イノベーションは大学教員にできるのか：ペプチドリーム流ビジネスモデル

菅　裕明
東京大学大学院理学系研究科・化学専攻
生物有機化学教室・教授

PeptiDream Inc. Tokyo

研究哲学

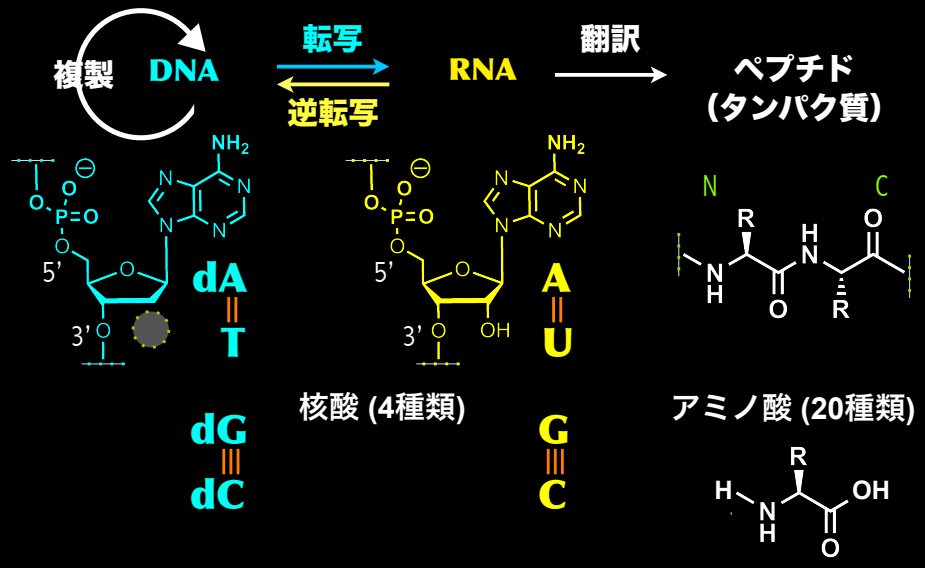
「異端は認められた瞬間に先端に変わる」

—2012年　菅　裕明

標準　vs.　異端（非標準）

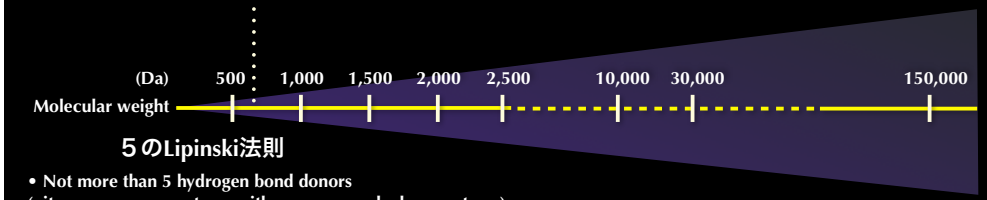
	標準	異端 (非標準)
ライブラリー	創り置き	毎回創る
	なくなる	無限種類
合成	力業・匠技	混ぜるだけ
活性種探索	個々を検討	混合物で検討
発見 serendipity	偶然的	計画的

セントラルドグマとバイオテクノロジー



薬剤開発の現状

低分子化合物



５のLipinski法則

- Not more than 5 hydrogen bond donors
(nitrogen or oxygen atoms with one or more hydrogen atoms)
- hydrogen bond acceptors (nitrogen or oxygen atoms)
- A molecular mass less than 500 daltons
- An octanol-water partition coefficient[5] log P not greater than 5

低分子の強みと弱み

低分子医薬は飲める

低分子医薬は安価に化学合成できる

低分子医薬は細胞内、細胞外の標的をターゲットにできる

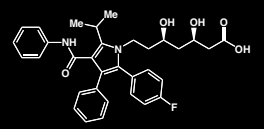
低分子医薬は標的特異性が低い

低分子医薬は副作用をもたらす

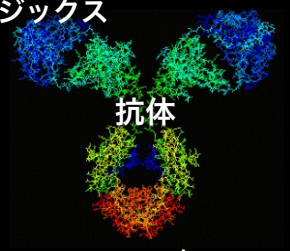
やりつくされた?

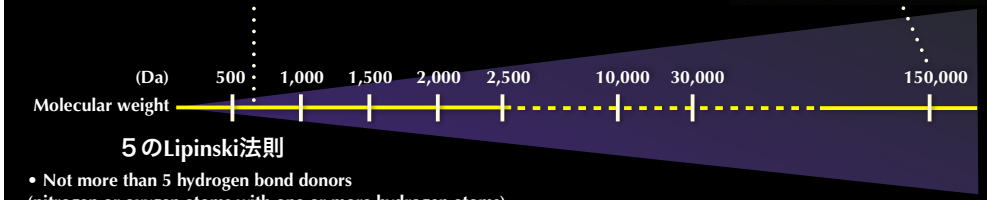
薬剤開発の現状

低分子化合物



バイオロジックス





５のLipinski法則

- Not more than 5 hydrogen bond donors
(nitrogen or oxygen atoms with one or more hydrogen atoms)
- hydrogen bond acceptors (nitrogen or oxygen atoms)
- A molecular mass less than 500 daltons
- An octanol-water partition coefficient[5] log P not greater than 5

抗体の強みと弱み

抗体は標的特異性が高い

抗体は副作用が少ない

抗体はプラットフォームで開発できる

抗体の生産は難しい＝抗体は高価

免疫反応が起きうる

抗体は細胞外の標的に限定される

抗体の多様性

抗体は外来ウィルスをほぼ除去できる

（がん細胞もやっつけれる？）

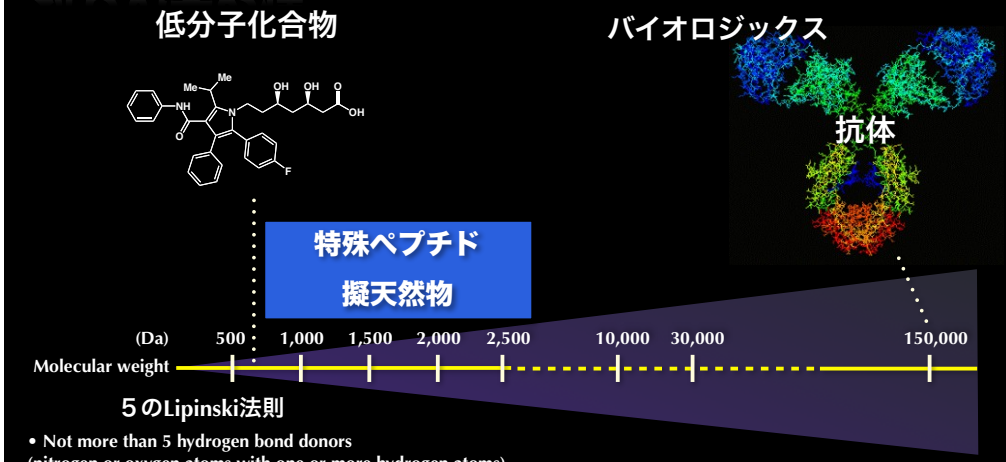
その多様性は

- 10^8のGermline（準備された多様性）
- 10^3のHyper-mutation（ランダム変異）

＝ 10^{11}の多様性で対応

それだけあれば、すごい抗体がみつかる！

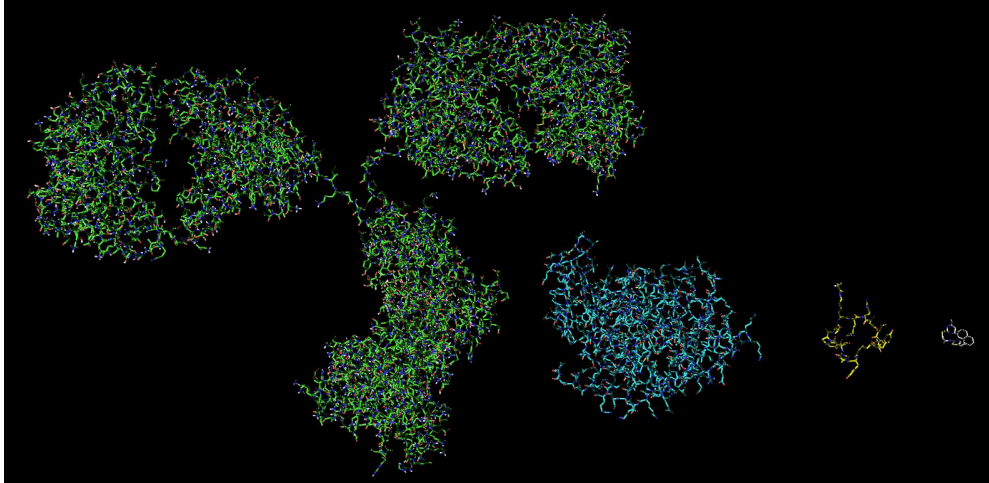
新しい薬の種



５のLipinski法則

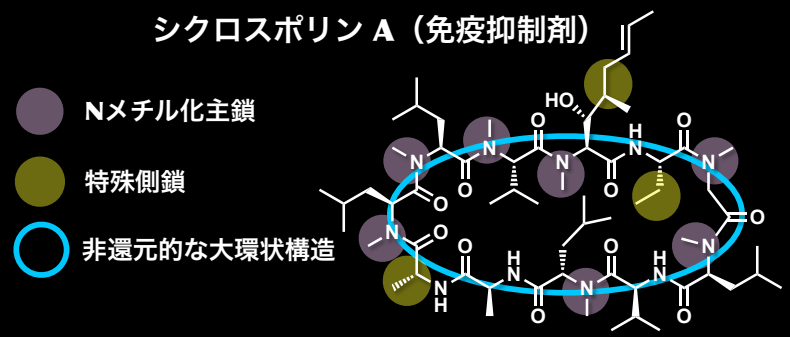
- Not more than 5 hydrogen bond donors (nitrogen or oxygen atoms with one or more hydrogen atoms)
- hydrogen bond acceptors (nitrogen or oxygen atoms)
- A molecular mass less than 500 daltons
- An octanol-water partition coefficient[5] log P not greater than 5

抗体、標的タンパク質、特殊ペプチド、低分子化合物の大きさ比較



天然物から得られるインスピレーション

シクロスポリン A（免疫抑制剤）



特殊ペプチド

(非タンパク質性アミノ酸を含むペプチド)

- 固い構造（直鎖と比較して）
- 標的への高い結合力
- 分解酵素耐性
- 細胞膜透過性（経口剤）

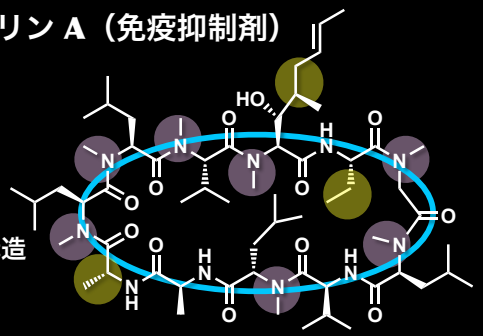
天然物から得られるインスピレーション

シクロスポリン A（免疫抑制剤）

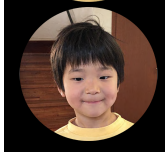
Nメチル化主鎖

特殊側鎖

非還元的な大環状構造



特殊ペプチドは偶然にしか見つからない



抗体並みの多様なライブラリーを

人工的に創って見つけてやればいい！

しかし・・・・

どうやって？

ブレークスルー技術

遺伝暗号リプログラミング

フレキシザイム **Flexizyme**

カスタムメイド無細胞翻訳系 **FIT system**

(Flexible tRNA acylation ribozyme)
(Flexible In-vitro Translation system)

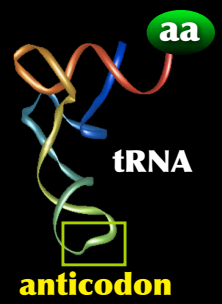
RaPIDプラットフォーム技術

(Random non-standard Peptide Integrated Discovery)
(PDPS: PeptiDream Discovery Patform System)

生命の法律：遺伝暗号

	U	C	A	G	
U	Phe Leu	Ser	Tyr Stop	Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu	Pro	His Gln	Arg	U C A G
A	Ile Met(S)	Thr	Asn Lys	Ser Arg	U C A G
G	Val	Ala	Asp Glu	Gly	U C A G

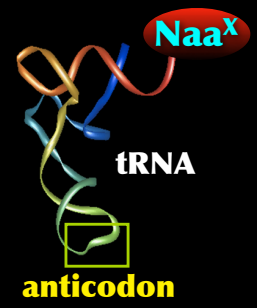
アミノアシルtRNA
合成酵素：ARS
(Aminoacyl-tRNA Synthetases)



法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

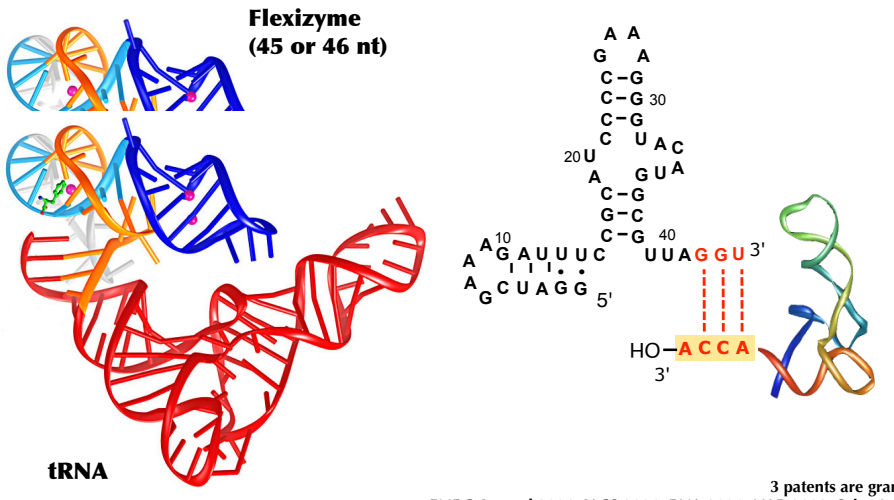
	U	C	A	G	
U	Phe Leu	Naa[1]	Tyr Stop	Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu	Naa[2]	Naa[5] Gln	Arg	U C A G
A	Ile Met(S)	Naa[3]	Asn Lys	Naa[6]	U C A G
G	Val	Naa[4]	Asp Glu	Naa[7]	U C A G

アミノアシルtRNA
合成酵素：ARS
(Aminoacyl-tRNA Synthetases)



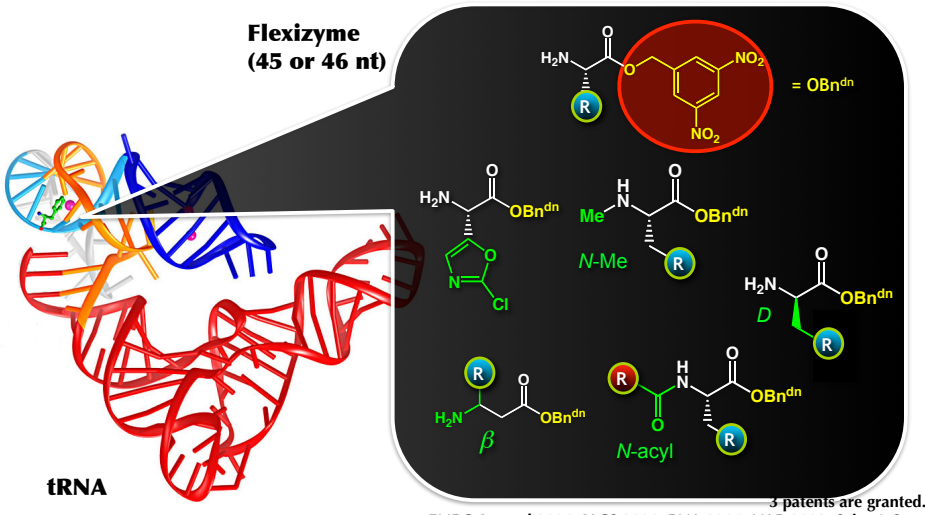
Naa^X 非タンパク質性アミノ酸

フレキシザイム：Flexizymes



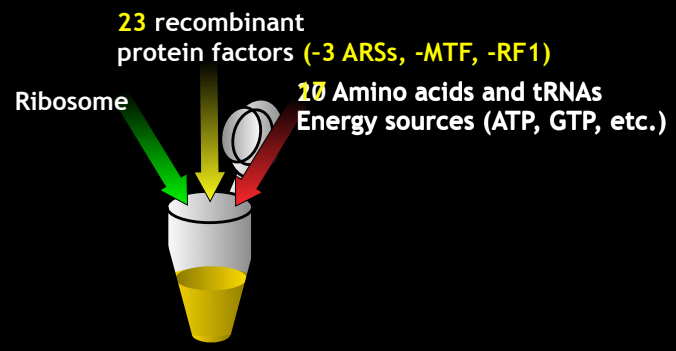
3 patents are granted.
EMBO Journal 2001, JACS 2001, RNA 2001, NAR 2002, Saito & Suga
Nature Methods 2006, Murakami & Suga et al., Nature Protocols 2011, Goto, Katoh, & Suga
Collaboration with Adrian R. Ferré-D'Amaré (NIH) Nature 2008

フレキシザイム：Flexizymes



3 patents are granted.
EMBO Journal 2001, JACS 2001, RNA 2001, NAR 2002, Saito & Suga
Nature Methods 2006, Murakami & Suga et al., Nature Protocols 2011, Goto, Katoh, & Suga
Collaboration with Adrian R. Ferré-D'Amaré (NIH) Nature 2008

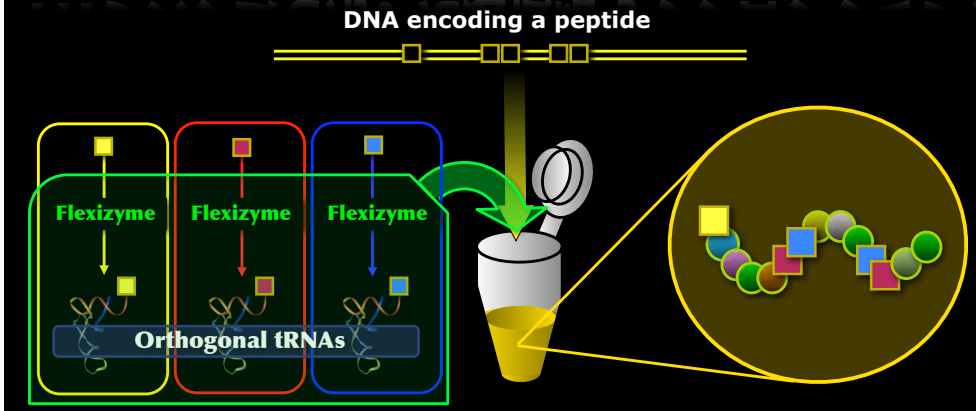
FIT (Flexible in-vitro translation) システム



カスタムメイドの無細胞翻訳系

Nature Methods 2006 and *Nature Protocols* 2011

FITシステムを用いた遺伝暗号リプログラミング



フレキシザム + カスタムメイドの無細胞翻訳系

FIT system (Flexible In-vitro Translation)

Nature Methods 2006 and *Nature Protocols* 2011

法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

伸長反応表
開始反応表

1st	2nd U	2nd C	2nd A	2nd G	3rd
U	Phe Leu	Ser	Tyr Stop	Cys Stop Trp	UCAG
C	Leu	Pro	His Gln	Arg	UCAG
A	Ile fMet	Thr	Asn Lys	Ser Arg	UCAG
G	Val	Ala	Asp Glu	Gly	UCAG

Goto *et al.* ACS Chem Biol & RNA 2008

法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

開始反応表

1st	2nd U	2nd C	2nd A	2nd G	3rd
U					UCAG
C					UCAG
A	fMet				UCAG
G					UCAG

伸長反応表

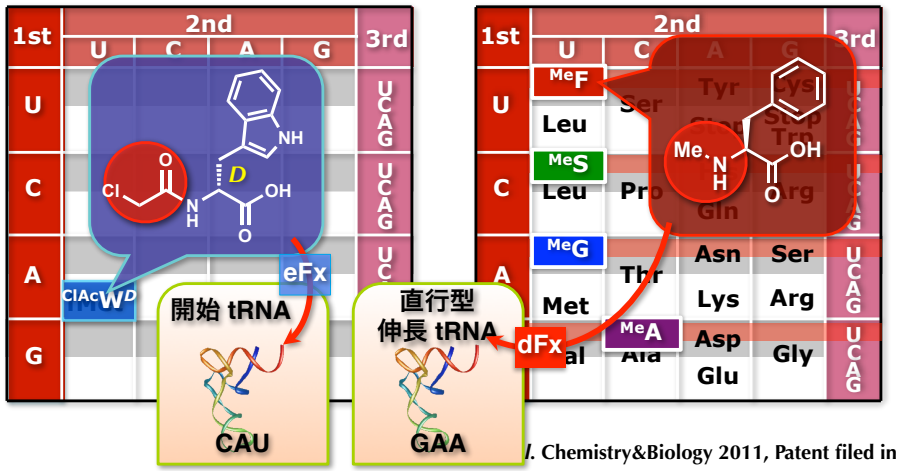
1st	2nd U	2nd C	2nd A	2nd G	3rd
U	Phe Leu	Ser	Tyr Stop	Cys Stop Trp	UCAG
C	Leu	Pro	His Gln	Arg	UCAG
A	Ile Met	Thr	Asn Lys	Ser Arg	UCAG
G	Val	Ala	Asp Glu	Gly	UCAG

Goto *et al.* ACS Chem Biol & RNA 2008

法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

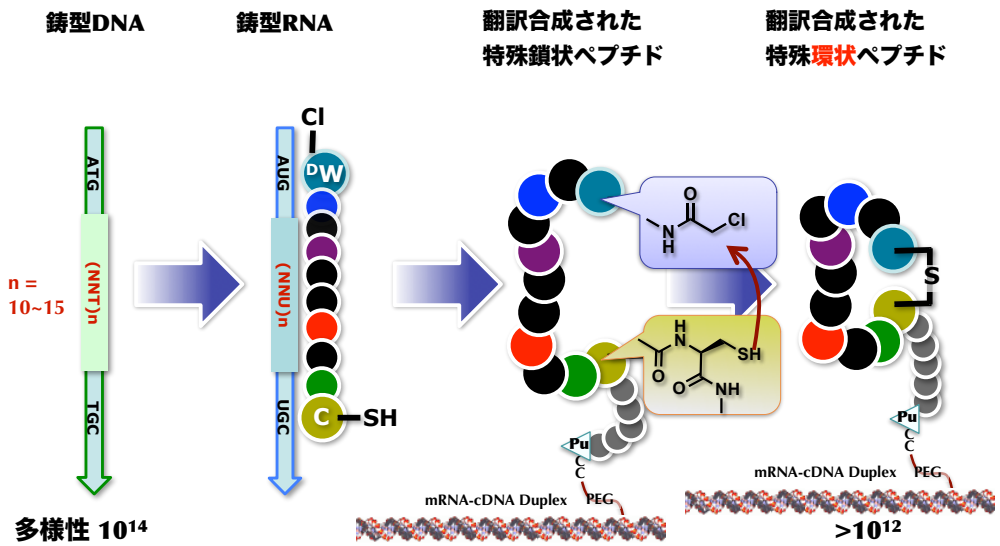
開始反応表

伸長反応表

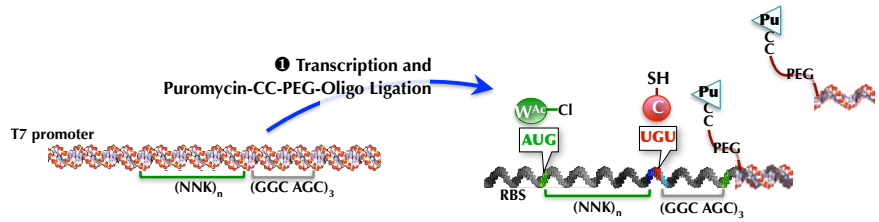


J. Chemistry&Biology 2011, Patent filed in 2010

大環状特殊ペプチドライブラリーの翻訳合成



RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング

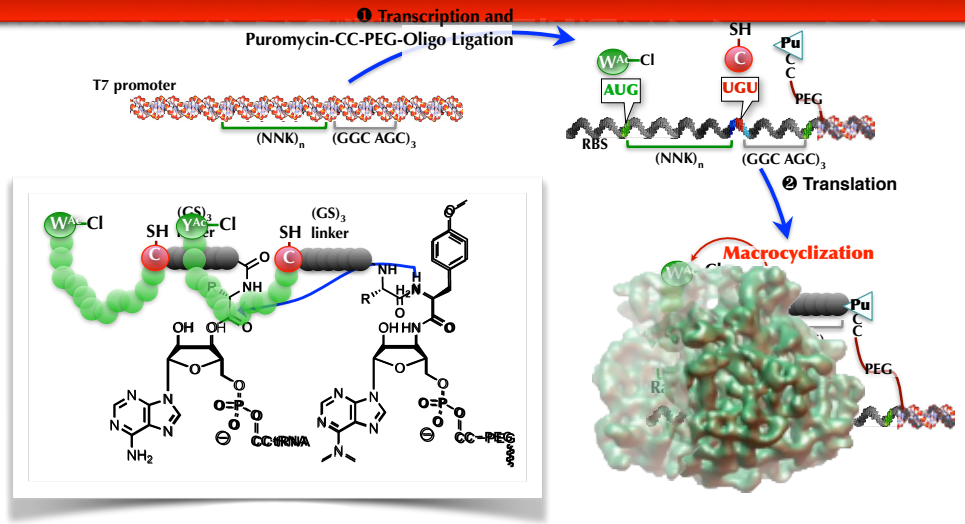


Original old technique: Szostak *et al.* 1997

RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング

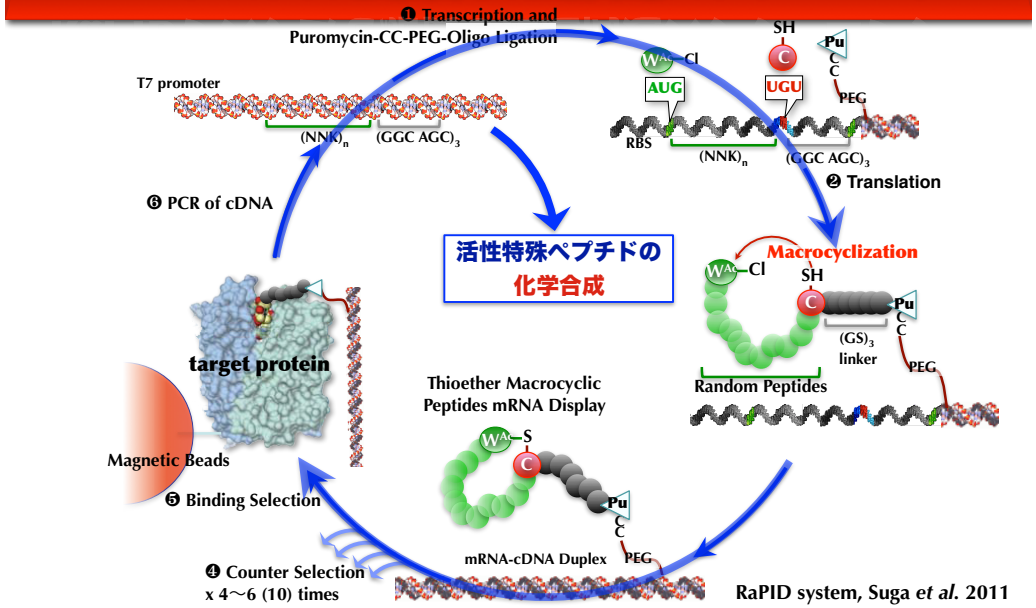
RaPID system, Suga *et al.* 2011

RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング



RaPID system, Suga *et al.* 2011

RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング



RaPID system, Suga *et al.* 2011

特殊ペプチドの強みと弱み

特殊ペプチドは標的特異性が高い

特殊ペプチドは免疫原性(副作用)がない

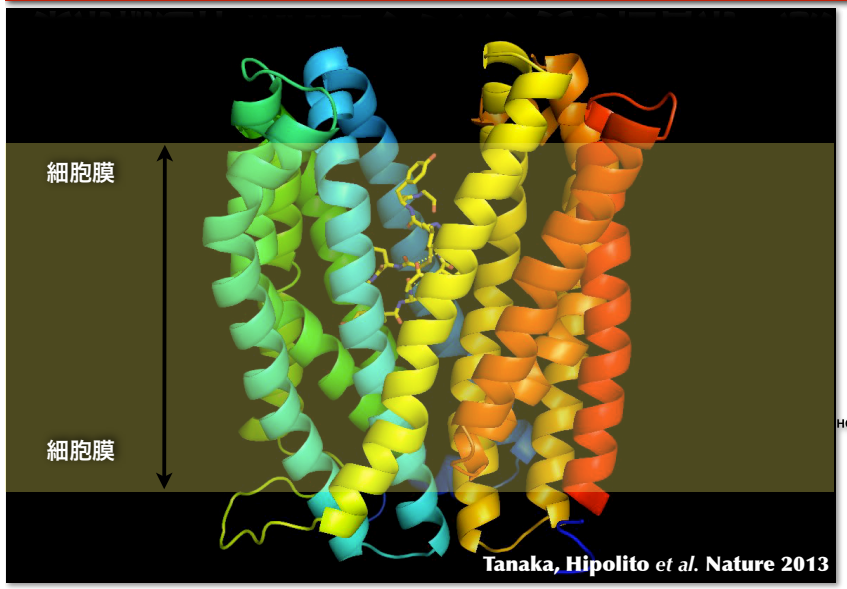
特殊ペはプラットフォームで開発できる

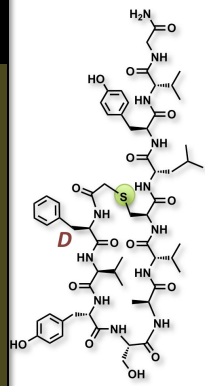
特殊ペプチドは化学合成できる(安価)

特殊ペは細胞内、細胞外の標的をターゲットにできる

膜透過がいまいち（課題）

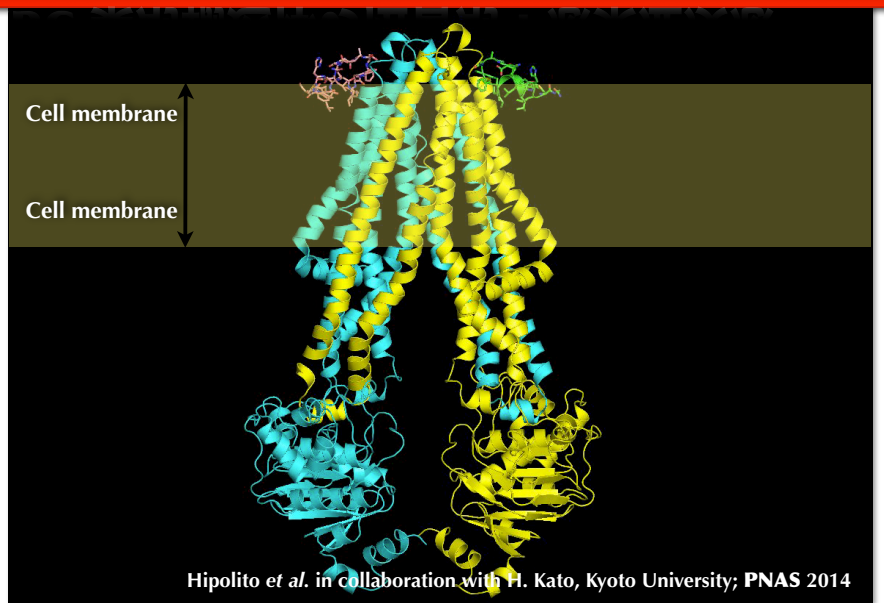
薬剤輸送体 MATE タンパク質の阻害剤：感染症疾患





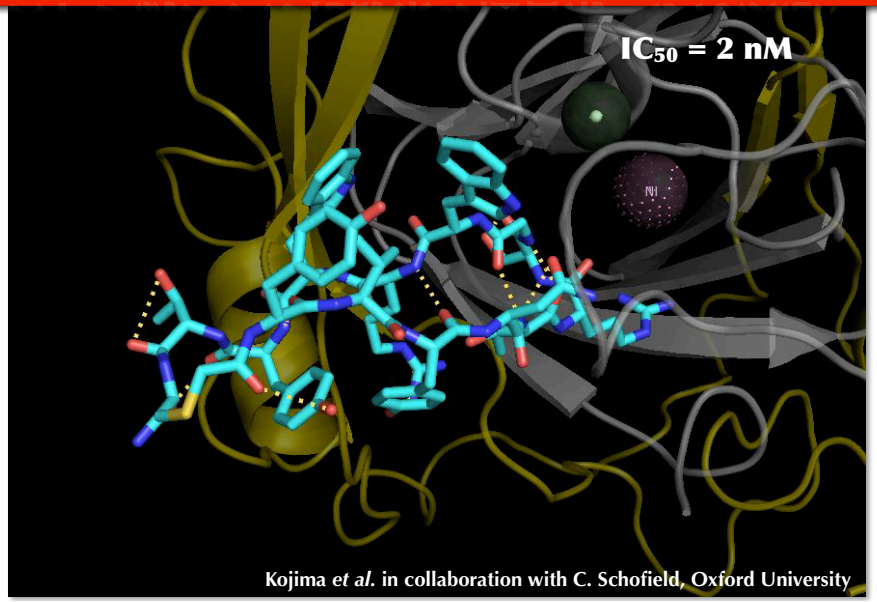
Tanaka, Hipolito *et al.* Nature 2013

ABC 薬剤輸送体の阻害剤：感染症疾患



Hipolito *et al.* in collaboration with H. Kato, Kyoto University; **PNAS** 2014

ヒストン脱メチル化酵素の阻害剤：がん疾患

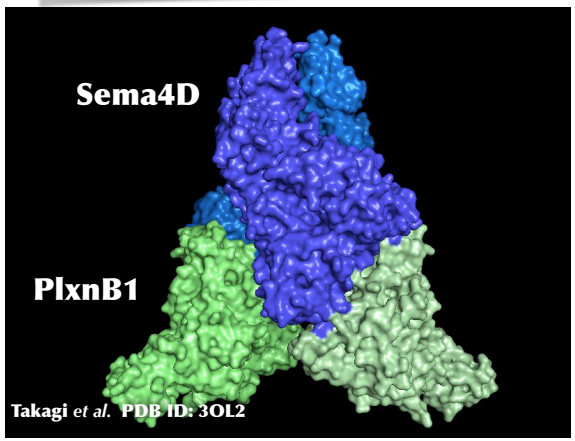


RaPIDシステム・PeptiDreamのすごいところ

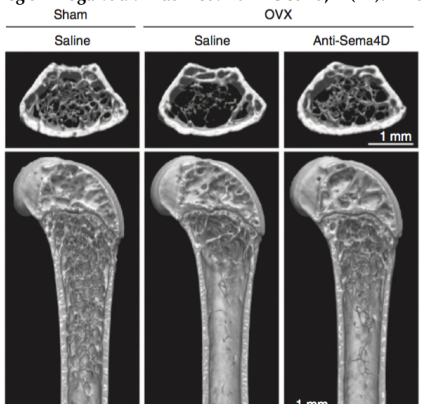
- ✓ めちゃ高い多様性（１兆種類）の特殊ペプチドライブラリーを、１本のチューブ内で取り扱える
- ✓ 色々なビルディングブロックをペプチド鎖に導入できる
- ✓ コストパフォーマンスがめちゃ高い
- ✓ ターンオーバーがめちゃRaPID（２週間で初期探索結果が出る）
- ✓ 蛋白質の量は少しでいい、３次元構造はわからなくてもいい
- ✓ 成功率が高い
- ✓ 抗体並みに強力な結合力（阻害力）をもつ特殊ペプチドを発見できる
- ✓ 取れた特殊ペプチドは全て新規化合物（特許性がある）
- ✓ 化学合成で活性特殊ペプチド（分子量700–1,700 Da）を入手できる
- ✓ 化学合成なので、修飾も自由自在

PlexinB1：骨の恒常性を制御する膜タンパク質

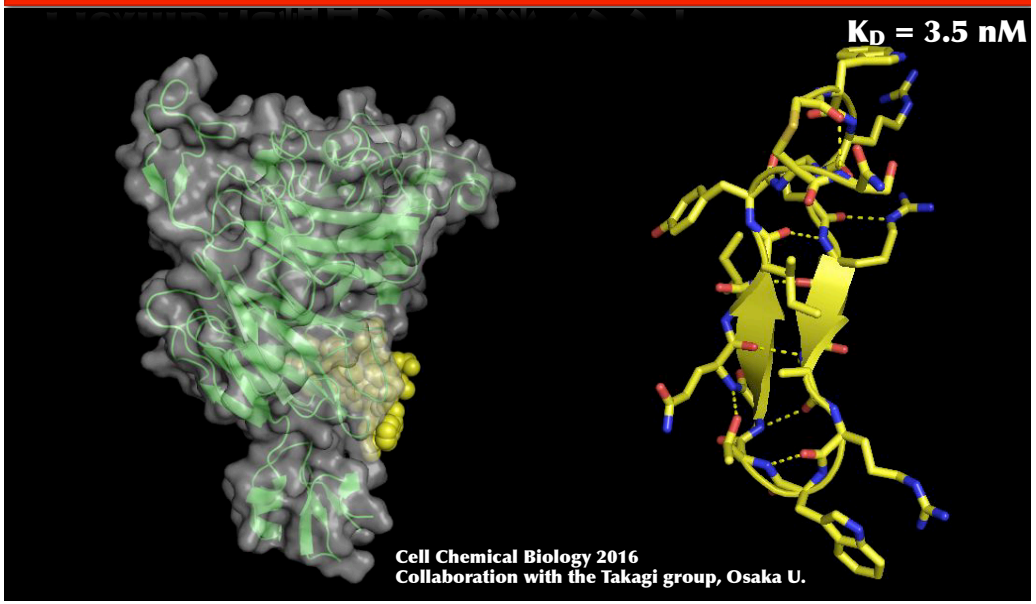
- 300 kDa 一回膜貫通膜タンパク質 (細胞外ドメインを緑で示している)
- Semaphorin4D (青) に結合して2:2の4両体を形成する
- この相互作用が神経の発生、骨の再生・分解(恒常性)、炎症等を制御する



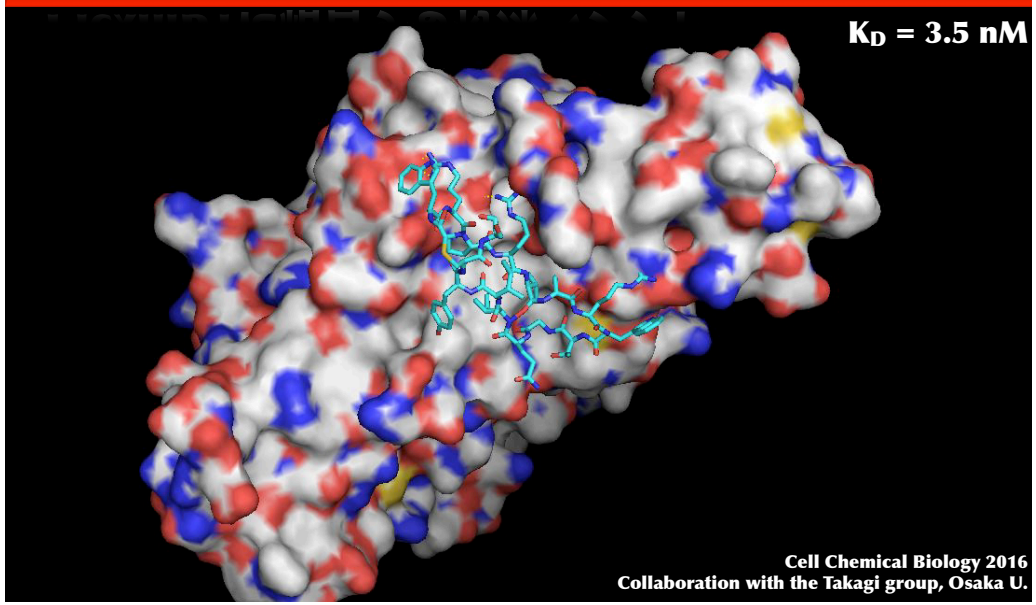
Negishi-Koga *et al.* Nat Med. 2011 Oct 23;17(11):1473



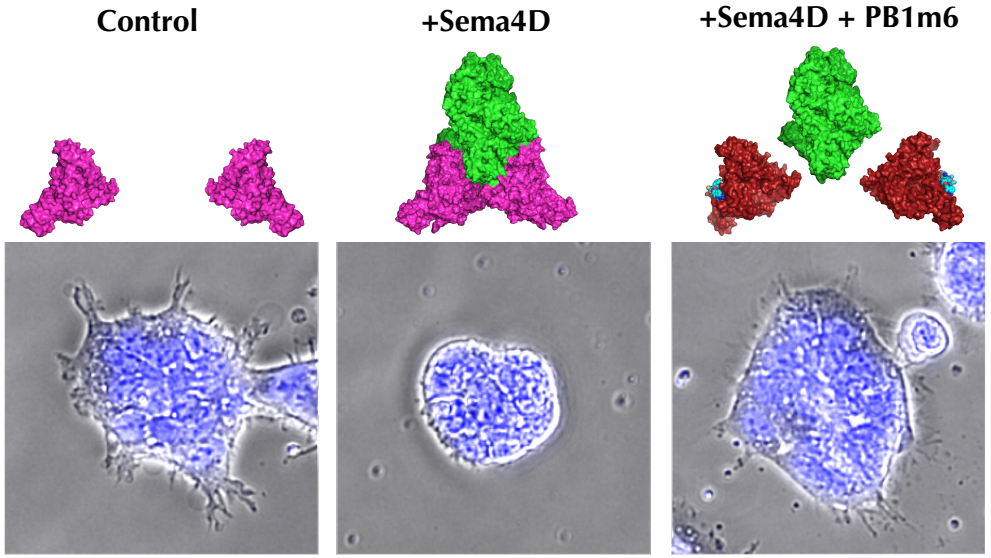
PlexinB1に結合する特殊ペプチド



PlexinB1に結合する特殊ペプチド



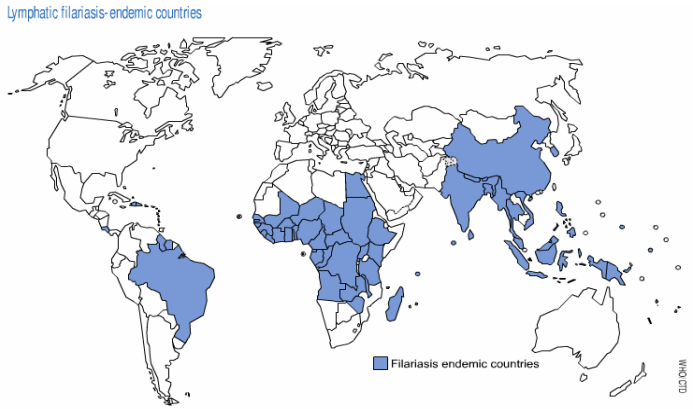
PlexinB1に阻害する特殊ペプチド

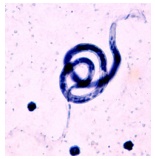


Cell Chemical Biology 2016, Collaboration with the Takagi group, Osaka U.

寄生虫(線虫)に対する薬剤開発：無視された疾患

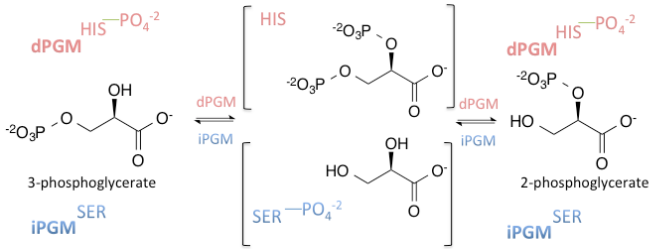
線虫は世界に広く生息し、人や家畜に寄生する。その種類によっては、深刻な疾患をもたらす。例えば、マラリアは第３国に広く感染が広がり、WHOは寄生虫を駆除する薬剤の開発を望んでいる。その一方で「儲からない薬剤」のため、大手製薬企業は開発に手をつけない「無視された疾患」と言われる。



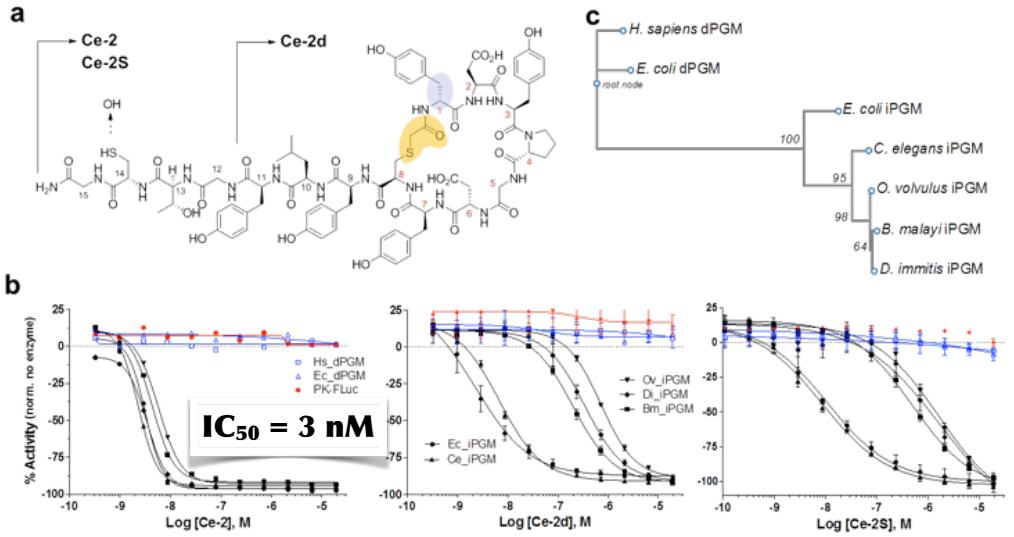


PhosphoGlycerate Mutase (dPGM and iPGM)

- Cofactor independent phosphoglycerate mutases (iPGM) は線虫が生息するに不可欠な酵素である。
- ホストである人間や家畜はCofactor dependent PGM (dPGM) を持っており、異なるタンパク質であり、iPGMは薬剤標的としては理想的である。
- しかし、低分子化合物ライブラリーを用いた阻害剤開発には、NIH等の機関が試みたが完全に失敗した「non-druggable」の薬剤標的と言われた。



ラリアット(投げ輪)型特殊環状ペプチドの阻害剤

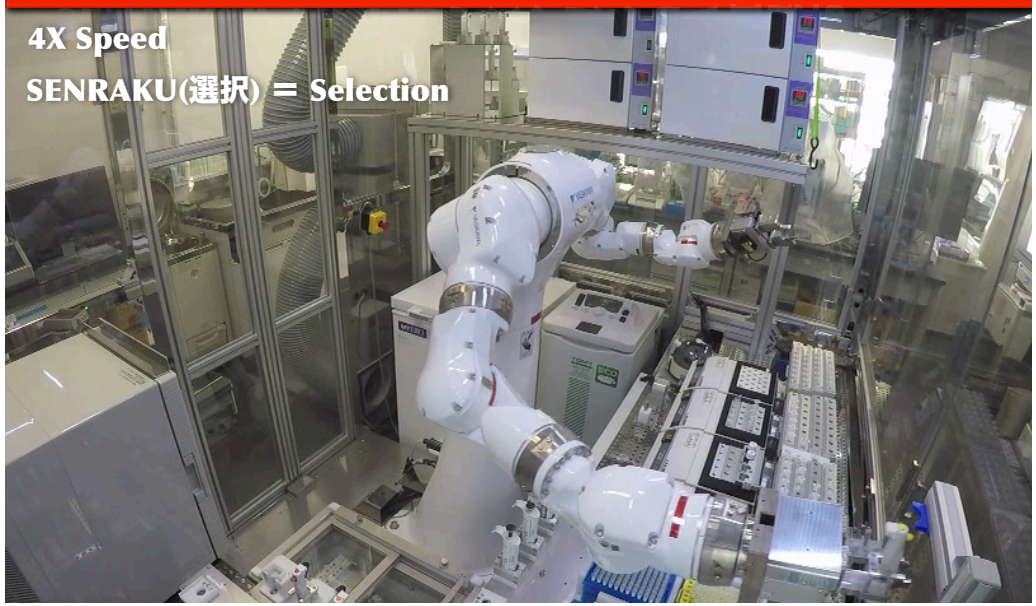


Hao, *et al.* Nature Communications 2017

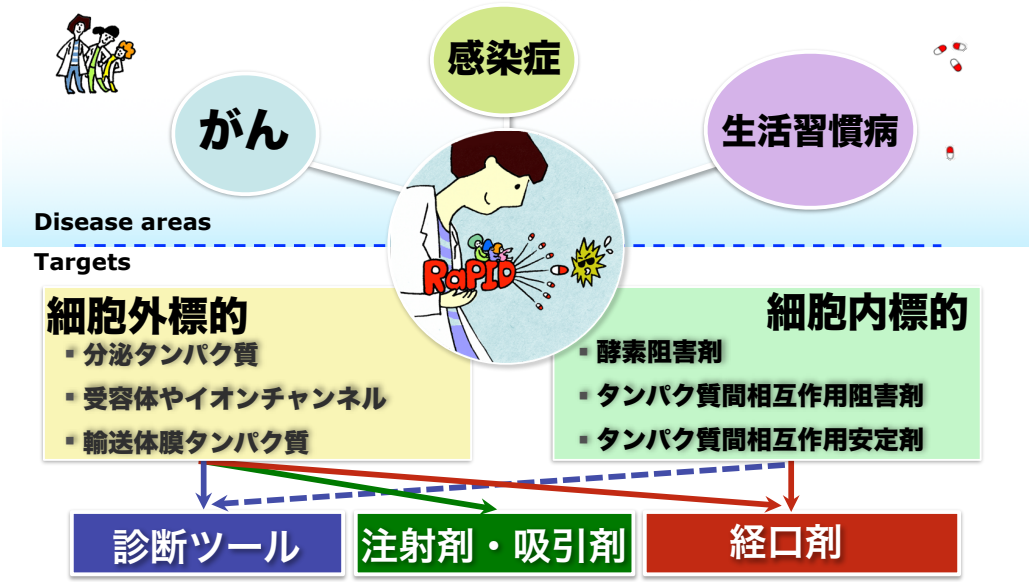
ラリアット(投げ輪)型特殊環状ペプチドの阻害剤

Hao, *et al.* Nature Communications 2017

"SENTAKun": RaPIDシステムのセミ自動化 2015



菅研究室・PeptiDream Inc., Tokyo



アメリカ型バイオベンチャー　創生期

☞ **Genentech（創業1976年）**

VC(ベンチャーキャピタル)のパートナーだったR. Swanson氏(当時29歳)が、UCSFのH. Boyer教授に出資し(たった1万ドル!)、遺伝子工学を駆使する会社を設立した。その後、組換えタンパク質製剤や抗体医薬品を上市する。現在は、Roche傘下に入ったが、独立性を保っている。

☞ **Amgen（創業1980年）**

AbbottのVice President of R&Dを務めるG. Rathmannが、遺伝子工学を学ぶためにUCLAのW. Salser教授に面会した際に会社設立を提案され、会社を設立した。VCから集めた40億ドルを使い切る寸前に、EPOを上市して生きながらえ、現在は世界13位の製薬企業に成長した。

日本型バイオベンチャー　創生期？乱立期？

☞ **アンジェス MG (1999年)** 2016年時価総額180億円

大阪大学医学部・森下竜一教授が創業。2003年東証マザーズ上場。
遺伝子治療薬の開発とデコイ核酸医薬の開発が中心。
2006年売上高29億円（最高売上）・利益Δ19億円赤字
2016年売上高4.3億円・利益Δ41億円赤字

☞ **オンコセラピー・サイエンス (2001年)** 2016年時総370億円

東京大学医科学研究所・中村祐輔教授が創業。2003年東証マザーズ上場。
ペプチド癌ワクチンの開発が中心。
2012年売上高62億円（最高売上）・利益7.2億円
2016年売上高2.7億円・利益Δ28億円赤字

東大発バイオベンチャー：ペプチドリーム株式会社

☞ **ペプチドリーム (2006年創業)** 2017年 時価総額 3500億円

東京大学先端研(現・理学系研究科所属)・菅裕明教授が、開発した「３つのコア技術＊」を基盤に創業。特殊ペプチド医薬品の開発を国内外製薬企業と連携し、開発する創薬ベンチャー。連携開発に加え、独自の医薬品の開発を進め、連携先への技術サブライセンスもする。
2013年東証マザーズ上場。2015年東証一部上場。
2014年売上高8.2億円・利益1.5億円
2016年売上高43億円（最高売上）・利益16億円

＊東大(菅研)から出願された関連特許数は16件、ペプチドリームにライセンスされた特許は15件、うちコア技術特許は7件。

なぜペプチドリームを創業したか（菅ビジョン）

☞ **技術を社会に還元する「夢」** (Unmet medical needsに報える)

☞ **2004年当時「特殊ペプチド創薬」が製薬会社にまだ認められていなかったから**
Visionary (夢的な) 創薬アプローチであった (Pros: 競合は極めて少ない)

☞ **プラットフォーム技術であったから**
特許戦略が建てやすい (Pros: パッケージで特許を固め,優位に契約できる)

☞ **自分の技術を信じていたから**

☞ **アカデミアの自由研究を守るため** (完全にビジネスと分離する)
産学連携では本当に価値のある成果が出た時は論文として発表できない
学生やポスドクに産学連携研究をさせるのは無理！

ペプチドリーム創業にあたっての社長との約束

☞ **技術を社会に還元する夢を実行する**

☞ **VCからの投資は最小限に抑え、エンジェルによる資金で経営する**

ざるのように費用は浪費せず、責任をもって経営にあたる

☞ **国からの研究費はPD社と菅では獲得しない (利益相反の回避)**

研究資金についてはPD社は菅を頼らない

菅もまたPD社に研究費を要求しない

☞ **自らの営業努力で資金を獲得する**

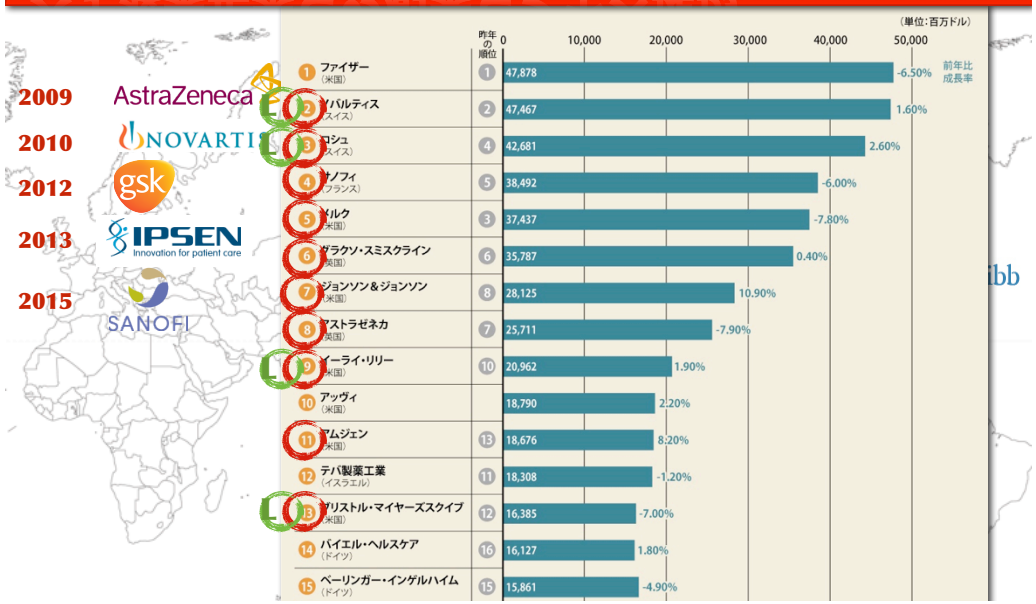
☞ **大学発ベンチャーとしての日本にない例をつくる**

黒字バイオベンチャーの達成 (日本でできるバイオベンチャーとは？)

クローバル企業として外貨を獲得し、経営できる企業にする

大手製薬企業との創薬ビジネス提携

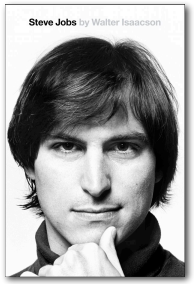
大手製薬企業との創薬ビジネス提携

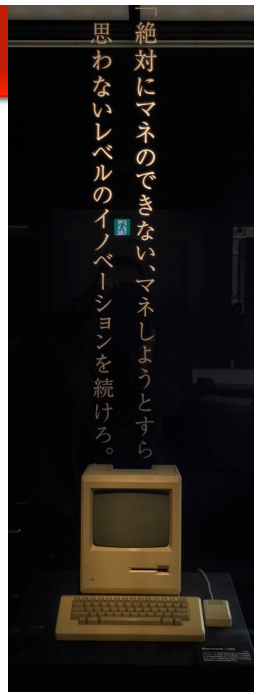


独断と偏見で選んだ名言

「絶対にマネのできない、
マネしようとすら思わないレベルの
イノベーションを続けろ。」

- Steve Jobs





謝辞：生物有機化学研究室

The University of Tokyo: Department of Chemistry, School of Science

謝辞：生物有機化学研究室

東京大学大学院理学系研究科・化学専攻
生物有機化学研究室（菅研）

Hiroshi Murakami *(Nagoya U.)* Taek Jin Kang *(Dongguk Uni.-Seoul)*

Yuki Goto Takayuki Katoh Toby Passioura

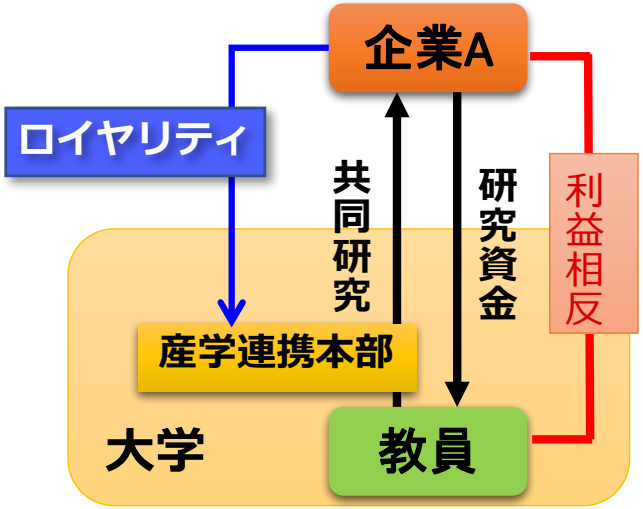
Yusuke Yamagishi Kenichiro Ito Naohiro Terasaka Christpher Hipolito
Junpei Morimoto Shotaro Tsunoda Gosuke Hayashi Takashi Higuchi
Yuki Hayashi Yasuharu Kato Nasir Bashiruddin
Seino Jongkees Yumi Ito Kousuke Nishio
Joseph Rogers Yoshihiko Iwane Ryo Takatsuji Takahiro Kizaki

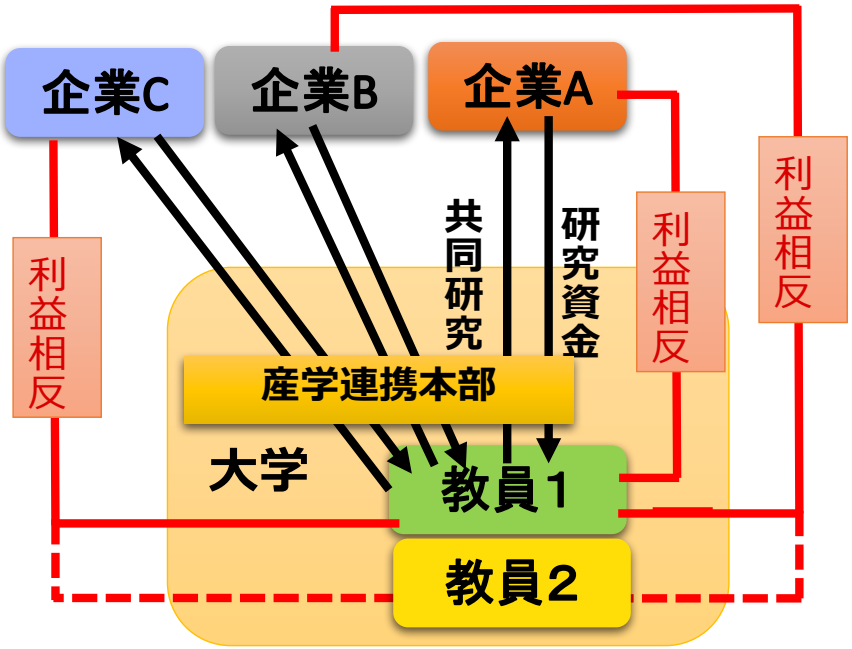
Prof. Osamu Nureki (Univ. Tokyo) Prof. Kunio Matsumoto & Katsuya Sakai (Kanazawa Univ.)
Prof. Hiroaki Kato (Kyoto Univ.) Prof. Junichi Takagi & Yukiko Matsunaga (Osaka Univ.)
Prof. Chrisropher Schofield & Akane Kawamura (Oxford Univ.) Dr. James Inglese (NIH)
Prof. Hiroyasu Onaka & Taro Ozaki (Univ. Tokyo)

¥¥ JST-CREST "Molecular Technologies" **JSPS 新学術領域「生合成リデザイン」**
¥¥ JSPS Grant-in-Aid "S"
¥¥ AMED Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science
¥¥ AMED Revolutionary Bio-Drugs Platform Technologies

従来型の企業との共同研究（オープンイノベーションへの難しさ）

A　個人型・従来型



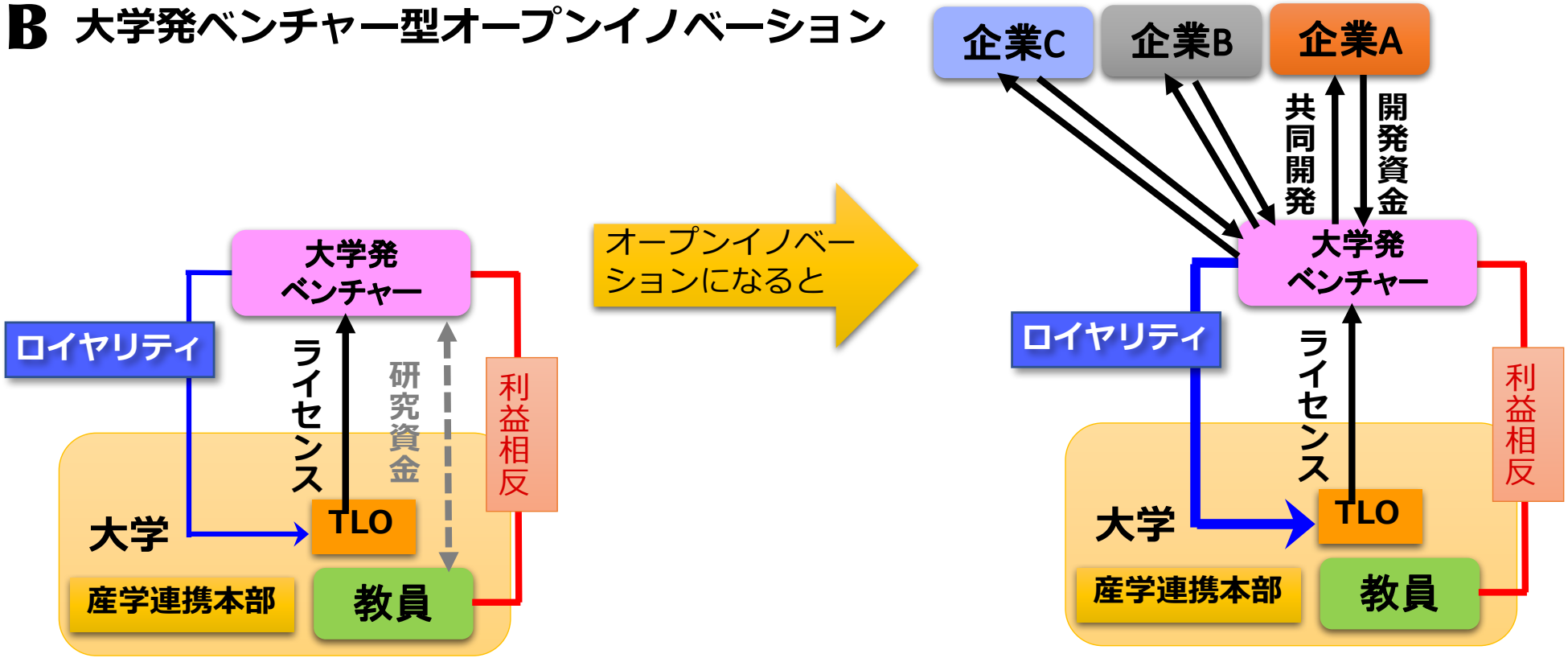


Pros: 教員と１企業が共同研究を開始する場合、大学の産学連携本部が仲介して契約する。その際、利益相反は、教員対企業１社であり、そこさえしっかり管理していれば、問題が起きることはない。
Cons: 規模が小さい。

Pros: 規模を上げられる。
Cons: しかし、研究シーズをオープンにすると、教員が関係する企業が複数になり、産学連携本部が仲介しなければならない契約数は個別である数倍に増えるばかりでなく、教員が抱える利益相反も増える。さらに、関与する教員が増えれば、利益相反は益々複雑化することは避けられない。また、本来のアカデミア研究活動にも支障が出る可能性もある（特に学生や研究員がオープンイノベーションに関わることになれば、その利益相反の複雑さのみならず、教育にすら影響を与えるレベルに達する）。

大学発ベンチャーを基軸としたオープンイノベーション（ペプチドリーム型ビジネスモデル）

B 大学発ベンチャー型オープンイノベーション

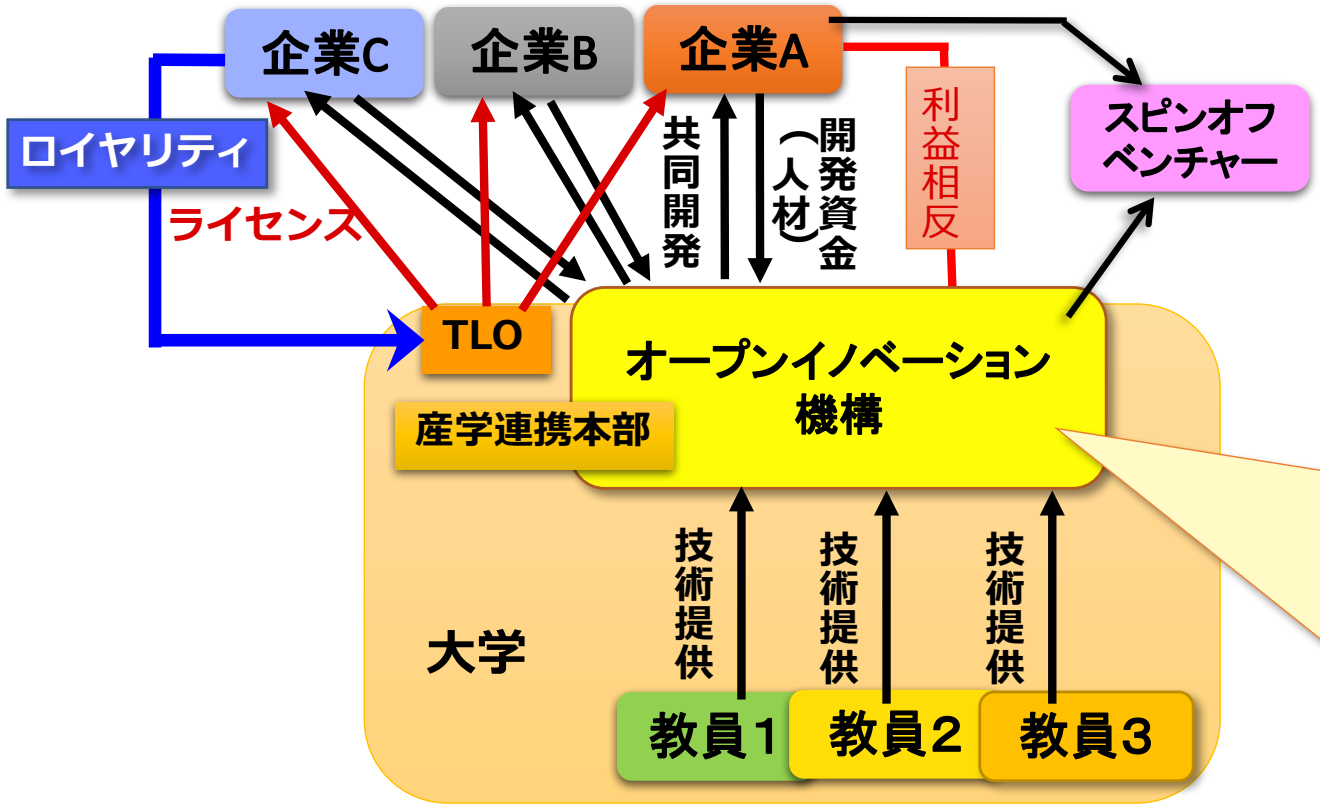


Pros: 教員が大学発ベンチャーを起業した場合（大学の産学連携本部が仲介して契約する必要はない）、技術ライセンスを担うTLOがベンチャーと契約する。その際の利益相反は、教員対ベンチャーだけ。特にベンチャーと教員の間に研究資金が流れなければ、大きな利益相反が起きる可能性は極めて低い。ベンチャーは、キャピタル等で獲得した資金をもとに、研究開発を進める。
Cons: ベンチャーの成功確率は低い。研究資金がベンチャーと教員の間に流れると、利益相反は最高レベルに上がり、注意が必要。

Pros:ベンチャーは、企業と自由に契約し、共同開発を進めることができる（研究でなく、開発であることに注目）。オープンイノベーションになっても、基本的に教員・大学が関わる部分は変化しない。すなわち、ベンチャーが技術シーズをオープンにすることで、共同開発の幅を広げることになり、それだけ大学・TLOに入るロイヤリティのパイプが太くなる。
Cons: ベンチャーの成功確率は低いが、このモデルだと確立は遙かに上がる。

ペプチドリーム型ビジネスモデル

C　新型オープンイノベーション（組織対組織）

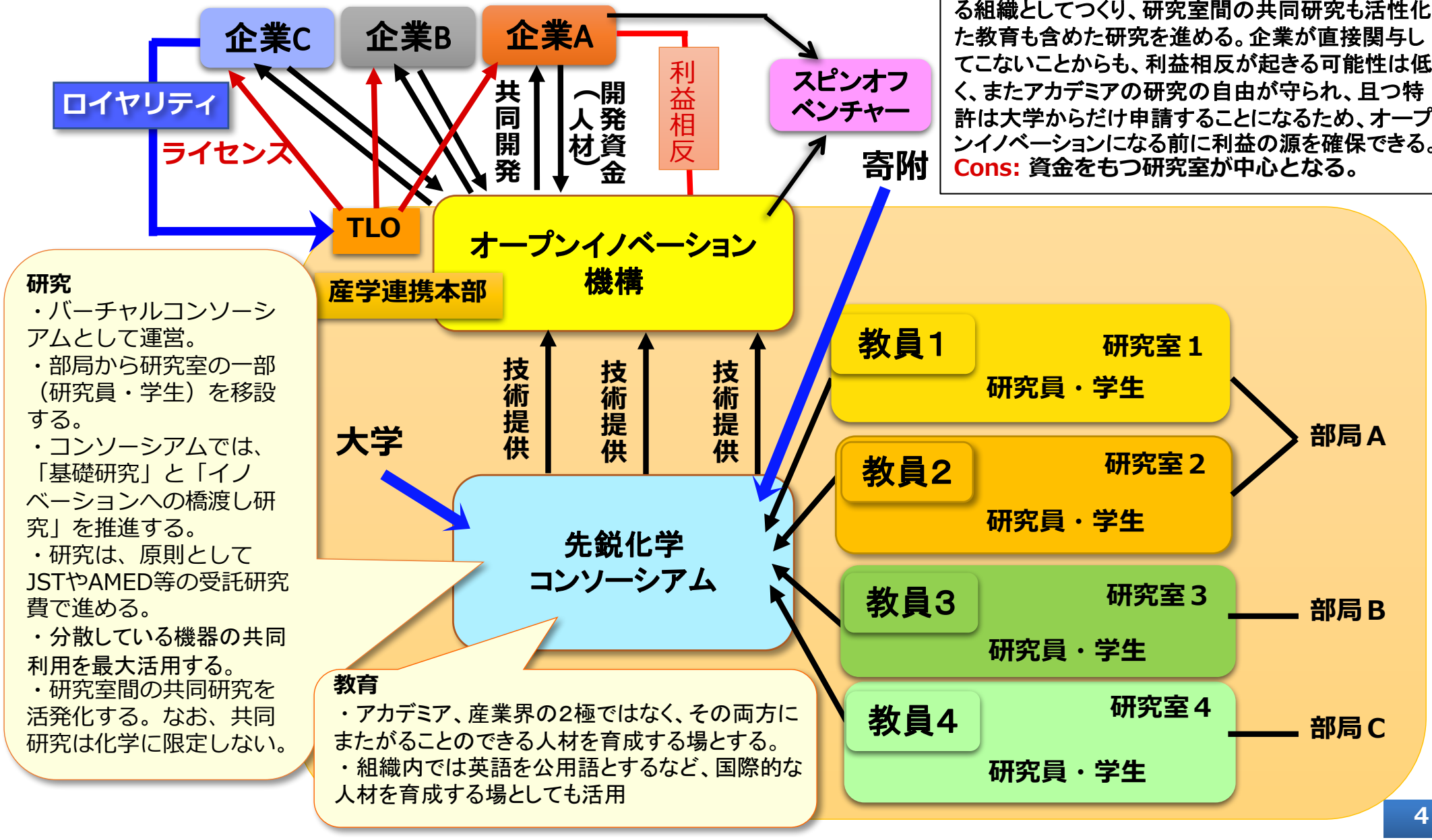


・開発資金（直接経費と間接経費の一部）は、機構で雇用した機構研究員への人件費、および機構内での開発研究に充てる。教員の研究室には開発資金は流れない。
・企業からの開発資金には、企業から派遣される人材も含まれる。
・機構では、複数の技術シーズを適切に組み合わせることも担う。また、企業からのニーズ発掘も担う。
・機構は、産学連携本部と連携し、契約の責任を負う。
・機構と研究員の間で利益相反ルールを結ぶことで、企業との個別的な利益相反が起きないようにする。
・共同開発がうまく進んだ場合は、技術ライセンスだけでなく、スピンオフベンチャーも視野に入れることができる。

Pros: オープンイノベーション機構は、企業との共同開発を担う機関として特化する（基礎研究は行わない＝基礎研究と開発研究を分離する）。利益相反は個々の研究者レベルではなく、企業と機構の間でコントロールできるため、最低限しか起こらない。機構での開発成果は、企業にライセンスすることで迅速に事業化する。あるいは、その成果をもとに企業と共にスピンオフベンチャーを起業し、その技術に特化した事業化を目指すことができる。
Cons: 機構での経営手腕が問われる。機構を立ち上げるための初期投資が大学には必要となる。教員からの技術提供が困難な場合（不十分な場合）があり得る→コンソーシアムで克服。

D オープンイノベーション機構への橋渡しをするコンソーシアム

Pros: オープンイノベーションへの橋渡し研究をする組織としてつくり、研究室間の共同研究も活性化た教育も含めた研究を進める。企業が直接関与してこないことからも、利益相反が起きる可能性は低く、またアカデミアの研究の自由が守られ、且つ特許は大学からだけ申請することになるため、オープンイノベーションになる前に利益の源を確保できる。
Cons: 資金をもつ研究室が中心となる。



研究
・バーチャルコンソーシアムとして運営。
・部局から研究室の一部（研究員・学生）を移設する。
・コンソーシアムでは、「基礎研究」と「イノベーションへの橋渡し研究」を推進する。
・研究は、原則としてJSTやAMED等の受託研究費で進める。
・分散している機器の共同利用を最大活用する。
・研究室間の共同研究を活発化する。なお、共同研究は化学に限定しない。

教育
・アカデミア、産業界の2極ではなく、その両方にまたがることのできる人材を育成する場とする。
・組織内では英語を公用語とするなど、国際的な人材を育成する場としても活用

オープンイノベーションを可能にし、活性化するためのポイント

・オープンイノベーションでは複雑な利益相反が起きうる可能性が高く、そのマネージメントする組織、仕組としてOI機構が不可欠（部局負担、個人研究者での対応では不可能）

・オープンイノベーションの特化したOI機構は、大学の「研究と教育を担う」部局等の組織とは独立した組織として機能する必要があり、その基盤になる初期経費は不可欠。（ただし、企業→OI機構の資金基盤が確立できれば、その運営費は不要となる可能性が高い。）

・OI機構には、研究人材と資金のマネージメントはもちろんのこと、各研究者の技術の融合といった「オープンイノベーションマネージメント」を担う経営的な視点をもつ人材が必要。

・ OI機構は、企業・大学の共同開発からスピンオフベンチャーをつくる人材も育成する。