

特集《バイオ・ライフサイエンス》

# マイクロバイオーム

## —研究の進展と特許—

令和6年度バイオ・ライフサイエンス委員会第3部会

山本 修、越智 豊、若林 忠史、土屋 亮、白江 雄介、原田 秀作

### 要 約

本稿は、マイクロバイオーム研究の進展と特許動向を概観するものである。

シークエンス技術をはじめ、腸内細菌叢の解析技術が進化し、健康や疾患との関連が明らかになりつつある。特に糞便微生物叢移植（FMT）の治療効果が注目されており、日本ではVedanta社やメタジエン社による創薬・治験が進展している。FMTは特定の微生物群を直接投与し生体環境を調整して疾患を治療するものであり、各国で特許化が進むが、クレーム構成や限定事項には国ごとの違いがある。脳腸相関に関する特許では、実施可能性やサポート要件が争点となり、国ごとに判断が分かれる事例も見られた。

マイクロバイオームに関する一般社団法人日本マイクロバイオームコンソーシアム（JMBC）とEuropean Microbiome Innovation for Health（欧州健康マイクロバイオームイノベーション、emih）のコンソーシアム比較からは、エコシステム形成の重要性が示唆される。

今後、マイクロバイオームの世界は注目の領域になることは間違いない。

### 目次

1. はじめに
2. マイクロバイオームとは
3. “マイクロバイオーム自体が薬”に関する日米欧中の特許クレーム比較
4. 日本におけるマイクロバイオームの研究と特許出願の状況
5. 脳腸相関
6. 中国におけるマイクロバイオーム分野の特許出願動向
7. マイクロバイオーム解析技術、評価技術に関する検証
8. マイクロバイオームに関する国内外のコンソーシアムの比較
9. おわりに

### 1. はじめに

バイオ・ライフサイエンス委員会第3部会は、次世代シーケンサーとメタゲノム解析技術の発展により、腸内細菌叢がヒトの代謝系、免疫系、脳神経系などの生体制御に大きな影響を持つことが分かってきたことから、注目の領域であるマイクロバイオームについて検討を行った。

### 2. マイクロバイオームとは

様々な微生物が共生している環境・総体がマイクロバイオームとして定義される。一人の人間を構成する全細胞数は37兆個や60兆個と言われているが、ヒトの腸内には約1,000種、約100兆個もの腸内細菌が存在しているとされている。加えて、腸内以外にも口腔や鼻腔など様々な表面粘膜上に微生物が共生している。

腸内細菌を大まかに分類すると、善玉菌・悪玉菌・中間菌の3つに分類することが可能であり、これらの腸内細菌の存在バランスが健康状態に密接に関連している。日本はプロバイオティクスの研究やそれらの食品利用で世界でも最先端の国であった。例えば、ヤクルトの乳酸桿菌（シロタ株）やビフィズス菌（BY株）、株式会社明治の

乳酸菌（LG21）など、食品分野では基礎研究の蓄積とマーケティング活動の結果、多くの日本人が期せずしてプロバイオティクスの恩恵を受けている。

腸内細菌叢を対象とした研究は1960年代から活発に行われたが、技術的な限界もあり、腸内細菌叢の全体像や宿主との関係を解明するには至らなかった。2000年代に入り、次世代シーケンサーの登場やメタゲノム解析（多種類の微生物のDNAが混在したまま同時に解析する）技術の発展により、菌叢の構成（種多様性）や細菌のゲノム配列などの知見が蓄積されてきたことで、腸内細菌叢が、ヒトの代謝系、免疫系、脳神経系などの生体制御に大きな影響を持つことが分かってきた。年齢や性別、居住地域や生活習慣によって菌叢構成は大きく異なることや、菌叢構成によって特定の疾患に対する易罹患性や感受性が異なる例も示されている。感染症に関しては、菌叢とインフルエンザワクチンの有効性との関連性についての研究が進んでいる。

さらに、ビッグデータと多変量解析や機械学習を用いた菌叢と疾病リスクの相関関係を解明する研究も進んでいる。

政策研ニュースNo.67（2022年11月）<sup>(1)</sup>によると、マイクロバイオーム領域の研究論文数は2010年以降増え続けており、注目度は高い。著者の所属研究機関の国籍別論文数は、米国が圧倒的に多く、日本は11位と低く、日本はプロバイオティクスの研究やそれらの食品利用で世界でも最先端の国であったことを考えると残念な状況である。

### 3. “マイクロバイオーム自体が薬”に関する日米欧中の特許クレーム比較

#### 3. 1 はじめに

従来、培養可能な微生物は全体の1%程度に限られたが、次世代シーケンサーにより培養を経ず核酸解析が可能となり、難培養性微生物を含め、微生物群全体を網羅的に解明できるようになった。これにより、マイクロバイオーム研究は飛躍的な発展を遂げた。その成果として、「微生物群自体が薬」とする技術領域が形成され、各国で特許化が始まっている。一方で、各国の登録要件は異なり、それに応じた明細書作成が求められる。本稿では、日本、欧州、米国、中国における特許登録例をもとに限定事項の要点を調査した。

#### 3. 2 研究成果の医療応用形態

マイクロバイオーム関連技術は大きく三つに分類できる。

(1) 微生物群が産生する薬：微生物が産生する生理活性物質を活用する技術であり、抗生素質のような従来型の微生物由来薬に類似する。

(2) 微生物群のための薬：特定の細菌群を選択的に増殖・活性化し、腸内環境を改善する技術である。

(3) 微生物群自体が薬：特定の微生物群を直接投与し、生体環境を調整して疾患を治療するものであり、代表例としてFMTが知られる。FMTは炎症性腸疾患やクロストリジウム・ディフィシル感染症の治療で近年注目されているが、便を用いた治療の歴史は古く、4世紀の中国・晋代や16世紀の明代にも類似治療の記録がある。

#### 3. 3 日米欧中における特許のクレーム比較

##### (1) 調査対象

本章では、「微生物群自体が薬」となる技術の国際的特許化動向を把握するため、日米欧中で権利化された特許WO2011/152566ファミリー（計24件）を分析対象とした。この技術では、微生物群の定義や、自然界に存在し古くから利用してきた微生物群の特許性が重要な論点となる。ここでは、各国の登録クレームを収集し、構成要件、限定事項、性質の記載方法、審査対応の特徴を比較した。

##### (2) 発明の概要

本発明は、動物またはヒト糞便由来のクロロホルム処理画分や芽胞形成細菌画分、特にクロストリジウム属細菌が、大腸において制御性T細胞（Treg細胞）の増殖または集積を誘導することを見出したものである。制御性T細胞は免疫の過剰反応を抑制するリンパ球であり、制御性T細胞の分化および機能において中心的役割を担う転

写因子 Foxp3 を特異的に発現する。本発明では、制御性 T 細胞の誘導によって免疫応答を制御できることが示され、実施例では動物またはヒト糞便由来の細菌の種類や性質（グラム陽性／陰性、芽胞形成能）と Treg 誘導効果との関連が示されている。

### (3) 結果

#### 1) 日本 (JP5592958 ほか)

##### 【請求項 1】

下記 (a) ~ (b) からなる群より選択される少なくとも一の物質を有効成分とする、制御性 T 細胞の増殖または集積を誘導する組成物

- (a) クロストリジウムクラスター 14a に属する細菌または該細菌に由来する生理活性物質
- (b) クロストリジウムクラスター 4 に属する細菌または該細菌に由来する生理活性物質。(JP5592958)

日本で最初に登録された JP5592958 の請求項 1 は、クラスター 14a および／またはクラスター 4 に属する細菌またはそれら由来の生理活性物質を有効成分とし、制御性 T 細胞の増殖または集積を誘導する組成物を対象とした。特徴として、①少なくとも 1 種を含む構成、②作用を「制御性 T 細胞の増殖または集積を誘導する」と特定、③対象微生物を実験データに基づきクラスター 14a および 4 に特定、④細菌に由来する生理活性物質も含める点が挙げられる。生理活性物質を対象とした登録は本ファミリー中、日本のみで確認された。分割出願では、医薬用途の限定や、微生物についてヒト糞便由来であること、芽胞形成能を有することが特定されていた。

#### 2) 欧州 (EP2575835 ほか)

1. A composition for use in a method of treating or preventing a disease selected from infectious disease, autoimmune disease or allergic disease in an individual, the composition comprising, as an active ingredient, bacteria comprising sporeforming bacteria belonging to Clostridium clusters IV and X IVa in combination, which combination induces proliferation or accumulation of transcription factor Foxp3-positive regulatory T cells in said individual. (EP2575835)

欧州では、審査過程における進歩性対応として、引例との作用の比較に基づき「制御性 T 細胞」だけでなく Foxp3 陽性制御性 T 細胞への作用が限定されていた。また EP2575835 では「クラスター 4 および 14a の組合せ」が規定されていた。この「組合せ」限定は本件のみであった。EP3178483 等では、「ヒト糞便由来芽胞形成菌分」や「クロストリジウム属全体」を対象とする広範なクレームも確認されていた。また、すべての登録クレームで対象疾患が特定されていた。

#### 3) 米国 (US9433652 ほか)

1. A method of treating a human subject having an infectious disease, an autoimmune disease, or an allergic disease, the method comprising administering a pharmaceutical composition comprising a purified bacterial mixture of at least two live bacterial strains belonging to Clostridium clusters IV and/or X IVa to the human subject, wherein the bacterial strains are spore-forming bacteria and are isolated from a human. (US9433652)

1. A pharmaceutical composition, comprising a purified bacterial mixture of at least two live bacterial strains belonging to Clostridium clusters IV and/or X IVa, wherein the bacterial mixture induces proliferation and/or accumulation of regulatory T

cells, wherein the bacterial strains are spore-forming bacteria and are isolated from a human, and wherein the pharmaceutical composition is formulated for delivery to the intestine. (US9415079)

米国では、治療方法クレームと組成物クレームの双方で特許が登録されており、菌種、菌数、作用、疾患、芽胞形成能、由来、生菌か死菌か、製剤などの要素が適宜限定されていた。治療方法クレームでは対象疾患が特定されていたが、「制御性T細胞の増殖または集積を誘導する」といった作用限定はなく、対して組成物クレームでは含まれる微生物群が同作用が示すことが規定されていた。他の登録例では、「生菌であること」「ヒト由来であること」「少なくとも2種の細菌を含むこと」が多くのクレームで規定されていた。また、組成物クレームには「製剤化」の限定が加えられていた。

#### 4) 中国

登録は1件であり、クレームには菌種、菌数、性質、芽胞、ヒト由来の限定が設けられていた。生菌や製剤の限定はなかったが、他国に比べて実施例に基づく具体的な限定が付されていた。これらの限定が審査過程で求められたものか、出願人が自発的に設定したものかは出願経過からは確認できなかった。

### 3. 4 まとめ

本調査の結果、マイクロバイオーム関連発明の権利化では、菌種やクラスターの特定、菌数、由来、生菌・死菌の区別、芽胞形成能、作用、対象疾患、製剤形態や投与経路などの要素が、国ごとに異なる程度でクレームに盛り込まれていた。これらの限定は、進歩性・記載要件・特許適格性（101条等）への対応など、各国の審査基準や拒絶理由の克服に重要な役割を果たしていた。拒絶理由が国ごとに異なる中、対象微生物群の構成や特性、作用、用途に関する情報を明細書に幅広く記載しておくことは、柔軟な審査対応と安定した権利取得に有用である。

## 4. 日本におけるマイクロバイオームの研究と特許出願の状況

### 4. 1 はじめに

腸内マイクロバイオームは、食事や年齢、運動、抗生物質の使用などによって影響を受けることが知られており、そのバランスはヒトの健康状態の維持に寄与している。また、肥満や糖尿病などの生活習慣病との関連も指摘されている。日本国内だけで約30万人の患者がいるといわれている潰瘍性大腸炎やクロhn病などの炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease、以下「IBD」と略す）の発症原因の全貌は分かっていないが、腸炎を自然に発症するマウスの腸内を無菌環境にすると腸炎を発症しないことや、腸内細菌が豊富に存在する部分でIBDが発生しやすいことから、腸内マイクロバイオームの関与が示唆されている。そのIBDに対し、色々な治療方法、薬剤が開発されるも、その疾患が再発すると難治性となり、その治疗方法の研究に難渋していた。

FMTは何世紀も前から馬の慢性下痢や牛、羊の胃のアシドーシスに対する治療法として獣医領域で施行されており、また、中国では、4世紀の晋の時代にヒトの食中毒や重症下痢にFMTが行われ、欧米でも健康回復のため16世紀から行われていた。しかし、食中毒や下痢については、その後、原因菌やウイルスが発見されたため、抗菌薬や輸液などが治療の主体となっていた。

### 4. 2 FMTの進展

このFMTに再度光を当てたのが、2013年にVan Noodらが、抗菌薬では治らなかった再発性クロストリジウム・ディフィシル感染症（以下、CD感染症と略す）に対してFMTを行い、CDが除菌できたと発表した論文である<sup>(2)</sup>。CD感染症とは、もともと腸内細菌叢に存在するCDが抗菌薬投与による菌交代により異常増殖し、トキシンを産生し腸粘膜に黄白色の偽膜を作り、偽膜性腸炎を呈する病気である。同菌はパンコマイシンやメトロニダゾールに対して感受性であり、日本ではこの2剤のいずれかの投与により除菌され、難治性となることは少ない。しかし、欧米では、再発性や上記2剤に抵抗性のCD感染があり、臨床的に大問題となっている。これらの難治性

CD 感染に対して、FMT が唯一有効な治療法と認められて、今まで多数の FMT 治療例が行われ、いずれも 80% 以上と高い有効率が報告され、世界で幾つかの国で実施されるようになった。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は、FMT が CD 感染症に効果があるとするオランダのランダム化比較試験の論文が 2013 年に出版されるとすぐに、抗菌薬の効かない rCDI 患者に対して FMT を第一選択治療とする旨の通知を出した。

この積極的な姿勢の後に、正常ドナーとされた便に ESBL 产生株が混じっていたため、免疫不全状態の患者 2 名にドナー由来の ESBL 产生株が移行し、一名が死亡した有害事象を受けて、FDA は安全性の警告を発表した。

何をもって、正常な糞便のドナーか否か、多くの検査が必要で、難しい定義であるが、そのために、この移植する糞便の細菌クローンを選択的に選び、薬剤化する動きが高まり、2022 年、オーストラリアのアデレードに拠点を置く BiomeBank 社が、凍結シリジベースの製剤（現在、カプセル状に再製剤化を進めている）で、オーストラリアの医薬品管理局である Therapeutic Goods Administration から糞便移植の承認を受け、C. ディフィシルという細菌によって引き起こされる再発性の症状に限り治療の許可が出た。また、米国の FDA も 2022 年、ヒトの大便に含まれる腸内細菌を使った製剤「Rebyota」を、C. ディフィシル感染症を再発した 18 歳以上の人々に使用することを承認した。（表参照）

表 現在承認されている主な FMT 用サンプルおよび LBPs

企業	フェーズ	疾患	パイプラインの特徴
FMT 用サンプル			
BiomeBank	承認	再発性 C.difficile 感染症	BIOMITRA : FMT 用ヒト便サンプル
Ferirng Pharmaceuticals	承認	再発性 C.difficile 感染症	Rebyota : ヒト便微生物の経腸製剤
Seres Therapeutics	承認	再発性 C.difficile 感染症	Vowst : エタノール処理ヒト便の経口カプセル製剤〔主に Firmicutes 門菌 (Clostridium cluster IV & XIVA) の芽胞菌〕
MaaT Pharma	3	ステロイド抵抗性腸管急性移植片対宿主病 (SR GI-aGVHD)	MaaT013 : プールドナーの糞便微生物製剤
LBPs			
Vedanta Biosciences	3	再発性 C.difficile 感染症	VE303 : 再発性 C.difficile に対する感染防御機能を持つ糞便由来の 8 種類の腸内細菌のカクテル
Seres Therapeutics	1b	同種造血幹細胞移植	SER-155 : 抗生物質耐性菌を含む腸管感染症およびその結果として生じる敗血症の発生率と重症度を軽減させる経口投与用の腸内細菌コンソーシアム
Genome & Company	2	ICLs の効果増強	GEN-001 : Lactococcus lactis 単菌製剤
Nubyota	3	ICLs の効果増強	MET-4 : 30 種類の腸内細菌からなる生菌カクテル
ミヤリサン製薬	1b	ICLs の効果増強	CBM588 : 酪酸産生菌である Clostridium butyricum MIYARI588 株

(実験医学 Vol.42 No17 2024 p.175 金倫基氏の表を改変)

日本は、そもそも、昔から発酵食品を上手に利用し、近年では、ビフィズス菌、LB21 菌等、全世界に先駆け、開発して来ていた。2013 年、日本人の腸内細菌叢の中に制御性 T 細胞を誘導する 17 種類のクロストリジウム属菌が発見された。健常人の糞便を移植されたノトバイオートマウス<sup>(注1)</sup>では実験的腸炎が抑制され、その抗炎症作用に制御性 T 細胞の関与が明らかにされ、食物繊維を利用して腸内細菌が產生する短鎖脂肪酸、なかでも酪酸がナイーブ T 細胞から制御性 T 細胞を誘導することが明らかにされた。

(注1) ノトバイオート動物 (gnotobiotic animal) とは、無菌動物に特定の微生物を定着させた動物で、その微生物叢がすべて知られている動物を指し、微生物と宿主の関係を研究する目的で作出される。

無菌動物は、体内や体表に微生物が存在しない動物で、母獸から帝王切開や子宮切断により、無菌的に取り出された胎子をアイソレーター内で人工保育し、無菌的に取り出して作られる。微生物学や栄養学などの精密な実験に用いられ、この無菌動物に既知の微生物を投与して、ノトバイオート動物が作られる。特定の菌だけを投与することで、その特定菌の機能、影響が調べられる。

#### 4. 3 本田賢也とVedanta社

彼らの研究は、その後、慶應義塾大学の本田賢也教授ら日本のグループが2013年にNature誌<sup>(3)</sup>で「制御性T細胞（Treg）を腸管免疫に誘導する17種類の細菌群をカクテルにした製剤」（特許5592958、特許5853063が含まれている）を発表した。これを基に、米国のVedanta社が、本田教授（権利者は東大）に実施許諾を求め、「VE202」として、Vedanta社にて開発、治験が行われている。

特許5592958は有効成分について、クロストリジウム属細菌のクラスターを4及び14aをマーカッシュ形式で規定し、いずれか1種を含む組成物も権利範囲となっている点、対象疾患等の用途発明でもない点で、広い特許であるものと考えられる。特許5853063は「自己免疫疾患、炎症性疾患又は感染症の治療用」との疾患用途が限定されている（特許の詳細は紙面の都合により削除）。

#### 4. 4 福田真嗣とメタジェン社

福田真嗣は、2006年明治大学大学院農学研究科博士課程を修了後、理化学研究所基礎科学特別研究員などを経て、2019年より慶應義塾大学先端生命科学研究所特任教授になった腸内細菌研究の研究者であり、そのベンチャー企業「メタジェン」は「腸内デザイン®」（同社の登録商標）を掲げ、順天堂大学の石川大を中心とするA-FMTの治験を進めるグループと、腸内細菌の基に創薬を進める部門に分かれて、研究を進めている。

「A-FMT」とは、Antibiotic-FMTで、抗生素のアモキシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾールを、移植前の患者に2週間投与し、腸内細菌叢を減らしてFMTを施行しており、先進医療Bの対象となっている。また、マイクロバイオームからの創薬、腸内細菌の健康への関与についての広報活動などにも、力を入れている。

#### 4. 5 まとめ

日本では、難治性のC.ディフィシル感染症が少なく、死者も少ない。その為に、C.ディフィシル感染症に対しての適応必要例は少ないが、潰瘍性大腸炎、クローン病での適用例は決して少ない訳ではない。順天堂大の石川大先生を中心に、日本でも先進医療Bの適用を受けて治験が進められている。

腸内細菌叢は、人種、地域、食生活との相関が研究されており、種々の論文が出されつつある。次世代シーケンサーが使われだして十年を経過し、検査費用も以前より安価になりつつあり、研究にますます使われ、新たな知見も得られつつある。次世代シーケンサーによって、糞便1g中に1千億の細菌以外に、ウイルスが1億から10億、古細菌が1億、真菌や原生生物が100万、結腸細胞が1,000万、存在することが分かり、これら腸内細菌等の遺伝子量は、ヒトの遺伝子量を上回る。細菌は原核生物であるが、真菌は真核生物であり、真菌と腸内細菌叢、宿主ヒトとの関係は、もっと複雑な関係にあるのかも知れない。これらの共生関係、腸-肝-脳間の情報伝達、ホルモン分泌等、今まで暗黒の臓器から、少しづつ解明が始まっている。これから10年で、マイクロバイオームの世界は注目の領域になることは間違いないと考える。

### 5. 脳腸相関

#### 5. 1 メカニズム

脳は全身の機能を支配していると考えられ、腸との関係においても脳で感じた不安が腸に伝えられるという研究が行われてきた。ところが、近年、腸には腸管神経系という独自の神経ネットワークが発達しており、感知したさまざまな情報を処理して脳へ伝達していることが分かってきた。この脳と腸の情報交換は、特に腸から脳への情報伝達のルートとして注目されているのが「迷走神経」で、腸から脳への情報量は脳から腸よりも多いと考えられている。さらに最新の研究において、この腸から脳に送られる情報に、腸にすみつく微生物であるマイクロバイオームの存在が大きく影響を与えることも明らかになりつつある<sup>(4)</sup>。

#### 5. 2 ネスレ特許 BA999/BB536

ビフィズス菌BB536は、ヒトのおなかにすむ種類のビフィズス菌で、1969年に森永乳業によって、健康な乳児

から発見された。長年の研究から、整腸作用をはじめとして、病原菌やウイルス感染を防いだり、アレルギー予防、潰瘍性大腸炎を緩和する作用など数多くの機能性が明らかにされ、これまでに30カ国以上でヨーグルトやサプリメント、育児用粉ミルクなどに利用されている菌である。

一方、ネスレ社はビフィズス菌 BB536 をビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 と表記し特許出願している。ネスレ社によるビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 に関する PCT 出願 (PCT/EP2009/054199) について、異議や無効審判が請求された日本および欧州特許について検討した。

### (1) 明細書記載の実験

本願明細書記載の実施例はマウスモデルを用いている。寄生虫ネズミ鞭虫に慢性的に感染したマウスモデル及び慢性 DSS 誘発性大腸炎のモデルマウスが不安様行動を示し、ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 投与により、その行動が正常化されたことが示されている。

### (2) 日本

日本では、親出願、分割 1、および分割 2 が特許された。

親特許に対しては異議申立がなされたが、特許維持された。分割 2 特許に対しては、森永乳業株式会社が無効審判を請求したが、特許庁は訂正を認め無効請求は棄却された。

特許番号	特許または訂正請求項 1	
JP5964586	ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 を含み、不安及び／又は不安関連障害の治療又は予防のための薬物組成物。	異議申立 (特許維持)
JP6114247 (分割 1)	ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 及び／又はその発酵させた増殖培地を含む、海馬 BDNF 発現増加用組成物。	特許
JP6554730 (分割 2)	有効成分としてビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 を含む、不安障害の治療又は予防のための食用組成物。	無効審判 (請求棄却)

分割 2 特許 JP6554730 の請求項 1 は、登録時は「ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 を含む、不安及び／又は不安関連障害の治療又は予防のための食用組成物。」であった。それに対して、令和 3 年 5 月 17 日付にて森永乳業株式会社が無効審判を請求した。

審決では、訂正を認める、審判の請求は成り立たないと判断された。訂正後の請求項 1 を下に示す：

「有効成分としてビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 を含む、不安障害の治療又は予防のための食用組成物。」

実施可能要件およびサポート要件に関し、審決では、不安様行動を示すモデルについて行動を正常化したことが示されれば、不安を解消したといえ、不安障害に有効であることが示されるといえ、実施可能要件およびサポート要件を満たしていると判断された。

新規性および進歩性に関しては、請求人は多くの証拠に基づいて主張したが、いずれも認められなかった。例えば、ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 を「閉経後の女性の更年期症状及び身体的症状である、動悸、睡眠困難、ほてり、寝汗の改善剤」として用いる甲 1 発明を基に新規性および進歩性なしと主張した。しかし、両者の用途は異なること、甲 1 および他の甲号証にも、ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999 が不安障害の治療又は予防に有効であることが記載ないし示唆されているとはいえないとして、新規性および進歩性を有していると判断された。

### (3) 欧州

欧州では、下表に示すように、分割 1 と分割 2 が特許された。

しかし、分割 1 および分割 2 ともに、異議申立てでは取消の判断がなされ、ネスレは審判を請求したが審判を途中

で取り下げている。従って、いずれの特許および出願も存続していない。

Patent No.	Patented Claim 1	Status
EP2291089 (A)	Edible composition comprising <i>Bifidobacterium longum</i> , preferably <i>Bifidobacterium longum</i> ATCC BAA-999, and/or its fermented growth medium. (Original)	Withdrawn
EP3072398 (B) (分割 1)	Edible composition comprising <i>Bifidobacterium longum</i> ATCC BAA-999 for use in treating or preventing disorders linked to a decreased hippocampal BDNF expression wherein, the disorders linked to a decreased hippocampal BDNF expression are anxiety and/or anxiety related disorders selected from the group consisting of panic disorder, obsessive-compulsive disorder (OCD), post-traumatic stress disorder (PTSD), social anxiety disorder, generalized anxiety disorder (GAD), depression, abuse of substances, compulsive eating, and deleterious effects of stress.	Opposition (Revoked) (Appeal-Withdrawn)
EP3398446 (B) (分割 2)	Edible composition comprising <i>Bifidobacterium longum</i> ATCC BAA-999 for use in treating or preventing anxiety.	Opposition (Revoked) (Appeal-Withdrawn)
EP3673744 (A) (分割 3)	Edible composition comprising <i>Bifidobacterium longum</i> ATCC BAA-999. (Original)	Withdrawn

分割 1 の異議申立では、開示要件に関し、「Tm マウス及び DSS マウスはいずれも腸に炎症を引き起こすマウスモデルであり、本発明の目的（不安／不安関連障害）に用いるモデルとして妥当であるとは考えられない。腸炎症と不安／不安関連障害とが併存する疾患であったとしても、不安／不安関連障害が多様な病因論によることを考慮すれば、本実施例の結果を様々な不安／不安関連障害に外挿することは妥当でないと考えられる。」と判断され取り消された。

このように、欧州異議では、不安様行動の原因が炎症である点に着目し、その原因に起因するもの以外の不安／不安関連障害にまで外挿することはできないと判断された。一方で、日本の無効審判では、不安様行動の原因については問わず、不安様行動を示すモデルについて行動を正常化したことが示されれば、不安を解消したといえ、不安障害に有効であることが示されていると判断された。

### 5. 3 まとめ

脳腸相関に着目して、食品用途に関する特許を検討した。

権利化したい用途のクレーム文言に対し、それを裏付ける適切な実験系（特に動物モデル）を用いることが重要である。確立した動物モデルがない場合は悩ましく、効果が示されているか否かが争点になることが多い。特に、多くの国で望ましいクレーム文言で権利化すること、および権利化後の第三者からの異議／無効審判に耐えうる明細書を作成するという観点から重要な点である。

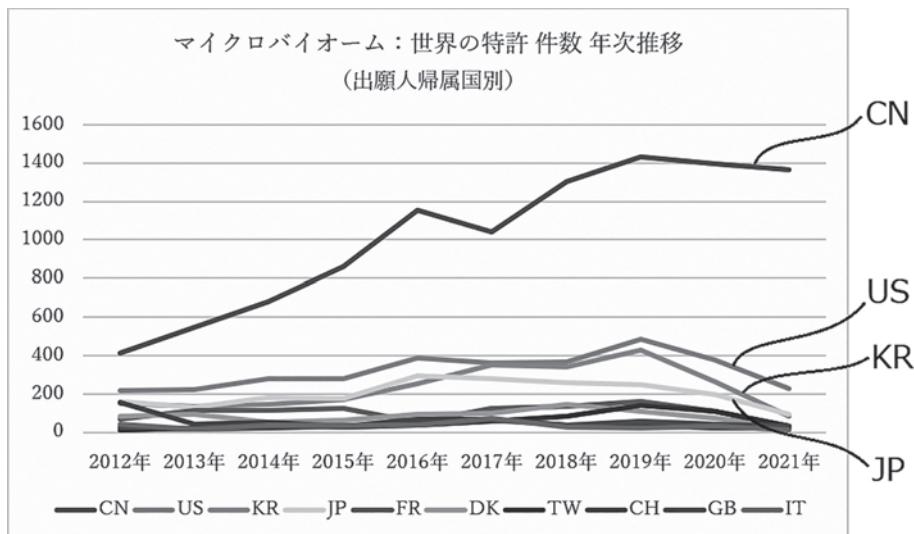
日本では、食品分野においても新規用途の提供は新規な発明として認められ、他国より権利化が容易な場合も多く、積極的に権利取得すべきである。異議や無効審判でも権利維持されやすい傾向にあるので尚更である。

## 6. 中国におけるマイクロバイオーム分野の特許出願動向

### 6. 1 特許出願数と特許力評価

アスタミューゼ社が 2023 年に報告したマイクロバイオーム分野における世界各国別の特許出願件数の年次推移<sup>(5)</sup>によれば、2012 年から 2021 年にかけて、中国 (CN) が最も多く、2012 年の約 400 件から 2019 年には約 1,550 件まで増加し、その後やや減少したものの、2021 年においても依然として他国を大きく上回っている。米国 (US) は 2019 年に約 480 件まで増加したが、2021 年には約 230 件に減少した。韓国 (KR) は 2019 年に約 410 件まで増加し、2021 年には約 100 件となった。日本 (JP) は 2012 年の約 170 件から 2016 年に約 300 件まで増加した後、2021 年には約 100 件に減少している。欧州諸国では、多くともフランス (FR) の約 170 件 (2019 年) にとどまっている。その一方で、同社の「TPA (特許資産総量)」による国際競争力ランキングでは、米国が最も高く、日本、フランスやデンマーク等の欧州諸国、韓国がこれに続き、中国は 10 位と、これらの国に後れを取っていることが

報告されている。



## 6. 2 出願人別の状況

出願人別の特許出願件数の世界ランキングでは、1位に江南大学 (Jiangnan University)、7位に北東農業大学 (Northeast Agricultural University)、9位に南昌大学 (Nanchang University) がランクインし、4位に BRIGHT DAIRY & FOOD CO LTD (和名：光明乳業股▲ふん▼有限公司) が中国企業としてランクインしている。例えば、江南大学は 2023 年度では 1000 を超える特許出願が公開されている。

一方、中国以外では、米国のセレス・セラピューティクス社等をはじめとするバイオベンチャー企業、デンマークのプロバイオティクス会社クリスチャン・ハンセン、スイスのネスレやその研究開発を担うネスティック (Nestec SA)、日本の明治、雪印メグミルクなど、特許力の高い企業が名を連ねている。

一般的に大学は企業と比べて、国際出願の積極性や事業化の意識が低く、クレーム範囲も研究成果に限定される傾向がある。そのため、大学が保有する特許の経済的価値や国際競争力は相対的に低く評価されやすい。したがって、中国における特許出願件数の大部分が大学によるものであることが、国際的な特許力評価の低さにつながっていると考えられる。加えて、他国のように国際的な競争力を有する企業が乏しいことも、その要因の一つであるといえる。

## 6. 3 中国出願人による出願傾向

公用の情報データベースを用い、中国出願人によるマイクロバイオーム分野に関連する約 500 件の出願を抽出して分析した結果、以下の傾向が明らかとなった。

- ・微生物（群）及びこれを含む微生物製剤（医薬品等）に係る出願が比較的多く、全体の約 3 割を占めた。これは、農業分野に強みを有する江南大学や北東農業大学、飲食品企業である BRIGHT DAIRY & FOOD CO LTD の出願が多いことに起因するといえる。
- ・近年では、バクテロイデス・フラジリス等のヒト腸内常在菌を対象とする出願や、腸内のマイクロバイオーム解析に関する出願も増加してきており、腸内細菌叢をめぐる競争が激化している様子がうかがえる。
- ・中国国内においては権利化されている出願は多い一方、中国国外の出願は極めて少ない。

## 6. 4 総合評価と今後の展望

中国のマイクロバイオーム分野における特許力は急速に成長しているものの、国際競争力の獲得には至っていない。その要因として、出願の多くが大学によるものであるといえる。もっとも、大学や企業が保有する技術シーズは豊富であり、これらを社会ニーズに適合させた研究開発と事業化を進めることで、将来的に中国の特許力が世界市場の構図を大きく変える可能性がある。

## 6. 5 まとめ

中国におけるマイクロバイオーム分野に関する特許出願を精査した。当初、膨大な特許出願件数と第三者機関による特許評価における乖離に違和感を覚えた。しかし、本調査を通じて、その背景および要因について一定の理解が得られたと考えている。

この乖離が維持されるのか、または出願件数と特許評価との間に一定の相関が構築される方向に進むのかは依然として不明ではあるが、本分野における世界的な技術的成熟や、その要求により、中国における国際的競争力は向上する可能性は十分にあると考えられる。

## 7. マイクロバイオーム解析技術、評価技術に関する検証

### 7. 1 日本特許出願分析

マイクロバイオームシークエンス市場には、多くのプレイヤーが参入しており、高い成長率が期待されている。今後の成長次第では、2030年に5000億円～1兆円市場となることも予想される。

シークエンス技術に関しては、特許分類 FI : C12Q1/68（酵素、核酸または微生物を含む測定または試験方法・核酸を含むもの）が付与されることが多い。図1に示すように、2000年以降の出願件数推移をみると、2005年から毎年1000件以上の日本出願がみられる。

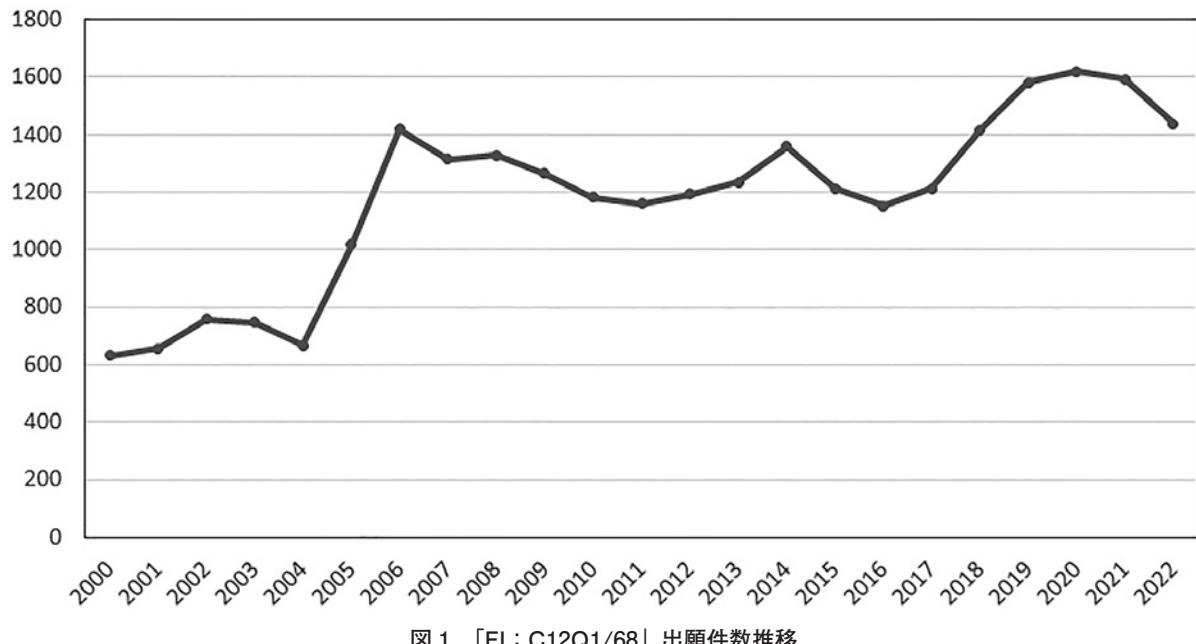


図1 「FI : C12Q1/68」出願件数推移

この特許分類 FI : C12Q1/68にマイクロバイオーム関連のKW（マイクロバイオーム、細菌叢、細菌フローラ、腸内フローラ、腸内環境等）をかけた集合について、2000年以降の出願件数を図2に示す。2017年以降、出願件数が顕著に増加しており、マイクロバイオーム関連の解析、測定、評価、試験等に関する出願件数が顕著に増加していることを示している。

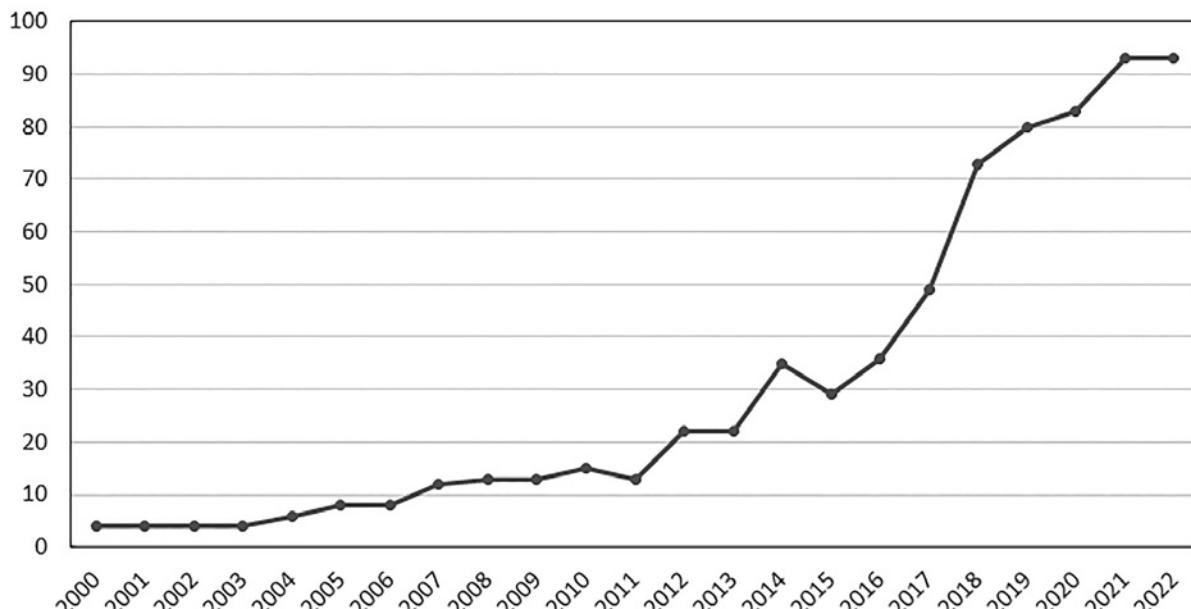


図2 「FI : C12Q1/68」×「マイクロバイオーム関連 KW」出願件数推移

次に、特許分類 FI : C12Q1/68 に関して、2000 年以降の出願に関するサブグループレベルでの出願件数内訳を示す。

特許分類 FI	件数
C12Q1/6804 免疫原を使用する核酸分析	58
C12Q1/6806 分析用、例. PCR アッセイ用、の核酸の調製	623
C12Q1/6809 ディファレンシャル解析を含む核酸の判定または同定方法	191
C12Q1/6811 標的特異的なオリゴスクレオチドまたは結合分子の作製または設計のための選抜方法	98
C12Q1/6813 ハイブリダイゼーションアッセイ	2216
C12Q1/6844 核酸増幅反応	4210
C12Q1/6869 配列決定方法	2923
C12Q1/6876 核酸分析で使用される核酸産物、例. プライマーまたはプローブ	3136
C12Q1/6897 プロモーターに作動可能に連結したレポーター遺伝子を含むもの	211

C12Q1/6813（ハイブリダイゼーションアッセイ）、C12Q1/6844（核酸増幅反応）、C12Q1/6869（配列決定方法）、C12Q1/6876（核酸分析で使用される核酸産物）が付与された特許が多数を占めている。特に PCR に代表する核酸増幅反応関連の出願件数が多い状況である。一方、マイクロバイオーム関連の発明に関しては、C12Q1/6869「配列決定方法」に関する出願の割合が多い傾向にあった。

マイクロバイオームの解析技術、評価技術に関しては、様々な出願がみられる。16SrRNA 遺伝子解析は、特定の遺伝子領域の 16SrRNA 遺伝子を解析することで、微生物の種類と構成比を解析する技術であるが、従来から一定の出願がみられる。メタゲノム解析により微生物サンプルに含まれるすべての遺伝子を包括的に採取する出願は近年多数みられる。また、遺伝子解析、メタボローム解析等を用いた腸内環境予測に関する技術が増加傾向にある。Hi-C 法やハイブリダイゼーションアッセイを組み合わせることで、微生物環境の 3 次元解析を行う新たな技術に関する出願も見られる。

## 7. 2 まとめ

以上述べたようにマイクロバイオームに関する解析技術は、近年、出願件数が急増しており、マイクロバイオームに特化した特徴や、マイクロバイオーム独自の解析システムに特徴を出すことで権利化を図ることが有効であ

る。また、マイクロバイオームのアプリケーション技術に特化した特許の権利化を行うことで、コンシューマー市場でのプレゼンスを高め競争力を獲得することも期待される。

## 8. マイクロバイオームに関する国内外のコンソーシアムの比較

### 8. 1 はじめに

マイクロバイオームの分野では、標準化や比較可能性の確保、大規模データの集積・共有、他分野連携の促進、倫理・法規制への対応、社会実装・産業応用の推進といった観点から、一般的に1社単独で推進することは難しく、コンソーシアム形成の必要性が叫ばれている。

### 8. 2 日本のコンソーシアム

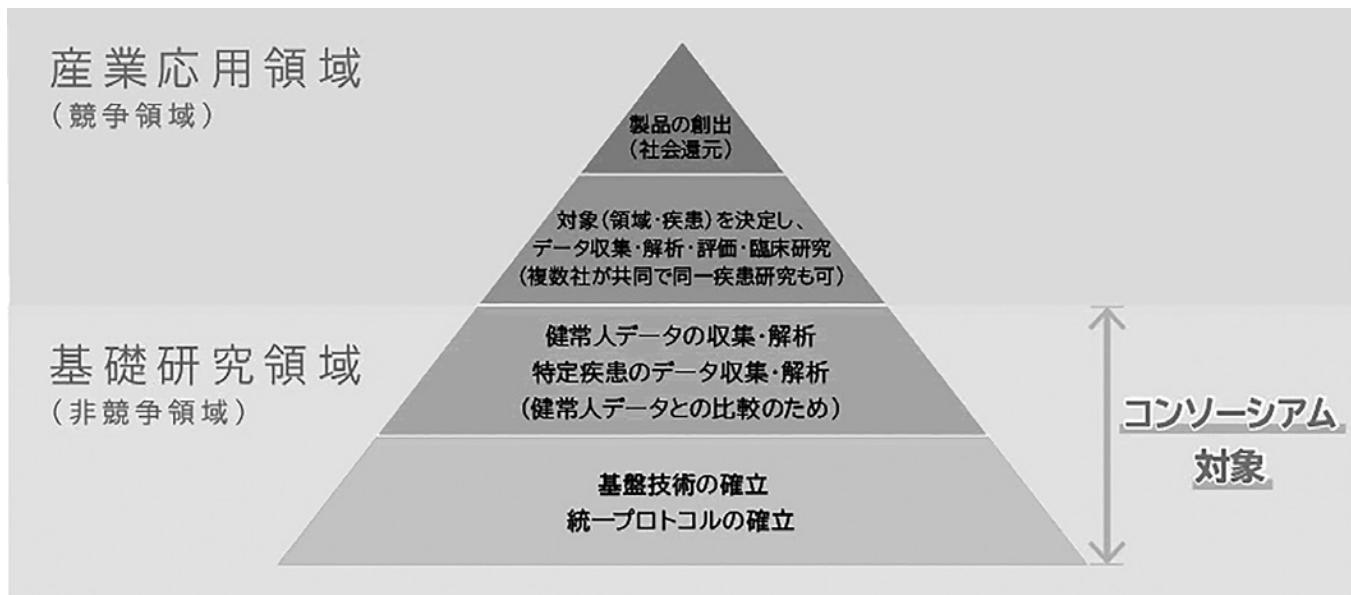
マイクロバイオームに関する日本のコンソーシアムとしてはJMBCがある。

JMBCはヒトマイクロバイオーム解析を通じた我が国における医療・健康関連研究の企画と支援、および研究成果の産業化推進を目的とした組織である。

※出所：JMBC の組織体制 (<https://jmbc.life/organization/index.html>)

コンソーシアムの対象とする取組としては、下図の基礎研究領域に関する取組を対象としている。

- ・競争領域：限定的なオープンリソースとするか、あるいは一定期間オープンリソースとしないもの
- ・非競争領域：一定の基準を設けてオープンリソース、共有可能とするもの



※出所：JMBC とは (<https://jmbc.life/profile/index.html>)

2025年3月31日現在、以下の23社が加盟している。

- ・江崎グリコ株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・花王株式会社
- ・株式会社KINS
- ・JSR株式会社
- ・塩野義製薬株式会社
- ・株式会社生物技研
- ・田辺三菱製薬株式会社
- ・株式会社ちとせ研究所
- ・株式会社ツムラ

## マイクロバイオーム

- ・株式会社 DNA チップ研究所
- ・株式会社テクノスルガ・ラボ
- ・東亜薬品工業株式会社
- ・Noster 株式会社
- ・株式会社日立ハイテク
- ・Bit Biome 株式会社
- ・丸石製薬株式会社
- ・マルホ株式会社
- ・三菱ケミカル株式会社
- ・ミヤリサン製薬株式会社
- ・メタジエンセラピューティクス株式会社
- ・森下仁丹株式会社
- ・公益財団法人都市活力研究所※事務局

### 8. 3 欧州のコンソーシアム

European Microbiome Innovation for Health (emih) は、欧州連合におけるマイクロバイオームに基づく医療イノベーションが公衆衛生の優先事項となることを目的とした、独立した欧州連合連合、官民イニシアチブ、非営利団体である。

emih には、公共部門と民間部門から 20 社を超える主要企業が参加している。ベンチからベッドサイドまで、emih はマイクロバイオーム産業のバリューチェーン全体を網羅している。

emih は、マイクロバイオームベースの治療法、診断法の開発を促進するために活動している。その使命は、経済的なバランスを保ちながら、最高の品質基準を満たす規制の枠組みを通じて平等なアクセスを確保し、治療の革新を維持することである。

2024 年にフランス中心の協会である Alliance Promotion Microbiote (APM) から European Microbiome Innovation for Health への移行は、医療イノベーションを促進し、満たされていない医療ニーズに対応することで患者の健康を向上させるためにヨーロッパの利害関係者が世界的に目立つ地位を確保することを目標としたものである。

### 8. 4 JMBC と emih との比較

- ・参加機関数の比較：JMBC が 23 社、emih が 22 社とほぼ同一の数となっている
- ・参加機関の種類の比較：JMBC は microbiome に関する研究開発を行う製薬企業・医療機器メーカー・食品メーカー・化粧品メーカー等が中心となっている。

一方、emih は Seventure などのベンチャーキャピタルや Nexbiome Therapeutics などのインキュベーター、Life Avocats などの法律事務所、フランス農業食糧環境国立研究所などの公的機関が参画しており、参画機関の多様性が際立っている。

### 8. 5 まとめ

JMBC は加盟社がほぼメーカーに限定されているが、これは JMBC の対象とする領域が基礎研究領域であるためであると思料される。産業応用領域も対象とすることになれば、CRO や CDMO 等の機関なども参画するものと思われる。

一方、emih は多様な機関が参画しており、いわば microbiome に関するエコシステムがコンソーシアム内で形成されている。エコシステムが形成されることによる成果は HP 上からは確認できなかったが、microbiome に関するイノベーション創出が期待される。

なお、JMBCについては2018年の創立以来加盟社数が減少傾向にある。これはこの分野自体、成果創出が難しいという点も影響している可能性はあるが、コンソーシアム参加に係るメリットを享受できていないという可能性も考えられる。emihのように多様なプレーヤーを参画させ、エコシステムを形成することでメンバーの享受できるメリットも多様なものになる可能性がある。

## 9. おわりに

今後、腸内細菌叢を中心としたマイクロバイオーム研究は、医療・健康分野においてさらなる発展が期待される。日本の研究者によっても国際的に注目される成果が生み出されており、今後の活躍に大いに期待したい。バイオ・ライフサイエンス委員会としても、引き続き本分野の研究成果や特許動向を注視したい。

(注)

- (1) 政策研ニュース No.67 (2022年11月)
- (2) van Nood Els, Vrieze Anne, Nieuwdorp Max, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2013; 368(5): 407-415.
- (3) Masahira Hattori & Kenya Honda. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* volume 500, pages232-236 (2013)
- (4) <https://institute.yakult.co.jp/feature/008/01.php> : ヤクルト中央研究所「脳腸創刊②：脳と対話する腸」
- (5) <https://www.astamuse.co.jp/report/2023/230602-mb/>

(原稿受領 2025.8.26)