

# 発酵関連技術の進展とその生産細胞の保護



会員 河部 秀男

## 要 約

発酵および発酵から派生した関連技術の中で、食品、医薬品、燃料等有用物質を生産する微生物細胞、動物細胞等生産細胞の持つ技術的意義は大きい。嘗ては土壌菌の採取から始まった生産細胞の構築も、今では遺伝子工学やゲノム編集技術で、ターゲットとなる有用物質を生産する細胞を工学的に構築することも可能である。このように細胞は重要な有用物質の生産装置でありながら、機械的生産装置と異なり特許の保護対象として認められるのは遅く1980年前後であった。その一方で生産細胞は自己増殖可能な有体物であり、中世から取引の対象になるとともに、独自の有体物管理の考え方が適用されてきた。

今回は、生産細胞の特許保護と有体物保護に関して過去の著名な発酵技術に関する発明とその特許を検証しながら微生物細胞の特許保護が可能になった道筋を説明し、現時点における生産細胞の保護に関する実態と課題を、特許保護と有体物管理の2つの面から説明する。

## 目次

1. 緒言
2. 発酵技術の知財保護との係わり
3. 発酵関連技術とその生産細胞の保護の歴史
4. 生産細胞の特許保護の要件
5. 特許微生物の寄託制度
6. 生産細胞の特許出願に伴うリスク
7. 生産細胞の有体物としての保護
8. 生産細胞の保護に関して

## 1. 緒言

発酵およびそれから派生した技術を、培養細胞を利用して有用物質を生産するプロセスと考えた場合に、有用物質として、新しい化学構造や医療効果を持った抗生物質を生産する細胞、アミノ酸や核酸等工業的に多彩な用途を持った生体内物質を大量に生産する細胞等、生産細胞の持つ技術的意義は大きい。昔の生産細胞は自然界に存在する微生物のスクリーニングから得られていたが、今では細胞を変異処理により生産能力を増大させたり、細胞に遺伝子を組込んでバイオ医薬品を生産させる等、人為的な創作により新たな生産細胞が開発されている。このため新たに創出した生産細胞の特許保護は、バイオ産業の技術保護として重要な問題であるが、生産細胞は機械的な生産装置と異なり自己増殖が可能な有体物であり、それ自体が取引対象

ともなるので、特殊な性質を持った有体物としての保護も重要である。

発酵関連技術として、細胞の生産する製品は多彩であるが、現在、医薬品だけを見ても世界の医薬品市場の、約3割近くが細胞から生産されるバイオ医薬品であると言われており、細胞が生産装置として経済的にも重要な役割を果たしている。今回、“生産細胞”の保護について、有体物としての保護と知的財産権としての保護の2つ面から説明させていただく。また、今回の寄稿にあたり編集委員の皆様から、私が発酵技術の知財保護と係わってきた経緯とともに発酵についての身近な技術の解説を求められたので、本稿の前半では発酵技術に関連する発明が歴史的にどのようにして保護されてきたかを検証し、後半では生産細胞の特許保護と有体物管理の現状と課題を説明する。

## 2. 発酵技術の知財保護との係わり

筆者が発酵技術の特許保護を知ったのは、大学生時代に外部講師として微生物薬品化学を担当されていた大村智先生の講義の中であった。授業の内容は抗生物質の構造活性相関が中心であったが、微生物の特許による保護の難しさを始め、発酵工場における有体物としての細胞の流出の危険性などの話を面白おかしく教えていただいた。イベルメクチンのリード化合物、ア

ベルメクチンの特許<sup>(1)</sup>が公開される直前の時期で、協力企業との関係で特許の公開までは化学構造は開示できないとされたうえで、アベルメクチンの駆虫作用について教えていただいた。大村先生の伝記<sup>(2)</sup>を読むと、当時は北里研究所を支えてきた抗生物質の特許ライセンス収入が終了して行く時期で、副所長である大村先生としても苦しい時期であったらしい。それだけに日本ではマーケットの無い駆虫薬に関するメルクとの共同研究に期待されていたのだと思う。当時、薬学部で講義の中で特許の話など殆ど出ない中で、後にグローバルヘルスへの貢献を理由としたノーベル医学生理学賞受賞者<sup>(3)</sup>に、微生物の知的財産管理の難しさや進行中の産学連携のテーマを教わったことは、一件ミスマッチな感じがするが、今になって思えば、グローバルヘルスに役立つ医薬品の創出には、産学連携や特許制度を良く理解する必要があることを第一線の研究者の立場から教えていただいたと思う。

大学院時代はヒトタンパク質の大量入手が難しい時代であったため、植物由来のタンパク質の機能と構造について研究していたが、次世代の医薬品は組換え細胞の培養により量産するヒトタンパク質が重要になると考え、工業レベルでのバイオ医薬品生産を目指していた旧協和発酵工業に就職をした。低分子医薬品による成人病治療薬が商業的にもはやされていた時代であったため、研究面でのこの志望は受け入れられなかったが、平成元年から特許部に配属されて以来、黎明期のバイオ医薬品訴訟はもとより、発酵技術およびその製品関連分野の知的財産権に携わってきた。一般財団法人バイオインダストリー協会、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合等にも勤務し、現在は遺伝子関連特許の草分けとなった特許事務所に勤務している。

### 3. 発酵関連技術とその生産細胞の保護の歴史

歴史的に古くから伝承されている発酵技術として日本酒の製造技術が挙げられる。日本酒は並行副発酵という2形式の発酵反応により生産される。具体的には発酵槽の中に蒸米の炭水化物とそれを糖に分解する麹菌〔コウジカビ *Aspergillus oryzae* 等〕と麹菌により分解された糖をアルコールと二酸化炭素に変換する酒酵母（出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae*）、および水を加えて醸造し生産される。古来酒酵母の方は偶然酒蔵で得られた蔵酵母を酒屋の秘伝の技術の一つとして酒蔵毎に伝承されていたらしいが、麹のほうは鎌倉時

代から麹屋が麹菌を種麹として製造する技術を習得し、麹を酒造りに必要な材料として酒屋に販売していた。鎌倉時代に急速に発展し技術力と経済力を持った酒屋は、麹の生産もできるようになったが、京都の北野にある麹屋の同業者組合である麹座は酒造りを課税対象とする足利幕府と手を組み、麹の独占販売権を得て、酒屋による麹菌生産とその販売を禁止させた。当時の麹は包装袋に足利幕府が付与した木版で許可を示す印を押して販売されていたという。今で言えば、自己増殖可能な麹を独占的に製造販売する権利、販売した麹の目的外使用、増殖、および第三者への販売を禁止する権利を、政府から得ていたのである。更に幕府により麹室と呼ばれる酒屋の麹生産設備は破壊されたというから、違反行為の差止と違反を予防する措置まで履行されていたことになる。やがてこの麹の保護政策に不満を持つ酒屋は延暦寺と手を組み足利幕府への強訴を行い、幕府の勢いが内乱で衰えていたこともあって、幕府が麹座の独占権を廃止したが、今度はこれに抗議した北野麹座が北野社に立て籠もり、武力抗争に発展した。1444年5月14日の文安の麹騒動と呼ばれる事件である。もちろん当時の人々が、科学的に麹が微生物細胞であること認識していたわけではないが形態から繁殖するかびが関与することは認識していたのだろう。自己増殖可能な生産材料の独占的製造販売権と購入者による目的外使用の禁止に関する政府の保護を巡って、室町時代の日本において武力抗争があったことは、中世の日本でも自己増殖可能な有体物に関して作成者の権利意識が高かった点で面白い。一方ほぼ同じ時期にイタリアのベネチアでは発明の特許制度による保護が産声を上げている。15世紀の日本で麹の独占的製造販売権の付与、即ち今で言う知的財産の保護が行なわれていた頃、ベネチアでは優れた装置等の発明を創出した者に対して、一定期間独占的に実施させる権利を付与するという特許の保護制度が開始された。ただ、生産細胞が特許制度で保護されるようになるには更に500年の歳月を必要とした。

微生物の存在は顕微鏡技術の進化に伴い明らかになり、17世紀にオランダのAntonie van Leeuwenhoek（レーウエンフック）が手製の顕微鏡で酵母を発見した。その後発酵と生産細胞の関係を科学的に検証したのは19世紀の、フランスのLouis Pasteur（パスツール）であり、アルコールや酢酸が微生物から生産されることを証明した。ただ、発酵の父とも呼ばれるパス

ツールの生み出した特許発明はより実用的な発明で、ビール、ワイン、乳製品を低温加熱することにより腐敗菌を死滅させる保存方法を開発した。パスツール効果として知られる保存法であるが、この発明は米国にも特許出願され1873年1月28日に米国特許庁からUSP135245<sup>(4)</sup>として特許が付与された。そのクレームは以下の通りであるが、クレームの中に酵母細胞は記載されていない。

“What I claim as new in the process of brewing or in the manufacture of beer is-Subjecting the wort to a process for the expulsion of the air and cooling it off, substantially as and for the purposes set forth.”

ほぼ同時期にドイツではRobert Koch (コッホ) が炭疽菌、結核菌、コレラ菌を発見し、細菌の純粋培養や染色の方法を改善し、細菌培養法の基礎を確立した。パスツールやコッホの活躍により、細胞培養と発酵研究の基礎が構築されていったが、発酵技術が大きく進歩したのはパスツールの特許から約40年後の第二次世界大戦中であった。

英国の外科医 Alexander Fleming<sup>(5)</sup> (フレミング) は、第一次世界大戦の従軍中、多くの兵士が負傷した傷口から細菌が進入した感染症により死亡する経験を体験した。戦後、黄色ブドウ球菌に抗菌作用を持つ化学物質の探索を行っていたところ、偶然黄色ブドウ球菌のコロニーの青カビ (*Penicillium*) が生えた部分は細菌の生育が阻害されていることを見つけた。フレミングは青カビ培養液の生産物に培抗菌作用があることを確認、1929年にこの抗生物質をペニシリンとして発表した。

ペニシリンは精製が難しく長く研究が停滞していたが、英国で Howard Florey<sup>(5)</sup> (フロリー) が少量のペニシリンを用い1940年に動物で、1941年には僅か数名の人で感染症に効果があることを確認した。ただ、当時の英国は戦禍でペニシリンの量産化研究など行える状況ではなく米国に支援を求めた。1941年日本軍の真珠湾攻撃により参戦した米国は、陸軍が中心となってペニシリンの大量生産に大規模な支援を行なった。その結果、イリノイ州米国農務省研究所の Andrew J. Moyer (モイヤー) は、ペニシリン生産菌の培養培地に Corn Steep Liquor を加えると生産量が500倍に増加することや生産効率の最も良い菌株として *Penicillium notatum* を発見した。この発明を中心に全米で21社が参加してペニシリンを量産し、1944

年6月のノルマンディー上陸作戦の際には2300万ダースのペニシリンが準備されたという。この結果、戦場で負傷した多くの若い兵士の命が救われた。

モイヤーの発明は、1944年4月8日に“Method for Production of Penicillin” という発明の名称で、特許出願され、その継続出願が USP2442141<sup>(6)</sup>、USP2443989<sup>(6)</sup> として成立した。USP2442141 のクレーム1の内容を見ると“A method for producing a penicillin-producing mold in contact with an aqueous nutrient medium containing assimilable carbon source and containing from 5.0 to 150 g of degraded proteinaceous material per liter of medium, a portion of the assimilable carbon source being added at the beginning of the incubation period and additional increments thereof being added during the period to compensate for that used up by the mold, the total amount of assimilable carbon source used being from 5.0 to 150 g per liter of medium.” という培養方法の特許であり、クレーム2で“The method of claim 1, in which the proteinaceous material is corn-steeping liquor.” と発明の特徴を明確にしている。ただ、本稿の主題である生産細胞に関しては penicillin-producing mold として明細書中 *Penicillium notatum* 等 *Penicillium* 属に属する菌種を例示しているが、*Penicillium notatum* を発明の特徴とはしていない。

一方、同じ米国ニュージャージー州ラトガース大学農学部で1920年代から土壌菌の分離研究を行っていた Selman Abraham Waksman<sup>(7)</sup> (ワクスマン) も、第二次世界大戦が勃発した1940年以降は医薬品供給が必要になると考え、採取した微生物が病原菌に対して抑制効果があるかどうかを確認するスクリーニング系を作成し、医薬品の探索を行なった。そして、1943年に結核菌に対して *Streptomyces griseus* が抑制することから、ストレプトマイシンを発見した。

この発明は1943年1月19日に特許出願を行ない USP2443485<sup>(7)</sup> として成立した。その内容は、クレーム1~3までは製法クレームでありその中で“A process for the production of streptothrlein comprising cultivating a culture medium inoculated with spores of a streptothrlein-producing strain of *Actinomyces lavendulae*~” と生産菌を放線菌のストレプトマイシン生産株と機能で特定している。また、

クレーム4は物質形式となっており，“As new composition of matter, an organic antibiotic substance.....”と抗生物質を組成物にとらえ、その性質を①溶解性等の物性、②抗菌効果を示す細菌の種類、③他の抗生物質との性質の相違で特定している。なお、強く効果を示す細菌として結核菌と同じグラム陽性桿菌 *Bacillus subtilis* が例示されているので、スクリーニングでは、病原性の無い *Bacillus subtilis* を結核菌のモデルとして使用していたのかもしれない。ちなみにクレーム中の“antibiotic substance”という名称はワクスマンの命名で、今でも広く使われている“抗生物質”と言う医薬用語の語源である。

全米の発酵関連技術の研究者、技術者が団結した研究開発により、驚異的な早さで抗生物質という画期的かつ劇的な効果を持つ医薬品が量産化されていた頃、日本では1943年頃から醸造各社の発酵技術者を集結させて発酵法による航空燃料の量産化研究が行なわれていた。これは戦前からの日本の石油精製プラントの能力ではオクタン価の高い（ハイオク）航空燃料が製造できず、結果としてこれが航空機の性能の低下や故障の多発による可動率の低下を招いたからである。日本の航空関連技術の中で石油燃料が重大な欠点を持っていたため国内でも微生物と培養槽で生産できる発酵技術が必要とされた。オクタン価が高く揮発油と混ぜやすいブタノールに目をつけ、そのブタノールを *Clostridium* 属細菌により生産させ、ハイオク航空燃料として使用しようとする大規模な研究が行なわれた。生産菌株や培養方法の改良を行ないブタノールの量産を試みたが、技術が完成した時には戦争は終結していた。終戦により航空燃料の生産をする必要は無くなったが、構築された発酵技術のプラットフォームは、戦後、医薬品や栄養素の発酵法による大量生産に活用されていった<sup>(8)</sup>。また、日本ではペニシリンに関する情報も戦争中にドイツから潜水艦で運ばれた文献で入手し、陸軍軍医学校の要請により、東大農学部、旧万有製菓、旧明治製菓、旧明治乳業、森永乳業等が協力して研究を行なった。製菓企業よりも醸造研究者や食品企業が中心となっていることが日本の黎明期の抗生物質生産の特徴である。その結果、梅澤濱夫先生、梅澤純夫先生により純度の良いペニシリンを少量ではあるが生産することに成功していた。

皮肉にも戦争は発酵技術を人の命を救う技術に進化させたが、第二次世界大戦終了後、発酵技術としての

基盤ができていた日本の産業は米国からのライセンスにより、前述のペニシリンを工業レベルで製造できる生産細胞等各種生産技術を受領し、ペニシリンやストレプトマイシン等を生産し、国内で販売した。その結果、破傷風等の感染症や戦前は国民病と言われた結核が撲滅されていった。もともと日本は病原菌の研究や発酵技術の菌株探索に長けていたが、新しい抗生物質生産菌の探索を行ない、画期的医薬品を開発することが、アカデミアを中心に行なわれるようになった。北里研究所の秦藤樹先生<sup>(9)</sup>による抗がん剤マイトマイシン（1955年）、東京大学微生物学研究所の梅澤濱夫先生<sup>(10)</sup>による結核治療剤カナマイシン（1957年）等が次々と発見され、その特許によるライセンス収入により、基礎研究所が運営され、そこからまた新たな抗生物質を生み出されていった。基礎研究、特許、創薬の理想的なサイクルが構築され、その成果が社会に還元されていったのである。

ただ、当時医薬品の物質特許は認められていなかった。北里研究所の抗がん剤マイトマイシンの特許特公昭34-7579号のクレームは「新放線菌ストレプトミセス・ケスピトーズス及びその変異株を液体培養にし、発酵液からマイトマイシンを採取することを特徴とする新規抗腫瘍物質マイトマイシンの製造法」である。マイトマイシンの化学構造が特定されたのは1960年代になってからであるから、特許出願時には単なる発酵液の活性分画としての認識であり、特許発明の特徴は生産菌株の特徴に依存する発明であった。そのためか、特許公報6頁中約2頁にもわたり微生物の菌学的特徴が記載されている。

ほぼ同時期に抗生物質以外のアミノ酸や核酸の発酵生産に関しても、日本人の画期的な発明が続いた。旧協和発酵工業の木下祝郎先生<sup>(11)</sup>のグループは、特殊なスクリーニング法によりグルタミン酸を大量に生産し細胞外へ放出する微生物を発見し、以降この技術の応用により各種アミノ酸の大量生産が可能になった。アミノ酸は抗生物質と異なり公知物質であるので、特許発明としては製造方法が基本となる。このグルタミン酸発酵の関連英国特許839597のクレームには“A method of producing l-glutamic acid such as comprising culturing *Micrococcus* No.534, or one of its l-glutamic acid -producing mutants, as herein defined in culture medium containing ammonium ions fermentable sources of carbon, the source of

carbon being a saccharidic material and nitrogen and inorganic materials under aerobic conditions, while maintaining the pH value of the culturing medium within the range of 6 to 9 by the addition of acidneutralizing agents whereby as substantial amount of l-glutamic acid is accumulated in the culturing medium” という内容で、菌株と、基本的な培養法から構成されるグルタミン酸の製造特許である。この特許も約4頁の特許のうち1頁が *Micrococcus No.534* の微生物の性質について記載されている。

抗生物質にしてもアミノ酸にしても、当時の発明は主に生産菌株自体に特徴があるにもかかわらず、特許の形式は当該微生物を必須要件とする製造方法の発明であった。そして新しい画期的な生産菌株の特徴は、特許請求の範囲から解釈することが容易では無く、明細書の記載を参考にしようとしても、明細書には膨大な量の微生物の菌学的性質の特徴が記載されているだけなのである。その結果として、明細書中の菌学的性質の記載内容と少しだけ異なる特徴を持った微生物は、特許請求の範囲に記載されている微生物と異なるのかと言う論争が生じていた。これが、前述の大村先生が講義で指摘された、微生物細胞の特許として保護する場合の発明の特定に関する難しさであった。

その後、発酵法によるアミノ酸の生産は、従来の化学合成法によるアミノ酸の生産に代わり、日本の旧協和発酵工業と味の素の2社が世界のアミノ酸供給の主要メーカーとなる。

一方、抗生物質は、その後合成品が主流となり、1970年代後半には微生物による抗生物質探索がほぼ終了したのではないかと言われたが、この時代は日本の研究者の発想の転換から、スタチン、免疫抑制剤タクロリムス、アベルメクチン等画期的な発酵生産品の発明が生まれた。

1974年旧三共製薬の遠藤章先生のグループは、ペニシリウム属に属する微生物の産生物質が、生体内でコレステロール合成に関与する HMGCo-A 還元酵素を強く阻害することを発見し、コンパクチン (ML-236B) と命名した。コンパクチンは臨床研究でも好成績を取めたが、高用量の毒性等の問題から製品化は見送られ、旧三共製薬はその代謝物であるプラバスタチン (商品名: メバロチン) を製品化した。スタチンと呼ばれる HMGCo-A 還元酵素阻害剤の発想は、コ

レステロール低減化を求める米国の健康政策とも合致したため、メガファーマと呼ばれる欧米の製薬企業はコンパクチンの構造を参考に次々と大型新薬を主に合成法により開発した。コンパクチン発明の特許、特公昭56-12114号の内容は、「ペニシリウム属に属する ML-236B 生産菌を好氣的に発育させ、その培養物から ML-236B を採取することを特徴とする新生理活性物質 ML-236B の製造法。」である。この当時、日本では医薬物質特許が認められる前年であったため、ML-236B の化学構造が明細書に記載されているにもかかわらず、敢えて生産菌の機能で特定する形式で特許を取得しているが、米国ではそのファミリー特許 USP3983140 が物質特許として登録された。2012年、同米国特許を理由として遠藤章先生は、“人類の偉大な技術的進展に貢献した発明者”として米国特許庁の外郭団体が運営する“National Inventors Hall of Fame”「米国 発明者の殿堂」に日本人としては初めて登録された。

上述のように、発酵関係の技術は生産細胞に特徴がある発明、あるいは微生物により製造された生産物質に特徴がある発明でありながら、共に製造方法の特許としてしか認められないという欠点があった。抗生物質のような新規物質の発明は1976年度の医薬物質特許制度の導入により、新規化合物が特許により直接的に保護されるため問題は解消されたと言えよう。ところが、生産細胞に特徴がある製造方法の特許では、発明の技術的中核であり必須要件でもある生産細胞には特許権の直接的な効力は及ばない。しかも、生産細胞は自己増殖可能な有体物であり、通常の装置等の発明と比べ特許権者が物理的に保護することが難しいのである。この時期、細胞技術と特許制度に大きな変革があった。

1974年に米国スタンフォード大学の Stanley Cohen<sup>(12)</sup> (コーエン) とカリフォルニア大学の Herbert Boyer<sup>(12)</sup> (ボイヤー) は、大腸菌のプラスミドと制限酵素を巧みに用いた遺伝子組換え技術の発明を完成し、特許出願を行なった。1980年に登録された USP4237224<sup>(12)</sup> の内容は、クレーム1とクレーム11で、DNAの複製方法が、クレーム12で、“A method for producing a protein foreign to a unicellular organism by means of expression of a gene by said unicellular organism, wherein said gene is derived from a source which does not exchange genetic information with said

organism, said method comprising: growing transformants prepared in accordance with any of claims 1 and 11 under appropriate nutrient conditions, whereby said organism expresses said foreign gene and produces said protein”と組換え細胞を用いたタンパク質の生産方法が記載されている。この技術により例えば宿主細胞にヒトタンパク質の遺伝子を組込めばヒトタンパク質が、微生物中の生産酵素の遺伝子を増幅させれば大量の発酵生産物が得られることになった。また、新たな組換え細胞は当事者が合理的な手法により製造することが可能になり、かつ導入した遺伝子の特徴により特定できるようになった。スタンフォード大学がこの特許をリーズナブルな価格でライセンスアウトしたこともあり、遺伝子組換え技術は急速に普及していった。

その一方で、特許制度にも変革があった。1976年度から医薬品の物質特許制度が導入され、化学品としての医薬品の特許保護が可能になると、その影響を受け細胞を対象とした発明に特許が付与されるようになった<sup>(13)</sup>。また、それに先だつ1971年、前述のように微生物を必須の構成要件とする発明では、明細書の記載だけから発明の完成を客観的に確認することは困難であるとの認識から、特許対象である微生物の寄託が特許出願時から義務づけられるようになった<sup>(14)</sup>。日本では1979年には、「微生物の発明に関する運用基準」が公表され微生物自体が特許の保護対象となることが記載された<sup>(15)</sup>。

一方、米国においても1972年GEに勤務するChakrabarty（チャクラバーティ）が、*Pseudomonas putida*を親株として、プラスミドを二個以上含み原油分解能力を強化したバクテリアに関する発明を出願したところ、米国特許庁から米国特許法101条違反で拒絶されたため、上訴した結果、1980年の米国最高裁判決で、人工の微生物は特許として認められると判断され、1981年以降、米国でも細胞の特許保護がみとめられるようになった<sup>(16)</sup>。

また、1980年には微生物の国際寄託に関するブダペスト条約が発効した。この条約により国際寄託機関への微生物の寄託が、各締約国において特許手続上、発明の実施可能要件を担保するために必要な微生物の寄託とみなされるのである。このため、複数国へ出願する場合にも、微生物を国ごとに寄託することなく、自国内の一か所の国際寄託機関への寄託で済ますこと

ができる<sup>(17)</sup>。

このように1980年前半においては知的財産権としては発酵技術の中核である生産細胞の特許で保護することが可能となった。更に、従来のUV照射等による変異処理による菌株改良技術、即ち結果を偶然に頼っていた生産細胞の製造技術に代わり、遺伝子工学を用いたより合理的な生産細胞製造技術が完成されたのである。

#### 4. 生産細胞の特許保護の要件

1980年当時バイオ医薬品等タンパク質の生産は、大腸菌等微生物に医薬品となるタンパク質の遺伝子を組込んで生産細胞とすることが多かった。大腸菌の培養であれば従来の発酵法の培養技術を用いることができる。ところが、微生物は機能性ヒトタンパク質の特徴である糖タンパク質や抗体のFc部分を生産することができない。このため、現在では抗体医薬品等バイオ医薬品の生産はチヤイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）等動物細胞が中心である。また、近年航空燃料は、環境保護の観点から化石燃料からバイオ燃料への転換が期待されているが、その生産細胞は細菌から細胞自体が油脂成分に富んで燃焼しやすい藻類やミドリムシ（ユーグレナ）の細胞が中心となっている。このように現在では、従来発酵技術で用いた細胞とは異なる起源の細胞を培養して有用物質を生産させていることが多い。ただ、特許の保護対象としては発酵技術に用いる微生物細胞と同じ考え方で保護されているので、現行の生物関連発明の審査基準を以下に紹介する<sup>(18)</sup>。

生物関連発明の審査基準は、遺伝子工学、微生物、植物、動物の順で記載されている。遺伝子工学の節では、「遺伝子工学」とは、遺伝子組換え、細胞融合等により人為的に遺伝子を操作する技術を意味すること、微生物、植物、動物に関する発明であって、遺伝子工学によって得られたものは原則として遺伝子工学の節で扱うことが記載されているので、細胞のドメインを問わず遺伝子組換え、細胞融合等の技術を用いると、遺伝子工学の審査基準に従って審査される。一方、その他の技術を用いて生産細胞を作成した場合、動物の節には「分化していない動物の細胞及び培養物は、微生物として取り扱うので『2.微生物』の該当部分を参照にする。」と記載され、植物の節にも同様の記載があるため動物、植物の生産細胞は微生物の審査基準に用いて審査されることになる。

微生物の審査基準を参考にすると、「微生物とは、酵母、カビ、キノコ、細菌、放線菌、単細胞藻類、ウイルス、原生動物などを意味し、さらには、動物又は植物の分化していない細胞及び組織培養物も含まれる。」と対象とする範囲が社会通念の微生物よりもかなり広いことが記載されている。

特許要件として、新規性と進歩性の判断は他の領域と大差は無いと考えられるので割愛するが、「産業上利用することができる発明」に該当しないものとして、「(1) 単なる発見であって創作でないもの 例：天然にある微生物を単に発見したもの、ただし、天然物から人為的に単離した微生物に係るものには創作性がある。」と記載されており、土壌菌の新発見においても採取して分離すれば認められることがわかる。

前述のように細胞の発明で難しいのは発明の特定なので、審査基準の「記載要件」の説明を紹介する。

実施可能要件として生産細胞自体が特許の対象となる物の発明については、①微生物について明確に説明されていること、②作ることができること、③使用できることの3つの要件に関して以下のように説明されている。①の微生物が明確に説明されていることに関しては、新規な微生物を記載する場合には、微生物の命名法による種名、又はその種名を付した菌株名で表示し、菌学的性質を併せて記載するとし、新菌株あるいは新種である場合は、公知の株または類似種との相違点を明確に記載する旨が要求されている。また、③の使用できることに関しては、当業者が微生物を使用できるように明細書に記載することを要求される。

微生物関連発明と他の発明の相違点の特徴は②の作ることができることであって、「微生物自体の発明又は新規微生物の利用に関する発明においては、当業者がその微生物を製造することができるようその創製手段を記載する。創製手段とは、スクリーニング手段、突然変異作出手段、遺伝子組換え手段などをいう。発明の詳細な説明に当業者がその微生物を製造することができるようにその創製手段を記載することができない場合には、特許法施行規則第27条の2の規定に従って、微生物を寄託する必要がある（詳細は「5.1 微生物の寄託及び分譲」を参照）」と記載されている。

細胞の製造工程を明確に記載できる遺伝子工学による細胞の製造工程は別として、従来から用いられているUVスクリーニング等突然変異による細胞の育種工

程は、もともと偶然に得られる効果を求めるものであるから、一般的には生産細胞の製造手段を当業者が実施できるように記載することができない。このため発酵生産に関係する生産細胞および関連する発酵製品の製造方法等の発明の特許保護には、他の特許発明の保護にはない寄託制度という特殊な制度が適用されることが多い。

## 5. 特許微生物の寄託制度

特許微生物寄託に関して日本での専門機関である製品評価技術基盤機構（NITE）では「特許を成立させるには発明が実際に為されたこと（発明の完成）と、第三者がその発明を再現できること（技術の公開）を保証しなければなりません。特許微生物寄託とは、微生物を利用した発明の場合のこれらの要件を満たすため、その微生物を寄託する制度です。」とわかりやすく説明している。また、寄託（きたく）とは、当事者の一方（受寄者）が、相手方（寄託者）のために物を保管することを約し、それを受け取ることによって成立する契約（民法657条）であるから、寄託された微生物は寄託機関により長期間補完される。具体的には、特許出願人は特許出願に係る微生物を、特許庁長官が指定する機関〔日本の機関としては前述のNITEに属する特許微生物寄託センター（NPMD）または特許生物寄託センター（IPOF）、また国際寄託の場合は日本の機関の他に米国のATCC等公認された寄託機関でもよい〕に送付する。寄託機関では寄託申請を受け付けた際、直ちに「受領書」を発行し、生存確認試験を行って、微生物の生存を確認した後に「受託証」を交付する。微生物の生存確認試験はある程度の時間を要するので、出願人は「受領書」に記載された受領番号を出願当初明細書に明示して特許出願をすることができるが、「受託証」が交付されたとき、速やかに特許庁へその写しを提出しなければならない。「受託証」が交付されて初めて、当該微生物は当該受領日において寄託されたものとなり実施可能要件が認められる。この点における微生物の寄託制度は、特許発明に係る微生物を実在するかどうかを公的機関が確認するフェアな制度であり、発酵分野の生産細胞が関与する発明は実施例主義が最も厳しい発明分野であるとも言える<sup>(18)</sup>。

ところがこの特許微生物の寄託制度は、有体物管理の面からは以下の制度を併せ持つことに特許権者は留

意しなければならない。

特許微生物の寄託制度の中には国際寄託制度でも用いられている微生物の分譲制度という制度があり日本では特許法施行規則第27条の3の中で、「…寄託された微生物に係る発明を試験又は研究のために実施しようとする者は、次に掲げる場合は、その微生物の試料の分譲を受けることができる。一 その微生物に係る発明についての特許権の設定の登録があったとき。二 出願公開後の警告（条文省略）によりその微生物に係る発明の内容を記載した書面を提示され警告を受けたとき。三 拒絶理由通知等（条文省略）の意見書を作成するために 必要なとき。2 前項の規定により微生物の試料の分譲を受けた者は、その微生物の試料を第三者に利用させてはならない。…」と規定している。この規定だけを見ると、一の規定は特許法69条の規定に対応し、二は特許登録前の権利行使に関する確認手段として、三は第三者の特許出願に引例として用いられた場合の確認手段として、さして違和感はない。

弁理士として微生物の分譲制度について説明を求められた場合は、上記事項を履行する義務があることを説明する必要がある。ただ、その一方で、生産細胞等の特許出願時に、微生物の寄託を行う必要がある場合は、出願人には微生物の分譲制度によるリスクがあることを説明し、それを出願人が特許取得の得失との関係から寄託を行なうことに納得した上で、特許微生物の寄託制度を活用した特許出願を行なう必要があると考える。

## 6. 生産細胞の特許出願に伴うリスク

発酵生産品と言ってもその商品形態は様々である。現在はプロバイオテック（人体に良い影響を与える微生物、または、それらを含む製品のこと）が全盛で、医学的にも腸内フローラの重要性が認識されてきたため、ヨーグルト、乳酸菌飲料、ビフィズス菌を用いる食品や医薬品のマーケットが活発化している。これらの製品では基本的には製品の中に有用微生物が内在するため、常に第三者が製品から有用菌株を採取するリスクを抱えている。このような特徴を持つ発酵製品においては、製品販売による有体物流出のリスクの方が、特許微生物寄託の分譲制度による有体物流出のリスクよりも遙かにリスクが高いのだから、新規菌株を製品化する場合は、その新規菌株を発明の対象とする特許出願を積極的に行なうことによって、製品を保護

する必要がある。また、微生物の寄託制度は特許発明の特徴を公的機関により認めさせる点で有利である。問題は、発酵製品が培養物の中から完全に精製されるため、製品からは細胞が取り除かれている発酵製品の場合に寄託菌株の分譲のリスクをどう考えるかである。

発酵製品特に抗生物質等の新規医薬品や輸液、食品、飼料、化学品等の原料として使用されるバルク製品（発酵バルク製品）のマーケットはグローバル化しており、国際競争が激しい。新規医薬品の開発では、新薬メーカー同士の同一疾患を狙った化学構造の異なる競合新薬の競争だけではない。中東、東欧、スイス、インド等に拠点を置くグローバルジェネリックのメーカーが、新規医薬品の特許が出願されていない国において、同一品の新薬製造承認を新薬メーカーよりも先に取得することを狙っているのである。また、世界の穀倉地帯であり、世界に食肉を供給する米国では、発酵生産品が動物飼料として用いられているが、大規模なアグリビジネスに君臨するアグレッシブな巨大企業が新たなマーケットを支配しようとし、最近では新興国のメーカーの進出も著しい。このようなビジネス分野では、条約で義務づけられたルールが通用しないこともある。

旧藤沢薬品工業の研究グループは、ストレプトマイセスに属する微生物から免疫抑制の活性のある物質タクロリムス（プログラフ）を抽出、化学構造を決定して1984年12月3日にイギリスに特許出願を行なった。この特許出願は日本では特公平3-38276として公告されたが、そのクレームは請求項1がタクロリムスの構造式、クレーム2~4はストレプトマイセスからのタクロリムスの製造方法から構成され、生産細胞として微生物寄託を行なっている。ところが、欧州特許が公開された約11ヶ月後の1986年6月11日にスイスの大手グローバルジェネリックのS社が寄託菌株の分譲を請求し、同社は約1年後の1987年11月9日にタクロリムスを含む化合物のアトピー性皮膚炎に関する特許を出願、世界各国で特許登録を行なった。旧藤沢薬品工業としては微生物寄託のために、有力な医薬用途のひとつを迅速にライバルに抑えられてしまったことになる<sup>(19)</sup>。

また、飼料に用いる物質Lに関して、日本のX社が米国のY社を訴えた事件に関して、筆者が米国連邦地方裁判所の公開判決文を取り寄せて調べたところ、X社が物質Lの製法特許で寄託した菌株を、米

国の大手企業傘下のベンチャー Z 社が分譲制度により取り寄せ、改良を行なったが寄託株より良い菌株は得られないまま、寄託菌株と改良株を有償で米国の大手 Y 社に譲渡、Y 社は頻繁に当該寄託株の分譲請求を行ない L の生産事業を開始したため、X 社が訴えたものであった。判決文には、その後 Y 社がライバルを市場から駆逐するため、強引な安価販売を行なった事も記載されてあった。特許実務家から見ると不本意な特許寄託菌株の使用のされ方であり、特許権者が受けた被害も大きいと思う。

本来、特許微生物の寄託制度は、自ら所有する菌株の確認と保管を寄託機関に依頼する制度なのであるが、分譲制度はその所有者の意思に関係無く、寄託機関と分譲請求者が MTA (Material Transfer Agreement) を締結することにより、寄託機関から請求者に菌株が分譲されてしまう。これが例えば、特許権者がアカデミアで、自らの特許発明である細胞等リサーチツールを普及するために、寄託機関からの分譲制度を活用し、最終的には分譲請求者との商用ライセンスを結ぶことを希望しているようなケースでは、分譲制度も特許権者としてメリットがあるのであろう。ただ、自らの事業活動に必要な生産菌株や当該菌株を用いた製造方法の特許権取得を目指す企業が特許権者の場合は、寄託の根拠となる特許が効力を持つ地域外の在外者までもが分譲を請求でき、菌株の所有者である企業自体が、分譲請求者と MTA 等の契約を締結できない現行分譲制度は納得できない面があると思う。この分譲制度があるが故に発酵技術を用いる企業の中には、敢えて特許出願を行わず、生産細胞をトレードシークレットとして保護しようとする企業が多いと言われている。ただ、細胞のように自己増殖可能な有体物のトレードシークレットとしての技術保護も完全ではない。

## 7. 生産細胞の有体物としての保護

発酵生産関連技術では、生産細胞自体が有償で取引される場合もあり、その経済的価値が非常に大きい場合もある。その価値ある有体物のトレードシークレット管理の難しさを大別すると、物理的問題、取り扱う人間の規律の問題、後発的な他人の特許との関係の3つの問題が存在すると思う。物理的な問題としては細胞の保管と管理の問題がある。細胞はごく僅かでも流出すると、それを培養することにより増殖が可能であ

るから、装置に比べて管理が難しい。最近では防犯管理システムが進化しているので以前に比べるとこの問題は解決しやすいと思うが、アカデミア等秘密に関する基本的スタンスが異なる組織では管理を厳格にするのは難しいであろう。また、前述の大村智先生の講義の中では浮遊する微生物は工場建屋内の設備に付着することも多く、工場見学者が設備をハンカチで拭いただけでも、流出する恐れがあることを語られたが、近年のコンプライアンス管理の強化から、発酵原料のユーザー企業による査察、FDA 等の許認可機関による査察、Kosher, HALAL 等の認証を受けた場合はその宗教団体による査察等で工場内に第三者が立ち入る機会は従前より増加していると思う。更に藻類等野外培養を基本とする微生物に関しては、より生産設備の管理が難しい。このように生産細胞の有体物として物理的管理にも限界がある場合が多い。

規律の問題としては企業や組織の内部的な問題と外部的な問題があると思う。最近では日本企業の発酵製品の多くが外国工場でも生産されているが、企業にとって国内外の関連従業員の全てが菌株保全の認識と規律を持って就労させるには大変な努力がいる。また、最近の日本企業は古典的な雇用契約のままで、流動的な人事制度を採用する例も見受けられ、昔と比べ内部規律や忠誠心の維持が難しい面があると思う。外的には、例えば細胞の研究使用やライセンス生産を望む第三者等に対して MTA を結んで細胞を渡す場合がある。この契約には秘密保持条項、細胞の目的外使用の禁止、第三者への譲渡の禁止等の規定が設けられているが、これらの規定を設けるため、細胞やその増殖物の所有権は細胞の原所有者がそのまま維持することを原則としており、細胞の譲渡契約ではない。問題は、契約を締結した相手先が契約の規定を厳格に守るかどうかで、MTA の相手先が規律を守らなければ細胞は流出する可能性もある。

第三の問題は、自らが苦勞して製作した細胞や製造方法等の関連技術が、後から特許出願をした第三者の特許権の技術的範囲に含まれないかというリスクである。日本国内に限っては先使用権を主張することもできるが、書類等が整備保存されており先使用権の要件を充足できる状態にあるかという問題がある。また、訴訟リスクはコストや頻度の点において米国が最も高いが、米国ではビジネス方法を除けば 2011 年の AIA 以降先使用権の主張がようやく可能になったばかりで

ある<sup>(20)</sup>。しかも実施の基準日が有効出願日より1年以上前からである点や、一般的に日本の研究所で開発された技術が米国工場で実施されるまでにはかなりのタイムラグがある点を考慮すると、米国で先使用权を主張することは、日本よりもかなり難しいと考えたほうが良いであろう。

以上、財産的価値が高い生産細胞の有体物としての管理を考えると、完璧に管理することはかなり難しいと考えたほうが良く、トレードシークレットのみで保護するとしてもリスクはあるのである。

## 8. 生産細胞の保護に関して

以上、生産細胞の特許的な保護および有体物としての保護の2つの点から、その難しさ述べたが、結果として、困難な点があるとしても、特許、トレードシークレット等最適な手段をケースバイケースで選択する必要がある。生産細胞に関する特許出願の場合、弁理士はクライアントと良く協議して、クライアントが最善の手法を選択することを支援すべきであろう。また、特許出願を行なう場合は、発明に係る細胞の寄託を行なわなくても実施可能要件を充足することができるかどうかについても考察する必要がある。更に、仮に微生物寄託を行なう場合は、少なくとも出願する全ての国において、製造方法の発明であったとしても寄託細胞が含まれる細胞のクレームを特許化しなければ、分譲された菌株が試験研究の範疇を超えて、細胞の複製、改変等が行なわれた場合に権利行使をすることができないことには十分注意すべきであろう。

1984年に刊行された“Fordham Law Review”の中で Jhon Edward Schneide は、“Microorganisms and the Patent Office: To Deposit or Not to Deposit, That is the Question”という表題の論文を発表し最後の結論部分で、“While some patents claiming microorganisms still must meet the deposit requirement, recent developments in biotechnology allow, many inventors to satisfy the enablement with the specification.”と述べている<sup>(21)</sup>。彼の見解は正しく現行の遺伝子工学の審査基準では、宿主細胞を当業者が容易に入手できるものであれば、遺伝子工学による形質転換体は、その製造過程が明細書に当業者が実施できるように記載されていれば、寄託を必要とされない。仮に宿主細胞を当業者が容易に入手できないとしてその寄託を要請されたとしても、生産細胞自

体の寄託は避けられることが多い

このように遺伝子工学で細胞を作成することは、従来の変異処理による細胞作成方法に比べ、生産細胞自体の寄託による分譲流出を防ぎやすいと言うメリットがある。ただ、日本では組換え規制が米国に比べ厳しく医薬品以外の分野では組換え技術があまり用いられないと言う難点があった。食品等に用いる発酵製品の生産細胞は、従来通り変異処理により作成しなければならなかったのである。しかし、報道機関によると厚生労働省は2019年3月18日、ゲノム編集で開発した一部の食品は従来の品種改良と同じであるとして、同省の安全審査を受けなくても届け出だけをすれば流通を認める方針を固めたという<sup>(22)</sup>。また、最近では、最終産物が高度に精製された非タンパク質性の添加物については、遺伝子組換え添加物に該当しないものとみなす取扱いが行なわれている。このため今後は、食品分野においても変異処理によらない、即ち明細書に当業者が細胞を製造できるように記載し得る技術による生産細胞の構築が盛んになると思われる。発酵およびその関連技術が作り出す医薬品、食品等の製品は、特許法以外にも多くの法律で管理されている。寄託菌株の分譲という条約上是正できない点があるとしても、先端技術とレギュラトリーサイエンスの進化により、分譲リスクの無い生産細胞の特許保護がより領域を拡大するとすれば、高い技術力を持ちながら他の分野に比べ特許保護の機会に恵まれない事情があった発酵関連技術の発明者の意欲を高めることになると思う。

以上

(注)

- (1) 特公平 2-17558 号公報参照
- (2) 馬場鎌成, 『大村智』, 2015年, 中央公論新社刊
- (3) 大村智先生は「寄生虫感染症に対する新規治療物質に関する発見」で2015年ノーベル生理学・医学賞を受賞した。
- (4) 同特許を持って、1978年パスツールは National Inventors Hall of Fame (米国, 発明者の殿堂) に登録された。
- (5) フレミングとフローリーは、「ペニシリンの発見, および種々の伝染病に対するその治療効果の発見」で1945年ノーベル生理学・医学賞を受賞した。
- (6) 同特許を持って、1987年モイヤーは National Inventors Hall of Fame (米国, 発明者の殿堂) に登録された。
- (7) ワクスマンは「結核に有効な初の抗生物質であるストレプトマイシンの発見」で1952年ノーベル生理学・医学賞を受賞し、USP2,443,485を持って、2005年に National Inventors Hall of Fame (米国, 発明者の殿堂) に登録された。

- (8) 陸軍関係の設備・技術は旧協和発酵工業が、海軍関係の設備・技術はメルシャンが承継した。
- (9) 1990年「生物活性を有する微生物代謝産物、特にマクロライド抗生物質に関する研究」で日本学士院賞を受賞
- (10) 1962年「カナマイシンの研究」で日本学士院賞を受賞
- (11) 1966年「醗酵によるアミノ酸類の生成に関する研究」で日本学士院賞を受賞
- (12) 2001年コーエンとボイヤーは同特許を持って National Inventors Hall of Fame (米国, 発明者の殿堂) に登録された。またボイヤーは Genentech Inc を起業した。
- (13) 佐伯裕子, 醗協, (1994), 89巻, 第3号, p212~p216
- (14) 石井貞次, 化学と生物, (1971), 9巻, 第8号, P544~P547
- (15) バイオ特許, 平木国際特許事務所執筆協力, 2010年 特許庁, (社) 発明協会アジア太平洋工業所有権センター  
[http://warp.da.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/8794527/www.training-jpo.go.jp/en/uploads/text\\_vtr/pdf/Bio\\_Patent\\_jp.pdf](http://warp.da.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/8794527/www.training-jpo.go.jp/en/uploads/text_vtr/pdf/Bio_Patent_jp.pdf)
- (16) Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980), <https://caselaw.findlaw.com/us-supreme-court/447/303.html>
- (17) 坂崎恵美子, Microbiol.cult.coll,Dec., (2003), Vol19, No2, p101~107
- (18) 特許庁, 生物関連発明, 審査基準,  
[https://www.jpo.go.jp/system/laws/rule/guideline/patent/tukujitu\\_kijun/kaitei/document/h26\\_seibutsu\\_kaitei/kijun.pdf](https://www.jpo.go.jp/system/laws/rule/guideline/patent/tukujitu_kijun/kaitei/document/h26_seibutsu_kaitei/kijun.pdf)
- (19) 高野昇郎, バイオサイエンスインダストリー, (1977), Vol.55, No.6, p402-p404
- (20) 吉田直樹, 特許研究, (2012), No.53, p5-p14
- (21) John Edward Schneider, Fordham Law Review, (1984) m Vol.52, Issue 4, p592-p610
- (22) 日本経済新聞, 2019年3月18日記事 <https://www.nikkei.com/article/DGXMZO42626760Y9A310C1EA2000/>

(原稿受領 2019.3.28)