



幹細胞技術のプロ・イノベーション戦略

(京都大学 物質-細胞統合システム拠点) 仙石慎太郎・(政策研究大学院大学) 隅蔵康一・(東京大学 医科学研究所) 沖俊彦

Collaborative system design for industrialization of stem cell technologies

Drs. SENGOKU, Shintaro, Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University; SUMIKURA, Koichi, National Graduate Institute for Policy Studies (GRIPS); OKI, Toshihiko, Institute of Medical Science, the University of Tokyo (IMSUT)

幹細胞, ES細胞, iPS細胞, ビジネスモデル, 標準化

今日、胚性幹細胞 (embryonic stem cells, ES細胞) や誘導多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells, iPS細胞) などに代表される幹細胞技術とその関連技術が著しく進展し注目されている。日本は本分野の基礎研究の主導的地位にあるが、研究成果をイノベーションとして具現化するためにはまだ多くの課題が残されている。基礎研究の成果を知的財産として確立し、産業界に向けて速やかに還元することは必須の課題であり、産官学のコラボレーションの巧拙の試験場でもある。

本研究ではこの課題認識のもと、本技術に関する知的財産形成と活用における課題の抽出を試みた。すなわち、各技術について知財の確立の度合いを調査するとともに、産業化が見込まれている事業化ポテンシャル領域として有用物質の産生、創薬基盤技術、及び再生医療・細胞治療への応用の3つを想定し、後2つの事例研究を通じてビジネス・システムを精査した。結果、製品・サービスの付加価値形成においては単体の要素技術ではなく特許、ノウハウ、設備、ネットワーク等の多様な知的財産の結合が重要な意味をもつということ、また事業化ポテンシャルによって異なる技術標準が設定されうる可能性が示唆された。

1. はじめに

幹細胞 (stem cell) とは、自己複製を行うことができる性質 (未分化性)、多様な種類の細胞に分化できる能力 (多分化能) をともに有する細胞を指し、文字通り個体発生・再生における細胞系譜の「幹(stem)」となる細胞である。これら幹細胞は、元来個体が有する細胞である。

発生学では、幹細胞は体性と胚性とに二分される。体性幹細胞は生体内の各組織に存在し、組織の再生を促すが、通常は分化することができる細胞の種類が限定されている。胚性幹細胞は、受精卵からの初期発生過程において出現する幹細胞であるから、全ての細胞種に分化できる性質 (全能性) を有する。体性幹細胞については、一部の分野では既に医療・医薬応用がなされている。医療応用分野では、人工的に培養した角膜上皮細胞の移植療法、骨髄幹細胞或いは造血幹細胞を分化した血球細胞による輸血療法、人工皮膚の移植療法などの技術が確立済みであり、実用或いは臨床開発段階にある。ES細胞を医療・医薬応用するにあたっては、操作上及び倫理上の課題から、これらの細胞を胚から摘出して人工的な処置を施し、半永久的に経代培養可能な細胞株として確立する必要がある。

iPS細胞は、体性・胚性のいずれでもなく、元来は幹細胞ではない細胞から、人工的に生成された幹細胞である。生体組織より摘出した細胞を一定の条件下で培養し、特定の遺伝子群の発現を人為的に誘導することで、未分化性及び多分化能を有する iPS細胞を樹立する。誘導される遺伝子群は唯一ではなく、これまでに複数のレポーターが報告されており、動物種或いは由来細胞種でも異なる可能性がある。また、遺伝子発現の誘導方法も多岐に亘る。今日では様々な遺伝子の導入方法が iPS細胞の作出において提唱されており、医薬化学的手法により内在性の遺伝子の発現を誘導する方法も研究されている。

2. 研究目的とアプローチ

本研究では冒頭の課題認識のもと、上述の幹細胞関連技術について、産業化に向けた対応の状況を調査し、課題抽出と方策の検討を試みることを目的とする。

研究アプローチとしては、2つの分析視角、すなわち、現在展開中の技術要素の検証 (シーズ・アプローチ)、事業化のビジネスモデルに基づく検証 (ニーズ・アプローチ) を採用した。前者に対しては、後述する技術分類を設定し、公開特許情報、政府官庁資料、論文等に基づき、権利化の進展状況を観察した。後者

に対しては、今後の発展が期待される再生医療と創薬基盤技術の2つの応用分野を対象に、実施事例の観察と有識者ヒアリング調査を通じてビジネス・プロセスを描出し、求められる対応を抽出・整理した。

3. 技術要素の分類

幹細胞技術は基幹技術のみならず多数の関連技術とともにひとつの技術系をなしている。我々が先行調査事例（特許庁,2009年）をもとに関連技術を精査・整理した結果、以下の6の技術分類が見出された。

(1) 幹細胞株の樹立技術

ES細胞やiPS細胞をはじめとする多能性幹細胞、神経・血液・間葉系組織・皮膚・角膜・軟骨・肝臓・腎臓・内分泌臓器等、各種組織幹細胞の樹立する技術。

(2) 幹細胞の維持培養技術

幹細胞をその性状を変えずに維持し安定的に培養するための技術。具体的には、幹細胞とその他の細胞を識別し分離・同定・濃縮及び生成するための技術、幹細胞を培養し増殖させるための技術、幹細胞の機能を損なうことなく安定に保存・再利用するための技術、幹細胞の質及び安全性を担保する技術など。

(3) 幹細胞の分化制御技術

幹細胞を特定のタイミングで狙いの細胞に分化させる分化促進技術及び分化抑制技術。

(4) 細胞解析技術

幹細胞或いはその分化細胞の存在と挙動を、生体内 (in vivo) 或いは試験管内 (in vitro) で観察するための技術、及び未分化な細胞の除去技術、毒性・腫瘍形成性・感染性等の有害事象の防止及びモニタリング技術。

(5) 細胞改変技術

幹細胞や分化細胞の特性を改変するための技術。具体的には移植用細胞シートや創薬スクリーニングのためのマーカーの組み込み、細胞の大量調製技術等各アプリケーションに応じた細胞の加工技術が含まれる。

(6) 細胞投与技術

狭義の再生・細胞医療が指し示すように、人体への実際の細胞投与を行うための技術。具体的には、細胞の調製・加工技術に加えて、細胞の投与手技、デバイスといった技術要素、前臨床試験のための実験モデル系（コモンマウス等）、安全性の担保技術といったものが含まれる。

4. 幹細胞技術の権利化の状況（シーズアプローチ）

ES/iPS細胞技術に関する特許出願数の分布を図1に示す。幹細胞関連技術に関しては特許出願による権利化施策が講じられており、特に細胞株の樹立技術、幹細胞維持培養技術や分化制御技術において顕著である。その一方で、細胞解析技術などでは出願数は限定的であるほか、細胞投与技術のように特許による権利化自体が困難な技術領域もあり、権利保護の取り組みは一様でないことが明らかとなった。また、特許出願が活発に行われている領域でも、その出願者或いは特許権者は発散傾向にあり、ES細胞の樹立技術等の一部の例を除き主たる権利者、キープレイヤーが判然としない状況にあることも示唆された。さらに言えば、幹細胞維持培養技術以下の各技術は特定の細胞種を前提として考案・確立されており、故に特許の請求の範囲もこれらの細胞種に限定される傾向がみられた。これらの結果は、幹細胞関連技術は医薬品とは異なり、特許が価値形成の手段として必ずしも唯一ではないことを示している。

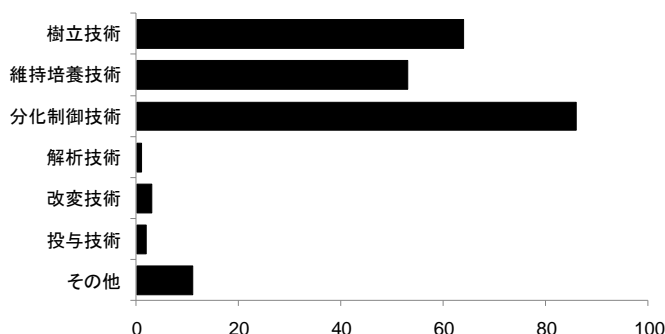


図1.各技術要素における特許出願状況

要素技術ごとに評価すると、幹細胞の樹立技術については、多能性の概念が規定されているのみである。ヒト iPS 細胞については、複数の作出方法が提案されており、作出方法は導入因子と導入手段により規定さ

れる傾向にある。幹細胞の維持培養技術と分化制御技術の多くは用途特許であり、既存特許の請求の範囲外の異手法や抜本的な技術革新により代替されうる。細胞改変技術は再生医療における安全性の担保の点で比較的強い知財を形成する可能性があるが、現時点において標準となりうる技術は存在しない。細胞投与技術については、権利化の手段としては、治療を行う薬剤、投与するための機材、及びノウハウも含めた投与方法、の3つが考えられ、米国ではこれら全てについて特許取得が可能である。しかしながら、日本では制度的な問題により、投与方法については限定的な権利化しかできない(沖・隅蔵, 2005, 2006)。また、基となる幹細胞種や医療用途に依存するため、標準を形成するような普遍性はない。

現在は多くの国地域において要素技術の特許化が推進される傾向にあるが、上記のように特許による知財の保護には限界が見受けられ、多様な権利化手段を講じるべきと考える。

5. 事例研究と対象企業 (ニーズアプローチ)

次に我々は、前節で述べた各技術カテゴリにおける権利が実際のビジネスではどのように保護されているのか、またそのときの特許の位置づけを確認するため、2つのビジネスについて事例研究を行った。ひとつはES/iPS細胞技術を用いた創薬支援ビジネス、もうひとつは体性幹細胞を用いた再生医療ビジネスである。両ビジネスとも、それぞれの分野で世界をリードする実績を残しており、ケースとして申し分ないと判断された。

(1) 創薬基盤技術：株式会社リプロセル

株式会社リプロセルは、2003年2月に東京都に設立されたバイオテック企業である。リプロセル社は、京都大学再生医科学研究所及び東京大学医科学研究所における幹細胞研究の成果を社会還元することを目的に設立された。現在、同社の事業には、ES/iPS細胞用研究試薬の販売(培養製品および抗体)、幹細胞を用いた創薬スクリーニングおよび毒性試験受託、臨床検査受託サービス(HLA関連検査、臓器移植造血幹細胞移植関連検査)等がある。幹細胞関連の重要特許の出願・保有数は国内5位である。

幹細胞を用いた創薬スクリーニング支援事業として、ES細胞由来心筋細胞を用いたQT延長試験の受託サービス「QTempo」を育成してきた。心筋におけるQT延長という現象は、心筋毒性の発現と関連することから、FDAなどの規制当局による新薬の審査では、必須項目に設定されている。現在は、QT延長試験には動物個体から摘出した心臓、或いはそこから分離した細胞を用いているが、個体由来なため大量で安定な供給はできず、コストと期間の高止まり要因となっている。そこで同社は、サルES細胞由来の心筋細胞を用いた「QTempo」を開発した。本試験系は従来の系と比べ、細胞サンプルの調整が容易であり、大量の薬剤候補のスクリーニングを効率的に行うことができる。そして現在は、ヒトES細胞、iPS細胞を用いた系も導入されており、治療実態により近い系の構築にも成功している。

「QTempo」のビジネス・プロセスには、2節で挙げた技術カテゴリのうち幹細胞の樹立、維持培養、分化誘導及び解析技術の4つが該当する。すなわち、(i)サル或いはヒトのES或いはiPS細胞ラインを構築、(ii)これらの細胞ラインの特性を評価し株として維持、(iii)ビジネス依頼時に心筋細胞に誘導、電極を配置した測定システム上に配置(iv)依頼主から提供された新薬候補化合物に対する細胞応答を測定、の各ビジネス・プロセスに該当する。測定結果は正負対照と比較し、QT延長性が最終的に判定される。

特許に着目すると、維持培養技術における培地には組成特許が成立しているが、製品として販売されているので、誰でもライセンス・フリーで利用可能である。ES細胞から心筋細胞への分化誘導方法も、現在は複数の手法が提唱されている。唯一、解析技術において、独自技術によるハイスループット化が図られているのみである。つまり、特許による権利保護の価値貢献は限定的である。

むしろ、「QTempo」の価値の源泉は、幹細胞の樹立、維持培養、分化誘導及び解析の各要素技術の有機的な結合とすり合わせによる、測定の質向上に見出すことができる。実際、「QTempo」の運用においては、測定結果が思わしくないとき、分析方法の改善のみならず、検証が維持培養・分化誘導方法、さらにはES細胞株の選別や樹立方法にまで及ぶことが少なくない。加えて、顧客との協業を通じて、ビジネス・プロセスの最適化が図られることもある。同社はこのビジネス・プロセス全体を内製化し、ひとりのCTOが管理・監督する体制を敷いている。測定時に発覚した不具合は速やかにその他のプロセスにフィードバックされ、改善が行われている。この取り組み努力によって、安定した測定結果を再現的に導きうるオペレーションが実現し、同社の競争優位に貢献している。

(2) 再生医療：株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(J-TEC)は、1999年2月に愛知県に設立されたバイオテ

ック企業である。J-TEC の事業は、薬事法が適用される再生医療製品事業（自家培養表皮，自家培養軟骨，自家培養角膜上皮）と、薬事法が適用されない研究開発支援事業（研究用ヒト培養組織）の2つに分類される。

自家培養表皮による再生医療は、熱傷患者から正常表皮組織を採取し、その中に含まれる体性幹細胞を分離、3週間培養して表皮組織を得、これを患者に移植して治療を行う。J-TEC の自家培養表皮製品は、2007年10月に日本の厚生労働省より日本初のヒト細胞・組織利用製品として製造承認を取得、2009年1月1日付で保険も適用された。現在、「ジェイス（JACE, J-TEC Autologous Cultured Epidermis）」の販売名で、「自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷」を適応対象として市販されている。

「JACE」のビジネス・プロセスは、3.1節で挙げた技術系のうち、幹細胞の樹立、分化誘導、改変及び投与技術の4つが該当する。即ち、(i) 治療対象の患者から採取された検体を検収し、皮膚の体性幹細胞を分離・調製、(ii) この幹細胞をフィーダー細胞上に播種し、一定の条件下で皮膚組織を培養、(iii) 移植用の培養表皮シート製品を作成、梱包して出荷、そして(iv) 医療機関へ搬送、施設受取時に手順を指導し、医師による治療に供する。

特許に関しては、これまで出願された特許には「ジェイス」の効率的な製法、製品の輸送等に関する周辺特許があるが、製品特許は存在しない。培養皮膚シートの作出方法には基本特許が成立していたが、権利期間はすでに満了している。

ノウハウには、播種・培養のためのスキル、標準作業手順書、品質保証の手法等が該当する。これらの一部は特許申請され、知的財産確保の対策が講じられているが、いずれも成立前の段階であり、現時点の事業付加価値となっていない。むしろ先行しているのは、サンプル調製や製品作製プロセス、品質保証プロセスの効率化であり、イレギュラーな事態への対応能力である。

有形資産も「ジェイス」の事業価値形成に貢献している。本事業では、患者ごとに異なる採取細胞（原材料）について、品質と安全性を担保しながら再現的に作出することが求められる。そのため、製造設備の完備は承認の必須条件であり、J-TEC 社は「ジェイス」の製造に適し GMP に適合する生産設備を整えている。また、「ジェイス」の医療機関への搬送に際しては、調製後の使用期限が 56 時間であり、生細胞のため搬送時の温度管理が必須なことから、本製品に適した輸送体制も整える必要があった。この点についても、J-TEC 社は物流網を独自で構築することで対応している。

ネットワーク資産に関しては、適応症例を適切に治療できる医療機関、及び十分な知識・経験のある医師との協業関係が挙げられる。

以上の観察から、J-TEC では、特許、有形資産、ノウハウ、外部ネットワークからなる多層的な技術要素がインハウスで管理されていた。また、検体の受け入れから治療の実施に至るビジネス・システム全体を、他社に頼ることなく首尾一貫して実施する組織体制が敷かれていた。この包括性・一貫性こそが、規制当局から再生医療分野で国内初の製造販売承認を取得するにあたっての鍵となったのである。

6. 結びにかえて

今日では幹細胞関連技術の開発が著しく進展しており、医療・医薬分野をはじめとする産業応用が注目されている。強い基礎研究に支えられている日本は、国際的にみても本分野のイノベーションを主導する立場にあるといえる。しかしながら、そのイノベーションの道りは容易なものでは決してない。例えば、ヒト ES 細胞は、樹立から約 10 年が経過しているにもかかわらず、臨床応用はおろか、産業応用の事例もほとんどないという状況である（中辻, 2008）。基礎研究の成果を社会に向けて速やかに還元することは、産官学医の当事者に課せられた必達の課題といえる。そして、この停滞を打破し、日本発の技術で国際的なリーディング・ポジションを確立するためには、ES 細胞、iPS 細胞及び体性幹細胞を包含する幹細胞関連技術全般を対象とし、かつ産業化の「出口」を見据えた、包括的な事業戦略の立案が急務と考える。

参考文献

- ・ 特許庁、「iPS 細胞関連技術及びヒト ES 細胞関連技術に関する特許出願・論文発表の状況について」(2009)
- ・ 沖俊彦, 隅藏康一, 医療関連行為の特許保護とその問題点①: バイオサイエンスとインダストリー 63(12), 35-37 (2005)
- ・ 沖俊彦, 隅藏康一, 医療関連行為の特許保護とその問題点②: バイオサイエンスとインダストリー 64(1), 36-38 (2006)
- ・ 中辻憲夫, ヒト多能性幹細胞研究における日本と世界の現状, 実験医学 26, 831-837 (2008)