

「遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価の
検討のための基礎的調査」

報告書

平成22年3月

株式会社 三菱化学テクノリサーチ

はじめに

食品分野への遺伝子組換え技術の応用は、トウモロコシ、ダイズをはじめとする主要農作物や、組換えDNA技術を応用して得られた微生物を利用して製造された食品や添加物へと広がっている。それらの安全性については、種子植物に由来する遺伝子組換え食品の安全性、及び遺伝子組換え食品（微生物）の安全性の確認が執り行われており、さらに動物資源を利用した新たな遺伝子組換え食品及び食品添加物の開発が進められている。

一方、国際的にも、2008年にコーデックス委員会のバイオテクノロジー応用食品特別部会において、「組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン」が設定された。また、2009年1月にはFDAが、「遺伝子改変動物の規制に関するガイドライン」を発表し、次いで遺伝子組換えヤギの乳中から精製した医薬品を認可して、遺伝子組換え動物の初の産業利用が認められている。

このような状況を鑑み、本調査では、遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価の検討を行う際に参考となる国内外の研究・開発状況、安全性に関する情報、海外における評価手法の検討状況等について、収集・翻訳・整理を行うとともに、これらの情報を基にして評価ガイドライン策定の際に検討・考慮すべき事項について検討し、取りまとめることを目的とした。

平成22年3月

株式会社 三菱化学テクノリサーチ

遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価のための基礎的調査に関する調査検討会

1. 委員（委員長以外は五十音順）

	氏名	所属	役職
委員長	澤田 純一	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	テクニカル エキスパート
委員 (五十音順)	大西 彰	独立行政法人農業生物資源研究所 遺伝子組換え家畜研究センター	上級研究員
	佐伯 和弘	近畿大学生物理工学部	教授
	下地 善弘	独立行政法人農業生物系特定産業技術 研究機構 動物衛生研究所	上席研究員
	手島 玲子	国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部	部長
	中山 一郎	独立行政法人水産総合研究センター 水産工学研究所 水産土木工学部	部長
	吉倉 廣	国立感染症研究所	名誉所員

2. オブザーバー

	氏名	所属	役職
内閣府 食品安全委員会 事務局	鶴身 和彦	内閣府食品安全委員会事務局 評価課	課長補佐
	松尾 敏行	同上 新食品等係	係長
	伊藤 かな子	同上 新食品等係	技術参与

3. 検討会開催日程

	日時	
第1回検討会	平成21年11月 6日 (金)	13:00～14:30
第2回検討会	平成22年 1月20日 (水)	13:00～14:30
第3回検討会	平成22年 2月22日 (月)	13:30～15:00

目次

調査の概要.....	7
(1) 調査範囲.....	7
(2) 調査方法.....	7
1. 遺伝子組換え動物及び遺伝子組換え動物由来食品の研究・開発動向.....	8
1. 1 遺伝子組換え動物の開発動向に関する学術文献及び特許調査.....	8
(1) 学術文献調査.....	8
(2) 特許調査.....	31
1. 2 研究開発に関する文献及び特許調査結果のまとめ.....	43
(1) 食用の陸上動物の遺伝子組換え.....	44
(2) 食用の魚類の遺伝子組換え.....	51
(3) 遺伝子構築体のデザイン.....	59
(4) 動物の遺伝子導入方法.....	60
(5) レポーター遺伝子とマーカー遺伝子.....	63
(6) モザイク現象.....	65
(7) 導入した遺伝子の追跡.....	67
(8) 非遺伝性の遺伝子組換え動物について.....	68
(9) 遺伝子組換え動物の技術発展状況.....	69
1. 3 遺伝子組換え動物の研究開発の事例.....	73
(1) 大学や国立研究所の研究開発状況.....	73
(2) 企業の製品開発状況.....	74
2. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性情報.....	84
2. 1 遺伝子組換え動物由来食品の安全性に関する文献情報.....	84
(1) 学術文献調査.....	84
2. 2 安全性に関する文献調査結果のまとめ.....	87
2. 3 遺伝子組換え動物の安全性情報の事例.....	91
(1) アレルギー性評価について.....	91
(2) マーカー遺伝子の安全性評価について.....	93
(3) 非意図的影響の検出.....	94
(4) 環境の観点から見た食品安全性.....	95

3. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価手法及び検討状況	96
3. 1 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価の文献情報	96
(1) 文献リスト	96
(2) 主な文献の概要	98
(3) 遺伝子組換え動物の特徴	108
(4) 国際的取組み状況	110
(5) 中国での取組み	122
4. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価ガイドライン策定の際に検討・考慮すべき事項	123
(1) 適用範囲	123
(2) 定義	124
(3) 食品の安全性の考え方	125
(4) 非意図的影響	126
(5) その他	127
4. 1 組換え DNA 動物	128
4. 2 レシピエント（宿主）動物とその食品や食品製造への利用に関する説明	129
4. 3 導入 DNA のドナー（供与体）生物などに関する説明	130
4. 4 組換え DNA 導入に用いた構築体の作製に関する説明	131
(1) 形質転換について	131
(2) 導入遺伝子について	131
4. 5 組換え DNA 動物の作出方法及び生産過程に関する説明	133
(1) 組換え DNA の導入方法についての説明	133
(2) 遺伝性実証に用いた方法	134
(3) 遺伝子組換え動物の生産過程	134
4. 6 最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物における遺伝子改変の特徴の明示	136
(1) 動物ゲノムへの導入に関する情報	136
(2) 組換え DNA 動物内の新規発現物質に関する情報	137
(3) その他の情報	139
4. 7 最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物の安全性評価 ..	140
(1) 組換え動物の健康状態	140
(2) 発現物質	143
(3) 重要成分の組成分析	143
(4) 食品の貯蔵及び加工	144

(5) 意図した栄養学的改変.....	144
4.8 ヒトの健康に重大な意味をもつ物質もしくは微生物の蓄積や分布が変化する可能性.....	147
4.9 抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用.....	151
(付記) 4.10 食品安全の見地からみた環境への影響.....	153
(付記) 4.11 倫理的側面.....	155
5. 用語解説.....	156

調査の概要

(1) 調査範囲

- ・ 遺伝子組換え動物（魚類を含む）を由来とする食品を対象とした。飼料用の遺伝子組換え動物、遺伝子組換え昆虫（カイコやハチなど）、クローン動物、医療用タンパク質発現用の遺伝子組換え動物の情報は、入手できたものは含めた。なお、組換えワクチンを接種された動物に由来する食品は取り扱わないこととした。
また、食用とされないマウスや観賞用のメダカやゼブラフィッシュなどは、発生・生物学研究や食品開発のモデル材料となっている場合もあるため、得られた情報は加えた。ただし、実験を用途としたトランスジェニック動物については、食品開発を視野に入れた文献のみを対象とした。
- ・ 食品安全に関連する情報を扱うこととし、環境影響そのものは扱わなかった。ただし、環境影響が食品安全に関連する文献情報は含めた。
- ・ 遺伝子組換えは、ゲノムに組み込まれて遺伝的に継代される場合（heritable）を扱い、動物用生ワクチンなどは扱わないこととした。ただし、情報として得られたものは文献リストに含めた。
- ・ 動物の倫理は調査対象とせず、遺伝子組換え動物由来食品のガイドライン検討でリファレンスに挙がっていた文献はリストに加えた。

(2) 調査方法

(1) 調査対象

遺伝子組換え動物（魚類を含む）を由来とする食品を対象とした。飼料用の遺伝子組換え動物、遺伝子組換え昆虫（カイコやハチなど）、クローン動物、医療用タンパク質発現用の遺伝子組換え動物の情報は、入手できたものは含めておくこととした。なお、組換えワクチンを摂取された動物食品は取り扱わないこととした。

また、食用とされないマウスや観賞用のメダカやゼブラフィッシュなどは、発生・生物学研究や食品開発のモデル材料となっている場合もあるため、得られた情報は加えておくこととした。ただし、実験を用途としたトランスジェニック動物については、食品開発を視野に入れた文献のみを対象とした。

- ・ 食品安全に関連する情報を扱うこととし、環境影響は扱わない。ただし、文献情報は含めておくこととした。

- ・遺伝子組換えは、ゲノムに組み込まれて遺伝的に継代される場合 (heritable) を扱い、動物用生ワクチンなどは扱わないこととした。ただし、情報として得られたものは文献リストに含めた。

(2) 文献検索調査

商用データベースを用いて文献検索を行った。

1. 遺伝子組換え動物及び遺伝子組換え動物由来食品の研究・開発動向

1. 1 遺伝子組換え動物の開発動向に関する学術文献及び特許調査

(1) 学術文献調査

遺伝子組換え動物及び遺伝子組換え動物由来食品の研究・開発状況についての学術論文を、国際的なガイドラインやその検討におけるレポートなどのリファレンス、及び有識者に対するヒアリングから入手した。そのうち主要な文献を整理した結果を次表に示す。

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
(ティラピアおよびニジマス仔稚魚におけるコイおよびラットβ-actin 遺伝子制御配列の活性の比較)	Molecular Reproduction and Development 45, 117-122.	Alam MS, et al., 1996	ティラピア、ニジマス	β-アクチン	ラット、コイ		導入遺伝子の由来による発現差の検証		●				●		●												
(脱核した卵母細胞への顆粒膜細胞の導入によるトランスジェニックウシ胎児の作製)	Molecular Reproduction and Development 60, 20-6.	Arat S, et al., 2001	ウシ				遺伝子組換えに用いるウシ胚の作成方法		●							●											
(クローン動物の胎盤機能不全ワークショップレポート)	Placenta 29, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 22 (2008) S108-S110	Arnold DR, et al., 2008	動物				クローン動物の胎盤異常に関する学会報告	●	●					●												●	
Production of transgenic goats by pronuclear microinjection of in vitro produced zygotes derived from oocytes recovered by laparoscopy.	Theriogenology 59, 831-9.	Baldassarre H, et al., 2003	ヤギ			体細胞核移植	体細胞移植によるヤギの作出		●							●											
(動物を用いた毒物学的ハザード同定手法)	Food and Chemical Toxicology, 40(2-3): 145-191.	Barlow, S.M, et al., 2002					動物を用いた毒性評価方法レビュー	●			●								●								
(マウス RAW264.7 細胞へのウシ NRAMP1 遺伝子の安定トランスフェクション:ウシ流産菌の生存への影響)	Infect. Immun. 69:3110-3119. 2001	Barthel, R, et al., 2001	ウシ	NRAMP1	ウシ	エレクトロポレーション	ブルセラ菌耐性		●											●		●					
(キメラ RNA/DNA オリゴヌクレオチドによるイヌ・ジストロフィン遺伝子点突然変異の in vivo 修復)	Nature Biotechnology 18, 615-22.	Bartlett RJ, et al., 2000	イヌ	ジストロフィン		キメラオリゴヌクレオチド	点変異修復方法		●							●						●					
Sheep transgenesis with keratin and nonkeratin genes: expression in the wool follicle for modified fibre properties and growth rates.	Experimental Dermatology 8, 342-3.	Bawden CS, et al., 1999	ヒツジ	ケラチン等			羊毛の改良		●																		羊毛

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
(生体内胚からの遺伝子組換え生産:子牛の出生時体重および性別への影響)	Molecular Reproduction and Development 60, 27-37.	Behboodi E, et al., 2001	ウシ				胚利用法の影響		●						●	●											
(サカナ細胞における種々のイントロンの機能効率)	Molecular Marine Biology and Biotechnology 2(3):181-188.(1993)	Betancourt OH, et al., 1993	コイ、サケ、ティラピア、ウズラ、ハムスター	クロラムフェニコール耐性	ウイルス、微生物	リポフェクション	ベクター構成因子の機能解析		●							●				●						●	
(家畜生産における遺伝子工学の役割)	Livestock Science 113, 191-201 (2008)	Blasco A., 2008	家畜				遺伝子工学の畜産業界への貢献	●	●																		
トランスジェニックブタの母乳を用いたウシアルファラクトアルブミンの生産	Journal of Animal Science 76, 3072-8.	Bleck GT, et al., 1998	ブタ	α-ラクトアルブミン	ウシ		ミルクへのラクトアルブミン生産		●			●														ミルク	
Characterization of transgene integration pattern in F4 hGH-transgenic common carp (Cyprinus carpio L.).	Cell Research Vol.15, No.6, 447-454, 2005	Bo Wu, et al., 2005	コイ	pMTh GH-transgene			F4 hGH 遺伝子組換えサケの導入遺伝子の解析		●		●			●													
遺伝子組換えによりω-3 脂肪酸が強化されたミルクで育った新生マウスの成長率および発達	Pediatric research 62, 412-416 (2007)	Bongiovann, KD et al., 2007	マウス	n-3 脂肪酸不飽和化酵素遺伝子	C. elegans:線虫	マイクロインジェクション	不飽和脂肪酸発現マウスの乳の乳児への影響			●		●														ミルク	
魚の胚における siRNAs を用いた特異的遺伝子サイレンシング	BBRC 2003, vol. 310, no4, 1089-1095	Boonanunta nasarn S, et al., 1999	ニジマス				遺伝子発現抑制		●							●					●						
(ティラピア(Oreochromis niloticus) における遺伝子導入)	Aquaculture 68, 209-219.	Brem G, et al., 1988	ティラピア	成長ホルモン	マウス、ヒト	マイクロインジェクション	サカナ細胞への遺伝子導入効率検討		●											●						●	
Germline stem cell transplantation and transgenesis.	Science 296, 2174-6.	Brinster RL, 2002					精巣細胞移植による遺伝子導入	●	●						●												
単コピーの選択部位への組込みによるトランスジェニックマウス	PNAS 93, 9067-72.	Bronson SK, et al., 1996	マウス	bcl-2	マウス	相同組換え	遺伝子の特異的導入方法		●			●		●													

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
クローン遺伝子組換え牛はより高いレベルのβ-カゼインとκ-カゼインのミルクを作る。	Nature Biotechnology 21 157-162.	Brophy, B, et al., 2003	ウシ	ステアロイル CoA 不飽和化酵素			ミルクの脂質組成の改変																			ミルク	
リゾチーム遺伝子組換えヤギ乳が形態学的に仔ブタの胃腸に及ぼす影響	J Nutr, 138, 921-926 (2008)	BRUNDIGE Dottie R, et al., 2008	ヤギ	リゾチーム	ヒト		ヒトリゾチーム発現ヤギのミルクの効果			●			●														ミルク
イースタンオイスターのトランスフェクション(Crassostrea virginica embryos.)	Marine Biotechnology 3, 322-334.	Buchanan JT, et al., 2001	米国 カキ	アミノグリコシドリン酸転位酵素 II	バクテリア、ヒト		遺伝子組換えカキの作出		●																		
複製不全単純ヘルペスウイルスベクターのための複数のアプリケーション	Stem Cells 19: 358-377. 2001.	Burton, E.A, et al., 2001			ウイルスベクター	単純ヘルペスウイルスベクター (HSV)	複製欠損ウイルスベクターの応用	●		●						●											
カキ胚へパーティクルボンバードメントによって導入した発光酵素の一時的発現をショウジョウバエヒートショックタンパクまたはサイトメガロウイルスからのプロモーターを用いて行う	Journal of Biotechnology 56, 183-189.1997	Cadoret J-P, et al., 1997	マガキ	ヒートショックタンパク質	ショウジョウバエ	パーティクルガン	プロモーターの開発		●							●											
Expression of endogenous and exogenous growth hormone (GH) messenger RNA in a GH-transgenic tilapia	Transgenic Res. Vol.14,95-104 (2005)	Caelers A, et al, 2007	ティラピア	成長ホルモン	キングサーモン		sGH 導入ティラピアにおけるsGH の発現解析			●		●			●												
“遺伝子組換え精子”の作成.	Biology of Reproduction 68, 1477-83.	Celebi C, et al., 2003					遺伝子組換え精子の作製		●																		
卵母細胞への逆転写遺伝子導入によって作出された遺伝子組換えウシ	PNAS 95, 14028-14033.	Chan AWS, et al., 1998	ウシ	逆転写遺伝子		卵母細胞への導入	逆転写遺伝子利用による作出方法		●							●											
(マイクロインジェクションによるニジマス卵細胞質への高効率遺伝子導入)	Aquaculture 51, 143-150.	Chourrout D, et al., 1986	ニジマス	成長ホルモン遺伝子	ヒト	マイクロインジェクション	サカナ細胞への遺伝子導入効率検討		●												●						●

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローニン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
(組み換え食品の安全性を保証すること: 全体的、統合的アプローチの重要性)	Journal of Biotechnology, 98(1): 79-106.	Cockburn, A., 2003					組み換え作物の安全性評価	●		●																	
新食品および遺伝子組換え生物由来食品の安全性評価に応用される安全に使用されてきた歴史	Food and Chemical Toxicology 45 (2007) 2513-2525	Constable A, et al, 2007					安全性評価における安全な使用歴の利用	●			●										●						
H-トランスフェラーゼ遺伝子組換えブタ由来の軟骨の特性評価	Transplant aproc., 40, 554-6 (2008)	Costa, C, et al., 2008	ブタ	トランスフェラーゼ	ヒト		トランスフェラーゼ組換えブタの軟骨の解析		●				●														
A transgene, alv6, that expresses the envelope of subgroup A avian leukosis virus reduces the rate of congenital transmission of a field strain of avian leukosis virus.	Poultry Science 71, 799-806.	Crittenden LB, et al., 1992		alv6	トリ白血病毒ウイルスサブグループA		抗トリ白血病毒ウイルス性付与		●												耐病性						
(トランスポソンを用いたゼブラフィッシュにおける効率的な遺伝子導入と遺伝子発現)	Dev Biol VOL.263 NO.2 PAGE191-202(2003)	DAVIDSON A E, et al., 2003	ゼブラフィッシュ	GFP、BFP、RFP	オワンクラゲ等	マイクロインジェクション	転移因子を利用した遺伝子導入手法開発		●							●											●
ヒツジにおける α (1,3)ガラクトシルトランスフェラーゼ (GGTA1) 遺伝子とプリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子の欠失	Nature Biotechnology 19, 559-62.	Denning C, et al., 2001	ヒツジ	GGTA、PrPの破壊			BSA 遺伝子ノックアウト		●							●					耐病性						
New frontiers in gene targeting and cloning: success, application and challenges in domestic animals and human embryonic stem cells.	Reproduction 126, 1-11.	Denning C, et al., 2003	動物			ヒト ES細胞	ジーンターゲティングとクローニングの新展開	●	●						●	●											
Successful development of viable blastocysts from enhanced green fluorescent protein transgene-microinjected mouse embryos: Comparison of culture media.	Molecular Reproduction and Development 65, 269-77.	Devgan V, et al., 2003		GFP		胚利用	胚盤胞の作成		●						●												
ギンザケの養殖化および成長ホルモン遺伝子組換えは類似した遺伝子発現変化を及ぼす	PNAS, 106, 3047-3052 (2009)	Devkin, R.H, et al., 2009	ギンザケ	成長ホルモン			養殖化の影響			●	●				●												

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
(組み換え養殖魚の成育ー成長ホルモン遺伝子の導入は野生型マスのサイズを巨大化するが養殖マスはならない)	Nature 409:781-782. (2001)	Devlin RH, et al., 2001	マス	成長ホルモン遺伝子		マイクロインジェクション	成長ホルモン遺伝子の効果		●			●									●					
成長ホルモン遺伝子組換えギンザケの集団効果は環境相互作用による食料入手の可能性と遺伝子型に依存する	PNAS 101 (25); 9303-8	Devlin RH, et al., 2004	ギンザケ	成長ホルモン			成長ホルモン発現ギンザケの成長と環境影響			●		●			●									●		
(ショートヘアピンRNA発現によるブタ細胞内レトロウイルス発現のノックダウン)	Xenotransplantation, 15, 36-45 (2008)	Dieckhoff, B, et al., 2008	ブタ	GFP , shRNA		体細胞核移植	siRNAによる遺伝子発現抑制		●						●							●			●	
(体細胞核移植モデルの胎仔発達におけるのエピジェネティック制御)	Reprod Domest Anim. 2008 Jul;43 Suppl 2:302-9.	Dinnyes A, et al., 2008	動物			体細胞核移植	体細胞核移植におけるエピジェネティック変化に関するレビュー	●	●					●												
(組み換え食品の健康リスク)	Crit Rev Food Sci Nutr, 49, 164-75 (2009)	Dona A, et al., 2009					組み換え食品の安全性評価結果のレビュー	●		●																
F1 および F2 遺伝子組換えコイの体形、死体の量、死体の構成に及ぼすニジマス成長ホルモン cDNA の影響	Marine Biotechnology 4, 604-611.	Dunham RA, et al., 1999	コイ	成長ホルモン	ニジマス		成長ホルモンの相補遺伝子影響			●		●									●					
(感染症耐性組み換え魚類に関するリスク、環境への逃亡阻止、将来の耐病遺伝子組み換え候補について)	Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 32, 139-161 (2009)	Dunham, D.A, et al., 2009	魚類				組み換えによる耐病性付与に関するレビュー	●	●	●														●		
Mammalian germ-line transgenesis by transposition.	PNAS 99, 4495-9.	Dupuy AJ, et al., 2002	哺乳類			転移	転移による生殖細胞系の形質転換		●						●											
(遺伝子組み換え生物(GEO)の生態学的影響とヒト健康影響に関する評価マニュアル)	http://www.edmonds-institute.org/manp1os.pdf	Edmond Univ., 1998	生物				組み換え体の安全性評価				●								●							
(体細胞核移植によって作られたクローン動物・その子孫およびこれらに由来する食品の食品安全性、動物の健康、環境影響に関する科学委員会による科学的意見)	The EFSA Journal 2008; 767: 1-49	EFSA, 2008	動物				クローン動物由来食品の安全性				●			●					●					●		

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
遺伝子組換え動物(魚類を含む)由来食品の安全性評価についてのFAO/WHO 合同専門家会議 専門部会報告書	FAO Food and Nutrition Paper No. 79. Food and Agriculture Organization, Rome.	FAO	動物、魚類				FAO/WHO 専門2004	●			●															
(バイオテクノロジーによって生産される食品の安全性評価に対する戦略)	Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Geneva	FAO/WHO, 1991					組み換え食品の安全性評価				●								●							
遺伝子組換え食品のアレルゲン性の評価	Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology	FAO/WHO, 2001					遺伝子組換え食品のアレルギー評価	●		●							●									
(クローン動物のリスク評価)		FDA, 2008	動物				クローン動物のリスク評価				●								●							
なぜオメガ3ブタは市場に出されるべきではないのか	Nature Biotechnology vol. 24, no. 12, 1472-1473 (2006)	Fiester, Autumn 2006	ブタ				不飽和脂肪酸発現ブタの課題	●		●																
Regulated transposition of a fish transposon in the mouse germ line.	PNAS 98, 6759-64.	Fischer SE, et al., 2001	マウス	トランスポゾン	魚	トランスポゾン	転移制御		●						●	●										
不凍化蛋白質とその遺伝子:基礎研究からビジネス使用まで	In 'International Congress on the Biology of Fish' p. 14.	Fletcher G, et al., 2002	大西洋サケ	成長ホルモン、抗凍結タンパク質			成長因子導入大西洋サケの解析と市場化			●	●				●					●	●					
(不凍化蛋白質とその遺伝子:基礎研究からビジネス使用まで)	Chemtech 29, 17-28.	Fletcher GL, et al., 1999	サカナ(サケ)	成長ホルモン	サカナ		不凍化蛋白質の利用	●	●		●										●					
(中国におけるトランスジェニックサカナの開発)	Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz. 24(1):299-307 (2005)	Fu C, et al., 2005	コイ	成長ホルモン	ヒト, 草魚	マイクロインジェクション	中国における組み換えサカナの開発状況と政府取り組みのレビュー	●	●	●	●								●		●					

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
Effects of recloning on the efficiency of production of alpha 1,3-galactosyltransferase knockout pigs	J. Reprod Dev., 54, 58-62 (2008)	Fujimura, T, et al., 2008	ブタ	α1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ		体細胞核移植	発現へのリクローニングの効果		●							●										
Enhancing livestock through genetic engineering—Recent advances and future prospects	Comparative Immunology and Infectious Disease 32, 123-137 (2009)	G. Laible, 2009	家畜				遺伝子工学を利用した家畜の活用	●	●																	
(ウマにおける体細胞核移植)	Reprod. Dom. Anim. 43(Suppl.2):331-337.	Galli C, et al., 2008				体細胞核移植	ウマの体細胞核移植レビュー	●	●					●												
(家畜における配偶子、胚の取り扱いについて)	Reprod. Dom. Anim. 43(Suppl.2):1-7.	Galli C, et al., 2008	動物				繁殖技術レビュー	●	●					●												
トランスジェニック動物の作製:概説.	Brain Struct Funct. 2009	Gama Sosa MA, et al., 2009	マウス、脊椎動物、無脊椎動物				遺伝子組み換え動物の作製技術について概説。	●	●							●										
The potential impact of current animal research on the meat industry and consumer attitudes towards meat.	Meat Science, 63(1): 79-88.	Garnier, J.-P, et al., 2003	動物				食肉産業に対する動物研究の影響	●	●																	
骨格筋の蛍光蛋白質の強い発現による鑑賞およびバイオリアクターを目的としたトランスジェニックサカナの開発	Biochem. Biophys. Res. Common. 308(1):58-63. 2003	GONG Z, et al., 2003	ゼブラフィッシュ	GFP、YFP、RFP	オワンクラゲ、イソギンチャク	マイクロインジェクション	観賞魚作製と筋肉組織のリアクターとしての可能性 FS		●				●							●			●		●	
Safety Evaluation of Transgenic Tilapia with Accelerated Growth.	Mar Biotechnol (NY). 1999 Jan;1(1):2-14.	Guillén I I, et al., 1999	ティラピア	成長ホルモン			キューバにおける遺伝子組換えティラピアの安全性確認			●	●										●					
A modified n-3 fatty acid desaturase gene from Caenorhabditis briggsae produced high proportion of DHA and DPA in transgenic mice.	Transgenic Res 17:717-725 (2008)	Guiming Zhu, et al., 2008	マウス	n-3 脂肪酸不飽和化酵素 (Fat-1)	ブリグサ線虫	マイクロインジェクション	不飽和脂肪酸発現ウシの作製		●				●													

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
Validating the hen as a bioreactor for the production of exogenous proteins in egg white.	Poultry Science 82, 927-930.	Harvey AJ, et al., 2003	ニワトリ				卵白へのタンパク質生産		●				●														
Maternally transmitted milk containing recombinant human catalase provides protection against oxidation for mouse offspring during lactation.	Free Radic Biol Med. 458:1135-42. 2008	He Z, et al., 2008	ウシ	カタラーゼ	ヒト		栄養価改善		●																	ミルク	
Antifreeze protein gene transfer in Atlantic salmon.	Molecular Marine Biology and Biotechnology 1, 309-17.	Hew CL, et al., 1992	大西洋サケ	抗凍結タンパク質			抗凍結タンパク質導入大西洋サケ																				
(成長ホルモン遺伝子組み換えサカナと非組み換えサカナの成長速度、蛋白質・エネルギー利用効率、体組成、細胞質中の成長ホルモン(GH)・インシュリン様成長因子1(IGF1)力価に与える食餌中蛋白質、脂質、炭水化物の影響)	Aquaculture, 127-137 (2009)	Higgs, D, et al., 2009	サケ	成長ホルモン遺伝子	魚類		組み換えサカナの代謝			●	●			●													
Functional analysis of a retroviral host-range mutant: altered long terminal repeat sequences allow expression in embryonal carcinoma cells.	PNAS 84, 5232-6.	Hilberg F, et al., 1987				レトロウイルスベクター	ウイルスベクター利用ミュータントの機能解析		●						●	●											
(総合的アレルギーデータベースを用いるアレルギー性評価のためのバイオインフォマティクスの手法)	International Archives of Allergy and Immunology, 128: 280-291.	Hileman, R.E, et al., 2002					アレルギー候補の相同性検索による抽出			●							●										
(遺伝子組み換え食品暴露量評価への消費データ利用と市販後モニタリングによるヒト健康影響同定の可能性について)	Food and Chemical Toxicology, 41: 1273-1282.	Hlywka, J.J, et al., 2003					組み換え食品の安全性評価	●			●							●									
Transgenesis to Improve Animal Production.	Livestock Production Science 74, 255-268.	Houdebine LM, 2002	動物				動物生産の改善	●	●						●												
Animal transgenesis and cloning.	New York, John Wiley and Sons.	Houdebine, L.M., 2003	動物				動物遺伝子組換えとクローニング	●	●																		

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
感染に対する抵抗性を有する品種のヒツジにおける BSE	Nature 423, 498	Houston F, et al., 2003	ヒツジ				抗伝染性の BSE	●		●										●						
SACGM ガイダンス概要 5.遺伝子組換え動物	http://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/	HSE, 2009					動物の遺伝子改変	●			●								●							
バイオリアクタとしての魚類:魚の胚によるヒト凝固因子VIIの遺伝子導入発現	Mar Biotechnol VOL.8 NO.5 PAGE 485-492:(2004/09-2004/10)	HWANG G, et al., 2004	ゼブラフィッシュ、アフリカナマズ、ティラピア	凝固因子	ヒト		バイオリアクターの開発		●																	
(ティラピア由来 β-アクチンプロモーターの単離と解析、コイ由来 β-アクチンプロモーター活性との比較)	Biochimica Et Biophysica Acta-Gene Structure and Expression 1625, 11-18.	Hwang GL, et al., 2003	ティラピア、ゼブラフィッシュ、ブルーギル	β-ガラクトシダーゼ	コイ・ティラピア、大腸菌	マイクロインジェクション	プロモーターの開発		●							●				●						●
(バイオテクノロジーと食品:遺伝子組み換え食品の安全性の確認)	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 12: S1-S196.	IFBC, 1990					組み換え食品の安全性評価			●									●							
The tyrosinase gene from medakafish: transgenic expression rescues albino mutation.	Pigment Cell Research 11: 283-290. 1998.	Inagaki, H, et al., 1998	メダカ		チロシナーゼ		アルビノの回避		●																	
ウシ脂肪細胞およびその細胞からクローンとして発生させた胎児への、スカーレットフラックス由来 ω-3 脂肪酸不飽和化酵素ヒト化遺伝子導入による機能的発現	Biochimica et Biophysica Acta 1791:183-190 (2009)	Indo Y, et al, 2009	ウシ	ヒト化脂肪酸不飽和化酵素	スカーレットフラックス	トランスフェクションと核移植	不飽和脂肪酸生産家畜の作製	●	●				●								●					
植物遺伝子による n-3 系多価飽和脂肪酸を生合成する形質転換家畜の生産	オレオサイエンス、9、375-384(2009)	Indo Y, et al, 2009	家畜	ヒト化脂肪酸不飽和化酵素	スカーレットフラックス	トランスフェクションと核移植	不飽和脂肪酸発現ウシの作製		●				●								●					

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
Avian transgenesis: progress towards the promise.	TRENDS in Biotechnology 21, 14-19.	Ivarie R, 2003	鳥類				鳥類の遺伝子組換えの展開	●	●																		
(ゼブラフィッシュにおけるトランスポゾン、反復配列の遺伝学的応用について)	Methods in Cell Biology 60, 99-131.	Ivics Z, et al., 1999	ゼブラフィッシュ				ゼブラフィッシュゲノム中に存在する反復配列に関するレビュー	●	●											●						●	
Regulation and expression of transgenes in fish - A review.	Transgenic Research 5, 147-166.	Iyengar A, et al., 1996					魚の遺伝子改変の現状	●	●																		
Regulation and expression of transgenes in fish - A review.	Transgenic Research 5, 147-166.	Iyengar A, et al., 1996	魚類				魚の遺伝子改変の現状	●	●																		
ヒトリゾチウム導入トランスジェニック乳用ヤギの健康状態の評価: 成長と生殖能力について	Transgenic Res. 2010 Feb 5. [Epub ahead of print]	Jackson KA, et al., 2010	ヤギ	リゾチウム	ヒト		成長・繁殖特性評価		●						●												
Optimization and delivery of plasmid DNA for vaccination.	Expert Review of Vaccines 5: 803-825. 2006.	Jechlinger, W., 2006					DNA ワクチン	●	●																	ワクチン	
C57/BL6 マウスにおける n-3 脂肪酸不飽和化酵素(fat-1) の形質導入発現: 糖恒常性維持と体重への影響	J. Cell. Biochem. 107:809-817, (2009)	Ji S, et al., 2009	マウス	fat-1	シー・エレガンス	マイクロインジェクション	不飽和脂肪酸生産家畜の代謝			●			●	●													
トランスジェニックマウスの乳汁中の n-3 長鎖脂肪酸の内因性産生とレベルの増加	J. Dairy Sci. 89:3195-3201 (2006)	Kao B. T., et al., 2006	マウス	n-3 脂肪酸不飽和化酵素	シー・エレガンス	マイクロインジェクション	不飽和脂肪酸生産マウスの脂肪酸組成		●				●													ミルク	
バイオテクノロジー製品の安全第一を現実のものとする	Nature Biotechnology, 21(6): 599-601.	Kapuscinski, A.R, et al., 2003					バイオテクノロジー製品の安全性	●		●																	
Marine GEOs: products in the pipeline.	Marine Biotechnology Briefs, 1 (February 2003): 1-5	Kapuscinski, A.R., 2003	海洋生物				海洋遺伝子組換え動物のバイプライン	●			●																
Functional expression of a Δ 12 fatty acid desaturase gene from spinach in transgenic pigs	PNAS 101 no. 17 6361-6366	Kazuhiro Saeki, et al., 2004	ブタ	FAD2 遺伝子	ハウレンソウ	マイクロインジェクション	植物由来 FDA2 を導入したブタの作製		●				●	●													

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
MCH ホルモンを高発現させたメダカは退色を薄くするほか目立った異常はない。	Marine Biotechnology 3: 536-43. 2001.	Kinoshita, M, et al., 2001	メダカ	メラニン濃縮ホルモン			レポーター遺伝子の検討		●							●											
ヒトの食品および動物飼料に用いられる遺伝子組換え動物の安全性評価についての考察	Livestock Production Science, 74: 275-285.	Kleter, G.A., et al., 2002	動物				食品と飼料に使用する遺伝子組換え動物の安全性評価	●			●																
(カナダにおける遺伝子組み換え動物の規制の現状と動物の健康と食品安全性に関する考察)	Theriogenology 67:188-197. 2007.	Kochhar, H. P. S., et al., 2007	動物				組み換え動物に対する規制に関するレビュー	●			●																
(遺伝子組み換え作物に由来する食品の安全性評価)	Food and Chemical Toxicology 42:1047-1088.	König, A, et al., 2004					組み換え食品の安全性評価	●		●									●								
(遺伝子組み換え食品の食品安全性に関する問題の評価)	Plant Journal, 27: 503-528.	Kuiper, H.A, et al., 2001					組み換え食品の安全性評価	●		●	●								●								
(実質的同等性－遺伝子組み換え食品の安全性評価にとって適切な規範となりうるか?)	Toxicology, 181-182: 427-431.	Kuiper, H.A, et al., 2002					実質的同等性について	●			●								●								
(組み換え動物作製における染色体ベクターの利用)	Gene Therapy 9, 708-12.	Kuroiwa Y, et al., 2002	マウス		人工染色体	細胞融合	染色体ベクターの開発と利用	●	●							●				●							●
遺伝子標的法の研究から家畜への応用展開:現状と今後の動向	Biotechnol J. 2009 Sep;4(9):1278-92.	Laible G, et al., 2009	多数			体細胞核移植	体細胞を利用した遺伝子組み換え方法	●	●							●					●						
(遺伝子組み換え水生生物の生産と商業化に際して考慮すべき因子:組み換えサケの事例)	Environ. Sci. Policy., 12, 170-189 (2009)	Le Curieux-Bel fond, et al., 2009	水生生物				遺伝子組換え魚の市場化の問題点	●		●															●		
遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価	Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2009;32(2):163-89.	Lema MA, et al., 2008	魚類				遺伝子組換え動物の食品の安全性評価				●								●	●	●						
精包マイクロインジェクションによる巨大淡水エビへの外来遺伝子導入。	Molecular Reproduction and Development 56, 149-154.	Li SS, et al., 2000	ジャイアント淡水エビ			精包インジェクション(SMI)	精包インジェクション法の開発		●							●											
(形態学的変化による成長促進組み換えコイの減衰した遊泳能力について)	J. Fish Biol., 74, 186-197 (2009)	Li, D, et al., 2009	コイ	成長ホルモン遺伝子	サカナ		組み換えコイの遊泳能力低下の原因検証			●															●		

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
(魚消化管における病原菌感染を防ぐ非抗生物質殺菌剤を生産する組み換え微細藻類)	Fish Shelfish Immunol., 26, 316-325 (2009)	Li, S, et al., 2009	微細藻類 ゼブラフィッシュ	ラクトフェリン、RFP、プロモーター	ウシ、イソギンチャク、Chlamydomonas	エレクトロポレーション	組み換え微細藻類による稚魚の病原菌感染防御		●				●								●	●				●	
Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids	Nature Biotechnology vol. 24, no. 4, 435-436 (24 April 2006)	Liangxue Lai, et al., 2006	ブタ	ω3不飽和化酵素遺伝子	線虫	エレクトロポレーション	不飽和脂肪酸産生ブタの作出		●				●		●												
Growth, feed efficiency, body muscle composition, and histology of flounder (Paralichthys olivaceus) fed GH transgenic Synechocystis	Aquaculture 277(1-2): 78-82	Liu Shunmei, et al., 2008	シアンバクテリア	成長ホルモン			魚類の餌の遺伝子組換え		●			●			●												
体細胞核移植によって作られた緑色蛍光蛋白質(GFP)遺伝子組換えブタ	Chinese Science Bulletin vol. 53, no. 7, 1035-1039 (2007)	LIU ZhongHua, et al., 2007	ブタ	GFP 遺伝子	オワンクラゲ	体細胞核移植	組換え動物作出方法		●							●										●	
緑色蛍光蛋白質は生体細胞にとって有毒であるか?	BBRC 260: 712-717. 1999.	Liu, H.S, et al., 1999	細胞	GFP			GFPの毒性			●																	
Horizontal transmission, vertical inactivation, and stochastic loss of mariner-like transposable elements.	Molecular Biology and Evolution 12, 62-72.	Lohe AR, et al., 1995					トランスポゾン	●	●							●											
異なる遺伝子導入法による遺伝子組換えギンダイ(Sparus sarba)の生産	Marine Biotechnology 4, 328-337.	Lu JK, et al., 2002	ヘダイ	成長ホルモン	ニジマス、コイ	エレクトロポレーション	簡易な遺伝子導入法の開発		●			●				●											
Transgenic fish: an evaluation of benefits and risks.	Fish and Fisheries 1, 146-172	Maclean, N, et al., 2000					遺伝子組換え魚の利点とリスク	●		●											応用				●		
(遺伝子組み換え魚類とヒトの健康と栄養の質に対する影響について)	Trends in Food Science and Technology, 14: 242-252.	Maclean, N., 2003	魚類				組み換え魚類に関するレビュー	●			●										●						
乳腺にヒトリゾチームを発現するトランスジェニックヤギの乳の産生と加工	J. Dairy Sci. 89:518-524(2006)	Maga E. A, et al., 2006	ヤギ	リゾチーム	ヒト	マイクロインジェクション	乳腺炎耐性		●				●								耐病性	●					ミルク

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギ	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
Effects of suckling intensity on milk yield and piglet growth from lactation-enhanced gilts.	J. Anim Sci. 84:2346-2351. 2006	Marshall, K. M, et al., 2006	ブタ	α-ラクトアルブミン			乳生産の増加		●																ミルク	
相同 cDNA 成長ホルモンの単一コピーを持つ組換えティラピア (Oreochromis sp.) の成長効率	BBRC 267, 466-72.	Martinez R, et al., 2000	ティラピア	成長ホルモン			遺伝子組換えティラピアの解析			●	●				●						●					
Physical methods for gene transfer: improving the kinetics of gene delivery into cells.	Advanced Drug Delivery Reviews 57: 733-753. 2005.	Mehier-Humbert, S., et al., 2005					物理的遺伝子導入法	●	●						●											遺伝子治療
農業動物種への遺伝子導入におけるウイルスベクターの利用	Anim Biotechnol. 2009;20(4):216-30	Modric T, et al., 2009	動物			ウイルスベクター	ウイルスを用いた遺伝子組換え動物作成法	●	●						●											
バイオリアクターとそでの魚の卵: 遺伝子組換えトラウトの胚における生物活性黄体ホルモンの産生	Transgenic Res. 2004 Dec; 13 (6): 551-7	Morita T, et al., 1999	ニジマス	黄体形成ホルモン	金魚	マイクロインジェクション (siRNA)	バイオリアクターの開発		●						●											
Epitope tagging generates new products.	Genetic Engineering & Biotechnology News 26. 8.2 Non-heritable applications 2006.	Morrow, J.K., 2006					エピトープ標識の応用	●	●																	
細菌性 β-ガラクトシダーゼを発現する遺伝子組換えニワトリの開発	Developmental Dynamics 226, 439-445.	Mozdziak PE, et al., 2003	ニワトリ	β-ガラクトシダーゼ			ガラクトシダーゼ改変ニワトリの作出		●			●	●													
(交配可能な他の魚類に対する組み換え魚類の可能性のある生態学的リスクおよびハザード評価)	Transgenic Research, 11: 101-114.	Muir, W.M., et al., 2002	魚類				遺伝子組み換え動物のリスクとハザード評価法	●			●															
Extrachromosomal recombinant adeno-associated virus vector genomes are primarily responsible for stable liver transduction in vivo.	Journal of Virology 75: 6969-6976. 2001.	Nakai, H, et al., 2001				アデノウイルスベクター	DNA ワクチン		●								●									ワクチン

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
(成長ホルモン組み換えアマゴと非組み換えアマゴにおけるアマゴアレルギーのアレルゲン性と蛋白質発現パターンの比較解析)	Regul Toxicol Pharmacol. 55(3):300-308. 2009	Nakamura R, et al., 2009	アマゴ	成長ホルモン	紅鮭		遺伝子組み換えサカナ内のアレルゲン量の比較			●		●					●				●					
Autotransgenic and allotropic manipulation of growth traits in fish for aquaculture: a review	Journal of Fish Biology, Vol 72, No 1, 2008, pp. 1-26(26)	Nam; Maclean, et al. 2008	魚類				組換え魚における自己遺伝子と多種遺伝子の効果の違いの検証	●		●		●			●											
Expression of human blood clotting factor VIII in the mammary gland of transgenic sheep.	Transgenic Research 8, 237-47.	Niemann H, et al., 1999	ヒツジ	血液凝固因子 VIII	ヒト		ミルクへの物質生産		●				●													ミルク
(バイオテクノロジーの進歩:農業、バイオ医薬のための未来のブタ生産における新しいツール)	Reproduction in Domestic Animals, 38(2): 82-89.	Niemann, H, et al., 2003	ブタ				ブタ繁殖技術におけるバイオテクノロジー	●	●											●						●
ウシ α ラクトアルブミンをミルク中に分泌する初産トランスジェニックブタの授乳能力	J Anim Sci 2002;80: 1090-1096	Noble MS, et al., 2002	ウシ	ラクトアルブミン			牛乳中のラクトアルブミンの増強		●				●													ミルク
(ゼブラフィッシュにおける LPS に対する反応、耐性について)	Fish Shelfish Immunol., 26, 326-331 (2009)	Novoa, B, et al., 2009	ゼブラフィッシュ				魚類の LPS に対する反応メカニズム検討		●																	
Animal biotechnology: science-based concerns. (National Academies Press: Washington, D.C.)	Washington, DC, National Academies Press.	NRC, 2002	動物				組み換え動物の安全性			●									●							
(山を登る効率-クローン家畜作製に向けての大きな飛躍ではないが、一歩ずつ)	Reprod. Dom. Anim. 43(Suppl.2):407-416.	Oback B., 2008	動物				クローン家畜作製方法	●	●					●												
(トランスジェニックサカナの作製:メダカ胚におけるトリ γ クリスタリン遺伝子の導入と発現)	Cell Differentiation 19, 237-244.	Ozato K, et al., 1986	メダカ	δ クリスタリン	ニワトリ	マイクロインジェクション	サカナ細胞への遺伝子導入手法確立	●	●											●						●
DNA vaccines—challenges in delivery.	Current Opinion in Molecular Theory 2: 188-198. 2000.	Pachuk, C.J, et al., 2000				アデノウイルスベクター	DNA ワクチン、アデノウイルスベクター	●	●							●	●									ワクチン
(ウシ、ヒツジ、マウスの体細胞核移植クローン妊娠時における胎盤異常の病理学的レビュー)	Vet Pathol. 2008 Nov;45(6):865-80.	Palmieri C, et al., 2008					体細胞核移植の異常に関するレビュー	●	●					●												●

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
(未来の魚類:組み換え魚類における科学と規制における課題)	Washington, DC, Pew Initiative on Food and Biotechnology. 72 pp.	Pew Initiative, 2003	魚類				魚類の遺伝子組換えの将来	●		●									●							
Transfer of growth hormone (GH) transgenes into Arctic charr (Salvelinus alpinus L.)- I. Growth response to various GH constructs.	Genetic Analysis Biomolecular Engineering 15, 91-98.	Pitkanen TI, et al., 1999	北極イワナ	成長ホルモン	サケ科の魚		成長ホルモンコンストラクトによる成長の違い			●	●				●											
遺伝子組換え成長ホルモン遺伝子を持つ、遺伝子的に変換したホッキョクイワナにおいて、組織の細胞型の変化は成長の増進と関係がある	Mar. Biotechnol. 3, 188-197.	Pitkanen TI, et al., 2001	チャー、イワナ・カワマス類	成長因子			生化学的、組織学的解析		●		●															
[desThrB30]ヒトインシュリンを分泌する Brockmann Bodies を持つ遺伝子導入ティラピアの作製	Transgenic Res. 2004 Aug;13(4):313-23.	Pohajdak B, et al., 2004	ティラピア	インシュリン	ヒト	マイクロインジェクション	ヒトインシュリン発現ブロッマンボディを持つティラピア作出		●				●													
(エレクトロポレーションによるアワビ胚への効率的遺伝子導入)	Molecular Marine Biology and Biotechnology 4(4):369-376	Powers DA, et al., 1995	アワビ	β ガラクトシダーゼ	ハエ、大腸菌	エレクトロポレーション	貝類の形質転換手法の開発		●											●						●
クルマエビ Penaeus japonicus の初期胚への DNA の導入	Aquaculture 181, 225-234.	Preston NP, et al., 2000	クルマエビ			マイクロインジェクション等	クルマエビへの効率的な遺伝子導入法の選択		●						●											
外因性の魚成長ホルモン遺伝子を含む遺伝子組換えティラピア・ニロチカにおける成長および栄養試験	J Reprod Fertil Suppl. 1990;40:235-45.	Pursel VG, et al., 1990	ブタ	成長ホルモン	ウシ	マイクロインジェクション	成長ホルモン導入ブタの作出		●		●															
Growth and tissue accretion rates of swine expressing an insulin-like growth factor I transgene.	Anim Biotechnol. 15:33-45. 2004	Pursel, V. G, et al., 2004	ブタ	インシュリン様成長因子 IGF1			成長促進		●																	
Cloned transgenic heart-healthy pork?	Transgenic Research 15, 405-407 (2006)	Randall S. Prather, 2006	ブタ	ヒト化 fat-1	線虫		不飽和脂肪酸生産ブタの作出		●			●														

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
熱ショック誘導三倍体に続いて、成長増進遺伝子組み換え Tilapia <i>Oreochromis niloticus</i> の成長成績と生殖腺の発生	Marine Biotechnology 1, 533-544.	Razak SA, et al., 1999	ティラピア	成長ホルモン			3倍体組換えティラピアの成長と性器発育			●		●			●										●		
(食品中に含まれる、食事によって摂取される化学物質のリスク特性評価)	Food and Chemical Toxicology, 41: 1211-1271.	Renwick, A.G, et al., 2003					化学物質のリスク評価	●			●								●								
プリオン蛋白質欠損ウシの作成	Nature Biotechnology 25: 132-138. 2007.	Richt, J.A, et al., 2007	ウシ	プリオンタンパク質 PrP		ノックアウト	BSE 耐性								●												
Genetically enhanced cows resist intramammary Staphylococcus aureus infection	Nature Biotechnology vol.23(4), 450-451 (2005)	Robert J Wall, et al., 2005	ウシ	リソスタフィン、GFP	黄色ブドウ球菌、オワンクラゲ	エレクトロポレーション	リソスタフィン発現ウシの作出		●			●															耐病性
成長ホルモンを過剰生産する遺伝子組換えサケはミオスタチンの転写とタンパク質発現の減少を呈する	J Exp Biol. 2004 Oct 207(Pt 21):3741-8	Roberts SB, et al., 2004	ギンザケ	成長ホルモン			成長に対するミオスタチンの効果の検証		●		●																
(トランスジェニック魚生産のための誘導可能システム、遺伝子ターゲットイング戦略の応用:総説)	Mar. Biotechnol. 6(2):118-127.	Rocha A, et al., 2004	魚類				組み換え技術(誘導/部位特異的挿入)概要	●	●						●												
(サケ科魚類卵へのDNAマイクロインジェクション法の開発)	Acta Physiologica Scandinavica 124 (Suppl. 542), 417.	Rokkones E, et al., 1985	サケ、ニジマス	不明			サカナ卵へのDNAマイクロインジェクション法開発		●												●						●
(クローン動物とFDA-公開審査におけるリスク評価の枠組み)	Nat Biotechnol 25: 39-43	Rudenko L, et al., 2007	動物				クローン動物のリスク評価に関する注釈	●			●		●								●						
(ヒラメ由来 TNF プロモーターのゼブラフィッシュ胚におけるリポ多糖による誘導発現)	Marine Biotech., 7, 231-235 (2005)	Ryosuke Yazawa, et al., 2005	ゼブラフィッシュ	プロモーター、GFP	ヒラメ、クラゲ	マイクロインジェクション	微生物感染モニタリングシステムの構築		●												●						●
Transgenic zebrafish expressing chicken lysozyme show resistance against bacterial diseases	Transgenic Research (2006) 15:385-391	Ryosuke Yazawa, et al., 2006	ゼブラフィッシュ	リゾチウム(ニワトリ)			リゾチウム発現ゼブラフィッシュの抗感染症		●																		耐病性
Genetically modified livestock and poultry and their potential effects on human health and nutrition.	Trends in food Science and technology. 14, 253-263.	Sang, H, 2003	家畜、家禽				ヒトに対する健康影響	●		●																	

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
Transgenic chickens--methods and potential applications.	Trends Biotechnol. 12:415-420. 1994	Sang, H., 1994	ニワトリ	Avian influenza		RNAi	Avian Flu 耐性		●							●				耐病性						
Production of transgenic medaka with increased resistance to bacterial pathogen.	Mar Biotechnol (NY). 2002 Jun:4(3):310-22.	Sarmasik A, et al., 1999	メダカ	セクロピン	カイコ		感染症耐性の付与		●																	
(複製欠失方向性レトロウイルスベクターによるトランスジェニック胎生魚及び甲殻類の生産)	Mar Biotechnol VOL.3 NO. Suppl 1; S177-S184:(2001)	SARMASIK A, et al., 2001	胎生魚			レトロウイルスベクター	遺伝子導入方法の開発		●							●										
(技術評価と「倫理マトリックス」)	Poiesis and Praxis, 1: 295-307.	Schroeder, D., et al., 2003					倫理マトリックスの技術評価への利用について	●			●									倫理						
Binding of transmissible gastroenteritis coronavirus to cell surface sialoglycoproteins.	Journal of Virology 76:6037-6043. 2002	Schwegman n-Wessels, et al., 2002	ブタ	アミノペプチダーゼ N		RNAi	コロナウイルス耐性		●							●										
Precision Genetics for Complex Objectives in Animal Agriculture	J. Anim Sci. 1910. doi:10.2527 /jas.2010-2847	Scott C. Fahrenkrug , et al., 2010	動物				農業における動物利用	●																		
Pigs expressing salivary phytase produce low-phosphorus manure	Nature Biotech, 19, 741-745 (2001)	Serguei P. Golovan, et al., 2001	ブタ	フィターゼ	大腸菌		フィターゼ生産ブタの作出		●				●													
(水牛における繁殖技術について: 状況、見込み、挑戦)	Reprod Fertil Dev. 2009;21(4):499-510.	Singh B, et al., 2009	水牛				水牛の繁殖に関するレビュー	●	●						●											
Gene transfer in higher animals: theoretical considerations and key concepts.	Journal of Biotechnology 99: 1-22. 2002.	Smith, K.R., 2002	動物				遺伝子治療	●	●							●										遺伝子治療
Delivery of growth factors using gene therapy to enhance bone healing.	Veterinary Surgery 33: 565-578. 2004.	Southwood, L.L, et al., 2004		成長因子			遺伝子治療	●	●		●															遺伝子治療

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
Growth hormones transgenic salmon pay for growth potential with increased predation mortality.	Proc Biol Sci. 2004 Aug 7:271 Suppl 5:S350-2.	Sundstrom LF, et al., 2004	ギンザケ	成長ホルモン			遺伝子組換え魚の環境影響			●		●									●	●		●		
Altered expression of growth hormone/insulin-like growth factor I axis hormones in domesticated fish	Endocrinology, 150, 1809-1816 (2009)	Thymchuk, W.E, et al., 2009					天然魚の成長ホルモン/インシュリン様成長因子 I の発現差		●			●														
(クローンブタにおける遺伝子発現変化)	Reprod Fertil Dev. 2009;21(1):60-6.	Tian XC, et al., 2009	ブタ				クローンブタにおける遺伝子発現解析	●		●				●												
Electroporated sperm mediation of a gene transfer system for finfish and shellfish.	Molecular Reproduction and Development 56, 281-284.	Tsai HJ, et al., 2000	魚、二枚貝			エレクトロポレーション・精子ベクター法	エレクトロポレーション法・精子ベクター法による魚と二枚貝の遺伝子組換え法		●							●										
Introducing foreign DNA into tiger shrimp (Penaeus monodon) by electroporation.	Theriogenology 54, 1421-1432.	Tseng FS, et al., 2000	タイガーシュリンプ	アルカリフォスフォトランスフェラーゼ	バクテリア、ヒト	エレクトロポレーション	エレクトロポレーションによるタイガーシュリンプへの遺伝子導入の解析		●							●								●		
Transgenic rainbow trout expressed sGnRH-antisense RNA under the control of sGnRH promoter of Atlantic salmon.	Journal of Molecular Endocrinology 25, 337-350.	Uzbekova S, et al., 2000	ニジマス	sGnRHプロモーター	大西洋サケ	アンチセンスDNA含有ベクター	アンチセンスRNAを発現する遺伝子改変ニジマスの解析		●							●										
Large scale production of recombinant human lactoferrin in the milk of transgenic cows.	Nat Biotechnol. 20:484-487. 2002	van Berkel, P. H, et al., 2002	ウシ	ラクトフェリン			乳腺炎耐性		●																	ミルク
Germline transmission of genetically modified primordial germ cells.	Nature 441: 766-769. 2006.	Van de Lavoie, M.C, et al., 2006	ニワトリ				遺伝子改変した始原生殖細胞の伝達		●							●										

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
Growth enhancement and food conversion efficiency of transgenic fish <i>Labeo rohita</i> .	J Exp Zoology A Como Exp Bio. 2004 Jun 1:301(6):477-490	Venugopal T, et al., 2004	ロフール	成長ホルモン (ロフール)		エレクトロポレーション・精子ベクター法	成長ホルモン導入ロフールの成長促進と食物エネルギー変換効率		●			●			●						●					
Genetically enhanced cows resist intramammary <i>Staphylococcus aureus</i> infection.	Nat Biotechnol 23: 445-451. 2005	Wall, R. J, et al., 2005	ウシ	リソスタフィン			乳腺炎耐性		●											耐病性						
Expression and characterization of bioactive recombinant human alpha-lactalbumin in the milk of transgenic cloned cows.	J Dairy Sci. 9112:4466-76.	Wang J, et al., 2008	ウシ	α-ラクトアルブミン	ヒト	RNAi	ヒト遺伝子発現		●							●										ミルク
Phosphorus-friendly transgenics. Transgenic animals engineered to express a bacterial enzyme that liberates phosphate from animal feed may provide a solution to a common form of environmental pollution.	Nature Biotechnology 19, 415-416.	Ward KA, 2001	動物				リンによる環境汚染の軽減		●											環境汚染	●			●		
(日本国内で作出された体細胞クローン牛およびその子孫の健康状態と生産能力)	Journal of Reproduction and Development 54(1):6-17.2008	Watanabe S, et al., 2008	ウシ	核	ウシ	核移植	体細胞クローンウシの同一性レビュー		●		●			●	●						●					
Agricultural applications for transgenic livestock. (組み換え家畜の農業利用)	Trends in Biotechnology 25(5): 204-208. (2007).	Wheeler, M., 2007	家畜				組み換え家畜の作出レビュー		●	●						●					●					
(遺伝子組み換え食品のアレルゲン性評価)	http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_jan_2001.pdf	WHO/FAO, 2001					組み換え食品のアレルゲン性評価				●					●		●								
The threats and benefits of GM fish	EMBO Rep. 2004 Jul;5(7):654-9,	Williamm Muir, 2004	魚類				環境影響評価法の確立		●		●													●		

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他	
(環境および生化学研究に用いるトランスジェニックメダカモデルの開発)	Environ. Sci. (Tokyo) 9(6):427-738. (2002)	WIN R N, 2002	メダカ				トランスジェニックメダカ作製方法	●	●							●								●	●		
(コイへの成長ホルモン遺伝子の導入)	Aquat. Living Resear. 16(5):416-420. 2003	WU G, et al., 2003	コイ	成長ホルモン	ヒト、草魚	マイクロインジェクション	組み換えサカナの開発状況レビュー	●	●	●		●															
Functional expression of a humanized gene for an ω-3 fatty acid desaturase from scarlet flax in transfected bovine adipocytes and bovine embryos cloned from the cells	Biochimica et Biophysica Acta 1791:183-190 (2009)	Yoriko Indo, et al., 2009	ウシ	ヒト化脂肪酸不飽和化酵素 (FAD3)	スカーレットフラックス	核移植	不飽和脂肪酸発現ウシの作製		●				●														
(サケ科魚類における遺伝子導入水産養殖への応用に向けて)	水産増殖 VOL.49 NO.2 PAGE:137-142(2001/06/20)	YOSHIZAK I G, et al., 2001	サカナ (サケ)				サケ科魚類における遺伝子導入技術レビュー	●	●			●									●	●				●	
Fish can be first-advances in fish transgenesis for commercial applications.	Transgenic Res. 2003 Aug:12(4):379-89.	zbikowska HM, 2003	魚類	成長因子、抗凍結タンパク質			遺伝子組換え魚の課題	●	●			●	●											●			
(高速パーティクルガンを用いたサカナ受精卵への外来遺伝子の導入)	FEBS Letters 287, 118-120.	Zelenin AV, et al., 1999	ドジョウ、ニジマス、ゼブラフィッシュ	βガラクトシダーゼ	微生物	パーティクルガン	パーティクルガンによる魚受精卵への遺伝子導入検討		●												●						●
Inducible expression of green fluorescent protein within channel catfish cells by a cecropin gene promoter.	Gene, 216: 207-213.	Zhang, Q, et al., 1998	ブチナマズ	セクロピンプロモーター、GFP		リポフェクション	プロモーターの開発		●						●	●											
2種の組織特異的発現プロモーターによる発色レポーター遺伝子の組み換えメダカにおける発現	Developmental Dynamics Vol.234, 87-392, 2005	Zhigiang Zeng, et al., 2005	メダカ	プロモーター、GFP、RFP	ゼブラフィッシュ等	マイクロインジェクション	プロモーターの開発		●												●						●

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
Effect of genetic background on glycosylation heterogeneity in human antithrombin produced in the mammary gland of transgenic goats.	J. Biotechnology. 117:57-72.	Zhou, Q, et al., 2005	ヤギ	アンチスロンピン(ヒト)			グリコシレーションに関する遺伝的背景		●						●											
植物遺伝子による n-3 系多価飽和脂肪酸を合成する形質転換家畜の生産	オレオサイエンス、9、375-384	印藤頼子ら、2009	ウシ	ω3 脂肪酸不飽和化酵素			不飽和脂肪酸生産家畜の作製	●	●			●														
遺伝子改変家畜の現状、とくに植物遺伝子を利用した家畜の改変	日本胚移植研究会、29、33-44(2006)	佐伯和弘ら、2006					植物遺伝子導入家畜の現状	●	●																	
医薬品用遺伝子組換え生物や再生医療用動物の混入危害に関する研究	非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究	手島玲子、2009	ウシ				牛肉に含まれる抗生物質耐性遺伝子の実態調査とFDA規制		●								●	●	●						●	
遺伝子組換え体のアレルギー性評価に関する調査研究	モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究 平成 18-20 年度 総合研究報告書	手島玲子ら、2009	アマゴ	成長ホルモン			アレルギー性評価法の確立			●	●						●				●					
遺伝子組換え体の安全性に関するポストゲノム手法導入のための調査研究(3)	モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究 平成 18-20 年度 総合研究報告書	小関良宏ら、2009	アマゴ、ニワトリ	成長ホルモン、EGFP	クラゲ	胚性幹細胞利用(ニワトリ)	メタボロミクス解析による評価法確立			●	●										●	●				
遺伝子組換え体の安全性に関するポストゲノム手法導入のための調査研究(2)	モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究 平成 18-20 年度 総合研究報告書	小関良宏ら、2009	アマゴ、ニワトリ	成長ホルモン、EGFP	クラゲ	胚性幹細胞利用(ニワトリ)	プロテオーム解析による評価法の確立			●	●										●	●				
遺伝子組換え体の安全性に関するポストゲノム手法導入のための調査研究(1)	モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究 平成 18-20 年度 総合研究報告書	小関良宏ら、2009	アマゴ、ニワトリ	成長ホルモン、EGFP	クラゲ	胚性幹細胞利用(ニワトリ)	トランスクリプトーム解析			●	●										●	●				

題名	出展	著者、発行年	動物の種類	導入遺伝子	遺伝子供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	評価状況	成長促進	物質生産	クローン	特性解析	作出技術	アレルギー	検出	規制	その他	食品用	医療	観賞用	環境安全	動物実験	その他
遺伝子組換え動物の安全性評価に関する研究	モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究 平成18-20年度 総合研究報告書	西島正弘ら、2009	ニワトリ	EGFP	クラゲ	胚性幹細胞利用(ニワトリ)	遺伝子組換えニワトリの安全性評価法の確立			●							●			●						
遺伝子組換え魚文献検索に関する研究	モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究 平成18-20年度 総合研究報告書	西島正弘ら、2009	魚類				文献調査			●																

(2) 特許調査

①調査方法

以下の条件にて特許検索を行い、アブストラクトを査読して分類した。

データベース：PatentWeb
調査対象：US 登録、US 公開、EP 登録、EP 公開、WO 公開
検索期間：1981 年以降発行分
分類：IPC: A01K0067 他に分類されない動物の飼育または繁殖；新規な動物 A23 食品または食料品；他のクラスに包含されないそれらの処理

番号	件数	検索式
#1	296 件	((GENE* OR DNA) near1 (MODIF* OR RECOMBINAT* OR ENGINEER*) OR TRANSGENIC) near5 (ANIMAL* OR FISH OR SALMON OR TROUT OR SHRIMP OR CATTLE OR POULTRY OR PIG OR PIGS OR SHEEP OR GOATS OR TILAPIA) SAME FOOD* and Current IPC-R: A01K0067
#2	143 件	((GENE* OR DNA) near1 (MODIF* OR RECOMBINAT* OR ENGINEER*) OR TRANSGENIC) near5 (ANIMAL* OR FISH OR SALMON OR TROUT OR SHRIMP OR CATTLE OR POULTRY OR PIG OR PIGS OR SHEEP OR GOATS OR TILAPIA) and Current IPC-R: A01K0067 AND A23*
#3	402 件 → 169 ファミ リー	#1 or #2
#4	8569 件 → 3552 フ ァミ リー	((GENE* OR DNA) near1 (MODIF* OR RECOMBINAT* OR ENGINEER*) OR TRANSGENIC) near5 (ANIMAL* OR FISH OR SALMON OR TROUT OR SHRIMP OR CATTLE OR POULTRY OR PIG OR PIGS OR SHEEP OR GOATS OR TILAPIA) and Current IPC-R: A01K0067
#5	1719 件 → 755 ファミ リー	((GENE* OR DNA) near1 (MODIF* OR RECOMBINAT* OR ENGINEER*) OR TRANSGENIC) near5 (FISH OR SALMON OR TROUT OR SHRIMP OR CATTLE OR POULTRY OR PIG OR PIGS OR SHEEP OR GOATS OR TILAPIA) and Current IPC-R: A01K0067

②遺伝子組換え動物に関する特許

以下の表に、関連する特許出願を示す。

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他	
US6998472 B1	Obesity gene	Medical Research Council	1998 1999 1999 2000	動物			肥満／不妊治療」					1						1	
US6720014 B1	Phytase-containing foodstuffs and methods of making and using them	Diversa Corporation	1997 1999 1999 2000		phytase	E. coli B	phytase を含有する餌の phytase 消化を助ける						1						
US6723707 B1	Use of insulin-like growth factor-I in muscle	The Trustees of the University of Pennsylvania Massachusetts General Hospital	1997 1998 2000		Insulin-like growth factor I		筋肉の重量と強さを増すための insulin-like growth factor の使用		1				1						
US6593105 B1	Prion propagation inhibition by dominant-negative prion protein mutants	Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des Offentlichen Rechts	1997 1998 1999	動物、家畜	prion protein mutant		ワクチン化剤、プリオン病の予防、治療											1	
US6403349 B1	Elongase gene and uses thereof	Abbott Laboratories	1998		elongase の同定		ポリ不飽和脂肪酸の製造		1										
US6310034 B1	Agouti polypeptide compositions	UT Battelle, LLC	1993 1998		Agouti polypeptide	ヒト及びマウス細胞株	agouti 活性阻害剤、診断、治療目的。		1										
US6284729 B1	Methods and reagents for regulating obesity	Children's Medical Center Corporation	1996 1997 1998	動物、マウス		ウシ成長ホルモン遺伝子	体重（肥満）調節	1					1					1	
US6222094 B1	Transgenic non-human mammal expressing the DNA sequence encoding kappa casein mammary gland and milk	Symbicom Aktiebolag	1992 1993 1994	動物	ミルク蛋白質、カゼイン、乳清				1				1					1	
US6118045 A	Lysosomal proteins produced in the milk of transgenic animals	Pharming B The Universiteit Leiden Academic Hospital Erasmus Universiteit	1995 1996	動物	lysosomal protein		ミルク中でのリン酸化リゾソーム蛋白質の生産		1									1	

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他	
US6066725 A	Production of recombinant polypeptides by bovine species and transgenic methods	Pharming B	1989 1990 1992 1993 1995 1998	動物、ウシ	recombinant polypeptide		牛乳中に遺伝子組換えポリペプチドを含む食品剤型		1									1	
US6008016 A	Spruce budworm antifreeze proteins, genes and methods of using same	Queen's University at Kingston	1996 1997		不凍化蛋白質	Choristoneura sp.(Spruce budworm)	溶液の氷点降下		1										1
US6025540 A	Transgenic non-human mammals producing EC-SOD protein in their milk	None	1993 1994 1995		ヒト以外の哺乳動物	ミルクへヒトのEC-SODを	ヒト EC-SOD のミルク中での発現		1										1
US5750176 A	Transgenic non-human mammal milk comprising 2'-fucosyl-lactose	Abbott Laboratories	1994	ヒト以外の哺乳動物	ヒトの酵素	ヒト	ミルク中での 2'-fucosyl-lactose の生産		1										1
US5739407 A	Human casein, process for producing it and use thereof	Symbicom aktiebolag	1991 1992 1993	ヒト以外の哺乳動物、ウシ	ヒトの酵素	ヒト	1 ヒトのカゼインの製造プロセス		1										1
US5667839 A	Human recombinant collagen in the milk of transgenic animals	Collagen Corporation	1993 1994	ヒト以外の哺乳動物			ミルク中でのヒトコラーゲン、プロコラーゲンの生産		1										
US5616483 A	Genomic DNA sequences encoding human BSSL/CEL	Aktiebolaget Astra	1992 1992 1992 1993 1993	非ヒト哺乳動物	BSSLipase, CE Lipase	ヒト	ヒト BSSL/CEL を encode する genome DNA Sequence		1										1

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他
US5614396 A	Methods for the genetic modification of endogenous genes in animal cells by homologous recombination	Baylor College of Medicine	1990 1993 1994	非ヒト動物			動物細胞中の内因性遺伝子の修飾		1								1	
US5523226 A	Transgenic swine compositions and methods	Biotechnology Research and Development Corp. Board of Trustees of the University of Illinois	1993	豚			形質転換豚		1	1							1	
US5476926 A	Adipocyte-specific DNA sequences and use thereof in the production of transgenic animals exhibiting altered fat tissue metabolism	None	1990 1991	動物			脂肪組織代謝の変わった形質転換動物の産生			1							1	
US5304489 A	DNA sequences to target proteins to the mammary gland for efficient secretion	GenPharm International, Inc.	1987 1990	哺乳動物			ミルクへの生理活性物質の分泌		1								1	
US5128127 A	Increased protein production in animals	Stolle Research & Development Corp.	1989	動物			動物でタンパク質産生を増加させる		1								1	
US4929600 A	Endocrine manipulation to improve body composition of poultry	University of Delaware	1988	家禽、鶏			家禽の脂肪を減らし蛋白質を増やす		1								1	
US20100003234A1	Cellulases, Nucleic Acids Encoding Them and Methods for Making and Using Them	Verenium Corporation	2005 2006 2006				セルラーゼ産生		1									
US20090220480A1	Cellulolytic Enzymes, Nucleic Acids Encoding Them And Methods For Making And Using Them	Verenium Corporation	2006 2006 2009				セルロース分解酵素産生											

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他	
US20090217391A1	T1r3 A Novel Taste Receptor	Mount Sinai School of Medicine of New York University	2001 2002 2004 2008				taste receptor protein, フレーバー増強剤												
US20090038023A1	Lyase Enzymes, Nucleic Acids Encoding Them and Methods For Making and Using Them	Verenium Corporation	2005 2006 2006				Lyase 酵素												
US20080287364A1	Bitter Taste Receptors	None	2002 2003 2005 2008				苦味レセプター												
US20080318790A1	Process for the Production of Fine Chemicals	Metanomics GmbH	2004 2005 2005	非ヒト動物、植物			メチオニン産生											1	
US20080282364A1	Phosphodiesterase 9 Inhibition as Treatment for Obesity-Related Conditions	None	2003 2004 2004	動物			Phosphodiesterase 阻害、低脂肪肉生産	1										1	
US20080267943A1	Innate Immune Receptor Directed Biocides	ioGenetics, LLC	2003 2004 2007	動物、ウシ	retroviral constructs		Biocides, 食品加工											1	
US20080155705A1	Method For the Production of Multiple-Unsaturated Fatty Acids in Transgenic Organisms	BASF Plant Science GmbH	2003 2003 2003 2004 2004 2004 2004 2004	organism		Thalassiosira, Euglen a or Ostreococcus	長鎖多価不飽和脂肪酸の製造法	1											
US20080069941A1	Animals for Conserving N-3 Highly Unsaturated Fatty Acids	PHOTONZ CORPORATION LIMITED	2004 2005 2005	哺乳動物、鳥、魚を含む海水淡水動物			多価不飽和脂肪酸を動物に保存しヒトの食品へ移す	1										1	

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他
US20080063780A1	Methods and products related to the transfer of molecules from blood to the mammary gland	GTC Biotherapeutics, Inc.	2006 2007	非ヒト哺乳動物			哺乳動物の血液から、腺及び／又は乳中への蛋白質の移動		1									
US20070274952A1	Compositions and Methods for Modifying the Content of Polyunsaturated Fatty Acids in Biological Cells	None	2004 2004 2005 2005	動物、鳥、魚			動物からの、長鎖多価不飽和脂肪酸含有食品		1									
US20070065884A1	Mammalian sour/acid taste and CSF receptor genes, polypeptides and assays	The Regents of the University of California	2005 2005 2006	動物、ノックアウトマウス	CSF receptor gene.		味の欠損を直す方法											1
US20070011752A1	Production of human proteins in transgenic animal saliva	American Integrated Biologics, Inc.	2005 2006	反芻動物羊、ヤギ、ウシ			唾液中にヒト蛋白質の生産		1									1
US20050246781A1	Transgenic production in saliva	None	2002 2003 2005	反芻動物、羊、ヤギ、ウシ			唾液中でのヒトの蛋白質の生産											1
US20050229264A1	Recombinant gelatins	None	1999 2000 2000 2005				遺伝子組み換えゼラチン		1									
US20050172342A1	Production of collagen in the milk of transgenic mammals	Pharming B.V. Cohesion Technologies, Inc.	1994 1995 2003	非ヒト哺乳動物			コラーゲンの丹生中生産		1									1
US20050181482A1	Method for the production of an erythropoietin analog-human IgG fusion proteins in transgenic mammal milk	None	2004 2005	非ヒト哺乳動物	ヒト IgG fusion protein		erisuropoetin analog の乳中生産		1									1

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他
US20040231010A1	Lysozyme transgenic ungulates	None	2003 2003 2004	有蹄動物	リゾチーム、lactoglobulin allele		ミルク、ミルク製品の生産		1								1	
US20040210953A1	Lysozyme transgenic ungulates	None	2003 2003 2004	有蹄動物	リゾチーム、lactoglobulin allele		ミルク、ミルク製品の生産		1									
US20040115681A1	Compositions and methods for modifying the content of polyunsaturated fatty acids in mammalian cells	None	2001 2002 2004	哺乳動物			不飽和脂肪酸含量改善、食品		1								1	
US20040128705A1	Stearoyl CoA desaturase transgenic non-human animals	None	2002 2003	非ヒト動物	Stearyl-CoA desaturase		食品、ミルク、肉、卵の生産		1								1	
US20040117863A1	Transgenically produced fusion proteins	None	1998 1999 2003	動物			fusion protein の生産とミルクからの回収		1								1	
US20030208786A1	Transgenic pig containing heat shock protein 70 transgene	None	2002 2003	豚	HSP 70 gene		肉の品質向上	1	1								1	
US20020037515A1	TRP8, a transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells	Mount Sinai School of Medicine	2000 2001	動物			TRP8 protein, taste enhancer										1	
US20020069423A1	Prion-free transgenic ungulates	None	2000 2001	有蹄動物			prion-free の有蹄動物										1	

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他
EP1429623 B1	Delivery Of Disease Control In Aquaculture And Agriculture Using Nutritional Feeds Containing Bioactive Proteins Produced By Viruses	Advanced Bionutrition Corporation	2001 2002 2002	植物、動物、昆虫			食品の生産		1								1	
EP1330552 B1	Marker Assisted Selection Of Bovine For Improved Milk Production Using Diacylglycerol Acyltransferase Gene Dgat1	Georges, Michel Alphonse Julien Coppieters, Wouter Herman Robert Grisart, Bernard Marie-Josée Jean Snell, Russell Grant Reid, Suzanne Jean Ford, Christine Ann Spelman, Richard John	2000 2000 2001 2001	ウシ	DGAT1		ミルク生産の改善、		1								1	
EP1141252 B1	Human Delta 5-Desaturase Gene And Uses Thereof	Abbott Laboratories	1999 1999 1999		desaturase		多価不飽和脂肪酸の生産、栄養剤		1									
EP555435 B1	DNA SEQUENCE ENCODING BOVINE \$G(A)-LACTALBUMIN AND METHODS OF USE	WISCONSIN MILK MARKETING BOARD	1991 1992 1992		ウシ	α-ラクトアルブミン	ミルク中に希望する物質の生産		1								1	
EP451823 A2	DNA Constructs For Expression Of Proteins In The Lacteal Gland Of Transgenic Mammals	Consortium F Elektrochemische Industrie GmbH	1990 1990 1991	哺乳動物			乳腺中に蛋白質を発現し、乳から蛋白質を得る		1								1	
WO2006052994A2	Systems And Methods For Improving Efficiencies In Avian Species	Merial Limited	2004 2005	動物、鳥			鳥における効率の改善、鳥からの食品											コンピュータ
WO2006062507A1	Methods Of Prescreening Cells For Nuclear Transfer Procedures	Gtc Biotherapeutics, Inc.	2004	有蹄動物			求めるバイオ医薬の生産		1								1	

Patent/Publication No.	Title	Assignee / Applicant	Priority Year(s)	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	研究開発の目的	成長促進	物質生産	導入技術	評価法	検出法	その他	規制	観賞用	環境安全	実験動物	その他
WO2003064613A2	Amidases, Nucleic Acids Encoding Them And Methods For Making And Using Them	Diversa Corporation	2002 2003		amidases		食品フレーバー		1									
WO2003024482A1	Crustaceans As Production Systems For Therapeutic Proteins	Kyle, David, J.	2001 2002	甲殻類			食品生産、治療用蛋白質送達用		1								1	
WO2001048483A2	Compound	Astrazeneca Ab Astrazeneca Uk Limited Brennand, John, Charles Charles, Andrew, David Hart, Kevin, Anthony	1999 2000		GPR12 receptor		食欲調節剤											
WO2001034647A2	Animal Collagens And Gelatins	Fibrogen, Inc. Bell, Marcum, P. Neff, Thomas, B. Polarek, James, W. Seeley, Todd, W.	1999 2000	動物			動物コラーゲンとゼラチンの生産		1								1	
WO2000012742A1	Method For Remodelling An Animal Genome By Zygotic Transfer Of A Site-Specific Recombinase	Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (Inserm)	1998 1999	哺乳動物	site-specific recombinase		食品工業用途も		1								1	
WO1995002692A1	Modified Alpha-Lactalbumin	Pharmaceutical Proteins Limited Colman, Alan Wright, Gordon Sawyer, Lindsay Rigden, Daniel, John	1993 1994	哺乳動物	α-lactalbumin	ヒト、マウス	非ヒト宿主動物で発現、乳に蓄積。食事成分として使用。		1								1	

・主な出願人

以下に主な出願人を挙げた。

Assignee / Applicant	Patent/Publication No.	Title	Priority Year	研究開発の目的	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体
Abbott Laboratories	US6403349B1	Elongase gene and uses thereof	1998	ポリ不飽和脂肪酸の製造		elongaseの同定	
	US5750176A	Transgenic non-human mammal milk comprising 2'-fucosyl-lactose	1994	ミルク中での 2'-fucosyl-lactoseの生産	ヒト以外の哺乳動物	ヒトの酵素	ヒト
	EP1141252B1	HUMAN DELTA 5-DESATURASE GENE AND USES THEREOF	1999	多価不飽和脂肪酸の生産、栄養剤		desaturase	
Pharming B	US6066725A	Production of recombinant polypeptides by bovine species and transgenic methods	1989	牛乳中に遺伝子組換えポリペプチドを含む食品剤型	動物、ウシ	recombinant polypeptide	
	US6118045A	Lysosomal proteins produced in the milk of transgenic animals	1995	ミルク中でのリン酸化リゾソーム蛋白質の生産	動物	lysosomal protein	
	US2005017234 2A1	Production of collagen in the milk of transgenic mammals	1994	コラーゲンの丹生中生産	非ヒト哺乳動物		
Verenium Corporation	US2010000323 4A1	Cellulases, Nucleic Acids Encoding Them and Methods for Making and Using Them	2005	セルラーゼ産生			
	US2009022048 0A1	CELLULOLYTIC ENZYMES, NUCLEIC ACIDS ENCODING THEM AND METHODS FOR MAKING AND USING THEM	2006	セルロース分解酵素産生			

Assignee / Applicant	Patent/Publication No.	Title	Priority Year	研究開発の目的	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体
	US20090038023A1	Lyase Enzymes, Nucleic Acids Encoding Them and Methods For Making and Using Them	2005	Lyase酵素			
GTC Biotherapeutics, Inc.	US20080063780A1	Methods and products related to the transfer of molecules from blood to the mammary gland	2006	哺乳動物の血液から、腺及び／又は乳中への蛋白質の移動	非ヒト哺乳動物		
	WO2006062507A1	METHODS OF PRESCREENING CELLS FOR NUCLEAR TRANSFER PROCEDURES	2004	求めるバイオ医薬の生産	有蹄動物		
Symbicom Aktiebolag	US6222094B1	Transgenic non-human mammal expressing the DNA sequence encoding kappa casein mammary gland and milk	1992		動物	ミルク蛋白質、カゼイン、乳清	
	US5739407A	Human κ -casein, process for producing it and use thereof	1991	1ヒトのカゼインの製造プロセス	ヒト以外の哺乳動物、ウシ	ヒトの酵素ミルク蛋白質、カゼイン	ヒト
Diversa Corporation	US6720014B1	Phytase-containing foodstuffs and methods of making and using them	1997	phytaseを含有する餌の phytase消化を助ける		phytase	E. coli B
	WO2003064613A2	AMIDASES, NUCLEIC ACIDS ENCODING THEM AND METHODS FOR MAKING AND USING THEM	2002	食品フレーバー		amidases	

Assignee / Applicant	Patent/Publication No.	Title	Priority Yea	研究開発の目的	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体
BASF	US5650298A	Tight control of gene expression in eucaryotic cells by tetracycline-responsive promoters	1993	テトラサイクリン応答性プロモーターによる真核細胞の遺伝子発現の制御	動物		
	US20080155705A1	Method For the Production of Multiple-Unsaturated Fatty Acids in Transgenic Organisms	2003	長鎖多価不飽和脂肪酸の製造法	organism		Thalassiosira, Euglena or Ostreococcus

1. 2 研究開発に関する文献及び特許調査結果のまとめ

1982年に成長ホルモンを組み込んだマウスで初めて導入遺伝子の組換え効果が検証されて以来、遺伝子組換え動物に関連するバイオテクノロジー技術は大きく進歩してきたが、食品への応用を目的とした遺伝子組換え動物の研究は、現在それほど盛んではない。食品に利用されている家畜や魚類に遺伝子組換え技術を使用する利点の一つは、形質の改良が選抜育種と比べて短期間でできることである。その一つの成果として、成長ホルモンを導入したギンザケや大西洋サケなどの魚類への応用があり、通常の成長の10倍以上の成長率が確認されている。ところが陸上動物ではその後の研究で成長ホルモンによる成長促進は顕著には見られず、遺伝子組換えは、耐病性の付加、栄養組成の改良や、環境負荷の軽減などが目的とされるようになってきた。さらに、遺伝子組換え技術でなければ得られない特徴を特定することが模索されている。

例えば、生態系への影響の軽減、耐病性の強化といった種畜を改良する方法として研究されている。また改良されたカゼインを生産する遺伝子組み換えウシの産出の報告や、他には乳腺炎に対する抵抗力が強化され、抗菌薬への依存性の減少という二次的な利益をもたらしたという報告もある。また、成長ホルモン遺伝子は成長速度の速いヒツジにの生産目的で導入されている。遺伝子組み換えブタは、唾液腺に発現するフィターゼ遺伝子を導入することによりリンをより効率よく消化し、肥料へのリンの排出の縮小が可能になった。

2009年にFDAがヤギでの遺伝子組換え動物を認可したことから、この医療用の研究開発が進んでいくと考えられる(BIO2008)。また、遺伝子組換え動物のその他の応用として、蛍光遺伝子を組み込んだゼブラフィッシュ(GloFish、グローフィッシュ、ヨークタウン・テクノロジーズ社(テキサス州))やネコ(アレルカ社、<http://www.allerca.com/index.html>)などのペット動物分野では既に市場化されている。

今後遺伝子組換え動物の潜在的な有益性を実現できるかどうかは、これからの技術的進歩にかかっている。例えば、導入遺伝子の組込みの低頻度とランダム性、ジーンサイレンシング、導入遺伝子の上位性効果(epistatic effects)や多面発現性(pleiotropic effects)などの限界があるが、これに対処するためには、画期的な分子的手法の開発が求められる(FAO/WHO 専門家会議 2003年)。

新たな技術としては、導入遺伝子を宿主ゲノムの特定の位置に挿入できる導入ベクターの利用や、導入遺伝子を細菌や酵母の人工染色体により宿主に導入する方法などがある。アンチセンス遺伝子発現や相同組換えによる遺伝子ノックアウト技術が一般的になれば、ターゲット遺伝子の発現をオフにすることも可能となろう(FAO/WHO 専門家会議 2003年)。

以下に、本調査で得られた食品に利用する遺伝子組換え動物に関する文献情報から、遺伝子組換え動物に関連する技術についてまとめる。

(1) 食用の陸上動物の遺伝子組換え

遺伝子組換え家畜、およびそれらの作出につながっていくと考えられる遺伝子組換えマウスについての文献も表に加えた。文献が収集された家畜種は、ウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、ニワトリの5種であった。遺伝子組換えの目的の一つは、赤身肉の増産であり、導入遺伝子として、成長ホルモンやインシュリン様成長因子が用いられている。これらの効果については上述のように家畜の場合には思わしくない結果も出されたが、成長ホルモン遺伝子については、成長速度の速い子ヒツジを生産するためにヒツジに導入され、生産性増加量に対する飼料効率が高められている。また、ホルモンであるレプチンや、脂肪酸合成酵素のようなタンパク質を加えることによる栄養改善も盛んに研究されている。さらに、家畜の乳の生産性や栄養成分を増強するカゼインやラクトグロブリン遺伝子の導入も行われている。

遺伝子組換え動物の研究は、食の安全や家畜の健康を確保するために、人畜共通感染症やその他の病気に対する感受性を低減する目的でも行われている。抗炎症作用のあるタンパク質（リソスタフィン（乳腺炎）、抗菌物質）、抗 BSE（プリオン欠損、PrP）、リゾチウム（抗炎症）などの導入についての報告がある。また、ダブル・ノックアウトブタは、最終的に糖尿病を治療するための膵臓ランゲルハンス島やヒトに移植するための肝臓といった組織や細胞の産出が期待されている（Cowan et al, 2000）。

また、家畜産業における環境への悪影響を削減する目的でも遺伝子組換えが研究されている。例えば、ブタを飼育している地域の帯水層のリン酸と窒素の汚染を減らすために作出された、大腸菌フィターゼ導入ブタ(the Enviro-Pig™)は環境中に排出するリンの量が減少する（Golovan SP, 2001）。

遺伝子組換え動物の応用分野は医療へと動いており、その研究・開発の方向は、動物工場として、動物の乳や精漿などの分泌物中にタンパク質性医薬品を大量生産するものである。また、再生医療への応用としての異種移植ドナーの開発が主な主題となっている（AU2003、BIO2008）。

以下に開発された主な遺伝子組換え動物、およびノックアウト技術についてまとめた。

表 開発された遺伝子組換え動物

動物	導入または取り除いた遺伝子	特徴（直接影響及び多面的特徴）	リファレンス
ウシ	組み換え抗体、 β カゼイン、 κ カゼイン	改変乳タンパク質の生産	Houdebine, 1998; Pintado and Gutierrez-Adan, 1999; Bösze et al., 2001; Houdebine 2002; Brophy et al., 2003; Wall et al., 1997; Zuelke, 1998; ERMA Application: GMD99110
	β -カゼイン、 κ -カゼイン	カゼインを高発現する牛乳	Nature Biotechnology 21 157-162.2003
	小腸ラクターゼ	乳中のラクトースの削減	Jost et al., 1999; Whitelaw, 1999
	リソスタフィン	乳腺炎抵抗力	Houdebine 2002; Kerr et al., 2001; Wells, 2001.
	リソスタフィン、GFP	乳腺炎抵抗力	Nature Biotechnology vol.23, no.4, 450-451 (April 2005)
	β -ラクトグロブリン	母乳を飲む子牛の成長率の増加と病気への抵抗力	Bremel et al., 1996 and Bremel et al., patent; 1999;
	未確認の遺伝子	乳組成の改変とそれを飲むヒトに対するアレルギー性の軽減	Maga and Murray, 1995
	PrP	畜牛の感染性海綿状脳症 (BSE) への感受性の減少	Denning et al., 2001
	未確認の遺伝子	トリパノソーマ症に対する抵抗力の増大(案)	Mattioli et al., 2000
	PrP ^C 遺伝子	プリオン欠損ウシの作出	Nature Biotechnology vol.25 no.1 132-138 (January 2007)
	ω 3 脂肪酸不飽和化酵素遺伝子	不飽和脂肪酸生産家畜の作製	オレオサイエンス、9、375-384、2009
ヒト化脂肪酸不飽和化酵素(FAD3)	不飽和脂肪酸発現ウシの作製	Biochimica et Biophysica Acta 1791:183-190 (2009)	

動物	導入または取り除いた遺伝子	特徴 (直接影響及び多面的特徴)	リファレンス
ブタ	成長ホルモン	成長促進	J Reprod Fertil Suppl. 1990;40:235-45.
	インスリン様成長因子	成長率の増大、屠体脂質の減少。	Nottle et al., 1997; Pursell et al.,2001; Wheeler and Walters, 2001
	メタロチオネインプロモーター、ブタ成長ホルモン	成長率増加、屠体脂質減少。飼料転換効率の改良。	(Bresatec)[http://www.bresagen.com.au/rep_bio.asp]; USDA at Beltsville.
	ブタ α -ラクトアルブミン	子ブタの成長率の増加(体重増加量の 10%の増加)。	Bleck et al.,patent; Bleck et al.,1998; and University of Illinois
	単クローン抗体	ブタ胃腸炎に対する抵抗性	Saif and Wheeler, 1998; Sola et al., 1998.
	唾液中に発現する大腸菌フィターゼ	フィチン酸塩の利用によるリン酸塩消費の減少。	Golovan et al.,2001; Ward, 2001
	遺伝子は特定されていない	病気への抵抗力の増大	Wheeler and Walters, 2001
	遺伝子は特定されていない	産子数の増加(案)	Wheeler and Walters, 2001
	ハウレンソウスチアロイル CoA デサチュラーゼ	脂質組成の改良(不飽和脂肪の増加)	Iritani 2002
	植物由来 FAD2 遺伝子	不飽和脂肪酸発現ブタの作製	Proceedings of the National Academy of Sciences vol. 101 no. 17 6361-6366 (2004)
	EGFP	精子を利用した遺伝子導入法研究	Proceedings of the National Academies of Sciences.103: 17672-17677. 2006.
	ヒト fat-1 遺伝子 (fat-1 遺伝子をヒトに最適化した遺伝子)	不飽和脂肪酸生産ブタの作出	Transgenic Research 15, 405-407 (2006)
	n-3 不飽和化酵素遺伝子	不飽和脂肪酸産生ブタの作出	Nature Biotechnology vol. 24, no. 4, 435-436 (24 April 2006)
	GFP 遺伝子	体細胞核移植による GFP 導入ブタの作出	Chinese Science Bulletin vol. 53, no. 7, 1035-1039 (2007)
H-トランスフェラーゼ	トランスフェラーゼ組換えブタの軟骨の解析	Transplant aproc., 40, 554-6 (2008)	
α 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ	異種移植用材料	J. Reprod Dev., 54, 58-62 (2008)	

動物	導入または取り除いた遺伝子	特徴 (直接影響及び多面的特徴)	リファレンス
ヒツジ	成長ホルモン	成長率の増大、飼料転換効率の増大、屠殺体の肥満の削減、乳分泌の増大。	Kadokawa et al. 2003a and 2003b Ward (2000).
	含硫アミノ酸の合成経路由来の遺伝子	毛幹の線形成長率と、できれば改良した毛胞の成長能力の増大。	Su et al., (1998), Ward (2000), Bawden et al. (1995) and Bawden et al. (1999).
	IGF-1 とケラチンプロモーター	羊毛の成長率の増大	Su et al., 1998
	めん羊の毛胞群に発現する特異ケラチン	羊毛の性質(つや、強度)の改良	Powell et al. 1994
	ビスナウイルス細胞膜	マエディ・ビスナウイルス(脳炎、肺炎、関節炎を起こす)による病変の減少	Clements et al., 1994
	PrP	感染性海綿状脳症(スクレピー)に対する感受性の減少	Denning et al. 2001
	ミオスタチン	筋肉特性の変化範囲の決定	ERMA application: GMD99052
ヤギ	リソスタフィン	黄色ブドウ球菌による乳腺炎の治療と防止	Fan et al., 2002
	ラットステアロイル CoA-デサチュラーゼ	乳脂質組成の改良(不飽和脂肪酸の割合の増加)	Murray, 2003/ presented at the transgenic Animal Research Conference IV 2003, Lake Tahoe, CA
	ヒトリゾチウム	乳脂質組成の改良、動物と消費者の免疫反応の強化、有害な細菌の増殖の抑制	Murray, 2003/ presented at the transgenic Animal Research Conference IV 2003, Lake Tahoe, CA
	リゾチウム	遺伝子組換えヤギの作出	J. Dairy Sci. 89:518-524(2006)
	リゾチウム	ヒトリゾチウム発現ヤギのミルクの効果	J Nutr, 138, 921-926 (2008)
ニワトリ	白血病ウイルス細胞膜	病気への抵抗力の増大	Chen et al., 1990; Crittenden and Salter, 1992.

動物	導入または取り除いた遺伝子	特徴 (直接影響及び多面的特徴)	リファレンス
マウス	乳腺に発現するリソスタフィン	ブドウ球菌感染症を防ぐ可能性	Kerr et al., 2001.
	ステアロイル-CoA デサチュラーゼ	乳脂質組成の改良 (不飽和脂肪酸の割合の増加)	Murray, 1999.
	クロストリジウム・サーモセラム エンドグルカナーゼ	単胃の家畜の繊維消化	Hall et al., 1993. See also Ali et al. 1997; Zhang et al. 1999.
	チロシナーゼ	チロシナーゼによるアルビノの改善	EMBO J 9: 2819-2826. 1990.
	チロシナーゼ	マーカー遺伝子の開発	Theriogenology 39: 177. 1993.
	大腸菌由来のイソクエン酸リアーゼ、リンゴ酸シンターゼ遺伝子	グリオキシル酸回路を哺乳類へ導入し、アセテートから直接グルコース全合成を可能にする	Saini et al., 1996
	bc1-2 (マウス)、 β -アクチンプロモーター (マウス又はヒト)	遺伝子の特異的導入方法	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, 9067-72.
	n-3 脂肪酸不飽和化酵素	不飽和脂肪酸生産マウスの脂肪酸組成	J. Dairy Sci. 89:3195-3201 (2006)
	n-3 脂肪酸不飽和化酵素 (Fat-1)	不飽和脂肪酸発現ウシの作製	Transgenic Res 17:717-725 (2008)
	fat-1	不飽和脂肪酸生産家畜の代謝	J. Cell. Biochem. 107:809-817, (2009)

表 ノックアウト技術

遺伝子導入方法	題名	著者	出展	動物	導入遺伝子	目的
RNAi	Transgenic chickens--methods and potential applications.	Sang, H.	Trends Biotechnol. 12:415-420. 1994	ニワトリ	Avian influenza	Avian Flu 耐性
RNAi	Binding of transmissible gastroenteritis coronavirus to cell surface sialoglycoproteins.	Schwegmann-Wessels, C.	Journal of Virology 76:6037-6043. 2002	ブタ	アミノペプチダーゼ N	コロナウイルス耐性
RNAi	A future for transgenic livestock.	Clark, J	Nat. Rev. Genet. 4:825-833.2003	多数	RNA Viruses eg. Foot and mouth, fowl plague, swine fever	感染菌の抑制
RNAi	SOCS1 deficiency results in accelerated mammary gland development and rescues lactation in prolactin receptor-deficient mice.	Lindeman, G. J.	Genes & Development 15:1631-1636. 2001	多数	Socs1	乳腺成長の促進
ドミナントネガティブ/RNAi/ノックアウト	Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene.	McPherron, A. C	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 94: 12457-12461.1997	ウシ	ミオスタチン	筋肉成長の促進
RNAi	Animal transgenesis: state of the art and applications.	Melo, E. O	Journal of Applied Genetics 48:47-61. 2007	ヒツジ	CDF9、BMP15、ALK6/BMPR1B	排卵の向上
RNAi	A lentivirus-based system to functionally silence genes in primary mammalian cells, stem cells and transgenic mice by RNA interference.	Rubinson DA	Nature Genetics 33, 401-6. 2003	多数		RNAi (レンチウイルス)によるサイレンシング技術
RNAi	Expression and characterization of bioactive recombinant human alpha-lactalbumin in the milk of transgenic cloned cows.	Wang J	J Dairy Sci. 9112:4466-76., 2008	ウシ	α-ラクトアルブミン	ヒト遺伝子発現
RNAi	Disease-resistant genetically modified animals.	Whitelaw, C. B.	Rev Sci. Tech 24:275-283. 2005	多数	RNA viruses eg. Foot and mouth, fowl plague, swine fever	感染菌の抑制

遺伝子導入方法	題名	著者	出展	動物	導入遺伝子	目的
エレクトロポレーション	Deletion of the alpha(1,3) galactosyl transferase (GGTA1) gene and the prion protein (PrP) gene in sheep.	Denning C	Nature Biotechnology 19, 559-62., 2001	ヒツジ	GGTA、PrP 遺伝子	GGTA、PrP の破壊、胎児線維芽細胞の 2 つの独立した遺伝子座でターゲット遺伝子 (GGTA1 と PrP 遺伝子) の欠失したヒツジを作出
核移植	Production of {alpha}1,3-Galactosyltransferase-Knockout Cloned Pigs Expressing Human {alpha}1,2-Fucosyltransferase.	Ramsoondar JJ	Biology of Reproduction 69(2):437-445. (2003)	ブタ	α -1,3 ガラクトシルトランスフェラーゼ(ノックアウト)、 α -1,2-フコシルトランスフェラーゼ	異種移植材料用ブタ、ガラクトシダーゼノックアウト/フコシルトランスフェラーゼ発現ブタの作製
相同組換え	Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases.	Geurts, A. M	Science 325: 433. 2009	多数	多数	遺伝子組換え方法 j
体細胞核移植	Effects of recloning on the efficiency of production of alpha 1,3-galactosyltransferase knockout pigs	Fujimura, T	J. Reprod Dev., 54, 58-62 (2008)	ブタ	α -1,3 ガラクトシルトランスフェラーゼ欠損	発現へのリクローニングの効果
体細胞核移植	Efficient generation of alpha(1,3) galactosyltransferase knockout porcine fetal fibroblasts for nuclear transfer.	Harrison SJ	Transgenic Research 11, 143-50., 2002	ブタ	α -1,3 ガラクトシルトランスフェラーゼ(ノックアウト)	移植用ブタ繊維芽細胞の作製
アンチセンス	Antisense for gonadotropin-releasing hormone reduces gonadotropin synthesis and gonadal development in transgenic common carp (Cyprinus carpio)	Hu Wei	Aquaculture 271(1-4): 498-506, 2007	コイ	ゴナドトロピン放出ホルモン	ゴナドトロピン合成低下と生殖腺形成
ノックアウト	Production of cattle lacking prion protein.	Richt, J.A	Nature Biotechnology 25: 132-138. 2007.	ウシ	プリオンタンパク質 PrP	BSE 耐性
ノックアウト	Production and characterization of prion protein-deficient cattle.	Richt, J. A	Transgenic Research 16:842-843. 2007	ウシ	プリオンタンパク質 PrP	BSE 耐性

(2) 食用の魚類の遺伝子組換え

魚類の最初の遺伝子組換え実験は、1985年に中国で行われた。マウスのメタロチオネインプロモーターを利用してヒト成長ホルモンを生産する金魚 (*Carassius auratus*) を、初期段階の胚の胚盤へ注入して作出したものである。その翌年にはノルウェー (1985年) で、またフランス、日本 (1986年) でもマイクロインジェクション法が確立され、1988年には食品として需要の高いティラピア (*Nile tilapia* (*Oreochromis niloticus*)) にヒト成長ホルモン遺伝子を有する個体が作出されている。それ以降、多くの食用魚介類の組換え体が作出されている。主な文献を下表に示した。

水産養殖種は卵を大量に入手でき生体外での受精技術も確立しており、生育も多くの場合生体外であるため、遺伝子組換え体の作成が容易である。魚の種類としては、コイ、サケ、マス、ティラピアについての研究開発が多く、イワナ、タイ、アユ等についても研究が進められている。その他、甲殻類や双殻類のような無脊椎動物も遺伝子組換え技術を適用しやすいが、遺伝子情報の不足などの理由により、脊椎魚類より遅れを取っている。エビ類やトコブシ、あわび等の貝類の遺伝子組換えも行われている。食用以外では、観賞用のゼブラフィッシュやメダカについての研究開発があり、これらは、食用魚類の技術応用のモデルとしても研究対象となっている。

発現配列は、魚類の研究の初期は遺伝子が明らかでなかったため哺乳類のコーディング領域配列が利用されていたが、1990年代以降は魚類の遺伝子が解析され利用されるようになった。導入遺伝子としては、成長促進の目的で成長ホルモンや抗凍結タンパク質についての研究が中心的に進められてきたが、耐感染症性付与の目的で β -ガラクトシダーゼやニワトリリゾチウムを導入して成功した例がある。

また、プロモーターにはメタロチオネインプロモーターやウイルス由来の配列が利用されてきた。前者は発現誘導に亜鉛などの重金属が必要であり食用には適さず、後者は食品におけるパブリックアクセプタンスの問題から好まれなかった。1990年にはコイ由来の β -アクチンプロモーターがクローニングされ、全魚類用プラスミド (All-fish) が作製された。不凍タンパク質 (AFP) プロモーターはオーシャンパウト (*ocean pout* / *Macrozoarces americanus*) 由来のものについて、カナダの太平洋サケ (*pacific salmon*) で有用性が確認された。

遺伝子組換え魚類では、不妊化技術開発も行われてきた。組換え魚が養殖場から逃げ出す可能性のある場合には、自然界で繁殖することが環境問題となる上、その繁殖した魚を捕獲して食する可能性は食品安全上の問題にもなる。魚介類の受精卵に圧力、温度

または化学的ショックを短期間与えて三倍体を形成させると、三倍体がある程度の生殖抑制をもたらす。しかし、不妊性は約 95%と完全ではない (Maclean et al. 2002)。ニジマスを用いて RNAi 技術により性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone : GnRH) の遺伝子を抑制する方法も試みられている。

ある遺伝子を導入することにより当初の目的以外の形質変化が得られることがある。成長ホルモンの発現では、タンパク質発現の結果、身体組成の割合が変化し脂肪含量が減少する。最近、ソウギョ成長ホルモン導入黄河ゴイで抗菌性が向上した報告がある。

また、コイやサケでは、成長ホルモン遺伝子導入の結果、体型が変化する。組換えコイは、体部の幅と厚みが大きく、頭部も大きくなる傾向にある (Dunham et al. 2002)。頭部と体部の寸法の変化は成長ホルモン組換えキングサーモンにおいて顕著であり、成長ホルモンを過剰発現した哺乳類で見られる末端肥大症と似たような頭蓋の形態的分裂も観察されている (Devlin et al. 1995)。

表 食用として開発された遺伝子組換え魚介類

動物	遺伝子	導入方法	リファレンス
コイ Cyprinus carpio	マスノスケ遺伝子、コイ β -アクチンプロモーター、コイ β -アクチンプロモーター、コイ成長ホルモン	受精卵のマイクロインジェクション	Moav et al., 1995, Hinitis & Moav 1999.
	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Du et al., 1992, Saunders et al., 1998, Fletcher et al., 1992, Cook et al., 2000.
	pMThGH-transgene		Cell Research Vol.15, No.6, 447-454, 2005
	成長ホルモン遺伝子(ヒト、ソウギョ)	マイクロインジェクション	Aquat. Living Resear. 16(5):416-420. 2003
	ニジマス成長ホルモン		Marine Biotechnology 4, 604-611., 1999
	成長ホルモン(ヒト、ソウギョ)	マイクロインジェクション	Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz. 24(1):299-307 (2005)
	ヒト成長ホルモン		Journal of Fish Biology 53, 115-129.1998
	成長ホルモン		Aquaculture 173, 285-296, 1999
	ニジマス成長ホルモン		Aquaculture 138, 99-109., 1995
	成長ホルモン		J. Fish Biol., 74, 186-197 (2009)
	ゴナドトロピン放出ホルモン(ノックアウト)	アンチセンス	Aquaculture 271(1-4): 498-506 2007
ひごい Cyprinus carpio	ヒト成長ホルモン		Aquaculture 189, 287-292., 2000
黄河コイ Cyprinus carpio	ソウギョ成長ホルモン、コイアクチンプロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Anecdotal information in the Pew Initiative report (2003), also http://www.bulletin.ac.cn/ACTION/2000_102601.htm
コイ、サケ、ティラピア、ウズラ、ハムスター	プロモーター、イントロン、ターミネーター、クロラムフェニコール耐性遺伝子(ウイルス由来、微生物由来)	リポフェクション	Molecular Marine Biology and Biotechnology 2(3):181-188.(1993)

動物	遺伝子	導入方法	リファレンス
チヌックサケ(キングサーモオン) Oncorhynchus tshawytscha	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Stevens & Devlin 2000. ERMA application: GMD01239
大西洋サケ (Salmo salar)	成長ホルモン		Australian Journal of Experimental Agriculture 2004;44(11) 1095-1100
	抗凍結タンパク質	マイクロインジェクション	Molecular Marine Biology and Biotechnology 1, 309-17.
サケ、ニジマス	不明		Acta Physiologica Scandinavica 124 (Suppl. 542), 417.
ギンザケ Oncorhynchus kisutch	成長ホルモン		Proc Nati Acad Sci USA 2004;Jan 22;101(25):9303-8 Epub 2004 Jun 10
	成長ホルモン		1Marine Biological Laboratory, 7 MBL Street, Woods Hole, MA 02543, USA sroberts@mbledu J Exp Biol. 2004 Oct 207(Pt 21):3741-8
	成長ホルモン		PNAS, 106, 3047-3052 (2009)
	抗凍結タンパク質、成長ホルモン		Aquaculture, 137: 161-169., 1995
	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Stevens & Devlin 2000.
魚(サケ)	プロモーター、成長ホルモン、ターミネーター		Chemtech 29, 17-28. 1999
カットスロートマス	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Devlin et al., 1995b.
ニジマス Oncorhynchus mykiss	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Devlin et al., 2001.
	ベニザケ成長ホルモン	受精卵のマイクロインジェクション	Pitakanen et al., 1999.
ティラピア Oreochromis	ティラピア成長ホルモン、CMV プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Hernandez et al., 1997. Martinez et al., 1999, 2000.

動物	遺伝子	導入方法	リファレンス
hornorum	ヒト成長ホルモン、マウスメタロチオネイン-Iプロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Brem et al., 1988.
	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Rahman et al. 1998, Rahman & Maclean 1999, Rahman et al., 2001.
	チヌックサケ成長ホルモン、ゲンゲ抗凍結プロモーター(OPA-FPcsGH)、コイ β -アクチン/lacZ レポーター遺伝子		Transgenic Res. Vol.14, 35-104,2005
	インシュリン		Transgenic Res. 2004 Aug:13(4):313-23.
	メタロチオネイン遺伝子プロモーター、ヒト成長ホルモン遺伝子	マイクロインジェクション法	Aquaculture 68, 209-219., 1988
	β -アクチンプロモーター、 β -ガラクトシダーゼレポーター遺伝子		Biochimica Et Biophysica Acta-Gene Structure and Expression 1625, 11-18., 2003
	成長ホルモン、抗凍結タンパク質		Aquaculture 173, 333-346, 1999.
	成長ホルモン		Transgenic Research 7, 357-369., 1998
	成長ホルモン		Marine Biotechnology 1, 533-544. 1999
ティラピア、ベニザケ	β -アクチン		Molecular Reproduction and Development 45, 117-122. 1996
ヘダイ (Sparus sarba)	ニジマス成長ホルモン、コイ β -アクチンプロモーター	精子のエレクトロポレーション/交配前のオス生殖腺のリポソーム転換	Lu et al., 2002.
北極イワナ (Salvelinus alpinus)	ベニザケ成長ホルモン、ベニザケヒストン 3、タイセイヨウサケ GH	受精卵のマイクロインジェクション	Krasnov et al. 1999. Pitkanen et al. 1999.
ノーザンパイク(キタカワカマス) (Esox lucius)	マスノスケ成長ホルモン、コイ β -アクチンプロモーター	受精卵のマイクロインジェクション	Gross et al. 1992.
クロダイ (Acanthopagrus schlegeli)			Tsai & Tseng 1994.
アユ (Plecoglossus altivelis)	ニジマス成長ホルモン、コイ β -アクチンプロモーター	精子のエレクトロポレーション	Cheng et al. 2002.

動物	遺伝子	導入方法	リファレンス
コイ、サケ、ティラピア、メダカ、金魚、ゼブラフィッシュ、ドジョウ、ナマズなど			Experientia 47, 891-897.1991
アブラソコムツ、ラダーフィッシュ			Journal of Chromatography, 936(1-2): 183-191 2001.
魚			Mar Biotechnol VOL.6 NO.2, PAGE 118-127:(2004/03-2004/04)
魚	成長因子、抗凍結タンパク質		Transgenic Res. 2003 Aug;12(4):379-89. Clearant Inc., 401 Professional Drive, Gaithersburg, MD 20879, USA. zbikow@biol.uni.lodz.pl
魚、二枚貝		エレクトロポレーション・精子ベクター法	Molecular Reproduction and Development 56, 281-284. 2000
胎生魚			Mar Biotechnol VOL.3 NO. Supplement 1; PAGE:S177-S184;(2001)
胎生魚、クラスタシアン		レトロウイルス利用	Marine Biotechnology 3, S177-S184. 2000
チャー、イワナ・カワマス類	成長因子		Mar. Biotechnol. 3, 188-197. 2001
ドジョウ、ニジマス、ゼブラフィッシュ	β ガラクトシダーゼ、ネオマイシン耐性遺伝子	パーティクルガン	FEBS Letters 287, 118-120. 1999
ヒラメ <i>Haliotis divorsicolor</i> <i>suportexta</i>		精子ベクター法	Transgenic Research 6, 85-95.
ブチナマズ (<i>Ictalurus punctatus</i>)	メタロチオネイン-成長ホルモン融合遺伝子、メタロチオネインプロモーター	初期胚の細胞質インジェクション	Transactions of the American Fisheries Society 116, 87-91. 1997
ヘダイ (<i>Sparus sarba</i>)	成長ホルモン、 β -アクチンプロモーター	エレクトロポレーションにより成長ホルモン遺伝子を導入した精子で卵子を受精させる	Marine Biotechnology 4, 328-337.
北極イワナ (<i>Salvelinus alpinus</i>)	成長ホルモン		Genetic Analysis Biomolecular Engineering 15, 99-105. 1999

動物	遺伝子	導入方法	リファレンス
L.)	成長ホルモン		Genetic Analysis Biomolecular Engineering 15, 91-98. 1999
ロフーLabeo rohita	成長ホルモン(ロフー)、CMV プロモーターまたは β -アクチン(ソウギョ)プロモーター	エレクトロポレーション・精子ベクター法	J Exp Zoology A Como Exp Bio. 2004 Jun 1;301(6):477-490
硬骨魚細胞	成長因子、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼレポーター遺伝子、メタロチオネインプロモーター		Nucleic Acids Research 18, 3299. 1990
泥ドジョウ (Misgurnua mizolepis)	カラドジョウ β -アクチンプロモーター、カラドジョウ成長ホルモン	受精卵のマイクロインジェクション	Nam et al., 2001.
クラスタシイアン(エビ・かに類)			AgBiotechNet 4, 1-6 2000.
クルマエビ		マイクロインジェクション、エレクトロポレーション、パーティクルボンバードメント	Aquaculture 181, 225-234.2000
タイガーシュリンプ	アルカリフォスフォトランスフェラーゼ、サイトメガロウイルスプロモーター	エレクトロポレーション	Theriogenology 54, 1421-1432.、2000
トコブシ (Haliotis diversicolor supertexta)	マスノスケ成長ホルモン、ゲンゲ AFP プロモーター	精子のエレクトロポレーション	Tsai et al., 1997.
アワビ	β アクチンプロモーター、 β ガラクトシダーゼ遺伝子(ハエ、大腸菌)	エレクトロポレーション	Molecular Marine Biology and Biotechnology 4(4):369-376
米国カキ Crassostrea virginica			Marine Biotechnology 3, 322-334.
(参考)ゼブラフィッシュ (Danio rerio)	GFP、BFP、RFP、Sleeping Beauty トランスポゾン、EF1 α プロモーター、ycrystallin プロモーター	マイクロインジェクション	Dev Biol VOL.263 NO.2 PAGE191-202(2003/11/15)
	GFP、YFP、RFP	マイクロインジェクション	Biochem. Biophys. Res. Common. 308(1):58-63. 2003
			Methods in Cell Biology 60, 99-131., 1999
	ルシフェラーゼ		Molecular Reproduction and Development 55, 8-13. 2000
	β アクチンプロモーター、 $\Delta 6$ 不飽和化酵素、ポリアデニル化配列、pBSプラスミド	マイクロインジェクション	WO/2005/094570, 2005

動物	遺伝子	導入方法	リファレンス
			Marine Biotech., 7, 625-633 (2005)
	プロモーター、GFP	マイクロインジェクション	Marine Biotech., 7, 231-235 (2005)
	腫瘍壊死因子プロモーター (ヒラメ)、GFP		Developmental and Comparative Immunology 29 (2005) 73-81
	リゾチウム (ニワトリ)、ヒラメケラチンプロモーター		Transgenic Research (2006) 15:385-391
			Fish Shelfish Immunol., 26, 326-331 (2009)
(参考)ゼブラフィッシュ、アフリカナマズ、テイルピア	凝固因子		Mar Biotechnol VOL.6 NO.5 PAGE 485-492:(2004/09-2004/10)
(参考)メダカ	プロモーター、GFP, RFP	マイクロインジェクション	Developmental Dynamics Vol.234, 87-392, 2005
	セクロピンプロモーター		Biotechnology Center and Department of Molecular and Cell Biology, University of Connecticut, 184 Auditorium Road, U-149, Storrs, CT 06269, U.S.A., US
	δ クリスタリン	マイクロインジェクション	Cell Differentiation 19, 237-244.
	チロシナーゼ (マウス)		Mechanisms of Development 68: 27-35.
	チロシナーゼ		Pigment Cell Research 11: 283-290. 1998.
	メラニン濃縮ホルモン		Marine Biotechnology 3: 536-43. 2001.
(参考)微細藻類、ブラフィッシュ	ラクトフェリン、RFP、プロモーター	エレクトロポレーション	Fish Shelfish Immunol., 26, 316-325 (2009)

(3) 遺伝子構築体のデザイン

改変すべき目的形質によって発現配列の選択がされる。最も注目されてきたのは魚類では生育促進遺伝子であるが、耐病性など他の形質も研究されている。加えて、宿主での検出が可能なレポーター遺伝子についても、新規の種、新規の導入方法、新規のプロモーター配列などを用いた研究開発が増加している。

FAO/WHO 専門家会議（2004 年）では、適切な育種目標の選択や発現ベクターの設計の改善により、遺伝子組換え動物の安全性を最初からより高いものにするための努力がはらわれるべきだと提言されている。遺伝子挿入がランダムに起こるのを低減し、それにより非意図的影響を減少できるような、よりよいベクター/形質転換系（例えば、相同組換えや *insulated insertions*（遮断挿入など））の開発も必要とされている。マーカー遺伝子を含め、遺伝子構成物に不要な DNA 配列の使用を避けるよう提言されたが、2007 年の専門家会議では、マーカー遺伝子とレポーター遺伝子についての研究開発状況と安全性について議論され、「ガイドライン」には、抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用の項目が記されている。

(4) 動物の遺伝子導入方法

遺伝子組換え動物の作成のための遺伝子導入法を以下にまとめた。

①マイクロインジェクション（微量注）入法

受精直後の初期胚前核に遺伝子液を直接注入する方法である。魚類を含めた動物に対して 1980 年代中ごろから最も普及してきた遺伝子導入技術で、主に顕微注入法が用いられてきた。遺伝子を導入した動物が確実に作製でき、移植した遺伝子は原則として動物個体の体細胞全てに含まれる。また、移植した遺伝子が子孫へ伝わるので量産が可能である。

（注入と組み込みの間に細胞分裂が起こると導入遺伝子を持たない細胞も出来る）

魚類では、この方法が最も利用されており、多くの種では前核（pronuclei）は容易には見えないので、細胞質に注入する。マス、サケ、コイ、ティアピアなど、研究対象となっている種で殆ど成功している。哺乳動物では、受精卵の前核へ DNA 溶液を物理的に注入する。ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジなどで成功しており適用範囲が広い。この方法は、細胞の導入遺伝子のランダム蓄積を利用しており、遺伝子を多量に注入するため、複数の遺伝子が連続してタンデムに導入されたり、複数箇所に導入されたりし、個体間で差が出る。また、細胞修復機構は遺伝子を断片化することもあるので、蓄積前にコード配列とプロモーターが分かれてしまうこともある。成功率は 1~4%とかなり低い。導入遺伝子の染色体への組み込みを媒介する制限酵素を DNA と共注入するなどの技術を使うことによって改良されてきている（Thermes et al. 2002）。

②体細胞核移植法

目的遺伝子を組み込んだ細胞由来の核を、核を取り除いた単細胞胚に移植する方法である。通常は、継代培養中の体細胞の核を取り除き、マーカー遺伝子と目的遺伝子を組み込んだ DNA を導入する。遺伝子が組み込まれた細胞は、マーカーにより選抜する。細胞の遺伝子が導入された核を、核除去した卵子に移植し、多分化能を持つ遺伝子導入細胞を作製し、卵子が着床可能な雌動物個体に移植し、遺伝子導入個体を作成する。1990 年代の中ごろにヒツジで応用され、その後 11 種類以上の動物種で成功している（Niemann et al, 2005）。

最もよく使われている細胞は線維芽細胞（fibroblast）と胚性幹細胞（embryonic stem cell）である。また、組換え胚の作製法として、体細胞を丸ごと除核胚に注入する“whole cell injection”技術も使われている。

体細胞核移植法では、卵子の発生や移植後の妊娠・分娩を通した出生率は数%と低い

が、核移植前に遺伝子導入を確認している為、生まれた子供は必ず遺伝子が導入されている。この為、質・量の面で組換え動物作出方法として最も大きな可能性を秘めている (FAO/WHO2007)。また、生産コストも他の方法と比べて低い。

③ES 細胞（胚性幹細胞）の利用

ES 細胞の培養過程で遺伝子を導入し、遺伝子を取り込んだ細胞を、胚盤胞腔に注入してキメラ個体を作製する。その個体を交配して遺伝子導入されたホモ個体を作成する方法である。ホモ個体の作出までに期間を要するが、ES 細胞は試験管内の操作に適しており巨大な遺伝子を導入した動物個体を作成する技術も開発された。

④ウイルスベクター法

ウイルス感染による細胞染色体への遺伝子組み込みを利用する方法で、ウイルスの中に目的の遺伝子を組み込んで、ウイルスと共に初期胚に導入する。1970 年代中ごろに開発されたが、作製した動物にはウイルスの遺伝子も含まれること、導入できる遺伝子の大きさに限度があること、などの理由から利用範囲は限られている。ヒトの遺伝子治療へのレトロウイルスの利用は広く研究されており、遺伝病治療の臨床的状況で利用されている (Thomas et al. 2003)。動物の遺伝子組換えでは、レンチウイルスベクターによりラットとマウスの組換え動物の作成に成功している (Rubinson et al. 2003)。また、レトロウイルスベクターを使用し RNAi を導入した場合の効果も確認されている (Rubinson et al. 2003)。二次感染を防ぐ為に複製能力のないウイルスベクターが開発されている。レトロウイルスベクターは鳥類の遺伝子組換えにも適用されている (Ivarie 2003)。

⑤精子ベクター法

精子と環状または直鎖状 DNA 組換え遺伝子を予め混合培養して精子表面に DNA を付着させ、卵子へマイクロインジェクションを施して遺伝子組換え受精卵を作製し、この受精卵を借り腹の雌に移植する方法である。操作が比較的簡易であるが作成効率が安定しない。マウスやブタで遺伝子組換え動物が作成されている。

精子による遺伝子の取り込み効率を増加させる研究が進められており、遺伝子組換えを促進するレコンビナーゼを添加する方法や、遺伝子を抗体と融合させ、精子頭部に組換え DNA を結合する方法 (Chang et al. 2002)、また、エレクトロポレーション (Rieth et al. 2000) やリポフェクション (Lai et al. 2001) により遺伝子を精子頭部内に配置する方法が開発されている。さらに、遺伝子を精巣に注入する方法もある。この方法では精子の操作が必要なく、自然な受精が行われる (Celebi et al. 2003)。

⑥相同組換え法

一般には遺伝子を欠失するために利用される。例えば、GFP などのマーカー遺伝子を組み込んでターゲット遺伝子を分断し、マーカーの活性により組換え体を選抜する。プリオン遺伝子の欠失で成功している。また、キメラプラストを用いてターゲット遺伝子の単一塩基対を置換する方法もある。

⑦トランスポゾンベクター法

一般的に昆虫の形質転換に多く用いられてきたが、tcl 様トランスポズンを基にした魚由来の転移因子を再構築したトランスポゾン(Sleeping Beauty)は、ヒトおよびマウスの胚性幹細胞への遺伝子組み込みに用いられる (DAVIDSON 2003)。

⑧人工染色体

大型の DNA 断片 (100 万~1M 塩基以上) を挿入することができる技術である。1 つのセントロメア、2 つのテロメア、複製開始起点からなり、宿主細胞の細胞質で自立的に複製し、生殖細胞系列に遺伝する運搬ベクターとして使用できる。バクテリア人工染色体 (BACS) は 100kb までの保持能力を持ち、酵母人工染色体 (YACS) は数百 kb、哺乳類人工染色体 (MACS) は Mb サイズの配列を保持できる。

ヒト H 鎖および L 鎖免疫グロブリンの遺伝子座全体をウシに導入し (Robl et al. 2003)、ヒトポリクローナル抗体の作製に用いられた例がある。

⑨パーティクルガン法 (パーティクルボンバードメント法)

DNA を塗布した金やタングステンなどの微粒子を、ガス圧や磁力によって高速に細胞に噴射し、細胞膜を貫通させて DNA を導入する方法。ドジョウ、ニジマス、ゼブラフィッシュの受精卵に DNA を導入する方法として実証された (Zelenin 1999) が、遺伝子が入る確立が低いなどの課題もある。魚類の遺伝子導入に用いられる。

⑩エレクトロポレーション法

電気穿孔法とも言われ、電気パルスを細胞にかけ、細胞膜に一時的に穴を開けて DNA を導入する方法である。マイクロインジェクションに比べ、多くの卵に遺伝子を導入できる。受精前の精子や生殖腺へのエレクトロポレーション処理も可能で、キングサーモンに処理して成功している (Sin et al. 1993)。エレクトロポレーションは、無脊椎動物の遺伝子組換えによく用いられる。

⑪リポフェクション (リポソームトランスフェクション法)

リン脂質二重膜から作られたリポソームに遺伝子を封入して細胞に取り込ませる方法。主に動物細胞に DNA を導入するときに用いられる。トランスフェクション効率

が高く、操作が簡単で短時間で終了するため、同時に多数のサンプル処理が可能。また、他の方法にくらべ、細胞に対する毒性が少ないため、トランスフェクション後の細胞生存率が高く、一過性発現にも安定型発現にも用いることが可能である。

(5) レポーター遺伝子とマーカー遺伝子

①マーカー遺伝子について

標的化遺伝子導入には細胞のポジティブセレクションとネガティブセレクションが必要であることが多い。ポジティブセレクションは、目的の遺伝子が組み込まれなかった細胞を除去するものであり、通常は抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いて行われる。ネガティブセレクションは、目的の遺伝子が意図した部位に特異的に組み込まれない細胞を除去するものであり、細胞毒性物質を発現する遺伝子によって促進される。マーカー遺伝子は、多能性細胞を利用する方法や体細胞核移植法においては必要不可欠である。一方、直接注入法、トランスポゾン・ウイルス利用法や精子ベクター法では十分な組み込み効率が得られるため不要な場合もある (FAO/WHO2007)。

②レポーター遺伝子について

レポーター遺伝子は、遺伝子を発現する細胞と発現しない細胞を区別するために用いられ、プロモーターの検証などに有効である。一般に使われるレポーター遺伝子として、組織化学的染色で検出できるβ-ガラクトシダーゼ (LacZ)、抗生物質耐性を付与するクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) やネオマイシンホスホトランスフェラーゼ (neo)、基質存在下で発光するルシフェラーゼ、UV 下で蛍光を発する緑色蛍光タンパク質 (GFP) などが挙げられる (Devgan and Seshagiri 2003、Bordignon et al. 2003、Lai et al. 2002、Chan et al. 2002)。これらは、ポジティブセレクションには利用できない。

ニワトリの遺伝子組換えには、可視化マーカーとしてβ-ガラクトシダーゼが用いられている (Mozdziak et al. 2003)。水産養殖種においては遺伝子導入に選抜マーカーの利用はほとんど成功していない (Powers et al. 1995、Cadoret et al. 1997、Tsai et al. 1997、Buchanan et al. 2001)。これは主に胚におけるモザイク現象のためと考えられる。GFP は、組換えクローンウシの着床前スクリーニングや、線維芽細胞核移植から発生した異なる世代での遺伝子発現に用いられた (Bordignon et al. 2003、Chen et al. 2002)。

③マーカー遺伝子の適用例

- (1) 適切な組換え DNA ドナー細胞を選択した結果、乳汁中のβ-カゼインおよびκ-カゼインの組成が変化した組換え DNA ウシが作出された (Brophy et al., 2003)。

同様の方法は、組換え DNA ブタの作出にも用いられており、この場合には、脂肪酸のパターンが変化し、多価不飽和脂肪酸が大幅に増加した (Lai et al., 2006)。さらに、プリオン遺伝子をノックアウトした乳牛も作られている。

- (2) 選択遺伝子 (ネオマイシンまたはピューロマイシン耐性遺伝子) とマーカー遺伝子 (GFP 遺伝子) を含む遺伝子構築体をニワトリの始原生殖細胞 (PGC) にトランスフェクトした。選択した細胞をニワトリの初期胚に注入した結果、蛍光を発する個体が生まれた (van de Lavoie et al., 2006)。組換え DNA ニワトリの作出に初めて成功したこの方法は、農業分野における家禽類への応用を可能にするものである。
- (3) サケのメラニン凝集ホルモン (MCH) 遺伝子をレポーター遺伝子として用い、MCH の発現を増強することで、白い体色をもつ組換え DNA メダカの作出が行われた (Kinoshita et al., 2001)。MCH は下垂体で産生される環状ヘプタデカペプチドで、メラニン細胞中のメラニン顆粒を濃縮し、魚類の体色を薄くする働きをする。同様に、チロシナーゼマーカー遺伝子を用いた組換え DNA 魚の作出にも成功している (Hyodo-Taguchi et al., 1997; Inagaki et al., 1998 年)。

④特定の遺伝子破壊について

細菌や真菌に対する特定の遺伝子破壊の技術としては、Cre、フリップパーゼ、R などの酵素が、それぞれ lox、FRT、RS といった特異的標的配列に作用することが利用されている。この技術はすでに遺伝子組換え植物に活用されており、組換え DNA 動物の作出にも利用され始めている。この組換え系は、2 対の短い部位特異的組換え配列と部位特異的組換え酵素からなる、酵素活性を介した遺伝子再編成である (FAO/WHO2007)。

Cre-lox 組換え酵素系の機能については、データが公表されている。この系では、組換え酵素の発現レベルが高いために、目的以外の lox 部位間でゲノム再構成が生じる傾向がある (オフターゲット効果)。染色体異常を伴っていた例 (Loonstra et al., 2001; Schmidt et al., 2000) がある。このような非意図的影響は、他の部位特異的組換え系でも生じる可能性がある。その他の系では十分な情報は得られていない (FAO/WHO2007)。

実際のノックアウトでは、組織特異的なプロモーターと Cre を組み合わせる。発現誘導プロモーター (テトラサイクリン誘導系など) と、誘導活性型の Cre 組換え酵素 (4-ヒドロキシタモキシフェンなどで誘導) を用いて遺伝子切出しをより正確に行うこ

とができる。今後特定の食料品を生産する際には、この方法が何らかの役目を果たすはずである (FAO/WHO2007)。例えば、体細胞のプリオン蛋白質遺伝子 (PRNP) および免疫グロブリン遺伝子をノックアウトし、これを体細胞核移植に用いて組換え DNA ウシが作出された。体細胞核移植用の細胞の選抜には、ポジティブセレクションマーカー遺伝子 2 個とネガティブセレクション遺伝子 1 個を用いている (Kuroiwa et al., 2004)。その後のウシの検査では、この組換え系に起因する健康への悪影響は認められていない (Richt et al., 2007)。

(6) モザイク現象

組換え魚介類の作製技術 (マイクロインジェクションを含め) は、モザイク現象になりやすい動物を生じさせる。もし 1 細胞の段階で構築体がゲノムに蓄積すれば、全ての組織はそれぞれの細胞に新しい配列を少なくとも 1 コピー持っており、生殖腺もまた組換えられている。もしある動物が一つの遺伝子座でヘテロな蓄積を有していれば、生産された精子あるいは卵の 50% が新規な遺伝子を持ち、全後代の 50% がホモの組換え体となる (Maclean & Penman 1990)。もしある生物が異なる染色体の異なる位置に導入された 1 コピー以上の蓄積を有していれば、後代では複雑な割合が観察され、50% 以上の組換え現象となる。しかし、魚介類の前核は可視化が困難なので、コンストラクトはすでに分割が開始され、しばしば胚盤形成まで発育した胚に導入されがちである。その結果として、初代個体の多くにおいて導入遺伝子のモザイク現象が基本的な特徴となり、生物体内にコンストラクトが持続していても次世代への遺伝は保証されないことになる。導入遺伝子の F1 世代への分離の割合は予測より低くなりがちで、なぜなら多くの場合、遺伝子は生殖細胞系列ではなく体細胞の一部でのみ発現するからである (Du et al. 1992、Devlin 1995、Fletcher et al. 2000)。

この現象または“まだら (variegated)”発現とも言われ、マウスなどでも起こるが、これは深刻な問題にはならない。しかし、世代間隔が長く、子の数が少なく、動物の維持コストが高いために繁殖にお金がかかる家畜動物においては、モザイク現象は遺伝子組み換え技術を適用する際の主な障害となる (Wall, 1997)。

①モザイク現象の発生

1. 特定組織を生成する細胞の一面分における遺伝子発現の位置依存性不活性化。
この“オン・オフ”発現状態は、将来の細胞分裂までずっと維持される。
2. 組換え遺伝子の高コピー数とタンデムな頭-尾配置 (head-to-tail arrangement)。
これによって、より DNA 再構成が起りやすくなり、その結果、異なる細胞サブセット群が作られ、ある細胞サブセット内で発現サイレンシングが起こる。

- 異なる細胞分裂ステージの染色体への組換え遺伝子蓄積。前核に対して組換え遺伝子ベクターのマイクロインジェクションを行っても、すぐ蓄積するとは限らない。最初の細胞周期の間に蓄積すれば、全ての細胞は組換え体である期待できる。もし第二の細胞周期までに蓄積が起これなければ細胞の 50%が組換え体で、同様に第三、第四細胞周期については組換え細胞の割合がそれぞれ 25%、12.5%になる。蓄積が、各細胞周期ステージにおける DNA 複製の前なのか後なのかということも、組換え効率に影響する (Chan *et al.* 1999)。

②モザイク現象のリスクの回避

- 純粋な組換え子孫を作出するような、モザイク現象をもつ初代組換え動物の選抜育種。このアプローチは、AFP プロモーター制御下で成長ホルモンを発現する組換えサケ開発において良く実証されている (Fletcher *et al.* 2003)。
- メス受容体内に移植する前に行う、モザイク現象を持つ組換え胚を除くための選抜。Chan ら (1999) は、緑色蛍光タンパク質発現をレポーターとして用いて、スクリーニングの可能性を示した。蛍光顕微鏡で胚を調べたところ、組換え胚盤胞のみが蛍光を発していた。
- 狙いを定めた挿入 (相同組換え) によるシングルコピー遺伝子の挿入。マウス以外の動物でこの方法が経済的に実現可能になれば (Bronson *et al.* 1996)。
- とても長いコンストラクト (例: 人工染色体) を使用し、反復要素間の距離を増やしてクロマチン凝縮のリスクを削減する。
- 第二減数分裂中期の卵母細胞にレトロウイルスベクターを導入する。これにより蓄積確率が高くなることが示されている (Chan *et al.* 1998)。その結果、遺伝子は受精前に導入されるため、作製される子孫はモザイク現象を起こさない。

(以上 AU2003)

(7) 導入した遺伝子の追跡

組換え動物における導入遺伝子の安定性を調べる方法として、現状では分子ツールが最もコスト効率がいい方法である。以下のような方法がある。

①導入した遺伝子の判定方法

- ・ サザンブロット解析法
- ・ スタンダード PCR 法
- ・ リアルタイム定量 PCR 法
- ・ 顕微鏡解析法
- ・ 転写解析法

②導入遺伝子の発現 (RNA) 解析法

- ・ ノザンブロット解析法
- ・ 逆転写 PCR 法

③導入遺伝子産物 (タンパク質) 解析法

- ・ ポリアクリルアミドゲル電気泳動法およびウェスタンブロット解析法
- ・ エライザ法、Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
- ・ 放射免疫測定法、Radio-Immuno Assay (RIA)
- ・ 高速液体クロマトグラフィー法 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
- ・ 免疫組織化学染色法
- ・ タンパク質機能解析法

(8) 非遺伝性の遺伝子組換え動物について

非遺伝性の遺伝子組換えの応用には組換え DNA ワクチンなどがある。非遺伝性遺伝子組換えを用いた遺伝子組換え動物は、マイクロインジェクション、エレクトロポレーション、遺伝子銃〔バイオリスティック〕法、リポソームなどの物理的・化学的手段によって作出が可能である。これらの方法ではほとんどが送達の際に媒体 (excipient) を必要とする。また、生物学的方法として、パッケージング、細胞内導入、核ターゲティング機能に伴うウイルス配列の利用がある。最近では、食用動物に組換え DNA を導入するための非ウイルス性ベクターも開発されている (Manzini et al., 2006)。

目的は生産特性や治療、動物疾患に対する抵抗性の発現などで、遺伝性組換えと類似している (Draghia-Akli et al., 1997; Southwood et al., 2004; Thacker et al., 2006; Richt et al., 2007)。

FAO/WHO 専門家会議 (2007 年) では、遺伝性・非遺伝性の構築体をもつ遺伝子組換え食用動物の作出方法について検討され、食物消費におけるリスクの違いは、構築体のもつ遺伝性ではなく、染色体への組み込みの有無 (および配列の由来と組成)、および賦形剤の影響によるものとされた。生産用に NHC を用いた動物の健康と食品安全性についての評価や組換え DNA ワクチンを投与した動物の食品安全性の評価には、「組換え DNA 動物の食品安全性評価に適用されるガイドライン案」の原則や方法を採用し、これに賦形剤とエピソームに関する警告を加えるのが適切だと提言された。

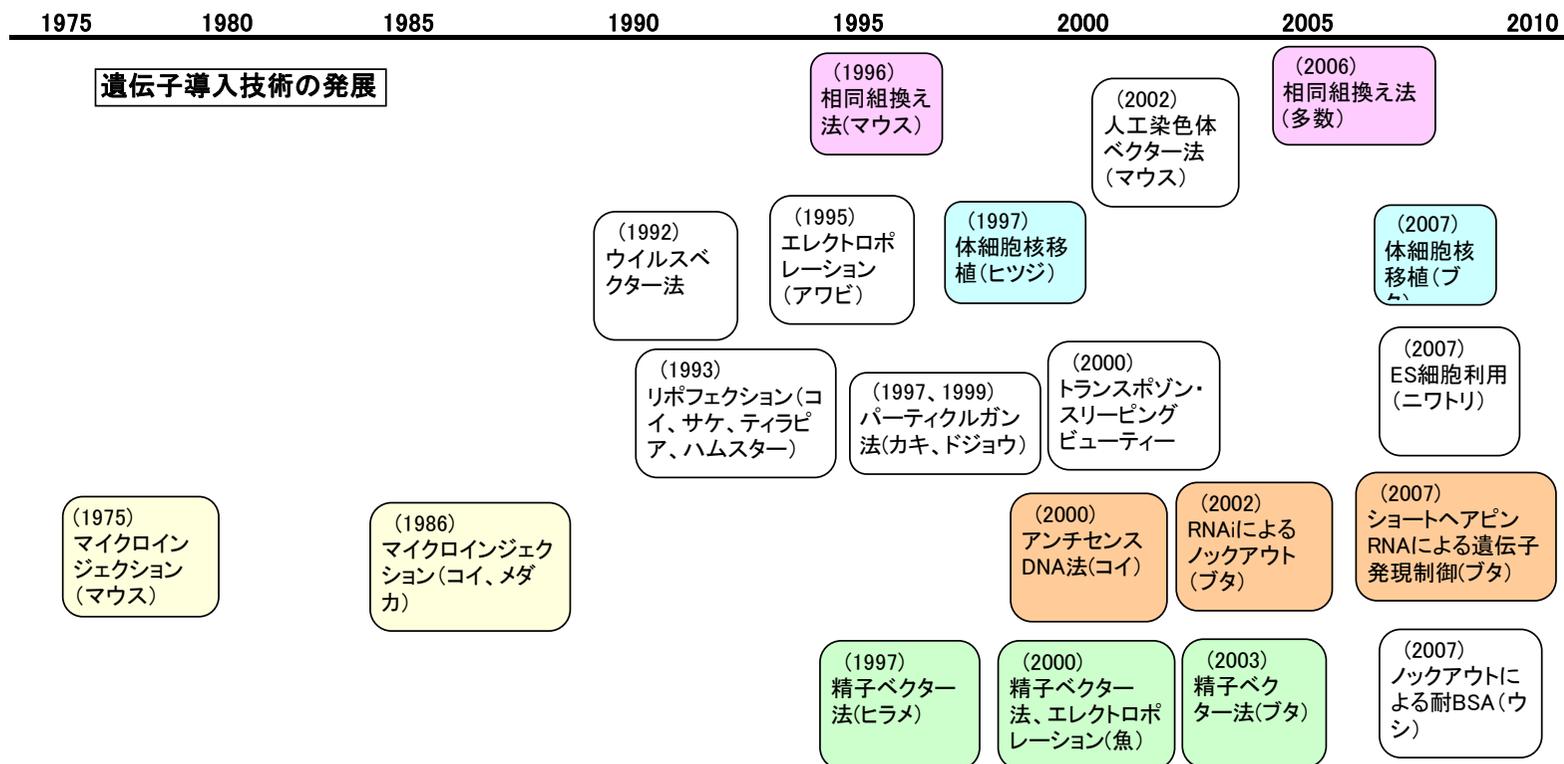
この提言を踏まえ、コーデックス委員会は、「組換え DNA 動物の食品安全性評価に適用されるガイドライン案」には「本ガイドラインには非遺伝性の遺伝子組換え動物由来食品の安全性を前提としていない」と記すこととした (第 7 回バイオテクノロジー応用食品特別部会)。

(9) 遺伝子組換え動物の技術発展状況

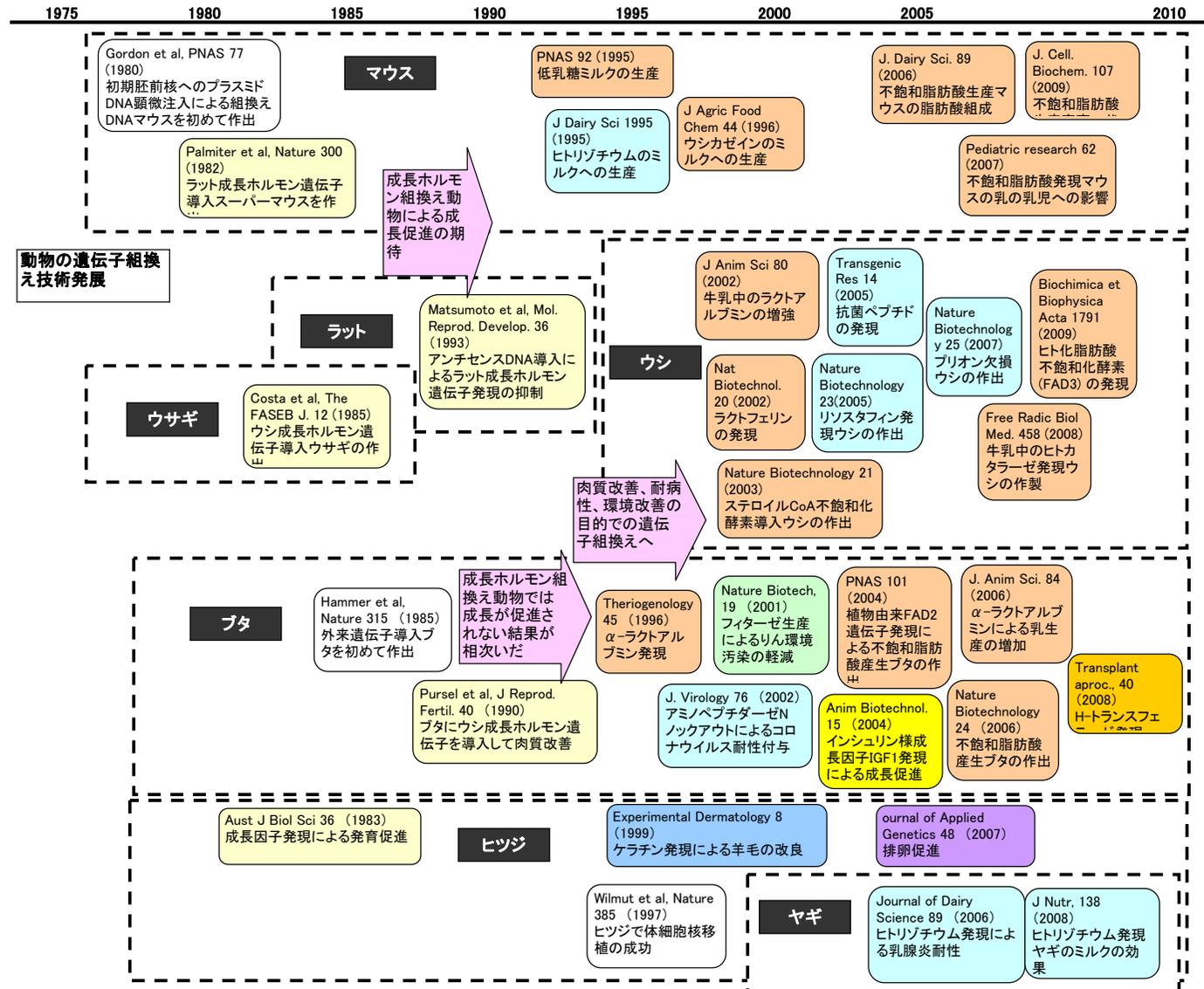
本調査で得られた文献および特許の情報から、遺伝子組換え動物の作出及び技術開発について、年代を追った技術発展図を作成した。

近年、精密なゲノム改変を可能にする分子レベルの手段が利用可能になった。こうした技術には、部位特異的 DNA 組換え酵素による標的染色体組み込みや、食品生産用の飼養動物内で導入遺伝子を時間的・空間的に制御しながら発現させる方法などがある。これら分子レベルの手段は、マウスなどの生物系を用いた広範な研究により、その詳細な特性が明らかになっている (Niemann and Kues, 2003)。

遺伝子導入方法の発展

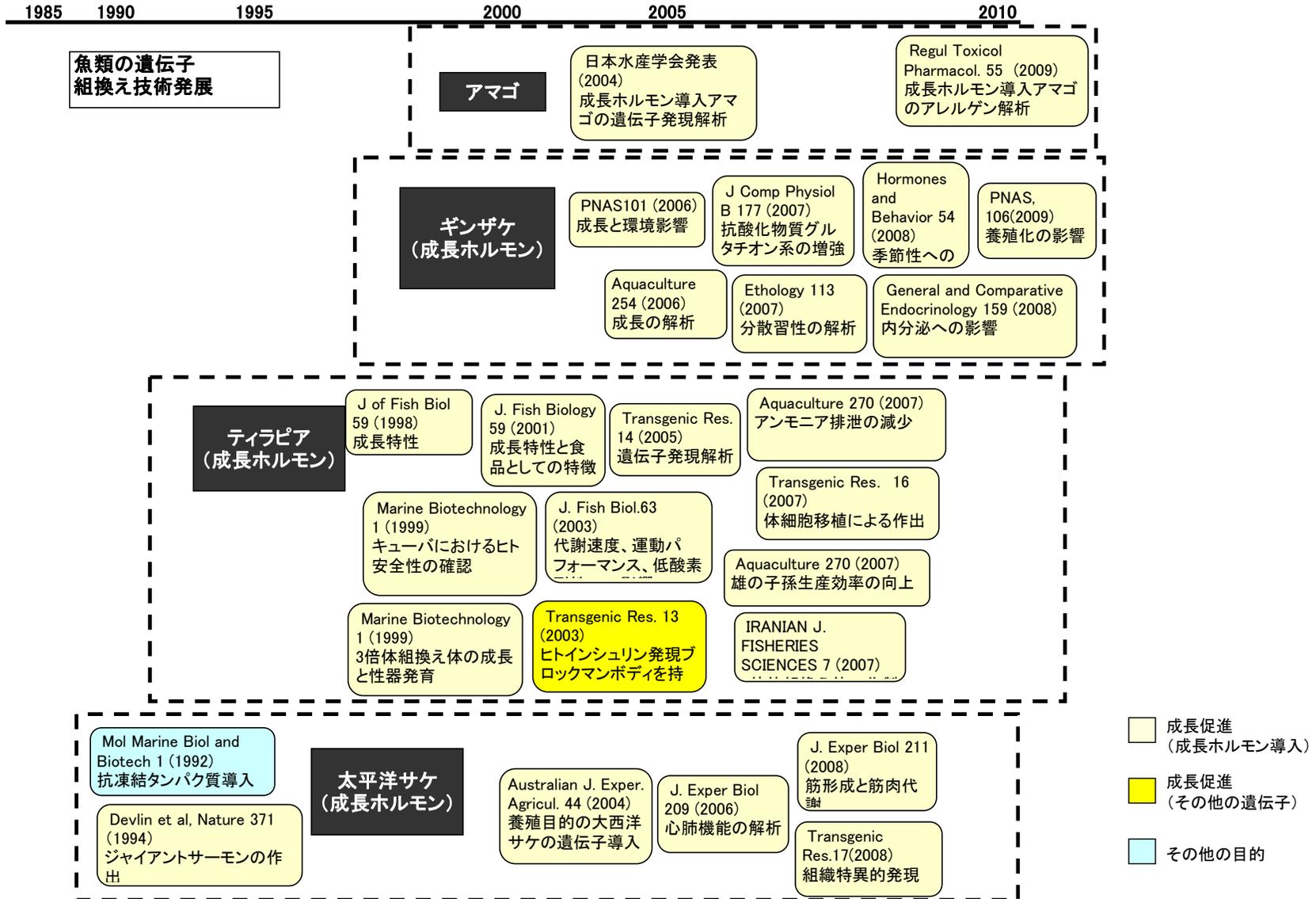


遺伝子組換え動物に関する技術発展



- 成長促進 (成長ホルモン導入)
- 成長促進 (その他の遺伝子)
- 耐病性付与
- 栄養増強
- 環境改善
- その他の目的
- 遺伝子組換え方法の適用

遺伝子組換え魚類に関する技術発展図

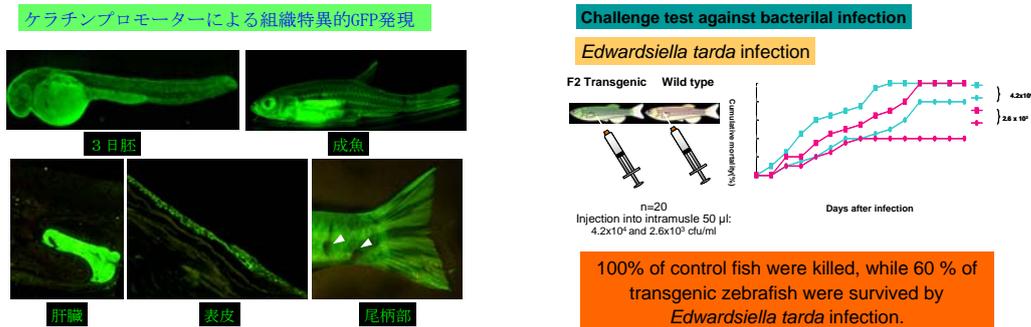


1. 3 遺伝子組換え動物の研究開発の事例

(1) 大学や国立研究所の研究開発状況

① プロモーター利用による組織特異的発現

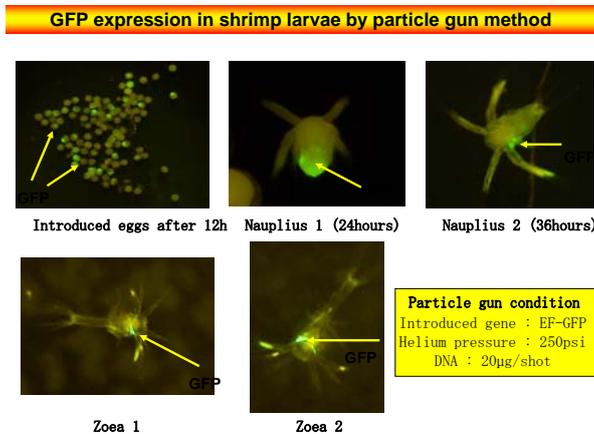
トランスジェニックゼブラフィッシュにおいてケラチンプロモーターにより制御された GFP 発現では、GFP は初期胚や成魚において個体体表面で強く発現している。また、組織学的解析により、肝臓および表皮で強く発現していた。表皮では GFP 遺伝子の発現がみられるが、→で示した鱗が抜けている部位では GFP 発現が認められず、筋肉等他の組織での発現は観察されなかった（左下図）。



ニワトリリゾチームによる感染症抵抗性の付与

ニワトリリゾチーム産生トランスジェニックゼブラフィッシュ系統は *Flexibacter columnaris* および *Edwardsiella tarda* に抵抗性を示した。*E. tarda* 感染による累積死亡率は野生型が 100%であったのに対し、TG 系統では実験 1 では 40%、実験 2 では 45%であった（右上図）。

パーティクルガン法によるエビへの形質転換



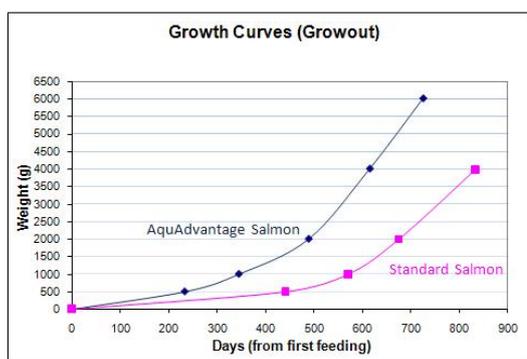
(2) 企業の製品開発状況

①Aqua Bounty Technologies 社 (Aqua Bounty Technologies, Inc. (AIM: ABTX))

Aqua Bounty Technologies 社は遺伝子組換え魚の開発を実用化に向けて最も進んでいる企業のうちのひとつである。以下に技術および製品の情報を示す。

・ AquAdvantage® Salmon (AAS)製品

Aqua Bounty は、先進技術により普通の魚よりも速く成長するハイブリッドのサケ、マス、ティラピア(アフリカ原産の淡水魚)を開発している。AquAdvantage® Salmon (AAS) (サケ) の市場は従来の 2 倍に達する見込みとされている。成長期間の短縮が利点であり、生産者の利益が保証される。また、内陸での操作が可能であるため、海域の囲いの必要もない。AAS は繁殖不能であるため、AAS 間あるいは原種との交配の危険がないとされている。AAS は、下記の成長曲線のように従来の種よりも速く成熟サイズに達するが、それ以上成長を続けることはない。

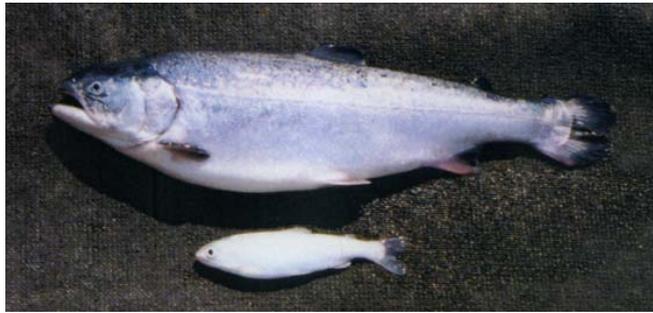


<http://www.aquabounty.com/products/products-295.aspx>

・ FDA 申請状況 (2009 年 11 月 25 日付のプレスリリース)

2009 年 9 月に AAS の FDA 申請に必要な試験データ残りすべての提出を完了し、今年末までには、FDA 内部のレビューが終了すると予想される。しかし、このプロセスは、当技術が新規のものであるという理由で来年に持ち越される可能性が高い。

当社は、次の数カ月で完了すると見ており、その後販売開始の予定である。FDA 承認受領後直ちに現場試験のために最初の生産元に AAS の卵のサンプルを供給する予定であり、その後、2010 年産卵のシーズンから 2011 年の第一期 (Q1) にかけて卵の生産規模を拡大する。別個に、販売市場試験用に AAS を生産する計画も進めており、最初のサケの収穫・販売は、サケが販売用の重量に達する 2010 年 3 月～5 月には可能であると予想される。



上：成長ホルモン遺伝子を導入したトランスジェニック大西洋サケ
下：成長ホルモン遺伝子を導入していない大西洋サケ
尚、同じ親より生まれた卵を用いている。ともに1年魚。
(東京海洋大学、廣野育夫教授提供)

・特許は「WO1992016618」と思われる。また、この特許には下の論文が引用されている。Bio/Technology 10, 176 - 181 (1992) doi:10.1038/nbt0292-176

Growth Enhancement in Transgenic Atlantic Salmon by the Use of an "All Fish" himeric Growth Hormone Gene Construct, Shao Jun Du¹, Zhiyuan Gong¹, Garth L. Fletcher², Margaret A. Shears², Madonna J. King², David R. Idler² & Choy L. Hew¹

②GTC Biotherapeutics 社

GTC Biotherapeutics 社は米国のボストン市郊外のフレーミングハム市に本社を置くバイオ企業である。同社は米国において初めて、遺伝子組換え動物の商業利用許可を受けた企業である¹。

企業概要

本社所在地

175 Crossing Blvd.

Framingham, MA 01702

Tel: (508) 620-9700

Fax: (508) 370-3797

ウェブサイト：<http://www.transgenics.com/>

最高経営責任者：Geoffrey F. Cox, Ph.D.

雇用者数：159人（2008年12月28日現在）

設立：1993年

業務内容

GTC Biotherapeutics 社は遺伝子組換えによりヒトの疾病治療用タンパク質を動物の乳汁中に生産させる技術を用いて、ヒトの疾病治療用タンパク質薬剤の開発・製造を

¹ <http://www.transgenics.com/>;
<http://www.transgenics.com/investorinfo/annualreport2008.pdf>

行っている企業である。同社は血友病等、一連の遺伝性および獲得性の血液疾患治療用の組換え血液タンパク質を開発のターゲットとしており、最初の製品である組換え型ヒトアンチトロンビン、ATryn®はすでに EU および米国において承認を得ている。

主要な製品開発ラインアップ

(1) ATryn®：組換え型ヒトアンチトロンビン製剤

ATryn®は GTC Biotherapeutics 社（以下、GTC 社）の最初の製品であり、ヒトアンチトロンビン遺伝子を乳汁中に分泌するように遺伝子操作されたヤギの乳汁を精製して製品化されている。米国では 2009 年 2 月、FDA より遺伝性アンチトロンビン欠損症（HD）患者の手術又は出産時の血栓防止用にオーファンドラッグとして認可を受けている。また EU では 2006 年、HD 患者の手術時の血栓防止用に認可を受けており、同社はさらに出産時の血栓防止用に適応拡大したい意向である。また、GTC 社はさらに、米国、EU において獲得性アンチトロンビン欠損症（AD）に対しても適応拡大を狙っており、ATryn®の最初の適応症としてヘパリン抵抗性患者の冠動脈バイパス手術時の血栓症を考えている。GTC 社はすでにフェーズⅢ臨床試験を一部実施しており、追加の試験を計画中である。同社はさらに、ATryn®の日本やその他の国における認可も視野に入れている。

(2) rhFVIIa：組換え型ヒト血液凝固Ⅶa 因子

GTC 社は遺伝子組換えヤギの乳汁中への分泌システムにより、タイプ A 及びタイプ B 血友病患者の治療用に rhFVIIa 製剤の開発を行っている。rhFVII 製剤については、すでに Novo Nordisk 社が培養細胞を用いて生産された rhFVIIa を用いた製剤、NovoSeven®を販売している。同剤の特許は 2011 年に切れるため、GTC 社は十分競争力があると見込んで、2010 年から臨床開発を開始する予定である。

(3) rhFIX：組換え型ヒト血液凝固Ⅸ因子

GTC 社は ProGenetics 社からライセンスを受けて、米国、欧州、日本向けに rhFIX のタイプ B 血友病患者の治療用薬剤としての開発を行っている。ProGenetics 社は、同社が開発した遺伝子組換えブタの乳汁中での rhFIX 生産を担当しており、GTC 社がダウンストリームでの精製、臨床開発、規制対応を担当している。GTC 社は臨床開発を 2010 年から開始する予定である。

(4) rhFVIII：組換え型ヒト血液凝固Ⅷ因子

GTC 社は ProGenetics 社からライセンスを受けて、米国、欧州、日本向けに rhFVIII のタイプ A 血友病患者の治療用薬剤としての開発も行っている。rhFIX および rhFVIII 製剤については過剰な出血を抑えるための予防的な使用をターゲットに開発がすすめら

れている。

(5) rhATT : 組換え型ヒトアルファ 1 アンチトリプシン

アルファ 1 アンチトリプシン (ATT) は血中タンパク質でありエラスターゼの阻害剤である。肺の ATT 欠損は肺気腫や慢性閉塞性肺疾患、重症の喘息、のう胞性繊維症等の呼吸器疾患発症の原因となると考えられている。GTC 社は rhATT の開発を開始しており、すでに開発した乳汁中に rhATT を分泌するヤギを用いて、高純度の製品を供給できる見込みである。FDA と臨床開発の要件を確認したのち、2010 年には臨床開発に着手したい考えである。

(6) AFP : アルファフェトプロテイン

GTC 社は 2009 年半ば、ライセンスを得て、AFP の開発を開始した。すでに AFP をかなりの量生産する遺伝子組換えヤギの群を作成している。現在動物実験を実施しているが、重症筋無力症等の自己免疫疾患に対して有効であることを予想させる結果が得られている。GTC 社はパートナーが見つかり次第、2010 年の後半にフェーズ II 臨床試験に入ることを計画中である。

(7) CD137 抗体

GTC 社は CD137 (4-1BB 受容体) に対する抗体のライセンスを Mayo クリニックから取得している。CD137 は T 細胞の表面に存在し、抗体の結合により刺激を受けると、腫瘍に対する免疫反応が強化されることが期待される。多くの臨床応用が期待されることから、GTC 社は遺伝子組換え動物を用いた CD137 抗体の生産は、培養細胞を用いた生産系に比べて強みがあると考えている。

(8) CD20 MAAb : CD20 のモノクローン抗体

GTC 社は LFB 社とのジョイントベンチャーにより、CD20 MAAb の開発を検討している。既存の CD20 MAAb の特許は 2014 年に切れる。CD20 MAAb 製剤のターゲットは B 細胞非ホジキンリンパ腫、B-細胞白血病、リウマチであり、これらの疾患の治療薬である Rituximab® の後発薬としての開発を検討中である。EU においては、特許切れ後の後発製品の規制の道筋が明らかになっており、米国においても検討が行われている。米国における後発薬の規制の動きを見極めて開発を開始する。

主要な提携関係

(1) Lundbeck (前 OVATIO Pharmaceuticals)

GTC 社は Lundbeck 社 (前 OVATIO Pharmaceuticals 社) と米国における ATryn® の HD および AD 用の薬剤としての開発及び販売で提携契約を結んでいる。

(2) LFB Biotechnologies

GTC 社は同社の持つ組換え動物を用いた生産システムを用いて、MAb 等のいくつかの遺伝子組換え血清蛋白質の開発 (rhFVIIa、rhFVIII、rhFIX、CD20 MAb、rhATT) について、LFB Biotechnologies 社 (以下 LFB 社) と提携契約を結んでいる。LFB 社はフランスパリにあるフランス政府 100% 所有の血清分画会社であり、19 の血清由来製品を販売している。GTC 社は LFB 社と、ジョイントベンチャー (LFB/GTC LLC) を立ち上げている。

(3) LEO Pharma

GTC 社は 2005 年 10 月、LEO Pharma 社 (以下、LEO 社) と、ATryn® の欧州、カナダ、中東における HD 用薬剤としての商品化、および ATryn® の AD への適応に向けた開発に関して提携契約を結んだ。LEO 社は 2007 年に ATryn® の播腫性血管内凝固症候群への適応に向けてフェーズ II の臨床試験を開始していたが、2008 年後半、提携打ち切りの申し入れがあり、提携は打ち切られた。GTC 社は LEO 社に代わるパートナーを探している。

特許

GTC 社は 2008 年 12 月 28 日現在、米国の特許 24 件を取得しており、202 件の対応する外国特許を取得している。この中には、下記のようなものが含まれる。

- 遺伝子組換え哺乳類の乳腺中における治療用タンパク質の生産
- 遺伝子組換え動物の乳汁からのタンパク質の精製
- 遺伝子組換え哺乳類乳汁中での商業レベルでのモノクローナル抗体および抗体 (assembled antibody) の生産
- 遺伝子組換えヤギの乳汁中での組換えアンチトロンビンの生産
- 遺伝子組換え動物の乳汁中でのプロラクチンの生産

遺伝子組換え哺乳類の乳腺中における治療用タンパク質の生産に関する特許は 2021 年に切れる。その他の特許は 2010 年から 2023 年の間に切れる。GTC 社は 29 件の米国特許および 88 件の対応する外国特許を申請中であり、このうちのあるものは他社とのクロスライセンス契約あるいはアウトライセンス契約の対象となっている。

③Geron 社 PPL/PPL Therapeutics 社

Geron 社は胚性幹細胞（ES 細胞）の研究開発で世界のトップレベルの会社で、ES 細胞を利用した再生医療の確立を目指している。1999 年に英ロスリン研究所の関連会社を買収し、2005 年には PPL Therapeutics 社のタンパク質を動物の乳中に生産する技術を獲得した Exter Life Science 社とともに、動物繁殖技術に関する知的財産の管理とライセンスを行う stART Licencing 社を設立した。

研究開発概要

PPL Therapeutics 社は、1996 年 7 月、英国 Biotechnology and Biological Science Research Council (BBSRC) のロスリン研究所との共同研究によって、雌羊の体細胞を使ったクローン・ヒツジ「ドリー」の誕生に成功した。1997 年には、ヒツジ胎子繊維芽細胞にヒト血液凝固第 9 因子遺伝子と薬剤選択マーカー遺伝子を導入し、クローン技術と遺伝子組換え技術を使ったトランスジェニック・ヒツジ「ポリー」も誕生させた。また 1998 年には、ウシ胎児の細胞由来の核移植によるクローン・ウシを作出することに成功した。用いた細胞が「ドリー」がヒツジ乳腺由来の細胞を使っているのに対し、クローン・ウシはウシ胎児の細胞を使用している。さらに 2000 年には世界で始めてブタの体細胞クローンを、2001 年には外来遺伝子を組み込んだクローン・ブタを作出することに成功した。遺伝子組換えクローン・ブタの作出に成功したことで、異種移植の拒絶反応を抑制するために抗原となるブタ遺伝子の発現を抑制したノックアウト・ブタの作出が現実的になった。

製品への応用

1991 年に世界初の動物工場、嚢胞性線維症の治療薬となる $\alpha 1$ アンチトリプシン (AAT) を生産するヒツジを誕生させ、「トレイシー」という名前がつけられた。2000 年には米国 Bayer 社と提携し、遺伝子組換え AAT の有効性を確認するためのフェーズ III 臨床試験を共同で進めていた。

④Pharming Group NV²

Pharming Group NV（以下ファーミング社）はオランダのライデンに本社、オランダおよび米国に拠点を持つバイオ企業である。

企業概要

本社所在地：

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

電話: +31 (0)71 5247 400

ファックス: +31 (0)71 5247 445

ウェブサイト：<http://www.pharming.com/>

最高経営責任者：Sijmen de Vries, MD, MBA

雇用者数：約 90 名（2008 年末現在）

業務内容

ファーミング社は遺伝性疾患および老齢疾患に焦点を当て、いくつかの適応症に対する革新的な治療薬の開発を行っている。ファーミング社は、ヒトのタンパク質をウサギやウシの乳汁中に大量に生成・分泌させる技術、および Shering-Plough 社の技術による、乳汁中の目的タンパク質を高純度に分離精製する技術やタンパク質製剤製造技術を基盤として、ヒト血清蛋白質の高品質大量生産によりバイオ医薬品、バイオ素材、バイオ栄養素の製造に取り組んでいる。また、傘下の DNage 社のもつ DNA 修復に関する知的基盤を応用して、遺伝性疾患の治療薬を開発中であり、さらに老齢医薬品の開発にも取り組んでいる。

主要な製品開発ラインアップ

(1) Rhucin®：組換え型ヒト C1 エラスターゼインヒビター

Rhucin®はファーミング社がヒトタンパク質をウサギの乳汁中に発現させる自社技術を用いて生産した、ヒト C1 エラスターゼインヒビター（C1INH）を用いる急性遺伝性血管浮腫の急性発作治療剤である。C1INH の欠乏は補体の活性化等を介して急性血管浮腫を引き起こす。この医薬品は、遺伝性および獲得性血管浮腫の予防および急性治療剤としてオーファンドラックの指定を受けている。ファーミング社は当初、2006 年後半に EU の欧州医薬品局（European Medicines Agency, EMEA）に対し販売認可申請を行った。その後、改定した申請書を 2009 年 9 月に提出し、審査が開始されている。

² <http://www.pharming.com/>

Annual Report 2008 (<http://www.pharming.com/index.php?act=inv> より)

2010年1月21日に EMEA より質問が提出され、120日のうちにファーミング社がこれに対する返答を提出することになる。ファーミング社は 2010年の後半には EMEA からの意見書を受け取れることを期待している。ファーミング社は FDA から承認を受けたいと考えており、2010年の前半にも審査手順を確認したいとしている。

ファーミング社はスペイン、ポルトガル、ギリシアにおける Rhucin の開発、販売についてスペインの Laboratorios del Dr. Esteve SA と契約を結んでおり、トルコにおける販売についてはトルコの主要な医薬品企業である Eczacibasi 社と契約を結んでいる。

(2) Prodarsan®：老齢疾患の発生を遅らせる小分子混合物

コケイン症候群の患者は、DNA 修復の欠損により、異常に早く老化し、若年で老齢疾患を発症する。ファーミング社は傘下の DNage 社が開発した Prodarsan®を、コケイン症候群のためのバイオ医薬として開発中であり、すでにフェーズ I 臨床試験は終了している。Prodarsan®は小分子の混合物であり、老齢疾患の発生を遅延させることができる。Prodarsan®は2009年4月に FDA よりオーファンドラッグの指定を受け、2009年8月14日には FDA より IND 申請の承認を受けた。ファーミング社は2010年にはフェーズ II、フェーズ III の臨床試験を開始したいと考えている。

(3) rhC1INH：組換え型ヒト C1 エラスターゼインヒビター

rhC1INH は炎症反応を低下させ、器官移植後の合併症の予防に利用できることを示すかなりの証拠が存在することから、ファーミング社は遺伝子組換えウサギを用いて産生した rhC1INH を腎臓移植後の重要な合併症である臓器移植後臓器機能障害 (delayed graft function, DGF) および抗体関連型拒絶反応 (antibody-mediated rejection, AMR) に対する治療薬として開発しようとしている。rhC1INH は FDA から AMR の、EMEA から DGF の治療および予防のためのオーファンドラッグの指定を受けている。ファーミング社は2010年にはこれらに対する臨床開発を開始する予定である。

(4) rhFIB：組換え型ヒトフィブリノゲン

ファーミング社は組換え型ヒトフィブリノゲンを遺伝性および獲得性のフィブリノゲン欠損症の補充療法用に開発中である。ファーミング社は rhFIB をウシの乳汁中で生産している。ファーミング社の rhFIB は FDA からフィブリノゲン欠損症患者の出血治療薬として、オーファンドラッグの指定を受けている。rhFIB を用いた遺伝性フィブリノゲン欠損症に対する静注用製剤は前臨床試験の段階にある。rhFIB は遺伝性フィブリノゲン欠損症のみでなく、獲得性のフィブリノゲン欠損症に対しても有効である可能性があり、ファーミング社は今後、適当なパートナーと組み、過剰な血液ロスを止めるための医療機器、バンデージ、パッチ等の中間素材として開発することを考えている。

(5) rhCOL : 組換え型ヒトコラーゲン

ファーミング社はヒトコラーゲンを遺伝子組換えにより動物の乳汁中に生産し、バイオ材料として開発するプロジェクトを開始している。

(6) hLF : 組換え型ヒトラクトフェリン

ファーミング社は hLF を食品およびサプリメント成分用の最初の商品として開発中である。hLF は全身感染に対する医薬品としての可能性もある。ファーミング社は hLF を食品サプリメントとして開発することについて、Aslam 社とライセンス契約を結んでいる。Aslam 社は hLF の製造、及びトルコ、中東、UAE、ウクライナ等での販売の独占契約を得ている。製造プロセスと技術は Aslam 社に移転され、同社はトルコに 500 匹以上の hLF 製造牛の群れを飼育する予定である。ファーミング社は FDA からの GRAS 認定通知を待っているが、Aslam 社との契約により GRAS 認定を受ける重要性は低くなっているという。

ファーミング社の主要な製品開発状況を表 1 に示す。

主要な提携関係

ファーミング社は下記と提携関係あるいは協力関係にある。

- 製品開発 : AgResearch, Eczacibas ilac Pazarlama, Esteve, NovaThera, U.S. Army
- 製造 : Schering-Plough
- 供給 : Aslan
- 技術 : Advanced Cell Technology, Erasmus Medical Center, GTC Biotehrapeutics

特許

ファーミングが取得している特許には下記のようなものがある。

- 遺伝子組換えウシの作成及び利用
- 遺伝子組換え動物における乳汁特異的発現
- 大きな導入遺伝子 (>50kb) を含む動物の作成
- バイオ治療用薬剤の乳汁からの精製
- 高レベル生産を目的とした導入遺伝子の構造と設計
- 高レベルの発現を目的としたフュージョンタンパク質
- 核移植技術を用いた動物の作成
- 核移植のための卵母細胞の活性化
- 遺伝子組換え抗体の産生
- 精子を介した遺伝子転移

表 ファーミング社の製品開発状況

製品	適応	R&D	前臨床	フェーズ I	フェーズ II	フェーズ III	販売	
Rhucin®	急性遺伝性血管浮腫	→						
Procarsan®	コケイン症候群	→						
rhC1INH	腎臓移植における AMR、 DGF	→						
rhFIB	先天性フィブリノゲン欠損症	→						
その他の Dnase 製品	老齢疾患	→						
rhCOL	組織修復	→						
hLF	栄養素	→					→	

2. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性情報

2. 1 遺伝子組換え動物由来食品の安全性に関する文献情報

(1) 学術文献調査

遺伝子組換え動物及び遺伝子組換え動物由来食品の安全性についての学術論文を、国際的なガイドラインやその検討におけるレポートなどのリファレンス、及び有識者に対するヒアリングから入手した。そのうち主要な文献を整理した結果を下表に示す。

①非意図的影響について

FAO/WHO 専門家委員会（2003年）では、遺伝子組換えによる非意図的影響の評価には、動物製品の主要構成物の自然の多様性に関する公開データベースが必要とされている。また、この分野で現在進められている研究、販売および開発段階にある遺伝子組換え動物由来食品の検出・特定手法および参照物質に関する情報についても、世界規模での公開データベースの整備についても提言されている。

題名	著者	出展	出版年	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	状況	成長促進	物質生産	クローン	特性評価	遺伝子導入	アレキギー	検出法	規制	その他	食品用	医療用	観賞用	環境安全	実験動物用	その他
Growth hormones transgenic salmon pay for growth potential with increased predation mortality.	Sundstrom LF, Lohmus M, Johnsson JI, Devlin RH	Proc Biol Sci. 2004 Aug 7;271 Suppl 5:S350-2.	2004	ギンザケ	成長因子			遺伝子組換え魚の環境影響			1		1								1	1			1		
The threats and benefits of GM fish	Williamm Muir	EMBO Rep. 2004 Jul;5(7):654-9.	2004					環境影響評価法の確立			1														1		
Growth hormone gene transfer in common carp	WU G, SUN Y, ZHU Z,	Aquat. Living Resear. 16(5):416-420. 2003	2003	コイ	成長ホルモン遺伝子	ヒト、草魚	マイクロインジェクション	組み換えサカナの開発状況レビュー	1	1	1		1									1					
Developments in transgenic fish in the People's Republic of China	C. Fu, W. Hu, Z. Zhu,	Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz. 24(1):299-307 (2005)	2005	コイ	成長ホルモン	ヒト、草魚	マイクロインジェクション	中国における組み換えサカナの開発状況と政府取り組みのレビュー	1	1	1		1						1		1						
Body composition of transgenic common carp, Cyprinus carpio, containing rainbow trout growth hormone gene.	Chatakondi N, Lovell RT, Duncan PL, Hayat M, Chen TT, Powers DA, Weete JD, Cummins K, Dunham RA	Aquaculture 138, 99-109.	1995	コイ	成長ホルモン	ニジマス		遺伝子組換えコイの身体組成評価		1	1																
Transgenic salmon for culture and consumption.	Fletcher G, Shears MA, King MJ, Goddard SV	In 'International Congress on the Biology of Fish'. (Eds W Driedzic, S McKinley, and D MacKinlay) p. 14.	2002	大西洋サケ	成長ホルモン、抗凍結タンパク質			成長因子導入大西洋サケの解析と市場化			1		1			1				1	1						
Transgenic fish: an evaluation of benefits and risks.	Maclean, N and Laight, R	Fish and Fisheries 1, 146-172	2000					遺伝子組換え魚の利点とリスク	1		1														1		
Growth and nutritional trials on transgenic Nile tilapia containing an exogenous fish growth hormone gene.	Rahman MA, Ronyai A, Engidaw BZ, Jauncey K, Hwang GL, Smith A, Roderick E, Penman D, Varadi L, Maclean N	Journal of Fish Biology 59, 62-78.	2001	ティラピア	成長ホルモン			成長特徴と食品としての特徴		1		1			1					1							
Health risks of genetically modified foods	Dona A, Arvanitoyannis IS	Crit Rev Food Sci Nutr, 49, 164-75 (2009)	2009					遺伝子改変食品の健康リスク	1		1																

題名	著者	出版	出版年	動物の種類	導入遺伝子	導入遺伝子の供与体	遺伝子の導入方法	目的	総説	研究開発	安全性	状況	成長促進	物質生産	クローン	特性評価	遺伝子導入	アレルギー	検出法	規制	その他	食品用	医療用	観賞用	環境安全	実験動物用	その他	
Zebrafish (Danio rerio) as a model for investigating the safety of GM feed ingredients (soya and maize); performance, stress response and uptake of dietary DNA sequences.	Sissener NH, Johannessen LE, Hevrøy EM, Wiik-Nielsen CR, Berdal KG, Nordgreen A, Hemre GI.	Br J Nutr. 2010 Jan;103(1):3-15. Epub 2009	2009	ゼブラフィッシュ (Danio rerio)				GM植物の飼料としての影響			1																	
Comparative study of GH-transgenic and non-transgenic amago salmon (Oncorhynchus masou ishikawae) allergenicity and proteomic analysis of amago salmon allergens.	Nakamura R, Satoh R, Nakajima Y, Kawasaki N, Yamaguchi T, Sawada J, Nagoya H, Teshima R.	Regul Toxicol Pharmacol. 55(3):300-308. 2009	2009	アマゴ	成長ホルモン遺伝子	紅鮭	不明	遺伝子組み換えサカナ内のアレルギー量の比較			1	1					1					1						
Current scientific understanding of the environmental biosafety of transgenic fish and shellfish.	Kapuscinski AR.	Rev Sci Tech. 2005 Apr;24(1):309-22	2005				マイクロインジェクション	遺伝子組換え動物の環境安全に関する科学的解説	1		1														1			
Knockdown of porcine endogenous retrovirus (PERV) expression by PERV-specific shRNA in transgenic pigs.	Dieckhoff, B., et al.	Xenotransplantation. 15, 36-45 (2008)	2008	ブタ				異種移植におけるレトロウイルス混入に対する対策		1	1						1						1					
Lysozyme Transgenic Goats' Milk Influences Gastrointestinal Morphology in Young Pigs	BRUNDIGE Dottie R., MAGA Elizabeth A., KLASING Kirk C., MURRAY James D. (Univ. California, CA)	J Nutr, 138, 921-926 (2008)	2008	ヤギ	リゾチウム	ヒト		ヒトリゾチウム発現ヤギのミルクの効果			1			1								1						
Safety Evaluation of Transgenic Tilapia with Accelerated Growth.	Guillén II, Berlanga J, Valenzuela CM, Morales A, Toledo J, Estrada MP, Puentes P, Hayes O, de la Fuente J.	Mar Biotechnol (NY). 1999 Jan;1(1):2-14.	1999	ティラピア	z			キューバにおける遺伝子組換えティラピアの安全性確認			1											1						
Health status and productive performance of somatic cell cloned cattle and their offspring produced in Japan.	Watanabe S, Nagai T.	Journal of Reproduction and Development 54(1):6-17.2008	2008	ウシ	核	ウシ	核移植	体細胞クローンウシの同一性レビュー		1	1	1				1	1						1					

2. 2 安全性に関する文献調査結果のまとめ

遺伝子組み換え食品の安全性評価は、最初 OECD によって生み出され、FAO/WHO によってさらに精緻化された「実質的同等性」という概念に基づいている。この概念は遺伝子組み換え食品と安全であると考えられている従来の非組み換え食品との「違い」を同定する比較解析を包含しており、組み換え食品と非組み換え食品の組成を比較することにより安全性を判断するというものである。

そのとき考慮すべき要素として、組み換え遺伝子の由来、遺伝子導入手法、導入遺伝子（ベクター）の安定性や転移性、遺伝子産物の機能、毒性、アレルギー性、遺伝子が染色体に組み込まれることによる宿主遺伝子発現の副次的効果、組み換え食品の摂取量や摂取効果などは特に安全性評価に重要な項目である。組み換え食品が栄養吸収に関して大きな効果が期待される場合や遺伝子産物の食習慣がない場合などは動物試験が必要であり、場合によっては毒性試験を行う必要性が生じる（動物試験の結果はあくまで動物の場合の結果であってヒトの結果ではないことに留意すること）。また組み換え体を作製した結果、導入遺伝子の直接の効果以外に意図しない効果（新たな機能の発現、既存機能の喪失）が伴う場合があり、意図せぬ効果を同定する優れた方法論として細胞全体を俯瞰する「プロファイリング」手法が薦められる。この方法は、遺伝子組み換え宿主の変化をいろいろなレベルで、ゲノムレベル、遺伝子発現レベル、蛋白質翻訳レベル、細胞代謝レベルで、（もしあれば）生じた変化を同定することが可能である。

「実質的同等性」は組み換え食品と非組み換え食品の類似性と相違性を明確にするための概念であり、組成変化について比較することが安全性評価の唯一の基礎ではない。組成変化がばらつきの範囲を超えていたとしても（実質的同等性が担保されなくとも）、それがすぐにリスクに結びつくわけではない。栄養価を高める組み換え食品の場合、ベネフィットが大きくなる場合もある。組み換え食品の安全性評価手法は、これら意図しない結果を検出し、その生物学的意味や安全性に対する影響を評価できなくてはならない。

食物アレルギーはいろいろな食品において観察されている。一般的に組み換え食品は新しい遺伝子産物を含むことになり、安全性評価においては、新規遺伝子産物に対するアレルギー性を評価することが特に重要となる。アレルギー性評価の指標として、遺伝子の由来、既知アレルギーとの配列相同性、既知アレルギー食品由来の遺伝子であれば、患者血清との交叉反応性、pH 安定性（多くの既知アレルギーは胃酸に耐性）、熱安定性（調理法によっては分解）、発現量（多くの既知アレルギーは発現量が多い）などがあげられる。アレルギー性が既知のものが遺伝子源である場合、遺伝子配列の既知アレルギーとの相同性検索と遺伝子産物とアレルギー患者由来血清との交叉反応試験が行

われる。配列相同性が高い場合には、アレルギー性ありと判断されこれ以上の試験は行われぬ。相同性がない場合、交叉反応試験が行われる。交叉試験結果が陰性の場合次に、既知アレルギーに対する抗体を用いた交叉反応試験、ペプシン耐性試験、動物モデル試験が実施される。組み換え食品がアレルギー物質の低減化を目的としたものの場合、皮膚プリックテストや二重盲検試験が適切である。アレルギー性の報告のないものを遺伝子源とする組み換え食品については、既知アレルギーとの配列相同性、特定血清を用いた交叉反応試験、ペプシン耐性試験、免疫原性試験が行われる。その他考慮すべき問題として、予期せぬ効果（遺伝子挿入による予想外の遺伝子の発現量ダウン／アップのため、蛋白質の適正な修飾が起こらなかつたり、アレルギーの発現量が急増したりする、また、新規な遺伝子の発現が生じたりする）により、アレルギー性が高まる可能性があることにも注意を要する。また、ヒトの遺伝子バックグラウンドは多様であるので、組み換え食品の市販後も、その影響について継続的にモニタリングする必要がある。

(参考文献)

1. Substantial equivalence - an appropriate paradigm for the safety assessment of genetically modified foods. *Toxicology*, 181-182: 427-431. (2002)

2. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology, Geneva, Switzerland. Rome, FAO.
http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_june2000_en.pdf (2000)

3. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology 22 - 25 January 2001
http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_jan2001.pdf (2001)

4. Assuring the safety of genetically modified (GM) foods: the importance of a holistic, integrative approach. *Journal of Biotechnology*, 98(1): 79-106 (2003)

5. Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Geneva, Switzerland, World Health Organization. (1991)

6. The use of consumption data to assess exposure to biotechnology-derived foods and the feasibility of identifying effects on human health through postmarket monitoring. *Food and Chemical Toxicology*, 41: 1273-1282. (2003)

7. Assessment of the Safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food and Chemical Toxicology*, 42: 1047-1088. (2004)

8. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant Journal*, 27: 503-528. (2001)

体細胞核移植（SCNT）は農業分野を含め、疾病モデル動物、治療用クローンの作製等、大きな可能性を持っている。現在、SCNT クローン動物の安全性評価手法は2つの補完的なアプローチがとられている。1つは **Critical Biological Systems Approach (CBSA)** で、クローン動物のライフサイクルを SCNT から性成熟後まで5つのフェーズに分け、各フェーズにおけるクローン動物の健康状態を調べることで、もう1つはクローン動物由来の食品の成分分析を行うことである。成獣まで育ったクローン動物およびその子供は、その健康状態、生産能力において、非クローン動物と特に異なるところは認められず、また、生育特性、肉質、乳成分においても差は認められなかった。現在行われている SCNT は、いわゆる組み換え動物のように新しい外来遺伝子の導入を行うわけではないので、クローン動物は核のドナーである親と同一の動物と考えられることから、この結果は当然ともいえる。

動物の奇形などが原因で SCNT による妊娠—出産効率が極めて低いということは、体細胞核の不完全、不適切なリプログラミングの結果であると考えられる。このことは、リプログラミングを適切に制御できない現在の SCNT 技術の限界を示しており、体細胞クローンの成功率の低さを解決する方法の開発が必要である。クローン動物の出生率・生存率の向上は、経済的問題だけでなく、動物愛護の観点から、EU 諸国などで使用禁止の動きがあることへの対応も含めて、農業分野における SCNT の将来について重要な課題である。

(参考文献)

9. Epigenetic Regulation of Foetal Development in Nuclear Transfer Animal Models. *Reprod. Dom. Anim.*, 43(Suppl.2): 302-309. (2008)

10. Animal Cloning: A Risk Assessment, FDA (2008)

11. Health Status and Productive Performance of Somatic Cell Cloned Cattle and Their Offspring Produced in Japan. *Journal of Reproduction and Development*, 54(1): 6-17 (2008)

12. Animal cloning and the FDA--the risk assessment paradigm under public scrutiny. *Nat Biotechnol*, 25: 39-43 (2007)

マーカー遺伝子やレポーター遺伝子の安全性については、生物体内に残存するそれらの遺伝子が発現するタンパク質の安全性が検討項目となり、個々のタンパク質についての検証が必要となる (FAO/WHO2007)。

また、FAO/WHO 専門家会議 (2003 年) では安全性について以下の提言がなされている。

- アレルギー誘発性試験に用いる動物モデルについては、今のところまだ検証されていないが、潜在的なアレルゲンを確認するのに有効であるであろうと評価された。これらのモデルのさらなる開発と検証にさらなる努力が向けられることが勧められる。アレルギー誘発性のメカニズムの解明については、さらなる研究努力が充てられるべきである。
- 既存のデータベースへのアクセスや相互連結の改善を図る必要がある。また、アレルゲン性の直線状エピトープや立体構造依存型エピトープ、およびアレルギーを誘発するおそれのある導入遺伝子を選別するためのツールに関する集中型のデータベースの構築が求められる。
- 市場および開発段階にある遺伝子組換え動物由来食品の検出・特定法および参照材料に関する情報を含む、この分野で現在進められている研究にリンクした、世界中からアクセスできるデータベースが必要である。

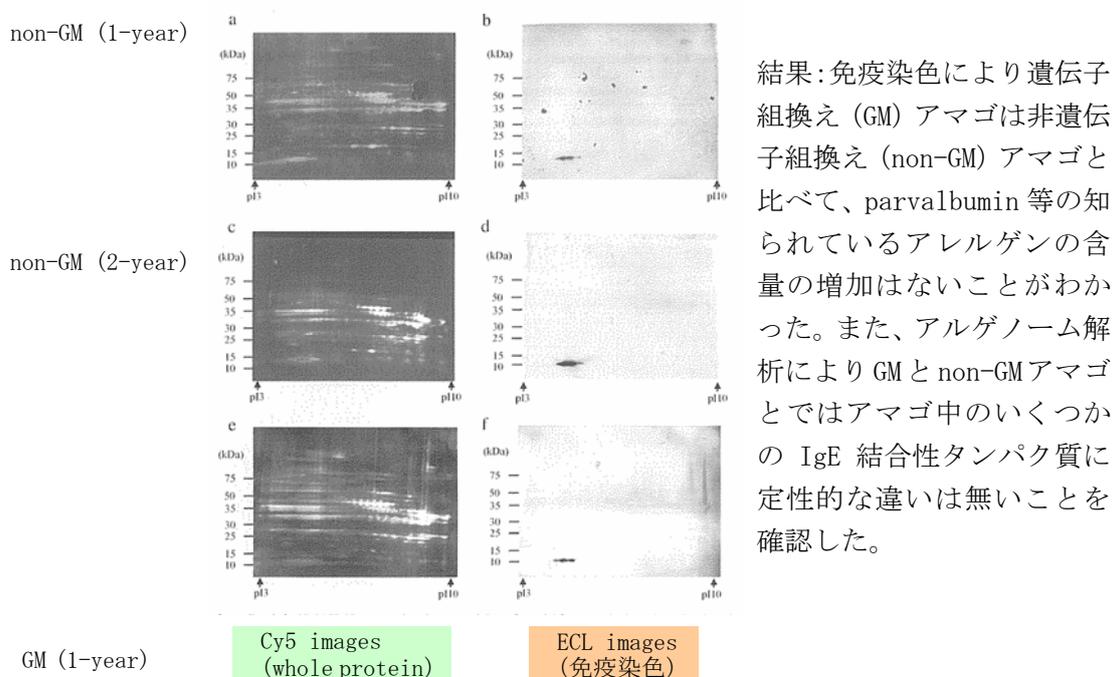
2. 3 遺伝子組換え動物の安全性情報の事例

(1) アレルギー性評価について

① Comparative study of GH-transgenic and non-transgenic amago salmon (*Oncorhynchus masou ishikawae*) allergenicity and proteomic analysis of amago salmon allergens. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55 (3) 300-308, 2009

栄養改変型遺伝子組換えコメ、遺伝子組換えアマゴおよび遺伝子組換えニワトリを用いてアレルギー性試験を行った。アマゴは（独）水産総合研究センターの名古屋博之先生が遺伝子組換えで作出し、その筋肉と皮を試料として用いた。アレルギー特異的抗体を用いたウェスタンブロッティング、及びプロテオミクス的手法を応用したアレルギーの分析、すなわちアルゲノーム解析を行った。

まず、1次元目として等電点電気泳動を行ってタンパク質を等電点で分離し、次に SDS-PAGE により電荷の違いで分離する2次元電気泳動を行った。その後、展開したタンパク質をメンブレンに転写し、免疫染色を行った。他方、同様に展開したタンパク質をゲルから切り出し、酵素による断片化で得られたペプチドを MS/MS などの質量分析によりアレルギーノームを同定した。



(参考文献) 平成 18~20 年度厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保に関する研究「モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究」(研究代表者: 西島正弘)

遺伝子組換え体のアレルギー評価手法も検討されている。

遺伝子組換え体を用いたアレルギー試験では、遺伝子組換え生物と非遺伝子組換え生物を比較して、アレルギータンパク質が変動しているか、あるいは新しいタンパク質が発現しているかを検討する。第1世代では、導入した遺伝子から発現したタンパク質が与える影響が意図したものであるため、ターゲットを絞って調べることが可能である。ただし、動物の場合は、非意図的な影響を確認する必要があるため、第2世代は非意図的な影響を見ることが課せられる。また、既存のアレルギータンパク質が遺伝子組換え体で増えているかも見ている。いわゆる実質的同等性があるかどうかの問題となる。新たに見つかったタンパク質があれば何であるか同定する。

H18年以降、遺伝子組換えアマゴ、高トリプトファン含量イネ、ニワトリ ES 細胞等の研究を行っている。ニワトリの場合は、オボムコイドをなくすとアレルギー誘起性の少ない卵ができる。これは食品をめざして開発中である。

甲殻類ではアレルギーを少なくする研究が実際に進んでいる。植物では、アレルギーの少ないダイズやトマトなどが進んでいるが、動物になるとなかなか難しい。

H20年の報告に、セラピアの安全性研究があった。これは英国のグループが自国のためにではなく開発途上国のためにやり、ボランティアに食べてもらったというものである。

アレルギー検出等の安全性評価の参考となる論文・会議

- EFSA が 2009 年 12 月 1 日にリリースした DRAFT (植物)
Science Opinion on the assessment of GM plants and microorganisms and derived food and feed.
- Protein Allergenicity Technical Committee : 2009 年、パリ
HESI Workshop on Evaluating Biological Variation in Non-Transgenic Crops
(HESI : ILSI Health and Environmental Science Institute ...オミックス解析が進んでいる。)

(2) マーカー遺伝子の安全性評価について

マーカー遺伝子の安全性については、GFP に関する限られた情報が得られたが、それ以外の情報は得られなかった。FAO/WHO 専門家会議(2007 年)においても、組換え DNA 食用動物内で発現する β -ガラクトシダーゼ、アルカリホスファターゼ、CAT、ルシフェラーゼの食品安全性に関する研究が入手されず確かな結論は得られていない。

①GFP 遺伝子の安全性について

GFP 遺伝子を発現する動物系は、形質転換が可能な動物種のほとんどで得られている。これらの動物系はいずれも、目に見える有害な影響もなく生存した。GFP 遺伝子を発現するプラスミドを挿入した動物細胞を用いた一部の実験では、GFP に細胞毒性があることが示唆されている (Liv et al., 1999) が、必ずしも経口投与時にこのタンパク質が有毒であることを意味するものではない。純粋な GFP または GFP 遺伝子を発現するカノーラを 26 日間ラットに与えた実験では、発達など複数のパラメータに関して、対照個体との間に有意差は見られなかった (出典)。GFP はペプシン存在下で速やかに分解され、ラットではほぼ完全に消化された。GFP 配列と既知のアレルゲンとの間に、アミノ酸配列の有意な類似性は認められなかったが、比較が行われたのは既知のアレルゲンの約半数にすぎないことが、FAO/WHO 専門家会議(2007 年)で指摘された。この研究では、GFP 遺伝子は抗生物質耐性選択遺伝子に代わる重要な代用品のひとつであると結論づけられている (Richards et al., 2003)。

FAO/WHO 専門家会議(2007 年)では、組換え DNA 食用動物における GFP の安全性については、動物組織内での GFP の生化学的機能と発現に関してさらなる研究が必要であるとされた。また、GFP ファミリーの場合には、組換え DNA 植物の研究など複数の研究が入手可能であり、そこから食品安全性に関する情報を外挿することも可能とされている (FAO/WHO2007)。

②タンパク質またはペプチドタグについて

導入した遺伝子の識別のためにタンパク質やペプチドタグが利用される場合がある。組換えタンパク質に付加されるこれらの配列に関しては、そのペプチド配列だけでなく、融合タンパク質全体についての安全性を調べる研究が必要とされている (FAO/WHO2007)。

③今後の研究の必要性

FAO/WHO 専門家会議(2007 年)では、マーカー遺伝子について以下のように更なる研究の必要性が提言されている

- ・ 遺伝子組換え動物内の特定の遺伝子配列が適正に除去されるようにする、遺伝子切出し系の継続的な妥当性確認と開発が強く推奨された。これは、2004 年の FAO/WHO 合同専門家会議の成果を踏まえたもので、2004 年の会議では、マーカー遺伝子も含め、遺伝子構築体に不必要な DNA 配列を用いないことが提言された (FAO/WHO、2004)。
- ・ 非抗生物質耐性マーカー遺伝子および遺伝子切出し系の安全性を評価するには、組換え DNA 動物由来食品に関連した研究を中心に、今後さらなる研究が必要である。
- ・ トランスジェニック細胞の効率的なポジティブセレクションおよびネガティブセレクションを促す新たな非抗生物質耐性マーカーを開発することが望ましい。
- ・ オフターゲット効果の可能性を最小限に抑えるために、食用を目的とした組換え DNA 動物には、導入した遺伝子切出し系が含まれていないことが必要である。

(3) 非意図的影響の検出

非意図的影響を検出するためのゲノム解析、プロテオーム解析、メタボローム解析のプロファイリング手法および機器の開発を継続することが必要とされている (FAO/WHO、2007)。

(4) 環境の観点から見た食品安全性

FAO/WHO 専門家会議 (2003 年) にて、以下の議論がなされた。

①環境への侵入可能性の推定方法の現状

環境への侵入可能性を信頼性高く判定する最良の手法は、現状では標準化されていない。Net-fitness methodology (総合適応度法) (Muir and Howard, 2001, 2002) は、現代進化生物学や集団生物学に基づく、体系的かつ包括的な手法である (NRC, 2002 ; Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2003) 。

この方法で得られた予測を検証することが必要であり、そのための初期の実験が進行中である。例えば、トランスジェニック魚のプロジェクトでは、net-fitness methodology から得られた予測の検証が行われている (概要については、www.reeusda.gov/crgam/biotechrisk/biot001s.htmを参照) 。

②遺伝子組換え動物の隔離 (confinement)

環境ハザードの判定 (上記で検討) と食品安全性評価 (第5章で検討) から得られた結論を合わせた結果、遺伝子組換え動物または導入遺伝子が、人間の食糧供給にリスクを及ぼす程度にまで自然環境に拡散することが予測される場合は、リスク管理当局は、放出が起こらないようにする。これが保証できない場合は、逃亡した個体を繁殖できなくする方策をとることによりこれを補完することができる。

③環境への侵入および拡散のモニタリング

将来、特定の遺伝子組換え動物について、広範囲の生産が承認される可能性がある。この場合、ヒトの食糧供給への導入の承認がある場合もない場合もある。食品安全性にハザードを及ぼす遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境への予期せぬ拡散について、市販後の監視の実施を検討することが重要である。

環境における遺伝子組換え動物や導入遺伝子の検出には、2つの科学的方法、(1)DNAに基づく診断マーカー (2) 統計的見地からみて適切で費用効果の高いサンプリングプロトコール、を用いる。しかし、これらの方法を、遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境への拡散の市販後検出に応用するには、目的に十分適したプロトコールの策定が必要である。

3. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価手法及び検討状況

3. 1 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価の文献情報

海外の食品安全に関連する機関の遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価の検討状況を、関連機関のホームページなどから調べた（下表）。最近では、2008年にコーデックス委員会のガイドラインが出され、2009年にFDAガイダンスが出された。これらには、リファレンスは付記されていない。

(1) 文献リスト

番号	機関	国	文献名		発行年	ウェブサイト
1	コーデックス委員会 (Codex)	世界	Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods derived from Recombinant-DNA Animals.	組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン	2008	http://www.codexalimentarius.net/download/standards/11023/CXG_068e.pdf
2	米国食品医薬品局 (FDA)	米国	Guidance for Industry Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs.	関連業界へのガイダンスー遺伝性の組換えDNAを持つGE動物についての規則	2009	http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-D-0394-gdl.pdf
3	国連食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機関 (WHO)	世界	FAO/WHO Expert Consultation on the Safety Assessment of Foods Derived from Genetically Modified Animals, including Fish.	遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価手法	2003	ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/006/y5316E/y5316E00.pdf
4	国連食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機関 (WHO)	世界	FAO/WHO Expert Consultation on the Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Animals.	組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するFAO/WHO合同専門家会議	2007	http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/report_biotech_07_en.pdf
5	コーデックス委員会 (Codex)	世界	PRINCIPLES FOR THE RISK ANALYSIS OF FOODS DERIVED FROM MODERN BIOTECHNOLOGY	モダンバイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則	2003	http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10007/CXG_044e.pdf
6	コーデックス委員会 (Codex)	世界	Chapter 11 GUIDELINES FOR RISK ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA ANIMALS	Chapter 11 組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン		
7	コーデックス委員会 (Codex)	世界	Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants	組換えDNA植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン	2003	ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/guide_plants_en.pdf
8	OECD	世界	Genetically Modified Foods-Widening the Debate on Health and Safety	遺伝子改変食品	2000	http://www.oecd.org/dataoecd/34/30/2097312.pdf

番号	機関	国	文献名		発行年	ウェブサイト
9	コーデックス委員会 (Codex)	世界	REPORT OF THE FIFTH SESSION OF THE CODEX AD HOC INTERGOVERNMENTAL TASK FORCE ON FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY	第5回コーデックス・バイオテクノロジー応用食品特別部会報告書	2005	http://www.mhlw.go.jp/topics/idsenshi/codex/03.html
10	コーデックス委員会 (Codex)	世界	REPORT OF THE FIFTH SESSION OF THE CODEX AD HOC INTERGOVERNMENTAL TASK FORCE ON FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY	第6回コーデックス・バイオテクノロジー応用食品特別部会報告書	2006	http://www.mhlw.go.jp/topics/idsenshi/codex/03.html
11	コーデックス委員会 (Codex)	世界	REPORT OF THE FIFTH SESSION OF THE CODEX AD HOC INTERGOVERNMENTAL TASK FORCE ON FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY	第7回コーデックス・バイオテクノロジー応用食品特別部会報告書	2007	http://www.mhlw.go.jp/topics/idsenshi/codex/03.html
12	バイオテクノロジー産業協会(米) BIO	米国	GENETICALLY ENGINEERED ANIMALS AND PUBLIC HEALTH	GE 動物及び公衆衛生	2008	http://www.bio.org/foodag/animals/ge_animal_benefits.pdf
13	オーストラリア連邦科学産業研究機構 (CSRIO)	オーストラリア	Global progress toward transgenic food animals: A survey of publicity available information	食品用の遺伝子組換え動物に関する技術進展についての公開情報	2003	http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Transgenic%20Livestock%20Review%20CSIRO%20FINAL%2012Dec20031.pdf
14	IOE (World organization for animal health)	世界	Application of Genetic Engineering for Livestock and Biotechnology Products	第5回コーデックス会議資料3: バイオテクノロジー応用食品の安全性及び栄養面の評価に関する国際機関による作業の概説	2005	ftp://ftp.fao.org/codex/ccfbt5/bt0503ae.pdf
15	欧州食品安全機関 (EFSA、European Food Safety Authority)	欧州	Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and 3 microorganisms and derived food and feed1	食品及び資料中の遺伝子組換え植物及び微生物のアレルギー評価についての科学的意見	2009	http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/gmo091201.htm

(2) 主な文献の概要

①米国食品医薬品局 (FDA)

Guidance for Industry Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs.

関連業界へのガイダンスー遺伝性の組換え DNA を持つ GE 動物についての規則 2009

米国食品医薬品局 (FDA) では、遺伝子組換え動物の規制に関するガイダンスを 2009 年 1 月 15 日に公表した。このガイダンスでは、遺伝子組換え動物やそこから作られる製品を開発・作成・出資する人に向けて、許可申請を行う場合の手続きや留意点について明らかにしている。許可申請は最終的な認可がなされた場合にのみ公表される。申請過程に情報公開やパブリックコメントの機会は設けられていないが、必要に応じて助言委員会を公開で開催することを FDA は提案している。

<概要>

○FDA の動物用医薬品センター(CVM, The Center for Veterinary Medicine)で申請を受ける。

○連邦食品医薬品化粧品法 (FFDCA、the the New Animal Drug provisions of the Federal Food Drug and Cosmetic Act) や 21 USC 321 の規制のもとで、新規動物用医薬品として申請され、審査・許可が行われる。

○遺伝型の組換え DNA (rDNA) 構築体を含む遺伝子組換え (GE) 動物を適用範囲とする。

○遺伝子組換え動物は使用用途により下の 6 つのクラスに分けられる。

(1)食物品質・農業形質の向上(例：環境的により無害な排出物を出す豚、成長の早い魚など)

(2)動物の健康向上(例：病気に対する耐性)

(3)人間への治癒目的の物質を作成(例：薬や移植目的の皮膚、これらはバイオファーム動物とも呼ばれてる)

(4)人間との接触時の作用を改善する(例：アレルギーを起こしにくいペットなど)

(5)人間の病気を研究する場合のモデルケースとして (例：心臓病用のモデルとしての豚)

(6)工業用や商品製造に利用する(例：繊維として。目的は多様)

○申請・許可プロセスにおいては、事前許可および表示が義務付けられる。ただし、遺伝子組換え動物由来食品に関しては、食物として利用される動物が遺伝子組み換えであることは表示対象の情報にならない。栄養成分などの違いは記載する。

○潜在的な環境への影響を調査する。GE動物・生成物の脱出・放出の可能性や、環境への影響を緩和する方策（排泄物処理の場所）、環境保護対策。

○遺伝子組換え動物の承認までのアセスメントを完了させるための望ましいプロセス：

Step 1: 製品の同定について

接合子体の倍数、動物の説明(例：通常名/血統/系統；生物分類と種)、rDNA 構築体の名前と固有の機能、コピー数、挿入場所の番号と性質、用途

Step 2: 構築体の分子の性質

構築体構成物質のような機能のもとになるソースの説明、rDNA 構築体の配列、組み換えを行う目的、rDNA がいかに集積したのかの説明、導入した DNA の意図した機能、対象動物や細胞への導入前の rDNA の純粋性

Step 3: GE 動物系統の分子レベルでの性質

rDNA を最初の組換え動物に導入した方法とそのデータ、その動物がキメラでなかったこと、繁殖戦略

Step 4: GE 動物の表現型の性質

GE動物の健全性データ（獣医診断や治療履歴、成長率、生殖機能、行動の様子）、GE動物の生理学的データ（臨床でのキメラ、血液・組織の状態、検死の結果など）

Step 5: 遺伝子型と表現型の永続性評価

遺伝した構築体の安定性の立証結果、意図した発現形質の複数世代安定したデータ

Step 6: 食料・飼料の安全性と環境の安全性のアセスメント

発現させた形質が安全で、GE動物由来の可食組織で作った製品が比較対象となる製品と同様に安全であることの情報。コーデックスの rDNA 動物由来の食品の安全性アセスメントのためのガイドラインと整合する。

Step 7: 効果・効用の検証

有効性の検証。GE動物が意図した性質通りであるデータ。

②FAO/WHO Expert Consultation on the Safety Assessment of Foods Derived from Genetically Modified Animals, including Fish.

遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価手法（2003）

国連食糧農業機関（FAO）／世界保健機関（WHO）

魚類を含む遺伝子組換え動物由来食品の安全性に関する FAO/WHO 合同専門会議が 2003 年 11 月 17 日から 21 日までローマの国連食糧農業機関（FAO）本部で開催された。

本会議は、魚類を含む遺伝子組換え動物（以下、遺伝子組換え動物）由来食品の安全性評価について、FAO、WHO およびその加盟各国政府に対し、科学的助言を示すことが目的であり、その安全性評価に適用可能な方策について重点的に議論された。

最終的に以下のような結論が得られている。

(1) 潜在的メリット

遺伝子組換え動物の開発は、短・中期的には、動物の生産量や製品品質の向上、新規動物製品の構築、長期的には、遺伝子組換え動物の環境指標や生物的防除、異種移植への利用などのメリットがある。

(2) 遺伝子導入の安定性に関するハザード

導入遺伝子の複数コピーが、一箇所に組み込まれたり、ゲノムの数箇所に挿入される可能性や、メチル化などによるサイレンシングの可能性などの不安定性から、様々な遺伝的、免疫学的ハザードが生じうる。当初から、より安全な遺伝子組換え動物の設計・作出を行う。

(3) 異種移植の潜在的ハザード

ブタが遺伝子改変によりヒトの疾病を伝播する新たな宿主となる可能性や、ブタ由来の製品がヒトの食糧供給に入り込んで、食品安全性のハザードとなる可能性がある。

(4) 食品の安全性に影響する環境上の潜在的リスク

遺伝子組換え動物やその導入遺伝子が、飼育中や運搬中に環境に出て、その個体や子孫が残留し、偶然後に捕獲して食することが、魚やアヒルやウズラなどの家禽類でおこりうる。

(5) 遺伝子組換え動物の隔離

遺伝子組換え動物が環境を通じて食糧供給に入り込む可能性が高い場合は、隔離が

必要である。現在設けられている研究の隔離基準は、これらの動物の商業目的での生産には対応していない。

(6) 不妊化

不妊化は導入遺伝子の生態系への拡散の可能性をすべて排除するわけではないため、魚介類の単性化した3倍体をつくる不妊化法と物理的隔離などの複数の既存の方法を組み合わせる。また、繰り返し使える3倍体誘導法、化学物質処理、アンチセンス遺伝子導入などの新たな方法を開発することが求められる。

(7) 環境への侵入および拡散のモニタリング

環境に放出された遺伝子組換え動物をモニタリングするプロトコルの作成と検証が必要である。DNA検出マーカー及び統計学的に有効なサンプリング法を科学的に利用し、市販後検出を確実に行う。

(8) 安全性評価手法：比較安全性評価

安全性評価は、遺伝子組換え植物製品の評価方針に従って実施できる。第一段階は、食品摂取評価を含む、適切な比較物（**appropriate comparator**）との比較安全性評価（**CSA**）。第二段階では、比較の結果明らかになった相違点について毒性学および栄養学的見地からリスク判定を行う。

(9) 遺伝子組換え動物（第一世代）の評価

第一世代はそれぞれ異なる遺伝子構成をもつため、遺伝子改変に同一の遺伝子構成物が使われている場合でも、安全性評価は個別に実施しなければならない。将来、遺伝子技術（例えば、相同組換えや**insulated insertions**（遮断導入））が進歩して挿入による影響を低減できれば、安全性評価は一般的な手法で実施できるようになるであろう。

(10) 遺伝子組換え動物と遺伝子組換え植物の相違点

単一の遺伝子組換え動物（第一世代）から派生する遺伝子組換え動物の数は、魚類は例外として、一般に植物の場合より大幅に少ない。その結果、動物では比較安全性評価に用いることのできる個体数は非常に少なく、より多くのバックグラウンドデータを取得する必要があるり、動物組織成分の自然の変動幅に関するデータの作成が必要である。

第二の相違点は、植物製品には天然毒素が広く存在しているが、動物製品では抗栄養物質の含有は非常に少ない。一方、遺伝子組換え動物の場合は、人獣共通感染症や動物由来のヒト病原体が懸念される。

(11) 市販前安全性評価の実施

厳しい市販前安全性評価の実施により、十分な安全の保証が得られると考えられる。一方、長期または非意図的な潜在的有害/有用影響の情報を得るための市販後監視の実効性は限界があるが、摂取量や環境中での挙動が確実に推定できる場合には有益である。

③FAO/WHO Expert Consultation on the Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Animals.

組換え DNA 動物由来食品の安全性評価の実施に関する FAO/WHO 合同専門家会議 (2007)

2007年2月26日から3月2日までジュネーブの世界保健機関（WHO）本部において、組換え DNA 動物由来食品の安全性評価に関する FAO/WHO 合同専門会議が開かれた。会議は、FAO/WHO およびその加盟国に対し、マーカー遺伝子およびレポーター遺伝子、非遺伝性のアプリケーション、の2つの質問事項について科学的助言を行うことを目的とした。最終的に以下の結論がまとめられた。

○定義

- a) マーカー遺伝子は、動物細胞への DNA 導入が成功したか否かを確認する目的で、選択および／またはスクリーニングに用いられる。
- b) 選択マーカーとは、動物細胞に導入され、人工的選択に適した形質を生じる遺伝子をいう。選択マーカーは、一般に殺細胞作用や増殖阻害作用をもつ選択剤の作用から細胞を保護する働きをする。ポジティブセレクションに用いる選択剤の中で動物細胞に最も一般的に用いられるのは、抗生物質である。ピューロマイシン、ハイグロマイシン、フレオマイシンなどがよく用いられる。ネガティブセレクションには、単純ヘルペス由来チミジンキナーゼにより生成されるガンシクロビル誘導体やコレラ毒素サブユニット A などの細胞毒性物質が用いられる。なお、アンピシリンやクロラムフェニコールなどの抗生物質は、細菌ベクターを構築する際に頻繁に使用されるため、組換え DNA 動物には、これら抗生物質の耐性マーカー遺伝子も含まれていることがある。
- c) スクリーニングに用いられるマーカー遺伝子やレポーターとして用いられるマーカー遺伝子は、定性的および／または定量的に容易に同定可能な産物をコードする。なかでも特によく知られているのは、グリーン蛍光タンパク質 (GFP)、β-ガラクトシダーゼ (β-gal)、分泌型アルカリホスファターゼ (AP)、ルシフェラーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) 3 などの蛍光

タンパク質である。

なお、CAT 遺伝子は、抗生物質クロラムフェニコールに対する耐性を細菌にもたらし、動物細胞ではレポーター遺伝子としてのみ用いられる。

出された結論は以下の通りである。

(1) マーカー遺伝子およびレポーター遺伝子に関する結論

レポーター遺伝子や選択マーカー遺伝子の開発・利用の進展

- 外来 DNA の動物細胞への導入スクリーニングには、少なくとも 3 種類のマーカー遺伝子が用いられる。
- 3 種類のマーカーは、ほとんどが基礎研究の手段として開発され、その食品安全性については十分な情報が得られていない。
- 組換え DNA 食用動物の作出において、ポジティブセレクションおよびネガティブセレクションに用いるマーカー遺伝子は、体細胞または多能性細胞核移植とともに、今後ますます重要なものとなるであろう。

食品としてのヒトへの安全が実証されている非抗生物質耐性マーカー遺伝子またはレポーター遺伝子について。

- 非抗生物質耐性マーカー遺伝子またはレポーター遺伝子は数多いが、食用を目的とした組換え DNA 動物作出に利用されているものは少ない。
- 実験動物モデルの研究から、これらのマーカー遺伝子の有用性、安定性、性能の経験的知識は得られているが、組換え DNA 食用動物におけるそれらの安全性の研究は限られており、結果もまちまちである。

特定の DNA 配列を除去する日常的に利用可能な信頼できる安全な除去方法について

- 部位特異的組換え系は、オフターゲット効果を最小限に抑える手段があれば、マーカー遺伝子の除去に役立つ。
- 食用動物に用いられる部位特異的切出し系の食品安全性については、限られた数の科学的情報しか得られていない。

(2) 非遺伝性のアプリケーションに関する結論

食品安全性の観点から見た、遺伝性形質をもつ動物と非遺伝性形質をもつ動物の違い

- 組換え DNA 動物によってもたらされる食物消費をめぐる危害の違いは、(a) 構築体のもつ遺伝性ではなく、[染色体への]組み込みの有無(および配列の由来と組成)、および (b) 賦形剤の影響によるものである。

- － 構築体が染色体に組み込まれた場合は、危害やリスクの性質に対する、遺伝性の構築体と非遺伝性の構築体との間の質的な違いはない。
- － これらの構築体を比較した場合、その組換え DNA 動物由来食品の安全性における量的な違いは、その遺伝性ではなく、発現パターンと発現量に起因する。
- － 水平遺伝子伝達が生じる可能性は、組換え DNA 構築体のもつ遺伝性ではなく、それがレシピエント細胞のゲノムに組み込まれるか、それともエピソームにとどまるかによって決定される。組換え DNA（遺伝性および非遺伝性）がエピソームである場合には、染色体に組み込まれた組換え DNA に比べ、組換え DNA 動物由来食品を摂取した動物やヒトの体細胞あるいは細菌に取り込まれやすく、伝播しやすいと考えられる。これは、動物の健康にとってリスクとなる可能性があるが、かかる潜在的な水平遺伝子伝達が、食物消費リスクを通してヒトの健康にどの程度リスクをもたらすかは明らかではない。

遺伝性の形質をもつ動物と非遺伝性の形質をもつ動物に由来する食品の安全性を比較評価する際、特に検討すべき食品安全性に関する問題はあるか（ベクターの種類など）。

- － 遺伝性または非遺伝性の組換え DNA 構築体を含む組換え DNA 動物由来食品の安全性における量的な違いは、当該ベクターがどの程度ウイルス配列を含んでいるかによると考えられる。この場合、内因性ウイルス配列の組換えが生じると、それが組換え DNA 動物の健康リスクにつながる可能性がある。こうした動物の健康リスクがヒトにどの程度の食物消費リスクをもたらすかは、特に、結果的に組換えが生じたウイルスの宿主範囲によって決定される。

④Global progress toward transgenic food animals: A survey of publicity available information 食品用の遺伝子組換え動物に関する技術進展についての公開情報 (2003)

オーストラリア連邦科学産業研究機構 (CSIRO)

オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ : Food Standards Australia New Zealand) が委託して、研究者が遺伝子組換え動物に関する技術についての情報をまとめたもの。5種の陸生動物における遺伝子組換えによる形質転換とマウスによる実験において関連するもの、および水産養殖生物 13 種における遺伝子組換えの進展についての調査結果が示されている (下表)。

表 遺伝子組換え動物の組成

機関	動物	導入遺伝子	測定項目	結果	リファレンス
CSIRO	ヒツジ	成長ホルモン	脂肪の厚さ	生後 5ヶ月で 1.95 mm (対照)に対し 1.62 mm	Adams et al., 2002
				生後 18ヶ月のメリノ種 4.9 mm (対照) に対し 3.3 mm	
			目の筋肉の厚さ	生後 18ヶ月で 19.7mm (対照) に対し 18.8 mm	
				生後 18ヶ月メリノ種 25.2 mm (対照) に対し 21.8 mm	
			羊毛収穫量	生後 6ヶ月で 1.47 kg (対照) に対し 1.51 kg cfw	
				生後 18ヶ月メリノ種 2.83 kg cfw (対照) に対し 3.17 kg cfw	
生体重量	メリノ種 51.2 kg (対照) に対し 62.9 kg (trans.)				
	ポールドーセット種 57.0 kg (対照) 61.1 kg				
Agresearch NZ	ウシ	βカゼイン、κカゼイン	脂肪	牛乳として正常な範囲内	Brophy et al., 2003
			ラクトース	牛乳として正常な範囲内	
			無機物	牛乳として正常な範囲内	
			βカゼイン	18.3 mg/ml (対照より 20% 増加)	
			κカゼイン	8.4 – 14.1 mg/ml (対照の 2 倍)	
			総乳タンパク質	わずかに増加	
USDA	ブタ	成長ホルモン (ソマトトロピン)	脂質組成と3つの異なる遺伝子コンストラクトあたりのコレステロール含有量	飽和脂肪酸: 対照の 70-87%	Solomon et al. 1997
				脂質合計: 対照の 60-84%	
				対照の 69-89% 単不飽和脂肪酸	
				PUFA: 対照の 36-71%	
				Loin eye area normal;	
				筋肉内脂肪: 対照の 52-67%	
コレステロール含有量: 正常、柔軟性 (shear test): 正常					

機関	動物	導入遺伝子	測定項目	結果	リファレンス
BresaGen	ブタ	成長ホルモン	飼料効率 P2 脂肪の厚さ 筋肉の厚さ IGF-1	同腹子と比較して低比率、通常より脂肪が薄い	Nottle et al. 1999
イリノイ大学	ブタ	ウシ α -ラクトアルブミン	乳ラクトアルブミン	授乳全体で50%増加; ブタに対するウシの比は一定ではなかった	Wheeler et al. 2001
			乳タンパク質と総固形物	授乳全体で一貫した重大な違いは見られなかった	
			ラクトース濃度、乳生産量	組換え体でラクトース増加傾向だが、授乳0日目でのみ顕著、組換え体で乳量増加(4.3-6.7kg/day に対し5.2-7.4 kg/day、授乳最初の9日間)	
Aquabounty Farms社(カナダ)	大西洋サケ Salmo salar	ゲンゲ AFP プロモーター、マスノスケ成長ホルモン CDS	飼料の消化率、飼料効率、屠殺体の組成(タンパク質、骨、脂質、乾物エネルギー)	飼料転換効率10%増加、水分含量の増加、タンパク質(protein ash)、脂質、乾燥物質、エネルギー量の減少	Cook et al., 2000
ゲルフ大学(カナダ)	大西洋サケ Salmo salar	ゲンゲ AFP プロモーター、マスノスケ成長ホルモン CDS	腸と幽門盲嚢の形態形質	総腸表面積が対照より1.5倍増、幽門盲嚢表面積は1.2倍増加	Stevens et al., 1999
ゲルフ大学(カナダ)	ギンザケ Oncorhynchus kisutch	太平洋サケメタロチオネインプロモーター/ヒストン3プロモーター、成長ホルモン CDS	腸の形態形質	総腸表面積が対照より2.2倍増加	Stevens & Devlin 2000
サウサンプトン大学(英国)	ナイルティラピア Oreochromis niloticus	ゲンゲ AFP プロモーター、マスノスケ成長ホルモン CDS	頭長、全長、内臓重量、肝重量、生殖腺重量(混合飼育条件)	頭長 2.4%増加	Rahman et al., 2001
				内臓重量 5.9%増加	
				肝重量 14.7% 増加	
				生殖腺重量 39.1%増加(雄)	
生殖腺重量 14.7% 増加(雌)					
中国科学院(中国)	コイ(Cyprinus carpio)	ヒト成長ホルモン CDS、マウスメタロチオネインプロモーター	全身のアミノ酸組成	リジンが人体比率より増加	Fu et al., 2000

機関	動物	導入遺伝子	測定項目	結果	リファレンス
オーバン大学 (米国)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	RSV プロモーター、ニジマス成長ホルモン CDS	タンパク質、脂質、水分含有量、アミノ酸組成、脂肪酸組成	筋タンパク質含有量:1.35%増。脂質含有量:0.49%減、水分含有量:4.87%減。アスパラギン酸、シスチン、グルタミン酸、ヒスチジン、リジン、トレオニン測定値:著しく増加。	Chatakondi et al., 1995
マリーランド大学(米国)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	RSV プロモーター、ニジマス成長ホルモン CDS	詳細な形態計測(パーセント表示)	形態計測に多くの変化が見られ、形質転換系によってはパーセント表示で5%まで増加	Dunham et al., 2002
クオピオ大学 (フィンランド)	北極イワナ <i>Salvelinus alpinus</i>	ベニザケ成長ホルモン、CMV プロモーター	白筋繊維数、核密度	筋肉成長量の増加は白筋繊維数の増加(肥大)、核密度の増加と関連していた。	Pitkanen et al., 2001
クオピオ大学 (フィンランド)	北極イワナ <i>Salvelinus alpinus</i>	ベニザケ成長ホルモン、CMV プロモーター	筋肉組成(生化学)、ガス交換率	血漿トリグリセリドとコレステロールが減少	Krasnov et al., 1999

(3) 遺伝子組換え動物の特徴

以上の特許・文献情報をもとにして、食品安全委員会にて策定されたガイドラインのある種子植物と種々の項目について比較した（下表）。

特に異なるのは、食料源として安全に使用されてきた歴史のある動物は、普通有毒物質をコードする遺伝子を含まない点である（FAO/WHO 専門家委員会 2003）。検討会でも、生物における毒物は植物、微生物、昆虫で知られている。動物の毒としては蛇毒やウナギ生血のイクシオトキシン等があげられるが、イクシオトキシンは加熱により毒性が失われるなど、いずれも食品とした場合には問題ないとされた。動物の基本的な代謝経路はヒトと同じであり、純粋な毒は知られていない。健康への影響としては、ビタミン A、D の摂り過ぎがある。

また、単一の遺伝子組換え動物（第一世代）から生まれる遺伝子組換え動物の数は、魚類は例外であるが、一般に遺伝子組換え植物の遺伝子改変で得られる個体数と比較すると大幅に少ないことも違いの一つである。したがって、動物では、比較安全性評価に用いることのできる個体数は非常に少なく、多くのバックグラウンドデータがすでに存在している植物と比較して、安全性評価により多くのバックグラウンドデータの収集が必要である。特に、動物組織成分の自然の変動幅に関するデータの作成が必要である。

なお、遺伝子組換え動物の場合は、人獣共通感染症や動物由来のヒト病原体が懸念され、これについて考慮することが必要である。

項目	魚	動物	種子植物
生物学的な性質	<ul style="list-style-type: none"> ・本体は移動可能 ・卵子、精子は対外に放出され、移動可能 ・成熟まで複数年を要するものが多い ・品種は純化できず、交配により遺伝的バックグラウンドが変化する 	<ul style="list-style-type: none"> ・本体は移動可能。 ・卵子は体内にあり移動しない。 ・成熟まで複数年を要するものが多い ・品種は純化できず、交配により遺伝的バックグラウンドが変化する 	<ul style="list-style-type: none"> ・本体は移動しない ・種子は移動可能 ・一年性が多い ・品種が純化可能で遺伝的バックグラウンドが均一
レシピエントの種類	サケ、コイ、ティラピア、貝類、エビ類など、20種以上	ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリなど、数種	ダイズ、トウモロコシ、イネ等の主要穀物や果実・野菜等 40種以上
組換えの目的 (利用遺伝子)	<ul style="list-style-type: none"> ・成長促進(成長ホルモン) ・脂肪酸組成改良 ・抗感染症付与 ・医薬品生産 	<ul style="list-style-type: none"> ・成長促進(成長ホルモン) ・脂肪酸組成改良 ・栄養組成改良 ・抗感染症付与 ・環境負荷の低減 ・医薬品生産 	<ul style="list-style-type: none"> ・除草剤耐性、病害虫抵抗性の付与 ・栄養組成改良:高オレイン酸ダイズ、高トリプトファンイネ、花粉症緩和イネなど ・医薬品生産:
利用遺伝子以外の導入遺伝子	<ul style="list-style-type: none"> ・融合遺伝子:プロモーター遺伝子、マーカー遺伝子、レポーター遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> ・融合遺伝子:プロモーター遺伝子、マーカー遺伝子、レポーター遺伝子 ・トランスポゾン ・レトロウイルス 	<ul style="list-style-type: none"> ・融合遺伝子:プロモーター遺伝子、マーカー遺伝子、レポーター遺伝子
遺伝子導入法	<ul style="list-style-type: none"> ・直接注入法(マイクロインジェクション法、パーティクルガン法、エレクトロポレーション法など) 	<ul style="list-style-type: none"> ・直接注入法(マイクロインジェクション法、パーティクルガン法、エレクトロポレーション法など) ・ウイルス利用法 ・精子ベクター法 ・体細胞移植法 ・相同組換え法 	<ul style="list-style-type: none"> ・アグロバクテリウム法 ・直接注入法(パーティクルガン法、エレクトロポレーション法など)
摂食部位	<ul style="list-style-type: none"> ・魚卵、稚魚、成魚 ・肉、骨、内臓 	<ul style="list-style-type: none"> ・鳥卵、幼獣、成獣 ・肉、骨、内臓 	<ul style="list-style-type: none"> ・葉、茎、根、種子(油)
摂食方法	<ul style="list-style-type: none"> ・生食が多い、調理加工 	<ul style="list-style-type: none"> ・まれに生食、調理加工 	<ul style="list-style-type: none"> ・生食、調理加工
毒性物質の存在	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性に関わる遺伝子は知られていない。 ・ふぐ毒など餌由来の毒物が存在 ・貝類などのアレルギーや中毒例がある ・人獣共通感染症や動物由来ヒト病原体がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性に関わる遺伝子は知られていない 	<ul style="list-style-type: none"> ・アルカロイドなど多くの植物毒が存在 ・ダイズ、コムギなどアレルギー源となる
単一の遺伝子組換え動物(第一世代)から生まれる遺伝子組換え動物の数)	少ない	多い	多い

(4) 国際的取組み状況

①コーデックス委員会の取組み



②FDAの取組み

2009年1月15日に米国食品医薬品局(FDA)は、遺伝子組換え(GM)動物の規制に関するガイダンスを公表した。このガイダンスでは、GM動物の開発者が、認可申請を行う場合の手続きや留意点について明らかにすると共に、これまで寄せられたパブリックコメントをもとに、運用の改善点について説明している。GM動物の申請や認可の手続きが明確となったことで、今後のGM動物の開発と利用が拡大することが予想される。

- ・ GM動物規制はGM作物規制と全く異なる法律に基づいて実施している。
(GM植物：USDA-APHISが所管する植物保護法(PPA))

・ FDAの規制は包括的
導入遺伝子の安全性、GM動物(後代を含む)の健康、環境影響、食品安全性をカバー。

FDAは規制権限(リコールなどの措置)を発動するかどうかを判断する権限(Enforcement Discretion)を有する。

USDA の GM 動物の規制範囲は現在情報収集 (RFI) を行っている段階。(大統領府科学技術政策室 (OSTP) が 2000 年に FDA 所管 (GM サケ Case Study No.1) を示したため、USDA の関与が後退。)

- ・透明性が低い

FDA の承認が下りるまで申請があったこと自体も内容も公表されない。

許可後は環境アセスメント結果などを公表する。

パブリックコメントの機会がない (植物はある) ので公開の専門化委員会を開催。

- ・申請はケース・バイ・ケース

飼育環境とデータをセットで判断するため、一般性が担保される訳ではない。

- ・規制状況

GM サケは 2000 年に大統領府科学技術政策室 (OSTP) が FDA 規制 (Case Study No.1) を大枠として示した。

Glofish はメーカーからデータ提出を義務付けたが規制対象とはしていない。

GM 動物認可第 1 号として医薬品発現用 GM ヤギが認可された。

パイプラインとして、耐病性ウシ、低環境負荷ブタなど。

- ・その他

GM サケに対する規制をしている州は、カリフォルニア、メイン、アラスカ、ワシントン の 4 州 (生きている GM サケのみに対する規制)。

州法と連邦法との優先関係は、裁判で判断が示されない限り分からない。

GM サケ、Aqua Bounty 社、American Salmon Company (申請ビジネス)

GM 動物に関するコンファレンス

2年ごとにカリフォルニア大学 Davis 校主催で実施。平成 21 年は 8 月に Lake Tahoe で規制に関して実施予定。

(参考資料) 米国政府による組換え動物に関するガイダンスの公表について

<http://www.s.affrc.go.jp/docs/anzenka/pdf/basic/090601.pdf>

③Global Industry Coalition (GIC) Risk Assessment Work Group

事務局：Dr. Sarah Lukie, Managing Director, Regulatory and Multi-Lateral Affairs, Plant Biotechnology, CropLife International

GIC では、2009 年 1 月、世界各国の環境に対するリスク評価を編纂した。(COMPILATION OF ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT GUIDANCE GLOBAL INDUSTRY COALITION, 21 January 2009)。3つのパートに分かれており、遺伝子組換え樹木、遺伝子組換え植物による医薬品の生産に加え、魚を含んだ遺伝子組換え動物に対するガイドラインについてまとめられている。付属文書Ⅲの遺伝子組換え動物のリスク評価では、日本、カナダ、米国が、例として取り上げられている。

(1) 日本

遺伝子組換え動物の環境リスク評価は、農林水産省が管轄し、リスク評価をする上で以下の点の考慮が必要としている。

- ・ 組換え DNA の構造と構築方法
- ・ 宿主細胞への組換え DNA の導入方法
- ・ 組換え DNA の検出方法
- ・ 挿入遺伝子の宿主での位置、発現の安定性
- ・ 組換え体と非組換え体との相違
 - ・ 繁殖の特性、遺伝的性質
 - ・ 自然環境での生存と繁殖の能力
 - ・ 感染能のあるウイルスの生産
 - ・ 主たる生理学的特性

大まかには、遺伝子組換え植物のリスク評価になっており、要求される情報はよく似ている。

(2) カナダ

バイオテクノロジー技術を用いて作出された動物は、遺伝子組換え体も含めて CEPA(Canadian Environmental Protection Act) 1999 と NSNR (New Substance Notification Regulation)の下で、Environmental Canada と Health Canada 両省に規制されている。両省は、対象の動物が毒か、毒になる可能性があるかを評価している。ヒトが摂取する遺伝子組換え家畜に対するリスクの可能性は、Health Canada によって Food and Drug Regulations (Novel Food Regulations) Division 28, Part B の下で評価され、飼料としてのリスク評価は、CFIA (Canadian Food Inspection Agency) により Feed Regulation の下で評価される。

遺伝子組換え動物の環境放出に関するリスクの可能性の評価は、カルタヘナ法の付属文書Ⅲ及びカナダの遺伝子組換え植物に対する評価方法に完全に準拠している。

(3) 米国

遺伝子組換え動物は NEPA (National Environmental Policy Act) 規則の下で FDA により規制されている。基本的に、ケースバイケースであるが、以下のことから、遺伝子組換え動物のリスク評価に必要とされている。

- ・ 遺伝子組換え動物の情報
- ・ 組換え DNA の特性
- ・ 遺伝子組換え動物の系統間での分子生物学的特性
- ・ 遺伝子組換え動物の検出方法
- ・ 遺伝子組換え動物の生理学的特性
- ・ 世代間での挿入遺伝子の安定性
- ・ 食と飼料としての安全性
- ・ 他の要素
- ・ 導入遺伝子にヒトや動物の病気を引き起こすものはないか。
- ・ 環境放出した場合、そのリスクは非組換え体と同じか。
- ・ 処理された遺伝子組換え動物が影響を与えないか。
- ・ 開発者から十分に説明されていない安全に関する質問はないか。

(4) その他のガイダンス

OECD : Atlantic Salmon の consensus document が作製されている。

米国 NAS (National Academy of Science) : 遺伝子組換え動物の規制を考える上で考慮すべき方向を以下のように報告している。

- ・ 優先されるべき憂慮はケースバイケースである。
- ・ 憂慮すべき点には、以下のものがある。
- ・ 導入遺伝子の動物の環境への影響
- ・ 遺伝子組換え動物の拡散
- ・ 遺伝子組換え動物の放たれた地区の共同体の安定性と弾力性

(5) 他の特記すべき文献

以下のものが挙げられている。

Lapscinski *et al.* (2007) Environmental Risk Assessment of Genetically

Modified Organisms, Vol .3: Methodologies for Transgenic Fish.pp.1-305. Eds: Kapuscinski AR; et al.; Oxford University Press, USA/CAB International

人口増加に伴い、海の生産物から蛋白質を得る需要が高まっている。これに伴い、この要求に応えられる潜在能力のひとつとして、遺伝子組換え技術に関心が集まっている。本誌は、開発途上国に焦点をあて、環境に対するバイオセーフティのポリシーと規制の詳しい情報を提供し、遺伝子組換え魚の環境リスク評価の方法を紹介している。

④Biotechnology Industry Organization (BIO)

連絡先 : Dr. Barbara Glenn, Managing Director for Animal Biotechnology at BIO

BIO は、遺伝子組換え動物に対する **stewardship guidance** を発行し、製品開発を行っている企業のサポートを行っている。本ガイダンスは、米国での規制を網羅している。以下のサイトからアクセス可能である。また、邦訳は、本事業で行われた。

http://bio.org/foodag/geanimalctr/20090814_GE_Animal_Stewardship_Guidance.pdf

○EFSA は、遺伝子組換え動物に対して必要な規制のレビューを始めている。

○Journal of Animal Science 誌に遺伝子組換え動物の世界の研究開発動向をまとめた論文が掲載されること。概要は以下のとおりである。

- 2050 年には 90 億人に達すると考えられる世界人口を養うためには、現在の農業生産を 2 倍に増やす必要があり、その 70%を現在のテクノロジー及び新しいテクノロジーで賄う必要がある。中でも動物由来製品は、ヒトの健康を維持するための高品質蛋白質の要求に見合う重要な役割を果たす。そのために遺伝子を利用した育種 (**genetic selection**) や動物の遺伝子組換え技術は重要なテクノロジーといえる。しかしながら、将来の食料問題に対処するためには、倫理的な問題やモラルの問題を考慮すべきである。
- BIO の **stewardship guidance** は、企業やアカデミアが研究や商品化する際に役立つ。
- 最近の研究成果を以下に引用する。

遺伝子組換え家畜の農業への応用とこれからの技術

最近の応用	種類	遺伝子	方法	文献
生産性				
成長の促進	多数	成長ホルモン	遺伝子導入	Aerni, 2004; Bessey et al., 2004; Cook et al., 2000; Martinez et al., 2000; Nam et al., 2001; Rahman et al., 1998; Pursel et al., 1989; Pursel et al., 1997; Hammer et al., 1985; Nancarrow et al., 1991; Vize et al., 1988
乳生産の増加	ブタ	α -lactalbumin	遺伝子導入	Marshall et al., 2006; Wheeler et al., 2001
成長促進	ブタ	Insulin-like-growth factor IGF1	遺伝子導入	Pursel et al., 2004
病害耐性				
BSE 耐性	ウシ	Prion Protein PrP	ノックアウト	Richt et al., 2007b; Richt et al., 2007a
乳腺炎耐性	ウシ	Lysostaphin	遺伝子導入	Wall et al., 2005
乳腺炎耐性	ウシ	Lactoferrin	遺伝子導入	van Berkel et al., 2002
乳腺炎耐性	ヤギ	Lysozyme	遺伝子導入	Maga et al., 2006a; Maga et al., 2006b
Visna virus 耐性	ヒツジ	Visna virus envelope gene	遺伝子導入	Clements et al., 1994
GCH virus 耐性	コイ (Grass Carp)	Lactoferrin	遺伝子導入	Zhong et al., 2002
細菌耐性	ナマズ (Channel Catfish)	Cecropin B gene	遺伝子導入	Dunham et al., 2002
環境				
堆肥中のリン酸の減少	ブタ	Phytase	遺伝子導入	Golovan et al., 2001
栄養価				
ヒト遺伝子の発現	ウシ	Human α -lactalbumin	遺伝子導入	Wang et al., 2008
ヒト遺伝子の発現	ウシ	Human lactoferrin	遺伝子導入	Yang et al., 2008
脂質組成の改変	ブタ	n-3 fatty acid desaturase	遺伝子導入	Lai et al., 2006
脂質組成の改変	ヤギ	stearoyl-CoA desaturase	遺伝子導入	Reh et al., 2004
蛋白質含量の改変	ウシ	β -casein, κ -casein	遺伝子導入	Brophy et al., 2003

これからの技術	種類	遺伝子	方法	文献
遺伝子の組換え	多数	Various	相同組換え	Geurts et al, 2009; Miller, 2006
筋肉成長の促進	多数	Myostatin	Dominant Negative/RNAi /ノックアウト	McPherron and Lee, 1997
出産後成長の促進	多数	Socs2	RNAi /ノックアウト	Horvat and Medrano, 2001
乳腺成長の促進	多数	Socs1	RNAi /ノックアウト	Lindeman et al., 2001
雌雄選別	多数	DMRT1, sex specific gamete enrichment	Dominant Negative/RNAi	Smith et al, 2009; Herrmann et al, 1999
感染菌の抑制	多数	RNA viruses eg .foot and mouth, fowl plague, swine fever	RNAi	Clark and Whitelaw, 2003; Whitelaw and Sang, 2005
Coronavirus 耐性	ブタ	Aminopeptidase N	RNAi /ノックアウト	Schwegmann-Wessels et al., 2002
Avian flu 耐性	ニワトリ	Avian influenza	RNAi	Sang, 1994; Tompkins et al., 2004
低乳糖ミルク	ウシ	Lactase	遺伝子導入	Stacey et al., 1995
低乳糖ミルク	ウシ	α -lactalbumin	RNAi /ノックアウト	Jost et al., 1999
ヒト遺伝子の発現	ウシ	β -lactoglobulin	RNAi /ノックアウト	Wang et al., 2008
排卵の向上	ヒツジ	GDF9, BMP15, ALK6/BMP1B	RNAi /ノックアウト	Melo et al., 2007
高オメガ3脂肪酸 ミルク	ウシ	n-3 and n-6 fatty acid desaturase	遺伝子導入	Morimoto et al., 2005
ブルセラ菌耐性	ウシ	NRAMP1	遺伝子導入	Barthel et al., 2001
栄養価改善	ウシ	Human catalase	遺伝子導入	He et al., 2008

References

- Aerni, P. 2004. Risk, regulation and innovation: The case of aquaculture and transgenic fish. *Aquat Sci* 66:327-341.
- Barthel, R., J. Feng, J. A. Piedrahita, D. N. McMurray, J. W. Templeton, and L. G. Adams. 2001. Stable transfection of the bovine NRAMP1 gene into murine RAW264.7 cells: effect on *Brucella abortus* survival. *Infect. Immun.* 69:3110-3119.
- Bessey, C., R. H. Devlin, N. R. Liley, and C. A. Biagi. 2004. Reproductive performance of growth-enhanced transgenic coho salmon. *Transactions of the American Fisheries Society* 133:1205-1220.
- Brophy, B., G. Smolenski, T. Wheeler, D. Wells, P. L'Huillier, and G. Laible. 2003. Cloned transgenic cattle produce milk with higher levels of beta-casein and kappa-casein. *Nature Biotechnology* 21:157-162.
- Clark, J. and B. Whitelaw. 2003. A future for transgenic livestock. *Nat. Rev. Genet.* 4:825-833.
- Clements, J. E., R. J. Wall, O. Narayan, D. Hauer, R. Schoborg, D. Sheffer, A. Powell, L. M. Carruth, M. C. Zink, and

- C. E. Rexroad. 1994. Development of transgenic sheep that express the visna virus envelope gene. *Virology* 200:370-380.
- Cook, J. T., M. A. McNiven, G. F. Richardson, and A. M. Sutterlin. 2000. Growth rate, body composition and feed digestibility/conversion of growth-enhanced transgenic Atlantic salmon *Salmo salar*. *Aquaculture* 188:15-32.
- Dunham, R. A., G. W. Warr, A. Nichols, P. L. Duncan, B. Argue, D. Middleton, and H. Kucuktas. 2002. Enhanced bacterial disease resistance of transgenic channel catfish *Ictalurus punctatus* possessing cecropin genes. *Marine Biotechnology* 4:338-344.
- Geurts, A. M., G. J. Cost, Y. Freyvert, B. Zeitler, J. C. Miller, V. M. Choi, S. S. Jenkins, A. Wood, X. Cui, X. Meng, A. Vincent, S. Lam, M. Michalkiewicz, R. Schilling, J. Foeckler, S. Kalloway, H. Weiler, S. Menoret, I. Anegon, G. D. Davis, L. Zhang, E. J. Rebar, P. D. Gregory, F. D. Urnov, H. J. Jacob, and R. Buelow. 2009. Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases. *Science* 325: 433.
- Golovan, S. P., R. G. Meidinger, A. Ajakaiye, M. Cottrill, M. Z. Wiederkehr, D. J. Barney, C. Plante, J. W. Pollard, M. Z. Fan, M. A. Hayes, J. Laursen, J. P. Hjorth, R. R. Hacker, J. P. Phillips, and C. W. Forsberg. 2001. Pigs expressing salivary phytase produce low-phosphorus manure. *Nat Biotechnol* 19: 741-745.
- Hammer, R. E., V. G. Pursel, C. E. Rexroad, Jr., R. J. Wall, D. J. Bolt, K. M. Ebert, R. D. Palmiter, and R. L. Brinster. 1985. Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature* 315: 680-683.
- He Z, Yu S, Mei G, Zheng M, Wang M, Dai Y, Tang B, Li N. 2008. Maternally transmitted milk containing recombinant human catalase provides protection against oxidation for mouse offspring during lactation. *Free Radic Biol Med*. 458:1135-42.
- Herrmann BG, Koschorz B, Wertz K, McLaughlin KJ, Kispert A. 1999. A protein kinase encoded by the t complex responder gene causes non-mendelian inheritance. *Nature*. 4026758:141-6.
- Horvat, S. and J. F. Medrano. 2001. Lack of *Socs2* expression causes the high-growth phenotype in mice. *Genomics* 72:209-212.
- Jost, B., J. L. Vilotte, I. Duluc, J. L. Rodeau, and J. N. Freund. 1999. Production of low-lactose milk by ectopic expression of intestinal lactase in the mouse mammary gland. *Nature Biotechnology* 17:160-164.
- Lai, L., J. X. Kang, R. Li, J. Wang, W. T. Witt, H. Y. Yong, Y. Hao, D. M. Wax, C. N. Murphy, A. Rieke, M. Samuel, M. L. Linville, S. W. Korte, R. W. Evans, T. E. Starzl, R. S. Prather, and Y. Dai. 2006. Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids. *Nat Biotechnol* 24: 435-436.
- Lindeman, G. J., S. Wittlin, H. Lada, M. J. Naylor, M. Santamaria, J. G. Zhang, R. Starr, D. J. Hilton, W. S. Alexander, C. J. Ormandy, and J. Visvader. 2001. *SOCS1* deficiency results in accelerated mammary gland development and rescues lactation in prolactin receptor-deficient mice. *Genes & Development* 15:1631-1636.
- Maga, E. A., J. S. Cullor, W. Smith, G. B. Anderson, and J. D. Murray. 2006a. Human lysozyme expressed in the mammary gland of transgenic dairy goats can inhibit the growth of bacteria that cause mastitis and the cold-spoilage of milk. *Foodborne Pathog Dis* 3: 384-392.
- Maga, E. A., R. L. Walker, G. B. Anderson, and J. D. Murray. 2006b. Consumption of milk from transgenic goats expressing human lysozyme in the mammary gland results in the modulation of intestinal microflora. *Transgenic*

Res 15: 515-519.

- Marshall, K. M., W. L. Hurley, R. D. Shanks, and M. B. Wheeler. 2006. Effects of suckling intensity on milk yield and piglet growth from lactation-enhanced gilts. *J. Anim Sci.* 84:2346-2351.
- Martinez, R., J. Juncal, C. Zaldivar, A. Arenal, I. Guillen, V. Morera, O. Carrillo, M. Estrada, A. Morales, and M. P. Estrada. 2000. Growth efficiency in transgenic tilapia *Oreochromis sp.* carrying a single copy of an homologous cDNA growth hormone. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 267:466-472.
- McPherron, A. C. and S. J. Lee. 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 94:12457-12461.
- Melo, E. O., A. M. O. Canavessi, M. M. Franco, and R. Rumpf. 2007. Animal transgenesis: state of the art and applications. *Journal of Applied Genetics* 48:47-61.
- Miller, D. G., P. R. Wang, L. M. Petek, R. K. Hirata, M. S. Sands, and D. W. Russell. 2006. Gene targeting in vivo by adeno-associated virus vectors. *Nat Biotechnol* 24: 1022-1026.
- Morimoto, K. C., A. L. Van Eenennaam, E. J. DePeters, and J. F. Medrano. 2005. Hot topic: Endogenous production of n-3 and n-6 fatty acids in mammalian cells. *Journal of Dairy Science* 88:1142-1146.
- Nam, Y. K., J. K. Noh, Y. S. Cho, H. J. Cho, K. N. Cho, C. G. Kim, and D. S. Kim. 2001. Dramatically accelerated growth and extraordinary gigantism of transgenic mud loach *Misgurnus mizolepis*. *Transgenic Research* 10:353-362.
- Nancarrow, C.D., J.T.A. Marshall, J.L. Clarkson, J.D. Murray, R.M. Millard, C.M. Shanahan, P.C. Wynn, and K.A. Ward. 1991. Expression and physiology of performance regulating genes in transgenic sheep. *J. Reprod. Fert., Suppl.*43:277-291.
- Pursel, V. G., C. A. Pinkert, K. F. Miller, D. J. Bolt, R. G. Campbell, R. D. Palmiter, R. L. Brinster, and R. E. Hammer. 1989. Genetic engineering of livestock. *Science* 244: 1281-1288.
- Pursel, V. G., A. D. Mitchell, G. Bee, T. H. Elsasser, J. P. McMurtry, R. J. Wall, M. E. Coleman, and R. J. Schwartz. 2004. Growth and tissue accretion rates of swine expressing an insulin-like growth factor I transgene. *Anim Biotechnol.* 15:33-45.
- Pursel, V. G., R. J. Wall, M. B. Solomon, D. J. Bolt, J. E. Murray, and K. A. Ward. 1997. Transfer of an ovine metallothionein-ovine growth hormone fusion gene into swine. *J. Anim Sci.* 75:2208-2214.
- Rahman, M. A., R. Mak, H. Ayad, A. Smith, and N. Maclean. 1998. Expression of a novel piscine growth hormone gene results in growth enhancement in transgenic tilapia *Oreochromis niloticus*. *Transgenic Research* 7:357-369.
- Reh, W.A., E.A. Maga, N.M.B. Collette, A. Moyer, A., J.S. Conrad-Brink, S.J. Taylor, E.J. DePeters, S. Oppenheim, J.D. Rowe, R.H. BonDurant, G.B. Anderson, and J.D. Murray. 2004. Hot Topic: Using a Stearoyl-CoA Desaturase Transgene to Alter Milk Fatty Acid Composition. *J. Dairy Science*:87:3510-3514.
- Richt, J. A., P. Kasinathan, A. N. Hamir, J. Castilla, T. Sathiyaseelan, F. Vargas, J. Sathiyaseelan, H. Wu, H. Matsushita, J. Koster, S. Kato, I. Ishida, C. Soto, J. M. Robl, and Y. Kuroiwa. 2007a. Production of cattle lacking prion protein. *Nature Biotechnology* 25:132-138.
- Richt, J. A., P. Kasinathan, A. N. Hamir, J. Castilla, T. Sathiyaseelan, F. Vargas, J. Sathiyaseelan, H. Wu, H.

- Matsushita, J. Koster, S. Kato, I. Ishida, C. Soto, J. M. Robl, and Y. Kuroiwa. 2007b. Production and characterization of prion protein-deficient cattle. *Transgenic Research* 16:842-843.
- Sang, H. 1994. Transgenic chickens--methods and potential applications. *Trends Biotechnol.* 12:415-420.
- Schadt, E. E. 2009. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature* 461: 218-223.
- Schwegmann-Wessels, C., G. Zimmer, H. Laude, L. Enjuanes, and G. Herrler. 2002. Binding of transmissible gastroenteritis coronavirus to cell surface sialoglycoproteins. *Journal of Virology* 76:6037-6043.
- Smith CA, Roeszler KN, Ohnesorg T, Cummins DM, Farlie PG, Doran TJ, Sinclair AH. 2009 **The avian Z-linked gene DMRT1 is required for male sex determination in the chicken.** *Nature.* 10:4617261:267-71.
- Stacey, A., A. Schnieke, H. Kerr, A. Scott, C. Mckee, I. Cottingham, B. Binas, C. Wilde, and A. Colman. 1995. Lactation Is Disrupted by Alpha-Lactalbumin Deficiency and Can be Restored by Human Alpha-Lactalbumin Gene Replacement in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92:2835-2839.
- Tompkins, S. M., C. Y. Lo, T. M. Tumpey, and S. L. Epstein. 2004. Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:8682-8686.
- van Berkel, P. H., M. M. Welling, M. Geerts, H. A. van Veen, B. Ravensbergen, M. Salaheddine, E. K. Pauwels, F. Pieper, J. H. Nuijens, and P. H. Nibbering. 2002. Large scale production of recombinant human lactoferrin in the milk of transgenic cows. *Nat Biotechnol.* 20:484-487.
- Vize, P. D., A. E. Michalska, R. Ashman, B. Lloyd, B. A. Stone, P. Quinn, J. R. E. Wells, and R. F. Seamark. 1988. Introduction of a porcine growth hormone fusion gene into transgenic pigs promotes growth. *J. Cell. Sci.* 90:295-300.
- Wall, R. J., A. M. Powell, M. J. Paape, D. E. Kerr, D. D. Bannerman, V. G. Pursel, K. D. Wells, N. Talbot, and H. W. Hawk. 2005. Genetically enhanced cows resist intramammary *Staphylococcus aureus* infection. *Nature Biotechnology* 23:445-451.
- Wall, R. J., A. M. Powell, M. J. Paape, D. E. Kerr, D. D. Bannerman, V. G. Pursel, K. D. Wells, N. Talbot, and H. W. Hawk. 2005. Genetically enhanced cows resist intramammary *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Biotechnol* 23: 445-451.
- Wang J, Yang P, Tang B, Sun X, Zhang R, Guo C, Gong G, Liu Y, Li R, Zhang L, Dai Y, Li N. 2008. Expression and characterization of bioactive recombinant human alpha-lactalbumin in the milk of transgenic cloned cows. *J Dairy Sci.* 9112:4466-76.
- Whitelaw, C. B. and H. M. Sang. 2005. Disease-resistant genetically modified animals. *Rev Sci. Tech* 24:275-283.
- Wheeler, M. B., G. T. Bleck, and S. M. Donovan. 2001. Transgenic alteration of sow milk to improve piglet growth and health. *Reprod Suppl* 58: 313-324.
- Yang P, Wang J, Gong G, Sun X, Zhang R, Du Z, Liu Y, Li R, Ding F, Tang B, Dai Y, Li N. 2008. Cattle mammary bioreactor generated by a novel procedure of transgenic cloning for large-scale production of functional human lactoferrin. *PLoS One.* 310:e3453.

Zbikowska, H. M. 2003. Fish can be first--advances in fish transgenesis for commercial applications. *Transgenic Res* 12: 379-389.

Zhong, J. Y., Y. P. Wang, and Z. Y. Zhu. 2002. Introduction of the human lactoferrin gene into grass carp *Ctenopharyngodon idellus* to increase resistance against GCH virus. *Aquaculture* 214:93-101.

Zulet, M. A., A. Marti, M. D. Parra, and J. A. Martinez. 2005. Inflammation and conjugated linoleic acid: mechanisms of action and implications for human health. *J Physiol Biochem* 61: 483-494.

⑤EU および米国の規制

以下の論文において遺伝子組換え食品について、遺伝子組換え植物も含めた EU および米国の規制がまとめられている。ヨーロッパでは GM 食品の安全性評価のための多くの指針が展開されている (FAO/WHO, 2000; EFSA, 2005)。

Health Risks of Genetically Modified Foods : ARTEMIS DONA and IOANNIS. ARVANITTOYANNIS, *Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition*, 49:164-175 (2009)

タイトル	主要点	コメント
EU の法律		
Directive 90/219 EEC (23/10/1991 発効) GM 微生物の使用を含む	<ul style="list-style-type: none"> GM 微生物の限定使用の尺度 遺伝子組み換えの確かな技術に適用しない ヒトの健康及び環境への副作用を避けるための尺度 	この指令を修正した Directive 98/81/EC (5/12/1998 発効)
Directive 90/220/EEC (23/10/1991 発効) GMOs の環境への慎重な排出	<ul style="list-style-type: none"> ヒトの健康と環境のための保護の尺度 遺伝子組み換えの確かな技術に適用しない 研究、開発及び上市目的のための GMOs の環境への身長な排出に対するメンバー国の活動 	Directive 97/35/EC 及びこの Directive を修正した Regulations(EC)No. 258/97 及び No.1139/98
Directive 2001/18/EC (23/10/1991 に発効) GMOs の環境への慎重な排出	<ul style="list-style-type: none"> GMOs の市場での排出と廃棄の認可の尺度 市場での GMOs の廃棄後の制御の義務化 国民との相談と GMOs のラベル化 	この Regulation(EC) No.1830/2003(7/11/2003 に発効)の最終修正
Directive 2004/204/EC (23/3/2004 に発効) GMOs の遺伝子組み換えに関する記録のための登録操作のアレンジ	<ul style="list-style-type: none"> GMOs の遺伝子組み換えへの情報リスト リストは文書の詳細報告を含まねばならない。 リストは国民が入手可能である。 	
トウモロコシ製品の市場に置く Directive 2004/643/EC (Zea mays L. line NK603) グリフォセート許容のための GM	<ul style="list-style-type: none"> 製品は従来品同様安全でなければならない。(同等性の原則) コード MON-00603-6(unique)の記録義務 市場促進のすべての段階でラベル化とトレーサビリティのための尺度 	
新規食品又は新規食品成分としてのGMトウモロコシ株 Bt11 からのスイートコーンを市場に置く Directive 2004/657.EC	<ul style="list-style-type: none"> 製品は従来品と同様安全でなければならない。(同等性の原則) "GMスイートコーン"のラベルの義務化 コード MON-00603-6(unique)の記録義務 	

タイトル	主要点	コメント
Regulation (EC) No. 258/97 (14/5/1997 に発効) 新規食品及び新規食品成分	<ul style="list-style-type: none"> ・以前はEC内でヒトの消費のために大量には用いられなかった食品成分をEC内市場に置くこと ・食品添加物、香味料、抽出溶媒には適用されない ・GMOs を含む食料品のための特定の手続き 	
Regulation (EC) No. 1139/98 (1/9/1998 に発効) GMOs から製造される食料品のラベルの強制的な表示	<ul style="list-style-type: none"> ・GM大豆又はGMコーンから製造される食品及び食品成分への適用 ・食品添加物及び薬味には適用されない ・合法的に製造され、ラベルされ、輸入され、EC内で市販された製品には適用されない 	Regulation (EC) No. 49/2000 及びそれが修正された No. 50/2000
Regulation (EC) No. 1829/2003 (1/11/1998 に発効) GM 食品及び飼料	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト及び動物の健康のための尺度。GM 食品および餌の認可、検査及びラベル化の EC の手続き ・認可は、更新の可能性を持って、10 年間適用できる 	
Regulation (EC) No. 1830/2003 (7/11/2003 に発効) GMOs のトレーサビリティとラベリング及び GMOs から製造される食品及び飼料のトレーサビリティとラベリング	<ul style="list-style-type: none"> ・GMOs、及び GMOs から製造される食料品と飼料からなる、またはそれを含む製品のトレーサビリティ ・市場における廃棄のすべての段階に適用ラベリングの特定の需要 	
Regulation (EC) No. 65/2004 (Official Journal of the European Union に発表の日) GMOs のユニークな識別子の開発とアサインするためのシステムの確立	<ul style="list-style-type: none"> ・市場に置かれる各々の GMO のユニークな識別子 ・ヒト及び獣医用に意図された医薬品には適用されない 	
Regulation (EC) No. 641/2004 (18/4/2004 に発効) 新規 GM 食品及び飼料の認可、既存製品と、有益なリスク評価から利益を受ける GM 物質の偶発的なまたは技術的に避けられない存在の通知	<ul style="list-style-type: none"> ・適用の形質転換及び適用における声明 ・製品の市場に関するインプットの要請 ・好ましいリスク評価から利益を受ける GM 物質の偶発的なまたは技術的に避けられない存在のための暫定的な尺度 	
Regulation COM/2002/0085-COD 2002/046 (27/10/2002 に発効) GMOs の国境を越えた動き	<ul style="list-style-type: none"> ・第 3 国への GMO に関するシステムと情報交換の通知の確立 ・ヒト用の医薬品には適用されない ・監視、レポートの提出及び違反に対して制裁を課すこと 	
米国の法律		
Genetically Engineered Food Safety Act, 2003	<ul style="list-style-type: none"> ・定義(遺伝子組み換え生物、遺伝子組み換え物質) ・遺伝子組み換え食品の安全性の連邦の決定、食品添加物としての規則 ・規則の制定、発効日、以前には規制されなかった市販されている添加物 	
Genetically Engineered Crop and Animal Farmer Protection Act, 2003	<ul style="list-style-type: none"> ・定義(遺伝子組み換え生物、遺伝子組み換え物質) ・遺伝子組み換え種子、植物、及び動物の販売に関する契約の制限 ・ある種子を非遺伝子組み換え種子とラベルすることの禁止 	

タイトル	主要点	コメント
Genetically Engineered Food Right to Know Protection Act, 2003	・定義(遺伝子組み換え生物、遺伝子組み換え物質) 遺伝子組み換え物質に関するラベリングの要請 遺伝子組み換え物質に関して、食品のミスブランディング(偽の商標をつける)	
Genetically Engineered Pharmaceutical and Industrial Crop Safety Act, 2003	医薬品作物又は工業的作物は、ヒト用医薬品又は動物薬、生物学的、工業的、研究化学品、又は酵素を含む、医薬品又は工業製品を製造するために遺伝子組み換えされた植物である。 定義(遺伝子組み換え植物、遺伝子組み換え動物、遺伝子組み換え物質) 医薬用作物及び工業的作物を生産するための別の方法に関する会議へのレポート	

EU、日本、カナダ、及び米国間のGE作物と食品に適切な価値の比較

価値	食品安全の重要性	環境意識	科学とテクノロジーへのアプローチ	リスクテクノロジーへの態度	食品供給と貿易への態度
EU	非常に重要、しかし公共の信頼を弱める病気、汚染の発生	非常に強い	慎重	中程度	強い、しかし環境意識によって強く反対される
日本	非常に重要、公共支援規制機関の活動	非常に強い	革新的	中程度	強い、環境意識とリンク
カナダ	非常に重要、公共促進規制機関の活動	強い	肯定的	強い	強い、しかし環境意識によってやや後退
米国	非常に重要、公共支持規制機関の活動	中程度	熱心	強い	強い

(5) 中国での取り組み

中国の研究開発状況：

中国では、ウシ(1)及びヤギ(2)の研究開発が報告されている。近年、ブタ(3)についても研究報告がなされたので、以下に示す。

(1)Cheng, Y et al. Cloned goats produced from the somatic cells of an adult transgenic goat. Chi J Biotechnol (in Chinese) 2002, 18(1): 79-83

(2)Gong G.C. et al. Production of transgenic calves by somatic cell nuclear transfer. Chi Sci Bull, 2004, 49 (2): 161-166

(3)Liu ZhongHua et al. Green fluorescent protein (GFP) transgenic pig produced by somatic cell nuclear transfer Chi Sci Bull, 2008, 53(7), 1035-1039

これらの研究では体細胞核移植による GFP 発現遺伝子組換えブタが作出されている。中国で報告のなかった体細胞核移植による遺伝子組換えブタを作成することによって、ヒトのモデル動物及び臓器移植のドナーとして有用なブタの利用範囲を広げることができると思われる。

4. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価ガイドライン策定の際に検討・考慮すべき事項

上記の情報調査の結果をもとにして、遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価ガイドラインを策定する場合に考慮すべき事項について検討を行った。

検討では、国際機関や各国機関で公表されているガイドライン等をもとに重要と思われる事項について議論した。特に、2008年にコーデックスにおいて作成された「組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン案 ステップ8」を中心とし、その策定における調査や議論を記録したFAO/WHO合同専門委員会(2003年、2007年)の資料や、FDAガイダンス及び食品安全委員会遺伝子組換え種子植物ガイドラインの検討事項等も参考にした。

また、遺伝子組換え動物(魚類を含む)を由来とする食品に関する文献も参考にした。文献には、食品に用いる遺伝子組換え動物の他、畜産飼料用の遺伝子組換え動物、クローン動物、医療用タンパク質発現用の遺伝子組換え動物の文献も含めた。なお、ゲノムに組み込まれて遺伝的に継代される場合(heritable)を扱い、遺伝子組換えワクチン等を摂取された動物(non-heritable)の文献は取り扱わないこととした。

また、観賞用のメダカやゼブラフィッシュといった食用とされない動物の遺伝子組換えに関する文献は、それらを食品開発のモデル材料として利用しているものは検討に含めた。ただし、実験を用途としたマウスなどの遺伝子組換え動物については、食品開発を視野に入れた実験を扱った文献のみを対象とした。

(1) 適用範囲

遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価ガイドライン策定の際には、ガイドラインの適用範囲を設定することが重要であることが検討会で議論された。

コーデックスガイドラインでは、モダン・バイオテクノロジーを用いて新規または改変された形質を発現している動物や、それを使用した食品を適用範囲としている。(コーデックスガイドライン、パラグラフ1)。これに対し、FDAガイダンスでは新規動物用医薬品として連邦食品医薬品化粧品法などの規制のもとで申請することとされており(同ガイダンス、II)、食品用途以外にも動物の健康向上やヒト医薬品用途、ペット等への用途、研究用途、商品製造用途が対象とされている(同ガイダンス、I)。

また、コーデックスガイドラインでは動物の福祉、倫理的・道徳的・社会経済的側面、

遺伝子組換え動物が環境へ放出された際の環境リスク、遺伝子組換え動物の飼料としての安全性、遺伝子組換え動物・植物・微生物由来飼料を投与された動物の安全性については、扱わないものとしている（コーデックスガイドライン、パラグラフ 2）が、FDA ガイダンスでは、環境問題も重要事項としている（同ガイダンス、III. D.、IV. B. 13 および IV. C. Step 6）。

組換え遺伝子が遺伝子伝達される（heritable）動物を対象とする点では、コーデックスガイドライン（コーデックスガイドライン、パラグラフ 1）も FDA ガイダンス（FDA ガイダンス、I）も共通している。

（2）定義

①遺伝子組換え動物

検討会では、遺伝子組換え動物の定義は、DNA がもとの動物と比較して置き換わっていれば、その導入手段がいかなるものであれ、組換え DNA 動物とすることとした。セルフクロニングやナチュラルオカレンスは、カルタヘナ議定書では遺伝子組換えに入らないが、ガイドラインでの扱いを定義する必要がある。ナチュラルオカレンスは微生物では頻繁食品安全委員会では、遺伝子組換え植物の場合、組換え体として扱われている。また、遺伝子導入の過程で、遺伝子が置き換わらなかった個体については遺伝子組換えの対象とならないが、一般的には全てのゲノムが同じであるという証明は困難であるので、導入されなかったとする固体も実際には組換え DNA 動物として扱うことになるとの見解であった。

なお、コーデックスでは、遺伝子組換え動物とは、遺伝子組換えや、細胞または細胞器官への核酸の直接注入を含む試験管内核酸技術を利用して、遺伝物質を変化させた動物と定義している（FAO/WHO 専門家会議 2003、コーデックスガイドラインパラグラフ 9）。

②既存の対照物（Conventional Counterpart）

安全性評価を行う上で、遺伝子組換え動物の比較対照とする「既存の対照物」とは、遺伝子組換えのもととなった非組換えレシピエント動物、及び、食品を製造する過程で遺伝子組換え動物の交配相手となった動物で、これまで安全に食品として利用されてきた歴史があるものとする（コーデックスガイドライン、パラグラフ 9 と同様）。

(3) 食品の安全性の考え方

コーデックスや FDA では、遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価にあたり、以下のような考えが提示されている。

① ケース・バイ・ケースの安全性評価

第一世代の遺伝子組換え動物は個体ごとに異なる遺伝子構成を持つため、同じ遺伝子構築体を導入した場合でも安全性評価はケース・バイ・ケースで実施しなければならない。今後、相同組換えや *insulated insertions* (遮断導入) などの遺伝子組換え技術が進歩して、遺伝子導入の影響を低減できれば、その安全性評価はより一般的な手法で実施できるようになるであろう (FAO/WHO 専門家会議 2003 年)。

遺伝子組換え動物の承認までの評価を進めるにあたり、潜在的な危険やそのリスクはそれぞれの申請によって異なるため、ケース・バイ・ケースの評価を行う (FDA ガイダンス、IV. C.)。

② 動物実験と実質的同等性の導入について

検討会では、動物由来食品の安全性をみる際に、丸ごとの食品は単一化合物の安全性をみる場合のように実験動物に沢山与えることはできない上、食品以外の影響も出るため、丸ごとの食品による動物実験の妥当性は問題となるとされた。

コーデックス委員会では、実験用動物に遺伝子組換え動物の食用組織を丸ごと与えた場合、摂取量に対する生理反応を測定するという従来の手法では、実験動物の餌中の濃度を増す必要が生じ、食餌のバランスを壊すことになる。そうすると、調査の対象となっている食品成分には無関係の毒性が観察されることにもなるため、実験動物による安全性の確認は難しいとしている。(Codex Alimentarius Commission, 2003)。

そこで、「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則」では、安全性評価には、モダンバイオテクノロジー応用食品と既存の対照物との比較が、類似性と相違点の判定に焦点をあてて行われるべきとされている(同原則、パラグラフ 10)。これは、実質的同等性による評価方法であり、伝統的な食品には安全に使用されてきた歴史があるため、遺伝子組換え食品の安全性評価には、伝統的な食品が比較のための対照としてベースラインに使用できるという考えに基づいている。この評価法では、まず新しい食品とそのもとになった動物(既存の対照物 (*conventional Counterpart*))との類似点と相違点を明らかにする。その際、表現形質の特性とともに成分分析の比較も行う。表現形質の分析には、健康パラメータも含める。次にこの相違点について毒性学および栄養学的見地から評価を行う。結果によっては、追加試験を行って、最終的なリスク判定に必要なすべての関連情報を収集するものである (FAO・WHO 専門家会議

2003年)。

遺伝子組換え植物の安全性評価においてもこの実質的同等性の考えが適用されており、FAO・WHO 専門家会議(2003年)では、遺伝子組換え動物についても同じように、この実質的同等性に基づく手法が適用できることが合意された。

遺伝子組換え動物由来食品に関するコーデックスガイドラインでは、実質的同等性の概念は安全性評価過程の重要な段階で、新しい食品と既存の対照物との類似点および相違点の同定に用いることとされており、現時点では遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価に最適な方法と考えている(コーデックスガイドライン、パラグラフ14)。

この安全性評価の際、a) 意図的影響と非意図的影響の両方を考慮する、b) 新たなまたは改変された有害性を特定する、c) 主要栄養素のヒトの健康に関わる変化を特定することが、モダンバイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則で規定されている(同原則、パラグラフ11)。

なお、遺伝子組換えにより、例えば遺伝子構成物に直接由来する特定の蛋白質(外因性)だけが増加した場合は、従来の試験方法も当該蛋白質の評価に有効である。一方、組換え食品で内因性蛋白質のレベルが増加することもありうる。この増加した蛋白質について動物試験で調べることも考えられる(FAO/WHO2003)。

③比較対照物(Comparator)の選び方について

食品安全性評価の第一段階は、食品摂取評価を含む、遺伝子組換え動物とその適切な比較対照物(appropriate comparator)の比較安全性評価(CSA)であり、続いて完全なリスク判定を行う(FAO/WHO 専門家会議 2003年)。

検討会でも、検討する遺伝子組換え動物の比較対照物を何に設定するかはたいへん重要であり、動物は、飼料の種類や生育状況(運動状況など)により体の構成成分や健康状態も変化するため、比較対照物のデータが取られた条件などを考慮に入れて試験すべきであるとされた。

(4) 非意図的影響

コーデックスガイドラインでは、試験管内核酸技術による非意図的な影響には、「予測可能な」影響と「予期しない」影響があるとされている。大抵の非意図的な影響は、導入された形質及びその代謝上のつながり、または遺伝子の導入部位の知見に基づいて

予測可能である。この、特定の改変による非意図的な影響の予測は、動物ゲノムに関する知識や試験管内核酸技術に関する知見が増すにつれてより容易になるであろう。例えば、相同組換えが可能であれば、正確な部位へ遺伝子が導入されるため、無作為な組込みによる非意図的な影響の発生が減少する可能性がある。また、分子生物学的・生化学的技術を利用して、非意図的な影響を招く可能性のある遺伝子転写及びタンパク質への翻訳の段階における変化を解析することができる（コーデックスガイドライン、パラグラフ 17）。

非意図的な影響は、導入遺伝子断片の挿入位置に関連する影響と、導入遺伝子の発現産物の性質に関連する影響に分けられる。遺伝子組換え動物における非意図的な副作用の検出には、成分分析を含め表現型解析を使って、新規食用生物を既存の対照物（conventional counterpart）と比較する手法が用いられる（FAO/WHO 専門家委員会 2003 年）。

（5）その他

コーデックス委員会では、遺伝子組換え動物ガイドライン原案の策定に当たっては、既存のコーデックスの遺伝子組換え植物ガイドラインをひな形としている。植物ガイドラインと異なる文言を用いるのは、動物及び植物の生物学的違いに基づいて科学的に妥当であると判断された時に限られた（第 6 回コーデックスバイオテクノロジー応用食品特別部会報告書（2006）、パラグラフ 16）。検討会においても、遺伝子組換え動物ガイドラインの作成において、食品安全委員会において策定された「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」を参考とすることができるとの見解であった。

以下に、安全性評価の議論の際に明らかにすべきとされた項目について記述する。

4. 1 組換え DNA 動物

検討会ではまず、新しい食品の由来である安全性評価対象の組換え DNA 動物の概要の説明が必要であるとされた。コーデックスガイドラインでは項目として以下があげられており（コーデックスガイドライン、パラグラフ 23）、検討会においても必要性が確認された。

- ・ 導入された組換え DNA
- ・ レシピエント動物への導入方法
- ・ 最終的に食品や食品製造に利用される組換え DNA 動物
- ・ 遺伝子組換えの目的
- ・ もとになる生物原料に起因する、または製造時の病原性成分（伝達性海綿状脳症の原因因子、その他の感染症など）導入の潜在的リスク

FDA ガイドラインでは、製品となる遺伝子組換え動物の定義として、倍数性、接合子体、動物の説明（通常名/血統/系統；生物分類と種）、組換え DNA 構成体のコピー数、構成体の名前、挿入場所の性質、意図された用途等の情報が必要とされている（FDA ガイダンス、Step1）。

4. 2 レシピエント（宿主）動物とその食品や食品製造への利用に関する説明

検討会では、次に、遺伝子改変前のレシピエント動物に関して包括的な説明が必要であるとされた。例えば、以下のデータ及び情報が必要とされる（コーデックスガイドライン、パラグラフ 24）。

- ・ 一般名または通称、学名、分類学上の分類
- ・ 育種を通じた開発の経緯、特にヒトの健康に有害な影響を及ぼす可能性のある形質の特定
- ・ 既知の毒性またはアレルギー誘発性、毒素産生生物との共生、ヒト病原体の定着の可能性など、安全性に関わる当該動物の遺伝子型と表現型についての情報
- ・ 飼料や運動、飼育環境が食品に及ぼす影響についての情報
- ・ 食品として、または食品製造用に安全に利用されてきた歴史

特に、安全性の議論は比較対照（comparator）の安全情報との比較により行うため、比較対照として何を選択するかが重要であるとの見解であった。その比較対照は、上記に示されているもとの動物の情報となると結論付けられた。

また、類縁の系統の動物や、レシピエント動物の遺伝的背景に大きく寄与する可能性のある動物があれば、関連する表現型情報を示すべきである（コーデックスガイドライン、パラグラフ 25）。

利用歴には、以下の情報が含まれる（コーデックスガイドライン、パラグラフ 26）。

- ・ 当該動物の育種・飼育方法、食品入手方法（捕獲、屠畜、搾乳など）
- ・ それら食品製品が消費者の手に渡るまでの条件（貯蔵、輸送、加工など）

さらに、消費者集団の特定のサブグループに対して、次の項目についても検討する必要がある（コーデックスガイドライン、パラグラフ 26）。

- ・ その食品製品の成分はどの程度栄養学的に重要なものか、
- ・ その食品製品が食事にどのような重要な主要・微量栄養素を付加するか

4. 3 導入 DNA のドナー（供与体）生物などに関する説明

検討会において、遺伝子組換え動物に導入した遺伝子のドナー生物について、以下の情報の提示（コーデックスガイドライン、パラグラフ 27）が必要とされた。

- ・ 組換え DNA が合成されたもので、既知の天然物に由来しないか否か
- ・ 他の生物に由来する場合：
 - i. その生物の一般名または通称
 - ii. 学名
 - iii. 分類学上の分類
 - iv. 食品の安全性に関係する自然史に関わる情報
 - v. 自然に存在する毒素及びアレルゲンに関する情報
 - vi. 微生物については、(ヒトまたは当該動物に対する) 病原性に関する追加情報及び既知のヒトもしくは動物病原体との関係
 - vii. ドナー動物またはウイルス由来の供与体については、使用した原材料（培養細胞など）及びその由来に関する情報
 - viii. もしもあれば、過去及び現在の食品供給における使用歴、及び、意図された食品利用以外の摂取経路（例えば混在物質として存在する可能性）

特に重要な点は、組換え DNA 配列が病原性や毒素産生性に影響をもたらすか否か、またはヒトの健康に影響を及ぼす他の形質（アレルギー誘発性など）を有するか否かを明らかにすることである（コーデックスガイドライン、パラグラフ 28）。

4. 4 組換え DNA 導入に用いた構築体の作製に関する説明

検討会において、レシピエント動物に伝達された可能性のある全ての遺伝物質の同定と、その遺伝子の特徴の解析を行うため、遺伝子組換えに用いた構築体を含む遺伝子組換えに関する情報が必要である（コーデックスガイドライン、パラグラフ 28）とされた。

遺伝子導入に際しては、FAO/WHO 専門家会議（2004）において、遺伝子構成物へのマーカー遺伝子などの不要な DNA 配列の使用を避けることが支持されている（FAO/WHO 専門家会議、2007）。

（1）形質転換について

レシピエント動物に組換え DNA を導入する過程の概要として、以下の事項が含まれるべきとされる。（コーデックスガイドライン、パラグラフ 29）。

- ・形質転換に使用した特定の方法
- ・当該動物の遺伝子組換えに使用した DNA（パッケージングベクター用の蛋白質をコードする遺伝子など）の起源、特質
- ・導入した動物に期待される機能など（適宜）
- ・ウイルスベクターまたは既知の人畜共通病原体（細菌など）を使用している場合には、その自然宿主、標的臓器、伝播様式、病原性及び内因性・外因性病原体との組換えの可能性
- ・最初の組換え DNA 動物作出用の DNA の産生または加工に用いた生物（細菌など）を含む中間宿主生物

（2）導入遺伝子について

導入 DNA について、以下の項目があげられる（コーデックスガイドライン、パラグラフ 30）。

- ・組換え DNA が合成されたものであり、既知の天然物に由来しない場合には、その DNA の一次配列
- ・マーカー遺伝子、当該 DNA の発現と機能に影響を及ぼす調節要素やその他の要素など、全ての遺伝的構成要素の特性解析
- ・サイズと本体
- ・最終ベクター／構築体（constructs）における配列の位置と方向
- ・機能

FDA ガイダンスでは、導入前の組換え DNA の純度の記載も含めるべきとしている (FDA ガイダンス、Step2)

以下に各技術における課題を示した。

①ウイルス由来プロモーターを利用した場合

組換えた遺伝子やそのプロモーターがウイルス由来である場合は、水平転移や遺伝子の組換えが生じる可能性がある。さらに細菌由来物質には標的遺伝子とは関係のない配列断片が含まれる場合がある (NRC, 2002)。

②導入遺伝子の不安定性

挿入や遺伝子の不安定性から生じるハザードは、初期のスクリーニングにより、望ましくないイベントを含む個体をトランスジェニック系統の開発過程で淘汰することによって対処されることが多い (FAO/WHO2003)。

4. 5 組換え DNA 動物の作出方法及び生産過程に関する説明

検討会では、以下のような最初の遺伝子組換え動物を得るために用いた技術について提示すべきとされた。

(1) 組換え DNA の導入方法についての説明

組換え DNA の導入に用いられた技術および工程についての情報を提示すべきである。考えられる技術として以下の方法がある（コーデックスガイドライン、パラグラフ 31）。

- ・ 配偶子の形質転換
- ・ 初期胚へのマイクロインジェクション
- ・ 遺伝子導入細胞の核移植

以下に各導入技術における留意点を記載する。

①マイクロインジェクション法を利用した場合

マイクロインジェクションで起こる細胞修復機構では、遺伝子を断片化することがあり、遺伝子が蓄積する前にコード配列とプロモーターが分離する（Murnane *et al.* 1990）。加えて、導入遺伝子のゲノムへの挿入部位やコピー数のコントロールができないので、同じ実験でも個体間で大きな差が出る。遺伝子の挿入部位は発現レベルに大きな影響を与え、複数コピーが導入された場合は本来の遺伝子がよりたくさん分断されるということになり正常な遺伝子機能に変化する可能性が増える。モザイク現象もまた問題となる。導入遺伝子が生殖細胞系列に組み込まれたかどうかを確認するための第二世代スクリーニングが必要である（AU2003）。

②ウイルスベクターやトランスポゾンベクターを使用した場合

ウイルスベクターやトランスポゾンベクター法では、導入遺伝子が後にゲノム中で転移する可能性がある。ショウジョウバエの研究から、トランスポゾンは、異なる遺伝的背景をもつ系統に入ると、転移の可能性が高くなりうることが示唆されている。ウイルスベクターを、ウイルス粒子の構築や転移に必要なすべてのDNA配列を含まないように作製した場合でも、理論的には、ゲノムの中で内因性転移因子や外因性のウイルス、またはトランスポゾンなどの他のDNA配列と組換えを起こし、感染性や移動性を獲得する可能性がある（AU2003）。遺伝子組換え動物の生殖細胞にこのような配列が偶発的に導入されると、非意図的な遺伝子損傷が生じるおそれがあるだけでなく、組換えにより新種の感染性ウイルスが作り出されるおそれがある。グロビン遺伝子を含むベクターの増殖過程で、自律増殖可能なマウス白血病ウイルス（MLV）が生成されたのは、有名な例である（Purcell *et al.*, 1996）。

③体細胞核移植法を利用した場合

体細胞核移植では、胚形成の促進のため、使用した体細胞のゲノムの再プログラミングが必要である。その結果、作出された個体の特に初期段階において、遺伝子発現に変化が生じ、出生後の高死亡率、ならびに形態学および生理学上の異常の発生率増加を生じさせる可能性がある。出生時高体重や身体異常が報告されている（Wilmut and Paterson 2003、Dinnyes *et al.* 2002、Schrader *et al.* 2003）。さらに個体の健康や食品安全性にも影響する可能性もある（NRC, 2002）。クローン動物の子孫については、これまでに作出された限られた例では子孫の表現型は正常のようである。

（2）遺伝性実証に用いた方法

形質の遺伝的伝達性が獲得された（モザイク動物の交配により真の生殖細胞に遺伝的な挿入を実現するなど）方法を含め、遺伝性を実証するために用いた方法について記述すべきである（コーデックスガイドライン、パラグラフ 32）。

FDA ガイダンスにおいては、組換え DNA 動物の遺伝子型と表現型の永続性の評価が必要とされており、遺伝子組換え DNA 構築物が安定的に遺伝していること、および意図して発現させた形質が複数世代にわたって安定していて予期可能であることを示すことが推奨されている（FDA ガイダンス、Step5）。この点について、GE 動物管理についてのガイドライン（BIO）では FDA ガイダンスで必須とされていると指摘している。

（3）遺伝子組換え動物の生産過程

最終的に食品や食品製造に用いる動物を、どのようにして最初の組換え DNA 動物から作出したのか、その方法に関する情報を提示する必要がある。これらの情報としては、該当する場合には、以下の情報が含まれる（コーデックスガイドライン、パラグラフ 34）。

- ・ 交配相手や代理母体の遺伝子型・表現型、飼養管理に関する情報
- ・ それらが作出又は収穫された条件等の情報

最初の組換え DNA 動物から食品や食品製造に用いられる動物を作出するために最終的に用いられた動物（交配相手、代理母体など）に由来する食品の使用の歴史には、以下の情報が含まれる（コーデックスガイドライン、パラグラフ 35）。

- ・ その動物の育種・飼育方法、食品の入手方法（収穫、屠畜、搾乳など）

- ・それら食品が消費者の手に渡るまでの条件（貯蔵、輸送、加工など）

4.6 最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物における遺伝子改変の特徴の明示

遺伝子組換え動物由来食品の安全性の評価には、その遺伝子改変の分子的・生化学的特徴を包括的に示すことが必要である（コーデックスガイドライン、パラグラフ 36）。

（1）動物ゲノムへの導入に関する情報

遺伝子導入の前後には、一般に、導入する遺伝物質構築体について、徹底的な分子的特性解析が必要である。この解析では、非意図的影響を特定するために、コピー数の分析や挿入位置の隣接領域の配列解析も行うべきである（FAO/WHO2003）。

情報には以下の事項が含まれるべきである（コーデックスガイドライン、パラグラフ 37）。

- ・ 挿入された遺伝物質の特徴づけと概要。これには、用いられた構築体（constructs）材料の可動性または組換えの可能性についての解析を含める必要がある。
- ・ 挿入部位の数
- ・ 挿入物質及び周辺領域のコピー数及び配列データを含め、挿入の結果発現する物質を同定するために十分な、各挿入部位における挿入遺伝物質の構成。あるいは、科学的により適切な場合には、食品に含まれる可能性のある新規物質を同定するための、転写産物や発現産物の解析などの情報。
- ・ 挿入 DNA 内のオープンリーディングフレーム、または融合タンパク質を生じる可能性のあるものも含め、挿入により隣接する動物ゲノム DNA との間に生成されるオープンリーディングフレームの同定

FDA ガイダンスにおいても、組換え DNA を最初の組換え DNA 動物ゲノムに導入した時の方法の説明とそのデータを、その動物がキメラでなかったことも含めて報告することが推奨されており（FDA ガイダンス、Step3）、GE 動物管理についてのガイドライン（BIO）ではこの点および遺伝子組換え動物の繁殖戦略で用いられる方法に関する情報が FDA ガイダンスで必須とされていると指摘している。

以下に留意点を記す。

①構築体材料の可動性、水平伝達

組換えた遺伝子やそのプロモーターがウイルス由来である場合や、遺伝子導入にウイルスベクター法やトランスポゾンベクター法を利用した場合は、導入した遺伝子がゲノ

ム上で転移する可能性がある（p. 132①③④参照）。

②挿入部位の数や挿入位置について

一般に、1コピーの導入遺伝子が、機能遺伝子や調節因子ではないゲノムの一箇所に安定して組み込まれることが望ましい。しかし、こうした結果が得られない場合も多く、導入遺伝子の複数のコピーが一箇所に組み込まれる、または導入遺伝子がゲノムの複数箇所に挿入されることもある。宿主の遺伝子中に導入遺伝子が挿入されると、宿主の遺伝子がオフになり、宿主の生存や健康に影響を与える可能性がある。導入遺伝子の挿入が、他の遺伝子の発現に影響する場合もある（FAO/WHO2003）。

（2）組換え DNA 動物内の新規発現物質に関する情報

組換え DNA 動物で新たに発現する物質に関する情報は全て示すべきである。以下の事項が含まれるべきである（コーデックスガイドライン、パラグラフ 38）。

- ・ 遺伝子産物（タンパク質や非翻訳 RNA など）、または食品に含まれる可能性のある新規物質を同定するための、転写産物や発現産物の解析などの情報
- ・ 遺伝子産物の機能
- ・ 新規形質の表現型についての概要
- ・ 当該動物中の発現遺伝子産物の発現量と部位、ならびに食品中におけるその代謝産物の量
- ・ 発現配列／遺伝子の発現に伴う機能が特定の内在性 mRNA もしくはタンパク質の蓄積量を変化させる場合には、可能であれば、標的遺伝子産物の量

①導入遺伝子の発現安定性

組換え家畜動物作製における障害の主なものは、多くの導入遺伝子の発現が不完全か非特異的なことである。Adams ら（2002）は、成長ホルモン遺伝子構築体について、試験した 3 頭の雄ヒツジのうち 2 頭では正常に発現していたが 1 頭では発現していなかった、と報告している。

また、遺伝子導入個体やその子孫において、導入遺伝子の効果は時間経過とともに減少する、という確認事例がある。導入遺伝子の効果が失われた例として、インスリン様成長因子-1 (IGF-1) 導入ヒツジがある (Damak、1996)。第一世代の組換えヒツジは、非組換え体と比べて羊毛生産割合が上回っていたが、二回目のシーズンや F₂ 世代においては非組換え体との明らかな差は認められなかった (Su *et al.* 1998)。IGF-1 を注入した際に観察されたように (Lobley *et al.* 1998)、付加的な IGF-1 の存在に対して代謝

適応が行われた可能性がある。

クロマチンにおける位置効果 (positional effect) は、発現欠失の主な原因とみなされている。導入遺伝子と宿主ゲノム DNA の間の微妙な相互作用が外来 DNA の発現に影響を与える (Cranston 2001)。新しく蓄積された DNA が *de novo* メチル化され、その領域のヒストン脱アセチル化を触媒するタンパク質複合体のターゲットとなり、これがクロマチン凝縮をもたらして結果として遺伝子のサイレンシングがおこるというメカニズムである (DNA メチル化によるヒストン脱アセチル化モデル、Eden *et al.* 1998、Razin 1998、Pannell *et al.* 2000)。サイレンシングにはまだ同定されていない因子が存在する (Pannell *et al.* 2000)。

○導入遺伝子発現を低下させることが知られている因子 (AU2003)

- ・小さい (30kb より短い) 組換え遺伝子ベクターの使用
- ・イントロンのあるゲノム DNA ではなく cDNA の使用 (cDNA を使う場合、cDNA より前に少なくともひとつのイントロンが必要)
- ・導入遺伝子の複数コピー蓄積
- ・バクテリア遺伝子の使用
- ・プロモーターにおける転写開始を直接的または間接的に減少させるサイレンサー要素 (トランス作用因子のための DNA 結合部位) の存在 (Hilberg *et al.* 1987)

○導入遺伝子のサイレンシングおよび異所性発現を最小限に抑える方法 (AU2003)

以下の一部または全てをベクターに導入すると、発現が安定する可能性が高い。

- ・100kb 以上の組換え遺伝子配列を運べる非ウイルス系ベクターの使用
- ・導入遺伝子への“インシュレーター”の使用 (つまり、遺伝子あるいは遺伝子クラスターを取り囲む DNA 領域で、近隣の遺伝子との相互作用を防ぐもの。ニワトリ β -グロビン遺伝子座の遺伝子座制御領域 (LCR) 由来の 5'HS4 領域 (Taboit-Dameron *et al.* 1999) が好例。)
- ・目的遺伝子周辺の長いゲノム DNA フラグメント (100kb 超) の使用
- ・サイレンサー要素が徐々に欠失または変異するよう修飾した配列を構築することによる、サイレンサー要素の回避
- ・相同組換えによる部位特異的蓄積の使用 (例: Cre-Lox システム)

インシュレーターは、不活性型ヘテロクロマチンの局所的形成を抑えることによって導入遺伝子発現を促すだけでなく、実はヒストンの高アセチル化と DNA 脱メチル化を局所的に誘導するクロマチンオープンナーとして働く (Bonifer 1999)。

(3) その他の情報

以下を目的として情報を提供すべきとされている（コーデックスガイドライン、パラグラフ 39）。

- ・ 挿入に使用された遺伝物質の配列が保持されているかどうか、あるいは組み込みによって大幅な配列の転換が生じたか否かを示す。
- ・ 発現タンパク質のアミノ酸配列の意図的な改変が、翻訳後の修飾の変化をもたらすか、構造や機能に重要な部位に影響を与えたかどうかを示す。
- ・ 改変により意図した効果が達成されたかどうか、また全ての発現形質が安定なものであり、予想した通りに発現していることを示す。表現型の特徴が直接計測できない場合は、挿入 DNA そのものまたは対応する RNA の発現が遺伝することを検証しなければならない場合もある。
- ・ 新たな発現形質が、当該遺伝子の発現を促すために加えられた制御配列から期待される様式や量で、しかるべき組織内で発現しているかどうかを示す。
- ・ 組換え DNA 動物内の 1 つまたは複数の遺伝子が、形質転換の過程で影響を受けたことを示唆する証拠があるか否かを示す。
- ・ 新規の融合タンパク質がある場合には、その同定及び発現パターンの確認。

4. 7 最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物の安全性評価

遺伝子組換えにより安全な利用が確認されていない新規蛋白質が作られ、これがヒトの食事に持ち込まれる可能性がある。遺伝子組換え動物およびその由来製品の安全性評価の大部分は、遺伝子組換え植物とその由来製品を評価するために確立された方法に沿って、ケース・バイ・ケースで実施する。第一段階は、食品摂取評価を含めた遺伝子組換え動物とその既存の対応物（conventional counterpart）との安全性の比較評価であり、必要な場合はこれに続いて、完全なリスク判定を実施する（FAO/WHO2003）。

FDA ガイダンスでは、食料・飼料としての安全性は、導入遺伝子により発現したタンパク質がアレルギーを含め毒性を持つかという問題と、発現させた個体種および発現タンパク質の両方について潜在的な毒性の有無があるのかという問題に大別されるとしている。つまり、発現させたタンパク質が安全で、遺伝子組換え動物の可食部位で作った製品が比較対照となる製品と同様に安全であるかを評価することとなる（FDA ガイダンス、Step6）。

FAO/WHO2003では、まず、遺伝子組換え動物に発現するタンパク質のアミノ酸配列や各組織での発現率などの知見を調べ、あまり解明が進んでいないタンパク質の場合には、動物実験を含む広範な毒性試験も実施するとしている。

新規蛋白質の評価は、既存の毒性物質との配列相同性や機能の調査を実施する。未知の蛋白質の場合には、従来毒性学的安全性評価の全手順を実施する。

現在のところ、遺伝子組換え動物由来食品の生産に使用される遺伝子の種類は、植物に比較すると少ない。しかし、ゲノム配列解析プログラムの進捗につれて、動物の生理的経路に関する大量のデータが提供されれば、この状況も変化する可能性がある。

遺伝子組換え動物由来食品については、厳密な市販前安全性評価の実施により、十分な安全性が確保されるものと考えられる。市販後調査では、遺伝子組換え動物由来食品や従来品による長期的または非意図的な潜在的有害/有用影響に関する情報を収集することになるが、さらに検討が必要である（FAO/WHO2003）。

（1）組換え動物の健康状態

動物由来食品に対する従来安全性の考え方から、遺伝子組換え動物の安全性評価を実施する際には、組換え DNA 動物の健康状態と適切な既存の対照物の健康状態とを、

発生段階を考慮に入れながら比較することが重要とされている（コーデックスガイドライン、パラグラフ 41）（コーデックスガイドライン）。検討会においても、この考え方が重要であるとされた。コーデックスガイドラインの記載内容は以下の通りである。

従来の育種法や野生動物に由来する食品については、食品添加物や汚染物質など食品に含まれる可能性のある化学物質に対する実験動物を用いた毒性試験といった徹底した化学的・毒性学的・栄養学的評価を市販前に体系的に行っていない。新品種の評価は、動物の表現型の特徴で評価されてきた。これは、食品の由来する動物が、周知の許容範囲内の健康状態であれば、ヒトが摂取するのに適しているという一般的な考えに基づいている（コーデックスガイドライン、パラグラフ 10）。

植物の場合とは異なり、食料源として安全に使用されてきた歴史のある動物は、一般に、有毒物質をコードする遺伝子を含まないのが普通である。そのため、従来、既存の動物の健康状態が、その動物に由来する食品の安全性を示す有用な指標として用いられてきた。既知の許容範囲内の健康状態を示す動物のみをヒトの食用に供することは、安全な食品を確保するために必要不可欠なステップであったし、今後もそのことに変わりはない（コーデックスガイドライン、パラグラフ 40）。

評価には以下の項目を含めるべきとされている（コーデックスガイドライン、パラグラフ 42）。

- ・ 必要に応じて、行動、成長と発達、一般的な解剖学的所見、生殖機能などの、一般的な健康及び能力の指標
- ・ 臨床的及び分析的パラメータを含む生理学的測定指標
- ・ その他、種に特異的な検討事項（適宜）

また、FDA ガイダンスにおいても、遺伝子組換え動物の健全性について、商業化で想定される世代に近い複数世代にわたる以下の情報やデータを編集・提出することが勧められている（FDA ガイダンス、Step4）

- ・ 獣医診断や治療履歴、成長率、生殖機能、行動の様子
- ・ キメラであるかどうか、血液・組織の状態、検死の結果

①宿主の健康と表現型について

導入遺伝子の発現が、他の宿主遺伝子の発現や宿主の健康に望ましくない影響を及ぼさないことが理想であるが、こうした結果が得られない場合もある。導入遺伝子はメチル化や他の方法でサイレンシングを受ける可能性もある。導入遺伝子の発現は、新規の調節因子によってコントロールされることがしばしばあるため、複数の形質に影響を及

ぼすことがある（多面的効果）。例えば、導入成長ホルモン遺伝子を発現したブタ、ヒツジ、魚などで形態や代謝作用に様々な異常がみられている。肉量の増加などの良い効果もある。導入遺伝子の発現が期待されていない組織、性別、ライフステージで、導入遺伝子の異所性発現が生じることもあり、宿主の健康やその動物由来の食品の安全性に影響する可能性がある。

表現型の分析では、動物の場合、第一世代を選別する過程や数は非常に限られるので、同一の遺伝子組換えを行った動物間での変動幅に関する情報は少なく、個々の動物間に認められた違いの解釈は困難となろう。

表現型分析は成分分析と関連するものであるが、一般的な能力パラメータ（成長速度、飼料転換効率、生殖、臨床パラメータなど）や疾病抵抗性のほか、動物種や遺伝子組換えによっては、食品の安全性に影響を与える可能性がある病原体の定着や放出にも関連している。

場合によっては、表現型分析を食品の加工後や、魚については腐敗過程の様々な段階でも実施することが望ましい。たとえば有害な生体アミンは、サケ、マグロ、ニシンなどの魚類が腐敗する過程で生成される。同様に、ホルムアルデヒドも腐敗したエビ、タラ、メルルーサなどの多くの種で生成される。

統計的に信頼性の高い結果を得られるように、成分分析に必要となる遺伝子組換え動物および既存の対応物（conventional counterpart）の個体数を決定する必要がある。さらに、各動物種について、どの食用組織および製品を分析するかを決定することが必要である。

遺伝子組換え魚や他の水生動物は、例えば大型の家畜動物と比較して、成分分析のために多くの個体を入手できる。統計的に有意な結果を得るためには、以下の実施が必要である。

- ・ 各組織についての、自然のばらつきに関する情報を入手する
- ・ 遺伝子組換え動物と既存の対応物（conventional counterpart）に対して標準化された実験条件を適用する
- ・ 成長段階、年齢、販売重量（market weight）など 組織やその他の動物製品の採取に、標準化した条件を用いる。

(FAO2003)

(2) 発現物質

①毒性または生物活性の評価

安全性評価では、新規発現物質の化学的性質や機能を考慮に入れ、組換え DNA 動物の可食部分やその他の物質濃度を変動や平均値も含めて明らかにすべきである。また、食品からの曝露の現況、母集団中の下位集団に対する影響についても検討すべきである。

②アレルギー誘発性の評価（タンパク質）

遺伝子組換え動物によって新しく発現する蛋白質については、アレルギー誘発性の評価が必要である。特性が明らかになっている蛋白質の場合は、新たに合成された蛋白質での毒性やアレルギー特性の変化を評価するために、翻訳後修飾が従来の原料で生成された物質と同等であるかを確認する必要がある。

物質のアレルギー誘発性を予測できる単一の指標はないと考えられている。バイオテクノロジー応用製品のアレルギー誘発性を評価する手法が定められた（FAO/WHO, 2001； Codex Alimentarius Commission, 2003）。これは、遺伝子の由来、配列の相同性、原料となる生物やその生物と遠く離れた生物にアレルギー反応を示す患者の血清試験、ペプシン抵抗性、特性の広さ、そして動物モデルを使った評価である。

FAO/WHO 専門家会議では、遺伝子組換え動物のアレルギー誘発性試験方法は、既に実施されている遺伝子組換え植物の評価方法と根本的に異ならないとされた。アレルギー誘発性の試験における動物モデルは、まだ有用性が確立されたものがない。

(3) 重要成分の組成分析

一般に、成分分析は、すでに検証されている科学的手法に基づいて行うべきである。遺伝子組換え動物由来食品の成分分析の方法は、基本的には植物の場合と変わらず、種ごとに物質を特定し、分析を行う。さらに、個々の動物製品の成分分析から得られたデータを適切に解釈することができるように、関連する多量栄養素（macronutrients）、微量栄養素（micronutrients）、および存在する場合は抗栄養素（antinutrients）の自然界での変動についても洞察が必要である（FAO/WHO 専門家会議 2003 年）。

主要栄養素に加え、ヒトの健康に悪影響を与える可能性のある化合物、例えば魚に含まれるチアミナーゼ（Kleter and Kuiper, 2002）やマナガツオに含まれるワックスエステル（Nichols, Mooney and Elliot, 2001）などが含まれる。各組織の主要成分のリス

トは柔軟なものとし、科学や技術の進歩に応じて最新のものに合わせる必要がある。

特殊なケースとして、販売を目的とするヘミ接合体の遺伝子組換え動物がある。その形質が劣性遺伝し、劣性ホモ接合体のときに限り発現する場合には、ヘミ接合およびホモ接合動物の両方について、特定の形質が有害性を持つ可能性の評価を行う（FAO/WHO 専門家会議 2003 年）。

成分分析は、遺伝子組換え食品および既存の対照物（conventional counterpart）を対象にしたプロファイリングによっても実施される。プロファイリング技術は、ゲノム解析、プロテオーム解析、メタボローム解析の 3 つにわけられ、それぞれ遺伝子転写産物、蛋白質および代謝産物について遺伝子組換え動物に見られる違いをスクリーニングしうる。しかし今のところ、これらの技術のいずれについても検証は行われておらず、リスク評価において日常的に使用できる段階にはない（FAO/WHO 専門家会議 2003）。

各組織の個々の成分について、自然のばらつきに関する基本データの作成が重要である。動物由来食品の成分に関する既存のデータベースについては、そのデータが比較成分分析に使用できる十分な質をもつか評価を行う必要がある（FAO/WHO 専門家会議 2003）。

組換え DNA 動物の主要成分、特にその食品の代表的成分の濃度分析は、同一条件下で繁殖し、飼育した既存の対照物に関する同等の分析と比較すべきである。種（及び改変の性質）によっては、遺伝子組換え動物に由来する製品と、2 通り以上の典型的な繁殖・飼育条件下で飼育した従来の対照物に由来する製品との比較が必要な場合もある。

（4）食品の貯蔵及び加工

組換え DNA 動物由来食品については、家庭での調理を含め、食品加工の潜在的影響も考慮すべきである。例えば、加工後に毒素の熱安定性や重要な栄養素のバイオアベイラビリティに変化が生じる可能性もある。したがって、動物に由来する食品成分を製造する際の加工条件に関する情報を提示すべきである。

改変が、貯蔵や賞味期限の変更を意図して行われる場合には、当該の改変が食品安全性及び／または栄養面の質に及ぼす影響を評価すべきである。

（5）意図した栄養学的改変

栄養学上の問題を特定するには、栄養学的総合評価により、複雑な遺伝子組換え動物

由来食品の栄養面に関するすべての情報を統合する必要がある。この栄養評価は、上記の毒性学的総合評価と併せて実施する。

①栄養分析について

栄養分析は、新規の遺伝子組換え動物食品では、重要な栄養学的特性が変化しているかもしれないことに注目しなければならない。栄養分析の情報は、成分分析（特に多量栄養素、微量栄養素、抗栄養素）や推定消費率を含め、実質的同等性から得られる。組換え動物由来食品と既存の対照物（conventional counterpart）との比較で得た相違点について、その組成上の相違が一般の消費者、また特別の消費者集団に意味のあるものかどうかを評価する。遺伝子組換えで組成を変化させた食品が市場で増加して重要性を増すことがあるため、栄養評価は個別の消費者グループの摂取データや、地理的・人口統計学的相違によって異なる。考慮した方がよい消費者グループは、子ども、妊娠・授乳期の女性、高齢者、免疫不全者などである。

微量栄養素とは、通常の生理的・生化学的機能に必須のビタミンやミネラルである。微量栄養素の欠乏や過剰はいずれも健康問題の原因となるため、重要性は高い。多量栄養素には、食物中の脂質、蛋白質、炭水化物などがあり、食品や食事に多く含まれている。したがって、遺伝子組換えによる微量・多量栄養素に関する組成の変化率の評価は、非常に重要である。遺伝子組換え動物由来組織からの主要な微量・多量栄養素の生物学的利用能も、こうした観点から極めて重要である。

②食品摂取（量）評価

従来のリスク評価では「曝露評価」という用語を使ってハザードへの曝露を示していたが、FAO/WHO 専門家会議（2003年）では、食品の場合には「食品摂取（量）評価」のほうが適切であるとの合意に至った。食品摂取（量）評価は、個々の化合物ではなく複雑な食品に適用される。ある食品が食糧供給に入ってくると、食事や摂取パターン全般に影響を及ぼす可能性がある。

食品摂取（量）評価では、個人もしくは人口集団が摂取するであろう食品または食品成分の量を評価する。これまで、複雑な新規食品の市販前摂取（量）評価に際して明確な基準は作られていない。ある食品摂取（量）評価の枠組みでは、一人当たりの生産量に基づき推定を行っているが、別の枠組みでは一人当たりの流通量を用いている。摂取（量）評価では、食品の加熱や調理プロセスについても検討が必要である。

食品摂取（量）評価では、新規食品が既存の食品に替わる程度も加味する。したがって、摂取（量）評価の精度は、対象とする消費者グループの消費パターンやパラメータ

の妥当性により左右される。具体的な消費者グループとしては、年齢別集団のほか、妊娠・授乳期の女性、特定の疾患の患者集団など、食品による影響を受けやすいグループがある。

食品摂取（量）評価は、対象とする特定の食品成分の消化管内での生物学的利用能の知識に基づいている。将来の摂取量をより正確に予測するために、比較分析において、食品の摂取と流通を統合した確率論的数理モデルを使うことがある（FAO/WHO2003）。

4.8 ヒトの健康に重大な意味をもつ物質もしくは微生物の蓄積や分布が変化する可能性

検討会では、動物に関する毒性に関しては、食品とした場合、現在の知見ではほとんど問題にならない*が、動物種によっては未知の毒性を発現する可能性は否定できないとされた。コーデックスガイドラインでは、動物特有の項目として、遺伝子組換え動物が動物用医薬品の残留物や金属などの生体異物の蓄積や分布を変化させる形質を示し、それによって食品安全性に影響が生じることがあることが取り上げられている。この場合同様に、ヒト病原体のコロニー形成や病原体の排出による変化が生じたり、組換えDNA 動物内で、毒素産生生物と新たな共生が生じる可能性がある場合には、食品安全性に影響を及ぼすと考えられる。安全性評価の際には、こうした変化の可能性を考慮に入れるべきであり、このような変化が同定された場合には、安全性を実証する従来の手続きを用いて、ヒトの健康に及ぼす潜在的影響について検討すべきである（コーデックスガイドライン、パラグラフ6.3）。検討会で、本項目について同意された。

*以下の調査研究結果では、動物性自然毒については、食中毒に関与するものはすべて魚貝類由来であると考えてよいとされており、自然毒をコードする遺伝子を導入しない限り、安全な物質を導入する場合には、意図しない毒性の発現はないと考えられる。

動植物の中には体内に毒成分（自然毒）を持つものが数多く知られている。毒成分は一般的には常成分であるが、成育のある特定の時期にのみ毒を産生する場合や、食物連鎖を通じて餌から毒を蓄積する場合もある。これら自然毒を含む動植物による食中毒は、細菌性食中毒と比べると件数、患者数はそれほど多くないが、フグ毒やキノコ毒のように致命率の高いものがあるので食品衛生上きわめて重要である。

動物性自然毒

陸上にもヘビやハチ、サソリなどの有毒動物が生息し、咬まれたり刺されたりする被害は多い。しかし、陸上の有毒動物を食品として摂取することにより食中毒が引き起こされることはまずない。食中毒に関与する動物性自然毒はすべて魚貝類由来であると考えてよい（次表）。

動物性自然毒（＝魚介類の毒）

生物	毒素	保持する魚介類	毒成分	毒素産生経路	備考	出典
魚類	フグ毒	フグ類	テトロドトキシン	海中のプランクトンが生成し、フグがプランクトンを食べることによって体内に蓄積される。蓄積量には、種差、個体差がある。一般に養殖のものには毒が少ない。	わが国では食用のフグの種類、漁獲場所および部位が決められている。	野口玉雄、フグ毒研究の展望、日本水産学会誌、68(6), 928-929 (2002)
	シガテラ毒	シガテラ毒魚（ドクウツボ、オニカマス、バラハタ、バラフエダイなど）	シガトキシンおよび類縁化合物	一部の底生性渦鞭毛藻が産生し、食物連鎖により毒化する。		野口玉雄、マリントキシン（総説）、日本水産学会誌69(6), 895-909 (2003)
	パリトキシンおよび関連毒	アオブダイ、ハコフグなど	パリトキシン様毒	Ostreopsis 属の渦鞭毛藻が毒化に関与すると考えられる。		相良剛史、中毒発症海域より分離した <i>Ostreopsis</i> sp. のパリトキシン様物質産生能、日本水産学会誌74(5), 913-914 (2008)
	卵巣毒	ナガズカなど	ジノグネリンA~D	卵巣中にディノグネリンと呼ばれるリン脂質が含まれる。		東京都市場衛生検査所、有毒魚介類とその毒成分について、 http://www.fukushihihoken.metro.tokyo.jp/itiba/suisan/dokugyo/dokutop.html
	胆のう毒	コイ類	5 α -キプリノールの硫酸エステル	胆汁の成分。		野口玉雄、マリントキシン（総説）、日本水産学会誌69(6), 895-909 (2003)
	血清毒	ウナギ類	100kDaのタンパク質	血清中に含まれる。		塩見一雄、KAKEN: 科学研究費補助金データベース、ウナギ体表粘液中のタンパク性生理活性物質に関する研究、 http://kaken.nii.ac.jp/en/p/02660211

生物	毒素	保持する魚介類	毒成分	毒素産生経路	備考	出典
	ビタミンA	イシナギなど	ビタミンA(約10-20万IU/g)	肝臓中にビタミンAが大量に含まれる。		東京都市場衛生検査所、有毒魚介類とその毒成分について、 http://www.fukushihihoken.metro.tokyo.jp/itiba/suisan/dokugyo/dokutop.html
	異常脂質(トリグリセリド、ワックスエステル)	アブラボウズ、アブラソコムツ、バラムツ	トリグリセリド(アブラボウズ)、ワックスエステル(アブラソコムツ、バラムツ)	筋肉中に左記の脂質を大量に含むため、消化できず中毒症状が起こる。		東京都市場衛生検査所、有毒魚介類とその毒成分について、 http://www.fukushihihoken.metro.tokyo.jp/itiba/suisan/dokugyo/dokutop.html
二枚貝	麻痺性貝毒	アサリ、アカザラガイ、カキ、ホタテガイ、ムラサキイガイなどの二枚貝類の他、日本ではマボヤ、ウモレオウギガニで食中毒発生、トゲクリガニ、スベスベマンジュウガニ、ツブヒラアシオウギガニから毒素検出。	サキシトキシシン、ネオサキシトキシシン、ゴニオトキシシン群など	渦鞭毛藻のアレキサンドリウム属、ギムノディニウム属、ピロディニウム属や淡水産藍藻のアナベナ属、アフアニゾメノン属、シリンドロスペルモプシス属、リングピア属により貝類等が毒化する。(カニはプランクトンを摂食せず、毒化機構不明。)	わが国では麻痺性貝毒による食中毒防止のため、定期的に有毒プランクトンの出現を監視し重要貝類の毒性値を測定し、規制値(可食部1g当たり4マウスユニット)を超えたものは出荷規制されている。	http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html 、野口玉雄、マリントキシシン(総説)、日本水産学会誌 69(6), 895-909 (2003)
	下痢性貝毒	アカザラガイ、アサリ、イガイ、イタヤガイ、コタマガイ、チョウセンハマグリ、ホタテガイ、マガキ、ムラサキイガイなどの二枚貝類(特にムラサキイガイ)、ノルウェーではカニによる中毒発生。	オカダ酸とその同族体のディノフィシストキシシン群	渦鞭毛藻のディノフィシス属やプロロセントラム属などにより貝類等が毒化する。	わが国では下痢性貝毒による食中毒防止のため、定期的に有毒プランクトンの出現を監視し重要貝類の毒性値を測定し、規制値(可食部1g当たり0.05MU)を超えたものは出荷規制されている。	http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html

生物	毒素	保持する魚介類	毒成分	毒素産生経路	備考	出典
	記憶喪失性貝毒	二枚貝類（ムラサキイガイ、イガイ、ホタテガイ、マテガイなど）、甲殻類ダンジネスクラブ（ホクヨウイケチヨウガイ）、スベスベマンジュウガニ、魚類アンチョビー、これらを摂食した水鳥やカリフォルニアアシカで毒素の蓄積がみられた。紅藻フジマツモ科ハナヤナギ、サンゴモ科カキノテ、ケヒメモサヅキ、マサゴバシリ科ニセイバラノリなどから高濃度の毒素検出。	ドウモイ酸	珪藻シュードニッチャ属、ニッチャ属、アンフオラ属により産生される。	わが国では、記憶喪失性貝毒（ドウモイ酸）に対する監視体制や規制値は定められていないが、輸出する場合には外国の規制値（20ppm）を準用する。	http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html
	神経性貝毒	二枚貝類の他、アメリカでは肉食性貝類による中毒発生。	ブレベトキシン	渦鞭毛藻カレニア属により毒化する。		http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html
	アザスピロ酸	二枚貝類（ムラサキイガイで多く、アサリ、ホタテガイ、マガキの毒化報告あり。）	アザスピロ酸	プロトペリディニウム属の藻類が原因と推定される。	わが国では、アザスピロ酸に対する監視体制や規制値は定められていないが、輸出する場合には外国の規制値（可食部1g当たり160μg）を準用する。	http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html
巻貝	唾液腺毒（テトラミン）	エゾバイ科巻貝（ヒメエゾボラ、エゾボラモドキなど）	テトラミン (CH ₃) ₄ N ⁺	左記の巻貝の唾液腺中につねに局在する。		野口玉雄、マリントキシン（総説）、日本水産学会誌69(6), 895-909(2003)
	フグ毒	キンシバイ類などの肉食性巻貝	テトロドトキシン	多くの海洋細菌がフグ毒産生能を持ち、食物連鎖により食用となる生物の毒化が起こる。		野口玉雄、マリントキシン（総説）、日本水産学会誌69(6), 895-909(2003)
	光過敏症	アワビ類	ピロフェオホルバイドa(クロロフィルaの誘導体)	アワビ類の餌である海藻に由来。		http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html

出典：厚生労働科学研究（食品の安心・安全確保推進研究事業）「自然毒のリスクプロファイル作成を目指した調査研究」より作表 <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html>

4. 9 抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用

抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む食品の安全性評価においては、以下の点を検討すべきである（コーデックスガイドライン、パラグラフ 66）。

- ・ 問題となる抗生物質の臨床上の、及び動物への利用とその重要性
（ある種の抗生物質は、ある臨床的症状で治療に使える唯一の薬となる（ある種のブドウ球菌感染症の治療に用いられるバンコマイシンなど）。このような抗生物質に対する耐性をコードしているマーカー遺伝子は、組換え DNA 動物に用いるべきではない。）
- ・ 抗生物質耐性マーカー遺伝子がコードする酵素またはタンパク質が食品中に存在することによって、経口投与された抗生物質の治療効果が減少するか否か
（この評価では、経口投与された抗生物質が、食品に存在する当該酵素によって分解され、どの程度減少するかを推定すべきである。その際に考慮すべきことは、抗生物質の経口摂取量、胃の中性またはアルカリ性状態などを含めた消化条件への曝露の後、食品に残存する酵素量、酵素活性に必要な補酵素（ATP など）の必要性とその食品中の推定濃度などである。）
- ・ 他のあらゆる発現遺伝子産物の場合と同様、当該遺伝子産物の安全性

①導入遺伝子の水平転移について

遺伝子構成物が水平転移する可能性が指摘されている。食品から摂取された外来 DNA は、マウスやブタの消化管で完全には分解されず、微量ながら腸内細菌や腸管壁を作る体細胞に取り込まれることも示されている（Chowdhury et al., 2003; Schubbert et al., 1997; Schubbert et al., 1998）。

抗生物質に対する耐性を示すマーカー遺伝子のリスク評価については、ヒトや動物の消化管に生息する微生物への遺伝子転移に注目する必要がある。こうした遺伝子転移の可能性は完全には排除できないため、安全性評価では、ヒトや動物の医療で利用される抗生物質の役割に関する情報の検討も必要である（FAO/WHO 専門家会議 2003）。

ただし、動物やそれに由来する食品から腸内微生物やヒト細胞へ遺伝子が移動するには、多くの複雑で生じにくい事象が連続的に発生する必要があるため、その可能性はごくわずかであると考えられている。しかし、こうした事象が生じる可能性を完全に排除

することはできない（コーデックスガイドライン、パラグラフ 65）。

②特定マーカの使用について

特定マーカの使用は、組換え動物から作られた食品が食用に適しているかどうかに影響を与える。Richards ら（2003）は、マウスモデルを使って GFP マーカタンパク質の食品での安全性を試験した。彼らの系では、摂取による明らかな副作用は認められていない（AU2003）。

(付記) 4. 10 食品安全の見地からみた環境への影響

①組換え動物のフード・チェーンへの混入

組換え動物がフード・チェーンへの導入される状況が考えられる。例えば、異種タンパク質発現を目的に生産された雄の子牛や若いオンドリが挙げられる。雄の動物は目的タンパク質をごくわずかししか発現せず、経済的価値は低い。そこで、故意であれ過失であれ、これらは人間のフード・チェーンの中に紛れ込む可能性がある。このような場合の安全性評価にはあらゆる規制要素が必要になるだろう。(AU2003)

組換え動物について環境や健康に関連した影響に関する詳細な議論は本調査の範囲外であるが、環境安定性の研究は将来的に動物遺伝子組換え研究の重要な分野になると指摘しておく必要があると考えている。組換え動物のリスク評価やモニタリングについての責任は、オーストラリアでは OGTR、ニュージーランドでは ERMA の管轄である。組換え動物関連リスクについての詳細な調査や、アセスメントおよび封じ込めの方針については、以下の総説 (Maclean 2003、Sang 2003、Maclean and Laight 2000、Muir and Howard 1999) の他、OGTR (<http://www.ogtr.gov.au/>) および ERMA (<http://www.ermanz.govt.nz/>) のウェブサイトを参照できる。

②食品の安全性に影響するおそれのある環境上の考慮事項

遺伝子組換え動物が環境に与える潜在的な有益性やリスクは、動物により異なる (NRC, 2002; Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2003; Scientists' Working Group on Biosafety, 1998)。ここでは、環境問題全般を扱うのではなく、遺伝子組換え動物の環境導入と食品安全性との関係に焦点を絞っている。遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境への拡散は環境ハザードであるが、同時にヒトの食糧供給にこれらが入り込むルートをも提供するとしている。

FDA/WHO 専門家会議 (2003年) においても、遺伝子組換え動物が、環境を通じて食糧に入ってくる可能性について議論されている。動物によって環境への侵入と拡散のしやすさが異なり、飼育システムによる動物の逃亡防止力の違い、人が同種の動物の狩猟や漁獲をおこなうかどうかによって異なる。ある種の飼育動物は生きた状態で輸送・販売されることが多いが、これも偶発的に環境に入りこむルートとなり得る。逃亡した遺伝子組換え魚介類やその子孫が生き残って捕獲され、ヒトがこれを食することも考えられる。遺伝子組換え動物開発の現状をみると、食品安全管理当局は、まず遺伝子組換え魚介類、次にしばらく後に、アヒルやウズラなどの家禽類について、この問題に直面すると予測される。

各遺伝子組換え系統（単一の遺伝子組換えゲノタイプを持つ個体）について、地域の環境条件、飼育システム、ヒトの食糧システムとの関係について評価すべきである。総合適応度（net-fitness）を推定するなどして、動物の全ライフサイクルについて評価し、遺伝子組換え動物やその導入遺伝子が環境に拡散する可能性を予測することが不可欠である。現代進化生物学、集団生物学および生態学の確立された原則を、リスク分析や安全性の検証に応用すべきであると提言している。

また、環境リスク評価のためには、さらに予測性に優れたモデルやデータが求められるとともに、遺伝子組換え動物の隔離に関する標準的手法を開発・検証しなければならないとしている。

(付記) 4. 1 1 倫理的側面

FAO/WHO 専門家会議（2003 年）では、市民の知識や信頼の向上を図るために、遺伝子組換え動物がもたらす潜在的便益、リスク、不確実性についての情報交換を含む、すべての利害関係者や一般市民による参加型協議を提言した。参加型協議は、製品開発の早い段階や、意思決定プロセスの重要なポイントで実施されるべきであるとされた。

また、さまざまな集団が広く受け入れることのできる、動物バイオテクノロジーの倫理的側面の実際的評価のための普遍的な枠組みはいまだ存在しないため、WHO と FAO では、他の関連機関と協力し、この課題のための枠組みの策定を探るべきであり、こうした枠組みにより、倫理的評価はより透明性が高く、秩序だったものとなり、それにより質的保証が可能なものになるであろうと協議された。

5. 用語解説

遺伝子組換え技術（組換え DNA 技術）：酵素等を用いた切断及び再結合の操作によって、DNA をつなぎ合わせた組換え DNA 分子を作製し、それを生細胞に移入し、かつ、増殖させる技術

遺伝子座： 染色体における遺伝子の位置

遺伝子発現： 遺伝情報に基づいて RNA やタンパク質が作られる過程

インプリント（刷り込み）遺伝子： 父親あるいは母親のいずれかに由来し、その発現の程度が予め決められている遺伝子

栄養えいよう外胚葉がいはいよう（trophectoderm）： 胚盤胞の辺縁部へんえんぶを構成する細胞群で、主に胎盤たいばんに分化する領域

エピジェネティックな変化： DNA の塩基配列は変化せず、DNA 等の生化学的修飾（例：メチル化）が変化すること。エピジェネティックな変化により、遺伝子発現が変化する

F1： 一代雑種又は第一代交配種（filial generation 1 の略）。本評価書ではクローン牛（雄あるいは雌）から生まれた子を指す

外がい胚葉はいよう： 胚発生の初期段階で形成される胚葉はいようのひとつで、胚の最外層をなす

核： 細胞内に存在する核膜によって隔てられた遺伝物質を含む構造体のこと

核移植： ある細胞（ドナー）から別の細胞（レシピエント）へ DNA を含む核を移植すること

過大子かだいし： 出産時に、同種又は同品種の子より明らかに体重が重い子

割球かつきゅう： 胚発生の初期段階に卵割（細胞分裂）によって形成される細胞

幹かん細胞さいぼう： 様々な種類の細胞に分化する能力（多分化能）と自分自身のコピーを作る能力（自己複製能）をもつ未分化な細胞

宮阜きゅうふ (caruncle) : 反芻動物はんすうどうぶつの子宮内膜の隆起部で子宮小丘とも呼ばれる。妊娠時は、胎盤と付着し、胎盤葉たいばんようとともにも胎盤節を形成する

クローン : 一個の細胞 (個体) から増えた遺伝的に同一な細胞 (個体) 群のこと。植物で受粉を経ずに球根や挿し木で増したものとすや、哺乳動物における一卵性の双子や三つ子も、互いにクローンといえる体細胞クローン動物 : 体細胞核移植技術 (体細胞クローン技術) により産出された動物クローン胚 : 体細胞核移植技術 (体細胞クローン技術) により得られた胚。本評価書では再構築胚とも呼ばれる。

形成不全、低形成 : 発育不全、すなわち組織や器官が正常な大きさや状態にまで発育していないこと

ゲノム : ある生物 (細胞) が有する DNA 配列全体を指す言葉

後代こうだい : 子孫のこと。本評価書では、クローン技術を用いて生まれた動物の次世代以降の世代を指す

鎖肛さこう : 肛門が閉鎖又は欠損すること

再構築胚 : 本評価書では、体細胞クローン技術を用いて作製した胚を指す。除核した成熟卵に体細胞又は体細胞の核を移植し、電氣的刺激により融合させて得た胚。本評価書では、クローン胚と同義

細胞質 : 細胞の核以外の部分。細胞膜で包まれ、細胞内小器官 (例 : ミトコンドリア) 等が存在する

CpG アイランド : DNA 配列のうち、シトシンとグアニンの含量が高く、CpG 配列が多い領域

死産 : 胎子が母体外で生きることができる能力をもつまでの期間 (最短妊娠期間、牛では胎齢 250 日程度) 育った後、死亡して生まれてきたもの

絨じゅう毛もう膜まく : 胎子を包みこむ膜 (胎膜たいまく) のうち、最も外側にある膜で、胎子に栄養を供給する

受精卵クローン動物：胚（受精卵）の割球を除核した卵子へ移植し、産子を産出する生殖補助技術により生まれた動物

受胎動物： クローン胚を移植された動物

水腫すいしゅ： 細胞さいぼう間隙かんげきや体腔（例：皮下組織、胸膜、心膜、腹腔）に余分な水分が貯留した状態

生後直死： 生きて分娩された後、まもなく（概ね 24 時間以内に）死亡すること

生殖細胞： 精子や卵子及び精子や卵子の成熟前段階の細胞

生殖補助技術：人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植、クローン技術などの生殖を補助する技術

接合子： 2つの細胞（通常は精子と卵子）が受精した後に生じる細胞（受精卵）

線維芽せんいが細胞さいぼう：主に結合組織に認められる細胞。細胞外基質さいぼうがいきしつ（例：コラーゲン線維）の形成や合成に関与する染色体：非常に長い DNA の分子と関連タンパク（例：ヒストン）から構成される核の構造体

全能性 (totipotency)：あらゆる細胞型に分化する能力

桑そう実じつ胚はい (morula)：卵割が進み、細胞が集まって桑の実のように見える胚体細胞：体を構成する細胞で、生殖細胞以外の細胞をいい、一般に哺乳類の $2n$ の染色体数を有する

体細胞核移植：ドナー動物の体細胞（又はその核）を、除核したレシピエント細胞（卵母細胞など）に移植する技術

胎子たいじ：胎生たいせい動物どうぶつで、胎内にいる出生前の子。主要な体の構造や器官の原型が明瞭になった時期から出生前までを指す場合が多い

胎盤たいばん節せつ (placentome)：胎子側の胎盤の胎盤葉と母体側の子宮の宮阜との接点を形成する構造

胎盤たいばん葉よう（胎盤分葉）（cotyledon）：胎盤の小葉しょうよう構造
こうぞうで、本評価書では、胎子側の部分を指す

脱メチル化：メチル化した DNA のメチル基が外れること

着床：発生の非常に早い段階で、受精卵から発生した胚が子宮に定着すること

遺伝子発現の調節不全：遺伝子発現の異常又は正常とは異なる制御

帝王切開：外科的処置により子宮を切開して胎子を取り出す術式

DNA：デオキシリボ核酸の略。生物の遺伝情報を担う高分子物質

DNA のメチル化：メチル転移酵素により、DNA のシトシン塩基の 5 位にメチル基が
転移し、5-メチルシトシンとなること

テロメア：染色体の末端部分の反復配列

テロメラーゼ：テロメアを伸長させる酵素

電氣的細胞融合：電氣的な刺激により、細胞を融合する技術

同腹子どうふくし：1回の分娩で生まれた複数の子同士の呼称

ドナー細胞：クローンを作り出すため、コピーしようとする動物から採取された細胞

ドナー動物：クローンを作り出すため使用する細胞を提供する動物

内細胞ないさいぼう塊かい（inner cell mass）：胚盤胞の細胞塊で、胎子を形成する細
胞群

難産：母体の産道狭小、胎子過大、胎子の胎位・胎向・胎勢の異常等のために分娩が
困難な状態

尿膜にょうまく水腫すいしゅ（hydroallantois）：胎子の尿膜腔内に異常に液体が貯留
すること

胚： 受精卵から細胞分裂により増えた細胞の集合体で、哺乳動物では、胎子形成に至る発生の初期段階のものを指す。通常、器官形成期までを胚とよび、それ以降を胎子とよぶ

配偶子： 成熟した生殖細胞。哺乳類では、精子と卵子を指す

配偶子形成 (gametogenesis)： 配偶子の形成過程

胚盤胞はいぼんほう (blastocyst)： 発生の初期段階で認められる球状の胚。内細胞塊と栄養外胚葉から成る

ヒストン： 染色体を構成する塩基性タンパク質の一群。DNA を核内にコンパクトに収納する役割を担う

表現型： 遺伝型と環境との相互作用により決定され、個体で表現される機能的又は構造的な形質分化： 未分化な細胞が特定の構造や機能を獲得した細胞、組織、器官に変化すること

ヘテロプラスミー： 同一の細胞内に母（クローンではレシピエント細胞）と父（クローンではドナー細胞）に由来するミトコンドリア DNA が混在すること
マイクロアレイ： 様々な配列をもつ微量の DNA を基板上に整列してのせ、固定化したものの総称。遺伝子の発現量を比較したり、遺伝子型を解析するために使用する

未経産みけいさん雌めす牛うし： 出産経験のない雌牛

卵割らんかつ： 受精卵が胚に変化する過程で卵細胞が分割（細胞分裂）すること

卵管： 卵巣と子宮を結ぶ通路。哺乳類のほとんどでは、卵管で受精が起こる

卵丘らんきゅう細胞さいぼう (cumulus cells)： 卵丘顆粒層細胞らんきゅうかりゅうそうさいぼうともいう。卵胞内で、成熟した卵子を取り囲む重層した顆粒状の細胞

卵母らんぼ細胞さいぼう (oocyte)： 卵胞内の未成熟な卵子で、減数分裂の後に卵子となる生殖細胞
リクローン牛： クローン牛の体細胞を用いて、クローン技術により得られた牛

リプログラミング：本評価書では、体細胞クローン技術により得られた胚が全能性を獲得することを指す
レシピエント細胞：本評価書では、クローンを作り出す際に、ドナー細胞の核を移植するため核を抜いた細胞を指す。主として、体外で成熟させた第 2 減数分裂中期の卵母細胞が用いられている
レシピエント卵子：体細胞クローン技術において、ドナー細胞となる遺伝情報を持った体細胞又はその核が移植される卵子（成熟卵母細胞）