



府食第102号
平成22年2月16日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

遺伝子組換え食品等専門調査会

座長 澤田 純一

除草剤グリホサート耐性トウモロコシ NK603 系統、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON810 系統及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータの解析に係る見解について

遺伝子組換え食品等専門調査会では、食品安全委員会からの付託を受け、「除草剤グリホサート耐性トウモロコシ NK603 系統、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON810 系統及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータの解析」について、関連情報を収集した上で、検討を行い、見解を別添のとおり取りまとめましたので報告します。

除草剤グリホサート耐性トウモロコシ
NK603 系統、チョウ目害虫抵抗性トウモロ
コシ MON810 系統及びコウチュウ目害虫抵
抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反
復投与毒性試験で得られたデータの解析
に係る見解

2010年2月

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>	2
1. はじめに.....	3
2. 経緯.....	3
3. NK603、MON810 及び MON863 の 90 日間反復投与毒性試験及び Séralini らによる論文について.....	4
(1) NK603 混餌飼料によるラット 90 日間反復混餌投与試験（モンサント社提出）の概要.....	4
(2) MON810 混餌飼料によるラット 90 日間反復混餌投与試験（モンサント社提出）の概要.....	4
(3) MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復混餌投与試験（モンサント社提出）の概要.....	5
(4) Séralini らによる論文の概要.....	5
4. FSANZ 等における検討結果について.....	6
5. 各報告の検討結果.....	6
6. 結論.....	7
<参考文献>	8

<審議の経緯>

2010年1月21日	第317回食品安全委員会において、遺伝子組換え食品等専門調査会に意見を求めることを決定
2010年2月8日	第79回遺伝子組換え食品等専門調査会
2010年2月16日	遺伝子組換え食品等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年2月18日	第320回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>

澤田純一（座長）
鎌田 博（座長代理）
五十君静信 澁谷直人
石見佳子 手島玲子
海老澤元宏 中島春紫
小関良宏 飯 哲夫
橘田和美 山崎 壮
児玉浩明 和久井信

専門参考人 吉村 功

1. はじめに

遺伝子組換え技術を利用して作製された除草剤グリホサート耐性トウモロコシ NK603 系統（以下「NK603」という。）、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON810 系統（以下「MON810」という。）及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統（以下「MON863」という。）の安全性に関する論文が公表され、海外においても安全性に関して議論が行われている。

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会は、公表された論文が NK603、MON810 及び MON863 の安全性に係る審議結果に影響するかどうか確認するため、当該論文において問題とされた 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータ、統計解析方法等について検討を行った。

2. 経緯

NK603、MON810 及び MON863 の食品としての安全性については、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会において審議が行われ、その結果、いずれもヒトの健康を損なうおそれがあると認められないと判断され、NK603 及び MON810 は平成 13 年 3 月 30 日付けで、MON863 は平成 14 年 2 月 21 日付けで、安全性審査の手続を経たことが告示されている。なお、同審議会における審議において、各種毒性試験を行うことは求められていない。

また、食品安全委員会では、NK603、MON810 又は MON863 を用いた掛け合わせ品種 9 品種について、「遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方」（平成 16 年 1 月 29 日 食品安全委員会決定）に基づき評価を行い、改めて安全性の確認を必要とするものではないと判断している。

平成 19 年 3 月、Séralini らは MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータ（モンサント社提出）を異なる統計手法を用いて再解析すると、対照とした非組換えトウモロコシと比較し、複数の検査値で有意な差が認められたとする論文を発表した（参照1）。

食品安全委員会では、発表された論文が MON863 の安全性に係る審議結果に影響するかどうかを確認するため、論文において問題とされた 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータ及びその統計解析方法について検討を行った。その結果、試験の条件に何ら問題はないこと、有意な差が認められた項目については毒性学的意義に乏しいものと考えられること、Séralini らが用いた統計解析方法は、個体差と反復測定における相関を考慮しておらず適切なものではないこと、見出された統計学的有意性は多重性の範囲と考えられることから、得られたデータが、MON863 のヒトへの悪影響を示唆しているという指摘は、妥当なものではなく、MON863 がヒトの健康に悪影響を及ぼすことを示す新たな懸念はないとの同委員会遺伝子組換え食品等専門調査会の見解を妥当と認め、MON863 について改めて食品健康影響評価を行うことはしないこととした（参照2）。

なお、欧州食品安全機関（EFSA）及びオーストラリア・ニュージーランド食品

基準機関（FSANZ）における検討結果も同様であった。

平成 21 年 12 月、Séralini らは NK603、MON810 及び MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータ（モンサント社提出）を、改めて異なる統計手法を用いて再解析を行い、対照とした非組換えトウモロコシと比較して、複数の検査項目で有意な差が認められたとする論文を発表した（参照3）。

当該発表を受け、食品安全委員会では、MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復投与毒性試験に関して見解は示しているものの、社会的関心が高いことから、Séralini らによる論文が NK603、MON810 及び MON863 の安全性に係る審議結果に影響するかどうか、遺伝子組換え食品等専門調査会に意見を求めた。

3. NK603、MON810 及び MON863 の 90 日間反復投与毒性試験及び Séralini らによる論文について

(1) NK603 混餌飼料によるラット 90 日間反復混餌投与試験（モンサント社提出）の概要

本試験の結果の概要は、公表論文として既に公開されている（参照4）。

1 群雌雄各 20 匹のラットに対しそれぞれ、NK603 の穀粒粉末を 11%(W/W) 若しくは 33%(W/W)の割合でそれぞれ混合した飼料、対照として NK603 と同じ遺伝的背景を持つ非遺伝子組換えトウモロコシの穀粒粉末を 11%(W/W)若しくは 33%(W/W)の割合でそれぞれ混合した飼料又は参照用の対照として 6 種類の商業品種の非遺伝子組換えトウモロコシの穀粒粉末をそれぞれ 33%(W/W)の割合で混合した飼料を用いて、90 日間反復投与毒性試験を実施した。

その結果、論文の著者らは、被験物質の投与に関連する死亡又は臨床症状は認められず、血液検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び病理学的検査においても、被験物質の投与に関連した異常は認められなかったとしている。

(2) MON810 混餌飼料によるラット 90 日間反復混餌投与試験（モンサント社提出）の概要

本試験の結果の概要は、公表論文として既に公開されている（参照5）。

1 群雌雄各 20 匹のラットに対しそれぞれ、MON810 の穀粒粉末を 11%(W/W) 若しくは 33%(W/W)の割合でそれぞれ混合した飼料、対照として MON810 と同じ遺伝的背景を持つ非遺伝子組換えトウモロコシ（以下「MON810 同系統対照」という。）の穀粒粉末を 11%(W/W)若しくは 33%(W/W)の割合でそれぞれ混合した飼料又は参照用の対照として 6 種類の非遺伝子組換え商業品種のトウモロコシの穀粒粉末をそれぞれ 33%(W/W)の割合で混合した飼料を用いて、90 日間反復投与毒性試験を実施した。

その結果、血液検査及び血液生化学検査の一部の項目（平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数、アルブミン・グロブリン比、塩素）において、MON810 同系統対照群と比較して有意差が認められたが、論文の著者らは、用量相関性が

ないか、雄又は雌のみにしかみられないこと、また関連する臓器の病理組織学的変化を伴っていないこと等から、これらの変化は被験物質の投与による影響ではないと考えられたとしている。その他に、MON810 の投与に起因する死亡又は臨床症状若しくは臓器の肉眼的・病理組織学的病変は認められなかったとされている。

(3) MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復混餌投与試験 (モンサント社提出) の概要

本試験の結果の概要は、公表論文として既に公開されている (参照6)。

1 群雌雄各 20 匹のラットに対しそれぞれ、トウモロコシ MON863 の穀粒粉末を 11%(W/W)若しくは 33%(W/W)の割合でそれぞれ混合した飼料、対照として MON863 と同じ遺伝的背景を持つ非遺伝子組換えトウモロコシ (以下「MON863 同系統対照」という。) の穀粒粉末を 11%(W/W)若しくは 33%(W/W)の割合でそれぞれ混合した飼料又は参照用の対照として 6 種類の非遺伝子組換え商業品種のトウモロコシ (以下「MON863 商業品種対照」という。) の穀粒粉末をそれぞれ 33%(W/W)の割合で混合した飼料を用いて、90 日間反復投与毒性試験を実施した。

その結果、血液学的検査において、MON863 高用量群の雄でヘモグロビンが MON863 同系統対照群より有意な低下がみられ、好塩基球数、リンパ球数及び全白血球数の中央値が、MON863 商業品種対照群及び MON863 同系統対照群の高用量群と比較して、わずかであるが有意な増加がみられた。また、血液生化学的検査では、MON863 高用量群の雌で MON863 商業品種対照群及び MON863 同系統対照群の高用量群と比較して、トリグリセリドの有意な増加がみられた。論文の著者らは、いずれも用量相関性がないか、雄又は雌のみにしか見られないこと、関連する臓器の病理組織学的変化を伴っていないこと等から、これらの変化は被験物質の投与によるものではないと考えられたとしている。その他に、MON863 の投与に起因する死亡又は臨床症状若しくは臓器の肉眼的・病理組織学的病変は認められなかったとされている。

(4) Séralini らによる論文の概要

(1)~(3)のラット 90 日間反復投与毒性試験データを用いて、血液、尿の生化学的パラメーター、臓器重量等について再解析を行った (参照 3)。

具体的には、性別、投与群と対照群との対比較、投与群と参照群の対比較を行った。多重対比較に関しては、偽検出率 (false discovery rate; FDR) を制御するように棄却限界値を定めた。また、多様な因子の影響を調べるために、相関係数行列に基づいた主成分分析 (principal component analysis; PCA) を適用した。

その結果、以下に示す項目に統計学的有意差が認められたとしている。

- ① NK603 : 有意差が認められた 23 項目のうち、18 項目は雄であり、高用量群の多くの項目に有意差が認められた。例えば、尿中リンは用量相関性が認められ、高用量群の第 5 週ではクレアチニンの減少、尿中クレアチニンクリアランスの増加、血液中尿素窒素の減少が認められたが、第 14 週では認

められなかった。有意差が認められた項目のうち、52%が腎機能に関連する項目であった。また、高用量群では肝臓重量の増加も認められた。

② MON810：有意差が認められた 15 項目のうち、11 項目は雌であり、高投与群の多くの項目に有意差が認められた。

③ MON863：有意差が認められた項目の数は、雄で 16/34、雌で 18/34 であった。雄では腎臓に関連する項目が多く、雌では肝臓に関連する項目が多かった。

これらの解析結果に基づいて、論文の著者らは、3 品種の遺伝子組換えトウモロコシにおいて、性差と用量相関的な影響が認められ、その影響は、腎臓と肝臓に関するものである。それぞれの遺伝子組換えトウモロコシについて、3 種以上の動物で 2 年以上の反復投与毒性試験を、複数世代について行うべきであるとしている。

4. FSANZ 等における検討結果について

(1) オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ) において、以下の見解が示されている (参照7)。

- ・著者らは、著者らの仮説について説得力のある科学的説明をしておらず、また、論文で用いた統計手法が、病理学、組織病理学、組織化学的研究などで用いられる他の調査方法と一致していないことについても考察していない。
- ・著者らは、データの統計的処理を過剰に強調し、他の関連要因を無視することによって、彼らの結果の毒性学的意味を歪めている。こうした試験において因果関係を単に統計処理のみで決めるのは、毒性学的解析とはいえ、毒性学的に意味のある影響がみられたとの結論を裏付ける根拠はない。
- ・FSANZ は、この論文で報告された変化は、性差や用量相関的な影響ではなく、単なる偶然によるものであるとこれまでどおり確信している。

(2) フランス・バイオテクノロジー高等評議会(HCB)

フランス・バイオテクノロジー高等評議会(HCB)科学委員会(CS)は、問題とされた3種の遺伝子組換え植物 (NK603、MON810及びMON863) に血液毒性、肝毒性、腎毒性のどれ一つとして疑念を容認するような如何なる科学的要素ももたらすものでないと表明した (参照8)。

5. 各報告の検討結果

(1) 3の(1)～(3)の試験については、GLP基準に準拠し、2用量で雌雄各群 20匹の規模で実施されており、一般毒性試験として試験条件に問題はない。

(2) 3の(4)の論文について、毒性学的検討を行った結果は次のとおりであった。

Séralini らの報告において有意差が認められたとされた項目のうち、ほとんどの項目はモンサント社の試験報告においても有意差が認められている項目であった。

NK603 で認められた尿中リンの有意差については、血中のリン濃度では有意

差は認められておらず、血液中尿素窒素の有意差については値の増加ではなく減少によるもので、クレアチニン等を含め第14週では有意差は認められていない。また、アルカリフォスファターゼで認められた有意差は高用量群では認められていない。また、肝臓や腎臓を含め、臓器の組織学的変化を伴っていないことから、認められた有意差は、毒性学的意義に乏しいものと考えられる。

MON810やMON863で有意差が認められた項目についても、関連する項目の数値の変動、用量相関性、臓器の病理組織学的検査の結果等から、認められた有意差は毒性学的意義に乏しいものと考えられる。

(3) 3の(4)の論文について、統計学的検討を行った結果は次のとおりであった。

Séraliniらは、原論文より多くの側面からの統計解析を行っているが、行っているのは後付解析であり、後付解析はしばしば過剰に有意な結果を導くので、この結論が原論文より客観的・科学的に信頼できる検証的結論をもたらしているとはいえない。

一般に仮説検定を単純に多くの項目に適用すると、検定の多重性のために偽陽性(第一種の過誤)が大きくなる。これを防ぐためには仮説群総合過誤率(family-wise error rate; FWER)を制御する多重比較法が用いられるが、これは検出力を低下させるという弱点をもっている。今回の論文で用いられているFDRに基づく手法は、多重比較法のこの性質を避けて検出力の向上を目指し、偽陽性率の期待値を抑制しようとしたものであるが、結果としてFWERを大きくするので、比較的限られた分野でしか用いられていない。

すなわち、FDRを制御する手法で導いた、性差があり、かつ、肝臓や腎臓に関して問題があるというSéraliniらの結論は断定的なものとは言えない。

(4) NK603、MON810及びMON863の食品としての安全性については、厚生労働省薬事・食品衛生審議会において審議が行われ、いずれもヒトの健康を損なうおそれがあると認められないと判断されている。また、審議において各種毒性試験を行うことは求めている。

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会では、厚生労働省薬事・食品衛生審議会の安全性評価指針を確認し、食品安全委員会で決定した「遺伝子組換え食品(種子植物)の安全性評価基準」(平成16年1月29日 食品安全委員会決定)と同等の安全性が確保されているものであることを確認している。

したがって、NK603、MON810及びMON863については、組換えDNA技術によって種子植物に付加され、また、付加されることが予想されるすべての性質の変化について評価され、安全性が確認されているものと考えられる。

6. 結論

平成21年にSéraliniらが公表した論文について、毒性学的及び統計学的に検討したところ、Séraliniらは有意差が認められたとする項目のみを取り上げているが、関連する項目や用量相関性についての検討がなされていない。また、検討結果には

用量相関性がなく、かつ、臨床病理学的所見で有意差を示したとする腎臓・肝臓においても組織病理学的変化を伴っていないことから、認められた統計学的有意差は毒性学的意義に乏しいものと考えられる。したがって、平成 21 年に Séralini らが公表した論文は、NK603、MON810 及び MON863 の摂取が血液、肝臓及び腎臓に対する毒性を示すことを示唆する新しい証拠を提示しているとは言えない。

さらに、安全性評価指針に基づく審議結果を考慮すると、NK603、MON810 及び MON863 のラット 90 日間反復投与毒性試験データが、NK603、MON810 及び MON863 がヒトの健康に悪影響を示唆しているという指摘は、妥当なものではないと考えられ、ヒトの健康に悪影響を及ぼすことを示す新たな懸念はないと考えられる。

<参考文献>

- 1 Séralini GE, Cellier D, de Vendomois JS: New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. Arch. Environ. Contam. Toxicol. (2007)52:596-602
- 2 鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータの再解析に係る見解について（平成 19 年 8 月 27 日府食第 796 号）
- 3 de Vendomois JS, Roullier F, Cellier D, Seralini GE, A Comparison of the Effects of the Three GM Corn Varieties on Mammalian Health Int. J. Biol. Sci. 2009; 5(7):706-726.
- 4 Hammond B, Dudek R, Lemen J, Nemeth M: Results of a 13-week safety assurance study with rats fed grain from glyphosate tolerant corn. Food Chem. Toxicol. (2004)42:1003-1014.
- 5 Hammond B, G. Dudek R, Lemen J.K., Nemeth M.A.: Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn borer-protected corn. Food Chem. Toxicol. (2006)44:1092-1099.
- 6 Hammond B, Lemen J, Dudek R, Ward D, Jiang C, Nemeth M, Burns J: Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn rootworm-protected corn. Food Chem. Toxicol. (2006)44:147-160.
- 7 FSANZ response to Séralini et al.(2009), A comparison of the Effects of Three GM Corn Varieties on Mammalian Health, Int. J. Biol. Sci. 5(7): 706-726 (27 December 2009)
<http://www.foodstandards.gov.au/educationalmaterial/factsheets/factsheets2009/fsanzresponsetoseral4647.cfm>（平成 22 年 1 月 29 日確認）
- 8 Avis relatif à la saisine du 15 décembre 2009 de Monsieur le Député François Grosdidier, quant aux conclusions de l'étude intitulée "*A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health*"** par J. Spiroux de Vendômois, F. Roullier, D. Cellier & G.E. Séralini, Int. J. Biol. Sci, 2009 : 5(7) : 706-726.
http://www.ogm.gouv.fr/communiqués/CP_Saisine-Grosdidier-HCB20090106.pdf（平成 22 年 1 月 29 日確認）