

ゲノム編集技術の基本特許を巡る国際的動向 及び研究開発への影響と対策

——内閣府 戦略的イノベーション創造プログラムの視点より——

橋 本 一 憲*
廣 瀬 咲 子**

抄 録 近年、ゲノム上の狙った部位を自由に編集できる画期的なバイオ技術であるゲノム編集技術が次々と開発されてきたが、それらの基本特許は、海外アカデミアを中心に取得され、いまや世界を覆い始めている。将来、ノーベル賞の受賞技術となることが確実視されているCRISPR-Cas9については、基本特許を持つアカデミア同士の特許紛争も生じて流動的な状況にあるが、複数の企業が多額の投資と引き換えに実施権を取得してビジネスを加速させている。一方、我が国でも、ゲノム編集技術を様々な産業分野に応用するための国家プロジェクトが精力的に進められているが、これら基本特許や排他的実施権の影響が懸念される。強力な海外勢と対峙しながらゲノム編集成果を社会実装して我が国の産業の発展へと導くためには、海外基本特許を巡る状況とその効力を適確に把握・分析しながら、研究開発、知財、規制を含む総合的な国家戦略を構築し、産官学が連携して実行に移していく必要がある。

目 次

1. はじめに
2. ゲノム編集技術
3. ゲノム編集技術の基本特許の動向
 3. 1 CRISPR-Cas9
 3. 2 TALENs
 3. 3 主導権争いへの参加を目論む企業
4. 基本特許が研究開発に与える影響と対策
 4. 1 研究段階
 4. 2 産業応用段階
5. 国産ゲノム編集技術の開発と戦略的活用
6. おわりに

1. はじめに

近年、ZFNs (Zinc Finger Nucleases) に続いて、TALENs (Transcription Activator Like Effector Nucleases) やCRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic

Repeats CRISPR-Associated Proteins 9) といった第二世代・第三世代のゲノム編集技術が、次々と開発されてきた。これらゲノム編集技術は、海外アカデミアを中心とした複数の主体が短期間のうちに相前後して特許出願を行い、主要国を中心に次々と基本特許を成立させている。さらに、研究ツールとしてだけでなく、そのビジネスツールとしての価値の高さから、特許権者間での特許の有効性を巡る争いや成立した特許への異議申立てなどの攻防も過熱している。

一方、我が国でも、ゲノム編集技術に関し、研究上の利用のみならず、農業、工業、医療など様々な産業応用を目指した国家プロジェクトが進行しているが、基本特許の状況やその対応

* 弁理士 Kazunori HASHIMOTO

** 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
主席研究員 理学博士 Sakiko HIROSE

如何では、我が国における研究開発や成果の社会実装に大きな影響を与えるおそれがある。

そこで、本稿では、最近開発されたゲノム編集技術を紹介するとともに、それらゲノム編集技術の基本特許の国際的な動向について分析・説明し、さらに、それら基本特許が我が国の研究開発に与える影響と対策について考察する。

2. ゲノム編集技術

ゲノム編集技術は、部位特異的にゲノムを改変する画期的な技術であり、中でもCRISPR-Cas9は、将来、ノーベル賞の受賞技術となることが確実視されている。ゲノム編集技術は、いわば“ゲノム上の目的地へ誘導するナビゲーションシステムを搭載したハサミ”であり、ゲノム上の標的部位に対する配列認識モジュール（ナビゲーションシステム）と切断モジュール（ハサミ）との組み合わせから構成されている。切断モジュールとしては、一般に、ヌクレアーゼと呼ばれるDNAの切断活性を持つタンパク質が利用されるが、配列認識モジュールとしては、大きく分けて、RNAを用いる技術とタンパク質を用いる技術の2つが存在する。前者の代表は、第三世代のCRISPR-Cas9であり、後者の代表は、第二世代のTALENsおよび第一世代のZFNsである（図1～3。出典：山本 卓，坂本 尚昭，佐久間 哲史 ウイルス，第64巻，第1号，pp.75-82，2014（用語は筆者が追記））。

CRISPR-Cas9は、もともとは古細菌などがもつ獲得免疫機構として見出されたものであるが、配列認識モジュールとしてガイドRNAを利用し、切断モジュールとしてCas9（ヌクレアーゼの一種）を利用している。ガイドRNAは、ゲノム上の標的部位のDNA配列と相補的な配列を持つ標的化RNA（crRNAとも呼ばれる）およびCas9との相互作用に関わるtracrRNAから構成され、これらは、通常、介在配列を挟んで結合した一本鎖キメラRNAの形態のものが

利用されている。Cas9は、PAM（Proto-spacer Adjacent Motif）と呼ばれる標的DNA配列の下流に隣接する配列を認識し、これを切断の目印としているため、CRISPR-Cas9による部位特異的なゲノムの改変には、PAM配列が存在しなくてはならないという制約を受ける（図1）。とはいえ、CRISPR-Cas9は、標的化RNAの配列を変更するだけで標的遺伝子を変えることができるという簡便さもあって急速な広まりを見せている。

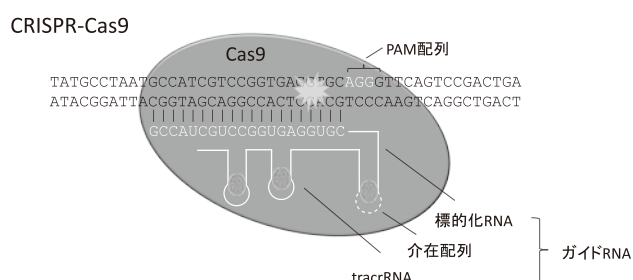


図1 ゲノム編集技術（CRISPR-Cas9）

一方、TALENsおよびZFNsは、配列認識モジュールとして、それぞれTALEタンパク質およびZFタンパク質を利用し、切断モジュールとしてFokI（ヌクレアーゼの一種）を利用している。CRISPR-Cas9は、RNAとタンパク質の2分子で機能するのに対して、TALENsとZFNsは、配列認識モジュール（TALE/ZF）と切断モジュール（FokI）の融合タンパク質として機能する。

TALENsの配列認識モジュールであるTALEタンパク質は、34個程度のアミノ酸配列の反復構造をとっており、その中のアミノ酸第12位と13位が高度可変領域と呼ばれ、特定の塩基を認識する。高度可変領域のアミノ酸配列の組み合わせが特定の塩基に対応していることから、標的DNA配列の個々の塩基に対応する高度可変領域を持つ反復ドメインを組み合わせることにより、標的DNA配列特異的なTALENsを構築することができる。TALENsは、二重鎖を構成

しているゲノムにおいて、標的DNA鎖側を認識するTALENとその相補鎖側を認識するTALENの二量体で使用する（図2）。

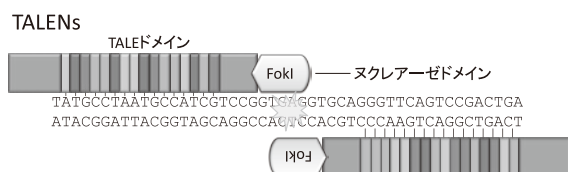


図2 ゲノム編集技術（TALENs）

ZFNsの配列認識モジュールであるZFタンパク質は、1つの反復単位が1塩基を認識するTALEタンパク質とは異なり、1つの反復単位が特定の3塩基を認識する（図3）。ZFNsは、標的配列に高い結合能を持つZFドメインの作製の困難性もあって、TALENsのように広く利用されるに至ってはいない。

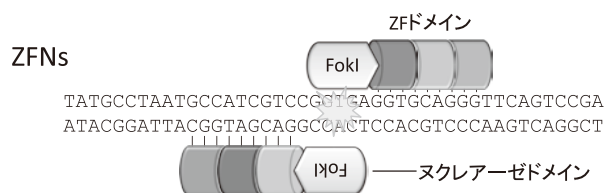


図3 ゲノム編集技術（ZFNs）

これらのゲノム編集技術においては、最終的には、ヌクレアーゼにより切断されたDNAに対する細胞内のDNA修復機構を利用して、標的部位におけるDNAが書き換えられる。

ゲノム上の狙った場所を特異的かつ効率的に改変できる非常に魅力的な技術であることから、現在、有用形質が付与された植物の作出、特定物質の生産性が向上された植物や微生物の作出、病態モデル動物の作製や遺伝子治療など、ゲノム編集技術を利用した様々な産業応用を目指した国家プロジェクトも進行している。

3. ゲノム編集技術の基本特許の動向

3. 1 CRISPR-Cas9

(1) 加熱する2つのキープレイヤー同士の負けられない戦いと伏兵の存在

誰が、最初にCRISPR-Cas9を発明したのか？この問いに対しては、Jennifer Doudna率いるカリフォルニア大学とFeng Zhang率いるブロード研究所との間でアカデミアにおける激しい論争が生じているが、特許の世界もその例外ではない。

世界に先駆け、米国でいち早く基本特許（米国特許8,697,359号など、共同出願人：マサチューセッツ工科大学）を成立させたのはブロード研究所であるが、カリフォルニア大学の出願（米国出願13/842859号、共同出願人：ウィーン大学、Emmanuelle Charpentier）も米国の特許審査過程で特許性が肯定されたことから、両者の間で、いずれが早く発明したのかについてインターフェアレンス手続きが開始された¹⁾。

1) ブロード研究所の基本特許

ブロード研究所においては、パテントファミリーを構成する12の特許と1つの出願がインターフェアレンスの対象となっており、その中でも米国特許8,697,359号（優先日2012年12月12日）は、以下の通り、“真核細胞”を対象としたCRISPR-Cas9の利用を広くクレームしている。

1. A method of altering expression of at least one gene product comprising introducing into a eukaryotic cell containing and expressing a DNA molecule having a target sequence and encoding the gene product an engineered, non-naturally occurring Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) --CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) system comprising one or

more vectors comprising:

a) a first regulatory element operable in a eukaryotic cell operably linked to at least one nucleotide sequence encoding a CRISPR-Cas system guide RNA that hybridizes with the target sequence, and

b) a second regulatory element operable in a eukaryotic cell operably linked to a nucleotide sequence encoding a Type-II Cas9 protein,

wherein components (a) and (b) are located on same or different vectors of the system, whereby the guide RNA targets the target sequence and the Cas9 protein cleaves the DNA molecule, whereby expression of the at least one gene product is altered; and, wherein the Cas9 protein and the guide RNA do not naturally occur together.

(訳：筆者。下線は、発明のキーポイント)

1. 1以上の遺伝子産物の発現を変更する方法であって、……真核細胞中に、設計された天然に存在しない……(CRISPR-Cas)システムを導入することを含み、

該システムは、

a) 真核細胞で作動可能な第1の調節エレメントであって、標的配列とハイブリダイズするCRISPR-CasシステムガイドRNAをコードする1つ以上のヌクレオチド配列に作動可能に結合しているエレメント、および

b) 真核細胞で作動可能な第2の調節エレメントであって、II型Cas9タンパク質をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合しているエレメント、を含む1以上のベクターを含み、構成要素a)およびb)が、……。

この特許の審査過程においては、当初、より早い優先日を持ち、原核細胞および真核細胞に

おけるCRISPR-Cas9の利用を開示するカリフォルニア大学の出願が引用されて、発明の新規性の規定(旧米国特許法102条(e)項)により、特許性なしと評価された。これに対して、ブロード研究所は、クレームの対象を「真核細胞」に限定するとともに、Feng Zhangによる宣誓書(米国特許規則1.131および1.132)を提出して反論を行った。

宣誓書では、カリフォルニア大学出願の基礎となる最先の仮出願には真核細胞での実証がなく、真核細胞の実施例が記載されたのがブロード研究所の優先日以降の仮出願からであることが主張された。また、カリフォルニア大学のJennifer Doudnaが、当時、原核細胞のシステムをヒト細胞で機能させることの困難性を語っていたことや、ヒト細胞の試験ではFeng Zhangのチームに後れをとったと述べていたことなどが、文献²⁾に示されていることも主張された。

結局、Feng Zhangによる宣誓書が功を奏して、ブロード研究所による主張が認められ、マイナーな補正を経て、特許が認められた。

2) カリフォルニア大学の基本特許出願

一方、カリフォルニア大学においては、ガイドRNAが“一分子DNA標的化RNA”(以下、単に、「一分子ガイドRNA」と略することがある)であるCRISPR-Cas9の利用を広くクレームしている米国出願13/842859号(優先日2012年5月25日)がインターフェアレンスの対象とされている。審査過程で特許性が認められた主要なクレームは、以下の通りである。

165. A method of cleaving a nucleic acid comprising

contacting a target DNA molecule having a target sequence with an engineered and/or non-naturally-occurring Type II Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated (Cas)

(CRISPR-Cas) system comprising

a) a Cas9 protein; and

b) a single molecule DNA-targeting RNA comprising

i) a targeter-RNA that hybridizes with the target sequence, and

ii) an activator-RNA that hybridizes with the targeter RNA to form a double-stranded RNA duplex of a protein-binding segment,

wherein the activator-RNA and the targeter-RNA are covalently linked to one another with intervening nucleotides,

wherein the single molecule DNA-targeting RNA forms a complex with the Cas9 protein,

whereby the single molecule DNA-targeting RNA targets the target sequence, and the Cas9 protein cleaves the target DNA molecule.

(訳：筆者。下線は、発明のキーポイント)

165. 核酸を切断する方法であって、

設計された、および／または天然に存在しないⅡ型……(CRISPR-Cas) システムを、標的配列を持つ標的DNA分子に接触させることを含み、

該システムが、a) Cas9タンパク質、およびb) 一分子DNA標的化RNAを含み、

該一分子DNA標的化RNAが、i) 標的配列とハイブリダイズする標的化RNAとii) タンパク質結合セグメントの二重鎖RNAを形成するために標的化RNAとハイブリダイズする活性化RNAとを含み、

該活性化RNAと標的化RNAが介在配列でお互いに共有結合しており、……。

ブロード研究所が、優先審査手続きを利用することで、カリフォルニア大学の出願の審査開始前に特許を成立させていたことから、カリフォルニア大学は、オフィスアクション発行前か

ら、審査官との面接を何度も重ねながら慎重に手続きを進めた。面接では、主に、ブロード研究所の特許群との比較やインターフェアレンスの可能性、ブロード研究所が審査過程で提出したFeng Zhangの宣誓書の内容、自己のクレームが常套技術を用いて真核細胞でも実施可能であることの説明、それらを考慮したクレームの補正などにつき、ディスカッションが行われた模様である。そして、面接結果を受け、カリフォルニア大学は、広範なCRISPR-Cas9のクレームの範囲を、ガイドRNAが「一分子ガイドRNA」の形態のものに限定する補正も行った。

当初より審査官との密接なディスカッションとそれに基づく補正を行っていたことから、最初のオフィスアクションでは、発明の新規性や非自明性（米国特許法第102条、第103条）の拒絶理由は通知されず、マイナーなクレームに対する記載要件違反（米国特許法112条）などに対処することにより、審査官は特許可能な状態にあることを認定し、2016年1月11日にインターフェアレンスが宣言された。

3) インターフェアレンス

インターフェアレンスにおいては、カリフォルニア大学がシニアパーティー（最先の出願日を有する者）として、ブロード研究所がジュニアパーティー（最先の出願日を有しない者）として特定された。発明の優先性は、カウント（インターフェアレンスの対象となる発明概念）の範囲における証拠により判断されるため、カウントとそれに相応するクレームが最終的にどのように確定されるかは、インターフェアレンスの勝敗に大きく影響を与えるが、特許審判部（PTAB）が当初設定したカウント（カウント1）は、「真核細胞」におけるCRISPR-Cas9の使用に関するものであった。これに対し、両者は、発明の優先性に関する陳述書を提出するとともに、特許審判部が設定したカウントの範囲について申立書を提出した。

カリフォルニア大学側の最も主要な申立ては、設定されたカウント1が不公平で不適切であり、カウント1から真核細胞という限定を削除し、代わりに「一分子ガイドRNA」の形態（カウント2）に変更することを求めるものであった（シニアパーティー申立書3）。

最良証拠がカウントの範囲外となる場合には、カウントの置換が適切とされているが³⁾、カリフォルニア大学の最良証拠は、一分子ガイドRNAを利用した「in vitro実験」であるため、カウントが真核細胞に限定されると最良証拠の利用が排除されてしまうとの主張が行われた。これに対する異議書において、ブロード研究所は、クレーム区別の法理（Doctrine of claim differentiation）⁴⁾や一般的な用語の意味から、自己のクレームの“ガイドRNA”には二分子RNAが含まれるが、カウント2では、最良証拠である二分子RNAの形態が排除されることから不公平であると反論したが、弁駁書においてカリフォルニア大学は、ブロード研究所の明細書全体においてガイドRNAという用語が一分子ガイドRNAと交換可能に明確に記載されており、このような場合、クレーム区別の法理は厳格な規則とはならず⁵⁾、また、外部証拠である一般的な用語の意味は重視されないから⁶⁾、ガイドRNAの定義に二分子RNAは含まれないと再反論した。

また、真核細胞に限定されたカウント1が認められるためには、別個の特許性ある発明を規定していなければならないが⁷⁾、カリフォルニア大学は、複数の文献において真核細胞への適用が予測されていることや真核細胞への適用のための技術が全て常套手段であることなどを根拠に、ブロード研究所のクレームは特許性ある発明を規定していないと主張した。異議書においてブロード研究所は、これら文献は単に動機づけを示すもので、“合理的な成功の期待（reasonable expectation of success）”までは示し

ていないから非自明であると反論したが、弁駁書においてカリフォルニア大学は、真核細胞で機能しないと考える理由はないと結論づけている文献の存在などから、合理的な成功の期待があると再反論した。

一方、ブロード研究所側の最も主要な申立ては、全ての特許のクレームが「真核細胞」に限定されており、カリフォルニア大学の特許のクレームには、この限定がないから、事実上のインターフェアレンスが存在しないとの主張であった（ジュニアパーティー申立書2）。

事実上のインターフェアレンスが存在しないとされるためには、一方の当事者のクレームの主題を公知技術と仮定した場合に、他方の当事者のクレームの主題が新規かつ非自明であるかを双方向で判断するトゥーウェイテスト（two-way test）を行い、新規で非自明である必要がある（米国特許規則41.203（a））。

ブロード研究所は、真核細胞の発明が特許性がある根拠として、審査段階で提出したFeng Zhangによる宣誓書と同様に、カリフォルニア大学のDoudnaが、当時、真核細胞で機能させることの困難性を語っていたことを示す文献などを引用した。なお、逆方向であるカリフォルニア大学の発明の特許性については、自ら特許性があると主張していることを引用した。

これに対する異議書において、カリフォルニア大学は、ブロード研究所の出願よりも早い優先日を持ち、真核細胞での実証が行われているKimらによる米国仮出願（61/717324号）を引用するとともに、KimがDoudnaに宛てた書簡において、カリフォルニア大学の出願に対応する文献に動機づけられたと述べていたことなどを引用し、CRISPR-Casシステムが真核細胞において使用されたことを示す客観的な証拠であると反論した。また、トゥーウェイテストにおける自明性は、発明者ではなく、当業者を基準に決定されるものであり、Doudnaの発言も、

真核細胞で機能することの不確かさではなく、単に、確認実験がまだ報告されていないことを反映したものに過ぎないなどと反論した。

弁駁書において、ブロード研究所は、Kimらによる米国仮出願（61/717324号）に基づく新規性（旧米国特許法第102条(e)項）に対しては、自己の仮出願の実験が記載されたサイエンス誌への投稿がKimらの仮出願よりも早いことを示す宣誓書を提出している旨、また、Kimの仮出願はカリフォルニア大学の出願時点で公開されておらず、非自明性の評価における二次的な引例として利用するのは誤りである旨、再反論した。また、カリフォルニア大学の自明性の主張は、単に動機づけを示すもので、合理的な成功の期待までは示していないとの再反論も行った。

その他、両者からは、自己のクレームが基礎出願の利益を受けることを求める申立書（シニアパーティー申立書4、ジュニアパーティー申立書3）が提出され、ブロード研究所からは、さらに、一部のCas9（S.aureus由来）については、独立して特許性があるから、インターフェアレンスから除外されるべきとの申立書（ジュニアパーティー申立書5）も提出され、双方による反論と再反論も行われた。これら申立書の内容については、2016年12月6日に口頭弁論が行われた。

ここで、仮に、ブロード研究所側の主張が認められて、事実上のインターフェアレンスは存在しないとの結論が出された場合には、インターフェアレンス手続きは終了することになる。

一方、このような決定的な結論がでない場合には、発明の優先性の審理フェーズへと移行し、提出された具体的証拠に基づき、発明の着想、実施化、勤勉さの観点から、誰が最先の発明者であるかが審理される（旧米国特許法102条(g)項）。

そして、2017年2月15日、多くの注目を集めてきた特許紛争に審決が下された。特許審判部

は、カリフォルニア大学側のいくつかの証拠は真核細胞におけるCRISPR-Cas9の利用の動機づけは示しているが、合理的な成功の期待までは示していないとして、ブロード研究所側の主張を認め、“事実上のインターフェアレンスは存在しない”と結論づけた。

これにより他の申し立てについては判断されることなく、インターフェアレンス手続きは終了することになったが、この審決に対しては出訴可能であることから、今後のカリフォルニア大学側の出方が注目される。

なお、両者の特許は、日米欧中を含む主要国に出願されているが、ブロード研究所の基本特許については、現在、米国以外に、欧州およびオーストラリアで成立しており、カリフォルニア大学の基本特許については、英国で成立している。成立したブロード研究所の欧州特許群に対しては、次々と異議申し立てがなされており、特許を巡る攻防は、米国のインターフェアレンスにとどまらず、拡大の一途を辿っている。

4) 伏兵の存在

この両者の争いばかりに注目が集まる中、CRISPR-Cas9の基本特許に関しては、実は、争いをしている両者よりも早く出願（米国出願14/385241号など；優先日2012年3月20日）を行った伏兵、リトアニアのヴィリニウス大学の存在がある。また、両者の間の優先日を持つツールジェン社（米国出願14/438098号など；優先日2012年10月23日）やシグマアルドリッチ社（米国出願14/649777号；優先日2012年12月6日）の存在もあり、特に、ツールジェン社については、ブロード研究所よりも早く真核細胞の実施例を伴う基礎出願（上記のKimらによる米国仮出願）を行っていることから不気味な存在となっている。先願主義を採用する出願国においてブロード研究所は、単に真核細胞の態様であることのみをもって、ツールジェン社出願と差別化を図ることは困難となろう。

これら伏兵の基本特許は、いずれも日米欧中を含む主要国に出願されているが、ツールジェン社の特許がオーストラリアと韓国で成立した以外、現時点で未成立である。なお、ツールジェン社のオーストラリアの特許は、「真核細胞×一分子ガイドRNA」でのCRISPR-Cas9の広範な利用を規定している。

CRISPR-Cas9の基本特許については、このように特許成立後も争いが絶えず、複数の伏兵の存在もあることから、当面の間、複雑かつ流動的な状況が続くと考えられる。最終的に、世界でどのように基本特許の領土分割がなされるかは今後の推移を見守る必要があるが、いずれにしろCRISPR-Cas9の広範な利用を権利範囲とする海外勢の基本特許群が、主要国を中心に世界を覆うことになるに違いない。

(2) 実施権の獲得競争

これら基本特許の実施権の獲得については、農業分野ではデュポン社（ダウ・ケミカル社と合併予定：2017年2月現在）が先行している。デュポン社はヴィリニウス大学の特許の独占実施権に加えて、カリフォルニア大学の特許についても、そのスピンアウトベンチャーであるカリブー・バイオサイエンス社を介して、クロスライセンスにより農業分野の独占実施権を獲得している⁸⁾。既にCRISPR-Cas9を利用した最初の農業製品として優良ワキシークーンを開発し、米国農務省（USDA）から従来の遺伝子組換え作物と同様の規制の対象とはならないとの回答が得られたことから、米国の農業従事者向けに5年以内の商品化を目指すとしている⁹⁾。

デュポン社には遅れたものの、モンサント社（バイエル社が買収予定：2017年2月現在）も、ブロード研究所から農業分野の非独占実施権を獲得している¹⁰⁾。

一方、医療分野では、治療対象領域が特定された独占実施権の獲得競争が激化している。カ

リフォルニア大学の基本特許については、ノバルティス社およびリジェネロン社が、上記カリブー・バイオサイエンス社（および、その子会社のインテリア・セラピューティクス社）を介して、また、バーテックス社が、クリスパー・セラピューティクス社を介して、それぞれ独占実施権を獲得したことを公表している¹¹⁾。

この提携において、ノバルティス社は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現させたT細胞、および造血幹細胞を対象とした治療法を開発している。リジェネロン社は、ゲノム編集による治療可能な広範な疾患の治療において、最大10の標的を対象に製品開発を行うとしているが、その実施料は、一時金7,500万ドルの他、マイルストーンおよびロイヤルティーを含む。バーテックス社は、ゲノム編集による嚢胞性線維症および異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球症を含む）の治療法を開発し、さらに最大6の標的の治療法を開発を行うとしているが、その実施料は、一時金だけで1億500万ドルにも昇り、マイルストーンとして25億2,000万ドル（各プログラム4億2,000万ドル×6）、さらにロイヤルティーを含む。

なお、バイエル社は、上記クリスパー・セラピューティクス社とジョイントベンチャーを設立し、血液疾患、失明、先天性心疾患を対象に、今後5年間で少なくとも3億ドルの投資を行うとしている¹²⁾。

ブロード研究所の基本特許については、ジュノ・セラピューティクス社が、Feng Zhangが創設メンバーとなっているエディタス・メディシン社を介して独占実施権を獲得し、キメラ抗原受容体（CAR）またはT細胞受容体（TCR）を発現させたT細胞に対してゲノム編集を行い、がんの治療法を開発している¹³⁾。実施料は、一時金2,500万ドルの他、マイルストーン6億9,000万ドル（各プログラム2億3,000万ドル×3）およびロイヤルティーを含む。な

お、同社は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現させたT細胞を利用した治療法に関し、ノバルティス社およびペンシルベニア大学と特許訴訟を行い、和解金（一時金1,225万ドル、マイルストーン、ロイヤルティーを含む）を受け取ることで解決している¹⁴⁾。

また、アメリカ国立衛生研究所（NIH）は、腫瘍抗原NY-ESO-1に対するT細胞受容体（TCR）を発現させた患者由来のT細胞に対して、CRISPR-Cas9を使用して3つの遺伝子（PD-1を含む）をゲノム編集して患者に戻すことによる、がん（骨髄腫、肉腫、黒色腫）の治療に関し、ペンシルベニア大学の臨床試験申請を承認した¹⁵⁾。

このように、元となる基本特許が流動的な状況であるにもかかわらず、複数の海外企業が、多額の投資と引き換えに実施権を取得してビジネスを加速させている。

(3) 新たなCRISPR-Casシステムの登場

CRISPR-Cas9を巡る争いが激化する中、新たなCRISPR-Casシステム“CRISPR-Cpf1¹⁶⁾”が登場した。これを開発したのは、CRISPR-Cas9特許の優先日では後れをとったブロード研究所である。V型CRISPR-Casシステムに分類されるCRISPR-Cpf1は、II型CRISPR-Casシステムに分類されるCRISPR-Cas9と同様に、ガイドRNAとヌクレアーゼとの組み合わせからなるシステムであるが、ガイドRNAにはtracrRNAを含まない。また、Cas9のDNA切断末端が平滑末端になるのに対し、Cpf1は突出末端となる点においても異なる。

これまでに成立しているCRISPR-Cas9の特許のクレームは、CRISPR-CasシステムとしてCas9を用いることやガイドRNAがtracrRNAを含むことなど、CRISPR-Cpf1が有しない特徴で特定されている。このため、CRISPR-Cpf1は、最終的にCRISPR-Cas9基本特許の効力外の技

術として確立する可能性が高い。ブロード研究所は、CRISPR-Casシステムの主導権争いにおいて、新たな武器を手に入れたことになる。

最近公開された特許出願（米国出願14/975085号、共同出願人：マサチューセッツ工科大学、ハーバード大学）においては、CRISPR-Cas9との区別のため、CRISPR-Cas系がV型であることや切断モジュールとしてCpf1を用いることが特定されている。

なお、CRISPR-Cas9ではデュポン社に遅れをとったモンサント社が、CRISPR-Cpf1については、いち早く、農業分野での非独占実施権獲得を公表している¹⁷⁾。

3. 2 TALENs

CRISPR-Cas9より一世代前のTALENsについては、マルティン・ルター大学ハレ・ヴィッテンベルクのBonas Ullaら個人（米国特許8,470,973号など；優先日2009年1月12日）と、Daniel Voytasらを発明者とするミネソタ大学（米国特許8,586,363号など、共同出願人：アイオワ州立大；優先日2009年12月10日）がそれぞれ特許を所有している。

両者の特許は、国により多少の広狭があるものの、現在主流となっているTALEドメインにFokIを融合させた形態を含む広範な権利範囲を形成している。Bonas Ullaらは、日米欧中で既に特許を成立させており、ミネソタ大学も米欧中で特許を成立させているが、ミネソタ大学の日本出願は取り下げられた。

特許紛争が生じているCRISPR-Cas9とは対照的に、TALENsについては、基本特許の実施権者間の合意により、その産業応用分野によって特許の領土分割が行われている。主として治療分野（但し、植物分野の社内および共同研究開発を含む）についてはミネソタ大学側（実施権者であるセレクトイス社やその子会社）が、それ以外の分野については、Bonas Ullaら側（実

施権者であるサーモフィッシャー社）が、第三者へのサブライセンス権も含めた独占的な実施権を獲得している¹⁸⁾。

医療分野において、セレクトイス社は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現させたT細胞をTALENsによりゲノム編集して、CD19を発現する血液系腫瘍の治療に応用する技術（UCART19）を開発しているが、この技術は、シーバー社が独占実施権を獲得し、米国のみを対象国としてファイザー社にサブライセンスされている¹⁹⁾。シーバー社からセレクトイス社に支払われる実施料は、一時金3,820万ドルの他、マイルストーン3億ドルおよびロイヤルティーを含む。現在、急性B細胞リンパ芽球性白血病を対象に英国で臨床試験が開始されている。セレクトイス社は、CD19以外の複数の分子を標的とする同様の技術についても臨床試験に向けた開発を進めている。

なお、ヘテロ二量体を形成する特定のFokI変異体については、主としてサンガモ社が特許を所有している²⁰⁾。TALENsの切断モジュールとして使用するFokIの形態によっては、サンガモ社の特許にも抵触することになるため留意が必要である。

3. 3 主導権争いへの参加を目論む企業

ブロード研究所とカリフォルニア大学がインターフェアレンスで激しい攻防を繰り返しながら、TALENsではキープレイヤーの1つであるセレクトイス社のCEOが、CRISPR-Cas9、TALENs、ZFNs、メガヌクレアーゼなどを含むほとんどのゲノム編集過程をカバーする包括的特許の独占ライセンスを取得したとの衝撃的なアナウンスを行った²¹⁾。この包括的特許とは、セレクトイス社のプレスリリース内容から、チルドレンズメディカルセンターコーポレーションとパスツール研究所が保有する米国特許9,458,439号を指していると思われる²²⁾。その優先日は、驚く

べきことに1999年2月3日であり、継続出願や分割出願を繰り返しながら、17年以上の歳月を経て特許を成立させている。

この米国特許は、DNA結合配列とDNA切断ドメインを含む“キメラ制限エンドヌクレアーゼ”を利用して、目的部位で染色体DNAを二重鎖切断し、内因性遺伝子を減弱化または不活性化させる方法に関するものである。

CRISPR-Cas9やTALENsが登場するはるか前、第一世代のZFNsやメガヌクレアーゼの時代の出願であるため、明細書中には、当然のことながら、CRISPR-Cas9やTALENsに関する記載は存在しない。とはいえ、CEOの発言内容から、セレクトイス社側としては、“キメラ制限エンドヌクレアーゼ”の概念に、キメラタンパク質であるTALENsのみならず、核酸とタンパク質の複合体であるCRISPR-Cas9までも含まれると解釈していることが窺える。また、一連の出願の経過からは、新たに登場したゲノム編集技術に効力が及ぼせるよう、ゲノム編集技術の進化に応じてクレームの範囲を変動させてきた特許権者側の意図も垣間見える。

幸いにも、米国特許の余命はさほど長くはなく、また、日本国での特許出願（特表2002-535995号）は拒絶されているが、このような古いゲノム編集技術を上位概念化して現在の技術へと効力を及ぼそうとする企業の戦略にも留意する必要がある。

その一方、CRISPR-Casシステムとは別の、ガイドRNA誘導性のゲノム編集システムにつき基本的な出願を行っている企業も存在する。モンサント社は、配列認識モジュールにガイドRNAを利用したゲノム編集技術を開発しているターゲットジーン・バイオテクノロジーズ社から独占実施権を獲得したことを公表した²³⁾。この公表内容からは、実施権の対象となる特許は特定できないが、確かに、ターゲットジーン・バイオテクノロジーズ社は、ゲノム上の標的部

位を核酸で認識して編集を行う技術に関する出願(米国公開2015-211023号)を行っている。注目すべきことに、当該出願は、いずれのCRISPR-Cas9の出願よりも早い優先日(2011年12月16日)を持つ。

この米国出願のクレーム1においては、標的核酸を特異的に修飾することが可能なヌクレオタンパク質複合体を形成する組成物を規定している。この複合体は、認識モジュールとしてのRNAと切断モジュールとしてタンパク質を用いる点では、CRISPR-Cas9と共通する。しかしながら、切断モジュールとしては、標的部位を修飾することが可能な機能性ドメインと特異性付与核酸と相互作用することが可能な連結ドメインを含む“キメラポリペプチド”を用いるとしており、単一のタンパク質として機能性ドメインと連結ドメインとの双方を含むCas9とは異なる。また、当該クレームにおいては、機能性ドメインと連結ドメインは、それぞれ“特定の核酸結合部位を欠いている”としているが、Cas9においては、特定の核酸結合部位は欠いてはおらず、むしろPAM配列を認識するという特性を有する。

このようにCRISPR-Cas9が登場する前の出願とあって、本出願は、CRISPR-Cas9のように天然の機構を基にシステムを構築することが意図されていないが、ゲノム編集システムの各々のパーツ(ガイド配列、キメラポリペプチドの連結ドメインを認識する配列、キメラポリペプチドの連結ドメイン、キメラポリペプチドの機能性ドメイン)を組み合わせて人工的に複合体を構築する場合には、当該クレームの技術的範囲となる可能性がある。

なお、本出願の実施例は、具体的に記載されてはいるものの、全体的に現在形の文章で構成されており、実験によりどの程度裏付けられているか不明である。その一方、クレームの範囲は広範であるため、審査過程では、サポート要

件などが問われることになろう。対応日本出願(特表2015-500648号)も存在し、現在審査中である。

このような出願は他にも存在することが考えられるが、FTO(Freedom To Operate)サーベイにおいて、CRISPR-Cas9やTALENsといった最新ゲノム編集技術の基本特許ばかりに目を奪われていると、気が付かぬうちに他者の設置した地雷を踏む可能性がある。

4. 基本特許が研究開発に与える影響と対策

4. 1 研究段階

上記基本特許の存在は、ゲノム編集技術を利用した研究開発にどのような影響を与えるであろうか?この点については、特許権者側は、大学や公的研究所などの非営利機関での研究におけるゲノム編集技術の利用については制限しないとの立場をとっている。実際、CRISPR-Cas9やTALENsについては、カリフォルニア大学のJennifer Doudna、ブロード研究所のFeng Zhang、ミネソタ大学のDaniel Voytasを含む多くの研究者が、非営利団体であるアドジーン社を介して、MTA(有体物移転契約)により研究室で作製したプラスミドの無償供与を行っている²⁴⁾。また、ヴィリニウス大学の特許の独占実施権を持つデュボン社も研究上の利用を制限しないとしている²⁵⁾。よって、事実上、現在、非営利機関においては自由な研究上の利用が担保されていると言えよう。

一方、営利機関では、自ら特許権者等からライセンスを取得しない場合には、リスク管理上、正規リサーチライセンスを受けている企業を利用することが考えられる。上記の通り基本特許の状況は流動的ではあるが、例えば、タカラバイオ株式会社は、ブロード研究所からのリサーチライセンスを得て、CRISPR-Cas9に関する

受託サービスや製品の提供を行っている²⁶⁾。

なお、我が国特許法は“特許権の効力は、試験又は研究のためにする特許発明の実施には、及ばない。”旨規定しているが（特許法第69条第1項）、リサーチツールの使用に関し、どのような使用形態であれば、本規定に該当するのかについて、明確な判断を行った判例は見受けられない。学説上（通説）は、改良発展を目的とする試験を“試験又は研究のためにする”実施の一態様と解釈している²⁷⁾。この解釈に基づく場合には、リサーチツールを研究対象とする行為（例えば、より良いゲノム編集技術を開発するために改良すること）はこれに該当し、リサーチツールを研究手段とする行為（例えば、単にゲノム編集技術を用いてゲノム編集を行うこと）はこれに該当しないとされるが、実際の研究現場ではどちらとも言えるようなケースは多々存在する。

4. 2 産業応用段階

(1) 実施権の取得

他方、ビジネスチャンス을期待して多大な投資の下に獲得した基本特許ゆえ、産業応用段階で特許権者側が第三者の実施行為について目を瞑るとは考え難く、自己のビジネス上の行為が、上記基本特許の効力範囲となる場合には、原則として、実施権を取得する必要がある。

上記の通り、TALENsについては、ライセンス交渉窓口は、産業応用分野に応じて定まっているようであるが、CRISPR-Cas9については、いまだ基本特許の領土分割が未確定であり、この事が国内企業のライセンス交渉を躊躇させる一因ともなっている。

とはいえ、農業分野においてCRISPR-Cas9の実施権の獲得で先行しているデュボン社は、技術の囲い込みを行う意図はなく、第三者にライセンスを行う場合でも法外なライセンス料を要求しない方針を筆者らとのディスカッション

において示しており²⁵⁾、今後、ライセンス交渉の主要窓口となることが期待される。対照的に、医療分野においては、治療対象領域を特定した独占実施権が複数の企業により次々と獲得されており、有望領域での新たな実施権獲得の余地が次第に狭まっていく可能性がある。

その一方で、CRISPR-Cpf1など新たなゲノム編集技術も既に登場してきている。これら技術の基本特許が、将来、CRISPR-Cas9のように乱立・対立しなければ、ライセンス面においては、より利用しやすい状況となるかもしれない。

また、世界的なライセンシングのリーダー企業であるMPEG LA社は、こうした状況に鑑みて、CRISPR特許群のワンストップライセンシング構想を発表し、CRISPRコミュニティの参画を募りはじめた²⁸⁾。訴訟リスクの低減など実施権者側の共通の悩みを解決するための動きも、どこまで波及するかが注目される。

(2) 最終成果物に対する効力

ゲノム編集技術を利用して得られた成果物についてビジネスを行う場合には、ゲノム編集技術に関する特許の効力が、その成果物にまで及ぶか否かについても留意する必要がある。

ゲノム編集の基本技術を開発した場合でも、当該ゲノム編集技術を利用して得られる細胞や生物などのゲノム編集成果物を、ゲノム編集部位などを特定せず、単に「ゲノム編集方法により得られる物」として広くクレームしても、一般に、既存の変異体などと物として区別することはできないから（物質同一説²⁹⁾）、発明の新規性の観点から特許化は極めて困難である（プロダクト・バイ・プロセスクレームには、日本国では発明の明確性の問題もある³⁰⁾）。従って、通常、ゲノム編集技術を利用した「方法」のクレームやゲノム編集技術を構成する「物（分子）」（または、物の組み合わせとしてのシステム）のクレームとして権利化を目指すことになる³¹⁾。

日米欧三極において、「物」のクレームは、それらの生産、使用などに効力は及ぶが、それらを利用して得られた成果物には効力は及ばない（日本国特許法第2条第3項第1号、米国特許法第271条(a)項、英国特許法第60条(1)(a)、ドイツ特許法第9条第1項など）。一方、「方法」のクレームについては、当該方法を利用して得られた成果物に効力が及ぶか否かは、日米欧三極でその取扱いが異なる。

例えば、米国においては、特許された方法によって製造された製品については、当該製品がその後の工程によって著しく変更されたり、当該製品が他の製品の些細であり、重要でない構成部品にならない限り、効力が及ぶとしている（米国特許法第271条(g)）。すなわち、特許された方法により直接得られた生産物（直接生産物）のみならず、それを加工などして得られた生産物（間接生産物）にも一定の範囲で効力が及ぶとしている。

米国とは対照的に、欧州では、対象が方法である場合は、特許によって与えられる保護は、その方法によって直接得られる製品にまで及ぶとしており（欧州特許条約第64条）、直接生産物を効力対象としている。但し、英国の判例では、“直接得られる製品（product obtained directly）”（英国特許法第60条(1)(c)）については、本質的特徴が維持され、同一性が損なわれなければ、クレームされた工程に対して、さらなる工程に供された製品を除外するものではないことが示されている³²⁾。

一方、日本においては、まず、生産物にまで効力が及ぶか否かを、クレームされた発明が「物の生産方法」か否かというカテゴリーで区別し、物の生産方法と評価される場合のみ、その方法による生産物にまで効力が及ぶとしている（日本国特許法第2条3項3号）。そして、最高裁判所は、生産方法か否かは、“願書に添付した明細書の特許請求の範囲の記載に基づいて判定

すべきものである。”としている（最高判H11.7.16 平成10年(オ)604号）。直接生産物にのみ効力が及ぶのか間接生産物まで及ぶのかは明文上定かではないが、学説上は、間接生産物にまで及ぶとする解釈が有力である³³⁾。

例えば、以下の①～③のケースでは、どのように判断されるであろうか。

①ゲノム編集技術を利用した方法により得られた優れた形質を有する植物

②ゲノム編集技術を利用した方法により得られた特定の物質の生産能が向上した植物や微生物から精製して得られた特定の物質の精製物

③ゲノム編集技術を利用した方法により得られた薬効評価用のヒト細胞やモデル動物で評価・スクリーニングした医薬品

まず、①については、製品（植物）が当該方法により直接生じるものであるため、一般に方法特許の効力範囲となるものと考えられる。欧州連合（EU）バイオ指令では、繁殖や増殖させたものにも及ぶとしている（第8条2項）。

逆に、③については、製品（医薬品）は、方法により直接得られた成果物（ヒト細胞やモデル動物）との距離は遠く、物質的な繋がりもないため、そもそも方法による製品と把握するのも困難であり、一般に方法特許の効力範囲外となると思われる。実際、米国の判例では、方法によって製造された製品における“製造”には、薬剤に対して単に情報を提供するに過ぎない、薬剤の評価・スクリーニングが含まれないことが示されている³⁴⁾。

特に問題となるのは、両者の中間の②であり、製品（精製物）と当該方法により直接得られた成果物（植物や微生物）との距離は、精製工程の内容や程度などに応じて離れるが、物質的な繋がりには存在する。

この点については、欧州では、モンサント vs カーギルの判例³⁵⁾が参考となろう。本ケースは、モンサント社が除草剤耐性遺伝子組換え

大豆の製法クレームを含む特許（欧州特許0546090号/英国特許0546090号）を所有していたが、カーギル社が当該大豆を加工して得た大豆ミールを英国に輸入したため、その侵害を争ったものである。裁判においては、大豆ミールがモンサントの製法から“直接得られる製品”であるかが争われたが、大豆ミールが当該製法により直接得られるものとして何ら記載されていないとして効力が及ばないとされた。モンサント社は、大豆ミールは、除草剤耐性遺伝子組換え大豆の本質的特徴を維持しているとの主張も行ったものの、導入した遺伝子がもはや大豆ミールに機能的に存在していないなどの理由で認められなかった。

遺伝子組換えもゲノム編集も遺伝子を改変するという点で共通していることから、ゲノム編集成果物に当てはめれば、ゲノム編集された遺伝子が機能的に製品に存在しているか否かが、欧州（英国）で言う“直接得られる製品”への該当性を検討する上で1つの指標となるかもしれない。この判例は、先に述べた「物質的な繋がり」とは、細胞内に存在するどのような物質でも良いわけではなく、発明のポイントとなる遺伝子の機能を中心に検討すべきことを示唆している。欧州連合（EU）バイオ指令でも（但し、製法ではなく製品についての効力を示したものであるが）、遺伝子情報を含む製品の効力について、“その遺伝子情報が含まれ、かつその機能を果たす素材”の全てに及ぶと規定している（第9条）。この観点に立てば、ゲノム編集された遺伝子がもはや機能的に存在しない精製物や加工品については、“直接得られる製品”ではないという解釈が可能であろう。

一方、欧州よりも方法特許の効力の射程が広い米国については、中間体の製法特許と最終製品たる医薬との関係について、製品の基本的用途が変わるように物理的または化学的な特性が変化する場合に“著しく変更された（materially

changed）”に該当して効力が及ばないとした判例は存在するが³⁶⁾、ゲノム編集成果物の場合にどのように評価されるのかは定かではない。

今後の判例の積み重ねを待つ部分はあるものの、各国基本特許の成立の有無・範囲に加えて、方法クレームの効力の射程を考慮しながら、生産、加工、輸出、販売などのビジネス戦略を練ることは、特許侵害回避の上で重要である。実際、特許のない国で間接生産物まで生産して、特許のある国に輸入することにより特許侵害を回避する戦略が、ビジネス戦略の1つのオプションとされていることは、欧米における過去の裁判例からも窺える。

また、特許クレームの射程の検討は、特許ライセンス交渉を行う場合において、実施権の範囲が特許権の効力範囲を超え、いわゆる“リーチスルーライセンス”となるか否か、ひいては実施料の設定が独占禁止法上の問題³⁷⁾を生じさせない妥当なものとなるか否かを評価する上でも重要であろう。

5. 国産ゲノム編集技術の開発と戦略的活用

海外で次々と基本特許が成立する中、わが国でもそれらに対抗する国産技術の開発が国を挙げて精力的に進められており、CRISPR-Cas9やTALENsについては既に強力な応用技術がいくつか開発されている。

CRISPR-Cas9の部位特異的なDNAの切断においては、上記の通り、標的DNAの下流に存在するPAMに対するCas9の認識が必要とされるが、東京大学の濡木理教授らは、CRISPR-Cas9の結晶構造解析により、Cas9のPAM認識機構の詳細を解明するとともに、Cas9の特定の部位に変異を導入することにより、Cas9が認識可能なPAM配列を広範化することに成功した³⁸⁾。これによりゲノム上のより多くの部位を標的にゲノム編集を行うことが可能となっ

た。なお、濡木理教授らによる一連の研究成果を基に、エディジーン社が設立され、医療応用を中心としたビジネスが開始されている。

また、ゲノムの改変にCas9のヌクレアーゼ活性を利用しないシステムも開発されている。神戸大学の西田敬二准教授らは、Cas9のヌクレアーゼ活性に代えて、デアミナーゼによる脱アミノ化反応機構を採用するTarget-AIDと呼ばれるシステムを開発した³⁹⁾。具体的には、CRISPR-Cas9システムにおいて、Cas9の代わりに、Cas9からヌクレアーゼ活性を除去した変異体と脱アミノ化酵素デアミナーゼとを融合した人工酵素を用いる。Cas9のヌクレアーゼ活性による切断と修復を利用したシステムでは、切断部位周辺に多様な変異が生じやすいが、このシステムによれば、標的DNAにおいて狙った点変異を高効率に導入することができ、高度なゲノム情報の編集が可能となった。

また、TALENsについて、広島大学の山本卓教授らは、反復ドメインの34アミノ酸における4番目と32番目のアミノ酸に一定の規則性によるバリエーションを持たせたPlatinum TALENsを開発し、切断活性を飛躍的に向上させることに成功している⁴⁰⁾。理化学研究所の岡田康志博士らも、同様に、切断活性を飛躍的に向上させたSuper TALENsを開発している。

これらの応用技術については、特許出願も行われており、単にゲノム編集ツールとしての新たな有用性を提示するのみならず、海外基本特許に対してのライセンス交渉ツール（クロスライセンスなど）としても貢献するかもしれない。個別対応ではなく、パテントプールの形成も考えられる。

また、CRISPR-Cas9やTALENsとは異なる新たなゲノム編集技術も開発されている。植物オルガネラ遺伝子発現に働くPPR (pentatricopeptide repeat) タンパク質はそれぞれが異なる配列に作用するDNAまたはRNA結合タンパ

ク質として働くことが知られているが、九州大学の中村崇裕准教授らは、その核酸認識コードを解読し、新たなゲノム編集ツールとしての開発を進めている⁴¹⁾。PPRは、1アミノ酸または2アミノ酸で1塩基を認識するTALENsとは異なり、3アミノ酸で1塩基を認識するという特徴を有する。TALENsの基本特許やそのパテントファミリーのクレームにおいては、TALEエフェクター反復ドメインを持つことや、1または2アミノ酸で1塩基を認識することなどPPRが有しない特徴で特定されており、その技術的範囲にPPRは含まれないと解される。このため基本特許を回避可能な国産ゲノム編集基盤技術としての利用に期待が高まっている。なお、中村崇裕准教授らの研究成果を基にエディットフォース社が設立され、医療分野および農業分野を含む幅広いバイオ産業への応用に向けた開発が行われている⁴²⁾。

また、東京医科歯科大学の相田知海准教授らにより開発されたクローニングフリーCRISPR-Casシステムは、ガイドRNAが一分子ガイドRNAの形態ではなく、天然システムと同様、標的化RNA (crRNA) とtracrRNAが二分子として使用されている⁴³⁾。この技術には、ノックインマウスを極めて高い効率で作製できるという技術的利点があるが、一方で、ガイドRNAを一分子ガイドRNAの形態に限定しているCRISPR-Cas9基本特許を回避する戦略的ツールとしての有用性もあろう。相田知海准教授らによる研究成果は、ファスマック社が取扱っている⁴⁴⁾。

これら優れた技術を持つ研究者同士の連携・協力も積極的に行われており、より実用化に適した形態への技術改良なども進められている。

その一方、ゲノム編集成果物によっては、一度、ゲノム編集技術を使用して当該成果物が得られれば、産業応用段階では、もはやゲノム編集技術を利用しない場合も多い。例えば、農業

分野においては、一旦、ゲノム編集植物が作出されれば、産業応用段階では、当該植物を繁殖させて利用すれば足りる（この点で、患者由来の細胞にその都度ゲノム編集を施す、医療分野のex vivo遺伝子治療と異なる）。

従って、紛争の長期化や実施料あるいは他者による独占実施権の獲得などの面でCRISPR-Cas9の基本特許の利用に障害がある場合には、仮にゲノム編集の効率が多少低下することであっても、基本特許に抵触しない国産ゲノム編集技術で対応を行うことも十分に考えられる。

また、CRISPR-Cas9との競合により、TALENsなどの旧世代ゲノム編集技術やCRISPR-CpfIなどの新たなゲノム編集技術が実施料の面でも手を出しやすいものとなれば、それら技術を利用することも考えられよう。

さらに、研究段階でゲノム編集技術を利用して得られた成果物の情報のみを活用しながら、産業応用段階では、同様の成果物を、従来技術（例えば、イネなど特定の植物では、放射線による変異導入と選抜など）で作成するというオプションも残されている。

ゲノム編集成果物の研究開発においては、技術的な使い易さは無論であるが、基本特許の状況や国産ゲノム編集技術の開発状況をも考慮しながら、当該成果物の種類に応じて、研究段階および産業応用段階の戦略を練っていく必要がある。

国家プロジェクトの成果であっても、日本版バイドール法（産業技術力強化法第19条）により、特許は原則として研究者の所属する組織が取得して管理することになるが、国として海外勢に対抗していくためには、各組織は国家プロジェクト全体における技術や特許の戦略的位置づけをも考慮しながら対応を行うことが望まれる。各研究者は、所属組織と国家プロジェクトを繋ぐ重要な役割を担っており、双方の知財担当者同士の協力も欠かせない。

情報共有、成果物の利用、基本特許への対応などの面で、府省の枠を超えた国家プロジェクト同士の連携も有効であろう。

6. おわりに

ゲノム編集成果物の研究開発と社会実装には、基本特許を巡る動向や国産ゲノム編集技術の開発状況のみならず、その規制の在り方など様々な問題が影響する。

ゲノム編集技術の規制に関しては、環境性（生物多様性）、安全性、倫理などの各側面から活発な議論が行われているが、特に農作物においては、従来の遺伝子組換え作物と同様の規制⁴⁵⁾の対象となるか否かという問題やゲノム編集成果物に対する消費者意識が、その市場形成を左右し、ひいては企業の研究開発インセンティブに大きな影響を与える。

これら問題をクリアして成功へと導くためには、刻々と変化する諸状況を適確に把握・分析しながら、産官学が知恵を出し合って研究開発、知財、規制を含む総合的な国家戦略を構築し、連携をとって行動に移していくことが不可欠である。

この意味で、現在進行している国家プロジェクトは、基本特許を持つ強力な海外勢と対峙しながら、ゲノム編集成果物をいかに我が国の産業の発展に結び付けていくのかを示す重要なモデルケースとなるに違いない。

なお、本稿は、内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム「新たな育種体系の確立」において、知財戦略構築のための活動の一環として調査・分析した内容の一部である。

注 記

- 1) 両者の出願時点では、米国は、先発明主義を採用していたことから、インターフェアレンスの対象となっている。なお、改正法が施行された2013年3月16日に、米国は先願主義へと移行し

ている。

- 2) Jinek M. et al., RNA-programmed genome editing in human cells, *Elife*, 2, e00471, (2013), Colin Barras, Right on target: New era of fast genetic engineering, *New Scientist*, Magazine issue 2953, (2014), Jennifer Doudna, CRISPR Code Kikker, (2014), <http://www.ozy.com/rising-stars/jennifer-doudna-crispr-code-killer/4690>
- 3) Univ. of S. Calif. v. DePuy Spine Inc., 473 Fed. Appx. 893, 895 (Fed. Cir. 2012)
- 4) ブロード研究所は、一分子ガイドRNAの形態に限定した従属クレームの存在から、ガイドRNAに限定のない上位概念クレームには、二分子RNAが含まれると主張した。
- 5) Howmedica Osteonics Corp. v. Zimmer, Inc., 822 F.3d 1312, 1323 (Fed. Cir. 2016), GPNE Corp. v. Apple Inc., 119 U.S.P.Q.2d 1646, 1651 (Fed. Cir. 2016)
- 6) Advanced Fiber Techs. (AFT) Trust v. J & L Fiber Servs., Inc., 674 F.3d 1365, 1375 (Fed. Cir. 2012)
- 7) Lee v. McIntyre, 55 U.S.P.Q.2d 1406 (B.P.A.I. 2000), Antos v. Juguin, 220 U.S.P.Q. 722, 726 (B.P.A.I. 1981)
- 8) デュポン社HP, <http://www.dupont.com/corporate-functions/media-center/press-releases/dupont-and-caribou-biosciences-announce-strategic-alliance.html>
- 9) デュポン社HP, <https://www.pioneer.com/home/site/about/news-media/news-releases/template.CONTENT/guid.1DB8FB71-1117-9A56-E0B6-3EA6F85AAE92>
- 10) Sharon Begley, Monsanto licenses CRISPR technology to modify crops-with key restrictions, (2016), STAT, <https://www.statnews.com/2016/09/22/monsanto-licenses-crispr/>
- 11) ノバルティス社HP, <https://www.novartis.ie/news/media-releases/novartis-collaborates-intellia-therapeutics-and-caribou-biosciences-explore>, インテリア・セラピューティクス社HP, <http://www.intelliatx.com/regeneron-intellia-therapeutics-announce-collaboration-discover-develop-crisprcas-therapeutics/>, バーテックス社HP, <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=938302>
- 12) バイエル社HP, <http://www.press.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/Bayer-CRISPR-Therapeutics-AG-Forces-Discover-Develop-Commercialize-Potential-Cures-Serious-Genetic>
- 13) エディタス・メディシン社HP, <http://ir.editasmedicine.com/phoenix.zhtml?c=254265&p=irol-newsArticle&ID=2125229>
- 14) ジュノ・セラピューティクス社HP, <http://ir.junotherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=253828&p=irol-newsArticle&ID=2032295>
- 15) Stephen Feller, NIH panel approves CRISPR gene editing test in humans, UPI HEALTH NEWS, 23 June 2016
- 16) Zetsche B. et al., Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system, *Cell*, 163 (3): 759-71, (2015)
- 17) モンサント社HP, <http://news.monsanto.com/press-release/corporate/monsanto-announces-global-genome-editing-licensing-agreement-broad-institute>
- 18) セレクティス社HP, <http://www.collectis.com/en/content/collectis-and-thermo-fisher-scientific-enter-agreements-talentm-leading-gene-editing-0>
- 19) セレクティス社HP, <https://www.collectis.com/en/content/servier-exercises-exclusive-worldwide-licensing-option-collectis-ucart19-allogeneic-car-t-0>, <https://www.collectis.com/en/content/collectis-announces-first-patient-treated-phase-1-trial-ucart19-pediatric-acute-b-0>
- 20) 米国特許8,034,598号 (日本国特許5266210号, 欧州特許2027262号, 欧州特許2213731号), 米国特許8,962,281号など
- 21) Jon Cohen, *Science News*, Oct.5, (2016)
- 22) セレクティス社HP, https://www.collectis.com/sites/default/files/10-04-16_-_patent_choulika_mulligan.pdf
- 23) モンサント社HP, <http://news.monsanto.com/press-release/corporate/monsanto-and-target-gene-announce-agreement-gene-editing-technology-advance-g>
- 24) アドジーン社HP, <https://www.addgene.org/>

- crispr/, <https://www.addgene.org/talen/>
- 25) 2016年6月20日に農業・食品産業技術総合研究機構で開催された同社の説明会において、この方針が示された。
- 26) タカラバイオ社HP, http://catalog.takara-bio.co.jp/jutaku/basic_info.php?unitid=U100007755#anchor03
- 27) 染野啓子, AIPPI, 33巻3号2頁, 4号2頁 (1988)
- 28) MPEG LA社HP, <http://www.mpegla.com/Lists/MPEG%20LA%20News%20List/Attachments/102/CRISPR%20PrsRls%202016-12-06.pdf>
- 29) 日米欧三極は、審査段階では、方法の新規性に拘わらず、生産物の新規性で判断する物質同一説を採用する（米国特許審査便覧第2113, 欧州特許庁審査便覧F部第IV章4.12, 日本国特許・実用新案審査基準第三部第2章第4節5.2.1）
- 30) 最高判H27.6.5 平成24年(受)第1204号, 平成24年(受)第2658号
- 31) 「ゲノム編集技術を構成する物（分子）を保持する細胞（あるいは個体）」というカテゴリーのクレームが設定されることがあるが、この場合でも、ゲノム編集成果物において、CRISPR-Cas9などの分子が除去されていれば、当該クレームの技術的範囲外になるものと解される。当該分子をコードするDNAがゲノムに挿入されている細胞などを含む場合には、このクレームへの抵触にも留意する必要がある。
- 32) Pioneer Electronics Capital Inc v Warner Music Manufacturing Europe GmbH [1997] RPC 757
- 33) 吉藤幸遡『特許法概説 [第13版]』438頁
- 34) Bayer AG v. Housey Pharmaceuticals, Inc., 340 F.3d 1367 (Fed. Cir. 2003)
- 35) Monsanto Technology LLC v Cargill International SA (2006) EWHC 2864 (Pat) and (2007) EWHC 2257 (Pat), (2008) FSR 7
- 36) Eli Lilly and Co. v. American Cyanamid Co., 82 F.3d 1568 (Fed. Cir. 1996)
- 37) 知的財産の利用に関する独占禁止法上の指針, 第4, 5 (2) 技術の利用と無関係なライセンス料の設定 (公正取引委員会)
- 38) Hirano H. et al., Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9, Cell, 25, 164 (5), 950-61, (2016)
- 39) Nishida K. et al., Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems, Science, DOI: 10.1126/science.aaf8729, (2016)
- 40) Sakuma T. et al., Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity, Scientific Reports, 3, 3379, (2013)
- 41) Yagi Y. et al., Elucidation of the RNA recognition code for pentatricopeptide repeat proteins involved in organelle RNA editing in plants, PLoS ONE, 8, e57286, (2013)
- 42) エディットフォース社HP, <http://www.editforce.jp/>
- 43) Aida T. et al., Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knock-in in mice, Genome Biol, 29;16:87, (2015)
- 44) ファスマック社HP, http://www.fasmac.co.jp/genome_editing/example.html
- 45) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (カルタヘナ法), 食品衛生法
- [上記注記におけるHPの参照日は、2016年12月8日である (但し、注17については、2017年1月4日)。]
- (原稿受領日 2016年12月12日)