

戦略プロポーザル

ファイトケミカル生成原理と その活用のための研究開発戦略

～未利用植物資源から革新的価値を創出する
学術基盤の創成～

STRATEGIC PROPOSAL

Chemical synthesis in plant cells:

A future biosynthesis via deciphering their
evolutional origins in plants

研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立つて行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDSは、科学技術分野全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧ください

<https://www.jst.go.jp/crds/>

エグゼクティブ・サマリー

本提案では、植物が生合成する多種多様な化合物、ファイトケミカル (phyto: ギリシア語で植物の意、chemical: 化合物) について、その生合成メカニズムの根本原理を解明し、その生合成を制御する技術を創成する。さらに、合成生物学的なアプローチにより、生合成デザインを通じた新規分子デザインを目指す。狭義には、ファイトケミカルは二次代謝物を指すことが多いが、本プロポーザルでは、一次代謝物と二次代謝物の両方を合わせ、植物が生産する全ての化合物をファイトケミカルと呼ぶ。

人類は古来、ファイトケミカルを多種多様な用途に利用してきた。近年では植物由来品の需要はその用途の多角化に伴って、地球規模で右肩上がりに増大しつつある。一方、地球上の耕作可能な土地面積には限界がある。加えて、塩害などによる耕作放棄地の増加や気候変動に伴う収穫量の減少も懸念される。したがって、ファイトケミカル生産の抜本的な効率化が急務であると考えられる。また、地球上に存在する、炭素骨格を有するあらゆる有機化合物の出発点は植物 (藻類を含む) による大気中のCO₂の植物体への固定、すなわち光合成である。植物による物質生産を有効活用することは、脱化石燃料社会を達成するための重要な基盤であると考えられる。

ゲノム基盤情報が整備されているモデル植物研究から様々な知見が得られている。その知見は、稲などの農作物の育種デザインに活かされ、農作物などの有用植物の改良の礎となりうることが実証された。一方、人類が利用する有用植物は、その大部分が、その植物特有の「生合成」機能を利用するものである。有用植物の物質生産のメカニズムを解明し、より有効利用するための方策を見つけるためには、モデル植物には存在しない、有用植物特有の生合成機能について理解しなければならない。

本分野では次世代DNAシーケンサーに加え、ロングリードDNAシーケンスを可能にする技術やメタボロミクス技術の向上、各種アノテーション技術の向上、トランスオミクス解析の普及が進行している。これらを背景として、研究リソースが整備されていない有用植物から、有用遺伝子を発見したり、生合成経路を解析したりすることが、従前に比べ、格段に高速に行えるようになってきた。

ファイトケミカルの生合成メカニズムを理解し、高効率な生産へつなげるためには、以下の3つの研究開発が必要である。

- (1) ファイトケミカルの生合成メカニズムの理解
 - (1) - 1. 生合成コンポーネントの理解
 - (1) - 2. 生合成制御コンポーネントの理解
 - (1) - 3. 多様な進化的変化を蓄積しやすいゲノム構造の原理解明
- (2) 植物生合成制御技術の開発
- (3) 植物生合成デザインによる新規生合成経路及び新規物質の創成

約100万種類あると言われるファイトケミカルのうち、約90%は未知物質である。したがって、未知物質の同定と同時に生合成に関与する未利用遺伝資源の同定を進める必要がある。基盤ゲノム情報が存在しない多様な有用植物から未知物質を同定し、有用遺伝資源を特定するためには、ゲノム配列情報と生体分子情報を常にクロスリファレンスして解析を進めなければならない。そのためには、化合物の同定に必要な化学系の研究領域 (分子シミュレーション、生化学、構造生物学、分析化学、有機合成化学など) と、進化やゲノム科学を扱う生物学系の領域、即ち分類学、比較分子進化学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、トランスオミクス解析などのシームレスな連携が不可欠であると考えられる。

植物が多種多様なファイトケミカルを生成するようになった根本的な原因は、大量の重複遺伝子や容易なゲノム倍加など、その極めて可塑性の高いゲノム構造にあると考えられている。従って、植物の高度なゲノム可塑性を支えるメカニズムの解明が進むと、人為的なゲノム攪乱による新規ファイトケミカル様物質の生合成の実現という新たな科学領域の誕生が期待される。生合成メカニズムの解明が進展することで、メカニズムへの人為的な介入による高効率なファイトケミカルの生成というアプローチが可能となる。生合成メカニズムの解明、及びそのメカニズムの人為的介入を行うには、従来開発されてきた学術基盤に加えて、今後、自在な遺伝子発現制御や、あらゆる植物種への遺伝子導入を可能にする技術、ケミカルバイオロジーを駆使した化学的介入法などの技術開発が必要と考えられる。

異種植物や微生物に由来する代謝酵素を組み合わせて新たな生合成経路をデザインすることにより、天然の植物が生成するのとは異なる、ファイトケミカル様の化合物を植物に生合成させたり、異種植物が生成するファイトケミカルを生合成させたりすることが可能になると考えられる。また、既存の代謝系の組み合わせにとどまらず、人為的にゲノム倍加などのゲノムかく乱を誘導する技術を開発することによって、未だ地球上に存在しない新奇化合物の生合成を目指すことが可能になる。

上記のようなアプローチを通じて、高効率で革新的なファイトケミカルの生合成を達成することによって、天然資源の乱獲を防ぎ、新規創薬シーズの創出、より高効率なファイトケミカルの供給が実現されるものと考えられる。これにより、健康食品原料市場、植物抽出物市場、植物由来医薬品市場などにおいて日本の存在感を強固なものにすることができる。また、植物の生合成系を柔軟に設計する技術の開発により、重要な天然資源由来のファイトケミカルを、特定の産出国に独占させることなく、ファイトケミカルの安定的供給をグローバルな規模で実現することが可能になる。さらに、植物によるバイオ医薬品生産など高度に応用的な研究開発への波及効果も期待できる。植物由来品を増加させることで、医薬品の新たな製造技術の開発を実現するとともに、エネルギー消費とCO₂排出量の少ないクリーンな産業の育成に貢献する。

Executive Summary

Plant made chemicals

Plants biosynthesize more than a million types of biochemicals including starch, cellulose, plant hormones, latex, and alkaloids. These plant-made molecules are widely used and, in some case, are essential for human life. Not only our food, many of pharmaceuticals, health products, agricultural compounds, and various other materials are derived from plants. Owing to their more than 450 million years of evolution, plants have gained a massive variety of biosynthesis pathways. The rise in a sustainability-oriented consumer culture and bioeconomy have prompted increased demand for expanded production of plant-derived products. However, our knowledge and tools to deliver more efficient plant bioproduction remain a limitation. Recent technological advances and increased affordability of genomic analytical techniques have accelerated biochemical elucidation of new pathways and created opportunity for more efficient plant bioproduction.

Mechanisms that underlie the plant biosynthesis

A number of enzymes, the genes for which are encoded in the plant genome, catalyse bioreactions in the course of plant biosynthesis. Redundancy in these biosynthesis gene products has hindered the whole view of biosynthesis pathways. In addition, plant biosynthesis is highly influenced by the interactions between plants and other organisms (symbiosis and infection). Thus, the regulatory mechanisms of plant biosynthesis are quite complex and multi-layered, which have been well beyond our current understanding. Therefore, the comprehensive understanding of plant biosynthesis, in particular, biosynthesis in useful plants is needed.

The possibility of brand-new molecule production

Noting that the plant's complex biosynthesis pathways are the result of "genomic jumbling" accumulated during their long evolutionary history, we propose that artificial genomic jumbling may extend the variety of plant-made biochemicals. Synthesis of novel biochemical forms by the use of such a technology would open new opportunities for the innovative utilization of plant bioproduction.

Research targets

Here we propose the following three research goals that accelerate the efficiency and efficacy of plant biosynthesis.

- (1) Analysis: To elucidate the plant natural biosynthesis.
 - To uncover the structure of new plant-derived substances, including new plant hormones.
 - To uncover the unknown plant biosynthesis pathways.
 - To uncover the regulatory mechanisms that control plant biosynthesis.
 - To uncover the mechanisms that underlie plants' genomic flexibility.

- (2) Technology development: For more rapid analyses and the efficient manipulation of plant

biosynthesis pathways.

To uplift technologies to identify and quantify plant-made chemicals.

To establish versatile gene manipulation technologies, which can be applied to various plant species.

To harness the power of chemical biology to stimulate the plant biosynthesis.

(3) Creation: beyond the natural biosynthesis.

To design unconventional biosynthesis pathways and to create new biochemicals.

A comprehensive understanding of the mechanisms that underlie plant biosynthesis in vivo and in the context of ecosystems where they are indispensable for facilitation of plant bioproduction is a strategic economic goal. To enable the efficient adaptation and application of these outcomes, key technologies have to be expanded. Discovery of unknown plant synthesis pathways is expected to be newly uncovered from crops, medicinal plants, and other plant species, as well as from model plants. Novel molecular structures, biological pathways, and mechanisms that control the biosynthesis of such newly found plant molecules will be elucidated. In addition to synthetic organic chemistry, a strength of our country, recent advantages in analytical technologies, comparative genomics, and bioinformatics is expected to be developed in parallel in the research goals. Such newly unearthed plant molecules would serve as foundations to create innovative plant-derived new molecules; manipulation of molecular structure could influence on plant biosynthesis and vice versa.

To this aim, other than conventional plant science related techniques, it is strongly encouraged to employ various research tools such as recently advanced analytical technologies, comparative genomics which is empowered by bioinformatics, and synthetic organic chemistry.

目次

1	研究開発の内容	1
2	研究開発を実施する意義	3
	2.1 現状認識および問題点	3
	2.1.1 社会的ニーズ	3
	2.1.2 植物科学における現状認識と問題点	5
	2.2 社会・経済的効果	8
	2.3 科学技術上の効果	10
3	具体的な研究開発課題	12
	3.1 植物生合成メカニズムの解明	12
	3.1.1 生合成コンポーネントの理解	12
	3.1.2 生合成制御コンポーネントの理解	14
	3.2 植物生合成制御技術の開発	17
	3.3 植物生合成デザインによる新規生合成経路及び 新規物質の創成	20
4	研究開発の推進方法および時間軸	21
	4.1 研究開発の推進方法	21
	4.2 時間軸	24
付録 1	検討の経緯	25
付録 2	国内外の状況	29
付録 3	専門用語説明（五十音順）	34
付録 4	参考文献	42

1 | 研究開発の内容

本提案では、植物が生合成する多種多様な化合物、ファイトケミカル (phyto: ギリシア語で植物の意、chemical: 化合物) について、その複雑な生合成メカニズムの根本原理を解明することで、生合成を制御する技術の創成につなげると共に、合成生物学的なアプローチで生合成デザインを通じた新規分子デザインを目指す。狭義には、ファイトケミカルは二次代謝物を指すことが多いが、本プロポーザルでは、一次代謝物と二次代謝物の両方を合わせ、植物が生産する全ての化合物をファイトケミカルと呼ぶことにする。

移動できない植物は、約4.5億年の歴史の間に、生存戦略として多種多様な骨格を持つファイトケミカルを生合成するようになった。その数は100万種類とも見積もられており¹⁾、そのうち90%以上が未知物質である。このような物質には、ワタの繊維物質であるセルロースや、抗がん剤として知られるパクリタキセル、消炎剤としても知られる植物ホルモン的一种、サリチル酸など、多岐にわたる化合物が含まれる。これら全てのファイトケミカルは光合成により植物体に固定されたCO₂に由来する。

人類は太古の昔からファイトケミカルを利用しているが、特に二次代謝系によって生合成される複雑な構造を持つファイトケミカルについては、全生合成経路が特定されているものは一部に過ぎない。その主たる理由は、多様な植物が独自の生合成経路でファイトケミカルの生合成を行っているという、多様性にある。具体的には、多種多様な化合物とその生合成中間産物を同定し、定量する技術が不十分だったことと、基盤ゲノム情報がない、多様な有用植物から生合成に関わる有用遺伝子を同定する技術が不十分だったことなどが挙げられる。

こうした研究のボトルネックは、近年のメタボロミクスやロングリードシーケンス技術、バイオインフォマティクス等の技術革新によって克服される可能性が高くなってきた。すなわち、これらの技術と合わせ、近年進展してきた分子シミュレーション技術や、論理的分子設計、有機合成化学分野との連携を図ることで、植物科学における長年のブラックボックスである「ファイトケミカルの生合成の全貌」に迫る好機が巡ってきたと言える。

植物による生合成メカニズムの包括的な理解のために必要な研究開発の概要を以下に述べる。

植物による物質生産を活用するためには、それらの生合成メカニズムの解明が必須である。そこでは多種多様な化合物の生合成を可能にした源泉ともいえるゲノム可塑性についても理解を深めておくことは重要である。ゲノム可塑性については後で詳述するが、植物は特にゲノム可塑性が高い生物群として知られており^{2), 3)}、そのメカニズムが解明されれば、それを活用したり介入したりする革新的な育種や物質生産につながる事が期待される。以下に、具体的な研究課題をリストする。

1-1 生合成コンポーネントの理解

- 二次代謝物生産に特化した細胞/組織/器官の形態形成
- 生合成酵素と生合成経路の解明
- 物質輸送(蓄積・排出)メカニズム
- 毒耐性メカニズム

1-2 生合成制御コンポーネントの理解

- 他生物相互作用

- 植物ホルモン
 - 転写ネットワーク
 - 未知のファイトケミカルの同定
 - 可塑性の高いゲノム構造の解明
- 2 植物生合成制御技術の開発
 - 広範囲な有用植物に適応可能な遺伝子導入技術の開発
 - 化合物の構造まで解析できるメタボローム解析技術の開発
 - 倍数体操作法
 - 遺伝子発現制御技術
 - 化学的介入を用いた生合成メカニズムの制御技術
 - ゲノム可塑性の解明とその応用
 - オミクス技術の進展とより精密な代謝フロー計算
 - 3 植物生合成デザインによる新規生合成経路及び新規物質の創成
 - 新奇生合成経路のデザイン
 - 天然の植物が生成しないファイトケミカル用化合物の生合成

以上の研究課題の相関関係と、ファイトケミカル生成原理の解明が植物バイオエコノミー推進において果たす役割を図1に示す。

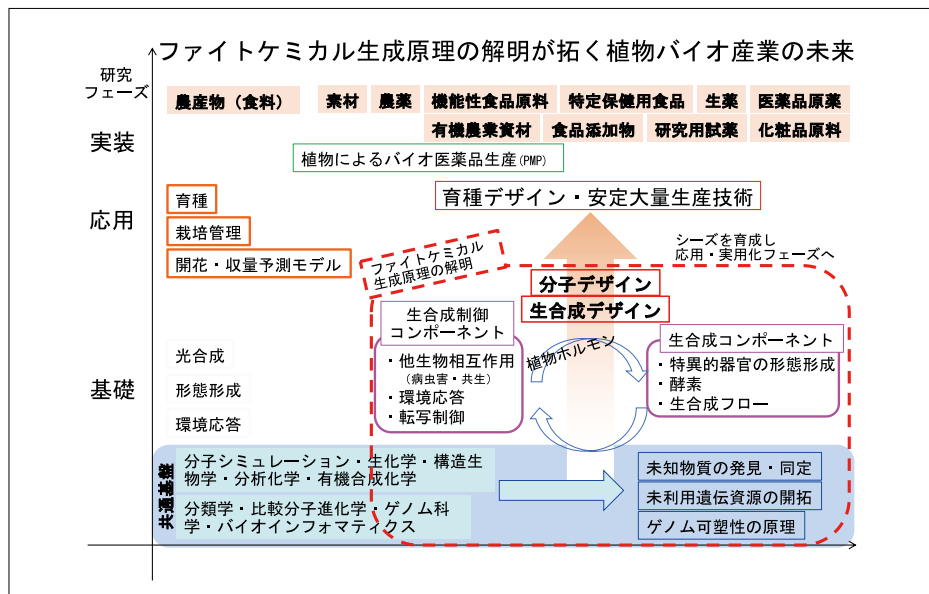


図1 ファイトケミカル生成原理を解明する学術基盤を創成し、植物バイオテクノロジー分野における革新的価値を創出する研究開発戦略

(CRDS作成)

2 | 研究開発を実施する意義

2.1 現状認識及び問題点

2.1.1 社会的ニーズ

近年、化石資源からの脱却を目指し、持続可能な物質生産に支えられた経済を目指すバイオエコノミーに注目が集まっている。地球上に存在する、炭素骨格を有するあらゆる有機化合物の出発点は植物（藻類を含む）による大気中CO₂の植物体への固定、すなわち光合成であり、植物による物質生産を有効活用することは、脱化石燃料社会を達成するための重要なアプローチであると考えられる。

表1にまとめてあるように、古来、人類は植物を様々な形で利用してきたが、人口増加に伴う食糧需要の増加、バイオ燃料の普及、肉食の普及に伴う飼料作物の需要の増加など、植物由来品の需要はその用途が多様化している。その用途の多角化に伴い、植物由来製品の需給はひっ迫するものと予想される。しかし、地球上の耕作可能な土地面積には限界があり、加えて、塩害などによる耕作放棄地の増加や気候変動に伴う収穫量の減少を考えると、植物による物質生産の抜本的な方法の開発及びその効率化が急務であると考えられる。

表1 人類が利用する植物由来化合物の主な用途（CRDS作成）

用途	製品	備考
安価な医薬品の供給	植物でのワクチン、抗体生産（PMP）	新産業、バイオベンチャー激戦区
植物由来医薬品	抗がん剤、鎮痛剤、消炎剤、生薬	世界市場の成長率6.5%
健康機能成分	サプリメント、トクホ、機能性表示食品等	機能性表示食品の市場成長率6%
植物由来高機能成分	化成品、化粧品、食品添加物原料	今後5年間で16.5%の世界市場成長予測
CO ₂ 吸収	有機農業（土壌へのCO ₂ 貯留）	世界イニシアティブ4 per 1000等
農産物	食品	
地球環境負荷低減	バイオプラスチックなど	生分解性プラなどの開発
CO ₂ 排出削減	バイオ燃料	原料が食糧から非可食原料へシフト
木材系材料等	建材・パルプ・綿など	

• 植物によるバイオ医薬品生産

最も付加価値の高い植物由来製品としては、近年、植物によるワクチンや抗体などのバイオ医薬品（Plant Made Pharmaceuticals: PMPs）が脚光を浴びている²⁾。PMPsは、植物が本来持たない他生物の遺伝情報を、バイオテクノロジーの技術を駆使して植物細胞に導入してタンパク質を生合成させるものである。ヒト

に感染する病原体は植物には感染できないため、PMPsでは病原体の混入リスクがほぼゼロであることから、より低リスクなバイオ医薬品生産が可能である。また、遺伝子組み換え対応型完全密閉型植物工場の建設費は、大型培養タンクの維持・建設費に比較するとかなり安価であるため、従来の鶏卵を利用する方法や、微生物を利用する方法に比べると、安価で高速なバイオ医薬品用のタンパク生産が実現できる。

• 植物由来医薬品

植物が本来持っている遺伝情報から、植物の生合成系を利用して生産される医薬品もある。生薬等として伝統的に利用されてきた医薬品の他、抽出物を精製して単独の物質として利用される医薬品もあり、例としては、抗がん剤のパクリタキセル（商品名・タキソール）や、マラリア特効薬のアルテミシニン、大腸検査の際の下剤として用いられるセンノシドなどを挙げることができる。米大手市場調査会社であるBCCリサーチによれば、植物由来医薬品の世界市場は、2017年から2022年の間で3.2兆円から4.2兆円へと拡大し、年率換算で約6.1%の成長率であると予測されている。

• 薬用植物（生薬）

薬用植物の抽出物を精製せずに利用するのが、漢方薬や民間伝承薬である。日本で消費される薬用植物の大部分は中国からの輸入に頼っており、我が国の薬用植物の自給率は重量ベースで約12%である（2016年データ³⁾。中国では、カンゾウの国内消費量が増大してきたことから、中国国内向けの供給を優先することを表明しており、単価の上昇や将来的な禁輸措置が懸念されている。また、中国の国内給与水準が上昇し、低価格でしか売れない薬草の採取に従事する人口が激減していること、野草である薬草が気候変動の影響で生育しなくなることも懸念されている。

• 機能性食品成分／食品添加物

我が国においては、「特定保健用食品」「機能性表示食品」の制度があり、消費者の健康志向と相まって、特にこのカテゴリーの受容は右肩上がりである。健康食品素材の市場は2015～2018年の平均成長率は年率約5.7%であり、その原動力は植物系素材市場の成長であった⁴⁾。2025年には植物系健康食品素材市場は約1000億円超になるものと予想されている⁴⁾。機能性表示食品は、届け出のある機能性成分を一定量以上含む製品として規定されているため、実際の商取引においては「機能性食品原料」という製品カテゴリーを設けている企業が存在する。医薬品の研究開発から発売認可を取得するまでには長い時間と莫大な研究開発投資が必要である一方で、食品添加物や機能性食品成分は、少額の研究開発投資で短期間で社会実装が見込めるといった利点がある。このため、世界各国で食品添加物や機能性食品成分への研究開発投資も始まっている。

• 食料/フードロス削減

植物は食料としての用途も重要であるが、食料の生産という点については、別途、CRDS戦略プロポーザル「次世代育種・生物生産基盤の創成（第3部）」（2020）で詳述しているので今回は省略する。ここでは、持続可能な社会の実現において重要な、廃棄食品（フードロス）の削減におけるファイトケミカルの重要性に触れる。加工食品は利便性に優れることに加え、加工することで生鮮食品よりも消費期限を長く設定し、廃棄食品量の削減に大きな役割を果たすことが期待されている。この加工食品には、食味や食感を向上させたり、安定させたりするために香料や増粘剤、安定剤など、様々な添加物が含まれていることが多いが、実は、

これらの添加物の多くは植物由来品である。食品添加物となりうるファイトケミカルのより効率的な生産技術の開発に加え、未知のファイトケミカルの探索により、より安全で持続性の高い食品添加物の開発が待たれる。

• 材料/素材（木質・天然ゴムなど）

木質系セルロースや生ゴムなどの材料・素材としての利用も産業上大きなウェイトを占めている。特に、セルロースはセルロースナノファイバーなど、環境負荷の低い新素材としての期待が高い。現在のところ、経済的に見合うセルロースの大量生産方法は、微生物または植物による生物生産だけである⁵⁾。セルロースはその特異な分子形状から、新奇修飾を加えることで、さらにユニークな化学的特性を持たせることが可能であると考えられており⁶⁾、将来的な応用・実用化研究に高い期待が寄せられている。また、天然ゴムは合成ゴムよりもその分子構造の特性によって、より機械特性が高いとされている。発展途上国での車の普及や航空機用タイヤなど、天然ゴムの需要は増加の一途をたどっているものの、森林保護、パームヤシの大規模農園との競合から、パラゴムノキの栽培面積を増やすことは現実的には無理である。そこで、耐病性が高く、より高効率な天然ゴムの生産を実現するため、パラゴムノキの育種が進められているが、樹木であるために育種には膨大な時間がかかることが問題となっている。

• バイオ燃料

パリ協定（2015年）におけるCO₂排出量削減目標を達成するため、世界各国で植物由来のバイオ燃料の開発が進められている。また、航空業界ではICAO（国連の下部機関、国際民間航空機関）が2027年以降に航空業界におけるCO₂排出量削減の義務化を決定したため、我が国においてもバイオジェット燃料の導入は不可避な状況となった。こうした背景から、我が国においても、高コスト生産がネックとなって、バイオ燃料の自給率は2015年時点において2%である⁷⁾ものの、各省庁主導による、食料と競合しない原料から生産する次世代バイオ燃料の研究開発事業が継続中である。

2.1.2 植物科学における現状認識と問題点

2000年に高等植物では初めてとなる、モデル植物シロイヌナズナのゲノム解読が完了し、ゲノム情報基盤の拡充が進んだ。2000年代前半までは、形態形成や環境応答といった表現型の異常の検出が容易な分野を中心として、変異体解析を基本とした分子遺伝学的な研究が隆盛を極めた結果、DNA配列—機能連関の理解が深化した。

一方、先に述べたような多種多様な用途に用いられる有用植物では、稲やトウモロコシといったゲノム情報基盤が整備されている一部の農作物を除き、植物体が生産する有用物質の生合成経路や産生に関わるメカニズムが十分に解明されていない。このため、ゲノム編集等を用いて高効率物質生産を目指そうにも、どの遺伝子をどのように発現操作すべきなのか、まだその手掛かりが非常に少なく、ゲノム編集等による高効率生産には程遠いのが現状である。人類が利用する有用植物は、その大部分が、その植物特有の「生合成」機能を利用するものであるため、真に有用植物の物質生産のメカニズムを解明し、より有効利用するための方策を見つけるためには、モデル植物だけでなく、各種有用植物特有の生合成機能について解析しなければならない。

この解析にはこれまでに大きく分けて三つの技術的な障壁が存在した。一つは、生合成経路に関わる多種多様な生体分子の検出と定量が困難であったことである。二つ目に、ゲノム情報基盤のない多種多様な有用植物から有用遺伝子を特定するのが極めて困難であったことが挙げられる。最後に、重複遺伝子による類似

機能の補完問題が挙げられる。

しかしながら、近年の各種技術の進展により、上述した三つの障壁を乗り越えられる可能性が高まってきた。以下にその可能性についてその背景とともに具体的に説明する。

• **メタボロミクス技術の発展**

ゲノム解析により、遺伝子数がある程度確定され、核酸という一種の物質を検出対象とするトランスクリプトーム解析など比べ、代謝物はそれぞれの性質が千差万別である。従って、100 万種以上と見積もられている植物の代謝産物すべて網羅し定量・解析することは、現在の技術では不可能である。物質を正しく検出・定量するためには、個々の物質に適した質量分析システムを選択する必要があり、それがメタボロミクス研究を困難にする原因となっている。特定の解析対象物を設定せず、全代謝物を網羅的に探索し、試料間の差異を特徴付ける代謝物を探索する方法である、ノンターゲット解析は近年、爆発的に技術開発が進んだ。質量分析装置で検出できる全ての物質を網羅的に解析するソフトウェアが開発され、標品がない物質の検出が可能になり、化合物のおおよその種類とその組成式を高確率で予測することができるようになってきた。

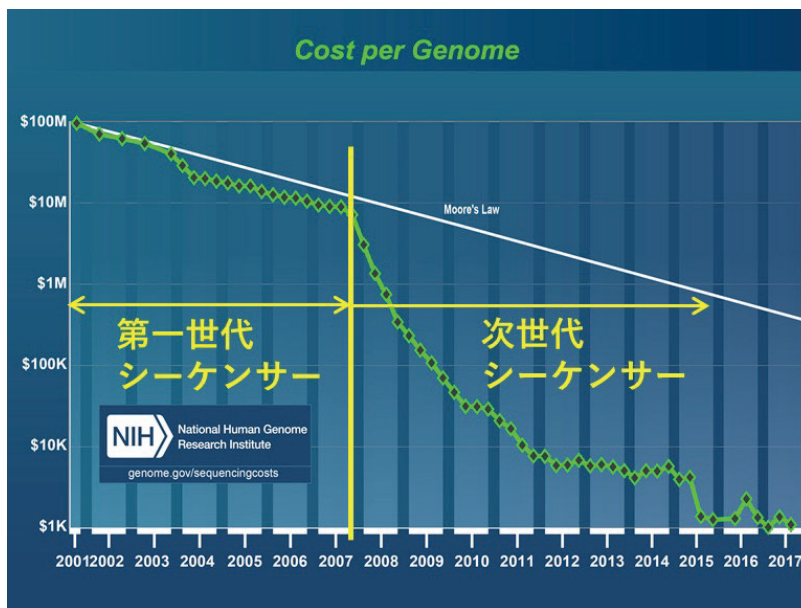


図2 次世代シーケンサーの登場により、ゲノム解読コストが急激に低下した
(NIH作成のグラフをCRDSで改変)

• **ゲノム情報基盤のない有用植物からの未利用遺伝資源の同定**

2007年に次世代DNAシーケンサーが登場して以来、塩基配列の解読速度が大幅に改善され、ゲノム解読コストは目覚ましく低下してきた(図2)。

それに加えてPacBio Sequel システムやナノポアシーケンシング技術による安価なDNAのロングリードの解読が可能になってきた。これらの技術進展により、これまでにゲノム情報基盤の整備されていない薬用植物などの有用植物からの有用遺伝子の特定が可能になってきた。しかし、ゲノム情報基盤の整備されたモデル植物における遺伝子探索においては、変異体解析が大きな力を発揮する一方、ゲノム情報基盤のない多種多

様な有用植物での有用遺伝子探索においては比較ゲノム進化学が重要な役割を果たすようになってきた。

• 重複遺伝子の機能解析を可能にするケミカルバイオロジー

塩基配列が酷似するものの、生体内での機能は細かく分業されている遺伝子群が存在し、これらは共通の先祖遺伝子の重複によるものであることから重複遺伝子と呼ばれている。分子遺伝学的な手法では類似した配列を持つ遺伝子それぞれの機能を特定できなかったため、生合成に限らず、あらゆる局面においてメカニズム解明への道筋が閉ざされていた遺伝子群である。塩基配列が微妙に異なるため、生成されるタンパク質の立体構造も微妙に異なる。その立体構造を分子シミュレーションによって分析し、特定の分子の機能だけを阻害するようなアンタゴニストを分子設計し⁸⁾、bump-and-hole法（凸凹法）という分子設計技術を用いて、天然の植物ホルモン受容体には結合しない植物ホルモン類縁化合物（凸ホルモン）および凸ホルモンのみに結合する改変受容体を作成⁹⁾して、重複遺伝子が作り出す微細な分子の構造の差がどのような生命機能を担っているかを明らかにすることができるようになってきた。

前述の3つの技術的障壁に対する解消の見通しに加えて、本提案の意義に包含される現状、課題として下記を挙げる事ができる。

• 植物科学と化学の融合が開く新素材の開発

地球上に最も大量に存在する植物由来高分子は、植物の細胞一つ一つを包む細胞壁の主成分、セルロースである。セルロースは木質系バイオマスの主成分であり、化学的に安定で、修飾が難しいと考えられてきたセルロースであるが、近年の植物科学と化学の融合研究の成果により、化学的修飾による自在な分子デザインの可能性が開けてきた。こうした研究開発は、化学的な手段を用いた化学修飾を追及しただけ、あるいは生物学的な酵素修飾を追求しただけ、では成果を得ることは難しく、化学的に安定な素材であるからこそ、酵素による生分解と化学修飾を組み合わせることが問題解決の突破口となった。このように、従来は天然物化合物の全合成という視点からの研究例が多かったが、現在は酵素を利用した化学修飾や物性改変と言った手法を植物科学にも適用できる時代になってきた。

• 植物由来化合物の生態学的な役割

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¹⁰⁾。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¹⁰⁾。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、この生物間相互作用には、関わる生物種が多く、また化学コミュニケーションを担う物質の同定も進んでおらず、全容解明にはほど遠いのが現状である。

2.2 社会・経済的効果

地球上に存在する、炭素骨格を有するあらゆる有機化合物の出発点は植物（藻類を含む）による大気中のCO₂の植物体への固定、すなわち光合成であり、植物による物質生産を有効活用することは、脱化石燃料社会を達成するための重要な基盤となるはずである。人口増加に伴う食糧需要の増加、バイオ燃料の普及、肉食の普及に伴う飼料作物の需要の増加、消費者のナチュラル志向による植物由来製品の需要の増加など、植物由来品の需要はその用途の多角化に伴って、現在、右肩上がりに増大しつつある。一方、気候変動や土壌環境の悪化によって、このままでは植物由来品の収量は減少する可能性が高い。植物が多種多様な化合物を生合成するようになった経緯、およびその生合成のメカニズムを根本から理解することによって、植物による物質生産の抜本的な効率化につなげるのが可能であると考えられる。以下、特に社会・経済的な効果が高いと考えられる分野について具体的に述べる。

• 植物によるバイオ医薬品生産 (Plant Made Pharmaceuticals: PMPs)

現在、欧米のバイオベンチャー企業を中心とした研究開発が極めて活発な分野であり、より安価な生産方法の開発や、臨床試験が進むことで、ヒト用および動物用医薬品の両方で、実用化の段階へ進む製品が飛躍的に増えると予想できる。ヒト用医薬品に比べ、動物用医薬品の認可を取得するのは短期間で費用も安く済む¹¹⁾ことから、経口ワクチンは、意外にもヒト用ではなく、動物医薬品としての社会実装が先に浸透するかもしれない。最近再発生が深刻な問題となっている豚コレラや、鳥インフルエンザ、鶏卵のサルモネラ汚染、豚呼吸器感染症など、安価で常温保存のきく経口ワクチンが普及すれば、家畜感染症問題の解決に大きな貢献となることは間違いない。

また、PMPsはその名の通り、医薬品であり、製品の衛生管理や周辺への薬剤成分の飛散、残留を避けるため、基本的に密閉型植物工場での生産となることが世界的な流れとなっている。日本は植物工場技術については世界トップクラスの技術を誇るため、この分野との連携をさらに強化することで、PMPsの分野における新技術の創出、実用化の促進が期待できる。

• 植物由来医薬品・機能性食品成分

植物由来医薬品や機能性食品成分は、植物抽出物を精製して単独の物質として利用されるものである。こうした精製された物質として使われる有用化合物の生合成とその制御メカニズムを解明することは、高効率な有用物質生産において必須である。有用植物の有用物質生産について、バイオインフォマティクスや比較ゲノム進化学、メタボロミクスを駆使することにより、生合成経路だけでなくその生合成制御システムの全体像を包括的に理解することで、革新的な生合成の高効率化を図ることが可能であると考えられる。例えば、特定の有用物質の生合成の制御メカニズムに介入できるような化学物質を分子デザインすることで、ケミカルバイオロジーを駆使した、高効率な有用物質生産を可能にする栽培方法の開発が可能になるかもしれない。また、こうした有用化合物の生合成を活性化させる植物-他生物相互作用を解明できれば、より高効率な物質生産を可能にする栽培方法の開発へとつなげることができる。

100万種あると言われる植物二次代謝物の90%程度は未知物質であり、また、既知の植物由来化合物のほとんどは、化学合成によって得られる化合物よりもその構造が非常に複雑で多岐に渡っているため、創薬シーズとして高い期待が寄せられている⁷⁾。未知物質の同定が進み、高効率生産が可能になれば、ハイスルー

プットな生理活性スクリーニングで有望なリード化合物を見出すことが可能になる。また、後節で述べるように、合成生物学的なアプローチによって新物質を合成できれば、そうした新物質が革新的な創薬シーズとなりうる。

• 薬用植物

精製された単独物質として利用される植物由来医薬品原料に対し、生薬は膨大な種類の植物由来化合物の混合物として利用される。生薬はその産地によって効能に優劣があるとされ、その価格が異なるが、その効能の差を生み出す分子実体はまだ突き止められていない。メタボロミクス技術を向上させ、産地による生薬成分の特徴を科学的に記述できるようになれば、品質の高い生薬の品種改良や栽培方法の改良に役立つものと考えられる。また、メタボロミクス技術を駆使して栽培方法による生薬含有成分の変化をとらえることができれば、より効能の高い生薬の栽培方法の開発につながり、より効能の高い生薬を定量的な方法で選抜することができるため、効果的な品種改良を推進できる。このようにより効能の高い生薬の品種改良、栽培方法の開発に寄与することにより、野生植物の保護、および地場産業の活性化、生薬作物の国産化増強につなげることができる。

また、名古屋議定書によって、他国に自生する（1993年以前に自国に導入されていない）植物の遺伝資源へのアクセスには制限がある。豊富な天然資源を有する国は、商業価値の高い植物種には厳しい持ち出し制限をかけているところもある。このような場合、有用植物が生産する商業価値の高い有用物質は、当該植物が自生する国でしか生産ができないことになる。しかし、合成生物学的な手法を用いて、自国に存在する植物が保有する合成酵素を組み合わせて生合成経路を新たに設計することができれば、その商業価値の高い有用物質を、自国に自生する異種植物で生産することが可能になる。

• より環境負荷の低い農業資材の開発

前述したように、生態系では生物由来化合物を介した化学コミュニケーションが密に張り巡らされている。化学コミュニケーションに関与する化合物とその生合成メカニズムが解明され、こうした化合物の生合成と生態系における役割が明らかになれば、生態系化学コミュニケーションを担うファイトケミカル等を農業資材として活用することによって、より環境負荷の低い農業を実現する手掛かりになる。

• 材料/素材（木質・天然ゴムなど）

木質系の素材として注目を集めるセルロースは、セルロースナノファイバーなど新素材としての期待が高い。前述したように化学的に安定で修飾が難しいと考えられてきたセルロースも、酵素による生分解と、化学的修飾を組み合わせることでさらなる新素材開発への飛躍が期待できる。

合成ゴムよりも機械特性が優れることで知られる天然ゴムについても、ゴムの木の耐病性や、天然ゴムの生合成を担う器官である乳管の形態形成の制御について、遺伝子レベルで明らかにすることができれば、ゴムの木の品種改良にかかる時間を飛躍的に短くすることが可能になると考えられる。

以上、植物による高効率な生物生産が社会・経済に与える効果を列挙したが、こうした植物による生物生産の利点は、世界が注目するところである。詳しくは付録2「国内外の状況」に述べるが、国際コンソーシアムや世界各国による研究開発イニシアティブにより、植物の物質生産に関する研究開発が進められている。途上国への安価な医薬品の供給、創薬シーズの開発だけでなく、大麻由来成分の合成生物学的な生合成経

路の研究開発を行うことでブラックマーケットの削減が期待できるなど、植物の生合成研究が人類にもたらす価値は、極めて広範囲に及ぶ。従来の、生合成酵素の同定を中心とした生合成経路の同定にとどまらず、先端計測機器や分析化学、有機化学などの幅広い視野をもって、植物学の基礎研究を推進することで、この分野に真のイノベーションをもたらすことができると考えられる。

2.3 科学技術上の効果

• 植物の生合成についての包括的な理解

未利用遺伝資源の探索が進み、生合成に直接関与する酵素群やその中間体が明らかにされると同時に、転写ネットワークやシグナル伝達といったその制御メカニズムに関与する遺伝子、生体分子が多数明らかにされることが期待される。特に、植物には元来有用物質の生合成メカニズムが搭載されているものの、その生合成メカニズムが機能しないように抑制している因子が存在するため、栽培条件や成長段階によっては有用成分を生成しないものと考えられる。この抑制因子を発見し、必要に応じて抑制因子の機能を強く阻害することができれば、高効率なファイトケミカルの生合成へとつなげることができると考えられる。

また、生合成関連遺伝子群が明らかになれば、それらの遺伝子の発現が高い株を選抜するなど、育種にかかる時間の大幅な短縮といった方向への応用展開も考えられる。

• 未知のファイトケミカルの同定

メタボロミクスと有機合成化学、分析化学の連携により、多くの未知のファイトケミカルについて構造式まで同定することが可能になると考えられる。未知のファイトケミカルはそのまま創薬シーズにもなりうるが、植物ゲノム中にはリガンドが特定されていない受容体様タンパクをコードする遺伝子が無数にあることから、信号伝達を担う植物ホルモン様物質が大量に発見されることが期待される。植物ホルモン様物質は成長やストレス応答を制御することが知られているため、生薬成分のような有用物質の生合成の制御メカニズムや、ゴムノキの乳管の形態形成制御など、有用物質の生合成制御機構の解明につながるものと期待される。

• 植物-他生物相互作用についての理解の深化

ファイトケミカルの多くは植物と他生物との相互作用に関わる。植物が分泌するファイトケミカルの中には、共生生物との共生開始のきっかけになったり、病害虫が植物に感染/食害の開始を示すシグナル分子として働くものが多く含まれている。未知のファイトケミカルとその受容体が多数同定されることにより、こうした生物間相互作用を担う分子が多数同定されるものと期待され、生態系における化学コミュニケーションの実体の解明、およびその制御に関わる研究開発へとつながっていくであろう。

• 植物科学と化学の融合による新展開

これまでの分子遺伝学的な解析により、DNA配列と植物の生体機能との関連の理解が進んできた。実際の生物学的イベント担うのは生体分子であり、生化学や有機合成化学、分析化学などの化学分野を取り入れた研究開発を推進することによってこの生体分子の化合物としてのふるまいや機能を解明することができる。生体分子の機能の解明が進めば、その機能のより精密な制御も可能になる。このように、化学分野との連携

を強化することで、DNA配列—生物機能連関に加え、生体分子機能—生物機能連関の理解が進むものと考えられる。

• 化合物進化の理解と合成生物学的展開

植物は脊椎動物に比べ、異種ゲノムが融合した倍数体の種が多く存在するなど、極めて可塑性の高いゲノム構造を有している。可塑性の高いゲノム構造を可能にするメカニズムを解明することで、革新的なゲノム攪乱技術やゲノム編集技術の創出につながるものと期待される。また、ファイトケミカル生合成に関連するゲノム進化の歴史をたどることで、植物が新規化合物を合成する能力を獲得していった過程について理解を深めることができる。また、それを応用することで、天然の植物には存在しない新規生合成経路をデザインし、ファイトケミカル様新物質の創成につながる合成生物学的なアプローチが可能になる。

• オミクス技術の進展とより現実的な代謝フロー計算

有用植物の特定の組織/器官におけるトランスクリプトーム解析に加え、メタボロミクスやエピゲノム解析など、より精密な計測技術が進展するものと期待できる。

特に、イメージング質量分析が進展し、植物でも一細胞解析等が可能になれば、そうしたデータを用いて、限局則などの化学反応ネットワークの数値モデル¹²⁾を取り入れた、より現実に近い代謝フローのモデリングが可能になると考えられる。

3 | 具体的な研究開発課題

本提案では、植物が生合成する多種多様な化合物、「ファイトケミカル」について、その生合成メカニズムの根本原理を解明することで、生合成を制御する技術の創成につなげ、合成生物学的なアプローチで生合成デザインを通じた新規分子デザインを目指す。狭義には、ファイトケミカルは二次代謝物を指すことが多いが、本プロポーザルでは、一次代謝物と二次代謝物の両方を合わせてファイトケミカルと呼ぶことにする。

移動できない植物は、約4.5億年の歴史の間に、生存戦略として多種多様な骨格を持つファイトケミカルを生成するようになった。その数は約100万種類とも見積もられており¹⁾、そのうち90%以上が未知物質である。こうした物質には、ワタの繊維物質であるセルロースや、抗がん剤として知られるパクリタキセル、消炎剤としても知られる植物ホルモン的一种、サリチル酸など、多岐にわたる化合物が含まれるが、全ての化合物が光合成で植物体に固定されたCO₂に由来する。

人類は太古の昔からファイトケミカルを利用しているが、特に二次代謝系によって生合成される複雑な構造を持つファイトケミカルについては、全生合成経路が特定されているものが極めて少ない。その主たる理由は、多種多様なファイトケミカルが多種多様な有用植物によって生産されるという、多様性にある。具体的には、多種多様な化合物とその生合成中間産物を同定し、定量する技術が不十分だったことと、基盤ゲノム情報がない、多様な有用植物から生合成に関わる有用遺伝子を同定する技術が不十分だったことである。

こうした研究のボトルネックは、近年のメタボロミクスやロングリードシーケンス技術、バイオインフォマティクス等の技術革新によって乗り越えられる可能性が高くなってきた。これらの技術と合わせ、近年進展してきた分子シミュレーション技術や、論理的分子設計、有機合成化学分野との連携を図ることで、植物科学における長年のブラックボックスである「ファイトケミカルの生合成の全貌」に迫る好機が巡ってきたと言える。

植物による生合成メカニズムの包括的な理解のために必要な研究開発の概要を以下に述べる。

3.1 植物生合成メカニズムの解明

植物による物質生産を活用するためには、生合成メカニズムの解明が必須であるが、多種多様な化合物の生合成を可能にした、その源泉であるゲノム可塑性についても理解を深めておく必要がある。ゲノム可塑性については後で詳述するが、植物は脊椎動物に比べ、特にゲノム可塑性が高い生物群として知られており^{13)、14)}、そのメカニズムが分かれば、それを活用したり介入したりする革新的な育種や物質生産につながる事が期待される。以下に、具体的な研究課題と、そこで解決されるべきトピックを概説する。

生合成メカニズムの解明には、生合成中間体と物質変換の触媒である酵素といった、全生合成経路の把握に加え、その生合成を促進したり抑制したりする制御メカニズムの理解が必要である。従来の植物の生合成研究は、生合成経路そのものの特定に大きな比重が置かれていた。もちろん生合成経路の特定は重要な課題であるが、植物による生合成を人為的に制御するためには、生合成経路の解明に加え、生合成の制御メカニズムを知ることが、重要である。生合成経路とその制御メカニズムの解明において重要な研究トピックを以下に列挙した。

3.1.1 生合成コンポーネントの理解

生合成の場である細胞、組織の成り立ちを理解し、そこで起こる生合成の全経路を把握するために必要な

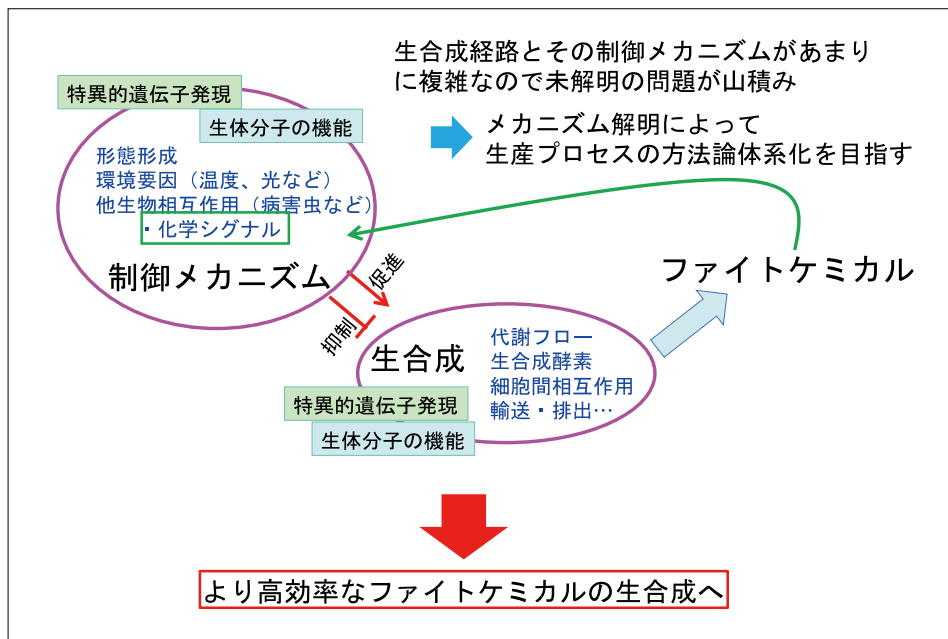


図3 高効率なファイトケミカルの生合成を達成するためのファイトケミカルの生合成メカニズムの解明 (CRDS作成)

技術開発。

• 二次代謝物生産に特化した細胞/組織/器官の形態形成

ゴムノキの乳管や香り成分の生合成に特化した腺鱗、蜜を分泌する蜜腺など、独特の代謝物の生合成に特化した細胞/組織が存在する。こうした組織の量が増えれば、生合成産物の量も増えると考えられるが、その形態形成に関わる遺伝子群の多くは未知であるため、人為的な介入はほとんどなされていない。こうした生合成に特化した器官の形態形成のメカニズムの解明は重要である。最近では硬い細胞壁がある植物でも一細胞シーケンシング¹⁵⁾ や一細胞メタボローム¹⁶⁾ が現実的になってきた。こうした技術は、まだ多種多様な有用植物ですぐに利用できる段階ではないが、応用範囲を広げていくことで、モデル植物には存在しない特異な組織/器官の形態形成のメカニズム解明に迫ることができると考えられる。

• 生合成酵素と生合成経路の解明

多様な植物代謝をゲノムレベルから理解し有効利用する「ファイトケミカルゲノミクス」の興隆¹⁷⁾ によって、基盤ゲノム情報が充実していない有用植物からの生合成酵素遺伝子の発見や生合成中間体の検出などが可能になってきた。加えて、比較ゲノム解析の分野でも、基盤ゲノム情報が充実していない植物において、リードプールのカタログ化とデノボゲノムアセンブリを活用して驚異的なスピードで遺伝子特定を実現する技術が開発されている^{18)、19)、20)}。こうした最新の技術と、従来から存在する、生化学的手法を合わせ、より迅速により幅広い有用植物から、有用遺伝子を特定することが必要である。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²¹⁾ 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²²⁾ 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。

• 物質輸送（蓄積・排出）メカニズム

植物の生合成は1細胞内で完結するものではなく、いくつかの種類細胞で生合成経路を分担して行い²³⁾、さらに、最終産物を貯蔵専用の器官内空隙や組織に貯蔵したりしていることが多い。二次代謝物の多くは細胞毒性があり、それを生産する植物体自体が細胞毒による被害を最小限にとどめるため、こうした戦略をとっていると考えられている²⁴⁾。ファイトケミカルの人類による利用を考えると、有用物質を細胞外に排出させたり、特定の部位に貯蔵させたりすることは抽出の効率化という観点からも重要である。即ち、物質輸送や貯蔵システムを理解して制御しなければ、生合成を制御して活用することは不可能だと言える。多くの二次代謝物は単純拡散では細胞膜を通過することができず、イオンラップと拡散を利用した輸送、膜上に存在するトランスポーターと呼ばれる特定のタンパク質による輸送、小胞輸送を介した輸送の三つが知られている²⁵⁾。植物ホルモンやアルカロイド、フラボノイドの輸送に関わる膜輸送タンパクについていくつか報告があり、特に産業上重要であるタバコのニコチン輸送体については良く解析が進んでいる²⁶⁾。細胞外輸送を抑制すると生合成が低下することも報告されており、生合成制御メカニズムの観点からも、輸送・蓄積システムの理解は重要である。近年、植物細胞／組織でもその応用が可能になってきた一細胞解析技術などを駆使した、細胞生物学的な研究の展開が必要である。

• 毒耐性メカニズム

二次代謝物の多くは生物毒性を持ち、樹皮や表皮、根にこの生物毒性を持つ化合物を蓄積することは、植物の植病虫害からの防御に役に立っていると考えられている。一方、その細胞毒性は植物の細胞に対しても毒性を示すことがあるため、自らが生産する生物毒で自身がダメージを受けないよう、生物毒耐性メカニズムを備えていることが多い。代表的な防御メカニズムは上述した細胞外への排出機構であるが、その他の例も報告されている。例えば、抗がん剤として知られるパクリタキセルは、微小管に結合してその脱重合を阻害することで細胞毒を示すことが良く知られている。パクリタキセルを産生するイチイの培養細胞のゲノムを解析したところ、微小管の構成タンパクであるチューブリンをコードする遺伝子に変異が見つかり、3D分子モデリングによる予測によると、その変異によってチューブリン分子の構造が変化し、パクリタキセルとの結合が阻害されている可能性が高いことが示唆されている²⁷⁾。細胞毒性からの防御メカニズムを知ることは、細胞毒性を持つ二次代謝物の異種植物や異種生物での大量生産を考えた時、生合成を行う細胞を保護する技術の開発につながるため、重要である。

3.1.2 生合成制御コンポーネントの理解

植物の生合成は植物体のバイオマスサイズ等の生理的条件と環境条件に大きな影響を受ける。植物体内外の条件に反応して生合成を促進したり、抑制したりするメカニズムが生合成制御メカニズムであり、植物ホルモンなどの生体分子による信号伝達、エピゲノム制御や転写因子といった、ち密な分子ネットワークによる制御が行われていることが知られているが、その全貌の解明からはほど遠い状況である。以下に、植物の生合

成制御に関する重要な研究トピックを列挙する。

• 他生物相互作用

病虫害の発生に応答して生合成が促進される二次代謝物が多く存在することが知られており、例えばアンチエイジングや抗がん作用などで注目されているレスベラトール（ブドウ、ブルーベリー、ラズベリー、ワインなどに多く含まれる）などはその代表例である。病虫害などによる植物二次代謝物の生成開始・促進に関しては、これまで、病虫害の存在を察知するメカニズムについて、精力的に研究が進められてきた。このメカニズムにおいて最も重要なのは、エリシターと呼ばれる病虫害由来の化合物（多くは病虫害の体細胞の破片）が、植物の細胞膜表面にある受容体に結合することである。この、エリシターの受容体への結合が引き金となり、植物体内で、各種植物ホルモンやその他の化合物が介在する信号伝達の結果、様々な二次代謝物の生合成が活性化する。このエリシターによる二次代謝物の生合成促進は産業界でも注目されており、有用なエリシターの探索と同定が続々と進められている²⁸⁾。

他にも、植物が病虫害から身を守るメカニズムに関わるファイトケミカルについては、近年、精力的に研究開発が進められており、実証試験の段階に進んだものもある。植物が害虫などから食害されると、様々な揮発性物質の生産を開始する。この揮発性物質は植食者誘導性植物揮発性物質 (Herbivory-Induced Plant Volatiles: HIPVs) と呼ばれている。注目すべきHIPVsの生態的な機能の一つとしては、現在食害している植食者の捕食性天敵（肉食者）を誘引する機能である。誘導的間接防衛は擬人的表現では「植食者の天敵をボディガードとして雇う戦略」と言うことができる。この戦略は1990年代に新たな植物の防衛戦略として報告され、現在でも様々な研究機関で基礎から応用まで研究が進められている。「ボディガードを雇う戦略」で特徴的な点としては、HIPVsの植食者（害虫）の種特異性である。例えば、ある作物株が害虫Aの食害を受けると、害虫Aの特異的天敵Xを誘引し、Aを株上で殺させる。またもし同じ作物株が害虫Bの食害を受けると、害虫Bの特異的天敵Yを誘引し、Bを株上で殺させる。これは動物の抗原抗体反応に類似した植物－植食者－捕食性天敵の三者系における特異性である。もちろん特異性のない、あるいは低い三者系も報告されている。HIPVsが関与する三者系は地上部生態系で研究が進められてきているが、地下部生態系でも、植物－根を食害する昆虫－昆虫寄生性線虫の三者系で、食害を受けた根から出る揮発性物質が寄生性線虫を誘引するという一連の例が最近になって海外の研究グループより報告されている²⁹⁾。HIPVsが関与する地下部三者系を農生態系に応用し、害虫防除に役立てようという試みに関しては、イネ科作物（トウモロコシ）－根を食害するハムシ科幼虫－幼虫に寄生して殺す線虫の三者系において、線虫を誘引する成分Caryophylleneが特定された³⁰⁾。また、植物間コミュニケーションの研究では、地上部のHIPVsが情報として機能しているという研究例が多いが、地下部で菌根菌ネットワークを通して、植物がコミュニケーションしている例も報告されている³¹⁾。地上部だけでなく、地下部生態系にもスポットを当てる必要がある。

植物の根にリンを供給することで有名な共生菌、アーバスキュラー菌根菌は、根から分泌されるストリゴラクトンと呼ばれる植物ホルモン分子に応答して根との共生を開始することが知られている³²⁾。ストリゴラクトンは最もよく研究の進んだ根分泌物の一つであるが、未知なる無数の植物由来化合物が、植物と根圏微生物の相互作用に関わっていると推定されている。根圏微生物と植物体との関係を明らかにすることは、環境負荷低減型農業のための技術開発にも貢献することが期待できるため、植物の根分泌物を理解することは重要である。

• 植物ホルモン

植物ホルモンは植物が生産する低分子ファイトケミカル的一种で、低濃度で植物の成長や情報伝達を調節する機能を有する。古典的には、オーキシシン、サイトカイニン、ジベレリン、アブシジン酸、エチレンの5種類の植物ホルモンが知られていた。近年、新規植物ホルモン様物質の報告は増加の一途をたどっている³³⁾。植物ホルモンの中には人類が有用物質として利用するファイトケミカルの生合成を促進する機能を有するものも知られており、また、病虫害耐性を強化する機能を持つものがあるため、新規植物ホルモン様物質そのものが有用物質として利用できる可能性がある。従って、新規植物ホルモン様物質の探索は重要な研究開発トピックである。植物ゲノム中にはリガンドが特定されていない受容体様タンパクをコードする遺伝子が多数あることから、これらのリガンドを探索する方法が考えられる。そのためには、受容体欠損変異体で蓄積している化合物を探索する、リガンド欠損変異体を単離して、表現型を相補する物質を探索するなどの方策が考えられる。

• 転写ネットワーク

植物には元来有用物質の生合成メカニズムが搭載されているものの、その生合成メカニズムが機能しないように抑制している因子が存在するため、栽培条件や成長段階によっては有用成分を生成しないものと考えられる。この抑制因子を発見し、必要に応じて抑制因子の機能を強く阻害することができれば、高効率なファイトケミカルの生合成へとつなげることができると考えられる。この抑制因子の実体は遺伝子発現を負に制御する転写因子とエピジェネティックな転写制御ネットワークであると考えられる。一例として、我が国で開発されたCRES-Tキメラリプレッサーシリーズ³⁴⁾等を利用して、網羅的に転写因子の機能抑制を行うことで、ファイトケミカルの生合成の抑制因子を発見することが可能になるかもしれない。ファイトケミカルの多くは普段は生合成が行われていない物質であるため、CRES-Tシステムを利用して網羅的な解析を行えば、これまでに知られていない物質の同定やその生合成制御メカニズムを明らかにすることができると考えられ、強力な合成生物学的な研究ツールとなるであろう。また、有用植物のファイトケミカル産生細胞におけるゲノムアクセシビリティやクロマチン修飾状況を網羅的に解析することによって、生合成に関わるエピジェネティックな制御の全貌を明らかにすることができると期待できる。

• 未知のファイトケミカルの同定

ノンターゲット・メタボローム解析技術の向上により、未知のファイトケミカルの検出率が大幅に向上してきた。しかし、前述したように、メタボローム解析では化合物の大体の種類（フラボノイド、テルペノイドなどのおおまかな区分）と、組成式までしか明らかにすることができない。異性体などの物質の構造を明らかにするためには、候補物質の標品を有機合成化学によって合成して質量分析装置で分析し、同じ検出ピークパターンが得られるかどうかで判定を行う必要がある。精製が可能であれば、NMRで構造決定することが望ましい。このように、メタボローム解析と有機合成化学の連携により、多数の未知物質の同定が行えるものと期待される。未知物質はそのまま創薬シーズ等としても有用であるが、前述した植物ホルモン様物質の可能性もあり、ファイトケミカル生合成の制御メカニズムの理解においても重要である。

• 可塑性の高いゲノム構造の原理解明

植物は極めて多様なファイトケミカルを生合成するが、そのファイトケミカルの多様性を生み出しているのは、独自の進化を遂げた生合成関連遺伝子群である。これらの遺伝子は種特異的に発達したクレードを作ることが多いが、ほとんどの場合、その起源は重複遺伝子である。

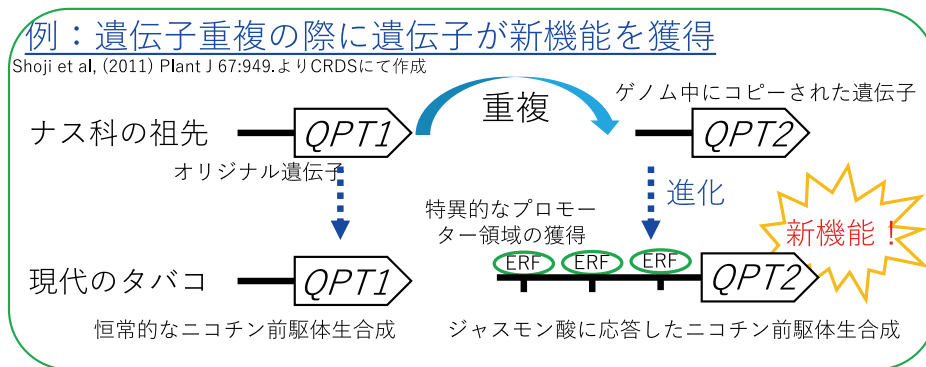


図4 重複遺伝子が新機能を獲得した例。

(参考文献35をもとにCRDSにて作成)

重複遺伝子が進化の過程において新たに機能を獲得した例を図4に示す。

図4は、重複遺伝子の新機能獲得によって、ニコチン前駆体生成のタイミングが制御できるようになった例である。生合成を触媒する酵素遺伝子の機能についても同様の機能分化が起きてきたと考えられている。すなわち、大量の重複遺伝子を内包するゲノム構造と、重複遺伝子が長年の進化の結果、オリジナルの遺伝子とはやや異なった機能を持つに至ったため、生合成経路に変異が生じて新たなファイトケミカルを生合成するようになったのである。このような経緯を考えると、そもそも重複遺伝子が生じ、それがゲノム中に保存される経緯を解明すれば、重複遺伝子に由来する生合成関連酵素群の発見の手掛かりにもなり得るとともに、植物が多様なファイトケミカルを生合成するようになった根本原理の解明にもつながると考えられる。

これまでも、恐竜の絶滅で有名な6600万年前のK-Pg境界など、大量絶滅期に多くの重複遺伝子が新たな機能を獲得してきたことが示唆されているが、その進化適応的な意義について具体的に明らかにできる可能性がある。

また、植物種の70%以上は染色体セット数が数倍に増加した倍数体であると考えられているが、体細胞レベルでDNA倍加を起こす植物と絶対に起こさない植物種があることが知られている。DNA倍加を起こしやすい種と起こさない種とでは、細胞分裂と細胞分化のスイッチングを担う細胞周期の制御メカニズムが異なっていることが示唆されており³⁴⁾、こうした異種間比較を手掛かりにすれば、DNA倍加を制御するメカニズムの解明につながると考えられる。

3.2 植物生合成制御技術の開発

3-1で述べた研究開発の過程、及びその成果に立脚した植物生合成への新規介入法の開発において、研究開発のための様々な新技術が必要になる。以下に列挙する課題は、いずれも植物バイオテクノロジーの範疇に入るものである。

3 具体的な研究開発課題

• 広範囲な有用植物に適用可能な遺伝子導入技術の開発

2019年初頭、我国では外来DNA配列の挿入を伴わず、特定の遺伝子の機能を損なわせた、いわゆるSDN-1ゲノム編集作物がカルタヘナ法の規制を受けない方針が発表されたことから、ゲノム編集作物の開発に期待が集まっている。植物のゲノム編集は、たいていの場合、まずはゲノム編集に必要な分子のセットをコードするDNA配列を組み込んだ遺伝子組み換え植物の作出が必須である。目的とするゲノム編集を行った後、野生株との交配を繰り返して得られた後代から、外来DNA配列を含まない株を選抜することで、外来DNA配列を含まないSDN-1ゲノム編集植物を作出することができる。従って、現状では、ゲノム編集のためには、遺伝子組み換え植物の作出が必須となっていると言って差し支えない。遺伝子組み換え植物の作出を経ないゲノム編集法も考案されているが、まだ、広範囲な有用植物に適用できる段階に至っていない。遺伝子組み換え植物を作出する過程で、その成否を握るのは、カルス化と呼ばれる、人工的な未分化組織の誘導の可否であることが多い。植物細胞が高度に分化した後にも分化全能性を維持することは古くから知られていたが、その分子メカニズムについては、現在未解明であり、現在世界各国でし烈な研究開発競争が行われている。この過程においてもエピゲノム制御は重要なカギを握っていると考えられているが、植物細胞の分化全能性を制御する分子メカニズムについてその根本原理を解明することで、様々な有用植物でのカルス化の誘導を可能にする技術、すなわち植物版iPS細胞の開発につながるができる。

• 化合物の構造まで解析できるメタボローム解析技術の開発

現状のノンターゲット・メタボローム解析では、サンプルに含まれる多種多様な化合物について、そのおおよその種類とその組成式を知ることが可能である。既知の物質で標品が存在する場合には、その標品との比較試験を行うことにより、物質の同定が可能であるが、光学異性体の判別などは不可能である。また、未知の化合物や標品が存在しない化合物については、標品を化学合成するか、NMR（核磁気共鳴分光法）などによる構造決定を経て化合物の同定へ至る道筋が考えられる。こうした未知物質の同定には、ノンターゲット解析を半定量的に実施した上で、ターゲットを絞り定量性を高めて解析することにより詳細な知見が得られる。ターゲットを絞るためには、広範囲なサンプルを比較検討し、それぞれの代謝物について比較検討可能な緻密なデータベースの構築が必要である。日本では、かずさDNA研究所が提供する食品メタボロームレポジトリ (metabolites.in/foods) がその先駆的な試みであり、こうしたデータベースの早急な拡充が待たれる。このプロセスをハイスループット化するような技術開発がなされれば、未知の物質の高速な同定につながり、それぞれの物質の生理活性や機能の解析が飛躍的に進展すると考えられる。

• 倍数体操作法

一般に、4倍体や8倍体など、高倍数体の作物は植物体が大きくなったり、種無しの系統を作出できたりすることから、人為的な高倍数体の作出は、品種改良においてよく用いられてきた方法である。しかし、どんな倍数体であっても必ず優良品であるというわけではなく、倍数体作出をコントロールすることは未だできていない。3-1でも述べたように、植物種によっては倍数体作成が不可能なものもあり³⁶⁾、倍数化をコントロールする分子メカニズムは未解明である。倍数化メカニズムを明らかにすることで、倍数体操作技術の開発につながれば、優良品種作出に資すると考えられる。

• 遺伝子発現制御技術

遺伝子の機能を解析したり、生合成経路への介入を行うには、実験手段として遺伝子の発現制御が必須で

ある。従来の遺伝子発現制御法は、人工的にデザインしたDNA配列をゲノムに組み込み、遺伝子発現の促進や抑制を行うものが主流であった。具体的には、細胞分裂が活発に行われている組織にアグロバクテリウムを感染させることで人工的にデザインしたDNA配列を植物ゲノムに導入するが、この方法で遺伝子導入ができる植物種数は極めて限られている。そこで、様々な遺伝子発現制御技術を開発することで、広範な有用植物における遺伝子発現制御が可能になると考えられる。

例えば、遺伝子組み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³⁷⁾。加えて生育環境の変動による生体内二次代謝系合成増減の調節が、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^{38)、39)}、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^{40)、41)}。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。

また配列特異的にDNAと結合する化合物も報告され始めており、こうした化学的介入による遺伝子発現制御も可能になるかもしれない。加えて、3-1でも述べたように、ファイトケミカルの生合成は植物体のごく一部の組織でのみ行われ、しかもその一連の過程をいくつかの種類の細胞や組織が連携して担っている。従って、組織特異的遺伝子発現の制御機構の解明や、その制御機構への人為的介入は、当該分野の研究開発の推進において極めて重要な技術である。特定組織の遺伝子発現パターンの解析は、既に植物分子生物学において定番の手法となったが、その遺伝子発現パターンを生み出すメカニズムについては、組織特異的遺伝子発現を誘導するプロモーター領域の解析についてはかなりの蓄積があるものの、それだけで全てを説明することはできない。特に、プロモーターと転写因子による遺伝子発現制御に比べ、より上流で機能していると考えられる、エピゲノム制御のメカニズムについては、依然として未知の部分が多い。従って、植物の組織特異的エピゲノム制御を解析する新技術と、その介入技術の開発は、本研究領域の推進において必要不可欠である。

• 化学的介入を用いた生合成メカニズムの制御技術

3-1でも述べたように、ファイトケミカルの多くは生物間化学コミュニケーションを担っている。これまでも病害虫応答に関わる植物ホルモンであるジャスモン酸などを用いることでファイトケミカルの生合成効率を向上させた研究開発例があるが、多くの場合、こうした処理は、同時に植物の成長阻害を誘発することも知られている。生物間化学コミュニケーションがより詳細に明らかになれば、ケミカルバイオロジーの手法を用いることで、成長阻害を誘発しない、より精密なファイトケミカル生合成の調節が可能になると考えられる。

• ゲノム可塑性の解明とその応用

植物は脊椎動物に比べ、異種ゲノムが融合した倍数体の種が多く存在するなど、極めて可塑性の高いゲノム構造を有している。可塑性の高いゲノム構造を可能にするメカニズムを解明することで、革新的なゲノム攪乱技術やゲノム編集技術の創出につながるものと期待される。また、ファイトケミカル生合成に関連するゲノム進化の歴史をたどることで、植物が新規化合物を合成する能力を獲得していった過程について理解を深めることができる。また、それを応用することで、天然の植物には存在しない新規生合成経路をデザインし、ファイトケミカル様新物質の創成につながる合成生物学的なアプローチが可能になる。

• オミクス技術の進展とより精密な代謝フロー計算

有用植物の特定の組織/器官におけるトランスクリプトーム解析に加え、メタボロミクスやエピゲノム解析など、より精密な計測技術が進展するものと期待できる。

特に、イメージング質量分析が進展し、植物でも一細胞解析等が可能になれば、そうしたデータを用いて、限局則などの化学反応ネットワークの数理モデル¹²⁾を取り入れた、より現実に近い代謝フローのモデリングが可能になると考えられる。植物細胞における生合成は葉緑体やミトコンドリアといった細胞内での特定のコンパートメントで特定の反応が進み、その代謝産物を次の反応が起こるコンパートメントに輸送して、さらなる代謝反応が続けられることが多い。真核生物では、特定の代謝経路が阻害されても被害を最小限に抑えるため、多くの代謝経路がループ構造を取っており、いくつものコンパートメントを経由するため、最終代謝産物を増加させるために特定の酵素の量や活性を上昇させたり、前駆体量を増加させたりしても、期待したような成果が得られないことが多かった。限局則は、直感的には、ループ構造を取る代謝ネットワークにおいて、特定の代謝反応を促進させても、そのループ内の代謝活性が増強されるだけで、必ずしもその当該ループ外への代謝産物の供給が増強されないためと理解される。これまでの代謝デザインに用いられてきた、代謝フロー計算法 (Flux Balance Analysis: FBA等) は、全ての代謝フローは直線的であるとの仮説に基づいて組み上げられており、ループ構造を含む代謝ネットワークを考慮していなかった。また、メタボローム解析においても、組織や植物体をまるごと粉砕してデータを得ていたため、どのコンパートメントにどれだけの代謝産物が貯留しているのかを知る手掛かりがなかった。そこで、ループ構造を考慮した限局則を前提とする代謝フローモデルと、代謝産物のコンパートメント解析が可能になれば、より正確な代謝フロー計算が可能になり、得たい最終産物を増加させるような代謝フローを得るための代謝デザインが可能になると期待される。

3.3 植物生合成デザインによる新規生合成経路及び新規物質の創成

• 新規生合成経路のデザイン

強力な生理活性を持つことで有名なファイトケミカルの中には、名古屋議定書の保護により、原産国からの遺伝資源の持ち出しが制限されている場合がある。このような場合、中間体や最終産物の分子構造からその生合成に必要な代替酵素を推測し、異種植物に存在する類似した構造を持つ酵素による代謝系を構築することで、異種植物を利用した生合成が可能になる可能性がある。

材料となる植物が希少で入手が難しい場合は、構造の類似する、入手が容易な中間体化合物からの半合成を行う方法も考えられる。

• 天然の植物が生成しないファイトケミカル様化合物の生合成

異種植物や微生物に由来する代謝酵素を組み合わせることで新たな生合成経路をデザインすることにより、天然の植物は生成しない、ファイトケミカル様の化合物を植物に生合成させることが可能であると考えられる。こうした合成生物学的な手法によって新規化合物を創成し、生理活性をスクリーニングして創薬シーズや化粧品などの成分として活用する可能性を考えることができる。

4 | 研究開発の推進方法および時間軸

4.1 研究開発の推進方法

研究開発の大きな流れは図5のようになると考えられる。

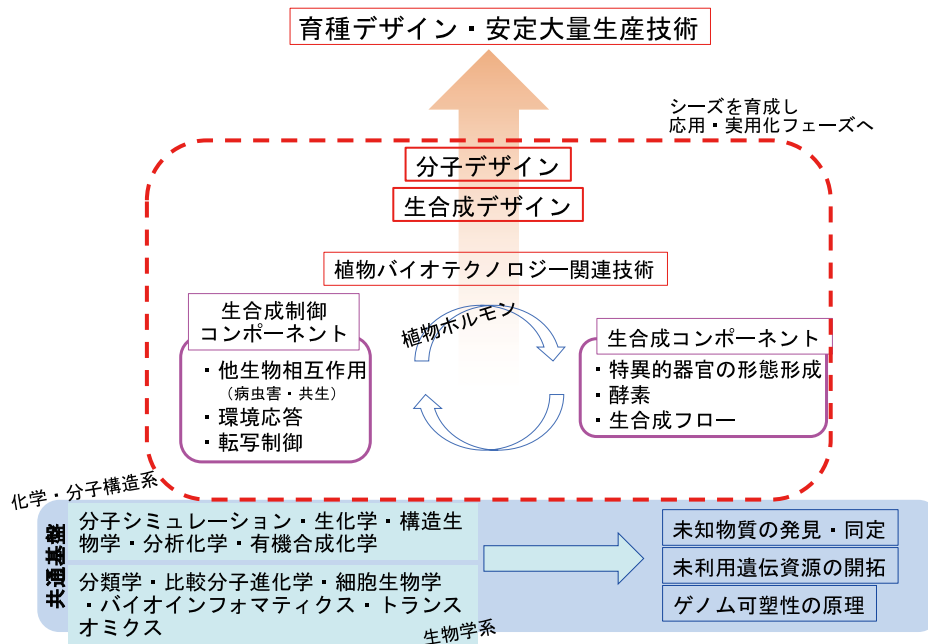


図5 高効率なファイトケミカル生合成を実現する研究開発戦略

(CRDS作成)

共通基盤として、物質を扱う化学・分子構造系の領域（分子シミュレーション、生化学、構造生物学、分析化学、有機合成化学など）と、進化やゲノム科学を扱う生物学系の領域（分類学、比較分子進化学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、トランスオミクス解析など）の融合が不可欠であると考えられる。これらの領域の連携により、未知のファイトケミカルの同定、ゲノム基盤情報のない有用植物からの未利用有用遺伝資源の探索を軸に、生合成コンポーネントと生合成制御コンポーネントの理解を推進する。生合成コンポーネントと制御コンポーネントはどちらか一方の理解だけでは高効率な生合成を実現できないので、両者をバランスよく進めることが重要である。

また、こうした研究開発には、当然ながらその生物サンプル（植物体）が必要になる。国内で栽培できる植物種は限られており、植物園などで栽培されている植物体はその量に限りがある。AMEDによる「薬用植物国産化・利活用促進プロジェクト」により、国内における薬用植物種苗供給拠点整備や薬用植物の栽培技術開発が進められているものの、サンプルへのアクセスは全く十分ではない。従って、幅広い研究者によるサンプル取得を可能にするため、サンプル取得のための植物園や生産者などをつなぐバイオリソースのネットワーク構築、及び中心となるリソースセンターの設置等が必要である。

ゲノム情報のみならず、ファイトケミカルをはじめとした生物由来化合物の構造やその生合成に関わる情報は、バイオエコノミー推進における重要なバイオリソース基盤である。バイオリソース基盤の整備にも維持に

も多大な費用が必要であるが、バイオリソースの整備なしには生物資源の有効利用は促進しない。現在のところ、ヒト以外のゲノム情報に関しては、国際的な取り決めに従って国家規模で運営がなされ、アカデミアによる研究目的には無償、営利目的では有償でデータを公開しているデータベースが多いが、ファイトケミカルの大部分を占める二次代謝物などに関しては国際的な取り決めによる大規模データベースが存在しない。抗生物質類や低分子化合物、微生物由来の天然物化合物に焦点を当てたデータベースが多く存在し、植物二次代謝物に焦点をあてたデータベースでは奈良科学技術先端大学の金谷教授のグループによるKNAPSAcKが代表的なものとして、国際的にも認知されている。ゲノム配列情報とは異なり、化合物の構造やその生物学的な背景に関わる情報は、データの取得に多大な費用と時間がかかり、さらに即座に商用利用に結び付く可能性が高く、知的財産権等を鑑みると、検討すべき課題は多く存在する。しかし、先にも述べたように、信頼性が高く、国際的に広く利用可能なデータベースが存在しなければ、国際的な規模での生物資源の有効利用の推進は難しい。地球上の全生物のゲノム解読を目指す大規模国際プロジェクトである、EARTH BIOGENOME PROJECT (EBP) などが進行中である今、名古屋議定書を適切に遵守することによって、生物資源の有効利用を地球規模で推進し、地球温暖化阻止をはじめとした地球環境問題の解決の強力な一助とするべきである。

また、本プロポーザルでは、多様な有用植物が生産するファイトケミカルを研究開発対象としている。我が国に自生しない有用植物や、自生しない植物が産生するファイトケミカルを研究対象とする場合には、名古屋議定書に定められた手続きが必須になる。研究開発における名古屋議定書対応については、国立遺伝学研究所の「ABS (Access and Benefit Sharing) 学術対策チーム」が詳細な情報提供、解説、及び契約書見本、質疑応答を提供しているが、本稿ではその概要を付録3に解説してある。

以上、基礎研究から技術開発を中心とした研究開発戦略について述べたが、こうした研究開発から得られた知見を活用して、高効率な物質生産を達成し、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。特に、現状では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の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、一つの専門研究分野内での連携、共同研究体制を構築するのに比して、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。

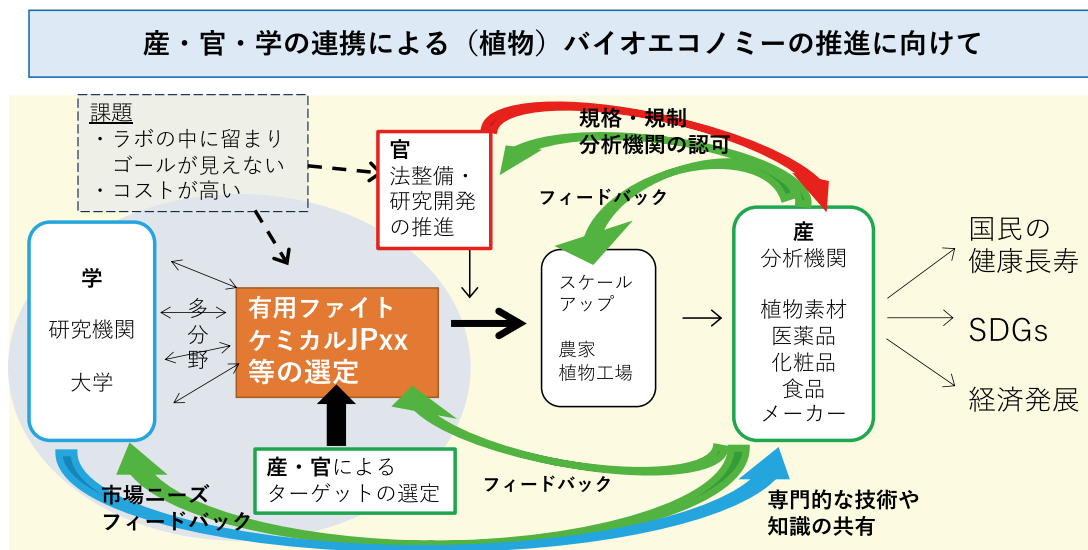


図6 産官学の連携によるファイトケミカルを中心とした植物バイオエコノミーの推進体制

(CRDS作成)

(ii) 法規制

我が国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に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み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。この傾向は決して我が国独特のものではなく、世界中で遺伝子組み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(図6)。

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有り、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企画・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。

4.2 時間軸

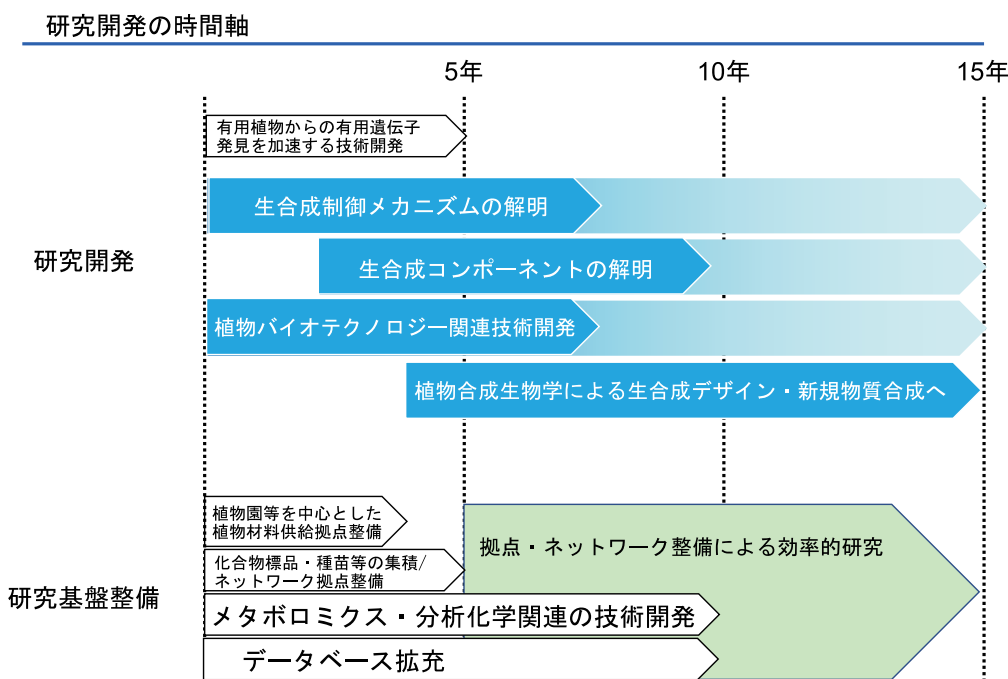


図7 研究開発の時間軸

植物が生成する化合物のうち、ごくわずかとは言え、数千種類の物質が抽出による精製や化学合成等によって純粋な化合物として研究に供試できる「標品」として存在しているものの、こうした標品が全世界のどこに存在するかを網羅的にカバーできるデータベースやネットワークが存在しないため、研究の効率化の妨げになっているという問題点がある。そこで、まずは国内から、各種化合物や、有用植物の種苗の在所について、研究者が容易にアクセス可能なデータベースないしはネットワークの確立が必要である。

こうした拠点やネットワークの整備によって、有用植物が生産するファイトケミカル研究の大幅な効率化を図ることができると考えられる。

付録1 検討の経緯

JST 研究開発戦略センター（CRDS）では、令和元年度に戦略プロポーザルを作成すべきテーマの候補を CRDS 戦略スコープ 2019 検討委員会を経て指定し、2019年7月に検討チームを発足させた。その後、検討チームにおいて提言作成へ向けた調査・分析・検討を重ねた。チームの活動では、調査によって国内外の研究開発動向・技術水準を明らかにしながらスコープの焦点を絞り、その過程において提言の方向性を検討するため、以下の有識者へのインタビュー、意見交換会、技術勉強会を実施した。その上で、ファイトケミカル生成原理の解明に関する研究開発に関して CRDS が構築した仮説を検証する目的で、科学技術未来戦略ワークショップを開催した（詳細 xx ページ）。CRDS では以上の調査・分析の結果と、ワークショップにおける議論等を踏まえて、2021年3月に本戦略プロポーザルを発行するに至った。

・意見交換・インタビューを実施した識者（敬称略、所属・役職は実施時点）

赤木 剛士	岡山大学環境生命科学研究所
浅見 忠男	東京大学農学系研究科 教授
有田 正則	国立遺伝学研究所 教授
石川 寿樹	埼玉大学理工学研究科 助教
伊藤 正樹	金沢大学自然科学研究科 教授
上田 実	東北大学生命科学研究科 教授
小平 勉	株式会社アルビオン 製品研究部 係長
角谷 徹仁	東京大学理学系研究科 教授
川合 真紀	埼玉大学理工学研究科 教授
斉藤 和季	理科学研究所環境資源科学研究センター グループディレクター
櫻井 望	国立遺伝学研究所生命情報・DDBJセンター 特任准教授
柴田 大輔	京都大学生存圏研究所 特任教授
菅野 茂夫	産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 主任研究員
鈴木 馨	産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 部門長
高木 優	埼玉大学理工学研究科 教授
立崎 仁	株式会社常盤植物化学研究所 社長
西尾 陽介	味の素株式会社バイオ・ファイン研究所 シニアマネージャー
西谷 和彦	神奈川大学生物科学科 教授
藤原 すみれ	産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 主任研究員
舩本 寛	かずさDNA研究所先端研究開発部 室長
松村 健	産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 グループリーダー
三浦 謙治	筑波大学生命環境系 教授
光田 展隆	産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 研究グループ長
三輪 哲也	味の素株式会社イノベーション研究所 上席研究員
望月 敦史	京都大学理学系研究科 教授
モハーチ ゲルガイ	大阪大学人間科学研究科 准教授
矢崎 一史	京都大学生存圏研究所 教授
矢野 健太郎	明治大学農学部 教授
山口 信次郎	京都大学化学研究所 教授
結城 雅之	株式会社 UniBio 取締役技術本部長

• 技術勉強会

タイトル：植物分子工場～植物による高機能物質生産とそのコントロール～

開催日時：令和元年6月3日（月）13：00～17：00

場所：JST 東京本部別館 2階会議室A1

[プログラム]

14：00～ 開催趣旨説明：桑原 明日香（JST/CRDS）

14：10～14：50 話題提供、コメント

「脱炭素社会での植物研究の役割」

柴田 大輔（京大大学生存圏研究所 特任教授 / CRDS 特任フェロー）

「タンパク質一過的大量発現による物質生産」

三浦 謙治（筑波大学 生命環境系 教授）

「植物による高機能物質生産の未来」

矢崎 一史（京大大学生存圏研究所 教授）

「クロマチン操作と植物人工染色体」

舩本 寛（かずさDNA研究所 先端研究開発部 室長）

「エピゲノム編集 ～配列特異的抑制および脱抑制の技術～」

角谷 徹仁（東京大学理学系研究科 教授）

15：05～16：00 話題提供、コメント

「物質生産や収量増加を可能にする新たな植物遺伝子発現制御システムの構築」

高木 優（埼玉大学 理工学研究科 教授 / 環境科学研究センター長）

「植物による高機能物質生産のための次世代遺伝子発現調節基盤 シストローム編」

光田 展隆（産業技術研究所 生物プロセス研究部門 植物機能制御研究グループ グループ長）

「未開拓植物資源からの高機能物質・遺伝子の探索と高度利用化を促進する竿的ゲノムデザイン基盤の整備」

矢野 健太郎（明治大学 農学部 教授）

16：00～16：55 総合討論

16：55～17：00 閉会の挨拶 柴田 大輔（JST/CRDS 特任フェロー）

• 科学技術未来戦略ワークショップ

タイトル： 植物利活用のための基盤技術開発 ～ファイトケミカルと複雑ゲノムへの挑戦～

日時： 2019年10月30日（水） 13時00分～17時30分

場所： TKP市ヶ谷カンファレンスセンター 7Fカンファレンスルーム7D

[プログラム]

13:00～ 開会挨拶： 柴田大輔（京都大学特任教授/JST-CRDS特任フェロー）

13:05～ 開催趣旨説明： 桑原 明日香（JST/CRDS フェロー）

13:15～14:25 「ファイトケミカル」個別発表、コメント

「ファイトケミカルへの重要性と研究領域概要」

西谷 和彦（神奈川大学 生物科学科 教授）

「有機化学合成による突破口」

上田 実（東北大学 生命科学研究科 教授）

「植物性セラミド（スフィンゴ脂質）」

石川 寿樹（埼玉大学 理工学研究科 助教）

「薬用成分」

矢崎 一史（京都大学生存圏研究所 教授）

14:25～15:15 「植物バイオテクノロジー」個別発表、コメント（発表は10分以内）

「植物バイオテクノロジーとその産業利用」

三浦 謙治（筑波大学 生命環境系 教授）

「機能性ペプチドの発見とケミカルバイオロジーによる利用」

菅野 茂夫（産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 主任研究員）

「ネガティブレギュラローム」

高木 優（埼玉大学 理工学研究科 教授/ 環境科学研究センター長）

15:30～16:20 「未利用遺伝資源発掘・複雑ゲノム」個別発表、コメント

「未利用遺伝資源開拓」

赤木 剛士（岡山大学 環境生命科学研究科 准教授）

「植物メタボロームによる挑戦」

櫻井 望（遺伝学研究所 生命情報・DDBJセンター 特任准教授）

「DNA倍加」

伊藤 正樹（金沢大学 自然科学研究科 教授）

16:20～16:35 コメンテーターからのショートトーク

「産業としてのファイトケミカル」

立崎 仁（株式会社常盤植物化学研究所 社長）

「化粧品産業における植物抽出物の重要性」

小平 努（株式会社アルビオン 製品研究部 係長）

「植物による高付加価値物質生産」

結城 雅之（株式会社UniBio 取締役技術本部長）

16:35～16:50 コメンテーターからのコメント

16:50～17:20 総合討論とまとめ

17:20～17:30 閉会の挨拶

柴田 大輔（京都大学特任教授/JST-CRDS 特任フェロー）

ワークショップで抽出された主な事項

- 気候変動、乱獲、産業の担い手不足から、「生薬」というものが消滅する可能性がある。
- 欧州では動物性タンパク源から植物性タンパク源へ需要が大きく移りつつあり、タンパク質を含めた植物性由来物質の市場における重要性が今までに高く高まっている。
- 応用・実装研究課題がたくさんあるが、基礎研究の情報が不足しすぎているため、応用研究がなかなか進まない傾向がある。
- 植物資源の活用のためには「多様性」の理解と、そのバックボーンとなる進化系統、可塑性の高いゲノム構造の理解が重要である。
- そのためにもデータベース基盤の整備と再現性の高い定量を実現する技術開発が重要である。
- 植物に特有な可塑性の高いゲノム構造を理解することが非常に重要である。
- 既知の物質の生合成メカニズムを理解するためには、同時に未知物質の同定を進めることが必須である。
- メタボロミクスと有機化学を連携させて物質の構造を決定し、構造-機能関連へ注力すべきである。
- 生合成メカニズムを理解するためには、植物科学と「化学」分野の連携が特に重要である。

付録2 国内外の状況

国際コンソーシアム

1 KP (The 1000 Plants Initiative)

2008年開始。2014年までに1000種類以上の植物について、発現遺伝子のシーケンスを完了した。対象とした植物種は食糧作物、薬用植物、藻類、極限環境植物、裸子植物等で、カナダ・アルバータ州のイノベーション・先端教育省、米国をベースに活動するバイテク投資会社のMusea Ventures、カナダ・アルバータ大学、北京遺伝学研究所深セン支所（BGI深セン）、中国国家遺伝子バンク、フロリダ大学を主幹とする植物系統分類学研究プログラムのiPTOL (Assembling the Tree of Life for the Plant Sciences)といった3か国7組織が資金を出資し、米、英、独、シンガポールの4か国の研究室に加え、カナダのアルバータ大学が幹事を務めた。後述の10KPとともに、地球上の全生物のゲノム解読を目指す大規模国際プロジェクトである、EARTH BIOGENOME PROJECT (EBP) の一翼を担っている。

英国：

OpenPlant

植物の合成生物学を推進する研究プログラム。ケンブリッジ大学、ジョン・イネス研究所、アールハム研究所で実施。BBSRC（英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議）とEPSRC（英国工学物理科学研究会議）の共同出資によるプロジェクトで、予算は2015～2019年の五年間で12 million GBP（約16億円）であった。

持続可能な生物生産のために、これまで主として微生物で醸成されてきた合成生物学の手法を、植物へ持ち込むことで、植物の生合成を改良することを目的として、以下の四つの目標を掲げている。（1）植物の合成生物学を推進するために必要な技術開発の加速。（2）研究リソースを共有するための基盤整備。（3）得られた知見や技術を世界最先端のプロジェクトで運用し、品種改良を目指す。（4）異分野をつなぐ知識や意見交換の場を設ける。具体的には、ゼニゴケ、ナタネ、トマト、大麦、シロイヌナズナ、ジャガイモ等を実験材料として用い、代謝経路改編の試みを推進してきた。内容はゼニゴケの研究基盤の整備に加え、遺伝子導入技術、遺伝子発現解析法、遺伝子発現制御法、などの技術開発、また、ナタネのトリテルペン合成経路の解析など多岐に渡った。

EU

有用植物のさらなる利用を推進するための研究開発プログラムが、Horizon 2020産業リーダーシップ（バイオテクノロジー部門）として実施されている。このプログラムではゲノム編集等の新しい植物の品種改良法を駆使した新規農産物の創出を目指す。TRL（Technology Readiness Level: 技術到達レベル）3～5が設定されており、基本原理の解明は行わないが、コンセプトを実証する応用研究に当たる（実装研究で必要とされる経済性の検証などは行わない）。

CHIC：チコリを分子農場として利用する植物合成生物学研究を推進し、ワーゲニンゲン大学が統括している。健康機能物質であるイヌリンや、テルペンの生合成経路の改変を精力的に進めている。合計で約740万ユーロ（約8.6億円）の予算を予定。

Newcotiana：タバコを分子農場として利用する植物合成生物学研究、スペイン国立研究会議が統括しており、合計予算は約740万ユーロ（約8.6億円）を予定している。抗体やワクチン、その他健康に寄与する小分子の生合成を推進。

米国

植物によるバイオ医薬品生産、特定の植物由来物質を高効率に生産させるための応用および実装研究が盛んに実施されており、バイオベンチャー企業が極めて活性化している。一方、国家予算による大規模な研究開発投資は、食料とエネルギー生産のための農業に関する研究開発投資が大部分を占めており、植物による高付加価値物質生産への研究開発投資はほとんど行われていない。

アルテミシニン（マラリア特效薬）

ビル&メリンダ・ゲイツ財団による安価な抗マラリア薬の開発事業により、クソニンジン由来のアルテミシニンの生合成研究が展開された。2005年から2013年の間に約6400万ドルを投じ、米国のベンチャー企業、アミリスが酵母による前駆体生成と最終ステップの化学合成を組み合わせたアルテミシニンの半合成システムの開発に成功した。この半合成システムは仏製薬大手のサノフィに売却され、サノフィは酵母を利用した半合成によるアルテミシニン生産に乗り出したものの、アフリカでの農業生産によるアルテミシニンの供給が激増し、値崩れを起こしたため、相対的に高価であった酵母を利用した半合成によるアルテミシニンは市場に供給されることはなかった⁴⁹⁾。その後、より安価なアルテミシニンの大量供給法を開発すべく、ビル&メリンダ・ゲイツ財団は投資を続け、世界中で多くの研究者が安価な大量供給法を開発すべく、研究開発を続けている。

カンナビジオール：CBD（大麻草由来のリラックス成分）

大麻草の主要な成分はテトラヒドロカンナビノール類（THCs）とカンナビノール類（CBDs）であり、THCは陶酔感をもたらす向精神作用を持つ成分であり、CBDには向精神作用はないが、リラックス効果やてんかん治療に有効であることが知られている。2010年代後半から、米国ではTHCを含まないCBD含有製品の合法化が進み、2020年現在では30の州で処方箋なしでCBD含有製剤が販売されている。こうした背景から、CBDの生合成に関する応用・実装研究が精力的に展開されている。具体的には、カナダのCronos Group社による酵母でのCBD全合成や、米・コロラド州のEbbu社による大麻草のゲノム編集技術の開発などを挙げることができる。アルテミシニンとは反対に、大麻草は栽培に強光を必要とするため、大麻草の栽培にはエネルギーコストがかなりかかるため、酵母による全合成の方が低コストで済む。一方、カナダのTrait Biosciences社は、バイオテクノロジーを駆使した代謝改変により、通常は水に溶けないCBDの水溶化に成功した⁵⁰⁾。こうした実装研究はバイオベンチャー企業の自前の資金調達によって行われており、国による大規模研究助成は行われていない。大麻などの植物由来規制薬物を、バイオテクノロジーを用いて高効率に生産することが可能になれば、従来の低効率生産を余儀なくされるブラックマーケットは、価格競争によって次第に淘汰されることが期待されている。このように、植物バイオテクノロジーは、間接的に経済構造や社会問題をも解決するパワーを秘めていると言える。

中国

伝統的に漢方薬産業が発達しており、生薬生産のための大規模国家事業、地方政府事業が乱立し、基礎～実装研究が極めて隆盛している。本戦略プロポーザルに関連の深い研究動向を以下に紹介する。

2009年、中国医学科学院薬用植物研究所の陳士林によって、薬用植物資源の保護の観点から、有効成分を高収量で得られる育種や微生物による二次代謝産物の生産に向け、ゲノム解析や有効成分の生合成経路解

明の必要性が提唱された⁵¹⁾。2014年、英国の最有力植物分子生物学研究所であるジョン・イネス研究所、および中国科学院傘下の遺伝発生物学研究所（北京）、植物生理学生態研究所（上海）の3研究所が共同で、Centre of Excellence for Plant and Microbial Science (CEPAMS) を設立。中国科学院（CAS）および、英国BBSRCが出資した。食糧作物の品種改良、および植物や微生物からの天然物化合物生産に関わる研究を実施。具体的には、生薬成分の生合成経路の解明や、生薬原料植物のゲノム解読などを推進している。2016年から始まった国民経済・社会発展第十三次五カ年計画（2016－2020年）には「中医薬の伝承と発展の促進」が掲げられており、同年に国務院から発表された中医薬発展戦略計画綱要（2016－2030年）では、中医薬を「経済社会発展に重要な作用をもたらすもの」として、衛生資源、生態資源等であるとともに経済資源でもあると位置づけている。これらの政策と連動して、同年から「中医薬現代化」プログラムが国家重点計画として開始された。2017年には、科学技術部と国家中医薬管理局が共同で中医薬科学技術イノベーション計画を発表。合成生物学を用いた薬用植物の生産の重要性が盛り込まれた。これらの政策と前後して、官民から相次いで薬用植物のゲノム解読等の研究計画が発表されている。2017年、3月Illumina社と中国科学院薬用植物研究所は1000種の薬用植物のリファレンスゲノムバンクを構築する契約をしたと発表。6月には広西科学技術庁、広西植物園、China National Gene Bank、華大基因（BGI）、マカオ大学、北京計算センター等が3年間で5000種の薬用植物のオミクス解析などを行う「薬用植物4.0計画」を発表。

さらに、国際共同コンソーシアムであった1KP（2008-2014）の後継プロジェクトとして10KPが開始された。10KPは2017-2022の5か年で1万種以上の植物および微生物のゲノムを解読することを目標としており、開始に当たってその概要がScience誌上で公表された⁵²⁾。4か国が参加した1KPとは異なり、10KPは中国の国家プロジェクトとして遂行され、発現遺伝子解析ではなく、ゲノムの解読を目指しており、中国のMGI社によるMGIプラットフォームを用いたシーケンシングを行い、独自に開発したゲノムアセンブリツールを用いてリファレンスゲノムの作成を行う。

2018年には、「中医薬現代化」プログラム中に中医薬の合成生物学的研究が公募対象として盛り込まれた。具体的には、「常用中薬活性成分の合成生物学研究」（南京中医薬大学）として3年間で予算額約2.8億円の研究プログラムが採択され、進行中である。このプログラムでは、生薬成分の生合成経路を解明し、合成生物学的な手法で生合成経路に関連する遺伝子の人工的発現制御を目指す。こうした合成生物学的な手法を用いた生薬成分の研究は、他にも、国家自然科学基金委員会（NSFC）や国家重点研究室への指定による支援が実施されている。

日本

日本の基礎植物科学研究は、文科省の「サイエンスマップ2016」において、「大規模な研究領域（コアペーパーが51件以上）で日本のシェアが高い上位10領域」に、生命科学分野から唯一のランクインを果たすなど、際立った存在感を持つ。これを反映して、これまでも基礎研究から実装研究まで、数多くの植物科学関連の大型研究プロジェクトが推進されてきた。近年の研究プロジェクトのうち、植物による生物生産に関わるプロジェクトを整理したのが図8である。これまでは、基礎研究分野ではバイオマス生産に関わる研究開発が主流で、高付加価値物質生産はその中に埋もれるようにして細々と行われてきた。一方、応用研究分野ではNEDOのスマートセルインダストリー事業に代表されるように、高付加価値物質生産にフォーカスが当たっている（下図）。応用研究は基礎研究があって初めて成立するものであり、真のイノベーションを誘起するためには、新たな根本原理を見出さなければならない。そうした根本原理の発見は、植物の高付加価値物質生産

について、これまで焦点を当てられてこなかった視野からも包括的な理解を試みる必要があると考えられる。以下に、高付加価値物質生産に関する研究開発事業について解説する。

スマートセルインダストリー（NEDO）

化学合成と比較して圧倒的に低コストである生物によるものづくりのための基盤を確立し、省エネ社会実現への貢献を目指し2016年から5年間の予定で「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発（スマートセルインダストリー）」がNEDO事業として推進されている。研究開発事業の約半分は微生物による生物生産、残り半分は植物による生物生産に割り当てられており、総事業費は5年間で約86億円であった。日本企業の

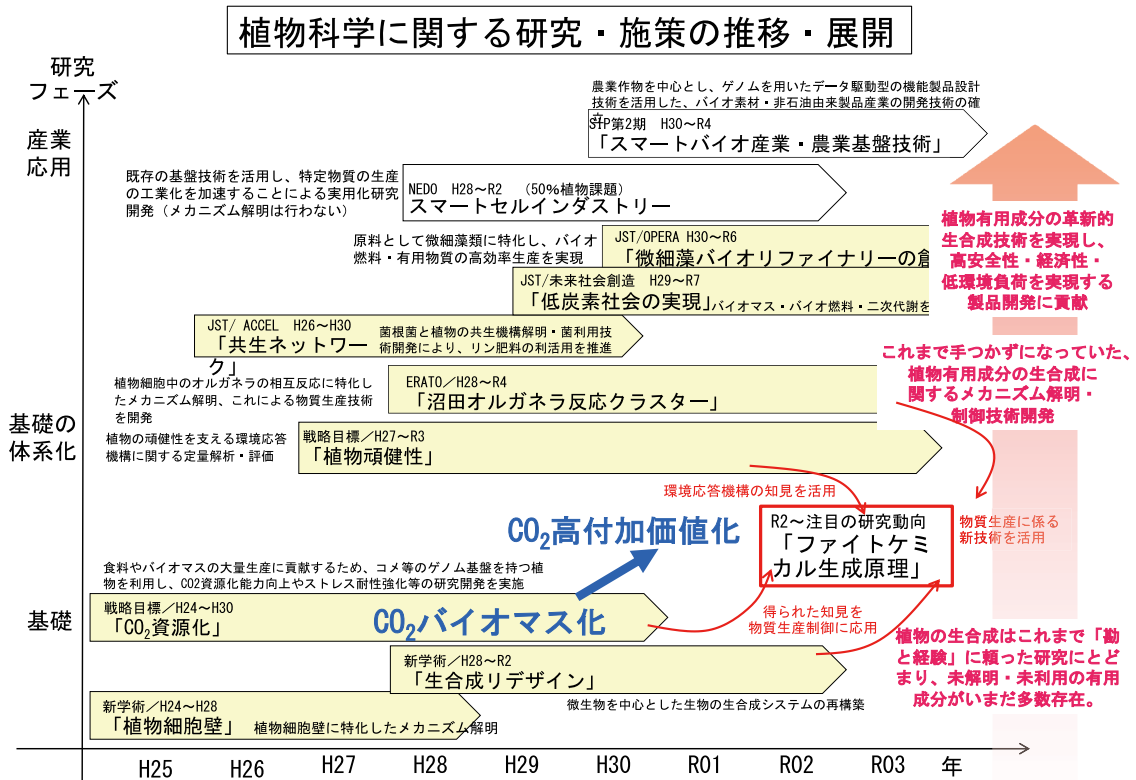


図8 我が国の近年の植物による生物生産に関わる研究開発プロジェクト (CRDS作成)

競争力向上を目標として掲げており、事業化が可能な応用研究が中心である。植物課題では、植物工場での人工的な栽培環境設定による植物の二次代謝物の生合成活性化を目指す課題が多く散見された。

生合成リデザイン（科研費・新学術）

文科省の新学術領域研究において、2016年から2020年の予定で「生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学」が推進されている。本研究課題では、従来の生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」ことを目指している。微生物による生合成を取り扱う研究課題が大半で

あるが、植物の生合成に関する研究課題もいくつか含まれている。

学術会議マスタープラン2020 「生薬・薬用植物の安定供給と開発のための基盤ネットワーク拠点の構築」
直面する超高齢化社会において、社会要請の強い健康寿命延伸と国民医療費軽減に向け、生薬・薬用植物の安定供給と開発研究のため、最新鋭の学術知識、技術の粋を集めた研究基盤ネットワーク拠点の構築を目標とする。具体的には、漢方原料の国内生産、薬用植物資源ゲノム情報、メタボロミクス、表現型を相関させ、生薬の薬効・効能と薬用植物ゲノムを連結する情報基盤を構築すること、植物成分エキスライブラリー、およびそれを用いた医薬品開発の研究基盤を構築することなどが挙げられている。

付録3 専門用語説明（五十音順）

アノテーション：

ゲノムのDNA配列はアデニン(A)、チミン(T)、シトシン(C)、グアニン(G)の4種類の化合物の並び順によって記述される。ゲノム解読によって、この4種類の文字で書かれた暗号文がすべて得られたのち、その暗号文の意味を明らかにするため、ゲノムのDNA配列全体に対して可能な限りの機能予測を行う。あらかじめ機能が知られている特徴的な文字列パターンなどを手掛かりに、ゲノム全体に対して遺伝子領域や遺伝子発現調節領域などを推定する作業をアノテーションという。ゲノム全体は膨大な量のDNA配列を含むため、こうした機能予測を行うプログラムを開発して自動でアノテーションを行うが、そのプログラムの精度を向上させるため、日々技術開発が行われている。メタボロミクスなどにおいて、質量分析計を用いた化合物の同定と同様に、大きな化合物を断片化して測定を行う。その化合物にどのような断片が含まれていたかを推定することにより、その全体像を推測する作業が必要になる。この作業も同様にアノテーションと呼ばれる。このように、ゲノム解析においても化合物の質量分析においても、既知の断片からおおよその枠組みをアノテーションによって高確率に推測することができる。実際の機能や構造を確定するには、アノテーションによる推測を手掛かりとした、生物学的な実験や精密な分析化学実験が必要である。

一次代謝（物）と二次代謝（物）：

生物の生存に必須な代謝系を一次代謝系と呼び、そこでの代謝産物を一次代謝物と呼ぶ。二次代謝系は生存に必須ではないが、時と場合に応じて生成を行う代謝系を指し、その代謝産物を二次代謝物と呼ぶ。代表的な例としては、でんぷんや脂質は一次代謝物、生薬成分などは二次代謝産物である。植物では、全ての二次代謝物は一次代謝物を材料とした生合成反応によって合成される。

エピジェネティクス：

生物の遺伝情報はDNAの塩基の配列情報として記述されている。しかし、この配列情報によらない遺伝情報の記述方式が存在する。そうした配列情報によらない遺伝情報の記述方式について研究する学問領域がエピジェネティクスである。例えば、人体の全ての細胞は受精卵と同一のDNA配列を有しているが、幹細胞と神経細胞とは全く異なる性質を持っている。この違いはDNA配列上のメチル化やDNA分子が巻き付いているヒストンと呼ばれる分子のメチル化、アセチル化によって、特定の遺伝子群の発現を強力に抑制したりすることによって制御されていることが明らかになっている。こうしたエピジェネティックな遺伝子発現制御は、細胞の種類ごとに規定されているものもあるが、場合によっては次世代に受け継がれることも報告されている。ゲノムの変化を伴わずに細胞や組織の形質を変化させることができるため、エピゲノムを制御する技術が確立すれば、遺伝子組み換えを伴わない品種改良を行うことも可能になるかもしれない。

カルス化：

植物への遺伝子導入には、植物の分化全能性と植物ゲノムへDNA断片の挿入を行う細菌を利用する。まず、植物の組織片に植物ホルモンを投与して無菌培養を行い、未分化で活発に細胞分裂を行っている、カルスと呼ばれる組織を誘導する。アグロバクテリウムと呼ばれる細菌に、目的遺伝子を搭載しておき、このアグロバクテリウムをカルスへ感染させると、アグロバクテリウムが目的遺伝子をカルスの細胞に導入する。こうして遺伝子導入したカルスに再度植物ホルモン投与を行い、植物体へ戻せば、遺伝子組み換え植物ができる。カルス化そのものは18世紀の昔から知られた現象であるが、高確率なカルス誘導が容易な植物種と容易でない植物種があり、カルス化をコントロールできないために遺伝子導入が不可能な植物種も多数存在する。未分化

な生殖細胞にアグロバクテリウムを感染させることで遺伝子導入された種子を得る方法もあるが、これが可能な植物種もまだ少ない。

機能的食品成分／食品添加物：

我が国においては、「特定保健用食品」「機能的表示食品」の制度がある。機能的表示食品は、届け出のある機能的成分を一定量以上含む製品として規定されているため、実際の商取引においては「機能的食品原料」という製品カテゴリーを設けている企業が存在する。これは特定の機能的成分を抽出して高濃度になるよう濃縮、精製したものが含まれる。この原料を一定量配合することで「機能的表示食品」の表示が可能になることを活用する製品に利用される。以上の背景から、「機能的食品原料」をより効率的に調達することを目的として、植物体への高効率の機能的成分の蓄積を可能にする技術開発が求められている。

我が国では、2018年末に、外来DNAの挿入を伴わないゲノム編集生物（SDN-1ゲノム編集生物）は、いわゆるカルタヘナ法で規定する「遺伝子組み換え生物」に相当しないとの政府指針が表明された11ため、SDN-1ゲノム編集作物の実用化が注目されている。特に、植物の生合成に介入することで健康機能成分の含有量を増加させたり、毒性物質の生合成を抑制させたりすることが期待されている。具体的には、健康機能成分の含有量が高い生鮮食料品として利用する他、有効成分を抽出して利用することが想定されている。内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム（SIP第一期）においてもγ-アミノ酪酸（GABA）含量の高いトマト、催涙因子生成酵素を欠損する玉ねぎ、ソラニンを生成しないジャガイモなどが開発された。しかし、これらのSDN-1ゲノム編集による代謝操作系作物は、生合成メカニズムについて十分な知見が蓄積しており、少なくとも実験室レベルで遺伝子組み換え植物としてそのプロトタイプを試作に成功しているものについて、それをSDN-1ゲノム編集の手法で再現するという極めて応用度の高い研究開発であった。香料の原料となる香草や薬用植物などの有用植物では、その生合成のメカニズムが十分に解明されていないため、ゲノム編集等を用いて高効率物質生産を目指そうにも、どの遺伝子をどのように発現操作すべきなのか、まだその手掛かりがなく、ゲノム編集による高効率生産には程遠いのが現状である。

ケミカルバイオロジー：

生物学と化学が融合した研究開発領域を指す。従来の分子生物学や生化学では、生体機内分子の機能や反応について、細胞や組織における遺伝子発現や分子間相互作用などに介入、制御することで理解しようとしてきた。ケミカルバイオロジーでは、有機化学的な手法を応用して生命機能を理解しようとする領域であり、例えば、有機化学合成した分子を生命現象に介入させることにより、生体分子の機能や反応を理解、制御しようとすることを指す。

植物によるバイオ医薬品生産（Plant Made Pharmaceuticals: PMPs）：

現在、欧米のバイオベンチャー企業を中心とした研究開発が極めて活発な分野であり、インフルエンザワクチンやエボラ出血熱ワクチン、抗体医薬の生産などが世間の注目を浴びている。2019年現在、世界で上市されているPMPsは二品目しかないが、そのうちの一つは、イチゴによる動物用インターフェロン製剤の生産（産総研北海道センターと株式会社ホクサン・日本）であり、この分野がヒト用医薬品のみならず、動物医薬への応用が大きな可能性として存在していることを如実に示している。ヒト用の医薬品の開発には高額な治験が必須であり、スギ花粉米や経口コレラワクチンなどとして知られる、いわゆる「食べられるワクチン」は、実験室レベルの研究開発から20年近くたつ今もなお、実用化されていない。一方、イチゴによる動物用インター

フェロン製剤、インターベリーは、10年にわたる研究開発の後、2014年に動物医薬としての承認を獲得している。ヒト用医薬品に比べ、動物用医薬品の認可を取得するのは短期間で費用も安く済む¹¹⁾ことから、経口ワクチンは、意外にもヒト用ではなく、動物医薬としての社会実装が先になるかもしれない。最近再発生が深刻な問題となっている豚コレラや、鳥インフルエンザ、鶏卵のサルモネラ汚染、豚呼吸器感染症など、安価で常温保存のきく経口ワクチンが普及すれば、家畜感染症問題の解決に大きな貢献となることは間違いない。

また、PMPsはその名の通り、医薬品であり、製品の衛生管理や周辺への薬剤成分の飛散、残留を避けるため、基本的に密閉型植物工場での生産となることが世界的な流れとなっている。日本は植物工場技術については世界トップクラスの技術を誇るため、この分野との連携をさらに強化することで、PMPsの分野における日本の優位性を高めることができると考えられる。

シロイヌナズナ：

シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) は高等植物で最もゲノムサイズが小さく、2倍体のゲノム構造を持つことから、代表的なモデル植物として、2000年に世界で最初に全ゲノムが解読された高等植物である。種子などに対し、突然変異を誘発する処理を用いて遺伝子を破壊すると、ゲノムサイズが小さいことから比較的重複遺伝子の数が少ないため、破壊された遺伝子の役割を補う遺伝子が存在しない確率が高く、様々な表現型が現れる。こうした解析方法を分子遺伝学的な解析と呼ぶ。例えば、変異原処理した種子群から、花成しない突然変異体を選抜し、原因遺伝子を特定すれば、花成に必須な遺伝子を特定することができる。このようにして、モデル植物シロイヌナズナを材料にして、植物の生存に必要な最低限必須な遺伝子の機能が次々と明らかになった。モデル植物研究から得られた、花成タイミングの制御や枝分かれといった形態形成の制御にかかわる遺伝子群や乾燥耐性遺伝子などの知見は、稲などの農作物の育種デザインに活かされ、モデル植物研究は農作物などの有用植物の改良の礎となりうることが実証された。

生物間相互作用を担う化学コミュニケーション：

作物の生育にとって有利に働く共生微生物の同定が進んでいるが、微生物の生育は土壌の性質や他の共生微生物との絶妙なバランスの上に成り立っているものであり、培養した有益微生物を単独で土壌に導入してもその効果はかなり限定される。一方、作物の中には、自身にとって有益な微生物を自身の根の周囲に集める能力があるものがあることが知られている⁴²⁾。これは、有益な微生物を集めるために自身の根から何らかの化合物を分泌している可能性が考えられる。こうした化合物を同定し、生物生産することによって、農業資材として活用していく可能性を考えることができる。

セルロース：

セルロースは、地球上に最も大量に存在する植物由来高分子で、植物の細胞一つ一つを包む細胞壁、そして木質系バイオマスの主成分である。セルロースは化学的に安定で、修飾が難しいと考えられてきた。セルロースは、グルコースが β -1,4-グルコシド結合で重合した高分子が水素結合によりシート状の構造を取り、水およびほとんどの有機溶媒に不溶である一方、カビなどの生物由来酵素によっては容易に分解される。このシート状の分子は結晶性でシート面では疎水性が極めて高いものの、 β -グルコースが連結する部分にはアモルファス領域が存在し、セルロース分解酵素による加水分解を受ける際にもこの部位が切断される。この性質を利用してセルロースへの化学的修飾を行うことが可能であると考えられるになっていることが示唆されている¹⁸⁾。

天然ゴム：

天然ゴムは合成ゴムよりもその分子構造の特性によって弾性が高いことが知られており、また、耐熱性、耐油性でも合成ゴムより優れているとされる。現在でも実験室レベルでは天然ゴムの機械特性を上回る合成ゴムの開発が進んでいるものの、量産が可能な実用化はまだなされていない。また、可塑剤等の添加物を多く含むゴム製品（例えばタイヤなど）の生分解は、研究開発が鋭意進められているものの、まだ実用化されていない。従って、可塑剤などを含むゴム製品は、地球環境に大きな負荷をかけているのと対照的に、天然ゴムそのものは生分解される環境にやさしい素材である。工業用天然ゴムはブラジル原産のパラゴムノキ (*Hevea brasiliensis*) の樹液を精製し生産されるが、原産地の南米では南アメリカ葉枯病の蔓延により大規模農園が崩壊し、現在はマレーシア、インドネシア、タイといった東南アジアの大規模農園で生産されている。発展途上国での車の普及や航空機用タイヤなど、天然ゴムの需要は増加の一途をたどっているものの、森林保護、パームヤシの大規模農園との競合から、パラゴムノキの栽培面積を増やすことは現実的には無理である。そこで、耐病性が高く、より高効率な天然ゴムの生産を実現するため、パラゴムノキの育種が進められているが、パラゴムノキは樹齢5年以上にならないと天然ゴムを生成しないため、必要となる膨大な時間が育種のネックとなっている。

トランスオミクス (オミクス)：

網羅的な大規模データを生成して解析を行う研究手法をオミクスと呼ぶ。古典的なものとしては、ゲノミクス (全ゲノム解析)、トランスクリプトミクス (網羅的発現遺伝子解析)、プロテオミクス (網羅的タンパク質解析)、メタボロミクス (網羅的代謝物解析) などを挙げることができる。コンピュータの計算能力の向上により、こうした大規模な網羅的データを、ほぼ同一のサンプルから取得し、ほぼ同一な条件における様々な網羅的データを相互参照することが可能になってきた。異なる種類の網羅的大規模データを相互参照しながら解析することをトランスオミクス解析という。

トランスクリプトーム：

生物の全ての転写産物を網羅したデータセットを指す。DNAに保存されている遺伝情報は必要に応じてRNAに転写されて利用される。個体、組織、あるいは細胞から全てのRNAを抽出し、その配列を記述したものをトランスクリプトームと呼ぶ。本来は遺伝子領域の是非に関わらず、全てのRNA情報をトランスクリプトームと呼ぶが、遺伝子領域からコピーされたmRNAの情報のみを指してトランスクリプトームと呼ぶことも多い。

名古屋議定書：

名古屋議定書は、1992年に採択され、1993年に発効した、生物多様性条約に実効性を持たせるために作成されたものである。この議定書は2010年に名古屋で開催された生物多様性条約第10回締約国会議 (COP10) で採択され、その後国内法が整備され、日本では2017年に発効した。名古屋議定書では、外国に存在する有用な生物 (動植物及び微生物) の遺伝資源を利用して利益を得た場合、その利益をその原産国へ、金銭の支払いや共同研究などを通じて還元することが必要であるとされた。通常、基礎研究は直ちに金銭的な利益を生じることが少ないが、この議定書では、基礎研究におけるサンプルの入手などにおいても原産国との契約書の締結を求めているため、大学等の研究機関においても十分注意を払わなければならない。この議定書では、遺伝資源を外国に持ち出す場合、その原産国の国内法を、外国である取得国でも遵守させ

るよう、求めているため、各国が独自に制定しているルールを把握する必要がある。特に、保護の対象となるのは遺伝資源である生物体やそのDNA/RNAサンプルだけでなく、原産国の伝統的知識も含まれ、国によっては生物体が生産する生物毒などの化合物も遺伝資源として取り扱うよう求めている場合があり、注意が必要である。名古屋議定書が意味するところは、自国に自生しない生物体について研究しないことを奨励するものではなく、自国に自生しない生物について研究開発を行う場合には、原産国としかるべき契約書を交わすことを義務付けているものである。

名古屋議定書による拘束は、特にサンプルの取得時に交わされるべき契約書の作成や、特許の申請時にその効力を発生すると考えられる。名古屋議定書の基礎となる生物多様性条約は1993年に発効しているため、1993年以前に国内に導入されていた遺伝資源（例えば植物園で栽培されている外来種など）を使用した研究開発を行う際には、多くの場合には、外国との契約書の作成が求められないと考えられるので、名古屋議定書による拘束を受けないと解釈できる。一方、先にも述べたように、生物体が生産する生物毒などの化合物を名古屋議定書による保護対象としている国も存在するので、注意が必要である。詳細な事例解説については、国立遺伝学研究所のABS学術対策チームが運営するウェブサイト (http://nig-chizai.sakura.ne.jp/abs_tft/top/nagoya/) を参照されたい。

バイオインフォマティクス：

バイオインフォマティクスとは生命科学と情報科学の融合分野である。ゲノム情報や遺伝子発現情報など、生物学研究において得られる大規模データについて、情報科学や統計学、数学の手法を用いて、コンピュータによる解析を行う研究分野のことをバイオインフォマティクスと呼ぶ。

バイオエコノミー：

1997年に米国科学振興協会の会合で提唱された概念で、バイオテクノロジーを活用したものづくりやサービス、バイオマスを主要な資源として得られたエネルギーを活用する経済活動を指す⁴³⁾。2005年以降、ヨーロッパ諸国やOECDが相次いでバイオエコノミーを推進するための政策を定め、バイオエコノミーの用語が定着するようになった。地球温暖化や環境汚染など、地球環境の大きな負荷となっている石油を主要な資源として利用する経済から脱却するために、バイオエコノミーへの期待が高まっている。一方で、どの製品区分がバイオエコノミーに含まれるかは、国によって定義が異なるため、各国のバイオエコノミーの推進状況について、一律な比較を行うことは困難である⁴⁴⁾。

倍数体：

我々人類を含めた動物のほとんどは、同一の遺伝情報を持つ染色体を2本ずつ持つ、2倍体の生物である。同一の染色体を4本持つ4倍体の哺乳類は基本的に致死となるが、アフリカツメガエルのように異質4倍体の生物もまれに存在する。植物では3倍体、4倍体といった倍数体は極めて高頻度に存在し、コルヒチンなどの化学物質を用いて人為的に3倍体などを作ることもできる。3倍体は不稔で種子ができないため、種無し品種の作出にも用いられる。また、高次倍数体の植物体は大きくなることが多いため、農業上有利な形質として品種改良にも用いられている。進化の過程で倍数体ができると、同じ機能を持った遺伝子がゲノム中に複数コピーできることになり、この複数コピーの遺伝子のどれかに変異が導入されることで新たな機能を獲得することがある。植物が多様な化合物を生成するようになった原動力はこうした柔軟なゲノム変化に起因すると考えられている。植物種の中には容易に倍数体形成を行うものとそうでないものがあるが、倍数体が致死とな

ることはほとんどない。倍数体形成の分子メカニズムについては、研究が始まったばかりで分からないことが多い。

パクリタキセル：

パクリタキセルはイチイという針葉樹の樹皮に微量に含まれる成分であり、抗がん剤として利用されている。開発当初は患者一人分のパクリタキセルを得るために樹齢数十年の木を数十本伐採する必要があり、治療費が非常に高額になるとともに、イチイの絶滅が危惧された。このため、米国森林局などが大規模研究開発投資を行い、パクリタキセルの化学合成などが試みられたものの、化学合成による生産はコストがかかりすぎて現実的ではなかった。イチイの葉から抽出した中間体からの化学合成法や、イチイの培養細胞からパクリタキセルを生産する方法が開発されたことで、薬価が安定した⁴⁵⁾。パクリタキセルの高効率生産方法については現在も研究開発が進められ、各国で続々と特許が申請されている。

比較ゲノム進化学：

進化の過程で現れた、異なる生物種のゲノムとその表現型を比較することで、ゲノムの差異と表現型をリンクしようとする学問領域。例えば、有用物質を生産する近縁種群と生産しない近縁種群について、トランスクリプトームとゲノムのDNA配列を比較検討することで、その有用物質の生合成に必須な酵素遺伝子を絞り込むことができた例が報告されている⁴⁶⁾。また、特定の二次代謝物の生合成に関わる遺伝子群は種特異的に特定のクレードに集積し、イントロンを含まないエキソンだけで構成される遺伝子である場合が多いことも報告されている⁴⁷⁾。さらに、次世代シーケンサーから得られたリードからサブシーケンスをカタログ化して、目的形質に関連するサブシーケンスを抽出してゲノム領域を絞り込み、トランスクリプトームデータと照合することで有用遺伝子の特定に至った例も報告されている^{14)、15)}。この例においても、進化系統の近い、同属異種を辿る、比較分子進化学的な解析が威力を発揮した。

分子シミュレーション：

有機化学と計算科学が融合した研究手法。分子の振る舞いについて、物理化学的な計算によって理解しようとする研究方法である。コンピュータの計算能力の向上によって、生体分子のような複雑な構造を持つ分子の分子間相互作用なども、詳細な計算が可能になってきた。生物学における具体的な利用方法としては、生体分子の分子間相互作用などである。特定の構造をもった分子や特定の構造に安定的に結合する分子のデザインをコンピュータ上で行い、有機合成化学や分子生物学的な手法でその分子を合成し、実際の生命現象におけるその分子の機能を解析することなどを挙げることができる。

メタボロミクス：

生体内に存在する全ての化合物、例えば代謝中間体、ホルモン、シグナル分子、二次代謝産物等を網羅的に解析する学問分野。生体から抽出した物質を、クロマトグラフィーやキャピラリー電気泳動などによって分離してサンプルを得て、質量分析計を駆使して検出する。大別すると、「ターゲット解析」として特定の解析対象物の定量を行う方法と、「ノンターゲット解析」として、試料間の差異を特徴付ける代謝物を探索する方法がある。ターゲット解析ではサンプル内に微量に含まれる生体分子、例えば植物ホルモンや特定の代謝中間産物などの定量分析などが行われることが多い。

薬用植物：

我が国で最も使用量の多い生薬原料はカンゾウとセンナ（センナジツとの合算）であるが、カンゾウはほぼ100%を中国から、センナはインドからの輸入に頼っている。カンゾウは鎮痛鎮痙、解毒、去痰薬として古くから使われてきた生薬である。中国では、カンゾウの国内消費量が增大してきたことから、中国国内向けの供給を優先することを表明しており、単価の上昇や将来的な禁輸措置が懸念されている。カンゾウ以外にも日本で消費される生薬の大部分は中国からの輸入に頼っており、我が国の生薬の自給率は重量ベースで約12%である（2016年データ）³⁾。中国の国内給与水準が上昇し、低価格でしか売れない薬草の採取に従事する人口が激減していること、野草である薬草が気候変動の影響で生育しなくなることなども懸念されている。

こうした背景から、農林水産省では「茶・薬用作物等地域特産作物体制強化促進事業」を通じて薬用植物の栽培を奨励しており、薬用植物の栽培面積の増加を図っている。しかし、薬用植物の多くは栽培が困難であるため野生品を採取しているものも多く、また、栽培が可能であっても栽培品では有効成分の濃度が低下すること、有効成分を生合成するようになるまで何年もかかることなどが知られており、栽培面積の増加がそのまま生薬の安定供給に直結するとは言い切れない。薬用植物による薬用成分の生合成制御メカニズムについては、病虫害や環境ストレスによってその生合成が促進されることがわかっているものの、こうした生育ストレスは同時に成長阻害を引き起こすため、安定した栽培を継続しつつ有効成分濃度を高めるような方法論や品種開発はあまり進んでいない。

選抜育種と合わせて水耕栽培法を開発することで、高い有効成分濃度を持つカンゾウを比較的短期間で収穫できるとする報告⁴⁸⁾があるほか、NEDOの「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発事業」において、完全人工光型植物工場における栽培環境の変動による二次代謝物の高効率蓄積を目指した研究開発がいくつか推進されている。このような試みは、様々な栽培条件を試行錯誤し、結果として植物による高効率な高付加価値産物の生産を目指すもので、必ずしも植物の生合成メカニズムやその制御システムを明らかにしてそこに介入することを目的としてはいない。

リガンド：

特定の受容体に特異的に結合する物質のこと。

ロングリードシーケンス（アセンブリ）：

次世代DNAシーケンサーの登場により、迅速なDNAシーケンシングが可能になった。この手法では、長大なDNA塩基配列を100塩基程度の短いDNA配列に分断し、解読するものが主流であった。分析機器から得られた短いDNA断片の配列情報（これを「リード」と称する）が実際にはどのようにつながって長大なDNA配列として機能しているかを知るためには、情報科学技術を駆使して短いDNA断片の配列情報をつなぎ合わせるにより、もとのDNA配列を復元する必要がある。この、DNA断片の配列情報から長鎖DNA配列を復元する作業をアセンブリと呼び、高度なバイオインフォマティクスの技術が必要になる。ゲノムプロジェクトが終了して、ゲノム情報基盤が存在するモデル生物では、ゲノムプロ解読によって作成されたリファレンスゲノムを参照して、短いリードをリファレンスゲノムの上に当てはめて重ねていくことで、実際の遺伝子発現などを解析できるが、ゲノム解読が行われていない生物では、統計モデルを駆使して一からゲノム情報を構築する（デノボゲノムアセンブリ）必要があり、必ずしも正確な元のゲノム情報を再現できるとは限らなかった。

ロングリードシーケンスとは、文字通り、長いDNA断片をそのまま断片化せずに解読できる技術であり、

短いリードをつなぎ合わせる必要がないため、ゲノム情報基盤のない生物のゲノムDNA配列を明らかにするうえで威力を発揮する。

付録4 参考文献

- 1) Afendi, F. M. et al., KNApSACK family databases: integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research. *Plant Cell Physiol* 53 (2012): e1.
- 2) Buyel, J. F., Twyman, R. M., and Fischer, R., Very-large-scale production of antibodies in plants: The biologization of manufacturing. *Biotech Adv* 35 (2017): 458.
- 3) 農林水産省 「生薬をめぐる事情」(2019年8月)
- 4) (株) 富士経済 「生物由来有用成分・素材市場徹底調査」(2019)
- 5) Andriani, D., Apriyana, A.Y. & Karina, M. The optimization of bacterial cellulose production and its applications: a review. *Cellulose* 27(2020); 6747.
- 6) Shinohara, N. et al., The plant cell-wall enzyme AtXTH3 catalyses covalent cross-linking between cellulose and cellooligosaccharide. *Sci Rep* 7 (2017): 46099.
- 7) 資源エネルギー庁 資源・燃料部 政策課、バイオエタノールの導入に関するこれまでの取組と最近の動向。2017年12月
- 8) Takaoka, Y. et al., A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception. *Nat Comm* 9 (2018): 3654.
- 9) Uchida, N. et al., Chemical hijacking of auxin signalling with an engineered auxin-TIR1 pair. *Nat Chem Biol* 14 (2018):299.
- 10) 斉藤和季、植物はなぜ薬を作るのか。(文春新書、2017)
- 11) 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.
- 12) Ferjani, A. et al., Pyrophosphate inhibits gluconeogenesis by restricting UDP-glucose formation in vivo. *Sci Rep* 8 (2018): 14696.
- 13) Leitch, A. R. and Leitch I. J., Genomic plasticity and the diversity of polyploid plants. *Science* 320 (2008): 481.
- 14) Murat, F., Van de Peer Y., and Salse J., Decoding plant and animal genome plasticity from differential paleo-evolutionary patterns and processes. *Genome Biol Evol* 4 (2012): 917.
- 15) Denyer, T. et al., Spatiotemporal developmental trajectories in the arabidopsis root revealed using high-throughput single-cell RNA sequencing. *Dev Cell* 48 (2019): 840.
- 16) Masuda, K. et al., Live single-cell mass spectrometry (LSC-MS) for plant metabolomics. *Methods Mol Biol* 20 (2018): 1778.
- 17) 斉藤 和季 「植物メタボロミクスの開拓と薬用資源植物ゲノミクスへの展開」 *Yakugakuzasshi* (薬学雑誌) 138 (2018): 1.
- 18) 赤木剛士、下記の性決定機構から考える種子植物の性。 *植物の生長調節* 52 (2017): 31.
- 19) Akagi, T. et al., Two Y-chromosome-encoded genes determine sex in kiwifruit. *Nat Plants* 5 (2019): 801.
- 20) Akagi, T. et al., A Y-chromosome-encoded small RNA acts as a sex determinant in persimmons. *Science* 346, 646-650 (2014)
- 21) Westfalla, P. J. et al., Production of amorphadiene in yeast, and its conversion to dihydroartemisinic acid, precursor to the antimalarial agent artemisinin. *PNAS* 109 (2012): E111.
- 22) Galanie, S. et al., Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science* 349 (2015): 1095.

- 23) Courdavault, V. et al., A look inside an alkaloid multisite plant: the *Catharanthus* logistics. *Curr Opin Plant Biol* 19 (2014): 43.
- 24) Shitan, N., Secondary metabolites in plants: transport and self-tolerance mechanisms. *Biosci Biotechnol Biochem* 80 (2016): 1283.
- 25) 水谷正治、土反伸和、杉山暁史 (編)「植物代謝生化学」羊土社、2019年
- 26) Shitan, N., Hayashida, M., and Yazaki, K., Translocation and accumulation of nicotine via distinct spatio-temporal regulation of nicotine transporters in *Nicotiana tabacum*. *Plant Signal Behav* 10 (2015): e 1035852.
- 27) Tuszynski, J. A., et al., Modeling the yew tree tubulin and a comparison of its interaction with paclitaxel to human tubulin. *Pharm Res* 29 (2012): 3007.
- 28) Ramirez-Estrada, K., et al., Elicitation, an effective strategy for the biotechnological production of bioactive high-added value compounds in plant cell factories. *Molecules* 21 (2016): 182.
- 29) Delory, B. M. et al., Root-emitted volatile organic compounds: can they mediate belowground plant-plant interactions? *Plant and Soil* (2016) 402:1.
- 30) Rasmann, S., Recruitment of entomopathogenic nematodes by insect-damaged maize roots. *Nature* 434 (2005): 732.
- 31) Babikova, Z. et al., Underground signals carried through common mycelial networks warn neighbouring plants of aphid attack. *Ecol Letters* 16 (2013): 835.
- 32) Waters, M. T. et al., Strigolactone Signalling and Evolution. *Annu Rev Plant Biol* 68 (2017): 291.
- 33) Arnao, M. B. and Hernández-Ruiz, J., Melatonin: A new plant hormone and/or a plant master regulator? *Trends Plant Sci* (2019) 24: 38.
- 34) Hiratsu, K. et al., Dominant repression of target genes by chimeric repressors that include the EAR motif, a repression domain, in *Arabidopsis*. *Plant J* 34: 733.
- 35) Shoji, T. and Hashimoto, T. Recruitment of a duplicated primary metabolism gene into the nicotine biosynthesis regulon in tobacco. *Plant J* (2011)67: 949.
- 36) 伊藤正樹 DNA倍加サイクルを制御するGIG1遺伝子 -植物細胞のDNA量を制御する仕組み-。化学と生物 (2013) 51: 513.
- 37) Piatek, A. A., et al., Advanced editing of the nuclear and plastid genomes in plants. *J Plant Sci* 273 (2018): 42.
- 38) 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.
- 39) Baulcombe, D.C. and Dean, C. Epigenetic regulation in plant responses to the environment. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6 (2014): a019471.
- 40) Gallego-Bartolomé, J. et al., Co-targeting RNA polymerases IV and V promotes efficient de novo DNA methylation in *Arabidopsis*. *Cell* 176 (2019): 1068.
- 41) Lexiang, J. et al., TET-mediated epimutagenesis of the *Arabidopsis thaliana* methylome. *Nat Commun* 9 (2018): 895.

- 42) Zhang, J. et al., NRT1.1B is associated with root microbiota composition and nitrogen use in field-grown rice. *Nat Biotech* 37 (2019): 676.
- 43) Enríquez-Cabot, J., Genomics and the World's Economy. *Science* 281 (1998): 925
- 44) Kuosmanen, T., et al., How Big is the Bioeconomy? Reflections from an economic perspective. EUR 30167 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2020, ISBN 978-92-76-17858-3, doi:10.2760/144526, JRC120324.
- 45) Venkat, K., The Taxol® Story – Development of a Green Synthesis via Plant Cell Fermentation. IPCC (1999).
- 46) Takahashi, K. et al., Comparative proteomic analysis of *Lithospermum erythrorhizon* reveals regulation of a variety of metabolic enzymes leading to comprehensive understanding of the shikonin biosynthetic pathway. *Plant Cell Physiol* (2019) 60: 19.
- 47) Kusano, H. et al., Evolutionary developments in plant specialized metabolism, exemplified by two transferase families. *Front Plant Sci* (2019) 10: 794.
- 48) 吉松嘉代、「甘草の水耕栽培」。ファルマシア49 (2013): 141。
- 49) Peplow, M. Synthetic malaria drug meets market resistance. *Nature* 530 (2016): 389.
- 50) Dolgin, E. A boosted crop. Genetic engineering could enable cannabinoids of pharmaceutical interest to be produced on an industrial scale. *Nature* 572 (2019): S5
- 51) Chen, S., et al., Herbgonomics. *China Journal of Chinese Materia Medica* 41 (2016): 3881.
- 52) Normile, D. Plant scientists plan massive effort to sequence 10,000 genomes. *Science* (2017): doi:10.1126/science.aan7165.

作成メンバー

総括責任者	永井 良三	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	谷口 維紹	上席フェロー	(同上)
リーダー	桑原 明日香	フェロー	(同上)
メンバー	山原 恵子	フェロー	(同上)
	小笠原 希実	調査員	(研究プロジェクト推進部)
	高橋 直大	主査	(中国総合研究・さくらサイエンスセンター(～2021年1月) アジア総合研究センター準備・承継事業推進室(2021年2月～))
	張 朔	主査	(プログラム戦略推進部 (～2019年12月) 「科学と社会」推進部 (2020年1月～))

戦略プロポーザル

CRDS-FY2020-SP-03

ファイトケミカル生成原理と その活用のための研究開発戦略

～未利用植物資源から革新的価値を創出する学術基盤の創成～

STRATEGIC PROPOSAL

Chemical synthesis in plant cells:

A future biosynthesis via deciphering their evolutionary origins in plants

令和3年3月 March, 2021

978-4-88890-719-4

国立研究開発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

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。

著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

This publication is protected by copyright law and international treaties.

No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.

Any quotations must be appropriately acknowledged.

If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY



<https://www.jst.go.jp/crds/>