

平成16年度 特許出願技術動向調査報告書

遺伝子関連装置技術 (要約版)

<目次>

第1章 遺伝子関連装置技術の特許動向	1
第2章 遺伝子関連装置技術の市場概況	15
第3章 注目技術分野	20
第4章 提言	33

平成17年3月

特 許 庁

問い合わせ先
特許庁総務部技術調査課 技術動向班
電話：03-3581-1101（内線2155）

第1章 遺伝子関連装置技術の特許動向

第1節 遺伝子関連装置技術とは

30億もの塩基対を有するヒトのゲノムの全配列を決定するという壮大なプロジェクトは、国際協力で本格的に取り組んでからほぼ15年、2003年4月14日に解読完了の宣言を迎えた。当初の予想を遥かに上回る速度で解読を完了させることが可能になったのも、全自動DNAシーケンサーを筆頭に高性能な解析機器の登場が寄与するところが大い。

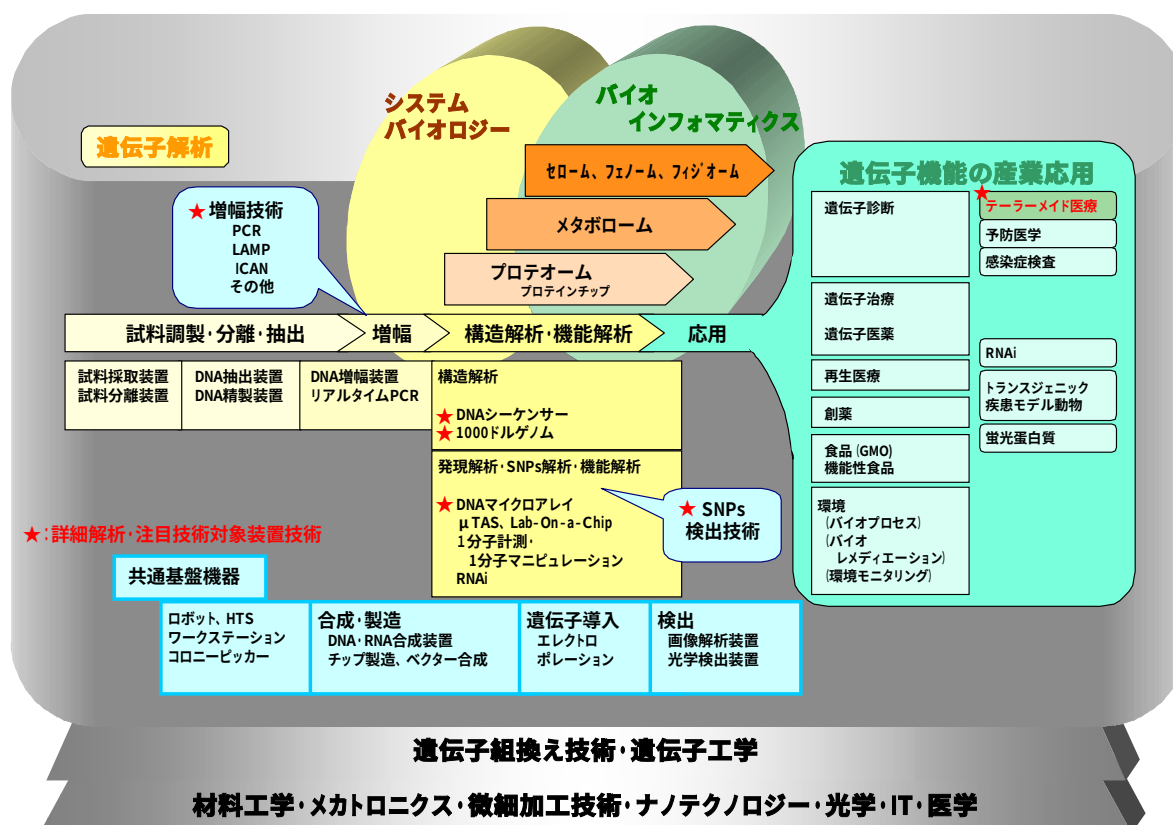
ヒトゲノムの解読は完了したものの、真に産業に資する成果とするためには遺伝子の機能を解明し、医薬・医療・健康・食品・農業・環境などの応用に有用な遺伝子を探索する研究が必要であり、そのために、SNPs解析、発現解析、比較ゲノムなどのゲノム関連研究が精力的に進められている。

一方、遺伝子増幅に係るPCRのように優れた基本特許の下で市場に確固たる地位を築いている技術や、DNAシーケンサーのようにデファクトスタンダード化している機種など、多くの技術分野で我が国でも海外製品が市場の大きな割合を占めている状況にある。

また、遺伝子解析の結果を活用する応用産業分野では、感染症を対象とする遺伝子検査や、テーラーメイド医療のための新しい検査機器の開発も報告されている。

本調査においては、遺伝子関連装置技術の中から、遺伝子抽出技術、遺伝子増幅技術、遺伝子構造解析技術、遺伝子機能解析技術、共通基盤技術の各技術を対象として特許出願を中心に技術動向調査を実施した。遺伝子関連装置技術の俯瞰図を図-1に示す

図-1 遺伝子関連装置技術の俯瞰図



～調査対象範囲～

技術俯瞰図に基づき、本調査で取上げた技術分類についての概要と、そこで用いる装置・技術について表-2 にまとめた。

表-2 遺伝子関連装置技術の概要と代表的な装置・技術

フェーズ	分類		概要	装置	基本技術
解析	試料調製・分離・抽出		解析する対象から試料部位を取り出す工程、および試料中の共存物質を除去し、核酸分子だけを取り出す工程	試料調製、DNA 抽出装置、DNA 精製装置、FACS	試料調製技術 抽出技術
	増幅		所定の塩基配列の核酸分子のみを大量に増やす工程	DNA 増幅装置、リアルタイム PCR	DNA 増幅技術
	構造解析		遺伝子の塩基配列を決める工程	DNA シーケンサー	塩基配列決定法
	発現解析・SNPs 解析・機能解析		遺伝子の発現量を求める工程、SNPs を検出する工程、両者のデータから遺伝子機能を解析する工程	DNA マイクロアレイ Lab-On-a-Chip、1 分子計測、 DNA 相互作用解析装置	機能解析技術 SNPs 検出技術 発現解析技術
	共通基盤機器	合成・製造	試薬、材料、デバイス等を合成する装置、製品を製造する装置	DNA・RNA 合成装置、チップ製造装置、ベクター製造装置、プラスミド自動分離装置	DNA・RNA 合成法
		ロボット	試料を装置に適用する、または次の工程のための装置に移すための自動化装置	ワークステーション、HTS、コロニーピッカー、スポッター、オートサンプラー	
		検出装置	分離、ハイブリダイゼーション等の結果を数値化、画像化するための装置	画像解析装置、光学的検出装置、電気化学的検出装置	
		遺伝子導入	遺伝子を目的の場所に導入する装置	エレクトロポレーション、パーティクルガン	
応用	産業支援遺伝子技術	創薬	創薬のためのターゲットの探索や、薬剤の毒性・有効性を遺伝子の発現解析により評価する	バイオマーカー探索、毒性評価、薬効評価	
		食品 (機能性食品)	食品素材をヘルスケアの観点から、ターゲットの探索や、食成分の毒性・有効性を遺伝子の発現解析により評価する	バイオマーカー探索、毒性評価、薬効評価	
		トランスジェニック疾患モデル動物	特定の遺伝子を動物にノックイン・ノックアウトし、遺伝子機能の解明・疾患モデル動物の作製による医薬品研究に利用する	遺伝子合成、遺伝子導入、飼育、生体機能モニタリング	
		テーラード医療	個人の特性に合った治療を行うために、遺伝子情報を読み取り、適切な治療を施す	遺伝子診断、治療モニタリング、個人情報管理	
		再生医療	再生を制御する遺伝子を探索し、再生に係るメカニズムの解明	増殖制御機構解明、分化制御機構解明、細胞取扱い (分離、培養、保存)、実験動物	
		蛍光蛋白質	ターゲット蛋白質の時間的・空間的挙動をモニターするために蛍光蛋白質を導入	発光遺伝子解析、遺伝子合成、遺伝子導入	
	遺伝子機能利用産業	遺伝子診断	疾患関連遺伝子やウイルス遺伝子を検出し病態を診断する	遺伝子抽出、遺伝子増幅、遺伝子解析、プローブ合成	
		遺伝子治療	疾患関連遺伝子を合成し、薬剤に加工し、所定の場所に導入する	遺伝子合成、遺伝子導入、生体機能モニタリング	
		遺伝子医薬	遺伝子を医薬として用い、生体内での結合阻害をおこさせる	RNAi、アンチセンス	
		予防医療	SNPs 等の解析により個人の疾患罹患特性を予測し、自己管理等の予防医療を行う	遺伝子診断	
		環境 ・物質生産 ・環境修復 ・モニタリング	遺伝子組換え生物 (植物、微生物) を用いて、有用化学品を製造する、または、有害環境物質を分解する。無細胞蛋白質合成系を用い、蛋白質を大量に発現し蛋白質の構造解析、機能解析に応用する	遺伝子合成、遺伝子導入、遺伝子検出、発現モニター、培養、精製装置、蛋白質合成	
		食品 (GMO)	遺伝子組換え植物による食材の生産	遺伝子合成、遺伝子導入、培養装置、発現モニター	
バイオインフォマティクス	ハードウェア		データ処理に係るコンピュータシステム	コンピュータ	
	ソフトウェア		塩基配列の決定された遺伝子、機能の解明された遺伝子、機能の解明された蛋白質、立体構造の解明された蛋白質等のデータベース	データベース	
			相同性評価のためのアルゴリズム・解析ソフトウェア	解析ソフト・アルゴリズム	

	統計解析対象
	詳細解析・注目技術対象

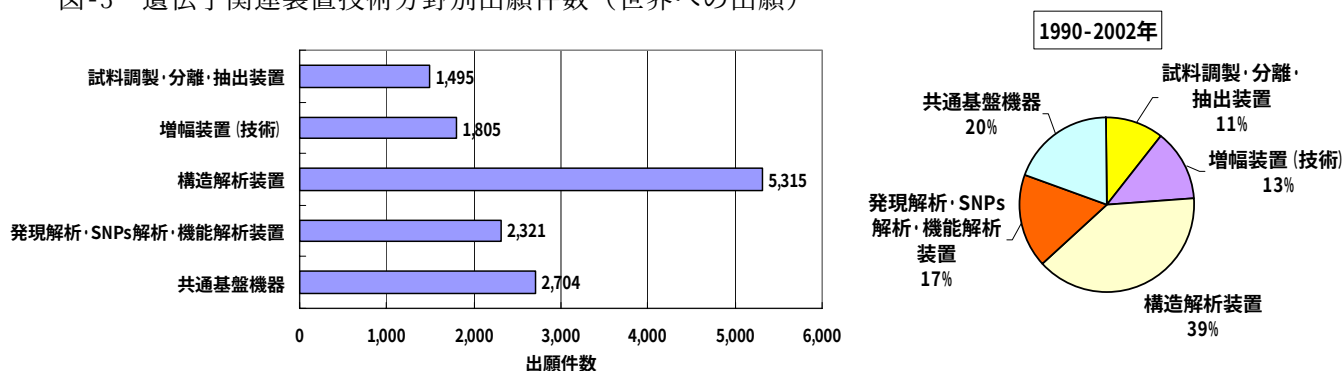
第2節 遺伝子関連装置技術の出願動向

～世界の状況：

遺伝子関連装置技術は構造解析装置が中心、機能解析装置が近年伸びている～

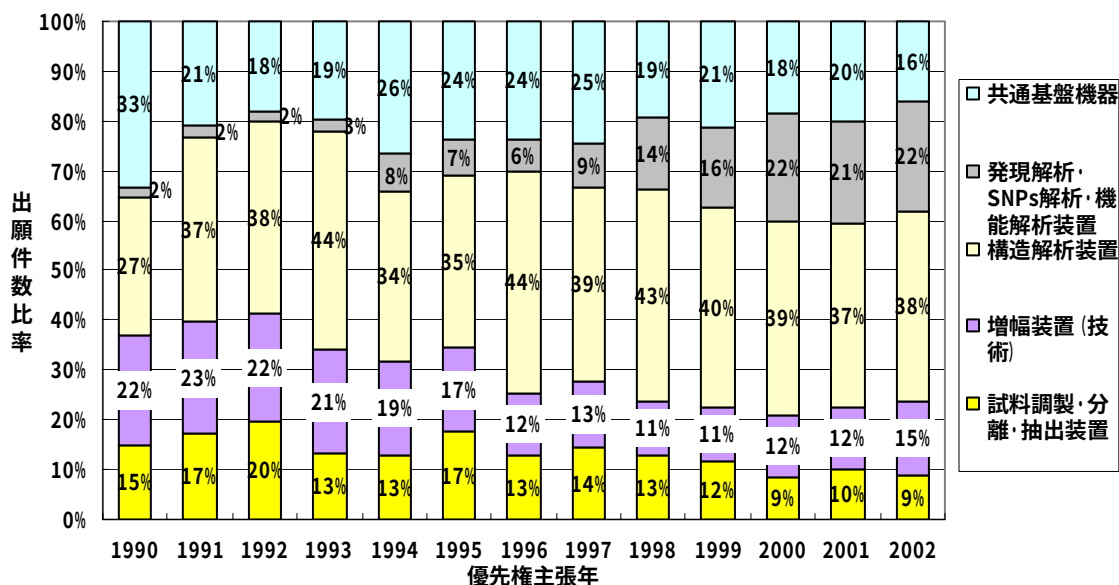
1990 年～2002 年に世界に出願された遺伝子関連装置技術の解析工程の 5 技術分野では、「構造解析装置」が 39%を占め、「発現解析・SNPs 解析・機能解析装置」は増加傾向にある。

図-3 遺伝子関連装置技術分野別出願件数（世界への出願）



注：世界各国に出願された特許出願の内、優先権主張年が 1991-2002 年を対象に WPINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。

図-4 遺伝子関連装置技術分野別出願シェアの年別推移（世界への出願）

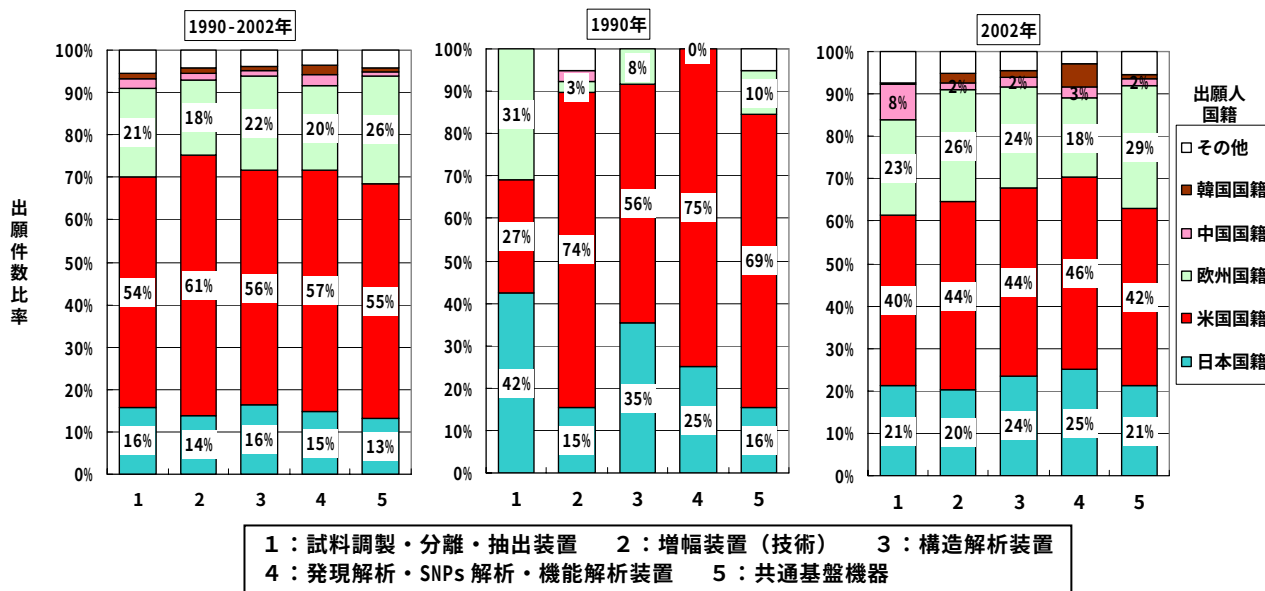


注：世界各国に出願された特許出願の内、優先権主張年が 1990-2002 年を対象に WPINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。

～国籍別出願シェア：すべての技術分野で米国が優位、日本は増加傾向～

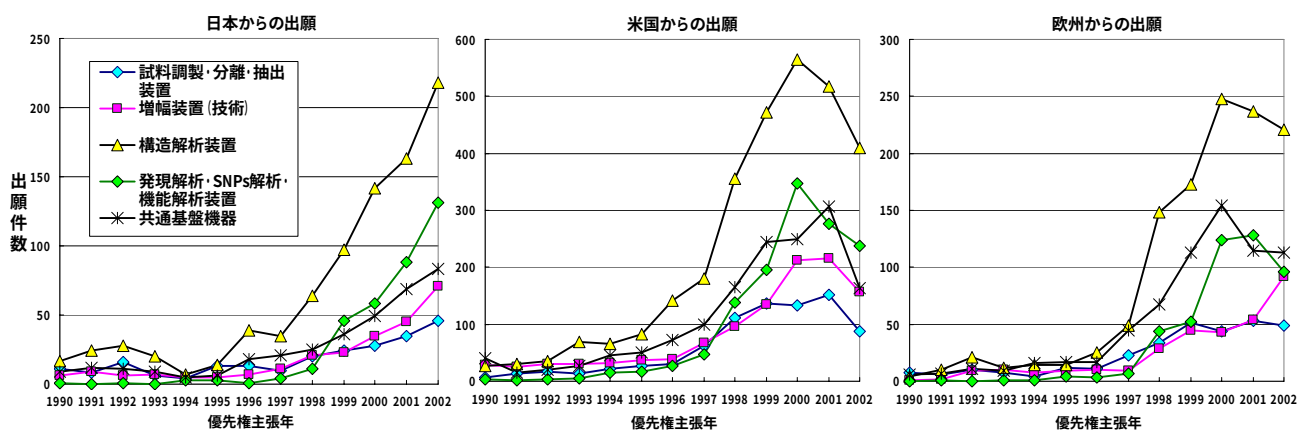
日米欧中韓の出願人国籍別の出願状況をみると、1990 年では「試料調製・分離・精製」において日本が優位であったが、それ以外の分野では米国が優位である。2002 年ではすべての分野において米国が優位であり、日欧の出願シェアは米国の半分程度である。累積では米国が 60% 前後を占める。日本は、累積では 13%～16% であるが、2002 年には 20% 強に増えている。

図-5 遺伝子関連装置技術の分野別日米欧中韓出願人国籍別出願件数比率（世界への出願）



日本からの出願は 5 技術分野全てにおいて 2002 年でも増加傾向にあるが、米国では 2000 年から 2001 年にピークを迎えている。欧州でも「増幅装置（技術）」を除き米国同様に 2000 年から 2001 年にピークを迎えている。

図-6 遺伝子関連装置技術の日米欧出願人の技術分野別出願件数推移（世界への出願）

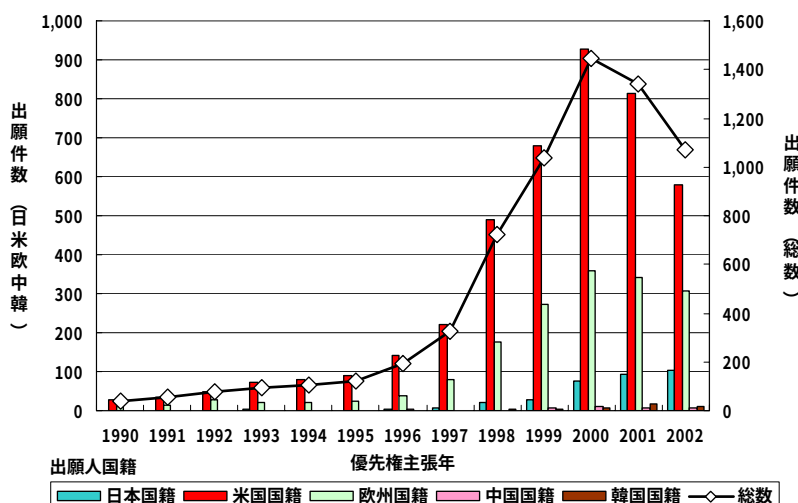


注：・世界各国に出願された特許出願の内、日本、米国、欧州、中国、韓国の出願人による出願を分析。
・優先権主張年が 1990-2002 年を対象に WPIINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。（図-5、図-6）

～PCT 出願状況：米欧に比べ PCT 出願比率が低い日本だが、近年増加傾向にある～

1990 年～2002 年に PCT 出願された遺伝子関連装置技術の特許出願は 6,625 件である。2000 年をピークに出願件数は減少傾向にある。1990～2002 年期間累計の出願人国籍別の出願シェアは、米国 63%、日本 5%である。

図-7 遺伝子関連装置技術の日米欧中韓出願人国籍別出願件数推移（PCT への出願）

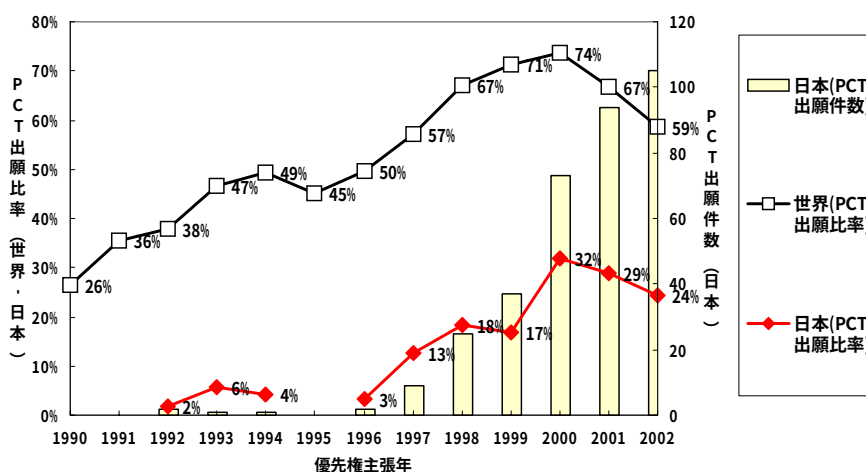


注：・ PCT 出願の内、日本、米国、欧州、中国、韓国の出願人による出願を分析。
・ 優先権主張年が 1990-2002 年を対象に WPIINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。

出願人国籍別の PCT 出願比率では、日本の出願人は 21%と米欧の 70%強を大きく下回っている。しかし、日本の PCT 出願件数は 2000 年以降大きく増加している。

図-8 遺伝子関連装置技術の出願人国籍別 PCT 出願件数と、全出願件数・比率の推移

出願人国籍	PCT 出願件数	全出願件数	PCT 出願比率
日本	337	1,622	21%
米国	4,203	5,898	71%
欧州	1,690	2,226	76%
中国	36	165	22%
韓国	42	130	32%
世界全体	6,625	10,470	63%



～遺伝子関連装置技術の研究開発リーダー：

出願人上位 30 位に、日本から 8 社・機関がランキング入り～

1990 年～2002 年に世界に出願された遺伝子関連装置技術の特許を対象に、出願件数の上位 30 の出願人を解析した。米国 14、日本 8、欧州 8 である。日本では、日立製作所、島津製作所のような機器関連の大手企業や、科学技術振興機構、理化学研究所のような公的機関が上位にランクされていることと、医薬品関連企業と大学が 30 位以内に入っていないことが特徴である。

米国の上位には、大学、医薬品関連のベンチャー企業、機器関連の大手企業が多く、欧州は医薬品関連（☆）の大手企業、公的機関が多い。

☆：表-9、表-10、図-11、表-13 の出願人業種において、「医薬品」には試薬・キットなどの研究用・臨床用製品を含む。

表-9 遺伝子関連装置技術の出願人ランキング（世界への出願上位 30）

順位	出願人	国	出願人種別	業種	出願件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	大学		181
2	(株)日立製作所	日本	大手企業	電気機器	178
3	APPLERA CORP	米国	大手企業	医薬品	151
4	ISIS PHARM INC	米国	ベンチャー企業	医薬品	135
4	PERKIN ELMER CO	米国	大手企業	精密機器	135
6	(株)島津製作所	日本	大手企業	精密機器	111
7	BAYER AG	ドイツ	大手企業	医薬品	105
8	HOFFMANN LA ROCHE AG	スイス	大手企業	医薬品	99
9	AFFYMETRIX INC	米国	ベンチャー企業	医薬品	96
10	(独)科学技術振興機構	日本	公的機関		92
11	AMERSHAM (GE)	イギリス	大手企業	医薬品	91
12	BECTON DICKINSON & CO	米国	大手企業	医療機器	84
12	EPIGENOMICS AG	ドイツ	ベンチャー企業	医薬品	84
14	(独)理化学研究所	日本	公的機関		83
15	富士写真フイルム(株)	日本	大手企業	化学	76
16	US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICES	米国	公的機関		67
17	CETUS CORP	米国	ベンチャー企業	医薬品	66
17	GLAXO SMITHKLINE	イギリス	大手企業	医薬品	66
19	INCYTE CORP	米国	ベンチャー企業	医薬品	64
20	MILLENNIUM PHARM INC	米国	ベンチャー企業	医薬品	56
21	CENT NAT RECH SCI(CNRS)	フランス	公的機関		55
22	(独)産業技術総合研究所	日本	公的機関		53
22	オリンパス(株)	日本	大手企業	精密機器	53
22	MAX PLANCK INST	ドイツ	公的機関		53
25	INVITROGEN CORP	米国	大手企業	化学	50
25	UNIV TEXAS	米国	大学		50
27	HARVARD UNIV	米国	大学		48
27	東洋紡績(株)	日本	大手企業	繊維製品	48
27	ABBOTT LAB	米国	大手企業	医薬品	48
30	SANOFI AVENTIS	フランス	大手企業	医薬品	46

注：・世界各国に出願された特許出願の内、出願件数の多い上位 30 の出願人を分析。
・優先権主張年が 1990-2002 年を対象に WPIINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。

～上位出願人の技術分野別解析：

日立製作所、科学技術振興機構は、4 技術分野で世界の 20 位以内～

日本の上位 20 と米欧の上位 10 社・研究機関について、5 技術分野別の出願状況を調べた。
特定の技術分野でのみ上位にランクされる企業と、多くの技術分野で上位にランクされる企業があり、前者はアフィメトリクス（米）、後者はアプレラ（米）が代表的である。

表-10 遺伝子関連装置の出願人と技術分野の相関

◎:1-20 位, ○:21-40 位, □:41-60 位, △:61-80 位（世界でのランク）数字は件数

国	出願人	出願人属性	業種	分離・抽出装置 試料調製	増幅装置 (技術)	構造解析装置	機能解析装置 SNP 解析	発現解析	共通基盤機器
日本	(株)日立製作所	大手企業	電気機器	◎ 29	△ 6	◎ 122	◎ 34	◎ 63	
	(株)島津製作所	大手企業	精密機器	□ 5	□ 8	◎ 98	4	◎ 24	
	(独)科学技術振興機構	公的機関		◎ 13	○ 12	◎ 59	◎ 26	◎ 27	
	(独)理化学研究所	公的機関		2	□ 8	◎ 70	○ 12	◎ 27	
	富士写真フイルム(株)	大手企業	化学	○ 6		◎ 51	◎ 24	○ 14	
	オリンパス(株)	大手企業	精密機器	□ 5	□ 7	○ 35	◎ 25	□ 11	
	(独)産業技術総合研究所	公的機関		△ 4	◎ 17	○ 25	○ 13	◎ 17	
	東洋紡績(株)	大手企業	繊維製品	◎ 12	◎ 27	□ 18	6	○ 15	
	日立電子エンジニアリング(株)	大手企業	電気機器			◎ 38	1	○ 16	
	宝ホールディングス(株)	大手企業	食品	1	◎ 17	□ 18	□ 10	6	
	松下電器産業(株)	大手企業	電気機器	○ 6		○ 30	2	□ 11	
	(財)川村理化学研究所	公的機関		◎ 9		○ 29	3	2	
	(独)農林水産省試験研究機関	公的機関	-	○ 8	△ 5	△ 14	3	△ 8	
	栄研化学(株)	大手企業	化学		◎ 28	8		5	
	キヤノン(株)	大手企業	精密機器	2		△ 14	◎ 17	△ 7	
	シスメックス(株)	大手企業	医療機器	△ 4	○ 11		1	6	
	日立ソフトウエアエンジニアリング(株)	大手企業	電気機器	1	2	□ 18	7	4	
	(株)日立ハイテクノロジーズ	大手企業	電気機器	3	2	□ 21	5	1	
	東ソー(株)	大手企業	化学	△ 4	○ 11	5		2	
	(株)東芝	大手企業	電気機器	3	1	8	6	6	
米国	UNIV CALIFORNIA	大学		◎ 24	◎ 23	◎ 123	◎ 31	◎ 46	
	APPLERA CORP	大手企業	医薬品	◎ 13	◎ 45	◎ 71	◎ 34	◎ 33	
	PERKIN ELMER CO	大手企業	精密機器	○ 7	◎ 50	◎ 67	◎ 40	◎ 42	
	ISIS PHARM INC	ベンチャー企業	医薬品	3	◎ 106	10		◎ 29	
	AFFYMETRIX INC	ベンチャー企業	医薬品	△ 4	○ 11	○ 29	◎ 68	◎ 21	
	BECTON DICKINSON & CO	大手企業	医療機器	◎ 10	◎ 42	◎ 47	△ 8	○ 16	
	US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICES	公的機関		◎ 14	◎ 16	◎ 47	◎ 20	○ 16	
	CETUS CORP	ベンチャー企業	医薬品	△ 4	△ 5	○ 22	◎ 36	◎ 17	
	INCYTE CORP	ベンチャー企業	医薬品	○ 8	◎ 38	13	○ 15	○ 16	
	MILLENNIUM PHARM INC	ベンチャー企業	医薬品	2	4	△ 14	◎ 39	△ 7	
欧州	BAYER AG	大手企業	医薬品	○ 6	◎ 38	◎ 46	5	◎ 34	
	HOFFMANN LA ROCHE AG	大手企業	医薬品	△ 4	◎ 62	◎ 67	□ 11	◎ 47	
	AMERSHAM (GE)	大手企業	医薬品	◎ 11	◎ 15	◎ 75	○ 15	◎ 21	
	EPIGENOMICS AG	ベンチャー企業	医薬品		□ 8	◎ 76	◎ 51	□ 11	
	GLAXO SMITHKLINE	大手企業	医薬品	◎ 17	○ 9	○ 32	○ 12	◎ 30	
	CENT NAT RECH SCI(CNRS)	公的機関		□ 5	4	◎ 52	○ 14	◎ 28	
	MAX PLANCK INST	公的機関		○ 8	2	○ 34	□ 10	◎ 28	
	SANOFI AVENTIS	大手企業	医薬品	◎ 10	□ 7	○ 28	△ 8	○ 12	
	NOVARTIS	大手企業	医薬品	○ 7	△ 6	◎ 36	□ 10	◎ 17	
	EVOTEC OAI	ベンチャー企業	医薬品		2	◎ 37	6	□ 9	

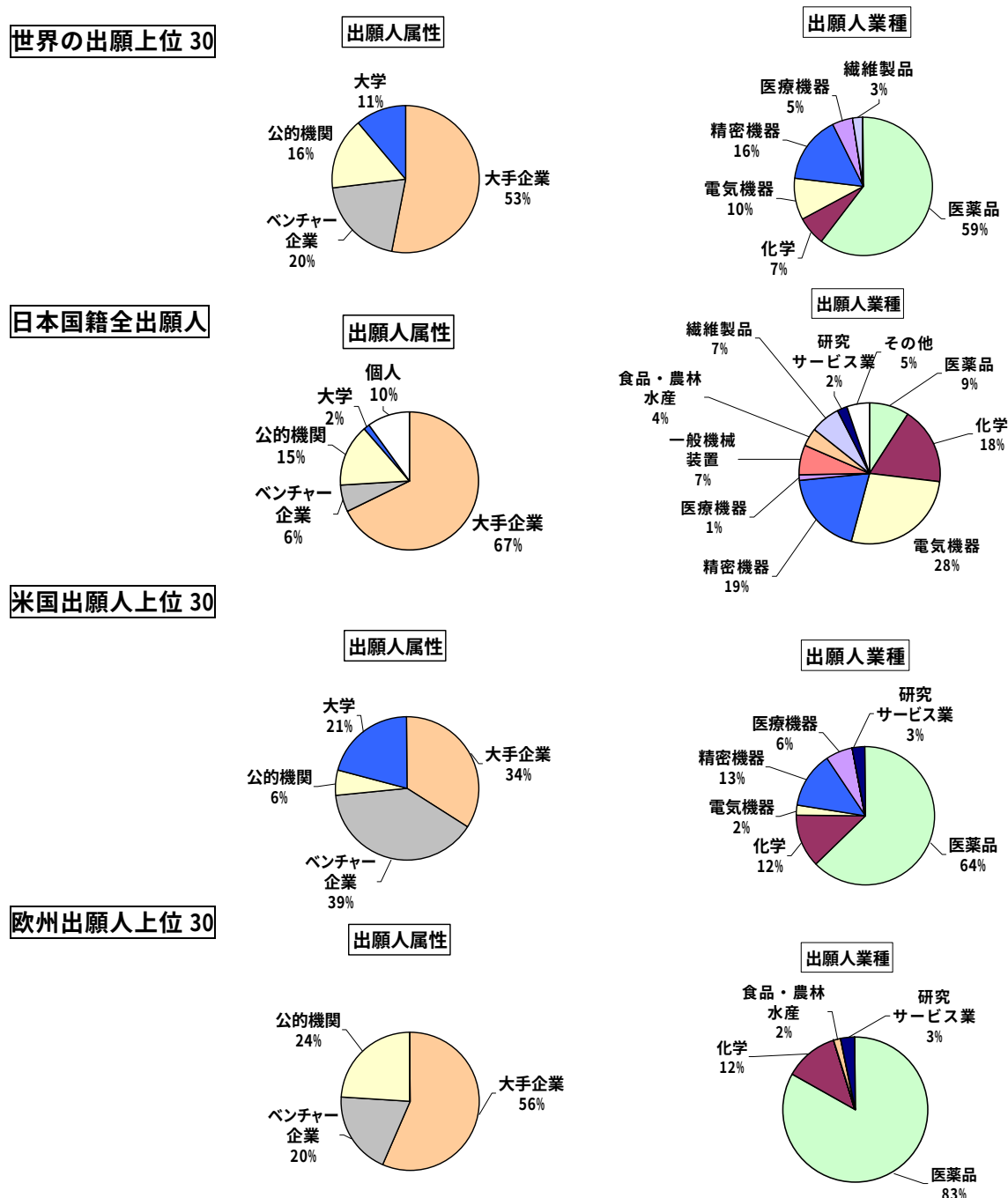
注：・世界各国に出願された特許出願の内、日本、米国、欧州の主要出願人を分析。
・優先権主張年が 1990-2002 年を対象に WPINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。

～出願人の属性状況（遺伝子関連装置技術全体）：

日本は大手企業、公的機関が多いが、ベンチャー企業は欧米に比べて少ない～

世界への出願上位 30、世界への出願の中から米国出願人上位 30 と欧州出願人上位 30 を対象に属性・業種を解析した。また、日本については、日本に出願した日本の全出願人を同様に解析した。日本では、大手企業 67%、公的機関 15%が上位で、ベンチャー企業 6%、大学 2%が少ない。業種では日本は欧米と異なり化学・機器関連企業が中心である。

図-11 遺伝子関連装置技術の主要出願人の属性と業種



注：・世界各国に出願された特許出願の内、世界、米国、欧州の出願人上位 30 を分析。日本の出願人については、日本へ出願した全出願人を分析。

・優先権主張年が 1990-2002 年を対象に WPIINDEX(STN)で検索、2005.01.20 検索。

～出願人の属性状況（技術分野別）：

大手企業が中心だが、機能解析装置・増幅装置（技術）はベンチャー企業も優位～
技術分野別上位 30 出願人の属性では増幅装置（技術）、構造解析装置、共通基盤機器の 3 技術分野で大手企業の比率が高い。発現解析・SNPs 解析・機能解析はベンチャー企業の比率が高くアフィメトリクス社、エピジェノミクス社等のベンチャー企業が上位 30 の中に 11 社含まれている。

図-12 遺伝子関連装置の技術分野別の上位出願人の属性（世界への出願上位 30 出願人）

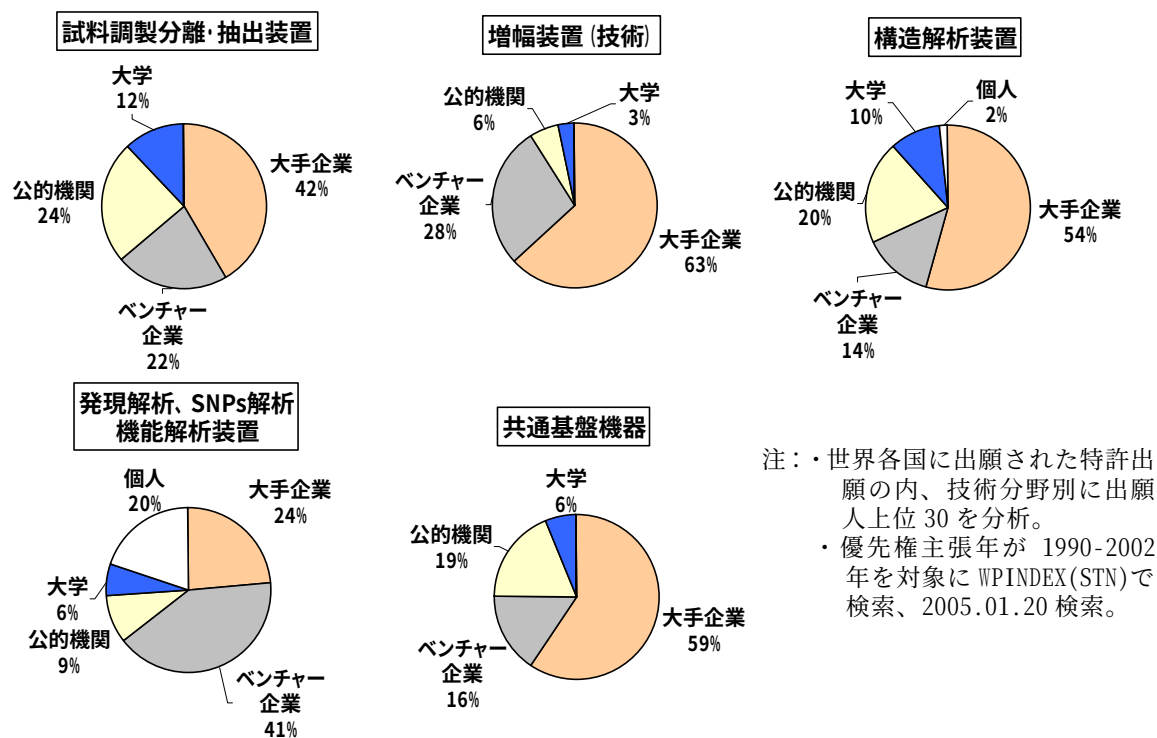


表-13 構造解析装置、発現解析・SNPs 解析・機能解析装置の出願人ランキング（世界への出願上位 10）

技術分野	順位	出願人	国	出願人種別	業種	件数
構造解析装置	1	UNIV CALIFORNIA	米国	大学		123
	2	(株)日立製作所	日本	大手企業	電気機器	122
	3	(株)島津製作所	日本	大手企業	精密機器	98
	4	EPIGENOMICS AG	欧州	ベンチャー企業	医薬品	76
	5	AMERSHAM (GE)	欧州	大手企業	医薬品	75
	6	APPLERA CORP	米国	大手企業	精密機器	71
	7	(独)理化学研究所	日本	公的機関		70
	8	HOFFMANN LA ROCHE AG	欧州	大手企業	医薬品	67
	9	PERKIN ELMER CO	米国	大手企業	精密機器	63
	10	(独)科学技術振興機構	日本	公的機関		59
発現解析・SNPs 解析・機能解析装置	1	AFFYMETRIX INC	米国	ベンチャー企業	医薬品	68
	2	EPIGENOMICS AG	欧州	ベンチャー企業	医薬品	51
	3	PERKIN ELMER CO	米国	大手企業	精密機器	40
	4	MILLENNIUM PHARM INC	米国	ベンチャー企業	医薬品	39
	5	HYSEQ INC	米国	ベンチャー企業	医薬品	38
	6	CETUS CORP	米国	ベンチャー企業	医薬品	36
	7	(株)日立製作所	日本	大手企業	電気機器	34
	7	APPLERA CORP	米国	大手企業	精密機器	34
	9	UNIV CALIFORNIA	米国	大学		31
	10	(独)科学技術振興機構	日本	公的機関		26

第3節 大学からの出願状況

～日本の公開・再公表特許：

バイオテクノロジー分野では大学・TL0が出願人となる特許が増加傾向～

遺伝子関連装置技術が関与する分野には、医・薬・農・工など様々な組合せの産学連携の形態がある。大学の産業への寄与を解析するため、広くバイオテクノロジー分野全体において大学教官が発明者になっている特許について調査した。1992年～2002年で10,766件であり、当該分野の80,387件の13.4%である。そのうち大学・TL0が出願人となっている出願は1,019件(1.3%)にすぎない。しかし、2000年以降増加傾向を示し、2002年には299件(3.8%)となっている。今後も増加することが予想される。

表-14 バイオテクノロジー分野の日本の発明者を分類した日本特許の出願件数推移

出願人	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	合計
大学	6	4	4	6	3	18	27	46	99	112	113	438
TL0							5	16	60	89	118	288
大学・TL0と企業公的機関等との共同出願	12	17	6	4	7	13	16	25	49	76	68	293
大学教官	59	54	63	69	67	84	79	105	129	126	152	987
大学教官と企業公的機関等との共同出願	133	114	103	92	129	83	143	179	201	196	195	1568
企業公的機関等（発明者大学教官）	622	574	613	587	589	569	589	724	791	745	789	7192
企業、公的機関等	5342	5752	5824	6163	6024	6389	6227	6633	7396	7360	6511	69621
合計	6174	6515	6613	6921	6819	7156	7086	7728	8725	8704	7946	80387
大学・TL0関連合計	18	21	10	10	10	31	48	87	208	277	299	1019
大学教官発明者合計	832	763	789	758	795	767	859	1095	1329	1344	1435	10766

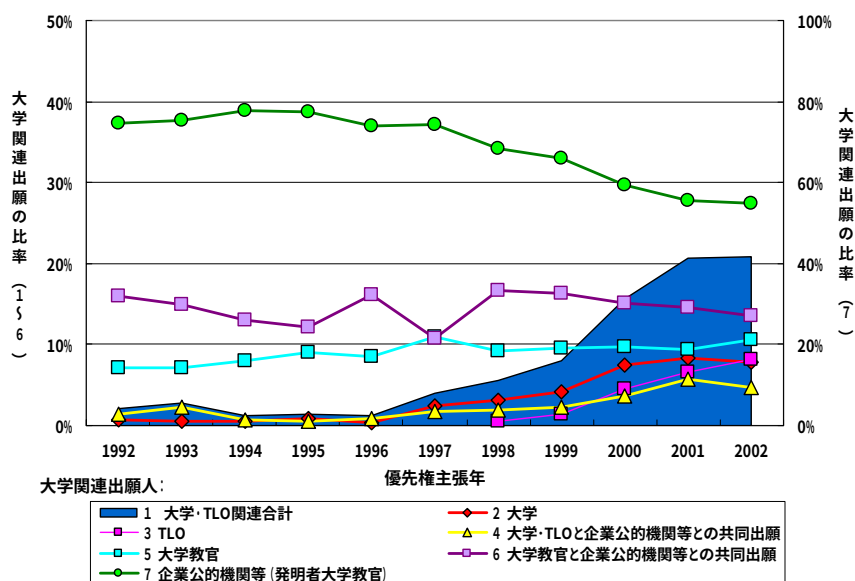
大学教官が発明者となっている特許

注：1992～2002年に提出された日本公開特許・再公表特許について発明者を解析。

データベース：JP-ROM（日本公開特許、再公表特許 1993年～2004年公開）

大学教官が発明者になっている特許について出願人比率の推移を示す。大学・TL0関連出願人の比率が増加しており、1999年87件(7.9%)から2002年299件(20.8%)である。

図-15 バイオテクノロジー分野の日本の大学教官が発明者である出願の出願人比率の推移



～産学連携：TL0などの体制整備が進む～

1998年の「大学等技術移転促進法（いわゆる TL0 法）」が制定され、ようやく官民の研究開発連携の推進として、大学からの技術移転について重点的に促進強化が図られることとなった。1999年の「産業活力再生特別措置法（いわゆる日本版バイ・ドール法）」により、国の資金による研究開発成果の普及を目的として、得られた知的財産権が発明者に帰属される措置が講じられ、産業創造へのインセンティブが強化された。さらに2004年4月に国立大学の法人化も始まり、大学自体が成果を主体的に扱う体制が整ってきている。

産学連携支援に関連する TL0、地域共同研究センター、ベンチャー・ビジネス・ラボラトリーの整備状況を表-16に示す。

表-16 産学連携支援に関する機関数

	機関数
地域共同研究センター	97
ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー	36
承認・認定 TL0（2004.10.18 現在）	承認：38、認定：4

出典：長野県産業支援サイト http://www.icon.pref.nagano.jp/f4_kenkyukikan/kenkyukikan.html

※「承認 TL0」とは、大学等技術移転促進法（TL0 法）に基づき、文部科学大臣、及び経済産業大臣により、特定大学技術移転事業（TL0 事業）の実施計画に対する承認を受けた TL0(技術移転事業者)のことを指す。

「認定 TL0」とは、国及び独立行政法人が保有する研究成果を譲り受けて、その事業化を行う民間事業者に対し実施許諾等を行う技術移転機関（TL0）のうち、一定の要件を満たすものとして TL0 法に基づき、所管する大臣の認定を受けた組織。2004.10.18 現在の数。

～異分野企業の参入に大学が寄与～

バイオテクノロジー分野の特許出願に関し、異分野である機械・精密機器・電気機器等の機械系企業や、鉄鋼系企業等が参入する際に、大学が寄与することが期待される。1980 年以降にバイオテクノロジー分野に参入し、かつ 1992～2002 年に大学教官を発明者に含む特許を 5 件以上出願している企業について、バイオテクノロジー分野への参入が大学教官の関与によるものであったかどうかを解析した。表-17 の 6 企業において、バイオテクノロジー分野への参入が大学教官を発明者に含む特許に始まっている。

初期には大学教官との共同の発明であっても、次第に企業単独の発明が増えている企業もあり、異業種の参入に対して大学の寄与が効果的であった例である。

表-17 異分野企業のバイオテクノロジー分野参入と、大学教官を含む特許出願

企業 (業種)	大学教官 発明者	1984 以前	優先権主張年																			計
			1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002		
イビデン (株) (電気機器)	有		2				1	2	2	5	2										14	
	無		1	2			1			7	8	1						2			22	
	計		3	2			2	2	2	12	10	1						2			36	
東洋鋼鈑 (株) (鉄鋼)	有														4	3	4	1	1		13	
	無																	7	5	4	16	
	計														4	3	11	6	5		29	
関西化学機械製作 (株) (機械)	有	2													3	1	2	2			10	
	無				1						1			1		1					4	
	計	2			1						1			1	3	2	2	2			14	
旭テクノグラス (株) (ガラス)	有								1	1				1	1	1		3			8	
	無																2	2			4	
	計								1	1				1	1	1	2	5			12	
前澤工業 (株) (機械)	有												1	4		1					6	
	無														2	1				1	4	
	計												1	4	2	2				1	10	
ジューキ (株) (機械)	有																		3	3	6	
	無																				0	
	計																		3	3	6	

第4節 遺伝子関連装置技術の研究開発動向

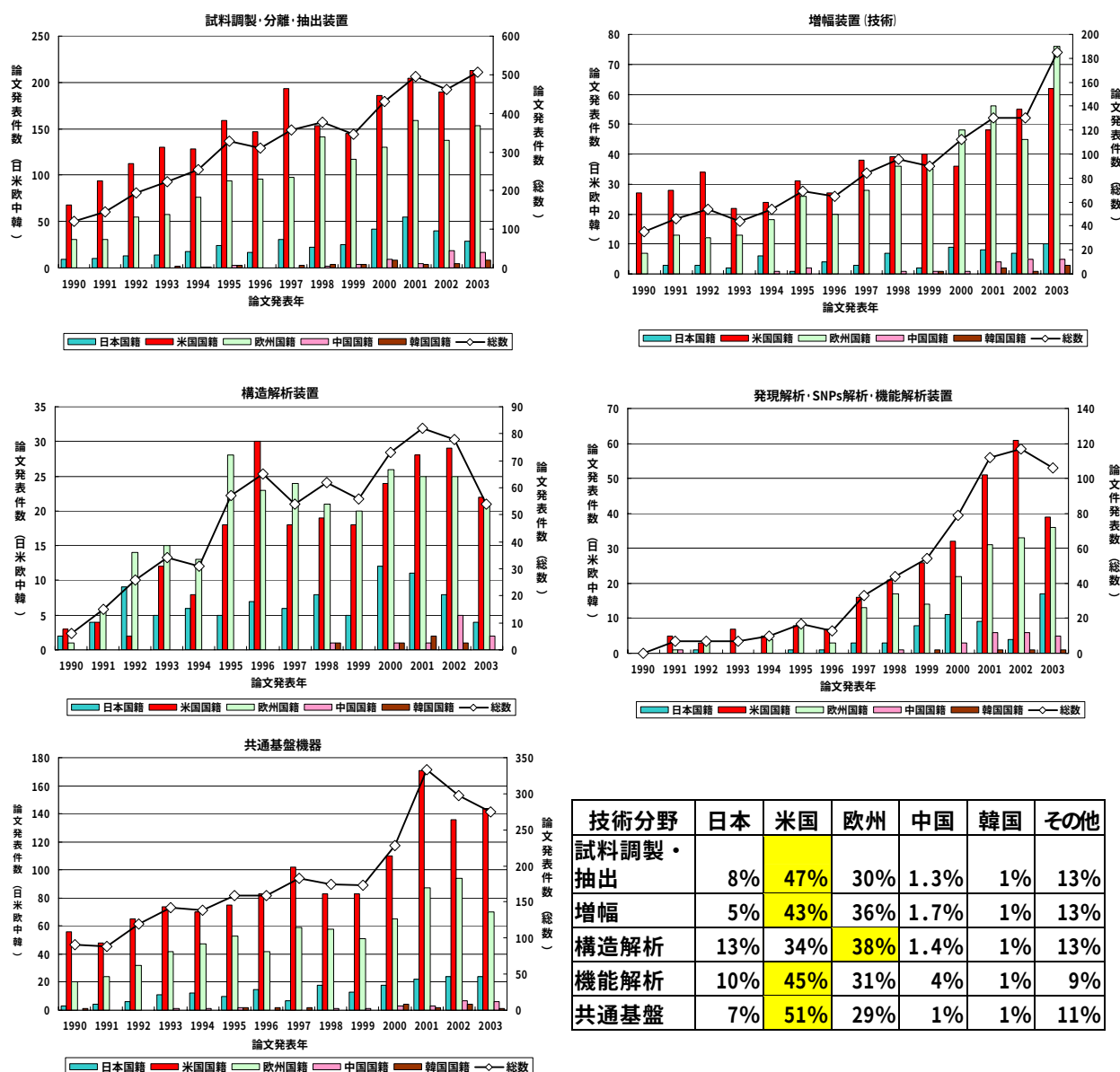
～研究者国籍別論文発表状況：

米国は4技術分野で40%を越えるシェア、構造解析装置では欧州がトップ～

1990年～2003年の論文発表状況を、5技術分野について著者所属機関の国籍別に解析した。構造解析装置では欧州が38%で首位であるが、他の4分野では米国が首位である。遺伝子増幅装置・技術では2000年以降、2002年を除き、欧州が米国を抜いている。

日本は構造解析装置が13%、発現解析・SNPs解析・機能解析装置が10%で5分野とも欧米に比較して低いシェアである。

図表-18 遺伝子関連装置個別技術の研究機関国別の論文発表件数推移とシェア



注：・論文第1著者の所属機関を日本、米国、欧州の国別に解析。

・1990年～2003年に世界各国で発表された英語の論文を対象にHCAPlus(STN)で検索。

～遺伝子関連装置技術に関する論文発表件数上位と、特許出願件数の比較：

米国の大学は論文・特許共に上位、論文は上位だが特許が少ない東大～

遺伝子関連装置技術全体について論文を発表した第一著者の所属機関を調べ、論文数の多い上位 20 の主要研究機関を表-19 に示す。合わせて、特許出願件数と特許出願ランキングも記載した。すべて大学・公的機関である。

表-19 遺伝子関連装置技術の論文発表件数と特許出願件数の比較

順位	研究機関（国・属性）	論文件数	特許出願件数	特許出願ランキング
1	UNIV CALIFORNIA (米国・大学)	284	181	1
2	HARVARD UNIV (米国・大学)	145	48	27
3	NAT INST HEALTH (米国・公的機関)	137	67	16
4	UNIV WASHINGTON (米国・大学)	113	27	65
5	UNIV TEXAS (米国・大学)	84	50	25
6	MAX PLANCK INST (ドイツ・公的機関)	82	53	22
7	東京大学 (日本・大学)	71	19	102
8	UNIV WISCONSIN (米国・大学)	68	23	83
9	UNIV PENNSYLVANIA (米国・大学)	64	16	119
10	CENT NAT RECH SCI (フランス・公的機関)	63	55	21
11	UNIV MICHIGAN (米国・大学)	59	15	127
12	UNIV CAMBRIDGE (イギリス・大学)	58	11	194
13	CORNELL UNIV (米国・大学)	57	35	39
14	UNIV NEW YORK (米国・大学)	56	15	127
15	BAYLOR COLL MED (米国・大学)	54	26	72
16	JOHNS HOPKINS UNIV (米国・大学)	52	33	45
17	YALE UNIV (米国・大学)	48	21	91
18	STANFORD UNIV (米国・大学)	47	27	65
19	MASSACHUSETTS INST TECH (米国・大学)	45	27	65
19	US DEP AGRI(USDA) (米国・公的機関)	45	7	> 200

注：論文 ・論文第1著者の所属機関を日本、米国、欧州、中国、韓国の国別に解析。
・1990年～2003年に世界各国で発表された英語の論文を対象にHCAPlus(STN)で検索。
特許 ・1990年～2002年に世界に出願された特許をDerwent社のWPIINDEX(STN)で検索。

東京大学は、論文発表件数は7位であるが、特許出願件数は、論文発表上位20機関の中では15位、全体でも102位と下位に甘んじている。理由の一つが、従来発明があっても、大学・TL0で出願することはなく、共同研究先の企業や、科学技術振興機構から出願されていたことにある。今後は大学・TL0が自ら出願するケースが増加すると考えられるため、これらのランキングは大きく変わるものと思われる。

表-20に示すように、論文発表上位の研究機関は、日米では大学、欧州では公的機関が占めている。

表-20 日米欧の論文発表件数の上位5研究機関

(: 大学、 : 公的機関)

順位	日本		米国		欧州	
	研究機関名	件数	研究機関名	件数	研究機関名	件数
1	東京大学	71	UNIV CALIFORNIA	284	MAX PLANCK INST (独)	82
2	京都大学	31	HARVARD UNIV	145	CNRS (仏)	63
3	大阪大学	30	NIH	137	UNIV CAMBRIDGE (英)	58
4	名古屋大学	25	UNIV WASHINGTON	113	KAROLINSKA INST (スウェーデン)	27
5	九州大学	23	UNIV TEXAS	84	INST NAT SANTE RECH MED (仏)	26

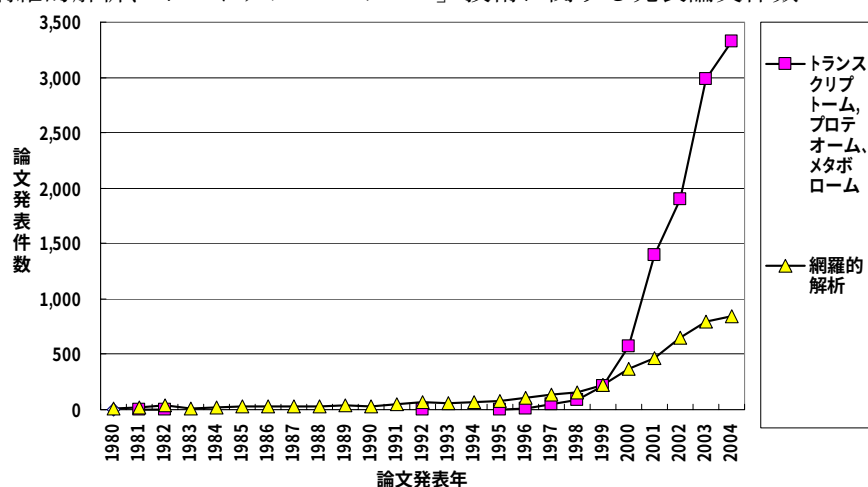
第5節 注目研究技術

～網羅的解析「オーム」技術に関する論文発表件数が急増～

ゲノム解析のさらなる進展と同時に、生命活動の理解には遺伝子だけでなく、蛋白質や代謝物などを対象とした生体内でのダイナミクスや相互作用の解明も重要である。ポストゲノム解析として、各種の「オーム」解析に係る解析技術、解析結果が注目されてきている。

ポストゲノムとして、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームを取り上げ、これらに関する文献及び、「網羅的解析」をキーワードとする文献の発表件数の推移を調べ、図-21に示す。「オーム」解析に関する2000年以降の急激な増加により、ポストゲノムへの注目が高まっている状況が良く示されている。

図-21 網羅的解析、ポストゲノム「オーム」技術に関する発表論文件数



注：・キーワード 「トランスクリプトーム」「プロテオーム」「メタボローム」「網羅的解析」
・1980年～2004年に世界各国で発表された論文を対象にHCAPlus(STN)で検索。検索日2004.12.28

～マイクロ加工技術に関する国際学会で日本の発表件数がトップに～

Micro Total Analysis Systems (μTAS) や Lab-On-a-Chip といわれるマイクロ加工技術の分野では、応用例として分析・計測ツールへの応用が研究され、特に生体関連物質として遺伝子関連物質の分析も研究例が多い。PCR のためのサーマルサイクリング機構、ナノ構造体を組み合わせた電気泳動など積極的な開発が行われている。

1994年に始まったこの分野で代表的な国際会議である International Conference on Micro Total Analysis Systems の2004年の会議(μTAS2004)における、口頭・ポスターを含めた全発表件数を研究機関の国籍別に分類すると、日本が29.2%を占め、米国を抜いて首位になった。日本の研究水準が世界のトップクラスを維持していることを示している。

表-22 μTAS2004における国籍別発表件数

国籍	発表件数	比率 (%)	国籍	発表件数	比率 (%)
日本	125	29.2	イギリス	19	4.4
アメリカ	112	26.2	フランス	18	4.2
デンマーク	34	7.9	韓国	17	4.0
スウェーデン	25	5.8	その他	58	13.6
ドイツ	20	4.7	合 計	428	100.0

注：μTAS2004, Sep. 26-30, 2004, Malmo, Sweden

第2章 遺伝子関連装置技術の市場概況

第1節 遺伝子関連装置技術の国内市場概況

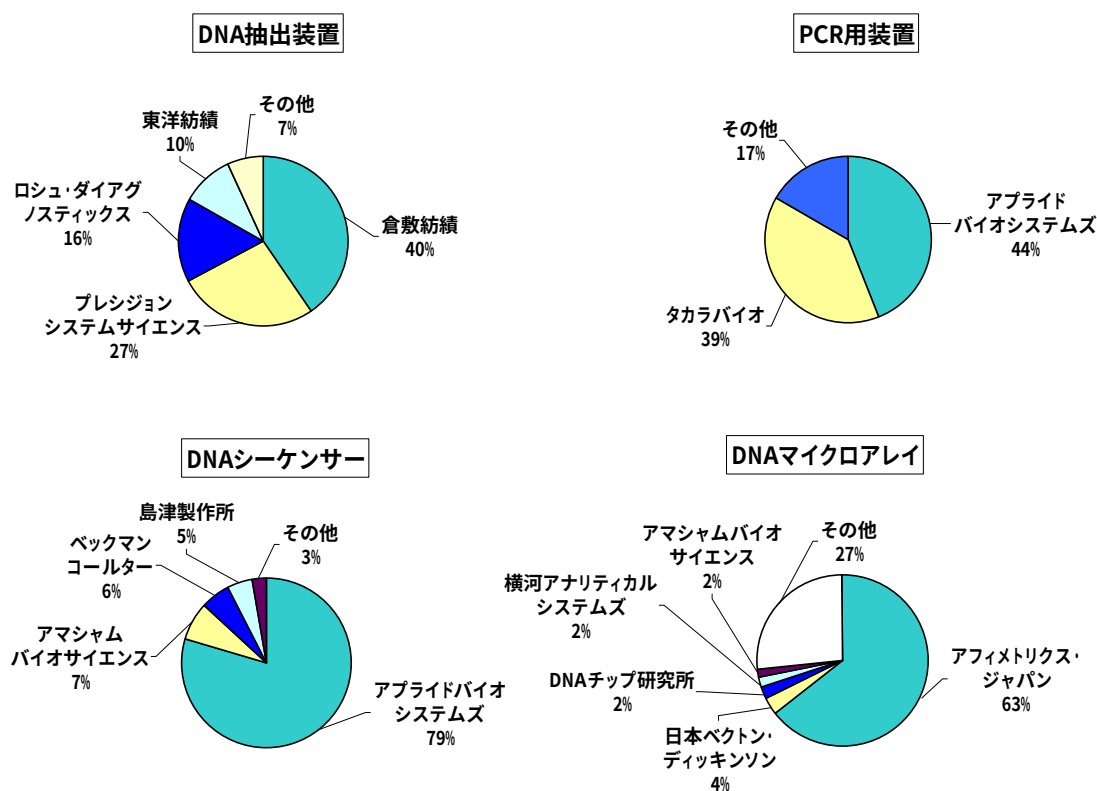
～米国製品が圧倒的に優位、特定部品では日本が優位なものも～

ゲノム解析に関しては米国が圧倒的に優位である。特に DNA シーケンサーでは、アプライド・バイオシステムズ社のシェアは著しく高い。背景には、セレーラ・ジェノミクス社がアプライド・バイオシステムズ社の装置を大量に導入し、ヒトゲノムの高速解析を行い脚光を浴びたことによるブランドイメージの定着がある。DNA マイクロアレイについても、現状ではコストよりも機能重視の傾向にあり、合成法によるアフィメトリクス社の評価が高く、大きなシェアを確保している。DNA 抽出装置は日本企業が健闘しており、輸出にも実績がある。

特定部品では、例えば、検出装置に欠かせない光電子増倍管は、浜松ホトニクス社が国内でほぼ 10 割、世界でも 6 割のシェアを確保しており、温度・圧力・pH・濃度などの各種モニタリング用のセンサーでは、キーエンス、ローム、村田製作所、京セラなどが参入している。（参考資料：経済産業省産業技術環境局調査室 平成 15 年 10 月 9 日 技術調査レポート）

海外製品を使用する理由として、性能面で優れている、実験データの信頼性・再現性が高い、コンピューター・ソフトウェアが優れている、デファクトスタンダードである、アフターサービスの信頼性・継続性がある、日本メーカーのマーケティング不足などがあげられる。（参考資料：文部科学省 科学技術政策研究所科学技術動向センター調査資料）

図-23 主な遺伝子関連装置の国内販売シェア（2003 年実績）



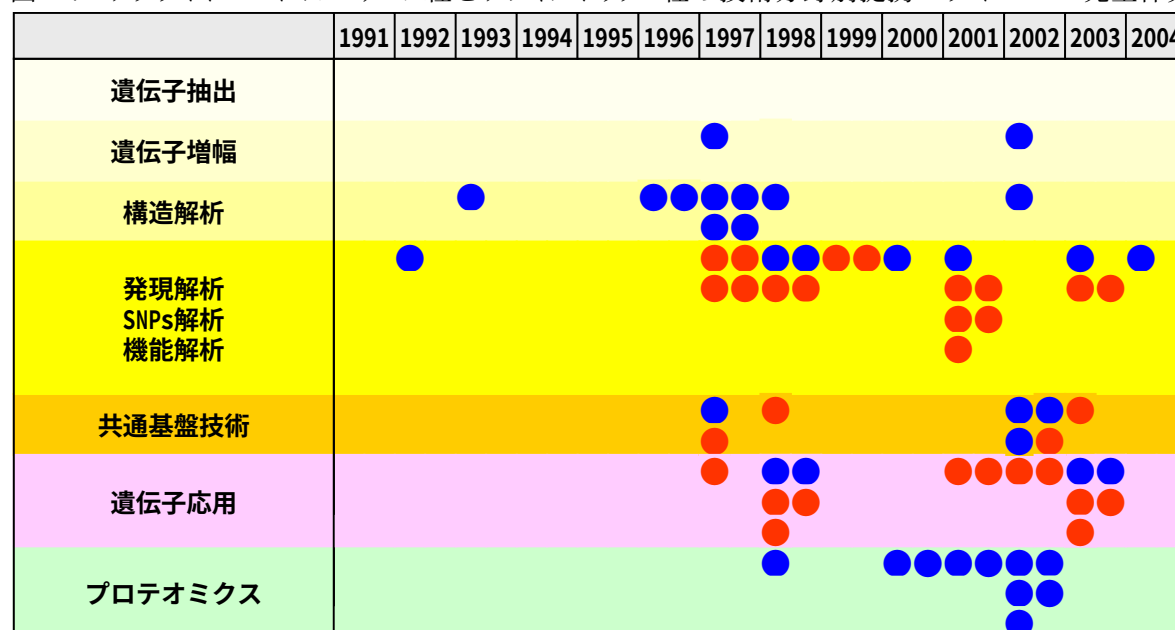
出典：2004 バイオビジネス市場（富士経済）

第2節 ビジネスリーダーの発展解析

～対照的な提携戦略：提携でビジネス分野を拡大するアプライド・バイオシステムズ社と
技術分野を限定して自社技術で賄うアフィメトリクス社～

DNA シーケンサーで国内市場の 80% 近くを占めているアプレラ・コーポレーション傘下のアプライド・バイオシステムズ（AB）社と、DNA マイクロアレイで 64% を占めるアフィメトリクス社について、他社・研究機関との提携・ライセンス関係を図-24 に示す。AB 社では多くの技術分野での提携を進め取扱う製品分野を広げているのに対して、アフィメトリクス社では、DNA マイクロアレイとその応用に特化して提携・ライセンスを進めてきたことがわかる。

図-24 アプライド・バイオシステムズ社とアフィメトリクス社の技術分野別提携・ライセンス発生件数



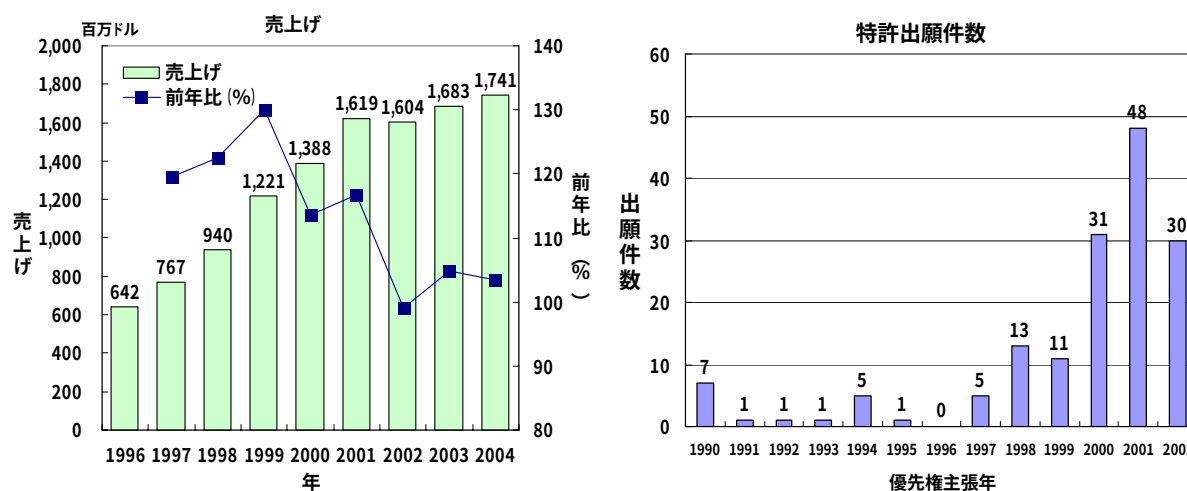
●：アプライド・バイオシステムズ社

●：アフィメトリクス社

～アプライド・バイオシステムズ社の発展、製品別売上げの推移：

DNA シーケンサーは減少、質量分析機が伸びている～

図-25 売上げ（AB 社）及び特許出願件数（アプレラ・コーポレーション）の推移



DNA シーケンサーをはじめとする DNA 解析装置は売上げ比率の低下傾向が続いている。ただし過去に販売した装置に使用するゲノム関連製品の売上げは着実に伸びている。また、質量分析装置等のプロテオームに関連する装置の占める割合が大きく伸びている。

表-26 製品分野別の売上げの推移

(単位：百万ドル)				
製品	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年
DNA 解析装置	724.6 45%	602.9 38%	631.7 37%	572.5 33%
SDS 及びその他のゲノム関連製品 *	262.1 16%	322.6 20%	352.5 21%	430.9 25%
質量分析装置	222.7 14%	285.2 18%	355.1 21%	414.8 24%
DNA 合成・PCR	253.1 16%	236.9 15%	202.9 12%	202.4 11%
その他	157.0 10%	156.4 10%	140.7 9%	120.5 7%
計	1,619.5	1,604.0	1,682.9	1,741.1

注：* SDS=Sequence Detection System (DNA 解析に使う試薬、器具、ソフトなどの製品を含む。)

出典：AB 社 annual report より抽出

～アフィメトリクス社の発展：優秀な研究者を集めた設立経緯～

創業者 Alejandro Zaffaroni のそれまでの起業経歴が大きく影響している。光リソグラフィ技術を用いたペプチドのコンビナトリアル合成という斬新なアイデアに端を発して、最終的にはオリゴ DNA を集積した DNA チップに到達した。異分野の優秀な人材、アカデミアとのネットワーク、過去の起業経歴に支えられた信頼に基づく資金確保が研究開発を牽引できた理由である。

図-27 アフィメトリクス社の設立に関わった研究者

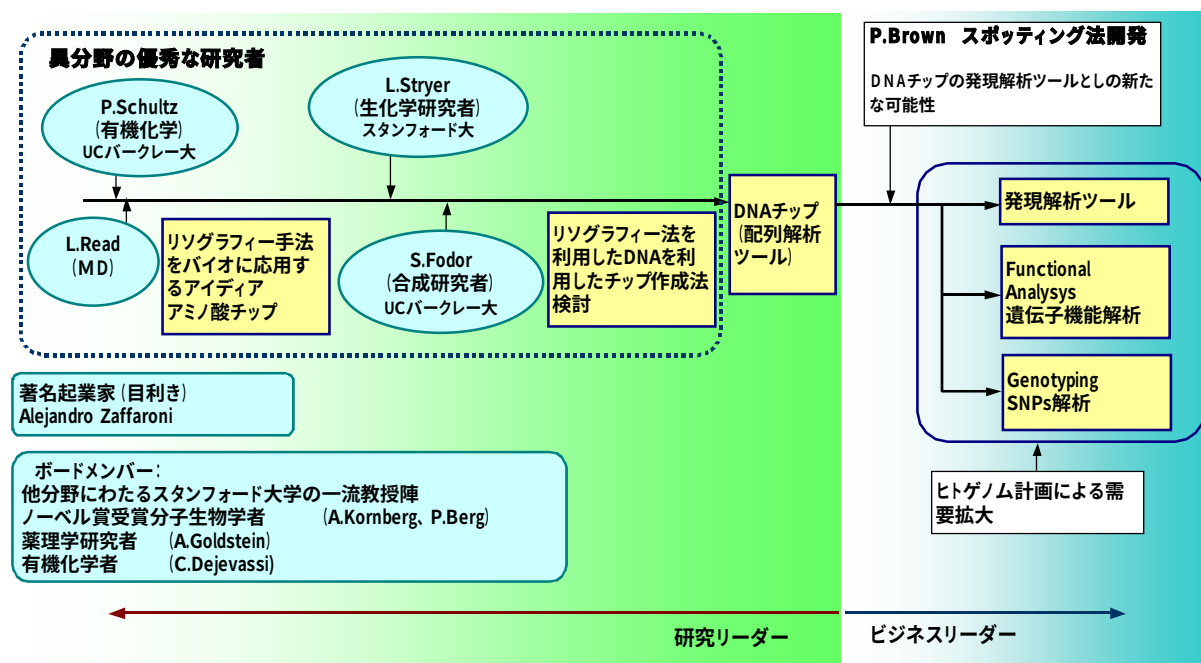


表-28 先端的な起業経験と、技術の継承：創立者 Alejandro Zaffaroni

企業名	設立年	概要
Alza	1968 年	最初の Drug Delivery 企業
DNAX	1981 年	最初の Molecular immunology を専門とする研究機関
Affymax	1988 年	最初のコンビケムを用いた最初の Drug discovery 企業
Affymetrix	1993 年	最初の DNA チップ企業

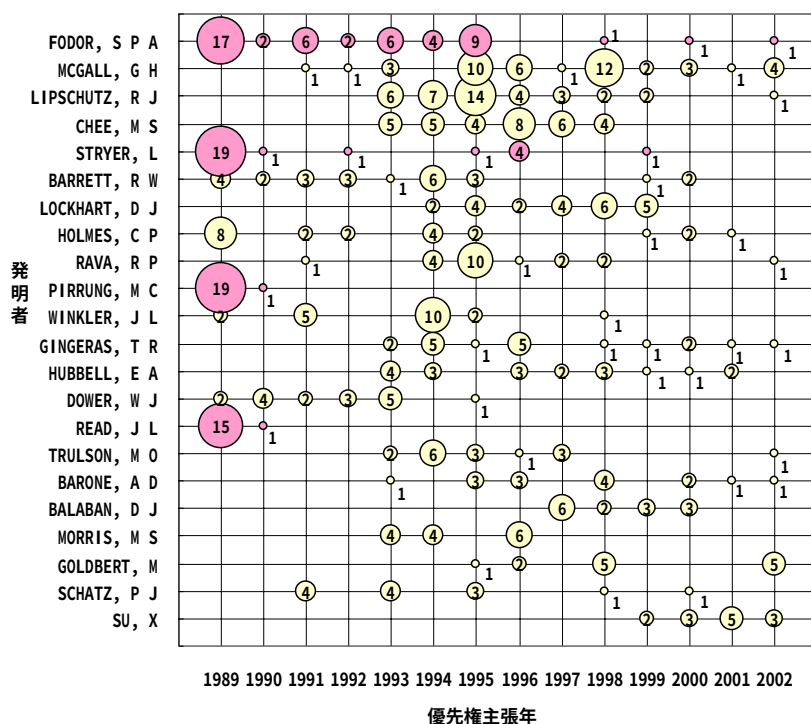
表-29 スタンフォード大学の幅の広い研究者からなる Scientific Advisory Board (Affymetrix の母体である Affymax)

名前	専門	補足（経歴、所属、他）
Arthur Kornberg	分子生物学者 (教授)	スタンフォード大学、ノーベル賞受賞 (DNA ポリメラーゼ)
Paul Berg	分子生物学者 (教授)	スタンフォード大学、ノーベル賞受賞 (核酸生化学)
Avram Goldstein	薬理学者 (教授)	スタンフォード大学
Carl Djerassi	有機化学者 (教授)	スタンフォード大学 経口避妊薬を開発 Syntex

表-30 多彩な経歴を持つ研究者による異分野の融合がなされている Operating Member の存在

名前	専門	補足（経緯、所属他）
L. Read	医学博士	Affymax チーフオペレーティングオフィサー *半導体技術を利用したチップ作成の発案者
L. Stryer	生化学 (教授)	スタンフォード大学 (Biochemistry, by L.Stryer の著者) *研究休暇 (sabbatical) を取得して参加
S. Fodor	有機化学 (Post Doc)	UC バークレー大学 *DNA チップの発案者
P. Schultz	有機化学	UC バークレー大学
M. Pirrung	有機化学	スタンフォード大学

図-31 アフィメトリクス社の発明者別特許出願件数の推移



第3節 遺伝子関連装置の成果リーダー

～研究支援ツールとしての遺伝子関連装置：特許出願に最も貢献した機種は？～

市場シェアはビジネス上注目すべき要因であるが、研究支援ツールとしての性格を持つ遺伝子関連装置は、創薬・機能性食品等の応用産業による開発研究の結果、有用遺伝子の同定が行われ、その結果として特許出願に結びつく成果を上げた装置が実質的な意味で評価されるべきであろう。また、産業政策上、高額装置の導入が行われた研究機関等から、これらの装置からどれだけの成果をあげているかという観点で解析を行った。

米国登録特許をデータベースとして、実施例において使用が明記されている遺伝子関連装置の出現件数を調査した。DNA シーケンサーの例を表-32、図-33 に示す。

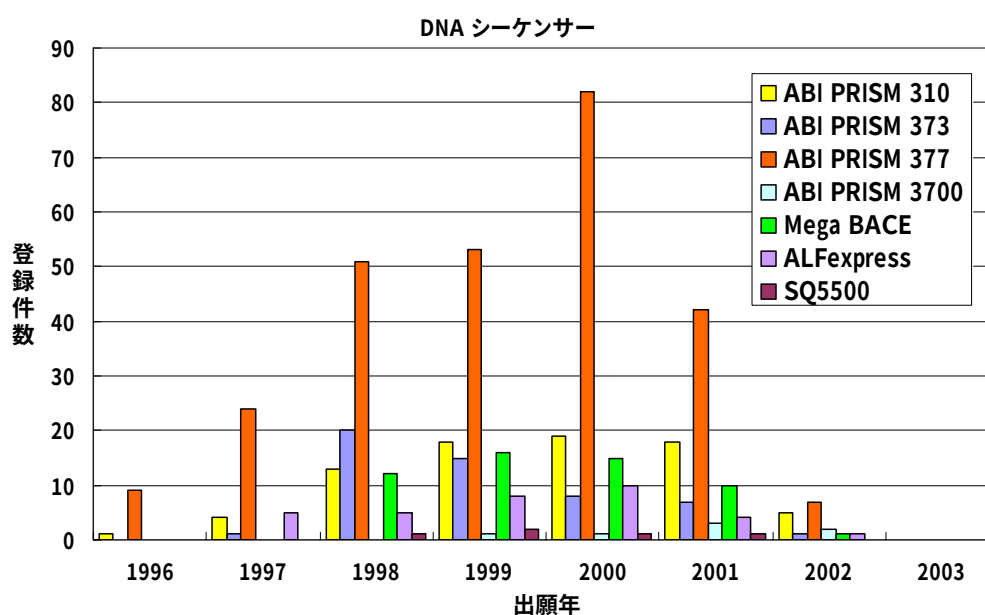
表-32 米国特許の実施例で使用が明記された DNA シーケンサーの機種名と登録件数

分類	機種名	メーカー	USP 登録件数
DNA シーケンサー	CEQ2000XL	Beckmann Coulter	11
	Mega BACE	Amersham Biosciences	54
	ALFexpress	Amersham Biosciences	33
	ABI PRISM 310	Applied Biosystems	78
	ABI PRISM 3100	Applied Biosystems	3
	ABI PRISM 3110	Applied Biosystems	1
	ABI PRISM 3700	Applied Biosystems	7
	ABI PRISM 373	Applied Biosystems	52
	ABI PRISM 377	Applied Biosystems	268
	DSQ-2000	島津製作所	1
	Long-Read Tower	Visible Genetics	3
	SQ5500	日立製作所	5

期間：1991 年～2004 年 10 月発行

1998 年以降、ほぼ一定の水準で使用機種が実施例に明記された特許が登録されている。アプライド・バイオシステムズ社の成果が大きく、実施例に明記された登録特許件数の 81.5% の割合を示し、アマシャム（GE）社が 16.9%であり、2 社で 98.4%を占めている。

図-33 米国特許の実施例で使用が明記された機種別登録件数推移



第3章 注目技術分野

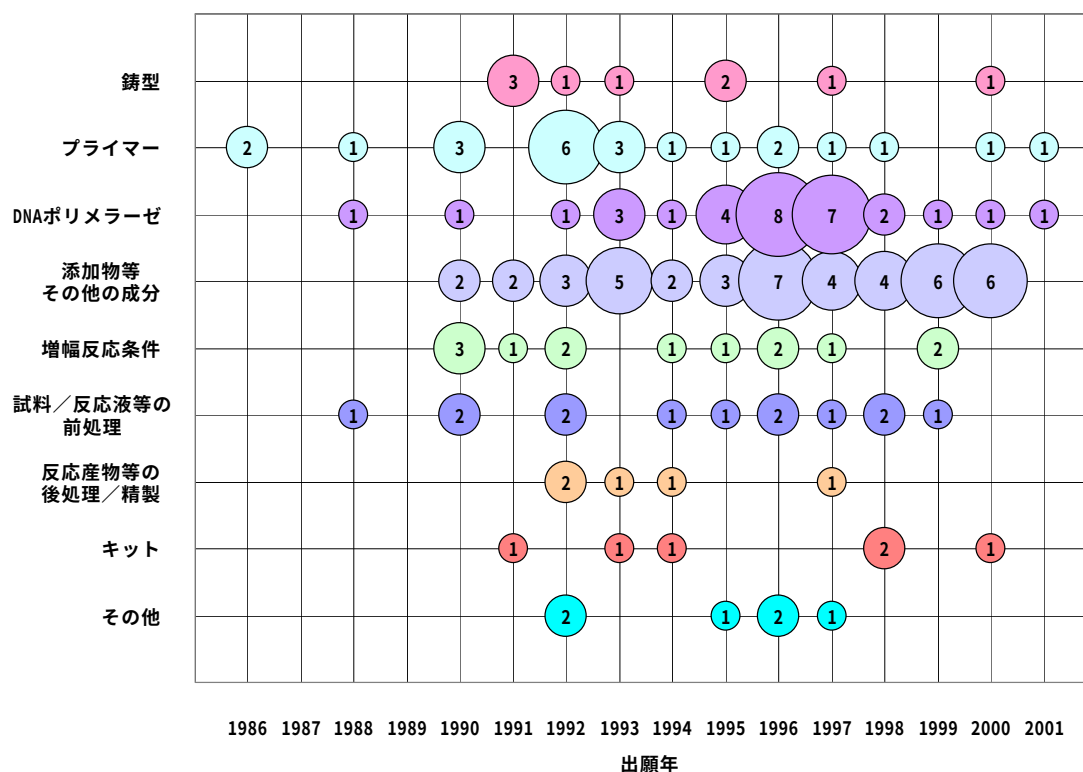
第1節 遺伝子増幅技術

遺伝子増幅技術は、近年のバイオテクノロジーに不可欠な技術であり、DNA やその他の生物分子の基礎研究において重要な手段として利用されている。James Watson と Francis Crick の発表から間もなくして、Arthur Kornberg が DNA ポリメラーゼを初めて定義し、さらに 1967 年に Martin Gellert らが DNA リガーゼを発見した。1980 年代になり、それらの酵素の耐熱性変異体が発見されるようになると、これらの酵素を利用して、さまざまな温度サイクルの増幅技術が開発されるようになった。これらの流れの中で、Kari Mullis によって開発された PCR は、最も初期の技術のひとつであるが、未だに最もよく利用されている手法でもある。その後、PCR に代わる手法も徐々に開発されるようになり、それによって、遺伝子増幅の応用される範囲も広げられ、さまざまな分野で用いられるようになってきた。

遺伝子増幅技術は、PCR をはじめとする変温サイクルにかける方法と、定温で行われる方法の二つに大きく分けられる。

増幅反応を構成する要素に関する特許の分類結果を図-34 に示す。1990 年代初期までは「プライマー」に関する特許が多かったが次第に減少し、1990 年代中頃から「DNA ポリメラーゼ」や「反応添加物等のその他の成分」に関する特許が増加している。

図-34 遺伝子増幅技術の増幅反応構成要素出願件数推移（世界への出願）



代表的な遺伝子増幅技術を中心に、各増幅技術に関する主要特許を基に技術発展図を図-35 に示す。1995 年以降、日本企業による新規な遺伝子増幅法も多数開発されている。

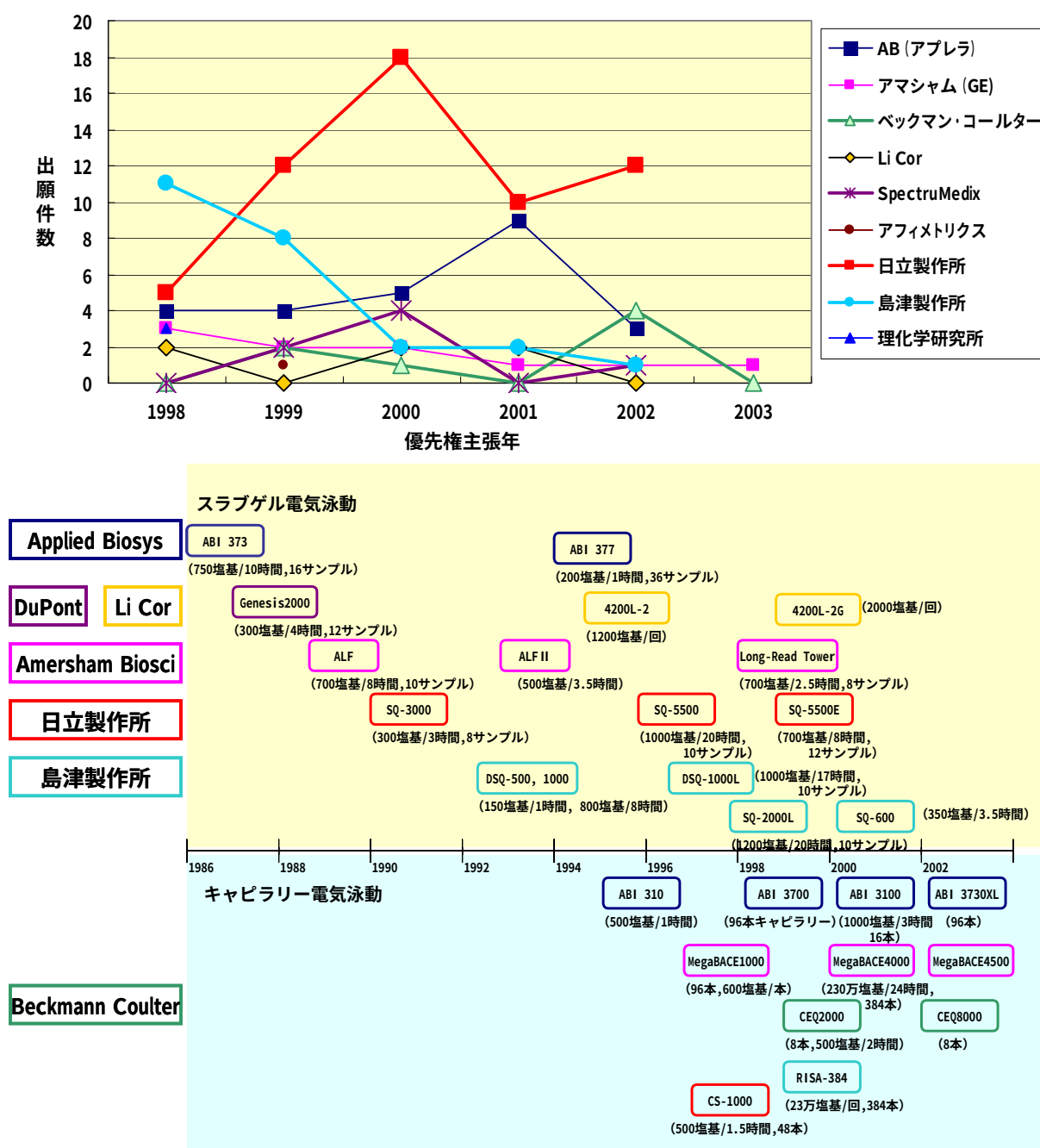
図-35 遺伝子増幅法の技術発展図

優先権主張年	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
変温 PCR	PCR US4683195 US4683202 US4800159 US4965188 Cetus TAS EP0623683 Siska LCR US5494810 Cornell Res. Foundation, CALTECH gapLCR US5427930 Abbott AFLP EP0534858 Keygene LLA US6027923 Bio Rad									
定温	bdNA US4775619 Chiron Qβ Replicase amplification US4786600 Columbia U			TMA US5437990 Stanford U	NASBA US5409818 Cangene Enhanced NASBA US5130238 Cangene 3SR EP0778352 Siska			CAR US6027897 Digene	SDA US5455166 Becton Dickinson RCA US5354668 Auerbach Jeffrey	
優先権主張年	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
変温 PCR		PCR用試薬 Ampdirect JP9009967 島津					PCR用試薬 Ampdirect (G/Cリッチ) JP20001352982 島津			
	Ligase- Dependent PCR WO9615271 Abbott		LDR WO9731256 Cornell Res. Foundation			MAPH WO200053804 U Nottingham	Suppression- based PCR WO200188174 Boston U	MLPA EP1130113 MRC- Holland		
定温	TRC JP3572340 東ソー	L-RCA US5854033 Yale U	IPA US5846717 Third Wave		LAMP US3313358 栄研化学	ICAN JP3433929 宝酒造		MDA US2004161742 Molecular Staging	OSNA EP1464699 シスメックス	図の概要 増幅技術名 または製品名 特許番号 出願人
					PALSAR JP2000201687 三光純薬					
					PNAを利用した dDNAのRCA EP1073766 Boston U					

第2節 DNA シーケンサー

現在、通常のゲノム解析に用いられる DNA シーケンサー装置を発売しているのは、Applied Biosystems(AB)、GE Healthcare 傘下の Amersham Biosciences、Beckman Coulter、LI-COR、SpectruMedix、島津製作所である。いずれも基本的にはサンガー法に基づき、合成された DNA 断片を電気泳動により分離し蛍光ラベルを読み取るシステムである。ヒトゲノム解読のために各国で整備された大規模ゲノム解読施設は、ヒト以外の生物種のゲノム解読を引き続き行っている。解析塩基数増加・高速・キャピラリー本数増加・多試料処理を指向するものと、安価で性能を絞ったものに製品開発は分かれてきている。

図-36 DNA シーケンサーを販売している企業を中心に抽出したシーケンサーに関連する特許の出願件数推移と、製品上市とその基本性能



～DNA シーケンサーを巡る新しい動き：1000 ドルゲノム技術の開発～

米国の国立ヒトゲノム研究所は 2004 年に革新的な解析技術開発による低コストのゲノム解析プロジェクトを立ち上げた。5 ヵ年計画で、哺乳類の遺伝子を、まず\$100,000 のコストで解析することを目指し、その後、\$1,000 で解析することを目指す。安価なコストで迅速解析が可能になることで、バイオメディカル研究や医療を根本的に変えることが期待されている。

\$100,000 と\$1,000 という大きな隔たりのある目標を達成するためには異なるアプローチが必要であるとの考えから、二つの開発プログラムが同時にスタートされている。

これらのプログラムの助成金を受けている研究者・企業を表-37、表-38 に示す。

表-37 \$100,000 ゲノム解析：ゲノムシーケンシングのための短期的開発

助成金受領者	金額	開発テーマ	技術のポイント
Stevan B. Jovanovich, Microchip Biotechnologies Inc., Fremont, Calif.	\$610 万 (3 年間)	Microbead Integrated DNA Sequencer (MINDS) System	マイクロ流体デバイスと微粒子コロニー技術
Gina L. Costa, Agcourt Bioscience Corp., Beverly, Mass.	\$540 万 (3 年間)	Bead-based Polony Sequencing	ポリメラーゼコロニー技術によるシーケンシング
Kenton Lohman, 454 Life Sciences Corp., Branford, Conn.	\$200 万 (2 年間)	Massively Parallel High Throughput, Low Cost Sequencing	断片の両端から短いシーケンスを作る方法
Marcel Margulies, 454 Life Sciences Corp., Branford, Conn.	\$500 万 (3 年間)	454 Life Sciences Massively Parallel System DNA Sequencing	高速 (50Mb/時)、長い断片 (400 塩基対) の読取
John Williams, LI-COR Inc., Lincoln, Neb.	\$250 万 (3 年間)	Single-Molecule DNA Sequencing Using Charge-Switch dNTPs	核酸挿入時に放出される反応生成物の検出
Michael L. Metzker, Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston	\$200 万 (3 年間)	Ultrafast SBS (Sequencing by Synthesis) Method for Large-Scale Human Resequencing	蛍光性で光に不安定な核酸ターミネータと変異 DNA ポリメラーゼ
Stephan R Quake, Stanford University, Palo Alto, Calif.	\$180 万 (3 年間)	High-throughput, Single-Molecule DNA Sequencing	蛍光標識 dNTPs の単分子計測
Mostafa Ronaghi, Stanford Genome Technology Center, Palo Alto, Calif.	\$180 万 (3 年間)	Pyrosequencing Array for DNA Sequencing	パイロシーケンシング法のアレイ化
Jingyue Ju, Columbia University, New York	\$180 万 (3 年間)	An Integrated System for DNA Sequencing by Synthesis	光照射で切断できる蛍光性ヌクレオチド
Peter Williams, Arizona State University, Tempe	\$170 万 (3 年間)	Multiplexed Reactive Sequencing of DNA	蛍光標識の選択的光化学反応による破壊
Steven A. Benner, University of Florida, Gainesville	\$80 万 (3 年間)	Polymerases for Sequencing by Synthesis	合成によるシーケンシングに最適なポリメラーゼ
Amit Meller, Rowland Institute at Harvard University, Cambridge, Mass	\$60 万 (2 年間)	Ultra-fast Nanopore Readout Platform for Designed DNA's	ナノポアからの電氣的・蛍光的シグナルの検出

表-38 \$1,000 ゲノム解析：革新的ゲノムシーケンシング技術

助成金受領者	金額	開発テーマ	技術のポイント
J. Michael Ramsey, University of North Carolina, Chapel Hill	\$200 万 (2 年間)	Nanotechnology for the Structural Interrogation of DNA	単分子 DNA がナノポアを通る際のイオン電流計測
James Weifu Lee, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn.	\$70 万 (3 年間)	Computational Research & Develop. for Rapid Sequencing Nanotecnol.	電子トンネル現象によるシーケンシングの分子動力学的シミュレーション
同上	\$75 万 (3 年間)	Experimental Research & Develop. for Rapid Sequencing Nanotechnol.	同上のナノメータ核酸検出ゲートの作製
Scott D. Collins, University of Maine, Orono	\$85 万 (2 年間)	High-speed Nanopore Gene Sequencing	トンネル電流検出のためのナノポアデバイス
Steven A. Benne, University of Florida, Gainesville	\$80 万 (3 年間)	DNA Sequencing Using Nanopores	円錐形ナノポアと化学的修飾 DNA
Andre Marziali, University of British Columbia, Vancouver	\$65 万 (3 年間)	Nanopores for Trans-Membrane Bio-Molecule Detection	蛋白質チャネルに基づいた有機ナノセンサー
Stuart Lindsay, Arizona University, Temple, Ariz.	\$55 万 (3 年間)	Molecular Reading Head for Single-Molecule DNA Sequencing	分子リングを DNA が通過する際の摩擦の測定
Ronald W. Davis, Stanford University, Stanford, Calif.	\$45 万 (2 年間)	Single Molecule Nucleic Acid Detection with Nanopipettes	ナノ粒子標識核酸分子がナノポア通過する時のイオン流変化

第3節 SNPs 検出技術

～SNPs 検出技術の活用：The SNP Consortium から HapMap Project へ～

SNPs とは single nucleotide polymorphisms (一塩基変異多型) の略であり、配列中の 1 塩基の違いを指す。SNPs は、①ゲノム中に数百万コピー以上存在すること、②判定が容易であり、また結果を (0,1) 信号化出来るため情報処理が容易であること、③高速、大量の SNPs タイピング技術が実用化され、自動化も視野にはいっていること、の 3 点から多型マーカーとして利用しやすく、臨床応用のための機器開発が比較的容易であると考えられている。

SNPs 検出技術は DNA シーケンシング技術の進歩に伴い、1990 年代後半から急速に研究開発されたが、SNPs を認識する特異な酵素類の多くは 1990 年前半までに発見されている。SNPs 検出技術は、1 塩基の違いを認識する原理、それを検出する方法及びそれらの解析を行うフォーマットの三つの分野に分けられ、それぞれの分野で多岐にわたる技術の開発が行われた。

表-39 SNPs 検出技術の比較

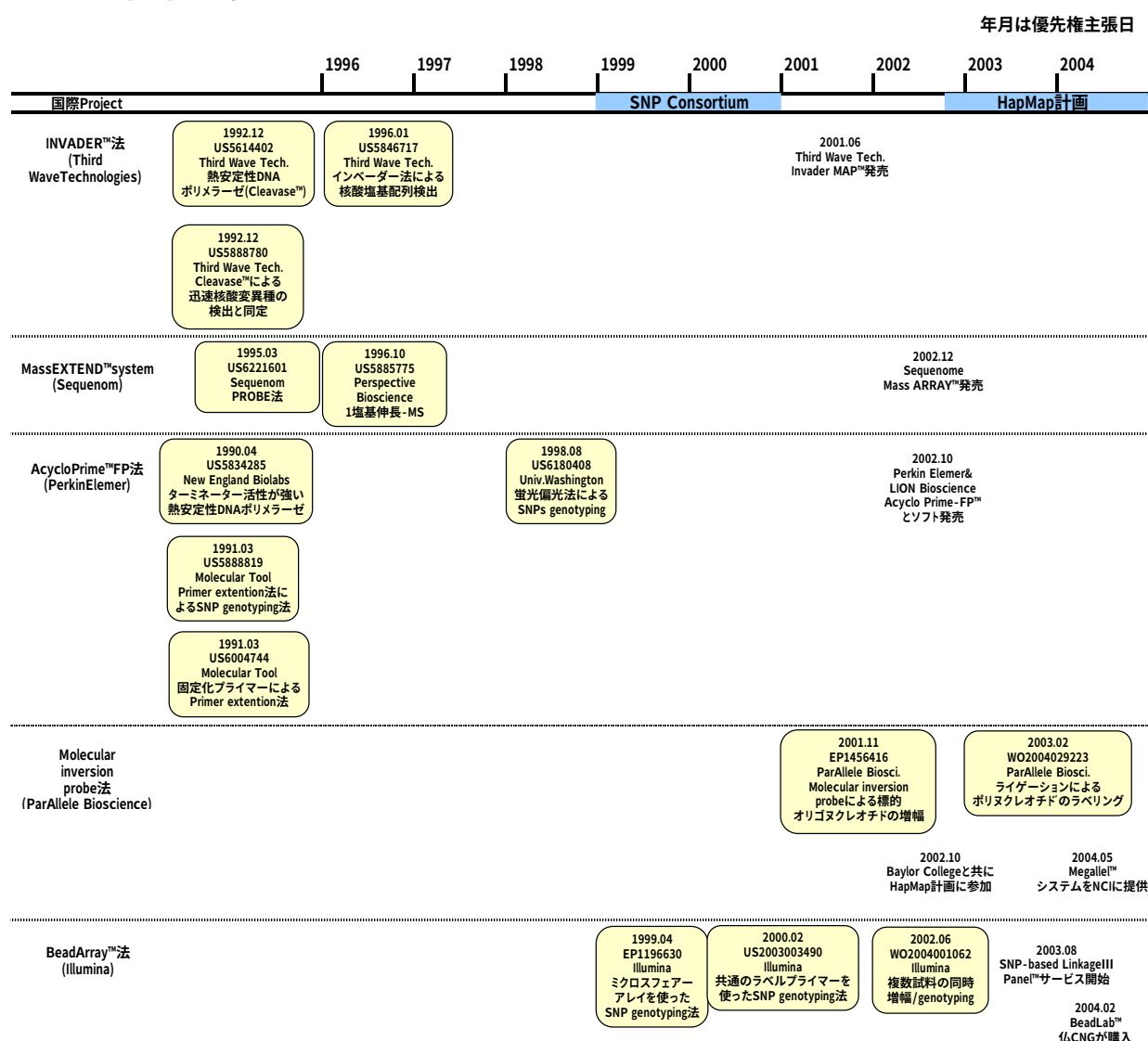
検出技術		方法								
大分類	小分類	Invader™	MasEXTEND™	AcycloPrime-FP™	MIP 法	BeadArray™	Olympus 社	Affymetrix 社	Pyrosequencing™	ABI 社
検出原理	アレル特異的ハイブリダイゼーション				○					
	アレル特異的増幅					○			○	
	1 塩基伸長、プライマー伸長		○	○			○	○		
	ライゲーション (LCR, RCA 等)				○					○
	酵素による切断 (Invader, RNase 等)	○								
	ミスマッチ認識蛋白/酵素 (MuTS, Mu 等)									
	その他									○
検出方法	比色				○	○		○		○
	蛍光 (蛍光エネルギー移動)	○								
	蛍光 (蛍光偏光)			○						
	蛍光 (蛍光相関分光)						○			
	質量分析		○							
	化学発光								○	
解析フォーマット	マイクロアレイ				○			○		
	マイクロプレート			○			○		○	
	アレイ in ウェル	○	○							
	ビーズ					○				
	電気泳動									
	カラム									

ハプロタイプとは、染色体上でハプロイド (半数体) に存在する複数の遺伝子型の組合せ／構成のことである。ヒトゲノム上には数百万～一千万個の SNPs が存在すると思われ、染色体上におけるハプロタイプが明らかになれば、健康と疾患に関連する遺伝子を探索する上で非常に役立つと考えられている。SNPs の大半は、疾患に直接関連した機能的な差異をもたらすことはないが、疾患関連遺伝子を探索するため、また薬物に対する生体反応の個人差の要因を特定するために有用なマーカーであると考えられている。

SNPs及びハプロタイプ解析は、国際的には1999年から2年間The SNP Consortiumで行われた。さらにHapMap Projectが2002年10月より3年間の予定で開始された。HapMap Projectで採用されているのは、Third Wave Technologies社のINVADER™法、SEQUENOM社のMassEXTEND™ system、PerkinElmer社のAcycloPrime™-FP法、ParAllele BioScience社のmolecular inversion probe技術、Illumina社のBeadArray™技術であり、いずれもハイスループットで大規模genotypingに適しているものと考えられる。HapMap Projectでは、正確さや、試薬や解析装置の価格も大きなファクターであるが、操作性が良く大規模な解析に適した5種類の方法が採用された。開発された検出法は、大規模な測定装置が必要なものから、DNAマイクロアレイのようなツールまでバラエティーに富んでいる。

今後はSNPsと疾患との関連、薬物感受性や薬物の代謝性との関連等バイオインフォマティクスを利用した解析がさらに続けられる一方、ヒトの特定SNPsやハプロタイプの創薬／診断用途への利用、さらにヒト以外の農林水畜産分野での利用が対象となるものと思われる。簡便さ、柔軟性、コスト等を含めて、これまでとは異なる開発目標が求められ、SNPs genotypingシステムも多様化して行くものと思われる。

図-40 HapMap Project で使用された SNPs タイピング技術の発展図



第4節 DNA マイクロアレイ

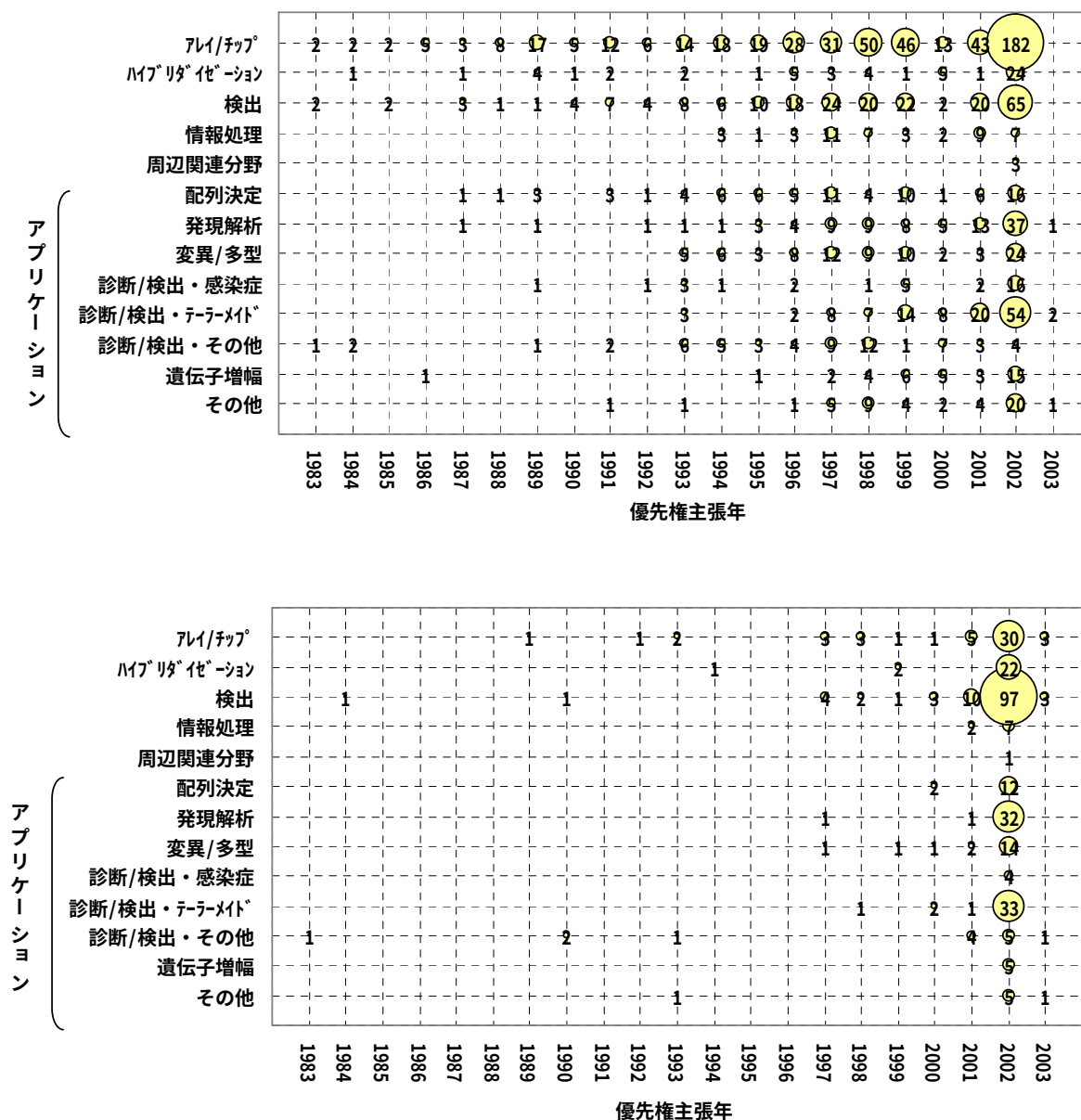
～DNA マイクロアレイの特許出願動向：急激に欧米に迫る日本～

Fodor ら Affymax/Affymetrix の研究者によるフォトリソグラフィ技術を利用した高密度オリゴヌクレオチド合成技術の開発とそれを利用したDNA マイクロアレイによるアプリケーションの提示と、Brown ら Stanford 大学の研究者による非多孔質性基板の上に cDNA をスポットする DNA マイクロアレイの出現により、massive & parallel な遺伝子解析が可能になった。

DNA マイクロアレイに関する特許を分類すると、出願件数が多いのは、「アレイ／チップ」、「検出」、「アプリケーション」であるが、80年代には「アレイ／チップ」や「検出」に関する特許が多いが、90年代以降は「アプリケーション」が伸びている。

図-41 DNA マイクロアレイの出願人国籍別出願件数推移

(上図：欧米、その他の国籍〈アジアを除く〉 下図：日本)



欧米と日本の出願傾向を比較すると、欧米では早くから研究が行われ 1998 年にピークを迎えたが、2002 年に再び大幅に増加した。さらに、アプリケーションの対象が「変異／多型」から「発現解析」に移行している状況が読み取れる。「テラーメイド」の伸びも顕著である。一方、我が国は、研究の始まりが遅れており、2002 年に出願件数が急増している。「検出」に関するものが非常に多く、「発現解析」、「テラーメイド」に関連するものが続いている。

～DNA マイクロアレイの重要特許：

Oxford Gene Technology と Affymax/Affymetrix が被引用の上位～

米国、欧州、PCT 出願特許において被引用の多い特許の上位 15 を示す。Oxford Gene/ISIS が 2 件、Affymax/Affymetrix が 9 件である。Oxford Gene, Affymetrix, Stanford 大の特許は、被引用件数と同時に被引用出願人数も多く、影響も広く与えていることがわかる。尚、これらの特許の中には、ファミリー特許が複数含まれている。

表-42 DNA チップの被引用特許の上位 15 件

特許番号	出願人	優先日	コメント	被引用	
				被引用件数	被引用出願人数
W08910977	OXFORD GENE TECHNOLOGY, ISIS INNOVATION	19880503	特定長のオリゴヌクレオチドの完全セットの全部／一部のアレイからなる塩基配列決定、塩基配列差異決定のための装置。支持体の不透過性表面の異なる位置に各々異なる配列のオリゴヌクレオチドが結合したアレイ	266	56
US5744305 ^{*1)}	AFFYMETRIX	19890607	4 塩基長以上の異なったヌクレオチドプローブが 400 個/cm ² 以上載った平面非多孔性基体	263	76
US5424186 ^{*1)}	AFFYMAX TECHNOLOGIES	19890607	特定領域を照射してオリゴヌクレオチドを合成	255	54
W09210092	AFFYMAX TECHNOLOGIES	19901206	基体上にフォトリソグラフィー法でポリマーを逐次合成するための反応システム	240	34
W09015070 ^{*1)}	AFFYMAX TECHNOLOGIES	19890607	基体上にフォトリソグラフィー法でポリマーを逐次合成する方法	229	35
US5252743	AFFYMAX TECHNOLOGIES	19891113	基体上に照射により除去できるブロック材で被覆した結合性分子を持ち、位置特異的に種々の抗リガンド（抗原抗体、ホルモン／レセプター、核酸など）を固定化する方法	201	48
W09702357	AFFYMETRIX	19950703	ミニチュア化された集積化核酸診断デバイス／システム	187	26
W09210588	AFFYMAX TECHNOLOGIES	19901206	基体に結合した特定長の全ての取り得る配列からなるプローブで決定。US5800992 で 2 色の異なるラベルで競合ハイブリを規定	174	36
W09511995	AFFYMAX TECHNOLOGIES	19931026	3 塩基長以上のうち 1 ヶ所以上が異なるほかは同一な二つのプローブセットを用いて対照となる配列とバリエーションの配列を比較する	157	38
W08911548	CETUS CORPORATION	19880520	反応性基を持つ固相基体と、検出すべき特定配列のヌクレオチドと相補的な配列のオリゴヌクレオチドにスパーサー分子を結合した分子を結合した固相によるハイブリダイゼーションの検出方法	144	37
W09322678	MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	19920423	送られた信号から生じるテスト部位の電気的、機械的、光学的特性を検出していずれのプローブがターゲット分子に結合したかを判定することにより分子構造を同定する方法	143	35
W09727317	AFFYMETRIX	19960123	二つまたはそれ以上の試料間の核酸存在量（発現レベルなど）の差異を確認するための簡易的方法	133	52
W09317126	THE PUBLIC HEALTH RESEARCH INSTITUTE OF THE CITY OF NEW YORK	19920219	共通配列の定常配列と、個々に配列と長さが異なる可変配列を備えた binary oligomer を固定化した binary array 及びその応用。固定化条件の共通化、定常配列にプライマー機能を持たせることで、PCR におけるプライマーの共通化	131	39
W09003382	ISIS INNOVATION	19880921	多孔性ガラスやガラスビーズの水酸基にオリゴヌクレオチドを結合させることにより、オリゴヌクレオチド結合固相を作製する方法	129	22
W09535505	THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY	19940617	上下運動により分配装置の先端を支持体表面に軽く打ち付け液体のメニスカスを破壊し試薬溶液を付着させ試料のマイクロアレイを形成	123	46

注：・^{*1)}ファミリー特許
・Aureka(MicroPatent)で検索

第5節 テーラーメイド医療

ヒトの集団は多種多様な遺伝的背景を持つ多数の個人から成り立っており、医薬品に対しても様々な異なった反応性を示す。個人差を考慮し、患者一人一人に適合した医療を、テーラーメイド（オーダーメイド）医療と呼ぶ。

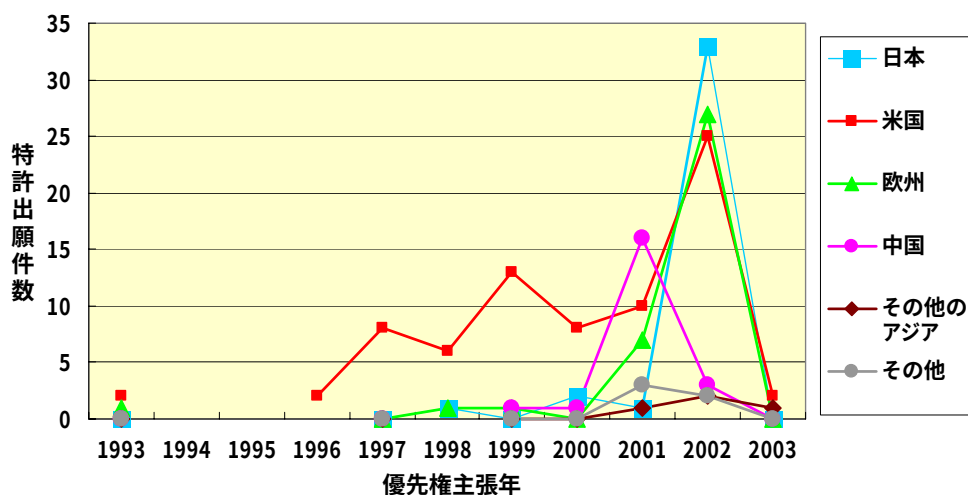
薬の効き方の個人差は、主として二つの要因に支配されている。①薬が結合する生体内標的分子との結合性で、その強弱は標的分子の構造に依存し、これは標的分子の遺伝子により支配されている。多型性のある遺伝子では、遺伝子タイプが標的分子の構造の差を生み、これが薬効の差となって現れる。②生体による薬物の代謝酵素やトランスポーターの作用により、標的部位での薬物濃度が異なり、これが薬物の効果の差を生んだり、また副作用を生じさせたりする。これらの代謝酵素やトランスポーターの活性も遺伝子多型に関係がある。

しかし薬効や副作用の感受性の個人差は、これらの薬剤代謝や薬剤の標的蛋白質に直接関連しない蛋白質の多型とリンクするケースがあり、今後広範囲な遺伝子多型（ハプロタイプ）と感受性の関連解析、原因の追求が必要である。

米国 FDA では、医薬に対する反応（効能、毒性）の個人の差異（多様性）に関するゲノムデータ（ゲノム薬理学；pharmacogenomics）を、医薬の開発～承認～上市後の検証にどのように活かしていくかについて関心を深めてきた。2005 年 3 月 22 日付けで、ガイダンスの最終版 “Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions” が公表された。これは法的な拘束力を持つものではないが、FDA が、薬を審査する立場から製薬企業の研究の現状を知り、勉強を始める姿勢を打ち出したものである。治験の被験者の遺伝子を解析し、薬効や副作用との関係を調べることは、その遺伝子タイプのヒトを被験者から除き、副作用の発生率を減らすことで、治験での開発中止の確率を下げるばかりでなく、患者の遺伝子型と薬剤の薬効や副作用の関係が明らかになりテーラーメイド医療に近づく第一歩である。

テーラーメイド医療に関連する DNA 解析技術は、当面 DNA マイクロアレイによる解析が中心になるものと思われるが、DNA マイクロアレイのアプリケーション分野の中で、テーラーメイド医療に関する特許出願件数の年次推移を図-43 に示す。アメリカでは 1997 年から、また欧州及び日本では 2001 年及び 2002 年から出願数が急速に立ち上がっており、テーラーメイド医療が DNA マイクロアレイによる DNA 解析技術の重要な対象市場となりつつある状況がうかがえる。

図-43 DNA マイクロアレイのテーラーメイド医療への利用に関する特許出願件数年次推移



～テーラーメイド医療を巡る最近のトピックスとそれに関連する特許～

この分野の動向には二つの方向がある。一つは、これまでの SNPs の網羅的解析を目的とした大規模解析装置ではなく、ある特定のハプロタイプを検出するための小種類多数試料の簡便な測定装置の開発を目指すものである。もう一つは、特定の疾患や薬剤の副作用と遺伝子ハプロタイプの対応関係を解明し、テーラーメイド医療のための指針を築いてゆく方向である。テーラーメイド医療の関連する最近のトピックスと、その技術的基盤となる特許について表-44、表-45 に示す。

表-44 テーラーメイド医療に関するトピックスとそれに関連する特許（検出技術）

	時期	発表機関	国	対象疾患	発表内容	関連特許			
						特許	出願時期	出願人	内容その他
1	2002.12	Genaissance 社	米国	HAP 技術	G 社の HAP マーカー発見と利用に関する技術を Pharmacia 社に供与	EP1233364	1999.06.25 (優先権主張)	Genaissance 社	ハプロタイプデータの取得とその利用に関する特許
2	2003.06	東芝 Maryland 大ヒトウイルス研究所	日本 米国	電流検出 DNA マイクロアレイ	エイズのテーラーメイド医療へ東芝の電流検出 DNA マイクロアレイを利用する共同研究契約の締結	US6670131	2000.11.30 (優先権主張)	東芝	核酸検出方法及び装置及びその容器
3	2004.02	Amersham 社 Bayer Diagnostics 社	米国 英国	感染症核酸検査	HIV 等の病原体の塩基配列による検査法と機器開発に関する契約を締結 B 社は HIV の抗ウイルス剤耐性判別の遺伝子型解析キットを販売	EP1400601	2002.09.20 (優先権主張)	Bayer Diagnostics 社	多数の核酸配列の変異を検出する方法
4	2004.09	東レ 京都大学 (辻本教授)	日本	高速遺伝子診断チップ	ナノメートルレベルの微小突起を持つ DNA マイクロアレイ。測定時間は従来の 10 分の 1。癌診断への利用	特開 2004-264289	2003.11.21	東レ	選択結合性物質を固定した微小突起を持つ基材

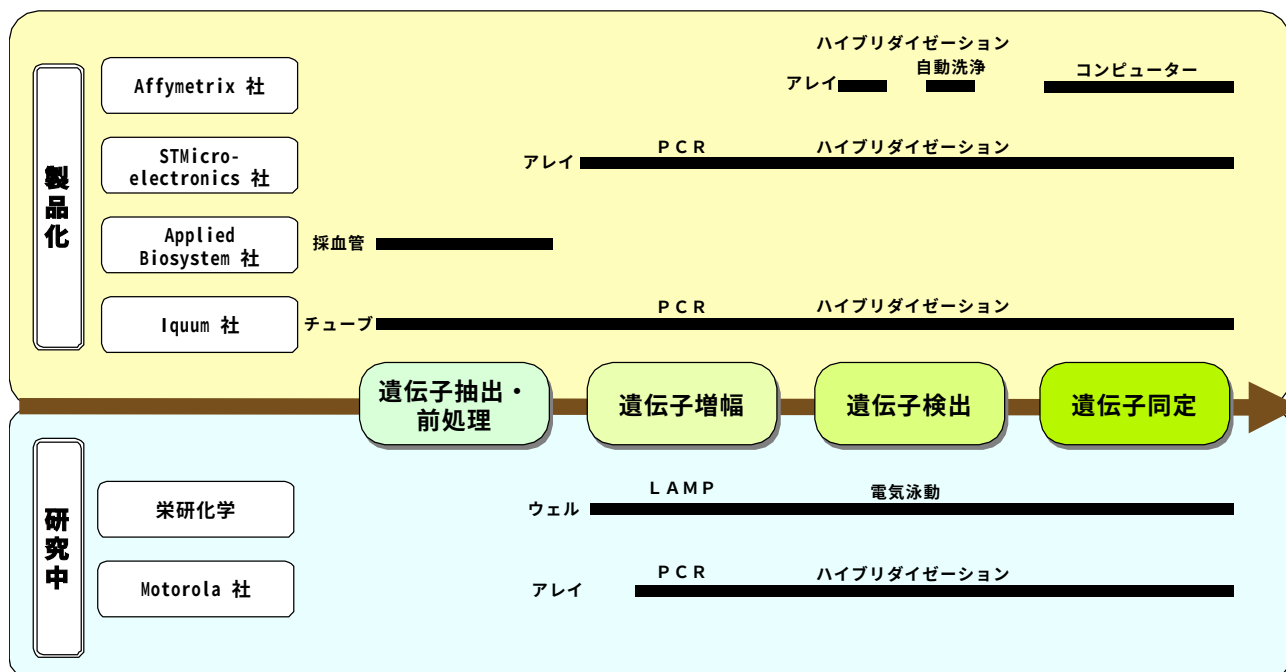
表-45 テーラーメイド医療に関するトピックスとそれに関連する特許（疾患関連遺伝子）

	時期	発表機関	国	対象疾患	発表内容	関連特許			
						特許	出願時期	出願人	内容その他
1	2001.07	ViroLogic 社、Stanford 大	米国	薬剤感受性	抗 HIV 剤 NNRTIs に耐性及び感受性 HIV の遺伝子型解析により、感受性 HIV 感染者の治療成績向上	US6653081	2001.06.12	ViroLogic 社	抗レトロウイルス治療のモニター及び HIV/AIDS 治療決定の指針となる方法
2	2002.12	Millennium Pharmaceuticals 社	米国	乳癌	化学療法に対する反応性予測に有用な遺伝子マーカー発見 5つの遺伝子マーカーセットを指標にすると、完全な反応を示す患者を 81%の精度で予測	WO2003- 004989	2001.06.21 (優先権主張)	Millennium Pharmaceuticals	乳癌の同定、評価、予防及び治療のための方法、組成物及びキット
3	2003.02	GeneLink 社 FoodScience 社	米国 米国	テーラーメイド栄養補給剤	DNA バンク構築と遺伝情報サービス事業の G 社がその技術を利用して F 社と提携してテーラーメイド栄養補給剤開発及び市販を目指す	US2004-121320	2001.08.07 (優先権主張)	GeneLink 社	骨密度素質を検出する遺伝子情報の利用
4	2003.02	Arkansas 医科大	米国	遺伝子発現プロファイルによる骨髄腫の分類	多発性骨髄腫 (MM) 細胞と正常細胞の遺伝子発現プロファイルを比較し、MM を分類できることを発見、テーラーメイド治療に役立つことが期待される	WO2003-053215	2001.11.07 (優先権主張)	The Board of Trustees of the University of Arkansas	遺伝子発現に基づく多発性骨髄腫の予後診断と治療標的の同定
5	2003.05	Genaissance Pharmaceuticals 社 Prometheus Laboratories 社	米国 米国	チオプリン S-メチル転移酵素 (TPMT) 診断検査	チオプリン系薬は自己免疫疾患や炎症性疾患治療に使われ、TPMT 活性は薬効と毒性に大きな影響をもつ。P 社は G 社との知財権契約を拡大して、TPMT 検査の広範囲な適用権を得た	US5856095	1995.08.14	St. Jude Children's Research Hospital	ヒト TPMT の新しい 2 つの変異型アレルの同定とその診断への利用
6	2003.06	Genomic Health 社	米国	腫瘍組織の RNA 測定による癌治療予測	癌の組織切片の RNA 分析による一群の遺伝子発現を調べる方法を確立。予後や治療への反応性の予測が容易になる。乳癌や肺癌のテーラーメイドへの利用が考えられる	WO2003-078662	2002.03.13 (優先権主張)	Genomic Health 社	癌生検組織中の mRNA 測定による癌 (特に乳癌) の診断方法
7	2004.09	膠原病研究所 (神戸大創薬ベンチャー)	日本	リウマチ疾患遺伝子の有無判定	神戸大免疫内科塩沢教授が発見した関節リウマチ関連の変異遺伝子 3 種の有無によりリウマチ発症やかかり易さの関連を調べるベンチャーを設立	WO2002-034912	2000.10.24 (優先権主張)	塩沢俊一	慢性関節リウマチに関与するゲノム、その診断方法、その発症可能性の判断方法
8	2004.09	東芝 東京女子医大	日本	リウマチテーラーメイド用 DNA マイクロアレイ	リウマチ治療薬の副作用や合併症に関連する SNPs 解析結果を利用して、それらを予測する DNA マイクロアレイを開発し、その実証試験を開始する	特開 2002-085075 特開 2003-004638	2000.09.12	鎌谷直之 (株)スターゼン	リウマチ患者の合併症罹患危険率の検出法 リウマチ治療薬の副作用の危険性の判定方法

第6節 包括的システム化

遺伝子機能解析、遺伝子配列解析においては、複雑な工程を経て研究が実施されている。今後、応用分野での実用化を考えると多段階の解析を一貫して行える包括化されたシステム構築が重要であり、各社開発が始まっている。

図表-46 解析工程と各企業の包括化システムの適用範囲



会社名	製品名	担持体	特許番号
Affymetrix 社	GENECHIPARRAY, Sscanner, Reagent	アレイ	US5424186、US5834758 他
STMicroelectronics 社	STIn-Check	Lab on a chip	US20040132059
Applied Biosystem 社	TempusBloodRNA Tube	採血チューブ	
Iqum 社	Liat	Lab-in-a-tube	
栄研化学	開発中	ウェルとアレイ	JP2004154008
Motorola 社	開発中	Lab on a chip	

－コラム－ 新たな事業展開の機会：特許権存続期間満了を迎える重要特許

外国製品が圧倒的な市場シェアを占めている原因の一つに、重要特許の問題が存在する。80年代半ばから後半にかけて出願されているこれらの海外企業の特許が特許権の存続期間の満了を迎える時期にきている。例えば、遺伝子増幅技術における PCR (US4683202, 2005.03; US4683195, 2005.03; US4800159, 2006.01; US4965188, 2007.10, Cetus)、シーケンサーにおける蛍光ラベル (EP0252683, 2007.07, E.I.DuPont) やキャピラリー電気泳動 (US4865706, 2006.10, Northeastern U; EP0329341B, 2009.02, Appl Biosys)、DNA マイクロアレイ (EP0373203, 2009.05, Oxford Gene; US5143854, 2009.09, Affymax) がある。

企業にとっては、これら重要特許の存在がビジネス化の動きを制約することになっていたが、特許権存続期間の満了を新たな事業展開の機会と捉え事業戦略を構築することが重要となるであろう。重要特許に制限され、十分な応用に活かすことができずにいた優れた要素技術も存在するであろう。重要特許の存続期間満了という事実は、今後の事業戦略策定において重要性を増している。

第7節 中国のマイクロアレイ

～国家的取り組み状況～

中国のバイオチップ（DNA マイクロアレイ、プロテインチップ等）の研究開発及びその産業化は主に国家主導で進められ、そこから民間企業として、大学発ベンチャー（校弁企業）の形式で規模も様々な企業が数多く設立され、現在もその中のいくつかは急成長を続けている。バイオ産業化を推進することが WTO 加盟後の中国にとって、国家戦略の骨幹といえる。

中国科学技術部主管の「1998－2005 863 計画総合事務局」発表資料のうち 2003 年年報によると、中国バイオチップの出願特許は中国内特許で 64 件、国際特許出願（PCT 出願）で 13 件あり、中国内成立特許は 7 件である。多くの実用型製品が開発されているが、なかでも癌検診用、C 型肝炎診断用、サラセミア（地中海貧血）診断の 3 種類のバイオチップが国家新生物製品 I 類新薬証書を獲得し、認定されている。

北京、上海、西安、天津、南京の 5 ヵ所においてバイオチップ研究開発基地の設立をはじめ、国際先進レベルのプロテオミクス研究技術プラットフォームとバイオインフォマティクスの技術体系の構築を目指している。

さらに、「863 計画」の 2004 年度評価会において、「C 型肝炎診断用バイオチップ」研究開発が高い評価を受けている。

～バイオチップ産業化の中国全土的な動向～

中国のバイオチップ研究は 1997 年から 1998 年に正式に動き出した。その後、少なくとも 50 もの機関・企業がバイオチップの研究と産業化への開発に従事している。

遺伝子発現解析チップ、遺伝子組換え農作物検査用チップ、肝炎ウイルス・エイズウイルスなどの検査用 DNA マイクロアレイは既に開発されており、癌や肝臓疾患、自己免疫疾患診断用のバイオチップはすでに臨床及び一部、商業化の段階に入っている。研究用遺伝子発現解析チップはある程度の規模で生産されており、消費マーケットも迅速に拡大している。

現在の中国バイオチップ研究開発の中心である 4 拠点を表-47 に示す。4 拠点のうち少なくとも 3 拠点から民間企業が複数社、設立されている。

表-47 中国バイオチップ研究の拠点

教授名	地域	確認された関連会社
清華大学 程京教授	北京	北京博奥生物芯片(有限責任会社)
復旦大学 毛裕民教授	上海	上海聯合基因科技集団(会社)
人民解放軍第四軍医大学 閻小君教授	西安	陝西高科集団
人民解放軍第一軍医大学 馬文麗教授	広州	

～バイオチップ製品化に向けた許認可の取得状況～

バイオチップ研究に関しては、中国は商品化を重要視している特徴があり、国務院直属機構である国家食品薬品监督管理局（SFDA）の認可を取得すると一気に製品化・産業化への勢いがつく。SFDA の認可取得に成功しているバイオチップは 5 件、バイオチップ関連医療機器は 3 件であり、認可所有企業及びバイオチップ製品を表-48,49 に示す。

表-48 国家食品薬品监督管理局（SFDA）の認可を取得したバイオチップ

製品名	認可日	製品概要	会社名
多腫瘍標志物 蛋白芯片検測系統	2001/12/17	C12 腫瘍マーカー プロテインチップ検出システム	数康生物科技(有限会社)
丙型肝炎ウイルス抗体検測 蛋白芯片	2002/10/16	C型肝炎ウイルス抗体検出用 プロテインチップ	深セン益生堂生物企業(有限 会社)・中国軍事医学科学院
幽門螺旋杆菌抗体 蛋白芯片検測系統	2002/07/19	幽門ヘリコバクター・ピロリ菌抗 体検査測定システム	西安聯尔生物技术(有限会社)
人乳頭瘤ウイルス・ 沙眼衣原体抗体蛋白芯片	2002/07/19	ヒト乳頭腫ウイルス (Human papillomavirus, HPV)、クラミジ ア・トラコマティス (Chlamydia Trachomatis) 眼感染症 (トラコ マ) 抗体検査測定システム	西安生物技术(有限会社)
地中海貧血基因検測試剤 盒 (基因芯片法)	データ 未入手	地中海貧血 (サラセミア) 遺伝子 検査測定用途 DNA マイクロアレイ	浙江江南生物科技(有限会社)

表-49 国家食品薬品监督管理局（SFDA）の認可を取得したバイオチップ関連医療機器

製品名	会社名	許可番号
生物芯片検測儀	湖州数康生物科技(有限会社)	国薬管械（試）字 2002 第 3040001 号
DNA 芯片 LE-01-B	陝西超群科技(株式有限会社)	国薬管械（試）字 2000 第 302023 号
生物芯片閱讀系統	西安聯尔生物技术(有限会社)	国薬管械（試）字 2001 第 3030228 号

～特許出願：内容別分類、出願人上位～

中国における DNA マイクロアレイに関する出願特許は、「DNA マイクロアレイではないが応用できる特許」に分類される発明の中の遺伝子特許に関する出願が突出している。この遺伝子特許は復旦大学の毛裕民教授ら（Bode Gene Development Co., Ltd.）が主に出願している。しかし、2001 年には、「アレイ・チップ」や「アプリケーション」に関する特許出願も増加している。

表-50 中国特許内容別出願推移

分類	優先権主張年	1998	1999	2000	2001	2002	合計
A アレイ／チップ		3	8	7	54	7	79
B ハイブリダイゼーション				4		3	7
C 検出		2	1	6	10	7	26
D 情報処理				2			2
E アプリケーション		1	6	7	77	9	100
G DNA マイクロアレイではない が応用できる技術			23	279	160		462
合計		6	38	305	301	26	676

表-51 中国出願特許出願人上位 10

順位	出願人	優先権主張年					合計
		1998	1999	2000	2001	2002	
1	Bode Gene Development Co., Ltd.,		18	276	152		446
2	Zhejiang Univ		1		38	1	40
3	Nanjing Medical Univ				29		29
4	Fudan Univ		2	20		3	25
5	Peop. Rep. China			9	6	3	18
6	Chinese Academy of Sciences		1	1	1	3	8
7	Shanghai Huachen Biological Technology Inst.,		4	1			5
8	Dongnan Univ		2		1	1	4
8	Shanghai Jiaotong Univ			1	2	1	4
10	Peking Univ		1		1	1	3

第4章 提言

【提言1】ますます高まる遺伝子解析ツール開発の需要。網羅的解析研究をより効率的に進めるために、日本発の高機能化解析ツールを開発することの重要性

解析ツールの発展により、当初の予想をはるかに上回る短期間でヒトゲノムの解読が終了したが、SNPs、ハプロタイプをはじめ、解読されたヒトゲノム情報などを真に産業に活用するには、今後は比較ゲノム解析など多くのゲノム解析を実施し、医療や産業に有用な遺伝子、蛋白質を見出すことに注力しなくてはならない。そのためには、医療や産業等に有用な遺伝子が特定されるまでは網羅的解析を継続する必要がある。

一方、現在の遺伝子関連装置は、試料前処理、増幅、構造解析、機能解析など、個々の技術分野に対応する単機能型装置が主であり、既存の単機能解析ツールを越える、ゲノム解析効率をより高める高機能な遺伝子解析ツールに対する需要が高まっている。効率向上のためには、以下の三つの方向性が重要である。

① 効率的な包括的システム化：多段階の解析工程を、試料調製から計測そしてデータ処理まで一貫して進められる効率的なシステム化を目指すこと

② 網羅的計測ツールの開発：1個の遺伝子に着目した解析ではなく、すべての遺伝子、蛋白質、代謝物の時間的、空間的な挙動を網羅的に解析できるツールを開発すること

③ 安価なゲノム解析システムの実用化：米の1,000ドルゲノム技術の開発に代表される、安価にゲノム解析が行えるシステムの実用化を図ること

(②については、「トランスクリプトーム」「プロテオーム」「メタボローム」等のポストゲノムの「オーム」技術に関連した文献発表件数が飛躍的に増加していることからその重要性が理解できる。)

現在は、遺伝子関連装置の分野では特許から見て米国が優位にあり、シーケンサー、DNA マイクロアレイなどの単機能解析ツールは海外企業に大きく市場を占められている状況である。

しかしながら、遺伝子関連装置技術の出願人上位をみると(表-9)、日本は、日立製作所、島津製作所をはじめ、富士写真フイルム、オリンパス、東洋紡績などライフサイエンス関連の研究支援ツールや医療機器等の装置開発に実績を持つ企業が名を連ねており、新規な解析装置の開発・実用化には良好な基盤を有する。また、遺伝子構造解析分野では出願人上位に4社・研究機関が入り(表-13)、ゲノム解析装置に関する我が国の技術水準の高さがうかがえる。さらに、光電子増倍管、各種センサー等の装置の構成要素技術は世界に誇るものであり、マイクロ加工技術のような注目技術でも世界的水準にある。

上記の①②を推進するには、これらの既存技術に支えられた確実な製品開発力が求められる。今後、日本は装置開発の実績に、基本技術と新たなマイクロ加工技術や計測技術を活かし、高機能解析ツール開発のリーダーを目指すことが重要である。

それに対して、上記③の安価なゲノム解析システムの実用化を図るには、既存技術の延長ではない革新的技術の開発が不可欠となる。そのためには、大学等の新規基盤技術の芽を掘り起こすことが重要になると考えられる。

また、先端的な研究を実施しているところでは新たなニーズが生まれるため、画期的な解

析ツールの創出の可能性も高い。自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンターで開発している電子顕微鏡を用いた電子位相差顕微鏡法による塩基配列を解析する装置などがその例である。

ゲノム解析の成果として産業に有用な遺伝子を特定し、早期の産業応用を図るため、それを効率的に展開する新規な解析手法・支援ツールの開発を推進すべきであろう。

【提言 2】 現在は遺伝子の機能を同定し、その成果を医療に応用することが最大の目標とされている。医療分野への応用を進めると同時に、今後は機能性食品の開発、環境モニタリング・保全、新規素材の開発など幅広い応用を視野に入れた取り組みが必要である。

ヒトゲノムは解読されたものの、その成果の活用はまだ満足できるものではない。解読されたヒトゲノムを基礎に、有用な遺伝子の探索が行われ、ターゲットとなる遺伝子が特定されて初めてゲノムデータの有効な活用が行われる。

遺伝子の機能が特定された場合、重要な用途のひとつは、テーラーメイド医療のような医療分野である。表-45 で示したように疾患関連遺伝子を用いた疾患情報の診断・治療法に関する開発が活発になっている。

ゲノム解析の成果は、機能性食品の開発における遺伝子情報の利用などにより、予防医療にも関与することになるであろう。今後日本は急激に高齢化社会を迎えることになるが、国民医療費の増加を抑制する有効な方法として機能性食品への期待が大きい。

さらに、遺伝子を高感度に検出する技術は、生体内や環境、食品中の微生物の検出などに応用され、診断・環境モニタリング等に有用なシステムの開発が行われるだろう。

意味ある遺伝子の特定には医療・食品・環境等、異分野の専門家による基礎研究の寄与するところが大きい。「オーム」技術で得られた膨大なデータを効率よく解析するには IT 技術者や、それらを統合するシステムバイオリジスト等との提携も重要である。

また、こういった遺伝子解析装置の応用においては、実用化という点で新たな視点での高性能化が求められる。コスト、感度、処理能力、限定した検出遺伝子数、装置の操作性、自動化など、実用面でのニーズに即したシステムの開発が必要である。特に、データの信頼性・精度に関する関心が高まっており、具体的製品を実現するためには、機械・電気・材料等の工学分野の研究者との連携が有効である。

日本では、産学連携・技術移転等の体制が急速に整備されつつあるが、今後はよりいっそうゲノムデータを活かした応用展開による競争力基盤の形成のために、政策面での重点化も必要となるであろう。

【提言 3】 個別の要素技術には我が国が世界に誇る技術が多数存在する。これらをさらに発展させて優勢な状態を保持すること、異分野の技術を融合し産官学の連携を進め、新たな展開のための国家戦略・企業戦略を立てることの重要性

トータルな装置では海外企業に市場のシェアを大きく占められているものの、例えば光電

子増倍管や温度・圧力・pH・濃度などの各種モニタリング用のセンサーのように、個々の要素技術においては日本が市場シェアや技術面で優位に立つものが多数存在する。日本は優れた要素技術や基本技術を保有しながら、トータルなシステムや、応用、マーケティングという点で海外企業に遅れを取っており、結果として遺伝子関連装置では海外製品が大きな市場シェアを獲得しているという状況にある。

Lab-on-a-chip の基盤技術であるマイクロ加工技術のように、近年、日本の研究、技術の進展が著しく、国際学会において日本の研究者の発表件数が全体の 30% 近くを占め、トップになったような研究分野も現れてきている（μTAS2004、表-22）。

優れた要素技術をトータルシステムの構築に結びつけるためには、シーズとニーズのマッチング等による異分野の連携体制構築が重要であり、産官学連携は有効な手段となるであろう。国立大学法人等を中心に、地域共同センター、TL0、ベンチャー・ビジネス・ラボラトリーが充実化してきている。さらに、大学・TL0 が出願人となる特許件数も急激に増加しており大学研究者の意識の変化も読み取れる状況にあり、今後の成果が期待できる。

一方、特許の出願件数においては、日本ではベンチャーの寄与は小さい。基本特許を取得し、大きな産業展開を図るためには、今後、日本のベンチャーは、大学、大手企業、さらにはベンチャー同士との連携を進め、技術力や知的財産戦略、ビジネス戦略を高めることが重要である。そうした方向に誘導するためには効果的な施策の推進と同時に、とりわけ日本の大手企業が技術力を持った日本のベンチャーと連携を強めることが重要で、それが結果的にベンチャーの育成ひいては日本のバイオテクノロジー技術の強化につながることになると思われる。