

特集 《実務系委員会活動報告》

日本のバイオ・ライフサイエンス産業の
国際的競争力の特許面からの調査・研究

平成 24 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 3 部会

越智 豊, 大平 和幸, 黒崎 文枝, 井上 恵雄

要 約

バイオ・ライフサイエンス委員会第 3 部会では、ここ数年、iPS 細胞についての京都大学山中教授の特許を検討してきた。細胞の初期化が、マウスのみならずヒトでも同じだった 4 つの遺伝子で行えることを証明したのは画期的であり、いつかはノーベル賞を受賞するのは確実視されていたが、昨年あっさりと受賞してしまうとは本人も予測していなかったと思える。背景には、この iPS 細胞から分化させることの出来る色々な細胞を利用して再生医療への期待が高まり、現実、これらを研究する大学、ベンチャーが激増していることもあると思われる。それだけの画期的な発明、発見であったことは間違いない。

今回、iPS 細胞の今までの特許を振り返りながら、日本で審判を経て認められた特許、EP での異議申し立てを検討し、更には、再生医療の中でも臨床応用が近いとされている心筋再生、網膜再生についての関連特許も検討を行い、日本のバイオ・ライフサイエンス産業の国際的競争力について検討した。

目次

1. iPS 細胞特許の現状分析
2. 心筋細胞再生治療関連特許の検討
3. 網膜再生医療にかかわる網膜色素上皮細胞に関する特許の検討
4. 結論

1. iPS 細胞特許の現状分析 (担当 大平 和幸)

I. 概略

2007 年のヒトでの成功からわずか 5 年でのノーベル賞受賞となった、そのパイオニア発明に関する特許が、一昨年、米国 (US8048999 Nuclear reprogramming factor)、欧州 (EP1970446 Nuclear reprogramming factor) で相次いで成立した。その権利範囲は、欧州が 3 遺伝子ファミリー又は遺伝子産物、2 遺伝子ファミリー及びサイトカインで最も広く、米国が単離された 3 遺伝子ファミリー又は単離された 2 遺伝子ファミリー及びサイトカインと次に広く、日本は 4 遺伝子そのもの、3 遺伝子及び塩基性繊維芽細胞成長因子そのもののみが認められた (特許 4183742 誘導多能性幹細胞の製造方法、特許 4411362 誘導多能性幹細胞の製造方法、特許 4411363 誘導多能性幹細胞からの体細胞の製造方法)。

この権利範囲の違いは、日米欧の記載要件の違いと欧州のパイオニア特許により一般化した権利を与える

という審査基準の規定によるものと考えられた。しかしながら、最も広い権利である欧州特許については、昨年 5 月 4 日に異議申立がなされたが、今年 8 月、異議申し立てが取り下げられ、欧州での権利範囲は保たれた。一方、最も狭い権利しか成立しなかった日本においても、新たに特許が成立した (特許 5098028 核初期化因子)。そこでこの日本特許について検討した。

II. 日本特許 5098028 の検討

日本特許 5098028 は PCT/JP2006/324881 を日本移行した特願 2007-550210 について、4 つの分割出願がなされているが、その分割の元となった原出願である。その審査経緯は以下の通りである。

2008.2.7 日本語国際公開

2009.12.2 審査請求書提出

2011.3.30 手続補正書

2011.4.5 手続補正書

2012.3.13 拒絶理由通知書

2012.5.9 応対記録

2012.5.11 意見書、補正書提出

2012.5.14 手続補正書

2012.6.26 拒絶理由通知書

2012.7.30 意見書、補正書提出

2012.8.28 特許査定

2009 年 12 月に審査請求し、その 2 年 4 か月後に拒

絶理由通知が発せられ、その後2回の応答を経て、最初の拒絶理由から約5カ月で登録査定となっている。

そこでこれらの拒絶理由と応答について検討する。

1. 国際特許出願時の特許請求の範囲

【請求項1】 体細胞の核初期化因子であって、下記の3種類の遺伝子：Octファミリー遺伝子、Klfファミリー遺伝子、及びMycファミリー遺伝子の各遺伝子産物を含む因子。

【請求項2】 下記の3種の遺伝子：Oct3/4、Klf4、及びc-Mycの各遺伝子産物を含む請求項1に記載の因子。

【請求項3】 下記の遺伝子：Soxファミリー遺伝子の遺伝子産物をさらに含む請求項1又は2に記載の因子。

【請求項4】 Sox2の遺伝子産物を含む請求項3に記載の因子。

【請求項5】 Mycファミリー遺伝子の遺伝子産物とともに、あるいはMycファミリー遺伝子の遺伝子産物に換えてサイトカインを含む請求項1ないし4のいずれか1項に記載の因子。

【請求項6】 サイトカインがbFGF及び／又はSCFである請求項5に記載の因子。

【請求項7】 下記の遺伝子：TERT遺伝子の遺伝子産物をさらに含む請求項1ないし6のいずれか1項に記載の因子。

【請求項8】 下記の遺伝子：SV40 Large T antigen, HPV16E6, HPV16E7及びBmi1からなる群から選ばれる1種以上の遺伝子の遺伝子産物をさらに含む請求項1ないし7のいずれか1項に記載の因子。

【請求項9】 Fbx15, Nanog, Eras, ECAT15-2, Tc11, 及び β -cateninからなる群から選ばれる1種以上の遺伝子の遺伝子産物をさらに含む請求項1ないし8のいずれか1項に記載の因子。

【請求項10】 ECAT1, Esg1, Dnmt3L, ECAT8, Gdf3, Sox15, ECAT15-1, Fthl17, Sall, Rex1, UTF1, Stella, Stat3及びGrb2からなる群から選ばれる1種以上の遺伝子の遺伝子産物をさらに含む請求項1ないし9のいずれか1項に記載の因子。

【請求項11】 体細胞の核初期化により誘導多能性幹

細胞を製造する方法であって、体細胞に対して請求項1ないし10のいずれか1項に記載の核初期化因子を接触させる工程を含む方法。

【請求項12】 体細胞がヒト細胞である請求項11に記載の方法。

【請求項13】 請求項11又は12に記載の方法により得られた誘導多能性幹細胞。

【請求項14】 請求項13に記載の誘導多能性幹細胞から分化誘導された体細胞。

【請求項15】 細胞の分化能及び／又は増殖能を改善する方法であって、細胞に対して請求項1ないし10のいずれか1項に記載の核初期化因子を接触させる工程を含む方法。

【請求項16】 細胞がヒト細胞である請求項15に記載の方法。

【請求項17】 請求項15又は16に記載の方法により得られた細胞。

【請求項18】 請求項17に記載の細胞から分化誘導された体細胞。

2. 自発補正 (2011.3.30) 請求項全文

【請求項1】 Octファミリー遺伝子、Klfファミリー遺伝子、Mycファミリー遺伝子およびSoxファミリー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。

【請求項2】 Octファミリー遺伝子、Klfファミリー遺伝子およびSoxファミリー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3】 下記の工程(1)および(2)：

(1) Octファミリー遺伝子、Klfファミリー遺伝子、Mycファミリー遺伝子およびSoxファミリー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4】 下記の工程(1)および(2)：

(1) Octファミリー遺伝子、Klfファミリー遺伝子およびSoxファミリー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 5】 Oct ファミリー遺伝子が Oct3/4, Oct1A および Oct6 のいずれかである、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】 Klf ファミリー遺伝子が Klf1, Klf2, Klf4 および Klf5 のいずれかである、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】 Myc ファミリー遺伝子が c-Myc, N - Myc および L - Myc のいずれかである、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】 Sox ファミリー遺伝子が Sox1, Sox2, Sox3, Sox7, Sox15, Sox17 および Sox18 のいずれかである、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】 体細胞がヒト細胞である、請求項 1~8 のいずれか 1 項に記載の方法。

この自発補正では、国際出願で記載されていた遺伝子産物の記載を削除し、Oct ファミリー遺伝子、Klf ファミリー遺伝子、Myc ファミリー遺伝子および Sox ファミリー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 (請求項 1) と、Oct ファミリー遺伝子、Klf ファミリー遺伝子および Sox ファミリー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) 及び、それらから分化誘導させる工程を含む体細胞の製造方法 (請求項 3, 4) という請求項となっている。すなわち、この補正により、遺伝子産物の権利化は諦め、遺伝子ファミリーまでの権利取得を目指す請求項となっている。

3. 上申書提出 (2011.4.5)

上申書により、詳細なデータを提出し、請求項に係る発明が実施可能であることを主張している。

4. 最初の拒絶理由通知の内容

i. 36 条 4 項 1 号違反, 36 条 6 項 1 号違反

ファミリー遺伝子の全長アミノ酸配列の同一性は 20~50% 程度であり、また、進化的に類縁のある遺伝子 (パラログ) 同士は機能が分かれていることも多いことが技術常識である。各ファミリー遺伝子が同様の

機能を有するかは不明であり、どのようなファミリー遺伝子を用いればよいのかも不明である。発明の詳細な説明の記載から請求項 1~9 に係る発明の範囲まで拡張しないし一般化できるともいえない。よって、この出願の発明の詳細な説明は、当業者が請求項 1~9 に係る発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されていない。また、請求項 1~9 に係る発明は、発明の詳細な説明に記載したものでない。

ii. 36 条 6 項 2 号違反

各ファミリー遺伝子については数個があげられているのみで、ファミリーの明確な定義づけがされていない。従ってファミリー遺伝子にどのような遺伝子が含まれるか不明確である。よって請求項 1~9 に係る発明は明確でない。

5. 意見書・補正書 (2012.5.11)

i. 補正後の請求項

【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 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)。

【請求項 2】 下記の (1), (2) および (3) 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, および
- (3) 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、該遺伝子は導入されていなくてもよい、前記製造方法 (ただし、Oct3

／4 遺伝子, Klf4 遺伝子および Sox2 遺伝子が導入された体細胞は前記体細胞から除かれる)。

【請求項3】 下記の工程 (1) および (2) :

(1) 請求項1記載の製造方法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4】 下記の工程 (1) および (2) :

(1) 請求項2記載の製造方法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5】 体細胞がヒト細胞である, 請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

この補正により, 実際に iPS 細胞を樹立できたと発明の詳細な説明に記載がある具体的な遺伝子群に限定している。ファミリーという上位概念で権利取得するのは難しいと判断したと思われる。

6. その後の経過

最後の拒絶理由通知は, 「請求項1(3)に「T58A 遺伝子」なる記載があるが, 具体的にどのようなポリペプチドをコードする遺伝子を示しているのか明瞭でない。なお, 「T58A」について, c-Myc の変異体であることが明らかになるように補正された場合は, 当該拒絶理由は解消する。」であり, 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と, T58A 遺伝子が c-Myc 遺伝子の変異体であることを請求項に記載し, 2012.8.22 に特許査定が下りた。

7. まとめ

欧米ではファミリー遺伝子まで権利範囲が認められているが, 日本では, かなり厳しく, 実施例に記載のある範囲までしか拡張できない結果となっている。日本で広い権利を取得するには, ファミリーを合理的に定義し, ファミリーの範囲を明確にする必要があると思われる。それに対し, 欧米ではその必要もなく, 広い権利が認められている。やはり, 日本の記載要件は欧米に比べ厳しいのではないかと思われた。それでも, 欧州のように, バイオニア発明に対してはより広い権利範囲を与えることが必要ではないかと考えられる。ただ, 欧米は核初期化因子という縛りがあるために, ファミリー遺伝子まで認められた可能性がある。

ファミリー遺伝子の中で核初期化機能を有する因子という機能的な縛りがあるため実施可能要件を自ら満たすとも言える。日本の請求の範囲は核初期化因子ではなく, iPS 細胞の製造方法で請求の範囲を書いていることから iPS 細胞が製造できた遺伝子しか認められていない。

Ⅲ. 欧州特許異議申立の検討

1) 欧州特許 EP1970446 Nuclear reprogramming factor (出願番号: No.06834636.0) について, 昨年5月4日に異議申立がなされた。成立している請求項は下記である。

1. a) Oct ファミリー遺伝子または遺伝子産物, b) Klf ファミリー遺伝子または遺伝子産物, および, c) Myc ファミリー遺伝子または遺伝子産物, および/またはサイトカイン, を含む体細胞の核初期化因子。
2. 下記の3種の遺伝子: Oct3/4, Klf4, 及び c-Myc の各遺伝子または遺伝子産物を含む請求項1に記載の因子。
3. Sox ファミリー遺伝子または遺伝子産物をさらに含む請求項1又は2に記載の因子。
4. 下記の遺伝子または遺伝子産物: Sox2 を含む請求項3に記載の因子。
5. サイトカインが bFGF 及び/又は SCF である請求項1~4のいずれか一項に記載の因子。
6. 下記の3種の遺伝子: Oct3/4, Klf4, 及び c-Myc の各遺伝子または遺伝子産物, および bFGF を含む請求項1~5のいずれか一項に記載の因子。
7. 下記の遺伝子または遺伝子産物: TERT をさらに含む請求項1~6のいずれか一項に記載の因子。
8. SV40 Large T antigen, HPV16 E6, HPV16 E7, 及び Bmi1 からなる群から選ばれる1種以上の遺伝子または遺伝子産物をさらに含む請求項1~7のいずれか一項に記載の因子。
9. Fbx15, Nanog, ERas, ECAT15-2, Tc11, 及び β -catenin からなる群から選ばれる1種以上の遺伝子または遺伝子産物をさらに含む請求項1~8のいずれか一項に記載の因子。
10. ECAT1, Esg1, Dnmt3L, ECAT8, Gdf3, Sox15, ECAT15-1, Fthl17, Sall4, Rex1, UTF1, Stella, Stat3, 及び Grb2 からなる群から選ばれる1種以上の遺伝子または遺伝子産物をさらに含む請求項

1～9のいずれか一項に記載の因子。

11. Klf4の代わりにKlf2を含む請求項1～10のいずれか一項に記載の因子。
12. Sox2の代わりに、Sox1, Sox3, Sox15, 及び Sox17からなる群から選ばれるいずれか一つを含む請求項1～10のいずれか一項に記載の因子。
13. c-Mycの代わりにL-MycまたはN-Mycを含む請求項1～10のいずれか一項に記載の因子。
14. 請求項1～13のいずれか一項に記載の初期化因子の、体細胞の初期化への使用。

2) 異議申し立て内容は下記のものである。

(1) 異議申立人 Olswang LLP (特許事務所)

(2) 異議理由の概要

異議理由は、優先権の有効性、新規性、進歩性についてである。

1) 優先権の有効性について

1. 全ての請求項は、優先権書類に基礎を置いてないので優先権の利益を受けられない(優先日:2005年12月13日, PCT出願日:2006年12月6日)。先の出願では、c-Myc遺伝子が必須と記載されているが、後の出願の請求項ではc-Mycが任意要素となっている。また、優先権書類にはサイトカインについて記載されていないので、請求項のサイトカインは優先権書類でサポートされていない。従って、全ての請求項は優先権書類に基づかないため、Article 123 (2)違反である。高橋和利京大講師の論文D1 (Cell 126, 663-676; Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors) が2006年8月25日に発行されている(電子版では2006年8月10日に公開)。これは後の出願日2006年12月6日より前であり、完全な先行技術を構成する。請求項1～4, 9, 10及び14は上記論文D1により新規性が無い。また、D1は進歩性評価においても非常に近い先行技術となる。

2) 新規事項追加

1. 明細書には、NRFは次の各々の3遺伝子の遺伝子産物を含むとのみ記載されており、遺伝子を含むという記載が含まれていない。従って、請求項の、「遺伝子及び／又は遺伝子産物」という記載は明細書にサポートされていない。

3) 新規性

1. D1(先の高橋講師のCellの論文)は発明者の論文であり、2006年8月25日に公開されている。この論文に請求項1～4の発明が全て開示されているため、欧州特許は新規性がない。また、同じ文献により、請求項9, 10, 14も新規性が無い。
2. 体細胞の核を、核を除去した卵母細胞に移植することで初期化できる(D2,D3)ことや、体細胞と胚性幹細胞を融合させることで初期化できるが、核の中には遺伝子が、体細胞の中には、遺伝子及び遺伝子産物が含まれている。また、核を除去した卵母細胞には欧州特許の遺伝子産物が全て発現していると予想される。それゆえ欧州特許の遺伝子及び遺伝子産物は新規性が無い。

4) 進歩性の欠如

1. 脱分化だけで、分化できなければNRFとは言えず、発明の目的を達成しているとは言えない。また、Oct3/4 + Klf4 + サイトカインで脱分化や分化多能性を誘導できる証拠がない。実施例5では、c-Mycの代わりにサイトカインが使用でき、Oct3/4 + Klf4 + Sox2 + bFGFも使用できると記載されているが、請求項1は4因子のうち2つを必須要素として含んでいる。
2. 請求項7, 8は後の文献で必要ないことがわかっているので技術的効果がない。請求項10も技術的効果がない。
3. 多くの体細胞ではSox2がiPS細胞の誘導に必要で、請求項1にはSox2が含まれないので、全ての細胞からiPS細胞ができる構成ではない。
4. In vivoの限定が無いので、医療方法も含まれる。
5. Isolatedがついていないので、自然界で起こっている現象も含まれる。

3) 考察

確かに、核や細胞質全体として遺伝子や遺伝子産物を導入すれば核が初期化されることは先行文献に記載されており、新規性がないという主張には合理性があると思われる。米国では体細胞とES細胞を融合させて初期化した文献を根拠に拒絶理由が出され、「単離した(isolated)」という語を遺伝子の前に付けて権利化している。欧州特許の場合も、「単離した」を付ける必要がある可能性がある。EPにおいては、バイオニア発明に対し、幅の広い権利が認められる。山中教授

の発明は確かにバイオニア発明であるが、優先権の基礎出願対し、権利が広すぎるとの異議申し立てである。本当にバイオニア発明であるか否か、どこまでの権利が認められるべきか、が審理されていたと思われるが、結局、8月に異議申し立てが取り下げられたことが、9月に公になり、EPでの権利は、日米欧の中では一番広い権利としてそのまま残ることになった。

2. 心筋細胞再生治療関連特許の検討 (担当 黒崎 文枝)

I. まえがき

「細胞シートによる再生医療実現プロジェクト」(研究代表者:東京女子医科大学,岡野光夫教授)は、平成20年に厚生労働省が提唱したスーパー特区の再生医療分野の課題の一つである。このプロジェクトは、温度低下するだけで脱着可能な温度応答性高分子(ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド:PIPAAm))を用いて製造された細胞シートにより再生医療を実現しようとするものである。心臓を対象とした細胞シートによる再生医療として、(株)セルシードの製品「心筋再生パッチ」があり、現在、大阪大学の澤芳樹教授の下、この「心筋再生パッチ」を用いた拡張型心筋症を適応症とした臨床研究が行われ、補助人工心臓を外して退院するなどの成果が得られている。この心筋再生パッチ技術に関連する特許の国際戦略を調査すべく、日本において特許成立し、欧州、及び米国へ出願されている下記2つの出願を抽出し、日本、欧州及び米国における権利取得状況及び審査状況について調査を行ったので、その結果を報告する。

〈出願1〉

【発明の名称】心筋様細胞シート、3次元構造体、心筋様組織及びそれらの製造法

【出願人/特許権者】株式会社セルシード

【発明者】岡野 光夫, 清水 達也, 大和 雅之, 菊池 明彦

【出願日】2001年7月2日

【国際出願番号】PCT/JP2001/005722

【出願番号】

【日本】特願2002-513872, 特願2010-168577

【欧州】01945762.1, 10181984.5

【米国】10/333473

【登録番号(登録日)】

【日本】特許第4679795号(2012年2月10日), 特許第

5086398号(2012年9月14日)

【欧州】1302535(2011年1月19日), 2275532(2012年6月6日)

【優先権番号/優先国】特願2000-221385/日本

【優先日】2000年7月21日

〈出願2〉

【発明の名称】三次元組織構造体

【出願人/特許権者】株式会社セルシード

【発明者】松田 暉, 澤 芳樹, 竹谷 哲, 宮川 繁

【出願日】2004年2月2日

【国際出願番号】PCT/JP2004/001024

【出願番号】

【日本】特願2006-519056, 特願2009-223536, 特願2012-087825

【欧州】04707319.2, 10183361.4, 10183373.9

【米国】10/567728

【登録番号(登録日)】

【日本】特許第4943844号(2012年3月9日)

【優先権番号/優先国】特願2003-285476/日本

【優先日】2003年8月1日

II. 岡野光夫らの出願: 出願1

1) 概略

本願は、2000年7月21日の日本出願に基づく優先権を主張して、2001年7月2日に岡野光夫によって国際出願されたものである。この国際出願は、その後、(株)セルシードにより、日本、欧州及び米国に移行されている。

日本出願については、最初の拒絶理由通知では、特許法29条柱書違反、公序良俗違反、新規性欠如及び進歩性欠如が指摘された。これに対し、(株)セルシードは補正書とともに意見書を提出して応答したが、進歩性欠如の拒絶理由が解消できず、2010年4月27日付で拒絶査定が送達された。これを不服として(株)セルシードは、審判を請求し、また、審判請求と同時に補正書を提出し、補正により、三次元構造体及びその製造法に係る発明を削除し、心筋様培養細胞シート、その製造法、心筋様組織、及び、治療法に係る発明に限定した。その結果、前置審査において電話応対により審査官から更なる補正の示唆を受け、審査官の示唆に応じることにより、2012年1月21日に特許査定が送達され、特許が付与されている。補正により削除された三次元構造体及びその製造法のカテゴリに係る発明については、不服審判請求と同時に、分割出願がなされ、

この分割出願については、最初の拒絶理由通知を受けたが、補正書とともに意見書を提出することにより、2012年8月8日に特許査定が送達され、特許が付与されている。

欧州出願については、国際出願の請求の範囲のうち請求項13についてスイスタイプクレームに改める補正をして、移行手続が取られた後、2007年7月31日付で拡張サーチレポートが発行され、2008年9月18日に、拒絶理由に関する第1回目の庁指令が発行された。当該庁指令では、物のクレームとして、心筋様培養細胞シート、3次元構造体及び心筋様組織のいずれか1つのカテゴリを選択するべきであるとする記載不備、並びに、新規性欠如及び進歩性欠如の拒絶理由が指摘された。これに対し、(株)セルシードは、2009年5月27日付で、3次元構造体の製造方法、その方法により得られる3次元構造体、ならびにその構造体の疾病の治療のための使用に係るクレームに限定する補正を行うとともに意見書を提出して応答したが、2009年9月10日付の庁指令により、記載不備の拒絶理由とともに新規性欠如及び進歩性欠如の拒絶理由が通知された。そして、2010年1月20日付で補正書及び意見書が提出され、更なる限定を行って応答、その後審査官とのやり取りはあったが、2011年1月19日付で特許が付与されている。また、欧州では、特許査定後、2010年9月29日付で心筋様培養細胞シート及びその製造法のカテゴリに係る発明についての分割出願がなされ、2012年6月6日付で特許が付与されている。

米国出願については、移行時に従属関係を米国の方式に合わせて改める軽微なクレーム補正が行われた後、2006年2月15日付で記述要件違反、明確性要件違反、新規性欠如、及び、自明性を指摘する最初のオフィスアクションが発行された。これに対し、2006年8月15日付で補正書とともに意見書が提出されているが、新規性欠如及び自明性の拒絶理由が解消できず、2006年11月15日付でファイナルオフィスアクションが発行された。この後、2007年10月15日付でクレーム補正とともに継続審査要求(Request for Continued Examination; RCE)の手続がなされ、2回のノンファイナルオフィスアクション及び、ファイナルオフィスアクションの発行2回目のRCEの手続の後に、さらに、ノンファイナルオフィスアクション、及び、ファイナルオフィスアクションが発行されたが、自明性の拒絶理由が解消せず、2012年10月5日

付で3度目のRCEの手続が行われた。その後、2013年11月20日付で、ファイナルオフィスアクションが発行され、現在に至っている。

2) 日本出願：特願2002-513872

2001年7月2日付の国際出願の請求項は13項であったが、日本で特許付与された請求項は下記の12項である。なお、従属項は一部省略して示した(以下、同じ)。

【請求項1】収縮弛緩機能、細胞間の電氣的結合及び配向を保持した心筋組織の細胞からなり、培養基材より剥離された心筋様細胞シートであって、心筋様細胞シートは、水に対する上限もしくは下限臨界溶解温度が0~80℃である温度応答性ポリマーで基材表面を被覆した細胞培養支持体上で培養し、培養液温度を上限臨界溶解温度以上又は下限臨界溶解温度以下とし、培養された細胞シートを高分子膜に密着させ、そのまま高分子膜と共に剥離する、ことにより得られたものであり、高分子膜が、コラーゲンからなる膜、スパンデックスからなるメッシュ、ネット状、及びストッキネット状素材から選択される、前記細胞シート。

【請求項2】・・・請求項1記載の心筋様細胞シート。

【請求項3】・・・請求項1または2記載の心筋様細胞シート。

【請求項4】・・・請求項1~3のいずれか1項記載の心筋様細胞シート。

【請求項5】水に対する上限もしくは下限臨界溶解温度が0~80℃である温度応答性ポリマーで基材表面を被覆した細胞培養支持体上で培養し、その後(1)培養液温度を上限臨界溶解温度以上又は下限臨界溶解温度以下とし、(2)培養された細胞シートを高分子膜に密着させ、(3)そのまま高分子膜と共に剥離することを含む心筋様細胞シートの製造法であって、高分子膜が、コラーゲンからなる膜、スパンデックスからなるメッシュ、ネット状、及びストッキネット状素材から選択される、前記製造法。

【請求項6】・・・請求項5記載の心筋様細胞シートの製造法。

【請求項7】・・・請求項5または6記載の心筋様細胞シートの製造法。

【請求項8】・・・請求項1~4のいずれか1項記載の心筋様細胞シート。

【請求項9】請求項1~4及び8のいずれか1項記載の心筋様細胞シートをヒト以外の生体内に埋入するこ

とで、当該心筋様細胞シート自身に内在している血管内皮細胞による管腔形成、及び／または埋入された周囲の組織内の血管内皮細胞を進入させかつ管腔を形成させることにより血管を形成させた心筋様組織。

【請求項 10】 心疾患、その他の循環器関連疾患、或いは消化器関連疾患の治療用の請求項 1~4 及び 8 のいずれか 1 項記載の心筋様細胞シートまたは請求項 9 記載の心筋様組織。

【請求項 11】 心臓の収縮能の弱まった部位に移植することで心疾患を治療するために使用される、請求項 10 記載の心筋様細胞シートまたは心筋様組織。

【請求項 12】 請求項 1~4 及び 8 のいずれか 1 項記載の心筋様細胞シートまたは請求項 9 記載の心筋様組織を利用したヒト以外の動物における心疾患、その他の循環器関連疾患、或いは消化器関連疾患の治療法。

3) 日本分割出願：特願 2010-168577

(株)セルシードは、親出願(特願 2002-513872)の拒絶査定不服審判の請求と同時に、親出願の出願当初の内容で分割出願をした。その後、2010年8月25日付の自発補正により請求の範囲について補正をしたが、最終的に特許付与されたのは下記 15 項である。

【請求項 1】 収縮弛緩機能を保持する心筋様細胞の 3 次元構造体であって、該 3 次元構造体は心筋様細胞シートを重層化してなり、該細胞シートは、水に対する上限もしくは下限臨界溶解温度が 0~80℃である温度応答性ポリマーで被覆された細胞培養支持体上で心筋組織の細胞を培養することにより形成され、培養液温度を上限臨界溶解温度以上又は下限臨界溶解温度以下にすることによって、蛋白質分解酵素による処理を施されることなく高分子膜に密着させて細胞培養支持体から剥離され、該心筋組織の細胞は、3次元の細胞間の電気的結合及び配向を有する、前記 3 次元構造体。

【請求項 2】・・・請求項 1 に記載の 3 次元構造体。

【請求項 3】・・・請求項 1 又は 2 に記載の 3 次元構造体。

【請求項 4】・・・請求項 1~3 のいずれか 1 項に記載の 3 次元構造体。

【請求項 5】・・・請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の 3 次元構造体。

【請求項 6】 水に対する上限もしくは下限臨界溶解温度が 0~80℃である温度応答性ポリマーで被覆された細胞培養支持体上で心筋組織の細胞を培養することにより心筋様細胞シートを形成させ、その後

(1) 培養液温度を上限臨界溶解温度以上又は下限臨

界溶解温度以下とし、

(2) 心筋様細胞シートに高分子膜を密着させ、

(3) 蛋白質分解酵素による処理を施さずに心筋様細胞シートを高分子膜と共に剥離し、

(4) 心筋様細胞シートを重ね合わせる、

ことを含む、心筋様細胞の 3 次元構造体の製造法。

【請求項 7】・・・請求項 6 に記載の 3 次元構造体の製造法。

【請求項 8】・・・請求項 6 又は 7 に記載の 3 次元構造体の製造法。

【請求項 9】・・・請求項 6~8 のいずれか 1 項に記載の 3 次元構造体の製造法。

【請求項 10】 請求項 6~9 のいずれか 1 項に記載の製造法によって得られる心筋様細胞の 3 次元構造体。

【請求項 11】・・・請求項 1~5 及び 10 のいずれか 1 項に記載の心筋様細胞の 3 次元構造体。

【請求項 12】 請求項 1~5, 10, 及び 11 のいずれか 1 項に記載の心筋様細胞の 3 次元構造体であって、・・・前記 3 次元構造体。

【請求項 13】・・・請求項 1~5 及び 10~12 のいずれか 1 項に記載の 3 次元構造体。

【請求項 14】・・・請求項 13 に記載の 3 次元構造体。

【請求項 15】 請求項 1~5 及び 10~14 のいずれか 1 項に記載の 3 次元構造体を利用したヒト以外の動物における心疾患、その他の循環器関連疾患、又は消化器関連疾患の治療法。

4) 欧州出願：01945762.1

欧州移行時の手続補正時、請求項は 13 項であったが、最終的に特許付与されたのは下記の 9 項である。

1. A process for producing a three-dimensional structure of myocardium-like cells having contracting and relaxing functions, intercellular electrical coupling and orientation, which comprises culturing cells which have been obtained from the living heart on a cell culture support having a substrate surface coated with a temperature-responsive polymer whose upper or lower critical solution temperature in water is 0-80°C, and subsequently:

(1) bringing the temperature of the culture solution to above the upper critical solution temperature or below the lower critical solution temperature;

(2) bringing the cultured cell sheet into close contact with a polymer membrane or mesh;

(3) peeling the cell sheet off together with the polymer membrane or mesh without using a proteolytic enzyme to obtain a myocardium-like cell sheet, and

(4) producing a three-dimensional structural of myocardium-like cell sheet by allowing the thus obtained myocardium-like cell sheet to adhere to another myocardium-like cell sheet, which is adhered to a cell culture support not coated with a temperature-responsive polymer or to a cell culture support coated with a temperature-responsive polymer or to a cell culture support coated with a temperature-responsive polymer whose upper or lower critical solution temperature in water is 0-80°C., and repeating this process as appropriate, thus piling up two or more cell sheets.

2. The process for producing a three-dimensional structure according to claim 1, ---.

3. The process for producing a three-dimensional structure of myocardium-like cells according to claim 1, ---.

4. The process for producing a three-dimensional structure of myocardium-like cells according to claim 1, ---.

5. A three-dimensional structure of myocardium-like cells having contracting and relaxing functions, intercellular electrical coupling and orientation that is produced by the process according to any one of claims 1-4.

6. The three-dimensional structure of myocardium-like cells according to claim 5, ---.

7. The three-dimensional structure of myocardium-like cells according to claim 5, ---.

8. Use of cells which have been obtained from the living heart for the manufacture of three-dimensional structure of myocardium-like cells according to any one of claim 5, 6 and 7 for use in the treatment of heart disease and other circulatory organ related diseases or digestive organ related diseases.

9. The three-dimensional structure of myocardium-like cells according to claim 5 for use in a method of treating heart disease and other circulatory organ related diseases or digestive organ related diseases.

5) 欧州分割出願：10181984.5

親出願（欧州出願 01945762.1）の特許付与すべき通知後、(株)セルシードは、2010年9月29日に親出願の欧州移行時と同一の請求項で分割出願をした。2011年7月19日付で心筋様培養細胞シート及びその製造法に係る下記7項の請求項に補正がなされ、2012年6月6日付で、当該7項について特許付与されている。

1. A myocardium-like cultured cell sheet made of myocardial tissue cells that retain contracting and relaxing functions, intercellular electrical coupling and orientation,

wherein the cell sheet is obtainable by peeling off from a cell culture support having a substrate surface coated with a temperature-responsive polymer whose upper or lower critical solution temperature in water is 0-80°C without being treated with a proteolytic enzyme, and wherein the cell have been obtained from a heart.

2. The myocardium-like cultured cell sheet according to claim 1, ---.

3. A process for producing a myocardium-like cell sheet, which comprises culturing cells which have been obtained from a heart on a cell culture support having a substrate surface coated with a temperature-responsive polymer whose upper or lower critical solution temperature in water is 0-80°C, and subsequently:

(1) bringing the temperature of the culture solution to above the upper critical solution temperature or below the lower critical solution temperature;

(2) peeling the cell sheet off from the culture support, wherein the cell sheet peeled off from, the culture support shrinks and has no contamination by a third substance.

4. The process for producing a myocardium-like cell sheet according to claim 3, ---.

5. The process for producing a myocardium-like cell sheet according to claim 3, ---.

6. The process for producing a myocardium-like cell sheet according to claim 3, ---.

7. The myocardium-like cell sheet according to claim 1 or 2 for use in a method of treatment of heart disease and other circulatory organ related

diseases or digestive organ related diseases.

6) 米国出願：10/333473

1. 米国移行時の手続補正の内容

米国移行時に行われた2003年7月15日付の手続補正における請求項は13項であったが、現在係属中のクレームは以下のとおりである。

1. to 5. (Canceled)

6. (Previously Presented) A process for producing a three-dimensional structure of myocardium-like cells, in which a myocardium-like cell sheet is produced by the steps of culturing said cells on a cell culture support having a substrate surface coated with a temperature-responsive polymer whose lower critical solution temperature in water is 0 to 80 °C, and subsequently:

(1) bringing the temperature of the culture solution to below the lower critical solution temperature, and optionally;

(2) bringing the cultured cell sheet into close contact with a polymer membrane, wherein the polymer membrane is selected from the group consisting of cellulose and its derivative, collagen, Japanese paper, polyurethane, Spandex mesh, net-like material, and stockinet-like material; and

(3) peeling the cell sheet off together with the polymer membrane without being treated with proteolytic enzyme, and then

(4) the myocardium-like cell sheet thus obtained is allowed to adhere to another myocardium-like cell sheet or a three-dimensional structure of myocardium-like cells.

7. (Canceled)

8. (Previously Presented) The process for producing a three-dimensional structure of myocardium-like cells according to claim 6, ---.

9. to 13. (Canceled)

14. (Previously Presented) The process according to Claim 6, ---.

15. (Currently Amended) The process according to Claim 6, ---.

16. (Previously Presented) The process according to Claim 6, ---.

17. (Previously Presented) A three-dimensional

structure obtained by the process according to claim 6, wherein the three-dimensional structure has tubular cavities formed by vascular endothelial cells and/or a single epicardium-like outer cell layer.

18. (Previously Presented) A method of treating heart disease comprising: grafting the three-dimensional structure obtained by the process according to claim 6 to the site of weakened contractile force in a heart of a subject, wherein the heart disease is myocardial infarction.

19. (Withdrawn-Currently Amended) A method according to claim 18 comprising: grafting the three-dimensional structure obtained by the process according to claim 6 to the surrounding of blood vessels in a subject, thereby occurring regeneration of blood vessels in the grafted part.

7) 考察

1. 日米欧の審査の比較

日本及び欧州の特許成立クレームは、いずれも、心筋様細胞シート、三次元構造体、及びこれらの製造法のカテゴリである点で共通する。また、日本及び欧州の審査のいずれにおいても、国際調査報告で引かれた五島の文献及び本発明者の大和らの文献が引用されたが、日本及び欧州のいずれの出願においても、高分子膜から剥離されるステップ及びこのステップにより得られた物であることが特定されて差別化が図られた。日本においては、更に、培養温度、及び、高分子膜の種類が限定されているのに対し、欧州特許においては、「蛋白質分解酵素による処理を施さない」との限定で特許されている点で、日欧における違いが見られた。

一方、米国は日欧の審査とは大きく異なる経過をたどり、未だに特許付与されていない。その理由の一つとして、日本及び欧州とは異なる引例を根拠に先行技術に対する特許性が否定されていることが挙げられる。また、オフィスアクションごとに、応答期限を延長しており、また、3度にわたるファイナルオフィスアクションの発行後～RCEの手続には、アペールを請求することによって、ほぼ1年をかけている。こうした出願人側の対応の遅れも審査の遅れの要因の一つになっていると思われる。

2. 新規性喪失の例外の適用について

日本においては、優先日前の発明者らの発表に対し、新規性喪失の例外の適用を受ける手続がとられて

いる。欧州では、制度上、新規性喪失の例外の適用を受けられないが、審査経過において当該発表が拒絶理由を構成する証拠として挙げられていない。そのため、当該発表により欧州特許に無効理由が存在しないか否かの懸念が残る。

3. プロダクトバイプロセスクレームの権利解釈

日本及び欧州においても、心筋様細胞シート及び3次元構造体に係るクレームは、製法で特定された物として記載されたいわゆるプロダクトバイプロセスクレームとして特許成立している。本特許においては、出願経過において、先行技術との差異が製法の違いによるものであること（具体的には、本発明が基板表面から剥離したものであるのに対し、引用文献のものは基板に付着したものである、等）を意見書において主張しているため、こうした出願経過を参酌すれば、本件特許は、製造方法に限定された発明に付与されたものとして権利解釈されるものになると思われる。

しかし、日本においては、平成24年1月27日判決により、プロダクトバイプロセスクレームの技術的範囲の解釈について、新たな基準が示され、この基準に沿えば、権利者側が「物の特定を直接的にその構造又は特性によることが出願時において不可能又は困難である」ことの立証を尽くせば、当該発明の技術的範囲は、特許請求の範囲に記載された製造方法に限定されることなく、同方法により製造される物と同一の物と解釈される余地もあり得るものと考えられる。

Ⅲ. 澤芳樹らの出願：出願2

1) 概略

本願は、2003年8月1日出願の日本出願（特願2003-285476）に基づく優先権を主張し、2004年2月2日に(株)カルディオにより英語による国際出願が行われた後、日本、米国及び欧州に移行手続がとられた。日本出願については、国内移行時に、2003年3月28日開催の「第67回日本循環器学会総会・学術集会」において発表されたことに基づく新規性喪失の例外の適用申請がなされた。国内移行手続後、出願人名義が(株)カルディオから(株)セルシードに変更し、その後、2008年12月22日付で新規性欠如及び進歩性欠如、並びに、明確性要件違反を指摘する最初の拒絶理由が通知された。これに対し、(株)セルシードは補正書とともに意見書を提出して応答したが、拒絶理由が解消できず、2009年6月26日付で拒絶査定が送達された。これを不服として、(株)セルシードは審判を請求し、審判請求

と同時に補正書を提出した。前置審査、審判官の合議体からの拒絶理由を経て、2012年3月9日付で特許が付与されている。また、(株)セルシードは、不服審判請求と同時に分割出願（子出願）をするも、この分割出願については、2013年4月22日に拒絶査定がなされた。2013年7月22日不服審判が請求され、現在、審判官の合議体による審理が行われている。なお、子出願の最初の拒絶理由通知の応答の際、子出願の分割出願（孫出願）がなされている。

欧州出願については、記載不備の拒絶理由とともに新規性欠如及び進歩性欠如を指摘する3回目の拒絶理由が通知され、補正書及び意見書を提出した後、2013年1月24日に口頭審査が通知され、現在も審査が行われている。また、欧州出願は、2010年9月30日付で2つの分割出願がなされており、いずれも現在、欧州特許庁に係属中である。

米国出願については、2012年7月16日付で2度目のRCEがなされた。

2) 日本出願：特願2006-519056

2004年2月2日付の国際出願の請求項は26項であったが、日本で特許付与された請求項は下記の19項である。

【請求項1】 スキャフォールドを用いず、成体の心筋以外の部分に由来する間葉系幹細胞、滑膜細胞、及び胚性幹細胞から選択される細胞からなる、心臓に適用するためのシート状三次元構造体。

【請求項2】 …請求項1に記載のシート状三次元構造体。

【請求項3】 …請求項1に記載のシート状三次元構造体。

【請求項4】 …請求項1ないし3のいずれか1項に記載のシート状三次元構造体。

【請求項5】 …請求項4に記載のシート状三次元構造体。

【請求項6】 …請求項1～5のいずれか1項に記載のシート状筋芽細胞三次元構造体。

【請求項7】 …請求項6に記載のシート状三次元構造体。

【請求項8】 …請求項7に記載のシート状三次元構造体。

【請求項9】 …請求項1ないし8のいずれか1項に記載のシート状三次元構造体。

【請求項10】 …請求項1ないし8のいずれか1項

に記載のシート状三次元構造体。

【請求項 11】 …請求項 10 に記載のシート状三次元構造体。

【請求項 12】 …請求項 10 または 11 に記載のシート状三次元構造体。

【請求項 13】 …請求項 12 に記載のシート状三次元構造体。

【請求項 14】 請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項に記載のシート状三次元構造体を含む医薬。

【請求項 15】 …請求項 14 に記載の医薬。

【請求項 16】 成体の心筋以外の部分に由来する間葉系幹細胞、滑膜細胞、及び胚性幹細胞から選択される細胞を含む、心臓に適用するためのシート状三次元構造体を製造する方法であって、

a) 水に対する上限臨界溶解温度または下限臨界溶解温度が 0~80℃である温度応答性高分子がグラフティングされた細胞培養支持体上で、成体の心筋以外の部分に由来する間葉系幹細胞、滑膜細胞、及び胚性幹細胞から選択される細胞を培養する工程；

b) 培養液温度を、該上限臨界溶解温度以上または下限臨界溶解温度以下とする工程；

および

c) 該培養した細胞を、シート状三次元構造体として剥離する工程；

を包含する、前記方法。

【請求項 17】 …請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】 …請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】 …請求項 16 または 17 に記載の方法。

3) 日本分割出願：特願 2009-223536, 特願 2012-087825

親出願の不服審判請求と同時に親出願の日本移行の内容で出願をし、最後の拒絶理由通知に対する対応後、2013年4月22日に拒絶査定がなされた。2013年7月22日に不服審判が請求され、現在、審判官の合議体による審理が行われている。なお、本件の最初の拒絶理由通知応答の際、出願当初の内容で分割出願がされている。この孫出願については、2013年9月24日付で最初の拒絶理由が通知されている。

4) 欧州出願：04707319.2, 10183361.4, 10183373.9

2013年1月24日に口頭審査が通知され、現在も審査がおこなわれている。また、2010年9月30日付で2つの分割出願がなされており、この分割出願については、いずれも2013年9月17日に口頭審査が通知さ

れ、親出願とともに現在も審査が行われている。

5) 米国出願：04/567728

現在、2回目のRCE後、2013年8月12日にノンファイナルオフィスアクションが発行され、現在に至っている。

6) 考察

1. 新規性喪失の例外の適用について

本願の優先権の基礎となる出願(特願2003-285476)は、2003年3月28日の日本循環器学会における発表について新規性喪失の例外の適用を受けて、2003年8月1日(発表から6月以内)に出願されている。優先権主張による出願(PCT/JP2004/001034)が、2004年2月2日(発表から1年以内)に英語によりなされている理由は、米国におけるグレースピリオド及び後願排除効を得るためと推測される。従って、米国においては、当該発表は先行技術として引用されていない。一方、欧州においては、法制度上、発表による新規性喪失の例外の適用は受けられないため、当該発表との差別化に苦勞しているようである。日本においては、当該発表は、適切な手続をふめば、新規性喪失の例外の適用が受けられるはずであった。しかし、特許法184条の14に基づく新規性喪失の例外の特例を受けるものの証明書において特許を受ける権利の承継に関する説明の不備があったため、結局は例外適用を受けられなかった。また、本発明者を含む研究グループは、学会発表後、基礎出願の前において、雑誌発表をしており、この雑誌が、日本出願の引用文献として引用されている。本来、この雑誌における発表についても新規性喪失の例外の適用も受けるべきであった。学会及び雑誌においては骨格筋細胞を有する構造体が発表されているが、日本の特許クレームからは骨格筋細胞の構成は削除されており、分割出願により権利化が図られている。この後、どのように発表内容と差別化していくのか行方が見守られる。

2. 日米欧の審査の比較

新規性喪失の例外の適用が受けられるか否かで、日欧と、米との間に拒絶理由の内容に違いがみられた。しかし、米国特許商標庁の引用文献は、新規性喪失の例外適用に係る発表を除けば、日欧の結果と差異はなかった。例えば、米国の文献WO01/07568は、欧州国際調査機関で引用されたものであり、日本特許庁もこれを引用文献とする。

また、米国で引用された文献US6207451(ミシガン

大学)は欧州特許庁が引用文献としたものである。なお、米国及び欧州の審査の進行が日本に比較して時間がかかっているが、これは、米国及び欧州の応答手続において、出願人が、応答期限の延長を最大限取得していること、欧米の応答期限が日本に比べて比較的長いことが、欧米での審査手続が日本に比べて後れが生じた理由の一つと考えられる。

IV. まとめ

本調査により、我が国の細胞シート工学に基づく心臓再生医療の特許戦略は、日米欧において、積極的に展開されていることがわかった。しかしながら、日本において特許成立しているものが、欧州及び米国においてははまだ特許が成立していないことも明らかとなった。今後、各国特許庁のハーモナイゼーションが更に進展すること、及び、日本弁理士が海外での権利化対応スキルをよりいっそう向上させて、出願人及び発明者と積極的に協力関係を築いていくことが期待される。

3. 網膜再生医療にかかわる網膜色素上皮細胞に関する特許の検討 (担当 井上 恵雄)

1. まえがき

近年のES細胞研究、及びiPS細胞研究の長足の進歩により、現在、かかる研究成果を医療の現場で再生医療技術として応用展開の可能性が図られつつある。そのなかでも、眼科の網膜症においては、投与すべき移植細胞数が他の臓器・組織のそれに対して少なく済むことや免疫拒絶反応が比較的激しくない等の特長から、再生医療の先兵として位置づけられている。この分野の研究では、日本は世界の最先端の位置にいるが、最近、米国(アドバンスド・セル・テクノロジー社、以下「ACT社」と略称する。)で網膜色素上皮細胞(RPE)の移植治療の成功症例が報告されるなど、欧州陣営も含み、技術競争が激化してきている。

本調査では、理研の今後の再生技術開発にとって障碍となると予想されるACT社の日本出願(基本特許として特許出願中、米国特許登録済み)を中心にその特許性を調査することにした。

2. 日・欧・米の網膜再生医療の動向

1) 日本

日本では、理研の高橋政代チームリーダー(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター、網膜再生医療研究チーム、医学博士、医師)が中心となって、

京都大学iPS細胞研究センター等と連携しながら当該網膜症分野のES細胞由来の視細胞移植並びに網膜色素上皮細胞(以下、「RPE」と称す。)移植にかかわる基礎研究、及び医療応用分野をリードしてきている。高橋政代らは、ES細胞からのRPEの分化誘導法を確立し、2004年に、ラットにサルES細胞から作ったRPEの移植実験を行い、ラットの視覚向上を実証した。現在、iPS細胞から網膜色素上皮細胞の分化誘導法も確立し、2013年から発足する「iPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植による加齢黄斑変性治療の開発」(文部科学省)において、ヒト皮膚由来の繊維芽細胞iPS細胞を用いて、加齢黄斑変性患者(ウェットタイプ)を対象に臨床研究を実施する予定である。

2) 欧米

カルフォルニア大学の網膜再生医療関係の研究者であったIrina KlimanskayaとRobert Lanzaの研究成果に基づき、ACT社は、ES細胞の自発的分化により製造したRPEを加齢黄斑変性患者(スタルガルト病、非滲出型加齢黄斑変性(ドライタイプ))2名に移植し、患者の視覚向上の効果が立証されたと発表している。

3. 網膜再生医療における網膜色素上皮細胞の意義

網膜は10層から構成されていて、光を感知する視細胞と視細胞をサポートする網膜色素上皮細胞が網膜の外側に位置している。数種類ある網膜細胞の中でも、最初に光を受け取る「視細胞」と視細胞を維持するために必要な「網膜色素上皮細胞」のみが現在の治療対象細胞である。視細胞移植による治療研究に光感受性の回復等に多くのブレークスルーがなされているが、ESから視細胞を作製するときに視細胞の周りにほかの細胞も多くできるので、視細胞の純化が必要であるが、視細胞のみを確実に選び出す方法は確立していない。視細胞はこの部分がクリアされていないため、臨床試験、離床研究に行くまでにはまだ距離がある。一方、RPE細胞移植の方は、純化技術がほぼ確立しており、すべてが網膜色素上皮という細胞集団がとれており、臨床研究に供せられるレベルに達している。

RPEの機能を大別すると、(i)視細胞の外節という古いものを切り取って貪食することで視細胞を維持する機能、(ii)PEDFという神経の保護因子を出して視細胞に栄養を送る機能、(iii)網膜に血管が入ってこないように、新生血管を抑制する機能、及び(iv)水を漏らさないタイトジャンクションという細胞接合でバリアを作り、それとともに水をどんどん引くポン

ブ作用で、網膜が剥がれないように色素上皮に引きとどめておく機能を有する。RPE が加齢等によって、これらの機能が低下、または喪失すると視細胞が悪くなって光を受け取れなくなる。視細胞と RPE は緊密な相補関係にあるもので、どちらかが悪くなると必ず片方も悪くなる関係にある。RPE の障害が引き起こす眼科疾患の代表例は、加齢黄斑変性 (AMD) 症で、欧米では視覚障害の大半を占め、日本でも増加傾向にある。

4. 網膜色素上皮細胞に関わる特許出願等の状況

1) 日本の状況

ACT 社が Klimanskaya らの研究成果を米国に特許出願した (国際出願 PCT/US2005/002273, 優先権主張日 2005 年 1 月 24 日 US11/041,382) 以前に、ES 細胞等からの網膜色素上皮細胞の分化誘導法に関する日本人研究者の特許出願は見出すことは出来なかった。僅かに、高橋政代、春田雅俊を発明者とする (株) プロテック社の特許出願 (特許出願 2001 - 133721, 出願日 2001 年 4 月 27 日, 発明の名称「網膜の分化誘導法」, 審査未請求, みなし取り下げ) があるのみである。該特許出願は眼球組織由来細胞又は胚性肝細胞 (ES 細胞) から網膜神経細胞又は神経前駆細胞への分化誘導法にかかる発明であり、網膜色素上皮細胞 (RPE) についての言及は残念ながら見出せなかった。その後、2008 年になって、高橋政代らは、視細胞の分化誘導法に関して国際出願 (PCT/JP2008/050305, 国際出願日 2008 年 1 月 11 日, 審査継続中) を行い、それ以降も、数件の出願がある。

一方、ACT 社の RPE にかかわる特許出願等は下記の (1) の特許出願を基本特許として国際出願を行っており、既にその中のいくつかは、米国で特許が成立し、特許登録がなされている (US7736896 登録日 2010 年 6 月 15 日, US7794704 登録日 2010 年 9 月 14 日, US7795025 登録日 2010 年 9 月 14 日)。

(1) 特許出願 2006-551392, 出願日 2005 年 1 月 24 日, 特許公表 2007-522131
出願人 アドバンスド・セル・テクノロジー・インク (ACT 社),
発明者 イリーナ・クリンスカヤ, ロバート・ランザ,
発明の名称 網膜変性疾患治療のための改良された様式
優先権 主張日 (平 16.1.23) US (アメリカ合衆国) 60/538,964
国際出願 PCT/US2005/002273 国際公開番号 (WO2005/070011) 国際公開日 (平 17.8.4)

審査経過 拒絶査定 (2012 年 5 月 8 日)
海外審査経過 US 登録, AU 登録, CN 登録, EP, CA 審査係属中
(2) 特許出願 2007-55211, 出願日 2007 年 7 月 20 日, 特許公表 2008-53098
出願人 アドバンスド・セル・テクノロジー インク
発明者 イリーナ・クリンスカヤ, ロバート・ランザ
発明の名称 網膜の変性疾患の処置のための改良されたモーダリティー
優先権 主張日 (平 17.1.24) US (アメリカ合衆国) 11/041,382
国際出願 PCT/US2005/025860 国際公開番号 (WO2006/080952) 国際公開日 (平 18.8.3)
審査経過 最後の拒絶理由通知中
海外審査経過 AU 分割登録及び審査係属, CN 分割登録及び審査係属, BRPI, CA, EP 審査係属
(3) 特許出願 2010-528899, 出願日 2008 年 10 月 10 日
出願人 アドバンスド・セル・テクノロジー, インク
発明の名称 RPE 細胞を生成する改良された方法および RPE 細胞の組成物
優先権 主張日 (平 19.10.12) US (アメリカ合衆国) 60/998,668
主張日 (平 19.10.12) US (アメリカ合衆国) 60/998,766
主張日 (平 20.1.2) US (アメリカ合衆国) 61/009,911
主張日 (平 20.1.2) US (アメリカ合衆国) 61/009,908
国際出願 PCT/US2008/011669 国際公開番号 (WO2009/051671) 国際公開日 (平 21.4.23)
審査経過 出願審査請求, 手続補正書提出中
海外審査経過 US, AU, CA, EP, KR, WO 審査継続中
(4) 特許出願 2011-208002, 出願日 2011 年 9 月 22 日,
出願人 アドバンスド・セル・テクノロジー インク
発明者 イリーナ・クリンスカヤ, ロバート・ランザ
発明の名称 網膜の変性疾患の処置のための改良されたモーダリティー
優先権 主張日 (平 17.1.24) US (アメリカ合衆国) 11/041,382
原出願 関連種別 (分割 (44 条 1 項)) 特許出願番号 2007-552111
審査経過 出願審査請求, 手続補正書提出中
(5) 特許出願 2012-40491, 出願日 2012 年 2 月 27 日
出願人 アドバンスド・セル・テクノロジー インク
発明者 イリーナ・クリンスカヤ, ロバート・ランザ
発明の名称 網膜変性疾患治療のための改良された様式

優先権 主張日 (平 16.1.23) US (アメリカ合衆国)
60/538,964
原出願 関連種別 (分割 (44 条 1 項)) 特許 出願番号
2006-551392
審査経過 出願審査請求, 手続補正書提出中

ACT 社 (の日本特許出願 2006-551392 の審査経過は, 2008 年 1 月 30 日の補正に始まり, 何回かのやりとり, 刊行物等の情報提供を経て, 2012 年 5 月 19 日, 最終的には拒絶査定となる。

国内移行時の特許請求の範囲は紙面の都合で割愛するが, 詳細は答申書を参考にして頂きたい。

2) 米国の状況

ACT 社の米国特許登録 7736896 は発明の名称「Methods for producing enriched population of human retinal pigment epithelium cells」で ACT 社の網膜再生医療関係の特許出願の基本特許となるもので, 米国出願 11 / 186720 (出願日 2005 年 7 月 20 日, 優先権主張日 2004 年 1 月 23 日) に基づくもので, 多くの主要国に出願されている。

審査の経過は, 2005 年 7 月 20 日に出願, 6 回の補正を経て 2010 年 5 月 26 日に特許登録通知となっている。請求項は下記となっている。

1. A method for producing an enriched population of human retinal pigment epithelium (RPE) cells, the method comprising: (a) providing a multilayer population of human embryonic stem (hES) cells; (b) culturing said multilayer population of hES cells under conditions that do not maintain the undifferentiated state of said hES cells for a sufficient time to allow for the appearance of putative human RPE cells, wherein said putative human RPE cells comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm; (c) selecting one or more of said putative human RPE cells from the culture of step (b) to obtain human RPE cells; and (d) culturing said human RPE cells obtained in step (c) to form a cell monolayer containing cells that are Pax6⁻ and bestrophin + and exhibit a characteristic cobblestone, polygonal, epithelial-like appearance and comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, thereby producing an enriched population of

human RPE cells.

2. The method of claim 1, wherein said culturing in step (b) comprises culturing the multilayer population of hES cells in media lacking exogenously added FGF.

3. The method of claim 1, wherein said culturing in step (b) comprises culturing the multilayer population of hES cells in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF.

4. The method of claim 1, wherein said culturing in step (b) comprises culturing the hES cells in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF and lacking exogenously added PLASMANATE.RTM..

5. The method of claim 1, wherein the duration of culturing in step (b) is about 6 weeks.

6. The method of claim 1, wherein the duration of culturing in step (b) is between about 6 weeks and about 8 weeks.

7. The method of claim 1, wherein the duration of culturing in step (b) is between about 3 months and about 5 months.

8. The method of claim 1, wherein the cell monolayer of step (d) contains cells that are Pax6⁻, bestrophin +, CRALBP +, PEDF +, and express RPE65.

9. The method of claim 1, wherein the cell monolayer of step (d) contains cells that are Pax6⁻, bestrophin +, CRALBP +, PEDF +, and express RPE65, and have the absence of at least one ES cell marker selected from the group consisting of Oct4 and Sox2.

10. The method of claim 1, wherein prior to step (b) said multilayer population of hES cells are cultured in the presence of exogenously added FGF and a fibroblast feeder layer.

11. The method of claim 1, wherein prior to step (b) said multilayer population of hES cells are cultured the presence of exogenously added FGF and LIF and a fibroblast feeder layer.

12. The method of claim 1, wherein prior to step (b) said multilayer population of hES cells are cultured the presence of exogenously added FGF,

PLASMANATE.RTM. and a fibroblast feeder layer.

13. A method for producing an enriched population of human retinal pigment epithelium (RPE) cells, the method comprising: (a) providing a culture of human ES (hES) cells; (b) culturing the hES cells to produce one or more embryoid bodies; (c) culturing said one or more embryoid bodies for a sufficient time for the appearance of putative human RPE cells within at least one of said one or more embryoid bodies, wherein said putative human RPE cells comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, whereby one or more embryoid bodies containing putative human RPE cells are formed; (d) selecting and dissociating one or more of said embryoid bodies containing putative human RPE cells from the culture of step (c) to obtain human RPE cells; and (e) culturing said human RPE cells obtained in step (d) to form a cell monolayer containing cells that are Pax6⁻ and bestrophin⁺ and exhibit a characteristic cobblestone, polygonal, epithelial-like appearance and comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, thereby producing an enriched population of human RPE cells.

14. The method of claim 13, wherein the culturing of one or more embryoid bodies in step (c) comprises culturing the embryoid bodies in media lacking exogenously added FGF.

15. The method of claim 13, wherein the culturing of one or more embryoid bodies in step (c) comprises culturing the embryoid bodies in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF.

16. The method of claim 13, wherein the culturing of one or more embryoid bodies in step (c) comprises culturing the embryoid bodies in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF and lacking exogenously added PLASMANATE.RTM..

17. The method of claim 13, wherein the duration of culturing in step (c) is about 6 weeks.

18. The method of claim 13, wherein the duration of culturing in step (c) is between about 6 weeks and about 8 weeks.

19. The method of claim 13, wherein the duration of culturing in step (c) is between about 3 months and about 5 months.

20. The method of claim 13, wherein the cell monolayer of step (e) contains cells that are Pax6⁻, bestrophin⁺, CRALBP⁺, PEDF⁺, and express RPE65.

21. The method of claim 13, wherein the cell monolayer of step (e) contains cells that are Pax6⁻, bestrophin⁺, CRALBP⁺, PEDF⁺, and express RPE65, and have the absence of at least one ES cell marker selected from the group consisting of Oct4 and Sox2.

22. A method for producing an enriched population of human retinal pigment epithelium (RPE) cells, the method comprising: (a) providing a multilayer population of human embryonic stem (hES) cells, wherein said multilayer population of hES cells have been cultured in media containing exogenously added FGF and a fibroblast feeder layer; (b) culturing said multilayer population of hES cells under conditions that do not maintain the undifferentiated state of said hES cells for a sufficient time for the appearance of putative human RPE cells, wherein said putative human RPE cells comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, wherein said conditions that do not maintain the undifferentiated state of said hES cells comprise media lacking exogenously added FGF and the duration of culturing is at least 6 weeks; (c) selecting one or more of said putative human RPE cells from the culture of step (b) to obtain human RPE cells; and (d) culturing said human RPE cells selected in step (c) to form a cell monolayer containing cells that are Pax6⁻, bestrophin⁺, CRALBP⁺, PEDF⁺, and express RPE65, have the absence of at least one ES cell marker selected from the group consisting of Oct4 and Sox2, and exhibit a characteristic cobblestone, polygonal, epithelial-like appearance and comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, wherein during said culturing the cultured cells temporarily lose their epithelial appearance and pigmentation after plating, and

then regain their epithelial appearance and pigmentation upon further culturing, thereby producing an enriched population of human RPE cells.

23. The method of claim 22, wherein said culturing in step (b) comprises culturing the multilayer population of hES cells in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF.

24. The method of claim 22, wherein said culturing in step (b) comprises culturing the multilayer population of hES cells in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF and lacking exogenously added PLASMANATE.RTM..

25. The method of claim 22, wherein the duration of culturing in step (b) is between about 6 weeks and about 8 weeks.

26. The method of claim 22, wherein the duration of culturing in step (b) is between about 3 months and about 5 months.

27. The method of claim 22, wherein said media containing exogenously added FGF in step (a) further comprises exogenously added LIF.

28. The method of claim 22, wherein said media containing exogenously added FGF in step (a) further comprises exogenously added PLASMANATE.RTM..

29. A method for producing an enriched population of human retinal pigment epithelium (RPE) cells, the method comprising: (a) providing a culture of human embryonic stem (hES) cells; (b) culturing the hES cells to produce one or more embryoid bodies, wherein said one or more embryoid bodies or the cells from which said one or more embryoid bodies are formed have been cultured in media containing exogenously added FGF; (c) culturing said one or more embryoid bodies for a sufficient time for the appearance of putative human RPE cells within at least one of said one or more embryoid bodies, wherein said putative human RPE cells comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, wherein the one or more embryoid bodies are cultured in a media lacking exogenously added FGF, and the duration of culturing is at least 6 weeks, whereby one or more embryoid bodies

containing putative human RPE cells are formed; (d) selecting and dissociating one or more of said embryoid bodies containing putative human RPE cells from the culture of step (c) to obtain human RPE cells; and (e) culturing said human RPE cells obtained in step (d) to form a cell monolayer containing cells that are Pax6⁻, bestrophin + , CRALBP + , PEDF + , and express RPE65, have the absence of at least one ES cell marker selected from the group consisting of Oct4 and Sox2, and exhibit a characteristic cobblestone, polygonal, epithelial-like appearance and comprise brown pigment dispersed within their cytoplasm, wherein during said culturing the cultured cells temporarily lose their epithelial appearance and pigmentation after plating, and then regain their epithelial appearance and pigmentation upon further culturing, thereby producing an enriched population of human RPE cells.

30. The method of claim 29, wherein said culturing in step (c) comprises culturing the embryoid bodies in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF.

31. The method of claim 29, wherein said culturing in step (c) comprises culturing the embryoid bodies in media lacking exogenously added FGF and lacking exogenously added LIF and lacking exogenously added PLASMANATE.RTM..

32. The method of claim 29, wherein the duration of culturing in step (c) is between about 6 weeks and about 8 weeks.

33. The method of claim 29, wherein the duration of culturing in step (c) is between about 3 months and about 5 months.

34. The method of claim 29, wherein said media containing exogenously added FGF in step (b) further comprises exogenously added LIF.

35. The method of claim 29, wherein said media containing exogenously added FGF in step (b) further comprises exogenously added PLASMANATE.RTM..

3) ACT 社の特許についての見解と対応

ACT 社 の 基 本 特 許 と な る US7736896

(WO2005/070011), 上記(1)の特許出願(2006-551392)の特許発明は「ES細胞を未分化維持培地以外の培地で接着培養して着色細胞としてRPE細胞を得る方法」, 「ES細胞を凝集体として浮遊培養して現れた着色細胞を播種し直すことによりRPE細胞を得る方法」に関し, 文言上, ES細胞からRPE細胞を分化誘導する技術を広くカバーしている。しかし, ACT社の出願明細書に基づけばES細胞の「自己分化」によりRPE細胞を得ることに発明の特徴があること, 当該出願の前にサルES細胞からRPE細胞を分化誘導した報告があること等, 上記のような広い権利が成立し得たことを疑問視する意見もある。

5. 考察

ACT社の同一由来の特許出願が米国では特許登録され, 一方, 日本では拒絶査定となった。日米ともに, ほぼ同じ引用文献等を参酌したにも拘わらず, その進歩性及び進歩性(非自明性)において, 日米で全く相反する判断がなされている。この判断の差異が本願発明の特許性の有無の左右したことは, 審査経過の記録から明らかである。この点を中心に以下, 考察していく。

(1) 日米の最初の拒絶理由(Non Final Rejection)

日米の審査官とも, ともにKawasakiらの霊長類ES細胞からのRPE細胞への分化誘導法に関する引用文献をベースに, 米国ではこれにThomsonらの文献と組み合わせる参酌すると, Kawasakiらの用いた霊長類のES細胞がヒトES細胞でなくても, 本願発明は当業者にとって自明である(米国特許法第103条違反)とし拒絶理由通知を行っている。

一方, 日本では, Kawasakiらの引用文献と高橋政代らの引用文献, 新規性(日本特許法第29条第1項第3号)及び進歩性(日本特許法第29条第2項)違反として拒絶理由通知を行った。この時点では, 日米ともに同一の極めて妥当な実務判断であった。

このことは, ウィシコンシン大学のTLOであるWisconsin Alumni Research Foundation (WARF)が所有するヒト胚由来のヒトES細胞に関する特許(US7029913)は再審査で当該ヒトES細胞の発明はマウスES細胞を作るための方法を示した先行文献から自明と判断され, 当該特許は無効だと結論された事例(2010年4月28日付け)から鑑みて, かつ, マウスのようなげっ歯類でなく, ヒトと近縁の霊長類ES細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導に関する先行文献の存在は新規性・進歩性の面において, 極めて有力な

先行技術である。この点からも拒絶理由は極めて妥当なものである。

(2) 日米におけるその後の判断の分かれ目

(i) 米国においては, ACT社の出願人はKawasakiらのカニクイザルES細胞から分化誘導させて取得した網膜色素上皮細胞はPax6マーカーが陽性で, 本願発明のヒトES細胞から分離誘導されたPax陰性のRPE細胞とは異なるものであること, フィーダー細胞の非存在下で自発的に分化させる方法で作製したもので, KawasakiらとThomsonらの先行文献からは当業者が容易に創作できるものではないことを主張して審査官を納得させた。その結果, Final Rejectionのオフィスアクションで, 米国特許法第103条違反の拒絶理由を正式に撤回した。それ以降の審査においては, 専ら, 開示要件, 実施要件違反(米特許法第112条)のみについて審査し, 出願人の数次の補正で特許査定した。

(ii) 日本においては, ACT社の出願人は意見書で上記(i)と同様な反論・主張を行ったが, 網膜再生医療分野の専門家である刊行物等の情報提供者からKawasakiらのRPE細胞にはPax陽性の未成熟RPE細胞とPax陰性のRPE細胞が混在することに関する写真資料の提供, 及び網膜再生医療分野の技術常識(未成熟RPE細胞はPax陽性であるが培養を継続すると成熟RPE細胞はPax陰性になること。)の情報の提供, フィーダー細胞の存在の有無はRPE細胞への分化に影響を与えないという技術情報, 並びに本願の発明者であるIrina KlimanskayaがNature Review誌でKawasakiらの霊長類ES細胞からの分化誘導したRPE細胞を評価していること等の情報提供と相俟って, 審査官はRPE細胞としては同じものであること等, 本願発明には新規性・進歩性は認められないとの適正な判断を行った。

(3) まとめ

再生医療分野のような先端バイオ分野では, 生物資源の由来の相違, プロセスの微妙な差異の効果, 産生物の同一性の証明等, 特許性の判断には深い知識・経験が要る。本事例では, 本願の発明者であるIrina Klimanskaya氏は網膜再生医療分野では著名な研究者である。かかる科学者が出願する発明の特許性(信憑性)は一般に高く評価され, 主張が通りやすい傾向

があると思われる。幸い、日本にはこの分野の最先端の研究陣が一方にいたので、このような適正な対応できたものと推察される。最先般の科学技術分野での特許業務には、研究者らとの深い協働作業が必要であることの証左として本事例は参考になるものと思う。

4. 結論

このように、現在は日本の研究が先行しているが、米国では、再生医療に注目が集まり、iPS細胞を利用した再生医療にこれから生じるであろう莫大な利益を求めて、日本とは比較にならない莫大な研究費が投げられつつある。今回のノーベル賞を受賞した山中教授も、未だマラソンの折り返しであり、これからの競争が重要である。が、日本は交代のランナーもなく、エイドのドリンクも水だけ、一方、米国は交代のランナーも多く、ドリンクもスペシャルドリンクであり、これからの戦いは先頭を走れるか疑問であるとも言っている。以前、バイエル社の桜田特許を取り上げ、検

討したが、この特許は、米国ベンチャーのiZUMI社に移り、更には同様米国西海岸のベンチャーiPIERIAN社に移るも、リーマンショックの資金欠乏からか、iPIERIAN社はiPS細胞研究から撤退し、幸いにこれらの特許を京都大学に譲ることとなった。今回は、これら米国ベンチャーが保有する特許は支障となるのを免れたが、前述の網膜再生にかかわる高橋特許は、同様な特許が米国で成立してしまった。一つには、当初、高橋氏と設立したベンチャーから幹細胞を使った網膜再生の方法について出願されたものの、審査請求されることなく、みなし取り下げとなってしまう、改良方法で出願するも、米国社の出願よりも後願となってしまったことがある。現時点でわかる特許出願は1年半前のものである。恐らく、現時点では、どんどんと出願されていると思われ、今後も有利性を保つためには、効率の良い研究投資と、弁理士もチームに入った効率の良い出願、世界的な特許化が求められる。

(原稿受領 2013. 11. 19)

