

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の 概要について

平成26年2月14日
製造産業局 生物化学産業課

0. 目次

1. プロジェクトの概要
2. 目的・政策的位置付け
3. 目標
4. 成果、目標の達成度
5. 事業化、波及効果
6. 研究開発マネジメント・体制等
7. 事前評価の結果
8. 評価
9. 提言及び提言に対する対処方針

1. プロジェクトの概要

概要

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。

実施期間

平成23～27年度(5年間)

予算総額

5.0億円(委託または補助(補助率:1/2、2/3))
(平成23年度:1.0億円、平成24年度:1.0億円、平成25年度:0.8億円、
平成26年度:1.1億円)

実施者

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、ホクサン株式会社、出光興産株式会社、北興化学工業株式会社、公益財団法人サントリー生命科学財団

プロジェクトリーダー

個別要素技術開発テーマ毎にそれぞれリーダーを設定

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

平成25年度予算額:84百万円(委託:52百万円、補助:32百万円)、平成26年度概算決定額:105百万円(委託:65百万円、補助:40百万円)

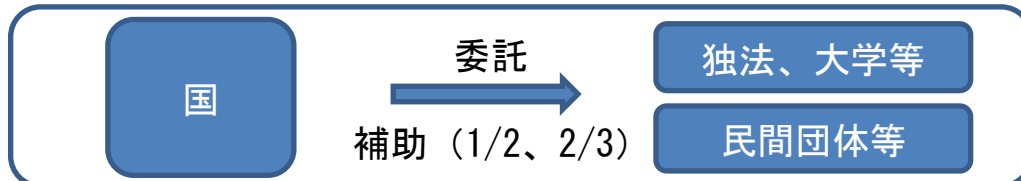
事業の内容

事業の概要・目的

- 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います。
- 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します。
- 具体的には、以下の技術開発及び実証研究を実施します。
 - ①遺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
 - ②密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
 - ③①～②を踏まえた有用物質生産の実証研究

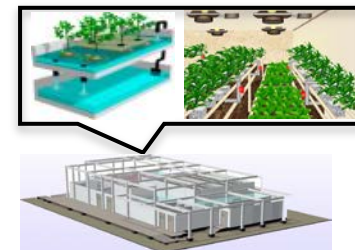
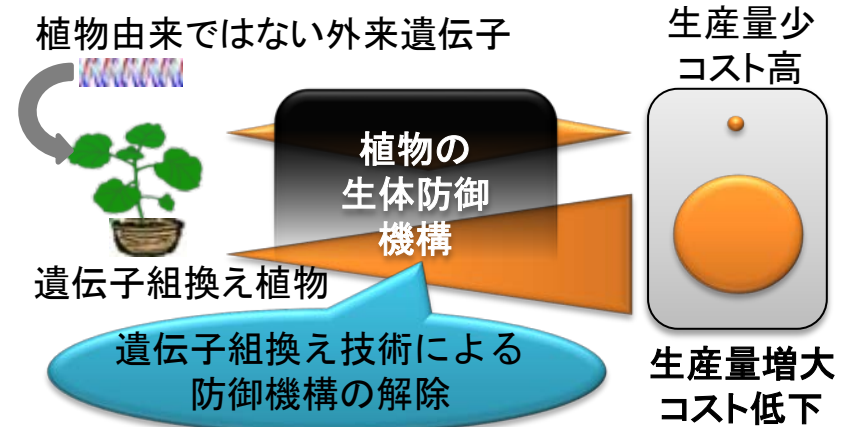
このうち、大学や研究機関等で行う基盤技術開発部分を委託事業として、民間企業が行う実証研究等を補助事業として実施します。

条件(対象者、対象行為、補助率等)



事業イメージ

○遺伝子組換え植物による高効率物質生産技術開発



光量・色(波長)・
温度・湿度
医薬品原材料の製
造に必要な厳しい
品質管理・栽培技
術の確立

安全かつ安価な
ワクチン材料・
機能性食品等の
生産プロセス技
術の構築

2. 目的・政策的位置付け

本事業の目的は、密閉型遺伝子組換え植物工場を用いて安全かつ安価な国産の医薬品原材料・ワクチン・機能性食品等を生産するための産業基盤技術を構築することである。さらに、高度に管理された密閉型植物工場内で目的物質を高効率に生産する技術開発を進めることで、製造エネルギーコストの大幅な削減を図り、物質生産プロセスにおける二酸化炭素排出量の削減(約1/3に削減)に貢献する。

技術戦略マップ上は、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】**」として位置付けられている。

本研究開発は、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」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」において「**高機能・高付加価値農林水産物の開発**」に位置づけられている。

さらに、本取組が目指している、製造プロセスにおける省エネ化と二酸化炭素排出量の削減は、「環境基本計画」における「**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。

2. 目的・政策的位置付け(参考②); 日本再興戦略

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」

日本再興戦略
-JAPAN is BACK-

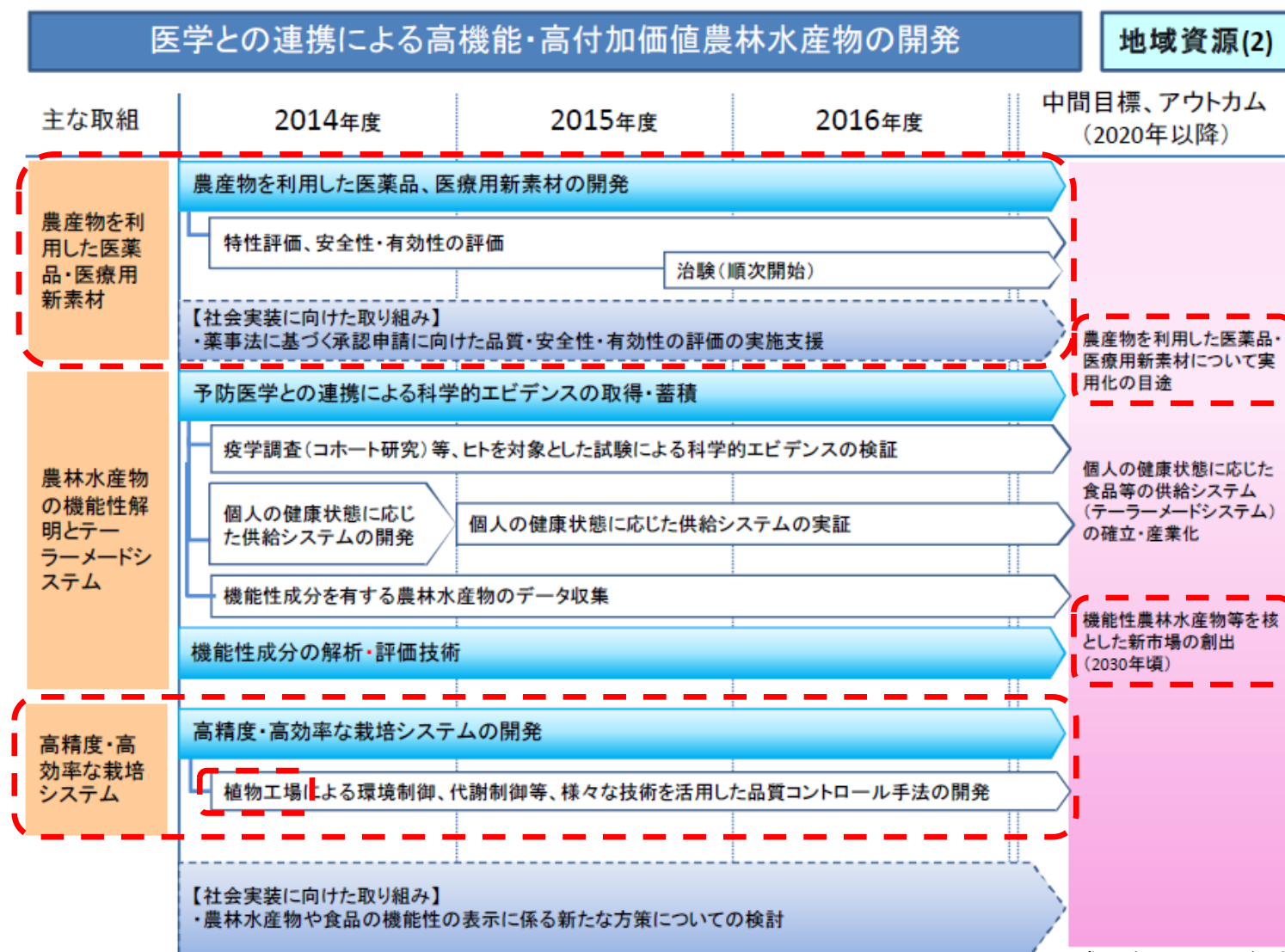
平成25年6月14日

	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 新技術の活用、異業種連携等による農業のイノベーション実現	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						
	健康に着目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						
	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						
	ゲノム情報等を活用した農林水産技術の高度化、高機能・高付加価値農林水産物の開発等						
林業・水産業	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						
	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						
林業・水産業の成長産業化	新たな木材需要の創出、国産材の安定供給体制の実現						
	水産物の消費・輸出拡大、持続可能な漁業・養殖業の実現						

高機能・高付加価値
農林水産物の開発等

日本再興戦略: 工程表

2. 目的・政策的位置付け(参考③);アクションプラン特定施策



(平成25年9月13日総合科学技術会議資料)

平成26年度 科学技術重要施策アクションプラン;
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

2. 目的・政策的 position 付け(参考④);第四次環境基本計画

－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。

省エネ型の製造
プロセスの開発



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

(第四次環境基本計画、参考資料)

－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

3. 目標(1)(プロジェクト全体の目標)

事後評価時点での全体目標

- ◆遺伝子組換え植物を用いた物質生産系において、目的物質の生産量を飛躍的に増加させる基盤技術を開発し、世界トップレベルの発現量の数倍の発現量を目標とする。
- ◆密閉型植物工場における高効率・省エネ型生産システムを開発し、製造プロセスにおける二酸化炭素排出量の大幅な削減を図る(2020年までに約1/3に削減)。
- ◆上記共通基盤技術を踏まえた高付加価値な有用物質(医薬品原材料、ワクチン、機能性食品等)生産について事業化に目処をつける(有効性確認、実用化可能な発現効率の検証等)。

3. 目標(2)(個別要素技術の目標)

要素技術	代表的な中間目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
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	「超感受性植物」作出のため、RNAサイレンシング関連遺伝子を抑制した遺伝子組換えベンタミアーナを作出する。再分化個体として50株以上の獲得を目標とし、それぞれについて標的遺伝子の抑制度を解析する。 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20 % 以上向上させる。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。	植物における主要なウイルス抵抗性機構であるRNAサイレンシング機構を抑制することにより、ウイルス蓄積量(物質生産能)の向上が期待される。 現在の植物工場の照明は、照射効率は最大で60%程度であるが、本課題で導入するLEDを植物体の葉群形状に合わせて照射すれば照射効率を80%以上に高められる。また生育に適する光質の素子を選択すれば、照明コストを20～50%低減できる。
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	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	ワクチン抗原発現イチゴを経口投与し、経口ワクチンとしての効果確認を行う必要があり、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・衛生管理技術の開発の最終目標と合わせて62%以上の生産エネルギーコスト削減のため1 μ g/g以上の発現量が必要であるため。

3. 目標(3)(個別要素技術の目標)

要素技術	代表的な中間目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
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	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。	抗原をコンビネーション化することによる力価への影響を把握しておく必要がある。
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	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。(ワクチン成分:2mg/種子1g 以上、種子間差異±20%)	ワクチン成分(エピトープを含む改変型貯蔵タンパク質)の経口投与量、期間を1人当たり1mg/日×180日=180mgと想定すると組換えダイズ種子換算では2～3粒(約0.5g)/人/日となり、経口摂取可能量である。
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	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、25年度で外来遺伝子排除に関与する遺伝子候補の選抜・全長配列を決定。	レンギョウ葉懸濁培養細胞では複数の遺伝子の導入を達成できているのに対し、カルスでは、遺伝子の導入時点から再分化過程で外来遺伝子が切断除去されていることを示唆する結果を得ている。したがって、外来遺伝子排除因子は、カルスから再分化以降で強く発現しているが、懸濁培養細胞では抑制されている可能性が極めて高い。

4. 成果、目標の達成度

代表的な中間目標・指標の達成度

要素技術	達成度
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	達成
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	達成
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	達成
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	95%達成 (11月現在)
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	90%達成 (11月現在)

主な成果(事業全体)

※共同発表により重複(1件)

項目	特許件数 (出願含む)	論文数 (査読有)	論文(査読無)、 総説、著書等	招待 講演	国内外 学会発表	プレス発表 (新聞、TV等)
件数	6	14	8	6	46※	3

- ➡ 2013年12月に、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、
本事業の成果を広く一般に発信。(経済産業省と事業実施者共催)

5. 事業化、波及効果

◆事業化の見通し

動物用ワクチンと機能性食品成分は事業終了後3～5年後、ヒト用ワクチンは事業終了後7～8年後を目処に、事業化(実生産)を目指している。また、遺伝子組換え植物による有用・高付加価値物質生産基盤技術に関しては、特許取得と海外等へのライセンスアウトを目指すと同時に、**当事業内の企業への技術提供**により、上記の事業化の加速を図る。

◆事業全体として期待される波及効果

1. ヒト・動物用医薬品、医薬品原材料、ワクチン、健康食品等の製品化・事業化

- 安全・安心、低コストで高度な高付加価値有用物質の製造プロセスを確立し、実用化することで、人々の健康で快適な生活に貢献する。同時に、大規模な市場(例:ヒト用ワクチンの国内市場規模は約2,700億円)への参入による経済効果が見込まれる。

2. 新規産業・新規雇用の創出(医農工連携の推進、6次産業化)

- 医薬品等の有用物質生産に適したトータルシステムとしての植物工場の建設・設計事業等を国内外に展開し、経済発展を促進し、「強い農業」を実現する。

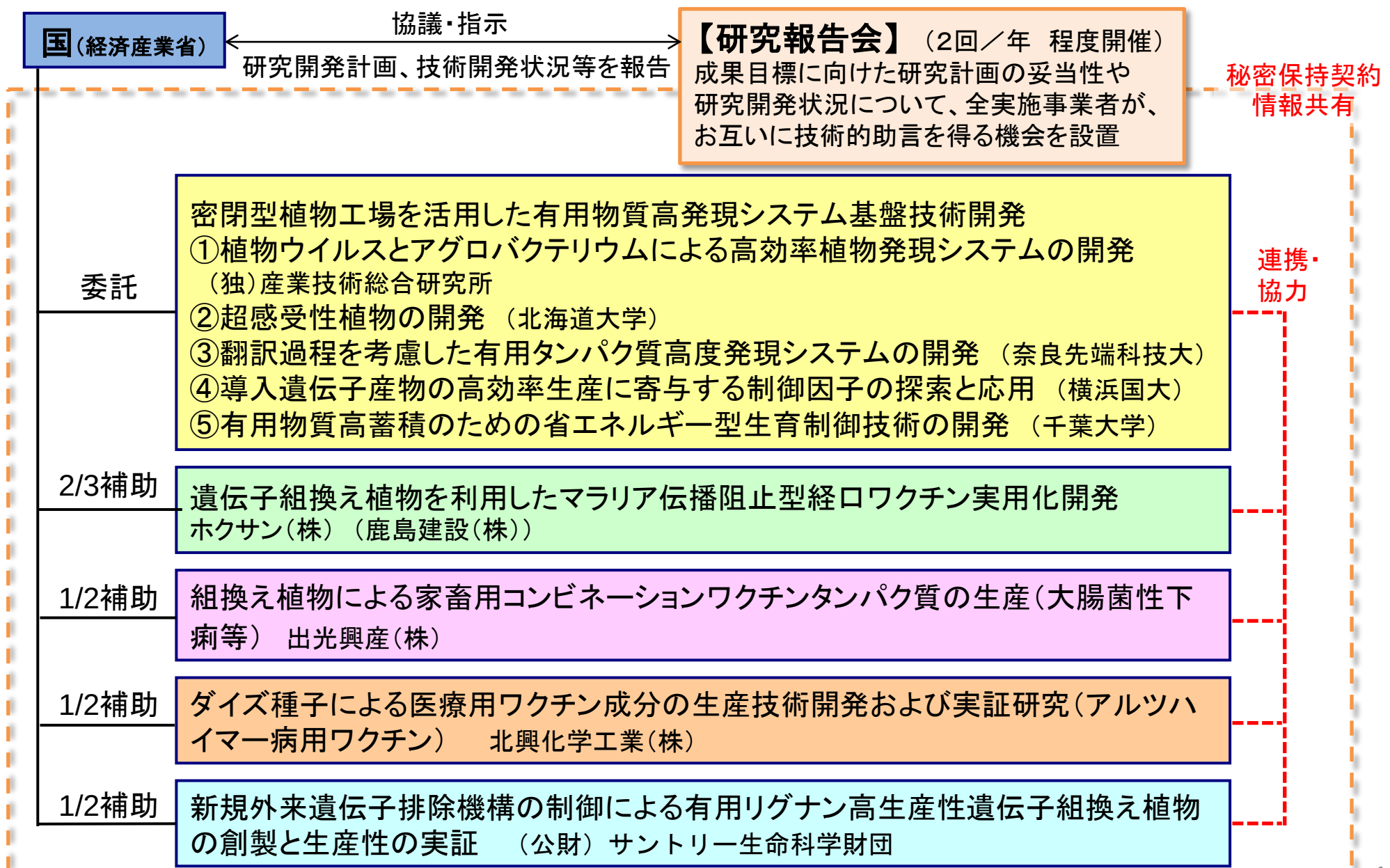
3. エネルギー・環境分野への貢献

- 従来の動物細胞製造に比べ、生産エネルギーコストを大幅削減し、省エネルギー型、持続的産業構造に基づいた生産系の構築と二酸化炭素排出量の低減化に貢献する。

4. 社会的受容性への寄与

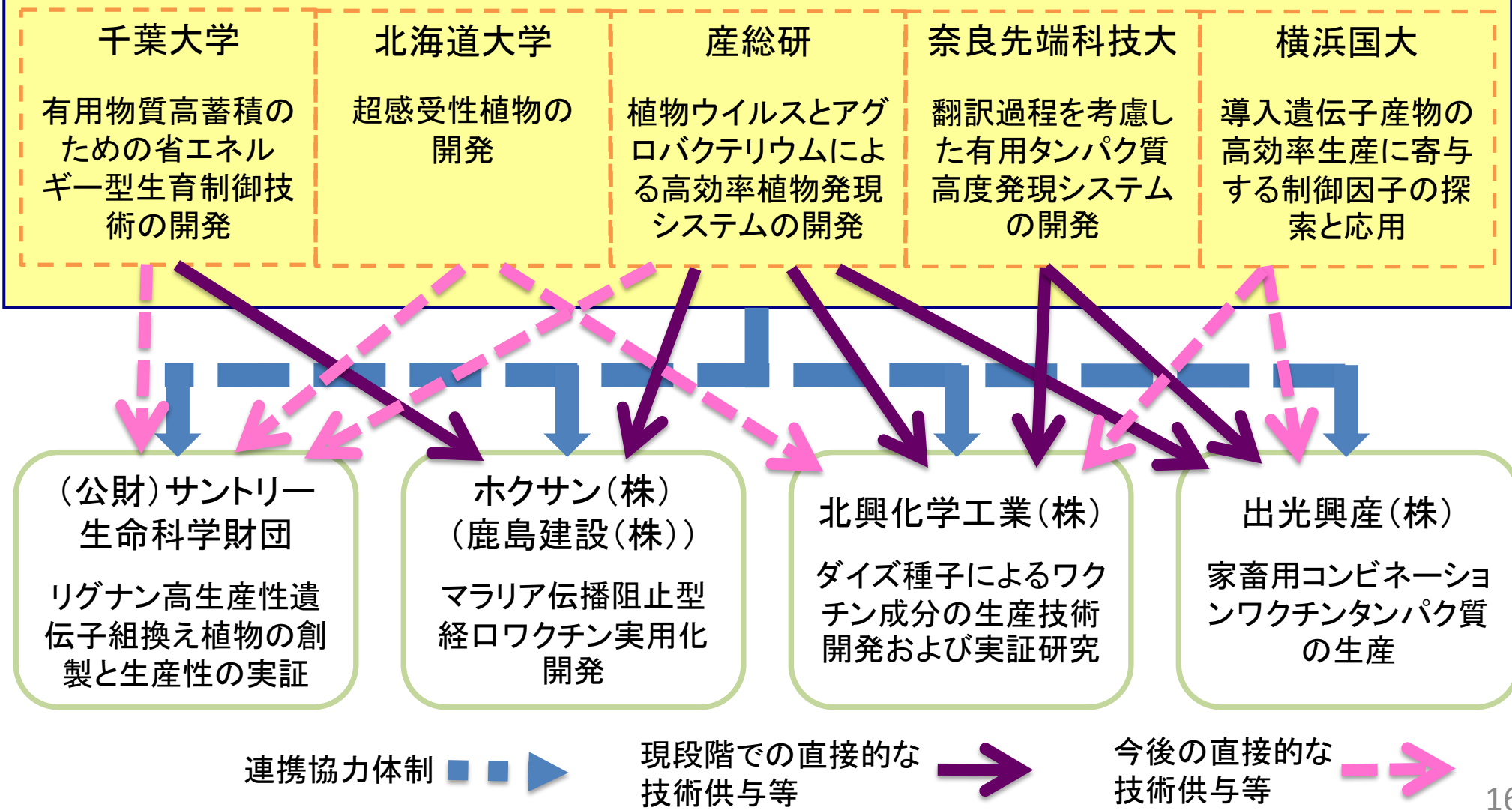
- 遺伝子組換え植物の有益性に関する正しい情報の発信により、国民の理解を深める。

6. 研究開発マネジメント・体制等(1)



6. 研究開発マネジメント・体制等(2); 基盤技術と実証化の連携

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 (独)産業技術総合研究所



6. 研究開発マネジメント・体制等(3)

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度配分表を下表に示す。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、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 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
資金度配分 (単位:百万円／上段:予算交付額、下段:執行額)

研究項目 / 年度	平成23	平成24	平成25	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	61.1 (61.1)	61.2 (61.2)	52.0 (-)	174.3
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	13.0 (13.0)	11.4 (11.3)	9.7 (-)	34.1
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	11.8 (11.8)	10.3 (10.3)	8.8 (-)	30.9
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	10.0 (9.0)	8.8 (8.8)	7.4 (-)	26.2
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	8.0 (6.4)	7.0 (7.0)	6.0 (-)	21.0
合計	103.9	98.7	83.9	286.5

7. 事前評価の結果

コメント

- 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。
- 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。
- 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ば、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。

対処方針

- 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。
- 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。
- 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。

8. 評価(中間評価の結果)

8-1. 評価検討会

評価検討会名称	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中間評価検討会	
評価検討会委員	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
	委員	穴澤 秀治 一般財団法人バイオインダストリー協会 先端技術開発部長、国際連携担当 大橋 和彦 国立大学法人北海道大学大学院獣医学研究科 動物疾病制御学講座 感染症学教室 教授 北野 雅治 国立大学法人九州大学大学院農学研究院 環境農学部門生産環境科学講座 気象環境学研究室 教授 田部井 豊 独立行政法人農業生物資源研究所 遺伝子組換え研究推進室 室長 常田 聡 学校法人早稲田大学 先進理工学部生命医科学科 教授 橋本 宗明 株式会社日経BP 日経ドラッグインフォメーション 編集長

8-2. 総合評価(コメント)

○すべての研究課題において目標設定がクリアであり、ほぼ予定通り進捗している。

○大きな成果が順調に得られており、達成度も高く、今後もさらなる研究成果が十分に期待される。委託事業では、大学等の研究機関が実施する基盤研究の学術的レベルが高く、数多くの革新的な高効率発現技術の開発に成功しており、世界トップレベルの植物発現系の確立が今後の成果として期待できる。

○民間企業の事業化へのシナリオも妥当であり、特許取得を主眼とした事業展開では、技術提供・連携などで密閉型植物工場の実用化を加速させ、社会的波及効果も大きい。補助事業においても、大きな市場創成の可能性を持つ医薬品生産システムの実証がなされている。

○総じて優れており、実用化を通じて経済発展や雇用、さらには国民の医療・健康に寄与し得ることなどから、積極的に推進すべき事業であると思われる。

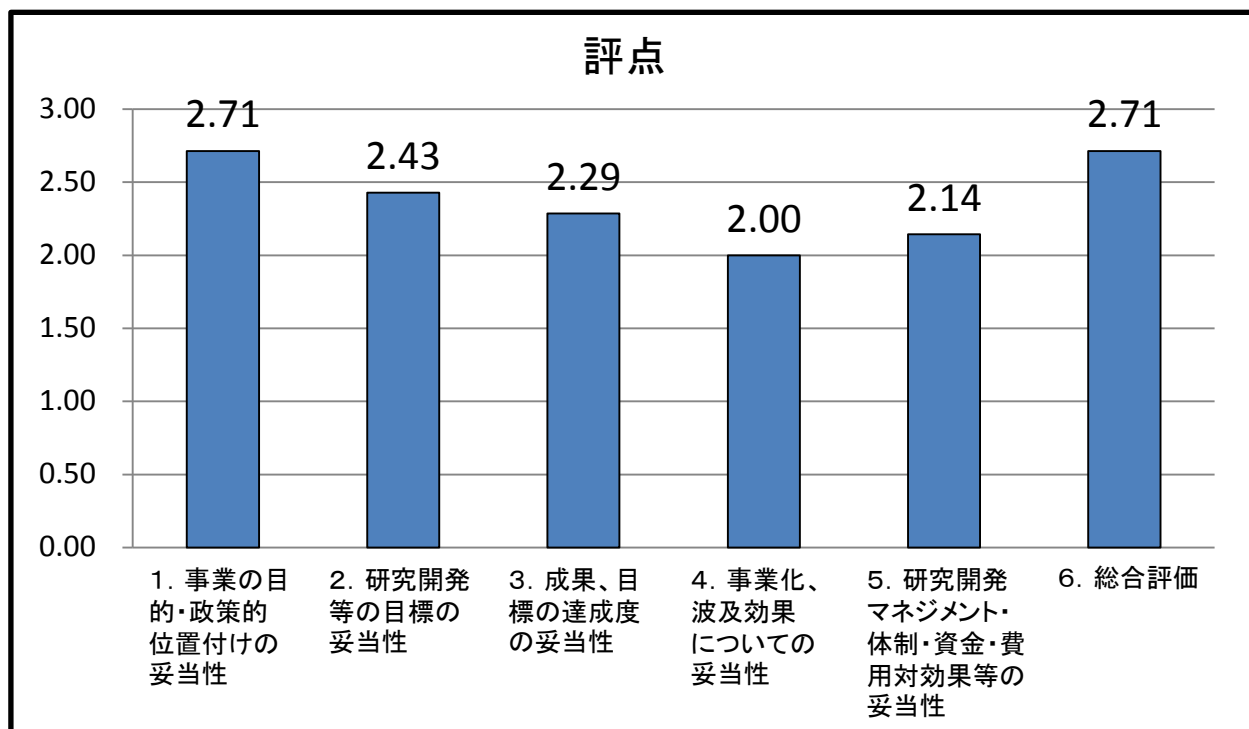
○本事業において、より高効率かつ低コストな植物生産系を確立することで、高価なバイオ医薬品などの代替生産手法となることが期待される。ゆえに、今後は、実用化までのハードルの高さを考慮したテーマ選定や、(より経口ワクチンが効果的な)疾病・その抗原の選抜、そしてその(防御効果の)評価系の確立、製薬企業との共同開発が求められるところである。加えて、先行する海外の基盤特許に対する調査や、事業化までの期間の動向、社会情勢、需要の変化に対する戦略の明確化、早期事業化に向けての推進、等が課題である。

○委託事業の基盤技術課題における成果が、どのように補助事業の実証研究課題に応用・展開されるか、事業者間での連携を深め、お互いに成果を活用し合う柔軟な体制作りを検討すべきである。

8-3. 評点結果

○「経済産業省技術評価指針」に基づき、プロジェクト中間評価において、
評点法による評価を実施した。

○評点結果はすべての項目において2点（事業は良好であり、継続すべきである。）以上であり、総合評価は2.71点であった。



【評価項目の判定基準】

評価項目1.～5.

3点：非常に重要又は非常によい

2点：重要又はよい

1点：概ね妥当

0点：妥当でない

6. 総合評価

（中間評価の場合）

3点：事業は優れており、より積極的に
推進すべきである。

2点：事業は良好であり、継続すべきである。

1点：事業は継続して良いが、
大幅に見直す必要がある。

0点：事業を中止することが望ましい。

9. 提言及び提言に対する対処方針(1)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 生産物の用途を考え、生産物の精製の必要性、生産物中の活性の確保、その評価系の検証など、目的に応じた研究開発を進める必要がある。個別の研究においても、その点を再度考察することが必要であろう。

- アウトリーチ活動を通じて、遺伝子組換え技術によって生み出された製品に対する国民の意識を変えるための努力も期待したい。

提言に対する対処方針

- 本事業で行っているマラリアワクチン発現イチゴ、ブタワクチン発現レタス、アルツハイマー病ワクチン発現ダイズは、抽出・精製を行わず、植物体をそのまま破碎し、医薬品の原材料として活用することを想定しています。一方、アルツハイマー病ワクチンの経口投与については、ダイズ種子(粉末)での投与を第一目標としていますが、機能性評価および医薬品としての品質管理等の面(ダイズ粉末は生食経験が無い)から、種子からのワクチン成分の精製についても柔軟に対応していく予定です。対象とする植物を代える事も含め対応していきます。現時点においては、動物試験において抗体価の上昇、もしくは、疾患マウスの記憶障害改善効果や脳内のアミロイド斑の減少観察などで評価を行うなど、少なくとも有効性を検討する評価系は確立されています。また、これらの評価系においてワクチン効果が確認されていることから、生産物中のワクチン活性の確保はされていると考えられます。レンギョウを用いたセサミン生産系では、抽出・精製は必須となりますが、現在、導入遺伝子排除因子に関する研究中であり、活性の確保、評価系の検証は今後の課題となります。いずれの場合においても、今後、さらなる評価系の改良、新規構築を含め、適切に検証を行ってまいりたい。

- 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(独)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、遺伝子組換え植物の有用性を広く国民にアピールしていきたいと考えております。

9. 提言及び提言に対する対処方針(2)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 基本的には個々の研究課題における目標に向かって今後も研究開発を進めることがまず必要である。しかしながら、国家プロジェクトとして事業を実施しているのであるから、全体としての目標の設定、および事業者同士の更なる連携に期待する。特に、委託事業を実施している大学等の研究機関は、民間企業の研究開発ニーズに応じて柔軟な研究体制をとることも含め、研究開発マネジメントの更なる強化が望まれる。
- これまでのバイオものづくりの常識から考えて、付加価値の高い医薬品を密閉型植物工場で作ること自体が斬新であり、日本発の「植物ものづくり」が世界を驚かせる日が来ることが大いに期待される。そのためには、インターベリーαに次ぐ実証例を早く作る必要がある。

提言に対する対処方針

- 全体目標と研究開発マネジメントに関して、本プロジェクトは、委託と補助から構成されているが、国家プロジェクトとして、省エネ型の次世代ものづくり産業基盤の構築を目指しており、委託事業者と補助事業者(民間)の連携は、重要と考えている。すでに委託事業で開発した「翻訳過程を考慮した有用タンパク質高度発現システム」について、補助事業者の出光興産(株)(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)と北興化学工業(株)(ダイズ種子による医療用ワクチン成分の生産技術開発)が実用化に向けた応用展開を検討している。同じく、委託事業で開発した「省エネ型育成制御技術」(植物環境ジェネレータ)については、補助事業者(ホクサン株式会社の共同実施先の鹿島建設株式会社)が実用化を図るなど、委託事業の成果の一部の民間企業の研究開発ニーズへの対応例がある。今後も、同様の技術連携が増加することを励行していきたいと考えております。
- インターベリーαに次ぐ実証例の早期実現については、密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物による高付加価値なものづくりは、日本において世界に先駆けて研究開発が行われたと考えております。しかし、国際的な競争が激化しており、可能な限り早期の成果のとりまとめ、実用化等が課題となっております。事業者側では研究の加速化・要素技術での速やかな実用化等が必要であるほか、国としても継続的な支援が必要であると考えております。

9. 提言及び提言に対する対処方針(3)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 本事業で開発される技術の今後の普及を考えると、植物ものづくりの優位性を定量的に示す必要がある。本事業の中で省エネルギー化を目標に掲げている研究課題があるが、あくまでも既存の植物工場と比べての省エネルギー化である。動物細胞や微生物を使った場合と比べて植物を使った場合は、本当に安全で、低コストで、省エネルギー型なのかを数値で示すべきである。



提言に対する対処方針

- 省エネ効果の数値化に関しましては、植物を用いたものづくりの優位性を示すことは、成果の実社会への普及等の面で大変重要な課題であると認識しております。しかし、本事業では、同じ目的物質を遺伝子組換え微生物やほ乳類培養細胞系など、異なる生物生産系で比較する課題を設けていないため、正確なコスト比較・省エネルギー比較を数値でお示しすることはできておりません。一方、概算としては、これまで多くの文献で植物生産系のコスト優位性は示されており(例:抗体1gあたりの生産コストでの比較、*Current Opinion in Biotechnology* 2002、*Nature Biotechnology* 2002など)、本事業においても、各補助事業者がワクチン製剤化の段階(この段階に至らないとコスト・エネルギーの比較対象にならないと考えております)において同様のコスト、エネルギーの比較を検討していきたいと考えております。なお、安全性に関しましては、植物を用いて製造する場合、動物細胞や微生物を使用する場合と異なり、製造工程において動物感染性病原体や毒素の混入のリスクが低く、その点で安全であると、多くの論文で記述されております(*Appl Microbiol Biotechnol* (2013)など)。本事業におきましても、個々の目的物質、植物種となりますが、実用化段階において必須の安全性試験において実証していきたいと考えております。

9. 提言及び提言に対する対処方針(4)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 少子高齢化、生産年齢人口の急減および地方の衰退が予想されている我が国において、他国の追従を許さない、高度に成熟した科学技術に立脚した新しい産業を興すことに貢献する重要な研究開発である。安全で安価な「経口ワクチン」の開発は、人口が急増する低開発国等にとって需要の高い重要な技術と思われるので、我が国の技術的優位性を確立すべきである。また、早期事業化を強力に推進するための戦略や、競争相手国の動向を常に精査し、我が国の技術的優位性を堅持するための戦略を明確にすべきである。そして、我が国の技術的優位性を保証する基盤技術群の研究開発を推進するとともに、それらを知財として保護する方策も明確にすべきである。



提言に対する対処方針

- 本プロジェクトで目指している成果については、我が国を含む先進国、開発途上国等の多様な地域で人々の生活水準の向上にとって意義ある貢献ができるものであり、また、全く新しい産業分野を開拓するものとして技術的に見ても本プロジェクトは重要な研究開発と考えております。
こうした重要な分野であるため、本分野の研究開発の国際競争には激しいものがあり、我が国の技術的優位性を確立するために、早期の実用化が重要であると考えております。
このため、本事業開発技術の速やかな知財化を実施することで技術的な優位性を確保しつつ、規制対応等、実用化を視野に入れた研究開発を現段階から進めながら、できるだけ早期の実用化を図る所存です。
先の知財化については、既に複数の特許申請を行っており、今後、他の技術においてもさらに特許化、ノウハウ化をめざし、また、そのライセンス化も推進、活用に取り組んでまいります。

9. 提言及び提言に対する対処方針(5)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 補助事業で、多くの経口ワクチンを主とした医薬品の発現系の開発を実施しているが、前述の通り、全ての疾病(感染症など)で経口ワクチンが有効であるとは限らないので、特に疾病・抗原の選抜は重要と思われる。新生動物の下痢症候群は、大腸菌症など多くの病原体が関与しており、その制御は、産業動物生産現場において最も重要な問題のひとつであるので、今後これらの病原のコンビネーションワクチンの開発ができれば、より社会的波及効果が大きいものとなるのではないと思われる。またこの際、既に補助事業担当者が開発を行っているサイトカインなど生理活性物質の生産系との複合も検討した方が有効性の高い医薬品開発につながるのではないかと？
- 本事業とは全く別項目の提言となるが、経口的な抗原の投与は、経口免疫寛容の誘導(ワクチンによる免疫賦与と真逆の効果)という概念も存在し、特に近年その克服が待たれている花粉症などのアレルギー性疾患の減感作療法にも応用されている。アレルギー性疾患の制御法開発は、大きな市場規模を持っており、植物発現系を用いた経口薬の開発は特にこの分野において大きな力を発揮できると考える。

提言に対する対処方針

- 本事業に関わらず、ワクチン開発における疾病、抗原の選抜は重要と考えており、また、ご指摘の通り、すべての疾病・感染症において経口ワクチンが有効とは考えておりません。本事業で実施している目的物質においては、動物経口投与試験においてその有効性を示唆する結果が得られつつありますので、随時その有効性を確認しつつ研究開発を進めていきたいと考えております。また、新生獣における複合感染による下痢症候群は、ウイルス性下痢症候群を含め畜産現場でも重要な課題であると認識しており、今後、インターフェロンやインターロイキン4などのサイトカイン分子の併用を含めて次の段階の研究にて、と想定しております。
- ご提言のアレルギー疾患の減感作療法への経口薬については、大変興味深いものではありませんが、膨大な投与量を必要と推察されることから、本プロジェクトの規模や、実用化までの道筋を勘案すると基本的な戦略から再構築する必要があると思います。このため、将来的な課題として検討して参りたいと考えております。

9. 提言及び提言に対する対処方針(6)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 基盤技術としては様々な応用の可能性があるだけに、まずはインスリンなどのホルモンや生理活性蛋白質で、特許が切れているいわゆるバイオシミラーや、インフルエンザワクチンのヘマグルチニンたんぱく質など、既に医薬品やワクチンとして有効性が立証されているたんぱく質の製造に利用し、活性を持ったたんぱく質の製造に十分に有用であると示すことが重要だと思われる。その上で製薬企業などと共にバイオシミラーなどの実用化を進める実証研究を優先的にを行い、ハードルの高い応用的なテーマには次の段階で挑戦していくのが適切ではないか。最初から応用的なテーマに挑戦した結果、製造した物質が、医薬品やワクチンとしての有効性や安全性を示せなかったという理由で、生産技術としての有用性までもが認められないことになってはもったいない。そういった点で、研究開発の進め方(戦略)に課題はあると思ったが、テーマ自体は十分魅力的なので、直実に実績を挙げていてもらいたい。
- アグロバクテリウムを利用した一過的な発現系に関しては、ヒトの生理活性蛋白質が活性を保ったまま生産できるかどうかは非常に興味深いところなので、その実証に取り組んでいただきたい。

提言に対する対処方針

- ご指摘の通り、本プロジェクトにおける目的物質の選定は非常に重要であり、その選択に関しては、例えば、バイオシミラーの場合、ご指摘のような開発時における種々の有利な点がありますが、既存市場に後発で参入するという不利な点など、また別な視点も有るかと思います。本プロジェクトにおいては、科学技術イノベーションの一環の国のプロジェクトとして、医薬品原材料等の開発を通じて、新たな産業の創出を目指しており、独創的な発想に基づく、挑戦的で高い目標を掲げた研究課題を選択しております。ご懸念の有効性や安全性の担保に十分考慮して、国プロジェクトならではの産学官間の密接な連携、協働体制の構築を生かし、着実に成果を得られるよう進めてまいりたいと思います。
- アグロバクテリウムの一過性発現系に対するご指摘についてですが、アグロバクテリウムの一過性発現系では、種々のほ乳類由来生理活性物質が活性を保持したまま(in vitro評価が多いですが)発現している論文が少なからず報告されておりますので、その点に関しては少なくとも十分期待できると考えております。本委託事業においては、まず、基盤技術の高性能化・高効率化を目標としていますが、ご指摘を踏まえ、さらに進んだ段階においては、生理活性タンパク質、特にバイオシミラー品の植物高発現の検討も行っていきたいと思います。

9. 提言及び提言に対する対処方針(7)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- 医薬品開発について、早期に厚生労働省等への働きかけが必要と思われる。
- アルツハイマー病やマラリア対策用ワクチンの効果が証明されれば大きな産業となるとともに大量生産が必要になる。その際に、推定されている患者数から考えて産業第二種使用で進められるとは思われず、将来的な第一種使用の検討も必要になるのではないかと。我が国では遺伝子組換え農作物について世論の理解が得られにくいこともあり、第一種使用が難しい状況である。一方、認可の制度として、文部科学省の第一種使用はあくまでも研究のための野外栽培の承認であり、実用化を目指した研究となれば、経済産業省や農林水産省の所管となる。将来の大規模産業かを視野に入れて、経済産業省としても環境省や他省に対して、第一種使用等について、適切な運用ができるように働きかけて、産業化のための研究ができる環境を整備する必要があるのではないかと。

提言に対する対処方針

- 本事業ではマラリアワクチンおよびアルツハイマーワクチンが対象になります。また、畜産現場で使用するブタワクチンも畜産品の食品安全で、厚生労働省と関係いたします。特に前者については厚生労働省へのコンタクトは、早期が望ましいのですが、現在、目的抗原の有効性、投与方法、プログラムの検討などの動物試験段階での試験段階、有効性確認段階でもあり、あまりに時期尚早かと考えております。生産(栽培)方法、マスターシードとなる植物体の確保、それを用いた有効性データ等が見えた段階など、早期の実用化のために適切な時期に厚生労働省への働きかけ等を行うよう励行していきたいと考えております。
- 第一種利用に関してですが、本事業で、剤の開発に成功した場合において、実施事業者単独で世界的な需要を満たす剤の製造・供給は困難と考えます。一方、開発した剤の有効性に加え、植物工場を利用した事業としての有益性(採算性)も実証されれば、研究開発事業者単独では無く、ライセンス契約等で海外企業を含めた事業拡大・展開という戦略も選択肢の一つになると考えます。

ご提言の第一種利用は、一種利用の製造体系において医薬品原材料生産(本事業ではワクチン)で考慮しなければならなくなるだろう種々のハードル(例えば、品質管理、GMP等)を満たすための技術検討・開発は、極めて困難だと想定しており、実用性の観点からも密閉型植物工場での生産を目指して取り組むこととしております。

第一種利用の環境整備に関しましては、事業推進課室として、どのようなことができるか検討してまいりたいと考えております。