

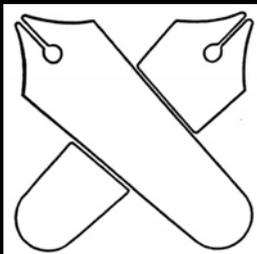
2008年12月22日

先端医療分野における特許保護の在り方

神経系の再生医療と特許保護

慶應義塾大学医学部生理学教室

岡野 栄之

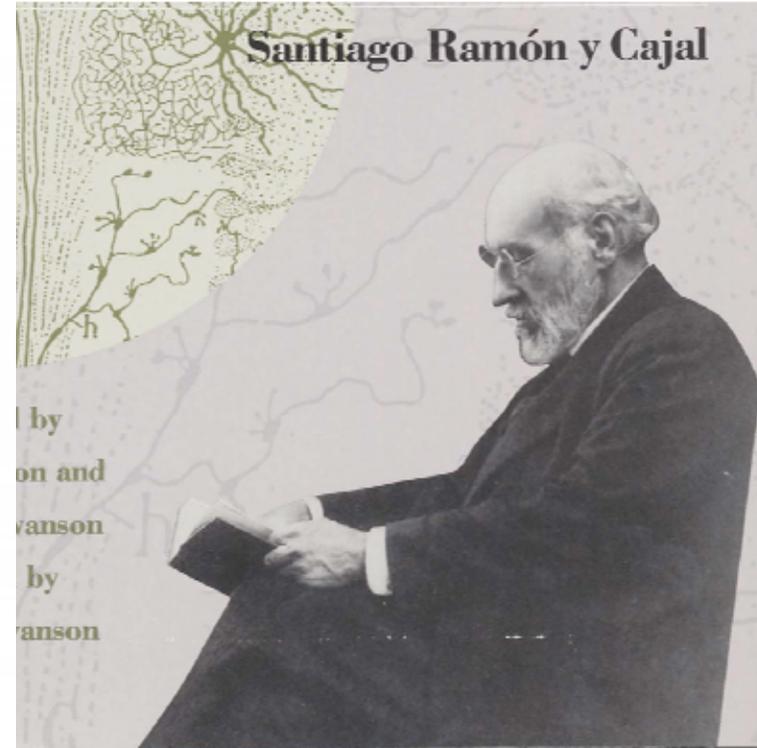


e-mail: hidokano@sc.itc.keio.ac.jp

URL: <http://web.sc.itc.keio.ac.jp/physiol/okano>

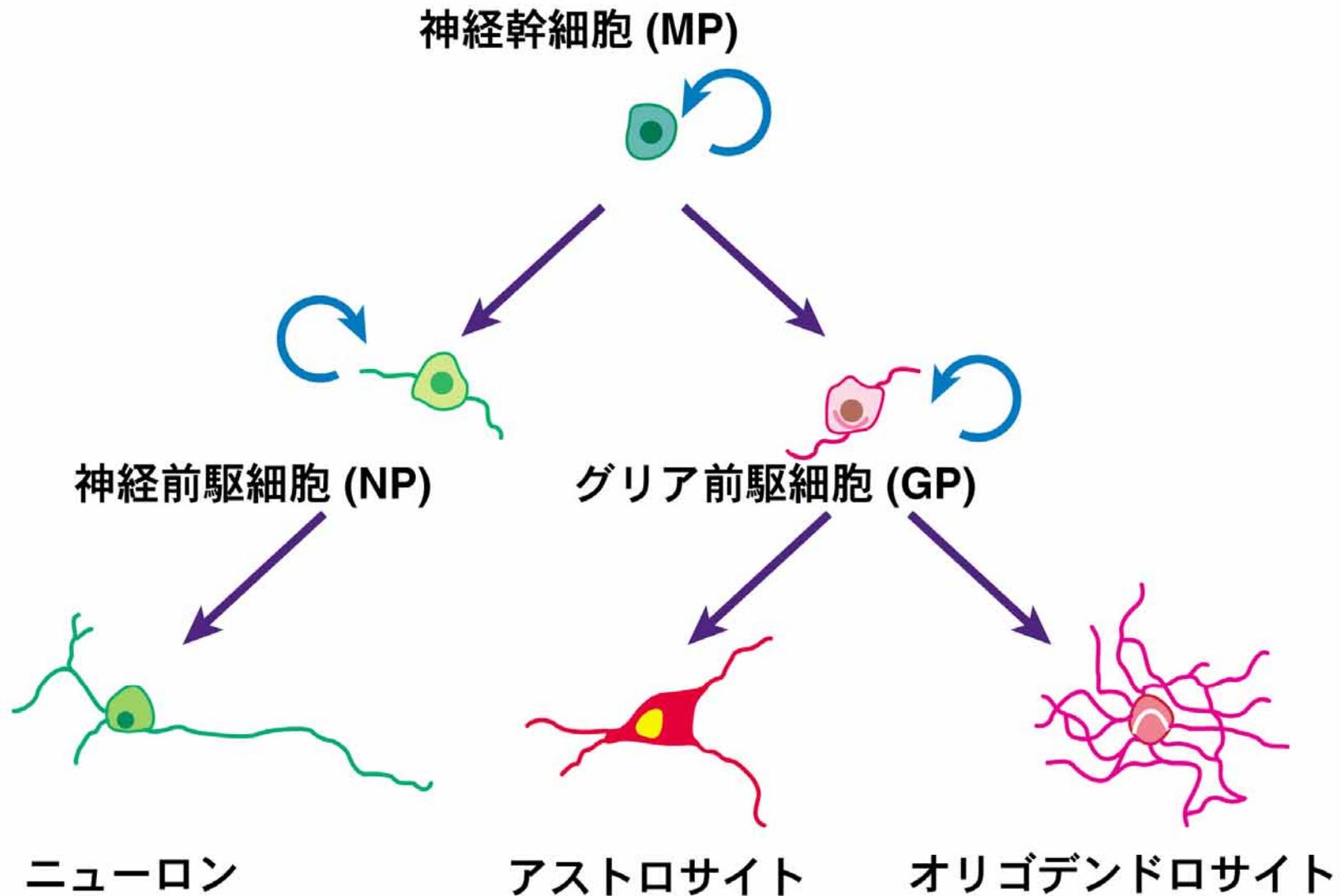
傷付いた脳は蘇るのか？

中枢神経系の再生医学を目指して



一度、損傷を受けた成体哺乳類の中枢神経系（脳、脊髄）は再生しない。(Cajal, 1928)
しかし、この過酷な運命をもし変えるものがあるとするならばそれは将来の科学の他ならない。(Cajal, 1928)

神経幹細胞：神経再生の切り札か？



神経幹細胞に関する基本技術

選択的マーカー分子

Musashi1
Nestin
RC2
Sox family

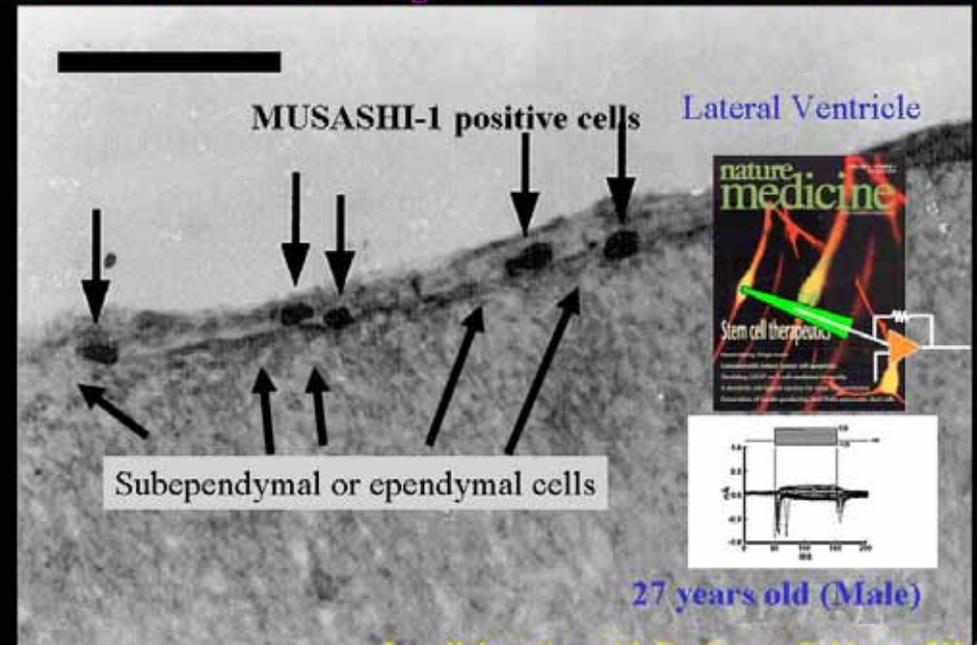
選択的培養法

Neural Colony Forming Assay
Neurosphere

予期的同定と分離法

Nestin-enhancer-EGFP, Musashi1-promoter-EGFP
Surface-antigen based Isolation

Presence of Neural Stem/Progenitor Cells in Adult Human Brain.



神経幹細胞に関する基本技術

選択的マーカー分子

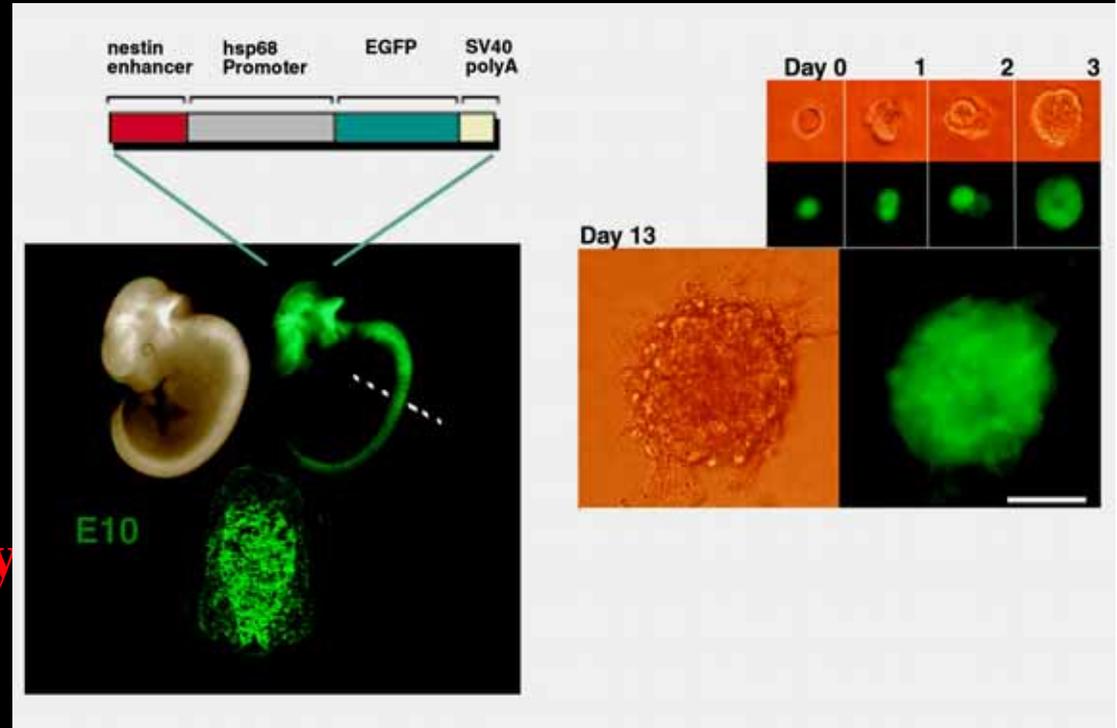
Musashi1
Nestin
RC2
Sox family

選択的培養法

Neural Colony Forming Assay
Neurosphere

予期的同定と分離法

Nestin-enhancer-EGFP, Musashi1-promoter-EGFP
Surface-antigen based Isolation



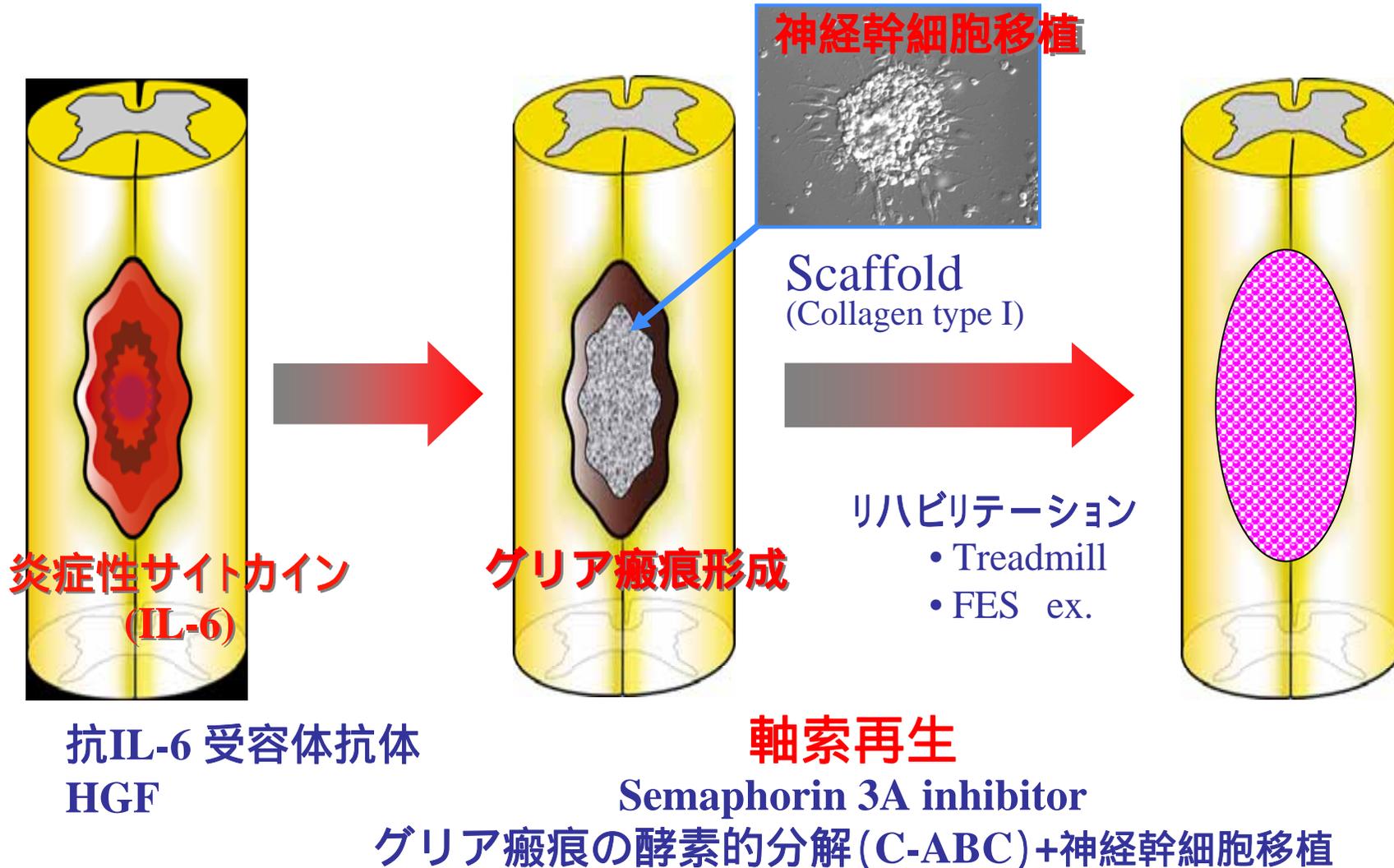
医療関連技術の特許保護についての検討事項

1. 治療法に関わる特許について
2. 再生医療関係の特許にiPS細胞の特異性は、あるのか？ES細胞との類似性の呪縛
3. 画像解析診断技術の特許について

脊髄損傷には、時期特異的な治療法の開発が重要

急性期

亜急性～慢性期



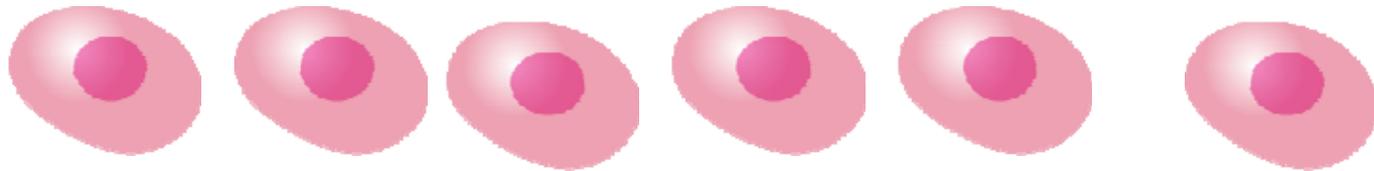
- **現状**：抗IL-6 受容体抗体、HGF、Semaphorin 3A 阻害剤、C-ABC (グリア瘢痕融解酵素)の物質特許は押さえてある。一方、**脊髄再生治療における神経幹細胞は？**
- 当然、亜急性（損傷後9日目）において神経幹細胞移植を行うという治療法は、特許として成立しない。
- 脊髄再生治療薬としての神経幹細胞として特許を狙うしかない。
- 神経幹細胞そのものの調整は、既報（Weiss et al. Science, 1992）および関連特許（Weiss et al. (米国特許第6497872号)、Carpenter. (米国特許第6498018号)）にあるため、特許出願と審査は困難を極めた。
- 「**脊髄におけるシナプス形成ニューロンを誘導する中枢神経系前駆細胞特許番号**」：特許第3763749号 承認
（発明者：岡野 栄之・小川 祐人）

医療関連技術の特許保護についての検討事項

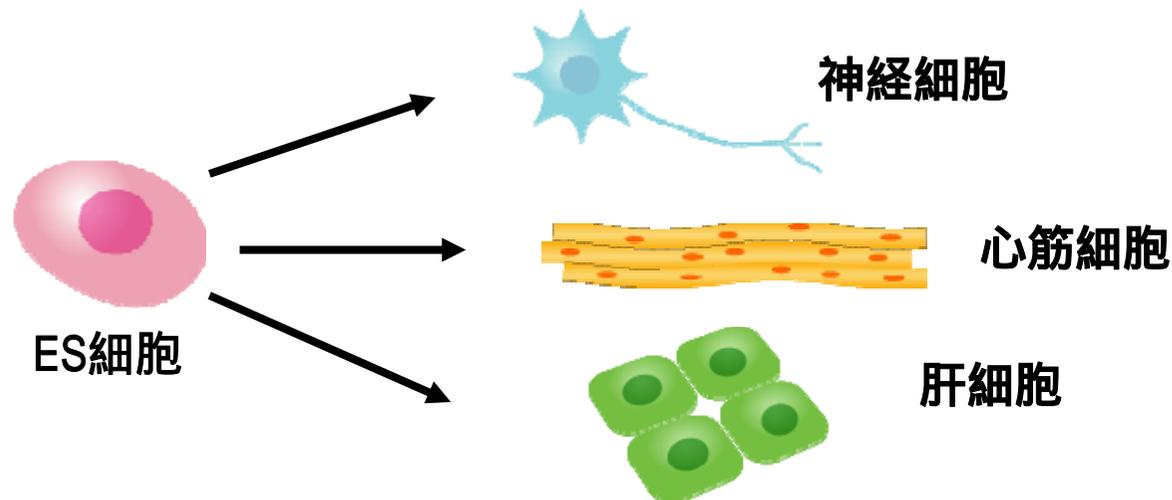
1. 治療法に関わる特許について
2. 再生医療関係の特許にiPS細胞の特異性は、あるのか？ES細胞との類似性の呪縛
3. 画像解析診断技術の特許について

多能性幹細胞であるES細胞が、 万能細胞であるといわれる理由

- 無限に増える。



- 体を構成するどんな細胞も作ることができる。

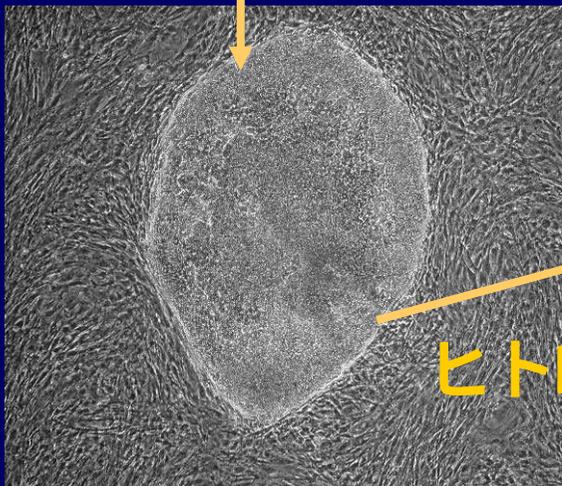


ヒトES細胞を用いた再生医療の標的疾患



ヒト5日胚
(胞胚)

内部細胞塊



ヒトES細胞

ヒトES細胞の樹立
James Thomson (1998)



ES 細胞由来細胞

標的疾患

インスリン産生細胞
神経系

糖尿病
脳梗塞、パーキンソン病
アルツハイマー病、脊髄損傷

肝
血液
心筋
骨
軟骨
眼
皮膚
骨格筋
腎

肝炎, 肝硬変
白血病, 免疫不全症
心筋梗塞
Osteoporosis
骨関節炎
網膜色素変性症
火傷, 創傷
筋ジストロフィー
腎不全

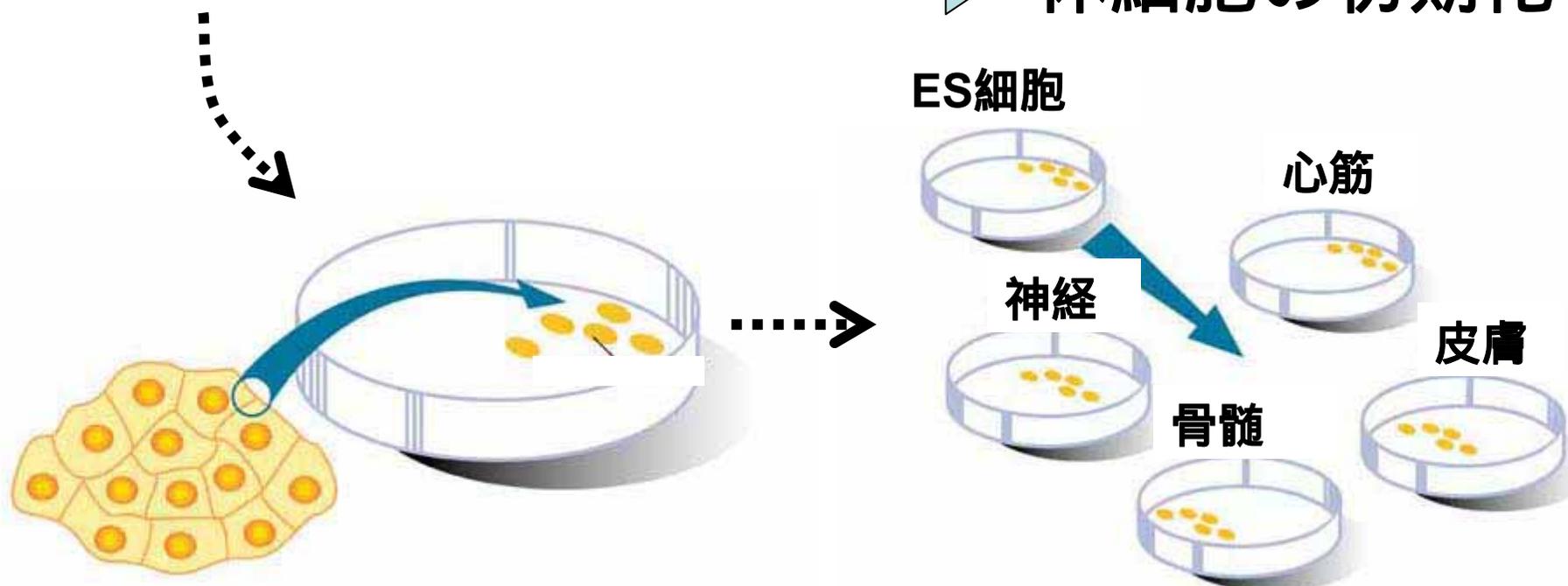
胚性幹（ES）細胞の臨床応用における問題点



→ 体細胞の初期化

→ 体細胞の初期化

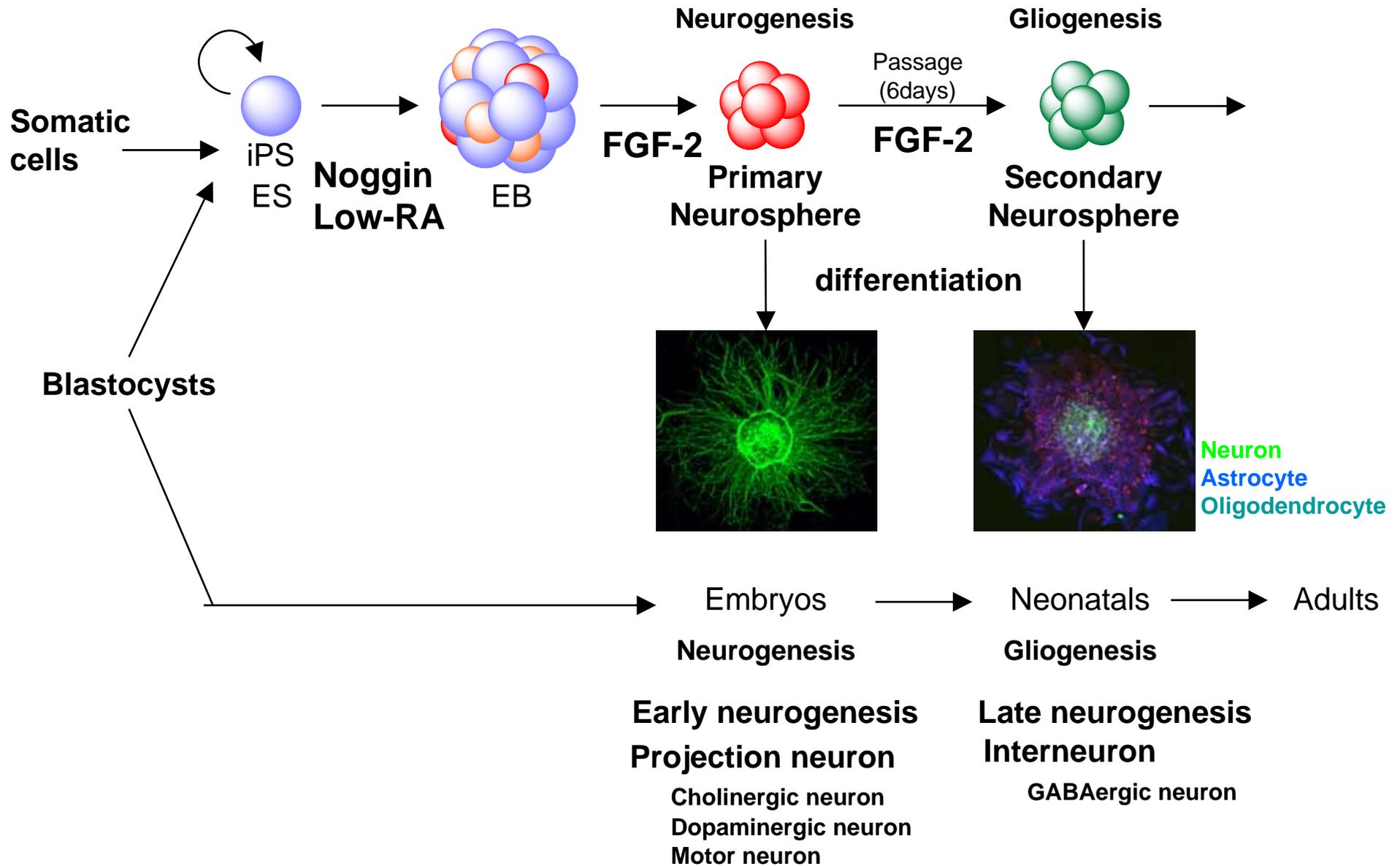
A light blue arrow pointing to the right, followed by the text '体細胞の初期化' (Initial reprogramming of somatic cells).



iPS細胞技術の凄いところ

- 発生生物学の常識の打破
- 医療応用(細胞治療・疾患モデル細胞)

ES/iPS細胞の神経・分化：基本的にまったく同じ

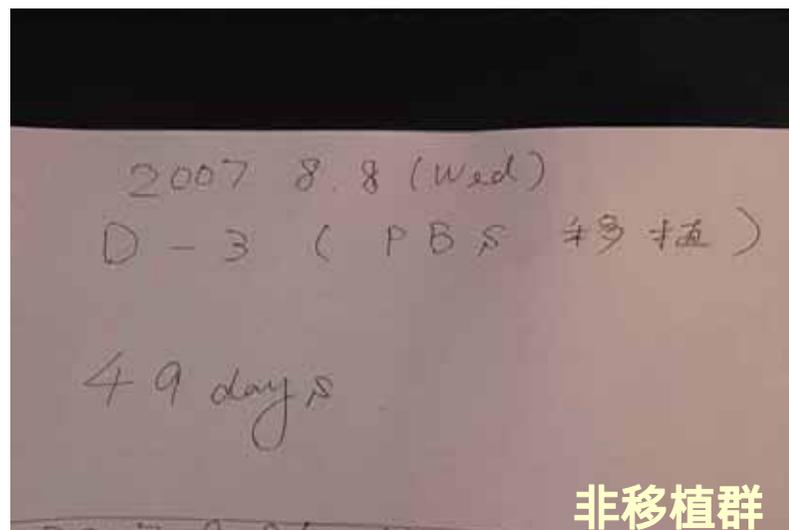


多能性幹細胞の神経分化・関連特許

- 特許第3660601号「胚性幹細胞からの神経幹細胞、運動ニューロンおよびGABA 作動性ニューロンの製造法」
- 2001年3月30日出願 (2005年3月25日登録)
PCT出願: PCT/JP01/08703
- 発明者氏名: 岡野栄之、島崎琢也



iPS細胞の神経疾患モデルへの治療効果を初めて証明



ES細胞・iPS細胞由来神経幹細胞移植
による後肢運動機能の回復

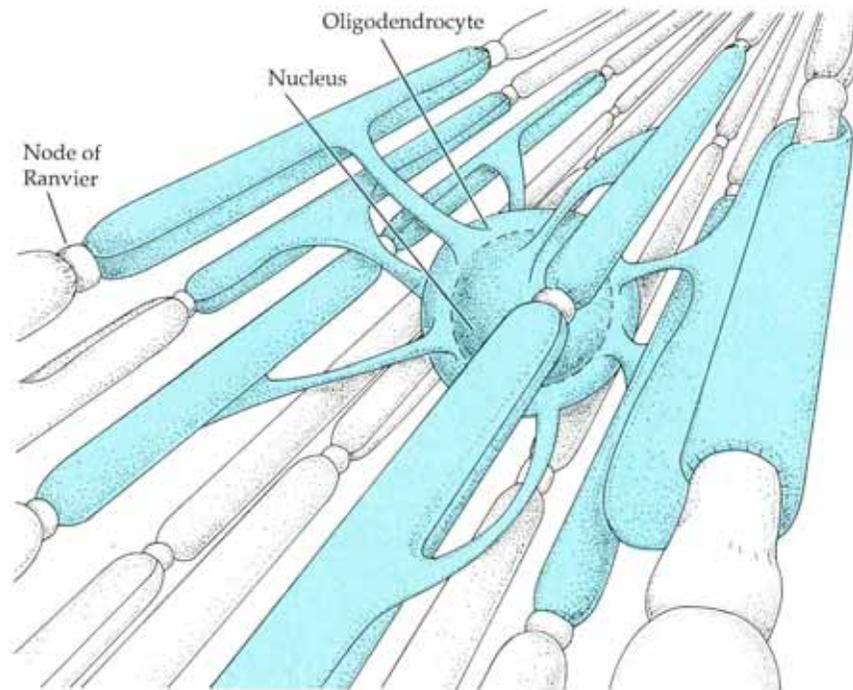
BBB score



iPS由来神経前駆細胞は、適切なiPS細胞クローンを選択することにより、安全性を担保でき、ES細胞由来神経前駆細胞と同等の治療効果を示す

画像解析診断技術の特許について

- 拡散強調画像法による神経軸索の変性と再生の可視化
- QSI法による髄鞘 (Myelin) の可視化



iPS細胞の作製方法に関する特許

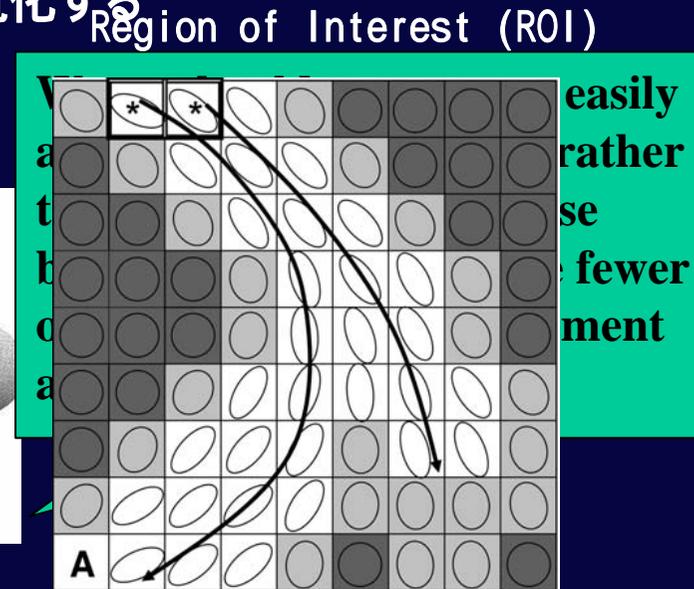
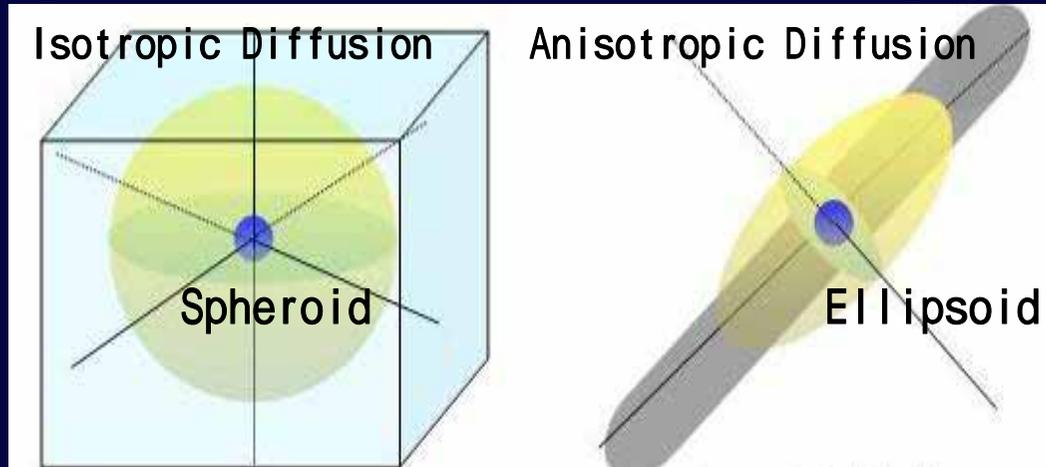
- 京都大学は、iPS細胞作製方法について、国際出願(出願日2006年12月6日)から日本国に移行手続きをした特許出願をもとに本年5月20日に分割した特許出願(特願2008-131577号、分割出願)を行った。
- この出願に引き続き、慶應義塾大学と京都大学は、iPS細胞に関わるいくつかの共同特許出願(国内・国外)を行った。
- 京大の特願2008-131577号、分割出願については、分割出願と同時に早期審査請求を行い、約3ヶ月で国内で特許されるに至った(2008年9月11日)。
- 「体細胞から誘導多能性幹細胞を製造する方法であって、4種の遺伝子: Oct3/4、Klf4、c-Myc、及びSox2を体細胞に導入する工程を含む方法。」が成立した京大特許の請求範囲となる。
- この方法で製造された細胞にもその権利が及ぶ。

Diffusion Tensor Imaging and Tractography

A New Approach for the Investigation of Axonal Regeneration

拡散テンソルMRI (DTI : Diffusion tensor MRI)
神経軸索に存在する水分子の拡散異方性を検出、
様々な表現法で神経線維束の走行を視覚化する

- MRI is based on signals from ^1H (proton) nuclei.
- Signal in DTI studies is dominated by water protons

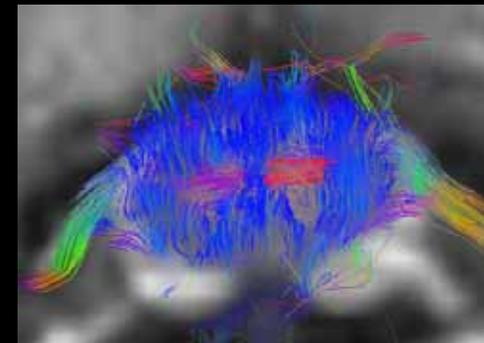
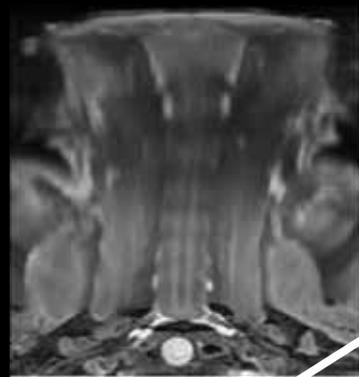


Mori S, et al. Neuron 51:527-539, 2006

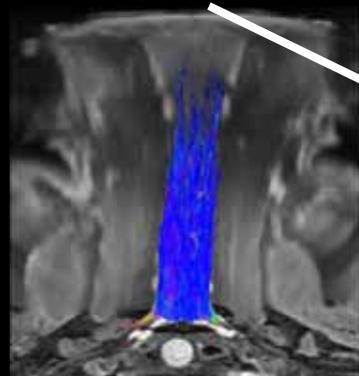
A schematic diagram shows a basic algorithm for tract reconstruction
If we can assume that the orientation of the longest axis (v_1) of the diffusion tensor represents local fiber orientation, it is not difficult to reconstruct 3D streamlined information from the tensor field.

拡散テンソルMRIによる軸索走行の神経画像解析

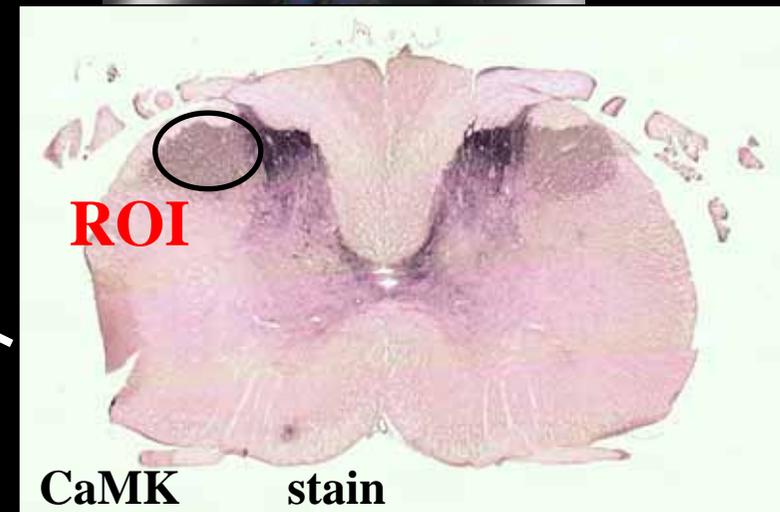
Diffusion tensor tractography of intact spinal cord of common marmoset



axial



7.04 T MRI



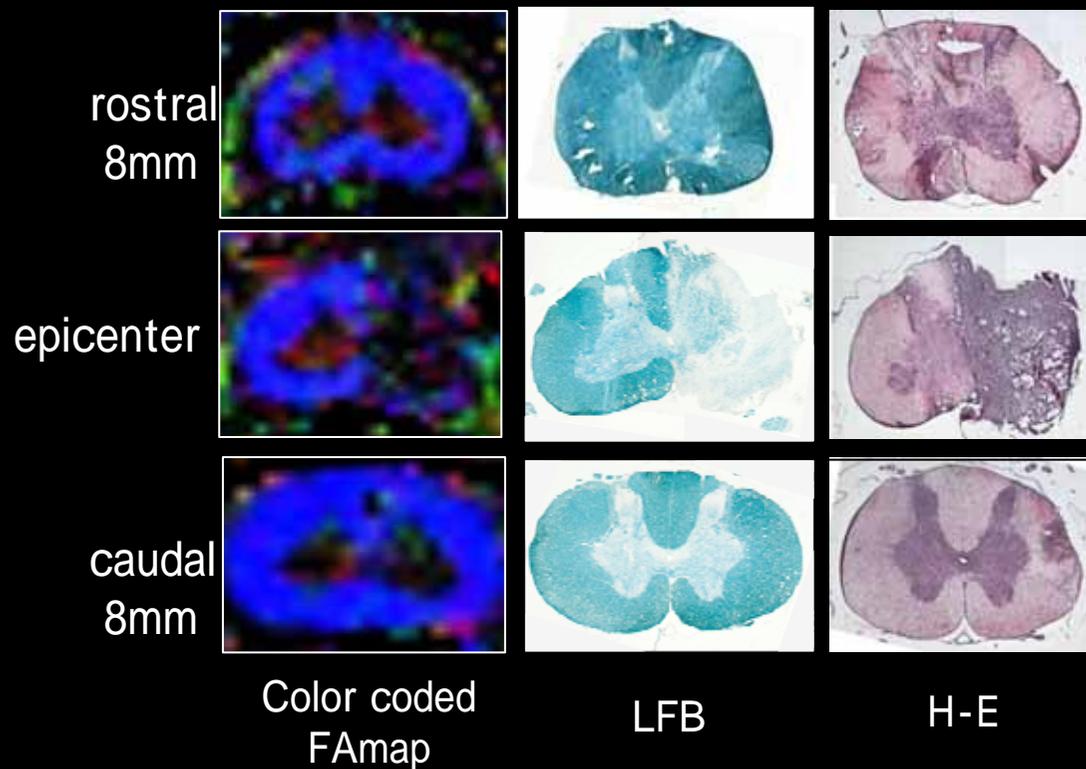
CaMK stain



Fujiyoshi et al. *J. Neurosci.*, 2007.

19

マーモセット脊髄 (C6)片側切断モデルにおける 皮質脊髄路等の可視化



post injury 2 weeks



慶應義塾大学医学部、実験動物中央研究所
Fujiyoshi et al. *J. Neurosci.*, 2007.