

バイオ系のキャリアデザイン

バイオ医薬の研究開発の経験から見たこと

山崎 達美



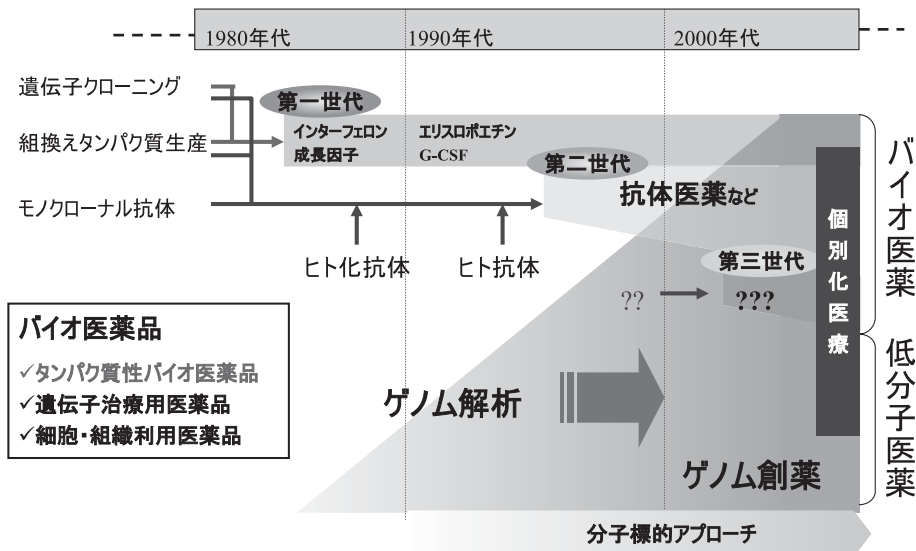
編集担当の方からの依頼に、本誌「バイオ系のキャリアデザイン」へ原稿を書くことを気軽に引き受けてしまいましたが、私がふさわしいかどうかはわかりません。企業に勤めて35年以上が経ち、その間、バイオ医薬分野の研究開発に携わった経験とその時代のことを述べることで、引き受けてしまった責務の一部でも果たせればと思います。

1. バイオ医薬のはじまり

バイオ医薬の研究開発の歴史を述べることは、私の経験を知っていただく背景にもなりますので、少々長くなりますが触れてみます。1970年代後半から1980年代にかけて、第一世代のバイオの時代が開かれました。革新的な遺伝子組換え技術が発明され、生体内の微量タンパク質の大量生産が可能になりました。それまでは不可能

に近かった、生体微量物質である生理活性タンパク質の医薬品化が実現され始めたのです。たとえば、インシュリンや成長ホルモン、好中球刺激因子であるコロニー刺激因子（granulocyte colony stimulating factor；G-CSF）や赤血球増多因子のエリスロポエチン（erythropoietin；EPO）などが医薬品として世に出ました。多くの企業や新たに起ったベンチャー企業がこぞって競争し、遺伝子のクローニングのニュースがNatureやScience誌にたびたび掲載され、いわゆるバイオ医薬時代の第一次発展期になりました。今日のインターネット時代とは異なり、競争のさなかにあった研究者たちは、学会や専門誌、あるいは特許情報からの最新情報について、先を越されてはいないかとハラハラしながら、新着雑誌などを見ていたのではないのでしょうか。私がバイオ医薬開発のキャリアをスタートしたのは、まさにこのような時代でありま

バイオ医薬品の誕生と進化



著者紹介 中外製薬株式会社 (特別顧問)

した。

日本には伝統ある発酵工学の歴史があり、微生物遺伝学や育種の経験から遺伝子組換え技術に慣れた企業は多くありました。バイオの技術が出現し、それまであまり経験がなかった企業やベンチャーが、新しく生まれたこの技術を獲得することで、バイオ医薬分野に参入しました。技術の普遍化は予想以上に速く進みました。このような遺伝子組換え技術の浸透に加え、生産システムに大きな変革が生まれました。EPOのような糖タンパク質の遺伝子発現には、動物細胞を宿主とした培養技術が必要になりますが、数トン以上の懸濁培養による組換えタンパク質の培養技術の革新があったことです。フラスコ培養レベルの経験しかない自分にとり、驚くべきものでした。一方、遺伝子組換え技術が進歩し、生体分子の遺伝子のクローニングが進み、生体機構の解明などの基礎科学も一気に発展しました。

こうして創製された第一世代バイオ医薬は、外から不足した生体成分をバイオ医薬品として、補う医療に向けられたものでした。したがって、何を補うのかという選択の問題と、どのような臨床試験と品質保証で開発を行うかというプロセス、また、それを実現するにふさわしいサイエンスあるいはエビデンスの確立の問題でもありました。一つひとつの実証例の積み重ねの中から、バイオに関するレギュラトリーサイエンスの礎ができあがっていきました。この時代にバイオ医薬の開発でしごきを削った企業は、テーマの選択や課題に対して、それぞれ独自の挑戦をしたのだと思います。

2. 抗体医薬の時代

1990年ごろに、抗体医薬に関してはあまり将来の展望が開けていませんでした。逆に、抗体医薬は成功しないのではないかと、との見方もあり、実際、いくつかの企業は抗体医薬開発を断念したとの話が出たくらいです。合成医薬品の研究開発の歴史は長く、そして成功を収めてきましたので、実績から考えると合成医薬の分野は依然としてリスクが少ないとの判断があったのだと思います。

抗体医薬で課題であったのは、作られた抗体の由来がマウスであれば、ヒトに対しては異種のタンパク質になりますから、副作用が懸念されたことです。これを回避するため、マウス由来の抗体のアミノ酸配列をヒトの配列に置換する画期的技術が確立されました。いわゆるヒト化技術です。この技術を用いて抗体医薬の世界が大きく広がりました。それまでは困難であったリウマチに対

する画期的な抗体医薬（抗TNF抗体、抗IL-6受容体抗体など）やがん治療における抗体医薬（抗VEGF抗体や抗Her2抗体など）が世に出ました。過剰に亢進した生体シグナルを、抗体医薬によって阻害し、治療に結びつけることが可能になったのです。先に述べた第一世代のバイオ医薬と比較して、抗体医薬の投与量は大きくなり、生産量も格段に増えます。したがって、培養設備への投資も大きく予想されましたので、多額の投資に踏み切った経営の決断も大変であったと思います。

抗体の分子量は非常に大きいので、モノづくりのレベルアップが必要になりました。品質的に一定なモノを作り、開発するための基盤の整備と、精緻な業務を遂行できる人材をそろえることが求められるようになりました。すなわち、研究、臨床開発、レギュラトリーサイエンス、生産などの機能を統合的に方向づけるプロジェクトマネジメントが必要になってきました。それまでの企業活動には少なかったことでした。こうして、バイオ医薬の第二世代、すなわち抗体医薬の時代が開かれました。この時代を振り返ると、産学連携が一段と加速し、日本からも大きな成果が生まれるようになりました。今日のオープンイノベーションの先駆的な動きがあったといえます。2000年を超えて、抗体医薬の開発はますます発展し、世界市場での売り上げトップ10にランクされる医薬の半数以上を抗体医薬が占めるほどの成長を遂げています。今では、バイスペシフィック抗体の開発に見られるように分子的に改変された抗体医薬も登場し、一時代が形成されてきました。

3. バイオ医薬の将来

2000年初頭のヒトゲノム解析の成功は、歴史的に見ても重要な出来事です。これにより、ヒトの遺伝子の全貌を知ることができたわけです。同じように、タンパク質解析の技術が進歩し、ゲノムとの対比により、各疾病のオミックス解析へと進み、ビッグデータ解析の時代へ大きくパラダイムシフトします。ゲノムやオミックス解析によって、分子メカニズムに基づき科学的説明をするような研究が増えました。多くのシグナルパスウェイが明らかになり、抗がん剤分野ではキナーゼ阻害薬を中心とした分子標的薬の時代がきました。合成医薬の活躍の場が広がりましたが、当然、抗体も分子標的薬としてますます発展しました。多くの疾患とゲノム変異の関係も明らかになり、患者さんへの適切な薬剤処方のための診断も進み、個別化医療が進められるようになりました。

ゲノム解析を契機に実験手法に大きな変化が現れまし

た。それは分析機器とコンピューターシステム開発の進歩により、研究のスピードが格段に速くなり、一度に多くのデータを処理できるようになったことです。余談ですが、研究論文の形態にも大きく影響し、一つの論文に要求されるデータの量が以前の数報分に相当するものも見受けられるようになりました。今の研究者は大変ですね。そして、ほとんどの実験はキットを用いて実施されるようになりました。このことはもちろん研究の効率化の点では大変便利になり、大きなメリットにもなるわけですが、あまりにも、キット化が進むものですから、私はときどき、このようにキットに頼ってばかりの学問を、キットロジー（これは誰かが発明した造語です）と冗談に言ったりします。科学研究の醍醐味である、手仕事から感じられる不思議な現象や偶然の発見に当たる確率は下がってしまっているのではないかと、かえって心配にもなります。

2006年、京都大学の山中伸弥教授によるiPS細胞の作製は非常に大きなインパクトを与えました。四つの転写因子により線維芽細胞が万能型のステム細胞となり、適切な条件下で再び分化させることができるという（リプログラミングと称される）、再生医療への期待を感じさせる画期的なものです。最近、がん免疫研究にもパラダイムシフトが起きました。がん細胞は巧みに免疫防御機構をかいくぐって生き延びるということがわかりはじめました。この機構の解明が進み、この機構を阻害する抗体医薬が精力的に開発されています。また、遺伝子組換えにより、改変T細胞を作製し、がん医療へ展開するという研究領域が生まれています。

第三世代のバイオ医薬は何ですか？という問いかけを度々受けます。再生医療ですか？遺伝子治療ですか？それとも細胞医療ですか？などの質問です。私には明確な答えはありませんが、一つ言えることは、パラダイムは基礎科学や技術の進歩を契機として、蓄積していたエネルギーが噴き出すように現れてシフトするのに見えます。もし、そうだとしたら、次のパラダイムシフトに向けて蓄積され、あるいはされつつある事象を分析していくと、何かが見えてくるのではないのでしょうか。不連続に見える現象は、よく見ると連続性の一環であることが多いのではないかとということです。

4. キャリアについて

上記に述べたバイオ医薬の歴史の過程で、私自身はどうだったかについて、触れてみます。私自身は、もともと、有機化学や生化学をもとに大学院で研究を行うとこ

ろから、自分の専門性がスタートします。1980年に中外製薬に入社し、研究所に配属されました。1982年に会社は遅ればせながらバイオの世界に足を踏み入れる決断をします。それに従い、この分野を立ち上げる命を受けました。学問分野でいえば、自分の専門が分子生物学に変わるので、自分のキャリアとしては出直しです。しかし、バイオ医薬の研究開発という点では、多少遅れたといえども、まだまだ新しい分野で、医薬品開発の成功例もそれほどなかった時代でした。まだまだ戦える分野であったといえます。まず、G-CSFの遺伝子クローニングの研究から始めました。東大医科研と共同で遺伝子取りの毎日の末、成功しました。その後、医薬化へ向けた研究が進むにつれて、薬理、安全性、臨床開発、生産技術、薬事などの専門性が必要になります。自分にとっては、新しい知識や技術を一つひとつ学ぶしかないわけで、専門性を有する社員の参画によるプロジェクトができたことが成功の要因の一つであったといえます。G-CSFは国産初のバイオ医薬品になりました。

1990年頃に抗体医薬の研究開発に取り組むことになりました。第一世代のバイオ医薬の経験から、新しい技術をいち早く獲得することで、この領域でもやっていけるという気持ちがありました。こうして抗体医薬の開発が開始されるわけですが、第一世代のバイオ医薬と比べ、大きな分子のデザインになるわけですから、なかなか困難もありました。そして、薬効や安全性の評価も一段とハードルが高くなります。第一世代のバイオ医薬の開発時でも経験したように、ここではお名前をあげませんが、先端科学をリードしていた先生や臨床に精通していた先生方の教えも大きかったと思います。阪大の先生方には特にお世話になりました。私の仕事は、このころから、次第に研究のマネージメントにシフトしていきます。薬の開発は時間がかかること、そして競合が激しいことから、どのようにすると他社とは異なるユニークな研究ができるかについて考えることが多くなりました。2001年に、中外製薬はロシュ社と戦略的アライアンスを締結し、翌年、新しい企業として出発することになりました。経営や研究の独自性を確保しつつ、ロシュグループに貢献するという大変ユニークなアライアンスでした。自分の仕事は、統合された研究機能をさらに発展させることでした。研究陣の努力に恵まれ、低分子医薬、バイオ医薬の両面で特徴ある研究ができる集団ができました。そして、研究成果をいち早く医療現場に届けるためのグローバルレベルの研究開発体制も整いました。

創業の世界は、ビジネス戦略書などに書かれているこ

とは、まったく異なる形で展開されることが多い世界だと思います。最近の革新的な新薬の出現プロセスを見ると、このことが理解できると思います。研究資源の大きさは、競争に対して有利に働くかもしれませんが、サイズによらない成果が生まれることも事実です。したがって、個人の能力が生かせる、やりがいのある世界であるともいえます。また、経験から身についた直観のようなものは、シナリオのないところで決断する時に、結構大切なことだと思いました。こんな経験から、研究開発マネジメントの基本として、しっかりとした科学あるいは技術的な裏付けをもとに議論すること、そして実際の実験がどのように進められているのかを肌で感じるため、研究現場にはよく足を向けました。山崎さんの夜回り、昼回りと研究員からはからかわれましたが、本当は迷惑だったかもしれません。現在、立場は変わっても、研究とかかわりながら（迷惑を承知のうえで）、がんや幹細胞研究に興味を抱いて、ワクワクしながら研究を追いかけています。

私は現在、業界活動の一環として、一般社団法人バイオインダストリー協会のお手伝いもしております。この財団は食品、医薬品、発酵工学、化学などの企業、バイオに関連する研究機関やベンチャー企業などの参加による協会です。主に、バイオに関する、政策提言、情報交換、連携促進、バイオ企業支援、国際交流などに焦点を合わせて活動しておりますが、最大のイベントは毎年秋に開催されるBioJapanの講演会および展示会の企画・実施において中心的役割を担っています。ひと口にバイ

オといっても、カバーする範囲は非常に広く、上記のほか、バイオマス、エネルギー、植物、微生物などの発酵科学も含み、地球環境問題や医療・健康問題、産業育成、産学連携などの諸課題についての勉強会や意見交換会などを実施しています。生物工学の分野に携わる方々に非常に関連が深いと思います。

時代の変化、新技術の出現、科学の進歩、企業を取り巻く環境などが個人個人のキャリア形成に影響します。大きく時代が変わっていくなかで、私自身は、薬を作るという気持ちで、その時々を生きてきたというのが実感です。そして、その変化の中での経験から、バイオの世界や医薬品の研究開発を見てきました。したがって、これまで書いてきたことは、私の見方です。大きな変化は、簡単に予測できない形で進んでいくようにも見えます。キャリアのデザインという言葉とは裏腹に、キャリアは結果的にできあがってしまうこともあります。何だ、これでは単なる結果論ではないか、という方もおられるかもしれません。そういうこともあるし、そういうことだけではない、としてしか言えません。もちろん、夢やプランをもって、目標に向かって突き進むことは重要です。しかし、その道筋だけに縛られず、自然な形で、自分の性に合った道を見つけることも重要かと思います。面白いと思えば、飽きずに熱中してしまうのは自然なことです。生物工学は非常に幅広い分野を包含していますので、どの入口から入っても、多様な道が開ける分野と思います。それぞれの方々のご活躍を祈りつつ、本稿を終わります。

<略歴> 1977年 東北大学大学院博士課程修了（農学博士）。米国ハーバード大学およびマサチューセッツ総合病院研究員を経て、1980年 中外製薬（株）入社。取締役副社長を経て、2014年より特別顧問。

<趣味> 音楽（ジャズ）、ゴルフなど