

# 1A06

## 基礎研究機関からの知的財産権ライセンス導入による

### バイオ・スタートアップの創業戦略について：

#### 転写因子の研究開発を行なう Sangamo BioSciences, Inc. の事例

○藤原孝男（豊橋技術科学大）

#### 序

従来の日本の経営が、メインバンク・系列の枠組みの中で、製造現場の技能に依存し、コンカレント・エンジニアリングによる既存製品の改善期間短縮に強みがあったとすれば、特にバイオテック分野における米国流のスタートアップ経営は、基礎研究成果を画期的新製品・技術に変換するスピードに競争上の優位性があるといえる。具体的には、米国主導の国際的官学プロジェクトであるヒューマン・ゲノム・プロジェクトに対して、民間スタートアップの Celera Genomics が、ドラフト・レベルながらも、2000年6月末に追いついた事実が挙げられる。

『週刊東洋経済（2000年8月5日号）』によれば、米国のバイオ・スタートアップ数がNASDAQに上場している約200社を含め計約1,400社なのに対して、日本の同数は約1/10の水準にある。日米間のバイオ・スタートアップ数の量的格差もさることながら、何故、米国のスタートアップは、質的に一層画期的な技術革新に取り組めるのであろうか。

転写因子（Transcription Factor）とは、特定のDNAシーケンスを認識して遺伝子のオン・オフのスイッチ切り替えや、遺伝子発現のコントロールの機能を持つ蛋白質とみられている。特に、ポスト・ゲノムの時期では、戦略的事業領域の1つと考えられる。他方、スタートアップとは、資金・情報・ヒトなどの経営資源を、既存企業の発想の枠組みを超えた用役（Service）へ、技術・製品を通して変換する意思決定の境界を指す。また、問題をとらえる視点としては、産官学ネットワーク上の核形成による構造的変化の創出を枠組みとする。

本報告では、2000年7月20日に訪問調査したバイオ・スタートアップの Sangamo BioSciences, Inc. についての事例研究を通して、研究開発型スタートアップの創業契機と基礎研究機関の研究者とのアイデア交換との関係を議論する。因みに、従来の遺伝子治療の限界を克服する問題意識で着手された転写因子に関する同社の中核技術は、主として Johns Hopkins University, MIT, Scripps Research Institute, 及び英国 MRC などの基礎研究機関からの知的所有権のライセンス導入に依存している。同社は、創業社長兼 CEO である E. O. Lanphier II が Somatix Therapy Corporation に勤務していた 1995年6月にカリフォルニア州リッチモンドにて創業した。2000年4月6日には IPO にて 4,880万ドルの資金調達に成功し、現在の従業員数は 45人である。

#### I. 事業構造

事業環境として、ヒト・ゲノム塩基配列解析への膨大な資源投入及び遺伝子発見の加速化によって、大量に蓄積された遺伝的情報から有用な情報を如何に選択するか機能ゲノミクスでの事業機会になってきた。他方、従来のヒト治療方法では、蛋白質薬でのレセプター・スイッチ機能の、低分子薬での蛋白質標的阻害の各認識の正確性を、蛋白質の結合表面の特性に依存していた。

サンガモでは、機能ゲノミクス及びより高精度の治療方法として、社内で遺伝的コードを解析・発明した ZFP 転写因子によって、ゲノム上の任意の位置を合理的に特定し、ほとんど全遺伝子でのオン・オフ・スイッチの操作可能性を追求している。

#### 1. 中核的技術の構造

基礎研究機関からライセンス導入した転写因子に関する中核技術のプラットフォームは、UGR(Universal Gene Recognition)のブランドで、亜鉛フィンガー DNA 結合蛋白質 ZFP(zinc finger DNA binding proteins) という転写因子の操作可能性を追求している。ヒトを含む高等動物に遍在し遺伝子発現の機能を遂行

表 1：戦略的提携企業

事業領域	社名	
機能ゲノミクス	Pfizer Inc.	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
	SmithKline Beecham plc	Immunex Corporation
	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	Pharmacia & Upjohn Company
	AstraZeneca PLC	Genset SA
	Schering AG	Warner-Lambert Company
	Bayer Corporation	Merck KGaA
	Glaxo Wellcome plc	Zaiya Incorporated
	DuPont Pharmaceuticals Company	Procter & Gamble Pharmaceuticals
	Japan Tobacco Inc.	
治療技術	Edwards LifeScience, Inc.	

している ZFP を、特定遺伝子の認識可能性に向け改変し、遺伝子発現さらには細胞の機能の操作を目指している。中核技術のデリバティブとしては、創薬用の機能ゲノミクス、ヒト疾病治療法、臨床診断、及び農・工業バイオの各分野を挙げている。

機能ゲノミクスではヒト等の医学的に重要な遺伝子の特定・評価及び、創薬向け化合物スクリーニングを、ヒト疾病治療法では疾病関連遺伝子のコントロールを、臨床診断では SNP に関連した個人レベルでの疾病感受性や治療反応の DNA 診断を、そして農・工業バイオでは植物改良のための遺伝子操作や工業化合物の生物的生産を各目的に、ZFP 転写因子の開発を行なっている。

ZFP 転写因子の競争上の優位性として、元来、事実上全ての高等生物の細胞内で自然に遺伝子発現をコントロールしている安全性に加え、認識ドメインではゲノム中の単一遺伝子や特異な DNA 配列をも認識できるように設計可能で、機能ドメインでは標的遺伝子のスイッチのオン・オフ切り替え可能性、同スイッチの可逆的切り替えによる限定期間内での遺伝子発現のコントロール可能性、そして、ヒト、動物、植物、菌類、細菌、及びウイルスを含む多くの種類の生物における遺伝子発現のコントロールの汎用性が期待されている。

実際に、現在までに数百の ZFP 転写因子を開発し、標的配列の認識及び、細胞内での機能に関するテスト済みで、また、事業的に有望な遺伝子をコントロールする ZFP 転写因子をも所有しているようである。

## 2. 機能ゲノミックス

ポスト・ゲノムの中で最も事業機会が期待される 1 つで、また、短期間に多くの提携先が顧客契約を結んでいる領域が機能ゲノミックスである。プラットフォームの UGR を基に、Universal GeneTools という応用技術を開発し、現在、表の 17 社を含む計 18 社の大規模な製薬・バイオ企業及び大企業子会社と戦略的提携関係にある。提携の理由は、UGR を生命科学業界での標準としての確立、及び社内での研究開発資金の調達を目的とする支援にある。

機能 ZFP は、EST の配列に基づき設計することが可能とされているが、少なくとも 1 種類の EST(Expression Sequence Tag) では、ヒトの全遺伝子の 90% 以上での存在が予測されている。当該技術のヒト以外の動物や植物のゲノム機能解析への応用によって、第 4 の事業領域を考えている。

## 3. ヒト治療技術

第 1 段階事業の標的検証と機能ゲノミックスに加えて、Baxter Health Corporation との間では、最初のヒト治療技術に関するプロジェクトが成立した。すなわち、Baxter は、心臓血管系グループを、VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)への ZFP 活用を目的に年商 9 億ドルの公開企業 Edwards LifeSciecnce, Inc.としてスピンアウトすることを 1999 年に計画した。

契約では、Baxter に虚血症関連の心臓血管・周辺血管系の疾病治療を目的とした VEGF 及び VEGF レセプター向けの ZFP の開発・商業化に関する独占的な世界ライセンスを供与する。両社は、まず、VEGF や同レセプターの初期のコントロールに関する候補の選択に専念するが、新血管形成に関する VEGF や同レセプターの遺伝子を標的とする ZFP 転写因子の開発をも計画している。すなわち、癌の研究領域でも注目されている VEGF は、新血管の成長に必要な内皮細胞の増殖促進によって血管形成では中心的役割を果たすと考えられる。共同開発の内、サンガモは、VEGF 及びそのレセプターのスイッチ機能を持つ ZFP の設計、製品候補の前臨床試験への推進の各役割を、他方、Baxter の方は、結果として開発された全ての製品の生産、規制処理、診療開発、そして販売の責任を持つ。

取引は、潜在的に 4,000 万ドルの価値を持ち、Baxter による転換社債の購入及び、研究助成支払がなされた。また、血管形成、心臓血管系には他の遺伝子標的が存在するので、この提携は、他の遺伝子標的にも拡大可能である。実際、Baxter は、追加の転換社債購入によって、心臓血管・循環器系の疾病における追加の ZFP 治療技術へのライセンスを交渉するオプションを持っている。加えて、前臨床・臨床開発・商業化での目標達成に応じてのマイルストーン収入、売上に応じたロイヤリティ収入が期待される。

サンガモの ZFP 転写因子は、心臓血管系疾患、癌、そして感染症向けの医薬候補として開発されている。VEGF 遺伝子以外の調査中の製品候補として、HIV 治療を目的としたヒト CCR-5 遺伝子及び HIV tat/rev 遺伝子や、B 型肝炎遺伝子の各標的が挙げられ、その内の一部には、連邦政府 ATP(Advanced Technology Program)から 200 万ドルの研究助成が与えられている。そのプロジェクトの成果として、貧血症治療目的の EPO 生産促進に向けた ZFP 開発がある。

第 3 事業領域の前臨床診断と薬理ゲノミックスでは、まずアルツハイマー症を対象にサンプル・DNA 内での突然変異の探索用の高感度・安価な方法を目的に、ZFP 転写因子の開発を行なっている。

## II. 経営機構

2000 年 1 月から 6 月末までの半年間の総収入は、約 160 万ドルで、対前期比 63% 増であるが、主な原因として、Edwards LifeSciecnce との新契約の締結が挙げられる。また、純損失も、マイナス約 180 万ドルからマイナス約 590 万ドルに拡大しているが、主に研究開発要員増に伴うコスト増による。本節では、前述の中核技術に基づく事業構造の成立を支えている経営機構について、キャッシュ・フローによるパフォーマンス評価と、執行役員及び取締役によるコーポレート・ガバナンスの仕組みとに分けて検討する。

### 1. キャッシュ・フロー

1995 年 6 月の創業に伴う事業の構想時から 1999 年 12 月 31 日までの財務期間に、トップ・マネジメントの活動は、主に研究開発の組織化と、機能ゲノミックスに関連した Universal GeneTools でのパートナー企業との提携構築とに焦点が絞られてきた。依然として創業初期段階に位置付けられることから、設立以来、一貫して財務的に赤字であり、今後も研究開発活動の拡大が構想されており、赤字は継続すると予測される。因みに、1999 年 12 月 31 日時点での累計赤字は約 880 万ドルである。

1999 年 12 月 31 日時点での営業活動に伴う収入は、主に、連邦政府研究助成と、機能ゲノム分野の Universal GeneTools 提携先からの収入が占めている。それ以降、新たに期待できる収入源として、VEGF 転写因子に関する Edwards LifeSciecnce との間の 2000 年 1 月の契約以降、Baxter から、技術アクセス料と

表2：営業活動関連資料（各年12月31日、単位：千ドル）

	1995年	1996年	1997年	1998年	1999年
総収入	183	632	1,152	2,038	2,182
営業費	200	950	2,497	5,496	6,088
研究開発費	150	628	1,700	4,259	4,266
一般管理費	50	322	797	1,237	1,822
営業活動からの損失	(17)	(318)	(1,345)	(3,458)	(3,906)
利子収入（費用）		10	(55)	173	131
純損失	(17)	(308)	(1,400)	(3,285)	(3,775)

表3：貸借対照表関連資料（各年12月31日、単位：千ドル）

	1995年	1996年	1997年	1998年	1999年
現金・短期投資	243	358	6,314	3,058	7,503
運転資本	308	434	6,233	3,161	7,206
総資産	346	539	6,896	4,032	9,162
長期負債				250	250
累計赤字	(17)	(325)	(1,725)	(5,010)	(8,785)
株主資本	308	434	6,409	3,404	7,882

して転換社債購入による500万ドル、研究助成としての100万ドル、そして、ライセンス交渉権獲得用の転換社債購入の750万ドルが得られている。さらに、今後、オプション料、マイルストーン収入、研究助成そしてロイヤリティが期待できる。但し、転換社債による収入は、2000年4月のIPOによる収入と同様、財務活動に伴う収入に属する。支出の中の研究開発コストは、主に、給料等、外注研究費、そして技術ライセンス費から構成される。また、一般管理費は、管理職の給料等、専門家への謝礼、及び他の全社コストから構成される。

ともかく、1999年12月末の累計赤字約879万ドル及び半年後の約590万ドルの赤字を、2000年4月6日の約4,880万ドルのIPOは、十分に償って余りあるし、2000年10月初めの時点での同社の株価も順調に推移している。

## 2. 企業統治

キャッシュ・フローは、資金による資金の増殖ではなく、技術的アイデア及びそれを製品等に具体化する企業家的アイデアによって生み出されると考えられる。2000年3月14日時点での取締役は12名で、内5名が外部取締役である。内部の執行役員・取締役は、年齢が全員30～40歳代で、1997年以降急増している。先ず、創業者・CEOのEdward O. Lanphier IIは、製薬・バイオ産業にて18年間以上の経験を蓄積している。1992年から97年までの遺伝子治療事業

表4：執行役員及び取締役(2000年3月14日現在)

氏名	年齢	役職	就任時期
Edward O. Lanphier II	43	社長、CEO、取締役	創業期
Alan P. Wolffe, Ph. D.	40	上級副社長、CSO	2000年3月
Casey C. Case, Ph. D.	44	副社長（研究担当）	1997年11月
Peter Bluford	45	副社長（経営企画：知的所有権・事業計画）	1997年12月
Shawn K. Johnson	32	取締役（財務担当）	1997年12月
Eric T. Rhodes	39	取締役（経営企画：Universal GeneTools事業）	1998年7月
S. Kaye Spratt, Ph. D.	47	取締役（DDS技術担当）	1998年1月
Herbert W. Boyer, Ph. D.	63	取締役（UCSF名誉教授・Genentech創業者）	1997年7月
William G. Gerber, M. D.	53	取締役（Epoch PharmaceuticalsのCEO）	1997年6月
John W. Larson	64	取締役（Brobeck, Phleger & Harrison LLPのSrパートナー）	1996年1月
William J. Rutter, Ph. D.	71	取締役（Chiron前会長・創業者）	2000年1月
Michael C. Wood	47	取締役（Knowledge Kids Enterprise社長）	創業期

のSomatix Therapy Corporationに在籍中の1995年6月に創業している。それ以前にも、BioGrowth、Celtrix Laboratories、Biotherapeutics、Synergen、Eli Lillyなどにて、CEO、CFO、経営計画を担当している。また、CSOのAlan P. Wolffeは、遺伝子発現のコントロールにおけるチロマチンの構造・機能の世界的研究者で、移籍前のNational Institutes of Child Health and Human Developmentでは、分子発生学部門の責任者として、ZFPによる染色体遺伝子コントロールの決定要素の発見に貢献している。

外部取締役についても、技術的プ

ラットフォームが機能ゲノミクスやヒト治療技術などで、大企業の提携先を開拓するに伴い、著名人を招集している。中でも、UCSF在職時に、Stanford大学のS.Cohenと組換えDNA技術を共同開発し、R.SwansonとGenentechを共同創業したH.Boyerと、Chironの共同創業者で前会長のW.Rutterのような第1世代の代表的バイオ・スタートアップ2社の創業者を取締役に招致できたことは、当該事業の魅力の指標になり得る。

## III. 核形成戦略

転写因子の事業を、キャッシュ・フローでの高成果と統治機構への著名人の招致とで立ち上げた企業家の産官学ネットワークングについて検討する。すなわち、産業界とは提携以外にNASDAQにて、学とはSABにて、そして官とは政府研究助成にて各インターフェイスを有している。

## 1. 株式公開

2000年4月6日にNASDAQにおけるIPOにて、1株15ドルの普通株350万株を発行して、1株1.05ドルの引受割戻後に、4,882.5万ドルの正味手取金を入手している。IPO引受には、Lehman Brothers、Chase H&Q、ING Baringsなどが参加した。同社は、IPO以前にも、1,700万ドルを調達し、主要な株主には、

所有者	株数	割合（%）
JAFCO Co., Ltd.	2,444,446	14.1
Lombard Odier & Cie	2,444,444	14.1
Stephens-Sangamo BioSciences LLC	2,000,000	11.6
Edward O. Lanphier II	3,820,000	21.6
Casey C. Case, Ph. D.	210,000	1.2
Peter Bluford	260,000	1.5
Herbert W. Boyer, Ph. D.	100,000	*
William G. Gerber, M. D.	100,000	*
John W. Larson	474,460	2.7
William J. Rutter, Ph. D.	766,666	4.4
Michael C. Wood	1,460,000	8.4
取締役・執行役員一同（12人）	7,621,126	41.4

\*：1%未満。

JAFCO、Lombard Odier Zurich、Palladin Groupなどが含まれる。IPOによる正味手取金の用途としては、約3,800万ドルを研究開発に、約700万ドルを資本設備の調達に、そして残りを全社的な目的に使用する予定である。また、補充的な製品・技術に関する他企業への投資・買収も射程に入れている。

## 2. 科学顧問会

科学顧問会(SAB)のメンバーは、ZFPの領域では世界的に著名なMITのC.PaboをはじめとするJohns Hopkins大学やScripps Research Instituteなどの機関からの専門的科学家達を中心に構成されている。実際、創業の際には、当該諸機関から中核技術や知的所有権が供与されている。すなわち、サンガモは、遺伝子コントロールのためのZFP・ZFP転写因子に関する知的所有権を、7件の基本特許の申請と3件の米国特許取得の状況下で、MIT、Johnson and Johnson、Scripps Research Institute、そしてMedical Research Councilなどからライセンス導入しており、また、ZFP・ZFP転写因子の改善に向けた会社に属する別の7件の

基本特許を申請中である。今後3年間のロイヤルティ支払は、計100万ドル弱と推定をしている。

その経緯として、まず、Lanphierが、1995年の創業以前、バイオ企業にて、遺伝子治療の技術開発の困難さを感じていた。しかし、彼が、Johns Hopkins

表6：科学顧問会学

大学にて遺伝子治療

氏名	所属	職位
Carl Pabo, Ph. D. (Chairman)	MIT	生物物理学・構造生物学の教授
Carlos F. Barbas III, Ph. D.	Scripps Research Institute	準会員
Jeremy M. Berg, Ph. D.	Johns Hopkins University (医学部)	生物物理・生物物理化学科長、教授
Judith Campisi, Ph. D.	Berkeley National Laboratory	高齢化生命科学部門研究教育センター長
Srinivasan Chandrasegaran, Ph. D.	Johns Hopkins University (衛生・公衆健康学部)	準教授
George N. Cox, Ph. D.	Bolder Biotech	社長、CSO
Hamilton O. Smith, M. D.	Johns Hopkins University (医学部)	分子生物学・遺伝学の名誉教授
	Celera Genomics	DNA 資源担当取締役
Kevin Struhl, Ph. D.	Harvard Medical School	生物化学の教授
Elton T. Young, Ph. D.	University of Washington in Seattle	生物化学・遺伝学の教授
Alan P. Wolffe, Ph. D.	Sangamo	上級副社長、CSO

戦略を議論している中で、ZFPに関する研究成果を聞いた時に事業概念が構想された。すなわち、科学顧問会に属している同大のJ.Bergによる創業契機ともなった問題意識では、遺伝子治療の研究領域における大半の研究者の研究対象がベクターなのに対して、より直接的な治療方法の開発という発想が重きを占めていた。その際、ZFPが有望な候補とされた理由としては、DNAに結びついた蛋白質の構造にあり、既にMITのC.Paboによって、マウス亜鉛フィンガー転写因子のZif268で関係が解明されていた。すなわち、Zif268の3本の各亜鉛フィンガーが、9塩基結合位置の各3塩基の下位位置を認識する正確性は、2量体として結合する多くの転写因子に比較し高いといわれている。この亜鉛フィンガーのDNAとの反復的結合性の故に、合理的設計に適した希少な転写因子と考えられた。

構造特定の後、Berg、Paboに加えて、Medical Research CouncilのA.Klug及びScripps Research InstituteのC.Barbasは、蛋白質とDNAとの関係に研

究の焦点を絞り、配列のコードを解明したが、ファージや9フィンガー蛋白質の研究から、親和性と特定との関係で新たな問題に直面した。また、創業直後から政府研究助成も順調に取得し、創業初期における研究支援を受けている。

こうして、新しいテーマを含みながらも、ZFPの利点は、遺伝子オン・オフのスイッチ機能を持つ点と、標的が、折り畳まれるmRNAではなく線形の低分子の点にある。

表7：主要米国政府研究助成

助成領域	助成機関	内容	助成開始時期	金額（単位：千ドル）
DNA 診断	NIST	新しい核酸結合蛋白質の創出・開発とDNA 診断薬としての活用	1995年8月 (完了済)	2,000
抗ウイルス治療薬	NIST	HIV・B型肝炎を標的とした抗ウイルス治療薬としての新しいDNA結合蛋白質の開発	1997年5月	2,000
HIV	NIH	HIV 遺伝子を標的とするカスタムメイドDNA結合蛋白質	1998年5月	533
農業	US 農務省	高付加価値作物の産出に関するZFPの商業的潜在能力の実証	1999年9月	220

## 結び

サンガモが対象とするのは、特許訴訟に巻き込まれる可能性の低い内性的遺伝子であるという。現在、科学顧問になっている遺伝子発現の研究領域の研究者達とは創業時から提携している。遺伝子発現とは、主として、細胞が遺伝子によって蛋白質の生産の開始・中止のスイッチを入れる機能のことであり、当該研究者達のインフォーマル・グループは、亜鉛フィンガーと呼ばれる分子にテーマを絞ってきた。その結果、亜鉛フィンガーには、遺伝子のスイッチをコントロールする際、遺伝子内の特定のDNA配列と結合するという性質があるのを利用して、たとえ遺伝子の機能がわからない場合でも、ほとんどの遺伝子でスイッチ機能を果たすような亜鉛フィンガーのカスタム設計方法を見つけたという。

こうして、特定の亜鉛フィンガー蛋白質は、その生体内への注入量によって、標的遺伝子の発現をコントロール可能である実験にも支持され、転写因子として機能することが示された。その結果、亜鉛フィンガー蛋白質は、機能ゲノミクスに加えて、遺伝子治療やトランスジェニック植物・動物の開発を含め、ポスト・ゲノム時代に、広い応用範囲が期待される。

その事業概念の開発は、産官学の広範囲で柔軟なネットワークによって支援されている。すなわち、事業進化に向けた秩序形成あるいはアイデア形成が、企業・業界等の枠を越えて、日本よりも一層自由であるように思われる。

## 参考文献

- C. Robbins-Roth, Cancer, "asthma and DNA," *Forbes*, Feb. 22, 1999.  
 W.A. Wells, "Bind every sequence," *Chemistry & Biology*, Oct. 1999.  
 K. Pihl-Carey, "Sangamo BioSciences in \$40M deal for human therapeutics," *BioWorld Today*, Jan. 12, 2000.  
 M. Swallow, "Company highlights of Chase H&Q 2000: Sangamo BioSciences," *Bioventure View*, Mar. 2000.  
 T. Fujiwara, "Biotechnology Venture Start-up by cooperation between university and industry," *Proceedings of IFSAM 2000* (Montreal, Canada), Jul. 2000.