

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

石埜 正穂

札幌医科大学医学部医科的財産管理学 教授

Tel: 011-611-2111 内線 2780



《PROFILE》

略歴:

1988年3月
1988年4月
1991年4月より

札幌医科大学大学院医学研究科博士過程修了
セントルイス大学分子ウイルス学研究所ポスドクトラルフェロー。
札幌医科大学勤務。
医学部付属がん研究所生化学部門助手、医学部衛生学講座准教授を経て、2011年10月より現職。

2002年に弁理士試験合格後は、兼任として札幌医科大学知的財産管理室長、同附属産学地域連携センター副所長。同じく兼任として北海道臨床開発機構 TR 推進部 臨床開発企画・管理担当。

1 はじめに

本稿では、iPS 細胞技術に関する特許がどのような状況にあり、どう評価できるかについて考察する。また、iPS 細胞技術の側面から、今後の再生医療を展望する。

2 ノーベル賞のストーリー性と iPS 細胞技術

山中伸弥教授が、ジョン・ガードン博士とともに「成熟した細胞をリプログラミングさせて多能性にできることの発見」についてノーベル医学生理学賞を受賞した。それぞれ同賞受賞に相応しい優れた研究者であったにしても、この2名について共同の受賞者とされたのは、やや意表を突かれる内容であったと思う。

ジョン・ガードン博士がオタマジャクシの核を受精卵の細胞質でリプログラミングすることに成功してから、山中伸弥教授がマウスを用いてごく少数かつ必要十分なリプログラミング遺伝子を発見するに至るまでの間には、山中教授自身らも含めた多数の科学者による研究成果の蓄積があった。この中で、関係者の間では、リプログラミング因子の発見といった偉業の達成においてやはり重要な貢献をしたルドルフ・イェーニッシュ教授らが山中伸弥教授と一緒に受賞するのではないかとの予想もあった。しかしながら選考委員会は、「成熟した細胞をリプログラミングさせて多能性にできることの発見」と

いう壮大な一括りの概念を持ち出し、そこに関与した夥しい優れた研究の中から、その入口に当るジョン・ガードン博士の研究と、いわば出口に当る山中伸弥教授の研究を選び出し、この2名にノーベル賞を付与するというストーリーを演出した(図1)。

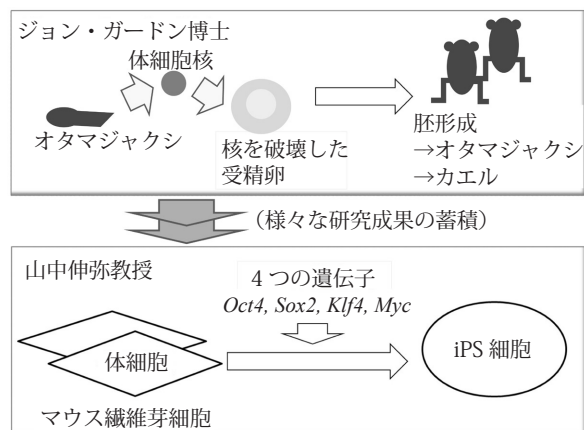


図1

ちなみに ES 細胞研究も iPS 細胞の誕生と切っても切れない関係にあるところ、マウスを用いて最初の有用な ES 細胞を作製したマーティン・エヴァンズ博士は、「遺伝子ノックアウトマウス」作製技術(胚性幹細胞を用い、マウスの特定の遺伝子を改変する原理の発見)という別次元の括りの中で、マリオ・カベッキ博士、オリバー・スミシーズ博士とともに、既にノーベル賞を受賞している(2007年)。

3 iPS 細胞技術と特許権

3.1 山中教授らの京大特許出願

そのような中、iPS 細胞技術の知的財産権に関してはどのような状況になっているのだろうか。まず、「少数かつ必要十分なリプログラミング遺伝子」が実際に存在するということを、その具体的遺伝子とともに世界で初めて示したのは、もちろん山中教授らであり、京都大学はこの画期的成果をもとに、それら因子またはそのファミリー遺伝子等を使用した iPS 細胞の製造に係る特許を各国で成立させている（日本国特許 4183742 および 5098028, 欧州特許 EP1970446, 米国特許 8058065, 8278104 など）。しかしながら、前述のように、多数の研究者による様々な研究の蓄積があったからこそ山中教授らがこれらの因子の発見に至ることができた、といった背景も知的財産権の検討においては重要になってくる。

3.2 iPS 細胞が完成する前に出願された特許出願

こういった研究の蓄積の中で、リプログラミングに関する研究を独自に展開していたイーニッシュ教授らは、山中教授らの iPS 細胞に関する最初の国際特許出願 WO2005/080598 の出願日より前に、初期化細胞関連の米国出願 2008/0280362 をしており、そこから派生したいくつかの権利が実際に米国内で成立しつつある。そのうち 2011 年 12 月に登録された米国特許 8071369 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 タンパク質コード核酸を含む単離された初代細胞を含む組成物」という極めて興味深いクレームを成立させている。「単離された」などの限定的表現を巡る解釈にもよるが、このクレームは、初代細胞がウイルスベクターなどのプロモータに連結された Oct4 遺伝子を含んでいる状態、すなわち山中教授らの発明の標準的な実施形態における中間産物を包含している可能性がある。そして、もしそうだとすると、少なくとも京大の上記米国各特許はこの 8071369 特許を利用せざるを得ない関係に位置することになる（なお、欧州特許に含まれる「遺伝子産物」を使用する実施形態等は範囲外となる）。

イーニッシュ教授らは、iPS 細胞を最初に完成させ

ることはできなかったが、少なくとも Oct4 遺伝子を導入した初代細胞の作成に関しては、おそらく世界で最初に特許出願をした。そしてその真の重要性（標準的な方法で作成される iPS 細胞の中間産物たり得るといったこと）については、出願後にいわば後出しで認識した可能性があるにしても、その権利を米国で成立させることにとりあえず成功したのは確かである。「外来の Oct4 遺伝子を含んだ初代細胞」といった、一見 iPS 細胞の成果と関係なさそうに見える特許が、このような潜在的可能性を包含するに至っているものであり、基礎・先端研究の流れの中における深い洞察と俯瞰的な視野に立った基本特許の獲得戦略の重要性を改めて認識させられる。

3.3 京大特許出願の位置づけ

一方、山中教授らの研究における最大のインパクトは、「厳選された数個の遺伝子」で体細胞のリプログラミングを実現できる、という驚くべき事実の発見であった。ところがこの知見を参考にして、世界各国の研究室から様々な（山中因子とは別の）遺伝子や化学物質を活用した iPS 細胞の樹立が短期間のうちに相次いで報告され、特許出願もなされた。原理的には、これらの、別途因子を使用した iPS 細胞の樹立方法は、京大特許を活用する必要のない（京大特許に抵触しない）方法であるとともに、それぞれ独立した特許を生むことになる。そうすると、山中教授らの成果は、その学問上のインパクトの大きさにも拘わらず、iPS 細胞の実用化の場面で誰もが活用するような基本特許の取得に繋がらずに終わってしまう可能性もある。

しかしながらこの点、当初の京大の出願によってカバーされる因子を使用した iPS 細胞誘導方法（Y 法とする）は、結局のところ、他の多くの誘導方法より優れているものと見られている。しかも、世界各国の研究者によって、Y 法を使用した多数の研究成果が次々に報告されている状況にあり、それらの情報の蓄積を背景として、Y 法が最も標準的な手法として定着しつつあるのが現状である。

勿論、上述のような、Y 法の特許ではカバーされない他の誘導方法（代表して X 法とする）が今後使用されるようになる可能性も存在する。Y 法よりも格段に優れた X 法が登場してくる可能性も否定できない。ただ、X 法を用いたデータの蓄積に関して相当な挽回が図られな

い限り、X法が少なくとも汎用性ある手法としての地位を勝ち得ることはできない。逆に現状では、Y法をベースに、そこにさらに磨きをかけたり、その実現性をさらに向上させるような技術（因子の安全で効果的な導入手段など）がどんどん蓄積している状況にある。これは、細胞や生体システムが未だにブラックボックスに近い複雑さを備えており、研究を行う第三者にとって、参照すべきデータの蓄積がなく手探り状態の環境にあるX法を使用するインセンティブが低いためでもある。

しかしながら、将来iPS細胞技術自体が再生医療ビジネス等として大きな利益を生むことが明確になるなどして、Y法を回避する技術の実用化に対するインセンティブが生じてくれば、X法のデータについて組織的な蓄積が図られるような場面も原理上は存在する。一方、Y法とX法の両方の特許を活用したiPS細胞が最も優れているといったような認識が今後生じてくる素地も十分あり、その場合、Y法に、X法などに係る複数の特許が絡んだ方法が標準的なiPS細胞作成手段として普及する可能性もある。

4 再生医療実現におけるiPS細胞の展望と特許

4.1 さらなる技術の蓄積の必要性

さて、iPS細胞実用化の今後であるが、生体機能を解析したり、病気の分子的解明を行ったりする基礎研究の源として、あるいは創薬においてスクリーニングや安全性・効果の評価を効率よく行うためのツールとして、今後速やかな活用がなされ、医学の進歩に大いに資することが期待される。

しかしながら、医学的に最も直接的な期待を集め、また社会・経済的な価値を生み出す可能性の考えられているiPS細胞技術の活用場面は、もちろん医療現場における再生医療材料としての使用である。ただ、そういう活用を実用化させるには、iPS細胞誘導因子のさらなる補完・選別や細胞導入の技術に加え、あるいはそれらの技術と重複して、例えば癌化を抑制するなどiPS細胞そのもののクオリティを高める技術、多能性形質を維持しつつ迅速に多数の細胞に増やす技術、安全性と安定性を目指したゼロフリーシステムや、閉鎖・自動培養システムの技術、その他様々な側面における進歩とデータ蓄積

の必要性がある。

そしてこのような研究における進捗によって、実用化に見合ったクオリティや安全性を備えたiPS細胞を得ることができるとしても、さらに、iPS細胞を効果的かつ安全に目的の細胞に分化させて目的の組織や臓器として活用するための技術（ES細胞において一部既に行われているものも含め）の蓄積を待たなければ、再生医療を実現させることはできない。こういった技術は当然に知的財産を伴うものであろうから、iPS細胞の実用化技術は、携帯電話のような電子機器には遠く及ばないにしても、少なくとも低分子医薬品と異なり、コアとなる複数の有用な特許を組み合わせることによって初めて成り立つような技術として市場に登場することになる（図2）。

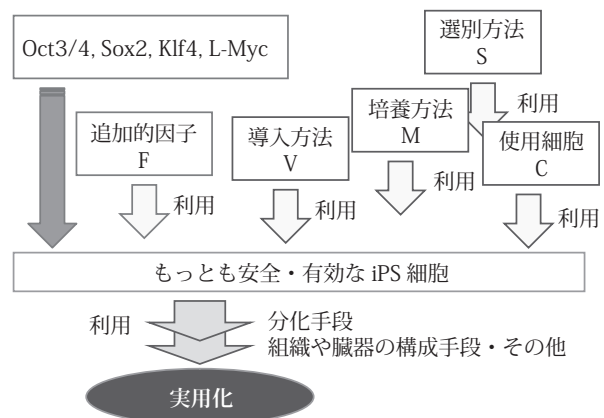


図2

4.2 再生医療の実現に向けて

ちなみに、現在実用化している、あるいは実用化に最も近い再生医療技術は、いずれも増殖の盛んな上皮細胞や、体性幹細胞を用いた技術である。しかもこれらは、骨髄細胞などの直接投与による細胞補完的な治療技術（間葉系幹細胞による脳梗塞や心筋梗塞の治療など）か、あるいは、組織の機械的・構造的な機能を修復する技術（J-TECの自家培養表皮や自家培養軟骨、あるいはセルシードの角膜再生上皮シート、食道再生上皮シート、心筋再生パッチなど）にすぎない。これに対して、肝臓や腎臓などの複雑な働きを有する組織や臓器全体の再生医療となると、まだまだ先の技術といった感があり、例えば東京女子医大の岡野光夫教授らの重層化細胞シート技

術（上述のセルシードの各品目に使用されているもの）の発展型，あるいは東京大学医科学研究所の中内啓光教授らの臓器欠損動物にヒトの臓器を作らせる技術など，現時点では想像もできないような革命的な成果も含めた，各種技術の進歩やデータの積み重ねが必要となるだろう。

iPS細胞は究極的には臓器再生に帰結することが期待されて登場した技術である。そういう再生医療の側面から見た限り，上に述べてきたように，iPS細胞の実用化への道のりは険しいと言える。ただ，理研の高橋政代博士らの網膜色素上皮細胞シートのように，体性幹細胞等では実現できない「細胞治療」や「細胞シート治療」をiPS細胞技術で実現化させるなど，出口の比較的近いiPS細胞活用再生医療が一部存在することも確かである。

いずれにしても，iPS細胞技術がどのような再生医療でどの程度まで広く実用化されるかは，今後の技術開発の展開にかかっている。