

タンパク質の所有権

初期のゲノミクスは、遺伝子特許が広がることで研究と医薬品開発が制約されることが懸念され、注目を集めていた。現在のところ、プロテオミクスにはそうした制約はないが、そう安心はできないとDavid Cyranoskiは報告している。

原文：This protein belongs to... Nature Vo.426(10)/6 November 2003 ; www.naturejpn.com/digest

なにかの所有権を主張しただけで、パニックが広がるということはめったにない。だが1991年、米国立衛生研究所(NIH)が遺伝子約3,500個に関してDNA小断片の配列を決定したことで知的所有権を申し立てたときは、そうした事態になった。このニュースによって、DNA配列を決定した当時のNIHの研究者Craig Venterは注目的となり、それ以来ゲノミクス先駆者としての地位を確保している。そして、特許申請が幅広く行われることによって、ヒトゲノム配列による科学と医療の進歩が制約されるだろう、という危惧が世界的に広がった。

このため、2001年12月、英国のバイオテクノロジー会社Oxford GlycoSciences(OGS)が、4,000を超える疾患関連タンパク質の特許を申請中であると発表したときには、さらに大きな怒りの声がかかることを予想した向きもあっただろう。当時はさほどニュースにならなかったが、これはおそらく、タンパク質特許が約1世紀にわたって存在してきたに

もかわらず、大きな不利益を被った人がいなかったからだろう。マギル大学(カナダ、モントリオール)知的所有権対策センター幹部のRichard Goldは、「べつに目新しいことではない」と言う。実際、特許は一般に、タンパク質の有用な応用法の開発者に対して適切な金銭の見返りを与えるものと考えられている一方で、次世代の研究を促進している。

だが、こうしたよいバランスもそうは続かないだろう、と警告する専門家もいる。大規模プロジェクトによって、何千ものタンパク質の構造が記録的速さで解明されることが予想されている。米国の裁判所は知的所有権問題の方向性に影響を与えているが、最近の米国では、プロテオミクスの時代にタンパク質特許がこれまでよりも障害となるような判決が出てきている。米医科大学協会(ワシントンDC)上席副会長(生物医学・健康科学研究担当)のDavid Kornは、「この傾向は生物医学研究に暗い影を落とすものだ」と話す。

NIHが1991年に申請した遺伝子特許は最

終的に却下されたとはいえ、潜在的な適用範囲が広がったことで警戒されていた。ある遺伝子の研究によって薬物などの役立つ製品を開発した場合には、その遺伝子DNAの小断片の配列を最初に決定した研究者に対する特許使用料の支払義務が発生していたかもしれないのである。これはきわめて研究開発の投資意欲をそぐものであり、特許システムが本来とは正反対の効果を生むことになる、と多くの専門家が主張した。

特許申請にブレーキ

それ以来、米特許局は遺伝子特許の敷居を高くした。1999年12月の指針で「有用性」の条件を厳格化したのである。現在、分子プローブとしての利用やタンパク質合成のためにDNA配列の特許申請をする場合には、「いったい何のためのプローブなのか」、「何をやるタンパク質なのか」という詳細を説明しなければならない。アルバータ大学(カナダ、エドモントン)で保健医療法規を専門とするTim Caulfieldは、「何の役に立つかわからないが遺伝子を発見した、と言うことはできない」と話す。

タンパク質特許に関しては数十年の経緯から、研究と技術革新への影響はそれほど大きくないと考えられている。また、少なくとも現在のところ、OGSがたどった末路をみれば、同社の攻撃的な特許に関する発表はなんら心配するものではなかったとみられている。病変組織と健常組織との比較で同定したタンパク質4,000種の特許申請から1年と経たずして、OGSは従業員の5分の1を削減。2003年春、資金繰りが苦しくなった同社は、英国ロンドン西方の町スラウのCelltechに買収された。CelltechはOGSの癌事業のみを取り込み、ほかのプロテオミクス事業については売却を模索している。

実際のところ、タンパク質探査はビジネスとして非常に難しいことが明らかになってきた。Large Scale Biology(米カリフォルニア州ヴァカビル)も、医学的に重要なタンパク質を多数同定し、特許を取得して利益を上げようともくろんでいた。しかし、現在は遺伝子組換え植物で動物タンパク質を生産するという限定的な目標にしぼっている。同社で知的所有権を担当する専務Tom Gallegosは、「採算としては、まるで合わない」と述べている。▶



生産ライン：日本のゲノム科学総合研究センター(横浜)では、今後数年間で3,000ものタンパク質構造の確認を目指している。

あるものについて世界で特許を取得するには約20万ドルがかかる。東京医科大学に新設された臨床プロテオームセンター・センター長の藤田芳司は、「タンパク質を多数発見して特許を取得するのは簡単だが、費用がそれだけかかるため、そのタンパク質に商業的価値があることをよく確認する必要がある」と話す。

そうした価値を手に入れるのは容易ではない。タンパク質の多くでは、まず、特定疾患の患者や薬物副作用を発現した患者を確認するための診断マーカーとしての特許を取得する。「しかし、診断マーカーでは特許取得費用の回収さえできない場合が多く、大きな売り上げは期待できない」と Gallegos は言う。

だがタンパク質そのものが薬物として使用できる場合や薬物の標的となる場合は、経済状況は変わってくる。たとえば、タンパク質エリスロポエチン(EPO)は貧血治療薬として市販され、年間数十億ドルという利益の特許権者のAmgen(米カリフォルニア州サウザンドオークス)にもたらしている。ただし、あるタンパク質に治療的価値があるかどうかを確認するには、大規模な生体外実験と動物実験が必要となるのが普通である。Gallegosは、「マウスに注射するにも、よく働いてくれる作業者がたくさん要る」と説明する。

相次ぐタンパク質同定

現在進展中の大規模プロジェクトによって、治療上重要なタンパク質がはるかに容易に同定されるようになる可能性がある。工場のような作業工程の日本の計画「タンパク 3000」プロジェクトと米国の「タンパク質構造計画」(Protein Structure Initiative)では、何千ものタンパク質構造が短期間で確認されるだろう。理論上、これによって構造データが大量に提供されれば、研究者は薬物開発の候補物質に集中することができるようになるはずだ。2003年8月には、理化学研究所ゲノム科学総合研究センター(横浜)を拠点とするタンパク 3000 プロジェクトが、発足から18カ月でタンパク質613個の構造を確認したことを発表した。

だが、日本、EUおよび米国の特許当局代表者が2002年11月に取り交わした合意によって、構造データだけでは特許申請に不十分とされている。タンパク質の特許申請が広がりすぎるという懸念については、この合意によ

って緩和された。しかし、タンパク 3000 のようなプロジェクトはなお、知的所有権地図を塗り換える可能性がある。たとえば、タンパク 3000 プロジェクトのデータは、海外に公開される前に日本の協力企業に開示されることになっているのである。

デューク大学(米ノースカロライナ州ダラム)で知的所有権を専門とするArti Raiは、「有望な治療法の研究に、きわめて重要なタンパク質の特許が取得されてしまうことが心配だ。さらに企業側は、そのタンパク質のあらゆるノックアウト法に関して所有権を主張してくるだろう」と話す。

最近の裁判所の判決に対しては、タンパク質特許の解釈が広がり過ぎていることを懸念する声が出始めている。2003年1月、Transkaryotic Therapies(米マサチューセッツ州ケンブリッジ)は、同社のEPO競合品がAmgenの特許を侵害したとする連邦巡回控訴裁判所の裁定を受け、EPOに関するAmgenの権益に屈した。Amgenの特許は、ハムスター卵巣細胞でのヒトEPOの生産に関するもの。Transkaryoticが生産するEPOはヒトEPOとわずかに異なっており、使用細胞は遺伝子組換えヒト細胞である。現在のところ裁判所は、EPO生産に関するいかなる哺乳類細胞の使用もAmgenの特許の対象である、とするAmgenの主張を大筋で支持している。

この事例に懸念を感じる向きもある。「裁判所は、意味を深く考えずに『研究開発投資保護』戦略を構築している。このような判例があると、企業はタンパク質を基盤とする薬物の改良に二の足を踏みかねない」と、デューク大学ゲノム倫理・法規・政策センター幹部のRobert Cook-Deeganは言う。

学者の多くは、特許が広義に解釈されても、不安を覚えることはほとんどなかった。「娯楽、単なる好奇心の充足、または純粋な学術的探究のための」に特許対象物を使用する活動には、米国特許法によって「研究免除」が認められている。従来、これはいかなる学術研究をも包含するものと解釈されており、イリノイ大学(米シカゴ)のJohn Walshが最近行った調査でも、米国の大学に所属する研究者が恒常的に研究免除に依存しており、特許使用料請求を心配していないことが確認された(J. P. Walsh, A. Arora and W. M. Cohen *Science* **299**, 1021; 2003)。

もはや免除はない

しかし、最近の米最高裁判所の判決を見ると、この「紳士協定」が存続可能であるかどうかは不透明である、とCook-Deeganは述べている。2003年6月27日、米最高裁はデューク大学とMadedyの間の事例に判断を下した。この研究免除に関する最高裁の解釈は、学術研究の大半が何らかの関連特許の侵害とされる可能性を示すものである、と多くの知的所有権専門家は考えている。

この事例は、1998年にデューク大学からハワイ大学(米マノア)に転出したJohn Madedyが開発したレーザー技術の使用をめぐる論争に関するものだ。Madedyは、自身の特許技術をデューク大学が継続使用することに抗議した。デューク大学が研究免除を引き合いに出すと、大学はその技術を単なる好奇心の充足ではなく教育ビジネスに利用し、研究助成金を獲得している、とMadedyは反論し、最高裁がこれを認めた。

この判決は、特許対象タンパク質の研究者ばかりか、一般に学術研究をしようとする者すべてにとって問題となる可能性がある。「この事例は、大学であろうとなかろうと、研究が道楽ではないことを示している。もともと研究は、いつの間にか権利を侵害してしまうものなのだ」と、理化学研究所構造生物物理研究室(播磨)主任研究員の宮野雅司は話す。いずれにせよ、特許対象タンパク質の研究が進められるようにするには、法律関連の大規模な準備作業が必要かもしれない、とCook-Deeganは述べている。

タンパク質などの生物学的分子に関して特許が広義に解釈されることの意味については、NIHも懸念している。NIHは2003年9月、この問題に関する18カ月間の研究に対して、米国科学アカデミー(ワシントンDC)のSteve Merrillに120万ドルの助成金を提供した。

Merrillらは、使用者の希望通りに特許対象分子が使用できるようにするための穏便な使用許可契約の奨励や、強力な研究免除など、政策立案者へのさまざまな勧告を検討することにしている。「政策はすぐに決める必要があらう。時間がかかるほど手が打てなくなる」とMerrillは話している。 ■

David Cyranoskiはネイチャーのアジアパシフィック特派員。