

蛋白質の構造と機能に関する知的財産権設定をめぐる諸事情

根本 直 (産業技術総合研究所)

Situations of intellectual properties related on structure and function of proteins

Nemoto, Tadashi

The intellectual properties on protein structures and their functions have been discussed as a major interest of post-genome sequencing era. From this point of view, international activities in the International Structural Genomics Organization, the Human Proteome Organisation and Trilateral Projects by JPO/EPO/USPTO will be introduced. Current situation of intellectual properties on proteins are overviewed and summarized.

1. はじめに

2003年4月14日、ヒトゲノムの高精度な解読完了が報じられ、ゲノム情報を基盤とした研究開発の発展を加速すると言われている。ゲノム情報の中に埋め込まれた遺伝子の産物たる蛋白質研究は個人の病態の把握からテーラーメイド医療や再生医療への道筋が見え、私たちの近未来の生活が大きく変わろうとしている。そして現在のバイオテクノロジーの研究現場では、研究成果を知的財産としていかに社会に還元してゆくかという本質的問題を強く再認識させられる状況にあると言える。

遺伝子情報にもとづいた発現蛋白質の研究はその成果物自体が高い経済的価値を即座に生じる場合があり、その成果物を元に起業する研究者も増えつつけている。

また、理化学研究所が行なっている「タンパク 3000 プロジェクト」等、多大な資金と知的活動の結果、網羅的に解明された蛋白質の構造群や、個別研究で構造・機能の解明のために開発・利用された手法についての適切な権利設定のあり方が問われている。

本研究報告では、蛋白質の構造と機能に関する知的財産権設定をめぐる状況を概観したい。大変にホットな領域であるために、文献はオンライン上に公開されたものを多用することをお許し願いたい。

2. 蛋白質：モノと情報

蛋白質というまでもなく物質である。しかしながら、それを記述するのは活性等を示す実験データであり、立体構造を記述するための原子座標である。そして近年の計算機の大規模な能力拡大はバイオインフォマティクスという「ドライな」、あるいは「イン・シリコな」研究領域を形成し、蛋白質立体構造情報の重要性を際立たせている。ことに蛋白質機能ドメインの構造情報は合理的な薬剤設計に利用できるため、大変な価値を内包しているといえる。しかしながら、蛋白質3次元立体構造情報自体は単なるデータ・コンテンツの開示とみなされ、特許性なしという日本・欧州・米国の特許庁の判断がなされている[1]。

3. 国際的な状況

特許庁の2003年4月24日付けの「ライフサイエンスに関する特許出願技術動向調査報告」[2]によると、米国優位、躍進する中国を報告している。グローバル化に対応した特許戦略が日本には必要であり、大学・公的機関・ベンチャーなどからの特許出願は増えてはいるものの、まだまだ欧米には及ばない状況を指摘し、研究開発の充実とベンチャー育成の環境整備の必要性を訴えている。まさにグローバル化の一翼を担う、ポストゲノムシーケンシング時代の蛋白質情報の国際的連絡調整組織を2つ紹介したい。

3. 1 ISGO と HUPO

国際構造ゲノミクス機構 International Structural Genomics Organization(ISGO)[3]はゲノミクスを背景にした蛋白質立体構造の網羅的取得プロジェクトのための国際組織である。ヒトプロテオーム機構 HUMAN Proteome Organisation(HUPO)[4]は、2次元ゲル電気泳動法やMALDI-TOF質量分析などを利用したヒトプロテーム・プロテオミクス研究の連絡調整組織であり、蛋白質立体構造の網羅的取得をめざす構造プロテオミクスを内包している。

どちらの組織もヒトゲノム機構(HUGO)が学術研究者で組織されていた時と異なり、最初から産・学・官からの参加者で構成されている。

前者では、基盤データたる蛋白質立体構造情報取得に全世界の研究資源の有効配分と成果物の共有を目指し、標的蛋白質解析の進捗状況の即時公開が申し合わされている。

後者では、ヒトプロテオームデータの標準化組織 Proteomics Standard Initiative(PSI)[5]を形成し、質量分析と蛋白質・蛋白質間相互作用データの標準化を目指している。

また、HUPOの日本組織である日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO)では、独自に特許小委員会を設けて蛋白質の特許について検討を開始し、プロテオミクスデータのページ記述言語 HUP-MLを公開している[6]。HUP-MLは日本発のデータ交換用標準フォーマットとしてアジア・オセアニアヒトプロテオーム機構(AOHUPO)標準からPSI標準へと提案していく予定である。

両組織とも限られた研究資源を効率的に利用し、人類共通の知的財産である蛋白質基盤データをインターネットを利用して共有していこうという基本姿勢で一致している。グローバルでバーチャルな研究機構が一つ一つの蛋白質の解析状況をタイムラグ無しにトラッキングできる体制が稼働しているのである。

3. 2 三極特許庁調整の努力

1998年11月「ヒトキナーゼ類縁体」が米国特許として成立したが、クレームの実態は機能不明な遺伝子の断片であったため、産業界が有用性に疑問ありと反発する事件があった。バイオテクノロジー関連特許の各国特許庁の運用が異なることが世界的混乱の原因であった。

この事態の収拾にむけて、特許庁、欧州特許庁、米国特許商標庁は、新しいポストゲノム成果物のクレームの態様について取り扱いを明確にして混乱を避けるべく、三極特許庁共同の比較研究を開始した。

当初は遺伝子断片・遺伝子関連・ゲノム研究成果物などが検討の主題であったが、後にリーチスルー・クレームの特許性の検討を経て、蛋白質立体構造関連発明の審査・運用の比較

研究がなされている。これらの文書は公開されており特許庁ウェブサイト[7]からダウンロードできる。

最新の比較研究レポートはが、昨年 11 月に公開された「protein 3-dimensional(3-D) structure related claims[1]」であり現在は和訳（仮）も利用できる[8]。その後、事例集[9]が追加されたが、残念ながら肯定的事例は少ない。コンピュータによる仮想スクリーニングやファーマコフォアを規定したクレームは拒絶されている。数少ない特許性ありの事例は、活性のあるタンパク質の新規な結晶の製造方法および全長タンパク質より有意に活性の高い部分ポリペプチドの例である。

4. むすび：適切な保護の難しさ

特許はそもそも姿形のある発明に対して安易な模倣を防止し、発明者の権利を強く保護してきた。ところが近年は無体物についても特許されるべき事態が生じた。コンピュータのソフトウェアである。ソフトウェアは無体物であるが、以前は発明として認められるために「記録した媒体」という有体物として取り扱っていた。

現在は無体物と認識した上で、クレームには動作するハードウェアをどのように利用するかの記事が必要とされている。たとえばコンピュータ・ソフトウェア関連発明の改正審査基準に関する Q&A[10]などが判りやすいが、これを蛋白質構造データやバイオインフォマティクス成果物に対して適用できないかと議論があるところである。

蛋白質構造データは X 線構造解析や核磁気共鳴分光法 (NMR) を用いて多くの知的生産活動のもとに得られる労力の結晶であるからしかるべき保護があったほうが良いが、構造情報それ自身には特許性はないとの三極の一致した見解により、薬剤の仮想スクリーニングによって得られた化合物群に特許性がないこととの整合性は返って良くなったといえる。

X 線や NMR の構造決定の過程ではコンピュータによる空間の仮想スクリーニングのプロセスが含まれているからである。

他方、蛋白質構造情報を特許として保護できたと想定してその問題点も議論されている[11]。この場合、構造データの複製の容易さ、その電算機内での利用の事実の立証困難性などが指摘されている。この問題は、蛋白質構造情報やそのデータベースが特許権よりかなり弱い著作権でしか保護されないと考えるべき教訓である。インターネット上のサーバにある蛋白質構造情報をブラウザによって閲覧しただけで、コンピュータ内部にはそのデータの複製が自動的に出来てしまうからである。これはオンライン・コンテンツ全般に及ぶ知的財産権保護の共通の課題である。

強力な権利保護の対象となる物質特許を利用するために遺伝子や蛋白質の配列を記載したクレームが出されている。しかしながら、配列は単なる情報の開示とみなされてしまい、現実には特許取得はむずかしい。機能低分子化合物が平面構造式を基に特許されているが、機能蛋白質の三次元立体構造は特許されない。物質特許が難しいのであれば、先に述べたように、コンピュータ・ソフトウェア審査基準に照らして遺伝子というプログラム、その結果生じた蛋白質の構造、あるいは仮想スクリーニング技術としての無体物としての権利化などの解釈があるが、このような解釈論と特許法の運用方法による対応はすっきりとしていない。

知的な創造のサイクルを回転させるための蛋白質立体構造の最適な保護の方法は、強力すぎる特許と弱すぎる著作権との間に設定される新たな枠組みを必要としているのかもしれない。

最後に、演者が開発に関わっている「非経験的分子軌道法による分子動力学プログラム Ab initio FMO-MD[12]」の示すかもしれない未来に触れておきたい。Ab initio FMO-MD は低分子においてすでに実績のある非経験的分子軌道法を力場に置き換え、蛋白質・核酸等の生体高分子に拡張した分子動力学計算プログラムである。現在はまだ水分子を入れての計算は難しいが、蛋白質構造の分子軌道法による折り畳みがあながち不可能とは言えないところまできつつある。もしも、蛋白質がその分子軌道の計算によって配列だけから自動的に精度の良い構造が得られるようになった場合、どうなるのだろうか。究極は酵素等の化学反応機構の時間軸の追跡である。化学反応は任意の力場パラメータを利用する古典的分子動力学では再現不可能な領域である。実は Protein Data Bank に登録されている蛋白質の構造情報は、分子軌道法の 1 点計算をおこなうためだけでも、まだまだ精度不足なのである。

参考文献

- [1] http://www.jpo.go.jp/saikine/tws/project_WM4/WM4_report_start.htm
- [2] http://www.jpo.go.jp/shiryoku/toushin/chousa/pdf/life_science.pdf
- [3] <http://www.isgo.org/>
- [4] <http://www.hupo.org/>
- [5] <http://psidev.sourceforge.net/>
- [6] <http://www1.biz.biglobe.ne.jp/~jhupo/tools-j.htm>
- [7] <http://www.jpo.go.jp/>
- [8] http://www.jpo.go.jp/torikumi/kokusai/kokusai3/pdf/wm4_3d_re_jp.pdf
- [9] http://www.jpo.go.jp/iken/pdf/3d_jirei.pdf
- [10] http://www.jpo.go.jp/shiryoku/kijun/kijun2/pdf/tt1212-045_csqa.pdf
- [11] 平成 14 年度 特許庁産業財産権制度問題調査研究報告書
「ライフサイエンス分野の新出現技術関連発明の保護の在り方に関する
調査研究報告書」平成 15 年 3 月 知的財産研究所
- [12] Yuto Komeiji a, Tatsuya Nakano, Kaori Fukuzawa, Yutaka Ueno, Yuichi Inadomi,
Tadashi Nemoto, Masami Uebayasi, Dmitri G. Fedorov, Kazuo Kitaura
Fragment molecular orbital method: application to molecular dynamics simulation, 'ab
initio FMO-MD.' Chemical Physics Letters 372 (2003) 342-347