

疾患領域研究を強みとする等、NIBR 各拠点がコアコンピタンスを持った上で外部組織と連携を行うオープン・イノベーションのスタイルを取っている。公的機関や民間企業と積極的に協業し、外部からの研究成果を十分活用している。

- ・ 第二にオープン・イノベーションを、研究開発の基礎から開発後期に及ぶ R&D バリューチェーン全てのプロセスで実施している点が珍しい。他社が、まだオープン・イノベーションとバイオマーカー利用で試行錯誤の中、実際に当該戦略を用いて臨床開発を成功し、製品まで持っている数少ないベストプラクティスの事例を有している企業といえる。

(水洗 慎司)

受 領 資 料: なし

参 考 資 料:

1. Novartis Oncology- Leadership in cancer and hematology that changes patients' lives, Dec 2011
2. Novartis Investor Presentation, Jan. 25, 2012

2-5. Galenea

Galenea

所在地: 300 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA

電話: +1 617 374 1010

FAX: +1 617 374 1320

Homepage: www.GALENEA.com

面談日時: 2012年10月18日(木) 13:00~15:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Dr. David J. Gerber

Vice President, CNS Research

Dr. Lisa Paborsky

Corporate Development

Dr. Mark B. Benjamin

President and Chief Executive Officer

Dr. Graham Johnson

Drug Discovery

Contact Person: Dr. Lisa Paborsky

Corporate Development

面談目的:

ベンチャー企業である Galenea の技術的優位性、バイオマーカー研究、共同研究及び提携戦略について調査、情報収集を行う。

説明内容:

Galenea の創薬プラットフォームとなる MANTRATM の概要について説明を受けた。次に、本プラットフォームを用いて神経疾患治療薬開発を目指したリード化合物の同定状況について説明を受けた。最後に、パートナーシップの機会について説明を受けた。

1. Galenea の沿革

- MIT の利根川進教授と David Garber 教授及びコロンビア大学メディカルセンターの Karayiorgou M 教授によって設立された。統合失調症の行動と遺伝子の研究から、カルシニューリンが病理進行に影響をすることを見出した研究成果がベンチャー設立のきっかけであった。カルシニューリンがシナプス伝達に関与することを解明する研究を通して、神経細胞間のネットワークを分子レベルで研究できる基盤プラットフォーム(以下の章:MANTRATM 参照)を立ち上げた。MANTRATM は、Galenea 独自のものであり、技術的訴求ポイントと位置付けら

れる。現在のCEOは、Merck KGaAの子会社で副社長を務めたMark B. Benjamin氏である。創立者の一人のGerber教授は中枢疾患研究の副社長を務めている。現在、利根川教授は、本企業の科学諮問委員として参画している。

2. バイオマーカー

- ・ 統合失調症等において、脳波オシレーションを重要なバイオマーカーとして利用している。
- ・ 覚醒時において、正常脳波は α 波、統合失調症では異常脳波オシレーションが観察される。例えば、健常者に聴覚刺激をすると γ 波の振幅上昇が起きる。統合失調者では γ 波上昇が生じない。
- ・ 統合失調症と NMDA 受容体と脳波オシレーションの関係：統合失調症の一原因として NMDA 受容体機能異常が提唱されている。例えば、NMDA 受容体の拮抗薬により統合失調症様の症状が顕在することが知られている。 γ 波の周波数は、インターニューロンの NMDA 受容体活性と相関がある。インターニューロンから NMDA 受容体を欠落させたモデルマウスでは、海馬の γ 波が影響を受ける。このマウスは、統合失調症様の行動が見出されている。以上の理由から、統合失調症の診断用バイオマーカー及び、薬効を早い段階で判断するバイオマーカーとして脳波オシレーションを使用できる可能性があると考えられている。
- ・ Galenea では、正常マウスと健常人を用いて通常状態の様々な EEG のパターンを規定している。これらは、リファレンスデータセットをして用いられる。
- ・ 次に、中枢疾患において影響を受ける認知や感受性に関する部分の EEG シグナチャーを同定している。
- ・ 今後、認知障害やハンチントン病等の創薬プログラムに対して EEG のバイオマーカーを開発していく予定である。更に、疾患パターンのバイオマーカーを正常型に戻す化合物を選択していくスクリーニングの際にも役立つ。

3. パートナーシップ戦略

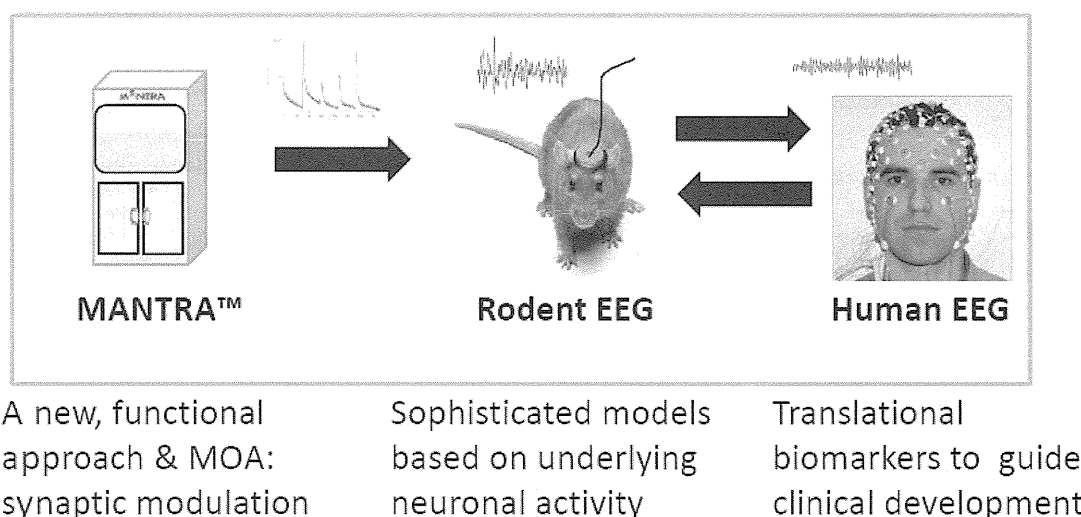
- ・ 最終ゴールを臨床現場にイノベティブな製品を上市することを目的とし、製薬会社、財団、公的研究機関と積極的にパートナーシップを組んでいる (Fig.2-5-1)。

年月	パートナー	分類	提携又は共同研究内容
Jul, 2012	エーザイ	企業	Galenea のシナプス伝達モジュレーターを同定するプラットフォーム MANTRA™ を利用した神経疾患治療薬の同定。特定のタンパク質に対する阻害剤でなく Phenotypic アッセイによる化合物同定。
Aur, 2012	CHDI foundation	財団	ハンチントン病に焦点を当てた共同研究。Galenea のシナプス伝達プラットフォーム MANTRA™ を利用。
Apr, 2012	SMRI	公的研究機関	Galenea と Broad Institute の共同研究のファンディング (6M 米ドル)。統合失調症の治療のためのプロテオミクス研究。
Dec, 2009	大塚製薬	企業	統合失調症の医薬品基礎研究で 2005 年からの共同研究を 2 年延長 (2011 年に終了)。総計 9M 米ドル出資。 この間 2 個の化合物をライセンスアウト。

Fig. 2-5-1 近年の Galenea との提携先とその研究内容

4. R&D の特徴

- ・ シナプティックスクリーニング： 特許取得済みのアッセイ系であり、初代培養神経細胞や神経幹細胞を利用したハイスループットスクリーニングが可能な Multiwell Automated NeuroTRansmission Assay (MANTRA™)を構築した。
- ・ 現在、認知症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病等の疾患分野で創薬研究を行っている。50,000 個の中枢神経系疾患に特化した化合物ライブラリーを有している。化合物の特徴は、血液脳関門を通過する可能性が高い物性を有す。
- ・ 前臨床ネットワーク測定： MANTRA™スクリーニングで同定した化合物の活性評価を行うために、脳の活動と行動を統合的に測定するシステムの構築をしている。
- ・ Galenea は、正常齧歯類とヒト精神病モデル齧歯類の脳波を解析することによってバイオマーカーを開発している。
- ・ 臨床ネットワークバイオマーカー： 前臨床での結果を効率的に臨床開発に橋渡しするために脳波を利用したバイオマーカーを臨床試験で測定している。
- ・ つまり、MANTRA™システムを用いてシナプス伝達異常に起因する神経疾患の *in vitro* モデルを構築している。疾患の分子メカニズムを解明すると同時に、化合物を同定している。次にマウスを使った *in vivo* のモデルで疾患に特徴的な EEG をバイオマーカーとして樹立している。最後に化合物の臨床開発時において EEG を疾患診断の指標もしくは効果を示すバイオマーカーとして利用している (Fig. 2-5-2)。



Active Therapeutic Programs:

Cognition; Huntington's disease; Neurodegeneration

Fig. 2-5-2 Galenea の技術的特徴である MANTRA と EEG を組み合わせたシナプス異常に起因する神経疾患への医薬品研究開発モデル (受領資料より)

5. MANTRA™システムを利用したスクリーニング方法 (Fig. 2-5-3、4)

- ・ pHluorin を用いたレポーター遺伝子システムは、小胞のエキソサイトーシス及びエンドサイトー

シスを次の原理で検出できる。

- pHluorin は、pH 感受性の GFP とシナプス小胞膜タンパク質との融合タンパク質である。
- 休止状態では pH が低いためレポーター融合タンパク質は蛍光を発しない。
- それに対し、ニューロンの活動電位が引き起こされると、pHluorin はシナプス間隙に放出される。この際、高い pH に晒されるため蛍光が増強する。従って、蛍光変化を指標にしてシナプス伝達モジュレーターを同定することが可能である。

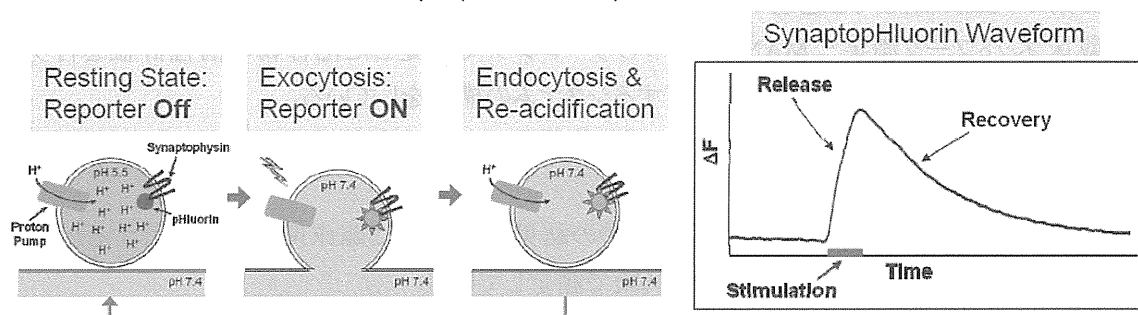


Fig. 2-5-3 MANTRA™ システムの概要（受領資料より）

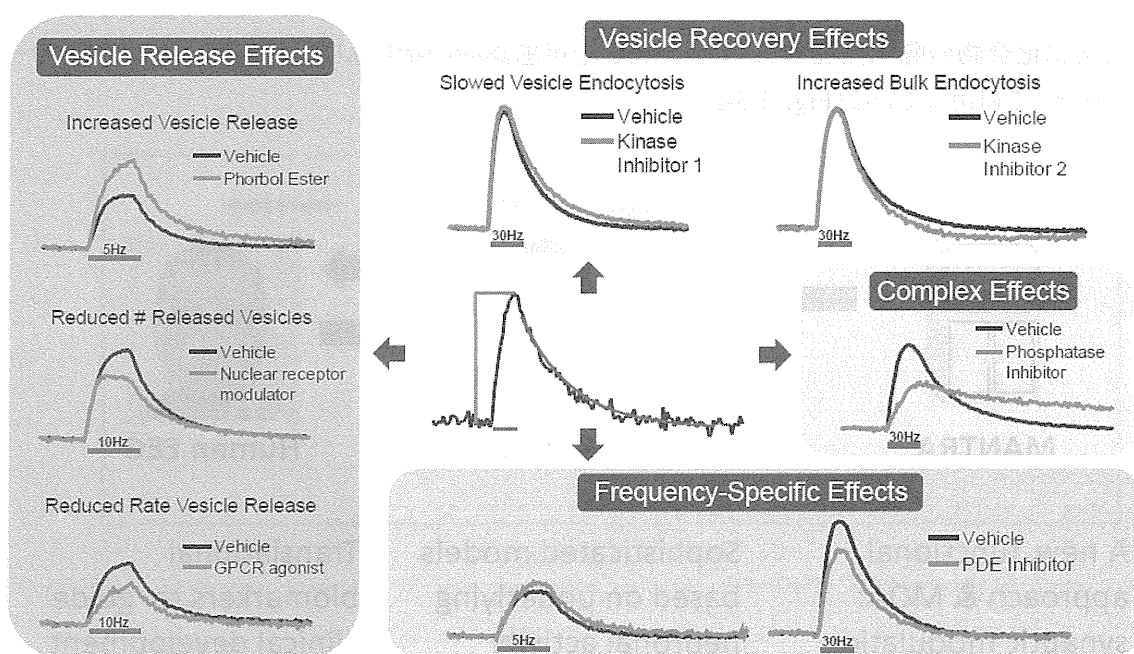
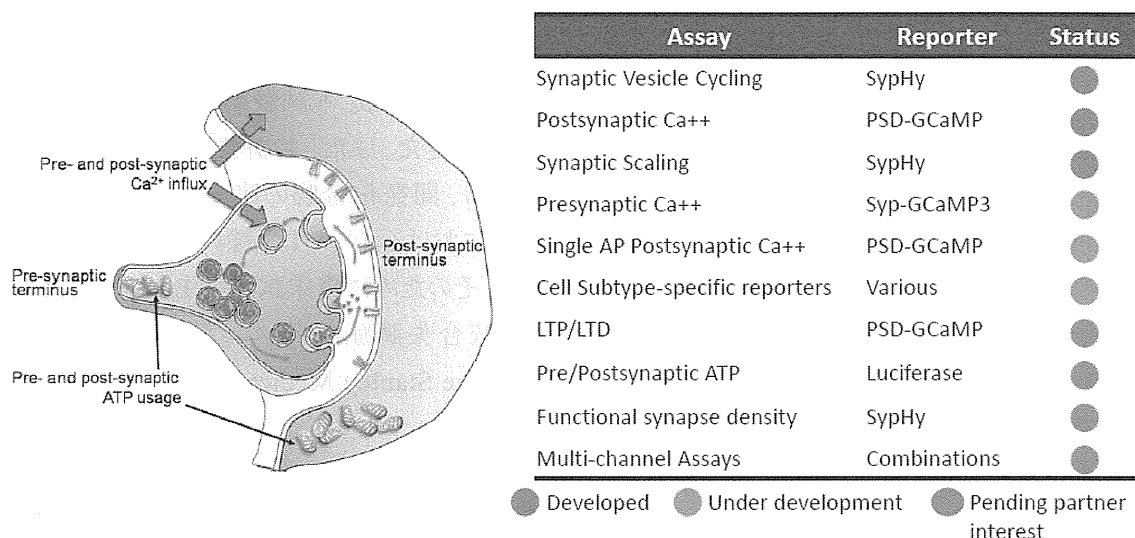


Fig. 2-5-4 MANTRA™ システムを利用した化合物のスクリーニング法の例（受領資料より）

- シナプス伝達は多段階の分子的なステップから成り立っているが、それぞれのステップをモニターすることができる MANTRA™ システム群を既に開発してきた。代表的な Synaptic Cycling System を含んで、現在開発済み及び開発中のアッセイ系は 6 種類である (Fig. 2-5-5)。



➤ **Enabling identification of critical synaptic disease mechanisms and discovery of relevant targets and compound effects**

Fig. 2-5-5 MANTRA™システムを用いて開発中のシナプス伝達をモニターする実験系 (受領資料より)

- こうした研究基盤を利用して、既に具体的な成果を生み出している。例えば、MANTRA™システムで同定した化合物とヒト由来の iPS 細胞から誘導した神経細胞を用いて実験を実施した。MANTRA™を用いて活性を測定すると、明確な Pro-Cognitive 効果があることがわかった。
- 現在、リード最適化段階にある 6 化合物の特性を下記に示す (Fig. 2-5-6)。選択性が高く、MANTRA™による測定で 100nM 以下を示す強い活性を示す化合物も取得できている。

Compound			A	B	C	D	E	F Back-up
In-vitro Pharmacology	Rat neurons, EC_{50} (E_{max}), MANTRA	<100 nM (>70%)	✓ 60 nM	✓ 30 nM	✓ 10 nM	160 nM	790nM	3 uM
	Mouse neurons, EC_{50} (E_{max}), MANTRA	<100 nM (>70%)	✓	✓	✓	✓	(870nM)	1.3 uM
	Human neurons (from iPSC), EC_{50} MANTRA	<500 nM	✓ Done	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
In-vitro Safety	Selectivity, Off-target K_i /MANTRA EC_{50}	<100x	0/45	0/45	0/45	0/45	0/45	0/45
	P450 Inhibition (3A4(M), 2D6,1A2, 2C9,2C19)	> 10 uM	TBD	TBD	✓	TBD	TBD	TBD
	hERG IC_{50}	> 10 uM	TBD	TBD	✓	TBD	TBD	TBD
Pharmacokinetics	Mouse PK, IP	C_{max} , brain > 1 uM	✓	✓	0.34	✓ >>	✓	✓
		B/P: > 1	0.38	✓	0.74	✓	✓	✓
		Time over EC_{50} > 2h	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Mouse PK, PO	C_{max} , brain > 1 uM	0.95	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
		C_{max} , brain > 1 uM	0.62	0.528	0.170	✓	TBD	TBD
		B/P: > 0.5	0.46	0.76	0.36	✓	TBD	TBD
In vivo efficacy	Mouse scopolamine impaired PA (passive avoidance)	Efficacy at 10 mpk	✓ Positive Trend (3 mpk)	✓ (3 mpk)	✓ (10 mpk)	✓ Trend (1,3 mpk)	✓ (3mpk)	✓ (1 mpk)
		Efficacy at 10 mpk	✓ Positive trend (1,3 and 10 mpk)	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
		Efficacy at 1 mpk	✓ (-3,1 and 3 mpk)	TBD	TBD	TBD	✓ (1 mpk)	TBD

Fig. 2-5-6 CNS 治療薬の基礎研究にて良好なアッセイ結果を示したリード化合物のプロファイル (受領資料より)

6. 中枢疾患領域での中心的研究分野：統合失調症とハンチントン病

- Galenea では、神経疾患でも特に統合失調症の解析に力を入れている。MANTRA™システムを用いて、認知症改善効果を測定できる試験系を確立している。本試験系を用いて統合失調症を改善する新しいクラスの化合物の最適化を行ってきた。また、特許性を持った *in vivo* EEG (脳波) の測定と行動変化を定量化することにより、開発化合物の臨床試験での成功確率向上を目指している。Galenea の統合失調症研究におけるゴールは、強い認知改善効果を持つファーストインクラスの薬剤を開発することであり、そのために臨床試験で EEG バイオマーカーを効果的に利用することを考えている。これら統合失調症研究プログラムでは、NIMH (The National Institute of Mental Health) や SMRI (The Stanley Medical Research Institute) にファンディングを受けている。
- Galenea ではハンチントン病の解明にも力を入れている。シナプスや神経細胞が失われ、運動障害が出る前に顕在化するハンチントン病に特徴的なシナプスの機能的変化を、やはり独自のプラットフォーム MANTRA™を用いて解明中である。他の神経疾患同様に、ハンチントン病のシナプス異常や、そのネットワーク異常を回復するための治療薬や EEG を用いたバイオマーカーを同定中である。また、予備的な結果ではあるが、既に本疾患に特徴的 EEG シグナチャーを同定している。ハンチントン病のトランスジェニックマウス (BACHD) を実験に用いた病態メカニズム解析では、皮質ニューロンのシナプス小胞のエキソサイトーシスが減少することを見出した。BACHD だけでなく、複数のハンチントン病モデルで同様の現象は捉えられている。このように、MANTRA™と *in vivo* の EEG スクリーニング系が樹立されたため、2013 年には化合物のハイスループットスクリーニングを開始する予定である。なお、本プログラムは、CHDI から資金援助を受けている。

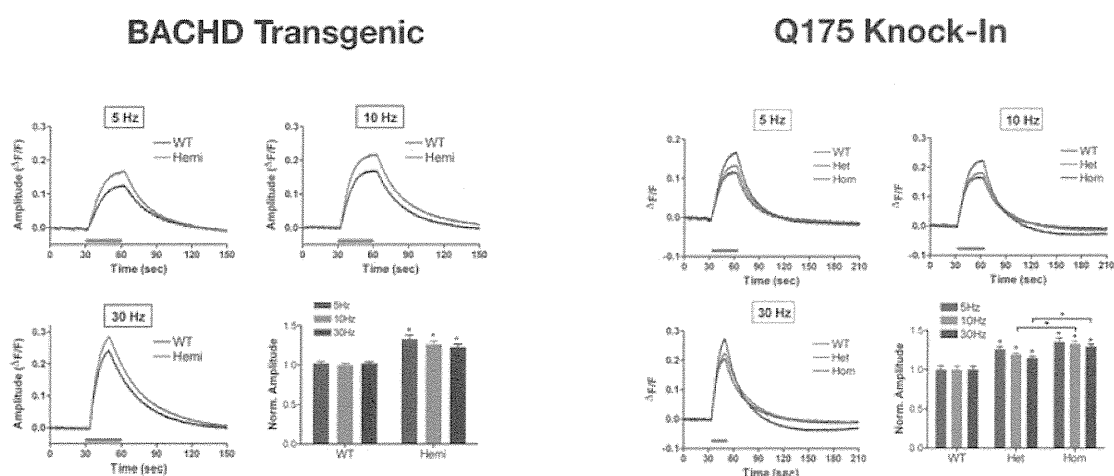


Fig. 2-5-7 ハンチントン病のトランスジェニックマウスを利用した
シナプス小胞エキソサイトーシス測定 (受領資料より)

7. 共同研究の機会

- Galenea は、認知症もしくはハンチントン病プログラムの共同研究パートナーを探している。当該疾患での MANTRA™アッセイ系は、既に樹立済みのため、ブレイクスルーとなる共同研究結果を創出できると Galenea は考えている。
- アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、てんかん、多発性硬化症等、

主要な神経系関連の疾患でシナプス伝達モジュレーターを開発できるチャンスがある。

所 感:

- ・ MANTRA™システムを用いた化合物阻害は、単純に受容体やチャネル阻害を指標とする一般的なリード化合物同定法とは異なり、高次の表現型(今回はシナプス伝達における特定プロセス)をモジュレートする化合物をスクリーニングすることが可能な点が他の技術的プラットフォームとの差別化要因であると考ええる。
- ・ バイオマーカー研究も、タンパク質や遺伝子や代謝物の量をマーカーとして使用する研究が一般的であることに対し、疾患に特徴的な脳波のパターンをバイオマーカーとして利用を試みていることもユニークである。
- ・ パートナiershipでは、複数の公的機関や企業と提携しているが、中でもエーザイや大塚製薬等、中枢疾患医薬品を得意とする日本企業と提携している点が注目される。
- ・ ビジネスモデルは、プラットフォームの提供や医薬品開発候補化合物を提携する製薬企業へライセンスアウトしてマイルストーンで収益を得ようとする、一般的なバイオベンチャーのモデルである。

(水洗 慎司)

受 領 資 料:

1. GALENEA Insight in Mind™

2-6. National Institutes of Health (NIH)

National Institutes of Health (NIH)

所在地: Forgarty International Center Conference Room, Building 31A,
31 Center Drive, Bethesda, Maryland 20892-2220, U.S.A.

電話: +1 301 496 4787

Homepage: www.nih.gov

面談日時: 2012年10月19日(金) 9:00~12:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Dr. Yong Yao

Program Director, NIH Molecular Libraries & Imaging Roadmap, National
Institute of Mental Health

Dr. Christine Colvis

Program Director, National Center for Advancing Translational Sciences

Dr. Salvatore Sechi

Director, Proteomic Program, Director, Diabetes Systems Biology Program,
National Institutes and Digestive and Kidney Diseases

Contact Person: Tina Chung, MPH

Program Officer for Asia and the Pacific, Division of International relations

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- NIH Common Fundの概要と現在計画中のCommon Fund Programについて
- Molecular Libraries Program (MLP)の研究成果と将来展望－Translational Research－
- Rescuing and Repurposing Drugs について
- Protein Capture Reagents Programの研究成果と将来展望－個別化医療への応用－

説明内容:

NIH Common Fundの現況とCommon Fund Programの中のMolecular Libraries Program、Rescuing and repurposing projectおよびProtein Capture Reagents projectについて説明を受けた。

1. NIH Common Fund について

- 2004年にNIH Roadmapが発表された。
- 2006年12月9日にNIH改革法案が米国議会を通過し、Office of Director内にDivision of Program Coordination, Planning, and Strategic Initiatives (DPCPS)が設立され、NIH内の研究

所間の研究を推進するためにthe NIH Common Fundが導入された。

- Common Fund Programsのクライテリアは、①次の10年以上にわたって生物医学研究に劇的な影響を与えるものであること、②5～10年以内に目標達成すること、③NIHの各研究所個別の研究を促進するものであること、④NIH内の複数の研究所にまたがる研究であること、である。

2. NIH Common Fund の新規プログラム

2012 年 7 月 2 日に NIH Common Fund の下記新規プログラムが発表された。

1) Extracellular RNA Communication Program

- 目的：RNAsの分泌、伝達、取り込み及び調節機能に基づく細胞内及び種間の情報伝達の新たなパラダイムを探索する。
- RNAがどのように細胞から分泌されるか、食物や環境からどのように取り込まれるか、等について探索する。

2) Undiagnosed Diseases Program

- 目的：大学病院での病気の診断のために次世代ゲノムシーケンスを推進すること。
- 主な成果：①rare diseaseを含めて100以上の診断を行い、新しく2疾患を見つけ、15の疾患関連遺伝子を発見した。
②次世代のシーケンスを使った分析手法を作り出した。
- 今後は、NIHの研究所外の研究機関への本プログラムの拡大、臨床研究者に対するrare diseaseの診断の遺伝子解析トレーニングを行う。

3. Molecular Libraries Program (MLP)

- 製薬企業から新薬がなかなか出ない状況を打開する策の1つとして、アカデミアのリード化合物探索能力強化・支援のため、NIH Common Fund Programとして2004年にスタートし、2014年に終了予定である。
- 初期探索段階でのリード化合物の探索・合成、アッセイ系構築のための新規HTS技術の開発とリソースをアカデミアに提供することを主目的としている。
- MLPは3つのコンポーネントで構成されている。
①化合物ライブラリーの構築、②全国のprobe production centerとのネットワーク構築、 ③アッセイデータベースPubChemの管理運営
- NIHが保有する43万化合物のライブラリー（そのほとんどは低分子化合物で数%が天然物）から2005年～2012年までにNIHの536プロジェクトに対して化合物を提供してきた。その対象研究領域は、がん、免疫アレルギー、神経科学、糖尿病・代謝・内分泌、循環器、筋の順で多かった。
- 特に、希少・難治性疾患やneglected diseases（顧みられない病気）の治療薬の開発が期待されている。
- MLPは、得られたprobeに関する情報をProbe ReportsとしてThe National Center for Biotechnology InformationのBokkshelf上で公開している。
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47352/>)
- MLPには3つのプログラムがある。

① Molecular Libraries Probe Production Centers Network (MLPCN)

- ・ 2004年からNIH Roadmapに従って(初期投資:数億ドル、年間予算:数千万ドル)、化合物ライブラリー(目標100万)と化合物スクリーニング施設として、全米10ヵ所の拠点を整備、運用しており、2008年から第2段階に入っている。
- ・ MLPCNは、3つの機能を持った拠点から構成されている。
 - 総合センター拠点: NIH Chemical Genomics Center、ブロード研究所、バーナム研究所、スクリプス研究所、細胞や酵素を使ったアッセイを行っている。
 - スクリーニング専門センター拠点: ジョーンズホプキンス大学、サザンリサーチ研究所、ニューメキシコ大学、
 - 化学合成専門センター拠点: カンザス大学、バンダービルト大学

② PubChem

NIHの化合物データベース。MLPCNで合成された化合物も含めて化合物の構造、生物学的活性、文献等の情報が全て保管されている。

③ Technology Development

ヒトの遺伝子と機能の制御する低分子化合物を総合的に研究するために新規技術の開発が必要であり、下記3分野に注力している。

- ・ Chemical Diversity: 新規の化合物を合成し、化合物数を拡充する。天然物由来化合物の単離、精製、改変の新技术開発も実施。
- ・ Assay Diversity: MLPCN内で低分子化合物のスクリーニングに利用する、自動化された新規の革新的アッセイ技術の開発を行う。
- ・ Instrumentation: 生物学的アッセイのための新規のHTS技術の開発を行う。

4. Drug Rescue and re-purposing project

- ・ 新規医薬品の開発には多大なコストと承認まで13年以上もの長い時間を要する。主に医薬品探索の期間短縮を狙ったNational Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)の中の新規プロジェクトである。
- ・ プロジェクトの2つの戦略(低分子、biologics)
 - ① Rescue: FDA 申請前に開発を断念した化合物
 - ② Repurposing: 既承認薬の他疾患への適用

多くの既承認薬及び開発中断された医薬品は、ヒトでの臨床試験が行われており、安全性、薬効、剤形、投与量、主な副作用等の情報が得られていることから、早期に臨床入りができるメリットがある。
- ・ 2011年4月、NIHは本プロジェクトを推進するために、製薬企業、規制当局、アカデミア、非営利団体とNIH-Industry Roundtableを開催し、NIH、製薬企業、アカデミア3者の役割を提示し、プロジェクトへの参加企業を募集した。
 - NIH: 共同研究契約(collaborative research agreement :CRAs)、秘密保持契約(collaborative disclosure agreement :CDAs)、Funding Opportunity Announcements (FOAs)等のテンプレートモデルの作成、プロジェクトのレビュー、予算化及び監督
 - 製薬企業: 化合物(biologicsも含む)及びその関連情報の提供
 - アカデミア: 疾患に対する生化学的知見の蓄積、試験の新規コンセプト立案及び患者募集

- CRA、CDA等のテンプレートモデルを作るために1度だけの試み(Therapeutic Discovery Pilot Initiative)として開催したが、成功すれば資金を増やして多くの企業の参加を可能にしたい意向である。
- 2012年5月 大手製薬企業8社(Abbott、AstraZeneca、Bristol-Myers Squibb Company、Eli Lilly and Company、GlaxoSmithKline、Janssen Pharmaceutical Research and Development, LLC、Pfizer、Sanofi)の参加が発表された。
- 製薬企業8社から58の対象化合物情報が公開され、アカデミアの研究者から各化合物への新規適応の提案がなされた。2012年9月に提案者と企業の第1回目の情報交換が持たれ、2013年7月に最終決定が行われる予定である。
- プロジェクトは全疾患領域を対象とし、研究期間は2～3年、1年目の予算は20M 米ドルである。
- 発明先発権の期間の問題等で企業のメリットがどこまで生かせるか等課題もあるが、適応疾患の拡大等の結果次第では、企業側にも低リスクでメリットが期待できる。

NIH DRUG REPURPOSING		
Drug	Initial Indication	Subsequent Indication
AZT	Antineoplastic	HIV/AIDS
Ceftriaxone	Bacterial infection	Amyotrophic lateral sclerosis
Hydroxyurea	Cancers	Sickle cell anemia
Metformin	Type 2 diabetes	Breast cancer
Pioglitazone	Type 2 diabetes	Hepatic steatosis
Raloxifene	Osteoporosis	Breast cancer
Tamoxifen	Breast cancer	Bipolar disorder

Fig. 2-6-1 NIH drug repurposingの例（受領資料より）

- 公的資金使用のためプロジェクトの結果は全て公開される。
- この試みが成功すれば今後、資金を増やして更に多くの企業の参加を可能にしたい意向である。

5. Protein Capture Reagents Program

- Proteomics研究促進のために高品質、経済的かつ信頼性の高いモノクローナル抗体や細胞・組織内のタンパク質を網羅的に補足できるreagentsの探索を行い、研究及び臨床サイドへ提供することを目的としている。
- 低コストかつ全てのヒト由来タンパク質にアフィニティーを持つreagentsのcommunity resourceを作るフィージビリティーと価値を検証するためのpilot studyである。
- 2010年10月20日～21日にNIH Common Fund WorkshopでRenewable Protein Capture Reagentsについて議論され、
 - ①ヒト調節因子のaffinity Reagents取得技術を少なくとも1つ確立すること

- ・ (5年以内)
- ②スケールアップとより優れた取得技術について議論できる代替技術があること(数年以内)が方針として打ち出された。
- ・ 現在の研究プログラムには、免疫抗原、ヒト転写調節因子のためのaffinity reagentsの取得があり、3つのFunding Opportunity Announcements (FOAs)が実行されている。
 - FOA1: Antigen Production (RFA-RM-10-007) — To produce human transcription factor antigens for making monoclonal antibodies or other affinity capture reagents; this effort is already underway.
 - FOA 2: Anti-Transcription Factor Antibodies Production (RFA-RM-10-017) — To optimize and scale anti-transcription factor capture reagent production to develop a community antibody resource.
 - 2つのセンターでそれぞれ違ったアプローチで抗体の取得を行っている。
 - シカゴ大学(Recombinant 抗体)、ジョンホプキンス大学(Monoclonal 抗体)
 - FOA 3: New Reagent Technology Development and Piloting (RFA-RM-10-018) — To develop improvements in the reagent production pipeline with regard to quality, utility, cost, and production scalability.
 - 下記4か所の研究機関がU54 Cooperative Agreementsを結び、それぞれ研究を分担し、共同研究を行っている。
 - ✧ Arizona 州立大学;Synbodies の開発
 - ✧ Los Alamos National Laboratory;ポリクローナル抗体を生産する酵母の探索
 - ✧ シカゴ Illinois 大学;mRNA と yeast display 技術の比較検討
 - ✧ California 大学サンタバーバラ校;aptamer 選択のためのハイスループット技術の開発
- ・ 現在、大規模Protein Capture Reagents Libraryとして以下のものがある。
 - Protein Atlas: ほとんど monospecific polyclonal で 10,000 遺伝子以上。
正常組織約50、がん組織20種。
 - Antibodypedia: 市販及びアカデミアから供給されるヒトたんぱく標的分子に直接反応する
抗体の公開情報
 - Proteome Binder: 97,857binders/14,764gene(ヒト遺伝子の約 70%に相当)
 - Affinomics (AffinityProteome): 細胞内シグナル伝達経路の protein kinase やそのターゲット分子を検出する reagents の開発に焦点を置いた研究をしている。
 - Hybrydoma Bank: University of Iowa(1,500種)、UC Davis antibodies facility(数百種)、NCI Clinical Proteomic Technologies Initiative(数百種)に保有している。
- ・ 新規技術として、Aptamer、Peptide Imprinted Polymer nanoparticle(Plastic Antibody)等に取り組んでいる。
- ・ 抗体取得のためのウサギの代替として酵母を使った研究も行っている。

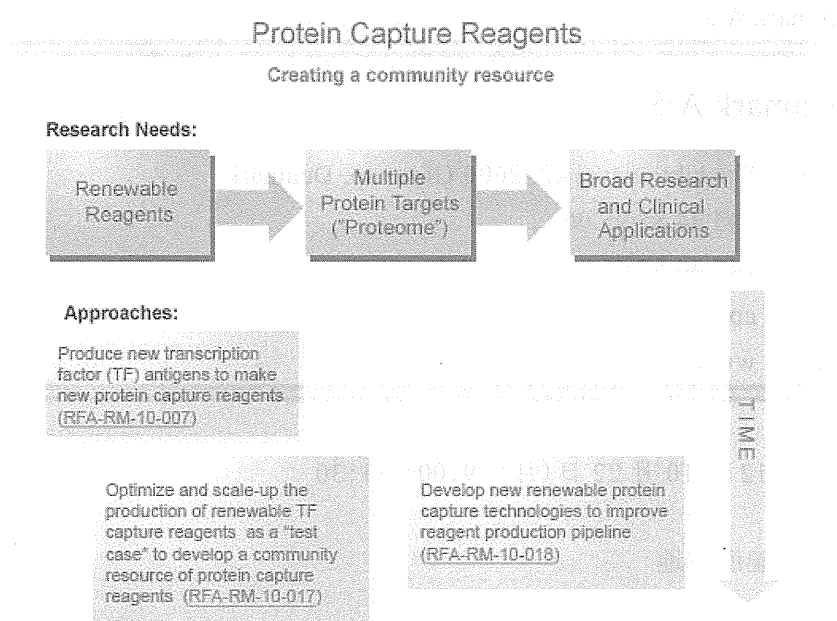


Fig. 2-6-2 Protein Capture Reagents Project のステップ（受領資料より）

所 感:

NIH は Common Fund を発表以来、良い薬を早く患者へ届けるための様々なプロジェクトを積極的に推進してきた。特に、アカデミアの創薬能力支援に力を入れていると感じた。また、製薬企業が開発を中断した化合物や既存薬の新たな適応を模索する試みは、多くの課題を抱えているものの1つの創薬の形として今後の進展に注目していきたい。

（井口 富夫）

受 領 資 料:

1. NIH Common Fund Overview
2. NIH - Industry Pilot Program: Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules
3. NIH Common Fund Molecular Libraries Program
4. Capturing the Proteome

2-7. Dako Denmark A/S

Dako Denmark A/S

所在地: Produktionsvej 42, 2600 Glostrup, Denmark

電話: +45 44 85 95 00

F A X: +45 44 85 95 95

E - m a i l: contact@dako.com

Homepage: www.dako.com

面 談 日 時: 2012 年 10 月 22 日(月) 9:00~11:30

面 談 場 所: 上記所在地

面 談 者: Lisa Miller

Corporate Vice President, Global Commercial Business

Dr. Henrik Winther

Vice President, Corporate Business Development

Jakob Mohr Christensen, Cand. Pharm., eMBA

Global Marketing & Customer Management

Contact Person: Lisa Miller

Corporate Vice President, Global Commercial Business

面 談 目 的:

Dako は、世界で最初にコンパニオン診断薬を開発したことで著名である。病理診断やコンパニオン診断薬のグローバルトップ企業として成果を生み出す研究開発戦略や組織構造について調査、情報収集する。また、Dako は 2012 年に遺伝子解析ツールを主事業とする Agilent に買収された。Agilent 傘下となった今後の研究開発の方向性についても調査する。

説 明 内 容:

Dako の病理診断技術とコンパニオン診断薬開発について、現状とその強みの説明を受けた。次に、2012 年に Agilent 傘下に入った後の事業戦略について説明を受けた。

1. Dako の沿革、事業概要

1) Dako の概要

- Dako は、癌の病理診断を得意とした 45 年の歴史を持つグローバル診断薬企業である。
- ミッションとして”We fight cancer!”を掲げている。ビジョンとして、病理染色研究所としての first choice となることと、最高品質のがん診断薬を提出することを掲げている。
- 収益性: 2010 年の売上は、1,913M デンマーククローネ(約 256 億円)、営業利益率は 17.2% であり、製薬会社並みの高収益性を持つ。

- ・ 乳癌治療薬の Herceptin に対する世界で最初のコンパニオン診断薬 HercepTestを開発した会社としても著名である。
- ・ 従来非上場であったが、2012 年に遺伝子解析機器やソフトウェア開発及びその販売を主事業とする Agilent に 2.2B 米ドルで買収され、完全子会社化された (Fig. 2-7-1)。

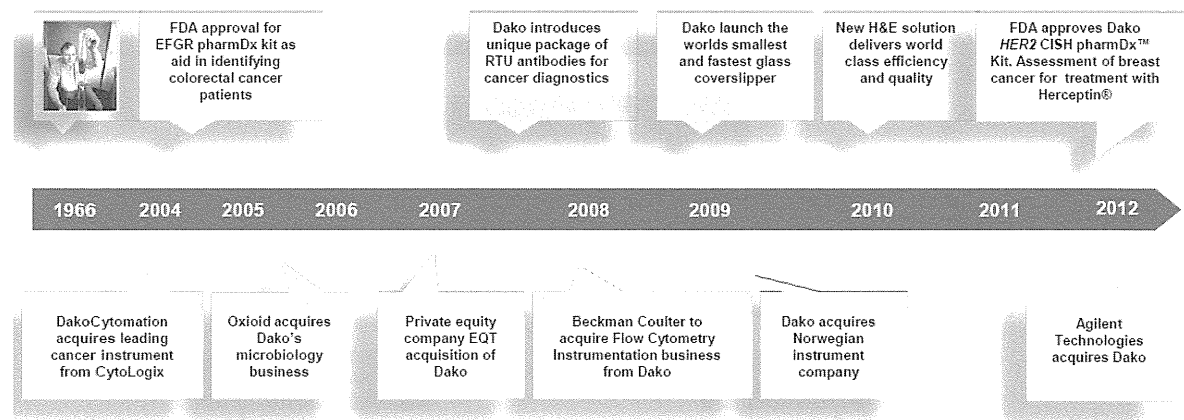


Fig. 2-7-1 Dako 設立から Agilent による買収までの歴史（受領資料より）

2) Dako の主要製品ライン

- ・ 免疫組織染色関連製品：現在の主要製品ラインであり、今後も競争力を維持するため最力を入れる事業領域である。今後の方向性は、自動化、迅速化、定量的測定技術を中心に技術開発を進めることである。
- ・ In situ hybridization (ISH)：蛍光標識した遺伝子プローブを利用して染色体異常を検出する技術。IHC と相補する技術として今後の同社成長のためのドライバーと位置付けられている。
- ・ PharmDx™:コンパニオン診断薬事業。製薬会社のリーディングカンパニーと提携をして医薬品の効果を予測するコンパニオン診断薬を作製する。
- ・ 特殊染色：病理診断のための特殊病理染色法の技術開発と製品化を行う。

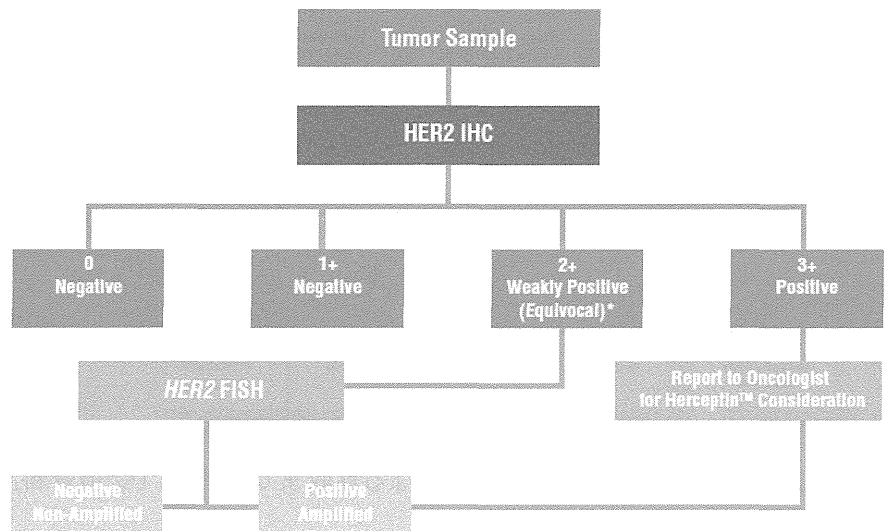
Dako’s pharmDx™ companion diagnostic tests

Product name	Disease	Drug name	Pharma Company
HercepTest	Breast cancer Gastric cancer	Herceptin	Genentech/Roche
Her2 FISH pharmDx	Breast cancer Gastric cancer	Herceptin	Genentech/Roche
Her2 IQFISH pharmDx	Breast cancer Gastric cancer	Herceptin	Genentech/Roche
EGFR pharmDx	Colorectal Cancer	Erbix	ImClone/BMS
ER/PR pharmDx	Breast Cancer	Anti-hormonal or aromatase Inhibitors	Multiple
C-Kit pharmDx	Gastrointestinal Stromal Tumors	Gleevec	Novartis
Top2A FISH pharmDx	Breast cancer	Epirubicin-based chemotherapy	Multiple
Top2A IQFISH pharmDx	Breast cancer	Epirubicin-based chemotherapy	Multiple

Fig. 2-7-2 Dako が販売する抗がん剤投与の診断に使用されるコンパニオン診断薬（受領資料より）

3) デジタルパソロジー技術開発

- 病理診断の HercepTest に代表されるように現行の免疫組織染色法は半定量的な診断である。
- こうした従来の方法を改善すべく、客観的、定量的な方法としてデジタルパソロジーの技術開発を行っている。Fig. 2-7-3、4、5 に従来法とデジタルパソロジーの比較を記す。



HER2-IHC が 3+であれば Herceptin 投与が推奨。

0 もしくは 1+であれば投与は推奨されない。

2+の場合は HER2-FISH の検査で増幅と判定されると投与を推奨。

Fig. 2-7-3 乳癌患者に対する診断薬を用いた Herceptin 投与決定のアルゴリズム
(参考資料より)

IHC によるタンパク質発現判定例

FISH による遺伝子増幅例

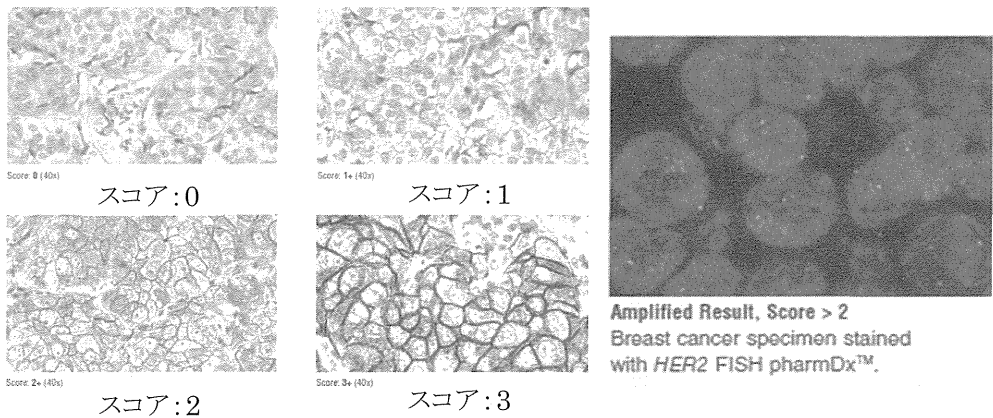


Fig. 2-7-4 HER2-IHC と FISH の判定方法例 (参考資料より)

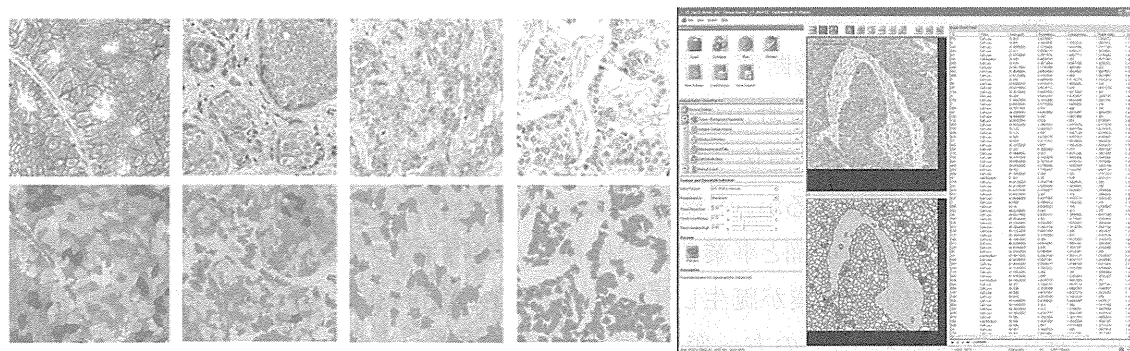


Fig. 2-7-5 デジタルパソロジー：定量的な診断で精度と再現性の高い病理診断技術の開発
(受領資料より)

4) Agilent 傘下後の研究開発の方向性

- Agilent/Dako の合併により、これまで病理診断を武器とし、がん領域での研究を進めてきた Dako は今後 3 つの方向性を考えている。
- 第一に、診断薬開発において、基盤技術を上げていくことである。病理診断に加え、遺伝子診断、ゲノミクスによる診断がこの方向性に相当する。
- 第二に、疾患領域を拡げることである。今後、がん領域に続いて診断薬が重要とされる疾患領域への進出を考えている。自己免疫疾患、循環器疾患、感染症がこの方向に相当する。
- 第三に、提携相手の選択である。コンパニオン診断薬の市場拡大が予想されるため、製薬会社と更なる提携を進める方向性が考えられる。この場合は、製薬会社から収益を上げるビジネスモデルになり、他の二つの方向性が自社で利潤を出していくビジネスモデルと対比される。

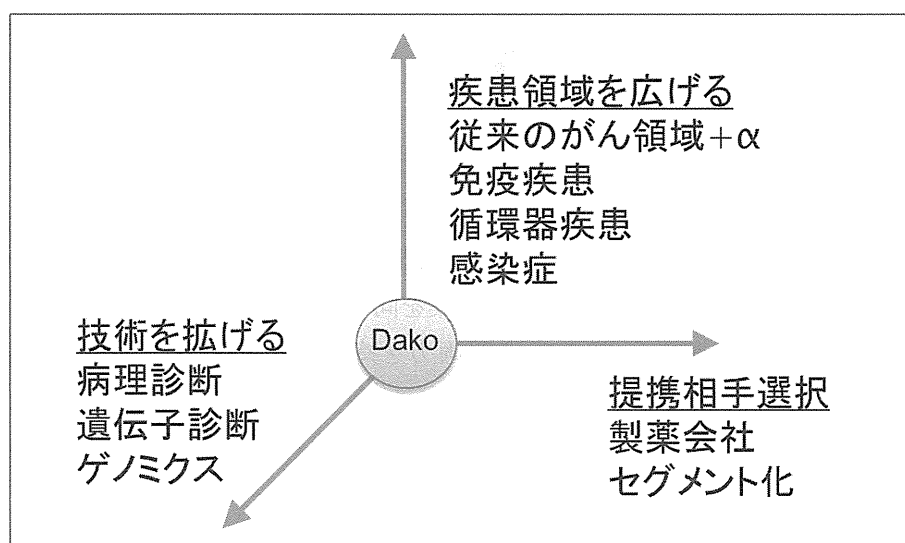
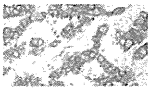


Fig. 2-7-6 Agilent 傘下になった Dako の今後の方向性

所 感:

- Agilent による Dako 買収が診断薬業界へ与えるインパクトとして次のように考えられる。
- Agilent は遺伝子配列解析分野が得意である。また、診断薬メーカーではなく、研究ツールメーカーである。逆に Dako は、遺伝子配列解析事業をこれまで有しておらず、病理事業が専門である。研究ツールも販売するが、中核事業は診断薬メーカーである。従って、Agilent による Dako 買収によって、技術の面と事業の面で相補し、コンパニオン診断薬開発に必要な技術とノウハウが全て揃っている企業が誕生したといえる。また、Agilent はポジショニングを研究用ツール会社から診断薬メーカーの方へ変化していくと考察できる。
- 研究ツール会社が診断薬会社を買収するビジネスモデルは複数の事例がある。
 - －Qiagen による Digene の買収
 - －Danaher による Beckman Coulter の買収
 - －Thermo による Phadia の買収
- 上記の買収は診断薬メーカーが製薬会社を買収される Pharmaceutical Co./Diagnostics Co. 合併モデルに対して Research Tool Co./Diagnostic Co. 合併のモデルを示したものである。

	技術			用途	
	病理技術	遺伝子配列解析	大規模データ解析	研究用ツール	診断用
Dako 強み	◎ 				◎ IVDs approved by 
Agilent 強み		○ 	◎ 	○ RUO 	

Agilent/
Dakoは
相補を
する

Fig. 2-7-7 Agilent と Dako によるプロダクトと用途のシナジー

- コンパニオン診断薬開発には複数の方途が考えられる。
- 第一に、Roche のように医薬品企業と診断薬企業を同資本傘下に持ち、内製する企業である。
- 第二に、製薬会社が、医薬/診断薬事業部門両方を持つ他企業の診断薬事業部門と提携を行うケースである。
- 第三に、製薬会社が、他の製薬会社の資本傘下でない純粋な診断薬企業と提携をするケースである。
- 製薬企業がコンパニオン診断薬のパートナーとして Agilent/Dako を選択する場合、第三のケースに相当し、コンフリクトが少ないため Dako は提携先として好まれる理由の一つである。

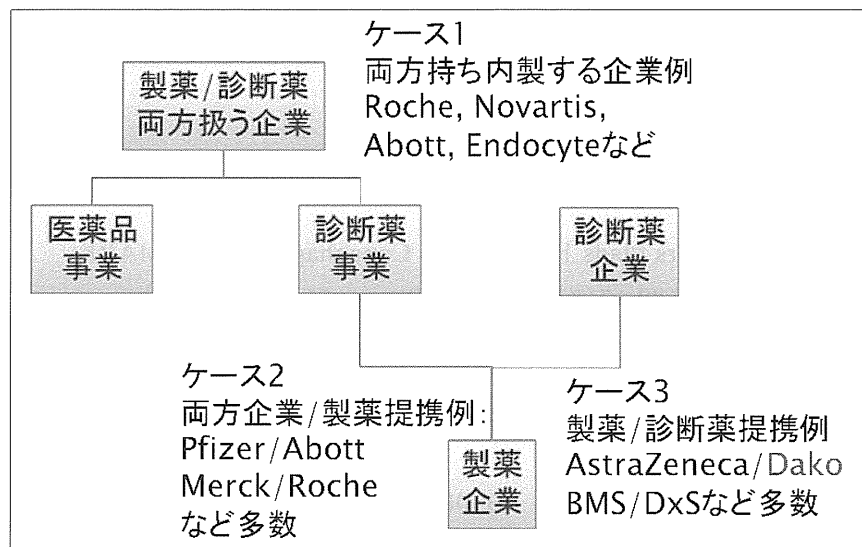


Fig. 2-7-8 コンパニオン診断薬のパートナー選定ケース

(水洗 慎司)

受領資料:

1. Welcome Japan Health Science Foundation

参考資料:

1. HercepTest; Interpretation Manual- Breast, Dako