

序：

去る 2014 年 9 月、日本の理化学研究所グループ（高橋政代グループリーダー）による世界で初めての、滲出型黄斑変性症患者由来 iPS 細胞に由来する網膜シート（網膜色素上皮単層シート）のヒト網膜下移植実施のニュースが報じられました

（http://www.riken.jp/pr/topics/2015/20151002_1/）。

この 2014 年の臨床試験について、評価結果を記載する論文にはこちらからアクセスできます（[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(13\)00175-6](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(13)00175-6)）

その後、2017 年には同じグループによる、他人の iPS 細胞に由来する網膜細胞を懸濁した注射製剤を用いた移植手術の成功も続けて報じられました

（http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170316_1/）。

また、今年（2018 年）になり、同一グループから培養 ES 細胞による網膜再生についても報告が出ています

（http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180302_1/）。

上記のような、患者由来の脱分化細胞から網膜細胞を誘導したのみならず、これを立体的に培養しシート状とした上で患者に移植した臨床試験は、世界で初めてのケースとして当時話題となりました。この理研グループの臨床試験以降、各国で立体的な網膜組織／オルガノイドの作製例が報告されています（参考文献 1）。また、以前から行われている胎児由来網膜前駆細胞や ES 細胞由来網膜色素上皮の移植による臨床試験はこれから各国の企業主導で進展が見込まれます（参考文献 2）。今回、網膜の再生医療について、現状の技術動向を把握することを目的として、日米欧州での出願情報を収集し分析を試みました。

1 分析の準備：

1.1 検索式の策定とスクリーニング対象母集団の設定

今回、検索には（株）日立システムズによる SRPARTNER（国内国外版）を使用しました。再生医療、網膜に関連するキーワード、IPC を組み合わせ、JP/US/EP/WO 特許を対象に検索を実施し、約 440 ファミリーからなる母集団



を取得しました。検索は2018年6月下旬に実施しました。

1.2 分析対象母集団の設定

前述の1.1で得られた440ファミリーの母集団を、目視による請求項の確認によりスクリーニングを実施しました。結果、分析対象として不要なノイズ出願を取り除き、142ファミリーを分析対象としました。また、分析の前処理としてこの142ファミリーの出願人名を目視により統制しました（最新の出願人情報を用いて、名寄せ作業を実行）。

2 概要分析

142ファミリーの公報について、書誌情報を用いて概要を分析しました。

2.1 特許出願数と論文発表数の経緯

今回抽出された出願142件を出願年ごとに集計しました（下記オレンジ線）。あわせて、pubmedで網膜再生関連の論文を簡易検索により収集し、発行年ごとに集計しました（下記青線）。

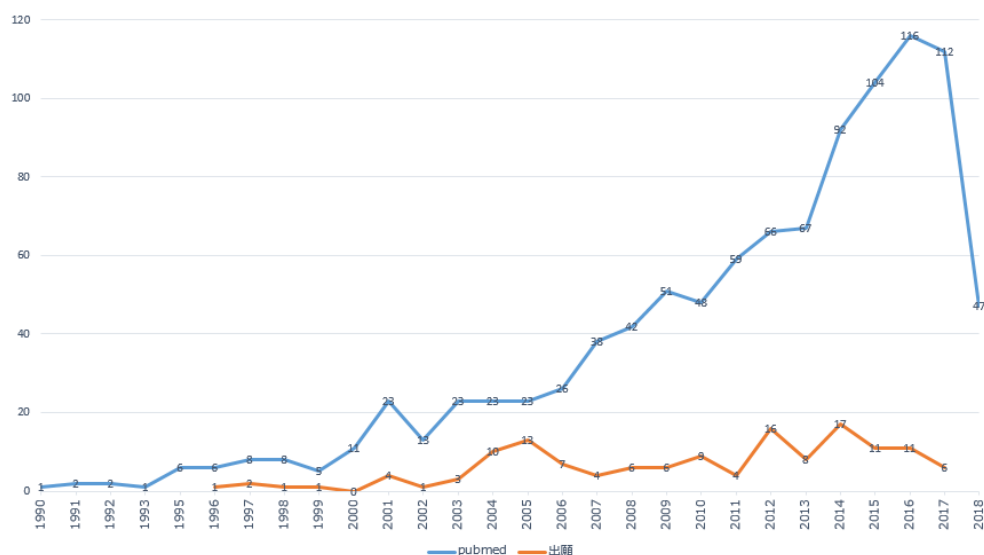


図 1 特許出願数と論文発表数の経緯

論文の最先の発表は1990年となりました。この論文はマウスの脳細胞の分化系譜を追跡したものでした。論文はES細胞が発表された2000年ごろを境に発表

数が増えている傾向がよみとれます。一方、出願は 2003 年ごろから増加傾向がみとれます。

2013 年から 2014 年に論文発表数の急増が確認できますが、要因は不明です。

2.2 出願人の国籍

SRPARNER では、各出願人名に拠点所在地を示す国籍コードが付与されます。これを用いて国籍別の出願人数、出願件数を集計しました。

国籍	参入出願人数	合計出願数
US	38	80
JP	15	45
GB	6	7
KR	5	6
AU	2	2
CH	2	7
CA	1	1
DE	1	1
ES	1	2
FI	1	1
IL	1	1

表 1 出願人の国籍別集計

米国からの参入が最も多く、合計出願件数も 80 件となり大きなプレゼンスを示しました。米国からは Scripps 研究所、Schepens 研究所(ハーバード大所属機関)、カルフォルニア大により合計で 20 件を超える出願がなされており、米国の出願件数の多さに貢献しています。

米国に続いて日本が多く、理研による 16 件の出願と理研と共同出願の多い住友化学による 9 件の出願が件数に貢献しています。

ただし、近年網膜再生医療に積極的に参入するアステラス製薬による Advanced cell technology (US) を前身とする Ocata therapeutics(US)の買収経緯を加味し、これらをアステラス製薬に集約した場合、アステラス社による出願が 12 件となり大きな存在となります。

また、英国からの参入数が日本に続きました。英国から参入している 6 者の出願人には、Reneuron LTD が含まれています。当社は現在米国で胎児由来の網膜色素上皮の移植による AMD 治療の臨床試験を進めています(参考文献 3)。

英国に続いた韓国からは、5 者の参入が確認されました。この中には、hES 細胞由来の網膜色素上皮懸濁製剤の網膜下注射によるスターガット病、ドライ型 AMD の臨床試験を進める CHABIO & DIOSTECH CO LTD が含まれています(参考文献 3)。

- 参考文献1 : Stem Cells International Volume 2017, Article ID 5682354, 14 pages “Three-Dimensional Organoid System Transplantation Technologies in Future Treatment of Central Nervous System Diseases”
- 参考文献2 : Stem Cell Reviews and Reports (2018) 14:463–483 “Pluripotent Stem Cells for Retinal Tissue Engineering: Current Status and Future Prospects”
- 参考文献3 : Eye (2018) 32:946–971 “Cellular regeneration strategies for macular degeneration: past,present and future”

2.3 出願人別の出願件数集計

出願人ごとの出願件数を集計しました。下記に 2 件以上の出願を有している出願人を示します。

出願人名	国籍	件数
RIKEN	JP	16
SCRIPPS RESEARCH INST	US	9
SUMITOMO CHEMICAL CO	JP	9
ADVANCED CELL TECH INC	US	8
SCHEPENS EYE RES INST	US	8
UNIV CALIFORNIA	US	7
HISTIDE AG	CH	6
BRAINCELLS INC	US	5
JANSSEN BIOTECH INC	US	5
JAPAN SCIENCE & TECH AGENCY	JP	4
NIPPON MENA KESHOHIN KK	JP	3
OCATA THERAPEUTICS INC	US	3
SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO LTD	JP	3
RENEURON LTD	GB	2
SNU R&DB FOUNDATION	KR	2
STATE UNIVERSITY OF NEW YORK	US	2
UNIV MIAMI	US	2
UNIV SOUTHERN CALIFORNIA	US	2



表 2 主要出願人 (出願件数 2 件以上の出願人)

併せて、各出願人について出願日から出願年を集計しました。

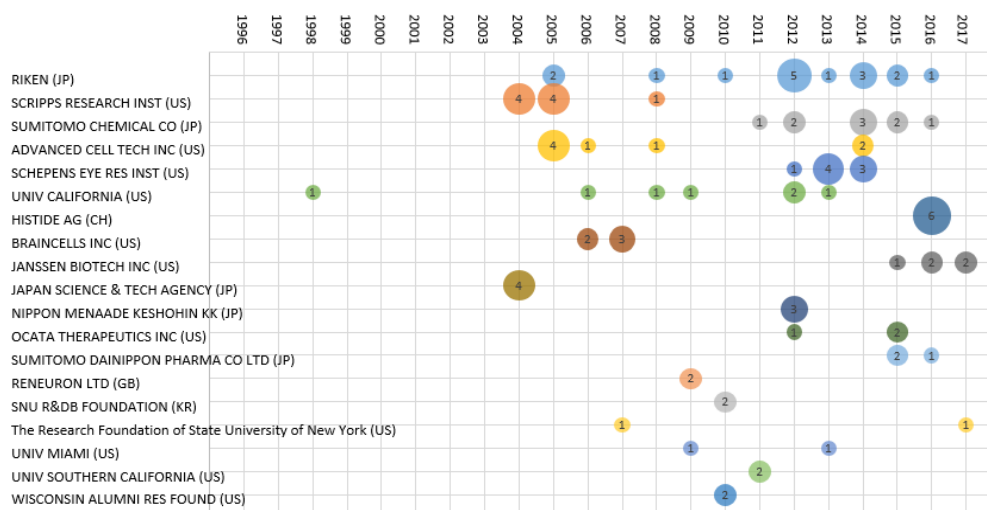


図 2 主要出願人×出願年の集計

下記に、上記分析の結果と主な主要出願について、公開情報をもとに調査した出願人プロフィールを示します。

主要出願人	件数	出願人プロフィール
緑字は、文献 3 から臨床試験の実施が確認できた出願人		
理研 (および、共同出願人の住友化学、住友大日本製薬)	16	2005 年頃から笹井芳樹氏(故)による無血清浮遊培養による Wnt 経路阻害剤、Nodal 阻害剤を用いた hES 細胞からの網膜前駆細胞誘導に関する出願を有しており、現在では当初の笹井氏の研究成果が高橋政代氏のグループによる網膜色素上皮細胞シート関連技術や網膜細胞スフェロイド技術に引き継がれている。共同出願の多い住友化学、住友大日本製薬と併せてこの分野では世界的に最も大きな影響力を持つプレイヤーの一つと言える。
Scripps 研究所	9	上記「図 2」から 2008 年以降の出願活動が途絶えている。

Advanced cell tech inc (現アステラス製薬グループ)	8	「図 2」から理研とほぼ同時の 2005 年頃の出願を有していることがわかる。この分野の技術黎明期から現在に至るまで研究活動を維持していることがあきらか。2015 年に当社（現 OCATA 社）を買収したアステラス製薬のこの分野での優位性がみてとれる。
Schepens 研究所	8	正式名称は Schepenes Eye Research institute of Massachusetts Eye and Ear で、ハーバード大の付属研究機関。書誌情報を閲覧すると、8 件の出願は概ね CHEN DONG FENG 女氏が率いるグループ及び YOUNG MICHAEL J 氏に率いられるグループに大別される。出願内容は人工的なポリマーに網膜細胞を組み合わせた立体網膜組織や、幹細胞からの網膜細胞系譜誘導化合物に関連するもの。
UNIV. CALIFORNIA	7	眼組織再生用の移植用足場材料（ポリカプロラクトン系 / PEG 系）の他に、幹細胞からの網膜細胞系譜誘導化合物や、胎児由来の網膜前駆細胞などの出願を有す。カリフォルニア大は本分析の主要出願人の中で最先の出願を有しており、最初の出願は 1998 年に遡る。当該出願は、眼組織再生用の PEG 系足場材料に関するもの。7 件のうち、3 件の出願で Klassen 氏または Yang 氏が発明者として関与している。この 2 者は、現在米国で網膜色素変性症の胎児網膜前駆細胞移植治療を進める、jCyte inc. のファウンダー。（参考文献 2 および 3）。
HISTIDE	6	スイスの特許管理会社。6 件の出願内容は全て人工オリゴペプチドであって、幹細胞から神経系細胞の分化を誘導する物質に関する。
BRAINCELLS	5	2003 年に設立された米国サンディエゴを拠点とするベンチャーで、かつては大塚製薬、大正製薬などから抗精神薬等のリード化合物を導入していた実績がある。現在の活動は不明。出願内容はニューロン新生作用等のある化合物に関連する。
JANSSEN BIOTECH	5	近年の出願が特に活発化している。出願は全て臍帯や胎盤に由来する幹細胞を用いた網膜疾患治療に関するものである。なお、JANSSEN グループにより 2022 年の終了を予定する臍帯血幹細胞懸濁液を用いた網膜下への移植臨床試験が進行している（参考文献 3）。



JST	4	光受容体細胞形成因子であるピカチュリン発見者の古川貴久氏（大阪大）、現岡山大学所属で、過去に理研で体性組織幹細胞研究ユニット(2008 年終了) を主宰した小坂美津子氏による出願。
Reneuron ltd	2	現在米国で胎児由来の網膜前駆細胞の移植臨床試験を進めている（前出）。出願はヒト幹細胞や網膜前駆細胞とその他添加物を含む注射製剤に関するもので、2008 年に出願され、各国で登録となっている。
SNU R&DB FOUNDATION	2	韓国、国立ソウル大学。キム・ジ・ヨン氏による出願で、Wnt シグナル阻害剤や誘導因子カクテルによる網膜前駆細胞からの網膜細胞誘導方法に関する。2011 年以降出願途絶えている。
The Research Foundation of State University of New York	2	Zuber Michael 氏らによる出願で、ES,iPS 細胞、表皮幹細胞からの神経前駆、網膜細胞の分化誘導方法に関する。直近 2017 年の出願は、上記 ES,iPS 細胞をソースとする分化誘導方法で、Tbx3,PAX6 遺伝子産物を用いた方法。
UNIV MIAMI	2	磁性化させた網膜幹細胞の投与による網膜疾患治療法に関する出願（共同出願人の GOLDBERG JEFFREY 氏はスタンフォード大所属）および、神経由来幹細胞からの FGF,bFGF を用いた網膜前駆細胞の分化誘導方法に関する出願。
UNIV SOUTHERN CALIFORNIA	2	2 件とも網膜再生用の、移植用ポリマー片に関する出願。網膜色素上皮を播種したポリマーを、移植部位に留置し用いる。発明者の Humayun 氏は、失明者に視覚を提供する移植デバイス “ Argus® II Retinal Prosthesis System ” の共同発明者で、米国で著名なファウンダー、投資家、発明家。 参考: http://www.secondsight.com/g-the-argus-ii-prosthesis-system-pf-en.html
WISCONSIN ALUMNI RES FOUND	2	iPS,ES 細胞に由来する Chx-10 陽性網膜前駆細胞に関する出願。

前編の分析はここまで。より詳細なレベルの分析は「後編」へと続きます。

