

# NPOの果たした役割—2016年頃の mRNA ターゲット創薬の状況と現状・今後—

**河合 剛太** 特定非営利活動法人 mRNA ターゲット創薬研究機構・理事長／千葉工業大学先進工学部教授  
**中谷 和彦** 特定非営利活動法人 mRNA ターゲット創薬研究機構・副理事長／大阪大学教授  
**中村 慎吾** 特定非営利活動法人 mRNA ターゲット創薬研究機構・元理事  
／株式会社 Veritas In Silico 代表取締役社長

聞き手 松田 國博

2024年2月24日収録

## NPO 設立の 経過

**河合** 本日のテーマは3点です。一つは、設立までの経緯、次は活動実績としてできたこと、できなかったこと、最後は、現状と今後についてです。あとは適時、大学と製薬企業との関係についてコメントいただければと考えております。

僕は、中村さんが武田薬品工業に勤めておられた頃から共同研究にお声掛けしていただいていたのですが、千葉工大で2011年4月からの5年間、私学助成プロジェクト(私立大学戦略的研究基盤形成事業『長鎖RNAの機構構造を発見するための技術基盤の開発とその応用』)が始まったとき、再度中村さんと共同研究を始めました。

設立前、mRNA ターゲット創薬をテーマにした研究費がなかなか取れないという話を、うちの大学の当時の小宮学長にしたところ、現在、監事を務めていただいている石黒周さんを紹介していただきました。石黒さんが、「研究を進めるなら製薬会社と一緒にNPOを設立したらどうか」と提案され、2015年11月に石黒さんと中村さん、僕とで産業革新機構にいて打ち合せをして、2016年の年明けに設立趣旨書などを作成し、千葉工大内に設立するつもりで大学の事務に相談したところ、「法人の中に法人を作るのは駄

目だ」と言われました。

その頃、千葉市がNPOを支援するNPO特区になったので、2016年12月28日、千葉市に「特定非営利活動法人 mRNA ターゲット創薬研究機構」の設立申請書を提出し、翌年1月13日に認証が得られ、2017年6月に設立総会を開催して実質的にスタートしました。

2016年秋に設立時役員を決める際、中谷さんに副理事長に就いていただき、中村さんにはいろいろな製薬企業に声を掛けていただいて何人か理事に就いていただき、千葉工大からも理事に就いてもらいました(理事の推移は『NPOを振り返って—NPO設立までと理事の変遷』を参照)。

## 設立時の

### mRNA ターゲット創薬に対する理解度

**中村** 僕が会社(Veritas In Silico)を設立して資金調達する時期(2016年11月～2017年5月)とちょうど重なっていたので、どちらの仕事を、どちらでやったかわからなくなっていますが、千葉市の大きな建物に何回か行ったことがありましたね。

**河合** 事務所は千葉市内に置き、千葉市のキボールで会議や講演会をやりました(講演会等のプログラムは83ページ参照)。

**中村** 中谷さんは設立時に核酸標的的低分子創薬研究会を立ち上げられた。それ

は、RNA に予算や研究費がつき始めた時期と重なっていたのですか。

**中谷** あの際は、どこに申請してもことごとく蹴られました。いろいろな意味で予算的にはどん底でした。

**河合** 予算が取れないのでNPOを設立しようという話になったんです。中谷さんと、製薬企業の腰の重さに怒っていましたね。日本の製薬会社もアメリカの有名教授のところを人に送り込んでいましたが、現場は動いていなかった。そのため、製薬企業を何とかしなければと考えていたところ、誰が主体になったかわかりませんが、製薬協のなかの何人かが、経産省に「この分野やらなきやあ」とロビー活動されたんです。

**中谷** 僕も経産省に1回行きました。その後、AMEDに呼ばれたとき経産省におられた方がいて、「前にお話ししたことがありますね」と、掌を返したみたいに調子のいいことを言ってきたので、何をこいつはと思っていましたね。

**松田** NPOを立ち上げるときは、河合さんと中村さんの2人で動かれたのでしょうか。

**中村** 河合さんが99%です。

**河合** 中村さんにいろいろなアイデア、人集めを協力していただきながら進めました。

**中村** 設立時の理事はアカデミアと産業界とで半分ずつで、本当に有志が集まったという感じだった。

**河合** 初期の会議で、ある理事が、ここでやったことをみんなVISが持っているのでは、といった議論をされていましたね。

**中村** そう考えて、製薬会社の人には線引きをしていたのかもしれない。そういう話があったので、僕は早い時期に理事を辞めました。今思うと、もう少し工夫できるところ

はあったと思いますね。

**河合** でも、製薬会社の人が個人会員として結構入会していましたよ。

**中谷** ただ、入会した人のなかに、会社で主導的な立場の人はあまりいなかった。

**中村** まだ製薬会社の上層部にRNAという言葉と、その重要性が浸透してなかった。

## 当初、想定外だった 研究費集め

**中谷** 核酸標の低分子創薬研究会にも若い人が来たいと言っていました。意識的に年会費を25万円と高くしました。年会費2万円とか3万円だと若い人が来ても、皆さんはお客さんで来て、そのまま終わりますが、25万円だと上の人の決済を受ける必要がある。

**河合** NPOの賛助会員の年会費は1口30万円でした。

**中谷** 1口30万円くらいであれば何口か出すだろうと考えていたら、なかなか出してくれなかった。

**河合** 中村さんが賛助会員に三菱ガス化学を誘ってくれました。2020年には武田薬品工業が入会され、武田の加来智弘さんに理事に就いていただきました。しばらく2社でしたが、その後、第一三共と塩野義が加わりました。

設立当初、現場では大事なことは理解していても、社全体としてはほとんど認知されていない空気があったようです。でも、NPOの啓発活動を通して現場の人も後押しされた感じでした。

NPOが活動し始めたら、僕の大学に複数の製薬会社から共同研究が持ちかけられ、3社から依頼を受け、学生が1件1件解析して結果を返すことを半年とか1年やっていたら、

どの会社も mRNA に対する研究がまったく不可能ではないと思ったようです。それによっても、何かできるという感覚を持ったんだと思います。

学生にとっては勉強になるのでよいのですが、それを修士論文にして発表するとややこしいことになるので、アルバイトでやってもらい、修士の研究は別のテーマでやるという感じでした。

**中谷** 僕が痛感したことは、分子を作っている我々は製薬企業から一番縁遠い存在だということです。製薬企業は分子を作れるし、むしろその自負があるので、我々が作って報告した化合物には興味がない。だから共同研究はまったくなかった。

### 当時の研究費配分機関の 対応

**中谷** 昔の厚生労働科学研究費を申請するとき、内容を理解していない人たちはえらく高飛車でした。基礎研究をやると書いたのに、創薬をしろと言うんです。無理に決まっていると散々言いましたが、そうしないと OK を出さないみたいな脅しをかけられ、しかたなくやれるとこまでやりますと言って始めました。

**中村** 金を出すからどうこう言うのは時代遅れですが、大学の研究者はそうはいかないのかも。

**中谷** 意識が低いと言ったら怒られますが、いかに企業が本腰を入れる環境になるかどうかです。当初は、はたから見ている、あまりにも弱腰というか、やる気があるのかみたいな感じでした。

**中村** 僕が最初に低分子で mRNA を狙うことを始めたのは、武田に勤めていたときです。当時の副社長くらいのお立場だった大川さんは、僕が RNA 研究を進めるにつれて mRNA に創薬の標的となり得る構造があると信じてくれて、僕の研究に非常に理解がありました。でも退社されたんです。どうすれば日本は動くんですかね。

**中谷** 研究費の話ですが、2011 年か 2012 年頃、RNA 標的何とかで ERATO の最終審査までいきました。最終審査員は 3 人。知っている人ばかりでしたが、審査員を知った瞬間、理解できる人がいないので駄目だと思いました。その後、JST の CREST でもヒアリングまでいきました。そのときの提案書は、小野薬品工業さんと一緒に作成したもので、これまでに僕が作った提案書のなかでたぶんベストでした。CREST の審査員のなかに僕の昔のボスの製薬会社の知り合いの人



がいて、しょうもないことを聞いてきて腹が立ったけど、どうしようもなかった。

ERATO への申請は10年早かったと思います。でも10年前に始めないと間に合わなかった。これまでの製薬企業におられた上の人の頭が固すぎですよ。

### 賛助会員の最終目標は 創薬か

**中村** 会社には判断のレイヤーがあって、サイエンスを判断するのは現場の人で、それが人員的、予算的に可能どうかを判断するのは次のマネージャーレベル、それが全社的に見て戦略的にどうかを判断するのが取締役レベルです。研究費の判断もこれになぞらえるとすると、最終審査をする取締役レベルの人がサイエンスがどうのこうの言うのはおかしい。その人たちは、もうサイエンスをしてないんですから。予算全体のなかや国家として戦略的にどうするかという議論をすればいいのに、ごちゃごちゃ現場レベルのことを言ってくるんですね。

**中谷** そうすると、NPO に入会された製薬企業は、最終的なゴールをどこに置いているだろう。

**中村** 賛助会員4社で言うと、割と明確です。塩野義製薬と武田製薬工業は、創薬を考えていた。第一三共はVIS抜きでやろうと考えていたと思います。三菱ガス化学は、核酸系の製造をやりがっていた。戦略的な決断をした企業が賛助会員になっていたと思います。

**河合** いくつかの製薬企業から個人会員として複数の研究者が入会されているので、それらの企業もやっていたんじゃないですか。

**中谷** 現場にやりたい人はたくさんいたと思います。ただし、その声が上に届か

ないと言うか、届いても潰された。でも、既にわかっている現象、前例がある研究には研究費を出しますよね。

**中村** それって悲しいですね。

### 設立趣旨の 技術開発はできたか

**中谷** RNA コンソーシアムとの共同研究で、risdiplam と RNA の相互作用を我々がいつも使う SPR で確認しようとしたことがあります。risdiplam の誘導体や snRNP の抽出したものを入れたりしていました。つまり、論文の再現実験です。SPR では再現できませんでしたが、最後の最後に、学生がゲルでスプライシングパターンが変わるかどうかを調べたところ、見事に変わりました。risdiplam の誘導体の CM5 でも少し変わりました。研究室の報告会で学生が発表したんですが、risdiplam はすごいなと、研究室のメンバーがみんなびっくりしました。

**河合** 逆に言えば、SPR で見えなかったからといって諦めるなどということですね。

**中谷** SPR で見るのは難しいと思う。報告では長い RNA を固定化して使っていて、risdiplam のありなしで反応に差が出るかどうかです。複合体になっていれば、よりレスポンス値が上がるはずですが、見た瞬間再現できそうにないと思いました。

**中村** 低分子創薬の場合、いくつかのデータが綺麗にそろうことは稀です。低分子と RNA の結合は NMR で見られても、ITC では結合を観察できないとか、NMR で結合は見えないが細胞実験でフェノタイプは出るとか。最近、ITC と SPR、BLI、MST の関係で、どういう結合様式だと、どれで見えるかが少しわかってきましたが、まだまだわからないことがある。そういう基礎的なことをざっくばらんに話し合える会にしたかったですね。

**河合** mRNAは大きいから、ターゲット部位を見つけることが大事だと、中村さんいろいろな講習会で話していましたが、中村さんと千葉工大で開発したシステムを賛助企業が使えるようにもしました。

僕自身はNMRでRNAをどう解釈するか、何度も講習会で話しましたが、新しい人がはいつてきて、基礎的な話を何度も何度もしている感じでした。自分たちでやろうとしているのだと思いますが、基本的には想定している条件を紹介するだけで、突っ込んだ話にはなりません。上智大学でX線結晶構造解析をやられている近藤次郎さんも、何度も講習会で結晶化する話を紹介されていましたが、出口的な話もしていましたが、具体的な講習までは至っていません。

NPOとしては、みんなでこの分野に必要な技術を開発しようというノリだったので、新しいことをやりたかったですね。でも、最初は資金がなくて実験ができなかった。その後、賛助会員が少し増えて資金が少し残ようになったので、論文と同じNMRの測定をやって、生データを会員に渡して、このようになりますよという講習会を2回やりました。

理事会でmRNAを何か一つ設定して、NPOにある技術でターゲット領域を探して粘るなり、どこかを選択して、SPRとかいろいろな方法でスクリーニングなどを一通りやろうという話はありませんでしたが、何を材料にするかで議論が止まります。

もう一つ、最初の頃は講習会や講演会の後に飲み会を開いて、いろいろなことを議論していました。製薬会社の人にはアルコールがはいると結構、話します。そのような機会がCOVID-19でなくなり、オンラインで交流会をやっても質問だけようになって駄目でした。今週、久々に飲み会をやったら10人が出席して、好き勝手に喋って情報交換の場にな

っていました。それがさきほどのロビー活動や別のプロジェクトの追っかけになった可能性もあるのかなと思います。

## アメリカの研究開発と 日本の現状

**松田** 精鋭の製薬会社などの環境は少し変わったのでしょうか。アメリカとはどこが違うのでしょうか。

**中村** RNAに関して言うと、アメリカでは額がもっと大きく、協力しようとは考えていません。お金があるから全部自分たちでやり、作ったものを高く売るといいます。日本のようにケチるために誰々の言うことを聞いてとかではない。製薬会社がすべて自前でできると考えていたら、勝手に薬を作ります。その点では日本と違います。アメリカは協力し合っているわけではないという点が重要です。

それに対抗する日本は、全員で仲良くやろうとするからか、目的が最小公倍数的に矮小化して魅力がなくなるので、結果的に各社のやる気も削がれ、各社が技術流出を避けたいというようなネガティブな話に陥っていく気がします。隠し合ってやるのではなく、何かいい方法がないのかなと思いますね。

**中谷** AMEDのプロジェクトを立ち上げるときにもさんざん議論しましたが、企業と感覚があわない。それではアメリカに絶対勝てないと思う。

**中村** 待っていてもしょうがないので、わからないものは放っておいて、お金は集まるからと言って、勝手にやったら早いんですよ。日本には底力があるし、独自のことを始める力もあるのに、何かケチろうとしてコネコネしているの遅くなりますね。

**中谷** スピード感もスケール感もない。そして、早いところはもう撤退していま



す。

**中村**

アメリカのメガファーマから、mRNAを標的とした低分子創薬の実現を助けてくれ、と言う話をいただいたことがありました。秘密保持契約をしたうえでmRNAの構造解析計算をしたら、ターゲット部位を発見することができました。それを見て、計算がすごいのと、それがmRNA標的創薬に使えることはわかったが、俺たちに上を説得する自信がないと言うんです。そんなこと最初からわかってるだろうといった感じです。無料でフィージビリティスタディをやってあげたかたちになり、徒労に終わって疲れました。アメリカにはアメリカのよくないところがありますね。

**中谷**

彼らはずる賢い。お金を出して、いいところだけ取っていく。

### 底上げの次は 教育か

**中村**

最近気づいたのですが、日本の強さはやっぱりあります。僕は宗教をやっている人を悪く言うつもりはありませんが、宗教って信じるものじゃないですか。若い頃から信じて他を疑わない訓練を、日本以外のほとんどの国はやってます。日本人は八百万の神で、新しい考え方でも素直にいいと思うん

です。新しい考え方を排除するような信念を持っている国に対して、圧倒的な強みだと思えます。日本の強さって、結局そこじゃないかと。ですから、心配したりせずに、突き進めばいいと思うんですが、つい心配になって日和るんです。

東工大(現・東京科学大学)で留学生に講義をしたとき、日本に来た理由を聞いたことがあります。一番大きな理由は、彼ら彼女らが興味を持った研究の元ネタはなんだろうと探していくと、最終的に誰かが仕上げていますが、最初の発想は大抵日本の研究者だと。そんなこと考えたこともなかったが、複数の学生がそう言っていました。そういうところを吸い上げて、お金と産業に繋げていくところまでやるところが欠けていると思います。

ところで、ベンチャー企業への投資の場合、7割の人が理解するものは時代遅れで投資には遅いと言われます。大学への研究費の採択にも同様の視点が必要だと思いますが、3割の人しかわからないものこそ今やるべきだといふときに、お偉いさんが並んで多数決で採択するとしたら、7割がわかるものを選ばれます。

**中谷**

答えがわかってないとなかなか採択されない感じがしますね。答えはわかっても、当たり障りのないものを選ぶ。僕らのAMEDへの1回目の提案は、製薬

企業の若い人たちがやりたいことをザーッと書いたものでしたが、駄目でした。僕が代表なのに僕が書きたいことが書けていないので、全部書き換えたら通りました。それが創薬に繋がるかどうかはわかりませんが。僕らは、なんぼでもベースは作れます。でも、そこから先は僕たちではできない。

**中村** NPOで底上げはできたかもしれませんが、上には繋がらなかった。これからやるとしたら、偉い人でRNAに興味ある人を集めて教育することかも。

**中谷** それじゃ遅いよ。さっきから言っているように、レベルは格段に上がったと思います。ここから先、NPOで抱えきれない一番の問題は、知財だと思う。ここを解決しないと、お互い腹を割って話ができない。

### 知財を避けて NPOは成り立つか

**中谷** ところで、ベルギーにIMECという企業があります。ルーベンにある国立大学の先生方が大昔に立ち上げたベンチャーですが、現在は半導体の極微細プロセスを最初に実験する企業になっています。体育館のようなクリーンルームを持っていて、そこで世界最小幅の電子線描画ができるんです。だから、IBMだろうがサムスンだろうが、最初にIMECに持ち込んでみんな同じ装置を使って実験して、たとえば、2mm幅のチップ作るために各種トライアルして出来上がったものを持ち帰ります。そこの一番の鍵は、知財です。いずれ持ち帰るので公開しませんが、みんながいるところでやります。巨大装置なので、みんな自分で持てないんです。日本版IMECを阪大に建設しようとしたし、つくばにも建設しようとしたこともあります。そういう考え方は日本ではうまくいかない。

NPOを次のステージに移すためには、腹

を割って話すことが重要です。そのとき、知財をどうクリアしていくのが鍵になると思います。具体的な話はできませんが、中村さんの技術や河合さんのNMR技術を使って、たとえば、10社いたら10社のなかから3社が手を挙げて、何か一つ走り出そうか、みたいな。

**中村** 僕らは製薬会社と関係ない企業とも秘密保持を結んでいます。たとえば、上場しているような電気部品会社と、RNAを測定する謎の測定法の開発も進めています。

**中谷** 中村さんの会社がプラットフォームになって、そこへ皆さんが寄って来てやるわけですね。

**中村** 究極的に言うと、知財はVISとやったら共同保有になります。それでいいと思えば、みんな来るんです。どうなるかは置いていて、まずは腹割って話すことです。それがゴードンカンファレンスのようなものか、IMECなのか。日本に一番合うスタイルってなんでしょう。

### 人材教育と リカレント教育

**中谷** 今のNPOには企業の若い人が来ていて、人材育成の意味ではとってもよかったと思う。

**中村** 訓練施設にしてもいいかもしれませんがね。一般教養というか、啓発なり訓練に特化しても。

**中谷** 今、人材育成する場がないんです。RNAの話は知っていても、創薬の観点で教えることができる人は、日本にほぼいない。測定は全部でき、NMRの解析プログラムを書ける人を育てる場所がない。河合さんの研究室の学生とか、うちの学生でも、それを兼ね備えた人はなかなか出てこない。

このNPOのもう一つの大事な役割は、人材育成だと思う。その場合、1日2日ではなく半年ほどのコースが必要になる。それをどうするかは別として、人材育成の対象を学生だけにすることも議論が必要だ。

これに関して言うと、企業で明日からRNAをやってくださいといきなり言ったら、みんな抵抗することが予想されるため、今、製薬企業にはリカレント教育を薦めています。

**中村** 副業をすることをテレビや新聞などがさかんに報じているし、KDDIなどは正社員に副業を薦めています。より高度なことを考えることができるようになるために、副業を通じて学べということです。今は他社も取り入れています。副業先になってもいいかもしれませんね。副業でNMRを学んで帰るとか。

**中谷** 製薬企業を本気にさせるには、熱い気持ちの人を増やす必要がありますが、学生を育てるのは時間がかかりすぎるので、リカレント教育ですね。これまでタンパク3000で学んでいた人をRNAのほうに向けたいが、社内で教育をする余裕がない企業にプログラムを提供して、こっちにシフトするみたいな方向性ですね。

**中村** それがNPOの次のステップだとしたら、取締役連中を教育するステージもあってもいいかも。

**中谷** RNAが創薬の対象になることはみんな理解したわけだし、いろいろな技術もあることがわかったはず。あとは、それを使ってどう創薬に持っていくか。

**中村** 前例を出していく必要があります。頭が硬い人に、「実例がある」と言えますからね。

**中谷** 実際にRNA標的のものが出ています。今後もそのようなものは確実に出てきます。

**中村** 今、アメリカや世界の製薬企業は、はっきり二分されたように思います。やろうという企業と、どこからか一つでもmRNA標的の低分子医薬が臨床試験にはいつてからやるかどうかを考えようという企業です。

## 知財のからまない 教育・啓発活動を

**中谷** 河合さんが理事長を辞めるとき、NPOは終わりにしようと言っていたけど、もったいないよ。

**河合** 誰かが継げばいいんですよ。

**中谷** 継ぐのではなく、次のステージに行く仕組みを考えないと。次のステップが考えられるような道を作っていかないと、やったことが残らない。

最初からの流れを知っている人間が何人か集まっているので、今のNPOの大事なファンクションをベースにして次のステップを真剣に議論しないと、収束しにくい感じがする。次世代の人がもう1回、ゼロから作るのでは、日本は大惨敗で終わっている。

近藤さんのセミナーや河合さんの講習会は、教育そのものです。これまでのやり方でやろうとすれば、そんなに手をかけなくてもできる気がする。学生を教育するか、企業の人のリカレント教育をするのかは別として、人材育成は知財が絡んでこないからNPOとしてやりやすいと思う。研究の方向にいかうとすると、知財の壁が大きく、お互いに出せる情報が限られてくる。知財が絡む部分は、中村さんが言っているように、次にクローズドでやるみたいな感じのNPOを作ってもいいかもしれない。

**中村** ところで、日本にベンチャーをとにかくどんどん作ろうという姿勢には反対です。ポストク1,000人計画と同じです。



出口を考えずに数合わせをして終わります。むしろ、ベンチャーは作ったら相当数をつぶさないと健全ではないので、失敗例が増えるだけでなく被害はもっと大きくなると思う。

**中谷** アメリカのように吸収したらいいじゃないの。

**中村** 金融の目で見ると、変な作り方をしているベンチャーが多くて買えないものも多いんです。後先考えずに作っていると、誰にも買われなし、続けられない。勝手にやってとなります。そういうのが多い。本当は金融の知識をもう少しみんなに持ってほしいと思う。

**中谷** そんなことを考えて作っている人はいないよ。

### 教育活動と学生の就活を 考える

**松田** 河合さんとしては、これまでNPOの活動のなかで、どんなところがよかったか、どこを改良すればよかったのでしょうか。

**河合** あまり感想はないですね。どっちかと言うと、年に4回講演会をやらなければと走って、何とかやってきた感じです。個人的にはいろいろな製薬企業の方と直接話す

機会がたくさんでき、実際に共同研究もやって、企業の研究のやり方が何となく感じられたことは非常に面白かった。

僕がNPOはこれで終わりと言っているのは、個々の会社はそれなりに啓発されて加速し、それぞれが発車できる状態になったと思うので、ブースター的なイメージでのNPOの投資はいらぬのではないかと。一方、できなかったことは、他の技術とかを組み合わせる、もう少し具体的な研究ですね。

**中村** 賛助会員のように会費を払ってでもRNA低分子薬をやりたいと考えている企業が今増えているので、確かに意義があったと思う。コロナという異常事態も明けたので、ゴードンカンファレンスの腹を割って話せる場が作れたらと思います。

ところで、NPOから賛助会員の会社に就職した方はいますか。河合さんの研究室で核酸、低分子RNAを研究している学生さんが、まったく関係ない企業に就職するなんて無茶苦茶もったいない。何で採らないんだと思いますけどね。

**河合** 先日の懇親会で、うちの学生が就活しているという話をして、そこにいた企業の方が、どうやって入れるか話をしていました。それを聞いて、講習会で教わったようなことができる人がそこにいるのに、何で採

らないのかと聞いたところ、大きな会社はシステムの的に新卒を採用するのは難しいとのことでした。

**中村** 採りたい人を採るのにバイアスがかかったらまずいとかあるけど、100人1,000人育てるわけではなく、エリート研究者を何人か育てればいいと考えたら、各研究室から選りすぐりの学生を出していただいて、集中的に教育するのはどうですか。

**松田** 学生からすれば、就職ができなければ意味がないので、戦略的には違ってくるのではないですか。

**中谷** NPOの建て付けがnon-profitでないことが一番ややこしいと思う。誰でも広く入れますが、収益を上げることでないので、利益誘導はできない。

**中村** だったら製薬会社を作っちゃいますか。製薬会社に出してくれと言うのではなくて、製薬会社に最後は買えよと言って、勝手に薬を作り始める。

**中谷** たとえば、河合さんがNMR解析を専門に引き受けるような会社を作って、いろんなことをやる。そうすると、社内で作るよりも買ったほうが楽になる。そういうやり方はあると思う。河合さんの会社に出資してもらって、最終的には買ってもらうなりしたらいい。

### 次の執行部の中心を 誰に任せるか

**河合** NPOは、一応アカデミアが中心になっていて、そこにいろいろな企業が随時はいつてくる建て付けになっています。僕が2年後、定年退職して大学に席がなくなるので、僕は続けられないというのがもともとです。誰かが引き継いでくれればそれでいいのですが、理事会でこれからどうするかと言ったとき、誰も手を挙げなかったし、続け

たほうがいいと発言されたのは、中谷さんだけだった。

**中村** 究極的に言うと、今のまま続けるのは一つだと思います。1年間に4回の講習会が重いとしたら、少し回数を減らしてよいのであれば僕が協力することもできますと思います。ただ、僕がやりすぎると、VISが全部持つてくんじゃないかという疑惑がどうしても出てくるので、あれですが。誰かにやってもらいましょう。

**河合** 今理事になっている僕よりも若いアカデミアの誰かがやる時、中谷さんはどうされますか。

**中谷** 僕も副理事長を辞めさせてもらいたい。

**河合** そうすると、実際には誰に。

理事は、定款では最大15人で、今ちょうど15人です。監事は2名。

**中谷** 今のまま続けるとしても、河合さんくらい熱意を持ってやってくれるかどうか。熱意を持ってやれる人がいるか。アカデミアである必要はなく、企業の人に任せてもいいのでは。

**中村** 社会的には、製薬会社がお金を払ってはいって来るのは大きなことだと思いますし、実際、真剣な企業はいってきています。企業の人が監事などを引き受けるという話はよく聞きます。

### 化合物ライブラリーと pythonの活用

**中村** VISで全然関係ないことで雇った人間が、実はpythonがガンガンできて、さらに勉強して作るようになりました。これまで共同研究をやっていた製薬会社から使った化合物のディスクリプターをいただいて、各社違うライブラリーを使っていることと考えあわせると総計120万化合物分ほどになり、

それでマシンラーニングをすることを考えています。

**中谷** 僕もこの1年間、ひたすらPythonの勉強をしています。

**中村** NPOでプログラミングをやりましょう。

**中谷** お金かかんないからね。でも、僕がどんなポジションで大学にいたとしても今のラボは維持できない。

**中村** うちのコンピュータを使ってやりましょう。あと、NMRは買えないので、それをどうするか考えています。

**中谷** NMRで解析しないと、どう解釈してよいかわからないものがいっぱいありますね。しかし、何でもかんでもNMRを使うわけにはいかないので、どんどん絞込んでいます。でも、Pythonはデータさえ出れば、PC1台です。お金はかからない。最近のコンピュータは早いので、自分で何かできないか考えてます。

## NMR解析に特化した会社を作る

**中村** 普通、化合物に結合したときの微妙な違いに意味があるのかないかを調べるには、やっぱり河合さんの力が必要。なので、製薬会社に、「これ何だろう」と言われたとき、こっちは大丈夫ですって言うしかないんです。

**中谷** 何かのインターフェースについているのでは。

**中村** どこかに構造変化があると思うんですが、本当にそうなのか。もう少し敏感なところがないのか。

**中谷** RNAだけに結合しているのはあるとは思いますが、少ないんじゃないの。

**中村** 構造活性化も見えてきますが、そこに到達するまでに何か微妙な面がある。

何がITCで見えて、何がMSTで見えるか、SPRで何が見えるかが、何となくわかってきた。NMRはもうちょいです。場数を踏む必要があります。構造変化がわかれば、構造の特性がわかります。まだまだNMRを使いたいのですが、1研究室で維持するには重すぎる。液体ヘリウムを補充するのも大変です。建屋も専用にいるじゃないですか。

**河合** 最近だいぶ小さくなっているし、ヘリウムの消費量も抑えられて、補充も年に1回とかですみます。そのため、最新のものを買うと逆に安上がりになります。最新の600とか700も小さく、3階建てにしなくても大丈夫です。小さな600でも、昔の800ぐらいの感度は出るんじゃないかな。

**中村** 河合さん、なんかすごいのを作っちゃいませんか。

**河合** RNAターゲット創薬に構造解析が不可欠で、それにはNMRが重要であることが一応認識されています。共同研究が増えたとき、これだけの企業がNMRをやりたいと思うなら、大学で学生を使ってやるだけではたいしてさばけないので、会社を作ったんです。そうしたら、大学の共同研究はなくなり、会社に来ました。

**中村** NMRはスピードが速くデータが出る。結晶構造解析のように半年かかってできなかったということではないので、もっと気楽に使いたいと思っています。いろんな企業を見ても、使っているとはいえもう一つだと思います。最近シフト試薬を使ってもいいと考えています。何もわからないとき、シフト試薬を使ってどう動くかを調べて、化合物が結合している、いないまでわからないかなあと。

**河合** 僕はシフト試薬を使っていません。ご存知だと思いますが、シフト試薬を入れたことによる変化から、逆に構造情報を取ることが昔からあって、やっていたこともあ

りましたが、それは基本にNOEに変わりました。シフト試薬を入れなくてもNOEを取ればよい。

**中村** たとえば、化合物を入れて、化合物とのNOEを見ることができれば。シフト試薬に核酸がついてもいいんです。RNA側が変化したでも何でもいいんです。化合物を入れたことによる変化を見たいんです。シグナル変化がほとんどなくてわからないところを、シフト試薬で見れないかなと思っています。

**河合** 基本的にシグナルが変わらないのは、構造が変わってないからです。条件設定の問題では。

**中村** 溶媒かな。こういうことをダラダラと相談する合宿があってもいいと思うんですよね。

**松田** 昔、あるプロジェクトでは毎年若手が1週間ほど合宿して、夜はビールを飲みながら議論していました。

**中村** いいですね。そういうところできた繋がりから、何かができていく。

**中谷** 企業の若い人は、横の繋がりを持ってない。喋ってはいけないことばかりだし。

**中村** そうですが、日本人同士、そんなに信用が置けないわけではないので、集まって話したらいいと思いますけどね。

## 日本でRNAターゲット低分子創薬は市民権を得たか

**河合** 今RNA標的創薬はどんなステージにあるのでしょうか。本格的にやっている段階でしょうか。

**中村** 国内でもやっている段階にあると思います。

**河合** 世界に、臨床にいくものはありますか。

**中村** 僕の知る限り、未だ臨床試験にいったものはありません。でも、これから出てくると思う。あくまで一般論として言うと、創薬の標的に対する考え方として、これまでは、すごく少数ですが知られているRNAあるいはmRNA上の構造が標的とされていました。その後、mRNAを標的とした創薬でまったく新しい医薬品を作ろうという時期が一瞬ありました。今はどちらかと言うと、タンパク質を標的にしてやっている低分子創薬です。社内でうまくいかなかったからどうしようか、だったら同じく低分子でそのタンパク質をコードしているmRNAを標的としてやってみようというのが増えてきた気がします。実際に取り組む現実的な選択肢の一つとして、mRNAターゲット低分子でやってみようといった感じですね。ここまで受け入れられた気がします。

mRNAターゲット低分子で創薬がうまくいくのであれば、標的を見つけるのも簡単だし、最初のスクリーニングも簡単。その後の構造解析から化合物の最適化などすべてが普通の低分子薬と同じだとしたら、結果的に創薬全体が早くなります。そこに気づいたときに、大きなブレイクスルーになると思います。

そうすると、どの標的を狙えばよいかを知っている人が、勝つという感じ。もしかすると、タンパク質向けの標的創薬で失敗したものを全部洗い直して、もう1回やり直したら、どれから手をつけるかみたいな議論が出てくると、NPOでタンパク質を標的とする従来の低分子創薬で失敗したものを全部出すようなコンソーシアムが出てくると面白いかもしれない。

製薬会社の場合、失敗してやらないなど考えたら論文にします。ジャーナルをすべてダウンロードして、遺伝子をコピーしたらわかるかもしれないという気がします。最初の頃

と違って、mRNA を標的とした創薬はさっき言った通り現実的な創薬の選択肢の一つになっている。mRNA だからと特別視する段階は終わった感じがします。そうは言っても、まだ実例があまりないので、参入していない企業もありますが、初期の段階はすぎて、日頃の問題の解決の一つとして mRNA 標的を考えているような気がします。核酸医薬でもよかったですのですが、核酸医薬はすごく製造コストが高いので、低分子でいけるこのもう一つのやり方が市民権を得つつある気がします。

## RNA ターゲット創薬における アカデミアの役割

**松田** 極論すると、河合さんの研究の重要性が増し、面白い例が出てきそうな感じじゃないですか。河合さんの会社は情報交換のプラットフォームになりますか。

**中村** アメリカ、ヨーロッパからもどんどん人が来るような河合カンファレンスがいい。これまでの続きでいくのがよいのではないですかね。NPO が底上げのきっかけになったとしたら、次は、人材教育か、何でも話せみんなが情報を出す場なのか、1年に1回雑誌を作ることなのかもしれませんね。

**河合** 次のステージにアカデミアは必要ですか。

**中村** 必要だと思います。

**中谷** アカデミアは、今の AMED のプロジェクトもそうですが基盤のプラットフォームだと思います。公的なものがあるので、そこから出ていくときにアカデミアがはいっていてもいいと思う。NPO の枠組みからはいるのではなくて、スピンアウトしていくみたいなイメージですけどね。

**中村** せっかく産官学という言葉があるんだから、経産省や厚労省から理事には

いってもらってもよいかもしれませんね。それこそ理事が間にはいって、飲みながら総務省とかに補助金出せよっていうことになるのもっとやりやすくなるかもしれない。

**中谷** アカデミアの人も、将来的な美味しい餌が見えるかもしれないのではいりやすいかも。

**中村** 最初の低分子創薬のきっかけは飲み会でした。2017年から2018年に、製薬会社の偉い人と飲み会でご一緒した際、RNA 標的の低分子創薬はいかによ未来があるかを話して、翌日その方が会社に戻った際に、あいつは信用できるから始めようという話にさせていただいた。

ところで、中谷先生の研究会は終わったんですか。

**中谷** 続いているけど、ここ4年何もしてない。研究会の目的は、当時の現場の人たちをアメリカでガンガンやっている先生方に引き合わせることで、一通りやったから目的は達した。僕の研究会の研究費が少し残ったままなので、最後に1人呼んで終わりにしてもいいと思ってる。アメリカで mRNA 創薬をやっている人を今呼ぶとしたら誰かいますか。

**中村** まだ呼んでいない人でいうと、最近、森下さん(VISの最高戦略責任者)がいろんな学会に呼ばれて招待講演しています。去年夏には、マクナビンと並んで招待講演者6人の1人になっていました。ローン・ブレイカーはもう時代遅れかな。先生も研究者をたくさんご存知では。

## 新しいデータベースの 構築と利用

**中谷** 僕は最近、面倒くさくなって人に会わなくなったし、人の研究に興味がなくなってきた。今、情報科学に自分の意識が変

わっちゃった。

AMED から頼まれてデータベースを調べたら、日本には公開されている、たとえば、PDB のようにタンパク質と低分子とかのデータベースはあっても、RNA そのもののデータベースはあまりなかった。

**中村** 昔はデータベースを作るとき、いろんな違いがあるのでデータをそろえる必要があると思っていただけ、最近は、そんな必要はない。ずれていようが何しようが、マシンラーニングとかがあると、データがあればどうにかしてくれる。データの集め方が違ってくる。いろんな研究室にあるくそデータでも全部集めるという感じです。

**中谷** でも、データの質が悪くしょうがないよ。重み付けが必要になる。たとえば、マツディズニグループが作っている Inforna やアマンダが作った RBind もそうだけど。

**中村** 製薬会社の目線で作ったものと、アカデミアの目線で作ったものは違いますね。化合物ライブラリーについても手元にあるやつとか、作りやすいものを集めたアカデミアのライブラリーと、製薬会社が本気で整備したライブラリーはやはり違うんです。その旗振り役をうちがやってもいいのかわかりませんが。

**中谷** ベンチャーもそうだけど、みんな自分のところでデータベース部門をある程度用意しているんじゃないの。

**中村** 持っている量が違います。うちは今これまでに定量性があるスクリーニングを30キャンペーン以上やっています。少ない場合でも化合物を数万種類、多いところでは10万種類ほど使います。結果的に、うちに集積されたRNAと化合物の結合に関する質の高いデータ量は世界で一番多いのではと思います。そこからディープラーニングすることです。

**河合** 中村さんのところは、何かをやるステージにはいっていて、他の製薬会社もそこに早く追いつこうと。

**中村** mRNA 標的だと構えずに、手段とかがあるのだから気楽に使ってねと言えるステージになったというような説明を今度しましょうか。

実際に、特定の mRNA を標的として医薬品を作りたいという製薬会社がうちに来て、秘密保持契約をしたうえでその mRNA を開示していただいたものを疾患別にグラフにすると、その比率は普通の低分子と似ています。3割ほどはがん、約2割は中枢神経、2割が希少疾患です。あとは皮膚から呼吸器、循環器、免疫とバラバラです。mRNA を標的にした創薬によって、低分子医薬品が求められるさまざまな疾患に mRNA 標的創薬が適用できると専門家はわかり始めたと思います。

## あと3年ほどでmRNA に対する 低分子創薬の実例が

**松田** 河合さんがNPOを設立された当時と今と、状況がずいぶん違うと思います。どこが一番変わりましたか。

**河合** 設立当初は、RNA 標的創薬と言うと、何か変な人がやってるみたいな感じでしたが、今は普通になっています。そこに多少なりとも貢献したと思います。

**中谷** 最初はどこで喋っても、予算が全然取れないという愚痴から始めた講演会が、ある時期から愚痴を言わなくなりました。

**中村** その意味では、新しい時代になった感です。当時から比べるとコンピュータも安くなったし早くなってきた。

**河合** 中村さんの会社が上場したのは重要だったと思います。

**中村** NPO から情報を吸い取っていたと言

われないようにしなきゃいけないですね。

**河合** 逆だと思いますよ。ずいぶん情報を提供していただいた。

**中村** うちに関連する会社がNPOにはいつているので、もしかしたら貢献しているかな。

**松田** RNA ターゲット創薬が出るのに、あと3年か4年ほどかかるのでしょうか。

**中村** その頃には日本からも前臨床入りするものが出てくるでしょうね。臨床試験をやるにはもう少しかかりますが、ちらほらと人で使われる mRNA に対する低分子創薬の実例が見えてくると思います。

**松田** そうすると、戦略的なものはかなりオープンになるわけですね。

**中村** 考え方が正しかったというか、先例ができるわけです。我々も使える方法だということ所で2回目の波が来ればいいと思いますね。

**松田** その3年間、黙って待つことはできないので、何をすればよいのでしょうか。

**中村** 過去、何度か技術情報協会で製薬会社の戦略について講演したことがあります。そこには中堅製薬会社の偉い人が結構来ていました。一度NPOでそういうセミ

ナーをやって、そこに来た若手に声をかけて、上司に来てもらうように言って、芋づる式に上の人たちを少しでも巻き込んでもいいのかもしれない。

**松田** NPO でないとできない方法は結構あるので、NPO の強みと、3年なら3年にターゲットを置いて、その先に大きな目標が出てくるといいですね。

## 核酸医薬と低分子薬の棲み分け

**中村** NPO で大きな核酸企業を取り込むことはできていますか。

**河合** RNA ターゲット創薬で、必ずしも低分子だと考えてはいいとはいえない。安全性でもいいし、核酸医薬もはいるんでしょうね。

**中村** あと、mRNA 医薬がある。本当は関係ないけど、モデルナさんはいっていませんね。

**河合** 個人会員として社員がはいつています。

**中谷** 核酸医薬はこのまま進展していきそうですか。

**中村** 核酸医薬と低分子が棲み分けると思



います。つまり、核酸医薬は、うちで作ると8か月から12か月で最適化までいって、前臨床にいけます。低分子よりもずっと早い。研究開発期間を短くできるので、マーケットが小さいものは核酸医薬がよく、大きいマーケットは低分子かなど。ただし、核酸医薬は、まだ製造法がはっきりしていません。そこが少しはっきりしてきたら、もう少し大きなマーケットになると思います。まだまだ過渡期です。

**中谷** GMP基準で作れるようなところも決まってきたんじゃないの。

**中村** そうでもないと言うか、核酸医薬の化合物としてのプロファイルが定まり切っていません。これが主流かと言うと、モルフォリオが多いんです。最適な合成系もまだはっきりしない感じが、僕にはします。少なくともコストは相当高い。ただし、短い核酸鎖で効くのであれば安く作れそうです。

### 創薬においては活性より 毒性・製造コスト

**中村** ベンチャーは活性にすごく気を使いますが、最後の合成部分をあまり見ていない。それに、核酸医薬で一番怖いのは毒性です。普通の薬は、第二相試験が終わってからマーケットにまでいく確率は40~50%ですが、核酸医薬は8~10%です。第三相試験あたりで駄目になります。大まかに言うと、第三相試験でようやくわかる毒性がネックです。また、第三相試験から製薬会社が実行することになりますが、そこまで持ち上げてきたバイオテック企業から製薬会社に事業を譲渡する際、両社の事業領域の不一致も大きな問題です。加えて、第三相試験から商業生産と同じ大型設備を使っただけの生産が始まるのですが、その際にコストが下がらないという問題も出てきます。第三相試験を中心とした時

期に、この3つが問題になるのであって、活性が核酸医薬品の問題ではない。活性、活性と言っていると、新しいものは作れない。新しいもので活性がよくても、第三相試験で毒性が出てドロップしているというのが現状です。

**中谷** リスクが上がるわけですね。

**中村** 越さなければならないのは、毒性と製造コスト、事業の不一致です。そこにフォーカスすべきです。活性どうこうではなく、新しい技術を必要としているわけではないというのが、僕らの考えです。

**中谷** そうすると、アカデミアでやることはないね。

**中村** むしろ、どの遺伝子を狙ったらいいかです。あと、ある核酸医薬がこういう物質だと定まっていたときは、合成法の開発かもしれません。

**中谷** コストパフォーマンスのよい具体的な合成法の開発ですか。

**中村** そして純度を上げる精製法が必要だと思います。新しいものほど合成コストが高いので、これまでの核酸医薬の問題点をそのまま残すか、大きくしているような感じがします。

最初の核酸医薬は、僕の試算ではグラム800万円で作っています。抗体医薬は今いくらかで売れるかという、グラム2~3万円です。力価が違いますが、核酸医薬の高いやつになるとグラム1,000万円以上で作っています。それを数桁下げないと普通のマーケットでは増えない。新しいものを作るのに、それより高くしようとしているんです。

**中谷** よほどのことがない限り、化学合成は安くならないよ。

**中村** 化学合成のなかでも総合性ですね。

**中谷** 液相で作るのは。

**中村** 精製にもお金がかかります。精製を簡単にするか、諦めるかですね。

**中谷** 99.9%の純度で作って、純度の低いものは精製を諦め、あとは毒性がないことを確認すると。

**中村** そんな感じですか。そういう方法しかないと思います。

**中谷** 混合物で薬価承認を受けることになるの。

**中村** そうですね。純度を低くてもいいとすると、今でもコストは下がると思いますが。こうした製造側の視点を持っている人があまりいないので、ベンチャーはみんな、それを誰かやってくれと思っていて。誰もやらないから、最後のフェーズで止まる核酸医薬プロジェクトが多いのではと思います。

### mRNA ターゲット創薬は これから

**中谷** 話を戻すと、NPO に核酸医薬をやっている人たちがもっとはいつてきてもいいのでは。

**中村** そうですね。三菱ガス化学は核酸合成をするために情報収集をしているので大喜びしています。この間も核酸医薬の会社を1社買いましたからね。

**河合** やっぱり NPO をやってきただけのことがあった。状況がここまできた。これをどう繋いでいくか。

**中村** 次の理事長に誰がなるのですか。

**松田** そこがすごく重要です。皆さんが利用しやすいかたちに持っていければ発展もする。情報交換が一番大事だという話になる。情熱を持ってやってくれる人が就かないと続かないと思います。

**中村** 年を取ってくると情熱が減りますもんね。先生方も昔は中堅って呼ばれていた。時代を感じます。

**中谷** いつまでも若いと思っているけど全然違う。

**中村** 時代が少し早すぎましたかね。それでもよかったですと思いますが。

**中谷** それにしても、もっと周りを巻き込めたらよかったですね。10年前に企業がもっと積極的に参加していたら。

**中村** 僕らが始めた10年前にもう少しやっておけばと思いますが、あの頃の科学技術力では無理でしたね。SPRの感度も悪かったし、コンピュータも遅かった。ここ10年でということはありません。④