

令和2年12月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻835号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

化学

DECEMBER
2020
Vol. 75

12

特別解説 • Special reviews

ノーベル賞を読み解く

2020年 化学賞, 生理学・医学賞, 物理学賞

研究物語 • Research story

エステルが芳香環上で踊る!?

世界初! エステルダンス反応の開発



2020年ノーベル賞を読み解く 化学賞 Part 3

CRISPR-Cas9 関連特許

——有用な技術であるがゆえの権利の複雑さ

中務茂樹

特許業務法人せとうち国際特許事務所

PHOTO : maradaon 333/Shutterstock.com

2020年のノーベル化学賞の授賞テーマは、ゲノム編集ツール「CRISPR-Cas9」であった。本誌で「やさしいカガク特許講座」を連載中の中務先生が昨年に引き続き特別解説に出張し、受賞者をはじめとする多くの研究者の思惑が複雑に絡み合う特許戦略をやさしく解説する。

今年のノーベル化学賞が、ゲノム編集ツールである「CRISPR-Cas9」を開発した Emmanuelle Charpentier 博士と Jennifer A. Doudna 博士に授与されることになりました。このツールが医療や農業などの産業分野で幅広く役立つことから、多くの研究者が改良技術や応用技術の研究に取り組みました。その結果、まもなくいくつかのグループから多数の関連特許出願がなされ、複雑な権利関係が形成されました。

筆者は2019年1月号から、本誌に「やさしいカガク特許講座」という連載をしています。本稿ではその連載の出版版として、化学の研究者のみなさんにわかりやすいようにトピックスを切りだして「CRISPR-Cas9」関連特許の解説を試みたいと思います。関連特許出願全体の状況については、2018年末に松任谷優子弁理士が詳細に分析されていますので¹⁾、そちらをぜひ参照ください。

受賞者グループの特許出願

まずは図1を用いて、ノーベル賞受賞者グループの特許出願状況を説明します。Charpentier 博士、Doudna 博士らの論文²⁾が *Science* 誌の電子版で公開されたのは2012年6月28日ですが、彼女らはその1か月前の2012年5月25日にアメリカ仮出願 61/652,086 を済ませました。その後、2013年2月15日までに提出された合計4件のアメリカ

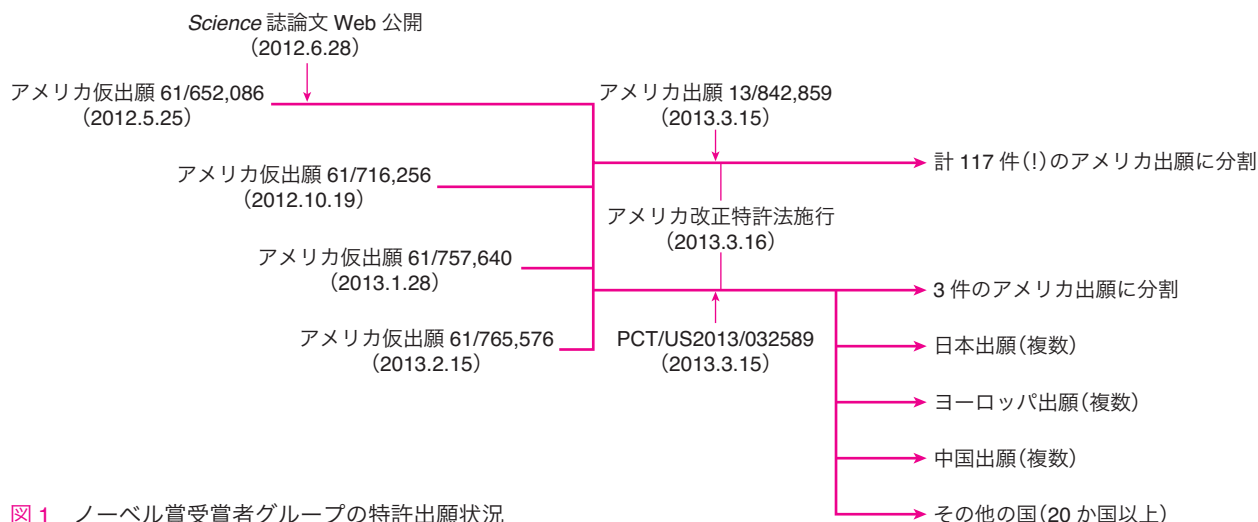


図1 ノーベル賞受賞者グループの特許出願状況

カ仮出願の優先権を主張して、2013年3月15日に国際出願 PCT/US2013/032589 を出願しました。アメリカ特有の「仮出願」は、のちの「本出願」で優先権を主張するための出願であって、この時点では請求項などの体裁は要求されません。また、優先権のしくみについては、筆者の連載第15回(2020年4月号)で解説していますので、参照ください。発明者は Doudna 博士、Charpentier 博士およびほかの5人であり、出願人は Doudna 博士らが所属していたカリフォルニア大学、一部の発明者が所属していたウィーン大学、そして所属大学(スウェーデンのウメオ大学)への譲渡義務がなかった Charpentier 博士(個人)の3者(以下、まとめて「UC」)です。

なお、国際公開公報 WO 2013/176772 A1 表紙(図2)の発明者および出願人(Inventors and Applicants)の欄には、筆頭発明者の Doudna 博士が含まれておらず、出願人(Applicants)のほうに記載されています。どうやらこれは出願時の誤記のようで、国際公開公報が発行された11日後に訂正されています。正確を期すはずの特許出願でなぜこんな凡ミスがあったのでしょうか? ポイントは彼女らの国際出願日の2013年3月15日です。実は、この日はアメリカ特許制度において特別な日だったのです。なぜなら、翌日の3月16日にアメリカの改正特許法(Leahy-Smith America Invents Act)が施行されたので、その前日の3月15日は旧法の適用を求める駆け込み出願が大量になされて、アメリカの多くの特許事務所が繁忙を極めた日だったのです。それで発明者の記載を誤ったのかもしれませんが。

そしてこの国際出願は多数の国に移行され、さらに各国で分割出願が繰り返されて件数を増やしていきました。アメリカでは国際出願経由の出願(計3件)に加えて、国際出願を経由せずに前記4件の仮出願に基づく本出願 13/842,859 が、やはり2013年3月15日に提出されましたが、そこから継続出願、分割出願を繰り返して多数の出願に分割され、なんと117件に分かれています。したがって、国際出願経由も含めて合計で120件のアメリカ出願がなされ、現在はそのうちの50件が登録されています。2020年に入ってからの出願も12件含まれていますので、今後もまだまだ分割されていきそうです。費用も労力も惜しまず、全力で権利化作業を進めている様子が窺えます。

その他のグループの特許出願

Charpentier 博士、Doudna 博士らの論文²⁾が公表されたのは2012年6月28日ですが、そこには真核細胞で標的遺

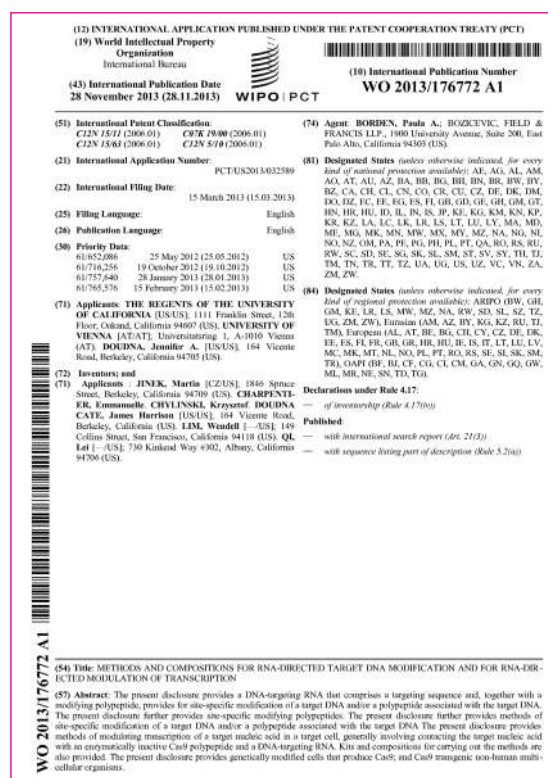


図2 国際公開公報 WO 2013/176772 A1 の表紙

伝子を切断した例は記載されていませんでした。そこで、多くのグループが真核細胞での実験に取り組み、Toolgen 社(韓国)が2012年10月23日に、Sigma-Aldrich 社(アメリカ:以下 Sigma 社)が2012年12月6日に、Broad 研究所、マサチューセッツ工科大学(MIT)、ハーバード大学(アメリカ)の3者(以下 Broad 研)が2012年12月12日に、それぞれ真核細胞で遺伝子の切断を行う方法に関して最初のアメリカ仮出願をしています。いずれも前記 Science 誌での論文²⁾の公表からわずか半年以内です。Toolgen 社は3件、Sigma 社は4件、Broad 研に至っては実に12件もの仮出願を行っていて、データが得られるたびにすばやく優先権を確保したことが窺えます。なおこれらの仮出願のうち、Sigma 社の1件と Broad 研の2件はアメリカ特許法改正施行前日の2013年3月15日に提出されており、ここでも駆け込み出願がされています。その翌日以降の仮出願に記載された発明に対しては、改正法が適用されます。

いずれのグループも多く多くの国に出願していますが、なかでも Broad 研は、17件の国際出願をしたうえで、日本に28件、ヨーロッパに35件、アメリカに61件と、各国に大量の特許出願をしています^{*1}。

表 1 UC 出願の請求項 165 と Broad 研特許の請求項 1 の比較

	原文	和 訳
UC 出願 13/842,859 号の請求項 165	165. A method of cleaving a nucleic acid comprising contacting a target DNA molecule having a target sequence with an engineered and/or non-naturally-occurring Type II Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) system comprising a) a Cas9 protein; and b) a single molecule DNA-targeting RNA comprising i) a targeter-RNA that hybridizes with the target sequence, and ii) an activator-RNA that hybridizes with the targeter-RNA to form a double-stranded RNA duplex of a protein-binding segment, wherein the activator-RNA and the targeter-RNA are covalently linked to one another with intervening nucleotides, wherein the single molecule DNA-targeting RNA forms a complex with the Cas9 protein, whereby the single molecule DNA-targeting RNA targets the target sequence, and the Cas9 protein cleaves the target DNA molecule.	165. 核酸の切断方法であって、標的配列を有する標的 DNA 分子を、エンジニアリングされたおよび／または天然に存在しない II 型 Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) システムと接触させることを含み、該システムが a) Cas9 タンパク質、および b) DNA をターゲティングする単一分子 RNA を含み、該単一分子 RNA が i) 標的配列をハイブリダイズした標的化 RNA と、 ii) 標的化 RNA をハイブリダイズしてタンパク質結合セグメントの二本鎖 RNA を形成する活性化 RNA を含み、 前記活性化 RNA と前記標的化 RNA が、介在ヌクレオチドを介して互いに共有結合でつながっており、 前記 DNA をターゲティングする単一分子 RNA が、Cas9 タンパク質と複合体を形成し、 それにより、前記 DNA をターゲティングする単一分子 RNA が標的配列を標的化し、Cas9 タンパク質が標的 DNA 分子を切断する、核酸の切断方法。
Broad 研特許 8,697,359 号の請求項 1	1. A method of altering expression of at least one gene product comprising introducing into a eukaryotic cell containing and expressing a DNA molecule having a target sequence and encoding the gene product an engineered, non-naturally occurring Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)—CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) system comprising one or more vectors comprising: a) a first regulatory element operable in a eukaryotic cell operably linked to at least one nucleotide sequence encoding a CRISPR-Cas system guide RNA that hybridizes with the target sequence, and b) a second regulatory element operable in a eukaryotic cell operably linked to a nucleotide sequence encoding a Type-II Cas9 protein, wherein components (a) and (b) are located on same or different vectors of the system, whereby the guide RNA targets the target sequence and the Cas9 protein cleaves the DNA molecule, whereby expression of the at least one gene product is altered; and, wherein the Cas9 protein and the guide RNA do not naturally occur together.	1. 一つ以上の遺伝子産物の発現を変更する方法であって、前記一つ以上の遺伝子産物をコードし標的配列を有する DNA 分子を含有し発現する真核細胞中に、エンジニアリングされたおよび／または天然に存在しない II 型 Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)—CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) システムを導入することを含み、該システムが、 a) 真核細胞中で作動可能な、標的配列とハイブリダイズする CRISPR-Cas システムガイド RNA をコードする一つ以上のヌクレオチド配列と作動可能に結合している第 1 の調節エレメント、および b) 真核細胞中で作動可能な、II 型 Cas9 タンパク質をコードするヌクレオチド配列と作動可能に結合している第 2 の調節エレメント、 を含む一つ以上のベクターを含み、成分 (a) および (b) は、前記システムの同一または異なるベクター上にあり、それにより前記ガイド RNA は標的配列をターゲティングし、Cas9 タンパク質が DNA 分子を切断し、それにより前記一つ以上の遺伝子産物の発現が変更され、かつ前記 Cas9 タンパク質および前記ガイド RNA は一緒に天然に存在しない、方法。

アメリカでの争い

アメリカ出願の出願日は UC 出願のほうが早かったのですが、Broad 研の出願は加速審査^{*2}を請求したので、UC 出願よりも早く 2014 年 4 月 15 日に特許されました(アメリカ特許第 8,697,359 号)。そして、審査中の UC 出願(アメリカ出願第 13/842,859 号)とのあいだで、2016 年 1 月 11 日にインターフェアレンス(抵触審査)の宣言がなされました。

ここで、アメリカの改正特許法について簡単に説明します。法改正前のアメリカは、他国が「先願主義」を採用するなか、世界で唯一「先発明主義」を採用していました。先願主義では先に「出願」した者に権利を与えるのに対し、先発明主義では

^{*1} 特許情報プラットフォームでの OPD (One Portal Dossier) 照会結果 (2020 年 10 月 9 日時点)。

^{*2} 先行技術調査の結果を提出し、わずかな追加費用(大学であれば 70 ドル)を支払うことで認められるアメリカの審査促進制度。本件では出願後わずか半年で特許された。

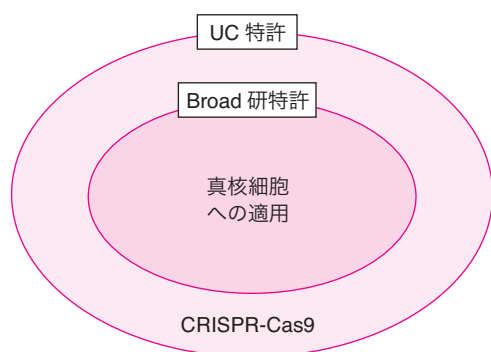


図3 アメリカにおける UC 特許と Broad 研特許の関係

先に「発明」した者に権利を与えます。そのため、法改正前であれば新規性判断の基準日が発明日までさかのぼっていたのが、法改正後には出願日基準で判断されてしまうので、前述のような駆け込み出願がなされたのです。先発明主義の場合、近い時期に同じ発明について複数の者が発明した場合、どちらが先に発明をしたかの審理がなされ、この手続きを「インターフェアレンス」といいます。インターフェアレンスでは、実験ノートを検証するなどして実際の発明日が審理されますが、膨大な証拠を調べますので、多大な労力と費用が必要になるといわれています。改正特許法で2013年に廃止されましたが、今回は Broad 研の仮出願の一部が法改正前だったので、ぎりぎりインターフェアレンスの対象になりました。

実際にインターフェアレンスで審理された、UC 出願の請求項165と Broad 研特許の請求項1を和訳(参考程度と考えてください)とともに表1に示します。

両者の請求項は、いずれも CRISPR-Cas9 システムに関するものですが、赤字部分が大きく相違します。Broad 研特許が「真核細胞」に限定されているのに対し、UC 出願にはそのような限定がありません。大まかにいえば、Broad 研特許が UC 出願の内側に含まれる「利用発明」〔連載第9回(2019年9月号)参照〕という関係にあるといえます。図3において、色の濃い部分には、両者の権利が重複して存在します。

インターフェアレンスの審理の結果、アメリカ特許商標庁は、2017年2月15日に両者の請求項のあいだにはそもそも抵触関係はないという決定をだしました。それに対して UC 側は連邦巡回控訴裁判所に訴えましたが、2018年9月10日にその訴えは退けられました。これは、両発明は別個のものだからそれぞれ特許されても構わないということであり、その後、UC 出願もアメリカ特許第10,266,850号として特許されました。論文発表後の短期間にいくつかのグルー

プが成功してはいましたが、CRISPR-Cas9 システムの真核細胞への適用は容易なことではないと判断されたようです。

今回のケースでは、真核細胞に適用することに商業的な価値があるので、実質的には UC 特許も Broad 研特許も、同程度に広いものになったといえます。しかし第三者から見れば、発明の実施に際して両者からのライセンス取得が必要になるので、技術の普及という点からは障害が増えたということになります。

ヨーロッパでの争い

ヨーロッパでも、UC および Broad 研のいくつかの出願が特許されました。そのうち、Broad 研のヨーロッパ特許2771468号に対しては、それが登録されたことに反対する異議申立が9者からなされました。

そこでの争点の一つは、発明者の問題です。Broad 研の出願は、12件のアメリカ仮出願の優先権を主張した国際出願 PCT/US2013/074819 をヨーロッパに移行したものでしたが、そのうちの4件の仮出願の発明者であったにもかかわらず、国際出願の発明者から外れた人物がいました。また、その発明者が所属するロックフェラー大学も出願人から外れていました。このことが問題とされ、Broad 研は4件の優先権を譲り受けていないという理由から、4件についての優先権主張は無効であると判断されて優先日が繰り下がりました。その結果、優先日が自らの *Science* 誌の論文³⁾の発表日より遅くなり、新規性を失って特許取消の異議決定がなされたのでした。これに対して出願人は審判(T844/18)を請求していましたが、その請求が却下されて特許取消決定が維持されたことが、2020年1月17日にヨーロッパ特許庁(EPO)のウェブサイトで発表されました⁴⁾。

実質的な発明者が外された特許は有効ではありません〔連載第7回(2019年7月号)参照〕。したがって、優先権の基礎となる出願において発明者であった人物を削除することは、その理由に合理性がなければリスクを伴います。通常は発明者の選定について審査で問題にされることはないのですが、本件のように特許の価値がきわめて大きなものになると、外された発明者や出願人が問題にすることがありますので、要注意です。発明に実質的に寄与した人を過不足なく認定することが大事ですが、明確な線引きができるようなものではなく、特許の価値が大きくなるほどこのような問題がでやすくなります。同様の争いは、本庶佑先生が2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞された免疫チェックポイント阻害剤の

アメリカ特許でも起こっています⁵⁾。

日本での争い

日本では、当事者どうしが争ったわけではありませんが、特許庁での審理結果に対する裁判が起こされました。Broad 研の特許出願（特願 2016-117740）は、2017 年 4 月 28 日に拒絶査定されました。これを不服として、拒絶査定不服の審判（不服 2017-13795 号）が請求されていましたが、2018 年 9 月 14 日に拒絶審決がなされました。これに対し、審決取消を求める訴訟が知的財産高等裁判所に提起されました。

出願の内容は、CRISPR-Cas9 システムで用いられるベクターに関するものであり、真核細胞に適用されるものです。審決では *Science* 誌に掲載された Charpentier 博士らの論文²⁾ に基づいて進歩性が否定され、真核細胞に適用したことで進歩性が認められたアメリカやヨーロッパよりも厳しい判断が示されました。また、本件の優先日（2012 年 12 月 12 日）のわずか 6 日前の優先日（2012 年 12 月 6 日）をもつ Sigma 出願 PCT/US2013/073307 号に記載された発明と同一であるとして、特許法第 29 条の 2 の規定^{*3} によっても拒絶されました。

知財高裁では進歩性についての判断はせず、特許法第 29 条の 2 の規定による理由を認める判断をしました。Sigma 出願に記載された内容からの相違点はあったのですが、出願時における技術常識を参照することにより導きだせるとして、拒絶審決が維持されました。なんと、たった 6 日の差で拒絶されてしまったのです。研究競争の厳しさを感じざるをえません。



今回、『化学』編集部からの依頼を受けてざっと CRISPR-Cas9 関連特許について調べてみましたが、ノーベル化学賞を受賞したグループの UC 特許は多くの国で広く認められているようです。一方、Broad 研特許はアメリカでは認められたものの、ヨーロッパや日本では厳しい判断がなされました。とはいえ、いずれのグループも世界各国で数百件もの特許出願をしており、そのうちのかなりの部分がすでに特許されていますので、実際の権利関係はきわめて複雑です。さらに、Toolgen 社や Sigma 社の特許出願もありますから、障害特

許の有無を判断する作業はたいへんです。

新しい技術が発表されても、特許権がここまで錯綜してしまったのでは、新技術を世の中に広める障害になってしまいます。パテントプール[連載第 21 回(2020 年 10 月号)参照]のように、関連特許のライセンスを取りまとめるしくみができるのが理想ですが、関係者の合意を取りつけるのは容易ではなさそうです。当面は争いが続きそうであり、今後の展開から目が離せません。

大学や公的研究機関の研究では、迅速に発表することがとても重要ですから、今回のようなことになるのは避けられません。かといって、特許的に有利な立場を得ようとして発表を遅らせたためにノーベル賞を獲り損なったのでは、本末転倒のように思います。CRISPR-Cas9 システムは、医療や食料問題で人類に大きな利益をもたらす可能性をもっているだけに、特許がその足かせにならないように祈るばかりです。

参考文献

- 1) 松任谷 優子, *LES JAPAN NEWS*, **59**(4), 19 (2018). 2) M. Jinek et al., *Science*, **337**, 816 (2012). 3) L. Cong et al., *Science*, **339**, 819 (2013). 4) “Decision in case T 844/18 on the CRISPR gene editing technology,” EPO (<https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/communications/2020/20200117.html>). 5) 西口博之, *パテント*, **72**(11), 48 (2019).

なかつかさ・しげき ● 特許業務法人せとうち国際特許事務所
代表社員弁理士、岡山大学非常勤講師、知的財産高等裁判所専門委員、
1961 年岡山県生まれ、1987 年京都大学大学院工学研究科修士課程
修了、(株)クラレ、特許事務所を経て、2008 年せとうち国際特許事
務所を設立。＜趣味＞家庭菜園、犬の相手

^{*3} 先願が公開される前に後願が出願された場合に、先願の明細書に記載された発明と同一の発明については、後願は特許を受けることができない旨を定めた規定。