2.2.2 植物分子生産

（1）研究開発領域の定義

植物バイオテクノロジーを駆使した比較的高コスト生産でも採算が見合うと考えられる、植物二次代謝物と、当該植物以外の生物が産生する物質を、植物バイオテクノロジーによって植物に生合成させる物質生産について取り扱う。また、こうした植物を利用した物質生産において必須な、植物バイオテクノロジー技術に加え、有用植物からの有用遺伝子の探索・同定技術についても取り扱う。

（2）キーワード

物質生産、植物バイオテクノロジー、植物の生合成、有用植物、機能性食品、植物化学、比較ゲノム進化学、二次代謝系、遺伝子組換え、植物ゲノム編集、植物によるバイオ医薬品生産（Plant Made Pharmaceuticals：PMPs）、一過性発現系、植物組織・細胞培養、脂質分泌機構、植物ホルモン

（3）研究開発領域の概要

［本分野の意義］

SDGsの意識が高まるにつれ、カーボンリサイクルや低エネルギー物質生産が可能な、植物による物質生産は、環境負荷低減型の生産系として近年、その存在感が飛躍的に高まっている。本稿では、植物バイオテクノロジーによって生産効率の大幅上昇が期待できる植物由来物質について、以下の２項目に分けて概説する。一つは、天然の植物が生合成する植物二次代謝物の生産であり、もう一つは、植物以外の生物が生産する物質を植物バイオテクノロジーによって植物に生産させる、植物によるバイオ医薬品等の製造についてである。

【植物二次代謝物と植物有用遺伝子】

医薬品やサプリメント原料、機能性食品原料、化粧品原料として利用されることが多い植物抽出物の市場は、消費者のナチュラル志向の高まりもあり、急速な拡大を見せており、米大手市場調査会社BCCの分析によれば、2018年から2025年には年率6%の成長が見込まれている。こうした植物抽出物の有効成分は植物二次代謝物である。植物二次代謝物とは、植物が生合成する化合物のうち、植物本体のエネルギー代謝には直接関与しない化合物群を指す。植物二次代謝物には、植物体内での情報伝達を担う植物ホルモンや、植物と他生物、すなわち害虫や寄生植物とのコミュニケーションを担う分子などが含まれ、これらは農薬や医薬品、機能性食品成分などとして利用される。こうした植物二次代謝物の多くは、植物体内に含まれる量が極めて微量であるため、その生産効率を上げるための努力が長年なされてきたが、多種多様な有用植物の多種多様な生合成経路を詳細に捉えるには多大な労力が必要であり、その進捗は決して速くはなかった。しかし、近年、DNAシーケンス技術やメタボローム解析技術の飛躍的な向上に加え、比較ゲノム進化学の進展により、これまで困難であった生合成機構の包括的でハイスループットな理解が可能になりつつある。こうした知見に加え、遺伝子発現制御技術や組織・細胞培養技術など様々な植物バイオテクノロジー技術も日々進化しており、こうした技術開発を縦横に駆使することで、本来は微量にしか存在しない植物二次代謝物の生産効率を高めることは十分に可能であり、経済的にも、またSDGsを推進する上でも大きな意義がある。

【植物によるバイオ医薬品生産（PMPs）】

近年、特に注目が集まっている植物バイオテクノロジーを駆使した物質生産としては、植物による医療用タ

ンパク質生産、すなわちPlant Made Pharmaceuticals（PMPs）を挙げることができる。これは、抗体やワクチンなど、本来は植物以外の生物が生合成する医療用タンパク質を植物バイオテクノロジー技術によって植物で生産する産業である。 PMPsでは、大型培養槽などの大規模施設・設備を要せず、栽培生産にかかる試薬等コストを含め、イニシャル・ランニングコストの大幅な削減が可能である。さらに、哺乳類由来の病原体は植物には感染しないため、製品の病原体汚染リスクが極めて低い点で安全性の高い生産系として、他のバイオ生産系より優位な点において、高い期待が持たれている。

遺伝子組換えやバイオテクノロジーを駆使した植物による物質生産は、比較的新しい技術・研究開発分野であり、これまで個別の基礎・基盤的技術開発は行われてきているが、産業化へと繋がるまでの俯瞰的研究開発およびその実施例においては未だ未成熟な分野である。加えて、特に日本においては、基準・規制等の整備が未整備であり、欧米・中国等に対して、新規植物バイオプロセスの知財化を伴う産業化に遅れないためにも、当該分野の実用化に資する具体的な技術開発は、喫緊の課題である。

［研究開発の動向］

【植物二次代謝物と植物有用遺伝子】

高付加価値物質として利用されることの多い、植物の二次代謝物は、本来は植物が病虫害や過酷な寒暖差などの過酷な環境に適応して生き抜くために生合成される物質である[1)]。例えば、被食者を追い払うための生物毒の強い二次代謝物や、カビ類などの病原体の侵入から身を保護するために抗菌性の物質を生合成するものもある。病虫害に抵抗するだけでなく、根から様々な物質を分泌し、この化合物に反応して植物にとって有益な土壌微生物が植物の根の周囲に生息する現象も知られている。この中には共生する土壌微生物もあるが、植物が分泌する化合物に反応する微生物の中には、植物にとって病害を及ぼすものもある。こうした二次代謝物は、必要に応じて必要な場所でのみ生合成されるため、いつも大量に生合成されるわけではない。このように、人類が利用する植物二次代謝物の生合成量が元来少量であるということには、生物間相互作用における適応、という生態学的な理由が存在する[1)]。植物二次代謝物の効率的な生産のためには、この二次代謝物によって仲介される生物間相互作用とそれにつながる生合成制御機構の全容を解明し、適切な介入を行うことが重要である。しかし、植物二次代謝物の生合成制御機構の全容解明は、多種多様な生物種の多種多様な生合成経路が複雑に関与すること、植物には似て非なる重複遺伝子が大量に存在すること、などから、従来の手法では一つの生合成経路の解明にも多大な労力と時間が必要であった。

基礎研究の分野では、近年、こうした壁を乗り越えることを可能にする様々な実験手法が相次いで利用されるようになってきた。代表的なものとしては、DNAシーケンス技術、メタボローム解析技術、遺伝子及び生体分子のアノテーション技術、比較ゲノム進化学、ケミカルバイオロジーを用いたアプローチ、分子間相互作用のシミュレーションに基づく分子デザイン等を挙げることができる。特に、バイオインフォマティクスの進展により、比較ゲノム進化学を利用した植物の有用遺伝子の探索・同定は、近年活況を見せている。最新の研究例については次項で紹介する。また、ケミカルバイオロジーを用いたアプローチにより、人工合成した化合物による植物の成長制御が可能であることが次々と示され[2), 3), 4)]、遺伝子組換え以外の手段で植物の機能を制御する手法が開拓されつつある。依然、消費者からの遺伝子組換え植物に対する拒否感がグローバルに存在する中、遺伝子組換えを経ない、ケミカルバイオロジーを利用した植物の機能制御は今後、実用化に向けて大きな期待がある。以上のように、従来のモデル植物の変異体を用いた分子遺伝学的解析に加え、こうした様々な技術を駆使することにより、これまで明らかになることがなかった広範囲の植物種における、二次代謝物の生合成制御機構が次々と明らかにされつつある。

近年、微生物を用いて高付加価値植物二次代謝物を生合成させる試みが、米国を中心に盛んに報告されている。例えば、マラリヤ特効薬であるクソニンジン由来のアルテミシニン[5)]やケシ由来のモルヒネやコデインなどの神経作用薬原料となるオピオイド[6)]を酵母に生合成させる研究例がある。こうした手法では、大量の遺伝子セットを導入するためのバイオテクノロジー技術や代謝経路調節ばかりが注目されがちであるが、大前提として、微生物に導入すべき遺伝子群、すなわち当該植物におけるその生合成経路に関わる遺伝子とその機能が明らかにされている必要がある。このように、植物二次代謝物の生合成を明らかにすることは、植物を利用した物質生産のみならず、バイオエコノミー全般に広く恩恵をもたらすと言える。

応用研究の分野では、植物の生合成に関わる遺伝子群を発現調節するための様々な手法の開発が進められている。遺伝子組換えを用いない方法としては、完全人工光型植物工場などの設備を用い、様々な環境ストレスを与えることによって植物の二次代謝系遺伝子操作の技術開発が進められている。また、最近のゲノム編集技術の発展に伴い容易に核ゲノムのみならず、核遺伝子とは異なる二次代謝系を有する葉緑体等のオルガネラゲノム編集も可能になり、これらの代謝系遺伝子発現を完全にノックアウトすることが可能になってきている[7)]。加えて生育環境の変動による生体内二次代謝生合成増減の調節が、DNA配列のメチル化/脱メチル化誘導により制御されていることが明らかにされつつあるが[8), 9)]、RNA指令型DNAメチレーションの研究開発に伴い、標的DNA配列に対するメチル化・脱メチル化を人為的に誘導する技術も開発されつつある[10), 11)]。これらの技術と従前のRNAi、目的遺伝子導入技術等を併用して、対象植物種の二次代謝系をファインチューニングし、実用化を目指した目的二次代謝産物の高効率生産に関する研究開発も進められている。

一方、実用研究の分野では、希少植物から培養細胞を作成し、そこから特定の代謝物を高濃度に含む細胞系統を選抜して有効成分を抽出することで、野生株を乱獲することなく高効率に植物二次代謝物を得る技術が開発されている。植物組織や細胞を培養する基本技術そのものは、1980年代から存在するものであるが、近年、工業生産に適した大規模培養が桁違いに安価に行えるようになったことで、実用化に拍車がかかっている。例えば、キリンホールディングスの「袋型培養槽」による病害抵抗性ジャガイモの種芋の大量供給[12)]や、北海道三井化学の袋型バイオリアクターによるタキサン系医薬中間体10-DABの効率生産[13)]をその代表例として挙げることができる。また、希少植物が産生する極めて商用価値の高い有用成分を特定し、安価に入手できる他の植物原料から半合成によって安価で安定的に生成する技術も開発されている[14)]。こうした技術は希少植物の保護に役立つだけでなく、農薬フリーの安全な植物抽出物を安定的に供給するという点で期待されている。このようにして安定的に植物二次代謝物が供給されることで、その生理活性についての研究が進展し、植物抽出物市場の拡大へとつながることが期待されている。また、ゲノム編集技術を利用することで高付加価値な代謝物を高濃度に含む農産物の開発が進められている。

また、近年、健康機能成分を含有する食品への関心が、グローバルに高まっており、薬用栄養学産業（Neutraceutical Industry）と称する産業分野が生まれた。先進的な取り組み例を挙げると、「食を通じた健康の推進」を戦略目標に掲げるオランダのフードバレーでは、2020年、食品が健康に及ぼす影響についての臨床試験を行うための施設を、フードバレー内にあるヘルダースバレー病院内に設置し、さらなる臨床試験を推進する予定である。また、世界最高の権威を持つ学術誌の一つ、Natureは、2020年に姉妹紙Nature Foodを創刊した。 Nature Foodでは、食品生産の持続性や環境負荷などについて取り上げるとともに、食品の栄養素と健康との関係についても取り扱っている。健康機能成分の多くは植物の二次代謝物であり、また、ベジタリアンやビーガンといった消費者の植物食への志向も相まって、植物二次代謝物の健康への影響を科学的に解析する必要性が高まっていると言えよう。健康機能成分を含む食品の取り扱いについては各国が異なる対応を取っているが、日本は「特定保健食品（いわゆるトクホ）」「機能性表示食品」といったサプリ

メントや食品添加物とは異なる製品カテゴリーを備えており、この分野では先進的な取り組みを行っている。機能性表示食品については2020年7月末時点で受理件数が2,800件を超えており、約半数が植物由来の製品である。機能性表示食品は届出製品を用いたヒト試験もしくは査読付き科学論文に基づいたシステマティックレビューのいずれかで届出を行うこととなっている。機能性を明らかにするためには、植物抽出物の活性評価、単離・精製、構造解析が必須であり、こうした取り組みから従来知られていなかった生理活性成分や、生理活性機能が明らかにされつつある。例えば、キョウチクトウ科のラフマの葉抽出物は抗ストレス素材として古くから使用されていたが、厳密な成分管理がなされた抽出物を用いてヒト臨床試験を行った結果、睡眠改善効果があることが明らかになり[15)]、睡眠訴求素材として新たな市場が形成されている。

【植物による医薬品生産（PMPs）】

PMPsは、1990年代に、遺伝子組換え植物体内で哺乳類の生理活性タンパク質や病原体の一部の遺伝子発現によるワクチン効果が認められる報告が複数なされて以来、新たに確立された研究領域である。以降、植物での高効率な遺伝子導入法、目的遺伝子の高発現のためのベクターやエンハンサーの開発、翻訳後産物の細胞内局在に関する研究、糖鎖などの翻訳後修飾に関する研究、植物生産ワクチン等の動物試験など、個々の要素技術に関して非常に多くの研究開発が欧米の研究機関において行われてきた。しかし、2009年に欧州食品安全機関（EFSA）から当該組換え体の食品・飼料へのコンタミネーションリスクから非食用作物種利用の提言が出されたことに加え、圃場栽培での医薬品製造基準への適合が困難でもあることから、圃場でのPMPs生産はほぼ断念される形となった。一方、日本では、2005年頃からPMPs研究分野と植物工場研究分野を融合させる試みが開始され、最終的にはこの融合研究において上記コンタミネーションリスクの回避と医薬品製造にかかる種々の基準をクリアすることで、2013年、世界で2例目となる遺伝子組換え体を用いた医薬品、インターベリー®（動物薬）の開発・承認・上市に至り、当該領域での最先端成果を挙げることに成功した[16)]。

2012年に承認1例目となったイスラエルProtalix社のゴーシェ病治療薬Elelyso®はニンジンの培養細胞を用いたものであった[17)]が、インターベリーは遺伝子組換えイチゴを栽培する完全密閉型植物工場により医薬品製造の基準を満たすことで、完全密閉型植物工場が、医薬品製造工場としても機能することを実証した。このコンセプトを受けて諸外国でも同様の研究開発が進められ、特に米国ではDARPAやビルゲイツ財団等の圧倒的巨額の研究開発費の投入により、上述の世界初の承認を得られた日本の植物・医薬品工場に比して、栽培/製造面積が約10倍から100倍規模の遺伝子組換え植物/医薬品等製造工場研究開発拠点が複数箇所整備され、実用化・事業化へ向けた具体的な研究開発が現在も急加速で進められている。

また、日本をはじめ、世界各国で遺伝子組換えオオムギやイネ、タバコを用いてヒト成長因子を主成分とした化粧品[18)]や、再生医療用の培地成分として必須なアルブミン、トランスフェリン、アクチビンA等の成分について、植物を用いたアニマルフリーな製品の開発が活発化している。こうした植物による医療用等タンパク質生産には、現在では一過性発現系と呼ばれる遺伝子発現システムが使われることが多い。一過性遺伝子発現システムは、大別すると植物ウイルスベクター、アグロインフィルトレーション、および、両者を融合したMagnICON®に代表されるアグロインフェクション法が主として用いられている。これらは、いずれも植物病原体の感染・増殖機能を利用する方法である。遺伝子組換え植物体を作出するには数ヶ月から半年くらい必要なのに対して、一過性発現系では、感染後約1～2週間以内で発現、目的物質にも因るが、葉生重量1gあたり最大数mgの目的物質を得られる[19)]。

上述のDARPA等の研究費で整備された植物工場は、主にヒトの感染症に対するワクチンや医療用抗体等の生産開発が進められており[20)]、FDAとの協議を重ねながら現在臨床試験の最終段階に至っているものもあ

る[21]。こうしたPMPsの開発は、ベンチャー企業を中心に展開しているが、近年ではこうしたベンチャー企業の国際的なM&Aが活発化しており、特に、日本の製薬関連企業が、海外のPMPs企業の株式を過半数取得したり、完全子会社化したりする事例が散見される。例えば、田辺三菱製薬は、2013年にカナダ発の大手PMPsベンチャーであるMedicago社の65%の株式を取得し、2020年からは同社の代表取締役も田辺三菱製薬出身者が務めている。メディカゴ社は2013年に田辺三菱製薬と米たばこ会社のフィリップ・モリス・インベストメントに買収された。また、デンカは2015年に、前述の一過性発現ベクターとして有名なMagnICon®を開発したドイツのIcon Genetics GMBHを買収し、100%子会社としている。また、国内の企業が米国の医薬品生産植物工場へ自社開発医薬品生産用の遺伝子組換え植物の生産を委託している例もいくつかあり、日本の企業がPMPs領域での事業化へ向けた大きな動きを海外拠点で進めていることは特筆に値する。これは、国内での中・大規模の医薬品生産植物生産拠点が整備されていないこと、米国企業の実用化研究に伴いFDAの植物生産系に対する基準整備が進められていることが要因である。

（4）注目動向

［新展開・技術トピックス］

- ゲノム情報が整備されていない有用植物であっても、近縁種や近縁種間の交雑種を用いてハイスループットなDNAシーケンサーと高度なバイオインフォマティクス技術を駆使した比較ゲノム進化学を利用した解析により、有用遺伝子を特定できることが示された。具体的には、雌雄異株の果樹であるキウイにおいて、雌雄を決定する遺伝子を同定し、この遺伝子を導入することによって雌雄両性花の作出に成功した。雌雄異株の果樹においては、果実のならない雄株の遺伝形質が不明であるため、掛け合わせによる品種改良に多大な時間がかかっていたが、雌雄両性花の作出により、新種改良の迅速化が期待される[22]。同様に、イチイ由来の抗がん剤として知られるパクリタキセルの生合成に関与する遺伝子も同定された[23]。
- 植物二次代謝物の増産においては、代謝系関連遺伝子の発現調節が重要であり、自然界では環境変動に応じて関連DNA配列のメチル化・脱メチル化によって制御されていることが相次いで報告されてきた。これを受けて、カリフォルニア大のグループがCRISPR/dCASの系を用い、また国内では植物ウイルスベクターの系を利用して、それぞれ目的DNA配列のみにメチル化・脱メチル化を誘導する技術の開発に成功した。これらは、組換えと異なり元のDNA配列を一切変えること無く遺伝子の発現が制御可能な方法であり、今後、物質生産の広範囲にわたって利用可能な有望な新規技術である[24]。
- 筑波大学と筑波大学発のベンチャー企業であるサナテックシードは、ゲノム編集を用いて血圧降下作用が期待できる健康機能性成分であるγ - アミノ酪酸（GABA）を高濃度に含むトマトを開発した。この高GABAトマトの開発では、外来の遺伝子は導入されておらず、トマトが本来持っているGABA合成酵素遺伝子であるGAD遺伝子の活性調節部位を、ゲノム編集技術を用いて破壊することでGABAの高含量化に成功した。サナテックシードは、このゲノム編集による高GABAトマトについて、2020年12月、厚生労働省へゲノム編集技術応用食品としての届出を行い、厚生労働省はこの届出を認め、日本初のゲノム編集食品となる見通しとなった。農林水産省へカルタヘナ法における「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物として情報提供書の提出及びゲノム編集飼料としての届出を行った[25]。このゲノム編集による高GABAトマトは「シシリアンルージュハイギャバ」として、2021年からまずは家庭菜園向けに苗の無償提供を行い、実際に商品として流通するのは2022年以降の見込みとなる。
- 米国のDARPAプロジェクトの一環で整備された医薬品製造遺伝子組換え植物工場の一つとカルフォルニア大などが共同で、栽培から抽出・精製に至る工程、特に収穫後のダウンストリームプロセシングに注

目し、設備投資、事業運営費OPEX、売上原価等を試算した論文を相次いで報告している[26), 27)]。このように、単なる研究開発だけでなく、事業観点での評価も重視されている。

・2019年に韓国の企業が開発した遺伝子組換えタバコで生産した家畜注射用ワクチンが動物用医薬品として韓国所轄省庁から承認を得た。遺伝子組換え植物体により開発された医薬品の承認は日本に次いで二例目で有り、注射型ワクチンとしては初である。これにより、医薬品としての承認を得るための非臨床安全性試験、臨床試験、GMP対応等の韓国内での前例が示されたことになり、当該研究開発に必要なデータや基準・規制対応が明確化され、後続の実用化開発研究への門戸を大きく開いたことになる。また、これを受けて韓国内に2018年から国内プロジェクトで医薬品開発用遺伝子組換え植物工場研究開発拠点整備が進められており[28)]、より研究開発が加速化されると思われる。

［注目すべき国内外のプロジェクト］

【国内】

・2020年度文科省戦略目標「革新的植物分子デザイン」に基づく、JST戦略的創造研究推進事業「さきがけ」における「植物分子の機能と制御」（2020～2024）において、植物分子（植物由来化合物及びその関連遺伝子）を軸として、生体内及び生態系内の生命現象の解明と、その有効利用に資する基礎的知見の創出と革新技術の構築に向けた研究が推進されている。

・NEDOスマートセルプロジェクト「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」（FY2016-2020）において、植物と微生物の両生物種を用いた生物生産の研究開発が推進されている。ゲノム情報等の膨大なデータを活用し、物質生産効率を飛躍的に高めた細胞/植物（スマートセル）を開発する。ドライとウェットの融合を軸に、植物の場合は、Crisprに代わる国産ゲノム編集技術の開発、DNAやヒストンのメチル化・脱メチル化を人為的に操作可能とし、遺伝子発現のスイッチを任意にON/OFF可能とする技術、目的産物の細胞内輸送や蓄積部位を制御する等の遺伝子操作の基盤技術開発と特殊な環境/栽培技術による二次代謝系遺伝子発現変動を精査し、目的物質の高効率生合成を誘導する栽培環境条件の推測を可能にする技術の検討を行っている。また、これらの開発技術をリアルタイムでプロジェクト参加企業により事業化する実証研究が並行して行われている。

・NEDO「カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発」（FY2020-2026）において、低炭素社会構築を指標に、バイオものづくり産業の基盤として、生物機能を活用した産業用物質生産システムの一貫的な検証を実現できるバイオファウンドリ基盤を開発し、バイオ由来製品の社会実装の加速化を目指す。微生物と植物の両方を扱っている。

【海外】

・EUではHorizon2020の中で、当該分野に関して2つのプロジェクトが走っている。一つは、Pharma-Factoryで、もう一つがNewcotianaである。後者は、タバコを物質生産用の宿主植物として捉え、CRISPR/Cas9などのゲノム編集技術に代表される新育種技術を利用して、代謝産物生産能を高めたタバコの新規育種と組換えタンパク質生産用の新規育種を同時並行に進め、事業規模の評価も行うことにしている。 Pharma-FactoryとNewcotianaは、人の健康のための試薬や医薬品開発というゴールへ向けた開発であり、2020年のCOVID-19の流行に対して人の健康維持のために両プロジェクトがタバコを用いて何らかの貢献をすべく若干の方向修正を検討している。同様に、カナダ、ケベック州のCQDMのファンディングにより企業と大学のコンソ-シアムによるVLP技術を利用したCOVID-19対策プロジェ

クトが進められている。

・韓国では、Pohang近郊に遺伝子組換え植物によるワクチン生産施設を整備している（2018-2021）。

（5）科学技術的課題

・植物版iPS細胞化を可能にする技術開発

現状では、一部の作物を除き、ほとんどの有用植物において遺伝子組換え技術が確立していない。有用遺伝子の同定や機能解析といった研究開発段階においても、有用物質生産といった実用段階においても、汎用な遺伝子導入技術の確立は極めて重要である。多くの場合、遺伝子導入を行うには、組織培養を経てカルス化と再分化が必要であるが、こうした培養方法は植物ごとに条件が異なることが多く、培養系の確立に極めて長時間を要することが多い。脱分化を促すためのケミカルバイオロジーを用いたアプローチ[4)]や、脱分化・再分化に関わる新たな因子の探索が進められている[29)]が、未だ、植物版iPS細胞とでも呼べる技術は確立されておらず、喫緊の課題と言えよう。多くの植物二次代謝物は特定の組織や細胞でのみ生合成されるため、脱分化と再分化に自在に介入できるようになれば、特定の物質を生合成する組織を培養したり、特定の組織を多く含む植物体を設計することで、植物による物質生産の効率を飛躍的に高めることが可能になる。

・植物体内での高蓄積および効果的な分泌を可能にする技術開発

植物を利用した物質生産においては、植物体における高効率な生合成に加え、有用物質の蓄積や排出も重要な課題である。多くの二次代謝物は生物毒性を持つため、植物体内では特定の貯蔵組織に隔離されていることが多いが、この貯蔵キャパシティーを大きくすること、或いは速やかに植物体外に排出させることは高効率な物質生産において重要である。油脂や脂肪酸、脂溶性二次代謝物の物質生産を目的とする場合には、油脂分の回収効率を高めるために、生合成した脂質を体外に分泌させる機構の搭載、あるいは強化が必須である。農学的にも、脂質の分泌は貯蔵根の病障害耐性において重要な役割を果たすことが知られているが、脂質の細胞外分泌マシナリーは基礎研究において解析が始まったばかりである。一方、外来遺伝子の一過性発現による物質生産においては、内在性のプロテアーゼなどによって目的タンパク質の90%近くが生分解されてしまうとの報告もあり、これを抑制する技術開発が求められている。従って、植物体内での高蓄積あるいは、効率的な排出のためのメカニズムを解明することは急務であると考えられる。

・倍数体ゲノムへの挑戦

作物や果樹を含め、多くの有用植物は、似て非なる遺伝子セットを複数持つ異質倍数体である。特に、作物や果樹では倍数性が高い方が植物体が大きくなる傾向があり、極めて有効な品種改良の手段として用いられてきた。しかし、倍数化が不可能な植物種も知られており、また、倍数化が起こる分子メカニズムはいまだ不明である。一般的に植物には極めて多くの重複遺伝子が存在するが、倍数体植物種では、数種類の似て非なるゲノムセットが存在するため、さらに多くの似て非なる遺伝子セットが複数存在することになる。このため、ゲノム編集によるノックアウトでの形質改変が現状では難しい。従って、倍数化の分子メカニズムを解明し、異質倍数体であってもゲノム情報の効率的な書き換えを可能にする技術を開発することは重要な課題である。

・社会実装を実現する実用化研究の重要性

商用規模で植物二次代謝物や、遺伝子組換え、或いは一過的発現系を用いての医療用などの異種タンパク質を生産するには、ハイスループットで低コストな生産システムを実現する技術開発が必要である。具体的に

は、目的物質を大量に生合成でき、かつ省エネルギーで目的物質の認証基準に合った栽培環境の構築、植物体からの高効率、ハイスループットな抽出・精製技術の確立、ハイスループットな遺伝子導入とその解析技術（数百〜千個体/回レベル）などを挙げることができる。こうした課題は試行錯誤による生産システムの改良だけで達成されるものではなく、植物の生合成について、細胞生物学的な視点から生態学的な視点まで広く多角的に包括的な理解を目指す過程で、そのブレイクスルーが生まれると考えられる。

（6）その他の課題

植物を利用した高効率な物質生産を推進し、社会実装することは、SDGsの達成に貢献する上で多面的な効果がある。植物による物質生産は、サスティナブルで低エネルギー消費な物質生産であるだけでなく、例えば名古屋議定書の順守を通じて開発途上国の経済発展に貢献すること、また、高度に管理された高効率物質生産により稀少植物の乱獲を防ぎつつ、物質生産の高効率化によって無節制な農地の拡大を抑制して自然環境の保全にも貢献することができる。

植物を利用した高効率な物質生産を社会実装につなげるためには、基礎、応用、実装研究の十分な連携が必要であるが、現状では基礎、応用研究は推進されつつあるものの、実装研究との連携が極めて不十分であるため、これらの基礎・応用研究の成果を社会実装につなげることが困難な状況である。実装研究とは、市場の需要や消費者の志向動向を見極めたうえで、コストや安全性、各種法規制や知財への対応を盛り込んだ研究開発を指す。こうした実装研究を実現するためには、産学官が連携し、以下の２点について留意することが重要である。

（i）異なる研究分野が連携・融合した研究開発体制の整備

PMPsの開発には、植物分子生物学、植物生理学、植物病理学といった植物分野の研究者だけでなく、完全密閉型植物工場を実現する機械工学分野や生物環境工学、また、医薬品としての価値を担保し、革新的な医薬品開発を行う医学や獣医学、薬学分野、など、極めて多くの異なる分野の研究者の参画が必要であった。植物二次代謝物についても同様に、植物化学、細胞生物学、構造生物学、天然物化学、応用微生物学、薬学、食品科学などの分野が連携して研究開発を進める必要があると考えられる。特に、食品が健康に及ぼす影響についての研究がグローバルに興隆している現在、植物二次代謝物の生理活性について、医薬品だけでなく食品への応用をターゲットに据え、その健康に及ぼす影響を精緻に解析することは、社会実装を目指すうえで急務であると考えられる。現在、国内学会は各専門分野、領域に特化したものが多く、分野横断的な、あるいは異分野研究領域が交差するような応用目的の学会/研究会は少なく、主に学会主催で行われるシンポジウム等も分野融合的なものはごく希であり、異なる専門分野の研究者間で情報交換や、知識の共有をする機会が少ない。このことが、本研究分野における実用化・応用研究が少ない要因の一つとなっている。

同様に、産学連携においても、一企業が当該分野での事業化目的研究開発を推進するためには、異なる複数の学会等に参加・情報収集し、目的に適した異分野専門研究者の連携、共同研究体制を構築する必要がある。しかし、一研究機関や一企業が主体となって、これらの研究体制を整備することは、多くの労力と困難を伴うものであり、それらを軽減するためにも国主導型のプロジェクト等で体制を整えるなどの工夫が必要である。

（ii）法規制

日本は機能性表示食品制度や、外来遺伝子を含まないSDN-1ゲノム編集農産物の流通について、グロー

バル市場の先端を行く法規制を整備しているが、一方で、ゲノム編集農作物や遺伝子組換え植物に対する社会の理解は決して十分なものでなく、最先端のバイオテクノロジーを駆使した植物による物質生産の社会実装化の大きな障壁となっている。この傾向は決して日本独特のものではなく、世界中で遺伝子組換え作物が大量に栽培されているものの、生鮮食料品としての利用が非常に少ないのは世界共通の傾向である。従って、消費者に受容される製品分野から社会実装を進めることが重要であり、そのためにも産業化までのゴールを見据え、産業界からの市場情報もフィードバックしつつ、基礎研究から事業化までを産官学の知恵を結集できるように支援すべく、ニーズのある植物や植物成分を選定し、集中して推進するなどの工夫が考えられる。

カルタヘナ第二種産業利用における植物利用が整備されていることは、当該技術の産業化に対して非常に重要なことである。一方、遺伝子組換え植物による物質生産の出口としては、医薬品製造のための試薬や診断薬、ワクチンや医療用タンパク質等が主として挙げられる。しかし、遺伝子組換え植物体を用いたこれらの製造法は新規のものであり、例えば、Good Laboratory Practice（GLP）、Good Manufacturing Practice（GMP）対応、製造法や販売申請等に対する事例も無いことから、どのようにこれらの研究を進めていくべきかが不透明であり、技術の出口戦略の大きな障害となっている。

また、近年のグローバル電子商取引の発達により、海外発の多彩な植物由来化合物の素材が多く輸入されるようになってきた。例えば、最近では大麻由来のカンナビジオール（CBD）と呼ばれる、幻覚を誘起しないがリラックス効果を持つとされる成分の国内への輸入が目立つ。海外から輸入されるCBD等の安全性について、当然、日本国内における明確な規格・規制が必要であるが、日本国内では大麻成分の研究および分析は、麻薬取締法により厳しく制限されているため、日本国内での安全性やその含有成分濃度などについて、検証されることなしに販売されている状況であり、消費者の安全を考えるうえで極めて憂慮すべき事態である。国内の認証機関で分析し、安全性に関する規格・規制が整備されることが望ましい。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	植物ホルモンや植物の生合成研究ついては歴史的に強みがあるが、中国や米国に比べると当該分野の研究者人口や研究費が少ない。
	応用研究・開発	○	→	当該研究開発分野での実用化・事業化を目標とする国内企業は複数在るが、国内での研究ネットワーク・拠点が少ないことから、海外で研究開発が進められている。現在、当該分野を含め産学連携体制での大きなプロジェクトが無いことも、国内での実用化開発の失速の一因である。
米国	基礎研究	○	→	有用物質生産植物種の大型ゲノム解析プロジェクト、高発現ベクターの開発など、進められてきたが、現在は実用化・事業化目的応用研究へ比重がかなりシフトしている。
	応用研究・開発	◎	↗	大型生産設備の拡充や植物から目的物質抽出・精製工程の研究、それに伴う施設整備・ランニングコスト・エネルギー消費・製品製造にかかる原価コストの試算等の具体的な研究開発が進められている。また、医薬品製造にかかる規制・基準の整備等も関係省庁と進められている。COVID-19ワクチンも含め、ヒト用医薬品の承認へ最も近い位置にある。
欧州	基礎研究	○	↗	モデル植物研究が一段落し、実用植物の基礎研究が充実している。

	応用研究・開発	◎	↗	植物でのヒト型糖タンパク質生産技術、ICON genetics社の開発したmagnICON®等の一過性高発現ベクター開発成果が顕著であり、知財化、およびライセンス化され世界中で利用されるなど、基礎・基盤技術が開発されてきている。HORIZN2020の中の大型プロジェクトでさらに基礎的知見、基盤技術の拡充が図られている。米国のような大型施設は無いが、小・中規模ながら既に製造・上市に至る企業施設を有し、アカデミアと企業を結ぶ国際会議も毎年開催され、研究者間ネットワークが以前から構築されており、応用技術の実用化意欲が高い。
中国	基礎研究	○	→	ゲノム編集、エピゲノム編集など基礎的論文数は非常に多く報告されており、増加の傾向が続いている。
	応用研究・開発	△	↗	応用研究に関する情報はあまり見えてこないが、既に組換え植物での試薬等生産を事業化している企業等は認められる。ただ、当該国のこの分野における規制・基準がどのようになっているのかは見えて来ていない。
韓国	基礎研究	○	→	植物生産タンパク質の翻訳後修飾などの基礎研究が行われている。高発現化への基礎研究はむしろあまり認められない。日本と同様、研究者数の規模は大きくない。
	応用研究・開発	◎	↗	Bioapp社の開発した家畜用ワクチンの承認が得られたことにより、規制・基準がある程度明確化されたことが実用化への道を拓いている。大型プロジェクトで遺伝子組換え植物物質生産拠点形成が動いており、アジアの中では最も事業化意欲が高い。
イスラエル	基礎研究	△	→	基礎研究において、特に目立った動きは無い
	応用研究・開発	◎	→	培養細胞ながら遺伝子組換え植物で世界初のヒト用医療用タンパク質の承認をFDAより取得し、ファイザーと販売契約を結んでいる。その他、遺伝子組換え植物で再生医療用の試薬を生産・販売する企業など、事業化実施例が他国より先駆けて行われてきている。

（註1）フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

（註2）現状　※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている　　○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない　　×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド　※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・バイオマス発電・利用（環境・エネ分野　2.1.6）

参考・引用文献

1）斉藤和季、植物はなぜ薬を作るのか。（文春新書、2017）
2）福井康祐、浅見忠男「進むストリゴラクトンアゴニスト創製」『化学と生物』 50巻8号（2012）：562.
3）鳥取大学 乾燥地研究センター キバナクチンプレス（2013）植物の乾燥ストレス耐性を向上させる化合物を発見 http://www.alrc.tottori-u.ac.jp/（2021年2月10日アクセス）
4）中野雄司他「新規植物カルス誘導化合物FPX」『化学と生物』57巻（2019）：267-269.

2.2 俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

5）Westfalla, P. J. et al., “Production of amorphadiene in yeast, and its conversion to dihydroartemisinic acid, precursor to the antimalarial agent artemisinin”, *Proc Matl Acad Sci USA* 109, no. 3（2012）：E111.
6）Galanie, S. et al., “Complete biosynthesis of opioids in yeast”, *Science* 349, no. 6265（2015）：1095-1100, DOI：10.1126/science.aac9373.
7）Piatek, A. A. et al., “Advanced editing of the nuclear and plastid genomes in plants”, *Plant Sci* 273（2018）：42-49. DOI：10.1016/j.plantsci.
8）Kuo, T.C. et al., “The effect of red light and far-red light conditions on secondary metabolism in Agarwood”, *BMC Plant Biol* 15（2015）：139.
9）Baulcombe, D.C. and Dean, C., “Epigenetic regulation in plant responses to the environment”, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6（2014）：a019471. DOI：10.1101/cshperspect.
10）Gallego-Bartolomé, J. et al., “Co-targeting RNA polymerases IV and V promotes efficient de novo DNA methylation in Arabidopsis”, *Cell* 176, no. 5（2019）：1068-1082. DOI：10.1016/j.cell.2019.01.029.
11）Lexiang, J. et al., “TET-mediated epimutagenesis of the Arabidopsis thaliana methylome”, *Nat Commun* 9（2018）：895.
12）キリンホールディングス（株）R&D本部　植物バイオプロジェクト：https://www.kirin.co.jp/
13）多葉田 誉　スマートセルを用いた医薬中間体10-DABの効率生産法開発　BioJapan2019 NEDOセミナー：植物による有用物質生産技術の最前線 での講演資料
14）Tatsuzaki, J. et al., “A simple and effective preparation of quercetin pentamethyl ether from quercetin”, *Beilstein J Org Chem* 14（2018）：3112-3121. DOI：10.3762/bjoc.14.291.
15）Nakata, A. et al., “Effect of an *Apocynum venetum* leaf extract（VENETRON ®）on sleep quality and psychological stress improvement”, *Jpn Pharmacol Ther* 46 , no. 1（2018）：117-125.
16）産業技術総合研究所、世界初！遺伝子組み換え植物からできたイヌ用の薬が販売開始に。*ここにもあった、産総研* vol. 2（2014）：14.
17）Aviezer, D. et al., “A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme—a preclinical and phase I investigation”, P*LoS ONE* 4, no. 3（2009）：e4792. DOI：10.1371/journal.pone.0004792.
18）Magnusdottir, A. et al., “Barley grains for the production of endotoxin-free growth factors”, *Trends Biotechnol* 31, no. 2（2013）：572-580. DOI：10.1016/j.tibtech.2013.06.002.
19）Gleba, Y. et al., “Plant viral vectors for delivery by Agrobacterium”, *Curr Microbiol Immunol* 375（2014）：155-192. DOI：10.1007/82_2013_352.
20）Hefferon, K.H, “The role of plant expression platforms in biopharmaceutical development：possibilities for the future”, *Expert Rev Vaccines* 18（2019）：1301-1308. DOI：10.1080/14760584.2019.
21）Pillet, S. et al., “Immunogenicity and safety of a quadrivalent plant-derived virus like particle influenza vaccine candidate—Two randomized Phase II clinical trials in 18 to 49 and 50

years old adults", *PLoS ONE* 14, no. 6（2019）：e0216533. DOI：10.1371/journal.
22）Akagi, T. et al., "Two Y-chromosome-encoded genes determine sex in kiwifruit", *Nat Plants* 5, no. 8（2019）：801-809. DOI：10.1038/s41477-019-0489-6.
23）Kusano, H. et al., "Evolutionary developments in plant specialized metabolism, exemplified by two transferase families", *Front Plant Sci*（2019）10：794. DOI：10.3389/fpls.2019.00794.
24）Gallego-Bartolomé, J. et al., "Targeted DNA demethylation of the Arabidopsis genome using the human TET1 catalytic domain", *Proc Natl Acad Sci USA* 115, no. 9（2018）：E2125-E1234. DOI：org/10.1073/pnas.1716945115.
25）https://sanatech-seed.com/ja/（2021年2月10日アクセス）.
26）Nandi, S. et al., "Techno-economic analysis of a transient plant-based platform for monoclonal antibody production", *MAbs*. 8, no. 8（2016）：1456-1466. DOI：10.1080/19420862.2016.1227901.
27）Alam, A. et al., "Technoeconomic modeling of plant-based griffithsin manufacturing", *Front Bioeng Biotechnol* 6（2018）：102. DOI：org/10.3389/fbioe.2018.00102
28）Bo-Hwa, C. and Do-Young, "K. A national project to build a business support facility for plant-derived vaccine", *Clin Exp Vaccine Res* 8, no. 1（2019）：1. DOI：10.7774/cevr.2019.8.1.1.
29）Hanano, S. et al., "An artificial conversion of roots into organs with shoot stem characteristics by inducing two transcription factors", *iScience* 23, no. 7（2020）：101332. DOI：10.1016/j.isci.2020.101332.