

再生医療

— iPS細胞を中心に 根本治療として 注目を集める再生医療 —

特許審査第三部審査調査室
菅原 洋平

1. はじめに

「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、上記の組織・器官・臓器形成の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指します。再生医療に必要な要素は「細胞」、「情報伝達分子」、「細胞周辺環境」の三つで、これらを体外あるいは体内で、単独あるいは複数組み合わせ提供することにより再生医療は実現されます。

特に京都大学から創出されたiPS細胞は、患者自身の体から種々の細胞を作り出すことを可能にする革新的技術であり、再生医療の発展に大きな影響をもたらします。iPS細胞樹立に関する基本特許（2008年9月登録）から分化誘導法、純化法、移植法等に関する研究が進み、これらの研究成果が、特許をもとに産業化され、実際の治療に役立つことが期待されています。このように再生医療は医薬等による対症療法と異なり、機能を根本的に回復する医療として注目を集めています。

このような背景から、平成20年度特許出願技術動向

調査のテーマとして「再生医療」を選択し、特許の出願動向、研究開発動向、市場動向等の調査を実施しましたので、その調査結果の一部をご紹介します。

なお、今回の調査における「再生医療」の定義は、組織・器官・臓器形成のメカニズムを解析し、細胞の有する能力を活用して、組織・器官・臓器の修復・再生を行い損なわれた機能を回復するために必要な全ての技術としています。

2. 再生医療とは

再生医療に用いられる細胞には、自分と同じ細胞を作る能力（自己複製能）および組織や器官・臓器を構成する多種類の細胞に分化する能力（多分化能）を有する幹細胞・前駆細胞のほか、これらが分化した体細胞が考えられます。

幹細胞・前駆細胞には、全ての細胞に分化できる多能性幹細胞（胚性幹細胞〔ES細胞〕、誘導多能性幹細胞〔iPS細胞〕等）、より分化が進んだ体性幹細胞、さらに分化の進んだ前駆細胞などが含まれます。

再生医療の対象はもちろんヒトが中心ですが、獣医領域（家畜、ペット）でも既に一部、実用化されています。最終的には人体を構成するあらゆる組織・器官・臓器が適用部位となりますが、感覚器系（眼、耳鼻、皮膚等）、循環器系（心臓、血管、血液、腎臓等）、消化器系（肝臓、膵臓等）神経系（脳、脊髄等）、運動器系（筋肉、骨、軟骨、結合組織等）などの修復を目指した研究開発が行われています。

図1は、再生医療に関する技術の俯瞰図です。再生医療は「再生医療要素技術」、「再生医療応用技術」および「再生医療支援技術」の三つに大別されます。

「再生医療要素技術」には、「新規な細胞と取得技術」、「細胞培養・増殖技術」、「細胞分化制御技術」、「細胞改変技術」、「細胞保存技術」など、利用する細胞を体内から分離・採取し再生医療で使用できる形態で提供するための技術および足場・スカフォールドに関する「足場関連技術」が含まれます。

「再生医療応用技術」には、「in vitro/ex vivo機能構造体の形成」、「in vivo治療関連技術」、「再生医療関連技術」などの実際の治療に当たる技術が含まれます。

「再生医療支援技術」には、再生医療を安全かつ治療

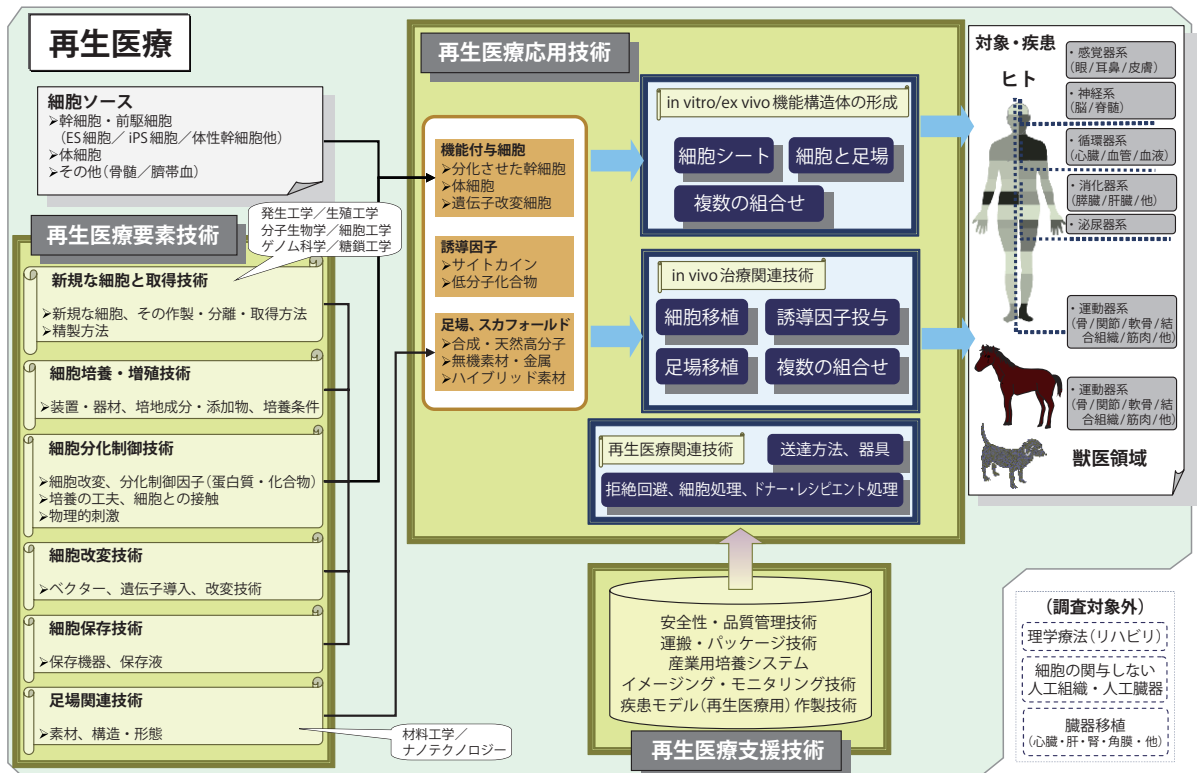
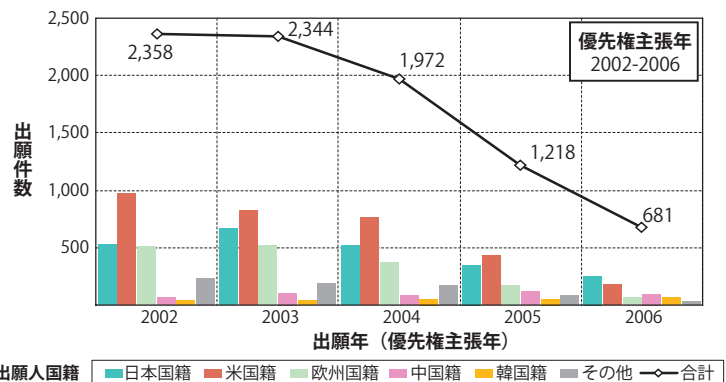
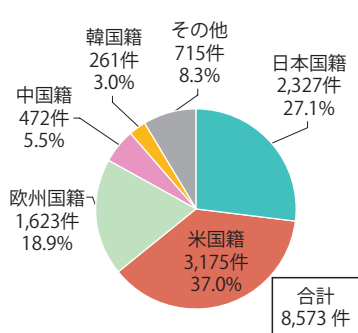


図1 再生医療の技術俯瞰図



注：2004年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれなどで全データを反映していない可能性があります。

図2 出願人国籍別出願件数とその推移 (日米欧中韓への出願、出願年 (優先権主張年)：2002-2006年)

効果のあるものにするための様々な技術として、「運搬・パッケージ」、「安全性・品質管理」、「産業用培養システム」、「イメージング・モニタリング」、「疾患モデル」などが含まれます。

3. 特許出願動向

(1) 調査範囲

今回の調査では、主な出願先として日本、米国、欧州、

中国、韓国を調査対象としており、時期的範囲は、優先権主張年ベースで2002年から2006年としています。

(2) 出願人国籍別の出願動向

再生医療に関する日米欧中韓への特許出願件数の推移、シェアを出願人国籍別で見ると図2および図3のようになります。全体では米国籍出願人が37% (3,175件) で日本、欧州、中国、韓国を大きく上回っていますが、日本も27.1% (2,327件) で米国に次いでおり、欧州18.9% (1,623件) を上回っています。中国、韓国はまだ

出願件数が少ないですが、近年、出願件数が増加する傾向にあります。

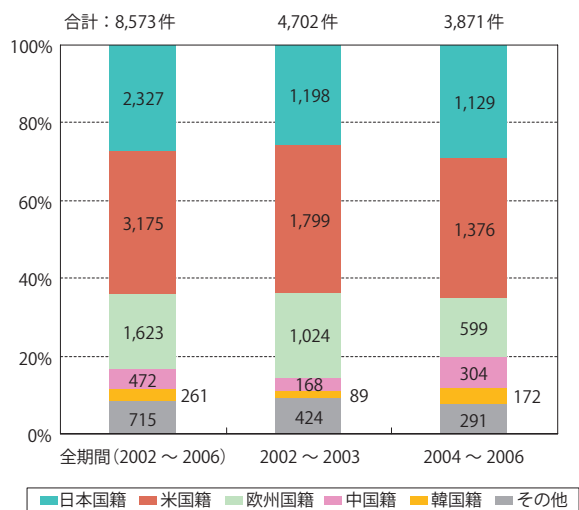
(3) 主要出願人

日米欧中韓への出願の出願人別出願件数上位ランキングを表1に示します。上位は日本国籍出願人と米国籍出願人のみが占める結果となりました。1位のJohnson & Johnsonは米国の大手製薬企業ですが、傘下に整形外科関

連の医療材料・器具を手がける子会社を複数抱えており、出願人の上位には純粋な製薬企業は少なくなっています。

(4) 出願人別動向調査（出願先国別）

出願先国別の出願件数上位ランキングを表2に示します。日本への出願では日本国籍が上位を占め、米国への出願では米国籍が上位を占めるものの、欧州への出願は米国籍が上位を占める結果となっています。



注：2004年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれなどで全データを反映していない可能性があります。

図3 出願人国籍別出願件数シェア推移 (日米欧中韓への出願：全期間一期間別、出願年(優先権主張年)：2002-2006年)

表1 出願人別出願件数上位ランキング (日米欧中韓への出願、出願年(優先権主張年)：2002-2006年)

順位	出願人	出願件数
1	JOHNSON & JOHNSON (米)	231
2	オリンパス (日)	207
3	科学技術振興機構 (日)	120
4	産業技術総合研究所 (日)	87
5	日立製作所グループ (日)	79
6	MEDTRONIC INC (米)	68
7	CELGENE CORP (米)	66
8	旭化成 (日)	56
9	WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION (米)	55
10	帝人 (日)	50
11	UNITED STATES GOVERNMENT (米)	49
11	慶應義塾 (日)	49
13	UNIVERSITY OF CALIFORNIA (米)	48
14	HOYA (日)	45
14	ニプロ (日)	45
16	エーザイ (日)	44
17	BECTON DICKINSON CO. (米)	42
17	NOVOCELL (米)	42
17	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (日)	42
20	物質・材料研究機構 (日)	41

表2 出願先国別一出願人別出願件数上位ランキング (出願年(優先権主張年)：2002-2006年)

日本への出願 (2,443件)		米国への出願 (2,589件)		欧州への出願 (2,161件)		中国への出願 (903件)		韓国への出願 (477件)	
出願人	出願件数	出願人	出願件数	出願人	出願件数	出願人	出願件数	出願人	出願件数
オリンパス (日本)	178	JOHNSON & JOHNSON (米国)	78	JOHNSON & JOHNSON (米国)	75	UNIV ZHEJIANG (中国)	23	SEOUL NAT UNIV IND FOUND (韓国)	15
科学技術振興機構 (日本)	63	MEDTRONIC (米国)	25	MEDTRONIC (米国)	22	UNIV TSINGHUA (中国)	18	CELGENE (米国)	13
産業技術総合研究所 (日本)	61	UNIV CALIFORNIA (米国)	20	UNITED STATES GOVERNMENT (米国)	20	FIELD TRANSFUSION INST ACAD MILITARY MED (中国)	17	WISCONSIN ALUMNI RES FOUND (米国)	8
JOHNSON & JOHNSON (米国)	60	科学技術振興機構 (日本)	20	HOYA (日本)	19	JOHNSON & JOHNSON (米国)	12	科学技術振興機構 (日本)	8
日立製作所グループ (日本)	58	BOSTON SCIENTIFIC (米国)	19	科学技術振興機構 (日本)	17	科学技術振興機構 (日本)	12	KOREA INST SCI TECHNOL (韓国)	7
旭化成 (日本)	41	BIOMET (米国)	18	CNRS (フランス)	16	SHANGHAI GUORUI LIFE SCI & TECH (中国)	11	JOHNSON & JOHNSON (米国)	6
				WISCONSIN ALUMNI RES FOUND (米国)	16				

(5) 日米欧中韓の五極における出願件数収支

日米欧中韓への出願の出願先国別—出願人国籍別の出願件数収支を図4に示します。米国籍出願人は積極的に外国出願を行っています、日本国籍出願人は欧州国籍

出願人に対して出願件数の割には外国出願の件数が少なくなっています。中国籍、韓国籍出願人はまだ出願件数が少ないこともありますが、外国出願の件数も少なくなっています。

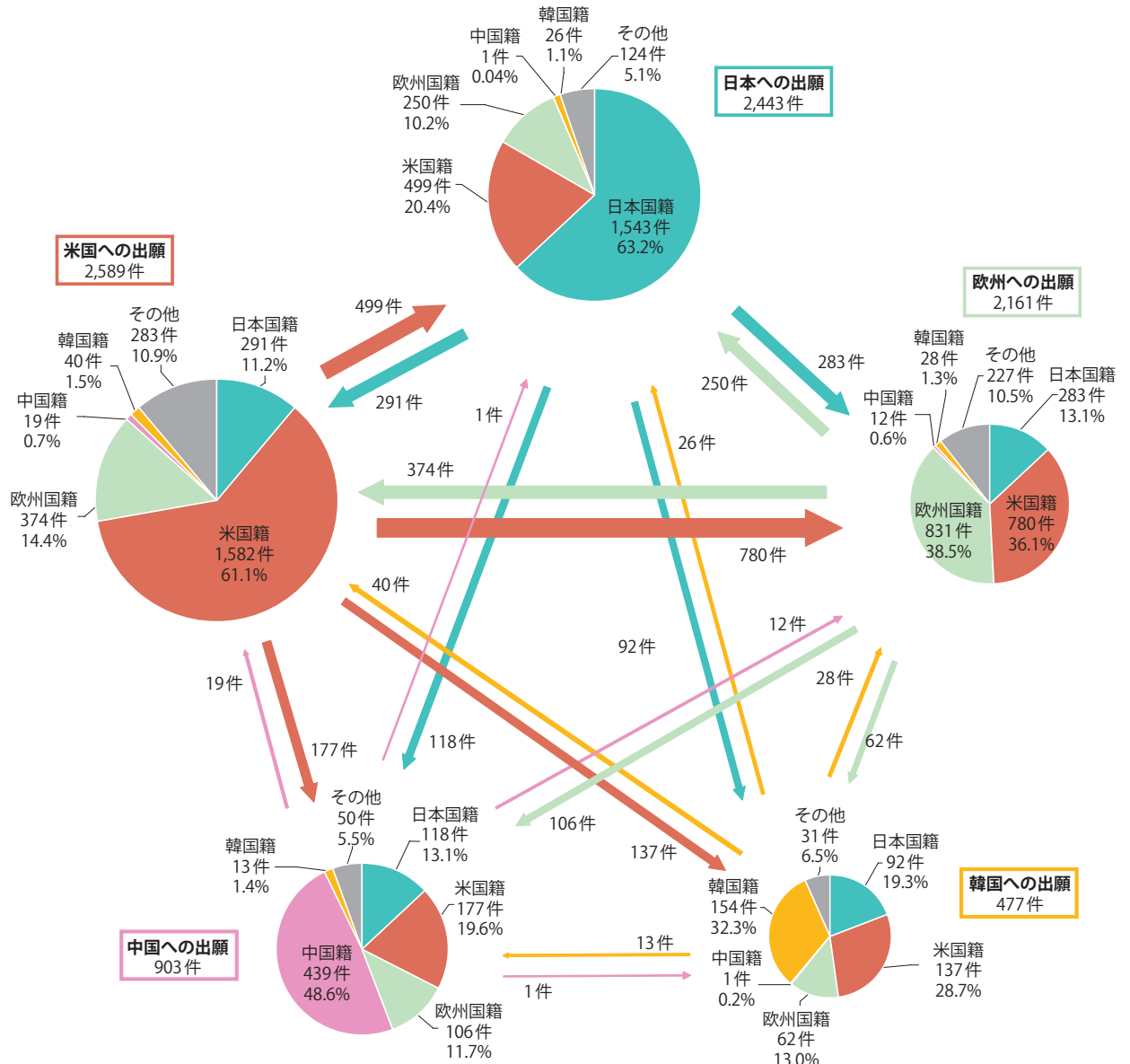


図4 出願先国別—出願人国籍別出願件数収支 (日米欧中韓への出願、出願年(優先権主張年): 2002-2006年)

(6) 技術区分別出願件数

日米欧中韓への出願8,573件について、技術区分別の出願件数とその比率を図5に示します。「再生医療要素技術」が51%、「再生医療応用技術」が44%、「再生医療支援技術」が5%を占めています。「要素技術」では「足場関連技術」が31%で最も多く、「細胞培養・増殖技術」(24%)、「新規な細胞と取得技術」(21%)、「細胞分化制御技術」(19%)がそれに次いでいます。「応用技術」では「in vivo治療関連技術」が70%を占め最も多くなっています。

技術区分別一出願人国籍別の出願件数を図6に示します。日本国籍と欧州国籍の出願人については出願傾向が比較的似通っています。

「要素技術」の「細胞培養・増殖技術」については、日本国籍出願人の出願が多くなっており、「新規な細胞と取得技術」および「細胞分化制御技術」については米国国籍出願人の出願が多くなっています。

「応用技術」の「in vivo治療関連技術」について米国国籍出願人の出願が際立って多くなっています。

「支援技術」に関しては、日本国籍および米国国籍出願人の出願が多くなっています。

これを「要素技術」、「応用技術」、「支援技術」ごとの出願件数および比率で見ると図7のようになります。日本国籍出願人は米国および欧州国籍出願人に比べて応用技術に関する出願の比率がかなり低くなっています。

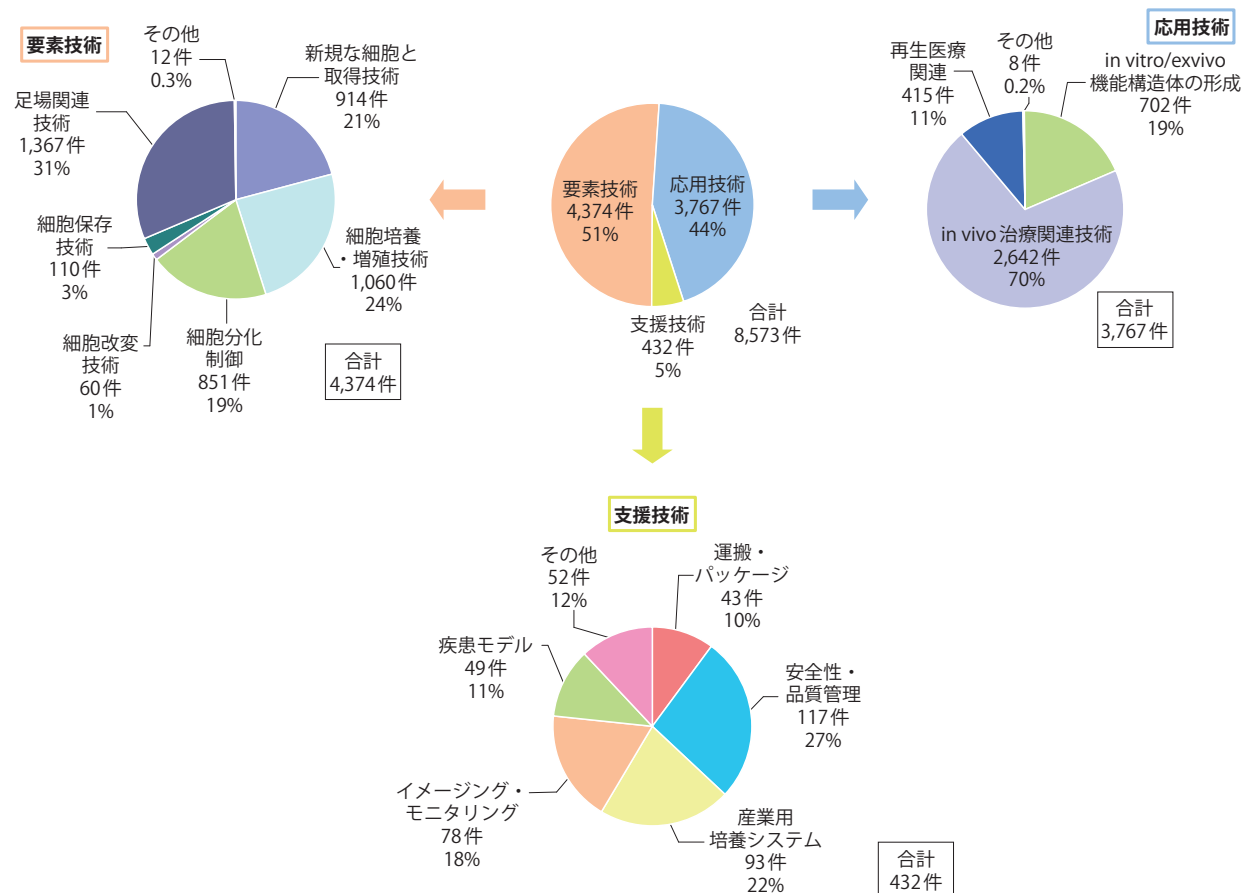


図5 技術区分別の出願件数 (日米欧中韓への出願、出願年(優先権主張年): 2002-2006年)

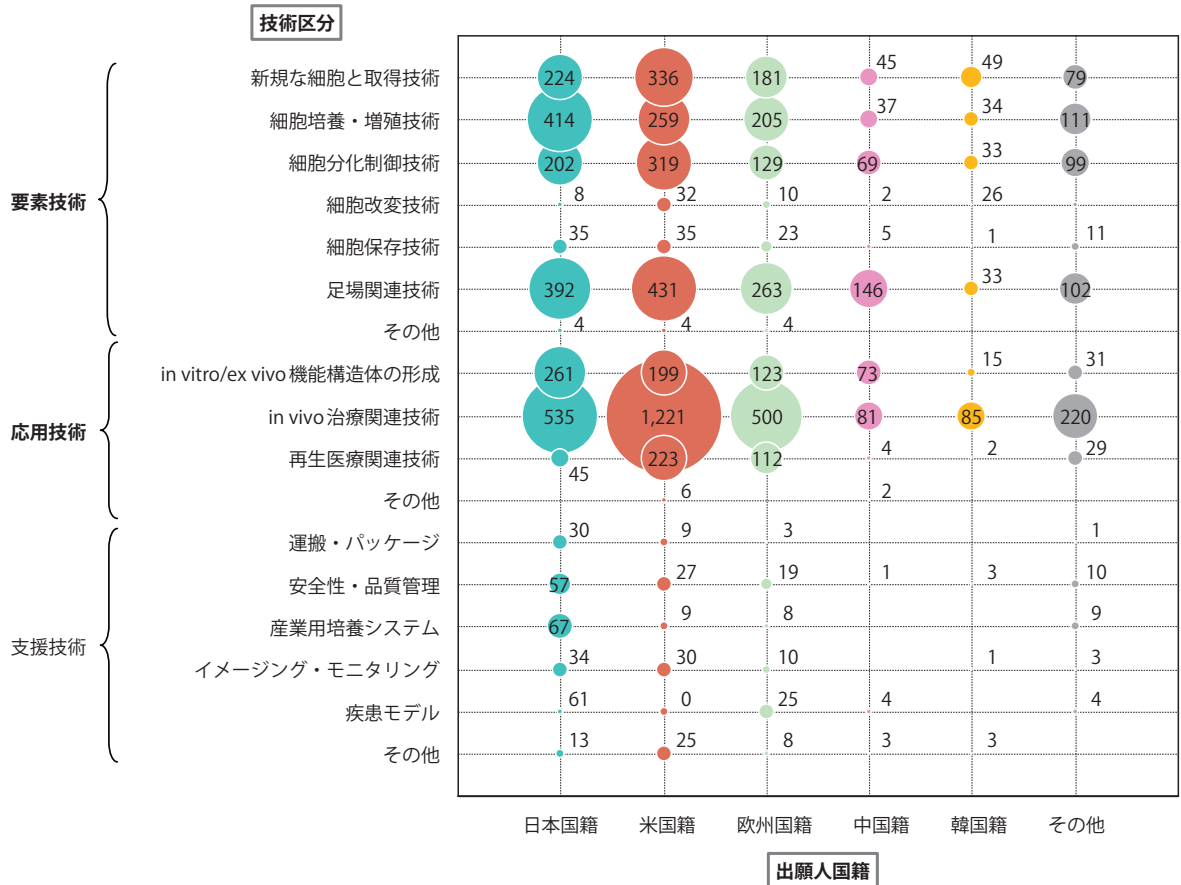


図6 技術区分別一出願人国籍別出願件数（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：2002-2006年）

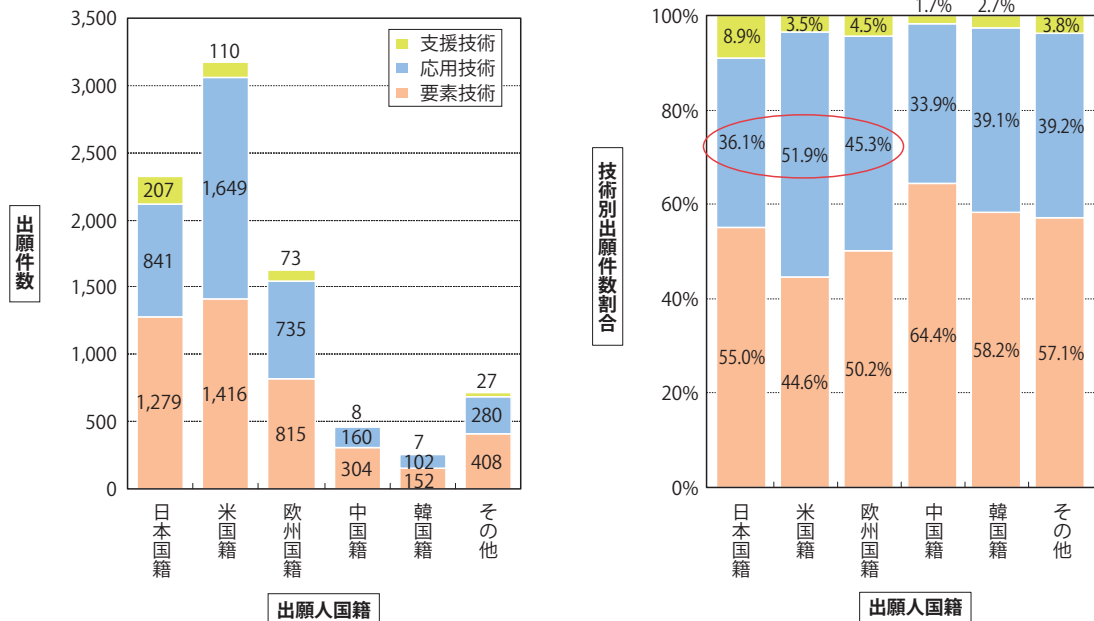


図7 出願人国籍別一技術区分別出願件数とその比率（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：2002-2006年）

4. 研究開発動向

2004年～2007年に発行された論文発表件数(7,472件)について、研究者所属機関国籍別の論文発表件数上位を表3にまとめました。1位が米国(2,304件)で、2位の日本(1,058件)、3位の中国(614件)を大きく引き離しています。日米欧中韓以外の国ではカナダ、台湾、シンガポール、オーストラリアが100件以上で上位に入っています。上記以外にもインド、マレーシア、イランなどアジア諸国が比較的件数が多くなっています。

表3 研究者所属機関国籍別論文発表件数
(全体、発行年：2004-2007年)

研究者所属機関国籍	国・地域	出願件数
米国	米国	2,304
日本	日本	1,058
中国	中国	614
ドイツ	欧州	537
イギリス	欧州	388
韓国	韓国	308
イタリア	欧州	299
カナダ	その他	230
フランス	欧州	207
オランダ	欧州	186
台湾	その他	167
スイス	欧州	119
シンガポール	その他	116
オーストラリア	その他	110
スペイン	欧州	103
イスラエル	その他	82
スウェーデン	欧州	65
ブラジル	その他	54
ベルギー	欧州	49
ロシア	その他	48
オーストリア	欧州	45
トルコ	欧州	43
インド	その他	38
ポルトガル	欧州	37
マレーシア	その他	34
アイルランド	欧州	26
ポーランド	欧州	25
イラン	その他	21
(以下略)		
合計		7,472

また、7,472件の研究者所属機関国籍別のシェアを全体(2004年～2007年)、前半(2004年～2005年)、後半(2006年～2007年)でみると、全体のシェアでは、米国籍と欧州国籍がそれぞれ30.8%(2,304件)および29.8%(2,223件)で、日本国籍は1,058件で14.2%、中国籍は614件で8.2%、韓国籍は308件で4.1%となっています。米国籍および日本国籍のシェアは前半と比較して低下しており、中国籍が後半では大きくシェアを伸ばしています(図8)。

2004-2007年に発行されたヒト細胞を利用した論文発表件数(2,156件)のうち、日本国籍によるものは11%(239件)であり、米国籍の27%(573件)、欧州国籍38%(823件)に比べて低く、また近年、発表件数シェアも低下しています(図9)。

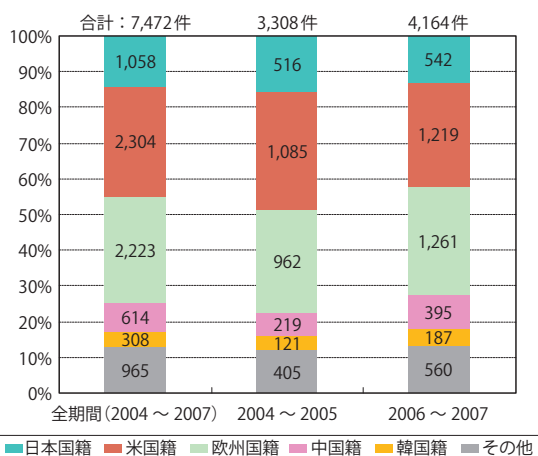


図8 研究者所属機関国籍別論文発表件数シェア推移
(全期間一期間別、発行年：2004-2007年)

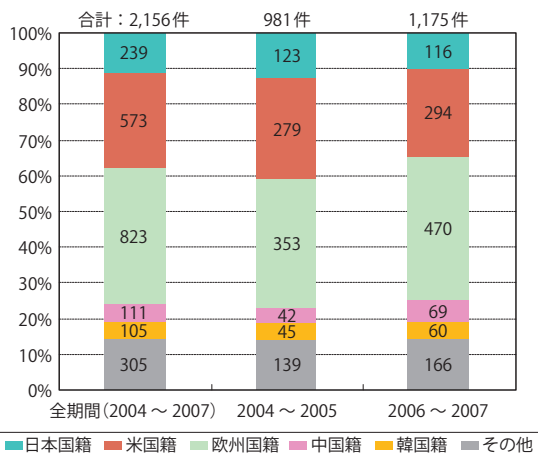


図9 研究者所属機関国籍別ヒト細胞利用論文発表件数
シェア推移(全期間一期間別、発行年：2004-2007年)

表4 再生医療関連企業の内訳

業種 国・地域	細胞治療	医薬	材料、器具	人工臓器	支援	合計
日本	17	7	10	1	2	37
米国	83	20	30	5	8	146
欧州	36	13	23	0	5	77
中国	1	0	0	0	0	1
韓国	5	0	2	0	0	7
その他	24	4	4	0	0	32
合計	166	44	69	6	15	300

「細胞治療」：各種の体細胞、幹（前駆）細胞あるいはそれに派生する細胞を用いた再生医療、スカフォールド・細胞カプセル化を用いても細胞が主であると考えられるもの、細胞を用いた遺伝子治療も含む

「医薬」：パイプラインの少なくとも一部に体内の細胞に作用して再生機能を発揮する医薬品の開発を含むもの

「材料、器具」：再生医療用スカフォールドの開発・製造、インプラント等、それを用いた再生医療技術の開発など、材料に特色のあるもの

「人工臓器」：細胞をデバイスと組合わせた人工肝臓などの開発

「支援」：再生医療に使用する細胞の受託製造・提供事業、細胞の抽出・培養等の装置・システムの開発・製造、再生医療関連のコンサルティング事業等

5. 市場動向

再生医療に関係する企業について、その所在、参入分野(業種)について分類を行い表4にまとめました。「業種」は、「細胞治療」、「医薬」、「材料、器具」、「人工臓器」、「支援」の5区分としました。

米国が約半数(49%)を占めており、欧州がその半分(26%)、日本が欧州のさらに半分(12%)となっています。業種別では「細胞治療」が166社で55%、「材料、器具」が69社で23%、「医薬」が44社で15%となっています。米国の146社中、83社(57%)が「細胞治療」であるのに対して日本は46%、欧州は47%が「細胞治療」となっています。「材料、器具」は米国が20%であるのに対して、日本は27%、欧州は30%で米国に比べて、比率が高くなっています。

また、再生医療関連企業の多くが大学・公的研究機関の研究成果をベースに研究開発を行っており、大学・公的研究機関のシーズが企業に技術移転され実用化に大きな役割を果たしています。

6. 政策動向

(1) 日本

日本では、ライフサイエンスの方向性と予算を規定する「第3期科学技術基本計画」、経済産業省がまとめている

「新産業創造戦略」、2007年に制定された「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」などにおいて、幹細胞研究と再生医療への応用推進が謳われています。再生医療の拠点形成に対する国家プロジェクトも近年設定され、iPS細胞技術の発展をはじめ、基礎研究と応用研究がますます強化されています。さらに、スーパー特区の適用等、臨床研究の推進に関して大きな動きがあります。

(2) 米国

米国では国立衛生研究所(NIH)を中心に、国防総省、国立標準技術研究所、国立科学財団などの連邦政府機関から幹細胞・再生医療関連の研究に助成が行われています。NIHの再生医療関連の支出は2007年だけでも\$600 million以上とされています。さらに州レベルでも幹細胞・再生医療研究における競争力強化による産業化推進のために戦略的な投資が行われています。例えばカリフォルニア州は州内の大学・研究機関の幹細胞・再生医療研究に30億ドルの資金を提供するという方針を決めCalifornia Institute for Regenerative Medicineを通じて、これまでに253件、総額\$635 million以上の研究助成を行っています。

(3) 欧州

欧州でもFramework Programmeを中心に複数国が参加して、大学・研究機関のみならず民間企業を巻き込んだ幹細胞・再生医療関連プロジェクトが多数行われてい

ます。参加国も欧州域内にとどまらずイスラエルなど域外の国も参加しており、この分野における欧州域の競争力強化に力を注いでいます。

7. 提言

今回の調査の結果から、再生医療の特許出願、論文発表において、我が国はいずれも米国に次ぐ出願件数、発表件数を有し、十分な研究開発力を保有していることが明らかとなりました。

しかしながら、米国では再生医療製品が既に20年前から発売されていますが、我が国では2007年に自家培養表皮が製造承認を取得し、我が国初の細胞利用再生医療製品としてようやく販売が開始されたという状況です。さらに、樹立(1998年)から10年が経過し、産業化への期待が高まるものの癌化などの懸念から最も製品化が難しいと考えられていたヒトES細胞研究において、米国ではベンチャー企業Geron社によりヒトES細胞を用いた脊髄損傷患者に対する細胞移植の臨床試験が始まろうとしています。研究成果の産業化という点からは、欧米と大きな差がついている状況です。

一方で、我が国発の世界的技術開発もいくつか認められます。成体から誘導することに成功したES細胞様の万能細胞であるiPS細胞は、患者自身の体から種々の細胞を作り出すことを可能にする革新的技術であり、再生医療に大きな可能性をもたらします。さらに、細胞シート技術により角膜上皮幹細胞疲弊症、拡張型心筋症など各組織の再生医療を成功させるなど、世界に先駆けた臨床研究が始まっています。

iPS細胞の創出や細胞シート技術による再生医療の成功など、十分な研究開発力を有している我が国において、健康で快適な生活を送ることを可能とする「根本治療」技術である再生医療に寄せる国民の期待は大きくなっています。我が国発の再生医療技術の恩恵を国民が享受でき、さらには世界に貢献できるよう発信していくためにも、我が国における研究開発の成果が再生医療産業として実用化される道筋を明確にしておくことが重要だと考えています。本調査結果から導き出された我が国の再生医療に関する提言を以下のとおりご紹介させていただきます。

(1) 基礎技術の研究開発の蓄積を無駄にすることなく、応用技術へ展開

我が国は研究者所属機関国籍別論文発表件数が米国について2位にあるなど、研究開発の蓄積は十分にあります。しかしながら、応用技術に目を転じると、再生医療の出口であるヒトへの適用に直結するヒト細胞の利用に関する論文発表において、米欧中韓諸国が論文発表件数を増やしているのに対して、我が国だけが減少しており、これまで築いてきた基礎研究の高いレベルが応用技術に展開できていない状況にあります。

我が国が再生医療において今後も高い技術レベルを維持しつつ、応用技術に展開していくには、世界各国の状況をフォローしつつ、規制・指針を含めた制度運用上の諸問題を検討して迅速にフィードバックさせ、応用技術に向けた研究開発をより効率的にサポートしていく柔軟な体制が求められています。

研究成果を産業化に結びつけていくためには、基盤となる研究開発を促進するための体制作りだけでなく、研究成果を産業化に発展させるための一貫した仕組みが必要となります。特に、産業化の担い手となる企業が再生医療の研究開発に参入しやすくするための環境作りが重要だと考えられます。

(2) 大学・研究機関の研究成果を知的財産として確実に確保

論文発表動向からわかるように、再生医療の研究開発の中心はいずれの国においても大学・研究機関です。他方で、特許出願動向を見ると、我が国は米国に次ぐ特許出願件数を有するものの、企業からの出願が中心で大学・研究機関からの出願比率が欧米に比べると低く、欧州・米国籍出願人に比べて応用技術に関する出願が少なくなっています。そのため我が国における大学・研究機関の産業応用を目指した動きは活発とはいえない状況といえるでしょう。

再生医療における研究成果を、今後、国民へ還元していくためには、再生医療の研究開発の中心である大学・研究機関の研究成果を再生医療の応用分野へ活かし、知的財産として確実に確保し、産業化へ結びつけていくことが重要です。そのためには、研究者自身の意識改革とそれを支援する体制の改革の双方が必要であることが指摘されていま

す。すなわち、研究者は、自身の研究を応用レベルへ展開していくことを目指し、実際に患者が恩恵を受けるに至るまでの過程を意識した研究開発を行うことが求められ、また、そうした研究開発成果を戦略的に知的財産として確保していくための支援体制が必要とされています。

そのためには、研究開発の初期の段階から研究成果をどのように活用していくのか具体的な応用を想定した上で、コアとなる技術だけでなく関連する周辺技術を含めた知財ポートフォリオを構築していくことが重要です。再生医療を構成する技術は、生物学、工学、医学など複数の領域にまたがり多様化・複雑化しており、一つの企業、大学・研究機関のみで産業化を想定した研究開発を行い、かつ、その成果を知的財産として戦略的に取得していくことは困難と言わざるを得ません。

今後は、企業、大学・研究機関の枠を超えた横断的な連携を進め、応用分野を想定した研究開発、効果的な知的財産の確保、さらには円滑な知的財産の活用が行われるような連携体制が必要です。

また、大学・研究機関の知的財産体制では未だに、的確な権利確保のための出願戦略を立案できる人材や海外を含めた出願と権利確保・維持のための資金的裏付けが、十分とはいえない状況にあると指摘されています。引き続き、大学・研究機関に対しては、知的財産に関する体制の整備を進めることが望まれています。

(3) ベンチャー企業の育成や産学の複合的プロジェクトの支援による再生医療産業の充実

再生医療に関連する企業は欧米に多く、特に米国、欧州のベンチャー企業が多くなっています。これらの企業の多くが、大学・研究機関の研究成果である知的財産を活用しています。

我が国の再生医療関連企業は大手企業の比率が欧米に比べて多く、ベンチャー企業もありますが、治験を行うだけの技術力と開発力を備えた企業は一握りです。既に上市されている再生医療製品も、欧米が中心であり、我が国では1件（培養表皮）に過ぎません。このように我が国は多数の特許出願、論文発表を行っていますが、製品という最終出口との間に大きなギャップがあります。

欧米では、従来型の大手企業による産学共同システムや医学部のみで必ずしも対応することのできない課題に

対して、横断的なアプローチを可能にする研究体制を整備し、ベンチャー企業の創出や支援を強力に進めています。一方、我が国では従来の医療システムの域を超えず、横断的なアプローチを可能とする仕組みが充分ではないと指摘されています。

我が国においても、医学と工学との連携を通じた横断的なアプローチにより再生医療技術を実現するプロジェクトの推進や、十分な技術力、開発力を備えたベンチャー企業の創出を促すとともに、これらの企業が再生医療の実用化の過程における様々なリスクを克服することができるよう、支援策を強化し、再生医療産業をより一層充実させていくことが重要だと考えられます。

8. おわりに

現在、世界各国の研究者がiPS細胞を中心にして再生医療に関する研究に取り組んでおり、その発展はめざましいものがあります。また、再生医療は医薬等による対症療法と異なり、機能を根本的に回復する医療として注目を集めており、この調査終了後もiPS細胞等に関する報道発表が多く見られることから、我が国における再生医療に対する期待の大きさや関心の高さがうかがえます。

iPS細胞は京都大学の山中伸弥教授が世界で初めて作製した日本発の技術であるものの、これに関連する研究開発競争は激しく、今後とも日本がこの分野でリードしていくためには、戦略的な研究開発費の配分や各研究機関の連携等に加えて、新たな技術の特許で適切に保護していく必要もあると考えられます。iPS細胞に関する技術を含め、再生医療に関しては目が離せない状況であり、今後も革新的な技術が出てくることが期待されます。

Profile

菅原 洋平 (すがはら ようへい)

平成13年4月 特許庁入庁 (特許審査第三部有機化学)
平成18年7月 総務課中小企業等支援係長 (現：普及支援課)
総務課調整班業務係長 (併任)
平成19年7月 特許審査第三部有機化学 (塗料・接着剤)
平成20年7月 調整課審査企画室 (併任)
平成21年5月より現職