

# 食品安全委員会

## 遺伝子組換え食品等専門調査会

### 第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 2 月 27 日 ( 金 ) 14:32 ~ 16:17

2. 場所 食品安全委員会大会議室

#### 3. 議事

( 1 ) 食品健康影響評価について意見を求められた遺伝子組換え食品の安全性評価

・ワタ 281 系統、ワタ 3006 系統

・LLCotton25

( 2 ) その他

#### 4. 出席者

( 専門委員 )

早川座長、澤田座長代理、五十君専門委員、池上専門委員、今井田専門委員、  
宇理須専門委員、小関専門委員、澁谷専門委員、手島専門委員、日野専門委員、  
山崎専門委員

( 食品安全委員会委員 )

寺田食品安全委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員

( 事務局 )

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、三木課長補佐、岡本係長

#### 5. 配布資料

資料 1 : 食品健康影響評価に関する資料

・「ワタ 281 系統」、「ワタ 3006 系統」に係る食品健康影響評価

・「LLCotton25」に係る食品健康影響評価

## 資料 2：第 6 回専門調査会での確認事項

### 6. 議事内容

早川座長 それでは、ただいまから第 8 回の「遺伝子組換え食品等専門調査会」を開催いたします。

第 8 回専門調査会での議題でございますが、第 6 回の専門調査会で審査資料について内容確認をいただきました遺伝子組換え、ワタ 281 系統、ワタ 3006 系統、それと LLCotton25、これらについて審査を行っていただきたいと考えております。なお、この 3 品目につきましては、第 6 回専門調査会で指摘のありました事項について、事務局で御確認をいただいております。

本日は、その確認事項について、事務局から御説明をいただくとともに、審査資料について精査していただきまして、新たに確認が必要な部分も含めまして、最終的な指摘事項を作成していきたいというふうに思っております。

なお、私、所用のため、途中で退席させていただきたいと思っております。その際の座長は、座長代理の澤田専門委員をお願いいたしたいと思っておりますので、よろしく願い申し上げます。

それでは、まず、お手元の資料の確認をいたしたいと思っておりますので、事務局からお願いいたします。

宮崎評価調整官 それでは、資料を確認させていただきます。

第 8 回の議事次第、専門調査会の名簿、座席表がそれぞれ 1 枚であるかと思っております。

資料 1 といたしまして、食品健康影響評価に関する資料ということで、ワタ 281 系統と、ワタ 3006 系統の分と、それから、LLCotton25 が 16 ページからあるものがあるかと思っております。

資料 2 といたしましては、第 6 回専門調査会で指摘いただいた事項というか、確認すべき事項ということでいただいたものを整理したものがございます。

それとは別に申請企業の方から提出していただいている資料といたしまして、塩基配列図等があるものを別に、取扱注意ということで配布させていただいているかと思っております。

それから、先ほど 1 枚追加で、更に同じ取扱注意ということで資料を配付させていただいているかと思っております。

また、前日も申し上げましたけれども、お手元の資料のほかに、委員の皆様には本日御審査いただく予定の 3 品目についての審査資料は事前に送付させていただいているところ

でございます。

また、本日審査を行います品目につきましては、「食品安全委員会の公開について」に基づいて、事前に座長に資料内容を御確認いただき、企業の知的財産等を侵害するおそれがある箇所が含まれているということで、非公開で審査ということとなりますが、会議は非公開でございますけれども、その後の取扱いにつきましては議事次第の米印のところの①から②③にありますような取扱いとさせていただきますので、あらかじめ御報告申し上げる次第でございます。

以上でございます。

早川座長 ありがとうございます。

それでは、早速、審議に入りたいと思いますが、まず、審議の進め方につきましては、前回は御指摘がありましたとおり、基本的には1品目ずつ審議を行うことといたしますけれども、ワタ 281 系統につきましては、ワタ 3006 系統と重なる部分も多いところがありますので、これを併せて審議を行いたいと思います。

それから、前回、小関委員から御発言をいただいておりますとおり、LLCotton25の方が単一品種についての申請であって、わかりやすいということで、今回も、こちらの方から審査を行いたいというふうに思います。

順番が前後いたしますけれども、LLCotton25の方から、事務局の方で御説明、お願いいたします。よろしくどうぞ。

三木課長補佐 それでは、LLCotton25の方から御説明をさせていただきます。資料2を御覧いただきたいんですけども、それを4枚ほどめくっていただきますと、一番最後のページですけれども、LLCotton25の確認事項というのが書いてございます。

これと、申請の概要、このグリーンの紙のファイルがあるかと思えますけれども、この安全性評価の概要を見ながら御説明をさせていただきます。

お手元に、この概要はございますでしょうか。

それでは、最初から説明いたします。

まず、LLCotton25の確認事項ということでざっと書いてございますけれども、中には重要なものから軽微なものにかけて、いろいろと書かれています。

一つは、概要の5ページの一番下の「安全性評価において検討が必要とされる相違点」というところは、ちゃんと、その *bar* 遺伝子が導入されていて、PAT タンパク質が産生をされて、耐性が付与されるという点が相違であるということを書き記す必要があるということで確認をしたところ、そのとおり記述をするというようなことになりました。

あと、次の 12 ページの「等」については、これは「等」としては、有害生理活性物質としてはゴシポールとシクロプロペン脂肪酸以外は考えられないので、「等」は削除することをごさいます。

12 ページのリシンについて、これでは毒性のあるリシンというふうに誤解をするのではないかということで確認をしたところ、実は厚生労働省の調査会のために、「リジン」と書いていたのを、これは正確的にはリシンであるという指摘をして、そのとおり書きましたというふうな御返事でごさいました。それで、もし誤解を生じるとする可能性があるのであれば、アミノ酸のリシンというふうなただし書きといたしますか、そういう表記ではいかがかということでごさいます。

16 ページのプラスミド pGSV1、これは発現ベクターをつくるために用いられるベクターですけれども、これの全体の塩基配列の図については、ここは実は非常に古いもので、大学から供与を受けたもので、当時、塩基配列の決定が行われていなかったということ、更にこのプラスミド pGSV1 自体が現在、保存されていないということから、塩基配列の提出は難しいということを確認いたしております。

16、20 ページとして書いてある部分、あと 17 ページについては、単純なミスでごさいますので、修正をするということでごさいます。

22 ページのプラスミド pGSV71、これは発現ベクターでごさいますけれども、これの塩基配列図については、今日、取扱注意ということでお配りしております 9,555bp の、この塩基配列図がずっとごさいますが、これが提出をされているということでごさいます。

次の 27 ページの、この図 6.1 の電気泳動図のバンドがわかりにくいということでごさいますが、特にレーン 2 が見えにくいというふうなことで確認をしましたが、一応、今日、コピーをお配りしておりますが、これでもかなり見えにくいので、ちょうど澁谷専門委員の後ろにパソコンを立ち上げておまして、コピーではなくてそのものをファイルでいただいたものを映しておりますので、それでも見えにくい、ということであれば、更に確認をしたいというふうに思っております。

あと、4,200 bp のバンドの位置がおかしいのではないかとごさいますので確認をさせていただきますが、これはファイルで保管をしているうちにマーカの位置がちょっとずれてしまったということで、そのマーカの部分についても修正をしたものが本日、配布をしているというものでごさいます。次に、50 ページと書いてある熱処理による PAT の失活の部分については、これはまだ確認ができておりません。

51 ページの 2 量体については、凝集体ということでごさいますので修正をしたいということでごさいます。

した。

65 ページの表 6.8 ということで、宿主の差異のところ、脂質のところ有意差がありというふうになっている部分について、これはちょっとおかしいのではないかというふうなことで確認をしましたところ、向こうからは、これは実際には有意差は確認をされているというふうな回答でございました。

それで、どういうことをやっているかといいますと、全体を統計処理をしているということでございますが、95%の信頼区間と、あと、20%の Bio-equivalence を行いまして、95%の信頼区間が 20%の Bio-equivalence の区間に入らなかったのが有意差がありということで、計上をしているということでございます。

実際、これは圃場試験を 6 か所でやって、その 6 か所の平均を取っているということでございましたけれども、6 か所各々の試験についてもこういう処理をしたところ、有意差が確認をされているというふうなことでございます。

実際、添付資料 27 というのが、これはちょっと分厚いファイルが、先生方のそちらの後ろと、こちらの後ろに置いてございますが、添付資料 27 の 48 ページで各個別の 6 か所の圃場についてのデータを示しているということでございますので、後ほど御覧をいただければというふうに思っております。

その次の 79 ページの、海外での安全性審査の進捗状況ということでございますが、これも今日お配りをしております一番最後に、FDA からのレターが付けてございます。

一応、FDA の方では、この安全性の評価については終了をしたというふうな、これは 4 月で終了しているということでございました。

評価資料の最後の Figure1 というところで、ライトボーダーが抜け落ちているのではないかと。抜け落ちている部分があるということと、そこを明らかにしろという話と、サザンプロットのデータと突き合わせることができないということで確認をしましたが、基本的には、この発現ベクターのプラスミドの塩基配列の中で、ちょっと印を付けておけばよかったです。この から bp がライトボーダーに当たる。上から行きますと、上から 4 行目の右端に と書いてある部分がございますけれども、この左端から 個目、 という、この bp がライトボーダーに当たります。

このうちの、実際に挿入されているライトボーダー部分が、今、申し上げました一番右端の になりますので、 bp が残って、 bp が抜け落ちているということになります。

この残っている部分については、3 ページ目に挿入後のライトボーダーの部分がござい

ますので、その下から 2 行目に pGSV71 シークエンスとなっている一番左向きの矢印のところにある、これがライトボーダーで残っている部分ということでございます。

それで、Figure1 を御覧いただきますと、向こうが申しますには、この上と下の 2 つの Figure があるうちの、この図で下の部分ですけれども、下の部分ではライトボーダーはレフトボーダーに比べて幅がちょっと狭く書いているということで、抜け落ちているということを示したということをおっしゃいます。御説明は、以上でございます。

澤田座長代理 どうもありがとうございました。

私が議事を進めるということで、今後、やらせていただきます。

割と軽微なもの重要なものをごちゃごちゃになっておりますけれども、これは順番にやっていけばよろしいんですか。

それでは、上から順番に、まず「『*bar* 遺伝子を導入して PAT が産生され、耐性が付与される点が相違点』ではないか」ということは、これはただ直せばよろしいということで、問題はないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

次に 12 ページの「等」の問題でありますけれども、これは「等」を取るということで、これも字句の修正で問題はないかと思えます。

それから、12 ページのリシンの問題は、ライシン (lysine) とリシン (ricin)、英語で言うとはよくわかるんですけれども、日本語にすると同じになってしまうということで、これはたしか、厚労省の時代にリジンとリシンが混在してしまっていて、文部科学省の用語集だとリシンに統一されているので、そちらに統一した方がいいのではないかという意見が一回あったように、私も覚えております。

それで、今後、ここではどういうふうに統一したらいいかという問題かと思えますけれども、誤解を招きやすいときにはアミノ酸のリシンとするか、リシン (lysine) とするか、そんなところかなというふうに思えますけれども、いかがでしょうか。あまり重要な問題でもないと思えます。

どういたしましょうか。どちらでもよろしければ、それでよろしいし、その場でわかればいいということでは。

池上専門委員 やはりリシンの方が、今、一般的な表記にはなってきていますから、先生がおっしゃったような形が妥当ではないかと思えます。

澤田座長代理 それでは、そういうことで。

次に、16 ページのプラスミドの塩基配列の問題ですけれども、これは pGSV1 から pGSV71 をつくってございまして、その元の塩基配列がわからなくなっていると。

ただ、実際に最終的なベクターに関しては塩基配列のデータがあるということでありまして、最終的な塩基配列が出ておりますので、実質的には問題はないというふうに考えられますけれども、これはいかがでしょうか。

日野専門委員 実質的には問題ないと思いますけれども、今後、こういうことがないように、やはり何かあったときに困るので、こういったものを使わないようにとか、何かそういうコメントはできるんですか。

澤田座長代理 事務局の方、いかがですか。

三木課長補佐 それはコメントとして、開発段階までさかのぼる話なので、開発段階のときからちゃんと注意しておけという話でしょうか。

澤田座長代理 そういうコメント付きで、ということによろしいですか。

村上評価課長 御提案ですけれども、評価書の中に、こういうものについてはきちんと後で確認ができるようにしておくことは望ましいというふうに書いておくというのはいかがでしょうか。

小関専門委員 塩基配列を出せと、最初のスタンスとして言っているわけですね。それで、最初からないというのはどうかなと思うので、たった 8kbp 読むことは簡単だと思うんです。

日野専門委員 元がないというんでしょうか。

小関専門委員 いや、ベクター自身が。

日野専門委員 元のこれがなかった。

小関専門委員 それでは、pGSV71 の配列は入っているのであれば、それでいいです。それでオーケーということで。

澤田座長代理 そうすると、注意喚起の文章を追加しろということできたいと思います。

それで、次の 16 ページと 20 ページの「*bar* 遺伝子を有していないので」というので、これは *bar* 遺伝子云々の文言を取るということで問題ないかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

次の 17 ページの切断地図の図 6.1 については、図 5.3 ではないかということで、これは図 5.3 に直せばよろしいわけですね。

続きまして、22 ページの塩基配列、先ほどの pGSV71 の塩基配列図を明らかにされたい。塩基配列のデータがあるのであれば、概要書に記してほしいと。

これは、塩基配列は資料で出てきているということで、それはそれで問題ないと思いま

すけれども、それで、これを見ますと、このパテントで PCT の出願ですから、公開になっているものですね。それを書いていただければいいかと思います。

これは、それでよろしいでしょうか。

次が、27 ページの「図 6.1 の電気泳動図のバンドが不鮮明であり」ということで、クリアなものを出されたいと。

それから、特に、第 6 レーンでは 5 キロ付近にバンドが出ているが、26 ページの表 6.1 では 4.2 kbp でバンドが確認されたことになっていることについて整合性がない、確認されたいということですが、これはいかがでしょうか。

小関専門委員 今度、配られたもので見たときに、*SaI* のところで 1,700 bp のところに 1 本バンドがいるんですね。これが何なのか。

だから、ひょっとすると、もう一つ、何かの断片が入っている可能性は否定できないんですね。

2 のレーンのところに一つ、ありますでしょう。それは出てきてはいけないバンドなんですけれども、これが出るのが、例えば、これを丸のまま、1 個きれいに入っているのと同時に、別のところに、その断片が入っているということではないという保証を取ってもらわないとだめだと思うんです。

澤田座長代理 今のは、図のレーン 2 の 1,700bp の付近にうっすらと見えるバンドに関する御指摘と思いますが。

小関専門委員 レーンにあるではないですか。それで、1.7 kbp のところに 1 本、エクストラバンドを入れていきますでしょう。

日野専門委員 2 本あるということですか。

小関専門委員 下は正しいんですよ。問題なのは、真ん中です。これは出てこないバンドのはずだと思います。

1.5 kbp というこれは、組み込みのあれなんですか。

日野専門委員 プラスミドの図を見ると、出てきていいのではないですか。

小関専門委員 合っていますか。

日野専門委員 はい。233 から 1,898 の断片というのが。

小関専門委員 表 6.1 の *SaI* のプラスミドの、例えば 1,665bp と、ここに書いてありますね。

わかりました。これでいいわけですね。

澤田座長代理 よろしいですか。



今のところは、ほかのバンドに関しては問題は。

小関専門委員 あとは、7のものが *Bgl* でもともとのプラスミドを切ったものが、レーン7ですけれども、出ているバンドがレーン4と位置が違うので、これは単なるミスだと思うんですけれども、直しておいてもらった方がいいと思います。

本当だったら、レーン4の太いバンドと、レーン7のバンドの位置は一致していいはずなんですけれども、ずれているので、それはちょっと確認を取っておいていただきたい。

澤田座長代理 それは、確認ということによろしいですか。

小関専門委員 それで結構です。

澤田座長代理 次の50ページのPATの熱の失活の問題ですけれども、これはまだ確認してないということで、確認ということで。

次の51ページの2量体が凝集体であるとした方がいいということですが、これは変更ということですね。

次の65ページですが、これは統計の問題で、これは素人目に見ても明らかに、この数字だけ見るとおかしいというので、恐らく説明が不足しているのではないかと、先ほどの御説明を聞いても、多分、なかなか統計の話は理解しがたいところがあると思うんですけれども、これはどうしたら。

澁谷専門委員 実際には参考となっているように、これは主として綿実が利用されるわけですが、更に綿毛を分析した部分があるんですね。

だから、これは綿実ではなくて、綿実の方ではまったく差がなく、綿毛の方をついでにやってみたら、何かこんなになったというデータで、そういう意味ではそれほど大きな問題とは思わないんですが、ただ何となく、ちょっと常識的に考えて、これは統計をいろいろひねると有意差が出るのかもしれないけれども、もっと重要な成分なんかの場合もこの方法で有意差があるないという議論をしていいのかなと、ちょっと私も統計があまりよくわからないのですけれども、よくわからないなという気がしました。

今井田専門委員 今の点で、指摘事項というか、確認事項の中にも危険率、要するにPバリューは表記した方が良く指摘していますが、先ほどの説明にも回答はなかったように思います。少なくともPバリューは出すべきではないでしょうか。

やはり、一応、今の御意見にあるように、重要ではないかもしれないんですけれども、統計の値というのはクリティカルなところできいてくると、慎重に扱うようにした方がいいかと思います。

澤田座長代理 一つは、Pバリューは出していただくという点で一つと、それから、有

意差があるようにすると、かえって誤解を招くこともありますので、これは本当に「あり」と書きたい場合には、きちんと説明していただいた方がいいのかなと思いますけれども、ただ「あり」と書いて、実際のほかの品種と比べると、今回のものに関してはほとんどその差は意味がないと思いますから、そこら辺の書きぶりをちょっと検討していただいた方がいいのかなと思います。

よろしいでしょうか。

そうしますと、次の79ページは、これは一応、添付資料にもありますように、FDAでも認可されたという資料が付いておりまして、これは一応、資料が付いてきたということ。

三木課長補佐 最近の状況に書き直すように伝えておきます。

澤田座長代理 そうしますと、次の最後のところで、ライトボーダーの問題ですけれども、先ほどの御説明がありましたように、bpのうち、個残っているということで、そういう回答が来たということで、これはいかがでしょうか。

小関専門委員 先ほどの御説明でわかりました。

澤田座長代理 それでは、説明を了承するというにしたいと思います。

LLCotton25につきましては、大体、前回の確認に関しまして、一応、大部分は回答が返ってきたということでありまして、今までのところを事務局から一応、まとめて。

三木課長補佐 一点、確認させていただきます。

先ほど、小関専門委員の方から、こっちのものでレーン4とレーン7のバンドの位置がという御指摘があったかと思っておりますけれども、レーン7は、この下にCoker312のワイドタイプと、*Bgl*の酵素分解なので、これはレーン5のものとも一致しているので問題ないような気もするんです。

小関専門委員 私、レーンの位置を読み間違えました。6と5と見間違えていました。そのとおりです。

これで結構です。

三木課長補佐 それでは、今、いただきましたリシンのところの、これは英名を併記するというので指摘をいたします。

あと、細かい修正については、修正をするように伝えておきます。

それと、プラスミドのpGSV71の方は、その所在といいますか、既に公開をされているということで、その旨を書くようにということで伝えます。

あと、有意差のところですが、宿主の差異のところの脂質の有意差があるということについては、まずP検定をさせるということと、もし、これで「あり」というふうに

書くということであれば、誤解がないように書くようにと、書きぶりについて検討をさせるということで指摘をしたいと思います。

あと、50 ページの熱処理の PAT の失活については確認できておりませんので、これはこの旨を指摘をして、確認を考察させるということにしたいと思います。

以上です。

山崎専門委員 三木課長補佐の説明のところなんですけど、統計処理に関して、今回、指摘になった表の部分だけ、何か特殊な統計処理方法を使って、それ以外のところでは通常の処理方法を使って、有意差がないようなことを言っているんですね。

そうすると、非常に似たようなものなのに、そうやって恣意的に使い分けるというのはよくないので、一連の表による成分の比較は同じ統計処理方法を使いなさいというのは、はっきり言った方がいいのではないかと思います。

澤田座長代理 わかりました。そのとおりだと思います。

日野専門委員 今更なのかもしれません。前回、出ていないんですけども、トコフェロールとか、有害成分の n 数が 2 というのは、普通、分析で最低 3 やるんですけども、こういうのはこれまでもよしとしてきたんですか。

澤田座長代理 それは何ページの、N の数はどこにあるんですか。

日野専門委員 トコフェロールのところ、例えば 70 ページとか、別に数値は問題ないと思うんですけども、やはり信頼性ということで、 $n = 2$  というのは。

澁谷専門委員 これはサンプル数ではなくて、反復、繰り返し分析の数。

日野専門委員 サンプル数は、もっとあるんですか。そういうことですか。

澁谷専門委員 前の表 6.1 の上を見ると、反復数  $n$  と書いてあると思うんですが、これとは違うんですか。これは、サンプル数かな。書いてませんね。

日野専門委員 余りにもほかのものと違い過ぎるので、何で、これだけ 2 なのかと勝手にしまったんです。

小関専門委員 72 ページのゴシポールの 2 なんですね。

日野専門委員 ここでやると、ゴシポールが 2 なんです。それ以外は 40。

何の反復数なのか、サンプルが 2 なのか、1 個のサンプルにつき 2 個、duplicate でやっていたのか、ちょっとわからない。

澤田座長代理 反復数がサンプル数なのか、実験の回数なのか、確認するということですね。

池上専門委員  $n = 2$  で、プラスマイナス付きませんね。

三木課長補佐 ほかのデータは、添付資料 27 になるかと思imasので、ちょっと確認を。  
澤田座長代理 厚生労働省時代のデータでは、少ない例もあったかなと思imasけれど  
も、特にレベルが非常に低い場合ですね。

それでも、問題になる場合は必ず指摘が出ていまして、低くてNが少ないけれども、問題にならないだろうと判断できれば、OKになったこともあったかと思imas。

ちょっと、すぐにはわからないので、一応、確認する必要はあると思imasが。

そうしますと、次にワタに移ってよろしいですか。

それでは、続きまして、ワタ 281 系統と 3006 系統でありますけれども、これは重なる部分が多いということで、同時に審査を行いたいと思imas。

それでは、事務局の方から御説明、お願いします。

三木課長補佐 それでは、引き続き資料 2 の 1 ページをめくっていただきますと、ワタ 281 系統、ワタ 3006 系統というのがございます。

これは、前回、ざっと御確認いただいたものですが、この 281 系統と 3006 系統を掛け合わせたものを Widestrike という商品名で販売するというのを計画をしているというように聞いてございます。

このような掛け合わせ品種についても、この安全性評価の申請が出ておいまして、厚生労働大臣からも意見を求められておりますけれども、掛け合わせについては、考え方というのを決定していただきましたので、まずは親品種であるワタ 281 系統と 3006 系統について、御審議をいただくというものでございます。

とりあえず、資料 2 を基に御説明をさせていただいて、また、同じく概要については、この透明なファイルが一番上に付いている、こういう形の資料がお手元にもし、ございませんでしたら、お申し出いただければと思imas。

資料 2 の上から、一つひとつ御説明をさせていただきますけれども、まず、1 つ目が 18 ページとか 25 ページに、でき上がった油には通常、タンパク質は認められないということで、通常ということであれば認められる場合もあるのかどうかということで確認をいたしましたところ、通常、そういうことはデータとしては持ち合わせがないので、文章を書き直したいということでございました。

この掛け合わせのものについては、実際に油についてのタンパク質の測定はなされておいまして、概要の 148 ページを御覧いただければと思imasが、148 ページに、この掛け合わせでの分析の項目が書いてございます。

この表 39 という、一番下側の表の一番下の列になりますけれども、この右端のところ

に 281 / 3006 系統精製オイルというのがございますけれども、これが掛け合わせ品種を生成して油にしたものと。

これでタンパク質の含量としては検出限界以下、0.1%以下ということで、この精製オイルには含まれていないということが確認をされているということでございます。

次に、資料 2 に戻っていただきまして、23 ページの、掛け合わせ自体を開発したということを確認すべきではないかということで確認をしたところ、先ほどお話をさせていただきましたように、Widestrike という商品名で販売することを計画しており、そのためにワタ 281 系統と 3006 系統を開発したという旨を書くということでございます。

これは、同じものに 2 つ遺伝子を入れるというのは技術的に困難であったために、2 つばらばらで開発をして掛け合わせするという手法を取ったということでございました。

次、24 ページの、これは書き方の問題でございますが、家畜はゴシポールとかシクロプロペノイド脂肪酸の影響を受けないというふうに書いてありながら、哺乳動物については問題ないというふうな書きぶりになっていたところ、これはちょっと英訳の問題もあって、検討をしたいということでございました。

なお、英文では家畜はキャトル(Cattle)というふうになっているというふうな説明でしたけれども、文章がちょっとわかりにくいということでございます。

27 ページの、抗生物質エリスロマイシンで「淘汰」というのが「選抜」ではないかということで確認をしたところ、これは選抜の方が適切であるというふうな御返事でございました。

次は、ちょっと重要といたしますか、大きなところなんですけれども、30 ページ、37 ページに Cry1F タンパク質とか、Cry1Ac タンパク質の挿入遺伝要素という中で書かれておりますが、このシンプロというのが実際には *cry1F* 遺伝子と、それに *cry1C* 遺伝子と *cry1Ab* 遺伝子の一部を合わせたものというふうになっておりまして、これからタンパク質が産生をされるということでございます。

基本的に、「天然に存在しないものであり」というのは、これは合成でつくった遺伝子によって産生をされますので、これは新たにできるものというようなことになります。

それで、実際にできているのは Cry1F タンパク質の殺虫活性のコアな部分と、あと、Cry1C と Cry1Ab タンパク質の殺虫成分、殺虫効果を持たないノンコアな、ノントキシクな部分と合わさったようなタンパク質が産生されているということで、この毒性とかアレルギー誘発性の評価については、この概要書の後ろの方に出てきますが、大きなタンパク質というか、*cry1F* 遺伝子のシンプロから産生されるタンパク質で評価を行っているという

ことをごさいました。あと、そもそものそこから殺虫作用を持つ Cry1F のタンパク質の部分については、これまで厚生労働省で認めていた *cry1F* の遺伝子を導入したコットンが産生する Cry1F タンパク質のアミノ酸配列と同じということで説明を受けております。1 から 605 まで、アミノ酸の配列が繋がったものということでごさいました。

その次の「4 アミノ酸が異なっており」というのは、概要書の 93 ページに植物由来及び微生物由来の Cry1F タンパク質のポリペプチド配列のアラインメントという図 31 がありますけれども、ここで 3 段になっている、ちょっと細かい表がございしますが、その一番上の段が微生物由来の Cry1F タンパク質、真ん中の段が Cry1F タンパク質（シンプロ）となっておりますが、いわゆる合成された *cry1F* の遺伝子から植物で産生されるアミノ酸配列、コンセンサスというのが、一番下のコンセンサスを見ている部分でございしますが、これで 4 つのアミノ酸が異なるというようなことございます。

それで基本的には、消化性であるとかの実験には、この微生物、*Pseudomonas fluorescens* が発現した、この一番上の Cry1FMR872 というのを使っておりますけれども、これが植物由来のアミノ酸と 4 アミノ酸が異なっているということでございます。

この 4 アミノ酸が違っていることについての同等性については、添付資料の方になりますけれども、添付資料の 16、17 の方で、いわゆる生化学的に同等であるということを確認をしているというような説明でございました。

その次の、この中にあります「天然品なのか合成品なのか」というのは、この文章の中で *cry1F* 遺伝子とか *cry1Ac* 遺伝子と書いてあっても、それがシンプロなのか、もともとのことを言っているのかが混同されているのではないかとということを確認したところ、これはシンプロということを確認に書くようにしたいというような説明を受けております。

次に、32 ページの *cry1F* プローブということについて確認をいたしました。

概要書の 32 ページを見ていただきますと、この *cry1F* プローブというのが、この赤い左向きの矢印の右下の方にあると思いますが、これが *cry1F* のプローブでございます。

*cry1F* 遺伝子のシンプロのものについては、長さが非常に長いということから、プローブについては、この *cry1F* 遺伝子のシンプロについては、長さが大体 3.5 kbp ぐらいあって、非常に大きいと。

サザンプロットの分析用では、プローブは 1 個では十分ではなかったと。それで、*cry1F* 遺伝子については *cry1F* プローブというのと、その左の方に、ちょっと小さい字ですけども、non-specific cry probe というのがありますけれども、これの 2 つをミックスチャーしたのものを使ったというふうな説明です。

それを実際、注釈がないので非常にわかりにくいという点と、あと、この関連で 57 ページを見ていただきますと、57 ページが図 13 となっておりまして、*cry1F* プローブを用いたと書いていて、実は、この *cry1F* プローブという意味は、先ほどの 32 ページの *cry1F* プローブと、non-specific cry probe を合わせたもの、ミックスチャーされたものということで、そういう説明でございますので、それをバンドの数というか位置と突き合わせてみると、上の *Xho* とか、こういうところは、そのとおり、バンドが出ているということが確認できるということでございます。

次に、また資料 2 に戻っていただきまして、37 ページという指摘で、概要書の 37 ページを見ていただきますと、*cry1Ac* シンプロというところで、この *cry1Ac* のところがヌクレオチドが 1 から 1,844 とか、最終的には 3,481 ということで、これは 3 で割り切れないのでおかしいのではないかという御指摘でございます。

これについては、ちょっとタイプミスがあったというふうな説明を受けておりまして、この 1 から 1,844 というのが、実は 1 から 1,834 というのが正しくて、それをもって 10 ずつ数がずれていくということになります。

それで、3,471 というのがヌクレオチドの最終的なベースであるということでございまして、長さの 3.45 となっているのがそれで修正をされて、3.47 と。そもそも、3.45 というのはおかしいんですけども、3.47 ということでございました。

これは、向こうで quality assurance もやり直した結果、そういうことが判明をしたというふうなことを聞いております。

概要書の 39 ページで、これも *cry1F* と同じなんですけれども、*cry1Ac* プローブという、ちょっと左の方に non-specific cry probe というのがありまして、この 2 つのプローブのミックスチャーでやったということでございますので、このバンドの位置とかについての説明は付くとのことでございます。

次に、41 ページの一番最後ですけれども、41 ページの確認事項については、「Cry タンパク質の受容体は、ネズミとかウサギなどの哺乳類の腸細胞からは見つかっていない」ということで、こここのところについて確認をしたところ、ヒトでは見つかっていないということでございますので、そのような書きぶりに修正をするというようなことでございました。次に、2 ページ目になりますけれども、44 ページと書かれているところについては、これは記述の場所については、そのとおり、アレルギー誘発性のところにも記述をするというふうなことでございました。

56 ページとある確認のところについては、これは先ほど、前半は *cry1F* プローブを用い

たものなので、先ほどの御説明でバンドの位置については確認ができるかと思えます。

次の 57 ページと書かれた、図 13 と図 14 については、サザンプロットの図が同じ図ではないかということについて確認をしたところ、これは同じ図だということがわかりまして、英文報告書からの転記ミスという説明でございました。

これについては、本日、修正といたしますが、58 ページの *pat* プローブを用いた分析ということで 1 枚資料をお配りしておりますが、これは一応、向こうの方から確認のために出されたものですので、こういうものが出てきたということでございます。

次の 61 ページに参りますけれども、図 17 の電気泳動図で、*ubi* プローブを用いて *EcoR* で 3 本のバンドはおかしいのではないかとということでしたが、ここはすみません、まだ確認ができていないところでございます。

75 ページで「制限酵素 *Bgl* のレーンにバンドが 2 本出ているが、1 本しか出ないのではないか」ということでの御指摘でございますけれども、これは 39 ページの、先ほど、実は *cry1Ac* のプローブもミックチャーだということを確認ができるかと思えます。

次、79 ページですけれども、「*Bgl*」と表記しているが、「*Bgl*」の間違いではないかということを確認をしたところ、「*Bgl*」の方で正しいということでございます。

その次の 91 ページでございますが、91 ページの *cry1F* 遺伝子と *cry1Ac* 遺伝子は、それぞれ由来が *Bacillus thuringiensis sbsp. aizawai* からということで、これだとシンプロの場合は、これ由来ではない可能性があるということでしたが、これはシンプロということを書き分けをするということで、まず確認ができるかと思えますし、その場合、シンプロの場合は、この *Bacillus thuringiensis* 由来は *cry1F* 遺伝子のメジャーな部分ですので、そういうふうな書きぶりをするということございました。

次の 98 ページの人工胃液による酸処理、酵素処理について、ペプシンの濃度とか、タンパク質の濃度とかを書くべきではないかということで、これは記載をするようにしたいということございました。

次に、99 ページ、100 ページについては、この電気泳動で、反応 0 分でバンドが見えているのはなぜかというところについては、ちょっと確認できておりません。

更に、その 99 ページの図 34 で、かなりバンドが薄いので、もっといいのではないかとすることは、これもまだ確認をされております。

103 ページ、104 ページについては、「人工胃液対照」というところは「人工腸液対照」の間違いということで、これも修正をするということございました。

その次のページは、先ほどのシンプロの話ですので、これは全般を通じて書き分けをす



るということでございます。

このほかに、もう一点あるんですけども、向こうの方で quality assurance で確認をしたところ、121 ページと 122 ページにサザンブロットの分析が載っているんですけども、実は、この図が逆になっております。図 47 と、図 48 が逆になっているということでございます。

事務局からは、以上でございます。

澤田座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、順番に確認をしていきたいと思えます。

まず、18、25 ページの「通常」の問題でありますけれども、これは「通常」を取った方がいいのか、どういう書きぶりにするかという問題です。

三木課長補佐 前回で「通常」を取るとのことです。

澤田座長代理 取るということによろしいですか。

23 ページは、これは明記されたいということで、一応、明記するということが問題はないかと思えます。

それから、24 ページの家畜の影響の問題ですけれども、先ほどの御説明だと、家畜はキャトルだという、これは向こうで英語のチェックをして、表記を一応、確認するという。

三木課長補佐 書き換えるということ。

澁谷専門委員 訳の問題もあるかもしれないんですが、そのキャトルにしても何にしても、これは前段と後段が矛盾しているんですね。そこを注意して見てほしい、そのところと理屈が通るような説明にしてほしいと。

澤田座長代理 それによろしいですか。

それでは、27 ページの、これは「淘汰」を「選抜」にするということの問題はないかと思えます。

次の 30、37 ページのキメラの問題は、かなり重要な問題だと思いますけれども、*cry1F* 遺伝子のシンプロが *cry1F* 遺伝子と *cry1C* 遺伝子と *cry1Ab* 遺伝子のキメラになっていると。

それから、*cry1Ac* 遺伝子の方も *cry1Ac* 遺伝子、*cry1C* 遺伝子、*cry1Ab* 遺伝子のキメラで、実際に植物では大きい形で発現されていて、昆虫の腸で分解されて、実際のトキシンになるというふうに設計をされているということだそうで、それで、毒性とアレルギーについては長い方で評価をしなければいけないということでもありますけれども、一応、長い形で評価をしたということによろしいですね。

日野専門委員 基本的な質問なんですけれども、キメラタンパクだというのであれば、最初の Cry1F タンパク質 にしろ、Cry1Ac タンパク質のコアトキシシンにしろ、3 で割り切れない、1 余りますね。それで、次が、コドンがシフトしていないのか。シフトしている可能性がありますから、後ろのプロトキシンのアミノ酸配列が狂っていないのかというのを言わないと、キメラではなくて新規タンパクかもしれないので。

三木課長補佐 確認をして説明を受けていたところ、bp の数については、やはり合わなかったもので、再度、向こうで確認するよう言っています。

日野専門委員 それも、向こうはもうわかっているんですか。

三木課長補佐 向こうは、おかしいというのは。

日野専門委員 わかりました。

澤田座長代理 よろしいでしょうか。

澁谷専門委員 ここのところは最大の問題で、やはり、今のようなフレームシフトが起こっていたら何だかわからなくなってしまうし、そうではないとしても、キメラですから、そのところをシンプロや何かの文章を全部明確にしてもらった上で、この文章が意味があるかどうかをもう一度見ないといけないと思うんですね。

つまり、その文章を見ると、要するに使い分けているので、過去の文献データが読めるようなことを書いているんだけど、キメラだったら、多分、読めないと思うんですね。

だから、そういうことを全部踏まえて書き直してもらった上で、全体が論旨が通るかどうかをもう一回見ないといけないのではないかという気がするんです。

澤田座長代理 一応、きちんと整理し直したのを見て、もう一回見直すということですね。

小関専門委員 そういう意味でいくと、先ほどプローブのことを、実は 2 つミクスチュアで使っていたと言いましたね。そういうことも一切書いていなくて、こちらはこれだけの指摘事項を真剣になって考えさせられてしまったわけですね。これだけ時間をつぶされているのに、かなりひどい申請書の概要だと思うんですよ。

さっき、後ろの方がひっくり返っていたと言いましたけれども、ひっくり返っていると言うと、今度は前と合わないんですよ。そういう問題点とか、さまざま出ているんです。

それで、私が指摘しましたけれども、32 ページにある制限酵素で切ったところですよという図が、実はこれはプラスミドを切ったもので、本来だったら 64 ページの入った形のところでどう切れているかというふうに、サイトはこうで、プローブはどこに引っ掛かっているかというのがなければ、説得性もないし、全然わからないわけですよ。

ですから、これはちょっと、私はやり直していただくが一番いいのではないかと思います。そのシンプロのことも含めて、これは本当に読んでいて、後になって気がついて読み直してみると、本当に澁谷専門委員のおっしゃるとおりに、何か変な書き方なんですね。

ですから、その辺、明確になっていなければ、やはりわかりませんね。

澤田座長代理 澁谷専門委員。

澁谷専門委員 今の 30、37 ページの後ろの方の安全性評価の部分についても、安全性評価は別の発現系でやったものを使っているというのがありますね。

ただ、そのときにアミノ酸を 4 つ変えているわけですよ。基準をつくる时候にも、いろいろ御意見がありましたね。やはり、少なくとも同等のものでやるべきだという、そういう関心が非常に高いときに、アミノ酸 4 か所を違っているものでやりましたというのをいいとするとすれば、私はよほど根拠がないと難しいと思うんですね。4 か所とさらっと言っていますけれども、タンパクによっては 4 か所だったら立体構造がめちゃくちゃ変わるわけですね。だから、やはりこれも、よほどの理由がない限り、これでよしというわけにはいかないと思うんですね。

生化学的に同等だと言っているらしいんですが、何をもって生化学的に同等と言っているかですね。生化学的に同等ではないと思うんです。

小関専門委員 今、4 か所違うというものですけれども、この 4 か所違っているものだったら、すぐ、逆に正しく直るようにポイントミュレーションを入れて、たった 4 か所ですから、すぐにできてしまうので、それはやはり、やっていただかないと困ると思いますね。

澤田座長代理 大分、厳しい御意見続きましたけれども、資料の整備の点でなかなか足りないところが随分あって、専門委員の方々には御迷惑をかけているところでもありますけれども、とりあえず、出していただいた意見は一応、伝えて、それでもう一回提出、再提出ということになると思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

三木課長補佐 やはり、御指摘のとおり、ミスもかなり多いので、基本的に全体の見直しをさせて、データについては信頼性が十分あるかどうかについてもチェックをさせた上で、再度、資料として出していただくということにしたいと思っております。

澤田座長代理 今日、どうでしょうか。

どうぞ。

日野専門委員 ちょっと追加みたいなことで、わからなかったのは、例えば 128 ページで加工品のところに殻粒というんですか、あと、殻、これを何でやったのか、何が強いのか

か、私はちょっと理解ができなかったんです。

殻粒という方は水分だけ調べてあって、それ以外のものは殻と書いてあって、何だか、何を分析したのか、ちょっと理解できなかったんです。

殻と殻粒と何が違うんでしょうか。多分、訳が間違っていると思うんです。殻粒というのは水分しか調べていないんです。

池上専門委員 日野専門委員の関連で、ちょうどその辺りの前のページにあるんですけども、やはり英語の訳が自己流ではないかと思うんです。ですから、もう一回、英語の訳をもう少しきちっと専門用語に即して訳し直す必要があると思うんです。

それで、私の専門分野で気がついたところは、表 17 のところに天然繊維、酸性洗浄繊維、中性洗浄繊維、こういう言葉はありませんので、多分、これは元の英語のものは大体、私もわかっているんですが、これは間違えて訳しているというふうに思いますので、ほかにもどうもあるのではないかというふうに思われます。

やはり、英語訳をもうちょっと、きちっとチェックが必要ではないかと思います。

もう一つの、こちらの方は同じ内容のところはきちっと訳されているんです。ADF と NDF という用語なんですけれども、それがかなりいいかげんに訳されている、そういうところも気がつきましたので、やはり、そういう面も含めてチェックが必要だろうと思います。

澤田座長代理 ほかに、この際ですので、今、早めに指摘しておく。後でもう一回遅れて出すと、また時間がかかりますので、もしありましたら。

小関専門委員 それでは、先ほどのところで、ちょっとしか言いませんでしたけれども、三木課長補佐がおっしゃられた 121、122 ページが入れ替わっていると、たしか言われたんですね。

だけれども、前の方のサザンプロットの図とバンドの位置が何か合わないという感じがするので、入れ替わったとしても。

ちょっと、ここはもう一度確認するようにきちんと言ってください。お願いします。

澤田座長代理 あと、よろしいでしょうか。

そうしますと、これは前回出ている指摘事項プラス で、今回指摘された点を一応伝えて、資料を再整備して出していただくということによろしいですか。

三木課長補佐 一点、確認をさせていただきたいんですけれども、先ほど、アミノ酸が 4 か所違うということについて、向こうの方では、元の文献はこちらの太い資料の 16 とか 17 になりますけれども、これで同等性は見ているということで、向こうは考えているんですね。

澁谷専門委員 同等性は見ているとは、何を見ているということですか。

三木課長補佐 それは生化学的、構造的なというふうに書いてあります。

澁谷専門委員 だけれども、言葉の問題で、例えば前にも議論がありましたけれども、同じ生物活性があるとか、そういう話ではなくて、安全性から見たときに同等であるかどうかということですね。

安全性を評価するということから見たときに、ポリペプチドの中のアミノ酸が4か所違っているものを同等とは、普通は見られないと思うんですよ。だから、それはなぜ、そんな議論が通るのか、わからない。

これを見ると、このCry1Aタンパク質に自然の中でこういう変異が起こっている場合があるのかなんとかということがちょっと書いてありますけれども、少なくとも、ここで組み換えた、導入したタンパク質と同じものでやらなければ、そういう議論はあまり意味がないと思うんですね。

山崎専門委員 今の澁谷専門委員の言われた同等性の評価を、もし私が見る場合ですと、例えば生体が持っているプロテアーゼの切断部位が何か所があるわけなんですけど、アミノ酸置換がされている場所が、その切断部位に当たるかどうかというのは、まず見ないといけないですし、それから、立体構造を考える場合に、置換する前のアミノ酸と置換後のアミノ酸の、例えば、荷電があるかないか、あとは疎水性か親水性かとか、その辺のアミノ酸としての性質がどの程度同じなのかというような、その辺の評価も必要なので、いわゆる酵素としての活性が同じかどうかだけでは評価できないというのは、言えるとは思いません。

澁谷専門委員 やはり、一番、一般的にも関心が高い部分ですね。

原則として、アミノ酸配列が変わっているようなものの代替というのは認めるべきではないと思うんですね。

なぜかというのと、アミノ酸の配列が変わっている場合に、勿論、場所によりますけれども、大幅に立体構造が変わることはあり得ますね。そうすると、当然、酵素に対する安定性や何かは全然変わりますね。

つまり、アミノ酸置換をしたことで非常に、例えばフレキシブルな立体構造を取るようになったものをやれば、トリプシンで簡単に切れると思うんですね。だけれども、元のものが非常にリギッドなコア構造を持っていたら、それは全然、評価が違ってきてしまう。

だから、やはり、よほど何かの例外的なことがない限りは、原則としてアミノ酸配列と違うというのでやるのを認めるべきではないのではないかと私は思うんですが、いかがでし

ようか。

澤田座長代理 おっしゃるとおりだと思います。*cry1Ac*の方は一応、同じなわけですね。しかし、*Cry1F*タンパク質の方は4か所違いまして、それをペプシンか何かの切れ方に実際に使って、それで議論を進めているという話ですね。

澁谷専門委員 ただ、だから、そのアミノ酸配列が変わっているもので、その構造安定性評価の実験をやることに意味があるかということですね。それはちょっと、普通、考えられない。

澤田座長代理 アレルゲン性をホモロジーで検索する場合には、直接関係ないと思いますがけれども、人工胃液で消化する場合に、やはり違いが出てくる可能性はあります。

手島専門委員 例えば、腸液中の酵素、トリプシンですと、酵素切断部位がリジン、アルギニンのC末側であるとか決まっていますけれども、ペプシンの場合は、どこで切れるかというのは正確にわからない部分がありますので、そういう意味ではペプシンの分解性というのは、アミノ酸が違えば違う可能性があるというふうに考えた方がいいのではないかと思うんです。

日野専門委員 素朴な質問ですがけれども、何で変えたというのか、理由はわかっているんですか。

あと、同じような質問ですが、何でこれをキメラにしたかもよくわからないんです。

三木課長補佐 これは、だから、発現の。

日野専門委員 最適化作用。

三木課長補佐 そうですね、発現の最適化と、あと、溶解度を高めるといいますか、虫の中に入ってからの溶解度を高めるとは言っていましたけれども、機序がよくわからないので、その辺も整理するようには伝えてはあります。

日野専門委員 かなり人工的に変えた部分がありますので、そこを何でやっていたか、その理由が明らかでないともまずいような気がするんです。理由なしに適当に変えて入れたというのは、表向きにも説明しがたい、我々も理解できないので、その辺をはっきりと意図を聞いていただければと思います。

三木課長補佐 意図は、今、お話ししたような、溶解度を高めるとか。

日野専門委員 何で、それを、ここを付けると、キメラにすると溶解度は高まるのかとか。

三木課長補佐 機序の話は、ちゃんと説明するようには言ってあります。

日野専門委員 わかりました。

山崎専門委員 キメラタンパクの資料を追加していただく際をお願いしたいのは、キメラにする際の、それぞれのコンポーネントをつなぐ部分でリンカーを使っているかどうかというのをまず確認できるような資料にしてほしいということを追加でお願いします。

小関専門委員 読む限りでは、使っている。

山崎専門委員 読む限りでは使っていることがはっきりは見えないんですね。本当にそうであるかどうかは、ちょっと確認はしていただきたい。

小関専門委員 一つは、実質的に同等だと言っている理由というのが、ウェスタンプロットをやったときの反応性が同じだということと、丸い部分とマスマスで同じように見えるんです。それで同じだということのだったら、物事みんな同じになってしまう。

澁谷専門委員 だから、そういう資料を出してくるということが非常にいいかげんだと思いますよ。

なぜかというと、ウェスタンプロットなんてエピトープが似ていれば反応するわけであって、何らあれにもならないし、それから、マルディトフマスの質量分析というのは誤差がありますから、このぐらいの分子量になるとアミノ酸が少し変わっていても、その部分はわからないわけですよ。

逆に言えば、アミノ酸置換をしているのに同じ分子量になってしまうということは誤差を示しているわけですよ。だから基本的に、そういうものを付けても何の意味もない資料だということだと思いますね。

だから、いいかげんな資料みたいなものを出して、それで同等だというような、そういう姿勢では非常に困ると思うんですね。

澤田座長代理 よろしいでしょうか。

今、一通り、いろいろ御指摘をいただきましたので、ちょっとまとめていただけますでしょうか。

三木課長補佐 今、御指摘いただいた点は、ちょっと時間をいただいてまとめさせていただきますので確認をさせていただければと思います。

アミノ酸置換の先ほど確認したのは、これでいいのではないかとっているのではなくて、どういう指摘をすればいいかというのが十分わからなかったもので、ちょっとお伺いしたんですけれども、そもそもだめだということまで言うのか、それから、論理的に整理ができればいいのかというか、どちらかと言えば、論理的に整理をしてもらって、それでもやはり、これは同等性としては認められないということであれば、更に指摘をしていくということの方でよろしいんですか。

澁谷専門委員 ここで少し議論をしておいた方がいいと思うんですけども、やはり、原則的な問題なので、原則としてアミノ酸配列が変わっているものを同等であるというのは、私はだめだというふうにしておいた方がいいと思うんですが、いかがでしょうか。

寺尾委員 一番最初のガイドラインをつくりましたときに、タンパクの場合はアミノ酸の置換を少しぐらいやっても構わないというコンセンサスがありまして、スタートしているんですよ。ですから、もしこの委員会で、それはだめだという話になりますと、従来のものも全部やりかねないと、評価し直さないとだめになるんですよ。

というのは、今まで結構アミノ酸を置換しているというものはあるんですね。それについては、特に安全性に問題がないということで評価をしてきております。

澁谷専門委員 その安全性評価をやるときの、つまり、ネイティブなものと違うアミノ酸置換が入っていて、別の発現系で作ったものでやったのをよしと見ていたということですね。

寺尾委員 機能は変わってなければいいだろうと。

それで、機能は変わってなければいいし、置換したためにトキシックなタンパクとホモロジーが出てくるかこないかとか、あるいはアレルゲンとのホモロジーが出るか出ないとか、そういうことをやって判断したんですけども、その置換を認めないとなると、ということは、それはそれでいいんですけども、非常に具合が悪い。

澤田座長代理 今回は、2つ考えなければいけないことがありまして、本体に置換が入った場合は安全性を考えた上でOKであった場合はあると思います。

次にそれで、実験に用いる代替物では、置換を入れていいかどうかという問題ですね。

寺尾委員 そういう意味ですか。それは多分、ないと思います。

澁谷専門委員 今、議論しているのは評価するときの代替物のお話ですね。そのところのアミノ酸置換を認めるかどうかという話です。それはこれまで、ないわけですね。

寺尾委員 それはないと思います。

澤田座長代理 そうしますと、要するに毒性を見たり、いろいろ検討するときに代替物としてバクテリアで使うものに関しては、アミノ酸置換が入っているものは認めないという方針でよろしいでしょうか。

三木課長補佐 置換と欠失は同じ意味ですか。欠失は、これまでなかったでしょうか。

小関専門委員 だから、一つ、そこで考えなければいけないと思うのは、欠失、置換とか、そういうアミノ酸配列を変えるということは、まず認められないだろうと思うんですけども、生成のためにタグを付ける可能性はありますね。それはどうするかという、そ



こも今、ここで整理しておいた方が後は楽かなと思うんです。

日野専門委員 うちの研究室でもやっているんですけども、生の植物から採れない場合は、どうしても微生物で生産させます。そうすると、一番やりやすいのは His タグとか付けてしまいますので、うまくすれば切れる場合もありますけれども、どうしても構造上切れにくい、もしくは切っても見たら残っているような場合もありますので、後ろが少し短くなるとか、長くなるというのなら、長くなる分には全体でやればいいのかと思いますけれども、今回みたいに変える、途中 1 個抜くとか、それはやはりまずいかなと思います。

澤田座長代理 その切れ目は、今後微妙なケースが出てくると思いますけれども。

小関専門委員 タグの話は。

澁谷専門委員 わかるんですね、我々もやっているからね。ただ、できない話じゃないでしょう。つまりタグが付いていると簡単なんですね。だけど、タグが付かない格好で発現することはできますね。精製は大変だけど、やればできるんです。それはタグが付いているもので抗体をつくって affinity 精製すればできますね。だから、そういう現状がある中で、どこまで。つまりタグでやりたいというのは、やる側のその方が楽だということですね。そこら辺よく考えた方がいいと思います。

日野専門委員 でも、末端に His タグが 6 個ぐらい付いただけで、立体構造が変わる可能性というのは否定できないですか。

澁谷専門委員 例えば、我々あるタンパクでやりましたけれども、His タグが 6 個付いただけで結合特異性が正反対になった場合があります。

小関専門委員 私もやっていて、タンパクの interaction が全くいなくなったケースを見ています。だから、特にシーマス側にタンパクとのアクチベーションドメインやなんかがあるものを扱ったんですが、そのときはひどい目に遭いました。だから、最終的にそれを入れずにつくったことがあります。

五十君専門委員 今の問題ですけども、そこまで厳密というのは現実的ではないと思います。そもそも組換え体そのもので評価しなければいけないという議論も勿論ありまして、それは難しいものがあるので代替品として、微生物で作ったものもある程度見ていこうと。恐らくそういった話から行きますと、あまり厳密性を問題にすると、代替品を使うのがどうかという議論に行ってしまうと思うので、私はタグを付ける程度のものについては、そのタンパクの性質等を見た段階で特に問題なければよしとせざるを得ないんじゃないかと思いますが、いかがでしょうか。

澤田座長代理 要するに、機能的に大きな変化がない場合には、ケース・バイ・ケース

でOKですと。そういう考え方でよろしいでしょうか。

五十君専門委員 今回のように途中で幾つか入ってくると、これはもう論外でして、基本的にはできる限り元と同じにしなければいけないのですけれども、そういった場合に、精製の問題とか、いろいろなものでタグが付くときに、やむを得ず幾つか変わるというのは、それなりの根拠を付けたり、データを付けなければならないかと思いますが、いかがでしょうか。

小関専門委員 結局、私が言ったさっきの例のような、要するにタンパクの機能を見るわけではなくて、消化されやすいとか、そういう実験をするということを目的にしているということ。要するに、そのタンパク質の使用目的ですね、それを考えたときには、五十君先生のおっしゃるとおりだと思います。

澁谷専門委員 確かにここで見たいのは、そのタンパクの生物機能というよりは安全性からの評価だから、そこのところの問題がないと認められればいいのかというふうに思います。ただ、一般的に何でもいいとしてしまわないで、安全性評価上問題がないと認められればというようなことかなと思います。

澤田座長代理 なかなかケース・バイ・ケースでやっていくと難しいことはあると思いますが、原則的にはタグとか insertion (挿入) なり deletion (欠失) がないものを使える場合には培養を使っていくと。だめな場合は、アッセイ系に使える論理的な根拠がないといけないということになるかだと思います。

そういうふうに説明すると、今回の場合は再審査という結論になるかだと思います。

それでは、今日は何時まで、たしか終了時間が書いてなかったと思いますが。

三木課長補佐 一応予定している案件は、この2件と言いますか3件ですので、あと指摘事項がそれぞれ出ておりますので、その指摘事項が戻ってきてから、いいものについては報告書を検討と言いますか、精査に入っていただければいいのではないかと考えております。

澤田座長代理 最初の方は、割と軽微なものが多くて、マイナーなもので事務局レベルで解決できるんですけど、ということもありますけれども、それは一応戻してもう一度提出されるのを待った方がいいということですね。

宮崎評価調整官 事務局の方でとりあえず取りそろえて、その結果と言うか資料も含めて座長と御相談して、それで改めてそのものを審議するのか、それを含めた段階である程度評価書案みたいなものの審議に入っていただくかというのは、また座長と御相談させていただきたいと思います。

澤田座長代理 一応コットンの方は座長と事務局の判断で、どうするか決めていただく。あとの方はもうこれは明らかにもう一度出していただかないといけないかなという気がしますけれども。

小関専門委員 あらかじめ、やる1週間とか10日前に各委員に送っていただいて、それで読んでからじゃないともう議論できないと思うんですね。Q & Aで対応できないと思います。

澤田座長代理 本日、一応用意していただきました報告書の案がありますけれども、これはそうしますと、前半の方は読んで御指摘いただいた方がいいということですか。

三木課長補佐 資料1になりますけれども、これの16ページから「『LLCotton25』に係る食品健康影響評価」というのが、16ページ～24ページまでございますので、これは一応事務局の方で座長のご指示で書いたものですが、これについて御指摘をいただければ、メール等で結構でございますのでいただければと思います。

そもそもこの形式自体が、従来の厚生労働省での審査をやって、報告書と言いますか、そういうものを様式的には使っておりますので、こういう形でいいのかどうかということも併せてコメントいただければと思います。

澤田座長代理 それでは、本日指摘いただいた点は事務局でとりまとめていただきまして、厚生労働省に一応連絡するということになるかと思っておりますので、よろしく願いいたします。

ほかに事務局から追加で何かありますでしょうか。

三木課長補佐 特にございません。

澤田座長代理 今回は、先ほど早川先生がおっしゃっていましたが3月22日の調査会でありまして、LLCotton25に関しましては報告書のとりまとめ等を引き続いて行うということになるかと思っております。

あと3月10日で食品添加物の評価基準のパブリック・コメントの募集が終了いたしますので、そのとりまとめを行うということ。それから、残りの審査の個別品種の継続審議を行うということにさせていただきたいと思っておりますので、よろしく御出席のほどお願いいたします。

今井田専門委員 また戻ってしまうかもしれませんが、先ほどのワタ281系統とワタ3006系統の方の指摘のところ、全体的な部分に問題があると。だから、報告書全般をしっかりと見直すということ、一番最初のところで指摘していただきたいんです。

と言いますのは、往々にしてこういうのは指摘した箇所だけ向こうが直してきまして、何か宿題をちゃんとやりましたというだけで出てくることが多いと思います。これに関しては恐らくまだほかにも隠れた問題点があると思いますので、申請者側の方でしっかりと見直して提出するように、ということをして是非入れておいていただきたいと思います。

三木課長補佐 それはこちらの方からまた指摘事項の素案をこちらの方でつくらせていただいて、座長ほか委員の方々に確認をしていただいて、それで最終的なものを厚生労働省に送ろうと予定しております。

今、今井田先生がおっしゃった点については、そもそもデータが不十分なところがあるかなるので、全体的なところを見直して持ってくるようにということを前半のところに入れてつくるようにしたいと思います。ありがとうございます。

澤田座長代理 よろしいでしょうか。それでは、終わらせていただきます。どうもありがとうございます。