

# 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

## 第 19 回 会 合 議 事 録

- 1 . 日 時 平成 16 年 11 月 29 日 ( 月 ) 14:00 ~ 17:08
- 2 . 場 所 食品安全委員会中会議室
- 3 . 議 事
  - ( 1 ) 食品健康影響評価について意見を求められた遺伝子組換え食品等の安全性評価
    - ・ラウンドアップ・レディー・アルファルファ J101 系統、J163 系統
    - ・コウチュウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ  
*B. t. Cry34/35Ab1* Event DAS-59122-7
    - ・L - アルギニン
  - ( 2 ) その他
- 4 . 出 席 者
  - ( 専門委員 )  
早川座長、五十君専門委員、池上専門委員、今井田専門委員、宇理須専門委員、小関専門委員、澤田専門委員、澁谷専門委員、手島専門委員、丹生谷専門委員、日野専門委員、室伏専門委員、山川専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員
  - ( 食品安全委員会委員 )  
寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員
  - ( 事務局 )  
齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、三木課長補佐、岡本係長
- 5 . 配 布 資 料
  - 資料 1 食品健康影響評価に関する資料 ( 継続審査品目 )
    - ・ラウンドアップ・レディー・アルファルファ J101 系統、J163 系統
    - ・コウチュウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ  
*B. t. Cry34/35Ab1* Event DAS-59122-7
  - 資料 2 食品健康影響評価に関する資料 ( 新規審査品目 )
    - ・L - アルギニン
  - 資料 3 食品健康影響評価に関する資料 ( 御意見等募集終了品目 )
    - ・P L A 2 ( ホスホリパーゼ A 2 )

- 参考資料 1 食品健康影響評価について（平成 16 年 10 月 1 日付け厚生労働省発食安第 1001001 号）
- 参考資料 2 食品健康影響評価について（平成 16 年 5 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0528001 号）
- 参考資料 3 安全性評価に係る指摘事項について（平成 16 年 11 月 5 日付け府食第 1109 号及び平成 16 年 6 月 30 日府食第 713 号）
- 参考資料 4 食品健康影響評価の依頼があった遺伝子組換え食品等の概要
- 参考資料 5 遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準（平成 16 年 1 月 29 日食品安全委員会決定）
- 参考資料 6 遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（平成 16 年 3 月 25 日 食品安全委員会決定）

## 6 . 議事内容

早川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 19 回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を開催いたします。本日は 15 名の専門委員に御出席いただき予定でございますが、現在、小関先生、室伏先生が少し遅れて来られるということでございます。

それから、食品安全委員会委員につきましては、本日、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員に御出席をいただいております。

本日の議題であります。継続の組換え植物 2 品目、及び新規の添加物 1 品目について、御審議をいただきたいと考えております。

まず第 18 回の専門調査会で御審議をいただきました遺伝子組換え植物「ラウンドアップ・レディー・アルファルファ」101 系統、「163 系統」につきまして、厚生労働省から回答書等の提出がありましたので、2 回目の御審査をいただきたいと考えております。

また、第 14 回専門調査会で御審査をいただきました遺伝子組換え植物「コウチュウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ *B. f. Cry34 / 35Ab1 Event DAS-59122-7*」につきまして、厚生労働省から回答書等の提出がございましたので、2 回目の御審議をいただきたいと考えております。

それから、10 月 1 日付で厚生労働大臣から評価依頼を受けました遺伝子組換え添加物「L-アルギニン」について審査を行っていただきたいと思っております。

それでは、お手元の資料の確認をいたしたいと思っておりますので、事務局からお願いいたします。

三木課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして、事務局の方から配布資料の確認をさせていただきます。

配布資料は議事次第、委員名簿、座席表、それから継続 2 品目の審査に関する資料でございます。これが資料 1。

資料 2 としまして、新規品目「L-アルギニン」に関する資料。

資料3といたしまして、このたび意見募集を終了いたしましたホスホリパーゼA2の報告書案を配布をさせていただいております。

参考資料としては、1～6まで諮問書や評価基準等を添付をさせていただいております。

机の上に配布をさせていただいておりますが、デュポン株式会社から回答書の追加資料として2枚紙が来ておりますので、これを配布をさせていただいております。

落丁等がございましたら、事務局まで知らせていただければと思います。

お手元の資料のほか、委員の皆様には本日御審査をいただく予定の品目について、申請者が作成をいたしました審査資料や回答書等を事前に送付をさせていただいております。これはアルファルファとデュポン社のトウモロコシについてのものです。

それとアルギニンの審査資料について送っております。

なお、本日、審査を行う品目につきましては、「食品安全委員会の公開について」という規定に基づきまして、事前に座長に資料内容の確認をいただいて、企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所が含まれているということで非公開で審査をさせていただきます。

また、会議は非公開となりますが、国民への説明責任や、透明性の確保の観点から開催予定、日時等は公開し、会議が非公開であることを明示しており、今後の情報提供として、議事録は企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所などを削除したものを速やかに公開する。

また、審議に用いた各種試験結果概要、及び評価結果をまとめた評価書案を作成することとし、評価書案は専門調査会でのとりまとめ後に食品安全委員会に報告して公開すること。更に原則として、遺伝子組換え食品等の場合については、企業が作成した資料概要等について、知的財産を侵害する恐れがある箇所などを除いて、国民に対する意見等の募集に合わせて公開するという事となっております。

事務局からの配布資料の確認は以上でございます。

早川座長 ありがとうございます。それでは、早速審査に入りたいと思います。

日本モンサント社の「ラウンドアップ・レディー・アルファルファ」101系統、「163系統」について、まず事務局から概要について御説明をお願いいたします。

三木課長補佐 それでは、事務局の方からモンサント社のアルファルファについて、第18回調査会での御指摘事項を基に、回答書等について御説明をさせていただきます。

参考資料3を御覧いただきたいと思いますが、この参考資料3の表から2ページまでが、アルファルファ「101系統及び「163系統の安全性評価に係る指摘事項ということで、事務局から厚生労働省を通じて申請者の方に渡ったというものでございます。

これを踏まえて、申請者の方からお手元に送付をさせていただいておりますが、「ラウンドアップ・レディー・アルファルファの安全性比較の追加資料」という紫色の紙のファイルと、それぞれの要旨というのが送られてきておりまして、これは事前に送付をさせていただいているものでございます。

事務局の方から回答書については、今回この紫色のファイルの追加資料と書かれたもの

がございますので、これの中の回答書というものについて簡単に御説明をさせていただければと思います。御用意はよろしいでしょうか。

まず1点目の指摘については、このJ101系統、J163系統ともにこのアルファルファの茎とか葉を粉砕したものを健康食品、いわゆるサプリメントとして利用しているという記述が要旨の中にあっただけでございますけれども、この部位とか成熟度、こういったものの使用量等について明らかにされたいという指摘に対する回答でございます。

1ページ目でございますけれども、ここに示されているように、サプリメントとして使用されているアルファルファについては、茎とか葉を収穫して天日乾燥したものを粉砕したものであるということでございまして、そういった過程については、牧草と同様であると考えられるということでございます。

この収穫時期については、栄養成分が最も高い時期に収穫を行っていると言われていたということでございまして、特に葉の栄養成分の最も高い時期は成熟前である開花10%の時期ということでございまして、こういったものが使われているんだろうという回答でございます。

更に、こういったアルファルファの加工食品の規格基準というものが、いわゆる財団法人日本健康・栄養食品協会で作られているということでありまして、これによりまして、1日摂取目安量としては、アルファルファを乾燥粉末として20gということが言われているということでございます。

2ページ、日本国内における流通消費状況ということでございますが、市場規模としては2002年度で5億6千万円ということでございまして、アルファルファの含有量を50%~100%というふうに換算して試算をいたしますと、サプリメントとして流通しているアルファルファ、2002年度でございますけれども、7.6~15トン程度であるという回答となっております。

2つ目の指摘については、アルファルファの収穫時期別、スプラウトとか牧草であるとか、こういったものの成分変動とか、有害生理活性物質の産生の有無とか、CP4 EPSPSタンパク質の発現量に関するデータについては明らかにされたいということでございますが、基本的にアルファルファのスプラウトについては、ここに書いてございますように、栄養繁殖期の組織に相当するということで、牧草と同様の成分になっているというように回答であります。

「CP4 EPSPSタンパク質の発現量」とか、3ページ、「スプラウト及び牧草の成分変動」ということでございますが、そのCP4 EPSPSの発現量については、上のところに書いてございますように、葉たばこでの発現量とプロモーターを用いた場合の発現量の比較の結果から、アルファルファについても、牧草と同等の発現量であろうという御回答でございます。

成分変動については、生育ステージに関係なく、構成成分の差異は、牧草と同じような構成成分であろうという回答でございます。

有害物質の産生、特にサポニン及びL-カナバニンについては、ここに書いてあるように、量的な問題からヒトに対して有害な量とは考え難いという回答となっております。

次に3点目の指摘になりますけれども、5ページ目、この *Agrobacterium* からの遺伝子配列に改変を加えて、植物中での発現に適するように改変したというふうにあるが、アミノ酸配列の改変の有無について明らかにされたいという御指摘でございました。

回答に書いてございますように、改変 *cp4 epsps* 遺伝子は、*Agrobacterium* sp. CP4 株に由来しているということで、これまで安全性が認められてきたラウンドアップ・レディー・カノーラ RT73 系統やラウンドアップ・レディー・大豆 40-3-2 系統と同様にクローニングの過程でN末端から2番目のセリンがアラニンに改変されているというようなことでございます。

更に植物中での発現に適するように遺伝子を作成する過程において、このN末端から2番目のアラニンがロイシンに改変されているということでございまして、野生型の CP4 EPSPS タンパク質と比較をして、N末端から2番目のアミノ酸のみがセリンからロイシンに改変をされているということでございます。これまでの安全性が認められてきたものと6ページに書いてございますが、作出に用いられた遺伝子と同一のものをこのアルファルファについても用いているということでございます。

4番目の指摘事項について、アミノ酸配列は同一であるのかどうかということデータをを用いて明らかにされたいということでございますが、この回答の中にありますように、相同性を確認するために、N末端のアミノ酸配列分析とか、MALDI-TOF mass spectrometry とか、ウェスタンブロット分析、SDS-PAGE、グリコシル価分析等を行って、両者のタンパク質は同等であるということが確認をされているということでございます。

5番目の指摘が、6ページの下になりますけれども、消化性に関することで、CP4 EPSPS タンパク質について、酵素量が少ない条件、例えばタンパク質と酵素が1:3での消化性試験に関するデータがあれば提出されたいという指摘についてですけれども、人工胃液では、1mgに対してペプシン 10Units 以下となるように設定した試験を行っているということでございまして、1992年の試験と同様の結果が得られているということでございます。

人工腸液においては、このような条件での分析は行っていないというふうな回答が来てございます。

6番目の指摘、要旨の50ページ目、いわゆるバンドの色が違っている問題でテクニカルな問題なのかどうかという御指摘でございます。

回答としましては、導入された遺伝子のDNA配列は、同一であるということが確認をされているので、単なるテクニカルな問題であろうという回答となっております。

そのバンドの色の濃さが違うことについてはどうかという御指摘については、アルファルファは同質4倍体ということで、植物体当たりの改変 *cp4 epsps* の遺伝子も1~4コピーという形で変動しているのではないかとということで、遺伝子型を示した上で、このバンドの濃さについては、改変 *cp4 epsps* 遺伝子の数によるものではないかという考察がなさ

れているということでございます。

7番目の指摘は、7ページの下のところでございますが、既知アレルゲンとの相同性検索について、最も新しいデータを示されたいという指摘でございます。

この2003年10月時点での最新のデータベースを用いた確認によれば、AD4、TOXINS5、ALLPEPTIDESを用いてやったところ、相同性を有するものはなかったという回答になってございます。詳細については、追加資料の5というところで示されてございます。

8番目の指摘でございますが、8ページ目にまいりまして、スプラウト用種子等へのコンタミということを考えて、米国における種子の生産状況とかについて明らかにされたいということでございます。

回答としては、コンタミを懸念してということで食品としての安全性の評価を申請しているということでございます。米国等での状況としては、栽培用種子と食用種子という2つの種類に大きくは分けられるということで、それぞれ生産方法や流通形態は異なっているということでございます。栽培用種子は、1つは飼料、牧草として使われるということでございますが、品種としての純度が高いという必要性があるということで、種子の生産においては一定の距離を隔離するとか、そういった配慮がなされているということが記述をされてございます。

食用の種子については、食品としての微生物のコンタミであるとか、種子消毒の化学処理に配慮しているということで食品としての配慮をしているということでございますが、品種としては特に特定されてはいないということでございます。

9ページ目、2002年の米国におけるアルファルファの種子の生産ほ場面積は約48,000haということございまして、このうち2002年におけるアルファルファ種子の生産量が、大体平均収量から試算をすると23,000トンになるということございまして、このうちのおよそ7%、約1,600トンがスプラウト用種子として流通していると言われていたということでございます。

また、健康食品用というか、サプリメント用としてのアルファルファの使用量というものについては、市場的に規模が小さいために明確とはなっていないということが資料として付け加えられてございます。

残り9ページの①の「概要書修正、提出」というところについては、調査会からのいろいろな語句等の指摘、あと記述の場所等の指摘について、13ほどございましたが、基本的には指摘のとおり修正をされているということでございます。

皆様に配布をさせていただきました要旨については、このとおり修正がされているということを、とりあえず事務局の方では確認をしております。

以上でございます。

早川座長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいま御説明をいただきましたが、回答書、追加資料と書かれてあるところの1ページから回答に対するコメント、御意見をいただきたいと思います。

まず、1番目、あるいは2番目でございますが、これは池上先生の方からコメントをいただいたような気がいたしますので、何か先生でございますでしょうか。

池上専門委員 一応サプリメントで使われるものは、牧草まで生育したのと同じものだというふうなことが書かれていますので、この内容についてはこれで承知するしかないのかなと思いました。ただ、このサプリメントにするものについても、先ほどのスプラウトにする食用のもの、どうも管理が全く違うという記述が後半部分にあるんですけれども、その点はこのサプリメントに使うものも管理の仕方は違うというふうに、スプラウトと同じだというふうに考えてよろしいのでしょうか。

早川座長 そこら辺りはいかがですか。

三木課長補佐 回答の8ページに、食用に用いられる種子と、飼料用として用いられる種子は管理が分かれているという書かれ方でしたので、事務局としては食用・飼料用という分け方で、健康食品は当然食用ですので、食用の方に入るのかなという理解はしておりますが、念のために確認をします。

早川座長 種子としての区別はしておいて、それぞれは種子としての管理の仕方を違えているかということですね。

池上専門委員 生育の期間が全然違いますね。そこが健康食品用のものもきちっと食用として、スプラウトをつくるのと同じようなやり方なんですかね。その栽培方法のところははっきりしない。スプラウトの場合は、有機栽培的な方法だとか、短期間の栽培ですね。健康食品に使われるものはかなり長い期間の栽培になります。牧草と同じ期間だと書かれています。そこらのことがこれだけではわかりにくいなという感じはいたしました。

早川座長 それは御確認いただけますか。安全性上のコンサーンとして。

三木課長補佐 はい。

池上専門委員 もう一点は、3ページにありますように、一応成分変動については、スプラウトの状態ともう少し牧草のように長く生育したものと間の成分の違いというものを明記されたいというふうに言いましたけれども、牧草状態まで生育したときのもので差がないので、スプラウトでも差がないというふうに言い切っているんですけれども、ここが本当にそうかなというのが確証はないので、推測ということになっているように思われるんですけれども、これくらいでいいのかということは思いました。

早川座長 これはこれ以上データが出てきそうですか。いかがですか。もし聞くとしてもですね。

池上専門委員 恐らくないからこういうふうにしか答えようがなかったんだろうとは推測はいたしますけれども、後半の部分のところに、食品に使われるものと牧草として使われるものとしては、全く別の管理をしているということが書かれて、混ざり合うことはほとんどないと言いながら、食用としての許可を申請してくるという意図が私には十分理解できないなという感じはいたしました。

日野専門委員 私も少し厳しい目を見た場合に、最初の1番についても、一番栄養価が

高い。その文だけ読むと、飼料としての栄養価が高いのはこういう時期である。だから、食用も同じ時期のはずだと私は読んだんですけども、果たしてこの程度のことでもいいのか。もう少し調査すればこのくらいのことはわかるんじゃないかと思えたんですけども、やはり説明資料ですから、調べられることは調べた方がいいかなと思いました。

スプラウトの方ですけども、少なくとも CP4 EPSPS タンパク質の発現量の比較くらいはやっておくべきではないかと思います。あと、茎葉時と出荷時の栄養成分の変化、そのくらいは組換えでなくてもデータを持っているはずですから、それが同じであれば三段論法的に変わらないよということは言えないことないんでしょうけれども、今はデータがないから、推測で説明していると思えてしまいました。

早川座長 今回の先生の御意見だと、おっしゃったことに関してデータを何かの形で追加的に出して欲しいということですね。

日野専門委員 十分に説明し切るんであればですね。

早川座長 という御意見でございますので、一度メーカーの方に今の御意見を伝えるということになるかと思いますが、ほかに関連して何かございますか。

渡邊専門委員 資料の細かいことでもよろしいでしょうか。

2 ページの下から 2 行目「CMV」と書いてあるんですけども、これはちょっと厳密な話で「CaMV」と書かなきゃいけないと思います。

カリフラワーモザイクウイルスの略は一応 CaMV と決まっているかと思います。

3 ページなんですけれども、下の方から数えて 10 行目、サポニンの蓄積量とあるんですけども、この単位がよくわからない。mol/g というんでもない単位で、単純なミスだと思うんですけども、重要なところだと思しますので、修正が欲しいと思います。

早川座長 これは御確認いただけますか。

三木課長補佐 はい。

早川座長 ほかにどなたかございますか。

小関専門委員 スプラウトに含まれるものとして、サポニンと L - カナバニンがあると言っているわけです。それが組換え体で変わらないデータがどこにあるのか、要旨の中で見当たらないんです。これは測ってなくて、要旨の中ではディスカッションでしか書いていないんです。変わらないんですと言うのであれば、そのデータがないとどうしようもないんじゃないかという気がするんです。

早川座長 組換え体でサポニン等が変わらないかどうかということに関するデータを示してほしいと。

小関専門委員 特にスプラウトに大量に含まれるということであれば、それが遺伝子組換えで変わっていないということは明示しておく必要が、特に可食部位がそこであるということになると。

早川座長 ほかにございますでしょうか。

それでは、今のところも含めて、先ほど出たコメントにつきましては、問い合わせしてい

ただくということをお願いいたします。今の1と2のところはよろしいでしょうか。

引き続きまして、3番、4番辺りで、これは澁谷先生からコメントがありましたので、お願いいたします。

澁谷専門委員 アミノ酸配列が変わっているかどうかということだったんですが、実際には1か所変異が入っているということだったわけです。この改変体で使ったものがいろんなところで既に使われて、安全性評価は終わっているということなので、そういうことであればこれでいいのかという感じを受けました。

早川座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

日野専門委員 その塩基配列が導入された追加資料3、fig. 1と2が載っていて、日本語訳が両方ともJ101になっているので、fig. 2の方はJ163だと思います。

早川座長 今の点、どなたか先生方で、こうではないかというのがございますでしょうか。

それでは、確認していただくことにします。

ほかにいかがでしょうか。

それでは、次にまいりたいと思います。5番目の消化性試験のところですが、手島先生、何かありますか。

手島専門委員 ここの中でタンパクに対して酵素含量の低い1:3という、ほぼそれに近い条件でのデータを追加資料4の中に示していただいておりますので、分解性試験に関してはこれで問題はないと思います。

早川座長 関連して、ほかの先生方、どなたか。よろしゅうございますか。

それでは、6番目の問に対する回答ですが、これはたしか小関先生でしたね。よろしくをお願いします。

小関専門委員 ここに書いてあるように、テクニカルな問題だという返事と、同質4倍体ということとはわかっていたんですけども、それにしてもちょっと違い過ぎていると思ったんですが、こういうお答えしかないのであれば、これでとりあえずは納得します。

早川座長 ほかの先生方で何かコメントございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、7番目の相同性比較の問題ですが、これは手島先生ですか。

手島専門委員 これに関しましても、最新のデータを使った相同性検索を行っているということで、これも追加資料の5の中に提示されていますので、特に相同性があるものがなかったということで、こちらの方も問題はないと思います。

早川座長 ほかに関連して、よろしゅうございますか。

それでは、8番目、これについてどうぞ。

池上専門委員 この部分はほとんど食用に使われるものには、栽培用のものは食用に使われることはないというふうなことを書いてあるんですけども、そうすると、申請をしてくる根拠というものがなくなってしまうわけで、実際に食用にどの程度現在の栽培用の

ものが使われているのか。そういうきちんとした根拠を示されないといけないんじゃないと思うんです。コンタミをする可能性があるというだけで申請をしてこられるように読みとれるんですけども、その点も現状の栽培用のものが種子用としてというか、スプラウトをつくったり、健康食品をつくるのにどの程度コンタミしていくのか、その辺の可能性というものをもうちょっと客観的なデータで示してもらいたいという感じがします。

早川座長 この栽培用種子を用いて食用として使うことはあるのかどうか。

三木課長補佐 恐らくないと思います。そういうことでデータとしては、9ページに書かれているようなアメリカでのアルファルファの種子生産のデータくらいしかなくて、あくまでコンタミの可能性がゼロにはならないので、そういう意味で申請を出されて、厚生労働省も申請を受理しているんだろうと思います。

早川座長 メーカーの方が意図的に栽培用のものを部分的に食用の種子として用いるということはまずないということですね。今の御質問で、どれくらい入っているかというのは、意図していないわけだから、多分答えられないかもしれないですね。想像すればメーカーとしてはそういう使い方はしておりませんという答えですかね。

日野専門委員 多分使っている品種としては同じものを使っている。最後にコーティング剤をかけるか、かけないかという違いだけです。それ以外のことであれば聞けばわかるような気がするんです。種子としての生産は多分似たような農家がやっているはずだと思うんです。

もう一つ、先ほどの件に関係するんですけども、仮にコンタミの可能性を懸念して申請する。そのデータはないから飼料のデータで説明するという態度はいまひとつ納得できなくて、食用として申請するのであれば、いわゆる可食部分で分析をしてやるべきではないか。そこがこの会社としてあいまいに申請してきているんじゃないかと思えて仕方がないんです。

早川座長 全体の基調が実際に食用の種子でつくったものについて分析等をしているのではなくて、栽培用のもので説明はすべてしている。管理上は栽培用種子と食用種子とは分けてやっているが、結果的に食用の方に使うことになっても安全性に問題はありませんとすることを、一応ここでは主張しようとしているということですね。

先生のおっしゃるのは、食用というのがあるとするれば、一貫して食用種子からスタートして、あるいは栽培用からスタートして実際にできたものについて、必要な分析、解析をして、それをデータとして出していただいた方がよろしいのではないかとということですね。

日野専門委員 その方が我々も多分、この文章をほかの方が読んでも納得できるような気がします。科学的にはそれほど高いリスクがあるとは思えないです。

早川座長 そのこのところで、実際にそこまでデータを求める、先ほど申しましたけれども、リスクに関するコンサーンがどれだけ高いかということではあるんですが、池上先生、そこら辺はデータをどこまで出せばよしとできるかどうか。もし御意見がございましたら。

池上専門委員 もしこの食用に使う可能性は極めて低いけれども、コンタミで使われる

可能性があるので、申請するという立場を一応認めるんだとしたら、日野先生が御指摘のように、食用のときにはどうなるんだというデータは少なくともきちんとしていただくというところは必要なのではないかと思います。

小関専門委員 答えとして返ってくるかなと思ったのは、結局、いわゆる健康食品という格好でドライで来ていますね。そうしたときの一日摂取量についても何も考えられていないんですね。本来それを出すべき話なんで、それが出ていないと、どうなのか。それが健康に害を及ぼすことがないかどうか。それを審査するのが食品の立場かなと思うんです。

山川専門委員 今のはどこかに 100 g と書いてあったような気がします。

小関専門委員 スプラウトで出ていなかったです。

山川専門委員 はい。

小関専門委員 違うと思います。

山川専門委員 わかりました。

池上専門委員 ただ、乾燥物では 1 回に 20 g とかなり大量なんです。私も乾物換算で生に戻したら幾らになるんだろうと、20 g というのはかなり膨大な量ですね。本当にこの数字は合っているのかなと疑念は持ちました。もし、現実に遺伝子組換えではないアルファルファでこれが現実だとしたら、今のところその量で何か問題があったという事例は聞いたことがありませんので、私もこれはちょっととは思いましたけれども、ここでそのことを問題にすることは難しいのかなと思いました。

早川座長 いずれにしても、これは組換え体由来ということであれば、それがとりあえずこういう使い方をしたときに安全か、摂取の仕方をしたときに安全かが問題である、従来品はもしかして組換えではない天然のものを使っているのも直接的なリスク評価資料にならないのではと、そういう懸念です。今、組換え体由来のものを議論しておりますので、そこは先ほど日野先生もおっしゃったように、そういう用途に対しての実際のデータが必ずしも十分ではないのではないかと。ここで了解するのはどうかという意味でございますね。

日野専門委員 はい。

山崎専門委員 回答書の 8 から 9 ページに、栽培用種子は食品には使用できない農薬やコーティング剤で処理されているので、食品には使用されないということが書かれているんですが、前後から見ると、これはアメリカの事情のように思えるんです。日本で違法かどうかというのは、ここからは読み切れないので、そこを確認をする必要があるだろうと思うんです。

もう一点は、モンサントがアメリカから日本にそもそも種子を輸出する際に、コーティングしたものしか輸出しないということを確認すれば、しかも、それが日本の農薬で食品に使用できないのであれば、栽培用種子を食品に回すことは日本でも違法になります。ここで栽培用種子が食用にコンタミで入るかどうかという安全性評価をするまでもないような気がするんです。

早川座長 アメリカで限定的に認可されている農薬を使用して種子を生産していたとし

て、農薬そのものが日本では禁止されているというか、使用が認められていないというものであれば、その時点で食品としてはアウトではないかという趣旨ですね。

小関専門委員 今までそういう議論というのはなかったと思うんです。というのは、カノーラにしても、あれは全草としての安全性を言っているんです。要するに、どういう方法で入って、どう使われるかということは意図していない。カノーラの場合には、こぼれ種で日本に入ってくる可能性があったので、花をおひたしにして食べても大丈夫か、そこまで追っていったわけです。これもこぼれ種で日本に入ってきてもおかしくはないはずなんで、そういう上での規制で考えていくとすると、かなり違う考え方をしないといけないという気はするんです。

早川座長 今の件、事務局で何かコメントありますか、少し、複雑になっているんですが、処理する農薬のところの話と、栽培用種子として実際つくって、その結果できたものが食用となる可能性、また摂取量等との関係でどういう安全性上の評価ができるか。複数の話が行ったり来たりというか、別の次元から出されたんですが、農薬の話というのは何かありますか。

三木課長補佐 これは事務局からの指摘で、米国における状況についてはどうなのかということを知ったものなので、これは米国の状況について書かれています。日本がどうかというのは、答えとしては書かれていない。そもそもコンタミするかしないかということはこの調査会で結論づけることはなかなかできないことで、コンタミしないとも言えないし、するという結論もできないと思うので、その議論をどこまでやるかというのは、多分どこまでやっても結論が出ないのではないかと思います。コンタミをゼロにできるとも思えないし、可能性がゼロがないとすると、申請を出されるということもあると思います。

日野先生がおっしゃられた食用としての議論をもっと深めるべきというのは必要という気はしますけれども、あまりコンタミの議論はやられない方がよろしいのではないかと思います。

山川専門委員 そうすると、池上先生おっしゃるように、健康食品として食べた場合、乾物にしたら5%かそれ以下になりますから、相当の量になるわけです。小関先生もおっしゃったように、それで成分をどのくらい取るかということが重要になってくると思うんです。

早川座長 今データがきちっと出てきているのは飼料用で、これに関しては、いろんな意味でそろっているわけですね。あとはスプラウト用、健康食品用、言わば食用としての用途があるわけですが、それ用にできたものについての分析データが十分ではない。

したがって、そういう申請をしてくるのであるならば、ここに必要なデータを出してくださいという趣旨でよろしゅうございますか。

日野専門委員 サプリメントの方は、栽培と収穫時期が飼料用のものでここに値しますということがわかりさえすれば良いと思います。今は調べていないんだが、調べたのかよくわからない状態なので、そこさえ明らかにしてくれればよろしいかなと思います。スプ

ラウトの方は CP4 EPSPS タンパク質の発現量を含めてデータは必要ではないかなと思います。

早川座長 大体先生方の御意見は今、日野先生がおっしゃられたような方向で、再度ということになりますが、もう少しデータを出していただきたいということだと思います。よろしいでしょうか。

あとは何かございますでしょうか。

池上専門委員 8 ページ辺りにあるのは、アメリカでの実情の事実になっていますね。ですから、日本で健康食品として使われる場合に、どんなふう栽培されて、健康食品に加工されていくのか、その辺りを追記していただきたいなどは思います。

早川座長 その点も御確認をお願いいたします。

小関専門委員 例えばこの追加資料 1 で見ると、インターネットからのものがありますね。タブレットのもので食品という格好で来ていますね。それでいったときに、パウダーだけじゃなくて、エキス末にもしているんです。そうなってくると、本当に 1 日のタンパク摂取量はどのくらいになるか全然わからなくなって、この辺はどういうふうに考えればいいのかですね。

先ほど日野先生がおっしゃられたように、収穫時期にウェット重量当たりでこのくらいでというなら、乾重量でこのくらいとわかるんですけども、エキスにされてしまうとすごく苦しい。

日野専門委員 総タンパク量。

小関専門委員 それで計算するしかない。なるほど。それで 1 日摂取どのくらいということですか。それで出してもらえば出てきますね。そういう計算で、とにかく測定値でなくてもいいから、その値は出してほしい。そうじゃないと議論に乗らないということで、そういうふうな形で資料をつくってほしいと思います。

早川座長 今の御指摘も含めて、追加の資料をいただきたいということでよろしいでしょうか。

宇理須専門委員 J 101、J 163 の消化性試験に戻るんですけども、この回答にタンパク質 mg に対して 以下でのやってあると書いてありますけれども、タンパクに対して酵素含量の低い条件でやってあることになりませんか。

手島専門委員 結果は、追加資料の 4 になるんですけども、4 の図の 1 に示されています。

宇理須専門委員 回答を読んだときだけは納得したんですけども、ちょっと心配で、英語（原文）の方を見ているんですけども、もしもやってあるとすれば、要旨にも書くべきかなと思ったものですから、今、見直していたんです。

手島専門委員 も、 の条件で行っていることになります。回答の文章の表現を正確にする必要があります。

宇理須専門委員 その辺だけゆっくり見直してみます。

早川座長 データ的にはOKだということですね。

手島専門委員 はい。

早川座長 よろしいですか。

あと概要の手直しというのがあります。御指摘のところは、やりましたということですが、これについて何か、御指摘どおり修正、あるいは追加、表現の修正であるかどうか。

宇理須専門委員 今言ったような条件を要旨の方にも具体的に記載をしておいていただいた方がいいんじゃないかと思うんです。タンパク量何マイクロに対して、どれだけのペプシンUnitsで処理したという条件を記載していただけるといいと思いました。

それから、データベースの方も、回答の方が詳しいので、その詳しさと同じくらいの程度に、要旨にもどのデータベースを使ったかということに記載していただいた方がいいんじゃないかと思います。

早川座長 概要書にということですね。

宇理須専門委員 そうですね。

早川座長 ほかにどうぞ。

丹生谷専門委員 概要書のJ163の方なんですけれども、30ページで直っている部分もあるんですけれども、上から3行目のところの冒頭のところの*Pst*、この制限酵素の名前が図と合わないのです。間違いではないかと思えます。図では*Dra*、*Mfe*と書かれています。そこが1点。

あとは非常にささいなことですが、40ページの下から4行目、 $\mu\text{g}$ の $\mu$ が重複して書かれていますので、削除してください。

以上です。

早川座長 ありがとうございます。今2点御指摘がございましたけれども、そこは修正していただくということで、ほかにお気づきの点、ございますでしょうか。

それでは、この概要書も先ほどのことに対する答えが出てきますと、また少し変わるということでしょうかね。

現時点でのものに関しては、今の幾つかのご指摘を踏まえて、そこは訂正していただくということにいたしたいと思えます。

本日、この回答に対して、いろいろと御意見が出されまして、更に追加データが必要ではないかということでもありますので、それについては、事務局の方から厚生労働省に御照会していただくようお願い申し上げます。

今日は終わってはいないんですが、報告書を今できる範囲のところはやりましょうか。

三木課長補佐 先ほどの御指摘の中で確認させていただきたいところがあるんです。健康食品の話になってしまって、健康食品の安全性はこの場では多分やられないと思うんですけれども、含有されているタンパク量がCP4 EPSPS由来かどうかというところのデータが必要だという論点ですか。

小関専門委員 要するに、タンパク質が製品の中に何gと入っているとしますね。そう

すると、普通は CP4 EPSPS を定量するとき、総タンパク質当たり何%というか、mg タンパク当たり何  $\mu$ g の CP4 EPSPS という格好で出るんで、それで掛け算をすれば、入っている量は計算できるということです。

三木課長補佐 それは総摂取量というか、ヒトが食べるタンパク量当たりの CP4 EPSPS のタンパクの量がどのくらいになるかということを試算するために求めるということでしょうか。

小関専門委員 そうです。その製品では確か総タンパク量 1g か、結構ふれているけれども、書いてありましたね。エキスとかいろんなものが入っていたときに、どのくらいの CP4 EPSPS が入っているかというのを計算するのは実際にこれをつくってやらなければいけないかというのも大変なんだけれども、そんなことをしなくても、タンパク質に含まれる CP4 EPSPS というものは測定できているはずなんで、その値を基にして、掛け算をしてやれば、1粒当たり、300mg 当たりの栄養成分という格好で入って、タンパク量が 0.1g だから、そうすると、1粒当たりに入っている最大の EPSPS 量が計算できて、そうすると、1日摂取量はどのくらいというふうに計算できるという、式の上での問題です。それでいいですよ。

山崎専門委員 小関先生の算出方法ですと、それはタンパク質を抽出するという条件でのエキスをつくるというつくり方の場合になると思うんです。例えばビタミン A とか、ビタミン C とかというような低分子のものを抽出する抽出方法を取っていると違ってしまいますので。

小関専門委員 まさしくそのとおりで、それがあってちゃんとこの方法でつくらなければいけないかと言ったら、ラウンドアップ・アルファルファからわざわざそれをつくる必要があるかという、それはない。そうではなくて、この中に入っている総タンパク量があるじゃないですか、それで総タンパク中にどのくらいの EPSPS があるかということは既に測定できているから、式として計算できるはずですよということです。

山崎専門委員 意味がわかりました。

早川座長 今のことで事務局の方はよろしいですか。

三木課長補佐 はい。どこかから例示で取ってくるということですね。

アルファルファの健康食品は非常にバラエティーがあるので、どのものでやるかというのは、例えば1つの例を取ってきたときには、それが最大かどうかというのはわかりませんので、そこは先ほどの日本健康・栄養食品協会が言っている目安摂取量を基に。

小関専門委員 それが一番いいんじゃないですか。目安摂取量でいくということしかないと思うんです。それが意味、決められた基準です。基準と言うか、ある値になっているんで、そこで議論するしか、個々の製品をやるのは非常に大変ですので、それしかないだろうと思うんです。

早川座長 先ほどの回答書の1ページの最後の方に粉末についての摂取量はあるんですが、おっしゃっているのはエキスの話ですか。

小関専門委員 恐らく 20g の粉末だとすると、タンパク量で言ったら、さっきのエキスなどを入れたよりももっと多いと思います。だから、これで私はいいいんじゃないかと思えます。

山崎専門委員 健康食品の場合は、ある一社の製品がシェアの 90% を占めているということなので、その製品の中に使われているアルファルファエキス末という配合原料中のタンパク量を測れば小関先生の言われる目的が 1 つ達せられると思えますし、それ以外の粉末ということであれば、その粉末中のタンパク量を測ればどちらも総タンパク量がわかりますので、そこから CP4 EPSPS の量を一応推定することは可能だと思います。

恐らくアルファルファエキス末というのは、製造者が、どこか 1 つの企業から購入している可能性があると思えますので、現実的にはその会社でつくっているアルファルファエキス末製品について調べれば概要はわかるんじゃないかと思えます。

日野専門委員 そこまでやらないといけないんですか。私はサプリメントは総タンパク質の値が出ているので、抽出法を変えても、一部 EPSPS タンパク質だけ特別に抽出されてくるということはないと思えますので、この総タンパク質量から普通の発現量を単純に計算すればいいような気がします。

山崎専門委員 私の言ったのは、小関先生の質問にきちんと回答する場合に、総タンパク量を測る試料としては何が使えるかという意味です。CP4 EPSPS タンパク質の量を測りなさいという意味ではないです。

小関専門委員 一応基本的にここにある、いわゆる 1 日摂取の目安量とありますね。それをベースに考えていくんで十分だとは思うんです。それにエキスを入れるとすると、先ほど先生がおっしゃられたように、いわゆる低分子のミネラル系のエキスが入ってくるわけで、実際には摂取量はそれよりも下がってくるはずですから、これが一応の目安であるということであれば、そこから計算するんで私は十分だと思うんです。

その計算値よりも上回ることは恐らくない。だから、これでいいんじゃないですか。

早川座長 山崎専門委員、よろしいですか。

山崎専門委員 はい。

早川座長 ほかにありますか。

五十君専門委員 確認させていただきたいのですが、この 1 ページの乾燥重量で 20 という値を使うことはできないのですか。

小関専門委員 それでもいいですし、最大でこれなわけですから、そこから行ったときに、出し方として幾つかあって、これでいって、ウェットの重量が乾燥するところなるからということで、出ているデータがとにかくウェット辺りのしか出ていないんです。だから、実際に測定しると私は言っているわけではなくて、1 日摂取量が計算上幾つになるかきちっと出して、それで問題があるのは、その 1 日摂取量がヒトの健康を害するか害しないかという議論です。そこのところでこれを使って値を出してください。ついては、その計算方法はどういう、例えば乾燥重当たりのタンパクがわかっているのであれば、それで

やってもいいですし、そのタンパク量から推定するのでもいいし、新鮮重が乾燥重になるときにどのくらいになるかということで換算してもいいし、それは換算のやり方だと思う。ただ単にテクニカルな問題です。

三木課長補佐 どのくらいのものが出てくるのかということのを向こうに問いかけてみて、このくらいならいけるんじゃないかということで、また、個別に御相談をさせていただければと思います。

早川座長 よろしくお願ひします。

それでは、この報告書の、ある程度でき上がっている分について、少しやりますか。

三木課長補佐 もう、いろいろと御議論をいただきましたので、その回答を踏まえて、また報告書については御審議をいただければと思います。

ただ一点だけあるんですけども、要旨の方なんですけれども、23ページなんですけど、組換えアルファルファの系統の育成図というのがありまして、 ということでございます。その Null というのを比較対象として用いていることについてどうなのかということのをちょっとお伺いをさせていただければと思います。

早川座長 ただいまの件について、先生方の御意見を、この Null というのを比較対象に用いていることの是非ということなんです。

三木課長補佐 申請者の話によりますと、4倍体ですので、かなり遺伝的にばらつくということで、それをある程度そろえた上で比較をするのがよいと、これはアメリカの方でもそういうことが言われているそうなので、そういう意味でこの Null というのを使ったという御説明でございます。

小関専門委員 今までは大体入れる前の宿主でということですね。それに対して掛け合わせた後のものということですね。それが抜けているということですね。としたときに、厳密にすごく厳しくいやな言い方をしてしまうと、結局、組換えをして、例えば Null にはなっているけれども、断片が入っている可能性は否定できないと思うんです。

三木課長補佐 断片とかは、サザンプロット分析とかをやって、入っていないということとは確認はしています。

小関専門委員 だとしたら、一応元に戻っているものだという考え方でやってよろしいかと思うんです。

澤田専門委員 断片が除ければ、コントロールとしては一番いいコントロールだと思います。

山川専門委員 今の事務局の御説明でアメリカではこの Null を使うのが一般的だということでしたけれども、それは断片が抜けたものを使った方が一般のほかのものでやるよりも、差がない。あるいはその方がもっとばらつきが少ないというデータがあるからでしょう。もしそういうのがあったら、まさに大丈夫だと思うんです。

三木課長補佐 これから確認をする予定なんですけれども、アメリカの USDA からは、遺伝的なバックグラウンドをある程度そろえた上でそういった比較をするようにというレタ

ーが出ているというお話でした。

山川専門委員 実験では、わざとこういうのなどを使って比べるというのは、確かに発現の実験には使います。実験ではその基と発現を調べたいからやるんですが、元の食品でいいかということ、厳密なことを言えば宿主とやるべきなんですけれども、特にアルファルファみたいな牧草みたいに、品質とは言っても、形質のばらつきがすごく大きいものの場合には、その方が正確になるからなんです。ですから、そういうので、これでやって大丈夫、その方がかえっていいというデータがあるんでしたら、その方が信頼できると思います。

澁谷専門委員 考え方だと思うんです。つまり、導入した遺伝子の影響を浮き彫りにするという意味では多分こういうやり方がシャープに出ると思うんです。ただ、もう一つ、安全性の立場から言うと、こういうやり方をすれば、その単独の遺伝子導入以外の、その過程で起こったイベントは消去されてしまうから、むしろ見えなくなりますね。だから、こういうやり方はこういうやり方とした上で、以前からあるように、アルファルファとして見たときの基本的な性質に変化がなければいいということと、組み合わせで考えるのかと思ったんですが、どうなのでしょう。

澤田専門委員 バックグラウンドが最初と全然違ってきますね。そういう比較をするという意味では、この方法はいいのかなという気がします。あながち安全性を考える上でだめだとは言いきれない。

五十君専門委員 コーデックスの考え方から言いますと、食経験があるものを比較対象物として見て、それに対してどういう状況になっているかということが本来の実質的同等性の考え方だと思います。この場合は、この委員会で問題ないだろうということになればよろしいと思います。

早川座長 あとはアメリカの事情も、先ほど御質問も出ましたけれども、お調べいただいて、おおむねそんなに大きな、これではだめだという御意見はない。ただ、もう少しアメリカ等の事情も含めて考えたいということだと思いますので、調査の方をよろしく願います。

ほかに関連してでも結構でございますし、この件に関してアルファルファ、何かございますか。

日野専門委員 関連してですけども、同じであれば同じだということがわかるようにしておいた方が、それなら納得できます。この優良系統というのは、勿論利用されている品種なんですよ。

三木課長補佐 はい。

早川座長 ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これにつきましては、幾つかの宿題が出ましたけれども、ひとまず本日の審議は終了ということにさせていただきます。続きまして、2品目目の審査に移りたいと思います。

デュポン社の「コウチュウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ

B. t. Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7」につきまして、まず事務局から回答内容について説明をお願いいたします。

三木課長補佐 それでは、事務局の方からデュポン社のトウモロコシについて、第14回の調査会での御指摘内容を基に作成をされました回答書について御説明をさせていただきます。

指摘については、先ほどと同じ参考資料の3の3ページ目からになりますので、そちらをごらんいただきたいと思います。

また、回答については、青い網ファイルが付いているような資料がこちらの方に届いております。これは各委員の先生方に事前に配布をさせていただいているというものでございます。

1つ目の指摘事項につきましては、発現ベクターの PHP17662 のすべてのパーツの由来とか位置、塩基数がわかるような資料を提出されたいということでございまして、これは向こうの方から塩基配列、及び該当遺伝子の機能の位置等を示した資料が提出をさせていただきます。これは非常に重要なコンフィデンシャルということで一部しか提出されませんでしたので、事務局の方から回覧をさせていただきたいと思います。

また、安全性評価の要旨のところ、その塩基数が 50,311 bp というふうに記載をされていたということですが、今回の指摘に基づいて、再度計算を確認をしたところ、50,321 bp ということで、若干修正が入ってございます。

次に、2つ目でございますが、そのトウモロコシには遺伝子が *cry34Ab1* というものと、*cry35Ab1* と、*cry1F* という3つが入ってございます。

*Cry34Ab1* が、その腸管内のところにくっついて、*Cry35Ab1* タンパク質がその穴を拡大をして、この透過性を増大させると。これによって虫が死んでしまうという機序になるわけですけれども、これの *Cry35Ab1* タンパク質が特異的なものかどうかというのを説明されたいということでございます。

その回答が、この機能は特異的に働くということが生物検定で確認をしましたということでございます。

2ページ目にありますが、生物検定の結果については、まずどういう実験をしたかというのは、*Cry1F* タンパク質を付着をさせた人工飼料を与えて、標的害虫であるヨーロッパアワノメイガの幼虫を飼育し、6日ごろに体重を測定をするというようなやり方で体重の変化を見たというような実験でございました。

1反復当たり16匹として、4反復行ったということでございます。

ここに書いてありますように、*Cry1F* の非投与群では1反復当たりの体重の平均値は  $44.13 \pm 9.5\text{mg}$ 、*Cry1F* 投与群では、 $30.00 \pm 8.8\text{mg}$  ということで、統計学的に有為な体重阻害が認められたということでもあります。

一方、この *Cry1F* に *Cry35Ab1* タンパク質と *Cry34Ab1* タンパク質を一緒に投与したところ、体重は  $18.80 \pm 3.2\text{mg}$  ということで、この *Cry1F* タンパク単独投与の  $30.00 \pm 8.8\text{mg}$

と比べて、ターキーの多重解析をしたところ、統計学的に有意な差ではなかったということで、35は34特異的であるというふうな回答でございました。

これに本日追加配布をさせていただきました2枚紙がございまして、この回答の2枚目をめくっていただきますと、中身的には同じでございまして、1反復当たりというのを、昆虫1匹当たりに直して、統計処理をやったというものでございます。

結論としては、同じ結論でございしますが、Cry35Ab1タンパク質は特異的に働くということが確認をされましたという回答でございます。

次に3番目の指摘でございしますが、微生物産生のタンパク質と植物(トウモロコシ)が産生するタンパク質の同等性について、いわゆる生化学的、構造的、機能的な同等性の確認をどのようにやられたか具体的に説明されたいというような指摘でございました。

ここに記してあるように、生化学的同等性では、SDS-PAGE、ウェスタンブロッティング、糖化の有無ということでやられていますし、構造的同等性では、ペプチドマスフィンガープリントとN末端の解析。機能的同等性では、次のページにまいりますけれども、SDS-PAGE、ウェスタンブロッティングと、コーンルートワームに対する殺虫効果の有無の確認、いわゆる生物検定のデータということでやってございます。

具体的には参考資料2に、それぞれウェスタンブロッティングや転写後の糖化の有無等についてのデータが示されているということでございます。

続きまして、指摘事項の4番目でございしますが、これはこの組換え体の育成図の中でT1と優良自殖系繁殖株Bとの交配によって作出された品種、T1×B品種のラインにおける遺伝子の安定性というのが十分示されていないのではないかという御指摘でございます。

これについての回答では、書いてございますように、T1S1世代、これは自家受粉系列でございしますが、ここでも独立した4個体で制限酵素の消化によるサザンブロット分析で予想されたバンドのみが存在しているということが確認をされているということでございますし、また、外骨格の領域のDNAが宿主に導入されていないということも確認をされているということでございます。

また、T1S2世代においても、5'末端の近傍配列、3'末端の近傍配列の分析が行われており、これらの近傍配列にT-DNAが含まれていないという確認もされているということでございまして、このT1S1世代、BC1のハイブリッド世代においても、挿入遺伝子のコピー数と関連性を調べているということでございます。それが明確になるように、要旨についても訂正をしたというような回答でございます。

次のページにまいります、5番目の指摘でございしますが、*Hind*で切ったときのサザンブロットのバンドの位置と、バンドの長さ等について不具合があるということで、これについて説明をされたいという指摘でございます。

向こうの方からは、理由については明確には特定をされていないということでありまして、サザンブロッティング分析においては、いろいろな因子が関わってきてい

るということで、これらが影響したのではないかということでございます。

ただ、陽性対照との比較が常に行われているということで得られたバンドについては、同等性は確認されているということの回答でございます。

6番目の回答ですけれども、これは元の要旨の40ページの図21で、バンドが見られていたが、これは何かという御指摘でございますが、回答としては、トウモロコシの内因性のユビキチンシントロンの遺伝子に由来するバンドであるということで、陰性対照の方にも認められているという回答でございます。

7番目も、不明確なバンドについては何かという御指摘でございますが、回答としては、実験中に誤って傷つけてしまったものがバンドのような形で見えているというふうに分けられるという回答となっております。

8番目の御指摘が、人工胃液の消化性に関する指摘でございますけれども、タンパクとペプシンの比率が高い条件ではないかという御指摘となっております。

回答としては、pHが1.2、米国薬局方に従って、ペプシンの方は常態化して、pH1.2となるように調整をして行っているということで、タンパク質の消化性を評価する目的で実施をされているということでございます。

このタンパク質の人工胃液中での消化速度については、消化時間ではなく、反応速度理論によって計算をしているということでございまして、9番目の回答の中にも関わりますけれども、50%消化時間が約2分。90%消化時間が6.6分ということでございます。

9番目の指摘が、Cry34Ab1タンパク質の人工胃液中の消化時間が7.5分程度ということで、アレルギー誘発の可能性をかんがみた場合にどうかという御指摘でございます。これについては、先ほどお話ししましたように、反応速度理論を用いて比較をした試験結果ということで、次のページに図1というのが示されておりますけれども、人工胃液中におけるタンパク質の50%消化時間ということで、いろいろなタンパク質、フラグメントの消化時間というのが示されております。

左から3つ目がCry35Ab1、左から6つ目がCry34Ab1というタンパク質ということで示されてございまして、前のページになりますけれども、そのほかのいろいろなアミノ酸配列との相同性等、いろいろな結論から考えて、問題ないと考えられるという回答となっております。

指摘の10番目が、宿主との差異の中でのトリプトファンと比較について、統計学的に有意差があるという御指摘でございますが、これについては、もっと小数点を下げた段階で比較をした場合に、統計学的な処理上、有意差が生じたということございまして、小数点以下3けたまで、要旨の方では表記をするということでございます。

最後の指摘が微生物に発現させたCry35Ab1タンパク質でC末端のアミノ酸変異があるということですが、どういうふうな理由によるものかということでございます。

C末端は4アミノ酸残基の差異があるということでございまして、微生物の形質転換を行ったときに用いた *cry35Ab1* 遺伝子の塩基配列に由来をするものということござい

す。

指摘事項の3とも関わりますが、これも参考資料2の10ページ目になりますが、表4が示されておりまして、これが微生物由来のものと植物由来のもののCry35Ab1タンパク質の4つの変異の部分ということでございます。

基本的にこのCry35Ab1タンパク質については、385アミノ酸残基から成る44kDaでございますが、内因性のプロテアーゼの消化によって、C末端から30アミノ残基ほど切断されて、40kDaのコアタンパクで安定となるということでございまして、差異が認められたものについても、安定なコアタンパクの外側の部分、いわゆる内因性プロテアーゼで消化をされてしまう部分ということでございますので、こういったものを用いているいろいろな試験を行っても問題はないという回答となっております。

指摘事項についての事務局からの御説明は以上でございます。

早川座長 ありがとうございます。1番の問に対する回答から順次検討してまいりたいと思います。

まず1番につきまして、どなたか、この回答でどうかということでございます。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、2番ですが、

五十君専門委員 これは難問ですけれども、得られた回答は、この2つのタンパクの組み合わせで反応するということはわかると思います。本来確認したかったのは、例えば何らかの理由で生体細胞に小さな穴があいたときに、後者のタンパクが膜を拡大して毒性を表してくる可能性はないかという点です。これがちょっと心配されたので、そういったことがないというデータを付けていただけることを期待したのです。

もう一つは、このマウスの系でやっているときには存在しなかったと思うのですけれども、2成分性の毒素の場合は、細胞に付着する側に特異性がある、そのあともう一方のユニットが来て穴をあけるという形を取ると思うのですけれども、その後から来るものと、その前の物質の組み合わせが非特異的である、自然界にそういったものが存在しないかどうか。その辺のデータをもう少し出していただきたかったというのが本音ですので、このデータではまだその回答には十分達していないのではないかと思います。

早川座長 この回答では問の趣旨とすれ違いが若干ありますということですね。

五十君専門委員 1つの案といたしましては、この昆虫に特異的に結合するタンパク質のシーケンスの配列で似たものがあるかどうかという辺りと、穴を広げるタンパクと、先に昆虫と結合するタンパクの結合に関して特異性があるかどうか。その辺の評価のデータを出していただければ、結論が見えるのではないかと思います。

早川座長 機構としてはそうなんです、このもののリスク評価という観点から考えたときに、この問いかけ、あるいは回答の重みづけというのはどういうふうに考えたらよろしいでしょうか。

五十君専門委員 先に結合するタンパクのない状態でマウスの実験をしたということは、

このマウスにおいては、そういったものがないだろうということは証明されたかと思えます。今危惧されるようなものが、投与したマウスの系においてはなかったということが証明されたかと思えます。

一般的にもう少し広く見たときに、その証明にはなっていないのではないかと思います。

早川座長 私の問がよくないのかもしれませんが、ここのところが解明されないと、ヒトの健康に害があるかどうかということに対して懸念が残るということですか。

五十君専門委員 そういうことです。

早川座長 ほかにどなたか、関連してでも結構です。

ヒトに対して影響があるというのは、このタンパク質が何らかの形で残って、ヒトの細胞との関係で何か影響するということかとは思いますが、アレルギーの問題とか消化性の問題とも関係はするのかなという気はいたしますけれども、これそのものがヒトの体の中でどうするか、こうするかという議論では必ずしもなくて、ほかの要素との関係も含めて影響評価をするべきでないのかという気がするんですが。しかし、タンパク自体が危険かもしれないということですね。

五十君専門委員 その可能性を、今のデータでは否定し切れていないということですか。

早川座長 ちょっと先に進ませていただきます。そういうコメントだということですか。

3番目のことですが、これについてどなたか回答について御意見、コメントございますでしょうか。

澁谷専門委員 3番なんですけれども、参考資料2、図3で、これは要するに植物体などで発現させたときに、大腸菌と違って糖が付いていたりすると問題だということで、そうではないというデータを出しているんです。これはミスじゃないかと思うんですが、これを見ると、レーン5というのがCry34Ab1タンパク質になって、レーン6がCry35Ab1タンパク質になっているんです。

ところが、その元の要旨の方を見ると、13ページにあるんですが、Cry34Ab1というレーン5のものは、14kDaのタンパクだと言っているんです。全然違って、6の方が35で、こっちがCry35Ab1ですが、これが44kDa、これは多分逆じゃないかと思うんです。

もう一つは、逆だったとして、レーン5で気になるのは、バンドがはっきり2つ出ているんです。これは部分分解ならいいんですけれども、それならそれでそういうことをちゃんと書いて欲しい。というのは、逆に糖鎖が付いた場合もこういうラダーというのはよく起きるんです。その疑いが残るとまずいで、この2本出ているのはどういうことかという、多分単純ミスだと思いますが、間違いを訂正してもらおうのと、この2本出ていることについての説明を付けてもらった方がいいと思います。

三木課長補佐 澁谷先生から御指摘いただいた逆かどうかという点は、こちらの方で確認をさせていただきます。

もう一つ、2本出ていることについては、参考資料2の1ページ目でございますけれども、一番下のところの「なお、Cry35Ab1タンパク質の分析では、44kDaの全長タンパク質

のバンドに加えて、約 40KDa のバンドも検出された」ということで、この資料の 3 ページ目にウェスタンブロットの図が示されておりまして、これでも一応 2 本示されているということで、向こうはそういう説明をさせていただきます。

澁谷専門委員 限定分解が確認されていれば結構だと思います。

早川座長 よろしいですか。それではほかに、今の 3 番のところの回答についてコメントでございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、今、逆じゃないかということに関しては、確認をして修正をしていただければと思います。

4 番目につきまして、小関先生でございますか。よろしゅうございますか。

それでは、5 番目の回答ですが、いかがでしょうか。日野先生、よろしいですか。ほかに先生方、よろしいですか。

それでは、6 番目のところでございますか、よろしゅうございますか。

7 番目、これは丹生谷先生だったかもしれませんが、よろしゅうございますか。

丹生谷専門委員 私ではないと思います。

早川座長 小関先生ですか。よろしいですか。

小関専門委員 7 番のところはまだ答えていないんですけども、これが 2、4、5 レーンで非常にきれいなバンドが、1 レーンで出ているんですけども、これが DNA とのハイブリダイゼーションではないというのかなり、そうなのかと思ってしまうんです。正直 63 ページの下の方を見ると、傷だと言うなら傷だということにしておきましょう。

早川座長 傷だということでよろしいですか。傷だと申請者は言っている。傷だと思えば傷。一応御了解いただいたということでよろしゅうございますか。

それでは、8 番目。

手島専門委員 速度論で比較するというのは、新しい手法だと思うんですけども、1 つは、今まで分解性試験の中で特に注意してきたのは、人工胃液などで反応させて、何分で完全に消化されてしまうかというようなことをかなり議論してきました。ですので、このデータとしては、図 1 の方には 50% なくなる時間ということで、幾つかのタンパクを比較しているんですが、なくなる時間を比較するという意味では、90% なくなる時間の比較も示してほしいというふうに思います。

それから、あとは元のタンパク質の消失ということだけではなくて、こういう分解性試験の場合は、フラグメントが出現してこないのかどうか。もともと Cry34Ab1 タンパク質は、14,000 くらいの小さいものではあるんですけども、果たしてフラグメントが出現してこないのかどうかということも言及していただきたいと思います。

それから、あとは 9 番の質問とも絡まずけれども、他の BT タンパク質との比較を示してくださいと言っていますので、この中では、ここの申請に出てきている Cry35Ab1 と Cry34Ab1 のデータしか出ていませんので、ほかの B T タンパクとの比較のデータというのもし示していただきたいと思います。

通常は、人工胃液で分解性が早いものは、1分以内に消化されることを1つの指標にしています。今回のように、タンパクが1分以内になくならないで、消化時間が7.5分というのは分解性が早いというには、微妙なところなんですけれども、他のタンパクとの比較とフラグメントが出現してこないかというところで判断ができるのではないかと思います。

宇理須専門委員 今の追加ですけれども、こういった方法は今までなかったわけですが、いろんなタンパク質と比較をしてくれているという意味では私はこういう方法の方が、ある意味では物差しを置いて表現してくれるわけですから、1つは、非常にわかりやすい面もあるんじゃないかと思うんで、その面は評価をするんですけれども、もう少し詳しく条件を書いてほしい。

例えばこの mol 比が大事だと思うんですけれども、ほかのタンパク質もきちんと同じ mol 比でやられているのかどうかとか、そういうことは記載してほしい。

もう一つは、タンパクとペプシンの比率で、あまりにもペプシンの比率が高いと思うんです。ですから、これもアルファルファのときと同じように、タンパク質に対するペプシンの比率の低い条件もやってくれれば、今までのものでも比較ができるんで、こういったペプシンの比率の高い条件でしかできないならば別ですけれども、そうではないんじゃないかと思うんです。

ですから、そういったようなもう少しタンパク濃度を上げたような比率でも検討してくださると、そして更にこういったコントロールを安定なタンパクから不安定なタンパクまで置いてくださると、比較という意味でも、評価にはこの方法が案外使えるんじゃないかと思うんです。そういう意味で感心した点と、せっかくやってくれるなら、もう少しきちんとやってくれないかなという気がしたんです。

要旨の方にもせっかくここまでやってくれたんなら、こういうような比較をしたんだということを反映していただくと、これからの参考になるんじゃないかと思ったんです。

早川座長 ありがとうございます。ほかにこの点は、先ほど消化性がうんと早ければ五十君先生のご懸念もある程度晴れるのかなと思っておりまして、ここの実験では90%がなくなる時間のデータなどが不足している。あるいはフラグメンテーションの状況がわかりにくい。

それから、比較するタンパクの問題、更にこの図の1、これはなかなかいいアプローチではあるけれども、全体のコンディションが同じ条件で比較しているのかどうかという条件が明確に示されていないということで、ペプシンも比率が高いかもしれないといういろんなコメントが出されましたので、これにつきましては、今のようなことでもう一度、先ほどの検討もありがとうございますので、合わせて問いかけていただくということになるのかなと思いますが、先生方、ほかに関連してコメントございますでしょうか。

山川専門委員 先ほど回覧されたベクターは、ちょっと聞き落としたんですけれども。

早川座長 1番です。

山川専門委員 あれで問題はありませんねということをご確認しなくちゃいけないですね。

早川座長 そうです。しっかり見ている時間はなかったんですが。

山川専門委員 何残基がちょん切れて付いていたという、あれを使って試験をやったわけですね。

早川座長 という理解でよろしいのでは。

山川専門委員 アレルゲンの配列もないと、何もなしというのは、あれは別にベクターだからいいという、あとの方に付いていましたね。

三木課長補佐 あれは発現ベクターの。

山川専門委員 ベクターだけですね。入ったものではないと。

三木課長補佐 そうです。

山川専門委員 わかりました。ベクターは別に特定がなくて、この基準で大丈夫だということがわかればいい。前にもありましたね。わかりました。

早川座長 ほかにどなたかございますか。8番、9番に関係することですけれども。

それでは、10番につきまして、どなたか回答に対するコメントございますでしょうか。小数点を細かくいくと、統計学処理上有意差が生じるということですね。

11番につきまして、どなたか。これも小関先生がコメントされたかもしれません。よろしゅうございますか。

それでは、ひとわり検討をいたしましたけれども、全体として振り返ってこの点はこののが更に追加的にございましたら、お願いいたします。

三木課長補佐 先ほどの指摘の確認をさせていただきたいんですけれども、8番、9番の関係で手島先生の方からアレルゲンの関係でお話があった点についてなんですけれども、90%でのデータを示すとか、フラグメントの出現については、向こうの方に指摘していると思うんですけれども、ほかのBTと比較というのは、デュボン以外のところになってしまうので、なかなか向こうでどこまでできるかというのはわかりかねるんですけれども、その辺はいかがいたしましょうか。

手島専門委員 文献的な値ですね。

宇理須専門委員 こういう速度論というので今までは表現していないので、単純には比較できないと思います。ただ、これからこのやり方に統一してくれれば、ある意味では、いずれにしろ方法を統一してくれないとだめですね。

早川座長 ほぼ似たコンディションのデータが文献上あって、それとの関係で何か。

手島専門委員 議論ができるようであれば、そのデータを引用して示していただく。

早川座長 ない場合はどうしますか。そこは今までのいろんな蓄積の中で専門的に御判断いただくということよろしいですか。

宇理須専門委員 先ほどのタンパクとペプシンの mol 比を、先ほどは 1 : 3 でしたか。そういったような比での実験をやってくれれば、今までとほぼ同じ条件になるわけですね。

手島専門委員　今回はほかの害虫毒素に関してはメーカーが違うので実験を伴う部分は難しいと思います。

宇理須専門委員　新しいタンパクに関して、1：3というような比でやった実験も示してくれると、今までと同じイメージで我々は見られますね。ただ、それを要求するかどうかなんです。新たに実験をやってもらわなくちゃいけなくなってしまうので、それを要求すべきかどうかということはあるかもしれません。先ほどの比を1：3というペプシンの濃度を下げたような条件でやってほしいということです。

早川座長　一応この専門調査会としてのコンサーンというか、お聞きしたいことは明確だと思しますので、それに対してどういうアプローチでお答えになってくるかというのは、申請者の方にお任せするという事でいかがでしょうか。

宇理須専門委員　この回答書を見ますと、「Thomasらの論文では3：1となっている」と書いてあるのは、このタンパクに関する論文なんですか。もしもそうだったら、それを見せていただければいいですね。これは違うんですか。

手島専門委員　このThomasの論文というのは10種類くらいのタンパク質と人工胃液で分解したときの消失する時間を調べたものです。この害虫毒素の分解性試験をしているという実験ではないんですけども、比較的、網羅的に調べたという状況を示しているデータであります。

早川座長　ほかにございますでしょうか。

室伏専門委員　今の議論ですが、やはりペプシンの濃度があまりにも高いと思いますので、できればできるだけ生理的な条件に近付けた形での分解実験があると私たちが納得できるかなという気がしました。

それから、先ほどのところで回答書の追加資料として出されたものについてお聞きしたいのですが、昆虫1匹当たりの体重の平均値ということでデータが示されておりますけれども、この中でCry1Fの非投与群と投与群との間で、有為な体重阻害が見られているということが書いてあります。そこに更にCry34Ab1とCry35Ab1をともに投与したときに、統計学的な有意差は認められないというふうにあるのですが、これはCry1Fの効果を更に高めているというふうにはなぜ見ないのかなというのが疑問なのです。

つまり、Cry1Fによる体重増加の阻害を、2つのタンパク質が更に高めているというふうにはこの数字からは思えるのですが、どうしてここで有意差が認められないと結論したのかがわからないので、この点の説明が必要ではないかと思いました。

早川座長　事務局、よろしいですか。

村上評価課長　生物学的な有意差の検定の方法はいろいろありまして、ここに書いてある数字だけで議論するのはなかなか難しいですけれども、標準偏差を見ますと、Cry1Fだけ投与群の平均値が $1.98 \pm 0.61$ ということで、標準偏差の下側では1.37くらいになっております。片方で全部Cry34Ab1とCry35Ab1を加えたのでは $1.30 \pm 0.19$ となって、そのの上端では1.49になっておりますので、その部分が相当重なっているという意味で、これはタ

ーキーの多重解析を行うと、有意差は棄却率 0.05 で認められないという結論になったということだと思えます。

早川座長 よろしいですか。

室伏専門委員 まだ少し納得できませんが、結構です。

早川座長 今、数値を見ていると、室伏先生がおっしゃったような印象を私も受けたんですが、再度御確認をいただいていた方がいいかなと思います。室伏先生の言われたような趣旨は御理解いただけたかと思しますので、よろしくお願いします。

澁谷専門委員 9 番の回答のアレルギーのところですね。ちょっと気になったのが、こういう人工胃液の消化試験というのは、これは教えていただきたいんですが、考え方は要するに急速にアミノ酸かペプチドのレベルに分解されてしまえば、アレルギー性の問題は起きないだろうというのがあったと思うんです。その点から見たときに、この 6.6 分なり 7 分というのは、どういうふうに評価したらいいのかということ。

もう一つは、少なくともアレルギー性を持っているものはそこにも書いてありますが、壊れにくいものが多い。その一方で壊れにくいものがみんなアレルギーじゃないというデータを一生懸命ここで示しているんです。しかし、それは必要条件と十分条件みたいなもので、必要条件の方で疑わしいのは疑わしいんだと思うので、ここの議論何かいろいろなものを入れてわからなくしているような感じを率直に言って受けたんです。要するに、安全性評価の面から見たときに、これまでの Cry1F などに比べて多分長いんだと思うんですが、その辺をどう見ていったらいいのかわからなかったんです。

早川座長 消化性だけの判断ではなくて、相同性だとか、いろんなものを合わせてこのところは判断するところなので。

澁谷専門委員 そこは全くそのとおりだと思います。総合的に考えればいいんです。要するに、ここの部分では従来の考えだとやや疑問が残るけれども、総合的に考えれば、アレルギー性を疑わなくてもいいということであれば、それはそれでいいと思うんです。

その何か無理をして、全部丸だよと、そこへ持っていくような議論はあまりしない方がいいという気がするんです。

宇理須専門委員 そういう意味でも、こういうペプシン濃度が非常に高いという条件で示されたものをそのまま OK にしてしまいますと、条件を変えるところじゃないかみたいなことが後から出てくるとまずいので、今までやってくれていたくらいの濃度の比率でやってくれるとか、そういうことをしてほしいというのがあります。

もう一つ、確かにいろんなタンパクと比較してくれる。あるいはあるもの、物差しになるものを絶えず入れてくれて、書類を出してくれると、こういったものよりは、何倍壊れやすいとか、そういうような表現ができる。そうすれば、これから比較もしやすくなると思いますので、そういう意味でもこういうやり方はいいなと思いましたし、もう一つは、先生おっしゃったように無理やり壊れることが言いたいための条件でやっているという恐れもありますので、もうちょっと今までどおりのような、少なくとも Astwood らがやって

いたような 19 : 1 だとか、Thomas らの 3 : 1 とか、どの辺がいいかはあれですけども、せめて Astwood らが今までやってくれたような論文にきちんと報告されて、エビデンスとして残っているようなやり方でやってくれる方がいいんじゃないかなと思います。

早川座長 ほかによろしゅうございますか。

それでは、概要版についての修正というのが、この前のコメントでかなりの数、19 ございましたが、これの答えはどこにあるんでしょうか。概要版にも反映されているということなんでしょうか。私は見ているものが違うんでしょうか。

三木課長補佐 答えは一緒にお送りをしました要旨というのがありますけれども、そこに直接直った形で書かれています。

早川座長 一言で言えば、こうして欲しいと言ったのは全部反映されているというか、答えられているということですね。

丹生谷専門委員 ここの最初のところにまとめて書いてあります。

三木課長補佐 3 ページ目からです。

早川座長 そこにありますね。新旧対照表というのがあって、3 ページ目ですね。概要版の修正について、以下のように訂正いたしましたということで、これを御覧になっていただいて、何かこれについて現時点でコメント等ございましたら、お願いいたします。

これにつきましては、よろしゅうございますか。それでは、一応これでお認めいただくということにいたします。先ほどの 2 番、それから 8 番、9 番辺りで更に照会をいただくところが出てまいりましたので、これにつきましては、事務局の方でよろしくお願いいたします。

報告書の検討はどうでしょうか。

三木課長補佐 2 番の御指摘なんですけれども、Cry35Ab1 が、何らかほかのものがヒトの腸管にくっついたときに穴を広げてしまう可能性があるかを説明するようにということでしょうか。

五十君専門委員 簡単に申しますと、何らかの物質で小さな穴の開いた場合に、この Cry35Ab1 が入ってきた場合、その穴を広げてしまうかどうかを確認してほしいという意味です。それが特異性を持って穴を拡大するかどうかという意味です。

早川座長 むしろ広げる方により高い関心があるわけですね。

五十君専門委員 基本的にはちょっとした穴を細胞にあけるのは、通常は毒性にはそれほど問題がないんですが、これがもし穴が開いた細胞を非特異的に穴をさらに広げてしまおうとすると、毒性が出るんじゃないですかという質問です。

日野専門委員 単に要旨を見ると、拡大させることが示唆されたと書いてあるんで、何でそれを判断したのかを聞けばいいような気がします。多分何らかのデータがあるでしょうけれども。

五十君専門委員 作用機序を聞いたのは、そういった回答が来るのではないかという期待だったのですが、いきなり動物実験のデータを示して来たので、それではその説明にな

っていないのではないかということです。

早川座長 事務局、よろしいですか。

三木課長補佐 はい。

早川座長 ほかに何か。

澤田専門委員 先ほどのアレルギーの問題で、結局、数倍消化しにくいという事実が多分判明するように思いますけれども、その場合に更に何か要求するかどうかというのは、よく考えないといけないと思うんです。従来だと1分か2分でほとんどなくなってしまうものがほとんどでして、今回の場合、さらに数倍消化が遅いと。あとホモロジーと供与体にアレルゲン性がないという状況でOKを出すかどうかということですが。

早川座長 今から予測される答えがあるということで、それに対する考え方を今の時点で整理をしておいてはという御提言だと思うんですが、宇理須先生、何かございますか。

宇理須専門委員 極端に安定ではないですね。Astwoodらの論文でも、比較しているのは、ここに並んでいるような - ラクトグロブリンだとか、大豆トリプシンインヒビターだとか、確か入っていたと思うんですけれども、そういうものと比べると、はるかにCry3 5Ab1などは壊れやすいと想像されますので、中間のものだと思うんです。

総合的に判断するということからすれば、よしでもいかなと思います。というのは、胃の中で大体数時間ですかね。数時間はちょっと長いと思うんですが、胃の中での滞留時間は何十分という単位だと思うんです。そういったものを超えなければよしとしてもいいのではないかと思います。

そういう意味でも、要はこれは2つの意味があるんです。ペプシンで壊れやすいという意味は、Astwoodらがペプシンでの壊れやすさがアレルゲン性と一致するという論文があったということで、アレルゲン性の評価に使えるということが1つ。

もう一つは、安全性の担保だという意味があるんです。壊れやすければ、胃で壊れるから、あるいは消化管で壊れるから安全性の担保になるという2つの意味があるわけです。

そういう意味では、中間くらいであっても、胃の消化管でヒトの体の中で多分壊れるだろうという裏付けがある程度保証されればいいということだと思うんです。

そういう意味でも、*in vitro*ですから、ヒトでのモデルは難しいと思うんですけれども、ヒトでの消化の条件に近いものでやっていただいた方が、後半で多分ヒトで壊れるから多分大丈夫だろうという担保になるのではないかと思います。

だから、ヒトに近い条件でやった場合に、1時間以上かかるとか、あるいは30分でしょうか。時間も30分~1時間くらいがボーダーラインだと思うんですけれども、それ以上かかる場合には、これは危ないんじゃないかとした方がいいかなと思います。

早川座長 ということでございますので、データが出てきて、そこは最終的な結論を得たいということでございます。

何か事務局ございますか。

三木課長補佐 特にありません。

早川座長 先ほどの繰り返しになりますけれども、幾つかの御指摘がございましたので、いつものように指摘事項の確認をメール等でしていただいた後で、厚生労働省の方に御照会をいただくというふうにしたいと思います。

報告書の精査については、今日はよろしいですか。

三木課長補佐 報告書は回答が来てから精査をしていただければと思います。

早川座長 わかりました。

それでは、本日最後の審査品目となります「L-アルギニン」の審査に入りたいと思います。本品目はアミノ酸ということで、事務局から内容について御説明をお願いいたします。

三木課長補佐 それでは、事務局の方から「L-アルギニン」の概要について御説明をさせていただきます。

このものは新規の審査品目でございますので、まずこのものの概要について御説明をさせていただきます。

お送りしてあります資料はハードファイルの青いものになりますけれども、概要については、参考資料の4を見ていただければと思います。

参考資料4の3ページ目に「L-アルギニンの概要」というのが1枚紙で付いてございます。

まずはこの1枚紙の概要について御説明をさせていただきます。

品名はL-アルギニンでございますが、味の素株式会社から申請があったというものでございます。

製品の概要でございますが、*Escherichia coli* K-12由来の変異株に、*Escherichia coli* K-12のL-アルギニンの生合成関与遺伝子を導入して生産性を高めたというものでございます。

宿主は *Escherichia coli* K-12由来の変異株。

発現ベクター、供用体としては、Muベクターというものが用いられているということでございますが、このベクターにアルギニンの生合成の関与遺伝子を導入したものであるということでございます。

挿入遺伝子はアルギニン生合成の関係のA、B、C、D、Eとなっておりますが、これらの遺伝子が導入されているということでございますが、いずれも *Escherichia coli* K-12株由来ということでございます。

新たに獲得する性質としましては、その生産菌株については、L-アルギニンの生産性向上ということで、最終的にこれらのものを代謝してL-アルギニンを製造するという工程になってございます。

なお、この品目につきましては、厚生労働省の方からの食品安全委員会に対する説明の中でございますけれども、申請者の方は、組換えDNA技術によって、最終的に宿主に導入されたDNAが当該微生物と分類学上の同一の種に属するDNAのみである場合、もしくは、

同等の遺伝子構造を持つ生細胞が自然界に存在する場合と考えているということでございまして、そういうことも含めて評価をお願いしたいという御説明があったというものでございます。

いわゆる対象外のものであろうということが、このお送りをさせていただいておりますり資料の中に書かれているということでございまして、こちらの方の御説明もさせていただきます。2枚ほどめくっていただきますと、食品添加物「L-アルギニン」の概要というものが書かれております。3枚めくっていただきますと、この図1となっておりますけれども、図1の場合は、今回、L-アルギニンということでございますので、図1の右側のビタミン、アミノ酸等の場合ということで、微生物とくっておりますのが、この

*Escherichia coli*由来の遺伝子を導入した生産菌ということでございます。これに発酵原料を足して生成をしたというものが最終的な産物であるL-アルギニンであるというものでございます。

その次の3ページ目が製造工程。

4ページ目に、L-アルギニンの、これは指定添加物ということでございますので、最終食品添加物に公定規格があるということで、公定規格の範囲内でございますので、申請菌由来製品と現行製品の比較をして問題はないということを示しているということでございます。

5ページ目からが第2章ということで、L-アルギニン生産菌3002株の構成ということでございまして、ここに先ほど御説明をさせていただきました生産菌の*Escherichia coli* K-12由来であるということや、宿主、ベクターや挿入遺伝子、次のページにプロモーター等についての記載があるというものでございます。

この7ページ目からが、挿入遺伝子についての考え方ということで、いろいろな文献等を示した上で、8ページ目の最後でございますが、No.3002株の構築に使用されている変異型遺伝子 というのは、*Escherichia coli* に由来をしていることを示している。

この*Escherichia coli* K-12株への導入は、いわゆるセルフクローニングということで

す。ただし、いろいろ変異を生じさせているということでございまして、それらの変異に関しては、自然界に存在する生細胞と同等の遺伝子構成を与える範囲内だということでございまして、いわゆる10ページ目をごらんをいただきますと、3002株の構築についてというのが書かれておりまして、詳しいのは添付資料の方にすべて記されておりますけれども、目的遺伝子としては、9つのユニットが組み込まれているということでございまして、構成概念図としては、このようなユニットがこういう形で1つのところに並ぶような形を示されているということでございます。

この組み込みユニットと書かれている括弧書きの右の方に、変異型1と変異型2というのがありますが、変異型1の方は、ここに書いておりますように、14塩基5アミノ酸置換というもので、変異型2というのが1塩基1アミノ酸置換というもので、それぞれユニッ

トの中に含まれているということで、この辺りの変異が自然界に存在するというを言っているという部分でございます。

簡単ではございますが、概要は以上でございます。

早川座長 どうもありがとうございました。この調査会では、これまで遺伝子組換え微生物由来の酵素の安全性、添加物ですが、審査してまいりましたけれども、遺伝子発現産物たる酵素によって代謝されたもの、代謝産物であるアミノ酸について、詳細な評価を求められるのは初めてでございます。

本品目につきましては、とりあえず組換え DNA 技術によって最終的な宿主に導入された DNA が当該微生物と分類学上の同一の種に属する微生物の DNA のみである場合、または、組換え体と同等の遺伝子構成を持つ生細胞が自然界に存在する場合のいずれに該当するかどうかということについて聞かれているようでございますけれども、これにつきまして、先生方の御意見をまずは承りたいと思います。いかがでございましょうか。

簡単な説明と言うか、概要がそれについて述べられていたかと思えます。

日野専門委員 提出された資料はこれ 1 冊なんですね。

三木課長補佐 はい。

日野専門委員 議論を始める前に、申請資料にはどこの代謝系を改変したのかについての説明がなく、非常に不親切じゃないかなと思えました。遺伝子名を見れば大体どこの代謝を改変したのか察しはつくんですけども、いわゆるナチュラルオカレンス、セルフクローニングであるということの説明する資料としてはいいかもしれないけれども、申請書としてはいかなものかなと。

例えば 10 ページの図 3 も何を意味しているのかよくわからないといった印象を私はかなり受けたんです。

早川座長 ほかにどなたかコメントございますか。

今の御発言ですと、このままではいずれにしても、そういう判断に至るまでのデータがそろっていない、そういうことですか。

日野専門委員 要は、この遺伝子を入れました、これは大腸菌から取ったからいいでしょうということで、何の機能を持って、何でそれをやったのか目的も書いていない。こういうのの審査をしていいのかと思いました。

早川座長 ほかに何かコメントございますか。

丹生谷専門委員 その意見と話が別なんですけれども、大分前のことになりましたけれども、厚生労働省で審査をしていたときの最後の方だったと思うんですけども、同じような事例があって、私の記憶は不確かなんですが、アミノ酸に数個の変異が入った場合には、いわゆるナチュラルオカレンス、セルフクローニングとしないというような整理を、そのときにやってしまったように記憶しているんです。それがずっと記憶に残っているんですが、そこのところはずっとそれ以降、たな上げになっていて、では、何個までだったらいいとか、何個以下であれば、以上であればどうのという議論は、みんなしたくないんです。

それをしないで避けて通るためには、やはりケース・バイ・ケースということで、アルギニンの生産ではこれでいい、悪いということをおこなうにやるしかないなと思っているんですが、いきなり結論を言うのも変ですけども、このように高度に精製されているアミノ酸を対象とした場合には、私は必ずしも酵素の方のアミノ酸の変異が入っているということをもって、いわゆるセルフでないとか、ナチュラルでないという議論はちょっと厳し過ぎるんじゃないかという私個人の考え方なんですけれども、その辺をたたき台にしていたければよろしいかなと思うんです。

早川座長 関連してどなたかございますでしょうか。

今、丹生谷先生からお話がありましたけれども、まず1つは、添加物、それから植物の場合もそうなんです、最終製品というか、実際に摂取するものについてリスク評価するというのが1つベースとしてあるんだろうと思うんです。そのリスク評価をする上で、いろんなデータを参照しながらやらないといけない。その1つとして、例えば宿主が食経験のあるものについては、それに+した組換え体によって得られた、植物の場合ですと、発現産物が、例えばアレルギー性があるかどうかなどという観点での評価をしてきたと思うんです。

添加物の場合にも、同じようなことで、酵素が添加物の場合には発現産物そのものでありますし、それを評価する。生産菌作成の際の組換えがそれが逆に言えば自然界に起こるものと同じであるとみなされれば、そこはその時点でよろしい。つまり、食経験もあるし使用経験もある。それと同じものであるという観点です。

そういう観点を非常に押し広げていくと、このL-アルギニンそのものは、もしL-アルギニンそのものであるとすれば、それは十分食経験もあるし、上流にうんとさかのぼらなくてもよいと言うか、それ自体で評価できるのではないかという評価の仕方もあるだろうと。

ですから、さっきのご意見、いわゆるナチュラルオカレンス、セルフクローニングというのは、あくまでも評価の補助手段として考える、それに余りに拘泥するのは場合によっては合理的ではないというようなお話をされたというふうに受け止めました。私もこういうL-アルギニンで、データとしては高度に精製されているかどうか。あるいはスペック上問題がないか。あるいは代謝産物ですが、組換えたことによって、もともとの微生物からのものに比べて余分かというと、特別に入ってくるものがないかということに関しては検討しないといけないと思うんですが、そこがクリアされれば、こういう事例については、そういう見方でいいんだというような事例の積み重ねをしていってもいいかもしれないという感じも持ちますけれども、これはいろんな御議論があるかと思いますので、更に議論を深めていただければと思います。

小関専門委員 結局、何が問題となったかということ、安全性の評価基準のところ、対象となる2つのファクターがあると思うんです。

1つは、製造物が高度に精製されているものであるということ。

もう一つは、ここで起こっている塩基の変化は、これは恐らくワンイベントでも起こり得ることではないかと思っています。2つのポイントがあると思うんです。

結局、対象となる添加物及び目的というところで、ここで議論したときにも多少出たと私思うんですけれども、結局、こういう高度なものに精製されたものということに関して、これまでも事例もありました。コーデックスも高度に精製されたものについては、扱わないという文章もあって、そのところは国際的にはOKが出されていて、ただ、対象となる添加物及び目的というこの評価基準の上でもそれがポジティブに、評価しないものは載らないという形です。

ここに載っているのは何かというと、いわゆる天然に存在し得るDNAであったとしても、及ぼす影響があるとしたらやるという、言ってみればネガティブな方向の文書しか入っていない。それは何でだったかということ、恐らく先生のおっしゃるとおり事例の積み上げということできたときに、まだこの評価基準について変えるということではないけれども、徐々にその事例は積み上がっているというコンセンサスが得られるのであって、それもこれも天然に起こり得るような遺伝子の組換えであったとなったら、今後そういうものについては、そういう方針での事例として積み上げていって、最終的にはある意味、何年か後になるかわかりませんが、この基準の改定の際にその部分を入れていくという1つのステップだという認識をしてよろしいんじゃないかと思うんですが、いかがでしょうか。

早川座長 ありがとうございます。私は今の御意見に全く同感でございます。今コーデックスというお話も出ましたので、コーデックスのことも含めて、諸外国で、例えばこういうケースについてどういう取扱いをしているのかということについて、事務局の方で調査していただければと思います。いかがでしょうか。

三木課長補佐 わかりました。諸外国の事例というか、どういうふうに扱っているかというのは、事務局の方でお調べいたします。

早川座長 ほかに何か御意見ございますでしょうか。

それでは、今の調査結果も参考にいたしまして今後考えていきたいと思えます。

澤田専門委員 私もこのガイドラインを起草したので、そのときどういうことを議論したかというのをちょっと御説明した方がいいかと思えます。

当時、L-アルギニンのようなものは、評価をやる必要はないという意見も確かにかなりありました。ただ、どういう方法でそれを適用から除外するかということを考えると、技術的に非常に難しいという事情がありまして、最終的に今の形に落ち着いたということがあります。結局、アルギニンのようなものは、(純度が)99%くらいですが、ほかに80%台とか、中途半端な食品添加物もありまして、割り切ることができなかったという事情が1つあったわけです。

あとは、組換え応用の場合に上乘せで何をやればいいのかということを考えるときに、やはり組換え体由来の不純物をどう評価するかということで、それは一応確認しなければい

けないのかなということが1つ。それを厚生労働省サイドの規格・基準として反映するという手続が直ちにはできないということがありましたので、ガイドライン上はこういう形に落ち着いたということでもあります。

この調査会で議論して、徐々に緩和するという方向でいけるのであれば、それはいい方向ではないかと考えます。ただ、酵素の場合と低分子化合物の場合に、いわゆるセルフ、ナチュラルの基準がダブルスタンダードになるということを消費者が理解してくれるかというのが問題で、そこは十分に議論していただきたいと考えます。

早川座長 ありがとうございます。

日野専門委員 厚生労働省時代を存じ上げていないので、厚生労働省時代にアミノ酸とか低分子のものは申請は上がってきてなかったんですか。

澤田専門委員 ありました。

日野専門委員 そのときはみんないわゆるセルフだったんですか。

澤田専門委員 厚生労働省時代はとにかく構造遺伝子にアミノ酸置換があった場合にはだめでした。

日野専門委員 もう一つお聞きしたいんですけれども、いわゆるセルフとかいった分類になった場合、アナウンスは厚生労働省からあるんですか。これはセルフとして認定しましたと。

三木課長補佐 アナウンスとしては、厚生労働省は審査をしたものについては官報告示でお知らせをするという流れですので、審査対象外としたものについては、そういう流れには乗らないと思います。

日野専門委員 食品安全委員会としてはどうなんですか。

三木課長補佐 食品安全委員会はこの場での議論も、議事録として公開されておりますし、上の委員会に上がったときに報告書についても公開をしますし、ホスホリパーゼA2については意見募集もやって、意見募集の期間も終わっておりますが、そういう形で皆様が知るといこととなっております。

日野専門委員 ある意味、食品安全委員会を見ればわかるけれども、厚生労働省の最後の判断は公開されていないということなんですか。

澤田専門委員 以前は審議も非公開でした。これからは、この委員会（調査会）での判断が基準的なものになるという考え方でよろしいかと思えます。

早川座長 正確に言えば、ここでの議論はある意味において公開はされます。例えばここでいわゆるセルフだとかナチュラルだとか、ここの審査の対象外と言われたものについては、厚生労働省では出さない。いわゆるナチュラル、セルフではないけれども、安全性についてはヒトの健康に影響を及ぼすものではないと評価されたものについては、それが出されるということだと思えます。

この安全委員会として、特に、添加物に限りませんけれども、やはり最終産物のリスク評価をしているという立場でありますので、そういう立場に立って、それに必要なデータ

は勿論いろんな形でいただく。そういう中で既に食しているものと同じものであれば、それはOKだというような立場ですので、そこに立ち返っていけば、先ほどの小関先生、あるいは日野先生がおっしゃったような、必ずしもその議論にあまり集中的に、いわゆるナチュラルかセルフか云々ということに拘泥しないで、最終産物としてきちんと評価できれば、それについてはある種の結論が出せるでしょう。そういう事例を積み重ねていって、こういうケースははなから審査対象外であるということもやがては出てくるかもしれません。それに基準の見直しも必要になるかもしれません。

それから、同じ最終産物の評価でも、澤田先生がおっしゃったように8割方ピュアであるとか、8割5分か9割かわかりませんが、そこは懸念が残るということであれば、それはケース・バイ・ケースで最終産物で評価するにしても、ほかのファクターも含めているんなデータをいただいて評価していかないといけないだろう。ここはそういう意味でのいろんなものが出てくると思いますので、基本はその都度サイエンスとして考えて、先生方の英知を結集して結論を導いていただくというスタンスでやっていければと思っています。よろしいでしょうか。

それでは、更に追加の御意見、コメントがございませんようでしたら、議題1についての検討はこれで終了ということですが、一応申請者に対しては、例えばこの物自体を評価するにしても、あるいは先ほど日野先生から御指摘がございましたけれども、そのところに深入りしてやるかどうかは別にしまして、もう少しそれなりのデータを出していただく。

日野専門委員 私が申し上げたいのは、対象外にするにしろ、しないにしろ、何でもこういったものをつくるのかという情報があり、パーツさえわかればいいよとするならわかるんですけども、今の状態ですと、このパーツを使います。いわゆるセルフです。だからいいでしょうという感じで、今ひとつ、対象外か対象にするかも判断するにしても、そういうふうに総合的に判断されるのであれば、しっかりとした申請書を出した方がいいんじゃないかと思います。

早川座長 いずれにしても、この申請書よりもうちょっとしっかりした製品そのものについても、あるいは今の組換え体の部分についても、出していただきたいと。

それと、先ほど諸外国で、こういうものについての扱いはどうであるかということも踏まえて、もう一度議論をしたいと思います。よろしく願いいたします。それでよろしいですか。

それでは、議題1はこれで終了ということで、続きまして、議題2に「その他」というのがございますが、事務局から何かございますか。

三木課長補佐 資料3を御覧いただきたいんですけども、これはこの調査会の場で既に御検討いただきましたホスホリパーゼA2でございます。調査会としての報告書案ということで作成をしていただきまして、4週間の国民の方々の御意見の募集についても終了をいたしましたものでございます。

その場では特に御意見はありませんでしたけれども、意見募集に当たって、委員会に御報告をさせていただいたときに、この報告書案について、1点だけ御意見がありましたので、その部分について調査会の方でも御検討いただければと思ひまして、「その他」の議題として挙げさせていただくものでございます。

御意見がありましたのは、この資料3の2ページ目でございます、「IV 結果」と書いてあるところのすぐ上の部分の3行についてでございます。これはいろいろな科学的な知見から、その *Streptomyces* の中で、自然に遺伝子の交換がなされていると考えられて、本件の AS-10 株というのは自然界に存在し得ると考えることは妥当という調査会の御結論をいただいているわけでございますけれども、これについては組換え体と同等のいただいて構成を持つ生細胞が自然界に存在すると考えることについては、厳密に存在するというふうに考えてよろしいのかどうかという御発言があったところでございます。

これについて、調査会としてこのとおりでよろしいかどうかということを念のため御確認させていただきたいと思ひますので、よろしく願ひいたします。

早川座長 今、事務局から御説明がございましたけれども、先生方、いかがでしょうか。文言は、厳密に存在すると考えてよいのかという御発言ですが、書きぶりは自然界に存在し得ると考えることは妥当であるという書きぶりでございます。この書きぶりが妥当であるかどうか。

どなたか特に御意見がなければ、この報告書のままで専門調査会としては御報告したいということかと思ひますが、よろしゅうございませうか。

それでは、専門調査会としてはそういう見解であるということでお伝えいただければと思ひます。よろしく願ひいたします。

それでは、本日の議題については、これで終了いたしました。今後の予定等について事務局から願ひいたします。

三木課長補佐 今後の予定について、委員の方々の日程を調整させていただきましたところ、次回の専門調査会は来月、12月21日の火曜日の2時からが一番よろしいかと考えております。委員の先生方には年末のお忙しいところ恐縮ではございますけれども、御出席をいただきますよう、願ひをいたします。

早川座長 次回12月21日につきまして、本日御審議をいただいた品目について、指摘に対する回答書が示されていれば、審査を行う。

それから、報告書の精査等も行えればと思っております。

既に試問を受けている品目で審査中のものにつきましても、回答書が提出されれば、次回の調査会で検討を行いたいと考えております。

それでは、全般を通じて結構でございますが、何か御意見、御質問等ございませうでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ございませうですので、以上をもちまして、第19回「食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。