

特集 《バイオ・ライフサイエンス》

# 日本のバイオ・ライフサイエンス産業の 国際的競争力の特許面からの調査・研究

平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 4 部会

越智 豊, 南野 研人, 腰本 裕之, 小原 淳史, 萩森 学,  
中村 智広, 春名 真徳

## 要 約

平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 4 部会では、①将来的にはノーベル賞の候補となり得る遺伝子編集技術である CRISPR について、やはり米国主導であり、関連技術開発においては、日本でも斬新な発想で DNA, RNA 編集において追従しているが、未だ希望は見えてこない。②近年、進歩が目覚ましい AI 技術について検討するも、未だ公開されているものは少なく、日本と米国ないし欧州の権利範囲を比較したところ、両者は異なるが、米国の方が狭く、日本の特許権はより強い権利であるといえる。③ iPS 細胞関連再生医療にて、人工臓器について検討したが、日本が有利であるが、米国も巨大な投資で追随している。④抗体分子薬等の高分子医薬の価格、製造の問題から中分子医薬を製薬業界がこぞって研究しており、日本がやや優位にリードしている。⑤炎症性腸疾患のみならず、免疫にも影響を与えていると最近話題になっている腸内フローラについて、日本の食品メーカー等が健闘している。

## 目次

- (1) はじめに
- (2) ゲノム編集技術に関する特許調査
- (3) 画像診断における人工知能 (AI) の活用に係る特許の動向調査
- (4) 人工臓器に係る特許の動向調査
- (5) 中分子を対象とする創薬に係る特許の動向調査  
～非天然アミノ酸を含むペプチド生産技術を中心に～
- (6) 腸内フローラ関連分野 (プロバイオティクス医薬品) における特許動向調査
- (7) 結論

## (2) ゲノム編集技術に関する特許調査 (南野 研人)

### 1) 概要

新たなゲノム編集技術である CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated proteins 9) は、簡便にゲノム情報を書き換え可能な技術であり、米国のベンチャー企業では既に医療応用も試みられている。

CRISPR-Cas9 の基本特許の動向は、医療・医薬分野に注力する我が国の今後の研究開発及び競争力に影響する。そこで、日米欧の CRISPR-Cas9 の基本特許の状況について検討を行った。

### 2) CRISPR-Cas9 システムの概要

CRISPR-Cas9 は、細菌等の原核生物の感染防御システムとして進化した獲得免疫系を利用したゲノム編集技術である。現在主に使用されている CRISPR-Cas9 は、原核生物で見出されたシステム及びそれを改変したシステムである。原核生物の CRISPR-Cas9 は、標的配列に相補的な配列を含む crRNA と、Cas9 と相互作用する tracrRNA と、RNA 依存性ヌクレアーゼである Cas9 とを利用する (天然型)。他方、改変された CRISPR-Cas9 は、crRNA 及

### (1) はじめに

今年度は、①将来的にはノーベル賞の候補となり得る遺伝子編集技術である CRISPR については、米国での米国インターフェアレンス手続も含めて昨年度に引き続き検討、②近年、進歩が目覚ましい AI 技術について、③ iPS 細胞関連再生医療にて、人工臓器について、④抗体分子薬等の高分子医薬の次の研究として、注目を浴びている中分子医薬を、⑤炎症性腸疾患のみならず、免疫にも影響を与えていると最近話題になっている腸内フローラについても検討を行った。

び tracrRNA に代えて、crRNA の 3' 末端と tracrRNA の 5' 末端とをリンカー配列で連結した一本鎖型のキメラ RNA (sgRNA) を利用する (人工型)。

### 3) 基本特許の出願人

CRISPR-Cas9 の基本特許の主な出願人は、Broad 研究所、マサチューセッツ工科大学及びハーバード大学らのグループ (Broad)、カリフォルニア大学バークレー校及びウィーン大学らのグループ (Berkeley)、ツールジェン社 (Toolgen)、並びにヴィリニウス大学 (Vilnius) と考えられている。

これらの出願人以外にシグマアルドリッチ社 (米国出願 14/649,777) 及びセレクトィス社 (米国特許 9,458,439 号) 等が基本特許の出願及び特許の取得を公表しているが、本件では、Broad, Berkeley, Toolgen 及び Vilnius を取り上げる。

#### 1. Broad

Broad は基本特許のファミリー出願のみで 12 件出願しており、CRISPR-Cas9 に関連する出願として合計 89 件のファミリー出願を出願している (2017 年 12 月 31 日時点、以下、同様)。日米欧における Broad の基本特許のファミリー出願としては、米国仮出願 61/736,527 に対して優先権を主張している出願を対象とした。

#### 2. Berkeley

Berkeley は 1 件の基本特許 (米国出願 13/842,859) を出願しており、さらに、CRISPR-Cas9 に関連する出願として合計 20 件のファミリー出願を行なっている。日米欧における Berkeley の基本特許のファミリー出願としては、米国仮出願 61/652,086 に対して優先権を主張している出願を対象とした。

#### 3. Toolgen

Toolgen は 1 件の基本特許を出願しており、さらに、CRISPR-Cas9 に関連する出願として合計 2 件のファミリー出願を行なっている。日米欧における Toolgen の基本特許のファミリー出願としては、米国仮出願 61/717,324 に対して優先権を主張している出願を対象とした。

#### 4. Vilnius

Vilnius は 1 件の基本特許を出願しており、さらに、CRISPR-Cas9 に関連する出願として合計 1 件のファミリー出願を行なっている。日米欧における Vilnius

の基本特許のファミリー出願は、米国仮出願 61/613,373 に対して優先権を主張している出願を対象とした。

### 4) 審査及び権利化状況

日米欧における基本特許のクレームを検討し、審査及び権利化状況を検討した。なお、審査開始後の出願及び特許を基本的に検討対象としている。

#### 1. 日本

日本では、Broad の特許が 1 件成立している。Berkeley, Toolgen 及び Vilnius の出願は審査中である (図 1)。

Broad は、分割出願及び早期審査制度を利用していち早く特許 (特許第 6203879 号) を成立させた。Broad の特許は、II 型 Cas9 タンパク質及び核内移行シグナル (NLS) を有する人工型に限定され、さらに各 RNA の長さが限定されている。原出願 (特願 2015-547573) 及び他のファミリー出願は審査中又は審査待ちであり、広い概念での権利化を目指すと考えられる。

Berkeley の出願 (特願 2015-514015) では、sgRNA における crRNA 及び tracrRNA の順序が限定されているが、実用上、実質的な限定とならないため、人工型の概念に関する特許を取得しうる状況にある。なお、2018 年 6 月にこの内容で特許 (特許第 6343605 号) が成立した。

Toolgen は、5' 末端に特徴的な構成を有する sgRNA に限定した出願において、権利化を図ろうとしている。

Vilnius は、後述の米国特許と同様に *in vitro* に限定した天然型 CRISPR-Cas9 として権利化を図ろうとしている。

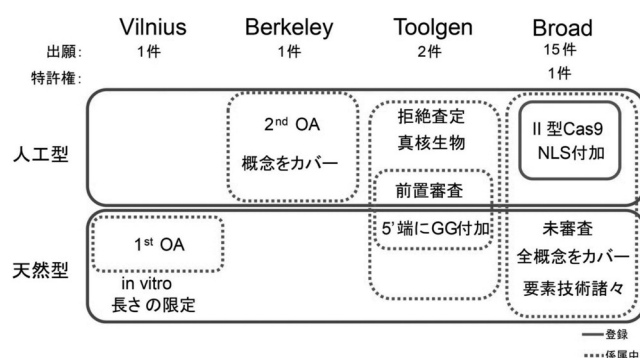


図 1 日本の審査・権利化状況

## 2. 米国

米国では、Broad の特許群及び Vilnius の 1 件の特許が成立している（図 2）。

Broad は、米国においても早期審査制度を利用していち早く、真核生物における天然型及び人工型の概念に関する特許（米国特許第 8,697,359 号）を成立させた。さらに、Broad は分割出願を多用し、CRISPR-Cas9 を用いてゲノム編集を実施する上で必要な要素技術の特許を網羅的に取得しつつある。

Berkeley の出願（米国出願 13/842,859）は、対象が限定されない人工型の概念に関する特許を取得しうる状況にある。しかしながら、Broad の出願及び特許群との間でダブルパテントが生じている可能性があり、インターフェアレンスの手続が開始された。審判部では両者が抵触しないと判断され、合衆国連邦巡回区控訴裁判所において、現在争われている。また、Berkeley は、Broad と同様に分割出願を活用して要素技術の特許化を目指し、2018 年 6 月に 1 件の特許（米国特許第 10,000,772 号）を成立させた。

Toolgen は、5' 末端に特徴的な構成を有する sgRNA に限定し権利化を図ろうとしている。ただし、Toolgen は、Broad に先んじて、真核生物における CRISPR-Cas9 の有効性を示すデータを含む状態で出願しているため、Broad と Toolgen との間で先発明に関する紛争が将来的に生じる可能性がある。

Vilnius は、Cas9 の由来、*in vitro* での使用及び二重鎖分解へ限定し、天然型 CRISPR-Cas9 に関する特許（米国特許第 9,637,739 号）を成立させた。また、Vilnius は分割出願において、Cas9 の由来及び CRISPR-Cas9 の活性に関する構成を除いた広いクレームでの権利化を目指している。

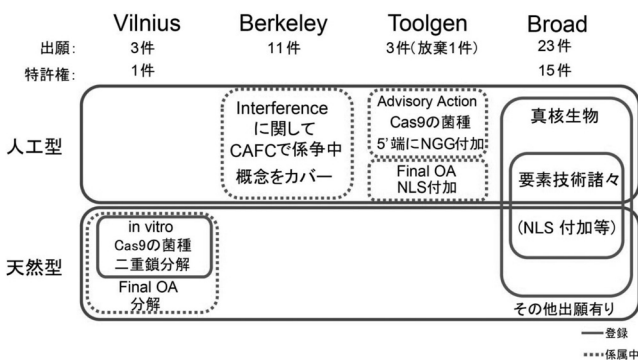


図 2 米国の審査・権利化状況

## 3. 欧州

欧州では、Broad の特許群及び Berkeley の 1 件の

特許が成立している（図 3）。

Broad は NLS を有する sgRNA に限定した真核生物における人工型 CRISPR-Cas9 の概念に関する特許（欧州特許第 2825654 号）及び要素技術に関する特許を成立させた。ただし、ほぼ全件について異議申立てが行われており、一部については優先権の問題から取消決定がされている。Broad は、分割出願及びファミリー出願により広い概念での権利化を目指すと考えられる。

Berkeley は、人工型の概念に関する特許（欧州特許第 2800811 号）を成立させた。本件特許は、sgRNA のみの権利も含む点で重要な特許である。また、分割出願において要素技術の特許化を目指している。

Toolgen は、NLS を有する sgRNA に限定したほ乳類における人工型 CRISPR-Cas9 の概念に関する特許の取得を試みているが、特許性は現状認められていない。

Vilnius は、前述の米国特許と同様に *in vitro* に限定した天然型 CRISPR-Cas9 として権利化を図ろうとしている。

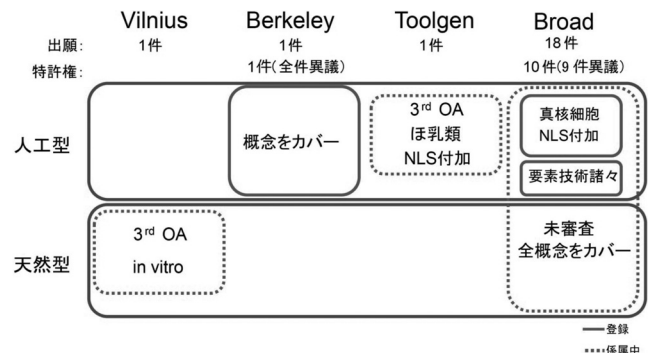


図 3 欧州の審査・権利化状況

## 5) まとめ

人工型に関しては、日米欧において、Berkeley が概念をカバーする特許を取得し、Broad 及び Toolgen が要素技術の特許を取得することになると考えられる。

他方、天然型に関しては、日米欧において、概念をカバーする特許が成立するかは不明であるが、少なくとも要素技術に関する特許は、Broad, Toolgen 及び Vilnius により取得されると考えられる。

## (3) 画像診断における人工知能 (AI) の活用に係る特許の動向調査 (小原 淳史)

### 1) はじめに

近年、人工知能 (AI) 技術の研究開発が盛んである。

2017年3月には、DeepMind社が開発した囲碁AI「AlphaGo」が、世界最強の囲碁棋士を破り注目された。医療分野においても、AIの利用が進んでいる。厚生労働省が開催する「保健医療分野におけるAI活用推進懇談会」は、保健医療分野においてAIを活用すべき領域や、AIの活用にあたっての基盤構築、AIの有効性・安全性の確保について検討を行い、報告書をまとめて2017年6月27日に公表した。報告書では、AI開発を進めるべき重点領域として、①ゲノム医療、②画像診断支援、③診療・治療支援、④医薬品開発、⑤介護・認知症、⑥手術支援が挙げられている。

具体的なAIの応用事例として、例えば、IBMのコグニティブ・システム「Watson」は、2014年、IBMとBaylor College of Medicineとの共同研究で、約7万件の科学論文を分析し、その結果「p53」と呼ばれるがん抑制遺伝子に作用するタンパク質を6種類特定することに成功した。

上記報告書において重点領域として挙げられている②画像診断支援は、コンピュータあるいはAIとの親和性が高いと考えられており、深層学習（ディープラーニング）等の手法を用いて、コンピュータ断層（CT）等の種々の画像から、病変部を抽出したり、疾患名の候補を提示することが可能である。そこで、AIの活用が期待される医療分野の中から、特に画像診断の技術分野に絞って特許の動向について検討を行った。

## 2) 画像診断におけるAIの活用状況

ディープラーニング等のAI技術を用いて医用画像を分析することにより、画像中の悪性腫瘍を自動で検出する等、様々な参考情報を容易に得ることができる。AI技術を画像診断におけるダブルチェックに活用することで、画像診断時の見落とし率の低下が期待される。前述の「保健医療分野におけるAI活用推進懇談会 報告書」によれば、ディープラーニングの画像診断への応用が急速に進み、2020年度には、まず最初にマンモグラフィや胸部X線の画像についてディープラーニングの応用が実用化されると考えられている。

米国では、Kaggle社により、「Data Science Bowl」というコンテストが毎年行われている。2017年のテーマは「肺がんの検出」であり、米国国立癌研究所が提供する肺のCTスキャン画像を用いて、高い偽陽

性率を減らすべく、1972チームがそれぞれ独自の検出技術で競い合った。コンテストの結果は、上位はほとんど欧米と中国のチームで占められ、日本は上位100位中わずか数チームに過ぎなかった。

次に、AI技術を用いた画像診断の分野で現在注目されている企業として代表的な2社を紹介する。

### 1. Enlitic社（米国）

Enliticは、米国サンフランシスコに拠点を置くベンチャー企業であり、レントゲン写真やCTスキャンの画像から悪性腫瘍を見つけ出す画像認識ソフトを開発している。

同社のソフトにより、専門医が悪性腫瘍の有無等をチェックした大量の教師データを機械学習させ、悪性腫瘍のパターンを自動的に検出することが可能である。Enliticによれば、同社の検出システムの肺がん検出の精度は、専門の放射線医師が肺がんを検出する精度を5割以上上回るとされる。

### 2. エルピクセル社（LPixel Inc.）（日本）

エルピクセル社は、医療・製薬・農業等のライフサイエンス研究領域の画像解析ソフトウェア・システムの研究開発を行う東大発のベンチャー企業である。2017年11月には、画像解析技術に人工知能技術を応用し医療画像診断の効率化を促進することで、診断医の画像診断をサポートすることを目指し、AIを活用した医療画像診断支援技術「EIRL（エイル）」を発表した。

## 3) 特許調査

次に、画像診断においてAI技術を活用している発明に係る特許を調査し、AIを用いた画像診断技術がどのように権利保護されているかについて検討した。また、対応する外国特許と比較し、権利範囲の広狭について調べた。具体的には、J-PlatPatを用い、国際特許分類A61B（診断、手術、個人識別）において、特許請求の範囲中に「学習」の語を含む特許を検索した。抽出された特許のうち、ここでは下記の3件を挙げる。

### 1. 特許第6140900号「冠動脈病変の部位、発症及び／又は変化を予測するためのシステム及びその作動方法」

冠動脈疾患（CAD）のための侵襲的及び非侵襲的検査は、いずれも既に発生している疾患の量及び／又は

心臓発作のリスクを判定する場合にのみ有用である。これに対し、本特許は、管形状、生理機能及び血行動態の因子から冠動脈病変の部位、発症及び／又は変化を予測するための新規なアプローチを開示する。

本特許と、対応する米国特許 US9805463 (B2) のクレームを比較した結果、日本特許では、複数の個体のそれぞれの形状モデル等に基づいて機械学習アルゴリズムをトレーニングするという特徴のまま特許されていた。アルゴリズムの具体的な内容は請求項1では特定されておらず、従属項で「多層パーセプトロン」(ディープラーニング)等に限定されていた。これに対し、対応する米国特許では、日本特許に比べるとクレーム1中の構成要件が多く、権利範囲は日本よりも狭いと考えられる。

## 2. 特許第 5993653 号「画像処理装置、画像処理方法およびプログラム」

肺結節の悪性度は結節の形状特徴などに基づいて判断されるため、計算機による鑑別診断 (CADx) を行うにあたって、結節領域を正確に抽出することが重要となる。しかし、悪性の可能性が高いすりガラス状陰影を有する結節 (GGO) は境界が不明瞭なため、高精度な領域抽出は困難であった。これに対し、本特許は、淡い陰影を有する病変を精度よく抽出する画像処理技術を提供することを目的としている。

本特許と対応する欧州特許を比較した結果、クレームの記載はほぼ同一であり、権利範囲の広さにあまり違いはないと考えられる。両特許とも、クレーム1では画像から特徴量を得る際のアルゴリズムは限定されておらず、従属クレームにおいて、教師あり学習であることが特定されていた。

## 3. 特許第 5868231 号「医用画像診断支援装置、医用画像診断支援方法ならびにコンピュータプログラム」

教師学習データが少ない場合には、特に、病変部と非病変部との境目の条件が適切に設定できない可能性がある。本特許では、教師学習データが少ない場合でも高精度の識別条件 (識別器) を作成して、病変部の判定の精度を向上させることを目的としている。

本特許のクレームは、対応する米国特許に比べて記載事項が多いが、日本特許に余分に記載された要件は技術的範囲を大きく限定するものではなく、日本特許

と米国特許の権利範囲は実質的にはほとんど同一と考えられる。また、両特許とも「機械学習処理」の内容については特に限定されておらず、様々な手法が権利範囲に含まれるものと考えられる。

### 4) まとめ

AI 技術を活用した画像診断に係る特許について調査を行ったが、診断分野において抽出できた特許は少数であった。ディープラーニング等の手法が盛り上がりを見せているのはごく最近のことであるため、まだ出願公開に至っていない特許も多数あるものと推測される。一方、医用画像の解析・診断分野に限らず、画像データを自動分類する汎用的なソフトウェア技術として権利保護が図られている場合も多いと考えられ、AI 技術を利用した画像診断に関する特許の全容解明にはさらなる調査が必要である。

日本の画像診断機器 (CT, MRI) の人工 100 万人あたりの設置台数は世界 1 位であり、機械学習に用い得る医用画像データを多く保有している点で、日本は優位である。その一方、日本の放射線科の専門医は極端に少なく、読影が追い付いていない状況にある。したがって、AI を活用した画像診断技術の研究開発を進め、AI による判断をダブルチェックとして、あるいはセカンドオピニオンとして利用すれば、画像診断分野での世界における日本の優位性を拡大することができる。同時に、放射線医にとっては大きなメリットとなる。現在、プライバシー等の問題で自由には利用できない膨大な医用画像データを使うためのしくみづくりを進め、画像診断における検出精度の向上を図ると同時に、新たに開発される手法を保護するための特許戦略がこれから益々重要になると考えられる。

日本と米国ないし欧州の権利範囲を比較したところ、両者は異ならないか、米国の方が狭く、日本の特許権はより強い権利であるといえる。また、機械学習の過程における具体的な情報処理内容が明確性や進歩性の判断等で問題となるケースは現時点ではみられなかった。ディープラーニングでは、なぜその部位を悪性腫瘍と判断したのか、その理由が外から見て明らかでなく、ブラックボックス化の問題が指摘されている。今後技術が進み、検出精度では従来技術との差がなくなると、機械学習の過程における具体的な手法が特許出願の審査において問われる可能性があると考えられる。

#### (4) 人工臓器に係る特許の動向調査(腰本 裕之)

##### 1) 緒言

人工臓器とは、機能に障害を生じた臓器の一部、または全てを部分的、又はすべて置換える装置をいうが、一時的に臓器の働きを置換える等の使用に留まり、半永久的な使用に耐えうるものではないという問題があった。近年それらの問題点を解消するため、人工的組織様構造を形成、再構築する技術が開発されている。

##### 2) 心臓・血管系

セルシード社は、特定の温度域において分子間の疎水結合が変化するポリマーを培養基材として、その上で培養した細胞を一枚のシートとして剥離する技術を開発、日米欧で権利化している(特許第 4567936 号, 特許第 4679795 号, US.7135559, US.7405078, EP.1264877)。セルシード社はさらに、上記細胞シートを重ね合わせることで組織様構造を形成する、「細胞シート工学」による組織構築方法に関して権利化している(特許第 5086398 号, EP.1302535, EP.2275532)。この発明は米国では権利化に至っていない。一方、テルモ社はセルシード社の技術を用いてヒト(自己)骨格筋由来細胞シート(ハートシート)による、医師主導治験を進め、拡張型心筋症患者に対する「骨格筋芽細胞シート」の移植手術等で成果を挙げ、心臓を適用とする承認申請が厚生労働省薬事・食品衛生審議会再生医療等製品・生物由来技術部会で 2015 年 9 月に承認されている。

他方、人工素材と生体由来素材の組み合わせによる人工血管の研究開発が進められている。東京女子医科大学は、ゲル内部に培地を灌流するための流路を設け、その流路に血管内皮細胞を誘導、血管床を構築し、細胞シートを積層し血管網を構築する方法について権利化している(特許第 5322333 号)。米・欧にて対応特許が成立している。その他、中国において審査係属している。一方、米国ザ・キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミズーリは、複数の多細胞体をフィラー体と接触させパターンで配列させて、3次元構造体を構築する技術を権利化している(特許第 5624981 号)。対応外国米・欧、及び韓国出願も登録されている。当該方法によって作製された血管様構造体も、米・欧にて権利化されている。

##### 3) 肝臓

外中空の半透性膜(中空糸)を束ねたリアクターの中空糸の外側に詰めた人工肝臓バイオリクター型のものが典型例であるが、九州大学はこれに肝細胞のミクロな配置を人工的に模倣し、規則的に小孔が配置されたスパーサーの各小孔に中空糸モジュールを通した構造体に血管網類似構造体を構成として備える人工肝臓モジュールが権利化している(特許第 3553858 号)。米・欧にて対応特許も成立している。

##### 4) 腎臓

ザ・キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミズーリが限外濾過液収集ネットワークを備える埋込み可能な血液濾過デバイスを権利化している(特許第 4751018 号)。対応米国出願は登録済みであるが(US.7332330)、欧州は取り下げられている。

同様に血管の流路を構築する技術として、ザ・チャールズ・スターク・ドレイパー・ラボラトリー社は微小流体流路の表面域にトポグラフィパターンを含む微小流体流路とその上に腎細胞を播種した構成について権利化している(特許第 6041872 号)。米、豪州にて対応特許が登録され、欧州では審査係属中である。尿細管を模したデバイスとして、チルドレンズ・メディカル・センター・コーポレーションによる多孔性メンブレン構造に付着した尿細管類似体の特許(特許第 4570445 号)が存在した。それ自体でネフロン全体を構成するものではないが、移植後に宿主の糸球体構造の形成を誘導するように宿主組織に接触するように配置された刷子縁及びポリエステル等で構成されるメンブレン構造の内部空間から構成されるデバイスの発明である。前記メンブレン構造は、折り畳み構造をなしており、それによって尿の基となる液体の接触面積を増大させ、生体における刷子縁を模倣する構成をとっている。欧州、米国において対応特許が成立したが、2017 年 9 月までにいずれの権利も消滅している。

##### 5) 膵臓

体内にシステムを埋め込む「留置型人工膵臓」の研究開発が主流のようである。科学技術振興事業団(JST)は、高分子半透膜を有する拡散チャンバーに、3次元培養したブタの膵島細胞塊等の外来性動物に由来する細胞塊であり、糖鎖含有メタクリル酸ポリマー、アガロース、コラーゲン・マトリックス及びニ

コチンアミドを含有細胞外マトリックスから構成されるハイブリッド型人工臓臓を権利化している（特許第3115179号、特許第1999866号）。関連技術では、クラレメディカルによる生理食塩水に対する接触角で規定されるエチレン-ビニルアルコール系共重合体又はセルロースジアセテートからなる高分子半透膜に分画された血液流路と細胞収容部とを少なくとも備えたバイオ人工臓臓用モジュールが現在権利として存続している。対応する外国の権利の登録は無い。実用化に向けては腹腔留置ではなく、皮下留置が可能であること、留置後に血管新生により留置型の臓臓との血管による接続、また、異種動物やiPS細胞を用いた場合の宿主の免疫誘導回避、造癌回避するための膜の構成の性能が今後の課題となるとみられる。

### 6) 臓臓模倣チップ

細胞を一枚のシートに基礎を置く均一的な細胞の2次元効率技術以外は、未だ実用化には到っていない状況の中、最近、新たな方向性を示す技術が開示されている。それは臓臓模倣チップと呼ばれる技術である。これは人工基板上において、流体デバイスと細胞を組合せて生体内の微小環境や血流などの環境を再現する臓臓模倣チップ技術である。従来の静置培養系では観察することが不可能であった細胞、組織、あるいは臓臓間の相互作用を観察することが可能となると考えられる。動物実験に対する規制が強化される昨今、ヒトの細胞を用いて臓臓を模した試験系を確立することによってヒトの臓臓を反映した信頼性の高い薬理、安全性に関する試験を行うことが可能となると期待される。権利化された関連技術としては、細胞を培養する空間、細胞への培養液を供給するタンク、老廃物を回収、保管するタンクとそれらを結ぶ流路からなる構成の発明が、米国籍企業ティスーゼ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツングより権利化されている（特許第5774477号）、対応する権利として欧米、中国、オーストラリアにおいて登録され、ロシア、インド、カナダにおいて審査に係属している。ヒューらは、細胞親和性素材のデバイスに配置された中央のチャンバーで血管内皮細胞層と、肺胞上皮細胞層とを膜を介して培養し、中央のチャンネル挟む外側のチャンバーに真空負荷を繰り返して、中央のチャンバーを拡張・収縮させることにより血管内皮細胞層と、肺胞上皮細胞層との間のcell junctionが強化させ、通常の

肺胞上皮細胞でみられる電気的性状を再現している（下記図1左；SCIENCE,328,p1662-1668）。さらにこのデバイスを用いて、肺胞上皮細胞が腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）や細菌に曝露された時に血管内皮細胞がインテグリンリガンド（ICAM-1）を高発現するという一連の炎症反応を再現している。当該技術についての関連出願は見出されなかった。一方、木村らは、肝細胞を二列直線状に配置できるよう幾何学的に設計することによって、肝細胞の微小構造を人工的に再現した。細胞培養チャンバーと培養液を灌流するための血管流路を有し、培養液の流れによる剪断応力から肝細胞を保護しながらも拡散による物質交換を許容する血管内皮機能に相当した微小スリットを備えることを特徴とする。ラット初代培養肝細胞を二列直線状に配置し、数日間培養した。その後、明視野による観察や免疫染色による膜タンパク質発現評価したところ、二列直線状に配列した肝細胞間で連続的な毛細胆管の形成を認めている（Biomicrofluidics 5,22212）。関連する特許出願としては、東海大学、横浜市立大学、及び一般財団法人生産技術研究奨励会の3者共願として、特願2014-119858がある。2017年7月に審査請求されており、現在、特許庁の審査に係属中である。対応外国出願はなされていない。先願、先登録の技術として、前記一般財団法人生産技術研究奨励会の単独の登録特許である特許第5594658号が存在する。特願2014-119858との相違点は、微小スリットの代わりに孔径1  $\mu$  m以上20  $\mu$  m以下の多孔膜を採用している点にある。今後、特願2014-119858の審査に影響する可能性がある。

### 7) 国際競争力

バイオ・ハイブリッド型人工臓臓に関して、人工物との適合性や免疫に関する問題など、克服すべき技術的課題が数多く残されている。細胞シートをベースとした心筋組織の構築技術は対象臓臓が比較的単純な組織の構造であることから、早期の実用化の促進に繋がったと考えられる。それに対し、腎臓等の機能の異なる細胞で構成される組織を対象とするバイオハイブリッド型人工臓臓の実用化は、まだ、相当の時間を要するものとする。実用化に向けて安全性等、承認申請に時間を要する一方で、他者との競争に勝ち抜くための早期の権利化願が望まれる。日・米国籍の登録が複数存在し、この両国において競争力はほぼ拮抗して

いるかに思われる。いずれの技術も実用化されるまでに時間を要することから、それまでにたとえ実用化に漕ぎ着けたとしても、権利の存続期間が満了している可能性が高いと思われる。延長登録を含めた権利の存続期間のあり方について、再検証の必要性があると考ええる。

## (5) 中分子を対象とする創薬に係る特許の動向調査～非天然アミノ酸を含むペプチド生産技術を中心に～ (萩森学, 中村智広)

### 1) 中分子について

従来の医薬はその多くが分子量 500 以下の低分子化合物である。低分子医薬は製造コストが比較的に低廉であり細胞内への浸透性も高いが標的特異性はなく患部以外の部位にも作用し副作用を起こすという問題がある。一方、抗体医薬品に代表される高分子医薬は標的特異性があり、標的となるたんぱく質に特異的に結合してその機能を制御する。しかし抗体医薬は分子量 150000 程度にもおよぶ巨大なたんぱく質であり製造コストが高い。また細胞内への浸透性が無いといった問題もある。こういった高分子医薬と低分子医薬の中間の特徴を狙って中分子医薬品が注目されている。中分子とは明確な定義は無いが分子量が概ね 500～2000 程度の物質を指す。分子種としては核酸、多糖類、ペプチド、人工化合物など全てが含まれる。今回は創薬原料として何らかの生理的機能が最も期待される物質であり、特許文献も多いペプチドに注目し、中でも非天然アミノ酸を含むペプチドの製法に関する技術に焦点を絞り調査した。

### 2) 非天然アミノ酸を含むペプチドを製造する方法などについて

微生物から動植物まであらゆる生物のたんぱく質やペプチドはグリシン、アラニン、アスパラギン酸など定まった 20 種類のアミノ酸（以下天然アミノ酸と呼ぶ）のみから成る。本稿では、天然アミノ酸以外のアミノ酸を非天然アミノ酸と呼ぶ。非天然アミノ酸を含むペプチド（以下非天然ペプチドと呼ぶ）は 20 種類の天然アミノ酸のみから成る天然のペプチドに比べて多様性が増し、天然のペプチドにない機能や活性を有するものが得られることが期待される。非天然アミノ酸を含むペプチドの製造技術の中でも東京大学発のベンチャーであるペプチドリーム株式会社が世界をリード

しているという情報に基づき、ペプチドリーム社の特許網を調べるとともに本技術における内外の特許の状況を調査した。

### 3) ペプチドリーム社の特許網

ペプチドリーム社の非天然ペプチド製造技術は、無細胞翻訳系に mRNA と、アミノ酸（非天然型及び天然型）、tRNA（天然及び改変型）を投入して非天然ペプチドを産生する。ペプチドリーム社の非天然ペプチド製造技術の核となる特許網は以下の①～⑦の 7 つからなる。

- ①特許 4745577 号 アミノアシル化活性を有した触媒 RNAs
- ②特許 4464684 号 広範な tRNA アミノアシル化活性を有するリボザイム
- ③特許 5119444 号 多目的アシル化触媒とその用途
- ④特許 5200241 号 N 末端に非天然骨格をもつポリペプチドの翻訳合成とその応用
- ⑤特許 5605602 号 環状ペプチド化合物の合成方法
- ⑥特許 5174971 号 ペプチド翻訳合成における RAPID ディスプレイ法
- ⑦特許 5725467 号 新規人工翻訳合成系

①と②は③のプロトタイプ的なものであり、技術要素は③～⑦の 5 つである。③は同社技術の中核となるもので、全ての天然の tRNA 及び人工の tRNA を、全ての天然アミノ酸、広範な非天然アミノ酸、ヒドロキシ酸でアシル化する反応を触媒する酵素活性を有する核酸（リボザイム）であり、これをフレキシザイムと命名した。フレキシザイムによって任意の tRNA を任意のアミノ酸でアシル化できる。非天然アミノ酸でアシル化した tRNA を鋳型 mRNA と共に無細胞翻訳系に投入し反応させると、非天然アミノ酸を含むペプチドを得られる。

④は、フレキシザイムを用いて開始 tRNA を非天然アミノ酸やヒドロキシ酸でアシル化し、これを鋳型 mRNA と共に無細胞翻訳系に投入し反応させることにより、N 末端に非天然アミノ酸やヒドロキシ酸を有するペプチドを得る技術である。

⑤では、ジスルフィド結合のように穏和な反応で結合する 2 つの官能基の片方を有するアミノ酸と、もう片方を有する別のアミノ酸を準備する。異なるアンチコドンに有する 2 種類の tRNA の一方を上記の一方のアミノ酸でアシル化し、他方の tRNA を他方のアミ



ノ酸でアシル化する。このアシル化は③のフレキシザイムを用いて行う。この2種のアシル化 tRNA を鋳型 mRNA と共に無細胞翻訳系に投入し反応させるとこの2種のアミノ酸を有する非環状ペプチドが生成する。これを穏和な条件で処理することにより上記2種のアミノ酸の官能基同士が結合しペプチドが環化する。これにより、天然には存在しない生体内で安定に環状構造を保つ多様なペプチドを得られる。

⑥は無細胞翻訳系でペプチドをそのアミノ酸配列をコードする mRNA が結合した状態で得る技術である。このような mRNA が結合したペプチドのライブラリーを構築し、そのライブラリーから標的物質に特異的に結合するペプチドを選抜すれば、選抜したペプチドに結合する mRNA 配列からそのペプチドのアミノ酸配列を簡単に決定でき、またその cDNA を合成し増幅することによりそのペプチドを大量生産することも容易となる。

⑦では、所望のアンチコドンをもつ人工の開始 tRNA と同じアンチコドンをもつ人工の伸長 tRNA を合成し、それぞれを別の特殊アミノ酸（非天然アミノ酸）でアシル化したものを鋳型 mRNA とともに無細胞翻訳系に投入して反応させると、N 末端に特殊アミノ酸を有し、mRNA 上の伸長部の同じコドンの位置には別の特殊アミノ酸を有するペプチドが得られる。さらに、複数種類のコドンが一種類のアミノ酸をコードしている場合においてその一部のコドンに特殊アミノ酸をコードさせて、最大 20 種類の天然アミノ酸と 11 種類の特殊アミノ酸を構成アミノ酸とするペプチドが得られる。その結果天然ペプチドに比べ格段に多様性の高いペプチドライブラリーが構築できる。なお、同社はこれら7件について日、米、欧で特許を取得しておりこれらの権利範囲はほぼ同じである。

#### 4) 非天然ペプチド製造技術と関連技術に関する国内外から日本に出願された特許の状況

非天然ペプチドや環状ペプチド製造技術あるいはリボザイムに関する特許の状況を調査した結果、55 件を得た。その中で再表 2009 - 099073（独立行政法人理化学研究所）、再表 2007 - 061136（独立行政法人理化学研究所）、特表 2008 - 525024（アンブレックス インコーポレーテッド）、再表 2016 - 148044（中外製薬株式会社）などに注目した。

#### 5) ペプチドリーム社のフレキシザイムと競合する他社特許

ARS（アミノアシル tRNA 合成酵素）を改変して、tRNA に非天然アミノ酸を結合できるようにし、非天然アミノ酸を結合した tRNA を翻訳系に導入することにより、非天然アミノ酸を含むペプチドを作成する発明に係る特許文献で、ペプチドリーム社のフレキシザイム特許と競合するものを3件見出した。①理化学研究所の特許第 4936290 号「非天然アミノ酸を組み込んだたんぱく質の製造方法」、②理化学研究所の特許第 5679147 号「非天然塩基を含む tRNA 及びその用途」及び③中外製薬の WO2016/148044A1「改変アミノアシル tRNA 合成酵素およびその用途」である。これらとペプチドリーム社のフレキシザイム技術を比較すると、①については、フレキシザイムは多種多様な非天然アミノ酸及びカルボキシ酸をペプチドに導入できるが、①で導入できるのは天然アミノ酸の類縁体のみである。さらにフレキシザイムは多種多様な非天然アミノ酸及びカルボキシ酸を任意の tRNA に結合できるのに対して①の改変 ARS が結合できるのは1種類の非天然アミノ酸と対応する tRNA の組み合わせだけであり、多種類の非天然アミノ酸をペプチドに導入する為にはアミノ酸の種類の数だけ改変 ARS 及び改変 tRNA を作成しなければならず、手間とコストがかかる。②についても同様で多種類の非天然アミノ酸をペプチドに導入する為にはアミノ酸の種類の数だけ変異体アミノアシル tRNA 合成酵素を作成しなければならず、手間とコストがかかる。但し②では複数の核酸の非天然塩基を創作しており、莫大な数の新規コドンを創り出せる。そのためペプチドに導入できる非天然アミノ酸の種類数は実際上無制限である。しかしペプチドリーム社のシステムでは既成のコドンで天然アミノ酸と非天然アミノ酸に割り振るため一度の翻訳反応で導入できる非天然アミノ酸の種類数は 11 種類以内に限定される。③については導入できる非天然アミノ酸は 6 種の N-メチルアミノ酸のみである。

フレキシザイムとこれらの競合技術の改変 ARS との最大の相違点は、競合技術の ARS は tRNA 及びアミノ酸に対する特異性を保持するのに対し、フレキシザイムは tRNA 及びアミノ酸に対する特異性を持たず全ての tRNA に任意の天然及び非天然アミノ酸を結合できることである。このことは長所でもあるが短所でもあり、競合技術の改変 ARS は翻訳系に投入で

きるのに対し、フレキシザイムは翻訳系には投入できず、あらかじめ系外でフレキシザイムを用いて非天然アミノ酸と tRNA を結合させ、産生したアミノアシル tRNA を翻訳系に投入しなければならない。

## 6) まとめ

非天然アミノ酸を含むペプチドの製造技術の分野ではペプチドリーム社が広範囲の非天然アミノ酸及びカルボキシル酸を 10 種類以上所望の位置に有するペプチドを自在に作成できる技術、環状化する技術、ディスプレイ技術、ペプチドライブラリー構築技術など必要な技術を一式揃えた特許網を構築しており、世界で最有力の地位を占めると考えられる。同社は平成 29 年時点で海外 11 社、国内 6 社の製薬企業と創薬共同研究開発契約を締結しており、その内海外 4 社、国内 1 社と非独占的ライセンス許諾契約を締結している。中外製薬や理化学研究所なども非天然アミノ酸を有するペプチドを作成する技術に関する特許あるいは特許出願を有しているが、作成できるペプチドの多様性においてペプチドリーム社の技術には及ばないと考えられる。

しかし、ペプチドリーム社の技術も中核技術であるフレキシザイムがアミノ酸及び tRNA に対する特異性が無いという点が長所でもあるが、それゆえに非天然アミノ酸による tRNA のアシル化を翻訳系中ではできないという短所があり、ペプチドの生産効率やスケールアップの可能性に懸念がある。これらを克服する技術の開発が今後の課題と考えられる。

## (6) 腸内フローラ関連分野における特許動向調査 (春名 真徳)

### 1) 概要

ヒトの腸内には、数百種類の腸内細菌が生息しているといわれ、このような腸内細菌が 100 兆ほど密集することにより腸内細菌叢 (腸内フローラ) が形成されている。

腸内細菌叢のバランスの乱れ等により、様々な健康状態や疾患の発症と関連することが指摘されており、健康食品や医薬品によって予防や治療を行うことが検討されている。例えば、主にクローン病と潰瘍性大腸炎が含まれる炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease (IBD)) では、腸内細菌叢の多様性の低下が起こることが指摘されており、Clostridium difficile 感染性

腸炎 (CDI) は、腸内細菌叢の乱れが一因であるものと考えられている。

IBD や CDI に対して、腸内細菌叢のバランスを整えることを目的として、便細菌叢移植療法 (fecal microbiota transplantation (FMT)) が注目されている。FMT では、ドナーから糞便を回収した後、生理食塩水で攪拌してろ過した処理物を、注腸等によりレシピエントに投与する。特に、再発性 CDI に対して FMT が再発抑制効果を奏したことが報告されている。但し、FMT には、ドナーの選定、投与方法、ドナーの持つ感染症への対応等の点で検討課題も多い。

一方で、安定的な供給を見込むことができ、腸内細菌叢を改善し得る微生物製剤又は食品 (プロバイオティクス) の検討も、医薬品分野や食品分野で進められている。

医薬品分野における腸内細菌叢関連技術について、研究開発の状況や知財戦略の状況について、日本医療研究開発機構 (AMED) から調査報告がなされている。

本稿では、現在臨床試験が進められているプロバイオティクス医薬品について、国内発の技術の開発状況を調べ、特許の権利化状況を調査することで、プロバイオティクス医薬品分野における国際競争力の検討を試みた。

## 2) 日本人発明者・日本企業が関与する技術

表 1 日本人発明者・日本企業が関与する技術

開発医薬名	特許	臨床開発主導企業	対象疾患	臨床試験
VE202 (クロスリウム菌 17菌種の生菌カ クテル製剤)	特許5592958号 特許5853063号 特許6115971号	米Janssen Biotech	炎症性腸疾患 (IBD)	第1相臨床試験準備中
FIN-524 (生菌カクテル製剤)	—	米Finch Therapeutics 武田薬品工業(株)	潰瘍性大腸炎 (UC)	前臨床段階
Microbial Ecosystem Therapeutic (生菌カクテル製剤)	—	カナダNuBiyota 武田薬品工業(株)	消化器系疾患	臨床試験実施可能段階 (2017年4月時点)
CBM-588 (My BM) (酪酸菌(宮入菌) 製剤)	基本特許 (特許2961182 号、特許 2961184号)は 既に満了	米Osel(ミリサン製薬か ら技術導出)	抗生物質関連 下痢	米国で第2相臨床試験を 準備中(2016年8月時点)

表 1 において、VE202 は、現慶應義塾大学の本田賢也教授により発明された技術である。特許権は、東京大学が保有しており、米 Vedanta 社がライセンスを受けた。その後、2015 年 1 月には、米 Vedanta 社から米 Janssen Biotech 社へ総額 2 億 4100 万ドルで導出され、臨床試験が進められている。

### 3) 海外企業による技術

表2 海外企業による技術

開発医薬名	特許	臨床開発主導企業	対象疾患	臨床試験
<b>Oxabact</b> (生菌凍結乾燥剤)	特許4996780号 特許5047190号 特許5203217号	OxThera AB (スウェーデン)	高シュウ酸尿症	シームス第II/III相試験
<b>AG-014</b> (抗TNF $\alpha$ 抗体産生遺伝子が組み込まれた乳酸菌製剤)	特許5049973号	Intrexon Corp (米国)	炎症性腸疾患 (IBD)	第1相臨床試験
<b>SER-109</b> (便細菌叢から得た複数種の細菌芽胞)	特表2015-537042 特表2016-509002 特表2016-509003 特表2016-519664 特表2016-537434	Seres Therapeutics (米国)	クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI)	第3相臨床試験

表2において、AG-014は、ActoGenix社が有する技術に基づく抗TNF $\alpha$ 抗体産生遺伝子が組み込まれた乳酸菌の生物学的製剤である。ActoGenix社は、2015年2月に米Intrexon社に買収され、米Intrexon社により炎症性腸疾患 (IBD) を対象とした第1相臨床試験が進められている。

以下では、炎症性腸疾患 (IBD) を対象とした国産の技術 VE202 と、海外企業による技術 AG-014 について、現在成立している主要な特許を概説する。

#### 4) VE202 (国産技術) の主要な成立特許

表3 VE202 (国産技術) の主要な成立特許

特許番号	請求項1
<b>5592958</b>	下記(a)~(b)からなる群より選択される少なくとも一の物質を有効成分とする、制御性T細胞の増殖または集積を誘導する組成物 (a) クロストリジウム クラスター14aに属する細菌または該細菌に由来する生理活性物質 (b) クロストリジウム クラスター4に属する細菌または該細菌に由来する生理活性物質。
<b>5853063</b>	自己免疫疾患、炎症性疾患又は感染症の治療用組成物であって、下記(a)~(b)からなる群より選択される少なくとも一の物質を有効成分とする、制御性T細胞の増殖または集積を誘導する組成物 (a) (b) (同上)
<b>US 9662381 B2</b>	A method of treating a human subject having an infectious disease, an autoimmune disease or an allergic disease, the method comprising administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a <u>spore-forming fraction of human fecal matter</u> , wherein the composition induces proliferation and/or accumulation of regulatory T cells, and wherein the composition is formulated for oral administration.

##### 1. 特許第 5592958 号

有効成分について、クロストリジウム属細菌のクラスターを4及び14aをマーカッシュ形式で規定し、いずれか1種を含む組成物も権利範囲となっている点、対象疾患等の用途発明でもない点で、広い特許であるものと考えられる。

##### 2. 特許第 5853063 号

「自己免疫疾患、炎症性疾患又は感染症の治療用」との疾患用途が限定されている。欧州においても、特許

第5853063号と同様の構成にて権利 (EP.2575835.B1) が成立しているが、異議申立がなされ審理中である。

#### 3. US 9662381 B2

「感染症、自己免疫疾患又はアレルギー疾患を有するヒトの治療」との疾患用途が限定されている。有効成分において、クロストリジウム属細菌のクラスターを規定せず、単に「糞便物質の芽胞形成画分を含む組成物」と規定している点で、他の成立特許とは異なり、広く権利化がなされている。

#### 5) AG-014 (海外企業による技術) の主要な成立特許

表4 AG-014 (海外企業による技術) の主要な成立特許

特許番号	請求項1
<b>5049973</b>	抗-TNF $\alpha$ VHH産生ラクトコッカスラクテイス ( <i>Lactococcus lactis</i> )を含むIBD治療用薬剤の調製のための、抗-TNF $\alpha$ VHH産生ラクトコッカスラクテイス ( <i>Lactococcus lactis</i> )の使用。
<b>US 9017662 B2</b>	A method of treating inflammatory bowel disease (IBD) by orally administering a therapeutically effective amount of an anti-TNF $\alpha$ VHH producing <i>Lactococcus lactis</i> to an individual in need thereof, wherein said anti-TNF $\alpha$ VHH is a bivalent antibody.
<b>EP 1948206 B1</b>	The use of an anti-TNF $\alpha$ VHH producing <i>Lactococcus lactis</i> for the preparation of a medicament to treat inflammatory bowel disease (IBD), wherein an effective amount of said anti-TNF $\alpha$ VHH producing <i>Lactococcus lactis</i> is to be administered to the gastrointestinal tract.

##### 1. 特許第 5049973 号

スイスタイプクレームにより権利化がなされている。成分としては、抗TNF $\alpha$ 抗体産生遺伝子が組み込まれた乳酸菌として、「抗-TNF $\alpha$ VHH産生ラクトコッカスラクテイス」が規定され、「IBD治療」用途が規定されている。

##### 2. US 9017662 B2

抗-TNF $\alpha$ VHHに関する定義が明確化されているものの、米国仕様のクレームであり、成分の規定や、疾患用途の規定等については、実質的には日本における成立特許と構成は変わらない。

##### 3. EP 1948206 B1

投与部位が消化管であることが明確化されているものの、欧州仕様のクレームであり、成分の規定や、疾患用途の規定等については、実質的には日本における成立特許と構成は変わらない。

## 6) まとめ

炎症性腸疾患のみならず、免疫にも影響を与えていると最近話題になっている腸内フローラについては、現在臨床試験が進められているプロバイオティクス医薬品について、主要な開発品を取り上げ、日・米・欧での権利化状況を検討した。本田賢也教授により発明された技術に基づく VE202 は、前臨床の段階で米 Janssen Biotech 社へ総額 2 億 4100 万ドルで導出されており、今後の臨床試験の成功が期待される。本技術の研究開発は国内では AMED からの支援も受けている。権利化状況は、特に米国で成分の規定が広く成立しているが、日本では用途を規定せずに権利が成立している。国内発の技術では、VE202 がプロバイオティクス医薬品として臨床試験が進んでいるが、武田薬品工業株式会社が共同開発を進めている生菌カクテル製

剤の進展も含め、日本人発明者や日本企業に関わる技術が、国内外で権利化され、早期に臨床開発が進むよう、十分に支援されることが望まれる。

## (7) 結論 (越智 豊)

CRISPR, iPS 細胞にしても、日本人の発見、発明が関わりながらも、次の世代のエポックに結びついてない案件が見受けられる。一つには、研究資金不足がある。知財獲得へと動こうにも、良いシーズがなければどうしようもない。国際的競争力を得るためにも、中心の研究分野にのみではなく、幅広い裾野にも資金投入が新しいイノベーションの源泉たり得るということの重要性を今一度、我々は認識すべきである。

(原稿受領 2018. 7. 2)