

リサーチツールのライセンス

License of Research Tools

高田 仁*

1. はじめに

日本において大学の技術移転が奨励され始めたのは、1998年の大学等技術移転促進法の施行に遡る。それ以来、既に23のTLO (Technology Licensing Organization=技術移転機関) が設立された。筆者が所属するCASTIは、1998年にいち早く政府の承認を受け活動を開始しているが、そのなかでバイオ分野のリサーチツールの発明案件を取り扱う機会も多い。

リサーチツールのライセンスは、古くはかの有名なコーエン・ボイヤーの遺伝子組換え特許に遡る。また、近年では、1999年12月にリサーチツールやマテリアルなどバイオの研究資源の取り扱いに関するNIHガイドラインが制定され、改めて議論を呼んでいる話題でもある。

では、大学のTLOは、このようなリサーチツールを一体どのようなポリシーや戦略に基づいて産業界へ移転すべきであろうか？ リサーチツールは、研究者が日常的に容易に使うことができ初めて価値を生むものである。その意味で、完成したツールは誰もが障害なく利用できることが理想である。ただ、使い勝手の良いツールとして仕上げるためには、大学での基礎的研究をもとに、企業において開発投資を行うことが不可欠な場合も

多い。このため、企業に“特許による独占権”というインセンティブと投資回収の機会を提供することは、適正な科学の発展と産業育成の観点からみても不可欠なことであるといえる。つまりところ、リサーチツールのライセンスは一律に固定された方法のみで対処すべきでなく、案件ごとにケースバイケースで対処すべき問題であるといえる。

日本においてもTLOの設立が相次ぎ、また国立大学の独立行政法人化によって、大学の知的財産が組織的に管理される時代を迎えつつあるなかで、マテリアルトランスファーの問題も含めてリサーチツールのライセンスに関する議論が沸き起こってくるのは避けられぬことであろう。このため現段階から議論を重ねておくことは、TLOの日常の技術移転活動に対してのみならず、将来の制度・政策づくりに対しても有意義であると考え

る。東京大学先端科学技術研究センターで開催されている「知的財産マネジメント研究会」(主宰：隅藏康一・政策研究大学院大学助教授)でも、リサーチツールのライセンスについて議論する機会があったので、そのときの参加者の意見等を含め、バイオ分野のリサーチツールのライセンスの特徴や課題などを整理して解説することを本稿の目的

* Megumi TAKATA (株)先端科学技術インキュベーションセンター (CASTI) 取締役副社長

表1 バイオ分野のリサーチツール

カテゴリー	種 類
マテリアル	モノクローナル抗体, セルライン, モデル動物 (KO, TG マウス), レセプター等
DNA シークエンス関連	発現システム, プロモーター, クローニングツール, ベクター等
方法・プロセス	アッセイ・スクリーニング系等
インフォマティクス	ゲノム/プロテオーム DB, コンビナトリアルライブラリ等
機 器	シーケンサー, DNA アレイ等

としたい。

2. リサーチツールの定義

そもそも、リサーチツールとはどのようなものを指すのか。AUTM (Association of University Technology Managers) 2001 年総会などでもリサーチツールに関するいくつかのセッションが持たれたが、その時のプレゼンテーションの内容を整理すると、バイオ分野のリサーチツールは表1のように整理される^{1),2)}。

この中には、研究室で作製され、ほぼそのままの形で外部への移転が可能な抗体やセルラインのようなマテリアルから、DNA シークエンサーなど企業内で長期的開発を行うことによって社会への普及が実現するものまで、バラエティーに富んでいることが特徴である。

ちなみに、前出の NIH ガイドラインにおけるリサーチツールの定義は下記の通りである³⁾。

- ①FDA 承認製品または該製品の構成部分ではなく、発見のためのツールであること
- ②特定のプロジェクトや製品のためではなく、多くの研究者や企業に有用な発明であること
- ③民間セクターの関与は必要なく、ツールとしてすぐに実用化できる、あるいは配布することができること

3. 議論のきっかけ：NIH ガイドライン

リサーチツールのライセンスに関して、特に近年、改めて議論を呼び起こしたきっかけとなったのが 1999 年に NIH によって打ち出されたガイドラインである。これは、NIH グラント受給者に

対して、連邦政府資金を用いて開発されたリサーチツールの普及を図るため、普及の際の適切な条件について指針を提供することを目的としている。概要は下記の通りである³⁾。

(1) NIH の基本的見解

- ①リサーチツールは日用品である
- ②発明者の貢献に配慮すべきである
- ③科学の発展には産学連携が不可欠である
- ④公共の健康 (Public Health) の増進が最も重要である

(2) NIH ガイドラインの原則

- ①学問の自由と論文発表の保証
- ②バイドール法の適正な施行
- ③学術研究における管理上の障害の最小化
- ④NIH グラントにもとづく研究成果の普及促進

(3) 具体的なガイドラインの内容

- ①シンプルレター・アグリーメントを用いること
 - ・通常の MTA (Material Transfer Agreement) 以上に制限を設けない契約書を用いること
 - ・特許権や実施権が特定のプロバイダーに独占的に帰属する場合でも、リーチスルー・ロイヤリティー (リサーチツールを用いて製品を完成させた場合、仮にその製品に当該ツールが直接含まれていなくても製品の売上げに対して設定されるロイヤリティー) は適切でない
 - ・営利団体に対しても、可能な限り最小の負担で移転すべき

②NIH 以外のファンドから研究資金を得る場合も、本ガイドラインとの矛盾を生じさせないこと

③独占的なライセンスは奨励されない

- ・商業化を目的とした独占的な“コマーシャルライセンス”を与えた場合でも、研究目的の利用に対する非独占の配布権を持つべき

以上、NIH の基本的スタンスは「リサーチツールの頒布は妨げられるべきでなく、独占的ライセンスやリーチスルーのロイヤリティーは推奨されない」というものである。これに対しては、大企業、例えば大手製薬企業からはおおむね歓迎の意向が示されているものの、いくつかの大学の TLO や、大学で生まれた革新的技術をもとに会社を設立した起業家からは、懸念の声もあがっている。これについては後述する。

4. リサーチツールのライセンス例

これまで、リサーチツールはどのようにライセンスされてきたのであろうか。どのような方法であれば技術の普及が促進され、逆に、何が原因で普及がままならなかったのであろうか？

ここでは、いくつかの特徴的なリサーチツールのライセンス事例について紹介する。

4.1 企業からのライセンスに NIH が介入した例 (ハーバード大学の OncoMouse)

この件は、もともと大学で開発されたリサーチツールの独占の実施権を得た企業が、第三者へライセンスする際、その条件をあまりにも厳しく設定したため、優れた技術の普及が妨げられるという危機感を持った NIH が介入し、その結果、ライセンス条件が変更された例である。

発明は、ハーバード大学のリーダー博士らによって考案されたがん遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスについてのものであり、同大学によって 1984 年に特許出願がなされた (1988 年に特許が成立)。そのクレームは、遺伝子操作でがん遺伝子を組み込んだトランスジェニック動物 (ヒト

以外) を広くカバーするものであった。発明はデュポンがハーバード大学に提供したファンドによってなされていたため、同大はデュポンに独占的ライセンスを付与した。デュポンは、この独占権によって当初 “aggressive” なライセンスを試みたが、技術の普及が妨げられ社会的な損失も大きいと判断した NIH がこのライセンスに介入した。両者が協議を重ねた結果、NIH の意向を盛り込みつつもデュポンのビジネスチャンスのある程度確保したライセンス条件が合意され、両者の間で覚書が締結されることとなった。覚書の概要は下記の通りである^{4)~6)}。

- ①NIH 関連の研究では、OncoMouse を無償で利用できる
- ②デュポンは、非営利研究機関に対して通常の MTA で移転する
- ③デュポンは、営利企業に対しては有償でライセンスできる
- ④リーチスルー条項は認めない
- ⑤デュポンは、OncoMouse を用いた論文の発表に対して制約を加えない
- ⑥NIH はデュポンに対し、関連する NIH マテリアルへの無償アクセス権を与える

このケースは、独占的ライセンスの弊害があまりにも大きい場合、政府の介入もありうることを示した特殊なケースである。デュポンは、Cre-lox 特許のライセンスについても NIH と同様の協議を行った経緯がある。当然ながら、行き過ぎた政府の介入が本来あるべきビジネスの姿をゆがめるべきではないが、一方で、行き過ぎたライセンス条件によって技術の普及が妨げられるべきでもない。このケースは、両者のバランスを確保する上で、産と官との冷静な協議が一定の成果を生むことを示した貴重なケースであるといえる。

4.2 ライセンス条件が議論を呼んだケース (PCR と Taq ポリメラーゼ)

この件は、バイオベンチャーにおいて開発されたプラットフォーム技術 (汎用性の高い基盤技術、例えば抗体作製技術や遺伝子増幅/解析技術など)

が大企業に移転された後のライセンス条件が議論を呼んだ例である。

PCRの技術自体は、1980年代にシータス社で開発され、中心的役割を担ったマリス博士は後にノーベル賞を受賞した。PCR技術は、1991年にスイスのホフマン・ラ・ロシュに対して3億ドルで売却された⁷⁾。ロシュから第三者へのライセンス条件には、一時金とリーチスルーのロイヤリティーが含まれており、これが高額な設定であったために議論を呼んだ。

1996年に開催されたIntellectual Property Rights and Research Tools in Molecular Biology ワークショップの中で、バイオベンチャーであるオンコファーム社の社長は「小さなバイオベンチャーのほとんどが、ロシュの要求するライセンスフィーを払うことなどできなかった」と述べている。彼によると、PCR産物に対するロイヤリティーとして一時金10万～50万ドル+ランニングロイヤリティー15%が設定されているという。このPCRのライセンス条件は、コーエン・ボイヤーの遺伝子組換え特許のライセンス条件としばしば比較された（ちなみに、コーエン・ボイヤー特許のライセンス条件は、毎年1万ドルの使用料+ランニングロイヤリティー0.5～10%であり、この条件は産業界全体に快く受け入れられた）。PCRの権利を獲得するためにロシュは3億ドルを支払ったわけだが、結局のところその投資は回収できていないという声もある⁸⁾。

PCRのライセンス条件は、「知的財産マネジメント研究会」のディスカッションにおいても最も議論を呼んだ話題であり、意見の多くは“ライセンス条件の厳しさが技術の普及を妨げている”というものであった。3億ドルの投資を回収するために、ロシュとしては強気の条件を設定せざるを得なかったのかもしれないが、逆に、技術の普及を念頭においたライセンス条件を設定していれば市場が拡大し、より早期に回収が可能であったかもしれない（ちなみに、コーエン・ボイヤーの遺伝子組換え特許のロイヤリティー総収入は3億ドル以上であった）。

4.3 条件付の独占的ライセンスが技術の普及を促進したケース（カリフォルニア工科大のDNAシーケンサー）

この件は、大学で生まれたリサーチツールの発明が、企業に対して条件付で独占的にライセンスされたことにより、技術の普及が促進されたケースである。

DNAシーケンサーの技術は、カリフォルニア工科大のフード博士らが1970年代から開発を進め、80年代に入ってから、ABIの研究資金を得て開発を継続した結果、完成した技術である。この特許については、スポンサーであったABIがカリフォルニア工科大から独占的なライセンスを受けるのだが、同大は技術の普及をより促進したいという意図もあって、最終的に“ABIは、カリフォルニア工科大が合理的とみなせる条件でサブライセンスをすること”という条項がライセンス契約書に盛り込まれた。当初は多くの企業から「ABIのライセンス条件が合理的でない」という声が上がったようだが、結果的にABIといくつかの小規模な企業との間でライセンス条約が締結され、多種の製品の開発が進められた⁹⁾。

このケースは、リサーチツールのライセンスにおいて独占権の付与が必ずしも問題を引き起こすわけではないことを物語っている。上記のようなカリフォルニア工科大からABIにライセンスされる際の付帯条項をはじめとして、独占権の範囲を限定したフィールド・オブ・ユースの設定、コ・エクスクルーシブ（例えば、全世界で3社限定など）でのライセンスによる緩やかな競争原理の導入、独占期間の限定、開発が成功しなかった場合の権利返還に関するデューデリジェンス条項など、たとえ独占的ライセンスであっても工夫次第でライセンシーのインセンティブを確保しつつ、適正に技術の普及を促進する方法はいろいろと考えられるのである。

4.4 非独占ライセンスが成功したケース（コーエン・ボイヤー特許、アクセル特許）

リサーチツールとして大学から非独占でライセ

ンスされた結果、技術が広範に普及したケースとして代表的なものが、コーエン・ボイヤーの遺伝子組換え特許（スタンフォード大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校）やアクセルのほ乳類遺伝子発現特許（コロンビア大学）である。

両技術とも、そもそも基盤的技術であった上に、ランニングロイヤリティを低率に抑え非独占でライセンスされた結果非常に広く普及し、かつ、大学側にも総計で3億ドル以上のライセンス収入をもたらした⁸⁾。コーエン・ボイヤー特許のライセンスが成功した理由として、MITの技術移転機関のディレクターであるリタ・ネルソンは、①広く利用される技術である、②特別な開発（投資）なく使用できる、③高額でないロイヤリティ設定がされた、④ユーザー企業が“フェアなロイヤリティである”と認めた、という点を挙げている⁹⁾。

このケースのように、特段の応用開発や追加投資が必要なく産業界に移転されうるものは、大学から非独占で広くライセンスされることが望ましいと考えられる。

5. 各セクターの見解

5.1 大手製薬企業の見解

創薬プロセスにおいて、大手製薬企業は上流に位置する大学あるいはベンチャーと棲み分けを行い、自らはもっぱら前臨床以降（フェーズⅠ、Ⅱ、Ⅲ→政府承認→製品販売）において力を発揮する。

創薬プロセス全体を考えたときに、リサーチツールが利用されるのはほとんど最上流の部分のみである（図1参照）。従って、創薬プロセス全体でリサーチツールが貢献する領域はせいぜい数%であり、また創薬のコスト構造上、ロイヤリティ総額は売上げ比の10~15%程度が限界であるとも言われていることから、当然ながらリサーチツールにはロイヤリティー、特に最終製品の売上げに課されるリーチスルー・ロイヤリティーなどを設定することはできないと考える企業が多い²⁾。

AUTMの年次総会などでの大手製薬企業の主張を整理すると、①リサーチツールは非独占で利用可能であるべき、②仮にある1社が商業化の独占権（“コマーシャルライセンス”）を持っていたとしても、それ以外の会社に対しては非独占で研究目的のみの使用权（“リサーチライセンス”）を付与すべき、③ライセンスの内容は一般的なMTAに準ずるべき、④対価は一時金（“Fair Market Value”）のみでマイルストーンやリーチスルーは設定されるべきでない、といった内容になる。

一方で、上記の考えは大手製薬企業の中でもかなり規模の大きな企業に限定される、との見方もある。例えば、スクリーニング系特許のライセンスに対する独占権の要求など、規模の小さな製薬企業にとっては、やはり何がしかの独占権の確保によって体力のある大手の追従を防ぎたいという意向もあるため、製薬企業といってもリサーチツールのライセンスに対する捉え方は一律ではない。

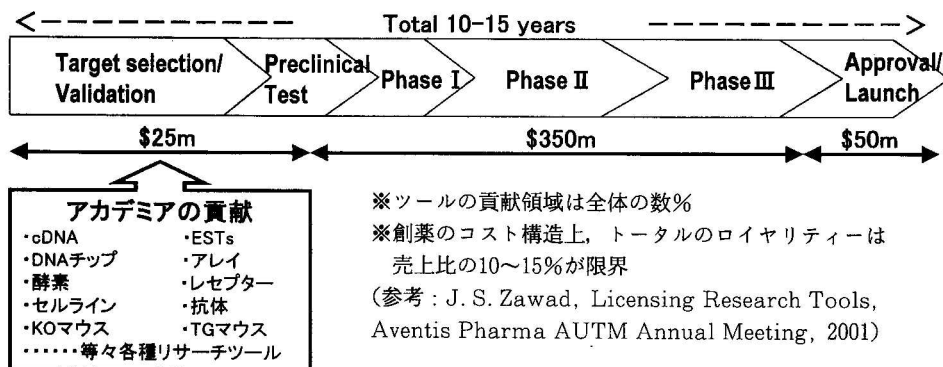


図1 創薬プロセスにおけるリサーチツールの貢献

5.2 ベンチャー企業の見解

最近、新たな革新的技術を生み出す源泉であるベンチャー企業に対して、大きな注目が集まっている。このセクターが活性化されないと、社会全体のイノベーションが停滞してしまうという危機感もある。無数のチャレンジの中から革新的な技術が生まれてくるのであり、チャレンジを試みる起業家／ベンチャー企業には相応のインセンティブを与える必要がある。このインセンティブ付与のための重要なツールが特許による独占権である。特に、プラットフォーム型のリサーチツールを開発しようとするベンチャーにとって、特許の取得と適正な権利行使は生命線となる。どのような特許を有し、その実施に関してどの程度の自由度（独占権）を持っているかによって、市場におけるベンチャーの優位度は大きく変わってくる。投資家からの投資受け入れ、あるいは大企業との業務提携など、特許による独占権が力を発揮する場面は数多い。

では、ベンチャーで実用化開発が進められた技術が、さらに大企業あるいはユーザーに対して移転される場合の条件設定についてはどうあるべきであろうか？

あまりにも高額なロイヤリティー設定を行えば技術の普及は妨げられるし、一方、あまりにも低額な設定では投資回収すら見込めない。技術を導出する側と導入する側の双方のビジネスプランが適正に折り合うことが理想だが、現実にはなかなか適正な条件で折り合うことは困難であろう。歴史に“もし”はないが、仮にシータスが3億ドルではなくもっと低額でPCR技術を売却していれば、その後のPCR技術の普及はどのように展開したであろうか？あるいは、ロシュがより長期的な視点に立ち、技術の普及を第一義的に考えていたとすると、PCR関連事業によってロシュが得た収益は今よりも低かったと必ずしも言い切れるであろうか？議論の尽きないところである。

5.3 大学TLOの見解

NIHのリサーチツールのガイドラインに対す

るアメリカの大学TLOの反応は様々である。前出のMITのリタ・ネルソンは「リサーチツールといっても種類は様々であり、一律にガイドラインで取り扱いが規制されるべきでない。どのようなライセンススキームを取るかは、われわれ（大学）のwisdomが決めることである。ベンチャーによる革新的なプラットフォーム技術の確立には特許による独占権が不可欠であり、仮にNIHガイドラインが“規制強化”の方向へ向かうと、新しいバイオベンチャーの創出に深刻な影響を与えることになる。大手製薬企業も、政府の極端な規制が新しい価値ある技術の枯渇を招きかねないことに注意を払うべきである」とかなり強い口調で主張している。

当然ながら、本稿でも触れたコーエン・ボイヤーの遺伝子組換え特許などは、非独占でのライセンスが望ましいケースであるといえる。ただ、全てのリサーチツールがそのような性質ではない。実用化に向け企業側で追加投資が必要なものについては、インセンティブとしての投資回収機会を提供する、そのために何らかの独占権を与えることは不可欠であろう。要は、リサーチツールのライセンスはケース・バイ・ケースでの対応が求められるものであり、まさに、リタ・ネルソンの言う「大学のwisdomが決めること」なのである⁹⁾。

6. おわりに

冒頭に述べたように、リサーチツールのライセンスには様々な状況が想定されるため、一律に固定的な考えで対応すべきでなく、個別案件ごとに対応すべきである。大学TLOとしては、ライセンサーのインセンティブを確保しつつ、大学発の技術を可能な限り早く広く社会に普及させることができるよう、適正なライセンスの実施を心がける必要がある。同時に、大学から技術移転を受けた企業には、技術の社会普及と利益確保の両立点を見極めつつ、製品を世に出していくことが求められる。

また、この理想を追求するためには、産業界と大学の双方が現実をしっかりと認識しつつ、継続

的に議論を重ねていくプロセスそのものが極めて重要である。産学技術移転に 20 年以上もの経験を持つアメリカにおいても、決まりきった標準的なライセンスの考え方が存在するわけではなく、その時々々の社会環境の変化、あるいは新しい技術の登場に応じて、技術移転の“あるべき姿”は進化し続けており、AUTM や LES (License Executive Society) などの場で継続的な議論とコンセンサス作りが重ねられているのである。

この取り組みの姿勢や議論の内容は、われわれにも学ぶところが非常に大きい。要は、技術移転の現場に携わる者には、進化に対応しようとする前向きで柔軟な姿勢が重要なのであり、リサーチツールのライセンスについても、今後も継続的に議論を重ね、あるべき姿を模索し続けることが求められているのである。

文 献

- 1) S. Trana, Licensing Research Tools, Purdue Research Foundation, AUTM 2001 Annual meeting
- 2) J. S. Zawad, Licensing Research Tools, Aventis Pharma, AUTM 2001 Annual meeting
- 3) Principles and Guidelines for Recipients of NIH Research Grants and Contracts on Obtaining and Disseminating Biomedical Research Resources (Dec. 23, 1999)
- 4) M. C. Freire, Surfing the Tide or Avoiding the Tsunami, OTT, NIH (2001)
- 5) Memorandum of Understanding between E. I. DuPont de Nemours and Company and Public Health Service, NIH (1999)
- 6) NIH News Release, NIH and E. I. DuPont Sign OncoMouse Agreement (Jan. 19, 2000)
- 7) P. ラビノウ (渡部政隆訳), PCR の誕生, みすず書房 (1998)
- 8) Intellectual Property Rights and Research Tools in Molecular Biology, National Academy of Science (1996)
- 9) University licensing : When exclusive, when not?, Lita Nelsen, MIT, Alliance (2001)