本田財団レポート　No. 167
第 141 回 本田財団懇談会（2017 年 3 月 2 日）

「異端は認められた瞬間に先端になる
― 基礎研究からイノベーションへ、日本に例のないバイオベンチャーをつくる ―」

東京大学大学院理学系研究科　教授

菅　裕明

公益財団法人 本田財団

講師略歴



菅　裕明（すが　ひろあき）

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授
ペプチドリーム株式会社社外取締役、創業者
（専門：ケミカルバイオテクノロジー）

《略　　歴》

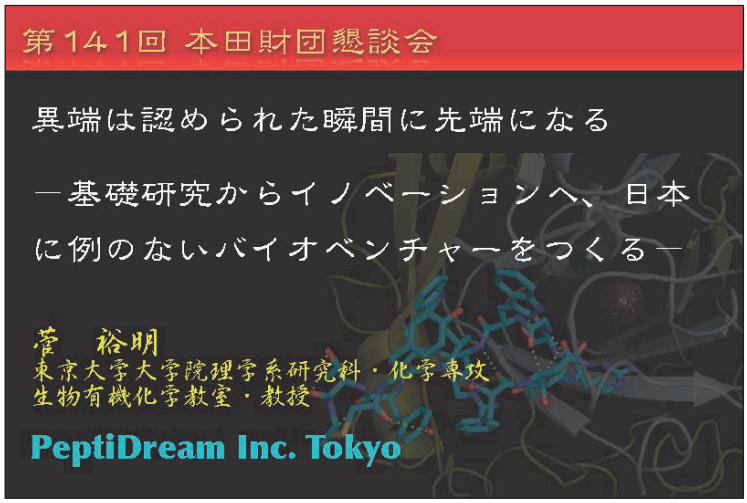
１９８６年	岡山大学工学部工業化学科卒業 学士
１９８７年	スイスローザンヌ大学化学科留学(文部省特別留学生)
１９８９年	岡山大学工学部精密応用化学科卒業 修士
１９９４年	米国マサチューセッツ工科大学化学科修了 Ph.D.
	米国マサチューセッツ工科大学化学科 博士研究員
	米国マサチューセッツ総合病院ハーバード大学医学部 博士研究員
１９９７年	米国ニューヨーク州立バッファロー大学 化学科助教授
２０００年	米国ニューヨーク州立バッファロー大学生物科学科、微生物学科兼任
２００２年	米国ニューヨーク州立バッファロー大学化学科 准教授（テニュア）
２００３年	東京大学先端科学技術研究センター 助教授（現准教授職）
２００５年	東京大学先端科学技術研究センター 教授
２００６年	ペプチドリーム株式会社創業、社外取締役
２０１０年	東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授

《主な受賞・栄誉歴》

２０１１年	内閣府産学官連携功労者表彰・日本学術会議会長賞
２０１２年	日本化学会第 30 回学術賞
２０１４年	赤堀メモリアルアワード
２０１５年	科学技術分野の文部科学大臣賞
２０１６年	読売テクノフォーラム・ゴールドメダル賞
２０１６年	マックスバーグマンメダル
２０１６年	日本イノベーター大賞特別賞

《主な著書・共編著》

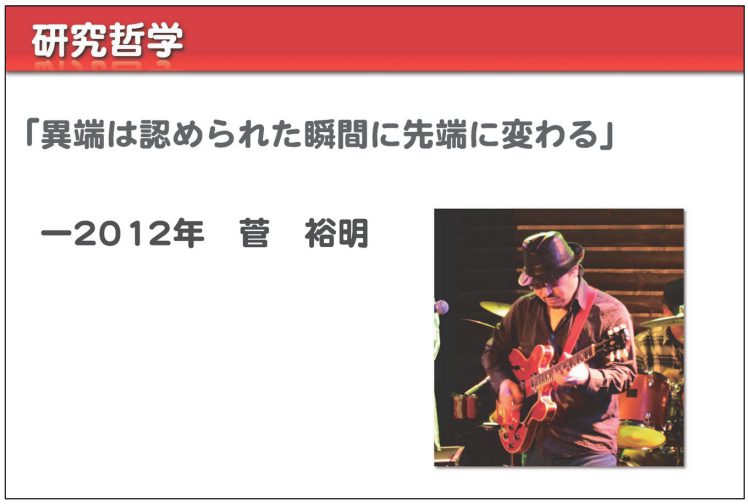
２００４年	『切磋琢磨するアメリカの科学者たち』（共立出版）
２００７年	『科学者って何だ』(梶雅範(編・著)菅裕明(著)他 丸善出版)　　ほか



こんばんは。過分なご紹介をいただきました菅裕明と申します。東京大学理学系研究科の教授、現役の研究者でもあります。きょう、こういう場をいただき、本田財団の皆さまには深く感謝を申し上げたいと思います。

タイトルを先ほどご紹介いただきましたが、「異端は認められた瞬間に先端になる」、これは実は私の研究哲学であり、ここをきっかけに皆さんにいろいろなお話をさせていただけたらと思います。ただ、私の研究はかなり難しいと思います。途中で化学物質とかいろいろ出てきて、何かよく分からないと思ったときは、それは模様だと思ってください。その中から皆さんが感じるものを取っていただければ、それで十分だと思います。

■ 私の研究哲学



図－1

〈図－1〉　それでは、最初に私の研究哲学から。「異端は認められた瞬間に先端に変わる」と 2012 年ごろに何かのインタビューで申し上げました。これは何を言いたかったかというと、実は先端、先端と先端研究をやっていると言う人はたくさんいます。実は、私も先端研という東大の中の研究所にいたわけですが、私は、先端をやっている人は先端をやっていないと思います。というの

は、先端だとみんなが分かっているときは、もう既にたくさんの人が集まり、その研究をしている状態です。つまり、先端は誰か全く分からないわけです。異端をやっていて、それが先端に認められた瞬間、実はその瞬間だけ、その研究は先端になると私は思います。それゆえに私の学生を含め、私の周りの人たちには、できるだけ人と違う新しいことにチャレンジングしていきましょうということを伝えています。それを伝えたくて、この言葉を発しています。



図－2

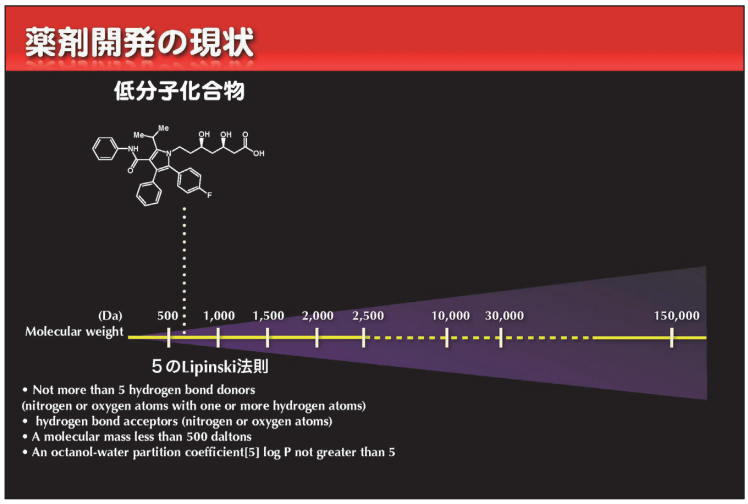
〈図－2〉　私の研究において何が異端か。異端という言葉は科学においてはあまりいい言葉ではないかもしれませんが、実は標準と非標準ですね。非標準の中に異端的な考え方があると思いますが、私の研究は薬をつくることを目指しています。一般的に薬をつくる、薬を発見するということはいったいどういうことかというと、まず、いろいろな化合物がたくさんあるところから薬を発見していきます。例えば、それが天然物であることもあります。天然物というのは、要は地球のどこかの細菌などの生物がつくってくれたものを集め、ライブラリー化をするわけです。あるいは製薬会社の多くは、化合物をつくって化学合成したものを自分たちのライブラリーにしています。したがって、それは全部つくりおきです。もちろん、使えばなくなっていきます。これが普通の考え方です。

また、つくるというプロセスにおいても、これは日本人が非常に好きな言葉ですが、例えば匠技とか、非常に難しい技術を使ってつくり上げる。あるいは、ものすごくたくさんの人を使い、力業でつくることも考えられます。また、活性を探索する、つまり、薬のネタを探すときにどうするかというと、それぞれ一つひとつを検討していき、薬になるかどうかを見極めることをしていくわけです。したがって、それに到達するのは極めて偶然的なイベントです。

一方で、私が大学院時代から考えてきていたことですが、そうではないことをしたいと思っていました。ライブラリーは毎回つくりたい。つまり、なくなることはない。無限にある。しかも、その種類も自分たちですぐにその場で変えられる。そういう技術が欲しい。それから合成というのは、こういう非常に難しい技ではなく、ただ単に混ぜるだけでつくれたらいいな。こういうことも思っていました。また、活性の探索は、１個１個を調べるのではなく、全部ぐちゃぐちゃの混合物の中で活性のあるものだけを見つけてくる方法を開発したいと思っていました。

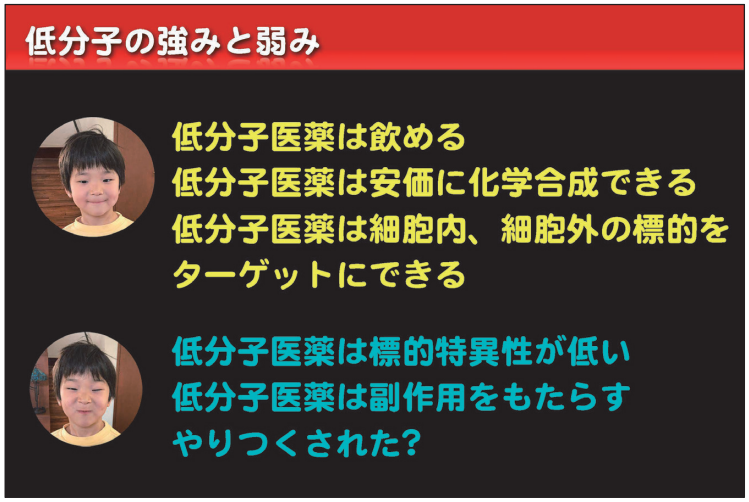
したがって、実は発見、これは serendipity とよく言われますが、それを計画的に発見することができれば、薬の開発のまた違うビジョンができてくると私は考えていました。これは実を言うと、ずいぶん夢の話です。私が大学院生のときに思っていたことです。それを達成するために、いろいろな技術と研究を積み重ねてきたという話をさせていただきたいと思います。

■ 薬剤開発の現状（低分子化合物）



図－3

〈図－3〉　まず、現状のことをお話します。薬剤開発の現状は、長い間、人間は低分子化合物に依存していました。これはどういうかというと、皆さんはだいたい口から薬を飲みます。薬を口から飲むことは非常に簡単なことです。われわれにとっては簡単なことであり、胃の中で吸収され、体内に回り、患部に届く薬を開発するのが、製薬企業にとっては最大の目標でした。そのときにだいたい言われていることがあります。分子量は 500 ぐらいがいい。これは統計的に薬になっているのがそうであるところから来ていますが、これは Lipinski という人がルールを述べています。これは別に薬が発見されるというルールではなく、これは薬が開発されやすい。つまり、市場に乗る可能性が高いというだけのことです。

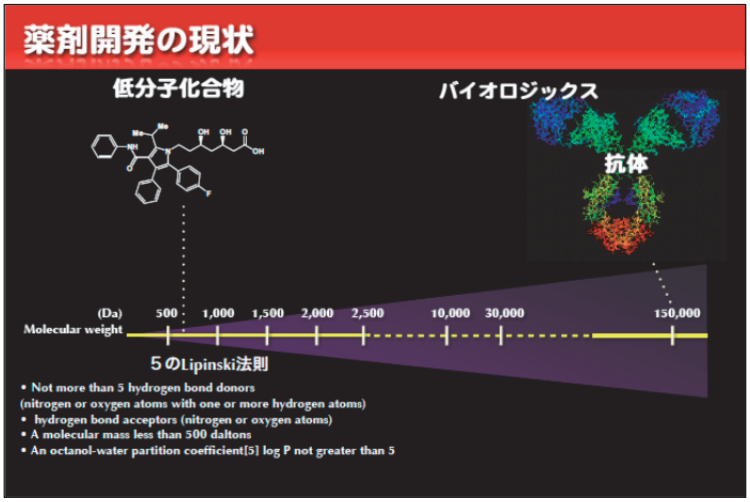


図－4

〈図－4〉　しかし、低分子はいろいろな弱みと強みがあります。低分子は口から飲める。それから、低分子には安くて化学合成ができるというメリットもあります。また、これは非常に大きなポイントですが、低分子医薬は細胞の中も、細胞の外にあるタンパク質の標的もターゲットにできるという特徴があります。

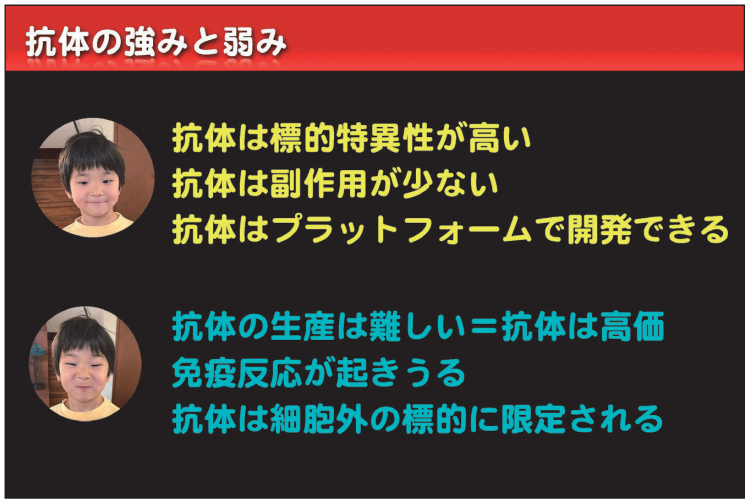
一方で、皆さんもよくご存じだと思いますが、低分子医薬品は実は特異性がそれほど高くないです。しばしば副作用をもたらします。何か効いているはずなのに、効くのですが、ほかのところにも効いてしまい、別の副作用が出てしまう。髪の毛が抜けるのももちろんですし、頭痛がするのも副作用です。これらは低分子医薬が特異性のかなり高いものをつくっても、そういうことが起きてしまう。

また、もう一つ、これは非常に大きな問題ですが、やりつくされたところもあります。製薬企業がしばしば合併します。これはなぜかというと、化合物をもっと増やしたいからです。自分たちの手持ちの化合物を増やしたい。合併をして増やしていくことをやりますが、徹底的にやっているので、かなりやりつくされている。難しいものばかりが残ってしまった状況になります。



図－5

〈図－5〉　一方で近年、別の薬が開発され、市場に乗るようになりました。皆さん、新聞でときどき見ると思いますが、オプジーボとか、そういう新しい抗体医薬品というものです。抗体医薬品は、実は抗体は体の中にあります。医薬品としては体の中にはないのですが、抗体医薬品はある標的に対し非常に特異的に結合ができる抗体、これを普通はマウスとかそういうところから見つけてきます。それをもとにヒト化して、ヒトに効くように、ヒトの中で悪いものとして認識されないように改良したものを、今だとハムスターの細胞で発現して、それを単離して生成してヒトに投与することをやっています。コストが非常にかかりますが、この抗体医薬品は、今、マーケットの半分ぐらいを占めていると言われています。



図－6

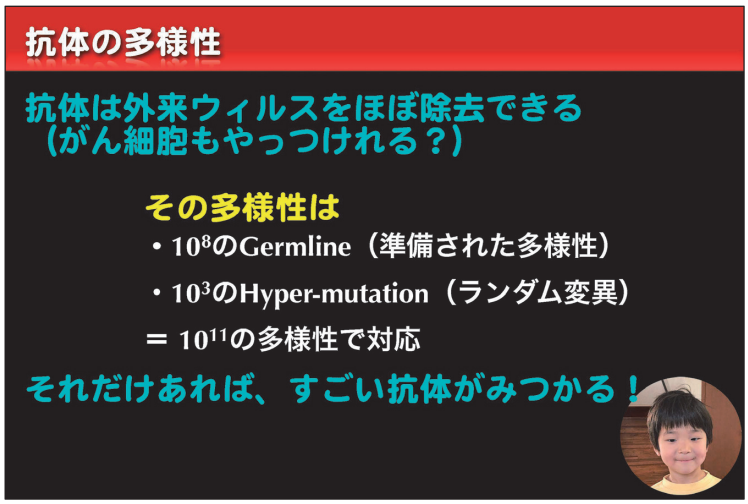
〈図－6〉　抗体の強みと弱みもあります。抗体は特異性が非常に高い。だから、基本的には副作用はあまり出てこないと言われています。

もう一つ、製薬企業にとって大きいのは、実はプラットフォームの技術で開発ができるのは大きなポイントです。これは薬のライブラリーを最初からたくさん持っていて、いろいろなアッセイ（化学分析）の仕方をするのではなく、ただ単にネズミに打ち込み、そこから出てきたヒントをもとにヒト化するという意味です。プラットフォームはいろいろな基盤的に使える、一つの技

術でいろいろなものに当てられる特徴があります。

では、何が悪いかというと、皆さん、よく耳にすると思いますが、抗体は非常に高価です。これは生産コストが高い。それから、副作用はないのですが、場合によっては免疫反応が起きてしまうことも問題として掲げられています。もう一つ、最大の問題は、抗体は細胞の外にある標的しか薬の対象にできません。これはたくさんあるので、結構な数ができますが、それでも 40 ぐらいが標的としては限界であろうと言われています。いま 20 ぐらいがたぶん開発されてきていると思いますが、抗体はそれが最大のネックということになります。

■ 抗体の多様性



図－7

〈図－7〉　実は私、Ph.D.で MIT のドクターをやっているときに抗体を勉強していました。そのときに、いろいろ勉強して分かったことがあります。抗体はわれわれの体内でできますが、ウイルスがしばしば入ってきます。例えば、インフルエンザに皆さんがかかったときに薬を飲みますが、あれは、要はインフルエンザを増やさないようにしているだけで、インフルエンザを外に排除して自分たちが健康に戻ることをしているわけではありません。それは抗体が最終的にしてくれます。抗体はすばらしい分子です。最近は抗体医薬品ができ、がん細胞もやっつけられる感じになってきていますが、その多様性は、われわれの体内では実は準備されています。

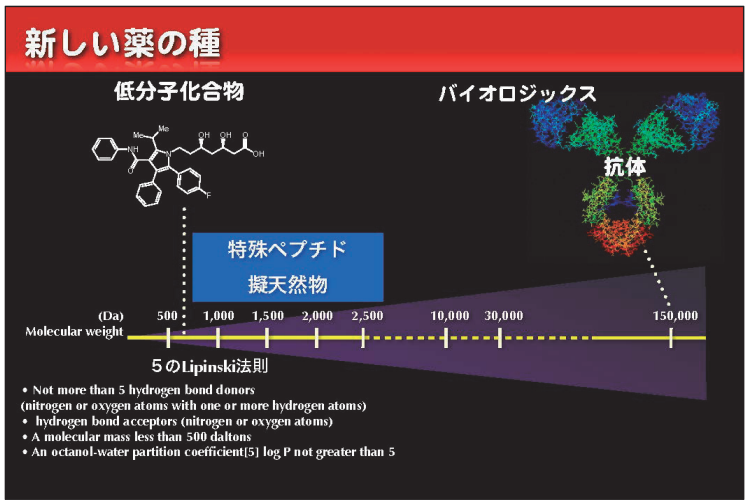
これは私、初めて勉強したときにびっくりしましたが、どうやって多様性ができたかを見つけたのが、ノーベル賞を受賞された利根川先生です。その多様性はどのようにしてできているかというと、10^8 の組み合わせを既にわれわれの DNA の中に持っています。それを組み合わせていい抗体を体内につくるというシステムが動いています。

さらに Hyper-mutation と言われますが、ランダム変異です。ランダムにめちゃくちゃに変異がかかり、その中からさらにいいものを見つけてくるのに 10^3 の組み合わせが含まれると言われています。つまり、全部を合計すると 10^{11}、0.1 兆の違う種類の抗体をわれわれは体内で用意ができ、それがあればどんなウイルス、あるいはどんな細菌、どんなタンパク質に対しても抗体を

つくることができるのが、われわれの体が持っているシステムです。

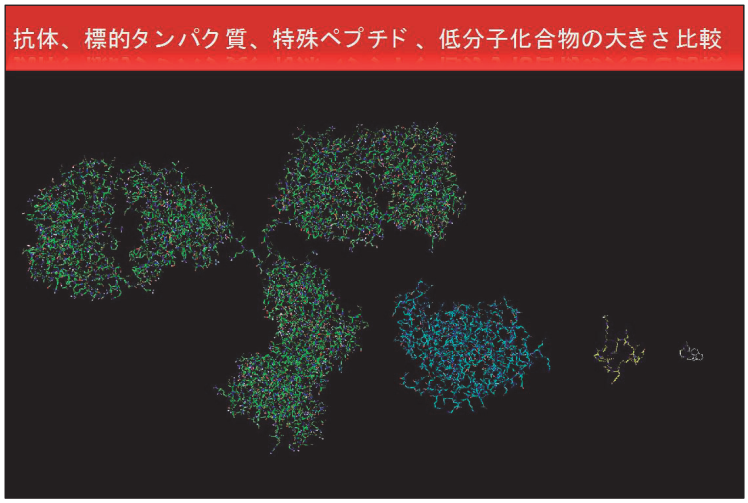
逆に言えば、それだけの数の多様性を持ったものがあれば、すごい抗体が見つかる。すごい抗体というのは、要は薬になるネタが見つかることになります。

■ 創薬に使える第三の化合物を目指して



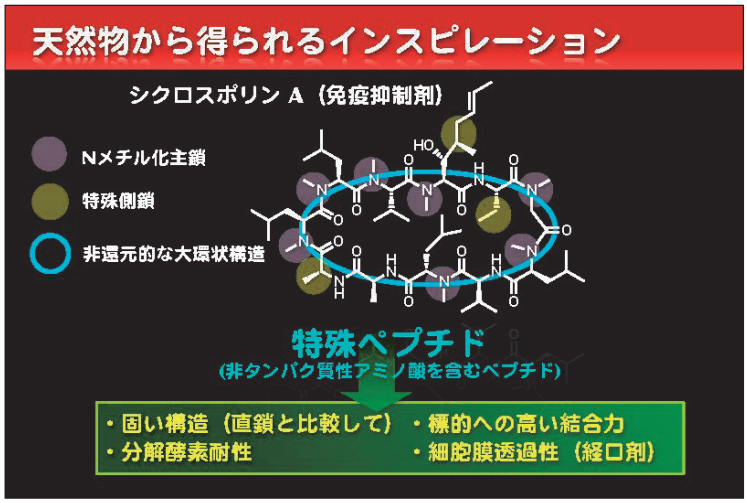
図－8

〈図－8〉　私が考えていたのは、低分子でもなく、抗体でもない、第三の化合物を薬にしたいと思っていました。それがペプチドリームという会社の基本的な技術になっています。特殊ペプチド、これは私がつけた造語ですが、あるいは擬天然物、これも私の造語です。こういう物質です。何が違うかというと、分子量が低分子よりも少し大きいのです。1000 から 3000 ぐらいの間に分子量がある物質です。これは、実は天然物などはわりとこういう分子量がありますが、これを人工的につくりたい。抗体などに比べると、ずいぶんと分子量が小さいです。



図－9

〈図－9〉　どれ位の大きさの違いがあるかをお見せしますが、左は抗体の標的に結合する部分です。後で全体が出てきます。左から 2 番目が典型的なタンパク質の大きさとすると、特殊ペプチドはだいたい右から 2 番目くらいの大きさです。低分子は右端くらいです。低分子よりはだいぶ大きいですが、それでも抗体の全体に比べると、ずいぶんと小さい。こういった分子で抗体と同じような活性が出させるものをつくれば、安く、副作用もなく、新しい第三極の薬がつくれると思ったわけです。



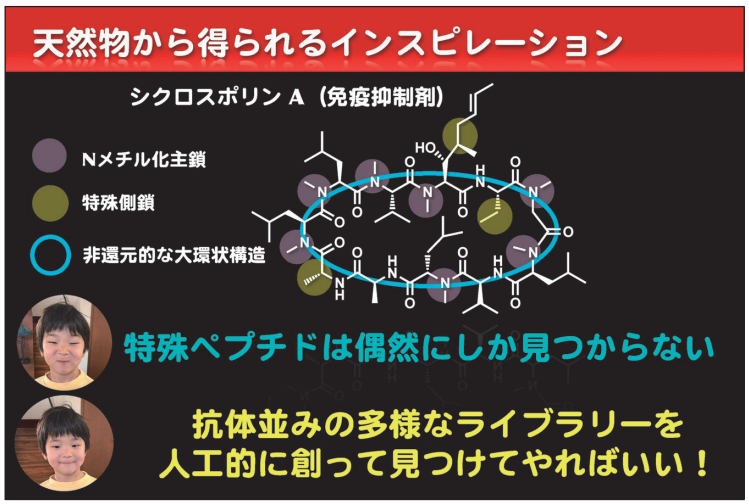
図－10

〈図－10〉　実は、天然物にはそういうものはあります。これはカビから単離された物質でシクロスポリン A といいます。免疫抑制剤です。もちろん、カビがヒトのために免疫抑制剤をつくるとは考えられません。たまたま偶然、カビが持っていた化合物が人間には免疫抑制剤として効いたことになります。これは一種の特殊ペプチドです。タンパク質の中にあるアミノ酸は 20 種類ありますが、それとは違うアミノ酸が入ったものです。

ハイライトをしてみました（紫色）。普通の peptide bond は NHCO という化合物ですが、ここの NH の H が抜けてメチル化されています。構造が少し違う。われわれの体内のタンパク質にはこんな構造はありません。それから、ここにアラニンというアミノ酸がありますが（緑色）、実

はD-アラニンです。ほかは全部L-体といわれるタンパク質と同じ立体構造を持っていますが、1カ所だけ違う立体構造のものが入っています。これもわれわれ人間の体内では使わないアミノ酸です。それが入っています。さらに環状になっています（水色）。環状になるのは確かにタンパク質でもありますが、これだけ小さな分子で環状になるのはあまりありません。われわれの体内にはない物質です。

これら全部の組み合わせにより、実は免疫抑制剤シクロスポリンAはペプチドといわれる分子でありながら、通常ではできないことがたくさんできます。例えば、標的に高い結合力を持っていることがこの分子の特徴でして、通常、ペプチドは体内に入れると、すぐ体内で分解されてしまいますが、これは分解酵素に対し耐性があります。また、細胞膜を通ります。これは経口剤、口から飲む薬として開発された物質です。



図－11

〈図－11〉　こういったものをもっとどんどん見つけてくればいいのではないかと思いますが、実は天然物からこういう物質を見つけてくるのは本当に偶然、至難の業です。ですから、特殊ペプチドは偶然にしか見つからないという問題があります。

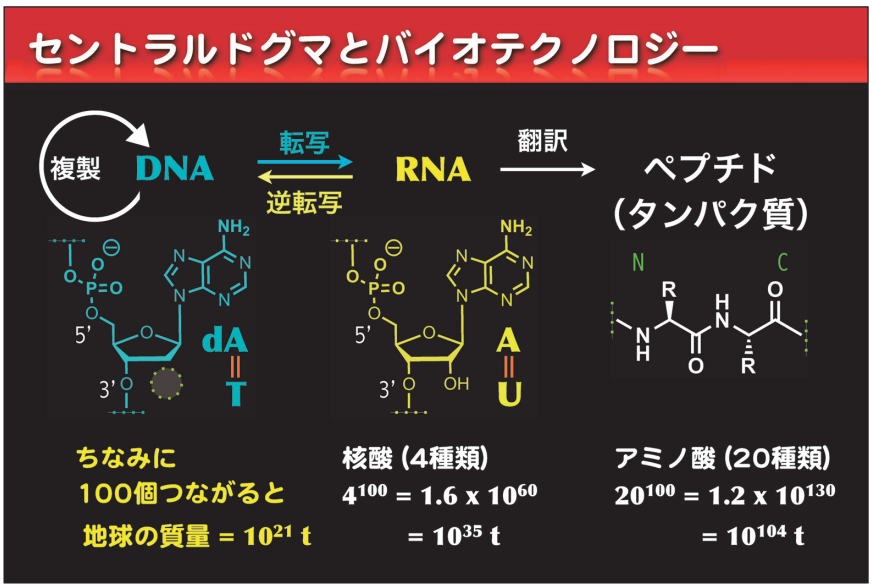
そこで最初の私の目標に戻りますが、では抗体並みの多様なライブラリーを人工的につくって見つければいいのではないかという発想になります。つまり 10^{11}、0.1 兆の違う分子を自分たちでつくり、ライブラリーとして持ってやれば、たぶん見つかるだろうと思うわけです。ところが、それをいったいどうやってやるかという問題があります。

■ 開発したブレークスルー技術



図－12

〈図－12〉　ここから少し難しい話になります。技術の話になるので、分からなかったら模様だと思って聞いてください。私の研究でブレークスルー技術を三つぐらいつくりました。一つはフレキシザイム（Flexizyme）という RNA 酵素。それから、無細胞翻訳系でそれをカスタム化する技術、これは FIT system といいます。これらを組み合わせて遺伝暗号を自分たちで書き換える作業をしました。さらに、できた特殊ペプチドを非常に速いスピードでスクリーニングをするプラットフォームの技術を開発した。これらの三つにより、われわれの技術は出来上がっています。



図－13

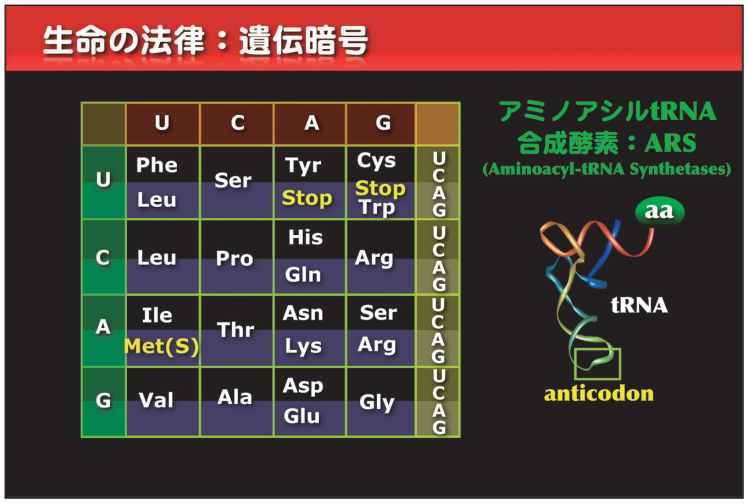
〈図－13〉　少し勉強をしたいと思います。左は DNA です。これは、皆さんは聞いたことがあると思います。これはわれわれのゲノムに乗っている物質です。中央は RNA。われわれの体内は非常に頭がよく、これ（DNA）を必ず残します。そのコピー（RNA）をつくり、これを使い捨てる形にしています。これはそっくりな分子です。しかし、コピーです。そのコピーを翻訳する、

つまり全く違う分子に変えてしまうプロセスを持っていて、これがわれわれの体内でほとんどの機能に使われている物質です。これはアミノ酸 20 種類からなるものがタンパク質ペプチドと呼ばれ（右)、中央が核酸と呼ばれます。

ちなみに、めちゃくちゃにつくることを考えてみたいと思います。100 個、DNA をめちゃくちゃにつくる。あるいは RNA でもいいのですが、これは 4 種類しかないので、全部分かると思います。これを全部つなげると 4^{100} です。4 種類の核酸があり、それが 100 個、めちゃくちゃにつながるとすると、その 100 乗が組み合わせになるので、1.6×10^{60} の種類があり、それを全部つくったとすると、重さがだいたい 10^{35}t の数になります。

ちなみに、もしアミノ酸を、これはタンパク質の大きさでだいたい 100 ぐらいのものがたくさんありますが、それを全部組み合わせたとすると重さが 10^{104}t と、わけの分からない数ですね。ちなみに、地球の重さは 10^{21}t です。したがって、これを全部つくったら地球の重さを超えます。これは宇宙の重さです。つまり、天文学的な数字のものはつくれないことになります。われわれがつくれるのは可能性のうちのほんの一部です。

ただ 10^{11} があれば、すごいものが見つかる可能性はそこに秘められていることが分かります。

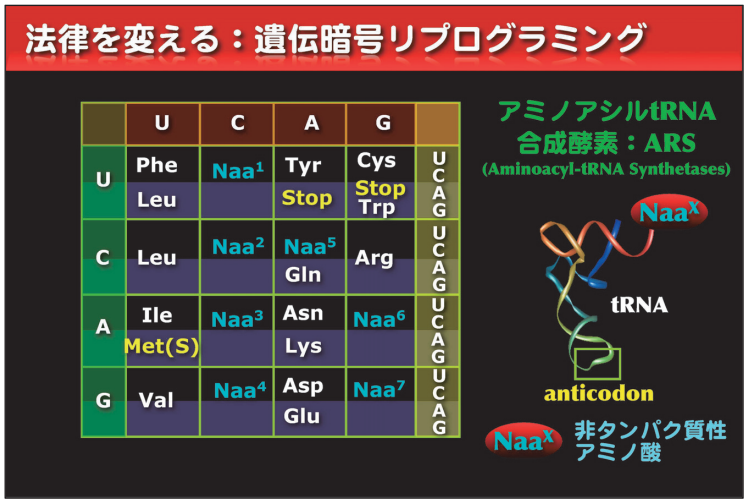


図－14

〈図－14〉　われわれがやりたかったのは、遺伝暗号という生命の法律を変えることを考えました。これは実は新しい細胞をつくるわけではなく、そういう研究もありますが、私たちはそれを細胞の外にいっぺん出し、そこで自分たちで書き換えることをやっているので、皆さんの生体系には全く影響を受けないシステムです。この遺伝暗号表はわれわれの体内で決まっています。三つの塩基の組み合わせで一つのアミノ酸がコードされているという組み合わせになり、この話は難しいですが、20 種類のアミノ酸がわれわれの中では遺伝暗号の上に乗っていると思ってください。

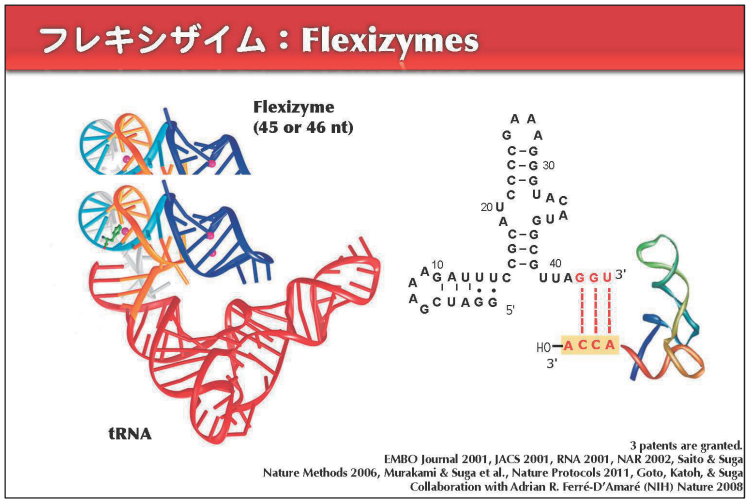
それを決定するのが tRNA という分子で、それを認識して、正しくアミノ酸を tRNA に結合させて関連付けるというプロセスをする酵素があります。この酵素は非常に特異的で、対応するアミノ酸に対し特異性がほぼ 100％です。これは間違えると、われわれの体内ががんになったり、いろいろなことをするので、間違えないように何重も何重もセーフティネットが入っていて、確実にアミノ酸が読み込まれていくのが翻訳のシステムです。

私がやりたかったのは、翻訳の一部を消して新しいアミノ酸を入れる。例えば、先ほどのシクロスポリン A だったら、N-メチルアミノ酸や D-アラニンが入っているわけです。そういうアミノ酸を遺伝暗号表の中に入れてやろうということを考えました。



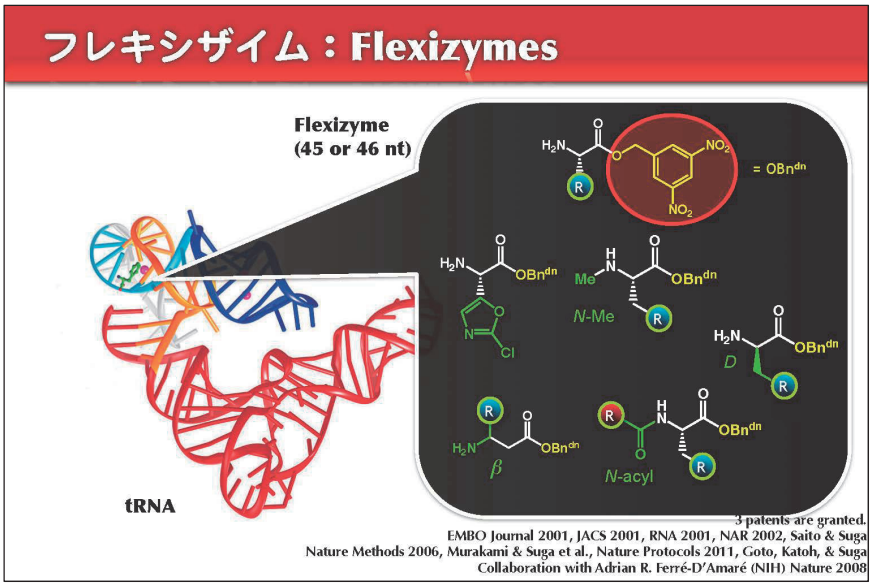
図－15

〈図－15〉　非タンパク質性のアミノ酸 Naa^{x} をチャージして、それぞれの tRNA で水色のところを読み取るもの、この場合は 7 種類ですが、7 種類を用意しておけば、7 種類の違うアミノ酸を入れられるでしょう。実は、これは誰でも考えられることです。考えるのは簡単ですが、するのはめちゃくちゃ大変です。なぜかというと、この ARS という酵素が使えないからです。



図－16

〈図－16〉　したがって、何か新しい酵素をつくらないといけないということで、10 年ぐらいかけてつくった酵素がフレキシザイムという酵素です。タンパク質の酵素ではなく RNA の酵素、これもすごく異端的な発想であり、実は当時、私がこれをやっていたときに、RNA でそんなことができるのかとよく言われました。それをやったわけです。そうすると、この RNA の分子、細かいことは省略しますが、実はどんな tRNA にも結合をすることができます。



図－17

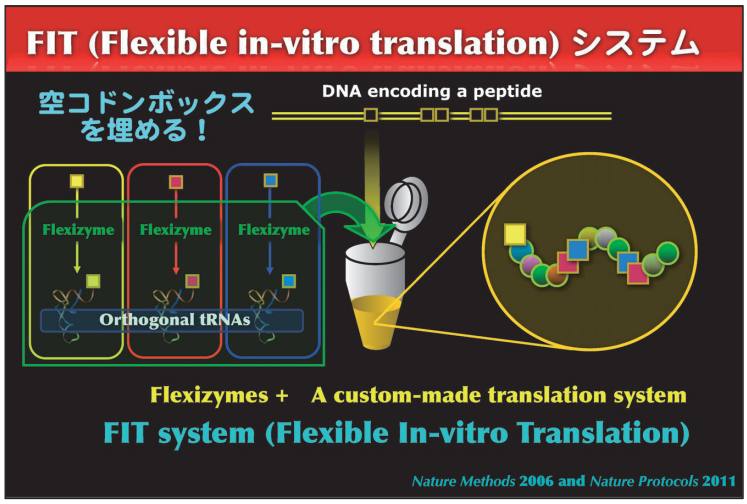
〈図－17〉　しかも結合すると、活性部位に入るアミノ酸はジニトロベンジルエステル化されたアミノ酸です（右上赤丸）。このアミノ酸さえつくってやれば、どんなアミノ酸でも tRNA にチャージできることになります。エステル化といわれる結合でつくられます。フレキシザイムは側鎖とかアミノ酸の違ういろいろな種類のものとか、アミノ基を全く認識しないので、そこをドラスティックに変えたり、メチル化をしたり、D-アミノ酸にしたり、アシル化をしたり、β-アミノ酸にしたりと、好きなことができます。

　このフレキシビリティが酵素の名前です。フレキシザイム。フレキシザイムは、実は遺伝暗号を書き換えるツールとしては使えますが、書き換えるためにはもう一つ工夫が要ります。



図－18

〈図－18〉　それが FIT（Flexible in-vitro translation）システムと呼んでいますが、FIT システムが今度は遺伝暗号を書き換えたものを、さらに翻訳によって変わったペプチドをつくってくれるというシステムです。3 種類のアミノ酸を別のものに変えるというのを例にすると、変えたい 3 種類のアミノ酸を入れない翻訳機をつくります。さらに、それに対応する酵素も入れていません。こういうシステム、中途半端なシステムを意図的につくります。

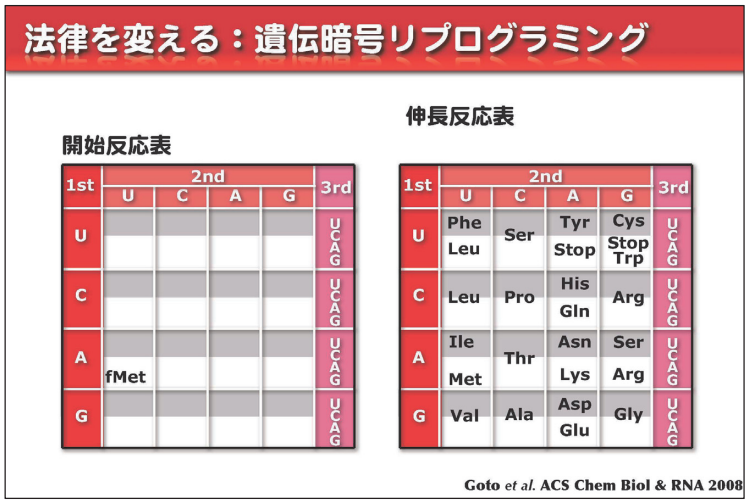


図－19

〈図－19〉　そうすると、普通は翻訳できるものが翻訳できなくなります。ペプチドを合成できなくなる。そこにその穴を埋めるようにフレキシザイムを使い、自分たちの欲しいアミノ酸、D-アミノ酸だったり、N-メチルアミノ酸を、その穴を埋めるように tRNA にチャージしてやり（左図）、最終的にポイッと翻訳に入れ込むとペプチドができます。

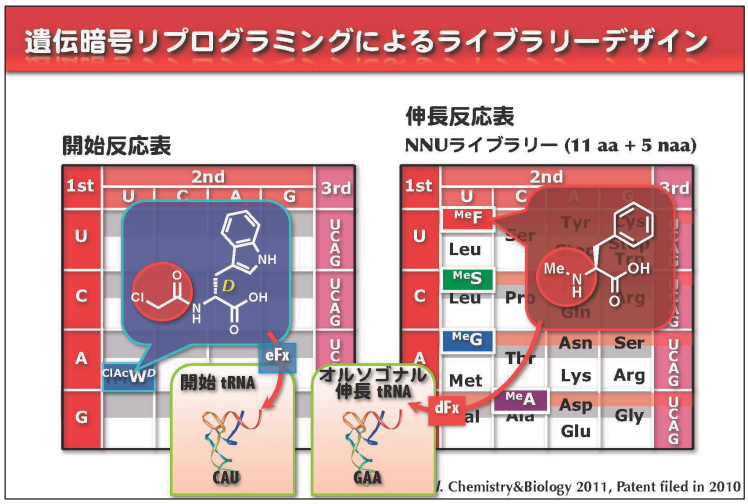
ここで異端のところに戻りたいのですが、全部を混ぜたらできる科学です。酵素をつくるときは、ものすごく苦労をしました。フレキシザイムをつくるときはすごく苦労しまして、10 年かかりましたが、いったんできてしまうと混ぜるだけです。混ぜるだけというのが一番重要で、誰でもできます。研究室に入ってきた 4 年生の学生に 1 カ月教えたらできるようになります。これが最大の特徴です。

■ 遺伝暗号リプログラミングによるライブラリーデザイン



図－20

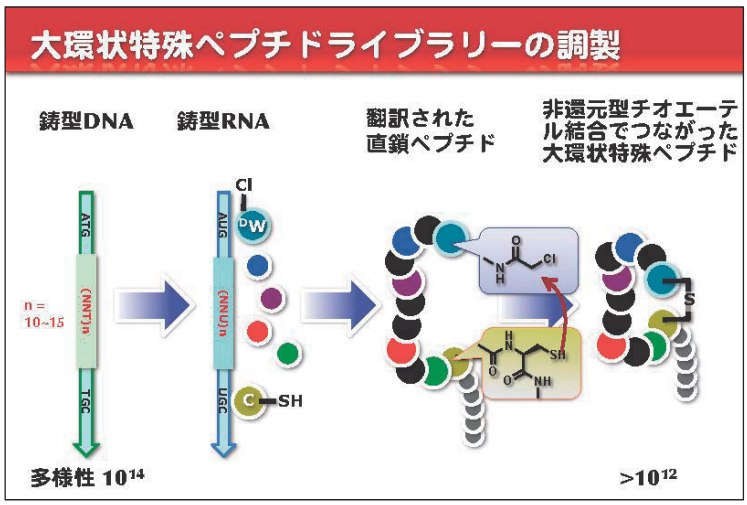
〈図－20〉　どのようにしてライブラリーをつくるかという話をします。翻訳は必ずＮ末といわれる頭からスタートしますが、翻訳の開始はメチオニン（Met）でスタートします。メチオニンを消します。つまり、翻訳の開始をすることができなくなります。



図－21

〈図－21〉　そこに自分たちの目的とするアミノ酸を入れます。これはクロロアセチル-D-トリプトファンという化合物ですが、全く模様だと思ってください。それをさきほどメチオニンを消したところに assignment（割り当て）するためにフレキシザイムを使い、tRNA に結合させれば、これで翻訳の開始は変わります。

右の表はライブラリーをつくるので、NNU というライブラリーをつくります。これは、要はめちゃくちゃなものがいろいろできてきます。先ほどの組み合わせをめちゃくちゃにつくります。だから、実はわれわれは何をつくっているのか知らないのです。知らないのですが、混ぜたらできるので、あとはそこから答えを見つけてくることだけを後で考えればいい。今は混ぜるだけです。ここからアミノ酸を抜き、そこにシクロスポリン A を目標にしたような N-メチルアミノ酸を入れます。

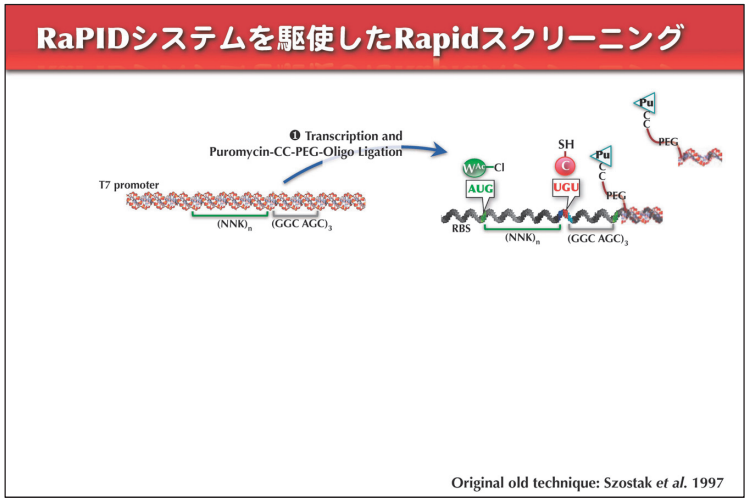


図－22

〈図－22〉　これで実はシクロスポリン A の類縁体のような化合物が、たくさんの種類できます。まず、DNA を RNA に転写して、これを翻訳にかけます。実は N 末端にクロロアセチルをつくっておき、その下流にシステインをつくっておきます。そうすると、システインの側鎖のチオールはクロロアセチルと反応します。これは全部、われわれがデザインをした物質で、この間は何が起きているか知らないのですが、ここだけは自分たちは何が起きているかを知っています。そうすると、大環状のペプチドができます（右）。ここでつながっているのがチオエーテルという bond でつながっています。

重要なのは多様性です。最初に申し上げたように、抗体は 10^{11} の多様性ですべての外来物質に対応しています。したがって、われわれはそれを超えなくてはいけないのです。なぜかというと、化合物は小さいので、その分、もっと多様性のものが欲しいということで、実際には 10^{12} つくります。10^{12} は 10^{11}、抗体の 10 倍です。大したことないじゃない 10 倍なんてと思いますが、実はここに大きな差があります。

これはいつも学生に説明をするときにやることですが、例えば、君、1000 円を持っているよね。10 倍になったら 1 万円になり、いいディナーが食べられるね。それは大したことはないよねという感じですが、例えば君が 1000 万円を持っていて、それが 10 倍になったら 1 億円になるよ。元の 1000 万円ではマンションも買えないのに 1 億円だと軽く家が建てられる。つまり、数が大きくなると、10 倍というのはものすごいインパクトになります。つまり、10^{11} が 10 倍あることはすごい数です。その違いをわれわれは達成しなくてはいけなくて、この技術をずっと開発してきました。

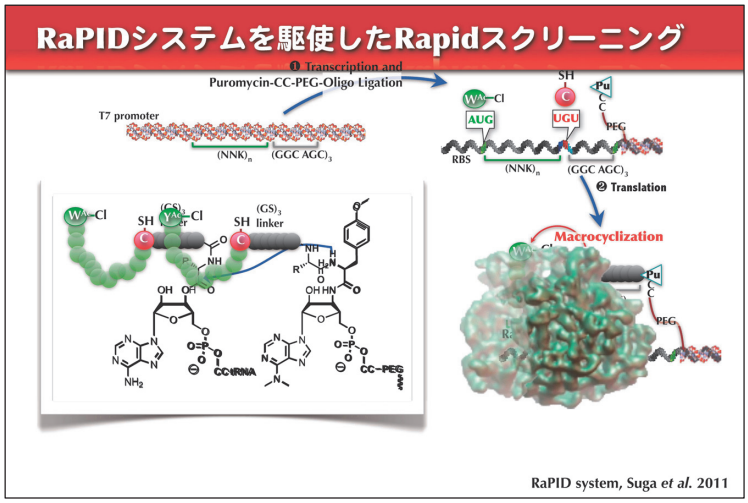


図－23

〈図－23〉　では、1 兆の分子をつくり、どうやって探すのだという話になります。1 兆分子を一つひとつ例えば小さいチューブに入れたとしても、膨大な数のチューブが要ります。したがって、それを 1 本のチューブでやります。混合した状態でいいものだけを見つけてくる技術を開発してきました。これも私が抗体を勉強したときに学んだことです。

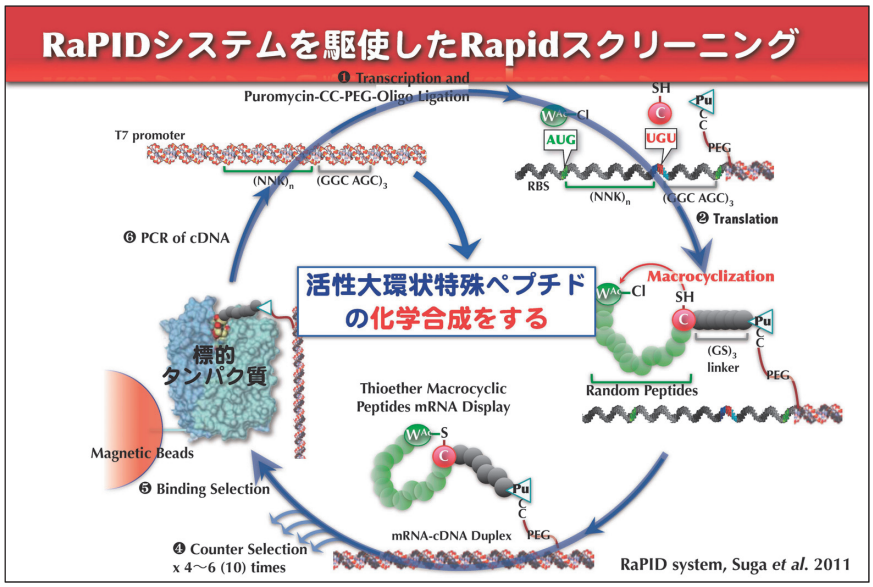
体内では clonal selection（クローン選択）というプロセスをとります。いいものだけを残して悪いものを除去して、またいいものを進化させるというプロセスを、われわれは体内の中でやります。それと同じことをやればいいことになります。DNA から RNA をつくり、先ほどの方法でペプチドを合成しますが、このときに全部、別々につくってしまうと、わけが分からなくなるので、それをタグ化できるようにします。タグ化というのは標識してしまうことです。

そのための道具が右上にあるものです。DNA があり、PEG（ポリエチレングリコール）があり CC（炭素結合）、ピューロマイシンがありますが、この配列と RNA の右端の配列は相補的になっているので結合します。



図－24

〈図－24〉　こういう状態の物質（右上）をつくると、これに翻訳の開始と翻訳の伸長とシステインがあり、合成されますが、リボソームがやってくると（右下）、それが合成していきます。最後、いろいろなトリックをしてあり、普通のリボソームはここの ester bond を切るのですが、それを切れないようにしています。切れないというのは、それを認識するタンパク質を入れていないのです。



図－25

〈図－25〉　そうすると、その代わりにピューロマイシンがリボソームの中で peptide bond をつくり、最終的に全部つながったものになります。これは環状化するので、環状ペプチドができ、特殊ペプチドができ、これが DNA と RNA の Duplex の上に乗った、二重鎖の上に乗った形になります（中央下）。

このときに重要なのは、緑部分の配列はこの RNA 上にコードされます。つまり、DNA にコードされているのと同じことができています。これが重要です。いわゆるバーコードと同じです。あとはこれを読み取るだけです。標的タンパク質を用意して、標的タンパク質に強く結合するも

のだけを単離します。単離したときに、実際に自分たちが回収するのはペプチドではなく DNA です。核酸です。バイオテクノロジーのところでお話するのを忘れてしまいましたが、バイオテクノロジーでは DNA と RNA は行ったり来たりできますが、翻訳にいくともう戻れません。それを戻すためにいろいろな工夫をしてきたわけです。これで DNA を回収して、もう一度、増やすことができます。

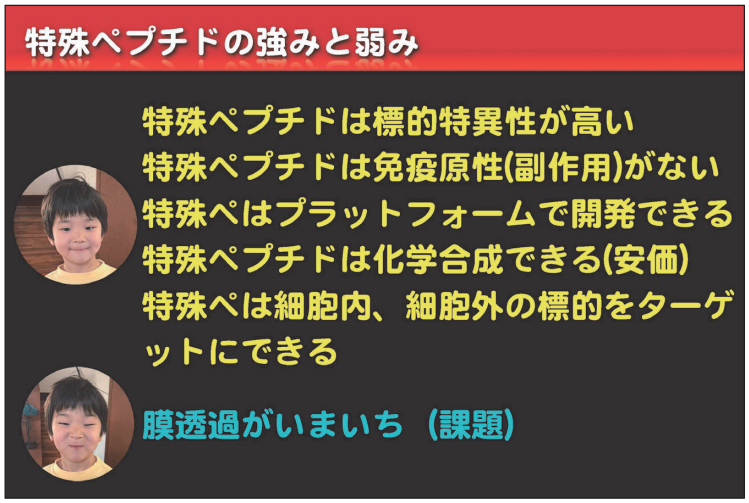
このように DNA を増やし、このサイクルを繰り返すわけです。これは clonal selection と全く同じです。われわれの体内で抗体が、いいものがつくられるプロセスと同じことを試験管の中で模倣して、違うシステムでやっていることになります。

最後、分かったら答えが出てきます。どんどん結合するものが多くなってくると、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）を増やすプロセスは、今までは 20 回ほど増殖、増殖を繰り返さなければいけなかったのが、5 回ぐらいで終わってしまいます。

これはもう答えが出たということで、最後、配列を読み取り、その答えのペプチドはいったい何であるかを解析します。あとはこれを化学合成します。

化学合成はとても重要で、ここがコストを下げる非常に重要なポイントになります。

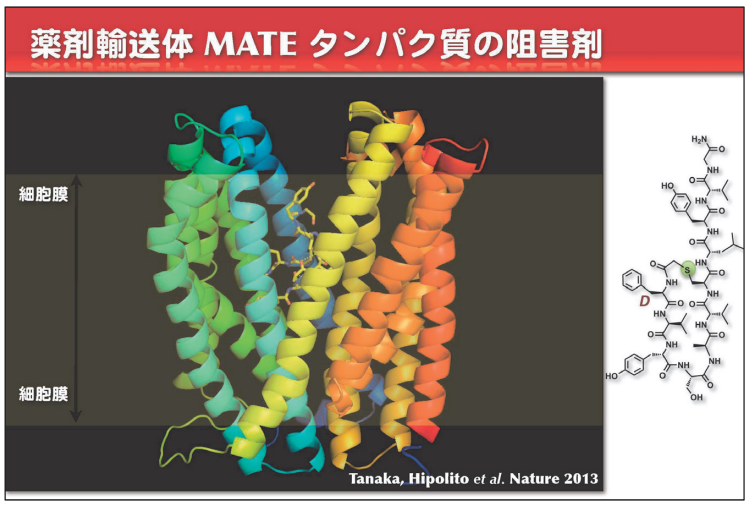
■ 特殊ペプチドの強みと弱み



図－26

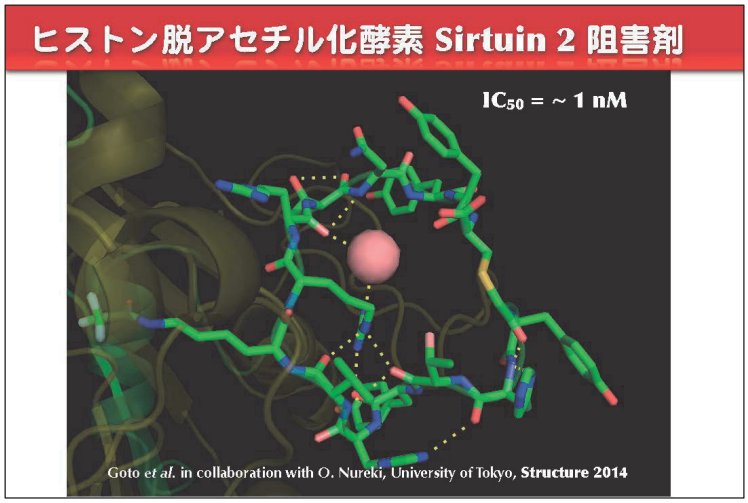
〈図－26〉　特殊ペプチドの強みと弱みということで、特殊ペプチドは特異性が高い。これはものすごく特異性が高い例がたくさん取れ、われわれはそれを持っています。免疫原性（副作用）がほとんどありません。あと、われわれの技術はプラットフォームですから、汎用性が非常に高く、最終的には化学合成できる。また、特殊ペプチドは細胞内も細胞外も標的にできます。

しかしまだ課題は残っています。膜透過性がいまいちという課題が残っていて、これは私のアカデミックの研究の一番大きな、今の目標であります。どんなものが取れてきたのかという例をお見せします。



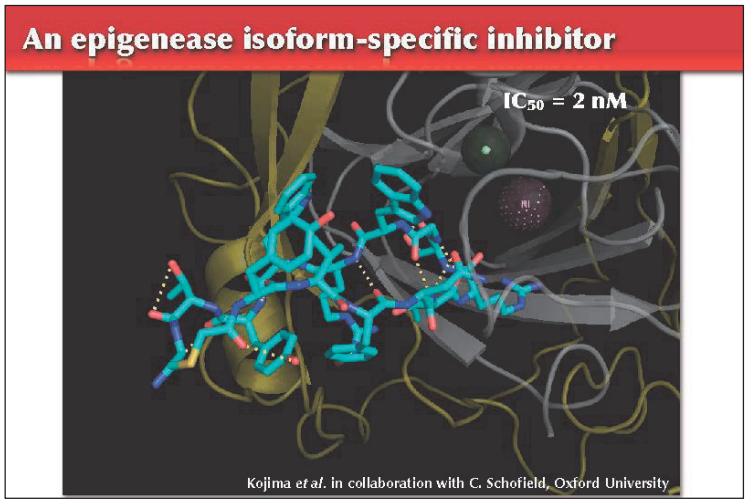
図－27

〈図－27〉　薬剤輸送体、MATE というタンパク質に対し、結合するペプチドを取ってきました。これは『Nature』に論文が出ましたが、小さな環状ペプチドで後ろにテールがついています。普通、バクテリアとか多剤耐性菌があります。それはこういうポンプが抗生物質を外に放り出してしまうのです。このペプチドは中央にはまり、この輸送を止めてしまいます。つまり、詰まらせてしまい、これで薬剤が中に入ったときにちゃんと菌が殺せるようになることになります。



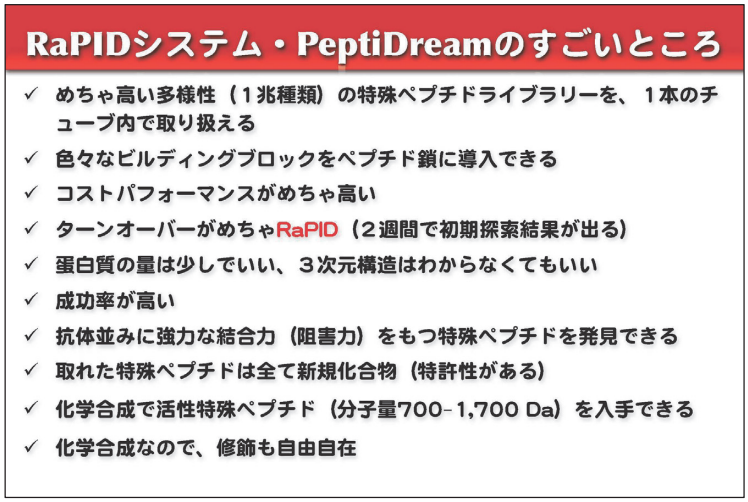
図－28

〈図－28〉　次は、これは細胞内の標的で、Sirtuin 2 というがんに関連する標的に対して取れてきた環状ペプチドです。この環状ペプチドはちょっとおもしろくて、中央にボールがありますが、これは水分子です。水分子が 1 分子くわえ込んだ形で存在する環状ペプチドで、IC_{50} という、これは阻害する能力を示す値ですが、1nM（ナノモーラー）と非常に強い活性です。



図－29

〈図－29〉　これはちょうど『Nature Communications』に in press(印刷中)になっている論文で、Oxford 大の先生と一緒に共同研究をしましたが、エピゲノムに関連している脱メチル化酵素という酵素を阻害する物質です。これは細胞の中に入っていくペプチドとして開発できました。これはβシートという形をとっていますが、非常に複雑に水素結合した物質が特異性を持ったものです。これも 2nM と強力な分子であり、かつ isoform という非常に似た酵素も識別して、標的だけを阻害します。非常に特異性が高い物質として同定されました。



図－30

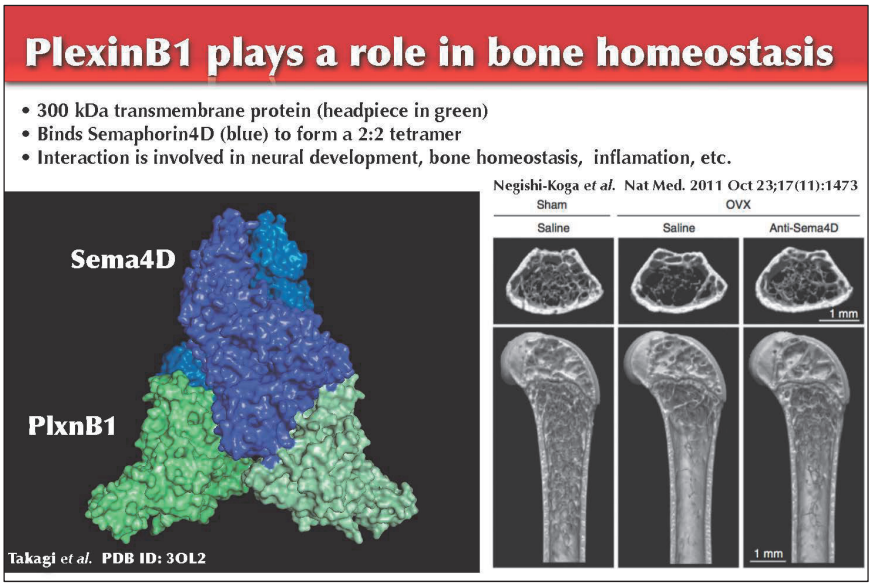
〈図－30〉　まとめです。「RaPID システム・PeptiDream のすごいところ」と書いていますが、めちゃ高い多様性、１兆種類のものを１本のチューブ内で取り扱える。これはすごいことで、普通ライブラリーを持つのは、大きな冷蔵庫のある大きな建物でライブラリーを管理するわけです。しかしわれわれは１本のチューブを普通の冷蔵庫の中にポンと入れておくだけです。これでライブラリーの管理ができます。したがって、コストが非常に安い。

それから、いろいろなビルディングブロック（基礎的要素）をペプチド鎖に入れられるので、実はライブラリーの種類は無限です。１兆ですが、無限です。

次にコストパフォーマンスが非常にいいです。探索するときに安く、ターンオーバーは何かと

いうと、薬のネタが分かるまでに 2 週間ぐらいで分かってしまいます。こんな薬の探索は、ほかに技術がありません。

あとは蛋白質の量が少しでいいとか、成功率が高いとか、抗体並みの物質が取れるとか、取れたもの全てに特許性があるとか、いろいろないいところもありますが、最終的には化学合成なので、いろいろな修飾もできますよというのが大きな特徴です。

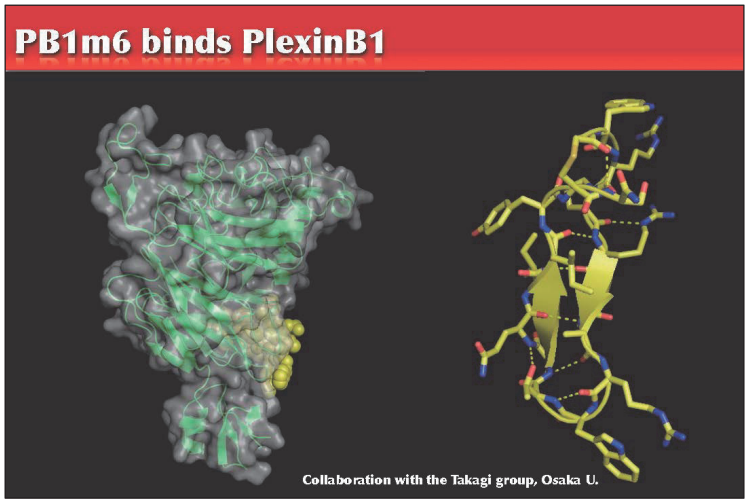


図－31

〈図－31〉　あと、もう 2 例ほどお話して、話をベンチャーのほうに移していきたいと思います。

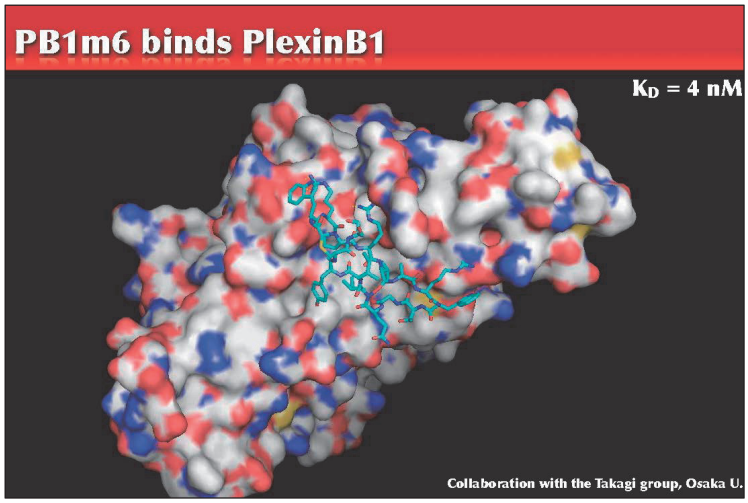
これも私のアカデミックでやっている研究の一つで、大阪大の高木先生との共同研究です。高木先生は PlexinB1 というタンパク質の X 線を撮って成功した先生で、PlexinB1 の ligand（特定の受容性に特異的に結合する物質）は Sema4D というタンパク質です。これが結合することにより、二量化して、そうなると骨が減っていきます。ligand が外れた状態でいると骨が増える。あるいは神経の発達にも関係していて、後で神経細胞を見せますが、普通、ligand がないときは神経が伸び、突起が出ていきますが、この ligand がタンパク質に入ると神経がピュッと止まってしまいます。

これに対し、環状ペプチドを取れないかというのが高木先生からのお話でした。いいですよ、われわれがやりましょうと。彼の一つの興味は、実は PlexinB1 は Sema4D と complex したものが結晶化できて構造解析ができますが、PlexinB1 だけではうまく結晶化できないのです。だから、それも結晶構造解析したい。ペプチドと一緒だったら良い結晶が取れるかもしれない。



図－32

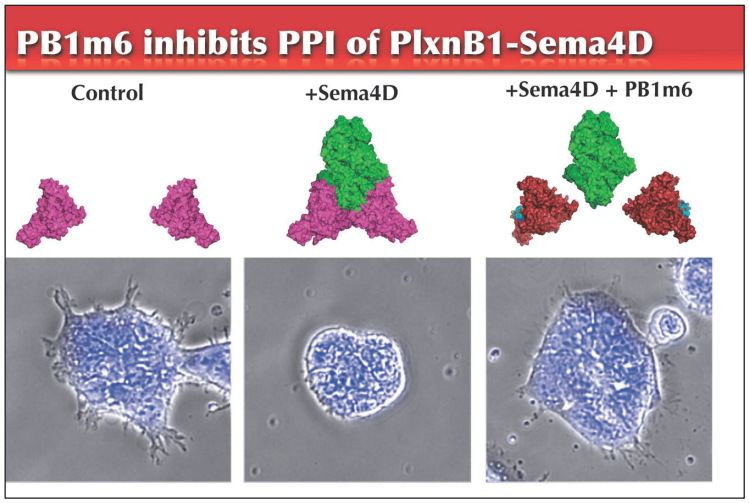
〈図－32〉　実際にやったら、取れました。環状ペプチド、右のようにくにゃっと曲がったβシート型のペプチドといいますが、こういうものです。これは左図のペプチドの側面にくっついています。実は ligand は上部にくっつくのです。ですから、ligand と離れたところに結合するペプチドが取れてきました。これが、X 線が撮れたうちの一つです。



図－33

〈図－33〉　もう少し構造を見るとこんな感じで、中央辺りでべたっとくっついていますが、見てお分かりのとおり、いろいろな相互作用をします。かといって何かポケットがあるわけではないです。例えばくぼんでいる中に入っていくのかと思ったら、そんなことはないです。ペタッとくっつき、これで KD（解離定数）が 4nM という非常に強い結合能力を発揮します。

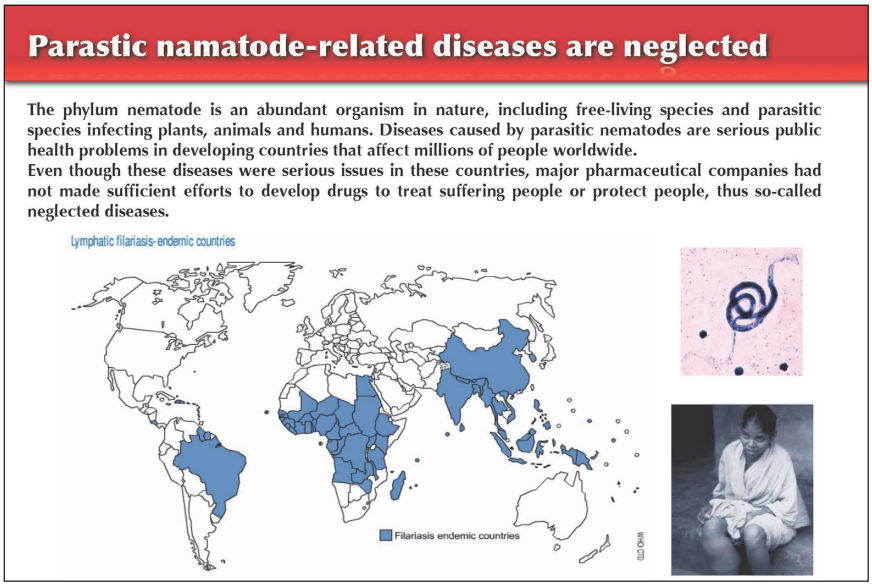
　これは、実は抗体がないのです。このタンパク質に関しては抗体が取れない。ですから、これが本当に抗体の代わりになる物質であります。



図－34

〈図－34〉　では、生物活性が出るかというので、実は結合するところがこんなところなので（右上図水色部分）生物活性が出ないかもと思っていましたが、生物活性が出ます。Control、これは神経細胞の突起が出ています。ligand を入れるとピュッと縮んでしまいます（中央下図）。それがわれわれのペプチドを入れると、ちゃんと突起を伸ばし始めます（右下図）。つまり、これは allosteric といいますが、界面ではないところに結合していますが、恐らくタンパク質の構造が少し変わり、ligand と結合できなくなったケースです。

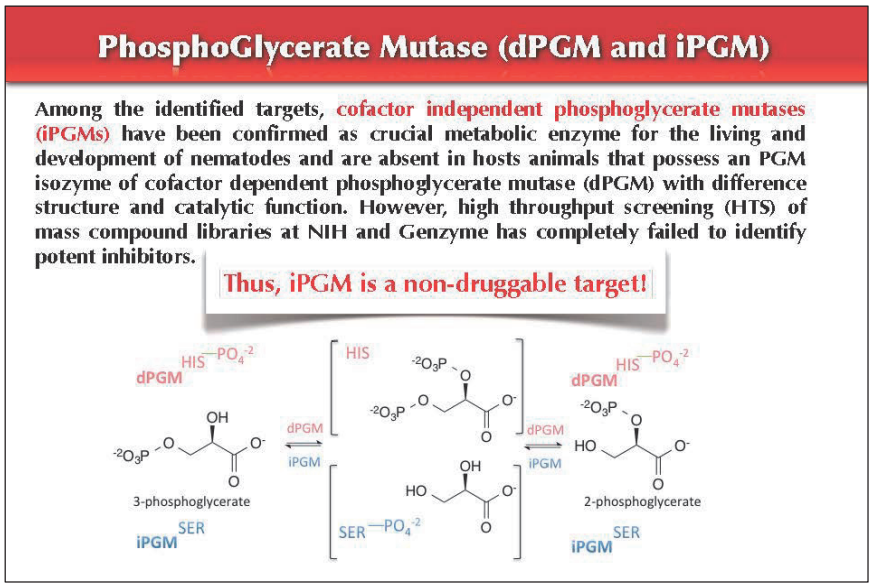
　きょう皆さんにお話するのは、どれも珍しいケースをピックアップしてお話させていただきたいと思います。



図－35

〈図－35〉　次に、もう一つだけお話させていただきたいのは、マラリア原虫の薬です。マラリア原虫の薬は、実はいま天然物で市販されています。メルクという会社と、大村先生という２年前にノーベル賞を取られた先生が開発され、多くの人が助かっているわけですが、今の薬は成虫に効きません。未成熟のマラリア原虫には効きます。どういうことかというと、いっぺん感染し

てしまうとずっと飲み続けないといけない。成虫はずっといるので飲み続けなければいけないことになります。だから、まだ新しい薬が欲しいと WHO はいっています。

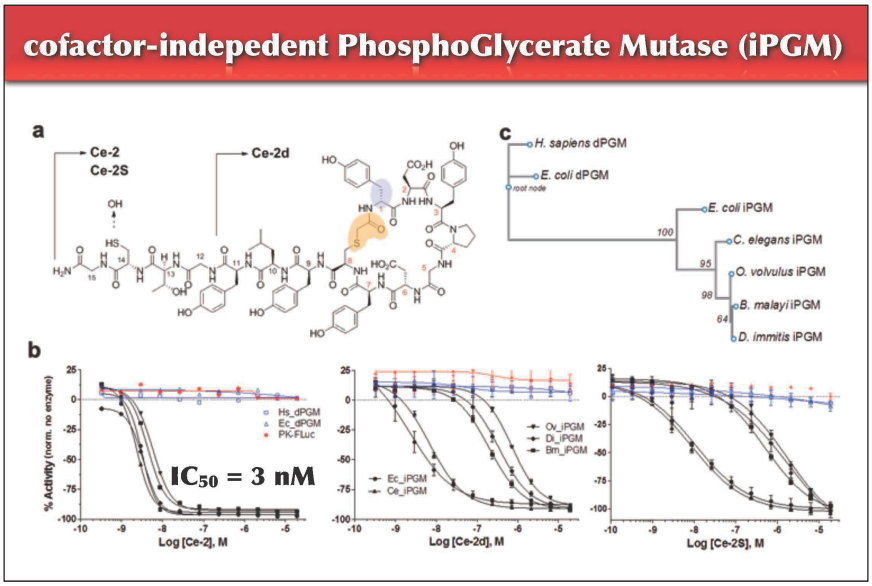


図－36

〈図－36〉　これをターゲットにしましょうということを始めました。きっかけは、実は NIH（米国立衛生研究所）との共同研究です。NIH に私の親友がいまして James Inglese という先生が私に、何とかこの標的に対しペプチドを取ってくれないかと頼んできました。これは cofactor independent phosphoglycerate mutases という酵素です。これは、実はわれわれの糖とかいろいろなものをつくるときに必要な必須の酵素で、われわれの体内にもあります。われわれの体内では少し違う名前です。cofactor dependent な酵素です。

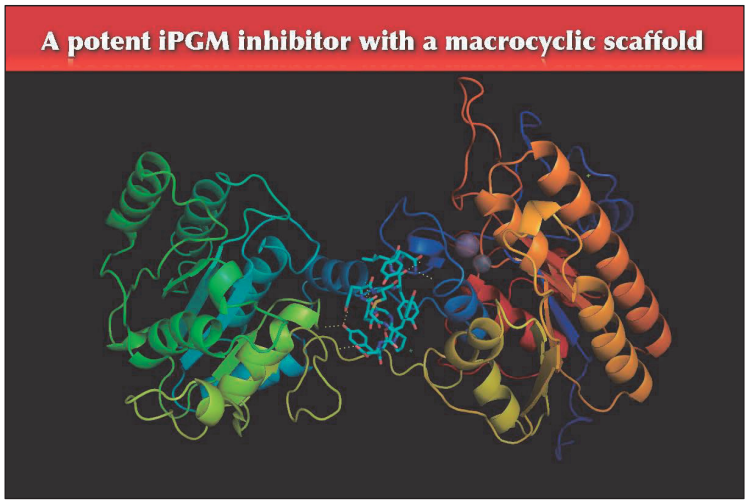
つまり、線虫の中で使われている酵素と人間が使っている酵素は全く違う酵素です。ただ、同じ反応をします。生きていくためにエッセンシャルな、絶対的に必要な反応経路を取っています。これはリン酸を図の左側から右側に移すという非常に簡単な反応の酵素ですが、NIH では自分たちのライブラリーを持っていて、化合物ライブラリーをスクリーニングしました。いわゆるトラディショナルなスクリーニングです。ヒットなしです。

ジェンザイムというアメリカのかなり大きなバイオベンチャーで、もう今は製薬企業になっていますが、この会社がスクリーニングしました。ヒットなしです。つまり、これは薬が見つからないターゲットとして諦めかけていたところに、NIH の私の友人がちょっとやってくれと言ってきましたので、やりましょうと。これは Neglected disease、要は患者さんが貧しい国なので、製薬会社があまりやらないのです。だから、そういうところをやるのは、われわれアカデミックの使命だと思っているので、それをやることにしました。



図－37

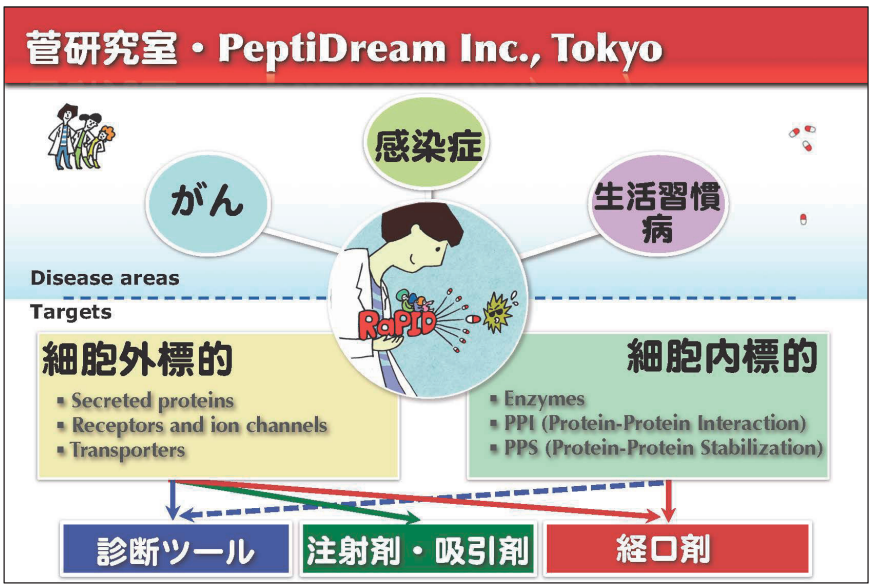
〈図－37〉　やって見つかった化合物は、こういう化合物です（a)。小さな環で後ろにテールがあります。後で分かったことですが、このテールがすごく重要です。テールがないと阻害活性が出ないことが分かりましたが、これもいま『Nature Communications』に in press です。もうすぐ論文が発表されると思います。このペプチドは 3nM という非常に強い阻害能力を発揮しました。これがヒトに対するものですが、ヒトには全くタッチしません、阻害しません。つまり、副作用はゼロです。マラリア線虫も含め、線虫にのみ効く。ほかの活性が少し違う化合物も見つかっていますが、この化合物に関しては非常に強い活性を示します。



図－38

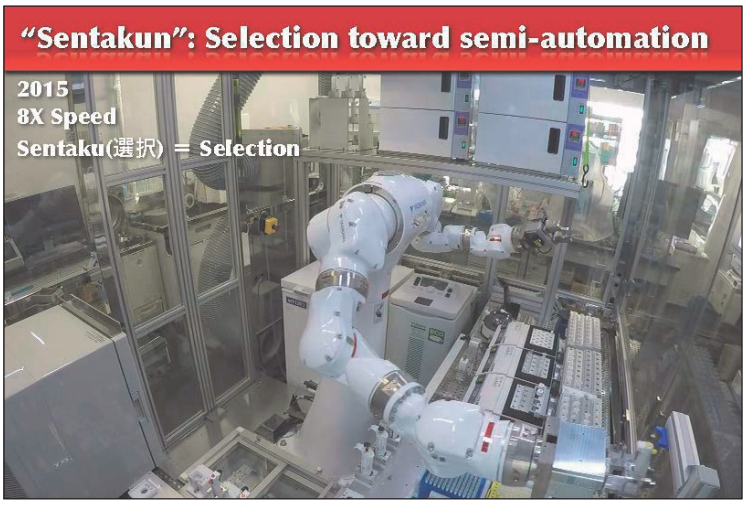
〈図－38〉　これも X 線を撮りました。残念ながら、頭の部分しか X 線が撮れなかったのですが、頭の部分の結合はこんな感じです（中央部分)。これは一つのタンパク質ですが、左右に二つあり、その界面に結合しています。つまり、この結合部分は結構動くところなので、例えば小さい化合物で何か阻害しようとするとできないのです。しかし、環状ペプチドぐらいのコンパクトなものがあればしっかりはまり、数ナノモラーの結合能力を発揮します。

この後、分かったことですが、先ほどテールが重要だと言いました。テールが実は伸びていき、金属部分に配位して、金属を押し出して阻害活性を示すことが後で分かりました。



図－39

〈図－39〉　われわれが想像している以上にいろいろな構造を持ち、それもかなり強い。普通の常識的に考えられないような化合物がばんばん取れてくるのが、この技術です。したがって、RaPID システムとか PDPS とか呼んでいるわれわれのシステムでがん、感染症、生活習慣病、いろいろな病気に対応できることが非常に大きなポイントであります。



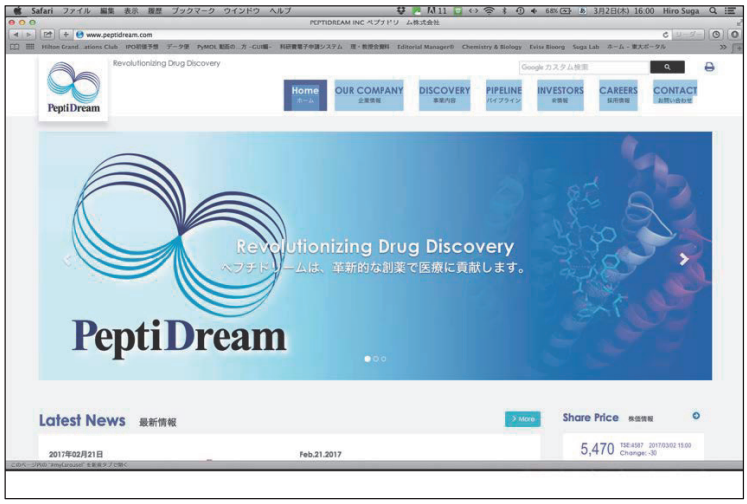
図－40

〈図－40〉　いま実は私の研究室ではロボットも開発しています。薬のスクリーニングをヒトの手でやるのではなく、ロボットでやらせようということで、ほぼヒトのようなロボットです（映像上映）。チューブを取って混ぜています。こういう、ヒトのようなことをします。ちゃんとフタを開けて、その中にちゃんとバランスを取ってチューブを入れ、しかも向きもきっちりとセンサーで確認しながら入れ、ボタンを押して centrifuge、遠心します。遠心でガーッと速く回し、ペプチドとかタンパク質とかを沈殿させます。取り出して、ちゃんと自分でどこに入れたか分かる

ようにセンサーがついていて、それを取り出して実験をします。

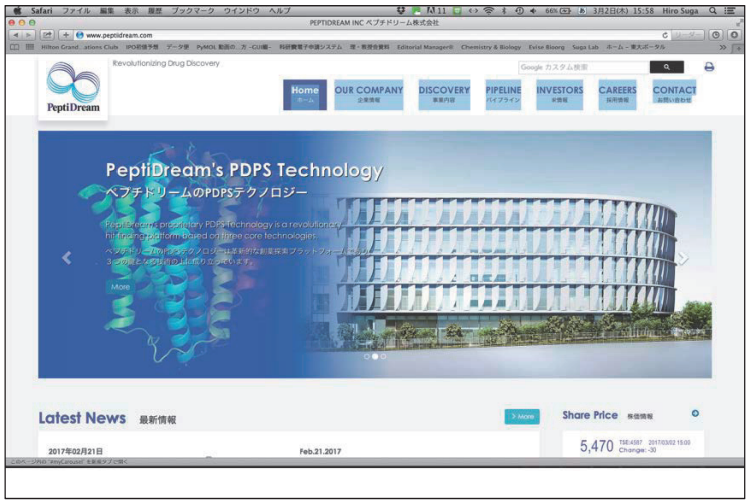
　このときに重要なのは、ピペッターがありますが、これは電動ピペッターで、このロボットができない唯一のことが、実はピペットのボリュームを変えられないという問題がありましたが、電動ピペッターにすることにより、Bluetooth で情報が移り、完全にピペットのボリュームが変わるシステムが出来上がりました。これにより、人間がするような行動ができるようになった。お金がかなりかかっています。

■ ペプチドリームについて



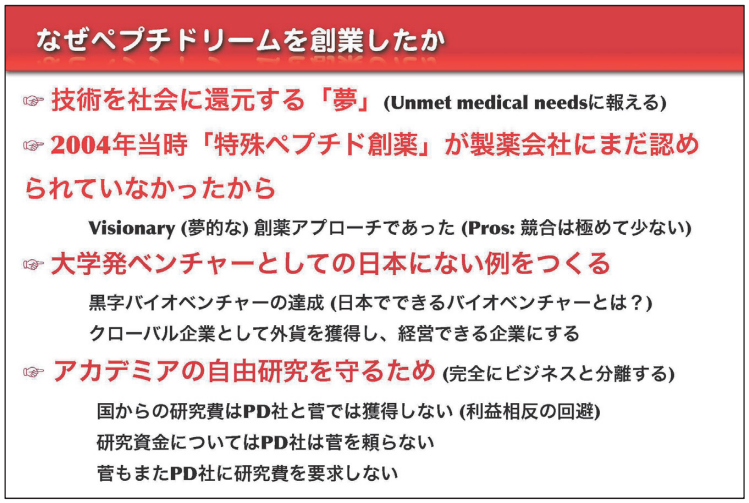
図－41

〈図－41〉　ペプチドリームの話を少しさせていただきたいと思います。ペプチドリームは今から 11 年近く前に私の技術をもとにしてつくった会社であります。名前ですが、ペプチドリーム、ペプチドのドとドリームをかけています。これは理由があります。当時、私のこの技術で特殊ペプチド、環状ペプチドで薬をつくりたいと製薬会社の人たちにかなり話をしました。しかし見向きもしてくれません。ペプチドなんて薬にならないということで、ではドリームにしようかということでペプチドリームという名前になっています。



図－42

〈図－42〉　近々、6 月、7 月ぐらいにほぼ完成すると思いますが、羽田空港の国際ターミナルから浜松町に向かうときに、左手にこの建物が見えます。今、この形がほぼ出来上がっています。これがわれわれ、ペプチドリームの自社の本社ビルということになります。川崎の殿町にできます。



図－43

〈図－43〉　今まで、大学の先生は研究と教育をやっていればいいという時代でしたが、今はそんなことでは終わりません。ちゃんと社会貢献をしなさいと言われます。社会貢献とは何かというと、要はイノベーションをしなさいということです。新しい産業をつくりなさい。本田宗一郎さんもそういうイノベーターだったと思いますが、それを大学の中でもっと活発化して、どんどん新しい技術を産業につないでいってくださいというのを国がものすごく言うようになりました。

私もどうやってやったらいいかということで、ずっと考えていました。私の技術は基本的にとてもパワフルだと自分で思って信用していたので、何とかそれを社会に還元して、イノベーションをつくりたいと思いました。よって、技術を社会に還元する夢ということを達成しようと。われわれの研究は皆さんの税金でやっています。したがって、何らかの形で今度は世の中に返す。われわれの場合は薬を出して患者さんを助けることになると思いますが、そういうことをする、夢ですね。

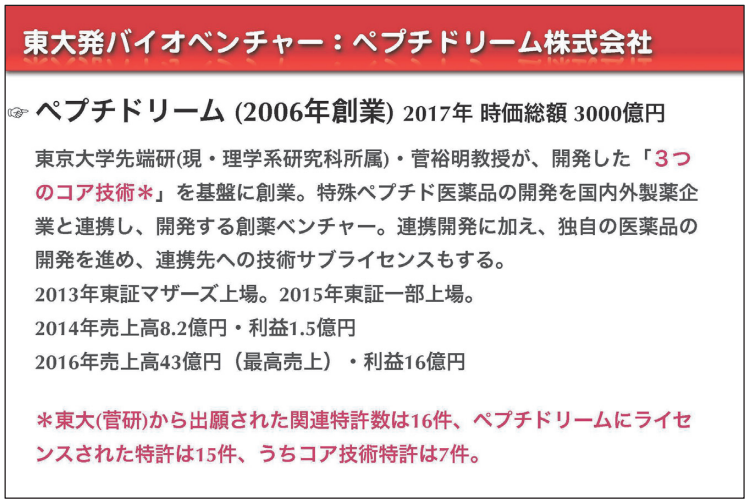
それからもう一つ、ベンチャーをつくったのはなぜかというと、先ほど申し上げたように、製薬会社が見向きもしてくれなかった。非常に突拍子もない技術だったので、皆さんはあまり信用していなかったけれど、私は信用していたのですが、ほかの人は「そんなことができるの、本当に？」ということだったので、非常にビジョナリーな夢的なアプローチだったことがあります。

それから、これは後から出てくる社長との約束で決めたことですが、大学発ベンチャーとして日本にない例をつくろうじゃないか。つまり、どういうことかというと、黒字のバイオベンチャーを達成する。これは当たり前のようですが、実はバイオベンチャーで黒字のところはほとんどありません。それをしようと。

それから、グローバル企業として外貨を獲得できる経営体制をとろう。つまり、どういうことかというと、ベンチャーをつくり国内だけで商品を売り、顧客をつくっても、これは別にいらないわけです。そんなことはいろいろな企業ができることなので、ではなく外貨を獲得できるような企業にしよう。つまり、それによって日本の経済をちゃんと活性化できるようにしたいという夢がありました。

もう一つ、私にとってこれは極めて重要ですが、産学連携と簡単に言うようですが、非常に難しいです。なぜかというと、われわれの持っている、私たちが雇っている人たち、あるいは在籍している学生さん全員の目標は論文を書くことです。イノベーションすることではありません。例えば、私が研究者を研究費で雇用していても、それは私が研究計画を立てたことをやるためにいるわけです。したがって、産学連携をしてくださいと言ってもそんなに簡単にできることではありません、その人たちの時間を使わなければいけない。

だったら分離させてイノベーションはそちらでやってもらおうということで、逆に言うと、それは自分たちのアカデミアの自由研究を守るためです。完全にビジネスと分離する。そのときに、窪田社長というのがペプチドリームの社長ですが、彼と約束したことは、利益相反を回避するために、国からの研究費は取らないと約束しました。研究資金についてペプチドリーム社は私を頼らないし、私もペプチドリーム社には研究費を要求しない。これは極めて珍しいケースで、ほとんどの大学の先生は、私のベンチャーが成功しているのを見ると、「菅先生はもう今はベンチャーからどんどんお金が来て、すごく裕福でしょう」とか「研究費は要らないでしょう」と言われていますが、実は、私はペプチドリーム社からは研究費はもらわないので、普通の研究者と一緒です。それぐらい、きっちりとした分離をするのを私は決めて始めました。

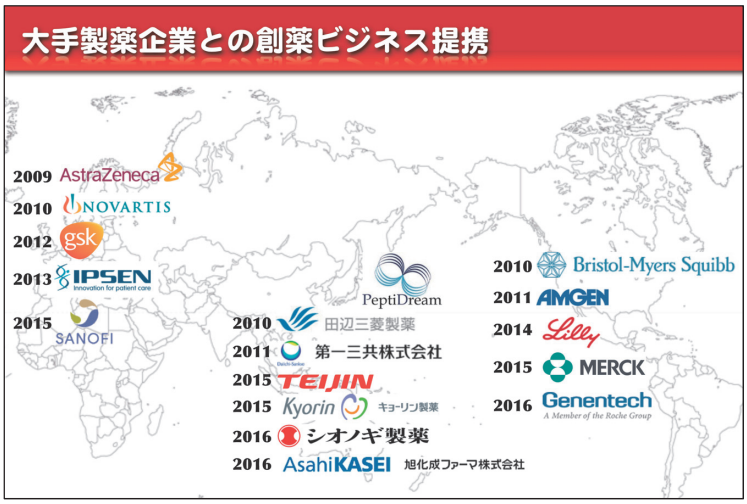


図－44

〈図－44〉　今、ペプチドリーム社はどうなっているかというと、2017 年の今年で時価総額が 3000 億円。だいたい 3000 億円を超えて上がったり下がったりという感じですが、2006 年に創業してだいたい 10 年ぐらいたっています。もともと東大先端研、後藤先生がいらっしゃったところですが、そのときにきょうお話しした三つのコアの技術を開発し、それをもとに特殊ペプチドをつくろうということでやりました。2013 年にマザーズに上場して、2015 年には東証一部に上場しています。

大学発バイオベンチャーで創薬をやっている会社としては初めての例になると思います。2014 年には売り上げが 8.2 億円で、利益が 1.5 億円ぐらいだったのですが、昨年は 43 億円を売り上げ、利益が 16 億円ぐらいあります。利益率の非常に高い企業であります。

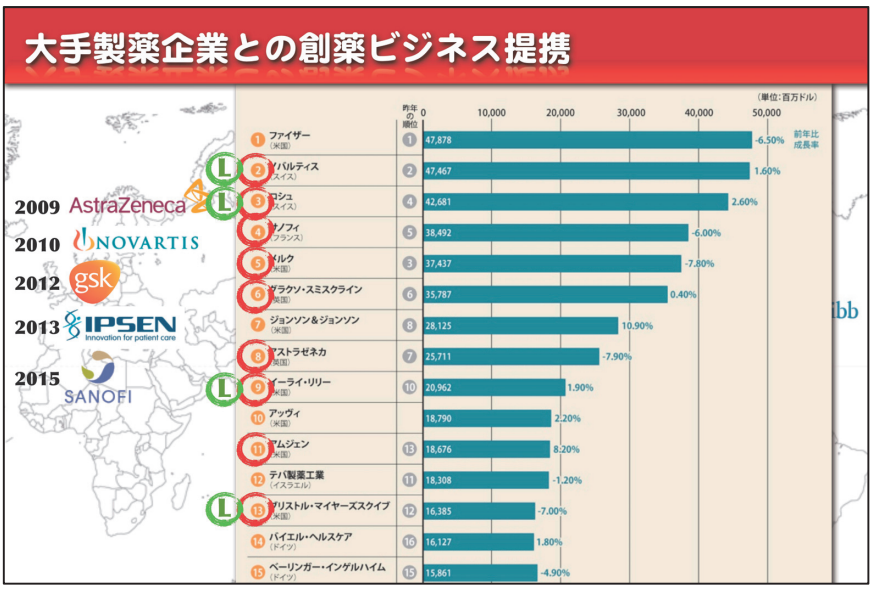
ここに書いていますが、三つのコア技術には東大の私の研究室から出ていった特許が 16 件あり、その特許のうち 15 件はペプチドリームにライセンスされています。コアは 7 件ということになります。



図－45

〈図－45〉　ペプチドリームがどういうビジネスを続けているかは、ここで話すことではないのですが、実は東京にしか会社はありません。ほかの国にブランチを持ったりはしないという、非常に節操のある会社というか、むちゃなことはしない会社です。最初のころは少しずつパートナーが増えてきて、つい最近はどんと増えました。

もともとは海外中心です。最初にわれわれの技術を見抜いてくれたのはブリストル・マイヤーズスクイブ、アストラゼネカ、ノバルティスといった会社が、今はノバルティスとかブリストル・マイヤーズスクイブとは非常に強いパートナーシップを結んでいます。最近になり、日本の企業がどんどん入ってきてくれるようになりました。いま 16 社が来られています。

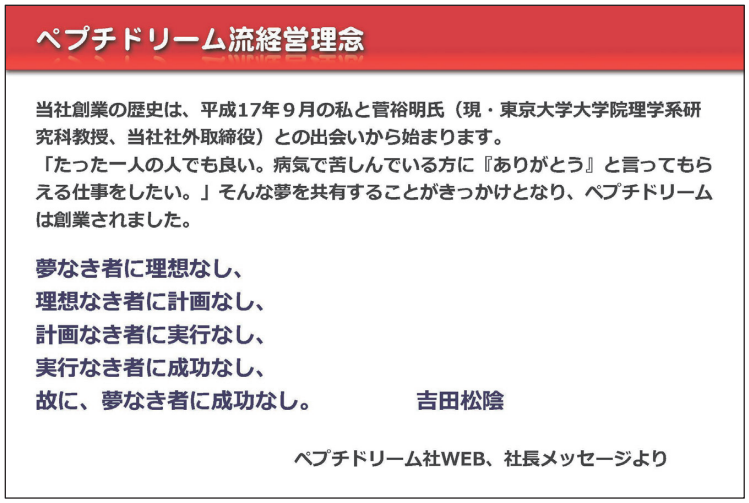


図－46

〈図－46〉　これは製薬企業のトップ 10 です。残念ながら日本の会社は入っていませんが、われわれが連携しているのは赤丸のところです。実は技術のライセンスを始めています。会社をスタートした当初はどうするか、非常に迷ったところですが、今は BMS、イーライリリーとロシュとノバルティスに技術をライセンスしています。

これはなぜかというと、われわれ、ほかの会社がやっている標的はしませんというビジネスモデルを組んでいるので、もしこの標的をどうしてもやりたいと思ったら、その会社は技術をライセンスするしかすべがないのです。実は、技術のライセンスはかなり高額です。それでもする。これを自分たちの薬の探索のプラットフォームとして自社に持ちたいという会社が増えてきたことになります。

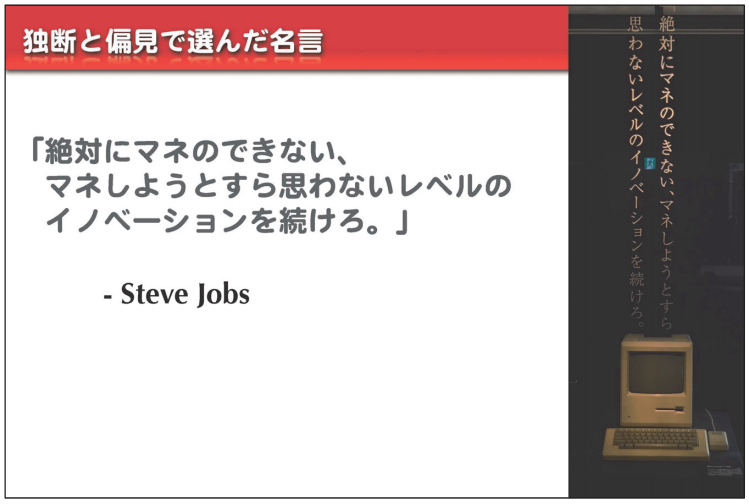
これから恐らくまだまだ増えていくだろうと思います。これは技術の流出だと言われるかもしれませんが、結局、いろいろなもののリターンはわれわれの日本の国に返ってくることになりますし、また一人でも多く患者さんを助けられる薬ができることを最大の目標にしているので、そこは仕方ないということで、技術もライセンスしています。



図－47

〈図－47〉　ペプチドリームの経営理念ということで、これは社長がウェブサイトに載せていることです。われわれはたった一人の人でもいいからその病気で苦しんでいる人にありがとうと言ってもらえるような仕事をしましょうということで、ペプチドリームをつくりました。

そのときに夢というのがわれわれのキーワードだったので、吉田松陰が言っている言葉ですね、「夢なき者に理想なし、理想なき者に計画なし、計画なき者に実行なし、実行なき者に成功なし、故に、夢なき者に成功なし」ということで、この経営理念をわれわれは座右の銘として今も続けています。

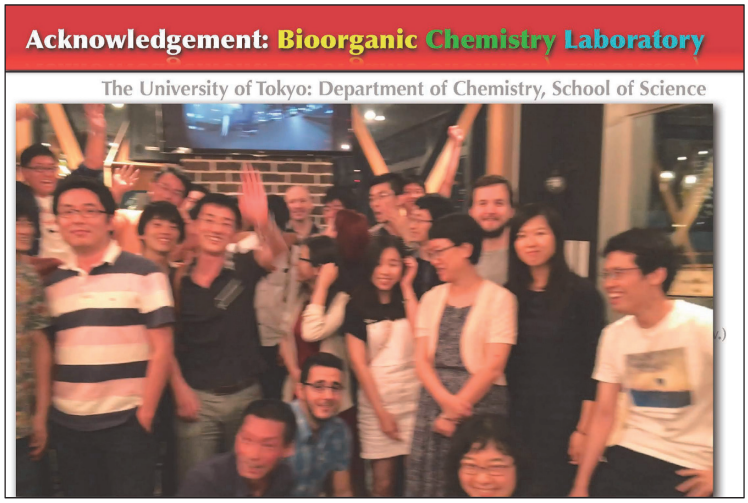


図－48

〈図－48〉　もうそろそろ時間になるかと思いますが、少し偏見で選んだ名言を言わせていただきます。これは Steve Jobs、私は実はアップルしかコンピューターは使ったことないぐらいのアップルファンですが、Steve Jobs が亡くなってからアップルの力が少し落ちていると、最近本当にそう感じる日々ですが、彼が言った言葉の中で僕が大好きな言葉はこの言葉です。「絶対にマネのできない、マネしようとすら思わないレベルのイノベーションを続けろ」と言っています。私にとっては二つのすごく大きな意味があり、マネをしようとすら思わないレベルまで研究のレベルを高める、技術のレベルを高めることが大切。

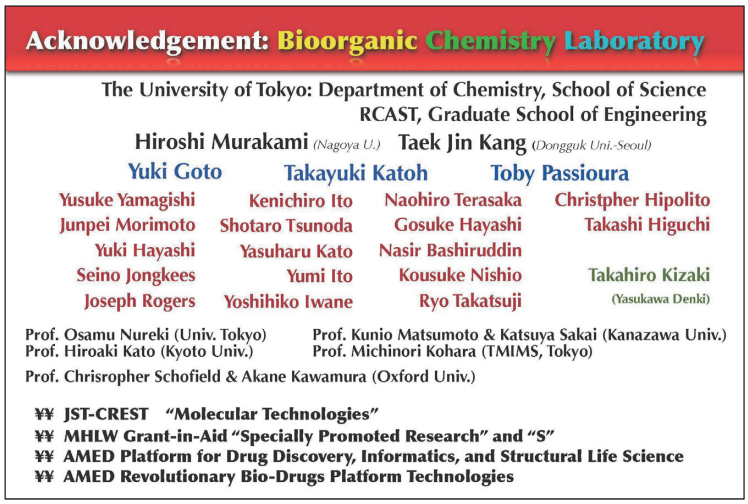
実際、今、ペプチドリームがやっていることはこれです。だからこそ、技術ライセンスが起きていると思います。これを続けろという非常に強い言葉もあると思います。私にとって、続けることは重要で、今ももちろんペプチドリームは続けていく、もちろんそのとおりですが、ほかにもマネしようと思わないレベルのイノベーションを続けていきたいと私自身は思っています。

■ おわりに



図－49

〈図－49〉　最後はうちの研究室の様子ですが、実は外国人がかなり多いです。全体では 50 人ぐらいいますが、20 人を超えるくらいの外国人、特にヨーロッパ、そういう人たちが多いのですが、こんな感じです。「飲み会をやるぞ」と言ったら、本当に全員集まります。50 人全員なので貸し切りです。どこへ行っても貸し切りで、みんなで食事をして飲むことを 2 カ月に 1 回ぐらいやっている感じです。



図－50

〈図－50〉　謝辞になります。英語で申し訳ないですが、私には本当にすばらしい伴侶というか、ずっとポスドク、それから助教をやってくれた村上君がいました。彼はいま名古屋大の教授になっています。彼の前に、いま京大の iPS 研の教授になっている齊藤博英もいて、私の研究室、東大のメンバーではないのでここに載せていませんが、そういう人。あとは韓国人の初期のころのスタッフ。それから、今は後藤君、加藤君、Passioura、これはオーストラリア人ですが、彼らが私の非常に重要なメンバーとして活躍しています。そのほか、学生はもちろんのことポスドク、いろいろな方に助けていただいていますし、共同研究者ももう今ではここに載せられないぐらい

の数に増えています。

研究費､これは皆さんの税金です｡この税金でもってわれわれの研究をやっているわけですが､何とかそれを将来も社会に還元していきたいと思います。

私の講演は以上になります。ちょうど１時間ぐらいだと思うのですが、恐らく中には非常に難しい話もあったと思いますが、長い間ご清聴いただき誠にありがとうございました。

【質疑応答】

参加者：　すばらしいお薬ができそうな期待が持てますが、最近、がんのお薬はかなりいろいろなものができてきたようですが、認知症の薬は期待できるものでしょうか。

菅：　できると思います。今はまだ認知症の薬というのは、脳を通っていかないといけないので、ここに実は大きなバリアがあります。それを通すのに、まだ困難なところが少しあります。ただ、私のアカデミックでやっている研究の中に、その兆しが見えるようなものもあり、今までの薬は何かを阻害して何かしたいというものですが、本当は例えばニューロンをバッと増やせるように activation（活性化）するような化合物があればいいのですね。それが実はできつつあります。

ですから、そういうものが将来、本当に薬になれば、認知症もかなり修復できる時代が来るのではないかと思います。まだまだ基礎研究の段階ですが、ちゃんとそれを目指してやっています。

参加者：　先生は昔、アメリカから帰られたころかどうか、確か日本の研究システムとか、若手研究者の支援について、ずいぶんご発言されていたような記憶がありますが、その後何年か日本にいらっしゃって、その辺はどのように、自分がおっしゃったのでうまくいったとか、なかなか直らないとか、その辺はいかがでしょうか。

菅：　私が帰国したころに本を１冊書き、日本のシステムはアメリカのシステムをよく理解せずにコピーしてやろうというような雰囲気が若干あり、そのことに対し、ずいぶん批判的なことを書いたりとか、そういう発言をしたりとか、あるいは逆にどうやって人材育成のシステムを日本に新しくつくるかということを、かなり発言して、文科省の委員会にもたくさん出て努力してきたつもりです。

実は研究システムについては、ずいぶんとよくなりました。例えば学術振興会のいわゆる科研費と呼ばれるシステムは、当時いいかげんではないですが順番待ち、要はくじに当たるような感じで研究費が当たるような感じでしたけれども、今はものすごく審査もしっかりしているし、そういうところのシステムはだいぶ変わったと思います。

それから、人材育成のほうですが、私が着任して以来、そういうことがあり、グローバル COE とか、リーディング大学院とか、そういう学生へしっかりと経済的支援をして、学生たちに研究に対する責任を持たせて、研究を仕事としてやってもらうプログラムはいくつか生まれています。ただ、それを十分だと私は思っていません。

十分だと思っていない理由の一つは、先生たちが実は研究費から学生たちにサポートを

出さないのですね。ですが私は出しています。かなり出しています。出さないといけないから、たくさんお金を取らないといけないのですが、それがまだ十分ではないのかなという危惧はあります。

あと、若手の研究者がどう育成されるかという問題は本当に深刻です。大きな大学が抱えている問題は、運営費交付金が減っていっている。かつ、定年を５年ぐらい延ばしたことで、自動的に若い人の雇用費が減るわけです。したがって、そこのところが今すごく大きな障害になっていて、運営費交付金がずっと減らされているので、大学はかなりあっぷあっぷしていると思います。

それゆえに、いま何を問われているかというと、今度は財源をイノベーションとか、そういうところから活路を見いだすしかない雰囲気になっていて、今は結構そちらのほうの委員会で毎週のごとく霞が関には行かせていただいています。引き続きやっているので、よろしくご指導をお願いします。

参加者：　いつもすばらしい講演をありがとうございます。先生の確率的な問題で言うと、どんなターゲットにもフィットするような化合物が見つかりそうな気がしますが、あえて言えば、何かできないような薬というのはあるのでしょうか。たくさんありますか。

菅：　ないです。僕はないと思います。確率的には、例えば１回やってできなくても、またもう一回やってライブラリーを少し変えてとやれるので、必ず取れると思います。

参加者：　ライブラリーをつくり直していけば必ず当たる。

菅：　ただ、一つ条件があり、タンパク質は単離・精製されてないといけないのですね。その標的タンパク質が単離･精製できないものも結構あります｡それは現状ではできない。とはいえ、そういう技術、タンパク質を合成するという単離・精製する技術は日進月歩なので、いずれは恐らくそういう問題はなくなる。そうすると、こういう技術によりいろいろなものが探索できる時代は当然来ると思います。

参加者：　もう一つだけ、先ほど先生の成功例で見せていたのは、側鎖が出ていましたよね。ということは端と端だけではなく、いろいろなところでつなぐような技術も既にあるということですか。

菅：　はい。

参加者：　また期待しています。どうもありがとうございます。

菅：　ありがとうございます。

■このレポートは平成 28 年３月２日コートヤード･マリオット銀座東武ホテルにおいて行われた、第 141 回本田財団懇談会の講演の要旨をまとめたものです。本田財団のホームページにも掲載されております。
講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得て下さい。

発 行 所　公益財団法人 本田財団
104-0028 東京都中央区八重洲2-6-20ホンダ八重洲ビル
Tel.03-3274-5125 Fax.03-3274-5103
http://www.hondafoundation.jp
発 行 者　山 本 雅 貴