

日本発、世界初を目指して

窪田 規一

ペプチドリームの創業

ペプチドリームは2006年7月に東京大学駒場リサーチキャンパスで産声をあげました。会社創業のきっかけは、私と菅裕明教授（現・東京大学大学院理学系研究科・教授）との出会いから始まります。当時、東京大学TLOと東京大学エッジキャピタルでは菅教授が15年以上の研究の末、開発したフレキシザイム（Flexizyme）の特許出願に合わせ、事業化の検討がなされていました。まず必要な経営者とビジネスモデルを選定・構築するにあたり、人選を依頼されていた大手シンクタンクのアナリストから私に声がかかり、菅教授と面談しました。

初めて菅教授とお会いした時の印象は「本当にこの人、東大の先生？」でした。ミュージシャンのような風貌（今でも変わっていません）は、ある意味新鮮で興味を持つきっかけになりました。菅教授より、フレキシザイムに関して、遺伝子暗号のリプログラミングに関して等々、技術的な説明を受けたものの正直なところその時は半分も理解できませんでした。

しかし、1983年ころから臨床検査のSRLにて商品開発を担当していた折、免疫抑制剤・シクロスポリンの血

中濃度測定法の開発に携った経験から、特殊なアミノ酸配列構造を持った化合物が有効な薬剤になりうることを、2000年に立ち上げたcDNA発現チップ開発を目的としたバイオベンチャーJGSでの経験から、翻訳合成に関して幾ばくかの知識と興味を持っていました。そのため、フレキシザイムにより創出できる特殊ペプチドの可能性に関して強く感じるとともに「医薬品開発に貢献できたから」、そんな気持ちが醸成されました。

我が国において、大学発のベンチャー企業はアカデミアの研究と会社のビジネスを連携させつつも、両活動を明確に分け独立性を持たせることが難しい性格を持っています。またビジネスの意思決定を迅速かつスムーズに決定することは思いのほか困難であることが多いのです。それに対して、米国での研究経験が長く大学発ベンチャーに対する造詣も深かった菅教授は、アカデミアとビジネスを個々に独立したものとして考えることができる、クールに見ることができる、そんな存在でした。今思えば、そんな菅教授の感性や人柄にも魅かれたのが創業のきっかけになったと感じています。

その後、バイオベンチャーとしては珍しくVC（ベンチャーキャピタル）からの資金調達をすることなく、自

ペプチドリーム株式会社

<会社概要>

設 立 2006年7月3日
代 表 窪田 規一（代表取締役社長）
資 本 金 2,743,872千円（2014年12月31日現在）
従業員数 43名（2015年9月末 現在）
事業内容 独自の創薬開発プラットフォームシステム「PDPS」を用いた「特殊ペプチド」による創薬研究開発
U R L <http://www.peptidream.com/>
本 社 大阪市北区豊崎3-10-2

<企業理念>

ペプチドリームは、独自の創薬プラットフォームシステムPDPS（Peptide Discovery Platform System）を活用し、特殊ペプチドによる創薬を完成させることにより、アンメット・メディカル・ニーズ（未だ有効な治療方法がない医療ニーズ）に応え、世界中にいる疾病で苦しむ方々に貢献することを目的とします。

この目的を達成するため、当社は、以下の4点を会社の企業理念として、全力でチャレンジします。

- ・ペプチドリームは、独創的な創薬開発技術を創造し続けます。
- ・ペプチドリームは、革新的な医薬品を創出します。
- ・ペプチドリームは、多様な医療ニーズに応えられる医薬品を開発します。
- ・ペプチドリームは、新しい医薬品を通じて社会に貢献します。

己資金での運営を前提としたローコストオペレーションを実践し、早期における黒字化を達成することができました。

ペプチドリームの技術とビジネス

ペプチドリームの技術は、複数の技術・特許をPDPS (Peptide Discovery Platform System) と呼ばれる創薬開発プラットフォームシステムとして組み上げていることに特徴があります。PDPSは今まで創薬候補物質として体系的な研究開発が困難であった特殊ペプチドを、簡便に迅速にかつ正確に体系化することができるシステムです。PDPSは大きく分けて次の3つの中心技術・特許によって構成されています。

1つ目は「フレキシザイム」

2つ目は「FITシステム」

3つ目は「RAPIDディスプレイシステム」

それでは、この3つのコア技術・特許、それぞれに関して簡単に説明します。

まず、フレキシザイムです。タンパク質やペプチドは、20種類のL型アミノ酸がtRNAと特定の対関係(組合せ)になった状態で細胞内に持ち込まれ、mRNAの塩基配列情報に基づき、リボソームによって合成されます。これは通常、翻訳合成(鋳型依存型合成)と呼ばれています。翻訳合成においてtRNAとアミノ酸の結合は、ARS (aminoacyl-tRNA synthetase) という合成酵素によって行われています。ARSは、アミノ酸とtRNAの組合せごとに決まっており、アミノ酸/tRNA/ARSの特定の組合せは、生物普遍のものとされていました。

しかしながら、特定のtRNAに任意のアミノ酸、たとえば、20種類のL型アミノ酸以外の特殊アミノ酸を結合させてペプチド合成用のビルディングブロック(パーツ)として活用することができたら、これまでになく特殊なペプチドを翻訳合成系で創造することが可能になります。フレキシザイム技術は、それを可能にした技術です。

フレキシザイムは、人工的に創出されたRNA触媒であり、すべてのtRNAに対してその3'末端にあるCCAのA(アデノシン残基)のみを認識し、活性化させ、アミノ酸と結合(アミノアシル結合)させることができます。つまり、一つの合成酵素であらゆるアミノ酸およびアミノ酸誘導体を任意のtRNAに結合させることができるわけです。これにより、ペプチド合成用のビルディングブロックの数を増やすことができるとともにその組合せの可能性を大幅に拡大することができるようになりました(図1)。

特殊アミノ酸が組み込まれた特殊ペプチドは、通常のL型アミノ酸から作られる生体内の生理活性ペプチドとは異なり、生体内における安定性やユニークな生理活性

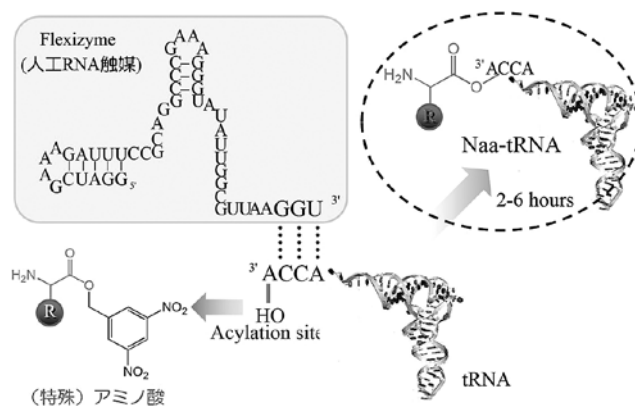


図1. フレキシザイムによるアシルtRNAの調整

を持ちうることで、たまたま自然界の微生物(ノルウェーのツンドラ土壌の真菌)代謝物から偶然に発見されたシクロスポリンのような事例によって確認されています。

次に、FIT (Flexible In-vitro Translation system) です。ペプチドリームは、FITシステムを用いることにより、創薬開発には不可欠であった化合物ライブラリーを今までの概念では及びもつかない多様性を持ったライブラリー(特殊ペプチド・ライブラリー)として構築できるようになりました。

フレキシザイム技術で創製されたビルディングブロックを活用して特殊ペプチドを合成するには、公知の技術である無細胞翻訳系を利用します。無細胞翻訳系は、ペプチド合成に必要な要素(アミノ酸やARS酵素、リボソーム、エネルギーソースなど)を試験管内に混ぜ合わせ、そこに合成したいペプチドのアミノ酸配列構造を持ったmRNAを加えることにより細胞内で行われる翻訳合成と同じ結果が得られるシステムです。しかし、既存の無細胞翻訳系では特殊アミノ酸をペプチドに組み込むことができません。FITシステムでは、すべての翻訳合成に必要な要素を見直し、再調整して独自のレシピをつくり上げることで、通常のアミノ酸と同じ効率で特殊アミノ酸をペプチド構造に組み込むことができるようになりました。

さらに、設計図となるmRNAの3つのコドンの組合せ(コドンセット)をランダムに組み換えることにより、15mer(アミノ酸15個)程度のペプチドで $10^{12} \sim 10^{14}$ におよぶ段違いの多様性を持った特殊ペプチドを1本の試験管の中で創製できるようになりました。言い換えれば、1本の試験管の中に、数千億から兆単位の数におよぶ新たな医薬品の候補物質となり得る特殊ペプチド・ライブラリーを創出できるようになったということです(図2)。

その多様性は、低分子医薬や抗体医薬におけるライブ

特 集

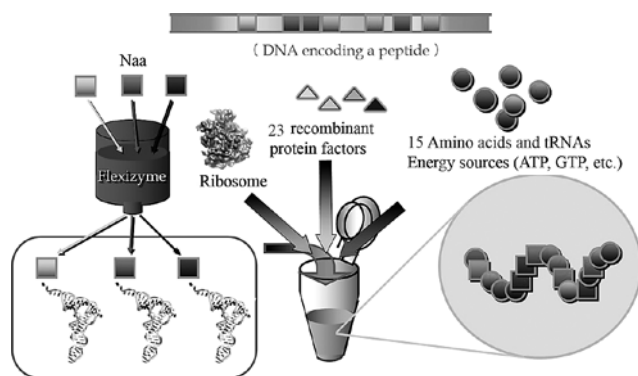


図2. 新しい無細胞翻訳系FITシステム

ラリーに比べ、数万倍から数億倍の大きさとなっています。この段違いの多様性を持つ特殊ペプチド・ライブラリーは、まったく新しい医薬品候補物質を生み出す大きな可能性を持っていると言えます。

最後は、RAPID (RAnDom Peptide Integrated Discovery) ディスプレイシステムです。本システムを用いる医薬品候補物質の探索では、FITシステムにより創製された特殊ペプチド・ライブラリーを活用して創薬ターゲット（標的分子）に特異的に結合する特殊ペプチドを選択することが可能になります。RAPIDディスプレイシステムは、1本の試験管の中で、特殊ペプチド・ライブラリーから標的分子をアフィニティー選択できる効率的なスクリーニングシステムです。

特殊ペプチド・ライブラリーは、mRNAと翻訳合成されたペプチドが一对の関係で存在します。試験管内にビーズなどに固定させた創薬のターゲットとなるターゲットタンパク質を調製し、特殊ペプチド・ライブラリーと反応させることにより、ターゲットタンパク質に親和活性を持つ特殊ペプチドが結合します。結合した特殊ペプチドに対応するmRNAを選択後、そのcDNAをPCRにより増幅させた後に再び転写・翻訳させます。このプロセスによって、ターゲットタンパク質に結合した特殊ペプチドだけを増やすことが可能になります。ターゲットタンパク質の濃度や反応温度条件などを換え、この工程を4～7回繰り返すことにより、ターゲットタンパク質に対して強い結合力と特異性を兼ね備えた特殊ペプチドを選択することが可能になりました(図3)。

さらに、従来のディスプレイ系で問題になっていた非特異的な結合反応に対しても、競合物質を適宜ライブラリーと反応させて非特異的反応を回避する方法（カウンターセクション法）で解決に成功しています。

ペプチドリームが創業された2006年当時は新薬の開発は抗体医薬一色になっていました。しかし、その抗体医薬を成功させた海外の大手製薬企業（メガファーマ）

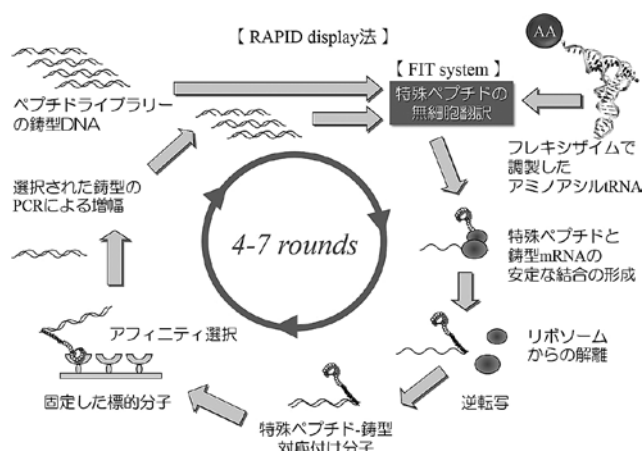


図3. RAPID display法

は、抗体医薬の物理的特性から創薬ターゲットとなるタンパク質はさして多くないことに気づき、抗体医薬に次ぐ新薬候補物質を求めていました。メガファーマにとって、特殊ペプチドは有力候補でしたが、体系的な創薬開発ができないことが大きなネックになっていました。

ペプチドリームは、そのニーズに応えるべくPDPSを開発し、その性能・可能性を学会や論文を通してアピールしました。ペプチドリームのビジネスの特徴は『技術の安売りはしない』ことにあります。多くの場合、バイオベンチャー企業と製薬企業との関係は弱者と強者、上下関係をはっきりとしています。バイオベンチャー企業にとって製薬企業との契約は買い手（製薬企業）市場であり、その主導権は製薬企業が握っています。ペプチドリームの場合、PDPSは世界唯一・独自の技術、システムであり、その性能には絶対の自信を持っています。また、特殊ペプチドに関する知見も世界で一番集積されていると言っても過言ではないと自負しています。だからこそ、共同研究開発契約一つにしても主張すべき点は主張し、譲れない点は契約が破談になっても譲らない。そんな姿勢を貫き通しています。その結果、米国のプリストル・マイヤーズ・スクイブ社を初めとし世界のメガファーマを中心に現在、13社との共同研究開発契約を締結し、次世代の新薬開発に邁進できています。近い将来、共同研究開発先の製薬企業から新しい特殊ペプチド医薬が上市されると確信しています。

ペプチドリームの夢

2006年に菅教授とペプチドリームを創立した時、フレキシザイムを活用して特殊ペプチドによる新薬を開発したい。アンメット・メディカルニーズ（未だ有効な治療方法がない医療ニーズ）と呼ばれる有効な治療薬のない疾患分野に一石を投じたい…そんな夢を語り合いまし

た。その夢を実現させるために更なる技術開発を行い、他ではまねのできないビジネスモデルを作り上げ、現在のペプチドリームを築き上げました。

「たった一人の人でも良い。病気で苦しんでいる方に『ありがとう』と言ってもらえる仕事をしたい。」

この言葉はペプチドリーム創業の目的であり、ペプチドリームにおける座右の銘としてホームページでも公開しています。バイオベンチャーは人の健康、とすると命にもかかわる可能性がある仕事です。社会にそして人類に貢献できなければ、バイオベンチャーは存在の意義がない…ペプチドリームは、そんな気持ちで研究開発を進めています。そして将来的には、『PD』と刻印された錠剤やカプセル剤などの画期的な新薬を自社自ら世に送り出したいと考えています。

未来を目指す皆さんへ

自分で開発した技術をビジネスに活かしたい。大学発ベンチャーの多くは、そのような研究者の夢から設立された例が多いのではないのでしょうか。

2001年に経済産業省により発表された「大学発ベンチャー1000社計画」の結果、2004年度末には1099社の大学発ベンチャー設立が達成されています。しかし、その反面、設立年度別に閉鎖会社数を調べてみると毎年30～40%の会社が閉鎖されているという調査結果も発表されています。会社を設立することは簡単でも存続し成功させることは簡単ではないと言わざるを得ないのが実態だと思います。

大学発ベンチャー失敗の原因としてよく言われる要因には「有能な経営者に恵まれなかった」「ビジネスモデルの検討が不十分であった」「技術・知財に関する戦略が十分ではなかった」等々がありますが、総じて言えることは『素晴らしい技術＝成功するビジネス』ではないということを理解して、その技術を目的とするビジネスに活かすには、どうすればよいかを真摯に考えることが重要だと思います。「開発された技術を会社の目的とするビジネスに活かす」折角の機会ですから、ペプチドリームのケースをご紹介します。

ペプチドリームには前述のとおり、大きく3つのコア技術があります。これらの技術は創業当初からそろっていたわけではありません。創業を考えた時点で完成していた技術はフレキシザイムだけでした。さらに実用化を目指し開発が進んでいた技術がFITシステムでした。フレキシザイムは遺伝子暗号のリプログラミングという、それまでの生物化学の常識を覆すものでした。当然、Nature級の論文を数多く生み出すに十分なポテンシ

ルを持っていました。そして、フレキシザイムのポテンシャルを最大限引き出すために従来の無細胞翻訳系を改良することにより開発したのがFITシステムでした。FITシステムにより膨大な多様性を持ったライブラリーを創製することに成功しました。ここで東京大学エッジキャピタルから提案されたビジネスモデルは、特殊ペプチド・ライブラリーを販売することにより創業開発に乗り出そうというものでした。ライブラリービジネスは短期間に収益を上げることは可能ですが、継続した成長のためにはそれ相応の大きな投資が必要になるとともに、あくまでも材料の提供であるため創業開発に直接たずさわることはできません。私と菅教授は、NOという結論を出しました。もし、ライブラリー販売ビジネスを採用していたら今のペプチドリームは存在していなかったと思います。

我々は会社設立後、特殊ペプチド・ライブラリーを最大限に活かし、創業開発において主役となれる創業プラットフォームシステムを完成させるために特殊ペプチドのセレクション（選択）技術開発に全精力を傾注しました。その結果、創業3年目にして完成したのがRAPIDディスプレイシステムであり、その完成によりペプチドリーム独自の世界初の創業開発プラットフォームシステムであるPDPSを完成させることができたのです。

ビジネスに結び付けられる技術とは、ビジネスモデルを実現させるために活用できる、使える技術のことです。そのために、現行の技術に満足することなく改良・工夫を行い発展させることが重要なのです。

努力の結果、完成した皆さんの技術・発明から素晴らしい独創的なビジネスが生み出されることを期待しつつ筆をおきます。

なお、文中の技術説明に関しては当社ホームページ(<http://www.peptidream.com/>)にて開示している内容から引用しています。

文 献

- 1) Xiao, H. *et al.*: *Nature*, **454**, 358 (2008).
- 2) Sako, Y. *et al.*: *ACS Chem. Biol.*, **3**, 241 (2008).
- 3) Ohta, A. *et al.*: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **12**, 159 (2008).
- 4) Kawakami, T. *et al.*: *Chem. Biol.*, **15**, 32 (2008).
- 5) Kang, T.-J. and Suga, H.: *Biochem. Cell Biol.*, **86**, 92 (2008).
- 6) Goto, Y. *et al.*: *ACS Chem. Biol.*, **3**, 120 (2008).
- 7) Murakami, H. *et al.*: *Nat. Methods*, **3**, 357 (2006).

尚、上記文献は、ペプチドリーム株式会社の基本特許に関する学術部分の論文であり、本文中の特定の記述に対応するものではない。