

8 ポストゲノム研究成果物の保護のあり方に関する調査研究

近年のポストゲノム研究の進展に伴い、その成果物に関する出願が、従来見られなかった形で行われており、これらの特許性判断基準の早期確立が望まれている。

そこで、本調査研究では、まず、特許対象技術を明確にすべく、ポストゲノム研究の中心技術であるタンパク質立体構造解析及びバイオインフォーマティクスの要素技術を創薬や診断方法への応用を踏まえた上で整理した。次いで、これら技術の特徴である「情報」と「その処理方法」に着目しつつ、想定される主なクレーム（「リーチ・スルー型クレーム^(*)1)」、「機能推定型クレーム」、「ファーマコフォア^(*)2)型クレーム」及び「バーチャル・スクリーニング (in silicoスクリーニング) 型クレーム」に関する法上の論点を抽出・検討し、実施可能要件と機能解析の程度との関係、請求の範囲の明確性、コンピュータ・ソフトウェア関連発明の審査基準との関係等、様々な問題点及びその解決案を提言した。

I 序

ライフサイエンス分野の研究の方向性は、遺伝子レベルを中心としたゲノム研究から、タンパク質に関する情報を中心とした、いわゆるポストゲノム(ゲノム解析以降の)研究へ向かっている。

科学的な成果物は、多くの場合、産業上利用できる発明に応用され得るが、ライフサイエンスの場合は、例えば、あるタンパク質がそのまま医薬として利用できる場合等、特に学術的な研究成果が産業に直結する場合が多い。したがって、ライフサイエンス分野の研究に投資する者も、その成果物が特許権として成立することを期待する場合が多い。

このような状況の下、情報とその処理方法に特徴を有するポストゲノム研究成果物に関連した出願が次々とされるようになったが、それらの情報が従来よりもはるかに多種多様であるため、その特許法上の取扱いが問題となっている。この問題は、具体的には、以下の三つに分けることができる。

第一の問題は、上述の情報を用いたモノ(物質)や方法の「特定」をどう扱うかということである。第二の問題は、バイオインフォーマティクス技術を用いて、これらの情報から得られた「推定」の価値を、実際の実験結果と比べてどの程度重視し得るかということである。そして第三の問題は、「情報」そのものの特許出願、あるいは特徴点が情報そのものにしかない発明をどう取り扱うかということである。

II タンパク質立体構造情報とバイオインフォーマティクス ～成果物とその価値・可能性～

1 タンパク質立体構造解析技術と構造プロテオミクス・プロジェクト

タンパク質は、アミノ酸の1次配列が、空間的に折り畳まれて、立体構造をとることにより、初めてその機能を発揮する。したがって、タンパク質の立体構造解析技術は、そのタンパク質の機能を推定するために非常に有用である。タンパク質の立体構造情報は、病気に関連するタンパク質を対象にすれば、病気の分子機構の解明に結び付き、そのまま医療に直結し得る基本情報となる。さらに、タンパク質の立体構造情報は、病態に関連するタンパク質の機能を調節する医薬品開発のための重要な情報となる。実際、既に始まっている、多くの公的資金援助による国際ゲノム研究コンソーシアム(ISGO:International Structural Genomics Organisation)の形成とともに、医薬品開発において中核的産業となるべくSGX (Structural GenomiX)、Syrrx、Astex等、多くのベンチャー企業が生まれて活発に活動を始めている。

現在のところ、タンパク質立体構造解析の主要な方法はX線結晶構造解析である。次によく用いられるのはNMR(核磁気共鳴)である。これら以外の方法は、かなり特殊であり、例えば、電子線回折法による方法、電子顕微鏡解析法、中性子線結晶回折法等がある。また、コンピュータによる立体構造予測技術も最近進歩している。

タンパク質立体構造解析技術の進歩により、多数のタンパク質の立体構造情報が得られているが、これらは、個々の研究グループがそれぞれの関心に従って得た個別的研究成果

(*)1 基礎的な研究手段の使用により得られる、可能性のあるすべての成果物等が含まれるように記載されたクレームをいう。

(*)2 ファーマコフォア(Pharmacophore)とは、一般に、ある薬理活性を示すために必須の構造的特徴を、複数の官能基と、それらの空間的な位置関係により表されたものをいう。

の集積である。一方で、ゲノム計画は、今や、個々の研究者の関心とは無関係に、ゲノム中の遺伝子のレパートリー全体とそれらの配列を網羅的に解読しようとしている。そこで、これら遺伝子の産物であるタンパク質の立体構造情報に関しても、同様に、個別的な研究とは独立して、あらかじめ効率的に網羅しておけば、タンパク質の機能研究のための極めて有用なインフラとなる。そのために、系統的・網羅的・ハイスループットな立体構造決定を組織的に進めようというのが、構造プロテオミクス(Structural Proteomics)であり、様々な国際的プロジェクトにより、急速に進展しつつある。

ハイスループットな立体構造決定の重要な応用課題の中には、① 新規機能を持つ結合低分子化合物のスクリーニング・設計(創薬におけるリード化合物探索等)、② アミノ酸残基置換によるタンパク質の分子機能の改変(タンパク質工学)、③ cSNPsに伴うアミノ酸残基置換が疾患感受性・薬剤応答性等の表現型に及ぼす影響の解明とそれに基づくテーラーメイド医療への貢献等がある。

また、上記のタンパク質立体構造解析技術を用いた、創薬への応用分野としては、① 機能ゲノミクスとしての分子機能推定、② ホモロジー・モデリングによるタンパク質機能解析、医薬候補化合物のバーチャル・スクリーニング、③ 創薬におけるリード化合物の探索、④ ADME改良のため代謝酵素等とのドッキング・スタディー、⑤ 主としてアミノ酸残基置換によるタンパク質の分子機能の改変、⑥ cSNPsに伴うアミノ酸残基置換が疾患感受性・薬剤応答性等の表現型に及ぼす影響の分子レベルでの解明とそれに基づくテーラーメイド医療への貢献、⑦ 全く新規な構造を持つバックアップ化合物の設計、⑧ 新薬申請等が考えられる。

これらを踏まえて、タンパク質立体構造解析技術の特許保護を考えた場合、① 下流の研究成果物まで権利主張する、いわゆるリーチ・スルー型クレームの妥当性、② 有用性(機能の立証)、③ 立体構造情報自体の保護の必要性、等の問題が十分に議論される必要がある(これら問題点については、主に特許要件の観点から、下記Ⅲに詳述している)。

2 バイオインフォマティクス

バイオインフォマティクスは、もともと、DNAあるいはゲノム情報を扱うための実験室のデータ管理システム、DNAの塩基配列からその構造の特徴を解析するツール、及びそのデータベース環境のことを意味していた。しかし、最近ではバイオインフォマティクスを広義に解釈し、分子生物学、情報処理、統計学、数学を基礎とし、DNAの配列解析はもとより、文献情報処理等の情報の解析ソフトウェア、更に広い意味では、タンパク質の構造解析から化合物探索まで、生物学、医学、及び薬学関連の情報解析にかかわる情報処理すべてを

意味することが多い。したがって、その目的も膨大で多種多様な生物情報を効率よく整理し、解析を通じて情報の生物学あるいは医学的意味を明らかにすることに移りつつある。

IT(Information Technology)環境が整い、研究者は、大量の情報にアクセスできるようになっているが、その反面、人間の能力の限界をはるかに超えた情報処理能力が要求され、計算機に依存せざるを得ない(*3)。バイオインフォマティクスの必要性は正にここにあり、バイオインフォマティクスが、大量のDNAのデータが実験的に解析されてきた、ここ10年に急速に伸びてきた理由もそこにある。

バイオインフォマティクスの特徴としては、① 網羅的な解析結果が得られる、② 他の情報との比較が容易である、③ かなりの情報が公開されている(ただし、一般には未公開の私企業の最新のデータも存在する。)、④ 統合化されたアプリケーション付加が可能である、⑤ 種々のデータベースをリンクした総合情報が得られる、⑥ ソフト、ハード、オンサイト、インターネット等、サービス・ビジネス形態が様々であること、等が挙げられる。

バイオインフォマティクスの要素技術としては、① 全DNAの中での遺伝子領域、転写制御領域の予測、② モデル生物、実験動物の遺伝子の機能解明を伴う比較ゲノム解析、③ DNAの一塩基多型(SNP)による集団遺伝学的な解析、④ DNAチップによる遺伝子のRNAレベルでの発現、遺伝子のネットワーク、遺伝子の探索、⑤ ゲノムからのタンパク質立体構造の予測、⑥ リガンドとタンパク質の立体構造との関係の解明、⑦ タンパク質間の相互作用解析、⑧ 物質と生命機能と関連を見る総合的なパスウェイ解析、⑨ 様々なタンパク質の量の時間変化を見る細胞の機能シミュレーション、等が挙げられる。また、今後重要になってくるのは、それぞれ個別に発展してきた情報解析と実験解析とをいかに融合させるかという技術である。さらに、ナノテクノロジーとの融合ということで、単に生体だけの機能に関してではなく、機械あるいは生体と機械を融合させたような人工の生命ができないかとの期待もある。

これら要素技術の課題としては、① 膨大なデータを整理・統合できるデータベース環境の整備、② エクソン部分や転写制御領域の予測・解析の効率化を達成するための計算アルゴリズムの改良、③ 遺伝子発現プロファイル解析のための遺伝子のネットワーク情報の構築、④ 分子・原子レベルの配置構造や動力学のシミュレーション、分子軌道法等への応用のための計算手法・物理モデルの改良、⑤ 集団遺伝学的手法を用いる際に、少ない臨床データから効率よく精度の高い結果を得るための統計学的なマイニング手法の導入、等が挙げられる。

これらを踏まえて、バイオインフォマティクスの特許保護

(*3) T.K. Attwood & D.J. Parry-Smith, *Introduction to Bioinformatics* (Addison Welsley Longman, Edinburgh Gate, 1999).

を考えた場合、他の生物関連データは、多少なりとも実験に依存しているところ、バイオインフォーマティクスでは、情報処理を多用しており、得られた結果(情報)の出所の区別がつかないという特徴を考慮する必要がある。また、技術の進歩に伴って、今までの常識をはるかに超えた全く新規なものが今後多く発見され、あるいは生み出されると予想されるが、バイオインフォーマティクスの場合には、従来とは全く異なった結果が得られたとき、人工的な計算上のモデルの欠陥による結果なのか、計算のときに入る誤差のせいなのか、あるいは本当に新規な大発見なのか分かりにくいことがある。したがって、この曖昧さを特許法上いかに扱うかが問題になってくる。

Ⅲ 成果物の保護のあり方についての考察 ～特許要件に関する問題点～

A 成果物のクレーム化

1 タンパク質立体構造情報と創薬及びこれら成果物のクレーム化

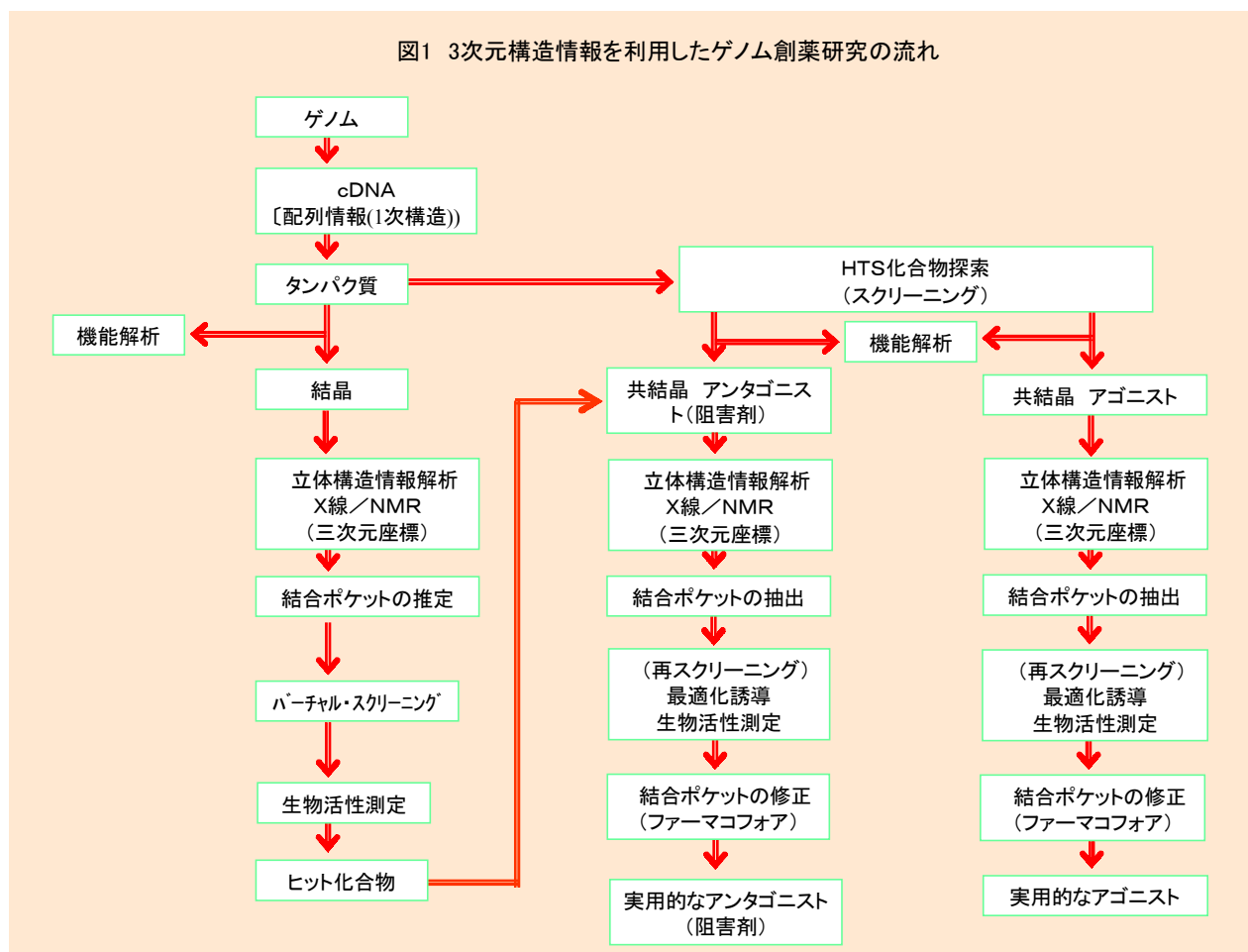
上述したタンパク質立体構造解析技術の進展に伴い、産業界が期待する成果としては、第一に、標的タンパク質へドッキングする分子の探索が挙げられる。すなわち、生物機能を調節するための分子の探索であり、医薬品業界でいえば、創

薬であり、より具体的には、酵素阻害剤、受容体に対するアゴニスト・アンタゴニストの創生である。第二に、より有用な分子にタンパク質を改変するということが挙げられる。特定部位のアミノ酸を変換することにより、あるいは、特定ドメインの構造を入れ換えることにより、そのタンパク質の持つ性質を変え、例えば、生体内の半減期を長くすること等が可能となる。第三に、疾病の診断・予測に役立てること等が挙げられる。

実際にタンパク質立体構造情報を用いて創薬がどのように進められるかについて、遺伝子が取得されてから、結晶構造を利用して、医薬品となる化学物質が創生されるまでの概略を図1に示す。

ゲノム関連科学の進歩に伴い、まず、遺伝子の塩基配列が解明されると、対応するタンパク質のアミノ酸配列が推定され、その後タンパク質の機能解析が行われる。ポストゲノム時代においては、機能が不明な状況においてでさえも、標的分子の姿(構造)が見えているので、その構造にドッキングする分子の絞り込みが可能となり、よりふさわしい化合物へと誘導、絞り込みが可能となる。しかし、実際には多くのハードルがある。まず、機能解明が十分でない段階では、どのタンパク質を標的とするべきなのかを検査し、その標的タンパク質が治療目的としてふさわしいのかを確認しなければいけない(ターゲット・バリデーションともいう)。さらに、標的タンパク質が決

図1 3次元構造情報を利用したゲノム創薬研究の流れ



まっても、タンパク質の立体構造は、一つではなく、少なくとも、生物活性を發揮するとき、活性のない前駆体／不活性型のときとでは、構造が大きく変化することがしばしばである。また、タンパク質に結合する分子の性質によっても、タンパク質の立体構造が大きく歪むことがある。したがって、あるタンパク質を選び、立体構造が解明されると、一つの医薬ができるというようなことはなく、昨今要求されている、医薬品に対する高い安全性等、すべての要件を満足するための創薬は一朝一夕にはならない。

タンパク質立体構造を含んだ特許クレームの事例を、既に公開された特許の例を中心に紹介すると、以下のようになる。

① タンパク質結晶自身に関するクレーム:

「タンパク質の配列あるいは名称とその結晶」としか特定していないもの、結晶格子、すなわち、分子のパック状態を示したものの、X線結晶回折から得られるパラメータ(1/2θ値)、回折像を解いた結果の立体座標、X線回折像そのもので表現されたもの、等;

② 活性部位、あるいは結合ポケット関連について、活性部位にかかわるアミノ酸残基を記載したクレーム:

その「アミノ酸残基の座標」、あるいは「相互の距離」を特定したもの、活性部位に結合する分子を用いて、「活性部位のアミノ酸残基を座標で示して、それと水素結合できる特定官能基を有する分子」、「結合する分子の特定官能基間の距離」、「結合ポケットの許容空間座標」、等;

③ これらの応用として、「構造座標を利用した結合分子の同定方法」、「構造座標で特定される化合物を用いた治療方法」、「立体構造を取り込んだ分子表示のためのコンピュータ・システム」、「立体構造で特徴付けた酵素活性の阻害方法」といったクレーム;

④ 「原子座標を記録した、コンピュータ読み取り可能な記録媒体」、「化合物情報を蓄積したデータベース」等のクレーム;

⑤ 直接立体構造を解析したものではなく、(特定タンパク質への)結合分子をたくさん合成し、それらを重ね合わせて導き出された構造(ファーマコフォア)により特定される化合物に関するクレーム(ファーマコフォア型クレームの特許性について

では、下記Ⅲ B 2項で詳述している);

⑥ 極端に広いマーカッシュ形式による構造特定に、立体構造による特定を加えた用途(治療剤)クレーム。

2 立体構造情報とタンパク質の把握、診断方法への応用

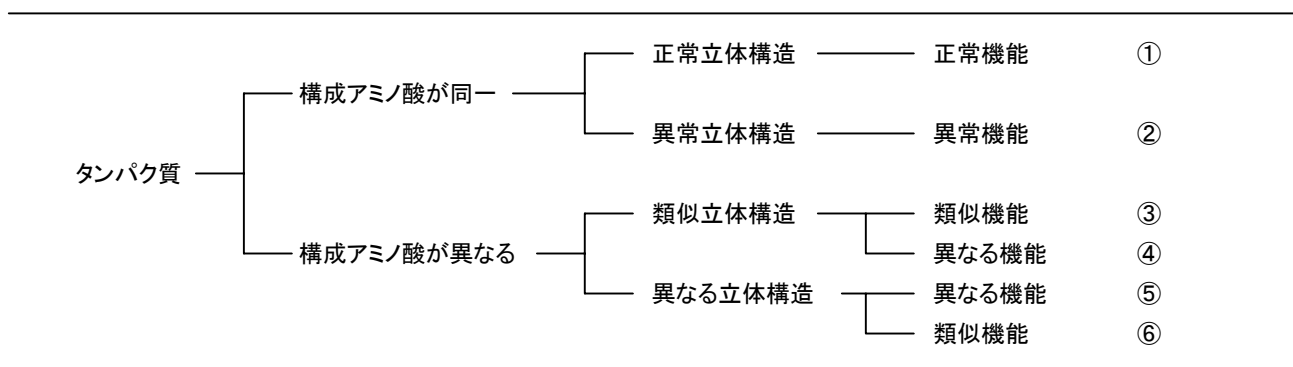
タンパク質の立体構造とその機能との関係を類型化すると、表1の①～⑥に大別できる。

タンパク質の立体構造からタンパク質の機能を推測する際には、表1の②と③、④の場合に注意を要するであろう。③の場合は、構成アミノ酸は異なるが、類似の立体構造を有し、類似の機能を示すと推測されるタンパク質群である。現段階では、立体構造の特徴に基づき、例えばスーパー・ファミリーといわれるセリンプロテアーゼに属するタンパク質や7回膜貫通型タンパク質がレセプターである等の大別分類は可能であるが、実際の薬理学的機能まで把握することは困難である。さらに、近年、未成熟型タンパク質の1次構造や立体構造等に関する情報だけではタンパク質を正確に把握することはできず、翻訳後成熟型タンパク質の立体構造を含めた情報が、その機能を把握するために不可欠な要素であることが明らかにされている点を考慮することが必要である。また、特に④のように、類似の立体構造を有するにもかかわらず異なる機能を有するタンパク質も考えられる点を考慮する必要がある。したがって、立体構造からタンパク質を把握することは、ある程度可能であるが、科学的実験により実証されることが重要であろう。なお、異なる立体構造を有していて、類似の機能を示すタンパク質の例⑥はほとんど知られていない。

また、これまでゲノム科学で論じられている、構造と機能との類似性に関する定義は極めて曖昧であるため、機能が推定されたタンパク質の特許要件を判断するためにも、構造と機能との類似性の判断基準の検討が待たれる。遺伝子やタンパク質の配列相同性と同じように扱うことができるかが検討課題といえよう。

近年、正常なタンパク質のプロセッシング経路を経た後、構成成分のアミノ酸には差異がないが、タンパク質の立体構造

表1 タンパク質の立体構造と機能



の違いにより代謝が阻害されることに基づく疾患(コンフォメーション病)が明らかにされてきた。プリオン病やアルツハイマー病がその例であり、上記②に該当する。

今後、タンパク質の構成成分は正常であるが、ミスフォールディングにより異常な立体構造を形成したこと、あるいはタンパク質分子の異常会合によって異なる分子複合体を形成したことに基づくコンフォメーション病が発見され、それらの立体情報が集積されていくと予想される。このような立体情報を活用した診断法として、ポジトロン・エミッション断層撮影法(PET)、蛍光染色測定法、免疫測定法あるいは電顕測定法等の各種方法が開発され、これらを駆使して予防医学に貢献することが期待される。当然、コンフォメーション病の治療法、予防法あるいは診断法に関する新しいタイプの特許出願の出現が予想される。

遺伝子診断と同様に、タンパク質立体構造診断を可能ならしめるには、多様な疾患関連タンパク質の正常立体構造情報と共に異常立体構造情報の蓄積が必要である。これらの情報を活用することにより、異常な立体構造を有するタンパク質に親和性を示す低分子化合物やタンパク質チップ等の開発が待たれる。

B クレームの特許要件についての考察

1 リーチ・スルー型クレーム、機能推定型クレームの特許要件

ゲノム時代以前における創薬研究は、疾患メカニズムが解明されたターゲットに基づくアプローチが主流であり、医薬品となり得る化合物のスクリーニングも*in vitro*、*in vivo*のいわゆるwetな実験系によるスクリーニングが主流であった。ところが、ポストゲノム時代においては、バイオインフォーマティクスの技術の普及により、創薬のターゲットとなり得るタンパク質が大量かつ迅速に特定されるため、創薬研究プロセスそのものも変化してきた。

このような創薬研究プロセスの変化に伴って、医薬品関連分野の特許出願のクレームも明らかに変化してきた。従来のようなマーカッシュ形式の化合物クレームによる特許出願だけではなく、スクリーニング方法の使用により選別されるすべての化合物が包含されるようなスクリーニング方法特定型クレーム(リーチ・スルー型クレームの一つといえる)を記載した特許出願も多々なされている。

また、公知タンパク質等との配列や立体構造の類似性のみに基づいてタンパク質等の機能を推定した、いわゆる機能推定型クレームを記載した特許出願も見受けられる。

以下に、創薬のターゲットとなり得る新規な受容体タンパク質の立体構造を特定した場合に考えられる典型的なクレーム例を示し、リーチ・スルー型クレームと機能推定型クレームの特許要件について考察する。

[クレーム例]

- クレーム1 図1の原子座標で表されるR受容体。
- クレーム2 R受容体を活性化又は阻害する化合物をスクリーニングする方法であって、当該化合物を同定するのに図1で表されるR受容体の原子座標を利用して行うことを特徴とするスクリーニング方法。
- クレーム3 クレーム2に記載のスクリーニング方法により得られる化合物。
- クレーム4 クレーム2に記載のスクリーニング方法により得られる化合物を有効成分とするR受容体活性化剤又は阻害剤(〇〇治療/予防剤)。

(1) 新規性

クレーム1における原子座標のデータは「物を特定する手段」であり、同一の立体構造が公知でない場合には、クレーム1は新規性を有すると考えられる。しかし、R受容体というタンパク質自身がそのアミノ酸配列等の特定により知られている場合はどうであろうか。一般に、クレームの対象がR受容体という「物」である限り、R受容体が公知である場合に、その立体構造を単に原子座標で特定したとしても、新規性を有さないと考えられる。

一方で、公知タンパク質の立体構造を結晶から解析した場合において、公知状態と、解明した状態とでの構造的差異を、出願人が明確にし、物として違うことを明確にした場合は、新規性が認められ得ると考えられる。

また、立体構造間の同一性判断についての基準作りが必要になる。測定値は、条件により変化し、また誤差を伴うことは当然のことであるから、実質的に同一と考えるべき範囲の認定が問題となるからであり、解析の精度(分解能ともいう)の異なる結果は、特許法上の異なるものとするべきかが問題となるためである。その場合、原則として、後の出願者が、誤差や条件を加味しても、当該出願人の発明に関連する立体構造が、公知(先願)立体構造に比べて意味のある構造の違いを有することを明確にしなければいけないであろう。

クレーム3は、新規物質に関するクレームであるため、公知化合物を含まないようなクレームとする必要があるが、単にスクリーニング方法のみで特定した物質クレームでは、公知化合物が包含される蓋然性が高く、新規性を満たすのは難しいと考えられる。したがって、クレーム3については、新規性を確保するためには、スクリーニング方法以外の化合物を特定する他の要件が必要であると思われる。

(2) 進歩性

R受容体のある立体構造が既に公知であり、クレームされたR受容体の立体構造がそれとは異なる場合に、クレーム1の進歩性が問題となるが、一般的に、当業者が通常の知識を利用しただけでは、容易にクレーム1の立体構造を有するタンパク質を得ることができず、そのタンパク質により得られる

効果が当業者にとって予測しがたいものであれば、進歩性を有すると判断できる。

現在では、25～30%の配列ホモロジーがあれば、立体構造の推定が可能といわれている。したがって、立体構造情報のみが実質的な相違である場合には、例えば、タンパク質間の配列ホモロジーを一つの指標として、立体構造の予測可能性、立体構造情報の取得可能性を判断するという基準を適用することも考えられる。しかし、上記表1に記載されているように、立体構造情報そのものは、特定の具体的な用途と一義的に結び付くものではないため、当該基準の適用については十分に検討する必要がある。

その他のクレームに関しては、進歩性のみが独立して問われるケースよりも、むしろ実施可能要件・明確性等と関連して問われるケースが多いと思われる。

(3) 実施可能要件・明確性等

クレーム1に関して有用性(産業上の利用可能性・実施可能性)が示されれば、そのままクレーム2から4の有用性も示されると考えることが妥当であろう。クレーム1については、原則として、R受容体の特定機能が、実証又は科学的裏付けに基づいて明らかにされていることが必要である。しかし、R受容体の立体構造が得られた場合、データベース^{(*)4}を検索し、他の受容体の立体構造と比較して、機能の推定を行った場合はどうであろうか。アミノ酸配列としてのホモロジーが明確でない二つのタンパク質について立体構造を比較してみたところ、非常によく似ており、なおかつ、分子機能も保存されていたというケースも多い^{(*)5}のは確かであるが、上記表1に記載されているように、立体構造が類似するからといって、必ずしも機能も類似するわけではないことに注意する必要がある。

なお、機能不明の受容体に対するアゴニスト、アンタゴニストを同定する方法が有用性を満たすことはあり得ないので、クレーム1の有用性が満たされない場合には、クレーム2から4の有用性も満たされないと考えられる。

クレーム1の有用性が満たされ、明細書中に、当業者が再現性をもってR受容体を得ることができる程度の記載がなされていれば、実施可能要件・明確性等は満たされると考えられる。

クレーム2以降に関しては、2001年11月のリーチ・スルー型クレームに関する三極特許庁比較研究レポート^{(*)6}の結果を参考にして考えることが妥当と思われる。これによると、クレーム2のスクリーニング方法に関しては、必ずしもその実施例まででは必要とされないが、クレーム3及び4に関しては、三極とも、単にスクリーニング方法のみで特定した化合物、及びそ

の化合物を有効成分とする用途クレームは、いずれも実施可能要件・明確性等を満たさないと示している。ここで、実施可能要件・明確性等に対する拒絶理由を回避する方法として、日本特許庁及び欧州特許庁はいずれも、クレーム範囲を、明細書に記載された範囲の化合物への減縮を要求する。すなわち、スクリーニング方法のみで特定したリーチ・スルー型クレームそのものの成立性を否定しているのに対し、米国特許商標庁は、クレーム減縮以外の回避方法を示している。米国特許商標庁は、明細書中に具体的に開示された受容体のアゴニストが、クレームされた方法により検出又は同定される化合物の構造を代表するものであるということを示すような、客観的証拠の提出により、実施可能要件・明確性等に対する拒絶理由は回避できる可能性があるとして述べている。ここで述べているような客観的証拠の提出は容易ではないとは思われるが、米国特許商標庁においては、スクリーニング方法のみで特定したクレームそのものの成立性自体は否定していない点、すなわち、スクリーニング方法のみで特定した化合物クレームの成立の可能性があると注目している。

2 ファーマコフォア型クレームの特許要件

ファーマコフォアは、ある薬理活性を示すために必須の構造的特徴であり、これにより、薬物が特定の方式で標的タンパク質と相互作用できるようになる。ファーマコフォアは、一般に、複数の官能基とそれらの空間的な位置関係により表される。

最近、標的タンパク質とリガンドとの複合体X線結晶構造解析の結果からリガンドのファーマコフォア・モデルを求め、*in silico*で3次元データベースをスクリーニングし、有力な医薬候補化合物を見いだしたという例が報告されている。最終的に得られる医薬として有用な化学物質は、ゲノム構造科学研究の重要な成果物の一つである。

そして、ファーマコフォア・モデルを用いて3次元データベースを検索した結果得られ得るすべての医薬候補化合物をクレームした出願が見られるようになってきた。このようなクレームは、いわゆるリーチ・スルー型クレーム(上記Ⅲ B 1参照)の一種であるとも考えられ、特許法上種々の問題を生じ得る。

ファーマコフォア・モデルの発見に基づくクレーム例としては、以下のようなものが想定される。

(クレーム例)

クレーム1 ファーマコフォア・モデル(それを記録した記録媒体)。

クレーム2 ファーマコフォア・モデルを利用した、医薬候補

(*)4 例えば、公開されているデータベースとしてプロテインデータバンク(PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>)がある。2002年1月15日現在、17,082の構造が登録されている。

(*)5 横山茂之「構造ゲノム科学がめざすもの」実験医学19巻930-933頁(2001)。

(*)6 http://www.jpo.go.jp/saikine/tws/report/report_start_page.htm

分子のスクリーニング方法。

クレーム3 ファーマコフォア・モデルにより特定された化合物(クレーム2のスクリーニングにより得られた化合物)。

クレーム4 ファーマコフォア・モデルと、薬理効果との組合せにより特定された化合物(ファーマコフォア・モデルにより特定されたアゴニスト/アンタゴニスト)。

クレーム5 ファーマコフォア・モデルにより特定された化合物を含む、疾患Aの処置剤。

(1) クレーム1,クレーム2の特許性

信頼性の高いファーマコフォア・モデルの提唱は、新規であり、薬剤候補分子をスクリーニングないし設計するための鋳型として有用な技術的知見を提供するものである。しかし、特許法上の視点からは、ファーマコフォア・モデルを見いだしたことは、薬剤分子の構造上の特徴と薬理効果との因果関係の発見であり、構造機能相関に関する自然法則自体ないし情報の提示であると解される。したがって、ファーマコフォア・モデル自体(上述のクレーム1)は、「自然法則を利用した技術的思想の創作」である、法上の発明の概念には含まれない。そして、ファーマコフォア・モデルを単に記録媒体に記録して有体化したのみでは、いまだ自然法則を利用しているとはいえず、やはり、現行特許法上の発明の概念に含まれないと解される。よって、クレーム1に記載されているような対象は、現行特許法上保護されない。

一方、ファーマコフォア・モデルを利用する薬剤候補分子のスクリーニング方法(クレーム2)には、自然法則の利用性が認められ、特許法上の発明として成立し得る。しかし、公知のバーチャル・スクリーニング方法との相異点がファーマコフォア・モデル(データの内容(コンテンツ))のみである場合には、新規性が否定され^(*)7)、保護されないとする見解もある。

(2) クレーム3の特許性

(i) 明確性

当業者であれば、ある特定の化合物が、クレームに記載された物理化学的な構造上の特徴(複数の官能基とそれらの空間的な位置関係)を有するものであるか否か、すなわちファーマコフォア・モデルで特定された化合物クレームの範囲に含まれるかどうかを事前に判断することは比較的容易であるように思われる。したがって、この点では、スクリーニング方法のみによって化合物が特定されている上記Ⅲ B 1のクレーム3より、クレームの記載は明確であるといえるかもしれない。

しかし、クレームの記載は、これに基づいて先行技術との対比を行い、新規性・進歩性等の特許要件の判断がなされるという点においても重要な意義を有するものである。ファーマ

コフォアで特定される場合、審査段階では先行技術との対比が通常大変困難である点には留意すべきである。

また、化合物の特定が、その化合物自体の物理化学的な構造上の特徴のみで完結しておらず、相手方である標的タンパク質の結合ポケットの立体構造等を持ち出して、それとの会合様式でなされている場合は、スクリーニング方法のみによって化合物が特定されている上記Ⅲ B 1のクレーム3と同様に、当業者は特定の化合物がクレームの範囲に含まれるかどうか事前に知り得ず、クレームの記載の明確性が欠如していると判断されよう。

(ii) 実施可能要件

ファーマコフォア・モデルで特定された化合物は、構造的な定義が部分的にはなされているといえる。しかしながら、通常、薬理活性に必須でない他の部分の特定がないため、化合物全体として見ると、構造的な定義がされているとはいえない。したがって、スクリーニング方法のみによって化合物が特定されている上記Ⅲ B 1のクレーム3と同様に、当業者がその化合物を製造・使用できるかどうかの問題になる。

そして、「スクリーニング」が化合物と受容体との客観的な作用であるのに対し、ファーマコフォア・モデルには提唱者の主観が含まれ得る。したがって、ファーマコフォア・モデルの信頼性に関する何らかの裏付け(例えば、取得の経路を明らかにする、実験データを示す等)が必要であると思われる。

また、ファーマコフォア・モデルにより特定がされている場合、クレームに含まれる化合物がすべて製造可能であることをどのように示すかといった問題もある。クレームに含まれる幾つかの化合物についての代表的な製造例が明細書の発明の詳細な説明に記載されていたとしても、そのような製造例に基づいて製造可能であると推認される化合物の範囲と、ファーマコフォア・モデルにより表現される化合物の範囲とは一致しないであろう。

なお、従来、化学物質発明の本質は、新規で、有用、すなわち、産業上利用できる化学物質を提供することにあるとされ、その成立が認められるためには、明細書において、その化合物が化学構造式等によって確認され、製造可能性が示され、用途発明の場合ほど厳格な立証は要求されないが、信頼性のある有用性(産業上の利用可能性)が開示されていることが必要であるとされてきた。化合物(化学物質)としてクレームされている限り、特許を受けるために、このような要件を課すことは妥当であると考えられる。明細書中に、クレームに含まれる代表的な化合物を実際に製造した例や、そのようなファーマコフォア・モデルを有する化合物に意図した有用性があると当業者が信じるに足るような記載が全く含まれないような場合は、実施可能要件の問題と同時に、産業上利用することができる発明として、そもそも成立していないという

(*)7 「特許・実用新案 審査基準」 第Ⅶ部 第1章 コンピュータ・ソフトウェア関連発明 2.3.6 (2)。

判断も成り立つ。

(iii) 新規性・進歩性

一般には、ファーマコフォア・モデルにより特定される化合物は、従来の化学構造により特定された化合物との対比が困難であり、公知の化合物を含むか否かは十分検討されずに出願される場合が多いであろうし、また、クレームの範囲に公知の化合物を含む蓋然性が極めて高いと考えられる。

(3) クレーム4、クレーム5の特許性

ファーマコフォア・モデルに関し、「ファーマコフォア・モデルにより特定された化合物を含む、疾患Aの処置剤」のような、いわゆる用途クレームとして表現したクレーム5であれば特許性があるとする見解がある。ファーマコフォア・モデルがある構造と薬理効果との関連性の発見により見いだされるものであることを考慮すると、構造上の特徴と薬理活性(用途)との双方が何らかの形でクレーム中に記載されることは、発明の本質的部分(技術思想)を明確にし、権利範囲を発明者の認識した範囲とするためにも適切であると思われる。

他方、クレームに含まれる化合物が新規であることを前提に、クレーム4についても薬理効果による特定を認めてもよいと思われる。現在、審査段階では、「抗癌性を有する化合物X」なるクレームの記載は、抗癌性は特定の化合物Xの固有の性質であるとする、「抗癌性を有する」なる記載は、物を特定するのに役立つおらず、このクレームは「化合物X」そのものを意味していると解されているが^(*)8)、ファーマコフォア・モデルにより特定された化合物は、部分的には構造的な定義がされているが、全体としての構造は特定されていない(全体構造を決めないところに、むしろ本質がある)ため、クレームに含まれる広範な化合物の中には、意図した薬理効果を有さないものもあり得る。したがって、特定の薬理効果を有するとの特定が、発明の範囲を区画するのに役立つといえるのではなかろうか。

3 バーチャル・スクリーニング発明の特許性

バーチャル・スクリーニング方法(*In silico*スクリーニング方法)のクレーム例としては、以下のようなものが挙げられる。

(クレーム例)

「特定の3次元形状の原子座標が第一記憶手段に入力されるステップ、候補化合物の原子座標が第二記憶手段に入力されるステップ、〇〇することによるポケットに結合する化合物の選択が〇〇手段により行われるステップ、を含む癌治療薬候補のスクリーニング方法。」

我が国におけるコンピュータ・ソフトウェア関連発明は、「その発明の実施にソフトウェアを必要とする発明」として、「コン

ピュータ・ソフトウェア関連発明審査基準」において定義されている。この定義に従えば、コンピュータ・ソフトウェア関連発明には、従来のコンピュータ・ソフトウェア関連発明の他、ソフトウェアを必要とする限り、金融方法等を含むビジネス・モデル発明やバーチャル・スクリーニングを含むバイオインフォーマティクス発明等、様々な分野の発明が含まれることになる。上記のバーチャル・スクリーニング発明についても、「コンピュータ・ソフトウェア関連発明審査基準」の下、特許性が判断される場合がある。

この審査基準によると、クレームされた発明と公知の引用発明との相違点がデータの内容(コンテンツ)のみである場合は、発明の新規性が肯定されることはない^(*)9)。つまり、上記クレーム中、原子座標で表されるデータ・コンテンツのみが新しい場合には、新規性がないと判断される可能性がある。

ただし、上記Ⅲ B 1、2に記載したとおり、原子座標等で表されるデータ・コンテンツそのものについては、特許保護が得られないこと等を考えると、立体構造の解析に対して投資を行った者が、引き続き開発を行えるようにする、あるいは、適切な相手にライセンスを供与して金銭的リターンを得られるようにするために、バーチャル・スクリーニング・クレームの特許性を認めるべきだという意見も存在する。このためには、保護対象の拡大等の一般論のみならず、有用性(実施可能性、産業上の利用可能性)や新規性・進歩性等の種々の観点から、バーチャル・スクリーニング発明の本質をとらえ、現行法の枠内で、特許保護に値するバーチャル・スクリーニング発明と、そうでない発明との線引きを検討することも必要であろう^(*)10)。

IV まとめ

1 タンパク質立体構造情報とバイオインフォーマティクス

構造ゲノム・プロジェクトにおいては、研究成果の積極的な公表を行っており、公的機関が取得した構造情報については、情報が取得されてから6か月後に当該情報を公開することとされている。研究成果を広く公表すること自体は、公的機関の公共性の要請からも望ましいものではある。しかしながら、当該構造情報が財産的価値を有するものであることから、当該構造情報の取扱いには十分に留意することが求められる。

具体的には、① 立体構造情報の公表までの秘密保持、② 立体構造情報を用いた機能解析研究の成果の取扱い、③ 立体構造情報自体の知的財産としての保護等に留意するこ

(*)8) 前掲注7 審査基準 第Ⅱ部 第2章 新規性・進歩性 1.5.2(2)②例1。

(*)9) 前掲注7 審査基準 第Ⅶ部 特定技術分野の審査基準 第1章 コンピュータ・ソフトウェア関連発明 2.3.6(2)参照。

(*)10) この「線引き」については、コンピュータ・ソフトウェア関連発明の中でも、バーチャル・スクリーニング発明における自然法則の利用の重層性に着目し、技術の本質が自然法則を利用している発明とそうでない発明とを分けて、線引きすることが可能ではないかという具体的な提言が、本調査研究の報告書である(財)知的財産研究所『ポストゲノム研究成果物の保護のあり方に関する調査研究報告書』130-140頁(財)知的財産研究所、2002)に詳述されている。

とが求められている。

上記の①及び②については、原則として、契約における対応にゆだねられることとならざるを得ないが、③については、秘密保護がなされている限りにおいて、立体構造情報を営業秘密(トレード・シークレット)としての保護を図ることが可能である。

また、立体構造情報が公表された後は、営業秘密の保護要件を満たさなくなることから、立体構造情報をデータベース化し、データベースとして保護を図ることが考えられる。我が国においては、データベースとしての創作性(情報の選択や体系的構造)があるものについては、著作物として著作権法の下で保護を行うことが可能であるが、情報が単に集積されただけのデータベースは、創作性が認められないことから、著作物に該当しないため、著作権法では保護がなされない。しかしながら、後者のデータベースも財産的な価値を有するものであるため、それらの情報自体を保護するための法制度の検討を行うことも必要であろう。

バイオインフォマティクスについては、技術開発が急速に進んでおり、現時点においては、特に経験的な知識の集積がない領域については、バイオインフォマティクスの技術のみでは、タンパク質の機能や立体構造の推測を行うことは困難であるとされている。しかしながら、技術開発の進展により、タンパク質の機能や立体構造の推測がより容易となるとされていることから、特許要件との関係についても、技術開発の進展との関係を十分に考慮する必要がある。

2 特許要件に関する問題点

(1) 原子座標で特定されるタンパク質の特許性

原子座標で特定されるタンパク質の特許性(新規性、進歩性)については、従来の考え方をそのまま適用することの是非についての検討を充分に行うことが求められている。

新規性については、① 立体構造の同一性の判断の困難性に基づく新規性の判断、② タンパク質自体が1次配列等により公知である場合の新規性の考え方等について、十分な検討を行うことが必要であろう。

また、進歩性についても、① タンパク質の立体構造が新規である場合の進歩性の判断、② 安全性の証明、薬効の相違等の進歩性の判断要件、③ クレームの記載形式との関係等について、十分な検討を行うことが必要であろう。

(2) *In silico*スクリーニング方法により特定された化合物の特許要件

*In silico*スクリーニング方法により特定された化合物の特許要件については、公知化合物を明確に排除することや、特定の活性を有する化合物の特定等の観点から、クレームの記載要件について十分な検討を行うことが必要であるとともに、クレームの記載要件の検討に際しては、当該クレームの実施可

能要件についても十分な検討を行うことが必要であろう。

(3) 機能推定・構造推定型クレームの特許要件

ポストゲノム研究の成果を特許として保護する場合の機能推定型クレーム又は構造推定型クレームに関する特許要件のうち、一番問題となるものは有用性(産業上の利用可能性、実施可能性)及び明確性である。

具体的には、① 有用性を判断する際の機能推定の基準、② 立体構造解明による用途解明の有無(程度)、③ バイオインフォマティクスにおける有用性の考え方、④ 技術の進展と有用性及び進歩性との関係、⑤ 相同性や構造のホモロジーと実施可能性、明確性等の多くの観点について、十分な検討を行うことが必要であろう。同様に、機能推定・構造推定型クレームの進歩性についても、種々の観点から検討を行うことが必要であろう。

(4) ファーマコフォア型クレームの特許性

ファーマコフォアは、特定の薬理活性を示すために必要とされる構造的特徴であるが、特許法においては、単なる情報の提示にすぎないものは特許性が否定される。このため、ファーマコフォア・モデルを利用する薬剤候補分子のスクリーニング方法であっても、公知のバーチャル・スクリーニング方法との相違点がファーマコフォア・モデル(データの内容)にすぎない場合は、特許性が否定される可能性があると思われるが、ファーマコフォア・モデルであるデータ自体に財産的な価値が認められることは事実であることから、特許による保護の可能性のみならず、他の知的財産としての保護の可能性についても検討を行うことが必要であろう。

また、ファーマコフォアを有する化合物というクレームには、公知の化合物や実際には作ることができない化合物が含まれる可能性もあることから、クレームの記載形式についても、明確性や実施可能性等の観点から十分な検討を行うことが必要であろう。

(5) 「情報」の保護について

ポストゲノム研究の成果物の多くは「情報」の形を有することから、特許法における「情報」の保護に関する広範な議論を行うことが必要であろう。

ポストゲノム研究の成果物には多くの「ソフトウェア」が含まれることから、それらを「物」や「方法」の形で保護することを模索するよりも、「情報」そのものを知的財産としてとらえ、特許法における保護を行う方が妥当であるとの意見もあることから、「情報」の保護の在り方について、広範な観点から議論を行うことが必要であろう。

具体的には、特許法における保護対象の拡大という、制度改革を必要とする事項についても、中長期的課題として検討を行う必要があるが、とりあえずは、クレームの記載形式等についても、ガイドラインの策定や事例集の作成等、運用面における一層の検討を行うことが必要であろう。

また、「情報」の中にも、InformationやKnowledgeに相当するものや、単なるDataにすぎないもの等、種々の性格のものが含まれることから、「情報」一般の保護というよりは、個々の「情報」の性格に応じた保護の在り方について具体的な検討を行うことが必要であろう。なお、「情報」そのものの保護を議論する際には、「産業上の利用可能性」や「有用性」等の特許要件についても、従来の「ハードウェア」を想定した運用をそのまま適用することの是非について検討を行うことが必要であろう。

さらに、ポストゲノム研究の成果物は、「データベース」の形を有することも多いことから、「データベース」の保護についても、著作権法における保護及び不正競争防止法における「営業秘密」としての保護の現状と課題について検討を行うとともに、「データベース」保護法の必要性についての検討を行うことも必要であろう。

(6) 特許権の権利範囲及び権利行使上の問題点

ポストゲノム研究の成果物を特許で保護する場合に、特許権の権利範囲や権利行使上の問題も存在している。

一例を挙げれば、特許法においては、製造方法と単純方法では特許権の効力が異なることから、*in silico*スクリーニング方法を、製造方法とするのか、単純方法とするのかによって、特許権の効力(物にまで及ぶか否か)が異なることとなる。スクリーニング方法は、一般的には単純方法であると考えられるが、そのように考えると、権利行使の観点からは、スクリーニング方法の特許の有効性に疑問が生じることとなる。スクリーニング方法を製造方法と考えることには、スクリーニング方法の性格や効力の観点から問題がないわけではないが、侵害の立証の容易性等の有効な権利行使の観点から、特許権の権利範囲についても検討を行うことが必要であろう。

このほかにも、ポストゲノム研究の成果を特許として保護する際には、特許保護を行うことにより、研究活動に重大な支障を与えることも懸念されていることから、特許法69条に規定されている「試験研究」の解釈を始めとする特許権の権利範囲や権利行使上の問題について、種々の観点から総合的に検討を行うことが必要であろう。

(担当: 研究員 増岡 国久)

