

サイエンスとビジネスの懸け橋を目指して

橋本せつ子

はじめに

再生医療とは失われた臓器やあるいは機能が低下した臓器を幹細胞などを用いて復元する治療法である。医学、工学、理学の広範囲な技術を融合して新たな技術が開発され、これまでの医薬品では治療できなかった医療が今現実のものとなろうとしている。株式会社セルシードは再生医療の基盤技術である「細胞シート工学」の事業化を目指して設立された大学発ベンチャー企業である。セルシードは大学との共同研究を通じて、温度応答性ポリマーを用いた革新的な培養器材の製品化を実現し、さらには細胞シートを応用して、食道がん、膝の軟骨などさまざまな治療法の臨床開発を進めている。

細胞シート工学

東京女子医科大学の岡野光夫教授は、1990年初頭に再生医療の基盤技術となる「細胞シート工学」というコンセプトを世界に先駆けて提案した¹⁾。岡野らは温度応答性ポリマーをナノスケールの厚さで均一に固定化した細胞培養皿を開発した。この培養皿を用いて37°Cで細胞がコンフルエントになるまで培養した後、温度を20°Cに下げるとこの培養皿から細胞をシート状に剥離させることができるのである(図1)。これまでは培養した細胞を培養皿から回収するにはタンパク質分解酵素などを用い基材-細胞間のタンパク質を破壊させる方法、あるいは細胞シート剥離用器具ラバーポリスマンを用い基材-細胞間のタンパク質を物理的に破壊させる方法しかなかった。しかし、温度応答性培養皿を用いれば温度を変えるだけで培養した細胞を剥がせるようになる。回収した細胞シートは、化学的、物理的にも損傷を受けて

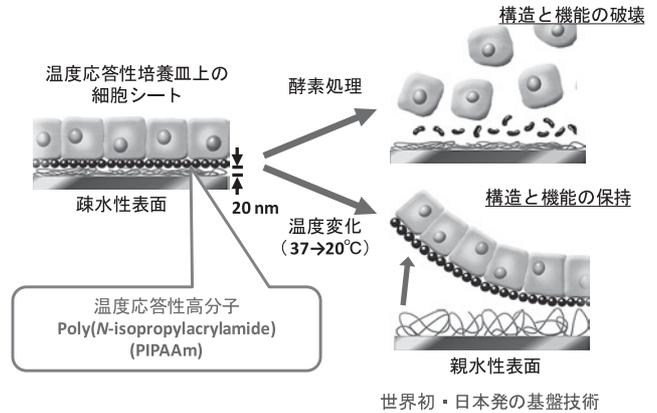


図1. 細胞シート工学の基本概念

おらず、細胞自身が分泌した接着性タンパク質などの細胞外マトリックスをそのまま保持している。生体組織にも縫合せずに速やかに付着することができるという特徴を持っており、再生医療への応用に適している。さらに、細胞シート同士を積層化すれば組織化することもできる。細胞シート工学は再生医療を展開するための基盤技術といえる²⁻⁴⁾。

東京女子医科大学および共同研究先の大学において心臓、角膜、食道、軟骨、歯根膜などこれまでに多くの臓器に対する再生医療治療法が開発されヒトへの臨床研究が世界に先駆けて進められている。

株式会社セルシード

東京女子医科大学発の「細胞シート工学」に基づいた「細胞シート再生医療」の普及を目指して、創業者であ

株式会社セルシード

<会社概要>

設 立 2001年5月
 代 表 橋本せつ子 (代表取締役社長)
 資 本 金 27.8億円 (2015年6月末現在)
 社 員 35名 (2015年6月末現在)
 事業内容 細胞シート再生医療事業, 再生医療支援事業
 U R L <http://www.cellseed.com/>
 本 社 東京都新宿区原町3-61 桂ビル4F
 (2016年1月から下記へ移転)
 東京都江東区青海2-5-10 テレコムセンタービル15階

<セルシードのミッション>

- ・再生医療を一日も早く実現する。
- ・細胞シート工学技術を世界に発信する。
- ・安全で品質の高い製品、サービスを提供し、医療の変革に貢献する。

著者紹介 株式会社セルシード (代表取締役社長)

る岡野と長谷川幸雄前社長は2001年に株式会社セルシードを設立した。当時は再生医療という概念そのものもなく、細胞を用いた治療への世間、規制当局の理解は低く、事業化への道のりは遠かった。そのような環境にもかかわらず、細胞シート工学の可能性を信じ、医療の変革を目指してセルシードを起業し、さらに2010年にはJASDAQへの上場を果たした。セルシードの事業は、細胞シートの基盤ツールである温度応答性細胞培養皿およびその周辺製品の研究開発・製造・販売を行う「再生医療支援事業」と細胞シート再生医療の普及を推進する「細胞シート再生医療事業」とに分かれている。

東京女子医科大学の先端生命医科学研究所は文部科学省科学技術振興調整費を受けて、医工連携、産学連携によって種々の最先端技術を結集し、さまざまな疾患に対する再生医療技術を多角的に開発している。セルシードはこのプロジェクトに参画し、「細胞シート再生医療の世界普及」という目標の達成を目指して研究開発、事業化に向けた活動を推進している。

その成果の一つとして、セルシードは温度応答性器材を製品化した。この培養器材はその表面に温度応答性ポリマーであるポリ-N-イソプロピルアクリルアミド(PIPAAm)をグラフト化(枝分かれ架橋を形成する共重合化)させて作製する。セルシードはこの温度応答性ポリマーをナノスケールでグラフト化する条件を最適化し、量産化技術を開発してアップセルUpCell®という製品を発売した。これは世界で唯一セルシードだけが販売している製品であり、再生医療の研究に貢献している。

細胞シート再生医療事業

安倍内閣は再生医療を日本の将来を担う産業と位置づけ、2014年11月に薬事法を改正し、再生医療新法を施行し、産業化の促進を図っている。こうした法規制の整備など社会環境の変化を受けて、セルシードは食道上皮細胞シートと軟骨細胞シートの2品目の再生医療製品を開発する事を決定した。

食道がんは近年増加しているがんの一つである。近年内視鏡を用いて病変部を切除する治療方法として内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が開発された。ESDは初期の癌であれば短時間で低侵襲の治療ができ、しかも食道の機能を温存することができる方法として注目されている。しかしながら、このESDでは術後に食道の切除部分が癒着し、狭窄を起こす恐れがある。東京女子医科大学の岡野、大木教授はESD後の食道潰瘍の治療促進や、術後の狭窄の防止を目的として、患者本人の口腔粘膜細胞から細胞シートを作製し、それを内視鏡を使って粘膜切除部へ移植するという新しい治療方法を開発した(図2)。2008年より東京女子医科大学において10症例の臨床研究が実施され、良好な臨床結果を世界で初めて示した⁵⁾。さらに東京女子医科大学と長崎大学、スウェーデンのカロリンスカ大学病院においてもそれぞれ10例の臨床研究が行われ、患者のQOLを高めることのできる

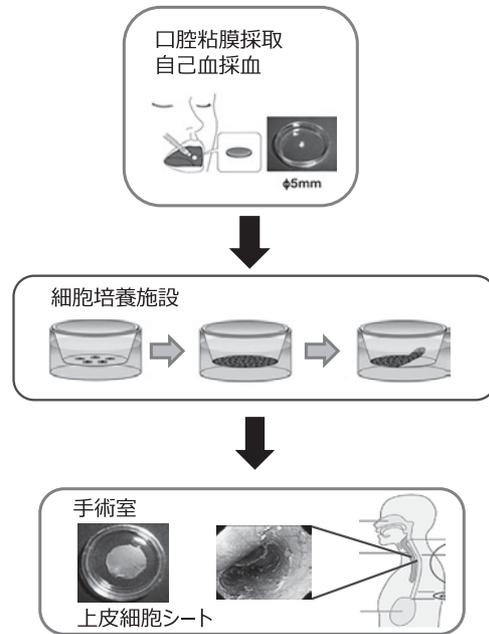


図2. 食道上皮細胞シートによる治療

新しい治療の可能性が示された。セルシードはこの食道再生上皮シートの臨床研究の成果を基に、日本のみならず欧州でも承認取得を目指して企業治験を実施するための準備を進めている。

肥満、加齢、スポーツ、外傷などにより膝関節軟骨がすり減り、痛みを伴う変形性膝関節症は、社会の高齢化とともに増加の一途をたどり、潜在患者は2500万人を超えられている。このように多くの患者がいながら、変形性関節症の根本的な治療法ははまだ確立されていない。東海大学の佐藤正人教授は細胞シート工学に着目し、自家軟骨細胞を積層化した細胞シートを作成することに成功した^{6,7)}。佐藤教授は、骨軟骨損傷治療を対象としたヒトへの臨床研究において8人の患者へ移植し、2014年11月までに全例の術後1年の経過観察を終了し、良好な経過を得た。セルシードはこの成果を受けて、企業治験の実施にむけて開発事業に取り組んでいる。

私のキャリアパス

私は2014年6月にセルシードの社長に就任した。前述のようにセルシードを起業したのは長谷川前社長であり、私は本稿が求めるセルシードの創業時の思い、その後の事業展開の困難さを語る立場にはない。その私がどうして今、セルシードの経営に携わっているのか、ベンチャーの経験はあるのかということを知っていただくためには、少し長くなるが私のキャリアパスを説明しておく必要がある。

私は大学で生物学を学び、博士号取得後、外資系製薬企業の研究所の研究員として最初の就職をした。そこでは当時開発が始まりつつあった遺伝子組換え医薬品の研究、そしてその医薬品の製造プラントを建設するという

体験をすることができた。その後、ファルマシアバイオテック社に移り、研究用機器、試薬のマーケティングに従事した。これは私にとっては大きな方向転換であった。40歳を前に研究職を離れ、ユーザーの立場から研究者に「物売る」側にと180度立ち位置を変えたのである。ビジネスの経験もない自分にそのような仕事ができるのかといささか不安もあったが、それまでに培った知識と経験を活かして研究者のニーズが理解できるマーケティングを行う仕事の面白さを味わった。なかでもスウェーデンのベンチャー企業Biacore社の仕事が私のキャリア形成において大きな位置を占めている。

Biacore社は表面プラズモン共鳴という光学技術を基盤として生体分子の相互作用を非標識、リアルタイムに測定するという分析装置を開発・販売する会社であり、それまでにはない新たな測定手法をライフサイエンスの研究にもたらした。この新規分析手法を日本市場に紹介し、市場を開拓しながら、機器の販売を展開した。事業の発展にともないBiacore社100%出資の日本法人ピアコア株式会社を新社長とともに立ち上げ、私はマーケティング部長として販売戦略企画、マーケティングを通して同製品の日本およびアジア市場を開拓する経験を積んだ。さらに日本では文部科学省、経済産業省、厚生労働省の研究費を受けた3つの研究班に参画し、この技術を基にした応用研究を行った。

スウェーデンでも成功したベンチャー企業の一つと数えられるBiacore社と出会い、30人位のスウェーデンの小さな企業が国際的に事業を展開する企業に成長する過程を一緒に経験し、私は多くの事を学んだ。新製品に対して顧客の厳しい要求へのチャレンジが技術的ブレイクスルーを引き起こすこと、スタートアップ企業が大きくなる過程で起こる組織の成長と問題、新技術の導入には具体的な応用（アプリケーション）の開発が成功の鍵を握ることなどである⁸⁾。

(株) バイオビジネスブリッジの創業

日本ではバイオテクノロジー産業がなかなか発展しない。大学発のベンチャー企業が少なく、大学のシーズ技術の事業化が進んでいない⁹⁾。研究者の経験、直感に基づく暗黙知の要素が強いバイオテクノロジー産業ではサイエンスとビジネスの間に立ちふさがるバリアーは他の産業に比べて大きく、私はこれがバイオテクノロジーの産業化を妨げる原因の一つではないかと考えている。これまでの仕事において業務分野の異なる専門家集団間のコミュニケーションがうまく回らないことに悩んだものである。異分野の人の懸け橋となる人の存在が必要である事を痛感してきた。Biacore社での経験を基に、サイエンスとビジネスという異なるドメインのそれぞれの「言語」と「知識」を理解し、その2つのドメインをネットワーク化する役割を果たしたいと考え、バイオテクノロジー産業における創業支援、シーズ技術掘り起こし、新規市場開拓を行う会社、(株) バイオビジネスブリッ

ジを2008年に起業した。

Dual Receptor Model

生物は細胞表面に多種類のレセプターを持ち、外部からのシグナルは特定のレセプターに結合し、細胞内で異なる反応の経路が活性化される。こうして生物は外部環境の変化に適応している。生物のシグナル伝達システムになぞらえて、サイエンスとビジネスの懸け橋の役割について「デュアル・レセプター・モデル」(図3)を考えた¹⁰⁾。

すなわち、懸け橋となる人は、「サイエンス」と「ビジネス」という2つの異なるドメイン知識を内部に持ち合わせており、外部から来る2つのタイプのシグナルを受け取る「サイエンス・レセプター」と「ビジネス・レセプター」を持っていると考える。サイエンス情報が結合したサイエンス・レセプターから内部にシグナルが伝わり、内部のサイエンス・ドメイン知識が活性化され、シグナルを出した相手とリンクを張り、プロジェクトの場に導く。そして、さらにビジネス・ドメイン知識が活性化され、ビジネス側の相手との間にできたチャンネルを介して知識の受け渡しを行い、タスクを実施する。タスクが終了すると情報はレセプターから離れ、サイエンス・レセプターは元の状態に戻る。このプロセスを繰り返すたびに懸け橋となる人のもつ内部ドメイン知識が増え、さらに高いレベル、あるいは広範囲なネットワークが可能となるというモデルである。残念ながら現在の日本では、人材流動性が低く、こうしたデュアル・レセプターを持つ人材がまだまだ少ないのが実情である。これからは研究経験を持つ人が、ビジネス経験も積み重ねて、2つのレセプターを同時に持ち、異なるドメインの懸け橋となる人が増えていくことが求められる。

セルシードとの出会い

話をまた私の仕事に戻す事にしよう。2009年からは

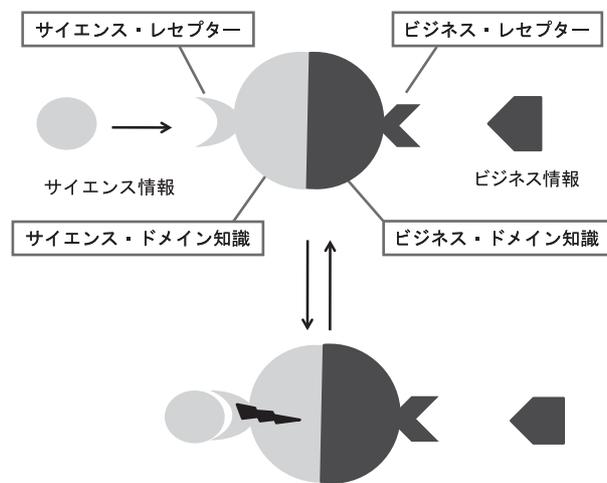


図3. Dual Receptor Model

東京にあるスウェーデン大使館の投資部でライフサイエンス担当の首席投資官の仕事をするようになった。2010年にノーベル医学・生理学賞の選考委員会があることでも有名なカロリンスカ研究所が創立200周年を迎え、カロリンスカ研究所の総長をはじめとした教授陣が来日して、シンポジウムなどいくつかの記念行事を開催した。その際に私は一行を東京女子医科大学の先端生命研究所に案内した(図4)。細胞シート工学を目的にした総長が「ぜひ共同研究を」ということになり、カロリンスカ研究所と東京女子医科大学との共同研究が始まり、前述のようにカロリンスカ大学病院で食道上皮細胞シートを用いた臨床研究が実施される事になった。こうした出会いがきっかけとなって、私は2014年にセルシードに入社することになった。長谷川前社長はファルマシア時代の同僚でもあり、これまでのネットワークがもたらした不思議な縁である。

当時セルシードは創業後13年を経ており、フランスで実施していた角膜治療法の開発を中断し、資金不足のためリストラを実施するなど厳しい状況にあった。「死の谷」を回避するための新たな経営戦略を求められていた。

私は主に海外の技術、製品を日本に紹介する仕事をしてきたが、これまでの経験を活かし次には日本の技術を世界に発信したいと常々考えていた。セルシードに入り、いよいよ日本で開発された「細胞シート工学」という画期的な技術と治療法を世界に展開する機会を得たと考え、セルシードの第2創業を成功させるべく日々事業戦略を考えている。

次世代へのメッセージ

この1年でセルシードは事業方針を大きく変換した。まずは温度応答性培養器材の事業を拡大すること、次に日本を再生医療の最重要拠点と位置づけ、食道と軟骨細胞シートに焦点を絞って臨床開発を始めることを決定した。そのために、細胞培養施設を新設し、人員も増やすなど積極的な投資をしている。

欧米に比べると日本ではベンチャーを起業しようとする人はまだまだ少ない。2000年に文部科学省がベン



図4. カロリンスカ研究所の東京女子医科大学訪問

チャー1000社という目標を掲げて、多くの大学発ベンチャーが設立され、数だけ見れば1800社と目標は達成できた。しかし、その中で現在も事業を継続している会社、さらには収益を上げている企業はまだ少ない。いざ起業しても、研究者が中心の経営陣でどのようにして事業を立ち上げ、収益を上げていくか方針が打ち出せない会社も多い。創業時の支援としてベンチャーキャピタルなどからの資金の手当てが常に問題となるが、実務レベルでの事業支援についてはこれまであまり注目されてこなかった。ベンチャー企業は常にサイエンスをどうビジネスに変換していくかということを考えていかねばならないが、それを担える「2つのレセプター」を持つ人はまだ少ないのが実情である。こうした経験者が企業の中に入り日々の業務と一緒に遂行しながら、ベンチャー企業の人材を育成することが重要である。今、大学あるいは大学院で研究している若い人達には、まず今は自分が今後拠って立つ「第1のレセプター」をしっかりと発現させること、そして将来、「2番目のレセプター」を発現できるよう常に意識し、準備をしてもらいたいという事を伝えたい。大学院にいると将来の職業として研究者になることしか見えていないかもしれないが、研究者として培った知識と経験を活かす仕事は大学の外にある、あるいは自分で「作る事ができる」という事を覚えおいてもらいたい。一方、「2つのレセプター」をもつ人材を育成する教育プログラムの導入、企業経験のある人がビジネスコーチとして創業間もない会社の中に入り実務レベルで支援をするようなシステムの構築が必要であると考えている。

そして、大学発ベンチャーであるセルシードが事業を成功させ、一日も早く再生医療製品の承認を得て実績を示すことがこうしたベンチャー育成の動きを促進するためにも重要であると責任を痛感している。

文 献

- 1) Okano, T. et al.: *Biomaterials*, **16**, 297 (1995).
- 2) Yamato, M. et al.: *Tissue Eng.*, **7**, 473 (2001).
- 3) Kushida, A. et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 16 (2000).
- 4) Harimoto, M. et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, 464 (2002).
- 5) Ohki, T. et al.: *Gastroenterology*, **143**, 582 (2012).
- 6) Sato, M. et al.: *Anat. Rec.*, **297**, 36 (2014).
- 7) Mitani, G. et al.: *J. Biomed. Mater. Res. A*, **102**, 2927 (2014).
- 8) 橋本せつ子, 森本香織編: *Biacoreを用いた相互作用解析実験法, シュプリンガー・ジャパン* (2009).
- 9) 野村総合研究所: *平成26年度産業技術調査事業報告書 (大学発ベンチャーの成功要因を分析するための調査)* (2015).
- 10) 橋本せつ子: *北陸先端科学技術大学院大学MOT修士論文「バイオテクノロジー産業におけるダイナミック・ナレッジ・ネットワークングーコンサルティング起業プロセスのアクションリサーチ」* (2010).