

調査報告書

CRISPR/Cas9 を使ったゲノム編集技術
に関する先行技術調査

平成 30 年 3 月 30 日

化学情報協会 知財情報センター

JAICI
化学情報協会



知への旅, はじまる.

SHIPS

目次

目次.....	1
1. 概要.....	2
2. 調査目的.....	3
3. 調査範囲.....	3
4. 調査戦略.....	3
5. 検索手法および使用データベース.....	5
6. 調査手順.....	5
7. 使用したデータベースの収録状況.....	6
8. スクリーニング方法.....	7
9. 調査1【基本特許に関する調査】の結果.....	9
10. 調査2【平成 28 年に実施した調査(A16021202)の追加調査】の結果.....	14
11. 調査3【被引用件数調査】の結果.....	21
12. 解析結果.....	27

調査報告書

1. 概要

調査目的	■ CRISPR/Cas9 を使ったゲノム編集技術に関する先行技術調査
調査範囲	■ 資料:特許(公開系・登録系) ■ 国・機関:限定なし ■ スクリーニング範囲:クレーム
調査内容	■ 調査1【基本特許に関する調査】 <ul style="list-style-type: none">・ 基本特許となりうる米国における特許出願とその対応特許(米国のみ)の出願フローを作成。・ 基本特許のファミリーを構成する公報のクレーム比較。・ 基本特許のファミリーを構成する公報の法的状況調査。 ■ 調査2【平成 28 年に実施した調査(A16021202)の追加調査】 <ul style="list-style-type: none">・ Cas9(酵素)の改良、または CRISPR/Cas9 システムの改良技術に重点をおいた特許調査。 ■ 調査3【被引用件数調査】 <ul style="list-style-type: none">・ 調査2で抽出した特許公報について、被引用件数(審査官引用)を調査。

2. 調査目的

■ CRISPR/Cas9 を使ったゲノム編集技術に関する先行技術調査

◆ 調査1【基本特許に関する調査】

- ・ 調査対象: US8697359BA、US2014068797AA、US2015284727AA、US9637739BB を含むファミリーを構成する公報
- ・ 基本特許となりうる米国における特許出願とその対応特許(米国のみ)の出願フローを作成。
- ・ 基本特許のファミリーを構成する公報のクレーム比較。
- ・ 基本特許のファミリーを構成する公報の法的状況調査。

◆ 調査2【平成 28 年に実施した調査(A16021202)の追加調査】

- ・ Cas9(酵素)の改良、または CRISPR/Cas9 システムの改良技術に重点をおいた特許調査。

◆ 調査3【被引用件数調査】

- ・ 上記の調査で抽出した特許公報について、被引用件数(審査官引用)を調査。
- ・ 注目されている特許や日本の強みをチェック。

3. 調査範囲

■ 調査対象資料: 特許(公開系・登録系)

■ 調査対象国・期間: 限定なし

4. 調査戦略

■ 先行技術調査であるため(侵害予防調査とは異なり)、網羅性よりも精度を重視し、適合率の高い検索を実施しました。

■ 検索概念式: CRISPR/Cas9

- ◆ 「CRISPR/Cas9」の検索語は、キーワードの他に該当する物質の CAS 登録番号を使用しました。

◆ 検索範囲*

HCAplus ファイル: タイトルと抄録、(主題を表す)索引情報

WPINDEX ファイル: タイトルと抄録

- ※ 全文検索はしませんので、検索漏れの可能性があります。検索漏れを防ぐためには、この他、①配列データベースを用いた BLAST ホモロジー検索や②全文データベースを用いたキーワード検索などの方法があります。

■ 検索に使用した CRISPR/Cas9 の代表的な CAS RN® (CAS 登録番号)

L1	ANSWER 1 OF 1	REGISTRY	COPYRIGHT 2018 ACS on STN	
RN	1425049-49-5	REGISTRY		← CAS RN®
ED	Entered STN:	18 Mar 2013		← 入力日
CN	CRISPR-associated endodeoxyribonuclease CAS9	(CA INDEX NAME)		← CA 索引名
OTHER NAMES:				← その他の名称
CN	CAS9 endonuclease			
CN	CAS9 nickase			
CN	CAS9 nuclease			
CN	Clustered regularly interspaced short palindromic repeat associated endonuclease 9			
CN	Clustered regularly interspaced short palindromic repeat-associated endonuclease CAS9			
CN	CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat)-associated endonuclease CAS9			
CN	CRISPR nuclease CAS9			
CN	CRISPR-assocd. endonuclease 9			
CN	CRISPR-associated endonuclease 9			
CN	CRISPR-associated endonuclease CAS9			
CN	CRISPR-associated endonuclease CAS9/Csn1			
CN	CRISPR-associated endonuclease Csn1			
CN	CRISPR-CAS9			
CN	Endonuclease CAS9			
CN	Endonuclease Csn1			
CN	Endonuclease, CRISPR-associated, CAS9			
CN	Nuclease CAS9			
CN	Protein CAS9			
CN	Protein Csn1			
MF	Unspecified			← 分子式は特定されていない
CI	MAN			← マニュアル登録された
SR	CA			← 収録源
LC	STN Files:	CA, CAPLUS, TOXCENTER, USPAT2, USPATFULL		← CAS RN® 所在
***	STRUCTURE DIAGRAM IS NOT AVAILABLE ***			← 構造図は収録されていない
	2635 REFERENCES IN FILE CA (1907 TO DATE)			← CA ファイル中の文献数
	94 REFERENCES TO NON-SPECIFIC DERIVATIVES IN FILE CA			← 非特定誘導体の文献数
	2910 REFERENCES IN FILE CAPLUS (1907 TO DATE)			← CAplus ファイル中の文献数

- ◆ 上記の CRISPR/Cas9 のレコードは、平成 30 年 3 月 14 日に出力したものです。
平成 28 年 3 月に実施した前回の調査でも上記のレコードを出力しましたが、CAplus ファイルの文献数が大幅に増えていました。

文献ファイル	前回(H28/2/15)の文献数	今回(H30/3/14)の文献数
CA ファイル	854 件	2,635 件
CAplus ファイル	879 件	2,910 件

5. 検索手法および使用データベース

■ データベースによる機械検索

■ 使用データベース※

- ◆ [STN](#) のファイルの [REGISTRY](#)、[HCAplus](#)、[WPINDEX](#): 特許検索時に使用
 - ◆ [JP-NET](#)(日本特許全文データベース): 特許リスト作成時に使用
 - ◆ [PatBase](#)(世界特許全文データベース): 特許リスト作成時に使用
- ※ 各データベースの概要は上記リンクをクリックしてください。

6. 調査手順

■ 以下の手順に従って調査しました。

◆ 調査1【基本特許に関する調査】

- ① 基本特許となりうる米国における特許出願とその対応特許(米国のみ)の出願フローを作成し関係性をイメージ化する。イメージ化のために使用した優先権情報等のデータも共に納品。
- ② 基本特許のファミリーを構成する公報(A3: サーチレポート等は除く)について、クレーム(米国においては独立クレーム)を抽出し、Excel ファイルに貼りつけてまとめる。
具体的には、Excel ファイルの縦軸をクレーム(米国においては独立クレーム)、横軸を公報として、基本特許となりうる米国の特許出願の独立クレームを基準に、各公報のクレームを 米国の独立クレームと近い場所に貼り付ける。
※ 文字データは原語(例: 中国語、韓国語など)を張りつける。
- ③ 基本特許のファミリーを構成する公報(特に五大特許庁)の法的状況を調査する。
ただし、この法的状況データは Web 経由で各国特許庁にアクセスし得られる限りの情報とする。

◆ 調査2【平成 28 年に実施した調査の追加調査】

- ④ STN の抄録系データベース(REGISTRY、HCAplus、WPINDEX)で特許を機械検索する。
- ⑤ 手順④で得た特許の全文情報を PatBase で入手し特許リストを作成する。
- ⑥ 手順⑤で得た特許リスト中、選択した特許についてスクリーニングを実施する。
- ⑦ 手順⑥で抽出した特許について集計し、チャート・グラフを作成する。

◆ 調査3【被引用件数調査】

- ⑧ 手順⑥で抽出した特許について、被引用件数(審査官引用)を調査し、注目されている特許や日本の強みをチェックしまとめる。
- #### ◆ まとめ
- ⑨ 報告書を作成する。

7. 使用したデータベースの収録状況

■ STN (検索実施日:2017年12月12日)

データベース名	収録状況																														
REGISTRY	STRUCTURE FILE UPDATES: 12 DEC 2017 HIGHEST RN 2156658-07-8 DICTIONARY FILE UPDATES: 12 DEC 2017 HIGHEST RN 2156658-07-8 The Registry file contains 203,148,538 substances. All can be displayed. The Registry file is updated daily. References are current through CA Volume 167, Issue 26.																														
HCAplus	FILE COVERS 1907 - 12 Dec 2017 VOL 167 ISS 26 FILE LAST UPDATED: 12 Dec 2017 (20171212/ED) The HCAplus File contains 46,538,048 records. References are current through Volume 167, Issue 26 for indexed records. <table border="0" data-bbox="379 875 1422 1279"> <tr> <td>Patent Agency (ISO Code)</td> <td>Fully indexed patent documents in CAplus are complete through issuing date:</td> <td>CAplus is indexing patent information through:</td> </tr> <tr> <td>USPTO (US/PC)</td> <td>09 Nov 2017 (20171109/PD)</td> <td>07 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>EPO (EP/PC)</td> <td>08 Nov 2017 (20171108/PD)</td> <td>06 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>GPO (DE/PC)</td> <td>09 Nov 2017 (20171109/PD)</td> <td>07 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>JPO (JP/PC)</td> <td>09 Nov 2017 (20171109/PD)</td> <td>07 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>WIPO (WO/PC)</td> <td>09 Nov 2017 (20171109/PD)</td> <td>07 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>GB (GB/PC)</td> <td>08 Nov 2017 (20171108/PD)</td> <td>06 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>FR (FR/PC)</td> <td>10 Nov 2017 (20171110/PD)</td> <td>08 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>RU (RU/PC)</td> <td>10 Nov 2017 (20171110/PD)</td> <td>10 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>CIPPO (CA/PC)</td> <td>08 Nov 2017 (20171108/PD)</td> <td>06 Dec 2017</td> </tr> </table>	Patent Agency (ISO Code)	Fully indexed patent documents in CAplus are complete through issuing date:	CAplus is indexing patent information through:	USPTO (US/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017	EPO (EP/PC)	08 Nov 2017 (20171108/PD)	06 Dec 2017	GPO (DE/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017	JPO (JP/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017	WIPO (WO/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017	GB (GB/PC)	08 Nov 2017 (20171108/PD)	06 Dec 2017	FR (FR/PC)	10 Nov 2017 (20171110/PD)	08 Dec 2017	RU (RU/PC)	10 Nov 2017 (20171110/PD)	10 Dec 2017	CIPPO (CA/PC)	08 Nov 2017 (20171108/PD)	06 Dec 2017
Patent Agency (ISO Code)	Fully indexed patent documents in CAplus are complete through issuing date:	CAplus is indexing patent information through:																													
USPTO (US/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017																													
EPO (EP/PC)	08 Nov 2017 (20171108/PD)	06 Dec 2017																													
GPO (DE/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017																													
JPO (JP/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017																													
WIPO (WO/PC)	09 Nov 2017 (20171109/PD)	07 Dec 2017																													
GB (GB/PC)	08 Nov 2017 (20171108/PD)	06 Dec 2017																													
FR (FR/PC)	10 Nov 2017 (20171110/PD)	08 Dec 2017																													
RU (RU/PC)	10 Nov 2017 (20171110/PD)	10 Dec 2017																													
CIPPO (CA/PC)	08 Nov 2017 (20171108/PD)	06 Dec 2017																													
WPINDEX	FILE LAST UPDATED: 8 DEC 2017 <20171208/UP> MOST RECENT UPDATE: 201780 <201780/DW> DERWENT WORLD PATENTS INDEX, COVERS 1963 TO DATE																														

8. スクリーニング方法

- 機械検索で得た特許は、以下の要領で公報を選択しスクリーニングしました。
- スクリーニング対象公報の選択方法
 - ① PatBase で得た特許ファミリーから、各公報(今回は日本、米国、EP、WO の公報)の特許情報を抽出し特許リストを作成する。
 - ② 手順①で得た特許公報の内、以下の公報を選択しスクリーニング対象とする。
 - ・ 全ての登録公報
 - ・ 全ての WO 公報
 - ・ ファミリー中に WO 公報がない場合は、最先の出願日のもの
- スクリーニング範囲: クレーム
- スクリーニング基準: 今回の調査では、前回に比べて Cas9 改変型を既にツールとして用いている特許が非常に増えたため、スクリーニング基準を多少変更しました。
 - ◆ クレーム中に「Cas9 の構造改変」が記載されている場合は、特許リストに○を付与する。
 - 例1) Cas9(酵素)のアミノ酸配列が改変されている。
 - 例2) Cas9(酵素)のアミノ酸配列のアミノ酸が化学修飾されている。
 - 例3) Cas9(酵素)に別のタンパク質が融合している。
 - 例4) Cas9(酵素)の立体構造が改変されている。
 - ◆ 構造改変の判断基準:
 - ・ 新規 Cas9 変異体や、新機能ドメインとの融合タンパクがクレームされている場合は◎を付与する。さらに構造改変そのものについての特許の場合は、◎に加え黄色網掛けにする。
 - ・ dCas9(=ヌクレアーゼ無 Cas9)、ニックアーゼ、FokI-dCas9、Cas9 オルソログ(SaCas9)等は、現在では汎用されているため、構造改変としては○、ツールとしてのみの使用の場合は△を付与する。
 - ・ タイプVである Cpf1 は○を付与するが、それらの変異体や融合タンパクは◎を付与する。
 - ・ ガイド RNA の改変については改変とは捉えないが、特筆すべきものはシステム改変とする。
 - ◆ 構造改変がメインの特許でなくても、Cas9(あるいは Cpf1)に少しでも改変を加えたもの(dCas やニックアーゼ、オルソログ等)について、クレーム中に記載があるものはすべて対象とする。ただし、これらを単なるツールとして用いている場合は△を付与する。
 - ◆ プロモーター、蛍光タンパク、転写調節ドメイン、NSL との融合等の融合タンパクは「改変」とは捉えずノイズとする。ただし、デミアーゼ、エピジェネティック改変にかかわる酵素、細胞透過性ペプチド(CPP)等、新機能追加のための融合タンパクは、構造、システムともに「改変」とみなす。

-
- ◆ クレーム中に「CRISPR/Cas9 システムの改良」が記載されている場合は、特許リストに○を付与する。
これは、Cas9(酵素)の構造改変以外の編集技術の改良点を意味する。
 - 例1) 外部遺伝子の導入方法、導入手順。
 - 例2) ガイドペプチドが改変されている(WO 2015026885 A1)。
 - 例3) Cas9ヌクレアーゼの標的部位を同定するための方法(US 9163284 B2)。
 - 例4) 少なくとも3つの標的RNAを含むCRISPRシステム(WO 2015010114 A1)。

 - ◆ システム改変の判断基準:
以下の類は新規システムとみなし、○または△を付与し、根拠の部分を経網掛けにする。
 - ・ オリゴヌクレオチドの使用
 - ・ 鋳型核酸、HDRアゴニスト、NHEJ阻害剤との併用
 - ・ 細胞融合ペプチド(CPP)の利用。CPPとCas9の融合体については構造改変にも○を付与する。

 - ◆ 上記の「CRISPR/Cas9 システムの改良」または「Cas9の構造改変」がクレームされている特許については、クレーム中のCas9関連の特徴をコメントとして特許リストに記入する。

 - ◆ クレーム中に「Cas9を利用した遺伝子治療」が記載されている場合は、参考情報として特許リストに○を付与する。ただしコメントはしない。改変T細胞を用いた養子免疫療法や、製剤のクレームで、治療用と一文のみが記載されているものについては△を付与する。

 - ◆ クレーム中に「遺伝子組み換え動物」が記載されている場合は、参考情報として○を付与する。

 - ◆ その他の新規用途:
クレーム中に「Cas9を利用した遺伝子治療」または「遺伝子組み換え動物」以外の新規な用途が記載されている場合は、参考情報として○を付与する。ハイットスクリーニング、ラベリング、標的核酸配列を捕捉、濃縮、同定等は△を付与する。

 - ◆ 「CRISPR/Cas9」がクレームされていない特許はノイズと見なし、特許リストから削除する。

 - ◆ 「CRISPR/Cas9」かその他の編集技術(TALEN等)を使用するかを決めるための方法はノイズと見なし、特許リストから削除する。
 - 例1) 標的部位の好みや特異性を決定することに基づく部位特異的エンドヌクレアーゼを選択するための戦略、方法、および試薬(WO2015021353 A1)。

 - ◆ 「CRISPR/Cas9」に関する技術はクレームされているが「CRISPR/Cas9 システムの改良」または「Cas9の構造改変」がクレームされていない特許は、書誌情報と要約、第一クレームのみのデータを付け、リストに残す。コメントはしない。
-

9. 調査1【基本特許に関する調査】の結果

- 基本特許となりうる以下の4件の米国特許について調査しました。

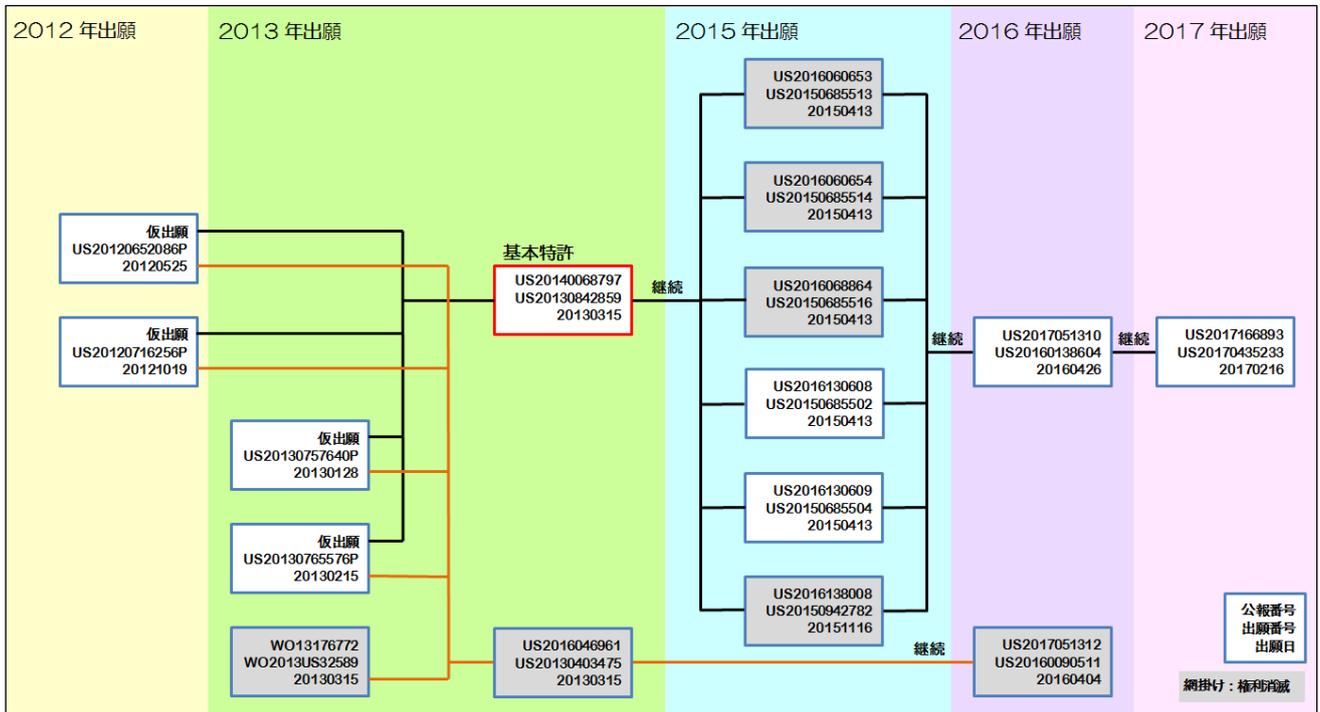
No	基本特許※	出願人	発明者
1	US8697359BA	Massachusetts Institute of Technology, Broad Institute Inc	Feng Zhang
2	US2014068797AA	University of Vienna, University of California	Jennifer A. Doudna, Martin Jinek, Emmanuelle Charpentier, Krzysztof Chylinski, James Harrison, Doudna Cate, Wendell Lim, Lei Qi
3	US2015284727AA	Toolgen Incorporated	Jin-soo Kim, Seung Woo Cho, Sojung Kim, Jong Min Kim, Seokjoong Kim
4	US9637739BB	Vilnius University	Virginijus Siksnyis, Giedrius Gasiunas, Tautvydas Karvelis

- 米国特許の出願フロー

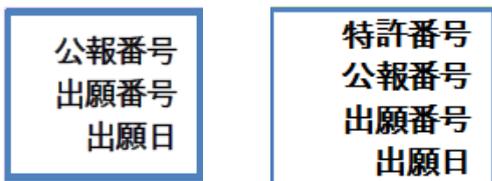
基本特許となりうる米国における特許出願とその対応特許(米国のみ)の出願フローを作成し、関係性をイメージ化しました。当出願フローは、以下のリンクからご覧ください。

No	基本特許／出願人／コメント	出願フロー・参考情報へのリンク
1	US8697359BA／MIT, Broad Institute Inc ◆ 最先の優先日/出願日: 20121212/20131015 ◆ 46件の出願中、15件が特許成立し権利存続している。 ◆ 特許成立前で生死状態が「ALIVE」のものは24件。	◆ 1_出願フロー_US8697359BA.pdf
2	US2014068797AA／Univ. of Vienna, Univ. of California ◆ 最先の優先日/出願日: 20120525/20130315 ◆ 11件の出願中、特許成立しているものは無し。 ◆ 特許成立前で生死状態が「ALIVE」のものは6件。	◆ 2_出願フロー_US2014068797AA.pdf
3	US2015284727AA／Toolgen Incorporated ◆ 最先の優先日/出願日: 20121023/20131023 ◆ 3件の出願中、特許成立しているものは無し。 ◆ US2015284727AA は放棄(Abandoned)され「DEAD」となっているが、継続特許の2件が「ALIVE」の状況。	◆ 3_出願フロー_US2015284727AA.pdf
4	US9637739BB／Vilnius University ◆ 最先の優先日/出願日: 20120320/20130315 ◆ 4件の出願中、1件が特許成立し権利存続している。 ◆ 特許成立前で生死状態が「ALIVE」のものは2件。	◆ 4_出願フロー_US9637739BB.pdf

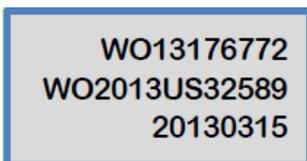
<出願フローの読み方>



- ◆ 上図は、基本特許2 (US2014068797AA)を含むファミリー中の米国特許の出願フローです。基本特許と思われる US2014068797AA と同一ファミリー中の米国特許(一部の PCT 出願)の関係性を示しています。一つの箱が一つの出願を表しており、フローの左側から右側に向かって時系列に並んでいます。
- ◆ 基本特許の出願は赤枠、その他の特許出願は青枠で囲んで区別しています。各箱には以下のように主に3つから4つのデータが記載されています。



- ◆ 枠内がグレーで網掛けされているものは、権利消滅しているものです。



◆ 基本特許となりうる4つの公報とそのファミリーを構成する公報のクレームについて

基本特許1の公報ファミリー:Feng Zhang (MIT, Broad Institute)

基本特許のクレームは3つのみで、簡潔ではありますが、CRISPR/Cas と明記されています。後願の公報において、それを用いた遺伝子改変、および治療への応用、Cas の変異体、キメラ体について、ガイドの改変、トランスジェニック生物といったクレームが追加されており、クレーム範囲を基本特許2と同等以上に拡大しています。

基本特許2の公報ファミリー:Jennifer Doudna(Univ. of Vienna, Univ. of California)

基本特許のクレームは広範囲に渡りますが、CRISPR/Cas システムの明記がありません。クレーム数も多く、変異体、キメラ体についてのクレームも基本特許に言及されています。後願の公報において、CRISPR/Cas システムと明記した特許や、タンパク導入ドメイン、治療用途のクレームが追加されています。

基本特許3の公報ファミリー:Toolgen Incorporated

基本特許は、ガイド RNA と Cas9 から成る標的 DNA を切断するための組成物についての1クレームのみです。後願の公報において、CRISPR-Cas9 と明記された組成物、それを用いた標的配列の改変、治療応用のクレームを US で出願しています。基本特許1、2に比較して、クレーム範囲が狭く限られています。

基本特許4の公報ファミリー:Vilnius University

基本特許の独立項は Cas9-crRNA 複合体についてのクレームです。ただし、従属項に、「Cas9 は遺伝的に改変された微生物(*Streptococcus thermophilus* DGCC7710)から単離された」と明記されています。また、RuvC 活性部位モチーフまたは HNH 活性部位モチーフの1つが不活性化されたニックアーゼを含みうるということが記載されています。他の特許もほとんどは由来生物が限定されています。

■ 基本特許ファミリー間の比較

基本特許となりうる4つの特許とそのファミリー公報を比較してみました。

出願件数は、**基本特許1** (US8697359) のファミリーが 230 件と最も多く、基本特許2 (US2014068797) の 56 件の 4 倍を超えています。また、**登録特許 (ALIVE) の発行件数も基本特許1** (68 件) が最も多く、基本特許2の 56 件が続きます。しかし、**特許登録率 (ALIVE)** (特許出願件数に対する特許登録 (ALIVE) 件数の割合) は **基本特許2** の 37.5% が基本特許1の 29.6% を上回っています。

出願国は、**基本特許2** の 35 ヶ国が最も多く、基本特許1の 20 ヶ国を上回っています。

一公報当りのクレーム数は、**基本特許2** が約 155 件と他よりもはるかに多く、広範囲にクレームしています。

被引用件数は、**基本特許1** が最も多く、延べ件数が 2,962 件、一公報当りの平均値が 12.9 件でした。

このように基本特許1と基本特許2が競り合っている状況です。クレームの広さを考えれば基本特許2の方が「基本特許」と思われますが、登録件数 (ALIVE) や被引用件数からすると基本特許1の方が勝っています。

基本特許	1 : US8697359	2 : US2014068797	3 : US2015284727	4 : US9637739
出願人	MIT, Broad Institute Inc	Univ. of Vienna, Univ. of California	Toolgen Inc	Vilnius Univ.
主な発明者	Feng Zhang、他	Jennifer Doudna、他	Jin-soo Kim、他	Virginijus Siksnys、他
出願日	2013/10/15	2013/03/15	2013/10/23	2013/03/15
最先の優先日	2012/12/12	2012/05/25	2012/10/23	2012/03/20
出願件数	230	56	24	16
出願国数	20	35	12	12
出願国	AU, BR, CA, CN, DE, DK, EP, ES, HK, IL, IN, JP, KR, MX, PL, PT, SG, TR, US, WO	AU, BR, CA, CL, CN, CO, CR, CY, DE, DK, EA, EP, ES, GB, HK, HR, ID, IN, JP, KR, LT, MA, MX, NZ, PE, PH, PL, RS, SG, SI, TN, TR, US, WO, ZA	AU, CA, CN, DE, EP, HK, IN, JP, KR, SG, US, WO	BR, CA, CN, EA, EP, HK, IN, JP, MX, US, WO, ZA
公開件数 (ALIVE)	138	26	15	11
登録件数 (ALIVE)	68	21	5	2
特許登録率 (ALIVE)	29.6%	37.5%	20.8%	12.5%
クレーム数	約 20~35	約 155	約 20~57	約 20~50
被引用件数_延べ/平均	2962/12.9	409/7.3	129/5.4	218/13.6
WO 出願件数	D17	D1	D1	D2
ZA 登録/公開/出願件数	0/0/0	A1/0/1	0/0/0	A1/0/1
US 登録/公開/出願件数	A15/A24D7/46	0/A6D5/11	0/A2D1/3	A1/A2D1/4
TR 登録/公開/出願件数	A3/0/3	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
TN 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
SI 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0

基本特許	1:US8697359	2:US2014068797	3:US2015284727	4:US9637739
SG 登録/公開/出願件数	A1/A8/9	A1/A1/2	0/A1/1	0/0/0
RS 登録/公開/出願件数	0/0/0	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
PT 登録/公開/出願件数	0/A4/4	0/0/0	0/0/0	0/0/0
PL 登録/公開/出願件数	A3/0/3	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
PH 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
PE 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
NZ 登録/公開/出願件数	0/0/0	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
MX 登録/公開/出願件数	0/A5/5	A1/0/1	0/0/0	0/A1/1
MA 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
LT 登録/公開/出願件数	0/0/0	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
KR 登録/公開/出願件数	0/A10/10	0/A1D1/2	A3/A1/4	0/0/0
JP 登録/公開/出願件数	A1/A15/16	0/A1/1	0/A3/3	0/A1/1
IN 登録/公開/出願件数	0/A4/4	0/A1/1	0/A1/1	0/A1/1
IL 登録/公開/出願件数	0/A6/6	0/0/0	0/0/0	0/0/0
ID 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
HR 登録/公開/出願件数	0/0/0	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
HK 登録/公開/出願件数	A6/A9/15	A1/A2/3	0/A2/2	0/A1/1
GB 登録/公開/出願件数	0/0/0	A2/D1/3	0/0/0	0/0/0
ES 登録/公開/出願件数	A9/0/9	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
EP 登録/公開/出願件数	A10/A18/28	A2/0/2	0/A1/1	0/A1/1
EA 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/A1/1
DK 登録/公開/出願件数	A9/0/9	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
DE 登録/公開/出願件数	A8/0/8	A3/0/3	A2/0/2	0/0/0
CY 登録/公開/出願件数	0/0/0	A1/0/1	0/0/0	0/0/0
CR 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
CO 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
CN 登録/公開/出願件数	0/A10/10	A1/A1/2	0/A2/2	0/A1/1
CL 登録/公開/出願件数	0/0/0	0/A1/1	0/0/0	0/0/0
CA 登録/公開/出願件数	0/A10/10	0/A1/1	0/A1/1	0/A1/1
BR 登録/公開/出願件数	0/A5/5	0/A1/1	0/0/0	0/A1/1
AU 登録/公開/出願件数	A3/A10/13	0/A1/1	0/A1D1/2	0/0/0

※ 登録/公開/出願件数: 登録件数は赤字、公開件数は青字で記載している。

同一出願番号を持つ公報は複数ある場合は、登録公報を優先してカウントしている。

数字の前の A は ALIVE、D は DEAD を示す。

※ 赤色網掛けのセル: 登録公報 (ALIVE) が発行されている。

※ 空色網掛けのセル: 登録公報 (ALIVE) は発行されていないが公開公報 (ALIVE) が発行されている。

10. 調査2【平成 28 年に実施した調査(A16021202)の追加調査】の結果

■ 機械検索の結果

- ◆ 機械検索の結果、スクリーニング対象の公報件数は **2,029** 件となりました。内訳は以下のとおりです。平成 28 年に実施した調査(A16021202)ではスクリーニング対象公報は **322** 件でした。公報の選択方法が多少異なっていたものの(日本、米国、EP、WO 公報に限定)、CRISPR/Cas9 関連の特許が大幅に増えていることが伺えます。

スクリーニング対象の公報タイプ	件数
全ての登録公報	284 件
全ての WO 公報	1,108 件
ファミリー中に WO 公報がない場合は、最先の出願日のもの	637 件
合計	2,029 件

- ◆ STN 使用料の概算:約 4 万 5 千円

- 本報告書 p.8~9 の方法に従いスクリーニングした結果、「**CRISPR/Cas9 の構造改変**」または「**CRISPR/Cas9 システムの改良**」がクレームされている特許公報が(関連特許も含め)**673** 件見つかりました。

このほか、「**Cas9 を利用した遺伝子治療**」がクレームされている特許公報は **437** 件、

「**遺伝子組み換え動物**」がクレームされている特許公報は **197** 件でした。

また、「**その他の用途**」がクレームされている特許公報は **75** 件でした。

詳しくは「スクリーニング結果.xlsx」ファイルにまとめました。

簡易版リストは、右記 pdf ファイルのリンクからご覧ください。 → [スクリーニング結果.pdf](#)

カテゴリー	構造改変	システム改良	カテゴリー※	遺伝子治療	遺伝子組換え動物	その他の用途
◎ 関連性が高い	160	2	168	0	0	0
○ 関連性あり	212	215	245	332	180	6
△ 関連性が不明	208	129	260	105	17	69
抽出公報件数の合計	580	346	673	437	197	75

※ 「カテゴリー」は「構造改変」または「システム改良」の両者をまとめて判定したものの。

- 「スクリーニング結果.xlsx」ファイルは、以下の4つのシートで構成されています。
 - ◆ 「抽出リスト」シート :スクリーニング結果から、Q 列(カテゴリー)に◎、○、△、基本特許のいずれかが付与されているものに限定したリスト(673 公報分)。
 - ◆ 「スクリーニング結果」シート :スクリーニング結果のリスト(2,029 公報分)。
スクリーニング結果は L~T 列(黄色網掛け部分)をご覧ください。
 - ◆ 「スクリーニング方法」シート :スクリーニング用公報の選択方法。スクリーニング基準など。
 - ◆ 「列の説明」シート :「スクリーニング結果」シートを構成する列の説明。

No.	F_No.	スクリーニング対象公報	PDFリンク	発明の名称	出願人	1_Z	2_D	3_T	4_V	構造改変	システム	遺伝子治療	動物	その他の用	カテゴリー	コメント1:CRISPR/CAS9 関連の改良点	コメント2
660	657	WO2013188522A2	VIEW PDF	METHODS A GENETECH						◎	△				△	リコンビナースシステム利用条件付き	ノックアウト
661	658	WO2013176772A1	VIEW PDF	METHODS A CHARPENTIER			◎			◎					基本特許2	Jennifer Doudna氏のUS基本特許	標準的化配列を
662	659	RS56119B1	VIEW PDF	METHODS A CHARPENTIER			◎			◎					◎	カルフォルニア大。タンパク質	カルフォルニア
663	660	GB2518764C	VIEW PDF	METHODS A CHARPENTIER			◎			◎					◎	カルフォルニア大。タンパク質	カルフォルニア
664	661	GB2537000B2	VIEW PDF	METHODS A EMMANUELL			◎			◎	◎				◎	DNA修飾活性、もしくはDN	基本特許のキ
665	662	AU2013266968B2	VIEW PDF	METHODS A CHARPENTIER			◎			◎					◎	部位特異修正ポリペプチド	標準的化配列を
666	663	WO2015040402A1	VIEW PDF	METHODS A KYMAB LTD						△	△				△	Casの突然変異体であるニ	細胞または生
667	664	WO2014191128A1	VIEW PDF	METHODS F CELLECTIS						◎	◎	△			◎	Cas9をコードするトランス	Cas9 / CRISPR

■ 「スクリーニング結果.xlsx」ファイルの「スクリーニング結果」シートの列構成

列	項目	内容
A	No	当リストの通し番号。 公報の並び順:PatBase ファミリー番号の降順→国の降順→出願番号の昇順→種別の昇順
B	F_No	PatBase の同一ファミリーに同じ数字を付与して識別
C	スクリーニング対象公報	スクリーニングした公報の番号。 可能な限り Google Patents 他への全文リンクを設定。
E	PDF リンク	Web 経由の公報 pdf リンク(データは PatBase 由来)
F	発明の名称	発明の名称
G	出願人	出願人。日本の出願人が含まれているセルは、オレンジで網掛けしている。
H	1_Z	基本特許1 (US8697359BA) の出願人の特許。Z は Feng Zhang 氏の Z。
I	2_D	基本特許2 (US2014068797AA) の出願人の特許。D は Jennifer Doudna 氏の D。
J	3_T	基本特許3 (US2015284727AA) の出願人の特許。T は Toolgen Incorporated の T。
K	4_V	基本特許4 (US9637739BB) の出願人の特許。V は Vilnius University の V。
L	構造改変	「CRISPR/Cas9 の構造改変」がクレームされている特許に◎○△を付与
M	システム	「CRISPR/Cas9 システムの改良」がクレームされている特許に◎○△を付与
N	遺伝子治療	「Cas9 を利用した遺伝子治療」がクレームされている特許に◎○△を付与

■ 「スクリーニング結果.xlsx」ファイルの「スクリーニング結果」シートの列構成（つづき）

列	項目	内容
O	動物	「遺伝子組み換え動物」がクレームされている特許に◎○△を付与
P	その他の用途	「Cas9 を利用した遺伝子治療」または「遺伝子組み換え動物」以外の新規な用途がクレームされている特許に◎○△を付与
Q	カテゴリー	L 列と M 列の総合判定
R	コメント 1:CRISPR/Cas9 関連の改良点	特記すべき点があった場合にコメントを記入
S	コメント 2:発明の特長	特記すべき点があった場合にコメントを記入
T	コメント 3:その他の用途	P 列に◎○△を付与した場合にコメントを記入
U	国	発行国の 2 文字コード
V	公報番号	スクリーニングした公報の番号
W	種別	スクリーニングした公報の特許種別
X	種別説明	特許発行機関ごとの種別の説明
Y	発行日	スクリーニングした公報の発行日
Z	出願番号	スクリーニングした公報の出願番号
AA	出願日	スクリーニングした公報の出願日
AB	発明者	スクリーニングした公報の発明者
AC	要約	スクリーニングした公報の要約
AD	最先の優先日	最も古い優先日
AE	優先権情報	優先権情報
AF	対応特許	ファミリー情報 (PatBase 由来)
AG	引用特許	引用特許 (PatBase 由来)
AH	被引用特許	被引用特許 (PatBase 由来)
AI	引用件数	引用特許件数 (PatBase 由来)
AJ	被引用件数	被引用特許件数 (PatBase 由来) 同じ出願番号を持つ公報が複数ある場合は、件数の多い方を入力
AK	被引用件数コメント	元データの件数を変更した場合の説明
AL	LS_PB	生死情報。PatBase 由来の法的情報。タイムラグがあるため実状と異なる場合がある。 実際の法的状況は各特許庁にアクセスし確認する必要がある。
AM	ファミリーNo	PatBase のファミリー番号。同一ファミリー由来の公報に同じ番号が付与されている。
AN	公報識別	スクリーニング対象公報のタイプ。 ◇登録=登録系公報 ◇WO=WO 公報 ◇公開=公開系公報

■ 「構造改変」または「システム改良」に関する技術動向について

今回の調査では、「CRISPR/Cas9 の構造改変」または「CRISPR/Cas9 システムの改良」がクレームされている特許公報を(関連特許も含め)673 件抽出しました。

平成 28 年に実施した調査(A16021202)の結果に比べて、Cas9 ニッカーゼ、Cas9 ヌル、SaCas9 といった改変体をゲノム編集ツールとして用いている特許が非常に増えていました。

また II 型だけでなく、V 型 CRISPR-Cas 系に関与する RNA 依存性 DNAヌクレアーゼ Cpf1 変異体もゲノム編集ツールとして汎用されていたため、今回の調査ではスクリーニングの判定基準を細かく設定しました。

今回、構造改変として重視したのは、これら変異体などに新たな活性を持つ機能分子が融合しているもの、および、新たな Cas9 オルソログ、スプリット型 Cas9、タイプ VI-B Cas など、タイプ II、タイプ V 以外のものが含まれています。

システム改変としては、DNA アプタマーや HDR 増強化合物、一本鎖オリゴヌクレオチドの使用などに注目しました。ガイドの改変については、特に新しいと認められた場合のみシステム改変として抽出しました。

■ 日本の出願人による特許について

日本の出願人による特許公報は、「スクリーニング結果」シートの 2,029 件中 56 件含まれていました。

この 56 件には、今回のスクリーニング基準で全く抽出されなかったものも含まれています。

このうち、「CRISPR/Cas9 の構造改変」または「CRISPR/Cas9 システムの改良」がクレームされているもの(Q 列のカテゴリーに◎、○、△のいずれかが付与されているもの)は 23 件ありました。

また、56 件中 ALIVE のものは 49 件でした。内訳は以下のとおりです。

	構造改変	システム改良	遺伝子治療	遺伝子組換え動物	その他の用途
◎	15/15	0/0	0/0	0/0	0/0
○	1/1	16/17	3/3	4/5	1/1
△	3/4	2/2	0/2	1/1	1/1
合計	19/20	18/19	3/5	5/6	2/2

※ 2018 年 3 月の時点で ALIVE (PatBase 由来のデータ) の公報/全公報

前述の 56 件中の日本の出願人と公報件数は以下のとおりです。

出願人	公報件数
東京大学	10
神戸大学	8
大阪大学; 広島大学	4
花王株式会社	3
大学共同利用機関法人情報・システム研究機構; 株式会社日本触媒; 東北大学; タカラバイオ株式会社; 株式会社国際電気通信基礎技術研究所; 名古屋市立大学; 株式会社ファスマック; 株式会社ベックス; 徳島大学; 東京医科歯科大学; 理化学研究所; 京都大学	2
株式会社カネカ; キューピー株式会社; 株式会社ボナック; 愛媛大学; 科学技術振興機構; 群馬大学; 慈恵大学; 岡山大学; 医薬基盤・健康・栄養研究所; アストリム株式会社; 水産研究・教育機構; 宇都宮大学; 筑波大学	1

■ 「遺伝子治療」「遺伝子組み換え動物」「その他の新規な用途」について

CRISPR/Cas9 の用途がクレームされている公報は、「スクリーニング結果」シートの 2,029 件中 698 件ありました。しかし、登録特許の件数は少なく、特許登録率は低いようです。

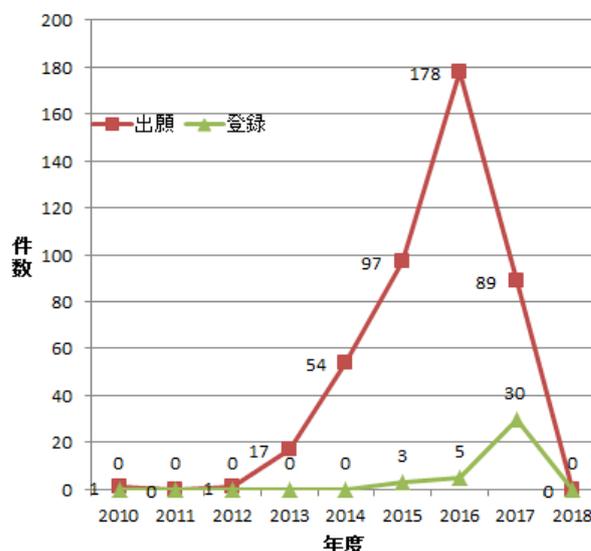
◆ 遺伝子治療

CRISPR/Cas9 の用途として「遺伝子治療」がクレームされている公報は 437 件ありました。この内、登録特許は 38 件でした(特許登録率 = 8.7%)。

登録特許の国別内訳は、以下の通りです。

国	US	CN	EP	KR	AU	GB	JP
件数	17	7	6	4	2	1	1

遺伝子治療については、CRISPR/Cas9 そのものを導入するほかに、CRISPR/Cas9 技術により改変された細胞を導入するといった方法(養子免疫療法、幹細胞など)に関する特許が多く見られ△を付与しています。



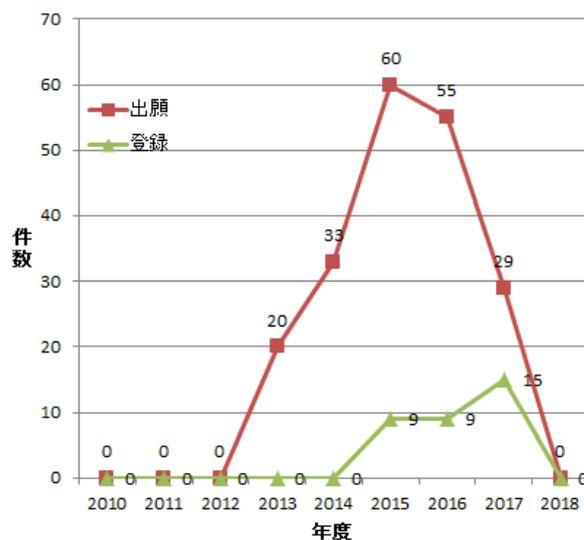
年度	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
出願	1	0	1	17	54	97	178	89	0
登録	0	0	0	0	0	3	5	30	0

◆ 遺伝子組み換え動物

「遺伝子組換え動物」がクレームされている
 公報は 197 件ありました。この内、登録特許は 33
 件でした(特許登録率=16.8%)。

登録特許の国別内訳は、以下の通りです。

国	CN	DE	EP	US	AU	KR	JP
件数	13	4	4	4	3	3	2



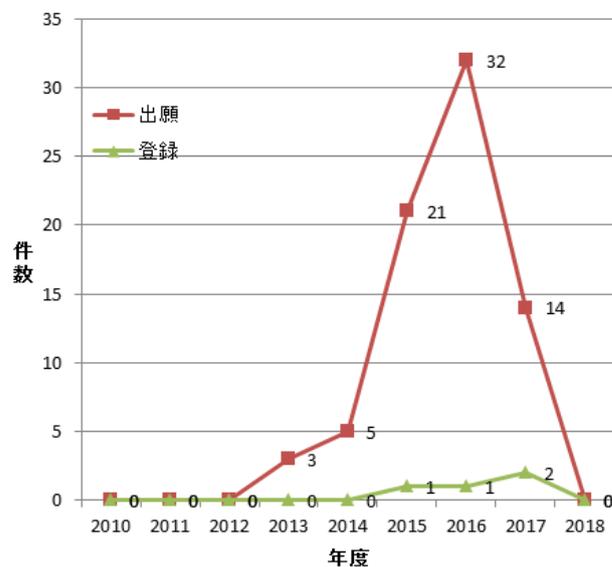
年度	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
出願	0	0	0	20	33	60	55	29	0
登録	0	0	0	0	0	9	9	15	0

◆ その他の新規な用途

「その他の新規な用途」がクレームされている公報
 は 75 件ありました。この内、登録特許は 4 件でした
 (特許登録率=5.3%)。

登録特許の国別内訳は、以下の通りです。

国	US	CN	KR
件数	2	1	1



年度	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
出願	0	0	0	3	5	21	32	14	0
登録	0	0	0	0	0	1	1	2	0

主な用途

Cas 9 遺伝子編集活性を制御する阻害剤	遺伝的スクリーニングと治療標的の発見
DNA メチル化編集用キット	遺伝的疾患を診断
HDR および NHEJ の同時定量方法	核酸配列変異体の多重スクリーニング
MCDS (Molecular Cell Diary System)	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
オフターゲット部位を検出	抗生物質耐性の抑制方法
クロマチンのコンビナトリアル単一分子分析	細胞または核酸分子ソーティング法
ゲノム局在化イメージング	自己不活性化 Cas 9
ディープスキニング突然変異誘発ライブラリー	切断部位のゲノムワイド検出方法
ハイスループットシーケンシング	染色体異常および組換え部位の DNA 配列を検出
ハイスループットスクリーニング	染色体相互作用の検出
リアルタイムで合成染色体の形成をモニターする	置換変異の効率を高め、追跡する方法
遺伝子エレメントをスクリーニングする方法	内在性タンパク質標識のための方法
遺伝子ノックアウトの迅速検出法	標的ゲノム・核酸の濃縮
遺伝子型解析、診断など	標的リガンドを検出
遺伝子発現を記録	標的核酸の検出・同定・定量・標識
遺伝子部位のラベリング	分子事象を記録およびマッピング

11. 調査3【被引用件数調査】の結果

■ 本報告書の方法に従い、スクリーニングした公報(2,029 件)について、被引用件数で解析しました。

〈被引用件数と全体の比率〉

被引用件数	公報件数	全体の比率※1	発行時期	基本特許関連件数※2
100 件以上	3 件	0.15%	20131128～ 20140619	3 件(100%)
70 件以上	21 件	1.03%	20070301～ 20150331	19 件(90.48%)
50 件以上	38 件	1.87%	20070301～ 20150407	29 件(76.32%)
20 件以上	111 件	5.47%	20070301～ 20171212	52 件(46.85%)
10 件以上	231 件	11.38%	20070301～ 20171212	68 件(29.44%)
5 件以上	376 件	18.53%	20070301～ 20171212	86 件(22.87%)
1 件以上	777 件	38.29%	20040930～ 20171212	139 件(17.89%)

※1 全体の公報件数:2,029 件

※2 基本特許の可能性のある特許の4出願人(または発明者)の公報件数と比率

- ◆ 被引用件数が 50 件以上の公報は 38 件ありました。これは、スクリーニングした全公報(2,029 件)の 1.87%に相当します。内訳を見ると、38 件中 25 件(65.79%)が基本特許の出願人の可能性がある MIT, Broad Institute Inc の特許でした(1_Z 列に◎または○、△を付与したもの)。また、この他の基本特許関連の出願人(University of Vienna、University of California、Toolgen Incorporated、Vilnius University)の特許も含めると、38 件中 29 件(76.85%)となりました。基本特許関連の特許が注目されていることがわかります。
- ◆ 被引用件数が 190 件と最も多かった公報は、MIT, Broad Institute Inc が出願した登録特許(US8697359)です。F_No 列(PatBase のファミリー番号)に 1648 とありますが、同じ番号(1648)を持つ公報は同一ファミリーに含まれることを示しています。被引用件数が 50 件以上の公報は 38 件中、US8697359 の対応特許は、他に 23 件含まれていました。
- ◆ 一方、被引用件数が 186 件と二番目に多かった公報は、University of Vienna、University of California が出願した WO 公報(WO2013176772A)でした。この公報の対応特許(US2014068797AA)も基本特許の可能性が検討されています。(US2014068797AA は、予め定めた選択ルールによって、今回のスクリーニング対象公報には含まれませんでした。)

<被引用件数が 50 件以上の公報>

No	被引用件数	公報	1_Z	2_D	3_T	4_V	構造 変更	シス テム	CRISPR/Cas9 関連の改良点	発明の特長	F_No
1	190	US8697359	◎						Feng Zhang 氏の US 基本特許。 構造、システム共に変更はない。	1 つまたは複数の遺伝子産物の発現を変化させるための CRISPR - Cas システム。クレームが広く、限定要素が少ない。改変型については述べていない。	1648
2	186	WO2013176772A1		◎			○	◎	Jennifer Doudna 氏の US 基本特許の対応特許。 部位特異修正ポリペプチドは SpCas9 の変異体を含む。それと相互作用する部位特異的酵素活性を示す活性部分は、ヌクレアーゼ活性以外にインテグラーゼ活性、トランスポゼース活性、リコンビナーゼ活性、ポリメラーゼ活性、リガーゼ活性、メチルトランスフェラーゼ活性、デメチラーゼ活性なども挙げられる。	標的化配列を含み、修飾ポリペプチドと共に標的 DNA および/または標的 DNA に関連するポリペプチドの部位特異的修飾を提供する DNA 標的化 RNA。	1667
3	102	WO2014093622A2	◎					△	ウィルスベクターにリボソーム、ナノ粒子、エキソソーム、マイクロベシクル、gene-gun を利用して CRISPR-Cas システムの CRISPR 酵素、ガイド配列、TRACR メイト配列または TRACR 配列をコードするシーケンスの送達を改善。	標的配列の活性を操作するための CRISPR-Cas システム法における組成物の送達改善、エンジニアリング、最適化について	1648
4	97	WO2014065596A1			◎		○		Toolgen 社の US 基本特許の対応特許。 Cas9(=SpCas9)タンパク質は、タンパク質形質導入ドメインに連結され、触媒アスパラギン残基を他のアミノ酸に変化させた Cas9 の変異体。	標的 DNA 特異的なガイド RNA と Cas タンパク質をコードする核酸またはタンパク質により、真核細胞または生物における標的 DNA を切断するための組成物。変異体についてのクレームあり。	1643
5	96	WO2007025097A2							Cas 遺伝子の表記で、Cas9 とはクレームに書いてない。CRISPR スペーサーに関する内容が主である。	標的核酸またはその転写産物に対する細胞の耐性を調節するための、1 つまたは複数の Cas 遺伝子・タンパク質の使用。CRISPR スペーサーに関する内容が主である。	1692
6	95	WO2014089290A1					◎	○	dCas9 と、エフェクタードメイン (FokI エンドヌクレアーゼ、転写活性化ドメイン、転写リプレッサードメイン、エピジェネティック修飾ドメイン)を含む融合タンパク質。核局在化シグナル、細胞浸透ドメイン、およびマーカードメインを含む。	真核細胞または胚における標的ゲノム改変のための RNA 誘導型エンドヌクレアーゼ。	1624

〈被引用件数が 50 件以上の公報(つづき)〉

No	被引用 件数	公報	1_Z	2_D	3_T	4_V	構造 変更	シス テム	CRISPR/Cas9 関連の改良点	発明の特長	F_No
7	93	WO201401 8423A2	○				○		CRISPR-Cas システムは、少なくとも一つのスイッチを備え、エフェクターの使用、タンパク質、DNA または RNA のコンホメーション変化、補因子などの会合、解離を特徴とし、少なくとも一つの核局在化シグナル、核外移行シグナル、機能ドメイン、柔軟なリンカー、突然変異、欠失、改変を含む。	遺伝子発現の空間的および時間的制御のために誘導性転写エフェクターを使用する方法、および組成物。	1659
8	89	WO201409 3712A1	◎				○	△	TRACR メイトシーケンスと TRACR 配列との間のハイブリダイゼーション領域の減少を含む CRISPR-Cas システムにおける変更。また CRISPR 酵素はオルソログを含む。	CRISPR-Cas システムにおける最適化されたガイドペプチドのエンジニアリング。	1648
9	86	WO201409 3595A1	◎							基本特許とほぼ同じ内容。	1648
10	83	US8771945	◎							基本特許とほぼ同じ内容。クレームが少し増えている。	1648
11	83	WO201314 2578A1				◎	○		サーモフィラス菌または遺伝的に改変された大腸菌から単離される。少なくとも 1 つの付加的なアミノ酸配列を含む融合ポリペプチド。RuvC 活性部位モチーフに点変異を含む。DNA のニッキング活性を示す Cas9 タンパク質変異体。	Cas9-crRNA 複合体による RNA 指向性 DNA 切断について。	1676
12	82	WO201409 3635A1	◎				○		Cas 酵素は Corynebacter、Sutterella、Legionella、Treponema、Filifactor、Eubacterium、Streptococcus、Lactobacillus、Mycoplasma、Bacteroides、Fiaviioia の Cas9 オルソログ。一つ以上の変異、オルソログキメラ Cas 酵素を含む。機能ドメイン(転写活性化/リプレッサードメイン)をさらに含む。	CRISPR-Cas システムにおける酵素組成物の最適化、および転写活性化ドメインである機能的ドメインを含む。	1648
13	81	WO201409 3655A2	◎				◎	○	CRISPR 酵素は、SpCas9 で 2 つ以上の触媒活性ドメインに 1 つ以上の変異を含み、Cas9 オルソログも含む。1 つ以上の異種機能的ドメイン(メチラーゼ活性、デメチラーゼ活性、転写活性化活性、転写抑制活性、転写放出因子活性、ヒストン修飾活性、RNA 切断活性)が融合されている。	CRISPR 複合体の成分をコードする、ならびにさらなる機能的ドメインを有するベクターの設計及び使用のための方法。	1648

〈被引用件数が 50 件以上の公報(つづき)〉

No	被引用件数	公報	1_Z	2_D	3_T	4_V	構造 変更	シス テム	CRISPR/Cas9 関連の改良点	発明の特長	F_No
14	80	US8865406	◎				○		Cas9 酵素が黄色ブドウ球菌 Cas9 タンパク質であり、RuvC I、RuvC II、RuvC III または HNH ドメインの 1 つ以上において 1 つ以上の変異を含む。	配列操作のための改善された CRISPR-Cas システム、方法および CRISPR 酵素の最適化。	1648
15	80	WO2013141680A1				◎	○		Vilnius Univ.の US 基本特許の対応特許。サーモフィラス菌または遺伝的に改変された大腸菌から単離される。少なくとも 1 つの付加的なアミノ酸配列を含む融合ポリペプチド。RuvC 活性部位モチーフに点変異を含む。DNA のニッキング活性を示す Cas9 タンパク質変異体。	Cas9-crRNA 複合体による RNA 指向性 DNA 切断について。	1676
16	79	US8795965	◎							基本特許とほぼ同じ内容。キメラ RNA ガイドについてのクレームが追加された。	1648
17	77	WO2014093661A2	◎						構造、システム共に改変はない。	1 つまたは複数の遺伝子産物の発現を変化させるための CRISPR - Cas システム。	1648
18	75	US8993233	◎				◎	○	Cas9 タンパク質と 1 つまたは複数のタンパク質(転写活性化活性、転写抑制活性、転写放出因子活性、ヒストン修飾活性、RNA 切断活性、核酸または細胞分子結合活性を有するエピトープタグ、レポーター、またはドメイン)の融合タンパク。Cas9 タンパク質 SpCas9 変異体、オルソログである。	標的配列の活性を操作するための CRISPR-Cas システム法における組成物の送達改善、エンジニアリング、最適化について。	1648
19	74	WO2014093694A1	◎				○		Cas 酵素の触媒ドメイン内に 1 つまたは複数の突然変異を含み得る。	CRISPR-Cas の真核生物における配列操作のためのニックーゼを用いた方法および組成物。	1648
20	73	US8871445	◎							US8771945 とほぼ同じ。NHEJ や HR、ベクターについての従属項が加わった。	1648
21	72	WO2014093701A1	◎					○	複数の遺伝子ターゲットに対する複数のガイド RNA を含む CRISPR-Cas システムのゲノムワイドライブラリー。	ゲノム遺伝子座の複数配列を標的とすることが可能なガイド配列を含むことができる CRISPR-Cas システムゲノムワイドライブラリー。	1648
22	67	US8895308	◎				○		改善された標的的特異性を有する Cas9 オルソログであり、1 つ以上の突然変異を持つ黄色ブドウ球菌 Cas9 蛋白質。	最適化された機能を有する CRISPR 酵素に関するもので、改善された標的的特異性を有する Cas9 オルソログである。	1648

〈被引用件数が 50 件以上の公報(つづき)〉

No	被引用件数	公報	1_Z	2_D	3_T	4_V	構造 変更	シス テム	CRISPR/Cas9 関連の改良点	発明の特長	F_No
23	66	WO2014093709A1	◎					○	CRISPR 複合体によって細胞内標的核酸配列での切断の効率を予測する方法	細胞内標的核酸配列での切断の効率を予測するための熱力学乗算方法の開示。	1648
24	65	US8889418	◎					○	Cas 9 オルソログ、およびキメラ Cas 9。	CRISPR- Cas 9 システムにおける改善された標的特異性を有する Cas 9 オルソログに関する。	1648
25	63	WO2014093718A1	◎						SpCas9 使用。	CRISPR - Cas システムのための標的配列を同定するための方法。	1648
26	62	WO2015006747A2						○	目的の遺伝子を標的とする sgRNA および dCas-エフェクタドメイン配列をコードする改造された Mrna。	CRISPR 関連タンパク質および合成 sgRNAs をコードする合成ポリヌクレオチド。製剤化して治療薬として用いる。	1550
27	62	US8546553B2							Cmr1、Cmr2、Cmr3、Cmr4、Cmr6。	標的ポリヌクレオチドを不活性化する方法。	1688
28	61	US8889356	◎					○	D10A, E762A, H840A, N854A, N863A, D986A のいずれかに突然変異を持つ Sp Cas9。	配列操作のための改善された CRISPR-Cas システム、方法および CRISPR 酵素の最適化。	1648
29	59	US8945839	◎					○	D10A, E762A, H840A, N854A, N863A, D986A のいずれかに突然変異を持つ Sp Cas9。	配列操作のためのニックーゼを用いた CRISPR-Cas システム。	1648
30	58	US8906616	◎							最適化されたガイド組成物の設計。	1648
31	57	WO2014204726A1	◎					△	CRISPR 酵素は S.ピオゲネスまたは S.aureus Cas 9。1つ以上の変異を含み、ニックーゼである。ツールなので△。ウイルスベクターによる送達システムの改善も含む。	肝臓の標的化および治療のための CRISPR-Cas システム。	1648
32	57	US8999641	◎					○	Cas9 タンパク質と1つ以上のタンパク質ドメインの融合タンパク。	標的配列の活性を操作するための CRISPR-Cas システム法における組成物の送達改善、エンジニアリング、最適化について。	1648
33	56	WO2014071219A1						△	遺伝子編集タンパク質をコードする合成 RNA 分子=遺伝子編集タンパク質をコードし、そのなかには CRISPR 関連タンパク質もしくは変異体を含みうる。変異体の可能性もある。	遺伝子編集タンパク質の合成 RNA 分子のクレーム。CRISPR 関連タンパク質もしくは変異体を含みうる。また変異体の可能性もある。遺伝子治療、トランスジェニック作製に用いられる。	1640

<被引用件数が 50 件以上の公報(つづき)>

No	被引用件数	公報	1_Z	2_D	3_T	4_V	構造 改変	シス テム	CRISPR/Cas9 関連の改良点	発明の特長	F_No
34	56	WO2013098244A1							タイプICRISPR-Cas タンパク質複合体(Cas 9 は含まれない)。	改変されたカスケードリボヌクレオタンパク質およびその使用。	1684
35	55	WO2012164565A1							CRISPR 遺伝子についての特許で、Cas 9 の改変ではない。	CRISPR 核酸配列について。repeat associated mysterious protein (RAMP)をコードする核酸配列をさらに含む。	1681
36	53	US8932814	◎				○		Cas 9 タンパク質はポリヌクレオチドの一方の鎖のみ切断するニッカーゼであり、触媒ドメイン内に 1 つまたは複数の突然変異を含む。	配列操作のためのニッカーゼを用いた CRISPR-Cas システム。	1648
37	52	WO2013126794A1					△		ホーミングエンドヌクレアーゼ (HE) および Cas 9 エンドヌクレアーゼ (変異体を含む) から選択されるポリヌクレオチド。TAL エフェクターヌクレアーゼ (TALEN)、TALE-HE 融合タンパク質、Trex2 ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドをさらに含むとあるが融合ではない。	ホーミングエンドヌクレアーゼ (HE) および Cas 9 エンドヌクレアーゼ (変異体を含む) からなる群から選択される、1 つまたは複数のエンドヌクレアーゼを含む異常ヘモグロビン症の治療のための組成物。	1677
38	51	WO2014099744A1							クレーム中に Cas 9 の記載はない。	ゲノム DNA に相補的な RNA および RNA と相互作用する酵素を含む二成分系で真核細胞にトランスフェクトし、真核生物細胞を改変する方法。	1618

「1_Z」列：基本特許 1 (US8697359BA) の出願人の特許

「2_D」列：基本特許 2 (US2014068797AA) の出願人の特許

「3_T」列：基本特許 3 (US2015284727AA) の出願人の特許

「4_V」列：基本特許 4 (US9637739BB) の出願人の特許

「構造改変」列：「CRISPR/Cas9 の構造改変」がクレームされている特許に◎○△を付与

「システム」列：「CRISPR/Cas9 システムの改良」がクレームされている特許に◎○△を付与

「F_No」列：PatBase のファミリー番号。同一ファミリー由来の公報に同じ番号が付与されている。

上表には F_No:1648 のファミリー公報が 24 件、F_No:1676 のファミリー公報が 2 件含まれている。

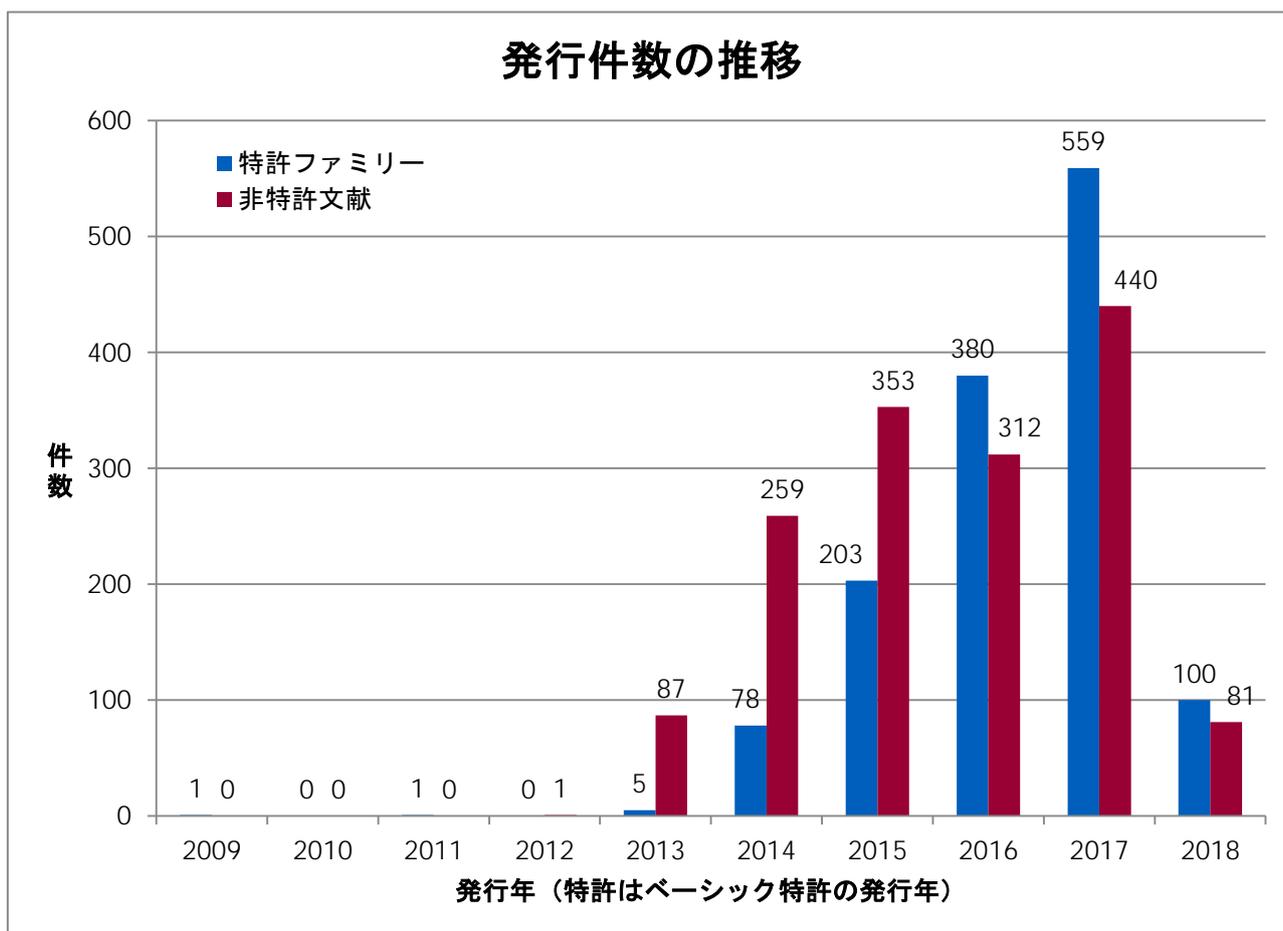
12. 解析結果

■ STN を利用した特許と非特許文献の発行件数の推移

- ◆ CRISPR/Cas9 の代表的な CASRN[®] (CAS 登録番号=1425049-49-5) を用いて、HCAplus ファイル (及び WPINDEX ファイル) で文献検索を実施し、発行件数の推移を調査しました。
CAS RN[®] を用いて検索すると、CRISPR/Cas9 の新規性に関する文献や主題である文献が得られます。
当該 CASRN[®] につきましては、本報告書 p.4 記載の物質レコードをご参照ください。

検索実施日: 2018 年 3 月 28 日

- ◆ 特許はファミリー件数の推移をグラフ化しました。特許ファミリーの発行年は WPINDEX ファイルのベーシック特許の発行年です。特許の発行は 2009 年頃から始まり、2014 年から大幅に増加しています。非特許文献も 2014 年から急激に増加していますが、2016 年以降は特許ファミリー件数の方が多くなってきました。



発行年	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	合計
特許ファミリー件数	1	0	1	0	5	78	203	380	559	100	1327
非特許文献の件数	0	0	0	1	87	259	353	312	440	81	1533

■ PatBase analytics^{V2} の解析結果

- ◆ 調査2【平成 28 年に実施した調査(A16021202)の追加調査】で得たスクリーニング結果(スクリーニング結果.xlsx)において、Q(カテゴリー)列に◎、○、△のいずれかを付与した公報(673 件)*を PatBase で再現し 542 件のファミリーレコードを得ました。これについての解析結果をご報告します。

* 「Cas9 の構造改変」または「CRISPR/Cas9 システムの改良」がクレームされていることについて、◎、○、△のいずれかを付与した公報。

PatBase analytics ^{V2} 解析実施日	2018 年 3 月 28 日
PatBase 特許ファミリー件数	542 件
登録系公報を含むファミリー件数	71 件
出願件数	2,362 件

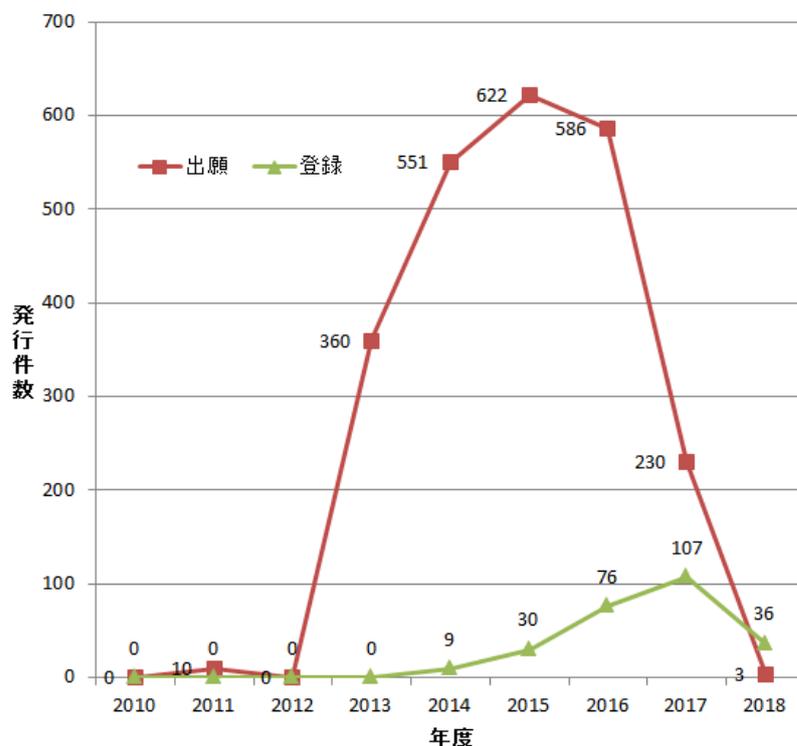
◆ 出願および登録の速度

出願件数は 2013 年の 360 件で急激に増え、2014 年(551 件)と 2015 年(622 件)も伸び続けています。本報告書 p.9 記載の基本特許の可能性のある公報も、全て 2013 年に出願されています。

右のグラフでは 2016 年以降の出願件数が減少しているように見えますが、これは公開系公報がまだ発行されていないためと思われます。

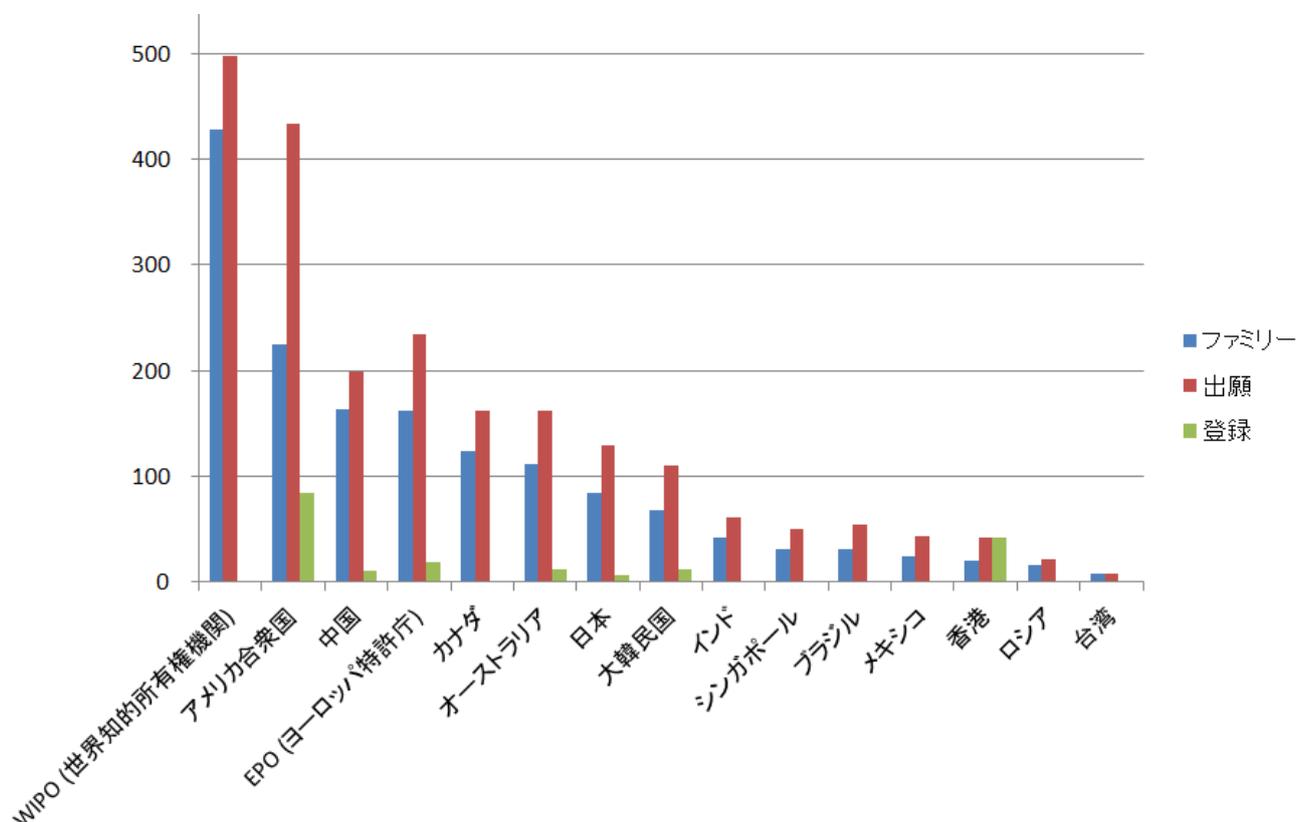
一方、登録系公報の発行件数は、2014 年以降、順調に増加しています。

なお、出願は 2011 年にも 10 件ありますが、これは同一ファミリー(ファミリーNo.:50963616)の 10 個の出願でした。しかし内容は、今回の調査対象であるゲノム編集技術とは厳密には異なっていました。



年度	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
出願	0	10	0	360	551	622	586	230	3
登録	0	0	0	0	9	30	76	107	36

◆ 上位 20 特許発行機関のファミリー件数、出願件数、登録件数



上のグラフはファミリー件数の多い順に並べてあります。ファミリー件数、出願件数、登録件数のいずれにおいても (WIPO を除き) アメリカ合衆国が 1 位でした。

一方日本は、(WIPO を除き) ファミリー件数で 6 位 (84 件)、出願件数で 6 位 (130 件)、登録件数で 7 位 (6 件) でした。

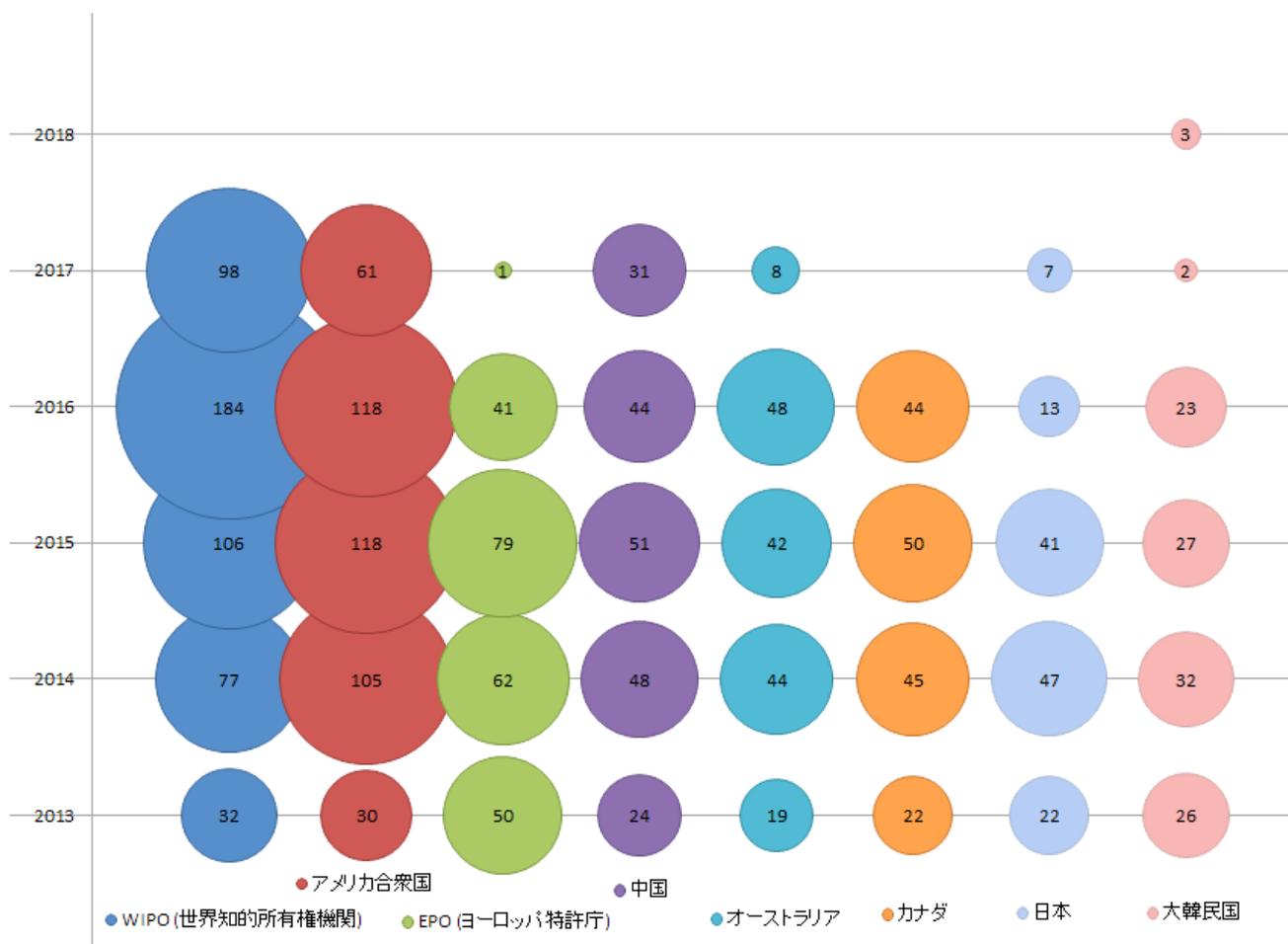
また、日本の機関が出願した件数を調べたところ、ファミリー件数は 19 件でした。出願人は以下のとおりです。

〔 東京大学、神戸大学、大阪大学、京都大学、群馬大学 〕
〔 科学技術振興機構、タカラバイオ、日本触媒 〕

上記出願人の公報は、[スクリーニング結果.pdf](#) リストの「出願人」のセルをオレンジ色に網掛けしていますのでご参照ください。

国	ファミリー	出願	登録
WIPO	428	498	0
アメリカ合衆国	225	433	84
中国	163	199	11
EPO	162	234	19
カナダ	124	162	1
オーストラリア	112	162	12
日本	84	130	6
大韓民国	68	110	12
インド	42	61	0
シンガポール	31	50	0
ブラジル	31	54	0
メキシコ	24	44	1
香港	20	42	42
ロシア	16	22	0
台湾	8	8	0

◆ 上位 8 特許発行機関の年度別出願件数



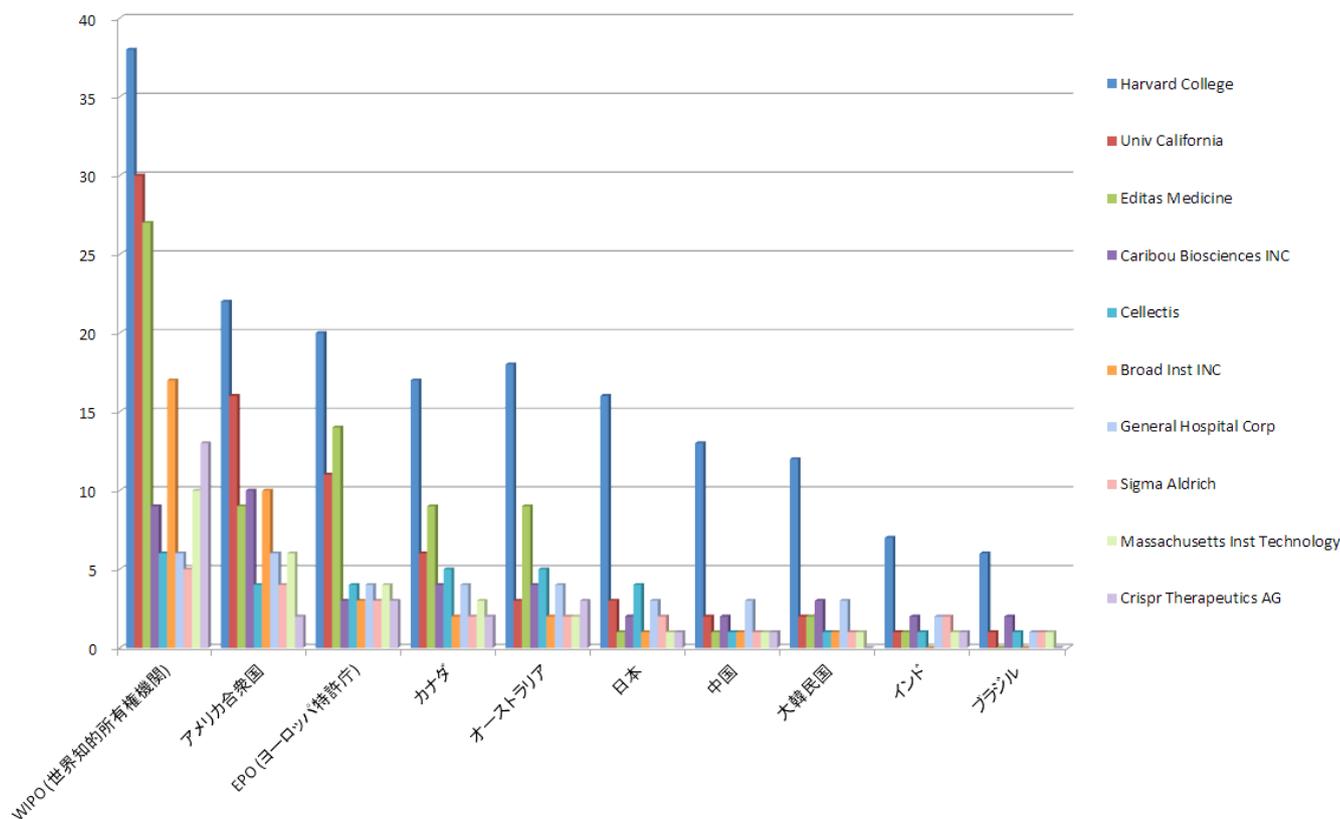
上位 8 特許発行機関について、年度別に出願件数を比較してみました。

2016 年以降の出願件数は、未公開公報分の件数が除かれている場合があります、今後更に増加する可能性があります。

しかし、2017 年の出願件数を比較すると、WIPO やアメリカ合衆国、中国の方が、EPO、オーストラリア、カナダ、日本、大韓民国よりも増加傾向が強いことがわかります。

年度	WIPO	アメリカ合衆国	EPO	中国	オーストラリア	カナダ	日本	大韓民国
2018	0	0	0	0	0	0	0	3
2017	98	61	1	31	8	0	7	2
2016	184	118	41	44	48	44	13	23
2015	106	118	79	51	42	50	41	27
2014	77	105	62	48	44	45	47	32
2013	32	30	50	24	19	22	22	26

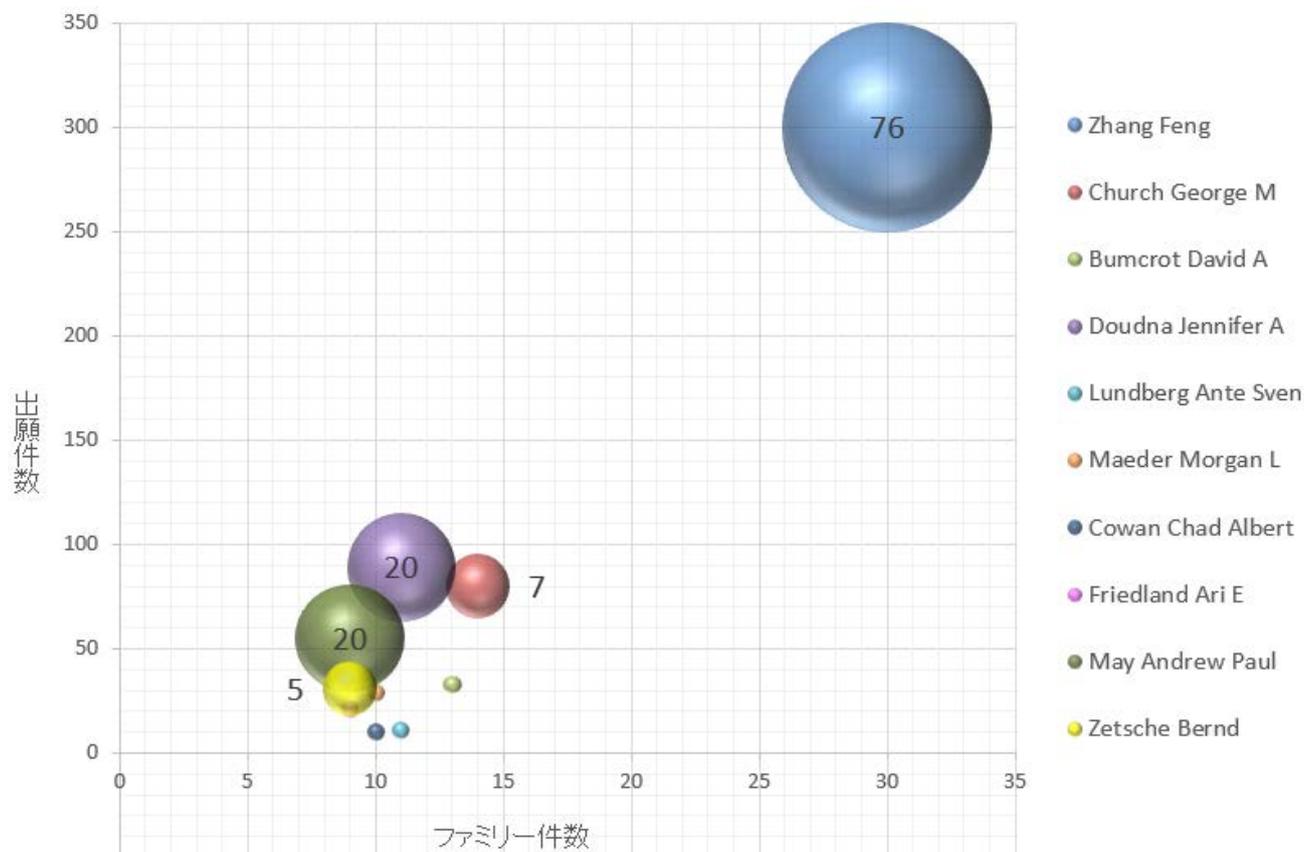
◆ 上位 10 特許発行機関の上位 10 出願人別ファミリー一件数



Broad Inst と Massachusetts Inst Technology、Harvard College は本報告書 p.9 に記載の基本特許1 (US8697359BA)の出願人です。また、Univ California は、基本特許2 (US2014068797AA)の出願人です。今回の調査では、このほか基本特許3 (US2015284727AA)と基本特許4 (US9637739BB)について調査しましたが、当該出願人ランキングには含まれてきませんでした。

国	Harvard College	Univ California	Editas Medicine	Caribou Biosciences	Broad Inst	General Hospital	Collectis	Massachusetts Inst Technology	Crispr Therapeutics	Sigma Aldrich
WIPO	38	30	27	9	17	6	6	10	13	5
US	22	16	9	10	10	6	4	6	2	4
EPO	20	11	14	3	3	4	4	4	3	3
CA	17	6	9	4	2	4	5	3	2	2
AU	18	3	9	4	2	4	5	2	3	2
JP	16	3	1	2	1	3	4	1	1	2
CN	13	2	1	2	1	3	1	1	1	1
KR	12	2	2	3	1	3	1	1	0	1
IN	7	1	1	2	0	2	1	1	1	2
BR	6	1	0	2	0	1	1	1	0	1

◆ 発明者アクティビティ



上図は、特許の出願件数、ファミリー件数、登録件数から発明者のアクティビティをグラフ化したものです。登録件数が20件以上である発明者は3名おられました(下表の赤字で示します)。中でもBROAD INST INCのZhang Feng氏は登録件数が76件であり群を抜いています。Zhang Feng氏は本報告書 p.9 に記載の基本特許1 (US8697359BA)の発明者です。

また、UNIV CALIFORNIAのDoudna Jennifer Aは基本特許2 (US2014068797AA)の発明者です。

CARIBOU BIOSCIENCES INCのMay Andrew Paul氏は出願件数(55件)の割に登録件数(20件)が多く、特許登録率が高いと言えます。

各発明者の特許については、[スクリーニング結果.pdf](#)のリストをご参照ください。

発明者	出願人	出願件数	ファミリー件数	登録件数
Zhang Feng	BROAD INST INC	300	30	76
Church George M	HARVARD COLLEGE	80	14	7
Bumcrot David A	EDITAS MEDICINE INC	33	13	0
Doudna Jennifer A	UNIV CALIFORNIA	89	11	20
Lundberg Ante Sven	CRISPR THERAPEUTICS AG	11	11	0
Maeder Morgan L	EDITAS MEDICINE INC	29	10	0
Cowan Chad Albert	CRISPR THERAPEUTICS AG	10	10	0
Friedland Ari E	EDITAS MEDICINE INC	21	9	0
May Andrew Paul	CARIBOU BIOSCIENCES INC	55	9	20
Zetsche Bernd	BROAD INST INC	31	9	5

- このほか、解析結果は各調査結果の項にも記載しておりますので、適宜ご参照ください。

テーマ	記載頁
基本特許となりうる4つの公報とそのファミリーを構成する公報のクレームについて	p.11
基本特許ファミリー間の比較	p.12～13
「構造改変」または「システム改良」に関する技術動向について	p.17
日本の出願人による特許について	p.17～18
CRISPR/Cas9 の用途について	p.18～20
被引用件数の調査結果	p.21～26

以上