

スギ花粉米の実用化に向けた中間とりまとめ

スギ花粉米の実用化に向けた官民連携検討会

I はじめに

政府は、未だ多くの国民を悩ませ続けている花粉症問題の解決に向け、発生源対策や飛散対策、発症・曝露対策について、関係行政機関の緊密な連携の下、政府一体となって取り組むため、令和5年4月に「花粉症に関する関係閣僚会議」を設置し、同年5月には、今後10年を視野に入れた施策も含め、花粉症を解決するための道筋を示した「花粉症対策の全体像」を取りまとめた。また、同年10月には「花粉症対策の全体像」が想定している期間の初期の段階から集中的に実施すべき対応を「花粉症対策 初期集中対応パッケージ」として取りまとめた。

スギ花粉米については、発症・曝露対策の一つに位置付けられ、ヒトへの効果や摂取方法等の知見を得るため、実用化に向けた更なる臨床研究等を実施することとされ、初期集中パッケージにおいては、実用化に向け官民で協働した取組の推進を支援することとされた。

これを受け、農林水産省では、スギ花粉米の実用化に向けた課題と解決策等を整理することを目的として、令和6年1月に「スギ花粉米の実用化に向けた官民連携検討会」を設置した。本検討会において、スギ花粉米の実用化に向けた必要な取組について官民で議論を重ね、中間とりまとめとして課題及び解決の方向性をまとめた。なお、今回の中間とりまとめにおいては、これまでの基礎的な検討に基づき、現状で考え得る主な課題を整理したものであり、今後の取組の進展等により、実用化の段階においては更なる課題が生じ得ると考えられる。

II スギ花粉米のこれまでの研究

スギ花粉米は、スギ花粉症の症状緩和を目的に国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構が平成12年に開発に着手し、強いアレルギー反応を起こりにくくするために、スギ花粉症の原因物質（アレルゲン）の特定のアミノ酸配列あるいはスギ花粉アレルゲンの立体構造を改変したタンパク質を遺伝子組換え技術によりコメに蓄積させる技術を確認した。平成15年には、スギ花粉アレルゲンの主要な7つのT細胞エピトープ¹を連結したタンパク質を導入した「スギ花粉ペプチド米」を開

¹ 免疫応答に関わるT細胞が認識するアレルゲン中の特定のアミノ酸配列

発し、その後、主要なスギ花粉アレルゲンの全長を改変したタンパク質を導入した「スギ花粉ポリペプチド米」を開発した。

これらの 2 種の系統について、これまで、民間企業や医療機関と連携し、安全性や有効性に係る非臨床試験を実施している。また、「スギ花粉ペプチド米」については、健康人及びスギ花粉症患者に対する安全性や、スギ花粉症患者における有効性に係る小規模な臨床研究を実施している。スギ花粉症患者を対象とする臨床研究では、鼻症状等の臨床症状は改善しなかったものの、スギ花粉アレルゲンを認識する T 細胞の増殖活性の低下がみられたことから、スギ花粉アレルゲンに対する免疫寛容を誘導する可能性があることや、副作用としてのアレルギー反応が起きる可能性が低いことを示唆する結果が得られた。

しかしながら、スギ花粉米の開発当時は、花粉症に対するアレルゲン免疫療法が一般的でなかったことや、臨床研究の規模が小さく治療薬としての明確な効果が得られなかったことに加え、医薬品原料として安定した品質や収量のコメの確保が難しかったこと等により、未だ製品化に至っていない。

一方、現在では、スギ花粉から抽出したエキスを原料とする舌下免疫療法薬²が実用化され、利用者が増加している。このほか、国内ではダニ^{2,3}、海外ではダニやイネ科植物等⁴のアレルギーに対するアレルゲン舌下免疫療法薬が実用化され、食物アレルギーについては、近年、米国、欧州等においてピーナッツアレルギーに対するアレルゲン免疫療法薬が販売されている⁵。世界のアレルゲン免疫療法市場は、2023 年（令和 5 年）から 2033 年（令和 15 年）にかけて、8.9%/年で拡大するとの予測⁶もあり、アレルギーに対する効果的な治療法として期待されている。

また、医薬品原料としてのコメの安定供給が必要であるが、これまでは、ほ場での生産を想定していたため、品質や収量が気象条件等に左右されることや、収穫が年に 1 回である等の課題があった。近年では、葉物野菜を中心に、植物工場における生産技術が実用化され、低コスト化も進んでいることから、これらの技術をスギ花粉米の生産に応用することで、安定した品質のコメを年間複数回、供給できる目途が立っている。

さらに、実用化に向けては、既存薬に対する優位性を示すことが重要であるため、これまでの研究結果等に基づき理論的に考えられるスギ花粉米の特徴を以下に挙げる。

² 舌の下で行う鳥居薬品の舌下免疫療法専門サイト (torii-alg.jp)

³ アシテア | ダニアレルギー性鼻炎 (舌下免疫療法) | 塩野義製薬 医療関係者向け情報 (shionogi.co.jp)

⁴ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenics/allergen-extract-sublingual-tablets>

⁵ PALFORZIA (<https://www.palforzia.com/>)

⁶ Future Market Insights (<https://www.futuremarketinsights.com/reports/allergy-immunotherapy-market>)

スギ花粉米の特徴

概要：スギ花粉米は、強いアレルギー反応を起こりにくくするために、スギ花粉アレルゲンの特定のアミノ酸配列あるいはスギ花粉アレルゲンの構造を改変したタンパク質を遺伝子組換え技術によりコメに蓄積させたものであり、毎日経口摂取することで、免疫寛容が引き起こされ（アレルギー反応が抑制される）、実際のスギ花粉アレルゲンを取り込んでもアレルギー反応が起きなくなるという効果が期待される。

種類：スギ花粉アレルゲンの主要な7つの T 細胞エピトープを連結したタンパク質(7Crp)を導入した「スギ花粉ペプチド米」と、スギ花粉の主要なアレルゲンである Cry j 1 及び Cry j 2 を断片化またはシャッフリングした改変タンパク質を導入した「スギ花粉ポリペプチド米」の2系統が開発されている。

作用機序：

- ・胚乳は種子重量の約 9 割を占める組織であり、胚乳特異的に発現させることで高度に有効成分を蓄積でき、また、イネ種子の胚乳中に存在するタンパク質顆粒である PB-I（プロテインボディ・タイプ I）は、胃液や腸液に対して難消化性の性質をもつ。スギ花粉米は、有効成分である改変タンパク質を PB-I に蓄積させることで、有効成分が胃液や腸液で分解されず、免疫寛容の作用点である腸管関連リンパ組織に到達するため、腸管免疫を利用できると考えられる。
- ・スギ花粉症は、スギ花粉アレルゲンが抗原提示され活性化された T 細胞と B 細胞の相互作用によりアレルゲン特異的 IgE 抗体が産生され、スギ花粉アレルゲンによりマスト細胞上の特異的 IgE 抗体が架橋することで、ヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、くしゃみなどアレルギー症状が引き起こされる⁷。実用化されているスギ花粉症に対するアレルゲン免疫療法は、スギ花粉症の病因アレルゲンを繰り返し投与することにより、アレルゲンに曝露された場合に引き起こされる関連症状を改善する治療法である。最低でも 3 年間の内服が必要とされ、3 年間の服用を終了した後、2 年間は症状が抑えられることが確認されている⁸。
- ・スギ花粉ペプチド米及びポリペプチド米が目的とするペプチド免疫療法は、B 細胞には認識されず（アレルゲン特異的 IgE 抗体とは反応しない）、T 細胞のみに反応し、T 細胞の無応答状態である T 細胞アナジーとアレルゲン特異的 Treg 細胞の誘導による免疫寛容の誘導が期待できるため、治療終了後も長期間の効

⁷ （一社）日本アレルギー学会「アレルゲン免疫療法の手引き」2022年9月28日第3刷発行

⁸ 環境省、厚生労働省「花粉症対策 スギ花粉症について日常生活でできること」2024年1月

果が継続される可能性も示唆される⁹。なお、ペプチド免疫療法では、T 細胞アナジーを誘導するためにペプチドを大量投与する必要があると考えられる。

安全性：

〈スギ花粉ペプチド米〉

スギ花粉アレルゲンの主要な 7 つの T 細胞エピトープのみを連結したタンパク質(7Crp)を導入しているため、理論的にはスギ特異的 IgE 抗体に反応しないことから、口の中のかゆみや腫れ等の副作用や重症のアレルギー反応（特にショック、アナフィラキシーの発現）を引き起こす可能性が低いと考えられる。今後の研究により、強度の副作用としてのアレルギー反応の可能性が低く、安全性が高いと判断することができれば、T 細胞免疫寛容を効果的に誘導するための治療法として、既存のスギ花粉舌下免疫療法に比較して幅広い医療機関での処方や、スギ花粉の飛散期から治療を開始できるなどの優位性が得られることが期待できる。

〈スギ花粉ポリペプチド米〉

スギ花粉ペプチド米と同様、理論的には副作用としてのアレルギー反応を引き起こす可能性は低いと考えられるが、改変アレルゲンとして Cry j 1 及び Cry j 2 の全長を断片化またはシャッフリングしている改変タンパク質が入っていることから、天然アレルゲンと類似の立体構造を保持することも考えられるため、早期のアナフィラキシーの誘発が懸念される。また、長期投与によっても改変タンパク質に対する遅発性のアレルギー反応を誘発する可能性も懸念される。

効果が期待できる患者：

- ・スギ花粉症患者の T 細胞における改変アレルゲンの認識率はスギ花粉米 2 系統ともに 90%以上と推定されるため¹⁰、広範なスギ花粉症患者に対する効果が期待される。

〈スギ花粉ペプチド米〉

スギ花粉アレルゲンの主要な 7 つの T 細胞エピトープのみを連結した改変タンパク質(7Crp)を導入しているため、7Crp を認識しない一部のスギ花粉症患者では効果が期待できないと考えられる。

〈スギ花粉ポリペプチド米〉

改変アレルゲンとして導入している Cry j 1 及び Cry j 2 以外にもスギ花粉

⁹ Prickett SR et al., Clin Exp Allergy, 2015

¹⁰ Hirahara K et al., J Allergy Clin Immunol, 2001

のアレルゲンが存在するため、全ての患者に効果が期待できるものではないと考えられる。

原料供給：イネを植物工場で生産することにより、気象条件等に左右されずに年間を通じて、品質が一定した原料を安定的に供給することが可能となる。

スギ花粉米は、既存のスギ花粉症に対する皮下あるいは舌下免疫療法の投与経路とは異なり、腸管免疫の仕組みを利用したペプチド免疫療法であり、新しい治療へのチャレンジである。また、医薬品原料を植物工場生産により行う新たな生産系へのチャレンジでもある。作用機序の解明や生産系の確立により、他のアレルギー治療薬・有用物質生産への応用も期待される。

Ⅲ スギ花粉米の実用化に向けた課題と解決方向

1-1 スギ花粉米の有効性・安全性の検討

(1) 現状・課題

〈スギ花粉ペプチド米〉

- ・これまでの非臨床試験では、薬効薬理、長期毒性、遺伝毒性、生殖発生に関わる試験を行っており、臨床試験の実施に向けて必要となる安全性について基礎的な試験を実施しており、有意な有害事象は認められていない。今後、追加的に必要な試験の検討及び GLP¹¹基準に適合した試験の実施が必要である。
- ・健康人及びスギ花粉症患者に対する安全性の評価、スギ花粉症患者に対する有効性の評価のための小規模な臨床研究を実施している^{12, 13, 14}。東京慈恵会医科大学病院において平成 28～29 年、平成 29～30 年の 2 回の花粉飛散前から飛散期に連続投与（24 週間/年）した研究¹³では、包装米飯 5g/日の摂取により、1 シーズン目にスギ花粉アレルゲンを認識する T 細胞の増殖活性の低下、2 シーズン目に花粉症に対する薬の使用量の減少とスギ花粉による主観的な症状の指標（フェイススケール）の改善がみられたが、鼻症状等の臨床症状は改善しなかったことから、治療薬としての明確な効果を示す結論が得られていない。

〈スギ花粉ポリペプチド米〉

- ・これまでの非臨床試験では、薬効薬理、薬物動態、一部の毒性試験、生殖発生に関わる試験を GLP 基準に基づき実施しており、有意な有害事象は認められていない。長期毒性試験、健康人及びスギ花粉症患者に対する臨床研究は未実施

¹¹ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年厚生省令第二十一号）

¹² Endo T et al., Int Arch Allergy Immunol, 2021

¹³ Endo T et al., Allergy Asthma Proc, 2021

¹⁴ Hashimoto S et al., Asian Pac Allergy Immunol, 2022

である。

〈両系統共通〉

- ・ペプチド免疫療法を利用するものであるが、本療法については研究段階^{15, 16}にあり、有効性や作用機序について更なる研究が必要である。
- ・また、腸管免疫により免疫寛容を誘導するものであるため、既存のスギ花粉アレルギー免疫療法薬とは作用点が異なることから、有効性・安全性や作用機序については、食物アレルギーに対するアレルギー免疫療法も参考としつつ更なる研究が必要である。
- ・導入している免疫寛容源の性質から、一部のスギ花粉症患者では効果が期待できないと考えられる。
- ・スギ花粉のアレルゲンを改変していることから、アナフィラキシーなどの強い副作用としてのアレルギー反応が起きる可能性が低いと考えられるが、既存のスギ花粉舌下免疫療法薬のリスク管理も参考とし、安全性に配慮する必要がある。なお、スギ花粉舌下免疫療法薬は、医薬品リスク管理計画において、スギ花粉アレルゲンを含むアレルギー免疫療法薬であることから、重篤な全身性アレルギー反応を誘発するリスクは否定できないため、ショック、アナフィラキシーが重要な特定されたリスクとされていること、長期投与することにより長期寛解あるいは治癒が期待されることを考慮し、製造販売後に2年間の継続投与を実施し、有効性及び安全性を把握することとされている¹⁷。

(2) 解決の方向性と当面の取組

- ・腸管免疫の仕組みを利用したペプチド免疫療法の有効性や作用機序の解明が十分でないことや、T細胞免疫寛容を誘導するためには高用量での投与が効果的と考えられること、スギ花粉症患者のT細胞における改変アレルゲンの認識率がスギ花粉米2系統ともに90%以上と推定されるとの研究結果¹⁰を踏まえ、より安全性が高いと考えられる「スギ花粉ペプチド米」を優先して研究を進めることが妥当である。
- ・実用化に向け、医薬品の候補となり得るか適切な判断を行う上で必要な非臨床試験及びヒトでのPOC(proof of concept)の取得に向けた臨床試験が必要である。試験計画については、腸管免疫の仕組みを利用したペプチド免疫療法を目指す新たな治療法であることから、花粉症の専門家だけではなく、腸管免疫に

¹⁵ Couroux P et al., Clin Exp Allergy, 2015

¹⁶ Voskamp AL et al., Allergy, 79(2):485-498, 2024

¹⁷ シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU に係る医薬品リスク管理計画書, 鳥居薬品株式会社

知見を有する食物アレルギーの専門家とともに、治療の特徴や期待される効果を多面的に検討し、既存薬との差別化が期待できる事項の科学的根拠を取得する内容とする。非臨床試験については、既存のスギ花粉免疫療法薬や食物アレルギー治療等の研究も参考に、有効性・安全性の検討、作用機序の解明に必要な追加的な試験を行う。

- ・ヒトでの POC の取得に向けては、これまでの小規模な臨床研究では明確な結論が得られなかったことを踏まえ、民間企業や臨床医と連携し、被験者数、投与期間、評価指標等の試験設計を見直し、適切な試験計画を検討する。試験期間については、長期投与することにより長期寛解あるいは治癒が期待されることを考慮し、少なくとも 2～3 年間の継続投与を実施し、スギ花粉飛散期 2～3 シーズン以上にわたって有効性・安全性を検討する必要がある。加えて、投与終了後の効果の継続性に関するデータを取得することが望ましい。
- ・試験計画の具体的な検討に際しては、アレルギー専門医、製薬企業等の専門家からの助言を受けつつ、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の相談制度を活用する。
- ・一部のスギ花粉症患者には効果が期待できないことが予測されるため、治療前あるいは早期段階で治療効果を予測できるバイオマーカーの検討を行うことも有意義である。
- ・一連の試験から得られた安全性に関する科学的根拠を踏まえ、既存のスギ花粉舌下免疫療法薬も参考とし、リスクを適正に管理する方策を検討する。

1 - 2 医薬品としての実用化に向けた剤形の検討

(1) 現状・課題

- ・これまでは、通常の米の形態での摂取を念頭に包装米飯を用いた臨床研究を実施してきたが、流通保管コストや保存期間等の面から、医薬品の剤形としては課題が多く、新たな剤形の検討が必要である。
- ・これまでの剤形については、予備的な試験を実施しているが、新たな剤形の選択に際しては、製造方法、規格及び試験方法、安定性等について改めて検討が必要である。

(2) 解決の方向性と当面の取組

- ・実用化に向けた剤形の検討にあたっては、有効性の観点及び毎日、長期間摂取することを想定して選定することが望ましい。このため、有効性が期待できる用法・用量や作用機序等の検討の行い易さ、服用し易さを踏まえ、コメ中の有

効成分の抽出物である PB 分画¹⁸の粉末を候補とする。新たな剤形に係る製造方法、規格及び試験方法、安定性について検討を行う。

- ・ 実用化に向けた剤形については、有効性・安全性、作用機序を踏まえ、用法・用量の見通しを明らかにした上で、製造コストや流通面等も踏まえて検討する必要があり、今後、変更されることがあり得る。

2 原料米の安定供給、品質管理

(1) 現状・課題

- ・ 屋外のほ場で生産する場合、収量や有効成分量などの品質にばらつきが出るリスクがあり、また収穫は年に1回のみであることから、医薬品原料としての安定供給や品質の確保の観点から課題がある。
- ・ 医薬品原料としての安定供給や品質確保を踏まえ、植物工場等の屋内での生産が適当と考えられるが、現在、実際に植物工場で生産されているのは結球しない葉物野菜が多く、イネの栽培については研究段階である。
- ・ 医薬品原料としてコメが原薬となる場合、コメの生産段階において GMP¹⁹への適合が必要となる可能性があるが、栽培工程の管理が困難であることから、有効成分の抽出工程の段階からを GMP 管理とする剤形を選択することが現実的と考えられる。
- ・ 植物工場においてイネを生産した場合の生産コストは、葉物野菜に比較して高くなるが、医薬品原料の場合、食品利用に比べて単位当たりの価格が高いと見込まれることも考慮しつつ、生産性を高めるための栽培管理技術等の改良により、採算性が合う条件を探索する必要がある。
- ・ 遺伝子組換え作物であるため、栽培段階においては、カルタヘナ法²⁰に基づき、生物多様性影響が生じないよう生産施設等を設計することが必要である。
- ・ 種子の管理については、導入遺伝子の発現レベルを含め遺伝的安定性を担保する管理方法の明確化が必要である。

(2) 解決の方向性と当面の取組

- ・ 植物工場において、年間 3~4 回の収穫を可能とするため、実用化を見据えた植物工場における原料米の生産コスト目標及び技術開発要素を設定する。具体的には、多段式栽培等の栽培管理技術・栽培システムや環境制御技術・環境制

¹⁸ 米粉をアミラーゼ処理し、不溶性タンパク質を濃縮した粉末状のもの。主に 7Crp を含む PB-I、PB-II を含み、その他米由来の不溶性タンパク質、残存アミラーゼも含む。

¹⁹ 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百七十九号）

²⁰ 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成十五年法律第九十七号）

御システム等の開発・改良により、収量と有効成分濃度の向上、初期費用縮小、生育期間短縮等を目指す。あわせて、栽培システムの自動化や最適化と AI・ICT 技術導入を行い、品質・供給の安定化と生産性向上を図る。

- ・イネの栽培から製剤の製造までの工程について、医薬品として求められる製造管理及び品質管理の手順について、必要な取組を整理する。なお、スギ花粉米の有効成分が含まれる PB 分画を原薬として扱うことを想定し、植物工場における原料米生産工程を整理した上で、製造管理や品質管理の手順の作成や記録の保管、その他の管理手順書等を定める。
- ・カルタヘナ法に基づき、生物多様性影響が生じないよう設計された生産施設等については、既に実用化されている遺伝子組換えイチゴを用いた動物用医薬品²¹の例も参考にする。
- ・通常のイネ栽培の安定供給体制としては、原原種、原種、種籾の3段階の生産方式が一般的であるが、医薬品原料として生産する場合、3段階での管理により種子の品質を保持することが適当か検討する必要がある。また、通常のイネ栽培においては、原原種の更新を定期的に行う必要があることから、原原種に関しては厳格に品質管理する体制を構築する。
- ・遺伝子組換え作物であることから、導入したタンパク質が想定通りに蓄積されているか確認する体制を構築する。
- ・遺伝子組換え技術等のバイオテクノロジーの利用に関しては、引き続き、安全性やその利点について正しい情報を分かりやすく発信するほか、国民との双方向コミュニケーションを行うなど、国民理解の促進に向けた活動を実施する。
- ・原料米の安定生産技術の開発・実証に当たっては、原料米の製造事業者や製薬企業と連携し、製剤の製造方法等も考慮し、実用化に向けたスギ花粉米の安定供給体制の構築を目指す。

3 医薬品としての市場性・事業性の検討

(1) 現状・課題

- ・これまで、有効性・安全性や、作用機序等に関するデータが不足していたことから、最適な投与量や投与期間、治療コンセプト等が不明確であったため、既存薬に対する優位性の検討が困難であった。また、原料米の安定供給体制の見通しが立たなかったこともあり、事業性の試算が困難であった。
- ・医薬品としての実用化を念頭においた知的財産戦略に基づく知的財産の取得やノウハウの保護が求められる。

²¹ インターベリー α® インターフェロン α 製剤 動物用医薬品 (interberry.jp)

- ・ 遺伝子組換え作物を原料とするヒト用医薬品はこれまでに例がないため、製薬企業は自ら原料の生産体制を構築する、あるいは医薬品原料としてコメを生産できる事業者を開拓する必要がある、事業リスクが高いという課題があった。
- ・ スギ花粉症は日本に特有の疾患であるものの、関係学会が2万人を対象に実施した調査によると、花粉症の有病率は、令和元年時点において花粉症全体で42.5%、スギ花粉症で38.8%であり、また、平成10年から約10年ごとに10ポイント程度ずつ増加している状況にあり²²、国内市場は大きいと考えられる。

(2) 解決の方向性と当面の取組

- ・ 既存薬に対する優位性、治療コンセプト等の医薬品として目指すべき特性を明確にする TPP (Target Product Profile) を作成し、将来像に対して必要となるデータを検証し、適切な開発計画を作成する。研究の段階に応じて、適宜、精緻化、見直しを行う。
- ・ 研究結果に基づき、TPP を裏付けるデータや植物工場での原料米生産コスト等、民間事業者による事業性・採算性の検討に資する情報を整理する。
- ・ 一般的な化学合成によって製造された医薬品ではなく、植物を原料とする新たな製造手段を用いた、新たな作用機序による医薬品であることを踏まえ、専門家の助言の下、原料生産から製剤の製法、処方までの知的財産戦略の在り方を検討し、適切な知的財産の取得²³やノウハウの保護を進め、民間企業による事業化を後押しする。
- ・ 市場性・事業性については、今後の非臨床・臨床試験及び原料米の安定生産技術の開発等を官民連携の下で進め、その成果を踏まえてより具体的に検討される必要がある。
- ・ アレルギー免疫療法であることを踏まえ、今後の試験結果によっては、アナフィラキシー等のリスクを最小化するための活動を行うことによるコストも考慮する必要がある。

IV 結び

本中間とりまとめに基づき、官民連携の下、研究体制を構築し、スギ花粉米の有

²² 「花粉症対策の全体像」令和5年5月30日花粉症に関する関係閣僚会議決定

²³ スギ花粉ペプチド米について取得している特許【特許第7256557号】

発明の名称：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

概要：改変スギ花粉アレルゲンペプチド7Crpを発現させるためのポリヌクレオチド及びこれをゲノム中に有する遺伝子組換えイネ

特許権者：国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構

出願日：2021年1月7日（満了日2041年1月7日）

効性・安全性の検討や作用機序の解明、原料米の低コスト安定供給技術の構築等、実用化に向けた取組を着実に進める。研究結果を踏まえて、適宜、TPP 等の見直しを行い、可能な限り早期に民間企業による実用化につなげることを目指す。

花粉症の根治が期待できる新たな治療薬を実用化することで、スギ花粉症という社会問題の解決に資するとともに、農業と医療分野等の他産業との連携による新たな事業の創出に貢献する。更には、スギ花粉米の取組で得られた知見や技術、連携体制を活用することで、輸入割合が高い生薬原料の国産化や植物から新たな医薬品原料等の有用物質を生産するイノベーションの創出につなげる。

スギ花粉米の系統の選択について

1. 発現タンパク質の構造的特徴

スギ花粉ペプチド米：スギ特異的 IgE 抗体に結合せず、かつスギ花粉アレルゲンの主要な 7 つの T 細胞エピトープのみを連結したハイブリッドペプチド(7Crp)

スギ花粉ポリペプチド米：スギ花粉の 2 種類の主要アレルゲンの全長を断片化またはシャッフルリングすることで IgE との結合能を無～低減させた改変タンパク質

→いずれの発現タンパク質も、イネ胚乳中の胃液や腸液に難消化性である PB-I (プロテインボディ・タイプ I) に蓄積することで免疫寛容の作用点である腸管関連リンパ組織へ到達する。

2. 有効性

2.1 作用機序

これまでに行われてきたアレルゲン免疫療法[※]は、投与されたアレルゲンにより、脱感作(マスト細胞や好塩基球の反応低下)、特異的 IgE 抗体の産生抑制、中和抗体(特異的 IgG4 抗体)の誘導、IL-10 を介した制御性 T(Treg)細胞の誘導などが起こることで効果を発揮するものと考えられている¹。アレルゲンそのものを利用する治療であるため、体調、運動、飲酒、入浴、感染などの状況下ではアナフィラキシーが誘発される可能性がある。

一方、スギ花粉ペプチド米およびポリペプチド米が目的とするペプチド免疫療法は、B 細胞には認識されず(アレルゲン特異的 IgE 抗体とは反応しない)、T 細胞のみに反応し、T 細胞アナジーとアレルゲン特異的 Treg 細胞の誘導による免疫寛容の誘導が期待できる²。近年、国外においてスギ花粉米と同様のメカニズムを用いたピーナッツアレルギーに対するペプチド免疫療法として、主要アレルゲンの 7 つの T 細胞エピトープを含有する治療薬(PVX108)が開発されており³、第 I 相臨床試験においてアレルギー性副作用の検査法である好塩基球刺激試験で反応する被験者のいない安全性の高い治療法であることが確認されている⁴。有望な治療法として現在は第 II 相臨床試験が開始している⁵。

→ペプチド免疫療法では、T 細胞の無応答状態である T 細胞アナジーを誘導するためにペプチドを大量投与する必要があると考えられる²。また、その状態を維持するためには大量投与の状態を長期に継続する必要があると考えられる。投与方法については、薬剤アレルギーでの脱感作を参考に投与開始日に医師の管理下で短時間に維持量に増加させる手法や、導入時は少量で段階的に維持量まで一定期間で増量する手法などが考えられる。

※ 皮下経路よりも舌下や経口経路でのアレルゲン投与は安全性が高いと考えられているため、既存の吸入アレルゲン(スギ、ダニ)に対する舌下免疫療法は導入から 1 週間程度で維持量へと増量する。それに対して、食物アレルギー分野での経口免疫療法は、ごく少量でもアナフィラキシーを引き起こす患者が対象であり患者集団のリスクがもともと異なる背景もあるため、食物アレルギーの経口免疫療法では重篤な副作用の発生を防ぐために、微量で長期間にわたり投与される場合がある。

2.2 発現タンパク質の T 細胞の認識率

Cry j 1、Cry j 2(主要なスギ花粉アレルゲンの 2 種類) : スギ花粉症患者の T 細胞の認識率は Cry j 1 が 96%、Cry j 2 が 98%であるため⁶、最大で 96-98%と推定される。

(これ以外のスギ花粉アレルゲンも存在するため、100%にはならない。)

スギ花粉ペプチド米 : スギ花粉症患者の 7Crp の T 細胞の認識率は 92%⁶。

(7Crp のみを導入しているため、7Crp を認識しないスギ花粉症患者には効果は期待できない。その結果、T 細胞の認識率は 92%となる。)

スギ花粉ポリペプチド米 : スギ花粉主要アレルゲンの Cry j 1、Cry j 2 の全長を断片化またはシャッフリングしたものを導入している。そのため、T 細胞の認識率は最大で Cry j 1、Cry j 2 と同等の 96-98%未満と推測される。

→スギ花粉ペプチド米とスギ花粉ポリペプチド米の認識率は大きくは変わらない可能性が高い。

3. 安全性

スギ花粉ペプチド米 : B 細胞エピトープを含まないためにスギ特異的 IgE 抗体を架橋せず、副作用は起こらない、あるいは低いと考えられている。スギ花粉症の人の中ですでに作られているスギ特異的 IgE 抗体が認識するアレルゲンと 7Crp では立体構造が異なるため、IgE 抗体は 7Crp を認識せず、B 細胞やマスト細胞の活性化は起こらないことから早期のアナフィラキシーのリスクは低い。それだけでなく、これまでのスギ花粉ペプチド米の臨床研究において、1 シーズン目の投与後(24 週間)に休薬期間が設けられ、2 シーズン目に投薬を再開(24 週間)してもアナフィラキシー関連症状がなかったことから⁷、遅発性のアナフィラキシーの影響についての安全性も確認されている。

ペプチド免疫療法においては、アレルゲン特異的 IgE 抗体と結合性がなく T 細胞を活性化させる T 細胞エピトープのアミノ酸配列を選択することが、安全性だけでなく有効性も高いと考えられている²。実際に、近年いくつかの臨床研究が実施されており安全性と有効性が確認されている^{3,4}。スギ花粉ペプチド米も同様の設計手法に基づいて開発されており、安全性と有効性が確認されている⁷⁻⁹。

これまでに行われた臨床研究

- ①【健康人に対する安全性評価】 20g, 40g, 80g をそれぞれ 6 名の健康人に 4 週間投与⁷
- ②【スギ花粉症患者に対する安全性評価】 80g をスギ花粉症患者 3 名に 4 週間投与⁷
- ③【用量検定評価】 5g, 20g をそれぞれ 7 名のスギ花粉症患者に 8 週間投与⁷
- ④【免疫応答・臨床効果の評価】 80g を 15 名のスギ花粉症患者に 20 週間投与を 1 シーズン⁷
- ⑤【長期経口摂取での免疫応答・臨床効果の評価】
 1. 1 シーズン目に 5g を 11 名の、20g を 12 名のスギ花粉症患者に 24 週間投与、2 シーズン目に 5g を 8 名の、20g を 6 名のスギ花粉症患者に 24 週間投与⁸

2. 5g、20g をそれぞれ 15 名のスギ花粉症患者に 24 週間投与を 1 シーズン⁹
3. 5g を 10 名のスギ花粉症患者に 96 週間投与⁹

スギ花粉ポリペプチド米：Cry j 1 および Cry j 2 の全長を含む改変アレルゲンであり、タンパク質の立体構造予測アルゴリズム AlphaFold2¹⁰ を用いた解析で、天然アレルゲンと類似の立体構造を持つことが予測されたため、早期アナフィラキシー出現のリスクが懸念される。また、長期投与による改変アレルゲンに対する遅発性アナフィラキシー出現のリスクも懸念される。

安全のために少量のペプチド投与とする場合、T 細胞アナジーが誘導されず免疫系が作用してしまい感作される可能性も懸念される。

→安全性についてはスギ花粉ペプチド米の方が高いと考えられる。

スギ花粉ポリペプチド米については高用量での投与はリスクが高く、低用量では感作される可能性があるためリスクとなる。これらのリスクを解決しない場合、既存のアレルゲン免疫療法との差別化は困難である。

4. 結論

ペプチド免疫療法では長期間の大量投与が効果的であると考えられるため、安全性の面からスギ花粉ペプチド米が優先される。

参考文献

1. Akdis M et al., J Allergy Clin Immunol, 2014
2. Prickett SR et al., Clin Exp Allergy, 2015
3. Couroux P et al., Clin Exp Allergy, 2015
4. Voskamp AL et al., Allergy, 79(2):485-498, 2024
5. ClinicalTrials.gov ID:NCT05621317
6. Hirahara K et al., J Allergy Clin Immunol, 2001
7. Endo T et al., Int Arch Allergy Immunol, 2021
8. Endo T et al., Allergy Asthma Proc, 2021
9. Hashimoto S et al., Asian Pac Allergy Immunol, 2022
10. Jumper J et al., nature, 2021

採算性に合う生産コストを達成するために必要な技術開発要素

カテゴリー	技術開発要素	具体的な開発・検証内容	期待される効果
生産性向上	垂直多段式の栽培システムの開発	段数、栽培空間、循環/非循環型、LED等の検討	面積あたり収量増、初期費用の縮小
	最適な環境制御システムの開発	光量、光波長、照射時間、養液、CO2、温度、湿度、気流速度等の環境最適化	収量増・タンパク質含有量増・栽培日数短縮
	最適な栽植密度と収量検証		収量増
コスト削減	イネ生産の自動化、ロボット開発		労務費削減
	GMイネに最適な栽培システム開発	カルタヘナ法の観点から主に花粉、廃棄物（培養液、組換え体）の管理オペレーションの考慮	労務費削減、管理コスト減
	温室でのGM栽培システムの開発		初期投資、水道光熱費削減
その他	AIや画像解析等による栽培管理システム	栽培ステージ毎の培養液管理、照射時間、光合成量の均一化、病気の発見	品質・供給の安定化
	AIや画像解析等による収量予測システム	安定供給を行うための（異なる系統に対応可能な）収量予測システム	品質・供給の安定化