

平成20年度 特許出願技術動向調査報告書

マイクロアレイ関連技術 (要約版)

<目次>

第1章	マイクロアレイ関連技術とは.....	1
第2章	マイクロアレイ関連技術の特許出願動向.....	4
第3章	マイクロアレイ関連技術の研究開発動向.....	22
第4章	マイクロアレイに関する産業活動.....	30
第5章	まとめ.....	34
第6章	提言.....	35

平成21年4月

特 許 庁

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

マイクロアレイ関連技術

マイクロアレイ関連技術は近年急速に進展している世界的注目技術の一つである。1980年代後半の OXFORD GENE TECHNOLOGY 社や AFFYMETRIX 社の特許出願から高々20年の歴史があるに過ぎないが、それ以前の分析システムでは達成できなかった多重度、集積度の計測を可能にしたことにより、ゲノム解析、トランスクリプトーム解析などの網羅的解析が行われる現在において、生命科学における基礎研究では不可欠な研究支援ツールの地位を確立した。最も実用化が進んでいるマイクロアレイの一つは、米国の AFFYMETRIX 社を代表的メーカーとする、オリゴヌクレオチドや cDNA などの核酸関連分子をプローブとして用いた DNA マイクロアレイであり、数万～百万種類ものプローブ分子が1枚のアレイ基板上に担持されているものもある。さらに研究用途だけでなく、医学・医療、食品・農業、環境等の応用産業にも用いられるようになってきている。

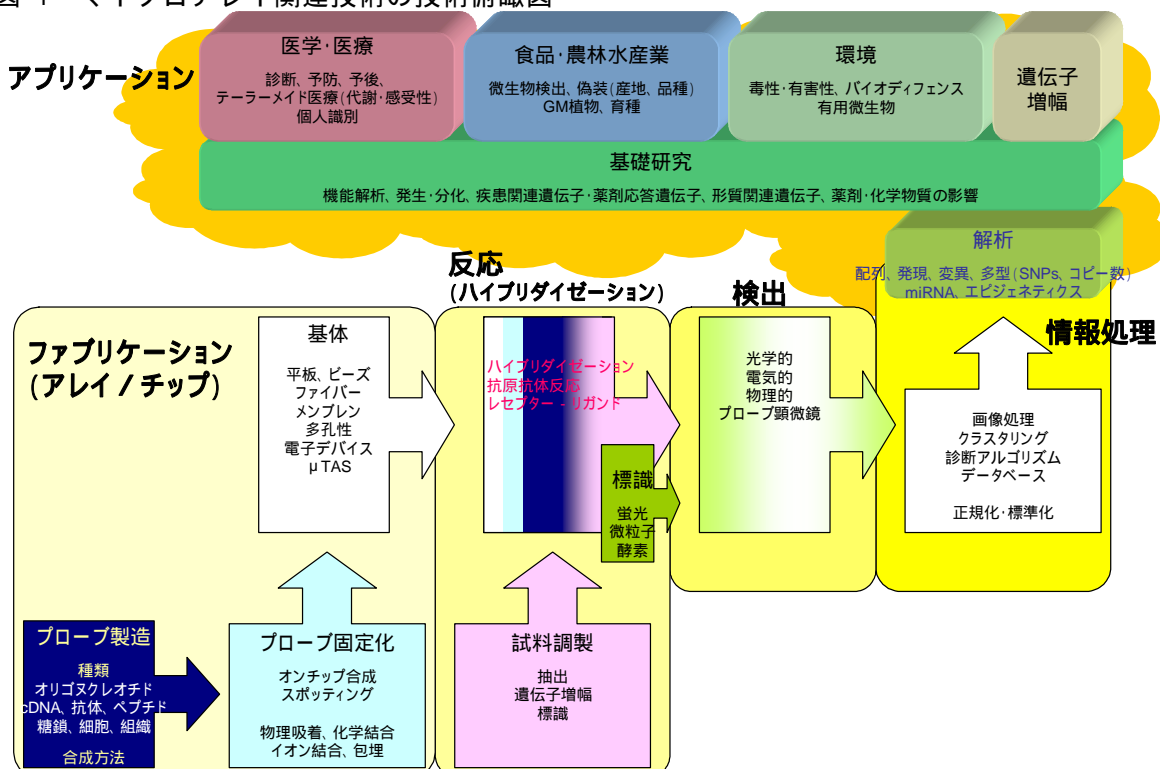
第1章 マイクロアレイ関連技術とは

本調査においてマイクロアレイとは、基体上に、核酸、タンパク質、ペプチド、糖鎖、低分子化合物、細胞、組織などの物質をプローブ分子として搭載し、ターゲット分子である生体関連物質との相互作用を計測したり、反応を利用したりするためのデバイスであり、一度に複数種類のプローブを対象とするもののことをいう。

マイクロアレイ関連技術は、マイクロアレイのファブリケーション(アレイ/チップ)、ターゲット分子との反応、検出、データ処理と解析などの情報処理、さらに応用産業へのアプリケーションといった技術から構成される。

マイクロアレイ関連技術の技術俯瞰図を図-1 に示す。

図-1 マイクロアレイ関連技術の技術俯瞰図



マイクロアレイ関連技術のそれぞれの技術区分における技術要素を表-1に示す。

ファブリケーション(アレイ/チップ)には、アレイ/チップの構造、材料、表面処理などの基体部と、プローブ分子のデザイン・製造、その固定化技術などの技術要素がある。反応には、試料の抽出、遺伝子増幅などの前処理と、相互作用反応の反応条件に係わる技術がある。検出は、検出原理と標識剤から成る。情報処理は、画像処理、クラスタリング、診断アルゴリズムなどの演算処理や、プローブ設計を行うバイオインフォマティクスに関する技術、データベース化技術などがある。アプリケーションには、配列決定、変異解析、SNPsやコピー数などの多型解析、発現解析、miRNA解析、エピジェネティクス解析などの解析を行い、さらにその解析結果を、基礎研究、医学・医療、食品・農林水産業、環境などの応用産業に適用する技術がある。また、遺伝子増幅に関連する応用技術もある。

表-1 マイクロアレイ関連技術の技術要素

技術区分	構成要素	技術の概要
ファブリケーション (アレイ/チップ)	アレイのタイプ(基体の構造) 基体 材料、加工方法、表面処理 官能基、製造装置 プローブ 種類、製造方法、固定化方法 配置、設計、長さ、数	種々の構造のアレイ/チップを製造し、様々なプローブ分子を固定化してアレイ/チップを製造する技術、さらにプローブ分子の設計、製造、固定化技術などに関連する技術である。 アレイのタイプとして平板、ビーズ、ファイバー、メンブレン、電気/電子デバイスなどがあり、アレイ上でオリゴヌクレオチドを合成するプローブ合成・固定化技術、合成したプローブをスタンピングする固定化技術、細菌人工染色体やファージディスプレイなどのプローブ合成技術などが含まれる。
反応	相互作用の種類 反応条件、装置 試料調製 抽出、増幅	反応の種類として、核酸のハイブリダイゼーション、抗原・抗体反応、タンパク質間相互作用、タンパク質-リガンド相互作用などがある。 温度、時間、緩衝液など反応条件に係る技術・装置も含まれる。 また、ターゲット分子の抽出や、核酸の場合の遺伝子増幅方法もこの技術区分とする。
検出	検出原理 標識剤 検出装置 ターゲット分子	蛍光、発光などの光学的検出、電流、電位などの電気的検出、その他周波数などの物理的検出などの検出原理がある。 検出原理に合わせて標識剤も対象となる。 検出対象となるターゲット分子も、この技術区分とする。
情報処理	インフォマティクス 画像処理ソフト クラスタリング 診断アルゴリズム データベース 標準化、正規化	多価情報の扱い、特に数十万～数百万種類ものプローブ分子を扱うマイクロアレイでは解析ソフトウェアが重要な要素である。信号データの画像処理、クラスタリングアルゴリズムや、応用産業における診断アルゴリズムなどのインフォマティクスと、膨大なデータを生じるゲノミクス、プロテオミクスなどのオミクス解析に係るデータベース化技術が情報処理の主体である。標準化・正規化によるデータの信頼性の向上が課題となっている。
アプリケーション	解析 ターゲット分子の検出 配列決定、発現解析 変異、多型、miRNA、ChIP-Chip エピジェネティクス、アレイ CGH	様々な応用産業に適用するための解析手法である。病原性微生物などターゲット分子の検出、SNPsなど構造情報を得る配列決定、mRNAの定量的検出による発現解析など従来からマイクロアレイが得意としてきた技術に加えて、miRNAのような機能性RNA解析、DNA修飾に係るエピジェネティクス解析、ChIP-Chip、アレイ CGHなどの新しい解析技術がマイクロアレイに応用されてきている。
	基礎研究 機能解析、相互作用、発生・分化 疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子 形質関連遺伝子 薬剤・化学物質の影響	遺伝子・タンパク質の機能解析、相互作用解析の他、再生医療に係るような発生・分化に係る基礎研究、またテラーメイド医療の実現の基礎となる疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子や動物・植物における形質関連遺伝子の探索、さらに安全性・有害性に係る薬剤・化学物質の影響などが生命科学におけるマイクロアレイの基礎研究用途である。
	医学・医療 診断 テラーメイド医療・治療 予防、予後、創薬、個人識別	医学・医療分野では、診断用途で欧米では既に Roche 社の AmpliChip や Agendia 社の MammaPrint などが承認されている。個別に薬剤感受性や副作用を調べて治療を施すテラーメイド医療、予後の予測、化合物スクリーニングなど創薬研究への応用、個人識別機能の犯罪捜査への応用などの研究開発が行われている。
	食品・農林水産業 病原性微生物 産地・品種・動植物種特定 GM植物・GM食品 育種	食品・農業分野では、病原性微生物の検出、産地・品種・動植物種の特異性、GM作物の検出など特定ターゲット分子の検出機能を活用したものや、イネゲノムを始めとした種々の植物の遺伝子解析結果を活用した植物の育種、発酵などに係る有用微生物の探索などに活用される。

技術区分	構成要素	技術の概要
	環境 毒性・有害性 バイオディフェンス 有用微生物	環境分野では、毒物・有害物質の検出や、パイオテロや人獣共通感染症に係る病原性微生物の検出に応用される。特にフィールドでの迅速検査を指向した機能が求められる。また、環境を意識した製造技術のひとつであるバイオプロセスでは有用微生物の探索や遺伝子機能解析にマイクロアレイ技術が利用される。
	遺伝子増幅	マイクロアレイ上で目的遺伝子を捕捉し、その遺伝子増幅を行うようなマイクロアレイの活用方法である。

マイクロアレイはプローブ分子の種類により種々のマイクロアレイに分類することができる。表-2にプローブ分子によるマイクロアレイの種類を示す。

表-2 マイクロアレイの種類

プローブ分子	アレイ	ターゲット分子	用途
核酸 ・オリゴヌクレオチド ・cDNA ・RNA	DNA マイクロアレイ RNA マイクロアレイ	DNA、RNA	配列決定、発現解析、変異解析 多型解析（SNPs、コピー数） miRNA、エピジェネティクス解析 ChIP-chip 解析 診断（感染症） テーラーメイド医療、個人識別 食品・農業 環境・バイオディフェンス
タンパク質・ペプチド ・抗体 ・抗原 ・ペプチド ・受容体	プロテインマイクロアレイ ペプチドマイクロアレイ	抗原 抗体 酵素	抗原・抗体 受容体 タンパク質相互作用 翻訳後修飾
糖鎖 ・糖鎖 ・レクチン	糖鎖マイクロアレイ	糖鎖 抗体 細菌	分類 受容体
低分子化合物	低分子マイクロアレイ	タンパク質 酵素	受容体 化合物スクリーニング
細胞	細胞マイクロアレイ	抗体 低分子化合物	抗原（特異的タンパク質） 受容体
組織	組織マイクロアレイ	抗体 低分子化合物	抗原（特異的タンパク質） 受容体

マイクロアレイの検出原理では、蛍光標識剤を用いた光学的検出が多く用いられているが、電気化学的検出や、標識剤を用いない検出方法など種々の検出原理のシステムが開発されている。表-3にマイクロアレイの検出原理を示す。

表-3 マイクロアレイの検出原理

検出方法	標識剤		検出原理
光学的検出	蛍光色素		蛍光強度
	酵素	発色性基質	吸光度
	酵素	発光性基質	発光強度
	ナノ粒子		蛍光強度、散乱光強度
	なし		表面プラズモン共鳴
電気的検出	酵素	酸化還元性基質	電流
	化合物		電流
	なし		電位
その他	なし		水晶振動子
	なし		質量分析
	なし		表面弾性波

本調査において特許出願動向、論文発表動向では、主に表-1に示した技術区分、構成要素に従って、特許及び論文に記載された技術を集計して解析を行った。

第2章 マイクロアレイ関連技術の特許出願動向

マイクロアレイ関連技術に関して出願された特許を対象に、図-1の技術俯瞰図に基づく特許動向解析を行った。調査は、日本、米国、欧州、中国、韓国、インド、ロシアに出願及び登録された特許を対象とし、日米欧中韓の5ヶ国・地域を合計して世界の主要国として解析した。欧州に関する定義は、38頁の注に記載した。出願件数は各国・地域への出願の公報一つ一つを個別に1件とカウントする公報単位で集計した。出願動向解析は、優先権主張年1983年～2006年を対象とし、日本特許はPATOLIS(パトリス社の登録商標)、海外特許はWPINDEX(STN International(American Chemical Societyの登録商標))を用いて検索した。

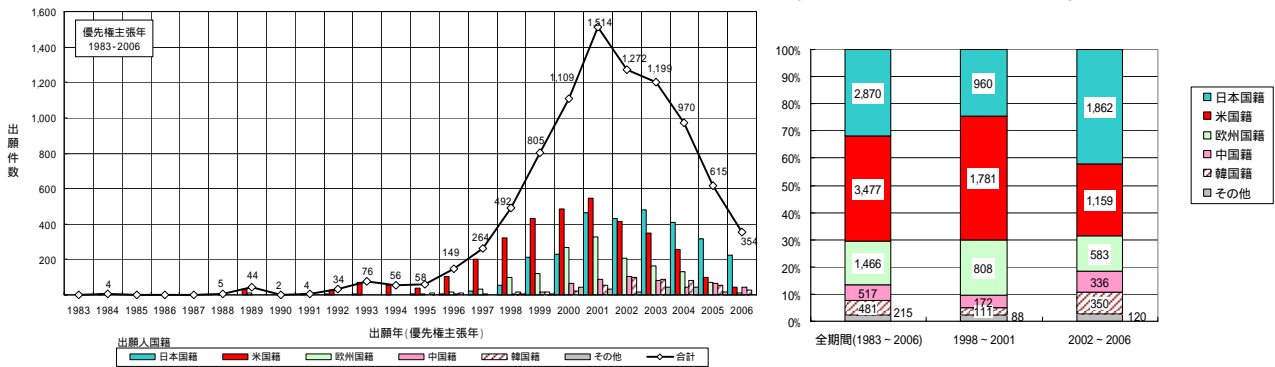
注：優先権主張年が2005年、2006年のデータについては、PCT出願が国内段階に移行するまで最大約30ヶ月かかるため国内段階での公報発行が遅れることや、データベースへの収録が遅れることなどにより、実数を反映していない可能性がある。

第1節 日米欧中韓への出願状況(全体動向)

米国がリードしてきたマイクロアレイ関連技術開発 近年、特許出願では日本が躍進するも海外出願に課題が

日米欧中韓への出願件数は9,026件であり、米国籍出願人が3,477件(38.5%)で1位、日本国籍出願人は2,870件(31.8%)で2位であるが、近年の2002年～2006年で集計すると、日本国籍出願人は1,862件で米国籍出願人の1,159件を大きく上回っている。(図-2)

図-2 出願人国籍別出願件数の推移と期間別出願件数比率(日米欧中韓への出願)



出願人国籍別の出願先国別出願件数を図-3に示す。日米欧への出願をみると、米国、欧州は、自国への出願の40%以上の件数が他国・地域へ出願されているのに対して、日本は自国への出願の10%程度しか米国・欧州へ出願していない。同様に、日米欧三極のすべてに出願した特許を三極コア出願として解析すると、日本の出願比率は欧州に次ぐ3位となる(図-4)。さらに、日本の出願推移を日米欧中韓への出願、三極コア出願、自国のみへの出願と分けてみると、自国のみに出願するものが非常に多いことが明確である(図-5)。

図-3 出願先別-出願人国籍別出願件数

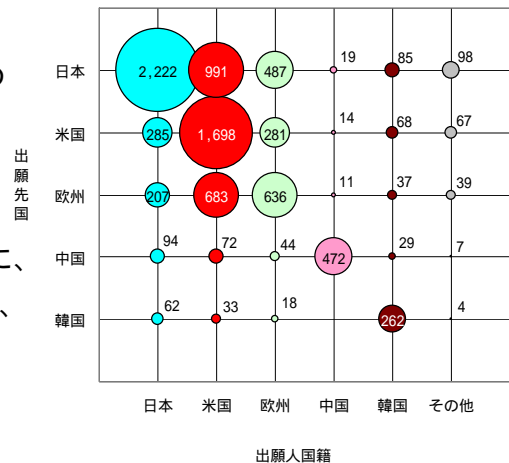


図-4 出願人国籍別三極コア出願件数の期間別出願件数比率（日米欧三極すべてへの出願）

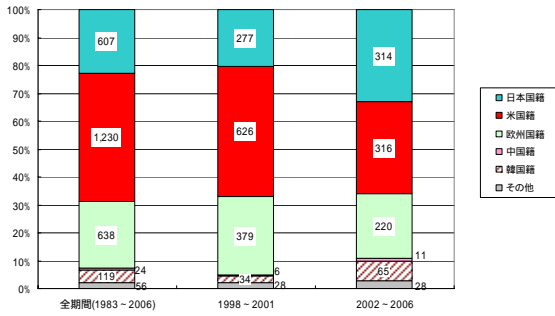
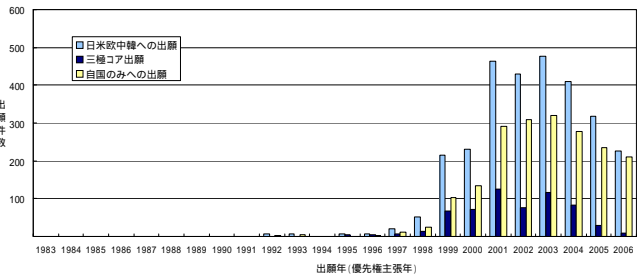


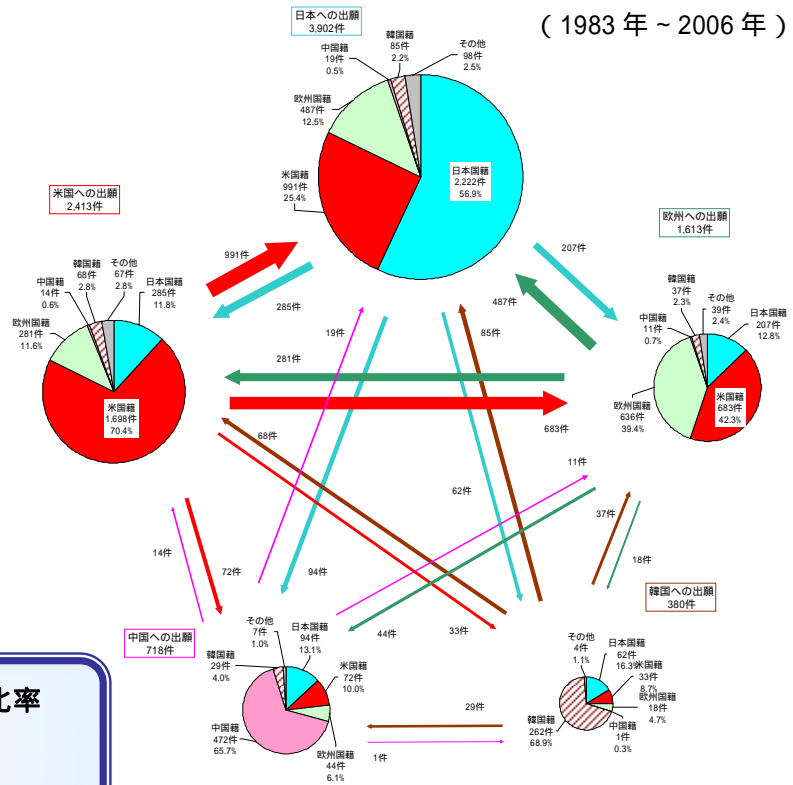
図-5 日本国籍出願人の日米欧中韓への出願、三極コア出願、自国のみへの出願件数推移



1983年~2006年の日米欧中韓の5ヶ国間の出願収支の関係を図-6に示す。日本は中国に対してはプラスであるが、他の国・地域に対してはマイナスの出願収支であり、米国は韓国にはマイナスであるが、他の国・地域にはプラスの出願収支である。

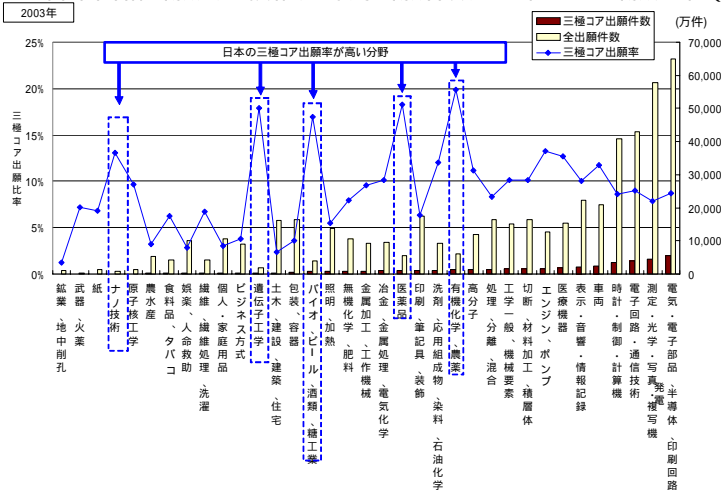
日本は海外に出願する比率が低く、米国は日米欧の三極には多く出願するが、中国、韓国への出願は少ないことがわかる。

図-6 出願先別-出願人国籍別出願件数収支（1983年~2006年）



**日本の三極コア出願比率
技術分野別にみれば
ライフサイエンスは健闘**

日本国籍出願人の技術分野別出願件数と三極コア出願比率（2003年）



三極コア出願など海外への出願が少ない日本の出願人であるが、技術分野別に集計してみると、ライフサイエンスに関連する遺伝子工学、発酵、医薬品は、日本の中では三極コア出願比率が高い。少ない特許でも世界と競うことが可能であるライフサイエンス分野の特徴が表れている。

（平成19年度特許出願動向調査報告書 - マクロ調査 -

図3-2-5）

第2節 日米欧中韓への出願状況（技術区分別）

技術区分別出願動向では、日本はファブリケーション主体、他の国・地域に比べてアプリケーションの比率が低いことが課題

技術区分別出願件数推移を図-7に示す。ファブリケーションを主な発明とする出願が最も多く出願されているが、2000年以降、アプリケーションの出願が大きく出願件数を増やしている。先行した海外製品のマイクロアレイが市場を占有しており、今後は医療をはじめとした様々な応用産業へのアプリケーションが期待されている状況を示している。

出願人国籍別に技術区分別の出願状況を見ると、日本の出願は、ファブリケーションの出願が50%を超えるのに対して、アプリケーションの出願はわずか10%程度である。米国、欧州は26%程度、中国、韓国では30%～50%をアプリケーションの出願が占めており、日本の出願とは大きく異なっている（図-8）。

図-7 技術区分別の出願件数推移と出願件数比率（日米欧中韓への出願 1983年～2006年）

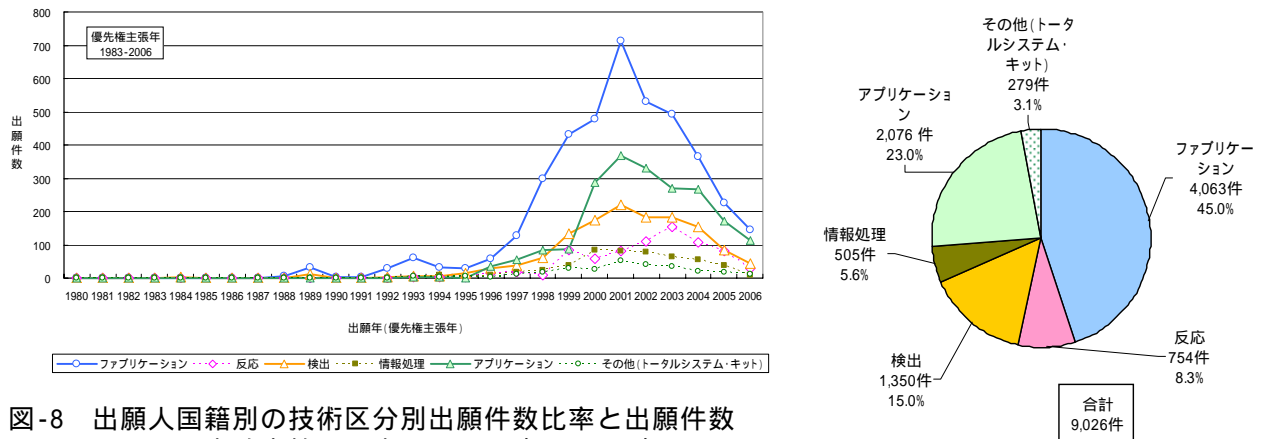
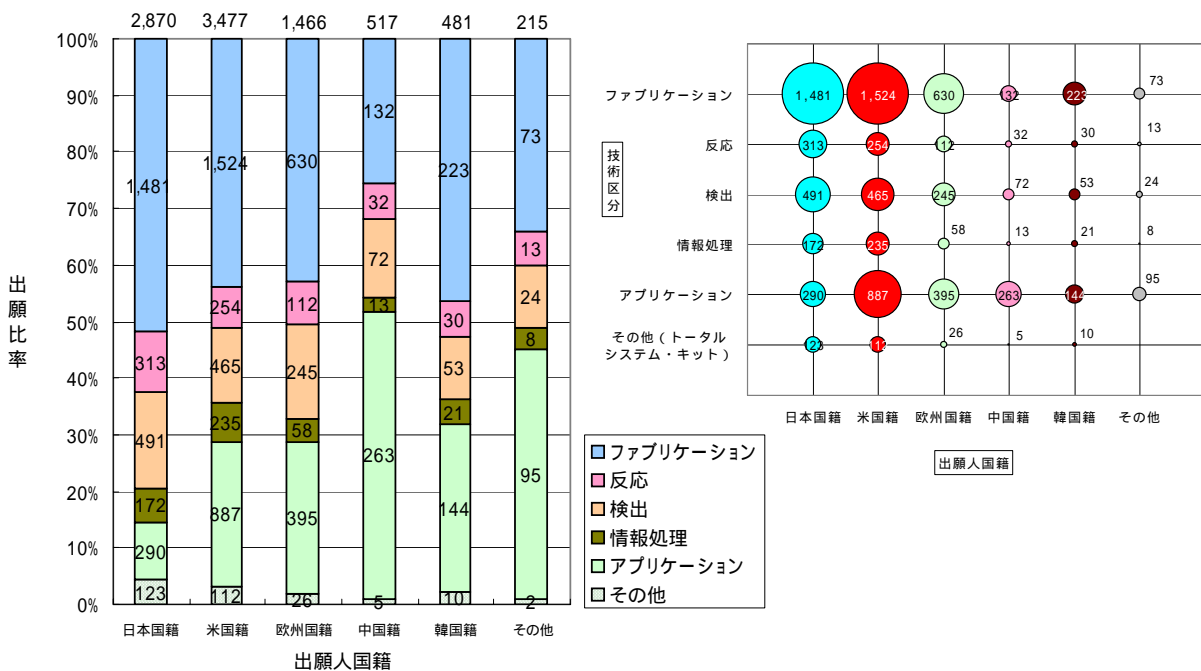


図-8 出願人国籍別の技術区分別出願件数比率と出願件数（日米欧中韓への出願 1983年～2006年）



1. ファブリケーション

**アレイのタイプ：平板がほとんどであるが、
ビーズが多い米国、ファイバー/キャピラリーと電子デバイスが多い日本**

ファブリケーションを主な発明とする出願は 4,063 件であり、1983 年～2006 年では米国（1,524 件 37.5%）と日本（1,481 件 36.5%）が拮抗しているが、近年は日本が優位な状況である（図-9）。

アレイのタイプは、新規な構造ではビーズは米国、ファイバー/キャピラリーと電子デバイスは日本が多い。また基体の加工方法、製造装置など製造関連技術は日本が多い（図-10）。

図-9 出願人国籍別出願件数の推移と出願件数比率
（ファブリケーション：日米欧中韓への出願 1983 年～2006 年）

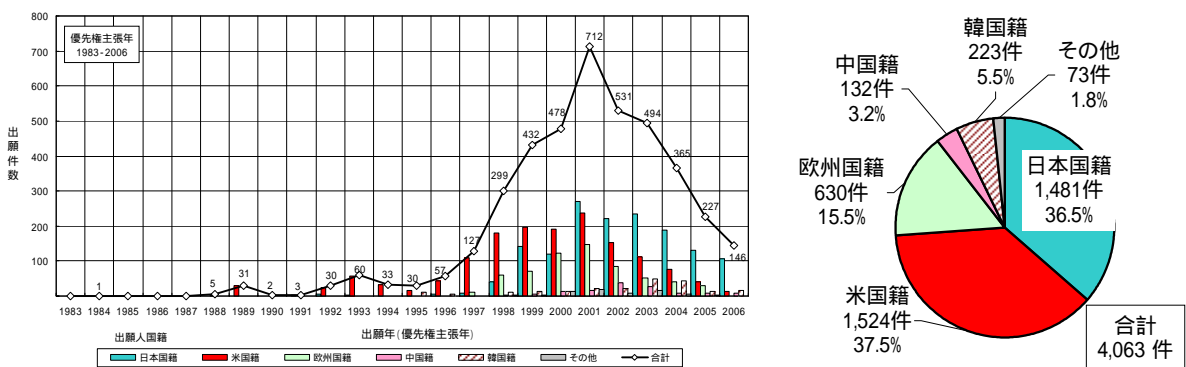
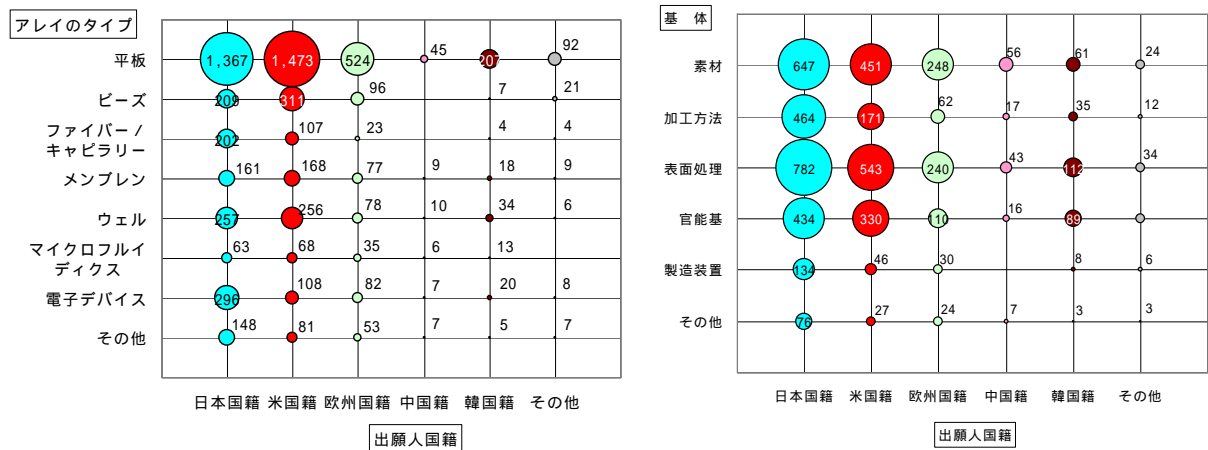


図-10 出願人国籍別出願件数（アレイのタイプ、基体：日米欧中韓への出願 1983 年～2006 年）



2. 反応

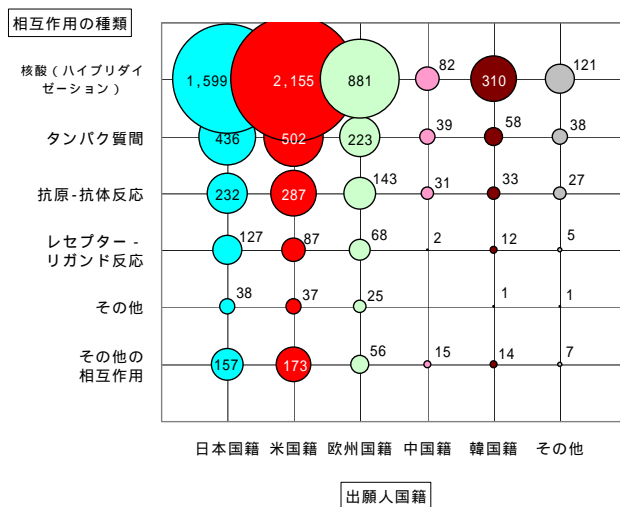
**相互作用の種類：核酸のハイブリダイゼーションが主
タンパク質間相互作用では抗原 - 抗体反応が多い**

反応を主な発明とする出願は 754 件であり、1983 年～2006 年では日本（313 件 41.5%）が他国・地域をリードし、特に近年は他を大きく離している状況である。

相互作用の種類では、いずれの国籍の出願人でも核酸のハイブリダイゼーションが大多数を占めており、DNA マイクロアレイが開発の中心であることを示している。タンパク質間相

相互作用では抗原抗体反応によるものが多い。その他の相互作用（低分子化合物との相互作用を含む）も比較的出願件数は多い（図-11）。

図-11 出願人国籍別出願件数（相互作用の種類：日米欧中韓への出願 1983年～2006年）



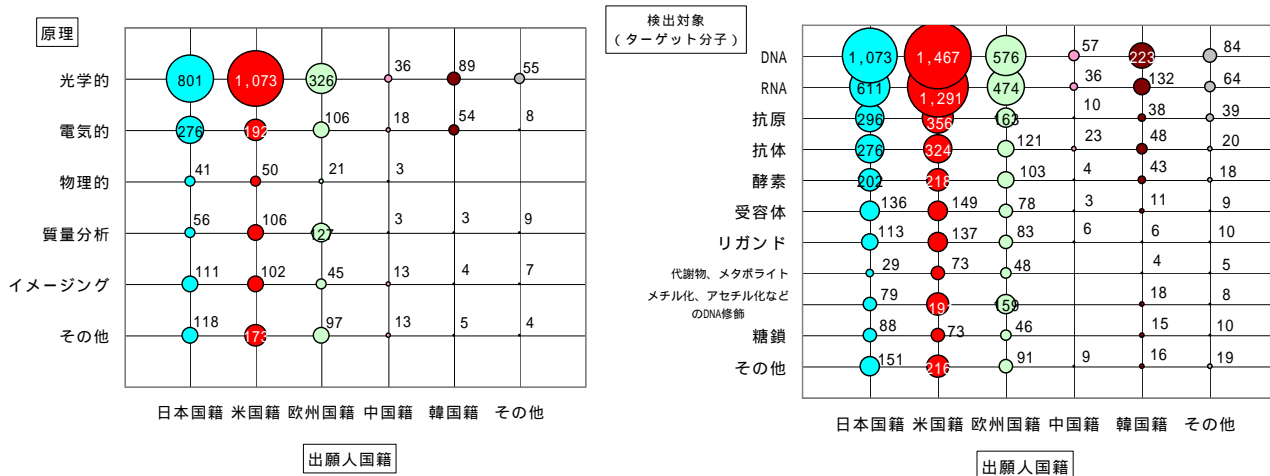
3. 検出

検出原理：光学的検出が主
その他の原理では、日本は電氣的検出、欧州は質量分析の利用が多い

検出を主な発明とする出願は 1,350 件であり、1983 年～2006 年では日本（491 件 36.4%）と米国（465 件 34.4%）が拮抗している。近年は日本が他を大きく離している状況である。

検出原理では、いずれの国・地域の出願でも光学的検出が最も多いが、日本は電氣的検出、欧州は質量分析による検出が多い特徴がある。検出対象ではいずれの国・地域の出願も DNA が最も多いが、米国、欧州では RNA の出願件数も多い。日本の糖鎖に関する出願、米国、欧州の DNA 修飾に関する出願が特徴的である（図-12）。

図-12 出願人国籍別出願件数（検出原理、検出対象：日米欧中韓への出願 1983年～2006年）



4. 情報処理

情報処理：いずれの個別技術でも米国が優位
日本と欧州の比較では、インフォマティクス、画像処理ソフトは日本が優位
診断アルゴリズム、プローブ設計ソフトは欧州が優位

情報処理を主な発明とする出願は 507 件であり、1983 年～2006 年では米国(235 件 46.4%) が 2 位の日本(172 件 33.9%)等を離しているが、近年は日本の出願件数が多くなっている。一方、明細書に情報処理に関連する記載がある出願という形で集計すると米国の優位性はさらに高まっている(図-13)

個別技術では、いずれの技術でも米国が非常に優位である。日本と欧州で比較すると、日本はインフォマティクス全体と中でも画像処理ソフトの出願が多く、欧州は診断アルゴリズムとプローブ設計ソフトの出願が多い(図-14)。

図-13 出願人国籍別の出願件数推移(日米欧中韓への出願 1983年～2006年)
 情報処理を主な発明とする出願 情報処理に関連する記載のある出願

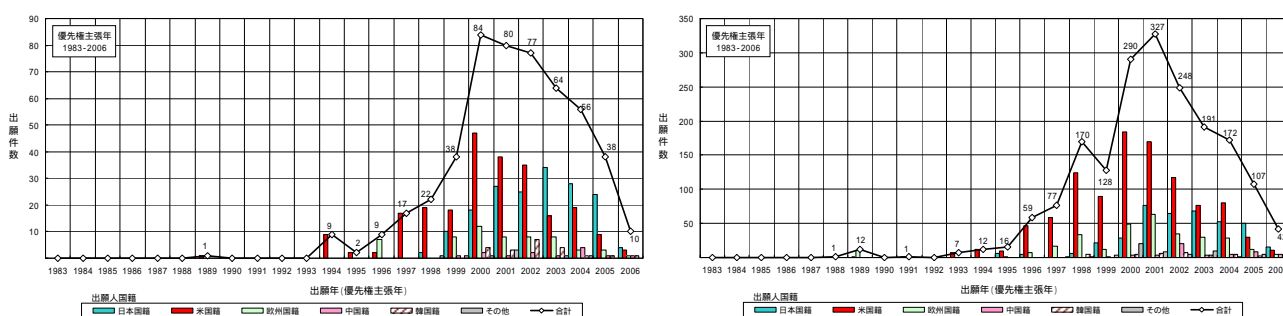
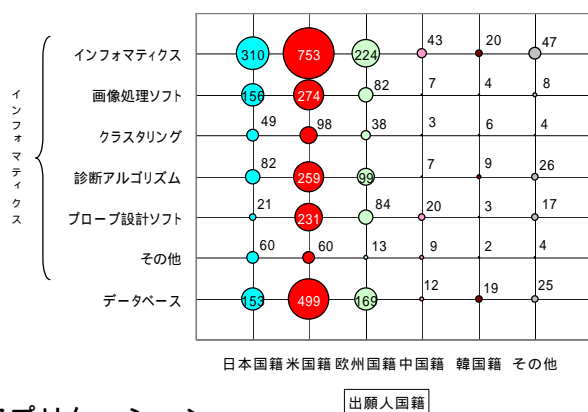


図-14 出願人国籍別出願件数(情報処理の個別技術：日米欧中韓への出願 1983年～2006年)



5. アプリケーション

米国が優位で、日本は欧州に次ぐ3位だが、4位の中国と僅差
日本はターゲット分子の検出、米国、欧州は発現解析の出願が多い
新規な解析手法は米国が多く、食品・農業、環境への応用は日本が多い

アプリケーションを主な発明とする出願は 2,074 件であり、1983 年～2006 年では米国(887 件 42.8%) が 2 位の欧州(395 件 19.0%)等を離しているが、一方、日本(290 件 14.0%) は中国(263 件 12.7%)と僅差である(図-15)。

解析技術で最も出願が多い個別技術は、日本はターゲット分子の検出、米国、欧州は発現解析である。コピー数異常、miRNA、エピジェネティクスなど新規な解析技術は米国が多い(図-16)。

図-15 出願人国籍別の出願件数推移と出願比率
(アプリケーション：日米欧中韓への出願 1983年～2006年)

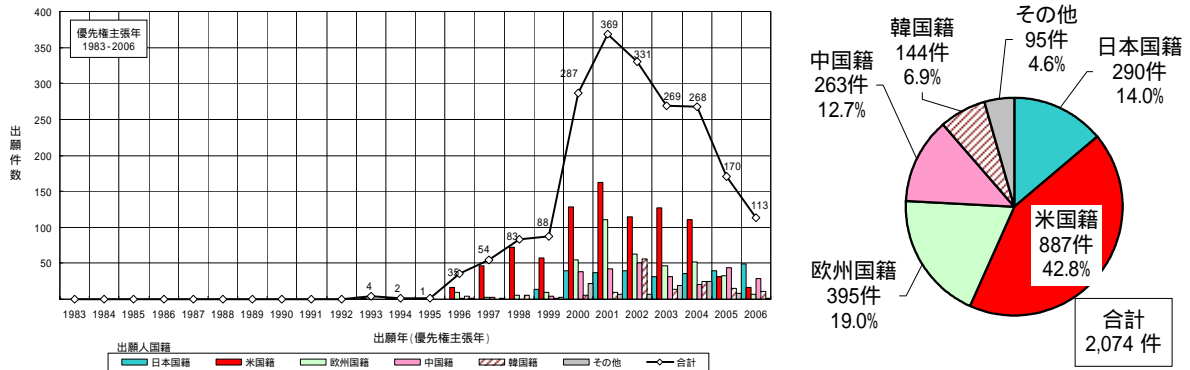
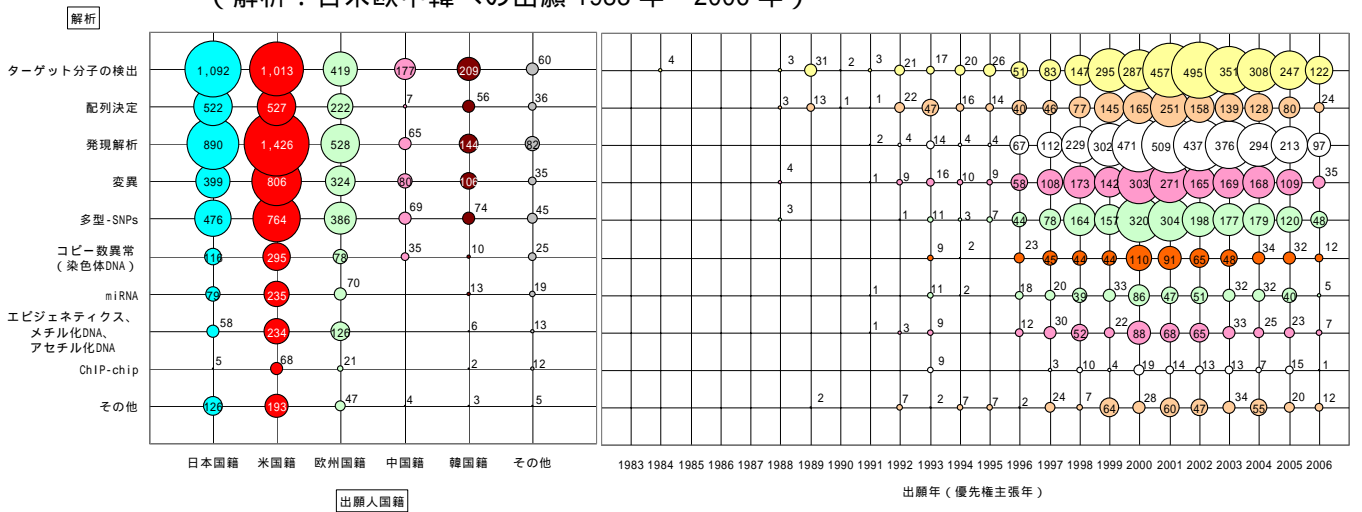


図-16 技術項目別の出願人国籍別出願件数と出願件数推移
(解析：日米欧中韓への出願 1983年～2006年)



応用産業では基礎研究と医学・医療がほぼ同数で、食品・農業、環境は日本が多い(図-17)。基礎研究ではどの個別技術でも米国が他の国・地域をリードしている。日本は欧州とよく似た出願傾向である。発生・分化への応用は特に米国の出願比率が高い。医学・医療ではどの国籍でも診断が最も多く、テーラーメイド医療・治療、創薬がそれに続く。感受性、予防、予後は米国が他の国・地域と比較して非常に多く、日本は個人識別が多い(図-18)。

図-17 応用産業別の出願人国籍別出願件数と出願件数推移(日米欧中韓への出願 1983年～2006年)

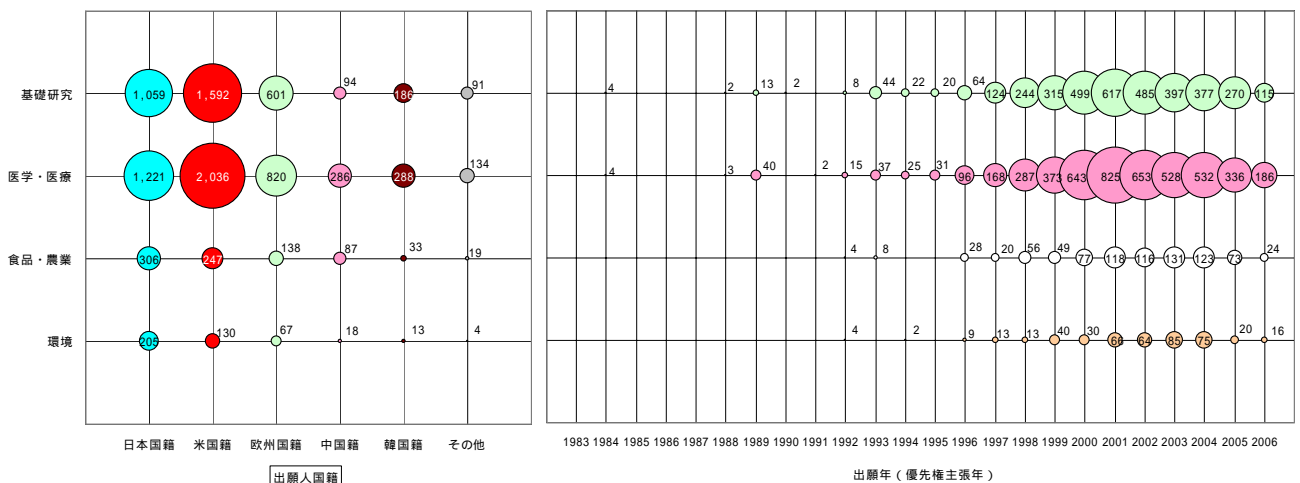
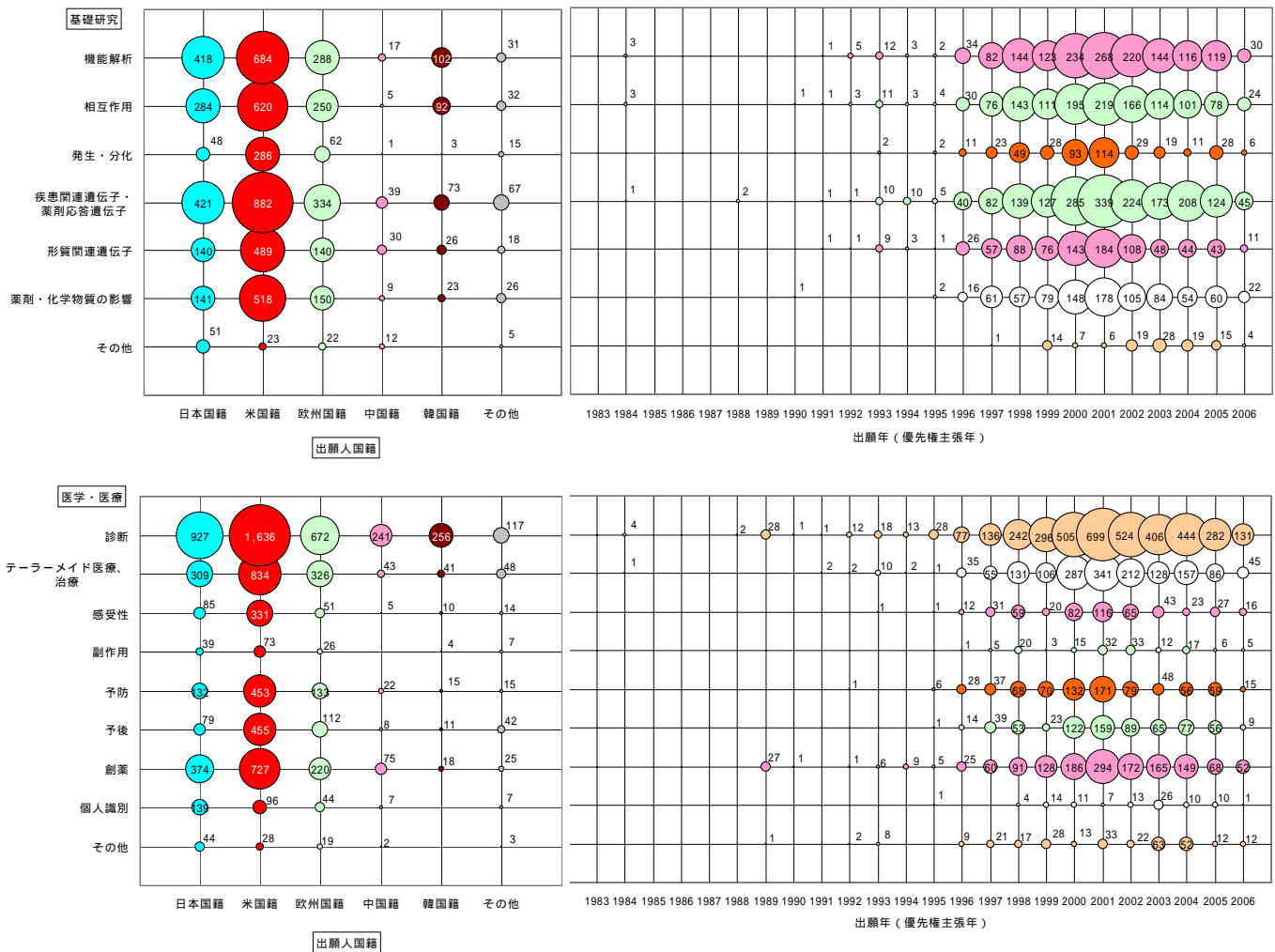


図-18 技術項目別の出願人国籍別出願件数と出願件数推移
 (基礎研究、医学・医療：日米欧中韓への出願 1983年～2006年)



6. その他 (トータルシステム・キット)

その他 (トータルシステム・キット) を主な発明とする出願は少なく、278 件である。日本 (123 件 44.2%)、米国 (112 件 40.3%) と 2ヶ国で 85% 近い出願比率を占める。

7. 課題と解決手段

課題で多いのは精度と処理速度、試料処理数
それに対する解決手段はファブリケーションと検出
期間別増減では、プローブによる解決が減少し、アレイのタイプが増加
解析方法では減少している技術が多い

課題と解決手段を図-19 に示す。縦軸に課題、横軸にその解決手段を示し、1 件の出願で複数の項目が当てはまる場合もある。解決手段はファブリケーション、反応、検出、情報処理、アプリケーションに属する項目の順番に並べた。図-20 には、1998 年～2001 年と 2002 年～2006 年の増減を示した。発展期の課題で現在は解決したもの、現在注目される課題などが読み取れる。

図-19 課題と解決手段（日米欧中韓への出願 1983年～2006年）

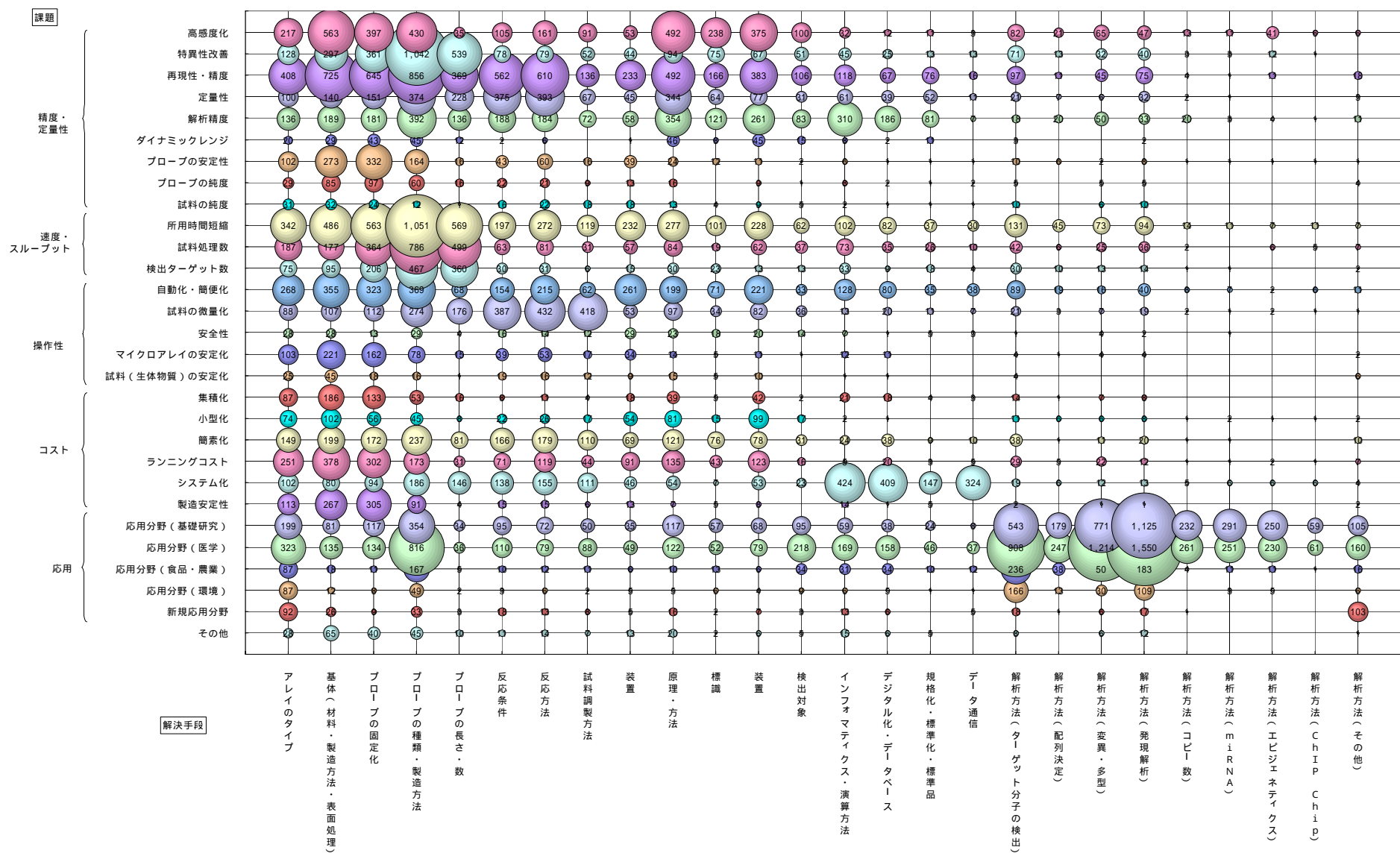
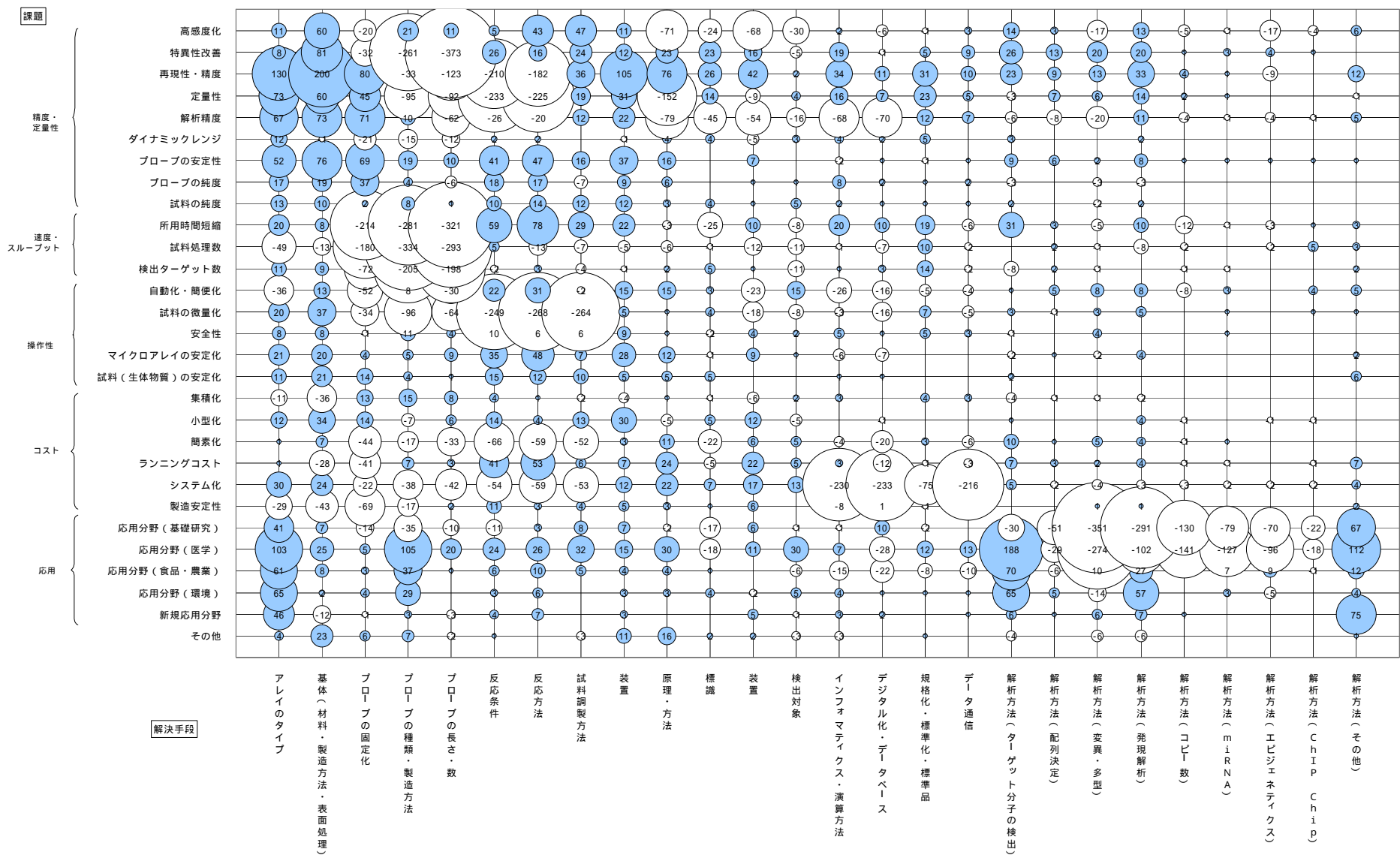


図-20 課題と解決手段（期間別 増減）

● : 1998～2001と2002年～2006年の期間別集計で増えた項目 ○ : 1998～2001と2002年～2006年の期間別集計で減った項目



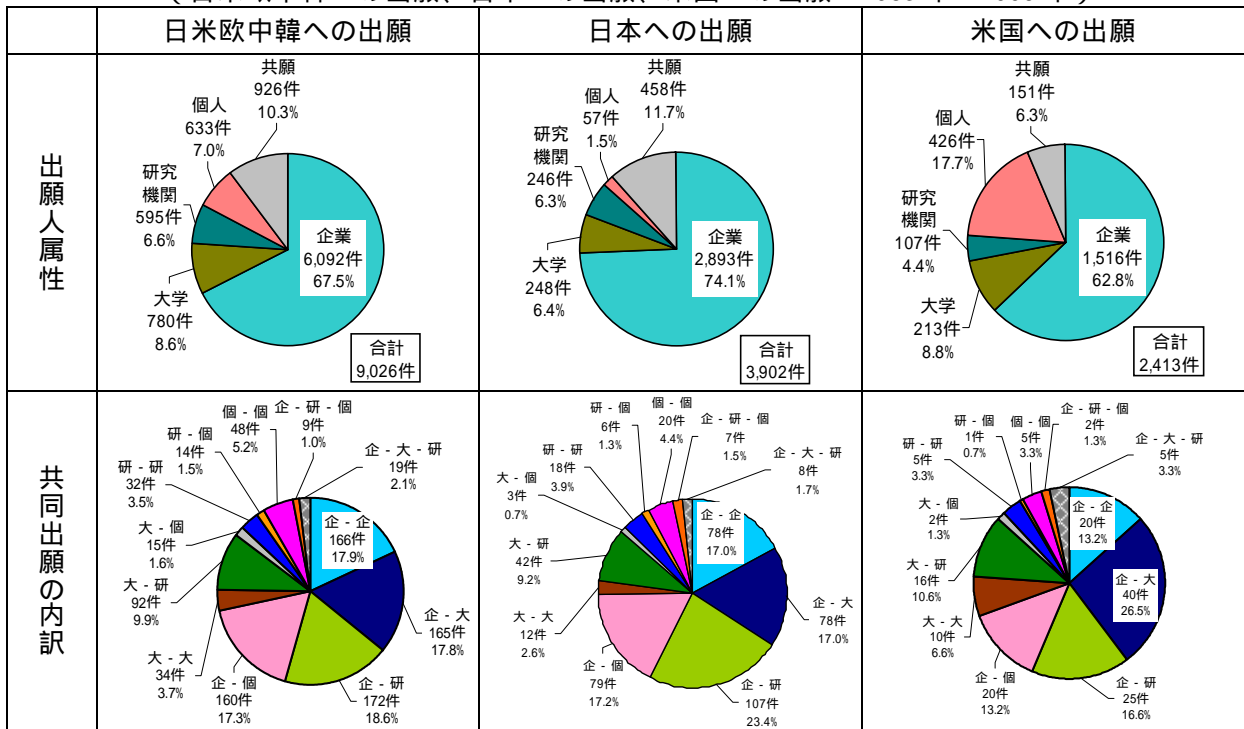
第3節 出願人属性、研究開発リーダー

**出願人は企業が中心
企業単独で2/3を占め、共同出願を加えると3/4に企業が関与(日米欧中韓への出願)
上位出願人は米国のマイクロアレイ関連企業と日本の機器関連企業**

図-21 に出願人属性と共同出願の内訳を示す。日米欧中韓への出願では企業単独の出願が6,092件68%、共同出願で企業が関与する出願を加えると6,783件75%が企業の出願である。日本への出願では企業単独の出願が2,893件74%、共同出願で企業が関与する出願を加えると3,250件83%が企業の出願である。米国への出願では企業単独の出願が1,516件63%、共同出願で企業が関与する出願を加えると1,628件67%が企業の出願である。

同様に大学が関与する出願は、日米欧中韓への出願で1,105件12%、日本への出願で391件10%、米国への出願で286件12%である。なお、米国の出願人で個人が多いのは、米国の公開特許において出願人の記載がない出願でファミリー特許により出願人の特定ができなかったものを個人に加えたことも影響している。

図-21 出願先別 出願人属性と共同出願の内訳
(日米欧中韓への出願、日本への出願、米国への出願 1983年～2006年)



1983年～2006年のマイクロアレイ関連技術の出願先国別(日米欧中韓、日本、米国、欧州)の出願人ランキングを表-4に、また、全出願人と大学・研究機関の技術区分別出願人ランキングをそれぞれ表-5、表-6に示す。上位にランクされる米国企業のAFFYMETRIX社、APPLIED BIOSYSTEMS社、AGILENT社はいずれもマイクロアレイ関連製品で市場シェアの大きい企業である。日本で上位にランクされる企業は機器企業が多い。

多くの技術区分別ランキングでは日本勢が上位に多く位置するが、アプリケーションでは外国勢が優勢である。マイクロアレイ関連技術では企業が出願ランキングの上位を占め、大学・研究機関は出願件数が少ない。情報処理、アプリケーションでは、大学・研究機関が比較的多く上位に位置しており、特に米国の大学・研究機関が多い。

表-4 出願先国別 出願人ランキング (マイクロアレイ関連技術全体：1983年～2006年)

順位	日米欧中韓への出願	件数	日本への出願	件数	米国への出願	件数	欧州への出願	件数
1	AFFYMETRIX INC	451	キヤノン	215	AFFYMETRIX INC	277	AFFYMETRIX INC	89
2	キヤノン	288	富士フイルムホールディングス	204	APPLIED BIOSYSTEMS	125	AGILENT TECHNOLOGIES	53
3	富士フイルムホールディングス	240	オリンパス	111	AGILENT TECHNOLOGIES	113	EPIGENOMICS AG	52
4	APPLIED BIOSYSTEMS	194	ソニー	88	INCYTE PHARMACEUTICALS	50	APPLIED BIOSYSTEMS	42
5	AGILENT TECHNOLOGIES	189	三菱レイヨン	85	キヤノン	41	日本碍子	28
6	ソニー	145	AFFYMETRIX INC	73	日本碍子	24	FRENCH ATOMIC ENERGY COMMISSION(CEA)	26
7	オリンパス	127	日立ソフトウェアエンジニアリング	65	日立製作所	24	EPENDORF AG	18
8	SAMSUNG ELECTRONICS	109	日立製作所	62	富士フイルムホールディングス	24	CNRS	17
9	日本碍子	103	東芝	59	SAMSUNG ELECTRONICS	23	キヤノン	17
10	EPIGENOMICS AG	100	東洋紡績	56	EPIGENOMICS AG	20	ソニー	17

表-5 技術区分別 出願人ランキング (日米欧中韓への出願：1983年～2006年)

順位	ファブリケーション	件数	反応	件数	検出	件数
1	AFFYMETRIX INC	232	ソニー	48	AFFYMETRIX INC	88
2	キヤノン	167	キヤノン	39	ソニー	54
3	富士フイルムホールディングス	147	AFFYMETRIX INC	31	キヤノン	45
4	AGILENT TECHNOLOGIES	132	富士フイルムホールディングス	31	富士フイルムホールディングス	37
5	日本碍子	81	オリンパス	23	オリンパス	29
6	三菱レイヨン	69	SAMSUNG ELECTRONICS	21	パナソニック	23
7	SAMSUNG ELECTRONICS	66	AGILENT TECHNOLOGIES	19	ENZO LIFE SCIENCES	20
8					東芝	20
順位	情報処理	件数	アプリケーション	件数	その他(トータルシステム・キット)	件数
1	AFFYMETRIX INC	65	APPLIED BIOSYSTEMS	128	オリンパス	20
2	日立ソフトウェアエンジニアリング	32	INCYTE PHARMACEUTICALS	52	科学技術振興機構	14
3	キヤノン	20	MEDIGENES	39	AFFYMETRIX INC	13
4	富士フイルムホールディングス	20	東芝	34	パナソニック	12
5	AGILENT TECHNOLOGIES	18	UNIV CALIFORNIA	31	ソニー	11
6	横河電機	16	EPIGENOMICS AG	29	島津製作所	10
7	ソニー	14	SHANGHAI BIOWINDOW GENE DEV	29	セイコーエプソン	9

表-6 技術区分別 大学・研究機関の上位出願人 (日米欧中韓への出願：1983年～2006年)

順位	ファブリケーション	件数	反応	件数	検出	件数
1	FRENCH ATOMIC ENERGY COMMISSION(CEA)	53	WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH	14	科学技術振興機構	15
2	産業技術総合研究所	32	科学技術振興機構	12	FRENCH ATOMIC ENERGY COMMISSION(CEA)	14
3	理化学研究所	31	FRENCH ATOMIC ENERGY COMMISSION(CEA)	9	理化学研究所	13
4	CNRS	28	理化学研究所	7	UNIV CALIFORNIA	11
5	STANFORD UNIV	20	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE	6	UNIV MINNESOTA	9
6	KOREA ADV INST SCI & TECHNOLOGY	19			産業技術総合研究所	9
7	BOSTON UNIV	17				
8	HARVARD UNIV	17				
順位	情報処理	件数	アプリケーション	件数	その他(トータルシステム・キット)	件数
1	東京大学	11	UNIV CALIFORNIA	31	科学技術振興機構	14
2	CORNELL UNIV	10	UNIV ZHEJIANG	24	理化学研究所	7
3	SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (SCRAS)	8	アメリカ合衆国	21	東北大学	4
4	GEORGETOWN UNIV	8	産業技術総合研究所	19		
5	UNIV ARKANSAS	7	JOHNS HOPKINS UNIV	18		
6	UNIV UTAH	7	UNIV BRITISH COLUMBIA	16		
7	WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH	6	WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH	15		
8	YALE UNIV	6	STANFORD UNIV	15		
9	KOREA ADV INST SCI & TECHNOLOGY	4	DANA FARBER CANCER INST	13		
10	名古屋大学	4	UNIV CHICAGO	13		

表の色はそれぞれ以下の出願人国籍を示す

日本	米国
欧州	中国
韓国	その他の国

第4節 注目研究開発テーマ、注目技術項目

1. 新規な構造のアレイ/チップ

**近年の出願が世界を大きくリードしているが、国内出願主体
米国、欧州でも個別の出願人では海外への出願は少ない**

マイクロアレイはスライドガラスなどの平板状の基体を用いる形態で発展してきたが、マイクロビーズ、ファイバー、電子デバイスなど多様な構造の基体によるアレイ/チップが開発され、感度、反応時間、コストなど様々な効果を目指している。ここでは平板以外の構造を持つアレイ/チップに関する記載のある出願を集計した。

図-22に示すように、2001年以降日本が出願件数では世界をリードしており、1983年～2006年の出願比率でも40%を超えているが、出願先国別にみると、日本国籍出願人の米国、欧州への出願は日本への出願の10%以下であり海外出願件数が非常に少ない(図-23)。

出願先国別の出願人ランキングをみると、日米欧中韓、日本、欧州への出願すべてで上位にランクされるのはソニーだけであり、いずれの出願人でも海外出願は多くない(表-7)。三菱レイヨンのファイバーを利用したマイクロアレイや、東芝の電流検出型マイクロアレイが製品化されている。

図-22 出願人国籍別出願件数推移
(新規な構造のアレイ/チップ: 1983年～2006年)

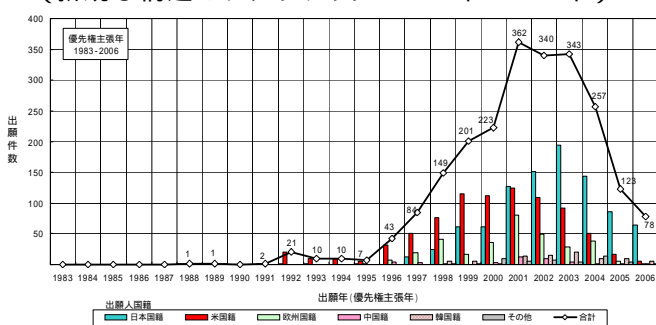


図-23 出願人国籍別 出願先国別出願件数
(新規な構造のアレイ/チップ: 1983年～2006年)

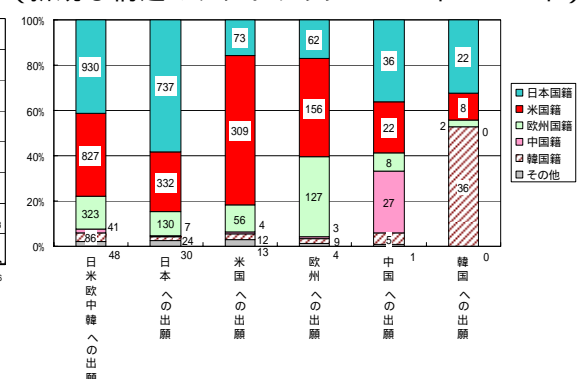


表-7 出願先国別 出願人ランキング (新規な構造のアレイ/チップ: 1983年～2006年)

順位	日米欧中韓への出願	件数	日本への出願	件数	米国への出願	件数	欧州への出願	件数
1	ソニー	131	ソニー	80	AFFYMETRIX INC	38	ソニー	16
2	三菱レイヨン	82	三菱レイヨン	77	ソニー	13	FEBIT AG	11
3	オリンパス	74	オリンパス	63	MILLIPORE CORP	9	AFFYMETRIX INC	8
4	東芝	65	東芝	46	日立製作所	9	APPLIED BIOSYSTEMS	7
5	AFFYMETRIX INC	53	富士フイルムホールディングス	40	BIOARRAY SOLUTIONS	8	BIOARRAY SOLUTIONS	5
6	キヤノン	44	キヤノン	37	UNIV CHICAGO	8	CNRS	5
7	富士フイルムホールディングス	41	横河電機	30	BOSTON UNIV	7	SIEMENS AG	5
8	横河電機	33	パナソニック	24	MOTOROLA INC	7	XZILLION GMBH & CO.	5
9	科学技術振興機構	30	科学技術振興機構	22	UNIV HOUSTON	6	SURMODICS, INC	5
10	日立製作所	30	日立製作所	19	UNIV MICHIGAN	6	NOXXON PHARMA AG	5
11					YALE UNIV	6	個人	5

2. DNA マイクロアレイを用いた新しい解析

**マイクロアレイの今後の解析技術として注目される
米国が50%を超える出願であり、米国優位な状況が続いている**

網羅的解析という特徴を生かして、DNA マイクロアレイは配列解析、変異・SNPs 多型解析、発現解析に応用されてきた。近年、さらに新しい解析手法が次々と提案されている。この節では新しい解析手法として、マイクロ RNA (miRNA) の発現解析、ゲノム DNA のコピー数の多型検出、エピジェネティクス解析などの解析手法に注目し、アプリケーションの個別技術の解析で多型-コピー数異常、miRNA、エピジェネティクスに関する記載があると分類された特許出願について集計した。

図-24 に示すように、2000 年をピークに出願件数は減少傾向であるが、米国優位な状況が続いている。日本の出願は欧州に次ぐ 3 位であるが、日本の出願人の米国、欧州への出願は日本への出願の 20~28% であり、比較的高い海外出願比率を示している (図-25)。

EPIGENOMICS 社 (ドイツ) と APPLIED BIOSYSTEMS 社、CALIFORNIA 大学 (米国) がいずれの国・地域でも出願上位である (表-8)。

図-24 出願人国籍別出願件数推移

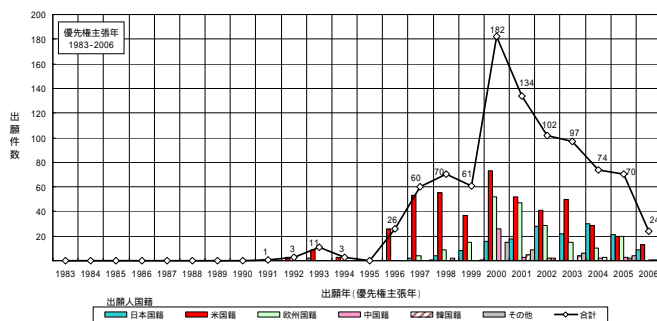


図-25 出願人国籍別 出願先国別出願件数 (DNA マイクロアレイによる新しい解析: 1983年~2006年)

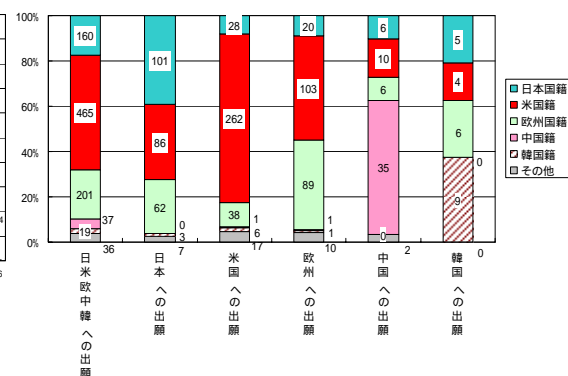


表-8 出願先国別 出願人ランキング (DNA マイクロアレイによる新しい解析: 1983年~2006年)

順位	出願先国	出願人	件数	出願先国	出願人	件数	出願先国	出願人	件数
1	EUROPE	EPIGENOMICS AG	86	JAPAN	EPIGENOMICS AG	25	USA	APPLIED BIOSYSTEMS	43
2	USA	APPLIED BIOSYSTEMS	60	USA	UNIV CALIFORNIA	10	EUROPE	APPLIED BIOSYSTEMS	11
3	USA	UNIV CALIFORNIA	29	JAPAN	凸版印刷	10	USA	EPIGENOMICS AG	8
4	USA	INCYTE PHARMACEUTICALS	26	JAPAN	三菱レイヨン	8	EUROPE	AGILENT TECHNOLOGIES	6
5	CHINA	SHANGHAI BIOWINDOW GENE DEV	24	JAPAN	キヤノン	7	USA	AGILENT TECHNOLOGIES	8
6	USA	AFFYMETRIX INC	16	USA	APPLIED BIOSYSTEMS	6	USA	UNIV CALIFORNIA	8
7	CHINA	SHANGHAI BODE GENE DEV	15	JAPAN	オンチップ セロミクス コンソーシアム	6	USA	UNIV BRITISH COLUMBIA	6
8	EUROPE	QIAGEN GMBH	15	JAPAN	科学技術振興機構	5	USA	QLT Inc.	6
9	USA	AGILENT TECHNOLOGIES	14	JAPAN	ソニー	4	EUROPE	FRENCH ATOMIC ENERGY COMMISSION(CEA)	4
10	JAPAN	凸版印刷	11	JAPAN	横河電機	4	EUROPE	GLAXOSMITHKLINE	4
11	JAPAN	キヤノン	11	USA	理化学研究所	4	USA	HOUSTON ADVANCED RESEARCH CENTER	4
							USA	LEICA MICROSYSTEMS GMBH	4

3. 疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子

**マイクロアレイの医学分野への応用で必須の研究開発
米国が他の国・地域をリードしてきたが、近年は日米が拮抗している**

DNA マイクロアレイの産業応用では、診断などの臨床用途に製品化されているものは極めて限られた製品だけである。医学・医療分野で実用化するには、遺伝子と疾患との関連が検証されていることが重要なポイントとなる。ここでは特定の疾患関連遺伝子や薬剤応答遺伝

子の診断への応用や、遺伝子機能の検証、遺伝子の探索のためにマイクロアレイを利用したと記載のある特許出願を集計した。

図-26 に出願人国籍別産業件数の推移を示す。米国が優位で発展してきたが、2001 年をピークに減少傾向となり、2002 年以降、日本と米国が拮抗した出願状況になっている。米国籍出願人の出願は、米国への出願に比べて日本へ約 50%、欧州へ約 40%の出願であり、一方日本国籍出願人は、日本への出願に比べて米国へ約 16%、欧州へ約 12%となっている(図-27)。

表-9 に出願先国別の上位出願人を示す。ソニー(日本)、AFFYMETRIX 社、CALIFORNIA 大学(米国)、EPIGENOMICS 社(ドイツ)がすべて出願先国で上位に位置している。

図-26 出願人国籍別出願件数推移
(疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子：1983 年～2006 年)

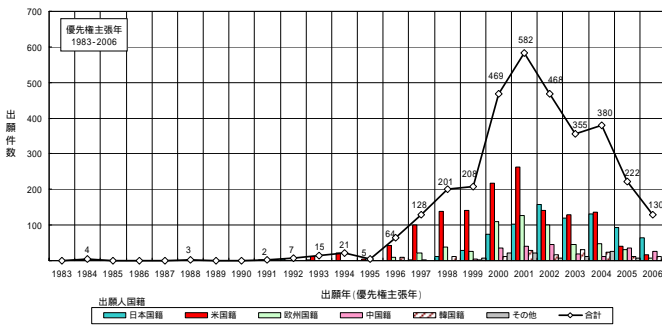


図-27 出願人国籍別 出願先国別出願件数
(疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子：1983 年～2006 年)

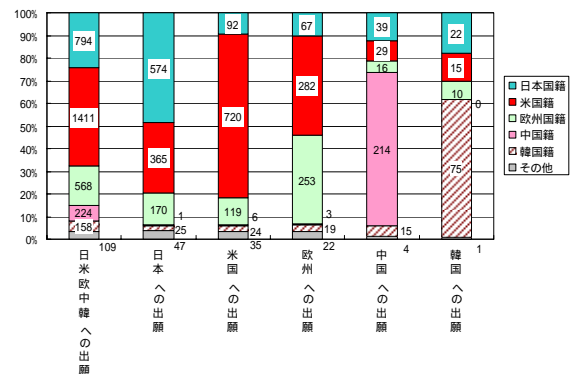


表-9 出願先国別 出願人ランキング (疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子：1983 年～2006 年)

順位	日米欧中韓への出願	件数	日本への出願	件数	米国への出願	件数	欧州への出願	件数
1	APPLIED BIOSYSTEMS	158	ソニー	68	APPLIED BIOSYSTEMS	118	APPLIED BIOSYSTEMS	32
2	AFFYMETRIX INC	116	キヤノン	55	AFFYMETRIX INC	69	EPIGENOMICS AG	31
3	ソニー	116	横河電機	42	INCYTE PHARMACEUTICALS	49	AFFYMETRIX INC	23
4	キヤノン	82	東レ	23	EPIGENOMICS AG	14	ソニー	13
5	EPIGENOMICS AG	67	東芝	23	ソニー	14	AGILENT TECHNOLOGIES	9
6	INCYTE PHARMACEUTICALS	62	AFFYMETRIX INC	21	キヤノン	13	SANOFI AVENTIS	9
7	横河電機	52	EPIGENOMICS AG	21	UNIV CALIFORNIA	12	FEBIT AG	8
8	UNIV CALIFORNIA	37	科学技術振興機構	19	CORNELL UNIV	10	GLAXOSMITHKLINE	8
9	東芝	34	LARGE SCALE PROTEOMICS CORP	14	UNIV ARKANSAS	9	QIAGEN GMBH	8
10	SHANGHAI BIOWINDOW GENE DEV	30	UNIV CALIFORNIA	14	UNIV MINNESOTA	9	UNIV CALIFORNIA	8
11			理化学研究所	14			SENSE PROTEOMIC	8

4. タンパク質相互作用

**マイクロアレイの医学分野への応用で必須の研究開発
米国が他の国・地域をリードしてきたが、近年は日米が拮抗している**

マイクロアレイは DNA マイクロアレイを中心に発展してきたが、ポストゲノム時代になりタンパク質の機能解析やタンパク質と低分子化合物との結合などタンパク質が関与した相互作用解析が注目されている。ここでは、抗原抗体反応のようなタンパク質間の相互作用だけでなく、レセプター-リガンド反応や、酵素阻害反応のようなタンパク質と低分子化合物との相互作用解析による創薬研究に有用な利用に係る記載のある特許出願を集計した。

図-28 に出願人国籍別の出願件数推移を示す。2002 年以降日本が出願件数を増やし、近年は他の国・地域を大きく離している。一方、出願先国をみると、日本国籍出願人の出願は日

本への出願に比べて米国、欧州への出願は9%程度であり海外出願が非常に少ない(図-29)。

出願先国別の出願ランキングを表-10 に示す。日本勢が比較的多いが、すべての国・地域で10位以内にランクされた出願人はいなかった。AFFYMETRIX社(米国)が日米欧中韓、米国、欧州で1位であり、SENSE PROTEOMIC社(イギリス)、AGILENT社、STANFORD大学(米国)が米国、欧州で上位である。

図-28 出願人国籍別出願件数推移
(タンパク質相互作用：1983年～2006年)



図-29 出願人国籍別 出願先国別出願件数
(タンパク質相互作用：1983年～2006年)

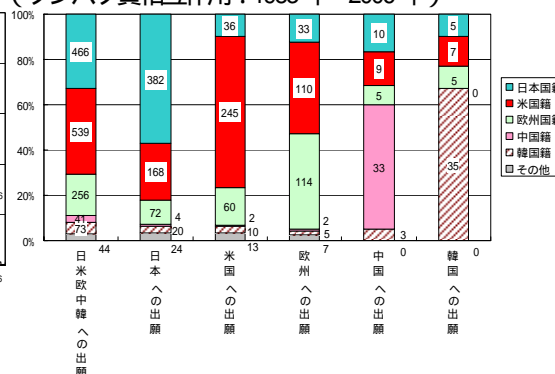


表-10 出願先国別 出願人ランキング (タンパク質相互作用：1983年～2006年)

順位	日米欧中韓への出願	件数	日本への出願	件数	米国への出願	件数	欧州への出願	件数
1	AFFYMETRIX INC	46	東洋紡績	36	AFFYMETRIX INC	20	AFFYMETRIX INC	18
2	富士フイルムホールディングス	46	富士フイルムホールディングス	36	ZYOMYX, INC.	12	FEBIT AG	11
3	横河電機	44	横河電機	33	STANFORD UNIV	9	SENSE PROTEOMIC	9
4	ソニー	36	東レ	26	MYRIAD GENETICS	7	AGILENT TECHNOLOGIES	7
5	東洋紡績	36	ソニー	24	富士フイルムホールディングス	7	STANFORD UNIV	6
6	東レ	28	科学技術振興機構	16	AGILENT TECHNOLOGIES	6	NOVARTIS	5
7	SENSE PROTEOMIC	24	三菱化学	14	CORNELL UNIV	6	EPPENDORF AG	4
8	科学技術振興機構	22	パナソニック	13	SENSE PROTEOMIC	6	JERINI AG	4
9	SAMSUNG ELECTRONICS	20	大日本印刷	13	ABLE SIGNAL COMPANY	5	横河電機	4
10	STANFORD UNIV	20	産業技術総合研究所	11	INCYTE PHARMACEUTICALS	5	科学技術振興機構	4

5. 注目技術項目

日本が得意とする研究分野である糖鎖は、マイクロアレイでも優位
実用化に必要な課題では、
自動化、小型化などに日本の優位性が表れている

(1) 糖鎖

糖鎖工学は日本が得意とする技術の一つである(平成18年度特許出願技術動向調査ポストゲノム関連技術第2部第2章)。図-30に参考データを示すように、当初、日本が得意としたが一時期米国に逆転され、近年再度日本が優位に立っている状況である。マイクロアレイ関連技術と比較すると、マイクロアレイの開発初期は糖鎖工学において米国が優位であった時期と重なるため、マイクロアレイでも米国優位であるが、2001年以降は日本が優位に立った時期と合致している。2005年以降では全出願の65%を日本が占めている(図-31)。

(2) ダイナミックレンジの改善を課題とする出願

マイクロアレイの実用化において課題とされるものに、ダイナミックレンジの狭さによる定量性の不足があげられる。発明の課題をダイナミックレンジの改善においたものについて集計すると、ファブリケーション(アレイ/チップ)は日本が優位な技術が多いが、ダイナ

ミックレンジの改善については米国優位で開発が進められている（図-32）。

（3）自動化・簡便化を課題とする出願

マイクロアレイを医学・医療、食品・農業、環境などの産業で実用化するには、自動化・簡便化といった操作性の改善が重要な要素になる。自動化・簡便化を発明の課題とした出願を集計した（図-33）。2001年以降は日本が他国を大きく離して優位な状況である。

（4）小型化を課題とする出願

上記の自動化・簡便化と同様に、フィールド検査をはじめとする実用化で重要な要素になる小型化を課題とする出願について集計した（図-34）。自動化・簡便化と同様に、小型化においても日本が優位に開発を進めている状況である。

図-30 （参考データ）糖鎖工学の期間別出願人国籍別出願件数比率の推移
（平成18年度特許出願技術動向調査 ポストゲノム関連技術 第2-2-20図）

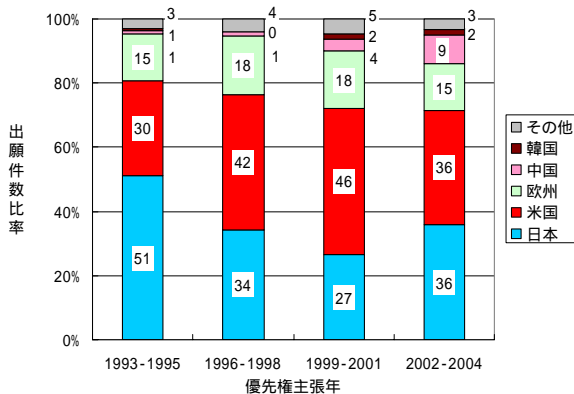


図-31 出願人国籍別出願件数の推移と、期間別出願件数比率（糖鎖：日米欧中韓への出願）

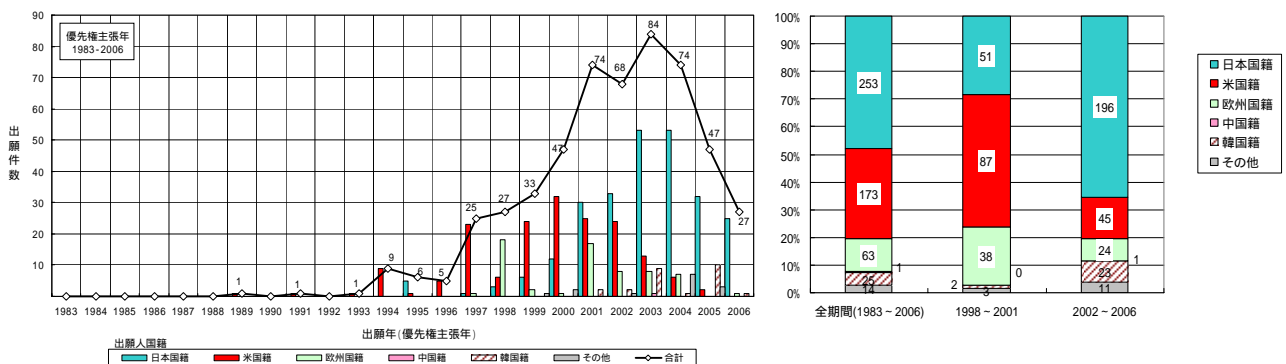


図-32 出願人国籍別出願件数の推移と、期間別出願件数比率
（ダイナミックレンジの改善を課題とする出願：日米欧中韓への出願）

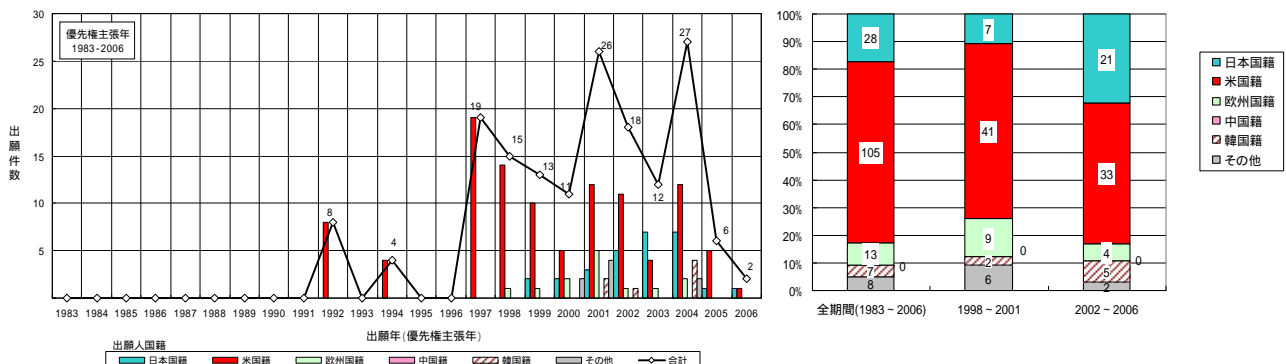


図-33 出願人国籍別出願件数の推移と、期間別出願件数比率
(自動化・簡便化を課題とする出願：日米欧中韓への出願)

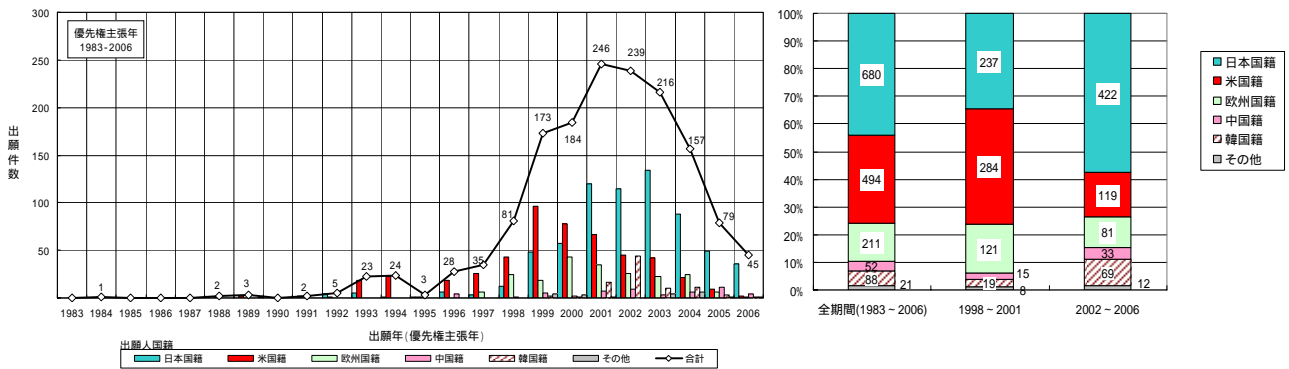
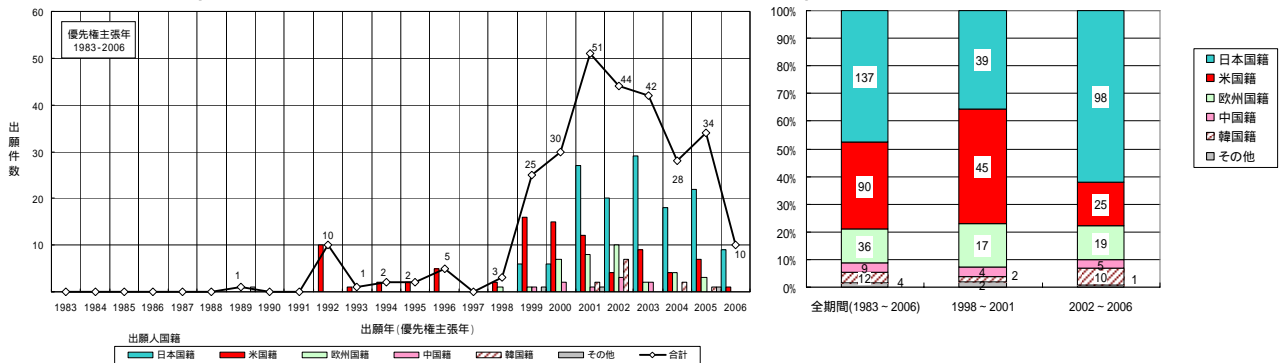


図-34 出願人国籍別出願件数の推移と、期間別出願件数比率
(小型化を課題とする出願：日米欧中韓への出願)

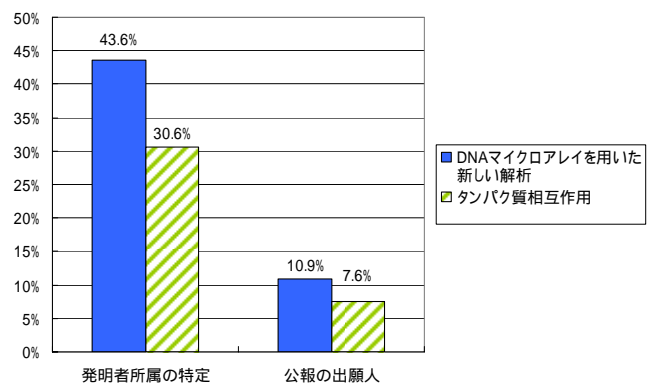


コラム 特許出願における大学の役割
出願人の集計には表れない大学関係者が発明に寄与した特許出願の比率

マイクロアレイ関連技術の上位出願人を見ると、各国とも大学が寄与する出願件数は10%程度であり(図-21)、ランキングでは企業が上位を占め(表-4)、大学で上位10位にランク入りしたところはなく、企業優位な開発が行われていることがわかる。一方、今後の応用を考えると、疾患関連遺伝子の探索など大学や研究機関が寄与すべき領域はかなり存在する。また、これまでの特許出願においても、出願人は企業であっても大学が寄与している出願が多く存在することが予想される。

発明者を解析することにより、特許出願における大学の寄与を評価することを試みた。解析の対象は、大学の寄与が比較的大きいと予想されるテーマである注目研究開発テーマのDNAマイクロアレイを用いた新しい解析(第2章第4節2)と、タンパク質相互作用(第2章第4節4)を選んだ。日本国籍出願人の日本への出願において、発明者が大学関係者である出願を集計した。ここで大学関係者とは、現在または過去に大学に所属した経歴が明らかな発明者を大学関係者として集計した。大学でのポジションや当該出願時に在籍したかどうかは考慮していない。

出願人が企業であっても、発明者に大学関係者がいる等のケースが多く、公報の出願人を見た場合の大学寄与率がそれぞれ、10.9%、7.6%に対して、発明者の所属を特定した場合は43.6%、30.6%と、どちらの注目研究開発テーマでも大学寄与率は約4倍になり、本研究開発テーマにおける大学の寄与が非常に大きいこと、また出願人解析だけでは見えてこない状況がわかる。



第3章 マイクロアレイ関連技術の研究開発動向

第1節 全体動向

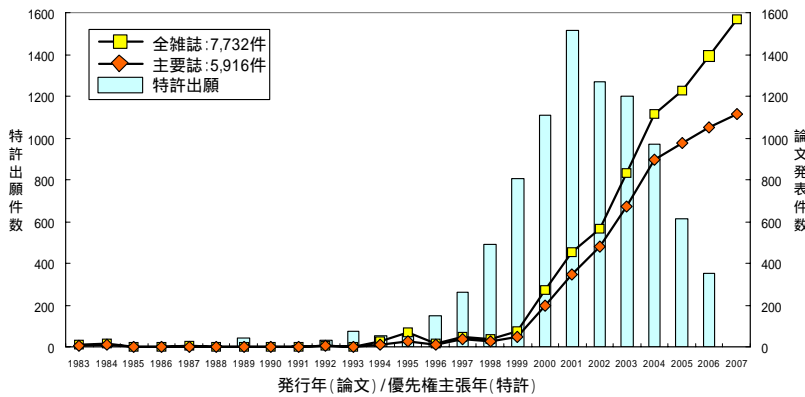
**論文件数では米国の機関が50%近くで、圧倒的に優位
近年、中国やその他の国からの論文が増加
日本は年間100件程度を維持**

論文調査については、JSTPlus^{*} (JDream^{**}) が収録している日本国内及び海外約50ヶ国で発行された雑誌のうち、英語及び日本語で書かれた雑誌で発行年が1983年～2007年を対象とした。対象となる論文は7,732件であり、その中から論文件数上位の雑誌、Nature Family誌と有識者の推薦等から107誌を主要誌として選び、5,916件を解析の対象とした。

図-35に日米欧中韓への特許出願件数と論文件数の推移を示す。特許出願件数は2001年をピークに減少傾向にあり、論文件数は2000年から急激に増加を続けている。

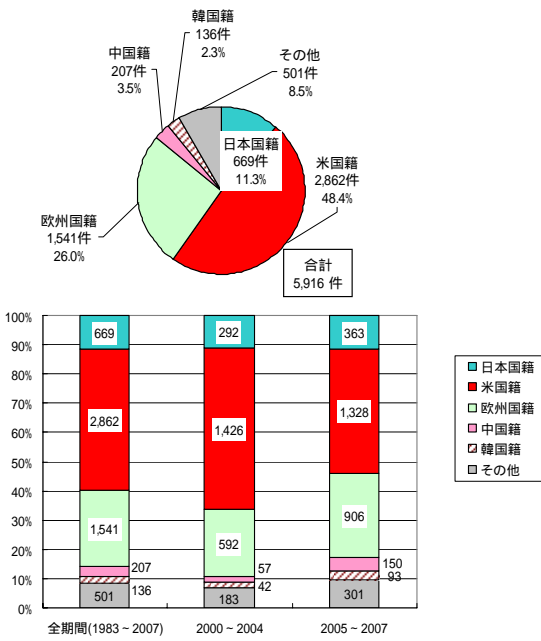
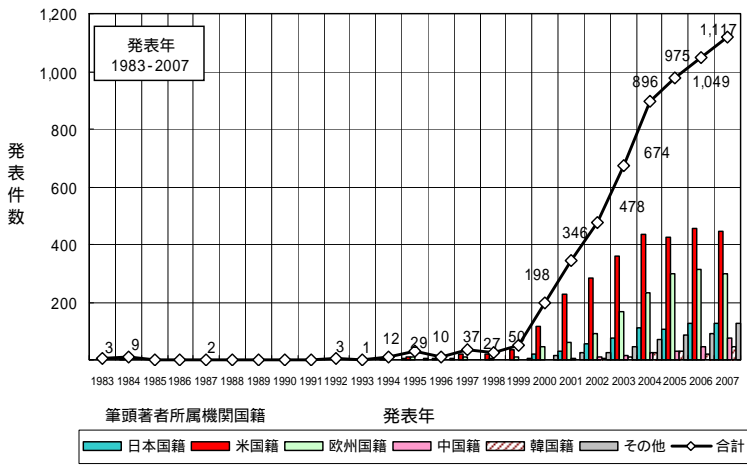
図-35 マイクロアレイ関連技術の論文件数推移と特許出願件数推移 (特許出願件数は日米欧中韓への出願)

^{*}、^{**}: JSTPlus、JDream
は独立行政法人科学技術
振興機構の登録商標



筆頭著者所属機関国籍別の論文件数の推移と国籍別比率を図-36に示す。米国が48.4%で1位、欧州26.0%、日本11.3%と続く。2005年以降、中国、その他の国の論文件数が増加している。期間別にみると2005年以降、米国が比率を大きく減らし、日本は変わらず、欧州、中国、韓国、その他の国が増やしている。

図-36 筆頭著者所属機関国籍別 論文件数推移と 論文件数比率・期間別論文件数 (主要誌)



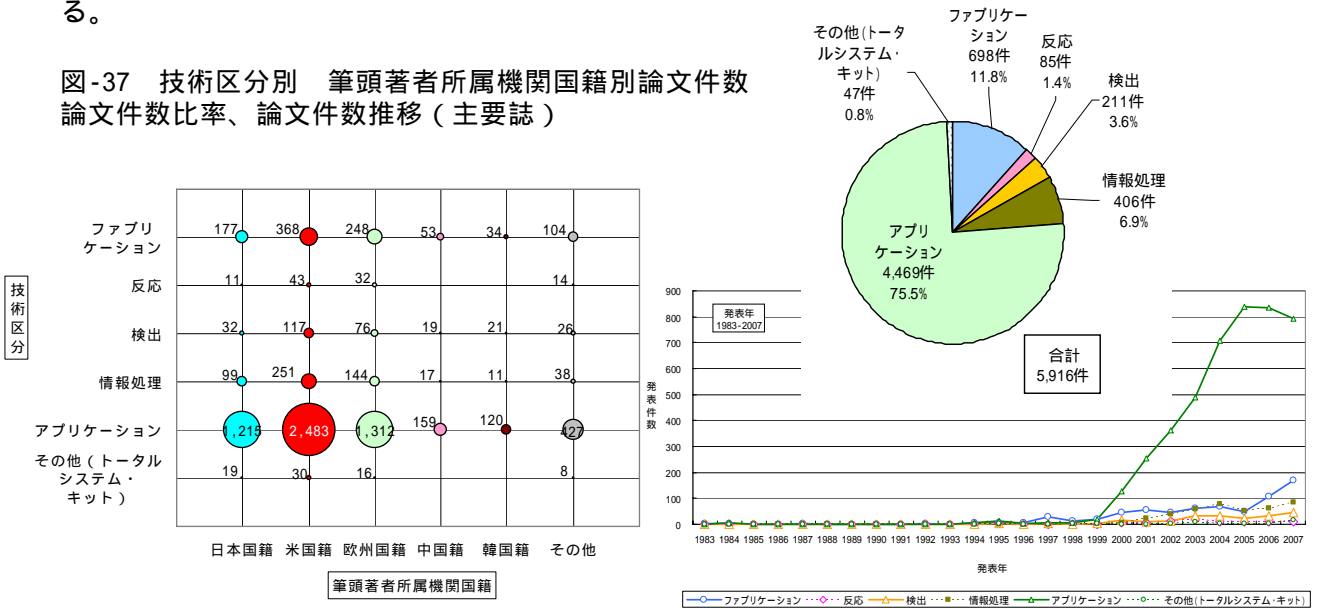
第2節 技術区分別動向

1. 全体動向

アプリケーションが3/4を占める
2000年以降の急激な増加はほとんどがアプリケーション
期間別にみると、多くの事業区分で米国の比率が低下

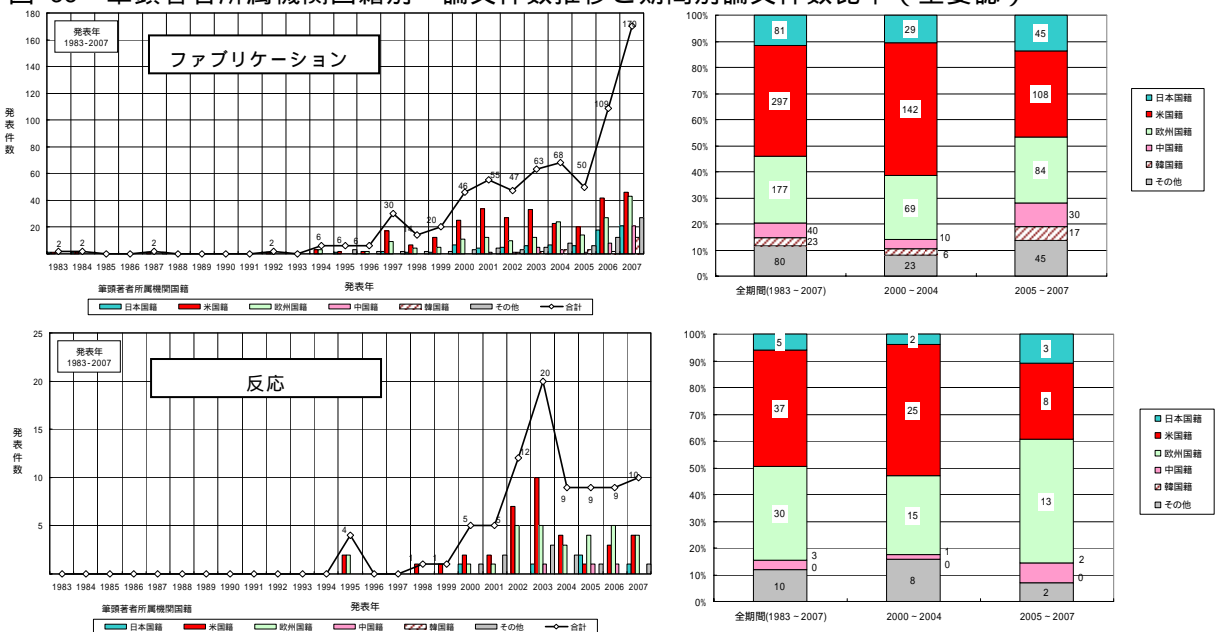
技術区分別の論文発表状況を図-37に示す。いずれの国籍でも大多数がアプリケーションに関する論文である。2000年以降に急激に増加した論文のほとんどがアプリケーションに関するものであり、近年、ファブリケーション、情報処理に関する論文も増加傾向を示している。

図-37 技術区分別 筆頭著者所属機関国籍別論文件数 論文件数比率、論文件数推移（主要誌）



技術区分別に筆頭著者所属機関国籍別論文件数の推移と期間別論文件数比率を図-38に示す。特にファブリケーション、情報処理、アプリケーションで近年の増加が顕著である。論文件数推移および期間別論文件数比率から各国の動向を表-11にまとめる。米国の優位性の低下と、中国、韓国、その他の国の進展が認められる。

図-38 筆頭著者所属機関国籍別 論文件数推移と期間別論文件数比率（主要誌）



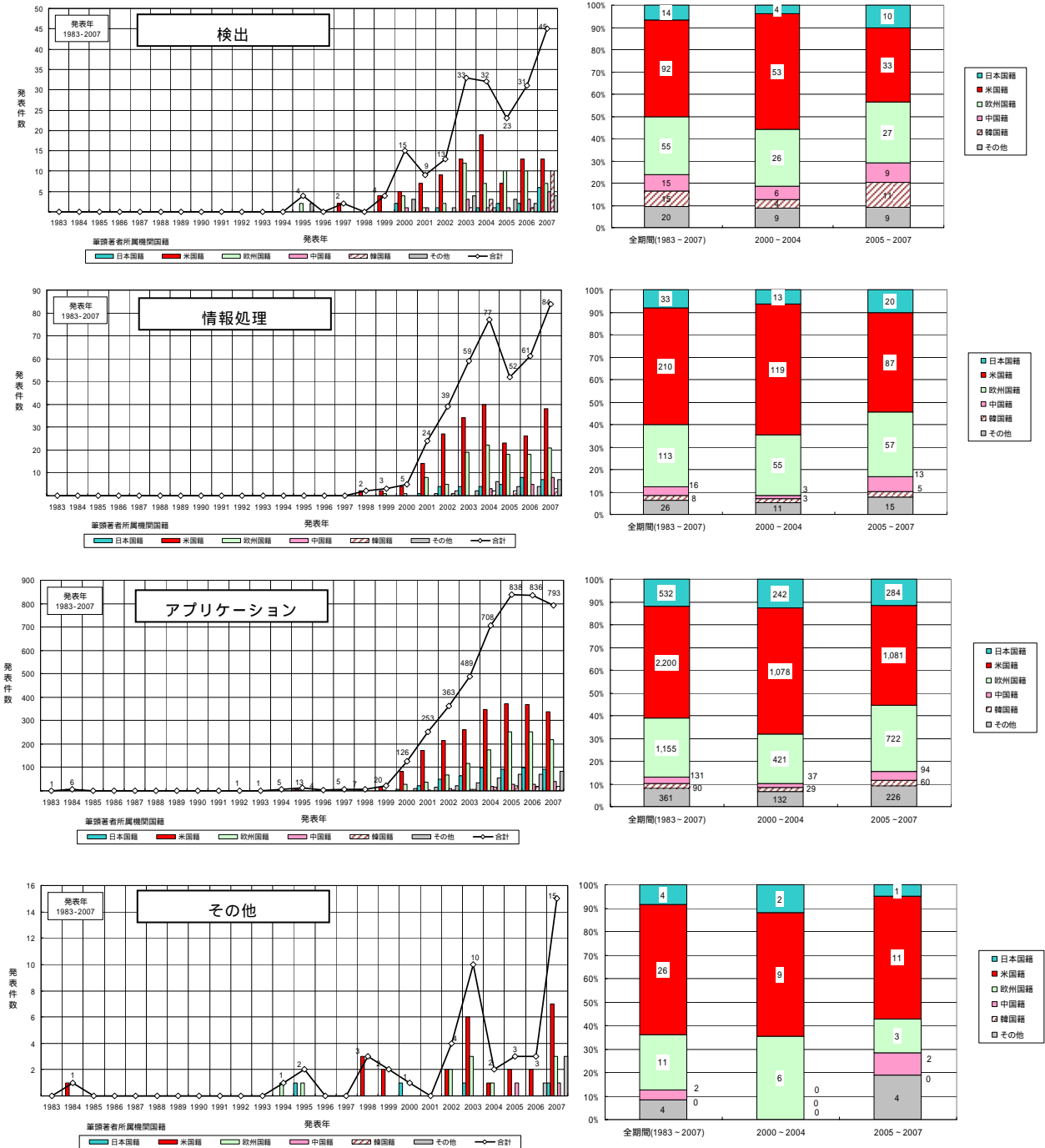


表-11 技術区分別 筆頭著者所属機関国籍別 期間別論文動向 (2000年～2007年 主要誌)

技術区分	日本国籍	米国籍	欧州国籍	中国籍	韓国籍	その他の国籍
ファブリケーション	件数：増加 比率：微増	件数：減少 比率：減少	件数：増加 比率：維持	件数：増加 比率：増加	件数：増加 比率：増加	件数：増加 比率：増加
反応	件数：少ない 比率：-	件数：減少 比率：減少	件数：減少 比率：増加	件数：少ない 比率：-	件数：0件 比率：-	件数：少ない 比率：-
検出	件数：増加 比率：増加	件数：減少 比率：減少	件数：維持 比率：維持	件数：増加 比率：増加	件数：増加 比率：増加	件数：維持 比率：維持
情報処理	件数：増加 比率：増加	件数：減少 比率：減少	件数：維持 比率：維持	件数：増加 比率：増加	件数：少ない 比率：-	件数：増加 比率：増加
アプリケーション	件数：増加 比率：微減	件数：維持 比率：減少	件数：増加 比率：増加	件数：増加 比率：増加	件数：増加 比率：増加	件数：増加 比率：増加
その他	件数：少ない 比率：-	件数：微増 比率：維持	件数：少ない 比率：-	件数：少ない 比率：-	件数：0件 比率：-	件数：少ない 比率：-

注：2005年～2007年の論文件数が7件未満の場合は、「比率：-」と表記した。

2. アプリケーションに関する詳細動向

解析では発現解析が大多数を占め、次が変異である
発現解析では米国が優位であるが、近年欧州が伸びている
応用産業では、基礎研究が多く、医学・医療はその 1/3 程度

解析の詳細技術項目別に筆頭著者所属機関国籍別の論文件数と、論文件数の推移を図-39に示す。いずれの国でも発現解析が大多数を占め、次が変異である。特許出願ではターゲット分子の検出が多かったが論文では少ない。発現解析が関与する論文が大多数であるため、国籍別動向などは図-38のアプリケーションと非常に似た傾向を示している。

応用産業別に筆頭著者所属機関国籍別の論文件数と、論文件数の推移を図-40に示す。基礎研究が多く、医学・医療はその1/3程度であり、特許出願では両者は同程度であったことと異なる。食品・農業に関する論文件数はまだ少ないが増加傾向である。

基礎研究及び医学・医療の詳細技術項目別に筆頭著者所属機関国籍別の論文件数と、論文件数の推移をそれぞれ図-41、図-42に示す。図-18の特許出願と比較すると、論文では、基礎研究は機能解析が多く、相互作用が少なく、医学・医療は診断、テーラーメイド医療、創薬が少ない。

図-39 解析の詳細技術項目の著者所属機関国籍別論文件数と論文件数推移（主要誌）

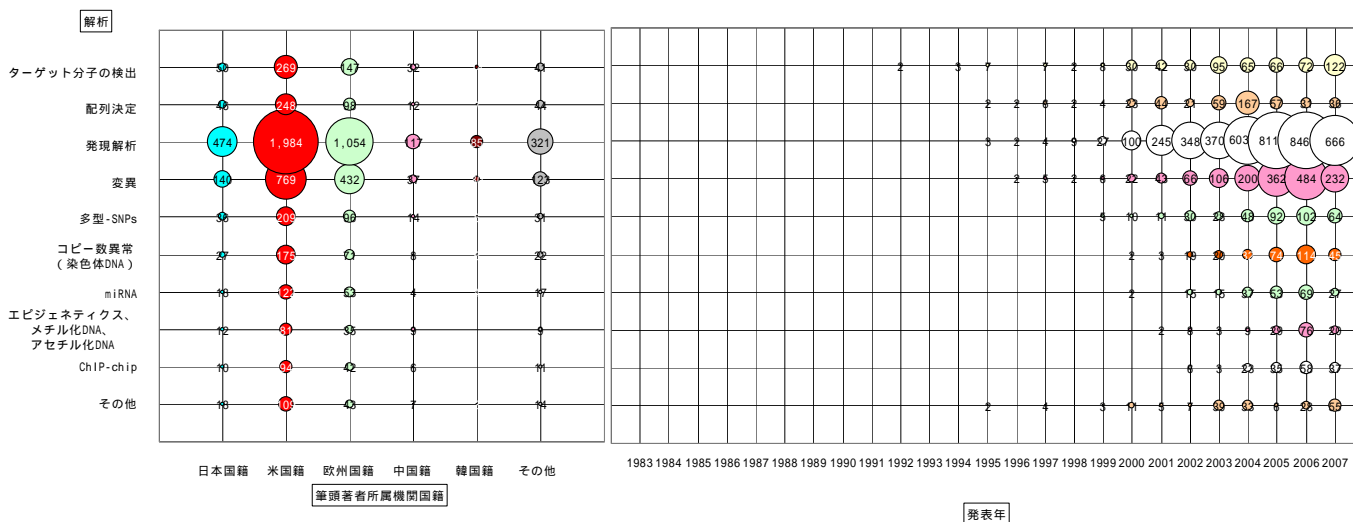


図-40 応用産業別の著者所属機関国籍別論文件数と論文件数推移（主要誌）

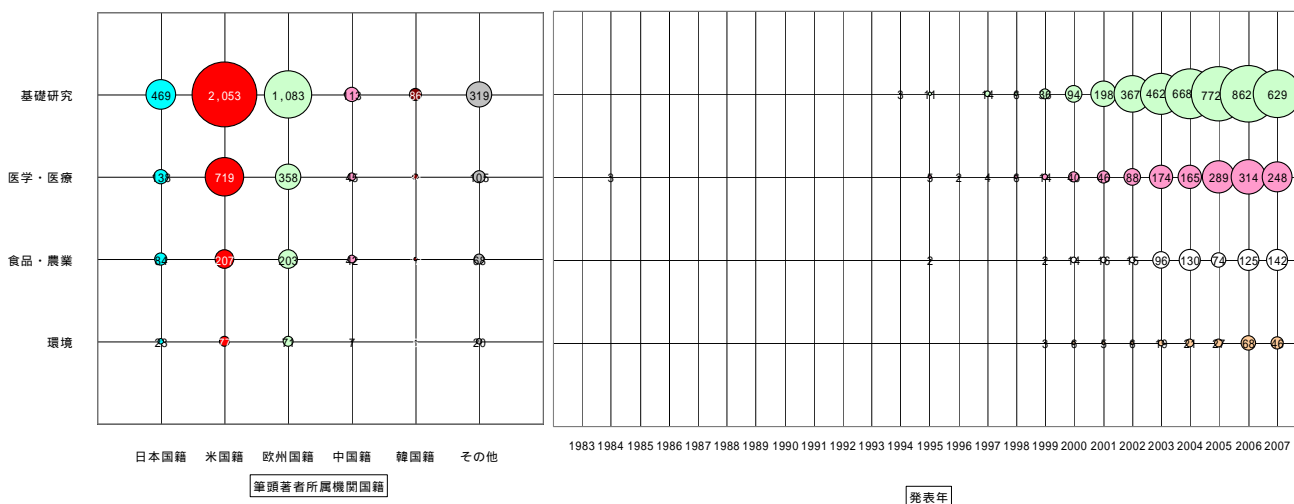


図-41 基礎研究の詳細技術項目の著者所属機関国籍別論文件数と論文件数推移（主要誌）

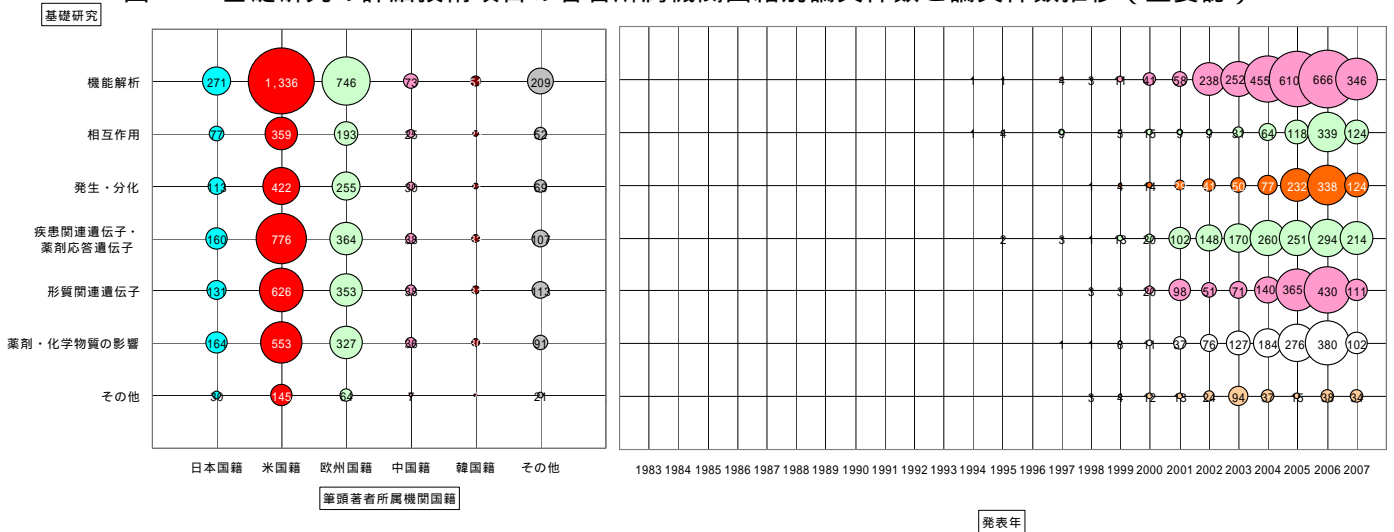
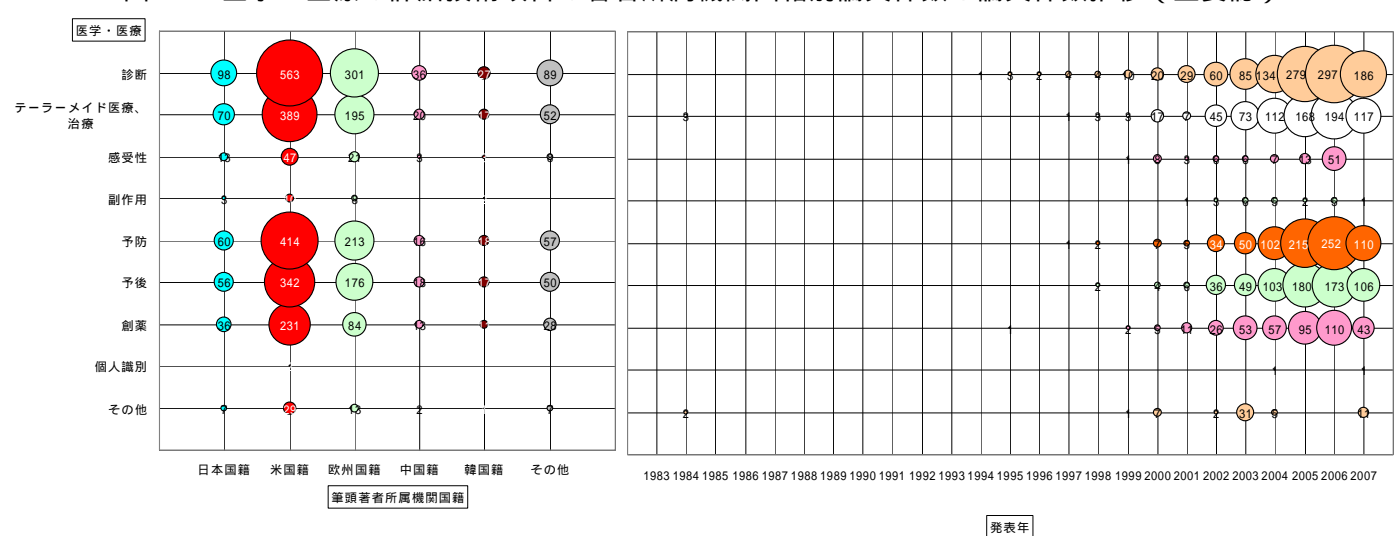


図-42 医学・医療の詳細技術項目の著者所属機関国籍別論文件数と論文件数推移（主要誌）



第3節 研究開発リーダー

**論文件数1位は米国のCALIFORNIA大学、東京大学が4位
ファブリケーション、情報処理、アプリケーションで
日本の機関が上位にランク入り**

論文件数上位の研究者所属機関を表-12に示す。表に示した以外の機関も含めると、研究機関の上位30位では、米国19機関、日本7機関、欧州4機関、中国0機関、韓国、その他の国1機関であり米国の優位性が極めて高い。属性別では大学22機関、研究機関9機関、企業1機関と大学、研究機関がほとんどを占める。米国は大学、欧州は研究機関が上位に多い。日本の機関では東京大学（4位）、理化学研究所（10位）、京都大学（17位）、科学技術振興機構（19位）、大阪大学、名古屋大学（24位）、産業技術総合研究所（30位）が上位である。

表-12 マイクロアレイ関連技術の論文件数の研究者所属機関別ランキング
(主要誌 1983年～2007年)

順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	350
2	STANFORD UNIV	米国	170
3	HARVARD UNIV	米国	167
4	東京大学	日本	156
5	NIH	米国	143
6	UNIV TEXAS	米国	141
7	YALE UNIV	米国	93
8	CNRS	フランス	83
9	MAX PLANCK INST	ドイツ	83
10	理化学研究所	日本	82

同様に、技術区分別に論文件数上位の研究者所属機関を表-13 に示す。いずれの技術区分でも米国が優位であるが、ファブリケーションでは日本と欧州、反応および検出では欧州、情報処理およびアプリケーションでは日本も比較的上位にランクされる機関が多い。

日本は、アプリケーションのようにランキング入りする機関が多い技術区分と、反応や検出のようにランキング入りする機関がない技術区分があり、マイクロアレイの構成要素技術からみるとアンバランスな状況である。

表-13 技術区分別の論文件数の研究者所属機関別ランキング
(主要誌 1983年～2007年)

ファブリケーション (アレイ/チップ)			
順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	30
2	東京大学	日本	18
3	CNRS	フランス	15
4	OAK RIDGE NATIONAL LAB	米国	13
5	MAX PLANCK INST	ドイツ	12
反応			
順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	5
2	FLEMISH INST BIOTECHNOL (VIB)	ベルギー	3
2	UNIV PENNSYLVANIA	米国	3
2	VRIJE UNIV BRUSSEL	ベルギー	3
検出			
順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	13
2	CNRS	フランス	7
3	FRAUNHOFER INST	ドイツ	6
3	UNIV WISCONSIN	米国	6
情報処理			
順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	23
2	HARVARD UNIV	米国	14
3	STANFORD UNIV	米国	13
4	東京大学	日本	10
5	NIH	米国	8
アプリケーション			
順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	278
2	STANFORD UNIV	米国	146
2	HARVARD UNIV	米国	141
4	東京大学	日本	126
5	NIH	米国	122
6	UNIV TEXAS	米国	120
7	YALE UNIV	米国	79
8	理化学研究所	日本	69
その他 (トータルシステム・キット)			
順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	CORNELL UNIV	米国	3

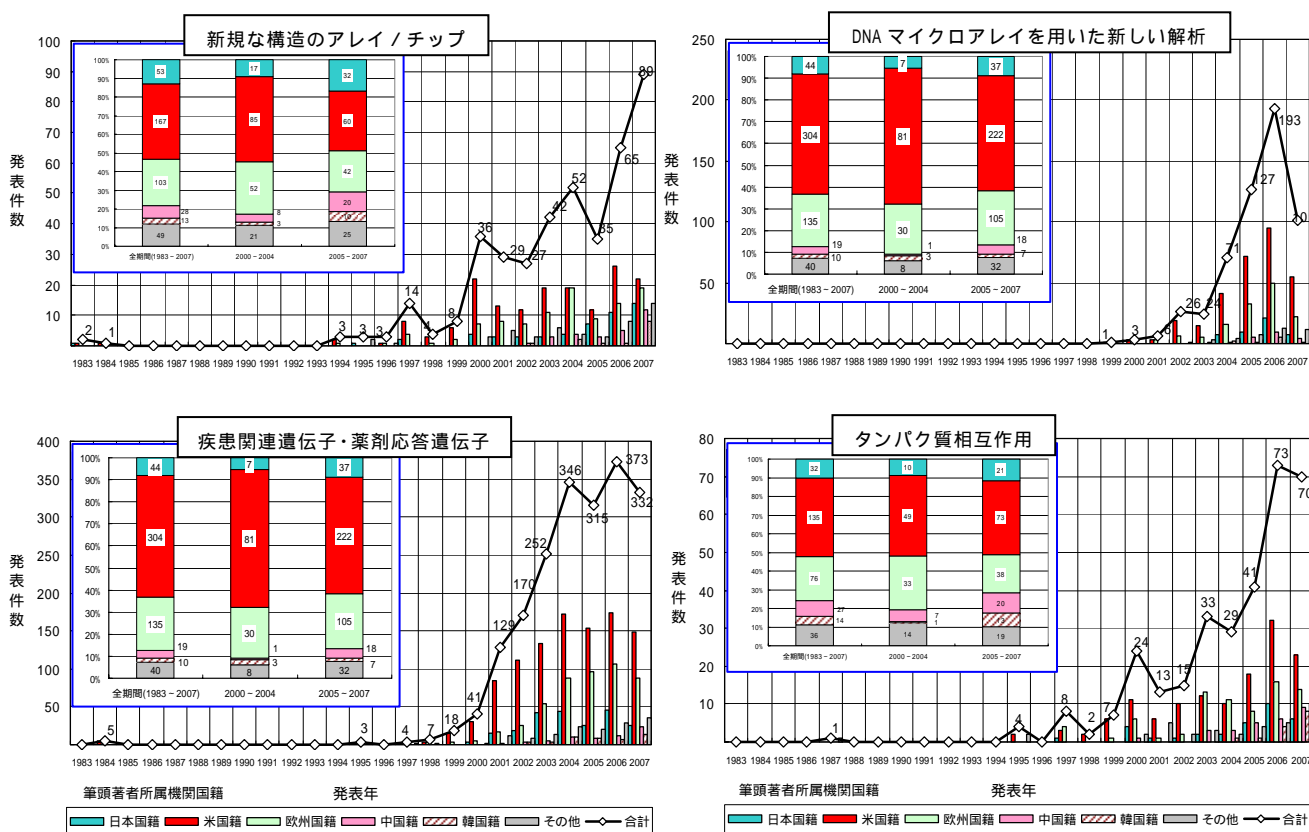
第4節 注目研究開発テーマ、個別技術項目

1. 注目研究開発テーマ

新規な構造のアレイ/チップ：米国が出願比率減少、日中韓が増加
DNA マイクロアレイを用いた新しい解析：米国が出願比率減少、日欧中が増加
疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子：日米が出願比率減少、欧中が増加
タンパク質相互作用：欧州が出願比率減少、中韓が増加

特許出願と同様に、注目研究開発テーマの4テーマに関連すると分類された論文を集計し、図-43 に筆頭著者所属機関国籍別の論文件数推移と、期間別比率を示す。新規な構造のアレイ/チップでは、近年の日中韓の論文件数増加、DNA マイクロアレイを用いた新しい解析では、米欧の優位性維持、疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子では米国の減少と欧州の増加、タンパク質相互作用では、欧州の減少と中韓の増加が特徴的である。

図-43 注目研究開発テーマの筆頭著者所属機関国籍別 論文件数推移と期間別論文件数比率 (主要誌 1983年～2007年)



それぞれの注目研究開発テーマの論文件数上位の研究者所属機関を表-14 に示す。DNA マイクロアレイを用いた新しい解析、疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子では米国勢が圧倒的に優位である。

表-14 注目研究開発テーマの論文件数の研究者所属機関別ランキング
(主要誌 1983年～2007年)

新規な構造のアレイ/チップ

順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	16
2	東京大学	日本	13
3	TUFTS UNIV	米国	11
4	FRAUNHOFER INST	ドイツ	9
4	NAVAL RES LAB	米国	9
4	ROYAL INST OF TECHNOL	スウェーデン	9

DNA マイクロアレイを用いた新しい解析

順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	43
2	HARVARD UNIV	米国	24
3	UNIV TEXAS	米国	21
4	YALE UNIV	米国	15
5	JOHNS HOPKINS UNIV	米国	14
5	OHIO STATE UNIV	米国	14

疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子

順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	113
2	UNIV TEXAS	米国	72
3	STANFORD UNIV	米国	67
4	HARVARD UNIV	米国	62
5	NIH	米国	60
6	東京大学	日本	55

タンパク質相互作用

順位	研究者所属機関	国籍	件数
1	UNIV CALIFORNIA	米国	18
2	MAX PLANCK INS.	ドイツ	9
3	NAVAL RES LAB	米国	8
3	YALE UNIV	米国	8
3	東京大学	日本	8

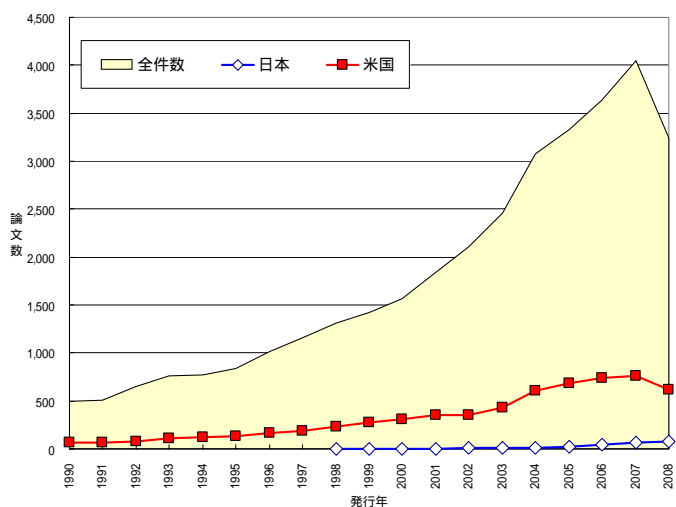
コラム：最近の注目技術 Whole Genome Association Study (WGAS)
続々と新しい論文が出るホットなトピックス

Whole Genome Association Study (WGAS)

とは、ゲノム全体を解析することにより、心筋梗塞、糖尿病などの多因子疾患や薬の作用に影響する SNPs や遺伝子を推定する方法のことで、マイクロアレイ等を用いる解析技術の発展などにより精度のよい解析が行えるようになり、近年注目されている手法である。

論文タイトルまたはアブストラクトを対象に検索し、WGAS に関する論文件数の動向を調べた。急激に論文数が増加していることがわかる。

データベース：SCOPUS(Elsevier B.V.)
検索日：2009.01.20



第4章 マイクロアレイに関する産業活動

**2008年：国際プロジェクト、オバマ大統領の方針など海外の動向が注目される
日本では先端医療開発特区（スーパー特区）の採択、iPS細胞関連研究
マイクロアレイ関連の多数の国家プロジェクトも実施**

第1節 海外の状況

新しく世界中の1000人を対象にヒトゲノム解析を行う「1000人ゲノムプロジェクト」や、主要ながんのゲノム異常（変異）カタログを作成する「国際がんゲノムコンソーシアム」が発表された（表-15）。また、米国のオバマ大統領のNIHやがん研究の予算増額に関する発表や、個別化医療への過去の取組みから、米国の動向が注目される。

表-15 主な国際プロジェクト

国	年	産業政策	内容
国際	2003.4	ヒトゲノム記列の解読完了宣言	米国、イギリス、日本、フランス、ドイツ、中国
	2002.12	HapMapプロジェクト	日本、米国、イギリス、カナダ、中国、ナイジェリアからなる HapMap コンソーシアムは、患者270人の SNP 解析により、「遺伝子カタログ」を作成
	2008.1	1000人ゲノムプロジェクト	1000人のヒトゲノムの遺伝子解析、より詳細で、医学的に有用な情報マップ作り
	2008.4	国際がんゲノムコンソーシアム	主要ながんのゲノム異常（変異）カタログを作成するための国際共同プロジェクト

第2節 日本の産業政策

2008年11月、最先端の再生医療、医薬品・医療機器の開発・実用化を促進することを目的に「先端医療開発特区」に係る24案件が採択された。

日本におけるマイクロアレイ技術の立ち上げに大きな影響を与えたのはミレニアムプロジェクトである。その後のマイクロアレイに関連する国家プロジェクトを表-16に示す。

表-16 日本のマイクロアレイ関連プロジェクト

省庁	プロジェクト名	期間	マイクロアレイ関連開発課題（例）	参加機関	備考
経産省	タンパク質機能解析・活用プロジェクト	H12-17	ヒトタンパク質を搭載したプロテインアレイの開発	産業技術総合研究所等	
	バイオ・IT融合機器開発プロジェクト	H14-17	遺伝子発現解析等に基づくデータベース構築と診断チップの開発	東レ	
			タンパク質分離のためのプロテインチップシステム	片桐学園 シャープ、凸版印刷 アステラス製薬	分離用プロテインチップ
			ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析自動統合システムの開発	凸版印刷	
			ECAチップを用いた遺伝子診断機器の自動化	TUM ジーン (現 凸版印刷)等	
	タンパク質相互作用解析ナノバイオチッププロジェクト	H15-17	抗体チップ、撒くタンパク質の相互作用解析用ウエルチップ	中外製薬 横河電機等	
	先進ナノバイオデバイスプロジェクト	H15-17	ハイスループットタンパク質解析チップ	東レ 名古屋大学	
	モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発	H17-21	細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発	アステラス製薬 エーザイ等	細胞アレイ
	バイオ診断ツール実用化開発	H18-20	個別化診断向けタンパク質発現プロファイル解析ツールの実用化開発	日本電気、MCBI 島津製作所	
全自動集積型カートリッジによる遺伝子診断システムと末梢血疾病コンテンツの実用化			横河電機 DNAチップ研究所	DNA マイクロアレイ	
前処理装置を搭載した高感度遺伝子多型検出用バイオチップシステムの開発			東レ	SNP 解析用	
個別化医療のためのパーソナルプロテインチップの開発			片桐学園、シャープ 凸版印刷	疾患関連タンパク質発現プロファイル解析	
染色体解析技術開発	H18-22	BACを用いた高精度全ゲノムアレイ技術開発	産業技術総合研究所 東京医科歯科大学 横河電機等	ゲノムアレイによる染色体異常の解析、診断への応用	
厚労省	トキシコゲノミクスプロジェクト	H14-18	(ヒト、ラット) 遺伝子発現解析用 DNA マイクロアレイ	国立医薬品食品衛生研究所、医薬基盤研究所製薬企業5社	化合物のヒト&ラット肝細胞毒性及び遺伝子発現情報解析用マイクロアレイ
	トキシコゲノミクスインフォマティクスプロジェクト	H19-23	(安全性バイオマーカー、ヒトへの外挿性向上、遺伝子発現解析バリデーション、ガイドライン)	医薬基盤研究所 医薬品食品衛生研究所 製薬企業13社	
文科省	ゲノム機能解析等の推進(ゲノムネットワークプロジェクト)	H16-20		理化学研究所等	
	個人の遺伝情報に応じた医療実現プロジェクト	H15-19	(SNP タイピング)	理化学研究所 東京大学医科学研究所等	バイオバンク整備 SNP 解析 疾患関連遺伝子
農水省	アグリ・ゲノム研究の総合的な推進	H17-19	QTL 遺伝子解析の推進	農業生物資源研究所	「イネ遺伝子全の解析ツール「イネ44K マイクロアレイ」開発

第3節 マイクロアレイの市場動向

**市場のほとんどが研究支援用途に係わる DNA マイクロアレイ
欧米では、ジェノタイピング、発現解析用のマイクロアレイが診断用に承認
海外先行メーカーが市場シェアのほとんどを抑えている**

マイクロアレイ関連技術で最も大きな市場を形成しているのは、AFFYMETRIX 社を代表とする DNA マイクロアレイである。主に基礎研究や創薬開発などの研究用途として、遺伝子配列解析、多型解析、発現解析などに用いられている。ROCHE 社と AFFYMETRIX 社の共同開発による薬物代謝酵素である P450 の多型を検出する AmpliChip CYP450 (AmpliChip は ROCHE MOLECULAR SYSTEMS 社の登録商標) が初の DNA マイクロアレイ型診断薬として欧州、米国で承認されて医療用途への道を拓いて後、2007 年にはオランダの AGENDIA 社の MammaPrint (AGENDIA 社の登録商標) が、遺伝子発現解析による乳がんの予後予測診断薬として FDA の承認、2008 年にはカナダの LUMINEX 社の呼吸器系ウイルス 12 項目を一度に検出する多項目型核酸検査が FDA の承認を受けている。

体外診断薬として承認されている DNA マイクロアレイの例は出てきているものの、まだ承認されたものは少なく、信頼性、操作性、精度、測定時間、価格などの点で課題も多く、マイクロアレイの市場は研究用途の DNA マイクロアレイを中心としたものになっている。

DNA マイクロアレイの市場規模推移を表-17、メーカーシェアを表-18 に示す。

表-17 DNA マイクロアレイの市場規模推移

	2005 (実績)	2006 (実績)	2007 (見込)	2008 (予測)	2009 (予測)	2010 (予測)
数量 (枚)	100,000	122,600	140,000	150,000	158,000	158,000
前年比	-	122.6%	114.2%	107.1%	105.3%	100.0%
金額 (百万円)	5,400	5,740	6,100	7,500	7,800	7,800
前年比	-	106.3%	106.3%	123.0%	104.0%	100.0%

(出典 2007 BioTechnology 関連市場実態調査、2007 富士経済)

表-18 DNA マイクロアレイのメーカーシェア

	数量ベース (枚)				金額ベース (百万円)			
	2006 (実績)		2007 (見込)		2006 (実績)		2007 (見込)	
	シェア	シェア	シェア	シェア	シェア	シェア	シェア	
A 社 (米国)	92,500	75.4%	107,000	76.4%	4,300	74.9%	4,600	75.4%
B 社 (米国)	10,000	8.2%	12,000	8.6%	600	10.5%	650	10.7%
C 社 (日本)	4,600	3.8%	5,000	3.6%	180	3.1%	200	3.3%
D 社 (米国)	2,200	1.8%	2,200	1.6%	110	1.9%	110	1.8%
その他	13,300	10.8%	13,800	9.9%	550	9.6%	540	8.9%
合計	122,600	100.0%	140,000	100.0%	5,740	100.0%	6,100	100.0%

(出典 2007 BioTechnology 関連市場実態調査、2007 富士経済)

海外の製品動向として、2008 年 11 月デュッセルドルフで開催された国際医療技術専門見本市 (MEDICA) におけるマイクロアレイ製品の出展状況を調べた。表-19 に出展企業 6 社の概要を示す。1~4 が DNA マイクロアレイ、5~6 がプロテインアレイ (抗原抗体反応) である。

表-19 MEDICA に出展されたマイクロアレイ製品

No	企業名	マイクロアレイ関連製品
1	CHIPRON GMBH (ドイツ)	DNA マイクロアレイ、8 アレイ/チップ、48 テスト/チップ 食肉等の分析、微生物、カビ、ウイルス (デング熱、HPV タイピング)
2	PROGENIKA BIOPHARMA SA (スペイン)	LIP0chip (PROGENIKA Biopharma の登録商標)、家族性 高コレステロール血症診断用チップ: CE-mark 取得
3	TECHNOGENETICS (イタリア)	CGH アレイ
4	GENRWAVE (フランス)	DNA マイクロアレイ用レーザースキャナー
5	GENESIS DIAGNOSTICS (イギリス)	GENARRAYT (GENESIS DIAGNOSTICS の登録商標) MICROARRAY: 200 以上の食物のアレルギー検査用マイクロアレイ
6	RANDOX LAB. (イギリス)	抗体マイクロアレイ (5x5 スポット)、全自動大型免疫診断システム

測定法としての信頼性を担保した FDA の MAQC- プロジェクト
MAQC- では、臨床及び毒性試験の可能性と限界を検討
日本では、遺伝子検査に係わる検体取扱い方法のマニュアル化を実施

2006年に終了した MAQC- の結果からマイクロアレイ技術が遺伝子発現型の違いを検出する測定法としての信頼性は担保されたが、病気の診断や予後の予測、また発現プロファイルによる個別化医療など、臨床への応用技術としての信頼性に対しては課題が残された。このようなマイクロアレイの実用的な応用に関する能力と限界を調べることが必要であるとして、MAQCの活動は引き続き継続して行われることとなった（MAQC- ）。

MAQC- の目的は、マイクロアレイを使って生体試料を分析し、マイクロアレイを用いた臨床及び毒性試験データの分析の可能性と限界をこれまでより良く理解し、最終的には予測モデルまたは classifier の開発を行い、これをバリデートして、遺伝子検査の結果が個人の医療の予測に使えるようにまとめ上げることである。このために数多くのデータに統計解析手法を適用して、予測モデルまたは classifier を確立するよう多くの試みを行うこととなった。参加者は、まずマイクロアレイを多面的に検討するために設立された Clinical WG、Toxicogenomics WG、MAQC Titrations WG、Regulatory Biostatistics WG の4 Working Group (WG) に属して活動を開始した。2007年5月にはゲノム情報と発現情報を総合して検討するとして Genome-Wide Association WG が追加された。

Clinical WG が検討する臨床データは、乳がん(4施設)、多発性骨髄腫(4施設)、急性リンパ性白血病(2施設)、神経芽細胞腫(1施設)の4つのがん種が特に prospective performance の観点から詳細に検討することが重要と判断され、米国及び欧州の施設からのデータの提供を受けた。Clinical WG ではこれらのデータを検討し、その結果を比較することで、臨床上有効な予測モデルまたは classifier を開発することを目的とし、さらに、サンプルの採集の仕方などの手順の標準化も検討の対象とした（表-20）。

表-20 当初の検討対象となった臨床データ⁽¹⁾

がん	提供者	臨床応用	検体数	追加検体
乳がん	MD ANDERSON CANCER CENTER	Treatment outcome (subtype classification)	133	有
	JULES BODER INST	Prognosis Treatment outcome	198+61	有
多発性骨髄腫	UNIVERSITY OF ARKANSAS	Subtype classification; Prognosis; Treatment outcome	565	有
	MILLENNIUM PHARMACEUTICALS	Subtype classification; Treatment outcome; (Prognosis)	264	
	UNIVERSITY OF HEIDELBERG	Prognosis (Subtype classification)	112	有
	UNIVERSITY OF MILAN	Subclass classification	102	有
神経芽細胞腫	UNIVERSITY OF COLOGNE	Prognosis	251	有

(1): MAQC- Research Plan (March 22, 2007)

Toxicogenomics WG は肺がん(マウス)、肝がん(ラット)及びネクロシス(ラット)に関わるトキシコゲノミクスのデータの提供を受け検討された(表-21)。このWGの目的は遺伝子発現データから genomic signature を見出すための動物をモデルにして個別の化合物の毒性予測の方法を開発し、新薬開発において新規な化合物の毒性データ収集に有効な手法として開発することである。

表-21 当初の検討対象となったトキシコゲノミクスデータ⁽¹⁾

発がん性	提供者	応用	化学品の数
肝臓がん	ICONIX	Non-genotoxic hepatocarcinogenicity	147
	EPA	同上	
肺がん	Hammer	Non-genotoxic chemical Induced hepatocarcinogenicity	13+5
肝臓がん	ICONIX	Liver toxicity	22
	EPA	同上	19
	NIEHS/Cogenics	同上	8
	同上	Acetaminophen treatment	1
腎臓がん	ICONIX	Kidney toxicity	75
その他	MASS GENERAL H	Estrogenicity	6

Titration WG は MAQC-I で検討に使用した A、B、C、D の 4 種のサンプルを利用したデータを利用して、classifier のパフォーマンスを評価するための対象となるいわば Positive Control を提供することが目的で、AFFYMETRIX 社、GE HEALTHCARE 社、ILLUMINA 社がデータを提供した。

Regulatory Biostatistics WG の仕事は、これまでに報告された数多くのマイクロアレイを利用した遺伝子発現データに基づく、予測モデルと classifier データを調べて、より一般的に使われている手法を MAQC-II のデータ解析参加者に提供することである。この際重要な判断基準は、測定法としては必須の条件である Prediction accuracy、Robustness、そして Mechanic Relevance であるとしている。

Genome Wide Association WG (GWAWG) は遺伝子発現のデータではなく、ジェノタイピングのデータから最適予測モデルの検討を行うことを目的として 2007 年 5 月に設立されたが、これは FDA の Voluntary Exploratory Data Submission (VXDS、新薬の承認申請時に任意であるが遺伝子関連の検討データを提出することを規定したプログラム) との相乗効果があることから GWAWG から VXDS の担当にデータを提供し解析を依頼することも行った。

予測モデルと classifier のデータの解析に米国及び海外の研究機関 36 施設が参加した。FDA 所属の研究機関、米国の大学、企業及び海外の研究機関等で、主なものは表-22 にまとめた。近いうちに MAQC- I の活動報告書はまとめられ、最終的に個別の医療の実現のために最も適したデータ解析法を Data Analysis Protocol (DAP) に取りまとめることとされている。

表-22 データの解析に参加した機関⁽²⁾

分類	研究機関
米国政府機関	FDA/CENTER FOR DEVICE AND RADIOLOGICAL HEALTH, NATIONAL CENTER FOR TOXICOLOGICAL RESEARCH, EPA, NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCE
米国大学	CORNELL, NORTHWESTERN, UNIV. OF ILLINOIS, PRINCETON, JOHNS HOPKINS, GEORGIA INST. OF TECHNOLOGY, EMORY, SOUTH DAKOTA, UNIV. OF ARKANSAS, UNIV. OF SOUTHERN MISSISSIPPI, UNIV. OF KANSAS
米国企業	GENECO INC., SYSTEMS ANALYSIS, SAS INSTITUTE, SUPER ARRAY BIOSCIENCE, ABBOTT LAB,
海外	CHINESE ACADEMY OF SCIENCE, TSINGUA UNIV. (中国) CENTRO DE INVESTIGACION PRINCIPLE FELIPE (スペイン) GERMAN CANCER RESEARCH CENTER (ドイツ) SWISS INSTITUTE OF INFORMATICS (スイス) SHEROMICS (フィンランド)

(2): Summary of the 8th MAQC Project Meeting (March 24~26, 2008)

日本では、経済産業省の委託を受けて日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) が遺伝子関連検査標準化専門委員会 (委員長渡辺清明 国際医療福祉大学教授) を設置し、「遺伝子関連検査現状マップ」、「検体品質管理マニュアル」の作成を行っている。

第5章 まとめ

技術区分別及び注目研究開発テーマならびに注目技術別に、特許出願における日本の出願件数比率から日本の技術水準を評価し、2003年～2004年の出願件数と、1999年～2000年の出願件数の比較から現在の出願動向を判定した。まとめを表-23に示す。

表-23 特許出願からみた日本の技術水準と出願動向

分類	要素	概要	日本の技術水準	日本勢の出願動向	日米欧中韓の出願動向
全体	総合	米国がリードしてきた技術であるが、2001年をピークに出願件数が減少し、代わって日本が優位な状況で推移している。三種コア出願では米国が優位である。近年、日本の出願も増えているが、自国のみへの出願が67%を占めている。発明の課題では、特異性改善、再現性・精度、所用時間短縮、応用（基礎研究、医学・医療）が多い。	A	→	→
ファブリケーション（アレイ/チップ）	総合	全出願の45%がファブリケーションに関する出願である。米国主導で発展してきたが、2001年以降は日本が優位に推移している。米欧ともに2001年をピークに減少傾向である。アレイのタイプは平板が多いが、米国のビーズ、日本のファイバー、電子デバイスが特徴的である。プローブの種類では、核酸、タンパク質が多いが、日本は糖鎖、米国は細胞、欧州は低分子化合物が多い特徴がある。	A	→	→
反応	総合	全出願の8%が反応に関する出願である。2001年以降日本が優位で推移している。日本の出願が41.5%と1位である。	A	↗	↗
検出	総合	全出願の15%が検出に関する出願である。米国は1999年をピークに減少傾向であり、日本は2001年以降1位で推移している。検出原理は光学的が最も多いが、日本は電気的、欧州は質量分析も多い。検出対象はDNAが最も多いが、米欧ではRNAも多い。日本の糖鎖、米欧のエピジェネティクスが特徴的である。	A	→	→
情報処理	総合	全出願の6%が情報処理に関する出願である。米国は2000年をピークに減少傾向であり、2003年以降日本が優位に推移している。いずれの技術でも米国が圧倒的に優位である。日欧で比較すると、インフォマティクス、画像処理ソフトは日本、診断アルゴリズム、プローブ設計ソフト、データベースでは欧州が優位である。	B	→	→
アプリケーション	総合	全出願の23%がアプリケーションに関する出願である。2001年に出願ピークを示すが、米国優位で推移している。日本は14%で3位であるが、中韓が出願を増やしている。	C	→	→
	解析	米欧では発現解析が最も多いが、日本はターゲット分子の検出が1位である。コピー数多型、miRNA、エピジェネティクスなど新規な解析手法は米国が優位である。	B	→	→
	基礎研究	疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子がいずれの国でも1位である。米国は日欧に対して、どの項目でも大きくリードしている。2003年以降は日本の出願が1位で推移している。	B	→	→
	医学・医療	診断がいずれの国でも1位である。テーラーメイド医療、創薬、薬剤感受性、予防、予後などの項目で米国が他国を大きくリードしている。2004年以降は日本の出願が1位で推移している。	B	→	→
その他（トータルシステム・キット）	総合	全出願の3%がその他に関する出願である。2001年以降日本が1位で推移している。日本の出願が44%で1位である。	A	→	→
注目研究開発テーマ	新規な構造のアレイ/チップ	日本が優位な出願である。2001年以降米国は減少傾向である。日本は2001年以降出願を増やして1位で推移している。ただし、日本の海外への出願件数は少ない。	A	→	→
	DNAマイクロアレイを用いた新しい解析	米国が優位で推移し、日本は欧州に次いで3位である。日本は17%と非常に少ない。2003年までの三種コア出願比率は比較的高かったが2004年以降は0件である。	C	→	→
	疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子	2001年までは米国が圧倒的に優位で推移していたが、以降は日米で拮抗している。	B	→	→
	タンパク質相互作用	米国優位で推移していたが、2002年以降は日本が1位で推移している。日本の三種コア出願比率は低い。	A	→	→
注目技術	糖鎖	2001年以降日本が1位で推移し、特に2003年に大きく出願件数を増やし、他国を大きくリードしている。	A	↗	↗
	ダイナミックレンジ	米国優位で推移している。日本の出願は2位であるがわずかに18%である。	C	↗	→
	自動化・簡便化	2001年以降は日本が優位で推移している。特に近年は日本が他国を大きくリードしている。	A	↗	→
	小型化	2001年以降は日本が優位で推移している。特に近年は日本が他国を大きくリードしている。	A	↗	→

注：判定基準を以下に示す。いずれも日米欧中韓への出願を基に評価した。

- 日本の技術水準：出願人国籍別出願件数比率において、日本国籍出願人が、
S：出願件数比率70%以上の場合
A：出願件数比率が1位または、2位以下でも1位の80%以上の出願件数である場合
B：出願件数比率が2位または、3位以下でも1位の50%以上の出願件数である場合
C：上記S～Bに当てはまらない場合

- 出願動向：2003年～2004年の出願件数と1999年～2000年の出願件数の比率を基に矢印の向きで動向を示す。

提言 1

新しいアレイの開発では健闘している我が国であるが、研究支援領域では海外製品がデファクトスタンダード化し、大きく後れをとっている。したがって、今後の市場の立ち上がりが期待される応用産業における実用性を重視した開発に重点を置くことが望ましい。

マイクロアレイが創出されて以来、米国籍出願人がリードしてきた本技術分野の特許出願であるが、2001年をピークに米国の出願は減少傾向を示し、近年は米国に代わって日本の出願人による出願が他国をリードする状況で推移している¹⁾。

市場の動向をみると、現在のマイクロアレイ市場のほとんどが研究支援用途であり、当初期待されたような医学・医療、食品・農業、環境といった実産業への応用は未だに極めて不十分な状態で推移している²⁾。また、研究支援用途では、製品開発で先行した海外企業の製品が占める市場シェアは非常に大きく³⁾、既にデファクトスタンダード化しており、従来の研究支援用途市場に新たなフォーマットのマイクロアレイが参入することは難しい。

一方、技術区分別にみると、日本の出願はファブリケーション（アレイ/チップ）に分類される出願の比率が高く⁴⁾、また、自動化・簡便化、小型化といった実用化に重要な課題に対する出願における競争力も高い⁵⁾ことから、日本の強みであるこうした技術を活用し、未だに十分な市場が形成されていない応用産業に適したマイクロアレイの開発に注力し、マイクロアレイ関連技術の研究成果を産業に役立てるような開発を進めるべきであろう。

医学・医療、食品・農業、環境など産業により求められる仕様は異なり、要求される精度や感度などの性能面だけでなく、適用される試料の種類や前処理方法、自動化の必要性など操作面でも対象毎に要求されることが異なる。特に医療用途では精度、食品・農業用途では生産物の価格との関係で検査に求められるコストの制約が大きい。それぞれの産業におけるニーズを踏まえて、日本の得意な工学的技術、ナノテクノロジー、製造技術を活用することにより、各産業分野におけるマイクロアレイ製品を世界に先駆けて開発し、世界市場の確保を達成することが期待される。

提言 2

今後最も注力すべき市場開拓において、遺伝子・タンパク質等に係る基礎研究は非常に重要であり、医学・医療、食品・農業、環境等のそれぞれの分野で価値ある遺伝子・タンパク質の発見と検証を積極的に進め、医薬農工理などの多くの分野の融合的技術開発が重要である。

1枚のアレイに数万～百万種類のプローブを搭載させた高密度マイクロアレイや、血液などの生体試料から検出対象分子の抽出機構や核酸増幅機能も備えた自動化システムなども開発されており、計測のフォーマット自体の完成度は高い。マイクロアレイが種々の応用産業で実用的に用いられるためには、それぞれの産業において有用性・信頼性の高いコンテンツの開発が不可欠である。

コンテンツの有用性の検証等で、大学・研究機関は欠く事ができない重要な役割を担っており⁶⁾、企業が有するアレイ化技術と効率的に融合することにより大学・研究機関における基礎研究の成果をスムーズに実用化することが求められる。

日本は、技術区分別特許出願件数では、アプリケーションに相当する出願の比率が他国に比べて低く⁷⁾、今後の市場開発にキーとなるコンテンツ開発に後れを取っている状況である。しかしながら、論文発表動向では、アプリケーションにおける研究機関、研究者ランキングで上位に位置する日本の研究機関、研究者は比較的多く存在する⁸⁾ことから、我が国はレベルの高い研究開発に限られた拠点となる研究機関で集中的に行われている状況がうかがえる。例えば医学・医療への応用では、臨床上重要な診断遺伝子（疾患関連遺伝子・薬剤応答遺伝子）を特許化することは非常に重要であり、世界的に急速に始まりつつある。食品・農業分野への応用では、植物、動物等の形質関連遺伝子なども同様に、特許化が求められる。このようにコンテンツの有用性・信頼性を確立する研究開発と同時に、確実に知的財産化することにより、応用産業でマイクロアレイを実用化した際に世界市場の確保が可能となる。コンテンツの知的財産化においては、数十～数千種類ものプローブを搭載することが想定されるマイクロアレイ製品の場合、過去に論文等で報告された経緯のあるプローブの扱いや他者が権利を有するプローブのライセンスなど知財戦略を十分に考慮した上で取り組まなければならないことも多い。

他国の状況を見ると中国は出願件数の半数以上がアプリケーションに分類されるものであり、米国、欧州でもアプリケーションの比率はかなり高い⁷⁾。装置化、システム化といった日本が得意な分野の技術力を十分に発揮するためにも、コンテンツに関して保有する知財を充実しておく必要があるであろう。日本全体でのパテントプール化なども考えられる。

米国ではオバマ大統領がイリノイ州上院議員時代の2006年に“Genomics and Personalized Medicine Act”を提案している⁹⁾ことから、今後米国はこの方向に強く推進される可能性がある。さらに米国FDAではファーマコゲノミクスに有用なバイオマーカーに関するリストが提示されており、バイオマーカーの数も着実に増えている¹⁰⁾状況にある。個別化医療、ファーマコゲノミクスに関する積極的な国の関与もこれからの医療として期待される個別化医療の発展には重要になるであろう。

提言3

マイクロアレイは様々な技術が融合して成立する製品である。構成するすべての要素技術のバランスの取れた開発が求められる。関連技術領域を効果的に融合し、世界に通用する日本独自の製品開発を進めるべきである。

近年、日本はファブリケーション（アレイ/チップ）など装置に関連する技術項目で他国を大きくリードしている¹¹⁾。出願人ランキングでも多くの日本企業が上位に位置するが、ほとんどが装置・製造関連企業である¹²⁾。

論文では、ファブリケーション（アレイ/チップ）、アプリケーション、情報処理では日本の研究機関、研究者も上位にいるが、反応、検出など装置関連領域で日本の研究機関、研究者が存在感を示せていない¹³⁾。

マイクロアレイは装置・機械から、IT、バイオまで幅広い技術要素から成り立つ製品であるが、日本の研究開発は技術区分別にみると、上位にランクされる企業、大学、研究機関が多く存在する層の厚い技術区分と、海外の機関が上位を独占する層の薄い技術区分があるなど偏りがみられ、バランスの取れた状態にあるとはいえない。

プローブ分子や情報処理といったソフト面でのアカデミアの力と、アレイ/チップ、反応、検出といったハード面での企業の力をバランスよく発展させて、トータルとしてユニークなマイクロアレイ製品を創製し世界市場に臨むことが求められる。国家プロジェクトなどによるコンソーシアム化など、幅広い知見を集約し融合技術的な製品を実用化のレベルにまで研究開発を推進できる体制を創り上げることが必要であろう。

提言 4

米国を中心に標準化が進められている。我が国でも独自の観点でより実効性のある方策が検討されている。積極的に世界スタンダードを目指した開発に貢献し、国際的標準化に我が国の知見を盛り込む方策を進めることが重要である。

FDA が中心となった MAQC プロジェクトなど、米国がいち早く標準化を手がけ、多くの主要なマイクロアレイ関連企業の参加を得てフェーズを進めている状況である。こうした活動を通じて、ますます海外製品のデファクトスタンダード化が進んでいく¹⁴⁾。

日本では、遺伝子検査における検体管理に関する日本独自の観点で実用性に軸足を置いた標準化を検討し¹⁵⁾、世界でも進んだ知見を揃えている。マイクロアレイに限らず国内だけを目指した製品が存続することは難しいと考えられ、如何にして日本の知見で世界をリードする体制を組めるかということが将来に大きく影響する。標準化において、特に検体品質管理マニュアルの作成という実用面で世界をリードできる成果をあげていることから、我が国の製品が世界に進出する大きな足がかりになると期待できる。

提言 5

日本が得意とする分野である糖鎖では、マイクロアレイにおいても優位性が示された。疾患における糖鎖異常の解明が進められていることから、今後の発展が期待できる。こうした得意な分野・領域をさらに重点的に強化することが望ましい。

糖鎖関連技術は日本が優位で研究を進めていたが、一時期米国に特許出願件数で抜かれ、近年再び日本が優位性を示すようになった技術項目である¹⁶⁾。本調査期間と重ねるとマイクロアレイ技術の創成期は糖鎖において上記の米国が優位であった時期と重なるため、糖鎖マイクロアレイにおいても米国優位で始まったが、近年は日本が他国を大きくリードする状況になっている¹⁷⁾。

糖鎖の機能解明と、疾患における糖鎖異常の解明が積極的に進められている¹⁸⁾。過去の糖鎖研究の成果が現在活かされ、マイクロアレイ関連技術においても成果として表れてきており、今後の発展が期待できる分野である。

しかしながら、特にアプリケーションでは日本が世界をリードしている技術は少なく、エピジェネティクス、miRNA、ChIP-Chip、アレイ CGH など DNA マイクロアレイを用いた新しい解析でも日本は米国、欧州に後れを取っている¹⁹⁾。

糖鎖研究で成功したような先見性を持った研究開発を行い、日本が得意な領域を広げることによりマイクロアレイの応用産業で日本の技術力を発揮できる機会の拡大につなげることが重要である。

提言 6

世界市場を目指した製品の開発を行うためには、特許出願において世界を意識した戦略が必要である。そのためには、知財戦略の視点を持って研究開発が行える人材や、研究開発における専門性を理解し、研究開発の初期段階から知財戦略を構築することができる人材などの育成をさらに充実させるべく支援する体制が必要である。

特許出願動向から、我が国の出願は自国のみ出願が多く、三極コア出願などの世界展開を視野に入れた出願が非常に少ないという特徴が明らかである²⁰⁾。海外出願に対する障壁（言語の問題、出願費用）に加え、専門的内容を理解して研究者をサポートできる知財人材や、知財戦略を見据えた研究開発を行える研究人材などが不足し、また、こうした人材を育成する体制も十分ではないという現状の問題も影響していると考えられる。

研究開発段階で、技術的側面はもちろんのこと、社会・経済に与えるインパクトを見積もり、さらに知財の視点で研究開発を捉えることができる人材の育成・充実が研究開発サイドには求められる。研究者自身で特許動向調査や特許マップ等を活用できるようになることが重要である。一方、知財担当サイドには研究者の意図を正確に特許出願に結びつけるだけでなく、知財戦略構築にも携われる技術的能力をもった知財担当者の育成も重要な課題である。例えば理系の博士号を持った弁護士など、米国ではダブルメジャーといわれる二つの専門性を有する人材を育成する機会が多いのでわが国においても、知財と生命工学の二つの専攻を学ぶダブルメジャーなど、人材育成におけるさらなる充実が期待される。

- 1) 第2章第1節 図-2
- 2) 第4章第3節
- 3) 第4章第3節 表-18
- 4) 第2章第2節 図-8
- 5) 第2章第4節5 図-33、図-34
- 6) 21頁コラム
- 7) 第2章第2節 図-8
- 8) 第3章第3節 表-13、第3章第4節 表-14
- 9) http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=109_cong_bills&docid=f:s3822is.txt.pdf
- 10) http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm
- 11) 第2章第2節 図-8、第2章第4節1 図-22
- 12) 第2章第3節 表-4、表-5、第2章第4節1 表-7
- 13) 第3章第3節 表-13
- 14) 第4章第3節、第4節
- 15) 第4章第4節
- 16) 第2章第4節5.(1) 図-30
- 17) 第2章第4節5.(1) 図-31
- 18) 実験医学増刊 vol.25 No.17 2714-2769 (2007)
<http://www.glycocoe.med.osaka-u.ac.jp/coe21/>
<http://www.riken.jp/r-world/research/lab/frontier-rs/sys-gly/dise/index.html>
など
- 19) 第2章第2節5、第2章第4節2
- 20) 第2章第1節 図-3、図-4、図-5

注：欧州の定義について

欧州への出願については、欧州特許条約(EPC)加盟国の内、データベース WPIINDEX(STN International : American Chemical Societyの登録商標)の収録対象国である20ヶ国(オーストリア(AT)、ベルギー(BE)、スイス(CH)、ドイツ(DE)、デンマーク(DK)、スペイン(ES)、フィンランド(FI)、フランス(FR)、イギリス(GB)、アイルランド(IE)、イタリア(IT)、ルクセンブルグ(LU)、オランダ(NL)、ノルウェー(NO)、ポルトガル(PT)、スウェーデン(SE)、チェコ(CZ)、ハンガリー(HU)、ルーマニア(RO)、スロヴァキア(SK))と欧州特許庁(EP)の合計21ヶ国(機関)への出願を対象としている。

出願人国籍及び研究者所属機関国籍における欧州国籍の定義は、欧州特許条約(EPC)加盟国の34ヶ国(オーストリア(AT)、ベルギー(BE)、ブルガリア(BG)、スイス(CH)、キプロス(CY)、チェコ(CZ)、ドイツ(DE)、デンマーク(DK)、エストニア(EE)、スペイン(ES)、フィンランド(FI)、フランス(FR)、イギリス(GB)、ギリシャ(GR)、クロアチア(HR)、ハンガリー(HU)、アイルランド(IE)、アイスランド(IS)、イタリア(IT)、リヒテンシュタイン(LI)、リトアニア(LT)、ルクセンブルグ(LU)、ラトビア(LV)、モナコ(MC)、マルタ(MT)、オランダ(NL)、ノルウェー(NO)、ポーランド(PL)、ポルトガル(PT)、ルーマニア(RO)、スウェーデン(SE)、スロヴェニア(SI)、スロヴァキア(SK)、トルコ(TR))とした。