

国立国会図書館 調査及び立法考査局

Research and Legislative Reference Bureau
National Diet Library

論題 Title	ゲノム編集技術の知的財産権問題
他言語論題 Title in other language	Issues of Intellectual Property Rights of Genome Editing Technologies
著者 / 所属 Author(s)	橋本 一憲 (HASHIMOTO Kazunori) / 弁理士・セントクレ スト国際特許事務所副所長
書名 Title of Book	ゲノム編集技術—最前線で生じつつある課題と展望— 科 学技術に関する調査プロジェクト報告書 (Genome Editing Technologies: Issues arising on the frontline and future prospects)
シリーズ Series	調査資料 2021-4 (Research Materials 2021-4)
編集 Editor	国立国会図書館 調査及び立法考査局
発行 Publisher	国立国会図書館
刊行日 Issue Date	2022-02-22
ページ Pages	—
ISBN	978-4-87582-887-7
本文の言語 Language	日本語 (Japanese)
摘要 Abstract	—

- * この記事は、調査及び立法考査局内において、国政審議に係る有用性、記述の中立性、客観性及び正確性、論旨の明晰（めいせき）性等の観点からの審査を経たものです。
- * 本文中の意見にわたる部分は、筆者の個人的見解です。

科学技術に関する調査プロジェクト2021シンポジウム

ゲノム編集技術
—最前線で生じつつある課題と展望—

「ゲノム編集技術の知的財産権問題」

令和3年 **9月24日(金)**

14:00～17:00

※Webex によるウェビナー形式（オンライン）で開催

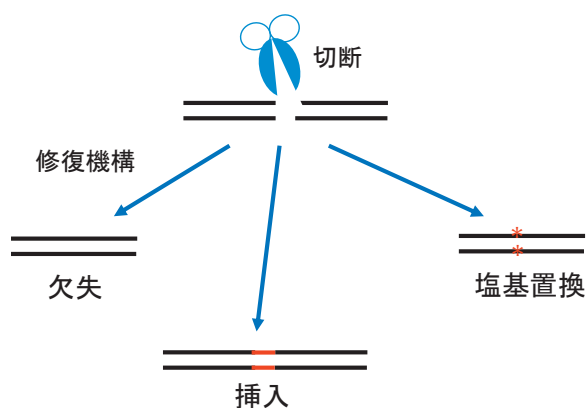
SIPゲノム編集プロジェクト知財担当
特許業務法人セントクレスト国際特許事務所
代表社員（副所長） 弁理士
橋本 一憲

1

スライド 1

ゲノム編集

人工制限酵素



2

スライド 2

ゲノム編集技術の発展

第一世代
1996

TATGCCTAATGCCATCGTCCGAGGTGCAGGGTTCAGTCCGA
ATACGGATTACGGTAGCAGGCCATCCACGTCCCAAGTCAGGCT

ZFNs

DNA認識ドメイン ヌクレアーゼドメイン

第二世代
2010

TATGCCTAATGCCATCGTCCGAGGTGCAGGGTTCAGTCCGACTGA
ATACGGATTACGGTAGCAGGCCATCCACGTCCCAAGTCAGGCTGACT

TALENs

第三世代
2012

TATGCCTAATGCCATCGTCCGGTGCAGGGTTCAGTCCGACTGA
ATACGGATTACGGTAGCAGGCCATCCACGTCCCAAGTCAGGCTGACT
GCCAUCGUCGGUGAGGUGC

CRISPR-Cas9

ガイドRNA

出典: 山本卓ら, ウイルス, 第64巻, 第1号, P76
(筆者が用語を追記の上掲載)

3

スライド 3

1. ゲノム編集基本特許 の国際的状況

4

スライド 4

CRISPR-Cas9

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

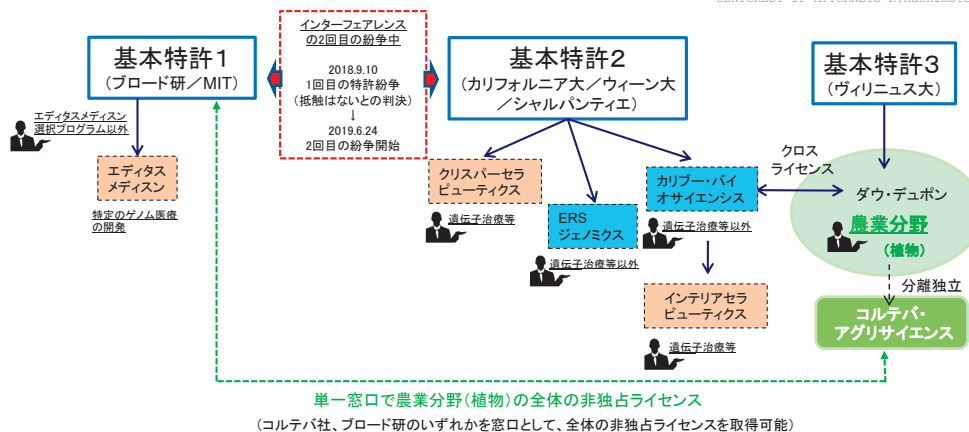
- ① ジェニファー・ダウドナ博士とエマニュエル・シャルパンティエ博士がノーベル化学賞を受賞
- ② 大学同士が特許紛争を行っている。
- ③ 基本特許に対して、超高額なライセンス契約が次々と締結されている。

5

スライド 5

CRISPR-Cas9の基本特許の実施権

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto



【 ライセンス例 】

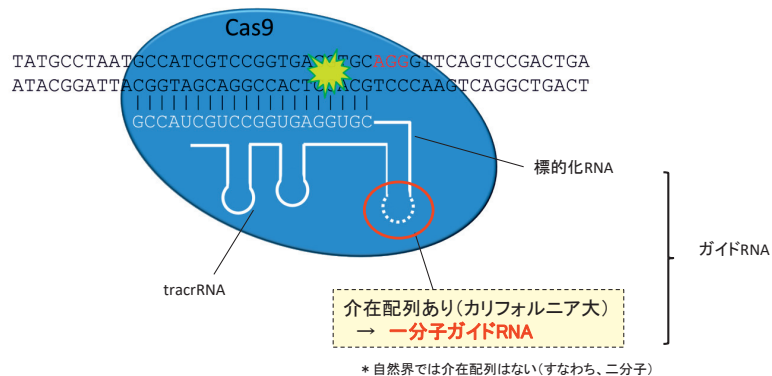
- **クリスパー・セラピューティクス** → **パーテックス**・・・ライセンス料(アップフロント: \$1億500万/マイルストーン: \$25億2000万+ロイヤリティー)
治療標的(嚢胞性線維症・異常ヘモグロビン症+最大6の標的)
- **エディタスメディシン** → **ジュノ・セラピューティクス**・・・ライセンス料(アップフロント: \$2500万/マイルストーン: \$6億9000万+ロイヤリティー)
治療標的(GAR-T, TCR)
- **セルジーン**へ(買収: \$90億)
- **ブリストル・マイヤーズ**へ(買収: \$270億)

6

スライド 6

カリフォルニア大開発CRISPR-Cas9の主要な特徴 (一分子ガイドRNA)

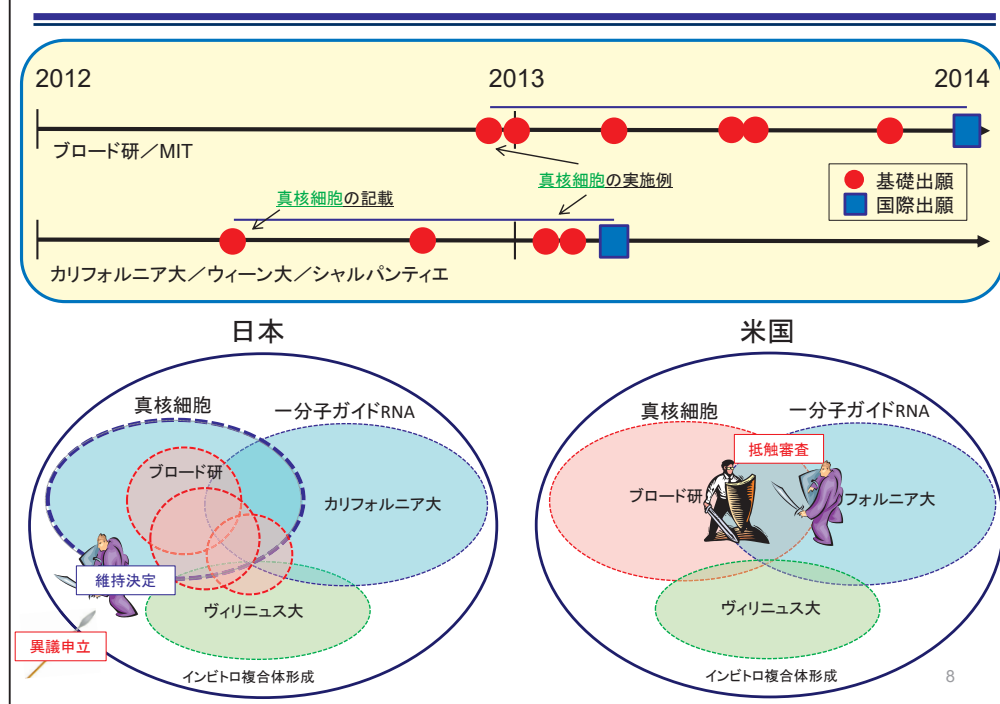
CENTREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto



7

スライド 7

CRISPR-Cas9出願の優先権の争いと成立特許の権利範囲



スライド 8

ブロード研究所は、なぜ基本特許を成立させられたか？

－ 審査過程で利用されたカリフォルニア大発明者の発言 －

CENTREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

カリフォルニア大学の出願明細書には、真核細胞におけるCRISPR-Cas9の利用に関する記載が存在。当初、審査官は、ブロード研究所のクレームは、新規性なしと指摘した。
(旧米国特許法102条(e)項)



しかし、ブロード研究所側は、

カリフォルニア大学のJennifer Doudnaが、自ら、

- ・当時、原核細胞のシステムをヒト細胞で機能させることの困難性を語っていた
 - ・ヒト細胞の試験ではFeng Zhangのチームに後れをとったと述べていた
- ことなどが文献などに記載されていることを証拠として引用。

(実際、上記の通り、出願への真核細胞のデータ追加のタイミングは、ブロード研究所の出願より遅れた。)



文献

- ①Jinek M. et al., RNA-programmed genome editing in human cells, Elife, 2, e00471, (2013)
- ②Colin Barras, Right on target: New era of fast genetic engineering, New Scientist, Magazine issue 2953, (2014)
- ③Jennifer Doudna, CRISPR Code Kicker, (2014), <http://www.ozy.com/rising-stars/jennifer-doudna-crispr-code-killer/4690>



特許が成立

9

スライド 9

まとめ(成立特許の権利範囲と特許紛争)

■カリフォルニア大

米国では、一分子ガイドRNAを利用したCRISPR-Cas9につき、特許を取得。ブロード研との間で2回目の特許紛争中(1回目は、両者の特許は抵触しないと判断された)。

日本では、さらに、CRISPR-Cas9の真核細胞への適用(一分子ガイドRNAに限定されない)につき、広範な特許を取得。この広範な日本特許に対しては、第三者より異議申立が行われたが、結局、特許は維持された(2021年5月28日)。

■ブロード研

米国で、CRISPR-Cas9の真核細胞への適用につき、広範な特許を取得。カリフォルニア大との間で2回目の特許紛争中(1回目は、両者の特許は抵触しないと判断された)。

日本では、減縮された権利範囲の特許群が成立。

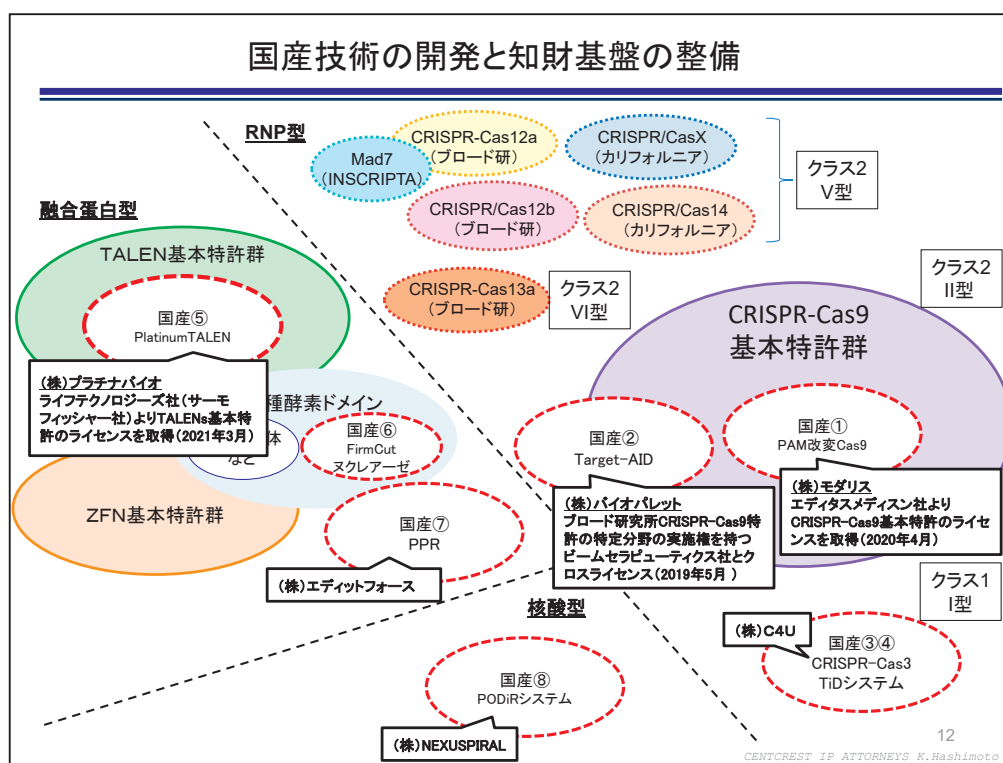
10

スライド 10

2. 国産技術の開発と知財基盤の整備

11

スライド 11



スライド 12

まとめ

- CRISPR-CasやTALENsについて、様々な基本技術、改良・応用技術がわが国で開発された他、独自のゲノム編集技術も開発され、国際的な特許化が行われている。
- 各国産技術を基盤として、ベンチャー企業が設立され、上場企業も登場した。
- 海外基本特許技術を利用する場合には、設立したベンチャー企業がライセンス取得し、ビジネスのための知財基盤の整備がなされた。

13

スライド 13

ゲノム編集技術を応用した作物

超多収イネ ※



イネの収穫量をもっと増やして低コスト化。

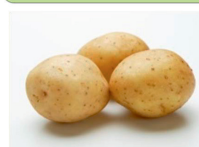
甘くて長持ち トマト

高GABAトマト



日持ちが良くなれば完熟してから収穫が可能になり、長距離輸送もできる。

芽が出て安心 ジャガイモ ※



新芽に含まれる天然毒素ソラニンやチャコニンが食中毒の原因。

赤色のシャイン マスカット ※



糖度が高く皮ごと食べられ、栽培しやすいシャインマスカットを、様々な色で揃えたい。

切っても涙の 出ないタマネギ ※



タマネギを切ると涙が出るのをなんとかしたい。

おとなしい マグロ



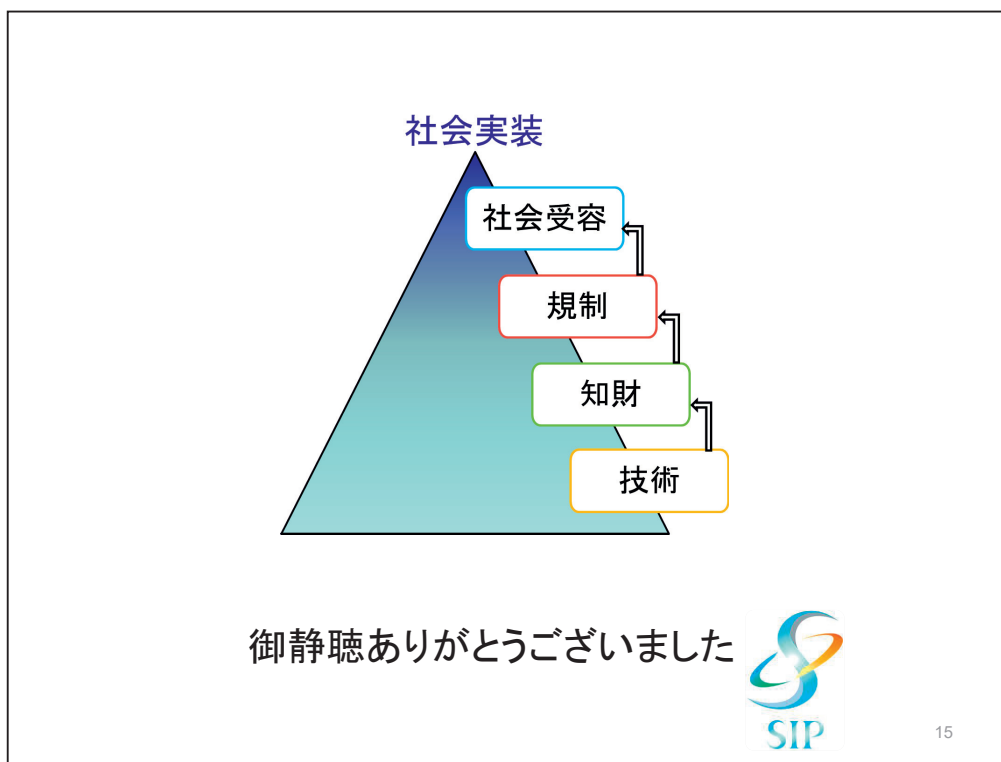
マグロは養殖中に網に衝突するなど約3割が死亡。

肉厚マダイ

農研機構
廣瀬咲子様より提供

14

スライド 14



スライド 15

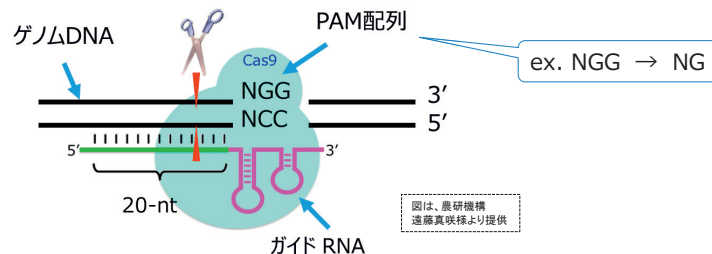


スライド 16

①改良CRISPR-Cas9系の国産特許(その1)

PAM認識改変……標的部位の拡張へ

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto



〔SpCas9〕 特許6628385(優先日:2017.5.31):東京大学

【請求項1】

配列番号1で表されるアミノ酸配列において、1335位、1219位、1322位、1111位、1135位、1218位及び1337位に変異を有するアミノ酸配列を含む配列からなり、且つ、ガイドRNAとの結合能を有するタンパク質であって、

1335位の変異がアルギニンのバリンへの置換であり;

1219位の変異がグルタミン酸のフェニルアラニンへの置換であり;

1322位の変異がアラニンのアルギニンへの置換であり;

1111位の変異がロイシンのアルギニンへの置換であり;

1135位の変異がアスパラギン酸のバリンへの置換であり;

1218位の変異がグリシンのアルギニンへの置換であり;

1337位の変異がスレオニンのアルギニンへの置換である、タンパク質。

〔SaCas9〕 特許6628387(優先日:2017.9.5)

〔FnCas9〕 特願2017-528723/再表2017/010543(優先日:2015.7.14)

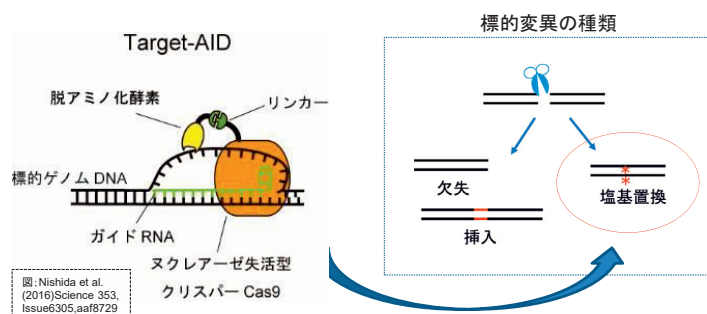
17

スライド 17

②改良CRISPR-Cas9系の国産特許(その2)

デアミナーゼ技術(Target-AID)……精密なゲノム編集へ

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto



特許6206893(優先日:2014.3.5):神戸大学

【請求項1】

二本鎖DNAの標的化された部位を改変する方法であって、選択された二本鎖DNA中の標的ヌクレオチド配列と特異的に結合する核酸配列認識モジュールと、核酸塩基変換酵素とが結合した複合体を、該二本鎖DNAと接触させ、該標的化された部位において該二本鎖DNAの一方の鎖を切断することなく、該標的化された部位の1以上のヌクレオチドを他の1以上のヌクレオチドに変換する又は欠失させる、あるいは該標的化された部位に1以上のヌクレオチドを挿入する工程を含み、

該核酸配列認識モジュールが、Casの2つのDNA切断能のうち、一方のみのDNA切断能が失活したCRISPR-Casシステムである、方法(但し、ヒト体内で行われる方法を除く)。

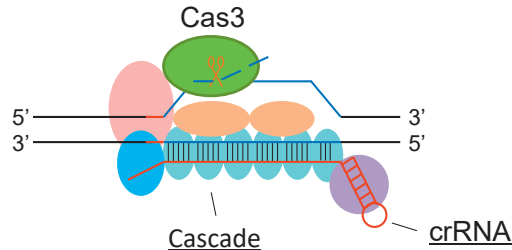
18

スライド 18

③クラス1 CRISPR-Cas系の国産特許(その1)

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

CRISPR-Cas3 ……新たなガイドRNA誘導型ゲノム編集系



特許6480647(優先日:2017.6.8):大阪大学

【請求項1】

内因性DNAが編集された真核細胞(ただし、ヒト体内に存在する状態の細胞、ヒト生殖細胞、およびヒト胚細胞を除く)を製造する方法であって、真核細胞(ただし、ヒト体内に存在する状態の細胞、ヒト生殖細胞、およびヒト胚細胞を除く)にタイプI-EのCRISPR-Cas3システムを導入することを含み、タイプI-EのCRISPR-Cas3システムが以下の(A)~(C)を含む方法
(A) Cas3タンパク質、該タンパク質をコードするポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、
(B) カスケードタンパク質、該タンパク質をコードするポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、および
(C) 内因性DNAを標的化するブレcrRNA、該ブレcrRNAをコードするポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドを含む発現ベクター

その他の複数のパテントファミリーあり

・特開2019-062921、特開2019-062922、特開2019-062923
→ これら出願は、様々なタイプのCRISPR-Cas3系を含む

19

スライド 19

④クラス1 CRISPR-Cas系の国産特許(その2)

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

I-D型 CRISPR-Cas(TiD)

国際公開2019/039417号(優先日:2017.8.21):徳島大学

1. 標的ヌクレオチド配列を標的化する方法であって、細胞中に、
(i) CRISPRタイプI-D関連タンパク質Cas5d、Cas6d、およびCas7d、またはこれらのタンパク質をコードする核酸、および
(ii) 前記標的ヌクレオチド配列に相補的な配列および該配列の前後にCRISPR遺伝子座に由来する共通繰り返し配列を含むガイドRNA、または該ガイドRNAをコードするDNAを導入することを含む方法。
2. 標的ヌクレオチド配列を改変する方法であって、細胞中に、
(i) CRISPRタイプI-D関連タンパク質Cas3d、Cas5d、Cas6d、Cas7d、およびCas10d、またはこれらのタンパク質をコードする核酸、および
(ii) 前記標的ヌクレオチド配列に相補的な配列および該配列の前後にCRISPR遺伝子座に由来する共通繰り返し配列を含むガイドRNA、または該ガイドRNAをコードするDNAを導入することを含む方法。
3. 標的遺伝子の発現を抑制する方法であって、細胞中に、
(i) CRISPRタイプI-D関連タンパク質Cas5d、Cas6d、およびCas7d、またはこれらのタンパク質をコードする核酸、および
(ii) 前記標的遺伝子の配列の少なくとも一部に相補的な配列および該配列の前後にCRISPR遺伝子座に由来する共通繰り返し配列を含むガイドRNA、または該ガイドRNAをコードするDNAを導入することを含む方法。

20

スライド 20

⑤改良TALENsの国産特許

CENTREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

PlatinumTALEN・・・高機能型TALEN

特許5931022(優先日:2013.8.9):広島大学

【請求項1】

DNA結合ドメインおよびDNA切断ドメインを含むTALENポリペプチドであって、
ここで、DNA結合ドメインとDNA切断ドメインは、40～50のアミノ酸からなるポリペプチドにより接続されており、
DNA結合ドメインは、34のアミノ酸からなる16～20のDNA結合モジュールをN末端側から連続的に含み、
N末端から4n-3番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せは、任意のn
に関して同一であり、
N末端から4n-2番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せは、任意のn
に関して同一であり、
N末端から4n-1番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せは、任意のn
に関して同一であり、
N末端から4n番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せは、任意のnに
関して同一であり、
N末端から4n-3番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せ、N末端か
ら4n-2番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せ、N末端から4n-1
番目のDNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せ、およびN末端から4n番目の
DNA結合モジュールにおける4番目のアミノ酸と32番目のアミノ酸の組合せは、互いに異なり、
ここで、nは、1～5の自然数である、ポリペプチド。

21

スライド 21

⑥新規酵素ドメインの国産特許

CENTREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

FirmCutヌクレアーゼ・・・新規ヌクレアーゼドメイン

特許6892721(優先日:2018.8.27):広島大学

1. 配列番号1の391～585位または配列番号3の389～579位に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドまたはその変異体ポリペプチドである、ヌクレアーゼドメイン、および核酸結合ドメインを含む人工核酸切断酵素。
2. 前記ヌクレアーゼドメインと前記核酸結合ドメインとの間に位置するリンカーをさらに含む、請求項1記載の人工核酸切断酵素。
3. 前記核酸結合ドメインが、ジンクフィンガー、TALE、CRISPR/Cas、またはPPRを含む、請求項1または2に記載の人工核酸切断酵素。
4.

22

スライド 22

⑥ 新型人工ヌクレアーゼの国産特許

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

PPR(pentatricopeptide repeat)・・・新型人工ヌクレアーゼ

特許5896547(優先日:2013.4.22):九州大学

【請求項1】

以下の式1の構造を有するPPRモチーフ:

【化1】

(Helix A)-X-(Helix B)-L

(式1中:

Helix Aは、 α ヘリックス構造を形成可能な部分であり; Xは、存在しないかまたは1~9アミノ酸長からなる部分であり; Helix Bは、 α ヘリックス構造を形成可能な部分であり;そして Lは、2~7アミノ酸長からなる部分である。)

を1個または2~30個含んでなるタンパク質であって、タンパク質に含まれる一のPPRモチーフ(Mn)が、

Helix Aの最初のアミノ酸を1番アミノ酸(1番A.A.)、そして4番目のアミノ酸を4番アミノ酸(4番A.A.)とし、そして

・PPRモチーフ(Mn)のC末端側に連続して次のPPRモチーフ(Mn+1)が存在するとき(PPRモチーフ間にアミノ酸挿入がないとき)、PPRモチーフ(Mn)を構成するアミノ酸の最後(C末端側)から2番目のアミノ酸;

・PPRモチーフ(Mn)とそのC末端側の次のPPRモチーフ(Mn+1)の間に1~20アミノ酸の非PPRモチーフが見いだされるときは、次のPPRモチーフ(Mn+1)の1番アミノ酸の2個上流、すなわち2番目のアミノ酸;または

・PPRモチーフ(Mn)のC末端側に次のPPRモチーフ(Mn+1)が見いだせないとき、もしくはC末端側の次のPPRモチーフ(Mn+1)との間に21アミノ酸以上の非PPRモチーフを構成するアミノ酸が見いだされる場合、PPRモチーフ(Mn)を構成するアミノ酸の最後(C末端側)から2番目のアミノ酸

を“ii”(-2)番のアミノ酸(“ii”(-2)番A.A.)としたときに、1番A.A.、4番A.A.、および“ii”(-2)番A.A.の3つのアミノ酸を、対象DNA塩基または対象DNA塩基配列に対応した特定のアミノ酸の組み合わせで有するPPRモチーフである、DNA塩基選択的に、またはDNA塩基配列特異的に結合可能なタンパク質であって、1番A.A.、4番A.A.および“ii”(-2)番A.A.の3つのアミノ酸の組み合わせを、対象DNA塩基または対象DNA塩基配列に応じたものとし、アミノ酸の組み合わせが、下記のいずれか:

(2-1) 1番A.A.、4番A.A.、および“ii”(-2)番A.A.の3つのアミノ酸が、順に、任意のアミノ酸、グリシン、アスパラギン酸であるとき、そのPPRモチーフは、Gに選択的に結合する;

.....

.....

(2-50) 1番A.A.、4番A.A.、および“ii”(-2)番A.A.の3つのアミノ酸が、順に、任意のアミノ酸、バリン、トレオニンであるとき、そのPPRモチーフは、Tに選択的に結合する;

に基づいて決定される、前記タンパク質(ただし、SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列、SEQ ID NO: 2のアミノ酸配列、SEQ ID NO: 3のアミノ酸配列、SEQ ID NO: 4のアミノ酸配列およびSEQ ID NO: 5のアミノ酸配列から選択される配列からなるタンパク質を除く。)。 23

スライド 23

⑦ 核酸型ゲノム編集系の国産特許

CENTCREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

PODiR(Partly Overlapping Direct Repeat)システム・・・一本鎖DNAゲノム編集系

特許6899564(優先日:2016.8.12):NEXUSPIRAL株式会社、国立研究開発法人産業技術総合研究所

1. (i)ゲノムDNAの任意のセンス鎖塩基配列に対して

(ia)内部の任意塩基配列が欠失してなる改変塩基配列、

(ib)任意塩基配列が挿入してなる改変塩基配列、若しくは

(ic)内部の任意塩基配列が他の塩基配列に置換してなる改変塩基配列

からなり且つ

前記センス鎖塩基配列の5'末端の塩基から、欠失、挿入、又は置換する前記任意塩基

配列の最も5'側の塩基の5'側隣の塩基までの塩基数、及び欠失、挿入、又は置換する

前記任意塩基配列の最も3'側の塩基の3'側隣の塩基から、前記センス鎖塩基配列の

3'末端の塩基までの塩基数が、40~300である、

一本鎖ポリヌクレオチド、及びその発現ベクターからなる群より選択される少なくとも1種を細胞又は生物に導入する工程を含む、ゲノム編集方法。

24

スライド 24

(参考) 関連ゲノム編集ベンチャー企業

CENTREST IP ATTORNEYS K.Hashimoto

国産① 株式会社モダリス

<http://modalistx.com/>

国産② 株式会社バイオパレット

<http://biopalette.co.jp/>

国産③ C4U株式会社

<http://www.crispr4u.jp/>

国産⑤⑥ プラチナバイオ株式会社

<https://www.pt-bio.com/>

国産⑦ エディットフォース株式会社

<https://www.editforce.jp/>

国産⑧ Nexuspiral株式会社

<http://nexuspiral.co.jp/>

25

スライド 25

パネリスト報告 3

ゲノム編集技術の知的財産権問題

セントクレスト国際特許事務所 副所長
弁理士
橋本 一憲

「ゲノム編集技術の知的財産権問題」というテーマで説明致します。

まず、ゲノム編集になじみのない方のために、ゲノム編集とはどのようなものか、簡単に御説明致します（スライド 2）。ゲノム編集技術は、人工的に作成した TALEN や CRISPR-Cas9 といった制限酵素をハサミとして用いて DNA を切断し、細胞内の DNA 修復機構にしたがって、DNA の欠失、挿入、置換などを行うものです。

このゲノム編集技術には世代があります（スライド 3）。第 1 世代は ZFNs、第 2 世代は TALENs といったものです。これらは、DNA を切断する制限酵素と、この制限酵素をゲノム上の切断したい部位に誘導するためのナビゲーションシステムとしての役割を果たす DNA 認識ドメインとを融合したもので、全てタンパク質で構成されています。

現在、爆発的に普及している CRISPR-Cas9 は、ナビゲーションシステム部分がガイド RNA、ハサミ部分が Cas9 であり、それらが複合体を形成しています。つまり、第 1 世代、第 2 世代とは異なり、核酸とタンパク質の複合体からなるシステムになります。ZFNs や TALENs を作成する場合、標的となる DNA のそれぞれの塩基に対応するペプチド⁽¹⁾を連結していく必要がありますが、これは大変な作業となりますが、第 3 世代の CRISPR-Cas9 では、標的となる DNA に相補的なガイド RNA を合成するだけで済み、どこを標的とした場合でも、Cas9 自体はそのまま使用することができます。ゲノム編集の効率のみならず、その製造のしやすさもあり、CRISPR-Cas9 は、最も使用されているゲノム編集技術となっています。

次に、ゲノム編集基本特許の国際的状況について、CRISPR-Cas9 を中心に御説明致します（スライド 5）。

先ほどお話がございましたように、2020 年、ジェニファー・ダウドナ（Jennifer Doudna）博士とエマニュエル・シャルパンティエ（Emmanuelle Charpentier）博士がノーベル化学賞を受賞しました。また、通常、大学同士は特許紛争を行ったりはしませんが、ダウドナ博士が在籍するカリフォルニア大学と、フェン・ジャン（Feng Zhang）博士が在籍するブロード研究所（ハーバード大学とマサチューセッツ工科大学が共同で設立）が、現在、特許紛争を行っています。米国では、どちらの発明が早いかを基準に、特許の有効性を見極めるインターフェアレンスという手続が米国特許庁に係属している状況となっています。このような争いを行っている間は、ノーベル賞は授与されないのではないかと、私は以前の講演で話をしていたのですが、予想に反して、特許紛争の係属中にノーベル賞が授与されました。

もう一つ特徴的なことがあります。特許は安定が重視されるため、特許紛争をしていると、第三者としてはなかなかライセンスを受けづらいのですが、このような状況にありながら基本

(1) アミノ酸が短い鎖状に連結した分子。アミノ酸が多数連結した大きな分子量のものはタンパク質。

特許に対して超高額なライセンス契約が次々と締結されています。これを具体的に見ていきます（スライド6）。

先程、江面先生も触れられましたが、基本特許は三つあります。カリフォルニア大学とブロード研究所、もう一つヴィリニウス大学が取得しています。それぞれがベンチャー企業を設立し、ベンチャー企業にライセンスして、ベンチャーが窓口となってビジネスを行っています。そして、ブロード研究所とカリフォルニア大学による発明日をめぐる特許の有効・無効の争いは、2016年から始まり、2018年に一旦は両者の特許は抵触しないということで終結したのですが、現在、2回目の紛争が始まって、米国特許庁に係属中です。

ヴィリニウス大学の方は、ダウ・デュポン社から分離独立したコルテバ・アグリサイエンス（Corteva Agriscience）社が窓口となって、農業（植物）分野のライセンスを一手に請け負っています。カリフォルニア大学の基本特許についても、農業分野については、コルテバ・アグリサイエンス社が独占的なライセンスを取得しています。さらに、ブロード研究所との間でも交渉が行われ、コルテバ・アグリサイエンス社かブロード研究所のいずれかを窓口として、基本特許全体について、農業分野の非独占的なライセンスを取得できるフレームワークが構築されました。ただし、ジーンドライブやタバコへの応用は除かれていたと思います。

一方、医療分野では、スライド6でピンクで示したように、カリフォルニア大学側は、インテリア・セラピューティクス（Intellia Therapeutics）社又はクリスパー・セラピューティクス（CRISPR Therapeutics）社が、ブロード研究所側は、エディタス・メディシン（Editas Medicine）社が、それぞれ基本特許のライセンス窓口となっていますので、両者と交渉する必要があります。ただし、エディタス・メディシン社が選択しなかった部分は、ブロード研究所が窓口となります。また、植物・医療分野以外では、カリフォルニア大学側は、ERS ジェノミクス（ERS Genomics）社又はカリブー・バイオサイエンシス（Caribou Biosciences）社がライセンス窓口となり、ブロード研究所側は、ブロード研究所自体がライセンス窓口となりますので、両社と交渉しなければならないという状況になっています。

なお、ライセンス料については、医療分野は特に高額です。例えば、クリスパー・セラピューティクス社は、かなり早い段階から、バーテックス（Vertex）社に対して、高額でのライセンスを行っています。特定の治療標的に限定されていますが、一時金で100億円を超えています。また、マイルストーンと言って、研究開発の進展に応じてライセンス料を受け取れる契約となっており、その金額は数千億円となっています。さらに、製品が販売された場合には、ロイヤリティーが支払われます。

エディタス・メディシン社も、ジュノ・セラピューティクス（Juno Therapeutics）社にライセンスしており、一時金だけでも数十億円、マイルストーンが700億円、さらにロイヤリティーが含まれます。この会社は、セルジーン（Celgene）社に買収され、その後、数兆億円規模でブリストル・マイヤーズ（Bristol Myers）社に買収されています。このように、医療分野では、ゲノム編集技術を扱うベンチャー企業が非常に高く評価されている例があります。

ここで、それぞれの基本特許の範囲について、少し技術の細かい話も含まれますが御説明致します。最初カリフォルニア大学が一分子ガイドRNAを開発しました。これは、スライド7に示すように、ガイドRNA部分は、天然ではtracrRNAと標的化RNAの二分子で構成されていますが、カリフォルニア大学は、その間に介在配列を入れて連結して一分子のガイドRNAにしました。この一分子ガイドRNAがカリフォルニア大学の基本特許におけるメインの

コンセプトとなります。

カリフォルニア大学の基本特許については、ブロード研究所との間で争いがあったのですが、どのような形で出願をして、最終的にどんな権利範囲になったかを御説明致します（スライド 8）。カリフォルニア大学は、出願を 2012 年に行っており、ブロード研究所の出願に先行しました。最初の出願後 1 年以内であればデータを追加できる制度がございますので、そのようなデータの追加を複数回行い、最終的に、国際出願を行っています。一方、ブロード研究所は、2013 年の少し前に最初の出願をして、その後、2014 年に国際出願しています。ここで重要な点は、ヒト細胞などの真核細胞⁽²⁾のデータは、ブロード研究所がより早く提出したことです。カリフォルニア大学は、最初の出願時には真核細胞のデータがありませんでしたが、当然、真核細胞でも実施できるということで権利範囲は真核細胞まで拡張して出願しました。通常、先行する出願に、同一発明に関する記載があると、後の出願は、そのままでは特許が認められません。しかし、本件では、ブロード研究所が広く特許を取得しました。

具体的に成立特許の権利範囲は、あくまでも米国での話ですが、カリフォルニア大学が一分子ガイド全体、ブロード研究所が真核細胞全体、ヴィリニウス大学は当初、細胞などを使用したデータが記載されていなかったため、無細胞系といいますが、インビトロ複合体形成⁽³⁾に限定されています。植物や動物の細胞は真核細胞ですので、使いやすい一分子ガイド RNA を真核細胞に使用するとするとブロード研究所とカリフォルニア大学の特許が絡んできます。この両者の特許については、争いをしている最中です。

では、日本ではどうかというと、一分子ガイド RNA 全体の特許をカリフォルニア大学が取得し、ヴィリニウス大学がインビトロ系の特許を取得しているのは同じですが、ブロード研究所は米国と比較して減縮されています。その一方で、カリフォルニア大学は真核細胞全体の権利を取得しています。このカリフォルニア大学の特許について異議申立てが行われたのですが、2021 年 5 月に異議申立てが否定されています。

このように、米国と日本では成立した特許の権利範囲が異なっています。欧州も日本と同じような形で、真核細胞についてもカリフォルニア大学が広い特許を取得する一方、ブロード研究所の権利範囲は減縮されています。ただし、両者の特許について異議申立てが次々と提出され、現在、継続中です。

ではなぜ、米国においては、ブロード研究所は真核細胞への適用に関して広い基本特許を成立させることができたのか（スライド 9）。当初、ブロード研究所の特許出願の審査段階では、カリフォルニア大学の出願に真核細胞への適用について記載されているので新規性はないと指摘されましたが、ブロード研究所はカリフォルニア大学側のダウドナ博士の過去の文献やホームページにおける発言などを念入りに調査し、ダウドナ博士が当初、ヒト細胞でシステムを機能させるのは困難であると述べていたとか、ブロード研究所のチームに遅れをとったと述べていたことを証拠として引用しました。カリフォルニア大学については、当初、真核細胞では実施可能性はなかったのではないかとということで、自らの発言が要因の一つになって真核細胞に関する発明のプライオリティがとれず、最終的にはブロード研究所の方が真核細胞全体の特許

(2) 核膜で囲まれた明確な核を持つ細胞。これに対して、核膜を持たず明瞭な輪郭の核が観察されないものは原核細胞。植物、動物の細胞は真核細胞。

(3) 生体外で (*in vitro*) 前述のナビゲーションシステム部分のガイド RNA とハサミ部分の Cas9 を結合したもの（核酸とタンパク質の複合体）を作成することを指す。

を取得したという形になっています。ただし、一分子ガイド RNA を利用した CRISPR-Cas9 については、最初の出願までプライオリティが認められてカリフォルニア大学が広く特許を取得しています。

まとめますと（スライド 10）、カリフォルニア大学は一分子ガイド RNA 全体の広い特許を米国で取得しました。日本ではさらに、CRISPR-Cas9 の真核細胞への適用についても広範な特許を取得しています。一方、ブロード研究所は、米国では CRISPR-Cas9 の真核細胞への適用について広範な特許を取得しましたが、日本では減縮されたという状況です。

このような海外のゲノム編集基本技術に対して、日本の国産技術はどういう形で対抗していったかをスライド 12 にまとめました。国家プロジェクトとして、様々なゲノム編集技術の開発が行われてきました。CRISPR-Cas9 に関しては PAM⁽⁴⁾ 認識が改変された Cas9 が開発されており、また、先ほどバイオペレット社のお話でしたが、Target-AID という塩基置換酵素を利用したゲノム編集技術⁽⁵⁾が開発されています。また、CRISPR-Cas9 ではない CRISPR-Cas システムや TALEN の応用技術が開発されており、さらに、TALEN でも ZFN でもない独自のゲノム編集技術も開発されています。

国産技術が基本特許の技術的範囲に入る場合はライセンスを受けなければならないため、例えば、モダリス社はエディタス・メディスン社からライセンスを受けていますし、バイオペレット社は、ブロード研究所のフェン・ジャン博士が創設者の一人となっているビーム・セラピューティクス（Beam Therapeutics）社とクロスライセンスを締結しています。TALEN の応用技術であるプラチナ TALEN については、プラチナバイオ社がライフテクノロジーズ（Life Technologies）社よりライセンスを受けています。このように国産技術については、知財基盤が整備されてきているのが現状です。

独自のゲノム編集技術の場合には、海外基本特許からのライセンス取得なしにビジネスが行われています。エディットフォース社の PPR⁽⁶⁾や C4U 社の CRISPR-Cas3⁽⁷⁾が該当します。

以上をまとめます（スライド 13）。CRISPR-Cas や TALENs については、様々な基本技術、改良・応用技術が我が国でも開発されていて、国際的な特許化が行われています。また、各国産技術を基盤として、ベンチャー企業が設立され、そこを通じてビジネスが行われています。モダリス社は令和 2（2020）年 8 月にマザーズに上場しました。また、海外基本特許技術を利用する場合には、設立したベンチャー企業がライセンスを取得し、ビジネスのための知財基盤の整備がなされています。

ゲノム編集技術を開発する先生だけでなく、先ほどの江面先生のように、その応用としてゲノム編集作物を開発されている先生もいらっしゃいます。例えば、GABA 高蓄積トマトや肉厚マダイなどは、ライセンスを受けながら最終製品まで開発されています（スライド 14）。社

(4) ガイド RNA が標的となる DNA 配列を認識する際に起点となる特定の塩基配列（Protospacer Adjacent Motif: PAM）。

(5) DNA を切断するのではなく、DNA の塩基を別の塩基に書き換えるゲノム編集技術。「DNA を切らずに書き換える新たなゲノム編集技術「Target-AID」の開発に成功」2016.8.5. 神戸大学ウェブサイト <https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2016_08_05_01.html>

(6) PPR は Pentatricopeptide Repeat の略であり、35 アミノ酸からなる繰り返し配列を指す。PPR タンパク質は、植物で発見された RNA 塩基配列特異的に結合する核酸結合タンパク質。「PPR タンパク質について」EditForce ウェブサイト <<https://www.editforce.co.jp/ppr/>>

(7) 「新しいゲノム編集ツール CRISPR-Cas3 の開発に成功」2019.12.6. 大阪大学ウェブサイト <https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191122_1>

会実装に向けて技術、知財、社会受容といった段階がありますが（スライド15）、江面先生のゲノム編集トマトは、かなり頂上の方に近づいているのではないかと思います。

（はしもと かずのり）