

# 平成 1 7 年度 特許出願技術動向調査報告書

## RNAi (RNA 干渉) (要約版)

### < 目次 >

第 1 部	RNAi (RNA 干渉) の特許動向調査.....	1
第 2 部	RNAi の補強分析.....	12
第 3 部	RNAi のその他の調査項目.....	20
第 4 部	RNAi の提言.....	28

平成 1 8 年 4 月

特 許 庁

問い合わせ先  
特許庁総務部技術調査課 技術動向班  
電話: 03 - 3581 - 1101 (内線 2155)

# 第1部 RNAi (RNA 干渉) の特許動向調査

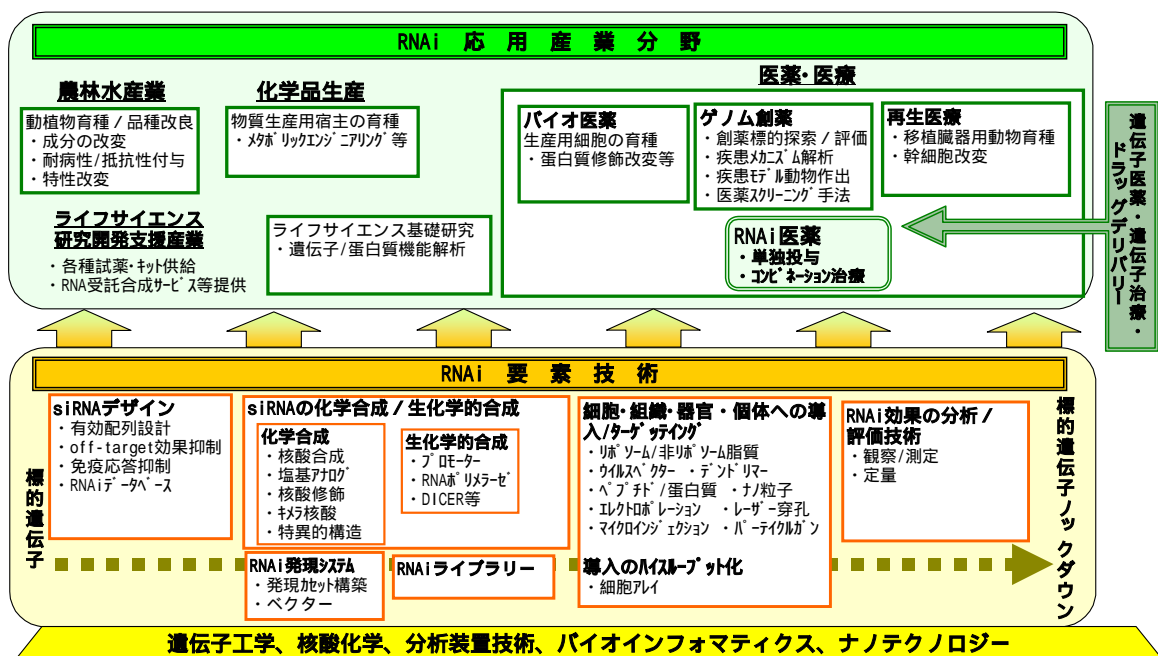
## 第1章 RNAi の技術概要

### ～ 遺伝子機能解析ツールから産業応用へ、注目を集める RNAi 関連技術～

RNAi (RNA interference : RNA 干渉) は、標的遺伝子と相同な二本鎖 RNA (double-stranded RNA : dsRNA) を細胞内に導入すると、標的遺伝子の転写産物である mRNA の相同部分が特異的に分解され、これにより遺伝子発現が抑制されるという現象である。RNAi は、米国の A.Fire (当時 Carnegie Institution of Washington) と C.Mello (University of Massachusetts Medical School) らにより 1998 年に線虫 (Caenorhabditis elegans) を用いた実験で初めて見出された。その後、2001 年にドイツの T.Tuschl (当時 Max-Planck Institute) らが、21 塩基長の短い dsRNA (small interfering RNA : siRNA) により哺乳動物細胞で RNAi を誘起することに成功した。2002 年には米国の科学雑誌 Science 誌が、その年に最も注目を集めた発見に贈る "Breakthrough of the year" に選定されるなど、RNAi は遺伝子発現抑制による遺伝子 / 蛋白質の機能解析ツールとして急速に普及し、現在では、医薬・医療等の産業応用が注目されている技術である。

RNAi に関連する技術開発は、標的遺伝子に対してその発現を抑制する過程を構成する「RNAi 要素技術」と、ライフサイエンス基礎研究、農林水産業、化学品生産、医薬・医療、ライフサイエンス研究開発支援産業からなる「RNAi 応用産業分野」の 2 分野に大別される。これらの分野と技術開発要素の技術俯瞰図を図-1 に示す。

図-1 RNAi (RNA 干渉) の技術俯瞰図



～ RNAi の技術の概要～

「RNAi 要素技術」と「RNAi 応用産業分野」の技術の構成要素と概要を表-2 に示す。

表-2 RNAi の技術の概要

技術分野	構成要素	概要
RNAi 要素技術	RNAi 基本原理・メカニズム	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNAi の基本原理</li> <li>RNAi のメカニズム/構成要素等</li> </ul>
	siRNA デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNAi 効果が高くかつ off-target 効果の少ない siRNA の配列設計手法</li> <li>有効配列の評価方法</li> <li>RNAi 関連データベース等</li> </ul>
	siRNA 合成 / 生合成	<ul style="list-style-type: none"> <li>siRNA の化学合成</li> <li>ヌクレオチドの修飾・改変</li> <li>塩基アナログ等の利用</li> <li>リボヌクレアーゼを用いた生化学的合成手法等</li> </ul>
	RNAi 発現システム	<ul style="list-style-type: none"> <li>siRNA / shRNA 発現カセットの構築</li> <li>カセット構成要素の工夫</li> <li>ベクター等</li> </ul>
	RNAi ライブラリー	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNAi ライブラリーの構築方法</li> <li>RNAi ライブラリーの利用方法等</li> </ul>
	細胞・組織・器官・個体への導入 / ターゲティング	<ul style="list-style-type: none"> <li>目的細胞・組織・器官・個体へ効率的な導入 / 特異的なターゲティングのための各種手法</li> <li>導入のハイスループット化等</li> </ul>
	分析評価技術	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子発現レベルの定量的測定手法</li> <li>表現形質等に及ぼす影響の観察・測定手法等</li> </ul>
	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>上記以外の要素</li> </ul>
RNAi 応用産業分野	ライフサイエンス基礎研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNAi による遺伝子 / 蛋白質の機能解析</li> </ul>
	農林水産業	<ul style="list-style-type: none"> <li>含有成分の改変</li> <li>耐病性 / 抵抗性</li> <li>形態その他の特性改変等の植物 / 動物の育種</li> </ul>
	化学品生産	<ul style="list-style-type: none"> <li>生産物の種類 / 量を RNAi により改変する化学品生産用宿主の育種</li> </ul>
	医薬・医療	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオ医薬（生産用宿主の育種等）</li> <li>ゲノム創薬（創薬標的の探索 / 評価、疾患メカニズム解析、疾患モデル動物の作出、医薬スクリーニング手法の開発）</li> <li>RNAi 医薬（RNAi を用いた感染症、腫瘍等各種疾患治療薬の開発、既存医薬への抵抗性除去等の治療効果改善）</li> <li>再生医療（移植臓器用動物育種、各種幹細胞の改変）</li> </ul>
	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>上記以外の要素</li> </ul>

注：shRNA:short-hairpin RNA

## 第2章 RNAiの特許出願・登録動向

### ～出願の中心は米国～

1998年～2003年の累積出願件数1,280件中、米国が723件と一国で56%を占め、2位以下の日本、欧州諸国（いずれも10%未満）に大差をつけている。それ以外の地域ではイスラエル、オーストラリアが上位に入っている。

表-3 RNAi関連特許の出願人国籍別出願件数（PCT出願）

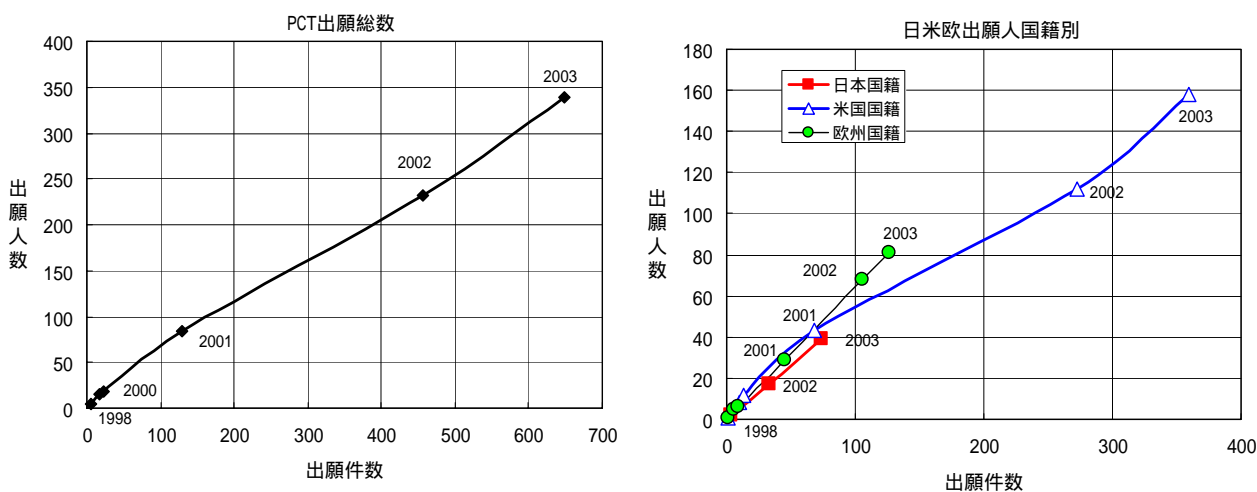
No.	出願人国籍	出願件数	No.	出願人国籍	出願件数
1	米国	723	15	スペイン 欧州	6
2	日本	110	15	ニュージーランド	6
3	ドイツ 欧州	85	17	イタリア 欧州	4
4	イギリス 欧州	55	18	中国	3
5	スイス 欧州	50	18	韓国	3
6	イスラエル	41	20	フィンランド 欧州	2
7	オーストラリア	36	21	ロシア	1
8	フランス 欧州	24	21	ルクセンブルグ 欧州	1
9	ベルギー 欧州	19	21	メキシコ	1
10	カナダ	18	21	アイスランド 欧州	1
11	アイルランド 欧州	14		個人	46
12	オーストリア 欧州	9			
13	デンマーク 欧州	8			
14	オランダ 欧州	7		総計	1,280

は解析対象の出願人国籍

注：PCT出願を対象にWPINDEX(STN)で検索（2005.08.04キーワード検索、2005.09.26特定出願人、発明者名検索）、優先権主張年が1998-2003年で集計

RNAi関連特許の出願人数と出願件数は、ともに2000年以降急激な伸びを示し、また出願人国籍別でも同様の傾向を示している。RNAiに関する研究開発は世界的に行われており、出願人の新規参入による出願件数の増加という典型的な発展期の技術であることがわかる。

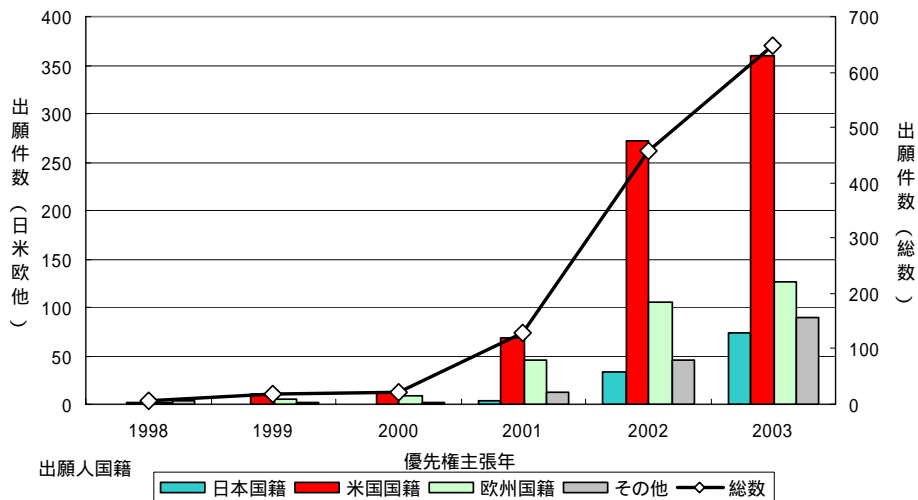
図-4 RNAi関連特許の出願人全体/国籍別出願人数と出願件数の関係（PCT出願）



注：PCT出願を対象にWPINDEX(STN)で検索（2005.08.04キーワード検索、2005.09.26特定出願人/発明者名検索）、優先権主張年が1998-2003年で集計

RNAi 関連特許の出願は 2000 年を境に急激に増加し、特に米国籍出願人による出願増が全体の伸びを支えている。なお、2003 年のデータは完全には取得できていないが、実際にはさらに伸びていると推定される。

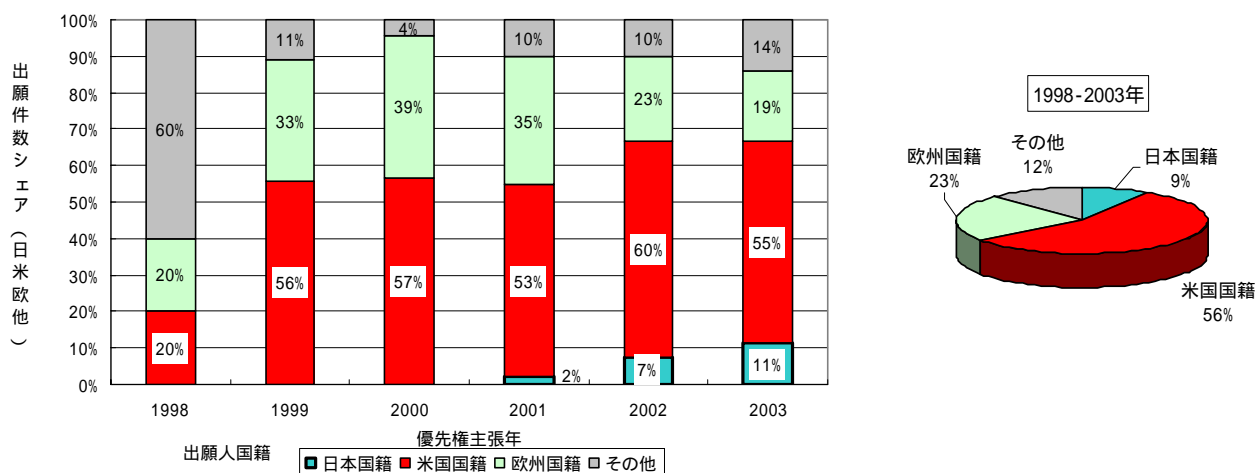
図-5 RNAi 関連特許の出願人国籍別出願件数推移 (PCT 出願)



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人 / 発明者名検索）優先権主張年が 1998-2003 年で集計

また RNAi 関連特許の出願の出願人国籍別シェアは、1998 年～2003 年通算で、米国が 56%、欧州は 23%、日本およびその他の国々は伸びつつあるものの各 10% 前後である。

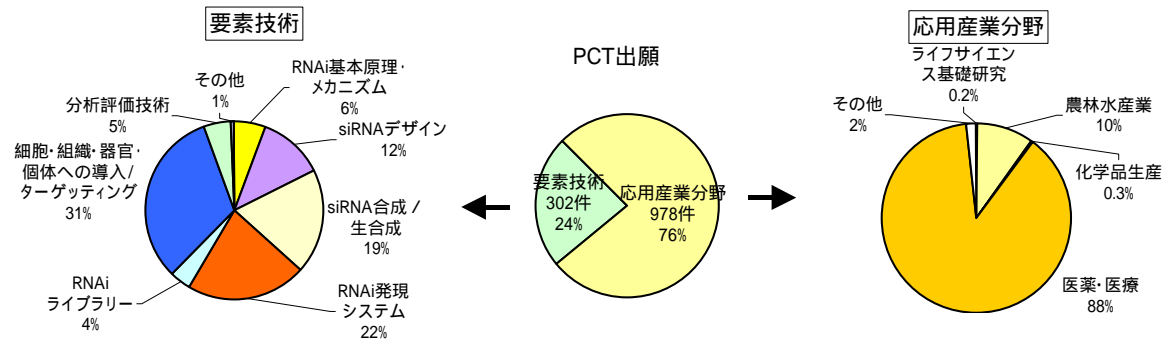
図-6 RNAi 関連特許の出願人国籍別出願シェア (PCT 出願)



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人 / 発明者名検索）優先権主張年が 1998-2003 年で集計

技術区分では、要素技術が 24%、応用産業分野が 76%である。要素技術では「細胞・組織・器官・個体への導入/ターゲッティング」、「RNAi 発現システム」、「siRNA 合成/生合成」が中心であり、応用産業分野では「医薬・医療」が約 90%を占めている。

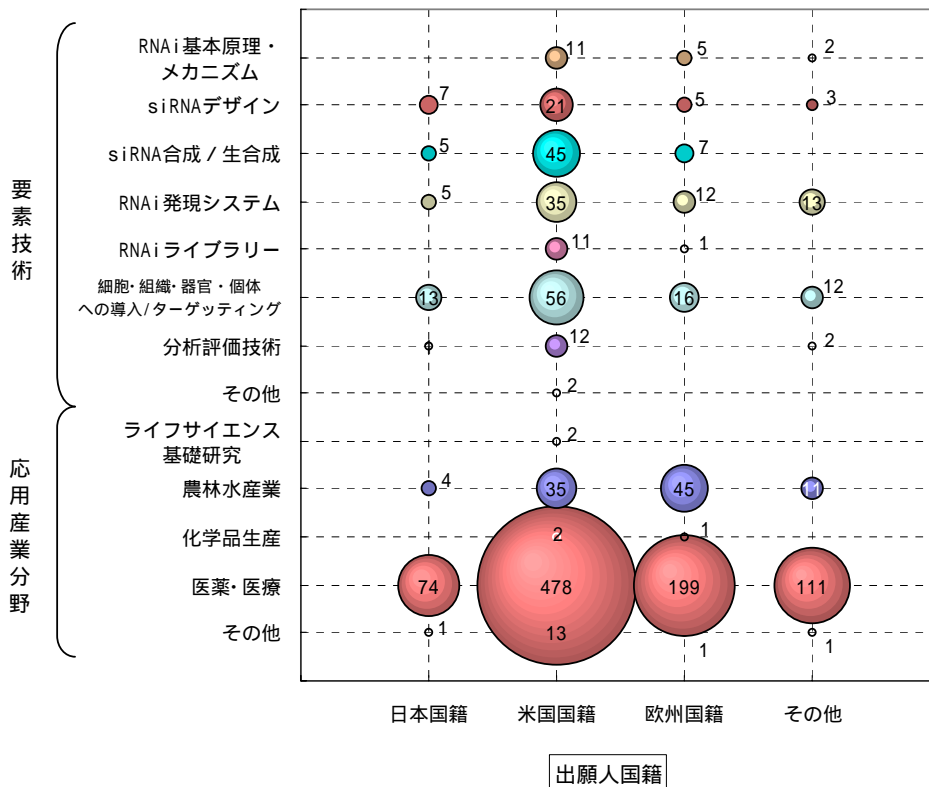
図-7 RNAi 関連特許の技術区分別出願比率 (PCT 出願)



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索 (2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人/発明者名検索)、優先権主張年が 1998-2003 年で集計

出願人国籍別では、ほとんどの技術区分で出願総数の多い米国が他を圧しているが、応用産業分野の「農林水産業」では欧州が米国より多くなっている。日本は「医薬・医療」を除くと出願件数が少ない。

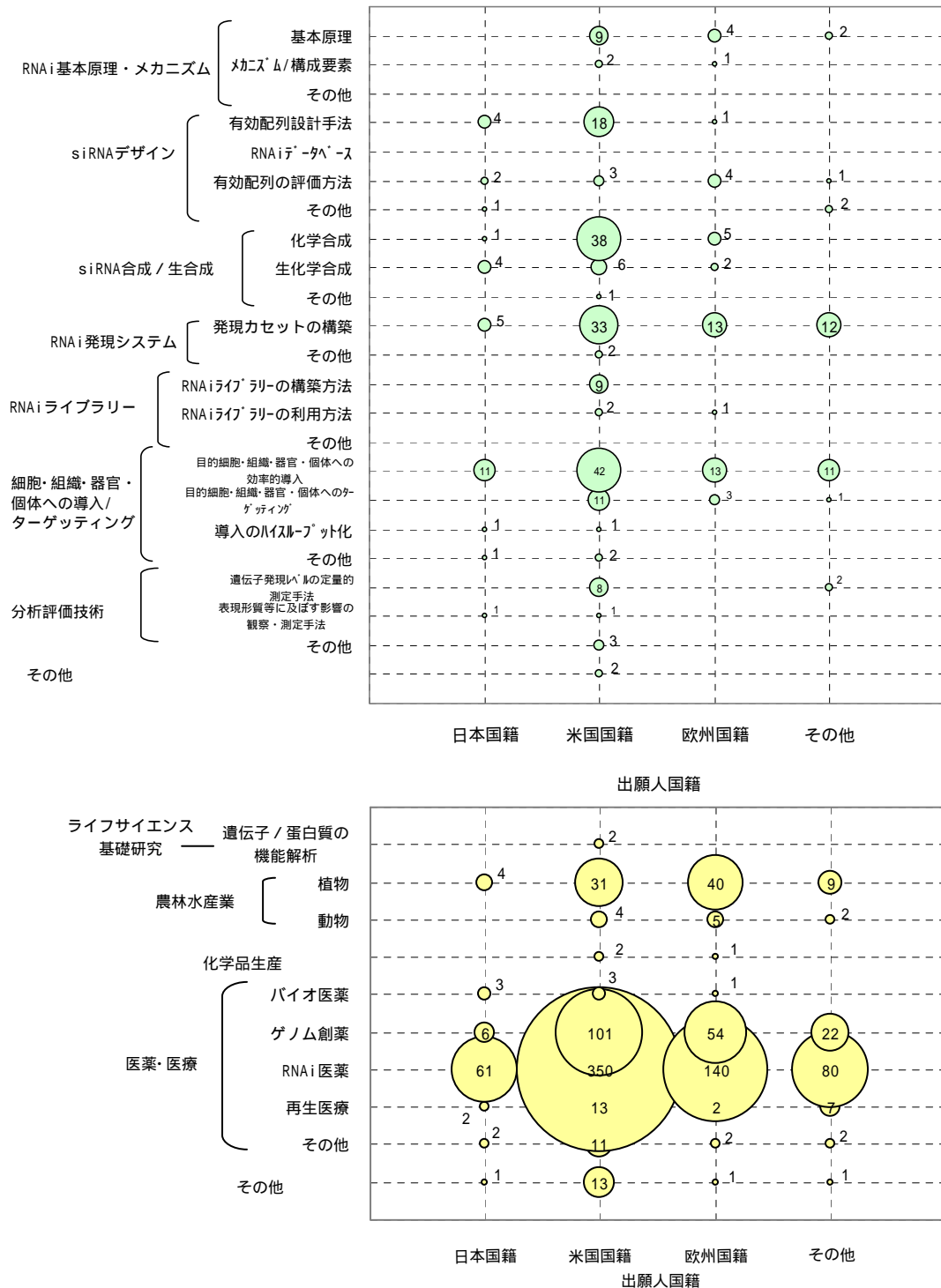
図-8 RNAi 関連特許の出願人国籍別・技術区分別出願件数 (PCT 出願)



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索 (2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人/発明者名検索)、優先権主張年が 1998-2003 年で集計

要素技術では、米国はほとんどの区分で出願しているが、日本は「目的細胞・組織・器官・個体への効率的導入」が出願の中心である。応用産業分野の「医薬・医療」では、米国・欧州は「RNAi 医薬」と「ゲノム創薬」の比率が約 3 : 1 であるが、日本出願人は約 10 : 1 であり、日本は「ゲノム創薬」への展開が弱い。

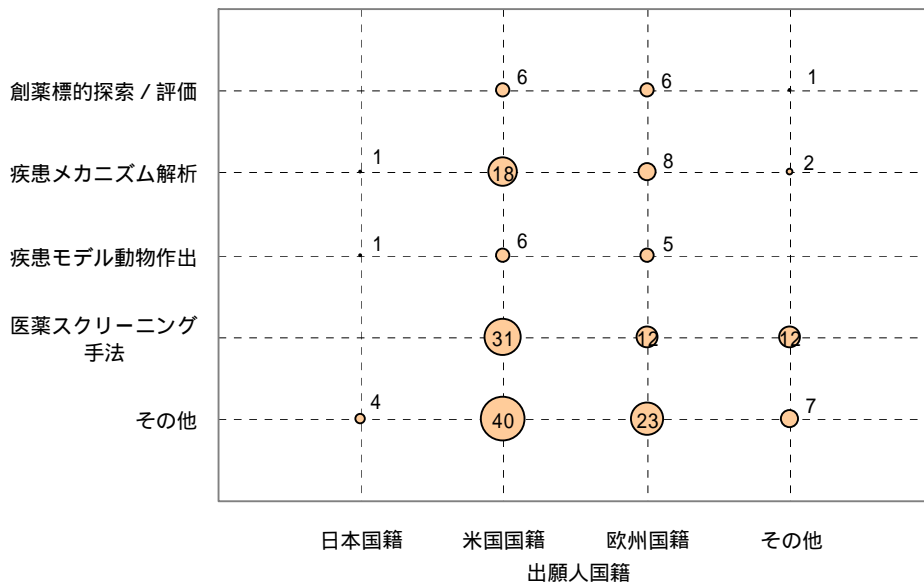
図-9 RNAi 関連特許の出願人国籍別・技術区分別出願件数 (PCT 出願; 詳細)



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人 / 発明者名検索）、優先権主張年が 1998-2003 年で集計

「ゲノム創薬」では、米国出願人が各技術区分で満遍なく出願しているが、特に「医薬スクリーニング手法」に関する出願を多くしているのが注目される。

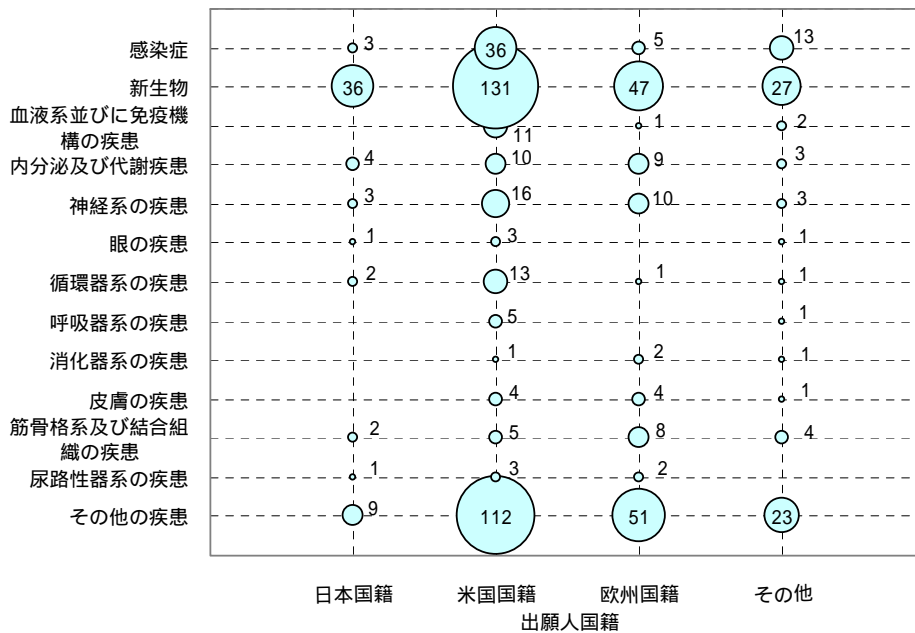
図-10 RNAi 関連特許のゲノム創薬分野の出願人国籍別出願件数（PCT 出願）



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人 / 発明者名検索）、優先権主張年が 1998-2003 年で集計

「RNAi 医薬」の対象疾患別では、日米欧ともに「新生物」が出願の中心だが、米国の「感染症」、「循環器系の疾患」に関する出願の比率は他国に比べて高い。

図-11 RNAi 関連特許の RNAi 医薬分野の出願人国籍別出願件数（PCT 出願）



注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN)で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人 / 発明者名検索）、優先権主張年が 1998-2003 年で集計、「その他の疾患」には上記以外の疾患のほか、複数の疾患を対象とするもの、対象疾患を特定できないものを含む



～ 出願総数に比べて極めて少ない出願登録～

これまでに登録されている RNAi 関連特許は米国 14 件、欧州 5 件、日本 3 件、合計 22 件と出願総数に比べて極めて少なく、特許の排他性、権利関係を確定することは困難である。これらの中から技術として汎用性を有し注目される特許の概要を示す。

表-12 RNAi の注目登録特許

登録番号	優先権日 出願日 登録日	出願人	発明者等氏名	概要
US 6506559	19971223 19981218 20030114	Carnegie Institute of Washington	Fire, A; Xu, S; Montgomery, MK; Kostas, SA; Timmons, L; Tabara, H; Driver, SE; Mello, CC	標的遺伝子の塩基配列に対応する第一のリボヌクレオチド鎖と標的遺伝子の塩基配列と相補な第二のリボヌクレオチド鎖からなり、第一と第二の鎖が互いにハイブリダイズして二本鎖を形成する二本鎖RNAにより <i>in vitro</i> で細胞中の標的遺伝子の発現を阻害する方法
US 6573099	19980320 19980619 20030603	Benitec Australia, Ltd.	Graham, MW	動物細胞中で標的遺伝子の発現を抑制しうる遺伝子構築物を規定しており、その構築物が標的遺伝子と少なくとも部分的に同一な配列を有する少なくとも 2 コピーの構造遺伝子からなり、1) 2 コピーが共に単一のプロモーターの制御下にあり少なくとも 1 コピーがセンス方向に配置されている、2) 2 コピーが別個のプロモーターの制御下にあり、少なくとも 1 コピーがセンス方向に配置されている、3) 2 コピーが共に単一のプロモーターの制御下にあり、少なくとも 1 コピーがセンス方向に、他方がアンチセンス方向に配置されている、4) 2 コピーが別個のプロモーターの制御下に少なくとも 1 コピーがセンス方向に、他方がアンチセンス方向に配置されている、5) 2 コピーが共に単一のプロモーターの制御下に少なくとも 1 コピーがセンス方向に、他方がアンチセンス方向に配置されており、両者が互いに核酸断片で隔離されている
EP 1144623B	19990130 20000129 20020828	Ribopharma AG	Kreutzer, R; Limmer, S	25塩基長未満の標的遺伝子と相補の領域を有し別個のRNA一本鎖から形成される二本鎖RNAを用いて哺乳類細胞内で標的遺伝子の発現を <i>in vitro</i> で抑制する方法、該二本鎖RNAからなる医薬 (medicament)
EP 1214945B	19990130 20000129 20050608	Alnylam Europe AG	Kreutzer, R; Limmer, S	49塩基長未満の標的遺伝子と相補の領域を有し別個のRNA一本鎖から形成される15～49塩基長の二本鎖RNAを用いて哺乳類細胞内で標的遺伝子の発現を <i>in vitro</i> で抑制する方法、該二本鎖RNAからなる医薬 (medicament)
EP 1230375B	19991119 20001117 20050706	Cancer Research Technology Ltd.	Zernicka-Goetz, M; Wianny, F; Evans, MJ; Glover, DM	哺乳動物細胞の標的遺伝子と少なくとも80%同一で標的遺伝子の転写物と特定条件でハイブリダイズでき、endogenousな鋳型あるいは発現ベクターに由来する二本鎖RNAの医薬としての利用
JP 3642573B	20011128 20021128 20050204	東京大学TLO	多比良和誠; 宮岸真	pol 系またはpol 系プロモーターによりアンチセンス及びセンスRNAを発現させアニールにより哺乳動物細胞内で標的遺伝子の発現を抑制し得る19～49塩基対のsiRNAを発現させるシステム

注：WPINDEX(STN)で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人/発明者名検索）し、登録特許の中から注目特許を選択

## トピックス ～RNAi 関連特許の実効性～

特許の実効性に関しては、請求項の記載について明細書、特に実施例でどの程度の裏付けがあるかが重要である。そこで、RNAi 関連特許の明細書での具体的記載の有無を調べた。「具体的記載の有無」の判断は記載の程度を一律に規定できないため、「有」としたものの全てが同じ水準にあるわけではないが、例えば「ある遺伝子に対する siRNA として具体的な配列が記載してある」、「実際に発現ベクターを作製している」、「RNAi 効果を実験で実証している」もの等を「有」とした。一方、「明細書に全く記載のないもの」、記載があっても「一般的な手法を述べそれらを用いればその発明の構成物を作製できる」と記述するに留まっているものは「無」とした。

その結果、要素技術に関しては比較的具体的な裏付けのあるものが多い（64%）が、応用産業分野ではその比率が下がり（41%）、全体では約 50%であった。このように出願件数は多いものの、公開公報に記載の請求項のまま特許として成立するものは少ないと考えられる。

表-13 RNAi 関連特許の明細書における具体的記載の有無（PCT 出願）

技術区分		有	無	総計	有割合
区分 2	区分 3				
RNAi 基本原理・メカニズム	基本原理	15		15	100%
	メカニズム/構成要素	2	1	3	67%
siRNA デザイン	有効配列設計手法	20	3	23	87%
	有効配列の評価方法	8	2	10	80%
	siRNA デザインその他		3	3	0%
siRNA 合成 / 生合成	化学合成	33	11	44	75%
	生化学合成	8	4	12	67%
	siRNA 合成 / 生合成その他	1		1	100%
RNAi 発現システム	発現カセットの構築	46	17	63	73%
	RNAi 発現システムその他		2	2	0%
RNAi ライブラリー	RNAi ライブラリーの構築方法	8	1	9	89%
	RNAi ライブラリーの利用方法	2	1	3	67%
細胞・組織・器官・個体への導入 / ターゲティング	目的細胞・組織・器官・個体への効率的導入	29	48	77	38%
	目的細胞・組織・器官・個体へのターゲティング	7	8	15	47%
	導入のハイスループット化	1	1	2	50%
分析評価技術	細胞・組織・器官・個体への導入 / ターゲティングその他	2	1	3	67%
	遺伝子発現レベルの定量的測定手法	8	2	10	80%
	表現形質等に及ぼす影響の観察・測定手法	1	1	2	50%
その他	分析評価技術その他		3	3	0%
	要素技術その他	1	1	2	50%
ライフサイエンス基礎研究	遺伝子 / 蛋白質の機能解析	2		2	100%
農林水産業	植物	30	54	84	36%
	動物	5	6	11	45%
化学品生産	化学品生産		3	3	0%
医薬・医療	バイオ医薬	3	4	7	43%
	ゲノム創薬	45	138	183	25%
	RNAi 医薬	306	325	631	48%
	再生医療	4	20	24	17%
	医薬・医療その他	8	9	17	47%
その他	応用産業分野その他	1	15	16	6%
総計		596	684	1,280	47%

注：PCT 出願を対象に WPINDEX(STN) で検索（2005.08.04 キーワード検索、2005.09.26 特定出願人 / 発明者名検索）、優先権主張年が 1998-2003 年であるものを選択、明細書で内容確認

### 第3章 RNAiの研究開発リーダー

#### ～米国のベンチャー企業、大学が牽引するRNAi関連特許出願～

RNAi関連特許のPCT出願上位出願人とその件数の推移を表-14に示す。出願人の上位には米国のベンチャー企業、大学が多数入り、これらが研究開発の中心となっていることがわかる。日本からは東京大学および東京大学発のベンチャー企業であるオンコセラピー・サイエンスが、日米以外ではスイス、ドイツ、イスラエルの出願人が上位に入っている。

表-14 RNAi関連特許の出願人ランキング（PCT出願）

順位	出願人	国籍	属性	出願件数(優先権主張年)								
				1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	合計
1	SIRNA THERAPEUTICS, INC.	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	3	25	20	1	48
2	NOVARTIS AG	スイス	大手企業	0	0	0	1	7	16	12	0	36
3	ISIS PHARMACEUTICALS, INC.	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	2	23	9	0	34
4	UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS	米国	大学	1	0	0	1	1	12	12	0	26
5	WYETH	米国	大手企業	0	0	0	0	2	8	13	0	23
6	東京大学	日本	大学	0	0	0	0	2	13	7	0	22
7	ALNYLAM PHARMACEUTICALS	米国	ベンチャー企業	0	0	2	0	7	3	9	0	21
8	MIRUS CORPORATION	米国	大手企業	0	0	0	0	1	3	14	0	18
9	MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	米国	大学	0	0	0	1	0	9	7	0	17
10	RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	4	12	0	0	16
10	REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA	米国	大学	0	0	0	1	2	8	5	0	16
10	オンコセラピー・サイエンス	日本	ベンチャー企業	0	0	0	0	1	13	2	0	16
13	DIVERSA CORPORATION	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	0	6	9	0	15
13	MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V	ドイツ	公的機関	0	0	0	1	1	5	8	0	15
15	UNIVERSITY OF ROCHESTER	米国	大学	0	0	0	2	3	6	2	0	13
16	AMGEN, INC.	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	3	5	4	0	12
17	アメリカ合衆国	米国	公的機関	0	0	0	0	1	4	6	0	11
17	SERONO INTERNATIONAL S.A.	スイス	大手企業	0	0	0	0	0	7	4	0	11
19	BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER	米国	公的機関	0	0	0	1	0	3	6	0	10
19	PROTEOLOGICS, INC.	イスラエル	ベンチャー企業	0	0	0	0	3	2	5	0	10
21	TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	米国	大学	0	0	1	0	1	2	5	0	9
21	SEQUENOM, INC.	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	0	8	1	0	9
23	GEORGETOWN UNIVERSITY	米国	大学	0	0	0	0	4	0	4	0	8
23	GENPATH PHARMACEUTICALS, INC.	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	0	4	4	0	8
23	CHIRON CORPORATION	米国	ベンチャー企業	0	0	0	0	1	4	3	0	8
23	(独)産業技術総合研究所	日本	公的機関	0	0	0	0	0	1	7	0	8
23	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS	フランス	公的機関	0	0	0	0	1	3	4	0	8
23	INTERCELL AG	オーストリア	ベンチャー企業	0	0	0	0	0	1	7	0	8
23	COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANIZATION	オーストラリア	公的機関	0	1	0	0	2	1	4	0	8

注：PCT出願を対象にWPINDEX(STN)で検索（2005.08.04キーワード検索、2005.09.26特定出願人/発明者名検索）順位は優先権主張年が1998-2003年で集計

注：研究開発型企業で設立が比較的新しい企業、および現在は企業規模が大きいが設立当初にベンチャー企業と言われていた企業を「ベンチャー企業」と定義した、大学、公的研究機関にはそのTLOを含む

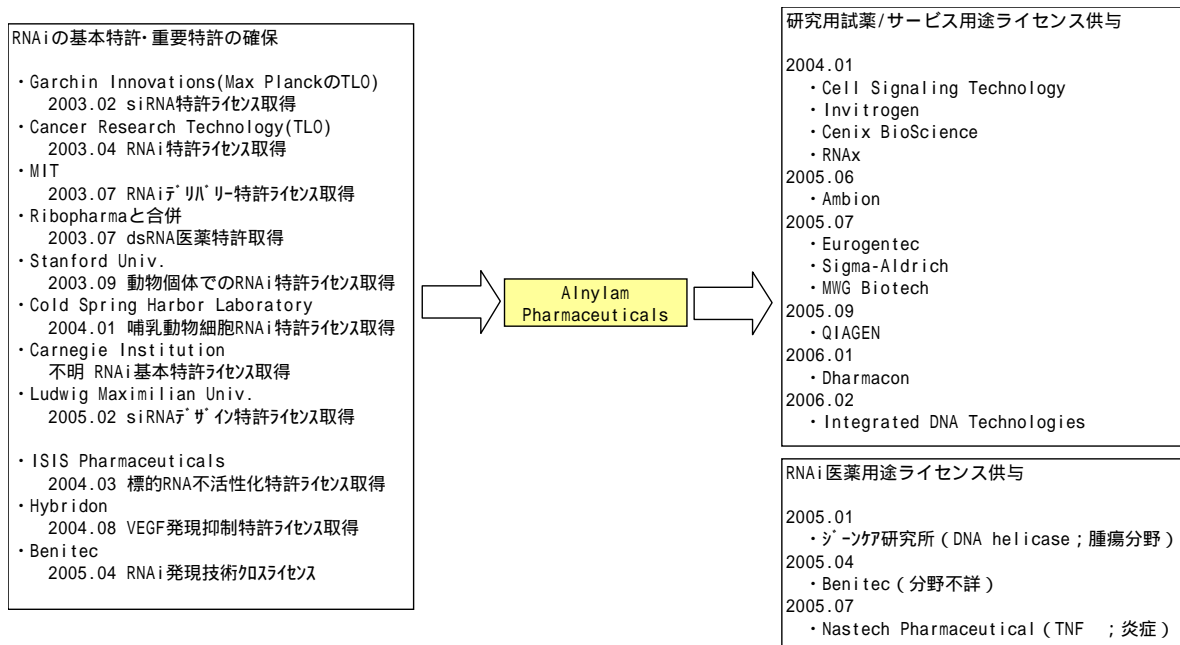
## 第4章 RNAi の基本特許・重要特許分析

### ～ RNAi を巡る特許権の活用状況～

RNAi は比較的新しい技術であり、成立・登録に至った特許が少なく権利関係が確定していないのが最大の特徴である。従って、侵害訴訟に至るケースは現時点ではさほど多くない。Benitec (オーストラリア) が他社を特許権侵害で訴えた例があるが、一部 (対 Nucleonics) を除いて和解に至っている。

RNAi の有力ベンチャー企業である Alnylam Pharmaceuticals は、大学・公的研究機関から RNAi の基本特許といわれる特許のライセンスを多数受け、それを研究用試薬 / サービス用途として十数社にライセンス供与するとともに、RNAi 医薬開発用途でも 3 社にライセンス供与するなど、活発な特許権の活用を図っている。Sirna Therapeutics、Benitec といった他の有力ベンチャー企業も同様の活動を行っている。

図-15 Alnylam Pharmaceuticals の特許権の活用



注 : Alnylam Pharmaceuticals のプレスリリース等から作成 (2006.02 時点)

## 第2部 RNAiの補強分析

### 第1章 政策動向分析

#### ～RNAiの研究開発の活性化に各国（地域）はどうかかわってきたか～

RNAiの研究開発の重要な担い手として大学・公的研究機関があるが、大学・公的研究機関の研究資金の主要なソースは国家予算である。国がRNAiの重要性をいつごろから認識して国家予算の投入を開始したかを、日本の科学研究費、米国のNational Institute of Health(NIH)を例にRNAi関連課題・プロジェクトの採択状況で比較した。

同等の検索を行うことが難しいので単純な比較はできないが、米国の方が1、2年早く研究助成を開始しており、また採択課題数も多いように見られ、その差が日米の特許出願数の差につながっている可能性がある。なお、NIHの資金には民間企業、海外の機関にも交付されるものがある。

表-16 RNAi関連の科学研究費・NIHの採択課題数の推移

年度	科学研究費	NIH
1997	0	0
1998	0	1
1999	0	8
2000	1	13
2001	7	29
2002	18	83
2003	44	240
2004	87	504
2005	129	781

注：科学研究費は科学研究費補助金データベース KAKEN を用いて「採択課題」を検索（2005.12.28 検索）  
継続課題は当該年毎に各1件とカウント

注：NIHはデータベース CRISP で会計年度ごとに検索（2005.10.26 検索）

一方、欧州では European Union レベルで RNAi 関連のプロジェクトが行われてきている。5th Framework Programme（1998-2002）ではシロイヌナズナの RNAi による遺伝子発現抑制株コレクションを作製する AGRİKOLA、シロイヌナズナの転写調節因子の解析を行う REGIA が、6th Framework Programme では有糸分裂に係わる全ての遺伝子を体系的に探索しメカニズムを明らかにする MITOCHECK、胚性幹細胞の細胞分化の遺伝子発現アトラスを作製する FunGenES、RNAi 医薬の開発のための要素技術開発を行う RIGHT などのプロジェクトが実施されてきた。欧州のプロジェクトの特徴は、大学・公的研究機関だけではなく民間企業が参加しているプロジェクトが多いことである。

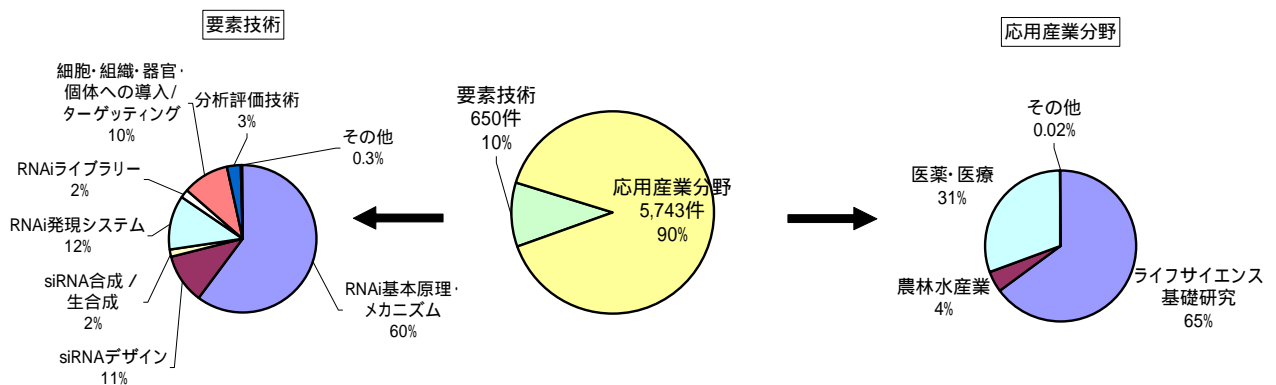
この他、民間レベルのプロジェクトでは、米国で The RNAi Consortium が結成されている。参加機関は Broad Institute といった米国の大学・公的研究機関の他、Novartis、Eli Lilly のような大手製薬企業、Sigma-Aldrich のような試薬メーカーなど産官学が含まれており、ヒトおよびマウスの全遺伝子に対する RNAi ライブラリーを構築、提供することを目的としている。このコンソーシアムで開発されたライブラリーは既に試薬として販売され、RNAi 関連の研究開発の活性化に貢献している。

## 第2章 研究開発動向

### ～ RNAi 関連論文の 90% が応用産業分野 ～

1998年～2005年の RNAi 関連論文 6,393 件のうち、要素技術に関するものは 10% であり、残り 90% が応用産業分野の論文であった。要素技術では「RNAi 基本原理・メカニズム」に関するものが 60% を占め、「siRNA デザイン」、「RNAi 発現システム」、「細胞・組織・器官・個体への導入/ターゲティング」が各約 10% を占める。また、応用産業分野では「ライフサイエンス基礎研究」が 65%、次いで「医薬・医療」が約 30% を占める。

図-17 RNAi 関連論文の全体及び技術区分別動向



注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

筆頭著者所属機関国籍別論文件数では、米国が約 3,100 件で半数を占め、次いで日本、ドイツ、イギリスと続くがいずれも米国の 20% 前後かそれ以下で米国が他を圧倒している。それ以外の国では中国、カナダ、韓国が上位 10 位以内に入っており、特許に比べてアジアのシェアは高い。

表-18 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関国籍別論文件数

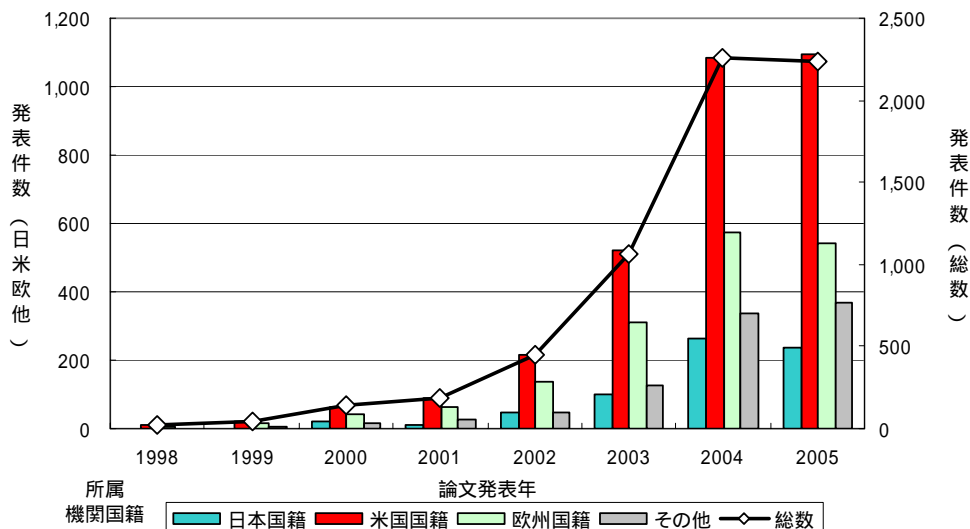
No.	筆頭著者所属機関国籍	発表件数
1	米国	3,098
2	日本	680
3	ドイツ 欧州	436
4	イギリス 欧州	388
5	中国	326
6	フランス 欧州	245
7	カナダ	168
8	韓国	125
8	スイス 欧州	125
10	イタリア 欧州	114
11	スウェーデン 欧州	84
12	オランダ 欧州	78
13	オーストラリア	63
14	イスラエル	52
15	スペイン 欧州	51

は解析対象の所属機関国籍

注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）論文の筆頭著者の所属機関を解析

論文発表は 2001 年あたりから立ち上がり、近年、急激に数を増している。2005 年は頭打ちとなっているが、2005 年のデータが完全に取りきれていないことを考慮すると、実際は増加傾向を維持していると考えられる。

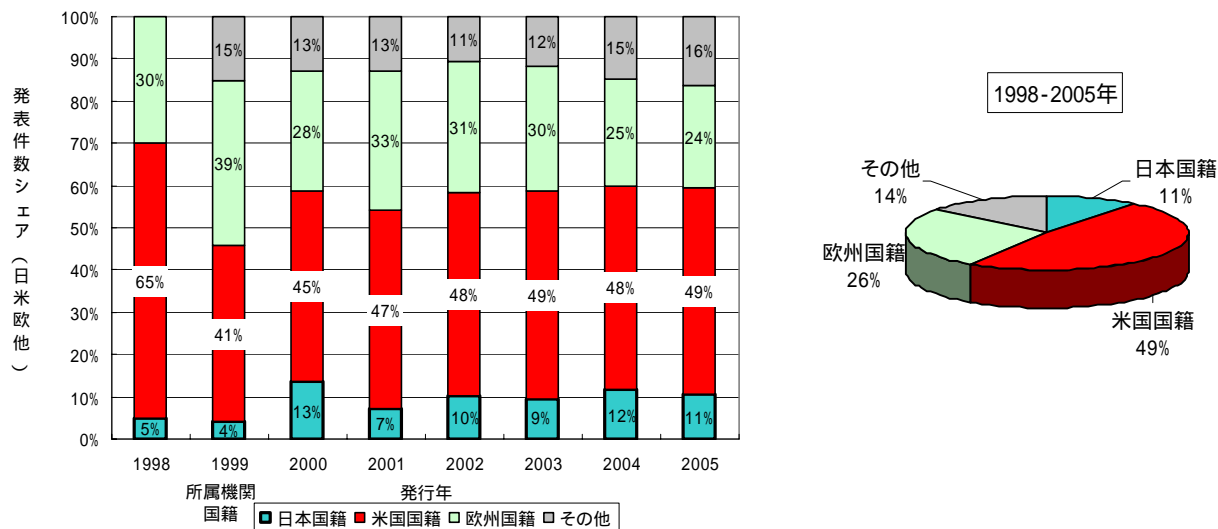
図-19 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関国籍別論文件数推移（全体）



注：1998 年～2005 年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

論文の筆頭著者所属機関国籍に基づくシェアの推移については、米国は安定して約 50% のシェアを維持し、欧州のシェアは近年下がり気味ながら通算で約 25%、日本はその半分である。その他の国が増えつつあり、RNAi 関連研究が世界レベルで拡大していることがわかる。

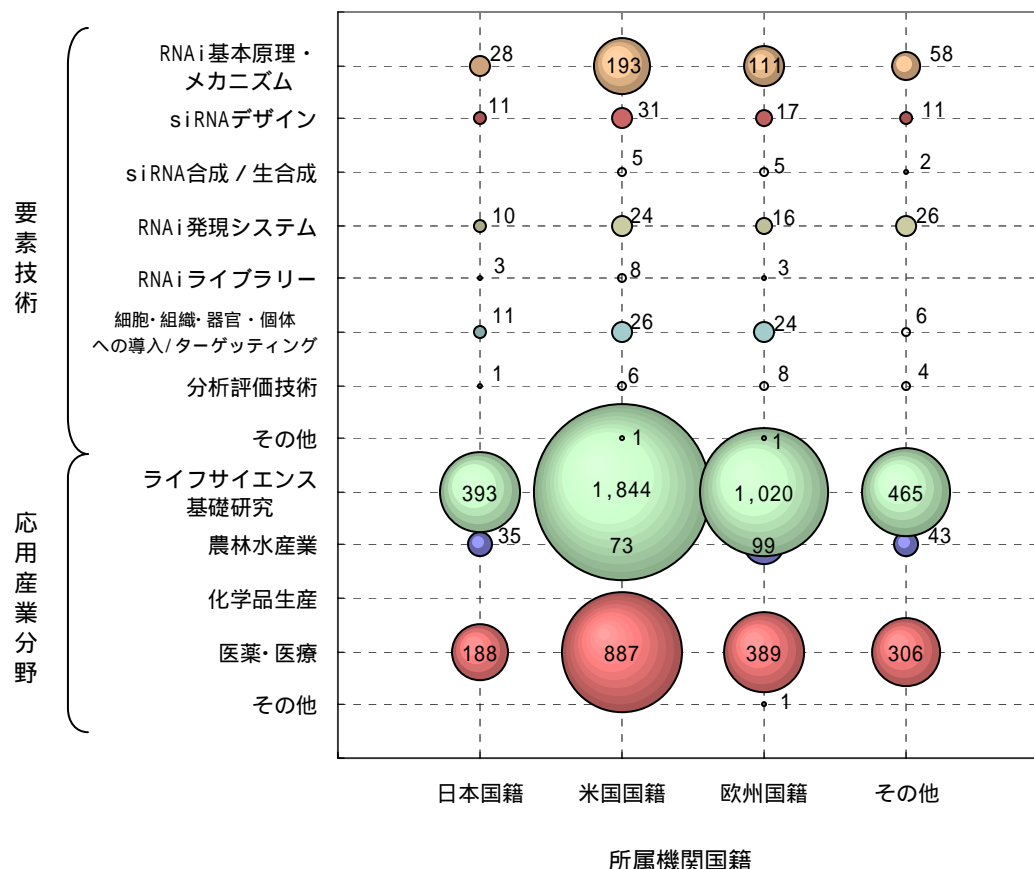
図-20 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関国籍別論文件数シェア推移（全体）



注：1998 年～2005 年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

要素技術では「RNAi 基本原理・メカニズム」に研究が集中している。それ以外の技術区分は各国とも比較的論文が少なく、研究されていない分野といえる。応用産業分野では「ライフサイエンス基礎研究」と「医薬・医療」に集中しており、それ以外への適用例はまだ少ない。

図-21 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関国籍別・技術区分別論文件数

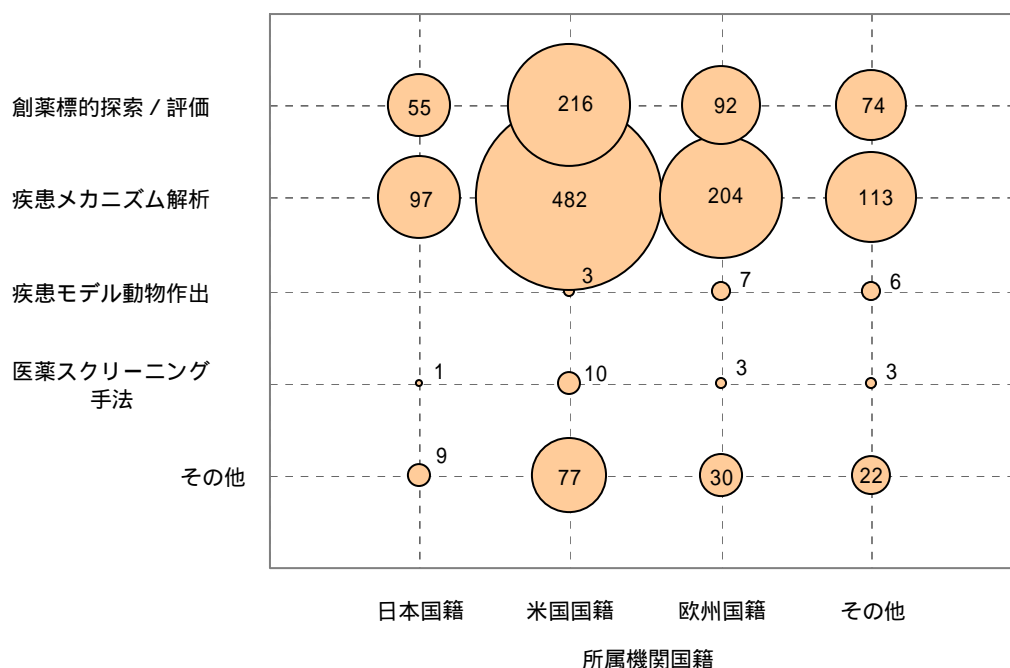


注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

「医薬・医療」で件数の多い「ゲノム創薬」をさらに展開すると、日米欧問わず「疾患メカニズム解析」、「創薬標的探索/評価」に関する論文が多い。米国は特に件数が多く、ゲノム創薬に RNAi が盛んに利用されていることが伺える。



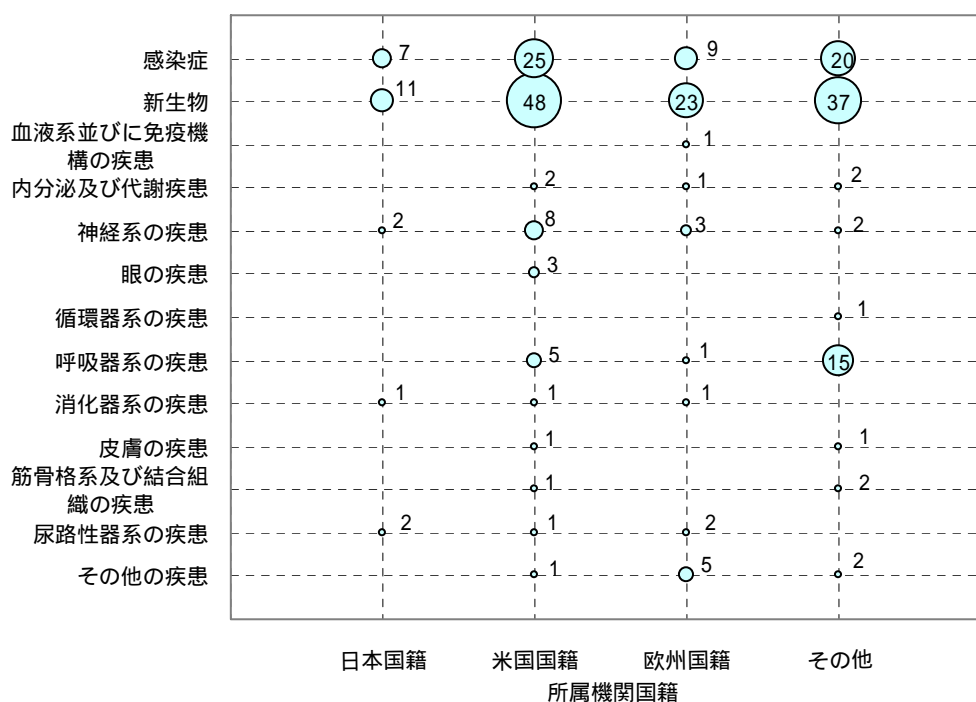
図-22 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関国籍別論文件数（ゲノム創薬）



注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

注目される「RNAi 医薬」に関する論文を疾患分野別に見ると、米国ではさまざまな分野の疾患への適用が検討されているのに対して、日本は「感染症」、「新生物」以外の疾患に対する研究開発が盛んではないことがわかる。

図-23 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関国籍別論文件数（RNAi 医薬）



注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

筆頭著者所属機関別論文発表件数ランキングでは、上位は圧倒的に米国の大学が占めている。またフランス、ドイツの公的研究機関、日本の東京大学が上位に入っている。上位に入る企業はなく、大学・公的研究機関が基礎～応用のシーズを提供していることがわかる。

表-24 RNAi 関連論文の筆頭著者所属機関別論文発表件数ランキング

順位	筆頭著者所属機関	国籍	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	総計
1	University of California	米国	1	1	1	4	20	32	94	76	229
2	Harvard University	米国		1	2	1	19	32	69	72	196
3	University of Texas	米国			1	1	14	28	48	65	157
4	National Institute of Health	米国	1	1	5	4	6	18	43	56	134
5	CNRS	フランス			1	4	12	23	40	32	112
6	東京大学	日本		1	1	5	8	21	39	32	107
7	INSERM	フランス			1		2	11	29	37	80
8	Max Planck Institute	ドイツ			2	8	11	9	21	23	74
9	University of Massachusetts	米国		1	2	3	7	11	32	17	73
10	University of Pennsylvania	米国			1	1	2	14	28	19	65
11	Johns Hopkins University	米国			1	2	8	10	19	18	58
12	Duke University	米国			1		6	10	17	18	52
13	Yale University	米国			1	1	5	6	23	15	51
14	Chinese Academy of Sciences	中国					3	11	20	16	50
15	Cold Spring Harbor Laboratory	米国				4	9	13	14	7	47
16	Washington University	米国					3	15	8	19	45
17	University of Michigan	米国			1	1	3	8	12	17	42
17	Massachusetts Institute of Technology	米国		1			4	10	17	10	42
17	Karolinska Institutet	スウェーデン			1		4	9	19	9	42
20	京都大学	日本			1	1	3	5	14	16	40

注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE (STN) で検索（2005.08.25 検索）筆頭著者の所属機関で集計

次に研究者別論文発表件数ランキングを見ると、上位 10 に日本人研究者が 3 名入っており、日本の研究レベルが低くないことがわかる。

表-25 RNAi 関連論文の研究者別論文発表件数ランキング

順位	著者名	所属機関	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	総計
1	Taira, Kazunari	東京大学 / (独) 産業技術総合研究所				2	6	13	19	11	51
2	Miyagishi, Makoto	東京大学 / (独) 産業技術総合研究所				2	5	7	14	9	37
3	Hannon, Gregory J.	Cold Spring Harbor Laboratory			1	4	6	4	10	6	31
4	Rossi, John	Beckman Res. Inst. City of Hope					2	8	6	10	26
5	Tuschl, Thomas	Rockefeller Univ.		1	1	5	2	4	9	2	24
6	Ahringer, Julie	Univ. Cambridge			1	3	3	12	2	1	22
7	Zamore, Phillip D.	Univ. Massachusetts Medical School		1	1	3	3	4	8		20
7	Plasterk, Ronald H.A.	Hubrecht Laboratory		1	1	2	4	7	3	2	20
9	Nakamura, Yusuke	東京大学						2	8	9	19
10	Vaucheret, Herve	Inst. Nat. Rech. Agro.(INRA)	2		5	2	2	1	3	2	17
10	Kamath, Ravi S.	Mass. Gen. Hosp./Harvard Med. Sch.			1	2	2	9	1	2	17
12	Whang, Edward E.	Brigham Women's Hosp./Harvard Med. Sch.						1	12	2	15
12	Weber, Klaus	Max Planck Inst. Biophys. Chem.			1	3	3	5	2	1	15
12	Fraser, Andrew G.	Wellcome Trust Sanger Inst.			1	2	2	8	1	1	15
12	Duxbury, Mark	Brigham Women's Hosp./Harvard Med. Sch.						1	12	2	15
12	Carrington, James C.	Oregon State Univ.				2	2	3	6	2	15
12	Baulcombe, David C.	Sainsbury Laboratory	1	4	2	3	2	1		2	15
12	Ashley, Stanley W	Brigham Women's Hosp./Harvard Med. Sch.						1	12	2	15
19	Mello, Craig C.	Univ. Massachusetts Medical School	1	1	2	1	2	2	2	3	14
19	Ito, Hiromichi	Brigham Women's Hosp./Harvard Med. Sch.						1	12	1	14

注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE (STN) で検索（2005.08.25 検索）論文の著者全てを抽出・解析、所属は直近の論文から収録

~ RNAi における重要論文 ~

RNAi における重要論文を抽出するに当たって、他の論文による被引用回数が高いもの、および RNAi に関する総説が引用している論文を取り上げた。Fire らの RNAi 現象発見の論文と Elbashir らの siRNA の論文は他の論文の倍近い圧倒的な被引用回数を示している。全体的には RNAi のメカニズムの解明に関する論文が上位に入った。

表-26 RNAi 関連論文の被引用回数ランキング

	scisearch	review	authors	year	journal	内容
1	2101	327	Fire et al.	1998	Nature, vol. 391, 806-811.	RNAiの発見； 線虫 <i>C. elegans</i> において二本鎖RNAが相同な遺伝子の発現を効率的かつ選択的に阻害することを発見
2	2094	327	Elbashir et al.	2001	Nature, vol. 411, 494-498.	化学合成した21塩基のsiRNA二重鎖がhuman embryonic kidney (293)及びHeLa細胞を含む哺乳動物細胞で内在性/外性遺伝子の発現を抑制できることを実証
3	1037	189	Brummelkamp et al.	2002	Science, vol. 296, 550-553.	polymerase- H1-RNA遺伝子のプロモーターを用いてshort-hairpin RNAを哺乳動物培養細胞中でin vivoで発現できるベクターpSUPERの開発
4	765	184	Bernstein et al.	2001	Nature, vol. 409, 363-366.	RNAiのガイドRNAとなる22塩基のRNA断片の生成に關与する酵素Dicerを同定、DicerはRNaseファミリーのヌクレアーゼでdsRNAを特異的に切断し、線虫、ショウジョウバエ、植物、カビ、哺乳動物で保存されている
5	723	147	Elbashir et al.	2001	Genes Dev., vol. 15, 188-200.	<i>Drosophila</i> in vitro系による解析から、21-及び22-ntのRNA断片がRNAiの配列特異的mediatorとして機能することが判明、このsiRNAは長いdsRNAよりRNase様の反応により生成し、化学合成した3'-overhangを有するsiRNA二本鎖はlysate系で標的RNAの分解を起こす
6	667	150	Hammond et al.	2000	Nature, vol. 404, 293-296.	<i>Drosophila</i> 培養細胞でRNAi系を確立、dsRNAにより誘起されmRNAの分解に係わる特異的なヌクレアーゼ活性にmRNAに相同な25塩基長のRNAが共存していることを発見
7	659	145	Zamore et al.	2000	Cell, vol. 101, 25-33.	<i>Drosophila</i> in vitro RNAi系を用いて、RNAiがATP依存性であり、反応中にdsRNAは21-23塩基長のRNA断片に分解され、mRNAの切断はそのdsRNAと相同な領域で発生することから、この21-23塩基の断片がmRNA分解のガイドとなっていると推測
8	461	71	Fraser et al.	2000	Nature, vol. 408, 325-330.	dsRNA発現大腸菌ライブラリーの給餌による線虫 番染色体遺伝子の網羅的機能解析
9	432	108	Volpe et al.	2002	Science, vol. 297, 1833-1837.	centromere repeat由来のdsRNAはRNAiを介してヘテロクロマチンの形成と維持に關与する
10	419	87	Kamath et al.	2003	Nature, vol. 421, 231-237.	RNAiライブラリーを用いた <i>C. elegans</i> の全ゲノム遺伝子の網羅的機能解析

注：review に関しては HCAPlus により検索して得た総説 1,361 件の引用論文を被引用回数順にソート、scisearch に関しては RNAi に関する論文 8,723 件を被引用回数でソート、双方とも総説は除去した (2005.11.04 解析実施)

## ～ RNAi の特長を活かす RNAi ライブラリー～

RNAi の特長は、標的遺伝子の配列がわかれば対応する siRNA の設計が可能であるという点にある。ゲノム解析が進展し遺伝子配列情報の蓄積が進んだことで、ゲノム上の全遺伝子をカバーする siRNA あるいは shRNA 発現ベクターを用いる RNAi ライブラリーの構築と、それを用いたゲノムワイドの遺伝子機能解析が行われるようになってきた。

RNAi は線虫 (C.elegans) で見出された現象であること、および dsRNA を発現する組換え大腸菌を線虫に給餌することにより RNAi を誘起する feeding library がいち早く開発されたことから、線虫の使用例が最も多い。近年、ショウジョウバエ (Drosophila) 哺乳動物細胞培養の使用が本格化してきており、ベクターから siRNA / shRNA を発現させる例が増えてきている。市販のライブラリーの整備が進んできたこともあり、今後、ますます RNAi ライブラリーの使用が活発化してくることが予想される。また、ライブラリーによる大規模遺伝子機能解析に関連したデータベースの整備が欧米中心で進んでいる。

表-27 RNAi ライブラリーを用いた大規模遺伝子機能解析論文件数推移

年	生物種別				ライブラリー形態別		合計
	C.elegans	Drosophila*	哺乳動物培養細胞	その他	二本鎖 RNA**	発現ベクター	
2000	3	0	0	0	3	0	3
2001	1	0	0	0	1	0	1
2002	0	1	0	0	1	0	1
2003	7	0	1	1	8	1	9
2004	6	7	5	0	15	3	18
2005	6	7	8	3	19	5	24
合計	23	15	14	4	47	9	56

注：\* 培養細胞も含む \*\* feeding library も含む

注：1998 年～2005 年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE (STN) で検索（2005.08.25 検索）技術分類から RNAi ライブラリーに関する論文を抽出、原著にて内容精査

RNAi ライブラリー利用論文の主要著者も欧米の研究者が多く、ライブラリーの整備で先行していることがわかる。

表-28 RNAi ライブラリーを用いた大規模遺伝子機能解析論文の主要著者

著者	所属	件数
Kamath, RS	Univ. Cambridge, UK	9
Ahringer, J	Univ. Cambridge, UK	8
Fraser, AG	Univ. Cambridge, UK	8
Perrimon, N	Harvard Med. School, USA	6
Ruvkun, G	Massachusetts Gen. Hosp. and Harvard Med. School, USA	6
Plasterk, RH	Hubrecht Laboratory, Netherlands	5
Rual, JF	Dana-Farber Cancer Inst., USA	4
Vidal, M	Dana-Farber Cancer Inst. and Harvard Med. School, USA	4

注：1998 年～2005 年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE (STN) で検索（2005.08.25 検索）技術部類から RNAi ライブラリーに関する論文を抽出、原著にて内容精査

### 第3部 RNAiのその他の調査項目

#### 第1章 RNAi 医薬開発の研究開発動向

##### ～ RNAi 医薬開発の研究要素 - 配列デザインから導入まで～

標的遺伝子の発現を抑制し治療効果を現す RNAi 医薬には次のような特性が求められる。

- ・ 標的遺伝子の発現を効率良く抑制すると同時に、無関係の遺伝子の発現に影響（off-target 効果）を及ぼすことのない高い選択性を有すること
- ・ オリゴ核酸自体が望ましくない毒性、副作用を発現しないこと

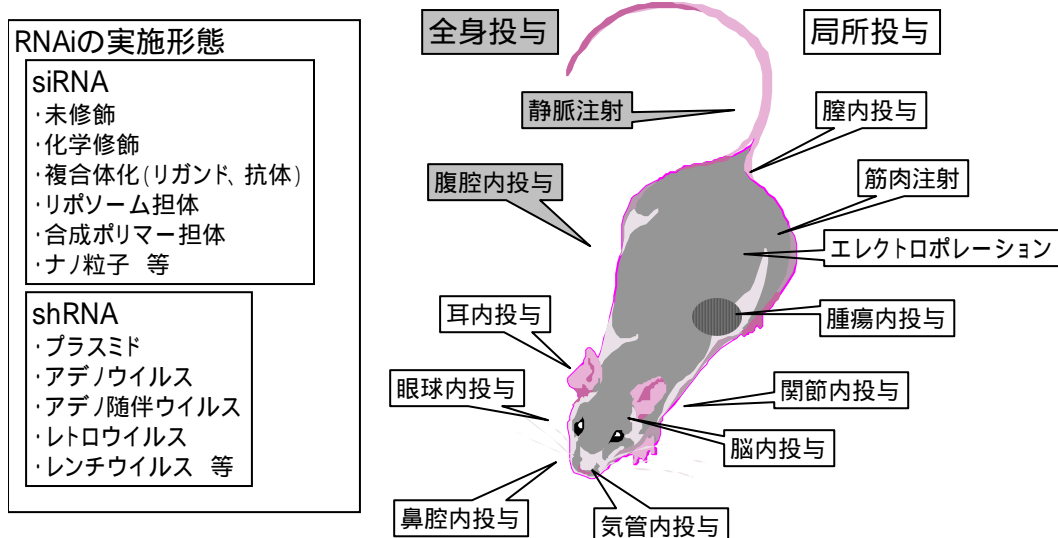
また RNAi 医薬の開発においては、オリゴ核酸の化学修飾、発現様式、デリバリーなど様々な要素が考慮されなくてはならない。現時点で普遍的な手法があるわけではなく、克服されなくてはならない課題は多数ある。

RNAi 効果の高い siRNA 配列デザインについては、dsRNA の熱安定性、二次構造、GC 含量、特定位置の塩基の種類、GC ストレッチなど様々な要素について検討が加えられ、siRNA 配列を設計するアルゴリズムも各種構築されているが、一定の傾向はあるものの定説はまだないようである。また off-target 効果に関しても同様の検討が加えられ、siRNA に適した相同性検索手法、off-target 効果をもたらす配列情報など諸説が提唱されている。

哺乳動物細胞において RNAi を可能にした siRNA は、長鎖 dsRNA と異なり免疫応答、非特異的翻訳阻害などを誘起しないと考えられてきた。しかしながら、siRNA によってもインターフェロン応答等の望ましくない副作用が起こることが報告された。このプロセスには Toll-like receptor の介在が推定されており、免疫刺激性の塩基配列モチーフを解明したとの報告もある。

いったん有効かつ安全な siRNA 配列が決定された後は、それを標的とする組織・器官等にもどのように送達するか、formulation とデリバリーの検討がなされなくてはならない。動物個体を用いた疾患モデルでの in vivo RNAi 実験に関する論文(約 90 報)を解析したところ、約半数は担癌マウスモデルを用いた実験であり、下図に示すようなアプリケーションが検討されていた。

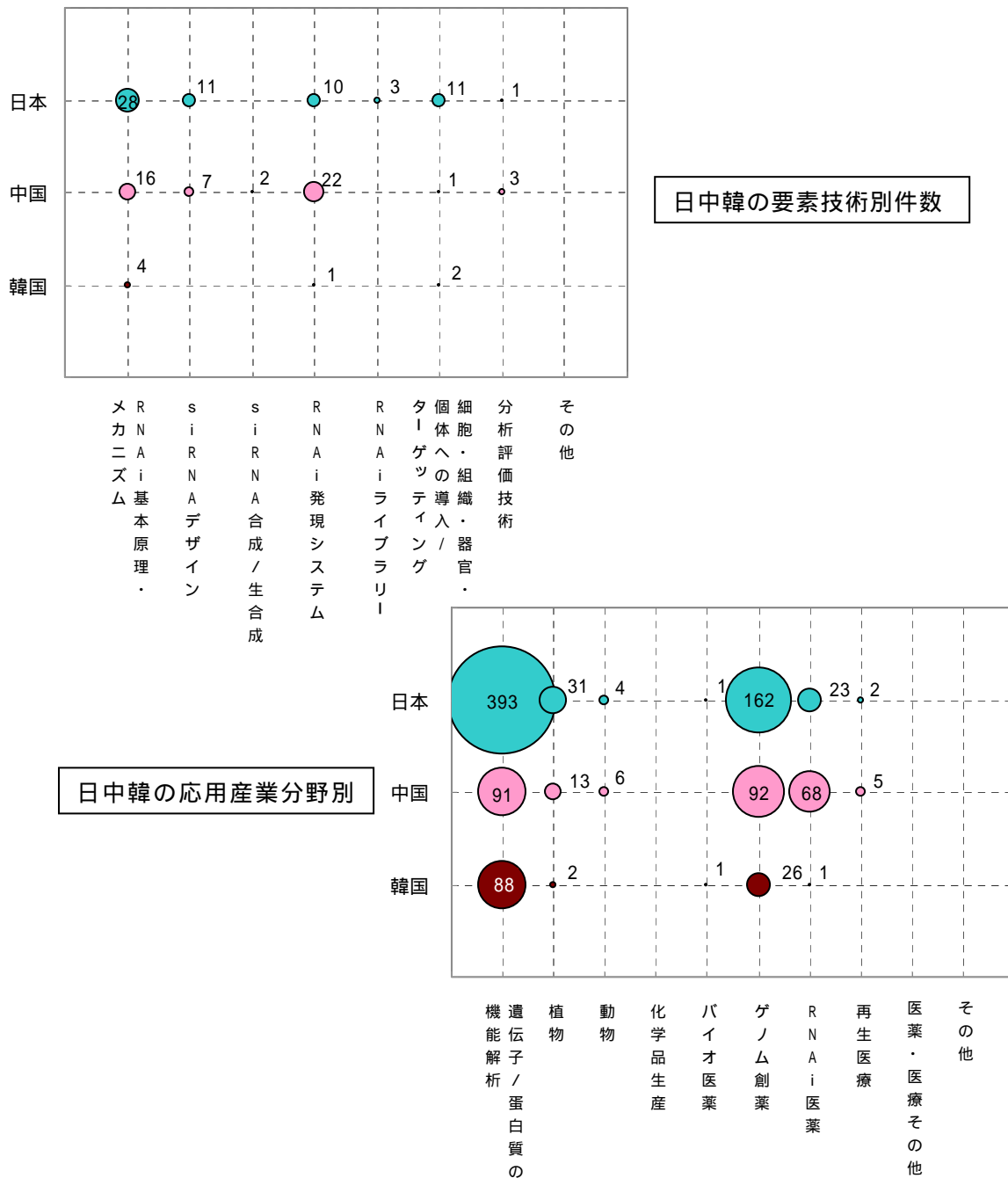
図-29 RNAi 医薬の vivo モデル研究要素



～日本、中国、韓国の RNAi 医薬研究開発～

アジアにおける RNAi 関連研究は日中韓の 3 国が中心である。論文数は日本 657 件、中国 326 件、韓国 125 件であるが、要素技術では日本 64 件、中国が 51 件でさほど差がないのに対して韓国は 7 件で明らかに少ない。応用産業分野では日本約 600 件、中国約 280 件、韓国約 120 件で、3 国とも「遺伝子 / 蛋白質の機能解析」、「ゲノム創薬」に関する論文が多いが、韓国からは「RNAi 医薬」に関する論文がほとんど出ていない。日本の論文は「遺伝子 / 蛋白質の機能解析」が応用産業分野の約 70% を占め、「RNAi 医薬」は 4% に過ぎない。一方、中国は「RNAi 医薬」が約 25% で、実数（68 報）でも日本（23 報）の 3 倍近くある。

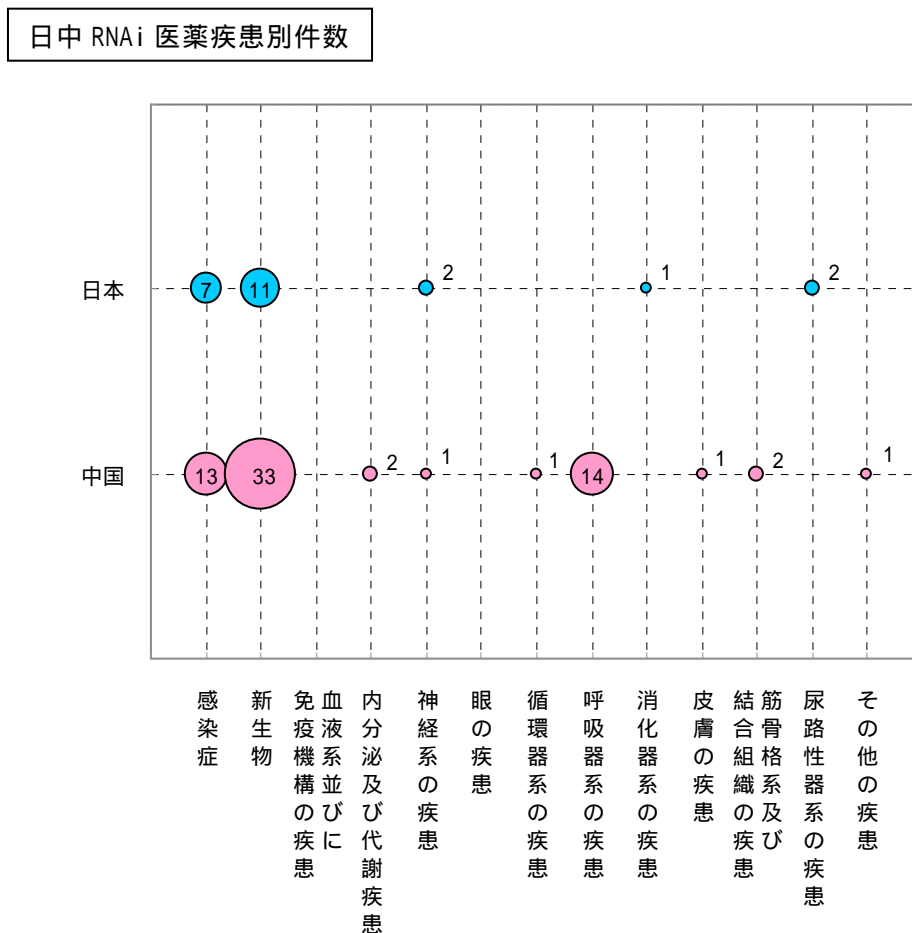
図-30 日本、中国、韓国の RNAi 関連論文発表の傾向



注：1998 年～2005 年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

「RNAi 医薬」に関する日中の論文を疾患別に分類すると、両国とも「感染症」、「新生物」の件数が多いが、日本からは発表されていない「呼吸器系の疾患」に関する論文が中国では2番目に多かった。中国の「感染症」論文はB型およびC型肝炎ウイルスを対象としたものが多く、「呼吸器系の疾患」はほとんどが重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome：SARS）ウイルスに関連する論文であった。

図-31 日本、中国の「RNAi 医薬」論文の疾患分野別傾向



注：1998年～2005年（頒布日）に世界で発表された一般論文を HCAPlus および MEDLINE（STN）で検索（2005.08.25 検索）

～ 中国の RNAi 関連特許出願動向 ～

RNAi 関連技術の中国国籍出願人の中国への出願を解析したところ（WPINDEX(STN)使用、検索実施日：2006.02.23）、40 件の特許出願が抽出されたが、海外にも出願されているものは PCT ルートの 4 件のみであり、現時点では国内出願にとどまっているものが多い。応用産業分野では、「RNAi 医薬」に係わる出願のほとんど（29 件 / 32 件）が「新生物」、「呼吸器系の疾患」、「感染症」に関するものであり、また、このうち「呼吸器系の疾患」では SARS ウイルス、「感染症」では B 型肝炎に関するものが多く、論文発表で明らかになった傾向と一致した。RNAi に関する特許出願は 2003 年以降急増（全 40 件中 35 件が 2003 年以降）しており、中国が RNAi の応用という革新技术に力を入れ出したことが推定される。

## 第2章 RNAi 医薬の臨床開発動向

RNAi 医薬の臨床開発は米国のベンチャー企業が先行して行っている。主要企業の状況を表-32 に示す。大手製薬企業では Eli Lilly (Sirna Therapeutics と提携)、Merck & Co. (Alnylam Pharmaceuticals と提携)、Novartis (同) の3社がベンチャー企業と提携して RNAi 医薬に興味を示している。日本ではジーンケア研究所が新生物分野で RNAi 医薬の開発を行っている。現在、臨床試験に入っているのは加齢黄斑変性症 (眼病) を対象とする Cand5 (Acuity Pharmaceuticals、phase II)、Sirna-027 (Sirna Therapeutics、phase I) など数品目にとどまっている。

表-32 RNAi 医薬の代表的企業の臨床開発動向

企業名	開発番号	疾患名	標的遺伝子	フェーズ	その他
Acuity Pharmaceuticals, Inc. (USA)	Cand5	加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration)	vascular endothelial growth factor (VEGF)	phase II	University of Pennsylvania よりライセンス
	Cand5	糖尿病性黄斑浮腫 (diabetic macular edema)	vascular endothelial growth factor (VEGF)	pilot phase II	
Sirna Therapeutics, Inc. (USA)	Sirna-027	加齢黄斑変性症	vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1)	phase I	2006年に phase II 入りを予定、Allergan と提携
		Huntington's Disease	SCA1	前臨床	University of Iowa よりライセンス、2006年に FDA に IND 申請を予定
		type II diabetes	PTP1B	前臨床	2007年の IND 申請を予定
	Sirna-AV34	C型肝炎		前臨床	2006年第四四半期の IND 申請を予定
		asthma	Th2 サイトカイン	前臨床	National Jewish Medical and Research Center と提携、2006年に FDA に IND 申請を予定
		腫瘍	VEGF pathway	探索	Eli Lilly and Company と提携
		脱毛		探索	Columbia University よりライセンス、2006年に FDA に IND 申請を予定
	聴覚障害	retinoblastoma 遺伝子経路	探索	Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School よりライセンス	
Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (USA)		加齢黄斑変性症	vascular endothelial growth factor (VEGF)	開発中止	Merck & Co. と提携
	ALN-RSV01	respiratory syncytial virus 感染症	ヌクレオカプシド N 遺伝子	phase I	University of South Alabama よりライセンス
		Huntington's Disease	huntingtin	前臨床	University of Massachusetts Medical School と提携
		Parkinson's Disease	-synuclein	前臨床	Mayo Clinic と提携
		高コレステロール血症	apolipoprotein B (apoB)	前臨床	
		脊髄損傷	Nogo pathway	探索	Merck & Co. と提携
		嚢胞性線維症 (cystic fibrosis)		探索	Cystic Fibrosis Foundation と提携
		汎発性インフルエンザ (pandemic flu)		探索	University of Georgia と提携、2006年末 IND 申請予定 Novartis と開発提携
	神経因性疼痛 (neuropathic pain)	イオンチャンネルをコードする Nav1.8	探索		

注；各社プレスリリース、ニュース等からまとめ (2006.02 時点)



### 第3章 RNAi におけるビジネスリーダー

RNAi に関連する企業約 500 社について国・地域別で業種分類を行った。米国企業が約半数を占め、欧州はその半分、日本はそのまた半分である。参入分野は医薬・医療が多く特に米国のベンチャー企業が多い。数と分野の広がりでも米欧が他を圧倒している。

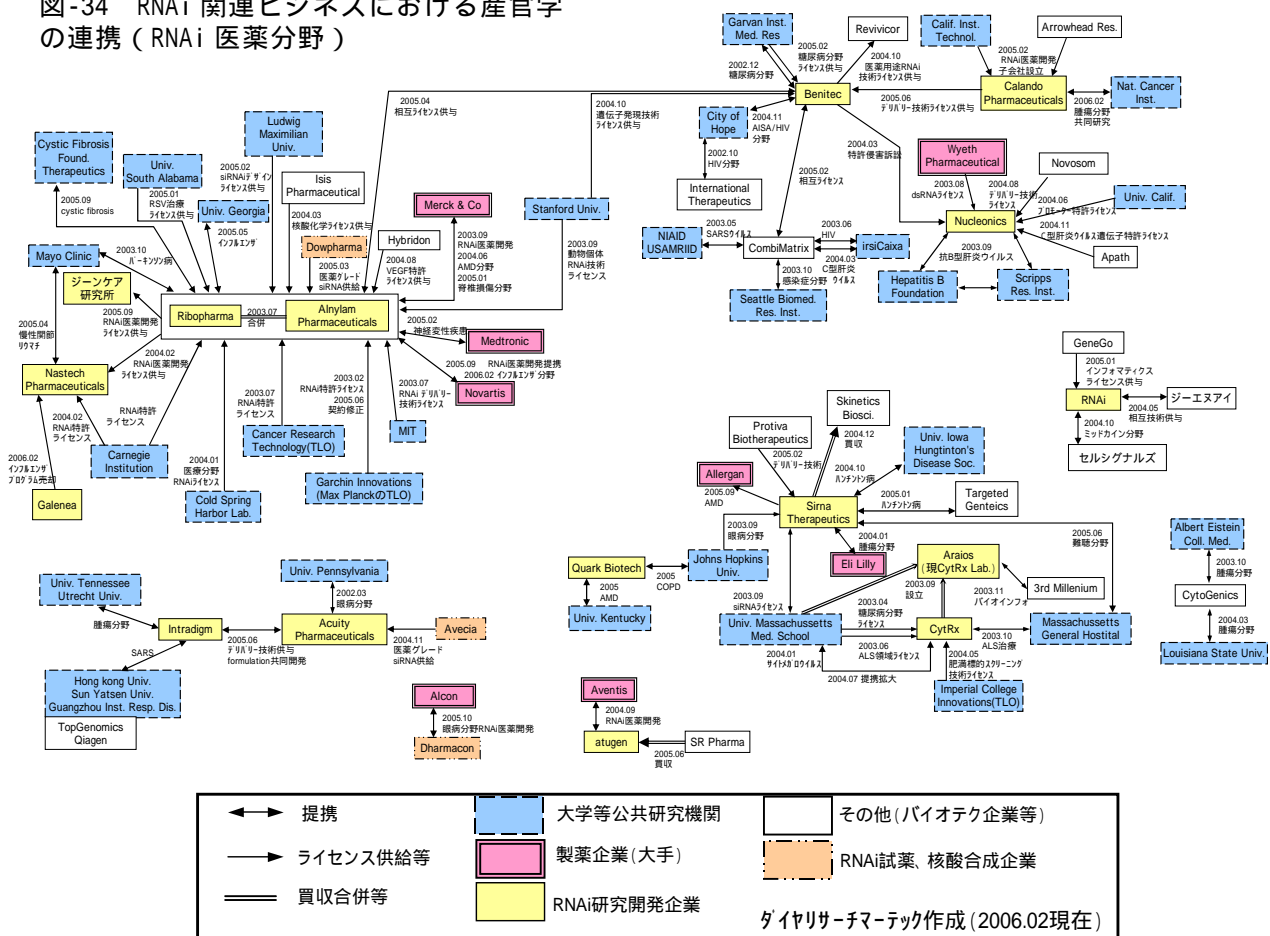
表-33 RNAi 関連ビジネスに参入している企業の内訳

国・地域	研究開発支援	医薬・医療		その他		合計
		大手	ベンチャー	大手	ベンチャー	
米国	63	18	124	11	20	236
欧州	23	13	94	5	10	145
日本	15	18	19	16	5	73
その他	2	0	38	4	10	54
合計	103	49	275	36	45	508

注；RNAi 関連特許出願企業、各社プレスリリース、ニュース等から集計（2005 年 12 月末時点） 研究開発支援は主として試薬開発製造販売、核酸受託製造であり、製薬関連の開発受託サービスは医薬・医療に、その他には上記以外の業種、インフォマティクス関連は医薬関連のサービス提供でもその他に含めた

RNAi における産官学の連携の様子を、RNAi 医薬開発を例にして図-34 に示す。RNAi 医薬開発を行っているベンチャー企業が、様々な大学・公的研究機関と連携し RNAi 医薬開発のシーズを導入するとともに、自社開発のみでは対応しきれない技術をベンチャー企業間の提携で補完している様子が見て取れる。

図-34 RNAi 関連ビジネスにおける産官学の連携（RNAi 医薬分野）



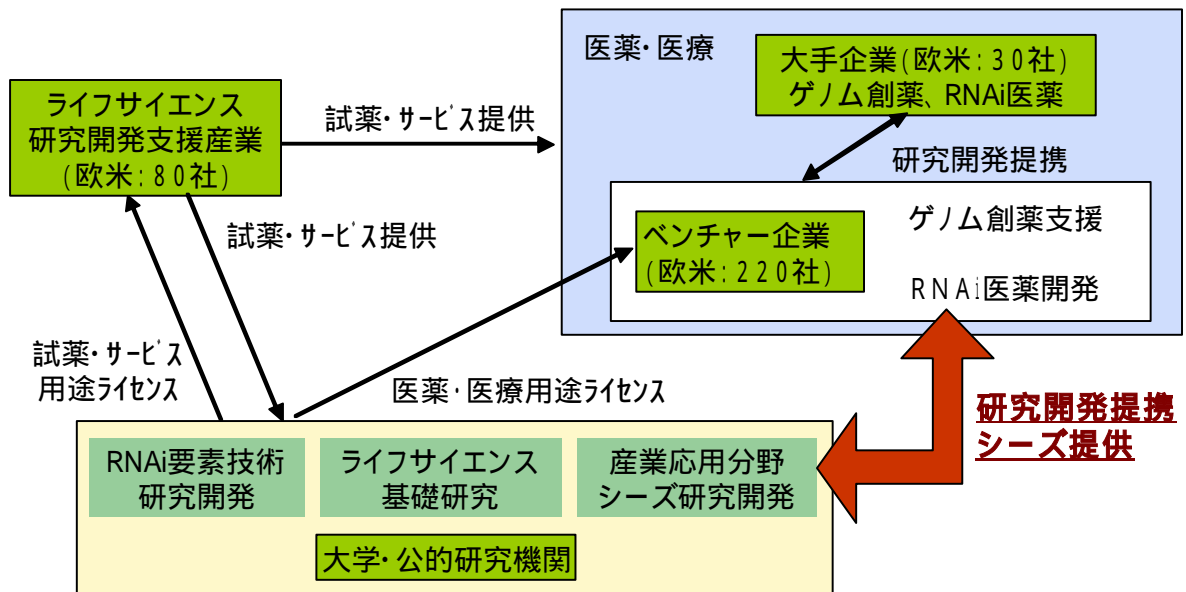
注；各社プレスリリース、ニュース等からまとめ（2006.02 時点）

～ RNAi 関連ビジネスにおける欧米優位の構図～

現時点では RNAi に関連する企業数は欧米に多く、特にベンチャー企業の数では日本を圧倒している。欧米が RNAi 関連ビジネスで優位に立った原因として、大学・公的機関の基礎研究の成果をすぐに研究支援産業に移転して試薬等として使用することにより RNAi 関連研究を活発化し、その成果をさらにベンチャー企業に移転して医薬品等の応用分野の研究を活性化するという体制がいち早く形成された点にある。RNAi の応用分野では必要とされる要素技術が多岐にわたるため、これを自社開発のみで充当できないことも多い。そのため、要素技術を有する産官学の各セクターの連携が活発に行なわれている。

日本でも大学・公的研究機関の成果移転を受けた RNAi 関連ベンチャー企業が増えつつある（ジェノファンクション、RNAi、iGene、サイトパスファインダー等）が、まだ十分ではなく事業化体制を形成するまでには至っていない。

図-35 RNAi 関連ビジネスにおける欧米優位の構図

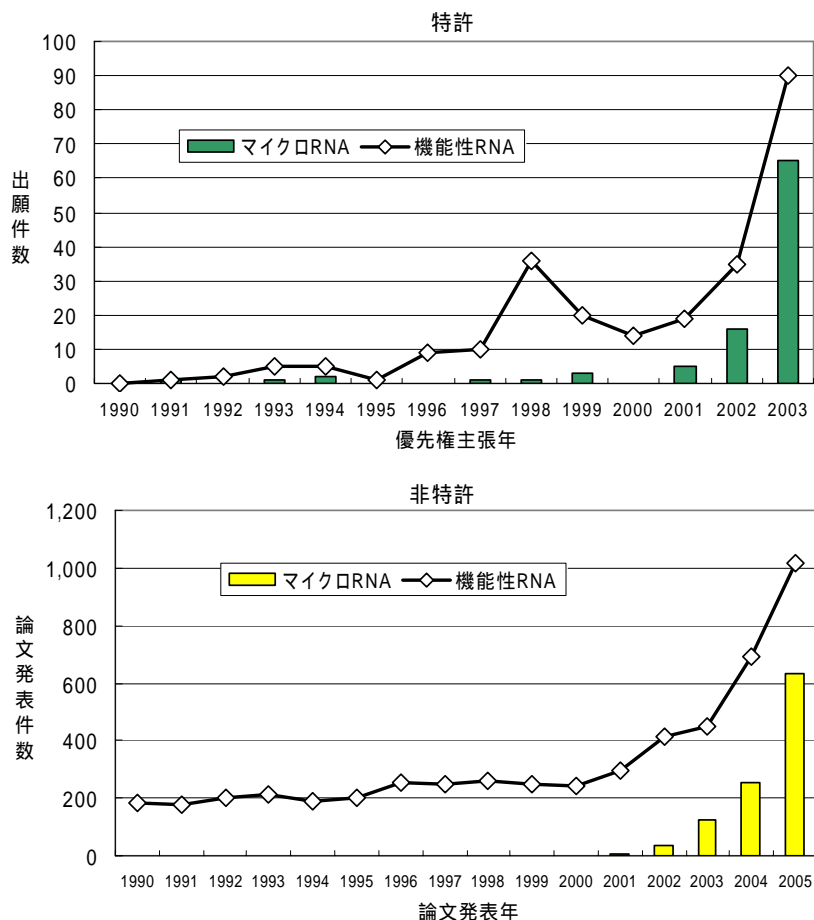


## 第4章 機能性 RNA

「機能性 RNA」とは文字通り「何らかの機能を有する RNA」のことを指すが、従来、蛋白質合成に係わる RNA ( messenger RNA、 ribosomal RNA 等 ) が研究の中心であった。しかしながら、蛋白質をコードしていないため「ジャンク ( がらくた ) 」と呼ばれていた膨大なゲノム領域において、実は転写が行なわれその転写産物 ( RNA ) が生命現象に大きな役割を果たしていることが、近年、明らかになってきた。これらの転写産物には、microRNA ( miRNA ) のように 20 塩基程度の短いものから、X 染色体の不活性化にかかわる Xist のように長大なものまで存在する。中でも miRNA は 1993 年に線虫において見出され、細胞の分化・増殖、アポトーシスなどに重要な役割を果たしているほか、2002 年に腫瘍において特定の miRNA の欠失、発現抑制がおきていることが判明して以来、様々な疾患への関与も報告され、疾患メカニズム解明とその治療法開発という面からも注目されている。最近では、「機能性 RNA」をこれらの「蛋白質をコードしない領域に由来する様々な RNA」を指す言葉として用いることが多い。

機能性 RNA を構成する種々の RNA をキーワードとして、関連する特許及び文献を抽出し件数の推移をみたところ、特許は 2002 年ごろから出願件数が増え、中でも miRNA と non-coding RNA ( ncRNA ) の占める割合が急激に増加している。文献では、2001 年頃から総件数が増え始め、2002 年からその中の miRNA の件数が急増している。miRNA と ncRNA に関する特許出願は約 100 件あるが、上位のクレームで明確に規定しているものはその 1/3 に過ぎない。

図-36 機能性 RNA の特許出願、文献件数の年別推移



注；特許は WPINDEX (STN) を用いて検索 ( 2006.01.20 )、特許の「マイクロ RNA」には microRNA と non-coding RNA からなり、文献は HCAPlus で検索 ( 2006.01.20 ) し、文献の「マイクロ RNA」は microRNA のみ

## ～日本の機能性 RNA 関連プロジェクト～

機能性 RNA 関連では、機能性 RNA を推定するバイオインフォマティクス技術の開発、新たな支援技術・ツールの開発、機能性 RNA の機能解析を実施する「機能性 RNA プロジェクト」（経済産業省）が平成 17 年度より 5 ヶ年の計画で開始されたほか、他省庁でも機能性 RNA 関連プロジェクトの開始が予定されている。これらのプロジェクトでは成果をすみやかに特許化することにより、バイオ分野における新たな基盤形成を目指すことになっている。

## ～機能性 RNA をめぐるビジネス状況～

機能性 RNA、特に miRNA の活用では、Alnylam Pharmaceuticals、Isis Pharmaceuticals という RNAi、アンチセンス核酸のそれぞれを代表するベンチャー企業が、大学・公的研究機関との提携、ライセンス協定の締結を行い特許ポートフォリオの拡充を図っているのが注目される。両社はそれぞれ 2005 年末、2006 年初に特定の miRNA の発現制御が疾患治療につながる可能性を示唆する論文を発表している。競争は既に始まっているが、現時点では miRNA の診断等への利用、miRNA を標的とする疾患治療法などに関する特許は少ない。

表-37 microRNA 関連の創薬・診断分野における企業の動向

企業	企業等	日付	概要
Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Isis Pharmaceuticals, Inc.	Max Planck Society Garching Innovation GmbH	200410	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alnylam Pharmaceuticals, Inc. 及び Isis Pharmaceuticals, Inc.、Max Planck Society より技術移転機関である Garching Innovation GmbH を通じて microRNA のあらゆる治療用途での使用に関する知的財産の co-exclusive なライセンスを獲得、ライセンスの対象となるのは Alnylam の創始者の一人でもある Dr. Thomas Tuschl が Max Planck で研究を行っていたおりのもの、Dr. Tuschl は哺乳動物細胞に 100 種以上の microRNAs を発見している</li> <li>Isis ではシンガポールの研究所において癌、血液疾患分野での microRNA 創薬研究を実施している</li> </ul>
Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Isis Pharmaceuticals, Inc.	Stanford University	200509	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alnylam Pharmaceuticals, Inc. 及び Isis Pharmaceuticals, Inc.、肝臓特異的な microRNA の阻害による C 型肝炎ウイルス治療薬開発で Stanford University との間で co-exclusive ライセンス契約、Science 誌 September 2, 2005 号に Peter Sarnow が発表した内容</li> </ul>
Alnylam Pharmaceuticals, Inc.	Rockefeller University	200510	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rockefeller University と Alnylam の研究者による microRNAs の発現抑制による遺伝子発現調節という新たなアプローチに関する論文が Nature 誌に掲載、"antagomirs" と名づけた化学修飾 RNA 医薬の合理的なデザインに関するもので、Alnylam と Rockefeller University は RNAi 分野で研究提携を行っており、Alnylam は antagomir 技術に関する特許の Rockefeller University の持分全てに関する独占権を有している</li> </ul>
Asuragen, Inc.		200601	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ambion の創設者 Matt Winkler は Applied Biosystems へ試薬部門を売却して得た \$35million を元に Asuragen を設立、Rosetta Genomics との提携を維持して microRNAs を用いる癌診断に進出</li> </ul>
Isis Pharmaceuticals, Inc.	Rosetta Genomics Ltd.	200602	<ul style="list-style-type: none"> <li>microRNA の制御により最も普遍的な肝臓癌である hepatocellular carcinoma の治療を行うアンチセンス医薬の開発で共同研究を行うと発表</li> </ul>

注；各社プレスリリース、ニュース等からまとめ（2006.02 時点）

## 第4部 提言

### RNAi の応用技術開発に活路を見いだせ！

世界の RNAi 基本特許の状況はどうなっているのか？ 欧米の優位性はどの程度あるのか？ RNAi 研究においては、その現象の発見からメカニズムの解明に至るまでの基礎研究がこれまで欧米主導で進められ、現在、基本特許とみられている技術に対する日本の研究者の寄与は少なかった。また、基礎分野の特許出願、非特許文献の数において、欧米、特に米国に比べて劣位にあるのは事実である<sup>注1</sup>。しかしながら、現時点で成立した特許はごく一部であり<sup>注2</sup>、基本特許間の権利関係や、それらの効力の及ぶ範囲がどうなるかについては、確実なところは分からない。日本は、基本・重要特許出願の権利化及びそれらの権利関係を注視しつつ、特許係争リスクに対する過度の恐れを抱くことなく、応用技術分野での権利化を進めながら研究開発を継続すべきであり、さらに基本特許を保有する企業とのアライアンスによる製品開発も視野に入れるべきである。

注1：第1部第2章第2節～第5節、第2部第3章第2節～第6節

注2：第1部第2章第7節

### 【提言1】RNAi の活用による産官学連携の効率的な創薬基盤の確立を！

日本の製薬企業が欧米メガファーマに対抗していくためには、創薬標的の効率的な探索が欠かせない。RNAi は遺伝子機能の解析を通じ、ゲノム創薬において標的探索の有力なツールとなる。RNAi を活用して複雑な疾患メカニズムの解析を効率的に行いより多くの創薬標的を見出すためには、産官学が協力し合って、cDNA ライブラリー等、日本が優位にある研究資源と組合せて、RNAi ライブラリーの整備、high-content screening 系の開発など、創薬基盤の整備を図る必要がある。

現時点では RNAi に関連する企業は欧米に多く、特に欧米のベンチャー企業が圧倒的に多いと言える<sup>注3</sup>。欧米が RNAi 関連ビジネスで優位に立った原因は、大学・公的機関の基礎研究の成果をすぐに研究支援産業に移転して試薬等として使用することにより RNAi 関連研究を活性化し、その成果をさらにベンチャー企業に移転して医薬品等の応用分野の研究を活性化するという体制がいち早く形成された点にある<sup>注4</sup>。RNAi の応用分野では必要とされる要素技術が多岐にわたっているため、RNAi 医薬の効率的な研究開発に向けて創薬基盤を整備するためには、各要素技術を有する産官学の各セクターの連携、特に企業 - 企業、大学 - 大学、大学内のタイアップといった「横のつながり（連携）」の強化と、各セクターが保有するリソースの集中が必須である。

注3：第3部第3章第1節

注4：第3部第3章第2節、第3節

### 【提言2】RNAi の利点を活かした医薬（RNAi 医薬）の開発を目指せ！

RNAi 医薬の利点は、1塩基の違いといった個人間の遺伝子の相違（テーラーメイド治療）や、病原菌／ウイルスの遺伝子変異による塩基配列の変化（薬剤耐性など異なる形質の獲得）等、従来の低分子化合物医薬などでは対応が困難な分子標的の多様性に対して、個々の遺伝子の配列情報に基づいた siRNA の設計により容易に対応することができる、という点にある。また、RNAi 医薬は、全て siRNA あるいは siRNA 発現ベクターという形態をとるため、低分子

化合物にみられるような、それぞれの種類に応じた動態等の検討を行う必要がなく、応用性、汎用性に非常に優れているという利点も有する。

新薬開発における RNAi の利用はまだ始まったばかりであり、RNAi 創薬の力量に関して日本と欧米との間にさほどの差はついていない<sup>注5</sup>。現実的な新薬開発競争は始まったばかりである。現在臨床開発中の RNAi 医薬は、眼病など局所投与により治療できる疾患のみが対象であり、RNAi 医薬が新しい医薬品として大きな市場を形成するためには全身投与技術の開発が必須である。そのためには、RNA の効率的な合成、有効性と安全性を兼ね備えた核酸医薬の開発に必要な化学修飾の最適化、特異性の高いドラッグデリバリー技術の開発など未解決の課題に対する挑戦が必要である。技術別の特許出願状況を見ても、ドラッグデリバリーに関する技術は出願数が少なく研究開発の余地が十分にあることがわかる<sup>注6</sup>。このような fine tuning を必要とする分野は、日本が得意とする分野である。また、日本にも産官学に分散して個別の要素技術が存在するので、かかる技術を強化するとともに総合的に実効性の高い技術の育成を図ることが必要である。そのためには分散している技術の円滑な移転、創薬を支援する技術力のあるベンチャー企業の活動分野の拡大をこれまで以上に図る必要がある。

注5：第3部第2章第1節、第2節

注6：第1部第2章第2節等

**【提言3】 急迫する中国の技術革新 - 革新技術に対する国家戦略的視野に立った意識転換を！ - 中国は、RNAi 医療などのバイオ技術に力を注いでいる。注目すべきは欧米だけではない。**

SARS ウイルスなど呼吸器系疾患、ウイルス性肝炎、HIV/AIDS など感染症分野で RNAi 医薬開発に関する中国発の特許出願・非特許文献が日本を上回る勢いで出てきており、中国が RNAi の応用という革新技術に力を入れ出したことがうかがえる<sup>注7</sup>。今後、中国発の RNAi 医薬が登場する可能性がある。日本の製薬企業も欧米のみを見ているだけでいいのか。革新技術に対する国家戦略的な視点に立った意識転換が必要とされる。

注7：第3部第1章第3節

**【提言4】 技術の統合というトレンドに乗り遅れるな！**

RNAi の利用は、特定遺伝子の発現抑制による機能解析から RNAi ライブラリーを用いた網羅的な機能遺伝子の探索に移ってきている<sup>注8</sup>。さらに、RNAi を、発現プロファイル、ケミカルバイオロジー、アッセイバンクなどと複合的に組合せ、そこから派生するデータを統合して生命現象・疾患メカニズムを解析し、その成果を新しい治療原理の発見さらには画期的新薬の開発に結びつける（そこから見出された新規機能遺伝子の同定、権利化を行う）方向にある。欧米は既に国家主導でそれらの統合に向けた体制づくり、リソース構築を始めている<sup>注9</sup>。日本は従来、各省庁単位での単発型プロジェクトで対応してきたためか、それぞれの研究成果や開発された技術を統合し、それらを産業界が利用しやすい形で提供するという体制が十分であったとは言い難い。しかし、特に急速に発展する技術分野においては、研究成果の産業化の動きに乗り遅れてはならない。日本は、RNA 研究を起点として、かかる体制作りをはじめとする産業応用を見すえた技術の統合に今こそ乗り出すべきである。

注8：第2部第3章第8節

注9：第2部第1章第2節、第3節

## 【提言 5】新大陸の発見、進展する「RNA ワールド」では遅れを取るな！

ゲノム上の non-coding 領域からの転写物 (ncRNA) が生命現象に果たす役割が注目を集めているが、その解明は始まったばかりで日本も十分闘える。日本も機能性 RNA 関連プロジェクトを立ち上げており<sup>注 10</sup>、また日本発の先駆的な論文発表がある<sup>注 11</sup>など、立ちあがりとしては海外に遅れていない。ncRNA の機能解析が進展しないとその有用性が明らかにならないため、どのような形で知的財産権を確保できるのかは未知であるが、既に microRNA を始めとしてこの分野における特許出願が始まっている<sup>注 12</sup>。出遅れた RNAi の轍を踏むことなく、特許出願を念頭においた研究開発を推進する必要がある。

注 10：第 3 部第 4 章第 5 節

注 11：第 3 部第 4 章第 1 節

注 12：第 3 部第 4 章第 4 節