

THE 8TH  
INDUSTRY ACADEMIC GOVERNMENT  
SYMPOSIUM ON REGENERATIVE MEDICINE

# 第8回 再生医療産学官連携 シンポジウム

講演録

2024.1.25 [THU]  
13:00-18:00

[会場] 日本橋ライフサイエンスハブ

[主催] 一般社団法人日本再生医療学会(JSRM)  
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)  
一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン(LINK-J)

本シンポジウムは、AMED再生医療実用化基盤整備促進事業の支援を受け、開催しました。

# 第8回再生医療産学官連携シンポジウム講演録

THE 8TH INDUSTRY ACADEMIC GOVERNMENT SYMPOSIUM ON REGENERATIVE MEDICINE

開会挨拶	岡野 栄之 JSRM理事長 / LINK-J理事長	3
来賓挨拶	加藤 勝信 自由民主党衆議院議員 / 再生医療を推進する議員の会 会長	
基調講演	バイオスタートアップの支援と課題について 演者 古川 俊治 自由民主党参議院議員	
第1部	技術やパイプラインについて	
	「乳歯歯髄幹細胞 (SHED)」 演者 三谷 泰之 キッズウェル・バイオ株式会社 執行役員 研究本部長	7
	「液体肝臓」 演者 小島 伸彦 横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻 再生生物学研究室 准教授	8
	「キメラロドプシンを用いた視覚再生技術の確立」 演者 栗原 俊英 慶応義塾大学医学部 眼科学教室 准教授	9
第2部	スタートアップ支援策、人材育成、人材の流動性	
	座長 志鷹 義嗣 FIRM代表理事会長 / LINK-J運営諮問委員	
	演者・パネリスト 釜井 宏行 文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課 課長	10
	下田 裕和 経済産業省 商務・サービスグループ生物化学産業課 課長	11
	久保庭 均 一般財団法人 バイオインダストリー協会 運営会議議長 / 中外製薬株式会社 顧問	12
	安井 季久央 Heartseed株式会社 取締役COO	13
	田中 響平 株式会社investment hub 代表取締役 / 公認会計士	14
	パネルディスカッション	
第3部	エクソソーム	
	座長 岡野 栄之 JSRM理事長 / LINK-J理事長	
	指定発言・パネリスト 花村 遼 アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社 パートナー	17
	演者・パネリスト 落谷 孝広 東京医科大学医学総合研究所 未来医療研究センター 分子細胞治療研究部門 特任教授	
	寺井 崇二 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授	18
	石井 明子 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長	19
	倉田 隼人 ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部	20
	パネルディスカッション	
閉会挨拶	志鷹 義嗣 FIRM代表理事会長 / LINK-J運営諮問委員	23



**岡野 栄之**

JSRM理事長 /  
LINK-J理事長

## 開会挨拶

今年は、2014年からちょうど10年です。2014年9月には、高橋政代先生がiPS細胞を用いた初めてのFirst-in-humanの加齢黄斑変性症の手術を行いました。サンフランシスコで行われた学会での再生医療のセッションは、山中先生と私と高橋政代先生と武部貴則先生、全員が日本人ということで注目を集めたのを覚えています。そして11月25日には再生医療等安全確保法と薬機法が施行され、再生医療の未来に期待が集まった年でした。

あれから10年、日本はさまざまな点でリーダーシップを発揮してきた一方で、さまざまな課題も生まれてきました。CAR-Tやゲノム編集、核酸医薬、RNA創薬といった新しい技術をどう取り入れていくか。産業化支援、製造と品質の担保、医療アクセスの向上、新たな保険制度、人材育成、情報発信。あらゆる角度からステークホルダーが一堂に会して議論するために、今年もこのシンポジウムを開催させていただきました。

来賓の加藤勝信先生、基調講演に登壇いただく古川俊治先生をはじめ、錚々たる顔ぶれによる建設的な議論を通して、この先日本が世界をリードし続けていくための、理想だけではなく、現実的なソリューションを考えていきたいと思っております。



**加藤 勝信**

自由民主党衆議院議員 /  
再生医療を推進する議員の会 会長

## 来賓挨拶

「再生医療を推進する議員の会」が設立されたのは平成20年。今年で17年目を迎えることとなります。再生医療は、疾病の治療あるいは予防、健康寿命の延伸、さらには難治性疾病に対する新たな治療法への期待がかかる新しい分野です。可能性のあるものを具現化するための支援を行い、制度を構築していく。それが私たちの仕事だと思っています。

新たな技術が出てくる中で、近年、日本の姿が見えなくなってきているといったご指摘もいただいています。日本における医薬品の製造額は10兆円強。再生医療が占める割合はそのうち100億円にも満たない金額です。国内での研究開発をしっかり進め、産業化を推進していくことが、再生医療に対する国民の皆さんの期待に応え、経済、社会活動全般を活性化させることにつながると考えています。

日本の基礎研究等では、たくさん花開く可能性がある芽が生まれています。本日はぜひ、産学官の皆さんで議論をしっかり前に進めていただきたいと思っております。政治においても、議連が中心となって連携を取りながら、より大きく花開く1年にすべく、皆さんと一緒に努力をさせていただくことをここに誓い、ご挨拶とさせていただきます。



# バイオスタートアップの支援と課題について



古川 俊治

演者 自由民主党参議院議員



## 2022年をスタートアップ元年として裾野の拡充を目指す

今日は、政府のスタートアップ支援を中心にお話させていただきます。

各国のGDPを見ると、他国と比べて日本は全く伸びていません。世界企業時価総額ランキングを見ると、15年前にはエネルギーを中心とした産業がほとんどを占めていましたが、今やデジタルプラットフォーマーに取って代わられています。日本はこのデジタル化の波に乗り遅れてしまいました。

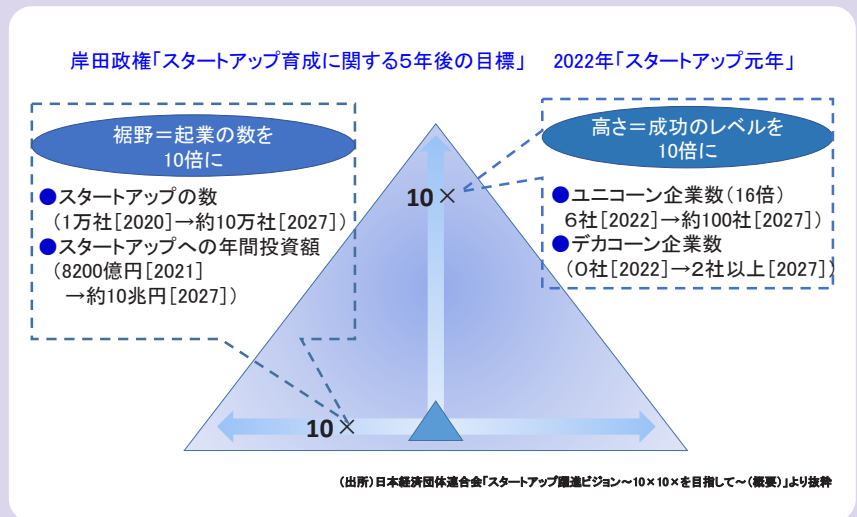
この現象が起きた理由は、ベンチャーの台頭にあります。未上場で企業価値が10億ドル以上のユニコーンの数でも日本は圧倒的に負けています。バイオの世界でも新しいモダリティが増え、その8割程度を新興バイオフーマーが担うなかで、日本企業のシェアは3%程度です。そこで岸田政権では、2022年を「スタートアップ元年」として、5年間で裾野を10倍に拡大する目標を掲げています。

各モダリティのライフサイクルを見ていくと、細胞移植とin vivo、ex vivoの遺伝子治療はまだ導入期です。この時期においては開発から市場への橋渡しとサプライチェーンの

構築が重要なので、政府も取り組みを強化しようとしています。新しいモダリティは、市場規模は小さいですが成長率が大変高い。つまり、再生医療やin vivo、ex vivoの遺伝子治療は、今後成長してお金を産んでくれる領域と言えます。グローバルな市場規模でも、この3つのモダリティが圧倒的にシェアを取っていくことが予想されています。我が国では長らく、in vivoの遺伝子治療の自由診療を何とかしてほしいという意見が寄せられていましたが、再生医療等安全確保法の改正によって規制される形になります。同時に、臨床研究法も改正してまいります。

## AMED以外の研究支援施策にも目を向けてほしい

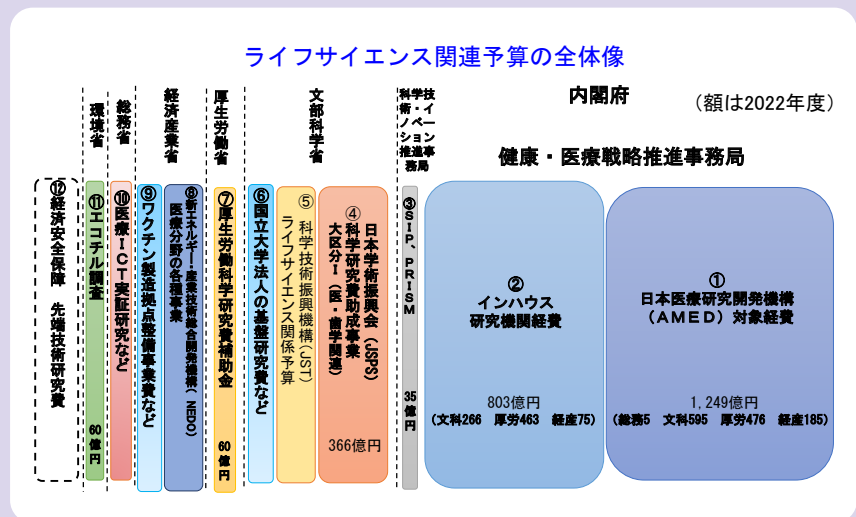
日本医療研究開発機構（AMED）の「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プロジェクト」を見ていくと、応用研究以上ではさまざまな研究支援が行われています。このプログラムでは、アンメットメディカルニーズを満たす新規治療法の創出と研究成果の実用化加速を目的とした支援を行っています。一方、「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」では、ベンチャーを含む民間企業に、規制に対応した細胞加工品の製造方法の確立、品質管理、安全性・有効性の指標の開発、そしてサプライチェーン



の構築と実用に関する支援を行っています。

AMED個別の支援について、まず「革新的医療技術研究開発推進事業 (AIMGAIN)」は、2社以上の企業と大学が産学連携で共同開発を行い、各社に導出していくモデルを考えています。「医療研究開発革新基盤創成事業のスタートアップ型 (ViCLE)」は、もし失敗しても資金の10%を返済すればいいという建付になっています。また、「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」は3,000億円の予算がついており、第1回認定VC公募時から、VC認定条件や専門人材要件、VCの拠点要件が緩和されて、使い勝手はとても良いのではないかと思います。それから「大学発医療系スタートアップ支援プログラム」、これはもう少し入り口のところで、人材の育成、課題の発掘・解決、そしてベンチャーキャピタルに繋ぐところまで裾野を広げることを目的としています。これに関しては、釜井宏行さんの講演で詳しくお話があると思います。

スタートアップ元年ということで、2022年度はスタートアップ支援に1兆円規模の補正予算がついています。ただ見ていて難しいと感じるのは、AMED以外の事業が視野に入りにくい点です。例えば、インハウスにも個別の研究費は、AMEDと同じく内閣府の健康・医療戦略推進事務局が管轄でありながら、なかなか見られていません。科学技術振興機構 (JST) や新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) にもライフサイエンス関連予算があって、皆さんが申請できる余地のある基金もあります。この問題については、省庁ごとの縦割り状態



に横串を刺して見えやすくする必要があります。これは政治家である私の務めと考えていますが、皆さんには、AMEDの事業と他の支援をうまく組み合わせ考えていただきたいと思っています。

続いてJSTとNEDOの支援についてご説明します。JSTの「大学発の研究成果の事業化支援」は大学からのスタートアップ事業化5,000件を目指して裾野を広げていくことが目的です。それから、NEDOのディープテック・スタートアップ支援事業は、早期のスタートアップを支援していこうとしています。創薬は対象外と書かれているのですが、実はAIや製造技術の開発を含めた創薬技術基盤などの開発は支援していますので、ぜひご検討ください。それから、人材育成を目的としたJSTの「大学発新産業創出プログラム」。これは起業家精神を持った若い人材を育てることが目的です。NEDOの「大学発スタートアップにおける経営人材確保支援」も、経営人材の育成を行うための施策です。

### 日本の再生医療系スタートアップの特徴と課題

日本の再生医療系スタートアップ

の特徴としては、まず典型的なディープテックでマネタイズまでに長い時間が必要なのに、売り方は決まっている点が挙げられます。ほかの領域のスタートアップに比べると売り方が簡単という意味では、成功時のリターン現在の価値が大きいんですね。また、日本のiPS細胞を使った臓器機能再建型の再生医療は世界的に注目を集めています。我々としても国家重要領域として重視し、公費を用意しています。そして人材育成という点では、再生医療の技術系人材の奪い合いになっています。転職市場が発達していて、上場企業にいるよりも給与水準が高いベンチャー企業の実務現場が、人材育成のエコシステムとしてうまく機能しています。

一方で、これからの課題は資金調達だと思っています。創薬系のディープテックでは、2~3年ごとに多額の資金調達が必要になってきます。しかし市場が悪化すると、上場時の企業価値は100億から200億ぐらいにしかありませんから、6~8年ほどで上場しないと、その後の資金調達ができなくなってしまいます。つまり、起業時には最終製品の製造過程と

マネタイズの方針、どのパイプラインをどの順番に出して治験していくか。これが明確になっていることが必要です。今、スタートアップをどんどん作れという話になっていますが、私はある程度形ができたところを出ていかないと難しいのではないかと思っています。

それから、ユニコーンを育てるためには、世界標準の大規模な資金が必要です。日本の投資家からの資金調達だけでは競合に勝てませんから、出資主体を世界から募る必要があります。また、ユニコーンを出現させるためには、黒字化が確実になるまでは非上場を続けるための資金調達が必要ですが、そこがなかなか難しい。この問題は産業界の皆さんと考えていく必要があります。

政府では、「ストックオプション税制」の拡充に加えて「エンジェル税制」を拡充しています。「オープンイノベーション促進税制」はM&Aをやった企業に繰延があり、「パーシャルスピノフ税制」は、大企業発のスタートアップを優遇するものです。このうち、ベンチャーに必要なのはストックオプション税制ですが、権利行使までの条件が15年に延びました。また、株式を発行会社が管理できるようになりました。さらに権利行使価額が年間3,600万円に引き上げられ、社外の高度人材の要件が緩和されて外国の方も雇用しやすくなりました。少しずつ海外の水準に近づいてきていると思います。

### これからの10年間で裾野を広げ、頂上を引き上げていく

日本では、大学と研究機関や省庁、企業間の移動が少ないのが現

### 日本の再生医療のこれからの10年

#### <研究開発の方向性>

- 固有HLA他家細胞＋免疫抑制剤  
→ ユニバーサル他家細胞の開発(マイナーHLAの抗原性、NK活性、遺伝子編集に関する特許の問題)  
→ 自家iPS細胞による免疫抑制剤フリーの個別化再生医療
- 一時的パラクライン機能 → 長期の組織再生機能
- 再生・細胞医療技術へのex vivo 遺伝子治療(編集)技術の応用
- オルガノイド技術の活用等による3次元の臓器組織の再生 → 人工の実質臓器
- iPS創薬

#### <産業化のための論点>

- 三次元培養等の細胞の大量製造法の開発、製造時の細胞の品質基準の確立
- 開発資金の世界からの調達
- 再生医療等製品の価格(公的保険の適用の考え方)

状です。クロスアポイントメント制度も、いろいろな機関に同時に所属できるように整理して、人材の流動化を促してきましたが、浸透度はまだまだです。制度自体の導入は増えていますが、大学から企業に行く人は増えていません。この課題を解決するためには、大学の文化改革と成功事例のロールモデルづくりが必要です。

私たちは、再生医療等安全性確保法と、薬機法の再生医療等製品の制度を改正して、条件・期限付承認をつくりました。ただ、当初思っていたほどの産業振興には至っていません。産業競争というのは国家間競争ですから、規制緩和をやったところが強い。そういう意味でいうと、施策として間違っているとは思いませんが、もう少し投資家にも分かりやすい制度にする必要があります。

それから、研究開発は自由ですが、自由診療に走ってしまっているベンチャーもあります。それはやめたいと思っています。これからは、医薬品規制調和国際会議(ICH)創設メンバーのアドバンテージを活かして、アジア諸国との

規制調和を狙っていく必要があります。

最後に、これからの10年間で取り組むべきことを挙げたいと思います。まず、ユニバーサル他家細胞の開発と自家iPS細胞による免疫抑制剤フリーの個別化再生医療の推進。ここはやはり、日本の本丸だと思います。それから再生医療の目的である長期の組織の再生化、そしてex vivoの遺伝子治療の応用、さらにオルガノイド技術を使った3次元構築、iPS創薬。これらを進めていきたいと考えています。

そして産業化のために大量製造法を確立していくことと、製造時の細胞の品質基準を決めること。開発資金は日本の出し手だけだと厳しいので、世界からいかにお金を集められるか。そして最後は製品の価格です。どうやって財源と折り合いをつけていくかを考えながら、国民的なディスカッションの上で切り抜けていかなければならないと思っています。

今後も引き続き、現場の皆さんから御意見を伺いながら頑張っていきたいと思いますので、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

## 乳歯歯髄幹細胞 (SHED)

～純国産の

同種細胞治療薬を目指して～



三谷 泰之

演者

キッズウェル・バイオ株式会社  
執行役員 研究本部長神経再生×純国産がかなうSHEDと  
脳性麻痺治療への可能性

我々は、純国産で大量に製造が可能、かつ神経再生に有効な同種幹細胞として、乳歯歯髄幹細胞 (SHED) にたどり着きました。SHEDは神経堤細胞を由来とする歯髄組織から単離・培養された間葉系幹細胞 (MSC) で、神経細胞に重要な栄養因子を豊富に産生します。細胞が若いため増殖能力が高く、大量製造できることや、乳歯の採取機会が多く国内で安定的に入手できることも強みです。特に、当社のSHED (KWB-SHED) は他のMSCと比較し、増殖速度が高いことがわかっています。また、神経成長と血管新生、細胞遊走の三つの生物活性に関連する遺伝子発現が高く、関連する栄養因子の産生量が高いことも示されました。細胞培養実験では、各種組織細胞が持つ神経成長、血管新生、細胞遊走の能力を促進すること、動物実験では、疾患モデル動物に対し、神経成長および血管新生を促進することもわかっています。このようにKWB-SHEDは、種々の疾患に対して有効であることが示唆され、各大学と共同研究を進めてきました。

我々は、脳性麻痺の慢性期におけ

る治療に着目しました。子供の再生能力を伸ばすことで運動機能を改善できると考えたことや、KWB-SHEDが慢性期の脊髄損傷モデルに効くというデータを取得していたことが背景にあります。さらに、同種SHEDだけでなく、患者の歯から調製した細胞を本人に戻すといった自家治療を選択肢に加えられることも期待しました。

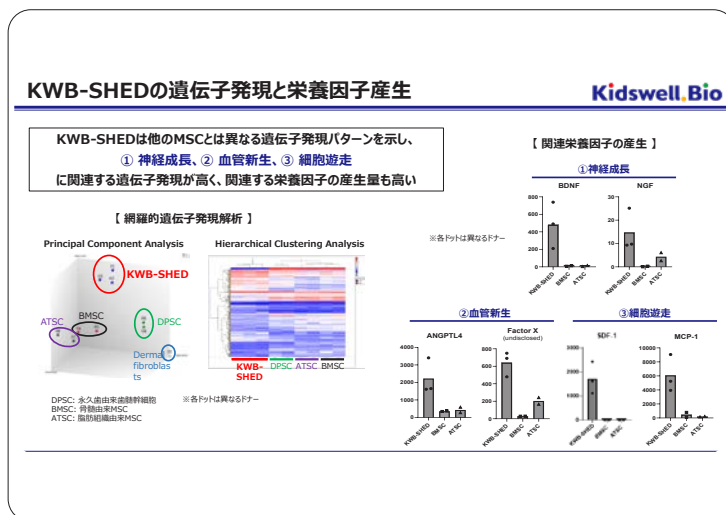
低酸素性虚血性脳症モデルを用い、半脳損傷1ヶ月後の慢性期にKWB-SHEDを投与したところ、慢性期にも関わらず、運動機能が有意に改善しました。また、非損傷側の脳では軸索の伸長が示唆されました。正常側の神経が足を延ばすことにより、代償的に損傷された脳の機能を補っている可能性があります。損傷側の脳に対してプロテオーム解析を行ったところ、SHEDを投与した動物の脳において、一部のタンパク質発現が正常側に戻る現象を確認しました。多くがミトコンドリアもしくは神経シナプスを構成するタンパク質であることから、損傷側の脳においても、SHED投与により神経活動が活発になることが示唆されました。特に高い発現をしたProtein Yに着目し、神経芽細胞に強制発現させたところ、神経の突起が伸びる現象を

確認しました。現在、このメカニズムの研究を進めているところです。

安心かつ安定的な  
再生医療等製品製造のために

基礎研究と並行して当社では、乳歯ドナーの募集からマスターセルバンク (MCB) 製造までの一気通貫システム (S-Quatre®) を構築しました。現在はファイナルプロダクト (FP) の製法開発を行っています。既に製法は確立しており、GMP施設において近く試製造を開始する予定です。MCBを原料とした増殖曲線からも、長期間にわたり安定した増殖を確認しています。安定した細胞であるため、MCBとFPの間にワーキングセルバンクをはさむことも可能です。これは一つの歯から数百万製剤の製造ができることを意味します。すると疾患によっては、ドナーひとりの細胞で1製品のライフサイクルをカバーできる可能性があります。この点もKWB-SHEDの強みです。

当社は2024年4月1日に、細胞治療事業を行う新会社「S-Quatre」を設立します。SHEDのさらなる開発加速化、安定供給プラットフォームを基盤とした事業を展開してまいります。



## 液体肝臓



小島 伸彦

演者

横浜市立大学大学院  
生命ナノシステム科学研究科  
生命環境システム科学専攻  
再生生物学研究室 准教授

### カジュアルな肝臓移植

#### 「液体肝臓」とは

今回私が発表するのは、肝臓の液状化についてです。ターゲットにしている疾患は、先天性代謝異常症、特にフェニルケトン尿症（PKU）です。PKUは、フェニルアラニンの血中濃度さえ制御すれば正常に発育できますが、生涯食事制限が必要なため大きなストレスと隣り合わせです。また原理的には肝臓移植で治療することができますが、免疫抑制剤が必要で、費用やドナーなど、シリアスな問題が伴います。

そこで我々は、もっとカジュアルに肝臓移植を受けられるようにできないかと考えました。まず、免疫抑制剤なしに移植できる細胞や組織といえば輸血です。欠損した酵素をPEG化して、血液中で代謝されないようにして投与する酵素補充療法はすでに存在します。それでも、酵素補充療法では毎日の投与が必要です。しかし、赤血球の中に代謝酵素を封入すれば、酵素の血中での半減期を大幅に減らせます。赤血球は最大120日で破壊されるため打ち続けなければいけない欠点がありますが、途中でやめられる。これはカジュアルな移植の体

現ではないかと思っています。また赤血球の皮をかぶった肝細胞を作れば、PKUに限らず、さまざまな肝臓の疾患を比較のカジュアルに扱えるようになるのではないかと考えています。固形臓器である肝臓を液状にするというニュアンスで、我々はこの治療法を液体肝臓と呼んでいます。

#### 赤血球に酵素を封入して輸血することで、免疫抑制剤を必要としない肝臓移植を目指す

赤血球の中に代謝酵素を封入する方法についてですが、赤血球を低張液で処理すると、バーストして赤血球ゴーストになるのはご存じだと思います。この低張液の具合を程よくすることで、可逆的な穴を開けられるという技術が知られています。それを用いてPAH（酵素）を赤血球の中に封入して酵素活性が見られるのかを調べると、赤血球の中でも見られることが分かってきました。ただフェニルアラニンの減り方が思ったよりも少なかったため、赤血球に入れる前の状態で酵素濃度等の最適化を行いました。

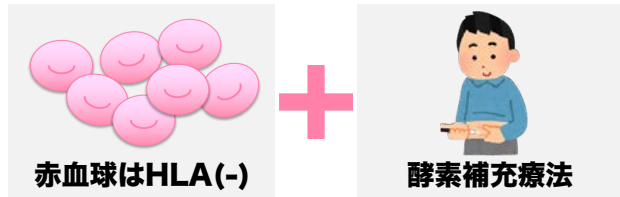
まず、時間をかければ酵素濃度が低くともある程度正常な血中濃度ま

でフェニルアラニンが減っていくだろうと思っていたのですが、60分ぐらいで反応が止まってしまう現象が見られました。検証していくと、補酵素の濃度を高くすればフェニルアラニンの濃度は下がることがわかりました。

続いてPAH自身の濃度を高めてみました。濃度が高くなれば平衡濃度は下がることが分かってきました。補酵素がコンフォメーションの形成に影響を与えていることも報告されています。単量体で活性を発揮する酵素を使う酵素補充療法とは異なり、多量体にならないと活性を示さない酵素の場合でも、赤血球あるいは他の袋状のものに詰めて投与することで十分な代謝活性を期待できます。赤血球は酵素の分解を保護するだけではなく、多量体を要求する酵素の活性を高める効果があるということです。

高い酵素濃度で、さらに補酵素の濃度も高くしていくと、正常なフェニルアラニンの濃度に到達することが分かりました。今後はこの組成の反応液を赤血球に封入し、活性を確認して十分な活性が見られれば、動物実験を行い、POCを取っていきたいと思っています。

### カジュアルな肝臓移植とは？



利点：酵素の血中半減期を大幅減、コスト減

Solidな肝臓をLiquidに→液体肝臓

4



## キメラロドプシンを用いた 視覚再生技術の確立



栗原 俊英

演者

慶応義塾大学医学部  
眼科学教室 准教授

### 網膜色素変性に光を取り戻す

これまで、網膜剥離や加齢黄斑変性など多くの病気が克服されてきた一方で、いまだに眼科医が治せない病気があります。その代表的なものが網膜色素変性症です。指定難病で、視細胞が徐々に失われ端からどんどん視野がなくなり、最後には失明してしまう病気です。国内3万人、グローバルでは150万人がこの病気に苦しんでいます。

この病気に対して、もともと光を受信しない細胞を刺激することで光を取り戻そうという技術が人工網膜です。ヨーロッパで2011年、米国では2013年に、Argus IIという人工網膜が承認されました。同じ頃に、東京大学のグループがチャンネルロドプシンの立体構造解明を成し遂げました。このチャンネルロドプシンの遺伝子を神経細胞に異所的に導入することで、光によって神経細胞を操作する技術がオプトジェネティクスです。

私にとっての夢は、この網膜色素変性症を治したいというものでした。これらのニュースに接して、「残った細胞にこのチャンネルロドプシンになるような光活性化チャンネルを強制的に発現することでもう一度

光を取り戻せるのではないか」という着想から、2013年にオプトジェネティクスによる視覚再生の研究をスタートしました。

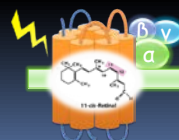
### 微生物型と動物型の利点を 備えたキメラロドプシンを開発

この技術は、硝子体注射という加齢黄斑変性でも日常的に行われているような技術を用いて、ベクターに搭載した光活性化のオプシンと呼ばれる遺伝子を、残った神経細胞に新たに発現することで視覚を取り戻す技術です。

最初に発見されたチャンネルロドプシンは、藻が持つ遺伝子でした。これは非常に明るいところでのみ機能を有します。ただし、独立性があって単体で活動できる特性があります。一方で動物型のロドプシンは、夜間でも見える感度がありますが、他の細胞に依存する特性があります。そこで私たちは、これらをハイブリッドさせたキメラロドプシンを作成して、両方の利点を兼ね備えた遺伝子をつくりました。これをモデル動物に導入し、摘出網膜の感度を見てみると、光に対して反応を得られること、そして非常に少ない光量でも反応す

### Take home messages

1. オプトジェネティクス（光遺伝学）による視覚再生は網膜色素変性のような内在性の光受容体変性に対して新たな光受容能をもたらす視覚再生技術である
2. キメラロドプシンは動物型と微生物型ロドプシンをハイブリッドさせた遺伝子で、昼間・夜間両方の視覚再生に対応するのみならず変性保護効果を有する



ることが分かりました。

### ベンチャーを立ち上げ 臨床実験の成功を目指す

私たちはさまざまな研究助成でこれまで研究を進めてきましたが、実際にヒトに投与するGMP製造を行うには、これらの公的資金では不十分でした。そこで私たちは、Restore Vision社という大学発ベンチャーを立ち上げて、AMEDの難治性あるいは再生医療支援事業を獲得し、VCをはじめとするさまざまな支援から、シリーズAで18.7億円の資金調達を完了しています。さらには、グローバルを目指して、AMEDのベンチャーエコシステム強化事業にも採択いただきました。現在は、視力異常の視覚を評価する指標を確立するための最初の臨床試験を成功させるべく、エンドポイント探索で患者さまを募っています。

最後になりましたが、オプトジェネティクスによる視覚再生は、既にヒトで評価が得られつつあります。また私たちのキメラロドプシンは、昼間・夜間両方の視覚再生のみならず、変性保護効果を有するという点を動物実験で確認しています。ご清聴ありがとうございました。

# 文部科学省における 再生医療分野の 社会実装へ向けた取り組み



**釜井 宏行**

演者

文部科学省 研究振興局  
ライフサイエンス課 課長

### 大学発医療系スタートアップ支援プログラム

令和5年度補正予算額 152億円

**現状・課題**

- 大学発医療系スタートアップは、革新的な医薬品・医療機器の開発において欠かせない存在であるが、開発段階で**治験等を見据えた薬事規制対応が必要**であり、**特別な支援が不可欠**
- 関係府省において推進しているが、**シード期（非臨床段階）にあたるスタートアップの起業に関する支援**などについては、未だ不十分

**事業内容** 事業実施期間 5年程度

大学発医療系スタートアップ起業のための**専門的見地からの伴走支援**や**非臨床研究等に必要費用の支援**、**医療ニーズを捉えて起業を目指す若手人材の発掘・育成**を実施するプログラムを新設。

- 橋渡し研究支援機関（文部科学大臣認定）から選抜した機関に対し、大学発医療系スタートアップの起業に必要な専門的な支援や関係業界との連携を行うための**スタートアップ体制整備費を支援**。
- 機関では**3つのシーズ**に分けて**研究費等を支援**するとともに、**伴走支援**を実施。 <橋渡し研究支援機関>

<b>シーズ0</b> 起業を目指す若手研究人材を 発掘・育成	<b>シーズS1</b> 起業を目指す課題を 発掘・育成	<b>シーズS2</b> 起業直後VC等の民間 資金獲得を目指す課題
---------------------------------------	------------------------------------	--

- 医療系スタートアップ支援の性質を踏まえ、**基金を活用して起業前から非臨床研究などに必要な資金を柔軟かつ機動的に支援**することで、シード期のスタートアップへの支援を強化

**【本事業のスキーム】**

橋渡し研究支援機関：医薬品や医療機器等の実用化支援に関する体制や実績に基づいて一定の要件を満たす機関を「橋渡し研究支援機関」として文部科学大臣が認定  
(担当：研究振興局ライフサイエンス課) 18

## 幹細胞・再生医療研究分野への 支援の経緯と課題

文部科学省では、平成15年度の「再生医療の実現化プロジェクト（第1期）」以降、再生医療の実現に向けた支援を継続してまいりました。平成25年度からの「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」（再生NWP）が終了した令和4年には、再生・細胞医療・遺伝子治療研究について、今後の在り方を検討する有識者会議を設置。これまでの取り組み内容の振り返りと事業の評価を行い、現状の課題点を抽出しました。

再生NWPは、京都大学の山中伸弥教授がノーベル賞を受賞した翌年の平成25年、iPS細胞を含む幹細胞・再生医学研究のさらなる加速に向けて開始した事業です。平成24年度の補正予算を含め、10年間で約1,100億円の支援を行ってまいりました。

この事業の開始後、iPS細胞研究の中核拠点である京都大学のCiRAでは、iPS細胞の初期化メカニズム解明等の基礎研究や、安全性の高いiPS細胞作製に向けた基盤技術の研究が行われました。そのなか

で、日本人の人口の約40%に適合するiPS細胞ストックの整備が実現しました。また、CiRAで実施された多数の研究が臨床研究・治験段階に進展するなどの成果にも繋がりました。

しかしその一方で、研究の成果を臨床現場で応用していくための課題はいまだに数多く存在するため、今後も切れ目のない研究支援の継続が必要です。特に異分野の研究者の参入や若手研究者の育成、産業界や関係省庁の更なる連携強化は重要な課題であると認識しています。

## 細胞医療・遺伝子医療研究の 実用化促進に向けた取り組み

このような再生医療分野における課題を解決に導くため、文部科学省では令和5年度より「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム」を開始しました。このプログラムでは、分野内外の研究者や医療・産業界との研究ネットワークの構築を目的とした中核拠点の設置や、開発フェーズの先にある製造工程を意識した研究開発強化、人材育成の促進、研究早期からの事業化戦略

支援を通じて研究成果の実用化加速を目指します。

令和6年度からは、革新的な医薬品・医療機器等の開発に欠かせない存在である大学発医療系スタートアップの起業を支援する「大学発医療系スタートアップ支援プログラム」も開始します。この事業は、「橋渡し研究支援機関」として文部科学省より認定を受けた全国の大学等11機関から選抜した機関を対象として、大学発医療系スタートアップの起業に必要な支援や関係業界との連携を行うための体制整備費等を支援するものです。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）向けの補助金としては、5年間で152億円の予算を計上しています。経済産業省をはじめとする関係省庁との連携をさらに強化するだけでなく、アカデミア・産業界との意見交換も重視しながら、既存施策では不十分であった、シード期（非臨床段階）における資金提供・事業・知財戦略策定等に係る伴走支援や人材育成支援を行ってまいります。

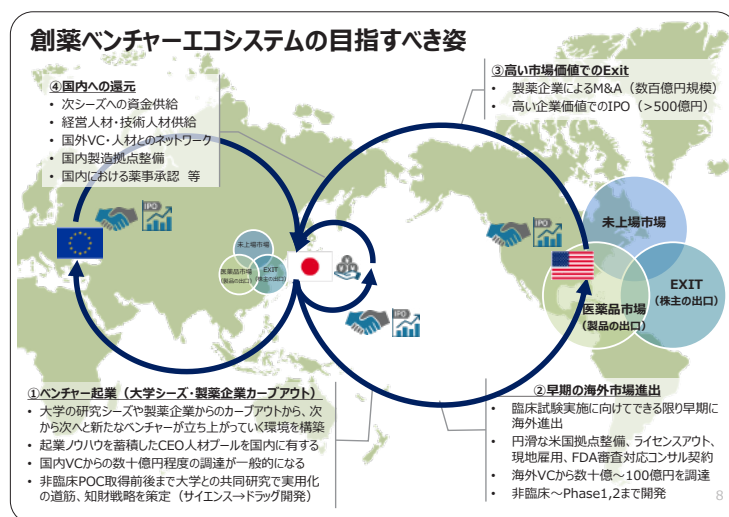
## 再生医療・遺伝子治療の 産業化に向けた経済産業省 の取り組みについて



下田 裕和

演者

経済産業省  
商務・サービスグループ  
生物化学産業課 課長



### 再生医療分野の産業化を促進する 事業の展開

再生医療・遺伝子治療は高い市場成長が期待されている分野です。しかし、我が国の創薬ベンチャーエコシステムは、欧米等と比較しても人材や資金、治験・製造に必要なインフラの確保が不十分であるのが現状です。この状況を改善するために、経済産業省では再生医療分野の産業化・ビジネス化を促進する取り組みを進めています。

その一環として、2021年度には「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」を立ち上げ、日本医療研究開発機構 (AMED) に新たな基金を設置しました。この事業は、AMEDの認定を受けたベンチャーキャピタル (認定VC) による出資を要件とし、国内外の前臨床、治験第1相、第2相期の実用化開発に要する費用について、国が認定VC出資額の最大2倍までを補助するものです。海外企業にも認定VCとして参加いただくことで、大規模な出資のほか、グローバル展開へのハンズオン支援強化も目指しています。

初期の製造プロセス開発を行えるCDMOの少なさにより、有望な

創薬シーズの製造手法が確立されづらいことも産業化促進における大きな課題です。そこで、製造プロセス開発の意欲および能力があるCDMOをAMEDが一覧化し、創薬ベンチャーとのマッチングを促進する支援にも取り組んでいきます。製造プロセス開発ができるCDMOを可視化することで、製品化を見据えた製造プロセス開発のサイクルを生み出し、多くの国内シーズの上市とCDMO育成を促進します。

### 安定した品質での連続的な 製造と効果の確立を目指して

再生医療の産業化を実現するには、安定した品質での効率的な製造と効果の確立が欠かせません。

経済産業省では2023年に「再生・細胞医療・遺伝子治療の社会実装に向けた環境整備事業」プロジェクトを採択しました。この事業では、医療機関・大学・企業・自治体等が連携。原料調達や細胞製造、生産プロセスや製品の品質評価、臨床、治療効果の各段階での一貫したデータ取得を製品改善や品質向上に繋げる取り組みを支援しています。再生医療による治療効

果を科学的・客観的データによって立証することで、再生医療等の提供を適切に拡大し、自立した産業化を目指します。

生産体制が拡充されれば、今後更なる雇用の拡大が見込まれます。

一方で、細胞・遺伝子治療分野では、生産工程を担う人材が不足しています。そこで、人材育成に関する取り組みとして、一般社団法人パイオロジクス研究・トレーニングセンターが都内に研修拠点を設立しました。施設内では、実際に装置や機器を扱いながら、現場で生産を担う人材から再生医療関連技術を学べる研修プログラムを提供しています。加えて「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (遺伝子治療製造技術開発)」では、ベクター製造技術等を学べる装置や機器等を当該拠点に整備しました。現在、当施設での研修カリキュラムを設計中です。今後は高专や大学等の教育機関および民間企業と連携した人材育成や、低分子医薬品や他のバイオ産業分野の製造人材の呼び込みやリスクリングについても検討が必要であると考えています。

# 日本が再び トップ創薬国になるために



**久保庭 均**

演者

一般財団法人 バイオインダストリー協会  
運営会議議長  
中外製薬株式会社 顧問

2. 創薬力の強化		
創薬力強化のための“戦略マップ” GTBワーキンググループ 2021.1-2022.1		
シーズ —質の高いプロジェクトをいち早く創出—	実用化 —プロジェクトをいち早くプロダクトへ—	人材と基盤整備
<b>アカデミアにおける基礎研究の強化</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>大学ファンド活用による基礎研究の強化(文科)</li> <li>博士号取得者のキャリアを拡大し、研究を志向する若者を増やす(大学、文科)</li> </ul> <b>大学、ベンチャー、企業のシーズや技術の可視化</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>マッチングイベント、交流の場の創出、データベース化 (GTB他)</li> </ul> <b>先端創薬機構(案)</b> <p>2023.12.27 創薬力構想会議にて提案</p>	<b>国内開発を促進する制度対応(国他)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>国内外薬事制度のハーモナイゼーション</li> <li>イノベーションを推進する薬価制度</li> </ul> <b>国内治験拠点の整備</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>First-in-Human拠点(厚労他)</li> <li>臨床ネットワーク推進(拠点病院、AMED他)</li> </ul> <b>国内製造所の拡充</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CMO/CDMOの国内育成、半官半民施設の整備・活用(経産、厚労、産業)</li> </ul> <b>開発資金増</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>VC投資支援(経産省、VC、CVC他)</li> <li>マッチングイベント (GTB他)</li> </ul> <b>ポーングローバルスタートアップ増</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>海外申請サポート(厚労、経産、JETRO)、支援機能拡充、海外ネットワーク強化 (JETRO、GTB他)</li> </ul>	<b>司令塔機能の整備(国、GTB他)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>エコシステムのハブ: 例 MLSCなど</li> <li>バイオ生産分野における協働、協創組織: 例 BPOG、NIMBLなど</li> </ul> <b>拠点内のポリシー整備 (GTB他)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>データシェアリング、リアルワールドデータの活用等</li> </ul> <b>人材の育成・流動性促進(国、産業他)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>生産人材、研究者、スタートアップ経営者人材</li> </ul>

## 日本のバイオ戦略と 創薬力における課題

日本の科学技術・イノベーション基本計画、分野別の国家戦略の推進の中で、バイオテクノロジーについて「バイオ戦略」が2019年に出されており、これが日本におけるスタートと捉えられています。バイオ医薬品では、第三世代の新しいモダリティとして、いわゆるATMPと呼ばれるものが登場してきています。2021年の米国のベンチャーキャピタルの投資額は、50兆円ほど。それと比較をすると見劣りはするものの、日本も国として創薬分野における国の予算措置等、実行に注力してきています。

日本は、バイオ医薬品の分野においては、残念ながらフォロワーの立場なのが実情です。そのため、限られた資源を有効活用し、強みを活かした勝ち筋を見出すことが必要だと考えています。創薬における日本の市場シェアを見ると、欧米では承認されているものの、日本では未承認の薬は72%です。特に問題なのは、日本未承認薬のうち半数以上が日本で開発されていない、いわゆるドラッグロス薬品であるということです。

総じて、国際化と規模拡大、バイオ

シフトの遅れ、それからスタートアップ企業の質・量の不足が課題として挙げられます。技術のインタラクションを強め、キーとなるスタートアップを育てるステークホルダーが、インタラクションを強めていくエコシステムの要素が解決策として挙げられます。

いずれにしても、こうしたものを作り出す場が重要です。グローバルバイオコミュニティとして、関西のBiocK、東京圏のGTBなどの発足が進められています。そのGTBのワーキンググループで何をするのか、戦略マップを考えました。具体的には、シーズ、質の高いプロジェクトをいち早く創出し、製品化するための施策、そしてそれらを支える人材と基盤整備が必要だと考えます。

実用化に関してはレベルの差はあるものの、さまざまな施策が打たれてきています。一方でシーズ、それから人材と基盤整備については、もっと手を打つべきでしょう。例えば、創薬力構想会議で提案されたような先端創薬機構案も、シーズを生み出していくための一つの施策かもしれません。

## 次世代のリーダー層を含めた バイオ人材の育成が重要

人材の基盤整備は、中長期的な課

題です。手を打ってもすぐに答えが出るものではないかもしれませんが、この部分についての打ち手がこれから必要だと考えます。デュアルユース設備など、バイオ生産設備への投資をきっかけに、生産労働力の人材不足が多く叫ばれるようになりました。しかし中長期的に見たときに、バイオ人材は直近の生産労働力不足だけでなく、今から次世代のリーダー層も育成しないと、世界との差はさらに開いてしまうと思います。私が考えるのは、次世代リーダー層育成の場としての協働共創組織の必要性です。これは米国も意識しています。CSBIの調査では、特にダイバーズ、スキルド・ワークフォースと次世代のリーダー育成が大事だと指摘されています。バイオ生産分野での欧米の協働共創の例として、2009年にFDAがコンソーシアムを結成し、A-Mabを使ったケーススタディを行い、結果として合理的なプロセス開発、標準化の優れた指針となり人材育成の教材としても有用でした。私はバイオ生産分野の協働共創という意味で、産業サイドからのこのような活動を行うことが、日本でも重要であると考えています。

# スタートアップから見た 再生医療の産業化のための 課題と道筋



安井 季久央

演者

Heartseed株式会社  
取締役COO

## 日本における創薬の バイオベンチャーの現状と課題

日本における創薬のバイオベンチャーの環境は、成功事例も少なく、ヒト・モノ・カネ全てに課題があるとされていました。しかし、現在は特にiPS細胞をはじめとする再生医療には、世界に通用する光るシーズがあり、大学発スタートアップも増え、そこに知財や事業開発の専門家も加わっています。それに加えて、様々な情報や経験、ノウハウをシェアしていく仕組みも重要です。慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会が、元眼科の名誉教授で現在は坪田ラボのCEOをされている坪田先生のリードで発足し、我々も幹事会員として参画しています。この会員企業から昨年は岡野先生が取締役をされているケイファーマも上場し、2社が創薬ベンチャーエコシステム強化事業に採択されています。肝心の臨床開発も複数社で進んでおり、我々の重症心不全に対するiPS細胞由来心筋球の治験初期結果も昨年学会で発表され、国内外で非常に注目を頂きました。

アカデミアの優れたシーズを産業化につなげていくために、スタートアップの役割が重要です。シーズを開発パ

イプラインとして磨き上げ、治験を開始し、早期承認制度もある国内でまず上市し、しっかりと臨床データを積みながら、大手製薬企業との提携でグローバルでの開発を進め、各国の治療ガイドラインに位置づけられる標準治療、当たり前の治療を目指す、というのが我が国のスタートアップに有効な一つの道筋と考えます。

標準治療化、産業化に向けては、製造のスケールアップや製造コスト削減が重要かつ特に力がある部分です。

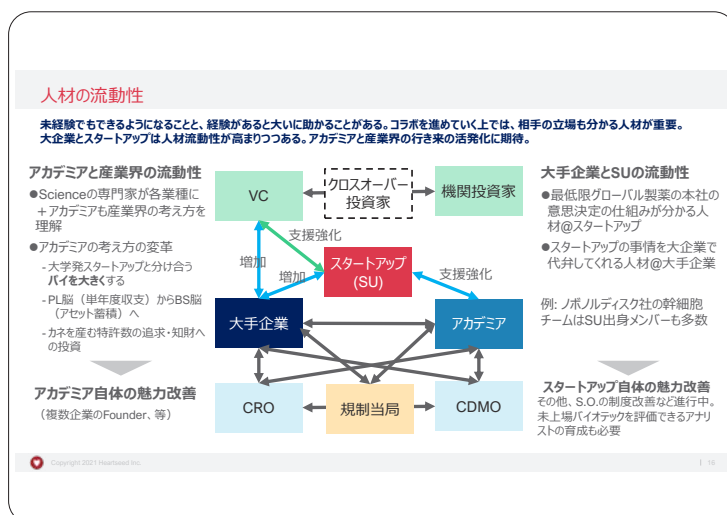
## スタートアップ支援と大手企業の リソース活用が課題解決の鍵となる

この解決策として、業界横断的な知見の活用推進、補助金などによるスタートアップ支援、大手企業のリソース活用が挙げられます。弊社は東京都のオープンイノベーション支援を受けるとともに、提携先のノボルディスク社に当社の製造技術を移転し、より大規模な製造プロセスの検討を加速して進めて頂いています。

人材については、スタートアップにも優秀な方が増えてきましたが、アカデミアと産業界、大手企業とスタートアップの枠を超えた流動性がさらに高まることが期待されます。サイエンスの専

門家であるアカデミアは言うまでもなく研究開発の強力なドライバーです。スタートアップからアカデミアへの出戻りも増えると、両者で働く魅力も向上します。また、アカデミア発スタートアップと一緒にパイを大きくするように考えて頂くことも重要だと考えます。例えば知財管理において、すぐに単年の収支改善を図るのではなく、スタートアップが成長したときに回収できるように知財に投資し、アセットを蓄積していくという考え方もあると思います。また、スタートアップにグローバル製薬企業経験者がいたり、逆にグローバル製薬企業にスタートアップ経験者が入ることで、提携交渉やその後のアライアンスにおいて相手の考え方や意思決定の仕組をよく理解した上で進めることができ、よい提携につながると考えます。

ゲームチェンジャーとなる治療法をお届けすることを目指す我々は同時にルールチェンジャーでもあるべきだと思います。海外での発信も増やして、色々な方のご意見を聞いて、チャレンジを続けて参ります。今、ポテンシャルの高い再生医療スタートアップが日本に育ってきています。教科書的な大成功事例が生まれるように、ぜひご支援を継続頂ければと思います。



## 日本のバイオテックが抱えるExit戦略の課題



田中 響平

演者

株式会社investment hub 代表取締役  
公認会計士

### 日本におけるM&A Exitとグローバルの出口戦略

私はM&Aとファイナンスの専門家として5年ほど前に自身の会社を立ち上げ、2021年にARTham TherapeuticsのM&A Exitの案件に外部アドバイザーとして携わりました。前向きなM&A Exitとして初めての事例で、12.4億円調達をして3年半で127億円。10倍という非常にリターン効率の良い案件でした。VCは当時、IPO出口が大前提の時代の中、IPOをしないと宣言して資金調達を勧めた案件です。IPOをしないため、従業員5名は開発者で管理部門は外部委託で簡素化していました。「出口の出方」が変わると組織の作り方まで変わるという顕著な事例です。

日本はIPOがExit全体の7割と、大部分を占めています。一方グローバルでは全く逆の状況で、米国は9割、欧州では7~8割がM&A Exitです。基本はM&Aで、IPOを選択するのは明確な理由がある場合のみです。インドやアジア圏でもM&Aが中心で日本だけがIPOを目指しているような状況です。

米国のExitの歴史ですが、1990年

頃に優先株式の浸透がありました。優先株式が浸透すると株主とVCの間の価格調整が進み、その10年後のITバブルで一気にM&Aに比率が移行。最終的にはM&Aがほとんどという状況になっています。

バイオテック、創業のスタートアップについてフォーカスすると、国内ではまだARTham Therapeuticsと、2023年1月、オリシロジェノミクスがモデルナに売却された案件のみがM&Aの事例で、創業では基本、それ以外前向きに出ていった事例がありません。

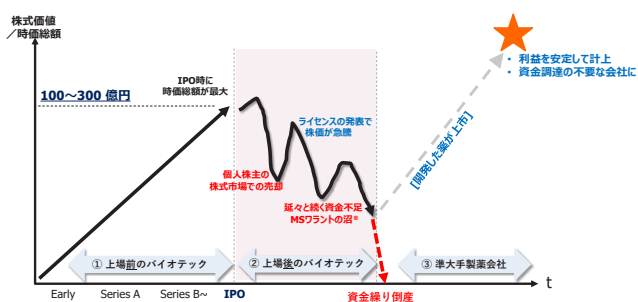
### IPO後のバイオの厳しい現実 現状と対策

IPOが悪いわけではなく、IPO後に産業が育っていれば問題ありません。その観点で、2000年以降にIPOした当初のバイオテックの時価総額、その後の時価総額の推移、資金調達の性質を調査してみました。結果、IPO時の時価総額が最大で、その後時価総額は落ちてしまうという辛い現実が株価に現れています。

産業として雇用も確保できるような会社になるのが理想ですが、上

### IPO後に待ち受ける資本市場という新たな“死の谷”

【創業スタートアップの上場後の株価推移イメージ】



※1: MSFフロントとは、Moving Strikeフロントの略。現株価より低い水準(10%など)で株式を受け取れる権利。悪質な資金調達の代表格。

12

場後のバイオテックは資金調達で苦しんでいます。上場後は基本的に売り上げが立たないのです。利益も立たないため借り入れができない。そうすると株式による発行しか調達方法がありません。ここは、上場しているバイオテック企業が非常に苦しんでいるところだと思います。上場時価総額の2割ほどしか資金調達ができず、開発コストが賄いきれないのが現状で、上場前も大変ですが、上場後も苦勞する環境になっています。

私のメッセージとしては、IPOとM&Aの双方を理解して、Exit手段の選択を多様化させましょうということです。日本がIPOに偏ること自体が駄目というわけではなく、IPOもやりつつM&Aも選択肢に入れ、両方を理解した上で、自分がどちらの生き方をしたいのか考えていただけたらと思います。

先ほど申し上げた通り、経験者も徐々に出てきていますので、相談をして現実をよく知り、スケジュール、準備プロセス、価格の構造などをしっかり理解していただいた上で、出口戦略を立てていただくのが良いと思います。



# PANEL DISCUSSION



座長  
**志鷹 義嗣**  
FIRM 代表理事会長 /  
LINK-J 運営諮問委員



パネリスト

- 釜井 宏行
- 下田 裕和
- 久保庭 均
- 安井 季久央
- 田中 響平

## 夢を描ける成功事例をつくる

**志鷹** 第二部パネルディスカッションの前半は、本日のテーマであるスタートアップ×人材育成、あるいは流動性といったテーマで、コメントを一人ずついただいた後に後半の議題に移っていければと思っています。

**釜井** スタートアップの人材育成という点では、裾野の長い人材育成が重要です。研究現場の視察に行くと、大学では優秀なスタートアップの人材が育ってきていると感じます。私どもとしても、こんな形で活躍ができるんだ、という部分をもっと見せていきたいと思っています。

**下田** 人材が足りないという話は本当に多くの方々から耳にします。施設を整備して、より多くの雇用を生もうとしても、やはり人材が足りない。そこは結局、お金なんです。給料がより高くなるのが大事です。そのためには、稼げる産業にしていくこと。夢を描ける成功事例をつくるのが大事だと思います。

## 官民の違いを生かして進めることが大切

**久保庭** 特にバイオ生産の分野、とりわけ抗体の分野で

は、企業間で協調できる領域が相当あります。再生医療分野についても、生産という部分ではかなり協調できる部分、あるいは協調したほうがより効果的な分野はあると思います。また、国と産業との役割分担が重要だと思います。産業ではどうしても視点は短期的になります。一方国は、特に人材育成などにおいては長期的視点に立つことができる。そして産業全体を俯瞰する視点に立って見ていただける。違う立場から一緒に日本の産業を前へ進めていきたいですね。

**安井** 人材の流動性という観点から見ると、スタートアップの初期の経営者で、成功体験を得られた方が2周目に入っているかという、まだそうではないかなと思っています。私がHeartseedに入社したときは、シリーズAで8億円集めて製薬企業出身の社員は3~4人というステージで、大手メガファーマとディールします、非臨床でもやりますと言っても、何人に信じてもらえるのかという状況でした。実際にそれをやった結果、私がおも2周目になったときには、「多少は実績があるからできるんじゃないか」と思っていただける。そういったところに早く入っていくのが大切だと思っています。

**田中** 今、安井さまのコメントで、2周目、3周目で人材が増えていくというお話がありました。出口戦略の観点で申し上げると、やはりM&Aのほうが早いですね。IPOをした後は、上場株をかなりの比率持つ創業株主がいて、実質その株を売るわけにもいかないし、上場企業の社長を辞めますと宣言するわけにもいかない。M&Aの場合、先ほど例に出したARThamでは、次のバイオベンチャーを、また外から人材を引き込んでもう一度同じことをやろうとしている。うまくいかどうかは別として、2周目・3周目の人材という観点ではM&Aは効果が高いのではないのでしょうか。

## バリューインフレクションポイントを起点に事業を考える

**志鷹** それでは後半は、資金供給の議論をしていきたいと思います。

**安井** 「バリューインフレクションポイント」というものがあります。再生医療の場合は、2020年ぐらいには期待感が膨らんで高い企業価値がついていたのですが、今はそうはいきません。投資家はより事業計画や収益性の固さを見るようになっていて、バリューインフレクションポイントが後ろにずれてしまっている。そうなる資金調達等々がしにくくなり、事業も加速できなくなってしまいます。

**田中** バリューインフレクションポイントは大事な論点だと思います。先ほど私が挙げた事例は低分子だったので、グローバルな権利を持つアセットを2つ持っていました。そのPOCが取ればバリューが上がるという分かりやすい構造だったので、そこをとにかく目指せばよかったと思います。一方で、再生医療は難しいですね。POCが取れても、CMCが本当に製造をちゃんとできるのか。国内でできてグローバルで同じ品質のものをつくれるのか。何をもちて価値が拡大したのか、ポイントが見つげづらいですね。

**久保庭** 難しいですね。かつて世界の大きな製薬企業は、抗体医薬のフェーズ3を買いたがりました。でも数がなくてなかなか買えない。そうすると、アーリーなほうに行く。でもリスクは高い。だから並走してベンチャーを育てる。そんな流れもあったような気がします。今のATMPみたいなもの

についてそういうことが起こっているのか。もしくは起こすにはどうしたらいいのかを考えるべきだと思います。

## 官民の垣根を超えた議論で好循環を形成する

**下田** 大切なのは日本の、特に細胞・再生の分野における素晴らしいシーズ、しっかりした研究の基盤をどうゴールまで繋げていくかということだと思います。今までは、お金の循環や人の循環を日本の中でつくろうとしてきたものの、それだけではうまく回らないこと、また特に再生医療の分野は、規制も医師の手技も絡んでくるので、そのままグローバルに進出するのがなかなか難しいことも分かってきました。そこはもう一度、官民の知恵を出し合ってグローバル接続を考えてまいります。2周目、3周目という話がありました。失敗した人も、次は成功する確率が高まっています。チャレンジする方々を増やしていくことも、10年がかりでやっていく必要があります。もう一つは、機器や部素材等、パイプラインの周辺産業です。ここも併せて強化していければ、大きなエコシステムができ、好循環が生まれるのではないかと考えています。

**釜井** 本日パネリストの皆さまと意見交換して改めて思ったのは、医療分野の中でもモダリティとしての特性に応じたリスクテイクが必要だということです。経済安全保障的な観点から、どこがチョークポイントなのかを洗い出していくということも大切です。従来型の官民の役割に加えて、もう少しリスクテイクをすることが、ひいては国力に戻ってくるという視点も重要だと思いましたので、垣根を越えた立案をしっかりと考えていきたいと思います。iPSの研究支援は今年が正念場です。成果の出てくる年だと思いますし、その成果が成功体験になる。そうすれば投資の状況も変わってくるはずです。研究現場や医療系人材の待遇改善についても、しっかり検討していきたいと思います。

**志鷹** ありがとうございます。まだまだ議論したいことはたくさんありますが、これで第二部のパネルディスカッションを終わりにします。





## 第3部 エクソソーム

# エクソソーム創薬の グローバル動向と展望



花村 遼

演者

アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社  
パートナー

## 医薬品モダリティにおいて 萌芽期にあるエクソソーム

エクソソーム (EV) は今後成長が期待される医療モダリティです。1,000 を越えるあらゆる分子を小胞体の中に含むEVは、複数の分子カクテルを同時に受け手側の細胞へ伝達します。そのため、細胞間情報伝達における新しい生体メカニズムでの創薬が狙えます。

EVは天然型と改変型に分けられます。天然型は、細胞治療として使用される間葉系幹細胞 (MSC) の有効成分の本体と考えられ、細胞上清から回収したEVを未修飾のまま使う治療法です。一方で改変型は、特定の機能を持たせた細胞外小胞を用いる治療法で、遺伝子の改変やペプチド修飾等により、さまざまな改変型EVが開発されています。Evaluateのデータベースを参照すると、天然型と改変型の開発品数は同程度。改変型よりも開発が早かった天然型ではフェーズ1、2の品目も存在しており、開発が進んでいる状況です。改変型はフェーズ1が1件のみ、あとは前臨床という現状ですが、過去にさまざまな事情で開発中止となった開発品の中には、フェーズ2や3のものも存在していました。

天然型と改変型では対象となる疾患分類の傾向が異なります。天然型EVは主に、抗炎症や抗線維化作用が寄与しうる疾患に適用されています。

例えば皮膚や呼吸器、心血管等の疾患です。改変型EVは遺伝子や核酸治療がターゲットとなる疾患が主な対象で、代謝や感染症、泌尿器、一部筋骨格などの疾患が挙げられます。また、グローバルではDDS担体として用いる開発が主流です。Evovx社とLilly社など、スタートアップと大手製薬の提携事例も複数あり、EV創薬への注目は高まっています。

## EV創薬のボトルネックと 産業化へ向けた論点

EV創薬の難しさは、メカニズム設定と重要品質特性 (CQA) 定義、製造条件の各段階にあります。MoAの仮説を明確に立てて妥当なCQAを定義し、定義に合った培養条件や分離・精製条件を設定し、濃縮・精製や性状解析によって有効性を分析する。複数の分子が関与するEV創薬において、この一連のPDCAを回すことこそが難しくも重要な課題です。

産業化に向けては、5つの論点があるでしょう。はじめに、天然型EVに関

して、有効成分や他のモダリティに対する優位性を明確にし、それに合った開発・創薬をすることです。

次に、改変型EVにおける改変デザイン設計技術の確立が挙げられます。DDSとして、もしくはCAR-T療法のように明確な作用機序を持った設計を行い、他のモダリティに比した優位性を示すことが重要でしょう。

三つめの論点は基礎研究です。どの関与成分が効き、どんなCQAで、どういった薬効を出すのか。このPDCAを高速で回し、試行錯誤をしていく必要があります。アメリカのベンチャー企業などでは、試行錯誤のスピードが非常に速いのが事実です。日本でも、基礎研究を含めて産業利用を進めることが不可欠です。

四つめは、ロバストかつ簡便な製造・精製・品質管理手法の確立が挙げられます。安全かつ安価に行える手法を適切に定義することが必要です。最後に、健全な産業発展のための規制・ガイドラインの整備です。EVのルールに関しては、国際学会で特性評価のガイドラインが定められているのみで、各国では存在していないのが現状です。適切なEV製造を行うため、ルールの整備が重要と考えます。

大塚製薬企業の提携動向やトレンド

天然型、改変型と共にスタートアップと大手製薬の提携動向も見られており、エクソソーム創薬への注目度は高まっている状況。

近年の大手製薬企業の動向

企業名	提携先	技術領域	主な動向
Boehringer Ingelheim	Exogenus	天然型	<ul style="list-style-type: none"> <li>2022年2月に、ベリンガー社はExogenus社が開発中の天然型EV創薬、Exo-101に関する共同研究開発協定を締結 (契約金は不詳)</li> <li>2022年12月にはインタビュー等にDDS及び治療薬としてのエクソソームの活用に関する当該モダリティに注目している姿勢</li> </ul>
Astellas	Exovx	改変型	<ul style="list-style-type: none"> <li>2022年1月にアステラスはExovx社独自技術の有用性を検証するための共同サービス契約 (MSA) を締結</li> <li>契約締結にあたり、アステラスはExovx社に0.48百万米ドルを支払う</li> </ul>
Leey	Evovx	改変型	<ul style="list-style-type: none"> <li>2020年6月にLillyはEvovx社の神経痛治療薬: 品目の共同開発</li> <li>マイルストーンも含めた契約金の総額は12億3000万ドル</li> <li>エクソソームをDDSとして用いた技術開発で、CQAへの最適化率を高める</li> </ul>

出典: 各社IR、プレスリリース、ニュースサイトをもとにADL分析

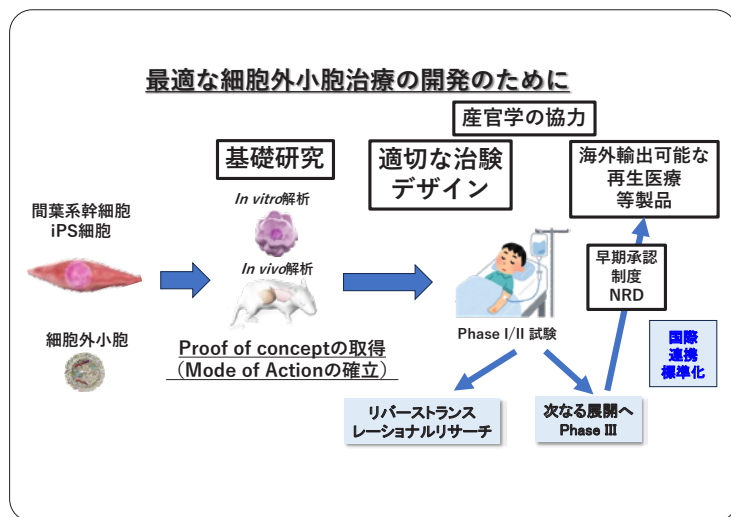
# エクソソーム治療の発展のために



寺井 崇二

演者

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
消化器内科学分野 教授



## 肝再生医療の追い風となるエクソソームの可能性

我々は肝臓に備わる再生力を活かした医療の実現化を目指し、エクソソームを研究しています。末梢から投与した間葉系幹細胞は主に肺に移行し、エクソソームがマクロファージを炎症性から抗炎症に変え、線維化を改善し再生を誘導します。近年では、インターフェロンγで活性化した間葉系幹細胞由来のエクソソームが特に有効であることもわかりました。一方で、腸内細菌由来の外膜小胞 (OMV) が肝硬変を増悪させることも示唆されています。診断への応用も可能になる点から、今後はさまざまな分野のエクソソームが重要となるでしょう。

赤色蛍光発色エクソソームを用いたin vitroの動態観察では、エクソソームは肝細胞や血管内皮細胞、線維化を誘導する星細胞には取り込まれず、マクロファージに有意に取り込まれることが確認されました。肝硬変モデルマウスを用いたin vivo観察においても同様に、肝障害部に多く集まり、マクロファージによく取り込まれました。これらから、エクソソームを使った治療が十分に可能といえます。

## エクソソームの健全な発展には産学官での協力が不可欠

日本再生医療学会では、2019年7月に「エクソソーム等」の調整・治療に対する考え方ワーキンググループを発足し、エクソソーム等を利用した治療開発における二つの立場を示してきました。一つめは、自由診療下で安全性・有効性に関する科学的根拠が客観的に評価されない状況で治療が実施される懸念。二つめは、法や製造工程、安全性が担保されたものを推進することです。これらについて、日本発信としては初のポジションペーパーとして、公式英文誌Regenerative Therapy誌で発表しました。

フェーズ2、3と進んだ臨床試験も存在するなど、細胞外小胞を用いた治療関連技術は急速に進歩していますが、どう評価していくのが課題です。ヘテロな細胞群から構成されている間葉系幹細胞に関しても、評価や使用方法が長く議論されてきました。そのなかで我々は、法等を遵守しながら安心・安全な治療を進めてきました。同様に、肉眼で見えないほど小さなエクソソームを、どう取り扱っていくかに関しては議論の余地があります。International Society

for Cell & Gene Therapy (ISCT) のエクソソームコミュニティのメンバーであるSai-Kiang Lim先生とも、2ヶ月に1回、議論を重ねているところです。さらに、2023年10月には、再生医療等のリスク分類に関する提言も発出しました。

さまざまな企業の参入もあり、細胞外小胞の分野は今後ますます拡大します。だからこそ、健全な発展のために産学官での協力が重要です。日本は再生医療等製品の早期承認制度がありますが、同時に長期的なデータも重要です。日本再生医療学会では、再生医療等製品の長期的な効果を見るデータベース (NRMD) も作成しています。そういったものが間違いなく日本の武器になるでしょう。産学官の連携により、海外輸出可能な再生医療等製品・エクソソーム製品を開発することが重要です。海外の情報を収集しつつ、国際連携と標準化を行っていくことも不可欠です。2023年12月からは、細胞外小胞等の臨床応用へのガイドラインの策定に向けて動いています。オブザーバーとして厚生労働省も参加しており、有用かつわかりやすく取りまとめられればと考えています。

# エクソソーム製剤の有効性・安全性確保のための品質管理における課題



石井 明子

演者

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長



## 品質管理の重要性と AMED研究事業での取り組み

エクソソーム製剤の製造工程では脂質二重膜からなる構造の保持が必要であり、酸や界面活性剤処理によるウイルスの不活化は困難です。また、ろ過やカラムでのウイルス除去も難しいのが現状です。最終製品は、組成が複雑で不均一性も高く、無菌製剤となる特徴があります。エクソソーム製剤の品質確保には、混入汚染物質や不純物、EV関連成分の不均一性の範囲などがリスク源として挙げられるでしょう。適切な品質管理がなされていないものが投与された場合、感染や発熱、血管閉塞、過敏症反応、オフターゲット毒性、有効性欠如、最悪の場合には健康被害も起こり得ます。そのため有効性・安全性確保のための品質管理が重要です。

令和4年度からAMEDの規制調和研究事業において、エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究を行っています。医薬品としての承認申請に向けた評価要件について検討中で、令和6年度にはガイドライン案を作成する予定です。

エクソソーム製剤の品質管理戦略構築には、構造や組成、物理化学的性質、生物活性、不純物、含量などの十分

な解析が必要です。その中から重要な品質特性を抽出したうえで、最終製品の試験や製造工程の管理などからなる管理戦略を立てることが必要です。

## エクソソーム製剤の含量や投与量の考え方と分析例

高分子医薬品では、有効成分は目的物質と目的物質関連物質からなります。前者は意図した構造を持つ成分、後者は有効性・安全性の観点で目的物質と匹敵する特性を持つものと定義されます。エクソソームは多成分からなるため、特に有効性に関連する成分は活性成分として特定し、その含量などを管理することが重要です。物質レベルでの特性を明確にすると、製造方法の変更やスケールアップにも対応しやすく、適切な品質の製品が製造できます。

平均特性値に加え、単一粒子レベルでの解析も重要です。例えば、ナノサイズに対応したフローサイトメトリーを用いた分析が挙げられます。スライドでお示したモデル試料において4群に染め分けられるため、実際の製剤に、こういったポピュレーションがどのような割合で存在するかを評価できます。サイズ排除クロマトグラ

フィーに多角度光散乱検出器をつなげた分析 (SEC-MALS) も有効です。この分析では、試料に含まれる粒子のサイズ分布やタンパク質成分がどの程度含まれているかの情報が得られます。さらに分画した試料に含まれる成分をプロテオミクスの手法で解析したところ、マイクロベシクル、エクソソーム、リポタンパク質に特徴的な分子が含まれることを確認しました。こういった分析がエクソソーム製剤の特性解析において有用と考え、分析性の評価を進めているところです。

先述の分析において、タンパク質と測定されているものの多くは可溶性と推測されますが、EVのタンパク質量当たりの粒子数は精製度により差があります。エクソソーム製剤の投与量を設定する際には、粒子数や総タンパク質量、活性成分含量などを用いることが考えられますが、先の事実から、総タンパク質量を用いる場合には特に純度の管理が重要でしょう。タンパク質当たりの粒子数は、純度を測る指標のひとつです。

今後は、既に確立されているICHの品質ガイドラインや学会からの提言、PMDA科学委員会報告書などに研究班での検討結果を加え、関係者との議論を経てガイドライン案をまとめていく予定です。

# 間葉系幹細胞由来細胞外小胞・エクソソーム製剤の品質及び製造について



倉田 隼人

演者

ロート製薬株式会社  
再生医療研究企画部

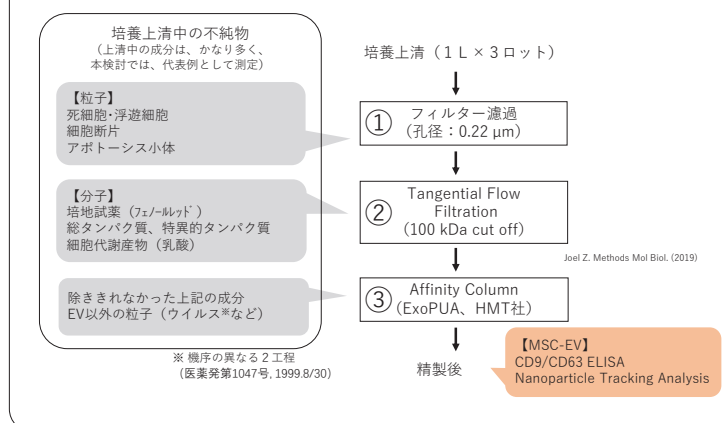
## MSC-EVの有用性と 実用化に向けたポイント

我々は間葉系幹細胞由来細胞外小胞・エクソソーム (MSC-EV) の分泌抑制による薬効の低下を確認しました。急性肝炎モデルのALTおよびAST測定では、MSCの投与により抑制する一方で、MSC-EVの分泌を抑制したMSCを投与すると抑制作用が減弱することが示されました。つまりMSCの作用にはMSC-EVが関与し、さらにはMSC-EVそのものが疾患治療の新たなモダリティとなる可能性があるといえます。だからこそMSC-EVの実用化に向けた安全性・有効性の高い品質管理基準と製造方法の構築が必要です。

## 当社でのダウンストリーム工程 検討の一例と改変型MSC-EVの検討

我々はMSC-EVの品質に影響するダウンストリーム工程での不純物(代表例)に関する検討を行いました。粒子サイズの死細胞や浮遊細胞を除去する工程として、①浮遊細胞等の比較的大きな粒子サイズの物質を除去するフィルター濾過工程、②次いで、Tangential Flow Filtration (TFF) を設定しました。この工程ではフェノールレッドなどの培地試薬のほか、総タ

## 弊社におけるダウンストリーム工程検討の一例



ンパク質、特定のタンパク質、細胞代謝産物(乳酸)を測定しました。工程③として、①②では除ききれなかった成分やウイルスなどEV以外の粒子を除去するAffinity Column (AC)を加えました。なお、MSC-EVは、本検討では簡易的にELISAおよびNTA法による粒度の測定を採用しています。

①フィルターろ過において、フィルター前の培養上清を一部採取し遠心分離を行うと沈渣が見られ、顕微鏡観察により細胞の残骸などが確認できましたが、フィルター後にはなくなります。これは当然のことかもしれませんが、大事な工程と検査にもなると考えています。

②TFFに関しては、ポンプを使って培養上清を流路の中でフローさせます。中空糸膜を通る過程で不純物を排出しながら、MSC-EVは流路に保持する機構です。

③ACに関しては、カラムにMSC-EVを一旦トラップさせ、次の工程で洗浄し、最終的に溶出します。検討の結果、培地試薬(フェノールレッド)、トータルのタンパク質、乳酸に関しては製造工程を通してきれいに除去されることが確認できました。またPro-AとPro-Cは最終的に除去される一方で、Pro-Bは

むしろやや濃縮される結果となりました。原因は不明ですが、Pro-BはEVの中に含まれるものではないかと推測しています。MSC-EVは工程を通して濃縮されることが示されました。以上から、フィルターろ過・TFF・ACの工程により、不純物の除去およびMSC-EVの濃縮が可能であることを確認しました。

MSC-EVの有効性を均質にするため、改変型MSC-EVの検討も行いました。MSCに対してmiR-223のOverExpressionを誘発させます。天然型MSC-EVと改変型MSC-EVを比較したところ、miR-223のOverExpressionが確認されました。これをin vitroの炎症の評価系にかけたところ、天然型のMSC-EVに比べて改変型MSC-EVでより顕著に炎症が抑制されました。プレコンディショニングMSC-EVも試しました。手法はHypoxia(低酸素培養)を用いています。通常培養のものとはHypoxiaをかけたもののEVを比較したところ、特定の遺伝子発現の変化が認められました。またin vivo試験において、ノーマルで培養したものに比べてプレコンディショニングした試験区で炎症抑制作用がやや高くなったことを確認し、日本再生医療学会総会にて報告しました。



PANEL

DISCUSSION



座長

岡野 栄之

JSRM 理事長 / LINK-J 理事長



パネリスト

花村 遼  
落谷 孝広  
寺井 崇二  
石井 明子  
倉田 隼人

### エクソソームの持つ高い成長の可能性

**岡野** ここまで皆さんのお話をお聞きして、ディスカッションのポイントもだいぶ見えてきたのではないかと思います。法的課題と今後の方針、成長産業としての方向性、そして、ビジネス化のメリットと現状の課題、このあたりについて議論をしたいと思います。

**花村** 成長産業とビジネスについてコメントさせていただきます。グローバルでは細胞治療等は成長産業となっていますが、エクソソームもよりデザインしやすく、複雑性は低く、経鼻などで投与しやすいといったメリットがあります。今後の産業化については、私はCAR-Tに近いのではないかと考えています。今CAR-Tも第2世代、第3世代と開発が進んでいますが、エクソソームもそういうフェーズになれば他の関与する疾患に行くと思いますので、翻って基礎研究も大切になるとい

す。もう一つの重要な視点は価格やコストだと思いますが、経済的な方法で精製して、有効成分、活性成分の高いものができてくれば、細胞治療よりメリットが上回ってくるのではないのでしょうか。

**落谷** 研究すればするほどエクソソームの複雑性がよく見えてきました。レギュレーションの策定においては、その複雑性をうまく医薬品に繋げていく観点が必要だと思います。産業化に関しては、間葉系幹細胞のエクソソームはもちろん、治療効果のあるEVが存在するであろう、プラントEVあるいはバクテリアEV、これをどのように薬品化、規格化するかが大きいと思います。かつ、技術要素は日本にあるものの、この数年間、CDMOがきちんと国内で産業として立ち上がってこなかった。ですからアカデミアの先生方が研究しようとしても、GMPに準拠したグレードで非臨床、臨床のエクソソ

ムを製造できるところが国内ですぐに見つからない。ここが課題だと思っています。

**寺井** これまで想像もしなかった、違う細胞からのエクソソームが出てきました。定義等もどんどん変わっています。そういう状況で法的な部分を考えると、まずは現状のプラットフォームをしっかりとつくること。PMDAとも協力して、どういった形がリスクヘッジとして大事なのか、改訂を重ねながらつくっていきたいと考えています。また成長産業としての方向性については、バイオマーカーとしても使えるのは間違いありませんし、精製技術も出てくると思いますが、スタートの細胞源をどうするかがポイントになると思います。そして臨床においては、少ないスケールでもある程度走って、その後、リバーストランスクリプションリサーチを繰り返しながら、みんなで共通項をやっていく。そこからある程度筋道ができるはずなので、それを各臓器できちっと集約していく。幸い日本には蓄積されたノウハウや長期的な効果を見るデータベース（NRMD）などがありますから、それが武器になると思います。残念ながら私の分野では海外からの輸入品ばかりで、日本は厳しいかもしれませんが、再生医療あるいはエクソソームなら対抗できると確信しています。

### 実用化に向けて解決すべき課題

**岡野** 細胞ではないエクソソームについて真剣に取り組まなければいけないと日本から発信すべきですね。そのためには、まずはいいガイドラインをつくることだと思います。新しい分子やアッセイ法が出てきたときに容易に書き換え可能なフォームでつくっていただくとお

りがたいです。続いて石井先生、お願いします。

**石井** ビジネス化を実用化と読み替えてコメントさせていただきます。エクソソームは、その複雑性や標的への物質導入能などが薬効発現に必要な標的疾患が見つければ、非常に望まれる医薬品になるはずですが、エクソソームによる治療が適したターゲット疾患とエクソソーム産生細胞の組合せが見つければ、アンメットニーズを満たす医薬品として伸びてくるのではないのでしょうか。また技術的な観点では、すでにあるプラットフォームをうまく利用することで、実用化のハードルも下がってくると思います。バイオ医薬品製造の実績があるCDMOとも技術的には親和性が高いので、それらの応用問題と考えれば、道筋が見えてくるのではないのでしょうか。

**倉田** 法的な課題についてですが、前提として、弊社ではもともと医療用製品をやっていたわけではなく、再生医療からチャレンジしてきました。振り返ると、いいタイミングでガイドラインや法改正がありました。EVについても昨年PMDAからとても参考になるレポートが出て、今後もさまざまなガイダンスやホワイトペーパーがつくられるということで、大変心強く思っています。成長産業としての方向性に関しては、MSC-EVが手をつけやすいと思っています。ただ、実際効果はあるのですが、我々が開発しているMSCとMSC-EVが似た作用を有するので、使い分けを工夫しないといけなとも思っています。ビジネス化に関してですが、どれくらいの培養上清からどれくらいのエクソソーム、EVが回収できて、それをどれくらいの患者さまに打てば効果が出るのか、この答えを出さなければいけません、なかなか難しい。適切に精製、定量されたMSC-EVを準備



できる状態を作る必要があります。

## 法制度による側面からのサポート

**岡野** 法律の問題が出ましたので、古川さまからコメントをいただきたいと思います。

**古川** 法制度の考え方について、まず自由診療をどうしていくかという問題があります。今、研究でやる場合には臨床研究法上の医薬品になるわけです。未承認の医薬品は臨床研究実施基準に従っていただくこととなりますが、それだと厚生科学審議会がチェックできずに現場任せになってしまう。そして自由診療がフリーになってしまうという問題があります。一方で再生医療等

の安全確保法を見ると、未承認でも事業化できます。それと同時に、再生医療と製品に分類されたほうが薬事では早く承認されます。二度おいしいということで、こちら側につけたほうがいいだろうと。今回は細胞という枠を取り外して、in vivoの遺伝子治療をまず取り込みましたので、今後またもう一つ枠をつくって、恐らくその中にEVとエクソソーム、その他を入れていくことになると考えています。

**岡野** ありがとうございます。まだまだディスカッションが足りないと思いますので、ぜひ3月の日本再生医療学会にもお越しいただければと思っております。

# CLOSING REMARKS



**志鷹 義嗣**

FIRM代表理事会長  
LINK-J運営諮問委員

## 閉会のご挨拶

本日はご参加いただきありがとうございました。加藤先生のご挨拶、古川先生の基調講演、そこから3部にわたって活発な議論ができたと思います。本日は、我々の立ち位置の表現として、過去10年、これからの10年という言葉を何度か耳にしました。正念場というお話もありました。まさにそのとおりだと思っています。

FIRMにはたくさんの委員会があります。再生医療の産業化を考えると、科学の話だけではなく、製造や人材についても議論しなければなりません。物流、輸出入の話、スタートアップ支援、エコシステム。そういったさまざまな課題に対して議論をしているわけです。いうまでもなくそういった課題は、ここにいる皆さま方、産学官が連携・調和して解決すべきものです。そしてグローバルな視点も忘れてはいけないと思っています。

今後もJSRMとLINK-J、そしてFIRMは、この産学官の協働とコミュニケーション促進に貢献していきたいと思っています。もちろんそれは我々の共通のゴール、すなわち再生医療製品の価値を世界中の患者さまにいち早く届けることが目的です。皆さまには今後も引き続きご支援を賜りたく、どうぞよろしくお願い申し上げます。



