

## 悩んだらチャレンジするに限る

日野 資弘



### はじめに

私は10年近くにわたり非常勤講師として、醗酵医薬品とバイオ医薬品の開発について学生さんに話をしています。いつもは、自己紹介のついでに、自分のキャリアについて簡単にお話するのですが、今回は、その内容をさらに詳しく書いてみようと思います。これから就職あるいは転職しようとしている方に、少しでも参考になれば幸いです。

### 学生時代

高校生のころに『生命の起源』という本を読んで、化学と生物に漠然と興味を持ち、大学受験を前にした頃に、微生物が作る抗生物質への好奇心が芽生えました。この場合、普通に考えると受験対象は薬学部か農学部になるのですが、私が受験をしたころは、進学担当の先生のアドバイスを中心に大学別の過去の試験問題と簡単な学科紹介が掲載されている赤本を参考にして大学を選ぶ時代でした。先生は、私の生物と抗生物質への関心をもとに、醗酵工学科を勧めてくれ、阪大、広島大と山梨大に醗酵工学科があることを教えてくれました。赤本には、阪大の醗酵工学科で抗生物質の生産技術研究をやっていると書かれていたので、私は、阪大の醗酵工学を受験しました。今から考えると、非常に単純な受験でした。さらに、大学院で抗生物質の生産研究に携わったかという、そうではなく、学部時代に学んだ酵素に惹かれ、産業科学研究所の原田先生のラボにお世話になることになりました。原田研に行ったことがきっかけで、私は医薬品企業で探索研究やバイオプロセス開発をすることになったのです。

そこでは、「観察力や多彩なアイデアによって微生物の色々な能力を引き出すことができる」という原田先生の研究哲学に傾倒することとなりました。さらに、「夢のような大きな目標と、頑張れば達成できる目標の二つ

を作り、研究をなさい」という教えは、今でも私自身の研究理念となっています。原田先生のもと、雨村先生と室岡先生にもご指導いただき、研究の基礎を仕込んでいただきました。

学部と大学院でのテーマは、現在の環境バイオの走り、合成化合物であるポリエチレングリコールの生分解機構を解明するというものでした。ポリエチレングリコールの資化性菌は前任者が分離されていたので、私は代謝酵素を単離し、メカニズムを解析することをテーマとしました。当時はポリエチレングリコールの末端のアルコール基が酸化されて、その後エーテル結合が分解されていくことが予想されていました。しかし、菌株がメトキシ酢酸やエトキシ酢酸を資化できないものだったので、より解析しやすくするために、変異株を取得することにしました。私がとった手法は、NTG処理とメトキシ酢酸を用いた集積培養を繰り返して、分解性の高い菌株を単離することでした。これは、生理活性物質を生産する微生物に変異をかけて有用株をスクリーニングするような実験ですが、これによって目的の変異株を取得し、反応機構の解析を進めることができました。

就職活動をするころになると、大学選択の時の初心を思い出し、製薬企業で働きたいという気持ちが高まってきました。原田先生に医薬品企業への就職希望を相談し、藤沢薬品の研究所を紹介していただくことができました。緊張の中、藤沢薬品の研究管掌の役員面接を受け、藤沢薬品へ入社することになったのです。

### OJTで探索研究の手法を学ぶ

藤沢薬品入社後すぐに集合研修がありました。多くの薬学出身者や農芸化学で生理活性物質研究に従事してきた人たちと話をすることで、私は自分の経験では創薬研究は無理だろうと勝手に考え始めていました。しかし、意外にも、醗酵研究所の探索研究部門へ配属され、企業での研究生活がスタートしました。当時の藤沢薬品の醗酵

研究所では、新人は先輩研究員について創薬の基礎をOJT (On the Job Training) で学ぶシステムが取られていました。私の指導役は本学会の元副会長の山下さんでした。山下さんから抗生物質探索の基礎、特に抽出精製を徹底的に教えられました。スクリーニング系にヒットする化合物の多くは水溶性で、かつ不安定で、単離精製が非常に難しいものでした。しかし幸いなことに私は学生時代に自分自身でアフィニティー担体を作製し、タンパク質の精製をし、反応生成物を精製していたので、その経験を生かすことができました。山下さんからは、物質収支を取り、収率と純度を常にモニターしながら、より迅速に化合物を単離することを学びました。さらにそれが新規物質か否かを判断し、有用性があれば特許申請するという、世界と競争する企業の創薬研究の基本も学びました。当時はコンピュータのデータベースにアクセスして検索する時代ではなく、抗生物質の機器分析データが記載されている本を前に自分の取った物質のデータと類似性があるか否かを一つひとつ調べるといって、まさにローテク時代でした。

私は学生時代に、原田先生から、「社会人になったら、まず、ハイと上司の言うことを聞くこと」と何度も繰り返し指導されていました。私がよく、「だが」「それは」「しかし」と言っていたからだと思います。先生の心配は的中し、上司の指示や方針が自分で納得できないときに、つい我慢できず、「しかし」と言ってしまう、指示されたのとは異なる方法を取ったことがありました。入社後半年頃の研修時に、上司からかなり厳しい手紙を受け取ったことは今でも記憶に残っています。周りからは自立をしている生意気なやつと見られる反面、実は周囲の人がみな秀才に見え、創薬研究の世界の中に自分の将来が見えないという状況でした。先輩たちは将来の医療ニーズを議論し、自主的にテーマ探索を進め、最新の情報をもとに自分自身の考えを述べておられたのに、自分は目の前のヒット化合物を単離精製することに精一杯でした。新たな化合物を見つけるためには何をすべきか？何から勉強をすれば良いか？どのように技術を身につければ良いか？情けない話ですが、私はひたすら先輩の指導に従って培養技術と精製技術と探索の進め方を学び、その周辺の知識を身につけるしかありませんでした。しかし、今振り返ってみると、この藤沢薬品での3年間の教育的ローテーションには大きな意義がありました。抗生剤、薬理活性物質、抗がん剤探索グループを3年かけて回り、目の前の課題を題材に探索研究のイロハを学ぶことができました。3年目に入った時、私は、新人の指

導役を任命されました。多少自信がつき始めていた化合物の精製単離を後輩に教えることで、これらの一つずつ確認して、さらなる技術を身につけることができました。4年目には感染症の探索チームに配属され、新入社員とともに抗マイコプラズマ剤の探索をすることになったのです。初めて自分でスクリーニングの立ち上げをすることとなりました。そこで私は、細胞に感染したマイコプラズマの赤血球凝集活性を検出することにより、抗マイコプラズマ剤の効果を高感度に検出できる1次スクリーニング方法を構築しました。それなりにオリジナリティーのあるスクリーニング系に仕上がったと思います。さらに、マウスを用いた*in vivo*評価系の構築も進め、スクリーニングを実施していきました。その結果、新規物質は見いだせたのですが、*in vivo*で有効性があり急性毒性が低い有用物質は、残念ながら見いだせませんでした。その後も種々の細菌感染症や感染免疫調整剤などを対象にいくつものスクリーニング系を構築しました。ターゲットの妥当性、1次スクリーニング系の感度、選択性を評価する2次スクリーニング系、マウスなどを用いた薬効評価系と急性毒性評価系を構築し、薬の種を効率的に拾い上げることが探索研究では重要です。たとえば、 $\mu\text{g/ml}$ 程度の弱いポジティブコントロールを用いてスクリーニング系の感受性を向上させるために、指標とする微生物の培養条件を最適化したり、細胞に変異をかけて感受性を高めたりして目的の活性物質を効果的に浮かび上がらせる系を構築するなどです。また、顕微鏡観察で目的の活性か否かを判断することも重要になります。細胞の形態は、それぞれの化合物の作用機作により異なるので大きな情報を提供してくれます。数万検体をひたすらスクリーニングして活性物質を探しました。自分で立ち上げた系で創薬研究を始めましたが、なかなかヒットが得られずに辛かったことや、ヒット化合物の精製を進めていくときのドキドキ感、単離した化合物の安全性や有効性を評価しているときに動物舎へ通うときのワクワク感は忘れることができません。

### 理研での好アルカリ性細菌研究

入社後7年目の秋頃、好アルカリ性菌の世界的権威である理化学研究所(理研)の掘越弘毅先生の研究室への留学を命じられました。ようやく社内でのスクリーニングチームのサブリーダーとして、研究方針を決める仕事の一部を担い始め、創薬研究者としてやっていく自信もつき始めていたところでした。その頃の私は、抗真菌剤の探索を目的に、細胞壁を溶解酵素処理した真菌のスフェ

ロプラストを用い、細胞壁再合成の阻害作用と、動物細胞に対する毒性を指標に選択的な真菌細胞壁合成阻害剤を探索する系を開発していました。そのような時に理研で1年間遺伝子工学を学んで来ることを打診されたのです。社外への派遣は新たな技術や知識習得に挑戦できる良いチャンスであり、喜んで行くべきところですが、やっとスクリーニング系もできたところであり、あまり乗り気にはなれませんでした。そこで、しぶしぶ理研の堀越先生を訪問したところ、先生の魅力に引き込まれてしまうことになったのです。まず、堀越先生は好アルカリ性細菌について説明してくださいました。つまり、①好アルカリ性菌は一般の細菌は生育できない強アルカリ性環境に生育する。②アルカリ性環境下で生育するために、細胞内外のpH調節機構や物質の取り込み機構など、一般細菌とは異なるメカニズムを有していると推定される。そして、③好アルカリ性のメカニズムが未解明であるということです。堀越先生は、説明の後で好アルカリ性の機構解明は先生の夢であり、私にそれを手伝って欲しいとおっしゃいました。アルカリ性で生育できない変異株を取得して、遺伝子組換えで復帰株を取得し、目的遺伝子を特定するという研究方針を説明され、私は創薬スクリーニングの応用で解明できそうな気がしてきました。世界初と言う言葉に惹かれたこともあり、会社ではできない理研での研究活動に取り組むこととなりました。

理研では1年余り、好アルカリ性細菌の好アルカリ機構の解明を研究しました。①研究対象株の選択、②変異株の評価系の構築、③変異処理によるアルカリ感受性株の取得、④遺伝子組換え系の構築、⑤親株遺伝子の導入によりアルカリ条件下で生育できる復帰株の選択、⑥導入遺伝子の配列の決定、⑦遺伝子産物の機能解析という流れで取り組みました。

7株の好アルカリ性細菌を提供され、その中から、増殖特性や最小培地での増殖性を調べて好アルカリバチルスC-125株を選択しました。次に変異条件を検討し、NTG処理濃度と緩衝液を選択し、トリプトファン、ウラシル要求株を作製しました。次は、ひたすら変異株を作製し、スクリーニングです。会社でのランダムスクリーニングの経験をフル活用し、約5万株の変異株からアルカリ感受性株9株を得ました。pH 11で細胞内pH調節能を調べて2株を選択しました。これと並行して、遺伝子導入系も最適化し、親株の遺伝子を変異株に導入し、目的の好アルカリ性復帰株を取得、目的の遺伝子を手に入れることができました。2株の変異株に対してそれぞれ1個の遺伝子を取得できました。世界初の医薬品の種

を探す仕事では、コンセプトは正しくても、目的の化合物があるかないかは「神のみぞ知る」の世界です。それに対して、アルカリ感受性変異株に好アルカリ性を復帰させる遺伝子はそもそも親株に存在すべきものであり、創薬と比較すると確実性の高いものでした。遺伝子導入実験とスクリーニングの数をこなせば必ず成果は出せるという信念がありました。配列決定の際は、東工大の技官の方にお世話になりました。当時の遺伝子解析は、ゲルを引き、DNA断片を流し、シーケンサーで100塩基程度が読めるくらいのレベルだったので、いくつものフラグメントの情報を重ねて読み解析する必要がありました。こうして、ようやく読み込んだ遺伝子配列は驚く結果でした。それまでは、変異株の性質が異なるので異なる遺伝子だと考えていたのですが、取得した二つの遺伝子は、実は共通の配列を有しており、一つの遺伝子であったのです。

堀越先生はこの成果を喜ばれ、近々催される国際シンポジウムで発表することを勧めてくださいました。当時の私は英文をまともに書けない、話せない、聞き取れない状況であったので、指導教官の工藤先生に多大なご支援をいただき、発表の文章を作り、丸暗記で臨みました。当日、発表はなんとか終了しましたが、質問には一切答えられませんでした。私の英語力では、何を聞かれているのかも不明でした。次は、堀越先生からNatureに投稿しろと言われ、淡々と結果だけを書いて、まずは先生に提出しました。大幅に修正していただいて投稿するも、結果はあえなく討ち死にでした。非常に刺激的な1年間の留学生活でした。会社にとどまっていればスクリーニングを進めて新しい種を見つけられたかもしれませんが、堀越先生の研究室に派遣され、新しいテーマに対して何から何まで自身でチャレンジすることを学びました。今後の研究生活への大きな自信を得ることができました。

### NIHで世界の最先端研究に触れる

理研から会社に戻って2年後、今度は、アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)で最先端の免疫学を学んでくる機会を得ました。当時の私は、感染症、感染免疫をターゲットにして探索研究を実施していたので免疫の知識は多少ありましたが、とてもNIHの専門家の中でやっていけるわけもなく、約半年間特訓を受けました。免疫学のトピックを読み漁り、マウスからリンパ球を採取し免疫抑制剤のシード化合物の効果を評価するといったトレーニングを積み、NIHへ向かい

ました。当時 *Journal of immunology* の編集長であった Dr. E. M. Shevach の研究室での 1 年間の研究が始まりました。ラボでは免疫抑制剤の Cyclosporin A の効きにくいリンパ球活性化反応を探索するというテーマを与えられ、マウスとリンパ球を相手に、抗原提示細胞を種々比較し、手に入るサイトカインや抗体を加えては反応性を評価しました。これといった学術的な成果はあげられませんでした。当時注目され始めていた樹状細胞の分離技術やフローサイトメトリー解析などを検討した結果、他のラボから分離法や分析法を教えて欲しいと研究員が来るようになったことが小さな喜びでした。

また、Shevach 先生からの待遇の変化も面白かったです。はじめは、クリーンベンチの一角の使用を許可され、棚の一角を与えられただけでした。机は与えられましたが、パソコンはありませんでした。ところが、データが少し出始めると、データ整理が必要だろうと言って、2 人兼用のパソコンを与えられました。

さらに結果が出るようになると、隣のラボではありましたが、2 人部屋のオフィスに席を探してきてくれました。「成果と権利」というと大袈裟ですが、何らかの結果を出せるようになると、それに伴って権利や場を与えられる、これがアメリカかと思いました。

親しくなったドイツ人研究者は、無給で入り、成果が出るに従って、給与を得て、*Science* に論文を投稿し、帰国後は本国で教授の座に就きました。

### 研究組織の運営と熱帯資源の導入

NIH から帰国後は、免疫チームを任せられ、FK506 の後継品を探索することになりました。初めてチームのリーダーとなり、日々、メンバーとテーマ探索の議論をし、方針を決めるというマネジメントの第一段階を経験しました。探索テーマは会社にとって重要課題であり、部門内、研究所内、さらには本部内で承認される必要があるため、コンセプトを明確化し価値を理解されないといけません。免疫抑制剤の市場で大きな位置を確保しつつあった FK506 と相乗的にビジネス展開できる薬剤が求められました。FK506 はリンパ球の活性化の誘導期を強力に阻害する薬剤です。そこで、我々は、誘導期以降の免疫反応に焦点を当て、細胞障害反応、抗体産生の抑制や寛容誘導を目指して探索を行いました。また、FK506 と併用効果を示すものという観点からも探索しました。結果、いくつかの新規の免疫抑制剤を発見しましたが、残念ながらそれらはすべて動物モデルで有効性を示さないか、有効性を示したものの安全係数が低いも

のでした。

免疫抑制剤の探索に悪戦苦闘している中、1997 年 4 月に免疫、炎症、感染症のグループを任せられ、半年後の 10 月からは醗酵探索研究部門を任せられることになりました。醗酵探索部門は、微生物の生産物から薬の種を探索する 50 人もの部門です。微生物の分離培養の専門家と生理活性物質を単離精製する専門家からなる醗酵基盤技術グループ、各種の疾患領域に対して生理活性物質探索をするスクリーニンググループからなる組織です。それまで 15 人程度のグループのリーダーを経験はしていたものの、50 人の組織運営は緊張が伴いました。組織の運営方針を立案し、推進していかなければなりません。創薬手法として Phenotypic assay の比率を上げること、そして探索の重要な要素であるスクリーニングサンプルの多様性を上げることを目指すことにしました。そこで、微生物サンプルの多様性は微生物の多様性に依存するという仮説を立て、熱帯雨林の微生物を導入すれば、温帯の微生物生産物とは異なる熱帯微生物特有の生産物を手に入れることができるのではないかと考えました。多様性を増した微生物産物ライブラリーを構築し、自社の多様なスクリーニング系にかけることで新規シード創出の可能性を向上させられると考えました。

しかし、その資源導入には生物多様性条約という大きな壁がありました。1993 年に条約が締結されて以来、生物資源の所有権とその生産物の知財が課題となり、運用の仕方がグローバルに協議されていました。条約調印国から資源を導入する際、いわゆる Win-Win の関係を構築することが必要であり、資源国の承認を得る必要がありました。熱帯資源を保有する多くの国の関係者と協議をし、その中で友好的に話ができたマレーシアに絞って交渉を進めました。JBA の炭田常務理事の紹介でマレーシア政府要人に会い、マレーシアの国立研究機関と、資源ベンチャーを紹介されました。交渉を開始してから課題となったのは、新規に見いだされる生理活性物質の価値判断です。微生物産物の医薬品資源としての価値は非常に高く、多くのブロックバスターがあること、藤沢薬品の実績が高いことを説明したうえで、医薬品開発には時間がかかること、成功確率が低いこと、有用性はフェーズ 2 まで行って、ようやく見えてくることなどを繰り返し説明しました。マレーシアを何度も訪問して協議を重ねました。マレーシアの研究者の藤沢薬品での研修を実施し、探索研究で得られた成果（微生物や生理活性物質）の扱いを定め Win-Win の関係を構築しました。透明性に裏打ちされた信頼関係の醸成がもっとも重要で

した。約2年の交渉を経て、契約締結にこぎつけ、マレーシアの大臣出席のもと調印式が開催され、藤井探索研究所長に出席してもらったときは非常に感激しました<sup>1)</sup>。

余談ではありますが、交渉期間中の現地での会食でビールを飲むかと勧められ、飲酒をしないマレーシア人の中で私一人がビールを飲んで後悔したことなどは、交渉に関わる思い出です。

その後は、何人かの研究者が現地へ赴き、サンプルを採取し持ち帰り、微生物を分離、その技術を現地の研究者に移管しました。また研修生も受け入れ続けました。これらは異文化を尊重することを学ぶ良い機会にもなりました。新規の抗真菌剤が一つ見つかり、開発候補品となりました。その後、海外の会社に導出されて開発が進みましたが、残念ながらフェーズ2で開発中止となりました。

### プロセス研究と価値創造

2003年に工業化研究部門へ異動となりました。それまで取り組んでいた醗酵創薬部門における研究では、シード化合物の薬効や安全性評価のために初期評価には1g、シードの見極めには100g近くものサンプルを製造する必要があります。そのために、時には数百リッタースケールで培養、精製をしていました。さらに、分析系の開発、変異株の取得、培地の検討、培養条件や精製条件の改良による生産性の向上を目指していました。私のこれらの経験は工業化部門のレベルには質的に及びませんが、この部門をマネジメントするには役立ちました。

私が異動した時は、免疫抑制剤のFK506の新工場における商用生産の開始とMicafunginの上市に伴う生産支援が課題であり、常に工場とのやりとりがありました。

工場の生産部門では、製造指図書に記載されたプロセスを指示通りに実施し、品質規格に適合した製品を安定的に生産することが求められます。品質と生産性が非常に重要です。製造で低生産性などの課題が生じると、プロセス開発部門の責任で解決することが求められます。

培養工程では、種々の栄養素で構成した培地を用い、pH、溶存酸素、攪拌、内圧を制御します。物質生産の元である微生物を増やす増殖フェーズとその後の目的物質を生合成させるフェーズでは代謝系が異なり、必要な溶存酸素のレベルや糖の利用性も異なります。そのため微生物の増殖、代謝産物、酸素利用性などを解析し、より安定生産できるようにしなければなりません。しかも、一般的に微生物は数多くの目的物質の類縁体を生産します。代謝が少し異なる方向に進むと目的外の類縁

体の生合成量が増加し、品質の悪化につながります。細胞内の代謝系は複雑で、目に見えるものではありません。いわゆるBlack boxのようなものです。製造法として当局に申請し承認された培地成分、溶存酸素、pH、温度、攪拌、圧力などのパラメーターの範囲内でうまく制御しなければいけません。製造プロセス開発業務はCritical parameterを特定し、それを制御することとは言いますが、実際それは非常に難しい仕事だということがよく理解できました。生産を重ね、データを蓄積し、徐々に質の高いプロセスに上げることが要求される、難しいがやりがいのある仕事です。

FK506もMicafunginも会社にとっては戦略品であり、工場では高収量、低コストでの製造が求められています。したがって、生産性が振れ少しでも低生産になると、その原因を解析し改善策を提示することがプロセス開発部門に求められます。いきなり厳しい立場での対応を求められることとなりました。

品質は当然のこと、それに加えてコストの重要性を肌で感じ、プロセスの堅牢性、そこにつながる技術開発の重要性を知りました。

同時に、新規開発候補品のプロセス開発、治験製品の製造にも取り組まなければなりません。「戦略品」は、直近10年間のビジネスを支えるものであるのに対し、「新規開発候補品」はその先10年から20年後を支えるものです。新規開発候補品の開発を進めるには、生産技術を開発するとともに、それを事業化に向けた経済性評価に耐えるプロセスにすることが求められます。技術開発コスト、治験薬供給コスト、商用生産施設関連の投資と商用生産時の想定原価、期待薬価、売上予想などを試算し、実現可能性が認められて初めてテーマ化されるのです。テーマ化されれば、目指す生産性、コストを決め、実現に向けた中期の技術開発計画を立案します。開発の初期段階では、まだまだ生産性が低く目標の品質に揃えて生産することも容易でないことが多々あります。生産性向上のための目標を設定しても、ある時点でコスト構造が変わってくることもあり、常に目標を見直ししながら、進めていく必要があります。コスト、収率や生産性などの数字をKPI (key performance indicator) とし技術開発を進めていきました。培養の生産性を上げると、今度は新たに精製工程がボトルネックとなります。創薬部門に在籍した時は、新規の有用な化合物を見いだせば薬にできると考えていましたが、工業化部門に異動して、製品化に向けて品質、生産性に加えてコストという大きな課題があることを認識しました。さらに、この課題克

服こそが事業化への大きなカギであり、その方法を提示することが後にビジネス上の大きな価値を生むことにつながるといことも理解できました。プロセス開発の面白さ、やりがいに気づきました<sup>2,3)</sup>。

### 合併による異文化交流と新たな組織の構築

2005年4月に藤沢薬品は山之内製薬と合併し、アステラス製薬が誕生することになりました。合併というのは初めての経験であり、また合併して一つの組織になるのは結構難しいということ海外の提携先との付き合いの中で耳にしていました。藤沢薬品の醗酵プロセス開発部門と山之内製薬のバイオプロセス開発部門が一つになります。準備の期間中に双方から選抜された数人ずつのリーダーたちと何度かミーティングを開き、双方の現状、中期計画や過去に開発してきた技術などを共有化し、合併後に予想される組織運営課題を抽出し、その解決策を協議しました。どちらも醗酵やバイオの技術開発をする部門とはいえ、業務の進め方には異なる点が多々あり、言葉の定義や確認も必要でした。飲み会での意見交換もお互いを知ることに役立ちました。

合併当初は醗酵医薬の技術開発が主体でしたが、会社の方針で抗体医薬開発に注力することとなりました。旧藤沢薬品にもタンパク医薬はありましたが、主力製品ではありませんでした。山之内製薬にはタンパク医薬があり、技術開発チームがありました。そこで、旧山之内のメンバーを核に藤沢の醗酵技術を融合させた抗体医薬開発のチームを構築し、さらに新規人材の採用計画も進めました。ラボやプラント構築構想も進め、筑波の旧藤沢薬品の事業場にバイオ研究センターを立ち上げました。一気にバイオ医薬開発体制を強化し、若手の多い活気溢れる研究組織ができました。

2012年からは研究所を離れ、一つのバイオ医薬の製造移転のプロジェクトのリード役を担うこととなりました。古いバイオ医薬品ですが、代替治療もないことから、安定供給体制を構築することが必須でした。アステラス卒業までの3年間を製造サイトやプロセスの変更などについて、今まで経験をしてこなかった薬事的な課題について、マトリックス組織で解決策を立案し、実行してきました。さまざまな視点から一つの製品を考える良い経験となりました。

### 再生医療の世界へ

アステラスを退職後、IHIプラントエンジニアリングとM-Revo Japanで非常勤顧問として仕事をしました。今

までの創薬やプロセス開発の経験を生かし、バイオの製造関連機器開発に関わりました。今までは機器や設備を使う側でしたが、今度は作る側からバイオ医薬、再生医療、核酸医薬など将来のバイオ産業の課題解決策を考える経験をし、新たな視点を持つ良い経験になりました。

その後、縁あって再生医療のヘリオスに職を得て、現在は若い人たちとともに幹細胞やiPS細胞由来の細胞の製造プロセスを開発しています。今までは数多くの微生物、動物細胞、ヒト細胞を、生理活性物質の探索、評価、製造のためのツールとして利用してきました。しかし、幹細胞やiPS細胞由来の分化細胞そのものを薬にするという経験は初めてです。細胞医薬の技術的な課題の一つは、製造プロセスに用いる原料の段階からウイルスフリー、無菌性を保証することです。品質という点から見れば、細胞の純度を表面抗原発現で評価することができますが、それだけでは、細胞薬として発揮すべき機能を保証できるわけでもなく、なかなか難しい課題です。

しかし、細胞医薬の世界に入って当初感じていた違和感が最近はどんどん減ってきています。培地の条件や、温度、pH、溶存酸素などの培養条件を制御すること、混合やメカニカルストレスを最適化することが製造プロセス開発につながるというのは同じことなのです。栄養素をコントロールすることで分化シグナルを調節できる微生物と、成長因子からのシグナル伝達系のコントロールが分化のために重要な幹細胞には違いはありますが、個々の技術要素では、醗酵やバイオ医薬の製造と大きな違いはないのです。精製工程についても濾過分離、濃縮、凍結などの技術要素は共通です。ただし、対象が生きた細胞なだけに安定性をより考慮したプロセスにする必要があるというのは細胞医薬の特徴です。

### おわりに

私は、学生時代は微生物学を専攻し、酵素、反応精製物を研究しました。医薬品会社に入社した後は、微生物産物の生産する生理活性物質の探索業務につきました。探索研究では感染症や免疫を対象とし、種々の微生物、細胞、動物を相手に研究してきました。研究生活の中盤からは製造プロセス開発の世界に入り、現在は細胞医薬の製造プロセス開発に取り組んでいます。研究の対象や方向性が変わるたびに「自分に務まるか？何ができるだろうか？」と悩んできました。しかし、基盤技術の一つずつ身につけることによって自信をつけ、新しい領域にチャレンジしてきました。大学で醗酵創薬に関して講義をしている中で、学生さんから、「工学部ですが、医薬

品会社の研究員になれますか?」「微生物しか研究していないのですが、製薬会社に入れますか?」などの質問を受けることがあります。生物工学の学術領域は、微生物あるいは動物細胞を培養する技術に始まり、目的の有用物質や細胞を分離し、純度を上げ、保存し、製品化する技術が基本であり、その技術の質を上げるために多くの分析技術や解析技術が開発されます。40年近くこの世界を歩いてきましたが、今改めて生物工学の間口の広さと奥の深さを感じています。私は、今年65歳となり第2の定年を迎えますが、好奇心を維持できる限り、新

たな治療薬の開発を目指して細胞を相手に研究開発業務に携わりたいと考えています。この駄文を読んで、自分も挑戦しようと思ってくれる若者がいることを期待しています。

## 文 献

- 1) 日野資弘：バイオサイエンスとバイオインダストリー，**63**, 378 (2005).
- 2) 日野資弘：MedChem News, **25**, 22 (2015).
- 3) 日野資弘：PHARMA TECH JAPAN, **29**, 2231 (2013).

<略歴> 1980年 大阪大学大学院工学研究科醗酵工学専攻 修士課程修了，同年 藤沢薬品工業株式会社 醗酵研究所 (現アステラス製薬) 入社，1988-89年 理化学研究所 微生物生態学研究室 派遣，1991年 工学博士 (東京工業大学)，1991-1992年 米国NIAID 派遣，2004年 藤沢薬品工業株式会社 醗酵研究所 所長，2005年 アステラス製薬株式会社 生物工学研究所 所長，2012年 技術本部長付部長，2015年 IHIプラントエンジニアリング顧問，M-Revo Japan 顧問，2017年～現在 株式会社ヘリオス 神戸研究所 エキスパート

<趣味> 魚釣り，ゴルフ，音楽鑑賞