

第9回バイオインダストリー大賞 受賞者インタビュー

エーザイ(株) 上席執行役員 グローバル AD オフィス ヘッド
CoFounder & Board Member, BioArctic AB, MD, PhD,
Senior Professor, Department of Public Health and Caring
Sciences/Geriatrics, Uppsala University Sweden

木村 禎治氏

エーザイ(株) 取締役

Lars Lannfelt 教授

加藤 弘之氏

エーザイ(株) 理事 クリニカルリサーチ デジタルイノベーションヘッド

小山彰比古氏

エーザイ(株) 執行役員 メディカル本部 本部長

小川 智雄氏

“最先端の研究が世界を創る—バイオテクノロジーの新時代—”をスローガンに創設され、今年で第9回を迎えたバイオインダストリー大賞は、木村禎治氏を代表者とするエーザイ(株)とバイオアーケティック社の共同研究グループの業績「新規アルツハイマー病治療薬 抗アミロイドβ抗体レカネマブの開発」に贈られた。大賞受賞者に対するインタビューを実施し、研究開発のエピソードや創薬への熱い想いを語っていただいた。

四半世紀の挑戦が結実

木村氏：このたびは名誉ある賞をいただき大変光栄に存じます。エーザイにとって初の抗体医薬であるレカネマブ（レケンビ®）は、日本発であり、世界でも初めてアルツハイマー病（AD, Alzheimer's disease）の病態に直接作用する薬剤として上市できた、まさに「初ものづくし」の成果となりました。多様な背景をもつ人々が結集し、互いに協力し合うことに加えて、「これをやり遂げるのだ」という信念が力となり、ひとつひとつの地道な努力で課題を乗り越えてきました。最初の AD 治療薬であるドネペジル（アリセプト®）の登場から四半世紀を経て、ようやく最先端の薬剤であるレカネマブを世に出すことができたことに万感の思いがあります。



木村 禎治 氏

認知症・アルツハイマー病の現状と社会的インパクト

小川氏：認知症については、2025年には国内の患者数が470万人を超えると推計され、これは65歳以上の人口の約7人に1人に相当します。さらに、軽度認知障害（MCI；Mild Cognitive Impairment）は約560万人に上ります。現在では認知症全体のうち約3分の2がADといわれています。また、家族による無償の介護、いわゆるインフォーマルケアを含めた社会的コストは、14.7兆円にも上ると試算されています。患者数および経済的な負担の両面から見ても、認知症は極めて大きな社会的インパクトを持つ疾患で、日本では2023年に「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が成立し、国としても認知症対策に本格的に取り組む段階に入っています。



小川 智雄 氏

アルツハイマー病（AD）治療薬開発の歴史

小川氏：ADは、1906年にドイツのAlois Alzheimer博士が初めて症例を報告したことに始まります。認知機能の低下がみられ、病理所見では脳内に特徴的な病変が確認されました。この疾患の治療に向けた創薬は、1980年代にはアセチルコリンなどの神経伝達物質を標的としたアプローチが中心でした。1997年に米国で、1999年には日本で、ドネペジルが初めて承認され、その後も同様の「症状改善薬」が計3剤承認されましたが、これらは一時的に症状を緩和するものの、病態そのものの進行を止めることはできませんでした。AD発症の原因として「アミロイドカスケード仮説（Amyloid Cascade Hypothesis）」が提唱され、1990年代以降、これに基づいた新たな治療薬の開発が進められ、今回のレカネマブの成功につながりました（図1）。

木村氏：Alzheimer博士が発見したのは、老人斑や神経原線維変化といった脳内のシミや糸くず状の病変でしたが、その正体が解明されたのは1980年代に入ってからです。1990年代に入り、PET（陽電子放出断層撮影、Positron Emission Tomography）やMRI（磁気共鳴画像検査、Magnetic Resonance Imaging）といった画像診断技術の進歩により、生体内の脳病理変化を経時的に確認できるようになり、AD研究は大きく前進しました。

小山氏：ADは、当初は剖検脳から特異な病理構造を確認することで発見された疾患でしたが、その後の創薬研究は長らく症状を中心に進められてきました。近年では、生前の病理変化を確認できる研究手法の進展により、脳内に蓄積される生化学的分子に再び注目が集まるようになり、脳内病理を直接標的とする薬の開発が進むようになりました。

アミロイドカスケード仮説と Arctic 変異の発見

Lars Lannfelt 教授：ADの発症原因となる「アミロイドカスケード仮説」とレカネマブの創薬につながった重大な発見である Arctic 変異について説明します（図2）。「アミロイドカスケード仮説」は、1992年に Hardy と Higgins によって提唱されたADの発症原因と進行メカニズムを説明する代表的な仮説です¹⁾。ADの発症は、脳

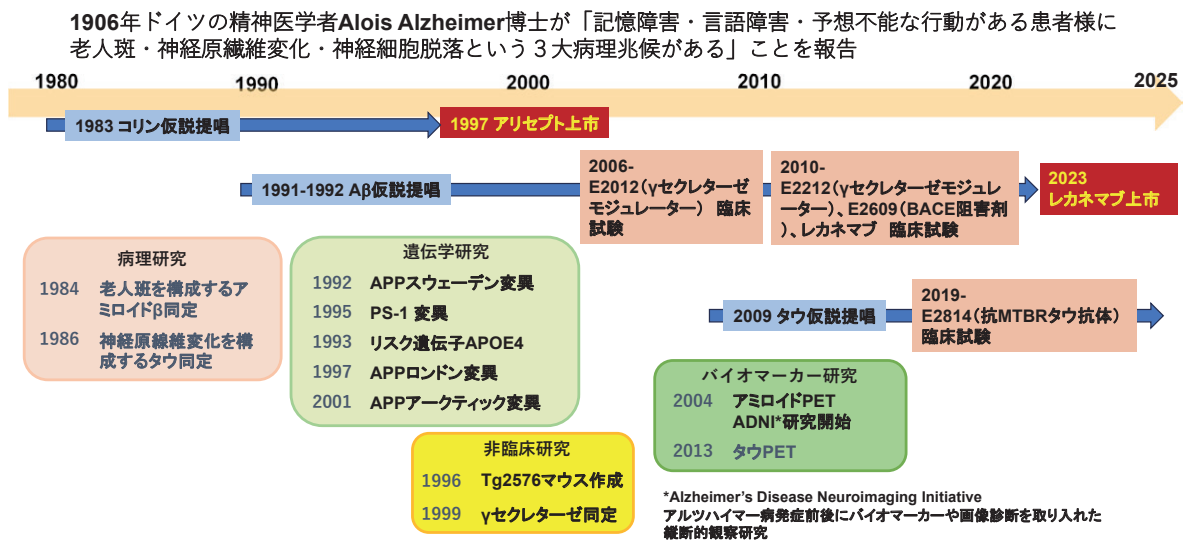
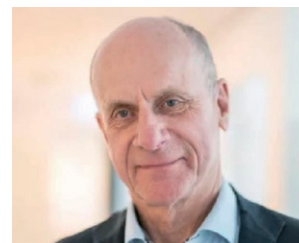


図1 アルツハイマー病（AD）研究の進展とエーザイの創薬

内にアミロイド β (A β) というタンパク質が異常に蓄積することから始まる、という考え方です。このA β の蓄積が引き金となり、連鎖的にさまざまな異常(=カスケード)が起き、最終的に記憶障害や認知機能の低下をもたらすというのがこの仮説の骨子です。A β はアミロイド前駆体タンパク質 (APP) という物質から切り出され、通常は問題ないのですが、何らかの原因でA β が過剰に作られたり、うまく排出されなくなったりすると、A β が脳内に凝集体となって蓄積し始めます。このA β の中でも「プロトフィブリル」と呼ばれる可溶性の凝集体が特に神経毒性が高く、神経細胞にダメージを与えます。また、A β によって引き起こされたストレスが、今度はタウタンパク質という別の重要なタンパク質に影響します。本来タウタンパク質は、神経細胞の構造を安定させる働きをしていますが、A β の影響で異常にリン酸化され、神経細胞内で絡まり(神経原線維変化)、神経の正常な働きを妨げます。A β → タウ → 神経細胞死という流れを経て、脳の神経回路が壊れ、記憶障害や認知機能の低下といった症状が現れるとされます。さらにAD遺伝学によって、すべてのAPPとプレセニリンというものの変異が病気の出発点であるA β に影響を与え、プロトフィブリルの凝集を増加させることが分かりました。



Lars Lannfelt 教授

「Arctic 変異」とは、ADの原因となる特殊な遺伝子変異の1つです。ADが若い年齢で発症し、かつ急速に進行する家族性(遺伝性)の症例がみられたことから調査研究を進め、私たちはスウェーデン北部(北極圏=Arcticに近い地域)に住むある家系の中で見つけたため、「アークティック; Arctic (北極)」変異と名付け、2001年に発表しました²⁾。この変異は、APPを作る遺伝子の変異で、この変異体の生化学的効果を研究した結果、私はこの変異があるとA β が普通よりもプロトフィブリルの形になりやすく、それが他のA β の形態よりも毒性が強いことを発見しました。そして、この変異を持つ人は、脳にA β が蓄積してもPET検査で陰性になるという特徴的所見から、A β フィブリル(A β ブラーク)そのものが病気の必要条件ではなく、A β 凝集体のうち可溶性プロトフィブリルが毒性を持つことを明らかにしました。

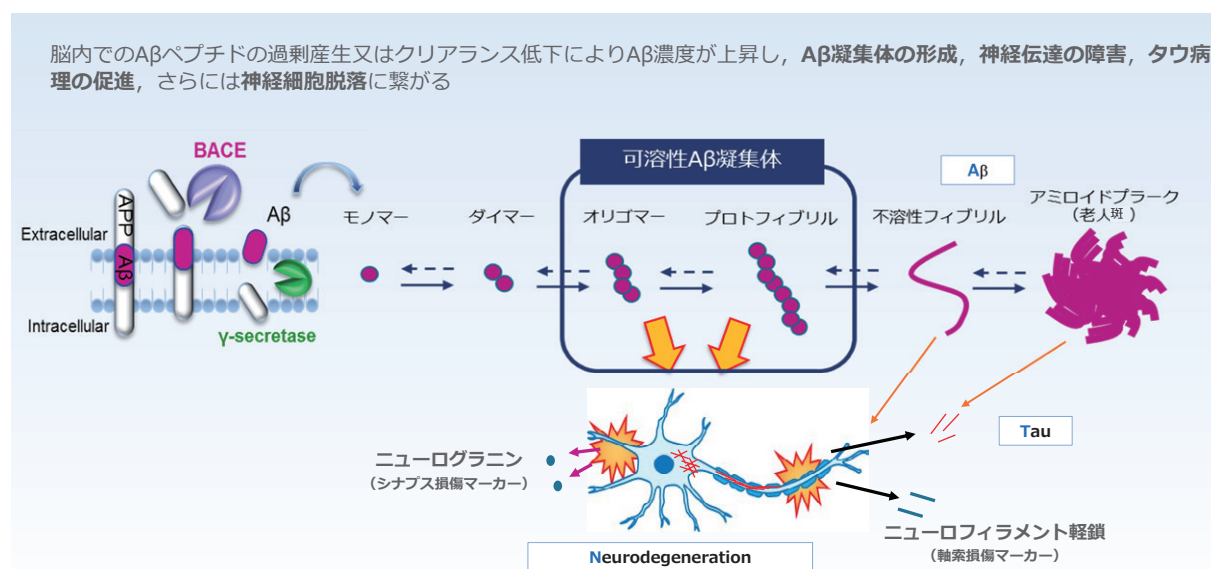


図2 アミロイドカスケード仮説

エーザイと Lannfelt 教授との運命的な出会い

加藤氏：1980年代、エーザイは筑波研究所を設立し、アルツハイマー型認知症治療薬の創出に取り組み、世界に先駆けてドネペジルを開発することに成功しました。Lannfelt 教授との最初の接点は2003年、Lannfelt 教授が設立したバイオアークティック社の代表とともに、ロンドンにあったエーザイの研究所を訪問されたことに始まります。エーザイのドネペジル開発を含むAD研究への経験と熱意に共感され、そこで新たに提案されたのは、「APPのArctic変異」によって発症する家族性ADの研究に基づく創薬コンセプトでした。エーザイから研究者をスウェーデン・ウプサラ大学のLannfelt教授のもとに派遣するなどの交流も行い、2005年には、A β プロトフィブリルを標的とする抗A β 抗体による受動免疫療法の共同研究プログラムを正式に開始しました。その後エーザイとバイオアークティック社の共同研究は順調に進み、2007年末には成果として得られた抗A β 抗体「レカネマブ」に関する共同開発・商業化契約を締結するに至りました。



加藤弘之 氏

研究開発途上の困難とその克服

木村氏：最終的にはレカネマブという抗A β 抗体の開発に成功し³⁾、2023年に承認を得て製品化しましたが、研究開発の当初は γ セクレターゼ・モジュレータやBACE阻害剤など、アミロイドを標的とする複数のアプローチを同時並行で進めていました。特に初期の臨床試験においてBACE阻害剤は効果が高く見えた一方で、レカネマブは反応が見え難く、「本当に脳の患部に届いているのか？」と疑うほどでした。しかし、BACE阻害剤などの低分子薬は副作用の問題で最終的に断念せざるを得ませんでした。一方、レカネマブは副作用が少なく、その安全性の高さが大きな強みとなりました。

小山氏：先行する多くの候補薬が臨床試験で失敗し、「A β が本当に原因なのか」と疑問視する声が研究者の間でも高まりました。それでも我々が開発を続けたのは、Lannfelt教授をはじめとしたアカデミアとの連携の中で、「A β が原因である」という確信を持ち続けられたからです。A β 全体を標的にするのではなく、その中でも毒性の高い構造体、すなわち「可溶性プロトフィブリル」を狙うという、非常にユニークな戦略にたどり着くことができました。



小山彰比古 氏

エーザイの企業理念と創薬への取り組み

加藤氏：エーザイは「hhc（ヒューマン・ヘルスケア）」の理念のもと、患者様と時間を共有し、その喜怒哀楽を理解する努力を注ぎながら研究開発を進めています。ADに対しても、疾患の進行を抑える薬剤の開発を使命とし、病理に直接作用する医薬品の研究を進めてきました。ドネペジルの開発当時、現在のhhc理念はまだ明確には確立していませんでしたが、アンメット・メディカルニーズに応えるという強いこだわりはすでにありました。筑波研究所では、循環器や神経系など疾患領域ごとのチームがリソースを競いながら研究開発を進めてき

た中、アセチルコリンの分解を抑制する化合物に着目し、それを起点としてADの治療薬の創出を進めたのが、ドネペジル開発の出発点です。

木村氏：私は1995～97年に米国へ留学していました。ちょうど1997年がドネペジルの販売開始の年でしたが、この時は米国のメガファーマとの共同販促でしたので「これは米国のメガファーマの薬だね」「エーザイって会社は知らないな」といった声を聞き、非常に悔しい思いをしました。だからこそ、「必ず画期的な治療薬を自分たちで出す」という強い意志が芽生えました。

小山氏：私は2003年に入社したので、ドネペジルの後の世代にあたります。入社当初から、ADの次世代治療薬を目指す複数のプロジェクトが既に社内に進められており、「画期的なAD治療薬を創ること」が当然の前提になっている会社だと感じました。この間、会社としてADの治療薬を必ず実現するというブレない姿勢が貫かれていました。

木村氏：ADの研究を一貫して続けてきたのは、エーザイの最大の強みであると思います。成功確度が極めて低いという事実から、いわゆるメガファーマはこの領域から次々と途中で撤退していきました。ビジネスとしては妥当な判断かも知れません。しかし、エーザイはあえて正面から挑み続けました。製薬企業としてこの領域に正面から向き合い、成功するまで続ける信念の会社がエーザイです。

現在の治療薬市場と競合状況

小川氏：国内の認知症治療薬市場規模は、既存薬の後発品参入により縮小傾向で、2023年は約600億円とされていました。今回の新薬レカネマブは2023年に上市され、2024年度の売上は国内で127億円、グローバルでは423億円のエーザイの売上実績が公表されています。2024年に2番目の抗A β 抗体であるドナネマブ(ケサンラ[®])が上市されています。

木村氏：我々が目指すのは市場開拓型創薬です。既存市場に参入するのではなく、新たな市場を創出する薬です。

医療現場からのフィードバック

小川氏：開発段階では、レカネマブはPhase II臨床試験で良好な結果が得られたことで、医療現場から大きな期待が寄せられたと感じていました。レカネマブは、明確な有効性のデータが示されたこともあり、診断や投与体制の整備といった課題がある中でも、医療現場では前向きな取り組みが進められてきました。

木村氏：*hhc*(ヒューマン・ヘルスケア)活動の一環として、患者様やご家族と時間を共有する取り組みの中で、レカネマブが上市されてからは、投与を受けている方々と直接お話しする機会も増えました。これが何よりの励みです。レカネマブは「悪化のスピードを抑える」薬であり、自覚的な改善は感じにくい面がありますが、長年投与を続け、自分でできることが維持できている方から「これは薬のおかげ」と言われると、大変ありがたく思います。

先進医療品の地域展開への挑戦

木村氏：レカネマブのような先進医療品を、地域社会や在宅医療の現場でどのように展開していくかが課題です。投与の前提となる診断では、脳内にA β プロトフィブリルの凝集体が存在するかを確認する必要があります。

診断法としては、アミロイドPETや脳脊髄液（CSF）検査があります。現状では、多くの患者様が最初にかかりつけ医を受診しますが、受診と紹介の間で時間がかかってしまう傾向があります。当社が開発を進めている皮下注射製剤は、将来的に自己注射も可能になる見込みで、通院の負担を軽減することが期待されます。また、富士レビオ㈱が開発した血液によるAβスクリーニングシステムがFDAに承認され、PETやCSF検査の代替になる可能性もできました。将来的には、診断から自己注射による在宅投与までを視野に入れた体制づくりを目指しています。

認知機能改善に係る社会の動き

木村氏：認知機能改善に向け、いろいろな商品が投入され、社会にも浸透してきています。健康食品やサプリメント、脳トレ、運動などは良いことだと思います。ただ、私が最も懸念するのは、ADになった方に対して、「努力が足りなかった」などと責めるようになることです。努力しても発症することはある。そのとき、薬が“最後の砦”となるのが理想の姿だと考えています。

小川氏：薬があっても、外来で「最近、物忘れが気になる」と受診された方のすべてがレカネマブを投与されるわけではありません。約4人に1人しか投与に至りません。そうした方々への対応も、今後の医療現場の大きな課題と感じています。

未来社会への貢献と将来ビジョン

木村氏：認知症、特にADの治療においては、「早期発見・早期介入」が最も効果的とされています。しかし、MCI（軽度認知障害）の段階で病院を受診する人は、わずか1割程度。私が目指すのは、健康診断のように気軽に受診できる体制です。早期診断と早期治療が当たり前になれば、身体だけでなく認知機能を保ったまま人生を全うできる社会——「健康寿命の延伸」につながると信じています。

加藤氏：私たちが描くビジョンは「健やかに老いる」と言えるのではないかと思います。より早期の介入によって効果が高まるという仮説が強く支持されています。今後より早期の段階で使用できるようになれば、進行をさらに長期間にわたって抑制できる可能性があります。

各受賞者の信条、若手へのメッセージ

木村氏：私はもともとケミストとして、γセクレターゼ・モジュレーターやBACE阻害剤の開発に携わってきました。各プロジェクトを通じて、最初から最後まで長く関わり続け、困難な時期も「とにかく前へ」と進み続けてきました。信条としては「後悔しない」。研究開発は失敗の連続で、成功の喜びは一瞬。重要なのは失敗から何を学び、次にどう生かすかという姿勢です。特に若い方には、目先の成果ばかりを追わず、時間をかけて1つのことを突き詰めてほしいと思います。

加藤氏：私は、バイオアーキテック社との連携開始以降、探索研究の企画責任者として、初期の臨床試験が始まるまでの間、社内チームの統括を担当しました。私の信条は「最先端の科学を医薬品に応用することが、新薬を待つ人々に応える最善の道である」と信じる。若手の方々には、ぜひ世界をステージに創業へ挑戦してほしいと思います。創業は困難の連続ですが、信念と執念を持って取り組めば、患者様の苦しみに「喜び」や「希望」を届けることができます。

小川氏：私は臨床担当として、治験の設計や実施、データ収集を通じて医療機関や患者様と関わってきました。患者様は365日、24時間病気とともに過ごしています。その事実を忘れずに向き合うことが、私の根底にあります。若手の皆さんには、自分が将来何を成し遂げたいのかを意識しながら、「なぜこれをやるのか」「この先に何があるのか」を問い続ける姿勢が重要です。

小山氏：私は創薬研究者として、レカネマブには、プロジェクトが臨床段階に入ってから参画し、バイオマーカーを用いた病態の進行評価法の開発と応用を担当しました。その過程で学んだのは、「薬を出せばすべてが解決するわけではない」という現実です。薬を「創る」だけでなく、「社会に届ける」ことまで含めて、製薬企業の責任だと実感しました。患者様の中には、「この薬しかない」と、人生を懸けて治験に参加されている方もいます。その重みを忘れず、私たち研究者もまた、人生を懸けて取り組むべき仕事だと考えています。実は私はまだ若いと思っているので、申し上げにくいのですが、若い研究者の皆さんには、ぜひ失敗を恐れず挑戦していただきたいと思います。創薬は困難な道のりですが、成功したときの社会的インパクトは計り知れません。日本のバイオ産業全体が、長期的な視点で粘り強く研究開発に取り組み、世界に誇れる治療法を継続的に生み出していくことを期待しています。

次世代の治療薬開発やアルツハイマー病以外の神経疾患への展開

木村氏：レカネマブでは、皮下注射剤の開発を進めており、患者様にとって利便性の高い治療選択肢の提供を目指しています。また、より早期の段階での治療介入についても臨床試験を通じて検討を行っています。さらに、創薬はADにとどまらず、レビー小体型認知症やパーキンソン病など、他の神経変性疾患への応用も視野に入れています。

小山氏：バイオマーカー研究の観点からは、血液での診断技術の確立が極めて重要です。現在、国内外の診断薬会社と連携し、血液バイオマーカーの社会実装を進めており、これが実現すれば、診断のハードルが大幅に下がります。加えて、デジタルバイオマーカーの活用も推進中です。スマートフォンやウェアラブルデバイスを用いて、日常生活の中で認知機能の変化を継続的にモニタリングする技術の開発を進めています。

産学連携の重要性と日本のバイオ産業への期待

加藤氏：バイオアークティック社との共同研究は、産学連携の理想的なモデルだったと考えています。アカデミアの持つ臨床起点の深い科学的知見と、企業の実用化に向けたノウハウが融合することで、単独では達成できない成果を生み出すことができました。

木村氏：日本は超高齢社会の最前線にあり、認知症をはじめとする加齢関連疾患の治療法開発において、世界をリードする責任と可能性を有しています。また、日本の研究者は基礎研究で世界トップクラスの成果を挙げていますが、それを実用化につなげる産学連携の仕組みは、さらなる強化が必要です。

結びに－患者様への想いを胸に

四半世紀にわたるアルツハイマー病治療薬開発への挑戦は、多くの困難と失敗を乗り越え、ついにレカネマブという画期的な疾患修飾薬の誕生という形で結実しました。この成功は、エーザイの掲げる「患者様と喜怒哀楽を共にする」という企業理念と、決して諦めない研究者の信念、そして国際的な産学連携の力が見事に融合した

成果といえるでしょう。しかし、レカネマブの成功は終着点ではなく、新たなスタートラインです。皮下注射製剤の開発、血液診断技術の実用化、より早期の治療介入、他の神経変性疾患への展開など、挑戦は今なお続いています。「健やかに老いる社会」の実現に向けて、日本のバイオ産業全体が歩みを進めています。患者様とご家族の希望を背負い、次世代の研究者がこの遺志を受け継ぐことで、さらに多くの人々に笑顔をもたらす治療法が生まれていくことでしょう。レカネマブの開発の成功は、日本発の創薬が世界を変える可能性を示す、記念すべき第一歩となりました。

参 考 文 献

- 1) Hardy, J. A. *et al.*: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184~185(1992)
- 2) Nilsberth, C. *et al.*: The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci.*, 4(8), 887~893(2001)
- 3) van Dyck, C. H. *et al.*: Lecanemab in Early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 388(1), 9~21(2023)

(聞き手=JBA 広報部 大賞・奨励賞事務局 近藤平人・北清留里子)

ご 案 内

■ バイオインダストリー大賞・バイオインダストリー奨励賞 プロモーションビデオ

バイオインダストリー大賞と奨励賞の歴代受賞者の業績紹介と産業への応用展開の成功例をまとめたプロモーションビデオを制作しました。是非ご視聴下さい。



※プロモーションビデオはこちらから
<https://youtu.be/XpT7bJaRroY>



※歴代受賞者はこちらから
<https://www.jba.or.jp/activity/award/winner/>

