



White Paper



**PERSONALIZED
IMMUNE CARE
PLATFORM**

Table of Contents (NKCL BIO PART)

1. 導入の背景	7
1.1 出生/死亡	7
1.2 再生医薬	10
1.3 先端再生医療法および規制の動向	10
1.4 医薬品市場.....	12
1.5 ブロックチェーン導入の背景(NK細胞培養のためのブロックチェーンの導入).....	18
1.6 ブランドトークンの導入背景.....	18
2. 免疫力とは	20
2.1 免疫力.....	20
2.1.1 免疫力の種類.....	20
2.1.2 免疫体系(免疫臓器および免疫細胞).....	21
2.1.2.1 DC細胞(Dendritic Cell:樹状細胞).....	23
2.1.2.2 Bリンパ球とTリンパ球	23
2.1.3 癌細胞.....	24
2.1.4 癌治療.....	27
2.1.4.1 手術	27
2.1.4.2 放射線治療.....	27
2.1.4.3 抗癌化学療法(抗癌治療).....	28
2.1.4.4 免疫用法.....	28
2.1.4.5 細胞治療剤 (Cell Therapy).....	28
2.2 NK細胞(Natural Killer Cell)とは	36
2.2.1 癌細胞認知.....	37
2.2.1.2 活性化受容体。.....	37
2.2.1.3 活性抑制受容体.....	37
2.2.2 癌細胞攻撃.....	38
2.2.3 NK細胞の癌細胞破壊機作.....	38
2.2.4 抗癌免疫治療におけるNK細胞の長所	38
2.2.6 NK細胞培養技術の優秀性.....	40
2.2.6.1 NK細胞治療剤の核心技術	40

2.3 NKCLの技術競争力	43
2.3.1 高いNK細胞収得率	43
2.3.2 標的治療	43
2.3.3 自動化培養システム	43
2.3.4 NK細胞培養の自動化とAI	43

Table of Contents (NKCL BLOCKCHAIN PART)

1. 導入の背景	46
1.1 序文(Preface)	46
2. バイオ産業のブロックチェーン活用	48
2.1 海外の事例 (Global example)	48
2.2 ブロックチェーンの必要性	49
2.3 個人情報とブロックチェーン	49
3. NKCL Bio-Blockchainの理解	52
3.1 NKCL Bio-Blockchainの定義	52
3.1.1 NKCL Bio-Blockchainとは	52
3.1.2 NKCL Bio-Blockchainの構成	52
3.1.3 イドリウム(Ethereum)メインネット(Mainnet)の役割	52
3.1.4 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway	53
3.1.5 NKCL Bio-NET	53
3.1.6 NKCL DAPP and NKCL Bio-API server	53
3.2 NKCL Bio-Blockchainの特徴	54
3.2.1 セキュリティー性と拡張性の実現のためのダブルチェーン(Double-Chain)の構成	54
3.2.2 異種ブロックチェーン連動のためのスマートゲートウェイ	54
3.2.3 参加者に対する補償プラン	54
4. NKCL Bio-Blockchain	56
4.1 Architecture	56
4.2 1 st Chain : Ethereum (Public) Blockchain	57
4.3 2 nd Chain : NKCL Bio-NET (Private) Blockchain	58
4.3.1 NKCL Bio-NET Application	59



4.3.1.1 Identity & Authentication Manager.....	59
4.3.1.2 History Manager & Viewer.....	60
4.3.1.3 Brand Token Manager.....	60
4.3.1.4 Wallet Manager.....	61
4.3.1.5 Asset Manager.....	61
4.3.1.6 CRM.....	61
4.3.2 NKCL Bio-NET Core.....	62
4.3.2.1 Blockchain.....	62
4.3.2.2 Documents.....	63
4.3.2.3 Central DB.....	63
4.3.3 Certificate.....	64
4.3.4 Verification.....	64
4.4 NKCL Bio-Smart Gateway.....	64
4.4.1 Automatic CA Controller.....	65
4.4.2 Interface Manager.....	65
4.4.3 API Manager.....	65
4.4.4 Policy Manager.....	65
4.4.5 Token Exchanger.....	66
4.4.6 Transaction Manager.....	68
4.5 NKCL Bio-API Server.....	69
4.5.1 Payment API.....	69
4.5.2 Account API.....	69
4.5.3 Trade API.....	69
4.5.4 CRM API.....	70
4.5.5 Exchange API.....	70
4.6 NKCL DAPP.....	70
4.6.1 Cosmetic DAPP.....	70
4.7 Interactions Among NKCL Bio-Blockchain Modules.....	71
4.7.1 NKCL Bio-NET & Smart Gateway.....	71
4.7.2 API Server & Smart Gateway.....	71
4.7.3 Ethereum & Smart Gateway.....	71

4.7.4 Bio-NET Application & Core.....	72
4.7.5 NKCL DAPP & API Server.....	72
4.8 IPFS(分散保存ファイルシステム).....	72
5. トークン エコノミー (Token Economy).....	75
5.1 NKCL トークン(NKCL Token).....	75
5.2 ブランド トークン (Brand Token).....	75
5.3 トークン生態系 (Token Ecosystem).....	76
5.3.1 NKCL Classicとは?.....	77
5.4 トークン補償 (Token Reward).....	77
6. ロードマップ(RoadMap).....	81
6.1 1段階:基本生態系造成のためのプラットフォーム構築.....	81
6.2 2段階:プライベートメインネット完成のためのプラットフォーム構築.....	81
6.3 3段階:パブリック メインネット完成のためのプラットフォーム構築.....	82
7 法的考慮およびその他の事項.....	84
附 録.....	85
8. 参考文献 (References).....	90

導入の背景



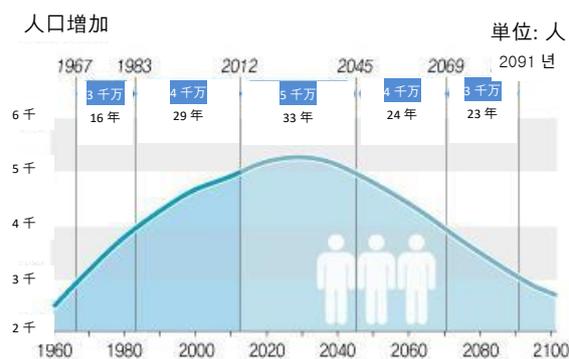
1. 導入の背景

1.1 出生/死亡

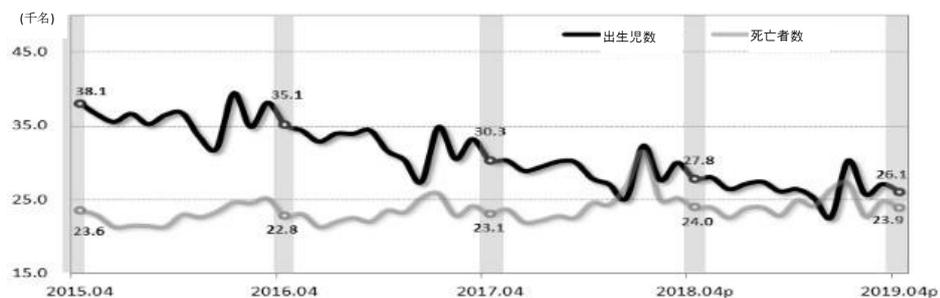
2017年12月末基準世界人口は概略76億人である。人類の生産力の増大で人口は増加し始め、18世紀産業革命以後、医学と農業の発展で人口は急速に増加し始めた。人口の増加はアメリカの人口学者トムソンの見解により3段階で分類することになる。

- 1 段階: 死亡率、出生率が人為的に統制されなかった自然状態
- 2 段階: 死亡率、出生率が低下し始めて、特に死亡率が急激に低くなる状態
- 3 段階: 死亡率、出生率がともに低い段階

大韓民国の場合、統計庁は2017年合計出生率が1.05人に終わり、人口減少時点が2028年で4年前倒しされ、2018年7-9月期合計出生率0.95人の推移を勧告すれば2019年から人口自然減少と人口絶壁が始まると予想した。



2019年4月基準出生数は2万6千1百人であり、対前年同月比6.1%減少しており、死亡者数は2万3千9百人に対前年同月比0.4%減少した。出生児数の減少が人口絶壁をもたらす主な原因であり死亡者数の減少は高齢人口の増加を意味することになる。



[資料:統計庁、2019年4月]

また、少子化、高齢化が深刻化するにつれ 2017 年には高齢者が全人口の 14%を越える高齢社会に入ることになる。20%を越えることになる時点は超高齢社会と呼ぶことになるが、おそらく 2026 年には超高齢社会へ進入することになると予想している。高齢社会は出産に対する問題よりは医学の発達で寿命が延びることに直接的な原因があると見る。



[資料:統計庁、高齢人口比重の推移]

人体は年齢と病気によって免疫力が低下する。毎日約 5000 個の突然変異(癌)細胞が発生するが、正常な人は免疫細胞(免疫システム)の作用で癌にかからないが、免疫力が弱くなれば癌や病気に晒されることになる。

全国単位の癌発生統計を算出し始めた 1999 年から 2016 年まで癌有病者(治療中または、完治後の生存者)数は約 174 万人に達することが明らかになり、これは韓国国民 29 人当り 1 人が癌有病者であった。特に、65 才以上の高齢者では 9 人当り 1 人が癌有病者であり、男は 7 人当り 1 人、女は 12 人当り 1 人が癌有病者であった。癌の腫別には甲状腺癌の有病者数が最も多く、引き続き胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌の順である。

生命延長の夢は過去も現在も誰にもあつたし、現在は医学の力を借りて少しずつ叶えられつつある。現在、人類が死亡に至るようになる原因(死亡原因)は非常に多様だが、その原因を分類すれば、悪性新生物(癌)が占める割合はますます高まってきている。韓国内の場合も年齢別死亡原因に対する統計を見れば 40 才以後は癌が 1 位を占めており、後に続いて心血管疾患が 2 位を占めている。癌による死亡割合もまた高く、今後は一般の病気に対する医学的治療率が高まるようになり、死亡原因の 1 位が癌が、より一層圧倒的に高まることになるだろう。

(単位:人口 10 万人当たり 人 %)

	0才	1-9才	10-19才	20-29才	30-39才	40-49才	50-59才	60-69才	70-79才	80才以上
1位	出産前後期に起因した特定病態 139.8	悪性新生物 1.9	故意的自害(自殺) 4.7	故意的自害(自殺) 16.4	故意的自害(自殺) 24.5	悪性新生物 42.5	悪性新生物 126.7	悪性新生物 305.5	悪性新生物 744.9	悪性新生物 1445.7
2位	先天奇形変形および染色体異常 45.4	運輸事故 1.4	運輸事故 2.7	運輸事故 5.1	悪性新生物 13.8	故意的自害(自殺) 27.9	故意的自害(自殺) 30.8	心臓疾患 61.3	心臓疾患 227.4	心臓疾患 1063.4
3位	ゼロ才児突然死症候群 20.0	先天奇形変形および染色体異常 1.1	悪性新生物 2.3	悪性新生物 4.0	運輸事故 4.5	肝疾患 12.2	心臓疾患 28.1	脳血管疾患 45.1	脳血管疾患 186.1	肺炎 856.7
4位	心臓疾患 7.3	加害(他殺) 0.9	心臓疾患 0.6	心臓疾患 1.5	心臓疾患 4.0	心臓疾患 11.1	肝疾患 25.4	故意的自害(自殺) 30.2	肺炎 132.2	脳血管疾患 749.9
5位	加害(他殺) 4.6	心臓疾患 0.6	溺死事故 0.4	脳血管疾患 0.7	肝疾患 3.0	脳血管疾患 8.8	脳血管疾患 20.1	肝疾患 26.1	糖尿病 85.6	高血圧性疾患 285.0

[統計庁年齢別死亡原因統計(悪性新生物=癌):2015]

過去には癌が不治の病だと見なされたが医学の発展でいつかは癌も一般病気のように治療されると期待する人が多い。それでも現在は癌に対する恐怖と治療過程や治療後も少数の数人を除いては良いということができないほどだ。単に予防医学の発達で早期に癌を発見する割合が高まり生存率が高まっていると言える。

ところが**癌の死亡率は人口 10 万人当たり死者数で次第に増加しており('07 年:137.5 人→ '17 年:153.9 人)肺癌死亡率('07 年:29.1 人→ '17 年:35.1 人)が最も多く増加している。2017 年癌による死亡率(人口 10 万人当たり)は肺癌(35.1 人)、肝臓癌(20.9 人)、大腸癌(17.1 人)、胃癌(15.7 人)順で高く、特異といえるのは、**人口の高齢化により癌発生率が比例して増加する**という点だ。**

* 急性骨髄性白血病疾患の現況

- (1) 1~14 才癌発生率 1 位、10 万人当たり 3.9 人である(国立癌センター2013)
- (2) 低い生存率:90%以上死亡する(1,666 人、国立癌センター2012)

* 肺癌疾患の現況

- (1) 全癌腫別死亡率 22.8%(17,440 人)で 1 位を占める(国立癌センター2014)
- (2) 肺癌は 5 年内生存率が 10%台で低い生存率を見せている。

年間 22 万 9 千人余りの新規癌患者が発生し、全国単位癌発生統計を算出し始めた 1999 年から 2016 年まで有病者数は 174 万余人と推定している。

癌患者が増加するにつれ私たち周囲の癌患者を多く見ることができ、癌に対する予防と治療は、主な関心事のうちの一つになってきた。とりわけ治療に関しては病院や医学系ごとに伝統的プロトコルが準備されているが、他の病気と異なり、このプロトコルで 100%完治するということはほとんど不可能の領域に近い。末期癌患者の場合は、こういった治療法が存在しなくて緩和治療に重点を置いているか、

新しいガン治療法に希望をもって海外に飛行機に乗る場合も少なくない。

これに対しこれまで出ている治療法のうち最も副作用が少なく治療率が高い細胞治療剤が最も大きい話題として浮び上がっており、これは再生医学分野なので関連法制の改正なども非常に深刻な問題に浮び上がっている。

1.2 再生医薬

再生医学とは、病気や事故、高齢化によって細胞や組織などが損傷を受けて機能が低下した状態を再生させたり代替して機能が回復するように助ける先端融合技術分野である。

アメリカ国立保健院では再生医学を次の通り規定している。

生物学、薬学、工学が融合して組織と機関の機能を維持/回復/増進させることによって健康と生活の質を改善する方法に大変革を起こす新しい分野

この再生医学は病気に対抗する全く新しい技術の開始であり、現在の人類は過去とは異なり再生医学および幹細胞を保有した新人類だと報道されるほど再生医学に対する期待は大きい。その分野も適切ある治療方法がない難治性病気から抗老化などの美容にまで、その範囲も非常に広く、経済的付加価値の創出に対する期待も非常に大きい。

また、再生医学は細胞治療剤中心に高成長の道を行くと見通している。再生医学は大きく細胞治療剤、組織工学、生体素材物質に分かれ、このうち最も飛躍的な発展をすと期待する分野がまさに細胞治療剤である。

1.3 先端再生医療法および規制の動向

感染などからの生命救助が目標である Healthcare 1.0 から症状調節および疾病管理が目標である Healthcare 2.0 へと、そして今や完治および予防が目標である Healthcare 3.0 へと、早くヘルスケアパラダイムが変化している。

これは細胞・遺伝工学および IT 戒服合計分野の技術革新で可能になっており、健康寿命延長と医療費削減など市場需要による結果と見ることができる。

また他の変化は切実な患者は自国の法や医療伝達システムでは不可能である先端治療のために治療が可能な他の国に国境を越えて喜んで移動するということだ。代表的な一例としては、幹細胞治療を求めて施術が可能な国に直接旅行する“stem cell tourism”が挙げられる。これは許認可を受けていない治療効能をオンライン上または、患者に直接広報をする商業的行為であり、先進国でも自国の患者に発生し得る安全問題、経済的損失に対して大きく憂慮している。韓国もまたここから自由でないと云える。このような背景だけでなく、今後未来医療が持つ産業的価値のために最近、先進国を中心に再生医療分野の法・制度が速い速度で整備されている。

アメリカは'21世紀治癒法(21st Century Cures Act)'で治療されない重症疾患に対する解決策として'先端再生治療剤(Regenerative Advanced Therapies)'に対して 2016 年 12 月から迅速許認可を適用している。

引き続きアメリカ FDA は 2017 年 11 月先端再生医薬品(Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT)に対

する承認加速化のために新しいガイドライン(草案 2、最終 2)を発表して新規治療法の承認を操り上げる一方、証明されていない治療法に対する安全性監視を強化している。

ヨーロッパの場合は、2018 年 12 月から先端医療製品に対して別途規定(Regulation No 1394/2007)を施行している。ヨーロッパの先端医療製品(Advanced Therapy Medicinal Product,

TMP)は細胞治療剤、遺伝自社治療剤、組織工学治療剤、複合先端医療製品などが含まれている。

中国の場合は 2016 年細胞治療剤による死亡事件(去る 2016 年貴重癌患者-ウェイチョン(魏则西)が承認されなかった細胞治療剤治療を受けて死亡した事件以後、承認されていなかった細胞治療剤販売を制限)を契機に足らみをしていた規制が 2019 年 3 月中国保健部が発表した専門医療および医療研究を提供する優秀病院(Grade 3A 病院) 1400 余りから規制当局の承認を受けていなかった細胞治療剤の販売および医療実施が可能というガイドラインによって細胞治療に対する新しい道を開いた。

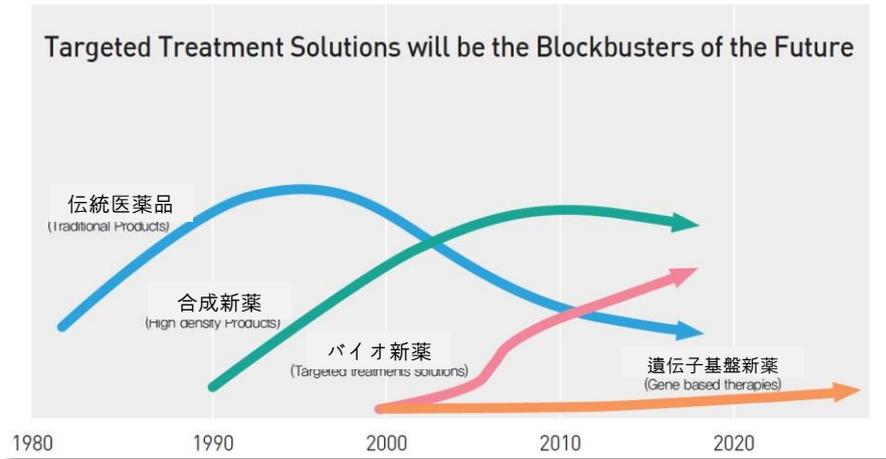
また、中国は‘中国製造 2025’を提示することによってあらゆる分野で世界の頂点に上るという戦略をくり広げているが、特に 10 大核心育成産業のうちバイオ、医療産業規模を 2020 年までに最大 10 兆中国人民元規模で育て、2016 年中盤から新薬承認申請および臨床手続きを大々的に緩和するなど素早い動きを見せている。ここに中国の海外高級人材誘致プログラムである千人計画を通じて帰国した 6000 人余り(2017 年末基準)のうち 1/3 程度がバイオ、医薬分野優秀科学者であるほど、その国家的に考える比重の高い(中国の生命工学分野 高級研究開発人材は 4 万人水準である。

中国のバイオ産業は 2010 年から年平均成長率 15%以上を維持しており、2020 年にはバイオ産業規模が 8 兆～10 兆中国人民元(1300 兆～1600 兆ウォン)まで成長すると見通している。

日本も韓国と同じように薬事法により臨床制度を通じて治療剤承認を受けるようにしたが、韓国とは異なる点は、すでに日本は再生医療法(2015 年発表された‘再生医療安全性確保法[再生医療法]’により薬事法を通じた医薬品許可過程と別個で研究/治療目的に分けて許可をしている)が制定され、薬事法と別個に医者たちに裁量権を多く与えた形態だ。日本の場合は、幹細胞をはじめとして細胞治療において産業的な面で先導する意図を有しているともいえる。韓国内の場合もキム・スンヒ セヌリ党議員が代表発議した(10 人発議、2016 年 5 月)先端再生医療の支援および管理に関する法律案、チョン・ヘスク共に民主党議員が代表発議した(12 人発議、2016 年 11 月)“先端再生医療法”があり、イ・ミョンス自由韓国党議員が代表発議(2018 年 8 月)した“先端再生医療および先端バイオ医薬品に関する法律案”がある。

このように薬事法、新薬処などが言及されるのは、細胞治療のために培養を始めることになれば(普通採取した細胞が多くないために培養をしてはじめて正常に細胞治療ができる)これを医薬品としてみなすために新薬開発過程による臨床試験を経なければならない。新薬処が関連規制権(先端再生医療法第 16 条は体細胞などを抽出・検査するか培養・処理・保管して再生医療機関に提供する業務を遂行する所は大統領令で定める適合した施設、人材、装備を備え、食品医薬品安全処長から先端再生医療細胞処理施設として許可を得るように規定した。)を持っているが、再生医療法が裁定されることになれば、この部分に対して自由であり得ることになる。

1.4 医薬品市場

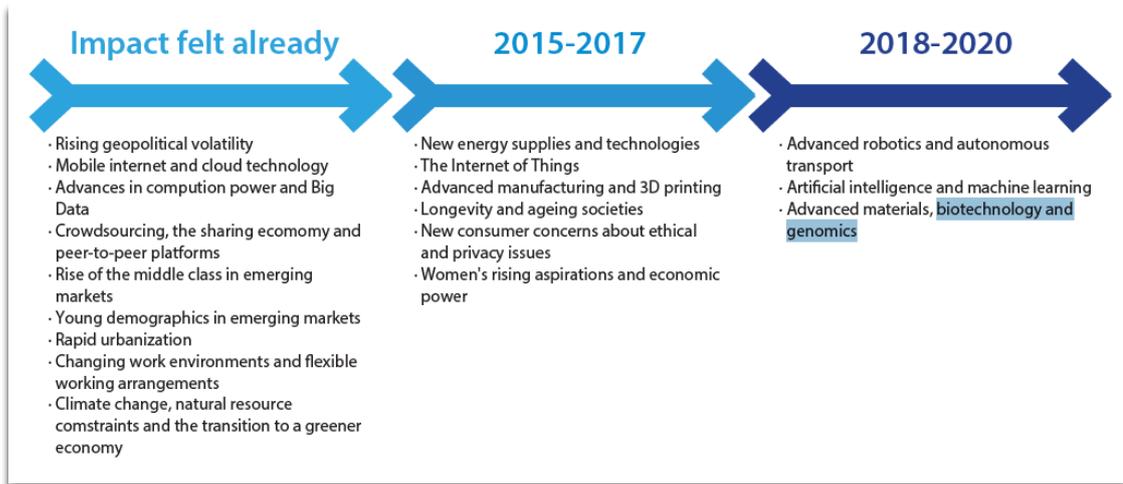


[資料 : IBM Pharma 2010 : The threshold of innovation]

1990年代中盤を基点に世界医薬品市場の流れは合成新薬とバイオ新薬側に進んでいる。このことは医学と各種技術の発達が反映されたもので、産業的な側面から見ても2013～2015年の間、世界的なIT分野のグローバル成長率が2.9%である反面、バイオ側成長率が9.2%である点だけ見ても、上の流れとバイオ医薬品は歴史的に伝統医薬品、合成新薬、バイオ新薬、遺伝子基盤新薬などで医薬品市場の流れを見せていて、特に2000年代に入ってバイオ新薬と遺伝子基盤新薬に関する研究が活発になっており、これは難治性疾患治療において治療効果が既存治療剤に比べて高く現れており、より多くの動機付与になったと見られる。

<合成医薬品 vs バイオ医薬品>		
合成医薬品 	区分	バイオ医薬品 
・化学原料を化学的な合成で製造	製造方式	生物由来物質(抗体、細胞など)を培養して製造
・主に錠剤	形態	主に注射剤
・標準化された製造方式で大量生産し、安い単価	製造単価	・複雑なバイオ生産施設が別途必要であり、高い単価
・日常的疾患、標準治療に高い効	特徴	稀重・難治疾患などに高い治療効果

[資料:未来創造科学部:バイオの未来戦略]



[資料 : Future of jobs survey, World Economic Forum(January 2016)]

このような世界的なトレンドは 2016 年ダボス フォーラムで今後 4 次産業革命のトレンドを提示したが、この中で 2018 年から 2020 年までバイオ技術と遺伝など新概念医学分野が台頭しているということがわかる。

上のようなトレンドは産業界では投資分野でも活発に現れている。

(単位:億ウォン)

分野	2011	2012	2013	2014	2015	2016.05
ICT 製造	1754	2099	2955	1951	1463	351
ICT サービス	892	918	1553	1913	4019	1266
電気/機械/装備	2066	2433	2297	1560	1620	728
化学/素材	1266	1395	989	827	1486	600
バイオ/医療	933	1052	1463	2928	3170	1352
映像/公演/レコー	2083	2360	1963	2790	2706	840
ゲーム	1017	1126	940	1762	1683	485
流通サービス	1270	608	1092	2046	3043	995
その他	427	342	593	616	1668	401
合計	12608	12333	13845	16393	20858	7018

[資料 : the bell, 創業投資組合業種別投資比重]

韓国国内だけみても創業投資側の状況からも、このような現象は著しく現れるが、2014 年を基点に単一分野では最も高い投資がバイオ/医療側で起きている。

伝統医薬品	市場規模(対前年比 成長率)
2012	19,832(22.6%)
2013	22,283(12.4%)
2014	19,849(△10.9%)
2015	16,406(△17.3%)
2016	18,308(11.6%)

[資料:食品医薬品安全処、2017.7, 国内バイオ医薬品市場規模]

売り上げ部門でも下表で見るように、2016 年バイオ医薬品市場規模が約 1 兆 8,308 億ウォンであり、対 2015 年比 11.6%成長率を見せており、貿易収支においては最近 5 年間最も多い黒字を記録している。

世界 100 大医薬品のうちバイオ医薬品が 52% 占有しているのを見ても医薬品で占める
 バイオ医薬品の位置を確認でき、2014 年 Nature 紙によれば、今後進行性癌患者の 60% が抗癌免疫治療を受けるものと
 予測したのを見れば、科学的研究の側面でも商業的側面でも非常に活性化されるだろうということを予想することができる。

現在、癌治療市場を詳しく見れば次に見るように抗癌剤の売り上げ市場の成長性を確認することができる。

	Drug Name	Generic Name	Company Name	2013	2014	2015	2016	2017	2022 (F)
1	Revlimid	lenalidomide	Celgene	4,280	4,980	5,801	6,974	8,187	14,072
2	MabThera/Rituxan	rituximab	Hoffmann-La Roche	7,497	7,545	7,323	7,412	7,505	3,259
3	Herceptin	trastuzumab	Hoffmann-La Roche	6,556	6,861	6,796	6,886	7,125	3,428
4	Avastin	bevacizumab	Hoffmann-La Roche	6,745	7,016	6,948	6,887	6,794	3,853
5	Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb	-	6	942	3,774	4,948	8,775
6	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co	-	55	566	1,402	3,809	11,149
7	Ibrance	palbociclib	Pfizer	-	-	723	2,135	3,126	7,229
8	Xtandi	enzalutamide	Astellas	579	1,331	2,244	2,244	2,619	4,110
9	Zytiga	abiraterone acetate	Johnson & Johnson	1,698	2,237	2,231	2,260	2,505	1,526
10	Perjeta	pertuzumab	Hoffmann-La Roche	352	1,004	1,502	1,874	2,231	4,873
11	Imbruvica	ibrutinib	AbbVie	-	-	659	1,580	2,144	4,636
12	Alimta	pemetrexed disodium	Eli Lilly	2,703	2,792	2,493	2,283	2,063	945
13	Sprycel	dasatinib	Bristol-Myers Squibb	1,280	1,493	1,620	1,824	2,005	783
14	Gleevec/Glivec	imatinib mesylate	Novartis	4,693	4,746	4,658	3,323	1,943	398
15	Imbruvica	ibrutinib	Johnson & Johnson	-	200	689	1,251	1,893	5,210
16	Tasigna	nilotinib	Novartis	1,266	1,529	1,632	1,739	1,841	2,214
17	Pomalyst /Imnovid	pomalidomide	Celgene	305	680	983	1,311	1,614	2,985
18	Xgeva	denosumab	Amgen	1,019	1,221	1,405	1,529	1,575	2,144
19	Afinitor/Votubia	everolimus	Novartis	1,309	1,575	1,607	1,516	1,525	308
20	Velcade	bortezomib	Takeda	1,392	1,481	1,442	1,225	1,291	129

[資料:Globaldata、世界抗癌剤売り上げ上位 20 位:単位百万ドル]

世界 1 位の販売高を上げている Revlimid の場合、単一会社の抗癌剤売り上げのみで 18 兆ウォン(約 1 兆 6,500 億円)を予想している。ここには既存抗癌剤市場以外に細胞治療剤、遺伝子治療体の売り上げも含まれ、過去の成長の勢いと比較しても細胞治療剤に対する高成長の可能性が期待されるだけに、抗癌剤の売り上げに細胞治療剤が占める割合も高いという見通しである。

順位	抗癌剤	成分名	製造メーカー	2013	2014	2015	2016	2017
1	AVASTIN	ベバシズマブ	ロシュ	161	260	495	806	920
2	HERCEPTIN	トラジュマブ	ロシュ	863	930	1008	1,034	840
3	GLIVEC	イマチニブ	ノバルティス	827	531	456	482	484
4	ELOXATIN	オキサリプラチン	サノフィ	339	307	NA	349	416
5	ERBITUX	セツキシマブ	マーク	78	231	362	394	400
6	XALKORI	クリゾチニブ	ファイザー	30	45	118	272	365
7	REVLIMID	レナリドミド	セルジン	0	118	272	290	353
8	MABTHERA	リツキシマブ	ロシュ	295	332	357	372	313
9	GEMZAR	ゲムシタピン	イーライリリー	278	284	293	285	312
10	TASIGNA	ニロチニブ	ノバルティス	119	154	215	278	308
11	ALIMTA	ベメトレキセ	イーライリリー	445	484	419	318	306
12	IRESSA	ゲフィチニブ	アストラゼネカ	295	295	307	295	242
13	SPRYCEL	ダサチニブ	ビーエムエス	135	161	202	225	234
14	NEXAVAR	ソラフェニブ	バイヤー	225	205	208	210	216
15	TAXOTERE1	ドセタキセル	サノフィ	198	187	186	170	204
16	VELCADE	ボルテゾミブ	ヤンセン	221	224	258	233	200
17	AFINITOR	エベロリムス	ノバルティス	61	116	180	191	195
18	XAKAVI	ルクソルティニブ	ノバルティス	NA	NA	70	131	185
19	OPDIVO	ニボルマブ	ビーエムエス	0	0	1	67	125
20	KEYTRUDA	ペンブロリズマブ	エムエスディ	0	0	19	110	122

[資料:IMS、韓国国内抗癌剤売り上げ上位 20 位、単位億ウォン]

韓国国内抗癌剤市場の場合には世界の 1/100 程度の売り上げを見せており、それさえも大部分が海外から輸入をしている。

抗癌剤は韓国国内で最も多く輸入する医薬品であり、癌患者数の増加にともなう抗癌剤市場の拡大の趨勢を考慮する時、韓国国内の抗癌新薬開発および生産が行われない場合、今後抗癌剤の外国依存がより一層深刻化されると予想される。

食薬処の調査による医薬品輸入実績において抗癌剤は薬効群別 1 位を記録しており、4,500 億ウォンを突破しており、ロシユ、ノバティス、アストラゼネカ、イーライリリーなど巨大多国籍製薬会社の医薬品を主に輸入している。品目別には上位 30 種の中で 6 種が含まれており、ロシユの Herceptin Injection 150mg が抗癌剤の中で最も多い輸入を記録している。

区分	遺伝子再組合蛋白質	細胞治療剤	遺伝子治療剤	生物学的製剤	
				血液製剤	ワクチン
有効成分	遺伝子操作技術を利用して製造するペプチド、または蛋白質	体外で培養・増殖・選別・操作した生きた細胞	疾病治療を目的にする遺伝物質	血液を原料にする血液成分製剤と血液分割製剤	肝炎病一般疾患の予防を目的とする蛋白質または微生物体
国内市場規模(比重)	5,516 億ウォン (30.1%)	107 億ウォン (0.1%)	-	4,576 億ウォン (25.7%)	7,110 億ウォン (39.9%)
主類	成長ホルモン、インシュリン、抗癌剤、自家免疫疾患治療剤	体細胞治療剤、幹細胞治療剤	DNA ワクチン	赤血球、血小板、血漿、アルブミンなど	インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン
関連企業	緑十字、セルトリオン、サムスンバイオエピス	メディポスト、コーロン生命科学、ファミセルなど	パイロメッド、ジェネクシン	緑十字、SK ケミカル	緑十字、SK ケミカル、LG 生命科学、イルヤン薬品

[出处:韓国バイオ医薬品協会:バイオ医薬品韓国内の現況]

細胞治療剤の韓国内市場規模で占める比重が 0.1%で小さいのを確認することができる。これは世界的な研究や市場傾向などを考慮しても成長の可能性がそれだけ大きいということを意味する。今後数年内にその比重が飛躍的に増加し、韓国内市場がそれだけ大きくなって多様化することを意味する。また、種類にも幹細胞や体細胞治療剤の比重が高いが、副作用や治療効果の側面で NK 細胞治療剤などまた他の種類の細胞治療剤の割合が高まると予想される。

種類	合成医薬品	バイオ医薬品					生薬(韓薬)製剤
		計	遺伝子再組合	生物学的製剤	細胞治療剤	遺伝子治療剤など	
2014 年	465	170 (26.0%)	110	29	24	7	18
2015 年	451	202 (30.0%)	158	14	25	5	21
2016 年	387	226 (36.0%)	151	33	33	9	15

[資料:食品医薬品安全処報道資料、
製剤別臨床試験承認の現況]

今のところ韓国内で臨床試験承認は幹細胞側に限定されているが‘細胞基盤免疫治療剤’の方向に移っていくものと予想される。



[資料: Frost & Sullivan, Future of cell therapy in regenerative medicine market(2016.5)]

伝統的な細胞治療剤市場の他に末期癌患者で臨床試験が非常に成功裏に確認された後、治療可能性が高くなる細胞治療、遺伝子治療の方向に多くの成長が予想されるという。

1.5 ブロックチェーン導入の背景(NK細胞培養のためのブロックチェーンの導入)

ブロックチェーン技術がバイオ産業に導入されれば、人間の DNA や個人医療データを効率的に管理して保管するのに非常に便利に使用されることができる。個人医療情報提供で敏感な個人情報の保護を維持し、同時にデータを伝達することができるようになるわけだ。医療データをブロックチェーンに組み合わせることによって公信力ある臨床ビックデータを構築し、これを通じて医療発展に寄与し、子孫に癌を治療できる道を開いてあげることができる。

1.6 ブランドトークンの導入背景

NKCL Classic は NKCL の最初のブランドトークンである。NKCL は個人に合わせた免疫ケアプラットフォームで、抗がん、抗老化、ビューティー、物流商品などの様々な事業分野に適用されている。この事業の各分野の差からくる不便さを解消するために発行されたのがブランドトークンである。ブランドトークンは限られた目的で使われ、その事業の目的に合うようにボーナスの手段として使われることもある。

免疫力



2. 免疫力とは

2.1 免疫力

免疫力とは細菌、ウイルスのような病原性微生物に対抗して私たちの身体を保護する人体防御システムをいい、広い意味では病原菌、毒素、有害物質のような外部因子だけでなく、アレルギーを誘発する抗原や非正常的に増殖する癌細胞を含む健康を害するすべての危険要素に対して、人体を保護して病気に進まないようにする防御力をいったりもする。簡単にいえば外部の侵入に対し身体が持つ抵抗力を意味する。

免疫機能の作用で人体に害になる病原菌や有害物質の侵入を防ぎ、非正常的に変形された細胞が生じれば探して除去することによって健康を維持できるようにする。炎症が生じれば腫れて痛くて熱が出るが、このような反応は私たちの身体に異常が生じたという信号であり、感染拡散を防ぐための免疫作用の結果である。

免疫力を研究する免疫学(Immunology)は外部病原菌に対する私たちの身体の防御作用をまとめている学問であり、私たちの身体の場合、免疫システム(Immune system)という。免疫システムは自身(self)と他(non-self)を区分できる能力を有しており、自身に対しては免疫反応(immune response)が誘導されないが、他に対しては免疫反応が誘導される。細菌やウイルスなどの外部病原菌が私たちの身体の中に浸透すると免疫システムはこれを感じて細菌を直接殺すか、細菌に感染した細胞を殺すようになる。

2.1.1 免疫力の種類

普通、免疫力は生まれながら持っていた先天性免疫である自然免疫と、病気にかかって回復しながら、または、ワクチン接種によってできる後天性免疫である獲得免疫に分けることができる。

自然免疫は、特定の病原体を区別せずに反応するため免疫体系で皮膚と粘膜、唾液、涙、胃酸、消化酵素のような物理的な障壁から病原体を摂取して破壊する白血球、大食細胞の式菌作用がこれに該当する。

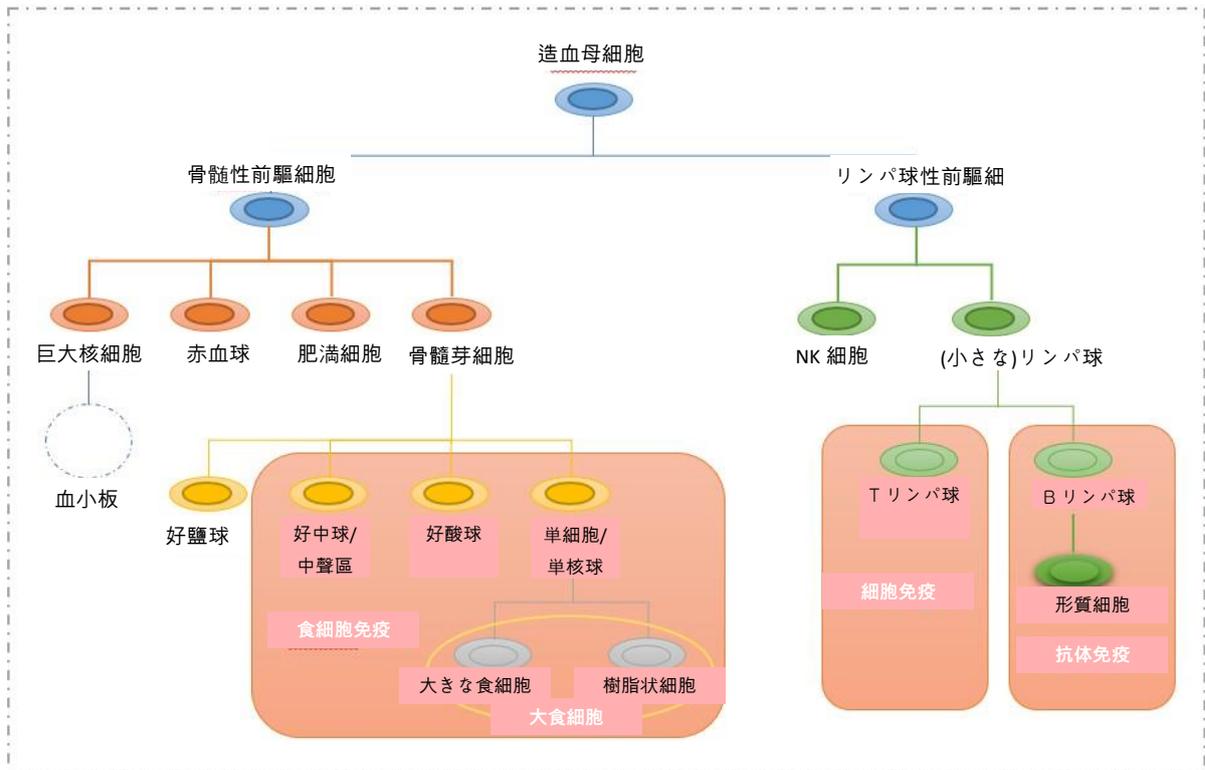
獲得免疫は一度入ってきた病原菌や抗原の情報を記憶していて、再び侵入するとリンパ球のような免疫細胞から特定の抗体を生成して除去するか、サイトカインのような免疫調節物質を通じて効率的に防御をする。獲得免疫を得るためには年齢または病気流行時期に合った適切な予防接種を受けなければならない。

2.1.2免疫体系(免疫臓器および免疫細胞)

人体の免疫システムに存在して免疫機能を担当する細胞は、特定臓器で生成されて分化過程を経て身体の各臓器に移動し、その役割を担当する。免疫臓器は**主免疫臓器**(primary lymphoid organ)と**補助免疫臓器**(secondary lymphoid organ)に分けられるが、主免疫臓器ではからは免疫細胞が作られたり分化してこのように生成された多くの免疫細胞が移動して留まっている場所が補助免疫臓器である。主免疫臓器では B 細胞および T 細胞が作るようになる**骨髄**(bone marrow)と T 細胞の分裂が起きる**胸腺**(thymus)があり、補助免疫臓器では感染初期に迅速に反応するために身体の隈ずみにある**各種リンパ線**(lymphnodes)がある。すなわち、脾臓(spleen)、扁桃腺(tonsils)、咽頭扁桃腺(adenoids)、パイエル板(Peyer's patches)、盲腸(Appendix)などが補助免疫臓器に属する。(1)

私たちの身体の免疫細胞(NK 細胞、T 細胞、B 細胞、大食細胞など)はその分類も多様だったりするのも色々である。ところがこのような免疫細胞は造血幹細胞から始まる免疫細胞分化過程(すべての免疫細胞などは骨髄にある造血幹細胞(hematopoietic stem cell)から分化し、大きくリンホイドプロジェニタ細胞(lymphoid progenitor cells)とミエロイド系列前駆細胞(myeloid progenitor cells)となる。リンホイドプロジェニタ前駆細胞は再び分化して後天免疫を担当する T 細胞および B 細胞などになり、ミエロイド系列前駆細胞は分化して大食細胞(macrophage)、好酸球(eosinophil)、好中球(basophil)、好塩基球(basophil)、顆粒巨大核細胞(megakaryocyte)、赤血球(erythrocyte)などになる)を通じて色々な細胞に変わり、各自引き受けた役割を遂行することになる。

[免疫細胞の分化]



大食細胞は下図で見るように単細胞で作られるが、この大食細胞は活性酸素を作って周辺にばら撒き、バクテリアを殺す事もでき、大食細胞中に分解した外部バクテリア蛋白質を自身の表面にばら撒いて他の免疫細胞に侵入した外部物質に対する情報を提供します(抗原提示)。また、抗原-抗体が互いに結合している時、これをつかまえて食べることによって抗原を除去できます。傷の治療を行うことができ、最も代表的な機能である食細胞作用をしたりもする。

大食細胞の食作用(phagocytosis)は細菌が入ってくる場合に大食細胞がこれを認識できるセンサー(パターン認識受容体)を持っている。大食細胞自体はとても優れた食細胞機能を有していないが、重要な点はまさにこのような抗原提示機能と色々な調節機能を有している点である。

Tリンパ球は原特異的な適応免疫を主管するリンパ球の一つで胸腺(Thymus)から成熟するため、頭文字を取ってT細胞という名前がついた。全体リンパ球中、約4分の3がT細胞である。

T細胞は未だ抗原に会うことが出来なかった未接触T細胞と、抗原に会って成熟した効果T細胞(補助T細胞、細胞毒性T細胞、自然殺傷T細胞)、そして記憶T細胞に分類される。感染した細胞や癌細胞自体を細胞自殺に誘導する細胞免疫を担当する。

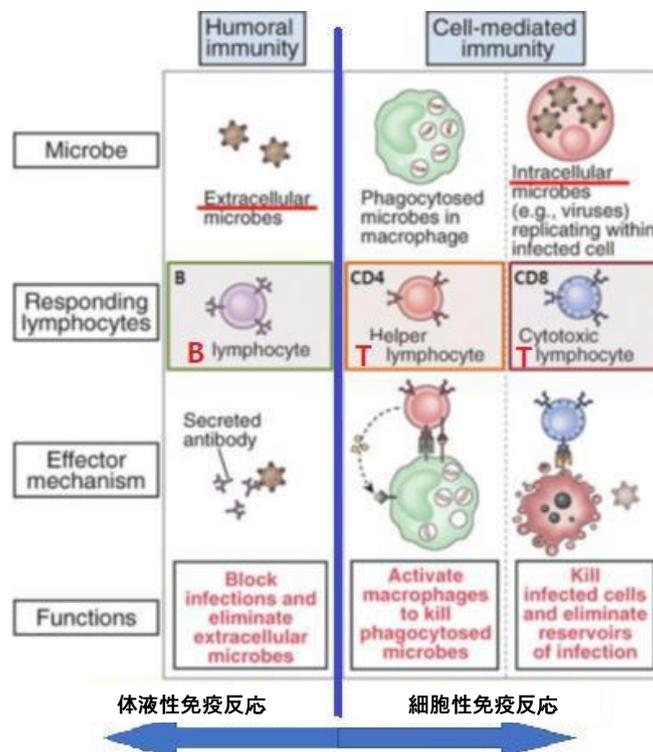
Bリンパ球は血液やリンパ液にさまよう抗原を抗体で捕まえる体液性免疫を担当する部分である。

2.1.2.1 DC細胞(Dendritic Cell:樹脂状細胞)

哺乳類の免疫細胞の中の一つで抗原伝達細胞として知られており、免疫系に存在する細胞のうちで抗原を伝達する能力が最も強力な抗原伝達細胞であり、抗原に接したことがない naive T cell を刺激させることができる一次免疫反応(primary immune response)を誘導する能力と免疫記憶を誘導(色々なサイトカインを分泌するので抗原特異細胞殺害 T 細胞の生成、Th1 細胞の増殖および活性化を誘導することができる)とわかつている)することができる特性を持つ唯一の免疫細胞である。

他の免疫系が病原菌を処理するように助け、この細胞がない場合、リウマチ関節炎、アレルギー性反応、癌細胞が発生することになる。樹脂状細胞は大きく未成熟樹脂状細胞と成熟樹脂状細胞に分けられることになる。この二つの細胞が iDC を経て免疫誘導機能と癌細胞認識能力を持っている mDC に変わることになる。

2.1.2.2 Bリンパ球とTリンパ球



病原菌の感染が開始されて以後、一番最初に生成される免疫反応を先天免疫反応(innate immune response)という。先天免疫反応は主に病原菌を直接認識する大食細胞や樹脂状細胞によって起きる。以後先天免疫反応によっても除去されなかった病原菌を除去したり、病原菌感染の

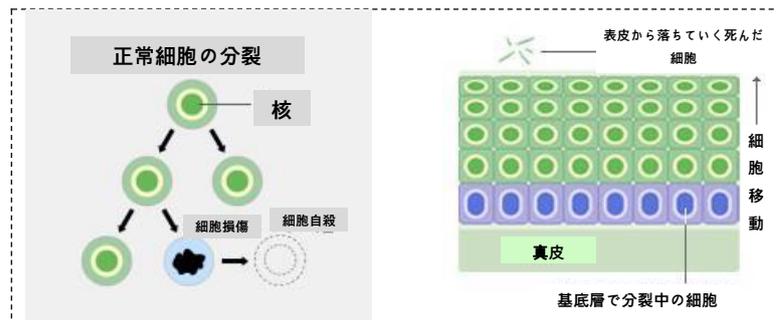
拡散を抑制するために起きる反応が後天免疫反応(acquired immune response)である。後天免疫反応に関与する細胞は B リンパ球と T リンパ球であり、これら細胞はそれぞれ抗体を生成する体液性免疫反応(humoral immune response)と感染細胞殺傷を担当する細胞性免疫反応(cellular immune response)を誘導すると知られている。細胞性免疫反応をもう少し細分化すれば、大食細胞や B リンパ球の機能を増進させるのに助けになる CD4 T リンパ球(ヘルパーリンパ球)と感染細胞殺傷を誘導する CD8 T リンパ球(細胞毒性リンパ球)に分けることができる。

2.1.3 癌細胞

癌(Cancer)または悪性腫瘍(Malignant tumor,Malignant neoplasm)は細胞周期が調節されず細胞分裂を継続する病気である。細胞分裂の側面から見れば、ある原因で細胞が損傷を受ける場合、治療を受けて回復して正常な細胞で役割をすることになるが、回復できない場合、自ら死ぬことになる。しかし細胞の遺伝子に変化が起きれば非正常的に細胞が変わって不完全に成熟し、過多に増殖することになるが、これを癌(cancer)と定義することになる。

癌は髪の毛、手足の爪などのように成長がない死んだ細胞組織では発生しないが、その他あらゆる組織で発生可能である。組織別に発生頻度が異なるが、乳癌の場合には、左側上段には 40%の発病率が、右側下段には 21%程度の発病率が報告されている。

癌は発生部位により癌腫(Carcinoma)と肉腫(Sarcoma)に分かれる。**癌腫(Carcinoma)**は粘膜、皮膚のような上皮性細胞で発生した悪性腫瘍を意味し、**肉腫(Sarcoma)**は筋肉、結合組織、骨、軟骨、血管などの非上皮性細胞で発生した悪性腫瘍を意味する。これは癌細胞の発生起源により癌を分類した場合‘結締組織性腫瘍’と‘上皮性腫瘍’に分かれるが、この時‘結締組織性腫瘍’に‘肉腫’という接尾語がついて(悪性脂肪腫を脂肪肉腫、悪性繊維腫を繊維肉腫と称する)、『上皮性腫瘍』には‘癌腫’という接尾語がつく(扁平細胞癌腫、腺癌種)。

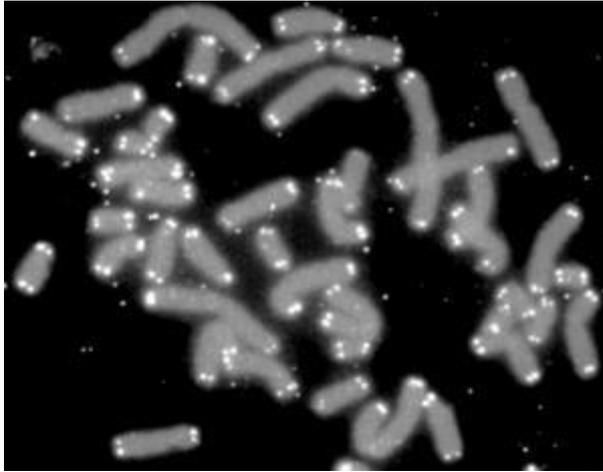


[国立癌センター:正常細胞の分裂]

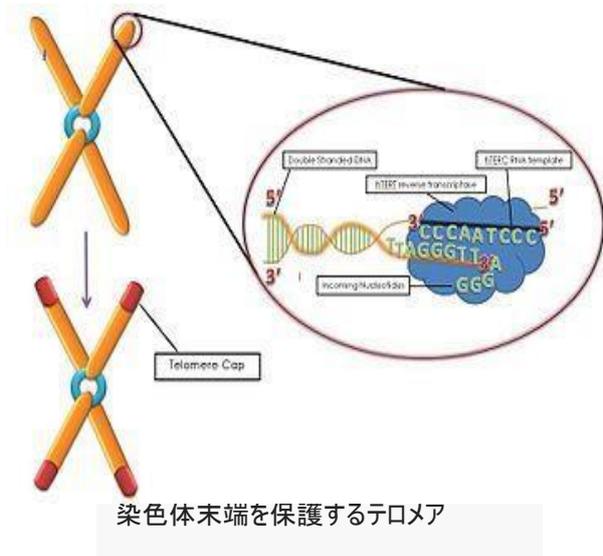
正常細胞の場合、細胞が損傷すると、細胞自殺に誘導されて細胞のライフサイクルを失うことになる。一般的に細胞の場合、一定回数以上細胞分裂をできなくなっている。すなわち、細胞の老化過程を体験することになり、死滅するという意味だ。新しく生成されて消滅することによって細胞数の菌を合わせるという意味である。

1961年、レオナルド・ハイフリック博士(Leonard Hayflick)博士は、細胞の老化に対して研究している途中、生水と臓器によって細胞の分裂回数が決まっており、その後細胞が老化して死ぬという事実を明らかにした。胎児の細胞は 100 回程度分裂して、高齢者の細胞は 20~30 回程度分裂した後に老化するという事実を発見し、これをハイフリック リミット(Hayflick Limit)と呼んだ。猫は 8 回、馬は 20 回、人間は 60 回程度細胞分裂ができるといい、これがまさに後ほど発見されたテロメアである。

しかし、この研究は少数の科学者にのみ知らされて研究が活発に行われることがなかった。



人間の染色体(灰色)
先の部分を覆っているテロメア(白色)



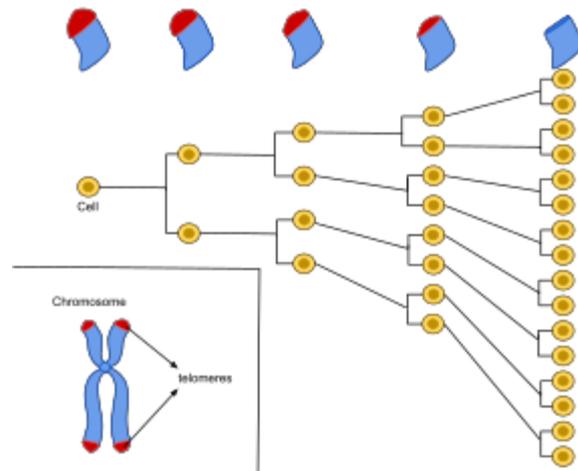
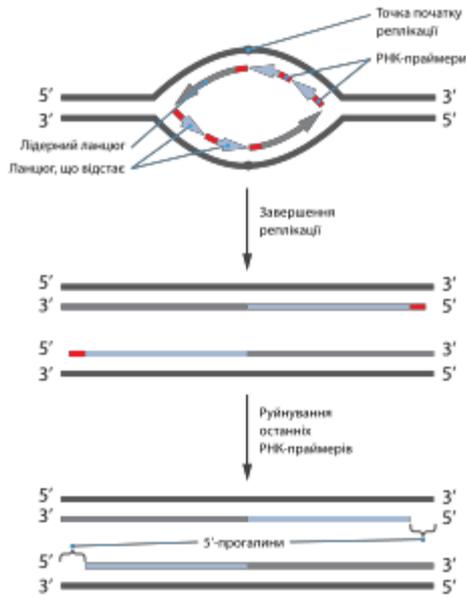
左の写真で見られるように染色体の端に位置しているテロメアは、その長さによって老化に影響を与えることになる。

その長さは‘キロベース(DNA など核酸連鎖長さの単位)’という単位を使うことになるが、人間の場合、テロメアの長さが短くなるのに伴って細胞分裂を防ぐ老化現象を誘発することがある。

人間の場合、テロメアは6つのDNA塩基配列が数百から数千回繰り返され、染色体の末端にあり、細胞が分裂する時、染色体が分解されるのを防いでくれる。

細胞が一度分裂するたびに染色体末端から50～200のテロメア DNAヌクレオチドがなくなることによってテロメアの長さが短くなることになる。 テロメアの長さが短くなるほど細胞が老化したのだ。何回も細胞分裂をして多くのテロメア DNA が失われれば細胞は細胞分裂を止める。

カリフォルニア大学で推進されたある準備調査は、初期前立腺癌診断を受けた35人を対象にし、そのうちの10人の生活方式を変えるようにした。菜食(果物、野菜、特別な化学処理されていない穀物、低脂肪、精製された糖質)、適度な運動(1週間に6日30分ずつ歩き)、ストレス減少させること(ヨガストレッチング、呼吸、瞑想)、昼間グループサポートがその方式だ。その以外の25人の参加者らと比較した時、生活習慣を変えたグループで概略10%のさらに長いテロメアが観察された。

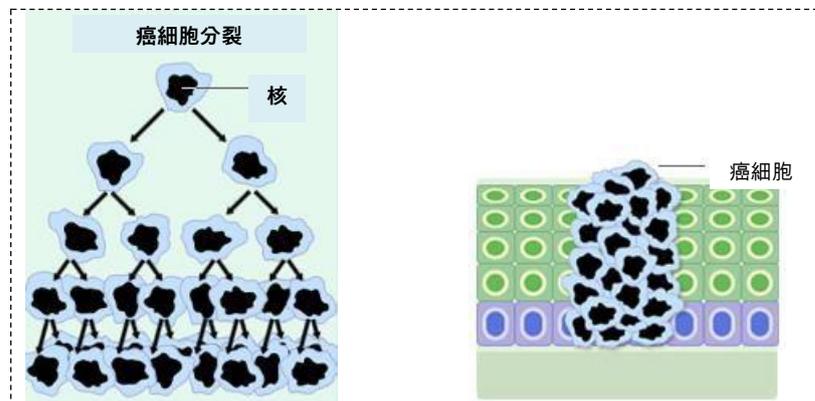


ヘイフリック リミット:複製されるほど減るテロメア

複製されるほど減る DNA 二重筋

1990 年代初めになって生物細胞学者などによってテロメアが染色体の末端に位置することが明らかになった。その後進められた研究によってテロメアを通じて細胞の老化メカニズムを糾明することになった。

上のような正常細胞の分裂過程と異なり、癌細胞の場合は色々な理由によって細胞の遺伝子に変化が起きると非正常的に細胞が変わり、不完全に成熟し、過多に増殖することになる。これは持続的な細胞分裂をすることになる。この持続的な細胞分裂はテロメアと関連があるように見える。テロメアを延長するために必要な酵素であるテロメラーゼが腫瘍の 90% で活性化しており、癌細胞が異なる体細胞に比べて寿命が延びることになる。



[国立癌センター:癌細胞の分裂]

2.1.4 癌治療

癌治療には一般的に積極的治療(手術療法と放射線治療、抗癌治療、免疫治療)と緩和治療がある。その中で緩和治療は治療の目的よりは患者の生活の質を高めるのに重点を置いた治療であり、完治に目的を置いていない。積極的治療中、放射線治療と抗癌治療は伝統的な治療方法であり、生存率を高めるために努力する分野だが、その副作用が大きい。癌細胞とともに患者の正常な細胞も破壊することによって基本的な免疫機能を落とすことになる。それで新しく登場した分野が副作用が少ないながらも治療に効果をもたらす免疫治療/細胞治療分野である。免疫細胞治療は第4世代癌治療法といわれ、次世代抗癌治療法として脚光を浴びている。

2.1.4.1 手術

手術はその目的により診断的手術、根治的手術、予防的手術、緩和的手術に分かれる。診断的手術は癌の確診をするのに使い、生検もこれに属することになる。根治的手術は初期段階のがん治療に流用した手術であり、腫瘍を囲んだリンパ線除去および原発病所を全て除去する手術である。

予防的手術は癌に移転が可能なポリープなどを事前に除去することによって癌の発病原因を除去する手術を意味する。緩和的手術は腫瘍の大きさを減らすことによって腫瘍の成長を遅延させ、癌による症状を緩和して患者の生活の質を高めるのに目的を置く手術である。

2.1.4.2 放射線治療

放射線とは、よく X-ray を思い出されるが、癌治療には高エネルギー放射線を利用した治療を意味する。手術に使われる放射線には、電気放射線(光子からなる X-ray、紫外線など)と粒子放射線(中性子、プロトンビームなど)の二種類が使われている。その中でガンマ線、電子線、プロトンビーム、中性子線が癌治療に主に使用される。

治療期小さな放射線を細胞に直接撃つと細胞のうち DNA と細胞膜に直・間接的に影響を与え、細胞を消滅させることになる。放射線を受けた細胞のうち一部は細胞分裂時に死に、一部は細胞が老化して自然死滅過程を体験することになる。これは正常細胞と癌細胞全て同一に作用するので、できるだけ正常細胞は少なく癌細胞だけ特徴づけて放射線治療をすることが効果的である。反復治療の場合、正常細胞は一定時間が過ぎれば、ある程度回復力を持つが、癌細胞の場合は十分な回復が不可能なので、この期間をよく観察して反復治療を行うことになる。しかし骨髄細胞の増殖を抑制する深刻な副作用が報告されている。

最近になっては放射線治療機器の発達で 3D で立体造形治療をしたりもして、最先端線形加速器が発生させる放射線を利用して局所治療を非常に正確に行ったりもする。映像誘導放射線治療といって CT, MRI, PET などの映像装置機能を追加して誤差を最小化したりもする。水素原子核を加速して得た陽子を利用して患者を治療する陽子治療なども新しく導入された放射線治療のうちの一つである。

2.1.4.3 抗癌化学療法(抗癌治療)

抗癌剤(薬品)を注射することによって全身に広がっている癌細胞を治療する方法であり、これは細胞が分裂する細胞周期により異なるように作用する抗癌剤を作り(細胞分裂周期の一部分を抑制して殺す方法)ここに符合する患者のケースの場合、治療効果を見ることが出来る。

2.1.4.4 免疫用法

	1970年代	1980年代	1990年代	2000年代	2010年代
治療法	免疫復活剤	サイトカイン用法	ワクチン用法	免疫チェックポイント抑制剤	遺伝子変異T細胞療法
概要	全般的に免疫力を高める。 効果は制限的	サイトカインは身体防御体系をコントロールして刺激する信号物質であり、主に白血球から分泌される蛋白活性物質。 全般的に免疫力を高める。 効果は制限的	前立腺癌治療剤で 米FDA承認	癌細胞が免疫細胞にブレーキをかける構造であり、他の抗癌剤効果のない患者の一部で大きな効果	白血病治療に効果があると報告される

癌治療において免疫力を活用して治療しようとする努力は、近年になって試みられたものでなく、すでに1970年代からあった。1980年代にはサイトカインを利用した免疫療法を使い、2000年に入りながらもう少し体系的な治療に免疫療法を使おうとする動きが強くなった。

最も望ましい抗癌治療は、**癌細胞を選択的に殺して正常細胞にはできるだけ損傷を与えない治療法**である。私たちが一般的に行う抗癌薬品治療や放射線治療は全て正常組織に損傷を加える。このような副作用を最大限減らして人体の病気に対する防御システムの中の一つである免疫機能を利用して癌細胞を除去しようとする治療が免疫治療である。

免疫療法は大きく個人自らが抗体と減作リンパ球を能動的に生産する**能動免疫**と他の人や動物の身体内ですでに作られた免疫反応成分を受ける**受動免疫**に分けることができる。

下で言及する細胞治療剤も私たちの身体に存在する免疫機能をする細胞を活用する治療法であるため、免疫療法の一部と考えることができる。

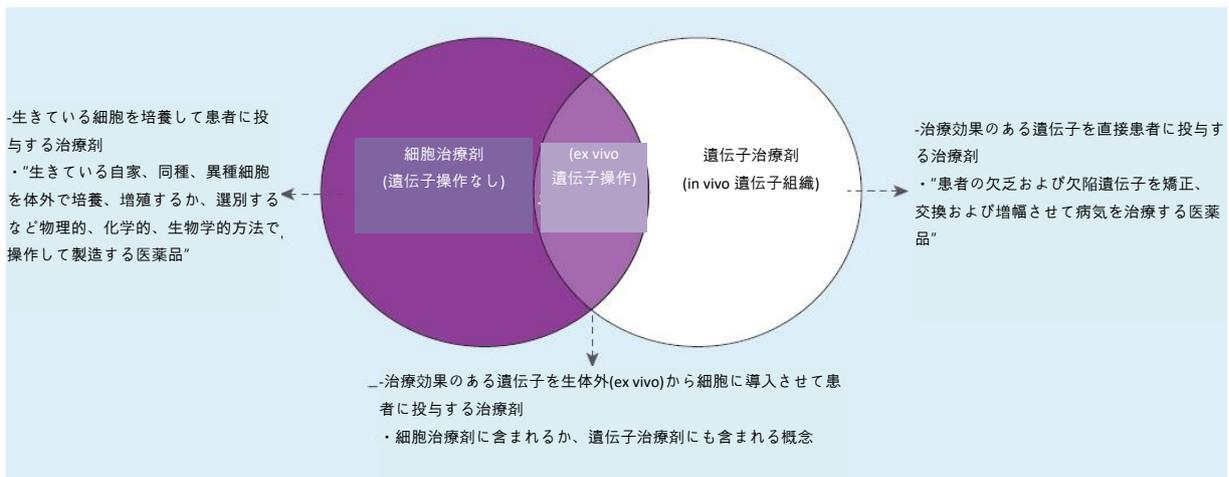
2.1.4.5 細胞治療剤 (Cell Therapy)

細胞治療剤に関するさまざまな定義がある。基本的な概念は“**生きている細胞を患者に直接注入する治療**”するというこ
とで、もう少し詳しく述べれば“**生きている者が、同種、異種細胞を体外で培養・増殖するか選別するなど物理的、化学
的、生物学的方法で操作して製造する医薬品**”程度といえる。ただし、医療機関内で医師が自家または、同
種細胞にあって手術や処置過程で安全性に問題がない最小限の操作(生物学的安全性が維持される範囲内で単純分離、
洗浄、冷凍、解凍など)のみをする場合は除く。

* 食薬処告示：生物学製剤などの品目許可・審査規定

分野	詳しい内容
幹細胞治療剤	反復的分裂として自家再生産でき、特定細胞に分化できる能力を持つ細胞である幹細胞を治療目的で開発したバイオ医薬品
組織工学製剤	人体/動物由来の細胞や組織を培養、増殖するか、または、細胞分泌物、バイオマテリアル、支持体などと結合・培養・増殖過程を通じて組織として製造し、人体組織を再生、修復、代替するか、その機能に代わるために使用する医薬品
免疫細胞治療剤	感染細胞の除去、免疫系均衡維持機能を担当する免疫細胞を体外培養を通じた増殖、分化、遺伝形質導入等を通じて、その本来の機能を増強して利用するバイオ医薬品
体細胞治療剤	すでに分化が完了した組織細胞を利用する治療剤であり、皮膚、軟骨、角膜、ランゲルハンス島、神経などから分離・培養した細胞を利用して組織再生などの目的で使用する医薬品

(範囲)細胞治療剤は幹細胞治療剤、組織工学製剤、免疫細胞治療剤、体細胞治療に区分



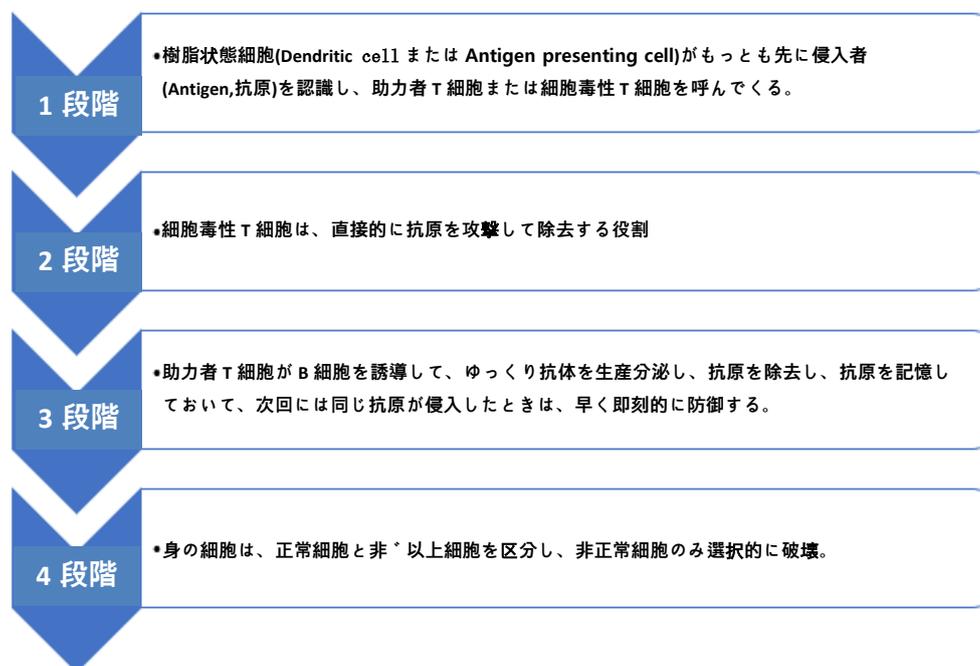
[資料:FDA、食薬処ガイドライン参照]

(1) 細胞治療剤の原理

血液の中にはさまざまな血球細胞は造血幹細胞という一種の幹細胞(stem cell)から分化されて生成された結果が存在する。代表的には白血球、赤血球、血小板が作られ、このうち**白血球**は 2.1.2 節で言及したように好酸球、好中球、好中球、大食細胞など**骨髄球系列**と T 細胞、B 細胞、自然殺害(NK,Natural Killer)細胞など**リンパ球系列**に分かれる。細胞治療は基本的に私たちの身体に内在している免疫体系が作動して行う治療であり、外部から入ってきた侵入者(ウイルスなど)と内部の害になる変化(癌など)に対処する先天性免疫系と適応性免疫系に分かれる。

この中で**先天性免疫系**(Innate Immune System)はすでに細胞の形が決まっており、普遍的な侵入者が感知されると迅速に反応して除去し、骨髄球系列の白血球が主に関与して治療が起きることになる。

[適応性免疫系の細胞治療原理]



適応性免疫系(Adaptive Immune System)は初めには徐々に進行されるが、受容体形が各々である T 細胞または、B 細胞が関与してさまざまな侵入者に対する反応が起きることになる。NK 細胞は二つの反応すべてに関与して掛け橋の役割を行う。

(2) 細胞治療剤の種類

細胞の種類による分類

- 幹細胞:特定細胞に分化しないでいて必要な場合、神経、血液、軟骨などの細胞に分化する能力を持っている細胞を利用して製造する医薬品

胚芽幹細胞、成体幹細胞、逆分化誘導幹細胞などがある。

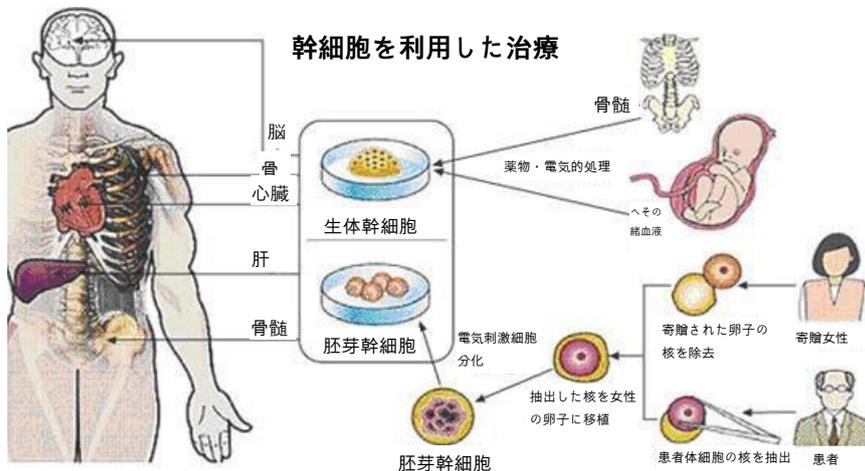
-体細胞:皮膚、軟骨、心臓、神経などの細胞を利用して組織再生などの目的で製造する医薬品

-免疫細胞:樹脂状細胞、NK細胞、リンパ球など人体の免疫細胞を利用して製造する医薬品細胞起源にともなう分類

-自家細胞:患者の身体から細胞を採取して体外で培養、増殖するか物理/化学/生物学的方法で操作して製造した後、再び患者本人に投与する方法

-同種細胞:他人の身体から細胞を採取して上のような方法で増殖した後、患者に投与する方法

-異種細胞:人以外の動物から細胞を採取し、上のような方法で増殖した後、患者に投与する方法



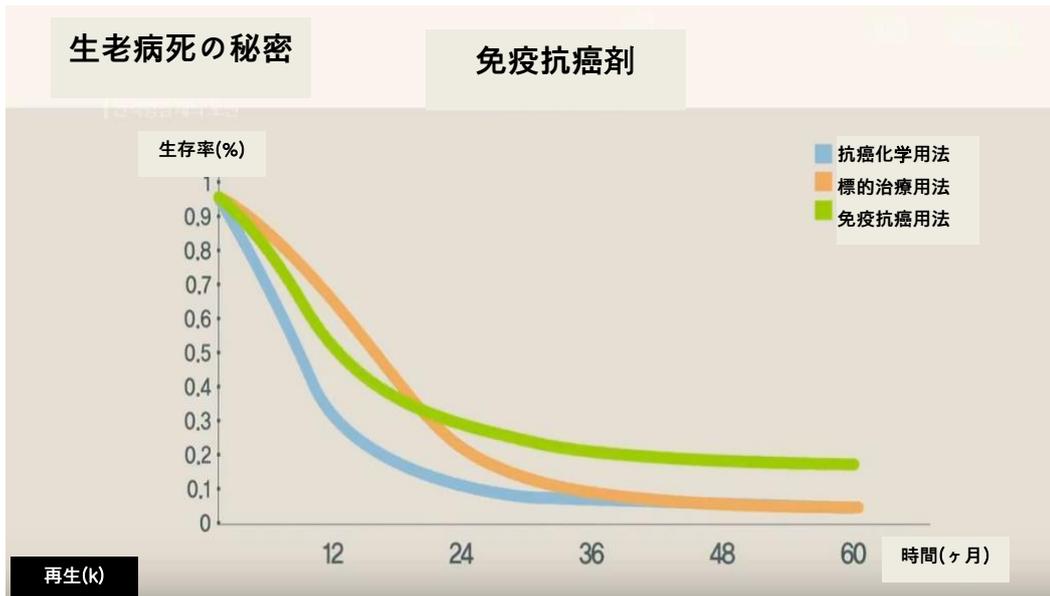
[資料: 食薬処(食品医薬品安全処)]

	種類	細胞の累計 例示	適用疾患 例示
幹細胞	胚芽幹細胞 逆分化幹細胞 生体幹細胞	-造血母細胞 -間葉系幹細胞	-心血管疾患 -脊髄損傷 -関節炎、糖尿
免疫細胞	T細胞 自然殺害細胞 樹脂状細胞	-腫瘍浸潤 T細胞 -CAR5-細胞 -TCR6-細胞 -CAR-NK細胞 -遺伝子操作 樹脂状細胞	-白血病、リンパ腫 -肝癌、肺癌、前立腺癌 -自家免疫疾患
体細胞	皮膚細胞 軟骨細胞	-表皮、真皮細胞	-皮膚火傷、痕 -退行性関節炎

(3) 細胞治療剤の長・短所

既存の医薬品が病の共通の特性に起因して作り出したとすれば、細胞治療剤は‘個人オーダーメイド型’に最も近い治療剤という点異なる点のうちの一つといえる。また、自家細胞を利用する場合、細胞採取後、処理過程での安全性と培養安全性のみ確保するならば、最も副作用が少ない治療方法であるといえる。それで新薬開発を目標とするグローバル バイオ製薬会社の場合、新しい成長株としている。しかし、多く盛んに行われる幹細胞治療にも限界はある。幹細胞治療の限界

- 人体に移植されて色々な細胞に分化されることができるという幹細胞は関心を集めるには充分に見えるが高い production cost と許可が下りるまで臨床段階に入る費用、治療後効果などに対する補償などが短所として挙げられる。
- また、安全性の側面で培養されなかった幹細胞を施術する場合があります、これは幹細胞を分離して増殖させれば医薬品、そのまま使えば医療施術に該当する。美容分野が使う部分がまさに医療施術に該当する幹細胞をそのまま使う部分である。



また他の長所としては免疫抗癌剤は治療が終わった以後にも“記憶”機能があって持続的に身体の中で免疫機轉の作用をすると知られている。すなわち、治療が終わっても体を守る機作が一定期間持続するという意味である。

(4) 海外研究開発の動向

LAK 細胞

- 1987 年アメリカ国立癌研究所(NCI:National Cancer Institute)の Rosenberg がリンパ球活性化殺傷細胞(LAK:Lymphokine-activated killer)を利用して黒色種、新細胞癌、大腸癌に対して約 30%程度の治療効果を最初に報告
- LAK 細胞は大量培養が難しく、抗癌効果を持続させるために共に投与する IL-2 という蛋白質のために副作用が現れて治療剤として使いづらかった。

CIK 細胞

-
- 免疫体系の活性化を促進する生理活性化物質であるサイトカイン(cytokine)で処理された殺害細胞である CIK(Cytokine Induced Killer Cell)に対する研究が行われる。
- CIK 細胞は自身の血液から免疫細胞を分離した後、サイトカインを処理して作られ、強力なる免疫細胞でインターフェロン-ガンマ(IFN- γ)、腫瘍壊死因子(TNF- α)などを分泌して癌細胞を選択的に殺害する。
- 癌の再発防止および癌の治療剤として既存抗癌治療法の限界を克服できるという可能性を確認。

プロベンジ

- 2010 年アメリカの Dendreon 社で前立腺癌治療ワクチンである樹脂状細胞治療剤プロベンジ(Provenge)を許可を受けて発売する。
- これは先進国初に免疫細胞治療剤として許可を受けた事例であり、前立腺患者の寿命を平均 4 ヶ月程度延ばす。
- この製品を出発点にして全世界的に抗癌免疫細胞治療剤に対する多くの研究開発が行われている。

キメラ抗原受容体-T 細胞 (Chimeric antigen receptor-T cell)

- 癌細胞の抗原と結合する受容体と T 細胞活性化信号伝達システムを遺伝子再調合して入れた細胞
- ペンシルバニア大学の研究チームが 39 人の小児末期急性リンパ性白血病(ALL)患者を対象に実施した臨床試験結果、約 92%完全反応率を見せた研究結果を発表して全世界の注目を浴びる。
- この研究結果発表以後、1 世代 CAR-T の副作用を減らしターゲット抗原を変えるなどの方法で 2 世代、3 世代 CART-T が開発中にある。

会社名	製品名	用法および効能	承認された市場
Avita Medical	ReCell	皮膚疾患	Sold in Europe, Canada, China, and Australia
BioD	BioDFence	癒着防止	Sold in the US
BioD	BioDFence	傷の治療	Sold in the US
Educell d.o.o	UroArt	膀胱尿管逆流	Sold in the Slovenia
Fibrocell Science	AzReel-T		
Genzyme, Sandi	Carticel, Carticel Plus	皮膚疾患	U.S. FDA Approved product
Genzyme, Sandi	Epicel	関節損傷	
MacroCure	CureXcell	火傷	Sold in Israel
Mimedx Group, Inc.	EpiFix	傷の治療	
Organogenesis Inc.	Dermagraft	傷の治療	U.S. FDA Approved product
Organogenesis Inc.	Gintuit	糖尿病性足部潰瘍	
Organogenesis Inc.	Apigraf		
Orthofix	Trinity ELITE/Trinity Evolution	歯周疾患	Globally Marketed and sold
Orthofix	Remestemecel-L	糖尿病性足部潰瘍	
Osiris Therapeutics	Grafix	筋骨格系の損傷	U.S. FDA Approved product
Osiris Therapeutics	Prochymal	移植片対宿主(GVHD)	U.S. manufactured, approved in Canada and New Zealand
TETEC Tissue Engineering Technologies	Novocart Inject, Novocart 3D, NovocartDisc	傷の治療	FDA clinical trials in progress, Marketed in Europe
TiGenix NV	ChondroCelect	移植片対宿主(GVHD)	FDA clinical trials Phase 3 completed, marketed in Europe
Anterogen	Cupistem	関節損傷	
		クローン病	Korean FDA approved

[資料:臨床試験中の細胞治療剤、2016年5月、Frost& Sullivan、ハイ投資証券]

今のところは細胞治療分野が癌以外の部分に多く集中しているが、次に見るように癌にターゲティングされる現象が増加している。その中でもNK細胞に対する割合も徐々に高まっている傾向である。

会社名	パイプライン名	適応症	臨床段階	備考
バイゼンセル	VT-EBV-N	NK/T細胞リンパ腫	臨床2相	自家
		移植後リンパ増殖疾患	研究者臨床	同種
ユティルレックス	EBCiNT	NK/T細胞リンパ腫	臨床2相	自家
		NK/T細胞リンパ腫	臨床2相	自家
CellMedica	CM003	B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、	臨床2相	自家
		移植後リンパ増殖疾患		
ATARA Therapeutics	ATA129	移植後リンパ増殖疾患	臨床3相	同種/第三者
		EBV陽性腫瘍	臨床2相	同種/第三者
	ATA188	多発性硬化症	臨床1相	同種

[資料:グローバル業者別EBVターゲット、CTLパイプライン比較、バイゼンセル、ハイ投資証券リサーチセンター]

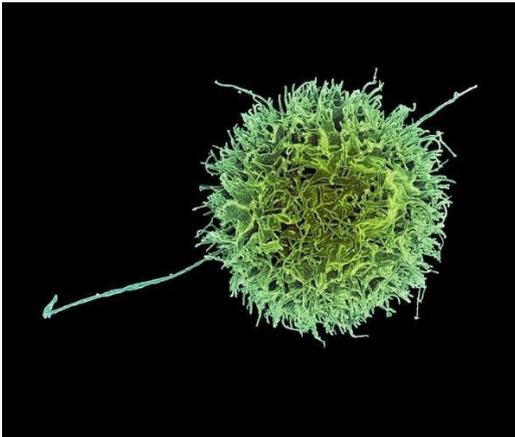
(5) 国内研究開発の動向

細胞治療剤は 2001 年セウオンセロンテックの関節炎治療剤コンドロロンが韓国内初に許可を受けて販売され始め、Holoderm（火傷治療剤であり、自分本来の皮膚角質細胞を主成分にする火傷治療剤であり、ひどい 2 度火傷が体表面積の 30%以上を占める場合、傷に移植して表皮層を生成するようにする）をはじめ骨細胞治療剤、脂肪細胞治療剤、抗癌免疫細胞治療剤など 15 製品が許可受け、13 製品が許可を受けている。そのうちの 80%ほどが軟骨、皮膚再生治療剤であり、この中で抗癌免疫細胞治療剤はクレアゼンのクレアバクス-アルシシ株(樹脂状細胞)と緑十字セルのイミュンセルシ株(活性化 T リンパ球)で 2 件である。細胞治療剤は韓国内でも活発に行われており臨床研究も急激に増加している。

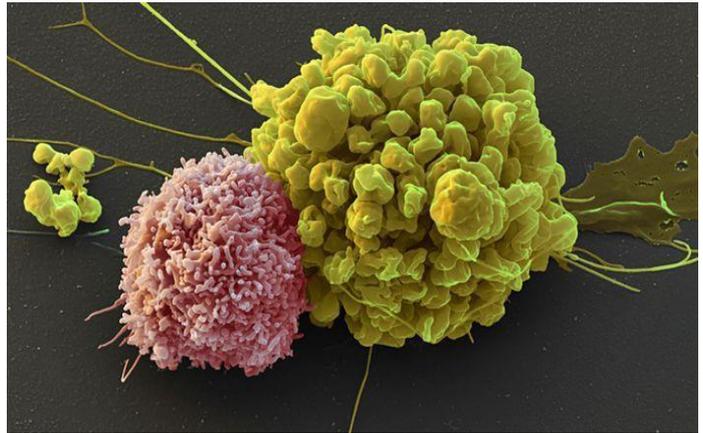
分類	製品名/コード名	会社	開発段階	適応症
樹脂状細胞	Creavax-HCC	JW グレアゼン	臨床 3 相	肝癌
NK 細胞	CB-IC-01	ジャバイオテック	臨床 1 相	卵巣癌
	MG4101	ミドリ十字ラブセル	臨床 1 相	卵巣癌

[臨床試験中の抗癌免疫治療剤、2016 年 5 月]

2.2 NK 細胞(Natural Killer Cell)とは



NK 細胞の色付けされた注射電子顕微鏡の写真 Credit:NIAID]



Natural Killer Cell (自然殺害細胞:NK 細胞-ピンク色) 黄色癌細胞(Tumor Cell)を攻撃:

Credit: Eye of Science/SPL

NK 細胞は 1975 年初め論文に報告されて以来、これまで重要研究対象細胞として活発な研究が行われており、最近では癌細胞除去能力が確認され、全世界的に癌治療臨床研究に活用されている。ところで、この重要な免疫細胞の一つである NK 細胞の数が私たちの身体の**全免疫細胞の 10%程度**にならないことが問題であり、細胞培養をしても培養がうまくいかないという短所がある。しかしながら他のさまざまな免疫細胞のうち **NK 細胞の場合、直接的に癌の発生、増殖、移転、再発を防ぐのに効果的だ**という**事実が明らかになった**。

しかも癌にかかることになると、抗癌剤がこの NK 細胞を破壊するので、私たちの身体は癌を治療する重要な細胞を失うことになる。したがって NK 細胞を利用した癌治療は、血液中にある NK 細胞を取り出して培養/増殖させた後、再び患者の身体の中に入れる方法を使用する。

NK 細胞はウイルス感染細胞や癌細胞を直接破壊する免疫細胞であり、白血球の一種である。この NK 細胞は先天免疫を担当する細胞であり、正常な成人の体内には約 1 億の NK 細胞があり、T 細胞とは異なり肝や骨髄で成熟する。ウイルス感染細胞や腫瘍細胞を攻撃すると知られており、その方法は、先ず非正常細胞を認知すると、パーフォリンを細胞膜にばら撒いて細胞膜を溶かすことにより、細胞膜に穴をあけ、グランザイムを細胞膜内にばら撒いて細胞質を解体することにより、アポトーシス()を起こすか、細胞内部に水と塩分を注入してネクロシス()を起こす。

癌細胞の死滅は大きく癌細胞認知と攻撃の二段階で分けて行われる。

2.2.1 癌細胞認知

免疫細胞が癌細胞を攻撃するためには、先ず敵なのかを認知することが最初の段階である。すなわち、免疫細胞は癌細胞を敵だと認知しなければならない。

癌細胞は正常細胞とともに本来私の身体の細胞の一部である細胞だったので、NK 細胞が異常細胞を探し出す能力があっても癌細胞を捜し出すことは容易ではありません。本来私たちの身体の細胞は、細胞表面に‘自身’であることを立証する受容体蛋白質を有しているが、これは私の身体にのみ通用する身分証を持っているようなものである。この蛋白質を‘MHC’というが、実際多くの癌細胞も MHC を隠している。しかし幸いにも、NK 細胞は癌細胞が持っている瑕疵ある MHC を捜し出す受容体を有しており、NK 細胞は細胞表面に‘活性化受容体’と‘抑制受容体’というものを持っており、**変形された受容体蛋白質を感知し出すことができる。**

NK 細胞は特異にも抗原特異的な受容体を持っている T 細胞、B 細胞とは異なりさまざまな先天免疫受容体を細胞表面に発現し、これらを通じて正常細胞と癌細胞を区別することができる。NK 細胞は細胞表面のさまざまな**活性化受容体**や**活性抑制受容体**を通じて標的細胞(癌細胞など)を認知し、ここで誘導される総合的な信号伝達体系によってその活性度を調節することになる。

2.2.1.2 活性化受容体。

NK 細胞は**標的細胞が非正常状態**にある時、発現する ligand()を認識するが、**標的細胞の DNA が損傷するか、癌が発生した場合、感染した場合、発現が増加する細胞内分子がある**(UL16 binding proteins(ULBPs)と MICA/B、NKp46,NKp44,NKp30,2B4,DNAM-1 活性化受容体)。このような物質が癌の発生を感知して除去するのに重要な役割をする。

2.2.1.3 活性抑制受容体

主に標的細胞の表面に常時に発現する細胞内分子の存在の有無を認知する。代表的に MHC Class I に特異的な抑制受容体を発現するが、もし標的細胞が MHC Class I が不十分な場合、NK 細胞はこの標的細胞を攻撃することになる。しかし、標的細胞の MHC Class I が多い場合は、癌の発生や感染のようなストレスによってその発現が減る。

もう少し簡単に表現すれば、正常細胞の表面には MHC Class I が多く、NK 細胞が攻撃しないが、癌が発生すると MHC Class I が減って NK 細胞が“missing self”になり、攻撃することになる。

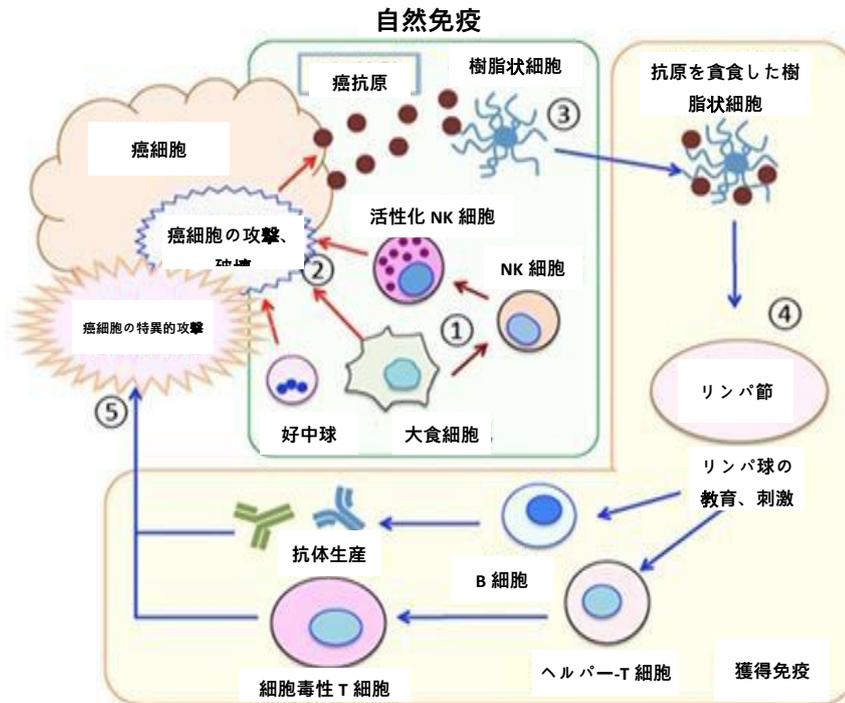
NK 細胞は普通キラーT 細胞と似た役割を行うが、キラーT 細胞と異なる点がある。キラーT 細胞は細胞の身分証のような概念である MHC Class I だけで判別するが、MHC Class I がウイルスによって自分のものではなくなった時(missing self)のみ殺すのに比べ、自然殺害細胞は MHC Class I が減るか、なくなった時にも殺す。癌細胞がこのようなトリックを働かせてキラーT 細胞の検問を通過することもある。

2.2.2 癌細胞攻撃

NK 細胞は先天免疫を担当する重要な細胞であり、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞を攻撃することで知られている。その方法は、先ず非正常細胞を認知すると、パーフォリンを細胞膜にばら撒いて細胞膜を溶かすことで細胞膜に穴をあけ、グランザイムを細胞膜内にばら撒いて細胞質を解体するか、細胞内部に水と塩分を注入して細胞怪死を起こします。癌細胞を認識すると直接的に攻撃することもできるが、サイトカインを分泌して細胞毒性 T 細胞、B 細胞を活性化させて間接的に攻撃することもある。

2.2.3 NK細胞の癌細胞破壊機作

NK 細胞を含む癌細胞破壊の全般的な機作は下のとおりである。



- 1 活性化した大食細胞は NK 細胞を活性化させる。
- 2 活性化した大食細胞と NK 細胞が癌細胞を攻撃して癌細胞の破壊が起きると癌抗原が樹脂状細胞に吸収される。
- 3 抗原による減作の必要がない癌細胞に対する 1 次防御機構が“自然免疫”となる。
- 4 癌抗原を貪食した樹脂状細胞は、癌抗原の情報を T 細胞と B 細胞に伝達して活性化させる。
- 5 癌抗原の特異的な免疫反応による癌細胞の攻撃が“獲得免疫”となる。

2.2.4 抗癌免疫治療におけるNK細胞の長所

NK 細胞治療は基本的な機能(癌を捜し出して直接死滅させ、他の免疫細胞を活性化させる機能)とともに手術、抗癌、放射線療法の伝統的な 3 大癌治療との併用が可能で次世代治療剤として注目されている。NK 細胞免疫治療は癌、病気の予防および治療、抗癌剤に対する耐性遅延、手術、放射線、化学療法と併用治療シナジー、痛み減少、副作用なし、患者生活の質向上などの長所を有している。

また、臨床的に癌が完治した後も、数年後に他の部位に癌が移転、再発することもあるが、ここで重要な役割をするのがまさに癌幹細胞(cancer stem cell)である。この癌幹細胞は抗癌剤と放射線治療に強い抵抗性を有しているため、癌が臨床的になくなったと判断されられても、どこかに残っている可能性が大きい。このように潜伏状態にあった癌幹細胞が再び活発に増殖、分化するため、再び癌が再発することになる。そのために癌幹細胞を除去して癌の再発を防ぎ、効果的に癌を完治する可能性を高めなければならない。その方法がまさにNK細胞治療を通じて行うことができることだ。すなわち、癌幹細胞まで探して死滅させる機能をNK細胞が持っているということだ。

2.2.5 NKT細胞(Natural Killer T cell)

NK細胞のように癌細胞をよく探してなくす細胞がまた、一つ存在する。まさにNK細胞、T細胞の性格を持つNKT細胞がその主人公であるが、このNKT細胞はさまざまな免疫疾患で免疫調節作用および免疫強化作用を行う。NKT細胞はその活性度が高まると(NKT細胞が活性化すると)色々なサイトカインを非常に早い時間内に分泌し、分泌されたサイトカインは樹脂状細胞、NK細胞、T細胞、大食細胞、B細胞などを活性化させて免疫反応を増加、抑制させる役割を行う(NK細胞、キラーT細胞などのようなeffector細胞が癌細胞を攻撃するように促進させる役割をすることもある)。

全体的にNK細胞とNKT細胞は非常に似ており、両者ともNK細胞受容体を有しており、他のT細胞より大きさが大きいという共通点がある。

異なる点は、NKT細胞は胸腺、NK細胞は肝や骨髄で成熟し、NKT細胞はT細胞の一種でrearranged T cell receptors(TCR)、すなわちT細胞受容体を表現するが、NK細胞はこのTCRが不十分である。また、NKT細胞はNK細胞よりは大きさが小さくて(NK細胞は大リンパ球に分類され、リンパ球の中で大きさが最も大きい)、敵を認識すると直接的に攻撃することもでき、サイトカインを分泌して細胞毒性T細胞、B細胞を活性化させて、間接的に攻撃することもできる。

NKT細胞は多量の免疫細胞活性因子であるサイトカインの一種類であるインターフェロンガンマ(IFN- γ)を分泌し、MHCがない癌細胞を殺すNK細胞の役割と、MHCを有している癌細胞を殺す役割を同時に行うことができ、癌細胞の立場では最も恐ろしい免疫細胞だが、血液の中にわずか0.1～0.3%しかなく、癌患者の場合、その数はより一層少ない。

インターフェロンガンマを放出することによって免疫細胞のネットワークを活性化させ、各種T細胞(ヘルパーT細胞、キラーT細胞、ガンマデルタT細胞)、NK細胞、樹脂状細胞など、癌細胞を攻撃する体内の色々な免疫細胞を同時に活性化させる作用をしながら、免疫細胞の長期的な癌攻撃記憶能力を取得することが明らかになっている。

NKTは胸腺、肝、骨髄などの臓器にあり、脾臓、リンパ線、血液では少量存在する。

国内のある研究において癌疾患があるネズミの体内に存在するNKT細胞を活性化させたところ(cytotoxic activity)が増加し、同時に樹脂状細胞を通じてIL-12の分泌が増加することによって癌の移転と成長が抑制され、NKT細胞の活性化によってNK細胞が活性化し、癌細胞を除去するのに影響を与えるという研究結果もあった。

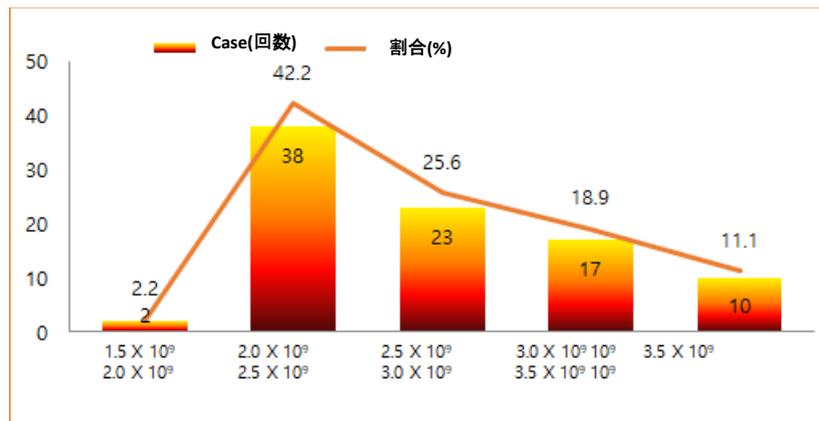
2.2.6 NK細胞培養技術の優秀性

2.2.6.1 NK細胞治療剤の核心技術

NK 細胞治療剤は他の細胞治療剤のように大量生産技術、安定性確保技術などは共通の部分だが、NK 細胞治療剤ならではの固有性は培養された細胞の個体数(いくつ培養したのか)、培養所用時間(どれくらいで培養できるのか)、NK 細胞活性も(培養した NK 細胞がどれくらい活動性を持つのか)に縮約することができる。

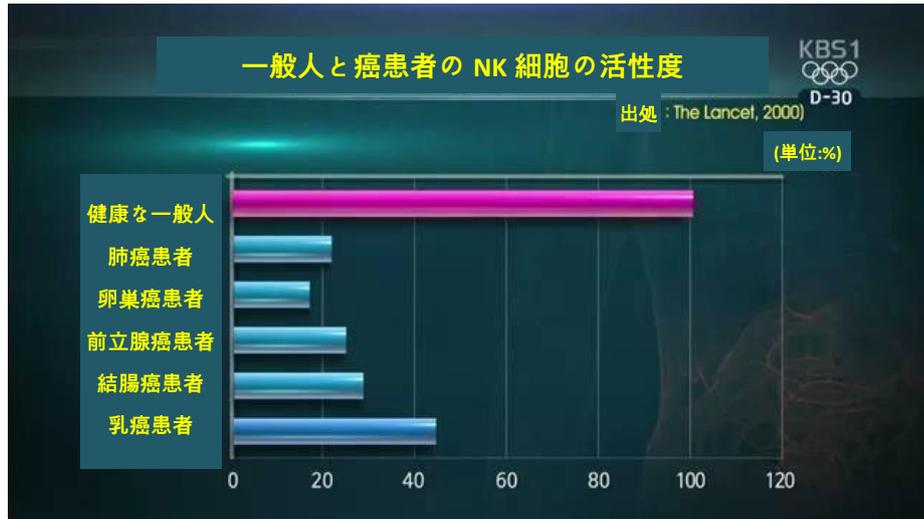


下図は実際に行った実験で培養した NK 細胞の数と NK/NKT の割合を現わしたものである。



[NK 細胞の数量]

下図は NK 細胞活性度の差を、正常な人と癌患者を比較したものである。図でもわかるように癌患者の場合、活性度が低く現れる。



“NK 細胞活性度”とは、体内で NK 細胞が活性化して細胞毒性を有効に発現する状態を表示した用語であり、NK 細胞の個体数が適正な状態であっても**活性度が低ければ、免疫機能を適正に発現できず、病気を誘発することになる**ということだ。培養された NK 細胞の活性度は培養された NK 細胞を患者群に投じた場合、病原体(癌細胞、その他病気細胞など)を効果的に死滅させるか、間接的な攻撃ができるように他の免疫細胞を活性化させることになる。

安全性

培養時、遺伝子操作や支持細胞で使用する癌細胞を使用せず、投与時、副作用がなく安定的

高い IFN-gamma

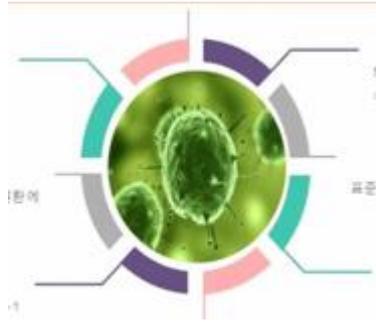
培養された細胞から自然殺傷能指標である IFN-gamma 樹脂が高く発現

患者オーダーメイド型

対象に制限がなく、患者の疾患により細胞割合調節が可能

固形癌にも効果的

腫瘍微細環境に影響を受けない DNAM-1 活性化受容体が高く発現されており、固形癌にも効果的



すぐれた癌細胞死滅能力

NKG2D, NCRs, DNAM-1 のような代表的な活性化受容体が多く発現され、癌細胞死滅能力にすぐれる

安定化

標準化された製造工程により安定化された収得率をみせる

合計細胞数

合計細胞数は少なくとも 4×10^9 以上

著しく高い収得率

他社に比べ NK 細胞の割合が最大 98.5%まで修得が可能

[NK 細胞培養の安全性および安定性]

研究成果およびヒストリー

- * NK 細胞を除く他の免疫関与細胞などの培養と研究がなされているが、NK 細胞培養分野は、韓国バイオ企業らの技術的優秀性保有。
- * 自家由来 NK 細胞の癌治療効果能力が優秀で副作用が少ない。
- * 自家由来 NK 細胞治療剤開発時、治療費用が対他免疫細胞治療剤比非常に安い。
- * NK 細胞培養液の自主開発、NK 細胞培養環境造成技術が最高水準。
- * 高純度、高活性、最短時間、招待量 NK 細胞培養。
- * 韓国内 NK 細胞培養および活性化部門での最高技術保有。
- * NK 細胞 最短時間 最多培養能力
- * 韓国内初に NK 細胞関連 海外公認国立医療機関と技術移転契約および共同臨床推進契約締結(モンゴル国立癌センター)
- * 自家 NK 細胞治療剤臨床推進のため、中央大病院と共同臨床推進および、海外技術移転事業協力のための MOU 締結。
- * 韓国結核院傘下“国際結核研究所”に NK 細胞を通じたスーパー結核菌死滅に関する研究課題を申請し共同研究を推進中。
- * NK 細胞 1 世代企業の過去コストアップ企業 NK バイオ核心研究人材を忠実に吸収した企業である。
- * NK バイオ食品医薬品安全庁 3 相進行中、企業破産により終結できない NK 細胞治療剤技術を伝授して upgrade ある技術保有。
- * NK 細胞培養核心技術は、培養液で KBG は自主開発した培養液製造技術を通じて最高水準の NK 細胞培養能力を実現する。

2.3 NKCLの技術競争力

2.3.1 高いNK細胞収得率

NK細胞治療剤商用化のカギは細胞を大量で培養する技術力である。NK細胞はT細胞など他の免疫細胞に比べて培養が難しく大変であり、人体内で発生する癌細胞および疾患誘発細胞を除去するためには、それより多量のNK細胞が投入されなければならないためである。

NKCLはNK細胞培養に最適化された培養環境製造技術と培養基礎固有技術の特化を通じてNK細胞培養個数を画期的に増やした。一人一人ごとに細胞培養に最適化された培養環境は異なる。NKCLは温度、湿度、培養液成分、酵素濃度など培養に必要な環境を多様に配合し、12種類の最適培養環境レシピデータベースを構築した。既存の工法では2~4億セル培養可能だったのに比べ、平均20~40億セルのNK細胞培養個数を達成した。

2.3.2 標的治療

NK細胞の効率を最大値に引き上げることが、まさに標的治療だ。一般的にNK細胞を癌治療目的で投与すれば、少量のNK細胞だけが癌を攻撃し、その他のNK細胞は他の致命的でない病気に分散効果を発揮する。しかしNKCLは標的治療を通じて特定癌を攻撃するNK細胞の割合を飛躍的に引き上げ、発病率が高い5大癌(肺癌、肝臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌)にフォーカスを合わせて5大癌標的治療研究を推進中である。

2.3.3 自動化培養システム

既存NK細胞培養は、専門研究員人材に培養の全過程を依存し、生産性が非常に低かった。NKCLはNK細胞培養に最適化された培養環境を自ら探し出す人工知能(AI)を導入し、NK細胞培養を自動化できる自動化システム開発を推進している。

細胞培養工程を人工知能で統制することによって、専門担当者への依存度を低め、ヒューマンエラー(Human Error)を事前に予防して全体的な生産の質を高め、人材を通じた技術流出まで基本的に遮断可能である。

何よりも自動化システムが導入されれば、生産効率を100倍以上向上させ、生産費用を削減し、施術価格を低め、NK細胞治療の量産化および、大衆化実現に寄与することができる。

2.3.4 NK細胞培養の自動化とAI

すべての医薬品がそうであるが、NK細胞治療剤の最も大きな短所はまた、販売価格であろう。さらに正確に培養にかかる施設費と実際の培養にかかる培養費用で大量生産できなければ、大衆化は達成できなくなる。細胞培養の品質は維持し、大量で培養する技術が必要なわけである。品質自体を高めるのは数回の試行錯誤を通じた経験と研究開発が後押しされない大量生産へ移った場合は、人の力で作るノウハウには限界があり、機械が代わりに培養に関連した各種状況を自ら分かって自動で判断してノウハウを持っている人間のように、時にはさらに良い方向で培養できる環境が必要なわけだ。

単にGMP施設に自動で培養する培養機器のみ備えたと解決される問題ではない。培養に関連した多様な状況をマシニング段階を経て、今後ディープラーニングAIを利用してノウハウを持つ研究者が行うことができる最も最善の事を行うことができるようにさせることが窮極の目標である。

このために地道な資料収集と分類、培養に関連した各種ノウハウを蓄積し、最先端IT技術を組み合わせて培養できる最適な条件を作らなければならない。

私たちがよくAIといえば、かなり難しく聞こえるのが事実だ。4次産業革命といえば浮び上がるのがブロックチェーンとともにビッグデータとAIは着実にその領域に入る。その理由は私たちが発展する社会の方向がもう少し高度化され、発展した未来で

あるため、単に人間の力だけではその目的に達成しにくいので、機械の力を借りて望むところを成し遂げようと努力することになる。

医学分野も同じことだ。新薬を作る時、ビッグデータとAIは新しく浮上する分野であり、投資も活発に行われている。製造技術も同様で、私たちが分からない多くの分野でAIは、それぞれ新世界で使って次の段階を開いてくれている。

NK細胞培養でも同じことだ。熟練した研究員が培養するノウハウを機械が伝授し、より良い方向に培養を導くことができる。このようになれば、大量生産も可能になるが、培養自体の質も高くなり得る。同じ条件で人間が考え出すことができるすべての場合の数を一つずつ遂行するには、あまりにも難しく時間や費用も多くかかるわけだ。しかしAIを導入する場合、このような試行錯誤を減らして早期に望む結果を作ることができ、結果的には個人オーダーメイド型NK細胞培養という最も理想的な結果を導出できると考える。

導入の背景



1. 導入の背景

1.1 序文(Preface).

個人および個人健康関連情報 (Personal Data & Personal Health Record)

インターネット上にまたは、オフラインで存在する個人に関連した数多くのデータは多様な形態で存在する。セキュリティーになっていなかった形態で、または、セキュリティーになって暗号化された形態でデータの流通が行われている。データの流通が取り引きによる場合や、単純に伝送の形態が思い浮かんだりもする。

重要な点はこのデータがどのように動き、どのように管理されているかという点だ。例えば、私と関連したデータをどこで誰がどんな方式で管理しているのかが、大変重要だ。

現在はこのような管理的な側面で、粗末で技術的な側面においても、セキュリティーに非常に脆弱だ。さらに扱われるデータが個人の敏感な情報を含んでいる場合は、単純な保存およびセキュリティー上の問題を有することができる。

NKCL プロジェクトで扱うデータは、このような敏感な部分を含んでいることで事業が拡張され、ますますデータの保存、管理などが非常に深刻な問題として接近するだろう。これに対し、これをブロックチェーン技術と結合して解いてみようと思う。

バイオ産業の ブロックチェーン活用



2. バイオ産業のブロックチェーン活用

2.1 海外の事例 (Global example)

ブロックチェーンをバイオ産業に適用している代表的な企業としては IBM であろう。

IBM の Watson Health 事業部は、アメリカ FDA とともにブロックチェーン技術を通じて患者データを安全に共有する方案を研究したところである。また、電子医療記録と臨床記録、誘電体データと各種 IT 機器を通じて抽出したデータを加工し、正確な医療データで実現する方案を摸索中だ。IBM はブロックチェーンの技術を利用してすべての取引を追跡することができるよう、データ交換の透明性を備えることになった。

また他の企業ではエンクリプゲン(EncrypGen)があるが、販売者の個人情報を公開せずとも、本人の遺伝子データを研究用として販売できるブロックチェーン基盤遺伝子データ市場(Blockchain-based Genomic Data Marketplace)を創出できるプラットフォームであり、個人の DNA 情報を医師、研究員、製薬会社などの顧客に連結するブロックチェーン プラットフォームを提供している。購買者はエンクリプゲン ERC20 トークンを購入した後、この DNA 情報を販売者の許諾の下に購入し、販売代金を販売者に戻す。

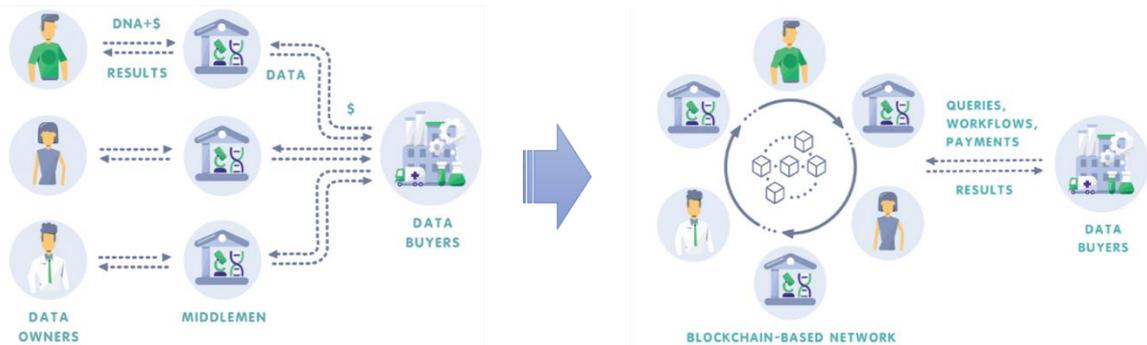


FIG 2.1 Before and after applying blockchain in DNA data trade

また、中央の管理主体なくブロックチェーンの分散化特性を利用して遺伝情報を所有者と情報需要者間に直接連結することで、取引が可能なネブラ(Nebula)モデル(Nebula Genomics:ハーバード大学の遺伝学者ジョージ・チャーチ博士が共同設立した新生業者)のような方案も研究されている。同企業のモットーは“自身の医療記録に対する統制権をもう少し多く付与すれば、多くの健康上の恩恵が直接彼らに戻るだろう”であり、これは自身のデータに対する統制権がないという反証でもある。

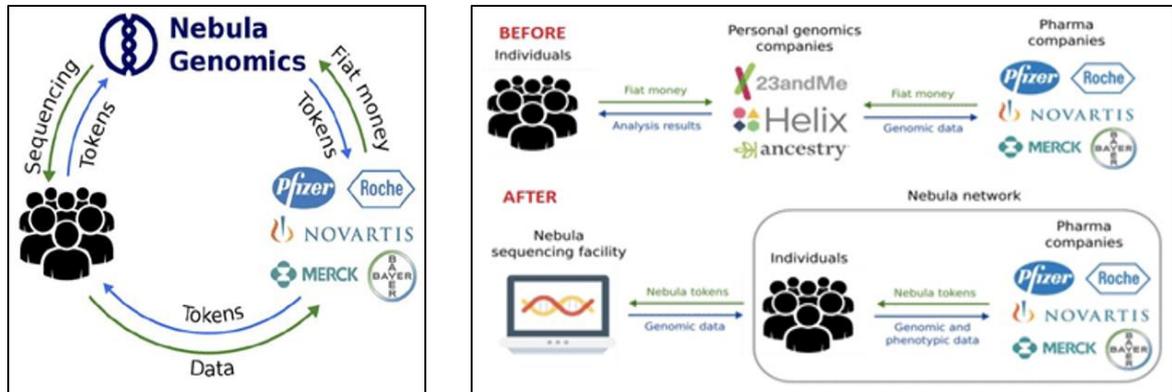


FIG 2.2 Nebula Genomic Blockchain

韓国の場合、色々な医療機関が個人の医療情報を分けて保管する形態になっており、個人医療情報の統合性問題とセキュリティー性問題の解決が必要な状況であり、2017年メディーブロック(MEDIBLOC)が最初にブロックチェーンを利用した患者の医療情報をブロックチェーンに保存して管理するブロックチェーンをスタートさせている。

2.2 ブロックチェーンの必要性

このようにブロックチェーン技術がバイオ産業に導入されるならば、人間のDNAや個人医療データを効率的に管理して保管するのに非常に便利に使用されることができる。個人医療情報の提供により敏感な個人情報の保護を維持し、同時にデータを伝達することができるようになるわけだ。

ブロックチェーン技術はこのようなデータのセキュリティー性を維持し、データを伝達する主体であり、活用度が高い。ただし、パブリックブロックチェーン環境でなく、情報を権限別に統制して機密性を維持できる許可型ブロックチェーンであるプライベートブロックチェーンでなければならないというのが現在としてできる最善である。

むしろ現在のケファが不十分であり、集中管理される医療システムの不在という条件のために、ブロックチェーンの導入が強みを持つことができる環境である。

未だ金融や物流分野に先にブロックチェーンが試験的に導入されている条件なので、医療、バイオ産業などには試行錯誤を減らし、効率的にブロックチェーン技術を適用できる方案を模索しなければならない時である。

2.3 個人情報とブロックチェーン

ブロックチェーンは内部データの変更や廃棄が不可能な特性を有している。したがって医療法上、医療データを保管、変更、廃棄することに対する法律的検討が必要であり、ブロックチェーン上でこれを実現する方案が模索されなければならない。

また、情報主体の同意や契約によって個人情報を収集、処理、保管する情報処理者に対し、情報主体が情報を送るか、他の情報処理者に情報を伝送することを要請することに対する‘情報移動権(Right to Data Portability)’に関する考慮が必要だ。

これをヨーロッパ連合が GDPR(General Data Protection Regulation)に明示し、情報主体に対し個人情報に対する統制権を強化し、より多くの選択権を保障することができるように体系化されている。

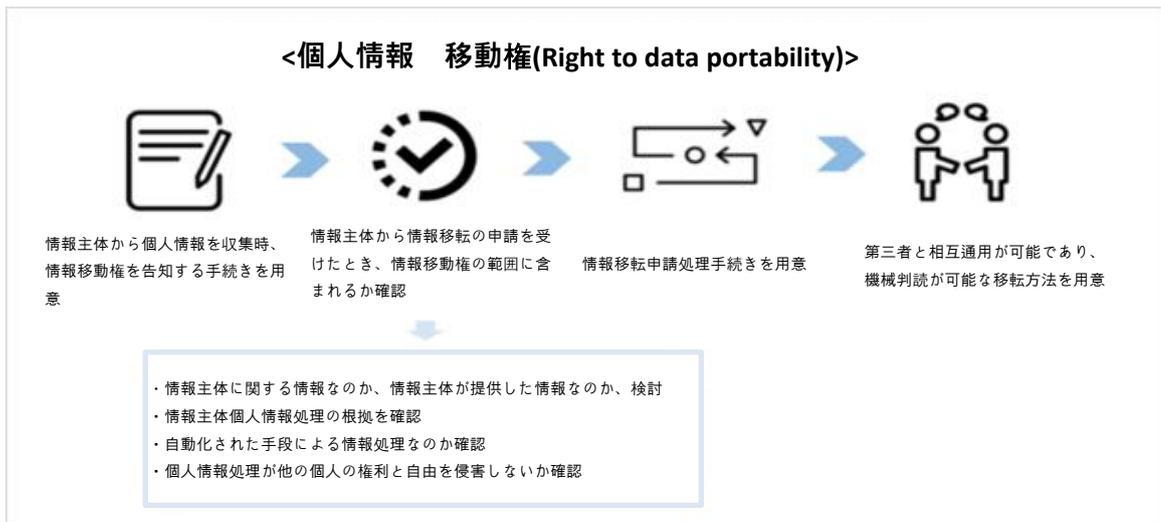


FIG 2.3 個人情報移動権(出处:行政安全部、韓国インターネット振興院、韓国企業のための GDPR 1次ガイドライン)

すべてのデータをパブリック ブロックチェーン上に記録すれば、悪意のハッキングからデータを保護し偽・変造を防ぐことは可能になるが、個人のデータ プライバシーおよび変更と削除が不可能になり、GDPR で主張する‘削除権(Right to Erasure)’と‘忘れられる権利(Right to be Forgotten)’に置き換えるという問題点が発生する。

これはダブル チェーンを通じてパブリック チェーンと分離するプライベート チェーン上にデータを記録し、データの接近権限を制御して個人データのセキュリティーを強化し、情報主体によるデータの変更と削除が可能にすることで解決することができる。パブリック ブロックチェーン(On-Chain)で運営されてプライベート ブロックチェーンをオフチェーン(Off-Chain)で分離運営する方案だ。

*** GDPR 第 17 条**

“情報主体は情報処理者に自身の個人情報に関する削除権を行使でき、これにより、情報処理者は一定要件が満たされれば、直ちに該当個人情報を削除する義務を負うことになる”と規定しており、これに違反する場合、年売り上げの 4%に達する課徴金が付加される。

NKCL Bio-Blockchain の理解



3. NKCL Bio-Blockchainの理解

3.1 NKCL Bio-Blockchainの定義

3.1.1 NKCL Bio-Blockchainとは

NKCL Bio-Blockchain は“ブロックチェーンに基づいた安全なデータ管理および生態系造成のための信頼プラットフォーム”構築を目標とするシステムだ。

NKCL プロジェクトは基本的に NK 細胞培養から始まる。細胞培養の依頼、培養過程および結果とともにユーザーの健康状態に関する情報などは、技術発展において助けになるデータであり、個人の購買履歴、指向などを現わす総合データなども保護されなければならないデータだ。さらには、私たちが扱う分野はバイオ産業に密接に関連しており、この分野で生成されるか、流通するデータ管理も大変重要である。であればこのような基本的な情報をどのように安全に保管し、誰がこのようなデータを管理するのかに関する問題提起となる。このような問いに対する答をブロックチェーンで探すことになり、単純なパブリック ブロックチェーンだけではこのような問題が解決されないため、また他の設計が必要なわけだ。それで本プロジェクトでは、パブリック ブロックチェーンの長所とプライベート ブロックチェーンの長所を活用するため、二重チェーン(Double Chain)構造を取っており、既存の二重チェーン構造で Bridge の役割は単純にチェーン間の合意アルゴリズムだけを適用し、チェーン間のデータ交換が主であるとすれば、本プロジェクトでは役割が明確な掛け橋の役割を担当するモジュールが設計されているという点が差異点である。

それでオンチェーンソリューション(1st Blockchain)では、イドリウム プラットホームを使って、オフチェーンソリューション(2nd Blockchain)ではハイパーレジャープラットフォームを使うことにした。

3.1.2 NKCL Bio-Blockchainの構成

NKCL Bio-Blockchain は大きくイドリウム メインネットと連動され、データ伝達の架け橋の役割をする NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway とハイパーレジャー基盤の NKCL Bio-NET の三つのモジュールから構成される。

3.1.3 イドリウム(Ethereum)メインネット(Mainnet)の役割

イドリウム メインネットは NKCL トークンを取引所に上場し、取り引きを可能にする土台を提供する。すなわち、汎用性を持っているトークン生態系を作る基盤を提供しているといえる。ERC-20 Standard 規格のトークンを通じて取り引きを容易にする用途だ。ERC-20 トークンの場合、イドリウム財布や取引所を通じて取り引きが容易であり、換金性が高いため、資産で管理することも便利だ。また DApp を通じてトークンを活用した使用先の拡散など生態系造成もスムーズだという特徴を有している。

3.1.4 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway

医療情報システムには高い信頼性とセキュリティ性、透明性が要求される。ブロックチェーン技術はこのような要求条件を満たすことができる特性を有している。ところで本来ブロックチェーン技術は、情報の電波を通じて信頼性を高める技術なので、敏感な医療情報を保管するには適していないこともある。したがって、このような限界性を克服するためダブルチェーンで構成し、公開可能な情報とセキュリティを必要とする情報を区分し、別途ブロックチェーンを構成することになった。

また、このような分離によって、両側のブロックチェーンは情報を交流するが、標準規格やインターフェースを必要とすることになった。これに対しスマートゲートウェイ形式でNKCL Bio-Blockchain Smart Gatewayを開発することになった。スマートゲートウェイは、二つのブロックチェーン間のインターフェース目的の他にも、生態系造成のための独立した役割を持つように設計された。

NKCL Bio-Blockchain Smart Gatewayは、両側ブロックチェーンプラットフォーム間のデータ交流の知能型インターフェースの役割をすることになり、スマートコントラクト(CA)の処理と、モニタリング、データの交換と管理に使用される。また、NKCL DAPPとの連動、外部取引所との連動、外部チェーンとの連動等を通じて生態系を作る機能(NKCL Bio-APIを含む)も持っている。

3.1.5 NKCL Bio-NET

上で述べたとおり、拡張性を持つブロックチェーン技術、すなわちレイヤー2技術であるサイドチェーンやオフチェーン技術は、未だ開発段階であり、商用サービスに適していない。このような時期に商用サービス開発に適合したハイパーレジャープラットフォームを利用して拡張性とセキュリティ性を満たすNKCL Bio-NET開発に活用しようとしている。

ハイパーレジャーの場合、許可されたノードだけ接近が可能ないように統制が可能であり、接近制御とセキュリティを強化できるプラットフォームとして認定されている。また、ハイパーレジャーは取り引き加速システムと分散保存技術、分散元帳技術、公認認証技術などを実現するのに役立つ。

カカオペイの場合も、2018年カカオペイ認証にハイパーレジャー技術を利用するように転換した事例がある。

3.1.6 NKCL DAPP and NKCL Bio-API server

バイオブロックチェーン生態系造成のためのNKCL DAPPはNKCL Bio-APIインターフェースを通じて、各種情報データをNKCL Bio-Blockchain Smart Gatewayを経て利用することになる。決済、認証、資産、アカウント情報の照会などのブロックチェーンサービスがNKCL Bio-APIサーバーを通じて行われる。

3.2 NKCL Bio-Blockchainの特徴

3.2.1 セキュリティー性と拡張性の実現のためのダブルチェーン(Double-Chain)の構成

ブロックチェーンノードの数が増えてセキュリティー性が高まるとトランザクション処理効率が減少するので、拡張性が落ちることになる。また、取り引きの透明性維持と、保存される情報の保護の必要性も考慮しなければならない。

セキュリティー性と拡張性などの要件を最大限充足するため、NKCL バイオ ブロックチェーンはダブル チェーン(Double-Chain)を構成するものの、透明性を維持しなければならないレイヤー1(オンチェーン)には、汎用性を持っているイドリウム メインネットを活用して早い処理とアクセス制御が必要な許可型ブロックチェーンでレイヤー2(オフチェーン)にハイパーレジャープラットフォームを活用するように設計された。

3.2.2 異種ブロックチェーン連動のためのスマートゲートウェイ

イドリウム メインネットとハイパーレジャープラットフォームはそれぞれ異なるデータ形式を有しているので連動が不可能である。これを解決するために NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway を中間に置いてデータ交流を可能にする。

異種ブロックチェーン連動のためのテンダーミント社(Tnedermint)の‘コスモス(Cosmos)’プロジェクトがあるが、未だ商用化水準に達していないし、多様なブロックチェーン連動を目標に開発されるので受容が難しい。

NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway はイドリウムのコントラクト処理と、ハイパーレジャーと連動処理が一次的な目標であるため、開発期間を短縮することができる。追加的に NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway はトークン Exchanger を通じて NKCL トークンの処理および、トークン スワップ(Swap)機能も提供する。また、トークンの発行および管理のための Policy マネジャーと自動的にコントラクトを処理するための CA コントローラーとインターフェース マネジャー、トランザクション マネジャー機能を有しており、多数の DAPP と連動するための NKCL API Server 外部モジュールを有している。

3.2.3 参加者に対する補償プラン

NKCL Bio-Blockchain は生態系拡散のために参加者に対する補償政策(補償プラン)を積極的に受け入れる。

NKCL プロジェクトは基本的に NK 細胞を培養し、その結果(FACS)を提供して培養および、以後過程を安全かつ透明に管理することができるようにする。これに付け加えてユーザーが本人の記録(培養以前/以後の個人健康データなど)を提供すると、効果などを追跡するのが非常に容易になり、今後追加的な培養の方向を定めるのにも多いに役立つ。このようなデータが集まれば、本人だけでなく他の人にも有益に作用することができる。ところが制約事項は

このようなデータの提供有無は本人の所有であるため、許諾なくむやみに使用することはできない点である。また、このようなデータは本人が能動的に提供しなければ得にくいデータという点である。したがって、補償が後に従わなければ、データ提供に対する動機付与が簡単に起きなくなる。それで参加者に対する補償プランは、データ提供観点で大変重要である。

また、データだけでなくトークンエコノミーの観点で見ると、参加者の補償プランが与えられなければ活性化の程度や速度が遅れると言えよう。この部分はトークンエコノミー部分を参照すれば良いだろう。

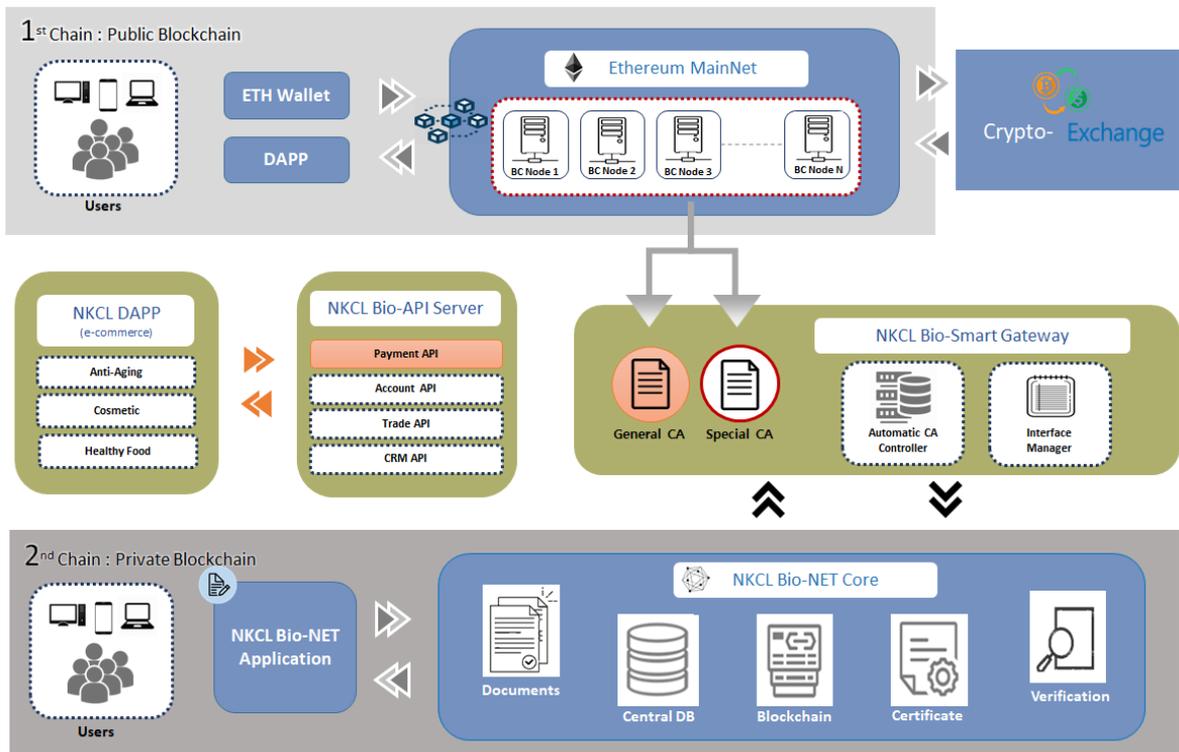
4. NKCL Bio-Blockchain

4.1 Architecture

NKCL Bio-Blockchain は基本トークン(NKCL Token)を取引所に上場させて流通しなければならない部分と、細胞の培養と多様な生態系を維持するビジネス的な活動に含まれる多様な情報を扱わなければならない部分があるので、基本的に二つのブロックチェーンを持つ Dual-Chain 構造になっている。

とりわけ、個人情報を含め敏感な情報を保存しなければならない場合、NKCL Bio-NET の Private Blockchain を利用して該当情報を安全に扱うことになる。

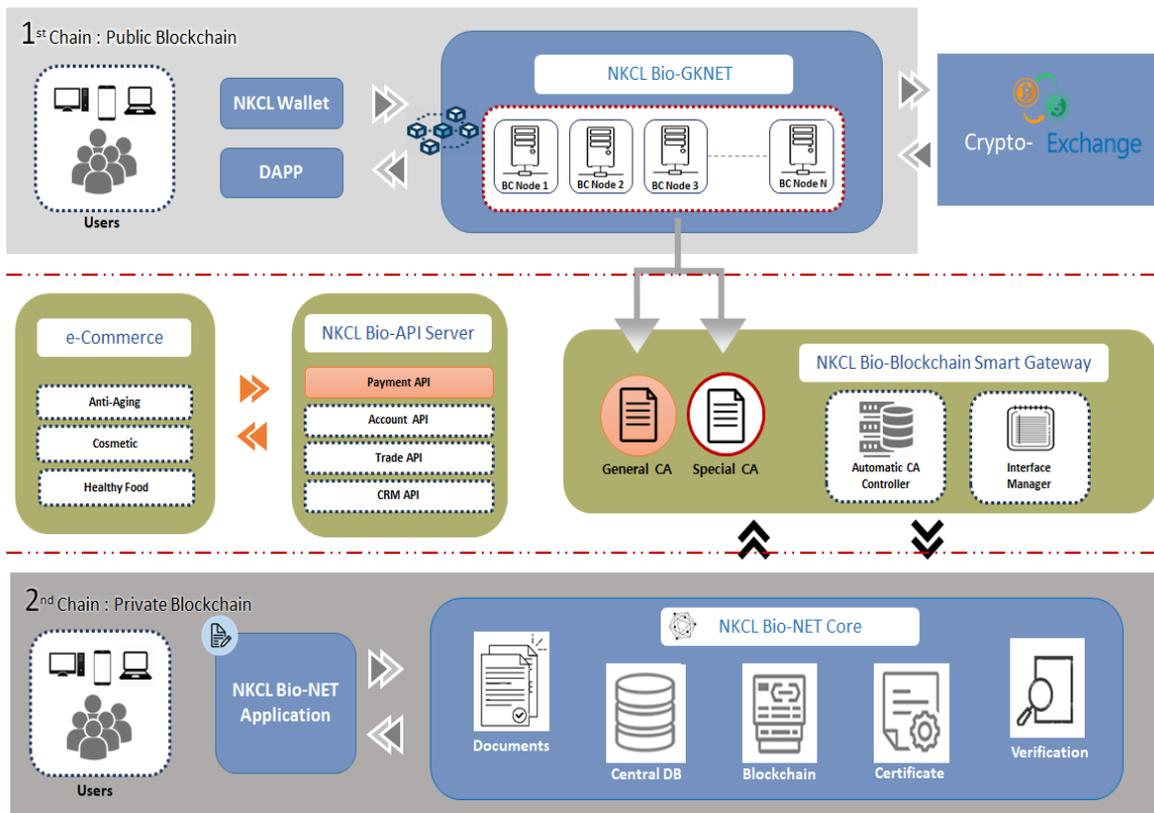
また、この二つのブロックチェーンを結合するため、ブリッジの役割をする NKCL Bio-Smart Gateway を実現し、Public Blockchain と Private Blockchain 間の掛け橋の役割をすることになる。Smart Gateway はショッピングモールのように対外的に連動しなければならない部分にも直接的に NKCL Bio-NET に連結できず、Smart Gateway の NKCL Bio-API Server で連動させることでセキュリティ性を高めることになる。



[FIG 4.1. NKCL Bio-Blockchain Architecture]

上で説明した基本的なアーキテクチャー基盤下では、ユーザーはパブリック ブロックチェーン上のトークンを活用する方法と、後に説明する NKCL ブランド トークンを活用する方法でトークンを使用することになる。トランザクションの規模が大きくなる前は、上で説明したアーキテクチャー程度でも

充分だが、NKCL トークンが大衆化することになれば、その自らの取り引き速度はイドリウム メイン ネット上で動くので、NKCL トークン トランザクション量だけでなく、全体的なトランザクション量によつて速度が決定されることになる。イドリウム財団が予想するままに、今後数年以内に作業証明方式が変わってシャーディング技術など色々な諸般技術が良くなって取り引き速度も改善される場合には、これ以上なく良いが、そうでない場合、NKCL Bio-Blockchain はパブリック ブロックチェーンを、自体ネットを構築して動かなければならないこともあり得るだろう。そのような場合には、次に見るように、上段の一番目のブロックチェーンであるイドリウム ブロックチェーンだけを交換できるよう、別にメインネットを構成することも考慮してみなければならない。今後のことだが、このように交換しても、新しくさせたメインネットで同じ数量程度のトークンを発行した後、1:1 で交換すれば良い。このようなプロセスは後に説明するスマートゲートウェイを通じて自動で遂行できる。現在 NKCL Bio-Blockchain のメインネットはプライベート ブロックチェーンだけに限定する。



[FIG 4.2. NKCL Bio-Blockchain Architecture(Public Mainnet)]

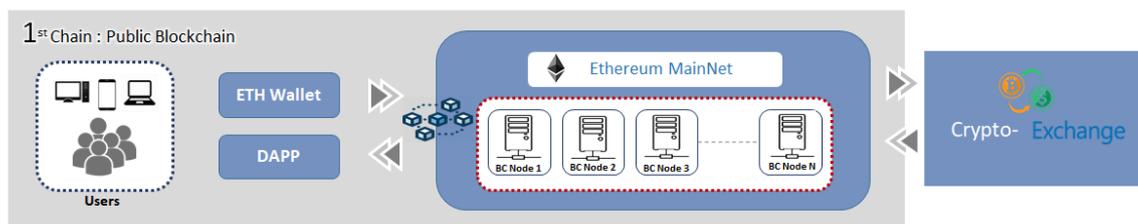
4.2 1st Chain : Ethereum (Public) Blockchain

NKCL Token は基本的に Ethereum Mainnet の ERC20 Standard で作った。本トークンはユーザーが何の制約なく個人間にトークンを伝送できるのはいうまでもなく、取引所に上場された以後にも自由に取り引きできる可能性があることを意味する。また、世界で最も広く広がったイドリウムプラットフォームの特性上、個人の財布だけでなく現在の市中に出てきている

多様な財布を活用して各自の資産を管理するのが容易であり、DAPP 開発を通じて多様な生態系を作ることができるという長所を持つ。

また、ERC20 の特性により、他のコインの DAPP との技術的/事業的協業の可能性も非常に高いと言える。

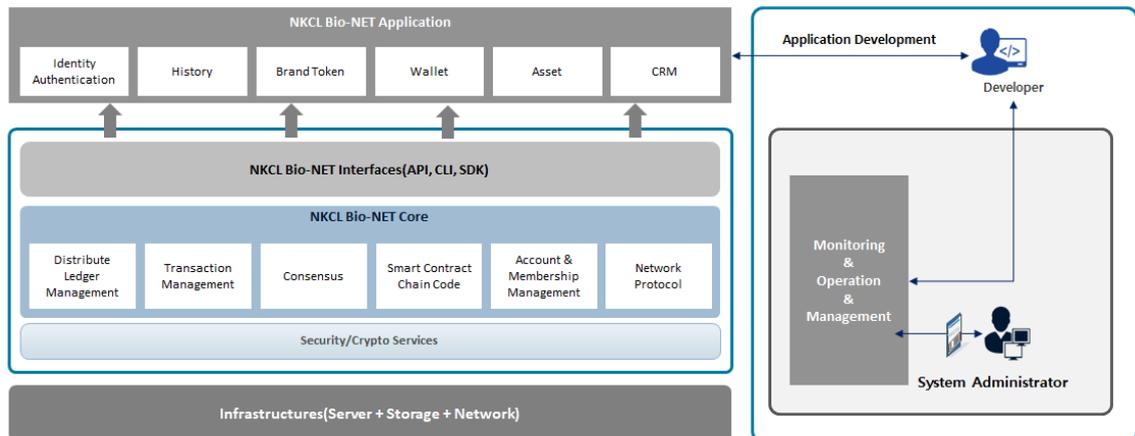
パブリック ブロックチェーンの特性らしく個人情報を表わさず、もっぱら blockchain address 値と private key で、動きは transaction が主な機能であるため、汎用性と透明性を保障するには最も良いプラットフォームと考えられる。



[FIG 4.3. NKCL Bio-Blockchain : 1st Chain]

4.3 2nd Chain : NKCL Bio-NET (Private) Blockchain

NKCL は基本的に NK 細胞の培養に関連した部分から始まる。また、個人の健康とその他健康関連事業に利用されることになる。この時は色々な情報が混在して保存される可能性が非常に高く、この中には保護されなければならない情報も多数存在することになる。また、個人情報保護法などの個人に関連したすべての情報を保存するガイドラインが存在し、これを守らなければならない。すべてのガイドラインを遵守しても最も重要な保存の部分に対する技術的な部分がさらに重要な問題として浮上することになる。ここでブロックチェーンはセキュリティー性と情報の完全性を保障できる唯一のソリューションと評価されている。それで本プロジェクトでは、このような情報を保存するにおいてパブリック ブロックチェーンを使用せずに、プライベート ブロックチェーンを使用することになった。また、プライベート ブロックチェーンの基盤を世界的に企業用ブロックチェーンの活用度が最も高い Hyperledger Blockchain 技術を採択してセキュリティー性、安定性などを高める作業することになる。



[FIG 4.4. NKCL Bio-Blockchain : 2nd Chain]

4.3.1 NKCL Bio-NET Application

NKCL Bio-NET Coreと通信する UI(UX)環境を実現したアプリケーションとして、ここではユーザーの各種身上情報/関連情報を最も安全に入力して管理することができ、

本人に関連した各種履歴(培養履歴/培養状態)等を確認できることになる。

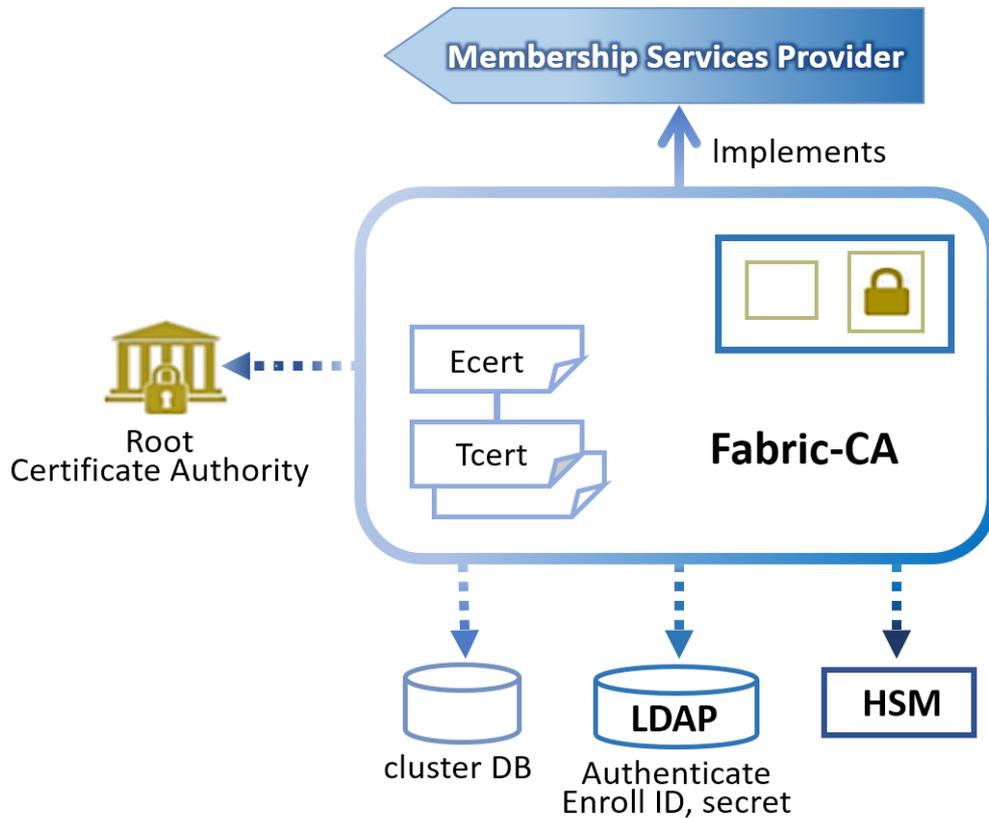
また、ユーザーの会員管理、身元認証、メンバーシップ管理などの役割も行うことになる。

Authenticationのために Key Cryptography とともに FIDO(生体認証)を Two-Factor で使用する予定である。

4.3.1.1 Identity & Authentication Manager

ブロックチェーンにアクセスするユーザーの身元確認から権限管理、会員等級などのメンバーシップ管理などの全般的な業務を担当するモジュールだ。

基本的な部分は Hyperledger Fabric モデルにある部分を借用して使用することにし、細部的な部分はモデルに合うように変形する計画である。



[FIG 4.5. Authentication Basic]

4.3.1.2 History Manager & Viewer

ユーザーに関連した情報(ブロックチェーンで保存された情報)を見せるための View の実現とユーザーインターフェース モジュールだ。ユーザーは自身のトークン使用履歴(トークン入出金、ブランド

トークン転換および使用内訳、寄付内訳など)を問い合わせられるように提供するモジュールだ。また、ユーザー情報を管理できる管理モジュールも提供され、管理者が機能をコントロールすることができる。

4.3.1.3 Brand Token Manager

NKCL Token の個別的なブランド トークンに関するトランザクションおよび、ブランド トークンに対する生成、発行量増設、焼却などの役割を担当する管理モジュールだ。

イドリウム の method で見れば、Contract グループに Constructor, Transfer, TokenCreator などの関数とともに pure function や callback function などを利用して希望するコントラクトを生成することになる。生成されたコントラクトが登録されれば、スマートコントラクトが動作する準備ができたという意味だ。

本モジュールのトークンマネージャーもまた、上記のような機能を提供するのはいうまでもなく、発行量や焼却、属性変更など必要なすべての内容を調節することができる。ブロックチェーン上のトークン制御はこのモジュールを通じるだけで行われることになる。ブロックチェーンコアでは該当チェーンコー

ドが生成されており、機能動作のチェーンコード呼び出しが該当機能を活性化させる。

4.3.1.4 Wallet Manager

NKCL Bio-Blockchain で使用する NKCL トークンは、NK 細胞培養だけでなく多様なバイオ事業に使用される媒介体で存在する。そして事業分野別差から来る不便さを解消するため、追加でブランドトークン発行を必要とする。

ブランドトークンは主要な交換媒介体で使用される NKCL トークンとは別に各事業領域に特化したトークンを意味する。すなわち、NKCL トークンは、共通の交換手段で使用され、NKCL トークンと交換される各事業別ブランドトークンは目的に合うように専用で使用されるわけだ。例えば、抗老化製品の販売や使用に使われるブランドトークンがあり得る。

各事業主体は事業目的別に財布を作って NKCL トークンだけでなく、それぞれのブランドトークンを保管することになる。財布は統合形態で存在する事もでき、事業別に財布を別途生成することもできる。

ブランドトークンは限定された目的で使用されるが、該当事業の目的に合うように補償の手段で使用され、財布として NKCL Bio-Smart Gateway を通じて NKCL トークンと交換した後に取引所を通じて取り引きできることになる。

それで個人別財布住所は、単純に NKCL のみ存在するのではなく、ブランド別にも存在しなければならないわけだ。一つ差異点といえば、KYC のために各種別には 1 つで発行を限定するが、特殊な場合に限り多重で発行できるという点だ。

このような財布を生成して管理するモジュールがそのまま wallet manager であり、これもまた NKCL Bio-NET のチェーンコードと連動して実行される。

管理手段(Method)は、事前にあらかじめ定義され、トークン数は制限を設けない。

4.3.1.5 Asset Manager

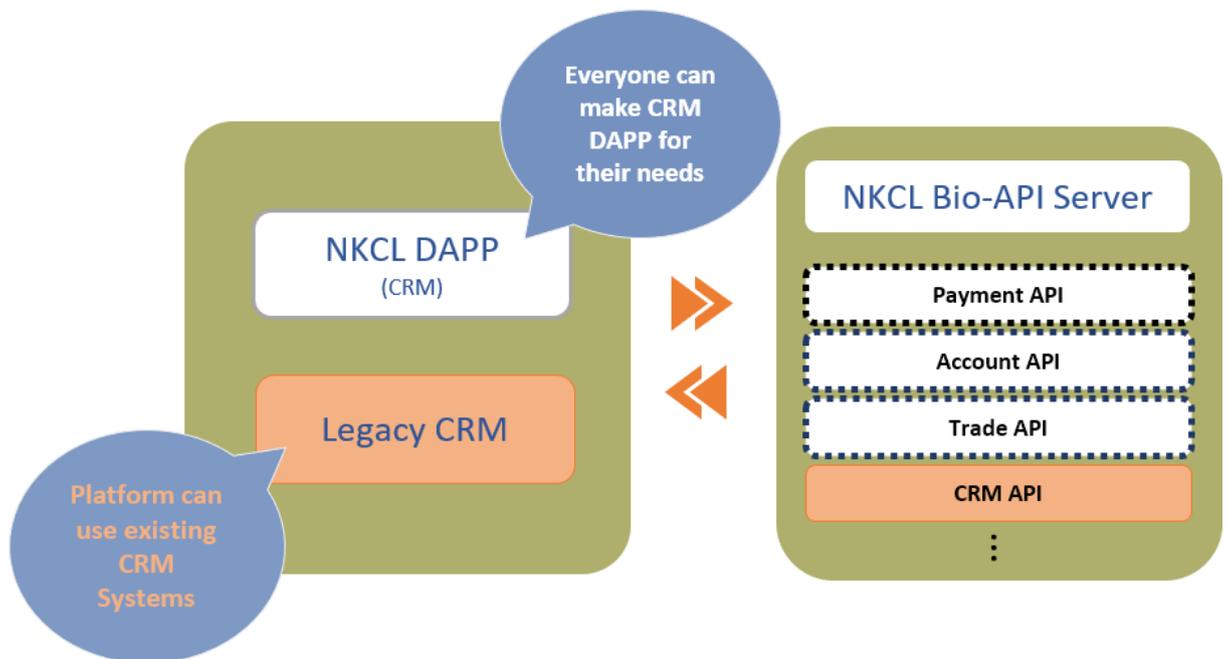
アセット(Asset)は価値の保存手段である暗号貨幣やトークン、不動産、保険、ライセンス、著作権、与信、担保などブロックチェーンに記録されて使用できる有形無形のデジタル資産をいう。

暗号貨幣資産だけでなく債権、証券、派生商品など多様な形態の資産もデジタル化してブロックチェーンに記録して保管できるならばアセットといえる。アセットは分散元帳技術に基づいて暗号技術とデータ構造、P2P 技術が結びついた形態であるブロックチェーンに会って透明性とセキュリティー性、不変性の長所を持ち、ブロックチェーン生態系を構成する価値保存手段だけでなく、交換の媒介体として使用することになる。現在はトークンのみを扱うので、今後数年間は使い道がないが事業の方向が不動産を含む各種資産を扱おうとする場合には、本モジュールが有用に使用されることになる。しかしながら未来のためにアーキテクチャーには導入することにした。

4.3.1.6 CRM

顧客に関連した C/S 業務は、個人情報保護法により録音や記録などを行うことができ、保管もガイドラインにより保存することになる。これを管理するモジュールで基本的に対外的に行われる顧客対応業務は、ブロックチェーン外で行われて記録され、残されるデータの部分のみを CRM モジュールを利用してブロックチェーンに保存する作業をすることになる。

基本的な顧客対応は Smart Gateway の外部 API によって顧客センター(伝統的な領域の顧客対応領域)で実行され、その過程および結果などがブロックチェーン上で管理される。記録に対する保存やデータ自らの偽・変造に対する疑いなく、透明に処理して顧客満足を高めることができる部分でもある。



[FIG 4.6. NKCL Bio-NET Application & CRM]

4.3.2 NKCL Bio-NET Core

現在構築するプラットフォームのメインネットであるプライベート ブロックチェーンの核心部分にすべての重要な資料を扱う基本プラットフォームだ。ハイパーレジャー基盤のブロックチェーンを採択するのに構築期間も短く、既存メインネットを構築するブロックチェーンなどとは異なるようにビジネス領域も自然にさせることができる。多様な領域での容易な拡大が可能であり、専門家が多数存在して問題が発生した時に解決するのが容易だ。また、ハイパーレジャー基盤でビジネス プラットホームを作る世界的な会社があり、協業できる点も長所の中の一つだ。

NKCL Bio-NET の場合、このような部分外にトークン機能がブロックチェーンに含まれており、KYC になった会員たちのメンバーシップ管理とともに、多様な情報の管理にも役立つ。

このような特性おかげで、既存のブロックチェーンに比べてセキュリティー性が非常に高い。

4.3.2.1 Blockchain

プライベート ブロックチェーンを行う根幹として基本方式は Hyperledger を採択して使用することになる。ハイパーレジャーはその信頼性や安定性において、多年間の検証があり、IBM をはじめとしてアメリカの保険サービス協会(American Association of Insurance Services),Microsoft,Google,Amazon,Samsung など世界的な会社でもすでに採択した技術だ。この技術が次第に汎用化されていくにつれ技術者の数も増加し、関連アプリケーションを作る業者と共同の生態系を構成する企業の数も増加している。これに対し NKCL Bio-NET で Hyperledger を使用することになれば、それだけ技術的なサポートにおいて容易であり、事業的に多様に連係できることになる。

とりわけ、NKCL 事業が大きくなった場合、他の事業との連係時、ブロックチェーンが他所と連動することが難しくなる技術的な限界はもたらさないと判断される。

4.3.2.2 Documents

ユーザーがアップロードしたすべての情報ファイルと個人情報および、NKCL 事業実行による結果を保存して管理するモジュールだ。本モジュールは基本的な文書セキュリティ機能が入っており、文書の偽・変造がブロックチェーン技術によって基本的に遮断される。

保存されるようになる情報の大きさにより、保存される場所も異なるように指定される。

とりわけ大容量のファイルが保存される場合には、特別な保存所、本プロジェクトの場合には、IPFS(Interplanetary File System)に保存しようとする。初めには保存されるデータの種類が限定され、大きさも小さくて必要性が少ないが、事業が拡大するにつれ要求されるようになる情報の種類と量が増加し、外部保存所が必ず必要になる。イドリウム プラットホームでは脱中央化された保存所である SWARM を使用するのに比べて NKCL Bio-Blockchain は IPFS(分散保存ファイルシステムで P2P file system でこれを構成するノードが切れても、連続性を持ってサービスすることができ、アップロードされたファイルは永遠に記憶される特徴を持つ)を分散

保存システムで使用する。

他の文書は NKCL Bio-NET の中に保存され、その亥時値も記録されてブロックチェーン上に保存されることになる。IPFS に保存されたファイルのハッシュ値もブロックチェーン上に保存され、今後、完全性確認を簡単にすることができる。

4.3.2.3 Central DB

基本的にブロックチェーンは分散元帳を使用しており、本モジュールは運営効率性と性能 이슈を解決すべく Hybrid 形態の中央化された DB を置いている。

ブロックチェーンは全て分かるようにトランザクションが起きる時間と、これを確定する時間の間の間隔があり、トランザクションを終了する時間が長くなることになる。これを行おうと数多くの試み(PoS,DPoS など)がなされてきたが、未だ市場で検証されて独歩的な位置を占めるものはない。これに対し本プロジェクトでは検証されるまで時間がかかる他の方式より、現在使用する legacy system の長所を生かしてブロックチェーンとの Hybrid 方式を採択することにした。基本的な

transaction の保存には、当然ブロックチェーンを使用するが、これに対する照会や要約、記録に対する 2 次判断など使用時に便利さと速度などを保障する側面では、既存の legacy system を活用することが最も最適だと判断したわけである。

4.3.3 Certificate

各種証明書発行および記録などを管理するモジュールだ。

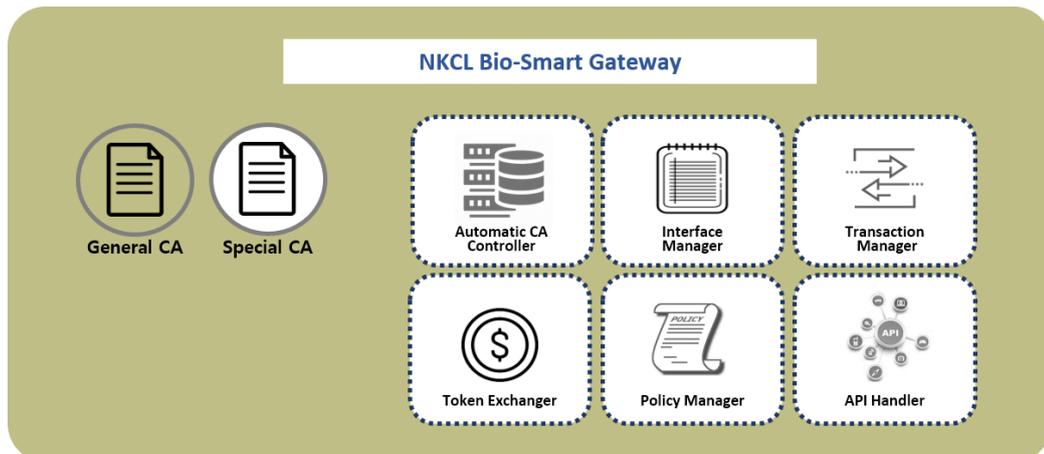
例えば、NKCL を通じた予防活動により保険料割引を受けることになる時、保険会社連係を通じて保険料を割引を受けるか、請求するなど、各種証明および記録の写しなどの発行に関連したモジュールであり、保険審査のための基本資料および、請求などに必要な連動モジュールにも提供される。ブロックチェーン 3 次産業が発達することになれば、最も有用なモジュールである。

4.3.4 Verification

データとトランザクションの完全性を検査して確認するモジュールだ。NKCL Bio-NET は事業の領域が多様で、保存する資料もまた多様で多い。それでこのすべての資料を手動で検査し、完全性をチェックするということは、ほとんど不可能に近い。したがって、この過程を自動化して完全性を確認する部分は、必須の部分だ。このモジュールは基本的にデータの保存、照会時に共通して使用される。

4.4 NKCL Bio-Smart Gateway

スマートゲートウェイは、その根本目的であるパブリック ブロックチェーンとプライベート ブロックチェーンの掛け橋の役割はいうまでもなく、NKCL トークンのブランド トークンとの交換および、対外的な連動をすることになる。このためにスマートコントラクト プログラムの役割をする Automatic CA Controller をはじめとして多様なモジュールで構成される。また、ゲートウェイの役割らしく多様なインターフェースを持つてなければならず、ゲートウェイを通過するすべてのトランザクションの管理や NKCL ブランド トークン間交換などの役割を担当するモジュールをも含む。NKCL Classic もこのようなスマートゲートウェイ機能を使って NKCL トークンと交換される。NKCL プラットフォーム参入コインである NKCL トークンとの手軽なスワップで NKCL の利用需要を高め、NKCL プラットフォームと NKCL Classic への参入障壁を下げる。



[FIG 4.7. NKCL Bio-Smart Gateway]

4.4.1 Automatic CA Controller

スマートゲートウェイはその内部にスマートコントラクトと同一機能を遂行できる Controller が存在し、NKCL トークンで行われる各種 transaction を処理することになる。既存スマート契約は、トランザクション自体にのみ依存するので、プログラミングの限界が存在する。ところがスマートゲートウェイにある Controller は既存トランザクションを含む Server-Side Contract でプログラミングされ、自動で色々なアクションを遂行することになる。例えば、スマートゲートウェイにユーザーアカウント (General CA) に NKCL を入金すれば、自動で NKCL Bio-NET に該当トランザクションが記録され、入金した後のアクションを指定することになれば、自動でそのアクションが遂行することになるなどの多様なスマート契約を遂行することになる。

また、ユーザーの特別アカウント (Special CA) に NKCL トークンを入金することになれば、特定 Brand Token を自動で Swap して発行し、これを NKCL Bio-NET に登録して、該当 Brand Token 管理ページを通じて連動することになる。または、特定商品を購入するために開かれる仮想口座を開設し、ここに NKCL トークンを入金するか、該当ブランド トークンを入金することになれば、自動購買手続きを進めるスマート契約を実行することになる。

新しいスマートコントラクトを作る事もでき、既存のスマートコントラクトを修正するか削除することもできる。既存コイン概念のスマートコントラクトを越えて Business-Oriented Programming も使用することができる。

契約に対する保存は、内部データベースと NKCL Bio-NET に、同時に保存して完全性を保障することができるよう自動確認メカニズムを持つことになる。

4.4.2 Interface Manager

NKCL Bio-Blockchain 関連のすべての連動における標準化を作る部分であり、セキュリティー性と開発の便利性、拡張性を考慮して Base Module Interface を提供する部分だ。

各モジュールの標準化インターフェースを定義してプロトコルを含むゲートウェイ内部および、外部連動に対する基本プロトコルを提供し、標準化されたインターフェースを準備することにより各種 API を自由に作り出すことになる。

4.4.3 API Manager

外部に提供されるモジュールとして決済モジュール、身元確認モジュールなど関連、メンバーシップモジュールなど関連産業で本プラットフォームにアクセスするために必要な技術的要素を製作して提供する部分だ。同じ決済モジュールでも、機能やアクセス権限などが異なる場合、他のモジュールが提供され、同じモジュールであっても関連業者のセキュリティーレベルにより、カスタマイジングされたモジュールが提供されることになる。

4.4.4 Policy Manager

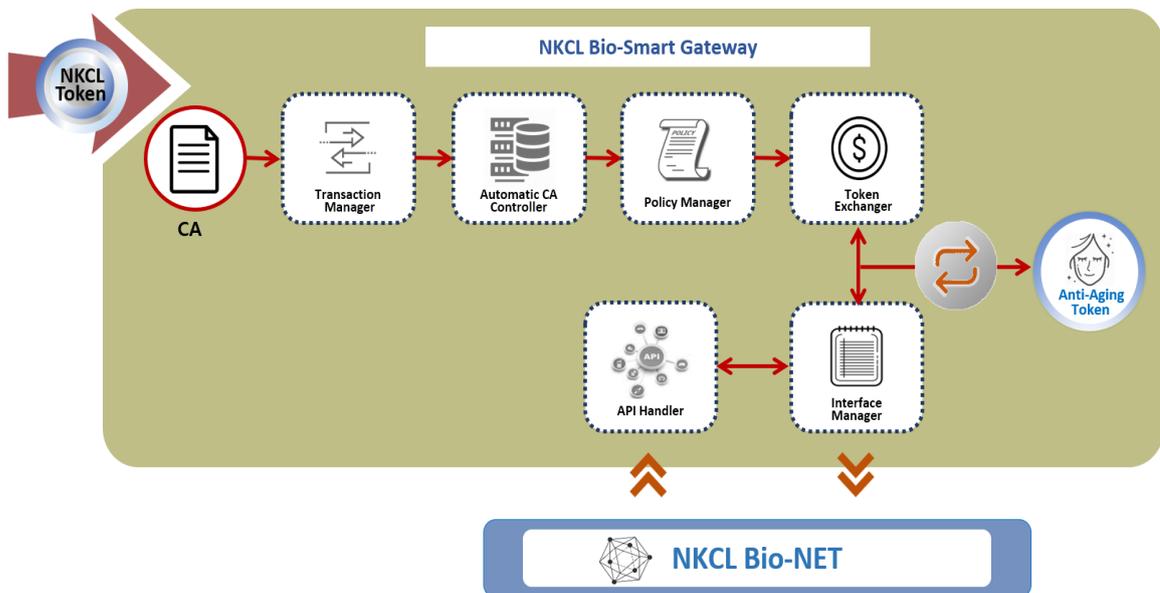
スマートゲートウェイ運営に関連した政策を設定するパートとブランド トークンを上位レベルにおいて管理できる部分に分ける。

ブランド トークン管理の部分は、NKCL トークンとブランド トークンとの交換比率から交換方法などを定義して管理するモジュールだ。各ブランド トークンとの 1:1 交換は、政策上、許諾されず、もっぱら NKCL トークンを媒介とするのみで交換することができる。

また、政策に関連したスマート契約を管理できる部分が提供される。トークンに対する単純な交換政策でない交換に対するいろいろ具体的な契約条件を管理する所で、単純トークン トランザクションでない伝送および、交換時に行われる次の行為を契約に指定して管理するモジュールだ。

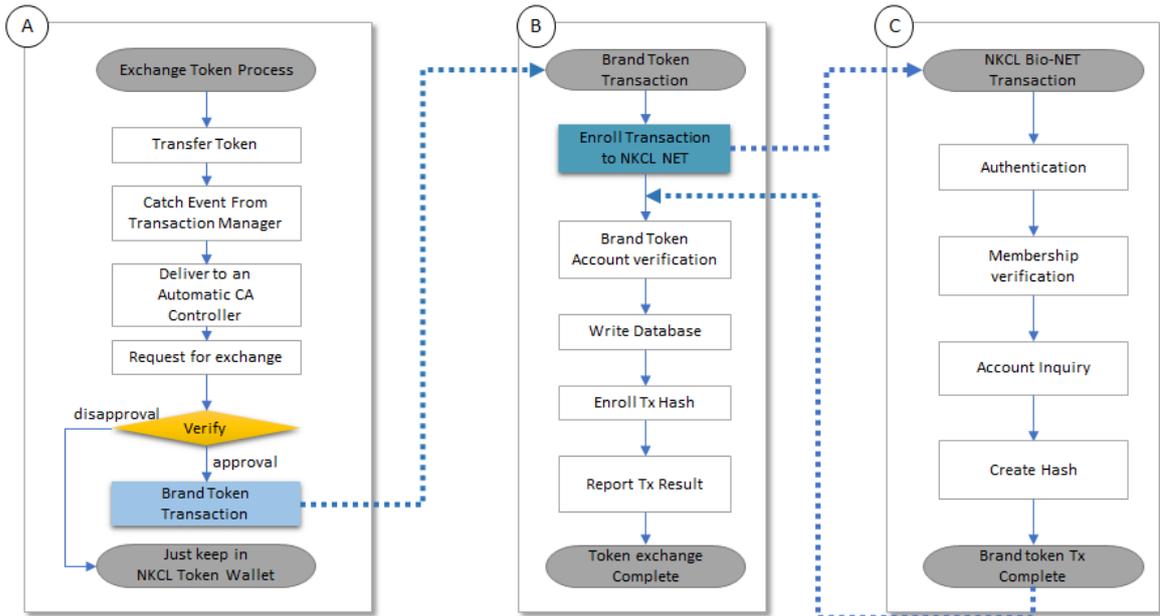
4.4.5 Token Exchanger

NKCL トークンを入金し、これを希望するブランド トークンで自動または、手動で交換することができるようにするモジュールであり、外部 UI を別途持つ。
 また、反対にブランド トークンを現金化したい時は、NKCL に変換して本人が願う取引所または、個人口座に伝送が可能であり、これもまた自動/手動の方式全て選択することができる。
 トークンの交換過程は、コイン取引所と類似の点があるが異なる点は、交換割合が各ブランド コインの事業価値によって決定されるという点だ。これは特定ブランドコインを持っている事業が活性化するにつれブランド価値が高まり、これに伴い NKCL トークンとの交換割合が高まることになる。



[FIG 4.8 Token exchange processes]

トークン交換過程は上図で見るように Smart Gateway 内部でトークン交換と連動されたモジュールが互いに相互作用し、再び外部の Bio-NET と連動をした後、行われることになる。詳しい連動過程は、下の流れに従って起きることになる。



[FIG 4.9 Flows of token exchange processes]

* ブランド トークン(5.2 Brand Token 参照)

NKCL トークンは基本的に NKCL ブロックチェーン プラットホームの基本生態系の最も基底に存在することで作られる事業により、多様な使い道を作り出すことになる。最も基本的な細胞培養から抗老化、化粧品、健康補助食品、ヘルスケアなど多様な事業への進出にも使用することになる。多様な事業分野に NKCL トークンを使用するのは非常に肯定的ではあるが、事業が大きくなるにつれ事業分野別規模や利益の不均等による不便な部分が生じることもある。これに対し NKCL トークンは、該当事業によりブランド トークンを別途発行し、これを生態系に受け入れる。

ユーザーは取得した NKCL トークンをスマートゲートウェイを通じて抗老化専用トークンに交換し、多様な抗老化クリニック/製品などを利用することができ、該当事業を通じた補償も受けることができるようになり、後には NKCL トークンに交換後、取引所で現金化することができる。

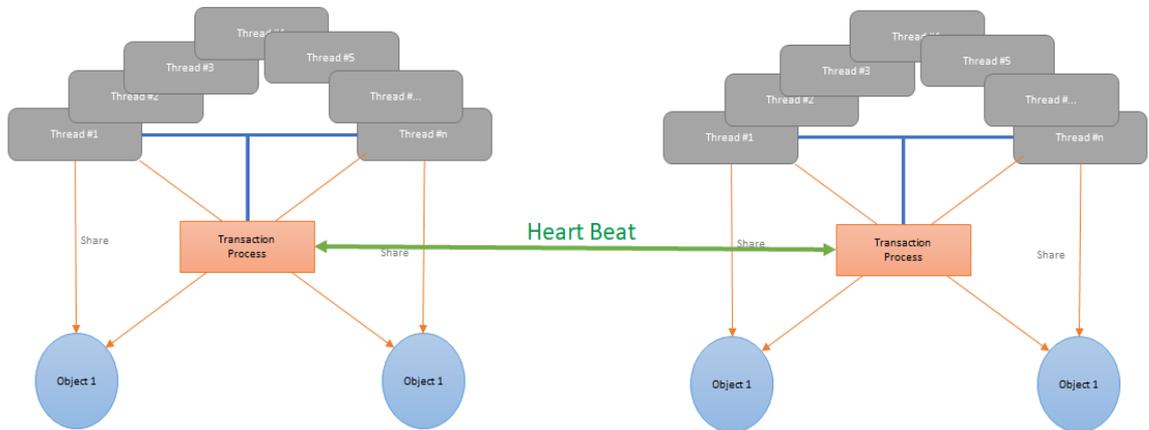
今後ブランドトークンの活用度が大きくなり、事業規模が大きくなるにつれ、別途の独立的なトークンに分離することができるように Transaction 管理もすることになる。

スマートゲートウェイにはスマートコントラクト機能をする Automatic CA Controller が入り、自動でユーザーが入金だけでもブランド トークンを取得することができるようになり、手動でもこれをコントロールすることができる。

該当ブランド トークンを取引所に上場して別途の独立的なトークンで作る形態も考えてみる
ことができる。

4.4.6 Transaction Manager

すべての取引引き(ここでいう取引引きとは、物を買って売る類の記録を意味するのではなく、各種イベントが発生した時点の行為を意味する)記録の管理を受け持つモジュールを意味する。トランザクション マネジャーは、役割区分によりマルチ スレッド構造を持ち、サーバーの基本的な内部資源を共有するようにする。また、安定性のために HA 構成が可能なようにモジュールを物理的にも構成するようにする。



[FIG 4.10 Multi-Threaded Transaction Process]

4.5 NKCL Bio-API Server

NKCL Bio-Smart Gateway の連動モジュールであり多数の内/外部モジュールと直接的な連結を遂行するモジュールだ。外部的に露出している部分だとバグの可能性が少なければならず、多数の企業およびプログラムと連動しなければならないので、汎用性もまた確保しなければならない。本 API サーバーにすべての機能を入れることはできないので、そのうちのブロックチェーンと生態系に必ず必要な API 部分を先ず含ませることにする。

4.5.1 Payment API

外部モジュールとの決済の部分に関連した API で直接的な決済および間接的な決済方式を全部サポートする。今後にはクレジットカードとの連動のために必要な PG(Payment Gateway)方式もサポートする予定だ。初期プラットフォームを実現する時、優先順位がもっとも高い部分の中の一つだ。実際にブロックチェーンの生態系を活性化するためには、より多くのユーザーが使用する確率の高い技術を適用した方が良い。そのような面で見れば、決済側のモジュールはどこでも役立つ。単純にトークンを支払い手段で使用する API だけを提供するのではない支払いと交換を同時に遂行する API を開発することがブロックチェーン生態系を活性化させる近道だ。これに伴い、本ブロックチェーンプロジェクトでも実現時に、これに対する十分な考慮をした後、API の実現範囲を確定する予定だ。

4.5.2 Account API

外部で必要とする会員たちの各種身元をより安全な方式で処理する API でプラットフォーム全般にわたったセキュリティ政策により一括的に適用することができる。認証に関連した標準を提示することによって多様な外部生態系を作ることができる。

4.5.3 Trade API

現在は Smart Gateway 内部で取り引きをする部分が存在しない。もっぱら

NKCL トークンを媒介としたブランド トークンとの交換だけのための機能と NKCL トークンが外部で使用されるための機能、外部取引所と連動するための機能のみが存在する。

今後 NKCL 生態系が活性化するほど各ブランド トークンの活用度が高く、独立的な性格が強くなることだろうし、この時この部分を独自の部分で引き離す作業が起きることになるだろう。Smart Gateway 機能が拡張されるか、Smart Gateway 付属モジュールで取り引き機能が入ることができるとなる。本 API は、その機能を遂行する API の役割をすることになる。

4.5.4 CRM API

Customer Service のための API で、今後生じる多様な事業を統合管理することになる。Single-Sign On を可能にし、NKCL プラットホームの系列会社や関連事業のログインを統合して管理でき、ここで起きるすべての顧客管理を 1ヶ所で管理できることになる。

4.5.5 Exchange API

NKCL 事業が大きくなるにつれ NKCL トークンが上場される取引所が増え、各取引所と直間接的な事業をすることになる時、提供する API で、取引所とリアルタイム トークン交換および、販売/購買などができるようになる。

現在多くの取引所は OPEN API で公開し、プログラミング言語ももう少しアクセスが気楽な python 言語を採択し、データの伝送形式も xml よりは json 形式でサポートしている傾向だ。したがって本 API もまた、これと互換されるように OPEN API を提供する予定だが、単に Key の発行が認証された企業や、信頼できる個人および団体に限定して発行する予定だ。既存取引所の API は、個人も単純 SNS 認証だけでも Key の発給を受けることができるというセキュリティー上の弱点が存在する。

4.6 NKCL DAPP

この部分は既存の Ethereum 生態系の DAPP とは異なる NKCL 生態系のための DAPP だ。本プロジェクトではプロジェクトの成功的ローンチのため、先ず e-commerce 側 DAPP を実現する予定であり、実現をしながら作られる結果をオープンソースで公開し、より多くの開発者が参加することができるようにする予定であり、NKCL と共にしようとする企業らに技術的/時間的/費用的な進入障壁を低くしようと計画している。

4.6.1 Cosmetic DAPP

NKCL プロジェクトで具現される最初のパイロット形式の DAPP で Cosmetic 分野を選択した。最も多い活用例を持つものと予想され、関連産業分野も非常に多く発達しており、活性化をする場合、関連産業の発達も同時に成し遂げることができると考えられる。NKCL ブロックチェーンとの連動が基本土台にあり、扱う事業分野は制限を設けない。

DAPP ができる業務の種類も事業者の自立権を保障できるようにさせる予定だ。単にブロックチェーンに危険を加える要素や NKCL 問題を発生させる要素を制限するために DAPP と連動する API には制約おく予定である。

4.7 Interactions Among NKCL Bio-Blockchain Modules

本プラットフォームは色々な構成要素で形成されている。これらは有機的な相関関係を持って動くように設計されており、また、各自の独立性を保障することができるように自らのデーモンが独立プロセスで駆動されることになっている。各モジュール間の相互作用を詳しくみれば次のとおりだ。

4.7.1 NKCL Bio-NET & Smart Gateway

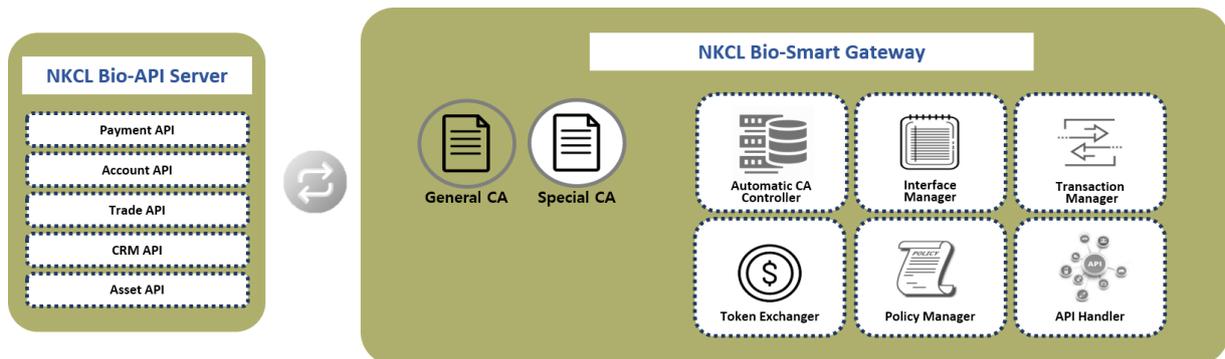
この部分はセキュリティに関連した部分が多く、技術的部分を省略することにする。

4.7.2 API Server & Smart Gateway

API Server と Smart Gateway は暗号化プロトコルを利用して通信する。Network Layer の Secure Protocol はいうまでもなく、Protocol 内に含まれるようになる内容も暗号化する。外部で外部プロトコルをハッキングしても内部データが見られなくするためだ。

プロトコルが難しく複雑だとセキュリティの程度が上がるわけではない。プロトコルはできるだけ簡潔で拡張可能であるようにのみ設計し、残りは専門セキュリティプロトコルを利用するのも、また他の方法でもある。

このような基本の上に、API サーバーはスマート ゲートウェイと主にすべてのビジネスロジックを解けるように具現される。また、隠された内部 API では、NKCL Bio-NET と通信する部分がある。この部分はセキュリティ上、省略することにする。



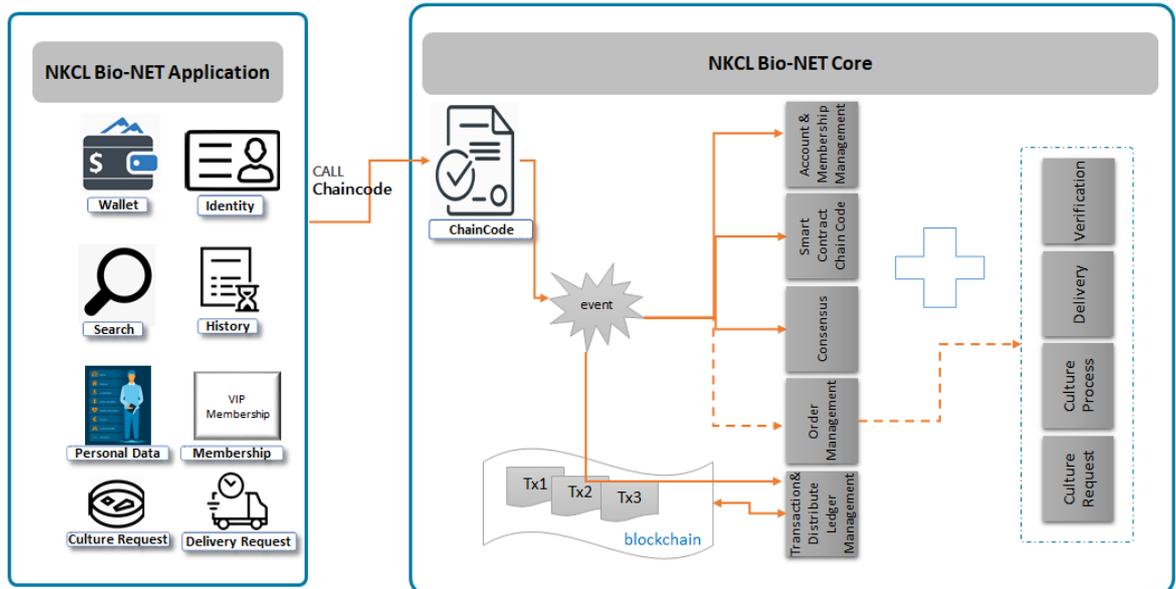
[FIG 4.11 Interaction between NKCL Bio-Smart Gateway & API Server]

4.7.3 Ethereum & Smart Gateway

イドリウム プラットホームとスマートゲートウェイの連動はスマートゲートウェイが一方的にイドリウム プラットホームのプロトコルに合わせることを意味する。イドリウム財団と協業して連動を行えば良いが、すでに世界的に広く広まっており、ユーザーが多いだけ、連動のための別途の技術開発作業は行われないと見るのが現実的だ。

4.7.4 Bio-NET Application & Core

ブロックチェーンコアとこれを管理するアプリケーション、NKCL プラットホームのビジネス ロジックを含ませて管理する部分などが含まれている部分で、概要は下図のとおりであり、詳細技術はセキュリティ上の理由で省略することにする。



[FIG 4.12 Interaction between NKCL Bio-Application & Core]

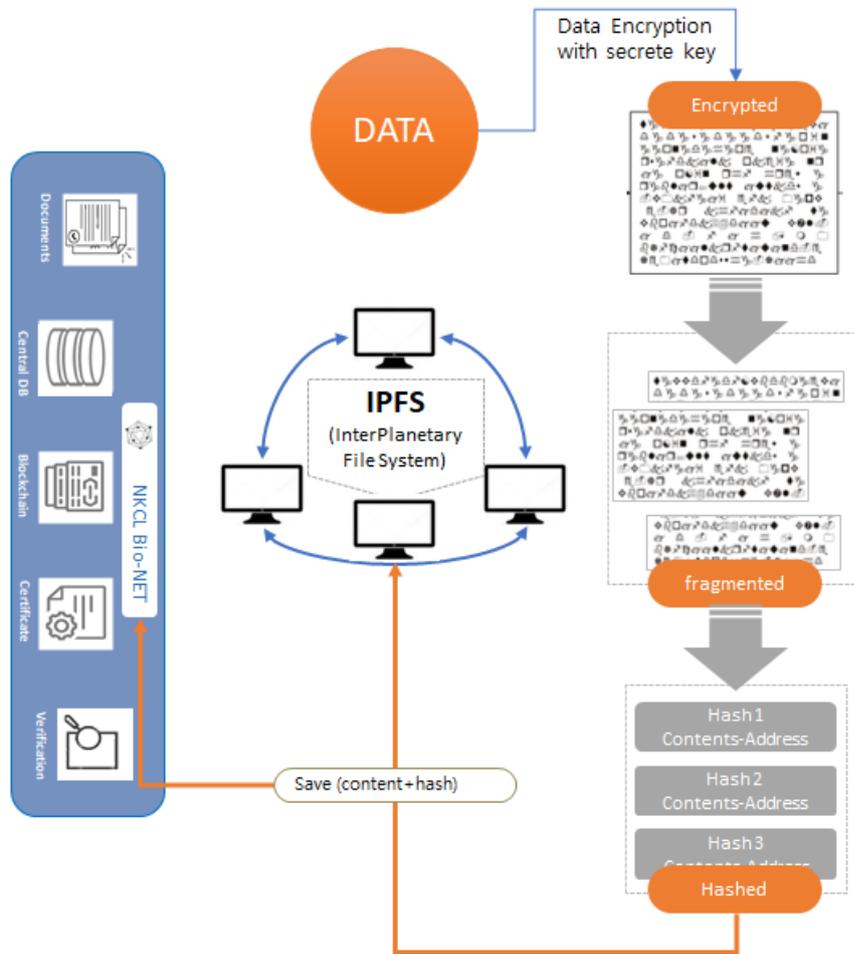
4.7.5 NKCL DAPP & API Server

NKCL プロジェクトのトークン生態系で重要なモジュールがまさに DAPP と API サーバーだ。単純な Viewer の機能程度を希望する API の場合は、内部データの暗号化よりは、単純な HTTP Secure level のプロトコルを使用するか、REST API に encryption がより増した形態で提供して誰でも利用することができるようにすることもできる。企業用ソリューションを DAPP に変換した場合は、企業内部の標準プロトコルがあるだろうから、企業標準でカスタマイジングしたプロトコルを使用することになるだろう。DAPP 部分の生態系をよく作るためには、初めには多くの環境をプラットフォーム側で合わせて受け入れなければならない。その後プラットフォームが大きくなり、ユーザーが増えることになれば、逆に関連 DAPP が標準を合わせることになる。

4.8 IPFS(分散保存ファイルシステム)

NKCL Bio-Blockchain 内に入ってくるデータは、基本的に種類や大きさにより、保存する方式が決定される。特定の大きさ以下の小さいデータが入ってくる場合は、NKCL Bio-NET の基本ブロックチェーンに保存されることになり、その大きさを超過する場合には、分散保存ファイルシステムを利用して保存することになる。IPFS のような分散保存ファイルシステムの場合、別途バックアップサーバーを置かなくとも、ハードウェア障害の場合にもファイルを復元することができるという長所を持って

いる。また、分散化することによって、保存および検索速度が速く、負荷に対して非常に柔軟に対処することができる。この分散システムに保存されたハッシュ値を再び NKCL Bio-NET ブロックチェーンに記録することにより、もしかして分からない IPFS のシステム エラーやファイルの偽・変造時にも、これを検査して確認が可能だ。



[FIG 4.13 Using IPFS as a storage for big data]

トークン エコノミー



5. トークンエコノミー (Token Economy)

Token economy という用語は、普通ブロックチェーン構成員または、参加者に補償を与え、ブロックチェーン自体を活性化させる部分と、分散元帳のガバナンス領域までを含み、ブロックチェーンで使用するトークンを利用して色々なサービスを提供することもあり、利潤を創出する一連の生態系を意味する

5.1 NKCL トークン(NKCL Token)

トークンは財貨およびサービス的手段であるユーティリティトークンと、証券型トークンに区分することができる。このうち証券型トークンの場合、証券を扱う各国別法制度、資格条件などの差と規制のために慎重なアクセスが必要であり、一旦例外にし、NKCL トークンをその目的や使用方法によってユーティリティトークンで定義しようと思う。

NKCL トークンは、最先端バイオ技術者免疫細胞治療を実施し、使用履歴、培養履歴、臨床結果などの個人健康関連データおよび、トークンを活用した生態系をブロックチェーンと結合して使用できるトークンを意味する。

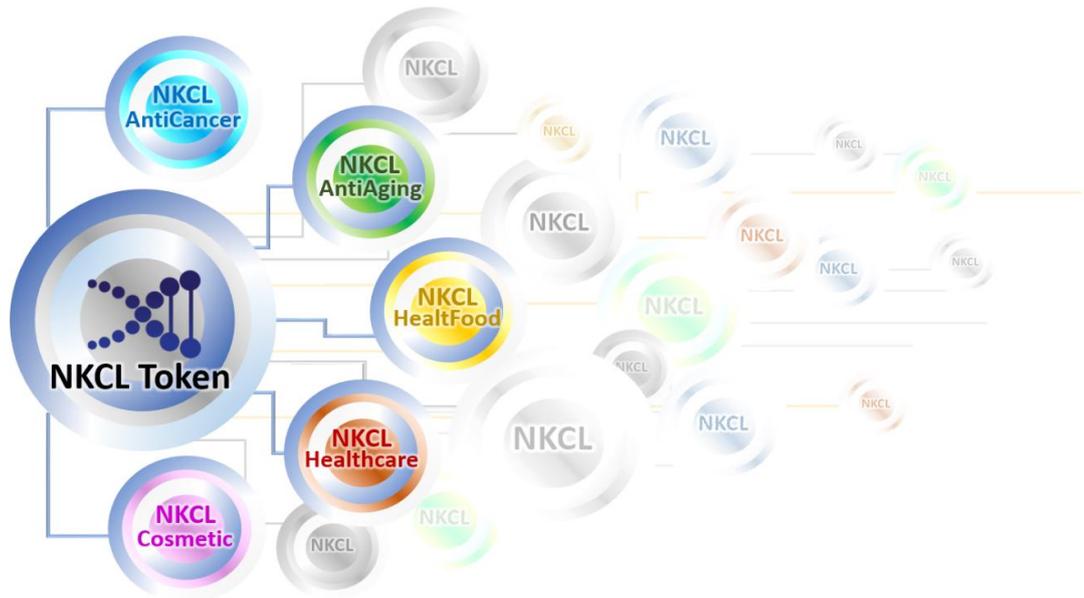
一般的に各種医療機関および、製薬会社は、該当医療データを遠隔診療、ヘルスケア、臨床実験などに活用して医療発展に寄与できることになる。NKCL Bio-Blockchain でユーザーは本人の健康関連データを提供することによって、医療発展や培養の好循環構造に寄与し、その補償として NKCL トークンを受けることになる補償体系を有している。

5.2 ブランド トークン (Brand Token)

NKCL トークンは提携病院、抗癌センター、抗老化センター、ショッピングモールなど多様な NKCL 生態系で共通の交換手段として使用することができる。すなわち財貨およびサービス交換の手段であるユーティリティ トークンと機能をすることになる。

しかしながら、それぞれの事業別に NKCL トークンと別個で使用できる限定された目的のトークンが必要であることもあり、これをブランド トークンという。ブランド トークンは各事業領域別に存在することができ、必要と目的により、もう少し細部的に分けられて作られるようになることもある。

例えば、化粧品関連事業である場合、NKCL-Cosmetic、NKCL-AntiAging ブランド トークンがあり得てバイオ食品事業である場合、NKCL-HealthFood ブランド トークンが作られることができる。



[FIG 5.1 NKCL Token & Brand Token]

5.3 トークン生態系 (Token Ecosystem)

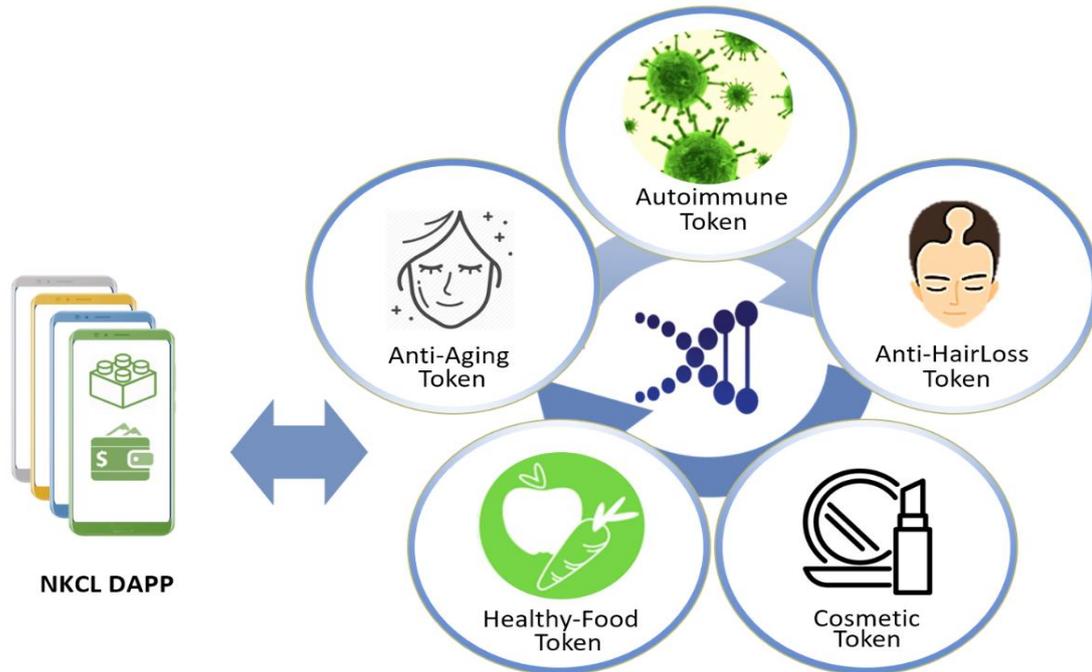
トークン生態系とは、トークンエコノミーにより造成されたトークン基盤共同運命体を意味する。生態系は、構成員間の相互作用が前提になり、お互いの影響によりシナジーを発生することになる。トークンを中心に相互依存性を持っている複合体であり、持続的な生産と協業の根本になる。

トークン生態系はトークンをベースに構成された組織なので、トークン分配と補償、効率的な管理体系が必須であり、行動経済学を基盤としている。

スマートコントラクトを通じて顧客だけでなく事業主体の評価と報償、資産などをトークンを通じて中央の主体なくとも、独立的に管理することができる。

次の図のようにNKCL生態系(Ecosystem)は、NKCLトークンを中心に交換対象になるそれぞれのブランドトークンとブランドトークンと連動されるNKCL DAPP(分散アプリ)で構成される。NKCLトークンとブランドトークンの交換は、NKCL Bio-Smart Gatewayの内部モジュールを通じてリアルタイムで処理され、NKCL DAPPとの連動はAPIインターフェースを通じることになる。

イドリウムメインネットを通じてNKCL Bio-Smart GatewayでNKCLトークンの入金と出金が行われる。また、スマートコントラクトを通じてそれぞれのトークンの交換、補償、照会などのプロセスが行われ、その結果はNKCL Bio-NETのプライベートブロックチェーンに保存される。



[FIG 5.2 NKCL Token & Brand Token]

例えば、図のように NKCL-Cosmetic, NKCL-Healthcare, NKCL-AntiAging, NKCL-HealthFood, NKCL-BioChemical, NKCL-Autoimmune のような事業別ブランド コインが生じることができる。NKCL Classic は NKCL の最初のブランドトークンで、NKCL 免疫細胞施術分野に特化している。

5.3.1 NKCL Classicとは?

NKCL トークンは基軸通貨の役割を果たし、NKCL プラットフォームに参入するのに使われる。これとは別途に NKCL Classic は免疫細胞治療の利用に特化したブランドトークンを意味する。すなわち、NKCL トークンは共通した交換の手段として使われ、NKCL トークンと交換される各事業のブランドトークンは目的に合わせて専用で使われるのである。NKCL Classic は NKCL の最初のブランドトークンで、NKCL の NK 免疫細胞治療分野に特化しており、NK 免疫細胞治療施術券の購入に使われる。

5.4 トークン補償 (Token Reward)

NKCL Bio-Blockchain 上においてユーザーが補償を受ける方法は、多様に用意されている。最も容易な方法としては、NKCL トークンおよび、そのブランド トークンを使用することによって補償を受けることができるようになる。あたかも私たちがショッピングモールで物を買うことになれば、購買補償ポイントを支給されるのと同じ論理だ。同じように NKCL ブランド トークンなどを該当 DAPP などで消費することになる時、消費する量や、どれくらい頻繁に使用をするのかに対する頻度数など多様な指標などを活用してユーザーに補償を与えることになる。

また、ユーザーは NK 細胞を培養して適用された時、その結果に対するデータや培養前に飲み薬

の種類や体調(どれくらい運動してどんな食べ物を食べたなど)等に対する情報を提供することにより、補償を受けることができる方法もある。この部分は個人識別化/非識別化過程を経てデータを保管することになり、情報の提供有無も本人が決めることになる。

- ① ユーザーがトークンを利用するか、トークンを利用して物などを購入するなどの行為をする場合
- ② ユーザーにトークン活用に対する補償を与えることになる。
- ③ ユーザーの履歴を特定期間(一週間/ひと月など)単位で整理して
- ④ トークン補償政策により期間別に自動精算することになる。
- ⑤ トークン補償政策は、非常に単純に設定するものであり、執行もまた、単純に行われる。

例)単位期間の間 Cosmetic Brand Token 使用金額が

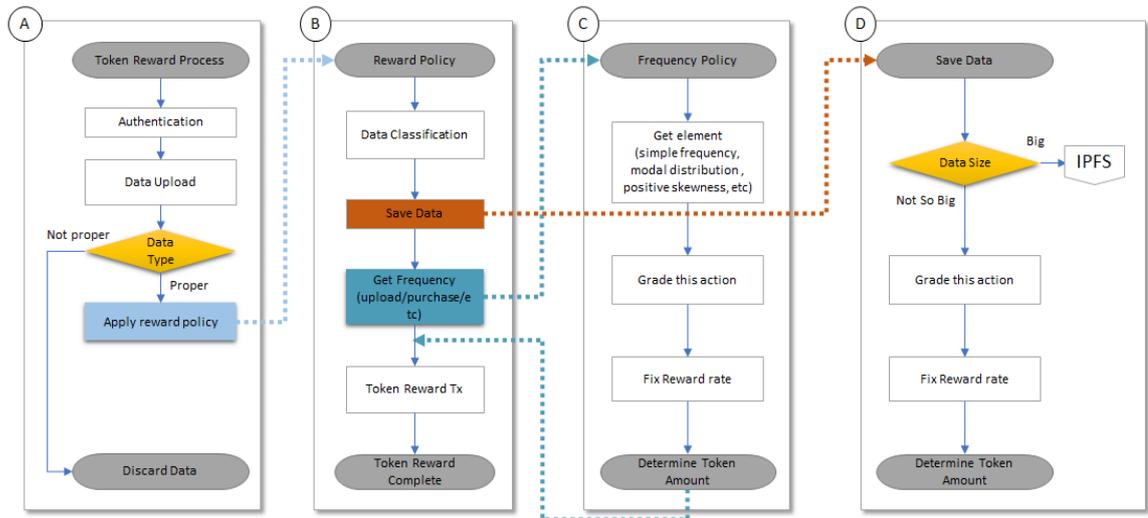
- 1500 NKCL-C の場合 ➡ 3% Reward,
- 3000 NKCL-C の場合 ➡ 7% Reward,
- 5000 NKCL-C の場合 ➡ 12% Reward

[FIG6. Token Reward Calculation : Using Brand Token and Purchase]

- ①全ユーザーのデータのアップロード回収 * アップロードした資料の加重値を時間順でグラフを描く
- ②Graphの正規化を通じて標準化作業
- ③個別ユーザーのデータも上記過程を経て標準化作業
- ④個別ユーザーの歪度(skewness)、モーダル(modal)、尖度(kurtosis)等をユーザーの補償政策に適用
- ⑤ユーザーの尺度をトークン量に変換

$$skewness = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{s^3} \quad kurtosis = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{s^4}$$

[FIG 5.3 Token Reward Calculation : Data Upload]



[FIG 5.4 Token Reward Process]

① 情報提供者補償プラン

② 情報提供者は、情報の質や行為の頻度が高まるにつれ、補償政策を異なるように適用受けることによって、情報提供の動機付与を高めることになる。

③ 情報需要者補償プラン

情報需要者は今後 NKCL プラットホームに積まれることになるデータの量が多くなり、品質が高まることになれば、これを精製して、さらに質の高いデータに加工した後、販売ができる。この場合、情報提供者の同意を得て情報需要者には、適切な情報提供の代価をトークンで受けることになり、これを再び情報提供者に分けることができる政策も用意される。

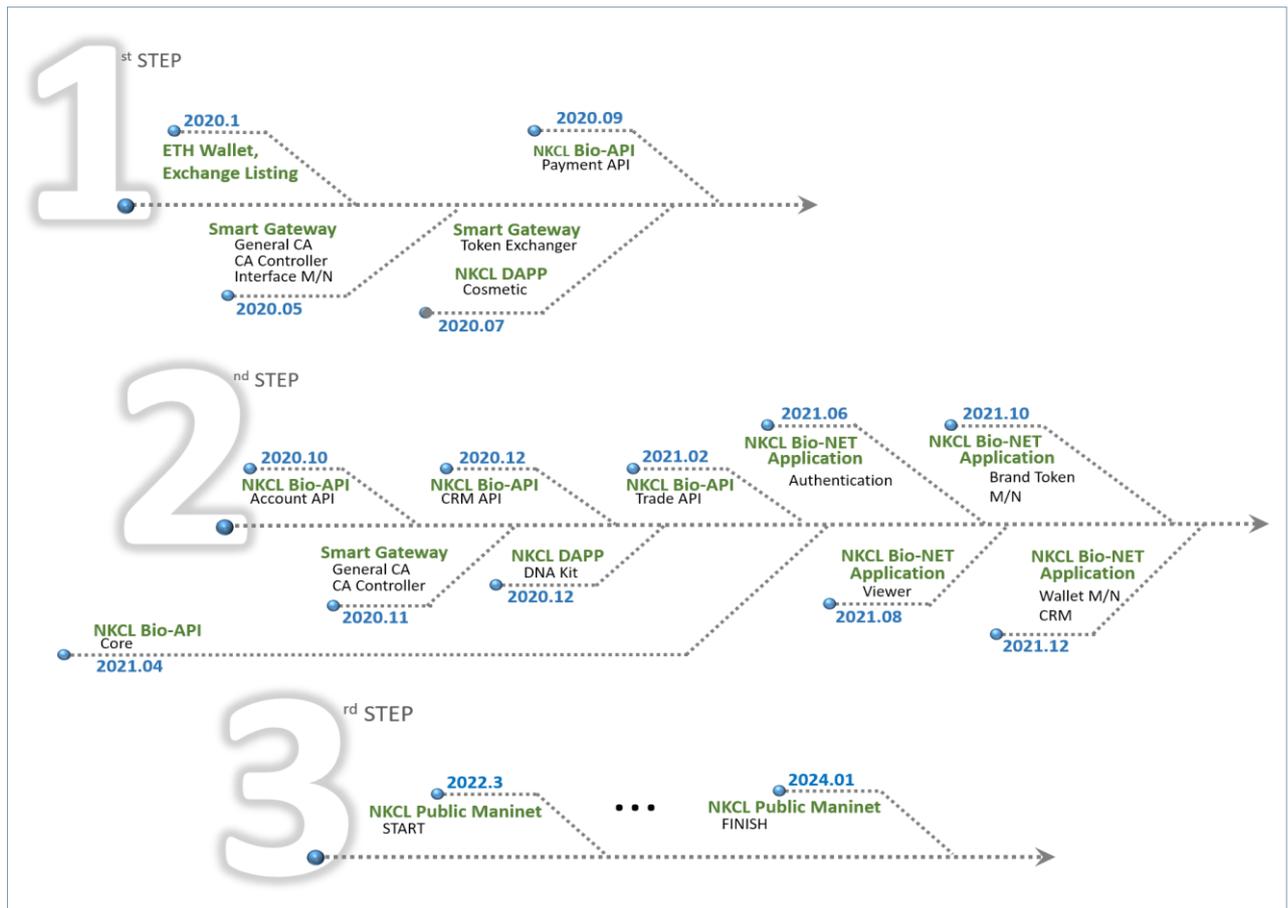
④ トークンユーザー補償プラン

トークンユーザー(ブランドトークンを含む)は、DAPP または、プロジェクトで提示するガイドラインにより補償を受けることになり、補償の程度は上で言及したプロセスに基づいて透明に管理され、支給することになる。

ロードマップ



6. ロードマップ(RoadMap)



6.1 1段階:基本生態系造成のためのプラットフォーム構築

1 段階ではスマートゲートウェイの CA 機能と Interface Manager 構築が主をなし、Token Exchanger 機能は中途半端機能で実現される予定だ。生態系のための DAPP および Payment API まで構築されれば、基本的な生態系造成のためのものは完了する。

6.2 2段階:プライベートメインネット完成のためのプラットフォーム構築

2 段階ではハイパーレジャー基盤でユーザーの基本情報だけでなくユーザーに関連した個人情報、健康情報、ユーザーがアップロードした情報、取り引き情報などを保管して管理するメインネットを構築することになる。この段階では会員に関連したメンバーシップ管理から照会機能など基本的な機能はいうまでもなく、ブランドトークン生成および、管理などの機能も入る。

この段階にはブロックチェーンと結びついた Business Logic が付け加えた Application も共に開発することになる。(ブロックチェーンそれ自体だけで全てのものができるプラットフォームは、現在としては出ていない。それですべての金融ブロックチェーンの場合も、業務領域とブロックチェーン領域を分けて開発している。)

6.3 3段階:パブリック メインネット完成のためのプラットフォーム構築

3段階の核心は既に使用するイドリウム プラットホームの代わりに、自らのパブリック メインネットを構築することだ。イドリウム プラットホームは全世界の 90%以上が使用するすべてのトークンを受け入れるプラットフォームなので、取り引き速度にも問題があり得て、本プロジェクトと関係なく、イドリウムが問題が生ずる場合、本プロジェクトにも結果を及ぼせ得るため、今後にはクリティカルになることができる。したがってこのような可能性を排除せずに、3段階を準備して遂行するようにするものの、実際に実行の有~~否~~は、熟慮後、決定されなければならないだろう。

法的考慮 および、その他の事項



7 法的考慮およびその他の事項

NKCL 白書はプロジェクトに対する全般的な事業計画を文書化および、伝達するための目的で製作されました。特定投資などを薦めるための目的で活用されず、本白書の習得を通じて発生する損害、損失、債務およびその他財務的被害の発生時、NKCL はこれに対する賠償、補償および、その他責任を負担しないという点をご留意ください。

本白書の内容は、投資活動に従事するための誘導または、勧誘と見なされてはなりません。参考者は暗号貨幣に関連したすべての危険、ICO および、その他関連事業活動に対して慎重に考慮し検討しなければなりません。参考にする対象として、いかなる保証を提供するか責任を負担しません。

Risk Statement

規制当局は本白書に明示された情報を検討するか、承認していません。法律、規制要件または、管轄権の規則により、そういう措置が取られるか、取られることはありません。

白書の出版、配布または、普及は、管轄権、規制要求事項もしくは、規則の関連法律が遵守されたことを意味しません。該当法律、規定および規則で許容する最大限度内で流通者とその系烈社および、各役員、従業員または、代理人、コイン、関連製品および、サービスは直接的、結果的、付随的、特殊もしくは、間接的な損害(利益損失、売り上げ損失または、その他損害を含み、これに限らない)を含むすべての種類の損害に対して責任を負いません。

Terms & Conditions

暗号貨幣コインは、投資と見なされてはならないが、時間の経過とともに価値を得ることはできます。また、NKCL で施行するソリューションが現実社会で積極的に使用されていない場合には、価値が落ちる可能性があります。

資金喪失のリスク ICO 手続きのうちで、回収された資金は保証されません。価値が損失または喪失した場合、購買者が対処できる個人または、公的保険代理人はいません。

失敗のリスク ICO 手続きのうちで、収集された資金において、NKCL COIN 事業および、その後のすべてのマーケティング活動が失敗に終わるなど、ビジネスにおいてその他の企業でも発生し得る多様なリスクは本件にも該当します。

両者コンピュータの開発などの技術革新は NKCL COIN を含む暗号化通信に危険を招く可能性があります。

保証の免責または、多様な原因により NKCL COIN を使用することができない状況が発生した場合、その損失はコインを購入した当事者自身の責任であり、NKCL は当事者に対して、いかなる責任を負うことがないということをご承知おき下さい。

発行日以後、NKCL COIN は他人の知的財産権を侵害することなく、明示的または、暗黙的な、そのいかなる保証なく購入した当事者に転送されます。

一部の管轄区域では、暗黙的保証の除外を認めないので、上の暗黙的保証の除外が適用されない場合があります。

附 録

A. 特許

細胞治療剤生存率増大方法(出願番号:10-2018-0034464)

密度勾配遠心分離を利用したリンパ球収穫方法(出願番号:10-2018-003448)

B. 再生医療法

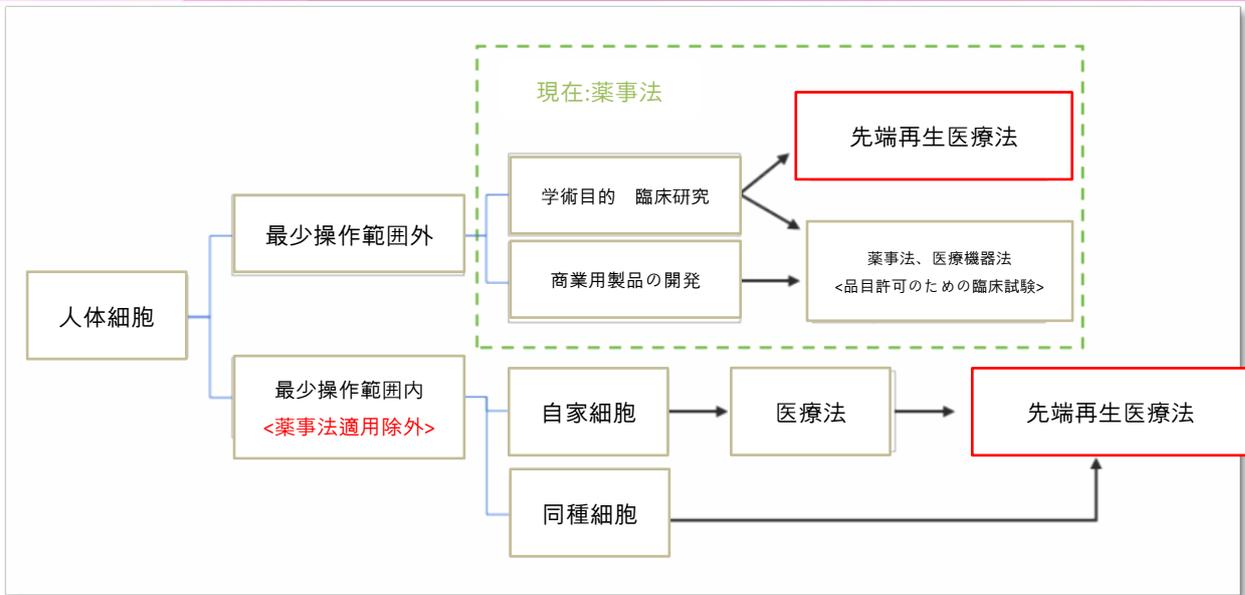
先端再生医療とは、人間の細胞、組織、臓器を交換するか、再生させて本来の機能をできるように復元させる医療技術であり、細胞治療、遺伝子治療、組織工学治療および、融複合治療などが含まれる。既存の医薬品および医療機器との差異点は、生きている細胞が主材料として複合的な作用機轉を持ち、動物実験で安全性・有効性評価が難しく、医療施術との関連性が非常に高いということだ。したがって許認可の側面で医薬品および医療機器とは異なる分類体系を必要としており、ヨーロッパ、日本、アメリカなどで再生医療特性を考慮した新しい定義を設定し、法・制度を新設および運営し始めている。

これまで大韓民国では、先端再生医療関連法および、許認可制度が整備されていないが、その必要性は 19 代、20 代国会で持続的に提起されてきており、2016 年 2 月 19 代国会で「先端再生医療支援および管理に関する法律案」が発議されたが、自動廃棄され、20 代国会では 2016 年 11 月まで 2 件の先端再生医療関連法律案が発議された。法案が発議されて以後、メディアでは生命権侵害や安全性憂慮、国政論壇特典法という見解もあったが、2018 年上半期、多くの記事では日本の事例および海外遠征医療の現実などを根拠に先端再生医療関連特別法制定の必要性が提起されている。2019 年 7 月 17 日午前「先端再生医療および先端バイオ医薬品安全および支援に関する法律案(以下、先端再生医療法)」が国会法制司法委員会法案審査第 2 小委員会を通過した。ここには珍しい疾患治療のためのバイオ医薬品の優先審査、開発会社オーダーメイド型に進められる段階別事前審査、十分に有効性が立証された場合に治療機会拡大のために進められる条件付き許可などを主な内容として含まれている。

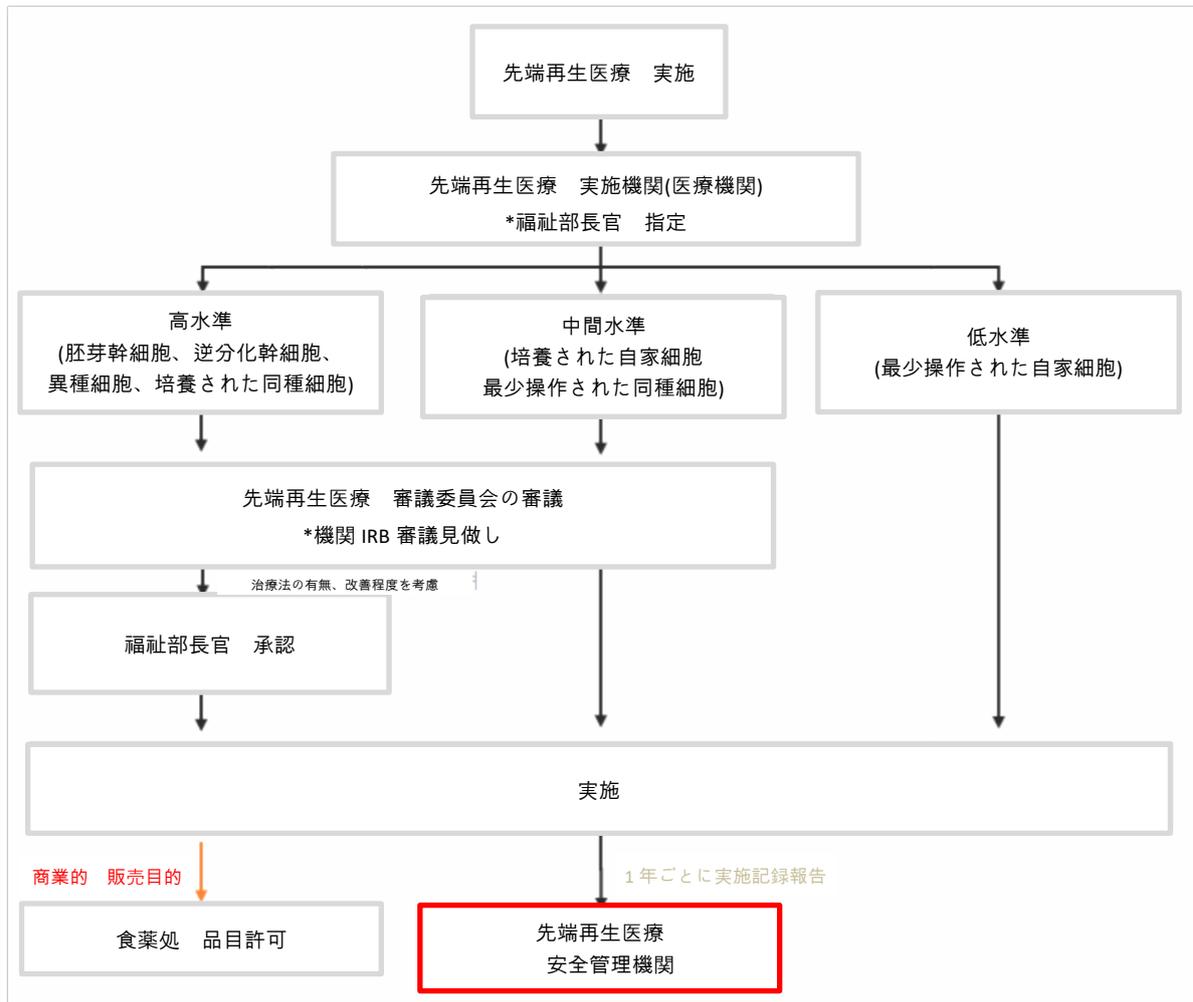
既存の合成医薬品とは異なる特性を持つバイオ医薬品および、再生医療をアメリカ、日本などのように別途法案で管理しようと発議されたものであり、主な内容は次のとおりだ。

「先端再生医療の支援および安全管理に関する法律(案)」とは、上で詳しく見てきたとおり、何回も改正発議が行われたが、その骨子はこれまで開発された治療法では治療が難しい患者に治療機会を提供できる道を開いてあげようというものだ。すなわち、再生医療治療機会と国内で安全に施術を受けることができる基盤を提供し、臨床研究を通じて治療剤の開発および関連産業を復興させるための制度である。また、国家的な次元で未来成長動力である再生医療産業発展の支援に関する内容が含まれている。再生医療製品開発促進と細胞培養・製造施設など基盤産業の同時成長を推進するための目的も持っている。

先端再生医療法の適用範囲は、現行薬事法および医療機器法などで規定している品目許可のための臨床試験を除く、最小操作範囲内の再生医療と、最小操作範囲以外の学術目的臨床研究として設定している。先端再生医療法の適用を受ける場合、商業的販売は不可能であり、**商業的販売のためには薬事法または、医療機器法の適用を受けなければならない。**



[先端再生医療法適用範囲]



[先端再生医療実施プロセス]

T 細胞の種類

C.1 未接触 T 細胞

未接触 T 細胞(Naive T cell)は分化と成熟を経たが、未だ末梢で抗原に会うことが出来なかった T 細胞だ。抗原伝達細胞に提示された未だ認知されなかった MHC:抗原複合体に会うと、T 細胞抗原受容体信号伝達過程(T-Cell Receptor signaling pathway)を通じて抗原を認識し、効果 T 細胞で活性化して適応免疫が始まる。表面には細胞接着分子(cell adhesion molecule)の L-セレクチン(CD62L)が存在する反面、効果 T 細胞の特徴である CD25,CD44,CD69 と記憶 T 細胞の特徴である CD45 等はほとんど存在しない。

C.2 アシスト T 細胞

アシスト T 細胞(Helper T cell,または Th cell)は効果 T 細胞のうち、他の白血球の分化および活性化を調節することにより、体液性免疫を促進する細胞をいう。細胞の表面に CD4 蛋白質を有しているという特徴のために CD4 T 細胞ともいう。補助 T 細胞は細部機能により再度 Th1,Th2,Th17,Treg

などに分類される。Th1 細胞はインターフェロン ガンマ(interferon-gamma,IFN- γ)と腫瘍壊死因子ベータ(Tumor Necrosis Factor beta,TNF- β)を分泌することにより、大食細胞の内部でエンドソームとリソソームが融合してエンドリソゾームを形成するように誘導する。一方 Th2 細胞は色々な種類のインターロイキン(interleukin,IL)を分泌して B 細胞が形質細胞に分化するようにする。Th17 細胞はインターロイキン-17(IL-17)を分泌して好中性白血球を集まるようにする[2]。調節 T 細胞とも呼ぶ Treg 細胞は免疫反応を促進するのではなく、むしろ抑制することによって免疫の恒常性を維持し、自家免疫反応などを遮断する。

C.3 細胞毒性 T 細胞

細胞毒性 T 細胞は、グランザイム(granzyme)やパーフォリン(perforin)のような細胞毒性物質を分泌し、ウイルスに感染した細胞や腫瘍細胞などを殺す細胞だ。細胞表面に CD8 蛋白質を有しているので CD8 T 細胞ともいう。補助 T 細胞とは反対に細胞性免疫を媒介してウイルスおよび癌細胞を除去する。

C.4 自然殺傷 T 細胞

自然殺傷 T 細胞は、補助 T 細胞および、細胞毒性 T 細胞に比べて、少ない割合で分布する効果 T 細胞の一つであり、表面に T 細胞のような T 細胞抗原受容体(T cell receptor,TCR)を持っているが、NK1.1 のような自然殺細胞特異的分子も持っている。自然殺傷 T 細胞はガンマインターフェロン、インターロイキン-4(IL-4),インターロイキン-10(IL-10)などを分泌し、免疫反応を調節する役割をする。

C.5 記憶 T 細胞

記憶 T 細胞は、抗原を認知した T 細胞が分化および、選別過程を経た後、長期間生存していて、後日、抗原が再度侵入した時、早く活性化して効果 T 細胞の機能をする事ができる潜在的能力を持っている細胞をいう。未接触 T 細胞が抗原に会って活性化された状態の細胞、または、効果 T 細胞がインターロイキン-7(IL-7)とインターロイキン-15(IL-15)の影響を受けて長期生存可能な記憶 T 細胞に分化することになる。

参考文献



8. 参考文献 (References)

- [1] "Bitcoin: A Peer-to-Peer Electronic Cash System", Satoshi Nakamoto, 2009.
- [2] "Irreversible Transactions", https://en.bitcoin.it/wiki/Irreversible_Transactions, 2017.
- [3] "A Next-Generation Smart Contract and Decentralized Application Platform", Vitalik Buterin, Whitepaper, 2014.
- [4] "Proof of stake versus Proof of work", BitFury Group, Whitepaper, 2015.
- [5] Circ Cardiovasc Qual Outcomes, Blockchain Technology : Application in Health Care, 2017.
- [6]慶熙大学 法学研究所、情報移動権の国内導入方案-EU GDPR の関連規定を中心に、2017.
- [7] Deloitte, Blockchain : Opportunities for Health Care, 2016.
- [8]保健産業振興院、ヘルスケア産業でブロックチェーン技術の活用、2017.
- [9]韓国バイオ協会、韓国バイオ経済研究センター、ブロックチェーン技術とヘルスケア データ革新、2018.
- [10]韓国バイオ協会、韓国バイオ経済研究センター、ブロックチェーン技術とバイオヘルス産業、2018.
- [11]ハン・ヒョンオク、チャ医科大学、ブロックチェーン技術の医療分野活用の現況および政策提言、2018.
- [12] Semantic Scholar, Blockchain ? A New Model for Health Information Exchanges, 2016.
- [13] Hyperledger Fabric, A Blockchai Platform for the Enterprise, 2019.
- [14] Medicalchain White Paper 2.1, 2018. <https://medicalchain.com/Medicalchain-Whitepaper-EN.pdf>
- [15] Broderson, C., Kalis, B., Leong, C., Mitchell, E., Pupo, E., & Truscott, A. Blockchain: Securing a New Health Interoperability Experience, 2016.
- [16] Culver, K. Blockchain Technologies: A Whitepaper Discussing How the Claims Process Can Be Improved, 2016.
- [17] Eckblaw, A., Azaria, A., Hamalka, J., & Lippman, A. A Case Study for Blockchain in Healthcare: "MedRec" prototype for electronic health records and medical research data [White Paper], 2016.
- [18] Groenfeldt, T. IBM And Hyperledger Launch Enterprise-Ready Blockchain. Forbes, 2017.
- [19] Ivan, D. Moving Toward a Blockchain-based Method for the Secure Storage of Patient Records. 2016.
- [20] Krawiec, R., Housman, D., White, M., Filipova, M., Quarre, F., Barr, D., Nesbitt, A., Fedesova, A., Killmeyer, J., Israel, A., Tsai, L.
- [21] Blockchain: Opportunities for Health Care. Retrieved from Deloitte, USA. 2016.
- [22] Miliard, M. Blockchain's potential use cases for healthcare: hype or reality? 2017.
- [23] Weiss, M. How Bitcoin's Technology Could Reshape Our Medical Experiences, 2015.
- [24] Williams, R. How Bitcoin's Technology Could Make Supply Chains More Transparent, 2015.

- [25] Nikolay Kulemin, Sergey Popov, and Alexey Gorbachev. The Zenome Project: Whitepaper blockchain-based genomic ecosystem, 2018
- [26] Mark Hahnel. The Genomes.io Lightpaper- Blockchain enabled genome security from the moment it is sequenced, 2018
- [27] Vishal Patel. A framework for secure and decentralized sharing of medical imaging data via blockchain consensus. Health Informatics Journal, 2018.
- [28] M. B. Ravaud. Blockchain technology for improving clinical research quality. Trials, 2017.
- [29] Richard Craib, Geo Bradway, and Xander Dunn. Ambrosus White paper, 2018.
- [30] W. B. Smith. DOKCHAIN: INTELLIGENT AUTOMATION IN HEALTHCARE, 201