

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 25 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 3 部会

越智 豊, 石埜 正穂, 金丸 清隆, 北川 英陸, 新村 和久

要 約

バイオ・ライフサイエンス委員会第 3 部会では、ここ数年、iPS 細胞についての京都大学山中教授の特許を検討してきた。

iPS 細胞そのものについては、京都大学山中教授の分割出願 2 件が拒絶査定不服審判の後、特許化され、結果的には、日本の特許が最も権利の範囲が広い結果となり、優位性は否定出来ない。しかし、あくまでも iPS 細胞作成のクラシカルな作成方法であり、臨床応用時にこの特許がどれだけ利用されるかは、その直前にならないと分からない。日本では、黄斑変性症の臨床治験、iPS 細胞バンク設立への動きがあり、現在、臨床応用においても、日本が先行しているが、世界的 iPS 細胞バンク設立の動き、iPS 細胞から分化したセルラインの販売等の動きもあり、不安要素も多数ある。このような状況で、山中 4 因子を使った iPS 細胞作成方法及びその変形を世界で標準化していくことは重要な戦略であり、パテントプールについても、新しいカテゴリーのパテントプールの形成も視野に入れ、日本が主導権を握っていくことが必要にも思われる。他の産業分野に見られたように、日本が孤立してガラパゴス化することは、絶対に避けなければならない。ヒト細胞での研究、臨床応用はこれからであり、世界各国の研究室が鎬を削っている現状では、日本の優位性はは予断を許さない状況と考える。

目次

- (1) はじめに
- (2) 新たに日本で特許となった iPS 細胞特許の分析
- (3) パテントプールについての検討
- (4) 結論

(1) はじめに

ライフサイエンス委員会当部会では、ここ数年、iPS 細胞についての京都大学山中教授の特許を検討してきた。

今回、新たに日本で特許された京都大学山中教授の 2 件の特許を審判の経過から分析を行った。また、これから種々の iPS 細胞作成方法が生まれる中で、権利の錯綜が生じる可能性が高く、かかる状況において、山中因子を使つての iPS 細胞作成方法の標準化、或いはパテントプールの必要性も感じられ、京都大学 iPS 細胞研究所の CiRA への訪問も踏まえ、日本のバイオ・ライフサイエンス産業の国際的競争力について検討した。

(2) 新たに日本で特許となった iPS 細胞特許の
分析

1) 特願 2009 - 056748 号 特許審決の検討

(担当 北川 英陸)

1. 概要

特願 2009 - 056748 号（以下、本件とも呼ぶ。）は、遺伝子を導入した実施例データに基づいて「遺伝子産物」をクレームした点に特徴がある。本件では、マウス及びヒトの体細胞に遺伝子を導入して iPS 細胞が作製されたデータが明細書中にあると解されている。

拒絶査定時の請求項 1 及び請求項 2 は下記のとおりである。本件は請求項数が 5 であるが拒絶理由の有無に対する争いは下記請求項 1 及び請求項 2 を中心に争われているので、本答申では請求項 3～請求項 5 は省略する。

【請求項 1】

塩基性線維芽細胞増殖因子の存在下で、体細胞から誘導多能性幹細胞を製造するための、Oct3/4, Klf4 および Sox2 の 3 種の遺伝子、またはそれらの遺伝子産

物の使用。

【請求項2】

体細胞から誘導多能性幹細胞を製造するための、Oct3/4, Klf4, c-Myc および Sox2 の4種の遺伝子、またはそれらの遺伝子産物の使用。

審査段階では、本件明細書中にタンパク質等の遺伝子産物を使用してiPS細胞を作製した実施例が存在しないことに基づき記載要件(特許法第36条第4項第1号及び同条第6項第1号)違反を理由に拒絶査定となったが、審判段階では拒絶査定時のクレームのまま特許審決となった。

拒絶査定において審査官は、遺伝子産物であるタンパク質は多種多様であり、その分子量や疎水性等の性質により膜透過能や機能効率が異なることは技術常識であるので最適な条件・方法を見つけ出す必要があると解し、その上で、遺伝子導入によって行われた細胞制御と同等の効果を得るためのタンパク質導入の条件・方法を検討するための手がかりがないので、当業者といえども過度の試験と試行錯誤が必要であり、上記記載要件違反であるとした。

一方、審決には、簡略に「拒絶理由無し」の旨が記載されたのみである。結果として、出願人の主張は拒絶理由を克服するに足りるものであったことになる。

平成23年度には、記載要件に関する審査基準の改定が行われた。本件の経緯と審査基準の改定の関係は、本件の拒絶査定→本件の審判請求→請求の理由の補正→記載要件の審査基準改定→本件の特許審決、である。

この流れから、記載要件の審査基準改定が特許審決に影響した可能性がある。よって、改定された審査基準の内容を検討しつつ、本件における出願人の主張を考察する。以下において、拒絶査定の概要及び審判段階における出願人の主張の概要は、拒絶査定及び審判請求手続における重要と思われる部分を適宜抜粋・要約したものである。詳しい内容については包袋を参照されたい。なお、本件は、使用されるべき遺伝子及び遺伝子産物が特定できる点で、後述2)の特願2009-056749号と大きく相違している。

2. (1) 拒絶査定の概要

記載要件違反で拒絶：遺伝子産物であるタンパク質は多種多様であり、その分子量や疎水性等の性質により膜透過能や機能効率が異なることは技術常識であるので最適な条件・方法を見つけ出す必要があった。出

願人は異なる遺伝子の事例を参考に記載要件違反はないと主張するが、本件明細書に示された実施例によれば、4因子の遺伝子が導入されても、全ての核が初期化されて誘導多能性幹細胞が得られているわけではないことからして、特定の条件を設定することなく、単に3因子や4因子のタンパク質を細胞に接触させることにより、当該細胞の核を初期化できるとは認められない。明細書では体細胞の核初期化のメカニズムも明らかにされておらず、遺伝子導入によって行われた細胞制御と同等の効果を得るためのタンパク質導入の条件及び方法を検討するための手がかりがない。

2. (2) 拒絶査定における記載要件違反の判断内容について

拒絶査定では、遺伝子導入によって行われた細胞制御と同等の効果を得るためのタンパク質導入によって得ることを求めている。即ち、仮に体細胞に遺伝子産物を導入してiPS細胞を作製できたとしても、その効率が遺伝子導入の場合と比較して低下する場合は記載要件の判断において考慮されないと読めるものである。

そして、(1) 分子量や疎水性等の性質により、細胞膜及び核膜の透過能や機能効率は異なるのが技術常識であること、(2) よって、本件核初期化因子と異なる遺伝子についての先行する文献に記載の技術は直ちに適用できないこと、(3) 体細胞の核初期化のメカニズムが明らかでなく、4因子の遺伝子が導入されても、全ての核が初期化されて誘導多能性幹細胞が得られているわけではないことからして、多くの条件が適合して初めて体細胞の核初期化が達成されると推測されること、から、当業者といえども過度の実験と試行錯誤を要するものと判断されたと考えられる。

3. (1) 記載要件の審査基準の改定内容について

出願人は審判段階で文献を提出の上、「たとえ誘導多能性幹細胞の製造効率が低くとも、当業者は過度の実験と試行錯誤をせずに誘導多能性幹細胞を製造できる」と主張している。よって、拒絶査定の判断に対して、記載要件を充足するために、「条件の最適化が必要か、遺伝子導入と同等の効果を得られることが必要か」という点を争っている。これを審査基準の類型に沿って考えると、審査官が「本件明細書に記載されたデータ内容からクレーム記載の範囲まで拡張できない」との立場であるのに対し、出願人は「新規課題を解決した」との立場であると考えられ、記載要件の充足を判断する上で互いの主張にずれが生じていると思

われる。

本件に関連すると考えられる箇所について、平成 23 年度に行われた記載要件に関する審査基準の改定の「基本方針」及び「ポイント」は、特許庁 HP にて説明されており、参照されたい。

3. (2) 改定前審査基準では、「発明の詳細な説明に記載された」課題がサポート要件の判断において考慮されていたと考えられる。

しかし、審査基準の改定により、(1) 資料等の提出により技術常識の認定を争えること、(2) その結果、審査官が示したものと異なる課題や課題を解決するための手段を把握可能となること、とが明確にされた。ゆえに、仮に発明の詳細な説明に明記されていない課題を解決するための手段が請求項に記載された場合であっても、サポート要件を満たし得ると考えられる。

例えば、「審査官が認定した発明の課題が‘細胞の製造効率の向上’であったが、出願人の反論により発明の課題が‘細胞の製造自体の実現’と変更された」場合を考える。前記審査官の立場では製造効率の悪いデータがカバーするクレーム範囲は製造効率の向上を実現していないので「一般化・拡張不可」の判断となりえるが、一方で、前記出願人の立場では製造効率が悪くても細胞の製造自体は実現し発明の課題が解決されるので、製造効率の悪いデータがカバーするクレーム範囲まで「一般化・拡張可能」との判断になりえると考えられる。

4. 審判段階における出願人の主張の概要

上記拒絶査定理由は、出願人としては到底承服できない。

(a) 本件実施例の記載

本件の実施例の例 1 に示されるように、遺伝子の導入にはレトロウイルスベクターを用いている。レトロウイルスベクターは、長期にわたり mRNA を発現させることでタンパク質を細胞内で合成させるために使用している。目的の遺伝子を担持したレトロウイルスベクターを用いた場合に、導入した遺伝子によるタンパク質の発現を介して誘導多能性幹細胞が得られている。

特定の遺伝子のみならずその遺伝子産物を用いても誘導多能性幹細胞を得ることができるという趣旨の本件明細書中の一貫した記載、上記のようなレトロウイルスの特徴、ならびに実際に誘導多能性幹細胞が得られたという結果からご理解頂けるように、実施例に示されたレトロウイルスベクターによる細胞への遺伝子

導入は、遺伝子産物たるタンパク質の細胞への送達と同視できることは明らかである。すなわち、本件実施例には、誘導多能性幹細胞を得るための遺伝子産物の使用の成功例が例示されている。

また、追加提出した参考資料 1 に記載されており、遺伝子導入と同等の効果をタンパク質導入で得るための条件検討は、細胞内濃度を揃えればよいことが提示されている。従って、上記条件検討は、理論と方法が当業者の技術常識であることから当然に思い付き実施できることから、過度の実験と試行錯誤を要するものではない。

さらに、本件発明において、誘導多能性幹細胞の製造は、体細胞へ初期化因子を導入する工程、および ES 細胞用培地により培養を続ける工程の 2 つの工程という大変簡潔な方法で成功していることが実施例を通して理解できる。従って、誘導多能性幹細胞の製造のための複雑なメカニズムを理解せずとも、実施例に開示された作業工程に従うことで当該細胞の製造が可能である。

以上に示したような本願明細書の実施例の記載ならびに技術常識に基づいて、当業者は、誘導多能性幹細胞の製造のためには、遺伝子のみならず、遺伝子産物を用いることでも可能であることを十分に理解し、過度の実験と試行錯誤を要することなく、これを実施することができるものと思料する。

(b) 本件の発明の詳細な説明の記載および技術水準

遺伝子産物を細胞内に送達することは、当時の技術常識を参照して、本願明細書において開示された TAT ペプチドとの融合タンパク質との記載から、個々のタンパク質の大きさ、性質および機能に拘らず実施可能であり、遺伝子導入をタンパク質導入へと拡張ないし一般化することができないとする合理的な理由もなかったと考えられる。

(c) まとめ

以上述べたように、(イ) 体細胞へ初期化因子を導入する工程、および ES 細胞用培地により培養を続ける工程の 2 つの工程により誘導多能性幹細胞を製造した本願実施例、(ロ) TAT ペプチドとの融合タンパク質を用いれば遺伝子産物を導入できるとの本願明細書の記載、および (ハ) TAT ペプチドと融合させることで生物活性を維持したままタンパク質を細胞内へ導入することができる技術常識、の 3 点を考慮すると、本発明について、本願明細書は十分なサポートを有してお

り、本発明は実施可能であると結論づけられる。

5. 記載要件違反についての考察

まず、発明の効果の程度について、審査官は「遺伝子導入によって行われた細胞制御と同等の効果をタンパク質導入によって得ることができなければならない」との立場を一貫していた。

しかし、本件明細書段落 0006 には「本発明の課題は、核初期化因子を提供することにある。」との明記がある。また、本件出願前には iPS 細胞の作製を実現していなかったのであるから、この背景に鑑みても、「核初期化因子の提供」自体が本件の課題であると考えられた。

即ち、審査官と出願人との発明の課題に対する立場は全く相違しており、審査官は「遺伝子導入と同等の効果がある方法の提供」を発明の課題（実現すべき発明）と捉え、出願人は「核初期化因子の提供、言い換えれば誘導多能性幹細胞の作製の実現自体」を発明の課題と捉えている。ここで、上述の通り、平成 23 年度の記載要件に関する審査基準の改定により、資料等を提出して出願人が発明の課題の認定を争えることが明確となった。そして、明細書中のデータが同一であっても、発明の課題の認定が変更されると「発明の課題が解決される範囲」及び「一般化・拡張できる範囲」も連動して変わりうると考えられる。

出願人は、本件が開示する iPS 細胞の作製方法が大変簡潔な方法であることを説明した。次に、この前提に基づき、複数の先行技術文献を提示して遺伝子産物の導入方法の検討は当業者に過度の負担を強いるものではないことを示した。そして、本件出願後に公開された文献を提出し、特定された遺伝子産物を使用して実際に iPS 細胞が作製できることを示した。即ち、出願人は、審査官が認定した課題・技術常識とは異なる課題・技術常識を主張し、遺伝子産物を使用して、「たとえ誘導多能性幹細胞の製造効率が低くとも、当業者は過度の実験と試行錯誤をせずに誘導多能性幹細胞を製造することができる」ことを示した。

本件より前に iPS 細胞の作製は実現されておらず、出願人が主張した「核初期化因子の提供」という課題は技術常識の観点からも妥当と考えられた。そして、出願人の示したデータによれば、遺伝子導入と遺伝子産物の導入とで iPS 細胞の作製効率が異なるとしても「核初期化因子の提供」という課題は解決される。これが受け入れられた結果、遺伝子導入の場合との効果

対比は不要となり、iPS 細胞が作製できれば本件の発明の課題は解決され、出願人の示した資料等を参酌すれば過度の試行錯誤を要せずに遺伝子産物を使用して iPS 細胞を作製可能（クレーム範囲まで一般化・拡張可能）、と判断されて特許審決となったと考えられた。

審査官が一貫して主張した「遺伝子導入によって行われた細胞制御と同等の効果をタンパク質導入によって得る」ことは、「核初期化因子の提供」の後の発展段階の課題とも考えられる。当該発展段階では、多種多様なタンパク質について導入効率を向上するために様々な試行錯誤が行われるはずであり、核の初期化メカニズムが不明であるならばその条件検討は過度の試行錯誤と認定される場合も想定はされる。しかし、「遺伝子導入によって行われた細胞制御と同等の効果をタンパク質導入によって得る」という発展段階の課題を解決するために、「過度の試行錯誤が必要であった」とした本件の拒絶査定は、厳しすぎる判断だったと考えられた。

審査基準の改定後においても、「発明の詳細な説明の記載が不足しているために、出願時の技術常識に照らしても、請求項に係る発明の範囲まで、発明の詳細な説明に開示された内容を拡張ないし一般化することができる」といえない場合には、出願後に実験成績証明書を提出して、発明の詳細な説明の記載不足を補うことによって、請求項に係る発明の範囲まで、拡張ないし一般化できると主張したとしても、拒絶理由は解消しない」との規定がある。パイオニア発明の場合に当該規定がどのように適用されるかは、今後の検討課題である。

パイオニア発明は新規性・進歩性違反の拒絶理由を受けにくく、記載要件の判断が保護範囲の広狭に直結し得ると考えられ、本件特許審決は、パイオニア発明の保護範囲について重要な一石を投じたと思われる。

2) 特願 2009 - 056749 号 特許審決の検討

(担当 石埜 正穂)

本項は特許すべき発明である旨の審決が出たことに関して 2014 年末、京大より発表のあった特願 2009 - 056749 につき、当該審決（不服 2010 - 002401）の内容を時系列的に概観する速報である。理解を容易にするために出願人と審判官のやりとりの内容は要約化している。

1. 拒絶査定時のクレーム (H21.7.31 補正)

【請求項 1】

以下の(1)～(4)の工程を含む、誘導多能性幹細胞の製造方法：

- (1) 初期化を誘導する遺伝子を体細胞に導入する工程、
- (2) 工程(1)で得られた細胞を培地中で培養し、内在性の Oct3/4 遺伝子及び Nanog 遺伝子を発現する細胞を生成させる工程、
- (3) 工程(2)で生成した細胞のうち、ES 細胞様の形態を示す細胞を選別する工程、
- (4) 工程(3)で選別した細胞を培地中でさらに培養する工程。

【請求項 2】

初期化を誘導する遺伝子が、ES 細胞で特異的な発現を示す遺伝子及び ES 細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子である、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

初期化を誘導する遺伝子が、以下の 24 種類の遺伝子：

ECAT1, ESG1, Fbx15, Nanog, ERas, ECAT7, ECAT8, Gdf3, Sox15, ECAT15-1, ECAT15-2, Fthl17, Sall4, Oct3/4, Sox2, Rex1, Utf1, Tcl1, Stella, Klf4, β -catenin, c-Myc, Stat3, Grb2 から選択される少なくとも 1 つの遺伝子を含む、請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

初期化を誘導する遺伝子が Oct3/4 を含む、請求項 3 記載の製造方法。

2. 審判における出願人上申書の概要および補正案 (H24.11.29)

(A) 上申書

H24.8.30 の面接の結果をふまえ、審判官側から出された 2 点の意見に回答する形になっている。

(第 1 点)

- ・審判側意見：先行技術として WO2005 / 080598 に初期化物質について記載されていることから、特許法第 29 条第 1 項第 3 号または特許法第 29 条第 2 項に該当するのではないかと。
- ・出願人上申：WO2005 / 080598 において、スクリーニングに用いられる被験物質は「ES 細胞由来の遺伝子またはタンパク質」と理解できる。これと本願

発明の「ES 細胞で特異的な発現を示す遺伝子及び ES 細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子」を対比すると、前者では ES 細胞において発現しているあらゆる遺伝子または細胞内に存在するあらゆるタンパク質が初期化物質に含まれると理解され、後者では、本願明細書の表 4 の遺伝子群を代表例として、ES 細胞で発現している遺伝子のうちハウスキーピング遺伝子等を除いた機能・特性等にて特定された遺伝子として理解される。前者には後方で特定される初期化物質を用いる技術的思想は記載も示唆もされていない。また、出願時は ES 細胞や卵などの全成分を用いて核の初期化を行っており、初期化が限定された数の因子で起きるのか、起きるとすればどのような機能や特性を有する因子がどれほどの種類必要であるのかなど、全く分かっておらず、WO2005 / 080598 に開示されたスクリーニング方法を用いて、存在するかも分からない特定の核初期化因子を得るのは過度な負担を要し、動機付けがあったとはいえない。WO2005 / 080598 において、多くの組織や細胞中に共通して一定量発現する遺伝子が体細胞の核の初期化物質に含有されないことを、当業者が容易に想到できたとは考えることができない。

(第 2 点)

- ・審判側意見：本願の明細書には、請求項に記載された範囲まで拡張ないし一般化できるほど十分な記載がなく、特許法第 36 条第 4 項第 1 号または特許法第 36 条第 6 項第 1 号に規定する要件を満たしていないのではないかと。
- ・出願人上申：本願発明は、無数に必要なかと思われていた体細胞の初期化に必要な因子が 3 または 4 個の遺伝子で済み、これらを同時に体細胞へ導入することで核を簡便に初期化できることを示した「パイニア発明」。本願明細書は、請求項の「ES 細胞で特異的な発現を示す遺伝子および ES 細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子」の全てを具体的には開示していないが、当業者であれば、明細書の豊富な実施例に裏付けられた本願発明の開示に接すれば、請求項記載の特定の遺伝子を用いれば体細胞から多能性細胞を製造しうることは認識できる。事実、Lin28 や NR5A2 と呼ばれた ES 細胞で特異的な発現を示す遺伝子を用いて体細胞より多能性幹細胞を製造する技術が生まれた。このこと自

体、本件発明が産業の発達への寄与にまさに貢献していることを示している。

パイオニア発明においては技術常識が参酌できないため、もし、発明の詳細な説明に記載された具体例に対してその技術の拡張ないし一般化ができないとの理由でパイオニア発明の権利範囲が具体例のみに限定されれば、後続発明はパイオニア発明の範囲外のものとなり、後続発明とパイオニア発明は同等に取り扱われることになる。そうすると、パイオニア発明の出願人は、後から出願される後続発明との開発競争に巻き込まれることを想定して、実施例を充足させることを余儀なくされる。このことは、パイオニア発明者に過度な負担を強いることになるし、パイオニア発明の公表が遅れ、その技術分野での発展を妨げることになる。このような事態は、産業の発展を目的とした特許制度の理念とは異なる。

本願発明に対してあてはめると、「ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子」を充足する全ての遺伝子を用いて誘導多能性幹細胞を製造できるか否かを探索し終えるまで本願発明の開示ができなかったとすると、再生医療の発展が遅れる事態になる。

本願発明は、パイオニア発明であることを考慮し、表4で開示された成功例である24遺伝子等の特徴より、体細胞の核の初期化物質を「ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子」とするような拡張または一般化が許容されるべき。

(B) 補正案

【請求項1】

以下の(1)～(4)の工程を含む、誘導多能性幹細胞の製造方法：

- (1) ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子を体細胞に導入する工程、
- (2) 工程(1)で得られた細胞を培地中で培養し、内在性のOct3/4遺伝子及びNanog遺伝子を発現する細胞を生成させる工程、
- (3) 工程(2)で生成した細胞のうち、ES細胞様の形態を示す細胞を選別する工程、

- (4) 工程(3)で選別した細胞を培地中でさらに培養する工程。

【請求項2】

ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子がOct3/4を含む、請求項1記載の製造方法。

3. 審尋書 (H24.12.11)

- ① ES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子について、どのような遺伝子まで含まれるか明確でない。
- ② ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子について、何細胞に対してどの程度特異的なものを包含するかが不明確である。また、表5の欄に当該標榜して記載されている遺伝子は4因子に含まれない(当該遺伝子を導入してiPS細胞を製造したことは明細書で裏付けられていない)。
- ③ 明細書記載・技術情報を参酌しても4因子以外のような遺伝子が初期化因子か不明である(過度な実験を要する)。
- ④ WO2005 / 80598には初期化因子を導入してiPS細胞を製造する願望が記載されているところ、具体的に4因子を特定したことが当該文献に対し進歩性が認められる技術的特徴と思われる。
- ⑤ パイオニア発明であることは確かであり、通常なら「製造方法により得られた物」も権利範囲であるところだが、残念ながら当該物はES細胞と区別できず、新規性がないという結果になっている。しかしだからといって実施可能要件やサポート要件を緩くはできない。

4. 出願人補正案 (H24.12.28)

請求項1の(1)を、「ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子から選択されるOct3/4を含む少なくとも3種の遺伝子を体細胞に導入する工程、」と補正。

- 1) 審尋書の①②に対して：「ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子から選択される遺伝子」については、たとえその数は多くても、条件や機能によって限定された一連の遺伝子群として当業者が明確に把握できる。
- 2) 審尋書の③に対して：明細書全体を通して、3種類

の遺伝子を導入することで細胞の初期化が行えることが記載されている。さらに実施例2には Oct3/4 を含む3種の遺伝子を用いた場合に少なくとも1つのコロニーが形成されることが確認されていて、実施例6では Oct3/4 以外には代替遺伝子が存在することが確認されている。それ以外の2因子についてはパイオニア発明であることを考慮してほしい(多少の作業の手間を要するとしても本願開示に接した当業者は誘導多能性幹細胞が得られるであろうとの認識を持つはず:「過度」かどうかは試行錯誤の数ではなく、その結果が得られるであろうという認識を当業者が持つかどうかで判断されるべき)。

5. 対応記録(1回目)(H25.6.25)

- 1) 11・29 補正案につき①②を再度検討した補正案を提出されたい。
- 2) 4因子が含まれるようにするには、例えば「ES細胞で高発現する遺伝子」「多能性維持に必須の遺伝子」といった記載が考えられるが、その場合には c-Myc がそのような遺伝子に含まれることが出願時の技術常識から理解できることを説明する必要がある。

6. 補正案(H25.7.16)

【請求項1】

以下の(1)～(3)の工程を含む、誘導多能性幹細胞の製造方法:

- (1) ES細胞で特異的な発現または高発現を示す遺伝子、WntシグナルまたはLIFシグナルにより活性化される転写因子から成る遺伝子、ES細胞の分化多能性維持に必須の遺伝子からなる遺伝子ならびにそれらのファミリー遺伝子から、体細胞に導入することにより内在性のOct3/4遺伝子及びNanog遺伝子を発現させる遺伝子を選択する工程、
- (2) 工程(1)で選択された遺伝子を体細胞に導入する工程、および
- (3) 工程(2)で選別した細胞を培養する工程。

7. 対応記録(3回目)(H25.7.18)

補正案の記載不備を修正するとともに、新たにクレームに導入された「WntシグナルまたはLIFシグナルにより活性化される転写因子」が多能性維持に関与するものであることを説明されたい。前回指摘のc-Mycの説明もその時に。

8. 補正案(H25.8.1)

【請求項1】

以下の(1)～(4)の工程を含む、誘導多能性幹細胞の製造方法:

- (1) ES細胞で特異的な発現または高発現を示す遺伝子、WntシグナルまたはLIFシグナルにより活性化される転写因子をコードする遺伝子、ES細胞の分化多能性維持に必須の遺伝子、およびそれらのファミリー遺伝子から、体細胞へ導入することにより内在性のOct3/4遺伝子及びNanog遺伝子を発現させる遺伝子の組み合わせを選択する工程、
- (2) 工程(1)で選択された遺伝子の組み合わせを体細胞に導入する工程、および
- (3) 工程(2)で選別した細胞を培養する工程。

A) 「Wntシグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子」について

明細書中に核初期化因子として β -cateninが例示され、「Wntシグナルで活性化され」「多能性維持に関与している」等の記載がある。

また、明細書で引用している文献の記載からも、当業者には、Wntシグナルの活性化がES細胞の多能性維持において重要な役割を果たしていると理解できる。従って「Wnt遺伝子シグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子」は「ES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子」に包含される。

なお、「Wntシグナル」とは「カノニカルWnt経路」を意味するものと理解でき、従って「Wntシグナルにより活性化される因子」としては β -cateninのほかWnt標的遺伝子等が例示される。

B) 「LIFシグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子」について

Stat3は明細書中に本願発明の核初期化因子として例示されている。Stat3は「LIFシグナルにより活性化される転写因子」として表5に記載されているほか、「Stat3の活性化によりLIFが働き、多能性維持に重要な役割を果たしている」と記載されている。後者記載の根拠論文には「ES細胞においてSTAT3Fの発現によりgp-130を介するSTAT3の活性を減少させ、そのことで自己複製を阻止し、分化誘導を促進する」と記載されていることから、LIFシグナルで活性化される因子の一員である

STAT3を阻害することで多能性が失われることが理解できる。

従って「LIF 遺伝子シグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子」は「ES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子」に包含される。

なお、LIFシグナルとは、引用文献にも記載されているとおり、gp-130とLIFレセプターの二量体化からJAKリン酸化、転写因子STATの標的遺伝子の発現に通じる一連の経路として理解され、「LIFシグナルにより活性化される因子」として、この経路上にあるJAK、STAT、および標的遺伝子が例示される。

C) c-Mycが、「ES細胞で特異的な発現または高発現を示す遺伝子、WntシグナルまたはLIFシグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子、及びES細胞の分化多能性維持に必須の遺伝子」に含まれることについて

明細書中でc-Mycが「多能性維持に関与しているとの報告がある」と記載して引用している文献中に「RT-PCR analysis showed that Myc transcripts were elevated in ES cells」と記載され、c-MycはES細胞で発現が高い遺伝子であることが示されている。さらに同じ文献に、c-MycがLIFシグナルの標的遺伝子であることが示されている。

よって、c-Mycは「ES細胞で特異的な発現または高発現を示す遺伝子」「WntシグナルまたはLIFシグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子」のいずれにも該当する。

9. 審決 (H25.10.29)

上記やりとりの後、H25年8月6日に正式な拒絶理由通知(下記)が発せられ、続いて同年10月29日に現査定を取り消す、本願の発明は特許すべきものとする、との審決がなされた。

(拒絶理由通知の内容)

1. 「初期化を誘導する遺伝子」「ES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆される遺伝子」の具体的な範囲が不明
2. 山中4因子によりOct3/4遺伝子及びNanog遺伝子を発現する誘導多能性幹細胞を樹立できたことは明細書の記載から理解できたが、この組み合わせが「ES細胞で特異的な発現を示す遺伝子及びES細胞の分化多能性維持における重要な役割が示唆さ

れる遺伝子から選択される遺伝子」に該当するとは認められない。

10. 考察

本出願クレームが特許化されたことは、大学等の基礎研究の立場からは朗報といえる。なぜなら、大学等では、例えば病気の標的因子を見つけ出す機会が多いが、その標的を阻害或いは活性化する医薬を設計することは少ない。そこで、新規標的の阻害/活性化剤を含む当該病気の治療薬といった出願や、当該標的でスクリーニングして得られるべき医薬の出願をしても、前者では実施可能要件を問われ、後者ではリーチスルーとされ、当該標的に関する知見を活用して将来得られるべき医薬にまでは権利を及ぼすことはできないとされてきた。ところが、審決では、パイオニア発明ならこれが許されることを事実上認めたのである。基礎研究者にとってはまことに喜ばしいことだが、当然、疑問も湧く。リーチスルーを認めることと認めないことは、1か0かの、2者択一である。然るに、パイオニア発明であるかどうかについては、どこからどこまでそう定義して良いのか、その境界線が不明である。例えば原因不明の病気の標的分子を見いだすことも、当該病気の治療の将来を切り開くパイオニア性を十分に持つといえるが、iPS細胞を誘導する4因子の発見に比べたらパイオニア性が低いという判断になるのかもしれない。しかし、それならば、何を基準として、どこまでが「パイオニア発明」と認められるのか。

また一方、出願人は、「過度」かどうかは試行錯誤の数ではなく、その結果が得られるであろうという認識を当業者が持つかどうかで判断されるべき、と言っている。

然るに、今回のケースでは、単純に1つの因子を探し出すのではなく、相当数の候補の中から、複数因子の組み合わせとして選び出すのであるから、単純に試行錯誤の度合いを考えれば明らかに過度と言わざるを得ない(まず多数の因子を使って成功することを確かめてから1つずつ減らして不要な因子を除いていくなどの面倒な工夫を要する)。通常の出願では、いくら「結果が得られるであろうという認識を当業者が持つ」場合でも、将来のスクリーニングの成果物まで権利範囲に含めることはできない。パイオニア発明が、「結果が得られるであろうという認識」を当業者に新たに与える貢献を果たすものであったとしても、試行錯誤クレームが無制限に許されて良いのか、もし許される

としても、どの程度までなら可能と考えるべきなのか、との疑問は生じる。

この点、本章（2・新たに日本で特許となったiPS細胞特許の分析）の最初の項目（1・特願2009-056748号 特許審決の検討）において、審査基準の事例「抗生物質Aを産生するストレプトミセス グリゼウス」に言及している。この事例では、「人為的突然変異処理の方法を用いて追試を行えば、当業者に期待し得る程度を超える試行錯誤や複雑高度な実験等を必要とせずに、抗生物質Aを産生するという性質を有するストレプトミセス グリゼウスを再現性をもって取得できることを、意見書において主張するとともに、実験成績証明書を提出してその主張を裏付けることによって、拒絶理由はいずれも解消する」と説明している。従って、本件においても、実験成績証明書はないものの、他の文献による成功例を示して同様な主張をすることで、リーチスルー性を有するクレームの特許性が認められたものとも考えられる。しかし、単純にそれで良いのなら、スクリーニングAによって再現性良く目的物が得られることを示しさえすれば、スクリーニングAで今後得られるべき未知の対象につき、全て権利対象とすることができることになりかねず、今迄の審査の常識から大きく逸脱することになる。従って、ストレプトミセス グリゼウスのケース、本件クレームのケースの間に、試行錯誤の点で考慮すべき質的な違いがあるのかどうか（一方は単なる突然変異の導入であり、もう一方は分子の未知の組み合わせの探索であるので、表面上違うのは明白としても）、あるならどういった点か、それにも関わらずパイオニア性を配慮できるのはどこまでか、等に関して明確化しておかなければ今後混乱をもたらしかねない。

最後に、今回のケースは、ある独創的なスクリーニング方法Aを考案していたところ、それを応用したスクリーニングA'によって、従来は数個に絞り込む可能性自体が疑問視されていた画期的な因子の組み合わせ（山中因子）を見つけ出したということである。Aは既に公知であり、AからA'への応用自体に少なくとも劇的な違いはない（基本的に、スクリーニング対象をステップ1記載の遺伝子に絞ったことのみである）。従って、パイオニア性が認められたのは、当該応用手法（すなわち本願発明）の構成というよりも、むしろそれによって得られる効果（想定を超えた画期的な因子をスクリーニングできること）である、という

ことに留意する必要がある。パイオニア発明（パイオニア的研究成果かどうかではなく）かどうかを判断する場面においての、そのことの妥当性についても、今後検証する必要があるだろう。

（3） パテントプールについての検討

（担当 新村 和久、金丸 清隆）

1. 背景

iPS細胞関連技術はその有用性への期待から、各国で開発が進められており、また、iPS細胞関連特許権が各国で次々と登録されている。

これらiPS細胞関連特許権の詳細に関しては、既に当委員会より過去の答申において、iPS細胞が始めて国内外で権利成立する過程や、その権利範囲についての日米欧での差異について詳細に言及している。

さらに、ヒトiPS細胞の特許権を巡る争いについても、iPierian社の事例を中心に、京都大学と提携に至った経緯を報告し、研究開発の効率的な推進の為、係争ではなく、ライセンスを中心とした活用の重要性にも言及している。

これらを踏まえて、iPS細胞関連技術について、国際的競争力という観点から鑑みると、下記3点のポイントが存在すると考えられる。

- ①有用性への期待から研究開発・技術開発の真ただ中にあり、
- ②特許権の権利範囲は各国で異なるなど、明確な線引きは未だなされておらず、
- ③一刻も早い実用化が望まれるため、権利関係を必ずしも争うことが得策とは限らない。

ここで、マウスiPS細胞を世界で初めて樹立した山中教授は、iPS細胞に関する特許権を取得する意義は、『独占する為ではなく、他人に独占させない為』として、iPSアカデミアジャパンを通して多数の研究機関に対し実施許諾を行っている。このこともES細胞に変わり得る技術として、現在各国で広く普及した要因と考えられる。

つまり、iPS細胞の実用化への道筋には多大な労力と困難性があり、早期の実現化を強く望んでいたからこそ、独占ではなくプレーヤーの増加を選択されたのであり、この方向性を推進するような方策として、特許権による独占ではなく、上記③の観点を中心としたパテントプール・標準化の可能性について調査を行った。

2. パテントプールについて

①パテントプールの歴史

パテントプールの歴史は古く、最初のパテントプールは1856年において米国のミシン産業において形成された。その後、1907年にアニメ産業分野に、1917年、米国の飛行機産業分野において形成されるなど、産業に限定されることなく形成されてきた。

このパテントプールの位置づけは、画像圧縮規格のMPEG-2に係るパテントプールにおいて、大きく転換を迎えることになる。具体的には、国際標準化を戦略的に進める上で、標準規格必須特許に関するパテントプールの形成を組み込む方法論が活用されることとなった。

このように、パテントプールは特許権のクロスライセンスが起源であり、その後の様々な改善を通じて、クロスライセンスに参加する全ての特許をパッケージライセンス可能なようなパテントプールの形成へと発展していった。

②パテントプールの特徴

パテントプールは、一技術に使用に対して特許権者が多数存在する場合に、複数の権利者とのライセンス手続きの煩雑さ、個々のライセンス料の高騰等の問題を解消し、標準技術を普及する方策として利用される。

具体的には、複数の権利者がそれぞれの所有する特許権等についてライセンスする権限を特定の企業・組織に委託し、当該企業・組織を通じて必要なライセンスを受けるといった枠組みを設けることで、多数の権利者が存在する状況におけるライセンスの一括許諾やライセンス料率の低減が可能となる。

(例) MPEG-LA (MPEG技術の特許権を一括ライセンスする管理会社)

③パテントプールの問題点

一方、標準化におけるパテントプールの形成の課題としては、新興国を含めたプレーヤーが増加し、技術が多様化した現在において、標準規格を選定した特定企業間のみで標準必須特許を完全に網羅することが困難という点が挙げられる。

これは、標準化技術が普及した後に、規格選定外の第三者が標準必須特許を所有した場合に、訴訟に発展するリスクが存在することを意味する。実際に標準化技術は、多くの事業者によって利用されるため、パテントトロールと呼ばれる権利行使を目的とする組織の標的となりやすい。

また、市場における競争が制限され得る可能性等があることから、標準化活動・規格に係る特許権についてのパテントプールに関する独占禁止法上の問題点も存在する。

この点、標準化活動自体が直ちに独占禁止法上問題となるべきものではないこと、および規格化されることにより利用を求めるユーザーへのメリットが大きいことから問題ないと考える。この点は『7. iPS細胞標準化に関する考察』にて後述する。

3. 標準化について

①標準化の類型

基本的な標準は下記3類型となる。

A) デジュール標準

公的標準。公的で明文化され公開された手続きによって作成された標準。(例) 写真フィルム感度

B) フォーラム標準

関心のある企業等が集まってフォーラムを結成して作成した標準。(例) DVD

C) デファクト標準

事実上の標準。個別企業等の標準が、市場の取捨選択・淘汰によって市場で支配的となったもの。(例) Windows

②再生医療に関する我が国での標準化の取り組み

再生医療の基礎的研究成果を実用化に繋げる為の課題について議論を行うべく、産業界の団体として再生医療イノベーションフォーラム (FIRM) が平成23年6月に設立された。標準化・規格化に関してもWGの1つとして設けられているが、現時点では対象とすべきものの絞り込みの検討段階であり、国際標準案の提示には時間がかかると予測される。

4. バイオ・ライフサイエンス産業と他産業の産業構造の違い

外部技術の取り入れを指標としたゲイリー・ピサノの研究において、バイオ企業は、設立後年数を経るに従い、外部技術を取り入れるよりも、内部技術の改良に着手する内向き志向が高いことが報告されている。

この一因として、多くの産業、例えば半導体の場合は、その半導体の性能向上に資する新たな技術開発した場合、その半導体を利用した製品 (CPUが動くなど) の成功確率はある程度確実性を持って予見可能だが、バイオ分野の場合、優れた技術を開発しても、技

術の応用先である生命現象の複雑さ・未解明の要素の存在ゆえに、その技術が実用化されるか否かの見通しは極めて困難であり、その予見性を高めるための掘り下げた研究が必要であることが述べられている。

このような外部の技術導入に関する指向性の違い等により、バイオ分野において標準化・パテントプールが馴染まないと考えられていた可能性が考えられる。

5. 我が国での iPS 細胞の研究・特許権の状況に関するヒアリング

本年度の活動として、iPS 細胞研究所 (CiRA) にヒアリングに伺った際、標準化・パテントプールの可能性についても意見交換を行い、実務に携わる中で、標準化等の障害となりうる点について貴重な意見を頂戴した。

①最適化技術を断定できない (技術上の問題)。

A) iPS 細胞の作製には、現在、特定の 6 つの因子が使用されている。様々な試行錯誤の末、当該 6 つの因子の使用という結論になった。

B) iPS 細胞の作製に供する細胞 (因子が導入される細胞) の種類によって、因子の有効性に差があるという現象が見られた。

C) iPS 細胞の提供先によって用途は異なるが、同じ提供先でも良好に使用できる細胞と、まれに分化抵抗性を示す細胞があった。CiRA では、良好に使用できる細胞と分化抵抗性を示す細胞との比較研究を行い、研究成果の特許化を目指している。

D) さらに、分化抵抗性について、iPS 細胞の作製方法と分化抵抗性とは因果関係はないと考えている。分化抵抗性については細胞の選択基準・選択方法がより重要であり、この技術の開発及び特許化を目指す。

②標準化・パテントプール形成の動機づけが乏しい (インセンティブの問題)。

A) 必須標準特許の選定が困難。

B) プールされるべき特許権の価値評価が難しい。

C) iPS 細胞関連技術について様々な技術が存在するが、実際に使用可能な技術を有する組織は限られているという心証なので、直接クロスライセンスが効率的と考えられる。

この点、標準化等の可能性の検証の為、理屈上の検証となる非礼をどうかご容赦いただきたいが、上記①の技術上の問題に関しては、今後は様々な権利が発生することが予測され、その結果、権利の錯綜が起り

得ることが懸念される。従って、iPS 細胞に関して有効な特許権 (技術) を所有しているプレーヤーに限られているのであれば、標準的な技術を用いるようなコンセンサスを得る方が、再生医療の早期実現という観点からは望ましいと考えられる。

上記②に関しても、前述の再生医療で標準化に取り組んでいる FIRM と協調するなど、産業界団体と歩調を合わせることによる推進方法が考えられる。また、2013 年の日本再興戦略においても国際標準化を推進させる旨明記されているように、国家戦略として国際標準化の推進が掲げられていることから、我が国発のバイオニア発明である iPS 細胞こそ、標準化の困難性を乗り越えてオールジャパンで取り組むべき課題と立案する。

6. iPS 細胞におけるパテントプール形成の可能性

①パテントプールに注目すべき理由

上記 2. ①で述べたように、パテントプールは事業を推進する上で最も効率的となるように、同業者間での話し合いをもって変遷を遂げている。この経緯に鑑みると、今までに成立したパテントプールの要件に当てはまるか否かのみで、パテントプール成立可能性を論じるべきではないと考えられる。

例えば、近年注目を集める 3D プリンタも発明者は日本人 (小玉秀男氏) であるが、特許審査請求に至らず、3D Systems 創始者の Cheryl W. Hulls 氏により特許権の取得、事業化が行われたことが話題を集めたことは記憶に新しい。また、基本特許である『レーザー焼結法』が 2014 年 2 月に消滅することから、市場参入障壁が下がり注目を集めているわけであるが、周辺技術の特許権を巡る争いは継続している。こうした基本特許権とその消滅後の周辺特許権による市場優位獲得競争の図式は、将来 iPS 細胞の実用化を巡る特許権にも訪れるかもしれない。

実際に、iPS 細胞の最先の特許出願に基づく特許権は 2026 年に消滅する一方、再生医療の市場性予測は、2020 年に 950 億円、2030 年に 5,500 億円、2050 年に 1.3 兆円と算出されている。つまり、国際競争力確保という観点からは、基礎出願が消滅した後の特許ポートフォリオも視野に入れるなど、市場性の推移を踏まえた上での戦略が重要と考えられる。

② iPS 細胞関連技術でのパテントプール形成の可能性

iPS 細胞に関するパテントプールは、既に数年前に

特許庁より言及されている。また、iPS アカデミアジャパンの設立時の趣旨からもパテントプール形成に努めることが言及されている。

これに加えて、上述のバイオ・ライフサイエンス分野の産業構造が内向きである特性を踏まえれば、単独組織において実用化技術を網羅する完全な特許ポートフォリオの形成は非現実的であろう。

実際に過去の答申にて報告しているように、iPS 細胞の基礎特許権が各国で成立した一方、その権利範囲の広さは各国で異なる。さらに、iPS 細胞品質評価方法や iPS 細胞からの分化方法など多種の技術の報告がなされている。再生医療への応用にあたって、これらの中から複数の権利を使用する必要があると思われるところ、これらは様々な国の様々な権利者に属するため、権利の錯綜が生じる可能性を孕んでいる。

これらの状況を鑑みると、再生医療という技術を実用化する際に、特許権の権利錯綜による障害が発生しないような相互互恵関係を形成するという点を主眼に置くことが建設的であり、国際競争力確保という観点からは、この国際的な協調でリーダーシップを発揮し、産官学一体となって日本国の技術の占める比率を高めた戦略を作り上げることが重要と考える。

③ iPS 細胞の特許権の現状

iPS の特許のプール化を目指す iPS アカデミアジャパンの現行特許ポートフォリオを HP より抽出した。(2013 年 11 月時)

A) 特徴

- ・再実施権付実施許諾を受けている。
- ・許諾を受け保有している特許出願件数は約 70 ファミリー (約 280 件)
- ・約 70 件が特許権として成立。(日本、米国、欧州を含む全世界)。

B) カテゴリー * () 内の数字は京都大学単独特許出願件数

- ・iPS 細胞樹立 33 件 (26 件)
- ・維持・増殖 3 件 (1 件)
- ・分離・精製 7 件 (7 件)
- ・保存 1 件 (1 件)
- ・分化誘導 14 件 (8 件)
- ・再生医療 2 件 (1 件)
- ・創薬 11 件 (6 件)

C) 考察

公開されている範囲では、京都大学所有の権利が大

多数を占め、外国組織所有の特許出願はほとんど記載されていない。

その一方で、2011 年 6 月時点での国別の iPS 細胞関連学術論文数 (政策研 辰巳ら)、日本は 2 位ではあるものの、米国に大きく水をあけられ、また、他国も積極的な研究を推進していることから、我が国単独で iPS 細胞に関する主要な特許ポートフォリオを構築できるとはいいがたい。

さらに、Thomson Reuters Cortellis にて、iPS 細胞の製法に関する公開された特許出願を抽出し (2013 年 8 月時)、京都大学の単独特許出願が占める比率を算出したところ、34/196 件との結果が得られた。このことから、現行の特許ポートフォリオは、必ずしも iPS 細胞関連の重要な技術を網羅できているとは考えにくい。

④ iPS 細胞のライセンスに関して

(山中教授の iPS 細胞の特許権取得の趣旨に立ち返れば) iPS 細胞による医療応用を加速するにはより多くの研究者の参加が望まれるところ、複数の機関に iPS 細胞に関する特許権が分散した結果、研究を推進する為に複数の特許権の所有機関とのライセンス交渉が必要となる懸念がある。また、それぞれが自組織の技術を標準化させるべく、それぞれの iPS 細胞を用いた創薬研究や臨床研究を行った場合、データの互換性の問題も生じ得る点が危惧される。

実際に、iPS 細胞を用いた研究の出口の 1 つとして、創薬ツールとしての活用が挙げられるが、既に海外において外資企業と大学との連携が活発に行われている (CRDS 報告書)。

一方で、これらの企業全てとの CiRA とのライセンス情報は調べた限りでは発見できなかった。今後 iPS 細胞を用いた創薬ツールとしての活用成果が上がり、かつ CiRA 以外の特許権に基づく技術での成果であった場合、国内で如何に特許権の権利範囲を広く獲得しようとも、ガラパゴス化に陥る懸念がある。これは再生医療への応用でも同様であろう。

さらに、日本国内でのみ特許権が広く成立し続けた場合のデメリットとして、これらの企業にとって日本での共同研究のインセンティブは相対的に低下することが懸念される。

7. iPS 細胞標準化に関する考察

①各標準への当てはめ

A) デファクト標準

上記3種の標準化のうち、デファクト標準は直接事業として展開しない CiRA や iPS アカデミアジャパンが主導しての標準化は困難と考えられる。

これは、セルシード社のように、彼らの所有する温度感受性培養法が、その医療応用用途において唯一の培養法であるなど、事実上他者の参入障壁を強固に形成できているのであれば、企業が汎用化戦略を積極的に図ることによってデファクト標準化の可能性があるかもしれないが、現状 iPS 細胞の樹立方法が完全に確立したとは言えない中で、京都大学主導の特許（群）のライセンスを受けなければならない状況が永続するという判断には、企業にとっての合理性がないと考えられるためである。

また、技術が多様化した昨今において、一社で技術を全て開発して独占するデファクト標準は困難となり、更に合意までに長い時間を要することから、1995年以降からフォーラム標準が増加しているといった標準化のトレンドの変化が見られる。iPS 細胞技術の場合も、多面的な技術の組み合わせで成立することから、デファクト標準の流れにはなりにくいと考えるのが妥当であろう。

B) デジュール標準

残る2つのデジュール標準とフォーラム標準に関しては、どちらも「話し合いによって標準を決定する」標準化活動である為、「コンセンサス標準」とも呼ばれる。

FIRM の WG において再生医療の ISO 標準化を指向するとの記載があるが、これはデジュール標準化に該当すると考えられる。

しかし、デジュール標準の問題点として、規格作成への参加者が多く、多くの修正意見により、当初目的としていた規格と異なったものが標準化されてしまうという実情がある。

この点、FIRM は再生医療全般を扱う為、iPS 細胞特有の項目に対しての優先順位がどの程度存在するかは不透明な部分がある。

C) フォーラム標準

フォーラム標準は、上述したデファクト標準の限界性から、技術の一部を開放し他社参入を促す目的で、デファクト標準の派生戦略として生まれてきた。

これは、特定技術の普及に関心のある複数の企業・

団体が集まることで組織を形成し、その組織が業界の実質的な標準を作るという進め方であり、特に近年の先端技術分野において主流となっている。

ただし、デジュール標準にも共通するが、コンセンサス標準は複数の企業が技術を持ち寄り、標準化を行う試みであり、合理的なライセンス条件や、他社参入規制の禁止などの特徴があることから、標準化活動自体では利益は発生しない。つまり製品中の自社単独での技術のシェアは相対的に低下する方向に向かう為、標準化した後の市場での優位性をどのように確保するかを考慮しながら標準化に関与していくことが重要となる。

②標準化の可能性についての考察

iPS 細胞のような多額の国家予算を用いたプロジェクト、かつ人道上の観点から早期実現が望まれているような分野においては、規格の段階で他者特許権回避の為の研究に時間と資金を投資することはできる限り避けることが合理的ではないかと考えられる。

何故なら、事業として実施を目指すセルシード社がデファクト標準を目指すことには合理性があるが、前述したように、デファクト標準は市場独占が可能だが、市場の立ち上がりは自社単独で行う必要があり、第3者を呼び込み市場を立ち上げるフォーラム標準に比べ、相対的に時間がかかるからである。

ここで、未解明の要素を多分に占める生命科学分野において、iPS 細胞の医療応用を進める為に国際的に協調することが重要であることは論を待たないと言っても過言ではないであろう。この際、現存する標準の種類に当てはめようとすると、フォーラム標準が合理的と考えられる。

しかしながら、上述したようにフォーラム標準は標準後の市場での優位性を視野に入れることが戦略上重要と言及されており、その点を重視すればするほど、『最も力のある組織にとって市場後の優位性が獲得できる iPS 細胞技術>倫理上の観点から最も良い iPS 細胞技術』と、本来の標準を目的とする趣旨から乖離する懸念があり、また独占禁止法上の問題も生じるであろう。

この点は、標準化の可否についてより詳細な検討が必要であるが、iPS 細胞の樹立方法や規格といった、現時点ですぐに市場性を獲得しない早期段階技術に対しては、再生医療に関する市場への支配力に重大な影響を及ぼさないと考えられる。

従って、フォーラム標準の適用、またはさらに派生形の標準の創成に注目している。これは、研究に用いるツールの最低限のインフラを整備し、研究のスタートラインを前進させる為の、市場参入を目指す全員に一律に恩恵を与えることを目的とするからである。

この必要性は、バイオ産業と他産業との構造の違いで言及したように、生命現象という未解明の分野を扱うが故に、『新たな知見の発見=創薬・再生医療に直結する技術』とならず、更なる研究開発が必要であるとのことは、2000年代のバイオベンチャーブームや近年の最新のバイオ研究の報告からも感覚的に明らかであろう。

これらの産業上の特性を考慮すれば、樹立・規格段階等の基礎段階に限定したiPS細胞の標準化は、少なくとも他産業よりも市場への支配力は低く、また、再生医療の早期実現により、治療を望む多くの方への福音をもたらすことから標準化による恩恵の方が大きいと思案する。

8. まとめ

4因子でのiPS細胞の樹立方法などの技術を世界に広く許諾したCiRA、iPSアカデミアジャパンのライセンス活動は、ES細胞研究の代替にiPS細胞を普及させた活動として極めて重要であったと考えられる。

実際に、医療応用という観点では、既に日本、米国、英国、フランス、オーストラリアなどが参加する「国際iPS細胞バンク」計画が発表されるなど、樹立細胞を国際的に一括して管理するバンクの設立が構想されており、如何に有効で高品質なiPS細胞を樹立し、医療に応用するか注目が集まっている。

一方、これらの周辺技術は、研究初期に広く多くの研究者に許諾したが故に、特許権という観点のみに限れば、様々な研究者により研究開発が行われる結果、権利の錯綜を生じやすい状況と予測される。

しかし、この「国際iPS細胞バンク」計画という極めて重要な構想に対して、バンク設置後に特許権の争いが起きることにより、特定樹立細胞の利用が制限され、また、利用料が高額化する等の事情により、国際的なiPS細胞医療普及の障害となることは大きな問題と考えられる。

また、こうした国際的な細胞バンクにおいては、当然細胞の品質面（標準）が議論されることが予測され

る為、これらの議論を踏まえた研究開発・特許出願を行うことが、将来標準化における必須特許権の認定を行う際に重要となると考えられる。

さらに必須標準特許権に含まれ得る技術を多数所有することで、他者特許権等に対しての実施許諾等の交渉が優位になる為、低額ライセンスでの実施可能なパテントプールの形成を主導できることが期待できる。

そして、これらの流れを日本が主導することで、日本の技術が大きく反映された標準となり、今までの研究開発投資が無駄にならないことに加えて、再生医療という国家的に大きく期待を集める分野でリーダーシップをとることが、国際競争力確保の観点から重要と考える。

その戦略において特許権は重要な位置を占めると考えられる為、知的財産の専門家たる我々弁理士がiPS細胞の特許権の権利範囲・活用に焦点を当てた提言を引き続き行っていくことは重要な使命であろう。引き続きiPS細胞の特許権に関する情報を調査していくと同時に、山中教授が実現した分化細胞の初期化というコンセプトを再生医療等に応用する為には、どのような技術が標準となり得るか、その際にどのような必須標準特許が存在し得るか、これらを踏まえた上で、今後生まれてくる基礎研究成果に対して、どのような特許権利範囲を取得していくべきか、検討を続けていきたい。

(4) 結論

新たに日本で認められた特許によって、日米欧を比較すると、日本の特許が最も権利範囲が広い結果となった。しかし、現在も、世界各国の研究室で、iPS細胞制作方法の効率改善、新たな因子の付加、初期化のメカニズムの解析が行われており、日本の優位性は予断を許さない。黄斑変性症への臨床治験の開始、iPS細胞バンクの設立への動きもあり、山中教授も、iPS細胞の臨床への応用を早く進めようと努力されている。一方で、米国での世界iPS細胞バンクの設立の動き、iPS細胞から分化したセルラインの販売等、日本を抜きにしての動きもある。このような現状において、山中因子を利用したiPS細胞作成方法の標準化、或いは日本主導のパテントプールも視野に入れて、再度、戦略を練り直す必要性を感じる。

(原稿受領 2014. 9. 16)