

学術論文と特許の関係

—再生医療の分野での分析—

慶應義塾大学大学院理工学研究科特任教授 **羽鳥 賢一**

PROFILE

1976年特許庁入庁。審査官・審判官の実務経験のほか、庁内で情報システム課長、首席審査長、上席審判部門長等、そして庁外出向で独立行政法人 産業技術総合研究所の知的財産部長（初代）等を拝命。2007年7月に慶應義塾大学 知的資産センター所長・教授、2011年4月に同大研究連携推進本部副本部長・教授、2012年6月に同大学院理工学研究科特任教授を拝命。2009年～文部科学省産学官連携推進委員会の 専門委員。

1 初めに

大学や研究所の論文や特許出願の件数は、その機関の研究費の大きさと大きな関係がある。2011年度の慶應義塾大学の研究資金は約206億円であり、その96%が競争的研究資金等の外部から獲得した研究資金であるとともに、その54%は医学部系の研究者が獲得している（「慶應義塾研究活動年報2011」p42,45 参照）。

その医学部系の研究において、再生医療（注1）は慶應義塾大学が社会にアピールできる研究分野の一つである。再生医療の研究は、京都大学の山中伸弥教授がiPS細胞（人工多能性幹細胞）を作ったと2006年に世界に発表（Cell 126: 663-78,2006）して以来、世界中の注目を集め、日本発の革新的研究成果に基づく国策研究に発展した。特に、2007年11月のヒトiPS細胞の樹立を契機に、文科省は拠点整備事業を含め大規模な研究支援を開始し、再生医療の実現に取り組んできた。慶應義塾大学医学部でも、多くの先生方がこの研究に取り組んでおられる中、医学部生理学教室の岡野栄之教授は、「再生医療の実現化を目指したヒトiPS細胞・ES細胞・体性幹細胞研究拠点（慶應義塾大学研究拠点）」の代表として全体を統括する一方、個別には神経再生の分野に注力しておられ、霊長類レベルで脊髄損傷の治療を成功させるなど目覚ましい成果を上げておられる。

本報告は、岡野先生のご協力を得て神経再生の分野における論文と特許の関係を調査したレポート（本年iPS-trendに掲載済注2）に、更に周辺情報を追加して、読者層の拡大を目指したものである。

2 本調査のきっかけ

日本が世界に誇れる研究成果の一つである上記iPS細胞（人工多能性幹細胞）の論文発表（Cell 126: 663-78,2006）に際して、京都大学は論文投稿前に特許出願を行った。このようにしてなされた戦略的特許出願は、2年前あたりから順次、日本、欧州、米国等で次々と特許登録され、新聞紙上をにぎわしたことは皆様ご記憶のとおりである。一方、このように極めて革新的であるが、大学発の基礎的な研究成果について、主な競争相手である米国での知財戦略はどのようであろうか。調べてみると、米国の競争相手は論文を出す毎にこまめに仮出願（プロビジョナル）を行うという極めて戦略的な対応を取っていたことがわかった（図1参照；詳細はiPS-trend参照注3）。

そこで本調査では、もう一步踏み込んで、本研究分野を事例としてその分野の国内外公開特許公報の内、研究者に関心がありそうなものを抽出し、その特許出願に対応する論文の有無を調査した。その結果、再生医療のうち神経再生の分野では、論文よりも米国等の特許文献により先に公開される件数が想定以上に多いこと、しかもこれらの特許は研究者から見ても看過できないものであるという、予想外のことがわかった。つまり、大学の研究が世界をリードするような最先端の研究分野においても、分野によっては、最新の情報を得るためには論文だけでは不足で、世界の公開特許情報にもアクセスしてウォッチする必要があることがわかったのである。

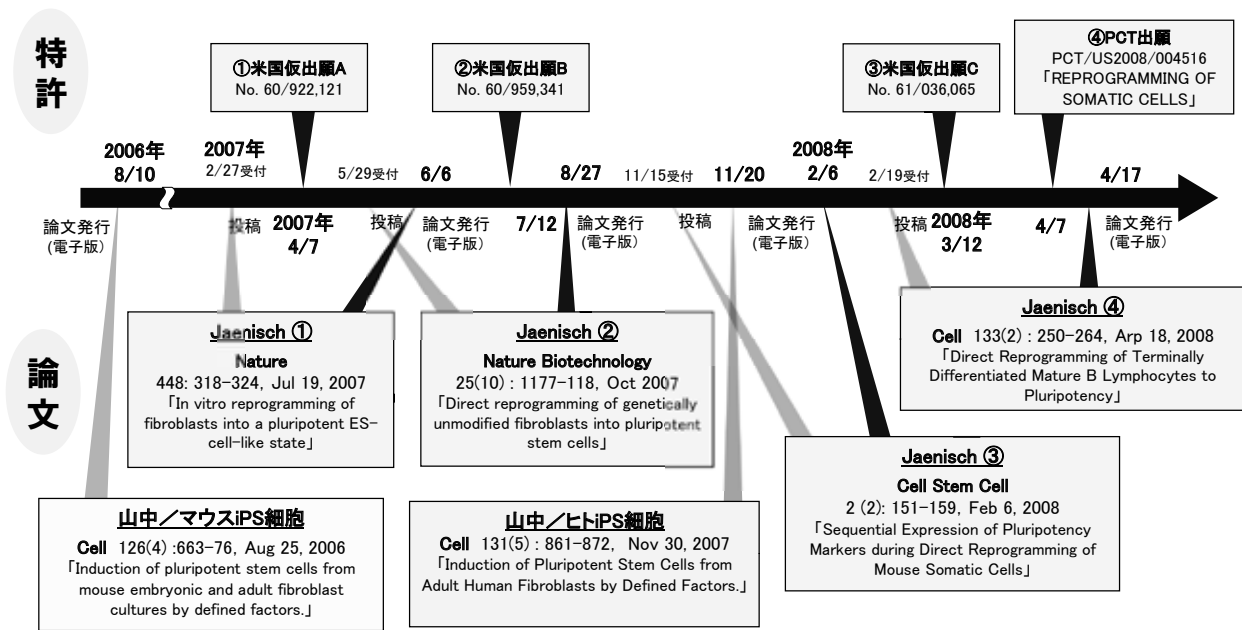


図1 iPS細胞特許出願と論文投稿
MIT, Whitehead 研究所 / Jaenisch 教授の場合

3 論文と特許の対応調査

再生医療のうち神経再生に例をとって、昨年までの1年半で、日本、米国、PCT（注4）で公開された特許文献を検索するとともに、そのうち特に注目した案件については、対応する論文も調査し特許文献と比較・分析した。

(1) 検索年範囲

2010年3月1日 - 2011年9月30日（約1年半）

(2) 検索データベース及び検索式

今回の検索は試行として、当分野に代表的に使用される技術用語を選定の上、特許出願の請求の範囲を対象に検索することで、網羅性よりもノイズを少なくすることを優先した。検索ツールは、日本出願と米国出願については商用DBを使用し、PCTに対してはWIPOが提供する検索サービスを使用した。その結果、神経再生に関する分野では、この1年半で米国を中心に600件以上にのぼる多数の出願がなされる大変ホットな分野であることが、今回の調査からも裏付けられた。

日本出願（請求項を対象に検索）：

神経*幹細胞 190件

神経*再生 151件

米国出願（請求項を対象に検索）：

(neural + nervous + neuronal + nerve + neuron + neurons) * (iPS + ES + stem + pluripotent) 638件

(neural + nervous + neuronal + nerve + neuron + neurons) * (regenerate + regeneration + regenerated + regenerating + regenerates) 194件

PCT出願（WIPO 請求項を対象に検索）：

iPS + ES + stem + pluripotent（2010年3月～10月30日まで）558件

(neural + nervous + neuronal + nerve + neuron + neurons) * (iPS + ES + stem + pluripotent)（2010年11月1日～2011年9月30日）76件

神経再生医療分野における特許と論文の関係

JP,US,WO(PCT) 公開期間2010.3.1-2011.9.30

＜神経再生で特に注目した特許と対応する論文の有無＞

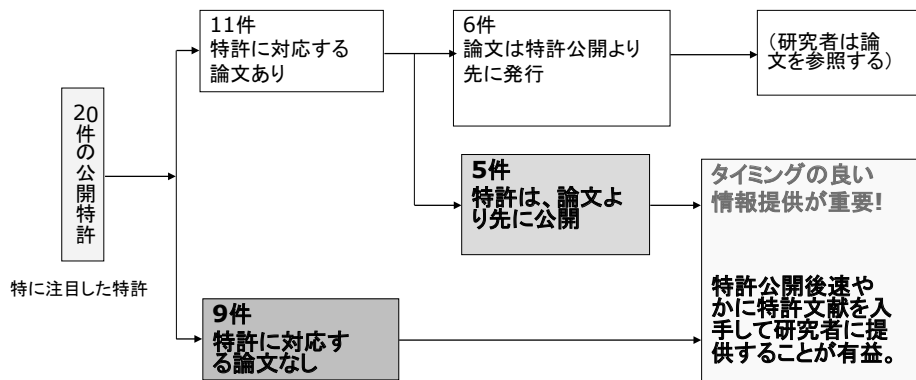


図2 知財戦略強化と知財情報の研究者への提供

(3) 関連案件の抽出

上記検索でピックアップされた公開特許公報から、その概要等の記載を見て特に関心のある案件を上位20件程度に絞りこんだ。次にPubMedを用いて、論文発表の有無を調査したところ、11件は対応する論文が発表

されており、9件は対応する論文が発表されていなかった。即ち注目した20件のうち約半分は、調査時点では特許文献からしか情報を取得できないものであった。(図2参照)

出願番号	公開番号	出願人	タイトル	投稿先	公開タイミング
1 PCT/US2009/065007	WO/2010/059738	DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES [US/US];	DIFFERENTIATION OF STEM CELLS INTO DOPAMINERGIC CELLS	Stem Cells	
2 特願2010-017013	特開2010-162024	ウイスコンシン アラムナイ リサーチ フォンデーション	霊長類胚幹細胞からの神経幹細胞、運動ニューロン及びドーパミンニューロンのインビトロでの分化の方法	Nat Biotechnol Stem Cells	特許公開の方が早い部分有
3 12/710097	2010-239541	Neuralstem	TRANSPLANTATION OF HUMAN NEURAL CELLS FOR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE CONDITIONS	Transplantation PLoS Med	特許公開が4ヶ月早い
4 13/054692	2011-217774	Industry-Academic Cooperation Foundation Yonsei University(KR/)	Efficient and Universal Method for Neural Differentiation of Pluripotent Stem Cells	Stem Cells	
5 12/995988	2011-135696	The McLean Hospital Corporation(/)	MULTIPOTENT NEURAL CELLS	Stem Cells	
6 12/824872	2010-323444	UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION(US/FL)	CULTURING AND DIFFERENTIATING NEURAL PRECURSOR CELLS	Development	特許公開が1年1ヶ月早い
7 12/365381	2009-196859	Georgia Health Sciences University(US/GA)	Oligodendrocyte precursor cell composition and methods of use	Neurochem	特許公開が1年1ヶ月早い
9 12/806907	2011-81719	Wisconsin Alumni Research Foundation(US/WI)	Substantially pure human retinal progenitor, forebrain progenitor, and retinal pigment epithelium cell cultures and methods of making the same	Proc Natl Acad Sci USA	
9 PCT/US2011/021731	WO/2011/091048	THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY	DIRECT CONVERSION OF CELLS TO CELLS OF OTHER LINEAGES	Nature Cell Stem Cell	
10 PCT/US2010/039686	WO/2011/005581	LPATH, INC.	METHODS OF INCREASING NEURONAL DIFFERNTIATION USING ANTIBODIES TO LYSOPHOSHATIDIC ACID	Stem Cells	
11 12/404841	2010-55075	NeuralStem	METHODS OF TREATING ISCHEMIC SPASTITICY	Neuroscience	特許公開が1ヶ月早い

図3 特許出願に対応する論文があるケース11件について
(神経再生医療関連)

(4) 対応論文のある 11 件について

この 11 件について、特許出願の優先日と公開日、論文の投稿日と公開日を比較したところ、以下の知見が得られた。

①5 件は、特許公開の方が早かった（内 1 件は、一部のみ公開）。しかも、多くは 1 年以上も早く公開された（図 3 参照）。

②一方、6 件は、論文公開の方が早かった。

③そのうちの 1 件は、論文公開後に少し違えた内容で

特許出願されたが、国際調査では、先に公開された論文が引用され、特許性無し（進歩性なし）と判断された。

(5) 対応論文の無い 9 件について

この 9 件については、実施例の内容を解析し、出願情報、発明の要旨とともにまとめた。この内容を研究者にヒアリングしたところ、案件によって濃淡はあるものの、情報提供が必要なものであることが確認できた（図 4、図 5）

	出願番号	公開番号	出 願 人	タイトル
1	11/397200	2007-25975	California Institute of Technology(US/CA)	Oligodendrocyte determination genes and uses thereof
2	12/935427	2011-91927	HADASIT MEDICAL RESEARCH SERVICES & DEVELOPMENT	MOTOR NEURONS DEVELOPED FROM STEM CELLS (例1)
3	12/813174	2011-2897	Burnham Institute for Medical Research(US/CA)	DIRECTED DIFFERENTIATION OF STEM CELLS
4	12/872397	2011-189184	NeuroNova AB(SE/)	MODULATION OF NEURAL STEM CELLS AND NEURAL PROGENITOR CELLS
5	PCT/US2011/023259	WO/2011/097181	VIVOSCRIPT,INC.	COMPOSITIONS AND METHODS FOR RE-PROGRAMMING CELLS WITHOUT GENETIC MODIFICATION FOR TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS (例2)
6	PCT/US2010/055836	WO/2011/059920	THE J. DAVID GLADSTONE INSTITUTES	METHODS OF GENERATING NEURAL STEM CELLS
7	PCT/CA2010/001727	WO/2011/050476	NEW WORLD LABORATORIES INC	METHODS FOR REPROGRAMMING CELLS AND USES THEREOF
8	PCT/US2010/037789	WO/2010/147803	REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN	Adult cerebellum-derived neural stem cells and compositions and methods for producing oligodendrocytes
9	12/698757	2010-135968	Stem Cell Therapeutics Inc.(CA/)	Oligodendrocyte Production From Multipotent Neural Stem Cells

図 4 特許出願に対応する論文が未公開又は無のケース 9 件
(神経再生医療として特に注目した 20 件から特定)

公開番号	出願人	発明の名称	要約
(例1) 特開 2011-91927	HADASIT MEDICAL RESEARCH SERVICES & DEVELOPMENT LIMITED(IL/)	MOTOR NEURONS DEVELOPED FROM STEM CELLS	胚性幹細胞を、FGF2を含む培地で培養することによってPSA-NCAMを発現した神経前駆細胞を多量に含む神経系細胞のスフェアに分化させ、次にレチノイン酸とpurdorphamineの存在下で培養することによって、後方(caudal)腹側(ventral)の運命に決定付けた。その後、γ-セクレターゼの阻害剤であるDAPTでNotchシグナリングを阻害することによって、 <u>運動ニューロンの分化を促進させた。</u>
(例2) WO/ 2011/09718 1	VIVOSCRIPT,INC.	COMPOSITIONS AND METHODS FOR RE- PROGRAMMING CELLS WITHOUT GENETIC MODIFICATION FOR TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS	タンパク質導入法によって、Foxp3タンパク質をT細胞に導入して、Treg細胞に分化転換させた。さらに、 <u>タンパク質導入法</u> によって、Ngn2とDlx2をアストロサイトに導入して、 <u>ニューロンに分化転換させた。</u>

図5 特許出願に対応する論文が未公開又は無の内容例

4 まとめと今後の期待

日本のメジャーな大学に知財本部ができて10数年たった。大学帰属の特許出願が数多く蓄積され、それらの特許出願のうちから、関係者の努力によって、又は運よく実用化に結びついたものが出てき始めた。一方、大学の研究成果は基礎的なものが多い、またはやってみないとわからないものが多いという意味で、企業はリスクを取ることに躊躇しがちである。この結果、大学における特許出願の出口はかなり狭く、その出願・維持費用は赤字の根源であるとして、特許出願は大学に本当に必要なのかという、議論もなされている。

こうした日本の状況の中で、神経再生という大学発の基礎的研究成果に対し、米国等でこれほどまで特許出願が入り込んでいるということは筆者の想定を超えていた。しかも、論文よりも特許文献において先に公開される件数が想定以上に多いこと、およびそれらの多くは米国を中心とする海外の大学・研究機関からのものであることがわかった。そして重要なことは、これらの特許は、その分野の大学の研究者の目から見ても看過できないものであることが確認された。

そうならば、これらの特許文献は、公開後タイミング

よく研究者に提供され、その後の研究企画や戦略策定に参考とされることが国際的な大競争の中で必要と考えられる。

そのためには、研究者が自らUSやWIPOを中心とする世界主要国の特許文献を、思い立ったときに、気軽に検索できることが望ましい。そのような検索ツールが今後開発されることを期待したい。

5 謝辞

本調査にご協力・ご尽力くださった慶應義塾大学医学部生理学教室教授の岡野栄之先生、および一色国際特許事務所の沢井昭司先生に本誌上を借りてお礼を申し上げます。

(注1) 再生医療は、疾病や事故により損傷や機能不全を起こした組織・器官・臓器に対して、その形成過程を人為的に再現することにより修復・再生を図り、機能を回復する医療を目指す。再生医療は医薬等による対処療法と異なり、機能を根本的に回復する医療として注目を集めている。(出典：平成21年3月、特許庁発行、特許出願技術動向調査報告書－再生医療－、p1から抜粋)

(注2) <http://www.ips-network.mext.go.jp/whatsnew/no05.html>「再生医療分野における論文と特許の関係」2012.3.15

(注3) <http://www.ips-network.mext.go.jp/column/interview/02/no01.html>

(注4) Patent Cooperation Treaty の略。一度の手続で、ほぼ世界中の国に出願可能な権利を一定期間の間、留保することができる。