

## 大学発バイオベンチャー： ジェノメディアにおける探索研究事業の取り組み



企業レポート

前田 明人\*

Recent activities of drug discovery in campus bioventure: Genomidea.

Key Words : HVJ-E, HTS, Drug discovery

### 1. はじめに

近年、大学発明を社会に還元する試みを加速させる手法として、多数の大学発ベンチャーが設立されました。ジェノメディアもその一つであり、私は5年前にベンチャー立ち上げに伴い大学研究者から、ベンチャーのマネージャーに移り、大学界や産業界、関連省庁の方々にご指導頂きながら、産学研究の橋渡しという当時プロトタイプのない研究開発プロセスを経験してきました。私の属した技術移転活動の初期段階では、先端ライフサイエンス分野では見えにくい設計思想の構築、大学ラボと共同での技術の深掘、研究から事業化へ至る時系列プロセスを認識しての役割分担や予算確保などが解決を要する課題となりました。また、この経験で得たことから実学として新しい方法論を少しでも教育的フィードバックができないかと考え、機会を得て一部の学生(工学研究科博士課程前期)に向けて年に1度、MOT(技術経営)の初歩という形でお話しています。ここでは、ジェノメディアにおいて創薬シーズ探索事業として行ってきた研究開発を中心に紹介したいと思います。

### 2. ジェノメディアについて

2002年7月の文部科学省知的クラスター創生事業の開始時に『未来医療のための分子創薬創成技術

～3大疾患制圧のための細胞制御技術の開発』の研究成果の実施のために株式会社として設立されました。さらに2003年9月にプラットフォーム技術となるHVJエンベロープベクターに関する一連の知財や資源を集め、創薬シーズ探索のみならず、医薬品への応用を目指したDDS事業も併せて本格的に事業がスタートしました。現在、本社を彩都地区にある彩都バイオインキュベータ(図1)に、研究所を彩都バイオインキュベータと産総研関西センター産学官連携棟に保有しています。

当社の事業は、HVJエンベロープベクターを用いたプロジェクトにより構成されており、主に創薬シーズ探索事業、DDS事業、診断薬事業に分類されます。1)創薬シーズ探索は、HVJエンベロープベクターを用いて、遺伝子・核酸や抗体などの調べたい物質を細胞や生体内に導入して、それにより実際に生じる影響や働きを確認し、創薬の標的分子を同定することです。医薬品の開発に対しての新規創薬シーズの発見に利用することができます。

2)DDS(Drug Delivery System、薬物送達システム)とは、HVJエンベロープベクターを用いて、遺伝子や抗体などの治療薬を患部に効率的に運ぶこ



\*Akito MAEDA

1961年4月生  
大阪大学大学院医学研究科修士課程  
(1986年)

現在、ジェノメディア株式会社 探索研究本部 取締役CTO 博士(医学)トランスレーショナル・リサーチ 分子生物学

TEL : 072-640-5825

FAX : 072-640-5830

E-mail : amaeda@anges-mg.com



図1. 本社が入居する彩都バイオインキュベータ

とです。これにより治療薬の副作用を低減し、かつ有効性を高められる可能性があります。3) 診断薬は、疾患に関連する遺伝子や蛋白質の変化を測定する事で、病気の種類や進行状況を調べる医薬品です。HVJエンベロープベクターを利用することで、遺伝子診断用に使用する遺伝子の同定や、診断に使用する抗体の作成を高効率に行なう事が出来ます。

### 3. HVJエンベロープベクターの概要

遺伝子が体内で上手く働くためには、細胞の中に入らなければなりません。遺伝子そのまま細胞に近づけても細胞の中に入っていくことはできないので、遺伝子治療薬には、細胞の膜を突破し、細胞の中に遺伝子を運ぶ役目をする優れたベクター（運び屋）が必要になります。また、先端医薬品として成長が期待されている蛋白医薬や抗体医薬も、そのままでは細胞の中に入りませんが、ベクターにより細胞の中に運ぶことができるようになれば、その適応範囲は大幅に広がると期待されます。

HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan、別名センドライウイルス) は、1950年代に日本で発見されたウイルスです。このHVJの中のゲノムを完全に破壊した後に除去し、膜のみを用いるHVJエンベロープベクター技術の基本原理が、2000年に大阪大学の金田安史教授により発明されました。HVJエンベロープベクターは、膜を融合（細胞融合）する作用があることから、封入された物質を細胞の中へ直接導入することが出来るため、細胞への導入効率が高く、しかもウイルスゲノムが破壊されているため、安全性も高いベクターです(図2)。HVJ-Eは、先端バイオ医薬用デリバリーシステムで遺伝子治療薬への応用のほか、核酸医薬や蛋白医薬、さらに低分子化合物など従来からある医薬品の薬剤吸収を向上するドラッグデリバリーシステム(DDS)として有効である可能性があります。さらに癌に対する抵抗力(細胞性免疫)を活性化する作用も認められ、新しい治療薬いわゆる癌免疫療法剤の開発に期待が持たれています。当社では、2002年11月、池田ラボ内にGMP(Good Manufacturing Practice、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)に準拠した製造のためのパイロットプラントも保有しています。

また、HVJエンベロープベクターは、創薬や診断



図2. HVJエンベロープベクターによるトランスフェクションの原理と特長

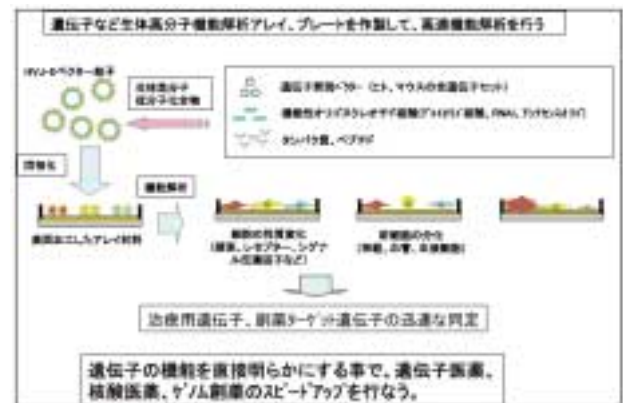


図3. HVJエンベロープベクターによる高速創薬シーズ探索用デバイス

薬に利用できる新規有用シーズ物質を発見する研究に用いることができます。ベクターにより機能未知の生体高分子を細胞や臓器に導入し、実際にどのような影響が出るかを観察することで、創薬シーズ物質を解析することができます。現在、そのノウハウは研究用試薬として、化学薬品メーカーにライセンスされ「遺伝子・タンパク質導入試薬 GenomONE シリーズ」、「細胞融合用試薬 GenomONE-CF」、「IgG 抗体導入試薬 GenomONE-CAB」として販売されています。

### 4. 創薬シーズ探索事業

当初我々は、HVJエンベロープベクターを用いて、大阪大学金田安史教授及び産業技術総合研究所関西センターとの共同研究により、高速に創薬のためのシーズ探索ができるデバイスづくりに取り掛かりました。このシーズ探索用デバイス(図3)とは、調べたい物質が封入されたHVJエンベロープベクターを多種類用意し、それぞれ別々に一枚のウエルプレート上に固定します。そして、このプレートに細

胞を添加し、添加された細胞に生じる変化（細胞増殖、アポトーシスなど）を観察することにより、多種類の調べたい物質の機能を一度に解析することを目指すものです。この高速創薬シーズ探索デバイスを自社探索（図4）に活用するほか、製薬会社、診断薬メーカーからの受託研究にも活用しています。



図4 . HVJ-E機能解析用デバイスによる自社探索

自社探索では、新規有用分子の発見を目的として、当社が創薬シーズ探索を行い、知的所有権の確保を目指すものです。研究対象の生体高分子ライブラリーは、大阪大学を中心とする国内外の大学等と提携し、これら外部の研究機関が保有する候補物質を用いることを想定しています。この共同研究では、大阪大学が高速探索技術を開発し、この技術を用いて当社グループが解析を行って新規有用物質の候補を絞り込みます。そして、その結果得られた候補分子について配列を決定、データベース解析を行い、候補物質の世界での研究状況を調査し、新規有用分子であることを確認することとなります。当社において、大阪大学のアッセイ系と産業技術総合研究所の新規ライブラリーのアップデートで、創薬・診断薬シーズ探索の効率的な研究体制を構築しています。

また、当社は、バイオインフォマティクスに強みを持つ企業と共同で、ドラッグデザインシステムも構築しています（図5）。自社ラボ内には遺伝子、生体高分子（ペプチドやsiRNAなど）を解析したデータを蓄積して、物質の構造と生体内での働きの関連性についてのデータベースを保有しています。この自社データベースを、ソフトウェアアルゴリズムに応用することで配列設計システム化したもので

す。このシステムを新規有用物質の自社探索に用いるほか、2005年より試薬会社等への情報提供サービスも実施しています。



図5 . siSNIPER siRNA配列設計サービス

#### 5 . HVJ-Eスクリーニングの成果

従来、ゲノムプロジェクトやその後の遺伝子解析により、疾患に関連する遺伝子が同定され、その多くが医薬品の開発に利用されています。また診断用遺伝子は、治療や創薬のために利用する遺伝子ではなく、疾患の種類やその進行状況を調べるために利用する遺伝子で、適切な治療方針を立てる上で非常に重要です。これまでも、家族性がんなど一部の疾患に対して遺伝子診断が行なわれてきましたが、今後テラメード医療の中で、遺伝子診断が広く利用される可能性があります。

我々の5年間に亘る産学官共同研究の成果として、ジェノミディアのプラットフォーム技術であるHVJエンベロープベクターを利用した遺伝子スクリーニング系より、循環器系疾患、皮膚系疾患、癌抑制機能に関する有用な機能遺伝子がいくつか同定されました。AG30と呼ばれるペプチドは、抗菌作用や血流改善に効果があり次段階として創傷治療剤として応用の可能性が検討されています。また、血管新生とリンパ管新生の両方を抑制できるCSDA遺伝子がモデル系で癌転移を阻害に有効であることが明らかとなりました。その他、治療応用として、動脈硬化、アルツハイマー病関連、心疾患関連遺伝子がそれぞれ分離されました。さらに遺伝子診断用としては、分離された遺伝子の1つがSNP解析から心不

全の診断上有用であることがわかり、遺伝子検査のツールとして臨床検査企業に技術移転することができました。これら提携企業とは、受託研究をすることにより、候補となる遺伝子が同定された場合には導入一時金を、製品として発売された際には一定のロイヤリティを受け取る仕組みを設定しています。

#### 6. おわりに

現在、経済状況が悪化し、どこのベンチャーも資金繰りが大変な状況になっています。何年も前に、国策として約千の大学発ベンチャーの起業が支援されて現在に至っていますが、特に初期ステージのベンチャーは大きな試練を迎えています。大学発ベンチャーという手法に対して真に何が求められているのかという基本理念と、事業化へ至る時系列プロセ

スでの予算確保の仕組みについて、日本でもっと社会的に熟成されなければこれからの大学発イノベーションは困難ではないかと考えています。さらに理系離れが顕著な風潮の中、橋渡し研究での人材教育のあり方については、ベンチャーでの開発研究マネージャーとして自問自答する毎日でもあります。

最後になりましたが、HVJ-E を用いた研究については文部科学省知的クラスター - 事業のほか、平成 15、16 年度の NEDO 大学発事業創出実用化研究開発事業「HVJ-E ベクターによる遺伝子機能解析デバイスの製品化と新規治療用遺伝子の同定」、平成 15、16 年度経済産業省の地域新生コンソーシアム研究開発事業「バイオ医薬デザイン用の高精度生体高分子予測システムの開発」の研究支援を受けました。関係者の方々には改めて深く感謝いたします。

