

俯瞰セミナー①『研究開発の俯瞰と潮流～今後の活路を展望する』

# バイオ生産・合成生物学研究の俯瞰と潮流

2019年8月29日

JST研究開発戦略センター

ライフサイエンス・臨床医学ユニット 桑原 明日香



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

# バイオ生産の概要

生物材料

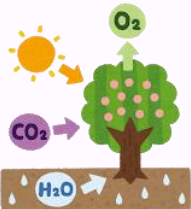
微生物  
細胞

## 安価な資源

糖、無機塩類



光、二酸化炭素



飼料



植物

動物

## 関連科学技術

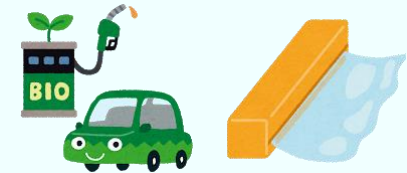
- 育種
  - 生物の改良
- 生産プロセス
  - 培養・栽培・飼育法改良

## 高付加価値産物

医薬品



燃料・化成品・素材



食料



# なぜ今生物生産なのか？

優良品種創出、生産は、食糧、医療健康、資源、環境などのSDGsにおける課題解決に必須の科学技術である



OECDにより提言された“バイオエコノミー”の概念も浸透  
 欧米各国で政策が発表されるとともに、生物生産技術が脚光を浴びる  
 ⇒日本においてもバイオ戦略策定に向けた動き



## バイオエコノミーや雇用の創出 (バイオテクノロジー)

### 【主要施策】

- 2019年夏を目指し新たなバイオ戦略を策定
- 「データ駆動型」技術開発等に先行的に着手

統合イノベーション戦略より抜粋

## 育種・生物生産が関わる産業は多岐にわたる

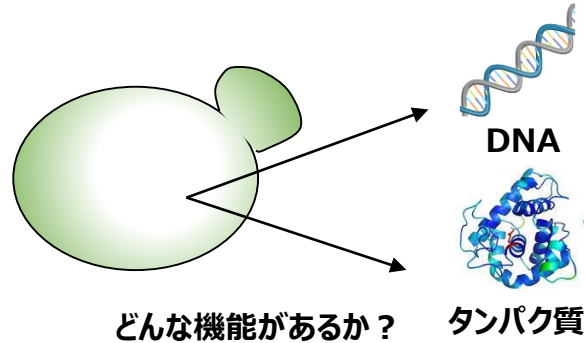


# 合成生物学とは

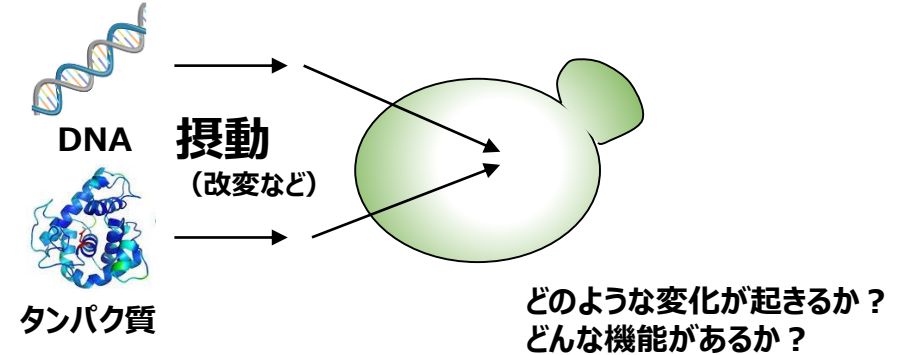
**合成生物学**:要素構成的なアプローチによる生物学（作って調べる）  
 従来は要素をバラバラにして調べる還元的アプローチが主流

## 【アプローチの違い】

### 従来（還元的）



### 合成生物学（構成的）

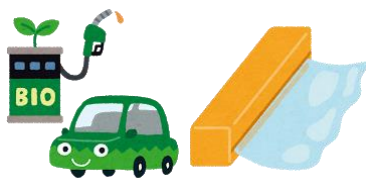


## 【応用利用】

### 合成生物学の究極的な目標

- 予測に基づき任意の生物を設計、構築が可能になる
- 現状生物が使われる全ての場面への革新、新たな利用法の開拓が期待

### 物質生産



### 食料生産



### 生物材料



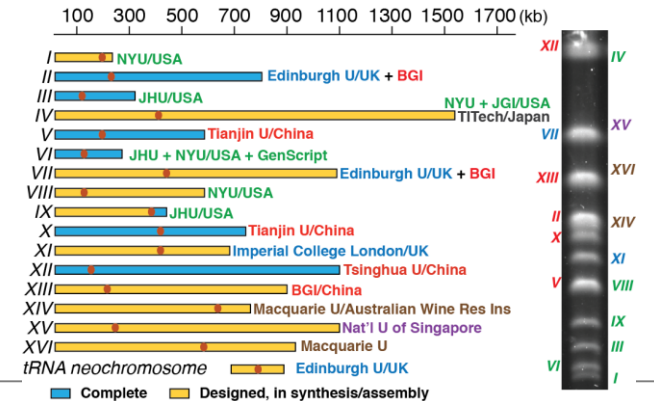
### 医療応用



## Sc2.0

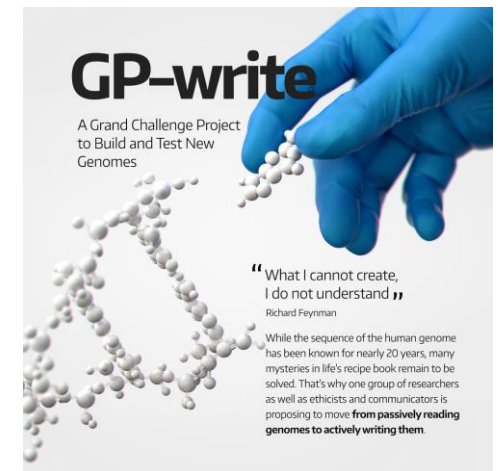
### ■ ボトムアップで酵母の染色体を組換えていくことを目的とした、米国、中国、英国などが参画する国際プロジェクト

- 2017年3月に関連する7報の論文がScience誌に投稿  
(<http://science.sciencemag.org/content/355/6329>)
- ただ合成DNAで置き換えていくわけではなく、必須でない遺伝子やトランスポゾン除去している。
- ゲノム全体にCre-LoxPシステムを導入し、組み換えによる実験が行えるような取り組みも施されている



## Genome Project-Write(GP-Write)

- 目的はヒトのゲノム全体のデザインとアセンブル  
10年以内に1億～1000億塩基対のゲノム調達コストを1/1000にしている
- 2016年に発足した国際コンソーシアム  
日本からは以下の4名が参画
  - 鈴木輝彦 主席研究員 (東京都医学総合研究所)
  - 押村光雄 教授 (鳥取大学)
  - 香月康宏 准教授 (鳥取大学)
  - 相澤康則 准教授 (東京工業大学)
- 予算規模は不明  
➢ GP-WriteのHP記載では2017年5月の時点で2億ドルの資金があるとされる

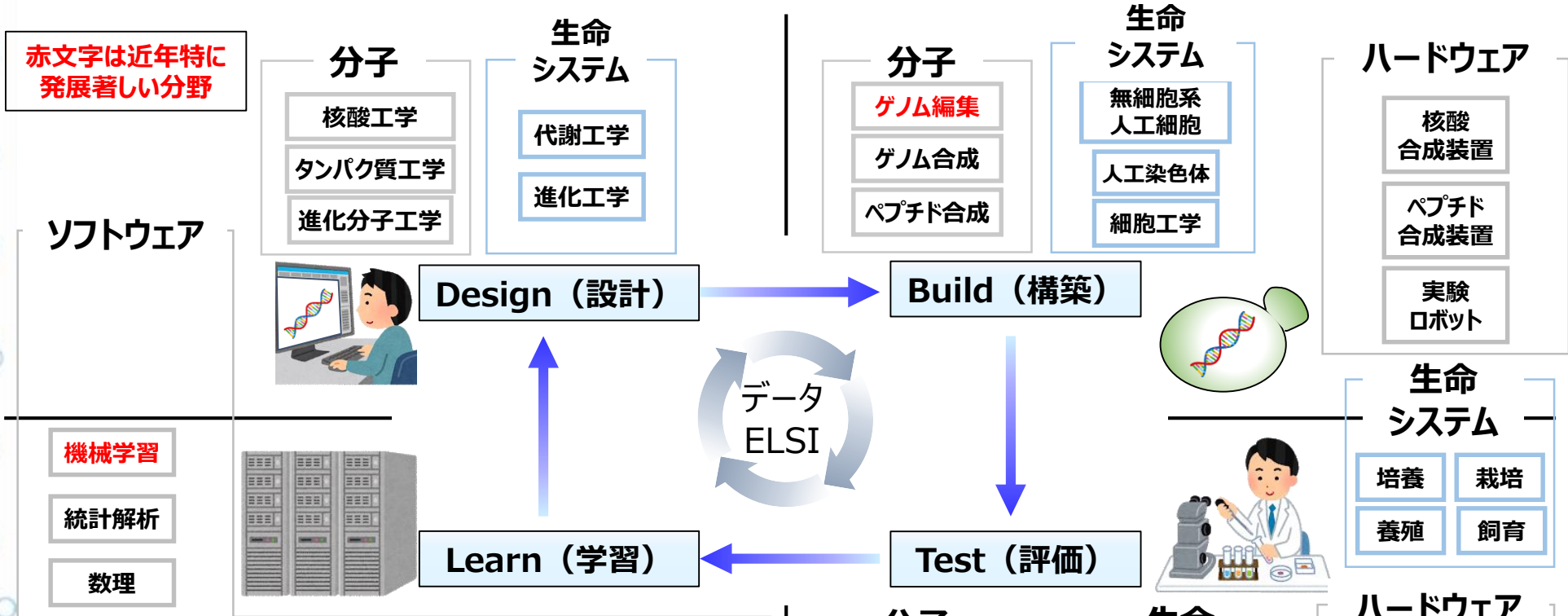


<https://foe.org/news/military-revealed-top-funder-gene-drives-gates-foundation-paid-1-6-million-influence-un-gene-drives/>

# 合成生物学関連技術俯瞰 (DBTLサイクル)

- DBTL※サイクルによる研究開発が進む
- 近年のバイオテクノロジー、機械情報技術の発展融合によるところが大きい
  - バイオ ゲノム編集、NGS (次世代シーケンサー)、オミクス技術
  - 機械、情報 実験ロボット、IoT、AI・機械学習など

※Design-Build-Test-Learnの頭文字を取ったもの

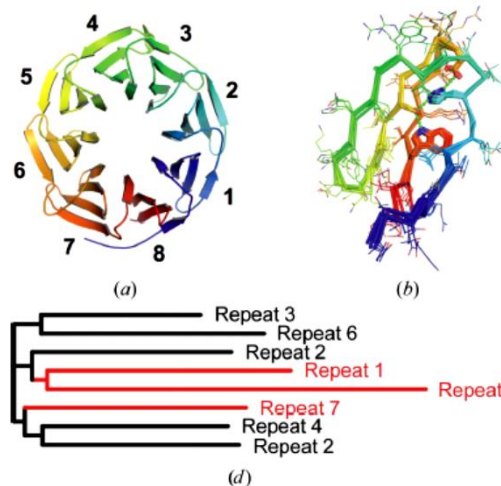


- 世界的にデータ・情報統合的研究の重要性が増す
- 日本でこのサイクルを単独で回せる研究環境は官民合わせてもほぼない

# 合成生物学・基礎研究の例：タンパク質工学 (Rational Design)



ベルギー：ルーベン・クリスチャン大学  
Dr. Arnout Voet



```

Repeat 1  R G E L K S P K V L K G -- H D D H V I T C L Q F C G N R I V S ----- G S D N T L K V N S A V
Repeat 2  T G K C L R -- T L V G -- H T G G V W S S O M R D N I I I S ----- G S T D R T L K V N N A E
Repeat 3  T G E C I H -- T L Y G -- H T S T V R C M H L H E K R R V S ----- G S R D A T L R V N D I E
Repeat 4  T G Q C L H -- V L M G -- H V A A V R C V O Y D G R R V S ----- G A Y D F M V K V N D P E
Repeat 5  T E T C L H -- T L Q G -- H T N R V Y S L Q F D G I H V S ----- G S L D T S I R V N D V E
Repeat 6  T G N C I H -- T L T G -- H Q S L T S G M E L K D N I L V S ----- G N A D S T V K I N D I K
Repeat 7  T G Q C L Q -- T L Q G P N K H Q S A V T C L Q F N K N F V I I ----- S S D D G T V K L W D L K
Repeat 8  T G E F I R N L V T L E S G G S G G V V W R I R A S N T K L V C A V G S R N G T E T K L L V L D F D
1.....10.....20.....30.....40.....50..
    
```

↓ - Repeat 1/7/8

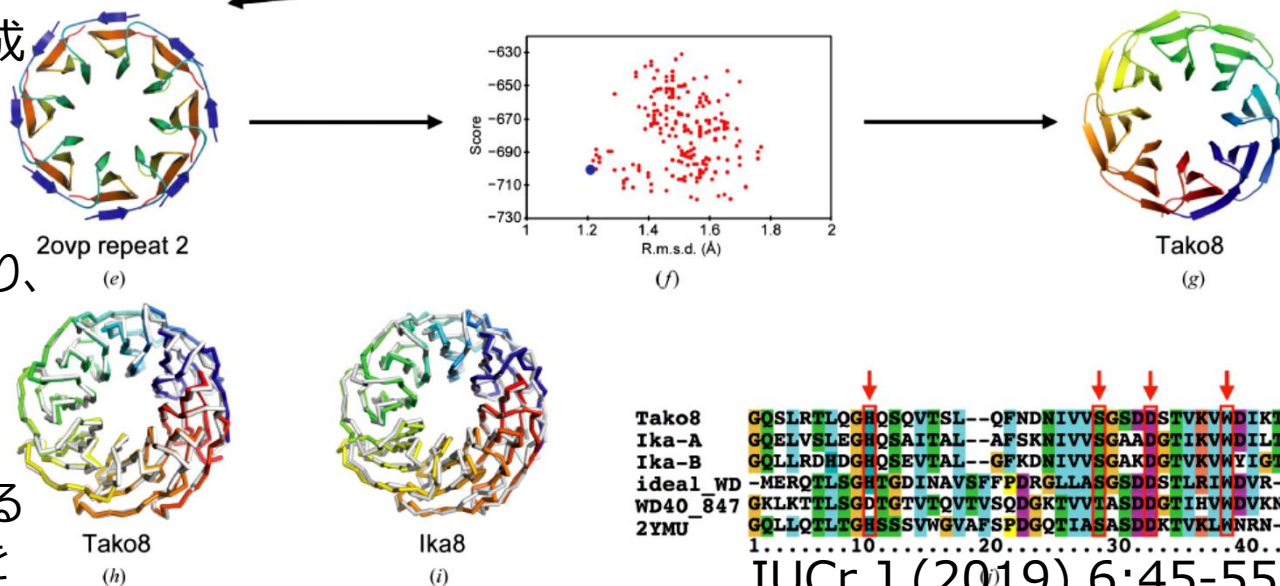
```

Repeat 2  T G K C L R T L V G H T G G V W S S O M R D N I I I S G S T D R T L K V N N A E
Repeat 3  T G E C I H T L Y G H T S T V R C M H L H E K R R V S G S R D A T L R V N D I E
Repeat 4  T G Q C L H V L M G H V A A V R C V O Y D G R R V S G A Y D F M V K V N D P E
Repeat 5  T E T C L H T L Q G H T N R V Y S L Q F D G I H V S G S L D T S I R V N D V E
Repeat 6  T G N C I H T L T G H Q S L T S G M E L K D N I L V S G N A D S T V K I N D I K
1.....10.....20.....30.....40
    
```

## プロペラ型のタンパク質のデザインと合成

アミノ酸配列のエンジニアリングと3D構造の予測、タンパク合成、結晶構造の解析、を繰り返すことにより、天然に存在しないタンパクのデザインと合成に成功。

幾何学的なデザインのタンパクは作れるようになったが、酵素活性などの機能を構造からデザインするところにはまだ至っていない(rational designの限界)



```

Tako8  G S L R T L Q G H Q S Q V T S L -- Q F N D N I V V S G S D D S T V K V N D I K T
Ika-A  G Q E L V S L E G H Q S A I T A L -- A F S K N I V V S G A A D G T I K V N D I L T
Ika-B  G Q L L R D H D G H Q S E V T A L -- G F K D N I V V S G A K D G T V K V N Y I G T
ideal  WD -M E R Q T L S G H T G D I N A V S F F P D R G L L A S G S D D S T L R I N D V R -
WD40_847 G K L K T T L S G D T G T V T Q V T V S Q D G K T V V I A S D D G T I H V N D V K N
2YMU   G Q L L Q T L T G H S S S V W G V A F S P D G Q T I A S A S D D K T V K L N R R N -
1.....10.....20.....30.....40..
    
```

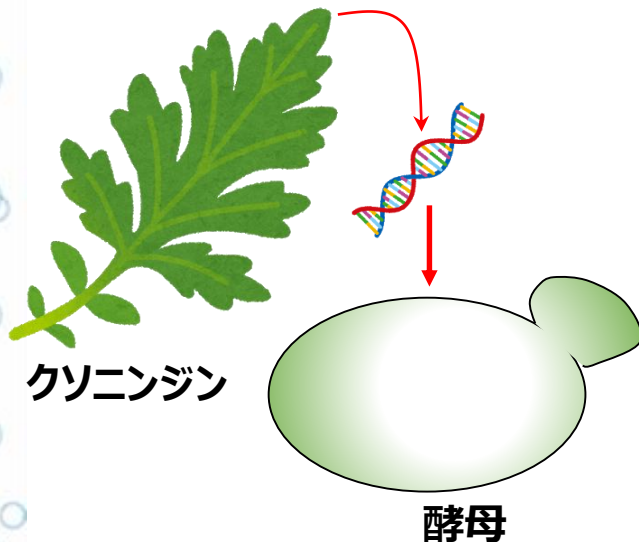
IUCr J (2019) 6:45-55.



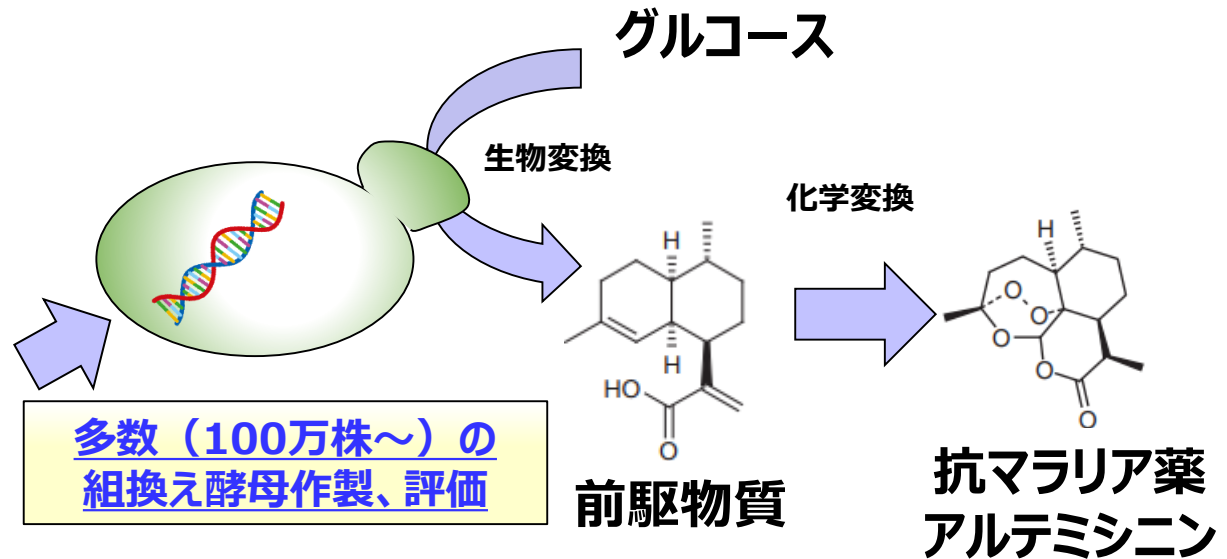
# 【トピックス】アルテミシニン生産プロセス確立（米Amyris）

- 抗マラリア薬、アルテミシニンはクソニンジンから発見された
  - **栽培に長い時間を要し、気候変動の影響を受け収量が安定しない**
  - 扱いの容易な酵母に、クソニンジンの遺伝子を導入
    - 1)クソニンジンの遺伝子を改良
    - 2)生産に向けて酵母自体を改良
- ➔ 多数の組換え酵母作製、アルテミシニン前駆物質の**実用レベル生産**に成功

## 1)生産遺伝子（約15個）の改良品作製、導入



## 2)酵母の育種改良



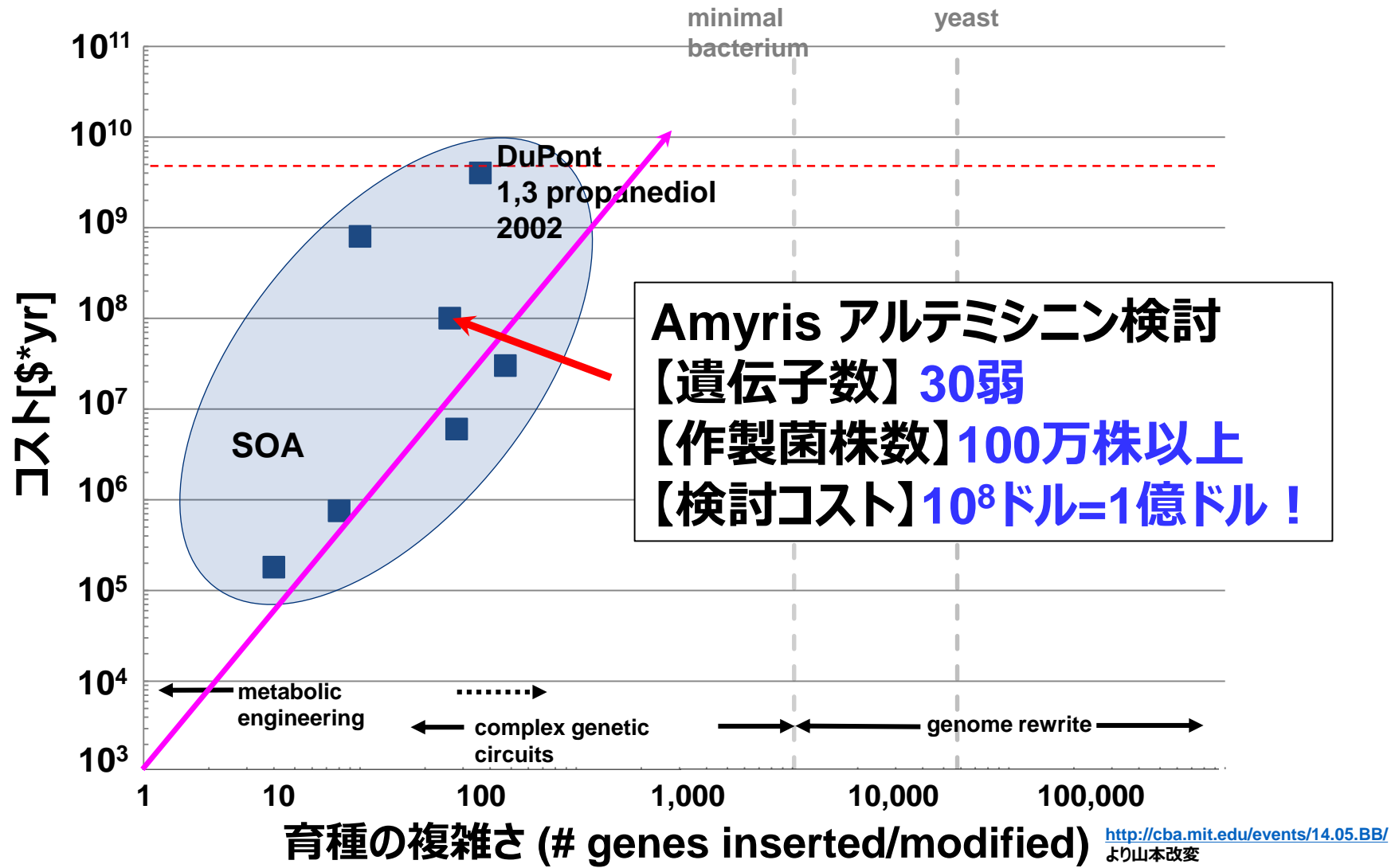
## 【成功の原動力】

• 大量の試作品製造のプラットフォーム構築  
⇒データ駆動型育種、生産プロセス改良

メリンダ&ビル・ゲイツ財団による6400万ドル（68億円）の支援

# 【技術課題】現状の合成生物学の課題

- 高コストであり、さらに複雑な育種を実用レベルで行うのは現実的にはほぼ不可能
  - Amyrisの事例も膨大なコスト（1億ドル）の果てのもの。後続の成功例にも乏しい
  - 育種が複雑になるにつれて、コストは指数関数的に増加



# しかし、半合成アルテミシニンはマーケット的には大失敗

**nature**

Mark Peplow,  
Nature (2016) 530:389

## Synthetic malaria drug meets market resistance

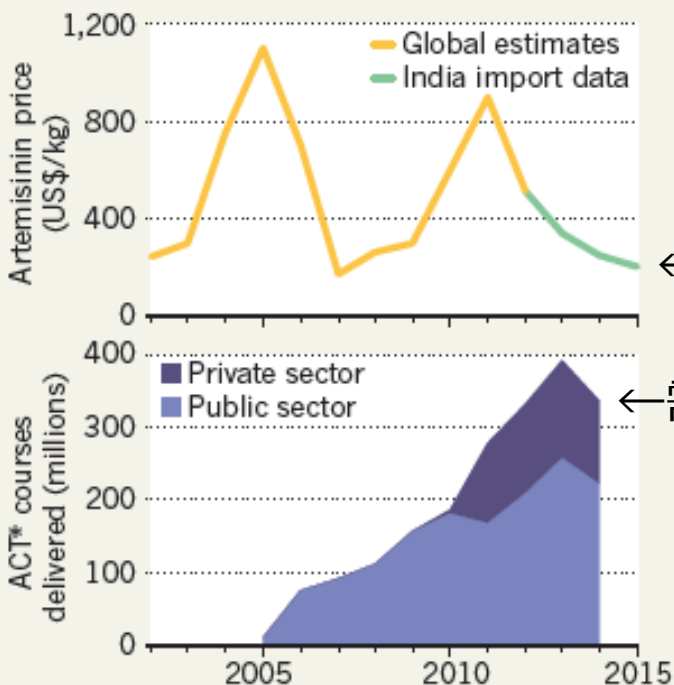
First commercial deployment of synthetic biology for medicine has modest impact.



The plant *Artemisia annua* (colored before harvest) in Tanzania is the sole source of artemisinin before biotech firms invented a synthetic route.

### A STABLE ARTEMISININ MARKET?

After a decade of instability, prices of the malaria drug artemisinin have dropped and demand has stopped rising.



←キロ単価  
約\$240

←需要も  
減ってきた

2014年、サノフィが酵母培養による半合成アルテミシニンの販売開始。アルテミシニン原薬の販売実績なし。アルテミシニン製剤のシェア10%。  
2015年、サノフィは培養プラントをブルガリアの会社に売却。  
半合成アルテミシニンの赤字ラインはキロ単価\$300~400。  
近年アフリカでの栽培が劇増、キロ単価は\$250以下に。



より安く、安定的な供給方法の模索中。  
メリンダ&ビル・ゲイツ財団はより安価な方法を開発するため、再投資中

# Plant Made Pharmaceuticals (PMP: 植物分子農業) の興隆

開発済/開発中の薬剤例：

薬剤名	用途	段階	材料	会社名	開発国	備考
タリグルセラーゼ・アルファ	ゴーシェ病 (希少疾患)	FDA承認済	ニンジン培養細胞	Protalix	イスラエル	2012年
ロタウィルスワクチン	ワクチン	フェーズ1治験中	ベンサミアナ (タバコ)	Medicago	カナダ	
インフルエンザ4価ワクチン	ワクチン	フェーズ3 治験中	ベンサミアナ (タバコ)	Medicago	カナダ	2020年発売予定
ハーセプチン・バイオシミラー	抗体医薬	フェーズ3 治験中	ベンサミアナ (タバコ)	PlantForm	カナダ	2022年発売見込み
Zmapp	エボラ出血熱/抗体医薬	治験中止中	タバコ	LeafBio	アメリカ	
アビジン	製薬/生化学用	発売中	トウモロコシ	シグマ等	アメリカ	発売中
スクアレニ	化粧品原料	発売中	サトウキビ		アメリカ	発売中
インターフェロン	犬の歯肉炎治療用	動物用医薬品承認済	イチゴ	北海道産総研	日本	発売中

## 植物によるバイオ医薬品の興隆のポイント：

- **安全性**

動物細胞にはヒトにも感染する病原体の混入が起こるリスクがあるが、植物細胞だとこのリスクがない

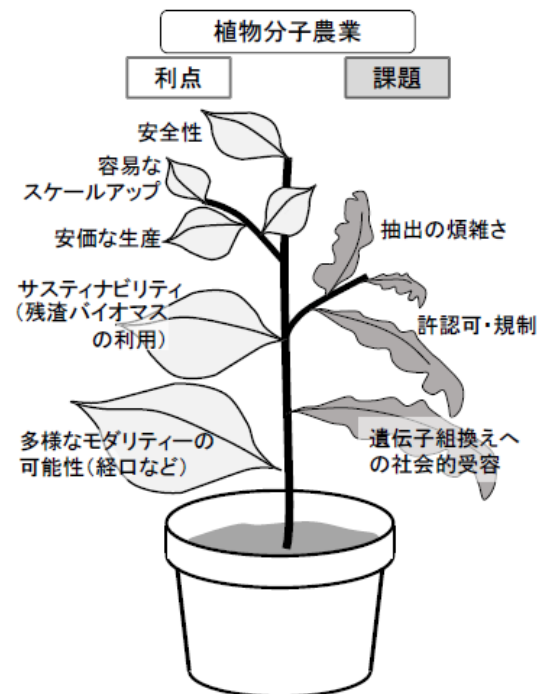
- **生産が低コスト**

10億円→立派な植物工場が立つが、10億円では培養タンクは建設できない

- スケールアップが容易

- 生産が早い

- バイオエコノミーの興隆により、リニューアブルな生産として植物での生産が脚光を浴びる



# 植物によるバイオ医薬品製造技術は2種に大別される

## 遺伝子組換え植物

2012年

承認済 遺伝子組換えニンジン培養細胞によるゴーシェ病（ユダヤ人に多い遺伝性希少疾患）。  
（イスラエルのプロタックス社）

2013年

遺伝子組換えイチゴによる動物用インターフェロン製剤（ペットの歯肉炎治療剤）  
（産総研北海道センター、ホクサン）

治験開始、治験中

コメ型経口コレラワクチン（アステラス、東大医科研、千葉大学、朝日工業社）  
スギ花粉米（農研機構、大阪羽はびきの病院など）  
スピルリナによるマラリア経口ワクチン（ルーメンバイオサイエンス、米国）

## 一過的遺伝子発現系（ベンサミアナタバコ利用）

治験開始、治験中

エボラ出血熱抗体医薬（ZMAPP、米国）  
インフルエンザ4価ワクチン（メディカゴ、カナダ）

開発、承認済みの例：

# 遺伝子組換えイチゴによるインターフェロン生産（産総研北海道センター、ホクサン）



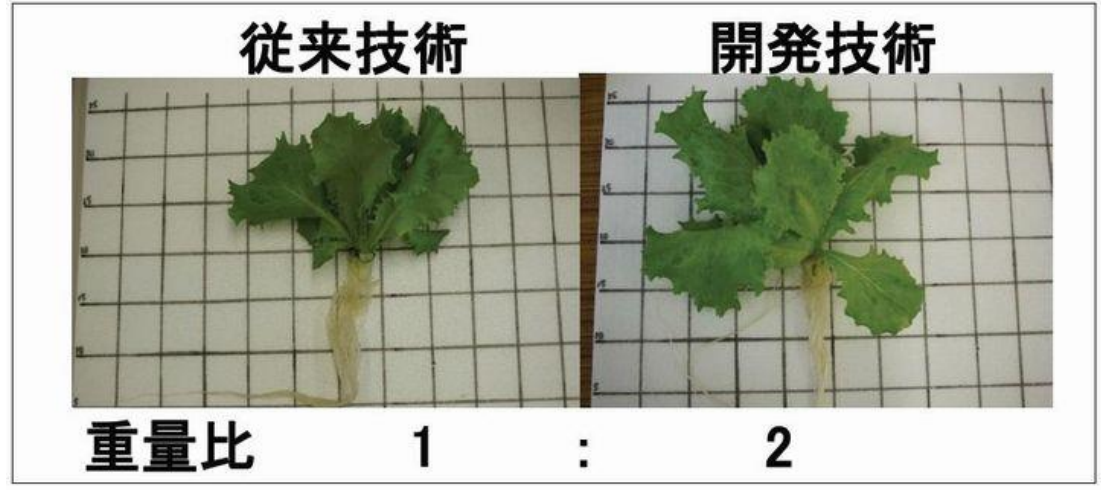
産総研北海道センターのwebsiteより

2013年、動物医薬品として農水省の承認取得。  
 遺伝子組換え対応完全密閉型植物工場（鹿島）で生産

医薬品のため、成分濃度、異物・病原体混入など、  
 厳格な規格に沿うには、完全密閉型植物工場が最適。  
 密閉型植物工場での生産が、世界の潮流に。

植物工場での植物栽培促進技術は発展途上！

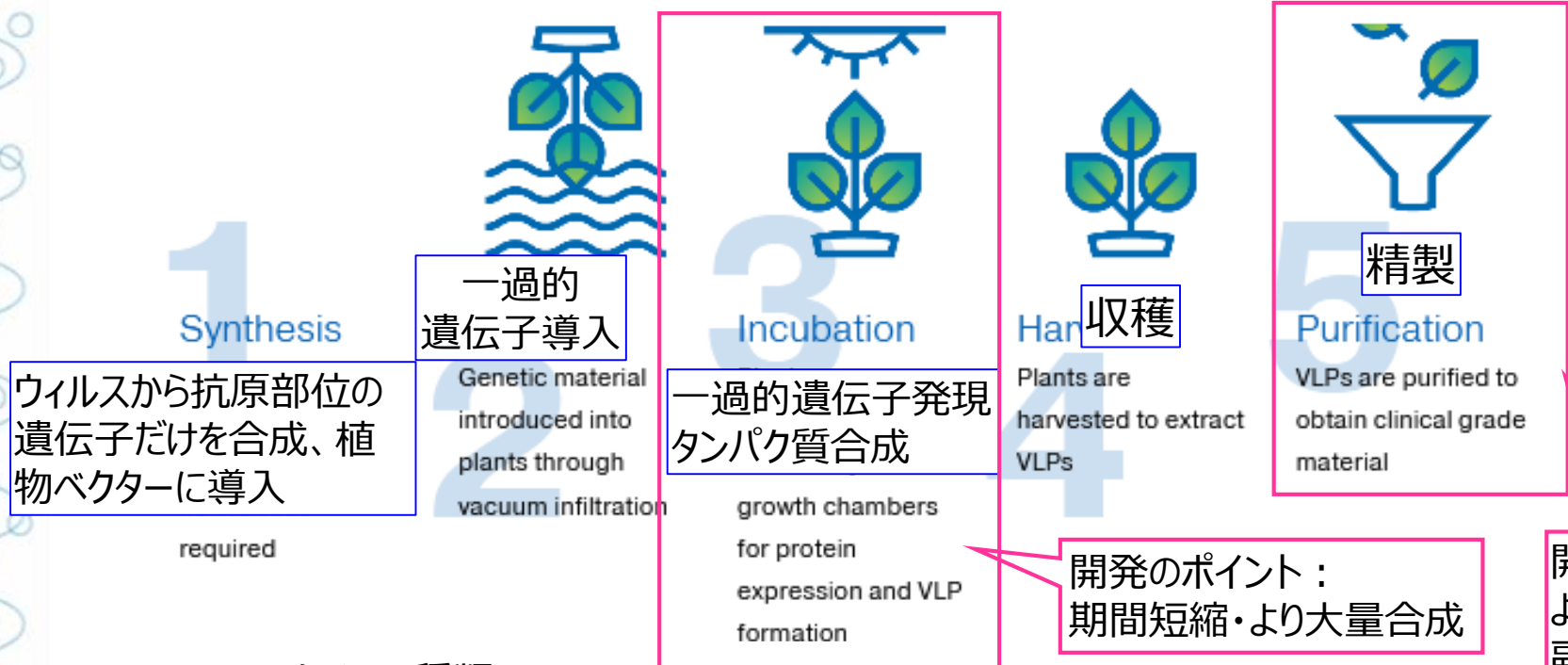
2018年、徳島文理大学の技術開発の例



DSファーマアニマルヘルスのwebsiteより

# より実用化に近い研究開発の例：ベンサミアナ(タバコ)でのワクチン生産

カナダのバイオベンチャーmedicago (フィリップモリス・田辺三菱製薬の子会社)



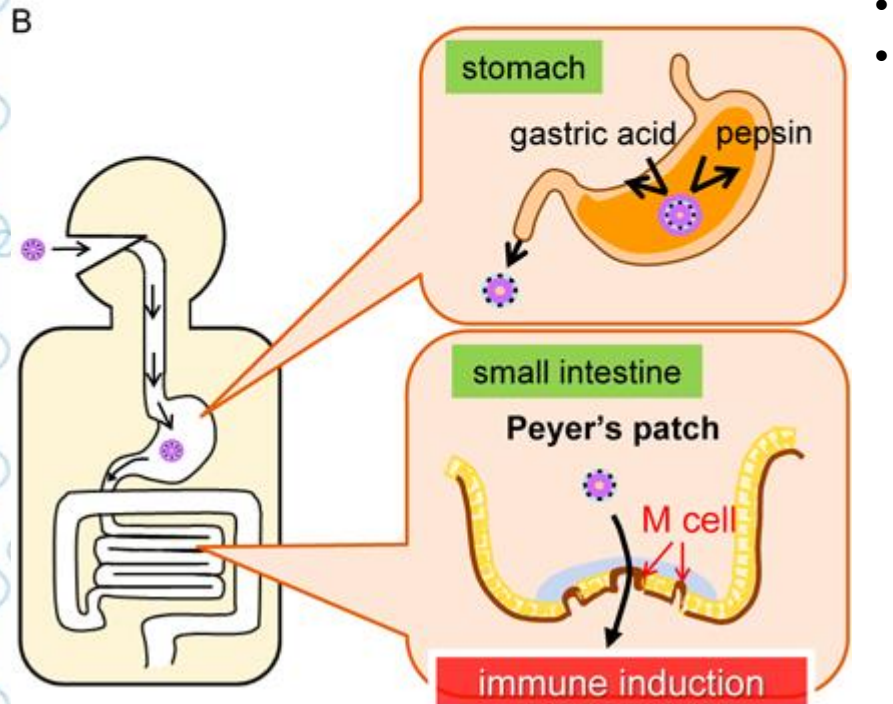
## ワクチンの種類

Name	研究開発	臨床前試験	治験 (フェーズ1)	治験 (フェーズ2)	治験 (フェーズ3)
季節性インフルエンザ	■	■	■	■	■
鳥インフルエンザ等	■	■	■	■	■
ロタウィルス	■	■	■	■	■
ノロウィルス	■	■	■	■	■

2018年、7か国で治験中  
2020年発売予定

# より実用化に近い研究開発の例：コメ型経口コレラワクチン

(東大医科研・農研機構・アステラス製薬・朝日工業社)



Kagaku to Seibutsu 53(6): 362-367(2015)より

コメ可食部のPB1, PB2に抗原を搭載  
腸管免疫機構を利用  
胃酸にも分解されず、常温で長期間保存可能  
「スギ花粉米」も同様の原理

問題点：

- 現在治験中だが、医薬品の承認を得るまでには長い道のり
- 商用GMO作物の野外栽培ルールが存在しない





# 植物による高機能物質生産の意義



## バイオエコノミーでSDGsに貢献



### 植物による物質生産のメリット

- ✓ 持続性に優れる  
ゼロエミッション・サーキュラーエコノミー
- ✓ 生産コストが安価  
究極に安い原材料 (CO<sub>2</sub>、水、N、P、K) 、高額な培養タンク不要
- ✓ スケールアップが容易  
植える本数を変えるだけ
- ✓ 製造期間が短い  
抗体・ワクチン生産も3か月程度で可能
- ✓ 多種多様で複雑な構造の物質を天然に生合成  
約40万種の植物が100万種類の化合物を天然に生合成

需要が拡大し続けるバイオ医薬品（ワクチン・抗体）の低コスト・生産量拡大の切り札

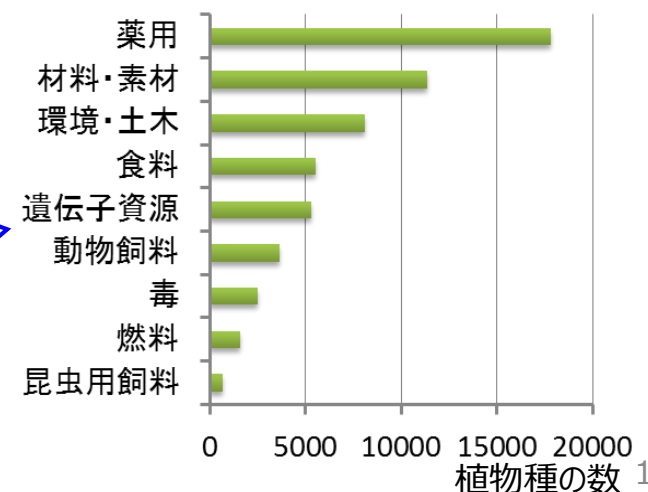
北アメリカを中心にベンチャー企業の熾烈なM&A合戦中

約40万種の植物が推定100万種類以上の化合物を生合成。動けない植物の

- 病虫害からの自己防御手段
- 生殖効率化（昆虫などの誘引）手段

現在利用しているのはせいぜい3~4万種の植物。未利用資源は大量に埋蔵されている。

人類による植物の利用用途



# 植物による物質生産、その展望

北米を中心にバイオベンチャーのM&Aが活発化。植物でのエボラワクチンの製造やインフルエンザワクチン（2020発売予定）の治験が話題。

非植物タンパク質等

高価

◆ **医薬品**

- バイオ医薬（ワクチン、抗体）
- 植物由来成分医薬品原体
  - パクリタキセル（抗がん剤）
  - アルテミシニン（マラリア特效薬）
  - グリチルリチン酸（消炎剤）
  - キサンチン系物質（気管支拡張剤） etc

単価が高いので、経済貢献できる。バイオ医薬より研究開発段階が進んでいないものが多いため日本の製造業はこちらに期待

◆ **生理・生物活性成分（化粧品原料、食品・飼料添加物etc）**

- シコニン
- ルチン
- 香料 etc

植物二次代謝物

- ◆ バイオ化成品（バイオプラなど）
- ◆ 食料
- ◆ バイオ燃料

現在、日本の研究開発投資はこちらがメイン

- バイオエタノール
- バイオジェット燃料
- バイオディーゼル

炭水化合物（一次代謝物）  
バイオマス  
（一次代謝物・二次代謝物混合）

安価

# 【技術課題】ものづくりのターゲット制限

機械化、システム化をもってしてもDBTLサイクル研究コストは高い

⇒日本の企業も投資足踏み、海外バイオベンチャーへの依存続く

・ものづくりのターゲットとしては以下が主流

- ①医薬品、生理活性物質
- ②大規模市場の見込みがある化成品

英国SYNBIOCHEMがターゲットに掲げるのも、医薬品、生理活性物質が多く含まれる以下のカテゴリーの化合物



Terpenoids



アルテミニシン（抗マラリア薬）  
ステロール、ビタミンD類  
カロテノイド類  
など



Flavonoids



アントシアニン（果実色素）  
イソフラボン  
カテキン（茶成分）  
など



Alkaloids



ニコチン、モルヒネ、  
コデイン、テバイン、  
カフェイン  
など

Bio-Materials

英国SYNBIOCHEM資料を改変

それでも成功例に乏しく、元々生物が作っている化合物ですら産業レベル生産は容易ではない

これらの生合成にも以下のような課題

- ・どの生物由来の酵素が性能がいいのか？
  - ・どんな遺伝子、アミノ酸配列にすれば発現、機能を発揮するのか？
  - ・設計した代謝経路などのシステムは細胞内で成立するのか？
  - ・種ごとの細胞構造（細胞小器官、膜構造など）の差を乗り越えるのが困難
- ⇒毒性の高い反応、化合物の隔離（葉緑体、油滴）、反応の足場（P450:小胞体）など

現状このレベルですら  
設計指針がない

# 有用物質の発見から大量生産までに必要な研究開発・技術群

植物

最適な方法は物質によって異なる！

植物分類学・ゲノムマイニング・ゲノムアクチベーション・**メタボローム**・スクリーニング・**構造解析**

新規有用物質の発見

ゲノム解析・転写・エピゲノム制御・**異型細胞の形態形成制御**

有用植物での大量生産

ゲノム解析・メタボローム

生合成経路同定

**培養細胞**の創出

環境・転写・エピゲノム制御

ゲノム解析・メタボローム

生合成関連遺伝子の同定

培養細胞でのパイロット生産

中間体からの**化学合成**

**遺伝子導入**・発現最適化

環境・転写・エピゲノム制御

異種生物(微生物など)での遺伝子発現

**人工染色体**  
**エピゲノム制御**

培養細胞での大量生産

発現調節・代謝最適化

遺伝子導入・発現最適化・代謝最適化

異種生物でのパイロット生産

異種植物でのパイロット生産

中間体からの**化学合成**

発現調節・代謝最適化

メタボローム・発現最適化・代謝最適化

異種生物での大量生産

物質生産のためのプラットフォーム構築

異種植物での大量生産