

## 第 部 特定技術分野の審査基準

### 第2章 生物関連発明

7. タンパク質立体構造関連発明事例集	
7.1 発明について.....	2
7.2 新規性について.....	4
7.3 実施可能要件及び明確性について.....	8

## 7. タンパク質立体構造関連発明事例集

### 7.1 発明について

#### 事例 1 (「発明」に該当しない場合) 立体構造座標データ

##### 本願明細書

【請求項 1】 図 1 で記載された原子座標によって生成されたタンパク質 P のコンピュータモデル。

【請求項 2】 タンパク質モデリングアルゴリズムに基づいて動作するときタンパク質 P の三次元構造を生じる図 1 で示されたタンパク質 P の原子座標を含むデータ配列。

【請求項 3】 図 1 に示すタンパク質 P の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。

##### 【発明の詳細な説明】の概要

新たに作成されたタンパク質 P の結晶に対して X 線結晶構造解析を行い、図 1 で記載された原子座標を含むデータ配列を得た。当該タンパク質 P が活性化することにより血圧が下がることについての実験データ及びその説明は実施例に示している。出願時点において原子座標データからタンパク質モデルを作成するアルゴリズムは周知技術である。図 1 に示したタンパク質 P の原子座標は *in silico* (コンピュータにより補助された) スクリーニング方法に有用である。

##### 拒絶理由の概要

情報の提示それ自体、提示手段や提示方法に技術的特徴を有さないような、単なる情報の提示 (提示される情報の内容にのみ技術的特徴を有するものであって、情報の提示を主たる目的とするもの) は特許法第 29 条柱書でいう「発明」(「自然法則を利用した技術思想の創作」) に該当しない。

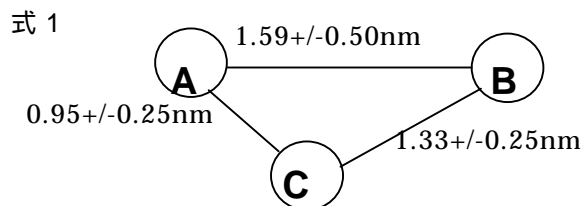
当該請求項 1 に係るコンピュータモデル、請求項 2 に係るデータ配列、請求項 3 に係る当該データ配列を格納したコンピュータ読み取り可能な記録媒体はいずれも情報の単なる提示であり、提示それ自体が提示手段や提示方法に技術的特徴があるような情報の提示ではない。

したがって、請求項 1 - 3 に係る発明はいずれも「発明」に該当しない。

#### 事例 2 (「発明」に該当しない場合) ファーマコフォア

##### 本願明細書

【請求項 1】 下記式により定義される、分子中の原子の空間的配置を有するファーマコフォア：



ここでA及びBはいずれも電子供与基を表し、Cは疎水性基の一部を構成する炭素原子を表し、距離はそれぞれの原子の中心間距離を表す。

#### 【発明の詳細な説明】の概要

本出願におけるファーマコフォアとは、望ましい生物学的活性を担うと考えられる化学要素（例えば、疎水性基、荷電/イオン性基、水素結合供与基/受容基、分子基本骨格）の空間配置についての情報特有の表現で表わされた分子の特徴の包括的概念を表現したものである。タンパク質Pは従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列も従来公知である。タンパク質Pの活性化により血圧が下がることは、従来公知であった。【式1】で示されるファーマコフォアは、タンパク質Pのリガンド結合ポケットの構造が通常の方法を用いて推定されたタンパク質Pのリガンド結合ポケットの立体構造から判断されたものである。ファーマコフォアに基づいて新規のリガンドが設計され、当該リガンドが比較的高い親和性をもってタンパク質に結合することができる。

#### 拒絶理由の概要

ファーマコフォアの技術的特徴は情報の内容にのみ存在しており、ファーマコフォアそのものは情報の単なる提示にすぎない。

したがって、この請求項に係る発明は「発明」に該当しない。

（補足説明）

事例1を参照のこと。

**事例3（「発明」に該当しない場合） 立体構造座標データを用いたコンピュータスクリーニング方法並びに当該方法により同定された化合物の名称及び構造を含む情報を記録したデータベース**

#### 本願明細書

【請求項1】 タンパク質Pに結合可能な化合物を同定する方法であって、タンパク質Pの結合ポケットの空間座標を決定するために、三次元分子モデリングアルゴリズムを図1に示されたタンパク質Pの原子座標に用いる工程、タンパク質Pの結合ポケットの空間座標に対して、保存されている候補化合物のセットの空間座標を、コンピュータ上でスクリーニングする工程を含む方法。

【請求項2】 請求項1の方法により同定された化合物の名称及び構造を含む情報を記録したデータベース。

## 【発明の詳細な説明】の概要

タンパク質 P は従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列や、タンパク質 P の活性化により血圧が下がることについても、公知であった。タンパク質 P の原子座標（リガンドが結合していないタンパク質自身の生データ）は図 1 に示されているが、結合ポケットの位置は不明である。タンパク質の結合ポケットを予測するプログラム（結合に関与するアミノ酸残基を比較的多数出力するものである。）についての一般的な情報が開示されており、また常用される *in silico* スクリーニング用プログラムについて一般的な情報も開示している。また、ペプチドモデリングと推論的な薬物設計による結合の方法はこの技術分野において周知の事実である。結合ポケット予測プログラム及び *in silico* スクリーニング用プログラムを使用することによって、当業者が当該タンパク質に結合する化合物を同定できる。（明細書には、タンパク質 P の原子座標を用いて化合物を同定したことについての実施例は記載されていない。）

## 拒絶理由の概要

「自然法則を利用した技術的思想の創作」であるためには、請求項に係る発明が一定の目的を達成できる具体的なものでなければならない。（平成 9 年（行ケ）第 206 号（東京高判平成 11 年 5 月 26 日判決言渡））請求項 1 に係る発明は、化合物を対象として何らかの処理を具体的にを行うものではなく、また、請求項に係る発明をソフトウェア関連発明として考慮した場合においても、ソフトウェアによる情報処理とハードウェア資源とがどのように協働しているか具体的に記載されておらず、当該発明は「自然法則を利用した技術的思想の創作」に該当しないと判断される。

請求項 2 に係る発明は、化合物の名称及び構造を含む情報を記録したデータベースであって、提示される情報の内容のみに特徴を有するものである。

したがって、請求項 1 及び請求項 2 に係る発明はいずれも「発明」に該当しない。

## 7.2 新規性について

### 事例 4（新規性が満たされない場合） 立体構造により特定された公知タンパク質

#### 本願明細書

【請求項 1】 図 1 に記載した原子座標によって定義された構造を有する単離精製されたタンパク質。

#### 【発明の詳細な説明】の概要

アミノ酸側鎖の座標を含むタンパク質 P の立体構造を図 1 に示す。また、タンパク質 P の由来する生物名は X であり、分子量は Y である。タンパク質 P の投与により血圧が低下し、そのことは実施例の中で証明している。構造座標は 0.2nm の解像度で NMR によって溶液状のタンパク質から得られたものである。

## 先行技術調査の結果

タンパク質 P の立体構造を開示し、あるいは示唆する先行技術は発見されなかった。先行技術は同じ生物に由来し、同じ特定機能を有し、かつほぼ同様の分子量を有する単離精製されたタンパク質を開示している。

## 拒絶理由の概要

先行技術が同じ生物に由来し、同じ特定機能を有し、かつほぼ同様の分子量を有するタンパク質を開示しており、開示されているタンパク質は一般的に溶液状態で存在したものと見なされるので、引用文献に記載されたタンパク質の立体構造を同様の手法を用いて評価すれば、図 1 に示される立体構造となる蓋然性が高い。よって、請求項の溶液状態のタンパク質が先行技術のタンパク質と同一であるとする一応の合理的な疑いが成り立つ。

(補足説明)

一方、出願人が請求項のタンパク質が先行技術のタンパク質とは異なるものであるという根拠を十分示すことができれば、拒絶理由は解消する。

## 事例 5 (新規性が満たされない場合) 立体構造座標データを用いたコンピュータスクリーニング方法

### 本願明細書

【請求項 1】 候補化合物の立体構造を図 5 に示された立体分子モデルと対比することによって、タンパク質 P に結合する化合物を同定する方法であって、次のステップを含む方法：

- ( 1 ) ...
- ( 2 ) ...
- ( .. ) ...
- ( n ) ...

(図 5 の立体分子モデルは、タンパク質 P の結合ポケットを構成するアミノ酸(すなわち、アミノ酸 2 2 3、2 2 4、2 2 7、2 9 5、3 4 3、3 6 6、3 7 0、3 7 8 及び 3 8 4 ) に含まれ、候補化合物の水素結合性官能基と水素結合を形成することができるヘテロ原子の位置を示すものである。

ステップ ( 1 ) から ( n ) は

- a) 図 5 に示された三次元分子モデルの座標データはタンパク質 P の原子間距離が容易に検索可能なようなデータ構造へ入力され、
- b) 三次元分子モデルにおいて結合ポケットを形成するヘテロ原子と、異なる候補化合物の水素結合性官能基の間の距離が比較され、その結果、その 2 つの構造間の最適な水素結合に基づいたタンパク質 P の結合ポケットの三次元分子モデルによる、最も安定な複合体を理論的に構成する候補化合物の同定を可能とする、データ処理方法である。)

【発明の詳細な説明】の概要

タンパク質 P は従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列も従来公知であった。タンパク質 P の投与により血圧の低下が生じることも、従来公知であった。タンパク質 P と天然のリガンドとの共結晶状態における原子座標を X 線結晶構造解析の結果として示す。

タンパク質 P の結合ポケットの活性アミノ酸残基がアミノ酸 223、224、227、295、343、366、370、378 及び 384 ということが結論づけられる。どのように図 5 の立体分子モデルがタンパク質 P の結合ポケットの三次元構造を含むかについても示す。請求された同定方法についての実施例によっていくつかの化合物が同定されている。同定された化合物の実際の結合親和性について、実験データとして示す。示されたデータに基づき、請求項の方法によって、何らかの生物活性が期待できる程度にタンパク質 P に強く結合しうるいくつかの化合物を実際に同定できることが予想される。

### 先行技術調査の結果

タンパク質 P の結合部位を示唆する先行技術は発見されなかった。関心あるタンパク質の結合ポケットの立体分子モデルと候補化合物の立体構造とを比較する *in silico* スクリーニング用プログラム及び、原子間距離を最適化する座標データの格納方法は先行技術に記載されている。先行技術に開示された化合物の同定方法と本願請求項 1 に記載された化合物の同定方法の違いは、用いる立体分子モデルがタンパク質 P の立体構造に基づく図 5 に示されたものでなく、別の立体構造解析データに基づくモデルによるものであることのみである。

### 拒絶理由の概要

請求項に係る発明は情報処理のためのコンピュータ・ソフトウェア関連発明であり、その技術的特徴は用いられる情報処理方法である。情報処理方法において、情報処理の手順が先行技術のものと相違しない場合、新規性は肯定されない。

本事例において、先行技術と当該発明の相違点として挙げられる「図 5 に示された立体分子モデル」という事項は、データの内容に言及しているに過ぎず、コンピュータの情報処理の手順を変更するものではないので、この相違点をもって本願請求項に係る発明の新規性は肯定されない。

### 事例 6（新規性、進歩性があり、かつ実施可能要件が満たされる場合） タンパク質の結晶

#### 本願明細書

【請求項 1】 タンパク質 P の結晶であって、単位格子定数が  $a = 4.0\text{nm}$  ,  $b = 7.8\text{nm}$  , 及び  $c = 11.0\text{nm}$  である、上記結晶。

#### 【発明の詳細な説明】の概要

タンパク質 P のアミノ酸配列は公知であった。タンパク質 P の投与により血圧の低下が生じることも、従来公知であった。本願発明者は、タンパク質 P の安定な結晶を新規に製造することに成功した。結晶の製造方法については明細書中の説明及び実験データに示したとおりである。結晶状態のタンパク質 P は不活性であるが、結晶を溶液に溶解することによって、再び活性を持つようになることについても実験データとして示している。タンパク質の結晶化に用いられる通常の先行技術は、このタンパク質 P には適用できないことも実験データで示されており、クレームされたタンパク質 P の結晶の製造には技術的困難が存在したことは明らかである。

## 先行技術調査の結果

タンパク質 P あるいは関連するタンパク質の結晶を開示又は示唆する先行技術文献は発見されなかった。また、タンパク質 P の結晶化方法に関する先行技術はなかった。

## 拒絶理由の概要

なし。

(補足説明)

タンパク質結晶はタンパク質そのもの(物質)とはその形状、構造が異なり区別できるので、新規性がある。先行技術はタンパク質 P の結晶、あるいは請求項に記載のタンパク質 P の結晶の製造方法を何ら教示するものでなく、さらにタンパク質の結晶化に用いられる公知の方法ではタンパク質 P の結晶化が不成功に終わっているため、結晶に係る発明は進歩性を満たす。

## 事例 7 (新規性、進歩性があり、かつ実施可能要件が満たされる場合) 有意に高い活性を有するタンパク質の部分ポリペプチド

### 本願明細書

【請求項 1】 配列番号 1 に示されたタンパク質 P のアミノ酸 214 から 218 のうち一つで始まり、アミノ酸 394 から 401 のうち一つで終わる、タンパク質 P の部分からなる単離精製されたポリペプチド。

【発明の詳細な説明】の概要

タンパク質 P は従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列も従来公知であった。タンパク質 P の投与により血圧の低下が生じることも、従来公知であった。発明者らは、タンパク質 P の結合ポケットの活性残基がアミノ酸 223、224、227、295、343、366、370、378 及び 384 からなることを、新規に発見した。配列番号 1 のアミノ酸 214 から 218 のいずれかのアミノ酸によって始まり、また、アミノ酸 394 から 401 のいずれかのアミノ酸によって終わる全てのペプチドは、タンパク質 P の活性な結合ポケットへと折り畳まれることができるタンパク質ドメインであることを X 線結晶回折データによって確認した。タンパク質 P の天然リガンドにより活性化された場合、上記ドメイン単独の方が全長のタンパク質よりも有意に強いシグナル活性を有することを証明した。

## 先行技術調査の結果

タンパク質 P の結合部位を示唆する先行技術は発見されなかった。当該結合ポケットを含むタンパク質構造ドメインを示唆する先行技術も発見されなかった。

## 拒絶理由の概要

なし。

(補足説明)

当該ポリペプチドは全長タンパク質そのもの(物質)とは区別できるので、新規性がある。先行技術はタンパク質Pの特定の部位からなるポリペプチド、あるいはポリペプチドの部位特定方法を何ら教示するものでなく、当該ポリペプチドはタンパク質の全長のタンパク質よりも有意に強い活性を有するので進歩性を満たす。

### 7.3 実施可能要件及び明確性について

#### **事例8(実施可能要件及び明確性が満たされない場合) 有意に高い活性を有するタンパク質の部分ポリペプチド**

##### 本願明細書

【請求項1】 図1に示されたアミノ酸223、224、227、295、343、366、370、378及び384の構造座標により定義された、単離精製されたタンパク質Pの結合ポケットを含む分子。

【発明の詳細な説明】の概要

タンパク質Pは従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列も従来公知であった。タンパク質Pの投与により血圧の低下が生じることも、従来公知であった。発明者らは、タンパク質Pの結合ポケットの活性残基がアミノ酸223、224、227、295、343、366、370、378及び384からなることを、新規に発見した。配列番号1のアミノ酸214から218のいずれかのアミノ酸によって始まり、また、アミノ酸394から401のいずれかのアミノ酸によって終わる全てのペプチドは、タンパク質Pの活性な結合ポケットへと折り畳まれることができるタンパク質ドメインであることをX線結晶回折データによって確認した。タンパク質Pの天然リガンドにより活性化された場合、上記ドメイン単独の方が全長のタンパク質よりも有意に強いシグナル活性を有することを証明した。

##### 拒絶理由の概要

「結合ポケット」は全長タンパク質又は完全な構造ドメインでなければ正しい立体構造にはフォールドしない(つまり、正しい立体構造にフォールドする構造ドメインを得るためには、アミノ酸配列を正しい位置で「切る」必要がある)。

したがって、当該請求項における特定のアミノ酸の集合に対応した現実の化合物を製造することは明細書の記載からは不可能であり、請求項に係る発明には実施可能でない部分が含まれている。

また、結合ポケットとして特定されたアミノ酸以外の「分子」として存在するための具体的な構造が明らかでないため、請求項に係る発明は明確でない。

(補足説明)

公知のタンパク質Pは当該請求項の結合ポケット部位を包含する化合物であって、区別することができないので、請求項に係る発明はタンパク質Pを開示する公知技術と同一でもある。

## 事例9(実施可能要件及び明確性が満たされない場合) コンピュータスクリーニング方法によって同定された化合物

### 本願明細書

【請求項1】 候補化合物の立体構造を図5に示された立体分子モデルと対比することによって、タンパク質Pに結合する化合物を同定する方法によって同定される化合物であって、同定方法が次のステップを含むもの：

- (1) ...
- (2) ...
- (...) ...
- (n) ...

(図5の立体分子モデルは、タンパク質Pの結合ポケットを構成するアミノ酸(すなわち、アミノ酸223、224、227、295、343、366、370、378及び384)に含まれ、候補化合物の水素結合性官能基と水素結合を形成することができるヘテロ原子の位置を示すものである。

ステップ(1)から(n)は

- a) 図5に示された三次元分子モデルの座標データはタンパク質Pの原子間距離が容易に検索可能なようなデータ構造へ入力され、
- b) 三次元分子モデルにおいて結合ポケットを形成するヘテロ原子と、異なる候補化合物の水素結合性官能基の間の距離が比較され、その結果、その2つの構造間の最適な水素結合に基づいたタンパク質Pの結合ポケットの三次元分子モデルによる、最も安定な複合体を理論的に構成する候補化合物の同定を可能とする、データ処理方法である。

### 【発明の詳細な説明】の概要

タンパク質Pは従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列も従来公知であった。タンパク質Pの投与により血圧の低下が生じることも、従来公知であった。タンパク質Pと天然のリガンドとの共結晶状態における原子座標をX線結晶構造解析の結果として示す。タンパク質Pの結合ポケットの活性アミノ酸残基がアミノ酸223、224、227、295、343、366、370、378及び384ということが結論づけられる。どのように図5の立体分子モデルがタンパク質Pの結合ポケットの三次元構造を含むかについても示す。請求された同定方法についての実施例によっていくつかの化合物が同定されている。同定された化合物の実際の結合親和性について、実験データとして示す。示されたデータに基づき、請求項の方法によって、何らかの生物活性が期待できる程度にタンパク質Pに強く結合しうるいくつかの化合物を実際に同定できることが予想される。

### 拒絶理由の概要

特定の化学構造を有する化合物を得るための実施例又はその手掛かりとなる開示が明細書中に存在しないので、そのような化合物を具体的に想起することは困難であり、発明を実施するために無数の化合物を製造、スクリーニングすることは当業者に期待しうる程度を超える試行錯誤を要するものである。よって、実施可能要件を満たさない。

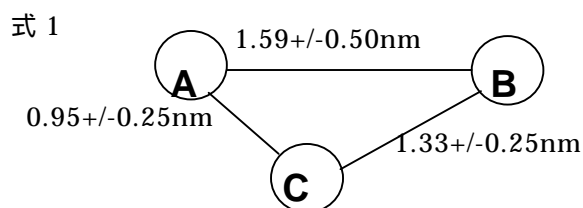
また、当該請求項に記載された発明は、同定方法のみにより特定された化合物であって、技術常識を参酌しても当該同定方法から具体的な化合物を想定することができないので、

不明確である。

## 事例 10 (実施可能要件及び明確性が満たされない場合) ファーマコフォアで定義された化合物

### 本願明細書

【請求項 1】 下記式により定義される、分子中の原子の空間的配置を有するファーマコフォアで定義された単離された化合物又はその塩。



ここで A 及び B はいずれも電子供与基を表し、C は疎水性基の一部を構成する炭素原子を表し、距離はそれぞれの原子の中心間距離を表す。

### 【発明の詳細な説明】の概要

本出願におけるファーマコフォアとは、望ましい生物学的活性を担うと考えられる化学要素（例えば、疎水性基、荷電/イオン性基、水素結合供与基/受容基、分子基本骨格）の空間配置についての情報特有の表現で表された分子の特徴の包括的概念を表現したものである。タンパク質 P は従来公知のタンパク質であり、そのアミノ酸配列も従来公知である。タンパク質 P の活性化により血圧が下がることは、従来公知であった。【式 1】で示されるファーマコフォアは、タンパク質 P のリガンド結合ポケットの構造が通常の方法を用いて推定されたタンパク質 P のリガンド結合ポケットの立体構造から判断されたものである。ファーマコフォアに基づいて新規のリガンドが設計され、当該リガンドが比較的高い親和性をもってタンパク質に結合することができる。

### 拒絶理由の概要

式 1 はわずか 3 つの原子の性質と位置を定義するにすぎないため、実施例に示された 1 つのリガンド以外に当該定義のリガンド構造を当業者が想定することは困難であり、そのような化合物を製造、スクリーニングすることも当業者に期待しうる程度を超える試行錯誤を要する。したがって、請求項に係る発明は実施可能要件を満たさない。

また、請求項に係る発明に具体的にどのような化合物が含まれるか当業者に想定できないから明確でない。