

日本発の核酸医薬技術の実用化に向けた INCJ の取組み

芦田耕一（株式会社 INCJ）

1. はじめに

2018年7月に九州大学医学部百年講堂にて開催された日本核酸医薬学会の第4回年会において、筆者は企業シンポジウムの座長を務めた。株式会社 INCJ（昨年9月までの社名は株式会社産業革新機構、以下、INCJ）は、政府と民間企業の出資によって設立された投資会社である。創薬を含む健康・医療分野は重点分野の一つであり、核酸医薬品分野についても現在、日本発の核酸医薬技術の実用化を目指している企業である株式会社 Orphan Disease Treatment Institute、NapaJen Pharma, Inc.、レナセラピューティクス株式会社の3社に投資している。企業シンポジウムにおいて、最初に筆者が「日本発の核酸医薬技術の実用化に向けた産業革新機構の取組み」と題した発表を行い、それに続いて投資先企業3社の経営者の方々に各社の紹介と事業の進捗状況について発表していただいた。

核酸医薬品は、核酸分子の安定性や標的細胞内へのデリバリーが依然として大きな課題ではあるものの、国内外のアカデミア、ベンチャーおよび製薬企業等において核酸修飾やデリバリー用のリガンドなど核酸の安定性向上やデリバリーに関する研究開発が進んできている。また、国内においては大手の化学品メーカーや食品メーカーが核酸医薬品の受託製造事業に新規参入するなど、核酸医薬品の実用化に向けた戦略的な取組みが始まっている。

本稿では、まず世界の核酸医薬品市場の現状を確認し、日本の核酸医薬品市場の動向に触れる。それらに続いて INCJ の創薬分野への取組みについて述べた後に、核酸医薬品事業にとりくむ投資先企業3社を紹介する。

2. 核酸医薬品市場の現状

核酸医薬品は次世代の医薬品として期待されて久しいが、核酸分子の生体内での安定性と標的細胞内へのデリバリーの課題等から、承認数と市場規模は未だ限定的である。しかし、2016年以降に核酸医薬品の承認が相次いでいること、その中でも nusinersen（商品名：SPINRAZA）がブロックバスターになったことは、近年の核酸医薬品市場の大きな変化が見て取れる。

核酸医薬品として最初に承認されたのは、1998年に承認された fomivirsen（商品名：VITRAVENE）で、エイズ患者のサイトメガロウイルス性網膜炎を適応症としており、硝子体内投与の医薬品であった。全身投与の核酸医薬品として初めて承認されたのは、2013年に米国でホモ型家族性高コレステロール血症を適用症として承認された

mipomersen（商品名：KYNAMRO）である。fomivirsen と mipomersen はいずれもアンチセンスであるが、2018 年には初めての siRNA の核酸医薬品として、patisiran（商品名：ONPATTRO）が成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスを適応症として承認された。2019 年 5 月時点で、これまでに世界で承認された核酸医薬品は 8 製品である。その内訳は、アンチセンスが 5 製品、アプタマーが 1 製品、CpG オリゴが 1 製品、siRNA が 1 製品である。それら 8 製品について表 1 にまとめた。

一般名 (商品名)	タイプ	標的	適応症	開発企業	承認年
fomivirsen (VITRAVENE)	アンチセンス	CMVのIE2	エイズ患者の CMV性網膜炎	Ionis Pharmaceuticals/ Novartis	1998
pegaptanib (MACUGEN)	アプタマー	VEGF165	滲出型 加齢黄斑変性	Eyetech Pharmaceuticals/ Pfizer	2004
mipomersen (KYNAMRO)	アンチセンス	ApoB	ホモ型家族性 高コレステロール血症	Ionis Pharmaceuticals	2013
eteplirsen (EXONDYS 51)	アンチセンス	Dystrophin exon 51	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	Sarepta Therapeutics	2016
nusinersen (SPINRAZA)	アンチセンス	SMN2	脊髄性筋萎縮症	Ionis Pharmaceuticals/ Biogen	2016
HBsAg protein with CPG1018 adjuvant (HEPLISAV-B)	CpGオリゴ	TLR9	B型肝炎予防	Dynavax Technologies	2017
inotersen (TEGSEDI)	アンチセンス	TTR	トランスサイレチン 型家族性アミロイドポ リニューロパチー	Ionis Pharmaceuticals/ Akcea Therapeutics	2018
patisiran (ONPATTRO)	siRNA	TTR	トランスサイレチン 型家族性アミロイドポ リニューロパチー	Alnylam Pharmaceuticals	2018

表 1 現在までに承認された核酸医薬品（2019 年 5 月時点）

次に、開発中の核酸医薬品の動向について見てみる。株式会社シード・プランニング（以下、シード・プランニング）の調査に基づいて核酸医薬品のフェーズ別・種類別の開発状況を示したのが図 1 である。フェーズ 1 から承認申請中までに 170 品目がある（2018 年 12 月時点）。フェーズ 3 に入っている品目の大半がアンチセンスもしくは siRNA であるが、フェーズ 2 となるとそれら以外のタイプの核酸医薬品も臨床試験が進められている。フェーズ 1 から承認申請中までの 170 品目について、どのような疾患領域を対象として臨床試験が行われているかを見ると、シード・プランニングによれば上位 5 領域はがんが 31%、遺伝性・希少疾患が 16%、眼科疾患が 12%、感染症が 9%、自己免疫・炎症疾患が 7%となっている。

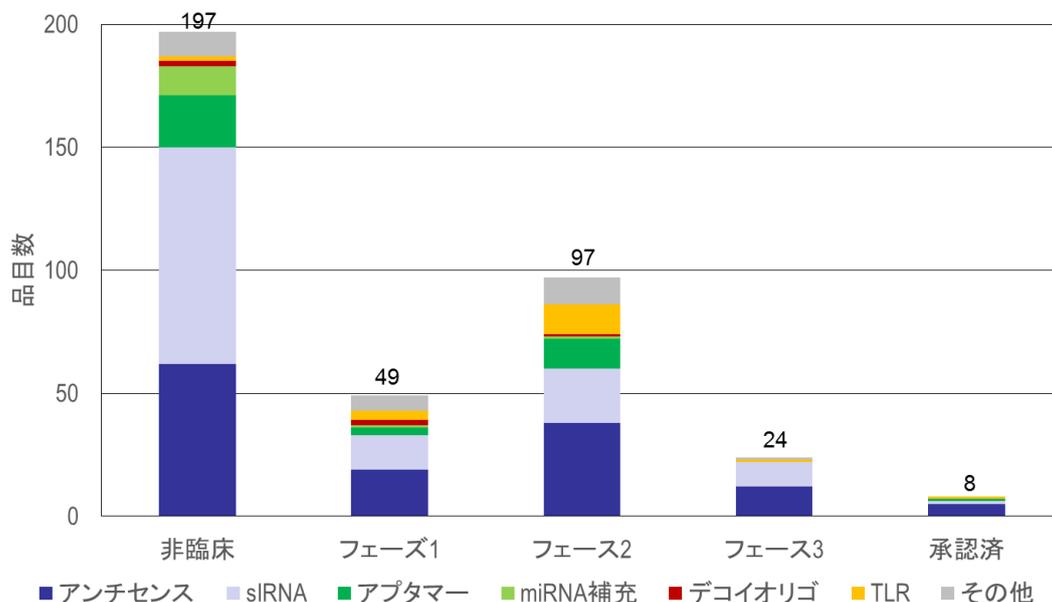


図1 核酸医薬品のフェーズ別・種類別の開発状況（2018年12月時点）

出典：シード・プランニング「2019年版 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望」

シード・プランニングによれば、これまでに承認された核酸医薬品8製品の2018年の売上高は合計で2,100百万米ドルと推計されている。シード・プランニングは、承認済み製品に加えて、現在開発中で今後承認が期待される品目を含めた核酸医薬品の世界市場規模として、2020年に4,050百万米ドル、2025年に12,200百万米ドル、2030年には19,400百万米ドルと予測している（図2）。

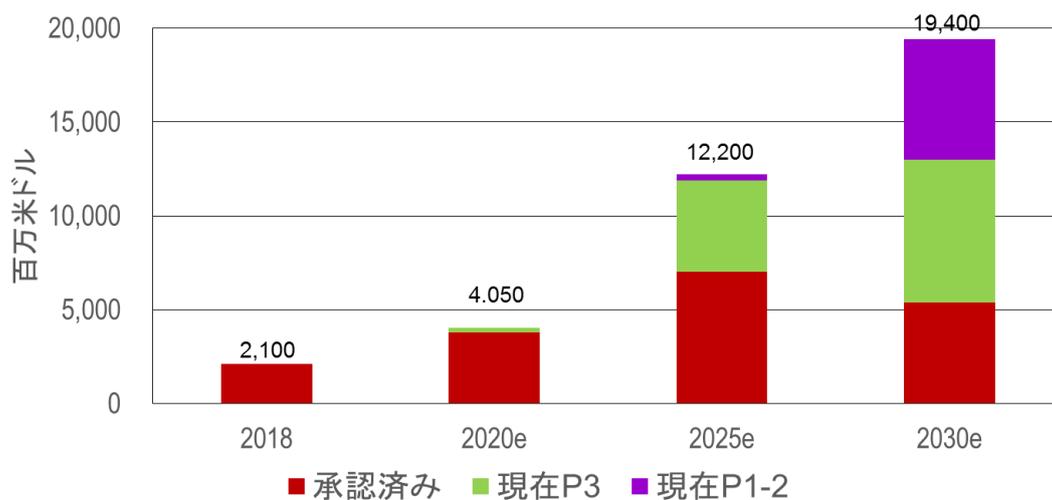


図2 核酸医薬品の世界市場規模予測（2018年、20年、25年、30年時点）

出典：シード・プランニング「2019年版 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望」

3. 日本の核酸医薬品市場の動向

日本発の核酸医薬品で承認されたものはまだない。しかし、筆者の調べによれば、2019年4月時点で臨床試験段階まで開発が進んだものは10品目ある。表2に、日本のアカデミアまたは日本企業が創製した核酸医薬品で臨床試験段階に進んでいるものをまとめた。

開発企業	開発コード	作用機序	標的	開発ステージ
日本新薬	NS-065/ NCNP-01	エクソンスキッピング	Dystrophin exon 53	フェーズ2
第一三共	DS-5141b	エクソンスキッピング	Dystrophin exon 45	フェーズ1/2
日東電工/ Bristol-Myers Squibb	ND-L02-s0201/ BMS986263	RNA干渉	HSP47	フェーズ2
日東電工	NBF-006	RNA干渉	GST-π	フェーズ1
ステリック再生医科学研究所 (田辺三菱製薬が買収)	STNM01	RNA干渉	CHST15	フェーズ2
国立がん研究センター/ スリー・ディー・マトリックス	TDM-812	RNA干渉	RPN2	フェーズ1 (医師主導治験)
東レ/ ボナック	TRK-250/ BNC-1021	RNA干渉	TGF-β1	フェーズ1
NapaJen Pharma	NJA-730	RNA干渉	CD40	フェーズ1
リボミック	RBM-007	アプタマー	FGF2	フェーズ1/2
アンジェス	AMG0101	デコイ	NFκB	フェーズ1

表2 日本発の核酸医薬品で臨床試験段階にあるもの（2019年4月時点）

製薬企業のバリューチェーンは、①基礎研究、②創薬研究、③非臨床試験、④治験、⑤承認申請、⑥製造販売となっており、従来はその工程全てを自社で行う社内一気通貫モデルが主流であった。しかし、新薬を創出するために必要とする知見や技術は極めて広範に及び、また専門性も高まっている。特に、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品が登場して以降、近年の核酸医薬、特殊ペプチド医薬、再生医療・細胞医薬、遺伝子治療といった新たなモダリティの創薬においては、自前主義ではなくアカデミアやベンチャーとの連携、すなわちオープンイノベーションを加速するようになってきている。海外においては核酸医薬品の研究開発は、いわゆるメガファーマと呼ばれる大手製薬企業よりも、Ionis Pharmaceuticals, Inc.やAlnylam Pharmaceuticals, Inc.といったベンチャーが先駆的な役割を果たし、現在もその中心を担っている（表1）。国内においても核酸医薬品の研究開発は、表2に示されているように、製薬企業と並んでアカデミアやベンチャーが重要な役割を担っている。

国内の核酸医薬品市場において近年の特徴は、核酸医薬品受託製造業への新規参入が相次いでいることである。これは、承認されている核酸医薬品は未だ数少ないものの、今後は治験に進む品目や承認される製品が増えてくることにより、核酸医薬品の受託製造市場が拡大するという考えに基づくものと思われる。最近の事例を表3にまとめた。特徴的なのは、大手化学品メーカーである日東電工株式会社、住友化学株式会社、株式会社日本触媒や大手食品メーカーである味の素株式会社が核酸医薬品の受託製造業へ新規参入をしてきている点である。また、新規参入の方法として、核酸製造受託企業の買収や核酸医薬ベンチャーとの資本業務提携を用いている点も特徴的である。

企業	概要
日東電工	<ul style="list-style-type: none"> 2011年に核酸製造最大手の米国Avecia Biotechnologyを買収。 2012年に米国Girindus Americaの核酸製造事業を買収。 2015年に国内で核酸医薬の少量合成サービスOliGrowを開始。
住友化学	<ul style="list-style-type: none"> 2013年にボナックと提携。ボナックの核酸医薬原薬の受託製造を開始。 2017年にボナックへの出資を拡大。
味の素	<ul style="list-style-type: none"> 2016年に核酸医薬品の製造受託会社ジーンデザインを買収
日本触媒	<ul style="list-style-type: none"> 2016年にTAC-Circulatorに出資。 2017年にレナセラピューティクスに出資。 2017年から中分子原薬合成施設を建設。

表3 最近の日本企業の核酸医薬受託製造業への新規参入事例

4. INCJの医薬品分野への取組み

INCJは、2009年7月に「産業競争力強化法」（当時は「産業活力の再生及び産業活動の革新に関する措置法」）に基づき官民出資により設立された投資会社である（設立時の社名は株式会社産業革新機構であり、2018年9月に組織再編により株式会社INCJとなる）。産業や組織の壁を越えたオープンイノベーションを新たな競争力の源泉と考え、新たな付加価値を創出する革新性を有する企業への投資と投資後の経営支援を行っている。2019年4月時点で139件の投資実績があり、うち約8割はベンチャーに対する投資である。ベンチャー投資の内訳は、IT・ビジネスサービス・コンテンツ・知財分野が最大の約3割を占めているが、次いで健康・医療分野が約2割である。

健康・医療分野はINCJの主要な投資分野の一つであり、主として日本発の革新的な医薬品、医療機器、再生医療等の開発や新たなビジネスモデルの事業化を目的としたベンチャー等を支援している。2019年4月時点での投資先ベンチャーは表4に示されている15社で、その内訳は、医薬品が8社、再生医療が1社、医療機器が2社、研究機器等が1社、デジタルヘルスケアが3社である。

INCJは、医薬品や再生医療等製品の研究開発を行ういわゆるバイオベンチャーに対する投資方針として、「リスクは高いが、投資インパクトの大きな投資」を掲げている。

この方針に基づく投資判断の視点として次の3点がある。一つ目は、「アンメットメディカルニーズの高い分野」、二つ目が「革新的な技術・製品の実用化」、そして三つ目が産業構造の観点から「大手企業からのスピニアウトによる知財・人材の活用」である。

分野	会社名	事業内容
医薬品	アネロファーマ・サイエンス	遺伝子組換えビフィズス菌を用いたDDS技術の事業化
	Orphan Disease Treatment Institute	新規修飾オリゴヌクレオチドを用いたDMD治療薬の開発
	NapaJen Pharma	免疫細胞へのDDS技術を用いた核酸医薬等の開発
	レナセラピューティクス	ヘテロ核酸技術に基づいた核酸医薬の創薬基盤技術の事業化
	ステラファーマ	ホウ素中性子補足療法(BNCT)に用いるホウ素薬剤の開発
	キュラディムファーマ	製薬企業において戦略上開発が中断した化合物のスピニアウト
	スコヒアファーマ	武田薬品工業から循環器・代謝・腎領域の研究開発のスピニアウト
	ペプチスター	ペプチド原薬の受託開発・製造企業
再生医療	メガカリオン	ヒトIPS細胞を用いた血小板製剤の開発
医療機器	WHILL	次世代パーソナルモビリティ(電動車いす)の開発・販売
	ユニバーサルビュー	眼科医療機器の開発・製造・販売
研究機器	クオンタムバイオシステムズ	1分子解析技術に基づく革新的DNAシークエンサーの開発
デジタルヘルスケア	エンブレース	地域包括ケアコミュニケーションプラットフォームの提供
	シーディーアイ	人工知能(AI)による自立促進・重度化予防のケアプランを提供
	タニタヘルスリンク	WEBサイト・アプリを用いた健康管理サービスなど

表4 INCJの健康・医療分野における投資先ベンチャー（2019年4月時点）

5. INCJの核酸医薬品分野の投資先企業

INCJは、上述した「アンメットメディカルニーズの高い分野」と「革新的な技術・製品の実用化」の視点から核酸医薬品の研究開発を行っているベンチャーに投資をしている。現在の投資先企業は、株式会社Orphan Disease Treatment Institute、NapaJen Pharma, Inc.、レナセラピューティクス株式会社の3社である。これら3社はいずれも日本発の核酸医薬技術に基づいており、その実用化を目指している企業である。

5.1 株式会社Orphan Disease Treatment Institute

株式会社Orphan Disease Treatment Institute（以下、ODTI）は、第一三共株式会社（以下、第一三共）によって、株式会社産業革新機構（現在のINCJ）および三菱UFJキャピタル株式会社が運用するファンドからの共同投資を受けて2013年に設立された。共同開発先である第一三共との研究開発計画の調整およびその資金運用管理が主な業務である。ODTIは第一三共と共同で、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、DMD）治療薬であるDS-5141bを開発している。DS-5141bは、第一三共の独自技術を用いた修飾核酸であるENA®オリゴヌクレオチドを有効成分としている。

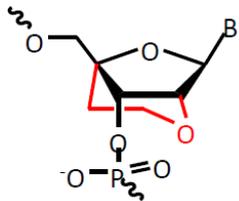
DMDは新生男児の約3,500人に1人で発症することが知られている極めて重篤な伴性劣性の遺伝性希少疾患である。DMDの発症原因は患者の筋細胞でジストロフィンタンパク質が産生されないことと考えられているが、根本的な治療法はまだない。DS-5141bは、DMD患者筋細胞内において、ジストロフィン遺伝子からmRNAが作られる過程でエクソン45部分のスプライシングをスキップさせ、不完全ながらも機能が保持されたジストロフィン蛋白質を産生することによりDMDの治療を期待するものである。

ODTI

ENA[®] 核酸医薬の特徴
(アンチセンスオリゴヌクレオチド)

- 第一三共有の技術を用いた核酸医薬
- フラノース環の2'位と4'位をエチレンで架橋した修飾構造

ENA: 2'-O,4'-C-Ethylene bridged Nucleic Acids



- 他の核酸医薬に比べて、ENAは相補的なDNAやRNAに対して高い結合力を示し、熱安定性やヌクレアーゼ耐性でも優れた特性を有する。

©Orphan Disease Treatment Institute

図3 ENA[®]オリゴヌクレオチドの特徴

第一三共は2016年に国内において治験を開始した。2017年にはDS-5141bが厚生労働省から先駆け審査指定制度の対象品目に指定された。DMD患者にDS-5141bを週1回12週間連続で皮下投与したPhase1/2臨床試験の結果、投薬中止や临床上問題となる有害事象など安全性上の懸念は認められなかった。また、有効性では主要評価項目であるジストロフィン蛋白質の発現が一部の患者で確認されたものの、全体として明らかな発現を確認することはできなかった。一方、エクソン45をスキップすることによって得られるmRNAについては、全ての患者で明らかな産生が確認できた。これらの結果を踏まえ、長期投与による臨床試験を計画中である。

5.2 NapaJen Pharma, Inc.

NapaJen Pharma, Inc. (以下、NapaJen) は、北九州市立大学の櫻井和朗教授の研究成果である核酸医薬品のドラッグデリバリーシステム(以下、DDS)技術を、創薬基盤技術としての実用化を目的として 2004 年に設立された創薬バイオベンチャーである。

NapaJen の DDS 技術は、核酸医薬品を β グルカン的一种であるシゾフィラン (以下、SPG) と水素結合で高分子複合体を形成させて生体内に投与すると、核酸を分解酵素から保護し、未成熟な樹状細胞やマクロファージに発現する β グルカン受容体である Dectin-1 を介して核酸医薬品を細胞内にデリバリーするというものである。未成熟な樹状細胞やマクロファージに核酸医薬品を作用させることで、T 細胞を免疫抑制にも免疫賦活にも誘導できると考えられ、新しい免疫調節作用による治療法の開発が期待される。

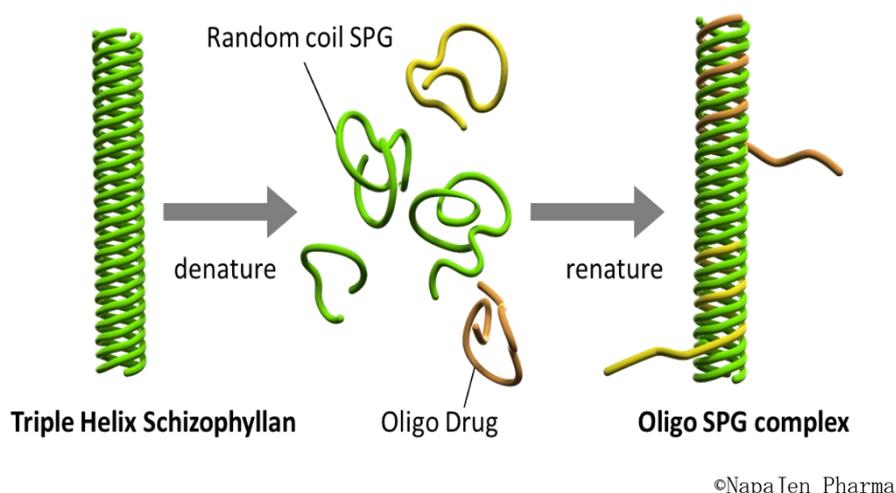


図4 核酸と SPG の複合体の形成

SPG と複合体化された核酸医薬品は、未成熟な樹状細胞やマクロファージに選択的にデリバリーされることに加え、核酸医薬品そのものに比べてより低用量で高い薬効と安全性を発揮することが期待される。NapaJen は CD40 遺伝子を標的とした siRNA と SPG の複合体である NJA-730 を独自に開発している。NJA-730 は、サルを用いた薬理試験により CD40 の遺伝子発現を特異的に抑制することが確認されたほか、サルを用いた安全性試験において臨床想定用量の 100 倍以上の用量でも明らかな毒性が認められていない。現在、健常者を対象としたフェーズ 1 臨床試験をオーストラリアにて実施中である。

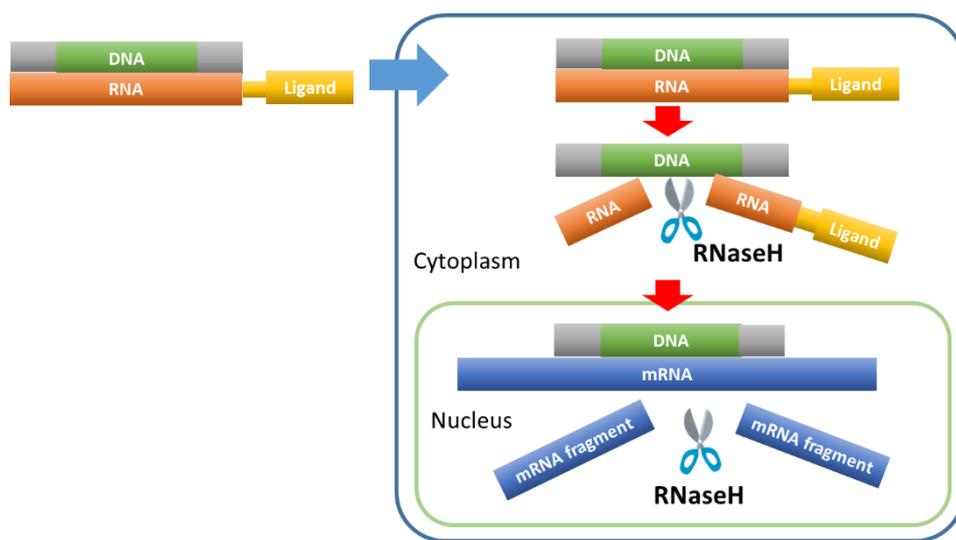
NapaJen は NJA-730 の自社開発に加えて、自社 DDS 技術を用いた新規核酸医薬品の創製を国内外の製薬企業との協業により進める戦略をとっている。その一つとして 2019 年 3 月に、アステラス製薬株式会社 (以下、アステラス) と共同研究契約を締結し、ア

ステラスが開発を目指す創薬ターゲットに対する新規核酸医薬品の開発候補品の創製を目指していることを発表した。

5.3 レナセラピューティクス株式会社

レナセラピューティクス株式会社（以下、レナセラピューティクス）は、東京医科歯科大学の横田隆徳教授と大阪大学の小比賀聡教授の研究成果であるヘテロ核酸技術の事業化を目的として2015年に設立された創薬バイオベンチャーである。

ヘテロ核酸の基本構造は、DNAとRNAからなる二重鎖である。DNA鎖はアンチセンス鎖であり薬効活性本体として機能し、アクティブ鎖と呼ばれる。アクティブ鎖に相補的に結合するRNA鎖には、標的細胞へのデリバリーのためのリガンドが結合されており、キャリアー鎖と呼ばれる。ヘテロ核酸の作用機序は次のように考えられている。ヘテロ核酸が標的細胞の中に取り込まれると、キャリアー鎖が細胞質中で酵素により切断される。一本鎖DNAとなったアクティブ鎖は核内に移行し、アンチセンス核酸と同様に標的mRNAと結合する。RNaseHがmRNAを切断しノックダウンする。



©レナセラピューティクス

図5 ヘテロ核酸の作用機序

レナセラピューティクスは、プラットフォーム技術であるヘテロ核酸技術をもとに、①共同探索事業、②基盤技術ライセンス事業、③核酸医薬品開発事業の3つの事業に取り組んでいる。一つ目の共同探索事業は、製薬企業等と共同研究契約を締結し、製薬企業等が開発を目指す創薬ターゲットに対するヘテロ核酸医薬品の開発候補品の創製を行う事業である。二つ目の基盤技術ライセンス事業は、製薬企業等にヘテロ核酸基盤技術特許等を実施許諾する事業である。レナセラピューティクスは、2018年12月に、武

田薬品工業株式会社と Ionis Pharmaceuticals, Inc. それぞれにヘテロ核酸技術の非独占的ライセンス契約を締結したことを発表した。三つ目の核酸医薬品開発事業は、自社で創製したヘテロ核酸医薬品の開発候補品を製薬企業等にライセンスアウトする事業である。レナセラピューティクスは現在、ヘテロ核酸技術の機能向上を図るための研究を行うとともに、肝疾患である NASH（非アルコール性脂肪性疾患）を対象として創薬研究を実施している。

6. おわりに

創薬においてモダリティの多様化が進んでいる。現在の医薬品市場は低分子化合物およびいわゆるバイオ医薬品（蛋白質、ペプチド、抗体）によって成り立っているが、近年は新しいモダリティである核酸医薬品、特殊ペプチド医薬品、再生医療・細胞医薬品、遺伝子治療の研究開発が活発であり、上市される製品が生まれてきている。その中で、核酸医薬品は分子標的薬であり、細胞内の標的核酸を広く対象にできるという点から期待されている。さらに、作用機序がアンチセンスや RNAi といった遺伝子発現のノックダウンだけではなく、エクソンスキッピング、miRNA や mRNA の補充、アプタマー、Toll 様受容体を介した免疫調節などのように多岐に渡ると期待されている。一方、核酸医薬品の最大の課題は依然として DDS にあると言われている。国内には、アカデミアや製薬企業に優れた核酸化学や高分子化学があり、それらに基づいてアカデミア、ベンチャーおよび製薬企業等が核酸医薬品の研究開発を続けている。日本発の核酸医薬品で上市された製品は未だないが、遠くない時期に上市される製品が生まれるとともに、革新的な DDS により核酸医薬品の課題を解決する製品が上市されることを期待している。

謝辞：

本稿作成に当たり、情報をご提供いただいた株式会社 Orphan Disease Treatment Institute 代表取締役社長の花田亮氏、NapaJen Pharma, Inc. CEO & President の安藤弘法氏、レナセラピューティクス株式会社 代表取締役社長の佐々木潤氏に感謝いたします。

参考文献：

株式会社シード・プランニング「2019 年版 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望」
(2019 年 3 月)