

遺伝子組換えイネを活用した物質生産系による「農業革命」をめざす
(国の研究会の概要紹介&高野誠氏へのインタビューメモ)

徳安 健

1. はじめに (著者まえがき)

花粉症等のアレルギーの根治に向けた新たな減感作療法を実現するため、農研機構では、遺伝子組換え技術により作ったスギ花粉米の研究用試料としての外部機関への提供を開始した。本稿では、遺伝子組換えイネ、遺伝子組換えカイコ等を用いた「農業革命」の実現に向けた道筋を検討する国の研究会の概要を紹介する。それに加えて、薬効をもつ高付加価値米を開発し、その実用化に向けた多くの障壁に対して丁寧に向かい合ってきた、農研機構生物機能利用研究部門(前・農業生物資源研究所 遺伝子組換え研究センター長)の高野誠氏より話を伺ったので、その概要を記す。

2. 遺伝子組換え技術の産業利用に係る国内動向

2016年2月9日、農林水産省は、経済産業省等関係省庁と連携して、「農業と生物機能の高度活用による新価値創造に関する研究会」の第1回会議を開催した(農林水産省内及び経済産業省内に事務局を置き、内閣府、厚生労働省及び文部科学省がオブザーバー参加。)。本研究会での活動の趣旨として、「生物機能を活用した取組の現状と課題や、革新技术が早期に社会実装されるための適切な環境整備の方向性を検討」と記されており、2017年3月8日に第6回会議が開催された。本研究会では、医薬品や機能性繊維などの高付加価値物の製造工程における「植物機能活用」及び「昆虫機能活用」を対象とした議論を進めている(詳細は、<http://www.affrc.maff.go.jp/docs/committee/bioresource/20160209.htm> を参照ください。)

本研究会では、有識者委員等から様々な情報提供がなされている。例えば、第3回会議では、植物分野に特化した専門受託サービスを行う理研ベンチャー(株)インプラントイノベーションズの高根健一氏が発表を行った。この中で、「この数年、植物の食べる部分以外の部分、例えば薬用成分、機能性蛋白質、エネルギー、工業原材料、観賞用というものについての開発動向が活発になっており、業態としては、化学、農薬、自動車関係、製薬、電気、コスメなどから同社への依頼がある。」との内容を述べている。

本研究会では、第4回会議開催後の2016年5月24日に、「中間取りまとめ」を公開した(<http://www.affrc.maff.go.jp/docs/committee/bioresource/attach/pdf/index-2.pdf>)。この中では、このような有用物質生産の意義として、「我が国の自然環境の下で培われてきた優れた農業技術と生物機能の双方をフル活用して新たな価値を創造し、世界的な競争にも太刀打ちできる新産業の創出が期待されている。」と総括する。その前段に書かれる内容を含めて、組換えイネ栽培の意義を読み解くと、

(1)イネによる蛋白質生産系は、農作物の高付加価値化のための革新技術となる。
(2)管理・栽培等が容易な開放系生産（カルタヘナ法に基づく第一種使用）が重要。
(3)農業技術蓄積＋生物工学技術蓄積の両方で我が国の強みを生かせる。
の三点を強調しつつ、「水田が耕作放棄地となる前の取組として、圃場への新技術導入が重要」という点も記されている。この内容は、本研究会が「バイオテクを活用した地域発酵産業の活性化のみならず、地域農林水産業の活性化も目標とする」ことを意味しており、著者らが事務局を務める「地域バイオプロセス WG」の検討の趣旨及び方向性とも共通する。

また、この「中間取りまとめ」では、革新的な有用物質生産技術をめぐる課題を各方面から整理している。この中では、

- (1)地域導入事例を積み重ねて課題を解決していく必要がある。
 - (2)既存法令が新技術を想定しておらず前例がないため、一つ一つの判断が困難となる。
 - (3)医薬品製造の場合には、有効性・安全性の確保を想定した研究開発が必要である。
 - (4)品質管理について生産者から製造・販売者が考え方を共有する必要がある。
 - (5)開放系での生産の場合には、その有用性・メリットやデメリットが評価できるような事例を積み重ねる必要がある。
 - (6)社会実装に至る道筋を予見するため、生産工程における指針・ガイドライン等が必要となる。
 - (7)開放系での生産が可能な研究開発環境を整備し、実用化に挑む参画者及びリスクを負担する担い手を確保する必要がある。
 - (8)遺伝子組換え技術をめぐる懸念があり、社会的受容を醸成するとともに、栽培地・飼育場所の確保が重要である。
- などの点を挙げている。

これらの課題は、まずは一点突破により実用化してみなければ、技術面・法令上の問題点のみならず、新規参入を促すべき農業革命の経済的・社会的な効果が明らかとならないことを意味する。

3. 高野誠氏インタビューメモ

農研機構では、これらの障壁を取り除き新たな突破口を開くため、主に農業生物資源研究所（当時）の成果としてスギ花粉米を開発し、社会実装に向けて取り組んできた。高野誠氏は、農業生物資源研究所 遺伝子組換え研究センター長として、その陣頭に立ってきた（現在は、農研機構生物機能利用研究部門 企画管理部企画連携室）。

上記の国主催の研究会で、高野氏は、「イネをプラットフォームとした有用物質生産」（第2回）及び「農研機構で栽培したスギ花粉米の外部機関への提供について」（第5回）という二種類の説明資料を提出している。

<http://www.affrc.maff.go.jp/docs/committee/bioresource/attach/pdf/20160223-9.pdf>

<http://www.affrc.maff.go.jp/docs/committee/bioresource/attach/pdf/bioresource->

20161117-5.pdf

前者の資料では、組換え植物による医薬品生産の現状説明の後、農研機構のスギ花粉米(スギ花粉症治療米)の開発と実用化に向けた取組状況が記されている。そして、残された課題として、ヒト試験による薬効の確認、栽培・管理等に関するルール作り等が指摘されている。後者の資料では、スギ花粉米の研究を目的とした外部機関への提供について、2016年6月21日にプレスリリースされた内容、試料提供方針、そして動き始めた複数の試験の概要が紹介されている。

本稿では、高野誠氏の研究所を2017年3月2日に訪問し話を伺った際の概要を記載する。

1) 植物で異種蛋白質を作るメリット

まず、染色体に組み込まずに一過性の遺伝子発現を行う方法を採用すれば、製造にかかる期間を格段に短縮することができる。例えば、現在インフルエンザワクチンは、卵を用いて製造に6ヶ月以上かかるのに対して、タバコでは最短1ヶ月程度で製造可能であり、短期間での大量生産に向いている。田辺三菱製薬傘下のメディカゴ社は、植物を使ったインフルエンザワクチン等の製造技術開発を行っており、また、マップ・ファーマシューティカルズ社は、エボラ出血熱治療薬の量産に向けて米国政府予算で研究開発を行っている。植物生産システムは、新たな感染症のパンデミックに対応可能なワクチン製造技術として注目されている。また、植物を用いた医薬品製造時には、培養細胞を用いた生産系で懸念される動物ウイルスの感染リスクが低減されるものと期待される。

真核生物由来の蛋白質を生産する場合には、植物生産システムを用いることで、高品質製品を提供するものと期待される。現在、植物型糖鎖を除き、ヒト型糖鎖を付与するシステムの開発も行われている。それに加えて、タバコでは、葉緑体の遺伝子組換えにより原核生物由来の蛋白質を生産できており、除草剤耐性遺伝子などが導入されている。この生産系の利点は、花粉には葉緑体がないため、花粉の飛散による遺伝子拡散の心配がないことや、1細胞当たり100個の葉緑体があるので核DNAに組み込むよりも大量に目的タンパク質を蓄積できることなどである。イネでも同様の研究が進められている。

遺伝子組換えイネを用いた大量生産を考えた場合、開放系で栽培を行うことで、現行の農業技術を活かすことが可能となる。我が国では、高品質な米を供給してきた稲作農業における生産システム、栽培技術蓄積、機械設備等を活用することで、医薬品に求められるような高度な品質管理も可能となるものと期待する。また、感染症への迅速な対応を考えた場合、卵ワクチンでは、膨大な数の雌雄若鶏と受精卵の供給に加えて、製造のための飼育場が急遽必要となるのに対して、開放系栽培では、平時に他用途で活用されている圃場や温室を使うことが可能となる。

イネの高機能化に関しては、農林水産省が1991年に開始した「イネゲノム解析プロジェクト」を契機とし、現在に至る強力な研究開発の推進によって、育種上重要な

形質が次々と解明されており、極めて豊富な情報蓄積を誇る。この情報を活用することで、異種蛋白質の生産システムを構築する際に、目的遺伝子の部位・時期特異的発現、産業利用性向上のための栽培特性改変等に関する多様な戦略を提供している。

例えば、スギ花粉米に関しては、経口投与（摂食）による機能性ペプチド配列の腸内送達及び免疫寛容誘導・減感作を狙っている。米粒の胚乳部には、加熱・酵素消化に対して耐性をもつ蛋白質顆粒（プロテインボディーI（PB-I））が存在している。スギ花粉米では、安全性を高めて薬効をもつ蛋白質（改変アレルゲン）をPB-Iに蓄積させる技術を適用している。食品としての米の性質を利用し、改変アレルゲン蛋白質が分解・不活性化されずに胃液を通過し腸に到達するシステムを構築している。本システムは、植物の特性を活用した経口ドラッグデリバリーシステム（DDS）と見なすことができる。逆に、ペプチド性の機能性物質を酵素消化後に腸内に送達させたい場合には、切断時に目的のアミノ酸配列をもつペプチドを遊離するような蛋白質を、胃内消化性の高い蛋白質顆粒に導入する戦略を選ぶことができる。

遺伝子組換え植物生産システム導入への課題については、国の研究会で整理されつつあるが、開放系栽培に対する指針・ガイドラインをつくり、環境影響を十分に低減するための科学的根拠をもつ措置とすることで、一層の社会的受容を醸成できるものと期待する。現状では、栽培候補地の関係者間での合意形成が困難な状況下にあるが、環境影響制御に不安がなく、薬効や機能性の効果及び地域の経済効果が高いと期待される場合には、圃場試験実施への気運が高まる可能性がある。

2) 地域活性化に向けた遺伝子組換え植物利用の展望

遺伝子組換え技術を活用した作物の収量安定化、栽培特性改良等に関しては、国内外で、主に作物のC4植物化による光合成能の向上、そして根粒菌との共生系の構築等が進められている。また、米国では、水資源不足への懸念が高まりつつあり、水利用効率が向上したコムギ作出に対して生産者・加工団体双方からのニーズが高まっている。また、遺伝子組換え技術により単収が増加しているトウモロコシに対して、コムギの収量は向上していない。コムギに遺伝子組換え技術を適用し収量増に繋げたいという米国内のニーズがある。英国では、遺伝子組換えを含めた新育種技術の導入に対して前向きといわれており、病害耐性コムギの隔離圃場試験が進められている。国内では、遺伝子組換え製品の開発からの撤退ムードが強かったが、近年、ゲノム編集技術等のNBTを用いた生物機能開発への関心が再び高まりつつある。2015年5月14日には、一般財団法人バイオインダストリー協会に植物バイオ研究会が発足し、植物産業利用のための諸課題の突破に向けた産学官連携を図っている。

異種蛋白質の生産を目的とした研究開発について、農研機構では、上記の資料「イネをプラットフォームとした有用物質生産」内に紹介されたような、スギ、ヒノキ、シラカバ、ダニ、卵白のアレルゲン蛋白質やヒトコラーゲン、GPI等のアナログペプチドを生産させたワクチン米、ラクトスタチン、コングリシニン、ノボキニンなどの機能性ペプチドを生産させた機能性ペプチド米、各種サイトカインを生産する米の開

発に成功しており、企業等との共同研究を模索している。そして、異種蛋白質のイネでの生産に係る技術蓄積を活かした新産業創出を促すため、産学からの新規共同研究を受け入れる体制を整えている。イネ以外の作物も含めて、個性的な遺伝子組換え植物の開発戦略を持つ企業等の参画を期待している。

4. おわりに（著者感想）

地域産業構造が大きく変化しつつある現在、国内産業の強化と新産業創出は急務である。そのブレイクスルーと期待される、遺伝子組換え植物の第一種産業利用へ道を拓くべく、高野誠氏らは一点突破を図っている。遺伝子組換え技術の内容、取り巻く状況及び展望を理解するとともに、国の研究者が果たすべき役割を学ぶ貴重な機会となった。

様々な感想の中で、下記の二つを考えた。一つは、最大の課題ともいわれる社会的受容の醸成を加速するための、植物機能制御に係る新技術開発やプロセス改良の余地は残っていないか。例えば、自家受粉のみが起こるような閉花性による制御、次世代の胚が成長できないような形質の発現などに加えて、プロセス側からのアプローチとして、開花期における孢子飛散の植物化学的抑制法、胚乳の糊化・変質を防ぎつつ胚を不活化するような種子処理法などが開発できないか。あるいは、切り花や樹木のような花・茎葉部や幹の利用を想定した、子実を作る必要がない遺伝子組換え植物の開放系での生産は、足早なチャンスではないか。

もう一つは、「日本型バイオエコノミー」実現への強力なツールとしての期待である。「バイオエコノミー」に係る取組の重要性を訴える東京大学/VTT フィンランド技術研究センターの五十嵐圭日子先生の話の中に、「生物機能を使って化学工業製品の代替物を作る際には、化学工業的なプロセスに適合させようとするのではなく、全く異なる作り方を考えることが大事」という説明があった。例えば、日常使うスポンジは、二種類の化合物の重付加反応により生成するポリウレタンを基材とする。それに対して、モクヨクカイメン等からの天然スポンジ、ヘチマの細胞骨格を用いたタワシなどは、生物体のもつ構造を活かして全く異なる作り方により製造されるが、スポンジとほぼ同等の機能を有する。より安価・均質で便利な大量消費製品へのニーズに対応した結果、「生物由来の製品→化学製品」へのシフトがあり今に至る。これから、「化学製品→より価値のある生物由来の製品」に再度シフトさせるためには、品質と経済性確保のため、全く斬新なアイデアの生物工学技術を駆使する必要がある。それは、例えば、「植物の枝分かれや形態形成能を厳密に制御して、木製フォークやスプーンやコップまでも大量製造できる木を作る」という、子供の夢のような（「金のなる木」のような？）研究に向かうものかも知れない。このような生物素材の可能性を拡げるためには、組織・細胞壁構造や生合成機構を詳細に解析するような生物材料科学研究、枝の形状、蔓の動きなどの形態形成を制御するような組織工学研究等が極めて重要となる。そして、新たな大量消費素材の製造時には、農林水産業の開放系生産基

盤を利用するものと信じる。現在、高野誠氏をはじめとする多くの関係者が道を拓こうとしている新技術は、医薬・食品分野のみならず、人類の QOL 向上のための様々な「ものづくり」のアイデア具現化への取組を通じて、多様な形での「農業革命」に繋がるものと強く期待する。

【参考情報】 農研機構でイネゲノム情報を活用した技術革新に取り組む二機関

(1)生物機能利用研究部門

<http://www.naro.affrc.go.jp/nias/index.html>

農業現場においては、さらなる生産コストの引き下げや画期的な新品種等が求められる。このため農作物の潜在力を引き出すための農業生物の機能解明や新品種育成のための基盤技術の開発を進める。また中山間地等に活力や賑わいを取り戻すためには、地域資源等を活用したイノベーションを起こし、新たな産業や雇用を生み出すことが重要となる。このため先端技術を組み合わせて生産性向上・有用形質付与のための基盤技術を開発する。開発された基盤技術や素材につきましては、民間事業者等に移転することにより、速やかな普及、産業化を目指す(門脇光一研究部門長挨拶より抜粋、一部改変。)

同部門内、新産業開拓研究領域では、遺伝子組換え作物・カイコを用いた有用物質生産系の性能向上と実用化のための技術開発を行い、離島や中山間モデル地域でこれらを生産できるように遺伝子組換えカイコ等の管理技術を整備する。新特性シルク素材や生体物質由来の新機能性素材の作出と実用化のための加工技術を開発し、臨床研究や現地実証試験を民間事業者を含む関係機関と連携して進め、速やかな産業化を目指す(同部門 HP 中より抜粋、一部改変。)

(2)次世代作物開発研究センター

<http://www.naro.affrc.go.jp/nics-neo/index.html>

生産しやすい品種、消費者に好まれる品種、加工に適した品種、食品としての機能性を付与した品種など、品種そのものの優位性で、地域の農業生産や収益の安定化を実現することができる。当センターでは、イネ、麦類、大豆等を中心に、遺伝子情報を活用した先進的な品種改良の技術や育種素材のさらなる開発を進めるとともに、それらの技術や素材を活用した先導的品種の育成に取り組む。また、急速に変化する社会情勢や消費者ニーズに対応するためには、所内の研究勢力や資源だけでなく、公設研究機関、民間研究機関・大学などの外部機関との連携を深めて、目標実現に取り組みたい。連携支援業務を円滑に進めるためにゲノム育種推進室を設置するとともに、農研機構内外の育種事業のニーズと基盤技術の連携調整役として、ゲノム育種研究統括監を配置し、わが国の作物育種の高度化と推進に取り組む(矢野昌裕所長挨拶より抜粋、一部改変。)。本センターに所属する放射線育種場では、放射線により誘発された突然変異を利用した作物の品種改良、およびその効率的誘発のための基礎的研究に加えて公的農業研究機関、大学、民間企業、個人からの依頼を受けて行う依頼照射も

活発に進めている（同センターHP 中より抜粋、一部改変。）。