

iPS細胞関連特許と再生医療の実用化

竹 田 英 樹*

抄 録 再生医療は回復不可能な組織や臓器のダメージを治療する方法であるため、夢の医療技術として注目されている。大きな期待から莫大な研究費が投じられ活発に研究が行われており、特許出願も増加している。しかし、事業化されている再生医療製品はまだ少数である。

再生医療に用いられる細胞や生体物質は、生体内にもともと存在するものであり、また、倫理的問題も大きく、知的財産をどのように保護するかは非常に難しい課題である。しかし、知的財産の適切な保護は、得られた研究成果を速やかに実用化し患者のもとに届けるためには重要である。アベノミクスの成長戦略においても再生医療の発展は重要政策の1つであり、2013年4月には再生医療推進法が成立している。

京都大学の山中教授のiPS細胞に関する特許出願では、iPS細胞自体やiPS細胞製造技術を広くカバーする特許は成立していない。本稿では幹細胞特許の考え方を考察し、iPS細胞を利用した再生医療の実用化に関連した発明の現状について述べる。

目 次

1. はじめに
2. ヒト細胞に関する特許
 2. 1 ヒト細胞の新規性
 2. 2 細胞クレームの考え方
 2. 3 分化方法クレームの考え方
 2. 4 ES細胞特許とその権利範囲
 2. 5 ES細胞に関する分化誘導特許
3. iPS細胞に関する特許
 3. 1 iPS細胞基本特許（山中特許）
 3. 2 iPS細胞クレームは成立するか
 3. 3 欧米での審査状況
 3. 4 山中特許前の初期化特許
4. 幹細胞関連技術
 4. 1 新規初期化因子
 4. 2 多能性幹細胞の培養技術
 4. 3 多能性幹細胞の分化技術
5. iPS細胞を用いた技術の実用化
6. おわりに

1. はじめに

2012年、山中伸弥京都大学教授は、英ケンブリッジ大学のJ.B. ガードン教授と共にノーベル生理学・医学賞を授与された。生命のプログラムの巻き戻すことで、発生における分化の機構の解明につながるものであり、生物学の根本的な問いに迫るものである。一方で、iPS細胞をはじめ幹細胞を用いた再生医療への期待は、回復不可能と考えられていた疾病の治療に道を開くとともに、医療産業にも大きなインパクトを与えるものである。

再生医療に関する細胞特許は、ある分化状態のヒト細胞そのものをクレームする物質特許や、分化状態を変化させる方法である分化細胞の製造方法、分化細胞の治療用途に関する用途特許がある。つまり、再生医療に適した細胞を

* 株式会社Medical Patent Research 代表取締役
Hideki TAKEDA

含んだ製品を、ヒトから採取した細胞から加工して作製する過程の様々な技術や中間体・製造された製品を保護するものである。

2006年12月の京都大学の山中教授の出願以来、300件以上のiPS細胞に関連する特許が出願されている。現在も、週に数件程度のPCT出願が公開されている。山中教授の発明はiPS細胞に関するパイオニア発明と考えられるが、現在のところiPS細胞自体やiPS細胞製造技術を広くカバーする特許（導入遺伝子を限定しないような特許）は成立していない。

2. ヒト細胞に関する特許

ヒト細胞を対象とした特許は、細胞という極めて複雑な構造を持つ物であり、生きているゆえに変化しているものを、物質としてクレームするものである。従来の微生物発明やノックアウトマウス、形質転換体などの発明は、その保持する遺伝子に注目して特許発明の特徴を把握しようとするものである。一方、造血幹細胞や神経幹細胞等の再生医療に用いられる細胞は、ヒトに由来するヒト細胞である。ヒト細胞は、ヒト遺伝子を持っているという意味においては同一であり、例えば造血幹細胞と神経幹細胞は遺伝的な性質に注目すると同一であるが、細胞の機能や性質はまったく異なるものである。しかも、これらの細胞は生きていることから、その環境に応じて時々刻々と変化しており、例えば幹細胞を分化培地においた場合は、培養期間に従ってさまざまな分化過程の細胞を経由し目的の分化細胞へと分化していく。従って、幹細胞特許は遺伝的な性質に注目するのではなく、細胞の発生・分化過程や体内での役割・機能等に着目し、その特徴を的確に表してクレームするものでなければならない。

2.1 ヒト細胞の新規性

人間の体は、約60兆個の細胞でできている。

分化細胞の種類は、名前を持つものだけでも200種類以上あり、1個の受精卵からこれらの細胞に分化していく過程には多くの組織幹細胞や前駆細胞が存在する。これらの細胞が集まり組織をつくり、組織がまとまり形態的に周囲と区別され全体として機能を担うものが臓器である。

これらの細胞は、何らかの人為的な操作を加え自然状態で存在する細胞と異なるような状態とした場合は、「自然法則を利用した技術的思想の創作」であるとされ、特許保護対象となる。具体的には、幹細胞を生体内から単離した場合、幹細胞を分化させることにより生体内と異なる性質を持つなど従来知られた細胞と異なる特徴を持つ細胞や細胞集団を製造した場合、分離した細胞と成長因子やスキャフォールドなど他の物質と配合することにより新規な治療用の細胞製剤を作製した場合には、新規な創造物として発明であると考えられる。

2.2 細胞クレームの考え方

特許出願でクレームされている幹細胞の細胞集団は、①均質な幹細胞集団、②注目している幹細胞の他に不純物と考えられる細胞を含む混合細胞集団、③いくつかの異なる幹細胞を含んだヘテロ幹細胞集団、の3つのタイプがあると考えられている。

しかしながら、現実に単離した幹細胞は、厳密にみればすべてヘテロな細胞集団である。また、細胞集団中の細胞は周辺の細胞とコミュニケーションを行っており、個々の細胞のおかれた環境によりその性質を大きく変える。

①均質な幹細胞集団

均質な幹細胞集団とは、幹細胞Xという概念があった場合、その細胞集団のすべての細胞が幹細胞Xという概念に一致する細胞集団である。ES細胞やiPS細胞などは、このような細胞集団に近い。

②注目している幹細胞の他に不純物と考えられる細胞を含む混合細胞集団

本細胞集団は幹細胞Xに着目し、幹細胞X以外の細胞は不純物であると考ええる。蛋白質や天然物等の生理活性物質を精製していく過程に似ている。造血幹細胞の同定の歴史は、まさにこの過程である。

③いくつかの異なる幹細胞を含んだヘテロ幹細胞集団。

本細胞集団は、全体として1つの性質を持つヘテロな細胞集団である。間葉系幹細胞は、その利用目的により、このような細胞集団であると理解されている場合もあれば②のような細胞集団と考えられている場合もある。

物質クレームは、構造で物質を特定するというのが原則である。しかしながら、幹細胞では、以下のように、由来、分化能、発現マーカーで特定して記載されている場合が多い。

【請求項1】 ヒト組織A由来幹細胞Xであって、以下の性質を持つ細胞。

(a) 分化細胞Eおよび分化細胞Fに分化する細胞、

(b) マーカーP, Q, Rを発現している

幹細胞が上記①の均質な細胞集団の場合は、このようなクレームで幹細胞Xを特定できている。一方、②の細胞集団の場合は、発現マーカーが精製の過程で使用された分画マーカーでなく、単に得られた細胞の性質をあらわすマーカーであれば、注目されている幹細胞でない性質をあらわしている可能性があり、幹細胞Xの性質をあらわしていないかもしれない。③のヘテロな細胞集団と考えるなら、幹細胞Xとしてクレームするのではなく「幹細胞集団X」としてクレームすべきと考えられる。

2. 3 分化方法クレームの考え方

分化方法クレームにおける幹細胞は、幹細胞の持っている分化に関する性質に着目してクレームされている。従って、分化方法クレームで出発原料となる幹細胞は、幹細胞自身をクレームする物質クレームの範囲とは異なると考えられる。例えば、組織A由来幹細胞Xと組織B由来幹細胞Xが、物質クレームとして別発明だと判断されても、分化に関する性質が同等と判断できるのであれば、たとえ実施例では組織A由来幹細胞Xの実施例しかなくても、幹細胞Xにはどちらの細胞も含んでいると考えるべきである。

2. 4 ES細胞特許とその権利範囲

ヒトES細胞は、1998年Wisconsin大学のThomsonらにより樹立され、米国で特許が取得されている(US5843780, US6200806, US7029913, US7582479, US7781216, US8273569)。欧州では、ES細胞は、98/44/EC(欧州バイオ指令)第6条(2)(c), EPC施行規則28(c)により、「ヒト胚の産業または商業的目的の使用」は特許保護対象から除外されるため¹⁾、ヒトES細胞に関する特許は成立していない。日本では、PCT出願の国内移行が行われず、特許出願は存在しない。

ヒトES細胞特許は、iPS細胞をその権利範囲に含んでいるのか。iPS細胞は、ES細胞と同等の多能性細胞を目指して体細胞を初期化して作製されたものである。従って、由来は異なるがES細胞と同様の多分化能、複製能を持つ。成立特許は、その由来を限定しているため、文言上は含まないのは明らかである。しかしながら、プロダクトバイプロセスクレームで物質としてクレームされたものは、物質として同一であれば製造法にかかわらず同一と考えられる。

例えば、生体から分離された生理活性のある蛋白質Aが特許されていた場合、組換え技術で製造した同一の蛋白質Aは、物質として同じで

あるので蛋白質Aの権利範囲に含まれる。

生物関連発明の審査基準によれば、「②製造方法により特定して記載された組換えタンパク質に係る発明において、異なる宿主を用いたことにより、公知のタンパク質と糖鎖等に差異を有する組換えタンパク質が得られた場合には、該公知のタンパク質とアミノ酸配列においては区別できなくても、当該発明は新規性を有する。」とされている。従って、明確にiPS細胞とES細胞が区別できるのであれば、新規性は有することになる。新規性があれば、進歩性を主張できる可能性がある。

では、細胞の権利範囲の場合は、どう考えればよいのか。ヒトES細胞特許は、樹立方法が限定されている。分化能や複製能に着目するとES細胞とiPS細胞は同じであるが、自己の多能性細胞を作製できるという医療の観点では大きく異なる。ES細胞の樹立方法とiPS細胞の樹立方法は異なり、樹立方法の違いにより、その性質もある側面では大きく異なる。従ってES細胞特許は樹立方法を限定した物質クレームであり、iPS細胞を含んでいないと考えられる。

2. 5 ES細胞に関する分化誘導特許

ES細胞をある分化細胞に誘導する方法の特許の場合は、ES細胞とiPS細胞とは同一もしくは均等と考えざるを得ない。クレームに記載のES細胞という文言を字義通りとらえるのか、その機能にのみ着目するのかに争点があると考えられる。しかし、分化能や複製能に着目するとES細胞とiPS細胞は同等である。ES細胞で見出した分化方法の特許が、iPS細胞を使用することでフリーに実施できるとすれば、ただ乗りを許すことになると考えられる。iPS細胞が臨床に応用され事業となり、法廷で争われるまでは、この議論は決着しないかもしれない。

3. iPS細胞に関する特許

iPS細胞は、ES細胞に代わる万能細胞の切り札として、回復不可能と考えられていた組織、臓器のダメージを回復する医療だけではなく、遺伝疾患のメカニズムを解明し治療法を開発する上で必須のツールとして開発競争が始まっている。

2006年の山中教授らのマウスiPS細胞の樹立以来、様々な初期化方法の改良がなされるとともに、ヒト多能性幹細胞の培養方法や分化方法については、ヒトES細胞の樹立以降研究はなされてきたが、iPS細胞の樹立以降、実用化に向けて研究が加速している。京大の技術を中心に関連特許のいくつかを解説する。

3. 1 iPS細胞基本特許（山中特許）

2006年8月山中教授らはOct3/4, Sox2, c-MycおよびKlf4の4遺伝子を、レトロウイルスを用いマウス線維芽細胞に導入することで、ES細胞に類似した特徴を備える細胞である人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell : iPS細胞)を樹立したことを発表した。分化した哺乳類細胞をわずか4遺伝子でリプログラムできることを世界で初めて示したのである。

本技術に関する特許出願は、マウスiPS細胞の樹立を報じる論文発表前の2005年12月に基礎出願され、1年後にはヒト細胞の実施例も含まれたPCT出願がなされた。本出願の公開に前後してMITのJaenischらによるマウスiPS細胞樹立の論文、続いて山中やウィスコンシン大学のThomsonらのヒトiPS細胞樹立の論文が発表され、さらに山中らの発見をきっかけに、上記の4遺伝子以外を用いたりプログラム法が開発されている。山中教授のiPS細胞に関する基本特許出願は、以下の通り2006年12月6日にPCT出願されている。

国際公開番号：WO2007/069666
国際出願番号：PCT/JP2006/324881
国際公開日：2007年6月21日
国際出願日：2006年12月6日
優先日：2005年12月13日
出願人：国立大学法人京都大学

山中特許は、日米欧をはじめ多くの国に出願されている。日本では、4因子によるiPS細胞の製造方法（特許第4183742号²⁾）、3因子によるiPS細胞の製造方法（特許第4411362号³⁾）、4因子または3因子でiPS細胞を製造後に分化細胞を製造する方法（特許第4411363号⁴⁾）、4因子のファミリー遺伝子を用いたiPS細胞および分化細胞の製造方法（特許第5098028号⁵⁾）、3因子または4因子のiPS細胞製造のための使用またはこれら遺伝子等を含む誘導剤（特許第5248371号⁶⁾）に関する特許が成立している。

また、上記出願の分割出願である特開2009-165480は、Oct3/4遺伝子またはNanog遺伝子の発現を指標に初期化遺伝子を選択した後、選択した初期化遺伝子を用いたiPS細胞の製造方法に関する特許出願である。つまり、本出願は、初期化因子を限定していない。

特開2009-165480拒絶査定不服審判請求成立時のメインクレーム

【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

せを体細胞に導入する工程、および

(3) 工程(2)で得られた細胞を培養する工程。

本出願は上記のクレームで2013年11月12日付で特許すべき旨の審決がなされた。本発明の特徴は、工程(1)と考えられ、工程(1)を行わない限り、本特許の実施にはならないと考えられ、導入される遺伝子を限定しないiPS細胞の製造方法ではないと考えられる。また、本出願においても、iPS細胞そのものは特許成立していない。

3. 2 iPS細胞クレームは成立するか

山中特許の分割出願である特開2011-188860では、iPS細胞そのものをクレームしている。

特開2011-188860のメインクレーム

【請求項1】生殖細胞および内部細胞塊以外の体細胞へ初期化因子を導入する工程を含んで成る方法により製造される内在性のOct3/4およびNanogを発現している誘導多能性幹細胞であって、該初期化因子が、核の初期化を誘導できる遺伝子またはその遺伝子産物である、細胞。

審査では、由来や製法に関わらず、請求項1に係る発明の「多能性幹細胞」は、細胞の形態、性質ともに引用文献1～3に記載されたES細胞と区別がつくものではないとされ、iPS細胞の新規性が否定されている。

iPS細胞は、ES細胞と同等の分化能を持つ多能性幹細胞である。しかしながら、受精卵を使用しないで患者自身等の体細胞から製造される多能性幹細胞であって、体細胞へ数種類の遺伝子を導入することで作製されるという点でES細胞とは大きく異なる。従って、iPS細胞の製造方法は、新規で進歩性のある発明である。

それでは、iPS細胞そのものの新規性はどうか。ES細胞とiPS細胞は、「多能性細胞」としては、細胞の形態や分化能からは区別でき

ないとされる。一方で細胞を詳細にみると、iPS細胞には体細胞由来であるなごり（エピジェネティックスの状態が異なる）があり、ES細胞とiPS細胞とは科学的に区別することができる場合がある。また、遺伝子導入にレトロウイルスベクターを用いた場合は、初期化遺伝子が染色体に導入されるために区別することができる。日本の審査において、「レトロウイルスベクターを用いてOct3/4, Klf4, c-Myc及びSox2の4種の遺伝子を導入することにより得られた、…誘導多能性幹細胞。」等のように、細胞自体がそのゲノムに初期化因子をコードする遺伝子が導入されたものであり、ES細胞と構造的に区別がつくことが明らかになるように製造方法による特定がされた場合は、新規性の拒絶理由は解消する。」とされている。

しかしながら、ES細胞とiPS細胞との間では大きな相違点がある。それは、iPS細胞が体細胞由来の多能性細胞である点である。つまり、ES細胞とiPS細胞は医療の観点では大きな違いがあり、例えば、患者由来のiPS細胞を用いれば拒絶反応のない治療用の細胞・組織を作製できるし、また疾患iPS細胞を作製することは、新薬開発のためのスクリーニングの大きな武器となる。この相違点は医学的に大きな意味があり、患者由来であることを知らないで、ES細胞とiPS細胞を観察した時にほとんど区別がつかないことは、明確に区別して考えるべきである。

従って、ある観点からはほとんど同一の性質をもつiPS細胞とES細胞は、医療の観点でみると大きく異なるといえる。iPS細胞そのものは、我々に大きな価値をもたらすパイオニア発明といえることから、例えば、「体細胞に遺伝子を導入することで得られた誘導多能性幹細胞」といった広い物質クレームで特許成立してもよいのではないかと。さらに、iPS細胞の医療上の特徴を用途として捉えたクレームは、ES細胞の用途とは明確に区別できるのであるから、iPS

細胞の製造方法を限定することなく広いクレームを認めても良いのではないかと。例えば「患者から得た体細胞に遺伝子を導入することで得られた誘導多能性幹細胞を含む該患者の治療のための治療用分化細胞製造用原料組成物」や「ヒト体細胞に遺伝子を導入することで得られた誘導多能性幹細胞または該細胞から分化した細胞を含む、自家移植用医薬組成物」等の用途クレームとすることにより、広い形の用途特許の成立が可能であってしかるべきであると考えられる。

3. 3 欧米での審査状況

欧州では、核初期化因子の特許(EP1970446B⁷⁾)は成立しているが、iPS細胞やその製造法に関する特許(EP2206724, EP2206778, EP2208786)は未成立である。

米国では、核初期化因子の特許(US8048999⁸⁾)、iPS細胞の製造法(US8058065⁹⁾, US8278104¹⁰⁾)、iPS細胞の製造に続き体細胞を製造する方法(US8129187¹¹⁾)の特許が成立している。

核初期化因子の特許は、iPS細胞まで権利が及ばない。また、現在、行われている初期化因子を染色体DNAに組み込まれないベクターを用いた方法¹²⁾は、遺伝子導入法を限定した米国特許の権利範囲外である。パイオニア発明にふさわしい広い範囲での特許成立が望まれる。

3. 4 山中特許前の初期化特許

山中特許の出願前に米国Jaenischが出願した体細胞の初期化（リプログラミング）に関する特許(US7682828¹³⁾およびUS8071369¹⁴⁾)がある。本特許は、米国以外には出願はない。具体的には、外部から制御可能なように組み込まれた制御配列（tet-op）に初期化因子（Oct3/4遺伝子）を結合した遺伝子を有するトランスジェニックマウス由来の体細胞を用い、当該体細胞において初期化遺伝子の発現を誘導せしめ、その体細胞の核を受精卵に核移植した場合、その受精卵

の発生率が高く、リプログラムされた可能性が高いことを示すものである。従って、iPS細胞を製造したものでは全くない。しかしながら、米国で成立した特許は体細胞のリプログラムに関する特許である。従って、iPS細胞を作製する場合に、外部から制御可能なように初期化因子の遺伝子を体細胞に導入した場合は、文言上はその技術的範囲に入る。

通常の初期化遺伝子の導入では、制御配列を用いるが、その発現をコントロールする必要はない。Jaenischによる本発明は制御配列を実際にOperablyに発現させることが必要なことから、山中技術を用いた通常のiPS細胞の製造において本出願を侵害することはないと考えられる。また、本出願の継続出願では制御配列によらない体細胞のリプログラム方法をクレームしているが、当該出願からも、山中技術を広くカバーする特許を成立させることは不可能と判断する。

4. 幹細胞関連技術

4.1 新規初期化因子

初期化の効率の改善、安全性の向上のために使用する初期化因子の新規な組み合わせや、タンパク質の直接導入法、miRNAや遺伝子を使わない方法等も研究が進んでいる。京都大学のホームページにあるプロトコルでは、Oct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, p53-shRNA発現用エピソーマルベクターを用いる¹⁵⁾。本プロトコルは、京都大学からWO2011/016588として出願されており、特許第5376478号¹⁶⁾として日本で成立している。

Wisconsin大学のThomsonが、山中らとヒトiPS細胞の樹立をScienceで発表したのは、Oct3/4, Sox2, Nanog, Lin28である(WO2008/118820)。多くの研究では、Oct3/4, Sox2が必須である。

他の初期化因子に関して多くの研究が行われているが、細胞バンクや試薬メーカーから供給されているのは、Oct3/4, Sox2, Klf4, C-Mycの4種で樹立された細胞や樹立用のベクターである。研究が多くなされており、データが蓄積されているという点で、これら4因子もしくは京都大学主導で標準的な初期化因子が決定されるのではないかと考える。

4.2 多能性幹細胞の培養技術

実用化を考えた場合、多能性幹細胞の培養は、フィーダー細胞や血清を使用しない方法が望まれる。フィーダー細胞を使用しない方法として、ジェロン社の特許第3880778号および特許第3880795号¹⁷⁾がある。本願は、フィーダレス培養を広く含む形で特許成立している。

京都大学が公開しているフィーダーフリー培養法のプロトコルでは、細胞外マトリックスであるラミニン511の部分ペプチドであるラミニン-511 E8(iMatrix-511 ニッピ社製)を用いる¹⁸⁾。本技術に関しては、京都大学と大阪大学が出願している(WO2011/043405)。細胞外マトリックスは、細胞の増殖や分化にかかわっていることが知られている。また、生体内の細胞は細胞マトリックスとともにその構造を維持している。従って、今後様々な細胞外マトリックスやその改変物を用いた新しい技術が開発されるであろう。

また、理化学研究所はiPS細胞をクローン化するために必須の技術であるRhoキナーゼインヒビターを用いて培養技術を出願している(WO2008/035110)。従来、樹立したiPS細胞をばらばらにすると死滅し、クローン化することは不可能であったが、本技術により解決された。

4.3 多能性幹細胞の分化技術

多能性幹細胞の分化技術に関しては、1998年のThomsonらの樹立の後、ThomsonやGeron

社を中心に多数の技術が出願されている。また、iPS細胞の樹立により受精卵を用いなくても樹立できることから倫理的なハードルが低くなり、研究が活発になっている。2000年ごろに出願された広範なクレームを持つ特許があるが、実用化時期を考えると特許期間満了している可能性が高い。本稿ではそのいくつかを紹介する。

公開番号	分化細胞
WO2001/034776	造血細胞
WO2001/062899	胚葉体
WO2001/081549	肝細胞
WO2001/088104	神経前駆細胞
WO2002/042445	心筋
WO2003/000868	ドーパミン作動性ニューロン
WO2003/004605	間葉系細胞
WO2003/040319	内皮細胞
WO2003/050249	膵島細胞
WO2003/050250	軟骨
WO2003/050251	造血細胞
WO2005/021720	神経前駆細胞
WO2005/097977	すい臓細胞

5. iPS細胞を用いた技術の実用化

iPS細胞から分化した網膜色素上皮細胞 (RPE細胞) を用いた滲出型加齢黄斑変性の臨床研究について、理化学研究所と先端医療振興財団の共同で行うための申請が2013年7月19日付で厚生労働大臣の許可を得、世界で初めてのiPS細胞技術を使った臨床研究がスタートする¹⁹⁾。

再生医療を推進するために2013年5月に再生医療推進法が公布された²⁰⁾。そして、11月27日に再生医療等の安全性の確保に関する法律 (再生医療法)、および薬事法等一部を改正する法律が公布され、1年以内に施行予定である。再生医療に用いる細胞を医薬品として販売する場合は、薬事法の規制を受ける。臨床研究については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針²¹⁾に従った臨床研究は2013年11月現在90件に

上る。一方、上記指針に当てはまらない再生医療については自由診療として行われており、その実態は把握されていなかった。再生医療法は、再生医療等技術はそのリスクに応じて高い順に第一種、第二種および第三種と分けられ、分類に応じた規制を定めている。第一種再生医療等技術は、「人の生命及び健康に与える影響が明らかでない又は相当の注意をしても人の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして厚生労働省令で定める再生医療等技術」と定義されiPS細胞技術が含まれる。本法律に関する政省令が2014年6月ごろには公布される予定であり、まもなくどのような運用がされるかがわかる。

iPS細胞から分化したRPE細胞を用いた上記の再生医療技術については理化学研究所認定ベンチャーであるヘリオス社が再生医療製品として開発を進めている。2013年12月2日にヘリオス社と大日本住友製薬社とは、世界初のiPS細胞技術を用いた再生医療製品の共同開発をする合弁会社を設立することを合意した。

また、メガカリオン社は、iPS細胞株から高品質の血小板や赤血球を産生し、血液製剤を開発する。血小板や赤血球は成熟すると核が脱落することから、長期間体内に留まることはなく、放射線照射によりiPS細胞等の未分化細胞を増殖不可能にすることができるため、安全性が高いと考えられる。大量培養法を開発することによりコストを下げることができれば、実用化は近いと考えられている。

6. おわりに

再生医療の実用化には、細胞移植に伴う拒絶反応の問題がある。投与した細胞が、治療の過程で失われる場合は、問題は少ないが移植した細胞が生体に生着し、疾患で失われた機能を回復させる技術においてはなおさらである。従って、臓器移植において組織適合性抗原の一致が

求められるのと同様にiPS細胞から分化した再生医療製品についてもその一致が求められる。そのため、当初は自己細胞から製造したiPS細胞を用いた技術や拒絶反応があまり起こらない角膜などの技術などから実用化が進むものと考えられる。今後、iPS細胞技術の実用化には、組織適合性抗原を取りそろえたiPS細胞バンクの設立が求められるため、「国際iPS細胞バンク」の設立が提案されている²²⁾。iPS細胞の樹立に関する特許や維持培養に関する特許は多数存在するが、バンクのためには、安全で均質なiPS細胞株の樹立・維持が重要であり、特許の存在からバンクの設立が阻害されてはならない。幸い、これらの出願は研究機関によるものがほとんどであり、国際協力によりパテントプール等のしくみを用い早期の国際iPS細胞バンクの設立の実現を望む。バンクから細胞を入手することにより、特許や薬事上の問題が解決されれば、再生医療製品の開発に集中できるため、効率的な実用化が進められるだろう。

iPS細胞を用いた再生医療の実用化のためには、より治療に適した分化細胞を得る研究はもちろんのこと、安全性の改善や製造の効率化、投与技術、保存技術や輸送技術に関する様々な技術が開発されている。本稿では、そのごく一部しか触れてはいない。従来、低分子化合物を中心とした医薬品ビジネスにおいては、一製品に数件の特許しかないことがほとんどであった。しかしながら、再生医療技術は、様々な技術を用いて実現される。しかも、その技術は多岐にわたっている。従って、効率的なライセンスやオープンイノベーションを進めることがより重要になることと考える。

注 記

1) 特許研究 No.53 (2012) pp.47-60

2) 特許第4183742号のクレーム

【請求項1】体細胞から誘導多能性幹細胞を製造

する方法であって、下記の4種の遺伝子：Oct3/4、Klf4、c-Myc、及びSox2を体細胞に導入する工程を含む方法。

3) 特許第4411362号のクレーム

【請求項1】Oct3/4、Klf4及びSox2の3種の遺伝子が導入された体細胞を塩基性線維芽細胞増殖因子の存在下で培養する工程を含む、誘導多能性幹細胞の製造方法。

【請求項2】体細胞がヒト細胞である、請求項1記載の方法。

4) 特許第4411363号のクレーム

【請求項1】下記の工程(1)および(2)：

(1) Oct3/4、Klf4、c-Myc及びSox2の4種の遺伝子を体細胞に導入することにより誘導多能性幹細胞を得る工程、及び

(2) 上記工程(1)で得られた誘導多能性幹細胞を分化誘導する工程、

を含む、体細胞の製造方法。

【請求項2】下記の工程(1)および(2)：

(1) Oct3/4、Klf4及びSox2の3種の遺伝子が導入された体細胞を塩基性線維芽細胞増殖因子の存在下で培養することにより誘導多能性幹細胞を得る工程、及び

(2) 上記工程(1)で得られた誘導多能性幹細胞を分化誘導する工程、

を含む、体細胞の製造方法。

【請求項3】体細胞がヒト細胞である、請求項1又は2記載の方法。

5) 特許第5098028号のメインクレーム

【請求項1】下記の(1)、(2)、(3)および(4)の遺伝子：(1) Oct3/4遺伝子、(2) Klf2遺伝子およびKlf4遺伝子から選択される遺伝子、(3) c-Myc遺伝子、N-Myc遺伝子、L-Myc遺伝子およびc-Myc遺伝子の変異体であるT58A遺伝子から選択される遺伝子、および(4) Sox1遺伝子、Sox2遺伝子、Sox3遺伝子、Sox15遺伝子およびSox17遺伝子から選択される遺伝子、を体細胞に導入する工程を含む、誘導多能性幹細胞の製造方法であって、初期化される体細胞において前記遺伝子のいずれかが発現している場合には、該遺伝子は導入する遺伝子から除かれていてもよい、前記製造方法(ただし、Oct3/4遺伝子、Klf4遺伝子、c-Myc遺伝子およびSox2遺伝子を体細胞に導入する場合を除く)。

6) 特許第5248371号のクレーム

【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。

【請求項3】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を成分として含む、体細胞から誘導多能性幹細胞へ、塩基性線維芽細胞増殖因子の存在下で培養して誘導するための、誘導剤。

【請求項4】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を成分として含む、体細胞から誘導多能性幹細胞への誘導剤。

【請求項5】上記成分を構成する遺伝子が1以上のベクターに導入されている、請求項3または4記載の誘導剤。

7) EP1970446Bの主なクレーム

1. A nuclear reprogramming factor for a somatic cell, which comprises :

- a) an Oct family gene or gene product ;
- b) a Klf family gene or gene product ; and
- c) a Myc family gene or gene product, and/ or a cytokine.

14. Use of a reprogramming factor according to any one of claims 1 to 13 for reprogramming a somatic cell.

8) US8048999の主なクレーム

1. A nuclear reprogramming factor comprising an isolated Oct family gene, an isolated Klf family gene, and an isolated Myc family gene.

11. A nuclear reprogramming factor comprising an isolated Oct family gene, an isolated Klf family gene, and a cytokine.

9) US8058065の主なクレーム

1. A method for preparing an induced pluripotent stem cell by nuclear reprogramming of a somatic cell from a mammalian species, comprising : a) introducing into the somatic cell one or more retroviral vectors comprising a gene encoding Oct3/4, a gene encoding Klf4, a gene encoding c-Myc and a gene encoding Sox2

operably linked to a promoter ; and b) culturing the transduced somatic cell on a fibroblast feeder layer or extracellular matrix in a cell media that supports growth of ES cells of the mammalian species, wherein one or more pluripotent cells are obtained.

10) US8278104の主なクレーム

1. A method for preparing an induced pluripotent stem cell by nuclear reprogramming of a mammalian somatic cell, comprising : a) introducing into the mammalian somatic cell one or more retroviral vectors comprising Oct3/4, Klf4 and Sox2 operably linked to a promoter, and b) culturing the transduced somatic cell in the presence of a cytokine on a fibroblast feeder layer or extracellular matrix under conditions that maintain pluripotency and self renewal.

11) US8129187の主なクレーム

1. A method for preparing one or more mammalian somatic cells, which comprises :

- (1) introducing one or more retroviral vectors comprising the following four isolated genes : Oct3/4, Klf4, c-Myc and Sox2 into a somatic cell obtained from a species of mammal and culturing the cell on a fibroblast feeder layer or extracellular matrix in a cell media that supports growth of ES cells of the mammalian species, wherein one or more induced pluripotent stem cells are obtained, and
- (2) inducing differentiation of the induced pluripotent stem cell obtained in (1), wherein the one or more mammalian somatic cells are obtained.

2. A method for preparing one or more mammalian somatic cells, which comprises :

- (1) introducing one or more retroviral vectors comprising the following three isolated genes : Oct3/4, Klf4 and Sox2 into a somatic cell obtained from a species of mammal and incubating the cell in the presence of basic fibroblast growth factor on a fibroblast feeder layer or extracellular matrix in a cell media that supports growth of ES cells of the mammalian species, wherein one or more induced pluripotent stem cells are obtained, and

- (2) inducing differentiation of the induced pluripotent stem cell obtained in (1), wherein the one or more mammalian somatic cells are obtained.
- 12) 京都大学CiRAのホームページに掲載されているプロトコルは、EBNAウイルス由来のエピソーマルベクターが用いられている。
<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/protocol.html> (参照日：2014年1月20日)
- 13) US7682828のメインクレーム
1. A primary somatic cell comprising in its genome a first endogenous pluripotency gene operably linked to DNA encoding a first selectable marker in such a manner that expression of the first selectable marker substantially matches expression of the first endogenous pluripotency gene, wherein the cell additionally comprises an exogenously introduced nucleic acid encoding a pluripotency protein and operably linked to at least one regulatory sequence, wherein the endogenous pluripotency gene is a gene that is expressed in a pluripotent embryonic stem cell, is required for the pluripotency of the embryonic stem cell, and is downregulated as the embryonic stem cell differentiates, and wherein the pluripotency protein is a protein expressed in a pluripotent embryonic stem cell, is required for the pluripotency of the embryonic stem cell, and is downregulated as the embryonic stem cell differentiates.
- 14) US8071369のクレーム
1. A composition comprising an isolated primary somatic cell that comprises an exogenously introduced nucleic acid encoding an Oct4 protein operably linked to at least one regulatory sequence.
- 15) エピソーマルベクターを用いたヒトiPS細胞樹立方法 (京都大学iPS研究所 2011年4月4日公開)
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/images/protocol/pdf/Episomal_Protocol.pdf
- 16) 特許第5376478号のメインクレーム
【請求項1】 (a) Oct3/4をコードする核酸, (b) Klf4をコードする核酸, (c) Sox2をコードする核酸, (d) L-Mycをコードする核酸, (e) Lin28をコードする核酸, および (f) p53の機能阻害物質をエピソーマルベクターの形態で体細胞に導入することを含む, 該導入した核酸が検出されないiPS細胞の製造方法であって, 当該p53の機能阻害物質が, p53に対するsiRNA, shRNAおよびp53のドミナントネガティブ変異体をコードするDNAからなる群から選択される核酸であり, 少なくとも(d)と(e)が, 同一のエピソーマルベクターに含まれ, ポリシストロニック発現を可能にする配列を介して(d)および(e)の順序で連結されており, Nanogをコードする核酸を当該体細胞に導入しない, 方法。
- 17) 特許第3880778号および特許第3880795号は, 長いクレームのためその一部を以下に示す。
【請求項1】 霊長類始原幹 (pPS) 細胞を, 本質的にフィーダー細胞を含まない増殖環境で増殖させる方法であって, pPS細胞を, 細胞外マトリックスおよび栄養培地の存在下で培養する工程を包含し, pPS細胞が実質的に未分化状態で増殖する方法において, 前記細胞外マトリックスが, 以下の特性の少なくとも1つを有し, 前記方法。
対応米国特許US6800480のメインクレームは以下の通り。
1. A cellular composition comprising undifferentiated primate primordial stem (pPS) cells proliferating on an extracellular matrix, wherein the composition is free of feeder cells.
- 18) フィーダーフリーでのヒトiPS細胞の培養 (京都大学iPS細胞研究所 2014年1月8日公開)
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/images/protocol/pdf/hipsprotocolFf_140108.pdf (参照日：2014年1月20日)
- 19) 滲出型加齢黄斑変性の臨床研究のホームページ
<http://www.riken-ibri.jp/AMD/> (参照日：2014年1月20日)
- 20) 再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律 (平成二十五年五月十日法律第十三号)
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H25/H25HO013.html> (参照日：2014年1月20日)
- 21) 再生医療について (厚生労働省ホームページ)
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/saisei_iryuu/index.html (参照日：2014年1月20日)
- 22) "Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library." Cell Stem Cell.

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

2013 Oct 3 ; 13(4) : 382-4.

(原稿受領日 2014年1月14日)

