オープンイノベーション^{②⑥}

長崎大学が行う 創薬オープン・イノベーションへの取り組み

藤原 雄介, 山本 弘史, 福島 千鶴, 小守 壽文, 田中 義正

要約: アカデミア創薬の環境はこの10年で大きく変わった。それでもアカデミアの創薬は大きな困難を伴う。最大の問題点は、製薬企業が評価を行うことができるまで創薬開発を進めていくことは、ひとつの研究室だけでは非常にハードルが高いことである。創薬のターゲット候補の発見、スクリーニングによる候補化合物の同定、最終的な薬物候補への最適化、臨床研究という創薬に必要な多くの過程をひとつの研究室で行うことは不可能に近い。もしもひとつの創薬シーズにおいて、多くの専門家、研究室が参加することができれば、アカデミアの創薬開発は大きく進むだろう。こういった状況の中で、長崎大学が創薬に対してどのようにオープン・イノベーションに取り組んでいくかを紹介する。

1. 時代の変化

チェスブロウによるオープン・イノベーションという言葉は2000年代後半には日本にも広く認知されており、すでに多くの製薬企業も「自分たちはオープン・イノベーションを行っている、外部のシーズを探して受け入れている」と言って憚らなかった。

しかし実際には、その頃、筆者のひとりがある製薬企業に創薬シーズを紹介した際に、「日本の大学からシーズを導入するのは製薬企業のプライドにかけて無い」と指摘されたことがある。創薬シーズ紹介のための訪問は、表面上は歓迎されたが、実際にはあるライセンス担当者はそんな本音を言われていたわけである。さすがにここまで明確な発言は1回だけであったが、訪問先の製薬企業の多くは言葉にしなくても、同様のとらえかたをしていたと思われる。オープン・イノベーションとは言葉ばかりで、大学の創薬シーズはほ

とんどの場合が「too early」の一言で片付けられる時代で、まだまだ大学は蚊帳の外であった。

また同じく2000年代後半に至るまで多くの大学では医師主導治験の実施はほとんど念頭になく、一部の先進的事例を除いては大学での開発は実際には絵空事であった。すなわち、いくらよい創薬シーズであっても企業が受け入れる余地は限られ、さらに大学が独自に開発を行うこともまれであった。

しかし、今日では内資系製薬企業がこぞって国内の大学のシーズを求めている(図1)。前述の製薬企業も現在は大学からのライセンスを受けていると仄聞するし、先日は製薬企業からは「too early」と言われた創薬シーズが、ついに同社自身が治験を始めることにしたとの情報にも接した。現在は、文部科学省の橋渡し拠点事業や厚生労働省の早期探索医療拠点・臨床研究中核病院拠点が中心となって、多数の医師主導治験の申請が行われている。日本におけるアカデミックの創薬を取り巻く状況は激変した。

2. 米国の創薬オープン・イノベーションとの比較

しかし、それでも創薬は難しい。創薬過程の、ほぼあらゆる段階が険しい難所と言っても良い。成功確率は2万分の1以下であり、年々難しくなっているとも言われる。製薬企業が大学シーズに関心を示し始めた背景には、この高まっていく困難さに製薬企業が単独で対応しにくくなったこともある。

我が国で大学がこの期待に答えることは現在の劇的に改善された環境をもって容易ではない。

創薬のオープン・イノベーションの先輩である米国では、FDAが認可したファースト・イン・クラスの新

キーワード: オープンイノベーション, 創薬

長崎大学 先端創薬イノベーションセンター (〒852-8521 長崎市文教町 1-14)

E-mail: y-fuji@nagasaki-u.ac.jp 原稿受領日: 2015年9月24日, 依頼原稿

Title: Medical open innovation initiative in Nagasaki University

Author: Yusuke Fujiwara, Hiroshi Yamamoto, Chizu Fukushima, Toshihisa Komori, Yoshimasa Tanaka

図1 日本と米国の産学連携の違い

薬のかなりの部分が、大学発ベンチャーを含むアカデミアからシーズがもたらされている(図1)。この原動力となっているのは、大学での発見を創薬開発のコースに乗せていくベンチャー企業と、それらへ投資を行うベンチャー・キャピタルであると指摘されている。ベンチャーは、大学が発見したターゲットを元にして、スクリーニングを行って化合物を発見し、最適化して安全性試験を行い、場合によっては第Ⅱ相前後の治験まで行って価値を高めてから大手製薬企業へライセンスする、という一連の過程を担う。大学、ベンチャー、製薬企業がそれぞれの役割を行って一つの製品を開発していく様は、まさにオープン・イノベーションそのものである。

一方、日本ではどうか。日本ではファースト・イン・クラスの新薬が大学から出ている例は少ない。また、よく指摘されることとして、日本は米国のようなベンチャー文化が充分に発展しているとは言い難い。

我が国でひとつの研究室・グループが可能な限りの開発を進めたとしよう。それは、新たなターゲットの発見や、新規化合物の創成といった基礎研究や、スクリーニング方法やある種の疾患モデルの作成といった研究成果となる。しかし製薬企業から見ると、それらの成果はひとつの創薬における単発のパーツに過ぎない。それでは製薬企業は自らの研究投資に値するか否かの判断材料が足りず、情報不足で決定できないとしか言えずに終わっていた。

個々の研究室がそれ以上の研究を担うことができず、唯一のバトン先である製薬企業がバトンを受け取らなければ、あきらめるしかない。結局、大学は新たな成果をそのまま発表はするが、開発はされないままになる。大学のひとつの研究室が、基礎研究から臨床開発まで負っていくということは、まず考えられない。

米国の場合は、そのような創薬でのギャップをベンチャーがつなぐ形で開発を成功させていたが、ベン

チャーが発展していない日本では、このギャップを埋めるにはどうすればよいのか。

3. 我が国の新たなオープン・イノベーション

この打開の方途はオープン・イノベーションである。チェスブロウは、著書「オープン・イノベーション」において、オープン・イノベーションは「企業がイノベーションを通して新たな価値を創出するに際し、企業内部と外部を有機的に結びつけるシステム」とであると定義した(1)。ベンチャーの不十分な我が国でこれを発展させるためには、この「内部」と「外部」をより広義に捉えて、ひとつの研究室・グループの成果を別組織の企業に移転することだけでなく、大学の別の専門をもつ研究室に移転するというアプローチも進める必要がある。

ひとつの研究室で完結できなくとも大学の研究室を有機的に結びつけば、企業へのステップにも進めるのではないか。

無論、これまでも異分野の研究室・グループ間同士の共同研究はありふれている。例えば、医工連携などはその最たるものであろう。また化学系の研究室が生物系の研究室に頼まれて合成化合物を作るといった形の連携も多い。だが、ひとつの創薬のために、複数の研究室・グループが有機的に、バトンタッチをして開発を行った事例はまだ少ない。

生物系の研究室Aが発見したターゲットに対して、化学系の研究室Eが創生した新規化合物を用いて、研究室Bが構築したスクリーニングを行い、得たリード化合物を研究室Cが最適化して、さらに研究室Dが動物での評価をして……という研究室・グループ間でひとつの創薬開発をリレー形式で、大学の研究室間のオープン・イノベーションを行うことができれば、もっと大学からの創薬の可能性を広げることができる(図2)。

図2 研究者間連携を伴う産学連携

4. 長崎大学先端創薬イノベーションセンター

上記の『大学における創薬研究が袋小路となりやすい現在の状況を打破するためには、創薬開発支援について組織横断的な支援が必要である』という考えのもと、長崎大学では2012年に「先端創薬イノベーションセンター」(Nagasaki University Medical Innovation Center: NU-MIC)を設置した(図3)。

本センターは、それ自身は研究開発機能を特に持つわけではない。ひとつの研究室の成果を、次の創薬開発段階にステップアップさせるための支援組織として設置されている(図4)。

センターには基礎創薬部門、臨床創薬部門、臨床試験部門を配置した。それぞれ基礎研究、橋渡し研究、臨床研究を支援することを目的としており、各部門長には自ら創薬活動を行っている研究者を充てた。また実務を担当する創薬支援室の初代室長には、製薬企業において研究・開発業務の経験者が就任し、創薬に向けた出口戦略の企画・立案のプロジェクト・マネージャーを務めた。

具体的には月に一度、先端創薬戦略会議を開催して、どのような支援が可能かを協議し、支援を実施している。

支援内容はグラント事業への応募支援、企業紹介といった一般的な研究支援の他に、学内外の他の研究者との共同研究の斡旋などを行っている。これまでに薬学部の基礎研究者と大学病院の臨床研究者を仲介して研究を発展させた上で製薬企業へライセンスしたり、工学部の化学者が合成した新規化合物を、細胞レベル、動物レベルと順次に評価を進めたり、臨床研究に使用する薬剤の調達などの活動をしている。連携を斡旋する研究室・グループは長崎大学内だけでなく、学外のアカデミアに及ぶことも多い。

また、臨床研究あるいは医師主導治験などを行う際に、スムーズに協力ができる体制づくりのために、県医師会が主催する『ながさき治験医療ネットワーク』の活動も支援している。長崎大学からは5名が委員と

して参加している。現在9つの疾患グループを構築し、県内の治験・臨床研究の効率的実行を目指している。長崎大学病院治験審査委員会は、ながさき治験医療ネットワークにおける共同IRBの役割も果たす。

5. 分子標的医学研究センター

先端創薬イノベーションセンターは、支援組織であるために創薬開発自体は行っていない。当該センターとは別に、実際に創薬を行う組織の整備も始まっている。

長崎大学が得意分野とする感染症分野、放射線障害分野にがん分野を加えた治療薬および予防薬について、アカデミア創薬を目指した分子標的医学センターを本

図3 先端創薬イノベーションセンターの組織体制

TR : 橋渡し研究、基礎研究の成果を臨床応用研究へ円滑に移行させる分野
 POC : 概念実証(前臨床試験から予測した開発コンセプトをヒトで確認すること)
 PⅠ : 第1相 臨床試験(健康人を対象)
 PⅡ : 第2相 臨床試験(少数の患者を対象)
 PⅢ : 第3相 臨床試験(多数の患者を対象)

図4 シームレスな支援体制

年度から医学部に設置した。この新しいセンターでは、創薬シーズの発掘、アッセイ系の構築、インシリコスクリーニング、ハイスループットスクリーニング (HTS)、化合物合成最適化、細胞毒性評価、前臨床試験による POC の早期取得を目指した取り組みを行っている。

創薬シーズの発掘に関しては、本学学内の熱帯医学研究所、長崎大学病院、原爆後障害医療研究所に加えて学外からも募集している。センターの立ち上げ前から全国の大学病院、研究所に広く創薬ネットワークを形成し、個別に創薬シーズを募った結果、センター設置直後から 50 件以上の創薬シーズの収集を行うことに成功した。

創薬シーズとしては、標的が明らかになっているものとなっていないものの割合は、ほぼ同数である。

まず、標的が明らかになっており、かつ、標的分子の X 線構造解析を行っており、その解像度が 2 Å を切るものに関しては、構造重ね合わせ、Backrub、レプリカ交換法による分子動力学解析を行うことにより分子間相互作用を解析するとともに、フラグメント分子軌道法による量子化学計算により、創薬標的のアミノ酸残基の推定を行い、それらの情報を元に、長崎大学が所有するスーパーコンピュータを用いたインシリコスクリーニングを行っている。

標的分子の構造が明らかになっていないものや標的が明らかになっていない創薬シーズに関しては、HTSを行っている。

HTS に用いるライブラリーは既知の化合物に加えて、これまで長崎大学が様々なプロジェクトで独自に収集したものや、化学系の研究室・グループから提供された新規化合物があり、植物、海洋動物や海洋微生物から得られた抽出物および精製天然化合物などをライブラリー化したものもスクリーニングに使用している。このライブラリーに関しては今後も拡張に努め、ケミカルスペースの広いアカデミアオリジナルライブラリーの構築を目指している。

上記の 2 つのスクリーニングによってヒット化合物が得られた場合、全国の大学の合成系研究室とネットワークを構築し、最も適した研究室と連携することにより、適材適所の合成展開を可能にするシステムを構築中である。これにより、化合物の最適化を目指す。

化合物の最適化によってヒット化合物からリード化合物への展開が進んだ場合、早期の POC 取得を目指す。具体的には、動物実験での POC 取得と平行して、患者検体を用いた前臨床試験を早期に導入し、ヒトにおいて高い奏功率を期待できる効率的なアカデミア創

薬展開を行う。その後は、長崎大学病院を含む探索研究が可能な大学病院と連携して開発を行っていく。

このように、本センターでの創薬展開の特徴は、インシリコ創薬と HTS を両輪とした弾力性の高いものであること、幅広い分野でのアカデミア創薬シーズの発掘と収集ができること、アカデミアオリジナル抽出物および化合物ライブラリーを持ちさらに拡充中であること、患者検体を用いた早期 POC 取得が可能、という所にある。

また、低分子化合物だけでなく、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体開発のノウハウを活かした抗体製剤の開発や、タンパク質製剤の開発、さらには新しい原理に基づく、低分子タンパク質ハイブリッド製剤の開発も積極的に行っている。

6. 長崎大学病院臨床研究センター

研究者主導の研究を適正に実施し質の向上を目指すため、長崎大学病院は、大学の先端創薬イノベーションセンター設立構想と並行して取り組み、2011 年 10 月に、それまでの治験管理センターを臨床研究センターに改組した。臨床研究センターは、治験ユニットと臨床研究ユニットからなる。

治験ユニットについては、1997 年から治験管理センターとして、薬事法に基づく GCP (臨床試験の実施基準) に従った豊富な経験を有しており、実績も上げている。現在のスタッフは、治験ユニット長 (薬剤部副部長が兼任)、副看護部長 (兼任)、治験事務局担当薬剤師、CRC 9 名、事務 3 名である。

臨床研究ユニットは、現在、臨床研究ユニット長 (准教授・内科医)、CRC 1 名 (薬剤師)、生物統計専門助教 1 名、データ管理担当助教 1 名、臨床のエフォート 50% の助教 1 名 (外科医)、事務 2 名で活動している。活動は、大きく研究支援業務と倫理委員会支援業務に分けられる。

研究支援業務は、研究者が行いたい臨床研究の質を高めるための支援活動であり、研究計画立案支援、同意説明文書作成補助、統計相談、データ管理 (一部限定)、UMIN への研究登録補助などがある。各種手順書の作成も重要な業務である。2014 年に生物統計専門家 1 名が加わったことで、個々の研究に対する相談業務や統計の勉強会の開催など支援活動の幅が一気に拡大した。

倫理委員会支援業務は、倫理委員会の質を担保し、臨床研究が適正になされるための活動であり、倫理委員会を担当する事務部門の総務課と連携している。2014 年度の重要な進捗は、国の倫理指針の全面改定へ

の対応であった。同年7月に着任したセンター長（教授）の、それまでの厚生労働省、PMDA、国の研究機関などでの職歴も生かして、総力で取組を進め、倫理委員会の電子申請システム（CT-Portal）の活用、申請された臨床研究の資料の事前チェック、研究者および倫理委員会委員の教育、承認された臨床研究のフォローに関する整備などを進めた。そのベンチマークとして、2015年3月に、厚生労働省の倫理審査委員会認定制度の審査と、アジア太平洋地域倫理委員会フォーラム（The Forum for Ethical Review Committee in the Asian and Western Pacific Region：FERCAP）の倫理委員会認証について、それぞれ受審した。厚生労働省の認定については、我が国の9つの優れた倫理審査委員会のひとつとして2015年4月から3年間認定された。また、FERCAPの認証については、審査後に届いた多くのコメントをもとにさらに体制整備に力を入れているところであり、今秋にも我が国初めての認証を得る見込みである。

ところで、長崎大学では病院には多くの部署があり、近隣には医学部があつて、臨床分野でも様々な研究がなされているが、情報共有があまりなされていないという問題がある。これに対して院内では、検査部が院内の研究者向けの研究支援室を立ち上げたり、医学部に研究推進のための部署（MEDURA）が設立されるな

ど、組織的にも研究のための協力体制を築きつつある。

7. おわりに

無論、課題も多い。最も大きな課題のひとつは資金である。研究室間・グループの連携すなわちアカデミア同士が連携しただけでは、新たな研究費や活動費を獲得できるわけではない。また次のステップにどうかと誘われた研究室も、やはりその研究室・グループの独自のテーマが展開中の場合は大きな注力ができないこともある。さらに臨床研究に必要な安全性試験や薬剤としての製剤化などは、元々、大学にはない機能であり、経験も充分ではない。

これらの課題は一朝一夕に片づくわけではないし、そもそも創薬は成功確率2万分の1の挑戦である。「too early」の一言で片付けずに一つ一つの創薬シーズについてあきらめずに検討を行い、研究室・グループの力を有機的に結びつけることで、アカデミア創薬に挑戦していきたい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) ヘンリー・チェスブロウ, Open Innovation. 2004.