

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

第159回会合議事録

1. 日時 平成29年4月21日（金） 14:00～15:54

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

- ・ RITE-A5株を利用して生産されたL-アラニン
- ・ GLU-No.9株を利用して生産されたL-グルタミン酸ナトリウム
- ・ 除草剤グリホサート耐性トウモロコシEvent VCO-01981-5（食品・飼料）

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

澤田座長、岡田専門委員、小関専門委員、橘田専門委員、近藤専門委員、
児玉専門委員、手島専門委員、中島専門委員、柘植専門委員、飯専門委員、
山川専門委員、和久井専門委員

（食品安全委員会）

山添委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、
井上課長補佐、山口係長、松井技術参与

5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

- ①RITE-A5株を利用して生産されたL-アラニン
- ②GLU-No.9株を利用して生産されたL-グルタミン酸ナトリウム
- ③除草剤グリホサート耐性トウモロコシEvent VCO-01981-5（食品・飼料）

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159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、議事次第にありますように「食品安全委員会の公開について」に基づきまして非公開で行いたいと思います。

本日は、所用により樋口専門委員が御欠席です。

本日の議題であります、新規の品目であるRITE-A5株を利用して生産されたL-アラニン、GLU-No.9株を利用して生産されたL-グルタミン酸ナトリウム及び継続品目であります除草剤グリホサート耐性トウモロコシEvent VCO-01981-5（食品・飼料）の安全性についての審議となります。

それでは、お手元の資料の確認をいたしたいと思いますので、事務局からお願いします。
○井上課長補佐 事務局の人事異動がございましたので、まずその御報告をさせていただきます。

4月1日付、勝田の後任として山口係長が着任しております。

○山口係長 4月1日付で勝田の後任として着任いたしました山口と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして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。

資料1「平成29年度食品安全委員会運営計画」。

資料2「食品健康影響評価に関する資料」。

机上配付資料1「EPSPS ACE5タンパク質と他のEPSPSタンパク質のアミノ酸配列の比較について」。

机上配付資料2「大腸菌のEPSPSタンパク質での結合部位について」の論文となっております。

なお、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委員の皆様の机の上に置かせていただいております。本ファイルにつきましては調査会終了後、回収させていただきます、次回また配付いたします。

不足等がございましたら事務局までお知らせください。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から今年度の運営計画についての御説明があると伺っております。説明をお願いします。

○池田評価情報分析官 それでは、私から少しかいつまんで御説明したいと思います。

運営計画は資料1でございますが、毎年恒例でございますけれども、この運営計画が3月28日の食品安全委員会を取りまとめられましたので、御紹介をさせていただくということでございます。

2ページと下に振っておりますところから内容になってございます。

第1といたしまして重点事項を書いておりますけれども、例年どおりでございますが、(1) のところに運営方針ということで、引き続き食品安全基本法に基づいて行っていく

ということを書いてございます。重点事項といたしましては、ごらんのとおり①～⑤の5本の柱を立てておりますけれども、先生方に関係の深いところが①でございまして、評価の着実な実施というところでございます。

そのほかはごらんのとおりリスクコミュニケーションあるいは研究・調査事業、海外への情報発信、緊急時対応といったものが柱になってございます。

3ページ、第2としまして委員会の運営全般の項目がでございます。

同じページの下に第3の食品健康影響評価の実施という項目がございすけれども、1のところが要請案件の着実な評価の実施ということでございまして、また、引き続きまして先生方の御尽力をお願いしたいところでございます。

4ページにまいりますと冒頭の4行ほどで標準処理期間のことについて書いてございます。こちらで評価をお願いしておりますものは、いわゆる企業申請品目がほとんどでございすので、これに従って進捗管理をさせていただきたいと考えているところでございます。

評価ガイドラインの策定についても、鋭意進めていきたいということが2のところに書いてございます。

5ページ以降につきましては、第4としまして評価結果に基づく施策の実施の監視、第5といたしまして研究・調査事業の推進ということで、1(1)に優先実施課題について書いてございすけれども、例年優先実施課題というものを設けまして幅広く公募を行っているところでございます。また引き続きこういった情報が行き届くようにさせていただきたいと思っております。また、実施すべき研究課題等ございましたら御助言いただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

6ページ、研究に加えまして調査の推進ということで、真ん中あたりに2という項目で調査の推進についての事項が書いてございます。

7ページ以降は第6といたしましてリスクコミュニケーション、第7は9ページになりますけれども、緊急時対応。第8が情報収集、整理及び活用といった点。第9のところで国際協調の推進ということがございます。

この項目の10ページにまいりまして、現時点で予定しております国際会議等のスケジュールを御紹介させていただいております。

最後に11ページのところで(4)海外への情報発信という項目がございすけれども、評価書の英訳ですとか、鋭意取り組んでおります英文ジャーナルFood Safetyに関してもこれから引き続き広く情報発信をしていく予定でございすので、また先生方に御協力いただくところもあろうかと思っておりますので、どうかよろしくお願いしたいと思います。

以上、お願いも含めまして御紹介をさせていただきました。ありがとうございます。

○澤田座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明につきまして何か御質問等ございすでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。
○井上課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定2（1）に規定する調査審議等に関する参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○澤田座長 既に御提出いただいております確認書につきまして、その後、相違等はございませんでしょうか。

それでは、まず新規の審議品目でありますRITE-A5株を利用して生産されたL-アラニンについての審議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します。

○井上課長補佐 それでは、ピンク色のファイルの準備をお願いします。RITE-A5株を利用して生産されたL-アラニンについてでございます。

資料の1ページをお願いします。今回審議をお願いしますL-アラニンというものは、第8版の食品添加物の公定書に記載された既存添加物に該当し、その概要につきましては四角で囲っております表にまとめております。

2ページ、このL-アラニンの用途ですが、食品用としましては栄養強化目的や調味目的、保存料として用いられている旨が記載されています。

3ページ、製造方法の概要です。まず本生産菌株の作成目的ですが、効率的なL-アラニンの製造を行うことを目的としております。

続きまして、作成の方法ですが、概要としましては*Corynebacterium glutamicum* R株を宿主として複数の解糖系遺伝子を強化し、副生成物生産にかかわる遺伝子を欠損、また、L-アラニン生合成の遺伝子を導入することによって開発された菌株であります。

(2) 宿主菌 *C. glutamicum* R株についてですが、まず *C. glutamicum* というものはアミノ酸の生産性の微生物として長年、工業生産に用いられていることで安全性が確認されている微生物種として分類されています。また、*C. glutamicum* R株は、安全性が既に確認されています *C. glutamicum* の一種であることが明らかになっています。この菌株のR株のゲノムの完全な解読が既に終了していることから、全遺伝子情報から見ますと病原性や毒素産生に関する遺伝子が存在しないことが確認されております。

(3) 染色体遺伝子操作です。各遺伝子の欠失、挿入、置換においては、相同組換えを利用しており、この相同組換えにはマーカーレス遺伝子破壊法を用いているため、目的遺伝子以外には他生物由来の核酸は導入されていない旨が記載されています。

(4) -1の欠失遺伝子についてです。本菌株は副生成物であります●●●、下にまとめています●●●遺伝子を欠失していることが既にわかっており、これら欠失された遺伝子の

有害性や機能の欠損による有害性は知られていない旨が記載されています。

(4) -2、染色体導入遺伝子。宿主であります *C. glutamicum* R株に由来する●●●遺伝子、次の4ページをお願いします。これら●●●遺伝子の挿入はセルフクローニングに該当すること。また、●●●遺伝子が染色体に導入されていますが、この●●●につきましては、BSL1に分類されること、また、●●●遺伝子は、有害性や病原性を有しないことが考えられるとなっています。

(4) -3、プラスミド導入遺伝子。本菌株、RITE-A5株において●●●ため、プラスミドを使用しています。この●●●というものがGILSP組換え微生物として使用可能な遺伝子ということで登録が既にされています。また、病原体等のBSLにつきましては1に分類されることから、この微生物由来の遺伝子は有害性、病原性を有しないと考えられる旨が記載されています。

(5) L-アラニン生産菌RITE-A5株の作製についてです。遺伝子組換えユニットは9つあるのですが、それぞれ染色体導入用ベクターである●●●に挿入し、このベクターを順次 *C. glutamicum* R株及び作製した派生株に導入し、目的遺伝子の破壊あるいは挿入を行っております。その後、●●●を導入し、最終的にはL-アラニン生産菌RITE-A5株をとっております。

続きまして製造方法です。5ページの図2.1.にアラニンの製造方法のフロー図が記載されています。本生産菌株は種培養から段階的に増殖し、●●●します。●●●を行い、L-アラニンを蓄積させます。L-アラニンを含む●●●、最終的には乾燥、充填、包装工程を経てL-アラニン製品が得られています。

6ページ、申請品目と現行製品の同等性の確認についてでございます。食品添加物の公定書に記載されています規格分析を行った結果、それを申請品目と現行製品と比較したものが表3.1.になります。今回、現行製品としていますが●●●を使用されています。この分析結果からは、申請品目の品質は現行製品と同等と考える旨の記載がされています。

続きまして3-2.タンパク質残存試験結果でございます。この残存試験結果ですが、ドットブロット法を用いて分析をし、その結果が表3.3.にまとめられています。この非有効成分であるタンパク質は、この結果からL-アラニン申請品目中には検出されないという結果が得られています。

8ページ、次は不純物のプロファイルの比較結果でございます。まず1つ目ですが、アミノ酸アナライザーを用いた分析結果の比較です。結果は表3.4.に示していますとおり、申請品目と現行製品それぞれの数値、分析結果がここにまとめられています。この結果から、申請品目からは●●●が現行製品よりも高い含量で検出された結果が得られています。申請書の中ではこの●●●というものは用量の上限が認められていない食品添加物であること。そこから問題はないという結論がつけられています。また、ほかのアミノ酸として●●●については、現行製品は検出限界未満にあるのに対して、申請品目では定量限界値未満で検出されたという結果が得られています。これらのアミノ酸についても全て用量

の上限が定められていない食品添加物であることから、問題はないという結論がなされています。

また、●●●についてはL-アラニンの現行製品よりも含量が高かったのですが、●●●と比較した結果、同程度であること、また、これも同じように用量の上限が認められていない食品添加物であったということで、問題はないと考えられるという考察がなされています。

10ページ（2）有機酸分析による比較でございます。こちら表3.5.に有機酸不純物の分析結果が申請品目と現行製品の結果がまとめられています。結果から申しますと、申請品目、現行製品、いずれも検出限界以上の有機酸の不純物は検出されなかったこと。また、●●●においても不純物のピークは検出されていないことから、申請品中の有機酸不純物の含量は現行製品の同等以下であるという判断がなされています。

12ページからは親水性不純物分析による比較になっております。分析結果からいきますと、表3.6.にまとめられておりますように、申請品目においては検出限界値以上の不純物は検出されなかったこと。また、長波長領域においても不純物のピークは検出されていない結果から、申請品目中の親水性の不純物の含量は、現行製品と同等以下であるという判断がなされています。

13ページ、疎水性の不純物分析による比較でございます。表3.7.に分析結果がまとめられております。申請品目からは検出限界以上の不純物は検出されず、また、長波長領域においても不純物のピークは検出されていないため、申請品目中の疎水性不純物の含量は現行製品と同等以下という判断がなされています。

14ページ、以上まとめですが、申請品目につきましては「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸などの最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」の要件を満たすとする旨の記載がなされています。

説明は以上です。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして先生方からの御意見をいただきたいと思います。

まず申請書の5ページまででL-アラニンの食品添加物としての概要と、製造方法の概要まででコメント、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○児玉専門委員 4ページの1行目に「これらの遺伝子の挿入はセルフクローニングに該当する」とありますが、●●●されていますので、わざわざ書かなくてもよろしいのではないかと思います。特段、書いたことで意味が出るわけでもないかと思いますので。

○澤田座長 特に必要ないですね。

ほかはございますか。

○児玉専門委員 同じページの（4）-3のプラスミド導入遺伝子の上から3行目に「●●●はGILSP組換え微生物として使用可能な遺伝子として登録されている」というのは文章がちよっと。微生物なので「使用可能な組換え微生物として登録されている」でいいのかな。

遺伝子ではないです。

○井上課長補佐 そこは確認をしまして修正いたします。

○澤田座長 これは経産省ですか。GILSPは厚労と経産しかないのですけれども、厚労にはなかった気がします。要するにGILSPの告示に該当する微生物とかそういう言い方になっていると思います。

○井上課長補佐 そこは確認します。

○澤田座長 ほかはよろしいでしょうか。

○児玉専門委員 もう一点よろしいですか。最後の遺伝子の1つはプラスミドで入ってまして、一応カナマイシン耐性になっているかと思うのです。ですので、製造方法のところのどこかに抗生物質を使っているのか使っていないのかの記述が欲しいかなと思うのです。

○井上課長補佐 そこは申請者に確認しまして、必要な修正はさせていただきます。

○澤田座長 プラスミドに入っているものも最終的にゲノムに入っているわけではないのですね。プラスミドで存在しているのですか。

○児玉専門委員 読んだ限りでは、ゲノムに入ったようには読めなかったです。

○澤田座長 ほかはよろしいでしょうか。

それでは、6ページから最後の14ページまでで御意見、コメントございましたらお願いしたいと思います。

○中島専門委員 直ちに問題というわけではないかもしれませんが。6ページの申請品目●●●の比旋光度が $+13.5^\circ$ 、 $+15.0^\circ$ 、 $+13.5^\circ$ で、公定書の許される範囲が $+13.5^\circ \sim +15.5^\circ$ です。3つのうち2つのサンプルが下限いっぱいいっばいで、もう一つは随分振れていて、これで本当に大丈夫なのかというところが少々気になるのです。現行品だと大体この真ん中あたりに来ているので、これは大体 $+13.5^\circ$ 以上ということだろうと思いますし、 $+15.5^\circ$ というのはほぼ純品という意味だと思いますので、要するにD体とL体の混合比が結構振れることがあるようにこれだと見えるのですが、その点、この申請書だけならオーケーなのですが、ちょっと気になります。

○澤田座長 D体が混じっていると低くなるのですか。

○中島専門委員 そうということです。ただ、細胞壁のペプチドグリカンをつくるのに必ずD体が入りますから、D体を全くゼロにはできないはずなので、ある程度は混ざるはずなのですけれども、だから公定書でこの範囲が決まっているわけなのですが、申請品目の3つとも一応ラインには入ってはいるから、これでだめというわけではないのだけれども、品質管理のほうは大丈夫なのかというところはくぎを刺していただきたいなと思います。

○井上課長補佐 では厚労省を通じて申請者にはその旨をお伝えするということでしょうか。

○中島専門委員 そのぐらいしかならうと思います。大体バクテリアというのは培養をとめてしまいますと速やかに溶菌が始まるものなのだけれども、コリネバクテリウムは不

思議なことになぜか全く溶菌しない。だから●●●が可能でして、それをやっているのが●●●が開発している菌で●●●でやっていて、そういう売り込みのはずです。この菌はだからコリネバクテリウムであれば無条件にGILSPの規定になるので、菌体の安全性とかそういうものは問題ないかと思えますけれども、最後のポイントはだからちゃんとアラニンがつくれているかというところだけです。安全性はこの菌を使っている分にはまず大丈夫だと考えます。

○井上課長補佐 では、その旨は厚労省を通じてお伝えしたいと思います。

○澤田座長 DL-アラニンも実際には食べているわけですか。売っているわけですね。

○中島専門委員 DL-アラニンも売っているし、Lだけのものも売っていて、別にLが少々まじっていたからって、別にだからといって毒ということはないはず。だけれども、一応公定書というものがありますので、その基準は守っていただかないということです。

○澤田座長 それでは、ほかに最後まで。どうぞ。

○飯専門委員 チャートに関してなのですが、後ろのほうにある添付資料8、仕切りがないから探すのが大変なのですが、この提出の仕方をもう少し工夫していただけたらというのが希望で、特に有機酸の分析についてはどこをどう読めばいいのかわかりにくい。ほとんどノイズを提出しているのだと思うのですが、検出限界とか定量限界というものがどのあたりになるのかとか、標品の保持時間の位置がこの辺と言ってもピークなのかピークでないのか全然わからないので、わかりやすいデータが欲しかったというのが1つと、その隣の親水性の不純物に関しては小さなピークが一応あるのですが、検出限界未満とはなっているもので、それは信用するのですが、逆に小さいピークが幾つか出ているところは少し拡大したような図を出して、どのデータがどのぐらいの高さなのかわかるような一部分の拡大図が添えてあってほしいなど。その上でこの表を確認するような形にしてもらえるのが好ましかったかなと思っています。

○澤田座長 有機酸の分析は何だかよくわからないですね。これは確かに。

何か専門でおわかりになる方はいらっしゃらないですか。

○飯専門委員 よくわからないのですが、縦軸の単位が隣のページとは全然桁違いに違うので、ギザギザしているのはほとんどがノイズなのだろうと思ったのですが、ノイズの中に化合物のピークが恐らく隠れているということを言いたかったのだろうと思いますが、これだけぼんと出されてテーブルと照合してどうですと言われても、こちらとしてはきついというのが正直なところです。

○井上課長補佐 では例えばこの有機酸分析のクロマトなのですが、何か標準品をうったスケールと定量限界か何かのスタンダードと標品をうったものと、今回のサンプルのスケールを合わせれば、恐らく先生がおっしゃるノイズではなく不検出だということがちゃんとクロマト上でもわかるようなスケールをもう一度データとして出してもらおうという理解でよろしいでしょうか。

○飯専門委員 そうですね。有機酸に関しては逆にそういう言い方になるし、隣の親水性

はもっと拡大してもらいたい。

○井上課長補佐 親水性の不純物につきましては、恐らくこの一番大きなピークに引っ張られてスケールを合わせているのかなと。先生がおっしゃるリテンションタイムの●●●に幾つかピークがありますので、そこは拡大するような、わかるようなクロマトのデータを出してもらおう。

○飯専門委員 この図だと●●●あたりのところだけをもう少し縦に延ばしたような図があれば。右のほうにデータが1番から6番まで全部重ねて記載されているのですが、それが少し分離するようなスケールというのがあれば、同じように検出限界以下という値であったとしてもわかりやすくなるかなという意味です。

○井上課長補佐 では、そのデータは一度確認をとってみたいと思います。

○澤田座長 ほかよろしいでしょうか。

それでは、もう一回パターンを確認しないといけない状況にありますので、もう一度データを出してもらったのを見てからにしますか。それとも確認だけやってもらいましょうか。何か問題があったらもう一回全員に見てもらおうということでもよろしいですけども。

○飯専門委員 今の求めたチャートを皆さんにも1回、確認した上で問題がないのだったらいいかなど。多分、問題はないと思っているのですけれども、このチャートを見てそのとおりですねとは言にくいチャートかなという意味なのです。恐らく大丈夫だとは思っていますけれども。

○井上課長補佐 では一度、今いただきましたコメントに関連するデータ、クロマトチャートを取り寄せてから、専門委員の先生方に確認していただくということで進めさせていただきます。

○澤田座長 そうしますと、もう一回この場で見る必要はないだろうと。

○井上課長補佐 資料を入手次第、専門委員の先生方にメール配信という形にさせていただきます。

○澤田座長 それでは、もう一回チャートだけ見直していただくということでありますけれども、それ以外には問題があるということではないので、先行しますけれども、評価書案の審議をやっておきたいと思います。

○井上課長補佐 では資料2の準備をお願いします。4ページ「I.評価対象添加物の概要」から説明させていただきます。

名称、用途、申請者、開発者は、こちらに記載のとおりでございます。

本添加物は、L-アラニンの生産性を付与するため、*Corynebacterium glutamicum* R株を宿主として、本菌株及び●●●L-アラニンの生合成に関与する遺伝子の導入、副生成物の生成にかかわる遺伝子の欠失を行い、●●●を導入したRITE-A5株を利用して生産されたL-アラニンでございます。L-アラニンは食品添加物として指定され、成分規格が食品添加物公定書に収載されております。

RITE-A5株の宿主及び遺伝子供与体であります*C. glutamicum* R株は、安全な菌株とさ

れた *C. glutamicum* の一種であり、全塩基配列から病原性、毒素産生性に関する遺伝子が存在しないことが確認されております。また、●●●につきましてはバイオセーフティレベル1に分類されております。

「Ⅱ.食品健康影響評価」。

1.本添加物は、製造工程において●●●、晶析により結晶として高度に精製されており、食品添加物公定書規格の含量規格を満たしております。

2.本添加物の非有効成分について、最終製品におきましては（1）タンパク質は検出限界未満、（2）食品添加物公定書規格の成分規格を満たしている、（3）アミノ酸分析の結果、従来品と比較して含量の高い物質が検出されているが、これらの用量の上限が定められていない食品添加物であるため、問題はないと考えられた。また、HPLC法による分析の結果、従来品のL-アラニンに存在しない不純物は検出されなかった。

以上、（1）～（3）の結果から、従来品と比較して既存の非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで有意に増加しておらず、かつ、有害性が示唆された新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

3.以上、1及び2の結果から、本添加物につきましては「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」の附則「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」に基づき、安全性が確認されたと判断した。

説明は以上です。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案について御意見、コメントを承りたいと思います。なお、細かい字句の修正等につきましては、後ほど修正箇所を事務局までお伝えいただきたいと思います。

短いので一括で御意見、コメントがありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。それでは、先ほど条件つきでシートの確認が前提でありますけれども、それを確認していただいた後に事務局と先生方で確認をしていただきまして、それが終わりましたら食品安全委員会に報告してパブリックコメント等の手続に入りたいと思います。ありがとうございます。

それでは、続きまして新規の品目でありますGLU-No.9株を利用して生産されたL-グルタミン酸ナトリウムについて審議を行いたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

○井上課長補佐 それでは、水色のファイルの準備をお願いします。GLU-No.9株を利用して生産されたL-グルタミン酸ナトリウムでございます。

申請資料の1ページをお願いします。今回、審議をお願いしますL-グルタミン酸ナトリウムは、第8版食品添加物公定書に収載された指定添加物でございます。その概要はこちら下の表に記載されているとおりでございます。

2ページ、L-グルタミン酸の用途ですが、昆布のうま味成分であり、調味料として広く

使用されている旨の記載がされています。

3ページ、製造方法の概要です。L-グルタミン酸生産菌である *Corynebacterium glutamicum* GLU-No.9株は、L-グルタミン酸の生産・蓄積能が向上した生産菌株を構築することを目的に作製されています。本生産菌株は、最終的には平成27年に安全性審査がなされましたGLU-No.7株を利用して生産されたL-グルタミン酸ナトリウムにおけるNo.7株をさらに改変した菌株であります。

次のページ、2-2以降は本申請品目でありますNo.9株及びNo.9株を作製するもとなりしましたNo.2株やNo.4株、No.5株の作成方法について、その概要が記載されております。このGLU-No.2株からNo.5株につきましては、4ページから11ページに記載されておりますので御参照いただければと思います。

飛びまして12ページをお願いします。ここからは本申請品目でありますNo.9株及びそのもとになっておりますNo.7株についての御説明をいたします。

初めにGLU-No.7株の作製方法についてでございます。このNo.7株の親株ですが、GLU-No.5株を親株として使用したものでございます。

(3) ベクターでございますが、No.5株からNo.7株を構築する過程でプラスミドが使用されているのですが、最終的にはプラスミドベクターは除去されている旨が記載されています。

挿入遺伝子ですが、●●●に由来する四角で囲っています遺伝子を染色体に組み込んでおります。この●●●につきましてはBSL1の細菌、すなわち健常者への病原性がないか、もしくは低いものと規定されているものでございます。また、●●●につきましては、●●●の一種であります。これらいずれの遺伝子につきましては、有害性は知られていないということが記載されています。

(5) プロモーターですが、一部のプロモーターを除き、有害な影響を及ぼす可能性が低い、もしくは生理活性を有さない配列であるということが書かれております。このGLU-No.7株は抗生物質、耐性マーカーが含まれていないことが確認されています。

飛びまして16ページをお願いします。16ページからは今回の申請品目でありますNo.9株についての説明となります。まず親株ですが、先ほど御説明しましたGLU-No.7株を親株として使用しています。(3) ベクターですが、7株からNo.9株を構築する過程で●●●を利用した方法を用いており、最終的にはプラスミドベクターは除去されている旨が記載されています。

(4) 挿入遺伝子は●●●遺伝子が挿入されており、その由来となるものは●●●のものでございます。●●●株の安全性、産業応用実績は既に確認されております。また、いずれもこの●●●遺伝子につきましては、有害性は知られていない旨が記載されています。プロモーターですが、一部のプロモーターを除きまして有害影響を及ぼす、もしくは影響を及ぼす可能性は低い、もしくは生理活性を有さない配列であると考えられる旨が考察されています。

続きまして19ページをお願いします。製造方法の説明に入らせていただきます。図1にグルタミン酸ナトリウムの製造工程のフロー図が記載されています。発酵で得られたL-グルタミン酸発酵液を●●●することにより●●●が得られています。その●●●により、さらに●●●が得られています。この得られた●●●は発酵副生物を除去し、さらに晶析、分離することで高純度のグルタミン酸ナトリウムの精製結晶が得られています。精製結晶を乾燥、包装することで、最終的には食添でありますL-グルタミン酸ナトリウムができています。

20ページ、申請品目と現行製品の品質の比較の説明に入らせていただきます。食品添加物公定書に収載されています規格分析の結果を現行製品と比較し、申請品目とあわせて分析結果がまとめられているのが表2になります。この公定書規格に基づき申請品目の品質は現行製品と同等であるという結論がつけられています。また、この現行製品とは突然変異株MY-2K株を利用して生産された食品添加物L-グルタミン酸ナトリウムであり、申請品目は今回、審議をお願いしますグルタミン酸ナトリウムでございます。

21ページ、不純物のプロファイル比較結果でございます。まずアミノ酸自動分析の結果が表3にまとめられております。結果からはこのアミノ酸自動分析の結果は、新規不純物が検出されなかったという結果が得られています。

22ページ、液クロによる親水性不純物の比較でございます。こちらは現行製品、新製品目の分析結果が表4にまとめられています。その結果からは、申請品目からは新規不純物は検出されず、検出された既存の不純物量は、現行製品の最大不純物量を超えるものではないという結果が得られています。

23ページ、(3)疎水性不純物の分析結果です。こちら表5に申請品目と現行製品の結果がまとめられておりますが、ここでは保持時間のリテンションタイム4.0と8.4のピーク以外の物質につきましては、比較した現行製品3ロットの最大不純物量を超えるものはなかった。ただし、リテンションタイムの4.0、8.4のピーク物質については、さらに現行製品を6ロット加えた計9ロットとの比較を行った結果、まずはリテンションタイム4.0の物質については、申請品目の最大不純物量は現行製品の最大不純物量を超えるものはなかったという結果が得られております。残りの8.4のピークにつきましては、申請品目の最大不純物量は、現行製品の不純物の平均値+3 σ を超えるものではなかったという結果が得られています。その結果は24ページの表6にまとめられております。

申請書では、以上の結果から検出限界値以上の新規不純物は申請品目中では検出されなかったという結果、また、申請品目中に検出された既存の不純物は、現行製品の最大不純物量を超えるもの及び平均値+3 σ を超えるものはなかったという結論がなされています。

25ページ、残存タンパク質の分析結果です。膜濃縮ブラッドフォード法を使ってグルタミン酸ナトリウム中の残存タンパク質の分析結果が表7にまとめられています。結果は非有効成分であるタンパク質は、この申請品目中では検出されないという結果が得られています。

以上まとめとしましては、本申請品目は遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方を満たすことができると考えているというのが申請者からの考察です。

説明は以上です。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして先生方からの御意見をいただきたいと思います。

まず19ページの食品添加物としての概要と製造方法の概要のところまででコメント、御意見がございましたらお願いしたいと思います。

○中島専門委員 非常に細かいところですが、12ページの下から3行目、ここだけ●●●のつづりが違います。

○井上課長補佐 ありがとうございます。修正します。

○澤田座長 ほかはよろしいでしょうか。

それでは、最後の25ページまで、前にさかのぼっても構いませんけれども、コメント、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○飯専門委員 先ほどと全く同じような注文なのですが、HPLCの2のほうです。チャートの表を見比べたときに、こちらも見にくい。HPLC1と2を比べると信号強度の縦軸の出し方が大きく違うというせいも1つはあるのですが、リテンションタイムの10分以内にほとんどのピークがぐちゃぐちゃと重なっているので、そこを横に広げて、縦も伸ばしたような形で、特に4と8.4分の2つのピークについてはいろいろと考察を必要としているので、その位置が周りのピークと分離されてわかりやすい図もつけてほしいということがあります。

○井上課長補佐 わかりました。クロマトのチャートは厚労省を通じて申請者に確認をとってみたいと思います。

○澤田座長 ほかはよろしいでしょうか。

それでは、先ほどと同じようなケースで追加でチャートを確認していただくということで。

○井上課長補佐 ではデータ入手次第、できましたら委員の先生の皆様にはメールでデータは確認をお願いしたいと考えております。その際はよろしくお願いします。

○澤田座長 それ以外は特に問題があるということでないので、続きまして評価書案の審議に入りたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

○井上課長補佐 それでは、資料2の10ページをお願いします。「I.評価対象添加物の概要」ですが、名称、用途、申請者、開発者はこちら記載のとおりでございます。

本添加物は、L-グルタミン酸の生産性を高めるため、*Corynebacterium glutamicum* ATCC13869株由来の突然変異株を宿主とし、L-グルタミン酸の生合成に関与する遺伝子の導入、また、生合成に関与する遺伝子のプロモーターの改変並びにL-グルタミン酸の代謝及び生合成に関連する遺伝子の欠失変異の導入を行ったNo.9株を利用して生産された

L-グルタミン酸ナトリウムであります。この添加物は食品添加物として指定され、成分規格が食品添加物公定書の収載されているものでございます。また、No.9株は平成27年に食品健康影響評価を終了したGLU-No.7株をもとに作製されたものでございます。

「Ⅱ.食品健康影響評価」。

1.製造工程において使用微生物、発酵副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製され、食品添加物公定書の含量規格を満たしている。

2.本添加物の非有効成分については、最終製品において、(1)タンパク質の検出限界未満であること、(2)食品添加物公定書の成分規格を満たしていること、(3)アミノ酸分析及びHPLC法による分析の結果、従来品に存在していない不純物は検出されず、また、従来品に存在する不純物は従来品の含有量の振れ幅の範囲内であったこと。

以上、(1)～(3)の結果から既存の非有効成分の含有量が安全上、問題となる程度まで増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

3.上記1及び2の結果から、本添加物については「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」の附則「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」に基づき、安全性が確認されたと判断した。

したがって、本添加物については、本則による評価は必要ないと判断した。

説明は以上でございます。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案について御意見、コメントをいただきたいと思います。なお、細かい字句の修正等につきましては、後ほど修正箇所を事務局までお伝えいただきたいと思います。

一括で御意見、コメントがございましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、先ほどチャートの問題がありましたけれども、その確認をいただいた後で食品安全委員会に御報告して、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、除草剤グリホサート耐性トウモロコシEvent VCO-01981-5のうち、まず食品についての安全性について審議を行いたいと思います。

事務局から御説明をお願いします。

○井上課長補佐 それでは、黄緑色のファイルの準備をお願いします。黄緑色のファイルは2冊ありまして、分厚いほうでございます。表紙には安全性評価の要旨で回答書というラベルが張ってあるものの準備をお願いします。

こちら2015年、約2年前にこのGMの調査会で御審議いただきました除草剤グリホサート耐性トウモロコシEvent VCO-01981-5の食品でございますが、当時の調査会では指摘事項

が4つなされておりまして、今回、申請者から回答書が提出されましたので、今回審議をお願いしたいものの案件でございます。

資料の1ページをお願いします。こちらから順次、指摘事項1～4の説明に入らせていただきます。

まず指摘事項1でございますが、こちらはベクターへの挿入DNA組み込み方法に関するもので、プラスミドpAG3541の純化方法について、この純化方法の記載が不十分であったこと、また、不十分であったので追記すること、また、その際にはサザンブロット分析の結果などを踏まえて、目的外の配列が混入していないことの確認に関する説明も追記すること、この2点が調査会から指摘事項としてなされているものでございます。

申請者からの回答が下の文章としてまとめております。導入用プラスミドの作製につきましては、アグロバクテリウムと大腸菌の共存培養においてトリペアレンタルメイティング法を使っております、この共存培養において中間プラスミドとヘルパープラスミドが存在しており、その相同性組換えにより導入用プラスミドが作製されております。この共存培養後にアグロバクテリウムと大腸菌の混合液を4種類の抗生物質を含む最少選択培地で培養されております。ヘルパープラスミドはアグロバクテリウムの複製開始点を持たないため、アグロバクテリウムでは複製されないこと。また、この最少選択培地に含まれる4つの抗生物質に対する耐性マーカーの全てを含まないため、混合液に含まれる大腸菌は、この培地では増幅できないこと。したがって、最少選択培地で増幅し、コロニーを形成できるのは、導入用プラスミドを含むアグロバクテリウムのみとなるということが申請者からの回答となっています。この最少選択培地での培養を2回繰り返しまして、選抜されたアグロバクテリウムから抽出したプラスミドを制限酵素で処理し、また、中間プラスミドにつきましても同じように制限酵素を処理して、得られたT-DNA領域をサザンブロット分析を行った結果、T-DNA領域が導入用プラスミドpAG3541に含まれていることが確認されております。

この説明内容、回答の内容を反映させた修文案が2ページの下に【修正後】と書かれています部分が、追記修正された要旨の文章でございます。

指摘事項は以上でございます、続きまして3ページの指摘事項2についてでございます。指摘事項2につきましてはF1世代における分析データが不足しており、申請対象とする範囲を認めるに当たっては必要な試験が適切な世代で実施されているとは言えないため、適切な世代で適切な試験を行い、考察をすること。また、この際には挿入DNAの断片の予想外のゲノムへの挿入がないことを確認し、また、各分析が申請対象とする世代の解析として必要十分である理由もあわせて示すこと。さらに分析で用いたサンプルと次世代の育種に用いた種子との関係についても説明し、確認できる資料を添付することとなっております。

この指摘事項2に対する回答ですが、まず申請対象の範囲を満たすためにF1世代でコピーを確認するためのサザンブロットの分析が実施されておまして、その分析結果からは

T-DNA領域が1コピー挿入されていることが確認されております。また、挿入DNA断片の予想外のゲノムへの挿入がないこともあわせて確認をされております。

下に飛びまして3ページの3つ目のパラグラフから説明に入らせていただきます。各分析が申請対象とする世代の解析として必要十分である理由につきましては、下に2行移っていただきまして、挿入DNA領域というところから回答になっております。挿入DNA領域外配列の有無を調査した世代は、コピー数を調査した世代と同じF1世代であること。また、挿入近傍配列の解析を行った世代というものは、F1世代にB110系統を交配したBC1B世代を用いていること。このBC1B世代というものは、T-DNA領域が1コピー挿入されていることがサザンブロット分析によって確認がされています。

また、次に挿入DNA領域の安定性を調査した世代ですが、これはF1世代とそれぞれの分岐に位置するBC0BS2*B116、BC3A1S4*CH02とBC2B1及びBC1B2世代を用いております。

さらに各組織における挿入遺伝子の発現量を調査した世代や内在性の遺伝子の発現を調査した世代につきましては、4ページに回答としては商業化品種に近い世代のものを使っていること。また、構成成分を調査した世代は、商業化品種に近い世代のものとBC3A1S2*CH02を用いていることが回答として提出されています。

3ページに戻っていただきまして2パラ目なのですが、こちらコピー数を調査するサザンブロット分析に使用したF1世代ですが、このF1世代の6個体は1個体でありますT0の組換え当代にB110系統をあわせて得られたF1種子から育成したものであること。一方で同じF1種子から育成した個体とAAX系統やB109系統とそれぞれ交配、自殖を行い、後代の種子が得られている旨が記載されております。また、F1種子というものは1個体のT0組換え当代にB110系統を掛け合わせているため、F1世代のサザンブロット分析に用いた個体はPCR分析により交配、自殖に用いた個体は除草剤グリホサート散布により選抜を行い、導入遺伝子の有無を確認しております。また、各分析を行った全ての後代は、1個体であるT0組換え当代から得られ、F1世代から派生している旨の記載がされています。

6ページ、こちら追加データに伴いまして今回の育種過程の育成図の修正図がこちらになります。

続きまして指摘事項3でございます。18ページに回答が記載されています。まず指摘事項3ですが、挿入遺伝子の近傍配列を解析した結果、DNA挿入箇所の下流に*Acanthoscrin-2*という遺伝子の相同遺伝子が見出されたことから、この遺伝子の相同遺伝子の発現がDNA導入によって抑制されている可能性が高い旨が前回の調査会の申請書で記載がされておりました。その検証としてRT-PCR法を用いて解析し、その結果を要旨に反映させることが調査会からの指摘事項になっておりました。また、その際には宿主の8番染色体に存在するこの遺伝子の発現量と区別できるような条件で試験を実施すること。また、申請書の図6.6の挿入部近傍配列においての検出された*Acanthoscrin-2* 遺伝子の相同遺伝子図の概略図についても、適正に修正することが指摘事項として出されております。

まず回答ですが、実際にRT-PCR法の解析を行った結果、DNA挿入によってその遺伝子発現は影響を受けていないことが確認されております。また、同じゲノム上に存在する *Acanthoserrin-2* 遺伝子の発現も、DNA導入の影響を受けないことが確認された旨の記載がなされております。

あと、概略図の修正ですが、こちら21ページに記載されています。21ページには修正前と修正後で、こちら図6.6の挿入部近傍配列において検出された修正後の図が提出されております。

続きまして、指摘事項4になります。まず本申請品目で産生されますEPSPS ACE5タンパク質の基質特異性について、アミノ酸配列や立体構造などをもとに評価済みのEPSPSタンパク質と比較し、基質となり得る化合物を検討すること。また、それに伴いまして基質特異性についても記述すること。また、グリホサート以外で基質となり得ると考えられる農薬についても検討することが指摘事項として発出されておりました。

まず申請者からの回答です。回答ですが、こちらは実際には4行目からになります。比較しているタンパク質ですが、まずはトウモロコシ由来の2mEPSPSタンパク質、*Agrobacterium tumefaciens* CP4株由来のEPSPSタンパク質、また、*E. coli*由来のEPSPSタンパク質並びにトウモロコシ由来の野生株のEPSPSタンパク質と、今回のタンパク質について比較がなされております。その比較につきましては23ページの表1にまとめられております。ここではアミノ酸配列の同一性、アミノ酸配列の相同性、また、活性部位で保存されているアミノ酸残基数、結合部位で保存されているアミノ酸残基数について、比較表としてまとめられているところでございます。

この結果から回答としましては、アミノ酸配列の同一性は23～33%、相同性は39～52%と比較的高い類似性を示している。さらにアミノ酸配列の中でも重要である活性部位のアミノ酸残基は100%同一であり、基質と結合するアミノ酸残基も70～91%と高度に保存されていることから、同様の作用機序や基質特異性を有していることが示唆されたと考察されています。

24ページの図1には、比較している評価済みのものと今回の申請品目の3次元の立体構造の図が示されております。

回答としましては4行目からになります。安全性の確認の手続を経た評価済みのEPSPSタンパク質と配列的、構造的な相同性を有しており、基質特異性の高い作用機序を同様に保持していると考えられている。評価済みのEPSPSタンパク質を持つ遺伝子組換えトウモロコシを親系統とする複数の組み合わせ品種におきましては、食品の安全性に関する確認が終了しており、現在までこれらの掛け合わせ品種においてグリホサート以外の農薬を基質としたという報告例はなく、安全性に使用されている旨の考察がなされております。

これらの回答をもとにしまして、要旨修正が27ページから修正案として出されております。こちらは御参照いただければ幸いです。

簡単ではございますが、指摘事項、回答書の説明は以上でございます。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、順番に回答につきまして先生方から御意見をいただきたいと思います。

まず指摘事項1の導入用プラスミドのpAG3541の調製方法をもう少し詳しく書いてくださいということで、これは私を含めて御意見をいただいたのですけれども、一応、説明は追加されておりますので、これでよろしいかと思いますが、何か追加でコメントがありましたらお願いしたいと思います。

○児玉専門委員 回答としてはこれでよろしいかと思いますが、参考資料1として提出されているサザンのところがあるのですけれども、そのサザンのところでバンドの長さの説明の表があるのですが、その表に出てくるバンドの長さのそれを理解するための制限酵素地図みたいなものをつけていただければよりよかったなと。*Mfe*Iは一応マップがあったので一生懸命それを見て確認しましたがけれども、ほかの2つはマップがなくて全くわからなかったので、マップみたいなものをつけていただけると安全上どうこうではないのですけれども、理解はしやすかったなということをお願いしたいと思います。

○澤田座長 制限マップを追加でつけていただく。

それでは、続きまして指摘事項2ですけれども、これは育種のどの部分を申請の対象にするかという問題でありまして、これは小関先生と飯先生と児玉先生からいろいろ御意見をいただいておりますが、いかがでしょうか。

まず飯先生から。

○飯専門委員 この回答だといろいろと問題がまだあるかと思います。2、3日前に、この回答の第2段落目になりますが、今回、新たにF1世代の6個体を分析したということについて、その6個体というのがこの後の育成図で右側に行く矢印とか、右斜め下に行く矢印とか、自殖して下に行く矢印とかの親となった個体なのかどうかということを事前に聞いていただいた結果、違うという回答が返ってきていまして、そうするとF1のたくさんの種のあるプールの中の6個体を新たに分析したけれども、後代育種に使ったのは別の種であるということは問い合わせの結果、確認されたということになっています。

そうすると下のほうの子供たちがいいのかどうかという根拠が曖昧になってくるのですけれども、回答をつくるに当たって、申請者はT0が1個体だからいいんだよというような論調で全て書いてあるのですが、この点についてはもう一度確認して考え直してほしいなと思います。もし不運なことにT0の中に今ここでいろいろ分析して確認しているT-DNAの断片が入っている染色体とは別の染色体にバックボーンの一部、あるいはT-DNAの一部でもいいのですけれども、そういう断片がもし入ったものをT0として選んできてしまった場合、この系譜の上ではT0とB110というものを掛け合わせたF1をまず用意していますので、そうすると、そのF1の中には不運なことに入ってしまった断片というのは1対1の割合でプールの中に含まれてしまうことになってしまうのですけれども、そういう可能性を否定するような分析をしてくださいねというのが今までのやり方だったかと思います。

今、6個体調べたのは挿入されているDNA断片の形ですので、それはそれでいいのです

けれども、恐らくそこではバックボーンを今回調べてはいないだろうと思いますので、バックボーンが入っているかどうかというのは不明だと思います。

それから、前に説明者が来られたときの議事録を見直したのですが、そのときにはバックボーンが入っているかどうかを確認している個体というのが、この系譜の後代作成に使った個体かどうかという質問をしていて、それは作成者に確認をしますというようなことが書かれているのですが、その辺も踏まえた上でここで育種に用いた種子と分析したサンプルの個体との関係を説明してくださいという意味の指摘なのですが、それについては答えが書かれていないかなと。

結局ここでF1の種子がたくさんあって、その中の一部を調べていて、目的とする導入遺伝子に関しては多分間違いないと思うのですが、それ以外に挿入断片、特にバックボーンが入っているかどうかという点については、この分析だと不十分かなと思える次第です。

○澤田座長 それはほかのものもバックボーンがないことを調べろということですか。

○飯専門委員 結局このバックボーンを調べた個体と掛け合わせをして、ほかの子孫が出ているのかどうかの回答が今回まずないです。そうであれば、その個体と掛け合わせて右なり斜め下なりのほうに系譜が流れているのであれば、一応この申請対象としてはバックボーンがないことは確認できるのですが、ではそのバックボーンを調べた個体であるかということ、前の説明のときではその辺は怪しかったところがあって、しっかりと分析した個体と子孫をつくっている個体との関係を明らかにしてくださいねというのが1つの指摘だったのですが、その辺に関してははっきりと述べられてはいない。

それから、あと勘違いしているのかもしれないのですが、T0が1個体であればあとはいよいよという、そこは必ずしもそうはならないのではないかなということは一応、理解していただけないと適切な解析あるいは説明に至らないかなという気がしているのですが、

○澤田座長 小関先生と児玉先生、いかがでしょうか。

○小関専門委員 私も今の飯先生の御発言のとおりだと思います。これはですから私どもが指摘したところについての正しいレスポンスになっていないというか、完璧なレスポンスにはなっていないくて、どうも取り違えられているのか、それとも誤解されているのか、わかっていらないのかというふうに私も思います。これは要するにT0でやってくれたというのだったらわかるのですが、その次でやっているの、それで出されている育成図でのお話というのは違うのですよと指摘したのです。だけれども、それに対してそこが理解されていないなと思いました。

○澤田座長 どうぞ。

○児玉専門委員 飯先生と小関先生のおっしゃるとおりで、そのとおりだと私も思っております。

○澤田座長 この修正後の育種過程をみんな含めたいと思ったら、あと追加でどこどこを押さえればよろしいですか。

○飯専門委員 メーカーが考えないといけない話だとは思いますが、まず今回の

資料と分析を見ている、個体識別番号が全然ついていないのです。例えば●●●が出てくるような最近のものは大体個体の識別番号があるから、こちらが逆にたどっていくことがある程度可能だったりするのですけれども、世代という一種横並びのプールでしか扱っていない書き方になっていて、その辺がまず材料管理で心配な面はあります。

それから、F1のBC0Bで後代育種に使ったものが残っていないようなことを説明のときには言われていて、それをクリアするためにどうしたらいいかというのを考えてください。ねみたいな話で前のときは終わっているのですけれども、例えばこの修正後の育成図を見て右側に行ったところに●●●があるのですが、その個体の材料がたくさんあるのだったらその個体を1個体決め打ちというか、その下に流れているものが1個体で決めることができるのだったら、その分析をしてもらおうとか、そうすると●●●で掛け合わせた親がなければ、それぞれから行く矢印の先の選抜1個体の分析をしてもらえれば、同等な話にはなり得るかなという感じはあります。

そうでないとあとは確率論、本当はゼロか1か決着がつけられるところを確率で言うのは嫌だというのはまずありますけれども、今、6個体を調べて挿入DNAについては均一である。T-DNAの部分に関しては余計な断片はない。そうすると1つ選んだときに余計なものが入っているかどうかの確率が2分の1だとすれば、6個体調べれば幾つですか。64分の1の確率で見落とす可能性がまだ残っていることになりますかね。だからそれはちょっとまだ高いかなみたいな。どこまで数をふやせばいいかというのはなかなか判断しづらい。本当はあるかないか明確にできるはずのものですから、そういう手法は使いたくはないけれども、どうしてもなければそれしかないのかなと。その辺はどういう材料を持っていて、その材料に関してどういう管理をしているのかというところにも係ってくるかなとは思っているのですけれども。

○澤田座長　まずは申請者に考えていただいて、残っているサンプル次第でまた範囲を決めていただくことになります。

○飯専門委員　結局は残っているサンプルと申請範囲、実際に後代、商業化していく本当の部分というのはどこなのかということとの関係かと思います。少なくとも商品化される部分については、きっちり分析されているという言い方ができるような一個体をスタートにしてほしいということになります。それをどういう形でクリアするかは、あちらの手持ち材料次第になるような気がするのです。

○澤田座長　よろしいですか。

○井上課長補佐　ではまず申請者にどういったサンプル、データを持っているかということを確認した上で、先生方に御相談させていただくという方向でさせていただきますが、それでよろしいでしょうか。

○小関専門委員　結局、申請されている、ここで質疑応答もされた方が、恐らく飯先生がおっしゃられているように個体というのと集団というのにおける同一性というものとか、要するにここで見ると1つしか名前がないではないですか。名前というか1つのところに。

それが全部こういうゲノム的に均一でそろった集団ですよというように勘違いされている
というか、そのように考えられて出されて理解されているおそれがあるような気がするの
です。ですから飯先生がおっしゃられたように、要するに個体の管理というか集団の中で
どの個体を見て、どういうふうにやったんですかということをしちゃんと把握されて、それ
で説明していただければわかりますよね。飯先生、そういうことですよね。

○飯専門委員 説明に来られたのはバイエルクロップで、バイエルは多分同じような苦い
経験をしているような気がするので、本当は理解しているのではないかという気が私はし
ているところもあります。つくった方、ジェネクティブといいますか、その大もとのと
ころがまだ初めての経験で。ほかの●●●にしても●●●にしても同じようなことですよ
い苦労した過去の経験があると思うのです。初めてのところは大概これをやる感じはある
のですけれども、だからその辺はあくまで代理で申請しているのが、この前、説明に来ら
れた方なので、その辺はよくわからないところが正直あります。種子の管理をしているの
が大もとのほうだと思いますから。ただ、指摘を出し直すのであればT0が1個体だからあ
る意味、均一だけれども、F1を調べたからT0のジェノタイプをきっちり予測できるかとい
うと、そうではないということがわかるような指摘文にすればいいのかなと思っているの
です。こういうまずい可能性はちゃんと否定できていますかという問いかけにしないと、
自分たちのやったことがいいか悪いかの検証がうまくできないのかなと感じたのです。

○澤田座長 照会を書くときに相手に正確に伝わるようにしたいと思います。

○飯専門委員 この前は直接説明者との話もあったので、それが理解された上でという
ところがあったのですが、それがメーカーと代理とその辺の関係もあるから予測し切れない
ところがあるのですけれども。

○澤田座長 それでは、追加で今の点よろしいでしょうか。

次に、指摘事項3に移りまして、これは遺伝子を潰しているという話があったのですけ
れども、それで実際にそうかどうかもう少しきちんと調べろと言ったら、今度は潰れてい
なかったという話になって、これは児玉先生。

○児玉専門委員 こちらが要求した実験はそのままきれいにやっていたいておりますの
で、この回答でしようがないというか、この回答でよろしいのではないかと思います。

○澤田座長 ほかよろしいでしょうか。

それでは、指摘事項4で、これもよく問題になる、ほかの農薬とか、ほかの欠失に対し
て働くかどうかというものを一応タンパク質科学的なことも考慮して考察して、ほかの農
薬に関しても働かないことをきちんと説明してほしいということでもありますけれども、こ
れは小関先生、飯先生、児玉先生から御指摘いただいておりますが、これはいかがでし
ょうか。

○児玉専門委員 最初にいただいたこの回答書そのままだと、表1に書かれている活性部
位で保存されたアミノ酸残基とか、結合部位で保存されているアミノ酸残基がどこなのか
というのがはっきりわからなかったということで、事務局にお願いをしまして、きょう机

上配付になっている資料が出てきたという経緯になっております。

その机上配付になっているアミノ酸配列のアライメントとPNASの論文を一応、私も事前にいただいたので拝見しまして、わかりやすいのはPNASの論文の図3に、これは基質と、この場合はグリホサートになっているかと思いますが、それと触媒部位といいますか、基質結合部位といいますか、その部分のアミノ酸の相互作用についてまとめられた図がついておりまして、そこに載っているアミノ酸が特に認識部位には重要ですよという図になっております。

その図を見た上で、いただいたアミノ酸のアライメントを確認いたしましたところ、確かに保存性は保たれている。しかもミューテーションも入れてあるのですが、アミノ酸の置換、10カ所だったかな、12カ所だったかな、それはその部分とは係らないということもわかるように提示されております。それから、回答書の図1のところに一応3次元立体構造モデルもつけてありまして、それも見た感じでは大体似ているかなという形に思えますので、これらの結果からすると私の感じでは特段、基質特異性が大きく変わったということを示すようなデータにはなっていないなということで、実質的にこれまでのEPSPSと大きく変わるところはないのではないかと考えてもよろしいのではないかと考えました。

ただ、彼らの表現で言う相同性が比較的高いという表現が出てくるのですけれども、これはアミノ酸の相同性がアイデンティティーが33%で、シミラリティーを含めて40数%ですので、これをもって高いと表現されてしまうとつらいので、そこは高くはないけれどもという形で立体構造モデルとか、保存性の高い領域のアミノ酸残基の保存性の高さとかから、反応的には同じような反応をしているというような表現に変えていただければよろしいかなと思いました。

以上です。

○澤田座長　ほかの先生いかがでしょうか。

○飯専門委員　基本的には同じ意見なのですが、一番気になった最初の点というのは、このパーセントで高い類似性だという表現がある。それが後の書き方の根拠になってしまっているというところは受け入れにくいので、先ほど児玉先生が言われたとおり、それほど高くないけれども、こういう理由から問題は生じないというようなスタイルで考察してほしいということがまずはあります。

それから、アミノ酸のパーセントの比較をベースで活性部位のあたりでも出してはいるのですが、一応モデリングもやってくれていますので、ここでポケットのところに当たるアミノ酸は多少は変わっていますから、ここまでモデリングを一応やってくれているのであれば、ポケットの形に大きな変化はないという、もう一歩だけ踏み込んだ議論をしてもえればという気持ちがあります。

それによって構造の類似性をデータベースで調べてくれてはいますけれども、どういうパラメーターで検索したのか説明がないのでわからなかったのですが、このタンパク質が行う反応性だとかいうことも考慮した上で検索をかけてやってくれているのだったらいい

のですが、その辺、説明をしっかりとしてほしいなと。その辺の話が全て最後につながってきて、このタンパク質が加え込み得る基質としての形であるとか、酵素反応を行うときに必要となる官能基であるとか、そんなものの情報をあわせた上でほかの農薬を基質にするようなことはありませんねという流れの説明になっていてくれればオーケーかなというところでは。

○小関専門委員 回答というところは何かの外れというか、こんなこと言ったかなというところもあって、まず30%というところでこれは余りにもむごい言い方だなというのが第1点と、次の24ページが一番上からの「また」以降のところ、グリホサート以外の農薬の基質になり得ることについて、掛け合わせ品種のことで質問のときに何か言いましたっけ。変なことを言っているように思うのです。要はそうではなくて、これが新しい今までに使われたことのないEPSPSだから、この単独品種であっても、ほかの農薬は基質にしないことを押さえてくださいよねというのが基本ですよ。掛け合わせは余り関係ないように思ったのですけれども、ですから何かちょっと読んでいてよくわけがわからないというか、どういうことなのだろうというのがこの回答書を読んでいて思ったのですが、ともかく飯先生もおっしゃられたとおりで、ポケットのところとか、その辺のことから考えるとグリホサート以外は基質にならないだろう。ただ、生化学的にその辺はいろいろなものを基質として与えて、スクリーニングするような格好でやってみれば私は一番楽だと思うのですけれども。それもやっていないけれども、とりあえずポケットの上から問題ないですねという回答で了承するということがいいのかなと思ったというのが正直な感想です。

以上です。

○澤田座長 EPSPSが最初に出てきたときに、基質特異性をどこまで調べろと言ったか覚えていらっしゃるでしょうか。要するに単なる代謝ではなくて抱合的な反応なので、可能性のあるものを網羅的にピックアップするというのは難しいかなという気はするのです。

そのときに試しにこれこれこういうものを調べればよいというようなことを云ったかどうかなのですけれども、そこまで要求されていないのだったら、これ以上求められないのかなという気はします。

○小関専門委員 私も余りにも、要するにCP4EPSPSのとき、一番最初に出てきたときに、もともと植物が持っているものとの関係の上でということ、かなりいろいろなことを話した覚えは確かに相当昔ですけれども、あるのです。そのときに記録に残っているかどうか分かりませんが、たしかいろいろ試しにやってみられた。結局この特異性は高いよねということを何か見させてもらったような覚えは記憶の中にあるのですけれども、まあ非常に特異性は高い。

というのは何かというと、これを入れることで一番最初に問題になったのは、もともとの宿主のアミノ酸プールとか、その辺に下手に副反応したら影響を与えるのではないかと、いうところまで最初考えていたというか、懸念したところがあったのですけれども、一応そこはないでしょうというようなところから来ているので、ある意味ずっと安心して切っ

きた。こんな高次構造の話なんかも全然わからない時代の話だったのです。だからある意味、生化学的にめたらやたらにやったほうが早かった時代というのがあって、そのときにいろいろやってくださったのを見たような覚えがあるというのが済みません、うろ覚えで申しわけないのですが、あつて、確かにこれは非常に高いです。だから多分そういう意味で言ったときに、ポケットの上からもこれだけの形を持っているのでいいだろうというふうには思われます。

○澤田座長 表6.11でシキミ酸と2-ホスホグリセリン酸は見ているのですね。これでよしとしていいのかどうか。

○小関専門委員 ですからその辺が植物のいわゆるシキミ酸経路というか、あそこのところの六員環をつくるところの酵素系のところで、何か副産物をつくるのではないかというのが当初あったのです。それでシキミ酸以外のものをいろいろやってもらった。というのはいわゆるアルカロイド系の原料をつくるのが1つのシキミ酸経路の役目でもあるので、かなり懸念はしたのですけれども、一応このぐらいでいいのかなというか、多分これでおかしいことが起こっていれば植物自身に相当に悪影響が出るだろうというところで、その部分の懸念はないというか、極めて低いと考えるのがロジカルな答えではないかなと自分自身の中では納得しているところです。

以上です。

○山添委員 1つのポイントは、ほかの基質があるかどうかについて試験をされていないということはちゃんと書いてもらわなければいけないのではないかな。ただ、もう一つは、ここのところでタンパク比較で K_m と k_{cat} をやっています。その数字に大きな変化がないということは、活性部位の環境にはそんな大きな変化はないと判断される。ということは、従来のものと基質特異性に大きな変化が起きていない可能性が高いということを根拠にして、恐らく申請者たちのお考えではほかのものについては余りしないだろうと考えているというふうに、ストーリーはそこをきちんと詰めてもらう必要があるのではないかと思います。

○澤田座長 おっしゃるとおりだと思います。

あとは基質のアクティブサイトがかなり厳格に保存されているところですかね。

○山添委員 実際のことを言いますと、酵素によってはアダプテーションするので、実際はそんなにリジットではなくて、動くので、開いたり、余りあてにしていけないのですけれども、ここでむしろ K_m と k_{cat} がそんなに変化をしていないということは、そのようにフィットしているのだろうと一応考えて、それ以上は現時点では難しいからという判断ではないかと思います。

○澤田座長 大体以上のような考えでいきたいと思いますが、まだありますか。

○飯専門委員 私も酵素のいろいろな性質を調べられているので、ただ、ここの表で調べているのはGRG23とACE5というタンパクの比較であつて、今までGMで使ってきたCP4とか2mではないのです。だからその比較表が欲しいなと私も思いました。

○山添委員 それで文献を見てもらって、それとの比較を記載してもらえればいいのではないかと思います。

○飯専門委員 1つそれは必要なのかなと。

○澤田座長 それでは、もう少し理論的な考察を深めていただいて、データとしてはこれでよろしいかなということになるかと思います。

それでは、これは例の系統図がまだ解決しておりませんので、もう一回だけ出していただく。その前に考え方を向こうからも示していただいて、整理した上で方向づけをしたいと思います。いかがでしょうか。

○井上課長補佐 指摘事項4については、先ほど先生方からいただきましたコメントに基づいて、何かデータとかは確認していただくということでもよろしいでしょうか。

○澤田座長 多分、速度論的な話は文献的なものでよろしいですね。具体的なデータは特に要らない。

○池田評価情報分析官 特に追加データが必要ということではなくて、今、先生方がおっしゃったような説明のところをもう少しきちんとしていただくという方向でもよろしいですか。今、山添委員が言われた、従来の評価済みのものとの K_m と k_{cat} 比較値もあわせて出してもらって、基質特異性に大きな変化はないことについて説明を補ってもらうような形で考えるということでもよろしいでしょうか。

○飯専門委員 モデリングに関しては途中までで終わっているような感じがするので、とったデータをもう一步踏み込んだ分析をしないと、文章はうまくつくれないかなという気がしてはいます。

○井上課長補佐 あと、飯先生から御指摘いただきましたPubChemの検索条件をちゃんと調べて追記することも含めてですね。

○飯専門委員 そうですね。その流れの中で適切な検索条件になっていればいいし、なっていないと思ったら、条件を変えて再検索してもらおうとかいう形でまとめてもらえたらと思います。

○澤田座長 よろしいですか。それでは、先生方からいただきました意見を集約いたしまして、確認事項と指摘事項案を取りまとめまして、先生方に御確認いただいた上で厚生労働省を通じてもう一度申請者に対して指摘を出したいと思います。

それでは、本件が終わらなかったのが飼料に移る必要はないということで、議題1について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。

○井上課長補佐 特にございませぬ。

○澤田座長 それでは、本日の議題はこれで終了ということで、第159回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。本日も活発な御議論ありがとうございました。