

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物
ものづくり実証研究開発
(プロジェクト)
技術評価結果報告書 (終了時評価)

平成 2 9 年 1 月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成24年12月6日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成26年4月改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省において実施した「密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発事業」は、密閉型遺伝子組換え植物工場において、医薬品原料・ワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用物質を高効率に生産するための基盤技術開発及び実証研究を行う。これにより、植物機能を活用した安全かつ生産効率の高い物質生産技術を確立するとともに、物質生産プロセスにおける二酸化炭素排出量の削減に貢献するため、平成23年度から平成27年度まで実施したものである。

今般、省外の有識者からなる密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発事業終了時評価検討会（座長：古在豊樹 特定非営利活動法人植物工場研究会理事長）における検討の結果とりまとめられた、「密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発事業技術評価結果報告書」の原案について、産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（座長：小林 直人 早稲田大学研究戦略センター副所長・研究院副研究院長 教授）において、審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

平成29年1月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ

委員名簿

座長	小林 直人	早稲田大学研究戦略センター副所長・研究院副研究院長 教授
	大島 まり	東京大学大学院情報学環教授 東京大学生産技術研究所教授
	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所政策・経済研究センター長
	齊藤 栄子	三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社 政策研究事業本部主任研究員
	高橋 真木子	金沢工業大学大学院イノベーションマネジメント 研究科教授
	津川 若子	東京農工大学大学院工学研究院准教授
	西尾 好司	株式会社富士通総研経済研究所上席主任研究員
	浜田 恵美子	元・名古屋工業大学大学院教授
	森 俊介	東京理科大学理工学部経営工学科教授

(敬称略、座長除き五十音順)

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり

実証研究開発 終了時評価検討会

委員名簿

座長	古在 豊樹	特定非営利活動法人 植物工場研究会	理事長
	新名 惇彦	奈良先端科学技術大学院大学	特任教授
	杉本 千尋	国立大学法人北海道大学	
		人獣共通感染症リサーチセンター	特任教授
	橋本 宗明	株式会社日経 BP	日経バイオテク 編集長
	福田 裕穂	東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻	教授
	松岡 健	国立大学法人九州大学大学院農学研究院	教授

(敬称略、座長除き五十音順)

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり

実証研究開発 技術評価に係る省内関係者

【終了時評価時】

(平成28年度)

商務情報政策局 生物化学産業課長 西村 秀隆 (事業担当課長)

大臣官房参事官 (イノベーション推進担当)

産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長 竹上 嗣郎

【中間評価時】

(平成25年度)

製造産業局 生物化学産業課課長 江崎 禎英 (事業担当課長)

大臣官房参事官 (イノベーション推進担当)

産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長 飯村 亜紀子

【事前評価時】(事業初年度予算要求時)

製造産業局 生物化学産業課課長 荒木 由季子 (事業担当課長)

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり 実証研究開発 終了時評価の審議経過

【終了時評価】

◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（平成29年1月18日）

- ・技術評価書（終了時評価）について

◆「密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発」評価検討会 第1回評価検討会（平成28年10月24日）

- ・事業の概要について
- ・プロジェクトの概要について
- ・評価の進め方について

第2回評価検討会（平成28年12月27日）

- ・技術評価書（終了時評価）について

【中間評価】

◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・評価小委員会評価ワーキンググループ （平成26年2月14日）

- ・評価報告書(案)について
- ・技術評価書（中間評価）について

◆「密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発事業」評価検討会

第1回評価検討会（平成25年11月27日）

- ・評価の方法等について
- ・プロジェクトの概要について
- ・評価の進め方について

第2回評価検討会（平成26年2月3日）

- ・評価報告書(案)について

【事前評価】（事業初年度予算要求時）

◆産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会（平成22年7月7日）

- ・事前評価報告書(案)について

目 次

はじめに

産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

委員名簿

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発終了時評価検討会 委員名簿

上記事業 技術評価に係る省内関係者

上記事業 終了時評価の審議経過

目次

	ページ
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要・・・・・・・・・・・・・・・・	1
1. 事業アウトカム・・・・・・・・・・・・・・・・	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプット・・・・・・・・	2
3. 当省（国）が実施することの必要性・・・・・・・・	28
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ・・・・・・・・	33
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等・・・・・・・・	36
6. 費用対効果・・・・・・・・	51
II. 外部有識者（評価検討会等）の評価	
1. 事業アウトカムの妥当性・・・・・・・・	55
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性・・・・・・・・	56
3. 当省（国）が実施することの必要性の妥当性・・・・・・・・	57
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性・・・・・・・・	58
5. 研究開発の実施・金地面と体制等の妥当性・・・・・・・・	59
6. 費用対効果の妥当性・・・・・・・・	60
7. 総合評価・・・・・・・・	60
8. 今後の研究開発の方向等に関する提言・・・・・・・・	62
III. 評点法による評点結果・・・・・・・・	64
IV. 産業構造審議会評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等・・・・	65

**密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発事業
技術評価結果報告書（終了時評価）**

プロジェクト名	密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発																							
行政事業レビューとの関係	平成 27 年 0281（委託事業）および平成 27 年 0282（補助事業）																							
上位施策名	科学技術・イノベーション																							
担当課室	生物化学産業課																							
<u>プロジェクトの目的・概要</u> 本事業では、密閉型遺伝子組換え植物工場を拠点とし、医薬品原材料・ワクチン・機能性食品等の高付加価値物質を高効率に生産するための基盤技術開発および実証事業を行う。これによって、植物機能を活用した安全で・生産効率の高い物質生産技術を迅速に実用化するとともに、物質生産プロセスにおける二酸化炭素排出削減に貢献する。具体的には、 ① 植物に高付加価値物質を高効率に生産させるために必要な遺伝子組換え技術等の基盤技術開発および遺伝子組換え植物の作製を行う。 ② 密閉型遺伝子組換え植物工場における医薬品原材料等の製造に必要な品質管理・栽培技術を開発する。 ③ ①～②を踏まえた有用物質生産の実証研究を行う。 ●政策的位置づけ ・技術戦略マップ：生物機能活用技術分野「生物機能を活用した物質生産【植物を活用した物質生産】」 ・日本再興戦略：「世界に冠たる高品質な農林水産物・食品を生み出す豊かな農山漁村社会」 “高機能・高付加価値農林水産物の開発” ・「環境基本計画」：エネルギー起源 CO₂ 及びその他温室効果ガスの排出削減対策”																								
予算額等（委託、補助（補助率：1/2、2/3））（単位：百万円） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">開始年度</th><th style="width: 15%;">終了年度</th><th style="width: 15%;">中間評価時期</th><th style="width: 15%;">終了時評価時期</th><th style="width: 40%;">事業実施主体</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平成 23 年度</td><td>平成 27 年度</td><td>平成 25 年度</td><td>平成 27 年度</td><td>産業技術総合研究所、北海道大学、奈良先端科学技術大学院大学、横浜国立大学、千葉大学、ホクサン(株)、出光興産(株)、北興化学工業(株)、(公財)サントリー生命科学財団</td></tr> <tr> <td>H25FY 執行額</td><td>H26FY 執行額</td><td>H27FY 執行額</td><td>総執行額</td><td>総予算額</td></tr> <tr> <td>82</td><td>105</td><td>102</td><td>489</td><td>497</td></tr> </tbody> </table> * 執行額の欄には、直近 3 年間の執行額を記載すること。					開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体	平成 23 年度	平成 27 年度	平成 25 年度	平成 27 年度	産業技術総合研究所、北海道大学、奈良先端科学技術大学院大学、横浜国立大学、千葉大学、ホクサン(株)、出光興産(株)、北興化学工業(株)、(公財)サントリー生命科学財団	H25FY 執行額	H26FY 執行額	H27FY 執行額	総執行額	総予算額	82	105	102	489	497
開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体																				
平成 23 年度	平成 27 年度	平成 25 年度	平成 27 年度	産業技術総合研究所、北海道大学、奈良先端科学技術大学院大学、横浜国立大学、千葉大学、ホクサン(株)、出光興産(株)、北興化学工業(株)、(公財)サントリー生命科学財団																				
H25FY 執行額	H26FY 執行額	H27FY 執行額	総執行額	総予算額																				
82	105	102	489	497																				

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

1. 事業アウトカム

事業全体（委託および補助事業）のアウトカム

事業アウトカム指標		
指標：従来の動物細胞を用いた方法に比べ、生産にかかるエネルギーコストの 2/3 削減。従来のエネルギーコスト（4.8 kWh/本：ワクチン 1 本（dose）当たり）から削減し、従来の CO ₂ 排出量（2.6 kg-CO ₂ /本、エネルギーコストから算出）を 2/3 削減（目標値：0.9 kg-CO ₂ /本）		
指標目標値		
事業開始時（平成 23 年度）	計画：2.6 kg-CO ₂ /本	実績：2.6 kg-CO ₂ /本
中間評価時（平成 25 年度）	計画：－	実績：1.7 kg-CO ₂ /本
事業終了時（平成 27 年度）	計画：0.9 kg-CO ₂ /本	実績：0.9 kg-CO ₂ /本【達成】
事業目的達成時（平成 47 年度予定）	アウトカム指標：107.5 万トンの二酸化炭素削減効果 「地球温暖化対策計画（案）における対策の削減量の根拠」において、2030 年度においてワクチン製造を現行技術（タンク培養等）から密閉型植物工場に代替することにより 21.5 万トンの二酸化炭素削減が可能であると試算されている。本技術で開発された組換えタンパク質生産量がプロジェクト開始時の発現技術に比して 5 倍以上となる組換え植物をワクチン生産に用いることで、栽培・生産規模を約 1/5 とすることが可能と推察され、さらに 21.5 万トン×5＝107.5 万トンの二酸化炭素削減効果が期待される。 指標目標は、従来のエネルギーコスト（電力換算、生産に必要な電力などから算出、設備投資などのエネルギーコストは含まない）から CO ₂ 排出量（2.6 kg-CO ₂ /本）を算出。	

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

（1）研究開発内容

本事業では、密閉型遺伝子組換え植物工場において、ワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用物質を高効率に生産するための基盤技術開発及び実証研究事業を行った。これにより、植物機能を活用した安全で生産効率の高い物質生産技術を迅速に実用化に貢献することを目的とした。具体的には、以下の技術開発及び実証研究を実施した。

- ① 伝子組換え植物に高付加価値物質を高効率に生産させるために必要な遺伝子組換え技術等の基盤技術開発（委託事業 4 課題、課題(1)-1～(1)-4）
- ② 閉型遺伝子組換え植物工場における高付加価値物質の製造に必要な省エネルギー型栽培技術開発（委託事業 1 課題、課題(1)-5）
- ③ 有用物質生産の実証研究（補助事業 4 課題、課題(2)～(5)）

このうち、大学等で行う共通基盤的技術開発を委託事業として、民間企業が行う実証研

究等を補助事業として実施した。具体的には、本事業では下記の課題構成を設けて研究開発を実施した。

【委託事業】

「密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発」（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

課題（1）-1「植物ウイルスとアグロバクテリウムによる高効率植物発現システムの開発」（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

課題（1）-2「超感受性植物の開発」（国立大学法人北海道大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所）

課題（1）-3「翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システムの開発」（国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学）

課題（1）-4「導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索と応用」（国立大学法人横浜国立大学）

課題（1）-5「有用物質高蓄積のための省エネルギー型生育制御技術の開発」（国立大学法人千葉大学）

【補助事業】

課題（2）「遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発」（ホクサン株式会社）

課題（3）「組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産」（出光興産株式会社）

課題（4）「ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究」（北興化学工業株式会社）

課題（5）「新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証」（公益財団法人サントリー生命科学財団）

以下、各課題における研究開発の概要を述べる。

課題（1）-1「植物ウイルスとアグロバクテリウムによる高効率植物発現システムの開発」（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

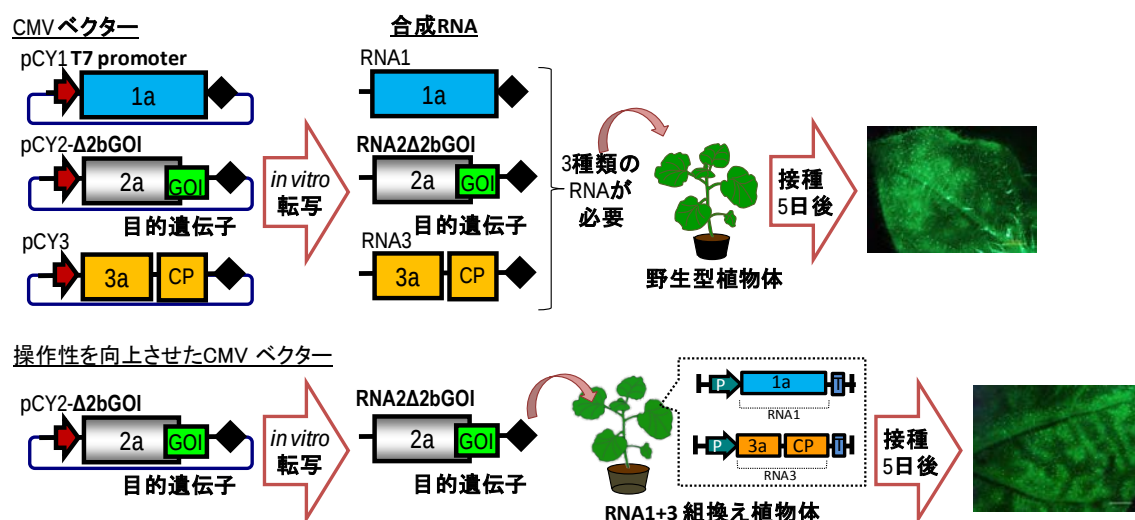
植物を用いた一過性発現系は、植物ウイルスベクター法、アグロインフィルトレーション法、アグロインフェクション法が挙げられるが、現在、海外企業が基本特許を有する magnICON 法が世界的に高発現系として主流になりつつある。

本課題では、実施者らが国内外基本特許を有するキュウリモザイクウイルス (CMV) ベクターを用い、

- ① 操作性を向上させた CMV ベクターの開発、および純国産技術である CMV アグロインフェクション法の開発
- ② 上記技術における発現量の飛躍的向上に関する研究開発を行った。

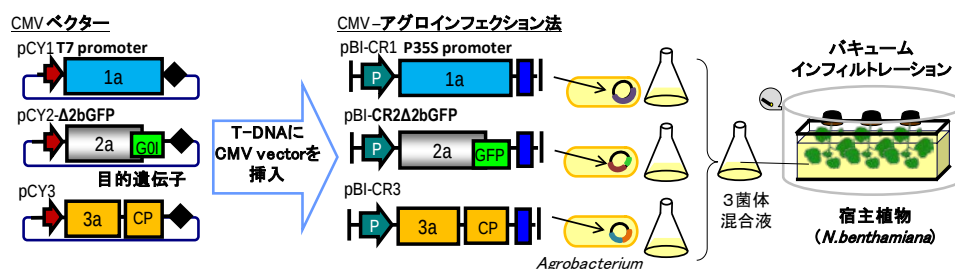
世界で多用されている植物ウイルスベクターは、接種源として 1 種類の感染性 RNA を *in*

in vitro 合成するだけで良いが、CMV は 3 本の分節ゲノムからなるウイルスであるため 3 種類の RNA 合成が必須であった。そこで、CMV RNA1 と 3 を染色体ゲノムから供給する CMV RNA1+3 組換え植物体を作成し、これを宿主植物体（被接種植物体）に用いることで、発現目的遺伝子操作を行う CMV RNA2 のみの合成で利用可能な系を開発した。その結果、従来の CMV ベクターよりも操作性、コスト性が向上し、しかも GFP の場合、発現量が約 2 倍増加させることに成功した（図(1)-1-1）。

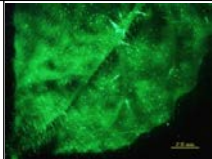


図(1)-1-1. 操作性を向上させた CMV ベクターの概要

CMV アグロインフェクション法の開発においては、CMV-RNA2 がコードする 2b 遺伝子領域に目的遺伝子を挿入した CMV ベクターを基に CMV-アグロインフェクション法の開発を進めてきたが（図(1)-1-2）、この開発戦略の結果、目的遺伝子の発現が葉脈に制限されてしまうと言う、全く予期せぬ結果となった（図(1)-1-3:中央）。その原因を CMV-2b 遺伝子の欠失にあると推測し、実際に 2b 形質転換タバコ用い検討した結果、全身発現を可能にすることに成功した（図(1)-1-3:右）。

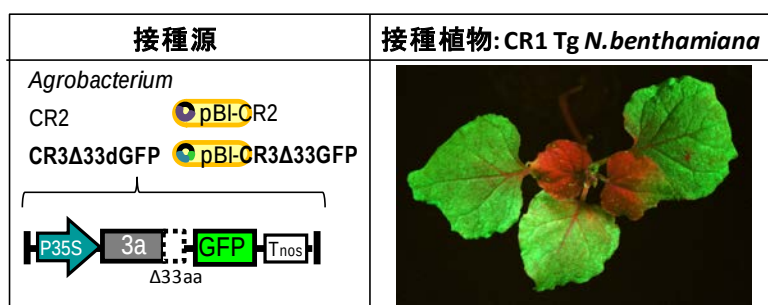


図(1)-1-2. CMV-アグロインフェクション法の概要

接種方法	CMV ベクター法	CMV-アグロインフェクション法	
接種植物	野生型	野生型	2b形質転換体
接種葉			

図(1)-1-3. GFP 発現の差異

一般的に、植物ウイルスベクターの外被タンパク質遺伝子を欠失させ、代わりに目的遺伝子を挿入することで飛躍的に発現量が増加することが知られている。その一方で、外被タンパク質の欠失によりウイルスベクターの全身移行が不可能となってしまうと相反した課題がある。一方、バキュームインフィルとレーション法は、全身移行の機能を必要としない。そこで、課題(1)-2におけるウイルス外被タンパク質(CP)抑制型の一過性高発現ベクターシステムの開発では、目的遺伝子の挿入部位を CMV-RNA3 上にある外被タンパク質(CP)遺伝子を欠失させた領域に変更した。モデル遺伝子として GFP を発現する CMV-RNA3 Δ CP:GFP を構築し、さらに、課題(1)-1 で開発した CMV-RNA1 形質転換タバコ (CR1 Tg) を用いることで、接種 3 日後の個体を観察したところ、植物体全身での GFP 蛍光が認められ(図(1)-1-4)、GFP の発現量は 750 μ g/g. f. w であった。従来の CMV ベクターでの GFP 発現量は、約 100 μ g/g. f. w であることから、当該発現系では目的タンパク質の増産が可能と考えられる。



図(1)-1-4. 接種個体における GFP 蛍光写真

本開発技術は、現在、世界的にも汎用されつつあるタバコモザイクウイルス(TMV)ベクターを基に海外で開発・特許保有された magnICON システムに比肩しうる我が国独自の物質高発現システムとして利用可能と期待される。

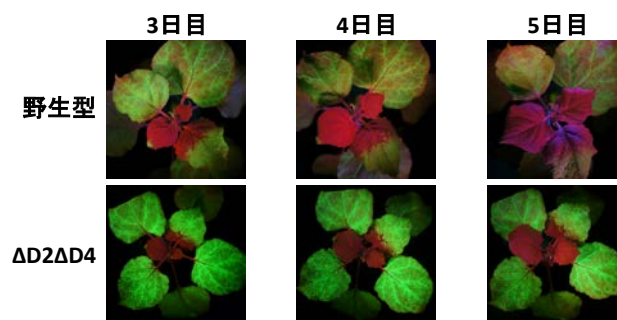
課題(1)-2「超感受性植物の開発」(国立大学法人北海道大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所)

植物の一過性高発現系は、主に植物ウイルスやアグロバクテリウムなどの植物病原体をベースに開発されている。一方、植物は病原体に対する防御機構を有しているため、体内での病原体増殖を抑制するメカニズムが発動する。すなわち、それに伴う目的遺伝子の発現も抑制されると考えられる。そこで、本課題では、これら植物の防御機構を遺伝子操作で抑制することで、病原体増殖のメカニズムを通常より機能容易にすることで、目的遺伝子の高発現化を狙う戦略である。本研究課題では以下に示すいくつかの小課題を設定し、

研究開発を実施した。

(1)-2-1. サイレンシングに関わる因子を抑制した導入遺伝子超受容性植物（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

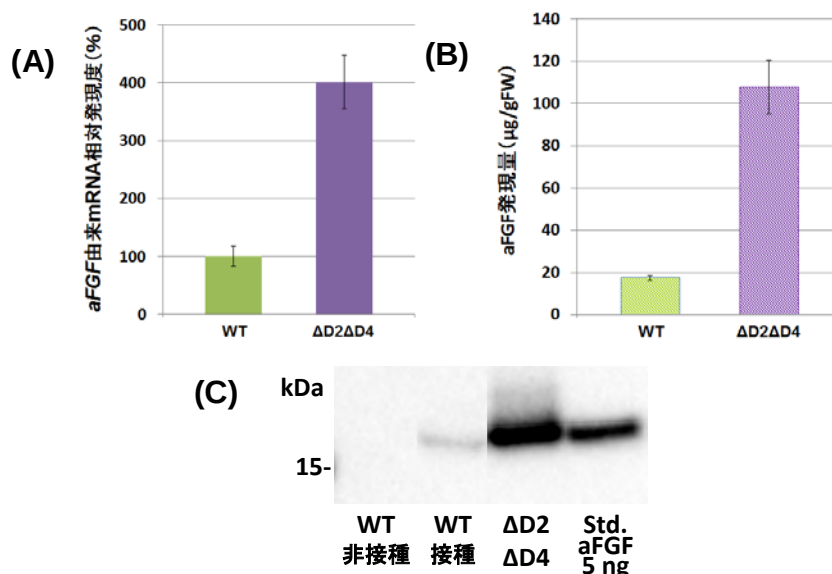
植物の抵抗性メカニズムの主要な機能として、遺伝子サイレンシング機構がある。本項目においては、これらサイレンシングに関する複数の遺伝子、*AGO1*、*AGO4*、*DCL2*、*DCL4*、*HEN1* を単独もしくは複数抑制した組換え植物種を作出し、これらの植物体における目的遺伝子発現性について検討を加えた。その結果、RNAi 法により作出した *DCL2* 及び *DCL4* 遺伝子の発現が野生型に比べ大幅に減少した遺伝子組換え *N. benthamiana* ($\Delta D2\Delta D4$ 植物体) において、遺伝子導入 3 日目における GFP の蛍光が野生型植物体に比べ非常に強く、また、4 日目以降でもその強度が維持された（図(1)-2-1）。また、*GFP* 遺伝子由来 mRNA をリアルタイム RT-PCR により定量した結果、 $\Delta D2\Delta D4$ 植物体においては野生型に比べ *GFP* 遺伝子由来 mRNA が約 2 倍蓄積していることが認められた。



図(1)-2-1. *DCL2*、*DCL4* 遺伝子同時抑制 *N. benthamiana* を用いた *GFP* 遺伝子一過性発現試験

後 3～5 日目の植物体における *GFP* 発現。

さらに、 $\Delta D2\Delta D4$ 植物体の有用物質発現における増産効果を検証するために、ヒト酸性繊維芽細胞増殖因子 (*aFGF*) の一過性発現試験を実施した。野生型および $\Delta D2\Delta D4$ 各植物体をバキュームインフィルトレーションに供し、インフィルトレーション 4 日目における *aFGF* 遺伝子由来 mRNA の定量解析をリアルタイム RT-PCR により、また、*aFGF* 発現量についてウエスタンブロット及び ELISA により解析した。その結果、*aFGF* 遺伝子由来 mRNA 量については、 $\Delta D2\Delta D4$ 植物体では野生型植物体に比べ約 4 倍の蓄積が認められた（図(1)-2-2A）。一方、*aFGF* タンパク質の発現量をウエスタンブロット及び ELISA によって解析した結果、*aFGF* 発現量が $\Delta D2\Delta D4$ 植物体では野生型に比べ 5.70 倍であることが明らかとなった（図(1)-2-2B、C）。*aFGF* 遺伝子由来 mRNA 量と生産された *aFGF* には相関関係があることから、*DCL2* 及び *DCL4* 遺伝子が同時に抑制されることで mRNA の安定性が向上し、タンパク質の生産性が向上したと推定される。以上の結果から、当初の目標であった導入遺伝子超受容性植物の開発について、その目標を達成した。



図(1)-2-2. *DCL2*、*DCL4*遺伝子抑制遺伝子組換え植物体による aFGF 発現試験

(A) インフィルトレーション4日目における *aFGF* 遺伝子由来 mRNA 遺伝子発現解析結果

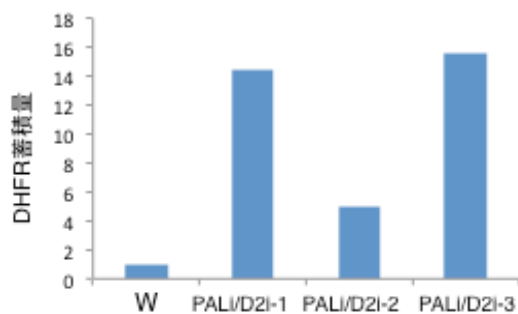
遺伝子の発現状況は *EF-1α* 遺伝子を標準としてリアルタイム RT-PCR により定量。

(B) ELISA による aFGF 定量結果。

(C) タバコ発現ヒト aFGF のウエスタンブロット解析結果。15%ポリアクリルアミドゲルを用いて、各レーン総可溶性蛋白質 5 μg 分のタバコ葉粗汁液を泳動に供した。1次抗体に抗ヒト aFGF マウスモノクローナル抗体、2次抗体に HRP 標識抗マウス IgG ヤギ抗体を使用し解析した。

(1)-2-2. サリチル酸 (SA) に関わる因子を抑制した超感受性植物 (国立大学法人北海道大学)

事業実施期間において、phenylalanine ammonia-lyase (PAL) 遺伝子に対するサイレンシングを inverted-repeat (IR) コンストラクトによって誘導した PAL のノックアウト形質転換ベンタミアーナを産総研との共同研究によって作出した。PAL のノックダウン植物のホモ接合体 (PALi) の選抜、固定を行い 10 ライン以上の組換え体を得た。これと併行して産総研で作出された *DCL2* のノックダウン植物もホモ接合体 (D2i) に選抜・固定した。この2つの形質転換体で最も効率よくウイルスベクターが蓄積したことから、この2つを掛け合わせた F1 植物 (PALi x D2i) を作出した。PALi 及び D2i は単独ではウイルスの増殖・蓄積量が接種個体によってかなり変動したため、これら2つのコンストラクトを有する F1 植物を作出して、ウイルスの蓄積を安定させたい狙いがあった。超感受性植物の作出としては、単独コンストラクトの PALi と D2i 組換え植物で目標値を達成できているが、さらにウイルスの高発現を安定して維持する植物体への改良まで目指した。図(1)-2-3 に示すように F1 植物では、モデルとして選んだ DHFR タンパク質をウイルスベクターから安定して高レベル生産することに成功した。



図(1)-2-3 PALi/D2 形質転換植物に H1-DHFR 接種後の上葉での DHFR タンパク質の蓄積

接種したほとんどの個体で非形質転換ベンタミアーナタバコ(W)に比較し、10～15倍の外来タンパク質を安定して蓄積した。

(1)-2-3. オートファジーに関わる因子を抑制した超感受性植物 (国立大学法人北海道大学)

事業実施期間において、オートファジー(AP)に必須の Beclin-1 ノックダウン形質転換体を作製し、これに CMV を接種して、ウイルスの増殖・蓄積が向上するのか解析した。PALi や D2i のように、格段にウイルスの増殖を向上させるまでには至らなかったが、30 度の高温で培養したときに、ウイルス増殖による枯死を抑制する現象を観察した(図(1)-2-4)。この現象を利用すれば、ウイルスベクターによる物質生産を長期間行える可能性があるため、野生ベンタミアーナと比較したところ、ウイルス感染期間を大幅に伸ばすことに成功した。これにより、AP 超感受性植物では、長期にわたってウイルスベクターからターゲットタンパク質を生産させ、目標値を達成させることができる。



図(1)-2-4 CMV 感染した Beclin-1 ノックダウン個体の耐性

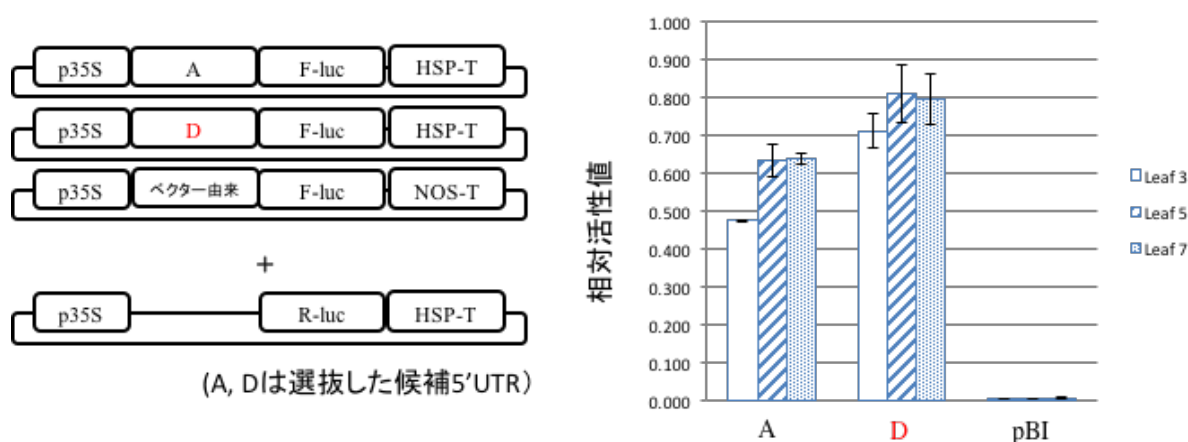
CMV 接種 2 週間後の病徴(30 度で生育)。非形質転換ベンタミアーナタバコ(WT)がウイルス感染のダメージで枯死したのに対し(右側 2 ポット)、Beclin-1 ノックダウン個体(IR-bec 9)ではウイルス感染個体全てが生き残った(右側 2 ポット)。左端の個体はいずれも、健全対照植物。

課題 (1) -3 「翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システムの開発」(国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学)

分子育種技術を活用して有用遺伝子組換え植物を作出する試みが盛んに行われているが、目的である有用タンパク質が十分に蓄積しないことは、実用化／商業化への大きな障害の一つになっている。そのため、更に生産コストを下げ商業化に至るためには、有用タンパク質をより高蓄積させることができる新たな基盤技術の開発が必須となる。一方で、翻訳過程が植物に導入した遺伝子の発現にとって重要なステップであるにも関わらず、これまでに翻訳過程を考慮した発現システムは存在しない。細胞内の mRNA は、その種類によって mRNA あたりの翻訳量(翻訳状態)が大きく異なっており、加えて、植物の成長・発達や環境ストレスといった要因によっても大きく変化する。これら翻訳状態を規定するのは、mRNA の 5' 側に存在する 5' 非翻訳領域(5' UTR)である。そこで、本研究開発では、植物の各

条件で活発に翻訳されている mRNA を同定し、その 5' UTR を活用することで、翻訳過程を考慮して常に導入遺伝子を高発現させることのできる高発現系の構築を行った。

まず、シロイヌナズナの未分化および分化組織、熱および塩ストレスに晒した場合の全 mRNA の翻訳状態をポリソーム／マイクロアレイによりゲノムワイドに解析し、翻訳状態の指標値である Polysome Ratio (PR) 値（全 mRNA に対するポリソームを形成している mRNA の割合）を算出した。この場合、PR 値が高いほど活発に翻訳されていると予想される mRNA である。これら算出した PR 値に基づき、各条件で共に PR 値が高い mRNA を候補として選抜した。次に、ゲノムワイドに全 mRNA の転写開始点を解析し、5' UTR 配列を特定した。そして、これら候補 5' UTR をレポーター遺伝子に連結した発現ベクターを構築し（図(1)-3-1 左図）、その発現能力を DNA 一過性発現実験とアグロインフィルトレーション法により評価したところ、市販の発現ベクターと比較して 200 倍以上の発現能力を示す発現ベクターを取得するに至った（図(1)-3-1 右図）。また、安定形質転換体を用いた候補 5' UTR の能力評価も行った。



図(1)-3-1. 候補 5' UTR をレポーター遺伝子に連結した発現ベクターによる発現能力評価

また、翻訳状態の指標値である PR 値を目的変数、特定した 5' UTR 配列情報を説明変数として、5' UTR の配列的特徴によって mRNA の翻訳状態を説明できる数式モデルの構築を行った。このモデルは、単に細胞内の mRNA の翻訳状態を予測できるだけでなく、発現ベクターに用いる 5' UTR の差異による目的タンパク質の発現量の違いも予測できる。これは、世界初の非常に精度の高い数式モデルであり、この数式モデルを活用することで、さらに翻訳効率の高い 5' UTR の単離だけでなく、目的遺伝子配列に特化した高性能の人工 5' UTR を設計することも可能となった。

本事業で取得に至った高性能な 5' UTR 等に関しては、事業期間内に参加企業への技術供与を行うとともに PCT 出願を行った。また、この技術は、幅広い対象に対して有用遺伝子を高発現できる基盤技術であるため、プロジェクト参加企業以外の植物バイオテクノロジーを行っている多くの企業へも技術供与を行っている。

課題 (1)-4 「導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索と応用」(国立大学

法人横浜国立大学)

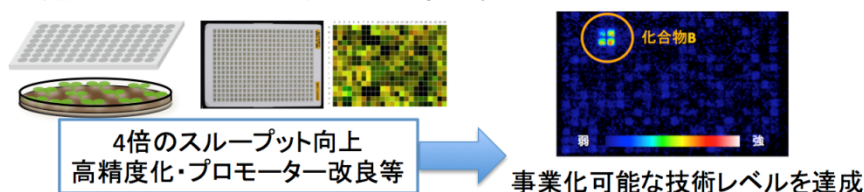
本課題においては、変異体選抜による遺伝子機能同定、導入遺伝子の高レベル発現を誘起する化合物探索等が可能となる高性能な超ハイスループットスクリーニング (High Throughput Screening: HTS) 技術の確立を目的として、各種探索評価系の高性能化を企図した計画を中心に研究開発を実施し、マルチウェルプレートを用いた化合物探索方法、多色ルシフェラーゼ導入植物を用いた変異体探索法およびアグロインフィルトレーション法による連続発光モニタリング法について詳細に検討した。その結果、3種類の各評価方法においてそれぞれ大幅な性能向上が認められ、当初計画したスループットの飛躍的向上を達成できた。さらに、超 HTS 技術の確立を目的として、各種探索評価系の高性能化を企図した研究開発を実施し、新規プロモーターの有効性検証、アグロインフィルトレーション法の応用展開について検討した。具体的には、これまでに開発してきた技術を一層高度化し、複数の病害応答性プロモーター等を利用した有用物質探索系を技術的に成熟させ、実際に新規有用物質の探索・評価等に有効であることを実証した。特に、96 穴プレートを用いる従来のアッセイ方法から、384 穴プレートを用いる方法へと進化させ、4 倍のスループット向上に成功した。また、アグロインフィルトレーション法の詳細な条件等を行い、既存の方法では成熟葉を用い、数サンプル程度の試験にのみ対応可能であったが、マルチウェルプレートを用いることにより、数十サンプルの同時試験が実施できるような HTS 化が可能であることを示した。

また、新規ルシフェラーゼ阻害剤を見出し、それらを用いたレポーターアッセイ法を開発した。

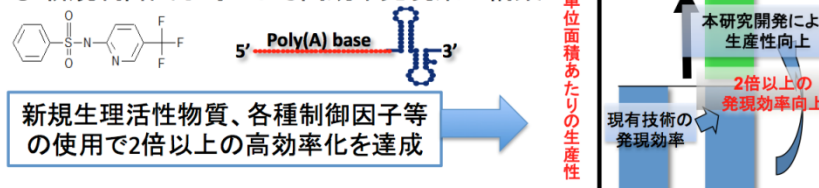
さらに、既知物質から高性能ルシフェラーゼ阻害剤を新たに見出し、それらを用いた新規デュアルレポーターアッセイ法を開発した。

また、これまでに構築してきた多色ルシフェラーゼ法を用いた活性評価、変異体探索法およびアグロインフィルトレーション法による連続発光モニタリング法を駆使して各種有用因子の探索・同定に成功した。それらを駆使して、新規な SAR 系抑制活性を有する化合物の同定に成功し、翻訳関連因子等による導入遺伝子高効率化に関しても新知見が得られた。

◎ 超ハイスループットスクリーニング系の確立



◎ 新規制御因子等による高効率発現系の構築



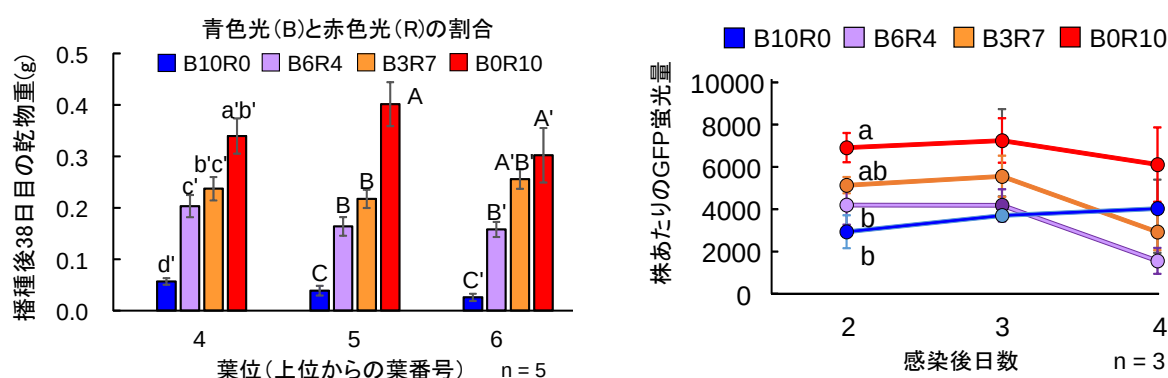
図(1)-4-1. 本研究開発の成果概要図

一方で、これまでに開発してきた制御因子群のバイシストロニック発現系への応用について詳細に検討し、複数因子群が高效率発現に相加的作用を示すことを明らかにした。さらに、新規な SAR 系抑制活性を有する化合物の特徴付けを実施した。これまでに検討してきた各種動植物ウイルス由来介在配列群の形質転換植物体におけるバイシストロニック発現系への応用について検討し、それらの特徴を明らかにした。

一連の研究開発を通じ、導入遺伝子発現の2倍以上の発現効率向上に成功した。

課題(1)-5「有用物質高蓄積のための省エネルギー型生育制御技術の開発」(国立大学法人千葉大学)

密閉型遺伝子組換え植物工場は、栽培環境要因を任意に制御できるため、課題(1)-1から課題(1)-4において導入する形質の人為的なコントロールが可能である。そこで、その形質と有用物質の発現・蓄積との関係を明らかにして、その形質を活かせる栽培技術を確立する。また、密閉型植物工場は植物生育に必要な水、ガス、肥料の投入量を最小限に抑えられる省資源型の生産システムである点を活かして、照明、空調、ガス施用の機能を統合した栽培システムを開発し、投入エネルギー当たりの有用物質の蓄積量を高める手法を確立した。



図(1)-5-1. 異なる LED の光質で育成したタバコ苗の成長(左)と一過性発現期の GFP 生産量(右)

ベンタミアーナタバコを用いた一過性発現処理による有用タンパク質生産について検討した。一過性発現処理は、有用遺伝子を組み込んだアグロバクテリウム懸濁液を減圧浸潤法により葉に浸潤させて一過性に有用タンパク質を葉に大量発現する方法である。一過性発現処理に使う苗は非組換え植物であるため一般の植物工場を用いた。まず育苗期について、照明条件を赤色 LED 単独照射で PPFD (光強度の用語) を $150 \mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ 程度とすると、同一の成長を得るために必要な照明の消費電力を従来法に比べて 20%以上削減、かつ同一の光強度で 10%以上広い葉面積を持つ株を育成できることから、従来法に比べて有用タンパク質の生産効率を 30%以上向上(省エネ)できた。一過性発現期については、密閉型遺伝子組換え植物工場(P1P 相当)を用いる。光強度を調節して光ストレス制御を行うと、有用タンパ

ク質（抗ロタウイルス抗体タンパク質）を生産するための照明と空調の消費電力量を 1/10 以下に抑える方法を見出した。以上より全プロセスを合わせると、ベンタミアーナの一過性発現処理による有用物質の生産効率（投入エネルギー当たり）を 300%以上向上することが可能になった。

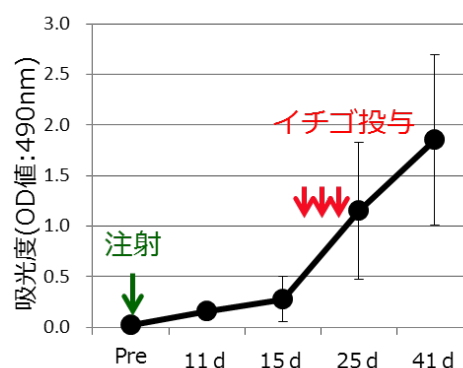
イチゴについて、育苗期に青色光を多く含む光源で連続明期による花成促進を行うことで、定植から開花までの期間が現行法に比べ 30%以上短縮でき、照明と空調のコストを 30%以上低減することができた。さらに、光源を同光質の LED に変更して育苗から収穫までを通した光処理を行うと、有用タンパク質（ヒトアディポネクチンタンパク質）を生産するための照明の消費電力量を 40%以下に抑えることができた。以上より全プロセスを合わせると、イチゴの有用物質の生産効率（投入エネルギー当たり）を 70%以上向上することが可能になった。

課題(2)「遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発」(ホクサン株式会社) (補助事業)

本研究開発は、媒介虫（蚊）体内でのマラリア原虫の殺滅により、蚊－野生動物・ヒトの感染サイクルを断ち、マラリア原虫の流行規模を抑え込むことを目的とするため、ワクチン抗原には、媒介虫体内のマラリア原虫ステージであるオーシストをターゲットとした。新規抗原をデータベースで探索し、大腸菌発現系で少量の候補抗原を発現後、抗体を作製し、オーシストへの結合を確認した 2 種類の抗原（PbCap250, PbANKA）を選抜した。加えて伝播阻止活性が報告されているマラリア原虫オーキネート抗原（PfWARP）をワクチン候補抗原とした。まず、大腸菌発現系で作製した候補抗原を用いてマウスへの免疫を行い、抗体を調製した。媒介虫における抗体の効果確認のため伝播阻止確認試験を実施し、上記 3 種類の抗原において伝播阻止活性を有する傾向があることを確認した。これら 3 種類の抗原候補遺伝子を用いて、PbCap250 は 117 個体、PbANKA は 42 個体、PfWARP は 138 個体の組換えイチゴを作出し、最終的に生重量 1g 当り 1.92 μ g の PfWARP を発現するイチゴ果実を得た。

イチゴ発現の候補抗原の免疫学的評価を行うため、マウスへの投与試験を行った。大腸菌発現 PfWARP を筋肉内投与し、その後イチゴ発現 PfWARP を経口投与したところ、明らかな追加免疫効果が確認された（図(2)-1）。次に、この免疫マウスを用いて、媒介蚊への原虫伝播阻止活性を確認した結果、高抗体価を保持するマウスを吸血した媒介蚊の体内では、オーシストの形成が有意に抑制され（ $P < 0.05$ ）、陰性対照の平均オーシスト数が蚊一個体当たり 200.4 であったのに対し、平均オーシスト数は 135.2 であった（ $n=20$ ）。以上より、イチゴ発現 PfWARP の伝播阻止活性が確認された。

本研究課題では、さらに密閉型植物工場におけるワクチン生産植物の省エネルギー型栽培技術・衛生管理技術の開発を実施した。省エネルギー型栽培技術の開発では、人工光型植物工場における消費電力の大半を占める栽培照明の消費電力低減を目的として、LED の配



図(2)-1 組換えイチゴを投与したマウス（ $n=8$ ）における免疫誘導確認

光特性に基づいて照明方法を最適化する栽培照明条件計画手法を構築した。この手法により抽出した最適条件を栽培照明装置に設定して消費電力を実測した結果、蛍光灯による栽培照明条件と比較して消費電力の 58%削減を達成した。同条件でヒトアディポネクチン発現遺伝子組換えイチゴの栽培試験を行い、果実収量及び目的物質生産量あたりの消費電力量の検証を行った結果、蛍光灯区と LED 区間に果実収量及び目的物質生産量の有意差はなく、目的物質生産において 52%の省エネルギー化が可能であることを実証した。本研究は委託事業者である千葉大学との共同で研究開発を実施した。

また、衛生管理技術の開発では、栽培工程における収穫物の微生物汚染リスクの解明を目的として、規模や用途の異なる複数の植物工場での微生物生菌数の実態調査を実施した。調査結果から収穫物汚染リスクを特定するとともに、対策技術の検討・開発を行った。汚染の簡易迅速評価技術の開発では、ATP 測定法の植物工場における適用性を検討し、特に水中菌（水耕液）と ATP 発光量の高い相関等を確認するとともに ATP 測定値を指標とした生菌数管理のための基準値を設定した。空間殺菌技術の開発では、次亜塩素酸水ミストによる殺菌手法の検討を行い、植物工場内環境を想定した相対湿度 80%での 2 時間処理による一般細菌に対する 99.9%以上の殺菌効果を確認するとともに、健全な植物に対して悪影響を及ぼさないこと等を確認した。

課題(3)「組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産」(出光興産株式会社)

養豚業者が掛けることの出来るワクチンや抗生物質などの衛生費は、国内ケースで肉豚 1 頭当たり 1,400 円程度といわれており、複数のワクチンを投与することは衛生費の圧迫につながる。一回のワクチンで複数疾病を同時に予防可能なコンビネーションワクチンの実用化は衛生費用の軽減や家畜に対する負担の軽減等、省力化、省コスト化が期待できる。これまで弊社はブタ浮腫病用経口ワクチン生産レタスを開発してきたが、この間に目的タンパク質の高生産化を可能にする種々の要素技術を蓄積してきた。特に、12 残基の特異的なアミノ酸配列からなるスパーサー (PG12; 特許第 5360727 号) によりワクチン抗原を複数連結することで、その生理活性を保持しつつ高生産化させることに成功している。本技術を応用すれば、異なる複数の目的ワクチンも同様に高生産化できると考えられる。本事業では、当該技術を基盤にブタ用経口投与型コンビネーションワクチンの開発を行った。大腸菌症と繁殖・呼吸器障害症候群の 2 疾病を開発対象とし、先行して生産性と製造コストを検討している浮腫病レタス（いずれも本事業外アウトプット）と同程度のレタス粉末量（総量で 1.5 g レタス粉末）で効果を確認することを最終目標と設定し、以下の対象を検討した。

【対象 1：ブタ大腸菌症】

ブタ大腸菌症はブタ主要疾病の一つで、大腸菌性下痢症と浮腫病が含まれる。特に離乳後に発症する下痢はワクチンを含め有効な予防方法がない。大腸菌性下痢症は易熱性毒素 (LTp) もしくは 耐熱性毒素 (STp) を生産する大腸菌が、ブタ浮腫病は浮腫病毒素 (Stx2e) を生産する大腸菌が原因で発症するが、近年、これら複数毒素を保有する株の出現や複数の大腸菌種による混合感染の報告が増えている。

そこで、各毒素を標的としたワクチン抗原を PG12 を介して連結したコンビネーションワクチンを作製し、抗原の高蓄積を確認した。ブタへの経口投与による疾病予防評価を行

った結果、浮腫病に対しては 1.5 g レタス粉末で予防効果を確認した。LT 毒素生産大腸菌に対しては、13.5 g レタス粉末で予防効果を確認したが、1.5 g では予防効果は認められず最小有効投与量の把握が今後の課題として残された。

【対象 2: ブタ繁殖・呼吸器障害症候群】

ブタ繁殖・呼吸器障害症候群（PRRS）は大腸菌性下痢症と同様にブタ主要疾病の一つである。市販ワクチンが存在するが、国内で高発している PRRS ウィルス（以下、PRRSV）には十分な効果を得られていない。PRRSV が多型であることが要因として考えられる。PRRSV は大きく欧州型と北米型の 2 タイプに、後者はさらに 5 つのサブタイプに分類され、それぞれの中和エピトープのアミノ酸配列が異なることがわかっている。そこで、各型の中和エピトープをコンビネーション化し、多型ウイルス対応型のコンビネーションワクチンの開発を試みた。

まず国内で最も流行している北米 III 型を対象に、PG12 を介して中和エピトープ領域（ectGP5）と粘膜アジュバントである LTB を連結したワクチン抗原をデザインした。当該ワクチン生産レタスをブタに経口投与することで、北米 III 型 PRRSV に対する予防効果を確認した。さらに、北米 III 型に欧州型 PRRSV の ectGP5 を連結した融合抗原を発現するレタスを作成し、本レタス粉末を 1.5 g 投与することで北米 III 型 PRRSV に対しても予防効果を確認した。

課題(4)「ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究」（北興化学工業株式会社）

本研究課題においては、はじめに密閉型植物工場における組換えダイズ栽培技術の開発を実施した。密閉型植物工場の人工環境下で、アルツハイマー病（AD 病）ワクチン蓄積ダイズの、低コスト・省エネルギーを考慮した周年栽培可能なシステムを構築するため、各種栽培条件について検討した結果、以下の条件が最適であった。日長（明期/暗期）：20 hr/4hr、気温（明期/暗期）：30℃/20℃、相対湿度：50%一定、CO₂濃度：500 ppm、光強度：300 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ 、栽培方式：湛液循環式水耕栽培、水耕液組成：大塚 A 処方、栽培密度：15 株/ m^2 等の条件で水耕栽培、収穫された組換えダイズ種子におけるワクチン生産性の検証を行なった結果、蓄積した AD 病ワクチンペプチド量は 1 g 種子あたり平均 5.4 mg（目標の 270%）と、特定網室内で土耕栽培された種子のワクチンペプチド量 1.7 mg より高い値を示した。

次に、組換えダイズによるワクチン原薬生産の実証研究を実施した。AD 病モデル疾患マウス（TgCRND8：トロント大学より分譲）への長期経口投与によるワクチンの機能性評価を実施した（Morris 水路迷路行動実験、弘前大学医学研究科にて）。生後 2 ヶ月齢の疾患マウスへ 1 mg/週、12 ヶ月間経口投与を行った結果、ワクチン投与区では有意な記憶障害予防効果が認められ、その効果は投与開始 12 ヶ月後においても維持された。ワクチンを長期経口投与した 14 ヶ月齢マウスの脳内へのアミロイド蓄積について顕微鏡観察を行なった結果、ワクチン投与区は、非投与区に比べて、明らかにアミロイド蓄積が少なくなっていることが観察できた。

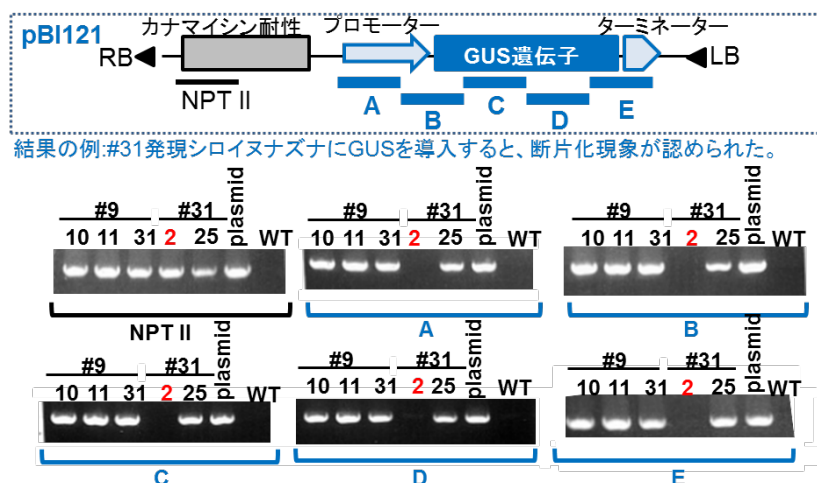
さらにワクチンの作用機構解析の一環として各種生理学的検査を行った結果、ワクチン投与マウスにおいて、免疫機能関連サイトカインであるインターロイキン-2、10、12 の有意な増加が認められた。直接的な作用機序として、ワクチン投与によって誘導された特

異的抗体が、AD 病の原因物質の一つと考えられている毒性の高いアミロイドオリゴマーを、低毒性の形態（フィブリル）に変化させている可能性が示唆されているが、その詳細については解析を継続中である。

また、治験薬 GMP に準拠した生産性検証試験を実施した。治験薬 GMP に準拠したワクチン生産性試験を実施するため、産業技術総合研究所北海道センターと共同で、公益財団法人北海道科学技術総合振興センター（ノーステック財団）が運営するグリーンケミカル研究所（密閉型植物工場）栽培室において、ワクチン生産組換えダイズの栽培を 4 回実施した。種子収穫量 $1 \text{ kg/m}^2/\text{年}$ 、製造にかかるエネルギーコストを従来法の 50%とすることを目標とし、同時に治験用サンプル種子の製造を行った。その結果、種子収穫量は最大 $4.2 \text{ kg/m}^2/\text{年}$ （目標の 420%）、エネルギーコスト 54%削減を達成し、治験用サンプル種子を 5 kg 以上確保した。

課題(5) 「新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証」（公益財団法人サントリー生命科学財団）

外来遺伝子排除因子の同定の課題においては、中間評価時に実施中であったレンギョウ遺伝子過剰発現シロイヌナズナの T3 世代ホモ系統を確立の後、外来遺伝子のモデルである GUS を導入した。カナマイシンで選抜した抗生物質耐性植物について、一段階目選抜として GUS 染色解析、二段階目選抜としてゲノム PCR 解析を行い（図(5)-1）、それぞれの解析で異常を認める植物を探索した。断片化を検出したシロイヌナズナで過剰発現させているレンギョウ遺伝子を外来遺伝子排除の機能があると結論し、5 個のレンギョウ遺伝子を同定した。



図(5)-1. レンギョウ遺伝子の発現による外来遺伝子断片の検出

次に、外来遺伝子排除因子を抑制した高効率遺伝子組換えレンギョウの開発を行った。中間評価時に同定していた 18 個の外来遺伝子排除因子の候補配列について、葉の培養条件を変えることによりそれら遺伝子発現が変動するのではないかと考え、RT-PCR 解析を行った。その結果、CIM 培地を用いた場合に、最も高い確率で外来遺伝子排除候補因子の発現が抑制されることを見出した（図(5)-2）。そこで、CIM 培地を用いて GFP をモデルとした形質転換法の確立を図(5)-2。レンギョウ葉の培養条件による外来遺伝子排除候補因子の発現

制御を行い、GFPを発現する遺伝子組換えレンギョウを得ることができた。形質転換効率は計画を上回る 1.9%であった。そこで、CIM 培地で処理した葉を、外来遺伝子排除因子を抑制した高効率遺伝子組換えレンギョウとした。

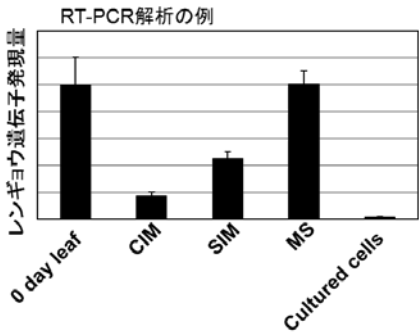


図 (5)-2. レンギョウ葉の培養条件による
外来遺伝子排除候補因子の発現制御

次に、高遺伝子組換えレンギョウを用いたゴマリグナン高生産性レンギョウの開発として、上記のレンギョウ形質転換法を用いて、ゴマ由来リグナン生合成酵素遺伝子の形質転換を行い、当該遺伝子が発現する株 18 系統を得た (図 (5)-3、図 (5)-4)。

	導入遺伝子	葉切片数	不定芽数
アイノコレンギョウ (新潟1)	コントロール	200	6
	生合成酵素	322	6
アイノコレンギョウ (新潟2)	コントロール	251	11
	生合成酵素	634	8
チョウセンレンギョウ	コントロール	268	2
	生合成酵素	273	4

不定芽 (シャーレからガラス管へ移植する時点)
 コントロール*蛍光顕微鏡観察
 生合成酵素*RT-PCR解析

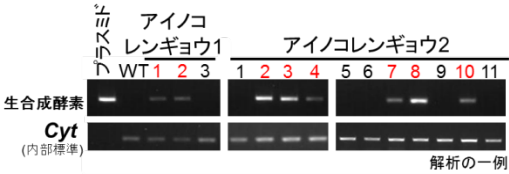


図 (5)-3. 使用したレンギョウ葉片と形質転換体の数

図 (5)-4. リグナン生合成酵素遺伝子が発現する遺伝子組換えレンギョウの解析

一方、3重遺伝子組換えレンギョウ懸濁培養細胞 U18i-CPi-Fk は暗黒化でゴマリグナンを生産するが、赤色光下でその生産量をさらに上昇させることを見出した。さらに、アルギン酸ナトリウム処理を用いた凍結保存法を確立し、当細胞の保存にも成功し、特許を出願した (特願 2014-070759)。

これまで、リグナンの組換え植物やその細胞による生産は全く報告されていない。したがって、本プロジェクトで開発した組換えレンギョウは、事業実施者の独走状態であるため、その優位性と国際的な競争力は極めて高いと考える。また、機能性食品の需要は、我が国をはじめ、生活水準や健康への意識の向上が著しい中国や東南アジアで急激に上昇している。たとえば、サントリーウェルネス社が販売しているゴマリグナン関連商品の 2015

年12月期の売り上げは350億円であり、これは、2012年度売り上げと比較しても15%以上の伸びであり、今後もますますの上昇が見込まれている。これらのことから、本プロジェクトのアウトプットは、高い国際的な競争力と優位性の高いアウトカムにつながる事が期待される。

(2) 事業アウトプット

【委託事業】

「密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発」(国立研究開発法人産業技術総合研究所)

課題(1)-1「植物ウイルスとアグロバクテリウムによる高効率植物発現システムの開発」(国立研究開発法人産業技術総合研究所)

事業アウトプット指標 (1)-1		
指標: 事業終了時において、当該事業で開発するシステムでの目的タンパク質の発現量(最高値)300 $\mu\text{g/g. f. w.}$ の達成を目標とする。		
指標目標値 (計画及び実績)		
事業開始時 (平成 23 年度)	計画: -	実績: CMV 各ゲノム(RNA1, 2, 3)を導入した組換え植物体を作出した。CMV ベクターを T-DNA に挿入したアグロインフィルトレーション用ベクターを構築した。
中間評価時 (平成 25 年度)	計画: CMV-アグロインフェクション法の基本システムの構築および当該手法をより簡便化するための接種用遺伝子組換え植物体の開発し、基本システムと組合せて目的物質の発現を確認する。また、CP遺伝子に欠失・変異等を導入し、当該領域に目的遺伝子を導入したベクターを構築後、構築した遺伝子が機能するかを解析する。	実績: 開発した簡易型 CMV ベクターにおいて GFP 遺伝子の発現を確認した。CP 欠失型ベクターにおいても GFP の発現を確認した。(達成度 100%)
事業終了時 (平成 27 年度)	計画: 当該事業で開発したシステムでの目的タンパク質の発現量(最高値)300 $\mu\text{g/g. f. w.}$ の達成。	実績: 当該事業で開発したシステムでの GFP の発現量(最高値)750 $\mu\text{g/g. f. w.}$ を確認できた。(達成度 100%)

課題(1)-2「超感受性植物の開発」(国立大学法人北海道大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所)

事業アウトプット指標 (1)-2①

指標：有用物質生産遺伝子に対しての防御機構が抑制された基盤植物を作出する。ウイルス蓄積量を2倍以上増加させる。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（平成23年度）	計画：－	実績：サイレンシング関連遺伝子抑制ベクターを構築した。
中間評価時（平成25年度）	計画：RNAサイレンシングが抑制された組換え体を50株以上作製し、標的遺伝子の抑制度を解析する。	実績：各サイレンシング関係遺伝子が抑制された植物体を計161株作出。その一部でT1植物体を得た。 <u>（達成度100%）</u>
事業終了時（平成27年度）	計画：有用物質生産遺伝子に対しての防御機構が抑制された基盤植物を作出する。また、ウイルス蓄積量を2倍以上増加させる。	実績：組換えタンパク質生産量が野生型に比べ5倍以上となる組換え植物の作出に成功。 <u>（達成度100%）</u>

事業アウトプット指標（1）-2②		
指標：ベンタミアーナをサリチル酸（SA）合成に関する遺伝子を制御することにより「超感受性植物」に改変する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25年度）	計画：PALもしくはisochorismic acid synthaseを抑制したベンタミアーナを10株以上獲得する。	実績：15株獲得した <u>（達成度100%）</u> 。
終了時評価時（27年度）	計画：ウイルス蓄積を少なくとも2-3倍に上昇させる感受性植物を作出。	実績：最大16倍、定常的に10倍以上にウイルス量の上昇が確認された。 <u>（達成度100%）</u>

事業アウトプット指標（1）-2③		
指標：ベンタミアーナをオートファージ（AP）に関する遺伝子を制御することにより「超感受性植物」に改変する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25年度）	計画：AP関連ベンタミアーナを抑制したベンタミアーナを10株以上獲得する。	実績：12株獲得した <u>（達成度100%）</u> 。
終了時評価時（27年度）	計画：ウイルス蓄積を少なくとも2-3倍に上昇させる感受性植物を作出。	実績：目的タンパク質を発現する期間を延長し3倍以上のウイルス量の上昇が見られる感受性植物を作出 <u>（達成度100%）</u>

課題 (1) -3「翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システムの開発」(国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学)

事業アウトプット指標 (1)-3		
指標：各種栽培・生育条件下において、mRNAの5' UTR改変により、従来より5倍以上の翻訳効率増加を目標とする。		
指標目標値 (計画及び実績)		
事業開始時 (23 年度)	計画：各種条件下で活発に翻訳されている mRNA を網羅的に探索するための解析に着手する。	実績：各条件での網羅的探索を行い、データセットを取得した。 <u>(達成度 100%)</u>
中間評価時 (25 年度)	計画：各種条件下で活発に翻訳されているmRNAを網羅的に探索し、候補5' UTRを選択する。また、プロトタイプの発現システムを構築し、プロジェクト内参加企業に対して技術連携・供与を行う。	実績：未展開葉、展開葉、熱ストレス条件、塩ストレス条件について、全mRNA種の翻訳状態を各種解析系により数値化し、全ての条件で活発に翻訳されているmRNAから候補5' UTRを選択した。また、プロジェクト内技術連携の一環として、プロトタイプの高度発現システムについて技術連携・供与を行った。 <u>(達成度100%)</u>
終了時評価時 (27 年度)	計画：開発した高度発現システムの評価について植物体を用いて行い、従来の5倍以上の翻訳効率増加を目標とするとともに、関連する特許の出願を行う。	実績：既存の発現系（一般に用いられる pBI 系ベクター）と比較して 200 倍以上発現量が向上した。また、関連する特許の出願を行った。 <u>(達成度 100%)</u>

課題 (1) -4「導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索と応用」(国立大学法人横浜国立大学)

事業アウトプット指標 (1)-4①		
指標：超ハイスループットスクリーニング系を確立し、植物細胞における遺伝子発現評価系として 4 倍程度のスループットの向上を達成する。		
指標目標値 (計画及び実績)		
事業開始時 (23 年度)	計画：-	実績：シロイヌナズナ変異の探索方法を確立した。
中間評価時 (25 年度)	計画：評価系として 2 倍以上のスループットの向上、高精度内部標準の導入による評価精度の	実績：2 倍以上のスループット向上を達成した。アグロインフイルトレーション法による一

	質的向上を目標。	過性遺伝子導入においても、内部標準を用いた連続モニタリングが可能となった。 <u>(100%達成)</u>
終了時評価時 (27 年度)	計画：評価系として 4 倍程度のスループットの向上を達成する。	実績：4 倍のスループット向上 (96 サンプルを 384 サンプルへ) を達成し、それが実用レベルで使用可能であることを示した。 <u>(100%達成)</u>

事業アウトプット指標 (1)-4②		
指標：新規制御因子等による高効率発現系を構築、現有システムと比較して 2 倍程度の高効率遺伝子発現に寄与する要素技術を開発する。		
指標目標値 (計画及び実績)		
事業開始時 (23 年度)	計画：－	実績：高効率な化合物評価系の構築に着手した。
中間評価時 (25 年度)	計画：新規制御因子等による高効率発現系の構築：現有システムと比較して 50%程度以上の高効率化を目標。	実績：新規制御因子等による高効率発現系の構築：翻訳関連付加配列、共導入因子等、さらに新規なイントロン挿入法、いずれも 50%程度以上の導入遺伝子産物の高効率化を達成。 <u>(100%達成)</u>
終了時評価時 (27 年度)	計画：現有システムと比較して 2 倍程度の高効率発現化に寄与する要素技術を開発する。	実績：ウイルス由来配列の使用、新規生理活性物質の使用で外来遺伝子の 2 倍以上の高効率化を達成した。 <u>(100%達成)</u>

課題 (1) -5「有用物質高蓄積のための省エネルギー型生育制御技術の開発」(国立大学法人千葉大学)

事業アウトプット指標		
指標：植物工場の人為的環境構築性能を生かし、植物の物質生産能力を最大に引き出せる栽培環境の開発を行い、タバコにおいては、有用物質の生産効率(投入エネルギー当たり)を従来法と比較して 50 % 以上向上、イチゴにおいては 70 % 以上向上させる		
指標目標値 (計画及び実績)		
事業開始時 (23 年度)	計画：－	実績：－
中間評価時 (25 年度)	計画：タバコにおいては、有用物質の生産効率(投入エネルギー当たり)について、従来法と比較して 20 % 以上向上させる。	実績：タバコは同一の成長を得るために必要な照明消費電力を 20%削減、かつ 10%広い葉面積を持つ株を育成する照明条

	実用作物の例として、イチゴについては 30 % 以上向上させる。	件を見出して 30%の生産効率の向上を達成した。イチゴは花成促進による栽培期間短縮の照明条件等を見出して 30%の削減を達成した。 <u>(100%達成)</u>
終了時評価時 (27 年度)	植物工場の人為的環境構築性能を生かし、植物の物質生産能力を最大に引き出せる栽培環境の開発を行い、タバコにおいては、有用物質の生産効率（投入エネルギー当たり）について、従来法と比較して 50 % 以上向上させる。実用作物の例として、イチゴについては 70 % 以上向上させる。	実績：タバコは一過性発現期に光ストレス制御を行い有用物質を生産する消費電力量を 1/10 以下に抑える方法を見出し、全プロセスを合わせて 300%の生産効率の向上を達成した。イチゴは育苗から収穫までを通したLED光質処理により有用物質の生産効率が70%向上させることに成功した。 <u>(100%達成)</u>

【補助事業】

課題(2)「遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発」(ホクサン株式会社)

事業アウトプット指標 (2)①		
指標：遺伝子組換えイチゴを利用したヒトマラリア伝播阻止経口ワクチンの作出。遺伝子組換えイチゴ（目標発現量：1 $\mu\text{g/gFW}$ ）を作出し、その活性評価を実施する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時 (23 年度)	計画：ワクチン候補抗原の探索	実績：データベースで探索した候補抗原を少量作製後、抗体を調製し、オーシストに結合する新規の2種類のワクチン候補抗原、及び既知の1種類のワクチン候補抗原を選抜した。
中間評価時 (25 年度)	計画：遺伝子組換え大腸菌等を用いたワクチン抗原の作製および免疫誘導能の確認。	実績：3種類のワクチン抗原を作製し、マウス等に免疫し抗体産生を確認した。 <u>(免疫誘導能を確認した) (100%達成)</u>
終了時評価時 (27 年度)	計画：遺伝子組換えイチゴ（目標発現量：1 $\mu\text{g/gFW}$ ）を用いた伝播阻止型経口ワクチンの活性評価を実施する。	実績：組換えイチゴを作出し、1.92 $\mu\text{g/gFW}$ の既知抗原の発現を確認した。既知抗原及び1種類の新規抗原で伝播阻止活性を確認した（経口投与ワクチンとしては、追加免疫としてのみ有効）。 <u>(100%達成)</u>

事業アウトプット指標 (2)②		
指標：密閉型植物工場におけるワクチン生産植物の省エネルギー型栽培技術・衛生管理技術の開発し、40%以上生産エネルギーコストを削減する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：省エネルギー型栽培技術及び衛生管理技術に関する基礎データの整備。	実績：LED 照明器具の配光特性等の基礎データを取得した。また、遺伝子組換え植物工場における衛生状態を把握した。
中間評価時（25 年度）	計画：省エネルギー型栽培照明装置の技術開発。	実績：省エネルギー型栽培照明装置の技術開発としてライン型LED照明の配光特性を明らかにし、その光強度分布シミュレーションを用いた照明器具の配置や光強度調節により、従来装置（蛍光灯光源）と比較し、少なくとも 30-40%の消費電力削減可能と試算され、省エネルギーな照明装置の開発見込みが得られた。 <u>（100%達成）</u>
終了時評価時（27 年度）	計画：密閉型植物工場におけるワクチン生産植物の省エネルギー型栽培技術・衛生管理技術を開発し、40%以上生産エネルギーコストを削減する。	実績：省エネルギー型栽培照明計画技術を構築し、蛍光灯による従来照明と比較して、照明装置で 58%の消費電力の削減を達成した。また、既存 5 施設の調査により植物工場内における収穫物の汚染リスクを特定した。さらに、対策技術として①ATP 法を用いたリアルタイム衛生管理基準値の作成、②次亜塩素酸水ミストによる空間殺菌技術（一般細菌に対し 99.9%以上の殺菌効果）、③銀イオンによる養液殺菌技術（水耕液単体に対する殺菌効果と肥料組成安定性の確認）を開発した。 <u>（100%達成）</u>

課題(3)「組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産」（出光興産株式会社）

事業アウトプット指標 (3)①		
指標：個々の候補ワクチン抗原（浮腫病、大腸菌性下痢症、PRRS）のデザイン、候補コンビネーションワクチン抗原の細胞・動物評価を実施。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（2011 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（2013 年度）	計画：個々のワクチン抗原について細胞・動物評価が完了しており、コンビネーション化に供するワクチン抗原が決定している	実績：大腸菌症ワクチンについては、浮腫病抗原として浮腫病毒素の無毒Bサブユニットを、大腸菌性下痢症用抗原として易熱性毒素の無毒Bサブユニットおよび耐熱性毒素の無毒変異体を選択した。これらの融合抗原を精製し、ウサギに注射免疫して各抗原に対する抗体価の上昇を確認した。 また、RRS 用ワクチンについては、PRRS ウイルスの中和エプトープペプチド（ectGP5）を抗原として選択した。当該ペプチドをウサギに注射免疫し、PRRS ウイルス中和抗体の誘導を確認した（達成度 100%）。
終了時評価時（2015 年度）	計画：PRRS を中心としたコンビネーションワクチン抗原の細胞・動物評価が完了している。	実績：PRRS 用ワクチンレタス（ectGP5 を粘膜アジュバントであるLTBに連結した抗原を発現するレタス）をブタに経口投与し、PRRS 症状（肺病変、増体重の減少）の緩和効果を確認した（達成度 100%）。

事業アウトプット指標 (3)②		
指標：ワクチン抗原のコンビネーション化・高生産化、候補抗原が植物細胞で蓄積することを確認する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（2011 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（2013 年度）	計画：大腸菌症コンビネーションワクチン抗原の高生産化系を構築、当該ワクチン生産レタスを作成する。	実績：大腸菌症コンビネーションワクチン抗原の高生産化系を構築し、当該ワクチン生産レタスを作成した。（達成度：100%）

終了時評価時（2015 年度）	計画：PRRS 用コンビネーションワクチンの高生産化系を構築、当該ワクチン生産レタスを作成する。	実績：PRRS 用コンビネーションワクチンの高生産化系を構築、当該ワクチン生産レタスを作成した。（達成度：100%）
-----------------	--	--

事業アウトプット指標 (3)③		
指標：大腸菌症用ワクチン生産レタス、PRRS 用ワクチン生産レタスの性能評価をブタ経口投与で実施。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（2011 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（2013 年度）	計画：大腸菌症用ワクチン生産レタスのワクチン効果をブタで確認する。	実績：大腸菌症用ワクチンレタスの経口投与により、浮腫病症状（目の周りの浮腫や神経症状、増体重の減少）および下痢症症状（下痢の発生、増体重の減少）の緩和効果を確認できた。（達成度：100%）
終了時評価時（2015 年度）	計画：PRRS 用ワクチン生産レタスの効果をブタで確認する。	実績：PRRS 用ワクチンレタスの経口投与により PRRS 症状（肺病変、増体重の減少）の緩和効果を確認できた。（達成度：100%）

事業アウトプット指標 (3)④		
指標：ワクチンレタスの実用性評価を実施、先行して生産性と製造コストを検討している浮腫病レタスと同程度のレタス粉末量（1.5g）で同程度の効果を確認する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（2011 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（2013 年度）	計画：－	実績：－
終了時評価時（2015 年度）	計画：先行して生産性と製造コストを検討している浮腫病レタスと同程度のレタス粉末量（1.5g）で効果を確認する。	実績： ・対浮腫病は 1.5 g の投与で浮腫病症状（目の周りの浮腫や神経症状、増体重の減少）の緩和効果を確認できたため ・対下痢症は過剰投与で下痢症症状（下痢の発生、増体重の減少）の緩和効果を確認したが、1.5 g では効果が見られなかった。今後、レタス中のワクチン濃度向上や投与プログラム見

		直し等で目標達成を目指す ・PRRS ワクチンは 1.5 g 投与で PRRS 症状（肺病変、増体重の減少）の緩和効果を確認できた。 <u>（達成度：75%）</u>
--	--	---

課題(4)「ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究」（北興化学工業株式会社）

事業アウトプット指標 (4)①		
指標：密閉型植物工場における組換えダイズ栽培技術を確立し、目的物質の大量製造を達成、種子収穫量 1 kg/m ² /年、エネルギーコストは従来法の 50%を目指す。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25 年度）	計画：人工環境下におけるワクチン成分高蓄積組換えダイズの栽培技術を確立し、目的物質の生産、蓄積を安定かつ最大化させる環境条件を解明する。目標値として、ワクチン成分（ペプチド量）2 mg/種子 1 g 以上、種子間差異±20%。	実績：人工環境下、水耕栽培による組換えダイズの栽培技術を確立し、ワクチン成分（ペプチド量）において 3.0 mg/種子 1 g（目標の 150%）を達成 <u>（達成度：100%）</u> 。
終了時評価時（27 年度）	計画：人工環境下におけるワクチン成分高蓄積組換えダイズの栽培技術を確立し、目的物質の大量製造を達成する。目標値とし種子収穫量 1 kg/ m ² /年、エネルギーコストを従来法の 50%にする技術を確立。	実績：人工環境下、水耕栽培による組換えダイズの栽培技術を確立、ワクチン成分（ペプチド量）として 5.4 mg/種子 1g（目標の 270%）、種子間差は現在サンプル数を増やして再確認中 <u>（達成度：95%）</u>

事業アウトプット指標 (4)②		
指標：AD 病ワクチン成分を高蓄積するダイズ種子の経口ワクチンとしての記憶障害予防効果を立証し、医薬品としての品質管理、製造プロセスを確立する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25 年度）	計画：ワクチン成分による免疫誘導条件の最適化を行い、経口ワクチンとしての有効性を確認し、医薬品としての特性評価法を確立する。	実績：AD 病モデル疾患マウスで記憶障害予防効果を確認。種子からのワクチン成分精製法を確立（純度 90%以上）。種子中でワクチンの可溶性、安定性を改善したダイズ新系統を作出し

		た。 <u>(達成度：100%)</u>
終了時評価時（27 年度）	計画：AD 病ワクチン成分を高蓄積するダイズ種子の経口ワクチンとしての記憶障害予防効果を立証し、医薬品としての品質管理、製造プロセスを確立する。	実績：AD 病モデル疾患マウスで記憶障害予防効果および脳内のアミロイド斑減少を確認。ワクチン投与マウスで、免疫機能に関連するサイトカイン IL-2、10、12 の有意な増加を確認。誘導された特異的抗体が、毒性の高いアミロイドオリゴマーを低毒性の形態（フィブリル）に変化させている可能性が示唆された。TOF MS 分析によるワクチンの物質特性解析を実施。後代種子 (T6) によるワクチン成分の安定性を確認。 <u>(達成度：100%達成)</u>

事業アウトプット指標（4）③		
指標：治験薬 GMP に準拠した生産性検証試験を実施し、種子収穫量 1 kg/m ² /年、製造エネルギーコストを従来法（4.8kWh/本）の 50%削減、治験用サンプル種子生産 5 kg 以上を達成。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25 年度）	計画：－	実績：－
終了時評価時（27 年度）	計画：密閉型植物工場内で AD 病ワクチン成分を蓄積する組換えダイズ種子を生産、加工工程を経た実生産を想定した生産性の検証を行い、動物試験用の治験用サンプル製造を行う。達成目標値として種子収穫量 1 kg/m ² /年、製造エネルギーコストを従来法（4.8 kWh/本）の 50%削減、治験用サンプル種子生産 5 kg 以上を目指す。	実績：動物試験用の治験用サンプル製造を実施、種子収穫量 4.2 kg/m ² /年（目標の 420%）、エネルギーコスト削減 54%、治験用サンプル種子 5 kg を達成 <u>(達成度：100%)</u> 。

課題(5) 「新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証」(公益財団法人サントリー生命科学財団)

事業アウトプット指標（5）①		
指標：外来遺伝子排除因子を同定する。		
指標目標値（計画及び実績）		

事業開始時（23 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25 年度）	計画：次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析を実施し、その結果に基づいて、外来遺伝子排除に關与する遺伝子候補の選抜・全長配列を決定する。また、シロイヌナズナを用いた外来遺伝子切断因子の機能の検証を実施する。	実績：次世代シーケンサーを用いた RNA-Seq 解析等から、18 個の遺伝子を外来遺伝子排除因子の候補として選抜した。 さらに、外来遺伝子排除の効果を判定するために、上記遺伝子を個別にシロイヌナズナに導入し、レンギョウ遺伝子過剰発現シロイヌナズナを構築した。 <u>（達成度 100%）</u>
終了時評価時（27 年度）	計画：外来遺伝子排除遺伝子を決定する。	実績：レンギョウ遺伝子過剰発現シロイヌナズナに外来遺伝子のマーカーである GUS を導入し、その断片化を検出することにより、5 個の外来遺伝子排除遺伝子を同定した。 <u>（達成度 100%）</u>

事業アウトプット指標（5）②		
指標：外来遺伝子排除因子を抑制した高効率遺伝子組換えレンギョウを開発する。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（25 年度）	計画：外来遺伝子排除遺伝子抑制用ベクターの構築とレンギョウへの導入実験の実施。	実績：上記レンギョウ遺伝子に対する RNAi 配列をデザインし、その発現ベクターを構築、レンギョウへの導入実験を開始した。 <u>（達成度 100%）</u>
終了時評価時（27 年度）	計画：外来遺伝子排除遺伝子を抑制した高効率遺伝子組換えレンギョウ（形質転換効率を 1%程度）の構築と増殖。	実績：外来遺伝子排除因子が抑制される葉の培養条件を見出し、形質転換を行ったところ、1.9%の効率で、レンギョウ遺伝子組換え体を得ることができた。 <u>（達成度 100%）</u>

事業アウトプット指標（5）③		
指標：高遺伝子組換えレンギョウを用いたゴマリグナン高生産性レンギョウの開発		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：—	実績：—

中間評価時（25年度）	計画：ピノレジノール配糖化酵素(UGT71A18)-RNAi導入組換えゴマリグナン生産性レンギョウ培養細胞(CPi-FK)の構築とそのゴマリグナン生成に対する効果を判定する。	実績：CPi-FK株がゴマリグナン含量を上昇させることを確認した。 <u>（達成度100%）</u>
終了時評価時（27年度）	計画：遺伝子組換えレンギョウ葉のゴマリグナン生成が1gの葉あたり3mg以上のものを選抜し、さらに、栽培法を最適化することで湿重量1gあたり10mgのゴマリグナン生産の達成する。	実績：ゴマ由来リグナン生合成酵素遺伝子を発現する遺伝子組換えレンギョウを得ることに成功した。ゴマリグナン含量の解析は、植物体の十分な成長後に実施する。 <u>（達成度70%）</u>

<共通指標実績>（事業全体）

論文数	論文の被引用度数	特許等件数（出願を含む）	特許権の実施件数	ライセンス供与数	国際標準への寄与	プロトタイプの作成
33	181	18	-	20	-	-

3. 当省(国)が実施することの必要性

我が国を始め先進諸国では高齢社会の到来などにより社会保険料や医療費の増大が大きな問題となっており、一方開発途上国では十分でない衛生条件等による寄生虫疾患などにより数多くの人々が命を落とす状況が続き、そうした状況を止めることが国際的な課題となっている。また、今後、世界的な人口増加や、数多くの国で経済成長に伴う所得の向上が進むことが見込まれており、疾病予防、医療・医薬品へのニーズは一層高まっていくことが予測されている。このような社会的背景から、我が国を始め世界の人々の健康な生活を支援するとともに、それに伴う費用の負担軽減に取り組むことがこれまで以上に必要となっているところである。

こうした中、遺伝子組換え技術を用いたこれまでにない新たなタンパク質を利用した医薬品、有用な植物等が開発されてきており、疾病治療や予防以外にも、人々が豊かで健やかな生活を過ごす面で大きな役割を果たしてきているところである。しかし、このような医薬品原材料は、現在、主に動物細胞や微生物を利用して生産されており、哺乳類病原体・毒素等が原材料を製造する際に混入する危険性があること、製造・保存コストが高いこと、無菌培養施設のため大量生産に向けたスケールアップが困難である等の課題も多いところである。さらに、人々の健康維持に重要な役割を果たす薬草や、機能性食品などに含まれる各種の植物由来の有用天然有機化合物などは、動物細胞や微生物を利用した生産システムで製造することは非常に困難な状況である。

一方、エネルギーの経済・産業利用の視点においては、世界規模でのエネルギー資源の枯渇や、発展途上国の化石燃料使用量の増大とそれに伴う地球温暖化などが深刻化している。このような背景から、化石資源依存からの脱却、二酸化炭素排出量削減など、持続可能な成長を可能とする産業構造への転換は、国として取り組むべき急務の課題である。

これらの課題を解決する糸口となることを目的とし、本事業では、遺伝子組換え植物を用いた高付加価値・有用な物質の低コスト、省エネルギー型生産技術の開発に取り組むこととした。具

体的には、高度に環境を制御できる密閉型植物工場において、これまでにない高い効率で医薬品原料、ワクチン、有用有機化合物等の高付加価値な物質を生産するために遺伝子組換え植物を製造装置とした総合的な生産・製造技術確立する。同時に、省エネルギー型栽培技術や製造プロセスの確立により、消費型の生産方法から持続可能な生産方法への転換を推進することで、エネルギーコストと二酸化炭素排出量の削減を目指す。

本事業の目標が達成されれば、非常に低コストかつ高効率に医薬品、医薬品原料、有用有機化合物等の作出が可能となることから、将来的には、海外展開も視野に、国内外において植物工場による物質生産という新規産業及びその関連産業を創出し、新たな雇用を生み出していくことも期待される。また、遺伝子組換え技術の有用性に対する国民の理解が深まることも期待されることから、一刻も早い実用化が望まれるところである。さらに、本事業で開発する省エネルギー型の遺伝子組換え植物工場関連技術は、高付加価値有用物質の生産だけではなく、食料生産のための一般的な植物工場にも適用可能であることから、広く施設園芸の省エネ化・低コスト化に貢献することも期待される。

本事業に関連する施策は、経済産業省の技術戦略マップの中の、「生物機能活用技術分野」の「生物機能を活用した物質生産 【植物を活用した物質生産】」（図 3-1）として開始されたが、遺伝子組換え植物と密閉型植物工場を総合的に組み合わせ、医薬品・医薬品原料・ワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用物質を高効率に生産するための基盤技術開発及び実証研究を行い、従来の製造プロセスと比較して新規のものも含めこれら有用物質を非常に低コストかつ高効率な製造技術確立し、同時にこれら製造プロセスにおける CO₂ 排出量の削減を図るものである。

この取組は、医農工連携の推進、6 次産業化に貢献することから、「日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）」の中の「世界に冠たる高品質な農林水産物・食品を生み出す豊かな農山漁村社会」の“高機能・高付加価値農林水産物の開発”に本事業は位置づけられている（図 3-2）。

また、本事業では、機能性を有する食品、医薬品等の原料として、機能性成分含有量等の向上・安定性を担保するため、植物工場、IT 等を活用し、高精度で迅速に品質を評価する機能を兼ね備えた、高精度で高効率な栽培システムを構築することから、「科学技術イノベーション総合戦略（平成 25 年 6 月 7 日閣議決定）」の重点課題「IV. 地域資源を‘強み’とした地域の再生」の重点的取組「医学との連携による高機能・高付加価値農林水産物の開発」として「科学技術重要施策アクションプラン」の平成 26 年度対象施策に含まれている（図 3-3）。

さらに、CO₂ 排出量削減の面では「環境基本計画（第四次環境基本計画、平成 24 年 4 月 27 日）」にある“エネルギー起源 CO₂ 及びその他温室効果ガスの排出削減対策”に貢献するものである（図 3-4）。

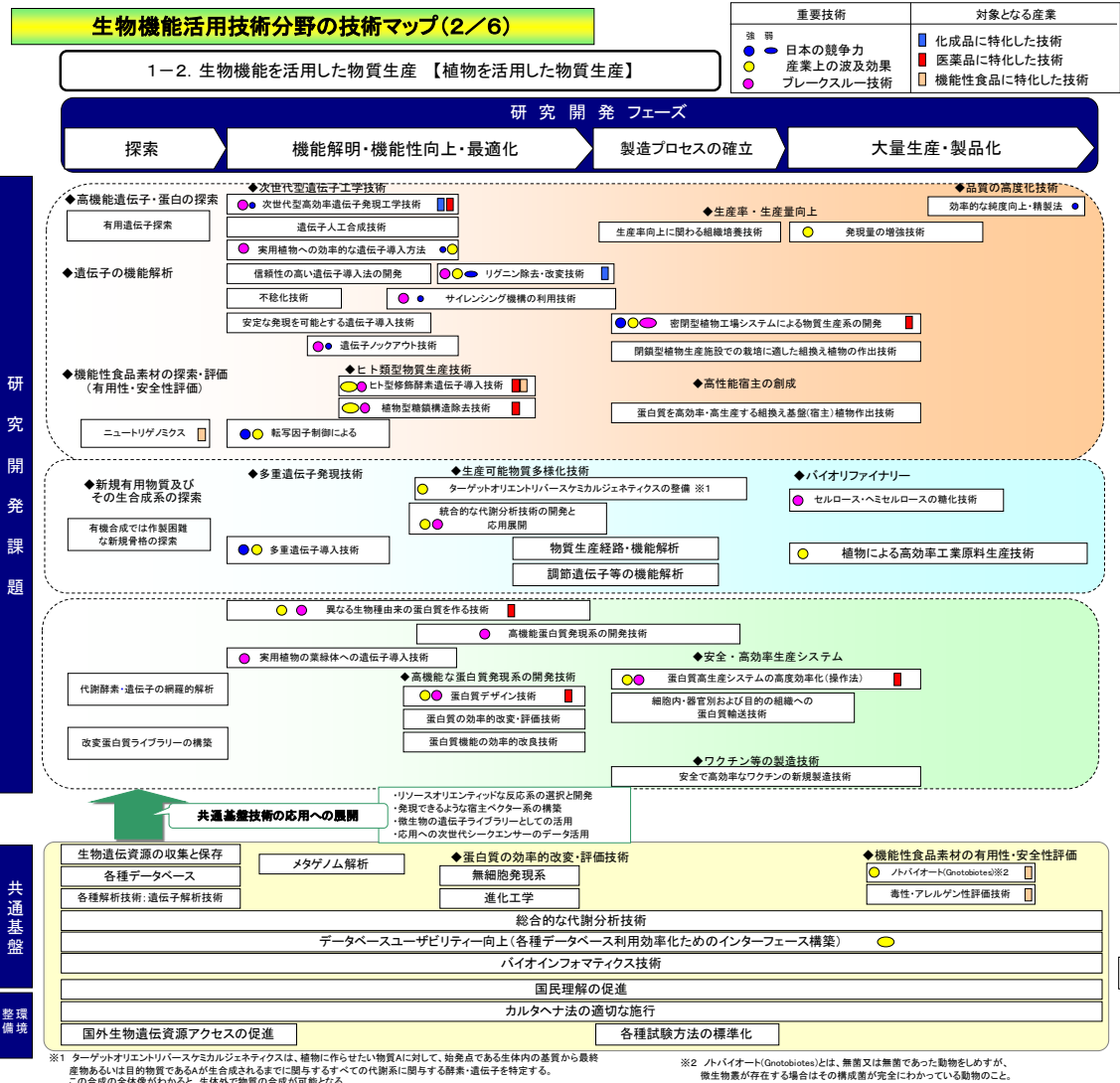


図 3-1 生物機能活用技術分野の技術マップ

出典：技術戦略マップ 2010

中短期工程表「世界を惹きつける地域資源で稼ぐ地域社会の実現③」

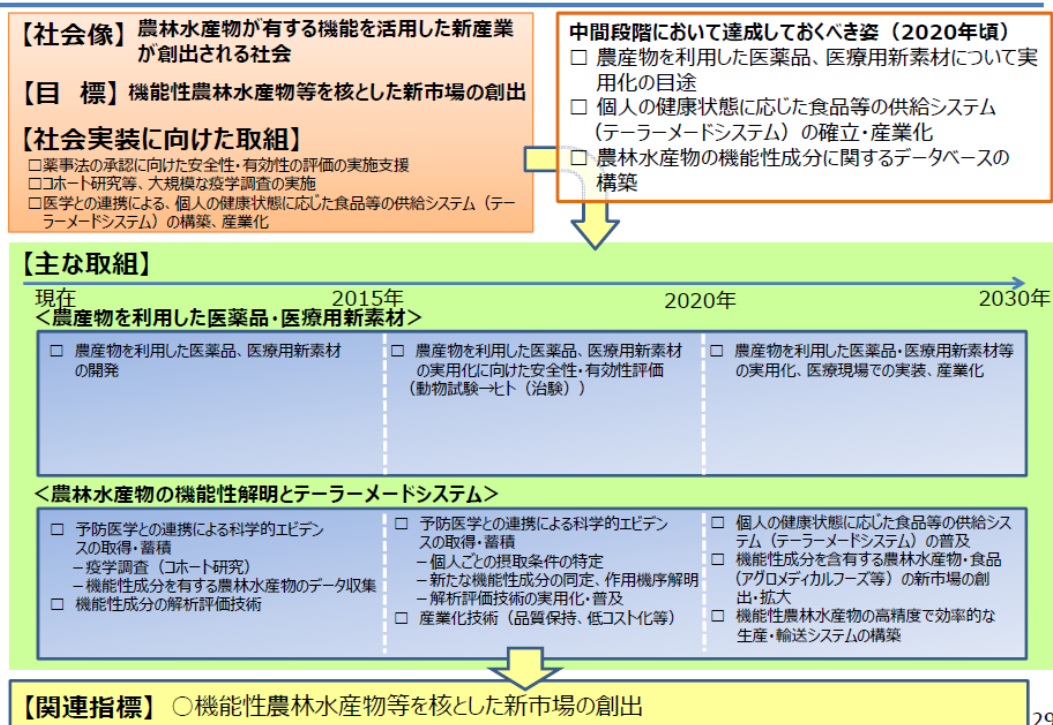
	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度～	KPI
	概算要求 税制改正要望等	秋 年末 通常国会			
6次産業化、異業種連携等	農林漁業成長産業化ファンドの本格展開				・6次産業の市場規模を2020年に10兆円とする。
	地域に根差したサブファンドの組成の推進、異業種連携による6次産業化事業体の組成				
	健康に寄与した食の市場拡大による国内需要・市場拡大、福祉・教育・観光等と連携した都市と農村の交流拡充、食育の推進等				
	食の科学的知見の体系化に向けた産学官の体制整備、食習慣と健康の関連性の調査等の実施				
	品目ごとの新品種・新技術の開発・保護・普及の方針を策定・公表	品目ごとの新品種・新技術の開発・保護・普及 海外での遺伝資源獲得の円滑化や知的財産の侵害対策等の推進、体制整備等			
	多様な事業者からなる協議会が主体となるモデル地域の設定	異業種との連携による国産農林水産物の消費拡大や学校給食における利用拡大等			
	再生可能エネルギーの活用を推進する枠組みの構築等				
	2018年までに約100地区で地域のバイオマスを活用するなど産業化とエネルギー導入を重点的に推進				
	ゲノム情報等を活用した農林水産物の高度化、高機能・高付加価値農林水産物の開発等				
	農林水産物の高機能化、生産流通システムの高度化の推進等				
IT・ロボット技術等を活用した農林水産物の生産・流通システムの高度化等の研究開発や大規模実証を推進					
AIシステムの開発・普及、産地ブランドの確立に必要な生産技術の産地標準化支援					
林業・水産業	林業・水産業の成長産業化	新たな技術・製品の普及、木材流通体制の構築、森林の整備・保全等		新たな木材需要の創出、国産材の安定供給体制の実現	
		消費者ニーズに対応した商品開発・販売、最新型養殖業の展開等		水産物の消費・輸出拡大、持続可能な漁業・養殖業の実現	

出典：日本再興戦略 中短期工程表

図 3-2 世界を惹きつける地域資源で稼ぐ地域社会の実現③

(2)医学との連携による高機能・高付加価値農林水産物の開発

地域資源(2)



29

出典：科学技術イノベーションが取り組むべき課題 工程表

図 3-3 地域資源；医学との連携による高機能・高付加価値農林水産物の開発

－9つの優先的に取り組む重点分野－

4. 地球温暖化に関する取組

- 2050年までに80%の温室効果ガスの排出削減を目指す。
- 2013年以降の地球温暖化対策については、エネルギー政策の見直しと表裏一体で検討し策定する新たな温暖化対策の計画に基づき、施策を進める。また、カンクン合意(*)に基づき、先進国・途上国の排出削減に取り組む。
- 2013年以降の国際交渉について、全ての主要国が参加する公平かつ実効性のある国際枠組みを早急に構築するために、国際的議論に積極的に貢献。
- 具体的な施策：
 - ① 科学的知見の充実
 - ② エネルギー起源CO₂及びその他温室効果ガスの排出削減対策
 - ③ 森林等の吸収源対策・バイオマス資源等の活用
 - ④ 国際的な地球温暖化対策への貢献
 - ⑤ 適応策の推進 等

(*) 気候変動枠組条約第16回締約国会議(COP16)で採択された。先進国・途上国双方の削減目標・行動の同じ決定への位置付けや緑の気候基金の設立等が盛り込まれている。

出典：第四次環境基本計画、参考資料

図3-4 －9つの優先的に取り組む重点分野－ 地球温暖化に関する取組

本事業は、密閉型植物工場において、医薬品原料・ワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用物質を遺伝子組換え植物を用いて高効率に生産するための基盤技術開発及び実証研究を行い、これにより安全かつ低コストで高度な物質生産技術を確立するとともに、物質生産プロセスにおける二酸化炭素排出量の削減に貢献することを目指した事業である。

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物によるものづくりは、日本において世界に先駆けて研究開発が行われ、これまでに委託先の研究機関等を中心として各種モデル遺伝子組換え植物を用いて、目的とする物質を効率よく生産させる基盤技術を構築してきている。現状では我が国の研究水準は世界のトップレベルにあるものの、各国の企業や研究機関等が遺伝子組換え植物と植物工場を用いた高付加価値・有用物質の製造の将来的な有益性を認識するにつれ、政府や財団の研究資金などを活用して、欧米諸国、さらには、中国・韓国・台湾等の猛追が始まり、近年、国際的な競争が熾烈化しつつある。

将来的には、医薬品原材料・ワクチン等については安全性およびコスト的な側面から、遺伝子組換え植物を用いた植物工場での製造が世界的主流となる可能性も十分に高く、国が積極的に関与し、本研究分野の開発の加速化と実用化を推進することで、一刻も早い特許等の知的財産権の確保と市場の創出・参入を図り、国益の確保を目指すことが重要である。一方、現段階での研究開発・実証化が遅れるようなこととなれば、他国による権利の確保、囲い込みが行われ、将来的な研究開発、産業創出等で大きな制約を受けることになることが懸念され、我が国として新事業を創出する機会を取り逃がすことにつながり、我が国が達成することができた業績や得られたはずの利益を逸する恐れとともに、こうした技術開発による成果を広く国民が享受できなくなることが懸念される。

さらに、二酸化炭素排出量削減については、国としても、各国と協力しながら推し進めていくべき課題であることから、本事業で、高効率・高生産性の省エネルギー型の物質生産技術を確立し、優位性を示し、リードしていくことで、製造プロセスにおける世界的な

二酸化炭素排出量の削減に貢献することは、事業を開始する時点でも現時点においても極めて重要な課題である。

このような背景から、密閉型植物工場を用いた遺伝子組換え植物による物質生産の技術開発・事業展開においては、医学・獣医学分野、植物分子生物学分野、工学分野、さらに品質評価や管理等、様々な分野の融合が必須であり、国が主導して研究機関等と大学を束ね、強力に研究開発を進める必要があるとともに、全く新しい分野であることから民間企業だけでは技術開発が十分に進まない分野を対象に国が支援することによって実証事業を展開することが必要不可欠である。医薬品原料、ワクチン、機能性食品など、実現性が高く、広く有益と認められる課題を中心に事業を進め、成功事例を示すことで、国民の組換え植物に対する理解を深め、民間企業の積極的な参画を促し、新たな市場の形成と国民の福祉の向上に繋がっていくと考えられる。また、本事業で開発・実用化予定である植物工場の省エネルギー型生産システムそのものは、国内の一般的な農作物用植物工場、さらには海外の植物工場にも展開可能であり、農業の6次産業化における波及効果や国内外の製造システムの省エネ化とそれに伴う二酸化炭素排出量の低減への貢献も期待できる。

以上のことから、本事業の施策としての意義はきわめて大きく、国が取り組むべき課題である。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

図 4-1 に事業アウトカム達成のためのロードマップ（事業全体）を示す。本事業では、委託事業として基盤技術を開発し（図 4-1 点線より上部）、補助事業では対象の製品化、事業化を個別に実施する予定である（図 4-1 点線より下部）。以下に、委託事業、個々の補助事業に関して事業化へのロードマップを示す。

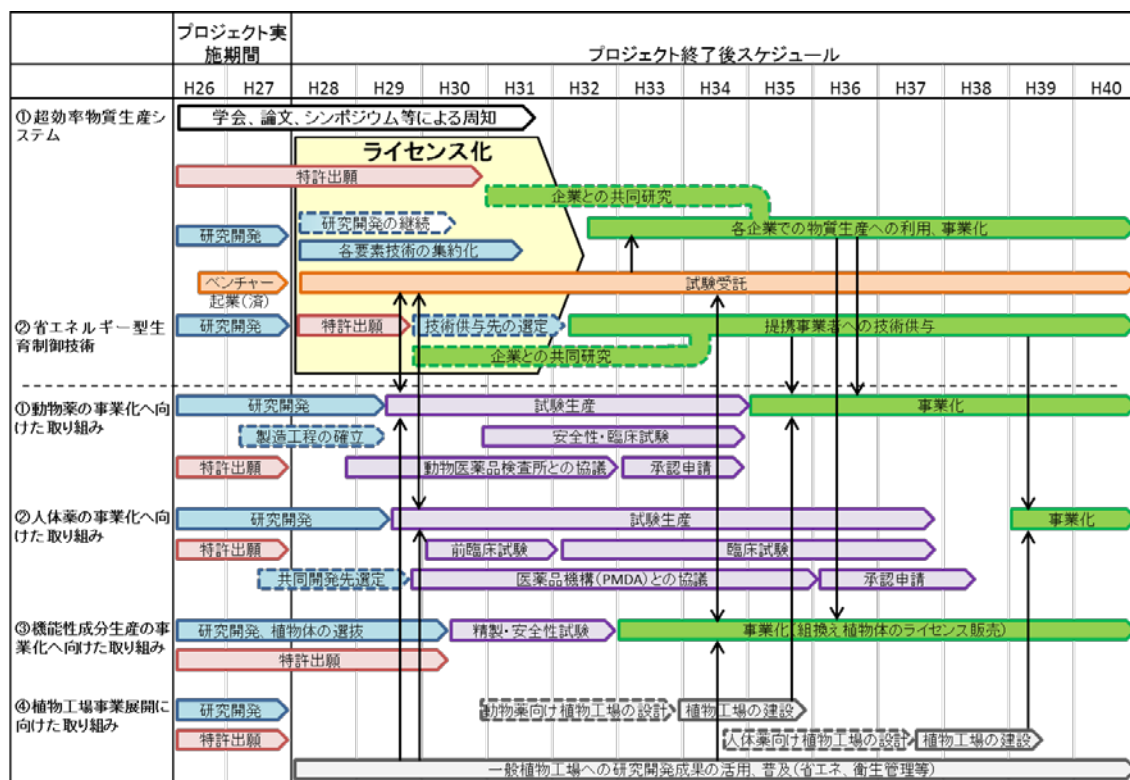


図 4-1 事業全体のロードマップ

4-1 「密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発」(国立研究開発法人産業技術総合研究所)

・平成28年度～31年度

出願特許(特願2013-03-031355)の国内、国外での権利化を行っていく。必要があれば、補足実験も行う。

・平成31年度～36年度

ライセンス企業との交渉。学会発表、論文、特許の積極的なアピールを通じて本技術に興味を示す企業とライセンス交渉を進める。

・平成36年度～38年度

ライセンス企業による供与技術を使用した製品化の開始とそのフォロー。
単純な技術ではないため、生産するターゲットの扱いやすさの程度によっては、実用化までにこちらからの技術的関与が必要になる可能性がある。もし、共同開発を持ちかけられた場合には、最終目標が後ろにずれていくことになる。

知財の管理は横浜国立大学と、同大学発のベンチャー企業である横浜バイオテクノロジー株式会社(YBT)が行う。本研究開発の成果は、YBT社の受託サービスとしてオープン化し、広範囲の民間企業、公的研究機関、大学等をユーザーとして想定している。さらに、新規生理活性物質、遺伝子配列等については知財としてのライセンスアウトも考えられる。YBT社の受託サービスについては既に実施中であり、順調に推移している。(横国)

【補助事業】

課題(2)「遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発」(ホクサン株式会社)

本研究で作出した遺伝子組換えイチゴの栽培は、まず国立開発研究法人産業技術総合研究所の密閉型遺伝子組換え植物工場を活用して行う。ホクサン株式会社は、開発されたワクチン素材の生産及び、上記密閉型遺伝子組換え植物工場における遺伝子組換え生物等第二種使用等拡散防止措置確認申請の他、製品設計、試作ワクチン製造、長期安定性試験、GLP試験、GCP試験を経て、人用・動物用生物学的製剤として事業化する計画である。また、鹿島建設株式会社は、遺伝子組換え植物栽培施設の設計、施工及び遺伝子組換え拡散防止技術を含めた最適なトータルシステムを事業者提案し、医薬品等の有用物質生産を目的とした密閉型遺伝子組換え植物工場の建設・エンジニアリング事業を進めていく。

課題(3)「組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産」(出光興産株式会社)

本事業のアウトカムは、既存の注射型ワクチンに代わる経口投与型植物ワクチンの実用化である。この実現には、本事業のアウトプットとして得られたワクチンレタス(ブタ大腸菌症もしくはPRRSに予防効果のあるレタス)を製造し、許認可の取得が必要である。そのために、ワクチンの製造(栽培・加工)工程を2017年度を目途に確立する。並行して技術コンセプトが市場に受け入れられることの確認と動物薬メーカーの開発基準による有効性評価を行う必要がある。前者は既に確認を済ませており、現在はパートナーとなる動物薬メーカーの選定を兼ねた有効性評価を実施中であり、2017年度を目途に見極める。これらのアウトカム指標が満たされた場合には、安全性試験、臨床試験を実施し、動物薬として

の承認申請を経た後、2022 年頃を目標に実用化を目指す。

事業採算性については、グリーンケミカル研究所（GCC）の完全閉鎖型植物工場においてワクチン製造工程の確立を目指した検討の中で製造コストの精査を進めている。また販売価格として一般的なワクチンの末端販売価格の調査結果を元に、事業範囲として原薬までを製造しパートナー（動物薬メーカー）に販売するケースを試算した。この場合、2022 年の実用化時点で GCC の栽培規模（45m²）で数百万頭分のワクチン原体を製造できたとすると～数億円の営業利益が出ると見込んでいる。

課題(4)「ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究」（北興化学株式会社）

組換えダイズ種子による経口ワクチンを医薬品として製品化するためには、製薬企業と共同開発を進める必要がある。本事業終了後も引き続き、国内外製薬メーカーに共同開発の打診を継続実施中である。共同開発先を選定、開発方針決定後、ヒトへの投与方法の最適化、医薬品としての特性評価法の確立などの情報を整備するとともに、臨床試験の準備のため（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）および厚生労働省とのコンタクトを取り、植物種子を原薬とした臨床試験方法、製造方法などの整備を進める。

本課題で開発されたワクチン高蓄積ダイズ種子を原薬として実用化するためには、動物による安全性試験とヒトでの臨床試験が必要になる。臨床試験は動物による前臨床、臨床試験第一相、二相、三相と順次規模を大きくして進める。第二相試験までに必要な治験用組換えダイズ種子は、密閉型植物工場（グリーンケミカル研究所・（国研）産業技術総合研究所）で生産し対応する（既に 5kg 生産済み）。臨床試験第二相で本ワクチンのヒトでの有効性が確認できた場合、第三相以降は GMP 対応密閉型植物工場での製造が必要となるが、本施設は臨床試験の進捗にあわせ、組換え種子製造に関する共同開発先を選定し、新たに企画設計して建設を行う。

最終的な商品形態は、組換えダイズ種子を粉碎後、脱脂および加熱処理したものを「ワクチン原薬」として共同開発先の製薬企業（成型製剤・販売）へ供給、販売し、最終的に「経口ワクチン」として製品化することを想定している。医薬品としての登録、上市は平成 38 年度以降で、本ワクチンの市場規模は約 1,000 億円以上と想定している。

課題(4)「新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証」（公益財団法人サントリー生命科学財団）

高効率遺伝子組換えレンギョウは特許出願・公開後（平成29年）、現存する密閉型植物工場で生産を検討するとともに、グループ企業などに生産・販売を委託すること、および、ライセンス販売の検討を開始する予定（組換えレンギョウの成長が予定よりも遅いため、中間評価時よりも2年遅れて実施する予定）。

現存する密閉型植物工場とともに、北京大学植物研究所には閉鎖型栽培システムを活用し、これまでの栽培施設・精製技術を背景に、リグナン高生産性レンギョウからのリグナンの大規模抽出・精製に伴うコスト評価と安全性評価を行い、平成 32 年にライセンス販売や工業化の検討を開始する予定（組換えレンギョウの成長が予定よりも遅いため、中間評価時よりも 2 年遅れて実施する予定）。

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

5-1 研究開発計画

密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物ものづくり実証研究開発は、経済産業省から（国研）産業技術総合研究所への委託事業、および、経済産業省からホクサン（株）、出光興産（株）、北興化学工業（株）、（公財）サントリー生命科学財団への補助事業として、平成 23 年度から行われ平成 27 年度に終了したところである。本事業の研究開発計画は、遺伝子組換え植物における目的物質の高効率生産基盤技術の開発（委託事業）とプロジェクト終了後に実際の製品化、上市を目的とした目的物質に特化した植物生産技術（補助事業）の二つの大きな柱からなる。図 5-1-1 に平成 23 年度から平成 27 年度の事業全体の研究開発概要を示す。



図 5-1-1 事業全体の研究開発計画概要

また、本事業の技術開発項目毎の年度計画を以下に示す。

■国立研究開発法人産業技術総合研究所（委託事業）（表 5-1-1）

研究課題（1）密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発

研究項目①植物ウイルスとアグロバクテリウムによる高効率植物発現システムの開発

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
植物ウイルスとアグロバクテリウムによる高効率植物発現システムの開発					
1)-1 CMV 分節ゲノム感染性クローンとアグロインフェクションによる一過性高発現ベクターシステムの開発					
1)-2 ウイルス外被タンパク質（GP）抑制型の一過性高発現ベクターシステムの開発					

■国立大学法人北海道大学（委託事業先の共同実施先）（表 5-1-2）

研究課題（1）密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発

研究項目②超感受性植物の開発

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
超感受性植物の開発					
1) サイレシングに関わる因子を抑制した導入遺伝子超受容性植物の開発					
2) SA 抑制ならびに AP 抑制ウイルスベクターの開発					
2)-1 SA 抑制ウイルスベクターの開発					
2)-2 SA 抑制超感受性形質転換植物の作出					
3) AP 系をノックダウンした超感受性植物の開発					
3)-1 AP 抑制ウイルスベクターの開発					
3)-2 AP 抑制超感受性形質転換植物の作出					

■国立大学法人奈良先端科学技術大学（委託事業先の共同実施先）（表 5-1-3）

研究課題（1）密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発

研究項目③翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システムの開発

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システムの開発					
1) 分化組織／環境ストレス下での翻訳に関わる 5' UTR の特徴解明及び活用					
1)-1 活発に翻訳されている mRNA のゲノムスケールでの探索					
1)-2 <i>in silico</i> 解析による 5' UTR の特徴の解明					
1)-3 一過性発現実験による検証/同定/最適化					
1)-4 組換え植物体での評価					
2) 新規翻訳エンハンサーの単離と活用					
2)-1 活発に翻訳されている mRNA のゲノムスケールでの探索					
2)-2 一過性発現実験による検証/同定					
2)-3 組換え植物体での評価					

■国立大学法人横浜国立大学（委託事業先の共同実施先）（表 5-1-4）

研究課題（1）密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発

研究項目④導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索と応用

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索と応用					
1) 超ハイスループットスクリーニング系の開発確立					
2) 新規制御因子等による高効率発現系の構築					

■国立大学法人千葉大学（委託事業先の共同実施先）（表 5-1-5）

研究課題（1）密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発

研究項目⑤有用物質高蓄積のための省エネルギー型育成制御技術の開発

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
有用物質高蓄積のための省エネルギー型育成制御技術の開発					
1) 省エネ型局所環境制御による生育環境の向上					
1)-1 「植物環境ジェネレータ」開発	→				
1)-2 照明方法および送風方法の最適化					
2) 環境ストレス付与による有用物質の発現・蓄積の向上					
2)-1 タバコ葉における有用物質の高蓄積条件の探索					
2)-2 植物工場における一過性発現系タバコ（ベンタミアーナ）の生育制御技術の開発	→				
2)-3 イチゴ省エネ型有用物質生産技術の開発					

■ホクサン株式会社（補助事業）（表 5-1-6）

有用物質生産の実証研究

研究課題（2）遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発					
研究項目 1. 遺伝子組換えイチゴを利用したヒトマラリア伝播阻止型経口ワクチンの作出					
1) 遺伝子組換え大腸菌発現等を用いたワクチン抗原作製	→				
2) 遺伝子組換え大腸菌発現等によるワクチン抗原の免疫誘導能ならびに新規経口アジュバントの活性評価と確認					
3) 高効率発現イチゴの作出					
4) 遺伝子組換えイチゴを利用した経口ワクチンの免疫学的評価					
研究項目 2. 密閉型植物工場におけるワクチン生産植物の省エネルギー型栽培					

技術・衛生管理技術の開発										
1) 省エネルギー型ワクチン生産に適した栽培環境・設備条件の解明										
2) ワクチン製造のための衛生管理技術の構築										

■出光興産株式会社（補助事業）（表 5-1-7）

有用物質生産の実証研究

研究課題（3）組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産					
1) ワクチン抗原のコンビ化・高生産化					
2) コンビ化ワクチンの性能評価およびデザイン					
3) コンビ化ワクチン生産植物の作出					
4) ワクチン植物評価系構築					
5) ワクチン植物性能評価					
6) コンビ化ワクチン生産植物系統固定					
7) 評価・取りまとめ					

■北興化学工業株式会社（補助事業）（表 5-1-8）

有用物質生産の実証研究

研究課題（4）ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究					
1) 密閉型植物工場における組換えダイズ栽培技術開発					
2) 組換えダイズによるワクチン原薬生産の実証検証					
2)-1 ダイズ種子によるワクチン原薬製造技術の開発					
2)-2 組換えダイズ種子のワクチン原薬としての有効性及び安全性評価技術の開発					
2)-3 ワクチン成分蓄積ダイズの最適化及び有用性検証					

[illegible]

■公益財団法人サントリー生命科学財団（補助事業）（表 5-1-9）

有用物質生産の実証研究

研究課題（５）新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証

事業内容	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度
新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証					
1) 外来遺伝子排除因子の同定					
2) 外来遺伝子排除因子を抑制した高効率遺伝子組換えレンギョウの開発					
3) 高遺伝子組換えレンギョウを用いたゴマリグナン高生産性レンギョウ開発					
評価・取りまとめ					

5-2 研究開発実施者の実施体制・運営

本研究開発事業は、公募による選定審査手続きを経て、以下の5つの個別要素開発事業を採択した。

1. 「密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発」

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

共同実施先として、国立大学法人北海道大学、国立大学法人奈良先端科学技術大学、国立大学法人横浜国立大学、国立大学法人千葉大学が参画

2. 「遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発」

ホクサン株式会社

3. 「組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産」

出光興産株式会社

4. 「ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究」

北興化学工業株式会社

5. 「新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証」 公益財団法人サントリー生命科学財団

全体の研究開発実施体制は図5-2-1に示す通りである。また、各個別要旨技術開発の実施体制は図5-2-1～図5-2-5に示す。

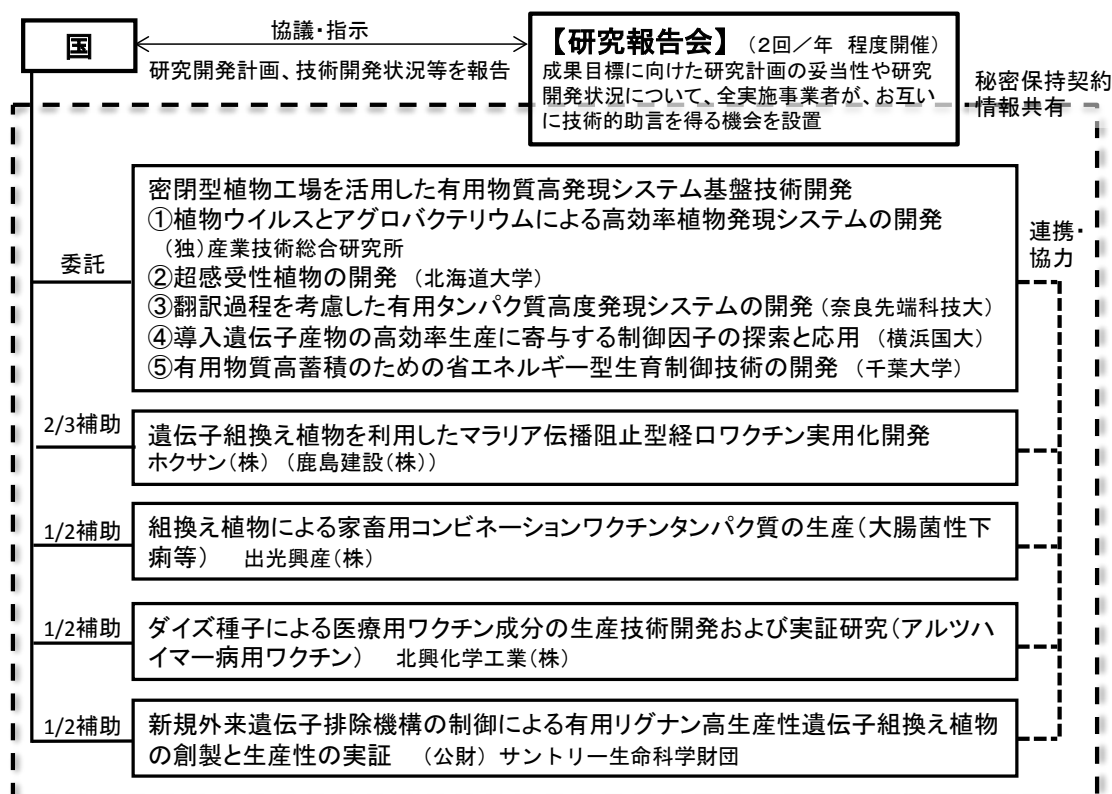


図 5-2-1 研究開発実施体制（全体）

本事業において特筆すべき点として、技術開発・事業展開において医学・獣医学分野（ワクチン等）、植物分子生物学（遺伝子組換え植物）分野、工学（生物環境調節：施設園芸・植物工場）分野の融合が必須である、ということが挙げられる。それゆえ、単独企業での実施が困難な場合が多く、事業開始時から各課題において複数の異業種企業・大学等からなる実施体制で取り組んだ。また、研究開発体制を構築・運営し、技術開発活動を総合的かつ効率的に推進するために、本省推進課主導のもと、事業開始時に、実施者の間で秘密保持契約を締結し、全実施者が一堂に会しての研究進捗報告会を定期的に開催している（2回／年）。事業者間での情報交換を行うことで、知識および技術を共有化し、研究開発と実証の加速化を図ると共に、その成果について本省を交えて事業参画者全員で討議することで、研究開発の実施方針、目標の設定・見直し、総合的な方向付けについて、全体調整や適宜軌道修正を行っている。そのように連携体制を重要視した運営を行うことで、上記の個別要素開発事業（テーマ）横断的な推進を図り、得られた互いの新規成果を速やかに本事業の技術開発に活用し合うことで、効率的な事業成果の創生を目指した。

技術開発実施者による成果の対外発表及び広報活動を奨励すると共に、出版、学会等での成果発表、招待講演、プレス発表を通じて、本事業の内容をアカデミアや産業界の関係者、及び社会一般に広く広報・周知した。

以下に、2016年3月末までのそれぞれの総件数を示す。また、（ ）内は、2016年4月以降9月までに追加された件数を示す。

1. 特許（出願済み）	18件（11件）
2. 論文（査読あり）	33件（6件）
3. 論文（査読なし）、総説、著書 等	12件（3件）
4. 招待講演	48件（4件）
5. 学会発表（国内・国際）	104件（18件）
6. プレス発表	28件（1件）

さらに、本事業の成果で、学会技術賞受賞（1件）、学会論文賞受賞（2件）など、本技術成果に対して高い評価が得られている。

また、上記の他に、特記事項として、本事業の委託事業者である（国研）産業技術総合研究所と経済産業省の共催で、ワークショップ『植物工場による物質生産研究の最前線 ～医薬品原材料生産の現状と展望～』を2013年12月19日に開催した。このワークショップの第二部において、本事業の委託事業者ならびに補助事業者全員が参加し、本事業のプロジェクト成果報告を行った。今般、世界初の「植物そのものを用いた動物用医薬品」（後述のインターベリール α ）の動物用医薬品製造販売承認がなされたこと、そして、本事業において、それを引き継ぐ形で基盤技術の革新による加速化および複数の新規製品の事業化という裾野展開に向けて着々と準備が進められていることを、国が主催するワークショップを通じてアピールすることで、学术界、産業界のみならず広く国民に、組換え植物によるものづくり技術が非常に有用であることを示し、組換え体に対する理解と容認を促進していく。

5-2-1 密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発（国立研究開発法人産業技術総合研究所、国立大学法人北海道大学、国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学、国立大学法人横浜国立大学、国立大学法人千葉大学）

本研究開発は、公募による選定審査手続きを経て、（国研）産業技術総合研究所が経済産業省からの委託を受けて実施している。有用物質高発現システム基盤技術の開発には、極めて専門性の高い、かつ複合的な要素技術が必要となってくる。そこで、本研究開発では、遺伝子組換え植物による物質生産を、

- ・新規の遺伝子高発現導入方法
- ・超感受性植物創成による高発現可能な植物母材の開発
- ・その検討に効果的なハイスループットな検出系の確立
- ・特殊な人工環境を構築する植物工場システムによる省エネ型・高発現誘導栽培システムの構築

と、重複しない多方面からの戦略により基盤技術開発を行うべく、それぞれの分野をリードする4つの研究機関（（国）北海道大学、（国）奈良先端科学技術大学院大学、（国）横浜国立大学、（国）千葉大学）を共同実施先とし、研究機関、大学から構成された研究チーム構成を取っている。

研究開発実施に当たっては、研究開発を総括するためのチームリーダーとして、本事業の前身プロジェクトにおいてプロジェクトリーダーを務めており、本分野での優れた実績を有するチームリーダー（松村 健 産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 植物分子工学研究グループ グループリーダー）を設定し、チームリーダー主導のもと、頻繁に綿密な進捗報告と技術の共有を行い、連携の強化と事業の推進に努めている。

下記に実施体制図および各研究機関の役割分担を示す。

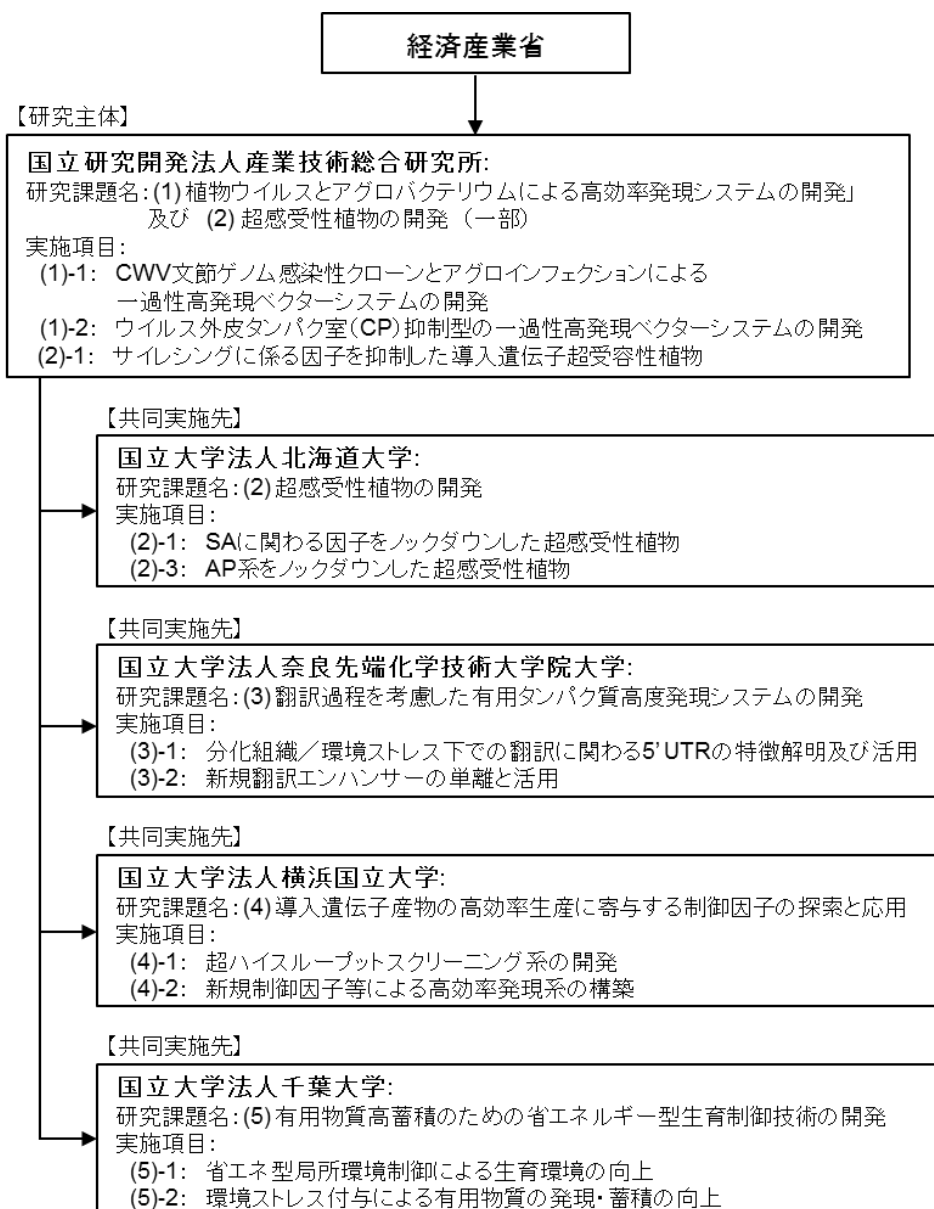


図 5-2-2 研究開発実施体制

(密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発)

5-2-2 遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発 (ホクサン株式会社)

本研究開発は、公募による選定手続きを経て、ホクサン株式会社が、経済産業省の補助金を受けて実施している。

ホクサン(株)は、北里第一三共ワクチン(株)と(国研)産業技術総合研究所との共同研究にて、遺伝子組換えイチゴを利用したイヌインターフェロンの生産・世界初の実用化に成功しており、遺伝子組換え植物体を利用した医薬品原材料生産実用化研究においては、世界のトップであるといえる。さら

に、自社で育成者権を保有するイチゴ品種を用いた遺伝子組換えによる有用物質生産技術の開発にも取り組んでおり、円滑な研究開発のための遺伝子組換えイチゴ試料の安定した供給が可能である。

そして、ホクサン（株）の共同実施先である鹿島建設（株）は、医薬品施設・食品施設・農業生産施設の建設エンジニアリングですでに多くの実績を残しており、遺伝子組換え植物工場である（国研）産業技術総合研究所・北海道センター密閉型植物工場に関する設計施工の実績も有している。加えて、当該施設の緻密かつ高精度な栽培室の環境モニタリングデータも収集しており、密閉型植物工場におけるワクチン生産植物の省エネルギー型栽培技術・衛生管理技術を開発するための十分なノウハウ・技術を有していると言える。

さらに、ホクサン（株）は、現在、委託事業者である（国研）産業技術総合研究所を共同実施先として、（国研）産業技術総合研究所・北海道センターの密閉型植物工場でワクチン生産植物の実用化栽培最適化を行っており、鹿島建設（株）も、研究課題②の省エネ型栽培技術に関して（国）千葉大学と活発な意見交換の機会を設けている。従って、当該補助事業実施者は、委託事業実施者とも連携・協力体制が取れており、本テーマを円滑に遂行する実施体制が整っている。

下記に実施体制図および各研究機関の役割分担を示す。

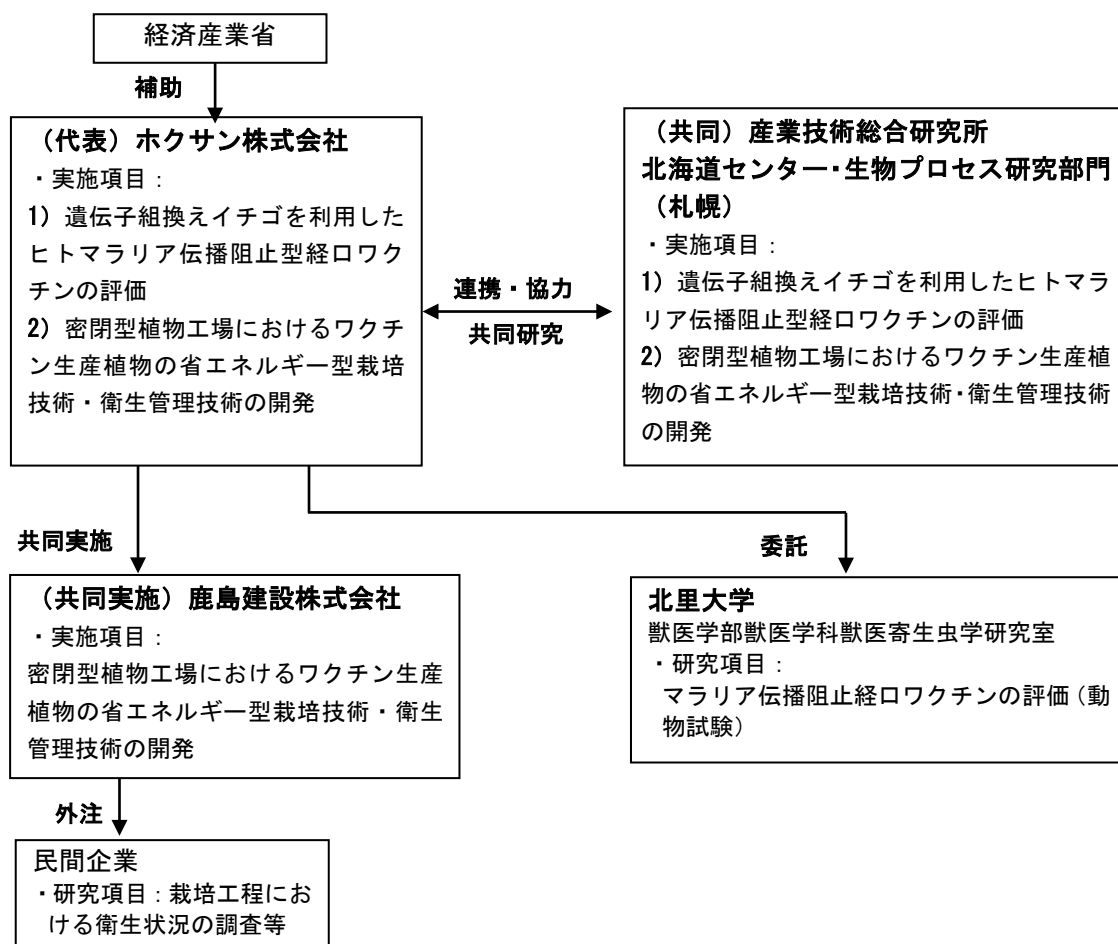


図 5-2-3 研究開発実施体制

（遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発）

5-2-3 組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産（出光興産株式会社）

本研究開発は、公募による選定手続きを経て、出光興産株式会社が、経済産業省の補助金を受けて実施している。

出光興産（株）はアグリバイオ事業部を有し、農業、ヘルスケア、畜産を事業領域として研究開発、製造販売を行っている。また以下に記す類似事業においてブタ浮腫病ワクチン生産植物の開発を行い、現在ワクチンメーカー他社外関係先と連携し実用化研究を遂行中である。また、出光興産（株）は、前述の委託事業者である（国研）産業技術総合研究所を共同実施先として、（国研）産業技術総合研究所・北海道センターの密閉型植物工場でワクチン生産植物の実用化栽培最適化を行っており、当該委託事業実施者のグループ（産業技術総合研究所およびその共同実施先の 4 大学）との連携・協力体制も取れている。

下記に実施体制図および各研究機関の役割分担を示す。

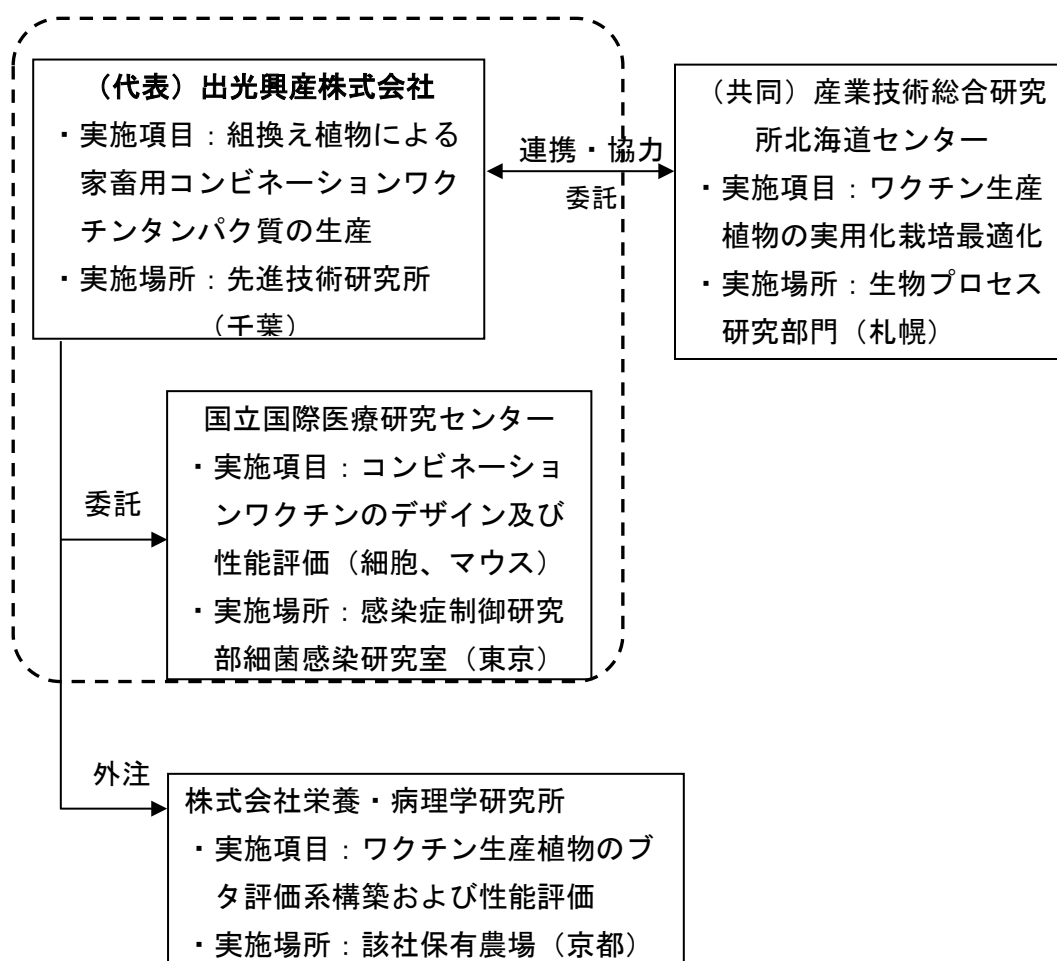


図 5-2-4 研究開発実施体制
（組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産）

5-2-4 ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究（北興化学工業株式会社）

本研究開発は、公募による選定手続きを経て、北興化学工業株式会社が、経済産業省の補助金を受けて実施している。

北興化学工業（株）は遺伝子組換え技術を利用した新規事業の開発に力を注いでおり、各種植物への遺伝子導入、組換え植物の解析評価に関する技術と業績を有している。具体的な成果としては、アルツハイマー病のエピトープペプチド（ワクチン成分）を種子中に高蓄積する組換えダイズを作出する技術を確立した。また、共同研究先の弘前大学は、アルツハイマー病の機能性評価試験用の疾患モデルトランスジェニックマウスの大量飼育施設や記憶障害を評価するための行動実験設備を整備しており、アルツハイマー病の評価、解析技術を保有している国内でも数少ない研究機関である。この研究体制および技術的優位性により、遺伝子組換えダイズの安定した作出と、そのワクチン成分を用いた疾患マウスへの投与実験がスムーズな実施が可能となる。

さらに、北興化学工業（株）は、前述の委託事業者である（国研）産業技術総合研究所を共同研究先として、（国研）産業技術総合研究所・北海道センター敷地内にあるグリーンケミカル研究所の密閉型植物工場で組換えダイズの栽培や生産性実証を行っており、当該委託事業実施者のグループ（産業技術総合研究所およびその共同実施先の4大学）との連携・協力体制も取れている。

下記に実施体制図および各研究機関の役割分担を示す。

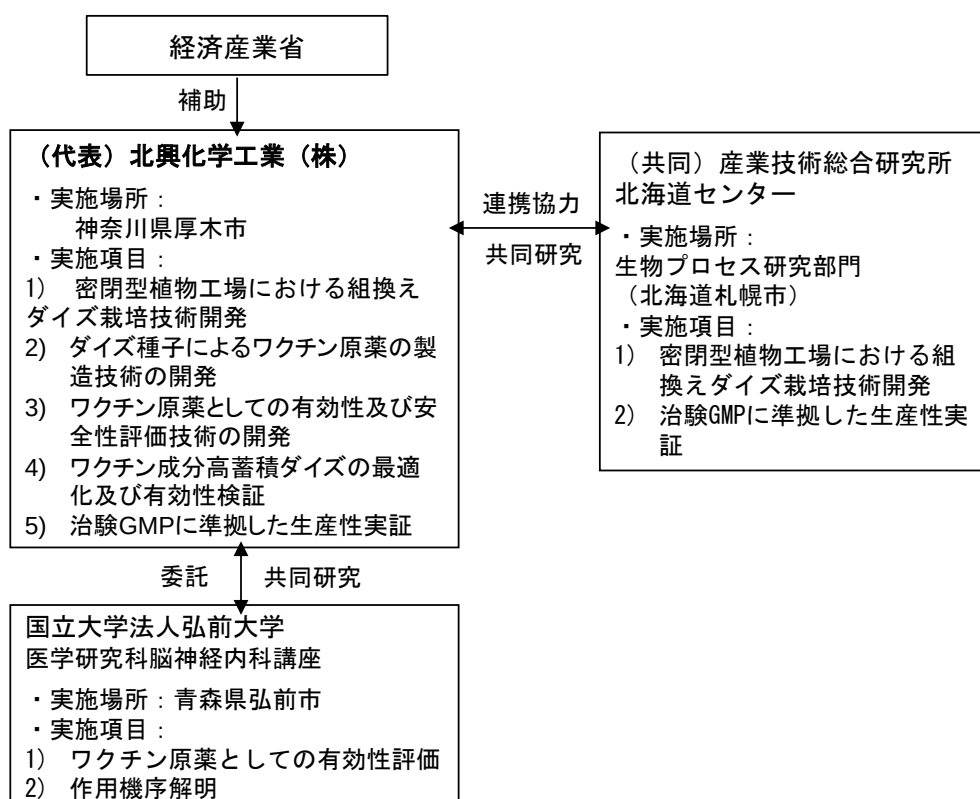


図 5-2-5 研究開発実施体制

（ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究）

5-2-5 新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証（公益財団法人サントリー生命科学財団）

本研究開発は、公募による選定手続きを経て、公益財団法人サントリー生命科学財団が、経済産業省の補助金を受けて実施している。

（公財）サントリー生命科学財団は、閉鎖系におけるレンギョウのバイオマスと生育に最適な栽培条件の決定、レンギョウの組換え体作製技術の構築、および、メタボリックエンジニアリングによるレンギョウのリグナン生合成経路の変換とゴマリグナン生成の可能性の検討に取り組んだ。その事業実績から、新規遺伝子同定や機能解析に必須の分子生物学的・生化学的実験技術全般、遺伝子組換えレンギョウの作出、生成リグナンの定量・定性解析、栽培条件の確立、および栽培の最適化に精通しており、研究開発に必要な数々のノウハウは蓄積されている。

また、本研究開発を円滑に進めるための、新規遺伝子同定等の効率的な実施（遺伝子配列・発現解析の外注）、組換えレンギョウ栽培やゴマリグナン生産性の実証を行うための施設利用にかかる体制も整っている。

下記に実施体制図および各研究機関の役割分担を示す。

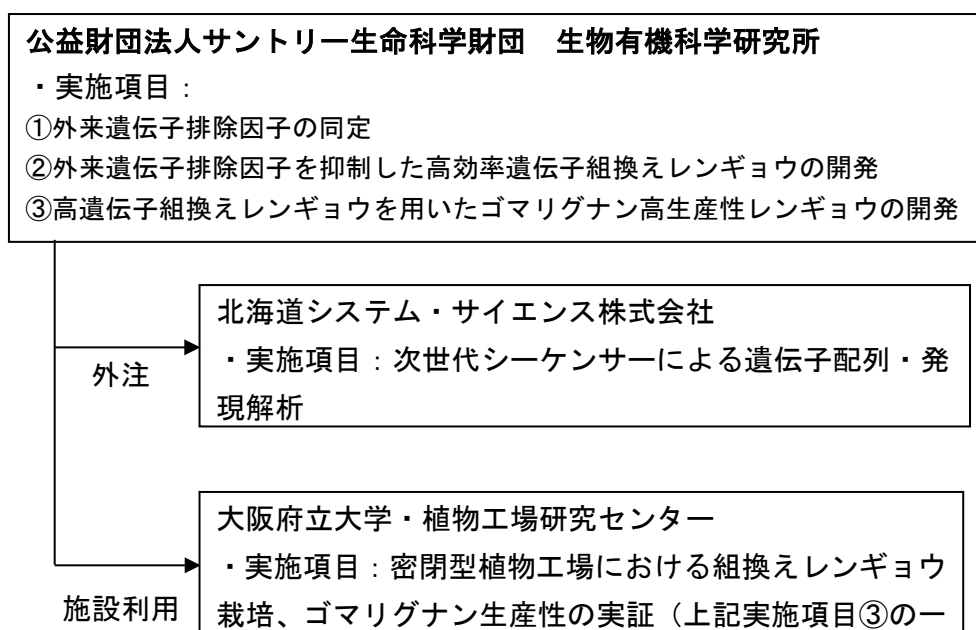


図 5-2-6 研究開発実施体制
（新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性
遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証）

5-3 資金配分

本技術開発は平成 23 年度から平成 27 年度までの 5 年間の委託・補助事業である。平成 23 年度から平成 25 年度までの技術開発資金配分表を表 5-3-1 に示す。資金配分については各個別要素技術開発を遂行するのに必要な資金をそれぞれ配分している。平成 23 年度および平成 24 年度の研究開発の実施

において予算執行率はほぼ 100%であり、予算の過不足はない。

表 5-3-1 資金配分（平成 23 年度～平成 27 年度）

（単位：百万円／上段：予算交付額、下段：実績額）

研究項目 / 年度	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度	合計
密閉型植物工場を活用した 有用物質高発現システム基 盤技術開発（委託事業）	61.1	61.2	52.0	65.0	65.0	304.3
	61.1	61.2	50.4	64.5	64.7	301.9
遺伝子組換え植物を利用し たマラリア伝播阻止型経口 ワクチン実用化開発（補助事 業）	13.0	11.4	9.7	12.3	12.3	58.7
	13.0	11.3	9.7	12.3	12.3	58.6
組換え植物による家畜用コ ンビネーションワクチンタ ンパク質の生産（補助事業）	11.8	10.3	8.8	11.2	11.2	53.3
	11.8	10.3	8.8	11.2	11.2	53.3
ダイズ種子による医療用ワ クチン成分の生産技術開発 および実証研究（補助事業）	10.0	8.8	7.4	9.2	9.2	44.6
	9.0	8.8	7.4	9.2	7.1	41.5
新規外来遺伝子排除機構の 制御による有用リグナン高 生産性遺伝子組換え植物の 創製と生産性の実証（補助事 業）	8.0	7.0	6.0	7.3	7.3	35.6
	6.4	7.0	6.0	7.3	7.3	34.0
合 計	103.9	98.7	83.9	105.0	105.0	496.5
	101.3	98.6	82.3	104.5	102.6	489.3

5-4 知財戦略

本事業の知財戦略としては、委託事業と補助事業で異なる戦略を採用した。具体的には、委託事業では基本的に特許出願を主たる成果として捉え、開発技術を確実に知財化することを優先した。有用・有効な開発技術は速やかに同事業実施企業への技術提供を行い、企業実施課題の実用化を加速させるマネジメントを行った。また知財化した成果については、その後論文発表、学会、シンポジウム等での発表を行い、その優位性、有用性等を含めた成果を周知し、ライセンスに向けた活動を実施した。それぞれの参画機関から輩出された特許のライセンスは、参画企業を優先しつつも各実施機関の知財担当部署にゆだね、実施者が主体的にライセンスに向けた活動を実施する方針とした。一方、補助事業については、本事業による成果を積極的に知財化することを推奨しつつ、各実施企業にその判断を委ねる形で運営を行った。

5-5 変化への対応

本事業開始時から現在に至るまで、食料生産を目的とした植物工場（野菜工場）の市場は飛躍的に拡大しつつあり、さらに、日本国内だけではなく、例えば、アジアの先進国などでは、富裕層の拡大により、新鮮かつ安全な高級食材栽培用の植物工場の建設が見込まれる。

上述のように、植物工場への急速なニーズの高まり、という変化に対し、先端技術開発の本事業の重要性はますます大きくなってきており、より一層の省エネ化、供給の拡大、早期市場化、などを推し進めることで、省エネルギー型人工光型植物工場の普及に貢献していくことも考えている。

また、平成 25 年 6 月に日本再興戦略が決議されたが、その中の「高機能・高付加価値農林水産物の開発」に本事業は資し、それにより「強い農業、6 次産業化の推進に貢献」と認められ、密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物の研究開発の重要性が謳われ、認知されるようになった。

また、本事業実施者によるイチゴを利用したイヌ歯肉炎軽減剤（インターベリー α ）の動物用医薬品製造販売承認がなされた（2013 年 10 月）。この承認により本プロジェクトの基本コンセプトが絵に描いた餅ではなく、実現可能な技術開発であることが一端でも実証されたことは、世界的にも大きな研究情勢の変化である。すなわち、規制当局および社会的需要の下地は着実に出来上がりつつあり、本研究の目指すべき方向性は正しいことが担保され、当初のコンセプト通り、植物工場を活用した食べるワクチンとしての開発継続は妥当であることが示された。

医薬品原材料等の高付加価値物質を製造するための遺伝子組換え植物に関する基盤技術開発の有用性が、国内外に広く認められることは、本事業での成果の賜物であり、世界に先駆けて研究開発を進めてきた本事業実施者および本省としての研究開発戦略の成功例の一つとなる。上述の社会的な変化は、いずれも本事業にとっては追い風となっており、一気に攻勢を掛け、研究開発を加速化させ、一刻も早い事業化と知財化を行い、日本が優位性を保ち、世界を牽引していく、という対応が必要不可欠であると考えている。

その一方、欧米においては、遺伝子組換え植物による医薬品製造の研究開発と実証化が急速に進み、韓国・台湾などにおいては、植物工場本体やその関連技術（IT 技術、照明システム等）の産業が急速に成長してきている。

このような変化（世界的な競争の熾烈化）に対応すべく、今後、諸外国の研究開発動向をこれまで以上に注視・情報収集を心がける必要がある。それと並行して、本事業の種々の要素技術・知見を速やかに知財化し、取得した特許においては、今後も論文、国内外の学会、シンポジウム等において、その優位性・有用性を発表していくと共に、国内外企業へのプロモーション活動を実施していく。また、有用・有効な開発技術は、今後、企業の実施研究項目の速やかな実証・事業化を推進していく予定である。

6. 費用対効果

本事業では、密閉型植物工場において遺伝子組換え植物を用いた、医薬品原料・ワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用物質を高効率に生産するための基盤技術開発及び実証研究を行っている。これにより、植物機能を活用した安全かつ生産効率の高い物質生産技術を確立するとともに、物質生産プロセスにおける二酸化炭素排出量の削減に貢献することを目標としている。事業開始から5年間で総額約4億9千万円の費用で行われた。

本事業においては、最終的に製品化・事業化を目的とする有用物質において波及効果が期待される市場規模は、ヒト用ワクチンの場合、我が国における市場規模は2,739 億円（2012年、一般社団

法人日本ワクチン産業協会）、世界規模では約2兆円（全医薬品の約3%）（UBS Investment Research（2012））にのぼる。

動物用医薬品の国内市場は、800 億円超（2010 年、日本動物用医薬品協会）、うち国内の動物用ワクチンは約296 億円（2010 年、クレコンレポート）であるが、世界の動物用ワクチン市場は2013 年で約58 億ドル（約6,000 億円）と推定され（2013 年、株式会社SPI インフォメーション）、今後5 年間は年平均成長率8.1%で推移していくと予想されている。

国内の健康・機能性食品の市場は、素材市場規模に限っても1,055 億円（2011 年度見込み、矢野経済研究所）であり、製品市場規模（サプリメント等含む）では、1.8 兆円と推定されている（2012 年度予測値、株式会社シード・プランニング調査）。

そのほか、今後、新たに植物生産が可能になると期待される抗体医薬品などの国内市場規模は2011 年で約2,450 億円（株式会社シード・プランニング）であり、2020 年には約5,000 億円に拡大することが予想されている。世界市場規模は約4.2 兆円であり（2011 年、実績ベース、株式会社カイコム）、今後も拡大が見込まれる。

また、完全人工光型の植物工場の市場規模は、2013 年で42 億円、2018 年予測で約88 億円と試算され（2013 年、環境ビジネスオンライン）、順調な成長が期待される。さらに、植物工場関連技術（栽培管理のIT 技術等）や、周辺機器・資材なども含めた、新農業システムのアグリ市場規模は約700 億円であり（2011 年、株式会社富士経済）、本事業において、水耕栽培技術や関連機器の開発が加速化され、さらなる拡大が予想される。

上述のように、本事業の技術開発が波及する製品化・事業化対象分野の市場規模は、数千億円から数兆円と非常に大きく、本事業の成果は今後の健康で安心な社会生活を形成において継続的に拡大していくものであると容易に推測され、費用対効果は十分にあると判断される。以下、個別課題において費用対効果の具体例を示す。

（委託事業）「密閉型植物工場を活用した有用物質高発現システム基盤技術開発」（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

例えば、課題（1）-3「翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システムの開発」で開発、搭載した発現ベクターの市販を考えた場合、ベクター単価を5万円とした場合、1000 個販売したとしても5000 万円となり、その波及効果は限定されたものとなると考えられる。一方、開発した「有用タンパク質高度発現システム」および「翻訳状態予測モデル式」は、密閉型植物工場での高効率物質生産に貢献するだけでなく、広く有用遺伝子組換え植物を作出するための基盤技術であるため、目的タンパク質をより高発現できる本技術は、植物でのワクチン等の医療用タンパク質生産への活用が期待される。その場合は、目的タンパク質の市場規模に応じた経済的波及効果が見込まれる。

また、課題（1）-4「導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索と応用」において確立したスクリーニング系は、大学発ベンチャーを通じて事業化され、すでに10 件の実施例があり、収益も出ている状況である。この売上げのみでも数年後には投入国費は上回ると思われる。さらに、委託元企業がそのサービスを通じて得る可能性のある経済的波及効果は数億円以上の規模であると想定される。さらに、本研究開発で新たに見出された化合物群については、新規なレポーターアッセイ系への応用、遺伝子組換え植物を用いた物質生産系のほか、新規生理活性物質（植物成長調節剤、抵抗性誘導剤）としての用途も考えられ、実用化されれば国内市場のみでも数億円規模の売上

げが期待できる。また、高効率発現に有効な新規遺伝子配列に関しては、植物をプラットフォームとした物質生産系に利用されることにより収益が期待される。

(補助事業)

課題(2)「遺伝子組換え植物を利用したマラリア伝播阻止型経口ワクチン実用化開発」(ホクサン株式会社)

本研究のマラリア伝播阻止型経口ワクチン素材が事業化され、マラリアの発症率が低下することにより、以下の支出が抑えられると考えられる。我が国では、世界エイズ・結核・マラリア対策基金として約 200 億円拠出しているが、この内 18% (3 疾病中の年間死亡者数割合) がマラリア対策基金と想定すると、年間 36 億円を支出していることとなる。当該伝播阻止型ワクチンは、発症防御型ワクチンとの併用を想定しているため、当該ワクチンの寄与度を 30% と想定すると、11 億円の支出が抑えられると期待される。

高付加価値物質生産を目的とした遺伝子組換え植物の利用においては、現時点で密閉型遺伝子組換え植物工場における栽培が最も現実的であると考えられ、現在各機関において研究が進められているテーマにおいても事業化に際しては植物工場が生産の拠点となることが予想される。本テーマの開発内容である省エネルギーと衛生管理は、今後建設される植物工場における医薬品原料等の高付加価値物質生産に不可欠な要素であり、本研究分野の事業展開に必須な基盤技術になると考えられる。特に省エネルギー技術は排出 CO₂ 削減の観点からも貢献度が高い。また、本研究の研究開発成果は、ヒト医薬品製造のための密閉型植物工場という、従来にない新しい分野の建設設備投資を生むことも注目すべき効果の一つである。

当該開発技術の他事業への波及効果として、本研究のマラリア伝播阻止型経口ワクチン素材が事業化されることにより、遺伝子組換え植物によるワクチン生産という新規のバイオプロセス事業が創出されることになる。その波及効果は、末端製品である医薬品産業に留まらず、関連する様々な事業展開に及ぶことが期待される。国内のワクチンで考えた場合、国内市場は 2,736 億円 (一財日本ワクチン産業協会資料、2012 年) であり、この内製造コスト削減、凍結乾燥物での保存が可能等の利点より、当該技術へ変換が期待されるのは、2-3 割程度の 547-821 億円と想定される。

本開発内容は、一般的な植物工場においても利用可能なものである。我が国における人工光型植物工場数は平成 28 年 3 月時点で 191 施設であり、平成 23 年の 64 施設から 5 年間で約 3 倍に増加している (日本施設園芸協会 2016 調べ)。更にこの傾向は続くと考えられ、2025 年における国内の植物工場運搬規模は 450 億円となり 2015 年の 3 倍に達すると予想されている (矢野経済研究所 2013 年)。現状これらの施設の大半は葉菜類の商業生産施設であり、事業採算性向上のためにランニングコストの低減は必須である。これらの施設においては、本研究で構築した省エネルギー型栽培照明計画技術が、植物工場における消費電力の 3/4 以上を占めると言われる栽培用照明のランニングコスト低減ならびに排出 CO₂ 削減のための手段として貢献が可能であると考えられる。また、現時点で一般の商業生産向けの人工光型植物工場では衛生管理に関する取組が十分であるとは考えられないが、本研究で明らかにした収穫物汚染リスクの知見とその対策技術は、今後植物工場業界全体での衛生管理の水準向上に貢献するものと考えられる。更に人工光型植物工場に対する関心は、東南アジアや欧米などをはじめとして世界的に広がりつつある。本研究の開発技術は、従来の技術と合わせて本分野におけるトップランナーである我が国の先行優位性を更に拡大させるものであると考

えられる。

課題(3)「組換え植物による家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産」(出光興産株式会社)

本事業では、5年間の総額で53,400千円の補助金を受けて実施した。対象に設定した疾病のワクチン市場は、国内だけで既に大腸菌症で3億円、PRRSで6億円程度が形成されている(調査会社調べ)。海外市場を対象にすると、中国、欧米を中心とした大規模な市場が存在し、PRRSワクチンを例にとると100億円規模に拡大する。また植物経口ワクチンをワクチン製造の新たなプラットフォームにすることができれば、他の畜種や疾病にも展開可能となり、費用対効果はさらに大きくなることが期待できる。

課題(4)「ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発および実証研究」(北興化学工業株式会社)

アルツハイマー病などの認知症患者数は全世界で約3,500万人(2010年)に達し、先進国の人口の高齢化にともない2030年に約6,500万人に増加する見通しである(国際アルツハイマー病協会)。このような背景からアルツハイマー病医薬品の世界規模での市場は約7,000億円以上で、そのうちアルツハイマー病ワクチンは約1,000億円を占めると想定されている。アルツハイマー病は国内に限らず、世界的にも患者数が多いことから、本ワクチンは世界的にも需要が大きく、また本事業で開発した密閉型植物工場を利用した組換えダイズによるワクチン生産技術は世界的にも例がないため、国内のみならず海外への波及効果も大きく、本技術は海外企業への技術ライセンスも想定される。また、ダイズによる有用物質生産技術は、種子への蓄積量が極めて多いことから、他のバイオ医薬品、動物用医薬品、健康食品素材、ファインケミカル素材等の有用物質大量生産への応用展開も期待できる。さらに、バイオ医薬品開発に係るバイオベンチャー等の創設が期待され、バイオ産業の創出に繋がる。

有効なワクチン成分を安全で安定的に、さらに低コストで大量生産する技術を開発し、ワクチンの予防的な投与を可能にしてアルツハイマー病を防ぎ、また発症を5~10年遅らせることによって介護にかかる費用、労力を軽減させ、治療に要する医療費、社会保険料の削減も期待される。

課題(5)「新規外来遺伝子排除機構の制御による有用リグナン高生産性遺伝子組換え植物の創製と生産性の実証」(公益財団法人サントリー生命科学財団)

本プロジェクトにより、レンギョウのような組換え体の作製が困難だった植物を、「外来遺伝子排除因子」の発現を抑制することで、形質転換できることを実証できたことは、組換え植物を活用した密閉型植物工場の裾野を飛躍的に拡大することが期待される。また、この作製技術を活用して植物特有の有用二次代謝物質を効率的に生産する(天然物から抽出するよりも数十倍の効率)ことが可能になるため、健康寿命の延長やQOLの向上に大きく貢献することが期待される。さらに、ゴマリグナンの場合、市場規模が300億円であることを考慮すると、その20%が密閉型植物工場で生産されたとすると、60億円と試算される。以上の点から、本プロジェクトの潜在的な費用対効果は高いことが期待される。

Ⅱ. 外部有識者(評価検討会等)の評価

1. 事業アウトカムの妥当性

本事業で得られた研究開発成果の水準は全体的に高いレベルであり、開発技術による事業化への展望も開けている。ワクチン生産による感染症対策の観点から、我が国の安全保障、国際貢献において有用な成果が得られている。また、生産技術の確保の観点からその国際競争力強化の面でも優れた効果が得られている。その結果、消費エネルギー削減率・CO₂ 排出量削減率が目標以上に達成された事業が複数あり、事業アウトカムとして適切であると判断される。

一方、事業アウトカムの目標値や達成値について、省エネルギー対策以外の複数の指標を取り入れるなどの工夫が必要である。また、事業のアウトカムが期待通り達成されるかが今後の課題であり、医薬品としての安全性評価等、製薬企業等も巻き込んだ取り組みが必要。

【肯定的所見】

- ・ 研究開発成果の水準は全体的には世界最高レベルであると考えられる。(A委員)
- ・ 消費エネルギー削減率・CO₂ 排出量削減率が目標以上に達成された事業が複数あったことは評価される。(A委員)
- ・ 従来の動物を用いた方法と比べて、ワクチン一本あたりのエネルギーコストと従来の CO₂ 排出量共に大幅な改善が見られ、事業アウトカムとして適切であると判断される。(B委員)
- ・ 遺伝子組換え植物を用いた物質生産系において、世界トップレベルを上回る発現量を目指した技術開発を実施したことは、将来的に組換え蛋白質受託製造事業などにつながる可能性があり、極めて大きな意義がある。とりわけ新興感染症が世界的に大きな課題として浮上する中で、短期間で大量の組換え蛋白質を安価に製造できる一過性発現系において、国際競争力のある技術を開発することは、国の安全保障や、国際貢献などの観点からも非常に有意義なことと思われる。(C委員)
- ・ 事業の目的に沿って成果が得られている。特に基礎研究は一流学術誌に掲載される高いレベルにある。(D委員)
- ・ 植物による有用物質生産については、1990 年代から研究開発が進められているが、事業化に至った例は世界的に見ても数少ない。今回、ワクチン生産にターゲットを絞り、研究成果を上げられ、いくつかは事業化への展望も開けており、国際競争力強化という点でも優れた効果が得られた。(E委員)
- ・ 事業のアウトカムが実現された際に、二酸化炭素の大いなる削減に結びつく点は評価される。(F委員)

【問題あり・要改善とする所見】

- ・ 企業秘密等があり難しいことではあるが、製造過程により踏み込んだ数値が出せるとさらに良いと考える。(B委員)
- ・ 本事業がエネルギー対策特別会計という財源を利用した委託・補助事業であるため、省エネルギー対策を主なアウトカムとして設定したことは理解するが、本事業のアウトカムは省エネルギー化に限定されるものではないので、例えば蛋白質の発現効率の向上など、複数のアウトカムを設定してもよいのではないか。(C委員)
- ・ 事業のアウトカムが期待通り達成されるかが今後のポイント。対象が医用タンパク質の場合は製薬企業、製薬協会との連携、支援が有効ではないか。(D委員)
- ・ 特に人体用医薬品を目的とする研究開発については、安全性等の地道に問題解決する必要がある、

製薬企業等も巻き込んだ取り組みが必要となることから、事業化の方向性を明確化し、新たな体制での取り組みも必要である。(E委員)

- ・ 研究期間中のアウトカムは計画どおりの達成であったが、本プロジェクトで用いた比較的安定なモデルタンパク質で達成されたタンパク質生産量の増大が、不安定なものも知られるワクチン原料となるタンパク質で同様に達成されるかについては根拠が十分でない。そのため今後この点での技術開発が必須なタンパク質が対象となる場合もあり得るので、このような際の対応も含めて、今後の進展に期待したい。(F委員)

2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性

海外における研究開発動向を踏まえた上で、個々の課題ごとにアウトプットの目標を明確に設定している。研究開発要素および事業アウトプット指標・目標値は明確かつ妥当。それら目標に対する達成度も高く、特許出願や論文、ライセンスなどの面でも高い成果が出ている。一部は計画を大幅に上回る達成度となっていることにより、全体としては高い評価に値する。

一方、一部の課題においてはやや事業の遅れが見られたため、今後の開発の加速が期待される。委託事業者においては開発技術を集約した取り組み、補助事業者においては開発パートナーとの連携体制の構築など、今後の各事業者による取り組みを期待したい。

【肯定的所見】

- ・ 研究開発要素および事業アウトプット指標・目標値が明確かつ妥当であった。目標値がほぼ達成され、特許出願などがかなりなれていることは、今後の事業に関して好材料である。(A委員)
- ・ 類似の研究開発は世界各国で行われているが、本プロジェクトでは、独自の技術開発を行い、技術的優位性を確保できている。またそのアウトプットの指標や目標値が明確で、その指標や目標値をクリアしている。とりわけ、高効率遺伝子発現システムの開発と家畜用ワクチン開発では成果が著しい。(B委員)
- ・ 海外における研究開発動向を踏まえた上で、個々の課題ごとにアウトプットの目標を明確に設定している。その上で、補助事業において配置踏み達成があるものの委託事業においては個々の目標を全て達成し、特許出願や論文、ライセンスなどでも高い成果を出している。(C委員)
- ・ 研究開発要素が整理されており、国内外の研究に比べて順調に進展している。また、定量的な事業アウトプット指標が提示されている。(D委員)
- ・ 大腸菌症並びに PRRS ワクチン開発研究においては、事業化目的に沿って使用対象動物で実験を実施し効果を確認しており製品化が期待できる。アルツハイマー型ワクチンについてはモデル動物での実証に留まっているが、国際的にも大きなインパクトを持つ研究であり、市場化までこぎつければ優位性の極めて高いものとなる。(E委員)
- ・ 研究開発要素は明確に設定され、それらがほぼ達成されており、更に一部は計画を大幅に上回る達成度となっていることにより、全体としては高い評価に値する。(F委員)

【問題あり・改善とする所見】

- ・ 有用リグナンの研究においてはやや遅れが見られる。(B委員)
- ・ 委託事業においては、開発した個々の技術を集約化して全体でどの程度のアウトカムが得られるかを示すことが不可欠と思われる。補助事業においては最終的には商品化に至るかが課題だが、その前

段階として開発パートナーとなる企業との共同研究やライセンスの契約を締結することが考えられる。ともにプロジェクトの期間中に実施できなかったことはやむをえないが、今後、何らかの形で報告がなされることを期待している。(C委員)

- ・ マラリア伝達阻止ワクチンは、きわめてチャレンジングな研究開発であったが、マウスマラリア原虫を用いるなどモデルでの検証に終始し、効果も限定的である。事業アウトプットを期待するには、より社会的に問題となっている感染症を対象にして課題解決に取り組むべきである。(E委員)
- ・ 「機能性成分生産」関連では、研究当初には確立されていなかったレンギョウの形質転換系を確立し、目的の遺伝子発現コンストラクトを導入した複数の植物体を獲得したことは評価される。一方、形質転換系確立に時間を要したことによる時間的制約から、研究期間内に組換え植物体でのゴマリグナン生産の確認はなされていない。しかし、これらの獲得された形質転換体からゴマリグナンの高蓄積系統を選抜し、それを用いてゴマリグナンの生産系確立を図ることが計画されていることから、今後の実用化への展開が期待される。(F委員)

3. 当省(国)が実施することの必要性

本事業では、民間企業が単独で取り組むのは困難な課題に対応したものであり、我が国の重要課題である「エネルギー起源 CO₂ 及びその他温室効果ガスの排出削減対策」に資する研究開発である。また、「国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現」が格段に進む技術開発分野であることから、経済産業省で推進する必要性は明確である。また、密閉型植物工場による産業創出を後押しし、地域経済を振興するという観点からも経済産業省が推進する必要性のある事業。

一方で、事業実施にあたり他省庁との連携を模索し、研究開発および事業化をより効率的に実施できる可能性を追求すべきである。

【肯定的所見】

- ・ 国の関与による異分野連携、産学官連携等の成果が超感受性植物の開発など複数の課題で上がり、新たな付加価値をもたらした。さらに、導入遺伝子産物の高効率生産に寄与する制御因子の探索などで卓越性を有している知見が複数得られ、国が主体的役割を果たすべき意義があった。省エネルギー型生育技術の開発でも成果が得られた。(A委員)
- ・ 我が国の重要課題である「エネルギー起源 CO₂ 及びその他温室効果ガスの排出削減対策」に資する研究開発であると共に、「国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現」が格段に進む技術開発分野であることから、経済産業省で推進する必要性は明確である。(B委員)
- ・ 組換え植物による一過性発現技術は疫病に対するワクチン生産の基盤的技術として極めて重要であるが、競合する技術も多いことや収益性が明確でないことなどから、民間企業が多額の投資を決断するのは難しく、国による関与は妥当だと思われる。また、密閉型植物工場による産業創出を後押しし、地域経済を振興するという観点から考えると、経済産業省が主体となったこと、補助事業により民間企業による取り組みを支援したことは妥当と考える。さらに、省エネルギー型の植物工場技術を確立することで、食糧生産の効率化への道を開いた点も評価できる。(C委員)
- ・ 医用タンパク質を食用植物で生産することは、精製コストの大幅な低下が可能であるが、製薬企業では未経験の領域で開発研究が遅れている。民間企業が単独で取り組むのは困難で、国が率先してリードすることは理に適っている。使った研究開発費に十分見合った成果が上がっている。(D委員)
- ・ 上記【評価項目・評価基準】の④国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現によって、研究開

発活動に新たな付加価値をもたらすことが見込まれる場合、⑤その他、科学技術的価値の観点からみた卓越性、先導性を有しているなど、国が主体的役割を果たすべき特段の理由がある場合、の観点から、国家プロジェクトとして推進することは妥当である。(E委員)

- ・ リスクは大きいが達成出来た際には波及効果が大きい研究開発であるため、国の関与は妥当である。(F委員)

【問題あり・要改善とする所見】

- ・ アウトプットの中心が医療用のワクチンであること、補助対象となった起業のほとんどが医療用医薬品などの開発経験に乏しいことを考えると、経産省のみならず厚生労働省との連携があってもよかったのではないと思われる。早い段階から規制当局にアクセスすることで、研究開発をより効率的に実施できる可能性があるのではないか。(C委員)
- ・ 医学、獣医学における研究開発、事業化との関連から、他省庁との連携も模索すべきである。(E委員)
- ・ 実際の生産物の事業化の際には、厚生労働省、農林水産省、複数の内閣府外局等にまたがる複数の課題の解決が必須となる。これらについては、世界に先鞭を付けてそれを解決しその結果として基準を世界スタンダードにすることが望ましいが、現状では対応がなかなか進んでいない。そのため、アウトカムを想定した早急な対応が望まれる。(F委員)

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性

事業アウトカム達成に至るまでのロードマップは、目標値も含めて適切に作成されており、必要な項目は全て網羅されている。一部達成が遅れている案件についても、その見通しについて適切に述べられている。

今後の事業展開においては、実用化のための適切な事業パートナーを見いだすことが必要であり、その達成状況を数値化するなど、モニタリングしやすくしていくべき。

【肯定的所見】

- ・ 知財管理の取扱い、成果の実証、実用化に向けた取組み、成果のユーザー検討などで成果があった。(A委員)
- ・ 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップは、目標値も含めて適切に作成されており、一部達成が遅れている案件についても、その見通しについて適切に述べられている。(B委員)
- ・ プロジェクト終了後、実際の事業化までには長い時間を有するテーマだが、アウトカム達成までのロードマップが明確に示されていて分かりやすい。(C委員)
- ・ 大部分の研究課題について、事業アウトカム達成に至るまでのロードマップが適切に示されている。(E委員)
- ・ ロードマップにおいては、必要な項目は全て網羅されている。(F委員)

【問題点・改善とする所見】

- ・ 最終的なアウトカムの達成時期が 10 年以上も先なので、その途中途中で幾つかマイルストーンを数値目標などで明確に示して、その達成状況をモニタリングしやすくしていくべきと思う。(C委員)
- ・ 原虫感染症についてはマウスでのモデル実験に留まっているので、実用化に向けては対象病原体の

選定の見直しが必要である。(E委員)

- ・ 機能性成分関連では研究成果の一部が十分でないと考えられるが、それが考慮されたロードマップが作成されており、このロードマップに沿って今後の展開がなされることを期待する。(F 委員) 人体薬と関連では、実用化のための事業者を新たに見いだすことが必須となっており、この点での実現性が少し危惧される。(F委員)

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性

委託事業では、特許出願を主たる成果ととらえ、補助授業では知財化することを推奨しつつ企業に自由度を認めた運営をするなど、マネジメント体制は妥当であると判断される。また、プロジェクトリーダー、研究開発の実施体制、課題間の連携や競争を図るための体制も適切であった。

今後は、国民との科学・技術対話の実施などのコミュニケーション活動を一層積極的に取り組む必要がある。

【肯定的所見】

- ・ 研究開発計画、特に、研究開発の実施体制、連携や競争を図るためのフォーメーション等はかなりよかった。(A委員)
- ・ 委託事業では、特許出願を主たる成果ととらえ、補助授業では知財化することを推奨しつつ企業に自由度を認めた運営をするなど、マネジメント体制は妥当であると判断される。(B委員)
- ・ 委託事業と補助事業との関係が明確であり、それぞれ適切に課題を設定し、進捗管理がなされた。委託事業の成果を適宜、補助事業で活用するなど、研究課題の間での連携も適切だったと考える。(C委員)
- ・ 経験豊かなプロジェクトリーダーの元、マネジメント体制は妥当である。(D委員)
- ・ 研究実施時並びに事業終了後の研究開発の実施・マネジメント体制等は具体的に構想されており、適切である。(E委員)
- ・ 妥当な立案、実施による殆どの項目で得られている十分な成果と、成果を下にした実用化までの道筋が殆どの内容で妥当に立てられているのは評価に値する。(F委員)

【問題あり・要改善とする所見】

- ・ 国民との科学・技術対話の実施などのコミュニケーション活動は一定程度実施されたが、必ずしも十分というわけではなかったと考えられる。しかし、このことは、本事業でほとんど予算化されていなかったのでもいたしかたないと言える。(A委員)
- ・ 委託事業で取り組んだ一過性発現技術をどのような形で実用化させていくのが本プロジェクトの中では明確ではなかったので、今後、何らかの形で報告などがなされることを期待している。(C委員)
- ・ 国民との科学・技術対話の実施などのコミュニケーション活動について、今後の本事業関連技術の発展のため、より積極的に取り組むことを希望する。(E委員)

アウトカムに至るために必須な成果である、目的産物を生産する組換え植物体を得られていない項目が存在するが、この結果が反映されたロードマップが描かれており、今後の進展に期待したい。(F 委員)

6. 費用対効果の妥当性

将来性と市場規模の観点、また事業のアウトカム・アウトプットの観点から、本事業の費用対効果は妥当であると判断される。

本事業をさらに実り多い事業とするため、開発技術を集約するための追加的な予算投資が必要な点もあった。

【肯定的所見】

- ・ 国費総額に対して、事業アウトプット、事業アウトカムは十分であった。(A委員)
- ・ 将来性と市場規模から考えて、また事業のアウトカム・アウトプットから考えて、本事業費は妥当であると判断される。(B委員)
- ・ 5年間で5億円という予算に対して、非常に大きな成果が得られたものとする。特に一過性発現技術はグローバルに見ても非常に高い水準の技術開発が行えている。また、補助事業で配置踏み達成があるものの、各企業とも事業化の可能性を見出しており、非常に有意義な投資がなされたものとする。(C委員)
- ・ 費用対効果は極めて妥当(D委員)
- ・ 研究開発の革新性、優位性、また特許、学会・論文発表等、様々な角度から見て、十分な費用対効果が産み出されたと考える。(E委員)
- ・ 余り多くないプロジェクト予算であったが、全体的には十分なアウトプットが得られている項目が多く、それらの成果のアウトカムの想定も妥当である。(F委員)

【問題あり・要改善とする所見】

- ・ 一過性発現技術は個々の技術課題で目標を達成したことを示しているが、集約化することにより新たな課題が生じる可能性もあり、集約化した結果をもって評価したいところである。その点、スケジュールの問題もあったのかもしれないが、予算的にも集約化するところまでを視野に入れた投資がなされるべきだったのではないかと考える。(C委員)

7. 総合評価

本事業では、密閉型遺伝子組換え植物工場を利用しワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用物質を高効率に生産するための基盤技術開発および実証研究事業を実施した。参画機関それぞれの強みを活かして事業を展開し、世界に通用する成果を上げている。一連の研究開発を通じてその生産効率を向上させ、CO₂削減においても当初の目標を達成している。アウトプットとその波及効果を重視して総合的に評価した場合、本事業は極めて順調であったと評価される。本事業は、そのアウトカムのひとつとして遺伝子組換え作物に対する国民のアクセプタンスの改善にもつながる取り組みである。また、感染症用ワクチンの生産の観点で、疫病対策や国際協力などの観点からも大きく貢献する可能性がある。

今後、引き続き研究開発の推進が必要であり、関連分野に対し国主導による継続的な支援が必要である。

【肯定的所見】

- ・ 投入された資源量を十分に注意深く、かつ効率的に使って、大きな効果が得られたので、総合的に極めて妥当である(A委員)
- ・ 本事業では、密閉型遺伝子組換え植物工場において、ワクチン・機能性食品等の高付加価値な有用

物質を高効率に生産するための基盤技術開発及び実証研究事業を、産総研を中心に企業・大学とそれぞれの強みを活かして実施し、世界に通用する成果を上げた。特に、植物発現系を確立や家畜用コンビネーションワクチンタンパク質の生産は優れた成果である。また、単色の赤色LED使用などにより、生産効率を上げ、CO2削減においても当初の目標を達成している。したがって、本事業は極めて順調であったと評価される。(B委員)

- ・ 密閉型植物工場において組換え植物による物質生産を行うというユニークなテーマながら、研究開発目標を十分に達成し、事業化、産業化に結びつける成果を挙げたことは高く評価できると考える。蛋白質の受託製造の産業化につながる可能性があるほか、蛋白質生産のコストやエネルギーの低減化、遺伝子組換え作物に対する国民のアクセプタンスの改善にもつながる取り組みである。また、植物による一過性発現技術は短期間に安価で大量の感染症用ワクチンの生産を可能にする技術であり、疫病対策や国際協力などの観点からも大きく貢献する可能性がある。(C委員)
- ・ 植物による医用タンパク質、生理活性物質の生産がコスト、安全性から優れた技術であり、今後これが加速されるように国は指導されたい。遺伝子組換え、ゲノム編集、合成生物学、代謝工学、メタボロームなど、今後益々活発に進む中で、わが国の技術が世界をリードできるように支援を継続されたい。(D委員)
- ・ 本分野で世界をリードできる成果が上がっており、今後も継続的な研究開発と事業化の取り組みが必要である。(E委員)
- ・ 事業の成果は想定以上に上がっているもの、想定通りのもの、想定にほぼ至る直前であるものが大半を占め、またこれらについてアウトカムの為のロードマップが的確に記されているため、事業全体としては優れていたと判断出来る。(F委員)

【問題あり・要改善とする所見】

- ・ 実際に蛋白質の受託製造の産業化に結びつけたり、感染症対策用のワクチン製造拠点を確立するまでにはまだ多くの研究開発や投資を要する。せっかく芽吹いたものを仕上げるところまで持っていかなければ、これまでの投資を無駄にするだけでなく、将来の可能性の芽を摘んでしまいかねない。NEDOが実施する後継プロジェクトでは蛋白質ではなく、化成品の製造にシフトしたとのことだが、植物工場による蛋白質の製造、一過性発現技術による感染症用ワクチンの製造技術の確立に向けて、技術の集約化や、様々な抗原蛋白質の製造の検討、量産化などの技術開発、拠点整備に更なる投資を行うことは国の投資として適切に思う。(C委員)
- ・ 厚生労働省はパンデミックインフルエンザ対策として細胞培養インフルエンザワクチンの技術開発や製造拠点整備に多額な投資を行ったが必ずしもうまくはいっていない。もちろん技術開発が想定通りに行かないことはあり得ることで、今回開発した組換え植物による一過性発現系を用いても、本当に抗原性のあるワクチンを製造できるのか、短期間での量産が可能なのかなど、まだ検証できていないことは多く、ワクチン製造技術として確立できるか否かはまだ分からない。だが、パンデミック対策に有用な技術の1つとして、海外でもこの技術に投資がなされていることを考えると、日本においてもパンデミック対策に寄与する技術の1つとして投資がなされるべきと考える。経産省ではなく、AMEDや厚労省に引き継ぐべきテーマとなるのかもしれないが、今後も技術開発が継続されることを期待する。(C委員)

8. 今後の研究開発の方向等に関する提言

本事業は、全体として、国主導の研究開発プロジェクトの成功例といえる。しかしながら、本事業で得られた成果をビジネスとして展開させるためには、委託事業での開発成果を実用植物に展開する等、まだ研究課題が残されている。引き続き関連事業の推進、加速が必要である。世界ではさらにスピードを上げて植物工場を利用した有用物質生産が進んでいる。これらに対抗するためにも、官民を挙げて密閉型植物工場の技術開発と実際の有用物質生産を加速してほしい。

また、本事業の実用化を進める上では、経済産業省以外の他省庁との規制面での協議等が必要になると想定されるため、他省庁との連携において経済産業省の継続的なサポートが必要である。

研究開発予算全般に関しては、基礎的な研究に対してはかなり幅広く投資がなされる必要がある。経済産業省においては、将来の産業化をにらみながら、民間が投資を決断できる段階にまでは進んでいない基礎的な段階の研究を幅広く拾い上げて投資する体制を作ることを期待している。一方で、経済産業省や NEDO のプロジェクトでは、知財化を優先する場合が多く、ポスドク等を雇用して大学でプロジェクトを実施する場合、知財化の優先がこれら人員のキャリアパスに必ずしもプラスに働かない。複数の省庁にまたがるジョイントプロジェクト方式で研究開発を推進し、成果指標とそのための制約を実施主体の状況にあった形とする工夫も必要である。

【各委員の提言】

- ・ 当事業は極めて効果的に実施され、事業アウトプットが大きかった。この結果をビジネスにつなげるには、その成果である医薬品・有用物質生産物が国民の健康の質的向上につながるとの国民的理解が必要になる。その理解促進には、本予算とは別に、その成果の国民への見える化を含む広報が重要となる。さらに、安全性に関するリスクマネジメントが必要となる。これらの広報と並行して、密閉型植物工場における多様な有用物質の生産における省エネルギー、コスト削減、高生産に関する研究開発を進めるべきであろう。全体としては、国主導の研究開発プロジェクトの成功例といえる。
- ・ 個別の研究はそれぞれ、達成度の高い成果が得られたと考えられるが、まだ相互の研究連携は十分ではない。特に、産総研が中心となっていた有用物質高発現システムの基盤技術開発は主としてタバコを用いたものであり、実際に企業が用いた植物は、イチゴ、ダイズ、レンギョウなどであることから、今後、実際に使用する植物への有用物質高発現システムの適応が重要である。(B委員)
- ・ 本事業は、一定の成果を上げたものの、世界ではさらにスピードを上げて植物工場を利用した有用物質生産が進んでいる。これらに対抗するためにも、官民を挙げて密閉型植物工場の技術開発と実際の有用物質生産を加速する必要がある。(B委員)
- ・ AMEDができて医療系の技術開発は集約され、効率的な研究費の使用が進められる体制となったことは適切だと思うが、半面、将来医療に利用される可能性がある技術の基礎的な研究開発の芽が詰まれることになるのではと危惧している。省庁による役割分担や、重複投資がなされないようにする対策は重要ではあるが、基礎的な研究に対してはかなり幅広く投資がなされる必要があると感じる。経済産業省においては、将来の産業化をにらみながら、民間が投資を決断できる段階にまでは進んでいない基礎的な段階の研究を幅広く拾い上げて投資する体制を作られることを期待している。(C委員)
- ・ 植物による医用タンパク質、生理活性物質の生産がコスト、安全性から優れた技術であり、今後これが加速されるように国は指導されたい。遺伝子組換え、ゲノム編集、合成生物学、代謝工学、メタボロームなど、今後益々活発に進む中で、わが国の技術が世界をリードできるように支援を継続されたい。

(D委員)

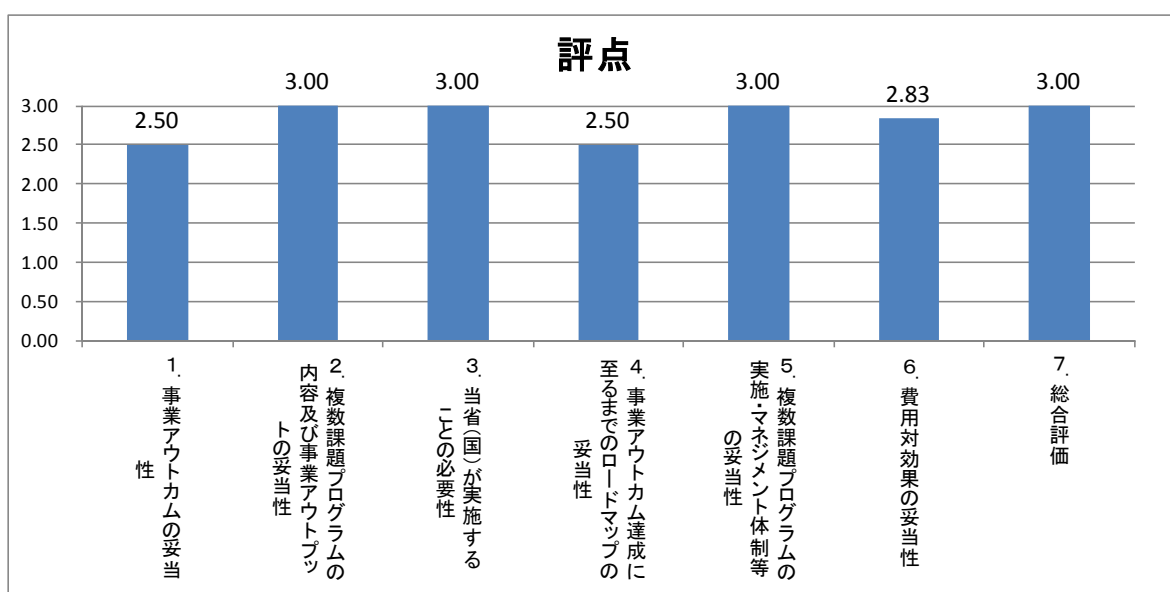
- ・ 遺伝子導入、個体選別・育成、大量生産までの一連のプロセスを検討し、医薬品等の生産に植物発現系がより利用しやすく、普遍的に活用できるシステムとして確立されることを期待する。(E委員)
- ・ このプロジェクトで得られた成果の一部は、実用化に至る際に、経済産業省以外の他省庁との規制面での協議およびそれを受けた政府としての法規的な対応などが更に必要となる可能性が想定される。そこでこのような面への経済産業省のサポートが望まれる。(F委員)
- ・ 植物工場関連、生物関連の開発・研究プロジェクトについては、成果の事業化の際に、植物生産側も含めた対応が必須となる。従って、生産者側にコミットの多い農林水産省、および関連研究を進める文部科学省とのジョイントプロジェクトとしての研究開発を実施することが、農業の6次産業化を目指すための研究開発としては望ましい。そのためには、外務省と文部科学省のジョイントにより、JICA と JST により実施されているプロジェクトである SATREPS と類似の枠組みの構築を進めるべきであろう。すなわち、NEDO、NARO-BRAIN、JST からなるジョイント事業とすることで、各方向での研究開発の実用化およびその背景となる研究の推進が、時間および費用の両面で、効率良く進むと考えられる。なお、経済産業省や NEDO のプロジェクトでは、知財化を優先するケースが多いが、ポスドク等を雇用して大学でプロジェクトを部分的にでも実施する場合、知財化の優先がこれら人員のキャリアパスに必ずしもプラスに働かない。従って、上記のジョイントプロジェクト方式として、成果指標とそのための制約を実施主体の状況にあった形とすることが、今後の日本の科学技術の恒常的な発展には望ましいと考えている。(F委員)

<上記提言に係る担当課室の対応方針>

- アウトリーチ活動については、その一環として、経済産業省と(国研)産業技術総合研究所との共催で、ワークショップ『植物工場による物質生産研究の最前線』を開催し(2013年12月)、本事業の成果報告を行いました。今度も機会を捉えて、当該研究の成果である医薬品・有用物質生産物が国民の健康の質的向上につながるなどの国民的理解を得るために、積極的に活動していきたいと考えております。
- 今後の植物機能を利用した物質生産の関連研究開発につきましては、平成28年度より NEDO において、「植物工場の基盤技術」と「植物の二次代謝に着目した有用物質生産」について、「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」プロジェクトを実施し、研究開発の加速を進めています。引き続き、国内産業の競争力を確保するための取り組みを進めます。経済産業省は、今後の新たな産業の事業化に向け、技術的、制度的課題を抽出し、その解決に取り組んでおりますが、今後も、そのシーズを発掘する取り組みを継続してまいります。
- 他省との連携につきましては、昨年来、農林水産省と「農業と生物機能の高度活用による新価値創造に関する研究会」を共催し、生物機能を利用した物質生産等を含む議論を進めています。それらの枠組みを利用し、今後の両省間の連携を検討しています。本課題に関しては、その他、他省との連携体制の構築を進めており、今後さらに連携を進めてまいります。また、経済産業省や NEDO のプロジェクトでの成果の取り扱いについて、知財化を優先することは事業の性質上、競争力担保のために不可欠であり、避けては通れないところではあります。その一方で、論文等も推奨しており、論文数も成果指標として考慮(12 ページ参照。)しており、どの部分をオープンにし、どの部分を知財化、あるいはクローズにするかは実施者の戦略と運営次第であり、そのご理解の中で適切な事業実施体制と方針を立てて頂ければと存じます。事業実施の方針等につきましては、遠慮なくご相談頂けましたら幸いです。

Ⅲ. 評点法による評価結果

	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員	F委員
1. 事業アウトカムの妥当性	2.50	3	2	2	3	3	2
2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプットの妥当性	3.00	3	3	3	3	3	3
3. 当省(国)が実施することの必要性	3.00	3	3	3	3	3	3
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	2.50	2	3	3	2	3	2
5. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等の妥当性	3.00	3	3	3	3	3	3
6. 費用対効果の妥当性	2.83	3	3	3	3	3	2
7. 総合評価	3.00	3	3	3	3	3	3



【評価項目の判定基準】

評価項目 1. ～ 6.

3点：極めて妥当

2点：妥当

1点：概ね妥当

0点：妥当でない

評価項目 7. 総合評価

3点：実施された事業は、優れていた。

2点：実施された事業は、良かった。

1点：実施された事業は、不十分なところがあった。

0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

IV. 評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等

評価ワーキンググループの所見【終了時評価】

＜事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性＞

- ・事業者を含めて安全性の確保に十分留意して事業化に取り組むこと。
- ・本事業の知見を知的財産として確保して展開を図ること。

＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞

- ・各省庁と連携し、本技術の優位性や有用性を一層深めて、実用化に向けて取り組むこと。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【終了時評価】

- ・事業者を含めて安全性の確保に十分留意して事業化に取り組むこと。

今後、各事業者が主体的に必要な安全性評価を実施し、事業化に必須となる安全情報を蓄積する予定です。経産省はその推進にあたり必要なサポートを引き続き実施して参ります。

- ・本事業の知見を知的財産として確保して展開を図ること。

これまでも事業化を実現する上で重要な技術について知財化を優先した事業運営を進めており、成果も知財として確保しております。今後も引き続き各事業者において知財化、成果の事業化を推進するために必要なサポートを実施して参ります。

- ・各省庁と連携し、本技術の優位性や有用性を一層深めて、実用化に向けて取り組むこと。

これまでも本事業に関連した分野において農水省等各省庁との連携を進めて参りました。今後さらに本技術の有用性、安全性に関する情報の発信、事業化の推進に向け各省庁との連携を強化して参ります。

評価ワーキンググループの所見【中間評価】

（事業化へのロードマップ）

最終製品として、遺伝子組換え植物から産生される物質を含んだ製剤を事業化するまでの道筋を明確に示すこと。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【中間評価】

ご指摘を踏まえ、全体に係るロードマップを策定し、各事業者においてヒト用の医薬品、動物用医薬品、機能性食品素材など、実用化へ向けて年単位の事業化計画の策定、計画の実施等を指導していく。

評価ワーキンググループの所見【事前評価】

① LMO（Living Modified Organism、遺伝子組み換え生物）に関する「中間目標」を設定する必要があると考える。

② 密閉型植物工場は今後のバイオ産業活性化を考えた時の革新の一つであろう。今後民間でも取組が活発化するなかで、目標をより明確化し国の先導的・基盤的役割と企業による実用化に向けた取り組みをうまく連携させることが重要であろう。

③ 日本らしいテーマで、リスク面や省庁横断的に取り組む必要があることから、国が主導的にコミットする意義もある。実用化まで時間がかかると見られているとはいえ、メインター

ゲットを医薬品やサプリメントに定め、新興国市場の富裕層なども具体的市場と捉えるのなら、研究開発の段階からターゲットとすべき市場のマーケティング調査は必要。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【事前評価】

- ① 本施策では、有用物質生産を行う実用遺伝子組換え植物の開発を中間目標に設定して研究開発を行う予定。
- ② 民間企業等による有用物質を生産する実用トランスジェニック植物開発、大学・公的研究機関による栽培管理基盤技術開発を、密閉型植物工場施設を拠点として産学連携チームにより実施する予定。
- ③ 評価検討会においても、海外展開についても視野に入れるべきところのご指摘があったところであり、本施策に参画する民間企業等と協力しながら市場動向を調査しつつ、適切に対応していきたい。