

医薬開発と遺伝子特許

Pharmaceutical Development and Gene Patents

加々美直史*

1. はじめに

遺伝子組換え技術が医薬品開発に幅広く利用されるようになったのは、少なくとも国内企業に限って言えば、1980年代後半にバイオ医薬品（生理活性タンパク質そのものが医薬品となるEPO, tPA, インターフェロンなど）の開発競争のころからであろう。その後も新規遺伝子のクローニング、遺伝子組換え法によるタンパク質の生産、化合物スクリーニングなどに用途を広げながら、遺伝子組換えは医薬品開発の中心技術として急速に発展した。

その中で年々強く感じられるようになったのは、遺伝子特許の重要性である。当初は比較的限定された請求が一般的だった遺伝子特許も、その発現産物であるタンパク質をはじめ、その抗体、その遺伝子を用いたスクリーニング方法、さらにはそのスクリーニング方法によって見出された低分子化合物まで請求するものが現れ、遺伝子特許の権利範囲が広がってきた¹⁾。

1990年の前半にヒトゲノムプロジェクトが本格化し、さらに海外のいくつかの製薬企業やベンチャー企業が独自のゲノムプロジェクト・cDNAプロジェクトを開始すると、遺伝子特許のあり方と今後の産業に対する影響がクローズアップされ

るようになった。特にDNA配列を決定しただけの遺伝子に対して特許を付与すべきかどうかが大きな焦点となった。近年になって三極特許庁が遺伝子特許成立の基準を報告書としてまとめるなどした結果、遺伝子特許の成立条件についてはようやく明確になってきた²⁾。

しかし、ほぼ時を同じくして、ヒトの全ゲノムのシーケンスが終了した^{3),4)}。この情報の公開は、網羅的なシーケンス決定の時代から機能解析の時代へ、遺伝子の物質特許から用途特許の時代へあつという間に世の中が変化していったことを何よりも象徴している。

本稿では、この大きな変化を受けて、医薬開発を目指した各種ゲノムプロジェクトの再評価の必要性を論じ、具体的にどのような戦略をとればよいかを考えてみたい。

2. 製薬企業でこれまで行われていたゲノム研究戦略

ゲノム研究の特徴は、遺伝子の機能や疾患との関連が分かる前に、最初にシーケンスが得られるという点である。シーケンスした後にその遺伝子の機能を解明し、医薬のターゲットとなりうるかどうかを判断する必要がある。以前はこれとは逆のことが行われており、ある疾患に着目して、

* Naofumi KAGAMI クロンテック(株) バイオサイエンスラボ

それに関わる遺伝子を種々の方法で絞り込んだ末にその遺伝子配列を明らかにしていた。したがって製薬企業にとってゲノム研究の最大の問題は、いかに遡って疾患との関連を明らかにするかということである⁵⁾。

ゲノム研究の第一歩は、疾患に関係している可能性のある遺伝子を発見することである。これは自社で構築した、あるいは他社から購入したデータベースに対してホモロジー検索を行い、あらかじめ設定した条件に合致する遺伝子を見出す作業である。検索条件としては、今まで知られている有用な遺伝子とのホモロジーが高いもの、あるいは受容体の形状をしているもの、分泌タンパクの形状をしているものなど、研究目的に応じてさまざまである。

遺伝子を見出した次の段階はその機能解析である。第一段階としては遺伝子 mRNA の発現特異性を解析し、ホモロジーから予想される機能を確認する。

最初の段階の機能検証は簡単な実験系で行われることが多いが、実際にその遺伝子が医薬品開発に有用かどうかはまたその先の動物モデル、病態モデルなどで検証されていく必要がある。このためには中和抗体、タンパク質の大量生産なども必要になってくることが多く、徐々に大掛かりなプロジェクトとなってくる。

このアプローチの利点は、数多くの遺伝子をまずに手中に収め、面白そうなものについて少しずつ情報を蓄積しながら研究を進めることができる点である。遺伝子特許は、常に他社に先を越される危険性が高いため、非常に早い段階での特許出願が重要である。上述のアプローチでは新規遺伝子をシーケンスして、ホモロジーが推定された時点で機能推定型の特許を出願できる。あるいは発現特異性が確認された時点で、遺伝子診断への用途で特許出願できる。すなわち新規遺伝子を見出し、その物質特許をいち早く取得したい場合には有効な戦略である。

これらの特許は、請求内容として新規遺伝子の配列がクレームされる。そしてその特許の新規性

および進歩性は、配列そのものが新規であることによって満たされる。産業上の利用可能性（有用性）についても、それは特許の成立を助けるためにだけあればよく、直接に産業利用されるものである必要はない。したがって、ホモロジーによって予測される簡単な機能（細胞増殖促進、炎症亢進など）を実証したり、あるいは発現特異性を利用した診断用途を示したりすれば十分であると考えられている。

このように、多くの製薬企業が行っていたゲノム研究戦略は遺伝子特許の取得に適したものであり、必ずしも医薬品への応用にこだわったものではない。遺伝子特許によって他社が遺伝子の囲い込みをすることを懸念して、あるいは積極的に遺伝子の囲い込みをするために行っていたという側面が強いと思われる⁶⁾。

3. ゲノム配列公開によって変わること

ヒトのゲノム配列がすべて公開されても、ゲノムの中のどこが mRNA として転写されているか、どこがプロモータとなっているか、イントロン-エキソンの境界がどこか、あるいはタンパク翻訳領域がどこかを推測することは、現在の技術では相当に困難である。また、ソフトウェアアルゴリズムの改良によって予測精度を劇的に向上させることも難しいだろう。しかし、数多くの EST や cDNA のシーケンス情報、マウス、ラットなどのゲノム情報がここ数年で蓄積され、これが加味されることによって、結果的にほとんどの遺伝子は分かるようになる可能性が高い。つまり、ヒトのゲノム公開後もしばらくは新規遺伝子が見出されるだろうが、数年後には非常に稀なことになるだろう。

すべての遺伝子の配列が分かってくるということは、遺伝子特許にとって非常に大きな意味を持つ。なぜならば、今までのほとんどの遺伝子特許は、新規な遺伝子配列およびこれとストリンジェントな条件でハイブリダイズするものを請求した物質特許だからである。新規遺伝子が取れなくなるということは、このような特許の形態がほぼな

くなるということである⁷⁾。

新規の配列を物質特許として請求した今までの遺伝子特許においては、遺伝子の機能解析は産業上の利用可能性(有用性)があることを示すために行われた。すなわち、新規の遺伝子配列がスクエンスされた時点で特許の要件である新規性、進歩性はほぼ満たされるので、後はこの遺伝子が何らかの役に立つことを示せばよい。この遺伝子が将来使用される用途と特許に記述される有用性がまったく別物であるケースも多い。物質特許をとるために、とにかく何らかの有用性、すなわち機能を示すことが重要であった。したがって、新規遺伝子の特許における機能解析は中心的な意味を持たず、最も簡単に実証できそうなものから順に実験されることがほとんどである。また、場合によっては実験を行わないで有用性を主張するような請求も工夫されている。

一方、ほとんどの遺伝子が既知になると、各製薬企業は遺伝子の疾患との関連を明らかにし、特定の疾患を治療するという用途で遺伝子関連特許を申請し、医薬品開発に進む戦略をとるようになるだろう。しかしこれは容易なことではない。いかにこのことが難しいかは、いくつかのシナリオを考えるとわかりやすい。

3.1 シナリオ1

ある機能未知の遺伝子Aがケモカインファミリーに属していることがホモロジー検索より明らかになったとする。さらにケモカインファミリーは一般に炎症に関係していることが分かっている。この場合、遺伝子Aを抑制することによって炎症を抑制できる可能性があるため、炎症抑制剤のスクリーニングに遺伝子Aを利用することを請求したとする。しかし、仮に遺伝子Aと炎症の関連をいち早く実証しても、それはホモロジーから予測されることの実証に過ぎず、進歩性がないと判断される可能性が高い。したがって、特許は成立しない。有用な特許として成立させるには、遺伝子Aの特徴的な性質を発見し、それによって実際にもたらされる医療上の有用性を主張する

必要がある。

3.2 シナリオ2

機能未知の遺伝子AのmRNA発現分布を解析したところ、腎炎特異的に発現していることが分かった。そこで腎炎の診断と治療用に特許を請求した。しかし、mRNA発現分布だけでは治療効果を予想できないという理由で、診断用としてのみ特許が成立したとする。しばらくの後、他社の研究によって、この遺伝子は腎炎の治療に特に有効であることが分かったとする。この場合、先の特許の権利は腎炎治療の用途にまで及ばない。

3.3 シナリオ3

機能未知の遺伝子Aについて細胞増殖促進活性が発見された。そこで制がん剤のターゲットとして特許を請求したとする。しかし、その後の研究によって遺伝子Aは制がん剤のターゲットとしては不適切だが、毛生え薬として有効であることが他社の研究で分かったとする。しかし先の特許は制がん剤のターゲットとしての特許であったために、毛生え薬の用途には権利が及ばない。結局、先の特許は役に立たなかったということになる。

3.4 結 論

上述のシナリオの問題点は、遺伝子の効果や用途が漠然としていることだろう。特定の疾患を治療するという用途で遺伝子関連特許をとるためには、治療対象を明確にする必要がある。治療対象を細かく限定せず、例えば漠然と「免疫抑制」としても、これはホモロジーから予想される範囲をなかなか越えることができないだろう。また、実際の用途と異なる特許を出してもまったく役に立たないだろう。未知の遺伝子の特許では効果や用途はあいまいでも、特許が与えられる場合が多かった。しかし、既知遺伝子の場合には、むしろ低分子医薬のスクリーニングなどのように明確な治療対象を想定したアッセイ系を用いた機能解析をしないと、遺伝子関連特許はなかなか取れなくなるだろう。

4. 成功しているゲノム創薬の例

上述のように、遺伝子関連特許は大きなパラダイムシフトを迎えているように思われる。ゲノム時代においては新規遺伝子をいち早く見つけて、特許明細書に書ける何らかの用途を見出せばよかった。それに対して、遺伝子がすべて明らかになったあとは、意外性があり、かつ実際の用途に即した特許明細書を書く必要が生じる。実際の用途と結びつかない有用性を主張した特許、あるいはホモロジーから予想される機能しか見出せずに出願された特許は、非常に成立しにくくなるはずである。

たとえば、HGS (Human Genome Sciences) 社は独自の遺伝子データベースを構築し、1990年代の中ごろから遺伝子の機能解析に本腰を入れてきた⁸⁾。そして分泌性のタンパク質に重点を置き、これを数多くタンパク質として発現・生産することを行ってきた。さらに実際の医療効果を模した数多くのアッセイ系を準備し、これでスクリーニングを行ってきた。さらに病態モデル動物も多く用意してきた。この戦略は、膨大な低分子化合物ライブラリを構築し、その中から新規医薬のリード化合物を探索している製薬会社と同じような形で候補の探索を行うものといっていだろう。1995年のannual reportによれば、この時点で既にHGSは50の新規遺伝子をタンパクとして生産、精製している。また具体的な疾患の治療を目的とした50の培養細胞ベースのアッセイ系を用意している。その結果、KGF-2, MPIF, BLYS, VEGF-2など、実際に臨床試験にまで至ったゲノム医薬が早い段階からいくつも得られている。

また、武田薬品はGタンパク共役受容体を重点的に解析している。市販されている医薬品のターゲットの半分程度はGタンパク共役受容体と結合することが知られている⁹⁾。また、Gタンパク共役受容体は固有の7回膜貫通の構造を持っている。武田薬品はセレーラやHGSのデータベースからGタンパク共役受容体を探索し、これを発現した細胞のコレクションを持っている。このコ

レクションに対して、医薬に結びつくさまざまな生理活性物質をかけていくことによって、効率よく新規の医薬品ターゲットを探索することができる。そしてセレーラから入手した受容体SLC1が、既知のメラニン凝集ホルモン (MCH: 食欲を刺激することが知られている) の受容体であることを突き止めた。現在はSLC1を阻害する低分子化合物も見出し、肥満抑制薬として開発を進めているようである。

ゲノム解析から機能解析研究への流れの中で、しばしばノックアウト動物、網羅的タンパク発現解析 (プロテオミックス)、タンパク相互作用解析、タンパク質構造解析が取り上げられるが、HGSの場合も武田薬品の場合も、このどれにも重点をおいていないのが特徴的といえる。むしろ早い段階で一般的な医薬品探索と同じ手法を使用している。すなわち明確な治療対象を掲げて、それに適した特殊なアッセイ系を構築し、数多くのアッセイをこなしている。異なるのは低分子化合物をスクリーニングソースとするのではなく、タンパク質やそれを発現している細胞をスクリーニングソースとしている点である。

5. おわりに

ゲノムが解読されて、DNA配列そのものをクレームした物質特許としての遺伝子特許はますます取りにくくなるだろう。今後は各遺伝子の機能を解析し、用途に関する特許が申請されるようになるだろう。しかし、ノックアウト動物、網羅的発現解析、網羅的タンパク相互作用解析など、徐々に機能を追い詰めていくという手法がこの主役になるとは限らない。遺伝子に関する用途特許を取得するためには、実際の医薬品開発での利用に則した用途を見出すことが必要であり、それを実現するためにはむしろ低分子医薬開発の方法に学び、低分子化合物ライブラリの代わりとして遺伝子産物 (タンパク) ライブラリなどを作成し、各種の医薬品スクリーニング系に適用するという戦略をとることが賢明と思われる。

文 献

- 1) スティーブン・マーピアス, ゲノム解析成果物の利用, 知的研フォーラム, vol.43, p.28(2000)
- 2) Trilateral Web Site, http://www.jpo.go.jp/saikine/tws/sr-3-b3b_bio_search.htm
- 3) *Science*, vol.291, p.1145-1434(2001)
- 4) *Nature*, vol.409, p.813-958(2001)
- 5) 例えば, <http://www.novartis.co.jp/genom/gen2.htm>
- 6) 平井昭光, バイオテクノロジー成果物の保護に関する最近の諸問題 (その1), 知的管理, vol.50, p.747(2000)
- 7) 隅藏康一, ゲノム生命科学と特許, 現代化学増刊, 40, p.113-118 (2001)
- 8) Human Genome Sciences, <http://www.hgsi.com>
- 9) *Nature Biotechnology*, vol.14, p.1516-1518 (1996)

監修者より

今回は、加々美直史さんに、企業でバイオサイエンスの研究をなさっている立場から、具体的なシナリオを想定しつつ、医薬開発における遺伝子特許の今後の展望について考えを述べていただいた。効果的な特許の取得と活用はゲノム創薬において重要な因子の1つであり、日本の各企業においては特許戦略の確立が求められているといえよう。

ゲノム研究と特許に関する隅藏の見解については、発明協会より2001年10月に刊行された『先端科学技術と知的財産権法』に、第一章「生命工学と特許の新展開—ゲノム・タンパク質解析と特許—」として寄稿したので、ご一読いただければ幸いである。

(隅藏康一：政策研究大学院大学 助教授；知的財産マネジメント研究会主宰者)

季刊化学総説 50

内分泌かく乱物質研究の最前線

日本化学会／宮本純之・石田泰夫・上野民夫・伊永隆史・白石寛明 編

B5判／200頁／定価5040円(本体4800円)

I 概 論

- 1 内分泌活性物質をめぐる国際的動向
- 2 内分泌活性物質の哺乳動物における実験的研究と人間集団への健康影響
- 3 内分泌活性物質の生態影響

II 本 論

- 4 内分泌活性物質の生体および環境中での挙動
 - 1 内分泌活性物質の生物体内での動態・代謝・化学変換
 - 2 ポリクロダイオキシン類およびPCBの動態
 - 3 有機塩素化合物のグローバルな動態
 - 4 有機スズ化合物の生物蓄積と環境動態
 - 5 天然および人工エストロゲンの下水道と環境中での挙動
 - 6 植物由来の内分泌活性物質(フィトエストロゲン)
- 5 内分泌活性物質の微量分析
 - 1 内分泌活性物質の微量分析と分析値の信頼性の確保
 - 2 ダイオキシン類の分析法
 - 3 ビスフェノールAの分析法

- 4 フタル酸エステル、アジピン酸エステル類の分析法
- 5 有機スズ化合物の分析法
- 6 植物エストロゲンの分析法
- 7 多環芳香族化合物(PAH)およびその代謝物の分析法
- 8 PCB、臭化ビフェニルエーテルの分析法
- 9 アルキルフェノール(4-ノニルフェノールおよび4-オクチルフェノール)の分析法
- 10 揮発性有機化合物(VOC)の分析法
- 11 有機塩素系化合物(PCBを除く)の分析法
- 12 内分泌活性物質の微量分析法における問題提起とその解決法
- 6 内分泌活性物質の環境残留
 - 1 残留性化学物質(POPs)について
 - 2 ダイオキシン類の現在および将来の環境残留
 - 3 PCBおよび有機塩素系農薬
 - 4 多環芳香族化合物の環境残留とヒトへの曝露
 - 5 有機スズの環境残留性
 - 6 フタル酸エステルの環境残留
 - 7 性状底質中の内分泌かく乱物質