

無尽蔵の創薬標的に挑む

細田 雅人

インタープロテイン株式会社は、2001年5月に兵庫県尼崎市にてインターサイト・ナノサイエンス株式会社と言う社名で創業したバイオベンチャーであり、2007年2月に社名を変更、現在、本社は大阪市北区にある。

この機会に創業からこれまでの取組みを含めご紹介させていただきたい。

当社起業時代からの回想

2001年、バブル経済崩壊後の長期景気低迷を脱し、次世代を担う新産業を創出するため、大学発ベンチャー1000社構想（平沼プラン）が示された。

当社は、この構想の中から産学連携の形で生まれた。創業メンバーは、元武田薬品工業社員の樋口尚弘と大阪大学の3名の教授、その他に7名の教授がSAB（科学顧問：scientific advisory board）として参画、計10名の教授が世界で競争力の高い研究成果を有していたことから創業に限らずアカデミアの研究成果を基にインキュベーションによる事業の発展を期していた。

その中でも特に大阪大学の平野俊夫教授（前大阪大学総長）が世界に先駆け発見した、炎症システムにきわめて重要なサイトカイン、インターロイキン6（IL-6）について、そのシグナルを制御する低分子IL-6阻害剤を開発し、将来的には、注射剤である抗体医薬から経口薬に切り替え、長期薬物療法が必要な関節リウマチなど慢性炎症疾患患者の服薬コンプライアンスを改善することを目標とし、このプロジェクトをフラッグシップに起業された。

筆者は、創業者の一人でありIL-6の基礎から臨床研究で著名な大阪大学の吉崎和幸教授と樋口社長から誘われ2005年3月に入社した。それまでは、キリンビール

株式会社の医薬部門で造血因子を中心とするキリン・アムジェンの製品のプロダクトマネジメントを長く務め、後にライセンスに関わる業務など医薬事業に広く携わっていた。長年、キリンの医薬事業やパートナーである米国アムジェンの売上ゼロからの急成長の時代に関わってきたことから新たな創業ベンチャーへの参画に魅かれる気持ちがあった。しかし入社1年後にそんな気持ちは吹っ飛んだ。

入社から一年過ぎた2006年春、リードインベスター（メインのベンチャーキャピタル（機関投資家））から経営体制、事業計画、資本政策などすべてに刷新の提案があった。創業ベンチャーの成功の夢心地は、現実を引き戻された。刷新提案を契機に新たなベンチャーキャピタルに参画いただき、リードインベスター3社とともに新しい経営体制を構築、創業に特化した創業ベンチャーとして再スタートし、翌年社名もインタープロテインに変えた。

21世紀に入り、新興国を除いては、世界経済は沈滞、国内ではライブドア事件、米国に端を発したリーマンショックなど幾度も荒波に襲われ、航海不能な船の如く苦しい状況に見舞われた。だがその度に冷静でかつ優秀な、そして諦めるという言葉を知らないリードインベスターが窮地を脱する術を授けてくれた。

ここで話は逸れるが、日本においては、米欧と比べ、ベンチャーキャピタルの存在は、あまり広く認知されていない。一部を除き、多くのアカデミアの方々においては、ベンチャー起業や知的財産戦略、事業計画策定などよりも研究成果の英文論文や国際学会での発表が重要と今でも認識されているであろう。

回想に戻る。医薬品産業界においては、2004年に米

インタープロテイン株式会社

<会社概要>

設 立 2001年5月1日
代 表 細田 雅人（代表取締役社長）
資 本 金 326,953千円（2015年4月30日現在）
従業員数 15名（2015年9月末現在）
事業内容 創業事業（タンパク質相互作用PPI標的創薬）、創薬関連コンサルティング事業
U R L <http://www.interprotein.com/jp/index.html>
本 社 大阪市北区豊崎3-10-2

<企業理念>

世界の患者さまへの医薬品供給により、人類の健康、福祉に貢献します。

国で起こった大規模な薬害問題の影響が世界を巻き込み、当局の規制の強化、新薬承認数の減少、新たな技術や特許ライセンスへの投資意欲の減少など一過性とは言え、いろいろなイベントが同時多発的に起こり、この10年間は、決して楽観できるような環境ではなかった。

当社に参画したきっかけ

前章で入社のかきかけを述べたが、本章の結論を最初に示す。当社経営への参画のかきかけは、タンパク質間相互作用を制御する合成可能な医薬品の開発競争にコミットしようとの思いがあったからに他ならない。以下、その背景を述べる。

筆者が医薬産業界に入った33年前は、医薬品のほほすべてが低分子医薬と言っても言い過ぎではなかった。その後、遺伝子組換え医薬品としてインシュリンやヒト成長ホルモンの他にインターフェロンや造血因子が世に出る時代に入った。

インターフェロンや造血因子は、血液中に存在し、その受容体と結合することで細胞内にシグナルが入り生理活性を示す。インターフェロンの用途は、腎がん治療、ウイルス性肝炎治療などで、一方、造血因子には、赤血球造血を促すエリスロポエチン（EPO）や白血球造血を促す顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）などがある。これら造血因子製剤により貧血治療や好中球減少症治療は劇的に変わった。筆者は、米国アムジェンとともにG-CSFのプロダクトマネジメントに携わってきた。その中で特に臍帯血幹細胞移植後の好中球数回復には、長期の無菌治療室滞在が必要であり、難渋するケースでは、G-CSFが高用量かつ長期に使用され、移植レシピエントの感染リスクを下げることに貢献する一方で、医療費が膨らみ高額になることを経験した。

そのような時代にScience誌にEPO受容体に結合し、EPOに代わり赤血球造血を促す低分子が将来、医薬品になる可能性を示唆する論文が発表された。

もし低分子で造血因子などの細胞の分化・増殖・成熟や機能活性化を促すサイトカインと同じものができたら大腸菌や動物細胞を用いる遺伝子組換え医薬は不要かもしれないし、それが経口薬ならば製造コストは廉価で安く医療機関へ供給できると初めて感じた瞬間であった。

その後、遺伝子組換え医薬市場は、モノクローナル抗体によりさらに強く牽引され、市場は拡大の一途をたどり現在に至っている。もっとも高額な抗体医薬は、年間医療費が5000万円に達する。今、がん治療のパラダイムを変える勢いで登場した免疫チェックポイント阻害抗体医薬も高額であり、複数の抗体医薬を併用することによる治療効果も期待されるが、その医療費は驚くほど高い。

低分子でサイトカインのシグナルを作動させるあるいは、サイトカインなどの液性因子とその受容体との結合

を阻害する低分子を合成することへの社会の要請はいずれ起こるであろうことを予見させる時代に入っている。

ただし、言うは易しで、現実には、今の時代もそうであるが、遺伝子組換えサイトカインや遺伝子組換え抗体医薬を代替する低分子の医薬品の存在は、ゼロではないもののきわめて限定的であり、とてもチャレンジングな創薬テーマであることは間違いない。と言うことは、創薬ベンチャーの経営者としては、当然、心に火がつくエキサイティングなテーマだとも言える。

人間誰しも未踏の世界に魅惑される（と筆者は思う）。

ベンチャー参画の機会は、米国に比べほんの数パーセントである日本において燃えるようなテーマに出会ったのが参画のかきかけだとこの章の最後に記しておきたい。

ターニングポイント

医薬品産業は、世界で1,000 billionドル（日本円換算で120兆円強）の市場規模である。新興国の市場成長が著しく、医薬品に手が届かない人の数は明らかに減っており、アンメットメディカルニーズは、少しずつ解決の方向に向かっている。

しかし未だ治療法のない疾患は多く、その解決策の一つは、疾患に関連したタンパク質間相互作用を標的にした創薬である。細胞表面に存在するタンパク質が関連するタンパク質間相互作用は、モノクローナル抗体やサイトカインそのものの製造により解決できることは先に述べた。一方で疾患の原因となるタンパク質間相互作用の多くは、細胞内に存在する。そのため既存の創薬技術では手が出ずに未開拓で、登山に例えると膨大な数の未踏の山が目前にある。

Interactomeで想定されているタンパク質間相互作用の数は13万～65万と言われており、実際に反応が確認されているのは500程度、阻害薬が見いだされているのは100未満とまさに宝の山である。

インタープロテインの創薬事業の一つの大きな柱は、タンパク質間相互作用制御を低分子で行うことである。この登頂困難な壁に立ち向かうには、どうしても強力な技術（テクノロジー）が必要であり、当社は、松崎尹雄博士のテクノロジーに賭けた。松崎の技術紹介は後述するが、彼の存在なくして難度の高い標的に対する低分子創薬はできない（と言う感触を我々は得ている）。

もう一つの柱は、タンパク質間相互作用制御をペプチドで行うことである。通常のペプチド医薬では、タンパク質間相互作用を制御するのは容易ではないが、藤井郁雄博士（大阪府立大学大学院理学系研究科教授）が考案したhelix-loop-helix立体構造規制ペプチド（HLHペプチド）は、非常に有効な方法であり、二人目のキーパーソンである。

創薬は、難しい。豊富な経験が必須であるが、経験があれば上手く行くほど簡単でもない。もし容易であれば

医薬産業は、ハイリスクハイリターンではなく、ローリスクであるはずである。当社の最高科学責任者（chief scientific officer: CSO）の任にある小松弘嗣博士は、すべての創薬テーマの責任者だ。小松は、非常に多くの創薬の経験をしてきた。複数の創薬テーマを無の状態から手掛け、非臨床試験、臨床試験、製造承認申請、承認、販売までの多くの成功体験を有し、それだけでも国内において稀有の存在であるがそれに留まらず、成功体験以外の失敗の経験も含め、その経験を深く活かす術を有し、かつ、常に最新の科学情報を理解し、最善の策を講じることができる重要な存在である。本章では、プラットフォーム技術開発者の二人に次いで三人目のキーパーソンとして小松の名を留めておきたい。

創薬を成功させるためには、必要な各専門領域の優秀かつ気概のある粘り強い科学者の存在が不可欠である。薬学部あるいは医学部で創薬の基本的なプロセスを広く学べるかと言うとそうはいかない。専門領域は非常に広い。創薬は、基本的に多くのプロセスの複合を指し、個々のプロセスと全体を俯瞰できなければ創薬は難しい。

創薬の成功の鍵は、プロジェクトマネジメントを任せられる科学者、無から有を生じ得る分子を創出する科学者（当社では、松崎博士と藤井博士がその役割を担う）、その分子の薬効・薬理を証明できる科学者、その分子が真に期待した通りのメカニズムで標的タンパク質に結合していることを確認できる科学者（分子生物学的手法、物理化学的手法、X線結晶構造解析による手法などのエキスパート）、合成科学者、そして薬物動態や薬力学的考察とそれに対応できる分子設計・合成科学者が揃わなければならない。

本稿では、紙面の制約上、上述の三名以外のメンバーの紹介はしないが、当社には、創薬の各プロセスに精通した科学者が参画し高いモチベーションを持って役割を果たしている。

創薬を成功させるには、他の事業と同様に「ヒト・モノ・カネ・情報」などの戦略資源が必須であり、その優先順位付けは難しい。「カネ」（ベンチャーキャピタルなどの投資家からの投資）に加え、当然ながら「ヒトとモノ」（ここでは、技術や創薬テーマなど）が重要であり、“on the same boat”のメンバーはその中心価値である。

それと同時に我々を支援してくださっている多くの共同研究者やアカデミアの先生方を含め、成功の鍵、キーワードはヒトであることは間違いない。

ターニングポイントと言うこの章では、素晴らしい人に恵まれることこそ事業の成功の鍵であることと改めて記しておきたい。

創薬テーマ

創薬テーマとは、会社におけるリサーチパイプライン（将来の商品）のことを指す。

当社の技術を駆使し、タンパク質間相互作用の制御により、未だ報われない難病を救うことが当社の社会における存在意義（レイゾンデートル）である。

この実現のために我々の強みを活かしつつアンメットメディカルニーズが明らかな分野として、免疫・炎症、がん・血液疾患などを創薬テーマの中心に据えている。表1に当社の開示可能な創薬テーマを示す。

表1. インタープロテイン社における創薬テーマの例

| 創薬テーマ (標的分子) | 想定される適応疾患 | 低分子 | HLH ペプチド |
|-----------------|-------------|-----|-------------|
| IL-6 | 自己免疫疾患, がん | ○ | |
| gp130 | 自己免疫疾患, がん | ○ | ○ |
| IgE | アトピー性疾患 | ○ | |
| Notch1 | がん | ○ | |
| Tim-3 | がん | ○ | ○ |
| KIR | がん | | ○ |
| NKG2A | がん | | ○ |
| Runx-1 | がん | ○ | |
| VIP | がん | | ○ |
| VEGF | がん | ○ | ○ |
| Tubulin | がん(血液がんを含む) | ○ | |

表1のIL-6はIL-6受容体との相互作用の阻害薬、gp130はIL-6との相互作用の阻害薬、IgEはIgE受容体との相互作用の阻害薬、Notch1はNotch intracellular domain (NICD) とRBP-JkとMAMの3量体の相互作用の阻害薬、Tim-3, KIR, NKG2AおよびVIPは各々免疫チェックポイントの阻害薬、Runx-1は二つの異なる相互作用阻害薬、VEGFはVEGF受容体との相互作用阻害薬そしてTubulinは新たなメカニズムの重合阻害薬である。

上表以外にパートナーである製薬企業との共同研究開発中の複数の創薬テーマも両社共同で実施中である。

プラットフォーム技術

プラットフォーム技術についてまずは、低分子創薬から紹介したい。

松崎尹雄博士は、東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了、同年、三菱化成（株）（現・三菱化学）入社後、X線解析により、医薬、機能性材料、半導体の研究開発に従事。その後、東京大学・薬学博士、米国Roswell Park Memorial Institute がん研究員を経て、三菱化学生命科学研究所構造解析研究室長、東京工業大学知能システム専攻連携教授を兼務、2005年より当社のドラッグデザインラボ長を務める。専門は医薬分子設計、X線解析だ。

真骨頂は、ずばりエネルギー計算に頼る既存のコン

ピュータ分子設計法と異なる独自の理論に基づくアルゴリズムにより標的タンパク質との形の相補性を重視した設計法を複数考案したことである。

当社においてはINTENDD®（Interprotein's Engine for New Drug Design）と表す低分子設計概念およびSBSG®（Structure Based Scaffold Generation）法を考案し、現在多くの低分子創薬に実践的に使用している。

松崎は3Dプリンターによる標的タンパク質模型およびデザインされた低分子模型を作製し、設計の戦略に活かす。筆者が知る限りタンパク質の構造情報を3Dプリンターで作製した3D模型で詳細に検討する構造科学者は、松崎の他には、米国カリフォルニア州ラホヤのスクリプス研究所のArthur Olson教授（分子グラフィックス研究所）しかいない。コンピュータグラフィックによる標的タンパク質の構造解析は世界中でなされている。しかし松崎やOlson教授らは3D分子模型がより詳細かつ重要な情報を与えてくれることを理解している。

当社は、東京にあるスリーエス社の分子模型製作用3Dプリンターを用いており、樹脂アクリル系で丈夫な分子模型およびゴムライク樹脂で柔軟性を持たせた二種類の模型が作製でき、原子レベルでの識別が容易である。

松崎らは、この分子模型によりおよそ1か月間、分子設計戦略検討を行う。その後、3か月間程度、SBSG®法により分子設計を実施する。具体的には、市販されている約1000万化合物から200化合物程度を選択する。

通常、200化合物中、数個から三十数個の化合物は、surface plasmon resonance（SPR）法で結合、結合阻害を示しヒット化合物と認定される。この数値は、既存のエネルギー計算に依存した分子設計法でのヒット率の10倍以上である。この3Dプリンターによる3D模型活用はヒット化合物創出のステージに限らず、リード最適化の段階まできわめて多彩な骨格を有する低分子の提案を可能にする強みを有する。当社は現在、低分子創薬に関しては、INTENDD®-SBSG®を駆使し、探索段階の後期に進んだテーマを中心に展開している。

次に二つ目のプラットフォーム技術としてhelix-loop-helix peptide（HLHペプチド）について紹介したい。

考案者は、藤井郁雄博士である。藤井は、九州大学薬学部大学院博士課程を修了の後、九州大学薬学部で文部教官助手を務め、米国Rockefeller大学の博士研究員、米国Scripps研究所では主任研究員、帰国後は蛋白質工学研究所で主任研究員、生物分子工学研究所で部門長を務めた後に大阪府立大学先端科学研究所教授、現職の同大学大学院理学系研究科教授を務めている。藤井は、当社においては科学顧問の立場であり、また100名を超えるScripps研究所へ留学した日本人が組織する日本スクリプス会会長でもある。

藤井は、生物分子工学研究所時代から立体構造を規制するペプチドの設計に取り組み、HLHペプチドとして

多くの研究成果を発表している。このHLHペプチドは、ヘリックス構造2本がループでつながり、かつ、4か所のロイシン同士が疎水相互作用でジッパーの働きをし、通常のペプチドでは成しえない大変強固な硬い構造を有する。この硬い構造ゆえにファージディスプレイで展開、あるいは直接的に標的タンパク質の構造を基にデザインすると非常に強い結合活性のHLHペプチドが得られる。通常、数nMレベルの結合活性（ K_D 値）が得られ、最近、34 pMという、きわめて小さな K_D 値のHLHペプチドが得られ、タンパク質間相互作用を制御する創薬の新たなスクヤフォールドとしての期待が高まっている。現在、当社は、藤井博士とともに前頁に示したように複数の創薬テーマを手掛けている。

以上当社のプラットフォーム技術について紹介した。

以下に我々の創薬を支えるパートナーをご紹介します。エヌビー健康研究所は、作用メカニズムを同定する強力なパートナーであり、丸和栄養食品は、JAXA（宇宙航空研究開発機構）とともにX線結晶構造解析の強力なパートナーである。先に述べたスリーエスは、3Dモデル作製で我々の創薬を支えているパートナーだ。また韓国デジョン市のLegoChem Biosciences（LCB）とは合成を担うパートナー関係にある。

創薬ベンチャーに集え

これまで述べて来たとおり、創薬には幅広い専門領域の科学者の参画が必要だ。また言わずもがなであるが創薬の第一歩には、創薬テーマの設定がきわめて重要だ。当社は、創薬の社会に長く携わったメンバーが集い、国内に限らず海外も含め関連医学会との広いネットワークを有し、創薬のネタになる提案が集まる環境にある。そして欠かせないのは、ハンズオンで我々の成長にコミットしてくれている投資家の存在である。第三の波やパワーシフトで著名な未来学者アルビン・トフラーは、「もし投資家がいなければ青銅器から鉄の時代に変わりはしなかった」と述べており、イノベーションに投資家の存在が不可欠なのは昔から変わらない事実である。

アカデミアからあるいは製薬企業から創薬ベンチャーの世界に入りたいと思っている人は少なくないはずだ。米国では、大学卒業と同時にあるいは卒業前から起業する若者さえいる。IT産業界では日本にもそんな時代がやってきている。筆者は、多くの日本の若い人材が、創薬の世界に飛び込んできてほしいと強く思う。創薬のこの100年の歴史における主なプレイヤーは、米国東海岸出身者が多い。今は、欧米豪・アジアに広がっている。彼らとの良い形での競争や共同研究が相互作用し、今まで以上に「患者のためになる薬」を生み出すことに日本の創薬ベンチャーが大きく貢献する時代を一緒に作って行きたいと願っている。