

平成31年（行ケ）第10010号 審決取消請求事件

「配列操作のための系、方法および最適化ガイド組成物のエンジニアリング」事件

令和2年2月25日判決

みなとみらい特許事務所
特許・意匠グループ
化学・バイオチーム

M.W

事案の概要

特許出願人

ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド
マサチューセッツ・インスティテュート・オブ・テクノロジー
プレジデントアンドフェローズオブハーバードカレッジ

- 平成28年6月14日 特願2016-117740
「配列操作のための系、方法および最適化ガイド組成物のエンジニアリング」
(特願2015-547573 (優先権主張：平成24年12月12日, 米国) の分割)
- 平成29年4月28日 拒絶査定
- 平成29年9月15日 拒絶査定不服審判請求
- 平成30年9月14日 審判請求棄却審決
- 平成31年1月29日 審決取消訴訟提起

本件判決：原告の請求を棄却（特許出願人敗訴）

事案の概要

審決の結果

1. 引用例1に記載された引用発明1と同一であるため、29条の2に該当する。
2. 引用例2に記載された引用発明2、及び本願優先日前の周知技術に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであり、29条2項に該当する。

引用例1 : PCT/US2013/073307号 (国際公開第2014/089290号。出願日: 2013年12月5日 (優先権主張: 2012年12月6日), 公開日: 2014年6月12日。甲1の1)

引用例2 : “A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity” (Science, Aug 2012, Vol.337, p.816-821。甲2の1) 及び “Supplementary Materials” (甲2の2) (オンラインによる公開: 2012年6月28日)

本判決では、上記のうち理由1 (29条の2) のみについて言及された。

本願発明と引用発明 1

	本願発明	引用発明1	
A	エンジニアリングされた、天然に存在しないクラスター化等間隔短鎖回分リピート (CRISPR) - CRISPR関連 (Cas) (CRISPR-Cas) ベクター系であって、	天然に存在する I I 型 CRISPR / Cas システム由来の Cas 9 タンパク質に、核局在化シグナルを含むなどの改変を行い、エンジニアリングされた、天然に存在しない Cas 9 タンパク質を用いる	
B-a	a) ガイド配列, tracrRNA 及び tracrメイト配列を含む CRISPR-Cas 系ポリヌクレオチド配列をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合している第 1 の調節エレメントであって、前記ガイド配列が、真核細胞中のポリヌクレオチド遺伝子座中の 1 つ以上の標的配列にハイブリダイズする、第 1 の調節エレメント、	真核細胞中の染色体配列中の標的部位に相補的である 5' 末端における第一の領域、ステムループ構造を形成する第二の内部領域、及び本質的に一本鎖のままである第三の 3' 領域を含む少なくとも 1 つのガイド RNA をコードする DNA に操作可能に連結されたプロモーター調節配列を含むベクター	一致
B-b	b) I I 型 Cas 9 タンパク質をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合している第 2 の調節エレメント、	少なくとも 1 つの核局在化シグナルを含む少なくとも 1 つの I I 型 Cas 9 タンパク質をコードする核酸に操作可能に連結されたプロモーター調節配列を含むベクター	
B-c	c) 組換えテンプレート = 標的配列を含むターゲティングされる遺伝子座中への組換えに使用することができる配列またはテンプレート	少なくとも 1 つのドナーポリヌクレオチドを含むベクター	
C	を含む 1 つ以上のベクターを含み、	を含む 1 つ以上のベクター	
D	成分 (a) , (b) 及び (c) が、前記系の同じ又は異なるベクター上に位置し、	異なるベクターとする態様のほかに、同じベクターとする態様も記載されている	
E	前記系が、前記 Cas 9 タンパク質をコードする前記ヌクレオチド配列とともに発現される 1 つ以上の核局在化シグナル (複数の場合もあり) (NLS (複数の場合もあり)) をさらに含み、	B-b と同様	
F	それによって、前記ガイド配列が、真核細胞中の前記 1 つ以上のポリヌクレオチド遺伝子座を標的とし、前記 Cas 9 タンパク質が、前記 1 つ以上のポリヌクレオチド遺伝子座を開裂し、それによって、前記 1 つ以上のポリヌクレオチド遺伝子座の配列が、改変される、	前記ガイド RNA が、I I 型 Cas 9 タンパク質を真核細胞中の染色体配列中の標的部位へ誘導し、そこで該 I I 型 Cas 9 タンパク質が、該標的部位にて染色体 DNA 二本鎖の切断を誘導し、該二本鎖の切断が、染色体配列が修飾されるように DNA 修復過程により修復される	争点
G	CRISPR-Cas ベクター系。	ベクター系	

事案の概要

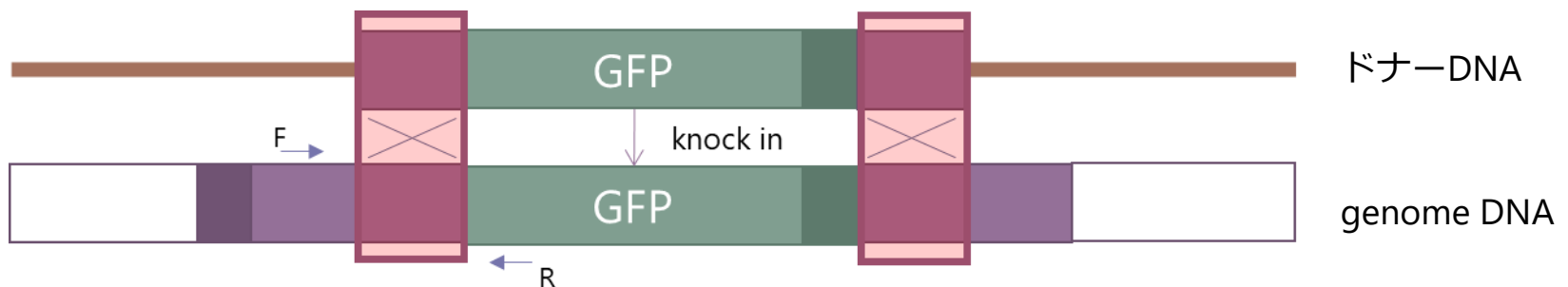
- Cas 9 タンパク質導入方法
(D) タンパク質をコードする DNA をベクターの一部にして導入
- ガイド RNA を導入する方法
U 6 - キメラ RNA プラスミド DNA を用いる

(実施例4) 蛍光活性化細胞選別 (FACS)

GFP タンパク質が発する蛍光が測定される

→ 標的配列にドナー配列 (GFP 遺伝子等) が組み込まれているといえる

(実施例5) PCRによる knock in のチェック



事案の概要

表7. トランスフェクション処理

処理	修飾されたCas9	ガイドRNA	ドナー配列
A	アンチリバーシキャップアナログを用いて転写されたCas9 mRNA (10 μg)。	ブレアニーリングされたcrRNA-tracrRNAの二本鎖 (0.3 nmol)	AAVS1-GFPプラスミドDNA (10 μg)
B	アンチリバーシキャップアナログを用いて転写されたCas9 mRNA (10 μg)。	キメラRNA (0.3 nmol)	AAVS1-GFPプラスミドDNA (10 μg)
C	転写後キャッピング反応によりキャップ構造を付加されたCas9 mRNA (10 μg)。	キメラRNA (0.3 nmol)	AAVS1-GFPプラスミドDNA (10 μg)
D	Cas9プラスミドDNA (10 μg)	U6-キメラRNAプラスミドDNA (5 μg)	AAVS1-GFPプラスミドDNA (10 μg)
E	なし	なし	AAVS1-GFPプラスミドDNA (10 μg)
F	なし	なし	なし

実施例4
GFP蛍光

3.30%

3.30%

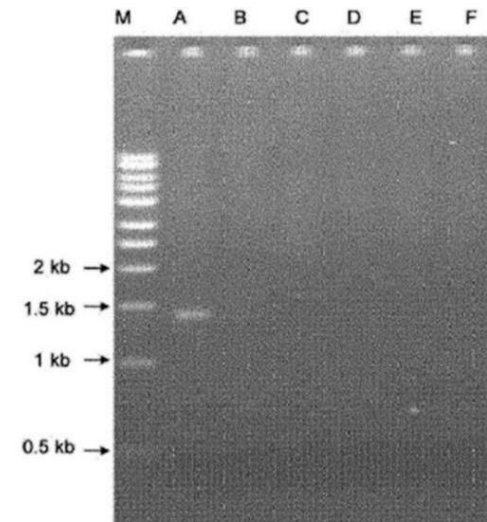
4.52%

7.47%

1.92%

0.159%

実施例5
PCR結果



特許出願人の主張

標的部位において組換えが生じたことを実験データによって示していない。

(理由)

- 実施例4の蛍光活性化細胞選別(FACS)実験の処理Dの蛍光は、細胞の死による自家蛍光とGFPの自家蛍光を区別することができず、組換えがされたか否かや、組換えが標的部位でされたか否かを判断することができない。
- 実施例5のPCR実験は、処理Dで標的部位の編集がされていないことを示しており、処理Dの蛍光が標的部位の遺伝子編集によるものでないことを裏付ける。

以下の理由により、特許法29条の2の後願排除効を有しているとはいえない

- ① 引用発明1には、本願発明の機能（**構成要件F**：「ガイドRNAが、I I型Cas9タンパク質を真核細胞中の染色体配列中の標的部位へ誘導し、そこで該I I型Cas9タンパク質が、該標的部位にて染色体DNA二本鎖の切断を誘導し、該二本鎖の切断が、染色体配列が修飾されるようにDNA修復過程により修復されること」）が含まれていないから、本願発明と引用発明1が実質的に同一であるとはいえない
- ② 引用例1に開示された系は、本願発明の課題を解決することができないものである

裁判所の判断

①（実質同一の否定）に対して

- 引用例 1 の実施例 4 には、実施例 1～3 に記載された各ベクターを含むベクター系が、真核細胞中の標的配列を開裂し、当該標的配列の改変を行う機能を備えていることが実験例をもって開示されている。
- 実施例 5 の処理 D においては、ガイド RNA や標的配列などの違いにより、ゲノム改変効率が不足していた結果として、所定のゲル上のバンドが検出されなかった可能性も否定できない。よって、実施例 5 の処理 D の結果があるからといって、引用発明 1 のベクター系が、標的配列にドナー配列（GFP 遺伝子など）を組み込む機能を有することは否定されない。

引用例 1 には、本願発明の構成要件 F が、**形式的な記載だけでなく、実体を伴って記載されていたというべきであり**、引用発明 1 のベクター系も、上記機能を含むものとして開示されていると理解することができる。

裁判所の判断

② (本願発明の課題を解決することができない) に対して

特許法29条の2は、特許出願に係る発明が、当該特許出願の日前の他の特許出願又は実用新案登録出願であって、当該特許出願後に特許掲載公報、実用新案掲載公報の発行がされたものの願書に最初に添付した明細書又は図面（以下「先願明細書等」という。）に記載された発明又は考案と同一であるときは、その発明について特許を受けることができないと規定する。

・・・中略・・・同条にいう先願明細書等に記載された「発明」とは、先願明細書等に記載されている事項及び記載されているに等しい事項から把握される発明をいい、記載されているに等しい事項とは、出願時における技術常識を参酌することにより、記載されている事項から導き出せるものをいうものと解される。したがって、特に先願明細書等に記載がなくても、先願発明を理解するに当たって、当業者の有する技術常識を参酌して先願の発明を認定することができる一方、**抽象的であり、あるいは当業者の有する技術常識を参酌してもなお技術内容の開示が不十分であるような発明**は、ここでいう「発明」には該当せず、同条の定める後願を排除する効果を有しない。そして、ここで求められる技術内容の開示の程度は、当業者が、先願発明がそこに示されていること及びそれが実施可能であることを理解し得る程度に記載されていれば足りるというべきである。

裁判所の判断

②に対して（本願発明の課題を解決することができない）

- 各ベクターを製造する方法が詳細に記載されており、実施例4には、ドナー配列（GFP遺伝子）が標的配列又はその近傍に組み込まれていることを確認するための具体的な試験方法も明記されている。
- 実施例4の実験結果から、核局在化シグナルを含むRNA誘導型エンドヌクレアーゼ、ガイドRNA、ドナーポリヌクレオチドの組合せが、真核細胞に組み込まれ、標的部位にて二本鎖の切断及び修復が生じていると理解することができる。

引用例1には、当業者が、先願発明がそこに示されていること及びそれが実施可能であることを理解し得る程度の記載があるといえる。

まとめ

- 本判決は、特許法29条の2における「発明」は、当業者が実施可能であることを理解し得る程度に技術内容が開示されていれば足りることを判示したものである。
- 本判決の通り、引用発明 1 は本願発明と構成要件を対比できる程度に開示され、構成要件が充足され得ることが明細書中で明確に示されている。よって、技術的思想である発明が十分に開示されているといえることから、本判決は妥当なものと思料する。