

バイオ系のキャリアデザイン

チャレンジするのも悪くない

舛屋 圭一



安易にこの手の原稿書きを引き受けてはいけないなと、書き始めてから痛感させられました(笑)。若い研究者・学生さん達に気の利いたアドバイスができるほどの経験をしてきたか甚だ疑問ではありますが、研究者としてどのように歩み始めたか? その後の日系製薬企業研究所→外資系製薬企業の日本の研究所→外資系製薬企業の本家の研究所→日本の創薬研究型ベンチャー企業の経営陣の一人というこれまでの歩みをまとめることで何かを伝えられればと思い、以下に綴ります。

有機合成化学を専攻したわけ

有機合成化学を選択して大学・大学院と進み、製薬企業で研究者の道に足を踏み入れたのには、大きく二つの理由がありました。一つ目は高校2年で履修していた化学の授業で、無機化学、物理化学系の内容よりとりわけ有機化学系の内容が楽しかったこと。何かと何かが反応して新たな有機化合物が生まれる?! 炭素-炭素結合、ペプチド結合ができるなどになぜか興味を持ったことを覚えています。大学院の入試試験では好きな有機化学と英語以外ほとんど点数を取れなかった(取れるとも思っていなかった(笑)) ことで、先生方に多大な迷惑をかけたことを覚えています。二つ目は、ほぼ同時期に従姉妹の子供が骨肉腫(骨の悪性腫瘍で、5~24歳までに3分の2の患者さんが発症する)を患い、それから時を置かず天国へと旅立ってしまいました。その時に受けた衝撃はとても大きいもので、いくつもの抗癌剤を使って苦しい思いもしたのに治すことができなかったことに、現代の治療技術の限界と最適な薬剤がまだないことに大きな疑問を持ったのを今でも忘れません。これらの理由で有機化学、特に有機合成化学を専攻し、将来は創薬(当時は創薬という言葉は存在していなかったと思います)もしくは医薬品を生み出す仕事に就きたいと真剣に考えるようになりました。

多くの優秀な(化け物)研究者の方々との出会い

大学時代は特に勉学に励むわけでもなく放蕩生活?(いずれにせよ研究者になるために大学院に行くのだから、その前までは力を温存? インキュベーション? の時間だったと言い訳しておりますが……)を3年生まで送り、4年生の研究室所属からスイッチを入れる予定でした。研究室は東京工業大学理学系研究科の桑島研究室に所属しました。私自身は、基本的にヤル気はあるけど能力不足の典型的な学生だったと思います。先生には、ほぼ毎日のように怒鳴られていたと記憶しています。桑島先生から言われて今でも忘れられない一言に「一流の化学者はそこそこのいる、超一流の化学者とは?」と、答えは自分で考えろということだと思いましたが、今でもまだその答えには辿り着いていないと思っています。

桑島功先生は勿論のこと、当時の桑島研助手の谷野圭持先生(現北海道大学教授)、草間博之先生(現学習院大学教授)、隣の研究室を運営されていた中村栄一先生(現東京大学特任教授)、中村研究室の徳山英利先生(現東北大学教授)、中村正治先生(現京都大学教授)、磯部寛之先生(現東京大学教授)など優秀な研究者の方々がおり、日々の研究生活のやり取りのなかで多くの刺激を受けました。ロジカルなものの考え方、仮説と検証、難題に立ち向かう時の忍耐力、化学者として必要とされるセンスなどを学ばせていただいたことを感謝していますし、いかに自分の出来が悪いかの再確認をさせていただきました(笑)。ただ、一方で研究生活を始めるにあたって当初持っていた創薬に携わりたいというモチベーションは失わずに博士課程を修了させていただき、社会に出て製薬企業の研究者としての一步を踏み出すことができました。

薬創りは多くの知識・経験の集合体

最初に所属した日系製薬企業において、創薬研究所の

合成研究室に配属され、初めは免疫系疾患を中心とする治療薬の研究に従事することになりました。最初と感じたことは、1) 生物学的評価をベースに化合物をデザインする際に、合成化学的な側面にはまったくストレスを感じない(作りたいものは作れる)、2) しかし、どのようなデザインの化合物が薬効、毒性、その他満たさなければいけない種々の化学的指標を満足させられるかに関しては、明らかに知識不足、3) 2) を満たすには知識を得るだけではなく、異なる部署との緊密な連携がきわめて大切なことを痛感しました。理学系を経てきたこともあり薬学系の知識も十分ではないため、最初の1年はむさぼるように関連書籍、論文を読んだのを覚えています。特にマーケットに届いている薬剤と何だかの理由でマーケットには届かず論文に発表された薬剤を比較して眺めていました。

そうすることである時期より化合物の構造を見るとどこの企業のものか、各企業の独創性・癖(構造群、また合成ルートの良い悪い)みたいなものを自分なりに分析・集積することができるようになってきました。それと並行して、それぞれの化合物群がどのように特許でカバーされていて、どのような化合物群がカバーされていないかが映像として見えてくるようになっていました。少なくとも、有機合成化学者のプロとして入社したと考えていましたので、作りたいもの・作るべきものを確実に! 可能ならエレガントに作りきるということは譲れない一線として自分自身に課していました。まずはきちんと化合物を作れることを底辺に置いて創薬に必要な知識の集積に挑む毎日でした。創薬にどっぷりとのめり込めば込むほど、創薬における化合物のデザインには高いレベルの“センス”が要求されることが見えてきますが、その“センス”はどのようにして磨けばよいのかには答えがないことも理解できます。入社後比較的早い時期に組織の信頼を獲得できたのか、いくつか自分で方向づけができる仕事も任せてもらえるようになっていました。たぶんきわめて生意気な(尖った)新人だったと思うことから、周りの先輩方の寛容さに助けられていたと今でも感謝しております。

入社2年目を過ぎたあたりで、欧米大手製薬企業の圧倒的な研究開発力を強く意識するようになりました。特にストーリーのある創薬、独創性の高さ、スピード感、圧倒的な物量(日系企業ではなかなか認められない論文の数においても)などに脅威を感じるだけでなく、その中に入って勝負がしてみたい、その中で薬創りをやってみたいという気持ちが大きくなっていきました。

創薬の経験値が蓄積された研究者にとって 刺激的な環境

3年半の間お世話になった日系製薬企業を退社し、スイスに本社を構えるNovartis社の日本の研究所に移ることになりました。今となってはその時の判断は間違っていなかったと言えるのですが、当時は外資系に入って研究活動を行うならその本家(ヘッドクォーター)の研究所で行いたいという気持ちが強く、当初米国製薬企業の研究所へ移る約束で準備をしていました。しかし、私の英語力が未熟なことで家族を連れての渡米に不安も感じていたことから、ワンクッション挟む形でNovartis社の日本の研究所に移ることを決断しました。

当時、研究本部長と化学研部長は私が海外で勝負したいことを理解してくれたうえで、入社して間もないうちにスイス・バーゼル研究所への一時滞在をサポートしてくれました。約3か月強の滞在期間中、心掛けたのは可能な限り多くの人とコミュニケーションを持つこと。ほぼ毎日色々な部署の人とランチの約束を取り付け英語で話したおすことで、途中からはランチの間に時事ネタで笑いを取るところまでできるようにはなっていました。実際の研究活動の方では、1) 日本の研究所で進行中のkinaseプログラムを本家のOncology部門に紹介し連携を取るための懸け橋になること、2) すでにバーゼルで進行中のkinaseプログラムの一つに参画し、少なくとも一つ新たなchemotype(方向性)を確立すること、3) 新たなプロジェクトを立ち上げ、それに必要なツール化合物の供給を行い、biology側の進捗を支援することがミッションとして与えられていました。

意外とボリューム満点で、平日は遅くまで休日も(休日出勤は認められていないのだが……)出勤する形で対応に追われていたのを覚えています。最終的に3か月の間に1)と3)を何とかこなし、2)についてのパテントを二つ書き上げてミッション修了となりました。滞在中一番の収穫は相当数の人に覚えてもらったことで、仕事上だけではなく友人としての関係も築けたこと、二番目はアジアの片隅からやってきた海のものとも山のものとも分からない日本人研究者でもある程度のことはやれるじゃないという印象を植え付けられたことです。滞在中の私の直接の上司だったマーク・ラング氏は私にとって大変尊敬する人の一人で、たくさんのことを学ばせていただきました。きわめて温厚な人柄と、いつでも正直に話をしてくれる、聞いてくれる、バーゼルのOncology部門の創薬の歴史の生き字引みたいな方でした。

当然、帰国後日本の研究所で走っているプロジェクト

に参画する形でリハビリ（生活のパターンを日本型に戻す?!）を始めました。時を置かずにNovartisリサーチ全体での合同会議みたいなものがオーストリアのウィーンで開かれ、私も発表用のポスターを持ち込み参加しました。当然、バーゼル滞在時の多くの仲間と再会して旧交を温めたのですが、会場となっていた大きな美術館のトイレの前でマーク・ラング氏と再会することができました。彼は私を発見すると手をつかみ男性用トイレの個室に私を押し込み(!)、小声で「バーゼルにパーマネントで来る気はあるか?」「家族を説得できるか?」「来るとしたら最短でいつ来られる?」とたまたまかけてきました。一瞬トイレに連れ込まれたときは「なぜ?やばい!」としか思いませんでしたが(笑)、三つの質問に対して、「Yes」「Yes」「As soon as possible」と答えていました。Novartisの日本研究所には約3年強在籍の後、日本法人を退職して新たにバーゼルに再就職という形でスイス・バーゼルでの生活が始まりました。

英語は道具であって、説得力のある コミュニケーション力が重要

一人で短期滞在していた時と大きく異なるのは、幼稚園児を連れた家族で移住したことで、学校関連や役所の手続なども英語くらいでしかコミュニケーションできないのに、現地の書類はすべてドイツ語……という途方もなく面倒を強いられ、日本とはまったく異なるシステムのなかでの生活に、最初は相当のエネルギーを吸い取られ、最初の1-2年は本当に消耗しました。その間に英語でのコミュニケーションにまったくストレスを感じなくなっていたことと、発音うんぬんではなく英語で説得力のあるコミュニケーションが取れるようになったことは大きな収穫でした。

このころに上司であるマークに呼ばれ、今後数年間はどちらの方向で仕事がしたいか? (どのようなプロジェクトを持ちたいか?)と聞かれ、誰もやっていない、もしくは難しいけどうまくいったときのインパクトの大きいプロジェクトを持ちたいと伝えました。彼はたぶんそういう答えが返ってくるのを予想していた節があって、にやにやしながらタンパク-タンパク相互作用阻害剤(PPI阻害剤)に関する話を始めました。1990年代に相当力を入れてPPI阻害剤の探索研究を行っていたが、時代が追いついてなかったのか技術的にも難しく断念していること、ただOncology部門としてPPI阻害剤は避けては通れない分野であることなどを説明してくれました。もしその分野をtake overしてくれるのなら最初の数年うまくいかなくてもペナルティーなしであること、ま

たトップマネジメントがサポートすることを確約してくれました。私自身はあまり深く考えることなく、誰もうまくいかせていないなら自分がやり遂げたいという気持ちだけで「問題ない、引き受ける。」と返答してしまいました。同僚(特に過去の歴史を知っている重鎮達)からは「研究者としての墓場だぞ!」とか「クレイジー」とかいろんなことを言われたのを覚えています。私は冗談で「うまくいかせた暁にはマークがフェラーリを買ってくれると約束したから引き受けた」と言って、みんなの後ろ向きコメントを聞き流しました。当時はいくつかのkinase阻害剤プログラムを抱えていたので、PPI阻害剤のプログラムであるp53-mdm2阻害剤の探索には実質的にインターンシップで来ていた学生さん一人と私自身の少しの時間しか割けない状況でした。しかも過去4回のハイスループットスクリーニング(HTS)から有用な出発化合物が見つからない経験から、HTS以外の方法論でのヒット探索を行うことを求められました。当時の他社動向としては、ロッシュ社がNutlinと名付けられた化合物群を、またミシガン大学からSpiro-oxindoleが論文レベルで報告されていました。私のチームとは別の社内チーム(組織横断的にHit探索のみを行う組織)がNutlinをベースにしたいいわゆる特許抜けのアプローチを始めることが分かり、嫌悪感を持ったのを覚えています。経験上、すでに発表されているものを追いかけ・抜き去ることは至難の業であり、先行品に問題が発生した時に後追い品も同様の結果になることが多い。理由はいろいろあるにしても特許抜けに嫌悪感を持つもっとも大きな理由は、自分達のオリジナリティはどこにあるのか?ロジックのない・ストーリーのない化合物には未来がないということを私自身も私のチームメンバーも理解していたからです。そうは言っても結果が伴わなければオリジナリティも何もない訳で、最初の1か月弱は自分たちのアプローチのコンセプト確立に費やし、中長期戦になるだろう探索研究の土台固めをしました。行きついた結論は、1990年代後半に社内で行われていたp53タンパクを模倣・改変したペプチドのデータから出発することです。主な理由は、1) mdm2タンパクに対する結合様式がX線構造解析により明らかになっており、ファーマコフォアが読み取れる、2) NutlinやSpiro-oxindoleはそのファーマコフォアを十分に使いきれていない(両化合物群もHTSなどにより偶然見いだされたと報告されていることから、「狙って」ファーマコフォアを使い切っていない)ことなどです。In silicoを担当するモデラーのパスカル・フューレ氏らと連日の打合せを行い、プロトタイプとなる低分子化合物の設計

を行っていきました。ケミストとして基準にしたのはターゲットの難易度が高いのだから、せめて化合物の合成に関してはシンプルであること（無論、化合物のデザイン次第では合成の難易度が上がっていくのは常ですが、可能な限りシンプルにしてGo/No-goの脚を早める）をチームに課しました。実際に、最初にデザインし1ステップで自ら合成した化合物が初めからIC₅₀ = 2-3 μMの活性を示す幸運に恵まれました。その類縁体でタンパクとの複合体X線構造解析が行えて、当初のコンセプト通りに化合物が結合していることを確認するのに約4か月で辿り着くことができました。この結果をもって社内別チームの特許抜けのアプローチを葬り、組織として公式にリソースを投入することが決まりました。それから数年をかけて、CGM097とHDM201という2剤を臨床開発へと送り出しました。これらの化合物の臨床用原体合成のルート確定なども私のチームで行い、開発サイドへの橋渡しを迅速に行えたのも良い経験となりました。

帰国の決断と新たなチャレンジ

定年になるまではパーゼルに居て、任されていたPPI Inhibitorsの創薬研究全般を見ていくのだろうと思っていました。ペプチドリーム社とすでに始まっていた共同研究開発に私の抱えていた三つのプログラムが2013年に放り込まれることになり、カウンターパートのプロジェクトリーダーとして、ペプチドリーム社のリード・パトリック氏とのやり取りが始まりました。正直この時までペプチドリーム社について大した情報を持ってなくて、真っ新な感覚でプロジェクトを介して対峙しました。始まってすぐに分かったのは、ペプチドリーム社が有するPDPSというペプチドを介したHit探索システムが非常に優れており、ほぼどのようなタンパクに対しても短期間のうちにaffinityの高いHitペプチドを見いだせること、また、予想される結合部位以外にも美しく結合するペプチドが出てくることで、一つのターゲットタンパクに対して3~4の結合部位が異なるHitを見いだすことも容易であることが分かりました。以前よりペプチドのファーマコフォアより低分子医薬品の設計を行ってきた経験から、これだけ早くしかも潤沢なファーマコフォア情報が得られるシステムに大きなショックを受け、こ

のシステムを持たなければ今後の創薬研究で大きな後れをとるだろうと直感しました。そうこうしているうちに、リード氏から日本人なのに日本に帰ってきて研究活動を続ける気はないのか？と聞かれ、特に現状に不満もないし、逆に日本の製薬企業は私みたいなのは欲しがらないだろうと答えていました。彼とは今後の創薬について、また業界のあり方など多岐にわたって腹を割って話すことができ、互いに信頼関係を築き上げていきました。その後、リード氏（ペプチドリーム社）から正式にオファーをもらい、力を合わせてサイエンスとビジネスの融合を図り業界をリードして行こう！と言われ、次の大きなチャレンジが目の前に来たのだと感じたのが2014年の年明け早々でした。10年居たスイスを離れるのは大きな決断で、子供たちの将来を含めて大きく悩みましたが、最後は「大きなチャレンジをしてみたい」と理解してもらって帰国し2014年7月より現職についています。すでに約2年の時間が過ぎていきましたが、研究だけではなく国内でのビジネスおよび社内体制の確立というところにフォーカスしてきたせいか、あっという間に過ぎて行った感じです。来年2017年の中旬には新社屋も完成し、ペプチドリーム社の第二期成長戦略を加速する時期になりますので、現在は将来に向けての種蒔きをしつつ、現在得られる果実の最大化を図ることに重きを置いて日々精進しております。少なくとも日本に帰ってきてよかったと思えるように、そしてこれからも貪欲に創薬研究開発に携わって、一つでも多くの医薬品を患者さんに届けていきたいと考えています。



2017年月中旬完成予定の新社屋

＜略歴＞東京工業大学 理学系研究科化学科博士課程修了、理学博士。Novartis Pharmaでの13年強の研究生生活の後、現職はペプチドリーム株式会社 取締役研究開発部長。

＜趣味＞ドライブ、読書