

所 感:

ドイツの産官学連携活動に関しては、イノベーション創出の成果という観点からみると明確な成功例はないものの、連携という新しい環境の創出とその運営の観点からは、様々な取り組みや事業が行われ関連の知的資本や社会資本が蓄積されてきているようである。

European ScreeningPort のようなバイオテック企業が多く現れ、多発性硬化症治療についてアイデアから製品化までを担う Neu² Consortium の中で、それぞれが重要な役割を果たしている。

産官学連携活動をアカデミア、バイオテック企業、製薬企業にとっての短期的な収入確保手段として捉えるのではなく、イノベーションを創出するための中長期的な資本蓄積の環境を作る活動として、また研究や教育活動を包括的に支援する活動として、考え直す必要がある。

(内林 直人)

受 領 資 料:

1. European ScreeningPort October 24th 2012

2-12. Evotec AG

Evotec AG

所在地: Manfred Eigen Campus Essener Bogen 7
22419 Hamburg Germany

電話: +49 0 40 5 60 81 0

F A X: +49 0 40 5 60 81 222

Homepage: www.evotec.com

面談日時: 2012年10月24日(水) 13:30~15:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Dr.Klaus Maleck

Executive Vice President, Corporate Development

Dr.Thomas Hesterkamp

Executive Vice President, Science and Innovation

Dr.Andreas Scheel

Executive Vice President, Discovery Biology

Dr.Dirk Ullmann

Executive Vice President, Lead Discovery

Dr.Rainer Netzer

Executive Vice President, Business Development

Contact Person: Dr.Rainer Netzer

Executive Vice President, Business Development

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ Evotec の事業及びサービスの概要
- ・ オープン・イノベーションへの取り組み方針及び具体的な戦略
- ・ ドイツにおける創薬基盤整備の現状、政府主導の方針等に関する情報収集

説明内容:

1. Evotec の特徴

- ・ Evotec は、広範囲にわたる創薬基盤技術を有するベンチャーで、独自の高感度スクリーニング技術や蛋白質 X 線結晶構造解析等の技術に、同社の充実したフラグメントライブラリーを組み合わせ、治療上有用な医薬品候補化合物を創製している。最初に Rainer Netzer 氏より Evotec の事業概要の説明があった。

- Evotec は、業界をリードする製薬企業やベンチャー企業との創薬提携や共同開発活動を通じて、画期的新薬の創製を目指す企業である。従業員数は 640 名、その内 500 名は研究所の科学者である。同社は世界各地で活動しており、ドラッグターゲットの探索から臨床開発まで、幅広い研究開発活動において、最高水準の技術力を提供している。本社機能かつバイオテクノロジーの拠点はハンブルグ(ドイツ)、化学合成の拠点はサンフランシスコ、プロテオミクスのプラットフォームはミュンヘン(ドイツ)、糖尿病、代謝疾患、免疫疾患、再生医療についてはゲッチンゲン(ドイツ)、化合物のライブラリーの拠点はインドにある。



Formation of drug discovery alliances

Aligning strengths, capabilities and capacities with our partners

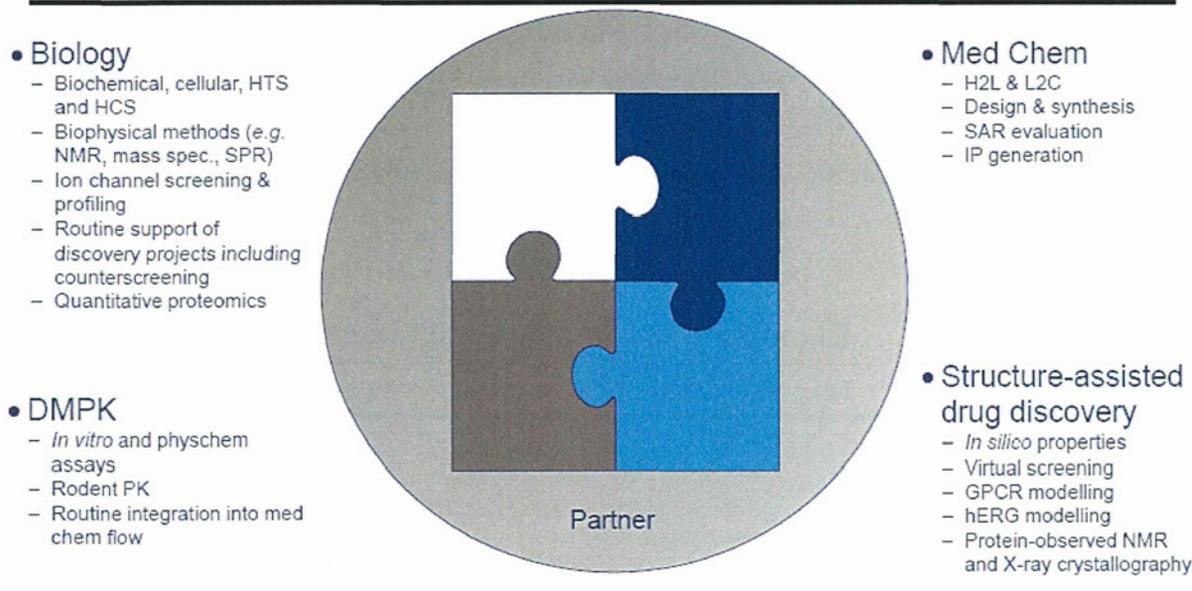


Fig. 2-12-1 Evotec の創薬探索のアライアンス (受領資料より)

- 全ての拠点同士、研究者同士がコラボレートして、それぞれの専門分野で最先端のドラッグディスカバリーや新薬開発のプログラムを推進している。ターゲットディスカバリーから IND に至るまで、全ての分野に取り組んでおり、化合物をマーケットに登場させることをゴールとしている。
- パートナー企業同士でもオープンなコラボレーションの仕組みを構築している。パートナー同士のアイデア交換やタイムラインに応じて、お互いの技術の足りない部分の補完をシェア等、様々な組み合わせができています。全体の 60% のプロジェクトが、Evotec の生物学や化学の専門研究員とパートナーとの交流をもとに進められている。これまでに 400 以上のアッセイ、180 以上のハイスループット (HTS) サービスキャンペーンを実施した。現在は、年に 25~30 の HTS のキャンペーンサービスが実施されている。
- 110 以上の候補化合物にヒットするプロジェクトが実施された。30 以上の非臨床の候補物質から 20 以上の化合物については、臨床に進んでいる。このように成功率が高い理由として、製薬企業のパートナーたちとのとてもオープンなコラボレーションができており、アイデアの交換やお互いに技術的に補完シェア関係、あるいは、これまでに 15 年間のドラッグディスカバリープロジェクトに時間を費やしてきたことによる経験的な知見を共有シェア関係を構築していることが考えら

れる。

- Evotec の化学者は様々なプロジェクトのサポートを行っており、150 社以上の世界の製薬企業の特許取得の支援も行っている。それらの特許は Evotec の特許とするのではなく、パートナー企業の特許であり、共同発明者となっている。
- これまでに、世界中の様々な製薬企業のコラボレーションを実現しているが、日本企業の思考とドイツ企業の思考、パラメータの考え方がとてもフィットしていることから、20 社以上の日本の企業とのコラボレーションも成功している。
- 企業とのコラボレーションは、製薬企業の手(武田、ロシュ、エーザイ、ファイザー等)から小〜中堅製薬企業 (Almirall 等) まで様々であり、ターゲットに基づいてアプローチを行う企業を大切にしている。各社がどのようなサポートを必要とするか、どのようなスケジュールで、どのようなターゲットに対するアプローチを行うか、最適なモレキュールについて話し合いが行われる。
- 候補物質の探索においては、最初の頃は Novartis、GSK、Pfizer とコラボレーションしており、その中から2つの新しいスクリーニング技術を発明した。3社の創薬探索センターの統合化された機能として、Evotec の技術をしている。
- また、複数の世界的な製薬企業との前臨床から臨床開発における、長期的探索提携の契約を結んでいる。



Examples of integrated alliances at Evotec

Long-term, multi-disciplinary and results driven

	Integrated chemistry and biology team at Evotec working in collaboration with BI scientists, various targets and therapeutic focus, extended to 2013 (started in 2004), research funding, milestones & royalties	"Best-in-class alliance work – fruitful for both parties"
	Integrated chemistry, biology and DMPK team at Evotec, working with UCB scientists across various sites on multiple targets min. 3 years, research funding, milestones & royalties	"Evotec is the ideal partner to provide the resource bandwidth and drug-hunting expertise"
	Integrated multi-target chemistry and biology collaboration which has steadily expanded since 2007, deal structure includes research funding and milestones	"We highly appreciate the wide range of drug discovery technologies at Evotec and the experience of their scientists"
	Integrated chemistry and biology at Evotec, including high content assays and lead optimisation, recently extended to 2013 (started in 2006)	"We are impressed by Evotec's breadth of drug discovery expertise"
	Integrated chemistry and biology at Evotec, including hit identification, medicinal chemistry and structural biology, min. 3 years	"Evotec selected ahead of closest competitors following thorough due diligence by Genentech"

Fig. 2-12-2 Evotec との長期的探索提携の例 (受領資料より)

2. ドラッグディスカバリー技術

- Evotec におけるドラッグディスカバリーの現状や技術概要について、Andreas Scheel 氏より説明があった。
- 技術開発は Evotec にとって非常に重要な要素である。必要な技術を必要な人に、必要な適応症あるいは専門的な分野に提供できるようにすることが重要である。全ての技術プラットフォーム

ムを Evotec 社内で開発することは困難なため、大学や他の研究機関とのコラボレーションも行っている。

- 様々な技術プラットフォームがあるが、ドラッグディスカバリーのプラットフォームとして、特に2つのテクノロジー(疾患標的分子同定と検証/High Content Imaging)については、近年、研究開発投資を行ってきた。
- Evotec は、世界的にもトップクラスの High Content Screening のテクノロジーを構築している。
- 各種のプラットフォーム技術は、創薬のプロセスを合理的に運用するためのキーとなっている。また、新規メカニズムを有する化合物を提供するには、革新的な生物学的アプローチとの組み合わせもキーとなっている。技術と生物学的アプローチの正しい組み合わせを見つけることは、型にはまった考え方に捉われないことが大切と考えられている。また、アカデミアとのパートナーシップも成功に導くためのキーとなっている。



Evotec's technology platforms

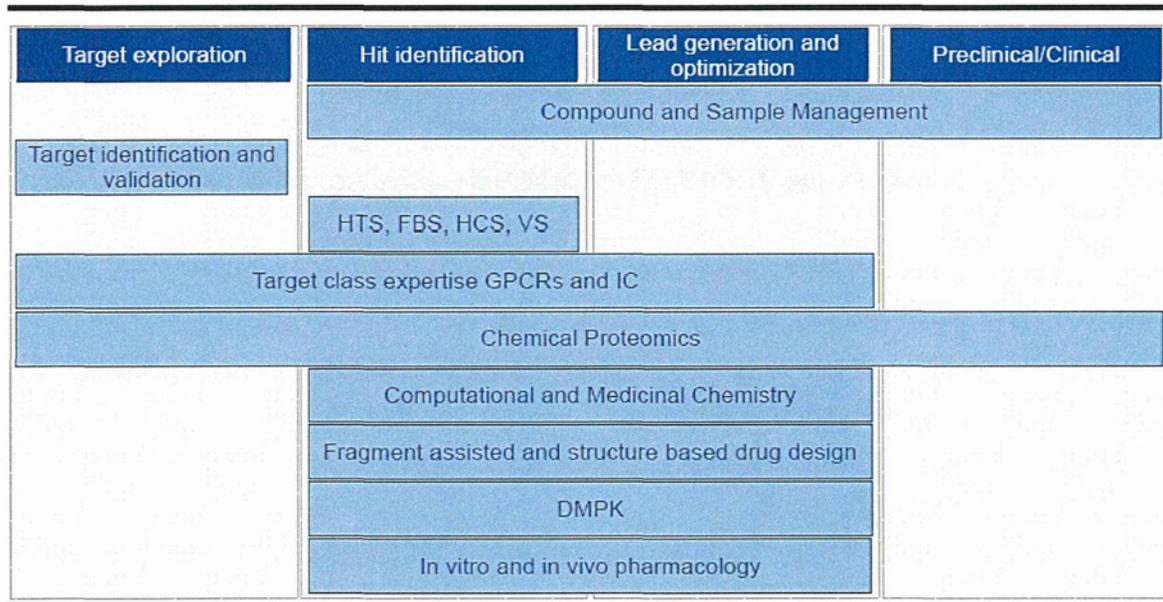
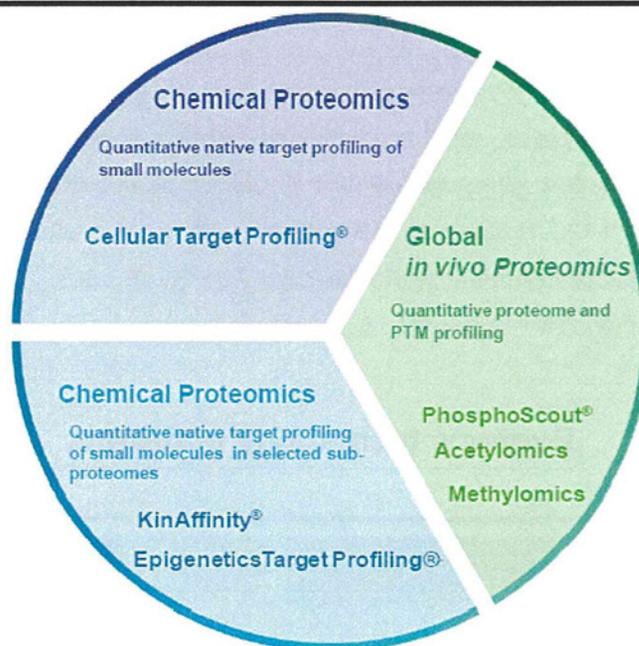


Fig. 2-12-3 Evotec のテクノロジープラットフォーム (受領資料より)

3. 創薬開発における定量的プロテオミクス(Quantitative Proteomics supporting Discovery & Development)

- 2011年4月にプロテオミクステクノロジーの企業である Kinaxo Biotechnologies GmbH (マックスプランク研究所のスピノフベンチャー)を吸収した。これにより、プロテオミクスとがん領域の先端技術のプラットフォームを構築している。ミュンヘンのプロテオミクスセンターから Dirk Ullmann 氏がミーティングに参加して、特に公的ナリソースを活用したバイオマーカー探索の現状とコンパニオン診断について説明があった。



PAGE 46

Fig. 2-12-4 Evotec のプロテオミクス領域のポートフォリオ（受領資料より）

- Evotec のミュンヘンプロテオミクスセンターでは、マスペクトロメトリーを用いたプロテオミクスによるアプローチをベースとし、標的分子の定量的な評価、エピジェネティックターゲットのプロファイリング、リン酸化、アセチル化、メチル化等のテクノロジープラットフォームを構築している。また、多くの Evotec の研究員は専門性の高いトレーニングを受けている。
- Evotec は純粋な研究機関ではないので、クライアントのニーズにフォーカスしており、世界中のクライアントと共に活動している。
- “Chemical Proteomics”では、“Cellular Target Profilling®”という独自に開発された標的分子のプロファイリングを行うシステムを有している。次に“Global in vivo Proteomics”では、“PhosphoScout®”というプロテオミクスの定量的評価と PTM プロファイリングが行われる。最近では、エピジェネティックなプライマリターゲットのプロファイリングに焦点を当てている。また、多種類のバイオマーカーからベクターやクロスバリデーションを実施し、例えば、プロテオミクスシグネチャーを含むバイオマーカーを発見するサービスも実施している。
- 最初は、組織又は細胞等を試料とし、液層クロマトグラフィやマスペクトロメトリーを用い、目的とするたんぱくあるいはペプチドを捉え、最終的にバイオインフォマティクをバイオロジーネットワークとして解析する。
- AML (acute myelogenous leukemia: 急性骨髄性白血病) の患者のサンプルを用い、ゲノムマーカーよりも効果的なプロテオミクスバイオマーカーを用いて、患者の層別化を検討している。現在までに、16 人の患者のサンプルについて、リン酸化プロテオミクスの定量的解析に成功している。
- コンパニオン診断研究について、マスペクトロメトリーによるバイオマーカー探索のアプローチ

とプロテオミクスによるアプローチからの診断マーカー探索について、ミュンヘン m⁴ にも参加しており、ロシュ・ダイアグノスティクス、アカデミア等とコラボレーションを構築し、注力している。このような、マスペクトロメトリーによるアプローチで、ターゲットマーカーの発見と、バリデーションのためのバイオマーカーの発見が可能であると考えている。

- ・ ジョンソンエンドジョンソンとの共同研究で、多数の製薬会社が持つ、化合物で臨床の対象が不確定なものについても、統計的な検証に基づいて、ターゲット疾患の予測を立てる等の研究を実施している。

4. アカデミア、バイオテック企業、製薬企業間の革新的なコラボレーション (Innovative collaborations between Academia, Biotech and Pharma)

Thomas Hesterkamp 氏からは、Evotec のサービス概要や企業の戦略に関する説明があった。

- ・ Evotec はイノベーションの効率的な推進だけでなく、マーケットコンサルテーションも行い、2016年までに 2 倍の収益を目指している。特に、ロイヤリティやマイルストーン、サービスによる収入を合わせて利益の質の向上を目指している。
- ・ Evotec は、イノベティブな技術開発やプラットフォームの構築に対しては毎年 10M ユーロの投資を行っている。また、製薬企業やバイオテック企業のマーケティングコンサルテーションを実施し、未成熟な製品やパイプラインのマーケットバリューを向上させる支援を行う。



Leveraging innovation efficient discovery



Action Plan 2016 – Evotec’s offering for Innovation Efficiency

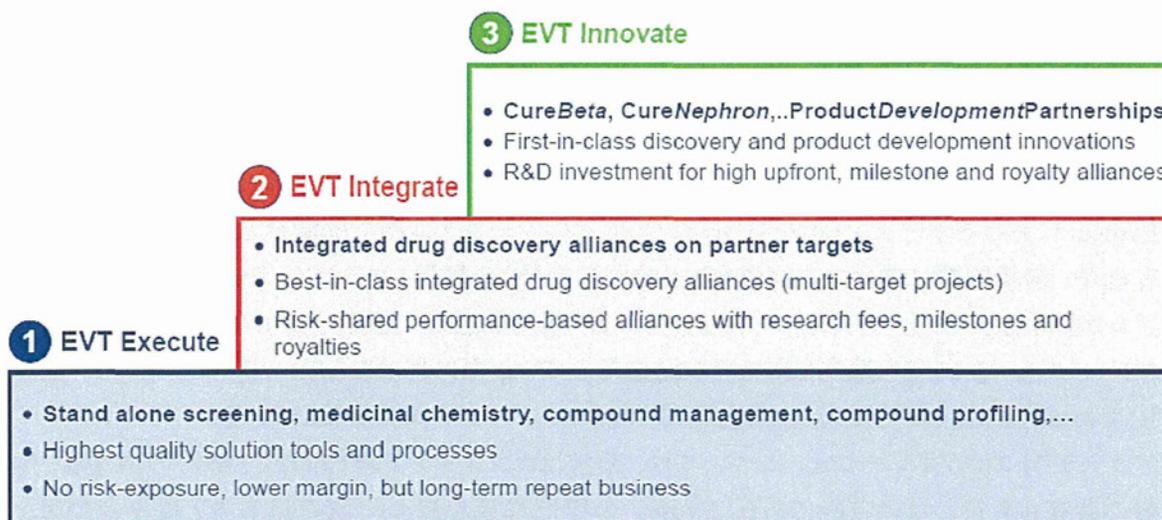


Fig. 2-12-5 創薬ディスカバリーに向けてイノベーションの効率的な活用（受領資料より）

- ・ アクションプランとして、3 つのラインがある。1 つ目は、Evotec の技術プラットフォームの産業化 (EVT Excute)。2 つ目は、能力の向上 (EVT Integrate)、ベストインクラスの創薬ターゲットの発見等である。パートナーが 6~8 年以内にマーケットに対する新薬を提供したいというときに、Evotec がプロジェクトを次から次へと紹介して、前臨床開発から実施して、製薬企業の開発を

支援していく。3 つ目は、特殊な疾患の早期段階のバイオロジーの発明 (EVT innovate) である。最先端の技術を用いて、疾患のメカニズムの解明等を実施していく。

- なぜ、Evotec が 600 人の従業員で、これらの幅広い分野の研究を実施できるのかというと、同社の技術が産業界をリードする代謝技術に基づいているからである。ほとんどのプロジェクトにおいて、探索から疾患ターゲットの選定、臨床開発に至るまで、代謝技術を基にすることができる。
- これまでに実施してきたアライアンスでは、中枢神経 (CNS) 領域と疼痛に関する研究があり、現在も継続している。CNS については、最近では次世代段階にきており、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症やハンチントン病に関する研究を行っている。
- また、最近では再生医療 (regenerative medicine) 分野の研究についても取り組んでいる。この分野は最近構築している分野であるが、アッセイ系のスクリーニング技術やがん領域に関するアプローチについての能力を有している。
- 化学合成技術は、がん領域にとっても強い。ストラクチャーベースにデザインされた新しいがん領域のターゲットスクリーニングを実施している。また、がん領域のアプローチと似ているのは、呼吸器疾患領域である。
- Evotec の戦略は、今後、自社の成長の核となる要素については、学術機関、バイオテクノロジー企業や財団とのコラボレーションの範囲を広げ、専門分野の研究者と良好な関係を築いていくことである。特に注力していく分野は以下の通りである。
 - 肥満、エネルギー散逸、脂肪組織分化
 - 神経変性に関するモデル疾患、ヒト及びマウスの幹細胞の使用
 - エピジェネティック
 - バイオマーカーの探索及び開発
 - その他のチャンスを掴む
- 各プロジェクトは、9~15 ヶ月のパートナーリングをパッケージ化することを目標としている。また、財務的にリスクが高そうなものについては、ベンチャーキャピタルにアクセスしたり、公的な資金 (ファンド) で追加の予算を獲得するために、専門家のネットワークを構築していく考えである。
- Evotec におけるオープン・イノベーションとは、コンソーシアム内では競合となる前の情報の共有化や、創薬開発に向けての物資 (中立的な資金等) の提供となるため、Evotec のビジネスモデルからみると、オープン・イノベーションへの取り組みは控えてきた。しかしながら、今後はオープン・イノベーションをも取り入れて行くことを考えていかなければならないと認識している。現在も、Evotec は MS (多発性硬化症) 分野で Neu² コンソーシアムに参加している。
- アカデミアとのコラボレーションについては、通常はコンソーシアムではなく、物資の供給も、情報の共有化も行わない方針である。Evotec の専門知識を持つ一流の科学者と組み合わせを通じて Win-Win の関係を構築していく。

5. 共同研究モデルについて (Collaboration models between Evotec and partners)

Klaus Maleck 氏より Evotec のコラボレーションの現状について説明があった。

- 「Excute」「Integrate」「Innovate」の 3 つの基本的な戦略ラインは、顧客の目的に対して Evotec がどのような事を行うことができるのかを明確にする。
- 今後のイノベティブなプロジェクトとして、「糖尿病研究」「CNA フランチャイズ」「アルツハイマ

一の治療」等がある。最も予算や時間をかけている部分は IP 取得促進である。

Partner	Focus area	Description
Boehringer Ingelheim	Oncology,pain inflammation	Performance-based, multi-target long-term alliance. Significant milestones and royalties
	Metabolics, insulin sensitizer	Diabetes, obesity and metabolic syndrome Research funding, €7m upfront, >€230m milestones, royalties
Bayer	Endometriosis	Performance-based, multi-target long-term alliance
CHDI	CNS, Huntington disease	Long-term alliance, focused on the fight against Huntington disease
Cubist	Various	Multi-target long term alliances
Genentech	CNS, pain,others	Long-term alliance, focused on multiple targets
Medimmune/AstraZeneca	BetaCell technology (biologicals)	Type 1 and 2 diabetes, targeting beta cell mass. Research funding, €5m upfront, >€250m milestones, royalties
Novartis	CNS, pain	Performance-based, multi-target long-term alliance. Significant milestones and royalties
Ono	Various	Performance-based, multi-target long-term alliance. Significant milestones and royalties
Roche	Response prediction	Performance-based alliance, focused on development of response predicting biomarkers
Shionogi	Various	Multi-target long term alliances
UCB	CNS	Performance-based, long-term alliance, focused on CNS targets
Vifor	Anemia	Performance-based alliance, focused on anemia targets

Fig. 2-12-6 ドラッグディスカバリーの事例 (HP、受領資料より作成)

Partner	Indication		Status	Next milestone
Teva/Andromeda	Type 1 diabetes	DiaPep277, synthetic peptide modulator	Phase III	Phase II data 2012
Roche	Alzheimer's Disease	MAO-B inhibitor	Phase II	Phase IIb start in 2012
JingXin	Insomnia	EVT 201, GabaA	Phase II	Clinical start in China 2011
Boehringer Ingelheim	Pain	not named	Phase I	Phase I

Pfizer	Pain	TRPV1 antagonist	Phase I /Preclinical	First Phase I stopped, back-up in preparation
Animal Health company (undisclosed)	Inflammatory diseases	EVT 401	Phase I / II	Phase II start in 2012
Conba Pharmaceutical Co., Ltd.	Inflammatory diseases	EVT 401	Phase I	Phase II start
Aspireo	Acromegaly, Diabetic Retinopathy, others		Phase I	

Fig. 2-12-7 製品開発におけるパートナーシップの事例 (HP、受領資料より作成)



Open Innovation

- Sharing of pre-competitive information in consortia
- In kind contributions to drug discovery (ie, cash neutral)
- Based on Evotec's business model we have so far refrained from embarking on Open Innovation consortia
- We might consider Open Innovation
 - HTS library, technologies and infrastructure
 - Generally pre-competitive areas or areas of significant risk of failure
- We are a partner of the Neu² consortium for MS
 - Public/Private funding scheme with an element of sharing project information
 - Collaborating within consortium

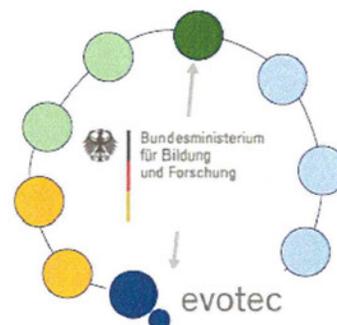


Fig. 2-12-8 Evotec のオープン・イノベーション (受領資料より)

所 感:

様々な技術力を背景に、多くの企業との連携、共同研究が活発であり、研究テーマの数も多い。また、人材も豊富である。創薬に関わる装置類、分析機器類を駆使して、最先端のバイオテクノロジーによるドラッグディスカバリーやスクリーニングを実施し、クライアントのニーズにマッチし、いかに市場に新薬を効率的に届けるかという目標設定について、マネジメントチームの強いイニシアチブが感じられた。

(五十嵐 夕子)

受 領 資 料:

1. Evotec Technology Platforms 24OCT2012

Max Planck Institutes of Psychiatry (MPIP)

所在地: Kraepelinstr. 2-10, 80804 Munich, Germany

電話: +49 0 89 30622 1

Homepage: www.mpipsykl.mpg.de/en/index.html

面談日時: 2012年10月25日(木) 9:30~12:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Florian Holsboer, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c.
Director of the Max Planck Institute of Psychiatry

Contact Person: Dr. Barbara Meyer,
Public Relations, Max Planck Institute of Psychiatry

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・MPIP における精神神経薬研究の状況
- ・MPIP における個別化医療に関連した Genomics、Proteomics 研究の取り組み状況
- ・製薬企業との共同研究への取り組み状況

説明内容:

MPIP の Holsboer 所長から MPIP の概要と企業とコラボレーションを期待するプロジェクトについて説明があった。

1. MPIP の概要

- ・ MPIP は、1916 年に Munich University の Emil Kraepelin 精神科主任教授によって設立された国際的にもよく知られた精神医学研究のメッカの一つである。後にブルガリア王国(当時の国王はルードウィヒ三世)からの資金提供を受けた。
- ・ 第二次世界大戦時代には Kaiser Wilhelm Gesellschaft と改称されたが、その後マックスプランク協会(Max Planck Society:MPS)の一部に参入され、MPS の 81 の研究機関の1つとなった。
- ・ MPS の年間予算は 1.6B ユーロで、その 95%は政府からの公的資金であり、MPIP の年間予算は 35M ユーロで、35%が MPS から、65%が共同研究先と保険会社からの資金である。
- ・ MPIP は、元来、基礎研究を行う研究機関であるが、ベッド数 120 床の病院とクリニックを有しており、デイケアクリニックには 35 人程の患者が通院しており、臨床研究を行う点で特徴的である。

- ・ 昔の脳の研究は、脳機能を顕微鏡観察することしか研究手法がなかったため、幸運にも多くの患者の脳組織が保存されており、貴重な試料となっている。
- ・ Alzheimer 博士も E.Kraepelin 教授と共同研究を行っており、記念館には Alzheimer 博士の脳が彼の机と一緒に保存されている。

2. MPIP と日本との関係

- ・ 呉秀三(1865～1932年、精神医学者、医史学者、東京帝国大学医科大学教授、巣鴨病院(のちの松沢病院)院長)について紹介があった。呉秀三は、ドイツ・オーストリアに留学し、E. Kraepelin 教授のもとで学び、クレペリン学派の新しい精神医学を普及して精神疾患患者の看護法を一新、日本の現代精神医学研究の基礎を築いた。
- ・ 日本の国立精神・神経医療研究センター(NCNP)と臨床精神科学分野において研究者の受け入れ、共同研究等継続的な協力関係を構築している。

3. うつ病研究の課題と今後

- ・ これまでの研究から、うつ病は遺伝性疾患であり、遺伝子と環境との相互作用により引き起こされ、ほとんどの患者においては、抗うつ薬と精神療法のコンビネーションが有効であることが分かっているが、最近の抗うつ薬は、下記の理由から成功確率の上昇がみられなくなっている。
 - ① 効果が表れるまで時間がかかる(3～6週間)。
 - ② 毒性は低減したが、副作用の発現が多い。
 - ③ 効果が低い(Response Rate: 70%, Remission Rate: 50%)。
- ・ MPIP では痴呆、うつ病領域で世界有数の研究がなされており、遺伝子変異の研究の重要性にも早くから着目した個別化医療の研究に取り込んでいる。

4. Private-Partnership Projects

- ・ 製薬企業とのコラボレーションを検討中の個別化医療に焦点を当てた 7 つのプロジェクト(HM-101～107)について説明があった。プロジェクトは、MPIP と企業の共同開発を支援する非営利組織として Holsboer 所長が創設者の一人となって設立した HolsboerMaschmeyer NeuroChemie GmbH(HMNC)が、ライセンスイン、既存特許のオプション権取得等を MPIP に代わって行っている。

HM-101: コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体アンタゴニスト—新規治療薬としての開発 (目的)

- ・ 中枢 CRH の増加を伴う患者を識別するための遺伝子検査の検証。
- ・ CRH 受容体拮抗薬が効果を示す患者を識別するためのバイオマーカーの検証。
- ・ 新しい種類の CRH 阻害剤を開発するための基盤となる新規化学物質の探求。

(結果)

- ・ CRH レセプターアンタゴニストに反応する患者では睡眠時脳波(sleep-EEG)に特異的な変化が認められることを見出した。
- ・ CRH レセプターをノックアウトすると、ストレス環境化でのみ CRH 過剰発現するトランスジェニックマウスを作ることができた。このマウスは、うつ病に典型的な行動変化を示し、CRH アンタゴ

ニストの評価に有用なモデルとして有用であった。

- MPIP では、シーケンシングセンターを有し、膨大な CSF 中 DNA 解析データと POC 研究の豊富な経験を保有していることが、製薬企業との共同研究の大きな強みとなっている。
- CRH アンタゴニスト RS121919 (J&J) は、REM 睡眠を低下させる作用を有しており、REM 睡眠の頻度が多い患者へ投与すると REM 睡眠の症状が改善された。
- REM 睡眠の増加が脳内の CRH 濃度の増加と深く関連することから、REM 睡眠が脳内 CRH 濃度を予測するバイオマーカーとなることを見出した。
- 2011 年 9 月 1 日開始、2013 年 12 月 31 日終了予定である。

HM-102: うつ病治療最適化のための ABCB1 遺伝子検査開発

(目的)

- 適切な投与量を判断する際の医師の支援となる、血液脳関門における透過性を決定している調節分子の遺伝子検査の開発。
- ABCB1 (ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1) は MDR1 (Multiple drug resistance 1) とも呼ばれる P 糖タンパク質であり、小腸の上皮細胞膜や血液脳関門の内皮細胞膜上に存在しており、化合物の細胞内への取り込みや細胞外排出に重要な役割を果たしている。

(結果)

- ABCB1 遺伝子をノックアウトしたマウスでは、抗うつ薬が脳へ移行しやすくなった。しかし、ヒトではマウスとは大きく異なり、この遺伝子の variant が多数存在している。
- 抗うつ薬の 90% は、ABCB1 の P 糖タンパク質の基質であるため、ABCB1 遺伝子をノックアウトしたマウスの使用は有効である。
- ABCB1 遺伝子変異が抗うつ薬の臨床効果、SSRI により引き起こされる副作用及びうつ病の重症化と相関性があることが報告されている。
- HMNC は、ABCB1 ジーンチップの欧米での特許を有しており、ABCB1 変異を有する患者に対する抗うつ薬の最適用量確認のため、日本の NCNP と多施設共同治験を実施している。
- 2011 年 10 月 1 日臨床試験開始、2013 年 10 月 31 日終了予定である。

HM-103: 患者の遺伝子配列に基づく新規ターゲット薬

(目的)

- うつ病患者で観察された DNA 配列変異による生物学的機能不全を補うことができる新薬を開発する目的で、新規化学物質のスクリーニングを行う。

(結果)

- 15,000 人を対象とした GWAS の解析から、うつ病関連遺伝子として SLC6A15 遺伝子変異が見つかり、ストレスによるヒト海馬の SLC6A15 遺伝子発現量の低下が、うつ病の大きな原因となることが明らかとなった。SLC6A15 は、アミノ酸の取り込みに大きな役割を果たしているトランスポーター蛋白である。
- MPIP は、HMNC との共同研究により革新的評価技術を使った化合物スクリーニングを行い、Lead Discovery Center (Dortmund) との共同研究により高活性のリード化合物を見出した。
- 2013 年に製薬企業と共同研究予定である。

HM-104: エピジェネティックな標的探究

(目的)

- ・ エピジェネティックなメカニズムを取り込んだ抗うつ薬の新しいターゲット探索。
- ・ G9a は、ヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9)、27 番目のリジン (H3K27) のモノ/ジメチル化を行うヒストンメチル基転移酵素であり、G9a によるヒストンのメチル化は、初期胚の発生やゲノムインプリンティング、リンパ球分化等に関与していると考えられている。G9a は、侵襲性の肺癌で発現しており、発現の増加は予後不良と相関性があるとされている。
- ・ 脳内の G9a 量の低下を抑制することで PTSD (post-traumatic stress disorder) の発症を予防することが可能と考え、大きなビジネスチャンスの可能性があると考えている。

(結果)

- ・ G9a 阻害とは異なるメカニズムで脳内の G9a 量低下活性を有する化合物を複数見出し、製薬企業との共同開発を期待している。

HM-105: 効率的なうつ病治療を見分けるバイオマーカーの開発

(目的)

- ・ うつ病患者におけるストレスホルモン調節の特性評価を容易にし、また薬に対する反応性を初期段階から予測することにも利用可能な検査手法の確立。

(結果)

- ・ Dexamethasone-suppressed CRH test (Dex/CRH-test) のサロゲートマーカーとして Copeptin (Vasopressin から生成されるペプチドで、様々な疾患に対する予測マーカーとして注目されている) について評価している。
- ・ 2011 年 12 月から Thermofisher Scientific とバイオマーカー開発で共同研究を開始した。

HM-106: 多発性硬化症の治療を最適化するための遺伝子検査

(目的)

- ・ インターフェロン-β に対する抗体を産生している患者を治療前に識別するための遺伝子検査開発。

(結果)

- ・ HMNC は、インターフェロン-β に対する中和抗体産生を予測するジーンチップを開発した。
- ・ 連邦政府の資金でこのジーンチップのバリデーション試験を開始した。
- ・ 診断薬開発企業との共同開発を計画中である。

HM-107: 急性不安症に効く新規治療薬の開発

(目的)

- ・ 急性不安症に対応すべく、速効的な臨床効果をもたらす鼻腔内投与薬の検証。

(結果)

- ・ 診断薬開発企業との共同開発を計画中である。

5. 企業とのコラボレーション

- MPIP は企業とのコラボレーションに積極的に取り組んでいるが大手製薬企業は CNS 領域に余り興味がないようだとの感想を持たれている。日本企業への紹介も行ったが、以後アプローチがない。MPIP ではコラボレーションの際にも研究者間での徹底したディスカッションを重視しており、言葉の問題も大きな壁としてあるのかもしれない。一方、サノフィは大変積極的である。
- コラボレーションの形式はプロジェクト毎に異なるが、より早い段階で積極的にアプローチすることを期待している。医薬品創出の手段として、化学物質と生物の反応(遺伝子改変マウス等の利用)を重要視している。

所 感:

MPIP の Holsboer 所長自ら、我々の訪問にあわせて自身の予定を調整し、MPIP での精神疾患研究の成果について熱心に説明いただき、HMNC を通じて製薬企業との共同開発を積極的に進めようという強い姿勢を感じた。

自分たちの発見を信じ、患者のために早く還元したいという研究者の熱い情熱を感じるとともに、メガファーマが CNS 領域に熱心でなく失望していること、日本企業へ紹介した後に連絡がこないこと等の状況をフランクに話していただくことができた。所長からの「大事だと思ったら環境が全て整うまで待つのでなく、早めにコンタクトを」との助言は、非常に示唆に富むものと感じた。

(井口 富夫)

受 領 資 料:

1. Research projects conducted in public-private partnership

2-14. The Munich Biotech Cluster

The Munich Biotech Cluster

所在地: Am Klopferspitz 19a 82152 Martinsried Germany

電話: +49-0-89-89-96-79-0

F A X: +49-0-89-89-96-79-79

面談日時: 2012年10月25日(木) 13:30~16:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Prof.Dr.Horst Domdey

CEO; Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

Dr.Gerog Kaab

Marketing&Communications; Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

Dr.Daniel Vitt

Vorstand CSO; 4SC AG

Contact Person: Dr.Gerog Kaab

Marketing&Communications; Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ドイツ最大のライフサイエンスクラスターにおける創薬開発の最新動向
- ・主要企業のオープン・イノベーションへの取り組み方針、具体的戦略

説明内容:

- ・ Bio^M は、バイエルン州政府が地元の化学産業界や金融機関と共同で設立したクラスターの調整機関で、コンサルティング、起業支援、VC等の業務が主体の企業である。Bio^MのCEOである Horst Domdey 氏より、The Munich Biotech Cluster の概要、主な取り組みの現状について説明があった。
- ・ また、The Munich Biotech Cluster 内に拠点を置く、4SC が紹介され、CSO である Daniel Vitt 氏より、日本企業との連携の成功事例についての説明があった。

1. クラスター形成の経緯

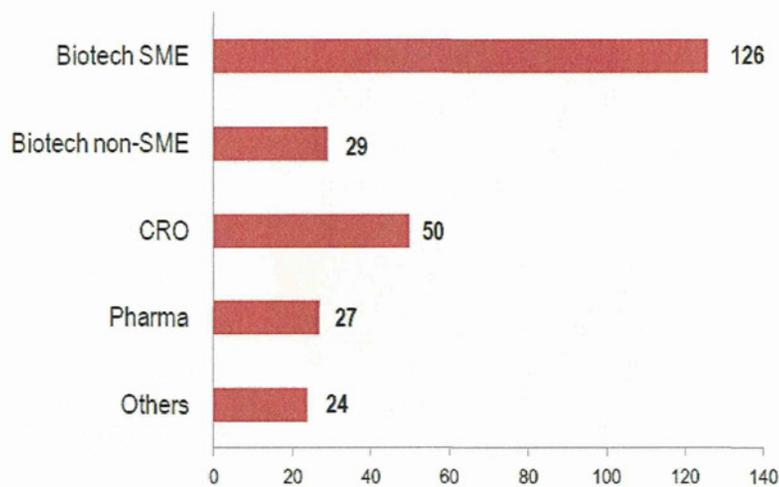
- ・ ドイツのクラスターの多くは、中央政府の施策の結果というよりも、自然発生したものが長年にわたる経験を経て、成長を続け、現在の形に至っている。ミュンヘンが欧州内でも有数の集積地として認知され始めたこともあり、海外の地域クラスターがミュンヘンを訪問して自身を宣伝し、連携を求めてくる等、相互交流も進みつつある。

- ・ミュンヘンのバイオテクノロジーの集積は、1973 年にマックスプランク研究所がバイオケミストリー（生化学）部門を設立したのを契機として、1990 年代初めに最初のバイオテクノロジー企業が設立され、それ以降もライフサイエンス関連の研究機関が集積して形成されていった。
- ・2007 年に「BioIndustry 2021 Contest」に優勝し、5M ユーロを獲得した。2010 年 1 月には、Bio^M のコーディネートにより、ミュンヘンのバイオテクノロジークラスターが教育省による全国「Reading edge cluster contest」にて交付金を勝ち取った。このコンテストでの交付金の総額は 1B ユーロであり、15 地区のそれぞれ異なる産業分野に対するもので、ライフサイエンス分野では、The Munich Biotech Cluster の他に 3 つの地域が参加した。

2. The Munich Biotech Cluster の強み

- ・この地域には、ミュンヘン大学附属グロースデルン病院、ミュンヘン大学理学部、マックスプランクバイオ科学研究所、及び精神医学研究所、ミュンヘン大学遺伝子センター、環境健康研究センター、マーティンスリードバイオテクノロジーイノベーションセンター等が集積している。
- ・クラスターm⁴に参加している企業の 3 分の 2 は中小企業であり、大手企業を含めると約 350 社のバイオ関連企業がこの地域に立地し、バイエルン州のバイオテクノロジー産業に関わる 9 万人の雇用を担っている。
- ・大手企業やアカデミア等は、中小ベンチャーと大学、その他の研究機関とのテクノロジートランスファーをサポートしている。

Munich's Company Mix



www.bio-m.org

Fig. 2-14-1 クラスター内の企業の集積状況（受領資料より）

- ・この地域の企業のおよそ 50%が、治療や診断に関する技術開発を推進している。すでに 5 つの医薬品が上市されているが、いずれも中小あるいはスタートアップベンチャー、スピノフベンチ

ヤーによって開発されたもので、ドイツ国内だけではなく、米国の製薬企業へ導出されているものも含む。

- 2012年には、The Munich Biotech Clusterは、ドイツ連邦政府から“ドイツ最先端クラスター”として表彰され、“m⁴ - 個別化医療及び分子標的治療”で強力なイニシアチブを取っている。
- この地域へのドイツ政府及びバイエルン州政府の投資額は、少なくとも100～150Mユーロとなっている。民間の投資額は、政府投資額よりも約20%は上回っている。
- ミュンヘン地域は、他のクラスターと比較して、非常に幅広い分野の企業が集積している。政府からのファンドを獲得し、クラスター内のインフラを構築している。例えば、バイオバンクの構築である。他にも、研究機関や大学の研究者が特定の領域に参加しやすいように、資金的な支援のために“m to the power of 4”における賞を設けている。また、大手製薬企業においてア－リーステージのテクノロジーに対する関心が高まっている。そのため最近になって、スタートアップのベンチャーに対するファンドを設けている。

3. The Munich Biotech Cluster との連携、パートナーシップの現状

- クラスターが取り組んでいる重点課題は、オーダーメイド医療及び目的別治療である。治療の効果と副作用が患者により異なるため、徹底的な診断とそれぞれの患者に最も適した治療法を開発することが重要となる。個人化医薬品開発に焦点を当てたプロジェクトの合計が100 Mil 相当となっている。

Munich's Drug Development Pipeline

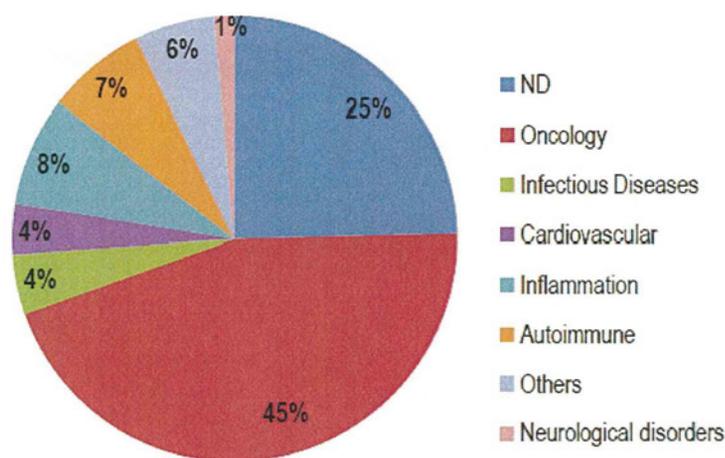


Fig. 2-14-2 クラスター内で取り組まれている創薬開発パイプライン（受領資料より）

- 最も開発の取り組みが多い領域は、がん領域で他にも多数のインディケーションにおいて取り組まれている。最も取り組みが少ない(難しい)領域は、神経疾患領域である。
- ドイツ国内に拠点を置く企業ばかりでなく、ワールドワイドな大手企業とも連携しており、日本企業(武田、第一三共、アステラス、塩野義等)ともパートナーシップを構築している。
- 世界各地のバイオ産業団体やクラスターとのインタナショナルパートナーシップも構築している。

council of european bioregions(欧州バイオ産業協会)は、欧州におけるバイオ産業の連携のために重要な団体であり、この団体に参加することで、欧州コミッションがファンドするクラスターオペレーションに関するプロジェクトに参加することが可能である。また、米国、ボストンエリアのクラスターとも良い関係を構築している。ブラジルや中国のバイオ産業との連携についても開拓を始めている。これらの国は経済的な発展も目覚ましいので、マーケットとしての関心が高い。また、ドイツ企業の一部が中国企業との連携強化を望んでいるところがある。

- ・ 現在、重要視しているのは大阪のクラスターとの連携である。大阪地域との連携を通じて、神戸、京都、東京との連携も可能である。大阪とは 2011 年 10 月にお互いをサポートしあうための協定書を取り交わしている。また、大阪からも人材が派遣されており、Bio^M の中でともに活動している。
- ・ ドイツ企業の多くが、日本に対する関心が高いため、日本とのパートナーシップの構築に注力している。おそらく、ドイツ企業と日本企業の文化や考え方に共通点が見出せることや、大学システムが似ていること等が理由として挙げられる。また、日本の多くの企業は、大学との共同研究をベースに活動しているが、ドイツでは直接大学と共同研究するのではなく、大学や研究機関のスピンオフベンチャー等とコラボレーションしている。研究機関から提供される技術にアプローチするときには、スピンオフ企業と契約を結ぶ方がより目的が明確になり、効率的であると考えている。

4 Strong Partners for Munich



Fig. 2-14-3 個別化医療の取り組みが 100M ユーロの規模となっている (受領資料より)

4. 個別化医療の実現に向けての取り組み

- バイオクラスターを成功に導くためには、バイオテクノロジー企業の成功が重要である。そのために、Bio^Mでも患者のために必要な近未来の医療、バイオ、創薬の技術とはどのような事かについて、医師とディスカッションを行っている。
- 多くの医薬品は効果的であるが、同時に副作用もある。例えば、がん治療の場合、治療を開始してから数ヶ月を経過して薬が効いていないという事が分かることがある。そのため、適切な薬を適切な患者に、適切な量で、適切なタイミングで投与することの重要性が認識されている。個別化医療を実現するためには、これまでの既存の診断に基づく治療や投薬ではなく、たくさんの新しい発想での取り組みが必要である。診断技術の進展のためには、バイオマーカー探索技術が重要である。
- ミュンヘン地域における科学者、バイオ医薬品企業、大手製薬企業、医療機関、クラスターマネジメント企業等の重要なパートナーたちを全て集めるコンソーシアムとして“m to the power of 4”がある。このコンソーシアムには 100 社以上の企業や研究機関が参加し、個別化医療の実現に向けて研究開発に取り組んでいる。
- “Leading edge cluster competition”に応募し、地域産業やバイエルン州政府のファンドから 40M ユーロを獲得した。現在では、100M ユーロ相当の個別化医療に向けたプロジェクトを運用している。
- プロジェクトの多くはコンパニオン診断に注目している。中小企業の多くは、大手企業との契約を結びたいと希望しているが、大手企業は有用なバイオマーカーやモニタリング機器を持っていない企業であれば、FDA や EMA の要求事項に対応できないため開発において役に立たないと判断している。そのため、中小企業では、患者の治療プロセスに関するデータや患者の層別化と医薬品の同時開発をすることが必要である。
- ドイツ国内の法律では、新薬を市場に出す場合には、既存のものよりも、より良い効果が得られることが前提となっている。従来アプローチであると、治療効果が期待できる患者がいるが、一方で副作用の影響を受ける患者もいる。しかしながら、治療効果が期待できる患者と副作用が出にくい患者を層別化して投薬すれば、効果的である。このような開発に取り組む企業を支援するプログラムを支援していく。
- 多くのバイオテック企業が、がん領域に着目している。がん以外にも、自己免疫系疾患領域への取り組みも多い。
- 医薬品の安全性に関しても重要課題として取り組んでいる。例えば、臨床トリアルセンターにおいては、患者のリクルートだけでなく、疾患タイプや患者性質を分けて、適切な臨床トリアルが受けられるようにしている。そこには、診断薬企業やバイオテック企業が参加している。
- ドイツ政府では、トランスレーショナルリサーチの推進に対する支援策がある。がん、心疾患、感染症、自己免疫疾患、肺疾患、糖尿病の 6 つの適応症については、ベンチャー企業や研究機関において、バイオマーカー探索等の基礎研究からトランスレーショナルメディスンに到達できるように、全ドイツをカバーするネットワークを形成し、研究推進をバックアップしている。

5. ミュンヘンバイオクラスター内で活動しているベンチャー企業の紹介(4SC AG.)

- 4SC は、設立 13 年目の民間のベンチャー企業である。がんや自己免疫疾患領域に焦点を当て、