

# 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

## 第 69 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 3 月 10 日（火） 14:00～17:01

2. 場所 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MIR162 系統（食品・飼料）

・除草剤グリホサート及びアセト乳酸合成酵素阻害剤耐性トウモロコシDP-098140-6  
（食品・飼料）

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

澤田座長、宇理須専門委員、小関専門委員、澁谷専門委員、  
手島専門委員、丹生谷専門委員、飯専門委員、和久井専門委員

（食品安全委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、  
猿田評価調整官、鶴身課長補佐、松尾係長

5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

① チョウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR162 系統（食品）

② チョウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR162 系統（飼料）

③除草剤グリホサート及びアセト乳酸合成酵素阻害剤耐性トウモロコシDP-098140-6  
(食品)

④除草剤グリホサート及びアセト乳酸合成酵素阻害剤耐性トウモロコシDP-098140-6  
(飼料)

参考資料 安全性評価に係る指摘事項について

チョウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR162 系統 (食品)

## 6. 議事内容

○澤田座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 69 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、五十君専門委員、石見専門委員、鎌田専門委員、橘田専門委員、山川専門委員、渡辺専門委員は御欠席とのことです。

本日の議題は、継続の品目であります「チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR162 系統(食品・飼料)」

それから、新規の審査品目であり「除草剤グリホサート及びアセト乳酸合成酵素阻害剤耐性トウモロコシ DP-098140-6 (食品・飼料)」の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事務局から、お願いいたします。

○猿田評価調整官 議事次第に基づきまして、配布資料の確認をさせていただきたいと思っております。

配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料としまして、「食品健康影響評価に関する資料」。

参考資料としまして、「安全性評価に係る指摘事項について」となっております。

これら以外の参考資料につきましては、ファイルにとじまして、机の上に置かせていただいております。本ファイルにつきましては、調査会終了後回収させていただき、次回また配付させていただきます。

不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

お手元の配付資料のほかに、委員の皆様には、本日御審査いただく予定の品目につきまして、申請者作成の資料等を事前に配付させていただいております。

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」に基づきまして、座長に資料の内容を確認いただき、企業の知的財産を侵害するおそれのある箇所が含

まれているということで、非公開での審査を行います。

会議は非公開になりますが、国民への説明責任、透明性の確保の観点から開催予定日時等は開催し、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のある箇所など削除した上で、速やかに公開させていただきます。

また、審議に用いた各種試験結果の概要、それから評価結果をまとめた評価書（案）を作成しまして、食品安全委員会に報告して公開させていただきます。

事務局からは以上でございます。

○澤田座長 それでは、最初に「チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR162 系統（食品・飼料）」でありますけれども、こ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、継続品目でありまして、昨年3月の調査会で審査を行い、指摘事項を出したものであります。

その指摘事項に対する回答書が提出されておりますので、回答書に基づきまして、食品としての安全性を確認し、安全性について問題が残る場合には、もう一度指摘事項を出しまして、食品としての安全性に問題がない場合は、飼料としての安全性について審査を行い、安全性について問題が残る場合は指摘事項を出すということになります。

飼料として安全性に問題がない場合は、食品と飼料の評価書（案）の審査を行いたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○松尾係長 それでは事務局の方から説明をさせていただきます。

まず、事前にお送りさせていただきました緑色紙ファイルを御用意いただけますでしょうか。これに基づきまして御説明させていただきます。

最初に、申請品目の概要について簡単に説明させていただきます。その後、回答書の説明をさせていただきます。

本申請品目につきましては、デント種のトウモロコシにグラム陽性土壌細菌である *Bacillus thuringiensis* AB88 株の *vip3Aa1* 遺伝子由来する *mvip3A* 遺伝子を導入したトウモロコシであります。

また、本申請品目につきましては、選択マーカーとして大腸菌由来のマンノースリン酸イソメラーゼ遺伝子が導入されております。

回答書の方の説明をさせていただきます。

ファイルの表紙をめくっていただきまして、1 ページの方から順に説明をさせていただ

きます。

「指摘事項1」ということで、「*mvip3A* 遺伝子の供与体である *B. t.* を用いた微生物農薬について、具体的な使用方法、使用上の制限、使用経験、これまでの *B. t.* 農薬との過去の違いを回答すること」となっております。

指摘に対する回答といたしましては、*mvip3A* 遺伝子の供与体である *Bacillus thuringiensis* AB88 株を主たる基材として用いた微生物農薬はありません。しかし、*B. thuringiensis ssp. Kurstki* も含めた *B. thuringiensis* は微生物農薬の基材として、長期に使用されております。

なお、一般的な *B. t.* を用いた微生物農薬については、特段の使用制限等は設けられておりません。

米国において登録されチョウ目害虫を防除するために広く使用され、商品化されております *B. thuringiensis ssp. Kurstki* を基材とした主に Cry タンパクを発現する微生物農薬につきまして、mVip3A 抗体を用いた ELISA 分析が行われております。

次のページ、表1に分析の結果が記載されております。

mVip3A タンパク質は、該当する微生物農薬において、主たる活性成分ではございませんが、mVip3A 抗体に対する抗体反応は検出されておるという回答になっております。

続きまして、指摘事項2にまいりまして、Vip3A タンパク質は、ほ乳類に対する毒性は不明である。ついては mVip3A タンパク質の作用が、ほ乳類細胞に選択毒性がないかについて、ほ乳類の細胞等の結合能に関する試験結果、または急性毒性試験の結果を示した上で、概説書を修正することという指摘でございます。

それに対する回答といたしましては、当該トウモロコシで発現しております mVip3A タンパク質を用いた急性毒性試験の結果が、提出されてきております。

この試験におきましては、マウス、雌雄各5匹に体重1kg当たり1,250mgのmVip3Aタンパク質を単回投与し、15日目に剖検を行いました。

その結果、血液検査、血液生化学検査、組織重量及び組織病理学的検査を行いました。mVip3A タンパク質に起因する影響は観察されませんでした。

次のページに、具体的な検査項目が記載されております。

4 ページ、第1パラグラフですが、なお、この試験におきましては、対照区を含む各試験区で肝臓に異常が見られたとの結果が示されております。特に対照区の雄におきまして、5匹中4匹で異常が見られました。しかし、以下のことから、本試験計画は安全性試験として妥当であると考えているということでございます。

1点目としては、本試験に使用された CD-1 系統のマウスにおいて、肝臓に病変が観察されることは稀ではないこと。

2点目として、肝臓に毒性がある場合はより重度の病変や血液検査、血液生化学検査等の指標によって観察されるか。そのような指標には異常は見られないことという理由が挙げられております。

最初の理由に関してですが、本試験を実施した研究所で行われました他の試験においても、肝臓における病変は観察されていますということで、その結果が表 6 に記載されております。

更に、観察された病変は、その重傷度によって 4 段階に分類されますが、本試験及びその他の試験で観察された病変は、すべて最も軽い等級に分類されております。

また、観察された病変とは、炎症細胞の浸潤及び肝細胞空胞化であり、それ以外の病変は観察されておられません。

5 ページ、理由 2 に関する説明が記載されております。

肝臓に関する毒性を示す指標である白血球総数、アルカリフォスファターゼ活性、ガンマグルタミン酸転移活性、アラニンアミノ転移活性、アスパラギン酸塩アミノ転移活性等の酵素は、過去に得られた値の範囲内に入っております。

また、肝臓重量にも大きな差がありませんでした。

そのため、肝臓で観察された病変は、何らかの毒性による影響の結果ではないと考えまして、以上のことから、本試験計画は安全性試験として妥当であると考えたという結論になっております。

これらのことを踏まえまして、概説書を 5～8 ページまでに示すような形で修正が行われております。

続きまして、8 ページの指摘事項 3 にまいります。

指摘事項 3 では「商品化する世代及び確認した世代については説明されているが、評価を希望する世代を回答した上で必要なデータを示し、概説書を修正すること」という指摘でございます。

これに対する回答といたしましては、最初のパラグラフで、評価を希望する世代について記載がございます。

評価を希望する世代といたしましては、10 ページの図 I の中段の太い線で囲った、一番上の左から●●●/BC1F1。すぐ横にまいります、●●●/BC1F1。更に横に行きまして、●●●/BC4F1、この世代以降の評価を希望するということになっております。

9 ページに戻りまして、次のパラグラフでは、安定性試験に関する内容が記載されております。

10 ページに戻っていただきまして、この図の中で①と記載されている世代について安定性試験が行われております。

それとは別で、③と記載された世代について、安定性試験が行われておりまして、それぞれにつきまして、安定性が確認をされておるということでございます。

また9 ページに戻っていただきまして、3 つ目のパラグラフにまいりまして、2 行目の後半部分になりますが、今説明しました①及び③に示された世代はそれぞれ独立したサザンブロット分析により挿入遺伝子の安定性を確認いたしました。●●●/BC4F1 は、どちらのサザンブロット分析にも用いられております。そのためサザンブロット分析により挿入遺伝子の安定性の確認を行った①及び③の世代は、同一の挿入遺伝子を持つ 1 系統であると考えたということでございます。

10 ページの一番下の行になりますが、評価を求める 3 つの世代以前の世代につきましては、T0 世代も含めて、サンプルがないため、サザンブロット分析を行うことができなかったということでございます。

しかし、評価を求める世代以降に対して行った挿入遺伝子の安全性評価のためのサザンブロット分析によりまして、挿入遺伝子の存在様式は同一であることを確認しております。このことから、評価を求める世代を、MIR162 トウモロコシとして安全性の評価対象といたしますということでございます。

これらのことを受けまして、概説書を以下のような形で修正を行ったということでございます。

同じく 11 ページの一番下の指摘事項 4 にまいります。

指摘事項 4 では、3´末端の近傍配列に存在する *cyclophilin* 遺伝子を含むゲノミッククローンとの相同性が認められた配列について、挿入遺伝子が *cyclophilin* 遺伝子とどの位置に、どのような方向で挿入しているかについて、図示の形で回答した上で概説書を修正することということでございます。

それに対する回答が 11 ページの下の部分にありまして、12 ページの図 2 に、3´末端近傍配列とゲノミッククローンとの相同性を示した部位ということで、それぞれどの部分で相同性が認められたかを図に表したものが記載されております。

当該ゲノミッククローンにおきまして、*cyclophilin* 遺伝子は、1062 番目から 1580 番の塩基にコードされておりますが、MIR162 トウモロコシの 3´末端の近傍配列と相同性が見

られた部分と、*cyclophilin* 遺伝子をコードする配列とは 876 塩基離れております。

また最後の、polyA site から約 650 塩基離れています。

更に、MIR162 トウモロコシの 5' 末端側の近傍配列には、*cyclophilin* 遺伝子を含むゲノミッククローンとの相同性は見られていません。

また、本回答書の指摘事項 5 に対する回答におきまして、遺伝子の挿入に伴うゲノム欠損は 58bp であり、それ以外の挿入遺伝子の近傍配列はトウモロコシのゲノム配列と一致していることを記載しております。そのため、MIR162 トウモロコシの挿入遺伝子は *cyclophilin* 遺伝子の ORF 部分に挿入されているわけではなく、*cyclophilin* 遺伝子の機能を損なわれていないと考えましたという回答になっております。

このことを受けまして、概説書を以下のような形で修正いたしまして、あと参考資料についても、更新がされているということでございます。

14 ページ、指摘 5 にまいりたいと思います。

指摘 5 では、挿入した T-DNA の両端について、T-DNA を挟むように、T-DNA 内部及び植物ゲノム側にプライマーを設計し、宿主及び MIR162 トウモロコシゲノムをテンプレートに用いて PCR を行い、シーケンスを比較したデータを示すこととということです。

これに対する回答といたしまして、挿入遺伝子の近傍配列のシーケンスを比較したデータを以下に示されております。

14 ページ～16 ページの、上段部分までに示されております。

図 3 に示しましたように、遺伝子の挿入に伴い、染色体上の 58bp のトウモロコシゲノムが欠失しているが、挿入遺伝子の近傍配列はトウモロコシのゲノム配列と一致していることが確認されておるということでございます。

指摘事項 6 では、ウェスタンブロット分析で認められた約 8KDa のバンドは SDS-PAGE 分析後の CBB 染色では認められなかった理由を回答すること。併せて 8KDa のバンドは総タンパク量に占める割合を回答することとということでございます。

これに対する回答といたしまして、一般に SDS-PAGE 分析に比べ、ウェスタンブロットの分析の検出限界は著しく高いことから、SDS-PAGE 分析では検出されなかった微量のタンパク質が、ウェスタンブロット分析において、バンドとしても検出されたという理由になっております。

なお、検出限界につきましては、SDS-PAGE 分析では 10ng、ウェスタンブロット分析では、0.005ng となっております。

一番下のパラグラフの上から 4 行目にまいりまして、SDS-PAGE 分析では、8KDa のバン

ドは検出されなかったことから、もし 8KDa のバンドが生成していたとしても、検出限界である 10ng 以下であったと推測ができます。

そのため、この SDS-PAGE においては、1 レーンあたり 350 ng の mVip3A タンパク質が泳動されていることから、8KDa のバンドは総タンパク量に占める割合は約 2.9% 以下であると考えられるという回答になっております。

17 ページ、なお、8KDa のバンドにつきましては、人工胃液による分解産物であると考えられるということです。

この 8KDa のバンドの安全性につきましては、急性毒性試験の結果、影響は見られなかったこと。また、アレルゲン及び毒性タンパク質との相同性がないこと。

トウモロコシにおける発現量が低いこと。

人工胃液処理 1 時間後に見られなくなっていること。

こういったことから、8KDa のバンドにつきましても、安全性の懸念はないと考えますという回答になっております。

指摘事項 7 にまいりまして、図 18 パネル B レーン 8 について、ペプチド断片のバンドが不明瞭なため、明瞭なデータを示した上で概説書を修正することというふうになっております。

それに対する回答といたしまして、この図 18 ですが、今回新たに提出された概説書の 50 ページに、図 18 として記載されているものでございます。この図 18 のパネル B では、レーン 8~11 が人工腸液で、mVip3A タンパク質をそれぞれ 3 時間、6 時間、24 時間及び 48 時間処理したレーンに相当しております。

3 時間処理をしたレーン 8 で見られるバンドよりも、6 時間処理をしたレーンで見られるバンドの方が濃いバンドとして検出されているものでございます。

次のパラグラフにまいりまして、このような現象が見られた原因は不明ですが、同様の人工腸液処理時間で試験を行った SDS-PAGE 分析では、御指摘のような現象が見られず処理時間にしたがって段階的に分解産物が観察されておりました。そのため、人工腸液中では、消化が進まないという結論に変更はないと考えていますという回答になっております。

続きまして、指摘事項 8 にまいりまして、mVip3A タンパク質及び PMI タンパク質の加熱処理について、緩衝液の組成の違い (pH 及び Tween20 の有無) の利用回答すること」ということになっております。

それに対する回答は、次の 18 ページに記載がされておりました、まず pH につきましては、加熱処理試験を行うに当たりまして、タンパク質の溶解度や活性、特に殺虫活性

あるいは酵素活性を最適化するため、緩衝液の pH を調整したということでございます。

Tween20 の添加につきましては、次のパラグラフの 3 行目になりますが、mVip3A タンパク質は可溶性タンパク質であるものの、*E. coli* 過剰発現系によって産生・純化したタンパク質の高濃度溶液を得ることができなかつたため、溶解度を高めることを目的に緩衝液に Tween20 を加えたという理由 2 となっております。

続きまして、指摘事項 9 にまいりまして「諸外国における認可、食用等に関する事項」について各機関における承認状況及び審査状況について回答することとなっております。

それに対する回答といたしましては、2008 年 12 月に FDA による安全性審査が終了しております。また、2009 年 2 月にはオーストラリア・ニュージーランド食品基準機関による安全性審査が終了しております。

このことを受けて、概説書の修正がされております。

20 ページ、以下修正事項ということで指摘がなされておりますが、この修正事項に基づきまして概説書が修正をされております。

更に申請者によって、再度申請者を見直した結果、適切な内容に記載が変更されているということでございます。

説明は以上で終わらせていただきます。

○澤田座長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの回答書につきまして、順番に指摘事項ごとに、御意見をいただきたいと思っております。

まず、指摘事項 1 でありまして、これは微生物農薬の話で、山崎専門委員の御指摘です。

○山崎専門委員 資料が十分でないという状況だというのがわかりましたので、この範囲内で一応評価するしかないと思っております。回答から何か特別に悪い情報が示されているとは思いません。

○澤田座長 ありがとうございます。これは生物農薬として、一応使われている経験があるということです。非常に微量ではありますが、食べていた可能性はある。ただ、それは参考にはならないかと思っております。

○澁谷専門委員 使用経験はないのではないですか。微生物農薬としての使用経験はないですね。*B. t.* 全体としてあるけれども、この株自体にはないと思っております。

○澤田座長 この株にはありませんけれども、この Vip タンパクは、知らないうちに使われていた。

○澁谷専門委員 それはないのではないですか。表 1 のデータというのはほとんど意味が

なくて、つまりこの抗体でやったら出ただけであって、この抗体がクロスするかどうかの保証が何もないので、このデータはほとんど意味がないと思います。だから、使用経験はないと考えるべきだと思います。

○澤田座長 厳密に言うともうそういうことになると思います。

それでは、指摘事項の2、*vip3A* 遺伝子のタンパク質でありますけれども、Cry タンパクは今まで何度も出てまいりましたけれども、この *vip3A* というのは初めてで、毒性の情報があまりないということで、指摘としては、ほ乳類細胞に対する毒性がないことを示すということだったと思います。

これは何人の先生から御意見をいただいたと思うのですけれども、まず、澁谷専門委員からお願いします。

○澁谷専門委員 気になっているところは、先日こういう分野をやっている先生のお話を聞く機会もあったのですけれども、このバクテリアがつくる B. t. タンパクというのは、進化を考えるとバクテリアが必ずしも昆虫をターゲットに進化させたというストーリーではどうも考えられないみたいなのです。それで B. t. タンパクごとに特異性が決まっている。更に B. t. タンパクの中には、がん細胞に作用するようなものもあるといういろんな状況を見ると、新しいタイプは慎重に見る必要があるだろうと思います。

この指摘が微妙なところで、またはと書いてあって、本当はホールの動物に加えて、細胞レベルで何らかの結合試験なり、毒性試験なり、細胞毒性はないというのを動物細胞であった方がいいと思うんです。

そこからすると今回は、バルクの動物試験のデータだけなので、この試験自身も、肝臓が云々というかなり苦しい話をしているので、これでよいとしていいのかというのは、個人的にはかなり疑問があります。

○澤田座長 病理の話に行く前に、手島専門委員、何か御意見ありますか。

○手島専門委員 特に追加はございません。

○澤田座長 毒性試験の方で先生の方からコメントをお願いできればと思います。

○和久井専門委員 回答書で提出された急性毒性試験だけを取り上げて、試験結果の評価は、私自身は大筋では、妥当なものと考えざるを得ないと思います。

ただ、試験法、表現法に少々問題があると考えます。

第1点は、回答書の3ページの表5です。一番下にありますけれども、「組織病理学的検査を行った組織体」と書かれております。その第1番目に「異常組織」という言葉が書かれています。ところが補遺18の方を見ますと、結果的には異常組織は存在しないという

ことになっています。

ところが材料と方法が英文でありますので、そこを見ますと、以下の組織について検査したと明記されておりますので、矛盾した記載がされているというところがちょっと気になります。

もう一点は、表5に非常に多くの臓器が、通常このくらいやるわけでありましてけれども、その組織名が出ております。ところが、実際にそれに対しての病理学的評価、顕微鏡評価でありますけれども、それは一部の臓器、5つぐらいだったと思いますが、そこに関してのデータしか出していない。その他について、何も変化がなかったという記載も明記されています。

ですので、これは実施した研究機関の方で持っているデータのはずですから、手を抜かないでちゃんとこれは書いていただきたいというふうに思いました。

これは先ほどの御指摘を、この御指摘をなさった先生方からの御意見と全く同じことでダブってしまうのですが、今回の指摘事項というのは、やはりほ乳類のセルライン等への持っている受容体への結合能の有無ということがあるのかどうかということが一番重要な点であろうかと思えます。

無論、それらのリガンドレセプター結合ということに関しても、安全性試験ということでは行うわけでありましてけれども、ただ回答書には、急性毒性試験の結果しか出ておりません。となりますと、この急性毒性試験の結果から、指摘事項として、委員会が求めた結合能を評価するというについては私はできないと考えます。

以上です。

○澤田座長 ほかにコメントございますか。

○山崎専門委員 指摘事項1で私は問題ないと言ったのですが、この指摘事項1に関する回答としては問題ないということであって、結局データがないということがわかったので、そうなるこの指摘事項2に関してきちんとしたデータがないと、安全性が本当に確保できるかどうか不安なところを残すということになると思えます。

ですから、澁谷専門委員がおっしゃったように、本来こちらが求めた実験を再度要求するのが私はいいと思えます。

○澤田座長 ほかに御意見ありますか。指摘事項の出し方を、or にしてしまったのは問題があったのかもしれませんが、本来はヒトに毒性がないことを一番知りたいわけですがけれども、それに代えてほ乳類の細胞で代替できるかという問題が1つあり、ほ乳類で代替できるのであれば、ラットの急性毒性で代替できるかという2点があるかと思えます。

ここに書いてありますように、ヒトの細胞が望ましいという一文がありますので、ヒトの培養系に、この毒素を入れて、結合を見るのは難しいかもしれませんが、毒性がないことくらいは言っていたいただいてもいいかなと思います。

○澁谷専門委員 食品を考えれば、人のセルラインを幾つか使って、結合試験と両方あれば一番いいけれども、少なくとも毒性試験は簡単にできるはずです。その辺は見てもらった方がいい。

特に、Cry タンパク質の中に、がん細胞に云々というのがあるとすれば、これは単なるラットの実験ではわからないので、そこが問題になると思います。セルラインというのはがん細胞由来が結構多いと思うので、そういう意味では、ヒトのセルラインでやるのがいいのかなと思います。私は専門ではありませんが、一応そういうふうに思います。

○澤田座長 ほかに御意見いかがでしょうか。

毒性試験自身のデータの追加は、一応見ていただいた方がよろしいでしょう。

○和久井専門委員 この補遺 18 番の 54 ページをごらんいただきたいのですが、ここに、組織病理的な所見が書かれてありますけれども、あれだけ多量の検討を行ったにしては、やっているのは肝臓、腎臓、肺、リンパ、鼻腔、唾液腺ということなんです。無論、研究所としてはデータを持っているはずなので、何故ほかを出してこないのかなという気がします。といって結論のところあまりこまかいディテールが書かれていないわけです。Abnormal tissue という言葉が、採材して検討した臓器の種類として列挙されている。それをそのまま日本語訳してしまったと思うのですけれども、それも少し変な使い方だと思います。Abnormal tissue があたかも存在したという言い方になってしまう。

○澤田座長 日本語の異常というのは何か誤訳の可能性が高いということですか。

○和久井専門委員 私も最初は腹腔内の意味かなということ考えたのですけれども、それをちょっとあれかなと思ひまして、実際にこの試験をやった、このレポートを書いた方に問い合わせただけければその辺はクリアーになるのかなと思います。

○澤田座長 御意見をお伺いしまして、一応急性毒性はないかもしれないけれども、若干懸念がかなり残るという状況にあるかと思ひます。一応毒性の方はもう一度先生に確認いただいて、追加の方は、一応指示をしつつ、出させていただければと思います。

○鶴身課長補佐 もしよろしければ、前回の議事録を簡単に御紹介させていただきますが、勿論新しいタンパクなので、細胞に毒性がないことを示すデータがほしいというお話がありまして、もしなければ急性毒性は多分やっているはずなので、それでもよろしいかというお話がありました。その後やりとりで本当は両方ある方がいいんですけどもというこ

とで、最終的には少なくともほ乳動物に対する毒性を示すデータを出して欲しい。そういうことでよろしいかということで、指摘事項は「又は」になっておりますので、さらにこれがないとだめだということであれば、その理由を付けていただけるととてもありがたいんです。

○見上委員長 今これを見て、異常組織というのは確かに3ページの表5のところに書いてあるんですけども、補遺の18の英文の方の54ページのテーブル8を見てみると、雄と雌を分けて、1,250投与しているのですね。これはNO ABNORMALYIES DETECTEDでは、何もアブノーマリティーは見つかっていないのが、一番Kidneyの場合は4、4で、1というのがアブノーマリティーコントロールというか、投与していないものが1とある。アブノーマリティーが見つからない。NO ABNORMALYIES DETECTEDだから、そういうふうに記載しているような気がするんです。それでよろしいですね。

○和久井専門委員 初め私もそう見たのです。それででしたらば、各臓器について、それがノーマルなのかアブノーマルなのかという。

○見上委員長 Kidney、Liverはそう書いてある。

○和久井専門委員 そうなのですけれども、確認の人が、みんなこのことを使うかどうかは別といたしまして、Abnormal tissueと書いた場合には、普通の臓器ではない、何か別のものアブノーマルな組織が。

○見上委員長 Noではなくて、NO ABNORMALYIES DETECTED、よく英語でNOというのをナンバーで使う場合もあるから、そうかなと思って、そうではないとおかしいです。調べたのは5頭あって、ノーとやったら4、4と言うのは何なんですか。

4頭はアブノーマリティーが見つからなかったという感じになるんですね。

○和久井専門委員 そうです。

○見上委員長 だとしたならば、言っているのがよくわからないのです。これで1、2、3、4、5、6、7とTissueを書いてあるけれども、ここにいっぱい書いてある他のリストのものはどうなのかという話ですね。3ページの表5のところにいろいろなTissueが書いてあるけれども、一部しか記載していないからほかのどうなのかという質問です。

○和久井専門委員 そうではなくて、結局病理組織の検査ですから、マクロの検査でありませんので、顕微鏡でのぞくまでは、それがアブノーマルなのかノーマルなのか基本的にはわからない場合が多いわけです。

○見上委員長 だけれども、これは、Microscopic Findingsだから、顕微鏡で調べた結果、例えばKidneyの場合は、5頭調べて、4頭は正常だったという話でしょう。

○澤田座長 この NO はノーで、ナンバーではない筈です。そうしないと全編を通じてつじつまが合わなくなります。

○見上委員長 NO ABNORMALYIES DETECTED だから、正常だということですね。

○澤田座長 Liver は正常が 5 匹のうち 1 匹しかいなかったわけです。

○鶴身課長補佐 申請者の回答者でも一応そのような回答になっていまして、正常だったのは 1 匹しかいなかった。4 匹は異常が見られたということです。

腎臓はそうです。その下の肝臓は正常が 1 匹だったということです。

○廣瀬委員 そうですね。

○鶴身課長補佐 場所が違いました。

○見上委員長 0 mg というのはコントロールの意味でしょう。

○小泉委員 そうです。

○鶴身課長補佐 回答書の 4 ページの 2 行目になりますけれども、肝臓で特に対照群で 5 匹中 4 匹で異常認められたという回答になっております。

○澤田座長 少なくとも肝臓に関しては対照で、率が多過ぎる。よく見ると、雌で数が増えているというところもあります。

逆に雄の方は、対照の方が 3 で、投与は 0 に落ちているという結果になっているようです。

○猿田評価調整官 時間をかけても仕方がないので、申請者にきちっとそのところをもう一度整理して間違いないかと確認するのが 1 つ。

恐らく委員の先生方が一番心配しているのは、従前の B. t. タンパクは、ヒトに投与したり、2 年間の慢性毒性試験を自主的にやられたりして、もう大丈夫だという確信がある中で、さらにその上に、衛研でもって菅野先生の所で 2 年間の投与試験をやったりとかそういうことをしている上で、かなり確信があって大丈夫かなという中で、同じ新規の中で B. t. タンパクについて、今回また提示されたもので本当に大丈夫かということ、なかなかそこまでいかないというところだと思います。

ガイドラインに基づいてもフルセットとは言わないでしょうけれども、ある程度の理由を示した上で、例えばこういうものを出しなさいということは言えると思うので、少しは建設的なのとか、一応先生方が御安心できるようなデータを求めたらいいのではないかと思います。

○丹生谷専門委員 建設的な意見ではないのですが、私自身も新規なという意味では非常に慎重にしないといけないという印象は強いんです。特にこれは、天然のタンパク

質ではなくて、それに改変を加えてアミノ酸変異を加えているということもありますので、未知のファクターが加わっている。

先ほどのほ乳類の細胞に対する試験を求めるということにつきましても、求めることは私は賛成なんですけれども、何を求めていいのかわからないというのが、恐らくそれ以上のことをどなたも意見を言えない状況だと思います。

すなわち、がん細胞に対して影響はあるのです。*B. thuringiensis*の結晶性タンパク質の中で、九州大学の先生が報告していますように、例えば白血病細胞の培養細胞、モルト4細胞とかを殺す。しかしそういうものに限って正常細胞は殺さないわけです。

私も別にこういう分野をフォローしているわけではありませんが、そういうものを出せという、単にそういう問いかけですと、それではということで、がん細胞に対する影響を調べた。がん細胞は死にませんでしたというデータが返ってきたときに、それは私たちの問いかけに対して十分満足できるデータであるかということ、そうではないと思うのです。ですから、非常に難しいなと思いました。

では、何を求めたらいいのというのは私自身も、全くわかりません。ただ、今度求めたら専門調査会として3回目なのですか。そのときにある程度具体的なことをつける必要があります。何でもいいから出しなさいというのではだめなのではないかなと思いました。

○澤田座長 もし具体的に出すのであれば、ヒトの腸管の上皮培養細胞株が有名ですけれども、それにふりかけて死なないことを言うぐらいになるかなと思いますけれども、ただそれはがんの細胞です。

それから先ほどのがん細胞にふりかけて云々というのは、ちょっとうる覚えなんですけれども、Cryタンパクではなくて、Cytではないですか。*thuringiensis*に3種類毒素がありまして、CryとCytとVipなんです。そこら辺少し確認された方がいいのかなと思います。Cry自身は動物に作用する毒性は一応ないと私は覚えているのですが。

○丹生谷専門委員 もしかして分類が何年かこの間変わっている可能性はありますけれども、私が読んだ本ではCryという表現で、しかもたくさん種類の、彼らはそういうタンパク質をparasporinと呼んでいるのですけれども、いろんな種類の*Bacillus*属の菌、勿論、*thuringiensis*を含めてです。

Cryも私の記憶では入っていたと思いますが、わかりません。

○澤田座長 それは確認した方がいいかと思います。

○小関専門委員 人に食べさせて安全だからという実験はやってはいけない実験なわけです。科学的にそうではなくてこれが安全であるということを見ていかなければいけないわ

けで、どうしても限界があるところはあると思います。それは認めざるを得ないことだと思います。

ここで問題にしている点は何かというのと、1点は先ほど和久井専門委員が言われたように、データの的にこれでいいのかどうかということです。差はない、毒はないと言われても、コントロール自身もこれだけの問題があるということで、そこをきちんと精査して、足りないデータも出していただくということが1点。

ここに書いてある文章をそのまま読むと、ついては、ほ乳類細胞に選択毒性がないかについてということで、または急性毒性と言っているのですけれども、細胞についての毒性ということを示して欲しいということで、座長がおっしゃられたような細胞に対して、害を与えることはない。分裂に対してですね。そういうようなことを求めることしか、食品の安全性を評価することはできないのではないかなと私は思います。

○澤田座長 理由が必要であるというお話でしたけれども、このB.t.タンパクは、昆虫の中ですら選択毒性があるわけです。対象の昆虫によって細胞を選ぶと死んだり死ななかつたりと、ラットで死んだから、人で死なないか質問をされると、それは100%そうでは言えないという事情はあります。ただ、それをやり出すと、人のあらゆる細胞をやれということに多分なってしまう。

今までの経緯でCry34、35の系列がありまして、そのときは急性毒性だけでよしとしたという経緯があります。

ただ、その場合は、Cryの系列で、ホモロジーが一応あって、作用が似ているという点を考慮して、そのような結論になったと思うのです。

今回は、全く別の種類のタンパクでありまして、これは産生される時期も違いますし、可溶性である。結晶にならないタンパクで、トキシンとしての性質も大分違うので、ある程度慎重にやった方がいいだろうということになると思います。

○廣瀬委員 この急性毒性の試験ですけれども、試験としては1回投与をして、その後14日間見ているので、試験系としてはいいかと思うのですけれども、ただ、投与してから14日間も経ってしまうと、もし、ある臓器に病変が起こっても、その間に治ってしまうということが十分に考えられるのです。

ですから、この実験では死ぬほどの毒性はないけれども、あとの細かい毒性については、ほとんどわからないといった方が正確ではないかと思います。

○澤田座長 なかなか難しいです。それを言い出すと、今度は90日をやれという話も出てきます。

○鶴身課長補佐 それでは、今回急性毒性として提出のあったデータでは、コントロールにいろいろ問題があったり、廣瀬委員がおっしゃられたように、不明なところもあるので、細胞での試験を求めるということでよろしいですか。

○澤田座長 私はそれでよろしいかと思えますけれども、ほかの先生方いかがですか。

○手島専門委員 私もやはり細胞の実験を求めるというのはよろしいと思えます。先ほど座長がおっしゃられたように、細胞をある程度例示をするということをした方がよろしいかと思うので、例えば人の腸管上皮細胞を調べるということを一つの例として挙げるということはよろしいのではないかと思えます。

○澤田座長 とりあえず、そういうことにさせていただきます。

○鶴身課長補佐 案をつくりますのでよろしく願いいたします。

○澤田座長 大分時間がかかりましたけれども、今度は遺伝子の方の話に移りたいと思います。

その前にまず世代の問題がありまして、指摘事項の3番、これは鎌田専門委員の御指摘の事項でありますけれども、今日は御欠席でコメントをいただいております。

○鶴身課長補佐 鎌田専門委員からコメントいただいております、データが補遺の4になりますけれども、このデータに基づくと、バンドのパターンが多少わかりにくいというところもありますが、どのデータにおいても挿入遺伝子に由来するバンドが確かに検査した系統すべてにおいて同一サイズと判断されるため、今回の回答でよいと判断をしましたというコメントをいただいております。

○澤田座長 鎌田専門委員のコメントはOK だそうですが、小関専門委員はいかがでしょう。

○小関専門委員 私も今回のでよろしいかと思えます。

○澤田座長 それでは、これは了承ということにさせていただきます。

それでは、指摘事項4の3'末端の近傍配列に存在するゲノミッククローンとの相同性の話で、*cyclophilin* 遺伝子とのホモロジーの関係の指摘で、小関先生お願いします。

○小関専門委員 最初の概要書の方にはっきり書いていなかったの、きちんと書いてくださいという意味でお願いしたところ、ちゃんと出てきましたので、私はこれでいいと思います。

○澤田座長 それでは先に指摘事項5に移りまして、同様な関連する指摘事項でありますけれども、PCRを行いまして、トウモロコシとのゲノムとの比較をするようにという指摘だと思います。

○鶴身課長補佐 御指摘がありました鎌田専門委員からもコメントをいただいております。挿入前と挿入後の配列がきちんと決定されており、配列を比較する限り 58bp の形質のみが起こっていることが確認できますので、この回答でよいと思いますというコメントでございます。

○澤田座長 小関専門委員、指摘事項 4 との関係で 5 はどうですか。

○小関専門委員 4 との関係で 5 が出てきた部分がありますけれども、4 も明示されて、5 においても遺伝子を壊しているようなことはないということがはっきりしましたので、これが私はよろしいと思います。

○澤田座長 図 2 がちょっとわかりにくい図で、縦の黒い斜線の部分がホモロジーの位置なのですけれども、一応ホモロジーはあるけれども全く関係ないということによろしいですね。

解説書の書きぶりが、何となく誤解を招きやすい表現があるかなと思います。*cyclophilin* 遺伝子の相同性の表現と、挿入していないという表現のところですね。

○小関専門委員 正確に言うと、*cyclophilin* の遺伝子の直下に入っているという保障はないのです。全く同じ配列があるということで、直下に入っているのかもしれませんが、組換わるときに、別のイベントが起こっているのかもわかりません。ですから起こるはむしろ 5' 末端領域に *cyclophilin* があるのかもしれませんが、それであったとしてもそれは壊しているというわけではないわけですから、私はそれでいいのではないかと思います。

彼らもどういう形で、この位置にまで紛れ込んだのかということがはっきりは言えないので、こういう形になっているのだろうと私は理解しています。

○澤田座長 概説書の書きぶりはこれでよろしいですか。念のために後で再確認していただければと思います。

○小関専門委員 13 ページの一番下のところですよ。離れていると書いていますけれども、挿入位置は *cyclophilin* の下流域、挿入されたとしてもこの位置だということだと思います。本当に調べるとなれば、上流域に *cyclophilin* が出てくるということも見ると。*cyclophilin* のプライマーを使って、PCR をやれば、ここのイベントでやったものをやれば出てくるはずだということも指摘すれば指摘事項としてあるわけですがけれども、それがどのぐらい意味があるのかということだと思うので、あえてするつもりはなく、何も言わずにとめたところです。そう御理解いただければと思います。

ですから、これが正しいかどうかというのは確かに書き過ぎと言え書き過ぎなんです

けれども、機能は損なわれていないと判断したら止めればよいというふうに私は逆に思います。

○澤田座長 876 塩基云々は要らないですか。

○小関専門委員 要らないです。むしろない方がいいと思います。

○澤田座長 それでは指摘事項 6 の、ウェスタンブロットの 8kDa のバンドの話で、これは手島専門委員の御指摘ですね。

○手島専門委員 回答の中では、クマシーブリリアントブルー(CBB)では感度が低いので、バンドが見えなかったという説明なので、それはそれでよろしいかと思います。

もう一つの質問も、合わせて 8KDa のバンドが総タンパク量に占める割合は回答することという回答が 16 ページの一番下に出ているのですが、これは CBB の染色から、8KDa のバンド見えないんですけれども、CBB の検出限界から 2.9%以下という概算をされているんですが、できれば、図 B のウェスタンブロットではバンドが検出されているので、載せたバンドと検出されたものを、デンストメトリーとかでモニターすれば、そのパーセンテージは出るとお思いますので、そこでのパーセンテージも出していただければと思います。

○澤田座長 この数字は概説書には反映されないわけですね。数字を出していただいて確認していただければいいと思います。

次の指摘事項の 7 番も手島専門委員の御指摘ですね。

○手島専門委員 7 番に関しましては、質問した内容には答えていただけていないというのが事実なのですが、新しい概説書では 50 ページのパネル B のレーン 8 につきましては、やはりウェスタンブロットでのバンドは見えない形です。

質問事項の中では「明瞭なデータを示した上で概説書を修正すること」とあるんですが、データは新たには示していただけなくて、CBB で見られているのにウェスタンブロットで見えなかった原因は不明なんですけど、これは途上のデータなので、55KDa の分解物が、24 時間でも残るという結論には変化がないと考えますということで、結論はそれでもよろしいかと思うのですが、もしほかのデータを付け加えるということであれば、50 ページの B の図に関しても、もう一度クリアーなデータを付けてくださいということは、言ってもよろしいかと思います。それほど大筋と大きくは変わりません。

○澤田座長 50 ページの、18 の B のレーン 8 の 3 時間が、バンドはもともとないのですね。

○手島専門委員 この図からはバンドがないと見えるんですが、本来はあるはずですよ。

○澤田座長 幾らやろうと思っても出ないということですか。

○手島専門委員 というよりも、染色むらか何かで、サンプルがたまたま検出されなかつ

たということだと思います。

○澤田座長 これは3時間の実験が何かトラブルがあっっておかしい、ミスをしたと考えるのが一番妥当で、このレーンをなくしたら一番いいのではないのでしょうか。

要は腸管で消化されないという結論ですので。

○手島専門委員 そこには変わりはないのは事実なのです。ただ、指摘したのがもう少しクリアーなデータを出して欲しいということです。

○澤田座長 もし、そうでなければもう一度やり直せということですね。

○手島専門委員 そうですね。ほかの指摘もあって、実験をやり直すということができるのであれば、よりクリアーなデータを出して欲しいというのは、事実です。

○澤田座長 結論としてはどちらでもいいです。

○小関専門委員 やはり原因は不明ですが、というのを認めたら、安全性評価のすべてが崩壊してしまうので、原因を明らかにしてくださいというのを求めるのが筋だと思います。

○澤田座長 やり直しなさいと。

○手島専門委員 お願いいたします。

○澤田座長 指摘事項8の加熱処理で、これは橋田先生ですが、御欠席ですので、コメントは何かいただいていますか。

○松尾係長 橋田専門委員からコメントをいただいております、指摘事項に関する回答を確認の上、了解しました。特段のコメントはありませんというコメントいただいております。

○澤田座長 ありがとうございます。ほかの先生方からコメントございますか。

それでは、8番の指摘事項は了解いただいたということで、次の9番の指摘事項ですが、これは諸外国の認可等の事項で、これは小関専門委員ですけれども、このとおりでよろしいですか。

○小関専門委員

これでいいと思います。

○澤田座長 細かい指示事項、修正がありますけれども、20ページと21ページで、ほとんどが事務的な修正かと思われませんが、この中で何か問題があれば御指摘をいただければと思います。

御指摘はありませんので、いただいた御意見から若干追加の実験等が必要になる可能性が高いということで、再度指摘を出して、厚生労働省を通じて申請者にお伝えしたいと思います。

そうしますと、飼料の方はその後ということになりますので、次の「除草剤グリホサート及びアセト乳酸合成酵素阻害剤耐性トウモロコシ DP-098140-6」の方へ移りたいと思います。これは食品と飼料がございまして、この品目につきましては、新規の品目でありまして、食品と飼料の両方で、健康影響評価の依頼が来ております。

まずは食品としての安全性の審査を行いまして、安全性について問題が残る場合には指摘事項を出しまして、食品としての安全性に問題がない場合は、飼料としての安全性について審査を行い、安全性について問題が残る場合には指摘事項を出すこととなります。

飼料としての安全性に問題がない場合は、食品と飼料の評価書（案）の審査を行いたいと思います。

それではまず、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○鶴身課長補佐 薄いブルーの紙のファイルで右肩 164 と番号を振っております。「除草剤グリホサート及びアセト乳酸合成酵素阻害剤耐性トウモロコシ」でございます。

1 ページの方から御説明をしたいと思います。昨年から同じ形質のダイズについては御審議をいただいて終了しているところでございますが、今度はトウモロコシということで新たに申請があったものです。

第1としまして、宿主等の性質及び組換え体との相違に関する事項ですが、「1 宿主及び導入 DNA に関する事項」として「(1) 宿主の種名」、本組換えトウモロコシは、トウモロコシのデント種の PHWVZ 系統である。学名、和名、英名は記載のとおりでございます。

「(2) DNA 供与体の種名」としては、本組換えトウモロコシには、*gat4621* 遺伝子及び *zm-hra* 遺伝子が導入されている。*gat4621* 遺伝子については、供与体は、グラム陽性菌の *Bacillus licheniformis* で *zm-hra* 遺伝子は、供与体はトウモロコシということでございます。

「(3) 挿入 DNA の性質及び導入方法」でございますが、それぞれ *gat4621* 遺伝子は、GAT4621 タンパク、*zm-hra* 遺伝子は、ZM-HRA タンパクを産生する。

GAT4621 タンパクについては、除草剤グリホサートの NH 基をアセチル化をするということで耐性を付与するものです。

ZM-HRA タンパクは除草剤アセト乳酸合成酵素阻害剤の影響を受けず、分枝アミノ酸が合成されるということで耐性を付与するものです。

これらの導入は、アグロバクテリウム法により行ったというものです。

2 ページにまいりまして、「2 宿主の食経験に関する事項」ですが、宿主はトウモロ

コシですので世界中で食品に広く利用されている。

「3 宿主由来の食品の構成成分等に関する事項」で、(1) 主要栄養素ですが、表1に記載のとおりでございます。

(2) 毒性成分・栄養阻害物質も、表2に記載のとおりでございます。

次のページにまいりまして「4 宿主と組換え体としての食品としての利用方法及びその相違に関する事項」でございますが、従来のトウモロコシと同様ということでございます。

5番として、宿主以外の者は比較対象としていないということで、6番として検討が必要とされる相違点については、*gat4621* 遺伝子、*zm-hra* 遺伝子の導入により、それぞれタンパクが産生される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」については、従来のトウモロコシと同様ということでございます。

5ページ「第3 宿主に関する事項」です。

「1 分類学上の位置付け等に関する事項」は、先ほど申し上げましたとおり、宿主はデント種トウモロコシのPHWVZ系統ということで記載のとおりでございます。

「2 遺伝的先祖並びに育種開発の経緯に関する事項」でございます。

これについてはトウモロコシの原産地はメキシコ又はグアテマラと考えられており、現在世界中で広く栽培されている。

「3 有害生理活性物質の生産に関する事項」でございますが、トウモロコシにはヒトの健康に悪影響を与えるレベルの有害生理活性物質の産生性は知られていないとされております。

「4 アレルギー誘発性に関する事項」ですが、トウモロコシは主要なアレルギー誘発食品ではないとされているということでございます。

「5 病原性の外来因子（ウイルス）に汚染されていないことに関する事項」でございますが、トウモロコシにはウイルス、細菌及び糸状菌による各種病害が知られているけれども、これらがヒトや動物に感染することは知られていないとされております。

「6 安全な摂取に関する事項」ですが、トウモロコシは、米、小麦とともに、世界の主要穀物の一つで、古くから食用に供されている。

最後の方の行で、食品としてはブドウ糖等の食品加工用原材料として多目的に利用されているということです。

「7 近縁の植物種に関する事項」ですが、トウモロコシの近縁種では、テオシント、

トリプサクムが知られているが、食用としての利用はないということです。

7 ページ「4 ベクターに関する事項」ですが、「1 名称及び由来に関する事項」ですが、本トウモロコシの作出に用いた発現ベクターPHP24279 は、プラスミド pSB1 由来のものである。

「2 性質に関する事項」ですが、「(1) DNA の塩基活及びその塩基配列を示す事項」ですが、プラスミド pSB1 の塩基数は 36,909bp である。塩基配列は、公開はされている。

「(2) 制限酵素による切断地図に関する事項」ですが、右側のページの図 1 に示すとおりである。

「(3) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項」ですが、プラスミド pSB1 に含まれる遺伝子の性質はすべて明らかにされており、既知の有害な塩基配列は、含まれていないということです。

「(4) ベクター中に、薬剤耐性遺伝子が含まれている場合は、その遺伝子の性質が明らかであること」ですが、本プラスミドにはテトラサイクリン耐性マーカーである *tetA* 遺伝子が含まれている。本プラスミドを含む微生物を、選抜・維持することができるということです。

「(5) 伝達性に関する事項」としては、本プラスミドには伝達を可能にする配列は含まれていないということです。

9 ページにまいりまして、「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」です。

まず 1 番「挿入遺伝子の供与体に関する事項」ですが、「(1) 名称、由来及び分類に関する事項」として、① *gat4621* 遺伝子についてです。

*gat4621* 遺伝子の供与体はグラム陽性菌である *B. licheniformis* (ST401 株、B6 株、DS3 株) である。

本遺伝子は、*B. licheniformis* の *N*-アセチルトランスフェラーゼを基に除草剤グリホサートに対する *N*-アセチル化触媒活性を高めるよう、塩基配列を改変したグリホサート *N*-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子であるということです。

② *zm-hra* 遺伝子ですが、本遺伝子の供与体はトウモロコシである。本遺伝子はトウモロコシ由来のアセト乳酸合成酵素遺伝子を、除草剤アセト乳酸合成酵素阻害剤の影響を受けないように改変した遺伝子であるということです。

「(2) 安全性に関する事項」で、① *B. licheniformis* ですが、本菌は、日本をはじめ米国ヨーロッパ等でデンプン液化で使用される  $\alpha$ -アミラーゼ等の食品製造酵素の生産に

広く利用されているということです。

②トウモロコシについては、主食や家畜の飼料用として利用がされていて、我が国でもブドウ糖などの食品加工用原料として、多目的に利用がされています。

「2 挿入 DNA 又は遺伝子(抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。)及びその遺伝子産物の性質に関する事項」ですが、クローニングとして① *gat4621* 遺伝子ですが、本遺伝子は *N*-アセチル化の触媒活性を高めるため、以下の改変を行って作製されたということで、10 ページにまいりまして、まずグリホサート *N*-アセチル化触媒活性を示す *N*-アセチルトランスフェラーゼ産生菌を、マススペクトル法を用いてスクリーニングをした結果、ST401 株と B6 株と DS3 株が選抜された。

それぞれゲノム DNA から *N*-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子をクローニングした。

そのパラグラフの下から 2 行目になりますが、この複数の遺伝子を制限酵素処理し、PCR 法によりランダムに再構築する技術を用いて、除草剤グリホサートに対するアセチル化触媒活性が高まるように改変をしたというものでございます。

この GAT4621 タンパク質は、基となった 3 つの株に由来をする *N*-アセチルトランスフェラーゼのアミノ酸配列と、75~78% のホモロジーを有するというものです。

サイズとは遺伝子のシャッフリングが違っておりました、遺伝子が違うということです。

② *zm-hra* 遺伝子の方ですが、2 つ目のパラグラフになりますが、これまでにアセト乳酸合成酵素の変位による除草剤アセト乳酸合成酵素阻害剤に耐性を示すナタネ、トウモロコシなどが自然界で見つかっている。これらの配列を参考に *zm-hra* 遺伝子に部位特異的に変位を加えたものであるということです。

改変により ZM-HRA タンパク質は 165 番目のプロリンがアラニンに、542 番目のトリプトファンがロイシンに置換されているということです。

「(2) 塩基性及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項」ですが、2 行目からになりますが、*gat4621* 遺伝子及び *zm-hra* 遺伝子の塩基数は、それぞれ、444bp、1,917bp で、塩基配列は別紙の 1 に示されています。

また、切断地図は次の図 2 に示されております。

12 ページ「(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項」です。

発現ベクター PHP24279 の T-DNA 領域における構成 DNA の要素、サイズ、由来及び機能については、表 3 の記載のとおりとなっております。

13 ページ① *gat4621* 遺伝子の機能、発現タンパクの性質・機能ですが、*gat4621* 遺伝子は、147 個のアミノ酸から成る約 17kDa の GAT4621 タンパク質をコードする。

次のパラグラフから下から 3 行目くらいになりますが、本タンパクは除草剤グリホサートの NH 基をアセチル化し、EPSPS 活性を阻害しない。*N*-アセチルグリホサートに変え、その結果植物に除草剤グリホサートに対する耐性を付与するということとございます。

14 ページの②にまいりまして、*zm-hra* 遺伝子についてですが、本遺伝子はアセト乳酸合成酵素阻害剤の影響を受けない ZM-HRA タンパク質の前駆体をコードするということとございます。

25 ページの 4 行目ぐらいいになりますが、本 ZM-HRA タンパクは、除草剤アセト乳酸合成酵素阻害剤の影響を受けず、分枝アミノ酸が合成されるということから、植物にアセト乳酸合成酵素阻害剤に対する耐性を付与するというものとございます。

16 ページ、③既知毒性タンパクとの構造相同性です。

NCBI のタンパクデータベースを用いて、blastp の検索が行われております。

2 つ目のパラグラフにまいりまして、その結果、相同性が認められたアミノ酸配列は 231 個あったということですが、いずれもアセチルトランスフェラーゼかアセチルトランスフェラーゼと推定される配列であったということで、既知の毒性タンパク質と相同性を有するものは認められなかったということとございます。

④ZM-HRA タンパクの方ですが、同様に blastp の検索を行ったところ、既知毒性タンパク質との相同性を有するものは認められなかったということとございます。

17 ページにまいりまして、「(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項」ですが、発現ベクターの外骨格領域にはテトラサイクリン耐性遺伝子 *tetA*、それから中間ベクターに由来しますスペクチノマイシン耐性遺伝子が含まれている。

これらの抗生物質耐性マーカー遺伝子は、本組換えトウモロコシ中には、導入されていないということがサザンブロット分析によって確認されているということとございます。

「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」でございますが、プロモーターでございます。

*gat4621* 遺伝子の発現カセットには、トウモロコシ由来ポリユビキチン遺伝子 1 の *ubI2* M1 プロモーター。

それから、*zm-hra* 遺伝子発現カセットには、トウモロコシ由来アセト乳酸合成酵素遺伝子の *zm-als* のプロモーターを用いたということとございます。

「(2) ターミネーターに関する事項」としては、それぞれ両発現カセットには、パレイショ由来のプロテアーゼインヒビター II 遺伝子の *pinII* ターミネーターが用いられております。

(3) その他発現制御に係わる配列ですが、*gat4621* カセットには発現を高めると働きを持つトウモロコシ由来ポリユビキチンの遺伝子 1 の *ubIZM1*、イントロンが、*zm-hra* 遺伝子発現カセットには、転写を促進する働きを持つカリフラワーモザイクウイルス由来の CaMV35S エンハンサーが用いられております。

18 ページにまいりまして、ベクターの組込み方法に関する事項です。

19 ページにその図式が示されております。

左の上の中間ベクターを用いて、これらに *gat4621* 遺伝子を挿入し、更に続いて *zm-hra* 遺伝子発現カセットを挿入しています。

右側のベクターの pSB1 と、COS と *colE1ori* 領域を介した相同性組換えによって、発現ベクターを得たということでございます。

20 ページ、発現ベクターに関する事項です。

塩基数、塩基配列、切断地図は図 6 の記載のとおりとなっております。

(2) オープンリーディングフレームが含まれていないことですが、遺伝子解析ソフトを用いてオープンリーディングフレームの有無を調べております。

その結果、本 T-DNA 領域の配列中に、目的以外のタンパク質の発現に関与すると考えられる配列は認められなかったということでございます。

21 ページ (3) 意図する挿入領域が明らかであることということですが、発現ベクターの T-DNA 領域である。

(4) 目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていることですが、発現ベクターに含まれるすべての遺伝子は、その性質が明らかとなっており、目的外の遺伝子の混入がないように純化がされている。

「6 DNA の宿主への導入方法及び交配に関する事項」であります、宿主への導入は、アグロバクテリウムを用いて行った。

選抜までの過程については、右のページ、図 7 のとおりであるということでございます。

なお、本申請の対象については、T0 世代以降を対象としているということでございます。

23 ページにそれぞれの世代の図が記載されております。

24 ページ「第 6 組換え体に関する事項」です。

「1 遺伝子導入に関する事項」として、コピー数、挿入近傍配列に関する事項の「① 挿入遺伝子のコピー数と完全性の確認」ですが、本トウモロコシに挿入された発現カセットをサザンブロット分析で解析されております。

1) コピー数についてサザンブロット分析の結果が表 4 にまとめられております。表 4

は 26 ページです。

25 ページで完全性の確認として同じくサザンブロットの分析が行われておりまして、表 5、これは 30 ページにまとめられております。

いずれもこれらの結果に基づきまして、ゲノム中に完全長の *gat4621* 遺伝子発現カセットと、*zm-hra* 遺伝子発現カセットから成る発現ベクターの T 領域が 1 コピー挿入されていることが確認をされたということでございます。

34 ページ「②抗生物質耐性マーカー遺伝子及び外骨格領域 DNA が宿主に導入されていないことの確認」ですが、サザンブロット分析の結果、ゲノム中に発現ベクターの外骨格領域が挿入されていないということが確認されております。

41 ページ「③近傍配列の分析」ですが、挿入遺伝子に隣接します。5´及び3´末端の近傍配列の分析が行われております。

その結果、5´末端側 30bp、それから、3´末端側の 24bp が欠損していたことが確認されております。

しかし、それぞれの遺伝子発現カセットの構成要素に、欠損は認められなかったということでございます。

次に、近傍配列がトウモロコシ由来であることを確認するために、両末端の境界領域、それから両近傍配列を増幅する PCR プライマー対を用いて、PCR の分析が行われております。

42 ページの図になりますけれども、それぞれの対で用いたプライマーが、それぞれ青い矢印と赤い矢印に示されております。

その結果、この青い矢印の方は組換え体、非組換え体の両方で検出された。

赤い矢印のところは、組換え体のみで検出をされたということでございます。

41 ページの下から 2 つ目のパラグラフの 3 行目からになりますが、後ほど出てきますけれども、近傍配列の blastn の検索の結果からも、近傍配列がトウモロコシゲノムと 100% 一致したということから、近傍配列がトウモロコシ由来であることが確認されたということでございます。

45 ページ、ORF の有無についてです。

5´、3´末端の近傍配列それぞれ 300bp になりますけれども、挿入遺伝子と、両近傍配列の境界を介した 20 アミノ酸以上から成る意図しない ORF、終止コドン～終止コドンまでということですが、6 つの読み枠で検索がされております。

その結果、5´末端の境界領域において 5 個、3´の境界領域において 4 個の ORF が見

つかっております。

これらの9個のORFがコードするアミノ酸配列と、既知の毒性タンパクそれからアレルゲンとの相同性の有無を検討するため、NCBIのデータベースを用いてblastpの検索が行われておりますが、この9個のORFについて既知毒性タンパク又は既知アレルゲンとの間に、相同性は認められなかったということでございます。

更にアレルゲンデータベース、FARRPを用いてエピトープ、8個の連続アミノ酸残基の検索が行われておりますけれども、相同性は認められなかったということでございます。

なお80個、35%以上の相同性の検索については、見つかった9個のORFがいずれも80個未満であったことから、検索が行われておりません。

45ページの下側にまいりまして、内在遺伝子の破壊の有無ということで、本挿入遺伝子が機能を有するトウモロコシ内在遺伝子に挿入されていないかが検討されております。blastn、blastx、それから構成成分、農業形質によって、総合的に検討したということでございます。

46ページ、blastnの検索になります。

all maize ntデータセットというものが、注釈に書いておりますけれども、このデータセットを用いてblastnの検索が行われております。

その結果、48ページの表6にあるように、両末端に高い相同性を有する3種類の配列が確認されたということでございます。

48ページの表を御覧いただくと、5´近傍で3つ、3´近傍で3つ、それぞれ同じものが両方で見ついているという結果になっております。

46ページに戻っていただいて最初のパラグラフの4行目からになりますけれども、AZM516010 TIGRというものですが、これはトウモロコシゲノム由来のもので、5´、3´とそれぞれ100%の相同性を示す領域を含んでいたということでございます。

2つ目の、AF451895.1というものですが、これは*Ig1*遺伝子を含むトウモロコシ第2染色体以来のゲノムクローンである。その一部が5´それから3´近傍とそれぞれ高い相同性が示されたということでございます。

概念図が、右側のページの図25になります。

近傍配列と相同性が認められた配列の部分は、*Ig1*遺伝子の転写開始部位から、2,785塩基上流であったということです。

*Ig1*遺伝子は、葉身基部の小舌形成に関する転写因子をコードするものである。

そこで、米国ほ場において、小舌観察を実施したが、非組換えトウモロコシとの間に相

違は認められなかったということでございます。

3つ目に相同性が認められた配列は、トウモロコシ由来の EST の配列であるということです。

この EST 配列の全長が約 120 ベース bp になりますけれども、実際にトウモロコシでタンパクを発現しているのかどうかの検討がされております。

本 EST 配列の全長について、ORF の検索が行われております。その結果、20 アミノ酸残基で、STOP to STOP で検索をしたところ、ORF は見つからなかったということでございます。最大でも、20 より短いものであったと聞いております。

また、NCBI のタンパクデータセット用いて blastx が行われておりますけれども、相同性のある配列は検索されなかったということで、このことから、本 EST 配列は、タンパクを発現する可能性は低いと考えたということでございます。

仮に相同性が認められた領域においてメッセンジャーRNA が発現したとしても、前述で境界部の ORF の検索を行っておりますけれども、確認されたのは ORF の配列と既知毒性タンパク、既知アレルゲンとの間に相同性がないことが確認をされているということでございます。

47 ページ、2) blastx の検索です。

NCBI のデータセットを用いて両近傍配列で blastx が行われておりますが、相同性のある配列は認められなかったということでございます。

それから、構成成分の分析、農業形質においても、特に挿入された遺伝子により付与された特性を除き、いずれも非組換えダイズとの間に相違は認められなかったということで、総合考察としては、本挿入遺伝子が機能を有する既存のトウモロコシ内在性遺伝子に挿入された可能性は低いと考えられたということでございます。

48 ページ「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」については、49 ページの表を 7 のとおりということでございます。

「3 遺伝子産物（タンパク質）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」についてですが、3 行目からになりますけれども、日本人のトウモロコシ一日平均摂取量を 0.5g をすべて本組換えトウモロコシに置き換えた場合、一日の予想摂取量は、GAT4621 の方が  $3.95 \mu\text{g}$ 、ZM-HRA の方が  $0.17 \mu\text{g}$  と算出される。

これを基に、日本人の一日タンパク摂取量 70.8g ですが、これに占める割合を計算すると、それぞれ  $5.6 \times 10^{-6}\%$ 、 $2.4 \times 10^{-7}\%$  であったということでございます。

「4 遺伝子産物（タンパク質）のアレルギー誘発性に関する事項」についてです。

50 ページにまいりまして、(1) 供与体に関してですが、*gat4621* 遺伝子の供与体は、*B. licheniformis* であって、本菌は食品製造に利用される酵素の生産に広く利用されていて、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す。

一方、*zm-hra* 遺伝子の方は、トウモロコシ由来であって、一般にアレルギー誘発食品ではないとされているということでございます。

「(2) 遺伝子産物(タンパク質)についてそのアレルギー誘発性に関する知見が明らかにされていることに関する事項」ですが、GAT4621 タンパク質は、*N*-アセチルトランスフェラーゼに分類される酵素タンパクである。アセチルトランスフェラーゼは、植物、動物、微生物等多くの生物種に含まれていて、アレルギー誘発性の報告はないとされています。

ZM-HRA タンパクの方は、トウモロコシのアセト乳酸合成酵素のタンパク質の改変型である。アセト乳酸合成酵素は、細菌、糸状菌、藻類及び高等植物種に含まれ、アレルギー誘発性の報告はないとされております。

「(3) 遺伝子産物(タンパク質)の物理化学的処理に対する感受性に関する事項」です。

本試験には大腸菌に産生させた GAT4621 及び ZM-HRA タンパクが用いられておりますけれども、50 ページの下の方のところで記載の方法によって同等性の確認がされているということでございます。

51 ページ「①人工胃液に対する感受性」です。

中ほどになりますけれども、「a GAT4621 タンパク質」ですが、SDS-PAGE 分析の結果、試験開始 30 秒後には、GAT4621 タンパク質のバンドが検出されなかったということでございます。

ウェスタンブロットの結果でも試験開始 30 秒後には検出されなかった。

「b ZM-HRA タンパク質」ですが、SDS-PAGE 分析の結果、試験開始 30 秒後にはバンドが検出されなかった。

ウェスタンブロットの結果も試験開始 30 秒後にはバンドは検出されなかったということでございます。

一番下のところで以上のような結果から人工胃液中で容易に消化がされるということが確認をされたということでございます。

それぞれの結果が続いておりまして 57 ページになります。

「②人工腸液に対する感受性」です。

「a GAT4621 タンパク質」ですが、SDS-PAGE の分析の結果、試験開始 2 分後には、GAT4621 及び分解ペプチドのいずれのバンドも検出されなかった。

ウェスタンブロット結果においても、試験開始 5 分後にはバンドは検出されなかった。

「b ZM-HRA タンパク質」の方ですが、SDS-PAGE の分析の結果、それからウェスタンブロット分析の結果、いずれも試験開始 30 秒後には、バンドは検出されなくなったということで、人工腸液中でも容易に消化されることが確認されたということでございます。

63 ページ「③加熱に対する安定性」ですが、加熱による高次構造の変化について、ウェスタンブロット分析、それから酵素活性の結果を基に考察がされております。

最初にウェスタンブロットの解析ですが、100℃で 30 分間加熱をした後に、ポリクローナル抗体を用いたウェスタンブロット分析が行われております。

その結果 GAT4621 タンパク質の免疫反応性は 80～90%、ZM-HRA タンパクでは 70% 以上低下をしたということでございます。

64 ページ「酵素活性試験」です。

加熱により酵素活性を失うかどうか調べられており、両タンパク質を 36℃～60℃の間で 15 分間加熱をした後、酵素活性の測定がされております。

その結果、GAT4621 タンパクの酵素活性は 46℃～50℃の間で約 50%に低下し、53℃15 分の加熱で 10%未満に低下をしたということです。

ZM-HRA タンパクの方につきましては、42℃～44℃で 50%に低下し、50℃15 分の加熱で完全に失活したということで、両タンパクとも加熱により高次構造が変化したことが示唆されたとされております。

65 ページの下に結論がございますが、繰り返しになりますけれども、GAT4621 タンパク質の酵素活性は 53℃15 分の加熱で 10%未満、ZM-HRA タンパクの酵素活性は 50℃15 分の加熱で完全に失われた。これらのことから、両タンパク質は加熱により高次構造が変化するということが考えられた。

また、ポリクローナル抗体を用いたウェスタンブロットの分析の結果から、加熱後、高次構造の変化を起し凝集しやすい性質を有することが示唆されたということでございます。

66 ページ（4）既知アレルゲンとの構造相同性についてです。

アレルゲンデータベースを用いて分析が行われておりますが、①エピトープの分析として、8 個の連続アミノ酸残基で一致する配列を検索しておりますが、一致する配列は認められなかった。

また 80 個以上のアミノ酸残基で 35% 以上の相同性を有する配列も検出されなかったというところでございます。

② ZM-HRA タンパク質についても、同様の結果となっております。

以上 (1) ~ (4) に記載した情報に基づいて、これらの未知のタンパク質がアレルギー誘発性を有する可能性は、一般の食物に含まれるアレルギー誘発性の知られていない他のタンパク質と同等であると判断したというところでございます。

(5) IgE 結合能の検討については、検討されておられません。

遺伝子の安定性についてですが、T0S3 世代と BC1、BC0S2 世代、これらの 3 つの世代について分析が行われております。

23 ページの図を御覧ください。左側の自殖の列でいきますと、左側の下の端になりますが T0S3。真ん中の列でいきますと、2 つ目の BC1、右側の列で行きますと、BC0S2、これらの世代で分析が行われております。

67 ページに戻っていただいて、最初のパラグラフの 5 行目の最後の方になりますが、なお、本申請は T0 世代以降ではあるけれども、T0 世代は、種子サンプルが少ないため、T0 世代を、自殖した T0S3 世代を用いたというところでございます。

これらの結果から、下から 2 つ目の行になりますけれども、3 つの世代で、同じ結果が得られたということで、挿入遺伝子が後代に安定して遺伝をしているということが確認されたというところでございます。

それぞれ後ろにサザンブロットの分析の結果が添付されておまして、73 ページ、代謝経路への影響についてです。

(1) GAT4621 タンパク質についてですが、1) 結晶構造解析が行われております。5 行目からになりますけれども、GAT4621 タンパク質の結晶構造解析の結果、本タンパク質の内部奥に位置をする 4 つのアミノ酸残基が活性中心として寄与していることが明らかになった。このことは低分子化合物だけが立体障害を受けずに活性中心に到達し、本タンパク質の基質となり得ること。すなわち高分子化合物は本タンパク質の基質となる可能性が低いことを示唆しているというところでございます。

「2) 基質反応性実験」についてです。

基質となる可能性のある低分子化合物に対する触媒活性が測定されております。一番最後の行に低分子化合物として農薬が 20 種類。次のページで抗生物質が 10 種類、アミノ酸が 21 種類を用いて行われておりますけれども、その結果アスパラギン酸、グルタミン酸、トレオニン、セリン及びグリシンの 5 種類のアミノ酸に対して、coenzyme A の蓄積が認め

られたということですが、蓄積が最も多かったアスパラギン酸とグルタミン酸においても、グリホサートの約3%程度だったということをごさいます。

次のパラにまいりまして、2行目、上述の先ほどの5種類のアミノ酸に加えて、除草剤グリホサートと構造が極めて類似している4種類の化合物を基質として、 $K_{CAT}/K_M$ 値を測定しております。その結果、アスパラギン酸、グルタミン酸の値は、除草剤グリホサートに対する値のそれぞれ1.14%及び0.785%であった。残りのアミノ酸、トレオニン、セリン、グリシンについては、また、それ以外の除草剤グリホサートの類似化合物では、0.06%未満か、あるいは活性が認められなかったということで、これらのことから、GAT4621タンパクは、除草剤グリホサートに対して高い基質特異性を有していると考えられたとされております。

上述のように、5種類のアミノ酸に低いながら触媒活性が認められたということから、種子中の*N*-アセチルアミノ酸の分析が行われております。

そのパラの6行目の最後の方になりますが、この5種類のアミノ酸で、いずれもその有意差が認められておりますが、これらの*N*-アセチルアミノ酸の増加が、アミノ酸及び遊離アミノ酸組成に影響を与えないかどうかを検討するために、アミノ酸、遊離アミノ酸の組成の分析が行われております。

その結果、非組換えトウモロコシと同程度であったということで、宿主のアミノ酸組成に影響は及ぼさないということが考えられたとされております。

「(2) ZM-HRAタンパク質」ですが、本タンパクは、アセト乳酸合成酵素阻害剤の存在下でも活性を示して、分枝アミノ酸の合成を可能にするということで、次のパラの3行目からになりますが、本組換えトウモロコシのバリン、ロイシン、イソロイシンの含有量について調べたところ、非組換えトウモロコシとの間で相違はなかったということで、これらのことは本タンパクが内在性アセト乳酸合成酵素と同様に分枝アミノ酸合成経路のフィードバック制御下にあつて、ZM-HRAタンパク質の産生が宿主の代謝系に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられたとされております。

75ページの上のパラになりますけれども、相互作用について記載がされております。両タンパクにおいて、作用機作、両タンパク質が利用する基質が異なっているということから、更にアミノ酸の組成が非組換えトウモロコシと同程度であったことから、両タンパク質が互いに作用して宿主の代謝系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたとされております。

7番、宿主との差異に関する事項です。2006年に米国の6か所の栽培試験場で栽培した

ものについて確認がされております。

76 ページ「(1) 主要構成成分」ですが、表 9 に結果が記載されておりますけれども、有意差は認められておりません。

「(2) 脂肪酸組成」です。表 10 に結果がまとめられておりますけれども、ヘプタデカン酸、リノレン酸、アラキジン酸に有意差が認められておりますが、いずれも非組換えトウモロコシの分析結果に基づく許容値、文献値の範囲内であったということでございます。

79 ページ「(3) アミノ酸組成」ですが、結果は表 11 に書いていますけれども、トリプトファンにだけ有意差が認められたけれども、その値は許容値または文献値の範囲内であったということでございます。

80 ページ「(4) *N*-アセチルアミノ酸と遊離アミノ酸」について記載がされております。2 つ目のパラで *N*-アセチルアミノ酸の分析がされておりますけれども、その結果、*N*-アセチルアスパラギン酸、*N*-アセチルグルタミン酸が非組換えトウモロコシに比べて、統計学的に有意に増加していた。残り 3 種についても、有意差が認められたということです。しかしながら、*N*-アセチルトレオニン、*N*-アセチルグリシンの含有量はわずかであったということ、*N*-アセチルセリンについては許容値の範囲内であったということでございます。

81 ページ、遊離アミノ酸についての分析の記載がされております。結果は、次のページの表 13 にありますけれども、ヒスチジンとアルギニンに有意差が認められておりますが、許容値や文献値がないということもありまして、FDR を考慮した統計処理を行った結果、有意差は認められなかったということでございます。

84 ページ「(5) ミネラル類」についてですが、結果は表 14 にございますが、有意差は認められておりません。

下の方にいきまして「(6) ビタミン類」についてですが、ビタミン B1 に有意差が認められておりますが、許容値、文献値の範囲内であったということでございます。

86 ページ、栄養阻害物質の結果が表 16 にございますが、有意差は認められておりません。

87 ページ、結論といたしましては、4 つの種類の *N*-アセチルアミノ酸で増加が認められていますが、それ以外、主要構成成分、脂肪酸、アミノ酸、遊離アミノ酸、ミネラル、ビタミン、栄養阻害物質は同等であったということでございます。

なお、除草剤散布を行った場合についても、同様に比較が行われておりまして、同じように *N*-アセチルアミノ酸に有意差が認められましたが、ほかの成分については同等であったということでございます。

8 番、諸外国における許可、食用等に関する事項については、記載のとおりとなっております。FDAにおいて、2008年9月に審査が終了しているということでございます。

88 ページ、9 番、栽培方法ですが、発芽から生育の時期に除草剤散布が可能となるという点を除いて、従来のトウモロコシと同様であるということでございます。

10 番、種子ですが、種子の保管については、各種分析に用いた世代の種子は保管がされて、従来のトウモロコシと同様であるということでございます。

89 ページ、第7になります。こちらで、*N*-アセチルアミノ酸の安全性について考察の記載がされております。

1 番、*N*-アセチルアミノ酸の摂取量の増加という観点から検討がされておりますけれども、*N*-アセチルアミノ酸は非組換えトウモロコシにも含まれていて、ヒトの食生活にとって新しいものではないということでございます。本組換えトウモロコシの摂取による増加量の算出がされております。

次のページ、表 17 がそれぞれの分析値または算出値から、1 日の摂取量の推定をしています。一部訂正がございまして、91 ページの表 17 の②になりますが、項目において、一番右端の項目が NAA となっておりますが、これは NAT の誤りです。それから、右から 3 列目になりますけれども、NAGly となっておりますが、これは NAG の誤りです。その左側、NAG となっておりますが、これが NAA の誤りです。上側のページの表のタイトルは合っていますので、これに合わせていただけるといいと思います。

更に 92 ページの同じところも誤っておりますので、左からいきますと NAA、NAG、NAGly、NAT ということになります。

91 ページに戻っていただいて、既存の食品での摂取量が試算されているということで、91 ページの一番下のところになりますけれども、総計として NAA の量は  $865 \mu\text{g}/\text{日}/\text{人}$  ということになりますが、NAG が 743、NAGly が 97、NAT が 63 ということで、既存の食品からも摂取がされているという状態です。ここに書いている以外の食品からも恐らく摂取は考えられるだろうと、その場合には更に多くなるだろうということが、1 つ記載がされております。

92 ページ、トウモロコシを本組換えトウモロコシにすべて置き換えた場合の摂取量が試算されております。総計 (A+C) という行になります。NAA が 1,079、NAG が 784、NAGly が 97、NAT が 65 ということですが、先ほどの 91 ページの結果から比べますと、増加量は NAA が 214 増加している、NAG が 40.3 増加している、NAGly が 0.09 増加している、NAT が 1.42 増加している状況でございます。

89 ページに戻っていただいて、ちょうど真ん中のパラが一般にも食べられていて、ほかの食品からも考えられるだろうという点。

最後のパラが、すべて置き換わったとした場合、NAA、NAG の増加量が 214 と 40.3 ということであるが、残りの 2 つについては、増加量はそれぞれ 0.09 と 1.42 とわずかであろうという記載がされております。

93 ページ、2 番で *N*-アセチルアミノ酸の毒性に関する知見について記載がされております。4 種類の *N*-アセチルアミノ酸の毒性について確認のため、文献検索が行われております。その結果、カナバン病に関する報告を除いて、4 種の *N*-アセチルアミノ酸は人に対して毒性を示すという報告は検出されなかったということです。NAA が脳内に蓄積する疾病として、カナバン病に関する報告が検出されたということで、記載は前回のダイズと同じ内容になっておりますが、次のパラで NAA はヒトの脳内にも存在して、トウモロコシがすべて置き換わったとした場合においても、その摂取量の増加量は  $214 \mu\text{g}$  である。更に、これがすべて脳に達すると仮定した場合、成人の脳内総 NAA 量に対する増加量の割合というものは、0.008~0.010% と算出され、その寄与は極めてわずかであると推察された。更に、NAA について、ラットにおける 28 日間の反復投与毒性試験において、毒性症状は認められなかったということでございます。

3 番として、ブロイラーの飼養試験、ラットにおける 90 日間の混餌投与試験が行われておりますけれども、次のページ、ブロイラーの飼養試験においても、94 ページの最初になりますけれども、対照に用いた非組換えトウモロコシと相違は認められなかったという点、ラットを用いた 90 日間の混餌投与試験においても、毒性的な所見は認められなかった。非組換えトウモロコシと相違は認められなかったということから、ブロイラーにおける飼養試験、90 日間の混餌投与試験において、非組換えトウモロコシと栄養学的に同等であり、いずれも毒性は示されなかったということが記載されています。

最後のパラには、摂取量の比較、ヒトとの比較の記載がされておりますけれども、ブロイラーの飼養試験、ラットの 90 日間の混餌投与毒性試験における NAA 及び NAG の平均摂取量と人が摂取する推定量について、トウモロコシがすべて本組換えトウモロコシに置き換わった場合の推定摂取量を比較しておりますけれども、ブロイラーにおける NAA、NAG の摂取量は 810 倍と 390 倍、ラットにおいては約 270 倍と約 130 倍とされております。

95 ページ、結論といたしまして、4 種の *N*-アセチルアミノ酸が許容値を超える増加が認められた。しかし、*N*-アセチルアミノ酸は元来多くの食品に含まれている成分であって、人の食生活にとって新しいものではない。

2つ目のパラにいきまして、4種の*N*-アセチルアミノ酸の毒性について文献検索を行ったところ、NAAに関するカナバン病に関する報告を除いて、ヒトに対する毒性を示すという報告は検出されなかったという点。

そのパラの下から5行目ぐらいになりますが、NAAはヒトの脳内にも存在をし、成人の脳内総NAA量に対する増加量の割合は、0.008~0.010%と算出され、その寄与はわずかであると推察された点。

更に、ラットの28日間の反復投与毒性試験においても、毒性症状が認められなかった。

次のパラにいきまして、ブロイラーにおける飼養試験、ラットにおける90日間の混餌投与試験において異常が認められなかったということから、総合的に考察したところ、4種の*N*-アセチルアミノ酸の増加がヒトの健康に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたとされております。

説明は以上でございます。

○澤田座長 どうもありがとうございました。それでは、ただいまの審査資料につきまして、項目ごとに先生から御意見をいただきたいと思っております。申請書の順番にいきまして、まず「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、申請資料の1~3ページになりますけれども、ここまでで何かコメントありますでしょうか。

細かい字句等の修正は、また後ほど御連絡をいただくことにしまして、それで4ページまでで「第2 組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項」は、よろしいですか。

「第3 宿主に関する事項」で、資料の5、6ページ。

「第4 ベクターに関する事項」で、資料の7、8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、これはちょっと長くなりますが、9~23ページまででコメントがありましたらお願いいたします。どうぞ。

○小関専門委員 後の方の話になるんですが、23ページの図のところ、サザン、後で後代のものとかいろいろやっているんで、全部一応確認はできているんですけども、1点だけ確認できないのは、T0S3で、外骨格が入っていないということが証明されていないので、これはデータとして付け加えるようにしていただきたいと思っておりますので、お願いします。

○澤田座長 サザンですか。

○小関専門委員 そうですね。後の方で出てくるんですけども、要するにここの申請書の21ページで、T0以降を対象としたいということであれば、23ページにある一番左端の

T0S3 で 1) と 5) はあるんですけども 2) が抜けているので、これはやってもらわないとだめだということをお願いしたいと思います。

○澤田座長 ほかに、どうぞ。

○飯専門委員 今のご指摘と関連することですが、恐らく鎌田先生がおられたら言われると思うんですけども、T0 以降を対象にするということでは、今、T0S3 を加えたとしても、飛び飛びで解析しているだけでして、解析の結果からわかることは挿入遺伝子が T0 にあったということだけであって、解析したよりも図中の上に出るところの世代に、例えばバックボーンが紛れ込んでいないかとか、別の場所に挿入遺伝子が入っていないかとかいう可能性を否定できるデータではない。先ほどの MIR の件で指摘されたようなタイプの問題でして、本当にここの T0 の下の世代を全部評価対象としてほしいというのであれば、それに見合うだけの解析は必要であろうと思います。本当に T0 でいきたいというのか、解析しているものよりも後代だけでいいのかという辺りは、何を解析するかで大分違ってくると思います。

○小関専門委員 先のデータになってしまうんですけども、実際にサザンを見ると、PH09B 系統と PHWVZ 系統で入っている遺伝子が違うんです。サザンで出てくるバンドのパターンが。ですから、やはり飯先生が言われたことは、既にこのデータの上ではっきりしているんです。バックボーンが変わっていますものね。

○飯専門委員 ちょっと微妙なので、よくわからないところもあるんですけど、やはり。

○小関専門委員 いや結構、非組換えのものが PHWVZ であって、それからクロスしていつてという形で分離している感じなんですね。新しいバンドも出てきているのはある。というか、PH09B はまた別のところにバンドが出てきているので、そうすると最初に BC0 をつくったところで、かなり PH09B からの遺伝子も入ってきていることになるはずですね。

ですから、そういう意味でいくと、全体という意味ではなかなか難しく、先ほどの MIR と同じような形で、ここから下というふうにきちんと言ってもらえないと思います。その上は保障はできないということは、スタンスとしていつも言っていることだと思うんですけども、そこは書き直していただきたいと思います。

○澤田座長 具体的に T0 は今の情報ではだめですね。要するに分枝させて、どれを認知していただきたいかはっきりさせるということですね。

そうすると、やっている点が少ないという話がまた出てきませんか。

○飯専門委員 かなり少な過ぎると思います。先ほどの回答書のレベルでやらないと、評価しきれないと思います。

○澤田座長 小関先生のお話ですと、T0 の系統はちょっと変なことが起きている可能性がある。

○小関専門委員 T0 の系統は、変なことが起きているということではなくて。

○澤田座長 リコンビネーションのような。

○小関専門委員 いや、違うんです。もともと PHWVZ 株に入れているはずなんです。それが、入れたのが T0 で、それに PH09B を掛けると、もうその時点で実は内在性の親の遺伝子が両方で違っている。

○澤田座長 サザンのパターンが変わってきているので。

○小関専門委員 変わってきてしまう。ですから、そういうことも含めると、明確にどこから下というふうに確定していただくしかないと思います。

○澤田座長 それはきちんと系列を指定していただいて、それを証明するデータが必要になったら、やはり付けていただかないといけないですね。

ほかによろしいでしょうか。今、23 ページまでです。

それでは「第6 組換え体に関する事項」で、24 ページから、これも少し長いですが、88 ページまで。

○小関専門委員 27 ページの真ん中の図の「ubi イントロン」と書いてあるものに白い矢印が入っているんですけども、10 のレーンのところを見ると、白い矢印に隠されるように1本バンドが見えるんですけども、これがあるのかどうか明確にさせていただきたいと思います。

28 ページ「*zm-hra*」、これが一番典型的な形なんですけれども、レーン9が掛け合わせ側の PH09B で、2本バンドが出てくる。9番の方は、あれをゲノム DNA に相当するように発言するように発現ベクターをスパイクしているので、下の方が濃いように見えていますけれども、確かにそうだろうと。問題は、11番、12番、13番のレーン、これが PHWVZ系、これは2本バンドが出ていますね。これが結局、組み換える親が実はこれだったはずなんです。だから、このところで上の方に白いバンドが矢印で示されているので、多分これがそうだというふうに言っているのも、それは間違いのないと思うんですけども、ですから、先ほど言ったようなバッククロス、戻し交配をする、ほかの品種と掛けることでデータとしては不明瞭になっているところがあるので、もしも全体を認めていただきたいということであれば、それも含めてきちんとこの辺のバンドの整理をしていただかないと、我々としても非常に大変だということは伝えておいていただきたいと思います。

○澤田座長 1つは、バンドが不明瞭で、明瞭な図を出すべきということまでは言わなく

てもいいですか。バンドのそれぞれの説明をもう少ししてほしいと。

○小関専門委員 もう大体わかるんですけども、結局このバンドが親品種、組換え体親品種から来ているものなのか、そうではなくて、これは掛け合わせた側から来ているものかという問題が絶対発生しているはずなんです。そこがはっきりしてないので、きちんと出していただかないとわからないということになります。

○澤田座長 どうぞ。

○丹生谷専門委員 今の指摘というのは、内在性遺伝子のバンドを見ているわけですね。これはプローブが、そもそも内在性遺伝子を検出できるプローブですから、見えてくるわけですけども、例えば全くそういう植物由来のものでない材料を、微生物由来の遺伝子を入れた組換え体であれば、こういう内在性遺伝子はそもそも見えませんから、見えないものはいろんな系統同士を掛け合わせますと、トウモロコシの系統が違えば、内在性遺伝子のパターンも違ってくるということで、見えないものは見えないし、これはたまたまプローブの関係で見えてくる、それを気にするというのは変な言い方ですけども、そこをきちっとしなさいという指摘だと思うんですけども、その内在性遺伝子の同定というのは必要なんでしょうか。

○小関専門委員 それは、例えば 33 ページの 35、エンハンサーだときれいに 2 本しか出てないんです。確かにそのとおりなんですけれども、こここのところで 32 ページだと、*zm-hra* が白い矢印で示されているのがバンドですと言っているんですけども、11、12 のレーンで、2 つ上にバンドが見えて、13 で 2 つ見えるんですけども、ちょっと移動度が変わっているんです。これではないということをごきちんと説明してもらわないとだめだと思います。

だから、これは親の PHWVZ を持っている遺伝子が 13 のレーンに来ているんですけども、11、12 と移動度が違うんです。大体 5.5 キロぐらいのところですよ。掛け合わせた親側の P H09B は 10 番ですから、これも違う方の親から来ている形なので、このバンドではないということをはっきり言っていただければわかりやすいということです。

○丹生谷専門委員 今おっしゃっていた 11、12 にある五、幾つかのバンドが、13 のレーンにあるものと同じかどうかといわれると、確かに、やや 13 の方が移動度が早くて下の方に見えることは言えるんですけども、非常にわずかですけどもね。

○小関専門委員 ALS のプロモーターも少しずれているので、多分 DNA の精製度の問題だと思うんですけども、一応そういうことも含めてきちんと説明していただきたいとお願いしたいということです。

○澤田座長 要はバンドが種別できるように、説明をもう少しわかりやすくしていただくということですね。

○小関専門委員 はい。

○澤田座長 ほかにコメントありますでしょうか。

どうぞ。

○澁谷専門委員 サザンの後の「blastn 検索」のところの 46、47 ページ、近傍配列を調べたところ、内在性の *Ig1* 遺伝子上流に入っているようだという事ですね。*Ig1* 遺伝子の機能に影響があるかどうかを、ここでは *Ig1* が葉身基部の小舌形成に関わる転写因子なので、そこを見たけれども異常がなかったからいいんだという理屈になっているんです。これでいいのか、*Ig1* 遺伝子の発現そのものが影響を受けているか、いないかまで見た方がいいのか、その辺のところ、今後、ゲノム解析が進んだのでこういう例が結構出てくると思うんです。だから、どこまで求めるかということを考えておいた方がいいと思いました。

これは、予想されるフェノタイプだけでいっているもので、それでいいのか。そのところですか。

○澤田座長 *Ig1* 遺伝子の機能は。

○澁谷専門委員 ここには転写因子で、例えば小舌形成に関わる転写因子だから、そこを見たらちゃんと形ができていたからいいんだろうとっているんですけども、いいのかなと、それでもいいのかもしれないし、特定されているから発現の異常がないぐらい見ておいた方がいいのかなと、そこは判断に迷ったところですか。

○小関専門委員 微妙なところですね。1つよろしいでしょうか。実は、似たようなケースが別の組換え体であって、形態形成に関わるとげの遺伝子に刺さっていたケースがあったんですけども、そのときには、いわゆる食品としての安全性には問題がないということで、そこだけに注目してよしとしたケースがあるので、この場合も食品の上で問題がないということであれば、形態的に言えば違いはないということで認めざるを得ないと思います。

○澤田座長 これは「しょうぜつ」と読むのですか。形成は行われているので、転写因子自身の機能がなくなっているわけではないということですね。

○澁谷専門委員 多分そうだと思います。ただ、気になったのは転写因子というのは、この小舌形成に関わっているだけかどうかかわからないですね。そういうこともあるので、ちょっと気になったということです。

ただ、この小舌で見ていると、一応ちゃんと機能しているという担保になるのであれば、ほかのところに関わっていてもいいと一応は考えられるので、この辺でいいんですかね。

○澤田座長 小舌形成の専門家でないと判断できないですね。転写因子が本当に、それ以外にも関係していると言われるとわからないですね。

あと *Ig1* 遺伝子のカセットのようなものは、完璧にインタクトであるという情報はないわけですね。

多分、この Sylvester さんの文献を読むときちゃんと書いてあって、もうちょっと情報が得られるかもしれません。

○澁谷専門委員 何回か見て、大丈夫だからというコンセンサスになれば、それで結構だと思います。

○澤田座長 一応、今の情報から判断すると、転写因子自身は機能しているので、問題はないだろうと。この遺伝子を破壊している可能性は少ないだろうということですね。

ほかにコメントございますか。どうぞ。

○澁谷専門委員 後ろの方に飛んでしまうんですが、前回のダイズの場合にもあったんですが、*N*-アセチルアミノ酸のところですね。今回のものを見ても、ほとんどみんな *N*-アセチル体に変わっているんで、この前のダイズがどのぐらいのレベルだったか覚えてないんですけども、例えば 81、82 ページと見ると、81 ページの表 12 だと、乾物重 1 g に *N*-アセチルアスパラギン酸が、これは  $\mu$  g で書いていますから 0.4 mg 平均であるんです。これは年度が違うので直接比較できませんが、次のページの表 13 を見ると、アスパラギン酸がグラム当たり 0.2g、つまり *N*-アセチル体の方が大きくなってしまいます。これは年度なんですけれども、要するに、ほとんど全部フリーのアミノ酸は *N*-アセチルアミノ酸になっているんです。グルタミン酸もアスパラギン酸も遊離アミノ酸のものはほとんどアセチル化されてしまうところは、ちょっとこのアプローチが気になる点ではあります。

ダイズのときも遊離のアミノ酸は、こういうレベルだったでしょうか。資料を覚えてないんですけども。

○鶴身課長補佐 シャッフリングにより、アセチル化する活性は高いようです。だから、ダイズが % オーダーで書いていないので申し上げにくいんですが、今回のトウモロコシで見ますと、*N*-アセチルアミノ酸が約 440 倍になっていますが、ダイズだと 230 倍ぐらいです。

○澁谷専門委員 トータル量のレベルは同じようなものでしたかね。

○鶴身課長補佐 済みません。ダイズの場合、*N*-アセチルアミノ酸で 580  $\mu$  g/g です。

○澁谷専門委員 では、似たり寄ったりということですね。

○鶴身課長補佐 そうですね。

○澁谷専門委員 それではしょうがないのかな。

○澤田座長 アスパラギン酸自身は、それほど大きくは変わってないんですか。

○澁谷専門委員 表 13 を見ると、これは L-アスパラギン酸と下から 4 番目になっていて、平均値が乾物グラム当たり 0.2g、つまり 200 $\mu$ g と書いてあるんです。この分析をやっているときには、多分 *N*-アセチルが外れてしまっているのではないのでしょうか。要するに、ほとんどフリーのはみんなアセチル化されてしまう。

○澤田座長 表 11 の値もですか。

○澁谷専門委員 表 11 は多分タンパク質ではないですか。タンパク質を加水分解して、そのアミノ酸組成と違いますか。ちょっとわかりにくいんですけども、多分、前の方のはタンパク質を加水分解してやっている通常のアミノ酸組成。

○澁谷専門委員 一応、12 と 13 が比較できるはずですね。

○澤田座長 確認ですけども、表 13 の L-アスパラギン酸は、アセチルが付いてないものですか。

○澁谷専門委員 これは確認してほしいんですけども、違うと思います。遊離アミノ酸組成、もしそうだったら、こここのところに *N*-アセチルのものも一緒に入れてやらないとわからないですね。多分これは外れている気がしますが、そこも確認してもらった方がいいですね。

文章表現の問題もあるんですけども、例えば 81 ページとかいろんなところに、遊離アミノ酸組成に影響を与えないということを一生涯懸命書いているんですけども、もし大半が *N*-アセチル化されるんだったら、ある意味では非常に影響を与えていますね。

○澤田座長 一応、*N*-アセチルアスパラギン酸が増えるだけだったら、その影響だけを調べればいい。その状況は、前回と似たり寄ったりということですね。

○澁谷専門委員 グラム当たりのレベルが、前回のものと大体比較できるようであれば、前回のを通していきますから、これでということになると思います。ただ、遊離アミノ酸の表 12 と 13 の関係で、11 もそうかもしれませんが、L-アスパラギン酸といっているのが、*N*-アセチルアミノ酸と別途にやられているのかは、ちょっと明確にしておいてほしいと思います。

○澤田座長 今の点は確認をしていただくということで、あとは *N*-アセチル体が前回のサイズと違うところは、大分種類が増えたということでありまして、種類は増えまし

たけれども、程度はそれほど量的には多くないということですね。

どうぞ。

○飯専門委員 ちょっと話が戻るんですが、この分析に使っているものが、23 ページの図の中では、バックボーンを調べるサザンなどの解析からは保障されていないところに位置づけられているんです。つまり、ここラインよりも上の方にたどっていったところのサザンデータが全くないものの成分分析をしていることになっていて、挿入遺伝子の解析と成分分析の相互のデータを両方同時に見ながら解釈することができないんです。そこが1つ大きなポイントだと思います。

○澤田座長 今、御指摘のものは、図8の BCOS1 x PH1CA1 ですか。これで組成分析をしていると。

○飯専門委員 これを使ってやっていると思うんですけども、まず PH1CA というのがよくわからないので、すぐ横の兄弟のような自殖した BCOS2 というのはありますけれども、自殖する段階で、BCOS1 が持っていたものが 100% BCOS2 の方に行っている保障がないので、例えば、何か別の挿入遺伝子を BCOS1 が持っていて、それが成分分析しているものの方には入っているというような可能性は、少なくとも出されているデータからは否定できない。そういう状況のもとでの分析結果ということになってしまうので、それで本当にどの部分を審査してほしいんですかという問いにどうしてもなってくると思います。このことは、出されているデータが評価に利用できるかどうかに関わってくると思います。

○小関専門委員 私もそこのところが一番気になっていて、結局、商業品種育成へと書いているラインと全然遠いところで成分分析しているので、ここはどうなのかなど。要するに、商業品種として、そのぐらいの成分分析はやっていただいていた方がいいと思います。それはすごく感じました。

○飯専門委員 更に、前のダイズのときに、かなり問題になった HRA のタンパク質、ALS ですが、これに変異を与えている場所というのは、トウモロコシとダイズではタンパクの長さが違うとは思いますが、アミノ酸の位置としてはダイズのときと同じ場所に変異を与えていると思うんです。ダイズの場合は、たしかヘプタデセン酸とかの量が違うということになって、それで成分が変わることから、それなりの扱いをしなければいけないと。ダイズの時の回答書でも、多少は無理があるかもしれないけれども、1つの解釈として、彼らは、こういう理由で成分が変わったのではないかという答え方をしてきたところでしたけれども、今度のものを見ると、多少の違いはあるかもしれないけれども大きな変化はない。これに対する質問ということではないんですが、両方を比べたときに、

何が起きているのかという疑問をどうしても持つところがあって、そういう意味でもこの申請では、成分分析されているのが、ハイブリッドでさらにぼんと離れて1点出ているだけということだと、どうしてもこれだけでは不十分だという気持ちが残る。少なくとも商業育成品種というのが真ん中に書いてあるのですから、そのラインの上できっちりとした安定性なり成分分析があつてしかるべきだと思います。

○澤田座長 この申請者が言っているところは、BC3以下しか使わないと言っているんですね。

○鶴身課長補佐 その辺も含めて、もう一度整理をして、確認をするようにまとめて指摘したいと思います。

○澤田座長 もし別のところも使いたいという話になると、かなり話が複雑になってきます。

○飯専門委員 その辺、T0と言っているのですが、どこから分枝させて使おうとしているのが、今の記述だとちょっとわからないんです。そうすると、もうT0S1当たりから、また新たな分枝が出て、それも使いたいと実は思っていたりされると困る。その辺が本当にどこの部分かということをはっきりしてもらった上でデータを出して、そのデータをもう一度解釈し直さないと答えを出し切れないのではないかとというのが、一番最初に申し上げた点です。

成分に関しては、ダイズでいろいろ考察されていながら、今度の場合はほとんど差がないから無視されているところもあって、ちょっとこの部分だけの解析でいいのかということも気になっている点です。

○澤田座長 要は、準栄養改変型的なものですので、特殊な考え方をすべきだと思いますけれども、従来のものはそれほど変わらないので、どこで成分を調べたかというのはあまり気にしなかったんですね。対象と組換え体に大きな差がなければよろしいのではないかと。そういうスタンスだったと思います。

ただ、こういう代謝でちょっと変わるものが増えて、注意しなければいけない場合には、もう少しきちんと考えた方がよろしいのかなというふうに思いますので、その辺りを整理していただくことになるかと思います。

○鶴身課長補佐 はい。ただ、1つ申請者の方が言っていたのは、供与体が違うので、ダイズはダイズ由来のALSで、これはトウモロコシ由来のALSなので、その辺もあるんじゃないでしょうかということでは言っていました。

○飯専門委員 それはそれでいいんですけれども、それも1つの説明だとは思いますが

ども、前回のときに掛け合わせに対して縛りをかけたいきさつがありますので、今回も基本的には同じタイプの遺伝子を2つ入れているということで、これはいいですとあっさり言っているのかということもあるので、それなりの検討はすべきだと思います。

○澤田座長 1つ基本的な考え方として、こういう場合に組成はどこで見ればいいのかということを決めておかないと、またいけないのかなという気がしますが、小関先生、いかがですか。

○小関専門委員 一番あれだったのは、ダイズの高オレイン酸のときは、たしかこのラインを絞ったのではないかと思います。あと高リシンですね。その辺少し記憶が定かではないのでわからないんですけども、懸念があるものであれば、やはりラインを絞るなりということは、ケース・バイ・ケースのベースでやらざるを得ない。今回の場合は、先生方皆さんある懸念を出されているので、これは商業品種として出されるものを確実に特定していただく、しかもトウモロコシですから、場合によっては混じるおそれも当然出てきますので、そこは確実に押さえていただくもの。トウモロコシは風媒するという違いも含めて考えていった方がいいと思います。

○澤田座長 この点に関しまして、ほかの先生方、何かコメントありますでしょうか。

今の御意見だと、一応商業化するところは重要なのでやっていただきたいということになるかと思うんですが、そうするとまた別のところでやり直すことになってきますけれどもね。

ほかにコメントはありませんか。88ページまでよろしいでしょうか。

それでは、第7「第2から第6までの事項により安全性の知見が得られていない場合に必要な事項」で、89～94ページまでです。

89以降に、前回のダイズと同じように、一応懸念があるということで説明と追加の毒性試験云々という項目が今回も付いております。

ほかにありませんでしょうか。

それでは、今回いろいろ御意見をいただきまして、指摘事項に相当するものがありますので、指摘事項案としてとりまとめて、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いたしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○澤田座長 それでは、ちょうど5時で時間になりまして、議題1については今日はこれで終わりたいと思います。

議題2の「その他」であります。事務局から何かありますでしょうか。

○鶴身課長補佐 特にございませぬ。

○澤田座長 ありがとうございます。それでは、本日の議題はこれで終了でありまして、今後の予定について、事務局からお願いします。

○鶴身課長補佐 先生方の日程を御確認させていただいたところ、次回は4月21日火曜日の午後が一番御都合がよろしいかと思っておりますので、日程の確保をよろしくをお願いします。

○澤田座長 それでは、21日の火曜日の午後について、よろしくをお願いします。

以上をもちまして、第69回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。