

ATTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC TCTCAGACC

戦略プログラム
アグロファクトリーの創成
—動植物を用いたバイオ医薬品の生産—

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011

平成19年3月



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency
環境・エネルギー横断グループ

戦略イニシアティブ

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与する

戦略プログラム

研究分野を設定し、各チームが協調、競争的に研究することによって、その分野を発展させる

戦略プロジェクト

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成する



Executive Summary

本戦略プログラム「アグロファクトリーの創成」は、動植物のゲノムに外来遺伝子を位置特異的に導入し、人にとって有用なタンパク質を、人が利用しやすい形で、高効率かつ低コストで生産できるシステムの構築を目指すものである。ここには、動物の遺伝子群をヒトの遺伝子群と置換した、ヒューマノイドアニマル（ヒト化動物）の作出も含む。

現在、バイオ医薬品の製造は、ヒトに近い糖鎖修飾が可能な動物細胞のタンク培養によって行われているが、この方法では培養細胞の生産性の限界や、培養タンクなどの高額な設備を要する点が大きな課題となっており、動物細胞培養系を超える次世代型生産システムの構築が期待されている。そこで、バイオ医薬品の効率的生産を可能とする、ヒト遺伝子を導入した動植物個体の作出に関する研究開発を提案する。

具体的には、まず、動植物ゲノムへ外来遺伝子を効果的に導入するための技術を開発する。免疫グロブリンのような巨大遺伝子をゲノムに安定に導入するため、動植物の生命活動に支障を与えず、動植物ゲノムの特定領域に遺伝子を導入するためのベクターの設計技術を開発する。また、生体からのタンパク質の精製を容易にするため、特定の器官あるいは細胞内オルガネラにおいて外来タンパク質を生産させるための、組織特異的発現、細胞内物質輸送ユニットもベクターに構築する。さらに、外来遺伝子を挿入したベクターを細胞に障害を与えずにゲノムに導入する方法を開発する。バイオ医薬の多くは糖鎖が修飾されたタンパク質で、これが生理活性発現の鍵を担っている場合が多いため、植物については、外来タンパク質を活性型として生産するための翻訳後修飾の制御技術を開発する。アグロファクトリーとして用いる生物種によっては、これらの研究開発の一部は技術的課題がほぼ解決されており、その場合、段階的ではなく、並行的に研究開発を進める。

遺伝子を組換えた動植物を効率的に作出するには、発生ならびに生殖技術の高度化が必要である。動物の場合、外来遺伝子を安定的に組み込んだ細胞を選抜し、直接、除核卵に注入することで、体細胞核の初期化（リプログラミング）が起こり、体細胞導入卵の数%が仮親の子宮で個体として発生する。このリプログラミング効率向上の技術開発を行うとともに、一部動物では研究に用いる卵の体外培養技術についても検討する。また、動物種によっては、卵と精子の起源細胞である始原生殖細胞

に外来遺伝子を導入し、組換え個体を創出するアプローチをとる。作出した動植物については、個体そのものの生理学的分析を行うとともに外来タンパク質の生産性に関する解析を経時的に行い、アグロファクトリーとして繁殖、成育させるべき個体を評価、選抜する。

動植物を用いて、ヒト型タンパク質の生産システムを創成するための研究開発を推進するにあたり、カルタヘナ法への対応も考慮に入れることが必要である。また、産業化には、遺伝子組換え体の社会受容の形成が必要となる。本プログラムにより、培養細胞を超える生産性、高額な設備投資を必要としない低コストの生産システムの構築が可能となる。植物体は、主に大気中の二酸化炭素、および太陽エネルギーで成育するため物質生産の製造コストは動物個体よりも低く、地球環境に対する負荷も少ないというメリットがある。本提案の意義としては、製薬企業の製造プロセスの革新のみならず、トランスレーショナルリサーチの振興、オーファンドラッグの少量他品種生産などが挙げられる。また、本提案の高度遺伝子組換え技術によって、ヒト免疫系などの遺伝子群を導入したヒューマノイドアニマルの作出も可能となり、従来の実験動物に代わる疾患治療モデルの創出が期待される。

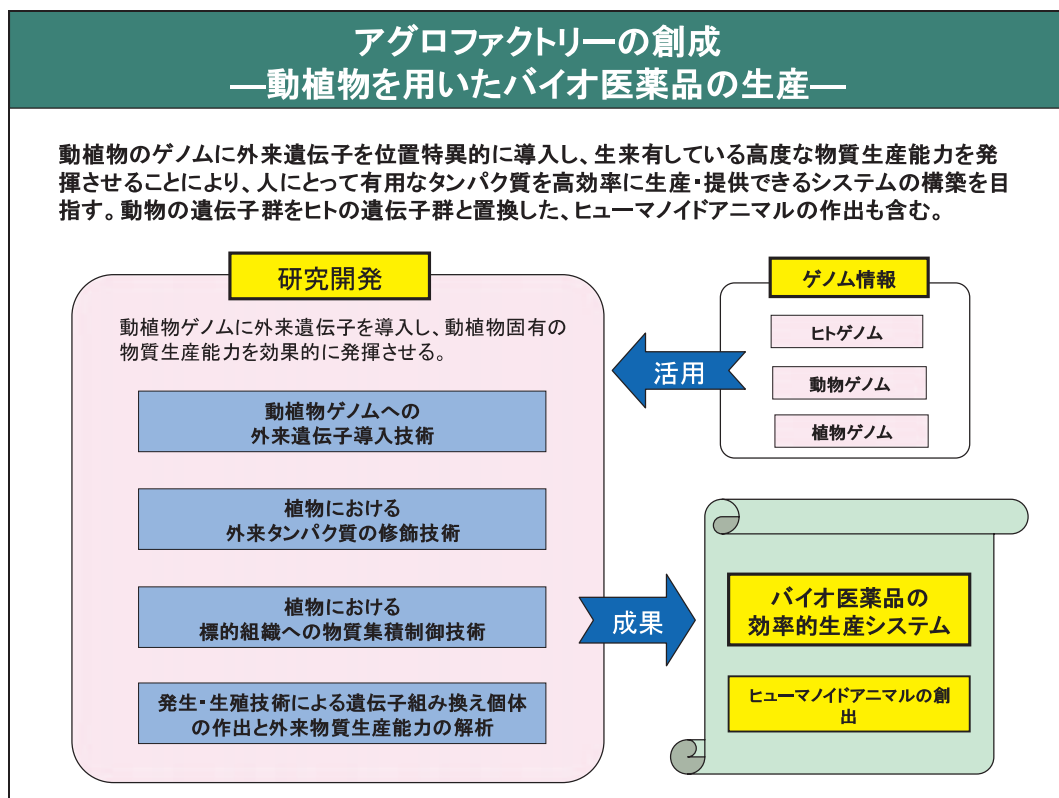
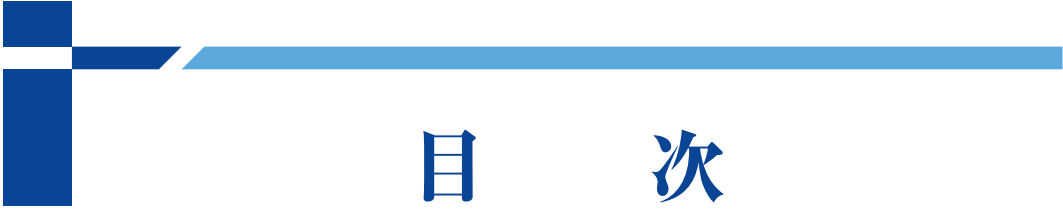


図 1. アグロファクトリーの創成



目 次

エグゼクティブサマリー

第1章 提案の内容…………… 1

第2章 研究投資する意義…………… 3

第3章 具体的な研究開発課題…………… 5

第4章 研究開発の推進方法…………… 8

第5章 科学技術上の効果…………… 10

第6章 社会・経済的效果…………… 11

第7章 時間軸に対する考察…………… 13

第8章 検討の経緯…………… 15

第9章 国内外の状況…………… 16

戦略プログラム

アグロファクトリーの創成
—動植物を用いたバイオ医薬品の生産—

第1章 提案の内容

「アグロファクトリーの創成」とは、

動植物のゲノムに外来遺伝子を位置特異的に導入し、生来有している高度な物質生産能力を発揮させることにより、人にとって有用なタンパク質を高効率に生産・提供できるシステムの構築を目指すものである。ここには、動物の遺伝子群をヒトの遺伝子群と置換した、ヒューマノイドアニマル（ヒト化動物）の作出も含む。

現在、バイオ医薬品の製造は、ヒトに近い糖鎖修飾が可能な動物細胞のタンク培養によって行われているが、この製造方法では培養細胞の生産性の限界や、培養タンクなどの高額な設備を要する点が大きな課題となっている。

一方、動物細胞ではなく、動物個体にヒト遺伝子を導入し、医薬品などを効率的に生産するアイデアが1980年代に生まれた。それが近年の遺伝子導入技術、および体細胞クローン技術、ならびに始原生殖細胞に関する研究の進展で現実的になってきた。実際に、ヤギの泌乳システムを用いたヒト血液成分の生産が2006年に欧州で認可された（9章表2参照）。動物個体により自在にヒト型タンパク質を生産することができれば、培養細胞を超える生産性を実現でき、高額な投資を必要なしに生産設備が構築可能であるため、バイオ医薬品市場の発展に大きく寄与する。また、遺伝子組換え技術の進展によって、ヒト免疫系などの遺伝子群を導入したヒューマノイドアニマルの作出が可能となり、従来の実験動物に代わる疾患治療モデルとして利用できると期待される。

他方、植物を利用したヒト型タンパク質生産システムに関する研究開発も進展しつつある。植物体は、主に大気中の二酸化炭素、水、および太陽エネルギーで成育し、物質生産するため、製造コストが動物個体よりも低く、地球環境に対する負荷も少ない、というメリットがある。そのため、次世代物質生産システムとして期待される。

また、動物、植物ともに、主要種のゲノム解読の進展によって遺伝子の自在活用に基づく関連技術が飛躍的に進展するなど、実現できる環境が整いつつある。上記をふまえ、本プロポーザルは以下の研究開発を提案する。

動植物ゲノムへの外来遺伝子の導入技術

外来遺伝子を導入した体細胞は、培養系で組換え細胞を選抜できるものの、分子量が巨大なタンパク質の場合、当該遺伝子をゲノムに安定に導入するための技術と、動物ゲノムの特定領域に導入するための技術の開発が必要である。それには、導入ベクターとともに、外来遺伝子を挿入したベクターを細胞に障害を与えずにゲノムに導入する方法の開発が必要である。

植物における外来タンパク質の修飾技術

植物体に目的とするタンパク質を発現させても、そのタンパク質がヒトへの作用を有する活性型として機能しなければ医薬品としての価値を持たない。この活性型の鍵を握るのが細胞内での翻訳後修飾である。翻訳後修飾にはリン酸化、水酸化、アセチル化、糖鎖付加などがあるが、医療用タンパク質の多くは糖タンパク質で、これが生理活性を担っている場合が多い。本提案では、植物においてよりヒト型に近いタンパク質を生産するため、この糖鎖修飾の制御技術の確立を目指す。

植物における標的組織（器官）の物質集積制御技術

導入したタンパク質の収量を向上させるためには、植物の貯蔵タンパク質蓄積機構に基づく種子等への高度集積技術を構築する必要がある。このためには、液胞および関連単膜

系オルガネラの機能分化制御技術、タンパク質の細胞内外への輸送制御技術、貯蔵タンパク質の欠失技術などを確立しなければならない。標的組織等へのタンパク質の集積制御が可能となれば、収量向上に直結するだけでなく、精製コストの大幅な削減にも繋がる。

発生ならびに生殖技術による遺伝子組換え個体の作出と外来物質生産能力の解析

動物については、外来遺伝子を安定的に組み込んだ細胞を選抜し、直接、除核卵に注入することで、体細胞核の初期化（リプログラミング）が起こり、体細胞導入卵の数%が仮親の子宮で個体として発生する。本研究領域ではリプログラミング効率向上の技術開発を行うとともに、動物種によっては研究に用いる卵の体外培養技術についても検討する。また、動物種によっては、始原生殖細胞を体外に単離し、外来遺伝子を導入した後、宿主個体に戻し、生殖細胞として分化させ、受精をへて個体として発生させる。

作出された個体の生理学的解析と外来タンパク質の生産性に関する解析を行い、物質生産システムとして繁殖させるべき個体を評価、選抜する。

第2章 研究投資する意義

我が国の研究開発ポテンシャルの活用

体細胞クローン技術については、我が国は国際的にも極めて高い水準にあるといえる。1998年に我が国の国公立畜産関連試験研究機関によって、世界初のウシの体細胞クローンが作出された。同年、日本人研究者によって、体細胞を直接、核除去卵子に注入するクローン個体作製方法が開発された。我が国にはヤギ、ブタ、ウシなどの体細胞クローンのリソースを有しており、体細胞核のリプログラミングに関わるエピジェネティクスについても多くの知見を生み出している。また、ニワトリや魚類に関しては始原生殖細胞に関する発生工学的研究で顕著な成果を生み出している。

一方、植物ゲノムを利用した研究開発については、我が国は高い実績を有しており、ゲノム解読（イネでは約60%、シロイヌナズナでは25%を解読）やゲノムリソース（イネの完全長cDNA、DNAマーカーなど）の整備において、世界に冠たる成果を挙げた。またこれらの強固な基盤を活用し、植物遺伝子の機能解析、植物の発生・代謝生理など植物科学の研究が活発に行われ、その成果は多くの著名な学術誌に掲載されている。

アグロファクトリーの創成では、このような我が国の動植物研究の高いポテンシャルを活用し、動植物個体を活用した新しい医薬品生産システムの構築を目指す。

抗体医薬などの低コスト・高効率生産システム構築によるバイオ医薬品産業への寄与

様々なヒト型タンパク質の生産を、既存の動物細胞培養系以上の効率で生産することが可能になる。動物細胞による生産の場合のGMP対応設備に対する投資額、オペレーションコスト、設備設置に必要な期間、スケールアップの難易といった点で、動植物による生産の方が優れている。すなわち、数多くあるバイオ医薬のシーズを産業化するハードルを低いものにする。モノクローナル抗体やサイトカインをはじめとする医療用のタンパク質製剤市場は、2010年には500億ドルを超えて医薬品市場の中核を形成すると予測されていることから、これらの生産システムとして期待は大きい。

トランスレーショナルリサーチの促進

上述のように、設備投資額やオペレーションコストに優れた動植物による医薬品の生産は、臨床試験における試験薬の製造方法としても有用である。試験薬の製造コストが大幅に削減されるため、多くのバイオ医薬シーズの臨床応用が可能となる。

オーファンドラッグの少量多品種生産

対象となる患者数が少ないオーファンドラッグのバイオ医薬の場合、設備投資の観点から、製薬企業が細胞培養システムにより生産を行うのは困難があるが、動植物による生産が自在にできるようになれば、このような少量多品種生産を行うことが容易となる。したがって、癌などの患者数の多い疾患のみならず、患者数の少ない疾患に対しても手厚い医療サービスを提供できるようになる。

ヒューマノイドアニマルの医学研究と医療応用

遺伝子組換え技術の発展として、ヒトと同じ生理系を有する動物の作出が可能となる。例えば、動物が生来有している免疫系遺伝子を遺伝子組換え技術で不活性化した後、Human Leukocyte Antigen 遺伝子群を導入することでヒト免疫系を有する動物を創出できる。この動物はヒト免疫疾患を解析するモデルとして、従来の実験動物よりも信頼性の高いデータを提供することが期待される。また、大型家畜であるブタの免疫系をヒト

化することで、移植拒絶を起こさない臓器ソースとしての活用が考えられる。

環境低負荷型社会への寄与

植物は主に大気中の二酸化炭素、水、および太陽エネルギーで生産し、物質を生産する。このため従来型の工場のように、石油や電力等のエネルギーをほとんど必要としない利点がある。また、播種後は収穫まで管理コストがほとんど必要ないことも植物ファクトリーの特徴である。このように、アグロファクトリーは、21世紀に必要とされる、環境低負荷型の物質生産システムといえる。

農村を中心とした地域社会経済の振興

現在、作物の主な供給地域では、食料としての一次産品が主たる生産物で、海外輸入量の増大と所得の減少により過疎化が大きな問題となっている。これらの地域で医薬品原料の生産が可能となれば地方のあり方は一変する。すなわち、これまでの一次産業に加え医薬品製造という二次産業が勃興し新たな雇用が創出される。また、医薬品は付加価値が高いため、これまでの農作物とは比較にならない利益をその地域へもたらすことになる。

第3章 具体的な研究開発課題

【動物】

本「アグロファクトリーの創成」の遺伝子組換え動物を作出するプロセスは大きく分けて、体細胞への外来遺伝子の導入、発生ならびに生殖技術による遺伝子組換え個体の作出、および作出個体の外来物質生産能力の解析の3段階があり、それぞれの研究開発の連携が重要となる。

細胞への外来遺伝子の導入

外来遺伝子を導入した体細胞は、培養系で遺伝子導入細胞を選抜できるものの、分子量が巨大なタンパク質の場合、当該遺伝子を動物細胞ゲノムに安定に導入するため、またゲノム上の特定領域に導入するための技術開発が必要である。ここにおいては、ベクターとともに、外来遺伝子を挿入したベクターを細胞に障害を与えずにゲノムに導入する技術も重要である。

(研究開発課題例)

- 組織特異的発現ユニットを有する人工染色体ベクターの構築
- 動物ゲノム特定部位への遺伝子導入を可能とする BAC クローンベクターの構築
- 遺伝子群の多段階ノックアウトを可能とするベクターコンストラクトの設計
- 細胞非障害性遺伝子導入法の開発と利用

発生ならびに生殖技術による遺伝子組換え個体の作出

クローン動物の作出には、様々な方法があるが、外来遺伝子が安定的に導入された細胞を培養して選別することが可能であり、無駄に仮親を用意する必要がないといった利点があるため、通常、体細胞クローン法が主流となっている。外来遺伝子を安定的に組み込んだ細胞を選抜し、直接、除核卵に注入することで、体細胞核の初期化（リプログラミング）が起り、体細胞導入卵の数%が仮親の子宮で個体として発生する。リプログラミングにおいては体細胞ゲノムが卵の中の因子によりエピジェネティックな変化を生じ、受精卵と等価な状態となるものと考えられる。本研究領域ではリプログラミング効率向上の技術開発を行うとともに、一部の動物では、組換え動物作出のツール開発として、卵の分化、成熟過程の分子メカニズムの解明、ならびに卵の体外培養・維持技術についても検討する。

動物種によっては、体細胞クローン法以外の発生、生殖方法として、始原生殖細胞に着目した組換え個体の作出方法を研究する。すなわち、卵と精子の起源細胞であり、成熟・受精の過程を経て個体へと改変される始原生殖細胞を、体外に単離し、外来遺伝子を導入した後、宿主個体に戻し、生殖細胞として分化させる。受精をへて個体として発生させる。このアプローチでは、始原生殖細胞の単離と、外来遺伝子を導入する契機を設けるための体外培養技術の研究が重要となる。

(研究開発課題例)

- 体細胞核の初期化機構に関与する分子の解明とその応用
- DNA メチル化プロファイルによるリプログラミングの経時的解析
- 卵子の死滅、生存促進のメカニズムの解明
- 始原生殖細胞へのヒト遺伝子導入と培養技術の開発

作出個体の外来物質生産能力の解析

作出した動植物については、個体そのものの生理学的分析を行うとともに外来タンパク質の生産性に関する解析を経時的に行い、アグロファクトリーとして繁殖、成育させるべ

き個体の評価、選抜を行う。ヒト遺伝子を導入したことによる動物個体の成育への影響の有無、また、正常な生殖能力の保有について詳細に検討する。

（研究開発課題例）

- 遺伝子組換えウシの成育にかかわる生理学的研究
- ヤギ乳腺における導入ヒト遺伝子の発現パターンとタンパク質生産量の経日的変化
- 遺伝子組換えブタの妊娠能力に関する解析

【植物】

遺伝子組換え植物の作出には、①目的遺伝子の単離・操作・設計、②遺伝子の導入、③植物体の作出、の3段階があるが、③については培養技術の高度化により植物体を再生させる技術がほぼ確立されている。従って、アグロファクトリーの創成には①、②に関する以下の3つのボトルネックとなっている技術を並行して確立していく必要がある。

相同組換えによる高効率転換システムの開発

植物における遺伝子組換え技術は微生物や動物の技術と比べ未熟であり、この技術の高度化なしに有用で安全な植物を作出することはできない。このためには、まず相同組換えによる高効率転換システムの開発に着手すべきである。高効率にゲノム上の特定部分をターゲットにして遺伝子を破壊し、任意の遺伝子を導入する技術はアグロファクトリーの創成には極めて重要である。これらの技術が確立されれば、目的とするタンパク質を高効率で安定的に生産することが可能となる。また、異種遺伝子導入による有害物質の生産や、有害遺伝子の伝達などを事前に把握することが可能となり、安全性の担保にも道が開けることとなる。

（研究開発課題例）

- 減数分裂時における相同組換え機構の解明
- 高頻度相同組換えシステムの開発
- 遺伝子ターゲッティング技術の開発

植物における外来タンパク質の修飾技術

植物体へ目的とするタンパク質を大量発現することが可能となっても、そのタンパク質がヒトへの作用を有する活性型として機能しなければ意味をなさない。

この活性型の鍵を握るのが細胞内での翻訳後修飾である。翻訳後修飾にはリン酸化、水酸化、アセチル化、糖鎖付加などがあるが、医療用タンパク質の多くは糖タンパク質で、これが生理活性を担っている場合が多い。

従って、植物のアグロファクトリーでは、植物個体内で動物型の糖鎖修飾を行わせたり、内在の植物型糖鎖修飾を抑制するなど、任意の糖鎖制御技術が極めて重要となる。

（研究開発課題例）

- ヒト型糖タンパク質の高発現ベクターの構築
- 細胞内タンパク質の修飾機構の解明
- ヒト型糖鎖負荷植物ライブラリの構築

植物における標的組織（器官）の物質集積制御技術

種子や塊茎、塊根などの貯蔵器官はタンパク質をはじめ脂質やデンプンの含有量が高い。例えばダイズの場合、種子重量の約40%がわずかに数種類の貯蔵タンパク質で占められて

いる。しかもこれらのタンパク質は細胞内の特殊な場所に隔離された形で存在している。見方を変えれば、これは他に類を見ないタンパク質高蓄積系であると言える。

植物個体に導入した医薬品等のタンパク質の収量を向上させるためには、このような蓄積系を利用しない手はない。このためにはオルガネラ間のタンパク質輸送制御技術を確立することにより、細胞内でのタンパク質の分解を極力抑制する必要がある。また、併せて植貯蔵タンパク質蓄積機構に基づく種子等への高度集積技術を構築する必要がある。

これらの技術の確立により標的組織（器官）へのタンパク質の集積制御が可能となれば、収量向上に直結することが期待されればかりか、収穫後の精製コストの大幅な削減にも繋がる。

（研究開発課題例）

- 液胞および関連単膜系オルガネラの機能分化制御
- 細胞内タンパク質輸送機構の解明
- 種子貯蔵物質の分配決定機構の解明

第4章 研究開発の推進方法

本提案の推進にあたり、国の主導により、主要な動植物種のゲノムに関する情報・リソースの利用性を高めることが前提となる。動植物ゲノム解析の成果を遅延なく我が国の研究コミュニティが享受できる情報開示・クローン配布体制の充実が必要である。

研究開発は大きく分けて、以下のように区分される。

1. 動植物ゲノムへの外来遺伝子の導入技術
2. 植物における外来タンパク質の修飾技術
3. 植物における標的オルガネラへの物質集積制御技術
4. 発生ならびに生殖技術による遺伝子組換え個体の作出
5. 外来物質生産能力の解析

1については、ベクター開発が中心となるため、この技術の汎用性を考えると、大学、独法研究所に所属する個別研究者のみならず、企業研究部門が参画できる体制の構築が望ましい。

2および3については、基礎研究フェーズに位置づけられるため、大学、独法研究所に所属する個別研究者の積極的な参画をファンディングにより促す必要がある。この分野の研究は、個々の研究が細分化して、事象解明に止まる恐れがあるため、糖鎖付加技術や特定オルガネラ物質集積制御などの具体的な到達点を明示したトップダウン型のファンディングで、振興すべきである。

4は、動物個体作出には仮親が必要であり、個々の種に応じた生殖技術が必要であることから、農林水産省所管の独法研究所ならびに試験所のリソースが不可欠である。そのため、これらの研究所と大学や企業が連携して、リプログラミング技術の向上、卵の体外培養・維持技術を確認していくこととなる。ただし、リプログラミングについては、エピジェネティクスの観点を重視して、大学研究者が個別研究として推進していくことも考えられる。

5については、作出した個体の生理学的解析と外来タンパク質の生産性に関する解析を経時的に行い、物質生産システムとして繁殖させるべき個体の評価、選抜を行う。この過程を我が国で初めて推進する場合は、農林水産省所管の独法研究所ならびに試験所のリソースと、数年に渡る動物の観察、生理学的解析を行わなければならないことから、農林水産省の関与が必要である。安全性などの観点や、医薬品製造基準の観点から、厚生労働省によるガイドライン策定も必要となる。

上記1～5を通じて、研究成果については、論文だけではなく、産業化へ向けた知財の確保に十分留意する。

(推進上の留意点について)

・人畜共通感染症の回避

動物とヒトに共通に感染するウイルスなどの感染源が存在する。BSE やトリインフルエンザはその代表であり、動物によるヒトタンパク質の生産においては、このリスクを完全に回避しなければならない。この点を考慮した組換え個体の作出・維持、また、目的タンパク質以外の物質を除去する膜分離設備などが必要である。

・カルタヘナ法への対応

本提案の実施にあたり、生物多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響（人の健康も考

慮)を及ぼす可能性のある、遺伝子組換え動植物の安全な移送、取扱い及び利用の分野において十分な水準の保護を確保するカルタヘナ法を遵守する。

・遺伝子組換え体の社会受容の形成

本提案を産業化に向けて推進していく過程において、遺伝子組換え体の社会受容の形成が必要となる。現在、我が国では遺伝子組換え体の安全性についての不信感があり、関連技術や製品に対する忌避が見受けられる。遺伝子組換え体の安全性について科学的な検討を十分に行い、国民に情報開示をしていく、また、本研究開発に関する公開シンポジウムなどを開催することで、対話をベースにして国民理解を得ていくことが求められる。

本研究を推進することで科学技術上、以下のような進歩が見込まれる。

我が国の動植物研究の応用と発展

体細胞クローン技術については、我が国は国際的にも極めて高い水準にあるといえる。1997年、英国ロスリン研究所によって、世界初のほ乳類体細胞クローン動物としてドーリーがヒツジ乳腺細胞から作出された。その翌年、1998年に我が国の国公立畜産関連試験研究機関によってウシの体細胞クローンが作出された。同年、日本人研究者によって、体細胞を直接、核除去卵子に注入することにより、細胞融合を行わずクローン個体を作製できることを報告した（ホノルル法）。現在、体細胞クローン作成法のスタンダードとなっている。その後も、単為発生によるマウスの作出など先導的な成果を生み出している。クローン家畜のリソースはヤギ、ブタ、ウシ、トリを中心に独立行政法人 農業生物資源研究所や大学にある。体細胞核のリプログラミングに関わるエピジェネティクスについても我が国から多くの知見を生み出している。

本提案は、我が国の動植物の生理学、生殖学、繁殖学に実用例を提供すると共にこれらの分野における、確固たる世界的地位を約束するものである。

トランスレーショナルリサーチの促進

本提案によって、様々なヒト型タンパク質の生産を、既存の動物細胞培養系以上の効率で生産することが可能になる。このような生産様式は、臨床試験プロセスにおける試験薬の提供方法としても適している。承認の見通しがたっていない試験薬に対する大きな設備投資を必要とせず、また製造コストを抑えることで、臨床試験のハードルを下げ、トランスレーショナルリサーチの振興に寄与する。

ヒューマノイドアニマルを用いた疾患発症機構の解明と応用

本研究の推進によって遺伝子組換え技術の高度化が実現すれば、ヒトと同じ生理系を有する動物の作出が可能となる。例えば、動物が生来有している免疫系遺伝子を遺伝子組換え技術で不活性化しておいてから、Human Leukocyte Antigen 遺伝子群を導入することでヒト免疫系を有する動物を創出できる。これを用いることによって、疾患責任遺伝子が生体内において疾患を引き起こす機構を、従来の動物実験より事実に近い形で解明することが可能であるとともに、前臨床試験において、従来の実験動物よりも、信頼性の高いデータを提供することが期待される。

バイオ医薬品産業への寄与

バイオ医薬品市場は、日本だけでも 3,900 億円に、世界では 3 兆円規模に拡大しており、現在も急速な拡大を続けている*。特に抗体やサイトカインをはじめとする医療用タンパク質は現在も各国の医薬品メーカーが開発にしのぎを削り、将来の医薬品市場の中核を形成すると予測されている。

これらバイオ医薬品の特徴は、その特異性に裏打ちされた高い奏効率にある。例えば癌細胞に特異的な抗体であるハーセプチンはこれまで予後が極めて不良であった肺癌治療に多大な貢献をもたらした。また抗リウマチ薬であるレミケードは悪性リウマチ等これまで治癒不能とされていた疾患に高い効果を示してきた。

このようにバイオ医薬品の期待が高まる一方、これらの製剤の最大の問題としては、①その高い製造コストによる患者負担や医療費の増大、②少量生産による不安定供給の2点が挙げられている。すなわち、ほとんどのバイオ医薬品は、動物細胞培養により生産されるため、培養タンクの建設費用や、その維持・管理等に多大なコストが必要で、結果として製剤価格の高騰を招いている。また、初期投資に多大な費用が必要なことも要因の一つである。

これらの問題を解決する製造方法として期待されているのがアグロファクトリーである。動植物個体による医薬品生産は従来の動物細胞を用いたタンク培養生産と比し初期投資額が極めて小さい。また、特に植物での生産は維持・管理コストがほとんど必要ないため低コストで大量生産が可能となる。

以上より、アグロファクトリーは、バイオ医薬品の低コスト・大量生産を可能とし、医薬品産業に多大な貢献が期待される。

*http://www.chugai-pharm.co.jp/pdf/annual_report/2003/AR03j_05.pdf

オーファンドラッグ（稀少疾病医薬品）等の少量多品種生産

初期投資や維持管理コストのメリットを最大限に活かした医薬品の多品種少量生産もアグロファクトリーの大きな特徴である。特に、オーファン医薬品などは、対象とする患者が少ないため製薬企業の投資対象とならない場合が多く、世界中で多くの患者が重篤な疾患に苦しんでいる。アグロファクトリーの実現により、低コストで多品種の医薬品生産が可能になれば、企業等が疾病治療薬の開発に着手し多くの疾患の克服に繋がる可能性がある。

環境低負荷型社会への寄与

植物は主に大気中の二酸化炭素、水、および太陽エネルギーを利用して成育し、物質生産を行う。このためもし、解放系での植物ファクトリーが実現となれば、石油や電力等のエネルギーを必要としない医薬品生産工場となる*。

* 現在は閉鎖型の工場において研究開発が行われている。

農村を中心とした地域社会の振興

現在、農作物等の一次産品は主に地下が安価な農村において生産されている。これらの地域は、近年の農作物の輸入額の増大により一戸当たりの所得の現象が続ぎ、過酷な労働条件と相まって農業従事者の減少に歯止めがかからない。また過疎化により高齢化が進み社会・経済凋落の危機が叫ばれている。

この農村振興の起爆剤として期待されるのがアグロファクトリーである。アグロファク

トリーは動植物を食料生産ではなく、医薬品原料の生産工場として利用するため既存の農作物との競合が少ない。このため農村に新たな産業が生まれ雇用の創出に繋がる可能性がある。

また医薬品は農作物とは対照的に付加価値が極めて高い製品であるため、農作物等の一次産品のように海外の低コスト生産地域との競合を意識することなく、国内での安定供給が可能となる。

図2に科学技術イノベーションの進展プロセスにおける本戦略プログラムの研究開発フェーズを示す。「アグロファクトリーの創成」については、既に「概念の証明」のフェーズに到達している。そのため、「プロタイプ」フェーズに向けた以下の4つのボトルネックとなっている技術を確認する必要がある。

このためには、我が国におけるゲノム情報の利用性、研究開発施設、人材を勘案して、アグロファクトリーの対象とすべき動植物種の優先順位に基づいて研究開発を進めていくことが重要であるが、研究開始から概ね10年以内で、プロトタイプの構築が確立され则认为する。

■ 動植物ゲノムへの外来遺伝子の導入技術

(動物) BAC クローンベクターをベースにしたベクター開発とともに、相同組換えが可能なコンストラクトを作成するが、完全な動物ゲノム情報が得られつつあるため、5年程度で技術の確立は可能と考える。

(植物) 相同組換え技術は多くの植物において最もハードルの高い技術と考えられるが、コケについてはすでに技術が確立されている。またイネ等については国内でも盛んに研究が行われているため、植物によっては10年以内にこの技術が確立され则认为する。

■ 植物における外来タンパク質の修飾技術

タンパク質の修飾は、細胞内輸送を人為的に制御する技術と、特定の糖鎖を付与するライブラリの構築の2つの戦略が考えられるが、前者についてはオルガネラ間のコミュニケーションの理解など多くの障害がある。よって10年程度の研究期間を必要とすると考える。一方、後者については、糖転移酵素の探索と部位特異的発現技術が必要となるが、現在の研究開発の進展状況から勘案すると5年以内でライブラリの構築が可能な植物が数種類作出できると考える。

■ 植物における標的組織（器官）の物質集積制御技術

細胞内または植物個体内でのタンパク質輸送に関しては、これまでも様々な研究が行われており、特に細胞内タンパク質のオルガネラ間の輸送に関してはその解明が急速に進みつつある。また、近年、植物内での化合物等の移行を可視化する技術が進展し、個体内での動態解析に飛躍的な進歩をもたらしている。従って、この集積技術については5年以内で制御可能な植物が作出できると考える。

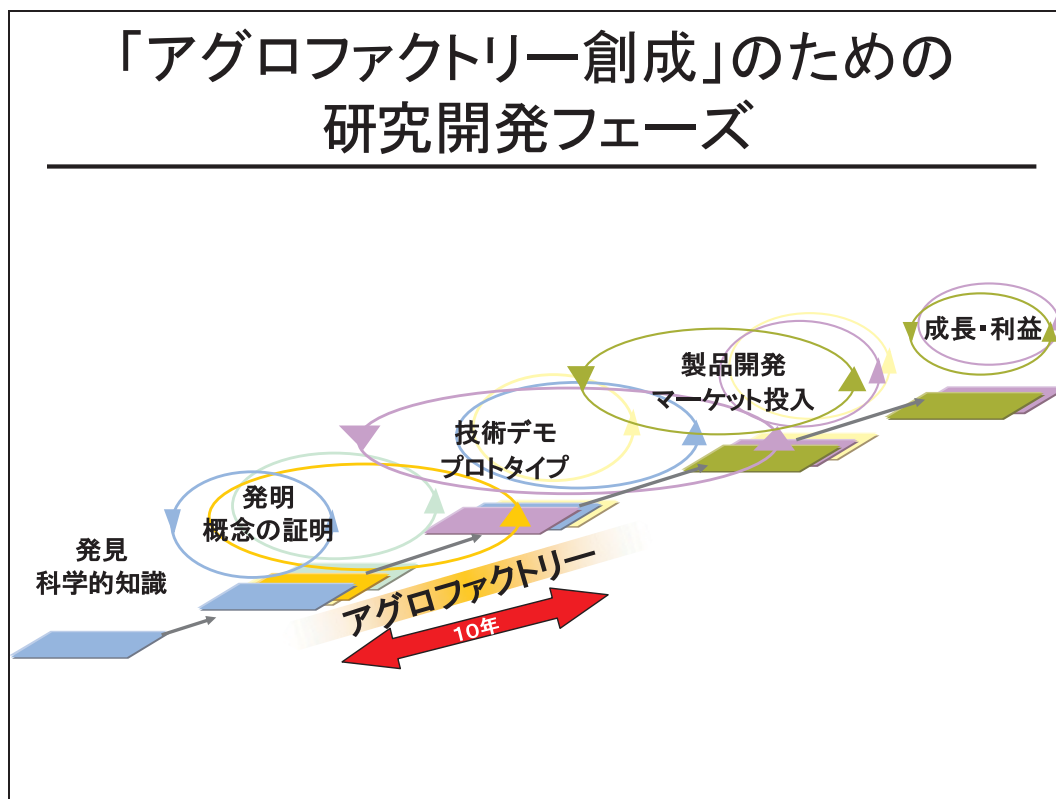
■ 発生ならびに生殖技術による遺伝子組換え個体の作出と外来物質生産能力の解析

体細胞クローン法の出生率を向上させるリプログラミング効率化技術を開発するには、エピジェネティクスの観点の知見が必要であるため、技術の完成には10年程度の研究開発が必要である。また、組換え動物作出のツール開発として、卵の分化、成熟過程の分子メカニズムの解明、ならびに卵の体外培養・維持技術についても検討するが、これについても、動物種によってその難易は大きく異なるが、一部の家畜では5年程度の研究開発で達成されると見込まれる。動物種によっては、体細胞クローン法以外の発生、生殖方法として、始原生殖細胞に着目した組換え個体の作出方法を採用するが、ニワトリや魚の一部ではほぼ始原生殖細胞の制御方法が見いださされており、5年程度で実用的なものとなると考えられる。

作出した動植物については、個体そのものの生理学的分析を行うとともに外来タンパク

質の生産性に関する解析を経時的に行い、アグロファクトリーとして繁殖、成育させるべき個体の評価、選抜を行う。動物の場合、成育するまでに要する時間を考えると、ヒト遺伝子を導入したことによる動物個体の成育への影響の有無、また、正常な生殖能力の保有についての解析には10年程度の研究開発期間が必要となる。

図2. 研究開発フェーズに関する説明図



CRDS では、科学技術イノベーションの進展プロセスを以下の5段階から構成されると定義づけている*。

- (1) 基礎研究：科学的知識の創出（発見）と蓄積（学術）
- (2) 発明：科学的知識を実用可能なアイデア（技術・プロセス）に落とし込む作業等
- (3) 技術デモ：初期段階での技術開発、商品のプロトタイプを実現させるための一連の作業
- (4) 製品開発・市場投入：プロトタイプを市場に投入するための一連の活動等
- (5) 成長・利益：プロトタイプを完成度の高い商品として育てる作業等

* JST/CRDS「科学技術イノベーション推進のための National Innovation Ecosystem 政策提言の検討」平成17年度報告書

平成17年度 研究開発戦略センター江口グループ主催

生物生産研究の俯瞰

平成17年12月7日 「微生物」分野分科会 開催

平成17年12月12日 「動物・昆虫」分野分科会 開催

平成17年12月26日 「植物・樹木」分野分科会 開催

平成18年2月24-25日 「生物生産」分野に関する科学技術未来戦略ワークショップ 開催

「生物生産」分野に関する科学技術未来戦略ワークショップ報告書作成（公開）

（概要）「生物及び生物機能を活用した食料や有用物質などの効率的かつ安定的な生産」に資する研究を「生物生産研究」と定義し、当該分野での新たなイノベーションの創出を目的に、今後我が国が推進すべき研究課題・研究領域の探索を行った。その結果、我が国が重点的に推進すべき研究領域として以下のテーマを抽出した。

- ① オミクス情報を高度に活用した合理的生物生産プロセスの探索
- ② 微生物による活性型有用タンパク質の生産基盤技術の探索
- ③ トランスジェニック生物を利用したオーファン医薬品原料生産技術の開発
- ④ 生物間相互作用の解明に基づく次世代生物生産基盤技術の創出
- ⑤ 体細胞の発生・分化過程におけるエピジェネティック制御による革新的動植物生産制御技術基盤の探索
- ⑥ 養殖工場専用魚の作出とその飼料用植物の開発
- ⑦ 動植物の超多収・高機能化を実現するゲノム育種・繁殖法の確立
- ⑧ 新規機能成分の探索とその生体分子間相互作用解明のための基盤研究
- ⑨ 非水系微生物反応場の理解に基づく次世代物質生産基盤研究
- ⑩ 草本系・樹木系分子素材の新エネルギー活用基盤技術

CRDS では、これらのうち③を中心としたテーマの緊急性が高くかつイノベーションの創出が最も期待されると判断し、動物と植物についてそれぞれワークショップを開催し、具体的な研究戦略を検討した。

平成18年度 研究開発戦略センター環境・エネルギー横断グループ主催

平成18年9月4日 ワークショップ「Gene into Value Initiative」ー動植物の育種・物質生産の研究開発戦略ー植物分科会 開催

平成18年9月25日 ワークショップ「Gene into Value Initiative」ー動植物の育種・物質生産の研究開発戦略ー動物分科会 開催

ゲノム情報（Gene）を活用し、高付加価値（Value）を有する動植物を効率的かつ安定的に作出する研究開発について討議を行った。具体的なアウトプットイメージを食料・飼料の増産と高機能化、ならびに有用物質生産として、候補となる生物種、およびボトルネックとなる技術を抽出した。候補種としては、植物分科会の結果からマメ科、イネ科、タバコ、レタス、培養細胞、動物分科会の結果からヤギ、ウシ、ニワトリ、魚、カイコとなった。

第9章 国内外の状況

【動物】

動物アグロファクトリーの研究開発推進において、使用する動物種のゲノム情報が利用できるのであれば、外来遺伝子導入する部位のターゲッティング、組換え動物の物質生産能力の解析において有益である。表1に主要家畜に関する国際的ゲノム解析コンソーシアムの状況を示した。家畜種によって参加国の顔ぶれに違いがみられるが、我が国はブタおよびニワトリのコンソーシアムに参加している。

一方、動物個体を用いたバイオ医薬生産技術に関する主な開発状況を表2にまとめた。米国のGTC Biotherapeuticsは、ヤギの泌乳系を用いたHuman Antithrombinの生産系を立ち上げ、ATrynは2006年にEU承認となっている。これについては、米国でもPhase 3の段階にある。物質生産系としてヤギ以外にウサギを用いた物質生産がオランダ、フランスで開発中である。

我が国をみると、体細胞クローン技術は国際的にも極めて高い水準にあるといえる。1998年に我が国の国公立畜産関連試験研究機関によって、世界初のウシの体細胞クローンが作出された。同年、日本人研究者によって、体細胞を直接、核除去卵子に注入するクローン個体作製方法が開発された。我が国にはヤギ、ブタ、ウシなどの体細胞クローンのリソースを有しており、体細胞核のリプログラミングに関わるエピジェネティクスについても多くの知見を生み出している。また、ニワトリや魚類に関しては始原生殖細胞に関する発生工学的研究で顕著な成果を生み出している。すなわち、我が国が現在保有している技術およびリソースは、アグロファクトリーの創成へ向けた研究開発を実施できる状況にあるといえる。

表1 主要家畜に関する国際的ゲノム解析コンソーシアムの状況

動物種	解析開始年	参加国	統括拠点	備考
ウシ	2003	米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド	米国 ベイラー医大	2004年にドラフトシーケンス
ブタ	2003	英国、米国、フランス、日本、中国、デンマーク	英国 サンガー研究所	2006年に米国の追加ファンディング
ヒツジ	2005	英国、米国、ニュージーランド、オーストラリア	英国 ロスリン研究所	-
ニワトリ	-	米国、中国、デンマーク、フランス、ドイツ、日本、ポーランド、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス	米国 ワシントン医大	2004年解析終了

表2 動物個体を用いたバイオ医薬生産の開発状況（2006年 現在）

企業名（国）	バイオ医薬（生産動物）	用途	開発状況
GTC Biotherapeutics （米国）	Human Antithrombin, ATryn（ヤギ）	遺伝性アンチス ロンビン欠損症	承認（EU） Phase 3（米国）
Pharming （オランダ）	・ Human C1 Inhibitor（ウサギ） ・ Human Lactoferrin（ウサギ） ・ Human Fibrinogen（ウサギ）	・ 遺伝性乾皮症 ・ 感染症 ・ 組織シール	・ Phase 3 ・ 前臨床試験中 ・ 前臨床試験中
BioProtein Technologies （フランス）	Rotavirus virus like particle （ウサギ）	ロタウイルスワ クチン	前臨床試験中
PharmAthene （米国）	Human Butyrylcholin Esterase, Protexia（ヤギ）	神経性化学兵器	前臨床試験中

【植物】

植物のアグロファクトリーにおいては、対象植物の選定が研究開発戦略上極めて重要である。従って、現在の可能な生産システムを俯瞰した上で、対象植物の技術成熟度、生産コスト、そして国際競争力を把握し戦略的な投資を行うことが重要である。

表3．に現在世界各国で行われている分子農業用植物を俯瞰し、その成熟度等の競争力比較を独自の調査と分析により示した。この表から分かるように、様々な植物種で物質生産研究が行われているものの、生産コストに関しては種間差がほとんど認められない。一方、技術の成熟度に関しては、イネやシロイヌナズナのようにほぼ技術が確立しているものもあるが、ほとんどの種において改良の余地が大きい。特にタンパク質を活性型で発現させる最終段階での制御技術が未熟でありこれが最大のボトルネックと考えられる。

表3．アグロファクトリーに関する研究開発対象植物の技術ボトルネックと競争力

	対象植物	イネ	オオムギ	トウモロコシ	ジャガイモ	サツマイモ	ナタネ	トマト	アルファルファ	ウキクサ	コケ	タバコ	シロイヌナズナ	ミヤコグサ	ダイズ	レタス等 葉菜類
技術の成熟度	遺伝子導入	○	△	△	○	△	△	○	△	△	○	○	○	○	△	△
	高発現系	○	△	○	○	△	△	○	△	△	△	○	○	○	△	○
	特異部位発現制御 （子実・液胞等）	○	○	○	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	△	○
	修飾制御 （糖鎖・ペプチド等）	○	△	×	△	×	×	△	×	×	×	△	○	△	△	△
	生産コスト	○	○	○	○	○	○	△	○	○	△	○	△	△	○	○
	日本の国際競争力 （特許も含む）	○	○	×	○	○	△	○	×	×	×	○	○	○	○	△

国内外の研究動向に目を向けると、我が国においては、イネ科植物を用いた研究が独法研究所や大学において盛んに行われており、ダイズやタバコなどの利用に関する研究開発が企業を中心に展開されている（表4）。

表4. 我が国の研究ポテンシャル

	研究テーマ等	代表的な組織および研究者	
イネ	高機能イネの作出	(独)生物資源研他	高岩文雄
コムギ	世界最大の遺伝子資源を保有	横浜市立大学	駒嶺穆
オオムギ	遺伝子資源・育種技術	岡山大学	佐藤和広
ダイズ	不飽和脂肪酸生産大豆の開発	サントリー	田中良和
ジャガイモ	糖貯蔵制御技術の開発	名古屋大	中村研三、吉岡博文
トマト	効率的組換え技術の開発	筑波大	江面浩
レタス	葉緑体形質転換と植物タンパク質の大量生産	RITE、奈良先端大	富沢健一、横田明穂
タバコ	タンパク質の細胞内輸送制御技術の開発	奈良先端大	小泉望
イチゴ	ラクトフェリン高含有イチゴの開発	産総研	松村健
ミヤコグサ	ゲノム情報の解析	NITE他	

国外については、タバコやトウモロコシを利用した医薬品生産が盛んに行われている(表5)。特に欧米の巨大メーカーがその子会社等を利用して医薬品生産工場のプラットフォーム作りを進めており、タバコを利用した医薬品では臨床試験の最終フェーズを向かえているものもある(表6)。

表5. 世界の分子農業研究開発のトレンド

- タバコ・トウモロコシを利用した医薬品生産が盛ん(調査した30機関中タバコを6機関、トウモロコシを4機関で実施)。
- ターゲットは抗体やサイトカインなどの生理活性物質が多い(同30機関中15機関が研究開発を推進)。
- 歯科用の抗バクテリア抗体はメディカルデバイス扱いで承認を獲得(Planet Biotechnology社)。
- ヒト型組換えLysosomal Acid Lipase (LAL) 製品がアメリカFDAから希少疾患医薬品に指定された(Large Scale Biology社)。
- 植物機能を活用した動物用ワクチン開発を各国で推進。大学が主たる研究機関。企業は経済価値が低いいため積極的。

表6. 現在開発中の植物由来医薬品（米国）

対象植物	生産物	疾患	試験段階	実施組織
タバコ	抗体	虫歯	承認	Planet Biotechnogy, Inc
タバコ	抗体	非ホジキンリンパ腫	フェーズII	Large Scale Biology
ジャガイモ	抗体	エンテロトキシン	フェーズI	Arizona State Univ.
ジャガイモ	ワクチン	ノーウォークウイルス	フェーズI	Arizona State Univ.
ジャガイモ	ワクチン	B型肝炎ウイルス	フェーズI	Arizona State Univ.
ホウレンソウ	ワクチン	狂犬病ウイルス	フェーズI	Thomas Jefferson Univ.
トウモロコシ	ワクチン	エンテロトキシン	フェーズI	Prodigine, Inc

以上を踏まえ、我が国の研究開発戦略を考えると以下の植物を対象にしたアグロファクトリーの構築に早急に着手すべきと考える。

1. マメ科（ダイズ、ミヤコグサ）植物

マメ科植物は、タンパク質の種子への集積率が極めて大きいため医薬品等の生産工場としては極めて魅力的である。マメ科植物に関する研究分野は、国内の研究者層が厚く国内企業のアクティビティも高い。国外でこの分野への投資が少ないことから我が国が推進する意義は大きい。

2. イネ科（イネ、オオムギ）植物

我が国におけるイネを中心としたイネ科植物に関する研究開発は、国際的に高い競争力を持つ。特に、イネに関してはゲノム解読の推進により多くの知識や技術の蓄積がある。また、オオムギに関しても、有用遺伝子資源については大きな優位性を有している。これらの知識・資源を高度に活用し、イネ科植物を利用した分子農業を世界に先駆けて実現する必要がある。

3. タバコ

タバコを利用した物質生産研究は、これまで経済産業省を中心に積極的な研究開発投資が行われ、すでに実験室レベルではいくつかのタンパク質の発現に成功しその実用化も期待されている。今後の研究戦略としては、タバコにおける生産技術を可能な限り普遍化し、多様な有用タンパク質を高効率に生産する工場にまで押し上げる必要がある。タバコは各国が分子農業のプラットフォームとして重点的に研究開発を行っていることから、我が国の優位性を確かなものにするためにも効果的な研究投資が必要である。

4. レタス

既に、奈良先端大を中心に葉緑体を利用した組換え技術を確認し、国内にベンチャー企業が誕生している。レタスは管理も容易で生食も可能なため、将来ワクチン用作物としての期待が大きい。今後は他の葉菜植物への展開も含めた研究戦略が求められる。

戦略プログラム

アグロファクトリーの創成 —動植物を用いたバイオ医薬品の生産—

平成 19 年 3 月

独立行政法人 科学技術振興機構

研究開発戦略センター

環境・エネルギー横断グループ

Copyright 2007 by CRDS/JST
無断での転載・複写を禁じます。
