

## 大学発ベンチャー起業・事始め



信州大学医学部 外科学講座 (外科学第二)  
 信州大学医学部附属病院近未来医療推進センター 副センター長 天野 純  
 同 トランスレーショナルリサーチセンター センター長

### プロローグ

皆さん良くご存じの整腸剤の Lac B. を、担がんマウスに静注しても体温などのバイタルサインに変化を来さず、48~72時間後にはがん組織だけで生育し、血中にはもちろん肝臓、腎臓、骨髄にも検出されないことを現信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻分子腫瘍学講座・谷口俊一郎教授が1980年に発見され、*Cancer Research* に発表された。1995年、谷口先生が信州大学の教授として赴任時の記念講演会で、嫌気性菌を用いたがんの治療法について話されたのをお聞きし、現東京医科大学茨城医療センター乳腺科・藤森実教授と相談し、慢性拒絶反応に対する遺伝子治療の研究を行っていた関係で、谷口教授に嫌気性菌を用いたがんの遺伝子治療開発の共同研究をさせていただくようお願いした。嫌気性菌についていろいろ調べていくうちに、*Bifidobacterium longum* :BL が遺伝子操作が容易で治療遺伝子を組み込むことができることが分かり、矢澤和虎先生（現諏訪赤十字病院救急部長）がそのまじめさと人柄を買われてプロジェクトを担当し、2000年に BL が Lac B. 同様にがん組織だけで特異的に生育することを証明した。この実験結果を国内の学会で発表しようとして演題応募したが、がん治療のためとはいえ細菌を静注することは非病原性であっても敗血症をもたらす非常識な発想とみなされたためか、採用されることはなかった。しかし、米国で学会発表する機会に恵まれ、われわれの研究成果を知って、NIH のチームによってサルモネラ菌、ジョンズ・ホプキンス大学のチームによって破傷風菌を用いたがん治療の Phase I の臨床試験が始まり、米国の臨床試験のスピードの速さを改めて認識したが、弱毒化したとはいえこれらは病原菌であ

り、ビフィズス菌が安全性では優れていると考え、BL も米国では臨床試験ができる可能性を見出し、逆に奮い立った。

どのような治療遺伝子を組み込めばいいのかわかりし、5-FC を 5-FU に変換する cytosine deaminase:CD をつくる BL を shuttle vector として利用する pro-drug therapy の DDS を開発するプロジェクトをスタートした。京都薬科大学の加納康正助教授（当時）が BL の発現ベクターを開発していることを知り、共同研究をお願いして、大学院生の佐々木貴之君（現東京医科大学茨城医療センター乳腺科）が CD 発現プラスミドを組み込みこんだ BL を用いて自然発症乳がんラットモデルでの腫瘍増殖抑制効果を見出し、AACR から賞をもらい、ほぼ同じくして藤森実助教授が日本乳癌学会・久野賞を受賞し、これらの結果が2006年に *Cancer Science* に掲載された。

この間、谷口教授、藤森助教授と相談してなんとか臨床応用に向けた研究を行いたいと考えたが、患者さんに使用する（上市）ところまでたどり着くには数百億円かかるだろうと予測され、さらにそのためにはとにかく特許を取らないと知的財産にならず、ましてや製品化することもできず、論文として残るだけでしかないことを知った。そこで、長野県内の特許事務所に相談したり、恩師の故東京医科歯科大学鈴木章夫元学長のつてもあり、K 社が研究成果を認めてくれ、特許の申請と共同研究を引き受けてくれた。そこで、2001年に特許を申請し、2005年に「嫌気性菌を用いた遺伝子治療医薬」の特許権を取得した。しかし、特許権を維持するにもさらにお金がかかるため、国内だけでなく海外の会社も含めて20社以上の製薬会社に共同研究の話をもちかけたが、担当者レベルでは大変興味を持ってくれ、

その方々の努力でなんとか取締役会議まではいくが、「細菌を注射するなどとんでもない!」、「臨床応用など不可能だ!」とのことで断られ続けた。この間、最初のBL株からさらに効率的に5-FUを産生する株を開発できたが、K社との共同研究が進まず、いよいよ自前でベンチャーをつくらなければならないと考え、いろいろなベンチャーキャピタルとの交渉をもった。当時は大学発のベンチャー起業ブームであったが、やはり細菌を人体に投与するビジネスモデルを理解してもらうのは極めて困難で、もう日本のベンチャーキャピタルにお願いする気力もなくなり、すがる気持ちで台湾に本社を持つ会社と新宿駅近くのホテルで会談した。数時間かけて慣れない英語で説明して、内容的には素晴らしいが“Good luck!”と言われ、しょぼく来て雨の中、藤森助教授と新宿駅までトボトボ歩いてやっこのことで特急あずさに乗る、車中2人でやけ酒を飲みながら松本まで帰ってきたことが、今もあの時の傘もささずに雨に打たれた寒さとともにどん底の心境であったことを思い出す。

## 信州大学発ベンチャー・アネロファーマサイエンス設立

谷口教授ご発想の「生物の病気(がん)は、生物(BL)で治療する」という、素晴らしいコンセプトに基づいて、動物実験で腫瘍増殖の抑制効果を確認した後も、やはり人体に無害であることの証明がベ



2004年9月：医局でのささやかな設立記念祝賀パーティー  
小宮山学長、黒石社長をはじめ設立当初のメンバー

ンチャー起業の重要な要件であるという認識に至った。幸い2003年に、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の助成を受け、予想していたとはいえずやサル動物実験でピフィズス菌を反復静注してもIL-6が上昇せず、ショックも起きず、安全であるという結果を得て、生菌を生体に注射しても安全であることが立証された。

その日は忘れもしない。もうこの面談でだめならベンチャー設立は断念しようと藤森助教授と一緒に、井上謙吾さん(現アネロファーマサイエンス; APS取締役)の紹介で、これまで東京大学、慶応大学をはじめ多くのバイオベンチャーの設立に実績のあるウォーターベイン・パートナーズ; WVPsの黒石真史社長をはじめ三嶋徹也氏、石神達三氏に都内のあるホテルでお会いした。松本から早めに着いて3人を待っている間、藤森助教授も私も悲壮な心境(これで終わり!)のせいか、暗く長く感じられた。しかし、現れた3人は、一言二言交わすだけで、これまでお会いしたどの一部上場会社の人たちよりも物腰がやわらかく紳士的で、ビジネスよりもサイエンスについて語り合え、巡り会えたことが何よりの成果で、もうベンチャーを起業するなどという夢はこれで終わりにしてもよいと心の中であきらめて松本に帰った。それから数週間後、なんと、WVPsがベンチャーキャピタルとしてベンチャー設立に向けて投資と指導、そして経営を引き受けてくれ、初代表取締役社長として黒石社長が就任するとの連絡を受けた。その後、何度か九段のWVPs社へ足を運んで相談し、発明者である谷口教授、藤森助教授と私が創業者(取締役)になり、資本金を775万円とし、役員も出資することとなった。特許の申請ではなんとか資金を工面できたが、今度の投資額はへそくりからというわけにもいかず、家内からは「ドブにお金を捨てるようなものね」とつれなく言われ、頭を下げてなげなしの貯金をはたいて出資した。2004年8月9日に会社を設立し、当時大学キャンパス内に本社をおくことが問題になっていたためWVPs内に本社をおき、9月1日付で私たちが非常勤取締役に就任し、研究所を信州大学内におき、4人の研究員でスタートした。その中には、製薬企業で研究に没頭された嫌気性菌のプロやマウスを使ったがん研究のプロなど、このがんの非ウイル

スペクターによる腫瘍選択的治療法の開発に情熱を燃やす人たちが結集した。ささやかな会社設立記念パーティーを教室の集会室で行い、この間、ご指導、ご尽力いただいた当時の小宮山淳学長もわざわざ駆けつけてくださった（写真）。

ベンチャーとして動き始めると、さらに数多くの優れた研究者が集まり、人材が充実していった。まだ会社の運営や開発研究資金を生み出す売れる商品がないため、外部からの投資に頼らざるを得ず、2004年9月に7,500万円の転換社債を発行してWVPsに引き受けてもらい、翌2005年3月には転換社債を株式に転換し、資本金を4,525万円に増資するとともに、同年6月、10月に数社のベンチャーキャピタルによる第三者割当増資を行い、その後資本金が1億円に達した。

## 米国での臨床試験の開始へ

ベンチャーの基盤が固まると、黒石社長に代わって諸星俊郎氏が社長となり、製剤化を種々検討した結果、凍結剤の製造技術を確立し、GMP規格に合い臨床応用できる組み換えピフィズス菌製剤の製品化を目指すとともに、2006年下半期にGLP基準を満たした毒性試験を開始した。次いでベンチャー設立以前からすべてを熟知する三嶋徹也氏が代表取締役となり、いよいよ臨床のための治験計画に取り組む段階となり、まず米国で臨床試験を開始することとした。K社で長年抗がん剤の開発を行ってきた城島正廣氏を開発企画部長に迎え、2007年、JSTの産学共同シーズイノベーション化事業の育成ステージに応募し、「ピフィズス菌を用いた抗がん剤プラットフォーム技術の開発」が採択された。米国における臨床試験を行うには、FDAにIND（Investigational New Drug）として新医薬品（候補）についての実験結果などの資料をまとめたパッケージを作成する必要があり、サイエンス・アドバイザーとしてMaryland大学のGreenebaum Cancer CenterのE.A. Sausville先生、Yale Cancer CenterのM. Sznol先生に加わってもらい、日本のスタッフが直接訪米したりインターネットで会議をやりながら、pre-pre IND、pre IND、INDへと準備を整え、2012年1月にIND申請をFDAに行い、2012年2月11日から

Phase I 試験を開始することが承認された。

このようにINDの認可に向けての努力と並行して、2010年9月にエーザイと遺伝子組み換え菌を有効成分とする抗がん剤に関する契約を締結した。エーザイはAPSからAPS001Fの米国Phase Iの結果に対する優先評価のオプション権を獲得する一方、APSにその対価を支払い、また、両社はピフィズス菌を用いたデリバリー技術を活用し、新規抗がん剤候補の探索を共同で実施する締結内容で、エーザイは共同研究費用を負担しながら、共同研究成果に基づいて事業化に必要な独占的ライセンスにかかわる優先交渉権を獲得することとなった。さらにエーザイとの契約の成功のせいか、同年11月に官民共同投資ファンドの産業革新機構が新薬開発の各ステップにおける必要資金額に応じて段階的に出資を行う方式を採用し、バイオベンチャーに対して初の案件となるAPSに7億円を出資し、米国でのPhase I開始に向けて一層前進するとともに、さらに翌2012年、ちょうど天皇陛下の心臓手術とほぼ同時期に追加出資として最大22億円の出資を決定し、読売新聞の第一面に報道された。そして、いよいよ同年末、米国の治験実施施設1カ所で、世界で初めてピフィズス菌をヒトの静脈に注射する“First in human”の臨床試験が開始され、今後、段階的に参加施設を増やすことを2013年3月28日にプレスリリースし、さらに胃がんや肺がんなどの固形がん患者に投与して安全性や薬効を調べた上で、2020年代前半の実用化を目指すことを発表した。

## エピローグ

研究の成果として得られた医薬品・機器を、広く人類の健康福祉に役立てるためには、ヒトに投与あるいは使うためのあらゆる規制をクリアし、さらに人体に使用して安全性と効果を確認し、最後に商品として上市することが求められる。そのために研究成果が既存の企業に認めてもらえればいいが、細菌をヒトに静注するなどといった常識ではタブーに近いような開発計画は決して大手製薬メーカーが手を出すことはない。そこで大手製薬メーカーが手を出せないようなテーマに挑むためには、ベンチャーを設立する必要がある。日本における“drug lag,



device lag”の状況に対して政府が橋渡し研究の拠点を全国的に整備し、ベンチャー設立のためにさまざまな方策を講じているが、起業したベンチャーの生存率はまだまだ低く、APSも途切れない資本の獲得なくしては活動できず、資金がなくなりそうになる death valley に何度も遭遇しながら立ち上がって来られたのは、社長をはじめ取締役のたゆまぬ努力としっかりした将来展望を持ち続けた賜物と考えられる。このようにAPSが生き延びて、ついに米国での治験が可能になったのは、谷口教授の「生物の病気（がん）は、生物（BL）で治療する」というゆるぎない信念と、ベンチャー挙げての研究に対する真摯な態度と情熱、人と人との多くの出会いと結びつきによる。企業は人なり、というが、ベンチャーもまたしかりである。さらに研究所は信州大学医学部の再開発・耐震改修で幾度となく移転を余儀

なくされてきたが、その都度大変な労力と資金を投入し、その間も効率的な研究を継続して来られたのも、社員一同の強固な結束と一日も早い臨床応用へという夢を実現するために情熱を燃やし続けてくれたおかげであろう。幸い2013年5月より経済産業省イノベーション拠点立地支援事業により、信州大学松本キャンパス内に設置された「信州地域技術メデイカル展開センター」への最終移転を果たし、格段に改善した研究環境によって研究開発が一層強力に推進できるものと考えられる。

このような従来のアカデミアや外科医では得られない貴重な経験を積み重ねてきたおかげで、信州大学医学部附属病院に先端医療推進センター（現近未来医療推進センター）の設立に携わることができたものと感じている。

血液凝固阻止剤  
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品（注）（医師等の処方せんにより使用すること）

**クレキサン<sup>®</sup>**皮下注キット2000IU  
エノキサパリンナトリウム注射液 ●薬価基準収載

★「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告、禁忌を含む使用上の注意」等、詳細につきましては現品添付文書をご参照ください。  
★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

発売（資料請求先）：**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8

製造販売（輸入）：**サノフィ株式会社**  
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2012年10月 CLF01DE