

スウェーデンのバイオクラスターにおける
バイオベンチャーのビジネスモデルについて：
ストックホルムーウプサラ地域のケース

○藤原孝男（豊橋技術科学大）

序

問題意識として、バイオベンチャー企業家は、独創的なアイデアを事業化するのに、単独の天賦の才だけで充分なのか？ また、医薬開発のようなハイリスク・プロジェクトは、長期的需給の均衡を特徴とするが、IPOに成功しても製品収入が長期間なかったり、黒字企業が少ないバイオベンチャーに、どうして製品開発が可能であろうか？ また、もしバイオベンチャーが医薬開発にも参加可能であるとすれば、医薬開発プロセスの進捗に伴い、ビジネスモデルはどのように進化させる必要があるのか？

ここでの枠組みは、抗エントロピーのビジネスモデルに関連したネットワークに基づく。すなわち、偶然生まれた画期的アイデアを高生産性の事業化に向け発生・進化させる自律的仕組みについて、バイオクラスター、医薬開発バリュー・チェーン、そして、バイオベンチャーのビジネスモデルの3レベルで検討する。

本稿での目的として、製薬大企業のリストラ進行と医薬開発段階毎に複数のバイオベンチャーが分業し、バイオベンチャー・IPOバイオベンチャー数も比較的多いスウェーデンを対象に、まず、主要なバイオクラスターにおけるバイオベンチャーの集積と特徴によって、ネットワーク特性を検討する。次に、医薬開発の産業内自律的分業の視点からベンチャーによる医薬開発の可能性を検討する。そして、IPO達成バイオベンチャーの医薬開発プロセスを進捗させるビジネスモデルを検討する。

1. バイオクラスター

1-1. スウェーデンのバイオベンチャー数

2000年のスウェーデンのバイオ企業数は、235社で、ドイツ504社、UK448社、フランス342社に次いで、欧州では第4位である。スウェーデンのバイオ企業数が相対的に多い理由として、バイオの基礎研究・臨床研究の長い歴史、産学協同の風土、製薬企業のリストラ、創業ブームなどが挙げられる。Vinnova (Swedish Agency for Innovation)によれば、バイオベンチャーの93%が大学と共同研究をし、多くのバイオベンチャーは、大学での研究成果を基礎にしている。また、過去の産学協同によって、Losec, Prilosecなどのブロックバスター医薬や、超遠心分離機、電気泳動法などのデバイスが開発された。さらに、バイオベンチャーのスタッフの多くは、旧PharmaciaやAstraZenecaのリストラの影響で、ベンチャーに転職した熟練人材である。

1-2. 大学・大企業を中心としたバイオクラスターの企業分布

大学・大学病院への近接さ、VCの支援、大企業からの転職者による科学的発見を創業化する能力などが、スウェーデンのバイオクラスターの特徴である。国内でのバイオベンチャー集積は、主にストックホルムーウプサラ、イヨテボリ、マルメロンド地域の3大クラスターから構成される。

表1：2001年のスウェーデン・バイオクラスターの企業構成比

地域	割合
Stockholm-Uppsala	54%
Malmo-Lund	15%
Goteborg	14%
Umeo	2%
Other	15%

Source: Invest in Sweden: Biotechnology, Invest in Sweden Agency, 2002

1-3. Stockholm-Uppsala 地域

首都 Stockholm と大学町 Uppsala は、国内のバイオ企業の半数以上の立地をみている。特に、両地域の学問的研究伝統や AstraZeneca, Pfizer (旧 Pharmacia) のような製薬大企業の存在が、この地域のバイオ産業構築の基盤になっている。

Karolinska Institute (KI) は、Karolinska Hospital と Huddinge University Hospital の医療機関を含め国内大学での医療研究の約 40% をカバーしている。また、Royal Inst. of Technology も企業家活動の主要な源泉の 1 つであり、中でも M. Uhlen 教授は、国家研究委員会メンバー、プロテオミクス関連での多数の特許申請、そして、多くのバイオベンチャー創業支援によって、技術移転ネットワークのゲートキーパー的役割を果たしている一人である。そして、産学連携・創業支援組織には、技術移転企業としての Karolinska Innovation AB、キャンパス投資ファンドとしての Karolinska Investment Fund、Novum Science Park、マッチング組織としての Connect Sweden などが存在する。

生命科学に特化した代表的な VC 企業例として、HealthCap, Investor Growth Capital, Nordic Capital, Karolinska Investment Fund などがあり、国際的なシンジケート投資として、2001 年 12 月の 3 i, Investor Growth Capital, Karolinska Investment Fund、及び HealthCap による Gyros への SEK 309 million (EUR 34 million) の 2nd round financing は、同国で最大規模のバイオテック VC ファイナンスングになっている。IPO についても、Stockholm Stock Exchange には、Active Biotech, Karo Bio, Medivir, Perbio Science はじめバイオベンチャー 16 社ほどが株式公開している。

バイオクラスターとして、バイオベンチャーが特定地域に密集して偏在するのは、孤立して独創的アイデアを追及するのではなく、むしろ情報が密集して流れているネットワークの特定位置に身を置く、あるいは独自のネットワークをさらに構築している証左と考えられる。

2. 医薬開発バリュー・チェーン

2-1. ゲノム創業とフル・バリュー・チェーン再編

製薬産業の R&D の経済的転換の主要因は、ゲノム解析の技術革新と医薬開発への導入と考えられる。スウェーデン国内企業であった Pharmacia と Astra とが、米国企業 Pfizer や英国企業 AstraZeneca に変身したように、世界的な製薬大企業は、医薬候補の増加を求めて研究費確保・医薬開発後段階への注力を目的に M&A とそれに伴うリストラを繰り返している。その結果、余剰となった熟練研究者の多くは、創業あるいはベンチャーに転職している。また、医薬開発段階の全てを行ってきた大規模製薬企業に対して、医薬発見、BT ツール、臨床試験などの各個別ニッチに特化する諸ベンチャーは、分業を通じて医薬開発プロセスを補完的にカバーするようになってきた。さらに、一部のベンチャーでは、先端端的な機能ゲノミクスの開発で、大企業を凌駕してきている。この医薬開発プロセスのネットワーク的再編は、全体として生産性向上の流れに沿っている。

2-2. ベンチャー・ニッチマーケット

ゲノミクスによる疾病の罹患可能性や医薬反応の予測向上に伴い、当該領域に特化し、疾病ターゲットや医薬候補の特定、新技術の創造を目標にしたベンチャーを含め、同国の医薬開発のバリュー・チェーン全体を通して、バイオベンチャーが各専門ニッチ市場をカバーしている。

表 2：医薬開発バリュー・チェーンにおけるバイオベンチャー例

医薬開発段階	企業例
ターゲット特定	Affibody, Biacore, Biovitrum, Carlsson Research, Global Genomics, Karo Bio, Pyrosequencing
ターゲット証明	Active Biotech, Esperion, Medivir, Melacure Therapeutics, Neuronova, Resistentia Pharmaceuticals
前臨床開発	Amersham Biosciences, Bacterum, Bioinvent, Biophausia, Camurus, Diamyd Medical, Q-Med
臨床開発	Abigo Medical, Berzelius Clinical Research Center, Biora, Clinical Data Care, Conpharm, Elekta, Glycorex

Source: ISA, op. cit., 2002.

例えば、核受容体の医薬ターゲット研究をする Karo Bio, melanocortin 受容体ターゲットの医薬発見研究をする Melacure

Therapeutics、ハイスルーブット技術とコンピュータ技術との統合によって医薬発見を目指すベンチャーとしてのAngioGenetics、Affibody、BioinformaticsベンチャーとしてのGlobal Genomics、Spotfire、モノクローナル抗体診断薬ベンチャーとしてのCanag Diagnostics、IDL、開発支援ツールベンチャーとしてのBiacore、Pyrosequencingそして臨床研究支援ベンチャーには、Scandinavian CRI、Berzelius Clinical Research Center などがある。また、産学連携を刺激する仕組みや、大規模機能ゲノミクス研究を支援する財団、そしてバイオバンク、疾病管理システムなどの医薬開発支援システムも整備されている。

こうして、医薬開発バリュー・チェーンにおいても、自社の得意な特定ニッチに特化し、分業すれば、ベンチャーでも医薬開発に参加可能である。

3. バイオベンチャーの医薬開発プロセスとビジネスモデル

Karo Bio (KB) は1987年に創業し、1998年4月3日以来、SSE (Stockholm Stock Exchange) にて、IPO達成済み大学発ベンチャーとして、本社をKarolinska Institute南キャンパス内のHuddinge University Hospitalに近いNovum Research Park内に置いている。2000年5月にKaro Bio USAを買収したが、Karolinska Inst.と米国Duke Univ.における核受容体生物学及び医化学の領域における基礎研究成果を基に、主要な疾病向けの受容体や組織に特異的な根本治療薬の発見を目指す企業である。従業員135人の内、100人以上が研究者で、研究者の約半数が博士号を保持している。

3-1. 事業コンセプトと技術

KBの戦略として、核受容体及びタンパク質の領域を基礎に、女性疾患、代謝疾患（特に、糖尿病及び肥満症）、心臓血管性疾患、癌、皮膚病、そして、眼科疾患のような一般の疾病に対する新しい精緻医薬(precision drug)の開発を目的としている。短期的な事業収入として、製薬大企業との提携を通じて、医薬発見後の、臨床開発等の医薬開発に伴い、頭金、研究資金、マイルストーンなどを得るが、自社医薬品開発までの中期的な価値構築は、将来の画期的な医薬からのロイヤルティに基づく継続的収入に期待している。

医薬ターゲットとして、核受容体の構成の中で、リガンド（ホルモン・医薬物資など）を結合するドメインは、遺伝子発現のコントロールと関連するため医薬発見に関して注目されている。また、KBの医薬発見技術は、核受容体発見データベースの“NucRecDB”を中核として、構造生物学、薬学的・計算的の化学、HTS（ハイスルーブット・スクリーニング）そして、リード化合物選択システムの4要素に基づいている。競争での防御のため、KBの知的所有権(IP)戦略には、新しく発見された医薬物質、プロセス、方法、技術、臨床的使用方法、そして単離された遺伝子などを知的所有権獲得の対象に含めている。

表3：カロバイオの特許

種類	医薬化合物特許	使用特許	技術特許	総数
特許ファミリー	22	15	25	62
取得特許	42	3	83	128
合計	178	45	196	419

Source: Karo Bio Annual Report 2001.

3-2. 研究開発プロセス

KBは、一般的疾病の治療を目的に、核受容体をターゲットとした医薬開発の医薬発見局面に焦点を絞り、臨床開発を遂行する製薬企業と提携している。提携先との具体的な臨床開発を目的とした戦略的提携の他に、各段階で提携先を探索できる内部プロジェクト、そして、効能や受容体の妥当性検証によって内部プロジェクトに昇格できる探索研究の他に、技術のアウトライセンシングの計4種のプロジェクト形態を持っている。

医薬発見プロセスは、標的タンパク質が特定の疾病に関連する強い証拠が存在する場合に開始されるが、KBにとって、特定の核受容体に結合する化合物の探索開始を意味する。これらの諸リード化合物は、その後、様々な細胞・動物モデルにおける最適な結合親和力、受容体選択性、組織選択性、効能の各テストで、化学的に修正される。それから、有効性・安全性などに関する臨床試験が行なわれる。

3-3. プロジェクト

4種のプロジェクト形態として、先ず、一般的な疾病向けの革新的な治療方法の開発のために国際的な製薬企業と4件の戦略的提携を結んでいる。戦略的提携の例としては、Wyethと肝臓X核受容体によるアテローム性動脈硬化症、Bristol-Myers Squibbとの甲状腺ホルモン受容体による肥満症、Abbottと糖質コルチコイド受容体による糖尿病、そしてMerckとエストロゲン受容体による女性疾患の各疾病に関する医薬開発プロジェクトを遂行し、その内、肥満症プロジェクトでは臨床試験フェーズⅠに入っている。次に、核受容体をターゲットとする新医薬の発見段階を中心に臨床開発を含め、内部プロジェクトを持っている。中でも甲状腺ホルモン・アンタゴニストのプロジェクトは、人の臨床皮膚フェーズⅠ・Ⅱ研究にてテストされている。第3に、内部プロジェクトに適さない場合、あるいは必要に応じて、医薬候補・技術はアウトライセンシングされる。そして第4に、新しい核受容体領域での医薬候補のパイプラインを維持するために、探索研究が行なわれている。特に、探索研究では、既存の受容体の新効能に加えて、オーファン受容体としての未知の受容体の発見・特性検査も対象になっている。また、医薬開発には高リスクが伴うので、4形態のプロジェクトによるポートフォリオ管理が行なわれている。

医薬開発プロセスの中で、同社の企業活動は、前臨床試験までの医薬発見段階に継続的に焦点を当て、提携先の諸大規模製薬企業が絶えず医薬パイプラインを充実させ、臨床開発や最終製品の販売に一層集中できるような提案をすることである。また、核受容体及び医薬発見段階への特化戦略は、複数プロジェクトの並行運営と特定効能への各プロジェクトのターゲット化とを図ることで、特化に伴う脆弱性へのリスク低減を図っている。さらに、核受容体をターゲットとする医薬発見・開発プロセスに沿ったプロジェクトポートフォリオの進化に応じて、探索、内部、アウトライセンシング、戦略的提携へとプロジェクトの淘汰を経た推進を図る進化型ビジネスモデルを採用している。

2001年度のグループの正味売上上げは、第3四半期のBMSからのマイルストーンと、9-12月のWyeth(元AHP)との新研究提携に伴う頭金受領によって前年度のSEK 100.6 millionからSEK 136.9 millionに増加している。

結論

こうして、革新には、投資・開発といったエネルギー消費がともなうが、画期的成果や、革新を生み出す仕組みの洗練化といった、抗エントロピー状態が、地域・産業・個別企業の各レベルでも生じうる。例えば、抗エントロピーの例としては、地域内産業新陳代謝、産業内開発分業による技術・製品の形態発生、個別企業での医薬開発プロセスの進捗に伴うビジネスモデルの進化などを挙げるができる。

次世代のバイオベンチャー群として、スウェーデンでは、幹細胞ベンチャーと神経医薬ベンチャーを挙げることができる。特に、幹細胞ベンチャーNeuronovaは、KIのJ.Frisen教授の指導で、成人幹細胞が多様な他の器官を生み出す能力を持つことを最初に発見している。また、神経医薬ベンチャーCarlsson Researchは、2000年のノーベル賞に関連した、中枢神経やその疾病に関するGöteborg Univ.のA. Carlsson教授の研究成果を基に、独自の統合的スクリーニングプロセスによって、従来のHTSで見落とされていた活動メカニズムを通じた医薬品探索を経て、数百万の化合物から1医薬候補の探索という従来比に対し、最小記録では16を含む、50-100化合物の合成で候補探索を可能にしているという。

このようなバイオ医薬ベンチャーの開発ポートフォリオでは製品収入が10年間程度なくても、医薬開発プロセスの中でプロジェクトの並行管理、マイルストーンによる不確実性低減等を通じて、技術的情報と財務的能力とを変化させながら、ビジネスモデルを進化させるには、特に事業開発の役割が重要であるように思われる。

参考文献

- J. Monod, *Le Hasard et La Necessite*, Alfred A. Knopf, Paris, 1970.
- E.T. Penrose, *The Theory of the Growth of the Firm*, 2nd ed., Basil Blackwell, Oxford, 1980.
- C. Robbins-Roth, *From Alchemy to IPO*, Perseus, Cambridge, Massachusetts, 2000.
- P. Gompers & J. Lerner, *The Venture Capital Cycle*, MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1999.
- C. I. Barnard, *The Functions of the Executive*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1975.
- Invest in Sweden: Biotechnology*, Invest in Sweden Agency, 2002
- Annual Report 2001*, Karo Bio, 2002.