

本周辺技術の報告は、本事業の事業化の観点から、主として特許発明の請求の範囲の項に絞って調査し、報告する。特許性については、出願時に検討済みである。実施の障害とならない公知技術（特に文献）は、一部本報告書からは割愛している。

1 肝疾患の診断・予防・治療

肝疾患は、本事業のテーマ 1-1 に属する。本事業では、C 型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝癌発症の機序解明と、予防、進展抑制、治療の開発を行ってきたが、脂肪肝、特に非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)と非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の診断、予防、治療へも発展した。

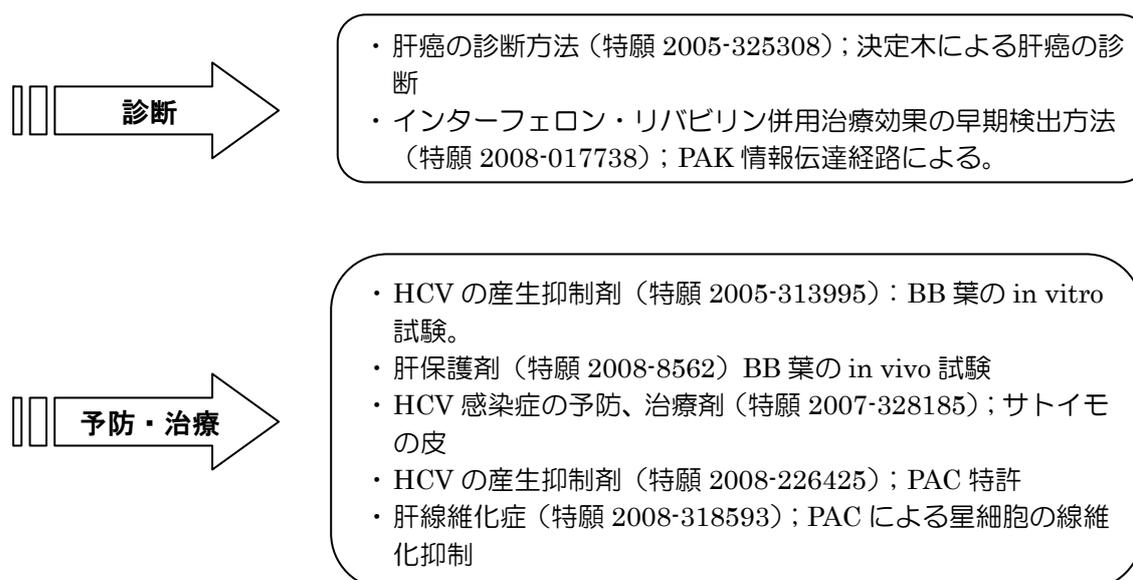
本報告書では、HCV 由来の肝癌と脂肪肝を中心に周辺技術を述べる。

1) 本事業での肝疾患関係の特許出願

a) HCV 由来の肝癌

決定木による肝癌の診断特許（特願 2005-325308）は、分析機器（SELDI-TOF MS）の測定精度が不安定で実施できないため審査請求を断念。診断技術としてはインターフェロン・リバビリン併用治療効果の早期検出方法（特願 2008-017738）を見出した。天然物由来の予防、進展抑制、治療分野では、ブルーベリー(BB)葉関連技術が *in vitro*（特願 2005-313995）、*in vivo*（特願 2008-8562）と進み、現在、C 型慢性肝炎患者を対象としたヒト臨床試験を鹿児島大学で実施中である。一方で、BB 葉の有効成分の同定に成功、プロアントシアニジン(PAC)による HCV の産生抑制（特願 2008-226425）とともに、星細胞による線維化抑制（特願 2008-318593）の特許を出願している。

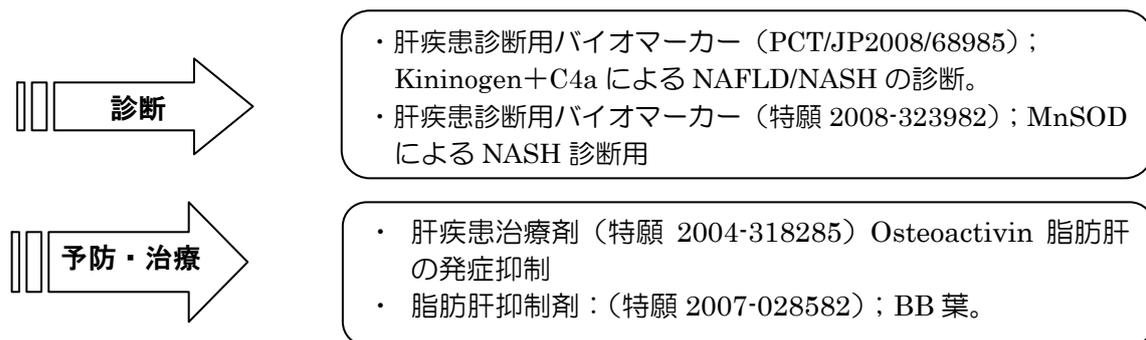
図1. HCV 関連出願特許



b) 脂肪肝

脂肪肝の診断技術としては、Kininogen による NAFLD の検出、C4a 及び MnSOD による NASH の検出により、健常者→NAFLD→NASH の判別が可能になった。今後、メタボ対策を含む大きな検査市場への進出を期待される。一方、予防・進展抑制・治療としては、遺伝子治療剤、蛋白質治療剤の道を開く Osteoactivin を有効成分とする脂肪肝抑制（特願 2004-318285）と、BB 葉の機能性食品（特願 2007-028582）がある。

図2. 脂肪肝関連出願特許



2) 本事業成果の周辺技術

a) HCV 関連肝疾患

HCV 由来の肝疾患（肝炎、肝硬変、肝癌）に関するだけでも数千件の特許がある。したがって、本事業の観点から、診断に関しては「HCV 由来の肝癌の診断技術」に、予防、進展抑制、治療に関しては「天然物由来の抗 HCV 剤」に限定する。

a-1) HCV 由来の肝癌の診断技術

HCV 由来の肝癌の診断技術には、表 1 に示す特許がある。多くは、遺伝子、蛋白質、抗体による診断薬、診断方法、マーカーに関するもので、HCV 由来肝癌の診断は対象疾病のひとつに過ぎない。むしろ、HCV 感染の有無を診断する方法が多い。本事業の決定木のごときマルチマーカーによる肝癌の診断には、サイファージェンの特表 2005-522677（審査請求中、査定なし）がある。インターフェロン・リバビリンの併用効果の診断技術に関する特許はない。

a-2) 天然物由来の抗 HCV 剤

本事業の主要成果である BB 葉、又はその有効成分である PAC による抗 HCV 関連の特許は皆無である。サトイモの皮も同様である。唯一、特開 2007-252358「八角」の抗ウイルス剤に HCV が連記のひとつとして挙げられている。ただ、天然物由来の肝線維化抑制剤については、小林製薬(株)の椎茸菌由来のポリフェノール（特開 2005-239699）、花王(株)のカテキンとカフェイン組成物（特開 2006-182737）があるが、本事業の知見では、エピガロカテキンガレート（EGCG）には効果があるが、カテキンには効果はなく、カフェインとの組成物特許は実施の障害にはならない。

表1. HCV 由来の肝癌診断関連特許

HCV 感染診断薬	肝癌診断薬	肝癌診断決定木 (特願 2005-325308 ; WO2007/55275)
特開 2001-017187 診断用の HCV 感染培養細胞の確立。	再表 99/043196 ; 患者由来の癌細胞の染色体において、ヒト 16 番染色体長腕またはヒト 10 番染色体長腕で欠損を検出することを含む C 型肝炎ウイルス陽性肝癌の診断方法。	特表 2004-505611 ; 肝癌を含むマルチマーカー診断方法。
特表 2007-520461 ; 肝炎感染を診断するための化合物	特表 2008-524245 ; L-SIGN 受容体を認識する抗体を含む腫瘍の診断。	特表 2005-522677 ; バイオマーカーの組み合わせで、肝細胞癌の状態を評価する方法。最も近いが、キャプチャーが異なる。
特表 2001-522809 ; HCV による感染の診断法。	特表 2008-504222 ; DC-SIGN 発現の増加によって特徴付けられる腫瘍診断剤。	WO2005/024648 ; 決定木による生物学的データ処理技術、前立腺癌、小児白血病、卵巣癌のみ。
再表 2005/019268 ; DHCR24 を認識する C 型肝炎ウイルス診断。		

b) 脂肪肝

NAFLD/NASH 関連特許に限定、下記の二つの観点から周辺技術の特許を報告する。

b-1) NAFLD/NASH の診断

表 2 に NAFLD/NASH の診断特許を示す。この中でも、特に重要なのは NAFLD の患者からの NASH の判別である。横浜市立大、久留米大学、高知大、味の素は、技術的にはそれぞれ異なるが、肝生検の代替という狙いは同じである。メタボ検診での実用化を考えると、さらに末梢血あるいは血清での検査が対象となる。その意味で久留米大の血清（特開 2006-029919）、味の素の末梢血測定（再公表 2005/109006）が注目される。

表2. 脂肪肝(NAFLD/NASH)の診断技術

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 特開2008-201759 脂肪肝の診断薬 横浜市立大 ; 標識されたコリンを含む。 2. 特開2006-349457 非アルコール性脂肪肝の治療薬のスクリーニング方法 東京医科歯科大学 ; 動物のNAFLDに被検物質を投与、有効性をみる。 3. 特開2006-029919 III型プロコラーゲンのN末端のペプチド (PIIIP) の測定方法 久留米大学 ; 肝生検不要のNASHの測定法。 4. 特表 2008-506369 慢性C型肝炎患者における肝臓線維化進行速度を予測するための方法 およびキット イスラエル ; 肝線維化進行速度 5. 特表 2008-538893 脂質代謝不全の検出方法及検査薬 高知大学 ; FABP1 の遺伝子多型 |
|---|

を検出、NASH を診断する。

6. 特表2007-528704 血液中の遺伝子転写産物を検出する方法及びその使用 カナダ；バイオマーカー
7. 特表2007-505603 プロテアーゼ活性および肝障害のための動物モデル 米国；プロテアーゼアッセイ動物。
8. 再表2006/030792 非アルコール性脂肪性肝炎病態 萬有製薬；モデル動物
9. 再表2005/109006 非アルコール性脂肪肝炎鑑別方法 味の素；末梢血のリン脂質と脂肪酸組成を測定。

B-2) NAFLD/NASH の天然物由来の予防・治療剤

本事業では、宮崎県産農産物を利用した機能性食品の開発を目的としている。BB 葉は、その中から生れた高機能性食材である。かかる観点から、天然物由来の NASH/NAFLD の予防、治療剤を表 3 に示す。

表3. NAFLD/NASH の天然物由来の予防・治療剤

1. 特開 2008-273938 アディポネクチン産生促進剤；オリーブ葉エキス
2. 特開 2008-260695 肝障害抑制剤；ベニクスノキタケ（HCV も含まれる）
3. 特開 2008-195672 経口摂取用組成物及び経口摂取用組成物の製造方法；ヤマブドウ葉
4. 特開 2007-320864 非アルコール性脂肪肝炎予防・治療用組成物；クルクミン
5. 特開 2007-182405 脂肪性肝疾患の改善治療薬；カテキン

3) 結語

肝疾患に関する周辺技術は、HCV 由来の肝疾患の診断、治療、及び脂肪肝の診断、治療につき調査した。

HCV 由来の肝疾患の診断では、サイファージェンの特表 2005-522677（審査請求中、査定なし）があるが、本事業の決定木による肝癌の診断（特願 2005-325308）を示唆する内容ではない。本特許は、韓国の PharmaKing 社から共同研究の申し入れがあったが、分析機器（SELDI-TOF MS）不安定のため、審査請求を断念している。一方、インターフェロン・リバビリン併用治療効果の早期検出方法（特願 2008-017738）には、周辺特許はなく事業化の問題はない。

HCV 由来の肝疾患治療では、個人出願の特開 2007-252358「八角」の抗ウイルス剤に抗 HCV が連記されている程度で、本事業における BB 葉の宮崎県での産地化計画の障害になる特許はない。天然物由来の肝線維化抑制剤には、小林製薬（特開 2005-239699）と花王の特許（特開 2006-182737）があるが、PAC とは異なる。

一方、脂肪肝、特に NASH の診断では、発明の内容は全く異なるが、肝生検によらない久留米大の血清（特開 2006-029919）、味の素の末梢血中のリン脂質の測定（再公表 2005/109006）が注目される。当事業の kininogen（特願 2008-145337）、MnSOD（特願 2008-323982）による「健常者→NAFLD→NASH」の一連の診断技術は、メタボ検診ツールとし大きな市場形成が期待できる。因みに、kininogen 特許は、国際出願中である。

脂肪肝の予防・治療に関しては、Osteoactivin も BB 葉も類似技術はない。機能性飲食物の観点から天然物由来の特許は 6 件あるが、カテキンを有効成分とする特開 2007-182405 脂肪性肝疾患の改善治療薬がある近い程度である。

2 エマルション担体の開発（医薬分野）

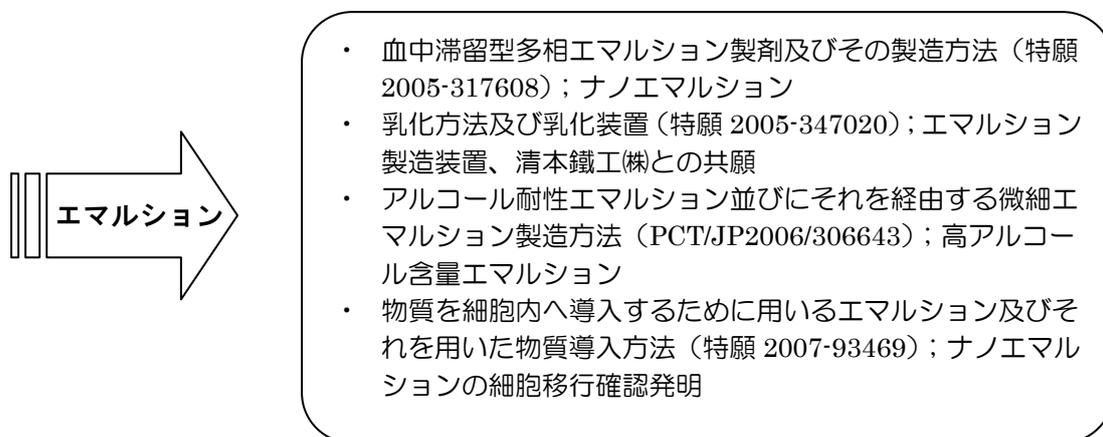
エマルションは、本事業の 1-1 に属する。膜乳化法、膜透過法による一連のエマルション製造技術は、宮崎県工業技術センターが長年に亘って開発してきたものである。本技術の工業分野への適用は、工業技術センターが引き続き実施している。本事業では、主として DDS への適用を中心に医薬分野の開発に特化し、開発を行ってきた。

1) 本事業でのエマルション関連特許出願

本事業での出願を図 1 に示す。生理活性物質を含む油滴平均粒径 200nm のエマルションは、血中滞留性を向上させる（特願 2005-317608）。その製造装置（特願 2005-347020）は、清本鐵工(株)との共願である。このエマルションは、生体の細胞内に確実に移行している（特願 2007-93469）。これら一連の特許は、DDS の設計上きわめて有用な発明である。

一方、アルコール耐性エマルション（PCT/JP2006/306643）は、乳化剤の発明である。特定の乳化剤の選択により、アルコール含量が 20～90% の高含量でもエマルション状態を維持できる。当初、ジボダンジャパンから清涼飲料用に引き合いがあり、ジボダン本社（スイス）を考慮、国際出願している。化粧品を含めて多様な用途が期待できる。現在、宮崎県内企業との間で、皮膚吸収用の動物医薬の共同研究中である。

図1. エマルション関連出願特許



2) 本事業成果の周辺技術

a) 医薬、動物薬関連のナノエマルション

請求項に医薬、動物薬の明示のあるもので 40 件ある。大部分は、図 2 に示すように化粧品、皮膚薬である。残りのその他に医薬では、蛋白質関連が 4 件、DDS 関連が 2 件、その他神経障害剤、抗酸化剤、エストロゲン、医薬不特定の静注薬、経口薬、検査薬各 1 件、装置 2 件である。動物薬はない

本事業に近い DDS 関連の 1 件は、「眼科用ビヒクルとして有用な水中油型ナノエマルション；スペイン」（特開平 08-099867）で用途が限られているが、他の 1 件の「薬剤搬送ビヒクルとしての固体脂

肪ナノエマルション体；米国」（特表平 08-511245）は、リン脂質含有物で、非細胞性脂質粒子の平均粒径 10-250nm である。脂質コアはトリグリセリドである。医薬用途は、非ステロイドの抗炎症化合物類、抗新生物化合物類、抗生物質類、抗けいれん剤類、抗てんかん剤類、抗真菌剤類、抗ウイルス剤類、グリコサミノグリカン類、催眠剤類、β-アドレナリン作動性拮抗剤類、抗不安剤類、強カトランキライザー類、抗うつ剤類、ペプチドホルモン類、コルチコールステロイド類、タンパク同化ステロイド類、エストロゲン類およびプロゲステロン類等、多数枚挙されており、抗ウイルス剤を含む。参考までに、関連特許を表 1 に挙げておく。

図 2. 医薬用途のナノエマルション特許の内訳

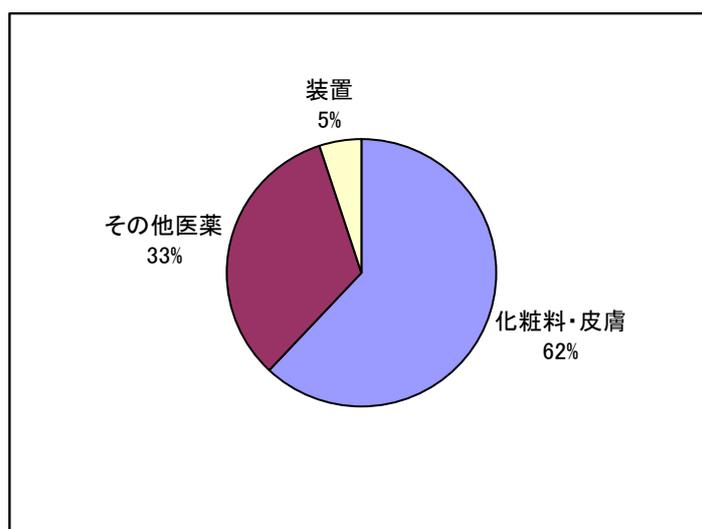


表 1. ナノエマルションの医薬用途特許

1. 特開 2008-019259 変性ポリオルガノシロキサンを含む化粧品組成物または医薬組成物
2. 特開 2007-291102 ヒドロキシル化ジフェニルメタン誘導体を含む組成物
3. 特開 2007-070366 水系媒質に不溶性の酵素を含む化粧用または皮膚薬用組成物およびその使用
4. 特開 2006-321801 カチオン性粒子による dsRNA のベクター化、および局所使用
5. 特開 2005-194286 化粧品、皮膚科学、薬学、及び/または眼科学分野におけるアニオン性ポリマーをベースとしたナノエマルション及びその使用
6. 特開 2005-187483 エトキシル化脂肪エーテルまたはエトキシル化脂肪エステルをベースとするナノエマルジョン、並びに化粧、皮膚科学および/または眼科学分野における使用
7. 特開 2004-203852 太陽放射から発せられた電磁波の効果により分解可能なバイオポリマーを含む粒子
8. 特開 2004-196763 水系媒質に不溶性の酵素を含む化粧用または皮膚薬用組成物およびその使用
9. 特開 2003-321325 マイクロ構造ユニットを有する装置を使用した、頭髮又は皮膚化粧用製品を工業的に製造するための方法
10. 特開 2002-326905 少なくとも 1 種のヒドロキシスチルベンとヒドロキシスチルベンの安定化のために少なくとも 1 種のポリオールを含有する局所適用用組成物
11. 特開 2002-068935 非イオン性ポリマーを含有するナノエマルジョン、及びその使用、特に化粧、皮膚科学、薬学、及び/又は眼科学の分野における使用

12. 特開 2001-335424 化粧品、皮膚科学、薬学、及び／または眼科学分野におけるアニオン性ポリマーをベースとしたナノエマルジョン及びその使用
13. 特開 2001-261526 両親媒性脂質及びPEGエステルを含有するナノエマルジョン及びその使用
14. 特開 2001-226221 両親媒性脂質及び非イオン性ポリマーを含有するナノエマルジョン及びその使用
15. 特開 2001-214081 カチオン性ポリマーと両親媒性脂質をベースとしたナノエマルジョン及びその用途
16. 特開 2000-226314 アルコキシル化アルケニルスクシナートまたはグルコースのアルコキシル化アルケニルスクシナートを主成分とするナノエマルジョン及び、化粧品、皮膚科、眼科及び／または製薬分野におけるその使用
17. 特開 2000-212030 アルキルエーテルクエン酸エステルベースのナノエマルジョン、及び化粧品、皮膚科学、薬学及び／又は眼科学分野におけるその使用
18. 特開 2000-198711 エチレンオキサイド及びプロピレンオキサイドのブロックコポリマーをベースとするナノエマルジョン、及び化粧品、皮膚科及び／又は眼科の分野におけるその使用
19. 特開 2000-191503 エトキシル化脂肪エーテルまたはエトキシル化脂肪エステルをベースとするナノエマルジョン、並びに化粧、皮膚科学および／または眼科学分野における使用
20. 特開 2000-191502 リン酸脂肪エステルに基づくナノエマルジョン、並びに化粧品、皮膚科学、製薬学及び／または眼科の分野での使用
21. 特開 2000-178132 グリセロール脂肪エステルをベースとするナノエマルジョン、及び化粧品、皮膚科及び／又は眼科におけるその使用
22. 特開 2000-178131 オキシエチレン化又は非オキシエチレン化ソルビタン脂肪エステルをベースとするナノエマルジョン、及び化粧品、皮膚科及び／又は眼科におけるその使用
23. 特開平 08-208522 医薬担体
24. 特開平 08-208486 スタウロスポリン誘導体の静脈内投与のための医薬組成物
25. 特開平 08-099867 眼科用ビヒクルとして有用な水中油型ナノエマルジョンおよびその調製法
26. 特表 2008-542293 超音波増強ナノ粒子媒介性薬物送達のためのエコー形成性マイクロバブルおよびマイクロエマルジョン
27. 特表 2008-539276 ヒト疾患に関連する変異体タンパク質の分解能を改善するための材料及び方法
28. 特表 2008-530126 皮膚バリア機能回復のための化粧品および薬用化粧品組成物
29. 特表 2008-513438 皮膚の状態、障害または疾患の処置のための胎児皮膚細胞タンパク質組成物、ならびにその作製法および使用方法
30. 特表 2008-504299 神経障害を治療するための組成物および方法
31. 特表 2007-536351 オスペミフェンの新しい経口薬剤
32. 特表 2007-526918 抗酸化組成物およびその使用方法
33. 特表 2007-516155 エストロゲン活性を有する(3R, 4R)-トランス-3, 4-ジアリールクロマン誘導体
34. 特表 2006-528586 静力学的なマイクロミキサーを有する多成分包装
35. 特表 2006-517537 DNA結合タンパク質の使用
36. 特表 2006-514662 コロイド状キャリアーの表面におけるP糖タンパク質インヒビター界面活性剤の使用
37. 特表 2005-502435 薬剤投与器の構成部品
38. 特表 2002-529495 5-アミノレプリン酸-ナノエマルジョン
39. 特表 2001-505535 粘膜免疫を誘導するためのタンパク質およびペプチドワクチン
40. 特表平 08-511245 薬剤搬送ビヒクルとしての固体脂肪ナノエマルジョン体

b) アルコール耐性エマルジョン

本事業におけるアルコール耐性エマルジョンの発明は、一価アルコール含量が50%以上でもエマルジョン状態を維持できるもので、ポイントはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油あるいはポリオキシエチレンヒマシ油系乳化剤の使用にある。一価アルコール含有エマルジョンは、表2の特許のいくつかで知られているが、いずれも含量は20%以下である。少なくとも、水相が一価アルコールリッチのエマルジョンはない。

表2. アルコール含有エマルジョン特許

1. 特開 2001-224955	O/W 型エマルジョンの製造方法	ライオン(株)
2. 特開 2003-113083	局所用ケトコナゾールローション剤	ヤンセンファーム(株)
3. 特開平 11-189526	入浴剤用白濁剤及び入浴剤	三洋化成(株)
4. 特開平 9-173822	オイルエマルジョン	ドイツ
5. 特開 2002-88243	シリコーンエマルジョン組成物、およびその製造方法	東陶機器(株)
6. 特表 2004-532214	新規ナノエマルジョン	カラーアクセス・インコーポレイテッド

3) 結語

本事業の基本ナノエマルジョン特許（特願 2005-317608）は、DDS 用のナノエマルジョン特許（特表平 08-511245）と油滴粒径が同一である。血中滞留時間は単なる効果の発見に相当するが、本願より後願である。DDS 以外の用途、特に皮膚、化粧品、局所クリーム等の外用薬では検討を要する。

本事業で共同研究中の動物薬はなく、この分野への進出も期待できる。また、ナノエマルジョンが細胞核まで到達することを確認した特許（特願 2007-93469）についても共同研究は実施されていない。実用化研究を加速させるためにも、企業等との共同研究が望まれる。

また、アルコール耐性エマルジョンの特許も、一価アルコール含量が20%以下で、本事業の特許（PCT/JP2006/306643）で乳化剤を特定すれば、アルコールリッチのエマルジョンは特許性もあり、多様な事業展開を期待できる。今後は、具体的な用途毎の formulation 特許の出願が望ましい。

3 ATLの診断・予防・治療

ATL は、本事業のテーマ 1-2 に属する。本事業では、宮崎大学医学部が管理するコホート資源を活用して、ATL の病因であるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV1) 感染者、ATL 患者の遺伝子及び蛋白質解析に基づき、ATL の早期診断方法、その予防、治療の研究を行ってきた。その成果の事業化の観点から、以下にその国内特許を中心とした周辺技術について報告する。

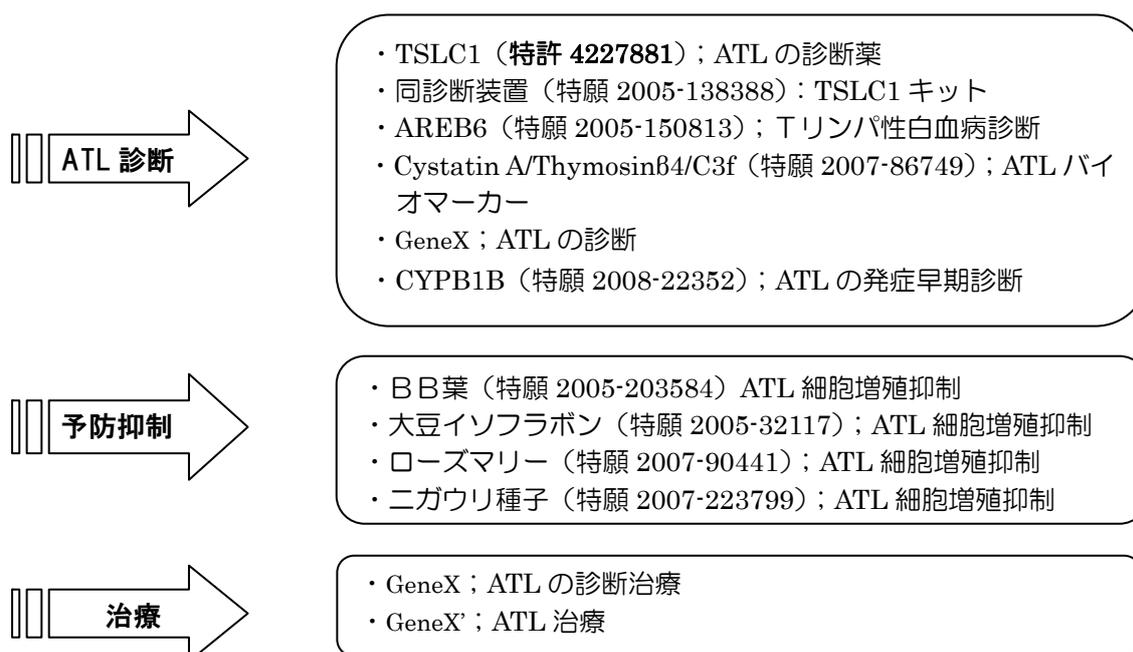
1) 本事業での ATL 関連特許出願

本事業の ATL 関連特許出願は、図 1 に示すとおりである。診断、予防・進展抑制、治療に大別できる。このうち、本事業では早期事業化が可能な分野として、ATL の診断に注力してきた。ATL 患者に顕著に認められる遺伝子・蛋白質として、TSLC1 (特許第 4227881 号; 2003.11.13 出願)、AREB6 (TCF8) (特願 2005-150813) と GeneX が、本事業で見出した 3 本柱である。TSLC1 (IgSF4) の診断薬、治療薬は、実用化にむけて宮崎大学、アドテック(株)、(株)抗体研究所との共同研究が進行中である。TSLC1 の特許第 4227881 号は、抗体研究所の「抗 IgSF4 抗体及びその利用」(WO2006/090750; 優先日 2005.2.2) に約 1 年以上先行しており、本共同研究の基本特許をなしている。

また GeneX は、単に診断薬にとどまらず、これまで治療困難とされてきた ATL 特有の花弁型細胞が正常の円型細胞に復帰するという驚くべき治療効果も判明、大きな期待を寄せている。

なお、ATL 診断薬の研究開発は、ポスト地域結集型共同研究事業として、JST の地域開発資源活用型事業に採択され、昨年 10 月にスタートしている。参画機関は、宮崎県産業支援財団を中核機関とし、宮崎大学、鹿児島大学、MBL (株)医学微生物学研究所、アドテック(株)、(株)抗体研究所、今村病院である。下記の一連の本事業における ATL 関連特許は、新事業の知的財産権の中核をなすと考えられる。

図 1. ATL 関連出願特許



2) 本事業成果の周辺技術

a) 診断技術

本事業関連 ATL 成果物である HTLV1 感染者の ATL 診断技術のうち、本事業の主要成果である TSLC1、AREB6、GeneX の周辺技術を表 1 に示す。

本事業の TSLC1 特許はすでに登録されている。本特許に先行する村上特許 1、2 は、いずれも拒絶査定が確定している。ATL と直接関係する抗体研とアドテックは共同研究参画機関であり、他は ATL とは無関係である。したがって、TSLC1 特許の事業化に障害となる特許はない。

AREB6 では、本願の後願特許が 2 件あるが、いずれも ATL とは無関係の発明である。

GeneX が文献的に種々の癌と関係があることは知られているが、ATL はない。韓国特許は、ヒト末梢血の単球あるいは臍帯血幹細胞から分化した樹状細胞由来の GeneX 抗体と、これを用いた測定方法の基本特許である。抗体起源が同じなら ATL も含まれるが、起源が異なれば問題ない。また、この抗体が ATL の診断に有用であれば、購入することで特許権は消尽し、事業化の障害とはならない。

結局、本事業の主要成果であるこれらの 3 件の特許発明に関しては、特許性はもとより、実施の障害となる特許はない。

表 1. TSLC1、AREB6、GeneX の周辺技術

分野	TSLC1 (IgSF4) (特許 4227881)	AREB6(TCF8) (特願 05-150813)	GeneX
遺伝子・蛋白質・抗原・ 抗体特許	村上特許 1 特開 2003-116561 (WO02/14557) 脳・神経系統癌抑制遺 伝子 (拒絶査定) ----- 村上特許 2 特開 2003-116562 脳・神経系統癌抑制遺 伝子 (拒絶査定)		
ATL	抗体研特許 WO2006/90750 診断薬/治療薬 (査定 なし) ----- アドテック特許 特開 2006-317220 ATL 診断キット (査定 なし)		
癌の診断・治療	村上特許 3 特開 2007-186492 小細胞肺癌 (査定なし) ----- AU 特許 特表 2007-501002 癌治療の有効性予測方 法 (査定なし) ----- DE 特許 特表 2008-506407	New York Univ. 特表 2004-526410 細胞紫外線応答発現物 質のスクリーニング法 (査定なし) ----- New York Univ. 特表 2004-527218 細胞紫外線応答分子を マーカーを用いた薬物	

	乳房細胞疾患検出法 (査定なし)	スクリーニング法 (査定なし)	
特定疾患	ロレアル特許1 特表 2005-532407 若白髪関与(拒絶査定)		
	ロレアル特許2 特表 2005-532411 若白髪関与(査定なし)		

参考までに、表1に示す本事業の特許発明とは直接関係はないが、ATLの主な他者の診断特許発明として、下記の8件(2003-)の特許を挙げておく。共同研究者である(株)抗体研究所の特許を除いて、本事業に直接関係する特許はない。

1. 特開 2008-292474 「成人T細胞白血病発症リスク判定方法」(独)国立病院機構、協和メディックス(株)
(CD30を測定してHTLV1感染者とATLを判別)
2. 特開 2007-244377 「造血器腫瘍の検査方法およびキット」岡山大学
(2種以上の遺伝子の組み合わせによるATL診断)
3. 特開 2004-163121 「白血病の検出方法及びそのための試薬」(株)エスアールエル
(Sf-25抗原を測定するATLの検出方法)
4. 特開 2002-372532 「HTLV-1腫瘍に対する抗腫瘍抗原又はその抗原エピトープ」JST
(標的細胞G14に対するHTLV1特異的CTL細胞株の細胞傷害活性を測定するスクリーニング法)
5. 特開平 05-176800 「成人T細胞白血病ウイルス遺伝子の検出方法」(株)バイオセンサー研究所
(ATLウイルス遺伝子の検出法)
6. 特表 2005-533524 「HTLV-1介在性疾患を診断するための方法」Western Virginia Medical school
(蛋白質バイオマーカーの測定によりATLを診断)
7. 再表 2006/090750 「抗IgSF4抗体及びその利用」(株)抗体研究所
(TSLC1抗体とそれを用いたATL診断)
8. 再表 2004/092373 「HTLV-1特異的CTL誘導活性ペプチド」JST
(特定アミノ酸配列のHTLV1特異的CTL誘導活性ペプチドと免疫機能診断薬)

b) 予防・進展抑制・治療剤

NDRG2を除き、本事業の予防・進展抑制剤は、すべて天然物由来である。したがって、天然資源を利用したATLあるいはHTLV1の予防、増殖抑制剤は、本事業による出願以外にはない。

3) ATL 関連国内特許概況

国内 ATL 関連特許は、2008 年 12 月末で約 300 件ある。うち 93 件が生特許である。残り 207 件は死特許で、後者は今後権利が発生するおそれはない。

図 2 は、年度別の出願推移をみたものである。2007-2008 年の出願は一部未公開であるが、概して下降傾向にある。ATL は、他の医薬分野に比べると、全体としての出願件数も少ない。ATL の病因となる HTLV1 感染者は九州南部に集中しており、その発症は 50 年後で感染者の 5%に過ぎない、という特異的な疾病のためと考えられる。医薬品市場規模が小さいことが出願件数に反映しているとしても、一度発症すると有効な治療法がなく、予後は半年から 1 年といわれる難病である。この地の研究機関に課せられた重要な課題である。

図 2. ATL 特許の年度別出願推移

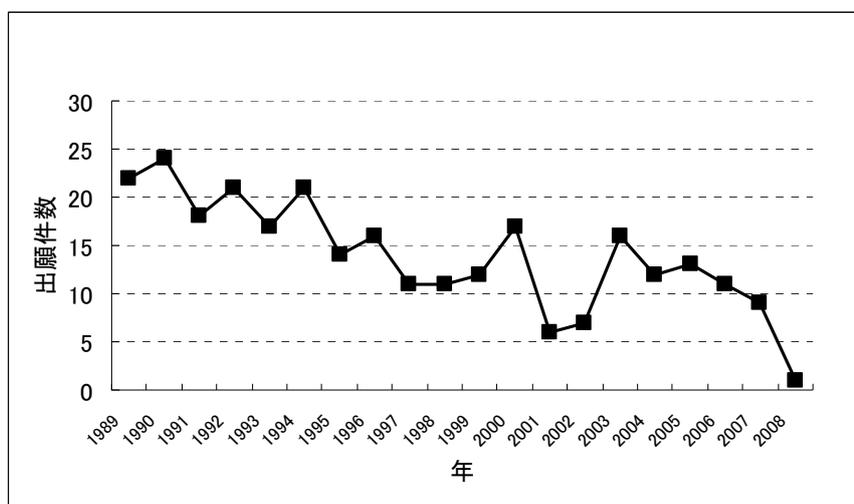
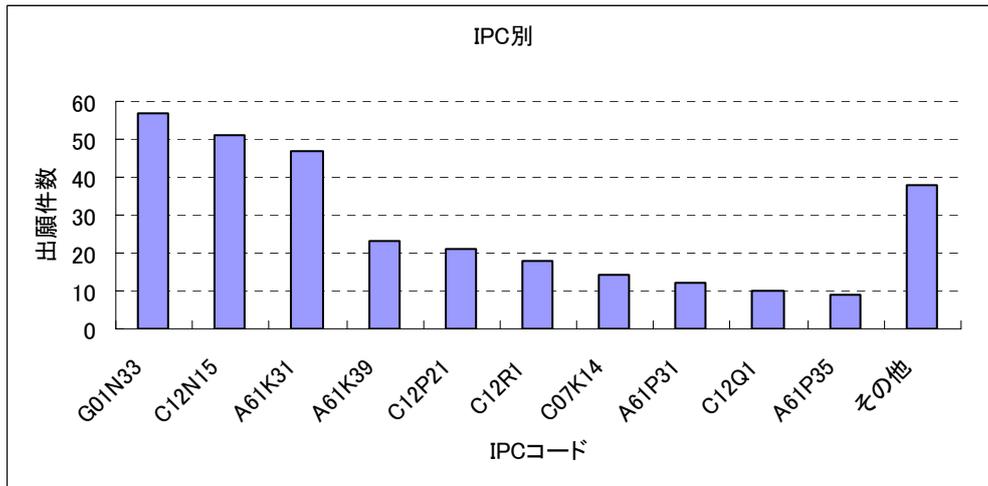


図 3 は、ATL 関連特許発明の主題を国際分類別(IPC)にみたものである。大雑把にいうと、G01N、C12Q1 は診断、検出、測定方法、A61K、A61P は医薬製剤、C12N、C12P は遺伝子、蛋白質、微生物である。内容的に、この分野で特徴的なのは、図 4 に示すように、遺伝子、蛋白質、微生物関連が多いことである。しかし、この遺伝子、蛋白質、微生物も、中身を細かく見ると診断と治療に分かれる。ATL 分野では略診断関連と治療関連の出願が拮抗しているが、どちらかといえば診断技術が先行しており、治療薬は医薬品に比べ事業化も早く、本事業の今後の課題でもある。

図3. ATL 特許の IPC 別出願件数(ベスト 10)



G01N33	特異な方法による材料の調査または分析
C12N15	突然変異または遺伝子工学;遺伝子工学に関する DNA または RNA,ベクター
A61K31	有機活性成分を含有する医薬品製剤
A61K39	抗原または抗体を含有する医薬品製剤(免疫分析用物質)
C12P21	ペプチドまたは蛋白質の製造(単細胞菌体蛋白質)
C12R1	微生物
C07K14	21 個以上のアミノ酸を含有するペプチド;ガストリン;ソマトスタチン;メラノトロピン;その誘導体
A61P31	抗感染剤,例.抗菌剤,消毒剤,化学療法剤
C12Q1	酵素または微生物を含む測定または試験方法(条件測定または検出手段を備えた)測定または試験装置
A61P35	抗腫瘍剤

図4. ATL 特許の内容別出願割合

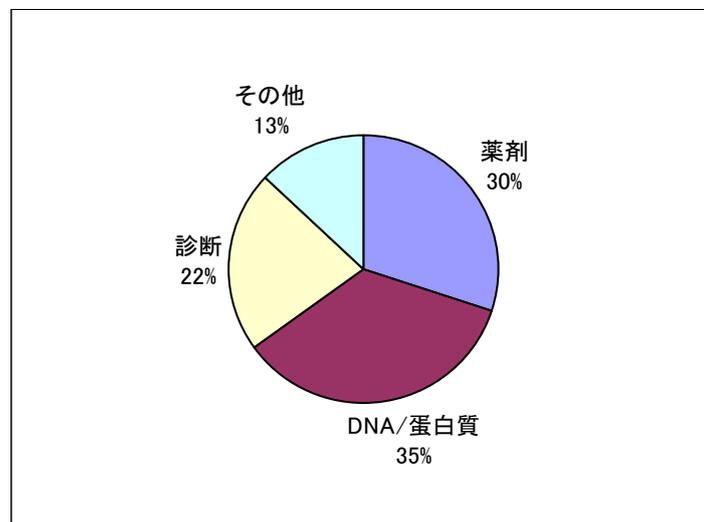
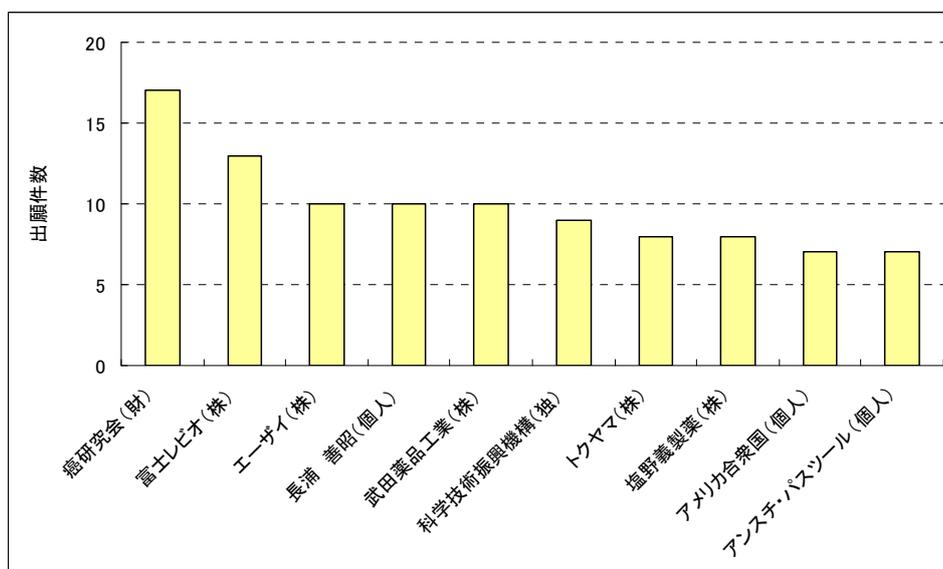


図 5 は、技術移転の観点から、ATL 関連出願の多い企業ベスト 10 を見たものである。癌研究会（財）は実施機関ではない。大手企業では、富士レビオ(株)、エーザイ(株)、トクヤマ(株)、塩野義製薬(株)である。富士レビオの特許には HTLV2 関連が多く、生特許としては HTLV2 を特異的に認識する抗体（特許第 3610736 号）やヒト成熟 T 細胞株（特許 3257163 号）などがある。比較的出願年度が古く、今も研究が継続されているようには見えない。エーザイには、「 σ -トコフェロールを有効成分とする細胞分化誘導剤」（特許第 3593350 号）、「細胞死の検出方法」（特許 3869722 号）などがあるが、いずれも急性、慢性白血病、又は急性リンパ腫白血病であって ATL ではない。トクヤマには、近年 ATL 特許はなく、塩野義製薬が最も多く ATL 関連特許を出願している。しかし、近年の 6 件出願のうち、ATL に近い特許はすべて拒絶査定又は審査未請求取下げである。唯一残っているのは白血病を含む癌治療薬蛋白質（特許第 3910536 号）のみである。特許の観点からは、大手製薬メーカーで ATL に関心の深い企業は皆無に近い。大手企業へのライセンスアウトは難しいが、本事業の共同研究者での事業化は、逆に競合がなくて望ましい。

図 5. ATL 特許の出願人別出願件数(ベスト 10)



4) 結語

ATL 関連では、既述の診断薬 TSLC 1、AREB6、GeneX 以外でも、診断薬、検出方法に関し、本事業は他に先行している。特許性の面ではほとんど問題なく、事業化の面でも障害となる特許は見当たらない。なかでも GeneX に関しては、これまで困難とされてきた ATL の治療薬としての可能性があり、大きな期待を寄せている。

また、天然物由来の ATL、HTLV1 の細胞増殖抑制剤は、長期の服用が可能だけに、HTLV1 感染者から ATL への 50 年に及び移行を遅延させる効果が期待できるが、周辺特許は皆無である。本事業では、特に BB 葉（特願 2005-203584）の効果に期待している。

4 ブルーベリー葉 (BB葉)

BB 葉は本事業のテーマ 1-3 及び 2-2 に属する。機能性食品によるウイルス性癌の予防・進展抑制・治療に関する最大の知見である。有効成分 PAC の同定にも成功、宮崎県での育種、栽培、食品加工を含め、産地化とブランド化を目指し、特許パッケージ戦略で出願を推進してきた。

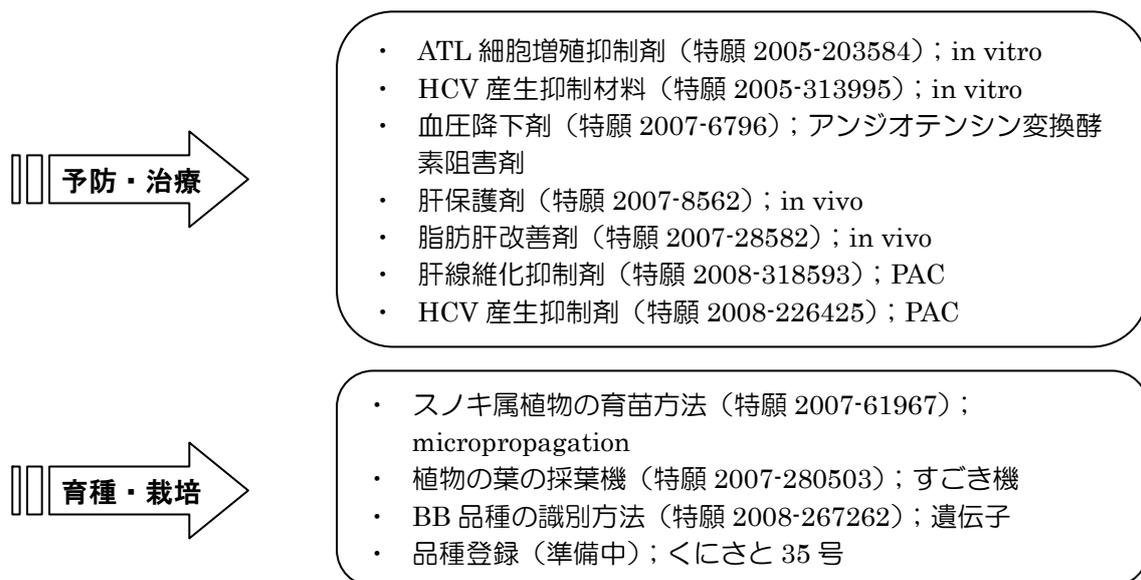
機能性食品の特許取得が困難なこと、仮に特許となっても、薬事法上効能をうたえないため、特許権が機能しないこと、有効成分が天然物由来の高分子物質では合成が難しく、医薬製剤としての事業化が困難なことなどさまざまな障害があるが、フェーズⅢでは、加工食品の製法、食品組成物などの特許化を目指している。

1) 本事業での BB 葉関連特許出願

本事業の BB 関連特許出願は、図 1 に示すとおりである。当初、HCV レプリコン細胞による抗 HCV 活性、その他の ATL 細胞株を含む癌細胞でも活性を見出し、特許出願（特願 2005-203584、特願 2005-313995）、その後 in vivo でも肝臓保護機能、脂肪肝についても活性が認められ、出願（特願 2007-8562、特願 2007-28582）した。活性成分についても、プロアントシアニジン(PAC)と同定でき、肝線維化抑制剤（特願 2008-318593）と HCV 産生抑制剤（特願 2008-226425）の特許を出願している。

BB 葉に関しては、宮崎県の産地化、ブランド化を目指し、葉に特化したブルーベリー新品種「くにさと 35 号」の種苗法登録、第三者の偽装を防ぐための遺伝子解析による品種識別法（特願 2008-267262）の出願、苗木大量生産の組織培養（特願 2007-61967）、葉の採集機（特願 2007-280503）と一連の出願を済ませている。現在、参画企業と加工食品組成物特許、製法特許を検討中である。

図1. BB 葉関連出願特許



2) 本事業成果の周辺技術

a) BB 葉

BB に関する機能性食品の特許は 153 件あるが、葉の機能性に関しては 22 件しかない。大部分は他の植物の葉とブルーベリー（実）の組成物からなるノイズである。BB 葉を明示した機能性食品は、本事業の機能性食品を除くと、下記の 4 件のみである。倉敷紡績の特許「抗酸化剤」（特開平 02-84486）が一番近い。しかし、ATL、抗 HCV の明示はない。国際予備調査報告書の先行技術は、文献のみで、抗 HCV については新規性、進歩性ともに認めている。

表 1. BB 葉の周辺技術

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 特開平 02-84486 抗酸化剤 倉敷紡績；BB 葉抽出物の記載がある。2. 特開 2006-187214 ブルーベリー茶及び飲料 個人；葉と実の組成物。3. 特開平 11-001429 抗ヘリコバクター・ピロリ剤およびこれを含む抗胃炎、胃・十二指腸潰瘍用飲食物 ロッテ；フレーバー成分としての BB 葉混合。4. 特表 2008-541771 ブルーベリー茶飲料及びその調製方法 中国；BB 葉＋果料懸濁化剤＋水。 |
|---|

また、BB の育苗方法に関しては、特開 2003-304765（群馬県）が一番近い技術であるが、健苗化工程の記述はない。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 特開2003-304765 群馬県：BBの育苗法2. 特開2001-352850 日清紡績（株）：植物培養支持体と培養法3. 本間義之 et al. 「びん内馴化法によるメロン不定胚由来個体Vitrificationの克服と育苗期間の短縮」Bull. Shizuoka Agr. Exp. Stn. [36] 75-85 (1991)4. Lisa J. Rowland et al. “Use of a Cytokinin Conjugate for Efficient Shoot Regeneration from Leaf Sections of Highbush Blueberry” HortScience 27 [10] 1127-1129 (1992) |
|--|

BB の品種識別法に関しては、種が異なれば、稲に関する特開 2003-319782 他いくつかあるが、BB に関しては、文献を除くとない。したがって、実施の障害にはならない。

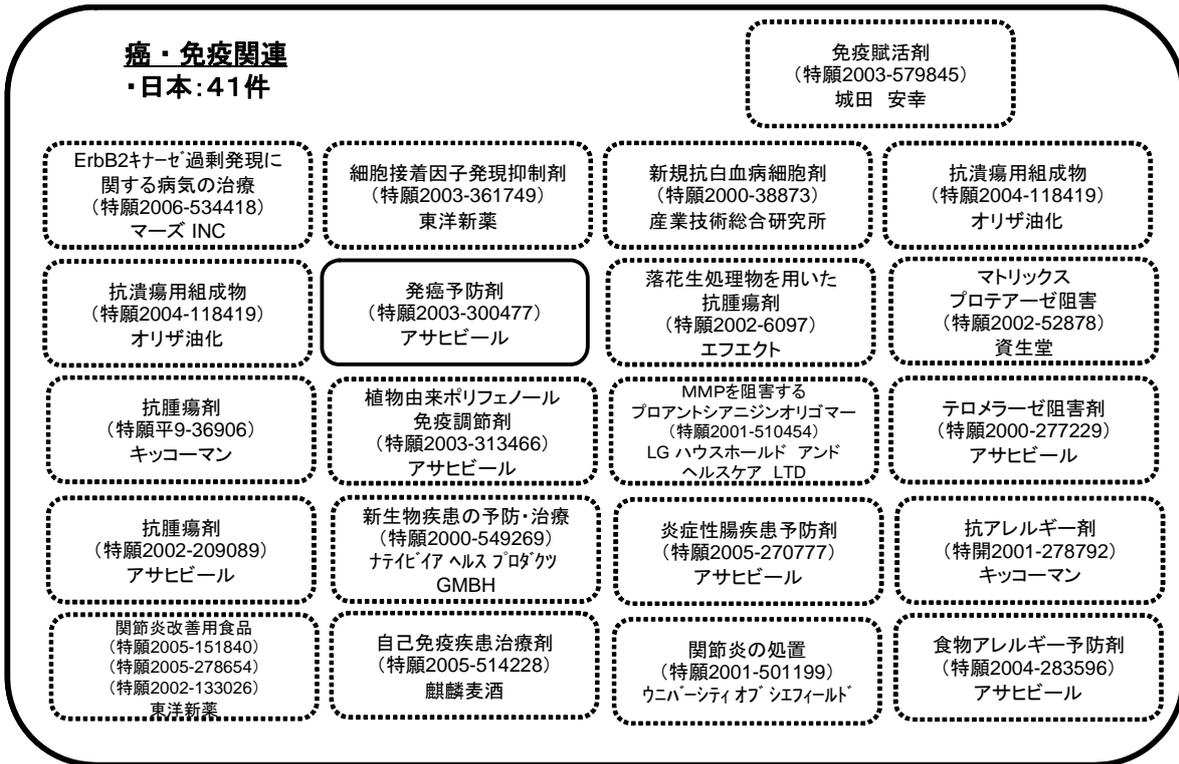
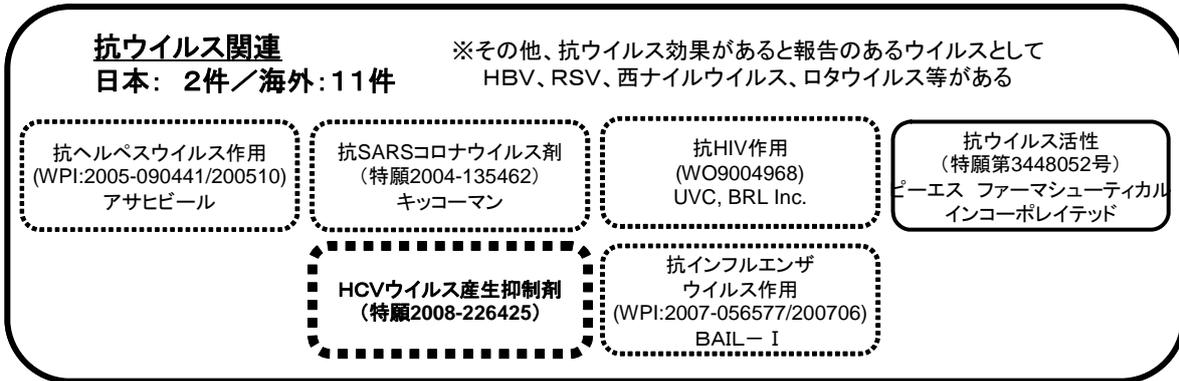
- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 特開2003-319782 ホクレン農業強度組合連合会；稲2. 特開2005-168308（独）農業・生物系特定産業技術研究機構；イグサ3. P.S. Boches et al. (2005) Microsatellite markers for <u>Vaccinium</u> from EST and genomic libraries, Molecular Ecology Notes, 5, 657-660.4. P.S.Boches et al., J Am Soc Hortic Sci., Vol.131 No.5, 674-686.5. 櫛川等ブルーベリー（<u>Vaccinium</u> spp.）におけるSSRマーカーの開発, 園芸学雑誌, 75（別1）, 172（2006）.6. 既知の遺伝子情報を利用したブルーベリーの系統分類、赤木等、園芸学研究、Vol.5, 別冊2, Page.174.7. Cetyl trimethyl ammonium bromide 法：Murray, G.C. and Thompson, W.F., Nucl. Acid Res., 8, 4321-4325(1980)8. Saikiら, Science, 230,1350-1354, 1985; 植物細胞工学別冊「植物のPCR実験プロトコール」、島本功、佐々木卓治監修、1995、秀潤社発行 |
|--|

b) PACの周辺特許

BB葉の有効成分であるPACには、図2に示すように、種々の機能性が知られている。幸い、PACの抗HCV活性、肝星細胞による線維化抑制機能は未知である。

図2.PACの特許マップ

- ・ 日本：1027件
- ・ 海外：768件



その他

循環器疾患予防改善
(特願2005-177524)
バイオソリューションズ

抗酸化活性を有する
野苺抽出物
(特願2002-325089)
エムライフ Co LTD

アルコール代謝向上剤
(特願2004-192194)
東洋新薬

メラニン生成抑制剤
(特願2003-402463)
一丸ファルコス

抗ピロリ菌組成物
(特願2003-151745)
オリザ油化

チロシナーゼ阻害剤
(特願2002-40563)
(特願2003-238426)
東洋新薬

勃起障害改善
(特願2001-585787)
ホーファー リサーチ ホールディング

冷え性改善剤
(特願2002-40566)
東洋新薬

血管形成予防
ピロリ菌予防
(特願2004-538263)
インターヘルス
ニュートラシューティカルズ INC

アミロイド及び
シヌクレイン患者の治療
(特願2002-574897)
プロテオテック INC

美白剤・美白化粧品
(特願2003-33155)
一丸ファルコス

皮膚外用剤
(特願2002-40564)
(特願2002-283243)
(特願2003-77739)
東洋新薬

メタボリックシンドローム関連

・日本: 51件

糖尿病・高血糖症及び
低血糖症の治療法
(特開2000-507391)
リセツクス Co INC

高脂血症改善作用
中性脂肪低下作用
コレステロール低下作用
(特願平10-221689)
アミノアップ化学

高脂血症改善剤
および健康食品
(特開2002-542789)
(特開2001-345276)
東洋新薬

脳梗塞の予防又は治療剤
及び機能性食品
(特願2005-106312)
東京大学

アンジオテンシン変換酵素
阻害剤及び飲食品
(特願2005-321173)
カネボウフーズ

血糖・血圧上昇抑制作用
(特開2003-212783)
川澄化学工業

血糖上昇抑制剤
および健康食品
(特開2001-73828)
東洋新薬

高血圧症の予防・治療剤
および健康食品
(特願2002-542789)
(特願2001-295752)
東洋新薬

動脈硬化予防剤
(特願2003-191369)
東洋新薬

脂肪燃焼促進剤
(特願2004-194696)
サントリー

脂質過酸化抑制
(特願2001-44685)
アミノアップ化学

脂質代謝改善剤
(特願2004-333604)
東洋新薬

脂質調節剤
(特開2005-505191)
林原生物化学研究所

内臓肥厚抑制剤
(特願2005-159686)
科学技術振興機構

血圧降下剤
(特願2001-190347)
ニッカウキスキー

抗肥満作用
(特開平9-291039)
サントリー

心筋炎の予防、治療又は
改善用組成物
(特開2004-48436)
松森 昭

糖質吸収阻害剤
(特開2002-515287)
オリザ油化

3) 結語

BB 葉の機能性薬剤、飲食物は、本事業がもっとも先行している。生理活性は、南方系のラビットアイブルーベリーが最も高く、その改良品種である「くにさと35号」(種苗法出願)の育種、苗木増殖、品種識別、及び機能性飲食物、医薬品と出願し、略所期の目的どおりのパッケージ化ができたと考えている。後は、企業と川下の BB 葉商品を共同開発し、飲食物組成物、製法の権利化を図っていきたい。

5 高スループット食品機能性評価システム (HTS)

HTS は本事業のテーマ 2-1 に属する。HTS は、本事業農学部門の主要テーマで、多成分系天然物由来の食材の機能性をニューラルネットワークにより一挙に推定評価する画期的方法である。すでに基本特許「高スループット評価方法」(特許第 4150761 号) は、登録されている。

PHASE-Ⅲでは、エライザー法に代わるコンパクトな評価装置、新規な評価系、バイオマーカーなど、企業との共同研究に基づき技術移転にむけた特許化を検討している。

1) 本事業での HTS 葉関連特許出願

本事業の農学部門の HTS 関連特許出願は、図 1 に示すとおりである。登録済みの基本特許(特許第 4150761 号) 以外では、ニューラルネットワークとブートストラップの組み合わせによるデータセットの拡張方法(特願 2006-198145)、同仁化学(株)との共願による電気泳動法改良発明(特願 2006-195004)、クラスタリングの自己組織化マップ(SOM)法を使ったバイオマーカーの評価方法(特願 2008-46831) を出願している。特に SOM 特許は、基本特許に適用可能なバイオマーカーの評価方法として期待している。これにより、システム開発に使用するバイオマーカーの数を少なくすることができ、コスト減につながる。

図1. HTS 関連出願特許



- ・ 高スループット評価方法(特許第 4150761 号); HTS 基本特許
- ・ 同改良型(特願 2006-198145); ブートストラップ防衛出願。
- ・ 蛋白質発現解析用示唆ゲル電気泳動法(特願 2006-195004); 前処理改良特許。
- ・ クラスタリングによる蛋白質の有効性推定方法(特願 2008-46831); バイオマーカー評価法。

2) 本事業成果の周辺技術

高スループット関連特許に、ニューラルネットワークを使用する例は、肝細胞を用いた毒性分類発明(特表 2004-503256) がある。また薬草の分類に、既知の薬草組成物のデータセットを利用して、未知の薬草を分類する発明(特表 2003-521226) も知られている。しかしながら、これらはいずれも定性的な分類技術で、本事業成果である HTS の基本特許のように、機能性既知物質の機能性値とヒト細胞応答データのセットを知識ベースとして、機能性未知物質のヒト細胞応答データからその機能性値を定量的に推定する技術はない。

表 1. HTS の周辺技術

<p>1. 特表 2007-522437 生物系における作用、特に予期せぬ治療効果又は毒作用、を発見及び定量するための、化合物及び化合物の組合せのハイスループットスクリーニング方法 米国；生理活性、毒性を定量する化合物のハイスループット評価方法。</p> <p>2. 特開 2002-328124 治療薬として実体の組む合わせを同定するための方法 米国；生物系で有効に発現する化合物の組み合わせを系統的にみる高スループットスクリーニング方法。</p> <p>3. 特表 2003-504011 ハイスループットアッセイシステム 米国；遺伝子2官能アンカーを有するアレイ。</p> <p>4. 特表 2003-509657 相互作用を検出するためのサンプルアレイとそのハイスループット試験 米国；栄養補助食品を含む薬剤と製剤用材料との適正を試験する装置。</p> <p>5. 特表 2004-503256 肝臓幹細胞を使用する毒性分類 米国；生物反応データライブラリーを構築、神経ネットワークを使用して化合物の毒性を分類。</p> <p>6. 特表 2003-521226 フィトミクス：薬草組成物へのゲノムをベースとしたアプローチ 米国；薬草組成物の生理活性を予測するのに、1バッチ薬草組成物をバイオシステムに暴露、分子マーカーの差別的応答を測定してデータセットを作り、既知生理活性の薬草と比較して、薬草の生理活性を予測する。</p> <p>7. 特表 2002-512367 化学的及び生物学的アッセイの評価方法 カナダ；交雑シグナルの統計的処理技術。</p> <p>8. 特表 2005-500032 老化関連症状の早期発現検出および治療方法 米国；遺伝子型を利用し、ある対立遺伝子の有無で老化関連症状の早期発現または進行に対する被験者の感受性を特定する方法。</p> <p>9. 特表 2001-526390 連続フォーマット高スループットスクリーニング 米国；96 ウェルフォーマットで実施可能な任意アッセイに、フリーフォーマット概念を導入した個別化合物アッセイシステム。</p> <p>10. 特表 2002-531851 in vitro での機能テストを利用した1つの物質の活性決定方法 プロテウス SA；無細胞系内で産生した蛋白質または物質に対応する既知機能の測定装置。</p>

また、SOMによるバイオマーカーの評価方法に関しては、特許はなく、発明者の学会発表のみである。火の国シンポジウムは、本特許出願前であるが、発明の具体的の内容の開示はなく、国際学会は出願後である。

<p>1. 「自己組織化マップを用いた食品の生理機能性推定」 福島多聞, 山森一人, 永濱清子, 岩田喬子, 吉原郁夫：火の国情報シンポジウム 2007年、5月 論文集 (CD-ROM), C-1-4 (2007)</p> <p>2. 「Feature Extraction of Protein Expression Levels Based on Classification of Functional Foods with SOM」(発行予定日又は発行日：平成20年2月2日：国際学会レジュメ：第13回 Artificial and Robotics 2008)</p>

3) 結語

HTSによる機能性評価システム基本特許(特許第4150761号)に関しては、現在、次の10種の生理機能につきヒト細胞反応と既知活性物質の機能性値のデータセットが完成しており、今後はメタボ食品関連のデータセットの構築を始める予定である。

また、実用化を目指す装置の小型化に関しては、住友ベークライト(株)との共同研究により、抗体アレイの構築を予定、これに使用する適性バイオマーカーの評価にSOM特許(特願2008-46831)を活用できる。基本特許、SOM特許のいずれも、周辺の他社特許権との競合はない。