

ペプチド医薬品開発の革命

ペプチドリーム社の強さを支える特許戦略

菅 裕明

東京大学大学院理学系研究科・化学専攻

生物有機化学教室・教授

研究哲学

「異端は認められた瞬間に先端に変わる」

—2012年 菅 裕明



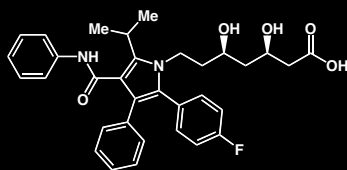
研究哲学

Curiosity-Driven Research + Technology-Driven Research

両輪の研究を推進することで
「誰もマネしようと思わないレベル」
の発明（インベンション）を行い
価値（イノベーション）を生み出す

新しい薬の種：New Modalities

低分子化合物



バイオリジックス



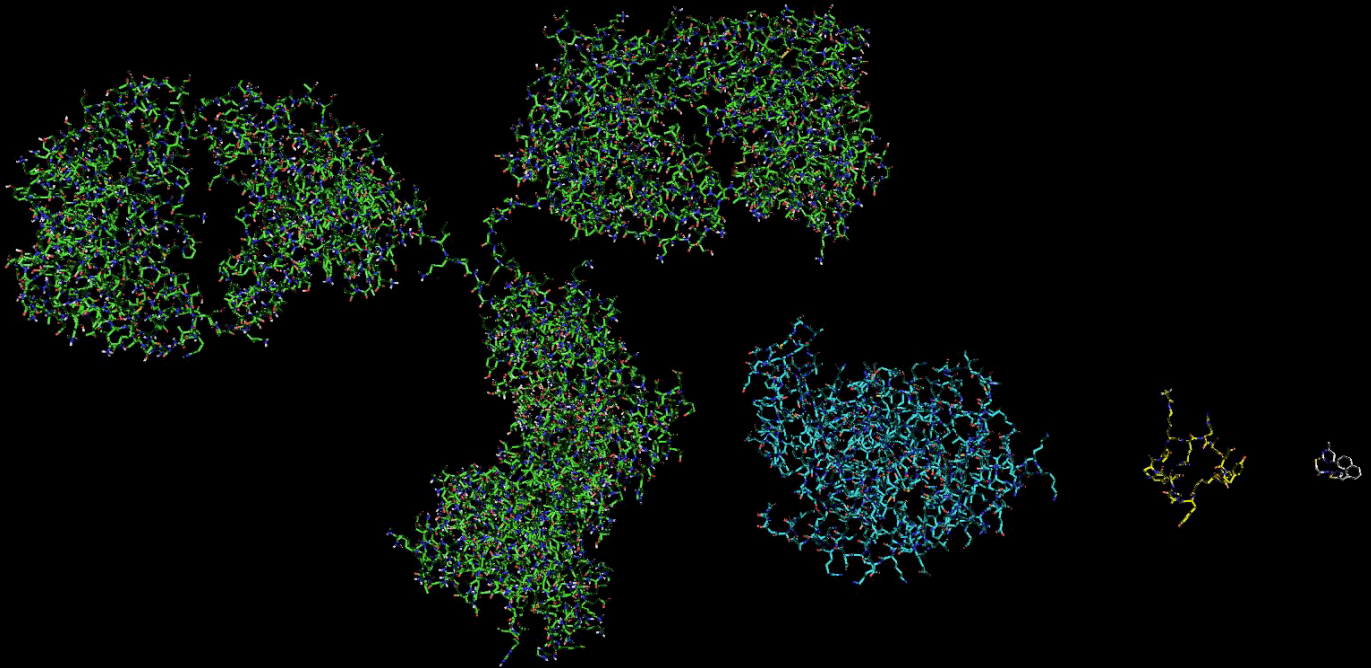
特殊ペプチド

Molecular weight (Da) 500 1,000 1,500 2,000 2,500 10,000 30,000 150,000

5のLipinski法則

- Not more than 5 hydrogen bond donors (nitrogen or oxygen atoms with one or more hydrogen atoms)
- hydrogen bond acceptors (nitrogen or oxygen atoms)
- A molecular mass less than 500 daltons
- An octanol-water partition coefficient[5] log P not greater than 5

抗体、標的タンパク質、特殊ペプチド、低分子化合物の大きさ比較



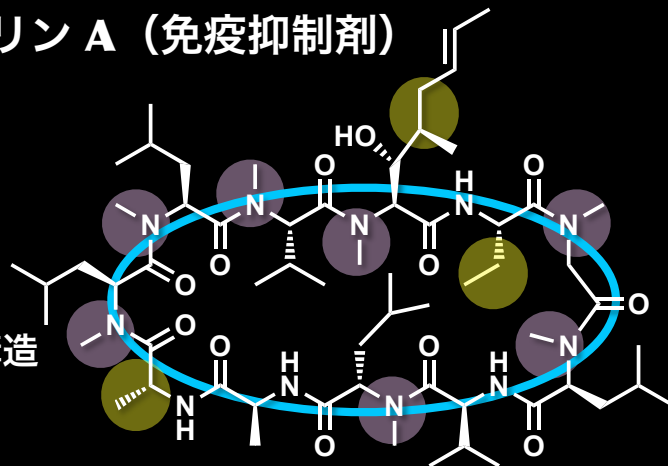
天然物から得られるインスピレーション

シクロスポリン A (免疫抑制剤)

● Nメチル化主鎖

● 特殊側鎖

○ 非還元的な大環状構造



特殊ペプチド

(非タンパク質性アミノ酸を含むペプチド)

- ・ 固い構造 (直鎖と比較して)
- ・ 標的への高い結合力
- ・ 分解酵素耐性
- ・ 細胞膜透過性 (経口剤)

特殊ペプチド：薬としてのポテンシャル

鎖状ペプチド（ジスルフィド結合も含む）

低ペプチダーゼ耐性が

☞ 血中安定性が悪い

構造的に「ふらふら」 (too dynamic)

☞ 標的への結合が弱い

2次代謝物ペプチド（特殊ペプチド）

主鎖骨格修飾による高ペプチダーゼ耐性

☞ 血中安定性が高い

短鎖骨格の環状化による構造的に固さ

☞ 標的への親和性が高い

ブレイクスルー技術

遺伝暗号リプログラミング

フレキシザイム **Flexizyme**

カスタムメイド無細胞翻訳系 **FIT system**

(**Flexible** tRNA acylation ribozyme)

(**Flexible** In-vitro Translation system)

RaPIDプラットフォーム技術

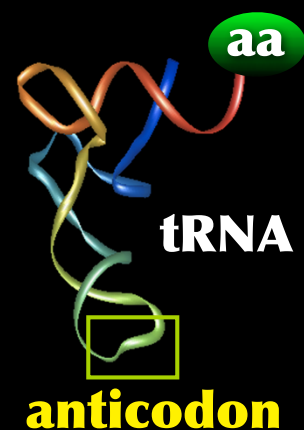
(**R**andom non-standard **P**eptide **I**ntegrated **D**iscovery)

(**PDPS**: **P**eptiDream **D**iscovery **P**atform **S**ystem)

生命の法律：遺伝暗号

	U	C	A	G	
U	Phe Leu	Ser	Tyr Stop	Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu	Pro	His Gln	Arg	U C A G
A	Ile Met(S)	Thr	Asn Lys	Ser Arg	U C A G
G	Val	Ala	Asp Glu	Gly	U C A G

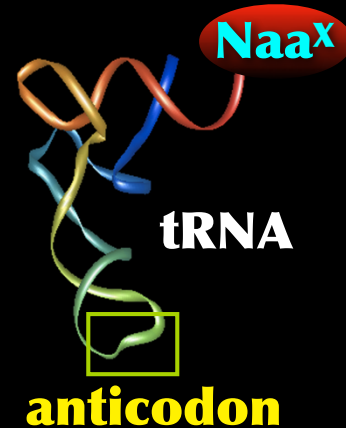
アミノアシルtRNA合成酵素
ARS (Aminoacyl-tRNA Synthetases)



法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

	U	C	A	G	
U	Phe Leu	Naa ¹	Tyr Stop	Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu	Naa ²	Naa ⁵ Gln	Arg	U C A G
A	Ile Met(S)	Naa ³	Asn Lys	Naa ⁶	U C A G
G	Val	Naa ⁴	Asp Glu	Naa ⁷	U C A G

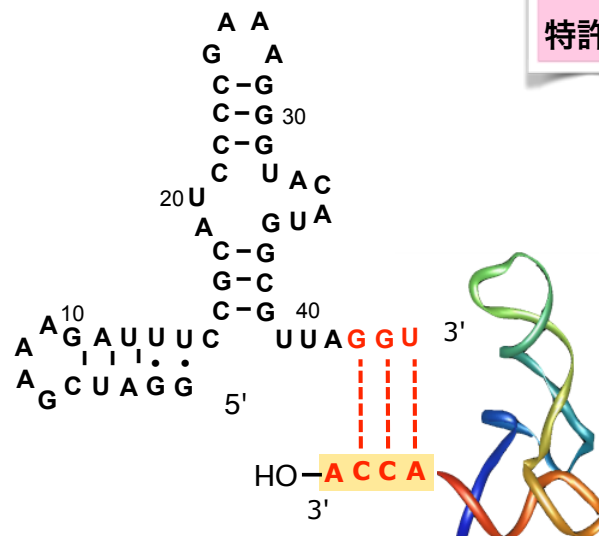
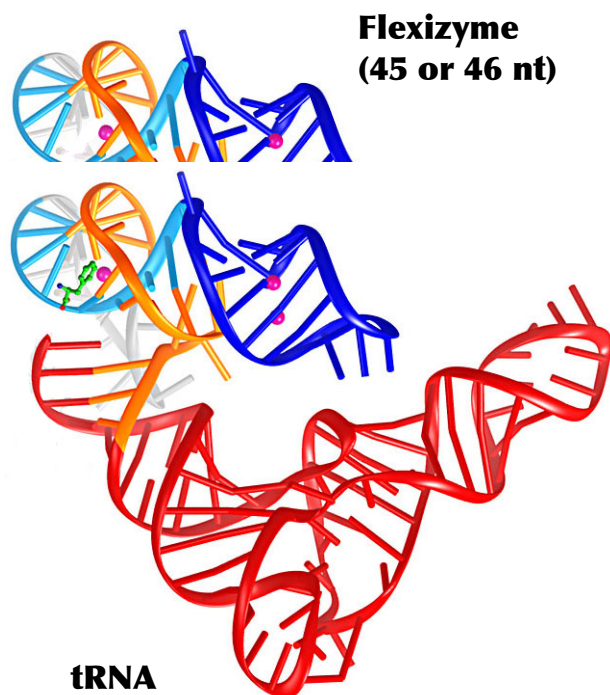
アミノアシルtRNA合成酵素
ARS (Aminoacyl-tRNA Synthetases)



Naa^X

非タンパク質性
アミノ酸

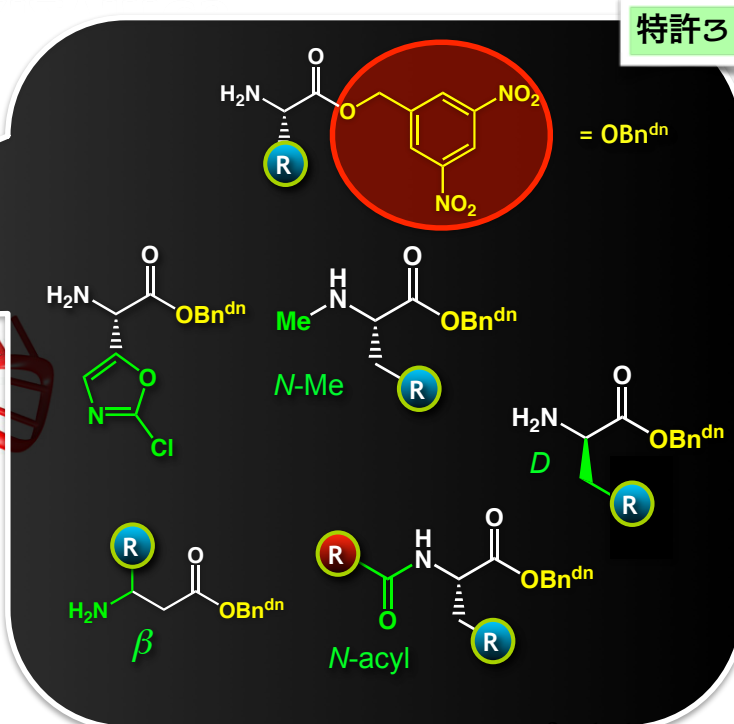
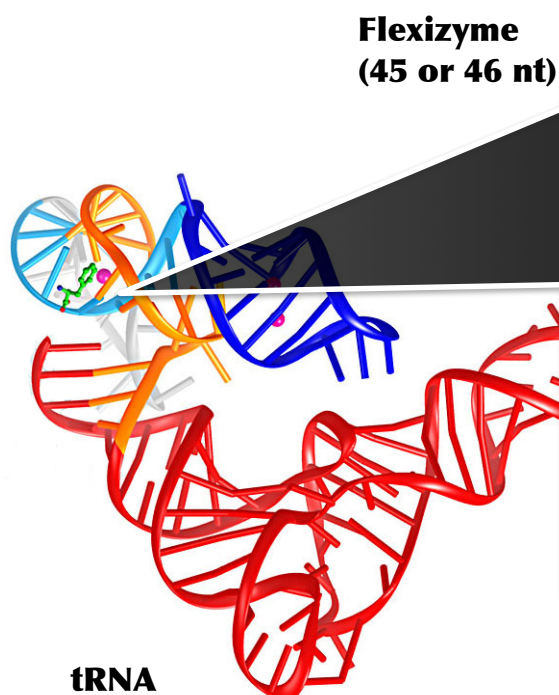
フレキシザイム : Flexizymes



特許1
特許2

3 patents are granted.
EMBO Journal 2001, JACS 2001, RNA 2001, NAR 2002, Saito & Suga
Nature Methods 2006, Murakami & Suga et al., Nature Protocols 2011, Goto, Katoh, & Suga
Collaboration with Adrian R. Ferré-D'Amaré (NIH) Nature 2008

フレキシザイム : Flexizymes

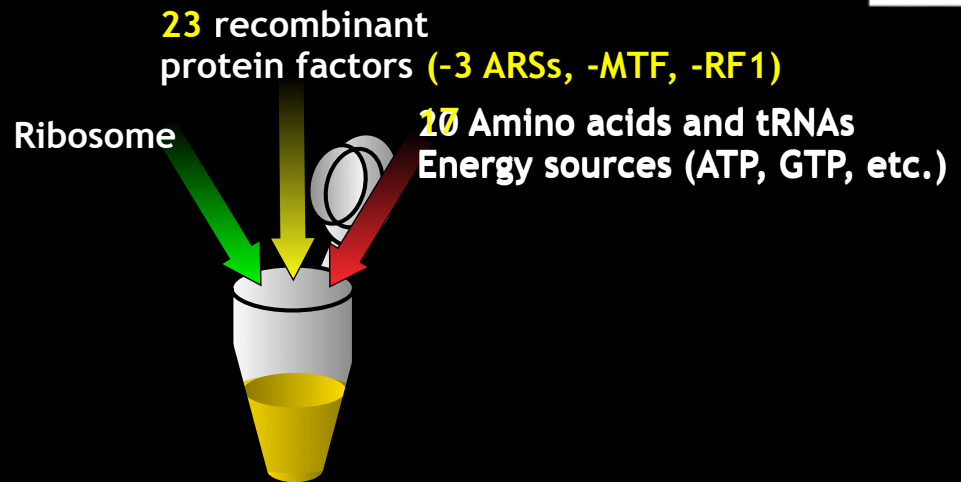


特許3

3 patents are granted.
EMBO Journal 2001, JACS 2001, RNA 2001, NAR 2002, Saito & Suga
Nature Methods 2006, Murakami & Suga et al., Nature Protocols 2011, Goto, Katoh, & Suga
Collaboration with Adrian R. Ferré-D'Amaré (NIH) Nature 2008

FIT (Flexible in-vitro translation) システム

特許4

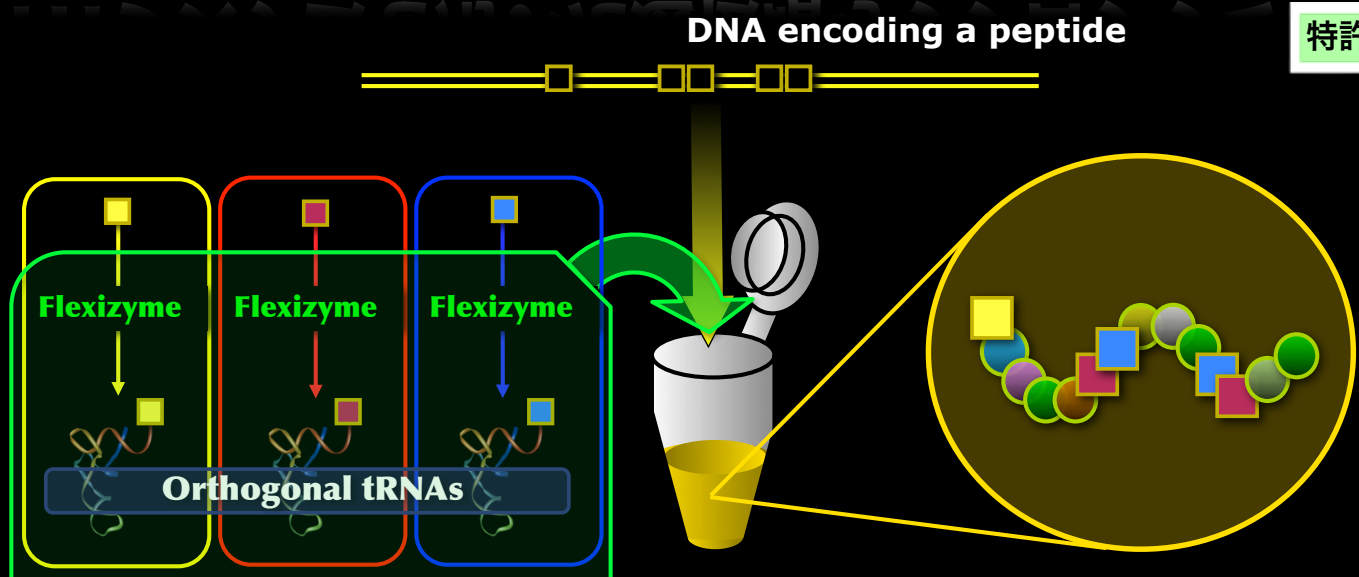


カスタムメイドの無細胞翻訳系

Nature Methods 2006 and Nature Protocols 2011

FITシステムを用いた遺伝暗号リプログラミング

特許4



フレキシザム + カスタムメイドの無細胞翻訳系
FIT system (Flexible In-vitro Translation)

Nature Methods 2006 and Nature Protocols 2011

法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

伸長反応表
開始反応表

1st	2nd				3rd
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U C A G
	Leu		Stop	Stop Trp	
C	Leu	Pro	His	Arg	U C A G
			Gln		
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U C A G
	fMet		Lys	Arg	
G	Val	Ala	Asp	Gly	U C A G
			Glu		

Goto et al. ACS Chem Biol & RNA 2008

法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

伸長反応表

開始反応表

1st	2nd				3rd
	U	C	A	G	
U					U C A G
C					U C A G
A	fMet				U C A G
G					U C A G

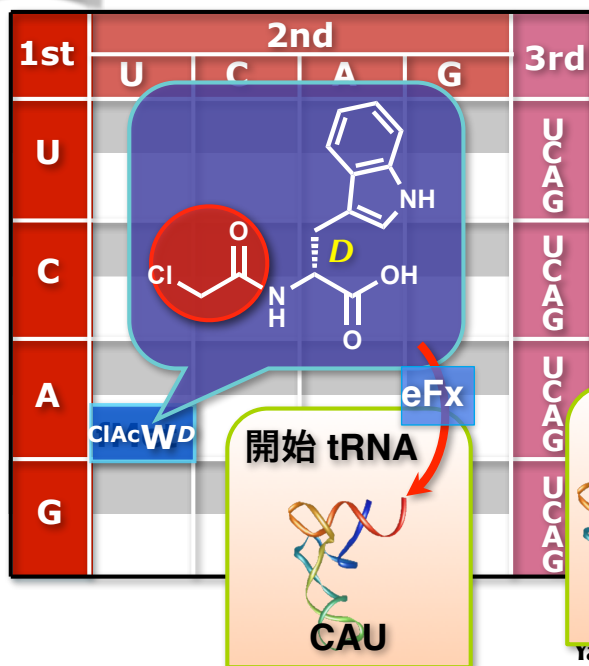
1st	2nd				3rd
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U C A G
	Leu		Stop	Stop Trp	
C	Leu	Pro	His	Arg	U C A G
			Gln		
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U C A G
	Met		Lys	Arg	
G	Val	Ala	Asp	Gly	U C A G
			Glu		

Goto et al. ACS Chem Biol & RNA 2008

法律を変える：遺伝暗号リプログラミング

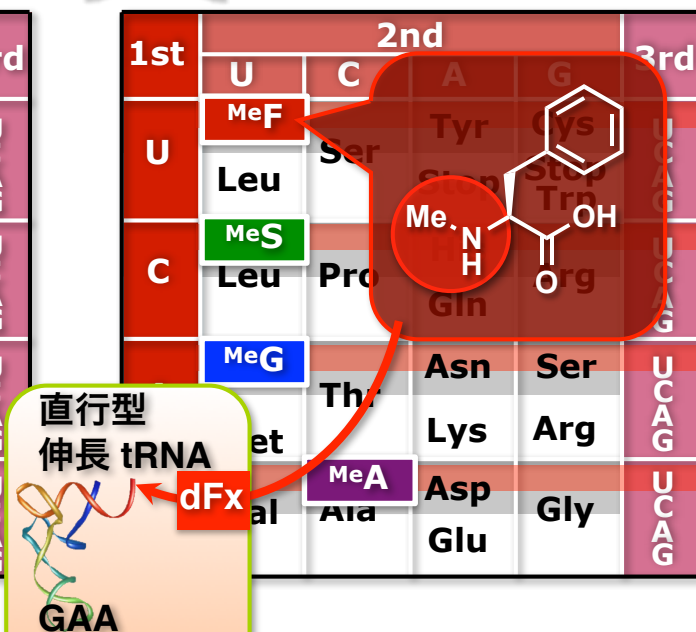
特許5

開始反応表



特許6

伸長反応表



Yamagishi et al. Chemistry & Biology 2011, Patent filed in 2010

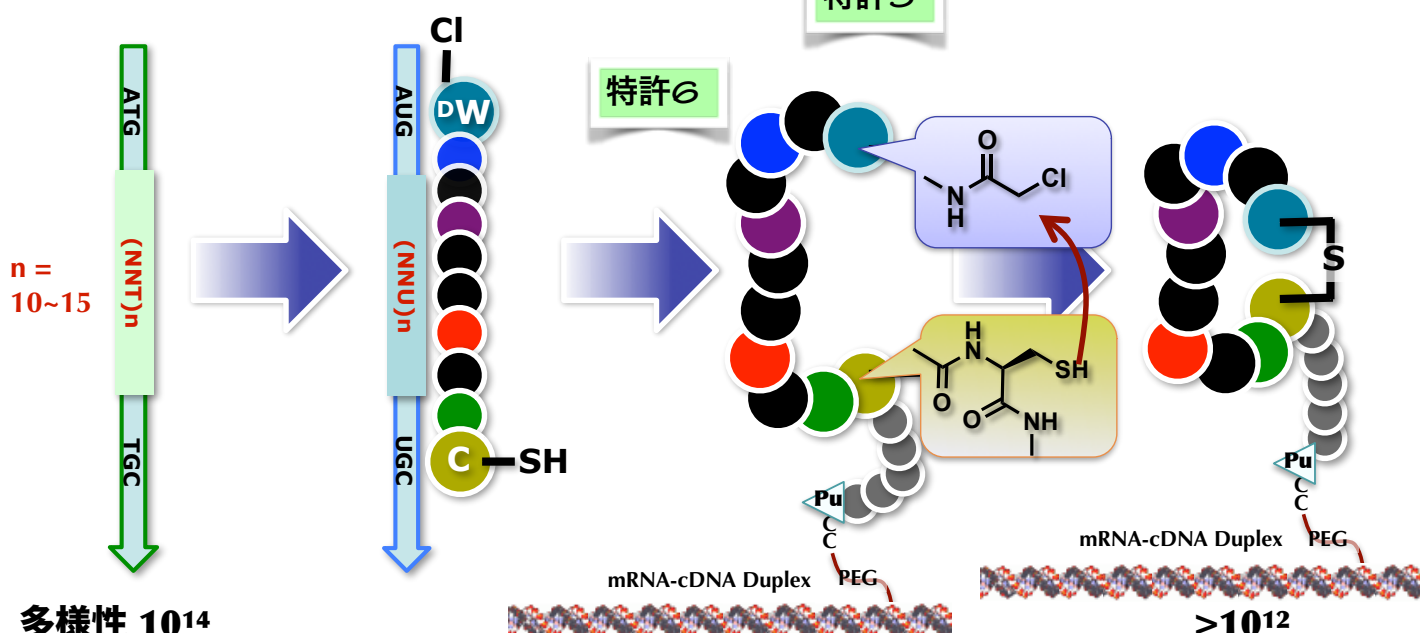
大環状特殊ペプチドライブラリーの翻訳合成

鋳型DNA

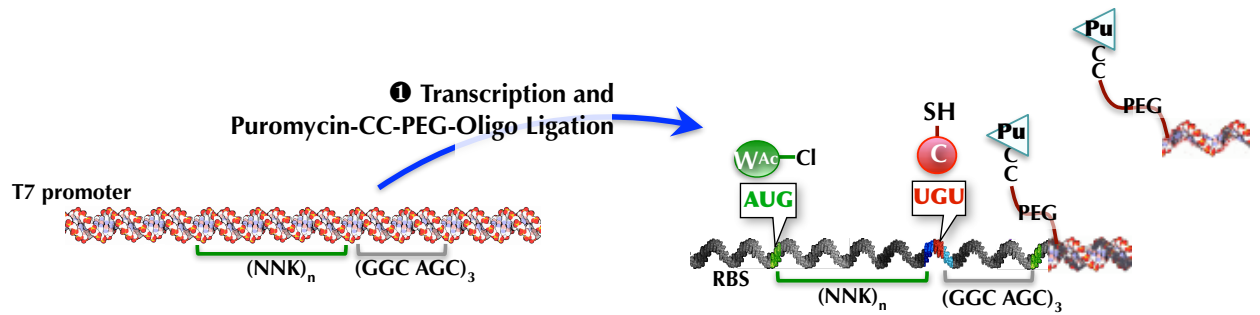
鋳型RNA

翻訳合成された
特殊鎖状ペプチド

翻訳合成された
特殊環状ペプチド

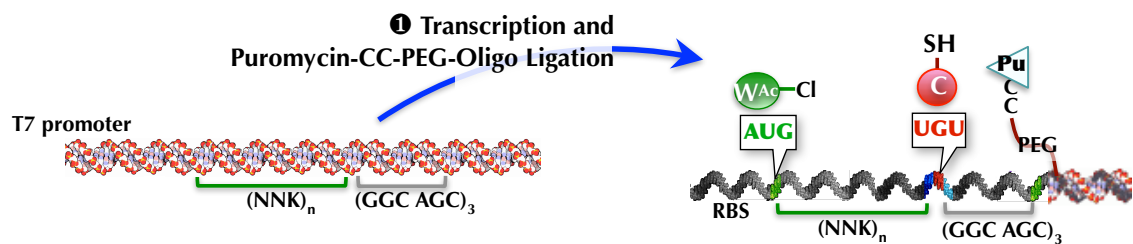


RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング



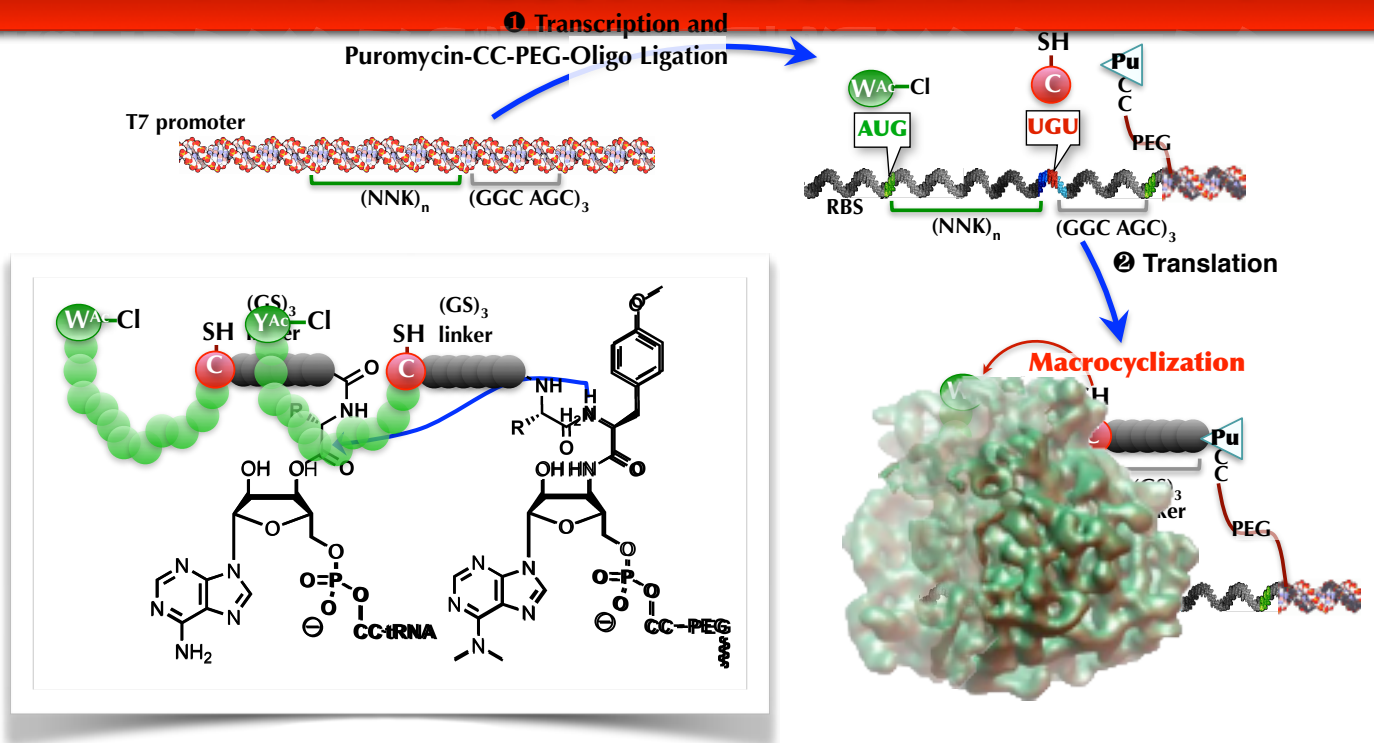
Original old technique: Szostak *et al.* 1997

RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング



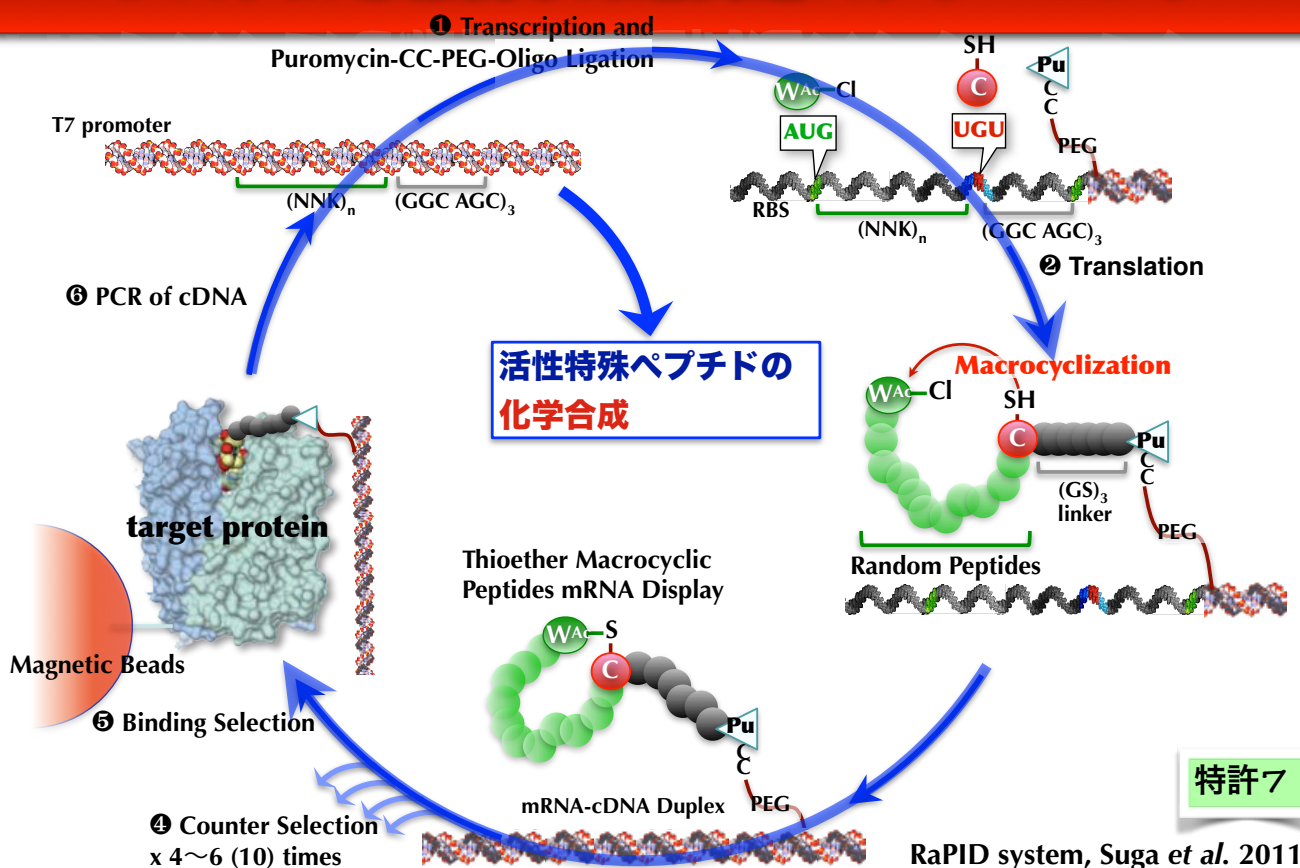
RaPID system, Suga *et al.* 2011

RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング



RaPID system, Suga *et al.* 2011

RaPIDシステムを駆使した超高速スクリーニング

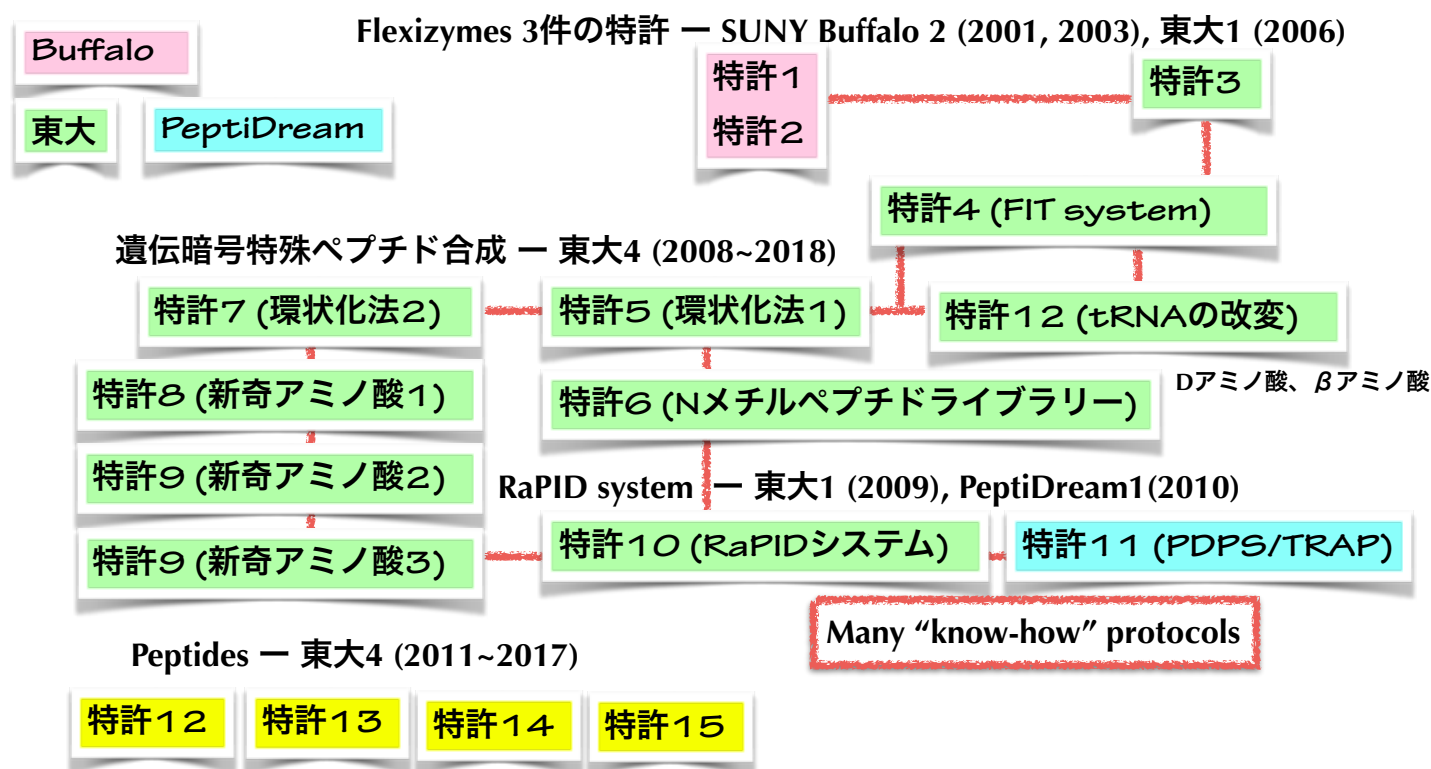


RaPID system, Suga *et al.* 2011

RaPIDシステム・PeptiDreamのすごいところ

- 👉 1兆種類の特種ペプチドライブラリーを1本のチューブ内で取り扱える
- 👉 色々なビルディングブロックをペプチド鎖に導入できる
- 👉 コストパフォーマンスがめちゃ高い
- 👉 ターンオーバーがめちゃRaPID（2週間で初期探索結果が出る）
- 👉 蛋白質の量は少しいい、3次元構造はわからなくてもいい
- 👉 成功率が高い
- 👉 抗体並みに強力な結合力（阻害力）をもつ特殊ペプチドを発見できる
- 👉 取れた特殊ペプチドは全て新規化合物（特許性がある）
- 👉 化学合成で活性特殊ペプチド（分子量700–1,700 Da）を入手できる
- 👉 化学合成なので、修飾も自由自在

基盤技術：Flexizymes・FIT・RaPIDシステム



“SENTAKun”: RaPIDシステムのセミ自動化 2015～

4X Speed

SENRAKU(選択) = Selection



東大発バイオベンチャー：ペプチドリーム株式会社

👉 **ペプチドリーム (2006年創業) 2017年 時価総額 5000億円**

東京大学先端研(現・理学系研究科所属)・菅裕明教授が、開発した「**3つのコア技術***」を基盤に創業。**特殊ペプチド医薬品の開発を国内外製薬企業と連携**し開発する創薬ベンチャー。連携開発に加え、**独自の医薬品の開発**を進め、**連携先への技術サブライセンス**もする。

2013年東証マザーズ上場。2015年東証一部上場。

2014年売上高8.2億円・利益1.5億円

2016年売上高43億円・利益16億円

2017年売上高49億円・利益19億円

*東大(菅研)から出願された関連特許数は16件、ペプチドリームにライセンスされた特許は15件、うちコア技術特許は7件。

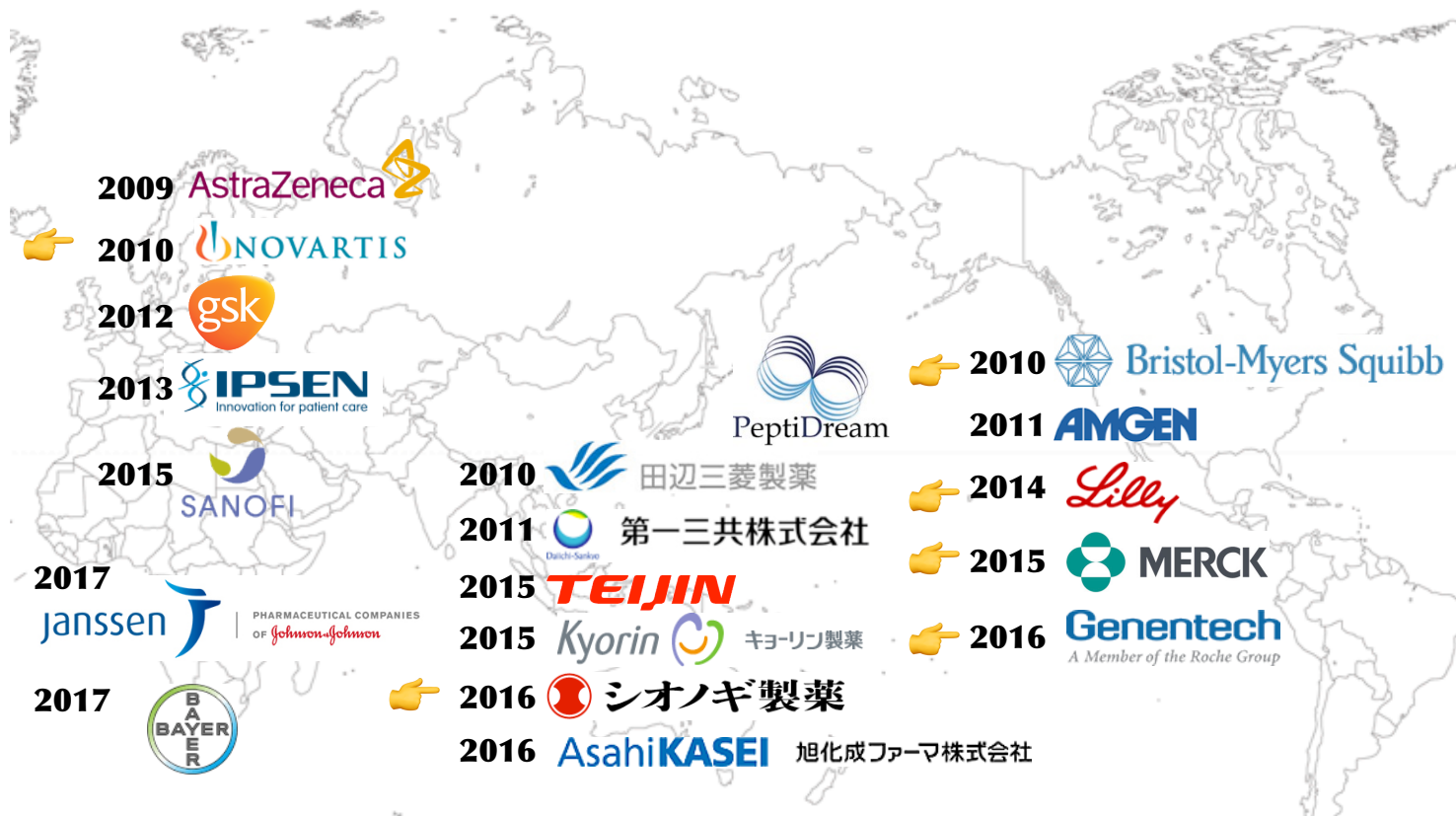
なぜペプチドリームを創業したか（菅ビジョン）

- 👉 **技術を社会に還元する「夢」** (Unmet medical needsに報える)
- 👉 **2004年当時「特殊ペプチド創薬」が製薬会社にまだ認められていなかったから**
Visionary (夢的な) 創薬アプローチであった (Pros: 競合は極めて少ない)
- 👉 **プラットフォーム技術であったから**
特許戦略が建てやすい (Pros: パッケージで特許を固め, 優位に契約できる)
- 👉 **自分の技術を信じていたから**
- 👉 **アカデミアの自由研究を守るため** (完全にビジネスと分離する)
産学連携では本当に価値のある成果が出た時は論文として発表できない
学生やポスドクに産学連携研究をさせるのは無理！

PeptiDream 本社研究所ビル @ 殿町キングスカイフロント



大手製薬企業との創薬ビジネス提携



ペプチドリーム流経営理念

当社創業の歴史は、平成17年9月の私と菅裕明氏（現・東京大学大学院理学系研究科教授、当社社外取締役）との出会いから始まります。

「たった一人の人でも良い。病気で苦しんでいる方に『ありがとう』と言ってもらえる仕事をしたい。」そんな夢を共有することがきっかけとなり、ペプチドリームは創業されました。

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。

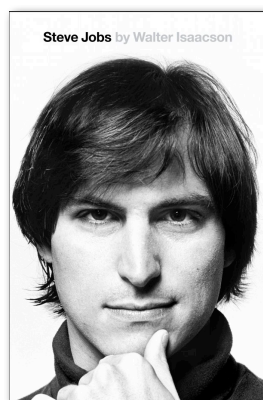
吉田松陰

ペプチドリーム社WEB、社長メッセージより

独断と偏見で選んだ名言

「絶対にマネのできない、
マネしようとする思わないレベルの
イノベーションを続ける。」

- Steve Jobs



謝辞：生物有機化学研究室



Yusuke Yamagishi Seino Jongkees
Junpei Morimoto Joseph Rogers

東京大学大学院理学系研究科・化学専攻 生物有機化学研究室（菅研）

Hiroshi Murakami

Taek Jin Kang

Yuki Goto

Takayuki Katoh

Toby Passioura

Kenichiro Ito
Shotaro Tsunoda
Yasuharu Kato

Naohiro Terasaka
Gosuke Hayashi
Nasir Bashiruddin

Christpher Hipolito
Takashi Higuchi
Hao Yu

Yumi Ito
Yoshihiko Iwane

Kousuke Nishio
Ryo Takatsuji

Song Xiao
Yuki Hayashi

Prof. Osamu Nureki (Univ. Tokyo)

Prof. Hiroaki Kato (Kyoto Univ.)

Prof. Christopher Schofield & Akane Kawamura (Oxford Univ.)

Prof. Hiroyasu Onaka & Taro Ozaki (Univ. Tokyo)

Prof. Kunio Matsumoto & Katsuya Sakai (Kanazawa Univ.)

Prof. Junichi Takagi & Yukiko Matsunaga (Osaka Univ.)

Dr. James Inglese (NIH)

¥¥ JST-CREST “Molecular Technologies”

JSPS 新学術領域「生合成リデザイン」

¥¥ JSPS Grant-in-Aid “S”

¥¥ AMED Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science

¥¥ AMED Revolutionary Bio-Drugs Platform Technologies