

スギ花粉米の実用化に向けた官民連携検討会
2024年1月22日

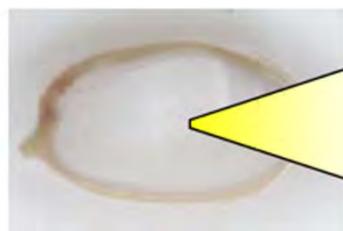
スギ花粉米のこれまでの研究概要

農研機構生物機能利用研究部門

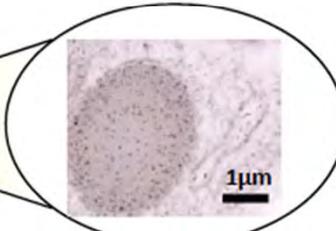
吉田 均

コメで発現させることのメリット

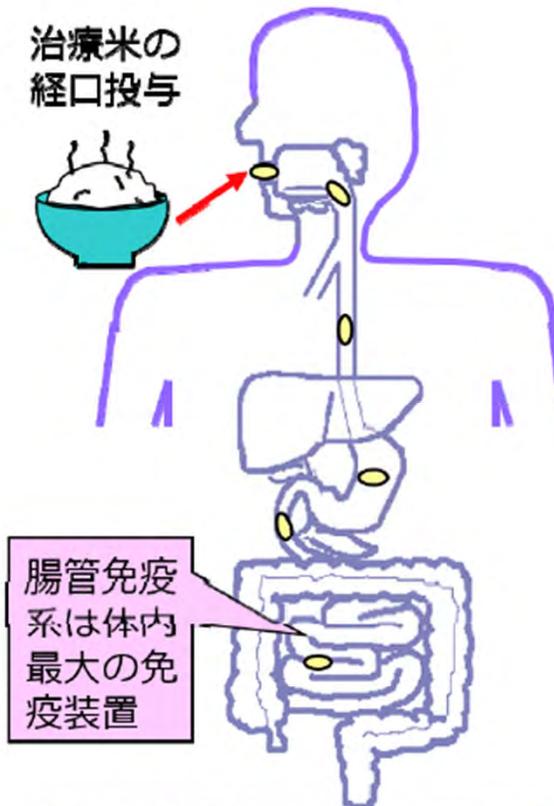
- コメ胚乳中に存在するタンパク質顆粒の一種 (PB-I) は胃液に対して難消化性
- 有効成分はPB-Iに含まれているため胃液で分解されず、免疫寛容の作用点である腸管関連リンパ組織 (GALT) まで到達する。
- 我が国において広く栽培されている穀物のうち、PB-Iを有しているのはイネのみ
- 大量の抗原タンパク質をPB-I中に蓄積することが可能



スギ花粉症治療米



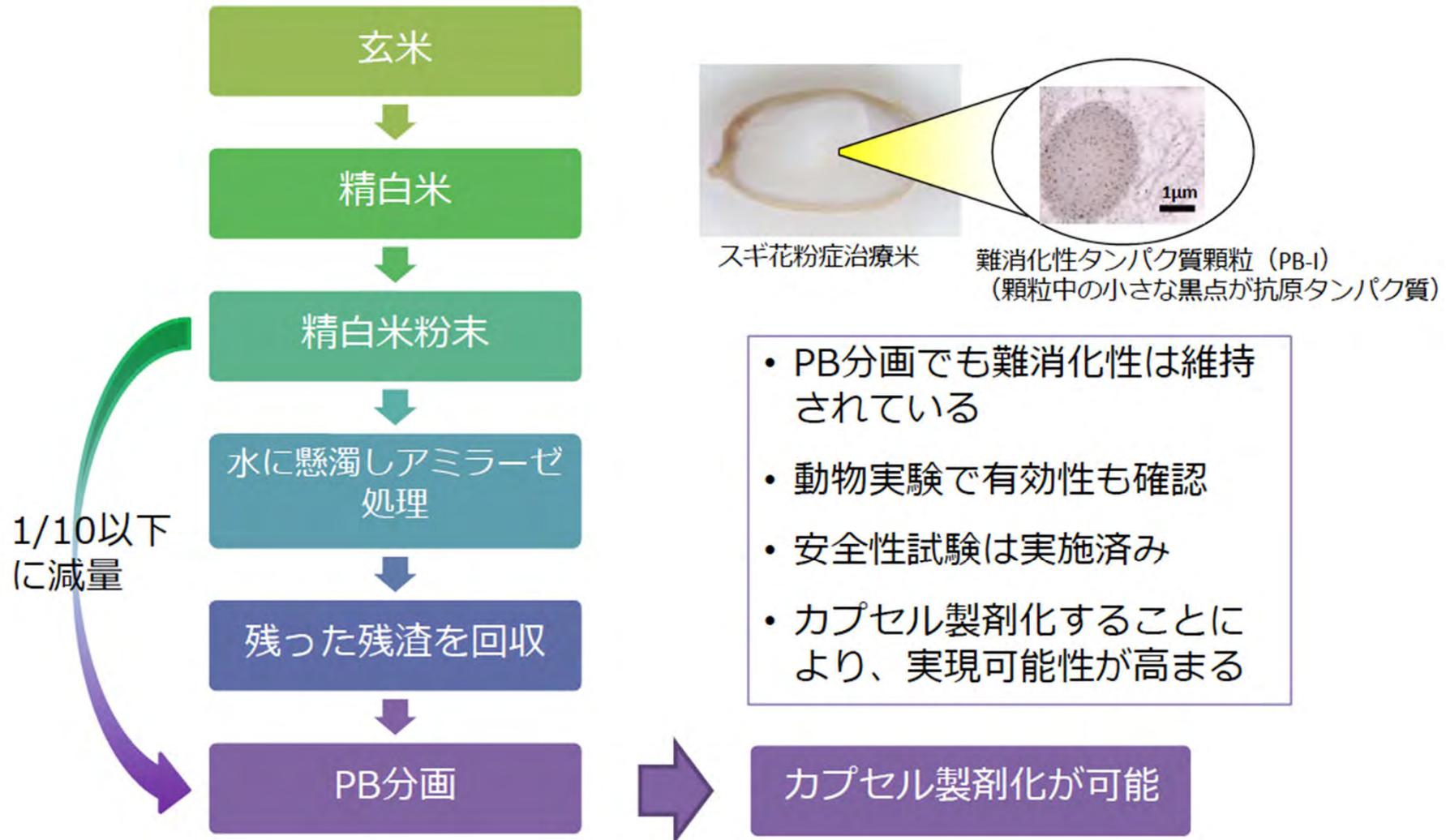
難消化性タンパク質顆粒 (PB-I)
(顆粒中の小さな黒点が抗原タンパク質)



胃で消化されずに腸まで届く理想的なDDSとして機能

	大腸菌	イネ
蓄積量	低	1-5 g/kg玄米
精製の必要性	必須 封入体形成（不溶性）	未精製で利用可
安定性	低 分解産物多	常温で保存可能 分解産物なし
腸管への抗原のデリバリー	加工が必要	加工は必須ではない
製造コスト	推定可能	剤型や栽培方法に依存

PB分画のカプセル化について



農林水産省委託プロジェクト研究「アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト」の研究成果集より作図

スギ花粉米の種類及び構造的特徴

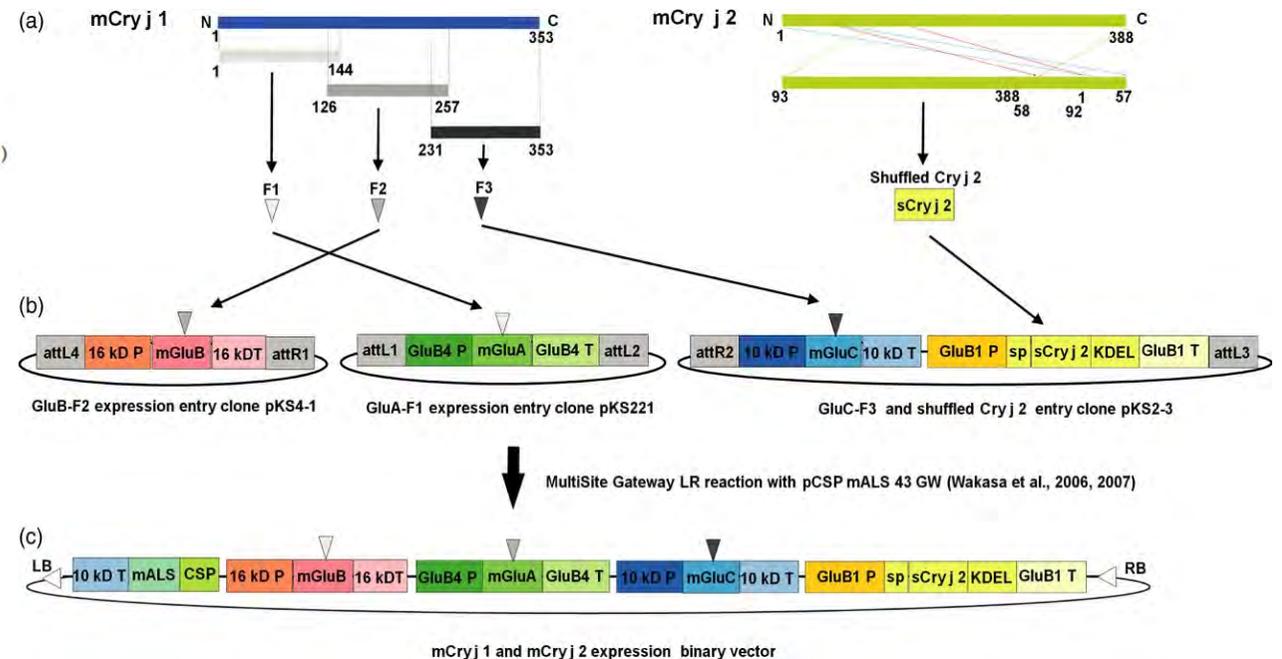
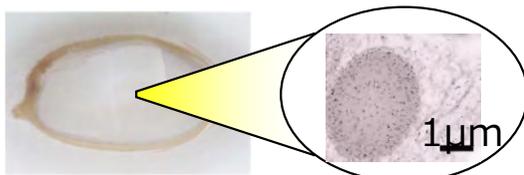
- スギ花粉アレルゲン (Cry j 1とCry j 2) の主要な7つの T細胞エピートープのみを連結したタンパク質 (7Crp) や、Cry j 1とCry j 2を断片化またはシャッフリングした改変抗原タンパク質を、イネ胚乳中のPB-Iに蓄積させている。
- 副作用 (アナフィラキシーショック) の原因はIgE抗体が関与する過剰なアレルギー反応だが、これらのタンパク質はIgEと結合しないため、アナフィラキシーショックの危険性は非常に低いと考えられる。

【スギ花粉ペプチド含有米 (スギ花粉症緩和米)】

【スギ花粉ポリペプチド含有米 (スギ花粉症治療米)】



イネの胚乳中のPB-Iに蓄積している7Crp



- スギ花粉症緩和米

- スギ花粉アレルゲンのT細胞エピトープのうち、主要な7つのエピトープを連結したペプチド (7Crp) を発現させたコメ
- 7Crp以外のエピトープに対しては、免疫寛容が起きない：全てのスギ花粉症患者に有効な訳ではない。

- スギ花粉症治療米

- スギ花粉アレルゲンであるCry j 1及びCry j 2の構造を改変して全長を発現させたコメ
- 全てのT細胞エピトープを含んでいるので、全てのスギ花粉症患者に有効と期待される。

スギ花粉米に関する過去の非臨床研究（緩和米）

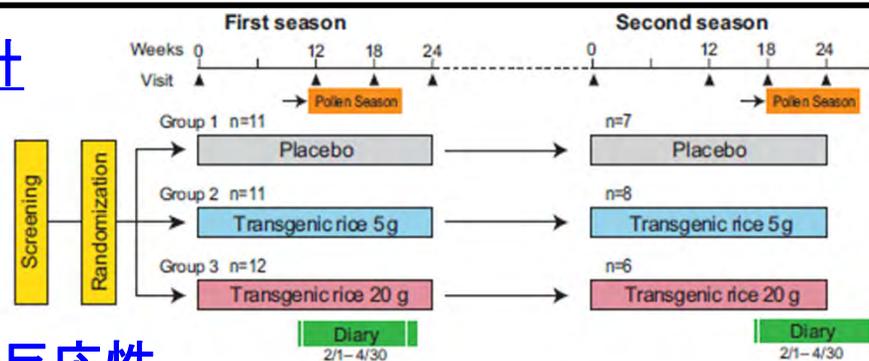
項目	試験
薬理試験	マウスを用いたT細胞反応性への影響
	マウスを用いたIgE抗体量への影響
	マウスを用いたヒスタミン含量への影響
	マウスを用いたくしゃみ回数への影響
動態試験	緩和米の7Cryと類似の改変スギアレルゲン（sCry j 2※標識として蛍光タンパク質と融合）を蓄積したPB-Iの動態試験
毒性試験	マウスを用いた13週間混餌投与毒性試験
	カニクイザルを用いた26週間混餌投与毒性試験
遺伝毒性	ネズミチフス菌、大腸菌を用いたAmes試験
	マウスを用いた小核試験
染色体異常	ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験
生殖発生	ラットを用いた混餌投与による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験
	ラットを用いた混餌投与による出生前および出生後の発生ならびに母体への影響に関する試験

スギ花粉症緩和米を用いた臨床研究 (慈恵会医科大H28-H30)

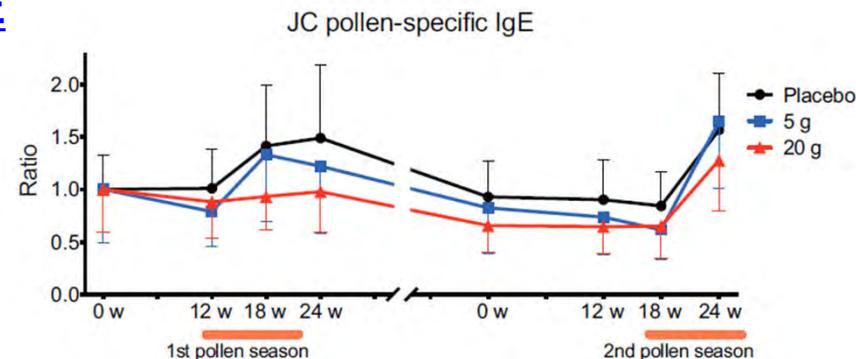
スギ花粉症緩和米5g、スギ花粉症緩和米20g、プラセボ米摂取群の3群に被験者を無作為に割付し、スギ花粉飛散前より24週間（6か月間）経口摂取させ、2シーズン（2年間）繰り返した。各来院時に採血を実施し、2シーズンでT細胞増殖反応性、特異的IgEの比較を行った。また、花粉症日記やQOL評価表であるJRQLQにより、2シーズンの評価を実施した。

7CrpやCry j 1、Cry j 2でのT細胞の反応性を抑制が確認され、スギ花粉特異的IgEも低い傾向がみられた。くしゃみ回数や主観的な状態、薬物スコアにおいても、症状の改善が確認された。

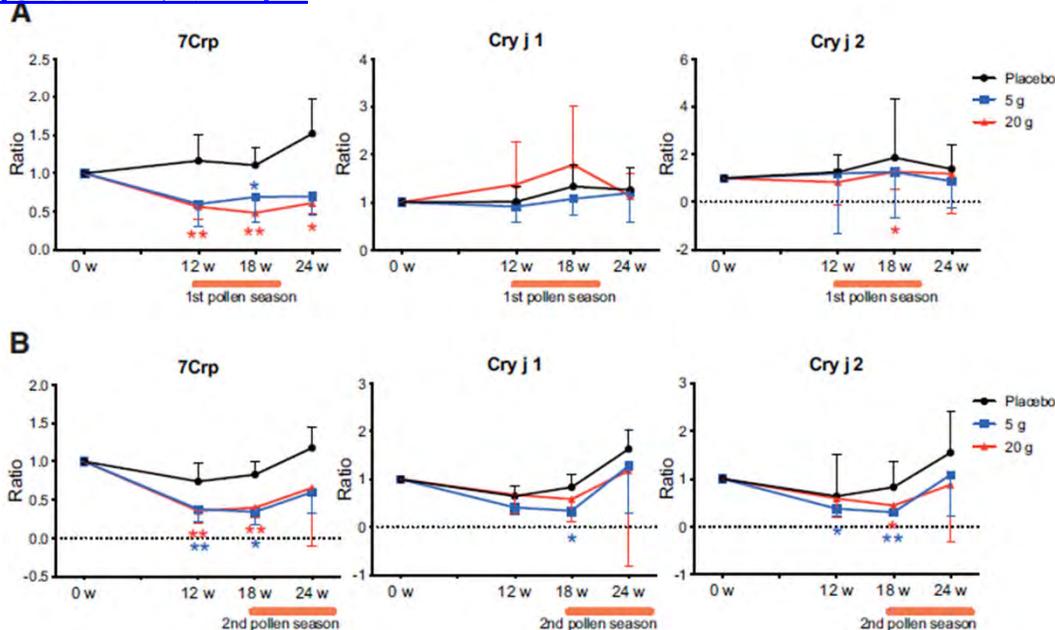
試験設計



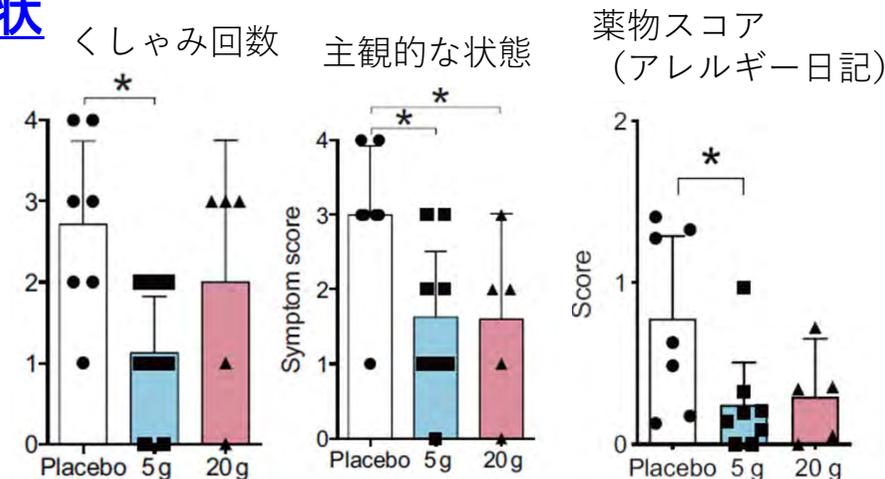
IgE



T細胞の反応性



症状



スギ花粉米関連特許（農研機構取得）

花粉症治療米

特許名	特許番号・出願日等	概要及び適用範囲
スギ花粉の免疫原性を有するタンパク質、当該タンパク質をコードするポリヌクレオチド及びこれの用途	特許第6041490号 出願日2010/10/28、公開日 2011/05/5（再公） 登録日2016/11/18、満了日 2030/10/28	概要：スギ花粉治療米に導入されている遺伝子配列（断片化したCry j 1とCry j 2をシャッフリングして作成したアミノ酸およびそれをコードするポリヌクレオチド）及びそれを含む植物。 適用範囲：種子・種子粉末形態まで記載
種子特異的プロモーターおよびその利用	特許第4019147号 出願日2003/10/31、公開日 2005/5/26 登録日2007/10/5、満了日 2023/10/31	概要：種子の特定部位に特異的発現活性を有し、恒常的プロモーターや既知の種子特異的プロモーターと比較して高い活性をもつプロモーター配列。 適用範囲：種子・細胞形態まで記載

花粉症緩和米

遺伝子組換えイネ、並びに当該遺伝子組換えイネに由来するコメ、食品組成物、繁殖材料、種子および細胞	特許第7256557号 出願日2021/1/7、公開日2022/7/20 登録日2023/4/14、満了日2041/1/7	概要：スギ花粉症の抗原タンパク質Cry j 1、Cry j 2中の主用なエピトープの7カ所を連結した改変抗原ペプチド（7Crp）を発現させるためのポリヌクレオチド及び遺伝子組換えイネ。 適用範囲：種子や細胞形態まで記載
--	---	--

以下、参考資料

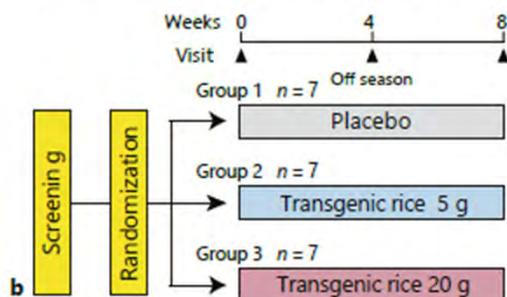
(参考 1) スギ花粉症緩和米を用いた臨床研究 (慈恵会医科大H25-H26)

スギ花粉症患者をスギ花粉米摂取群とプラセボ米摂取群に無作為に割付し、T細胞増殖活性を比較した。

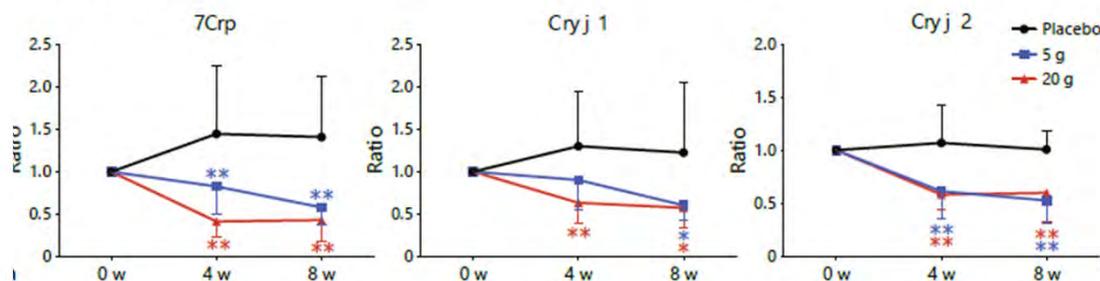
プラセボ米摂取群に比べて、スギ花粉米摂取群でT細胞増殖反応性が有意に抑制されること明らかになった。

用量検定試験

Phase II - step 1 (safety and dose evaluation)

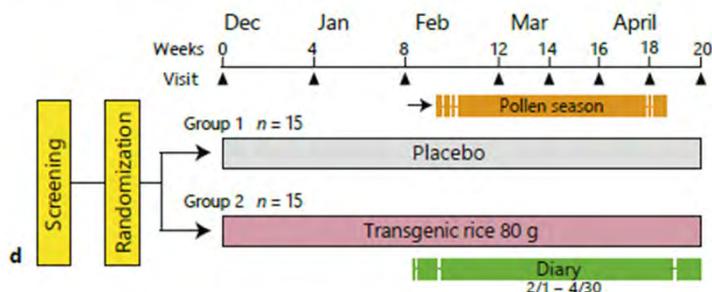


Phase II - Step 1

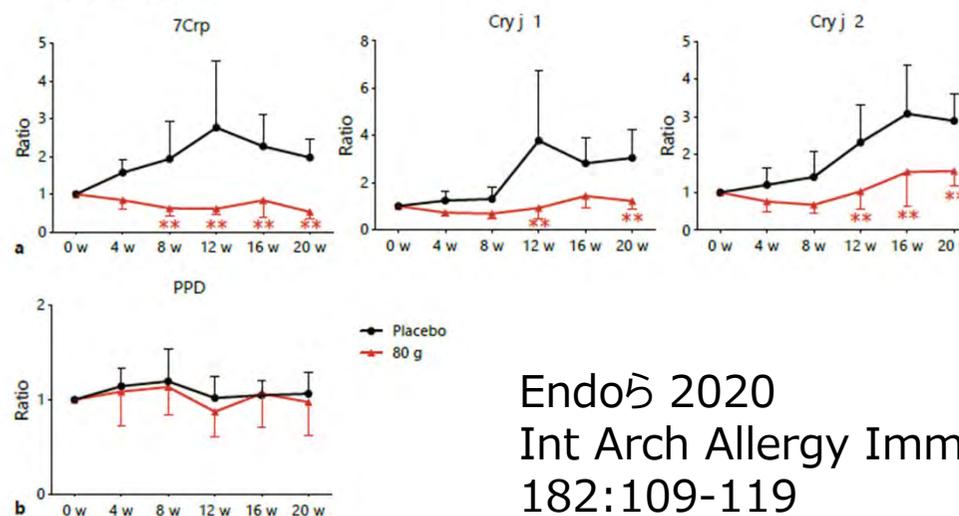


比較試験

Phase II - step 2 (safty and efficacy)



Phase II - Step 2

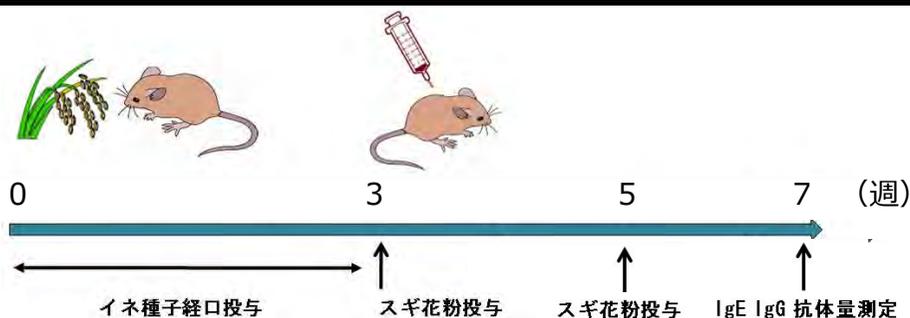


Endo 2020
Int Arch Allergy Immunol.
182:109-119

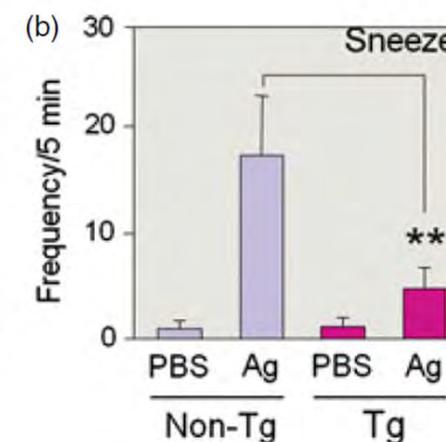
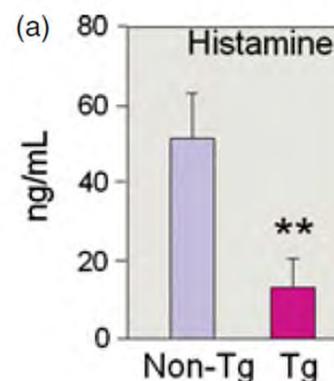
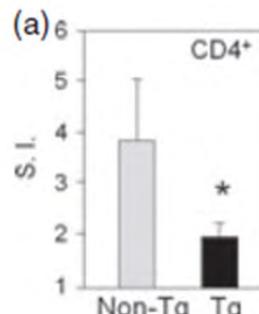
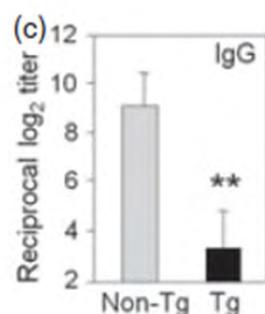
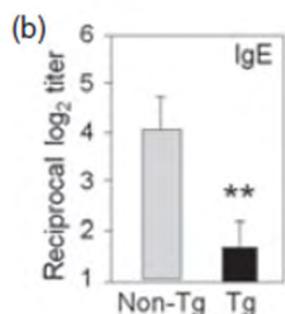
(参考2) マウスを用いた有効性の評価 (治療米)

スギ花粉症モデルマウスに対し、スギ花粉症治療米の玄米粉末0.6gを3週間にわたり経口投与した後、スギ花粉エキスとアジュバント（免疫増強剤）を腹腔に注射してアレルギーを誘導。

普通米投与区と比較して、抗原特異的IgE、IgGの量、CD4⁺T細胞の増殖活性、ヒスタミンの量及びくしゃみの回数すべてが有意（ $p < 0.01$ ）に減少。



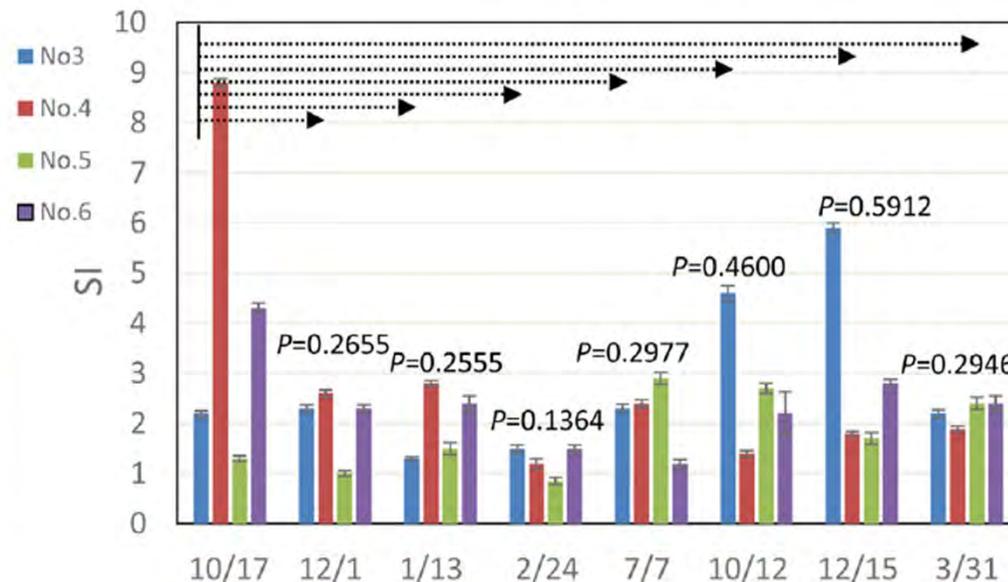
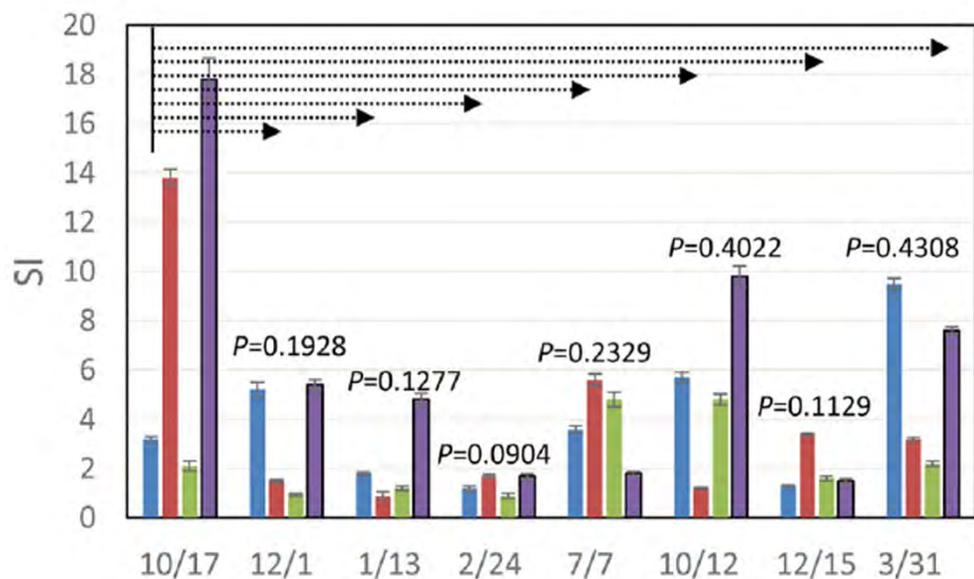
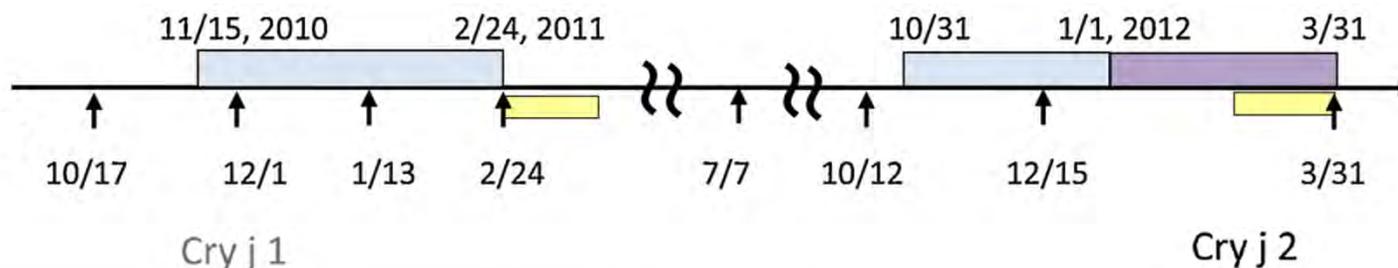
※抗原特異的IgEの量の調査には、治療米区、普通米区のそれぞれで8匹を使用。ヒスタミンの量及びくしゃみの回数の調査には、それぞれ5匹を使用。



(参考3) ニホンザルを用いた有効性の評価 (治療米)

淡路島モンキーセンターに生息しているスギ花粉症自然発症ニホンザル4頭に対し、スギ花粉症治療米の生米20gを投与しつつ（2010年の11月～2011年2月、2011年10月～12月は週3回、2012年の1月～3月は毎日）、末梢血単核球を用いてT細胞増殖性を定期的に測定。

4頭中2頭において、T細胞増殖性が低下する傾向が認められた。



(参考4) 閉鎖型植物工場に関する研究開発動向

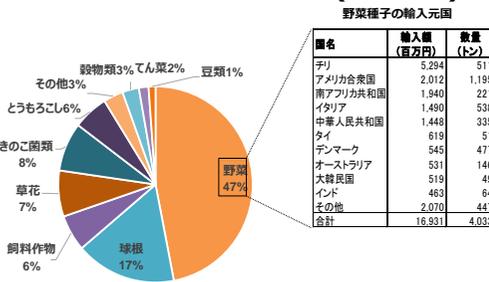
内閣府BRIDGE（研究開発成果の社会実装への橋渡しプログラム、令和5年度～）において、「食料安全保障に資する完全閉鎖型植物工場の実現に向けた調査研究」のフィジビリティスタディを実施予定

- **食料安全保障上重要な位置付けにある種子・種苗の確保**について、将来の不確実性を踏まえ、より盤石な安定供給体制の構築が必要
- 近年、欧米や中国を中心に**垂直農業(Vertical Farming)**の研究開発や民間投資が加速する中、我が国では**スタートアップが一般的な植物工場の約5倍もの生産性を実現する完全閉鎖型植物工場の開発**に成功
- 完全閉鎖型植物工場に高度な環境制御技術等を融合することで、**種子等の生産に対応可能な植物工場**を実現し、**国内展開及び海外市場の進出を目指す**上で必要な調査研究を実施

現状と課題

穀類、果樹の種苗はほぼ全量国内で生産している。また、多種多様な品目の供給が必要になる野菜の種子については、複数の国に分散する形で海外生産・輸入するとともに、約1年分の種子を国内に備蓄することにより、安定供給が図られている。

【野菜種子・種苗の輸入額(令和3年)】



(資料：財務省「貿易統計」)

近年の**社会情勢の変化や食料生産との競合、気候変動等**といった**将来の不確実要因**が指摘されている。

将来の不確実性を踏まえ、種子等のより盤石な安定供給体制の構築に資する、**気象条件を精密コントロールできる植物工場の実現が必要**

【ユニット式完全閉鎖型植物工場】

<特徴・メリット>

- ・完全閉鎖・狭小空間において**ユニット単位で精密に環境制御が可能**
- ・レタス等の野菜で海外製植物工場の**約5倍の生産性を実現**
- ・水や肥料の大幅削減、**完全無農薬の実現が可能**



調査研究

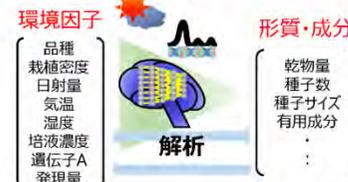
実現可能性の調査

食料安全保障に資する種子等の生産を行える植物工場の実現に向け、必要な設備・装置の性能や規模感、それらを維持するための高付加価値な作物生産や事業採算性の検証などについて、調査研究を行う。

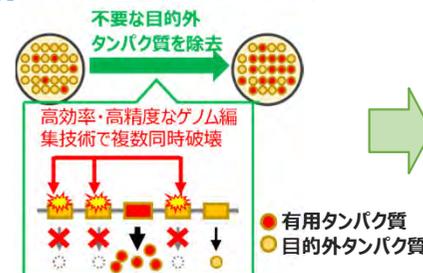
必要な技術開発

- ・種子等を高効率生産するための**環境制御技術**
- ・有用物質を農作物に高発現させるための**植物デザイン技術**
- ・種子等の高効率生産を可能とする**生産ユニットの試作**

最適な環境パラメータ設定



有用物質蓄積量等の改変



高効率生産のためのセンシング技術等の検証

