

食 品 安 全 委 員 会 遺 伝 子 組 換 え 食 品 等

専 門 調 査 会 第 46 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 3 月 9 日（金） 14:00 ～17:40

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について

・チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統（食品・飼料）

・除草剤グリホサート耐性ダイズ MON89788 系統（食品・飼料）

・~~コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（食品・飼料）~~

※「コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（食品・飼料）」については次回以降に審議することとされた。

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

早川座長、五十君専門委員、今井田専門委員、宇理須専門委員、

小関専門委員、橘田専門委員、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、室伏専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、吉富課長補佐、浦野係長

5. 配布資料

参考資料 1 安全性評価に係る指摘事項について

・コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（食品）

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46回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を開催いたします。

本調査会は非公開で行います。

本日は、所用によりまして、山川専門委員及び池上専門委員が御欠席でございます。

小関先生は少し遅れてご参加と伺っております。

食品安全委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。審議の状況によりましては、御発言いただくこともあるかと思っておりますので、御了承いただきますようお願いいたします。

本日の議題であります。議題1として、2月19日に食品として厚生労働省から、飼料として農林水産省から申請のありました、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統、除草剤グリホサート耐性ダイズ MON89788 系統。継続審査品目でありますコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604。これは食品と飼料の両方でございますが、これについて時間の許す限り安全性の審査を行いたいと思います。

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、お願いします。

○吉富課長補佐 それでは、議事次第に基づき、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料は議事次第、座席表、専門委員名簿がそれぞれ1枚ずつとなっております。

安全性評価に係る指摘事項に関する参考資料1です。2枚紙のものがございしますが、これが参考資料1となっております。

なお、参考資料1以外の参考資料については、紙ファイルにとじまして、先生方の机の上に置かせていただいております。本ファイルについては、調査会終了後に回収させていただきます、また次回に配布させていただきます。

落丁等ございましたら、事務局までお知らせください。

お手元に配布しております資料のほか、委員の皆様には、本日御審査いただきます予定の品目について、申請者作成の審査資料等を事前に送付させていただいております。

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」に基づき、座長に資料内容の確認をいただいております。企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所が含まれているということで、非公開で審査を行います。

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、議事録を作成し、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを削除した上で、速やかに公開いたします。

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し、食品安全委員会へ報告して公開いたします。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統の審査に入らせていただきたいと思います。

本品目につきましては、新規の品目ということでありまして、食品と飼料の両方で食品健康影響評価の評価依頼が来ております。

まずは食品としての安全性についての審査を行う。食品としての安全性が確認されれば、飼料としての安全性を評価したいと思います。

具体的には、本日は安全性を評価する上で、申請者から提出されている審査資料の確認及び安全性の審査の上で追加要求すべき事項の検討を中心に行いたいと思っております。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○浦野係長 それでは、申請者であります日本モンサントから提出されております概要書に基づき、説明に入らせていただきます。

御用意いただく資料といたしましては、ブルーの紙ファイルで ID ナンバー144-1、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統の安全性評価 一要旨一を御用意ください。

2～3枚めくっていただきますと、1ページ目が出てきます。

それでは、説明に入らせていただきます。

「第1 安全性評価において比較対象として用いる宿主等の性質及び組換え体との相違に関する事項」でございます。

当該 MON89034 系統は、Cry1A.105 タンパク質と改変 Cry2Ab2 タンパク質を同時に発現することにより、標的チョウ目害虫に対する抵抗性が付与されているトウモロコシであります。

MON89034 系統は、1種類の Bt タンパクを単独で発現する Bt トウモロコシと比べて、抵抗性害虫が発生する確率を一層低くできることが期待されております。

2ページですが、報告する前に申請者の方の誤植が何か所かありますので、訂正の方をお願いします。

1行目「なお、既に2004年12月に」と書いてありますが、これは正式には2002年10

月です。

下から2パラ目の「なお、これら3種類の」で始まるところですが、その次の行の「MON810系統、既に2004年11月」となっておりますが、これは2001年3月の間違いです。

その次の行で「そして既に2005年3月に食品としての」となっておりますが、これは2002年7月の誤りでございます。

以上、御訂正の方をお願いいたします。

「1. 宿主及び導入DNAに関する事項」でございます。

宿主といたしましては、デント種であるということでございます。

「(2) DNA供与体の種名」ですが、本トウモロコシの作出に用いたCry1A.105タンパク質は、Cry1Abタンパク質とCry1Fタンパク質とCry1Acタンパク質からできておりまして、このうちCry1Abタンパク質をコードする*cry1Ab*遺伝子とCry1Acタンパク質をコードする*cry1Ac*遺伝子は、*Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*、そして*cry1F*遺伝子の供与体は、*Bacillus thuringiensis* var. *aizawai*であるということでございます。

もう一つのタンパク質でございます改変Cry2Ab2タンパク質の遺伝子でございます改変*cry2Ab2*遺伝子は、*B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*から単離したものを植物体内で発現を高めるよう遺伝子改変を行っているというものでございます。

また、そのほかに発現ベクターの中には、*nptII*遺伝子発現カセットが含まれているが、それはMON89034系統の後代には存在しないということでございます。

「(3) 挿入DNAの性質及び導入方法」です。

これは従来と同じアグロバクテリウム法により導入したということでございます。

「2. 宿主の食経験に関する事項」です。

これは今までのトウモロコシと同じでございますので、説明は省略させていただきます。

5ページ目「6. 安全性評価において検討が必要とされる相違点に関する事項」です。相違点といたしましては、*cry1A.105*遺伝子発現カセットと改変*cry2Ab2*遺伝子発現カセットが入っていることにより、Cry1A.105タンパク質及び改変Cry2Abタンパク質の発現によりチョウ目害虫に対して抵抗性を持つことが相違点であるということでございます。

「第2 組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項」です。

組換え体の利用方法といたしましては、これらのトウモロコシは1種類のBtタンパク質を単独で発現するBtトウモロコシと比べて抵抗性害虫が発生する確率をより低くすることが期待されているということでございます。

「第3 宿主に関する事項」でございます。

「１．分類学上の位置付け等（学名、品種名及び系統名等）に関する事項」といたしましては、デント種トウモロコシの自殖系統 LH172 であるということでございます。

「２．遺伝的先祖並びに育種開発の経緯に関する事項」は、これまでと同様でございます。

「３．有害生理活性物質の生産に関する事項」についても、これまでと同じでございます。

「４．アレルギー誘発性に関する事項」といたしましても、これまでと同様でございますが、最近になって Pastorello は lipid transfer protein がトウモロコシの主なアレルゲンであることを報告しているということが記載されております。

「５．病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないことに関する事項」といたしましても、これまでどおり、これらの病原菌のヒトへの病原性は知られていないということでございます。

トウモロコシは、これも今までどおりでございますが、管理方法によっては発生するかびによって、ヒトや動物に対し有害なマイコトキシンが生成することが知られております。

「６．安全な摂取に関する事項」ですが、こちらも今までどおり、デント種の主な利用といたしましては、飼料用でございますが、食品等にも利用されることがあるということでございます。

「７．近縁の植物種に関する事項」といたしましても、これまでと同じことでございます。

「第４ ベクターに関する事項」です。

「１．名称及び由来に関する事項」ですが、作出に用いられました発現ベクター PV-ZMI R245 は、中間プラスミドの A～F を用いて作出されておまして、発現ベクターの機能及び由来については表に示されております。

「２．性質に関する事項」でございます。

この発現ベクターの性質、各構成要素の塩基数及び塩基配列は明らかとなっております。制限酵素に関することも関しましても、明らかとなっております。

「（３）既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項」です。

発現ベクターの構築に用いられました中間プラスミドはすべて非病原性の大腸菌あるいはアグロバクテリウムに由来するものであるということでございます。

「（４）薬剤耐性遺伝子の性質に関する事項」でございます。

選抜マーカーとして *addA* 遺伝子が含まれており、また形質転換体の選抜マーカーとして

nptII 遺伝子が含まれていますが、これらの遺伝子は MON89034 系統には含まれないことが確認されております。

「（５）伝達性に関する事項」でございますが、これらの配列は含まれていないということでございます。

14 ページ「１．挿入 DNA の供与体に関する事項」でございます。

cryIA.105 遺伝子でございますが、この MON89034 系統の作出に用いられた *cryIA.105* 遺伝子がコードする Cry1A.105 タンパク質は、右の図にございますけれども、Cry1Ab タンパク質のドメイン I と II、Cry1F タンパクのドメイン III、Cry1Ac タンパク質の C 末端ドメインにより構成をされているということでございます。

また、それぞれのタンパク質のアミノ酸配列の相同性といましては、その表に書いてあるとおり、93.6%、90.0%、76.7%というようになっております。

なお、これらの３種類の Bt タンパク質は、それぞれ既に食品として安全性確認がなされている MON810 系統、531 系統、1507 系統中で発現をしているということです。

Cry1A.105 タンパク質を構成する Cry1Ab タンパクと Cry1Ac タンパクは、先ほども言いましたとおり *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*、Cry1F タンパクは、*B. thuringiensis* var. *aizawai* に由来するということでございます。

16 ページの改変 *cry2Ab2* 遺伝子でございます。

これらをコードする Cry2Ab2 タンパク質のアミノ酸配列は、野生型の Cry2Ab2 タンパク質のアミノ酸配列と比較して、N 末端から２番目のアミノ酸の後にアスパラギン酸が１つ挿入されているが、その他のアミノ酸配列は同一である。なお、これらのアスパラギン酸は、クローニングの際に制限酵素切断部位を付加するために挿入されているということでございます。

Cry2Ab2 タンパク質は、そこに書いてあるような呼び名で呼ばれており、MON89034 系統のアミノ酸配列につきましては、既に我が国で承認されている 15985 系統の作出に用いられている改変 Cry2Ab2 タンパク質のアミノ酸配列と同一であるということです。

野生型 *cry2Ab2* 遺伝子は、*B. thuringiensis* subsp. *kurstaki* に由来するということです。

「（２）安全性に関する事項」でございます。

Cry1A.105 タンパク質を構成するそれぞれのタンパク質が由来する *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki* 及び *B. thuringiensis* var. *aizawai* は両方とも人や家畜に対する病原性の報告はございません。

また、改変 *cry2Ab2* 遺伝子が由来する *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki* も人や家畜に対する病原性は報告されていません。

「（１）挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法に関する事項」でございます。

cry1F 遺伝子のドメイン III 領域を、*cry1Ac* 遺伝子中のドメイン III 領域と置き換え、その後、ドメイン III 領域が *cry1F* 遺伝子のドメイン III に置き換わっている *cry1Ac* 遺伝子ドメイン I と II を *cry1Ab* 遺伝子のドメイン I、II と置き換えられることにより、最終的に *cry1A. 105* 遺伝子が合成されたということでございます。

なお、*cry1F* 遺伝子のドメイン III 領域は、Bt EG11751 の配列中の *SacI* サイトから *ClaI* サイトまでの 872bp の領域を基に合成されているが、実際に単子葉植物での発現を高めるため、コドンは最適化されており、更 *ClaI* サイトは *XhoI* サイトに変更されているということです。

改変 *cry2Ab2* 遺伝子ですが、これにつきましては、野生型の *cry2Ab2* 遺伝子の塩基配列を基に改変しているということでございます。

「（２）塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項」です。

発現ベクターの塩基数は 17,600bp であり、制限酵素切断地図等は明らかにされております。

「（３）挿入遺伝子の機能に関する事項」でございます。

cry1A. 105 遺伝子がコードする Cry1A. 105 タンパク質は、トウモロコシのチョウ目害虫に対し殺虫活性を示すということでございます。

18 ページでございます。*cry1A. 105* 遺伝子がコードする Cry1A. 105 タンパク質は、先ほども言いましたとおりの方法により製造されているということでございます。

また、既に 2005 年 9 月に食品としての安全性確認がされているチョウ目害虫抵抗性ワタ 281 系統で発現する Bt タンパク質も、Cry1F タンパク質、Cry1C タンパク質、Cry1Ab タンパク質のドメインあるいは配列を組み合わせた合成タンパクであり、このような Bt タンパク質間でのドメインの組換えは自然界でも Bt タンパク質が多様性を獲得する過程において起こっていることが明らかとされております。

以上のことから、Cry1A. 105 タンパク質には既に安全性評価が行われている Cry1Ac タンパク質、Cry1Ab タンパク質、Cry1F タンパク質と同様の作用機序を持ち、同様に安全であると考えられております。

21 ページでございます。改変 *cry2Ab2* 遺伝子でございます。これらの遺伝子がコードする Cry2Ab2 タンパク質は、Cry1A. 105 タンパク質と同様にトウモロコシの主要害虫に対し

殺虫活性を持つということでございます。

この改変 *cry2Ab2* 遺伝子がコードする改変 Cry2Ab2 タンパク質のアミノ酸配列におきましても、既に食品として安全性が確認されている 15985 系統で発現するタンパクと同一であるということでございます。

23 ページ「(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項でございますが、形質転換の選抜の際に *nptII* 遺伝子カセットが利用されましたが、これらは MON89034 系統には導入されていなかったことがサザンブロット分析及び ELISA 分析により確認されております。

「3. 挿入遺伝子及び薬剤耐性遺伝子の発現に関わる領域に関する事項」です。

「(1) プロモーター領域に関する事項」ですが、*cryIA.105* 遺伝子発現カセット及び *nptII* 遺伝子発現カセットのプロモーターは、共にカリフラワーモザイクウイルス由来の P-e35S と P-35S であるということでございます。

改変 *cry2Ab2* 遺伝子発現カセットのプロモーターは、Figwort mosaic virus 由来の P-FMV であるということでございます。

「(2) ターミネーターに関する事項」ですが、*cryIA.105* 遺伝子発現カセットのターミネーターは、T-Hsp17 であり、改変 *cry2Ab2* 遺伝子発現カセット及び *nptII* 遺伝子発現カセットのターミネーターは、両者とも NOS 3' であるということです。

「(3) その他の挿入遺伝子の発現制御に関わる塩基配列に関する事項」です。

ヒトや家畜に有害であることが知られているタンパク質をコードする配列は存在しないということでございます。

「4. ベクターの挿入 DNA の組込方法に関する事項」でございます。

本発現ベクターは、2つの異なる T-DNA 領域を有している。T-DNA I は Cry1A.105 タンパク質と改変 Cry2Ab2 タンパク質を発現する領域であり、T-DNA II は NPTII タンパク質を発現する *nptII* 遺伝子発現カセットからなるということです。

「5. 構築された発現ベクターに関する事項」です。

塩基数は 17,600bp であり、その制限酵素による切断地図は明らかにされております。

(2) の目的外のオープンリーディングフレームを含まないことが確認されております。

「(3) 発現ベクター上での意図する発現領域」は、T-DNA I におきましては、P-e35S から時計回りに T-nos まで、T-DNA II につきましては P-35S から T-nos までであります。

「(4) 純化」につきましては、発現ベクターの各要素は純化され、目的外の遺伝子は混入しないということでございます。

「6. DNA の宿主への導入方法及び交配に関する事項」です。

アグロバクテリウム法によりデント種に分類される従来のトウモロコシ品種に導入した後、再生固体を得たということでございます。

選抜された細胞は複数回選抜培地中で再分化が繰り返され、その後、 R_0 世代を従来品種である LH172 と交配させた R_1 世代から T-DNA I 領域のみを持つ個体を選抜するため PCR 法により T-DNA II が分離している F1 固体を選抜したということでございます。

26 ページがそれぞれの選抜方法、27 ページが樹系図ということになっております。

「(1) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項」でございます。

挿入遺伝子の挿入箇所数等を見るため、T-DNA II 領域の存在を確認するためにサザンブロット分析を行いました。その結果、MON89034 系統中の DNA 中の 1 か所に *cry1A. 105* 遺伝子発現カセットと改変 *cry2Ab2* 遺伝子発現カセットからなる T-DNA I 領域が 1 コピー存在することが明らかになり、更に外骨格と T-DNA II 領域を含めた非意図的な断片が挿入されていないことも明らかとなったということでございます。

なお、挿入遺伝子の 5' 近傍配列を解析した結果、*cry1A. 105* 遺伝子の発現を制御する P-e35S の 5' 末端領域とそれに隣接する右側境界領域が、相同組換えにより T-DNA II 領域内の左側境界領域と *nptII* 遺伝子の発現を制御する P-35S の 5' 末端領域と置き換わっていることが明らかとなりました。

しかしながら、Cry1A.105 タンパク質が各組織で正常に発現していることが確認されていることから、この相同組換えにより新たなオープンリーディングフレームは形成されていないと結論しております。

相同性組換えの概要は 30 ページに書かれているとおりでございます。

挿入箇所数及びコピー数ですけれども、発現ベクターであります PV-ZMIR245 の T-DNA I 領域をカバーするプローブを用いて解析した結果、MON89034 系統からは 13kb のバンドが 1 本検出され、トウモロコシゲノム中の 1 か所に挿入遺伝子が存在することが示されたということでございます。

次から②がまず「*cry1A. 105* 遺伝子発現カセットの分析」ですが、それぞれ構成は同じになっておりますので、a、b、c、d までですが、それぞれの領域の説明は省略させていただきます。

45 ページの「③改変 *cry2Ab2* 遺伝子発現カセットの分析」でございます。

これも先ほどと同じような手法により解析をした結果、改変 *cry2Ab2* 遺伝子発現カセットが 1 コピー組み込まれており、この *cry2Ab2* 遺伝子発現カセットに由来する断片は存在しないことが確認されたということでございます。

これにつきましても、次に a、b、c、d とございますが、それは省略させていただきます。

「④外側骨格領域の分析」ですが、これにつきましても同じ手法で分析をした結果、T-DNA の外側骨格領域は存在しないことが示されております。

「⑤ *nptII* 遺伝子発現カセットが除去されていることの確認」ですが、これにつきましても同じ手法で分析をした結果、MON89034 系統には T-DNA II 領域及びこの領域に由来する非意図的な断片は存在しないことが確認をされております。

56 ページからがサザンブロットの分析の図ということになっております。

「⑥ MON89034 系統における挿入遺伝子及びその近傍領域の塩基配列」でございます。

まず 7 つのプライマーを設定しまして、塩基配列を基に挿入遺伝子の正確な構造を確認した。その結果、挿入遺伝子の 5' 近傍配列において *cryIA. 105* 遺伝子の発現を抑制する P-e35S の二重エンハンサー部分が欠損しており、更に P-e35S に隣接する右側境界領域が T-DNA II 領域内の左側境界領域と置き換わっていることが確認されました。

この現象は遺伝子導入の際に *cryIA. 105* 遺伝子の発現を制御する P-e35S の 5' 末端とそれに隣接する右側境界領域が相同組換えにより T-DNA II 領域内の左側境界領域と *nptII* 遺伝子の発現を抑制する P-e35S の 5' 末端領域と置き換わったことにより起こったものと考えられました。

しかしながら、この相同組換えはタンパク質をコードする領域中では起こっておらず、最も近いオープンリーディングフレームである Cry1A. 105 タンパク質のコード領域についても、Cry1A. 105 タンパク質が各組織で正常に発現していることが確認されていることから、この相同組換えにより新たなオープンリーディングフレームが形成されていないと結論しております。

「⑦ MON89034 系統中の挿入遺伝子の近傍配列が非組換えトウモロコシゲノム由来であることの証明」です。

それぞれ挿入遺伝子に 5' 末端及び 3' 末端の近傍配列にプライマーを設定し、MON89034 系統及び対照の非組換えトウモロコシゲノムを用いて PCR 分析を行ったところ、非組換えトウモロコシゲノムにおいて約 600bp の PCR 産物が検出されたということでございます。なお、同様の 600bp の PCR 産物は MON89034 系統からも検出されましたが、これは分析に供した MON89034 系統がヘテロであるため、挿入遺伝子が組み込まれていない染色体を鋳型として増殖されたものでございます。

非組換えトウモロコシから得られた約 600bp の PCR 産物の塩基配列を MON89034 系統の挿入遺伝子の近傍配列と比較したところ、非組換えトウモロコシ由来の PCR 産物の 1 ～ 212

番目までは MON89034 系統の挿入遺伝子の 5' 末端近傍配列の 1,839~2,050 番目までと 270~469 番目までは 3' 末端近傍配列の 11,378~11,577 番目までと一致していました。このことから MON89034 系統の挿入遺伝子の両近傍配列は非組換えのトウモロコシゲノム DNA 由来であることが確認されております。

更に PCR 産物、DNA 配列の 213~269 番目までは形質転換の際に欠失されたと考えられております。また、非組換えトウモロコシの PCR 産物と MON89034 系統の DNA 配列の結果、5' 末端に PCR 産物の DNA 配列と一致しない 10bp の配列が隣接されておりました。これにつきまして、フレームシフトが起きた場合のことを想定して、相同性を検索したということでございます。

その結果、これらのフレームにアミノ酸配列にも、既知アレルゲン及び既知毒素と有意な相同性は認められず、また 8 つの連続したアミノ酸配列において既知アレルゲンと免疫学的関連性を示す配列は共有していませんでした。

以上のことから、これらのフレームシフトが起きたとしても、アレルゲン性等と相同性のあるタンパク質ができる可能性は考えにくいと結論いたしました。

最後に「⑧結論」といたしまして、MON89034 系統の挿入遺伝子の近傍配列は、非組換えトウモロコシゲノム DNA 由来であることが確認され、仮にフレームシフトが起きたとしてもアレルゲン性等のタンパクと相同性のあるタンパク質ができる可能性は考えにくいと結論しております。

「（２）オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項」でございます。

cry1A.105 遺伝子発現カセット及び改変 *cry2Ab2* 遺伝子発現カセットを含む発現ベクターの T-DNA 領域に 1 コピーが導入されており、その他の遺伝子断片は導入されていないことが確認されております。

Cry1A.105 タンパク質が各組織で正常に発現していることが確認されていることから、この相同組換えにより新たなオープンリーディングフレームは形成されていないと結論されております。

改変 Cry2Ab2 タンパク質を発現するオープンリーディングフレームのみが含まれており、こちらにおきましても、目的外のタンパク質の発現のオープンリーディングフレームは含まれていないと考えられました。

なお、両タンパク質が正常に発現していることは、各世代におけるウエスタンブロット及び ELISA 分析により確認をしております。

遺伝子産物の組換え体内における発現部位、発現時期に関する事項でございますが、こちらにつきましては 64 ページの表のような発現状況となっております。

遺伝子産物が一日タンパク質摂取量の占める割合でございますが、まず Cry1A.105 タンパク質の 1 日当たりの平均摂取量は $3.0\mu\text{g}$ となりまして、これは、1 日摂取量の $4.2\times 10^{-6}\%$ に当たるということでございます。

これらの潜在的急性毒性を評価するため、単回強制経口投与試験が行われております。その結果、最大投与量の 2,072mg/kg でも有害事象は起きておりません。

以上のことから、このタンパク質は人に対して毒性を示すことは低いと判断しております。

なお、この最大投与量は 2,072mg/kg は日本人が 1 日に摂取することが予想されるタンパク質量の 3,681 万倍に当たるということでございます。

この試験におきましては、*E. coli* で発現されたタンパク質が使われたということでございます。

改変 Cry2Ab タンパク質ですが、こちらにつきましては、最大発現量は $1.8\mu\text{g}$ であったことから、これを基に換算いたしますと、1 日 1 人当たり予想平均摂取量は最大で $0.9\mu\text{g}$ で、これを 1 日タンパク摂取量から見ますと、 $1.3\times 10^{-6}\%$ に当たるということでございます。

こちらにつきましても、前のタンパク質と同様にマウスの単回強制経口投与試験が行われ、有害事象を示すことは認められませんでした。この際に用いました最大投与量であります 2,198mg/kg は日本人が 1 日摂取する MON89034 系統から予想されるタンパク質量の約 1 億 3,017 万倍に当たるということでございます。なお、このタンパク質についても *E. coli* から発現したということでございます。

この *E. coli* で発現させたタンパク質と MON89034 系統中で発現する Cry2Ab2 タンパク質とを比較した結果、その分子量は同等であると判断されております。そこに図として、それぞれのアミノ酸配列が記載されております。

「4. 遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する事項」でございます。

挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性に関する知見といたしましては、Cry1Ab タンパク質と Cry1Ac タンパク質は土壌中に存在する *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*、Cry1F タンパク質は *B. thuringiensis* var. *aizawai* に由来し、両菌ともこれらはアレルギーの報告はなく、また *cry2Ab2* 遺伝子におきましても、*kurstaki* に由来することから、同様のことでございます。

また、遺伝子産物について、そのアレルギー誘発性に関する事項についても、これまでのところ報告がされておられません。

「（３）遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性に関する事項」で、人工胃液に関する事項でございます。

70 ページの Cry1A.105 タンパク質につきましては、SDS-PAGE 分析の結果、完全長の Cry1A.105 タンパク質が 30 秒以内で胃液中で消化されることが示されました。また、ウエスタンブロット分析の結果、95%以上の完全長の Cry1A.105 タンパク質が人工胃液中で 30 秒以内に消化されることが示唆されました。なお、本試験には *E. coli* で発現されていたタンパク質が用いられております。

次が SDS-PAGE とウエスタンの試験結果でございます。

続きまして、改変 Cry2Ab2 タンパク質がございますが、こちらについても人工胃液で消化性を見た結果、30 秒以内で消化されることが示されました。また、ウエスタンブロットの結果、試験開始直後、30 秒以内で免疫反応が検出限界に消失しております。これらにつきましても、*E. coli* で発現されたタンパクを用いております。

次が SDS-PAGE とウエスタンブロットの試験結果でございます。

人工腸液中での消化性でございます。ウエスタンブロットにより評価した結果、Cry1A.105 タンパク質は試験開始後 5 分以内で検出免疫反応は検出限界以下に消失しております。これも *E. coli* で発現したタンパクを用いております。

次のページですが、改変 Cry2Ab2 タンパク質につきましても、同様な試験で行ったところ、Cry1A.105 タンパク質が人工腸液中で 15 分以内に消化されることが示唆されたということでございます。

なお、試験には *E. coli* で発現させたタンパクが使われたということでございます。

加熱処理に対する反応ですが、加熱処理 204℃ 20 分とした MON89034 系統の穀粒を処理した後、ウエスタンブロット分析で行った結果、Cry1A.105 タンパク質の免疫反応性はいずれの抽出液を用いた場合でも、検出限界以下であったということでございます。

改変 Cry2Ab2 タンパク質についても同様な処理条件で処理した後、ウエスタンブロット分析を行った結果、タンパク質の免疫反応性はいずれの影響を用いた場合でも検出限界以下であったということでございます。

2 ページが試験結果でございます。

88 ページ「（４）遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する事項」でございます。こちらでまた誤植があります。

1 番目が第 2 パラグラフの「その結果」から始まる場所ですが、2 行目に「に関連のあるアミノ酸配列を共有しないことが確認された」。

その後に cDHDPS タンパク質。前の高リシン等のタンパク質。これは Cry1A.105 の誤りでございます。

同様の誤植が改変 Cry2Ab2 の方にもありまして、2 段目でございますが「構造的に関連のあるアミノ酸配列を共有しないこと」の後も「cDHDPS タンパク質」となっておりますが、これは改変 Cry2Ab2 タンパク質の誤りでございます。

Cry1A.105 タンパク質について、既知アレルゲン等の相同性があるかについて、752 のアレルゲン及びグリアジンからなるデータベースを用いて、FASTA 型アルゴリズムを使用し分析した結果、35%以上の相同性を持つものはなかったということでございます。

連続する 8 つのアミノ酸による相同性検索を行った結果、それについても既知アレルゲンと相同性を示す配列は含まれていなかったということでございます。

改変 Cry2Ab2 タンパク質についても同様に行った結果、相同性を示す配列は含まれていなかったということでございます。

「(5) 遺伝子産物の IgE の結合能の検討」ですが、これは行わなかったということでございます。

「5. 組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項」でございます。

MON89034 系統の 7 世代を分析した結果、予想された 8.2 及び 7.4kb の 2 つのバンドが検出されたことから、安定性が見られたとしております。

89 ページですが、MON89034 系統の複数世代において、T-DNA に領域が存在していないことの確認ですが、これについても T-DNA に領域をカバーする 3 つの混合プローブを用いてサザンブロット分析を行った結果、MON89034 系統の 7 世代からは T-DNA 領域由来の断片は検出されなく、T-DNA II 領域は予想されたとおり分離したと結論しております。

外側骨格領域が挿入されていないことの確認ですが、これにつきましても同様にサザンブロット分析を行った結果、外側骨格領域が MON89034 系統中の挿入されていないことが確認されております。

複数世代における遺伝子の安定性でございます。こちらにつきましては、6 世代におきまして、ウエスタンブロット分析を行った結果、すべての世代からそれぞれのタンパクが発現していることを確認しております。

その結果は、後代において実測値と期待値の間にカイ二乗検定による有意な差は認められなく、メンデルの法則にしたがって後代に安定して遺伝していることが示されております。

す。

98 ページ「6. 遺伝子産物の代謝経路への影響に関する事項」です。

これについては、両タンパク質とも酵素活性を持たないため、代謝経路に影響を与えることはないとしております。

「7. 宿主との差異に関する事項」でございます。そこに書かれております構成成分の分析を行った結果、穀粒ではステアリン酸、アラキジン酸において有意差があり、また茎葉においてはリンにおいて有意差があったということです。しかしながら、この有意差はいずれも従来の商業品種トウモロコシの許容区間内に収まっていたということでございます。

次からそれぞれの分析値及び文献値が載せられております。

111 ページに諸外国における認可状況と9番として、栽培状況は従来トウモロコシと変わらず、製造方法、種子の管理方法についても従来のトウモロコシと同じであるというように書かれております。

以上です。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして、項目ごとに各先生から御意見をいただきたいと思っております。

概要書の第1というところです。この資料で申しますと1～5ページ辺りですが、何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、第2、6ページのところですが、これはこれでよろしいでしょうか。

「第3 宿主に関する事項」ということで、7～9ページにかけて記載されておりますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

「第4 ベクターに関する事項」ということで、10～13ページ辺りまで書かれておりますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

「第5 挿入DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項」ということで、14～27ページぐらいまでよろしいですか。

○澁谷専門委員 これはキメラタンパクをつくっていて、キメラをつくったときに新たな特異性とか新たな性質が出てくると都合が悪いところがあって、このキメラにしたけれども、例えば殺虫のスペクトラムとか、そういうのがこれまで安全性評価が終わったものと変わっていないというようなどころを出しておく必要があるかと思うんです。

文章の中には、幾つか対象になる殺虫性を示す昆虫が変わっていないということは文章

に書いてあるんですけれども、もしデータになっているんだったら、表のような形でわかりやすく、特にこちらの資料にも入れておいていただけるといいのではないかと思います。

○早川座長 よろしゅうございますか。

○吉富課長補佐 はい。

○早川座長 関連して、どなたかコメントはございましたら、お願いします。

それでは、今の澁谷先生の御指摘のようなキメラタンパクにしたことにより余分な機能が付いてきていないということを示していただくと。

○澁谷専門委員 つまり、キメラにして、いろんな幾つかのものを組み合わせているので、殺虫スペクトラムとか要するにその特異性が変わってしまっていると、そこで見直さないといけないことがあるので、そういうことではなくて、単に効率的になっていてもスペクトラムが変わったり、毒性の基本が変わっていないというところがわかるような、多分やっていると思うので、こういう虫に効いて、もともとの Cry1Ac と同じようなスペクトラムを持っているとか、簡単なものでいいと思うので、そういう表を出していただければ、これまで安全性評価が終わったものと同じような作用機作と考えられると思うんです。

○早川座長 データは出ていないんですね。

○澁谷専門委員 文章にはそういうことが書いてあるんです。文章に書いてあるので、そういうデータを補足していただければいいのではないかと思います。

○早川座長 ありがとうございます。それでは、今の点、よろしく願いいたします。

ほかにございますでしょうか。

○澤田専門委員 フュージョンタンパク質にして、アミノ酸配列が変わっていないのはいいのですが、その理由が、何でわざわざそのようなことをしなければいけなかったかという理由がよくわからないんです。

例えばドメイン1とドメイン2はタンパクレベルでは全く同じなのに、DNA レベルでわざわざ変えなければいけない理由というのがどこにも書いていまして、そこら辺の情報があれば教えていただきたいと思います。

○早川座長 事務局、何かございますか。

○吉富課長補佐 6 ページの第2パラグラフに若干、このキメラにして2つ入れた方がいいというようなことは書いてはいるんですけれども、もう少し詳しくという形でしょうか。

○早川座長 今おっしゃっているのは、何ページですか。

○吉富課長補佐 6 ページのところに2つ以上入れている理由ですね。2つのタンパク質を同時に発現させた利点は一応記載はされているんですけれども、そういう意味ではなく

てということですか。

○澁谷専門委員 今、澤田先生が言われたのは、これは今のところに書いてあるのは2種類性質の違うBtタンパクをやるからスペクトラムが広がる。

澤田先生が言われたのはそうではなくて、1個の方についてもキメラにしている。Cry1の違うシリーズから取っていますよね。つまり、それをやっている理由があまりよく書かれていないので、それを補足してほしい。そういうことだと思います。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、組換え体に関する事項ということで、これはずっと長いんですが、28ページから111ページ辺りまでで何かございますか。小関先生どうぞ。

○小関専門委員 どこに記載するのがよいのか迷ったところがあるんですけども、今の27ページの系統樹のところであつたときに、29ページ以降の導入遺伝子に関する事項のところの植物体は、セルフしていったラインに●●●をかけた後のラインになっているんです。ですから、この系統樹であつたときの右側の一番下でやっていることなんですけれども、実は安定性を見ているものは、2)のもので全部見ているので、恐らく書き方の問題として、今回ここで見た組換え体に関する事項についての導入した遺伝子部分については、ここの●●●を用いたが、後代の安定性を見た図38で示したように、それ以外の基のものと違いはないことは確認されているとか、そういうものを1つ入れておいてもらった方が、基の株●●●についても、そこから同じですと言えらると思うんです。そのところは、確認してもらおうと同時に、書きぶりをちゃんとしていただきたい。

今までのルールでいくと、要するに、子どもをあるライン、系統を分けたら、そのラインだけという話でしたね。だから、これでいくとすると、遺伝子組換え、導入遺伝子の配列等を確認した右下のラインだけになってしまうんです。だから、それは上のラインとも同じだということの担保があることをちゃんと明記しておいてもらいたいということです。

○早川座長 関連してどなたかございますか。よろしいですか。

今のところは、事務局よろしいですか。

○浦野係長 事務局からですが、今のところは、結局、一番ラインの右にある●●●も(1)の分析をやっているし、その上の●●●でも(1)をやっている。これが両方とも遺伝学的に同じであることを記載してくれということですね。

○小関専門委員 そうです。

○早川座長 ほかにどなたかございますでしょうか。五十君先生どうぞ。

○五十君専門委員 それぞれ挿入した2つの遺伝子産物について、大腸菌でつくらせたそれぞれの毒性については議論されているのですが、これは1つの個体に両方発現させているので、両方を混ぜたときに、著しく変化がなかったというデータがあれば、それも記載しておいていただいた方が良いのではないかと思います。

Cry1Aの系列と改変Cry2の系列というのは、作用機序的には結構近いけれども、別だといっているわけなので、場合によっては、ドメインの組み合わせで大きく状況が変わる可能性が予想できるのではないかと思います。もし、その考察があれば、示していただけばと思います。

○早川座長 もし、そのデータがなければ、やってくださいということにつながりますか。

○五十君専門委員 厳密な意味でいいますと、新たにつけ加わった部分は、きちんと安全であることを評価していくということだったと思います。それぞれのデータがあって、それでOKとするか。一緒に出てきているわけなので、何らかの評価はできれば期待したいと思います。

○早川座長 ほかの先生方で、今のことに関連していかがでしょうか。澁谷先生何かございますか。

○澁谷専門委員 ただ、この手のものは、作用機作から見ても相互作用して相乗効果というのとはちょっと違いますね。だから、今おっしゃられたような評価をどうやってやるのかというのは、イメージが難しい。どういうテスト、1個1個のものに加えて、両方あったときの何かあり得るかもしれないという評価をどうやったらいいのかは、イメージが湧かなかったです。

○五十君専門委員 恐らく系としては、両者を調査して、発言レベルのデータを持っていると思いますので、その割合で大腸菌につくらせたタンパクの濃度を入れていって、相加相乗的なものでなかったという確認ができれば、問題ないのではないかと思います。ただ、そのおそれが高いかとか言われますと、それほどないかなとも思います。これはわからないものですから、もし、そういった議論をされているようだったらということで、発言しました。

○早川座長 データがあればということと、見解があればコメントをしてほしいという程度でよろしいですか。もし、データがない場合、必ず実験を追加的にやる必要があるかどうか、その境目はあると思います。

○五十君専門委員 こういう意味で、両者が相加相乗的に働かないという理由づけをして

いただければ、それさえきちっとしていれば、実験までは要求しなくてよろしいと思います。

○早川座長 ほかの先生方はいかがですか。どうぞ。

○澤田専門委員 たしか前例がありまして、Cry1 と Cry3 を同時に持っているものが既にあったような気がするんですけども、そのときに、そこまで要求しましたか。

○早川座長 それでは、データがあればということにします。それから、申請者の方で理由づけをしていただければということにします。

○小関専門委員 これは、そういう意味で、ちょっと違うなと思ったのは、Cry2 を発現するのに、わざわざ CTP を付けているんです。それでクロロプラストに送り込んだ形になっていて、細胞の中では間違いなく局在性が違っているんです。なぜこんなことをしたのかなと思います。

安全性の上とは話が違うんですけども、実はこれは私がやった 20 年前の仕事なんですけれども、よけいになぜこのメイズの SSE のものを使ったのか。それでわざと何でそこへ持っていったのか。

逆にいったときに、64 ページの発現のテーブルを見ると、花粉でもタンパクは発現しているんです。花粉だとクロロプラストはないはずなので、そのほかの穀粒のものなどを見ると、恐らくここでトランジットが切れるものを大腸菌に発現させてつくらせている。そのマーカーの位置で確かに一致して、ウエスタンしているんです。多分、穀粒もプラストに入って切れていると思うんですけども、多分花粉はないので、そのままの長さのものが出ているはずで。0.34 というのは、ある意味、信頼限界以下の数字なのかどうか。そうであれば、何となく見えるけれども、自信がないといっていただければ、わかりやすい。そうではなくて、花粉でもやはりできているというのであれば、それははっきりさせてほしいと思います。

○早川座長 今のはっきりさせてほしいとおっしゃっているのは、花粉で意味のある量を発現しているかどうかということですね。

それと五十君先生との関係はどうなんですか。

○小関専門委員 それは前者のお話で、いわゆるローカライゼーションを変えているという話が 1 つあります。

○早川座長 そこが示されていないので、なぜそうしたんですかということを聞けばいいんですね。

○小関専門委員 安全性の上では、恐らく問題はないはずだろうけれどもということです。

○早川座長 一応、背景上はお聞きするということですね。

○小関専門委員 背景上はお聞きしたい。

もう一つ違うのは、花粉で発現している量が書かれているけれども、これは逆に本当に有意なんですか。数字を出されてしまうと、それを聞かないわけにいかなくなってしまう。

○早川座長 よろしいですか。

○吉富課長補佐 花粉の方はわかりましたが、前者のローカライゼーションとかは聞くんですか。ちょっとわからなかったんです。

○小関専門委員 ですから、Cry1Aの方は細胞質にあるんです。Cry2の方は、プラスト、要するに、クロロプラストとか、そちらの中に方にわざと局在させているんです。

○吉富課長補佐 その辺は、先ほどもおっしゃった安全性とは、直接関係がないということですよ。

○小関専門委員 それでいいんですよ。ですから、例えば細胞の中で、両方が細胞質に発現すると、困ったことが起きたとか、そういうことではないですねという形で、五十君先生がおっしゃられたことを確認していただいて、そういう問題ではないんですということであれば、前にダブルで入れたものと同じなんですねということで、話はつくと思います。

○浦野係長 済みません。申請者にそこを聞く際に、申し訳ないんですが、手助け願えればと思います。お願いします。

○小関専門委員 はい。

○早川座長 指摘事項の書き方ですね。

今のことに関連して、ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、そのほかの点について、お願いします。どうぞ。

○橋田専門委員 指摘事項というより、むしろ、修正をお願いしたいところが幾つかあるんですけれども、70ページのところで、LODを出しているところがあるんですけれども、aの2つ目のパラですね。そのところで、約0.7%以下の括弧の中の記述が不正確だと思います。これは他のところで、74ページですとか、78ページ、80ページにもありまして、全部で6か所ぐらい、こういう表現があるので、こちらの方は直していただけたらと思います。

○浦野係長 済みません。今のところですが、70ページのaのCry1A.105タンパクの第2パラの括弧書きのところを正確にということですね。

○橋田専門委員 はい。

○浦野係長 そうなると、どういうふうに書いたらいいんですか。どういうのが正確なんですかということを示していただけるとありがたいです。

○橋田専門委員 消化実験では、 $0.7\mu\text{g}$ を使ったと思うんですけども、このタンパク自体の LOD が $0.005\mu\text{g}$ で、それが $0.7\mu\text{g}$ の 0.7% であることは納得できます。しかし、 $0.7\mu\text{g}$ のタンパクを泳動した場合とか、0.7% 等余計な記述が入っているので正確さを欠いていると思います。

○浦野係長 わかりました。今のような感じで流すと、多分、我々も申請者にどういうふうに書き直したらいいんですかと聞かれると思います。そこも手助け願いたいと思います。

○橋田専門委員 消化実験に使った量の 0.7% であつたと書けば、それだけの話だと思うんですけども、それをわざわざ $0.7\mu\text{g}$ 流したときという記述が入っているので、わけがわからなくなっていると思います。

○早川座長 この 0.7% は要らないんですね。

○手島専門委員 0.7% を取ってしまったらいいと思います。

○早川座長 0.7% を取ってくれということで、いいのではないですか。

○橋田専門委員 そうですね。その記述がほかのところに全部かかっているので、そのところを御確認ください。

○早川座長 検出限界は $0.005\mu\text{g}$ でいいんですね。簡単にそうしてください。

ほかにいかがでしょうか。

○橋田専門委員 まだ幾つかあるんですけども、72 ページの図 28 の記述が不正確です。LOD を出したときの反応時間なんですけれども、資料を見たら実際は T 0 なので、これは 0 時間のものであるはずなのに、10 分後におけるという記述が入っております。これは明らかに誤りで、Fig. の 28~33 まで、すべてこのような記述になっているので、訂正していただきたいと思います。

○早川座長 検出限界値は、必ずしも 10 分後ではない。0 時間の検出限界でしょうという意味ですね。

○橋田専門委員 そうです。

○浦野係長 要するに、そこは原書に忠実にという御理解でよろしいんですね。

○橋田専門委員 そうです。

○手島専門委員 図 29 などで、ウエスタンブロットをやったときに、基質を入れて 10 分後の反応を見ているのですが、恐らくその 10 分を間違えて、LOD を求めるときの人工胃液との反応時間も 10 分としてしまったと思いますが、あくまで、LOD を求めるときの人工胃

液との反応時間は0分ということです。

○浦野係長 わかりました。その辺の指摘は、かなりいっぱいあるので、実験については、もうちょっと原文に忠実に概要書を修正するような感じで、聞きたいと思います。

○早川座長 どうぞ。

○橋田専門委員 済みません。まだ幾つかあるんですけども、図34のレーン2のところで、タンパク質の標準品を2.5ng使っていると書いてあるんですけども、元の資料を見ると、nonGMに対してスパイクしているので、これも正確な記述をしていただきたいのと、これもFig.34~37まで、みんな同じような形になっています。

○早川座長 よろしいですか。

○吉富課長補佐 多分、先ほどと同様で、図表等の試験結果については、原書を確認した上で、正確に記することにさせていただきます。

○早川座長 更にございますか。どうぞ。

○橋田専門委員 1点なんですけれども、人工腸液によって消化実験をした後に、フラグメントが出てくるところの記述があります。

○早川座長 何ページですか。

○橋田専門委員 78ページで、図では非常に見づらいんですけども、記述が元の英文と違ってしまっているのがあります。78ページと80ページのところなんですけれども、殊に80ページにつきましては、反応開始後に5分ぐらいから、フラグメントが6つ出て、それが24時間後も分解されなかったとあります。しかし、元の英文資料では、1つ以外は、24時間後には消えていたというような記述があるので、この辺りも正確を期していただきたいと思います。

○早川座長 続いてございますか。それだけでよろしいですか。

○橋田専門委員 これは質問させていただきたいんですけども、78ページ、80ページのところで、このように出てくるフラグメントで、トリプシンに対して耐性を示すタンパク質断片が検出されるのは云々というところがあって、実際にこのようなものの審査は今までたくさんなされているので、記述としては、多分間違えではないと思うんですけども、以前の微生物農薬として安全に使用されているBtタンパク質に共通して見られる特性であるというところの根拠は、私自身資料として手持ちがなかったので、わからないので、御確認いただければと思います。

○早川座長 手島先生何かございますか。

○手島専門委員 Btタンパク質の場合は、トリプシンに抵抗性の部分がございます。それ

が 55 kDa ということで、人工腸液の試験をしたときのみ残るということで、これは Bt タンパク質には一般的に共通に見られる特性ということで、大体こういう表現を使っていたと思います。

○早川座長　そういうことのようにです。

○橋田専門委員　ありがとうございました。

○早川座長　これは共通の配列のところが残ってしまうんですか。

○手島専門委員　たしかそうだと思います。

○早川座長　今の御質問以外のところは、原典を忠実に反映していないところなので、そこはそういうふうをお願いいたします。

ほかにございますか。先生どうぞ。

○丹生谷専門委員　サザンブロットに関しましても、似たようにオリジナルな英文とは違う表記があります。

34 ページの図 11 なんですからけれども、これは非常に乱れておりまして、62 ページに同じ図がありまして、62 ページの図と同じであるはずなんですからけれども、34 ページの図 11 は、英文で書かれた原図の対応する図にきちっと直していただきたいと思います。

それから、文章に関しましても、55 ページの真ん中よりやや下の段落で「*SspI* で切断した」という言葉で始まる段落、その下の「同様に」で始まる段落、この 2 つの段落は、よくわからなかったもので、ほかのところは英文を全部読んでいませけれども、ここのところは、英文を読みましたところ、非常にクリアーだったんです。日本語はなぜかなり違ってきます。著しく省略されていてわからないんです。ですから、ここも英文に忠実に訳していただければ、わかりやすいと思います。

以上です。

○早川座長　ありがとうございます。

どうぞ。

○浦野係長　今の丹生谷先生のおっしゃった最初の図の方は、実は私も昨日読んでいて気づいて、申請者に聞いたところ、どうも打ち出しのときに違っていたという回答を得ておりますけれども、そこは御指摘をさせていただきます。

○早川座長　ほかにいかがですか。

今井田先生どうぞ。

○今井田専門委員　65 ページの「(1) Cry1A.105 のタンパク質の評価」で、2 パラグラフ目から「一般に、毒性を示すタンパク質は急性的に作用するため、急性投与法はタンパ

ク質の安全性を評価する上で適切な方法である」という文章がありますが、「急性投与法」という言葉は Acute Toxicity Study、要するに、急性毒性試験のことですので、これは「急性毒性試験」という表現が適切ではないかと思います。

66 ページの「(2) 改変 Cry2Ab2 タンパク質の評価」の第 2 パラグラフでも、全く同じ文章が出てきますが、ここでも同様だと思います。

ついでに、66 ページの第 2 パラグラフの一番最後に「第二部－資料－第 III 章」とありますが、ここに「b」が加わるべきだと思います。

前の 65 ページは、同じところを見ていただくと「第二部－資料－第 III 章 a」になっています。これがこちらの Cry1A.105 タンパクの部分。66 ページは、「b」パートで入っているので、b を加えてください。

同じことは、第 3 パラグラフに「その結果」云々があつて、2 行目に「第 2 部－資料－第 III 章」がありますが、「b」が抜けていると思います。

もう一点、前の方に戻って申し訳ありませんが、6 ページの一番最後のところに「更に」とあつて「マイコトキシンは発癌性物質として知られているカビ毒であり」云々とあるんです。6 ページの一番最後の段の最初の文章です。

同じように、8 ページの第 3 パラグラフに「また、トウモロコシには貯蔵」云々とあつて「ヒトや動物に有害なマイコトキシンが生成されることがある」という表現があります。

6 ページの方には、マイコトキシンは発がん性物質として知られているとありますが、マイコトキシンすべてが発がん性物質ではありません。マイコトキシンの中には、非常に強力な発がん物質があるので、注意を要することは十分わかりますが、ここの表現は、例えば「マイコトキシンの中には、強力な発がん性を有するものもあるカビ毒である」とか、あるいは 8 ページにあったように、「マイコトキシンはヒトや動物に対して有害であり、その中では、発がん物質も含まれている」とか、そういう表現にした方が正確だと思います。

○早川座長 今のは、書きぶりを気をつけてくださいということですね。

65 ページの 3 パラ目以外に、下の方でマウス急性経口投与試験という表現もありますね。これもこれでよろしいですか。

○今井田専門委員 多分、正確には、急性毒性試験だと思います。単回という言葉はあってもいいと思います。確かに強制経口投与をするのですけれども、試験の名前としては、急性毒性試験が正確な表現だと思います。

○早川座長 「なお」以下の急性はよろしいですか。「なお、マウス急性経口投与試験」

というのは、いかがですか。ついですから、もし問題があるようでしたら、お願いします。

○今井田専門委員 統一して、「急性毒性試験を行うに際しては」の方がいいかもしれません。

○早川座長 急性毒性試験（経口）でもいいかもしれませんね。

○今井田専門委員 それは問題ないと思います。

○早川座長 ほかにいかがですか。どうぞ。

○澤田専門委員 30 ページの図にありますプロモーターの名前ですが、P-e35S89 というのが、本来の植物に残っているプロモーターだと私は理解しています。途中でリコンビネーションが起きて、従来のプロモーターが変わっている。もしそうなら、ほかに導入された遺伝子の名前も、こちらに統一した方が正確なのではないでしょうかと思います。確認をお願いします。

○早川座長 照会をするということで、事務局はよろしいですか。30 ページです。

○吉富課長補佐 大丈夫です。

○早川座長 よろしいですね。

○吉富課長補佐 はい。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。先生どうぞ。

○澁谷専門委員 ミスだと思うんですが、66 ページの下から 3 行目のところです。「(3) 共有結合したタンパク質の存在の有無を確認する為のグリコシル化分析」とあるんですが、これはタンパク質ではなくて、共有結合した糖鎖だと思うので、確認をして訂正していただきたいと思います。

○吉富課長補佐 済みません。もう一回ページ数を教えていただけますか。

○澁谷専門委員 66 ページの下から 3 行目のところに (3) で共有結合したタンパク質の存在の有無というのがありますね。これはタンパク質ではなくて、糖鎖のはずだと思います。

○今井田専門委員 65 ページも同じ表現がありました。

○澁谷専門委員 ありましたか。

○手島専門委員 78 ページにもあります。

○澁谷専門委員 何か所かあるようなので、多分、同じ間違いだと思います。

○早川座長 これは面白い表現ですね。

○澁谷専門委員 こんなことはあり得ません。

○早川座長 複合タンパク質なんですね。

○澁谷専門委員 要するに、糖鎖がついているかどうかを見るということがあります。

○早川座長 複合タンパク質かどうかの問題ですね。アミノ酸はもともと共有結合していますからね。

○澁谷専門委員 タンパクが共有結合しているのは、変な話です。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。先生どうぞ。

○室伏専門委員 大きなところは先生方がおっしゃってくださったので、大した問題ではないのですが、65 ページの一番上の 3 番のところに、1 日タンパク摂取量が漢字で蛋白となっておりますのでカタカナにしてください。

その後の最初のパラグラフの一番下の行ですが、1 日タンパク摂取量となっておりますが、これはカタカナのタンパクの後に質を入れてください。言葉の使い方がばらばらなところがありますので、チェックしていただきたいと思いました。

18 ページの 2 つの目のパラグラフの 4 行目で、ドメインの組換えという字が違っております。文字等の間違いは、細かく注意していただければと思いました。

○早川座長 ありがとうございます。

例えば今の 18 ページ、65 ページは、よろしいですか。

ほかにいかがでしょうか。手島先生どうぞ。

○手島専門委員 70 ページの消化性試験なんですけれども、4 番目のパラグラフのところで、図 28 に Cry1A.105 タンパク質由来の分解産物の 4.5 kDa というのが、30 秒から 20 分の間に検出されたということが書いてあるんですが、図を見ても、ちょっとバンドが不鮮明なんですけれども、これがもうちょっとクリアに見えるものなんだろうかということを確認していただきたいと思います。図 28 だと、レーン 5 ～ 9 に何かバンドが見えているということなんですが、それほど大きな量ではないと思うんですが、ちょっとわかりづらいので、確認してください。

○早川座長 a の方ですね。

○手島専門委員 a の方です。図 28 の a です。

あと、細かい言葉なんですけれども、80 ページのところですが、3 段目のパラグラフの 3 行目ですが、「少なくとも 97.5% 以上の完全長の Cry1A.105」は、Cry2Ab2 タンパク質で、また「人工胃液」ではなくて、人工腸液中で 15 分以内に消化されるということで、お願いいたします。

○浦野係長 今おっしゃったところは、3 パラの 4 行目の腸液のところですね。

○手島専門委員 はい。3行目のところです。

○橘田専門委員 済みません。前のページも同じような記述があります。

○早川座長 よろしいですか。

手島先生それでよろしいですか。

○手島専門委員 はい。

○早川座長 ほかにどなたかございますか。よろしいですか。

それでは、ただいま各専門委員の方から、御意見あるいは文章の直しに関するコメントをいただきました。それらを指摘事項案として、とりまとめて、これは各先生方にもう一度御確認いただきます。それから、事務局の指摘案づくりにも、多少御協力してくださいということも含めましてお願いいたします。それが第一です。指摘事項案をまとめて、各先生方に御確認いただいた上で、厚生労働省を通じて、申請者に対して指摘をしたいと思っています。よろしいでしょうか。これに関しては、それ以外にございませんでしょうか。

よろしければ、これは指摘が出ておりますので、回答を得てから、飼料として評価することです。よろしいですか。

○吉富課長補佐 そうです。

○早川座長 それでは、次にまいります。

「除草剤グリホサート耐性ダイズ MON89788 系統（食品・飼料）」の審査に入らせていただきますと思います。

本品目につきましても、新規の品目でありまして、食品と飼料の両方で食品健康影響評価の評価依頼がまいっております。まずは食品としての安全性についての審査を行う。食品としての安全性が確認されましたら、飼料としての安全性を評価したいと思います。

先ほどと同じですが、申請者から提出されている審査資料の確認及び審査の上で追加要求すべき事項の検討を中心に行ってまいりたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○吉富課長補佐 それでは、引き続き日本モンサント株式会社から提出されております概要書に基づきまして、説明させていただきます。

先ほどと同様ですが、目次とリスト等のページの後、1ページから始まっているところを御覧になってください。

今回申請されております除草剤グリホサート耐性ダイズ MON89788 系統につきましては、既に出ております同社の除草剤グリホサート耐性ダイズ 40-3-2 系統より収量が多いものを母体としておることから、開発したということでございます。

2 ページでございます。「1 宿主及び導入 DNA に関する事項」。

MON89788 系統の宿主は、マメ科に属します商業品種 A3244 となっております。

「(2) DNA 供与体の種名 (必要に応じて亜種名、品種名、系統名) 及び由来」でございます。MON89788 系統に導入された *cp4 epsps* 遺伝子は、*Agrobacterium* sp. CP4 株から単離されたものでございます。これにつきましては、植物中での発現量を高めるために、塩基配列を変えてございます。

「(3) 挿入 DNA の性質及び導入方法」です。改変 *cp4 epsps* 遺伝子を含んだ発現ベクターをアグロバクテリウム法により、従来ダイズの A3244 に導入しております。

3 ページです。「3 宿主由来の食品の構成成分等に関する事項」でございます。

4 ページに文献及び ILSI データベースに記載されているダイズ子実の構成成分が記載されております。

「(2) 宿主に含まれる毒性物質・栄養阻害物質等の種類及びその量の概要」ですが、ダイズに含まれる既知の有害生理活性物質として、トリプシンインヒビターとレクチンを挙げております。ILSI データベースによる一般的な含有量は、それぞれの項に記載しているとおりでございます。今のところについては、5 ページに記載がございました。

6 ページでございます。「4 宿主と組換え体との食品としての利用方法及びその相違に関する事項」。

「(1) 収穫時期 (成熟程度) と貯蔵方法」については、記載のとおりで、今回の MON89788 系統においても、相違はありません。

「(2) 摂取 (可食) 部位」についても、子実ということで相違はないということでございます。

「(3) 摂取量」及び「(4) 調理及び加工方法」についても、相違はございません。

「6 安全性評価において検討が必要とされる相違点に関する事項」でございますが、MON89788 系統に導入されたものは、改変 *cp4 epsps* 遺伝子発現カセットのみであるということで、除草剤グリホサートを散布しても、その影響を受けずに生育することができる。この点を除けば、従来のもので変わらないということでございます。

8 ページ「第3 宿主に関する事項」でございます。

「1 分類学上の位置づけ等 (学名、品種名及び系統名等) に関する事項」につきましては、先ほど示されておりましたとおりでございます。母本が A3244 という品種でございます。

「2 遺伝的先祖並びに育種開発の経緯に関する事項」等については、そちらに記載の

とおりでございます。

「3 有害生理活性物質の生産に関する事項」についても、先ほどありましたトリプシンインヒビターの記載と同様でございます。

9 ページ「4 アレルギー誘発性に関する事項」でございますが、ダイズは 8 大食品アレルゲンの 1 つとして知られていますが、ほかの食品よりもアレルギー性は低いということで、アレルゲンとして同定されているものは、ダイズ疎水性タンパク質等々ということで、記載されているとおりでございます。

「5 病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないことに関する事項」についても、ダイズの病害等がございますが、これらの病原体がヒトや家畜に対する病原性を示す報告はないということでございます。

10 ページの「第 4 ベクターに関する事項」でございます。

「1 名称及び由来に関する事項」ですが、MON89788 系統の作出に用いられた発現ベクター PV-GMGOX20 は、*E. coli* 由来のプラスミドなどを基に、中間プラスミド等と組み合わせた合成ベクターということでございます。ベクターの図につきましては、16 ページに示されております。作成に用いられた中間プラスミドは、すべて非病原性で、ヒトに対する有害性を示す報告はないということでございます。

「2 性質に関する事項」。

「(1) DNA の塩基数及びその塩基配列を示す事項」等でございますが、発現ベクター PV-GMGOX20 の全長は、9,664bp ということでございます。中間プラスミドに由来する各構成要素の塩基数等につきましては、別の資料の方に示しております。

「(2) 制限酵素による切断地図に関する事項」についても、同様に別資料に示しております。

「(3) 既知の有害塩基配列に含まないことに関する事項」ですが、発現ベクターの構築に用いた中間プラスミドは、非病原性の *E. coli* あるいは *Agrobacterium tumefaciens* に由来するものということで、既知の有害なタンパク質を産生する塩基配列は含まれていないということです。

「(4) 薬剤耐性遺伝子の性質に関する事項」ですが、発現ベクター PV-GMGOX20 の構築に用いた中間プラスミドには、*aadA* 遺伝子等が含まれておりますが、最終的にベクターに組み込まれているのは、*aadA* 遺伝子のみということです。ただし、MON89788 系統中には、導入されていないことが確認されております。

「(5) 伝達性に関する事項」については、伝達性はないということでございます。

11 ページ「第 5 挿入 DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項」で
ございます。

「2 挿入 DNA 又は遺伝子及びその遺伝子産物の性質に関する事項」のところでござい
ますが、MON89788 系統へ導入された改変 *cp4 epsps* 遺伝子は、*Agrobacterium* sp. CP4 から
単離されて、植物体中での発現を高めるように、遺伝子配列に改変が加えられているとい
うことでございます。クローニングの手法については、その下に書かれているとおりとい
うことでございまして、最終的に *cp4 epsps* 遺伝子の発現するタンパク質の機能活性に影
響を与えることなく、発現に適するように一部改変しているということでございまして、C
P4 から単離されたものと比較したときには、N 末端配列から 2 番目のセリンがロイシンに
改変されたのみであるということでございます。改変 CP4 EPSPS タンパク質のアミノ酸配
列は、14 ページの図 1 に示されております。

「(2) 塩基数及び塩基配列と制限酵素にする切断地図に関する事項」でございしますが、
挿入遺伝子は、発現ベクターの T-DNA 領域である約 4.3kb ということで、ベクターの導入
に用いた領域の全塩基配列等については、別冊の資料に示しているとおりでございます。

「(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項」でございしますが、改変 *cp4 epsps* 遺伝子によ
ってコードされている改変 CP4 EPSPS タンパク質が発現をしており、この働きにより、除
草剤グリホサートの存在下でも機能し、ほかの植物はグリホサートを酵素といたしますが、
MON89788 系統については、グリホサート耐性が付与されているということでございます。

また、EPSPS タンパク質については、植物や微生物が有する酵素の 1 つということで、
ヒトはこれらをさまざまな植物等から摂取しているということでございます。

なお、発現タンパク質である改変 CP4 EPSPS タンパク質の安全性については、既にラウ
ンドアップ・レディー・ダイズ 40-3-2 系統等におきまして、審査され、厚生労働省あるい
は食品安全委員会の審査基準を満たすとして、既に利用が認可されております。

13 ページでございしますが、改変 CP4 EPSPS タンパク質が既知の毒性タンパク質と構造相
同性を有するかを確認するため、毒素として登録されている既知のタンパク質からなるデ
ータベース TOXIN5 を構築し、FASTA 型アルゴリズムを用いて、アミノ酸配列の比較をした
ところ、既知の毒素と相同性を有する配列は認められなかったということでございます。

15 ページでございます。

「(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項」です。

発現ベクター PV-GMGOX20 には、抗生物質スペクチノマイシン等の耐性を付与する *aada*
遺伝子が T-DNA 領域外に存在しておりますが、MON89788 系統中では導入されていないこと

が確認されております。

「3 挿入遺伝子及び薬剤耐性遺伝子の発現に関わる領域に関する事項」ですが、こちらにつきましては、17 ページ、18 ページに各構成要素がまとめられております。

「(1) プロモーターに関する事項」については、キメラプロモーターということです。組み込まれておりますプロモーター及びターミネーター以外、挿入遺伝子の発現制御に関わる塩基配列は組み込まれてはいないということでございます。

「4 ベクターへの挿入 DNA の組込方法に関する事項」ということで、合成ベクターを用いて組み込んだということございまして、発現ベクターの構築手順については、別冊に示しております。

19 ページでございます。

「(2) 目的外のオープンリーディングフレームの有無」ということで、発現ベクター P V-GMGOX20 の全塩基配列は、既に明らかになっており、目的外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレームは含まれていないということでございます。

「(3) 発現ベクター上での意図する領域」ということですが、組み込まれたプラスミド DNA の 5' 及び 3' 末端は、*Agrobacterium* の左側境界等との配列内かその近傍となると考えられる。したがって、意図する発現領域は、16 ページの 2 に示されている発現ベクターの右側境界領域から時計回りに左側境界領域までということでございます。

「6 DNA の宿主への導入方法及び交配に関する事項」でございます。

導入はアグロバクテリウム方法を用いているということで、そちらに記載されておりますとおり、A3244 の分裂組織を用いまして、分裂細胞から植物体を再分化し、得られた個体を自殖したということでございます。その後、R1 世代におきまして、組み込まれたものにつきまして、確認いたしまして、最終的に商品化系統として選抜しております。その育成図につきましては、21 ページに示されております。

22 ページ「第 6 組換え体に関する事項」でございます。

「1 遺伝子導入に関する事項」で「(1) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項(第二部－資料－第 I 章 c)」です。導入遺伝子の挿入箇所等を確認するため、サザンブロット分析及び PCR 分析を行っております。対象といたしましては、導入母本であります非組換えダイズの A3244 から抽出したゲノム DNA を用いております。

サザンブロットで用いましたプローブにつきましては、23 ページの図 5 に示されているプローブということでございます。また、導入遺伝子の 5' 末端及び 3' 末端配列を確認するため、PCR 法による解析を行っております。

サザンブロット分析及び PCR 分析の結果、MON89788 系統には、目的の T-DNA 領域が 1 か所、1 コピーで導入されており、それぞれの構成要素は完全な形で存在していることが明らかになったということです。また、MON89788 系統には、発現ベクターの外骨格配列が存在していないこと、遺伝子挿入部位において、40bp の欠失があること、5' 末端及び 3' 末端に、それぞれ 10bp と 6 bp のゲノムリアレンジメントが存在すること及び導入遺伝子の近傍配列は、ダイズゲノム由来であることが確認されております。こちらについて、要約したものが 24 ページの表 4 にまとめられております。

サザンブロット試験及び PCR 試験の詳細につきましては、25 ページ以降 38 ページまでに示されておるところでございます。詳細については、割愛させていただきます。

40 ページの「(2) オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項」でございます。

サザンブロット分析及び PCR 分析の結果、先ほどのとおり、T-DNA 領域に 1 コピーのみが導入され、そのほかの遺伝子断片は、導入されていないことが確認されており、目的以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレームは含まれていないと考えられたということでございます。

導入母本である A3244 の DNA 配列のうち、40bp が遺伝子挿入部位において欠失していることと、A3244 のゲノムには存在しない 10bp と 6 bp がそれぞれ 5' と 3' 末端に存在していることについては、フレームシフトを考慮に入れたアミノ酸相同性解析を行うことにより、この領域から目的以外の毒素やアレルゲンと相同性のあるタンパク質が生産されることはないということを確認しております。

詳細につきましては、別の資料の方を確認ください。

以上のことから、仮にフレームシフトが起きたとしても、既知の毒性やアレルゲンと相同性のあるタンパク質ができる可能性は低いと結論されております。

「2 遺伝子産物の組換え体内における発現部位、発現時期及び発現量に関する事項(第二部－資料－第 II 章 a 及び b)」でございます。

MON89788 系統における改変 CP4 EPSPS タンパク質の発現量を ELISA 法により測定しております。その結果が 41 ページ以降の表 5、42 ページの表 6 にまとめられております。

43 ページ「3 遺伝子産物が一日タンパク摂取量の有意な量を占めるか否かに関する事項」でございます。

これについては、ほ場で採取されました MON89788 系統の種子における CP4 EPSPS タンパク質の最大発現量から、それを基に日本人の 1 日 1 人当たりのダイズ・加工品の摂取量と

を比較いたしましたして、日本人の1日1人当たりの平均タンパク質の約0.02%に当たることを確認しております。改変 CP4 EPSPS タンパク質が1日タンパク質摂取量に対して、有意な量を占めるとは考えにくいということでございます。

また、こちらについては、マウスの単回摂取による急性強制経口投与試験を行っております。その結果、改変 CP4 EPSPS タンパク質の最大投与量 572mg/kg でも、マウスに有害な影響は認められなかったということで、この結果から、MON89788 の CP4 EPSPS タンパク質がヒトの健康に影響を及ぼすとは考えにくいと判断しております。

44 ページ「4 遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する事項」です。

改変 *cp4 epsps* 遺伝子の由来であります *Agrobacterium sp.* CP4 株につきましては、ヒトに対するアレルギー誘発性の報告はないということでございます。また、改変 CP4 EPSPS タンパク質は、アレルギー誘発性を持つという報告は、これまでのところないということでございます。

その次「(3) 遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性に関する事項」ということで、人工胃液によります酸処理及び酵素処理と、人工胃腸液によるアルカリ処理及び酵素処理を行っております。

この試験には、*E. coli* で大量発現させた改変 CP4 EPSPS タンパク質を用いております。MON89788 系統で発現する改変 CP4 EPSPS タンパク質との同等性を、分子量分析、免疫ブロット分析等により確認しております。詳細については、別添資料の方に記載しております。

人工胃液の消化性試験の結果につきましては、46～47 ページに示されておりました。98%以上の改変 CP4 EPSPS タンパク質が15秒以内に消化されていると考えられるということでございます。ウェスタンブロット分析でも検出限界以下であったため、95%以上の改変 CP4 EPSPS タンパク質が15秒以内に消化されているということが考えられるとし、人工胃液中でこのタンパク質は急速に分解されるため、ヒトの健康に悪影響を及ぼす可能性は極めて低いと結論しております。

48 ページが「2. 人工腸液によるアルカリ処理及び酵素（パンクレアチン）処理」ということで、同様に人工胃液と同様の形で試験を行っております。人工腸液中では、10分後に50%以上の改変 CP4 EPSPS タンパク質が分解され、100分後には完全に消失することが確認されたということでございます。

ウェスタンブロットによる試験の結果については、49 ページに示しているとおりでございます。

次に、50 ページの「3. 加熱処理」でございます。

改変 CP4 EPSPS タンパク質の加熱処理感受性をウェスタンブロット法により評価しております。加熱条件は、190℃で 30 分間、コントロールの種子と併せて加熱しておりまして、この加熱条件については大豆粉を利用したパン、クッキーなどをつくる際の加熱条件を参考にしているということでございます。

その結果につきましては、51 ページの図 17 に示しているとおりでございます。

試験の結果、非加熱の MON89788 系統の種子から約 47kDa の改変 CP4 EPSPS タンパク質が検出されたが、加熱処理を施した種子からは検出されなかったということでございます。

次に、52 ページで「(4) 遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する事項」でございます。

MON89788 系統で発現している改変 CP4 EPSPS タンパク質と既知アレルゲンとのアミノ酸配列の相同性を確認するため、アレルゲンデータベースに登録されているタンパク質との 80 アミノ酸、35%以上の相同性を基準とした FASTA 法による比較を行っております。その結果、改変 CP4 EPSPS タンパク質については登録されているタンパク質と 80 アミノ酸、35%以上の相同性を有していないことが明らかになったということでございます。

また、このタンパク質のアミノ酸配列中に抗原決定基を示す可能性のある配列が含まれているかを確認するため、ALLERGENSEARCH アルゴリズムを用いて、AD5 に登録されているアレルゲンとの連続する 8 つのアミノ酸による相同性検索を行っております。その結果、既知アレルゲンと相同性を示す配列はなかったということでございます。

次に「(5) 遺伝子産物の IgE 結合能の検討」でございます。

これまでの 1) から 4) までの事項により、導入遺伝子から発現する改変 CP4 EPSPS タンパク質はヒトの健康を損なうおそれがないと判断しておりますが、大豆については 8 大食品アレルゲンの一つということなので、今回の MON89788 系統についてアレルギー誘発性が高まっているかどうかを評価するため、大豆アレルギー患者の血清を用いて、対照のものと併せて、タンパク質抽出物に対する IgE 抗体の結合能を調査しております。

この試験においては、大豆に対してアナフィラキシー症状の病歴があり、かつ Double-Blind Placebo Controlled Food Challenge に対して陽性であった 16 人の大豆アレルギー患者の血清が用いられ、また、対照として 6 人の非アレルギー患者から得られた血清も使っております。

次に 53 ページでございますが、IgE 抗体との結合能については、ELISA 法により分析しております。

試験の結果、対照であります A3244 の IgE 結合値が検出限界以下であった 25 番の血清

を除いて、すべての MON89788 系統及び A3244 の IgE 結合能は商業大豆品種から得られた 99% T.I. の範囲内に収まっていたということでございます。また、試験に用いました大豆品種のうち、非アレルギー患者の血清に IgE 結合能を示したものはなかったということでございます。

これらのことから、MON89788 系統における大豆本来のアレルギー誘発性は、現在、商品化されている大豆品種と比較して高まっていないと結論しております。

次、55 ページでございます。「5 組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項」です。

MON89788 系統に導入された遺伝子の安定性を確認するため、同系統の R4 世代から R7 世代までの 4 世代においてサザンブロット分析を行っております。試験の方法は、そちらに書かれているとおりでございます。

また、ウェスタンブロット分析によっても、発現しております改変 CP4 EPSPS タンパク質の安定性を調べております。こちらについても、R4 から R7 世代で調べられております。

更に、導入遺伝子の発現・分離様式を 3 世代、R1 から R3 世代までにわたってグリホサート耐性を指標として調査しております。

サザンブロット分析の試験結果、ウェスタンブロット分析の試験結果及び発現・分離様式の調査につきましては、56～58 ページの図表にまとめられているとおりでございます。

これらの結果から、MON89788 系統に導入された改変 *cp4 epsps* 遺伝子は、複数の後代に安定して遺伝しており、また、それら後代で改変 CP4 EPSPS タンパク質が発現していることが示されたということでございます。

次に、59 ページで「6 遺伝子産物の代謝経路への影響に関する事項」でございます。

薬剤については、EPSPS タンパク質について代謝経路、芳香族アミノ酸の合成経路であるシキミ酸経路を触媒すること等について記載されております。

その次の「7 宿主との差異に関する事項」でございます。

MON89788 系統と非組換え大豆との合成成分の同等性を確認するため、5 か所の圃場において栽培したものによって、地上部と種子を収穫して分析をしております。

その結果につきましては、61～74 ページに表としてまとめられているとおりでございます。

分析を行った結果、MON89788 系統と対照との間で統計学的有意差が認められた、地上部では水分、種子ではダイゼイン等の 4 項目については、確認したところ、商業品種の分析値から計算された許容区間と比較して、いずれも許容区間内に収まっていたということで

ございます。

これは、圃場の方が米国とアルゼンチンとに分かれておりましたが、ただいまの結果は米国での圃場で収穫されたものの試験結果でございます。アルゼンチンの方で行われたものについても、いずれの項目においても、MON89788 系統とコントロールとの間で統計学的有意差は認められていなかったということで、分析の結果、MON89788 系統とコントロールとの間は同等であったと結論しております。

75 ページに「8 諸外国における認可、食用等に関する事項」がまとめられております。

「9 栽培方法に関する事項」「10 種子の製法及び管理方法に関する事項」も同ページにまとめられております。

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、申請書につきまして項目ごとに各先生から御意見をいただきたいと思います。

まず、概要書の 1 ページ「第 1 安全性評価において比較対象として用いる宿主等の性質及び組換え体との相違に関する事項」で、1～6 ページにかけてございますが、何かございますでしょうか。

先生、どうぞ。

○室伏専門委員 第 1 の 2 ページの最後のパラグラフですが「タンパク質と油の含有量」とあるのですけれども、これは「油」というよりは「脂質」と呼んだ方がいいだろうと思います。2 行にわたって「油」とありますので、これを「脂質」と直した方がよいのではないかと考えています。

また、レクチンに関しては、最近多くの新しい知見が得られていますので、もう少し詳しい説明を入れておいたほうが良いのではないかと思います

○早川座長 ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 2 ページ目の(2)の 5 行目から「*Agrobacterium*」云々から「ロイシンになっている」までの部分がありますね。その部分と、12 ページの 1～2 行目までの部分で微妙に表現が違うので、どちらが本当かを確認していただきたいということです。

○早川座長 これは、N 末端配列から 2 番目のセリンがロイシンに改変なんだということでしょうか。

○山崎専門委員 そこは同じなんです、何と比較してというところが違うんです。

○早川座長 2 ページが「*Agrobacterium* sp. CP4 由来」。12 ページが「CP4 株から単離さ

れた」。12 ページの方の「改変」を取ればいいんですね。

そうですね。

○山崎専門委員　と思うんですが、間違っているかもしれないのでね。

○早川座長　多分、そうだと思います。それを前提に聞いてください。

ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○小関専門委員　前のもので見落としたところがあるんですけども、今、アグロバクテリウムという学名が変わったのでそれを直してくださいと、たしか丹生谷先生が昔、御指摘されたと思うんですが、それはどうするんですか。

○丹生谷専門委員　それは、今まで2 回ぐらい申し上げたんですけども、*Agrobacterium tumefaciens*、つまり植物に遺伝子導入するものに関しましては、文部科学省が告示の中で *Rhizobium radiobacter* に変えた。ただし、この EPSPS の由来にあるアグロバクテリウムというのは、それとは種が多分違うもので、ここでは大体「*Agrobacterium* sp. CP4 株」と呼んでおりますので、ここは *Agrobacterium* sp. と呼んだ方がよろしいかと思います。

○小関専門委員　そうすると、ちょっとやっかいなことが、10 ページのところの、例えばベクターについて、これは「*Agrobacterium tumefaciens*」と書いてある。そこは直さなければいけないとか、そういうことになってしまうわけですね。

○丹生谷専門委員　それを、今まで直したことも、要するに申請書自体が *Rhizobium radiobacter* と書いてある場合はそのまま、申請書が *Agrobacterium tumefaciens* と書かれた場合はことごとく直してはいないのではないかと記憶しています。

○丹生谷専門委員　前のもので見ると、アグロバクテリウム法、私たちもすごく一般的なわけなんです。片仮名で書いてあればそうだけれども、それが突然、学名になると広まってしまって、そこはもういいですね。

○早川座長　どうぞ。

○澤田専門委員　大体、今までできる限り見ていまして、アグロバクテリウム法と言う場合はそのまま残す。*Agrobacterium tumefaciens* は *Rizobium radiobacter* に直す。それで、cp4 epsps のものはそのまま残すというのが今まで大体統一してきた線だと思います。ときどき見落としがあるわけですが。

○小関専門委員　ここにおいてもそれがあるので、それでは、そこは申請者に全部にわたって見ていただくしかないと思います。

○早川座長　わかりました。今のルールで、3 つありますけれども、アグロバクテリウム

法とやったときはそのままよろしい。そのもので菌株を書くときは文科省の言い方で、由来を言うときは構わない。そうですね。

○丹生谷専門委員　そうです。

○早川座長　そういうことです。その3つのルールでいきましょう。

ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○早川座長　今、第2まで行ったんでしたか。第2はまだ行っていませんでしたね。「第2　組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項」で、7ページだけですけれども、特によろしいですか。

(「はい」と声あり)

○早川座長　それでは「第3　宿主に関する事項」で、既に議論が少し来ましたが、8～9ページにかけて何かございますか。よろしいですか。

どうぞ。

○室伏専門委員　先ほど、第1で申し上げたことと同じですが、第3にも8ページの最後のパラグラフにレクチンがありますので、これにも説明を加えたらいかかと思います。

○早川座長　ほかにいかがでしょうか。

先生、どうぞ。

○澁谷専門委員　今の点なんですが、大豆のレクチンがリン脂質に結合するのでしょうか。レクチンの一般論、つまりアネキシシンファミリーはそうなんですが、あれは特殊な例で、普通、レクチンの定義としては、今も糖の認識タンパクになっているんです。だから、ここは大豆レクチンの話をしているので、あまりややこしく書かない方がいいような気がするんです。

○室伏専門委員　そうですね。この場合は大豆に限定していますので、おっしゃるとおりでよろしいと思います。

○早川座長　それでは、大豆に限定すれば糖でいいということですね。

○澁谷専門委員　ここは大豆のことを書いているので、このままにしておいた方が混乱しないような気がします。

○早川座長　それでは、そのままにということです。

○室伏専門委員　はい。

○早川座長　ほかにいかがですか。

よろしければ、今度は「第4　ベクターに関する事項」というところで、10ページだけ

ですけれども、よろしいですか。

先生、どうぞ。

○室伏専門委員 10 ページの 3 番目のパラグラフで「PCR フラグメント」の「ト」が抜けておりますので、それだけ付け足してください。

○早川座長 (2) のところですね。

○浦野係長 済みません、今の丹生谷先生のお話から言うと、10 ページ目の (3) のところに出てくる「*E. coli* あるいは *Agrobacterium tumefaciens* に」は「*Rhizobium radiobacter* に」を書くわけですね。

○早川座長 そうですと私が言っているのかはわからないけれども、それでよろしいんですね。

○丹生谷専門委員 直すのでしたら、全部直すことになると思いますけれども、ここの (3) は、ちょっと待ってください。両方入っているのではないのでしょうか。ちょっとややこしいです。

○小関専門委員 ですから、これは拾い始めると結構いっぱいあるんです。17~18 ページの表のところも「*A. tumefaciens* 由来」とかいろいろ出ていますし、あとは 20 ページの図にもあるんです。ですから、まとめて、そこの部分は一括してチェックし直してもらった方がいいと思います。

だから、さっき言ったやっかいなことというのは、19 ページにある、例えば (3) で「*Agrobacterium* を介した」と言うと、この英語で書くと、これは片仮名のアグロバクテリウム法ではないので、リゾバクターを介したんだということしか言いようがなくなってしまうんですけれども、ちょっと面倒くさいです。

○早川座長 6 のところですか。

○小関専門委員 19 ページの (3) の一番最初の「アグロバクテリウムを介した」という、片仮名で書けばいいんですけれども、こう書かれると、これは違うというふうに、だから、そういうふうにややこしいことになってしまったんです。

○早川座長 しかし、これは先ほどのルールで知恵を絞れば、丹念に見れば直せるはずですよ。

○澁谷専門委員 片仮名にするとかね。

○早川座長 ここは片仮名ですね。そうすると問題はない。

済みません、今日はこれ以上はこのことについては言及しないようにしてください。

それ以外のことで、ベクターはこれでよろしいですか。

五十君先生、よろしいですか。

○五十君専門委員 大丈夫です。

○早川座長 それでは「第5 挿入 DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項」のところで、いかがでしょうか。

どうぞ。

○小関専門委員 今、話題になった 19 ページの(3)の2行目です。「組み込まれたプラスミド DNA の 5' 及び 3' 末端は、*Agrobacterium* の左側境界と右側境界の」というふうに書いてありますけれども、これは *Agrobacterium* ではなくて、T-DNA だと思うんです。*Agrobacterium* が境界上に持っているのではないので、ここは書き直しておいてください。

○早川座長 よろしいですか。ほかにいかがでしょうか。

よろしければ「第6 組換え体に関する事項」、22 ページ以降ですが、いかがでしょうか。

ございませんか。よろしいですか。

どうぞ。

○小関専門委員 52 ページの下から2パラ目の一番最後の方の3行ぐらいで「ラウンドアップ・レディー・ダイズ品種(40-3-2 系統)の他、高タンパク質ダイズ品種、高オイルダイズ品種及び高グリシニンダイズ品種を含む従来ダイズ品種であり、これらは既に商品化され」というのは、遺伝子組換えのこと、大豆ではない品種のことでよろしいんですね。よけいなことを書かなくてもいいのではないかな。

単に既存の大豆と同じですと書いてくれた方が、ここの部分はちょっとひっかかってしまったので、多分抜いてしまってもらった方がいいと思います。誤解を生じる可能性があると思います。

○早川座長 そうですね。あまり必要のない系統ですね。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

先生、どうぞ。

○今井田専門委員 43 ページに、これは最初の品目で議論したものと全く同じことを書いておりまして、第2パラグラフの7行目ぐらいで「マウスを用いた急性投与法は」云々という部分があります。これは急性毒性試験法だと思いますので、前の品目と同様にお願いしたいと思います。

○見上委員長 それから、右の下も同じです。2 か所あります。

○早川座長 事務局の方、よろしいですか。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 ほかにいかがですか。

室伏先生、どうぞ。

○室伏専門委員 細かいところですが、今の 43 ページの一番上の行ですが「一日タンパク摂取量」とありますので、これも「タンパク質摂取量」、「質」を入れてください。

○早川座長 澁谷先生、どうぞ。

○澁谷専門委員 確認なんです、たしか前回か何かで、これは改変 *cp4 epsps* は既に 1 回安全性評価が終わっている遺伝子ですね。だから、こういうものの場合にはその部分はもうよしとするというような話になったのではなかったでしょうか。

つまり、消化性試験とか、こういうものは同じ遺伝子のタンパクをつくって、全く同じことをいつも繰り返されるのが出てくるので、その部分は何か変わった部分がなければ省略というか、あまり議論をしないでいいということになったかと思うんですけども、そうすると、この場合で言えば遺伝子部分は同じなので、イベント特異的な部分だけに注目して評価をすればいいということだったと思うんですが、それでよろしかったでしょうか。

○早川座長 そういう話であったような気もするんです。

○澁谷専門委員 そうした方がいいと思います。

○早川座長 同じメーカーであれば、当然、同じデータを出しているはずです。

○澁谷専門委員 結局、同じ遺伝子についても同じ実験をやっているだけなので、なまじ実験ごとに触れるとかえって混乱するだけなので、たしか、そのところはいいということになったように思いますので、それであれば全くここはあれなんです。

○早川座長 先生、同じ改変云々といった場合に、改変の仕様がありますね。

○澁谷専門委員 だから、改変が違っていれば当然違います。だけれども、全く同じものの場合です。

○早川座長 同じ会社で自分たちの遺伝子をいじって、同じ改変をしましたというデータがある場合には、書きぶりのルールを決めておいた方がいいと思うんです。同じ会社で、同じ遺伝子組換えで、同じように改変したということをごどこかで書いていただいて、それについては消化試験等々も含めて、既に評価ができています。どこかにそういう記述をいただいた方がよいと思います。今回はこれで一応やるとしても、多分、この問題は同一会社に限られるかもしれません。

○澁谷専門委員　そうですね。

○早川座長　これからの取扱いの問題ですけれども、同じデータですから、安全性評価という本質を考えれば、そういうことでよろしいですか。

どうぞ。

○渡邊専門委員　今回の場合は、どうかかわからない、フォローしていないですが、コドン、発現を上げるためにアミノ酸を変えずに、核酸レベルでは変えるということもあり得ると思うんですけれども、それでも私は含めていいと思うんです。

○早川座長　問題はタンパクなので、塩基配列を変えた場合はそれはそれでよろしいと。だから、タンパクレベルで同じタンパク質が表現されていればいいということでもよろしいですね。

きちっと発現されているというところまでは言ってもらわないと困るんですが、できたものの特性を調べるというか、安全性を調べるという部分に関しては終わっているものは終わっているものでいい。そういう扱いで、ただしきちんとそこは引用していただくということに、同じデータを同じように掲げていただかなくて結構です。そういうことですが、よろしいですか。

ただ、申請者に対してどう対応しますか。この議事録は出るんですが、結局、事務局の段階で申請者がやはり同じようにデータを全て付けて出してくるようになった場合、それを除きなさいという話になるんですか。もう一度書き直して、簡略化して、データを出してくるようにと。

○澁谷専門委員　だから、2つあると思うんですけれども、データはデータとして出してもらって、ただ、ここでの審査のときには説明とか議論は特段の問題がなければ省くというのが一つのやり方です。

あるいは申請者に、この部分はもう出さなくていいというところまで簡略化してしまうかどうかということかと思うんですけれども、どちらがいいでしょうか。

○早川座長　両方ありだとは思いますが。

どうぞ。

○丹生谷専門委員　同じ遺伝子産物で、質的には繰り返し議論は必要ないと思うんですけれども、量的な面をそれぞれ発現量が異なる。恐らく、そんなに発現を改良したもので10倍になりましたということは多分ないと思うんですけれども、一応、申請者がデータを出して伝えているわけですから、この量は評価したいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○澁谷専門委員　今のは、本当にイベントごとの話なので、当然、出してもらうわけです。そうではなくて、遺伝子産物の評価をやっている部分がありますね。消化性であるとかなどという点であって、これは結局、いつも焼き直しのデータが出てくるだけなので、この部分を何度も議論していても、毎回違った議論が出てもしようがないので、そういう部分を省略しようという、だから、イベントごとに違う部分は当然きちんと評価すべきだと思いますが、今、丹生谷先生がおっしゃられたような発現量や何かというのは、イベントごとに当然違うわけであります。

○早川座長　先生、そういう理解でよろしいですか。

○丹生谷専門委員　はい。

○國枝評価課長　澁谷先生、2つ御提案されていたと思うんですけども、前者にしておいて、前者の部分でわかるように書くような形にしたらどうでしょうか。それはできますか。

○吉富課長補佐　管理機関の方を通じて、今後、こういうものを出すときにはそういう形にしてくださいということを前もってお知らせしておけばよいかと思います。

○早川座長　よろしく願います。ほかにいかがですか。

先生、どうぞ。

○五十君専門委員　59ページの「7. 宿主との差異に関する事項」というところですが、これは実は要望ですが、ここを見ていくと、構成成分のところをずっと同じ口調で同じだったというふうな表現を取っています。これは実は3ページで「3 宿主由来の食品の構成成分等に関する事項」で、こういったものが大豆に対して有害性を疑われるものがあるとはっきり述べているので、ここを受ける形で、こういったものはまずレベルとしては変わっていなかった。その他の成分についても差がなかったというような書きぶりに調整していただくと、安全性を評価するのにわかりやすい表現になるのではないかと思いますので、できればそういう表現に整理していただければと思います。

具体的に申しますと、トリプシンインヒビターと、大豆ペクチンに注目して、評価したら、宿主と組換え体と差がなかった。それから、アレルギーの関連についても、やはり差がなかった。あと、それ以外の構成成分について差がなかったというように表現していただくと非常によくわかると思います。

○早川座長　今の点よろしいですか。ついでですが、ここの59ページの5行目ですかね。昔、よく寺尾先生が指摘されていたんですが、D-アラビノーヘプツロン酸ですね。これは多分、コピー・アンド・ペーストできているから、いつもミスタイプがある。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○宇理須専門委員 これは大豆だということで、IgE 結合の評価をしているんですけども、そのところを指摘してもよろしいですか。

○早川座長 どうぞ。

○宇理須専門委員 52 ページの「(5) 遺伝子産物の IgE 結合能の検討」というところですけれども、申請者の方法は幾つかの大豆から抽出して、それを多分プレートにコーティングによって固相化し、何人かの患者血清とコントロール血清で IgE 結合能を測定しています。本組換え大豆は 99%トレランスインターバルの中にあるから、組換え大豆には新たなアレルゲン物質が生じていない。あるいは既存のアレルゲンが増えていないと結論しています。しかし、私はこの方法ではこのアレルゲン物質が新たに生じているとか、あるいは既存のアレルゲン物質が増えているということは説明できないのではないかと思います。

というのは、プレートにコーティングされている量が非常に少ない量であれば、IgE の量が一定のときには、固相上の抗原が増えれば、結合する IgE はリニアに増えていきます。けれども、そのコーティングされている抗原量が一定以上になってしまうと、IgE の量が一定なわけですから、結合する IgE の量はそこからはフラットになってしまいます。

つまり固相化抗原の量が少ないうちは結合する IgE はリニアに増えていきますけれども、あるところから抗原が増えてもリニアになってしまうんです。

ということから、最悪の状況を考えますと、IgE に比べてアレルゲン量の十分量が固相化されている場合は、アレルゲンの量の増減をこのシステムでは定量できないと思います。

我々はこのシステムで、患者さんの血清中の抗原特異的 IgE を測定をしています。そのときには抗原が過剰量固相化されている前提で測定するために IgE の量が測定できるわけです。

つまり、このシステムでは抗原側の IgE 結合物質の定量には使えないシステムだと思います。

この大豆のように何かの遺伝子を入れたときに予期せぬアレルゲン物質が生じるのではないとか、あるいはアレルゲン物質が予期せず増えるのではないかということをチェックする方法として、一番シンプルなのは電気泳動を流して、タンパク染色して、新たにタンパクバンドが出てこないか、あるいはその組換えの大豆に対するポリクローナル抗体を作製して、ウェスタンブロッティングで新たなバンドが出てこないか、量が増えていないかというのを見るのが良いわけです。

それから、物質のアレルゲン性を比較するときに、普通用いるのは ELISA インヒビショ

ンです。大豆の抽出物をコーティングして患者の血清を反応させる系にインヒビターを入れて、インヒビターと固相抗原との間に IgE 結合能に差がどれくらいあるのかを見ることができる ELISA インヒビションとかラストインヒビションと言う方法です。

○早川座長 今のことなんですが、結局、この項で今まで求めてきたのは、ガイドライン上は遺伝子産物のアレルゲン性を求めてきた。基準そのものを読んでいくと、遺伝子産物ということがメインで書かれてあって、そのことを 1～4 までの事項、相同性であるとか、加熱とか消化とかで判断する、そういう中で必ずしも否定し切れないというか、人の健康を損なうおそれがないと判断できないときには、IgE 結合能を検討しなさいと言っているんです。

ここで出されているデータは、そういうことを超えているような感じをしているんです。

○宇理須専門委員 日本の指針にも予期せぬ変化というものをチェックしなさいという条項が入っています。

○早川座長 それで結局、先生が今までおっしゃったようなことは、必ずしも求めてこなかったのではないかと思います。

○宇理須専門委員 前に大豆で何かを高めた組換え食物で検討したはずです。

○澤田専門委員 オレイン酸ではなかったですか。

○宇理須専門委員 オレイン酸だったですね。オレイン酸を増やした大豆のときに、大豆がアレルゲン性のある食品だということで、予期せぬ大豆に含まれるアレルゲンタンパク質が変わっていないかという検討をしました。あのときに ELISA inhibition をやっていただいたと記憶しています。

確か、電気泳動のパターンを見ると元の大豆と比べると、組換え大豆のアレルゲンタンパク質の量が増えていたために、IgE 結合能の差があるかを ELISA inhibition で検討して頂いたと思います。成分的には少し変化はあるけれども、ELISA inhibition でみたトータルのアレルゲン性というのも差がないという結果から OK したと記憶しています。

これは厚生労働省で審査していたときだったと思います。

○早川座長 つまり今のことは、何か遺伝子を入れて、その遺伝子を導入することによって、勿論直接の遺伝子産物がどうかという評価がありますね。それは新しく加わった話なので、それについては安全性を評価しましょう。

その周辺について、特に宿主になかった何かプラス α ですね。安全性に関わるようなものが出てこないか。タンパクに関して言えば、新しいオープンリーディングフレームが加わるかどうかとか、いろんな形でそこら辺は見ているわけですね。

そのうちのワンセットのテストとして、それはこれからの議論なんです、先生がおっしゃったような ELISA にしろ電気泳動的な方法にしろ、それは必ずタンパク質のレベルで、何かこういう遺伝子導入したときに、そういう見方で見なさいという形には必ずしもなっていないと思います。

○宇理須専門委員　そういう予期せぬ変化を評価しなさいというのは、指針には入っています。

○五十君専門委員　今のお話は先ほどの 59 ページの「7 宿主との差異に関する事項」のところで、アレルゲン物質とか毒性に関わるような物質が組換えによって量的変化が起こっていないというのを評価するということで受ける内容で、むしろ unknown のものができてくるとか、そういう議論ではなくて、既知のアレルゲン性のあるものがその量を大きく動かしていないかとか、あるいは有害物質の量が大きく動いていない評価のところの話ではないと思うんです。そうですね。

○宇理須専門委員　このような検討が行われてきたのは、大豆のときでして、そのものがアレルゲンを含んでいるというもののときに行われてきたと理解しています。きっとこの申請者はそれをやらなければいけないだろうと思って、こういったデータを出してきたのではないのでしょうか。

ただ、残念ながら、出してくれたのはいいのですが、それを満たす方法ではないということです。

○早川座長　どうぞ。

○澁谷専門委員　この案件というのは、簡単に言うと既に商業化されている組み込んだ大豆があって、要するに導入する品種を変えただけなんですね。つまり、もう既に認可を受けて流通されているのと全く同じ組換え体であって、何が違うかということ母本になっているものがエリート品種にしているだけなんですよ。収量性が高い。基本的にはそういうことなので、そのイベントごとに起こることをきちんとみななければいけないというのは一方でありますけれども、一方でこれと全く、そういう意味では同等の遺伝子組換え体も認可されて商業流通しているわけでしょう。

だから、そのときの認可基準とあまりかけ離れたことを要求すると、勿論いろんな進歩の中では是非やった方がいいということがあれば別なんですけれども、その辺がないと少し難しいところはあるかなと思います。

だから、この IgE を出したのは多分、今後のことを考えて、今までやっていなかったのをプラスアルファ的に出したのかなという気がして、アドバイスとしてはおっしゃられた

のは伝えるといいと思うんですが、そこを基準にするかどうかというのは少し慎重に考えた方がいいのではないかなというような気がしました。

○澤田専門委員 これは、基準の 12 ページの 7 番ですが、ここに一言、「アレルギー誘発性等にどのように影響するかが明らかに」。これを受けて、元来ある抗原の量が増えたり減ったりしたらいけないのではないかなということが。

○宇理須専門委員 そうですね。指針に予期せぬ影響を評価しろというのは入ってはいるから、このようなデータを出してきたのでしょうか。

○澤田専門委員 問題はどこまで要求するかですが。

○早川座長 問題はどこまで懸念があって、どこまで要求するかということです。

○澤田専門委員 従来、大豆の場合はかなりアレルゲンが多いということが最初からわかっていますから、大豆に限ってはデータが出てくることが多かったという事情があるかと思うんです。

○早川座長 どうぞ。

○丹生谷専門委員 予期せぬ抗原に対するというのは、予期せぬものは何かにもよるんですけれども、この実験でわからないのは、アレルギー患者は、既存の大豆を何らかの形で摂取してしまって、IgE の値があるわけです。ですから、そういう人たちの血清に対して、もし当該の組換え体の大豆が全く予期しない、つまり人間に食べられていないような、予期しないようなタンパク質がもしあったとしても、それはこれらのアレルギー患者の血清中には予期しないタンパク質に対する IgE はないだろうと思うんです。ですから、どういう意味があるのかという疑問が 1 点と。

あと 2 点目、抗原が過剰であった場合という議論をされましたけれども、ELISA の抗原は決して組換えタンパク質を使っているわけではなく、大豆の抽出物を $10\mu\text{g/ml}$ と書いてあるんですけれども、そうしますと計算してみないとわかりませんが、予期せぬものであれ、あるいは EPSPS にせよ、 $10\mu\text{g/ml}$ の大豆物中にどれだけあるかということを考えますと、決して抗原過剰の状態ではないのではないかなという印象を持つんです。

○宇理須専門委員 予期せぬというのは、先ほども言いましたように、2 つあります。1 つは、新たなタンパクが出てくる。これは非常に可能性が低いと思います。それが 1 つ。

もう一つは、大豆のようにアレルギー性をもった食品であれば、当然のことながらいろんなアレルゲンが含まれています。その既存のアレルゲン物質が増えているということが、もう一つの予期せぬ変化なんです。

申請者がやっているのは、予期せぬ新たに生じたタンパクというものをチェックしてい

るわけではありません。既存のアレルゲンタンパク質が増えているかどうかを見ようとしているわけです。そのときに、先生のおっしゃったように、抗原が過剰かどうかということですが、それは患者血清中の IgE の量によります。患者血清中の IgE が非常に少なければ、そこに固相化されている抗原の量が少なくても飽和されてしまいます。過剰という意味は IgE の量によって決まってきます。

我々が一般的にこういった ELISA をやるときには、大体 100 μ g/ml ぐらいのタンパク量でコーディングします。必ずそのたびに、固相化する抗原濃度を変化させて、どの辺りで飽和するかを検討いたしまして、マキシマムのところの一段階ぐらい薄いところの抗原濃度をコーディングに使うというのが一般的です。

そういった意味で、10 μ g が過剰かどうかというのは、それだけでは答えが出ないということです。つまりリニアに変化する範囲でこの系が行われているかどうかを証明してくれないといけないのですが、この点が報告書の実験の欠点ではないかと思います。

先ほど言いましたように、新たに出現したタンパク質を検討するのは、非常に難しいので、この指針をつくったときにはどうしたかといいますと、電気泳動をしてタンパクバンドで新たなものが出てくるか、あるいはウェスタンブロッティングで新たなバンドが出てくるかという方法でやってほしいと指針に書いたつもりです。

もう一つの既存のアレルゲンが増えているかどうかに関しては、先ほどのようなラストインヒビション、あるいは ELISA インヒビションでやってほしいというわけです。たしか大豆の高オレイン酸のときには、そのように要求したんです。

だから、ものが大豆だということで、きつとこの申請者もこのようなことをやってきたんだろうと思います。ただ、予期せぬアレルゲンの物質をチェックする場合に、このまま通してしまうと、この方法で OK ということになってしまいます。

ですから、出してくれる以上、やはり信頼のある方法でやってくれた方がいいんじゃないかと思います。そして、申請者は患者血清と抗原の両方を持っているはずですから、今の彼らのテクニックで十分できる方法です。

○早川座長 一つひとつ問題を片付けていきたいんですが、まずここの 52 ページ、ここのところで、遺伝子産物の IgE 結合能の検討、この遺伝子産物というのは、本来言っている、場所が悪いと言えば悪いんですが、本来言っている遺伝子産物、新しく導入したものに関することは、1～4 までの事項により従来どおり否定されていますので、そういう意味でここは要らないところなんです。だから、その評価をしているのではないということです。

それから、手法としてこれがいいかどうかというのは、先生が御指摘のように、2 つあ

るということで、未知のものをディテクションするのにいい方法なのか。未知のものを予測可能な方法かどうかということと、量的な変化、既知のものであって、アレルゲンであるものの量的変化を見るのに、適した方法かどうか、それに対しては疑問が残るということとです。

ですから、疑問が残るので、そこは場合によっては説明をしていただく必要があると思います。それよりもっと以前に、つまり未知のもの、あるいは量的変動、2つありますけれども、それに対して追加実験をこのケースにおいて要求すべきかどうか、そこをちょっと議論していただきたいんですが、手島先生、お願いします。

○手島専門委員 この場合は、CP4 EPSPS というタンパクが導入されていて、もう既に承認されているもののイベントが変わっただけということで、今までこういう除草剤耐性の遺伝子が導入された場合に、特にほかの新たなタンパクが発現された可能性というのはいないということで、特にアレルゲン性試験に関しましても、CP4 EPSPS だけにターゲットを絞れば、それ自身が分解しやすいタンパクであるというところで、あえて IgE 結合能まで調べなくていいというところになっていたと思いますので、従来の審査から言えば、特に血清試験までは求めなくてもいいところだとは思いますが。

追加してくれたこのデータに関して、どう扱うかということだと思うんですが、あくまで参考データという形で扱って行って、もし未知のタンパクのアレルゲン性が高まっているか、あるいはアレルゲンの量的な変動を得るためには、ほかの方法も兼ね合わせるんだということは、サジェスションとしては言えると思うんですが、あえてデータを追加してというところまでは、今回の場合は言わなくてもいいのではないかと思います。

○早川座長 ほかに御意見いかがですか。どうぞ。

○山崎専門委員 1つは、CP4 EPSPS の発現量に関しては、41 ページとか 42 ページにありますように、理化学的な分析試験データがありますので、この委員会としてはそれを使っ
ての評価で、発現量に大きな変化はないということが言えると思います。

宇理須先生がおっしゃったアレルゲン性を見る実験に関して、実験手法として問題があることを申請企業に指摘をして、我々はそれを今回の評価の資料としては使わないと言え
ば、それでいいのではないかと思います。

○早川座長 ほかにいかがですか。どうぞ。

○小関専門委員 今やっている議論は非常に重要な議論で、いわゆる非意図的な影響において、宿主のアレルゲン性が上がるかどうか。特に大豆の場合には問題があるということ
で、高オレイン酸的には見たわけです。

けれども、今の議論は高オレイン酸かどうか。要するに入れた遺伝子の問題ではないんです。イベントですので、ある遺伝子を導入することによって生じるもともとの植物種、大豆、パパイアにおいて、アレルゲン性が高まるリスクがないかどうかを評価しなさいというのは、厚労時代もそれでやってきた。パパイアもそれで今やってるはずなんです。

そうすると、このところでもういいですよということであれば、それはかなり大きな変革になる。もうアレルゲン性は、非意図的には見ないということに直結してしまうんです。

トウモロコシの場合には、それがなかったから見てこなかったんです。これは非常に大きな、そのところの矛盾が、高オレイン酸のときの話と、ここでの話が矛盾してしまう。このままで行こうとしたら、ダブルスタンダードを取ってしまうと、非常にやっかいです。

○早川座長 未知のアレルゲンに関連することが2つあるという話で、量的な変動と、新たな非意図的な何かが出てくる。まず先生の御見解で第1の点で、非意図的な何か、つまりアレルゲンになるような、例えばタンパク等々が現れるかどうか。そこは、先生の専門的御見解から言えば、あり得ますか。

○小関専門委員 第1の話を否定するためには、挿入近傍配列の話があったわけです。ですから、そこは問題ないわけです。

問題は第2番目で、非意図的な影響があって上がるという懸念は、これはリスクがあるということは今まで認めてきたわけです。特にもともとアレルゲン性の高い植物由来の食品に関しては、そこは注意すべきであろうというのが、ある意味コンセンサスでやってきたと思うんです。それがあったからこそ、高オレイン酸のときにウェスタン等をやってもらったんです。

○宇理須専門委員 あのときは、申請者は電気泳動のパターンを出してきました。そのパターンが元の大豆と違っていたんです。違ったにもかかわらず、それ以上の検討をしていなかったで、大豆タンパク質のアレルゲン性のチェックを要求したという経緯があったと記憶しています。

○小関専門委員 ですから、ポリシーをどうするかなんです。

○早川座長 わかりました。

これは、1つは、例えば方法論の問題ですね。つまり、私はよくわかりませんが、大豆に内在性のアレルゲンが存在しています。今のコンサーンはそこに入っているわけですね。その量の変動というか、むしろ高まるかどうかということに対するコンサーンですね。

そのときに、それをどうやってディテクションするのかという話でね。

○小関専門委員 ディテクションという方法論に入る前に、非意図的に宿主が遺伝子導入することによって、非意図的にアレルゲン性が高まるものについて今までは要求してきました。大豆とパパイヤ。それをここで、要求するということをする続けるポリシーで行くのか、それともそこはもういいんだというふうにしないと、高オレイン酸のときに何で要求しているのか。パパイヤについても、まだ要求したままのはずです。それがどうしても整合性が付かなくなってしまうです。

○早川座長 やはり、方法論とのリンケージも私はあると思うんですよ。

まず、いろんなファクターがあって、例えば、宿主の状況、従来から使用経験がどの程度あったか、挿入遺伝子の起源での状況や遺伝子の特性、挿入遺伝子産物の代謝系への影響の可能性、目的外の新たなオープンリーディングフレームの有無などということもファクターとしてあると思います。

もう一つは、先ほど来言っていますように、大豆のアレルゲンがどれだけ明確であって、その変動を見られるという方法論が果たしてあるかどうかというのは、もう一つ大きな問題としてあると思います。コンサーンはあります。ただやりなさいと言っても、やっている方法が今の IgE の方法と同じように、この方法をやってもそんなことはディテクションできませんという方法を幾らやらせてみても意味がありません。

いろんなことを複合的に考えないといけない問題ですので、その背景も含めて、議論するなら議論しないといけないと思います。ただやるかやらないかみたいなことだけだと、やるという結論になったときに、どういうふうにしてやるんですかということになります。例えば、電気泳動をかけてくださいと求めるとき、それでは、その電気泳動で、大豆のアレルゲンの変化はとらえられるのかということを一応詰めた上で、電気泳動をやるならやっていただくというふうにしないといけないと思います。あるいは ELISA でも何でもいいですけれどもね。目的にかなう方法でないと意味に乏しい。

そうしないと、今のここの IgE でやっている話と結局同じ話になってしまう。データが出てきても、この方法では結局は見るべきことを見ていないんじゃないかという話になります。

○宇理須専門委員 でも、方法は今、言ったように決まっていまして、電気泳動でのタンパク染色と ELISA、あるいは2つの物質の IgE 結合能を比較する ELISA inhibition という方法がありますから、それをやっていただければいいんです。

ですから、方法論の問題ではないと思います。そして、その方法というのは非常に基本的な方法で、我々日常の研究では行っている方法で、しかも彼らの今、持っている材料で

できます。恐らく患者血清の入手が一番難しいんだろうと思うんですけども、患者血清もかなりの数を準備してそろえておりますし、抗原も抽出して持っているわけですから、あとはここにインヒビターを入れて実験すればすぐできるはずですよ。彼らのアイデアがちょっと足りなかったわけです。

○澁谷専門委員 確かに整理しないといけないと思うのは、大豆の場合、これまでの組換え大豆は恐らくいろんなものがあると思うんです。除草剤耐性などもね。では、除草剤耐性の大豆のときにそれをやっていたかということですね。恐らくやっていないんじゃないですか。

つまり、もし一律でやるなら、どんな遺伝子を入れても大豆の場合にはやるべきだというふうにしなないとおかしいことになる。そういうふうな性質のものなのか、例えば高オレイン酸大豆の場合には、つまり成分を非常にいじることになりますね。だから、そういうおそれがあるときだけやるのか。

つまり、どういう作目のときにやるのか、どういう遺伝子を入れたときにやるのか、そこを整理しておかないといけないと思います。

○早川座長 もっとストレートに言えば、このケースでやらなければいけないのかどうかということです。

○澁谷専門委員 最終的には、その考え方だろうと思います。

○早川座長 このケースでやらなければいけないのであれば、これから大豆に関しては、すべてある種の方法でやってくださいという話にせざるを得ないと思います。

○小関専門委員 まさしくそのとおりです。

ですから、ポリシーとして、宿主で見るのか、何で見るのか。それで、どこで仕分けをするのかということをまず決めてからではないと、方法論に入っていけないんですよ。

ですから、高オレイン酸のときには、あそこをいじった。40の3の2のときはたしか見ていないはずですよ。私は、そののあれには関わっていなかったんですけども、たしかそれはなかったと思うんです。

ですから、そういった意味で言った場合に、あのときには、これは単に第●●●世代で足しただけだからということで、非意図的な影響もそれほどないだろうということで、40の3の2と同じであります。

ただ、高オレイン酸とか、これからまたそういうのを変えたものが出てくる。そういうときは、要するにケース・バイ・ケースのベースできちんとやっていくというコンセンサスをここできちんと得ておけば、今回、こういう除草剤耐性とか害虫抵抗性の大豆に関し

ては、必要ありませんから、これは削除していただいて構わないというところまで言っているのではないかと思います。大豆は実はあまりないんですよ。はっきりしておかないと、不公平になりますし、我々のポリシーというか、考え方が揺らいでしまうので、そこははっきりさせていただきたい。それだけです。

○早川座長 このケースに関して、やるべしという御意見、あるいはこのケースであればやる必要はないのではないかと御意見ございますか。

どうぞ。

○五十君専門委員 ちょっと整理させていただきたいのですけれども、一番前提となるのは、宿主にこういったリスクになりうる条件があるよというときに、最終的にその宿主の特性を上げたものを安全性の評価のときにどうきいてくるかという議論になるものだと思います。

ですから、この場合は、大豆はアレルギー性のものを含んでいるものだという事なので、これに対してでき上がった組換え体が宿主と同等ぐらいのアレルゲン性である、なしという評価をしなくてはいけないというのが大前提だと思うんです。

もしこれをやらないとなると、これはどうしてやらなくていいかというところを今、議論していただかないと、先ほどから議論している評価のぶれにつながっていつてしまうところなんです。

ですから、例えば代謝系を動かしていないような組換えだから、こういった場合にはこういうものを評価するのは、そこまでやらなくていいんだろうというのでも1つの結論だと思います。

ただ、もしこれをやらないとすると、なぜこれをやらなくて十分安全性を担保したかという理由付けをしないとイケないんじゃないかと思うんです。

○澁谷専門委員 おっしゃるとおりだと思うんですが、だから、先ほど五十君先生が言われたように、冒頭、挙げておいたような有害と言われているものがどう変動しているか等は見なければいけない。だから、それは当然だと思うんです。

それと、一体どこまでその範囲を広げてやるべきか。つまり、未知の可能性という、今度は無限に広がってしまう部分がありますから、今、言われたような範疇で見たときに、どの範囲まで大豆だったら基本的には押さえるべきなのか。

あと、導入した遺伝子によって、それを越えてやらなければいけない場合も、場合によってはあるのかもしれませんが、その範囲というんですかね、そのところですね。

○早川座長 関連して、御意見ございますか。

どうぞ。

○山崎専門委員 1つ提案なのですが、整理の仕方として、まず近傍領域を調べて、本来読まれるべき遺伝子が破壊されていないということがまず確認される。

もう一点は、かけ合わせ植物のときに、細かい評価をしなくていいという区分けがありましたね。あの区分けに該当するような場合は、先ほどから出ているように、代謝系に関して大きな変動を与えることは理論的には極めて考えにくい。そういう場合は、アレルギー性に関して詳細な検討はする必要がないとできるのではないかと思います。

○早川座長 このケースはどうですか。

○山崎専門委員 このケースの場合は、詳細な評価は必要ないと思います。

○早川座長 五十君先生、先ほどのクライテリアで一応考えて、このケースについてはいかがですか。

○五十君専門委員 実は、組換えの安全性の評価の一番本質的な実質的同等性というのをどうやってサポートしていくかという部分の議論だと理解してしまして、1つには、今回やらなくていいだろうという根拠となるのが、先ほどの代謝系をいじっていないなら、経験的にそんなに大きく動くことはないだろうというのがあるので、その議論を述べる。

それから、これはいろんなほかの物質の動きや何かがデータとして付いていますので、その辺を議論して、こういう状況で、やはり代謝系としてほかのものの産生を大きく動かしているわけではない。したがって、恐らくアレルギー性のものも大きく動くことはないという主張を出す。それは1つの安全性の根拠であり、この場合、アレルギー性についてサポートするデータを付ける必要はないという議論ができるとは思います。

ただ、申請書はそういうふうに書いていないわけですから、そういう論法で提案していただければ、初めて安全性で、ここにアレルギーに関するデータまで付ける必要はないだろうという議論ができるとは思います。

○早川座長 資料としては、そういう提示の仕方はしていないけれども、ここで我々がそういうふう判断すれば、そういう評価もできるということだとは思いますが。

この問題に焦点を絞る意味は、代謝系に大きく影響しないとか、この挿入遺伝子も含めて判断材料となるいろいろな背景や状況証拠としてはあるから、まず評価しやすいと思うからです。それとこの問題に比較的限定すれば、こういうケースについてはという何かイメージが出てくると思うので、このケースについてもうちょっと御意見をお伺いしたいです。

宇理須先生、再びお願いします。

○宇理須専門委員 基本的には、皆さんがおっしゃっているように、どこの線でこういったデータ、今回、データはこちらが要求したわけではないんですけども、データを要求するかという基準が必要だと思います。導入された遺伝子の性質、代謝系に影響するような遺伝子の導入なのか、あるいはタンパク質を新たにつくり得るのか、以上のような懸念があった場合に要求するという線引きでいいのではないかと思います。

そうすれば、今までやっていたこととの整合性もとれるのではないかと思います。オレイン酸のときにも、オレイン酸が増えるということだったので、オレイン酸が増えるならほかにも影響しているのではないかというところから始まったと記憶しております。

○早川座長 私は最初にデータ提示が不適切だと思いました。ここの記述がなければ、これだけの議論にはならなかったかもしれないと思ったりしているんです。

だから、当初、提案しようと思ったのは、本来のテーマではないので、ここを全部取りましょうということです。

小関先生、追加的に何かございますか。

○小関専門委員 こういう第●●●世代のときにいいという話になるとすると、ではパパイヤの場合はどうするかというと、やはり同じなんですね。パパイヤの場合も、あれは第●●●世代で、要するにウイルスを壊している形になっているんですけども、あのときにも、たしか厚労のときにはアレルギー性が増している懸念があるのではないかということだったんですけども、それがないという説明がきちんと企業から来れば、それで認めるということにきちんと決着を付けておかないと、後で困ると思います。

○宇理須専門委員 追加でいいですか。

たしか私の記憶では、パパイヤのときには相同性検索で引っかかったために IgE 結合能まで要求したというふう覚えています。

○早川座長 目的遺伝子産物そのものですね。

○宇理須専門委員 遺伝子産物の相同性検索で、連続する8個ではクリアしたのですが、数の少ない6個で引っかかってきた。そこでいろいろ議論になったというふうに記憶しています。

ですから、今の高オレイン酸のときとはちょっと違うと思います。

○小関専門委員 では、それで整理してしまいます。

○早川座長 それで整理がつきます。

どうぞ。

○澤田専門委員 パパイヤの方は生食なので、もうちょっと慎重にやった方がいいという議論もあったような気がします。

○早川座長 どうぞ。

○手島専門委員 パパイヤの場合は、パパイヤの主要アレルゲンのパパインの量的変動を見てくださいということは、たしか言ったとは思いますが。

○早川座長 それは、パパイヤという特定のケースで明らかにそうだというのがわかっていて、動く可能性があったという意味ですね。

○手島専門委員 はい。

○早川座長 橋田先生、何かございますか。特に御意見よろしいですか。

○橋田専門委員 その動く可能性というのは、どこからですか。

○早川座長 つまり、挿入した遺伝子産物がアレルゲンで発現量が増える可能性とか、別の例としては遺伝子導入が代謝系に影響するとかそういうものであればということですね。

○橋田専門委員 それはわかるんですが、今のパパイヤのときに、私は具体的に過去の議論はわからないんですけれども、実際にあったんでしょうか。

○宇理須専門委員 あのとときに問題になったのは、やはり相同検索で向こうが出してきたデータが引っかかったんです。それが連続する8個ではいいけれども、6つだったか5つだったか忘れちゃったけれども、それで幾つかのアレルゲンと相同性ありという結果が示されました。たしか寄生虫のアニサキスも引っかかかっていて、そしてどういうデータを要求しようかという話になって、トータルのアレルゲン性も今、言ったラストインヒビションで求めたと思います。また、その中の主要アレルゲンがどうなっているかも見れば、パパイヤのアレルゲン性がどう変わったかの評価になるだろうということになり、パパインの量の変化を示すようお願いしたと記憶しています。

今の代謝系が動くからという理由ではなかったのではないかと思います。

○早川座長 要は2つあるわけです。

1つは、挿入遺伝子産物そのものが引っかかったということですね。

○宇理須専門委員 そうです。

○早川座長 1～4の今というカテゴリーで行くと、相同性検索のところで引っかかった。

○宇理須専門委員 連続する8つでは問題なかったんですけれどもね。

○早川座長 ただ、そこはもうなかなか逃れられないお話ではありますね。

澤田先生は、このケースはいかがですか。

○澤田専門委員 このケースは、私は要らないと思います。というか、前例として見てい

ない場合が似たような場合が多いかと。イクストラなデータが出てきたので、これはむしろ必要ないと言った方がいいのかどうかという話かと思います。

あと、代謝の場合、いろいろ代謝経路が乱れて、いろんな物質ができて、それが転写活性に関係して新たなものができるかもしれないという不安がありますね。その場合は、一応要求するかどうかということがもう一つの問題かと思います。

○早川座長 澁谷先生、何か御追加ございますか。

○澁谷専門委員 ありません。

ただ、先ほどもお話ししましたがけれども、このケースは同じようなものが前に認可されているので、その点から言っても、今度の世代に限ってまた新たにという事情があるとはちょっと思わないです。

○早川座長 手島先生、いかがですか。

○手島専門委員 あと、アレルゲン性が変化していないかどうかということを検討したという意味では、今回の遺伝子産物のアレルゲン性試験の中に今の抗体結合の結果を入れる必要はないと思うんですけれども、いわゆる宿主との差異に関する事項という7番の項目の最後のところにですね。

○早川座長 何ページですか。

○手島専門委員 例えば60ページの最後のところに、宿主のアレルゲン性が変化する懸念については、その可能性は低いと思われるという言葉を入れるということは可能かなと思うんです。

○早川座長 ただ、言葉を入れるとデータを必要とするということになるから、検討した結果、やれということになりますね。

○手島専門委員 そうしますと、従来どおりということで、今回は必要ないと思います。

○早川座長 丹生谷先生、いかがですか。

○丹生谷専門委員 この申請書に書かれております彼らの行った実験で、彼らの結論としてはアレルギー誘発性は高まっていないと結論したと書いてあるんですけれども、それに関しましては、宇理須先生のおっしゃったような理由から、我々としてはこの結論は受け入れられない。それははっきり言っているのではないかと思います。

しかしながら、だからといって、あとどれだけの追加実験を要求するかという部分につきましては、私の考え方としては、先ほど予期せぬタンパク質ができる、または増えるということが2種類あると。そもそも大豆に基からあるアレルゲンが増えるというのであれば、その可能性は否定できませんけれども、いずれにしても大豆アレルギーの人は大豆を

食べないようにするでしょうから、新しく、例えば2倍になったとして、でもそれは一体どういう警告の意味があるのか。もともと既存の大豆ですら食べない人が、どうせ組換えも食べないですからね。

それから、では全く既存にない新規なアレルゲンができる可能性についてはどうかというと、これは大豆のみではなく、すべての植物について言えることですから、それは手法的には予測することは難しいので、実験をせよということもできない。

そういう意味から、私は新たに要求する実験に関しては消極的です。

以上です。

○早川座長 室伏先生、いかがですか。

○室伏専門委員 私は、今のこの件では、新たな実験は要らないのではないかと思います。

先ほどから皆様が議論なさっていらっしゃるように、ここで作られている遺伝子産物そのものについては、いろいろな方法でアレルゲン性はないだろうということがわかっているわけです。もし、これが発現することで、他のアレルゲンの発現が誘導される可能性があるのだとしたら、やるべきだとは思いますが、この場合には、代謝系が動く可能性もまずないということが考えられますので、今回はよろしいのではないかと考えています。

○早川座長 山崎先生は、何か追加ございますか。よろしいですか。

○山崎専門委員 はい。

○早川座長 渡邊先生、いかがですか。

○渡邊専門委員 皆さんの結論は収束しつつあると思うんです。私も、新たな追加実験とかは必要なくて、根拠とすれば、かけ合わせのときと同じ大豆というんでしょうか、大きく代謝に影響があるとは思えないということで、一応の説明は具体的にはできると思います。

個人的には、実は今回のものは、品種を変えたというところは最初気になっていて、品種格差の方が正直大きいのではないかなというのを感じていました。それをここでは議論しない。その変動はある上に、これが乗ってきて、どのぐらいの変動があるか。さほどないだろうという感じもありますので、いろいろ申しましたけれども、今回はここに関しては追加実験は要求しない。

ただ、出ている実験に関しては、科学的には乏しいということはフィードバックで言う必要はあるかなという感じを持っています。

○早川座長 それでは、先生方のおおよその結論は出たと思いますので、今回に関しては、追加実験は改めては要求しない。

これからについては、ケース・バイ・ケースの判断になるかと思いますが、1つには、挿入遺伝子産物そのものが、先ほど来言っているクライテリアの1～4のどこかで引っかかったような場合には、勿論更に追加的な実験を必要とガイドライン上もされていますし、そこは十分やっていただく。

それから、代謝系に影響を及ぼさないという条件であるとか、実際にほかの成分の変動を見ても、そんなに動いていませんねということであるとか、あるいは遺伝子挿入のところで新たな、先ほど山崎先生がおっしゃったように、挿入部位の近傍付近が壊れていないとか、新たなオープンリーディングフレームができていないとか、そういう別の要素の評価で、未知のというか、何かタンパク質が新たにできるようになったものではないだろうというようなことが客観的に判断できる場合は、そういう見解で特に新たな追加実験は求めない。今後のケース・バイ・ケースにしても、そういう考え方をベースにして考えていくということで、大体よろしいですか。

どうぞ。

○五十君専門委員 1つだけ確認。

○早川座長 ちょっとその前に追加でよろしいですか。

ということで、今回に関しては、このデータのプレゼンテーションはよろしくないの、これはちょっと何らかの形で引下げていただく。

どうぞ。

○五十君専門委員 今後の出す方の立場の確認ですけれども、先ほど言った、宿主に含まれる毒性物質、栄養阻害物質等の種類及びその他の概要というところに取り上げたものについては、どういう考え方で変化していないという結論に達したということについて、ここは実験がたまたまあまりよくなかっただけの話ですけれども、こういったデータは必ず付けていただくという方針は守っていただきたいと思います。

○早川座長 一応、それで大体の今回に関する議論は落ち着いたと思います。

この件に関しましては、一応、食品として安全性上、特に問題は無い。ただ、書きぶりがいろいろ問題があるという御指摘がいろいろございましたので、その点は申請者の方に伝えていただいて、訂正をしていただくという扱いでよろしいですか。

○吉富課長補佐 確認させていただきたいんですが、先ほど、こういう除草剤耐性のように従来やってきて、恐らく同じデータが付いているものについては、そこを明らかにしてもらおうということがあって、評価書も恐らくそうするとそれを反映したような形になると思うんです。

そうすると、今回のこれについては、それを明らかにしてもらってそういう評価書にするのか、それとも今回のものまでは従来どおりの評価書の書き方になるのか、そこを確認したいです。

○早川座長 先ほどの、幾つか御意見はあるんですが、小関先生のコメントに代表されるように、一応、メーカーからそこら辺を整理してもらった方がいいかもしれないというお話があり、それを受けて処理しよう。本当はここでも評価できるんですが。それから小関先生がおっしゃったのは、アレルギーに関してですね。そうではないんですか。

○吉富課長補佐 今の話は、結局、全体論という形で、全体論ではなくて、アレルギーの方は恐らく今回は切ってもらいたいと思うんですけれども、先ほど澁谷先生から提案していただきました産物の消化性とか、その辺はもう恐らく前回と同様のデータだろうからというところについて、今回も。

○早川座長 今回はこれでいいと思います。これからです。

○澁谷専門委員 先ほどの評価課長のまとめでは、書類としては出してもらって、それでここでの審議のときに説明や議論も含めて省略して、何か特段の問題があったときだけ議論するというやり方でどうだというお話だったように思います。

○早川座長 これからの話としてね。これはもうやってしまったからということですね。

○澁谷専門委員 そうですね。

○早川座長 もう一度、これをそうではない形にしてくださいというのは二重手間になってしまうので、これはこれで評価しましたからというのが私の理解で、これからどうするかということに関しては、先ほど課長がおっしゃったような方向でよろしいですか。

○吉富課長補佐 はい、わかりました。

○早川座長 それでは、これは段取りをどうしていいのかがよくわからないんですが、次の会議では飼料としての評価をするということでもよろしいですかね。今度は飼料でしょう。食品としては終わったんでしょう。

○吉富課長補佐 この概要書の修正が出たときと併せてでもよろしいですか。

○早川座長 そうですか。わかりました。では、事務局が手続上スムーズに事が運べるようにしていただければ結構ですので、そういうふうにしてください。

それでは、あと1題残っていますが、時間ですね。これはすごく急ぎますか。

○吉富課長補佐 もう本当にお時間ですので。

○早川座長 申し訳ございません。大事な議論があったものですから、それで御了承いただきたいと思います。

それでは、この議題 1 については、これで終了させていただきたいと思います。

議題 2 のその他がございましたが、何かございますか。

○浦野係長 1 つ御報告させていただきます。

随分古い話なんですけど、厚生労働省から、平成 15 年の 10 月 30 日に諮問を受けておりました組換え添加物の BRG - 1 アミラーゼ及び 16 年 12 月 3 日で諮問を受けたマルチフェクトキシラナーゼにつきましては、それぞれ 2 月 19 日及び 2 月 22 日付けで食品安全委員会に意見を求めたところの取下げがございまして、3 月 1 日に開催されました第 181 回食品安全委員会です承されたことを御報告させていただきます。

○早川座長 何か今の件に関して、御質問等ございますか。

取下げというのは、何ですか。

○吉富課長補佐 取下げというのは、申請者の方からこちらのお話し合いの審議の方の資料がそろえにくいという背景があったかと思いますが、申請をやめるということです。

○早川座長 それでは、本日の議題については、これで終了ということでございます。

今後の予定等について、事務局からお願いいたします。

○浦野係長 今日、最後の MIR604 の 1 題が残ってしまったので、次回は MIR604 からお願いすると思います。

また、次回の開催日程ですが、各先生方の日程を調整させていただきましたところ、4 月 16 日月曜日の午後 14 時からが一番御都合がよろしいかと思っておりますので、日程の確保方、よろしくお願いいたします。

○早川座長 次回は、本日、積み残しになりましたものを最優先で議題に載せるということでございます。

全般を通じて結構でございますが、何か御意見、御質問等ございますでしょうか。

ないようですので、以上をもちまして、第 46 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。熱心な御討議をいただきまして、ありがとうございました。どうもお疲れ様でございました。