

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第177回) 議事録

1. 日時 平成30年7月27日(金) 13:58~17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

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

・ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

中島座長、岡田専門委員、小関専門委員、橘田専門委員、児玉専門委員、近藤専門委員、鈴木専門委員、柘植専門委員、手島専門委員、山川専門委員、吉川専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、池田評価情報分析官、内海課長補佐、森山評価専門官、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

① ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7(食品)

② ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7(飼料)

6. 議事内容

〇〇〇 皆さんおそろいようですので、ただいまから第177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、非公開で行います。

本日、所用により、〇〇〇が御欠席です。

食品安全委員会委員におかれましては、7月1日付けで委員の改選が行われたと聞いておりますので、事務局から御紹介いただけますでしょうか。

〇〇〇 去る6月末で、〇〇〇を除きます6名の委員が3年間の任期を満了となりまして、新任の3名の委員を含め、6名の委員が新たに就任されましたので、御紹介をさせていただきます。

まず、再任されました〇〇〇です。委員長としても再任をされております。

〇〇〇 〇〇〇でございます。引き続き、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 同じく再任されました〇〇〇です。

〇〇〇 〇〇〇でございます。引き続き、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 新たに就任されました〇〇〇でございます。本専門調査会の主担当をお務めいただきます。

〇〇〇 新任の〇〇〇でございます。これからですが、くれぐれもよろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

このほか、〇〇〇が再任をされ、〇〇〇と〇〇〇が新たに就任をされております。

また、委員長代理には〇〇〇が指名をされております。

なお、〇〇〇は他の用務のため、これにて退席をされます。どうもありがとうございました。

〇〇〇 よろしくよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、本日の議題ですが、新規品目である「ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7」の安全性についての審議です。

それでは、お手元の資料を確認いたします。事務局からお願いいたします。

〇〇〇 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、食品健康影響評価に関する資料となっております。

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、委員の皆様の上にお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。

それから、本日は新規品目の審議となりますので、申請者でありますシンプロット社の方をお呼びしております。本品目の審議の際に、質疑応答に対応していただくことを予定しております。

〇〇〇 ありがとうございます。

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、報告をお願いいたします。

〇〇〇 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、御報告をいたします。

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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する調査審議等に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。

〇〇〇 既に御提出いただいております確認書について、その後の変更等はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、新規品目である「ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7」のうち、食品について審議を行いたいと思います。

それでは、説明をお願いいたします。

〇〇〇 申請資料の説明に入ります前に、審議の進め方について御説明をいたします。

先ほど御紹介をいたしましたとおり、本日は申請者のシンプロット社の方をお呼びしておりますので、申請書の御審議をいただいた後に、申請者に対する質問事項等がございましたら、整理をしていただきたいと思います。その後に説明者に入室をいただき、質疑応答を行い、質疑応答終了後に説明者には退室いただいて、審議を再開していただくこととしております。

それでは、申請者から提出されている申請書の説明をさせていただきます。

1ページ、申請品目名がちょっと長いので、Y9と省略をさせていただきます。このY9ですけれども、名称にもありますとおり、ジャガイモ疫病抵抗性を持ち、さらに、アクリルアミド及び打撲黒斑が低減するジャガイモを作出するために開発されたものとなっております。

パラの2つ目にありますけれども、このY9は、アグロバクテリウム法によって、プラスミドpSIM1278に続き、プラスミドpSIM1678を宿主である従来ジャガイモ品種Atlanticに導入することによって作出されたとございます。先生方も御記憶にあらうかと思っておりますけれども、昨年5月に同シンプロット社から申請のございましたアクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモE12系統の安全性評価が既に終了しております。今回のY9で用いられている2つのプラスミドのうち、前者のpSIM1278は、昨年評価が終了したE12系統に用いられているものと同じものがございます。

具体的に申し上げますと、2ページ、表1-1をご覧くださいなのですが、上段の

pSIM1278が、先ほど申し上げましたとおり、E12系統で用いられているものと同じでございます。構成としましては、「挿入DNA断片」の欄をご覧くださいなのですが、ジャガイモの従来品種に由来するアスパラギン合成酵素遺伝子断片、同じく従来品種に由来するデンプン関連*R1*遺伝子のプロモーター断片、同じく従来品種に由来するホスホリラーゼ-L遺伝子断片のプロモーター断片、ジャガイモ野生種に由来するポリフェノール酸化酵素5遺伝子の3'側の非翻訳領域断片の4つの遺伝子断片が導入をされておまして、それぞれの遺伝子断片がRNAi機構により、まず、アスパラギン合成酵素の発現を抑制することで、アクリルアミドの生成の原因となります遊離アスパラギンの低減に寄与します。それから、水ジキナーゼとホスホリラーゼ-Lの発現を抑制することで、同じくアクリルアミドの生成の原因となる還元糖の生成低減に寄与します。4つ目、ポリフェノール酸化酵素の発現を抑制することで、打撲をした際にジャガイモが黒くなるのを低減する効果があるものとなっております。

これに加えまして、今回、新たにpSIM1678というプラスミドを用いて、2つの形質を導入しております。一つは、同じくRNAi機構を利用したものですけれども、ジャガイモの従来品種に由来する液胞インベルターゼ遺伝子断片によりまして、液胞インベルターゼの発現を抑制し、アクリルアミドの生成の原因となります還元糖の低減に寄与いたします。

それから、ジャガイモ野生種由来の*Rpi-vnt1*遺伝子の導入により、こちらはRNAiではなくて、VNT1タンパク質を発現することによって、ジャガイモ疫病抵抗性を付与するというものになっております。

概要は以上です。

3ページ、「2. 宿主の食経験に関する事項」になります。20行目あたりですけれども、今回の宿主はAtlanticというものを採用しております。参考までに、昨年評価を終了しておりますE12系統は、Russet Burbankというジャガイモ品種が採用されております。別の品種に新たに導入をしているという形になっております。

このAtlanticは、ジャガイモ産業において非常に重要な品種とされておりまして、ポテトチップスの加工用品種としては、北米で最も広範囲に栽培されているものとなっております。

「3. 宿主由来の食品の構成成分等に関する事項」です。(1) 宿主の可食部分の主要栄養素等、(2) 宿主に含まれる毒性物質・栄養阻害物質についてですけれども、前者については説明を省略いたします。4ページ、まず、栄養阻害物質ですが、ジャガイモはプロテアーゼインヒビター及びレクチンを含むことが知られておりますが、通常、加熱加工をして消費されますので、この工程において、ほとんど不活化されるとされております。

アクリルアミドに関してですが、生鮮ジャガイモ中にはアクリルアミドは存在しませんが、フライドポテトなど、120℃以上の温度で加熱すると、アスパラギン、ブドウ糖、果糖等の還元糖から生成されることが知られております。

グリコアルカロイドですけれども、ジャガイモのグリコアルカロイドは、多い順に、花、

葉、茎、そして塊茎に含有されることが知られております。ジャガイモの塊茎中のグリコアルカロイド総量の95%は、 α -ソラニンと α -チャコニンで構成されております。ジャガイモ従来品種の総グリコアルカロイド含量は広い範囲で変動することが知られておりまして、大部分の場合で塊茎全体の総グリコアルカロイド濃度は新鮮重100 g当たり1~15 mg程度となっております。

最後のパラグラフですけれども、グリコアルカロイドは、主に塊茎の表皮を含む外側部分に高濃度で存在します。したがって、一般には皮むきによってグリコアルカロイドのほとんどは取り除くことができるとされております。

5ページ、「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」です。(1) 収穫時期と貯蔵方法ですが、4パラ目になりますけれども、Y9の収穫時期は、宿主のAtlanticとほぼ変わりません。ただ、Atlanticは、収穫後すぐに、あるいは1カ月ぐらいの短期間貯蔵されまして、ポテトチップスへと加工されるのに対して、Y9の場合は、還元糖低減の形質がございますので、8°Cでの貯蔵期間を通常の1カ月から、8カ月から9カ月に延長することが可能となっております。

(2) 摂取部位ですけれども、Y9の摂取部位は地下塊茎であり、従来のジャガイモとは変わらないとしております。

(3) 摂取量ですけれども、2パラの最後のほうですが、日本人の1人当たりのジャガイモの消費量は年間15.4 kgとなっております。しかしながら、次のページになりますけれども、植物防疫の関係から、米国からの生鮮ジャガイモの輸入は、ポテトチップス加工用に限定するなど、特定の条件下でのみ使用されている状況でございます。

(4) 調理及び加工方法ですけれども、Y9の調理方法、加工方法は、従来ジャガイモとは変わりません。ただし、先ほど申し上げましたとおり、日本においてはポテトチップスの加工原料としてのみ使われるということになっております。

5.ですけれども、宿主植物以外のものは比較対象としておりません。

「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」です。先ほど表1-1で御説明したとおり、Y9はRNAiとジャガイモ疫病抵抗性を付与する形質が与えられております。パラ2になりますけれども、塊茎で活性の高いプロモーターを用いて、*Asn1*、*R1*、*PhL*、*Ppo5*及び*VInv*遺伝子の発現をRNAiを通じて抑制することにより、Y9塊茎中の遊離アスパラギン、還元糖及びポリフェノール酸化酵素の低減を実現しております。また、VNT1タンパク質の発現によって、ジャガイモ疫病抵抗性が付与されている点が、宿主との相違になっております。

以上、御説明しました1から6により、Y9の安全性評価においては、既存のジャガイモとの比較評価が可能であると判断し、次の第2以降の事項に従って評価を行ったとしております。

7ページ、「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。ジャガイモは四倍体の植物であり、ヘテロ接合性が高く、近交弱勢に敏感であるため、ジャガイモへの

複数の形質導入を従来育種によって達成することは難しいとされており。また、遺伝的に複雑なため、従来育種での戻し交配によって、品種の特性を取り戻すことも難しいとされています。そのため、ジャガイモに望ましい形質を導入するには、ジャガイモ栽培品種を形質転換するのが最も効率的な方法であるとしております。

次のパラですけれども、ジャガイモ疫病菌 *Phytophthora infestans* に感染することで発生するジャガイモ疫病は、ジャガイモ栽培に深刻な被害をもたらす病害とされており。このジャガイモ疫病発生を防ぐために、殺菌剤が頻繁に散布されておりまして、この疫病への抵抗性を付与することで、ジャガイモ疫病の防除の改善、殺菌剤の使用量の削減につながると考えられるとしております。

Y9には、ジャガイモ塊茎の品質に関する、以下3つの課題に対応するための形質を導入しているとしておりまして、まず、ジャガイモの貯蔵中に増加する還元糖が、調理したジャガイモ塊茎中でアクリルアミド形成の原因となること。それから、非必須アミノ酸である遊離アスパラギンは、揚げるとか炒めるなどの高温での調理時に急速に酸化され、ジャガイモ塊茎中でアクリルアミド形成の原因となること。それから、切断または打撲が生じた際に、ジャガイモ塊茎にポリフェノール酸化酵素による黒変及び変色が発生すること。こうしたことが品質に関する事項として挙げられておりまして、ジャガイモ塊茎中の還元糖、遊離アスパラギン及びポリフェノール酸化酵素の低減を図ることで、生産者及び加工業者の経済的損失を少なくし、ジャガイモ加工製品中のアクリルアミド低減も可能にするとしております。

8ページ、一番最後ですけれども、参考までにですが、現時点でこのY9を日本国内で栽培する予定はないとしております。

9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（学名、品種名及び系統名等）に関する事項」「2. 遺伝的先祖並びに育種開発の経緯に関する事項」は、記載のとおりです。

「3. 有害生理活性物質の生産に関する事項」は、先ほど御説明したとおりです。

10ページ、「4. アレルギー誘発性に関する事項」です。調理したジャガイモに対する小児のアレルギー反応の症例報告がありますが、一般にジャガイモに対するアレルギー反応は、ごく稀であるとしております。

次のパラですけれども、ジャガイモのアレルゲンとしては、パタチンが知られておりますが、その含量は、一般的に消費されているジャガイモ品種間でも違いがあるとされております。

「5. 病原性の外来因子」についてですけれども、ジャガイモが、ヒト及び動物に病原性を示すまたは感染する病原体を媒介することは知られていないとしております。

「6. 安全な摂取に関する事項」です。ジャガイモの原産地は南米アンデス地方で、アンデス南部からチリ南部にかけて栽培され、安全に食用に供されてきたとされており。

11ページ、「7. 近縁の植物種に関する事項」です。ジャガイモ (*S.tuberosum*) が属す

るナス科には、トマト、ナス、タバコ、トウガラシなどのよく知られた栽培作物が含まれております。

ナス科のナス属 (*solanum*) は幾つかの亜節に分かれますが、その中の *potatoe* 亜節には塊茎を有する全てのジャガイモ植物が含まれます。また、*potatoe* の亜節に含まれる *tuberosa* 系には、栽培種と野生種を含めて54種のジャガイモが属し、その一つに今回の宿主となっております *S.tuberosum* があるとしています。

12ページ、「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、先ほど冒頭に申し上げましたとおり、プラスミド pSIM1278 は、既に安全性審査が終了している E12 系統の作出にも用いられております。このプラスミド pSIM1278 と pSIM1678 の外骨格領域の塩基配列は同一のもので、この外骨格領域には、細菌由来の2つの複製開始領域、ここに記載ございます pVS1 と pBR322 が含まれておりとなっております。

ここで、〇〇〇から事前に御指摘のコメントをいただいております、pBR322 の複製開始領域として、ori を含む複製に関する領域であって、この説明として、「自律増殖能を付与する」とあるのは間違いではないかということでしたので、ここは申請者に記載の修正を求めたいと思います。

続きまして、「2. 性質に関する事項」は記載のとおりです。

15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」です。「1. 挿入DNAの供与体に関する事項」ですが、(1) 挿入DNAは、ジャガイモ栽培種並びに、*S.tuberosum* と同じ *tuberosa* 系に属するジャガイモ野生種 *S.verrucosum* 及び *S.venturii* に由来するものです。

まず、*S.verrucosum* ですが、3パラ目になりますけれども、メキシコで自生するジャガイモ野生種ということですが、自然環境以外で栽培されているという報告はないとされております。病害抵抗性品種の育成では最もよく使われるジャガイモ野生種の一つであるとされております。

このページの一番下のパラグラフですけれども、*S.venturii* はアルゼンチンの北西部に固有のジャガイモ野生種ということで、ただし、塊茎は5~10 mm程度と小さいため、食用として栽培されたことはありませんが、ジャガイモの育種では、遺伝資源として用いられているとなっております。

16ページ、(2) 安全性に関する事項ですが、まずジャガイモ野生種の *S.venturii* 由来の *Rpi-vnt1* 遺伝子についてです。

2パラ目になりますけれども、ジャガイモ野生種及び幾つかのジャガイモ栽培種が有する R 遺伝子は、ジャガイモ疫病に対する抵抗性を付与することが知られております。これらの遺伝子は、伝統的な育種法によりまして、ジャガイモ疫病に対する抵抗性を付与するために、ジャガイモ栽培品種に導入することが可能となっております。これまでジャガイモ野生種、いろいろございますけれども、その野生種との交配を通じて、多くのジャガイ

モ栽培品種にR遺伝子が導入されてきた歴史がございます。すなわち、これらのジャガイモ栽培品種を既に摂取してきた経験があることから、このジャガイモ疫病抵抗性を付与するジャガイモ野生種のR遺伝子には、安全に摂取されてきた歴史、食経験があると考えられるとしております。

なお、34行目あたりですけれども、この*Rpi-vnt1*遺伝子には、*S.venturii*で同定されている3つのアレルが存在しまして、Y9に導入されているのはそのうちの一つの*Rpi-vnt1.1*となっております。この*Rpi-vnt1*遺伝子は、既に従来ジャガイモ品種のAlouetteに伝統的な育種法により導入されております。このAlouetteが、3つのアレルのうちの一つであります*Rpi-vnt1.3*を有することが知られておりまして、この1.3は、*S.venturii*が元来有している*Rpi-vnt1*遺伝子の3つのアレルのうちの一つですけれども、これがコードするタンパク質は、Y9に導入された*Rpi-vnt1.1*がコードするタンパク質と比べて、98%のアミノ酸配列相同性を示すということが確認されております。したがって、既に栽培品種でありますAlouetteが市場で販売されており、安全に食されていることから、Y9に導入された*Rpi-vnt1*遺伝子及びそれがコードするVNT1タンパク質も同様に安全であると考えられるとしております。

6行目ですけれども、プロモーター及び逆方向反復配列についてです。詳細は後ほど御説明をいたしますが、これらはいずれも*S.verrucosum*に由来するものとなっております。この*S.verrucosum*は、害虫抵抗性及びその他にも塊茎の品質に関連する優れた形質を有しているということで、従来育種の方法によって、ジャガイモ栽培種にそういった形質を導入するための育種材料として用いられてきた歴史がございます。

2.の(1)挿入遺伝子のクローニングもしくは合成方法に関する事項です。Asn1、R1、PhL、VInv及びPpo5断片はジャガイモ栽培品種または野生種に由来し、これらの配列情報をもとに人工的に合成をされたとなっております。

以下の詳細な記述の説明は省略をいたしますが、18ページの16行目あたり、*Rpi-vnt1*遺伝子のクローニング方法ですけれども、こちらは南米のジャガイモ野生種*S.venturii*からクローニングをしたとなっております。

(2)プラスミドpSIM1278及びpSIM1678の各T-DNA領域の塩基数、塩基配列及び制限酵素による切断部位は、明らかになっているとされております。

19ページ、(3)挿入遺伝子の機能に関する事項です。まず、①として、標的遺伝子の発現抑制ということで、こちらにはRNAiのメカニズムについて記載がされております。説明は省略いたします。

こちらのページの39行目ですけれども、まずポリフェノール酸化酵素(PPO)、打撲による黒斑発生の低減をもたらすものですが、この機能について説明をいたします。ジャガイモ塊茎が打撲または損傷した場合に、ポリフェノール酸化酵素が細胞の色素体から放出され、細胞内の化合物を酸化することで、*o*-キノンを産生します。キノン化合物は不安定な物質で、ポリマー化することで黒色メラニン色素を形成し、結果としてジャガイモ塊茎

に変色または黒斑部位が生じることとなります。

この塊茎の黒斑部位は、通常加工する前にそぎ落とされるかまたは破棄されるため、品質管理上の問題となり、経済的な損失にもなるとされております。

20行目、このポリフェノール酸化酵素の発現抑制効果の確認が行われております。具体的には、ジフェノール性のカテコールを加えて、カテコールがメラニンに変換される反応に伴う変色を比色分析によって評価しております。その結果が次のページの図5-2に記載されております。試験開始0分において、宿主のAtlanticとY9でこのPPO活性に差異は認められておりませんが、試験開始15分で、Y9でポリフェノール酸化酵素の発現が、Atlanticに比べて有意に抑制されていることが確認されております。

続いて、アスパラギン合成酵素、遊離アスパラギンの低減に関する機能の説明です。アスパラギンは、高温での加工時にアミノ酸及び還元糖をアクリルアミドに変換するメイラード反応の基質の一つです。ジャガイモ塊茎中のメイラード反応は、塊茎の優れた風味、香り及び色に関係する化合物を産生する一方で、アクリルアミドも産生するとされております。

アスパラギン合成酵素は、グルタミンからアミノ基をアスパラギン酸塩に転移することでアスパラギン酸塩からアスパラギンへの変換反応を触媒しております。

ジャガイモ植物体中では、窒素及び炭素が比較的安定的にかつ高い比率で存在していることから、アスパラギン及びグルタミンは窒素の植物中での運搬及び貯蔵に重要な役割を果たしていると考えられております。しかしながら、ジャガイモ塊茎中でのアスパラギン合成酵素の発現抑制は、植物体の生長及びジャガイモ塊茎の表現型に影響を与えることはなく、遊離アスパラギンを減らし、グルタミンを増やすと報告されております。

22ページ、上段ですけれども、Y9塊茎中で*AsnI*遺伝子から転写されるmRNA量が減少すること及び遊離アスパラギン量が減少することから、アスパラギン合成酵素の発現が抑制されることが確認されたとあります。詳細については後述いたします。

15行目、iii) 水ジキナーゼ、ホスホリラーゼ-L及び液胞インベルターゼ、還元糖の低減に関する機作の説明です。デンプンはジャガイモ塊茎の炭水化物の大部分を占めます。細胞が成長を促す細胞内機能のためエネルギーを必要とする場合は、デンプンが単糖類やオリゴ糖に分解されます。ジャガイモ塊茎中では、デンプンの合成及び分解は細胞内のアミロプラストで起こり、デンプンの分解プロセスには、複数の酵素及び糖の中間体が関与しております。

デンプン粒が水ジキナーゼによってリン酸化される場合、デンプンの分解量が増えます。これは水ジキナーゼがデンプンに結合し、その直鎖構造をほどこきつつ、構成ブドウ糖の6位の炭素原子をリン酸化し、このリン酸化により直鎖構造がほどこかれた状態ができ、酵素によるデンプンの分解が容易になると考えられています。すなわち、水ジキナーゼ遺伝子の発現を抑制することで、ジャガイモ塊茎中のデンプン分解反応が低下し、結果として還元糖量の生成量が低減するということになっております。

デンプンの分解経路には、加水分解酵素及び加リン酸分解酵素の2つの経路がありますが、デンプンの加水分解では、アミラーゼ及びその他の酵素がリン酸化され、またはされていないデンプンをブドウ糖重合体、麦芽糖及びブドウ糖に分解します。一方で、加リン酸分解では、ホスホリラーゼ-Lがデンプン分子の非還元末端からリン酸化し、ブドウ糖1-リン酸を生成することにより、デンプンを分解します。ホスホリラーゼ-Lの発現を抑制することにより、貯蔵中のジャガイモ塊茎中でブドウ糖及び果糖の蓄積量を減らすことができることが明らかになっております。また、デンプンの加リン酸分解が抑制され、ジャガイモ塊茎中の還元糖が減少することが予想されます。

続いて、液胞インベルターゼを含むインベルターゼはショ糖をブドウ糖及び果糖に加水分解する酵素です。液胞インベルターゼの発現を抑制することによって、貯蔵中のジャガイモ塊茎中でショ糖の加水分解が抑制され、結果として調理時に発現するアクリルアミドを低減し、並びに低温貯蔵による還元糖の増加による油で揚げた際の焦げ目を含めた糖に関連して起こる問題を低減するとしております。

実際にY9では、この導入された遺伝子断片によって、塊茎中で*PhL*遺伝子及び*VInv*遺伝子から転写されるmRNAの量の減少が確認されております。これについても後述いたします。

24ページ、iv) アクリルアミド低減の可能性についてですが、これについても後述いたします。

25ページ、②VNT1タンパク質についてです。i) 病害抵抗性Rタンパク質ですが、植物は元来、感染に対して幾つかの防御手段を持っておりまして、その一つにR遺伝子を介した防御がございます。R遺伝子が発現するRタンパク質は病原体が分泌する非病原性エフェクタータンパク質を認識することにより、植物体のエフェクター誘導免疫を誘導することが知られております。この免疫反応は、プログラム細胞死を通じて病原体の細胞間の移動を妨げることで、病原体の植物体内での拡散を抑制します。

なお、ほとんどのRタンパク質は、ヌクレオチド結合部位及びロイシンリッチ反復ドメインで構成されておりまして、NBS-LRRタンパク質と呼称されることもあります。

次のパラになりますけれども、このNBS-LRRタンパク質は、植物界全体に数多く存在しておりまして、植物で知られている最も大きい遺伝子ファミリーの一つによってコードされております。

次のページ、表5-1に示しますように、数百または数千のNBS-LRRタンパク質が、ジャガイモを含む食用作物中に存在しているので、このRタンパク質は、既に食品中にも存在し、安全に摂取されてきた歴史があると考えられるとしております。

25ページ、一番下のパラになりますけれども、ジャガイモ野生種及び幾つかのジャガイモ栽培品種が有するR遺伝子ですが、伝統的な育種法により、ジャガイモ疫病に対する抵抗性を付与するために、ジャガイモ栽培品種に導入することが可能であるとされております。実際に、27ページ、表5-2に、ジャガイモ疫病抵抗性を付与するR遺伝子を有するジャ

ガイモ栽培品種の例が示されております。

28ページ、ii) VNT1タンパク質の作用機作になります。Y9中に発現するVNT1タンパク質は、*P.infestans*が分泌するAvr-vnt1エフェクタータンパク質を認識して、植物の免疫反応を引き起こすことで、茎葉にジャガイモ疫病への抵抗性を付与するものです。

すなわち、殺虫活性を持つタンパク質などとは異なり、Rタンパク質は、侵入してくる病原菌に直接作用し、抵抗性を付与するようなものではなくて、植物の免疫反応を活性化するものとなっております。

33行目あたりになりますけれども、このRタンパク質は植物中に低濃度で存在することが知られておりまして、ELISA法を用いても検出できたという報告はございません。

また、この*Rpi-vnt1*遺伝子を導入した組換えジャガイモの葉におけるVNT1タンパク質の発現量を、定量限界値500 ppbのLC-MSを用いて測定をしたところ、やはり検出はできなかったとされております。

29ページ、iii) VNT1タンパク質の構造です。先ほど申し上げましたとおり、*Rpi-vnt1.3*は、既にジャガイモ栽培品種のAlouetteに従来育種の方法でもって導入されております。この*Rpi-vnt 1.3*がコードするタンパク質は、Y9に導入された*Rpi-vnt 1.1*がコードするタンパク質と比べて、N末端付近に14のアミノ酸が付加され、2つのアミノ酸が置換されておりますが、アミノ酸配列の相同性は98%ということになっておりまして、図5-6に推定アミノ酸配列が示されております。

30ページ、iv) VNT1タンパク質の既知の毒性物質との相同性の有無が、NCBIデータベースを用いたBLAST検索により検証されております。E-valueを 10^{-5} 未満として検索を行った結果、16行目あたりからですが、4つのタイプのタンパク質が、このVNT1タンパク質に相同性を示すものとして確認をされております。この4つのうち3つはRタンパク質のホモログであり、Rタンパク質と同様に、病原菌のエフェクタータンパク質を認識することで、免疫反応に関与するものであることがわかっております。文献調査の結果、これらのRタンパク質が毒性物質である、または毒性作用を有するとの報告はないとされております。

残り1つですが、リンゴ由来の病害抵抗性を示すと推定されるRGA2様タンパク質であることが確認をされました。NCBIデータベースによりますと、このタンパク質配列の一部、65アミノ酸がBrnTトキシンとしてアノテーションされていますが、このRGA2様タンパク質のBrnTトキシン領域に対して、VNT1タンパク質が相同性を示す部分のごく一部であったとしております。

加えて、このRGA2様タンパク質は、予想ソフトウェアアルゴリズムによって誤って毒性物質としてアノテーションされたのではないかと申請者は考察をしております。申請者がこのRGA2様タンパク質のBrnTトキシン領域と相同性を示した配列を同じデータベースでBLAST検索にかけましたところ、高い相同性を示す真核生物のタンパク質が検出されたものの、それら検出されたタンパク質は、毒性物質またはBrnTトキシンとしてアノテ

ーションされたことはなかったとされております。また、同じ検索の結果では、この配列は原核生物のタンパク質とは相同性を示さず、その結果、RGA2様タンパク質が既知の毒性物質であるということを示す証拠は得られなかったと考察をしております。

続きまして、v) VNT1タンパク質と安全に摂取されてきた歴史を持つRタンパク質との相同性です。31ページになりますが、VNT1タンパク質と既に食経験のあるその他のRタンパク質との間でアミノ酸配列の相同性を調べております。先ほど申し上げましたとおり、栽培品種のAlouetteに導入された*Rpi-vnt1.3*遺伝子がコードするタンパク質はY9に導入されたものと98%の相同性を有しております。さらに、ジャガイモには数百から数千のRタンパク質が存在しておりまして、その中でも、VNT1タンパク質のアミノ酸配列と高い相同性を示すものを、例として表5-3に記載しております。総じて77%から87%のアミノ酸相同性が示されております。

それから、表5-4になりますけれども、VNT1タンパク質のアミノ酸配列と高い相同性を示すトマト及びトウガラシの6つのRタンパク質が示されております。5つはトマト由来、1つはトウガラシ由来で、74%から77%の相同性が示されております。

32ページ、vi) ほ場におけるY9のジャガイモ疫病抵抗性についてです。ジャガイモ疫病抵抗性を評価するために、複数のジャガイモ疫病菌*P.infestans*の菌株を用いて、複数ほ場での試験を2年間行っております。その結果、全てのほ場において、Y9茎葉へのジャガイモ疫病への感染が、Atlanticに比べて有意に減少していることが確認されました。その結果が表5-5に記載されております。それから、各ほ場でジャガイモ疫病に感染した葉の割合を経時的に観察した結果が、図5-7と図5-8、それぞれ33ページと34ページに示されておりますが、これらの結果から、ほ場におけるY9のジャガイモ疫病抵抗性が確認されたとなっております。

35ページ、(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項です。プラスミドpSIM1278及びpSIM1678の外骨格領域には、カナマイシン耐性遺伝子が含まれていますが、Y9には導入されていないことがシーケンス解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) プロモーターに関する事項ですが、Y9のジャガイモ塊茎において、2つのプラスミドのT-DNA領域の逆方向反復配列の発現を誘導する目的で、ADPブドウ糖ピロホスホリラーゼ (*Agp*) 遺伝子及び顆粒結合性デンプン合成酵素 (*Gbss*) 遺伝子のプロモーターが用いられております。これらはいずれもジャガイモ栽培品種に由来するものです。また、*Rpi-vnt1* 遺伝子の発現には、その遺伝子自身のプロモーターである *Vnt1*プロモーターが用いられており、これはジャガイモ野生種に由来するものです。

(2) ターミネーターに関する事項ですけれども、*Rpi-vnt1*遺伝子の発現カセットのターミネーターは、プロモーターと同様に、それ自身のターミネーターが用いられております。

「4. ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項」 「5. 構築された発現ベクターに

関する事項」は、記載のとおりとなっております。

37ページから始まります表5-6と表5-7に、それぞれプラスミドpSIM1278とpSIM1678のT-DNA領域の構成要素が記載されています。

41ページ、「6. DNAの宿主への導入方法及び交配に関する事項」です。まず、アグロバクテリウム法により、プラスミドpSIM1278のT-DNA領域を宿主でありますAtlanticに挿入しております。

続いて、PCR分析によって形質転換体を選抜しまして、次の42ページになりますけれども、アグロバクテリウムを含まない形質転換体を選抜した後、さらに組織培養で維持を行い、2回目の形質転換に用いる個体の選抜をポリフェノール酸化酵素の基質であるカテコールの変色反応を用いて選抜しております。

43ページ、ここで、サザンブロット分析により挿入DNAを1カ所に有することを確認しております。さらに、意図した形質が付与されていること及びプラスミドの外骨格領域を有しないことを確認した複数の個体を、ほ場での形態特性評価試験に供し、これらの試験の結果、最終的にJ3というものをリードイベントとして選抜しております。

続いて、このJ3に、アグロバクテリウム法によりプラスミドpSIM1678のT-DNA領域を挿入しまして、今度はジャガイモ疫病菌である*P.infestans*に対する抵抗性を指標として選抜を行っております。

このページの一番下になりますけれども、プラスミドpSIM1278及びpSIM1678由来の挿入DNAを有し、プラスミドの外骨格領域を有しておらず、かつジャガイモ疫病に対して抵抗性を持つ個体に対して、ほ場における形態特性評価を行い、最終的に商品化系統であるY9を選抜したとあります。

44ページ、45ページの図5-10、図5-11に、今、申し上げたプロセスのフローが記載されています。

46ページ、Y9の維持及び増殖並びに申請の範囲になります。商業用のジャガイモは、種子による繁殖ではなく、栄養繁殖によって増殖・栽培されます。すなわち、ジャガイモで栽培用種子に相当するものは芽を含む塊茎ということになります。Y9の維持・増殖は、従来のジャガイモと同様の方法で行われます。

このパラの最後になりますけれども、栄養繁殖作物では減数分裂や遺伝子の組換え及び分離は起こらないことから、ジャガイモ植物体と栄養繁殖により増殖した種イモは遺伝的に同じ、つまり、クローンであると説明をしております。

下の図5-12に、組織培養において連続的に維持されるY9が、本申請の範囲であると説明をしております。

ここで、〇〇〇から御指摘をいただいておりますけれども、組織培養において連続的に維持されるというのが、具体的な維持方法がよくわからないと。種イモというのは、栄養繁殖後に使い切って組織培養に戻るようだけれども、毎年、幼植物体の作成から始めるのか、という御質問をいただいておりますので、この点に関しては、申請者に確認をした

いと思います。

「第6. 組換え体に関する事項」です。表6-1にY9の分子学的特性評価の発現解析や構成成分分析のサンプルをどのようにとったかということが記載をされております。まず、挿入DNA領域のコピー数、構造、近傍領域、プラスミドの外骨格領域の有無に関しましては、いずれも温室栽培したG0植物体から採取した葉を用いております。それから、標的遺伝子の発現抑制の確認には、ほ場栽培したG1植物体から採取した塊茎、葉、茎、根及び花を用いております。VNT1タンパク質の発現量の確認は、ほ場栽培したG0植物体から採取した塊茎及び葉、*Rpi-vnt1*遺伝子の発現量の確認には、ノーザンブロットにはほ場栽培したG1植物体から採取した塊茎及び葉、定量RT-PCRに関しては、ほ場栽培したG2、G3及びG4植物体から採取した塊茎、葉、茎、根及び花となっております。挿入DNA領域の遺伝的安全性の確認は、温室栽培したG0植物体及びほ場栽培したG2、G3及びG4植物体から採取した葉を用いております。構成成分分析には、ほ場栽培したG1植物体から採取した塊茎が用いられております。

48ページ、「1. 遺伝子導入に関する事項」です。(1) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項ですが、次世代及びサンガーシーケンス解析を組み合わせた塩基配列解析手法を用いて、Y9中のプラスミドpSIM1278及びpSIM1678由来の挿入DNAのコピー数、構造、近傍領域及び外骨格領域の有無を含む分子学的特性評価を行ったとありまして、結果としましては、Y9には各プラスミド由来の挿入DNA領域が1カ所ずつ導入されていること及び各プラスミド由来の外骨格DNAは存在しないことが明らかになっております。加えて、ジャガイモゲノム上での各種プラスミド由来の挿入DNA領域の位置も明らかになっておりまして、これらがジャガイモ内在性遺伝子を破壊している可能性は低いことも確認できたとされております。

以降は、このシーケンス解析の詳細になっておりますので、説明は割愛をさせていただきます。

ページを飛んでいただきまして、69ページ、(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す。Stop to Stopの連続する配列をORFと定義しまして、6つの読み枠で挿入DNA領域で30アミノ酸以上のORFを対象に、また、近傍配列等の接合部においては8アミノ酸以上のORFを対象に検索を行っております。

その結果ですけれども、26行目からですが、プラスミドpSIM1278由来の挿入DNA領域と近傍領域の接合部では8個のORFが、プラスミドpSIM1678由来の挿入DNA領域の近傍領域の接合部位では9個のORFが検出されております。これらに加えまして、プラスミドpSIM1278由来及びpSIM 1678由来の挿入DNA領域では、それぞれ121個及び158個のORFが検出されております。これらの検出されたORFをクエリとしまして、まず、次のページになりますけれども、アレルゲンとの相同性評価を行うべく、FASTA検索を行っております。この際に3つの検索を行っております、まず、全長アミノ酸相同性検索、条件としましては、ORFと50%以上の相同性を示す配列であること、それから、E-valueが 10^{-5} 未

満であることという条件で検索を行っております。2つ目として80アミノ酸で35%以上の相同性を示す配列の検索、3つ目として連続する8アミノ酸が完全一致する配列の検索を行っております。

この結果ですけれども、71ページの7行目からになりますが、プラスミドpSIM1278由来の挿入DNA領域のORF中には、既知アレルゲンと相同性を示すものは認められませんでした。また、プラスミドpSIM1678由来の挿入DNA領域の液胞インベルターゼの配列に関連する3つのORFが、データベース中でトマトのマイナーアレルゲンとして登録されている配列と相同性を示しております。しかしながら、このマイナーアレルゲンは、トマト中の液胞インベルターゼ遺伝子に関連する配列で、ジャガイモのものと95%の相同性を示しているということで、この結果は、ある程度予想されたものだと言えるとなっております。液胞インベルターゼをコードする遺伝子は、ジャガイモ内在性遺伝子であること及びY9に導入されたVInv逆方向反復配列は液胞インベルターゼの発現を抑制するためのものであることから、従来のジャガイモ栽培品種と比べて、液胞インベルターゼの発現量が高まるとは考えにくいと考察しております。

③毒性物質との相同性評価ですけれども、先ほどの検出されたORFを用いて、NCBIデータベースでE-valueが 10^{-5} 未満を条件としてBLAST検索を行っております。その結果ですが、既知の毒性物質との相同性は認められませんでした。

72ページ、まとめがあります。以上のことから、プラスミドpSIM1278及びpSIM1678由来の挿入DNA領域、近傍領域及び領域間の接合部のORFが、毒性物質及びアレルゲンにかかわる安全性上の懸念を生むような可能性はないと考えられたと考察しております。

73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」です。まず(1) RNAiを誘導する各遺伝子断片について、その発現抑制効果を評価しております。Y9及びAtlanticをほ場で成育をしまして、各組織から転写産物を抽出して、Y9及びAtlantic間でのmRNA量の相対値を比較しております。ノーザンブロット分析の結果、塊茎中のアスパラギン合成酵素、ポリフェノール酸化酵素、ホスホリラーゼ-L及び液胞インベルターゼの転写産物、mRNAの発現が抑制されていることが確認をされております。また、葉と花でアスパラギン合成酵素の発現が抑制され、花で液胞インベルターゼの発現抑制が認められたとあります。ただし、水ジキナーゼのmRNAに関しては、どの組織においても発現抑制効果は認められなかったとしております。この結果が、表6-2にまとめられております。

以降、このノーザンブロットのデータが示されているのですけれども、79ページに、この標的遺伝子の発現抑制のまとめが記載されておまして、12行目からになりますけれども、確認されたアスパラギン合成酵素、ホスホリラーゼ-L及び液胞インベルターゼのmRNAの発現抑制は、後述いたします形質確認のための構成成分分析の結果とも一致する、Y9中では水ジキナーゼのmRNAの発現抑制は認められなかったが、意図した低還元糖の形質はホスホリラーゼ-L及び液胞インベルターゼの発現抑制によって達成しているとしてお

ります。

80ページ、(2) VNT1タンパク質についてです。Y9の葉及び塊茎中のVNT1タンパク質量を測定するために、ウェスタンブロット分析を行っております。抗体には、最も感度が高いポリクローナル抗体を用いているのですが、81ページの上から3行目あたりからになりますけれども、結果として、VNT1タンパク質を検出することはできなかつたとなっております。このことから、Y9中のVNT1タンパク質の発現量は、この測定法の定量限界値よりも低いと考えられた。仮に多く見積もったとしても、Y9中のVNT1タンパク質の発現量は500 ppbを超えることはないと考えられ、これらのウェスタンブロット分析の結果は、Rタンパク質を検出するか定量することを目的とした19の科学文献の結果と一致しているとしております。

続きまして、タンパク質の検出ができないということで、83ページ、転写産物の検出を試みております。ノーザンブロット分析と定量RT-PCRを用いまして、Y9の塊茎及び葉中の*Rpi-vnt1*遺伝子発現を分析しております。

その結果ですが、23行目からですけれども、ノーザンブロットでは*Rpi-vnt1*遺伝子のmRNAは検出できておりません。

他方で、定量RT-PCRの結果では、*S.venturii*の葉、Y9の葉、茎、根、花及び塊茎のサンプルで*Rpi-vnt1*遺伝子の発現が確認をされております。

86ページ、「3. 遺伝子産物（タンパク質）が一日蛋白摂取量の有意な量を占めるか否かに関する事項」です。Y9塊茎の摂食を通じてヒトが摂取するであろうVNT1タンパク質量の推定を行っております。先ほど申し上げましたとおり、ウェスタンブロットを用いても、Y9塊茎中のVNT1タンパク質は検出できておりません。そのため、一日タンパク質摂取量との比較のために、Y9塊茎中のVNT1タンパク質量を多目に500 ppbと見積もって試算を行っております。日本人1人が一日に摂取するジャガイモ及びジャガイモ及びジャガイモ加工品の摂取量は24.9 gとなっております。これを全てY9に置きかえた場合に、一日当たりのVNT1タンパク質の摂取量が12.5 µgと試算されます。ヒト一日当たりのタンパク質摂取量が67.7 gということなので、これに占める割合は 1.8×10^{-5} (%) となりまして、一日タンパク質摂取量の有意な量を占めることはないと判断できるとしております。

87ページ、「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」です。Y9に導入された各遺伝子断片の逆方向反復配列は、dsRNAを発現しますが、タンパク質は産生しません。したがって、これら断片の逆方向反復配列からの発現産物がアレルギー誘発性を有するとは考えられないとしております。したがって、ここでの考察は、VNT1タンパク質を対象として行っております。

37行目から、まず、(1) 挿入遺伝子の供与体についてです。*Rpi-vnt1*遺伝子がコードするVNT1タンパク質ですが、供与体はジャガイモ野生種の*S.venturii*ということで、アレルギー誘発性の報告はございません。

次のページ、(2) 遺伝子産物についてですが、現在までにVNT1タンパク質に関して、

アレルギー誘発性の報告はないとしております。

(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す。16行目ですが、先ほど申し上げましたとおり、このRタンパク質というのは非常に発現量が低い、発現が抑制をされているということですので、この試験に用いるために24行目ですけれども、*E.coli*でもって作製したタンパク質の精製を試みたところですが、活性を持つVNT1タンパク質を精製することはできなかつたとあり、こうした技術的な問題のため、物理化学的処理に対する感受性の評価はほぼ不可能であると考えたと考察しております。

(4) 遺伝子産物と既知アレルゲンとの構造相同性に関する事項ですが、VNT1タンパク質と既知の毒性物質の相同性の有無を調べるために、アレルゲンデータベースでもって検索をしておりますが、相同性を示すアレルゲンは認められておりません。

(6) VNT1タンパク質の安全性評価です。先ほど御説明しましたとおり、VNT1タンパク質を単離精製して人工腸液なり、胃液なりとの反応性を調べるといった試験を行うことができおりませんので、ここで申請者は、このVNT1タンパク質の有害性 (hazard) とばく露量 (exposure) を考慮することによって、そのリスク、安全性を評価するというところで、説明をしております。

まず、VNT1タンパク質の有害性の検討です。先ほども説明をしましたとおり、*Rpi-vnt1* 遺伝子の供与体については、アレルギー反応を引き起こす、または毒性を有するとの報告はないということ。それから、この*Rpi-vnt1*遺伝子が従来のジャガイモ品種にも伝統的な育種法により導入をされており、安全に摂取されてきた歴史があるということ。

90ページ、このRタンパク質は植物に普遍的に存在するタンパク質クラスに分類をされているということで、食用作物中にも数百と存在をしていて、安全に摂取されてきた歴史があるということ。

23行目、このVNT1タンパク質は既知の毒性物質及びアレルゲンとの相同性は示さないこと。

32行目、VNT1タンパク質の作用機作というのが、他のRタンパク質と同様に、病原体が分泌するエフェクタータンパク質を直接的または間接的に認識して、植物の免疫反応を引き起こす類いのものであること。

こうしたことから、VNT1タンパク質の有害性は極めて低いと論じております。

VNT1タンパク質のばく露量の検討ですが、Y9塊茎中のVNT1タンパク質は検出できないほど低い発現量であることから、Y9塊茎の摂食を通じてヒトが摂取するVNT1タンパク質の量はごく微量であることとしております。

91ページ、リスク評価の結論ですけれども、VNT1タンパク質の有害性は非常に低く、ばく露量も無視できるほどに小さいことから、Y9塊茎を通じてVNT1タンパク質を摂取することで生じるリスクは限りなくゼロに近いと結論したとしております。

92ページ、「5.組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項」は、記載のとおり、経時的に確認をしましたところ、表現型的にも安定していることが確認されております。

98ページ、「6. 遺伝子産物（タンパク質）の代謝経路への影響に関する事項」です。まず、①としまして、RNAiを誘導する遺伝子断片についてです。99ページですけれども、まず、Y9中の標的遺伝子の発現は、花、根、茎及び葉よりも塊茎で効果的に抑制をされていることが確認されており、これは先ほど説明したとおりです。後述しますけれども、形質確認のための構成成分分析結果とも、この点は一致しているとしております。

それから、代謝経路への非意図的な影響についてですが、Y9中で挿入DNAが目的外の遺伝子の発現に影響を及ぼしていないことを確認するために、バイオインフォマティクス分析を行ったとしております。具体的には、プラスミドpSIM1278及びpSIM1678由来のT-DNA領域から生じると考えられる21塩基長のsiRNAの全てをクエリとして、ジャガイモ転写産物データベース中の配列との相同性を調べております。

その結果、Ppo5及びAsn1断片と21塩基長で相同性を示す転写産物の配列は、標的遺伝子であるポリフェノール酸化酵素及びアスパラギン合成酵素遺伝子であり、一方、PhL及びR1断片の21塩基長で相同性を示す転写産物配列が15個認められたとございます。

ここで添付資料13を御参照いただきたいのですが、ページ8に、ここで記載のある15個の転写産物の配列がTable1に記載されてございます。

申請用紙の99ページに戻っていただきたいのですが、27ページ行目からなのですが、認められた配列のほとんどが33塩基以下の長さであり、RNAiの作用機作では複数のsiRNAが同時に標的遺伝子のmRNAに結合するとは考えにくく、これらの転写産物とPhL及びR1断片の配列相同性が効率的にRNAiを誘導するほど高いとは考えられないと考察しております。

この33塩基云々が何を指しているかと申しますと、このTable1で、上から2つ、一番上の「Tetraspanin-10」と、その下の「Hypothetical gene of unknown function」、この2つを除いた以下12個の配列が、このTable上ではわからないのですが、最長のものが3番目の配列の33塩基で、全てこの33塩基以下の長さとなっております。ここで申請者が言いたいことというのは、この3番目の配列以下のものに関しては、クエリとしたsiRNAが1個しか結合せず、それに対して、上の「Tetraspanin-10」と「Hypothetical gene of unknown function」に関しては、それぞれ4個、2個と、複数結合する可能性があるということで、3番目以下のものに関しては、効率的、効果的なRNAiを生じ得ないと考えて、この上2つについてのみ考察をしております。

なお、60塩基の長さでPhL及びR1断片との配列相同性を示した転写産物配列は、真核生物のゲノム上で重複して存在することが知られているタンパク質ファミリー（テトラスパニン）の配列であることが明らかになっております。テトラスパニン遺伝子は、シロイヌナズナ中で17個の遺伝子が報告されていて、これまでに機能の解析がなされたのは、そのうちテトラスパニン1のみで、葉や根の形態形成に関与していることが報告されているとしております。

また、VInv断片と21塩基長で相同性を示している転写配列が2個認められておりますが、

これらはいずれもインベルターゼに関連する遺伝子だったとしております。

したがって、この検索で認められた配列の中で、安全性に係るような遺伝子の配列はなかったと考察しております。

さらに、PhL及びR1断片は、ホスホリラーゼ-L遺伝子及び水ジキナーゼ遺伝子のプロモーター領域と相同性を示しており、上記のジャガイモ転写産物データベースがプロモーターの転写産物の配列を有していない可能性を考慮して、さらなるバイオインフォマティクス分析を行っております。具体的には次のページになりますけれども、このPhL及びR1断片の逆方向反復に相当する配列にして、NCBIのゲノムデータベースを用いて90%以上の相同性を検索したところ、そのような領域は認められなかったとなっております。

これらのバイオインフォマティクス分析の結果に加えて、後述しますが、構成成分も分析しており、その結果、Y9の構成成分は、Atlantic及びその他のジャガイモ栽培品種と比べて、導入した形質以外で大きな違いは認められなかったとしております。

以上のことから、Y9中では標的遺伝子の発現抑制による意図した代謝経路への影響以外で、導入遺伝子に起因する非意図的な影響はないと考えられたと考察をしております。

②VNT1タンパク質についてですが、今、申し上げましたとおり、こちらは*P.infestans*が分泌するエフェクタータンパク質を認識して、植物の免疫反応を引き起こすことで、茎葉にジャガイモ疫病への抵抗性を付与するものであって、エフェクタータンパク質の認識以外の機能は知られていないとしております。

101ページ、「7. 宿主との差異に関する事項」です。①Y9塊茎の構成成分分析についてですが、OECDのコンセンサス文書において推奨されておりますジャガイモ塊茎の分析成分をもとに、ジャガイモ塊茎中の主要構成成分、ビタミン、アミノ酸、ミネラル及びグリコアルカロイドの含有量を測定しております。

さらに、17行目あたりですが、宿主としておりますAtlantic以外にも、複数のジャガイモ栽培品種を栽培し、各分析成分で、従来ジャガイモの範囲を得て、含有量の許容区間を算出するために用いたとなっております。この目的ですけれども、この許容区間というのが何を示しているのかといいますと、95%の信頼度で母集団の99%がこの区間内に入りするという値を示すものとしております。つまり、この許容区間に入っていれば、従来のジャガイモ間での成分含有量の自然変動の範囲内であると考えられるとしております。

実際の分析の結果ですけれども、まず、栄養素の分析になります。102ページ、10行目、Y9塊茎中の主要構成成分、ビタミン及びミネラルの平均値は、従来ジャガイモの許容区間及び文献値の範囲またはどちらか一方の範囲におさまっています。タンパク質、粗繊維、炭水化物、カロリー、水分及びカリウムについては、Y9とAtlanticの間で統計学的有意差が認められています。しかしながら、それらの平均値は従来ジャガイモの許容区間内におさまっていることから、認められた統計学的有意差に栄養学的意味はないと考えられたと考察しております。

同様に、Y9塊茎中のアミノ酸、それから、グリコアルカロイドについても、まずはY9

とAtlanticの間での有意差についてありやなしやを考察し、もし有意差が認められた場合は、文献値であるとか、先ほど御紹介した許容区間内にあるかどうかというところで考察を行っております。

103ページ、その結論としまして、Y9は安全に摂取されてきた従来ジャガイモと構成成分的に同等で、栄養学的にも同等であることが示されたと考察しております。実際のデータは表6-5、表6-6、表6-7に示されております。

107ページ、Y9塊茎中の遺伝子抑制効果の確認です。まず、遊離アスパラギン含有量に関してですが、次のページの表6-8に結果の記載がございますが、Y9の塊茎中では、Atlantic塊茎と比べて遊離アスパラギンが減少しており、遊離グルタミンが増加をしています。しかしながら、Y9塊茎中の遊離アスパラギン及び遊離グルタミンの平均値は、文献値の範囲におさまっており、ジャガイモが示す標準的な値の範囲内におさまっていたとなっております。

108ページ、還元糖についてです。この結果は次のページの表6-9、表6-10に記載がございます。Y9塊茎で、Atlantic塊茎と比較して還元糖であるブドウ糖及び果糖が有意に減少していることが確認をされております。ブドウ糖及び果糖の値は、文献値の範囲より低くなっていますが、これらの変化は意図したもの、予想されたもので、ブドウ糖及び果糖は、ジャガイモから摂取する栄養素としては主要なものではないことから、食品としての安全性に影響を及ぼすものではないと考えられたとしております。

また、収穫時のY9塊茎で、Atlantic塊茎と比較してショ糖が有意に増加していることが確認されておりますが、低温貯蔵後の2つの温度条件下、どちらでも統計学的な有意差は認められておりません。さらに、Y9塊茎のショ糖の平均値は文献値の範囲におさまっており、ジャガイモが示す標準的な値の範囲内におさまっていたとしております。

110ページ、低アクリルアミドの可能性についての検証です。Y9をほ場で栽培し、収穫時及び収穫後に低温貯蔵した塊茎をポテトチップスに加工し、アクリルアミド含有量の測定を行っております。

結果は表6-11、表6-12に記載がございますが、収穫直後のY9塊茎を用いてポテトチップスに加工した場合、Atlanticと比較して、アクリルアミドが85.1%減少することが確認されております。6カ月の期間、10℃の低温貯蔵した場合は、Atlanticと比較して、89%減少、同じく6カ月間で3℃の低温貯蔵をした場合は、96.8%のアクリルアミドの減少が確認されております。

112ページ、「8. 諸外国における認可、食用等に関する事項」です。表6-13に記載がありますとおり、米国、カナダ、オーストラリアにおいて、食品あるいは飼料としての安全性確認が終了しております。

「9. 栽培方法に関する事項」ですが、Y9の栽培方法については、従来のジャガイモと同様となっております。

「10. 種子の製法及び管理方法に関する事項」についても、従来のジャガイモと同様と

なっております。

長くなりましたが、申請資料の説明は以上となります。

〇〇〇 ありがとうございます。

説明だけで1時間20分かかりました。お疲れさまです。

それでは、申請書につきまして、先生方から御意見をいただきたいと思いますが、今回は宿主に2つプラスミドを入れておりますが、1つ目のpSIM1278のほうは、これは前回E12系統ということで確認済みです。ではありますが、これはプラスミドとしては同じものを入れたということですが、今回は別の宿主について入れておりますので、審査としては一からやり直しということになります。ですが、議論としてはpSIM1278について議論されたことは、今回も同じように適用されると思いますので、中心となるのはもう一方のプラスミドpSIM1678に関してのほうで、液胞インベルターゼの発現抑制による還元糖の低減、VNT1タンパク質の発現によるジャガイモ疫病抵抗性の付与について、この辺が新しく議論していただきたいこととなろうかと存じます。

何しろ長かったので、少しずつ議論していきたいと思いますが、とりあえず申請書では1ページから14ページ、ベクターに関する事項のところまでで、先生方、ごさいますでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 細かいところで申しわけないのですが、3ページの真ん中のところにあるAtlanticはポテトチップスの加工用品種としては最も広範囲に栽培されていると書いてあって、その面積が2.7%及び3.3%と。広範囲に栽培されているのに2.7%とか3.3%しかないのはと突っ込んだのですが、後で読むと、50品目ぐらいあって、それがそれぞれに栽培されていると。後ろのほうには書いてあるのですが、それを書いてもらえれば何となく理解できるのですが、このままの文章だと最も広範囲にされているのに2%と3%ですかみたいな感じで、あとはどうなっているのみたいな話になってしまうので、そこは修正していただきたいと思います。

〇〇〇 もっともですね。

14ページの図4-1の絵なのですが、このプラスミドの右側の上のほう、Spacer1があって、Ppo5とAsn1で、Ppo5の遺伝子、ここにこの矢印がついてなくて、これはほかの3つの遺伝子は、Asn1とかホスホリパーゼなどには500塩基くらいあるけれども、Ppo5は145で、長さとして短いから図の上ではこうなっているのだろうとは思いますが、この遺伝子の場合はRNAiですので、向きが重要ですので、矢印は入れていただくように修正をお願いしたいのですが。

先生方、ほかにいかがですか。

どうぞ。

〇〇〇 ほとんど誤字脱字の類いなのですが、5ページの18行目のところ。「2015年の米国及びカナダにおける種イモ栽培面積のそれぞれ2.7%及び3.3%を占める」

というもの、これは先ほど〇〇〇もおっしゃいましたAtlanticの栽培面積なのですけれども、全く主語が抜けているので、わからないのです。文章がすごくいろいろ気になって。〇〇〇 もっともだと思います。私も今さらながらこれほどまでにジャガイモの品種があるのかと思ったわけなのですが、わかりやすく記述していただくにこしたことはないと考えます。

先生方、ここまではよろしいでしょうか。後で戻っても結構です。

それでは、申請書15ページから46ページ、挿入DNA、それから、遺伝子産物及び発現ベクターの構築に関する事項について、お願いいたします。

E12系統の審議のときには、ジャガイモはこの種イモでやっていて、単一の種からではないということなので、キメラが生じている可能性について議論の焦点となりました。ですけれども、最終的には形質転換当代表ではG0によるコピー数が確認されておること、プラスミドの外骨格領域及びT-DNA断片の混入がないことなどの確認が行われていることをもって、キメラ性は否定されております。今回のY9でも、G0において同様の結果が得られておることを御承知おきいただければと思います。前回、キメラで大騒ぎしましたが、できればここで蒸し返したくないなと考えておるわけです。

先生方、この範囲でまた何かございますでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 20ページの図5-1なのですけれども、前回、この図は使っていますか。

〇〇〇 なかったですね。

〇〇〇 ポリフェノールオキシダーゼ、ジフェノールをキノンに持っていくのはやるのですけれども、ジフェノールはただ単にベンゼン環に2つOH基がつけばジフェノールなので、キノンはそこが酸化されればキノンになってしまうので、何でこの下についている不思議な構造のものをつけているのかが、これがジャガイモで特異的にこの物質があって、それが非常にジャガイモの打撲による黒斑の原因なのですということでも書かれてあるのならばわかるのですが、この構造体の意味がよくわからない。いろいろ私もポリフェノールオキシダーゼを原点に立ち返って論文を当たって読んでみたのですけれども、幾つかルートがあるみたいなのですが、この手の物質は出てこなかったもので、そこのところを聞いていただければと思います。

〇〇〇 20ページの図5-1ですね。リグニンにでもありそうな構造で、これが本当にこのジャガイモに、この黒斑のところに決定的に重要な気はしないので、私もこの図は何なのかなと思っていたので、申請者が来ておりますので、聞いてみたいと思います。ありがとうございます。

ほかにもございますでしょうか。

それでは、今度は組換え体に関する事項ということで、申請書では47ページから72ページまでが遺伝子導入に関する事項、73ページから91ページまでが発現部位、アレルギー誘発性等に関する事項になっております。この辺のところでございますたら、お願いします。

ここでは、表6-2がございまして、要旨では73ページにあると思います。ここでは水ジキナーゼ、これはいずれの組織でも発現抑制は認められていません。RNAiというものはこういうところがございまして、同じように設計しても効くとは限らないのですが、これでも還元糖の大幅な低減は認められておるとあります。また、アクリルアミドの生成も85%以上低減が認められている。この点については、今度はY9について、2つ目のプラスミドで新たに液胞インベルターゼの発現抑制をしたことの寄与が大きいと、そのように考えることも可能かと思いますが、その論議でよろしいかということ。

もう一つ、*Rpi-vnt1*遺伝子がコードしているVNT1タンパク質、これはまず活性を持つ形で大腸菌から作ることはできなかったという理由で、物理化学的処理に対する感受性試験は行われていません。それに代わって、申請者としては、いろいろ精いっぱい議論だと思っておりますけれども、VNT1タンパク質の有害性とばく露量、これを考慮して総括的にリスクを評価しております。具体的には供与体であるジャガイモ野生種には有害性を示す報告がないということ。従来品種で、困難だとは言いながら、従来法の育種も行われておりまして、これでジャガイモの栽培種に導入されている*Rpi-vnt1*遺伝子について、実際には食経験があると考えられること。植物においては一番大きい遺伝子のファミリーの一つということで、ほかの植物にも広く存在するRタンパク質と高い相同性を有すること。既知の毒性物質及びアレルゲンとの相同性について記述がありまして、これは示さなかったと。それから、このジャガイモ疫病抵抗性を示す作用機作が、植物の免疫反応を引き起こすということであることなどから、またヒトへのばく露量を無視できるほど小さいこと、こういったロジックによって、安全性について懸念はないと結論しておりますが、これでよいかという点について、ここではきちんと議論しておきたいと思います。この辺について、先生方、御意見いただければありがたく存じます。

91ページのところだったか。アレルゲンとの相同性はないと書いてあって、一応やっではいるのだと思いますけれども、これはどのアレルゲンデータベースにしたのか。それから、通常ではこの8アミノ酸ごとに調べてみる、それから、80アミノ酸で35%以上の相同性と、そういうアレルゲンの相同性の検索の仕方を要求しておりますが、そこまではちゃんと書いていなくて、要するに、アレルゲンとの相同性について、どういう方法で検索したのかが書いていないところが気になりまして、それについては多分聞いてみればいいのかと思いますけれども、先生方、特に〇〇〇、その辺はいかがでしょうか。

〇〇〇 先生、実際にはこの前の70ページのところでやっけていて、その結果を91ページのほうに書いているだけなので、詳細は70ページに記載がございまして。

〇〇〇 大変失礼いたしました。ありがとうございました。

〇〇〇 FARRPのほうのデータベースですね。

〇〇〇 〇〇〇、この調べ方でよろしいですか。

〇〇〇 大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。大変失礼いたしました。

どうぞ。

〇〇〇 今の〇〇〇の検討するポイントについて御指示があった点なのですけれども、結局、タンパク質をとれなかったので、胃液、腸液をやっていませんということなのですが、ガイドラインではやることと断言してありまして、ガイドラインをそのまま読めば、ガイドラインを満たせないときは動物実験をやりなさいみたいな流れにはなっているのですけれども、こういうケースは私が知る範囲では初めてのケースなので、この扱いをどうするかというのは、ここできちんと議論しておかないといけないのかなとは思いますが。

〇〇〇 ごもっともな指摘だと思いますので、ここで議論して、全員の合意を得ておきたいと私も思います。

まず、物理化学的試験ができなかったという事情については、確かにこれだとやむを得ないかなとも思いますが、その点については、先生、いかがですか。

〇〇〇 一つは、正確には覚えていないのですけれども、発現量が少ない場合でも、植物体を用いて、抗体などがあればウェスタンブロットで植物体のエキストラクトでの胃液とか腸液を用いた分解性試験をやっていた例があるかと思うのですけれども、それもできないということですか。

〇〇〇 この絵ですと、植物体からウェスタンブロットで検出されていないので、この申請書のとおりであれば、多分それはそもそも見えなかったということであろうかと。

〇〇〇 確かにそれであれば、やむを得ないのかなという気もするのですけれども。

〇〇〇 ということであれば、物理化学的試験ができなかったのはやむを得ないということと認めるのであれば、代わりにどういう点が担保されればよろしいかという点について、これを議論しておかないと、そのうち何でもありになってしまっはまずいので、これはいろいろなことを彼らはデータとしてやっておるのですけれども、どの点を特に評価して、こういう点が担保されているのであれば、今回は物理化学的試験の結果はないけれども、安全性としては、安全と評価してもよろしいのではないかと結論する必要があるかと考えます。

〇〇〇 ウェスタンで検出できないという点なのですけれども、81ページのウェスタンブロットの結果のところなのですが、確かにこの手のR遺伝子のタンパク質は非常に低濃度で、ほとんど検出できないケースが多いということなのですが、この例を見ていたときに、R遺伝子の供与体である、*S. venturii*の葉では、図6-22にあるリアルタイムPCRの結果だと、Y9形質転換体よりも強く発現しているようですが、この*S. venturii*の葉のタンパク質をウェスタンで流していないのかな、と思ったのですが、残念ながら流していないようです。*S. venturii*で検出できなのか、というのが素朴に疑問に思ったところです

〇〇〇 そこは聞いてみてもよさそうに思いますね。

どうぞ。

〇〇〇 それに関連して、疫病菌に感染させると一過性に発現が上がるような気がするのですが、そうした状態でサンプリングしたらどうなのでしょうかと聞いていた

だけるとありがたいです。

〇〇〇 ありがとうございます。

どうぞ。

〇〇〇 今回のケースにおいて、ある意味、特別な考え方ができるかなと思っていたのは、この遺伝子を従来育種で入れたものがありますと言っていますね。その食されているイモに、それというのは間違いなくこれと全く同じ遺伝子が従来育種で入れられているということの確認で、それが食用されている塊茎でどのくらい発現しているのか、それも塊茎の中で検出限界以下なのかということがわかっているのであれば、これと対比される、既に食用として用いられているある意味従来品種でのタンパク質以下しか食べられないというような形になるのかなと思ったのですけれども、その辺はどうなのでしょう。

〇〇〇 私も、これでオーケーするのであれば、この中で彼らがいろいろやっていることで一番重要なポイントは、従来育種で既に食経験があるという点を彼らが主張しているという点がポイントかと思います。従来育種で入っている株でどの程度発現しているかのデータを求めて、今回のY9が従来育種で既に食経験のあるものに比べて増えているわけではないというデータを要求してよしとするか、それとも、先ほどの話にありましたように、疫病の感染なりなんなりで上がるわけですから、そうすると、この81ページにあるように、一応はバンドを見ることが出来ますので、精製されたタンパクでなくてもいいから、これを使って人工胃液、人工腸液にさらず、そういう実験を要求するか、いずれかがあればよろしいようにも思うのです。

〇〇〇、精製されたタンパクではなくて、この植物体の抽出液そのままでも実験をやっても、それはよろしいわけですか。

〇〇〇 それでやっている例もあると思いますので、それで。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 恐らくR遺伝子というのは、感染によって上がるのではなくて、もともとの細胞膜に結合していて、レセプターの考え方ですから、量が上がるという考え方は多分ないのではないかと思います。それがシグナル、その以降の発現を誘導するということだと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 それから、安全性には関係ないのですけれども、34ページの疫病に感染した葉の割合のところ、普通、Rgeneというのは、Rgeneによる抵抗性、品種の作出も親和性レースで大体すぐ崩壊してしまうとよく言われるのですけれども、多分、この図5-8のノースダコタの例というのは、上がってきていますね。これはそういう例なのか、その辺を聞いてみたいと思います。

〇〇〇 34ページのノースダコタについては、Y9でも、これに感染した葉っぱが出ている。これはどういう。

〇〇〇 恐らく親和性のレースなどが出現して、このようになったのかと思うのですけれ

ども。

〇〇〇 その点について、彼らはどう考えているのかということでもよろしいですか。ありがとうございます。来ておりますので、聞いてみたいと思います。

どうぞ。

〇〇〇 先ほど〇〇〇がおっしゃったような流れで論理を組み立てて何とかするしかないのかなという気はしているのですけれども、実際には、この*Rpi-vnt1*遺伝子、3つ*S.venturii*であって、そのうち使っているものと、実際に育種で入っているものは実は微妙に違って。

〇〇〇 そうですね。

〇〇〇 だから、全く同じものが入っているわけではなくて、アミノ酸配列で98%だったか、すごく高いのですけれども、実は微妙に違うものが入っている。だから、そうすると、かなり似たものが入っているけれども、似ていない部分については、一応アレルゲン性のエピトープなどを当ててみたけれども、それはなかったよという、そこら辺のエビデンスを積み重ねていくしかないのかなというのが一つ。

もう一つ、先ほど〇〇〇からもお話がありましたけれども、私がちょっと思ったのは、このタンパク質は一体細胞の中のどこにあるのというのがわからなくて、サイトゾルにあるのか、それとも細胞膜の近辺にうろちょろしているのか、アミノ酸配列からすると膜には入っていないさそうだとはいえたのですけれども、そうすると、どこにあるのかでタンパク質の調整方法も少し変わってくるので、タンパク質の抽出方法も、界面活性剤は入っているんで、大丈夫だろうなとは思ったのですが、膜にべたっと強く張りついているようなものだと、普通にすり潰しただけでは出てきませんよという話になってしまうと、それはそうだよねというような結果になってというように捉えられなくもないですね。

それから、活性のあるタンパク質はとれなかったと書いてあるのですけれども、もともとこれは活性という概念がないタンパク質なので、活性があると書かれてしまうと、酵素みたいなイメージになってしまいますから、それは書き方を工夫してもらっていただきたいと思います。

〇〇〇、大腸菌で発現させて、インクルージョンボディーになったとして、それを何とかペプチドをほぐして可溶化したものでやっても意味はないのですね。

〇〇〇 でも、そういうことでやらざるを得ないケースも今まであったような気はするのですけれども。

〇〇〇 大腸菌で発現させるだけでも相当苦労するらしいのですけれども、奇跡に近いようなデータらしいのですが、一応、大腸菌で発現させてここまでは持ってきているのだなとは思ったので。ただ、確かにインクルージョンボディーを可溶化してしまっているからなと思うのです。それでやっても意味はないのかなと。

〇〇〇 可溶化して、それで変性剤を除くことができれば。

〇〇〇 除いてはいるみたいなのです。

〇〇〇 そうですね。たしか害虫抵抗性のタンパクなどはかなりインクルージョンボディー

一になっていて、それから精製してきて使っていたという例もあると思うのです。確かにネイティブとはちょっと違うかもしれないけれども、やれないことはないかなという気はするのです。

〇〇〇 やるということになるだろうと。

〇〇〇 そうですね。

〇〇〇 ただ、実際に頑張ってみても、まともに評価に堪えるデータにならない可能性もごございますので、その場合、先ほどの従来型の育種である程度の食経験があるかどうかという点をきっちり詰めることでかえてもよろしいですか。

〇〇〇 そうですね。

〇〇〇 ほかに御意見はございますか。

それでは、少々無理やりでも、組織から何か、直接もしくは大腸菌のインクルージョンボディ、溶かしたようなもので物理化学的試験を行ってもらうか、それとも、それが難しい場合、今回は従来型の育種で食経験を確認した上で、安全性を確保できているものとみなすか、いずれかが満たされればよろしいという考え方でよろしいでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 確認したいのですけれども、十分な食経験があるというのは、この表を見ると、例えば27ページの表5-2で、このR遺伝子を有する栽培品種の例と書いてあって、この文献が2010年前後ですので、そこから考えると食経験はそんなにないように感じるのですが、このぐらいの年数で十分に食経験があるという考え方をしているのでしょうか。

〇〇〇 それは実際にこれで作られたものがどのくらい栽培されてとか、そういうデータを要求して、それがそこそこ食経験と認められるぐらいならばと私は考えますけれども、先生方、いかがでしょうか。要するに、論文にはなったけれどもそれっきりでは仕方あるまいと考えるわけですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 EUの規則などを見ていると、食経験については25年とはっきり書いてあるので、それに比べると、少なくとも論文が出る前からであったとしても、そんなに年数はないように感じるのです。

〇〇〇 食経験というのはどのくらいのものが要求されるのか、別にEUのルールに我々が従わなければならないということはどこにもないと思いますが、それなりの根拠があればよろしいのではないかとも思います。何も彼らのルールに従うことはないので、ここで議論して、この程度の食経験が確認されているのであればよろしいという線が合意できれば私はいいのではないかと考えますが、先生方、いかがでしょうか。

〇〇〇 食経験があることですか。それとも、十分な食経験があることですか。その辺、言葉尻が時々違って、十分なというのは何か意味があるのかなと思って。もし意味があるのだったら、今、言われたように、気候の違いなどで1年、2年ではだめだという意味なのか。

〇〇〇 これも議論にもなるところなのですが、実際に既に食べられていて問題が起こっ

ていないということであるならば、実際にそれが既に現実に食べ続けられているということであるならば、これは食経験と評価して私はいいのではないかと考えますが、先生方、いかがでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 今の議論は、従来育種によって栽培品種に移された同じようなRタンパク質の食経験という話と理解しているのですけれども、この申請資料の中で、アミノ酸配列で一番相同性が高い別のアレルを入れた従来品種Alouetteというものがあるのですけれども、申請書の16ページをご覧くださいと、38行目ですか。2014年にヨーロッパの市場で販売されていると書いてあります。

〇〇〇 既にヨーロッパの市場ではこれは販売されておるわけですね。

〇〇〇 アミノ酸配列で98%の相同性を持つ同じRタンパク質が従来育種で導入されたものが、ヨーロッパでは2014年から販売されているという状況です。

〇〇〇 そのような状況のようなので、ヨーロッパ人が30年経つまで待てというものもあるかもしれませんが、ヨーロッパでは既に販売されておるという点も考慮に入れて議論してよろしいかと考えます。先生方、いかがでしょうか。我々の立場がぶれてしまうと、彼らに質問するとき、また最終判断するときもあれなので、今、ここで議論しておきたいと思います。

先生、どうぞ。

〇〇〇 私の感覚ですと、植物の病理で言うと、Rgeneというのは、見つかると、例えばイネなどでもどんどん導入して、いわゆる従来 of 交雑種に入れて、それが何か毒性があるとかという報告はないわけです。

それから、26ページにありますように、類似の遺伝子というもの、たくさん植物は本当に何百種も持っているということで、なかなかこれが危険だとかという意識は全くないということが、そういう状況があります。

〇〇〇 ありがとうございます。

恐らくその点は皆さん共通してお考えになっていて、多分、これは食べても危ないことはないのではないのとは、皆さん、思っていると思います。ですけれども、認可する以上、これはこういう根拠で安全であると判断したという論議としては必要ですので、だからここで議論しておるのですが、恐らく私もこれをいきなり認可して、食べと言われたら、別に食べようかなと思うぐらいだと思うのですけれども、でも、共通認識を持っておきたいと思いますので、ここで御意見をいただければと思います。

〇〇〇 結局16ページのところのポイントでいくと、ここにあるもので、*Rpvnt1.3*が入っているということですね。それで2014年から売られているということで、今のところは健康被害は報告されていないということで、将来のことはわからないと言われたらそのとおりなのですけれども、ただ、これを見ると、考えると、食品安全性という意味でいったときに、もしもこのタンパクに何らかのアレルゲン性なりなんなりがあるのだとすると、

この組換え体自身の問題ではなくて、従来育種のものも全く同じ問題になってくるということであって、ここの今、言われたAlouetteと健康影響については同じということではないか。それで整理していかないと、後ですごく苦しく、変なことになってしまうようなという気がするのです。

〇〇〇 これは、いわゆる遺伝子組換えで導入されるものとはまたちょっと違う考え方も可能でということですね。従来育種品もあるということなので、ここでそれを理由にしてはねるということだと、従来品種に入っているものは日本で輸入するのは危ないよと勧告するのが筋ということになりますね。

〇〇〇 実質的同等性という意味ではそういう概念になるので、実質的同等性は危険性を排除したものではないということですから、今回は状況を鑑みて、そこら辺を議論の主軸にさせていただいて、とれなかったからという理由はなるべく順番としては2番目か、3番目か、かなり下のほうにさせていただいて、頑張ったけれども、とれなかったと。でも、それを認めてしまうと、ほかの人たちもみんな頑張ったけれども、とれなかったというロジックが次々と出てきてもらっては非常に困ってしまうので、そこら辺をうまく積み重ねて持っていていただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

大体皆さんの意見は出そろって、方向性は見えたように思いますので、この辺でよろしいでしょうか。

では、申請者が来たときに、従来品の情報についてお尋ねして、そこを議論したいと思います。

ほかにございますでしょうか。

それでは、組換え体に関する事項で、申請書では92ページから112ページについて。ここは代謝経路への非意図的な影響について、つまり、RNAiでとめているわけですから、似たような配列があれば、非意図的であっても、植物の代謝経路に影響は与え得る可能性があるわけです。これについて、ホスホリパーゼ、*RI*遺伝子の21塩基長で相同性を示す転写産物の配列が15個認められている。これについては、申請書のこちらにはなくて、お手元のiPadの資料で見させていただきますと、資料の13の8ページでしたか、ここにこのリストがございまして、この中の上から2つだけが100塩基を超えていて、植物の場合は100塩基を超えていないと、実質的にこのRNAiはなかなか効かないというデータがございまして、100塩基以上のものについて議論していて、100塩基以下のものについては1つしか張りつかない、また、効率的なRNAiの対象にはならないという理論で話がついております。

この辺の議論については、実はこのプラスミドについては、以前のE12系統のときにそのような結論が出ているわけなのでありますけれども、この点について、複数のsiRNAが同時に結合し得る転写産物のみをRNAiが誘導される可能性があるものと、つまり、長いもの2つについて、これは可能性があり得ると考察しております。これが合理的と言えるかどうかという点についても議論しておきたいと考えるのですが、〇〇〇にもつけ加えて

いただけるとありがたいです。

〇〇〇 RNAiですけれども、100 bpを超えるといきなり効くというわけではなくて、もちろんそこはグラデーションがついてということになるのですが、実質的に過去の事例を見ると、二本鎖RNAの部分で100 bpよりも短い部分を使った場合には、効き目がかなり落ちてくるという事例が幾つかありまして、100 bpぐらを超えてくると大分効いてくるよという事例があるよと。それはなぜかという、二本鎖RNAの部分から切り出されて、21塩基から24塩基のsiRNAがたくさんできてくるのですけれども、効くsiRNAはごくわずかでして、大半が効かない、mRNAとうまく張りつけないとか、安定性が悪くてすぐ分解してしまうとか、そういうところがありまして、短くなればなるほどうまく効くsiRNAがつくられる確率がどんどん減っていつてしまうよということとリンクしているというのが一つあります。

とはいえ、amiRNAという特殊なシステムがありまして、それは本当に1個のsiRNAをつくるように設計したもので、うまく効いてしまう、効かせることも実はできるので、短いから全く効かないということは実はないのです。ですから、確率論的に二本鎖RNAの部分で100 bpを超えると、大分安定して効いてきますということが何となくわかっているということなので、議論として絞るのは上2つに絞ってもらってもいいとは思いますが、下が全く効かないということは、完全には否定し切れないうことになります。

そこら辺は前回のプラスミドのときにも書いていただきましたけれども、植物の代謝系への非意図的な変化が生じていないことはアグロノミクトレートとかコンポジションのところには大きな変化が生じないというところで担保しているところもあります。ここら辺はゲノム編集とも似たような部分がありますけれども、可能性としてゼロではないということはあるので、そこら辺を総合的に判断して、短いものはいいでしょう、特に長い部分は検討が必要ですがという感じで、だから、前回のとおりに書いていただければよかったのですが、下手に変えてもらったので非常に厄介な話になっていますが、そういう感じで書いていただけるのが一番無難だと思います。

〇〇〇 もっともだと思いたのですが、私もそれでいいのではないかと思います、先生方、この点については御意見、いかがでしょうか。

〇〇〇 ちなみに33塩基でsiRNAが1個しかくつつかないからというのほうですので、二本鎖RNAの部分からは本当にランダムにほぼ1塩基ずつずれたようなものがきれいにでき上がってきますので、33塩基だったら11種類ぐらいのsiRNAはできてくる可能性はありますので、そこに1個しかくつつかないよという議論はうそですので、それは抜いていただきたい。

〇〇〇 その辺の表現につきましては、事務局と〇〇〇のほうで詰めていただければと思います。そこは宿題ですけれども、よろしくお願ひしますね。〇〇〇にチェックしていただければ。この点はそこに詳しい専門家でないに正確に記すのは難しいと思いたしますので、御負担とは思いたしますが、よろしくお願ひいたします。

では、ほかにいかがですか。

どうぞ。

〇〇〇 構成成分の分析について、なぜかと思った疑問点なのですが、G1植物を使って全部やっているのですが、表6-10と表6-12だけ、ほかは全て28検体を使っているのですけれども、7分の1スケールの4検体で構成成分を調べているので、この3℃で貯蔵するときの変化を見ている表6-10と表6-12だけ構成成分がN=4でやっていて、ほかは全てN=28でやっているので、意図的なものがあるのかなと。

〇〇〇 それは聞いてもらえますか。確かにNは多くてそろっているのにこしたことはないのですが、これではいけないというルールがあるわけではないので、何か事情があるのかもしれない。これは聞いていただけますか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 それでは、まず〇〇〇からの宿題で、組織培養で連続的に維持される具体的な手順についてという点。

20ページ、このポリフェノールが特段に標的として挙げられている理由について。

34ページ、図5-8、この疫病耐性について、ノースダコタに限って十分には効いていないように思われるのですが、これはなぜかということ。

最後に、従来育種で入っている株についての情報、これを聞いてみたいと思いますが、ほかによろしいでしょうか。

では、申請者をお願いいたします。

用意ができるまでしばらく休憩にいたしますので、トイレなど、どうぞ。

(休 憩)

〇〇〇 お忙しいところをお越しいただきまして、ありがとうございます。

説明者の自己紹介をお願いいたします。お名前と会社名だけで結構です。

〇〇〇 株式会社アグリシーズの〇〇〇と申します。シンプロット社から、日本での申請についての業務委託を受けております。よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 翻訳させていただきます。通訳です。

〇〇〇 〇〇〇と申します。シンプロット社から参りました。薬事担当です。

〇〇〇 それでは、まず、申請書の46ページにジャガイモの植物体の維持・増殖について、組織培養によって連続的に維持されるとだけありまして、具体的な手順がないのですが、これは毎回毎回幼植物体にして維持しておるのかとか、その辺の具体的な手順について御説明いただけるとありがたいのですが。

〇〇〇 こちらの対象となっておりますY9の作物に関しましては、ほかのジャガイモ品種と同様に組織培養によって植物体を維持するという手順をとっております。植物培養している中で育ってまいりますその植物に関しましては、切断を行い、幼植物体をさらに組織

培養にかけるという手順をとります。

〇〇〇 つまり、種イモから植物体ということではなくて、毎回組織培養を行っているということでもよろしいわけですか。

〇〇〇 まず、答えとしてはそうです。作物を薬事の申請のために、供試にかけるために、もちろん培養する、あるいは種子を作出するためにそのようにして育てるということがあります。そして、最終的には種子というのは商業栽培用に向けられることとなります。ということで、そのような手順をとることによりまして、増殖をして、いわゆる作物を作ってまいります。幼植物体を組織培養にかけていきます。それが最終的にはその後に土壤に作付する、あるいは hidroponics をもって栽培する、それから、塊茎をここから作り出していく。その塊茎は土に戻して、そして、栽培をしてまいります。そのような手順を経て、十分に植物の数というものがそろえば、それからさらに塊茎の増殖をかけていきます。大体世代数としては3世代から5世代かけていき、それが最終的には上市されるという形をとってまいります。

したがって、それから、繰り返しとなりますけれども、組織培養にかけるというので、継続的な組織培養を行うという意味は、そういうところからお伝えしようと思いました。

〇〇〇 〇〇〇の宿題はこのようなところでしたね。私はこれでいいかなと思いますけれども、事務局、よろしいですか。

オーケーです。

次の質問で、申請書の20ページ、図5-1、ジャガイモの中でのポリフェノール酸化酵素の触媒反応について、この例がありますけれども、ここになぜこの分子の例が挙げられているのか。つまり、ここに挙げられているこの分子は、ジャガイモが黒斑化、つまり、黒くなってしまふもののメインの分子なのか、それともたまたまこの酵素反応のモデルとして挙げられているだけなのか、図5-1のサブストレートにこの分子が選ばれている理由についてお聞かせいただきたい。

〇〇〇 回答させていただきます。この図5-1に表示しております意図といたしましては、ポリフェノールオキシダーゼの反応というものを表す、例示するためにこちらに記載を設けております。つまり、ここで表したいと考えておりますのは、ジフェノールがこのプロセスを経てキノンに変換されるということです。

〇〇〇 ありがとうございます。酵素反応の例を示すためということでもよろしいわけですね。結構です。今ので納得しましたので、オーケーです。

次の質問です。申請書の33ページと34ページで、ジャガイモ疫病に感染した葉の割合についてデータをとっております。ノースダコタだけなぜか少し効かなかったようですが、これについて何かわかっている理由などはございますでしょうか。

〇〇〇 回答させていただきます。Y9と従来品種のAtlanticの間におきましては、統計的な有意差があるということ、まずはそこが出発点であります。そして、こちらのノースダコタに関しましては、他の州とは特徴が異なるという御指摘をいただきました。ノースダ

コタ、実はこの州におきましては、非常に栽培期間におきましては、多雨の時期に見舞われてしまった。したがって、実際に挿入する時期が遅れてしまった。栽培時期が非常に遅い時期にイノキュレーションが行われてきた。ですから、その後に作物そのものが老化の、そのような経緯があり、したがって、代謝が十分にここでは見られなかったということです。したがって、この発生率、発生の件数というのは非常に低かったということで説明をさせていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。恐らく気候の影響だろうと思っていましたので、その御説明で結構です。

先生、先にお聞きください。

〇〇〇 質問します。104ページの表の6-5から6-12の構成成分の比較をしています。それについての質問です。

まず、N数のことについて聞きたいのですけれども、これは同じG1プラントの同じところから出た塊茎を使っているのか。塊茎を28個ぐらい使っているのですけれども、同一プラントからの28なのか、それとも、独立したいろいろなプラントからの28を集めているのかということがまず質問です。

〇〇〇 N28なののですけれども、この28の検体に関しましては、それは異なるほ場から採取いたしました3つの塊茎からとっております。それで、28の数字の理解の仕方といたしましては、これはN掛ける3ということになります。そうなると、N掛ける1というのは、塊茎の数としては3塊茎ということになります。

〇〇〇 もう一個質問なののですけれども、表6-10と表6-12だけがNが4なのです。その理由は何か。

〇〇〇 こちらの表6-10と表6-12におきましては、この貯蔵温度というものは摂氏3°Cで設定されております。一般的に我々は生産者に対しまして、ジャガイモの貯蔵の温度は10°Cで設定するように推奨しております。あえてここでは3°Cの温度設定での保管を行った意図というのは、糖分量というものをまず測るということと、種子の数が減少したかどうかということを確認したいという考えがありました。その2つが唯一の理由となります。栽培の現場におきましては、3°Cで保管されるということはまずございませんので、ですから、3°C設定での保管の試験はこれ以降は行っておりません。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 よろしいですか。

それでは、このVNTタンパク質、非常に発現量が少なく、通常の物理化学的試験をやっておられないということなのですが、大腸菌では活性のあるVNTタンパク質はとれなかったとありますが、これは、このタンパク質は酵素活性などがあるものではないので、何をもちいて活性があると表現しておられるのか、そこをお聞きしたいのですが。

〇〇〇 VNT1タンパク質に関しましては、確かにこのタンパクの発現量というのは極めて低く、検出ができないレベルとなっております。また、形質転写に関しましては、非常

にレベルというものは低いものとなっております。しかし、活性があると申し上げたのは、このほ場試験での観察によって、そのような記載を設けております。このほ場試験において行ったこと、それは意図的になのですけれども、Y9の品種と従来品種のAtlantic、いずれもジャガイモ疾病に感染をさせました。その結果なのですが、Atlantic品種に関しましては、これは全滅、そして、一方でY9に関しましては、ほとんど影響を受けていないという結果が出ております。それをグラフの中でも表しております。

〇〇〇 この株が、このY9の株の中で活性を持って働いているということは、疫病耐性のデータから明らかだと考えます。だけれども、大腸菌で活性のあるタンパク質を作らせることができなかったという記述があるのです。88ページです。

〇〇〇 意図といたしましては、我々はまず、細菌から精製することはできなかった。その変性した状態で精製をすることはできず、ですから、続けることはできないと判断いたしました。封入体からも精製というのはできず、ですから、リフォールドすることはできないという結論に至っております。

〇〇〇 フォールディングされた形である程度生産されることができているのであれば、これを使って、これをアンフォールドした形で、人工胃液試験、人工腸液試験などの物理化学的試験を行うことは可能ですか。

〇〇〇 まさにそれが私どもの直面した課題であり、そして、私どもがその手がかりとして洗い出したのが、19に及びます科学的な文献です。いずれも我々が見ているタンパク質に関する文献について紐解いたものでありますけれども、しかしながら、このタンパク質に関しましては、精製に成功した、そのように至った研究論文は一つも出てきておりません。

私どもは精製をし、そして、検出まで至っております。しかしながら、その検出に至ったタンパク質の量というのは、本当にマイクログラム単位にすぎません。したがって、それだけ非常に量が少ないものですから、仮にアッセイを行いたいと考えたとしても、十分なタンパク質を回収することはできません。もちろん、それは試みてきたことは確かであります。しかしながら、試みるためには十分な、十分なというのは、ここでは今まで我々が作出したタンパク質の量の数百倍を作出しなければいけないということになってまいります。

とはいえ、過去からすると、かなりとれてきて、ようやくマイクログラムレベルでの検出まで至ったものですが、繰り返しになりますが、フォールデットの状態で精製を行うことができたとしても、今までよりも飛躍的に多くの量のタンパク質を補足することがない限り、アッセイにかけることはできません。

〇〇〇 このタンパク質を検出することはできますか。つまり、その一部分だけで作った抗体でもいいのですけれども、検出することはできますか。

〇〇〇 検出は可能です。ウェスタンブロットテストで検出を行いました。検出量というのはナノグラム単位となりますけれども、私どもはDNA配列からペプチドを作出します。

そして、作出されたペプチドから抗体を作り出していくものですが、ペプチドをそのテストにかけました。ウェスタンブロットテストにおいて、VNT1タンパクと結合性があるか、それを確認しております。ウェスタンブロットで使われているタンパクというのは変性タンパクとなっております。したがって、ウェスタンブロットテストの中では、抗体とともに、このタンパクを検出するということになります。

〇〇〇 そうだろうと思っておりました。

では、大腸菌である程度、精製は難しくても、生産することができるのであれば、ミクスチャーの状態でもいいから、これで人工胃液、人工腸液試験を行うことはできますか。

〇〇〇 その点に関しましては、持ち帰り、ラボの研究者と確認をとらせていただきたいと思います。この手の実験に関しましては、SGFアッセイをかけていきます。そのためには、抗体が存在する中で、サンプル、検体のテストを行っていかねばなりません。それをもって検出するという手順を踏まえていきます。

と申しますのは、もし発色では使うことはできませんので、したがって、ここでは可視化をするためには、抗体が存在する状況の中で、タンパク質が崩壊している。デグラデーションしているということを確認していくというような手順をとっていかねばなりません。このテストにおきまして作用していくタンパク質は、変性タンパク質となります。フォールデッドではありません。

〇〇〇 ありがとうございます。

どうぞ。

〇〇〇 16ページの40行目ぐらいのところに、Alouetteというのが、*Rpi-vnt1*が従来育種で導入されたジャガイモとして書かれているのですが、ここにおけるAlouetteの塊茎でのVNT1タンパク質の発現量というのはどのぐらいあるのか、定量されているか。

一番いい方法というのは何かというと、81ページにある、これはAtlanticを使っていると思うのですが、Alouetteでも全く同じことをやれば検出できないのか、あるいは、Alouetteでは検出できるぐらいの量がもう既にあるのか。検出できて量がわかっていれば、今回のここでの遺伝子組換え体については、ヒトの健康に与える影響はAlouette以下であると明言できるし、検出できないのであれば、Alouetteでも見えなかったがということしか言えないのですが、そのところでいったときに、このAlouetteにおけるVNT1タンパク質の発現量ですね。それがわかっているようであれば、一つの安全性の評価の上で大きなデータになると思うのですが、そのデータがあれば教えてください。

〇〇〇 Alouetteですが、ジャガイモの品種として、EUでは既に流通している、そして、これは*Rpi-vnt1*遺伝子の交配を行った成果であるということも認識しております。しかしながら、Alouetteにおきますタンパク質の定量化、数値化に関しましては、全く情報はありません。ただ、理解していることとしては、これは交配をかけたことによりまして、遺伝子が挿入されたということのみであります。私どももAlouetteのポテト、ジャガイモ品

種に関しましては、テストにはかけておりません。

そして、ドシエの中におきましても言及をしておりますけれども、こちらの2018年のHebigの文献には言及はありますが、発現量というのは極めて低いということが記されております。しかし、こちらの文献には補足データも幾つか記載が盛り込まれております。表のこちらには記載が設けられており、その趣旨といたしましては、ほかの作物、ジャガイモに関しても精製を試みた、そういう結果が出ておりますけれども、しかし、いずれにおいてもRタンパク質が検出されていないという観察結果となっております。作物の本来の固有のプロモーターを持って検出されたというのは、1例のほか全くないということです。

結論といたしましては、Alouetteはテストにかけていないということ、それから、Rプロテインの検出は難しいということです。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、従来法の育種でこのVNTタンパク質が含まれている株がどの程度栽培され、どの程度食経験があるのかのデータと、今回のY9が従来品種に比べて、VNTタンパク質の含有量が大きく上回っているということはないということを示すことはできますでしょうか。

〇〇〇 御質問にお答えするに当たりまして、我がほうにおきます科学者に尋ねてみたいと思います。検出を試みるに当たりましては、一つ難しさがあります。それはEU、欧州からAlouette品種を実際に輸入する手続面で、それがどの程度可能なのか、現時点におきましてはわからないということでありまして、つまり、このようなジャガイモのそういうマテリアルを輸入する難しさがあるかもしれないということです。

〇〇〇 従来品種でVNTタンパク質を発現しているものがどの程度栽培され、どの程度食されているのかというデータを集めることはできますか。

〇〇〇 御質問にお答えするに当たりましては、科学者のほうと確認をとらせていただきたいと思います。つまり、ジャガイモ疫病抵抗性を発揮するこの遺伝子を発現しているジャガイモの品種が、エーカーではどの程度栽培され、そして、その数字からどの程度実際に消費されているのか、その2つの数字を拾い上げていきたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

私は大体聞きたいことは聞けたと思うのですが、先生方、ございますでしょうか。よろしいですか。

大変有意義な議論ができたと考えています。ありがとうございます。

〇〇〇 〇〇〇、ありがとうございます。

私から質問させていただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 確認をさせていただきたいと思います。もしも当社のほうでAlouetteジャガイモ品種を入手することができ、そして、それを実験にかけることができるということに至っ

た場合なのですけれども、そこで比較試験を行います、この比較の対象というのは、Alouetteにおきまして、VNT1タンパクを発現している品種と、そのY9、この品種との比較ということになります、そこでのお求めになっていらっしゃる試験というのは、こちらのドシエの中の図6-22に表している、このトランスクリプションレベルを表す、そのような形でよろしいでしょうか。

〇〇〇 こちらが求めておるのは、今回のY9が従来品種に比べて大きく上回っているということがないということだけわかればそれで結構です。ですから、本当はタンパク質レベルが望ましいのですけれども、次善であればmRNAレベルでも、また、直接比較が難しければ、それに替わる同じ検出方法で、従来から食べられているものと、今回御申請のありましたY9で、同じ方法を使ってどちらも検出できないとか、そのように、今回のY9で従来品種に比べて大きく上回っていることはないということが確認できれば、それが我々の意図でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 つけ加えることはございませんか。

お疲れさまでした。ありがとうございます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

(説明者退室)

〇〇〇 それでは、審議に戻りたいと思います。今の議論で大体の結論は出ていると思いますが、少々無理やりではあっても物理化学的試験を行っていただくか、それとも、従来品種の食経験とこのY9との比較のデータのどちらかを提出いただいて、これをもって評価をしたいと考えますが、よろしいでしょうか。つけ加えることはございますでしょうか。

それでは、これで議題1については終わりたいと思います。

議題2「その他」ですが、事務局からございますか。

〇〇〇 とりあえず事務局にて申請者に対する指摘事項の案を作らせていただいて、一度先生方に御確認をいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

〇〇〇 その必要はあるかと存じます。それでは、検出のほうについては〇〇〇、従来品種との比較については〇〇〇、〇〇〇、それから、私ももちろん最終責任、きっちり精査させていただきますが、そうやって彼らに誤解なく伝わるように返したいと思います。それでよろしいですか。

ほかに事務局からございますでしょうか。

〇〇〇 特にはございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、本日の議題については、これで終了でございます。

以上をもちまして、第177回組換え専門調査会、閉会でございます。時間を大幅に超

過して申しわけございませんでした。