

再生医療・細胞治療の特許調査 —その技術の歴史的背景と特許分類の利用

株式会社 Medical Patent Research 竹田 英樹



要 約

バイオテクノロジー分野の調査と言えば、以前はキーワードや配列検索中心の特許調査を行っていた。2013年に登場したCPC (Cooperative Patent Classification) は、基本技術の分類や最新の技術、多数の蛋白名、細胞名などバイオ分野の特許調査を効率的に行える分類が付与されている。これらの分類は、特許調査の便宜を図るために、過去に公開された特許にまで遡及して分類が付与され、最新の分類で特許データベースを検索することで効率良く特許調査を行うことができる。

また、関連の特許調査を効率的に行うためには、調査分野の技術の歴史や背景を知ることが重要である。基本特許を特定できれば、技術理解もできるし、基本特許の番号で引例情報を検索するだけで該技術を応用する技術や改良する技術などを検索できるからである。

本稿では、再生医療・細胞治療の技術の歴史を重要特許や基本特許を紹介し、それに付与されている特許データベースのCPCを示す。特許調査に役立つCPCが付与されていることが発見できるであろう。

目次

1. はじめに
2. 再生医療・細胞医療の歴史と特許
3. 再生医療・細胞関連特許の特徴と特許分類
4. 自家培養表皮細胞
5. 造血幹細胞
6. 他家間葉系幹細胞
7. 細胞組織工学
8. 多能性幹細胞 (胚性幹細胞, iPS細胞)
9. 遺伝子組み換え等で加工した細胞を用いた治療
10. おわりに

1. はじめに

バイオ医薬品が発売された1990年代、バイオテクノロジー分野の調査と言えば、重要なキーワードである細胞やタンパク質の適当な広さの特許分類がなくキーワードや配列検索中心の特許調査を行っていた。2005年のIPC第8版で分類がかなり細分化され、FIやFタームの日本特許庁の独自の分類付与により特許分類を用いた調査は、バイオ特許調査でも有力なツールとなってきた。

2013年に登場したCPC (Cooperative Patent Classification) は、基本技術の分類 (アンチセンスオリゴヌクレオチド, siRNA, アプタマー, 抗体医薬に関す

る様々な分類等) や最新の技術 (CRISPR など遺伝子編集技術等), 多数の生理活性蛋白名, 細胞名 (幹細胞名, 前駆細胞名, 組織細胞名) などバイオ分野の特許調査を効率的に行える分類が付与されている。

CPCは、特許調査の便宜を図るために、米国特許庁や欧州特許庁では過去に公開された特許に遡及して分類が付与される。その結果、最新の分類でUSPTO full text データベースやEspacenetを検索することで効率良く特許調査を行うことができる。

バイオ医薬品は、低分子医薬品に比較して1つの医薬品に必要な特許は多数になる。再生医療・細胞治療の場合は、さらに関連特許の数は増す。関連の特許調査を効率的に行うためには、調査分野の技術の歴史や背景を知ることが重要である。基本特許を特定できれば、技術理解もできるし、基本特許の番号で引例情報を検索することで該技術を応用する技術や改良する技術などを検索できるからである。

2. 再生医療・細胞治療の歴史と特許

細胞治療の歴史は輸血療法に始まる。血液型の不適合や、血液凝固の問題で多くの失敗があったが、20世紀初等に血液型が発見され、また、血液抗凝固剤が開発され、医療として確立した。

1990年代には米国 Genzyme 社の自己培養表皮が細胞組織利用製品として FDA から初めて医療機器の承認を得た。また、この頃から多数の体性幹細胞が発見された。さらに、Vacantiらは、足場（スキヤフォールド）を利用した細胞組織工学の概念を提唱した。幹細胞として初期に発見された間葉系幹細胞は、その免疫調節作用から他家であっても免疫拒絶はおこらず、期間の経過により投与した細胞が消失するために利用しやすく、多くの疾患を対象に研究・開発が進められている。日本では GvHD の治療用途が承認され、脳梗塞、頭部外傷後の神経修復、脊椎損傷、クローン病等の多くの疾患の治療への研究開発がなされている。

多能性幹細胞である胚性幹細胞（ES 細胞）は 1998 年に、iPS 細胞は 2006 年に樹立され、体のあらゆる組織や細胞に分化する能力があることや、無限に近く増殖できることから、再生医療・細胞医療の細胞ソースとして大きな期待が持たれている。

細胞自体の遺伝子を改変し、細胞医療に用いる技術は発展しており、例えばキメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T）療法は画期的な治療成績が示されたキムリア（登録商標）は 2018 年に承認された。また、CRISPER-Cas9 システムの発明により、遺伝子編集技術がより身近なものになり、遺伝子改変を施した細胞による細胞治療技術に大きな期待が寄せられる。特に、多くの他家移植では、免疫拒絶が大きな問題になるが、組織適合性抗原を改変した拒絶反応が誘導されにくい多能性幹細胞の開発も行われている。

再生医療・細胞医療の歴史と特許

特許出願	発明の内容の概略
US4016036 等 1975 年出願	表皮細胞の培養方法（Howard Green ら、MIT）
US4714680 等 1984 年出願	造血幹細胞（CD34 陽性細胞）（Curt I. Civin, Johns Hopkins 大学）
WO92/22584 等 1992 年出願	骨髄由来間葉系幹細胞（Arnold Caplon ら、Osiris 社）
WO88/03785 等 1987 年出願	細胞組織工学の基本概念（Joseph P Vacanti, MIT）
WO96/22362 等 1995 年出願	ヒト ES 細胞の樹立（James Thomson, WARF）
WO99/047163 等 1999 年出願	間葉系幹細胞の多能性や GvHD 用途出願（Osiris 社）
WO2007/069666 2006 年出願	ヒト iPS 細胞の樹立（山中ら、京都大学）

本稿で紹介する再生医療・細胞治療に関する重要特許を歴史的に俯瞰すると前記の表になる。これらについて、次章以下に説明する。

3. 再生医療・細胞関連特許の特徴と特許分類

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もつ物体であり、生きているゆえにその状態は刻々と変化しているものを物としてクレームするものである。従来の微生物発明や組み換え体、トランスジェニック動物などの発明は、その保持するゲノム遺伝子や導入遺伝子に注目して特許発明の特徴を把握しようとする。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る。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、これらの細胞は分化状況に従い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・機能等に注目し、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。

再生医療等製品に関する細胞特許は、(1) ヒト細胞の増殖方法、(2) 新規なヒト細胞自体またはその単離または製造方法、(3) ヒト細胞の分化方法、(4) 新しく発見した細胞の機能に基づく、細胞の用途、また、(5) 遺伝子治療や遺伝子編集や遺伝子を細胞に導入することによる新規な機能をもつ細胞に関する特許に、大まかに分類することができる。

特許分類は、特許文献の利用や調査の利便を図る目的で作られており上手に使う必要がある。制度や付与ルールは特許庁の資料を参照されたい⁽¹⁾。CPC (Cooperative Patent Classification)⁽²⁾は、欧州特許庁と米国特許庁が特許分類を共通化するために作成した特許分類であり、IPC (国際特許分類) をベースにした特許分類で、2013 年 1 月より付与が始まり、順次遡及付与されている。

再生医療・細胞関連特許に関する分類は、微生物等の分類の C12N の下位分類である C12N5/00 以下の未分化ヒト、動物および植物の細胞分類であり、IPC で

は、胚性幹細胞や間葉系幹細胞、B細胞、T細胞などの分類がある。CPCでは、さらに詳細な分類が付されている。例えば間葉系幹細胞であっても、骨髄由来、脂肪由来、歯髄由来などに分類されているので目的に合わせた的確な検索式が立てやすいというメリットがある（第6項に間葉系幹細胞のCPCの詳細を例示する）。

ヒト細胞の発明は、医薬品の用途発明（医薬発明）を含む場合が多く、同時に医薬発明の分類も付される。医薬発明は、A61Kの医薬品の構造に注目した分類が付される。ヒト細胞を含む医薬発明は、その下位分類のA61K35/12以下の「哺乳類に由来の材料」に関する分類が付される。

医薬発明は、「化合物または医薬組成物の治療活性」の分類であり、医薬品の用途に注目したA61Pも同時に付される。例えば、A61P9/00は「循環器系疾患とその治療薬」、その下位分類A61P9/10は、「虚血、アロテム性動脈硬化症の治療のためのもの」である。

また、再生医療に用いる生分解性の高分子は、A61L27/00以下の補綴または補綴用品のコーティングのための材料の分類に分類される。タンパク質、ペプチドは、C07Kに分類される。遺伝子工学的な技術を使用する場合は、主にC12N15以下の「突然変異または遺伝子工学」の分類になる。

検索をする前に、IPCやCPCの分類表の上記の分類を眺めてほしい。どのような分類があるのか、大雑把でもわかっておくことで適切な分類を選択できる。筆者が、最近、調査した時の感触では、CPCの遡及付与は適切であり、漏れも少ないように思う。最新の分類で特許データベースを検索することで、過去の特許文献まで効率良く特許調査を行う重要なツールとなっている。本稿では、前項で例示した特許に対し、米国特許庁や欧州特許庁の特許データベースで検索し付与されているCPCの一部を参考のために記載した。特許文献調査においては、関連特許文献に付与されている分類をチェックし、検索対象に最もふさわしい分類を見つけて利用するのが重要である。

なお、本稿で照会した分類は、2019年10月に、検索時の分類を記載している。IPCもCPCも適宜、改正されているので最新版を参照頂きたい。

4. 自家培養表皮細胞

1975年、MITのGreenらが表皮細胞の培養法の特

許を出願している（US4,016,036：対応日本特許 特公昭57-18863）。本特許は、「(1) ヒト細胞の増殖方法」に関する特許であって、下記のクレームで示したとおりである。分化細胞である表皮細胞（ケラチノサイト）の培養方法であって、3T3マウス線維芽細胞等と培養する方法についてクレームしている。米国特許には、ケラチノサイトの分類のCPCであるC12N5/0629が付されている。

1987年にはGenzyme社（現在はVericel社が販売している）のEpicel（登録商標）がFDAから承認を受けた。日本では、本技術を使って自家培養表皮であるジェイス（登録商標）が販売されている。

- 1 培養ケラチノサイトを発育させる方法であって、前記培養物中に、増殖しないように処理された繊維芽細胞をケラチノサイトの増殖、分化およびコロニーの拡大に十分な密度で含有するか、あるいは繊維芽細胞を培養した培地を含有することを特徴とする改良方法。
 - 2 培養物中に増殖しないように処理された3T3マウス繊維芽細胞を含有する特許請求の範囲第1項に記載の方法。
- (以下略)

本特許には、下記のケラチノサイトの分類であるC12N5/0629の分類が付されている。

C12N5/0629·····Keratinocytes; Whole skin

C12N5/063 ······Keratinocyte stem cells; Keratinocyte progenitors

5. 造血幹細胞

造血幹細胞は、血球系細胞（白血球（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、マクロファージ）、赤血球、血小板、肥満細胞、樹状細胞等）に分化可能な細胞で自己複製能を持つ細胞である。主に骨髄に存在するが、末梢血中にも存在する細胞である。マウスの実験では、骨髄細胞より表面抗原マーカーで純化した1個の細胞から、放射線照射したマウス（造血機能を失ったマウス）のすべての造血機能を回復することができることが示されている。造血幹細胞は骨髄中の10万分の1程度の頻度で存在すると言われている。従って、特許では、造血幹細胞に特徴的な細胞表面

マーカーで濃縮した画分がクレームされている。本発明は、「(2) 新規なヒト細胞自体またはその単離または製造方法」の発明と考えられる。

例えば、最初の造血幹細胞の特許である US4714680 (Johns Hopkins 大学) の主なクレームを以下に示す。クレーム 1 では、実質的に成熟したリンパ性のまたは骨髓性の細胞を含まない造血幹細胞のヒト細胞懸濁液をクレームしている。さらに、クレーム 5 では、CD34 (ハイブリドーマ ATCC No.HB8483 が産生する抗体が認識する抗原) を持つ骨髓や血液から得られるヒト細胞懸濁液をクレームしている。現在では CD34 マーカーは、造血幹細胞のマーカーとして、よく知られているが、造血幹細胞以外の細胞でも発現している細胞があることが知られている。従って、本クレームは、造血幹細胞に注目したクレームであるが、CD34 陽性細胞の集団は、不純物として他の細胞が含まれている。従って、本クレームは粗精製の造血幹細胞のクレームといえる。

1. A suspension of human cells comprising pluripotent lympho-hematopoietic stem cells substantially free of mature lymphoid and myeloid cells.

(略)

5. A suspension of human cells from marrow or blood comprising cells having a cell-surface antigen recognized by the antibody produced by the hybridoma deposited under ATCC Accession No. HB-8483 and substantially free of cells that do not have a cell-surface antigen recognized by said antibody, said suspension having the ability to restore the production of lymphoid and hematopoietic cells to a human lacking said production.

本特許の CPC は、造血幹細胞の医薬の分類である A61K35/28 は付与されているが、細胞の分類である C12N/0647 は付されていない。

A61K35/28·Bone marrow; Haematopoietic stem cells; Mesenchymal stem cells of any origin, e. g. adipose-derived stem cells
C12N5/0647·····Haematopoietic stem cells; Uncom-

mitted or multipotent progenitors

US5061620 (SyStemix 社) では、表面マーカーとして Thy-1 (CD90 抗原, 神経細胞や結合組織にも発現していることが知られている) 陽性細胞や、さらに CD34, Thy-1 とともに陽性の細胞もクレームしている。CD34・Thy-1 陽性クレームは、上記 US4714680 の選択発明になる。

1. A cellular composition comprising human hematopoietic stem cells with fewer than 5% of lineage committed cells, wherein said hematopoietic stem cells are characterized as Thy-1⁺, capable of self-regeneration in a coculture medium and differentiation to members of the lymphoid and myelomonocytic hematopoietic lineages.

2. A cellular composition having at least 80% of the cells characterized by being human, hematopoietic and being CD34⁺ 10⁻ 19⁻ 33⁻.

(以下略)

本特許の CPC は、造血幹細胞の医薬の分類である A61K35/28, 細胞の分類である C12N/0647 が、共に付与されていた。

6. 他家間葉系幹細胞

間葉系幹細胞は、骨、軟骨、脂肪へ分化する多分化能を有している。骨髓や脂肪などの結合組織に存在し、接着性で分離した間葉系幹細胞の細胞集団は CD105 や CD29 陽性の特徴を持つ。このようにして単離された間葉系幹細胞は、心筋、肝臓、神経、血管内皮細胞など、中胚葉以外の様々な細胞にも分化することが報告されており、分化能に対応する用途特許出願がなされている。また、間葉系幹細胞は様々なサイトカインの分泌が知られており、その免疫抑制作用により GvHD 用途が実用化されている。

骨髓由来間葉系幹細胞に関する特許は、1992 年に出願され、米国でのみ特許 (US5486359, WO92/22584 等, Osiris 社)⁽³⁾ が成立している。クレームは下記の通りであり 1 種よりも多くの結合組織のタイプに分化可能な間葉系幹細胞をクレームしている。本発明は、「(2) 新規なヒト細胞自体またはその単離または製造

方法」に関する発明である。本特許の CPC は、多数付与されているが骨髄由来間葉系幹細胞の分類である C12N5/0663 も付与されている。

1. An isolated, homogeneous population of human mesenchymal stem cells which can differentiate into cells of more than one connective tissue type.
(以下略)

間葉系幹細胞は、歯髄、臍帯血、毛根、脂肪、胎盤、羊膜など様々な組織に存在し、その由来により以下の CPC が付与されている。

C12N5/0652·····{Cells of skeletal and connective tissues; Mesenchyme}

C12N5/0662·····{Stem cells}

C12N5/0663·····{Bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MS)}
C12N5/0664·····{Dental pulp stem cells, Dental follicle stem cells}

C12N5/0665·····{Blood-borne mesenchymal stem cells, e. g. from umbilical cord blood}

C12N5/0666·····{Mesenchymal stem cells from hair follicles}

C12N5/0667·····{Adipose-derived stem cells [ADSC]; Adipose stromal stem cells}

C12N5/0668·····{Mesenchymal stem cells from other natural sources}

C12N5/0669·····{Mesenchymal stem cells from other natural sources}

間葉系幹細胞は、日本では JCR ファーマ社がテムセル（登録商標）HS 注として造血幹細胞移植後に発症する重篤な合併症である急性 GvHD の治療製剤として 2015 年 9 月に他家由来の再生医療等製品として承認され、2016 年 2 月から販売されている。

本用途に係るものが GvHD の治療用途がクレームされている WO99/047163（対応日本は特許第 4740452 号のクレームは下記の通りである）である。本発明は、「(4) 新しく発見した細胞の機能に基づく、細胞の用途」に関する発明である。

【請求項 1】免疫エフェクター細胞を、免疫応答を減少するのに有効な量の分離した間葉幹細胞に生体外で接触させることを含むことを特徴とする同種異系抗原

に対する免疫応答を減少する方法。

【請求項 4】供与者移植片による受容者に対する免疫応答を減少することを特徴とする組成物を調製するための分離した間葉幹細胞の使用法。

【請求項 31】対宿主性移植片病に関して移植片受容者を処置する組成物調製のための分離した間葉幹細胞の使用法。

【請求項 36】供与者移植片に対する有害な免疫応答を阻害しあるいは減少するのに有効な量の分離したヒト間葉幹細胞、および薬理担体を含むことを特徴とする供与者移植片に対する有害な免疫応答を減少する組成物。

CPC は、以下のものが付されており、医薬用途は、免疫寛容や免疫抑制に関する A61K2035/122 や骨髄由来間葉系幹細胞の分類 C12N5/0663 も付与されていた。

A61K2035/122·····for inducing tolerance or suppression of immune responses

C12N5/0663 ·····Bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MS)}

間葉系幹細胞は GvHD の治療用途をはじめ脳梗塞、頭部外傷後の神経修復、脊椎損傷、クローン病等の多くの疾患の治療への適用が期待されている。これらの用途出願を調査するには A61P の分類を使用するとよい。A61P は IPC では 2000 年から付与されているが、CPC では 2018 年に追加された分類で付与率が低い、したがって現在のところ IPC と全く共通の分類なので、CPC ではなく IPC で検索するのが適当である。A61P の分類の例を以下に示した。上記特許第 4740452 号には、免疫抑制剤の IPC である A61P37/06 が付与されているが、CPC の同分類の付与はなかった。

A61P1/00 消化器官、消化系統の疾患治療薬 [7]

A61P3/00 代謝系疾患の治療薬 [7]

A61P5/00 内分泌系疾患の治療薬 [7]

A61P7/00 血液または細胞外液の疾患の治療薬 [7]

A61P37/00 免疫またはアレルギー疾患の治療薬 [7]

A61P37/06 ···免疫抑制剤、例. 移植組織拒絶反応に対応するもの [7]

7. 細胞組織工学

1993年、Joseph P Vacantiらは、Science誌に「Tissue Engineering」と題する総説を発表し、生分解性の足場（スキヤフォールド）を利用する組織工学の考え方を提唱した。本概念に関する特許出願は、WO88/03785（対応日本は特許第4740452号のクレームは下記の通りである）。

【請求項1】 栄養溶液中での細胞増殖を制御するための人工マトリックスであって、細胞懸濁液が付着する点を提供するような構造の生物適合性マトリックスを包含し、

ここで該マトリックスは、生物分解性の合成ポリマーで構成される繊維状構造物であり、栄養溶液中で細胞増殖を均一に支持するように構成され、栄養物を充分拡散させ、排出物を除去し、そして栄養溶液から全細胞へ充分なガス交換ができるのに充分な面積を有し、そのため、血管網組織が存在しない場合においても、充分な細胞増殖と分化とが起こり、3次元細胞マトリックス構造物を形成し得る、マトリックス。

【請求項2】 前記マトリックスが、ポリアンヒドリド、ポリオルトエステル、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらのコポリマー、混合物あるいは組み合わせでなる群から選択される物質で構成される請求の範囲第1項に記載のマトリックス。

(以下略)

A61L27以下の分類は、生分解性の合成ポリマーやコラーゲンやフィブリン、接着分子等の生体高分子を補綴（身体の欠損した部位の形態と機能を人工物で補うことを指す）材料とするような発明の分類である。その一部を以下に例示する。本特許は、生体材料や細胞が含まれる補綴材料の分類であるA61L27/36やA61L27/38が付与されている。

A61L27/00 Materials for {grafts or} prostheses or for coating {grafts or} prostheses

A61L27/16 ···obtained by reactions only involving carbon-to carbon unsaturated bonds

A61L27/165···{Rubbers}

A61L27/18 ···obtained otherwise than by reactions only involving carbon-to-carbon unsaturated bonds

A61L27/20 ···Polysaccharides

A61L27/22 ···Polypeptides or derivatives thereof {, e. g. degradation products}

A61L27/222···Gelatin

A61L27/225···Fibrin; Fibrinogen

A61L27/227···Other specific proteins or polypeptides not covered by A61L 27/222, A61L 27/225 or A61L 27/24

A61L27/24 ···Collagen

(略)

A61L27/36 ·containing ingredients of undetermined constitution or reaction products thereof, e. g. transplant tissue, natural bone, extracellular matrix (isolated natural compounds, e. g. collagen A61L27/24)

A61L27/38 ···containing added animal cells (organs or tissue containing native cells A61L27/36)

8. 多能性幹細胞（胚性幹細胞, iPS細胞）

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）。米国で最初に特許されたUS5843780の代表的なクレームを以下に示した。

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、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。米国成立特許は、ES細胞が持つ一般的な特性で特定するクレームで成立している。

1. A purified preparation of primate embryonic stem cells which

(i) is capable of proliferation in an in vitro culture for over one year,

(ii) maintains a karyotype in which all the chromosomes characteristic of the primate species are present and not noticeably altered through prolonged culture,

(iii) maintains the potential to differentiate into derivatives of endoderm, mesoderm, and ectoderm tissues throughout the culture, and

(iv) will not differentiate when cultured on a fibroblast feeder layer.

本出願には、胚細胞と胚性幹細胞（ES 細胞）の以下の CPC が遡及付与されている。本 CPC を利用することで、ES 細胞が発明の主題である特許を検索できる。

C12N5/0603···Embryonic cells (production of embryos, nuclear transfer A01K67/027); Embryoid bodies

C12N5/0606···{Pluripotent embryonic cells, e. g. embryonic stem cells [ES] (embryonic germ cells C12N 5/0611, induced pluripotent stem cells C12N 5/0696)}

2006 年 12 月の京都大学の山中教授の iPS 細胞に関する特許出願（WO2007/069666）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が成立している。特許の成立状況やその概要は京都大学 iPS 細胞研究所の「ホームページの CiRA の知的財産」に、詳細にまとめられている⁽⁴⁾。本特許には iPS 細胞の CPC である C12N5/0696 が付されている。さらに、細胞培養に用いられる活性分子の分類である C12N2501/00 以下に転写因子の分類があり、本特許には山中 4 因子である Sox-2, Oct-3/4, Klf-4, c-Myc の分類が付されている。

多能性幹細胞等の未分化細胞の分化に用いる様々な生理活性物質も C12N2501/00 以下にあるので、分化方法に関する調査では使って頂きたい。

C12N5/0696···Artificially induced pluripotent stem cells, e. g. iPS

C12N2501/00 Active agents used in cell culture processes, e. g. differentiation

C12N2501/60 ·Transcription factors

C12N2501/602···Sox-2

C12N2501/603···Oct-3/4

C12N2501/604···Klf-4

C12N2501/605···Nanog

C12N2501/606···c-Myc

C12N2501/608···Lin28

ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞は、臓器を構成するあらゆる細胞に分化可能であるが、一種類の細胞のみに分化させることは技術的に困難であると考えられている。また、多能性幹細胞は、いきなり最終分化細胞に分化するのではなく、発生に関わる生理活性分子や同様の作用を有する低分子化合物等を用い、時期特異的に作用させることで未分化な細胞からより分化した細胞へ順次遷移的な状態を経由して最終分化する。例えば心筋細胞への分化では、まず未分化な中胚葉細胞が形成され、その一部が心筋前駆細胞を経て心筋細胞へ分化する。現在の技術では、最適な条件で 8 から 9 割の分化効率とされている。

これらの「(3) ヒト細胞の分化方法」に関する特許出願の発明調査は、特許分類 C12N5/00 以下の分化細胞の分類や C12N2501/00 以下の培地に含まれる生理活性物質の分類で調査をすることができる。

9. 遺伝子組み換え等で加工した細胞を用いた治療（キメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T）療法等）

遺伝子組み換え技術を用い加工した細胞を用いた療法の 1 つとして、キメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T）療法がある。CAR-T 療法は、患者から採取した T 細胞に標的能を持つキメラ抗原受容体（CAR）を発現させる遺伝子改変技術を施した後、体内に戻す療法である。CAR は、モノクローナル抗体由来の単鎖可変領域フラグメント（scFv）と CD3-ζ 膜貫通部ドメインおよび細胞内ドメインを融合させたものである。キメラ抗原受容体に関する基本特許は WO92/10591（Cell Genesys 社、カリフォルニア大）、WO93/19163（Yeda Research and Development 社）である。これらの特許には細胞の CPC ではなく、ペプチドの分類である C07K の分類、具体的には、T 細胞受容体-CD3 複合体の CPC である C07K14/7051 が付与されている。

C07K14/705 ··Receptors; Cell surface antigens; Cell surface determinants (tumour specific antigens C07K 14/4748)

C07K14/70503···Immunoglobulin superfamily

C07K14/70507···CD2

C07K14/7051 ····T-cell receptor (TcR)-CD3 complex

自家 T 細胞治療キムリアの特許 (WO2012/079000) は、下記のクレームであり同じ T 細胞受容体-CD3 複合体の CPC, C07K14/7051 が付与されている。キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法に関する特許は、本 CPC が付与されている。また、本発明は遺伝子工学的手法を使用するため C12N の分類が多数付与されている。これらについても、実際に検索して確認してほしい。

【請求項 1】

ヒト T 細胞の集団を抗腫瘍治療に有効な量で含む、ヒト患者の白血病を治療するための薬学的組成物であって、前記 T 細胞はキメラ抗原受容体 (CAR) を発現し、該 CAR が SEQ ID NO: 20 のアミノ酸配列を含む CD19 抗原結合ドメインと、CD8 α ヒンジドメインと、CD8 α 膜貫通ドメインと、4-1BB 共刺激シグナル伝達領域と、そして SEQ ID NO: 24 のアミノ酸配列を含む CD3 ζ シグナル伝達ドメインとを含む、前記薬学的組成物。

10. おわりに

本稿では、再生医療・細胞治療分野の技術の一部を重要特許から紹介し、それに実際に遡及付与されている特許分類を、CPC を中心に紹介した。再生医療・細胞治療分野の特許戦略を立案するには、背景技術に関する情報は重要である。背景技術を知るためには、無料の医学薬学文献データベース PubMed⁽⁵⁾ を利用できる。無料で閲覧できる電子ジャーナルも多い。重要技術に関する発明は科学論文にもなっているが、同じ著者が特許出願をしていることも多い。従って、著者名で発明者検索することで科学論文に相当する特許を見つけることができる。特許出願を見つけることがで

ければ、特許文献に付与されている特許分類 (IPC, CPC, FI 等) を確認することにより、特許調査に必要な分類がどれなのか見つけることができる。また、サーチレポートや審査で引用された特許や文献を精査することで、理解が深まるだろう。このような調査を何回か繰り返すことで、背景技術や自分自身が保有する特許の位置づけが明確になり、特許戦略に生かすことができる。ぜひ、特許分類を有効に活用して頂きたい。

(注)

- (1) 平成 30 年度知的財産制度説明会 (実務者向け) テキスト「特許分類の概要とそれらを用いた先行技術文献調査」特許庁 (https://www.jpo.go.jp/news/shinchaku/event/seminer/text/h30_jitsumusya_txt.html), 「特許分類の概要とそれらを用いた先行技術調査～IPC, FI, F ターム編～」(平成 30 年度) 独立行政法人工業所有権情報・研修館 (<https://www.inpit.go.jp/jinzai/kensyu/kyozai/outlink00057.html>)
- (2) 最新の CPC は、CPC website (<http://www.cooperativepatentclassification.org/index.html>) を参照するか、Espacenet を参照されたい。
- (3) PCT 出願は、1992 年の出願であるが、米国出願は PCT 経由でなく最先の出願は 1990 年の出願である。米国では、US5197985, US5226914, US5486359, US5733542, US5837539 の特許が登録されたが、日欧は特許成立していない。
- (4) 京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA のホームページの「CiRA の知的財産」<https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/special.html> 参照。
- (5) PubMed (パブメド) は生命科学や生物医学に関する参考文献や要約を掲載する MEDLINE などへの無料検索エンジンである。アメリカ国立衛生研究所 (NIH) のアメリカ国立医学図書館 (NLM) の下部組織、国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) が情報検索 Entrez システムの一部としてデータベースを運用している。<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

(原稿受領 2019.10.29)