

iPS細胞の製法特許の記載要件に関する 審査傾向、拒絶対応の分析・考察

徳 重 大 輔*

抄 録 再生医療などに応用される新しいバイオ医療技術として、人工多能性幹細胞（以下「iPS細胞」と略す）に関する技術が注目されている。この分野の最も基本的な発明としては、Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycの4因子の導入で体細胞をリプログラミングすることに基づく製法発明があり、製法特許が取得されている。この製法が報告されてから10年程が経ち、現在では、上記4因子の一部のみを使用する製法や、いずれも使用しない製法が種々発明、出願されている。一方で、新しい分野であるため審査・拒絶対応の蓄積が少なく、明細書作成や拒絶応答の効果的な進め方について不確かな点が多い。そこで、本稿では、iPS細胞の製法特許の記載要件について、審査傾向、拒絶対応の分析・考察を行った。その結果、初期化因子や出発細胞などに関して特徴的な拒絶理由や拒絶応答が見られ、より良い明細書作成や拒絶応答のためのいくつかの指針が得られた。

目 次

1. はじめに
2. iPS細胞特許の種類と分析対象
3. iPS細胞特許の分析・考察
 3. 1 iPS細胞特許の抽出
 3. 2 製法特許の種類
 3. 3 記載要件に関する拒絶理由と応答方法
4. おわりに

1. はじめに

iPS細胞は、様々な細胞に分化する能力と、自己複製能とを有する人工の細胞であり、再生医療や、薬剤の有効性・副作用評価などへの応用が期待されている。

この分野の最も基本的な特許としては、京都大学 山中伸弥教授のグループにより出願、登録された特許4183742（優先日：2005年12月13日、登録日：2008年9月12日）が存在する。特許請求の範囲は「【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。」である。また、同グループにより、この4種の遺伝子（以下、「4因子」という）によってマウス由来のiPS細胞を作製した論文が2006年のCell誌¹⁾に、ヒト由来のiPS細胞を作製した論文が2007年のCell誌²⁾に掲載された。

一方で、この頃からiPS細胞に関する特許出願が増加している³⁾。

しかしながら、新しい分野であるため審査・拒絶対応の蓄積が少なく、新規性、進歩性、記載要件を満たす明細書をどう作るべきかについて、実務者は少ない情報から試行錯誤しながら進めているのが現状であろう。

そこで、本稿では、この分野におけるよりよい明細書作成、拒絶応答を行うために気を付けるべき点を探るべく、2008年以降に登録になったiPS細胞関連特許を抽出し、審査傾向、拒絶対応について分析・考察した。

* SK特許業務法人 Daisuke TOKUSHIGE

2. iPS細胞特許の種類と分析対象

iPS細胞を利用した再生医療は、通常、体細胞からiPS細胞を作製するステップと、iPS細胞を目的の組織の細胞に分化させるステップを経て行われる。例えば、2014年に滲出型加齢黄斑変性の患者を対象に、安全性を確認するための臨床研究が行われたが、その流れはおおよそ以下の通りである。

①患者の上腕部から皮膚線維芽細胞を採取し培養する。

②皮膚線維芽細胞に初期化因子を導入してiPS細胞を作製する。

③iPS細胞を分化誘導し、網膜色素上皮(RPE)細胞を得る。

④RPE細胞を培養してRPEシートを作製する。

⑤患者の網膜下の新生血管(視力低下の要因)を取り除いた後、RPEシートを網膜下に移植する。

一方、特許出願の観点から見ると、一般的に、iPS細胞の作製・応用の過程で種々の特許出願が行われている。例えば、iPS細胞に直接関連するものとして、「iPS細胞(物)」、「iPS細胞の製法」、「iPS細胞の分化方法(又は分化細胞の製法)」などに関する特許出願が行われている。これらの位置づけを図1に示す。また、iPS細胞を分化して得られる移植材料、組織、臓器に関して、物、製法、治療方法などの観点からの特許出願もされている。

このように、iPS細胞に関連する特許はいくつかのタイプに分類できるが、本稿では、iPS細胞を活用する上で基盤となる「iPS細胞の製法」に関する特許を主な対象とした。

また、拒絶理由は、新規性/進歩性欠如、記載要件(実施可能要件、サポート要件、明確性要件)違反などが通知されていたが、新規性・進歩性欠如に関しては各案件に特異的な内容も多く見られたため、より一般化しやすい記載要件を分析対象とした。

主な対象国は日本とし、一部の特許については対応欧米特許も併せて分析した。

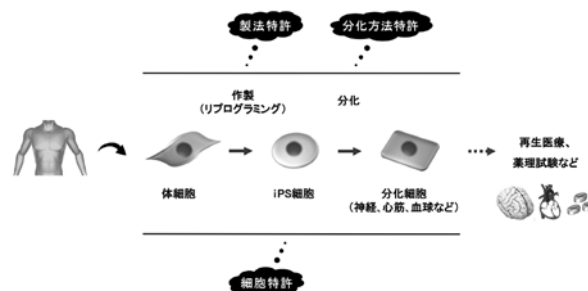


図1 iPS細胞関連特許の位置づけ

3. iPS細胞特許の分析・考察

3.1 iPS細胞特許の抽出

多能性幹細胞関連のキーワードで検索を行い、2008年以降に日本で特許登録となった多能性幹細胞関連特許を460件抽出した(2016年2月現在)。さらに、iPS細胞の製法に関する特許40件をスクリーニングにより抽出した。また、別の検索により、特許査定後で登録番号がデータベースに登録される前の製法に関する出願を1件抽出し、合計41件を分析対象とした。なお、「樹立効率改善方法」や「リプログラミング方法」、「多能性幹細胞誘導剤」のような単純方法や用途形式のクレームで記載されているものも、製法に関連する内容である場合は、数は少ないが、便宜的に製法の分類に含めた。未分化維持法に関しては、製法の分類に含めなかった。

下記3.2に抽出した製法特許の種類と件数を、下記3.3に記載要件に関する拒絶理由と応答方法についての分析結果・考察を記載する。なお、各特許の書誌事項は別表1に記載の通りである。

3.2 製法特許の種類

iPS細胞の製法特許41件を、新規の初期化因子又は初期化工程を発見したことに基づく特許

18件と、それ以外の特許23件に分類した。下記(1)、(2)にそれらの概要を記載する。

(1) 新規初期化因子／工程

製法特許41件のうち、新規の初期化因子又は初期化工程を発見したことに基づく特許は18件存在した。その内訳は、(A) 特許4183742及びそのファミリーが5件、(B) 4因子(又はファミリー)のいずれかがクレームに記載されている特許が4件、(C) 4因子(又はファミリー)のいずれもクレームに記載されていない特許が9件であった。

(A)群はWO2007/069666の日本国内移行出願及びその分割出願である。4件(特許4183742, 4411362, 5098028, 5248371)は初期化因子を具体的な遺伝子名で特定しており、1件(特許5467223)は遺伝子名で特定しないクレームとなっている。以下に特許5467223のクレームを示す。

「【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。」

(B)群には、初期化因子としてOct-4, Sox2, Nanog及びLin28を使用する特許5813321や、3因子導入後の細胞にHDAC又はROCKインヒビターを接触させることに特徴のある特許5547064などが含まれる。以下に特許5813321のクレームの一部を示す。

「【請求項1】以下の工程を含む、霊長類の体細胞を再プログラム化する方法：

細胞を再プログラム化するために十分な条件下で、複数の潜在能力決定因子を霊長類の体細胞に暴露する工程であって、ここで前記複数の潜在能力決定因子がOct-4, Sox2, Nanog及びLin28であり、前記霊長類体細胞が出生後の個体から得られたものである、前記工程；及び

暴露された細胞を培養して、霊長類の体細胞よりも高い潜在能力を有する再プログラム化細胞を入手する工程であって、前記再プログラム化細胞が、前記出生後個体と遺伝的に実質同一である工程。」

(C)群には、初期化因子としてmiRNA(例：miR-302等)を使用する特許5840119や特許5099571、ヒト羊膜細胞のフィーダー層上で培養することに特徴のある特許5745533などが含まれる。以下に特許5745533のクレームの一部を示す。

「【請求項1】誘導多能性幹細胞を製作するための方法であって、

一つまたは複数の体細胞を、羊膜細胞のフィーダー層上で一定時間培養し、該一定時間は体細胞を多能性幹細胞に再プログラミングするのに十分な時間であることを特徴とし、

該羊膜細胞はヒト羊膜上皮細胞である、方法。」

(2) 樹立効率向上等

上記3. 2(1)以外の特許は23件であり、その内訳は、(D) iPS細胞の樹立効率の向上を主な効果・特徴とする特許が18件、(E) 安全性の向上を主な効果・特徴とする特許が4件、(F) 新規の生物由来細胞からiPS細胞を製造する特許が1件であった。

(D)群には、p53の機能を阻害することに特徴のある特許5340265や、特定のmiRNAの存在下で初期化することに特徴のある特許5558097、

出発細胞として歯肉由来の線維芽細胞を使用することに特徴のある特許5514215などが含まれる。以下に特許5340265のクレーム⁴⁾の一部を示す。

「【請求項11】 体細胞に核初期化物質およびp53の機能阻害物質を接触させることを含む、iPS細胞の製造方法であって、核初期化物質が、Oct3/4およびSox2、またはそれらをコードする核酸、Oct3/4、Sox2およびKlf4、またはそれらをコードする核酸、またはOct3/4、Sox2、Klf4およびc-Myc、またはそれらをコードする核酸を含み、p53の機能阻害物質が下記：

- (i) Pifithrin-*a* およびその類縁体、Pifithrin-*β* およびその類縁体、ならびにPifithrin-*μ*；
- (ii) p53のドミナントネガティブ変異体およびそれをコードする核酸；
- (iii) p53に対するsiRNA、shRNAおよびそれらをコードするDNA；
- (iv) MDM2およびそれをコードする核酸；ならびに
- (v) p21に対するsiRNA、shRNA、アンチセンス核酸およびリボザイム

からなる群から選択される1またはそれ以上の物質である、方法。」

(E)群には、特定の構造の染色体非組み込み型ウイルスベクターを用いることに特徴のある特許5763340や、出発細胞と由来が同じ体細胞をフィーダー細胞に用いることに特徴のある特許5765714などが含まれる。以下に特許5763340のクレームの一部を示す。

「【請求項29】 リプログラムされた細胞の製造方法であって、分化した細胞に核初期化因子をコードする遺伝子をコードし、F遺伝子を欠損し、M蛋白質のG69E、T116A、およびA183Sの変異、ならびにHN蛋白質のA262T、G264R、およびK461Gの変異からなる群より選択される変異を有するセンダイウイルスベクターを接触させる工程を含むことを特徴とする方法。」

(F)は、新たにイヌ由来のiPS細胞を製造したことに特徴のある特許5751548である。以下に特許5751548のクレームの一部を示す。

「【請求項1】 下記の工程 (a) 及び (b) を含む、イヌiPS細胞の製造方法。

(a) イヌ体細胞とOct3/4、Sox2、Klf4及びc-Mycを含む核初期化因子とを接触させる工程

(b) 核初期化因子と接触後48時間以内に、該細胞を、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ阻害剤、アクチビンレセプター様キナーゼ阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、塩基性線維芽細胞成長因子及び白血球抑制因子を含む培地で培養する工程」

3. 3 記載要件に関する拒絶理由と応答方法

審査過程で通知された記載要件に関する拒絶理由と、それに対する応答方法を分析した。

その結果、クレームに「遺伝子ファミリー」、「出発細胞」、「遺伝子産物」、又は「初期化物質」に関する記載がある際に、特徴的な拒絶理由が見られた。下記(1)～(4)に分析結果・考察を記載する。

また、明細書に記載する実験データ、分化方法特許との比較、その他の事項についての分析結果・考察を下記(5)～(7)に記載する。

(1) 遺伝子ファミリー

iPS細胞の製法特許では、クレームに初期化因子を記載する際に、実施例で使用した遺伝子そのものに限らず、その遺伝子のファミリーにまで広げて記載することがある。例えば、実施例が「Oct3/4」であれば、クレームには「Octファミリー」と記載する。これに対して、記載要件違反の拒絶理由が通知された例が5件（特許5098028、5346925、5349294、5557288、5626619）、通知されなかった例が2件（特許5765746、5880868）存在した。

拒絶理由の内容としては、例えば、「クレームに記載のファミリーには多数の遺伝子が含まれるがそれらが実施例で開示された特定の遺伝子と同等の機能を有するか不明である」などの理由に基づいて、実施可能要件違反又はサポート要件違反が通知されていた。

対応としては、実施例又は実施形態に記載の遺伝子に限定した場合（特許5098028, 5557288, 5626619）、実施例又は実施形態に記載の遺伝子に加えて実施形態で引用している文献中に記載の遺伝子に限定した場合（特許5349294）などが見られた。事前に明細書内にファミリーの具体的な遺伝子名を列挙することや、ファミリーに関する情報が記載されている文献を引用しておくことは広い権利確保を狙う上で効果的と考えられる。

(2) 出発細胞

iPS細胞の製法特許では、通常、iPS細胞のものになる出発細胞がクレームに記載される。今回抽出した41件では「体細胞」と記載されていることが多かったが、単に「細胞」と記載している特許（特許5099570, 5099571, 5557288, 5763340, 5845493）も存在した。この出発細胞に対して、記載要件違反の拒絶理由が通知された例が7件（特許4411362, 5098028, 5248371, 5467223, 5547064, 5813321, 5856949）存在した。

拒絶理由の内容としては、例えば、「クレームには体細胞と記載されているが、実施例に記載の特定の細胞以外であっても同様の効果が得られることが合理的に推認できない」などの理由に基づいて、実施可能要件違反又はサポート要件違反が通知されていた。

対応としては、実施例に合わせてヒト体細胞に限定した場合（特許5856949）、意見書で実施例の解釈を説明し、体細胞からiPS細胞を製造できることを主張した場合（特許5547064）などが見られた。

また、特許4183742及びそのファミリーでは、特徴的な拒絶理由及びその応答が見られた。この特許には、マウス由来細胞とヒト由来細胞を用いた場合の実施例が記載されており、クレームには由来生物の限定のない「体細胞」が記載されていた。一方で、実施例中の例13（ヒト成体皮膚線維芽細胞に関する実験例）には、「4因子のみを導入しても、全くコロニーは出現しなかった。」と記載されていた。特許権者は、特許4183742の審査請求後に審査官と面接を行い、その1週間後に上申書において、「例13は成功例であり、iPS細胞生成はできたが、コロニー生成に至らなかっただけである」という主旨の主張と、導入細胞がアルカリフォスファターゼ（幹細胞マーカー）を発現していたことを示す実験ノートの写しを提出するなどの主張をした。その後、この特許は拒絶理由が通知されることなく特許査定となった。一方で、特許4183742のファミリーでは、「例13を考慮すると、マウス以外の体細胞を用いた場合もマウスと同様の効果が得られることの合理的根拠はない」という主旨の拒絶理由が通知されていた。これに対して特許権者は、上記の上申書を提出することなどによって拒絶理由を解消していた。特許4183742及びそのファミリーは現在では多くの企業・大学へライセンスアウトされているが、出発細胞を限定せずに特許化できたことは、特許の価値に大きく貢献したと考えられる。

(3) 遺伝子産物

遺伝子・蛋白質分野の特許実務では、実施例に遺伝子の実験データしかない場合、蛋白質の実施形態まで権利化できるかという論点がある（その逆の場合もある）。iPS細胞特許の実施例では、細胞に導入する初期化因子として遺伝子が用いられることが多いが、このとき、細胞に遺伝子を導入する製法だけではなく、蛋白質を直接導入する製法も明確にカバーするために、

クレームに「細胞に遺伝子A又はその遺伝子産物を導入する工程」や「細胞に蛋白質Aを導入する工程」と記載することがある。これに対して、記載要件違反の拒絶理由が通知された例が2件（特許5248371, 5880868）、通知されなかった例が5件（特許5340265, 5553289, 5773393, 5827220, 5843111）存在した。

拒絶理由の内容としては、例えば、「ポリペプチドの細胞への作用効率や消化等の問題があり、成功が困難であるとの技術常識が当業者の間にあったといえる」などの理由に基づいて、実施可能要件違反又はサポート要件違反が通知されていた。

対応としては、特許5248371では、初期化の原理、蛋白質導入方法、技術常識の説明や、蛋白質でiPS細胞が製造できたことが記載された文献の提出、パイオニア発明の保護の重要性などについて主張した結果、拒絶理由が解消していた。特許5880868では、参考文献を提出した上で、一般に蛋白質を導入する技術や導入蛋白質が正常に機能することが出願時に知られていたことなどを主張した結果、拒絶理由が解消していた。明細書に蛋白質の実験データが記載されていない場合でも、技術常識に基づき実施できることの説明や、実際に蛋白質導入でiPS細胞が製造できたことを示す実験データを応答時に提出することは効果的と考えられる。

なお、「導入」という表現を使わずに、「初期化因子により体細胞を核初期化する工程」のように表現している例（特許5558097⁵⁾, 5626619）や、「細胞と初期化因子とを接触させる工程」のように表現している例（特許5751548）、「初期化因子のiPS細胞を製造するための使用」のように表現している例（特許5840119の請求項5）も見られた。このような表現を使うことも広い権利を狙うためには有用と思われる。

(4) 初期化物質

上記3. 2(2)の樹立効率向上等に特徴のある特許では、クレームの初期化因子を具体的な初期化因子名で特定せずに、「初期化物質」として広く記載している特許が見られた（その他に、初期化因子、初期化工程と記載されていることもあった）。この場合、「初期化物質には未解明な部分が多い」などの理由から記載要件違反の拒絶理由が通知された場合と、通知されなかった場合が同程度存在した。

拒絶理由が通知された例は6件（特許5514215, 5558097, 5633075, 5688970, 5773393, 5827220）存在し、対応としては、初期化因子を実施例又は実施形態に記載の遺伝子に限定した場合（特許5827220）、実施例又は実施形態に記載の遺伝子に加えて実施形態で引用している文献中に記載の遺伝子に限定した場合（特許5558097）、限定せずに意見書で反論した場合（特許5514215）などが見られた。事前に明細書内に初期化因子の具体的な遺伝子名を列挙することや、初期化因子に関する情報が記載されている文献を引用しておくことは広い特許を狙う上で効果的と考えられる。また、特許5514215の意見書では、「本願発明の特徴が初期化因子にあるわけではなく、技術常識を参酌すれば実施例以外の初期化因子でもリプログラミングが高效率で行える」という主旨の反論がされていた。記載要件違反の拒絶理由が通知されない場合や、意見書による反論により解消した例があることを考えると、限定せずに意見書で反論するというのも有効な選択肢であると考えられる。

(5) 分化データ

iPS細胞の製法特許を取得するには、通常、iPS細胞の具体的な製法を明細書に記載しなければならない。また、得られた細胞が多能性幹細胞であることが理解できなければならないと考えられる。それでは、多能性幹細胞であるこ

とを示すにはどの程度の実験データを明細書に記載しなければならないのだろうか。

今回抽出した製法特許41件の中には、iPS細胞が生成されたと文言上記載され、且つiPS細胞が生成されたことを示すための十分な実験データがないことに基づく拒絶理由が通知されたものはなかった。各特許の実施例をみると、(i) 得られた細胞から実際に分化細胞を得たことを示す実験データが記載されているものが31件(特許5553289等)、(ii) 多能性幹細胞特有の細胞の外観又は遺伝子発現結果が記載されているもの(上記(i)の特許を除く)が10件(特許5840119等)存在した。

(i)群の中には、テラトーマ形成を見たもの、3胚葉のマーカーを検出したもの、神経細胞等の特定の細胞への分化を確認したもの、キメラマウスを作製したものがあつた。

(ii)群の中には、ES細胞様のコロニーが形成されたことを記載したもの、幹細胞マーカーの検出結果及び球状の細胞塊(胚様体)が観察されたことを記載したもの(特許5840119)などがあつた。(ii)群の多くは、iPS細胞の樹立効率の向上を主な効果・特徴とするもので、実施例の初期化因子は公知のもの(4因子など)が使用されていた。初期化因子自体に主な特徴がない場合は、分化データが揃わない時点で出願するという選択も一応可能であると考えられる。

一方、特許5840119の米国ファミリー(US8,852,941)ではiPS細胞が生成されたことを示す十分な実験データがないことなどに基づく記載要件違反が通知されていた。これに対して特許権者は、3胚葉の形成が見られたことが記載された論文を提出するなどして拒絶理由を解消していた。欧州ファミリーは審査係属中である。海外での権利化も考慮すると、3胚葉又はいずれかの分化細胞に実際に分化したことを示すデータを明細書に記載しておくことは効果的であり、記載しない場合でも審査時に指摘された場合はデー

タの提出が重要になると考えられる。

(6) 分化方法特許との比較

iPS細胞を分化させる方法をカバーする特許(分化方法特許)について、上記の製法特許の場合と同様の手順で検索を行った。その結果、分化方法特許を40件抽出した。

記載要件に関する拒絶理由を見てみると、製法特許で見られたような拒絶理由が通知されることは少なかった。これは、クレーム表現や、明細書に記載する実験データなどが異なるためと考えられる。

また、特許権者について比較すると、製法特許で最も多かつたのは京都大学で22/41件であつた。一方、分化方法特許で最も多かつたのは京都大学と、アステリアス バイオセラピューテイクス インコーポレイテッドが同数で各6/40件であつた。外資系企業の割合は、製法特許が6/41件、分化方法特許が18/40件であつた。

(7) その他

製法特許41件のうち、記載要件に関する拒絶理由が1度も通知されなかつたものは7件存在した。その内訳は、審査請求後に面接を行い拒絶理由が通知されることなく特許査定になつた例が2件、新規性/進歩性欠如のみ通知された例が3件、拒絶理由通知も面接もなく特許査定になつた例が1件、親出願が特許査定済の例が1件であつた。

製法特許41件の担当審査官は合計14名であり、最も多く担当した審査官で11件を担当しており、次いで5件であつた。

4. おわりに

以上、iPS細胞の製法特許の記載要件に関して、審査傾向、拒絶対応の分析・考察を行った。

iPS細胞の製法特許では、上述のように、クレームに記載する初期化因子や出発細胞などに

対して特徴的な拒絶理由が通知されており、それらを想定した上で明細書を作成することが推奨される。また、拒絶対応では、単純に実施例に限定するだけではなく、意見書での技術的な説明や、実験データの提出も有効と考えられる。

iPS細胞関連技術は急速に進歩している。2014年には滲出型加齢黄斑変性の患者を対象に臨床研究が行われており、パーキンソン病や脊髄損傷、心不全などに対する臨床研究も期待されている。また、iPS細胞由来の分化細胞を薬理試験に用いるための研究も進んでいる。そのような中、iPS細胞関連特許を上手く取得することは、iPS細胞を利用した医療ビジネスに携わる企業や大学にとって重要なミッションといえる。

本稿が、iPS細胞関連特許に関わる実務者の一助となれば幸いである。

注 記

- 1) Takahashi K, Yamanaka S, Cell, 2006 Aug 25 ; 126(4) : 663-76. Epub 2006 Aug 10.
- 2) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S, Cell, 2007 Nov 30 ; 131(5) : 861-72.
- 3) 徳重大輔, iPS細胞の開発から10年, BIOPATENTBLOG, <http://biopatentblog.blog.fc2.com/blog-entry-157.html> (参照日 : 2016. 3. 7)
- 4) 特許5340265の請求項1は以下の通りであり、樹立効率改善方法に関する。
【請求項1】体細胞の核初期化工程においてp53の機能を阻害することを含む、iPS細胞の樹立効

率の改善方法であって、p53の機能の阻害が下記 :

- (i) Pifithrin- α およびその類縁体、Pifithrin- β およびその類縁体、ならびにPifithrin- μ ;
 - (ii) p53のドミナントネガティブ変異体およびそれをコードする核酸 ;
 - (iii) p53に対するsiRNA, shRNAおよびそれらをコードするDNA ;
 - (iv) MDM2およびそれをコードする核酸 ; ならびに
 - (v) p21に対するsiRNA, shRNA, アンチセンス核酸およびリボザイム
- からなる群から選択される1またはそれ以上の物質により行われる、方法。」

- 5) 特許5558097の請求項1は以下の通りである。
【請求項1】人工多能性幹細胞の製造方法であって、哺乳類動物の体細胞を、miRNAの存在下で核初期化因子により核初期化し、該人工多能性幹細胞を生成する工程を含み、該miRNAが、hsa-miR-372, hsa-miR-373, hsa-miR-302b, hsa-miR-302c, hsa-miR-302a, hsa-miR-302d, hsa-miR-367, hsa-miR-520c, mmu-miR-291a, mmu-miR-294, 及びmmu-miR-295からなる群から選ばれる1又は2以上のRNA (ここで、該RNAの記号はmiRBaseデータベースの登録名を示す。) に含まれる1又は2以上のmiRNAであり、該核初期化因子が、Oct3/4, Klfファミリー、及びSoxファミリーからなる3種の遺伝子またはその遺伝子産物を含み、該Klfファミリーが、Klf2またはKlf4であり、該Soxファミリーが、Sox1, Sox2, Sox3, Sox15またはSox17であることを特徴とする前記方法。」

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

別表1 iPS細胞の製法関連特許

No.	種類	特許番号	登録日	優先日 (最)	親出願	発明の名称	特許権者
1	(A)	4183742	20080912	20051213	No.5	誘導多能性幹細胞の製造方法	国立大学法人京都大学
2	(C)	4304229	20090501	20011210		細胞の運命を変化させる方法	サンフォード アブライド バイオサイエンス, エル. エル. シー.
3	(C)	4314372	20090529	20040330		精巢細胞由来多能性幹細胞の製造方法	国立大学法人京都大学
4	(A)	4411362	20091120	20051213	No.5	誘導多能性幹細胞の製造方法	国立大学法人京都大学
5	(A)	5098028	20121005	20051213		核初期化因子	国立大学法人京都大学
6	(C)	5099570	20121005	20100712		siRNA導入による新規hiPSC作製法	国立大学法人鳥取大学
7	(C)	5099571	20121005	20100712		miRNA導入による新規hiPSC作製法	国立大学法人鳥取大学
8	(A)	5248371	20130419	20051213	No.5	誘導多能性幹細胞を製造するための核初期化因子の使用	国立大学法人京都大学
9	(D)	5340265	20130816	20080627		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人京都大学
10	(E)	5346925	20130823	20080502		核初期化方法	国立大学法人京都大学
11	(B)	5349294	20130830	20071031		核初期化方法	国立大学法人京都大学
12	(D)	5376478	20131004	20090807		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人京都大学
13	(A)	5467223	20140207	20051213	No.5	誘導多能性幹細胞およびその製造方法	国立大学法人京都大学
14	(D)	5514215	20140404	20090831		口腔粘膜由来細胞を利用した誘導多能性幹細胞の効率的な製造方法	国立大学法人大阪大学
15	(B)	5547064	20140523	20070615		多重分化能性/多能性細胞及び方法	国立大学法人京都大学
16	(D)	5553178	20140606	20080731		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人岐阜大学, 国立大学法人京都大学
17	(C)	5553289	20140606	20090227		新規核初期化物質	国立大学法人京都大学, 国立研究開発法人産業技術総合研究所, 一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム
18	(D)	5557288	20140613	20080912		細胞のリプログラミングに用いられる複数遺伝子の発現制御システム	株式会社chromocenter
19	(D)	5558097	20140613	20071210		効率的な核初期化方法	国立大学法人京都大学
20	(D)	5562231	20140620	20080730		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人京都大学
21	(D)	5626619	20141010	20080128		効率的な核初期化方法	国立大学法人京都大学
22	(E)	5633075	20141024	20090518		多能性幹細胞作成用ベクター材料及びこれを用いた多能性幹細胞作成方法	国立研究開発法人産業技術総合研究所
23	(C)	5649967	20141121	20071029		イントロンRNAを用いたヒト胚性幹様細胞の生成	リン, シーラン, イン, シャオ ヤオ, ウー, デイビッド ティーエス
24	(D)	5688970	20150206	20080707		多能性幹細胞の製造方法	タカラバイオ株式会社
25	(D)	5696282	20150220	20090610 (出)		人工多能性幹細胞樹立効率改善剤	国立大学法人京都大学, 株式会社アイ・ビー・アイ
26	(D)	5736052	20150424	20111021		多能性幹細胞の誘導生成効率を高める方法	中国科学院広州生物醫薬健康研究院
27	(D)	5738347	20150501	20111021	No.26	多能性幹細胞の誘導生成効率を高める方法	中国科学院広州生物醫薬健康研究院
28	(C)	5745533	20150515	20091218 (出)		多能性幹細胞を製作するための材料と方法	シャンハイ アイセル バイオテクノロジー カンパニー リミテッド, シャンハイ ユナイテッド システム セル バイオテクノロジー カンパニー リミテッド
29	(F)	5751548	20150529	20090807		イヌiPS細胞及びその製造方法	国立大学法人京都大学
30	(E)	5763340	20150619	20080716		染色体非組み込み型ウイルスベクターを用いてリプログラムされた細胞を製造する方法	株式会社IDファーマ
31	(E)	5765714	20150626	20090529		人工多能性幹細胞の製造方法および培養方法	国立大学法人京都大学
32	(D)	5765746	20150626	20100216		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人京都大学, 国立研究開発法人産業技術総合研究所, 一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム
33	(D)	5773393	20150710	20090924		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人京都大学
34	(D)	5794588	20150821	20100914		効率的な人工多能性幹細胞の樹立方法	国立大学法人京都大学
35	(B)	5813321	20151002	20070323		体細胞の再プログラミング	ウイコンシン アラムニ リサーチ ファン デーション
36	(D)	5827220	20151023	20100122		人工多能性幹細胞の樹立効率改善方法	国立大学法人京都大学
37	(C) (D)	5840119	20151120	20100218		誘導多能性幹細胞の製造方法	国立大学法人大阪大学
38	(D)	5843111	20151127	20100216		人工多能性幹細胞の製造方法	学校法人 埼玉医科大学
39	(C)	5845493	20151204	20100712	No.7	miRNA導入による新規hiPSC作製法	国立大学法人鳥取大学, 株式会社高研
40	(D)	5856949	20151218	20100416		人工多能性幹細胞の製造方法	学校法人慶應義塾, 株式会社IDファーマ
41	(B)	5880868	20160212	20090930		核内受容体及びその変異体、並びに細胞の再プログラミングにおけるその使用	エージェンシー フォー サイエンス, テク ノロジー アンド リサーチ

(原稿受領日 2016年3月8日)