

京都大学iPS細胞研究所 10年の歩みと特許

京都大学iPS細胞研究所 医療応用推進室 知財グループ長
京都大学iPS細胞研究所 国際広報室

中川 美和
志田 あやか

抄録

京都大学iPS細胞研究所(CiRA)は、2020年度で設立から10周年を迎える。この間、iPS細胞を用いた医療応用に向けた研究が進み、いくつかの疾患においては治験や臨床研究が始まっている。2020年度からは、iPS細胞の医療応用をさらに推し進めるため、京都大学iPS細胞研究財団が新たに始動した。

研究成果を最終的に医療に役立てるためには、それが事業として成立することが重要である。事業化においては知財の確保が重要である一方、CiRAとしては技術が1社に独占されることを防ぎ、適正価格で医療が患者さんへ提供されることを目指したいという意図がある。そこでCiRAでは、独自の知財部門が基盤技術の特許取得をサポートし、技術を安価に利用してもらえるような取り組みを行ってきた。

本稿では、CiRAの10年間の沿革と研究成果を振り返るとともに、それに伴う特許出願の推移と知財管理の方針について解説する。

1. 京都大学iPS細胞研究所の10年の歩み

(1) iPS細胞の発見と研究所開設

京都市を流れる鴨川のほとりに、京都大学吉田キャンパスが広がっている。このあたりは、熊野神社や吉田神社など、歴史ある神社仏閣が点在する閑静な地域として知られる。京都大学iPS細胞研究所(CiRA:サイラ)は、吉田キャンパスの南の端、医学部附属病院や薬学部の近くに設置された、京都大学の附置研究所である。

研究所の略称“CiRA”は、“Center for iPS Cell Research and Application”の略である。これは、iPS細胞に関わる広範な研究分野に関して、基礎研究(Research)から臨床研究(Application)までをシームレスに推進するという研究所の理念に基づく名称である。

研究所の名に冠されたiPS細胞は、2006年、山中伸弥教授(京都大学)らのグループによって初めて発表された¹⁾。英語で書くと“induced Pluripotent Stem

cell(人工多能性幹細胞)”。人工的な操作によって作製され、体を構成するさまざまな細胞に分化する能力(多能性)をもった、未分化で増殖能力を保持している細胞(幹細胞)という意味である。なお、iが小文字なのは、当時人気だったiPodにあやかって、覚えやすい名前にしたいという山中教授の願いからである²⁾。

iPS細胞の科学的意義のひとつは、「細胞の時間を巻き戻す」ことが可能だと示したことにある。ヒトの体は、約200種類もの細胞が、およそ37兆個も集まってできあがっているが³⁾、これらの細胞の起源は、たったひとつの受精卵である。受精卵には、分裂を繰り返して細胞の数を増やし、さまざまな種類の細胞に分化していく能力がある。一度分化した細胞は、受精卵の状態に戻ることはできないし、他の種類の細胞に分化することもない。しかし山中教授らは、4つの遺伝子を皮膚細胞に導入することで、あたかも細胞の時間を分化前まで巻き戻すように、細胞を受精卵に近い状態(iPS細胞)へ変化させられることを発見した。

1) Takahashi, K; Yamanaka, S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, CELL 126 (4) :663-676

2) 山中伸弥・緑慎也(2012) 山中先生に、人生とiPS細胞について聞いてみた(講談社)

3) Bianconi, E et al. (2013) An estimation of the number of cells in the human body, Annals of Human Biology 40 (6) :463-471

iPS細胞には、ほぼ無限に分裂して数を増やす能力と、体を構成するほぼ全ての細胞に分化できる能力が備わっており、これらの能力を生かした医療への貢献が期待されている。iPS細胞を使った医療応用には、大きく分けて2つの方針がある。ひとつは、病気やケガによって損なわれた組織に、iPS細胞から分化させた細胞を移植して機能の改善を図る再生医療である。もうひとつは、患者由来のiPS細胞を目的の細胞に分化させることで、疾患によって細胞内で起こる症状を再現し、その細胞を用いた疾患メカニズムの解析や化合物のスクリーニングによって薬を開発する創薬である。

2006年にマウスiPS細胞が発表された翌年、ヒトiPS細胞の作製成功が報告されたことで、上記の医療応用の可能性が大きく広がった。これを受けて2008年、日本のiPS細胞研究を推進する中核組織として、京都大学物質-細胞統合システム拠点(iCeMS:アイセムス)内にiPS細胞研究センターが設立された。2010年には同センターが改組され、iPS細胞研究所が創設された。所長は、当時から現在に至るまで山中伸弥教授が務めている。

研究分野の拡充と職員の増加に伴い、2015年には第二研究棟、2017年には第三研究棟がそれぞれ竣工した。また、当初150名程度のメンバーで発足したCiRAは、2020年時点で、学生を含め約600名弱の規模まで成長した。

以下に、CiRAが掲げてきた目標を軸に、CiRAの10年間の活動を振り返ってみたい。

(2) CiRAのVision & Work hard

山中教授がよく使うスローガンに、“Vision & Work hard”がある。アメリカ留学中、留学先の研究所長から授かった言葉で、「明確な長期的目標をもち努力すれば、必ず成功する」の意だという。CiRAでも、研究所としての目標をいくつか設定している。

2010年の創設当時、最初の10年で達成する目標として掲げたのは、以下の4つである。

- ① iPS細胞の基盤技術を確立し、知的財産を確保します。
- ② 再生医療用iPS細胞ストックを構築します。

③ 前臨床試験を行い、臨床試験を目指します。

- ④ 患者さん由来のiPS細胞による治療薬の開発に貢献します。

結果として、これらの目標は2015年に更新されることとなる。目標が予定を上回るペースで達成されていったためである。例えば①の基盤技術の確立においては、当初、iPS細胞の培養には動物由来成分を含む培地が必要だったところ、2014年には動物由来成分を使わない条件で培養が可能になった⁴⁾。これにより、医薬品の製造管理および品質管理の基準であるGMP: good manufacturing practiceに準拠したヒトiPS細胞の製造に大きく近づいた。

また、CiRAでは知的財産の確保を非常に重要視しており、設立当初から知財管理専門の部署を設け、迅速な特許申請が可能な体制を整えていた。特許権の取得状況については後節に譲るが、上述した基盤技術を中心に、着実に権利保護を進めていった。

目標の②に掲げたストックは、「再生医療用iPS細胞ストックプロジェクト」として歩みを続けてきた。これは、品質の面で医療应用到に堪えるiPS細胞をあらかじめ製造しておき、必要ときに迅速に利用するためのプロジェクトである。研究所の設立初期から構想されており、2015年に細胞の提供が始まった。

このプロジェクトでは、他人に移植しても拒絶反応を起こしにくい「型」をもつiPS細胞を備蓄し、1種類の細胞で多くの患者さんへ移植が可能なシステムを確立しようとしている。輸血の際、血液型の合致が重要であるのと同じように、細胞表面にも移植の適合性における「型」があり、これをHLA型とよぶ。一般的には、HLA型が一致しないと、細胞を移植した場合に拒絶反応が起こってしまうが、HLA型は数万通りもあるといわれ、一致する確率は非常に低い。しかし、O型の血液は他の血液型の人にも輸血できるという話を聞いたことはないだろうか。HLA型においても、血液型でいうところのO型と同様に、他の型の人にも移植できるものがごくまれに存在する。

そこでCiRAでは、日本赤十字社の協力のもと、このようなHLA型をもつ方を探している。求めて

4) Nakagawa, M et al. (2014) A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells, Scientific Reports 4:3594

いるHLA型をお持ちの方が見つかった場合は、本人の同意が得られれば、血液細胞を提供いただき、その細胞からiPS細胞を作製している。計算上、日本で最も高頻度なHLA型を用いれば、人口の約17%をカバーできると考えられている⁵⁾。このプロジェクトは現在に至るまで継続中である。

③、④の目標についても、臨床研究につながる成果が順調に出てきていた。例えば再生医療分野では、中脳のドーパミン産生神経細胞の変性によって起こるパーキンソン病や、血液疾患、軟骨疾患において、iPS細胞を目的の細胞に分化させる手法や、移植後の効果を動物実験で評価できる系を構築しつつあった^{6, 7, 8)}。また、病態再現や創薬の分野においては、血液疾患、免疫疾患、神経疾患等の患者さんやそのご家族から細胞の提供を受け、疾患特異的iPS細胞を作製し、病態再現モデルや薬剤スクリーニング系を確立しつつあった^{9, 10, 11)}。

さらに、CiRAで扱う研究分野の拡充も進んでいった。例えば2013年には、公益財団法人上廣倫理財団の寄付により、上廣倫理研究部門が開設された。これは、iPS細胞研究に関する倫理的課題—例えば、iPS細胞由来の生殖細胞の作製の是非や、iPS細胞を使ってブタなど他種の生物の体内でヒト臓器を作る研究がどこまで許されるのか—に取り組むための部門である。この部門では、アンケート調査やメディア分析を通じて、iPS細胞技術を含む生命科学に対して市民がどのように考えているのかを明らかにしていった^{12, 13)}。

(3) CiRAの新たな挑戦

前述の成果を踏まえ、2015年には、「CiRA 2030年までの目標」を新たに策定した。項目は以下の4つである。

- ① iPS細胞ストックを柱とした再生医療の普及
- ② iPS細胞による個別化医療の実現と難病の創薬
- ③ iPS細胞を利用した新たな生命科学と医療の開拓
- ④ 日本最高レベルの研究支援体制と研究環境の整備

開設当初の目標を踏襲した①、②に加え、新たな要素として③、④が付け加えられた。

③に「新たな生命科学と医療の開拓」と掲げたのは、再生医療と創薬以外のiPS細胞の可能性を広げるためである。例えば、体細胞からiPS細胞ができるまでの初期化の過程において、細胞内で何が起きているのか、その現象については未解明の部分が多い。また、iPS細胞をツールとして用いて、がんの発生機構を明らかにする研究¹⁴⁾や、細胞の死滅・分化などの運命をコントロールする研究¹⁵⁾にも注目が集まっている。そこで、これらの研究に積極的に取り組み、基礎研究の萌芽をしっかりと育ていこうという意志がこの目標に現れており、実際にこれらの分野の研究も進展してきている。

目標の④では、研究者を支えるしくみの整備に目を向けた。CiRAでは、知財や契約、広報などの分野の専門家が研究を支援しているが、研究所財源の大部分が期限付きの資金であるため、職員も9割以上が任期付きである。優秀な人材を長期雇用するためには、研究所の自主財源が重要であるという考え

5) Okita, K et al. (2011) A more efficient method to generate integration-free human iPS cells, *Nature Methods* 8:409-412

6) Doi, D et al. (2014) Isolation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Dopaminergic Progenitors by Cell Sorting for Successful Transplantation, *Stem Cell Reports* 2 (3) :337-350

7) Nakamura, S et al. (2014) Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically-applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells, *Cell Stem Cell* 14 (4) :535-548

8) Yamashita, A et al. (2015) Generation of scaffoldless hyaline cartilaginous tissue from human iPS cells, *Stem Cell Reports* 4 (3) :404-418

9) Hirata, S et al. (2013) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective MPL-mediated signaling, *The Journal of Clinical Investigation* 123 (9) :3802-3814

10) Masakatsu, D et al. (2013) Robust and Highly-Efficient Differentiation of Functional Monocytic Cells from Human Pluripotent Stem Cells under Serum- and Feeder Cell-Free Conditions, *PLOS ONE* 8 (4) :e59243

11) Yoshida, M et al. (2015) Modeling the Early Phenotype at the Neuromuscular Junction of Spinal Muscular Atrophy Using Patient-Derived iPSCs, *Stem Cell Reports* 4:1-8

12) Fujita, M et al. (2013) Throwing the baby out with the bathwater: a critique of Sparrow's inclusive definition of the term 'in vitro eugenics', *Journal of Medical Ethics* 40 (11) :735-736

13) 八代嘉美 (2014) 2つの世界の融け合う果て—「キメラ」たちの「辺獄」, *早稲田文学* 10 (7) :82-90

14) Ohnishi, K et al. (2014) Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation, *Cell* 156 (4) :663-677

15) Kashida, S et al. (2012) Three-dimensionally designed protein-responsive RNA devices for cell signaling regulation, *Nucleic Acids Research* 40 (18) :9369-9378

のもと、CiRAは前身であるiPS細胞研究センター時代に、iPS細胞研究基金を創設した。2013年には寄付募集の専門家が着任し、ポイントやクレジットカードでの寄付が可能な体制を整えるなど、積極的な活動に取り組んでいった。その結果、2009年度に年間3000万円ほどだった寄付額は、2018年度には年間48億円にまで伸びた。これを受けて2018年4月には、有期雇用職員の一部を無期雇用に転換することができた。

CiRA開設当時から精力的に取り組んできた再生医療の面では、研究を着実に推し進めていった結果、いくつかの疾患に対して臨床研究や治験が始まった。2018年には、京都大学医学部附属病院で、パーキンソン病の治験が開始された。iPS細胞由来の神経前駆細胞を7名の患者さんに移植し、2年間の経過を見る予定である。

また、同じ年、患者さん自身の細胞から作製したiPS細胞を血小板に分化させ、それを再び患者さんへ移植（輸血）する臨床研究が同病院で始まった。この臨床研究は、血小板輸血不応症を合併した再生不良性貧血の患者さんを対象としている。血小板輸血不応症とは、血小板を輸血しても患者さんの血小板数が上昇しない症状を指す。この原因のひとつが、輸血血小板が異物として認識され、患者さん自身の免疫細胞によって破壊されることである。一方、患者さん自身の細胞から作製した血小板であれば、自身の免疫細胞による攻撃を免れることが期待される。iPS細胞は、これを実現するのに最適のツールと考えられる。

2020年には、膝関節軟骨損傷の患者さんに対して、iPS細胞由来の軟骨を移植する臨床研究が京都大学医学部附属病院で始まった。ケガなどで膝関節の軟骨が傷んでしまったところに、iPS細胞由来の軟骨を移植する研究である。

上記の再生医療の臨床研究・治験のうち、パーキンソン病と関節軟骨損傷においては、iPS細胞ストックが用いられている。2019年の時点で、日本において1番目～4番目に高頻度とみられるHLA型

のストックを提供しており、これで人口の約40%をカバーできる計算になる。このiPS細胞ストックは、理化学研究所で行われた加齢黄斑変性という眼の病気に対する臨床研究や、大阪大学での重症心不全や角膜上皮幹細胞疲弊症、慶應義塾大学での脊髄損傷などの臨床研究にも提供されている。

一方で、iPS細胞にゲノム編集を施すことで、拒絶反応のリスクが少ないiPS細胞を作製する技術も開発された¹⁶⁾。現在は、従来のように特別なHLA型を探し出してiPS細胞を作るのと並行して、探し出していないHLA型の患者さん向けに、ゲノム編集技術を用いて汎用的なiPS細胞ストックを作製し、各機関に配布できるよう取り組んでいる。また、iPS細胞をより迅速に・より安価に作製する技術の開発も進めており、将来的には、必要なときに患者さん自身からiPS細胞を作りだして使うのが一般的になることも目標にしている。疾患の種類や患者さんの状況に応じて、HLAマッチのストックなのか、ゲノム編集したものか、それともオーダーメイドのものか、適切な手段を選べるのが理想的だと考えている。

再生医療研究の進展と同様、創薬研究も着実に歩みを進めてきた。2017年、京都大学医学部附属病院において、進行性骨化性線維異形成症（FOP）という病気の治療薬候補の安全性と効果を検証するための治験が始まった。FOPは、本来骨が存在しない筋肉や腱などの柔組織に骨組織が出現（異所性骨化）し、運動機能が大きく障害される疾患である。患者さんが200万人に一人という極めてまれな疾患で、有効な治療法がない状況が続いている。この疾患に対して、患者さん由来のiPS細胞を使った病態再現により、病気の進行を止める効果が期待できる候補物質が見出された¹⁷⁾。候補物質であるラパマイシン（一般名：シロリムス）は、免疫抑制剤としてすでに用いられている薬である。既存薬には、患者さんに投与する場合の適切な用量や副作用がよく調べられており、そのデータを研究の参考にできるというメリットがあるため、既存薬を他の疾患に転用する

16) Xu, H et al. (2019) Targeted Disruption of HLA genes via CRISPR-Cas9 generates iPSCs with Enhanced Immune Compatibility, Cell Stem Cell 24 (4) :566-578

17) Hino, K et al. (2017) Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva, The Journal of Clinical Investigation 127 (9) :3339-3352

方法を探究する研究が盛んに行われている。これをドラッグリポジショニングという。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) についても、同様の方法で治療薬の候補が見出された。ALSは、運動ニューロンが変性して筋萎縮と筋力低下を来す進行性の疾患で、根本的治療は難しい。この疾患について、患者さん由来のiPS細胞を運動ニューロンに分化させ、その細胞に既存薬を含むさまざまな物質を添加したところ、ボスチニブという物質に運動ニューロンの細胞死を防ぐ効果があることが明らかになった¹⁸⁾。この研究で見出されたボスチニブは、慢性骨髄性白血病の治療薬として用いられている。2019年には、ALS患者さんに対するボスチニブの安全性を評価するための治験が、全国4か所の病院（京都大学医学部附属病院、徳島大学病院、北里大学病院、鳥取大学医学部附属病院）で始まった。

なお、慶應義塾大学でも、ALSや、難聴を来す疾患であるペンドレド症候群に関して、iPS細胞を使った病態再現により治療薬候補を見出し、臨床研究や治験を行っている。

このようにCiRAでは、iPS細胞の医療応用に向けて、あるいは新たな生命科学の地平を切り開くため、研究に邁進してきた。また、研究者のサポート体制づくりにも精力的に取り組んできた。これらの活動は、研究成果という形で結実してきてはいるが、iPS細胞の医療応用にはまだまだ長い道のりがある。それを実現するため、CiRAではこれからも

着実に研究の歩みを進めていきたいと考えている。

2. 知財からみるCiRAのiPS細胞研究の歩み

(1) 特許出願件数の推移

前項で示した通り、CiRAでは開設当初から、知的財産の確保を重視してきた。本項では、知財の面からCiRAの10年間を振り返ってみたい。

CiRAが管理する特許のうち、各パテントファミリーの基礎となる最先の出願の推移を図1に示す。最初の特許出願は、2006年のマウスiPS細胞の発表に先んじて出願された。「核初期化因子」(特願2005-359537号、2015年12月15日)、すなわち体細胞の初期化に関与する4因子 (Oct3/4、Klf4、及びc-myc、Sox2、「いわゆる山中4因子」) の出願である。その後2009年度まで基礎出願件数を伸ばしている。CiRA設立の2010年度から山中教授がノーベル賞を受賞した年である2012年度までは出願件数が漸減しているものの、その後は堅調に出願件数が増加している。

単独出願（アカデミア等非営利機関との共同出願を含む）と企業との共同出願の内訳に着目すると、ノーベル賞受賞前の2012年度までは単独出願が大半を占めていた。ノーベル賞受賞後の2013年度以降は企業との共同出願が顕著に増加し、近年では全出願数の約30%台が企業との共同出願で構成されている。ノーベル賞受賞を契機とした企業との共同

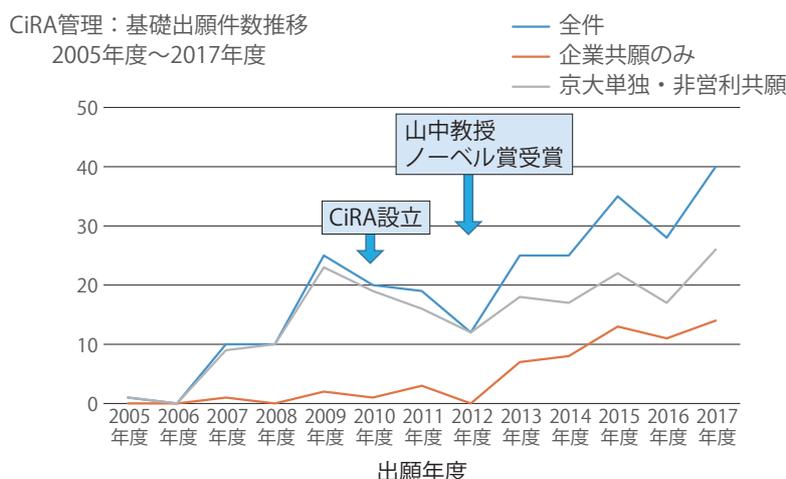


図1

18) Imamura, K et al. (2017) The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis, Science Translational Medicine 9 (391) :eaaf3962

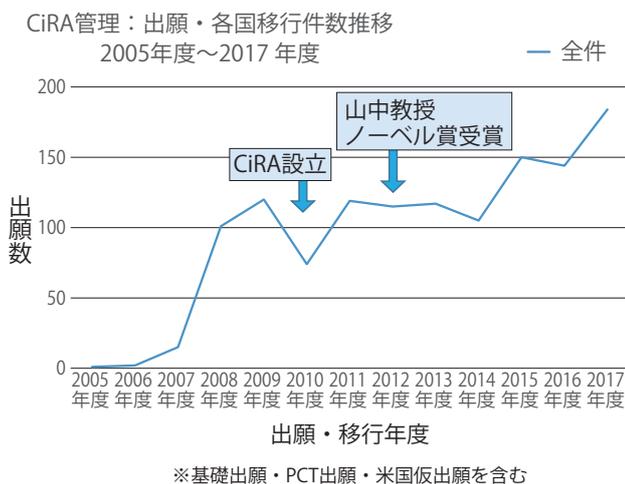


図2



図3

研究の増加、いわゆる「ノーベル賞効果」が基礎出願の構成にも反映されている。

次に国内・外国を含む全出願件数推移を図2に示す。基礎出願から派生した各国の出願（パテントファミリー）を含む件数である。CiRAでは多くの場合、基礎出願の優先権に基づくPCT出願を経た各国移行の出願ルートを採用している。基礎出願から各国移行期限までの30カ月の期間におけるそれぞれの特許の研究の進展、活用状況を踏まえ、特許の価値判断を行い、移行国を決定するためである。限られたリソース（出願経費、オフィスアクションの応答負担等）の中で最大限の知財活用を行うべく、内部基準を設け移行国を決定している。

全出願数は2015年から現在まで増加傾向にある。これは2013年度以降に企業との共同出願件数が増加した事によるものと推測される。一般的に企

業との共同出願は、アカデミア単独出願より出願国・移行国が多い傾向だからである。権利化も各国において堅調に進めており、現在数百件の権利成立特許を保有している（図3）。

グラフには示していないが、分割出願も必要性に応じて活用している。例えば、iPS細胞基本特許（PCT/JP2006/324881）の場合、日本では8件の分割出願（原出願を含む権利成立は8件）、米国では3件の継続出願（CA）、5件の一部継続出願（CIP）（原出願を含む権利成立は4件）、欧州では4件の分割出願（原出願を含む権利成立は3件）がなされている。

広くiPS細胞研究を普及するため、基盤技術に関する特許については、非営利の研究・教育には保有知財の無償利用を認めている。世界各国の研究機関に安心してiPS研究を行ってもらうため、分割出願を活用して広範な権利取得を目指し、積極的な外国特許出願を行っているのである。結果としてiPS基盤技術の関連特許は32カ国と1地域で成立している（2019年3月末時点）。（図4、5）

国または地域	成立件数		成立件数
日本	38	イギリス ^{※4}	2
米国	29	韓国	10
中国	14	メキシコ	3
欧州 ^{※4}	19	ニュージーランド	2
シンガポール	7	南アフリカ共和国	2
オーストラリア	6	イスラエル	4
カナダ	10	マレーシア	1
香港 ^{※2}	4	インド	3
ユーラシア ^{※3}	2	合計	156

※1 欧州特許条約の締約国から別途国を選択しております。
 ※2 中国またはイギリスで成立した特許に基づいて権利を主張しております。
 ※3 ユーラシア特許条約の締約国から別途国を選択しております。
 ※4 英国特許庁に直接出願した特許。

図4 iPS細胞基本・周辺特許の成立した国や地域とその件数（2019年3月31日現在）

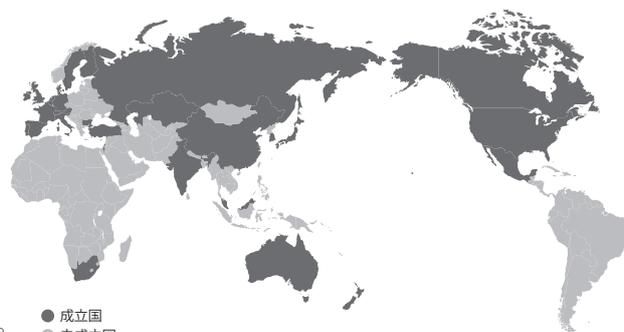


図5 iPS細胞基本特許の成立した国や地域（2019年3月31日現在）

(2) 特許出願内容の展開

次に発明内容の展開を示す。なお、以下の発明内容の推移はあくまでも傾向であって、iPS細胞の発見から現在までの出願内容の展開を俯瞰的に示したものである。たとえば分化誘導法に関する特許が2009年度以前に全く出願されなかったという事ではなく、iPS細胞技術の基盤技術についても、2010年以降も暫時出願されている。

(i) 第1期：iPS研究黎明期(2005年度～2009年度)

最初の5年間はiPS細胞の基盤技術確立期である。体細胞が初期化してiPS細胞へ変化する4因子を発見したことは画期的な発見であったが、樹立効率を向上させる事、安全性の確保など医療応用に向けての課題を克服する必要があった。これらの課題解決に向けたiPS細胞研究の基盤技術となる発明が、この時期に多く出願されており、iPS細胞発見当初より山中教授をはじめとするCiRA研究者が医療応用を強く意識していたことが見て取れる。

(ii) 第2期：iPS研究の多様化期(2010年度～2014年度)

次の5年間に種々の組織への分化誘導法、創薬用途など出願内容が多様化した。

最初に述べたように、iPS細胞を使った医療応用は、再生医療用途と創薬用途の大きく二つに分類される。再生医療へ応用するためには、疾患部位の組織にiPS細胞を分化誘導させる必要がある。例えば心臓疾患には心筋細胞への分化誘導、軟骨疾患には

軟骨細胞への分化誘導を行う工程である。

具体的な発明としては、パーキンソン病治療用途のiPS細胞由来のドーパミン産生神経前駆細胞への分化誘導方法、膝関節軟骨損傷治療用途の軟骨細胞への分化誘導方法等となる。

この他具体的な発明としては、各組織細胞への分化誘導方法、目的細胞が分化誘導されたかどうかを確認するための目印(細胞マーカー)、特定細胞に分化誘導させるための培地・因子の発明などがある。

創薬用途は少し複雑である。従来の創薬研究、疾患メカニズムの解明や、治療薬候補のスクリーニングには、患者さん由来の細胞株やモデルマウスなどを用いてきた。しかし、患者さん由来の細胞株には、疾患の特性を維持したまま長期間培養しづらい、使用できる疾患が限られている等の問題がある。モデルマウスは疾患部位以外の個体レベルでの病態・治療効果を確認できる利点はあるものの、種の違いによる問題、あるいは再現できる疾患が限られているなどの問題がある。

一方、患者さん由来のiPS細胞を用いて疾患部位の組織に分化誘導した細胞を用いれば、培養皿の上で疾患モデルを再現する事ができる。iPS細胞を用いれば、品質がほぼ一定な細胞を大量に製造する事が可能となるので、より精度の高い創薬スクリーニング系が可能となり、また疾患のメカニズム解明の材料としても有用である。この手法は特に難病・稀少疾患など、これまでモデル系の作成が困難であっ

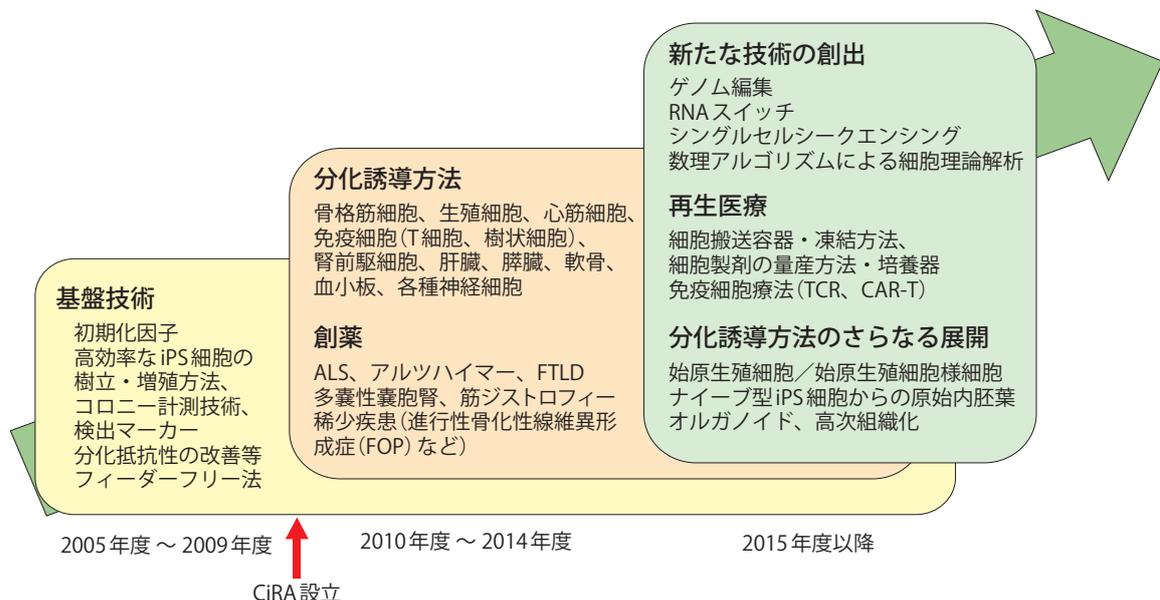


図6 多様化するiPS細胞関連出願

た疾患の創薬ツールとして特に有効なものである。また、健常人由来iPS細胞を用いた化合物の安全性試験も検討されている。たとえば、iPS細胞由来神経細胞を用いれば、化合物の神経毒性試験等に適用可能である。

創薬用途では、上記iPS細胞を用いて発見された治療薬自身の発明も特許出願の対象となっている。具体的には、進行性骨化性線維異形症 (FOP) 治療薬候補であるラパマイシン、ALS治療薬候補であるボスチニブなどがあげられる。

京都大学では、このような再生医療および創薬分野の研究に基づき、医師主導治験・臨床研究が進められている。これらの臨床研究は主にこの時期の特許がサポートしているのである。

(iii) 第3期：新たな技術の創出期(2015年度以降)

直近の第3期では、再生医療への応用がより現実的になる一方で、新たな研究手法や次世代に向けた分化誘導研究の出現が特許出願にも反映されている。特にCRISPR/Cas9システム等によるゲノム編集や、遺伝子の発現制御を行う人工mRNA化合物 (RNAスイッチ) の出願が増加している。

ゲノム編集を用いれば、目的部位のゲノムの削除・置換・挿入が可能である。例えば遺伝性疾患において、変異部位の遺伝子を削除・置換する事で正常型に近いタンパク質を発現する、すなわち遺伝子の修復作業を施した細胞をiPS細胞に初期化し、その後疾患部位の細胞に分化誘導させて移植するような治療法も実現可能となる。具体的には、ゲノム編集技術を用いた疾患原因である遺伝子変異の修復や、HLA型のノックアウトによる拒絶反応低減細胞の製造方法である。

RNAスイッチは、マイクロRNA (細胞内に固有に存在する低分子RNA) 等を利用して、目的遺伝子の発現のオン/オフのスイッチングを行う事ができる。通常、分化誘導法においてすべての細胞を目的細胞に分化誘導する事は困難であり、目的外細胞を除去する必要がある。この時に、目的細胞に存在し、目的外細胞に存在しないマイクロRNAに反応するRNAスイッチを用いれば、両者の細胞を選別する事が可能になり、分化誘導効率を高める事ができる。例えば心筋細胞の分化誘導において、心筋細胞中に存在するマイクロRNAに応じて発光タンパク質を発現するRNAスイッチを用いれば、各細胞の発光の有無を

目印にした心筋細胞の純化が可能となる。

このようにゲノム編集、RNAスイッチの技術は、任意の標的遺伝子の機能を制御できるので、分化誘導効率の向上のみならず、iPS細胞技術との組み合わせによる、より難易度の高い再生医療の実現が期待できる技術である。

また、分化誘導法においては、従来のiPS細胞 (プライム型iPS細胞) より未分化な状態であるナイーブ型iPS細胞、精子や卵子などの生殖細胞となる元となる始原生殖細胞等も出願されている。これらの発明は初期発生メカニズム解明に寄与する事、またより高い分化能を利用した細胞製造技術の提供が期待される。さらに単一な細胞の分化誘導技術にとどまらず複数種類の細胞から構成されるオルガノイド化、高次構造を持つ組織の再現技術など、次世代に向けての分化誘導技術の核となる研究が進展している。

一方で、再生医療技術では分化誘導細胞の量産化技術、細胞ダメージの少ない移植用細胞の搬送・凍結方法など、実用化段階に向けた開発が進められている。

第3期の現在においては、次世代技術のみならず、実用化に向けた周辺技術の発明が出現してきた。iPS細胞が発見されてから約15年がたち、多様に進展した研究にあわせ、我々CiRA知財グループでも多様な出願の在り方が求められている。

(3) CiRAの知財管理について

CiRA医療応用推進室知財グループは、CiRAのミッションであるiPS細胞研究の普及と実用化を、特許を中心とする知的財産で支援する専任部門である。国内の主要大学では産官学連携機能の一環として知的財産部門が設置される事が一般的となってきたが、大学内の一研究所に専任の特許部門がある事は非常に珍しいケースといえよう。

知財グループでは学生を含めた研究者約600名弱の旺盛な研究活動から生じる発明の特許出願、権利化等の知財管理に取り組んでいる。前段までに述べたように、iPS細胞研究が多様化し医療への実用化が進む中で、医師主導治験をはじめとする臨床研究の実施、研究成果に基づく大学発スタートアップ (ベンチャー) 企業の設立、ライセンスによる技術導出がこの数年間でますます活発になってきた。それに伴い従来のアカデミア知財部門にはな

い、新たな知財管理が求められている。

特に重視しているのが「知財の有効活用」を意識した知財管理である。ライセンスや、臨床研究等の実用化に向けたイベントと齟齬を生じない知財管理を行うため、関連の各部門・機関と連携し定期的な情報収集、関連知財の特定を行っている。

また、発明発掘・届出、新規出願、PCT出願、各国移行、オフィスアクション、分割出願等、特許出願から権利化までの各プロセスにおいて知財取扱いの判断が必要となった場合には、以下の判断材料を踏まえて最適な取り扱いを判断している。

【知財管理の主な判断材料】

- 特許について
 - ・ 事案に関連する特許の有無
 - ・ その時点でのクレーム・発明の内容、特許性
- ライセンシングについて
 - ・ 事案に応じたライセンスの必要性
 - ・ ライセンシングのスケジュール
 - ・ 実施許諾の種別（独占・非独占いずれのライセンスか）
 - ・ 実施許諾の範囲

さらに、大学発スタートアップ企業の支援を行う機関にとっても、知財は支援対象事業の価値を判断する大きな要素である。

このような活動のため、学内部門（京都大学の知財管理を統括する産官学連携本部知的財産部門および

びスタートアップ企業設立支援を担当する同本部出資事業支援機関）、学外関連機関（iPS細胞関連特許のライセンスを担当する株式会社iPSアカデミアジャパン、大学発スタートアップ企業支援を担当する京都大学イノベーションキャピタル株式会社等）と連携し、iPS研究の実用化を推進する適時・適切な知財戦略を目指している。（図7）

一般的に、製品をサポートする特許群（ポートフォリオ）は事業分野により大きく異なる。低分子医薬品では、事業において単一の化合物特許の重みが非常に高い。それとは異なり電機分野では1つの製品を数多くの特許群がカバーしている。再生医療分野の特許ポートフォリオはどちらかといえば電機分野に近く、1つの事業・製品を複数の多面的な特許群で保護する必要性がある。

CiRAの各プロジェクトの実用化に向けて緻密で漏れのない特許ポートフォリオの構築のため、また次世代に向けた新たな再生医療シーズを充実すべく、知財グループでは、定期的に保有知財の分析と知財戦略策定、次世代基盤技術の積極的な知財化を進めている。

(4) iPS細胞関連特許の知財活用

言うまでもなく特許は独占排他権である。しかしその一方で、先端技術分野では基盤技術関連特許のライセンスにより同業他社への活

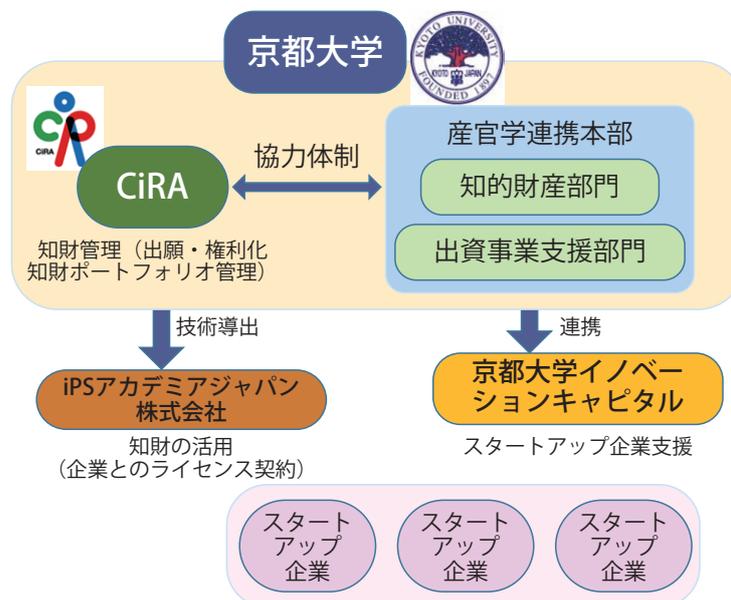


図7

用を促し市場を拡大するとともに、製品の差別化に必要な技術は独占する、いわゆるオープン&クローズ戦略を取るケースが見られる。

CiRAでは、世界中のアカデミアへの基礎研究の普及と、研究成果をできるだけ早く患者さんにお届けるための実用化の促進という2つの観点より、アカデミアとして企業のオープン&クローズ戦略とは異なる枠組みでの知財戦略、知財活用に取り組んできた。研究成果の知財化を進める一方、基盤技術は積極的な各国出願・分割出願等による広範な権利取得を目指す。また知財活用面では、アカデミア等の非営利機関の研究・教育目的使用については知財を無償開放し、世界各国の研究機関に安心して基礎研究を行っていただく。基盤技術に関する特許は非独占ライセンスで多くの企業に使用していただく。またライセンス条件に関しても、発明実施のステージ(研究開発段階か、製品販売段階か)、実施許諾の内容(創薬ツール用途か、再生医療用途か)等に応じた適切な条件でライセンスングを行っている(ライセンスングは主にiPSアカデミアジャパンが担当する)。

3. 再生医療が実現する未来に向けて——財団法人の設立

(1)「ストック」の長期的な運営に向けて

「再生医療用iPS細胞ストックプロジェクト」は、iPS細胞を用いた再生医療の軸になるプロジェクトとして進められてきた。これまでは国からの競争的資金によって運営されてきたが、長期的な推進のためには、プロジェクトを自律的に運営できる体制を整える必要がある。そこで、2020年度より、公益財団法人 京都大学iPS細胞研究財団へストックプロジェクトを移管することとした。

当財団では、医療用のiPS細胞の作製・提供のほか、iPS細胞や分化細胞の品質の検査や、企業との研究協力などを通じて、アカデミアでの研究成果が企業で事業化されるためのサポートを行っていく。

(2) ストック事業を支える知財

医療用iPS細胞を提供するためには、重要な課題である安全性、安定な品質、分化誘導効率の向上、これらの課題を克服する必要がある。CiRAでは様々なアプローチから研究開発を行い、これらの課

題を克服し、その成果を論文などで発表するとともに特許出願による知財化を進めてきた。

iPS細胞は当初、4因子(Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc)をレトロウイルスを用いて体細胞に導入し初期化していた。レトロウイルスは体細胞ゲノムDNAに外来遺伝子を組み込むため、その影響が懸念されていた。この課題に対処するため、レトロウイルスに代わって、体細胞ゲノムへの外来遺伝子組み込みを防ぐ安全性の高いベクターを用いた初期化が開発された。

また、4因子の中で用いられるc-MYCはがん遺伝子として知られ、過剰発現によるリスクが懸念されており、これに代わる安全性の高い初期化因子が求められていた。その後の因子の組合せの改良により現在ではc-MYCを用いないiPS細胞樹立方法が確立されている。

そして、当初は培養時に動物由来の材料を用いていたが、現在では培養液や足場材料の改良等、動物由来成分を用いない方法が確立されている。さらにはドナーさんから採取容易な血液からでも安定した樹立効率でiPS細胞作製可能な初期化因子の制御方法も確立している。

これらの研究開発の積み上げにより、医療用iPS細胞の提供体制が進みつつある。これらの改良研究はiPS細胞製造の基盤技術として特許出願され、財団のストック事業をサポートしていくこととなる。

以上述べてきたiPS細胞製造は、本論の冒頭に述べた移植しても拒絶反応を起こしにくいHLA型を持つ方から提供いただいた細胞からiPS細胞を樹立するための改良方法である。さらに今後は、ゲノム編集による拒絶反応リスクが少ないiPS細胞製造技術の開発も進めていく予定であり、関連特許は出願済みである(図8)。

財団によるストック事業はスタートしたばかりである。山中教授をはじめ多くの研究者の取り組みにより医療用iPS細胞提供の基盤技術は確立しつつある。しかしながらiPS細胞の普及にはコストダウン、安全性・品質のさらなる向上など新たな課題に直面している。研究者・iPS製造担当者の新たな挑戦を着実に知財化するために、我々知財担当者は今後もCiRA・財団、学内・学外関連機関との連携を強化して知財管理に取り組む所存である。

最後に、財団設立、ストック事業開始に伴い、複

展望

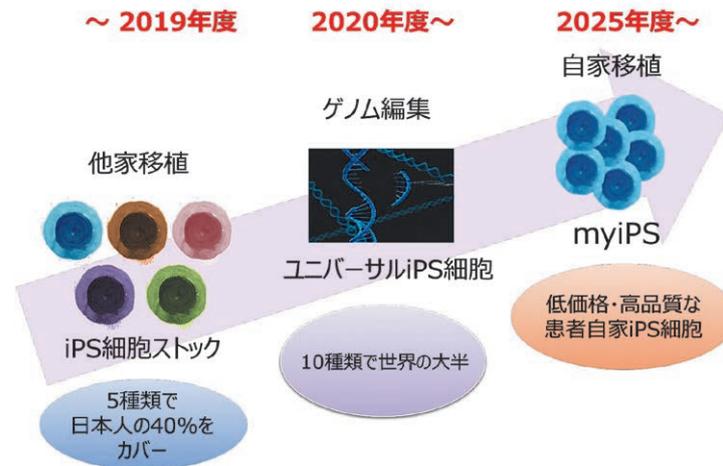


図8



財団ロゴ

公益財団法人

京都大学 iPS細胞研究財団



出願済み商標



図9

数の商標登録出願を行った(図9)。

今後は財団ブランドとしてストック事業と共にこれらの商標が使用されることとなる。多くの研究者の成果であるストック事業が品質の信頼性を培って、再生医療の実用化と普及に貢献することを願ってやまない。

profile

中川 美和 (なかがわ みわ)

弁理士

平成3年4月 大日本印刷株式会社(ライフサイエンス分野等の研究開発・特許出願を担当)

平成25年8月 京都大学産官学連携本部 知財・ライセンス化部門

平成28年6月 同iPS細胞研究所、平成30年7月より現職。

profile

志田 あやか (しだ あやか)

平成25年4月 数研出版株式会社 第五編集部(高校生物教科書・参考書を担当)

平成29年1月より現職