

組換え熱安定性DNAポリメラーゼ事件

今回は、平成17(2005)年4月13日付け知財高裁判決で、進歩性に関するものです。引例によって、クレームの主対象である配列番号1のヌクレオチド配列の新規性が否定されたとき、このものについては「除く」クレームをし、「ストリクテッドな条件下でハイブリゲイションするDNA」についての特許の取得を試みたケースです。出願人は、複数ある古細菌のDNAポリメラーゼのDNA配列に相同性があり、それらがストリクテッドな条件下でハイブリゲイションするという当業者の認識は存在しなかったと主張したが、類似配列のDNAの存在とその取得の容易性から、さらに介入配列の除去効果での進歩性を主張したが、介入配列の存在に起因するプローブ作成などの困難性が認められず、進歩性なしと判決された。主配列自体が公知になったときに、そのハイブリゲイションするDNAについて特許を取得しうるか興味あるケースであった。

東京高裁 審決取消請求事件

平成15(行ケ)10197

原告：ニュー・イングランド・バイオレイブズ・インコーポレイテッド 訴訟代理人：小林純子、押鴨涼子、日野真実、大毅、長沢幸男

被告：特許庁長官 小川洋 訴訟代理人：佐伯裕子、種村慈樹、涌井幸一、一色由美子、宮下正之

高裁判決：原告の請求を棄却。訴訟費用は原告の負担。

裁判官：知的財産高等裁判所第3部、(長)佐藤久夫、若林辰繁、佐藤久夫

1. 経緯

優先権主張：1991年12月18日(US)

特許出願：平成4(1992)年12月18日

特許出願番号：平成4年第355752号

拒絶査定：平成14(2002)年12月10日

審判請求日：平成15年3月10日 不服2003-3895

審決日：平成16年1月7日

審決の結論：「本件審判の請求は、成り立たない。」

審決謄本送達日：平成16年1月19日

2. 被告発明

(1) 本件特許

発明の名称：「古細菌からの組換え熱安定性DNAポリメラーゼ」
特許請求の範囲：
「古細菌由来の組換え熱安定性DNAポリメラーゼをコードする単離されたDNAであって、該単離されたDNAが

(i) 配列番号1によって表示されるヌクレオチド配列、
(ii) 少なくとも20ヌクレオチドである、配列番号1のヌクレオチド配列の一部、

(iii) 配列番号1のうち、1から1274までであるヌクレオチド、

(iv) 配列番号1のうち、1269から2856までであるヌクレオチド、

(v) 配列番号1のうち2851から4771までであるヌクレオチドからなる群から選択されたヌクレオチド配列によって特定されたDNAに対して以下のサザンブロット法の条件、

(a)ハイブリダイゼーション：0.75M 塩化水素、0.15M トリス、10mM EDTA、0.1%ピロリン酸ナトリウム、0.1%SLS、0.03%BSA、0.03% Ficoll400、0.03%PVP及び100ug/mL 煮沸ウシ胸腺DNAで、ハイブリダイゼーションを50で12時間行い、

(b)洗浄：0.1×SET、0.1% SDS、0.1% ピロリン酸ナトリウム、0.1M 磷酸緩衝液で、45で洗浄を30分間を3回繰り返すことでハイブリゲイション(判決注・以下、この条件を「本願ハイブリゲイション条件」という。)が、

ただし、以下の特定されたDNAを除いた、該単離されたDNA。

(a)配列番号1で示される配列、
(b)配列番号1のDNA配列の変異体、
(c)活性化熱安定性DNAポリメラーゼをコードする配列番号1のフラグメント、

(d)W092/09689に記載の熱安定性 *Pyrococcus furiosus* DNAポリメラーゼ1をコードし、該W092/09689で開示された配列番号1に示されるアミノ末端のアミノ酸1乃至775残基を有する、DNA配列、

(e)EP-A1-0 547359で開示された大腸菌 NEB #720(ATCC#68723)から得られる熱安定性 *Pyrococcus* sp.ポリメラーゼであって、EP-A1-0 547359の図18に記載の核酸配列を有するDNA配列及びEP-A1-0 547359の図19に記載された推定アミノ酸部分配列(これら除外された配列を順次「配列(a)」、「配列(b)」などという。)(以下「本願発明」という。)

3. 審決の理由(要点)

本願発明は、欧州特許出願公開第455430号明細書(引用文献1)に記載された発明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と認められる(特29条2項)。

本願発明と引用発明との一致点・相違点の認定

引用文献1には、典型的な古細菌である *T. litoralis* 由来の、熱安定DNAポリメラーゼをコードする全配列(本件発明「配列番号1」)その単離されたDNA断片(ヌクレオチド1~1274、1269~2856、2851~4771)を記載し、そのクローニング過程も詳細に記載する。

本請求項1は「ただし」以下の記載により配列番号1のDNA配列、変異体及び配列番号1の1部フラグメントDNA自体は除かれているが、これら除かれたDNAと極めて類似性の高い天然に存在するDNA(「ストリクテッドな条件下でハイブリゲイションするDNA」)はなお包含し、該DNAについては、本件優先日前の技術常識から、引用文献1記載の配列番号1及び各フラグメントに対応するDNA配列情報に基づき当業者が容易に想到し得る。」

4. 原告主張の取消事由の要点

取消事由1(古細菌DNAポリメラーゼ：当業者認識の認定誤り)

当業者は、本願優先日当時、*Thermococcus*属トリリス種のDNAポリメラーゼのDNAと極めて類似性の高いDNAが天然に存在するという認識を有していない。古細菌は、極端な環境で生育する微生物で(*Thermococcus*属トリリス種と*Thermococcus*属に分類される数種の株は、深海底の高温の熱水鉱床に存在する超好熱古細菌の一種で、100を超える環境に適應)、その発見・研究が困難で、当時、古細菌のDNAポリメラーゼのDNAは、引用発明の*Thermococcus*属トリリス種のもの以外は同定されておらず、同トリリス種以外の古細菌のDNAポリメラーゼの構造はそれと類似しないと推測され、それらのDNAも類似しないと推測されていた。さらに、古細菌の互いに異なる属間では、そのDNAポリメラーゼは、*7-メチル*阻害活性、*N-エチル*阻害活性、*ddTTP*阻害活性、*5'-3'エキソヌクレアーゼ*活性、*3'-5'エキソヌクレアーゼ*活性、*プライマー*活性などのDNAポリメラーゼを分類する一般的な各指標において異なる反応を示し、そのDNAポリメラーゼの構造の非類似が強く推測された。これはタンパク質の構造の違いを表し、該構造が違えば、アミノ酸配列及び当該DNA配列の違いを強く推認させる。

かくして、本願優先日当時、古細菌のDNAポリメラーゼのDNA配列に相同性があり、それらがストリクテッドな条件下でハイブリゲイションするという当業者の認識は存在しなかった。

取消事由2(引用DNA配列における介入配列認定の誤り)

審決は、「請求人は、*T. litoralis* 由来の全塩基配列中に引用文献1記載の介入配列(IVS1)以外の介入配列(IVS2)の存在を発見し、当該IVS2を除去することで、発現量が3~10倍増加することをもって予期せぬ効果を主張する。しかし、引用文献1には

IVS2の存在、塩基配列上の位置、長さ、及びその介在配列内の制限酵素様イントロン配列の存在について具体的に記載されており、IVS2除去による発現量の増大も十分に予測範囲内であり、格別の効果ではない。そもそも、保存領域からプロンプを作製するに際し、当該介在配列部分がプロンプの候補からはずれることは明らかであることから、この認定を左右するものではない。」と判断したが、この認定判断は誤りである。

引用文献1の実施例3には、IVS2が存在することは推測されているが具体的にどの領域に存在しているかまでは明記されていない。またIVS2の除去によって発現量を増大させるという発明は、IVS2の特定がなければ得られない発明であり、IVS2の特定が困難だったのであるから、このようなDNAポリマーゼのプロンプの設計・構築は、技術的に困難であった。

取消事由3(審判における手続上の瑕疵)

審査官は、本件出願に対する拒絶査定不服審判中の前置審査において、原告と面接をし、資料の提出を受けたにもかかわらず、この資料を、恣意的に、又は過誤により、別の出願の面接記録に編綴した。この行為は不適法である。

5. 判決

取消事由1(古細菌DNAポリマーゼに関する当業者の認識)

本願発明は、古細菌由来の組換え熱安定性DNAポリマーゼをコードする単離DNAで、本願ハイブリッド条件で配列(i)~(v)のDNAとハイブリッドする、一方、配列(a)ないし(e)のDNAが除かれている。

審判は、「本願発明には、当該「ただし」以下で除かれたDNAと極めて類似性の高い天然に存在するDNA(いわゆる「ストリクセントな条件でハイブリッドするDNA」)については依然として包含され」と認定判断したが、以下の理由から誤りはない。

引用文献1には、*Aeropyrum*属リソバクテリウム種の菌株NS-CからそのDNAポリマーゼのDNAを取得してその配列を決定する過程が実施例として詳細に記載され、その5837塩基からなるDNA配列が記載されており、このDNA配列は本願発明の配列(a)と同じであり、菌株NS-Cは寄託され入手可能なものである。また、配列(a')を有していると認められる古細菌、例えば菌株A3は、本願優先日当時、寄託され入手可能に存在するから、当業者は、このような古細菌に対して、引用文献1に記載された方法で取得した配列(a)を「そのままニックトランスレーション法などで全面的に標識し、当該標識プロンプによるハイブリダイゼーション法」などを適用することで、配列(a')を容易に取得できる。審判の「上記引用文献1の配列情報に基づき、*T. litoralis*以外の同属もしくは類似古細菌に由来する類似耐熱性DNAポリマーゼ遺伝子をクローニングすることについては、何らの困難性を見出すことはできない。」との判断に誤りはない。

取消事由2(引用発明のDNA配列における介在配列の認定の誤り)

原告は、引用文献1の菌株NS-CのDNAポリマーゼのDNAの配列情報(配列(a))には、介在配列IVS1及びIVS2が存在し、IVS2の領域も明確ではなく、介在配列の存在に起因するプロンプ作成などに困難性があるから、引用文献1の配列情報に基づき本願発明の配列(a')~配列(e')を容易に取得できない、と主張する。

引用文献1の配列(a)には二つ以上の介在配列があることが認められるが、この配列(a)と菌株A3のDNAポリマーゼのDNA配列とは、介在配列が存在するままの配列(a)から設計したプロンプによってハイブリッドすることができるほどに類似しており、それで取得することができる。したがって、引用の配列(a)に介在配列IVS1

及びIVS2が存在することは配列(a')の取得に何ら影響しないことは明らかで、配列(a)におけるIVS1及びIVS2の位置を確認する必要もこれを除去する必要もない。

よって、原告の上記主張は、その余の点について判断するまでもなく理由がない。

取消事由3(審判における手続上の瑕疵)について

原告は、審判が、審査過程における面接時に提出した資料を審理の対象とすることなくされたから、その手続に重大な瑕疵があり、審理不盡であると主張する。

出願人と審査官との面接は、審査官の本願発明の技術的理解の一助とすべく、出願人が技術説明などを行うものであって、そもそも特許法で規定されているものではなく、出願人の希望に応じて事実上任意になされる手続であるから、その面接において提出された書類が、出願書類として正式に出願記録に綴じられるべきということとはできない。

しかも、本件審判の請求後の前置審査を経て、審判合議体に移管された後に、本件の審判合議体は、審判に先立ち原告に対して審尋を行って回答書を求めて意見を申し述べる機会を与えており、その際に、同合議体は、審判と同趣旨の内容の審尋書を送付し、これに対する意見を求めている。

原告は、審尋に対する回答書提出時において、必要な資料を正式に提出し、その資料に基づいて主張をすることができたのであるから、審判合議体が前記内容を審理の対象としなかったことを審理不盡ということとはできない。また、前記資料の一部であった表については、その内容を検討したとしても、審判の結論を左右するものではない。

以上から、本件審判における手続については審判の結論に影響するような手続違背は存在しない。

結論

原告の主張する取消事由にはいずれも理由がなく、その他、審判には、これを取り消すべき誤りは見当たらない。