

バイオテクノロジーと 産学連携

ES細胞のマテリアル・トランスファーの事例から

現在、日本では、バイオ分野の技術・ナレッジの移転を促進して、学術研究の活性化を図ること、ならびに大学で生まれた研究成果を社会に還元するための手段として、マテリアルの取扱いルールを明確化することが望まれている。本稿は、その期待に応えるために、問題点を抽出し、明快な解決策を提言している。



隅藏 康一

政策研究大学院大学助教授

1.はじめに

わが国では、自然科学の研究費総額の11.8%にあたる1兆6800億円がライフサイエンスに投じられており*1、それを産・学・官がおよそ5割、4割、1割の比率で担っている*2。学が担っている研究費の割合が、海洋開発、宇宙開発、環境、エネルギー、情報処理などの他の分野でいずれも1割前後であるのと比較すると³、学セクターの寄与が大きいことがライフサイエンス分野の特徴といえる。したがって、この分野においては、大学で生まれた研究成果を社会でうまく活用することの重要性がとりわけ高い。

そもそも米国における大学から産業界への技術移転は、バイオ分野の発明に先導される形で進んできた。その発端となったのが、スタンフォード大学のコーエンとカリフォルニア大学サンフランシスコ校のボイヤーが発明した遺伝子組換え技術である。この技術は、スタンフォード大学技術移転オフィスのライマースの支援によって特許化され、非独占的にライセンスを供与するという戦略によって成功を収めた。これが一つのきっかけとなって、米国の多くの大学で技術移転機関の活動が活発になった*4。

バイオテクノロジーの発展は常に新たなフロンティアを生み出しており、社会や医療のあり方を根本的に変革しうる研究が着々と進められている。そのようなフロンティアの

一つが、再生医療の分野である。本稿では、再生医療の研究ツールであるヒトES細胞(胚性幹細胞)を例にとりて大学が研究成果を権利化することの意義を考察し、加えて、バイオ分野における産学連携を議論する上で避けて通れない問題となっている、研究試料の移転(マテリアル・トランスファー)について考えてみたい。

2.WARF対ジェロン

再生医療は、組織や臓器を再生させて治療に用いるという新時代の医療であり、その目標の一つは、患者自身のゲノムを持つ臓器を再生させて移植に用いることである。そのための主要な技術要素として、あらゆる細胞に分化することのできる万能細胞(ES細胞はその一種である)を作製する方法の研究開発が進められている。

1998年、ウィスコンシン大学のトムソンらのグループが、ヒトES細胞の作製に世界ではじめて成功し、サイエンス誌に論文を発表した。トムソンの所属するウィスコンシン大学マディソン校にはWARF(Wisconsin Alumni Research Foundation)というTLO(Technology Licensing Organization: 技術移転機関)があり*5、ES細胞の研究成果はこの機関によって特許出願された。WARFの保有するヒトES細胞関連の米国特許を表1にまとめた。1998年12月

に取得された霊長類のES細胞に対する米国特許では、調製された細胞、細胞株の樹立方法、ならびに細胞株がクレームされていたが、2001年3月には、ヒトES細胞について同様なクレーム構成により権利化を図った出願に対し、米国特許が付与されている。

トムソンらのヒトES細胞の研究に資金を提供していたのは、ジェロン社であった。ジェロン社は1999年に英国のロスリン・バイオメッド社を買収して体細胞クローン胚作製技術*6の独占的な使用権を獲得するなど、再生医療産業においてデファクト・スタンダードを握るべく、戦略的な取り組みを続けている企業である*7。ジェロン社はWARFから、上記2つの特許の商業的利用についての独占的ライセンスを供与されていた。このライセンスは商業的利用に限られるため、大学など非営利研究機関(以下、大学等)に対してはWARFがライセンス供与を行う。

ES細胞は200種類以上のあらゆるヒト細胞に分化することができると考えられているが、ジェロン社はそのうち肝細胞・筋肉細胞・神経細胞・骨細胞・血液細胞・膵臓インシュリン産生細胞の6種類をES細胞から分化させて商業的に利用する権利について、WARFから独占的なライセンスを受けていた。契約書には、これ以外の細胞の利用についても交渉が可能である旨が記されていた。この記載を根拠としてジェロン社は、さらに12種類の細胞についても権利を要求した。しかし7か月にわたる交渉の結果、WARFはそれらの追加的独占権の付与を拒否し、ジェロン社がそのような権利を持ち得ないことを確認するための訴訟を2001年8月に提起した*8。WARFには、「ジェロン社の独占権を必要最小限にとどめて、ヒトES細胞を研究のツールとして広く普及させたい」という意向があったのである。

2002年1月に両者は和解に達し、新たな契約が結ばれた。ジェロン社は、ヒトES細胞から誘導された細胞を用いて治療・診断用の製品を開発することに関しては、神経細胞など3種類に対して独占的な権利を保有し、造血細胞など3種類に対して非独占的な権利を保有する。また、研究用の製品の開発に関しては、肝細胞など6種類に対して非独占的な権利を保有する(表2)。一方、大学等の研究者は、ロイヤリティを支払うことなくWARFの保有するヒトES細胞関連の特許を使用できることとなった。

TLOの活動は、大学や研究者にライセンス収入をもたらす。しかし、WARFのヒトES細胞の事例は、技術移転機関の機能がそれだけにとどまるものではないことを示唆している。ジェロン社との和解に至るまでのWARFの機能は、産業化に適した部分を産業界に移転することと、有用な研究ツールを大学等の研究者に広く普及させることを両立すべく、ジェロン社と交渉するという

ものであった。それにより、大学等の研究者には、研究ツールへの自由なアクセスが保証されたのである。

3. マテリアル・トランスファー契約

ES細胞株の樹立方法は学術論文や特許明細書で公表されているが、研究者にとっては、自分で新たに細胞株を作り出すよりも、すでに存在するES細胞株を譲り受けて研究を行う方が効率的である。文書に記載された操作を行っても、必ずしも同じ性質の細胞株が作れるとは限らないし、作れたとしても時間やコストがかかるためである。したがって、バイオ分野の技術移転においては、技術という無体物に対する権利だけではなく、細胞やプラスミドなどの有体物に対する所有権の移転も契約の対象となる。

2001年8月に、NIH(National Institute of Health: 米国立衛生研究所)は、米国連邦政府の研究助成を受けた研究において用いることが可能な64種類の細胞株を発表した*9。この中の5種類が、WARFの細胞株である*10。WARFは、これらの細胞株を大学等に普及させるために、2000年2月にWiCell Research Institute, Inc.を設立している。この機関は、WARFが保有するヒトES細胞に関する特許のサブライセンス権と、5種類の細胞株の所有権を持っており、大学等の研究者に対してヒトES細胞を実費のみで供与する。特許権のライセンス供与とマテリアル自体の供与を、非営利で行っているのである。

2001年9月、NIHを管轄する米国保健省とWiCellとの間で、WiCellの保有する5種類のヒトES細胞を供与する際のマテリアル・トランスファー契約の内容について、合意が交

●表1. WARFの保有するヒトES細胞関連の米国特許

米国特許番号	発行日	発明の名称
5,843,780	1998年 12月	Primate embryonic stem cells
6,200,806	2001年 3月	Primate embryonic stem cells
6,280,718	2001年 8月	Hematopoietic differentiation of human pluripotent embryonic stem cells

●図2. ジェロン社とWARFの合意条件

開発の種別	細胞の種別	権利の態様
治療・診断用製品の開発	ヒト ES 細胞から誘導された神経細胞、心筋細胞、膵臓ランゲルハンス島細胞	ジェロンが独占的権利を保有
	ヒト ES 細胞から誘導された造血細胞、軟骨細胞、骨芽細胞	ジェロンが非独占的権利を保有
研究用製品の開発	ヒト ES 細胞から誘導された肝細胞、神経細胞、造血細胞、骨芽細胞、膵臓ランゲルハンス島細胞	ジェロンが非独占的権利を保有

*ジェロン社ウェブサイト (<http://www.geron.co.jp/>) のニュース欄 (2002年1月9日) より

わされた。これは、保健省の研究者、ならびに保健省から資金提供を受けている大学等の研究者の非商業的研究に対して、単純な様式の契約書 (Simple Letter Agreement) のもとでヒトES細胞を提供するものであり、契約の骨子は以下の通りである*11。

- (1) WiCellは、提供されたヒトES細胞を用いて生み出された研究成果に対し、論文の発表、特許権の帰属、ライセンス先などについての制約を課さない*12。
- (2) ヒトES細胞の提供を受けた研究者は、細胞を他の胚と混合してキメラ胚を作らない、細胞やその派生物をヒトの子宮に移植しない、細胞からヒト胚を作製することを試みない、という倫理上のとり決めを遵守する。
- (3) ヒトES細胞を治療・診断目的で用いない*13。
- (4) 大学等が民間資金を用いて研究を行う場合は、別の商業的ライセンス契約が必要である*14。
- (5) WiCellの書面での同意がなければ、第三者にヒトES細胞株を譲渡してはならない。
- (6) 契約違反が露見した場合は、契約が打ち切られ、細胞はWiCellに返還される。

ES細胞は使い方を誤ると、ヒト・動物キメラ胚の作製や、ひいてはクローン人間の作製など、倫理的に問題のある研究につながってしまう。マテリアル・トランスファー契約の中に(2)のような倫理条項を入れることは、そのような行為に対する一つの歯止めとして機能するだろう。マテリアルの提供者は、つねにマテリアルの用いられ方をチェックし続けるわけにもいかないが、少なくとも、問題のある使用態様が露見した場合には、契約を打ち切りマテリアルを返還させることにより、問題の拡大を未然に防ぐことが可能となる。

4. 大学研究の特許化をめぐる「迷信」を超えて

以上述べてきた、WARFによるヒトES細胞株のマネジメントの事例は、「大学が研究成果の特許化することは、いかなる社会的意義を持つのか」という疑問に対して、解答を与えるものとなっている。

疑問その1：大学が研究成果の特許化する活動に力を入れると、大学が産業界の論理で動くようになってしまい、学術的研究が軽視されるのではないのか？

解答：そうではない。反対に、大学が特許を持つことによって、研究成果の産業利用でイニシアチブを握ることができ、学術研究の自由が保障されるよう産業界に働きかけることが可能となる。

上でみたように、ジェロン社は、再生医療の分野で自社が「デファクト・スタンダード」となることを目論み、早くから戦略的な取り組みを行っていた。その戦略の一環として、多くの種類の細胞を対象として製品化に向けた開発を行う

ことができるよう、WARFとの契約範囲を拡大しようと試みた。一方のWARFは、ジェロン社の独占を最小限にとどめ、研究者のヒトES細胞へのアクセスを最大限に確保すべく、ジェロン社と交渉を行った。このような交渉が行えたのは、ジェロン社の資金で行われた研究であるとはいえ、WARFが特許権を保有していたからである。

大学で生まれた研究成果を産業界に移転することによって産業界が活性化されるのはもちろんであるが、このことは、大学が産業界の原理で動くようになることを意味するものではない。上の例では、大学が研究成果の特許化し、それをもとに産業界と交渉をすることによって、学術研究の自由度が保証されたのである。大学が研究成果の特許化に取り組むことは、むしろ、学術的研究と産業界の双方をバランスよく発展させるのに寄与するだろう。

疑問その2：広く用いられるべき研究のツールは、特許化せずにパブリック・ドメインに置き、自由に使用できるようにした方がよいのではないのか？

解答：そうではない。特許化して「自由なアクセスに対するハードル」を人工的に設定することにより、使用態様を大学等がコントロールすることが、むしろ公益に合うこともある。

ヒトES細胞は、研究のツールとして広範囲の研究者に用いられるべきものである。では、その作製法が論文で発表されたのみであり、作製法や細胞自体が特許化されていなかったとすると、どのような状況が生じるだろうか。

特許がないと、論文の記述に基づいてES細胞を自由に作製することができるため、たとえ商業的研究開発を行うセクターが相手だとしても、ヒトES細胞をマテリアルとして供与する際に対価がほとんど期待できないことになるが、それは本質的な問題ではない。重要なのは、細胞株が特許化され、細胞株自体とそれにかかわる特許権が同時にライセンス供与される場合は、細胞株の提供者は契約によってその使用態様に一定の制限を加えることができるため、細胞株が問題のある方法で使用されるリスクが低くなるということである。

研究成果の特許化することにより、マテリアルを普及させる過程で、特許権保有者は「倫理的に問題のある研究がなされていないかどうかの目付役」としての社会的機能を果たすことができる。大学等は、自らの公共的性格を意識しながら、このような社会的機能を積極的に担ってゆくべきである。

5. 日本におけるマテリアル・トランスファーの制度設計

バイオ分野においては、特許権や特許を受ける権利の移転のみならず、細胞株などのマテリアルを効率よく移転するための仕組みが不可欠である。上でみたウイスコンシン

大学は、ヒトES細胞株を大学等に供与するための機関であるWiCellを設立して、効率よくマテリアル・トランスファーを行うことに成功している。WiCellの活動がスムーズに行えるのは、大学における研究成果物であるヒトES細胞株の所有権が、WiCellに帰属しているからである。

これに対し、わが国において基礎研究の大部分を担っている大学等の非営利機関においては、現時点では、マテリアルの所有権の帰属が明確に決められていない。これまで、大学等の研究者間においては、研究者どうしの信頼関係に基づいてマテリアルの供与と受領が行われてきたが、マテリアルを用いてどのような研究を行うかについて供与側と受領側の認識が異なり、供与側が自ら進めていた研究を受領側が先に発表してしまってトラブルになりかけた例もあるという。大学から企業へ、あるいは企業から大学へというマテリアルの流れにおいても、明確な契約なしで供与が行われると、それにより得られた研究成果の取り扱いや利益の還元について、後々にトラブルが生じてしまう危険性がある。

そこで、筆者ならびに共同研究者の新保は、2001年12月に、わが国の国立大学における有形財産の取り扱いの基本ルールを提言した^{*15}。その内容は以下のものである。

1. 研究材料等の有形財産(以下「物」という)は、外部機関からの委託研究等の特段の事情がある場合を除き、原始的にはその原作者の所有物とする。
2. これら「物」の完成と同時に、外部機関との委託研究等である場合を除き、使用者である大学等は契約・勤務規則等により、その「物」の所有権の譲渡を受けることができる。但し、当該大学等(共同研究を行っている他機関等も含む)における原作者のその「物」の使用行為には特段の制限が及ばない。
3. 大学等は、特段の事情がない限り、営利を目的として、「物」の譲渡・供与等を行うことができる。但し、試験研究目的の譲渡等の求めがあった場合には、特段の事情がない限り、その「物」に係る特許権等の有無に関わらず、営利を目的としないで、貸渡し・供与等を行わなければならない。この場合において、大学等は「物」を使用した研究成果等を発表、展示する場合に、その「物」の出所を明示するように求めることができる。
4. 前記の大学の譲渡行為等については、原作者の要望、例えば、譲渡の時期・分量・価格等に関する意見を尊重する。
5. 「物」の譲渡等により大学等が利益を得た場合には、原作者は相当の対価を得ることができる。
6. 「物」の保存・保管・培養・飼育等の通常の管理は、原作者が行うものとする。
7. 研究者は、他の機関から「物」の譲受・供与等を受けた場合には、「物」を特定した書面及び「物」の移転に関する契約書等を遅滞なく、大学等に提出しなければならない。

このルールのもとで、ほとんどの大学においては、原始

的には研究者個人に帰属する「マテリアルに対する所有権」が、研究者と大学の間の契約(雇用契約、あるいはマテリアルが生み出されたあとの事後的な譲渡契約等)に基づいて大学に帰属することになるだろう。その上で、「マテリアルの供与の希望が大学の窓口に集約され、それぞれの案件が各研究室に伝えられ、各研究室からマテリアルが送付される」という仕組みにより、希望者に対してマテリアルが供与される。マテリアルの通常の管理・保管は、細胞培養にみられるように一定のテクニックやノウハウが必要であることが多いため、マテリアル作製者の所属する研究室で行うのが最も適切であろう¹⁶。企業に対して商業的なライセンスが供与され利益が生まれた場合には、当該マテリアルを創作した研究者にも対価が還元される。

ただしこれは、国立大学が独立法人化されたあとの状況を想定したものである。法人化までの間は、国立大学で生まれたマテリアルがかりに国有とみなされる場合でも、「当該マテリアルを、必要に応じてTLOに随意契約で譲渡し、TLOを通じて希望者に供与すること」ならびに「生物学的マテリアルを『消耗品』として扱うことで、便宜上、研究者が独自にマテリアル・トランスファーを行うこと」などが円滑に行えるような制度的措置を講じることによって、マテリアル・トランスファーが滞らないようにする必要がある。

また、企業のマテリアルが大学等に供与されるというケースでは、NIH等で行われているマテリアルCRADA(Cooperative Research and Development Agreement: 共同研究開発契約)が参考になる¹⁷。企業から供与されたマテリアルを用いて得られた研究成果は研究機関に帰属するが、当該企業はその成果の独占的ライセンスを受けるかどうかを最初に検討する権利(First Refusal Right)を持つ、という形態の契約である。この方式は、国立大学の法人化後に活用できるであろう。

6. 結び

我が国においても、マテリアルの取扱いルールを明確化することでバイオ分野の技術・ナレッジの移転を促進し、学術研究の活性化を図ること、ならびに大学で生まれた研究成果を社会に還元することが期待されている。

本稿で見たように、研究成果の権利化やライセンス契約は、けっして単なる「大学の有望な資金源」ととどまるものではない。それは、「学」がイニシアチブを握って「産学がwin-winの関係を構築するための交通整理」や「倫理上の問題への対応」を実行するために、必要不可欠なものなのである。テクノロジービジネスセンターを舞台として、産学連携の社会的意義を議論し実践するという試みが、今後さらなる発展を遂げることを願ってやまない。

※付記 本稿脱稿後、校正中に、筆者も参加していた文部科学省「研究成果の取扱いに関する検討会」が終了し、近く報告書がまとまる予定である。大学や公的研究機関の研

研究成果としての有体物は、原則として研究者個人に帰属することが確認され、その上で、契約・勤務規則その他の定めにより最終的には研究機関に帰属させるのが適当である旨が述べられている。また、国立大学の法人化までの間の措置としては、有体物は最終的に国に帰属させるべきである、と述べられている。国帰属の有体物を円滑に流通させる制度を設計することは、有体物を産業利用するために有償ライセンスを供与するケースにおいて、特に重要であり、そのための詳細な仕組みを引き続き検討することが必要である。

- * 1. 経済産業省「我が国及び産業の研究開発活動の動向—主要指標と調査データ—」(2001)の図表7-1-1。1999年度のデータである。
- * 2. 同上、図表7-1-3。
- * 3. 同上。
- * 4. 渡部俊也・隅藏康一「TLOとライセンス・アソシエイト」(ピーケーイシー) 2002年。
- * 5. AUTM Licensing Survey FY1999によると、WARFは1925年から活動を行っている全米最古のTLOであり、1999年度のライセンス収入は1800万ドル(全米9位)である。
- * 6. 患者自身のゲノムを持つ万能細胞を作るには体細胞クローン胚作製技術が必要であり、ES細胞と並んで、再生医療の重要な技術要素となっている。
- * 7. 隅藏康一「動き始めた再生医療」DBC146号4-8頁(2002年2月号)。
- * 8. Nature 412, 753 (2001); Science 293, 1237 (2001); Science 293, 2369 (2001)。
- * 9. 米国連邦政府の助成を受けた研究では、ES細胞を新たに作り出すことはできないが、すでに作製されたES細胞を用いて研究を行うことは、NIHの指定した細胞株を用いる場合に限り可能となっている。
- * 10. Nature Biotechnology 19, 813ならびに1001 (2001)。
- * 11. AUTM Newsletter, October 2001, p.2-3; Nature Biotechnology 19, 1001 (2001)。
- * 12. 通常、このような契約では、論文の発表前に試料提供者に報告すること、特許権を資料提供者に非独占的にライセンスすることなどを義務づけているケースが多く、このような制約はリーチ・スルー契約とよばれる。
- * 13. ヒトES細胞を治療・診断に用いる際の安全性は確立していないため、万一そのような利用がなされて事故が起きたときに備えての、WiCellの免責条項と捉えることができる。また、商業的ライセンスとの切り分けを明確にするための条項としても捉えることができる。
- * 14. 米国では大学等が民間資金を用いて研究を行う場合、研究で生じた特許権は大学等に帰属するよう定められているケースが多いが、多くの契約において、当該民間企業は、研究成果のライセンスを受けるかどうかを当該民間企業が最初に決めることができる。資金提供企業が保有するこのような優先的な権利は、First Refusal Rightとよばれる。
- * 15. 新保亮・隅藏康一「技術移転におけるマテリアル・トランスファーの問題点—有形財産の取扱いについて—」BIO INDUSTRY 19巻1

- 号70-77頁(2002年1月号)。2002年1月10日発表の知的財産国家戦略フォーラムの提言書においても、100項目のうちの一つとしてマテリアル・トランスファーのルールの特化を採り上げ、上記文献と同様な制度の提言を行った。マテリアル・トランスファーのルールについては、文部科学省の「研究成果の取扱いに関する検討会」でも議論され、筆者もメンバーとして参加した。
- * 16. マテリアルの送付や管理に関する研究者の負担を軽減するため、テクニシャンなどの研究支援人材の充実が必須であることはいうまでもない。
- * 17. 2001年度のNIHにおいては、資金提供企業が研究成果のライセンスについてFirst Refusal Rightを持つという標準CRADAが44件であり、マテリアルCRADAが76件であった。