

2015年度

专利复审无效十大案件

本报记者 赵世猛

一个经胚胎干细胞分化形成的体细胞,有没有可能再逆分化为干细胞,实现“时间倒流”?这一颇具科幻色彩的想法在日本京都大学教授山中伸弥的实验室中变为现实。2006年,山中伸弥发布一项研究成果,他发现,通过人工诱导,可以使体细胞逆分化为诱导多能干细胞,这类细胞的各方面都与胚胎干细胞相似。而长期以来,科学界普遍认为由于细胞分化为体细胞这一过程不可逆转。

这一研究成果一经问世便引起轰动。山中伸弥也凭借这一研究成果与英国发育生物学家约翰·戈登一同获得了2012年的诺贝尔生理学或医学奖。而在该成果的基础上,2006年12月,日本京都大学以山中伸弥作为发明人,在我国提交了一件名为“核重新编程因子”的发明专利申请,该申请于2014年2月被授予专利权(专利号:ZL200680048227.7)。不料,该专利申请获得授权后不久便遭遇挑战。2014年10月,自然人刘某以该专利有违社会公德且相关权利要求得不到说明书的支持为由,向国家知识产权局专利复审委员会(下称专利复审委员会)提起专利权无效宣告请求。

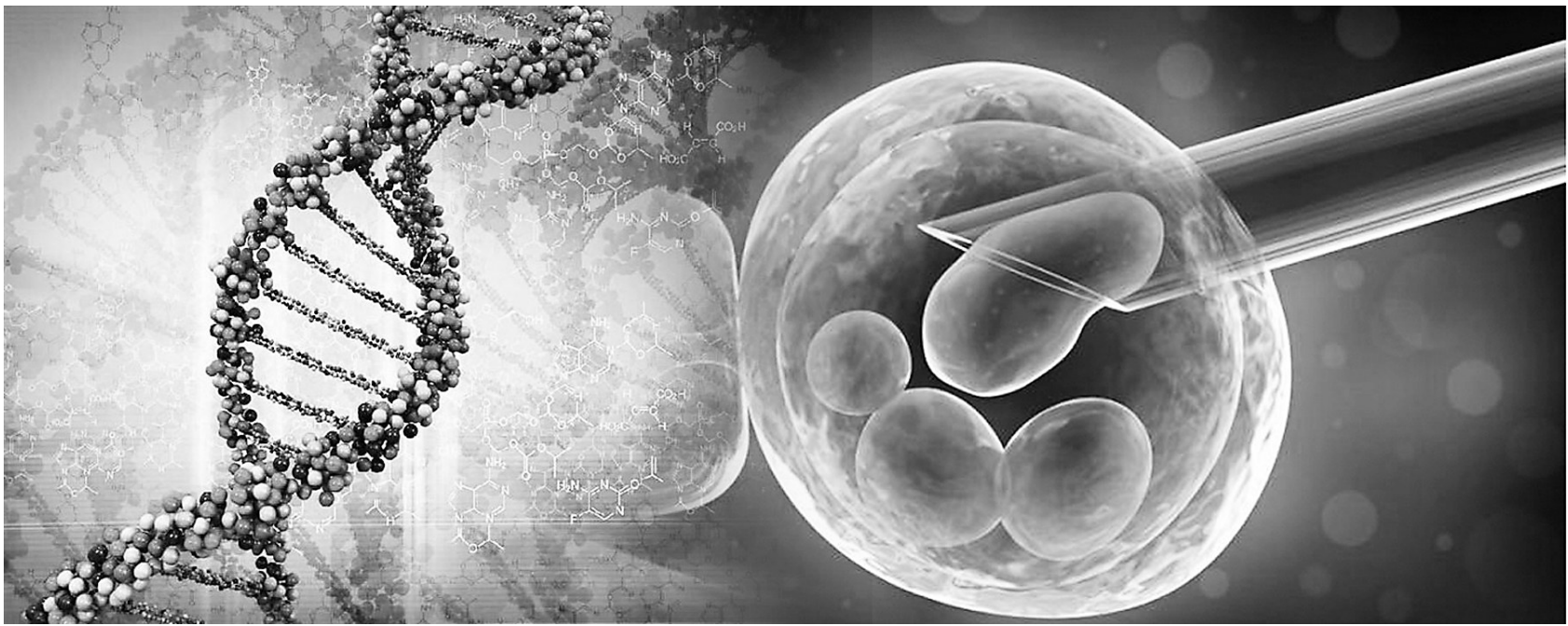
在案件审查期间,专利权人对该专利权利要求书作了删除式修改。2015年7月,专利复审委员会作出审查决定,认定请求人刘某提出的无效理由不能成立,决定在修改后的权利要求书的基础上维持“核重新编程因子”专利权有效。刘某对该决定不服,随后向北京知识产权法院提起行政诉讼,目前该案尚未开庭审理。

创新研究引发轰动

由受精卵发育为胚胎,胚胎内的胚胎干细胞再分化成为组成各类器官与组织的体细胞,进而发育成为一个完整的生命体……自然界向人类展示了生命的奇妙。胚胎干细胞可分化为其他各类体细胞,在医学等领

“核重新编程因子”专利无效案进入行政诉讼程序——

诺贝尔奖成果专利能否经受考验?



域具有无可比拟的优势。因此,长期以来业界一直在寻求获取与胚胎干细胞具有类似性质的细胞的方法,其中一个方向就是对体细胞进行诱导,使其分化为多能干细胞。

2006年,山中伸弥在全球著名学术杂志《细胞》上发表了诱导多能干细胞的研究论文,为干细胞研究与诊疗领域带来曙光。山中伸弥及其研究团队将4种转录因子基因克隆入逆转录病毒载体,然后将逆转录病毒载体导入小鼠成纤维细胞,发现小鼠成纤维细胞可诱导发生转化,产生的诱导多能干细胞在形态、基因和蛋白表达、分化能力等方面都与胚胎干细胞相似。该成果一经发布,就迅速成为当年科学界的爆炸性新闻。因为它不仅打破了科学界长久以来的偏见,而且为获取干细胞进行研究或临床治疗开辟了一条全新的道路。该研究成果也被美国《科学》杂志列为2008年十大科技突破之首。

凭借这一研究成果,山中伸弥和英国发育生物学家约翰·戈登一同获

得了2012年的诺贝尔生理学或医学奖。诺贝尔奖评选委员会在当天的一份声明中表示,两位科学家因“发现成熟细胞可以被重新编程为多功能的干细胞(即诱导多能干细胞)”而获奖,他们的研究成果彻底改变了人类对细胞和生物体发展的认识。

“诺奖专利”遭遇挑战

由于山中伸弥的该项研究成果具有巨大的潜在应用价值,因此早在2006年12月,日本京都大学便就该成果的核心技术向中国国家知识产权局专利局提交了一件名为“核重新编程因子”的发明专利申请。该申请于2014年2月获得授权,发明人为山中伸弥,专利权人为日本京都大学。

该专利涉及诱导多能干细胞技术,保护范围对应山中伸弥在诱导多能干细胞领域的相关发现,涉及诱导多能干细胞过程中所使用的核重新编程因子以及利用相关编程因子使体细胞核重新编程制备诱导多能干细胞的方法。该专利授权公告的权

利要求1记载:“一种体细胞的核重新编程因子,该因子含有下述3种基因的各基因产物:Oct3/4基因、Klf家族基因和Myc家族基因,其中的Klf家族基因是Klf2基因或Klf4基因中的任意一种基因,Myc家族基因是从C-Myc基因、N-Myc基因、L-Myc基因和T58A基因中选出的的一种基因。”据了解,目前该发明在全球拥有40多件同族专利申请,相关专利申请已在欧洲、美国、日本、澳大利亚等地获得了授权。

有业内人士在接受记者采访时介绍,对涉及胚胎干细胞的发明一直存在是否违背伦理道德的争论,山中伸弥的这一发明也不例外。在“核重新编程因子”专利申请获得授权后不久,自然人刘某便就该专利向专利复审委员会提出专利权无效宣告请求。刘某认为,该专利有违社会公德且相关权利要求得不到说明书的支持,不符合我国专利法第五条第一款以及第二十六条第四款的规定,请求宣告该专利权无效。

专利复审委员会受理了上述无效宣告请求,于2015年5月对该无效请求案进行了口头审理。日本京都大学专门派出出庭参加了审理。在案件审理期间,专利权人对该专利权利要求书作了删除式修改。

专利之争仍将继续

在该专利权无效请求案中,请求人刘某指出,涉案专利记载了把来自胎儿的人皮肤成纤维细胞诱导重新编程用于制备诱导多能干细胞,在涉案专利说明书中未记载其商品化来源的情况下,应当认为所述细胞的获取需要破坏人胚胎,违反了专利法第五条第一款中有关社会公德的规定。

对此,合议组认为,该发明的目的之一即为避免从胎儿获取某种细胞而导致的伦理道德问题,同时说明书中没有涉及任何对胎儿进行操作的内容,并且本领域技术人员可以确认现有技术中存在可商购获得所述细胞的途径,在此基础上应当认为说明书已从整体上排除了直接从人胚胎中获

取相应细胞的技术内容,不当应当将相关内容解释为直接从胎儿获取。

该案合议组成员在接受记者采访时表示:“对于不具有发育全能性的人类细胞而言,如果其获得及制备不涉及任何破坏或使用人胚胎的方法和操作过程,则所述细胞本身及其制备没有涉及人胚胎的工业或商业目的的应用,不能因为发明具有某种潜在应用的可能性,而认定其违反公众普遍认为的是正当的伦理道德和行为准则。”

请求人刘某表示,涉案专利说明书并未对“基因产物”给出明确的概念,仅记载了采用载体的形式将核重新编程因子导入人体细胞,并没有指明在导入细胞后到底是哪种类型的“基因产物”真正发挥了作用,而且在缺乏实验证据的条件下,本领域技术人员也无法预期所有类型的“基因产物”都能实现所述技术效果。

对此,合议组认为,虽然涉案专利说明书并未对“基因产物”给出明确的定义,但结合公知常识,可以确定在涉案专利的申请日和优先权日之前“基因产物”的具体含义在本领域中是清楚且明确的。同时,涉案专利权利要求1~22中所涉及的“基因产物”都是权利要求中所限定的具体基因(核重新编程因子)的基因产物,而对本领域技术人员而言,逆转录病毒载体是用于将蛋白质编码基因导入细胞中进行表达的常用表达载体。涉案专利中所述核重新编程因子基因的脱氧核糖核酸序列通过逆转录病毒载体导入人体细胞实现核重新编程因子基因的表达以获得相应的蛋白质。因此,请求人刘某的无效宣告请求理由不能成立。

2015年7月,专利复审委员会就该专利权无效宣告请求案作出审查决定,在修改后的权利要求书的基础上维持“核重新编程因子”专利权有效。

刘某对上述决定不服,已于近期向北京知识产权法院提起行政诉讼。目前该案尚未开庭审理。

评析“核重新编程因子”发明专利无效案

人胚胎干细胞发明的伦理道德判断

史 晶

人胚胎干细胞(human embryonic stem cells,hESCs)通常是指源自囊胚内细胞团的一类细胞,因其具有无限增殖及多向分化潜能,具有广泛的潜在应用前景,已经成为生命科学研究的热点之一。但由于人胚胎干细胞的研究中涉及胚胎保护、生命界定等一系列伦理道德问题,世界范围内许多国家和地区对人胚胎干细胞研究存在违背伦理道德的质疑,主要体现在人胚胎干细胞的来源及其应用两个方面。一方面,由于人胚胎干细胞的原始来源不可避免地需要破坏人类胚胎,所以普遍认为人胚胎干细胞的获得必然经历获取并破坏人胚胎的步骤;另一方面,全能性人胚胎干细胞具有发育为完整人体的可能,其应用可能会涉及生殖性克隆,包括克隆人等。

然而,随着技术的发展,原始来源于胚胎的多种胚胎干细胞已经通过分离、体外传代培养成为稳定、成熟且已商业化的细胞品系,这使得部分胚胎干细胞的获取不需要再直接破坏胚胎。而且通过不破坏胚胎(或受精卵)而获取胚胎干细胞的技术的出现和发展也避开了使用人胚胎提取干细胞的制约,为胚胎干细胞的获取开辟了全新的替代途径。虽然我国专利法及《专利审查指南》中规定人胚胎的工业或商业目的的应用、克隆人或克隆人的方法等发明创造违反社会公德,不能被授予专利权,但并没有结合技术的发展对人胚胎干细胞来源及其应用的伦理道德判断尺度给出明确的解释和说明。因此,在对涉及人胚胎干细胞相关发明的审查实践中,需要采用与人干细胞研究和技术水平的发展趋势相适应的伦理道德判断基准,以促进真正具有潜在应用价值的专利技术的创新和保护。

理念阐述

对于涉及人胚胎干细胞来源及其应用的伦理道德判断,首先,需要判断说明书及权利要求书中是否明



确记载了从人类胚胎获得胚胎干细胞等相应细胞的步骤;其次,严格区分“直接来源”和“原始来源”。因为如果对发明创造中涉及的人胚胎干细胞全部采取追本溯源的考量标准,其原始来源通常不可避免地需要破坏人类胚胎,则几乎所有涉及人胚胎干细胞的发明都将被认为违反社会公德而无法获得授权,其结果会对胚胎干细胞的相关技术发展和产业应用造成过度的限制。因而,在判断中,需要结合专利申请文件记载的全部内容以及现有技术的状况,合理解释和区分其中涉及的胚胎或胎儿来源等措词属于人胚胎干细胞的“直接来源”还是“原始来源”。对于利用人胚胎干细胞等原始来源于人类胚胎的公知公用细胞系的发明,如果有证据表明所述细胞属于成熟且已商品化的细胞品系,则表明其获取已经不需要再直接破坏胚胎,此时如果仍以其原始来源作为伦理道德判断的基础缺乏合理性;此外,对于涉及既可直接从胎儿中获取、也可商购获得的细胞的发明,如果该发明的目的之一即为避免从胎儿获取某种细胞而导致的伦理问题,同时说明书中并没有涉及任何对胎儿进行操作的具体内容,并且本领域技术人员可以确认现有技术中存在可商购获得所述细胞的途径,则应当认为说明书已从整体上排除了直接从人胚胎中获取相应

细胞的技术内容,不当应当将相关内容解释为直接从胎儿获取。

对于涉及人胚胎干细胞应用的伦理道德判断,需要区分细胞的发育潜能。具体来说,首先,需要判断说明书和权利要求书中是否明确记载了利用干细胞制备人类胚胎或生殖性克隆等相关内容,此外还需要结合本领域技术人员所具备的知识和能力以及对现有技术状况的把握,依据所使用的干细胞是否具有分化的全能性来区别对待,不能采用一刀切的模式把所有涉及人胚胎干细胞应用的发明排除在授权范围之外。在专利法框架内,并非所有的人胚胎干细胞都具有发育全能性,对于从早期胚胎内细胞团获取的能分化为胚胎三个胚层来源的所有细胞的胚胎干细胞,以及受精卵在受精后数日内分裂到8个至16个细胞时的卵裂球(囊胚细胞),这些细胞仍然保持全能性,而对于性能更接近于成体干细胞的从胚胎发育到16个细胞以后即胚层分化后的胚胎获得的干细胞,这些细胞通常不再具有全能性。对于不具有发育全能性的人类细胞而言,如果其获得及制备不涉及任何破坏或使用人胚胎的方法和操作过程,则所述细胞本身及其制备没有涉及人胚胎的工业或商业目的应用,不能因为发明具有某种潜在的应用可能性而认定其违反公众普遍认为是正当的,并被

接受的伦理道德和行为准则。

案例演绎

“核重新编程因子”(专利号:ZL200680048227.7)的发明专利权无效宣告请求案涉及人胚胎干细胞的伦理道德判断,具体体现在人胚胎干细胞来源及其应用两个方面。对于人胚胎干细胞的获得,无效宣告请求人认为,本专利说明书实施例12记载了将胎儿来源的人皮肤成纤维细胞用于制备诱导多能干细胞,而“胎儿”属于“人胚胎”的范畴,因此应当认为所述皮肤成纤维细胞的获取需要在破坏人胚胎的基础上进行。对于诱导多能干细胞的应用,无效宣告请求人认为本专利说明书涉及将制备的诱导多能干细胞移植到C57BL/6小鼠的胚泡中诞生了嵌合体小鼠,因而,上述方法应用到人类细胞时,将具备发育成有生命的“人”的可能。

对此,合议组认为,对于涉及人胚胎干细胞来源的伦理道德判断,应当站在本领域技术人员的角度,从发明目的和发明要解决的技术问题出发,正确把握发明技术方案的实质,而不能机械地认定只要说明书或权利要求书中存在相应措词即应当排除在授权范围之外。具体到本专利来说,首先,本专利涉及通过不破坏胚胎(或受精卵)而获取胚胎干细胞的诱导多能干细胞技术,其技术方案是利用筛选鉴定的“核重新编程因子”的有效组合通过诱导终末分化的体细胞核重新编程使其转变为具有自我更新能力和多能性的诱导多能干细胞。根据说明书的记载可知,现有技术中存在由于使用人胚胎而产生的伦理问题,而利用本申请方法产生的诱导多能干细胞“能够利用它们作为没有排斥反应和伦理性问题的理想的‘多能性细胞’”,“使用本发明提供的‘核重新编程因子’,不使用胚和胚胎干细胞就可以简便且再现性地诱导分化细胞核的重新编程,可以建立与胚胎干细胞具有同样的分化、多能性和增殖能力的未

分化细胞——诱导式多能性干细胞”,可见,本专利的发明目的正是为避免从胎儿获取某种细胞而导致的伦理问题,从而提供不使用胚胎而获取胚胎样干细胞的替代方案,而说明书中并没有涉及任何对胎儿进行操作的内容。因此,应当认为说明书已从整体上排除了直接从人胚胎获取相应细胞的技术内容。

其次,在对发明技术方案整体理解的基础上,对于实施例所述“胎儿来源”的限定应当避免从文字角度机械理解,而要结合实施例的具体实验目的来进行理解。根据说明书相关实施例的描述,皮肤成纤维细胞既可以是胎儿来源的,也可以是成体来源的,其实验目的仅是为了验证所述“核重新编程因子”及其方法不仅对成熟体细胞有效,而且对胎儿的体细胞同样有效,因而,实施例12中所述“胎儿来源”的限定应当理解为对人皮肤成纤维细胞的原始来源,进行这样限定的目的在于表明该细胞原始来源与其它实施例中原始来源为成体的皮肤成纤维细胞加以区别,而非表明该细胞必须是从胎儿直接获取,而且权利要求中具体技术方案的实施也没有涉及和依赖于人类胚胎的使用。

此外,应当基于对现有技术状况的整体把握,考虑本专利涉及的细胞是否属于在专利申请日前只能通过必然摧毁人类胚胎的方法获得的产品。本案中,虽然说明书中没有直接记载所述细胞可通过向保藏中心、生物技术公司等商业购买的途径获得的内容,但根据专利权人在无效阶段提交的反证可知,在本专利优先权日之前现有技术中存在可通过商业途径普遍获得的正规途径。因而,所述“胎儿来源的人皮肤成纤维细胞”应该理解为虽然该细胞的原始来源是胎儿,但该细胞已通过传代培养形成成熟且已商业化的细胞品系,不必再经历获取并破坏胚胎的操作。

而对于人胚胎干细胞应用的伦理道德判断,本专利涉及诱导多能干

细胞技术,诱导多能干细胞是指将体细胞进行重编程,转化为具有胚胎干细胞特性和功能的多能干细胞,本领域技术人员已知,多能性细胞虽然具有分化出多种组织的潜能,但却失去了发育成完整个体的能力,因此,由本专利所述方法制备的诱导多能干细胞虽然具有分化多能性,但并不能独自发育成个体,虽然本专利说明书实施例4和7涉及利用制备的诱导多能干细胞产生嵌合体小鼠,但所述嵌合体是通过将诱导多能干细胞“移植到胚泡中”产生的,并不能表明诱导多能干细胞可以单独生或克隆化的个体,实施例中制备嵌合体小鼠的目的仅是为了验证本专利制备的诱导多能干细胞具备多能性,而本专利说明书中并没有记载利用诱导多能干细胞制备人类胚胎的技术方案。此外,不能仅仅因为发明具有某种潜在应用的可能性而认定其违反社会公德。本领域技术人员已知,即便是通常情况下不具备任何生殖或分化能力的成熟体细胞,也有可能通过克隆技术等特定的分子生物学手段发育为完整的个体。因此,不能因为本专利所述方法建立的诱导多能干细胞在经过特定分子生物学技术手段处理后存在具备发育成有生命的“人”的可能性,而认为本专利所述的“核重新编程因子”以及利用其制备诱导多能干细胞的方法违反了社会公德。

专利法的立法宗旨是鼓励发明创造,推动发明创造的应用,提高创新能力,促进科学技术进步和经济社会发展,因此,对于人胚胎干细胞的伦理道德判断基准应当适应人干细胞研究和技术水平的发展趋势,既要

从促进科技进步、产业发展的角度体现我国对人胚胎干细胞及其临床应用研究所秉持的积极支持的态度,又要使人胚胎干细胞的研究和产业发展符合一定的伦理道德限制,避免对人胚胎的滥用并严格禁止人的生殖性克隆等研究。

(作者单位:国家知识产权局专利复审委员会)