

【基調講演 2】

iPS 細胞基本特許を核とした
特許ライセンス活動

iPS アカデミアジャパン株式会社 取締役ライセンス部長 白橋 光臣

要 約

2006 年 8 月、京都大学山中伸弥教授らはマウス人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を樹立する方法 (初期化方法) に関する画期的な発明を世界で最初に公表しました。それ以来、国内外の多くの企業などが iPS 細胞技術を利用して創薬分野、医療分野等における新製品やサービスの実用化 (製品化) を目指し熾烈な研究開発競争を行っています。今回のセミナーでは、iPS 細胞技術の実用化の現状について簡単にご紹介させて頂くと共に、弊社における iPS 細胞基本特許を核としたライセンス戦略及びそれら特許の管理活用 (ライセンス活動) の一端をご紹介します。

目次

はじめに

1. iPS アカデミアジャパンの概要
2. iPS 細胞とは
3. iPS 細胞の実用化の現状と展望
4. iPS 細胞特許と関連特許
5. iPS アカデミアジャパンのライセンス活動

はじめに

白橋：先ほど京都大学の高尾先生から、iPS 細胞の特許の権利化にかかるいろいろな問題のご説明がございましたけれども、私のところではそれを効率的かつ迅速に活用することがミッションでございまして、そのあたりを iPS 細胞の実用化を取り巻く現状を含めてご説明させていただきます。iPS 細胞のいろいろな技術の権利化のところまでは大学で行われて、その後の知財の活用というところが我々の役割でございます。知財の評価管理を行い、知財の自己実施も行ってありますが、メインは技術移転ということでライセンス活動を進めているところです。

本日の講演の概要でございますが、会社の概要を紹介させていただいた後、繰り返しになりますけれども、簡単に iPS 細胞とはどんなものかというところと、iPS 細胞の実用化の現状と展望をご説明し、iPS 細胞特許と関連特許を簡単にご説明させていただいた後、弊社のライセンス活動についてご説明させていただきます。

1. iPS アカデミアジャパンの概要

会社概要

会社名:	iPSアカデミアジャパン株式会社 代表取締役社長 村山 昇作
所在地:	京都市上京区河原町通今出川下ル寝弁町448-5
資本金:	3億円 (設立:平成20年6月25日)
科学諮問委員会:	山中 伸弥 (CiRA所長) 垣添 忠生 (元 国立ガンセンター総長) 西川 伸一 (理化学研究所 特別顧問)
主たる業務:	・知的財産の管理・活用 (ライセンス部) ・iPS細胞の応用研究 (応用研究部) ・各種細胞販売等 (営業部) ・iPS細胞関連事業支援 (iPS細胞事業化支援室)
常勤員:	17名 (平成25年6月1日現在)



今から6年前に、山中先生がマウスの iPS 細胞を樹立したことが発表されました。その発表されたセルの投稿内容がノーベル賞受賞の基となった論文です。続いてヒト iPS 細胞の樹立が2007年に公表されました。その翌年、京都大学によって当社が設立されたわけです。

当社の概要ですけれども、本年6月25日で丸5年を迎えました。資本金は3億円で、科学諮問委員会のメンバーとして、山中伸弥先生 (CiRA 所長) と垣添忠生先生 (元 国立ガンセンター総長)、西川伸一先生 (理化学研究所 所長) の3名の先生に入っています。当社の主な業務としましては、設立当初の目的であります知的財産の管理・活用、iPS 細胞の応用研究、各種細胞の販売、さらにはこの4月から iPS 細胞の事業化支援が挙げられます。現在、常勤約 17

名でこの会社を運営しております。

当社は通常であれば、京都大学の内部 TLO (技術移転機関) の一部として設立されるものですが、いろいろな経緯があり大学の外に株式会社として置くということになり、法的な問題から一般社団法人 iPS ホールディングスを中間に据えて設立されております。三井住友銀行グループ様、大和証券グループ様から資金を頂いて運営しています。ただし、ガバナンスはすべて京都大学が持っておりまして、三井住友銀行様、大和証券様は議決権がない株主というところで参画していただいております。

当社はそのようなバックグラウンドで、京都大学からの iPS 細胞に関する基本特許の実施権を頂くと同時に、他の大学からも実施権を頂いて、いろいろな企業の皆様に特許権をライセンスすることがメイン業務です。その他、iPS 細胞や iPS 細胞由来の心筋等を販売する事業もしておりますし、最近では、大学との共同研究などもスタートしております。

2. iPS 細胞とは

iPS 細胞とはどんなものかというのは先ほどもご説明がありましたけれども、ヒトは受精卵から成長します。余剰胚で取り出して培養しますと ES 細胞になります。iPS 細胞はヒトの皮膚とか心臓の細胞とか、いろいろな分化細胞が山中 4 因子によってリプログラム (初期化) されて ES レベルと同様な機能を有する様にされた細胞です。先ほどから議論されてきましたけれども、ES 細胞と iPS 細胞はどこが違うかということ、この後は全く同じ道 (発生過程) を歩みます。

これは強引なまとめかも知れませんが、iPS 細胞はほとんど ES 細胞と同じ機能を有しますが、その優位性は倫理上・宗教上の抵抗が少ないとか、本人の細胞を使えるということで ES 細胞とは全く違って拒絶反応がなく利用ができます。また、疾患 iPS 細胞を使って、遺伝的な病態モデルを作ることができます。日本発の研究成果ということで、これらが iPS 細胞の優位性として考えております。

発明当初の初期化には約 50 日から 2ヶ月を要し、またレトロウイルスベクターを使用することで発癌性の問題がどうしても残るという手法でした。最近では発癌性の問題が少ないエピソームベクター法が多く利用されてきており約 1ヶ月の短期間で作製できる方向に変わってきております。

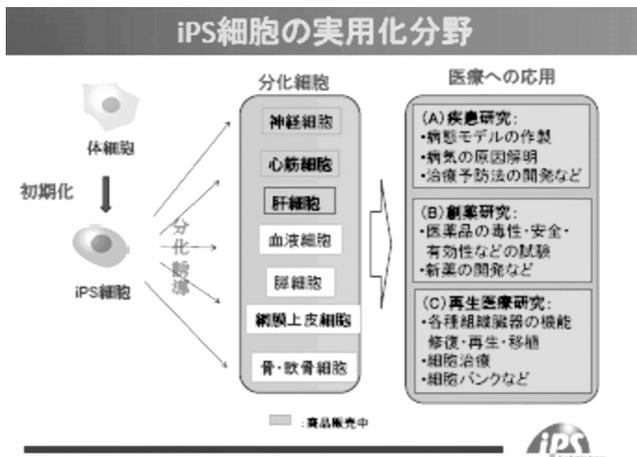
もともと初期化方法には、レトロウイルス、レンチウイルス、センダイウイルス等のウイルスベクターを用いる方法、プラスミドベクターの方法などの種々な方法が研究されてまいりました。遺伝子の数に関しましても、4 因子に限らず、1 因子でもできるし 0 でもできる、いろいろな方法が検討されて特許出願もされてきたわけですが、6 年経って実際に利用できる初期化方法が固まっています。特に安全で再生医療分野で用いる iPS 細胞については、レトロウイルスは使えないということで、プラスミド法とかセンダイウイルス法で、かつ因子も 4 因子にこだわらず、これにさらに因子をプラスした 6 因子とか 7 因子が再生医療分野で有望な方法であるとされています。一方、いろいろな学会で発表されている初期化方法を見ますと、レトロウイルス法が使われているものがまだまだ多いようです。

3. iPS 細胞の実用化の現状と展望

それでは、iPS 細胞の実用化の現状はどのようなかということです。まず、わが国の医薬品産業はいろいろな問題を抱えています。健保は赤字がひどいということで、これを解決するために現内閣では、健康を成長戦略の柱として位置づけて、再生医療製品の審査期間の大幅短縮、新薬の発見、新しい治療法の開発、医療費の抑制、雇用の促進を打ち出しました。

わが国の医薬品の赤字幅はどんどん増えています。今年の 4 月に再生医療推進法が成立して、我国も再生医療をバックアップしようということで、具体的には大学での研究助成等が出てまいりました。さらに、この 5 月 24 日の内閣閣議決定として、薬事法改正案と再生医療安全性確保法案が出てきましたが、聞くところによると法案の整備が上手くいってなかったということで、残念ながら今回ではなく次回の国会で審議される予定です。少し具体的に説明しますと、医薬品の市販までには非常に時間がかかるということで、今回の薬事法改正案では再生医療製品については仮承認制度のような形で、とりあえずは有効性は推定し、安全性だけ確認されれば条件つきで承認し、治験数を減らして短期間で承認しましょう、その後、市販後調査で改めて検証してさらに販売を続ける、というものです。また、安全性確保法案では、現在、iPS 細胞を再生医療に利用する場合には全部病院内で各種作業をしなければ駄目だということで非常にコストも高くなりま

す。これを企業へ外出しできるようにし、いろいろな作業が外部委託できるようにすれば効率よく、より安価に iPS 細胞が調製できることが期待されます。このような法制度のバックアップが準備されています。



さて、iPS 細胞の実用化については、iPS 細胞からいろいろな細胞が作製されており、神経細胞、心筋細胞、肝臓等が既に商品化されています。これらの応用として、疾患モデルによる疾患の研究、創薬研究、さらに少し遅れていますけれども、再生医療、この3つの大きな分野での応用研究が進められています。

創薬分野では、既に心筋細胞が使われて心毒性の評価、神経細胞については毒性の検討がされており、血管内皮細胞も発売され、肝細胞も発売されています。既に創薬分野では、結構 iPS 細胞の技術が使われているという状況です。具体的な例として、本日の午後講演予定のリプロセル社がこれらの製品を世界各国で既に販売しています。アメリカの CDI 社も製品を販売しており、この製品を当社が日本の総代理店として販売しておりますが、iCell (アイセル) というのが当社の商品です。その他の会社でも iPS 細胞由来のものが既に商品化されています。このように iPS 細胞がかなり使われだしたということがご理解いただけると思います。

創薬分野での国プロ (国家プロジェクト) については、特異的疾患 iPS 細胞を使った難病研究の中で患者さんから頂いた細胞から iPS 細胞を樹立してこれを利用して難病治療薬を作ろうというプロジェクトが既に2年前から稼働しております。具体的に iPS 細胞を樹立する役割は、先ほどの高尾先生が所属されています iPS 細胞研究所が担っております。これらの iPS 細胞を利用して各大学と企業が共同して難病の発病機構の解明とか治療薬の開発を進めております。既に5つの

分野で大学の先生が企業と連携しながら具体的な難病の治療薬の開発を現在進めております。

一方、iPS 細胞バンクは未だ小規模な形です。今年から理化学研究所等が核となって創薬用のバンクを、京大が iPS 細胞ストックを稼働しようとしています。米国では NIH やシルム (CIRM) がバンクを設立し、ヨーロッパも今年から具体的に動き始める状況です。

現在の iPS 細胞バンクの状況ですけれども、非常に限られた数のバンクしかまだできておりません。これらのバンクが本格的に動いてまいりますと、日本は200疾患以上の iPS 細胞がこれから5年間で準備されます。京都大学は先ほどご説明があったとおりです。アメリカでは NIH が創薬用細胞の作製で既に14百万ドルの資金で準備中ですし、カリフォルニア州では iPS 細胞を3,000株用意する動きがあります。ヨーロッパでは、イギリスでウェルカムトラストが健常人500株、患者500株で合計1,000株の iPS 細胞を作ろうとしています。EU が絡んでいるバンクは、1,500株の iPS 細胞を作ろうとしています。これらは、大手製薬会社と大学と政府が組んだコンソーシアムが取り組んでいるものです。iPS 細胞バンクは、日本に限らず、アメリカ、ヨーロッパでも急速に進んでいるという状況です。

再生医療の分野の状況ですが、欧州では再生医療に約20品、韓国で14品、米国で9品が上市され、一方、日本は未だに2品目しかありません。治験用の開発状況についても海外に対して我が国の取り組みは遅れており、日本政府もいろいろなバックアップを考えております。

ちなみに、再生医療の世界市場ですけれども、現在はあまり大きくありませんが、20年後には世界で1兆円、50年後には38兆円まですごい勢いで増えるだろうと言われています。国内の市場予測では、2020年で950億円という数字がはじき出されております。世界に対して約10分の1規模にすぎませんが、再生医療の市場というのは非常に魅力的な市場だということを示しています。

再生医療分野の実用化では、iPS 細胞をいろいろな疾患に利用できます。本日午後の講演の1つのパーキンソン病治療、先日新聞発表の網膜疾患の治療で、日本が世界に先駆けて iPS 細胞の応用開発しています。

わが国のプロジェクトでは、年間約90億円が投じられて、拠点別、疾患別などに分けられオールジャ

パン体制で各種の研究開発が進んでいます。文科省が発表した「iPS 細胞研究ロードマップ」には、網膜色素上皮細胞、心筋細胞等、細胞別に実用化目標が書かれており、来年の夏には加齢性黄斑変性症を対象とした臨床研究が始まるという流れです。

その他、再生医療のいろいろな研究が実施されますけれども、3年以内に臨床研究が始まる領域としては大阪大学の網膜細胞、慶応大学の心筋細胞、本日午後講演されます京都大学高橋淳先生の神経細胞、そして京都大学江藤先生の血小板が iPS 細胞を利用した再生医療が挙げられます。

一昨日新聞発表があった話ですが、目の難病のひとつである加齢性黄斑変性症の臨床研究を神戸先端医療センターと神戸市立中央市民病院で始めることが厚労省の審査委員会で承認されました。今年の夏には厚労省大臣の許可があり、世界初の iPS 細胞臨床研究がスタートします。

さらに、この5月の新聞に公表されましたが、筋ジストロフィーの患者さんの皮膚から iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞の中の異常な遺伝子を取り外して正常な iPS 細胞に戻した後、正常な筋肉組織にして患者さんに移植しようというプロジェクトが進み始めまっています。

現在の再生医療関連企業を見た場合に、タカラバイオ社やリプロセル社がありますし、高橋政代先生のお仕事を実用化している日本網膜研究所があります。メガカリオン社は、血小板を実用化する企業です。その他、iPS 細胞ではありませんけれども、既に J-TEC 社（ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）、セルシード社が再生医療製品を開発して実際に商品化されています。

海外においては、網膜疾患を対象に ES 細胞を用いて既に治験に入っています。その他、ロンザ社が iPS 細胞の作製受託事業を開始しております。この間、ES 由来細胞を用いた脊髄損傷の治療がありますが、治験をしていたジェロン社が経済的な問題からそのビジネスをバイオタイム社に譲り渡しています。

以上が iPS 細胞と関連した再生医療関連企業の現況でございます。

4. iPS 細胞特許と関連特許

次に特許の話になります。我社は、京都大学 CiRA 研究所で得られた特許の実施権をほとんどいただいています。その一つが、iPS 細胞基本特許のまさしく 1

丁目 1 番地であります 4 因子による iPS 細胞を作製する方法であり、既に米国、EU、その他 30ヶ国以上で登録されています。また、先ほど説明があったとおりで、日本では 5 件が登録されていますけれども我が社が実施権を持ってあります。さらに、EU で 1 件、アメリカで 4 件の特許があります。先ほど、アイベリアン社のインターフェアレンスの話がありましたけれども、それに絡んで京都大学に譲渡された特許についても当社にライセンスを頂いています。

これは非常に荒っぽい言い方ですけれども、iPS 細胞特許（iPS 細胞の初期化方法）については日本が圧倒的にリードしているということです。というのは、日米欧で基本特許が既に成立しております。また、企業からいろいろな創薬用の iPS 細胞由来分化細胞が売られておりますけれども、ほとんど山中 4 因子が使われています。また、再生医療用の iPS 細胞についても、山中 4 因子を含むセットであったり、4 因子に 1 つ、2 つ因子を加えた 6 因子を利用して再生医療用 iPS 細胞が作られようとしています。

京大の iPS 細胞基本特許は iPS 細胞技術（初期化工程）のほぼ 90% をカバーするというのは私の個人的な見解です。現在市場に出ている創薬用の iPS 細胞由来分化細胞を見ますと、アメリカの CDI 社以外は全て山中 4 因子を使っています。CDI 社だけはウイスコンシン大学ジェームズ・トムソン先生の特許を使っていますが、彼らも次世代製品（改良型）については山中先生の 4 因子を含んだものに切り替えようとしています。そういうことで、90% は基本特許でカバーしていると私は確信しております。

今後の問題ですけれども、先ほども高尾先生がコメントされておりましたけれども、基本特許以外のいろいろな方法、例えば、樹立効率の改良方法、培地等の特許が第三者によって既に出願されておりますので、特許侵害問題が新たに出てくるのが非常に危惧されることです。

5. iPS アカデミアジャパンのライセンス活動

iPS 細胞のライセンスについて考えてみました。例えば、仔馬である iPS 細胞は非常に高いポテンシャルを持ってあります。これをどのように調教し走らせるかはすべて騎手の腕によるものでしょう。その騎手の役割を担うのは企業でしょう、こういう企業の特許ライセンスでサポートするのが我社のミッションです。

弊社ライセンスポリシー

「大学等における政府資金を原資とする研究開発から生じた知的財産権についての研究ライセンスに関する指針(平成18年5月23日)」及び「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用の円滑化に関する指針(平成19年5月1日)」の趣旨に沿って、iPS細胞研究の成果である知的財産を広くライセンスします。

1. 非営利機関は、非商業目的(学術研究または教育目的)で実施する場合に限り知的財産を無償で利用することができます。(特許ライセンスは許諾していません。また、非営利機関がiPS細胞(iPS細胞から誘導した分化細胞を含む)を営利機関へ配布する場合には、事前に弊社同意が必要です。)
2. 営利機関に対しては、非独占的なライセンスを基本としますが、適正かつ合理的な対価(有償)を設定します。

(平成24年4月2日改訂)



これは我社のライセンスポリシーです。非営利機関は無償で特許を利用していただいて結構です。つまり学術研究とか教育目的であれば、どうぞお使いくださいということです。ただし、これは消尽の問題がありますので、積極的にライセンスを許諾していません。一方、営利機関については有償で非独占を基本とします。いまだかつて独占の実施権を許諾していません。

非独占的ライセンスの1つの理由は、ウィスコンシン大学のES細胞のライセンスポリシーを反面教師としました。ウィスコンシン大学 TLO である WARF は、州から種々のサポートも受けていることから州内の産業の振興に重点を置いて同州内企業に独占の実施権を許諾しました。ES細胞の発明者であるジェームズ・トムソン先生が CDI 社の創業者のひとりになっていますから、その CDI 社へ独占的なライセンスを許諾しました。一方、我社のポリシーつまり京都大学のポリシーは、iPS細胞を最終的に広く患者さんのためになる治療の実現化・普及に利用することを最終目的としているので、非独占の実施権許諾が相応しいと考えています。この考えは30年以前にスタンフォード大学がコーエン・ボイヤー特許で採用したライセンス戦略と同じ戦略を取っています。

現在、当社には約70ファミリーの特許を頂いています。京都大学がその約7割を占め、その他の大学、研究機関からも頂いております。最近では海外からも頂いているという状況です。今年1月にメルボルン大学からダイレクト・リプログラミングの特許の実施権を頂きました。2月には、ドイツの Axiogenesis AG 社から毒性のスクリーニング方法の特許等の実施権を頂きました。これは一種のクロスライセンスということで頂いた実施権です。当社特許ポートフォリオ

のメインはやはり京都大学の特許になっています。また、約6割から7割がiPS細胞樹立の方法に関する特許で、スクリーニング方法、分化誘導の特許はそれほど多くありません。再生医療に直接関係する特許については1件しかないというような構成になっております。

先ほど説明しましたようなライセンスポリシーがありますけれども、さらに細かいライセンス指針も必要ということで、我々の指針として、大学・公的機関は特許を実施しても特許権を行使しません。ただし、大学・公的機関が商業目的で実施する場合はライセンスを取っていただきます。大学と企業が共同研究する場合には企業様にライセンスを取っていただきます。基本としてリーチスルーの考えは適用いたしません。ただし例外として、疾患特異的iPS細胞を使った難病研究に関してはリーチスルーの考えを適用させていただいています。こういう事業は非常に利益性の低い事業ですので、研究当初からライセンスを取っていただいて、それなりのライセンス料を払っていただくと企業がやる気を失くすだろうということで、研究段階ではライセンス料はゼロで結構です。ただし目論見通り製品化に成功したときにはロイヤリティを支払って下さいということにしております。

当社のライセンス分類ですけれども、iPS細胞の基本特許を含めて、社内研究用と事業化する場合の2つに大きく分けています。

社内研究用は、さらに基礎研究用とスクリーニング等多量のiPS細胞を使う場合に分けております。また、iPS細胞を自ら樹立するか、つまり基本特許を直接実施する場合と間接的に実施する場合に分けています。社内研究用の実施料は年間固定料金とさせていただきます。

一方、事業化の場合についても、医療用途とリサーチツール用途と分けて、さらにリサーチツール用途も研究試薬などの製造販売と受託サービスとに分けております。事業化の場合には、最低年間実施料と従量制の実施料の組み合わせということで年間固定料金制は採用していません。なお、企業規模、つまり大手企業とベンチャー企業とは経済的条件に差を設けており、ベンチャー企業は大手企業の半額にしています。

より具体的なケースですけれども、iPS細胞を医療用を使う場合とそうでない場合とまず分けます。さらに社内用か第三者への販売用かに分けます。続いてiPS細胞を自ら樹立するかあるいは樹立せず第三者か

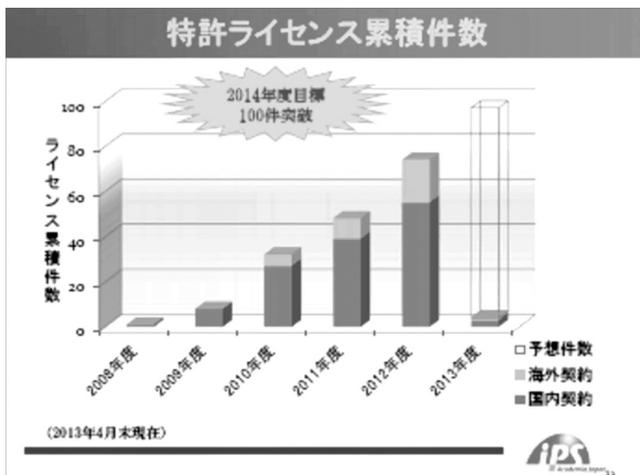
ら入手するかで分けています。この場合の実施料は、研究用としてとにかく iPS 細胞を試して使ってみようという場合、iPS 細胞を自ら樹立し基礎研究だけを社内ですらやろうという場合、大学等の外部から iPS 細胞を取り寄せて自ら分化誘導してスクリーニングする場合、iPS 細胞を自ら樹立したり、外部から iPS 細胞を入手したりしてスクリーニングする場合、の順で高くなるように設定しています。勿論ベンチャー企業は製薬大手の半額というのを目途にしています。いずれにしましても、個々のケースで契約条件は異なりますので、弊社にお問い合わせいただければと思っております。

さらに、商業目的とはなんぞやということで別途定義しておりますけれども、とにかく iPS 細胞、iPS 細胞由来分化細胞を実際の製品製造の際に使うとか、各種受託サービス実施に使うとか、第三者に販売するという場合には商業目的に該当します。ただし、例外もありますので個々にお尋ね願います。

再実施権許諾につきまして昨年秋から認めております。今まではユーザーさんが例えばスクリーニングをしようとする場合には初期化キットを購入すると同時に弊社から別途実施権を取っていただいていたけれども、それでは具合が悪いということで、初期化キット販売業者にサブライセンス権をお渡しして、こちらからキットの販売と同時に実施権を許諾していただくということに変更しております。

これまでの我社のライセンス実績ですけれども、合計約 75 社で、その内約 50 社が国内企業、残り約 20 社が海外企業です。国内では大手製薬企業を含め約 50 社が現在 iPS 細胞を取り扱っているということです。

ライセンス先の業種は、3分の1が医薬品会社、3分の1は試薬会社、その他というような切り分けになります。



これは現在までのライセンスの件数の累積です。弊社を設立したときから、こういう姿で増えておりまして、昨年で 70 社を超えたところです。本年度内には 100 社に達すればとの希望をもちますが、遅くとも 2014 年度の目標達成を目論んでおります。ちなみに、昨年の我社のライセンス収入は 2 億円を超えるレベルまでになりました。

弊社が iPS 細胞の基本特許を中心とした特許を管理する意義ですけれども、まずは iPS 細胞技術の迅速な普及に努めることと、発明者・研究者への支援です。これまでに弊社はライセンス収入の半分以上を大学に納めていますので、多少なりとも大学での研究を支援できているだろうと思っております。今後とも京大に限らずいろいろな大学から iPS 細胞に関連する特許実施権を頂ければ、弊社が一括管理することでそれらの特許のバリューを極大化することができます。

弊社がライセンスする際に特に気をつけなければいけないことは、特許が公的資金を利用して得られた発明であるということから、適正な対価はどのレベルか、ライセンス先の営利性を考えて非営利機関と営利機関とでライセンス条件に差を設けるべきか、独占ライセンスとすべきか、国内企業と海外企業のライセンス条件に差を設けるか等が挙げられます。

弊社は、いろいろな国内外のバイオ関連展示会で特許ポートフォリオ及びライセンス実績などを展示紹介したり、パートナーングを通して iPS 細胞技術の普及を図っております。又、国内の学会にも企業紹介ブースを出展しており、最近では知的財産協会の研修会で我々の特許ライセンス活動を紹介させていただいております。

今後も引き続き新規なライセンス先を掘り起こすこと、特許ポートフォリオをさらに充実すること、iPS 細胞技術の実用化を支援することが我々の課題目標でございますので、皆様のご支援を宜しくお願い申し上げます。

最後のスライドですけれども、これは昨年、山中先生がノーベル賞を受賞されたときにお土産で頂いたチョコレートの御裾分けの写真です。

今日はご清聴ありがとうございました。

(原稿受領 2013. 9. 9)