

【ヒト応用に向けた共通の課題】

再生医療における日本の特許戦略*

石埜正穂**

I 「日本の」再生医療特許戦略について

1. インフラ構築の必要性

再生医療の特許戦略を議論する前に、アカデミアにおける臨床研究戦略についてまず考察したい。日本はNature MedicineやCellに掲載するような基礎医学研究は得意でも、NEJMやLancetなどの臨床研究の一流誌への掲載が少ないという分析がある¹⁾。これは、せっきくの高いレベルの基礎研究の成果が、臨床応用につながっていないことを意味している。最近に至って、一部の先進的な大学や公的研究機関において、医師主導治験の実施体制が整備され始めた²⁾。しかし過去長年にわたり、大学などの病院は製薬会社主導の企業治験を手伝うのみで、自らは客観的評価に耐え得る臨床研究を遂行してこなかった。ディオバン事件などもこうした環境下で発生したものであり、アカデミアの臨床研究の質をどうやって高める(担保する)かにつき、ようやく真剣な議論がなされ始めたところである³⁾。

問題の根源は、アカデミアにおいて、研究成果は「社会への提案」として学会・論文発表すれば研究者としての責務を全うするものと理解され、必ずしも開発の場面にまで意識が及んでいなかったところにある。しかし、ヒトを対象として然るべき実証研究を行うには相当なコストと技術・労

力が必要で、特に医薬・医療機器などの「製品」の形で医療の現場に還元されるべき研究成果については、治験・薬事承認のハードルを乗り越えずに実用化はあり得ない。これらに必要な投資を呼びこむ(企業に開発を決断させる)ためには、研究成果が高い潜在性をもつ(学問的に優れている)というだけでは説得力に欠け、実用可能性を確信させるエビデンスの存在や、投資の回収を担保する特許の存在がどうしても必要になる。つまり、研究成果を開発に結びつけるためには、臨床研究戦略と特許研究戦略のいずれもが避けて通れない同一線上の課題といえる。日本のアカデミアの研究現場には、その点の配慮がずっと不足していた。

このことが過去大きな問題にならなかった原因の1つは、従来型の低分子医薬の開発に関して、製薬企業が初期段階から「自前」で行う体制を整えてきたためであろう。だが、従来型の医薬開発モデルは限界を迎え⁴⁾、一方で、個別化医療や再生医療をはじめとする斬新なコンセプトに基づく先端医療の開発の重要度が高まってきた。こういった先端医療の分野では、アカデミアの技術を大手の企業に直接移転して開発を進める必要性が大きく、開発を見据えた研究戦略が大学などに一層求められるようになってきている。

アカデミアで質の高い臨床研究と特許取得を戦略的に進めるためには、大学などにおいて、それ

* The patent strategy of Japan in development of regenerative medicine

key words : patent, regenerative medicine, clinical study

** 札幌医科大学医学部医科知的財産管理学 ISHINO Masaho
(〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目)

らに対応できる組織や専門人材などのインフラを整えなくてはならない。そのためには、まず然るべき教育を浸透させることも必要である。このような体制の整備は、新しい医療の推進・実現のみならず、医学研究における世界的な主導権の確保に向け、日本の研究開発戦略上今後重要な位置を占めていくべきものと思われる。ちなみに、こういった橋渡しの機能はベンチャー企業が担うべきなのかもしれないが、少なくとも今のところ、日本はベンチャー企業が十分活躍できる環境にない^{5,6)}。

2. オールジャパンということ

「日本の特許戦略」を再生医療の文脈で考えたとき、ほかの側面でも留意すべきことがある。iPS細胞の登場以来、知財獲得を含めて「オールジャパンによる推進」がかけ声になった⁷⁾。本稿のタイトルも、当然そういったニュアンスを彷彿させよう。しかしながら、再生医療の開発・実用化を見越した特許戦略においては、「日本」という狭い垣根の設定が、かえって足かせとなり得ることに留意する必要がある。再生医療は多数の技術の組合せによって成り立つので、優れた技術があれば、海外からであっても積極的に取り込んだほうが当然よいものができる。特にiPS細胞技術のような汎用性のあるコア技術においては、内外の技術開発主体と、緊密な連携を築きながら、「世界標準化」のもとに共存共栄を図っていくほうが得策といえる。したがって、前段で述べたインフラ整備によって、優れた特許を「戦略的に確保」していくことは必要としても、「再生医療の特許戦略」として広く捉えた場合には、「日本」という限定的枠組みで収束しない、インターナショナルな視点こそ重要となろう。

II 再生医療における特許の位置づけ

再生医療の技術的アプローチは、自家・他家の別はもちろん、細胞医薬品（全身投与・局所投与の別）や細胞シートによる治療、組織・臓器の再

生、スキャフォールドの活用そのほか、実に多種多様である。したがって、特許戦略もどのような再生医療を行うかにより大きく異なってくると考えられる。しかしいずれにしても、従来製薬企業が低分子創薬の基本に据えてきた戦略と大きく異なることだけは確かである。

低分子医薬は、基本的には1件の物質特許をコアとし、ここに用途（組合せや用法用量なども含む）、製剤、有効成分の製法などの特許を状況に応じて組合せた、せいぜい5つ程度の特許によって支えられている。バイオ医薬品であっても、ペプチドや遺伝子構造の物質特許、場合によっては抗体のエピトープ特許を基礎として、製剤特許（安定化技術、アジュバント、DDSなど）などのバリエーションはあるものの、比較的少数の特許に支えられる。

これに対して、家電そのほかの工業製品は多数の部品から構成され、1つの製品のなかに夥しい数の特許技術が盛り込まれている。そこでは、多数の特許が束で扱われたりもする⁸⁾。再生医療に使用する細胞や組織などの「製品」の特許に関しても、電気製品ほどではないにせよ、低分子医薬よりはるかに多くの特許技術が1つの製品に関係することになるだろう。したがって、関連特許のすべてが1開発主体に集中するというパターンよりも、さまざまな重要特許がそれぞれ異なる複数の開発主体によって保有され、互いにライセンスされるようなケースが一般に想定される。

一方で再生医療においては、後述のように、特許で抑えることが困難な対象・技術もあるし、バイオシミュラーと同様、特許が切れても、技術がノウハウや門外不出の材料（細胞など）の形で固められていたら、簡単には追従されないという事情もある。そうすると、開発戦略的には、特許以外で配慮すべき部分、例えばノウハウの管理、薬事やレギュレーション、標準化、材料供給などにかかわるインフラや法制度、医療機関との連携、運送形態、保険、倫理、そのほか多様な要素の比重が必然的に大きくなっていくと考えられる。

そうはいつても、再生医療においても、開発に

における優位性を保ち、投資を呼び込むといった、特許の有する意義は依然として重要である。そこで、再生医療におけるカテゴリーごとの特許戦略について、以下に考察を試みる。

III 基盤技術の特許戦略

1. 特許の創出について

生命科学における基本技術について特許を確保することは、必ずしも容易でない。示唆的な例として、ホワイトヘッド研究所のRudolf Jaenisch博士の「Oct4によって細胞の分化度をより低い状態にする技術」と、山中伸弥博士のiPS細胞作製技術を対比する例について述べる。

iPS細胞を世界で最初に誕生させて再生医療の新たな扉を開いたのは、紛れもなく京都大学の山中研究室である^{9,10)}。しかし同じ成果を、その科学的なインパクトに匹敵する基本特許に直結させられるかどうかは、別の問題として捉える必要がある。これは、論文と特許とで求められる内容が異なるからである¹¹⁾。京都大学ではさまざまなチャレンジを試みているが¹²⁾、「少数の因子のみで体細胞を初期化できる」といった生物学上のブレイクスルーをそのままカバーするような権利の確保は難しい。

ところが、興味深いことに、米国のホワイトヘッド研究所は、「外来性に導入された、少なくとも1つの制御配列に動作可能に連結されたOct4蛋白質コード核酸を含む単離された初代細胞を含む組成物」というクレームを有する特許を米国で成功させた¹³⁾。本特許のミソは、Oct4の導入によって核の初期化が容易になるという、初期の知見の特許化を試みているところにある。山中らの成果は、数個の因子だけで核をES細胞と同等のレベルまで初期化できることを示した点でブレイクスルーである。しかし、使用された4因子(Oct4を含む)は、いずれもES細胞の多能性維持に必要な遺伝子に関する従前の知見に基づいて選ばれたものにすぎない。したがって、当該知見が表現されている特許が存在すれば、iPS細胞誘導の場

面で、当然それに抵触することになる。

実際のホワイトヘッド研究所の特許には、「単離された初代細胞」という条件が付されているので、通常のiPS細胞誘導法を本当にカバーできるかは微妙である(Oct4トランスジェニック動物由来の初代細胞しか権利範囲に含まれないと解釈することも可能なため)。しかし注目すべきは、iPS細胞作製において京大の後塵を拝したホワイトヘッド研究所が、このような特許を成立させ得た経緯である。同研究所の知財担当者は、Oct4がES細胞の樹立を促進できることをいち早く示したJaenisch博士らの成果に着目し、きわめて初期の段階で特許出願を行い、しかもそれをうまく生かして権利化につなげた。このことは、基礎・先端的研究の現場に密着した、知財サポートのクオリティの高さを物語っている。

細胞医療、再生医療の開発においては、過去には想像もしなかったような技術がどんどん登場してくる。つまり、今まで製薬企業が開発してきた低分子医薬のように、特許戦略がパターン化されているわけではない。したがって、当該分野に関する高い理解度を有する知財担当者と、知財に対する一定の知識をもったアカデミア研究者との相互理解による連携が、特許戦略上、きわめて重要な意味をもつことになる。

2. 特許の活用について

iPS細胞は、ES細胞技術やクローン胚技術が包含する倫理的ハードルを払拭する多能性幹細胞であることから、再生医療の実現可能性を大きく前進させるものと期待されている。しかしiPS細胞は、そのまま患者に適用されるのではなく、さらにこれを分化させたものが再生医療材料として「製品化」される。つまりiPS細胞は、原材料として汎用的に活用されるべき基盤技術である。

このような技術の特許戦略は、どういう意味をもつのか。特許をとらずに技術を解放したほうが再生医療の進展を促すためによい、という考え方もあるかもしれない。しかしながら、高い総合的研究力をもった主体が基本特許を維持することに

よって、iPS細胞研究の国内外の情報を統合し、iPS細胞技術自体を成熟させるとともに、これを使用した開発を中心となって加速していくことができれば、特許の保持は社会的にも大きな意味をもつ。そのために、広範囲の安価なライセンス(研究目的は無償)が大前提となることはいうまでもない。

いずれにしても、iPS細胞技術は、その誘導法(導入する遺伝子のラインナップやその導入の手段)はもちろん、培養法、保存法、品質管理などにおいて、まだまだ開発・改善の余地がある¹⁴⁻¹⁶⁾。今後、iPS細胞技術の熟成と標準化に向けた有機的な戦略が必要である。

IV 細胞治療における特許戦略

再生医療技術のなかでは、細胞(あるいは細胞シート)治療の実用化が先行している。これらは細胞を医薬などとして扱うことになるので、低分子医薬のように、細胞そのものの「物質特許」を獲得したいところである。しかし、細胞は培養条件などによって形質が変化するので同一性の客観的定義が難しく、ほかの類似細胞と区別しづらいため、特許における「新規性」の確保に課題がある。もちろん、治療などの効果と表裏一体な形質(マーカーの発現など)によって、少なくとも製剤形態においてほかとの差別化ができれば、特許化の可能性も出てくる。ただ、体細胞などの場合、少なくとも米国では、たとえ新しく見出された場合であっても、「自然に存在するもの」として特許化できない方向になりつつあるという問題もある¹⁷⁾。物質特許が取得できない場合、効果の高い細胞を培養(取得、加工)する方法など、ほかとの差別化をもたらす製造方法特許が重要になってこよう。もっとも、このような発明は、特許として公開するよりノウハウとして管理したほうがよい場合もある。一方、細胞の保存、運搬、投与などに関する技術も重要であり、これらの特許化も含めた総合的な知財戦略が必要となろう。

V 組織・臓器再生における特許戦略

組織や臓器の再生技術についてはほとんどがまだ研究段階で、特許戦略もたてにくいがある程度のイメージを描くことはできる。例えば、腎臓の再生技術について特許化のポイントを考えると、胚盤胞補完法に関しては、どの遺伝子を潰すか、いつどこにどの細胞をどうやって移植するか、アポトーシスの手段をどう選択するかなど、それぞれの場面において、特許取得による技術的な差別化が期待できる。脱細胞組織の技術についても、脱細胞化の手段、脱細胞化組織の使用法(例えば、細胞の選択やその使用手段)のほか、さまざまな特許が考えられる。一方で、ES/iPS細胞からの臓器の完全再生についても期待が膨らんでいるが¹⁸⁾、こういった技術を展開する場合、使用するiPS細胞、体軸幹細胞・腎前駆細胞・腎臓器官などへの分化のための因子(複数)やその使用方法、足場、手順、効率化・完全化のための工夫など、多数の基本技術に関して特許が競って取得されていくことが想定される。

このように考えると、いずれの再生技術についても、関連する特許が多数成立し、それら相互の関係も複雑化しそうな懸念がある。そうになると、「知財の藪」が、再生医療の開発を阻害する方向にも働きかねない⁸⁾。したがって、標準化におけるFRAND宣言、パテントプールやパテントコモンズなど、知財活用促進をコントロールするなんらかの枠組みを構築すべく、早い段階から準備しておくことが重要かもしれない。

■ おわりに

再生医療の実施に関しては、上に論じてきたように、知財固有の問題はもちろんとして、倫理性、地域性、実施規模、材料の確保、保存手段、流通手段、関係する産業、実施に際しての病院や医師の関与の深さ(スキル醸成)など、考慮すべき問題点が山積している。知財戦略に関しては、これら相互の影響に十分配慮しつつ、実用化戦略の大

きな枠組みのなかで練っていく必要がある。

文 献

- 1) 辰巳邦彦：主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較。政策研ニュース 35：48-49, 2012
- 2) 福島雅典：イノベーション創出力の現状と強化策。臨床評価 41：151-166, 2013
- 3) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会：高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（報告書）。平成 26 年 4 月 11 日
- 4) 嘉齋英男：日本型医薬品開発オープンイノベーションへの取り組み。FUJITSU 65 (5)：2-8, 2014
- 5) 松田修一：大学発ベンチャーの可能性を引き出す—その現状、課題、戦略—。産学官連携ジャーナル, 2014 年 4 月号
- 6) 石井正純：シリコンバレーの活力をどう日本に取り込むか。産学官連携ジャーナル 10：4-9, 2014
- 7) 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会：幹細胞・再生医学戦略作業部会 2012 報告書「今後の幹細胞・再生医学研究の在り方について」, 2012
- 8) 知的財産研究所編：「アンチコモنزの悲劇」に関する諸問題の分析報告書。平成 17 年度特許庁産業財産権制度問題調査研究, 2006
- 9) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126 : 663-676, 2006
- 10) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 131 : 861-872, 2007
- 11) 石埜正穂：研究のアウトプットの両輪としての論文と特許。蛋白質・核酸・酵素 53 (14)：1905-1911；53 (15)：2007-2012, 2008
- 12) 日本国特許第 5467223 号
- 13) Patent US 8071369
- 14) 石埜正穂：iPS 細胞技術とそれをめぐる特許出願動向についての分析。パテント 62：23-32, 2009
- 15) 石埜正穂, 翁 雅男：iPS 細胞技術の展開と特許争奪競争における現状分析。パテント 63：59-71, 2010
- 16) 石埜正穂：iPS 細胞技術に関する特許出願と再生医療における今後の研究開発。研究開発リーダー 9：8-11, 2013
- 17) Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, 569 U. S. No.12-398, 2013
- 18) Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, et al : Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 14 : 53-67, 2014

* * *

お詫びと訂正

『腎と透析』第 77 巻 5 号（2014 年 11 月号）中に誤りがございました。
深くお詫びいたしますとともに下記訂正をお願いいたします。

訂正箇所：目次【特集】 著者名
誤： 都筑豊徳 → 正：都築豊徳

『腎と透析』編集部