

シリコンバレーでもバイオ！

味呑憲二郎



はじめに

2019年1月、シリコンバレーのサン・カルロスにあるライフサイエンス系インキュベータのMBC Biolabs¹⁾で、当時本誌編集委員をされていた奈良先端科学技術大学院大学の新城雅子客員教授と初めてお会いした。「(お酒を)味わって呑むと書いて、味呑(みのみ)と申します」といつもの自己紹介フレーズで会話を開始。初対面にもかかわらず、話が弾むまでには時間はかからなかった。

出身大学こそ違い、同じ醱酵工学という分野に身を置いた者同士、共通の知人も多く、話題も尽きることなく世間は本当に狭いものであることを再認識。その場で本誌への寄稿は決まったようなものであったが、後日頂戴した寄稿依頼メールには、「コーナーの目的は、キャリアデザインに悩む・迷う大学生、院生、ポスドクにエールを送り、また転職を考える本誌読者にも多様な道が拓けることを魅せることにある。」とあり、趣旨にも共感。

私は決して自慢できるような経験を持ち合わせてはいませんが、読者の方々にとって何かのきっかけにでもなればと思い、即返信にて、本誌への寄稿を受けさせていた

遺伝子操作への憧れ

私の高校時代は、今のようにインターネットはなく、各学科で何を学べるのかの情報を取り辛いこともあり、大学受験でどの学科を選択するかについてはあまり深く考えることなく、都市計画に基づいたパリやバルセロナのような美しい都市を設計する仕事に携わりたいとの漠然とした思いから、工学部の建築学科を第1志望として受験した。その結果、合格通知を唯一もらったのが、予想もしていなかった第2志望の工学部の別学科だったため、自分が本当にどの道に進みたいのかを見つめ直すつもりで、両親に頼み込んで、もう1年間だけ猶予をもらい、1981年4月から大阪市内でも有名なキリスト教系

の予備校に進むことにした。

しかしこの1年の浪人生活の間に、まさに今後の注目分野として急浮上してきたのが、「バイオテクノロジー」であった。DNAを制限酵素で切ったり、リガーゼでくっつけたりする「遺伝子操作」を使うことで、糖尿病薬であるインスリンの合成遺伝子DNAを大腸菌に組み込み、大量培養タンクの中でインスリンを作ることができる。

それはもう、高校を卒業したばかりの私にとっては、夢のような技術であり、この当時の「遺伝子操作」への憧れが、その後の進路の大きな決め手となった。

希望は失望に終わることはない

予備校が持つ大学各学科に関する情報量は、高校とは比べものにならないくらい多かった。当時はまだ医学部や薬学部よりも、微生物を取り扱う農芸化学や醱酵工学などの学科の方が、「遺伝子操作」を習得できる可能性が高いらしいとの情報が得られたので、何となく建築学科を選んだ高校時代とは違い、これらの学科に進みたいという強い志を持って、受験勉強に集中することができた。

その結果、満を持して臨んだ翌年の大学受験では、薬科大等の複数の大学に合格できたのだが、「遺伝子操作」への憧れのおかげで迷うことなく、第一志望である醱酵工学コースのある広島大学工学部第三類への進学を決めることができた。広島大学は母の母校であり、広島は父母の出身県であったこと、そして私の小学生時代には、祖父母がまだ広島に住んでおり、夏休みの広島旅行が家族の恒例行事となっていたことから、幼い頃から広島という土地に愛着を感じていたことも、一つの決め手となった。

また、当時私が通っていたキリスト教系の予備校には卒業式があり、そこで、聖書からの引用である「希望は失望に終わることはない」というお言葉が贈られた。私なりの勝手な解釈で、「希望を持ち、達成するまで努力し

続けていけば、いつかその希望は必ず達成する」との教えだと思い込んでいたのであるが、そのおかげで、その後の私の人生において、挫けそうになったときでも、この言葉に何度も励まされてきた。今でも心に残る言葉の一つである。

広島大学入学

1982年4月、広島大学工学部第三類に進学したのだが、憧れの「遺伝子操作」を習得するためには、三つの高いハードルを越える必要があった。一つ目は、第三類には化学工学、応用化学および醗酵工学の三つのコースがあり、入学後1年半の時点でコース選択があること。二つ目は、たとえ醗酵工学に進めたとしても、4年生の講座配属の際に、「遺伝子操作」に取り組んでいる講座は、当時の全6講座中3講座しかなかったこと。三つ目は、仮に「遺伝子操作」に取り組んでいる講座に入れても、先生から「遺伝子操作」を用いた研究テーマを与えていただける保証がないこと。これらのハードルをすべて超えた場合のみ「遺伝子操作」を習得できることになるのだが、普通に考えて、ハードルがあまりに高すぎて、「実現すれば、まさに奇跡」だと思わざるを得ない状況であった。

入学1年半後、幸運にも、一つ目のハードルを何とか突破し、醗酵工学へ進むことができた私は、3年生の冬に、講座選択の参考とするため、その年の修士論文発表会を見学する機会を得た。その時の修論発表テーマの中に、私のそれからの人生に大きく影響を与えた発表テーマがあり、その時の衝撃は、今でも忘れられないものとなっている。

醗酵工学第六講座 (生物物理化学研究室)

醗酵工学第六講座 (生物物理化学研究室) は、当時の職階で、福井作蔵教授、宮川都吉助教授、土屋英子助手、山下一郎助手の4名の先生方で指導されており、醗酵工学にある六つの講座の中でも、総勢20~30名からな

る非常に人気の高い講座の一つであった。第六講座の重要テーマの一つとしては、真核生物モデルとして酵母を用いた細胞間情報伝達機構の解明があり、まさに修論発表会にて私が衝撃を受けたテーマであった。

異担子菌酵母 *Rhodospiridium toruloides* は、キノコと酵母の性質を併せ持つ微生物で、酵母の状態ではA型およびa型の二つの接合型を持つ。細胞増殖する際に、双方からそれぞれ相手型酵母しか受容できない特異的な性フェロモンを放出し、それを受容した相手型酵母はG1 arrestすると同時に、分化誘導が起こり、菌糸状のmating tubeを相手型酵母へ伸ばしていき、mating tubeの先端同士が接触した際に、性接合が起こるといふ、ドラマチックで、かつ神秘的であり、非常に感動的な生命現象であった。

修論発表会では、唯一分子構造が報告されていた性フェロモン *Rhodotorucin A* がA型酵母から分泌され、それを受容したa型酵母における細胞内情報伝達機構に関する研究成果が発表されていた。私の頭の中では、憧れの「遺伝子操作」を駆使することで、何がなんでもこの *Rhodotorucin A* の構造遺伝子の塩基配列を明らかにし、その生合成機構を解明したいとの思いを止めることができず、無謀にも競争率の高い第六講座を希望した。思いが通じたのか、二つ目のハードルも何とか突破し、幸運にも、第六講座の一員となれたのである。

しかしながら三つ目のハードルだけは、運のようなものであり、実際に学部4年生のテーマでは叶わなかった。そのまま同じ第六講座で博士課程前期へ進んだ際に、転機がおとずれた。

当時博士課程後期から第六講座へ転入された赤田倫治先輩 (現山口大学教授) が、何と「*Rhodotorucin A* の生合成機構の解明」をテーマとして研究に着手され、私もそのテーマに参加するよう、担当教官であった宮川都吉先生からご指示をいただいた。まさに青天の霹靂。何と三つ目のハードルも突破して、憧れの「遺伝子操作」の習得を開始するところまで、辿り着いたのである。



H-Tyr-Pro-Glu-Ile-Ser-Trp-Thr-Arg-Asn-Gly-Cys-OH

RHA1 MVAYPEISWTRNGCTVSKYPEISWTRNGCTVSKYPEISWTRNGCTVSKYPEISWTRNGCTVA
RHA2 MVAYPEISWTRNGCTVAKYPEISWTRNGCTVSKYPEISWTRNGCTVSKYPEISWTRNGCTVA
RHA3 MVAYPEISWTRNGCTVAKYPEISWTRNGCTVSKYPEISWTRNGCTVA

性フェロモン *Rhodotorucin A* の分子構造および推定前駆体タンパク質構造

Rhodotorucin Aの構造遺伝子解析

それからまさに、夢にまで見た研究に没頭する毎日。Rhodotorucin Aはアミノ酸11個からなり、C末端システインにファルネシル基がチオエーテル結合した両親媒性ペプチドであり、これを含む前駆体ペプチドに対するゲノム塩基配列およびcDNA塩基配列を明らかにした^{2,3)}。

その結果、Rhodotorucin Aは、三つの構造遺伝子を持ち、RHA1、RHA2およびRHA3は、Rhodotorucin Aのペプチド部分をそれぞれ四つ、五つおよび三つタンデムに並べた配列からなり、各ペプチド領域間にはスペーサーペプチドとしてThr-Val-Ser(Ala)-Lysの4アミノ酸、前駆体ペプチドのC末端ペプチドとしてThr-Val-Alaの3アミノ酸が配置されていることが分かった。これら三つの前駆体ペプチドから成熟ペプチドを生成する工程において、ファルネシル化およびスペーサーおよびC末端ペプチドの除去が行われることが推察された。また並行して、アミノ酸11個からなるペプチドのC末端にThr-Val-Serを付加した計14アミノ酸からなるペプチドをMerrifieldの固相合成法を用いて手作業で化学合成、ヘモシアニンに結合させたコンジュゲートをウサギに免疫後、Rhodotorucin A前駆体に対するポリクローナル抗体を取得、*in vitro* Translation産物からRhodotorucin A前駆体と思われるタンパク質の検出に成功した。また自力で1アミノ酸ずつつなげ作製したRhodotorucin AペプチドのC末端システインにファルネシル基を結合させた完全合成型Rhodotorucin Aを α 型酵母に投与し、顕微鏡でmating tubeを観察できた時には、まさに「感動」の一言であった。

日東電工入社

修士2年となり、就職先を考えていた私は、リクルート目的の研究室訪問で来られた1年上の先輩のお話しに耳を傾けていた。大阪の大手酒造メーカーに入りたいと思っていたものの、同じ大学からの就職枠の関係ですでに候補者が確定している状況だったので、次を探していた。

先輩の就職先は、日東電気工業株式会社(現日東電工株式会社、以後Nittoと略す)という、当時の私は一度も聞いたこともない会社であった。しかしながら、先輩のお話を聞いてみると、高分子技術をベースに、半導体材料、表面保護材料、逆浸透膜、一般消費者向けには粘着クリーナーなど、ライフサイエンス分野では、経皮吸収貼付剤、医療衛生材用テープに加え、植物組織培養品まで製品化されている。その当時の超優良企業だと知り、縁あって、何とか入社させていただけることとなった。

入社直前の修士2年の冬、工学部第三類が入っているビルの最上階の8階にある第六講座の窓越しに、大学のグラウンドの芝生が冬枯れして、一面茶色に変色している景色を見ていた時、入社後に達成したい目標として、冬枯れしない芝生を遺伝子操作あるいは細胞融合で作製し、小学校から大学までの学校の運動場を1年中緑の芝生で覆いつくしたいという夢を持つようになった。同期入社全員が知っている私のこの夢は実を結んではいないが、今でも持ち続けている私の夢の一つである。

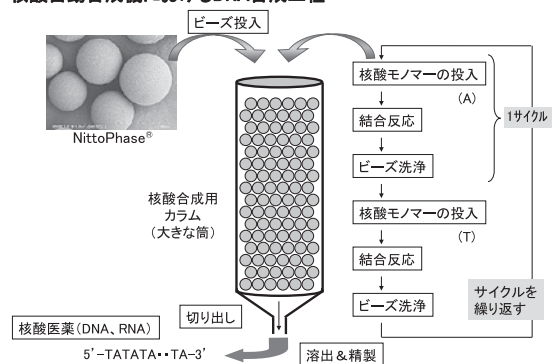
一方、現実甘いものではなく、入社後1年半にわたる新入社員研修の後、本配属されたのは安全性試験センターという、ライフサイエンス関連製品の安全性試験を実施する部署であった。その時に新入社員テーマとして与えられたのが「臓器選択的薬物送達技術の開発」であった。1989年時点で新入社員にこのテーマを与えてくださった当時課長の山本敏幸さんの先見性は計り知れない。ペプチド含有ポリ乳酸製マイクロスフェアの開発などにも挑戦させていただいたにもかかわらず、残念ながら本人の実力不足のため、時代の先を読んだこのテーマは実を結ばなかったが、リベンジするチャンスが約30年後に再び訪れるとは、当時の私には予想できなかった。

核酸固相合成用ポリマービーズ

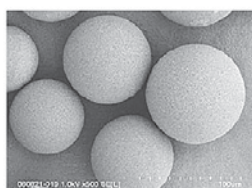
大阪府茨木市にあるNittoの茨木事業所で、ライフサイエンス分野の研究開発員として、安全性試験センター配属以降、医療衛材開発グループ、医薬品開発グループなどを経験させていただいた後、2003年よりメディカル事業部研究開発センターのバイオグループ長を拝命し、バイオ関連分野での研究開発を任されることとなった。

数多くのテーマでトライ&エラーを繰り返した中で、核酸医薬分野への足掛かりとなったのが、「核酸固相合成用ポリマービーズ」であった。従来品のガラスビーズはビーズ外側表面でしかオリゴ核酸を合成できないが、ポリマービーズは無数の穴が内部までつづく多孔質で、溶剤中で膨潤して内部表面が広がり、さらに多数のオリゴ核酸を合成できることから、大きな利点を有している。Nittoは、2005年にオリゴDNA合成用に「NittoPhase[®]」を上市后、2010年にsiRNA合成に向けて改良した「NittoPhase[®] HL」を上市。さらに、2011年に「NittoPhase[®]」の主たる顧客であり核酸受託合成の世界最大手であるAvecia Biotechnologies社(現Nitto Denko Avecia, Inc.)を買収、さらに2013年に同3位のGirindus America社を買収したことで、Nittoグループ内でもこれまで馴染みのなかった核酸関連ビジネスが大きく育ち始めたのである。

核酸自動合成機におけるDNA合成工程



核酸固相合成用ポリマービーズ「NittoPhase®」



ポリマービーズの外観

核酸固相合成用ポリマービーズ「NittoPhase®」



北海道大学にある Nitto 北海道研究所

Nitto 北海道研究所

Nitto 北海道研究所は、2008年に北海道大学の北端に位置する大学敷地内に設立され、肝硬変治療用 siRNA 薬の開発推進を一番の目標にして、北海道大学や札幌医科大学の先生方や研究者の方々とともに、研究開発を進

めてきた。2015年には新築の北海道大学フード&メディカル・イノベーション国際拠点ビルの4階に転居。Nittoは約70業界に約13,500製品を全世界へ提供する企業であることから、現在、北海道大学とNittoではライフサイエンスだけでなく幅広い分野で産学連携を進めている。

私は計7年間勤務させていただいたが、北海道研究所のある北海道大学は、JR札幌駅からすぐの場所でありながら、都会のオアシスのごとく、夏は緑一杯で、冬は半年近く雪深く地面が覆われ、春になると動物や草花と再び出会う、自然に満ち溢れた抜群の研究環境であった。

肝硬変治療用 siRNA 薬

核酸固相合成用ポリマービーズ開発と時を同じくして、Nittoは、2008年に肝硬変治療用 siRNA 薬の開発にも着手したことから、2011年に私も北海道大学の敷地内にある Nitto 北海道研究所へ異動となり、研究開発部長として同薬の開発を進めさせていただくこととなった。その後、2013年6月から米国でPhase1aを開始。2016年1月には米国サンディエゴ市に Nitto BioPharma, Inc. を設立、日米間の二人三脚で、核酸創薬の研究開発を加速させた。2016年11月に Bristol Myers Squibb 社（以後、BMS 社と略す）とライセンス契約を締結し、現在 BMS 社により日米欧三極にて Phase2b を進めていただいている。

肝硬変は、肝臓がんへ進行する可能性の高い不治の病であるが、肝炎ウイルス、アルコール摂取や過度のストレスによって、肝臓の中の肝星細胞が活性化してコラーゲンを過剰分泌することが主な原因と考えられている。

根治法のない不治の病と呼ばれる肝硬変に対して、我々は、熱ショックタンパク質 HSP47 に対する siRNA を肝星細胞へ積極的に送達させることで、コラーゲンの過剰分泌を食い止めるという治療戦略を進めている⁴⁾。

実は、この肝硬変治療用 siRNA 薬はリポソーム製剤であり、その配合脂質の働きによって、静脈注射後、主に肝臓の肝星細胞に積極的に取り込まれる性質を有する。「臓器選択的薬物送達」に留まらない「細胞選択的薬物送達」を具現化した製剤なのだ。つまり「臓器選択的薬物送達技術の開発」が新入社員のテーマだった頃から数えて、30年以上が経過した今まさに、「夢の製剤」が、実を結びつつある。

シリコンバレーでもバイオ！

2018年7月より Nitto Innovations, Inc. (以後NIIと略す) の社長を命じられ、Nittoから出向することとなり、NII



サンディエゴ市にある Nitto BioPharma, Inc.



NII事務所にて（前列右端が味吞，2019年10月）

のあるシリコンバレーのサンタクララ市にやってきた。

NIIは現在4名の会社であるが、2013年10月に設立。「オープン・イノベーションによる新規事業創出」を企業ミッションとして活動を進めている。私を含めた2名でライフサイエンス分野を担当し、残りの2名でそれ以外のNittoの多岐にわたる分野を担当してもらっている。

2018年5月に、Nittoはライフサイエンス系インキュベータであるMBC BiolabsとFounding Partner契約を締結。NIIはこのPartnerステータスを活用して、シリコンバレー地域の初期段階のライフサイエンス系Startup企業とNittoグループとの連携推進を図っている。新しいものを産み出してきた土地柄もあり、シリコンバレーからはライフサイエンス系のStartup企業も数多く産まれており、カリフォルニア大学バークレー校&サンフランシスコ校およびStanford大学等に囲まれていることもあり、技術レベルは世界最先端。ゲノム編集医薬からビーガン向け培養肉・植物肉に至るまで、ビジネスの対象はさまざま。現在、我々は肝硬変治療用siRNA薬に続く、魅力的な新規事業創出につながるような

Startup企業との出会いを探っている。シリコンバレーでも、バイオは、実に面白い！

おわりに

Nitto入社当時に社長をされていた鎌居五朗さんが、「必ず何処かで誰かが見てくれているから日頃の努力を惜しまないように」と新入社員を激励された言葉を今でも覚えている。希望を持って努力してしっかり準備を整えてさえいれば、いつかその希望がかなう日が来るかもしれません。また、何事も一人ではできません。周囲の方々のサポートに対する感謝を忘れずに、いつか希望が叶う日を夢見て、日頃の努力を楽しみましょう！

文 献

- 1) MBC Biolabs: <https://mbcbiolabs.com> (2019/10/31).
- 2) Akada, R. *et al.*: *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 1211 (1987).
- 3) Akada, R. *et al.*: *Mol. Cell Biol.*, **9**, 3491 (1989).
- 4) 味吞憲二郎：Drug Delivery System, **31**, 62 (2016).

＜略歴＞1986年 広島大学工学部第三類醗酵工学教室卒業、1988年 広島大学大学院工学研究科工業化学専攻（醗酵工学）博士課程前期修了、同年 日東電気工業株式会社（現日東電工株式会社）入社、1999年 技術士（生物工学部門）国家資格取得、2018年～現在 Nitto Innovations, Inc. 代表取締役社長、同年～現在 北海道大学産学・地域協働推進機構客員教授、2019年～現在 Nitto BioPharma, Inc. 取締役（非常勤）

＜趣味＞バレーボール、スポーツ観戦