

バイオ受託企業の動向

Trend of Entrusted Bio-business

1. 概要

ポストゲノム時代における新しいパラダイムとして、バイオ研究のターゲットは遺伝子から細胞・分子へと多様化し、個体間の遺伝情報や生化学的メカニズムの解析等の分野が顕在化している。一方、新薬開発がバイオ創薬、ゲノム創薬へと主軸を移すにつれて、医薬品開発コストの急騰、臨床試験中の候補化合物が開発中止に追い込まれるリスクの増大などにより、外部ノウハウの有効活用による迅速、低コストの医薬品開発への製薬企業のニーズは急速に高まっている。このような状況を反映して、オリゴ糖 DNA、ゲノム・SNP、タンパク質の受託製造を中心としていたバイオ受託市場においても、遺伝子から細胞、分子への事業対象の拡大や合成・解析支援サービス等への事業領域の拡大が進行し、多様化している。

バイオ受託市場は、年々競争が激化しており、総合力あるいは強力な差別化ポイントのいずれかを保有することが重要になっている。また、薬事法の改正により製薬企業が受託企業等の品質管理に責任をもつ体制に移行してからは、合成技術、設備、コスト、開発スピード等に加え、受託企業の品質管理体制への要求が厳しくなっている。

遺伝子治療では、ヒトゲノムに多くの遺伝子多型が見つかり、疾患のかかりやすさ、体質・個体差に遺伝子多型が影響することが解明されつつある。現在では、各種の SNP 解析サービス、遺伝子発現サービスをはじめとする遺伝子受託解析サービスが多く由企业によって提供されている。

また、2008年9月30日に「ゲノム薬理学を利

用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q & A」（厚生労働省）により、新薬開発のための臨床試験や市販後の臨床試験における被験者からの DNA を直接採取・解析が認められた。テーラーメイド医療のインフラが整備されるにつれ、ファーマコゲノミクス関連事業に焦点を当ててさまざまなサービスを提供する企業の動きが活性化する傾向にある。また解析サービスでは、タンパク質を網羅的に解析するプロテオーム解析、細胞の活動によって生じる特異的な分子（代謝物質）を網羅的に解析するメタボローム解析など、解析対象が広がりつつある。

抗体医薬は、多様な物質が存在する生体内で特定の疾患原因物質のみに作用するので、副作用を抑えながら有効性を持つ医薬品を開発することができる。抗体医療は次世代のバイオ医療として大きな期待が寄せられており、ドイツの MorphoSys 社と提携して事業展開をはかるジーンフロンティアや純国産技術によるヒト抗体の開発を目指す北海道大学発のベンチャー企業であるイーバックなどが抗体製品やサービスを提供している。

再生医療では胚性幹細胞（ES 細胞）や人工多能性幹細胞（iPS 細胞）が注目されている。ES 細胞は、動物の発生初期段階である胚盤胞期の胚の一部に属する内部細胞塊から作られる幹細胞株で、その樹立のために受精卵ないしより発生が進んだ胚盤胞までの初期胚が必要になるため、ヒトの場合には倫理問題の対象となっていた。すでに受精卵を破壊せずに ES 細胞を樹立する技術や発生停止したヒトの胚から細胞を樹立する技術が海外で開発されており、偶然にも 2007 年 11 月 27

表1 バイオ受託市場の主要な動き

- 1) バイオ受託市場環境の推移
 - ・バイオ研究の対象の拡大→遺伝子から、細胞・分子へ
 - ・テーラーメイド医療化研究の進展→個体間の遺伝情報や生化学的メカニズム解析へ
 - ・医薬品開発コストの増大、臨床試験前の候補化合物の薬物動態試験の重要性の高まりと外部委託ニーズの顕在化
 - ⇒ 解析、合成など受託サービスへのニーズの多様化と新たな市場の顕在化
- 2) 規制緩和の進展によるインフラの整備
 - ・「マクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(2008年6月、厚生労働省)
 - ⇒ 低分子化合物におけるMD試験が可能になる
 - ・「ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関するQ & A」(2008年9月、厚生労働省)
 - ⇒ 新薬開発中の臨床試験や市販後の臨床試験において被験者からDNAを採取して遺伝型を解析することが可能になる
- 3) 受託企業間の連携が進む
 - ・組換え遺伝子タンパク質の生産を行う片倉工業が結晶化、構造解析サービスを行う創晶と業務提携(2008年4月)
 - ・大阪府による「プロテインモール関西」プロジェクトの発足(2009年4月発表)

日に日米で同時に樹立する方法が発表されたiPS細胞とともに今後の展開が期待されている。

製薬企業の外部委託の活性化に伴い、薬物動態試験受託サービスをはじめ創薬探索プロセスにおける受託ビジネスが多様化している。薬物動態試験サービスは、包括的に受託する大手企業に加えて、専門領域に特化してサービスを提供する企業も多い。

2008年6月には厚生労働省から「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が出された。これにより微量化合物をヒトに投与し、化合物を測定することが可能になった。同年10月には理化学研究所神戸研究所に分子イメージングセンターが設置され、日本においてもマイクロドーズ臨床試験への試みがスタートした。

受託ビジネスの多様化、競争激化に伴い、受託サービス企業間の連携にも動きが現れている。例

えば、カイコとバキュロウイルスと組換え遺伝子技術を組み合わせてタンパク質の生産を事業としている片倉工業が結晶化技術を持つ創晶と提携してタンパク質の解析から生産までのワンストップサービスの提供をはかるなど、各社が得意とする専門分野、専門技術を組み合わせ、競争力を高めていく動きが今後顕在化していくと思われる。また、2009年4月24日には、大阪府がタンパク質関連の相互の研究成果の活用や新たなビジネス化支援等の促進を目的とする連携プロジェクト「プロテインモール関西」の設立を発表した。

2. 市場動向

2.1 受託合成サービス市場

2.1.1 組換え遺伝子タンパク質受託生産

タンパク質系医薬品の増加によるタンパク質製造需要の増大に対して、旭硝子は千葉工場に3,000Lの培養槽を備えたプラントを新たに開設した。これにより、横浜にある中央研究所とあわせて同社の商業用タンパク質受託製造体制は大幅に強化された。同社の基盤技術は分裂酵母 Spombe をベースとした ASPEX (分裂酵母利用製造システム) で、今後同社では cGMP 対応設備により、タンパク質のプロセス開発から大規模受託製造まで一連の受注サービスを拡大していく。

日本農産工業は、昆虫細胞、哺乳動物細胞を使用したタンパク質生産、DNA免疫を用いた抗体生産を手がけている。同社では昆虫細胞を用いて、大量のタンパク質を発現できる組換え技術である AcNPV 技術を持つ Protein Science 社と提携して、大学や製薬会社などから新薬の原料となるタンパク質や新薬の機能の対象となるタンパク質の生産を受託している。また、同社では昆虫細胞を使ったタンパク質発現サービスを提供している。同社の Bac Xpress Basic は、昆虫細胞およびバキュロウイルスを用いて目的タンパク質に応じた発現条件の最適化までを網羅するサービスで、発現に同社特有の expresSF+細胞を使用し、トランスベクターの作成から少量のタンパク質生産を行っている。

表2 受託合成サービスの主な製品

製品・サービス	提供企業	概要	価格
Bac Xpress Basic	日本農産工業	昆虫細胞およびバキュロウイルスを用いて目的タンパク質に応じた発現条件の最適化までをトータルに網羅するサービス	80万円
Kaiko Express	片倉工業	カイコおよびバキュロウイルスによるタンパク質の生産・精製サービス	タンパク質の生産…29万4,000円 (トランスファーベクタ費用を除く) タンパク質の精製26万7,000円～
PepSets	クラボウ	「マルチピンテクノロジー」技術により合成された受託合成ライブラリーサービス	価格例： 94本合成・MS分析なし 標準価格69万8,000円
抗体職人	ジーンフロンティア	ファージディスプレイ法によるカスタムモノクローナル抗体作製サービス	150万円 (抗原1つにつき)

片倉工業の「Kaiko Express」は、カイコとカイコに感染するバキュロウイルス、組換え遺伝子技術を組み合わせたタンパク質合成サービスで、タンパク質をmg単位でオーダーできる。バキュロウイルスを用いた生産系では天然型とほぼ同様の翻訳後修飾が起こることが知られており、高効率で、天然型と同等の活性を有するタンパク質を得ることができる。システインプロテアーゼ遺伝子を欠損したウイルス（CPd）株を開発して目的タンパク質の分解を防止し、生産性を大幅に向上した。同社のサービスはすでに1,500を超える受注実績を持っている。

2.1.2 ペプチド受託生産

クラボウは、オーストラリア、ミモトープス社の独自技術「マルチピンテクノロジー」により合成された受託合成ライブラリー PepSets を提供している。マルチピンテクノロジーは、96穴プレートと対をなすブロックに据え付けられたポリエチレン製の「ピン」の上でペプチドを同時合成する技術で、安価なことから少量で多種類のペプチド合成に適している。

ペプチド医薬品は抗体医薬品に代表されるタンパク質医薬品や低分子医薬品と比べて効果的にタンパク質間の相互作用を阻害することが可能で、次世代の医薬品形態として注目を集めている。東京農工大学発のベンチャーである JITSUBO が開

発した MolecularHiving 技術は、ペプチドのような中程度の分子量の化合物を構造変換させ薬理パラメーターを最適化させる技術で、同社ではペプチド類縁化合物の効率的な合成・分離技術を確立し、共同開発契約ベースで開発受託を行っている。

2.1.3 抗体作製サービス

抗体医薬はがん細胞などの標的細胞だけに結合するという抗体本来の性質を利用して疾病関連因子となるタンパク質を特異的に攻撃することができ、副作用のより少ない画期的な治療効果が得られることから世界的な抗体医薬開発競争が起こっている。ジーンフロンティアが提供する「抗体職人」は、ファージディスプレイ法によるカスタムモノクローナル抗体作製サービスで、動物免疫では不可能な抗体を作製し提供している。同サービスではドイツ MorphoSys 社が保有する150億種類の抗体からなるファージディスプレイのライブラリーからアフィニティー選択で目的の特異性を持った抗体をスクリーニングすることから、動物を使わずに狙った抗体を作成できる。ヒト抗体のライブラリーであるため、ヒト化操作が不要で抗体医薬での活用が期待されている。

2.2 受託解析サービス市場

2.2.1 遺伝子解析サービス

ファーマコゲノミクスの基盤となる SNP 解析

サービスでは、米国で現在遺伝子診断のスタンダードとしての地位を確立している TWT (Third Wave Technologies) 社の Invader[®]法を使用し、大手検査センター BML などが受託解析サービスを行っている。日本法人のサードウェイブジャパン (TWJ) は、薬物反応遺伝子、疾患関連遺伝子などの診断薬の開発・販売を行っている。Invader[®]法は、試薬を混ぜたら一定温度でインキュベートし、汎用の蛍光プレートリーダーで蛍光シグナルを測定するだけで高精度な遺伝子解析が行えるため、PCR による遺伝子増幅を基本的には必要としない。ハイブリダイゼーションだけに頼らずターゲット配列近傍で形成される DNA 鎖の立体構造も含めて判別するためターゲット配列近傍のホモロジーが高くて、99.9%以上という優れた特異性を得ることが可能で、薬物代謝酵素 CYP450 のような複雑な遺伝子群でも確実に解析できるという特色がある。多数の大手臨床検査会社において遺伝子型判別検査に使用されているほか、国際 HapMap プロジェクトやオーダーメイド医療化プロジェクトなどで使用され、先端的なバイオメディカル領域に欠かせない技術として注目を集めている。

独立行政法人産業技術総合研究所と日鉄環境エンジニアリングとの共同研究から開発された遺伝子検出技術である QP 法の実施権を持つ J-Bio21 は、グアニンによる蛍光消光現象 (quenching phenomenon) を利用して目的遺伝子を特異的に検出する SNP 受託解析サービスを提供している。QP 法では、一塩基の違いを QProbe と増幅産物の結合力の違いによる温度差から識別することにより SNP タイピングを行う。作業工程が DNA サンプル、QProbe、PCR 反応試薬を混合して装置にセットするという 1 作業工程で構成されているので、簡単、迅速、正確な解析が可能である。1 SNP のタイピングに必要なプローブは、1 種類の蛍光色素を標識したプローブが 1 本のみであり、QProbe 1 本で数百~数千反応に使えるので、多検体で同じタイピングをする場合は非常に安いコストを実現できる。また、異なる波長の QProbe

を用いて 1 反応で 2~3 SNP の同時判定が可能であり、ルーチン分析に高い適合性を保有している。

2.2.2 プロテオーム解析サービス

グラクソ・スミスクライン筑波研究所のプロテオミクス研究グループによって設立されたメディカル・プロテオスコープは、i-OPAL[®]法という同社独自の技術を用いてプロテオーム解析サービスを提供するプロテオーム解析に特化するベンチャー企業である。i-OPAL[®]法は、副作用が起きた患者と起きなかった患者の血液を比較分析することによりタンパク質を検出する手法で、1 ml あたり 10 ピコモル程度の微量タンパク質まで検出できる。同社ではこの技術を使用して、抗がん剤「イレッサ」の副作用についてアストラゼネカ社との共同研究に取り組んでいる。

2.2.3 メタボローム解析サービス

慶應義塾大学発のベンチャー企業であるヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ (HMT) は、細胞内に数万種類以上あるという代謝物質 (メタボローム) を短時間で一斉に測定する独自技術 CE-MS 法を保有する企業である。CE-MS 法は、代謝物質のほとんどがイオン性の低分子であることに注目し、イオン性低分子の測定に適したキャピラリー電気泳動 (Capillary Electrophoresis ; CE) と質量分析計 (Mass Spectrometry ; MS) を組み合わせた分析技術を基盤技術としている。メタボロミクスは、製薬における疾患バイオマーカーや有効性・安全性の高いバイオマーカー探索への応用が可能のほか、他のオミクス解析よりも表現型に近く化合物間の差を解析できるので、診断のターゲットとなる疾患バイオマーカーを探索するメタボロームプロファイル、生活習慣の改善や治療効果の確認などへの応用も期待できる。また、発酵、植物化学等他の研究領域への応用範囲が広い。同社では、メタボロミクス研究のリーディングカンパニーとして製薬企業との共同研究を通じて、バイオマーカー探索、ターゲットの有効性評価、リード化合物の最適化、候補薬物の効果および毒性の評価等創薬事業の各種フェーズに対する支援サービスを提供している。

表3 受託解析サービスの主な製品

製品・サービス	提供企業	概要	価格
Invader [®] 法試薬	サードウェーブ ジャパン	遺伝子診断薬の開発・販売 ・薬物反応関連遺伝子 ・疾患関連遺伝子 ・動植物品種選定 ・感染症	125 反応：40 万円 500 反応：100 万円
SNP タイピング	J-Bio21	QP 法によるレディーメイド、カス タムメイドによる SNP タイピング	DNA 抽出：3,000 円/1 検体 SNP タイピング基本料金：23 万円 ～/1 SNP SNP タイピング分析料金：1,500 円/1 検体・1 SNP
インベーター UGT1A1 アッセイ	積水メディカル	UGT1A1 遺伝子多型判定試薬	90 万円/50 回用（希望納入価）
GlycoStation	GP バイオサイ エンス	糖タンパクの糖鎖プロファイリン グおよびサンプル間の糖鎖部分構 造の解析サービス	21 万円/サンプル (タンパク定量以後の標準価格)

メタボローム解析サービスの問題点は、DNA マイクロアレイ解析等の受託サービスと比べ高価な点にあったが、2009年1月、同社はユーザーニーズの高い基本的なメタボローム解析に焦点を絞り込み、パッケージ化することで解析工程の最適化・自動化を進め、従来の5分の1でサービスを提供するベーシックプランを発表した。これにより、マイクロアレイ解析とほぼ同じ価格レベルで解析サービスの提供が可能になり、今後の発展が期待されている。

2.2.4 糖鎖解析サービス

ヒトのほとんどのタンパク質は糖タンパク質として存在しており、生命現象はタンパク質の機能だけでは説明がつかないことが多い。受精や細胞の分化、大腸菌のO-157のベト毒素にも糖鎖が関係しており、生命現象の動的な部分に第三の生体高分子といわれる糖鎖が帰納していることが解明されつつある。糖鎖の自由に合成できる技術はいまだ獲得されていないが、構造の明確な糖鎖を供給する技術を開発するために、糖鎖の構造・機能を解析する研究の進展が待たれている。

光の総合メーカーモリテックスのグライコムクス部門であるグライコムクス研究所は、2009年3月19日に同社も出資して設立されるGPバイオ

サイエンスに事業譲渡が発表された。同研究所では糖鎖プロファイリングシステムのために特別にデザインされた高速・高感度なスキャナーであるGlycoStation、167種のレクチンから厳選した45種のレクチンとのアフィニティーを測定することができるLecChip、GlycoStation専用の糖鎖構造解析ソフトウェアであるGlycoAnalyserを用いた糖鎖プロファイリングの解析サポートまでを行う受託解析サービスを展開している。同技術は産業技術総合研究所糖鎖工学研究センターと共同で実用化された技術で、GPバイオサイエンスにより引き続き提供されている。

2.3 その他受託サービス

積水メディカルは、薬物動態試験、スクリーニング試験、薬理試験、安全性試験等を総合的に提供する国内のトップ企業である。同社では標準化合物、非標準化合物を用いた、*in vivo*での試験サービスを受託するほか、*in vitro*でCYP分子種の推定・阻害試験、トランスポーター試験、各種動物間での比較代謝試験等を包括的に提供している。

RCAS (Nuclear Receptor Cofactor Assay System: 核内受容体・コファクターアッセイシ

システム)は、96穴マイクロタイタープレート上に固定化したコファクター(コアクチベータ、コリプレッサー)とさらに結合して生成するリガンド・受容体・コファクター複合体の生成量を測定するアッセイ法で、エンバイオテック・ラボラトリーズによって開発された。RCASは核内受容体に関連する有用物質探索をサブタイプ選択性やコファクターによる組織特異的な作用を考慮したスクリーニングを*in vitro*系で可能にし、主に生活習慣病をターゲットとした核内受容体・コファクターをラインナップしている。同社は2009年4月1日、バイオ関連事業を藤倉化成に事業譲渡、RCAS受託サービスの実施は積水メディカルに移管されている。

トランスポーター試験は、受託試験とキット販売で構成され、積水メディカル、ジェノメンブレンなどからサービスが提供されている。トランスポーターは、生体膜に存在する膜タンパク質の一種であり、本来は糖、アミノ酸などの栄養物質やホルモンなどの生理活性物質を細胞内外に輸送する働きを持つ。サイケンではトランスポーター群が薬剤の体内への取り込みや排出などに重要な働きをすることが解明されつつあり、CYP450に次ぐ解析対象となりつつある。薬剤排出型ABCトランスポーター、薬剤吸収型トランスポーターの受託サービスや機能解析試薬キットを事業の支柱として展開している東京工業大学発のベンチャー企業であるジェノメンブレンは、米国、韓国、中国等への積極的な展開をはかるとともに、ヒトMDR1遺伝子の発現量に影響を与える転写制御領域の遺伝子多型解析について独占的実施権を受け、事業の拡大をはかっている。

3. 市場規模

受託合成市場の市場規模は、抗体医療やタンパク質医薬品の増加に伴い拡大基調にある。中心は遺伝子組換えタンパク質であり、市場は60億円弱に達しているものと思われる。その中で約20%が研究用途と推測され、10~15億円程度と考えられる。一方、受託解析市場はタンパク質受託解析

に伸び悩みがみられるものの、全体としては漸増基調にある。遺伝子受託解析が70~80億円、タンパク質解析が20~30億円程度の市場に達していると思われる。薬物動態試験受託サービスは製薬企業、研究所等の外部委託に伴い増加している。100億円市場までは達していないものの80~90億円レベルに達していると推測される。

4. 企業動向

4.1 片倉工業

カイコとバキュロウイルスを用いたタンパク質生産サービス「Kaiko Express」を提供する片倉工業は、レーザー照射による結晶化サービスに強みを持つ創品と提携して、自社が受注窓口となってタンパク質の生産・精製から結晶化構造解析までを一括受託するサービスを開始している。同社が受注し、生産・精製したタンパク質を創品が持つ先端的な結晶化技術を用いて結晶化し、創品が提携する光学機器メーカー、リガクの子会社のファルマアクセスの最新鋭のX線回析装置によるタンパク質結晶構造解析を組み合わせることで、短期間、低コストでの創薬支援を行っていくというもので、創品にとってはタンパク質の生産・精製設備を持たない中堅製薬企業からの受託拡大、片倉工業にとっては自社ビジネスの付加価値拡大に結びつく。同社ではこのほかにもジーンフロンティア、バイオマトリクス研究所、医学生物学研究所などとの提携による抗体作製サービスを展開している。また、感染症の流行などによる原料調達への影響が懸念されている動物由来の血液凝固検査試薬を開発しているシスメックスの遺伝子組換え技術と同社のカイコによる遺伝子組換えタンパク質量産技術を組み合わせ、従来の3分の1の10日間で原料調達を可能にするなど、積極的に企業間連携を模索している。

4.2 メディビックグループ

メディビックグループは、バイオマーカー創薬支援、テラーメイド健康管理支援創薬、投資事業を展開しており、ファーマコゲノミクスを基盤

とする事業に経営資源を集中する体制に移行している。中でも中核の事業である臨床試験支援サービスでは、「PGx トータルソリューションサービス」として、臨床試験の戦略・企画の構築から、検体の収集・輸送、臨床試験施設への支援、財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター（TRI：神戸市）との共同事業である検体保管、匿名化システム、データ解析支援サービス、ドキュメント作成などをGLP基準に準拠させてトータルに提供している。また、2008年に開始したテラーメイド健康管理支援事業「DNAプライベートバンク」サービスはビジネス向けに構築している高度な事業基盤を活用し、医療機関と連携して個人の体質に合わせた最適な予防や健康管理を支援するための製品やサービスを提供している。バイオマーカー支援サービスでは米国のPPD Biomarker Discovery Science社と提携してプロテオーム、メタボローム、ペプチドーム解析サービスを提供するほか、DNA2.0社との提携による遺伝子構成受託サービス等を提供している。

4.3 積水メディカル

2008年第一化学薬品と積水化学のメディカル事業部が事業統合して積水メディカルが設立された。同社では、事業を検査、医療の2部門、4事業分野（検査薬、検査用具、医薬、薬物動態）に

再編して経営資源を集中し、グローバルメディカルカンパニーを目指している。検査部門では検査薬、専用分析装置の製品ラインナップの充実をはかり国内シェアNo.1を目指すほか、受託ビジネスである医療部門ではキラル（化合物）合成技術の強化を通じた医薬原体事業の拡大をはかっている。また、すでに薬物動態試験、スクリーニング試験、薬理試験、安全性試験等を総合的に提供し、国内トップ企業の地位を確立している薬物動態事業では、ヒト型肝炎細胞を取り込んだキメラマウスを用いた薬物動態試験の本格的な受託を開始した。さらに、2008年には米国の*in vivo*試験受託機関であるXeno tech社を買収、また、国内ではエンバイオテック・ラボラトリーズが開発したRCASを用いたGLPに基づく受託サービスを開始するなど積極的に事業の強化をはかっている。さらに、10月にはヒト遺伝子多型を判定する体外診断用医薬品「インベダー UGT1A1 アッセイ」が日本ではじめて保険適用され、実用化への第一歩を踏み出した。この診断薬は、サードウェーブ社のInvader法を原理とするUDPグルクロン酸転移酵素の分子種の1つであるUGT1A1遺伝子多型のうち、UGT1A1*28とUGT1A1*6を判定するキットで、抗がん剤「塩酸イリノテカン」の副作用発現の可能性の予測が可能になり、テラーメイド医療への貢献が期待されている。

