

ゲノム編集技術の知財と国際動向

橋本 一憲

現在、我が国では、ゲノム編集技術に関し、農業、工業、医療など、さまざまな産業応用を目指した国家プロジェクトが進行している。農業分野では、すでに、ゲノム編集により優れた形質が付与された植物や魚類が生み出されており、社会実装に向けた大きな進展もみられている。その一方で、ゲノム編集の基本技術については、海外アカデミアを中心とした複数の主体が、主要国を中心に、次々と基本特許を成立させており、米国では、基本特許を巡るアカデミア同士の特許紛争にまで発展している。国家プロジェクトで生み出されたゲノム編集成果物を産業応用しようとした場合、これら基本特許に如何に対処していくかという問題は避けて通ることができない。そこで、本稿では、ゲノム編集技術の基本特許の国際的な動向について解説するとともに、それら基本特許が我が国の農業に与える影響と対策について考察する。

ゲノム編集技術の基本特許の動向

CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術は、部位特異的にゲノムを改変する画期的な技術であり、中でもCRISPR/Cas9は、将来、ノーベル賞の受賞技術となることが確実視されている。CRISPR/Cas9は、もともとは古細菌などがもつ獲得免疫機構として見いだされたものであるが、配列認識モジュールとしてガイドRNAを利用し、切断モジュールとしてCas9を利用している。ガイドRNAは、ゲノム上の標的部位のDNA配列と相補的な配列を持つ標的化RNA (crRNAとも呼ばれる) およびCas9との相互作用に関わるtracrRNAから構成されている。

研究ツールとしてのみならず、そのビジネスツールとしての価値の高さから、誰が、最初にCRISPR/Cas9を発明したのかについて、アカデミアのみならず、特許の世界でも、激しい争いが生じている。そして、その主役は、Doudna率いるカリフォルニア大学と、Zhang率いるブロード研究所である。

カリフォルニア大学は、標的化RNAとtracrRNAを、介在配列を挟んで結合させた「一分子ガイドRNA」を構成要素とするCRISPR/Cas9系の利用に関して広範な権利範囲を主張しており、一方、ブロード研究所の特許は、「真核細胞」におけるCRISPR/Cas9系の利用に関して広範な権利範囲を主張している。

CRISPR/Cas9のガイドRNAの形態としては、「一分子ガイドRNA」が用いられることが多く、また、農作物、ゲノム医療、実験動物などのへの応用が目指されているゲノム編集成果物の対象は、植物や動物(ヒトを含む)などの「真核細胞」である。したがって、両者の特許は、いずれもきわめて大きなビジネス的価値を持っている。

世界に先駆け、米国でいち早く基本特許を成立させたのはブロード研究所(米国特許8,697,359号など、優先日2012年12月12日、共同出願人: マサチューセッツ工科大学)であるが、カリフォルニア大学の出願(米国出願13/842859号、優先日2012年5月25日、共同出願人: ウィーン大学、Charpenitier)も米国の特許審査過程で特許性が認定されたことから、この両者の間で、いずれが早く発明したのかについての特許紛争(インターフェアレンス)が2016年1月に開始された。

この争いにおける発明日の優劣は、「カウント」と呼ばれる発明概念を対象として、両者の証拠に基づいて判断されるが、特許審判部が当初設定したカウントは、「真核細胞」におけるCRISPR/Cas9の使用に関するものであった。これに対して、カリフォルニア大学側は、設定されたカウントでは、発明日に関する自己の最良の証拠の提出が不可能となり不適切であるとして、カウントを「一分子ガイドRNA」の形態のCRISPR/Cas9の使用に変更するよう求めた。

一方、ブロード研究所側は、自己の特許の権利主張が「真核細胞」に限定されており、カリフォルニア大学の特許の内容とはそもそも異なり、自明ではないから、事実上、特許の抵触は存在しないと主張した。ブロード研究所よりも早い出願日を持つカリフォルニア大学の特許にも、当初より、真核細胞へのCRISPR/Cas9の使用可能性に関する記載は存在したが、ブロード研究所は、自己の発明が、カリフォルニア大学の発明に照らして自明でない証拠の一つとして、カリフォルニア大学の主発明者であるDoudnaの過去の発言などを調査し、当時、真核細胞で機能させることの困難性を語っていたことなどを引用した。その他、両者からさまざまな主張と反論がなされたが、特許審判部は、最終的に、ブロード研究所側の主張を認め、特許の抵触は存在しないとの審決を下した。その後、この審決に不服のカリフォルニア大学は、

米国連邦巡回控訴裁判所に対して訴訟を提起したものの認められず、2018年9月に、特許審判部の審決を維持する旨の判決がなされた。これにより約2年半にわたる両者の激しい争いは幕を閉じた。

ところが、その約9か月後の2019年6月、両者の間で2回目の特許紛争（インターフェアレンス）が始まった。今回、特許審判部が設定したカウントは、「真核細胞×一分子ガイドRNA」を対象とするCRISPR/Cas9の使用であり、対象となるブロード研究所側の特許群は、1回目の特許紛争とほぼ同一であったが（ただし、いくつかの特許と出願が追加されている）、カリフォルニア大学側は、1回目の特許紛争の対象となった特許出願は対象とされず、そのファミリー出願群（継続出願など）が対象となった。1回目の特許紛争では、両者のCRISPR/Cas9に関する権利主張が「真核細胞」の態様と「一分子ガイドRNA」の態様であったため、最終的に、その抵触が否定されたが、今回は、「真核細胞×一分子ガイドRNA」の態様に焦点を当てて優劣を決定しようというものである。本特許紛争については、本稿執筆時点（2019年8月、以下、同様。）では、両者から米国特許商標庁に対してそれぞれの主張を記載した申立書が提出された段階であり、今後、反論、再反論、口頭審理などの手続きを経て、審決が下されることになる。カリフォルニア大学側の主張においては、ブロード研究所の発明が自明であることに加え、発明者が不適切であることや審査過程で不正行為（不適切なデータ開示による審査官に対する欺瞞など）を行ったことも特許無効の理由としてあげられており、いかなる反論がなされるのか興味深い。両者の特許は、多くの主要国に出願されており、いずれも米国以外に、日本、欧州などで特許が成立している。

この両者の争いばかりが注目を集めてきたが、CRISPR/Cas9の基本特許に関しては、争いをしている両者よりも早い出願日（米国出願14/385241号など、優先日2012年3月20日）を持つリトアニアのヴィリニウス大学の存在もある。しかしながら、当初の出願に真核細胞での実施例がなかったことなどから、特許が成立した日米欧において、権利範囲が*in vitro*系に限定されている。こうして、CRISPR/Cas9に関する領土については、継続中の特許紛争はあるものの、真核細胞における利用についてブロード研究所が、一分子ガイドRNAを用いた態様についてカリフォルニア大学が、*in vitro*における利用についてヴィリニウス大学が、それぞれ獲得するという構図が見えてきている。

なお、争いをしている両者の間の優先日を持つツールジェン社（米国出願14/438098号など；優先日2012年10

月23日）やシグマアルドリッチ社（米国出願14/649777号；優先日2012年12月6日）の存在もあるが、いくつかの主要国での特許取得には成功したものの、米国では、いまだ特許が成立していない（本稿執筆時点）。

これら基本特許の実施権の獲得については、農業分野ではダウ・デュポン社が先行している。ダウ・デュポン社はヴィリニウス大学の特許の独占実施権に加えて、カリフォルニア大学の特許についても、そのスピンアウトベンチャーであるカリブー・バイオサイエンス社を介して、クロスライセンスにより農業分野の独占実施権を獲得している。すでに、CRISPR/Cas9を利用した最初の農業製品として優良ワキシコーンを開発し、米国農務省（USDA）から従来の遺伝子組換え作物と同様の規制の対象とはならないとの回答が得られたことから、米国の農業従事者向けに商品化を目指すとしている。デュポン社には遅れたものの、モンサント社（バイエル社が買収）も、ブロード研究所から農業分野の非独占実施権を獲得している。

TALENs CRISPR/Cas9より一世代前のTALENsについては、マルティン・ルター大学ハレ・ヴィッテンベルクのBonasら個人（米国特許8,470,973号など、優先日2009年1月12日）と、Voytasらを発明者とするミネソタ大学（米国特許8,586,363号など、優先日2009年12月10日、共同出願人：アイオワ州立大）がそれぞれ特許を所有している。両者の特許は、国により多少の広狭があるものの、現在主流となっているTALEドメインにFokIを融合させた形態を含む広範な権利範囲を形成しており、いずれも日米欧で特許が成立している。

CRISPR/Cas9とは対照的に、TALENsについては、基本特許の実施権者間の合意により、その産業応用分野によって特許の領土分割が行われている。主として治療分野についてはミネソタ大学側（実施権者であるセレクトイス社）が、それ以外の分野については、Bonasら側（実施権者であるサーモフィッシャー・サイエンティフィック社）が、第三者へのサブライセンス権も含めた独占的な実施権を獲得している。農作物については、セレクトイス社の子会社のカリクスト社を窓口として第三者はライセンスを取得することができるが、同社は、TALENsを使用したゲノム編集作物の開発も進めており、すでに、ゲノム編集で品種改良した大豆から採取した大豆油「Calyno™」の米国での販売を開始している。

基本特許が農業分野の社会実装に与える影響と対策

研究段階 上記基本特許の存在は、ゲノム編集技術を利用した農業分野の研究開発にどのような影響を与え

るであろうか？特許権者側は、大学や公的研究所などの非営利機関での研究におけるゲノム編集技術の利用については制限しないとの立場をとっている。実際、CRISPR/Cas9やTALENsについては、カリフォルニア大学のDoudna、ブロード研究所のZhang、ミネソタ大学のVoytasを含む多くの研究者が、非営利団体であるアドジーン社を介して、MTA（有体物移転契約）により研究室で作製したプラスミドの無償供与を行っている。また、ブロード研究所、および農業分野におけるヴィリニウス大学とカリフォルニア大学の特許の独占実施権を持つダウ・デュポン社も研究上の利用を制限しないとしている。よって、事実上、現在、非営利機関においては自由な研究上の利用が担保されていると言えよう。

なお、営利機関では、自ら特許権者からライセンスを取得しない場合には、リスク管理上、正規リサーチライセンスを受けている企業の製品やサービスを利用することが考えられる。

産業応用段階 産業応用段階では、自己のビジネス上の行為が、上記基本特許の効力範囲となる場合には、原則として、特許権者またはサブライセンス権を持つ実施権者から、コマーシャルライセンスを取得する必要がある。農業分野においては、CRISPR/Cas9の実施権の獲得で先行しているダウ・デュポン社は、技術の囲い込みを行う意図はなく、第三者にライセンスを行う場合でも法外なライセンス料を要求しない方針を示している。さらに、独占実施権を持つヴィリニウス大学の基本特許およびクロスライセンスを行っているカリフォルニア大学の基本特許のみならず、ブロード研究所の基本特許についても、ダウ・デュポン社（現在の交渉窓口は、子会社のコルテバ・アグリサイエンス社）を通じて、非独占ライセンスの交渉を行うことが可能となった（ブロード研究所側を窓口としても、同様の交渉が可能である）。タバコ以外の作物について、幅広くライセンスを行うことが可能であることを表明していることから、同社は、今後、CRISPR/Cas9を利用したい第三者へのライセンスにおける主要窓口として機能することになる。

一方、TALENsの基本特許については、上記の通り、セレクトイス社の子会社のカリクスト社を窓口として、農業分野におけるライセンスを取得することができる。

国産ゲノム編集技術の開発と戦略的活用

海外勢に対抗すべく、我が国でも、国産ゲノム編集技術の開発を、国をあげて進めており、CRISPR/Cas9やTALENsについてはすでに強力な応用技術がいくつか開発されている。

CRISPR/Cas9の部位特異的なDNAの切断においては、標的DNAの下流に存在するPAMに対するCas9の認識が必要とされるが、東京大学の濡木らは、CRISPR/Cas9の結晶構造解析により、Cas9のPAM認識機構の詳細を解明するとともに、Cas9の特定の部位に変異を導入することにより、Cas9が認識可能なPAM配列を広範化することに成功した¹⁾。これによりゲノム上のより多くの部位を標的にゲノム編集を行うことが可能となった。なお、濡木らによる一連の研究成果を基に、エディジーン社が設立されている。

また、ゲノムの改変にCas9のヌクレアーゼ活性を利用しないシステムも開発されている。神戸大学の西田らは、Cas9のヌクレアーゼ活性に代えて、デアミナーゼによる脱アミノ化反応機構を採用するTarget-AIDと呼ばれるシステムを開発した²⁾。Cas9のヌクレアーゼ活性による切断と修復を利用したシステムでは、切断部位周辺に多様な変異が生じやすいが、このシステムによれば、標的DNAにおいて狙った点変異を高効率に導入することができ、高度なゲノム情報の編集が可能となった。バイオパレット社が、この技術を基盤としたビジネスを展開している。

TALENsについては、広島大学の山本らが、反復ドメインの34アミノ酸における4番目と32番目のアミノ酸に一定の規則性によるバリエーションを持たせたPlatinum TALENsを開発し、切断活性を飛躍的に向上させることに成功している³⁾。理化学研究所の岡田らも、同様に、切断活性を飛躍的に向上させたSuper TALENsを開発している。

さらに、CRISPR/Cas9やTALENsとは異なる新たなゲノム編集技術も開発されている。植物オルガネラ遺伝子発現に働くPPR (pentatricopeptide repeat) タンパク質はそれぞれが異なる配列に作用するDNAまたはRNA結合タンパク質として働くことが知られているが、九州大学の中村らは、その核酸認識コードを解読し、新たなゲノム編集ツールとしての開発を進めている⁴⁾。PPRには、TALENsの基本特許の効力は及ばないと解されることから、純国産のゲノム編集基盤技術としての利用に期待が高まっている。なお、中村らの研究成果を基にエディットフォース社が設立され、農業分野を含む幅広いバイオ産業への応用に向けた開発が行われている。

また、最近になり、国産CRISPR/Cas系も開発された。大阪大学の真下らは、クラス1のI型CRISPR/Cas系であるCRISPR/Cas3を利用して真核細胞における内因性遺伝子のゲノム編集に成功した（2018年11月28日、日本分子生物学会）。そして、この研究成果を基に、C4U

社が設立され、本格的なビジネスが開始された。CRISPR/Cas3には、オフターゲット作用の低さなどさまざまな技術的利点があり、しかも、CRISPR/Cas9の基本特許に抵触しないと考えられることから、今後、ガイドRNA誘導型の国産ゲノム編集技術として、その利用が加速されていくであろう。

このように、海外勢が保有するZFNs, TALENs, CRISPR/Cas9の基本特許に抵触しない国産技術も開発されてきていることから、実施料や他者による排他的実施権の獲得などにより海外基本特許の利用に障害がある場合には、国産ゲノム編集技術で対応を行うことも十分に考えられよう。

おわりに

農業分野におけるゲノム編集成果物の社会実装には、基本特許を巡る動向や国産ゲノム編集技術の開発状況のみならず、その規制の在り方などさまざまな問題が影響する。特に、従来の遺伝子組換え作物と同様の規制（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の

確保に関する法律/カルタヘナ法など）の対象となるか否か（あるいはどの範囲で対象となるか）という問題やゲノム編集成果物に対する消費者意識は、その市場形成を左右し、ひいては企業の研究開発インセンティブに大きな影響を与える。これら問題をクリアして成功へと導くためには、刻々と変化する諸状況を適確に把握・分析しながら、産官学が知恵を出し合って研究開発、知財、規制を含む総合的な国家戦略を構築し、連携をとって行動に移していくことが不可欠である。

この意味で、現在進行している国家プロジェクトは、海外勢に先を越された基本技術に対して如何に対応し、そして如何に我が国の産業の発展に結び付けていくのかを示す重要なモデルケースとなっている。

文 献

- 1) Nishimasu, H. *et al.*: *Science*, **361**, 1259 (2018).
- 2) Nishida, K. *et al.*: *Science*, **353**, aaf8729 (2016).
- 3) Sakuma, T. *et al.*: *Sci. Rep.*, **3**, 3379, (2013).
- 4) Yagi, Y. *et al.*: *PLoS ONE*, **8**, e57286, (2013).