

轉殖基因動物專利(上)

閻啓泰 專利代理人

依我國現行專利法，動物及動物培養方法均不得申請專利保護。本文主要探討在歐美地區轉殖基因動物可專利性之歷史演變，並藉由分析美國專利商標局及歐洲專利局代表性案例，觀察轉殖基因動物發明專利參與西方科學發展及社會活動之角色。

壹、轉殖基因動物專利之濫觴——「哈佛鼠」

一九八八年四月十二日，美國專利商標局頒發全世界第一件多細胞動物專利(即「哈佛鼠」專利(註一))，本文以「哈佛鼠」稱該相關發明。與「哈佛鼠」在歐洲專利局的曲折審查過程相比，「哈佛鼠」在美國獲准專利相對地顯得「理所當然」。固然美國海關及專利上訴法院在 *In re Bergy* (註二)一案批評美國專利商標局將該案系爭細菌擴及討論到全體生物可專利性之不當(註三)，但隨後最高法院在 *Diamond v. Chakrabarty* (註四)一案中闡釋所作名言「太陽底下人類所創造之任何事物」事實上已為日後多細胞動物、植物之可專利性奠定法律基礎。經過 *Ex parte Allen* (註五)一案後，授予多細胞動物專利已成既定方向。反而引起較多討論的是「哈佛鼠」美國專利之保護範圍。該案之申請專利範圍第一項為：「一種非人類之轉殖基因哺乳動物，其所有生殖細胞及體細胞包含一段重組性經活化之致癌基因序列，該序列係於胚胎階段導入該哺乳動物或其祖先」(註六)。這樣的保護範圍涵蓋以何種方法在胚胎階段任何時期導入任何經活化之致癌基因之任何哺乳動物(「人」非可專利客體，因此分類上最高位階為(侏儒)黑猩猩)及其無窮後代，囊括所有攜帶致癌基因之轉殖基因哺乳動物。但該發明之說明書中僅示範轉殖基因小鼠(註七)

之製備，且外源基因為利用反轉錄病毒(MMTV 或 RSV) 啟動子 LTR 驅動表現之小鼠致癌基因(myb) (註八)。儘管此專利為先驅發明(註九)(pioneer invention)，但單以小鼠作為示範是否可以將專利保護範圍推及 DNA 僅與人類有約百分之五(註十)差異之黑猩猩，其合理性值得商榷。

另一方面，「哈佛鼠」一案在歐洲專利局審查過程可稱一波三折，該發明於一九八五年六月向歐洲專利局提出申請後，歐洲專利局審查部門在一九八九年七月作出核駁處分，申請人於一九八九年九月提起上訴，歐洲專利局技術上訴委員會雖然撤銷原處分並作成原則上可予專利之決定，但將「哈佛鼠」是否為動物變異種及是否違反公序道德之問題退回審查部門複審。技術上訴委員會之決定中並提到由於該案涉及致癌基因，故特別需要就道德方面進行評估。歐洲專利局於一九九一年十月發出核准通知，且在核准通知中史無前例地附有審查意見。針對「哈佛鼠」是否為動物變異種的議題，審查部門的意見指出，哈佛大學的動物發明在分類上比「一種」位階高出甚多，而英文「animal varieties」及法文「races animales」均指「種」以下的分類位階，德文「Tierarten」則相當於英文中「種(species)」之分類位階，故該發明無關於歐洲專利公約第 53(b) 所規定不予專利之標的。關於道德性議題，審查部門指出其考量準則為求取下列三方面的利益之均衡：a. 克服廣泛分佈且危險疾病所給予人類之基本利益；b. 環境保護；及 c. 對動物的殘忍程度，最後作成有利於申請人之決定(註十一)。

該發明於一九九二年五月十三日獲頒專利後，旋即遭到十六個政府組織，社會團體、政黨及個人

(註十二) 提出異議，特別在是否違反公序道德方面的爭議演變成道德、環保及宗教團體聯合起來與生技商業團體相互抗衡，形成集政治、經濟、環保、道德等諸方面難題於一身之棘手案件。

上述動物可專利性不確定的情形，到了一九九八年五月十二日歐洲議會(European Parliament)通過一項對生物技術提供法律保護的 Directive No. 98/44/CE (註十三)後得到了初步原則上的解決，轉殖基因動物、植物本身皆為可予專利之標的。

詎料歐洲專利局上訴委員會於一九九八年在一件有關植物可專利性之決定中指出，Directive No. 98/44/CE 係規範歐洲聯盟(EU)成員國，而非歐洲專利公約及依其設立的歐洲專利局，故對各成員國之國內法始有拘束力，當時此說法引起大眾對歐洲專利局因應該 Directive 的作法產生疑慮。事實上，就連歐洲聯盟成員國之間，也對是否要施行 Directive No. 98/44/CE 的立場不一致(註十四)。不過，從歐洲專利局新制定的歐洲專利公約施行細則 23b-23e (註十五)於一九九九年九月一日生效以及同年十二月十日歐洲專利局擴大上訴委員會對於 G1/98 案之決定(註十六)，歐洲專利局表達專利審查將同樣適用 Directive No. 98/44/CE 的立場。當歐洲議會一九九八年通過之 Directive No. 98/44/CE 於二〇〇〇年七月底生效後，歐洲專利局長 Ingo Kobler 特別澄清歐洲專利局已決定採行該 Directive 並將其納入歐洲專利公約施行細則規定中(註十七)，轉殖基因動物、植物非屬不可專利標的之原則至此確立無疑。轉殖基因動物之可專利性在美國專利商標局及歐洲專利局分別得到確定後，對於其他國家無可避免地產生指標性參考的影響(註十八)。

前述長達八年懸而未決之「哈佛鼠」專利異議一案，歐洲專利局二〇〇一年十一月六日及七日兩天，針對該案再次邀集哈佛大學及十六個異議團體召開聽證會。隨後歐洲專利局異議部門於二〇〇一年十一月七日作成決定，「哈佛鼠」歐洲專利仍予維持，惟其申請專利範圍必須從哺乳動物縮限至嚙齒動物。

貳、年度風雲「人物」——複製羊桃莉

人類開始嘗試改變動物基因的歷史相當早，例如中國農村盛行以公驢母馬交配產生兼具兩者特性但無生殖力之騾子，以及從宋朝時開始大量進行魚類雜交得到色彩鮮豔的中國金魚，都是改變動物基因創造新品種成功的案例。隨著科學的進展，人類能夠掌握的技术層次到目前為止可以分成三階段：

i 人工雜交及選種階段：

一直到二十世紀中葉為止，如之於金魚及騾子之人工雜交及選種技術仍為唯一普遍用於改變動物基因的方法。值得注意的是，此種人為技術介入程度較低之基本生物學方法(essentially biological method)，目前在很多國家或專利系統中的法律或實務上不能授予發明專利(註十九)。

ii 基因改造階段：

以現今高度發展及大量使用之實驗動物——小鼠為例，自一九七〇年代開始利用當時興起之分子生物學及細胞學知識與技術，以遺傳工程方式直接改變成鼠乃至於鼠胚之基因並供商業使用(註二十)。但是就此階段技術水平而言，基因改造的動物必須藉由與其他同種動物交配來產生後代，故並無法得到與最初基因改造動物具相同基因型(genotype)的後代(註二十一)。

iii 生物複製(cloning) (註二十二) 階段：

複製技術原本應用於微生物或 DNA，可以在相對較短時間內得到大量且相同的複製產物。一九九七年三月英國羅斯林(Roslin)研究所公開複製羊桃莉後，正式宣告進入複製高等生物的技术階段。本文以下將以複製羊桃莉為主題針對生物複製作進一步的探討。

一、複製羊桃莉相關複製技術

在一九九〇年前甚至更晚發行的文獻叢書中，咸認複製成熟高等生物(如哺乳動物)是不可能的事。細胞隨著動物個體成熟而分化成各司其職之功能特化細胞，從前的生物學發現指出這種功能特化方向無法回頭(註二十三)。自一九九五年二月開始，羅斯林研究所之 Campbell 及 Wilmut 嘗試從成年母羊(Finn Dorset 種)取下乳腺細胞，使其在特定條件

(轉載第三版)

台一國際專利商標事務所服務項目：
一、代理國內外及大陸專利、商標之申請、授權、移轉與保護、侵害之處理。
二、國內著作權、專利、商標之處理及代理國內外著作權、專利、商標之處理。

關係企業及服務項目：
台一國際投資顧問股份有限公司

三、受任專利、商標、著作權顧問。
 四、商標電腦查名、商標設計。
 五、專利資訊服務、專利買賣介紹。

(上承第二版)

(斷絕營養供應)下進入「靜止(quiescent)」態，然後從另一隻成年母羊(Scottish blackface 種)卵巢取出卵並將其中的細胞核拿掉，將「靜止」乳腺細胞與無核之卵細胞進行細胞融合之後，結果意外發現融合後的細胞竟然開始發育成爲胚胎，此意謂已成熟分化的體細胞經處理至「靜止」態後，將可恢復其當初在胚胎細胞時的潛能。將此胚胎植入「代理孕羊」子宮後，在一九九六年七月誕生名爲 Dolly Parton 之 Finn Dorset 種小羊。複製羊桃莉之成功，突破細胞分化之生物自然限制，爲全球第一隻由成熟細胞無性繁殖出的哺乳動物。易言之，若複製羊桃莉模式，則只要成功取得成熟動物的細胞，就可以造出與該動物基因型一模一樣的新個體。

複製羊桃莉的成功並未解決所有的問題。如在一九九七年已發現一驚人事實，複製羊桃莉雖然應該只有十八個月大，但檢驗其染色體結構(註二十四)卻相當於八歲的羊，顯然體細胞經處理後雖可恢復原始潛能，但卻未有全新的生命(註二十五)。另外成功率極低也是問題，當初在實驗中共將二七個成熟細胞分別與卵融合，只有十三個成功懷孕，順利存活者僅桃莉。

二、複製羊桃莉引發之道德議題

動物複製本身就充滿爭議性，就連生物學家本身也有一部份期以爲不可。一九七〇年代 Gurdon 成功自單一蝌蚪利用細胞核轉移複製出三十隻蛙，引起當時報章口誅筆伐，認爲此舉將使 Aldous Huxley 筆下描述的未來人類噩夢(註二十六)成真，生物道德(bioethics)的議題自此開始受到重視。自一九八〇年代開始，科學家嘗試由胚胎(不是成熟細胞)複製牛羊。甚至在一九九三年，華盛頓大學的胚胎學家利用十七個人工受精失敗預備丟棄之胚胎(二至八個細胞階段)，成功培養出幾個理論上已可以植入代理孕母之胚胎(三十二個細胞階段)。這些指出複製動物(人類)有成功可能性之嘗試，在當時曾引發一些評論，但持續未久。與前述胚胎實驗相較，由英國 PPL Therapeutics P.L.C. 支持之複製羊桃莉相關研究計畫之目的似乎單純得多。PPL 一直將目標放在商業用途上，希望製造出的轉殖基因羊及



專辦加拿大、澳洲、紐西蘭、美國、新加坡、南非等國家移民、投資、留學之環境分析、實地考察、個案評估、申請程序、安家協助、投資引介業務。

牛所分泌之乳汁中能大量含有有人類蛋白質或醫藥品

(註二十七)，便於大規模提煉。但促使複製羊桃莉成功之「細胞核轉移(nuclear transfer)」關鍵技術在理論上可以用於複製任何高等動物，使此種極富爭議性之人類複製成果(或惡果)似乎即將在短期內實現。一九九七年發表複製羊桃莉之科學期刊「自然(Nature)」在其社論中表示：「在此後一至十年內可達到以成人組織複製出人類之目標」。複製羊桃莉公開後震撼了科學界及普羅大眾，雖然在許多媒體均榮登一九九七年之風雲「人物」，然此事亦引發全球各國高度的關切與爭議，情勢迫使美國總統柯林頓以「嚴重道德問題(serial ethical questions)」爲由，下令聯邦生物道德小組(Federal bioethics panel)在九十天內提出美國是否應規範或禁止人類複製的報告，結果柯林頓簽署禁止聯邦及私人資助人類複製研究之命令(註二十八)。在美國正式禁止前，英國、丹麥、德國、比利時、荷蘭及西班牙已陸續禁止人類複製之實驗；美國宣告禁止後，瑞士及中國大陸也跟進。

附註：

- 註一、見美國專利第 4,736,866 號，其核心發明係建立於小鼠模式上，係以反轉錄病毒載體將致癌基因 (c-myc) 送入鼠胚細胞，使長大後之鼠體易罹患腫瘤；專利受讓人爲哈佛大學，或稱哈佛腫瘤鼠 (Harvard oncomouse) 專利。
- 註二、In re Bergy, 596 F. 2d 952, 980 n.15, 201 USPQ 352, 373 (C.C.P.A. 1979)。
- 註三、見 596 F. 2d, p975-76, 201 USPQ, p373。
- 註四、見 447 U.S. 303, 206 USPQ 193 (1980)。
- 註五、見 2 USPQ 2d 1425, 1426-27 (Board of Patent Appeal and Interference, 1987), Aff'd mem., 846 F.2d 77 (Federal Circuit, 1988)。然而該案所爭執之基因多倍體牡蠣最後因被認爲顯而易知 (obvious) 而未獲得專利。
- 註六、原文為 "A transgenic non-human mammal all of whose germ cells and somatic cells contain a recombinant activated oncogene sequence introduced into said mammal, or an ancestor of said mammal at an embryonic stage"。
- 註七、本文在此稱小鼠(mouse)以與另一類常用之實驗動物大鼠(rat)區分。
- 註八、見 US Patent 4,736,886, columns 3-9。
- 註九、此類發明在實務上通常可較後來同類發明享有更大的保護範圍。

註十、Gibbons A., Science, 281 (5382):1432, 1998。

註十一、審查部門所持意見包括：參照科學家認爲癌症研究中動物試驗模式是不可或缺的意見；關於環保議題，審查部門認爲操作危險物質爲政府應規範之事而非專利法所管，一項科技並不會因其危險而不予專利，且該發明所生產的動物係專供合格人員在控制條件下於實驗室內使用；基於歐洲專利公約之締約國皆准許進行動物試驗之背景，採「哈佛鼠」發明可降低整體動物受難(animal suffering)程度之說。

註十二、一九九三年二月十三日異議期滿後所作統計。註十三、Directive No. 98/44/CE 內容共分五章：第一章規範「可專利性」；第二章規範「保護範圍」；第三章規範「強制交互授權」；第四章規範「生物物質之寄存、分讓及再寄存」；及第五章爲「最終規定」。該 Directive 已於二〇〇〇年七月生效，惟歐聯成員國中至今僅丹麥、芬蘭、愛爾蘭及英國四國開始將 Directive No. 98/44/CE 實現於國內法，大部份歐洲國家尚未配合施行。

註十四、歐聯成員國中尤以荷蘭反對授予動物專利最烈，認爲此舉將侵犯到人類尊嚴及完整性，並上訴於歐洲最高法院(European Court of Justice, ECJ)，此上訴案同時受到挪威及義大利的支持。歐洲最高法院已於二〇〇一年十月裁定駁回荷蘭的上訴案，此意味所有歐聯成員國必須將 Directive No. 98/44/CE 實現於國內法。

註十五、例如依歐洲專利公約施行細則 23(c)(b) 規定，若動物發明相關技術應用之合理性非侷限於特定動物變異種時，動物具有可專利性。註十六、歐洲專利局擴大上訴委員會認爲，在植物發明申請案的申請專利範圍中只要不特別請求個別植物變異種，即使實際上可能包含植物變異種，仍非屬歐洲專利公約 53(b) 規定不可專利的標的，一般認爲此決定可適用於動物發明並確認歐洲專利公約施行細則 23(c)(b) 規定的有效性。

註十七、見 EPO Patents Grounded in Law: Kober Rectifies Misinformation, SIB News, September 2000。

註十八、例如加拿大「哈佛鼠」一案在提出申請十多年後，終於在最後上訴機會得到有利判決，加拿大聯邦上訴法院(Federal Court of Appeal)於二〇〇〇年八月三日推翻先前加拿大專利局的決定及聯邦法院審判部門之判決，判決准予「哈佛鼠」專利。

註十九、例如見於貿易相關之智慧財產權協定(TRIPS) 27.3，歐洲專利公約 53(b) 等。

註二十、首先有系統研究小鼠之年代可追溯到一九〇八年，然而一直到一九七六年 Jaenisch 嘗試將 DNA 利用病毒送進小鼠胚胎，才第一次成功得到轉殖基因鼠，開啟利用遺傳工程技術操作

動物基因之先河。一八九七到一九八〇年間，

科學家已可利用微細注射法(microinjection)將 DNA 打進小鼠卵中，以此方式將外源 DNA 導入小鼠基因體中。一九八一年英國劍橋大學 Evans 及 Kaufman 成功分離老鼠胚胎幹細胞(embryonic stem cells)。到了九八七年前後，科學家發展出對小鼠基因體上作特定基因改變之技術，包括直接將基因嵌入老鼠受精卵的染色體內得到攜帶該基因之小鼠(knock-in 技術)，或反之消除某個特定基因功能之基因剔除技術(knock-out 技術)以觀察該基因對於小鼠生長發育的影響。knock-in 技術及 knock-out 技術對整個實驗動物(特別是小鼠)的發展助益甚大，到了一九九〇年代有些生物科技公司已能夠接受顧客下單訂購「量身打造」之特定基因改造小鼠。

註二十一、基因改造動物之染色體中經改造基因經有性交配可能會稀釋(當其他同種動物不同同樣改造基因時)或重組(有性生殖自然現象)。

註二十二、Cloning 一詞用於微生物或 DNA 領域時中文習慣譯爲「選殖」(大陸音譯爲「克隆」)；此名詞在高等生物的應用上稱「無性繁殖」較恰當；我國報章媒體則習以「複製」名之，本文從之。

註二十三、易言之，具全能性(totipotency)或多種潛能性(pluripotency)之胚胎細胞可發展分化成爲如肺、肝、腎等形狀各異、功能不同之細胞，然既已分化之細胞便無法再回到未分化前之多潛能狀態，即使個別之肺、肝、腎細胞內均具有足以發展成熟個體所需之完整遺傳藍圖，也無法再以其進行繁殖。

註二十四、檢驗染色體末端(Telomere)序列長度。

註二十五、桃莉羊體細胞 DNA 檢驗結果顯示其壽命似自當初貢獻乳腺細胞之母羊年齡(六歲)起算。

註二十六、Aldous Huxley 於其著名之 "Brave New World" 或有譯爲「美麗新世界」一書中描繪未來人類皆由生物工廠出產，出廠後分成五等，社會地位及工作在出廠時即由選配基因決定之想像世界。

註二十七、PPL Therapeutics P.L.C. 於一九九七年初宣佈成功培育出乳汁含有人類 α 乳白蛋白之複製牛，名爲 Rosie。同年羅斯林研究所除 Dolly 外，另培育出乳汁含有人類凝血第九因子之複製羊 Polly。二〇〇〇年六月 PPL 宣佈培育出乳汁含有人類 α₁ 抗胰蛋白酶之複製羊，α₁-抗胰蛋白酶可治療遺傳性肺氣腫。

註二十八、有效期五年。(下期續載)