

# 食品安全委員会

## 遺伝子組換え食品等専門調査会

### 第 37 回 会合 議事録

1. 日時 平成 18 年 2 月 27 日（月） 14:00 ～17:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

#### 3. 議事

(1) 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の規定に基づき、基準を定めることについて

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

① チョウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ Bt10

② パパイヤリングスポットウイルス抵抗性パパイヤ 55-1 系統

(3) 遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準の作成について

(4) その他

#### 4. 出席者

(専門委員)

早川座長、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、澤田専門委員、澁谷専門委員、手島専門委員、丹生谷専門委員、日野専門委員、山川専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員、本間委員

(農林水産省)

元村畜水産安全課長補佐

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、吉富課長補佐、浦野係長

## 5. 配布資料

参考資料 安全性評価に係る指摘事項について

- ・チョウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ Bt10

## 6. 議事内容

○早川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 37 回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を開催いたします。

本調査会は非公開で行います。本日は所用によりまして、室伏専門委員及び渡邊専門委員が御欠席であります。食品安全委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。審議の状況によりましては御発言いただくこともあろうかと思っておりますので、御了承いただきますようお願いいたします。

本日の議題であります。議題 1 として、昨年 10 月の第 33 回調査会で指摘を行いました継続審査品目の未承認組換え体トウモロコシ Bt10 及び本年 1 月に厚生労働省から申請のありました食品でございますが、新規の申請品目ウイルス抵抗性パパイヤ 1 品目ということになっております。

それでは、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。

○福田評価調整官 それでは、本日配付しております資料の確認をさせていただきます。

本日の配付資料ですが、事前に先生方のお手元にお配りしております、チョウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ Bt10 の資料。

本日新たに審議をしていただきます、パパイヤリングスポットウイルス抵抗性パパイヤ 55-1 系統の参考資料一式。それぞれお手元の机に置いてあるかと思っております。

資料といたしましては以上でございます。このほかの参考資料といたしまして、本日新たに配付したものが 1 枚だけございます。

お手元に議事次第、座席表、委員名簿の次になりますが、参考資料といたしまして「安全性評価に係る指摘事項について」。チョウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ Bt10 の安全性評価に係る指摘事項についてという 1 枚紙でございます。

そのほかの参考資料につきましては、事前にお配りしてございますが、本日も机の上に御用意してございます。調査会終了後お手元に残していただいて回収させていただきます、次

回また配付させていただきます。

なお、本日審査を行う品目につきましては「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、座長に資料内容の確認をいただき、企業の知的財産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、非公開で本日の審査を行わせていただきます。

会議自体は非公開となりますが、国民への説明責任や透明性確保の観点から、事前に開催予定日時等は公表しております。会議が非公開であることを明記した上で今後の情報提供として議事録を作成し、企業の知的財産を侵害するおそれのある箇所などを削除した上で速やかに公開いたします。

また、審議に用いた各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書案を作成し、食品安全委員会に報告して公開することとなっております。本日の配付しております参考資料等は以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、未承認組換え体飼料 Bt10 の健康影響評価及びそれに関わる許容基準の設定のための審査に入りたいと思います。

昨年 10 月の調査会の審議の結果、追加の提出を依頼いたしました資料に対する回答について、これから事務局から御説明をいただくわけではありますが、その前に前回 10 月の調査会以来、間が少しあいておりますので、本調査会での審議、安全性評価の考え方について確認をしておきたいと思います。

まず、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の規定に基づきまして、許容基準を定めるということについてであります。マネージメント上の問題であることから、リスク管理官庁の判断で適切に行われるべきとの合意がこれまでの本調査会で得られていると思っております。

次に未承認組換え体飼料 Bt10 の食品健康影響評価につきましては、あくまで提出された資料の範囲内で評価を行うということ。そして、その報告書におきましても、その旨を反映させた評価結果を作成する。これにとどめることを前提に議論され、昨年の調査会でもそのことが合意されております。

経過といたしましては、昨年 10 月までに 3 回にわたって審議を行いまして、追加資料の提出に関する指摘事項を出していたというところでございます。このたび、指摘事項に対して回答及び資料が提出されてきたということでありまして、調査会としてはこれを基に議論を進めて、できる限り早く評価結果を出したいと思っております。

それでは、事務局、回答及び資料についての説明をよろしくお願いいたします。

○浦野係長 それでは、前回の調査会での指摘事項につきまして、農林水産省を通じまして、申請者に問い合わせましたところ、回答書が提出されておりますので、説明させていただきます。

申請者から出てきました回答書といたしましては、この緑色の表紙のチョウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ Bt10 回答書修正版概要書追加分、ハードカバーのチョウ目害虫抵抗性及び除草剤グルホシネート耐性トウモロコシ Bt10 安全評価に関する解説書（参考資料）、農林水産省から提出されました産卵鶏に対する Bt10 トウモロコシの給与試験、この 3 点でございます。

まず初めに緑色の表紙の方から説明させていただきます。1 枚めくっていただきまして、シンジェンタジャパンから平成 18 年 1 月 31 日に出てきました回答書でございます。四角の中が前回 10 月の調査会で指摘した指摘事項でございます。

それに関する回答いたしましては、まず Bt10 の挿入遺伝子に関するレポートにつきましては、新たに補遺 23 ということで提出いたしますということでございます。

B といたしまして、Bt10 系統に挿入されている遺伝子 DNA 断片の構成についてですけれども、Bt10 の挿入遺伝子はトウモロコシゲノムの第 1 染色体上の 27kb に存在しているとしています。現在までの解析の結果、この DNA 配列には 4 種類のクローンと 1 種類のコンティグが単離されているということです。

そこに①～⑤とございまして、①といたしましては、*pat* 遺伝子の発現カセットとアンピシリン耐性遺伝子と *cryIAb* 遺伝子の発現カセットがつながったクローン、これに ORF が 12 個含まれているということでございます。

②といたしまして、*cryIAb* 遺伝子の発現カセットのみを含むクローン、これに ORF が 6 個でございます。

③は、*pat* 遺伝子発現カセット及び 35S プロモーター配列を含むものがあり、ORF が 7 個。

④といたしまして、複数の断片化した要素とトウモロコシゲノムの配列がつながったクローンがございまして、ORF が 25 個ございます。

⑤といたしまして、④のトウモロコシゲノムとは異なるトウモロコシゲノム配列と複数の断片化した構成要素のつながっているコンティグがございまして、ORF が 2 個ということでございます。

これらはそれぞれ独立した実験結果であるために、①～⑤のクローン及びコンティグがどのような順番で入っているかを明らかにすることはできませんでしたということです。

平成17年9月8日の回答書の際に示したクローンC-1-1の塩基配列がこの中の④のクローン1A25-2に含まれていることが判明しました。

Cといたしまして、クローンC-1-1内の制限酵素についてでございますが、こちらにつきましてはアペンディックス7、70～73ページの表7に書かれておりますけれども、445か所の制限酵素のサイトが存在しています。これらの塩基配列を解析した結果、クローンC-1-1の塩基配列はクローン1A25-2に含まれていることが判明したということです。

クローンC-1-1のゲノム上の存在につきましては、断片化された繰り返しの配列が多く、クローン特異的なDNA配列をプローブとしてサザン解析を行うことはできませんでした。

また、さらなるクローンについては新たに4種類のクローン及び1種類のコンティグを単離しましたということです。これらには計52個のORFが見い出されました。

しかしながら、これらは転写に必要な調節配列が存在しないため、それらのORFから意図しないタンパク質は発現しないものと考えております。また、すべての解析の結果、すべての挿入遺伝子が単一の遺伝子内に存在し、そのサイズは約27kbを超えないことが明らかとなっております。

しかし、各クローンに特異的なDNA配列をプローブとしたサザン解析を行い、クローンのゲノム上の配列の存在を検討すること及びこれらの挿入遺伝子の塩基配列の解析を行うことは技術的に難しいということが報告されております。

要旨の変更については、上記の回答を基にそれぞれの該当箇所の概要書を変更したということでございます。変更した内容が下の方に②、あと次に3～4ページに書かれております。

5ページ以降は、今までに回答された同じ回答がそのまま付いております。

申請メーカーからの回答は以上でございます。

続きまして、農林水産省から提出されました産卵鶏に対するBt10トウモロコシの給与試験でございますが、こちらは1ページめくっていただきますと、まず目的といたしましては、今回のBt10を産卵鶏に与えたときに、産卵成績とか健康状態について検討し、当該組換え遺伝子及びそのタンパク質が臓器・組織内部、鶏卵への移行の有無について確認をいたしました。

続きまして、2ページ目の表のところそれぞれのBt10及び組換え体でないBt10Fのフリーの成績が載っております。

続きまして、表2がそれぞれの飼料の配合割合をそこに載せております。試験といたしましては、産卵鶏の雌の30羽を用いて試験を行ったということでございます。飼育管理の

方法についてはそこに書かれているとおりでございます。調査項目といたしましては、体重、産卵成績、飼料摂取量、健康状態、血液学的検査、血清生化学的検査、剖検所見及び病理組織学的検査を行っております。

血液、筋肉及び肝臓への *Bt10* 遺伝子、Cry1Ab タンパク及び PAT タンパクの移行について調査しております。鶏卵への Cry1Ab タンパク及び PAT タンパクの移行について検査をしております。

結果でございますが、試験結果といたしましてはそこに書いてありますとおり、5 ページ目の一番下の最後の欄に書いておりますけれども、試験結果については産卵率、平均卵量、産卵日量では試験開始後 14 日と殺群及び 28 日と殺群のいずれにおいても Bt10 と Bt10F 区の間には有意差は認められなかったということでございます。

次に、血液学的な検査でございますが、こちらの検査においても試験開始後 28 日と殺群はいずれの項目においても両区間に有意差は認められなかったということでございます。

続きまして、血清生化学検査でございますが、こちらの試験においても、14 日と殺群、28 日と殺群のいずれも両区間に有意差は認められなかったということです。

剖検所見でございますが、剖検所見でも一般に観察される軽度から中度の肝細胞の単純性脂肪化が見られたけれども、他の臓器では両区間に特出すべき所見は見られなかったということでございます。

血液、筋肉及び臓器への *Bt10* 遺伝子、Cry1Ab タンパク及び PAT タンパクの移行でございますが、血液、筋肉及び肝臓にはそれぞれ *Bt10* 遺伝子、Cry1Ab タンパク、PAT タンパクは検出されなかったとされております。

続きまして、鶏卵への Cry1Ab タンパク及び PAT タンパクの移行でございますが、鶏卵から Cry1Ab タンパク及び PAT タンパクは検出されなかったということです。

考察でございますが、最後の参考文献の前でございますが、試験飼料給与開始後 14 日及び 28 日後の採取した血液、筋肉及び肝臓からも *Bt10* 遺伝子や Cry1Ab タンパク及び PAT タンパクは検出されなかった。また、生産物等への *Bt10* 遺伝子や産生タンパク質の移行も認められないものと考えられると結論されております。

申請者及び農林水産省からの回答は、以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明、回答の状況を踏まえますと、調査が進めば進むほど、例えば、遺伝子断片については数多く見つかってくるというようなことで、なかなかクリアーに安全性を判断するにはかなり厳しい状況のようにも思われますけれども、各先生方か

ら御意見を承りたいと思います。いかがでございましょうか。

小関先生、何かございますでしょうか。

○小関専門委員 この日本語の方ではあまりはっきり書いていないんですけれども、英語の方で書かれたのを読むと、科学者の方が本当に書かれているんだなど、非常に真摯に書かれていて、日本語の方では書いていないんですけれども、彼らは例えば、あるライブラリーをつくって、そこから1つ取ってやっているわけではなくて、同じものが13取れたとか17取れたとかいう格好で取っているので、恐らくこのライブラリーからこれ以上取れないということが書いてあるんです。

ですから、そういうことを見るとすると、非常に困難だというのは確かにわかり得るんですけれども、一番後ろの方のディスカッションで問題にしたのは、ColE1の複製開始点が多数あるということがプラスミドの不安定性を出していると言っていて、だから、短いののでどんどん調べているんだということを言っているわけなんですけれども、確かに彼らはプラスミドとかホスミドとかを使って、あとはラムダーのページでも0~9キロぐらいまでしか入らないものを大体使っているんですけれども、そうではなくて一般的にはラムダーのライブラリーであれば、ゲノム用でしたら17~23キロぐらい入るものがあるんですけれども、それを使えば多分ColE1の影響は出ないのではないかと思うので、それを使ってやったことがあるのかどうか第1点だと思います。

非常に難しいということを日本語では書いているんですけれども、むしろ、これは向こうの人にちゃんと問い合わせ、どういうライブラリー、10の何乗の独立クローンを含んでいて、それは増幅したものからクローニングしているのか、それとも増幅しないで出てきたライブラリーで、そこからダイレクトにクローニングしているのか、その情報をですね。一度アンプリファイしてしまうと、中に入っているクローンの集団がずれてしまうので、私らは絶対にアンプリファイしないで最初取るんですけれども、そういう形で取っているのかということを踏まえて、確率論的にそのトウモロコシゲノムの何倍のものをスクリーニングし得たのかということです。

例えば、カバレッジというやり方があるんですけれども、全ゲノムの何%をカバーしているか、80%カバーだったらまだ努力は足りないだろうし、大抵3~4倍ぐらいのゲノムサイズの大きさのものを拾えれば、トウモロコシだってゲノムが大きくて非常に大変なのはわかるんですけれども、それでも拾えなかったのか。そういうような定量的に説得していただかないと、まだこの段階では、できないということが科学的には判断し得ないと思います。実際に日本語では非常に困難と書いてあるんですけれども、後ろの方には非常に

困難とは何も書いていなくて、淡々と書いてあるので、まだできるだろうと思ってやっているのではないかと私は判断しました。

以上です。

○早川座長 そうしますと、先生の御意見では、申請者はこれ以上解析するのは困難だと言っているけれども、しかるべきアプローチを使えばもっとやれるかもしれないし、その定量的な解析も場合によってはもっとやれるのではないかと。やって、それを基にここで評価したいという。

○小関専門委員 要するに不可能とか可能とかという話で言ったときに、これは多分日本語に概要を直している人の責任だと思うんですけども、英語の方ではそういうふうには書いていないところがあります。

普通であれば、ラムダーのそういう 17~23 キロ入るライブラリーからスタートするのですが、それをスタートしていない理由ですね。やってダメだったということがあるかどうかです。それでもやっていないんだったら、やってほしいし、やって取れなかったときほどのくらいのスケールでやって取れなかったからダメだったという判断をしたのかと、それで説得してもらわなければ、難しいというだけでは、やはり説得されないと思います。

要するに、そこまできちんと細かくプレゼンテーションしてもらわなければ、私としては判断できないということです。

○早川座長 調査会としては2つの立場があると思うんですけども、1つは申請者が難しいと言っていて、ああそうですかとそれを受けて、我々も判断できないというような評価書をつくるか、もうちょっと頑張ってください、出る可能性があるということで、そこを見定めて、それを基に評価すると。

ここも次のアクションとしては更に追加資料の提出を依頼するのか、今の時点である種の結論、評価をそれはそれとしてやるのか。そこら辺はいかがですか。

○小関専門委員 今まではそういうようなグレーゾーンのまま終わらせたケースはないと思います。はっきりどちらかにいったと思います。

要するに、まだできるということと、できるのではないかとという可能性があった場合には、それは問うていたはずなので、そりは今までの前例を外すわけにはいかないだろうと私は思います。

困難で出ないというのであれば、ここにはそういうどこまでやっているけれども、取れないということが日本語では全く明示されていないんです。英語の方ではかなり書き込んであるので、何となくわかって、多分このライブラリーだったら無理だろうと。これは私



としてもわかるんです。

ただ、もう一つはさっき言ったような、一般的にゲノムライブラリーをつくることについて全くやっていないので、ホスミドから入っているのも、それはホスミドを使ったらうまくいかないだろうと思います。ColE1が入っているんだとすると。

ですから、そのことについて、やっていなければ、やはりやるべきだし、やってダメだったら、どうやってどのぐらい拾ってダメだったかということについては、やはりきちんと確定させておかなければ、こちらとしても困難だと言われたものを、はい、そうですかというふうに、今までは飲んできたことはないはずだと思います。

これだから科学的にできないということです。まだこの現状では科学的にできるという部分が残されてしまっています。ですから、科学的に評価をするんだという立場に立った場合には、やはりどうしてもそれは言わざるを得ない立場に私らはあるのではないかと考えます。

○早川座長 これは諮問されたときの経緯もあるかと思うんですが、今までは必ず黒なのか白なのか、どちらかを判断する。その判断するために必要なデータを徹底して出してくださいという形で今までの審議は来たということですね。

この Bt10 に関しては、黒の方はあるかもしれませんが、そこまで行くのか、それともある時点で判断を、このデータの限りにおいてはここまで評価できた、これ以上は評価できないという、言わば中間段階ではあるわけですが、そういうこともこの件に関してはあるかもしれないというような形での議論は今までしてきましたので、そういう意味でちょっと先生のお考えを伺ったということでございます。

○小関専門委員 確かに言ってみれば、これは直接食するものではないという形で来たんですけれども、そういう意味で行くとこれまでのルールをここは特例扱いする、曲げるということを全員一致できるかどうか。

ですから、それだったら最初からこういうような DNA の上での評価はすべてではなかった、必要なかったということから自ら認めてしまう部分も出てきてしまうんです。結局、完全なものは要らないということを言明することにもなりかねないので、そこはやはり注意が必要かと思います。

○早川座長 いえ、そういう意味ではなくて、出せるものは出していただきましょうと。申請者が出せないと言ったものはそういうこととして、それでは評価できないという結論なら結論でも構わないと。

○小関専門委員 ですから、先ほども最初に申し上げたところというのは、まだ出せる部

分です。データとしても持っている部分なのか、あるいは持っていない部分なのかということが不明確なんです。

ですから、私としては、まだ判断できないというのが、要するに例えば、ラムダーの結果が出てきて、それでも確定できないで科学的にこれだけの確率論で言って、取れるはずなのに取れてこないということは、もう不可能なんだという形で、だから確定できないということがあれば、それはそれでそれ以上やれというのは非科学的ですし、そのところで評価書はそういうふうには書けるんだと思うんですけども、まだこれはその余地があるということです。ここの部分は不完全な部分。

科学的にできることをやっていない不完全だということですよとすると、今まで完全なものを求めてきたものが揺らいでしまうということもあるし、やはりここはもう少しきちんと言明してもらった方が私はいいような気がします。

○早川座長 もう少し突っ込んで言えば、よしとするのではなくて、たぶんよしとしないだと思っんです。つまり、これしかデータがないし、これ以上は困難であると言っているんで、その限りにおいては我々はよしとできないという評価書を書くという方向か、もう一歩進めて、もっとデータを出してくださいと。

出させた結果として、これも両方結論はありきだとは思っんですが、従来のは最終的な健康影響の有無に関して評価を下す、下せるだろうという前提に立ってデータを我々が評価できるレベルまで出してきてくださいというスタンスであったかと思っんですが、本件は必ずしもそこまで徹底しない、もう少し自然体でいってもいいのではないかというのが、今までの議論としてはあつたということなので、そこら辺をどこで評価書作成の方に向かうのかというのは、タイミングがあるのかなということです。

○小関専門委員 今まではそんなタイミングのような問題というのは一切なかつたんです。ですから、それだつたら、もうここまで引張らずに最初の段階で遺伝子関係はもう考えなくてもいいというぐらゐの立場もあつたはずなんです。逆にフリークオフで、最初の段階のデータで。

ですから、その辺はそういう意味でいくと、その申請者側にしても不満が残つてしまうのではないかとと思っんです。

○早川座長 資料提出についても、これから重ねて追加実験をして云々ということもあつたかもしれないけれども、既存のデータとして出せるものであれば、出してほしいというぐらゐの感じの照会であつたとは思っんです。

ほかの先生方にも、また御意見を伺います。日野先生。

○日野専門委員 私も小関先生と同じところに疑問を感じまして、日本語と英語で最後の結論が違うので、どちらが申請者の本当の意思なのか、ちょっとわからなかったもので、その辺は小関先生と一緒にです。

ただし、これは申請されたときに諮問事項は2つあったと思うんですけども、その1%でも受け入れることでいいかという、その基準を定めることについての意見と安全性評価。安全性評価については確かに小関先生のおっしゃるとおり、今の時代ですから、このぐらいの長さは完全に解読することは、時間と人手をかければ可能だと思います。ただ、それを向こうがどこまでかける気があるか、それによって要する時間が変わってしまいますので、人手がいなければ、ほぼ半永久的に終わらないということになる。

それでリスク管理側がいいというのか、とりあえずここで1の基準を定めることについてだけ委員会の意見を述べる必要があるのかということなんでしょうか。

○早川座長 たしか基準を定めることについては今までの経緯から言えばマネージメントの問題なので、ここではその1%でいいとか2%でいいとか、それは定めないという合意であったかと思います。

○日野専門委員 決定ではなくて、定めることについての意見というんですか。ここまでしか分かっていないから、それ以上はそちらで決めてくださいと、その報告を出すかということですか。

○早川座長 報告はいずれにしても出さないといけないと思います。ですから、2番目の話があって、2番目の話の結果、いずれにしても2番目がいまいであれば、当然1番目は定められないですから、そういう報告しか評価としては出せないということになるかと思いますが。

○日野専門委員 その中間報告的なものが必要かどうかということかと思いますが。

○早川座長 事務局で何か今のような取扱いに関して、基準の話と健康影響評価と2つ課題があるわけですけども、私どもがこの問題について、農水省の方から諮問をいただいて、御説明もいただきましたけれども、そのときのスタンスとしては必ずしも最後の白か黒かまで従来のようにいかななくても、この資料の範囲ではこうであるという見解を示していただきたいというニュアンスであったように理解しているんですが、いかがでしょうか。

○吉富課長補佐 今、座長の方からおっしゃられたとおり、もしわかるのであれば、勿論そのわかる範囲でということでありましたけれども、わからないものはどうにもできないところがあるので、それについてはわかっている範囲内の答えをいただきたいと聞いております。

○早川座長　それが今までの諮問とちょっと違った部分であったかと思います。今までの諮問はとにかくぴしっとした結論を、影響がないのか、影響があるからだめというのかまでは出してくださいというのが諮問する側のスタンスだったと思うんですけれども、これに関しては資料の範囲内というようなお話と私は記憶しているんですけれども、それはそういうことでよろしいんですね。

○吉富課長補佐　はい。いただいている資料の範囲内ということをお願いしたいということです。

○早川座長　どうぞ。

○日野専門委員　ということは、今回もらった資料は前回までに指摘して、まだ持っているデータがあったら出してくださいと言ったんですけれども、向こうがまとめている間にいろんな新しいものを出してきたと。ここで別に報告をまとめても、我々のスタンスを報告しても問題ないということですね。

○早川座長　丹生谷先生、どうぞ。

○丹生谷専門委員　先ほど、小関専門委員の発言の中で、ルールを曲げてまではできないという発言がありましたけれども、私はそれはちょっと言い過ぎかなと思いました。

　　どうということかと言いますと、私はこれまで Bt10 に関して何回かお話ししたんですけれども、これは飼料であります。飼料の安全性評価と高等植物の普通の食品の安全性評価は別途書かれてありますので、それはかなり共通していますけれども、2つは違うものだと私は思います。ですから、評価の仕方というのは2通りあっていいと思います。

　　特に飼料の場合は、家畜が食べるわけですし、人間が直接食べるわけではないので、家畜が食べて、その畜産物の中に移行するものが人体に入った場合にどうなるかということの評価の仕方です。ですから、そういう飼料に関する安全性評価の仕方は、委員の席のところに置いてあるものを読めば書いてあるんですけれども、その中に導入遺伝子の断片に至るまで、すべてのものをクローニングして、植物ゲノムのどこにどういうふうに入っているか、隣接するゲノムの配列を求めなければならないというようなニュアンスは、私は読み取れないんです。

　　ですから、今もっとデータをと求めているところは、まさにその点でありまして、それはこれまでの例でも、飼料についてもそこまでやるんだというルールは小関専門委員の頭の中にはあったかもしれません。しかし、私はこの委員会が発足してつくった評価の基準書には、私の読み方ではそこまでは読み取れないということは言えると思います。

　　また、この Bt10 に限らず、飼料に関してまでもそこまで、つまり小関先生がおっしゃる

ルールを今後も必ず求めるということであれば、私はかなり将来的にどういう申請が出るかわかりませんが、それに縛られるとかなり苦勞する局面が多く出るのではないかとこの予想もあります。決して安全性の評価を下げろという意味ではございませんけれども、困難は予想されるということをお願いいたします。

今回の Bt10 につきましては、入っている遺伝子はもう *cryI* とグルホシネート耐性遺伝子、若干ほかのマーカーも入っていますけれども、それがどのようにどういう形でどういう断片がトウモロコシのゲノムに入っていると、トウモロコシはもともと毒物を産生する例はありませんので、入ったところに依存して毒物が産生されるということはありませんし、入る場所を特定しなければならないというのは、特に人間が直接食べるものに関してはアレルギーの心配があるからこそ、きちんとやりましょうということだったと私は理解しているんです。

ですから、牛がアレルギーになっても構わないとは言いませんけれども、たとえ牛あるいはほかの家畜がタンパク質を摂取したことによってアレルギーになったとしても、その肉あるいは牛乳を飲んだ人間がアレルギーになるわけではありませんから、そこまで突き詰めてデータを要求する必要はないのではないかと考えていたわけです。

ですから、私はこの Bt10 に関しては個人的にはこれまでのデータで安全性は十分評価できているわけですがけれども、もしもこの委員会がそうではないと、必ず断片に至るまでクローニングして配列を決めなくては行けないというのであれば、私はデータをもっと出せという要求はもうやめて、これまでのデータをすべて見た結果、安全性は評価できないということで結論にして、この評価はもう終わりにした方がいいのではないかと考えます。

以上です。

○早川座長 今の丹生谷先生のお話は、今の組換え遺伝子飼料及び飼料添加物の安全性の考え方ということにベースを置いたときに、結局ここで安全性評価の方法というのが3. で①～③というふうにあって、まずこれを評価の際に考慮することになっているわけです。

先生の今のお話を非常に乱暴にまとめてしまうと、1つは例えば、*cryI* とかそういうのをただ入れたに過ぎないので、結果としてゲノムのどこに入っていると、あるいはORFの数がどれだけあっても、そういうものが1～3に抵触するようなことはまずないだろうということですね。

しかし、それはそういうふうには言い切れるのかどうかということで、言い切れないので、それで入っている場所とかORFとか遺伝子的なことも可能性として考慮材料として言っ

ていたと思うわけですが、今の話によれば、もっと極論すれば、挿入遺伝子が決まった段階で飼料としての安全性というのが、極端に言えば評価できるというような議論にもちょっと聞こえるんです。つまり、そういうものが少なくともヒトにまで及んでいたずらをするわけがないと、極端に言えばそういう話になってしまいますが、そこまで言い切れるのかどうかというのは、ちょっと議論の余地はあるかと思います。

先生、どうぞ。

○澁谷専門委員 丹生谷専門委員の言われるのはわかるんですけども、例えば、餌そのものとして評価する農林の委員会などでも、食品のことも考えて、ほぼ似たような基準でこれまでやってきていますね。その中では導入遺伝子の近傍も含めたようなことも一応求めてきている。だから、今のようなことを変えていこうとすると、基本的に考え方を変えなければいけないので、これを機会というにはちょっとどうかなという気がします。

それはそう思うんですけども、一方で、どこまで資料を求めるのかというのとの関係で言うと、例えば今の 27 キロのシークエンスが決まったらフル評価につながるのかという問題があると思うんです。これはたしか育成系統のときのどこかのデータがなくなってしまうというのがあったのではなかったですか。どういう交配でやってという記録が一部、子会社がつぶれてなくなったとか何か言っていて、要は形式的な部分とは言いながら、きちんと今までと同じようにしようとするのであれば、しょせんフル評価に届かない可能性が高いという案件だったのではないかと思うんです。

そうすると、論文などでもよくありますけれども、アクセプトになる展望がないのに質問ばかりやるのはフェアでないというのがあります。つまり、そうすると何を求めて、どこまで評価すればいいのかというのを考えた方がいいと思うんです。そうすると、形式的な部分も含めて、例えば今までと全く同じベースでフル評価につながらないとすれば、しょせん 100 点満点にならない。そうすると安全性から見たときにどこまでわかって何が問題として残るか。そこが示せればいいのではないか。

つまり、先ほどからあるように、これは導入されている遺伝子そのものが極めてありふれたものです。あるいは結果としての成分組成などでやった範囲では影響が出ない。鶏が食べてもとりあえず影響がなかったりタンパクは動いていない。そういうことがあるから、大まかに見たときの危険性がすぐにあるということにはならないんだろうと思います。

ただ、理論上で言えば、複数のフラグメントが入っているから、もしかしたら内在性遺伝子のところに影響している可能性は少なくとも理論的に否定できない。あるいは分析した範囲ではないというだけけれども、一部タンパクができていられるかもしれない。つまり、

その可能性は低いけれども、理論上は否定できない。つまり、どこがわかっていないのかということさえ、わからせておけば、全体から見たときに一体リスクというのはどの程度現実味があるかないかという判断がきっと行政なら行政でできると思うんです。

つまり、詰められるところを詰めて、わかっていない部分はどの部分が残るのか。それは安全性から見たときにどういうふうなリスクの可能性があるのか。その辺が整理されていけば、つまり 100 点はしよせん望めないから、そういう意味では却下みたいになってしまふのかもしれないけれども、議論の過程で詰められる範囲のことが詰めてあれば、それを基にどう判断するかというのは行政的な部分も含めた判断になるのではないかと、そういうことではないかと思うんです。

○早川座長 これは当初から 100 点満点の答え、あるいは 100 点満点の答えというより、フルセット必要なデータをこの場で審議をして、言わば結論がそれに基づいて出せるという状況ではないということがわかっていましたので、いずれにしても先生が今おっしゃったような、どこまでわかって、どこまでわからなくて、わからないところの問題点はどこであるという、そこを出せばいいと。

そのときのデータを提出しなさいというときの提出の求め方の問題として、幾ら求めても 100 点の答えは出てこないだろうということで、それで、出せる範囲のデータで出してもらって、大体その時点で今どこまでわかって、どこまでわからないかということの評価をここで評価書として出しましょうというようなスタンスだったと思います。

ですから、今がそのタイミングなのか、もうちょっと出してくださいと言うのか。

○澁谷専門委員 そのこのところで、私はよくわからなかったんですけどけれども、その 27 キロのところは本当にみんなクリアーにわかって、つまり、今、不明の部分がありますね。あれが 27 キロを簡単にやれるのか。ゲノム解析などが進んでいる分野はこんなのはすぐですけども、トウモロコシなどは、どうなんですかね。

○日野専門委員 トウモロコシのゲノム解析をアメリカがやっているといいますから、まさに人手とシーケンサーと予算を湯水のように使えば、あっという間に終わると思います。

○澁谷専門委員 つまり、そこから出てくるデータを付け加えたときに、我々が判断する根拠として、どのくらい前進するのかにかかるとは思いませんか。

○日野専門委員 多分おっしゃるとおりで、やればある程度の構造もわかる。もっとやろうと思えば、サザンハイブリもプローブを変えたりして、いろんなことをやれば幾らでもできる。もっと明確にわかるんでしょうけれども、事実がわかってもそこから安全性評価

につながるだけのものがあるかという、多分みんな推測で終わってしまうと思うんです。

それ以上やろうとするともっと複雑な、例えば、予測されるアミノ酸配列で抗体をつくらせるとか、そんなことまで果たしてやるべきなのかということを考えて、座長がおっしゃられていたように、ある程度どこかで区切って、我々はある意味でこれまでと同等の科学的な安全性評価を行って、明確な結論を出すというのも使命でしょうけれども、この諮問されたリスク管理側が求めていることに対する科学的な意見を返してあげるのも役割かと思しますので、この案件を考えれば、もう半年近く検討してきていますので、私は澁谷先生がおっしゃったように、我々が示している基準に従って、この項目からは問題がありませんとか、それを一個一個詰めていって、ここは不明確なので最終的な結論は出せないけれども、これまでに提出された資料からはここまでわかっていますというような結論をそろそろ出してもいいのではないかと思います。

○早川座長 澤田先生、何かコメントを。

○澤田専門委員 非常に難しいところだと思うんですけども、結局申請者が続けることができないのであれば、もうやめていいのではないかとというのが率直なところだと思います。申請者のキャパシティとして、もうできないというのであれば、この段階でできる範囲で評価すればいいような気がします。もし続ける気があるんだったら、まだ半年ぐらい続けてもいいとは思いますが。

それで結局、問題を整理しなければいけない点は、食品としての安全性と飼料としての安全性をそれぞれ分けてどこまで評価できるかというのをきちんと書いた方がいいような気がします。

以上です。

○早川座長 一応ここは飼料としての諮問ということになっておりますので、あくまで飼料に関する評価に基づいてやると。従来は食品としてあれば、ここら辺がすつとうまく通っていったわけですがけれども、そこら辺に関してはかなり考察というんでしょうか、評価にいろいろな影を落とすことにはなるんだろうと思います。ただ、飼料としてやることはやるんだろうと思います。

どうぞ。

○宇理須専門委員 出発点は、飼料に混入して輸入されてきたということが問題だったわけですね。最近の現状はどうなっているんでしょうか。いまだに混入が続いているのか、それとも、もう止まって、だんだん減衰しているのか。その辺の現状はいかがでしょうか。

○早川座長 これは飼料としての評価ではあるんですけども、この基準にもその他とい



うところで、飼料であっても、かつ食品としても使われる可能性があるものについては原則として食品としての安全性評価も同時に行われるよう配慮することという項目もありますので、食品としてのどういう使われ方というか、可能性があるのかということにもよるわけですが、そのところは飼料と言えども、このことも評価書としては触れないといけないと思うんです。

農林の方でいかがですか。

○浦野係長 その検出率につきましては、こちらの厚い方の資料の補遺の21の1ページをめくっていただきますと、そこにグラフが書かれていますけれども、陽性率につきましては、一番高かった今年の8月が10%近くですが、年明けの6年の1月時点では0.8%まで陽性率は下がってきているところがございます。

以上でございます。

○早川座長 しかし、混在が可能性としてはあるので、全く飼料オンリーで評価するというわけにもいかないということも事実ですかね。食品としての評価の要素も、私どもが評価書を書くときには、やはりここについてはこういう見解であるということを示さないといけないと思います。そのパーセンテージが下がってきているとは言いながら、意図的に使うことはないかもしれないけれども、実態として食品として混入している可能性はあるわけですね。

○丹生谷専門委員 ちょっと確認したいんですけれども、混入というときに今はBt11にBt10が混入しているという問題であって、飼料にこのBt10は混入しているわけですから、例えば、スイートコーンとかのものにBt10が混入しているという事実はないのではないのでしょうか。

○日野専門委員 飼料として入ってきても、実質的にデントコーンであれば食品の原料として使われる場合もあるので、そのことを言っているんだと思います。

○澁谷専門委員 陽性率ですね。

○日野専門委員 陽性率としてはです。食品に使われないということは言い切れない。

○澁谷専門委員 それはまた別の話ですね。

○日野専門委員 はい。

○丹生谷専門委員 食品に使われる可能性というのは、私はこの評価基準の最後に書いてある文章は一体何なのかと思うんです。つまり、これは故意とか過失で違法的に食品に使われるという意味なんではないのでしょうか。恐らく合法的には、例えば飼料のデントコーンの粉末を食品に使うということではできないのではないのでしょうか。

○日野専門委員 デントコーンというのは別に飼料用と決めて日本にすべて入ってくるわけではなくて、一部は飼料、一部は食品用に使われていると言ってもいいものですから、そういう意味では飼料用とは言いながらも、デントコーンであれば、それはコーンスターチとか糖の原料に使われることもないとは言えないと思います。

○農林水産省 農林水産省でございます。

まず米国での実態といたしましては、デントコーンというものが食用にも飼料用にも使われているという実態がございますけれども、日本に輸入する場合、食品については食品の輸入届ということが必要でございますので、食品用途以外で輸入したものが食品に回るということはありません。

流通の実態ということで申しますと、食品用のトウモロコシにつきましては、きっちり分別した流通ということがされておりますことが一般的でございますので、これまでの国内での検査の結果、飼料につきましてはこれまで14件陽性ということがございますが、これは厚生労働省の方の検査でございますけれども、食品でこれまで陽性ということは出てございません。

○日野専門委員 おっしゃっていることはわかりますけれども、食品用のコーンがすべて分別流通されているという保証はないですね。そうすると、米国でデントコーンとして扱われていれば、IPされていないものを受け入れている業者がいれば、それは混入はゼロとは言い切れません。

○農林水産省 可能性としてIPでないものもございまして、混入が全く起こらないとまでは断定できないことは事実だと思います。

○早川座長 この、飼料としての評価の最後のくだりですけれども、その他のところですが、意図的に食品として使うのは、もともと食品から入り口に入ってこないといけないので、当然それは最初は飼料から入ってきたとしても、将来そういう意図があるのであれば、当然のことながら食品としての評価というのが前提になるんだろうと思います。そこが評価されれば、飼料としての評価というのはハードルがうんと低くなるわけですから、それはそういうケースが1つ。

もう一つは、今のように混入する可能性ですけれども、可能性がある場合にも健康影響評価ということで言えば、そこはどこまで重く見るかはあるとは思いますが、一応視野に置いて評価書はつくった方がいいのではないかと。可能性が低いなら低いという表現でいいんですけれども、評価書としては低いけれども、かくかくしかじかというような書きぶりになるのかなというふうには思いますけれども、澁谷先生はちょっと違うんですか。

○澁谷専門委員 餌はやはり餌の報告書として書かないと筋がおかしくなってしまうので、その折々で判断してという基準が変になってしまうから、それはやめた方がいいのではないのでしょうか。餌は常に餌の基準として評価書はやはりつくらないと。

本当は食品の方へも回る可能性があったら、やはり食品にもちゃんと出せという指導をしないといけないんだろうと思うんです。ですから、今みたいにルールとしては食品には入ってこないんだというもので、だけれども、実態として入ってきてしまうかもしれないというようなときにどうするのかというのがあるのかもしれませんが、やはりルールをつくったときの考え方としては、餌は餌としてやるし、食品にも回るような品目に関してはできるだけ食品として表口からちゃんと評価も受けるように指導すべきだというものでつくったとは思いますが。

○早川座長 そうしますと、この基準の考え方で、4. は食品として使われるものに限って書かれてあることであると。

○澁谷専門委員 可能性がある。だから、食品として利用されるような、つまり用途がどちらにもありそうなものに関しては、食品としての安全性評価も同時にちゃんと受けることが望ましい。

○早川座長 ですから、そこを意図的に使われる可能性があるのと、先ほど来ちょっと出ているのは、非意図的だけれども、食品に混入する可能性についてはどう考えるかというところですね。

○澁谷専門委員 しかし、それはそういう可能性があったら、そちらの方へちゃんと申請を出させるようにというのが本筋ではないのでしょうか。そうしないと飼料の基準を無限に拡大解釈していってしまうことになってしまうと思います。

○山川専門委員 私もやはり同じことを感じます。スターリンク事件のときも飼料用のものがヒトのに混入して騒ぎになったわけで、あれ以来ヒトのに混ざる可能性のあるものは飼料としてもよくないんだという、飼料だけの使い方というのはよくないという風潮が出てきましたけれども、これも飼料として評価を受けてしまえば、やがてこうやっていけばヒトもいいのではないかというような考え方が生まれてしまうので、やはり澁谷先生がおっしゃるように食品は食品、飼料は飼料として評価して、きちんと答えるという態度を取る方がいいと思います。基準が違うんです。

この場合 100 % になりそうもないというのがわかっているんだしたら、もう今の段階でこうだというふうに答えてしまわないと、いたずらに引き延ばすだけになるのではないかと思います。

○早川座長 引き延ばすという意味ではなくて、あるいは食品として真正面から評価しましょうということではなくて、今、いろんな限定版で可能性が少しでもあるのであれば、それに言及する必要はないのでしょうか、あるのでしょうかという話をしているだけです。

○小関専門委員 その問題があるので、それを言い出すと、私が最初に言ったようなフルスペック評価のところまでやらないとどうしようもなくなってしまうと思うんです。

その混入はないという断言で行くんだとするとすごく話は簡単になるのであって、これは管理側に対して評価書を出すときに、これは食品としての安全性は認められないとはっきり書いて管理していただくと。

その代わり、これは言ってみれば、本当は飼料として安全かどうかというのは、前にもちょっと言ったかもしれないんですけども、遺伝子どうのこうのというよりも、まず動物に食べさせてみて、それで考えるというのが一番いい。前にも、ないんですかと聞いたときに鶏のケースが出てきて、問題がありませんと言うんですから、それであれば、ヒトが食べても大丈夫でしょう、しかも入っている遺伝子由来のものというのはそういうものがないんだからということで、その食品としてのこういう評価書というのを抜きにして話をするということになってくるんだと思うんです。

今回はたまたまトウモロコシですけども、例えば、これからグラスなどが出てきますね。ヒトが食さないようなケース。そういうようなケースになってくると、ますますどこまでぎちぎちやるのかという問題はもっと大きくなるんです。

ですから、混入ということの話を一言でも入れてしまうと、私が最初に言ったような話に転がってしまう。評価書が最後まで出ないということになってしまいます。リスク管理側で、ないということにしてほしいとする場合、それはヒトとしての安全性評価は全くできない。飼料としては鶏などに食べさせても大丈夫である、更には入っている遺伝子由来のもの、これは肉に移行することはないということが示されたということで、それで問題はないと考えられるとするのが一番素直な評価書のまとめ方かと思うんです。

○早川座長 私が申し上げているのもそういうことで、食品として評価しなかったということであれば、評価しなかったということを一言書くだけでしょうし、混入が懸念されるのでそれも視野に入れて、しかし、このデータではこの程度しか評価できなかったということであれば、その旨を書くでしようし、もろに食品としての見方で見てOKであればそうだと。そういういろんなレベルがあるんだらうと思うんですが、そこは評価しなかったということにおいても、そのことについて一応触れるということが必要かなと思ったので、申し上げただけです。

○小関専門委員 それでしたら、安全性は評価できないと明言するだけだと思っんです。  
ですから、管理側にはその旨よろしく頼みますということだと思っんです。

○早川座長 そこら辺の食品のことは、一言も出すべきではないということなのか、評価しなかったことはしなかったと一言言うか言わないかということだと思っんです。

○日野専門委員 でも、求められているのは飼料としての安全性評価であって、食品のことは求められていませんので、あくまでも飼料の安全性評価を我々が定めた基準に従って行って、ちょっと戻りますけれども、何で分子生物学的なデータを求めたかという、動物への影響がどんなORFがあって発現しているかもしれないものがあるかわからないので、それを求めた。でも、幾らやってもわからないので、ここはやはりグレーゾーンです。

だから、飼料としても安全性評価の結論は出せません。ただし、食品としては言うまでもないということになると思っんですから、もし言うのであれば、同様に食品としての安全性評価についても、今後、食品としての安全性評価も実施すべきだけれども、現時点では結論できないとか、難しいですけれども、安全性評価を進めるためには飼料としても食品としても、よりデータが必要だ。我々が求めてきた資料は小関先生がおっしゃったように、飼料の給与試験も行って、そのデータも出てきていますから、この辺で飼料の安全性評価としてまとめるのは一番よろしいかと思っんです。

ただ、安全性評価は今後も続けるように向こうには申し伝えるべきだと思っんです。

○早川座長 山崎先生、何かありますか。

○山崎専門委員 1つは飼料としての評価に徹するというのは、私も賛成です。ただ、山川先生がおっしゃったように、スターリンクの問題がありますので、安全性評価は飼料として行うだけだけれども、実態として食品として横流しされる、あるいは非意図的に混入してしまうおそれが考えられるのであれば、安全評価上もそれは考慮せざるを得ないと思っんです。

それを無視しての安全性評価をすると、これは極端かもしれませんが、BSEが起こった際に、肉骨粉を牛には使うなと禁止したが、豚とか鶏には使ってよかったので、ヨーロッパで流通していたときには結局牛にも使われてしまった。ですから、管理としては、流通を全面的にストップしたという例もありました。その辺の管理を農水省がきちんと行うという確約の前提で、あくまで飼料としての評価をしました、食品としての評価はできませんということ明言するというのが必要なのではないかと思っんです。

もう一点は、フルスペックの評価は最後までできないという印象を私は持っています。

そうした場合には食品全般としての評価はできませんので、飼料として考えた場合に、飼料として与える家畜としてはどういうものが予想されるのか。その飼育期間がどれくらいなのか。それらを基に、家畜に実際に餌として与えて、その動物としての中期毒性試験を行って、そこで問題がなければ、とりあえず飼料としては大丈夫なんだろうという評価方法が、私はあってもいいように思います。

○日野専門委員 今おっしゃったのは、もうこれで終わっているんですか。

○山崎専門委員 これは鶏で28日までですので、鶏で28日というと多分短期の毒性試験と言えるかもしれませんが、中期になるかどうかはわかりません。私でなくて、それは毒性の専門家の先生に伺っていただいた方がいいと思いますし、牛とか豚でどうかというデータはありませんので、この鶏の結果をほかの家畜にも類推できるかどうかという判断も必要なのではないかと思います。

○日野専門委員 Bt10についてはたしか種子がないのではないですか。アメリカの政府の命令で全部廃棄されたとどこかに書いてあったんですけども、入手できるんですか。

○農林水産省 今回の鶏の試験も米国側で入手可能なぎりぎりの範囲で試験をしておりますので、追加で更に長期の試験ですとか、他の畜種の試験をするということは非常に難しいと考えております。

○早川座長 動物の安全性評価試験は今回出されたのがぎりぎりいっぱいこのデータであるという理解で評価してくださいということによろしいですか。

○農林水産省 そのとおりでございます。

○早川座長 ほかの先生方で何か、五十君先生どうぞ。

○五十君専門委員 恐らく皆さんの考えはほぼ同じではないかと思っております。もともとこの問題に関してフルスペックの評価ということは求められていないのではないかと思います。

ですから、今後これを継続して食品とか飼料として使う予定は恐らくないだろうと思えますので、この安全委員会としてはデータの関係からも、フル評価はできないという結論を出して、フル評価でないところでどこまでという話を煮詰めた方がよいと思います。先ほどのように飼料という限定で行うのでしたら、これは先ほどから何回も出ていると思うんですけども、挿入遺伝子の部分はわかっているわけでありまして。元の組換え体と違う部分は耐性の部分が入っているということと、どこに入っているかという場所がわからない部分かと思っておりますので、そのおそれについて、どういうふうに扱うかと、そういったコメントで回答を出すべきではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○早川座長 池上先生、いかがですか。何かございますか。

○池上専門委員 今の先生方のお話を聞きながら、現時点で出せる範囲の意見としてまとめておくということだと思いますが、あとは食品としての流通がどのくらい可能性としてあるのかは、ちょっと今までの皆さんのお話では私自身はなかなか判断しにくいという感じはしました。基本的にはやはり飼料としての安全がここでどこまで判定できるかということを確認しておいて、後の部分というのは食品に関しても言及することについて反対はしませんけれども、これはもう管理側の仕事ではないかというふうに私自身は思いました。

○早川座長 今井田先生、何かございますか。

○今井田専門委員 特にないんですけれども、今の話で食品としての安全性評価の件なんですけれども、やはりこの食品安全委員会としまして、さっきから出ていますけれども、その遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方の4のその他のところで、原則として食品としての安全性評価も同時に行えるよう配慮することとするという文面が一応ありますので、これはこうあるんだけれども、今回はこの食品としての安全性評価は行わなかったということをはっきり明記した上で評価すべきだと思います。

○早川座長 宇理須先生、どうぞ。

○宇理須専門委員 今の今井田先生の御意見とほぼ一緒で、食品としての安全性はこのデータでは十分な評価はできない。もしも、そこまで求めるならば、こちらは更にデータを要求したいというようなことをきちんと明記しておいた方がいいのではないかと思います。確かに動物の飼料であれば、それほどのデータは必要ないだろうと思います。

○早川座長 それでは、そろそろ最終的な結論に至りたいんですが、小関先生、先ほど遺伝子レベルの話で、アプローチとして2点ぐらいできるのではないかというお話をいただいていたんですが、そこはいかがでしょうか。求めましょうか。それとももう大体こちら辺で打ち切りますか。

○小関専門委員 日野先生もお感じだと思うんですけれども、日本語の文章はもう困難と言っているんですけれども、英語の方はまだ頑張るぞというのが伝わってくるので、その矛盾があって、それで最初に発言したことになったんです。

ですから、その辺が本当に何を考えているのか。確かに実験する側は非常に真摯にやっています。ですから、聞けば答えは返ってくると思うんですけれども、それでこういう問題だということが明らかになれば、それはそれで納得できる話で、そこから先、次にどうするかということについては、要するに飼料だけに閉じ込めるという形にするのは、また

違う問題ではあるので、そのところはちょっと向こうの人たちがどこまでやったのかということは教えていただければ、それによって評価書の中にもそれは盛り込んでいけるのではないかと思うんです。

○早川座長 事務局としての感触ですが、今、御指摘がいろいろございましたように、英語、つまりこのデータに関して元の会社で考えているスタンスと、日本サイドでの申請書にギャップがあるのではないかということに関してはいかがですか。

○浦野係長 ただ、なかなかここは多国籍企業でございますので、実際アメリカの技術者と日本の我々がコンタクトを取っている担当者の間はかなりギャップがあるのかなというように思われます。やはりそこはもう一度確認を申請者にする必要はあるのかなというように考えております。

○早川座長 その答えが現実のデータとして出てくるというか、その考え方に基づいて、もう少し追加の実験データを提出することになるのかを確認することが必要だということですね。

○小関専門委員 とにかく研究者のこちら側でやっている方の後ろを見ると、本当に一生懸命やっているんです。一生懸命やって、ひーひー言っているなというのがよくわかるんです。これだけクローンを取って、ここまでやって、こうだったと言っていて、それでまだ何かやるような雰囲気があって、頑張っているところで、もういいと言われたら向こうの研究者は怒るのではないかという雰囲気はするんです。

その辺がすごいそごがあって、その辺はどういうところまでやって、これからやる予定があるのかどうかとか、もう一度きちんと確かめて、それでどこまでやって、どういうふうにはできなかったかということは、きちんと聞けば、現時点ですぐに出てくると思うんです。

○日野専門委員 私は小関専門委員とちょっとニュアンスが違うんですけども、英語を読む限り、あくまでも淡々と事実だけを書いて問題解決のために頑張ったと、進展があったと書いてあるだけで、やるとも今後検討するとも別に書いていない。日本語の方は一步踏み込んで、もうやめたいという意思を明確に出している。ここは申請者としてきちんと、日本語は要約であるべきなので、一步踏み込む必要はないと思いますので、そこを統一していただければすっきりすると思います。

○小関専門委員 だから、フェーズ3でいって、この書き方で行くとフェーズ4があるのではないかという期待を持たせるんです。次の幕が上がるのかなと思ってしまうところがあるんです。日野先生がおっしゃるように、本当に淡々と非常によくデータを書いている



と思いますので、その辺を明確にしてもらいたいです。

○農林水産省 1点補足をさせていただきたいんですが、シンジェンタ社の本社は外国の企業ですけれども、日本法人のシンジェンタジャパンという会社がありまして、我々はシンジェンタジャパンの方と連絡を取っておりまして、この日本語部分はシンジェンタジャパンの方が全面的に作成しておる部分でございます。

シンジェンタ社の方の意向としまして、どうかということにつきましても、我々としては確認している中では、これ以上の分析を続けるということについては困難だということの意向は伺っておりますが、その部分を何らかの文書なりで入手するというのであれば、それはできるとかと思います。

○早川座長 それでは、事務局の方もそういう方向でよろしいですか。いずれにしても、更にやるかどうかというか、意思のあるなしというのは次回の調査会までにはわかりますね。実際やるということであれば、データが出てくるのはもっと遅れて出てくるとは思いますが、やるか否かというのは次回にはわかりますね。

○吉富課長補佐 勿論シンジェンタジャパンの方に確認を取りまして、シンジェンタ社としての意向を書類上で確認できるようなものをいただくということは可能かと思います。

○早川座長 せっかくやろうとしている機運があるのに、そこをここでもういいというのはよくないので、やるならやる、やらないならやらないということの前提で、そこから最終的な評価書をつくっていくベースにしたいという御意見でございますので、次回その回答を待って対処をしていきたいと考えます。そのときの基本的スタンスとしては、先ほど来の議論が出ているように、飼料としての安全性の是非をやるということにフォーカスを絞ると。

逆に言えば、食品ということについては評価の対象にしなかったということを明らかにして、その前提での評価書を書くということによろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○早川座長 では、この問題は一応そういうことで、今日のところは終えたいと思います。

それでは、引き続きまして、議題2のウイルス抵抗性パパイヤ55-1系統についての安全性の審査を行いたいと思います。本申請品目につきましては、平成18年1月に厚生労働省から安全性の評価依頼がなされたところであります。

本日の調査会では申請者から提出された申請者作成審査資料に基づいて安全性を評価する上での問題点あるいは指摘事項について、一応洗い出して、できれば確定させたいと思いますので、よろしく申し上げます。

それでは、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○吉富課長補佐 それでは、今、紹介のありましたウイルス抵抗性パパイヤ 55-1 につきまして、申請者から提出されました資料に基づいて御説明いたします。なお、本件につきましては、この食品安全委員会が発足する以前の厚生労働省時代の審議会におきまして、安全性の審査が続けられてきたものでございますが、平成 15 年 7 月に委員会の発足に伴いまして、安全性の審査についてはこの委員会が行うこととされたため、新たな申請という形で行われているものでございます。

それでは、提出されております資料で黄色の紙ファイルで、右肩に I D 131-1 と付いている資料がございますが、そちらの方を御覧になっていただけますでしょうか。

最初の方の目次を全部行きまして、まず 1 ページが何枚かめくってからでございますので、そちらから御覧になっていただけますでしょうか。

まず、1 ページの中ほどにございますが、パパイヤ 55-1 につきましては、パパイヤリングスポットウイルスに抵抗性を持つものとしたしまして作出されたものであるということです。

申請につきましてはハワイパパイヤ産業協会というところが行っておりまして、開発者がこちらの 1 ページの中ほどに書いておりますコーネル大学、ハワイ大学、アップジョン社等々となっております。

1 ページのところにはパパイヤリングスポットウイルス病というものについての説明として、果実に現れる症状と書いておりまして、果実に現れる明瞭なリングスポットや葉のモザイク症状や白化症状など、また生育の抑制や果実肥大の不良及び糖度の低下を引き起こすものであるということです。これに対する抵抗性を持つものとしたしまして、この 55-1 系統のパパイヤというものをつくっているということです。

2 ページから、1、宿主及び導入 DNA に関する事項ということで、詳しいことが書いてございます。宿主の種名といたしましては、こちらのパパイヤの種名が詳しく書いておりまして、パパイヤ科のパパイヤに属する栽培品種の Sunset であるということです。

DNA 供与体の種名といたしましては、ハワイで分離したパパイヤリングスポットウイルスの PRSV の強毒株を亜硝酸処理により弱毒化した PRSV HA5-1 株を増殖し、この株から分離した PRSV CP 遺伝子を 55-1 系統の作出に使用しているということです。なお、PRSV CP 遺伝子の N 末端にはキュウリモザイクウイルスに由来する 16 個のアミノ酸が組み込まれているということです。

挿入 DNA の性質及び導入方法といたしまして、PRSV CP 遺伝子をプラスミドベクター p

GA482GG/cpPRV-4 をパーティクルガン法によって宿主へ導入しております。この遺伝子を入れることによりまして、転写後遺伝子サイレンシングメカニズムの働きによりパパイヤにこのウイルスに対する抵抗性を付与するという事です。

3 ページに行きまして、2、宿主の食経験に関する事項というところでございます。パパイヤについては中南米が原産であるということで、古くから栽培を野生種からされていたということでもあります。その後、世界各地のハワイやフィリピン等へも運ばれていったということもございます。現在はブラジル、メキシコ、アメリカ等々多くの地域で栽培されているということもございます。パパイヤは日本の沖縄にも伝えられ、その後栽培をされているということもございます。

3 ページの下になりますが、3. 宿主由来の食品の構成成分等に関する事項といたしまして、宿主の可食部分の主要栄養素等の種類及びその概要でございます。

こちらについては、5 ページの表の方に表 1 としてまとめられておりますので、そちらを参考にいただければと思います。なお、完熟果実で食べられる場合と未熟の青パパイヤとして食べられる場合がありますので、両方の主要構成成分が掲載されております。

4 ページの(2)ということ、宿主に含まれる毒性物質、栄養阻害物質等の種類及びその量の概要です。パパイヤ種子の抽出率にはベンジルイソチオシアン酸塩、BITCが含まれているということもございます。このBITCは古くから駆虫薬や墮胎剤として使用されてきた経緯があるということです。

なお、BITCについては、パパイヤ果実の成熟度によってもその含有量が異なるということもあります。また、BITCはグルコシノレートが酵素であるミロシナーゼによって触媒されることで産生されます。ごく少量のもこのグリコシノレートとミロシナーゼはともに胚にも存在しておりますが、主にはグルコシノレートは内胚乳、ミロシナーゼは肉質種皮に含まれておりまして、この種子が傷つけられない限りは両物質が接触することはないため、多量のBITCは産生されないということもございます。

植物体が成長し、また果実の成熟とともに果実の乳液成分が減少するためにBITC濃度というものも果実においては減少するということもございます。ほかに胚や未熟果実の乳液にはタンパク質分解酵素であるパパインが含まれているということです。これには接触すると炎症等の作用が起こるということです。しかし、同じく乳液が果実が成熟することによって少なくなることから、完熟果実には含まれていないということもございます。

パパイヤ抽出液に含まれるカルパインというものについては、葉に存在するものであるということで、果実からは検出されていないということです。

6 ページ、4、宿主と組換え体食品としての利用方法及びその相違に関する事項といたしまして、収穫時期と貯蔵方法ですが、未熟果実から乳液を採取するものもあり、それについては少なくとも輸出用には適されないということでございます。

成熟する前の果実で青パパイヤ（未熟パパイヤ）として食されることもあるということ、成熟して収穫期を迎えたものが収穫されるものもあるということです。

輸出用の果実につきましては、クダモノミバエの卵と幼虫を駆除するための処理が施されて、また 10～12℃で保管されて、これについては組換え体のものについても相違はないということです。

摂取部位といたしましては、基本的には果肉であるということで、乳液の成分であるパパインは食品添加物として使用されることもあるということです。これも組換え体において、その摂取部位には相違ないということです。

摂取量といたしまして、日本人のパパイヤ及びその加工品についての文献値はなかったということですが、パパイヤの摂取量は成人 1 日 1 人当たり、「その他の果実」ということで、国民栄養の現状から取ったものとしては、36.7 g ということでございます。

調理方法及び加工方法ですが、こちらは未熟果実の青パパイヤはサラダにしたり加熱調理して食する。完熟果実は主に生食用であるが、ジュース等々にも加工される場合があるということです。

7 ページとして、宿主以外のものを比較対象に追加して用いる場合、その根拠及び食品としての性質に関する事項です。宿主以外のものは比較対象としていないということです。

6、安全性評価において検討が必要とされる相違点に関する事項といたしまして、組換えの 55-1 系統に導入されたものは *PRSV CP* 遺伝子発現カセット、カナマイシン耐性を付与する *npt II* 遺伝子発現カセット及び  $\beta$ -グルクロニダーゼ酵素活性を付与する *uidA* 遺伝子発現カセットのみであるということです。この導入したものによりまして、パパイヤリングスポットウイルスについて抵抗性を持つ以外は従来の既存種と変わりはないということです。

2 といたしまして、組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項でございます。そこにありますとおり、世界のパパイヤ産地でこのウイルスについては最重要病原であるということで生産を阻害するというものでございます。この病気に対しての防除といたしまして、そちらの 2 パラグラフ目に書いておりますとおり、殺虫剤や伐採等で試みたが、有効な方法ではなかったということです。

また、最近のそのほかの防除方法といたしまして、ウイルスの干渉作用を利用してクロ

スプロテクション法を行っていますが、条件によってはかなり効果があったが、条件によってはあまりうまくいかず、発病や減収のおそれが残されているものもあるということです。

そのほかには8ページに挙げておられますとおり、耐病性品種の育種が考えられておりますが、これについてもこのウイルスに対する抵抗性品種の開発までには至っていないということです。

8ページのその次の部分にクロスプロテクション法による病害防除との比較と、これまでの病害防除法に比べる有利な点については、そこに記載されておるとおり、パパイヤ固有の遺伝的な抵抗性より高い抵抗性を付与することが可能となるとか、作物としての特質を変化させない等々書いてございます。

9ページに行きまして、宿主に関する事項でございます。パパイヤの分類学上の位置づけ等に関する事項ですが、それは先ほど申し上げたとおりでございます。今回55-1系統のパパイヤの宿主に用いましたSunsetについては、そちらの2パラグラフ目に書いてあるとおりでございますが、パパイヤ品種を起源といたしまして、栽培用ソロ型パパイヤが確立され、この中の品種であるということでございます。

経緯といたしましては、赤い果肉を持つソロ型のLine9と、同じくソロ型の黄色の果肉を持つKariyaと交配して得られたものを自殖してできたものであるということです。

2といたしまして、遺伝的先祖並びに育種開発の経緯に関する事項といたしましては、先ほど若干述べておりますが、その2行目の中ほどにあります南アメリカの*Vasconcellea*種となっておりますが、これは属の間違いです。

その下に55-1系統のものについての説明がございまして、55-1系統パパイヤはパパイヤリングスポットウイルス抵抗性を付与するためにハワイで確立された、先ほどのSunsetにウイルス由来のCPタンパク質遺伝子を導入したものであるということです。

これは雌株でございまして、目的遺伝子についてはヘテロである55-1系統に両性花株である非組換えパパイヤSunsetを交配させることによって、両性花株の55-1系統パパイヤをつくり出し、その後数世代にわたって自殖をいたしまして、目的遺伝子についてのホモ個体をつくり出したということです。これがSunUpということで、その系統図につきましては11ページの図1になっております。

上からその雌株のヘテロ個体のもので両性花株のSunsetをかけたものから両性花株の55-1系統のヘテロ型がR1としてありまして、その後、自殖を繰り返しまして、目的遺伝子CP遺伝子のものがホモであるもののSunUpがつくられたということでございます。

12 ページに図 2 とございまして、SunUp の果肉の色があまり人気がないということで、それに対して黄色の果肉を有する非組換え体を交配することによって、PRSV 抵抗性を有する F1 ハイブリットが作出され、これが Rainbow ということで、ハワイではこの品種が主に生産されているということです。

13 ページの 3. 有害生理活性物質の生産に関する事項とありますが、これにつきましては先ほど御説明したとおり、BITC やパパイン、カルパインについての説明と同様でございます。

14 ページの上でございますが、*Vasconcellea* 種をキーワードにしてデータベース検索を行ったものについては、有害生理活性物質の報告は認められなかったということです。

4. アレルギー誘発性に関する事項でございますが、パパインにつきまして、そこに書かれているとおりでございます。アレルギー誘発に関する学術報告は次の 1～3 にあるとおりであったということです。

まず未熟果実の果汁または乳液から抽出してタンパク質分解酵素を原料とする医薬剤に接触することによって起きたアナフィラキシー反応の皮膚の炎症があったということで、これについては乳液に含まれるグリシルエンドペプチダーゼと深く関わっていると報告があります。

(2) には、果実または果汁と乳液あるいは花粉が関与した交差アレルギー症状というもの、次の (3) にありますとおり、パパインには過感受性を示さずに完熟果実に対して反応があった事例とありまして、ここではパパイア成分のうちのパパインだけがアレルギー性を持つとは限らないことが示唆されているということでございます。

次に 15 ページでございますが、病原性の外来因子に汚染されていないことに関する事項といたしまして、パパイアの病害にあります、パパイアリングスポットウイルス病、立ち枯れ病等々につきましては、これらの病原菌はヒトまたは動物に対して病原性を持つことは報告されていないということです。

次に 6 として安全な摂取に関する事項では、特に有害なものはなかったということでございます。

7 としまして、近縁の植物種に関する事項といたしましては、栽培品種のパパイアはパパイア属に属する唯一の種であるため、近縁種は存在しないということでございます。

4 といたしまして、ベクターに関する事項でございます。まず名称及び由来に関する事項でございますが、55-1 系統パパイアの作出にはプラスミドベクター pGA482GG/cpPRV-4 を用いたということで、17 ページにそのベクター地図が掲載されております。

こちらのベクターは、アグロバクテリウムのベクターでございまして、PRSVのCP遺伝子が挿入されております。ベクター地図を見ますと、右の斜め下にCPと書かれてありますが、こちらになります。

CP遺伝子の発現にはカリフラワーモザイクウイルスに由来する35Sプロモーター領域によって行われます。また、発現を確実にするため70bpのリーダー配列と48bpのCMV CP遺伝子の5'末端が挿入されてございまして、PRSV CP遺伝子の最初の域の上位に挿入されております。

同じくその遺伝子の下流には48bpの非翻訳領域であるPRSV由来の3'末端配列、次が22bpの非翻訳領域であるCMV由来の3'末端配列、そのほか、ポリA配列や35Sターミネーター領域が挿入されております。

このベクターには、そのほか2つの選抜用の遺伝子が含まれており、*uidA*遺伝子がPRSV CP遺伝子の発現カセットの下流に、またカナマイシンに対する耐性を付与する*nptII*遺伝子が同じくPRSV CP遺伝子発現カセットの上流に挿入されております。このベクターにはテトラサイクリンとゲンタマイシンに対する耐性を付与する*tetA*、*aacC2*も含んでおりますが、これはサザンブロットによって明らかになってございまして、*tetA*遺伝子については一部分が挿入されておりますが、ノーザンブロット分析により発現はしていないことが確認されております。

*aacC2*遺伝子につきましては、55-1系統のゲノム内においては存在はしていないことが確認されております。なお、このベクターにつきましては、病原性はなくヒト及び家畜に対する有害性は知られていないということです。

17ページが先ほど御説明いたしましたとおり、ベクター地図と表2が55-1系統パイヤの作出に用いましたベクターの各構成要素の由来及び機能でございまして。

20ページでございまして、2、性質に関する事項で、1) DNAの塩基数及び塩基配列を示す事項でございまして。プラスミドベクターpGA482GG/cpPRV-4は17.5KbのプラスミドベクターのpGA482GGと2KbのPRSV CP遺伝子発現カセットから構成されるものであるということです。その構成要素は先ほどの表2にあるとおりでございまして。

詳しい各構成要素の塩基配列については、別の第2部の方の別添資料6に掲載されております。

2) としまして、制限酵素による切断地図に関する事項は、17ページのベクター地図にあるとおりでございまして。あと第2部の資料の方にも掲載されております。

3) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項といたしましては含んでいないと

いうことで、全塩基配列が別添資料 6 に掲載されております。

4) 薬剤耐性遺伝子の性質に関する事項といたしまして、先ほど説明いたしましたとおり、カナマイシン耐性遺伝子の *nptII*、テトラサイクリン耐性遺伝子の *tetA* 及びゲンタマイシン耐性遺伝子の *aacC2* が存在しています。こちらについてですが、*tetA* と *aacC2* についてはベクターの開発段階で挿入されているものであって、55-1 系統のパパイヤ自体を作出する際には利用されております。サザンブロット等の結果については、先ほど御説明いたしましたとおりです。

伝達性に関する事項でございますが、このプラスミドベクターの自立増殖可能な宿主域というものについてですが、それは *E. coli* やアグロバクテリウムなどのグラム陰性菌であるということです。

しかし、プラスミドベクターの pGA482GG 及びこのベクターの *HindIII* 部位に *PRSV CP* 遺伝子が組み込まれたプラスミドベクターのものについては接合伝達を可能とする *trans* や *mob* といった接合遺伝子を含んでいないため、このベクター単独では野生動植物に対する伝達性を持つとは考えられないということでございます。

この各ベクターの複製能力です。プラスミドベクターの pGA482GG の作成に用いられた各ベクターの予想される複製能力と伝達性については、次の 22 ページの表 3 に載っております。22 ページの表 3 を御覧になっていただきますと、プラスミドといたしまして、pAG60 がありますが、それから下まで幾つかプラスミドが書いてございますが、作成の順番に並んでいるということでございます。

右のカラムの方でございます伝達というのは、*E. coli* からの伝達があるかないかというものを記載しているということでございます。

上から 5 行目に pT の 37 の H23 のプラスミドがございますが、これについては Ti プラスミドに関連がありまして、Tn の 5 トランスポゾンからの *nptII* 遺伝子が増えられたプラスミド pTi37 から直接的に発生したと示唆されているということですが、結果的にどの位置に pBR322 に由来する配列が最終的に増えられたかということにつきまして、操作によってどの程度 Ti に由来する機能が失われてしまったかということに関する情報はないということが表中の (3) で表しております。

戻りまして、(2) の意味でございますが、先ほど伝達については *E. coli* からだと申し上げましたが、(2) につきましてはアグロバクテリウムからの伝達という意味でございます。

23 ページの 5 といたしまして、挿入 DNA 遺伝子産物並びに発現ベクターの構築に関す



る事項です。

1、挿入DNAの供与体に関する事項で、1)として名称由来及び分類に関する事項ですが、まずPRSVにつきましては、*Potyvirus*属に属するウイルスの一種であるということです。55-1系統パパイヤに利用されたのは、ウイルスのゲノムRNAを保護するためのCPタンパク質を発現するPRSV CP遺伝子であるということです。

安全性に関する事項といたしましては、PRSVはパパイヤの多くに自然感染をしており、病状があまり現れていないことについては今まで食べられてきたが、ヒトの健康が損なわれた記録というものはないということです。

その次に、実際どれくらいPRSVに感染したパパイヤが収穫されていたということが書かれておりました、1993～1999年にかけてPRSV感染パパイヤが出荷されていたということです。

その関連した図といたしまして、24ページに図4が書かれておりますが、赤紫の棒がPRSVに感染していないパパイヤの出荷量、紫の方が感染しているパパイヤの出荷量ということです。これは非感染パパイヤが最初92年代は量がかなり多うございますが、96年に向けて少なくなって、またその後増加して2000年に増えておりますが、その理由といたしまして、98年ごろに55-1系統パパイヤが商品化されたためということで、実際は非感染というものについては、本当に感染をしていないパパイヤと55-1系統が作出されたことによって遺伝子組換えのものであるために非感染という形で表しております、この数字が混じった形の図になっております。

23ページの下になりますが、ウイルスの干渉作用を利用したクロスプロテクション法ということですが、これについては弱毒化した病原ウイルスを人工感染させておりますが、そうやってつくったパパイヤについては市場で販売されておりますが、安全に摂取されているということです。

24ページですが、2、挿入DNAまたは遺伝子及びその遺伝子産物の性質に関する事項でございます。1)として挿入遺伝子のクローニング、もしくは合成方法に関する事項でございます。55-1系統に導入されたPRSV CP遺伝子は弱毒株であるHA5-1株をクローニングすることによって得られておりました、これをその次にありますpPRSV117でございます。このpPRSV117はPRSV系統のCP遺伝子をコードしているクローンの1つであるということで、PRSV CP遺伝子をコードしているクローン間で挿入や欠失によって多様性を認められていたが、PRSV CP遺伝子に相当するアミノ酸配列は有していたということです。

PRSV CP遺伝子について確認しましたところ、PRSV CP遺伝子については5'末端や非翻

訳領域、翻訳開始コドンは含んでおりませんでした。一方、勿論 CP 遺伝子や 3' 末端については全長を含んでおります。これらの転写翻訳に必要な要素というのは、CMV CP 遺伝子発現ベクターに CMV CP 遺伝子と置き換える形で PRSV CP 遺伝子をクローニングすることによって確認しております。これによりまして、35S プロモーター 70 bp の 5' 末端と非翻訳領域や翻訳開始コドン等々が PRSV CP 遺伝子に加えられております。

25 ページで、2) で塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項でございます。プラスミドベクターの pGA482GG/cpPRV-4 の塩基数は 19.5Kb であり、塩基配列は明らかになっております。こちらはこのプラスミドベクターですべての塩基配列を読んだということではなくて、pGA482GG、cpPRV-4 がそれぞれわかっているの、塩基配列は明らかだとしているということです。

3) 挿入遺伝子の機能に関する事項でございます。パーティクルガン法によって 55-1 系統中に導入された PRSV CP 遺伝子は、先ほど御説明しましたとおり、転写後遺伝子サイレンシングによって PRSV 抵抗性を付与すると考えられているということで、これについては一般的な遺伝子発現の制御機能ということでございます。

そのメカニズムとしては、転写後遺伝子サイレンシングというものが通常どおり転写が起こるが、その後挿入遺伝子から生成されたメッセンジャー RNA が修飾されて、ガイド siRNA、short-interfering RNA となりまして、このガイド siRNA と相同配列を有する RNA が分解されてしまうことによりまして、植物体に導入された挿入遺伝子が相同遺伝子発現の抑制もしくは下方制御を起こし、ウイルス感染に対して耐性を示すということです。

PRSV CP タンパク質が既知毒素と構造相同性を有するかどうかにつきましては、そちらに書いておりますとおり SDAP を用いて検討しておりまして、FASTA 分析法を用いて 80 アミノ酸、35% 以上の相同性を基準として検索した結果、データベースに登録された既知の毒素と PRSV CP タンパク質との類似性は認められなかったということです。

4) として、抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項でございます。マーカー遺伝子である *npt II* 遺伝子については植物体内で NPT II タンパク質を生じ、カナマイシン、ネオマイシン等にリン酸化をする酵素であるということで、抗生物質耐性に関与しております。

しかし、NPT II タンパク質が哺乳動物の胃で分解されること、酵素活性に資するような補助因子の ATP も同様に消化管で分解されること。NPT II タンパク質の酵素が活性を示すには胃の pH が低過ぎることが知られておりまして、その理由によりまして、消化管内で経口投与された抗生物質を NPT II タンパク質が不活化することは想定できないとしております。

また、消化管内に存在している最近がこの遺伝子によりまして、抗生物質耐性細菌が NP

TII タンパク質に継続的に暴露されても、その安全性に問題はないとされているということです。このタンパク質をマウスに急性経口毒性試験を行いましても、毒性を示していないということでございます。

以上のことから、この NPTII タンパク質を摂取しても安全性上の問題を生じることは考えにくいとしております。

次に 26 ページの 3、挿入遺伝子及び薬剤耐性遺伝子の発現に関わる領域に関する事項です。1) プロモーターに関する事項ですが、プラスミドベクター pGA482GG/cpPRV-4 には 3 つの遺伝子カセット、*nptII* 遺伝子発現カセット、*PRSV CP* 遺伝子発現カセット、*uidA* 遺伝子発現カセットが存在します。

*PRSV CP* 遺伝子と *uidA* 遺伝子はそれぞれ CaMV 由来の 35S プロモーター領域によって、その発現が抑制されております。*nptII* 遺伝子を発現させるプロモーターはプラスミド由来ノバリン合成遺伝子のプロモーター配列であるということです。

なお、35S プロモーターの供与体である CaMV につきましては、多くの食用作物に感染しますが、パパイヤに感染することは知られておらず、ヒトまたは動物への病原性、アレルギー性は報告されていないということです。

2) でターミネーターに関する事項でございますが、こちらについては *PRSV CP* 遺伝子の発現に係るターミネーター領域は CMV に由来する 35S ターミネーター。*nptII* 遺伝子及び *uidA* 遺伝子の発現に係るターミネーター領域はアグロバクテリウム Ti プラスミド由来のノバリン合成遺伝子のターミネーター配列であるということです。こちらについてもヒトまたは動物への病原性、アレルギー性は報告されていないということです。

次に、3) として、その他の挿入遺伝子の発現、制御に関わる塩基配列に関する事項です。プラスミドベクターの pGA482GG/cpPRV-4 中に存在するすべての DNA の由来と機能は、18 ページの表に示したとおりであるということです。

これらについては、ヒト及び家畜に有害であるということが知られているタンパク質をコードする DNA 配列はないということです。

次に 4 としまして、ベクターへの挿入 DNA の組み込み方法に関する事項でございます。これは、27 ページの方の表 4 を御覧になっていただいた方がわかりやすいかと思っております。

まず、一番上にありますとおり、感染パパイヤからウイルスの分離と弱毒株を選抜いたしまして、CMV CP 遺伝子を発現するベクターへのクローニングを行っております。そうしてできましたベクターが pUC1813cpPRV-4 ということで、これにより PRSV CP タンパク質を発現するカセットを作出してございまして、先ほどのベクターによりまして、*PRSV CP* 遺

伝子発現カセットを切り出して、バイナリベクターの pGA482GG に挿入しまして、pGA482G G/cpPRV-4 が完成しております。

資料といたしましては、第 2 部の別添 12 から 13 を御覧になってください。

次に 27 ページの 5、構築された発現ベクターに関する事項です。

1) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項ですが、プラスミドベクターの塩基数は 19,567kb であるということで、全塩基配列については、プラスミドベクターの導入に用いた領域の全塩基配列につきましては、別添資料の 6 に示しております。

また、切断地図は、先ほどの 17 ページの図 3 ということです。

目的外のオープンリーディングフレームの有無ということでございますが、プラスミドベクターの各構成要素の機能は既に明らかになっておりまして、既知の有害塩基配列は含んでおりません。

発現ベクター上での意図する発現領域でございますが、こちらは 17 ページの図に戻っていただきますと、ベクター地図の右下の方に赤い矢印で *npt II* とございますが、そこから反時計回りに *uidA* 遺伝子発現カセットとありますので、上の方を回っていただきますと、そちらのターミネーターまでであるということです。この領域に *npt II* 遺伝子の発現カセット、*PRSV CP* 遺伝子発現カセット、*uidA* 遺伝子発現カセットは存在しております。

次に 4) として 28 ページですが、純化としておりまして、こちらには *PRSV CP* 遺伝子の構成要素が明らかにされており、未知の発現をする塩基配列はないと書かれております。

次に 6、DNA の宿主の導入方法及び交配に関する事項ですが、こちらについては、*PRSV CP* 遺伝子を含む、pGA482GG/cpPRV-4 のプラスミド DNA がパーティクルガン法によって、パパイヤ品種の Sunset の不定胚カルス細胞へ導入されました。

この細胞をカナマイシン添加培地で選択培養して、GUS 活性を調べております。その後、選抜しました個体を植物体に分化しまして、PCR 及びサザンブロットにより挿入遺伝子の存在を確認しております。

抵触反応によりまして、GUS タンパク質の発現、また ELISA によりまして、NPT II タンパク質発現も確認しているということです。

最終的には、導入遺伝子の親ウイルスを摂取しても発病しなかった系統を選抜しております。

また、この PRSV に対して抵抗性を示した 55-1 系統の葉の汁液を PRSV 検定植物に接種して、55-1 系統の植物体内で PRSV が増殖していないことを確認しております。

次については、先ほど御説明したとおり、作出したものがヘテロ個体である、雌株のへ

テロ個体であるため、その後両性花株の掛け合わせを行いまして、自殖によってホモ個体の SunUp を作出しております。

次に 28 ページの 5、組換え体に関する事項でございますが、1、遺伝子導入に関する事項といたしまして、コピー数及び挿入近傍配列に関する事項でございます。

挿入遺伝子につきまして、サザンブロット分析、ゲノミッククローンの解析、そして挿入遺伝子の近傍配列における PCR 分析を行っております。

その結果、55-1 系統中には、*bla* 遺伝子断片、*oriColE1*、*uidA* 遺伝子発現カセット、*PRSV CP* 遺伝子発現カセット、*npt II* 遺伝子発現カセット等々を第 1 挿入遺伝子といたしまして、これについては図の 30 に模式図を載せております。

同様にいたしまして、第 2 挿入遺伝子といたしまして、*tetA* 遺伝子の 3' 末端が、このベクターの外骨格配列に挟まれた形で構成されているものがあるということで、こちらについては、31 ページの図 6 に載せております。

次に 29 ページですが、コピー数及び挿入箇所数の確認といたしまして、挿入遺伝子のコピー数を明らかにするために、後代品種である Rainbow からゲノム DNA を抽出して、異なる組み合わせの制限酵素によって切断して、*PRSV* 遺伝子をプローブにして、サザンブロット分析を行っております。32 ページにサザンブロット分析の結果が載っております。

この異なる組み合わせの制限酵素が、全部 *EcoRI* を使っておりますので、30 ページの図を見ますと、真ん中の *CP* とあります薄いブルーのところには *EcoRI* がございますので、通常サザンブロットをしますと、バンドが 2 点出るということでございます。

ですが、*EcoRI* を使っているものについては、32 ページの図を見ますと、レーン 1、レーン 7、レーン 9、レーン 11、レーン 13、レーン 15 なのですが、レーン 11 については何とか 2 本バンドが見えるのですが、それ以外のものについては、バンドが 603bp と小さかったことから、ゲル中から流れ出て検出をされていなかったということです。

しかし、レーン 11 で予想どおり 2 本検出されたことから、*PRSV CP* 遺伝子を含む挿入遺伝子は、55-1 系統中に 1 コピー挿入されていることが確認されているということでございます。

挿入箇所数の確認については、*PRSV CP* 遺伝子を切断しない、*EcoRI* 以外の制限酵素を用いて、サザンブロット分析を行っております。

それについては、55-1 系統中に *PRSV* 遺伝子を含む挿入遺伝子が 1 コピー存在するバンドが検出されるはずということで、サザンブロットの分析結果につきましては、同じ絵の方で、先ほど示した *EcoRI* を含んでいないものについてということでございますが、こち

らについては、すべて1本バンドがあるということから、*PRSV* 遺伝子は予想どおりであったということで、総合いたしまして、*PRSV CP* 遺伝子を含む挿入遺伝子は、55-1 系統のゲノムDNA中に1箇所挿入されているということでございます。

32 ページは、先ほどのサザンブロット分析の図です。

33 ページは、表5といたしまして、RainbowゲノムDNAの制限酵素の切断の場所を表わしております。

34 ページは、RainbowゲノムDNA断片サイズの推測値と実験値の比較ということでございます。

先ほど申し上げましたとおり、CP 遺伝子のところで、*EcoRI* で切っているものにつきましては、左から3番目のカラムで、実際に約600 bpのものについても出たように書いていますが、実際に出ているものは、レーンの11のものだけであるということです。

次に35 ページでBといたしまして、T-DNA領域内の各構成要素及び外骨格配列の存在の確認でございます。

55-1 系統中のプラスミドベクターにT-DNA領域を構成する *PRSV* 遺伝子等々が存在しているかを確認するために、55-1 系統のR1世代、こちらはR0と非組換えパパイヤをかけたものですが、それからゲノムDNAを抽出して、これを制限酵素の *HindIII* と *BamHI* と *EcoRI* 及び *SaI* でのそれぞれで切断した後、各遺伝子領域をプローブとしてサザンブロット分析を行っております。

これにつきましては、37 ページの図でサザンブロット分析ということで出されております。

これは非常に見づらいんですが、A、B、Cにつきましては、レーンの5が組換えパパイヤの55-1 系統のR1世代ということで、対象といたしまして、レーンの1とレーンの2ということになりますが、それで見ただけならばということでございます。

また、Dの方につきましては、外骨格領域由来の *oriT/Tet* プローブに対してのものでございますが、これについては、Dの例えば、*SaI* というのが一番左側になりますが、そのレーン2の上の方にちょっと染みのようなものがございまして、それを35 ページに書いている、わずかなシグナルというものに該当するということでございます。

サザンブロットの分析の結果、T-DNA領域内の *PRSV CP* 遺伝子、*uidA* 遺伝子、*nptII* 遺伝子のプローブに対してバンドが検出されたことと、*oriT/Tet* プローブに対してもわずかであるが検出されたことから、このプラスミドベクターのT-DNA領域については、これらの遺伝子領域が存在することが確認されたということでございます。

挿入遺伝子及び近傍領域に関する塩基配列でございますが、55-1系統のパパイヤ品種である Rainbow については、全塩基配列を解析しているということでございます。内容については、そちらに書かれているとおりでございます。

なお、ゲノミッククローンのプラスミドベクターの該当領域におきまして、このうち *PR SV CP* 遺伝子発現カセットを含む *HindIII* 断片中で塩基の変異が認められておりますが、これについては、タンパク質の発現に影響を及ぼすものではなかったことが確認されているということでございます。

また、下に書いていますとおり、外骨格領域のプロープに対して、わずかであるがシグナルを検出されていることから、第2挿入遺伝子というのが先ほどありましたが、こちらの構造を明らかにするために *tetA* 遺伝子をプロープにして塩基配列を解析しているということでございます。

内容につきましては、35ページから36ページにかけて書かれているとおりであります。

次に36ページのD、挿入遺伝子の近傍領域が植物ゲノムであることの証明でございますが、こちらについては、第1挿入遺伝子とパパイヤゲノムの左右の接合部位を増減するプライマーセットと左右近傍のパパイヤゲノム領域のみを増幅するプライマーセットを設計して、PCR分析を行っております。

その結果といたしましては、40ページの図9でございますが、産物のAとCが非組換え体には出ない領域ということで、産物のBとDにつきましては、SunsetからSunUp、Rainbowについて組換え体、非組換え体の両方が出る領域ということでございます。

これはちょっと見づらいんですけども、別添資料の16のFigure2の方で、たしかカラーの絵が用意されております。

この結果から、パパイヤゲノムの領域については、Rainbow、SunUp及びSunsetで同一のバンドを形成されていることから、両近傍配列については非宿主由来のものであるということです。

次に *tet* 遺伝子断片を含む第2挿入遺伝子の近傍領域が宿主であるかどうかについては、同様にいたしまして、その結果が図の10にございます。

先ほどと同様でございますが、AとCが組換え体のものにしか見られないものであるということと、BとDが両方、組換え体、非組換え体で両方見られるものであるということです。

ちょっと見にくいんですが、396 bpの辺りに薄く線が出ているので、これがSunUpだけで見られているものであり、220 bpの辺りにあるものが両方見られていることがわかると

いうこととございます。こちらについても、別添資料の 17 の Figure 2 に載っているということとです。

次に飛びまして、42 ページのオープンリーディングフレームの有無及びその転写及び発現の可能性に関する事項とございまして、A として第 1 挿入遺伝子以内及びその近傍領域の新たな O R F が検出される可能性ということとです。

こちらについて第 1 挿入遺伝子のゲノミッククローンの全塩基配列を解析した結果、*Hind*III 断片中で塩基の変異が認められたということと、これは先ほど御説明したとおりでございます。

*PRSV CP* 遺伝子カセットを含む断片中で塩基の変異が認められたこの箇所からフレームシフトが起こって、非意図的なタンパク質が発現した場合を想定しまして、SunUp を用いて検討しております。

その結果、8 つの連続したアミノ酸配列においては、既知アレルゲンと免疫学性に関連を示す配列を有していないことが確認されたということとです。

また、第 1 挿入遺伝子の近傍領域については、内在のパパイヤ遺伝子を破壊していた場合について非意図的なタンパク質が発現する可能性が否定できないということと同様に検討してございまして、結果的には特に問題はなかったということとでございます。

なお、第 1 挿入遺伝子がパパイヤゲノム中に挿入される重要な機能を持つ内在のパパイヤ遺伝子が発現している可能性も考えられたため、アレルゲン及び毒性以外の既知タンパク質と同一性を認められた O R F についても解析を行ってございまして、結果については 43 ページの上にあるとおり、重要な機能を持つ内在のパパイヤ遺伝子を破壊する可能性は極めて低いと結論されております。

次に B といたしまして、同様にしまして、第 2 挿入遺伝子以内及び近傍領域からの O R F の形成の可能性を確認してございまして、特に問題となる事象はなかったということとでございます。

次に 44 ページの 2、遺伝子産物の組換え体内における発現部位、発現時期及び発現量に関する事項とございます。

こちらは、55-1 系統のパパイヤの Rainbow と Sunset と対象の非組換えパパイヤの Sunset 及び Kamiya から採取した果実について、*PRSV* タンパク質の発現量を E L I S A 法により測定してございまして、その結果は、44 の下の表 9 にあるとおりとでございます。

*PRSV CP* タンパク質が組換え体の Rainbow で  $6.3 \mu\text{gCP/g}$  と、非組換えで感染しているものについては、 $48.5 \mu\text{g}$  あったということとでございます。



果実に含まれます CP タンパク質については、これはプロテアーゼ阻害物質が使用されない限り検出できなかったということで、プロテアーゼ阻害物質を使用して検出しているということですが、果実内もしくは食されるときには、このタンパク質は迅速に分解されると推測できたとしております。

なお、ここにつきましては、発現量については記載されておりますが、発現部位と発現時期については記載がございません。

次に、45 ページに遺伝子産物が 1 日タンパク摂取量に関する事項ということで、こちらには推定値ということで、1 日当たりこの果実を摂取した場合には、1 年間の PRSV CP タンパク質の摂取量は Rainbow と SunUp で 1,304mg と 52mg あったということで、こちらは PRSV に感染した非組換え体のパパイアのタンパク質に比較して著しく低いということから、健康被害もないということに記載しております。その内容が表の 10 に推定上のタンパク質摂取量ということで書かれております。

次に 46 ページが遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する事項で、内容といたしましては、先ほど御説明をしておりますので、ここは省かせていただきます。

47 ページの下に 3、遺伝子産物の物理化学処理に対する感受性に関する事項で、人工胃液に対する感受性ということです。

こちらについては、55-1 系統から PCR で増幅いたしました PRSV CP 遺伝子を大腸菌にクローニングして産生した CP タンパク質と、PRSV に感染した非組換えのパパイアの葉から抽出しました CP タンパク質を用いているということです。

その結果は、下に書かれているとおりで、大腸菌から調製したタンパク質については、人工胃液中の反応開始 2 ～ 3 秒後に半分以上の免疫反応性を失っているということで、それが 49 ページの方で説明されております。

多量体について、大体 2 秒辺りで分解されているということと、単量体についてもレーンの 9 は陽性のポジコンですが、レーンの 9 においても単量体においては、大体分解されているということがございます。

非組換えパパイアの葉からの CP タンパク質についての結果は、次の 50 ページの図 10 にありますとおりでございます。レーンの 6 の 5 秒間反応時で大体分解されているということがございます。

次に 51 ページに人工腸液に対する感受性ということですが、その結果が同様にいたしまして、52 ページの図 13 がございます。

腸液においては、比較ゆっくりとした消化速度であったということで、30 分経っても残

っておりますが、レーンの4辺りからCP分解産物が見られているということから、ゆっくりであるが、消化をされるのであろうということでございます。

次に53ページに加熱処理につきまして書いておりまして、こちらについてはタンパク質の発現量が多いということで、葉を用いて実験を行っております。

その結果ですが、54ページに結果が出されておりますが、流れてしまって見づらい状態になっております。

レーンのCというのがSunsetの葉にCPタンパク質を添加したもので加熱処理前、加熱処理後はDということで、この加熱は100℃で120分間行っておりますが、免疫反応性が消失しているということでございます。

こちらの絵につきましては、ただいま新しいものがないかどうか、ちょっと問い合わせをしております、新しく試験を行ったものが取り寄せられるという話でございます。

同様にいたしまして、レーンのE、FがPRSVに感染しました非組換えのパパイアの葉とレーンG、Hが組換えのRainbowの葉でございますが、同じく見づらいものでございます。

次に55ページの遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する事項でございますが、記述のデータベースを用いたSDAP上で既知アレルゲンと比較をしております。

その結果といたしましては、構造的に既知アレルゲンと関連のあるものについては、共有しないことが確認されております、相同性を示す配列はなかったということでございます。

PRSV CPタンパクは、寄生性の回虫に由来するアレルゲンに存在する免疫グロブリンのEエピトープと、連続する6つのアミノ酸レベルで一致する領域が1つ存在したということで、酵素反応性の可能性について指摘されておりますが、こちらについてもアレルギーを残さない可能性等ございまして、ABA-1と交差反応をする可能性は極めて低いということでございます。

遺伝子産物の免疫グロブリンEの結合の検討は行っておりません。

同様にいたしまして、GUSタンパク、NPTIIタンパク質につきまして、胃液内、腸液内についての分解性とアレルゲンにつきましての記載が次のページにかけてされております。

次に56ページの5といたしまして、組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項。

こちらについては、形質が安定して受け継がれているかを確認するため、11ページの図の3にございますR0世代、11ページの図の1で③と書かれているものにつきましてPRSVの接種試験を行ったところ、その結果、いずれの世代においても抵抗性を示したということでございます。

また、E L I S A法によりまして、タンパク質について確認をいたしましたところ、複数世代にわたって安定して発現をしているということで、その結果が 57 ページの表 11 にまとめられております。

次に 57 ページの 6 の遺伝子産物の代謝経路への影響に関する事項でございますが、こちらについては、55-1 系統、パパイヤと非組換えパパイヤの成分分析を行った結果、いずれの成分についても有意な差異がなかったということで、その結果が 60 ページ以降から 65 ページの表にまとめられてございます。

その結果といたしまして、CP タンパク質の発現によって植物の代謝に影響を及ぼすような可能性は極めて低いということでございます。

次に、2) で G U S タンパク質について記載されておまして、ここで G U S 酵素が関わっているグルクロン酸抱合は植物内では主要でない経路である上、水溶性である 2 次代謝産物のグルクロニドは、液胞やアポプラストへの排出によって、これは 1 次代謝産物となっておりますが、1 次代謝の間違いだそうです。1 次代謝から取り除かれることから、結果的に G U S タンパク質発現が植物の代謝に悪影響を及ぼす可能性は低いと思われるということです。

次に 58 ページが N P T II タンパク質について記載されておまして、このタンパク質は非常に厳密な基質特異性を持つこと等によりまして、55-1 系統中の化合物等と反応する可能性は極めて低いと結論されております。

次に 58 ページの宿主等の差異に関する事項でございますが、サンプル数についてはちょっと差があるんですが、ビタミン類や主要構成成分については、先ほどの 50~65 ページにまとめられております。

66 ページでは、B I T C。

68 ページには、カルパイン。

69 ページには、パバインの確認をしております。

次は 70 ページでございますが、諸外国における認可等につきましては、米国とカナダにおいて認可され、米国内では販売されているということです。

また、栽培方法に関しましては、従来のパパイヤと同様ということと、種子の製法や管理方法につきましては記載されておまして、管理方法については非組換え体と相違ないということと、種子の生産、保管につきましては 70 ページの下に書かれているとおりでございます。

長くなりましたが、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、順次御意見等ございましたらお願いしたいと思います。

まず、ローマ数字で行くと I になりますけれども、安全性評価において比較対象として用いる宿主等の性質及び非組換え体との相違に関する事項、ここで何かございますでしょうか。7 ページ辺りまででございますか、よろしいですか。

それでは、組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項と。これは7 ページと8 ページですね。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○五十君専門委員 7 ページの6 番の安全性評価において検討を必要とされる相違点に関する事項のところですが、この部分には、パパイヤについては、アレルギー、それから有害性活性物質があると書いてありますので、ここにもその記載を入れておいていただいた方がいいと思います。

○早川座長 それでは、事務局の方はよろしいですか。

○吉富課長補佐 はい、7 ページの6 のところですね。非組換え体に認められることについてと併せて書くと、わかりました。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

よろしければ、宿主に関する事項ということで、9 ページから15 ページ辺りにございますが、いかがでしょうか。

宇理須先生、どうぞ。

○宇理須専門委員 あまり大したことではありませんが、言葉遣いの問題ですけれども、14 ページの4 の(3) のところです。パパイナには過感受性を示さずと書いてありますが、多分これは、英語のハイパーセンシティブティの訳だと思います。日本語では、普通こう言わずに、単に過敏性です。パパイナに対しては、過敏性を示さずでよいと思います。

○早川座長 ということで、よろしく願いいたします。

○宇理須専門委員 そういう意味では、下から3 行目にも同じような感受性という言葉が使われています。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 これは、過敏症状は認められなかったでよろしいですか。下から3 行目、過敏症状ですか、過敏性ですか。

○宇理須専門委員 過敏症状でもよいと思います。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 宿主に関する事項のところに書く内容としては、もっと削っていただいた方がいいと思うんですが。組換え植物そのものの樹立に関する話が随分たくさん書いてありますので、ここはあくまで非組換えのパパイヤに関して中心に書いていただいて、組換え体に関する話は、もっと後ろの章にまとめていただければと思います。

○早川座長 内容の問題ではなくて、フォーマット上の問題ということですね。

○山崎専門委員 はい。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

それでは、ベクターに関する事項、15 ページから 22 ページ辺りですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 ここもやはり書き方の問題で、発現プラスミドに関して詳しく書いているので、ここも最初のベクターということで、ここですと pGA482GG というベクターと、それから pUC1813/cpPMV19 という 2 つの、後の方はクローニングベクターとここでは言っていますが、その 2 つについて十分論述していただく方がいいと思います。

その中で、 $\beta$  グルクロニダーゼ遺伝子と、それからカナマイシン耐性遺伝子に関しても、クローニングベクターの中に入っているように読めるんですが、もし、最初からそこに入っているんでしたら、その中でどういうふうな遺伝子かということを書いていただくのがいいのかなと思いました。

○早川座長 よろしいですか。

○吉富課長補佐 わかりました。ここには発現プラスミドベクターについて記載をするのではなくて、pGA482GG とそれぞれについて記載をすることというのが一点ということですか。それと 16 ページに書いている *tetA* とか、*aacC2* についてベクターに入っているのであれば、そのように記載をするようにということでしょうか。

よろしいでしょうか。

○山崎専門委員 はい。

○日野専門委員 これは、発現ベクターを構築するまでに、実際に発現している遺伝子 3 つありますね。それを順番に入れているので、どれをベクターというかだと思います。

○山崎専門委員 そうですね。

○日野専門委員 確かにおっしゃることはわかるんですけども、どれをベクターという

か、きちんと整理してもらおうように向こうに伝えた方がよろしいかと思えます。

○吉富課長補佐 15 ページのここに書くことについては、まずベクターをどれか確定をして、それについて記載をするようにという形でよろしいでしょうか。

○日野専門委員 これまでの場合、そもそもベクターはどこを差しましたか。よく覚えていないんですけれども。

○早川座長 小関先生、どうぞ。

○小関専門委員 既知の、それまでに報告があったものは、もうだれかがつくって、例えばこれでGUSと *npt II*まで含んでいるものが既報にあるのであれば、それをベクターと呼んでいたように思います。それでいいんじゃないですかね。

○日野専門委員 報告としてあれば、それをベクターと。

○小関専門委員 それでいいんじゃないですか。

○日野専門委員 わかりました。

○早川座長 山崎先生、よろしいですか。

○山崎専門委員 はい。

○早川座長 事務局、確認が必要かもしれない。

○吉富課長補佐 結局、指摘事項といたしましては、ちょっとまとめていただけるとありがたいんですけれども。

○日野専門委員 どこまでが組換えパライヤを開発する上でベクターとして使ったかですかね。既報を参考にして。

○小関専門委員 一応、20 ページにも書いてあるんですけれども、一番上から3行目に17.5キロベースのプラスミドベクターpGA482GGと書いてあるじゃないですか。彼らの定義としては多分これなんです。

○日野専門委員 私が心配したのは、別添の7、8を見ると、ちゃんとどうやってつくったか全部示しているんですけれども、どこの段階までこれをつくる前に報告していたか、ちょっと見ていないので。

○小関専門委員 そういう意味でいったら、これはかなり自前なんですよ、きっと。かなり古いつくり方をしているので、クラシカルなものなので、そういう意味でいった場合に、ベクターといったらもっと単純なもので、それに自分たちで入れていったというのが現実だと思います。

ですから、そういう意味で、それが報告としてあれば、それでいいのかなと。たしか彼らの論文になっていたと思うんです。

○日野専門委員 申請者に、もう一回どこまでをベクターとして使ったか整理して、わかりやすく書いてくれと言えば。

○吉富課長補佐 先ほど日野先生がおっしゃった、例えば別添資料の8ですか、その図1の辺りに構築手順を書いてございますけれども、これから申請者で、どこからベクターと呼ぶかと。

○日野専門委員 私は、今のままでもいいかなと思うんですけれども、もしベクターとして別途書くのであれば、別添資料の8に書いてありますけれども、このうちのどれかがベクターになると思うんです。入っているものとしては *npt II* と *uid* と *aac* と、コートプロテインと4つありますが、それを入れてのここの順番ですので、そういう意味では一番最初の pGA451 かなと思うんですけれども、小関先生のお話を聞くと、どれがどれだかわからなくなって。

○吉富課長補佐 申請者でどれを呼ぶかということ整理した上で記載をするということによろしいでしょうか。

○日野専門委員 どれかをベクターとして書いた上で整理してと。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 済みません、整理していただいて。

○日野専門委員 同じようなことなんですけれども、17ページに一番下に *bla* 遺伝子が入れたんですけれども、最後を取っているから書いていない。それで、19ページに *bla* 遺伝子が一覧表には書いてある。別添資料を見ても、*bla* 遺伝子はどこに入って、どこで抜いたのか全くわからないので、そもそも説明する気がないなら一覧表から削除して、17ページの一番最後の説明も要らないのではないかと思います。最終的に入っていないんですから。

○澁谷専門委員 後ろの方を見ると入っているんです。28ページの下から5行目を見てもらいたいんですけれども、*bla* 遺伝子断片を含むあれが入っている、だから全然わからない。

○日野専門委員 わからないですね。

○澁谷専門委員 おかしいんですよ。

○早川座長 機能していないという話と入っている話。

○日野専門委員 機能していないのか、機能していないから記載されていない、それはおかしいじゃないですか。

○早川座長 ですから、入っているんだから、この地図に記載しておいた方がいいという

ことですね。

○日野専門委員 はい、済みません。

○吉富課長補佐 済みません、今のは。

○日野専門委員 17 ページに *bIa* 遺伝子の存在を書くように指摘してください。

○早川座長 ほかにいかがですか。よろしいですか。

では、ベクターまでいったと思いますので、次が挿入DNA、遺伝子産物発現ベクターの構築に関する事項。28 ページ辺りまであります。

どうぞ。

○小関専門委員 先ほど御指摘があったように、28 ページのところを導入して、それでどういうふうに交配していったかということなので、先ほど山崎専門委員が御指摘にあったように、ここに図の1をきちんと入れて、前の方を削除していただきたいと思います。

○日野専門委員 ここに書いてある。発現するベクターへのクローニング。

○小関専門委員 どこにですか。

○日野専門委員 27 ページです。発現ベクターの作成方法、表4にありました。これも何をしているのかよくわかりません。日本語としてはわかるんですけども、具体的に図としてやっていることがよくわかりません。

○早川座長 指摘としては、ここは理解できるようにしてくださいと。

○日野専門委員 さっきのところがベクターではなくて、導入プラスミドの説明で、こちらでベクターの説明をしていて、本来逆なんですかね。

○小関専門委員 さっきのものは、入れるもとのものですね。27 ページの発現ベクターというのは構築、いわゆる植物に入れるためのものを、ちょっと書き方があれなんですけれども、先ほどの17 ページの図というのは結局完成図ですね。本来であれば、完成図はここに入るのではなくて、後ろに入ると。そうしてもらえばはっきりすると思います。

○吉富課長補佐 そうしますと、17 ページの図3は、27 ページですか。

○小関専門委員 26 ページの4. のベクターへの挿入DNAの組み込みに関する方法というところで、ここに構築に入って行くわけで、ここで構築方法として示して5. のところでできたものはこうですよという形の示し方です。

○吉富課長補佐 わかりました。

先ほど日野先生から御指摘いただいた28 ページの6のところは、こちらには11 ページの図1を書くということでしょうか。

○小関専門委員 そうです。



○吉富課長補佐 はい。

○早川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 25 ページの挿入遺伝子の機能に関するところなんですが、エンベロープタンパクが本来の挿入遺伝子なんですが、そのほかにβ-グルクロニダーゼと、薬剤耐性遺伝子も実質的に入れて発現しているので、これに関しても評価の場合は挿入遺伝子として扱って、ここに書いていただいた方がいいように思いますが、ほかの先生方、どう思われるでしょうか。

○早川座長 今のはいかがですか、そのとおりですね。

では、そういうことで、よろしくお願いたします。ほかの遺伝子2種類ですね。

○吉富課長補佐 25 ページの挿入遺伝子の機能。

○早川座長 本来の目的遺伝子だけを書いているけれども、それ以外にも。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 どうぞ。

○手島専門委員 同じく25 ページの挿入遺伝子の機能に関する事項のところの真ん中辺りのところなんですが、PRSV CP タンパクが既知毒素と構造相同性を有するかを確認するために、SDAP を用いて検討したとあるんですが、これはSDAP はアレルギー性の検討ですので、ここはたしかNCBI のBLASTP を使って、E バリューで検定していたと思いましたが、その分をアレルギー性プラス毒素の検索の方法というのをに入れていただきたいと思えます。

○吉富課長補佐 記載は残しておいていいんですか。

○手島専門委員 そうですね。毒素としては、BLASTP で、ここは毒素だけの方ですね。毒素だけですと、NCBI のBLASTP というだけでよろしいかと思えます。

○吉富課長補佐 済みません、もう一度言い直していただけるとありがたいんですが。

○早川座長 書きぶりの話だと思うんですが。

○手島専門委員 既知毒素と構造相同性を有するかどうかを確認するために、NCBI のBLASTP を使って、E バリューにて検定を行ったという書きぶりになります。

○日野専門委員 別添の英語には、きちんと両方やったと書いてあるので、それをちゃんと書けばいいと思うんですけれども。

○吉富課長補佐 原文のとおりを書くようにいたします。

○早川座長 よろしいですか。ほかにいかがですか。

それでは、よろしければ、組換え体に関する事項、これは長いですが、どうぞ。

○日野専門委員 サザンの結果なんですけれども、結論はいいんですけれども、32 ページのは2本見えるはずが1本しかない。2本見えているのが、下のバンドが半分消えているんですね。学生実験じゃないんだから、ちゃんとしたデータを出してほしいと思いますけれども。

もう一つ、37 ページの方のいろんなサザンハイブリ、いろいろやっているんですが、別添の方は長さを示して、これはなぜか長さが載っていないんですけれども、総合的には問題はないと思うんですが、私としてははっきりとしたデータがないと思うんですけれども、小関先生、いかがですか。

○小関専門委員 これがバンドがはっきり見えたり、見えなかったりと。

○日野専門委員 見えているものが、本当に限られている。

○小関専門委員 もうちょっとクリアーなデータがほしいですね。

○日野専門委員 バンドなのか、ごみなのかもわからないのが多いです。

○小関専門委員 矢印で示されているけれども、そんな矢印のものはほかにも見えるじゃないかということですね。わかりました。

○早川座長 これは、原図というか、もう少しクリアーなものはないんですか。

○吉富課長補佐 カラーのものについては、別添に入れられるものについては、入れているということなんです。

○日野専門委員 これが別添3なんですけれども、こちらも似たようなものですね。

○吉富課長補佐 例えば、37 ページの図8なんですけど、CP 遺伝子については、32 ページの図7と同様の試験をやっているということで、また、それ以外についてはシーケンスを読んでいるので。

○日野専門委員 それで勘弁してと、わかりました。クローンとして取ってあるので、それで大丈夫だと。

○早川座長 ほかに、御意見はいかがでしょうか。

○小関専門委員 クローンとして取ってあるからいいんじゃないかというのは成り立たなくて、要するに Bt10 じゃないですけれども、ほかのが入っていないということを実証しなければいけないものですから、クリアーなデータがない限りはだめなんです。第3がないということを否定するためのデータなわけですから、クローンがないというのは、恐らく大丈夫だと思うんですけれども、たしか前のときはもっときれいなサザンが出てきて2つだったような気がするんですけれども、何か今回のものは汚いなと思うので、やはり第3がないことを実証しているんだから、クリアーなものにしてくれというのは言わざるを得

ないと思います。

○吉富課長補佐 入っているものについては、シーケンスでも読めるけれどもというのが頭書きで。

○早川座長 ちょっと話が同じ話ではないので、小関先生がおっしゃるのは、ほかのものが入っていないということは今、ここで調べようとしているんだから、これはこれできちんとしてほしいということだと思いますので、クリアーなデータがあるかどうかわかりませんが、照会してみてください。

○日野専門委員 逆にはっきりしないものは出さないで、はっきりしたものだけ出せば大丈夫だと思うんです。何かはっきりしないデータだけばっと出されているので、これは本当に大丈夫なのと思ってしまいうんです。

○吉富課長補佐 確認した範囲では、これが今持っている範囲では、ここが限界だということなので、もしクリアーなものを出すのであれば、恐らくデータを取り直すということなんだと思うんですけれども。

○早川座長 とりあえず、もう少しきれいなものはないかということで聞いていただいて、どうぞ。

○澁谷専門委員 関連するかと思うんですが、29 ページのところに、コピー数及び挿入箇所数の確認と書いてありますね。コピー数あるいは挿入箇所の数というときに、ここではコートプロテインの遺伝子だけのことが書いてあるんです。だけれども、実際にはプラスミド由来の断片が2か所にわたって入っているわけです。だから、このところには、CP 遺伝子のことだけ書くのではなくて、CP 遺伝子が1か所入って、それからもっと小さい断片がもう一か所入って、トータルの挿入の箇所数は2か所というようなことをちゃんと書いてもらった方がいいかと思うんですけれども、書き方をよく覚えていませんが、そういうことじゃないかなと思うんですが、いかがなものでしょうか。

○吉富課長補佐 そうしますと、挿入されております遺伝子及び断片等についてすべて記載をここにすることというような感じでしょうか。

○澁谷専門委員 だから、挿入箇所とか、コピー数というのは定義かもしれませんが、これは導入に使ったプラスミドの入っている箇所ということではないかと思います。

自分が意図して導入したコートプロテインだけについて言うという話ではなくて、使ったプラスミド由来の断片あるいはそのままだが幾つ入っているかと書くべきところではないかと思います。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

○小関専門委員 今のところを詳しく言い始めるとあれなんですけれども、第2の挿入遺伝子を見つけたというんですけれども、第2の挿入遺伝子は *tet* の部分断片なんです。そうであれば、本来ならば37ページの図の8のところのDのところでも2本出てこないといけないのが、1本しかないというんだとすると、これは本当におかしいんです。ですから、そこはちょっとあれなんですけれども、どこまでのデータがあるかどうかわかりませんが、あるものであれば出してほしいと。

もう一つは、リネージの問題がなかったもので、1つ指摘したいのは何かというと、11ページの図に戻っていただくとわかるんですけれども、この図で結局ライブラリーを第1挿入部位を示した挿入のクローンを取ったのが Rainbow なんです。第2挿入部位を見つけたのは SunUp なんです。

それで、CPの入っている部分のサザンとして出てきたのは Rainbow なんです。そうすると、どこを認めるかということ、55-1 を認めてほしいという書き方で出ているんですけれども、55-1 のサザンというのは、実はさっきのところの37ページの図8のところのAがそこに相当するんです。実は、彼らは取っているんです。

要するに、彼らはどこを認めてほしいかということがはっきりしていないんです。だから、このサザンを元にして、55-1 には1か所入っているということも一言言わないと、彼らは最後の Rainbow だけのところではデータはないのではないかという形になってしまうので、その部分をきちんと明確にしてほしいと申請者に言わないとだめだと思えます。

○早川座長 どうぞ。

○日野専門委員 細かいことなんですけれども、38ページの一覧表のコートプロテインの出るバンドの長さは合っているんです。でも別添資料の英語の本文の方が間違っている。私は間違っていると思うんですけれども、別添資料3の最後から2枚目のページのところに一覧表があるんですけれども、なぜこれを間違っていて日本語が正しいのか、よく理解できないんですけれども。

例えば、*EcoRI*、これは明らかに600ベースと、1.33キロベースぐらいなんですけれども、日本語の方は合っていて、英語の方はなぜか上の長さをコピー・アンド・ペーストしたみたいであり得ない長さになると。

○早川座長 では、これは確認をしていただけますか。別添の資料の方です。

○吉富課長補佐 はい、わかりました。

○早川座長 それで、先ほどの小関先生のあれは、よろしいですね。

○吉富課長補佐 まず、1つは11ページの系統図に基づくと、どの世代を認めて審査をし

てほしいのかということをはっきりするというのが1点あると思うんですけども、ほかにもあるんですか。

○小関専門委員 55-1自身では、例えばビタミンAとかCとか、どのぐらい含まれているかということは示していないんです。これは、結局、SunUpだけなんです。ですからSunUpのところから認めていくという形にすれば、問題はないし、彼らとしてもそれでいいはず。だから、CPのサザンについて、RainbowもしくはSunUpのものがあると思うので、それを出してもらえれば、そこから下が全部OKになるはずですよ。

○山川専門委員 Rainbowではなくて、SunUpで出さないとまずいんじゃないですか。

○小関専門委員 そうです。今回、ここではコートプロテインに関してはRainbowで出ているんです。さっきの下に流れてしまったというものです。あれはRainbowなんです。そうではなくて、SunUpで出してほしいということです。

○日野専門委員 それは、Rainbowではまずいんですか。

○小関専門委員 Rainbowは組換え後代の最後ですから、そこはさかのぼらないルールになっているので。

○日野専門委員 SunUpも自殖していますよ。

○小関専門委員 ですから、自殖のSunUpのところから認めるという形になると思います。それを認めれば、それに対してKapohoを掛けたものというのは当然いいというルールですから、SunUpで認めていくという形の申請書の方がいいんじゃないかと思います。だから、タイトルを変えると同時に、申請者名が書いていないという非常に面白い申請書なので、そこも書き加えてください。

○日野専門委員 55-1ではなくて、SunUpだということをはっきりしておかないと、データを出すときに、55-1とSunUpが混ざっていますね。だから、SunUpで全部通さないといけないと思うんです。

○小関専門委員 唯一、彼らは第1挿入箇所を出すのにRainbowを使っているんですけども、それはそれでいいと思うんです。要するに、それは遡及して上っても出てくるものは同じなわけですから、サザンさえちゃんと変わらないということであれば、そのところでやったクローンは当然上でも同じクローンだと言えるので、そこは問題ない。だから、サザンのデータをきちんと上の方から出しておいてもらえればいいと思います。

○日野専門委員 特にサザンでよけいなものが入っていないという、パーティクルガンですね。パーティクルガンで、しかも19キロというのを入れていますね。本当にそれだけで

すかというのは、やはり疑問が出てきますので、また後から出てくると大変ですから。

○早川座長 事務局、よろしいですか。

○吉富課長補佐 SunUp でデータをそろえるべきというか、SunUp で申請すべきではないかというところまで調査会から言うということによろしいですか。

○日野専門委員 近傍配列を Rainbow で出していますね。

○小関専門委員 それに関しては、クローンを取って配列を調べていますね。それというのは CP がずっと伝わってきているわけじゃないですか。その Rainbow のサザンのパターンと、SunUp のパターンが一致する、そこまでは遡及できますね。ライブラリーをどこでつくるのかということに関しては、それは同じリネージで来ているということですので、ここは私は問題ないと思うんですけども。

○日野専門委員 トウモロコシの場合と同じようなもので、トウモロコシも F1 ハイブリットですから、トウモロコシのときというのは、どこで認めていますか。

○小関専門委員 すべてのデータがそろっているところの点でそれを認めていますね。ただ、ライブラリーに関して、ゲノムのクローンに関して後ろで出てきたというケースは初めてのはずです。今までは、大体上の方で取っていたはずです。

だけれども、サザンでちゃんと SunUp から来て、後代の交配品種の Rainbow であってもパターンが変わらなければ、そのライブラリーから取ったゲノムのクローンの配列というのは、上でいっても変わらないとするのが一般的だと思うので、そこは私は問題ないだろうと踏んだんです。だから、サザンが必要だという言い方をしています。

○日野専門委員 でも 2 か所に入っていると、掛け合わせた場合、1 個飛ぶ可能性はありますね。すると、Rainbow でやって、別に飛んでいる分にはいいんでしょうけれども、飛んでいることを理由にしないで、Rainbow のデータであってもいいけれども、それが SunUp にちゃんとあるということを示せと。

○小関専門委員 そういうことです。何があるかという、掛け合わせをしていますね、特にパーティクルガンの場合に、同一染色体上に 1 個入るのではなくて多数入っていく可能性がありますので、そうすると、当代はサザンをやると、下手をするとバンドのパターンがいっぱい出る可能性がありますね。異なった染色体上にある。それを今度クロスして行って、落としていきますね。そうすると、非常にきれいになるという可能性があります。これについて評価してもらいたいというのであれば、そこがスタート地点になるはずだと思います。それについて、そのとこできちんと調べてもらえばいいと。

今回のケースの場合に、恐らく R1 のサザンを見る限りは、55-1 のサザンもシングルバ

ンドしかきれいにできていないんです。ですから、恐らく大丈夫だと踏んでいます。だから、その部分をちゃんと出してもらえれば私はいいのではないかと、それは遡及できる話ではないかと。

逆に言った場合に、第2の層に *tet* がありましたね。これが別の染色体にあったとしたら Rainbow ではないのかもしれない。

だから、Rainbow では *tet* のパーシャルな部分が別の染色体上にあって、抜けている可能性は大だと思うんだけど、それでも SunUp の第2世代のところできちんと解析しているの、その部分から以降は配列的にはいいだろうという考え方です。

○日野専門委員 後ろに載っているサザンのデータは、SunUp ではなくて、Sunrise とかけ合わせたもののデータですね。よく読むと、37 ページの結果は、Sunrise と掛け合わせたものなんです。35 ページの最初に書いてありますけれども、55-1 系統の R 1 世代、Sunrise との掛け合わせからゲノム DNA を抽出してサザンをやったと書いてあるんです。そうすると、どうすればいいのか示してあげないと申請者は困るかと思えますけれども。

○澤田専門委員 Sunrise は別系統になってしまうので。

○小関専門委員 Sunrise は別系統になりますね。Sunset とではなくて、Sunrise と掛け合わせものです。では、これは完全に別系統です。

○澁谷専門委員 全部 SunUp でやれと。

○小関専門委員 そうです。成分分析なんかも SunUp でやっているから、SunUp でデータを出してもらおうのと、あともう一つ後ろの方の指摘になりますけれども、遺伝子の安定性についても、できれば SunUp でサザンで見てほしいです。今まで大体見てきたはずだと思います。形質というのは見てきていなかったはずです。

○早川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 小関先生の発言と関連するんですが、11 ページに樹立したときの図が出ているんですが、SunUp の場合、R の3まではそこに書いてあって、その後は自家受粉でどんどん純化して維持していると書いてあるので、その段階で小関先生が言われているように、落ちるものはどんどん落ちていくと思うので、実験する場合にどの代でやっているのか、それから商業化しているのは、どの代以降のを商業化しているのかというのも同時に情報として必要なんじゃないかと思うんですけれども。

○小関専門委員 この図で行くと、R 2 以降は SunUp のセルフですから、だからそこは変わっていかない。だから R 2 以降は同じだと。ほかと掛け合わせていないでしょう。

○山崎専門委員 掛け合わせていなくても落ちませんか。

○日野専門委員 落ちるといふか、分離して混在していることになりませぬ。

○小関専門委員 それは起こりますね。そこまでは話は見ていません。育種の上で言った場合に、これは大体プールでやりますから、1個体では出てこないと。ですから、そこは今までも考えてこなかったと思ひます。

○早川座長 そうしますと、先ほどの11ページのところでいくと、SunUpとR1といふかR2といふのか、③といふ型が付いていますね。ここをベースに論じてほしいと。

○小関専門委員 多分それが一番現実的だす。

○早川座長 どうぞ。

○日野専門委員 多分2点ありまして、自殖後代の中で、2か所に挿入されているクローンがどのように保持されているかの情報について持っているのであれば示してほしいといふこと。

サザンハイブリダイゼーションの結果について、現在販売されている組換えパパイヤの構成遺伝子等及びその安定性を示すサザンのデータをSunUpの自殖世代で示してほしいといふことになるんじゃないですか。

○小関専門委員 57ページの下から5行目のところの組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項、ここが全然だめなんです。ここは形質だけしか言っていない。普通はこここのところでサザンをやって安定していますよと、それを示す世代をまたがったサザンが必要なんです。それが全くない。

あと、普通は、これはプラスとか書いてありますけれども、そうではなくて、発現量を大体定量して出してくるんですけども、そこの2つはちょっと数値がほしい。

その数値といふのは、なぜかといふと、45ページのところの3のところの遺伝子が1日タンパク質摂取量の有意な量を占めるか否かについての問題のときにCPの話しかしてなくて、NPTIIとGUSの発現量と、その摂取量を全く書いていないんです。ですから、ここから抜けてしまっているんです。

○山崎専門委員 安定性は別添の28にNPTIIとGUSの発現量が出ているけれども、ここに書いていない。

○小関専門委員 ここに落としてもらってやっていかないと、その中で1日摂取タンパク量の上でディスカッションしたものが、45ページの3のところにないとよくないといふことです。

○早川座長 どうぞ。

○吉富課長補佐 今、小関先生が言われたことは、まず、57ページの表11について。



○小関専門委員 ちょっと待ってください。整理しましょう。後ろから話をしてしまったのでおかしくなってしまったので、済みません。

まず、44 ページから 45 ページで、遺伝子産物の組換え体における発現部位、発現時期、発現量に関する事項がありますね。ここでは CP しか書かれていない。入っているものは、NPTⅡと G U S ですから、これについて触れる必要があつて、更に 45 ページにおいては、それを踏まえて 1 日摂取量 3 つについて記す必要があると。

更に、57 ページのところに行って、ここのところではプラスでしか書いていないけれども、世代にまたがったときに、CP、G U S、NPTⅡの発現量が安定しているかどうかの数値的なデータにしていきたいということです。

○吉富課長補佐 それは、別添 28 に実際に原文がありますので、それを反映させることでよろしいですね。

○小関専門委員 そうです。そういう筋立てにしていきたいということです。

○吉富課長補佐 先ほど来、まず 11 ページの方で SunUp でデータをまとめ直すというか、書き直すという話がありましたが、それと別ですね。

○小関専門委員 それとは別です。全く別の事象です。

○吉富課長補佐 そうしますと、先ほどから、まずデータでどこを認めてほしいのかということが不明なので、まずそこを明らかにしてくださいというのは、これはいいということですね。

その後、今、小関先生の方でまとめていただいたものと別の指摘というのは。

○小関専門委員 よろしいですか、ですから、まずどこを起点にして認めてほしいかということですね。それで、現状で行くと、サザンの図というのは、Sunrise と掛けたものですから、全然脇の系統であるからだめだということで、SunUp で成分や何かのデータが取られていますね。ですから、その SunUp について多分データをいっぱいお持ちだろうと思えますので、サザンについてもここで調べると同時に発現量等の安定性についてもここで得られるかどうかです。そうすれば、SunUp から認めることができるという形になるかと思えます。

○吉富課長補佐 言ってしまえば、SunUp でデータをまとめ直すということですね。

○小関専門委員 そうです。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 よろしいですか、今の話は。

○吉富課長補佐 もう一度確認して。

○早川座長　また後で照会事項について原案をつくっていただいた段階で、もう一度確認ということで、ほかに組換え体のところ、それ以外でよろしいですか。ちょっと時間がかなり過ぎてしまったんですが、よろしければ、今のところを一応事務局の方でまとめていただいて、それで各専門委員の先生方に一度メールか何かでお返ししていただいて確認を取って、それで照会をしていただくという手順でお願いします。

それでは、議題1及び2については、どうぞ。

○小関専門委員　前はそこで問題になったんですけども、これは宇理須先生にお伺いしたいんですけども、いわゆるパパイヤというのは、もともとアレルギー性があるじゃないですか。46ページでディスカッションとして全く前と同じことを書いているんです。遺伝子組換えをすることによってアレルギー性が増大していないことの保証が欲しいというのが1つあったんです。

それで、46ページのものというのは、ディスカッションでしかなくて、これでよろしいのかどうか。ちょっと遺伝子組換えをしたものについて、更にアレルギーが増大していないということについては、どう考えればいいか。ここの考え方をちょっとお聞きしたいんですが。

○澤田専門委員　メインのパパインはあまり増えていないという情報はあります。それ以外のマイナーなアレルギーンに関してはあまり情報がないと。

○宇理須専門委員　パパイヤに関しての主要アレルギーンが何かまだわかっていないのですが、パパインに関しては主要アレルギーンかは不明ですがアレルギーンの一つだということになっています。ですから、パパインに関して量の問題だとか、そういったことが検討されれば、クリアーとしてもよいと思います。それ以外のアレルギーンに関しては、十分わかってはいません。もしもやれというのであれば、トータルとしての評価をするというのも一つの方法かと思います。そのときには患者血清が必要になります。ですから、それを要求するかどうかは検討しなければなりません。

もう一つの問題点は、8つの連続するアミノ酸での相同性検索はネガティブでクリアーですけれども、数を減らして6つでやると、アスカリスのタンパクが引っかかってくるということをクレータという人が指摘しました。それがその当時のもう一つの問題でした。

6つに関しては、一応8つでOKだということになったので、6つならば問題ないとの当時は落ち着いたと私は記憶をしています。そういう意味で、前者の方のパパイヤのアレルギーン性が変わっているかどうかというのは、今回も十分にはされていませんし、前回もされていないというのが事実です。そこを要求するかどうかというのをこの委員会で話

し合わなければいけないと思います。

○早川座長 宇理須先生の御意見としては、いかがでしょうか。

○宇理須専門委員 IgE 結合能だけであれば、できないことはないかと思えますけれども、どうでしょうか。今のところアレルゲンとしてわかっているのはパパイインですから、パパイインの含有量を見ていただければいいのかなという気はいたしますけれども。

○早川座長 手島先生どうぞ。

○手島専門委員 今までもトウモロコシとか、大豆などでもアレルゲンタンパクが変動するかというのは、ある意味では強制していない部分がありますね。

ですから、そういう意味では、パパイヤに関して、そういうアレルゲン性がわかっているタンパクの変動を見るようにということでありますと、ある意味では、これからはほかものに関しても、あるいはタンパクのある程度の変動を見るようにということになってくるかと思うんですが、確かにできるだけそういうアレルゲンタンパクの変動を見た方がいいと思うんですけれども、ある程度統一した一つの見解みたいなものを持っていた方がいいかなという気がするんですけれども。

○早川座長 澤田先生、何か。

○澤田専門委員 食経験が数年以上あって、それでアレルギーが増えているかどうかわかるじゃないかということで、そういう疫学的なデータがもしあれば問題ないかなと。それが無い場合、ではどうしたらいいと言われると、メジャーではないマイナーなアレルゲンがわかっているれば、手の打ちようがあるんですけれども、わかっていない場合は、なかなか何をしてもいいかわからない。血清を使うしかないかなとも。

○手島専門委員 血清を使って、1つのアレルゲンタンパクのパターンを見て、それに変動があるかどうかという形を。

○宇理須専門委員 幾つかあります。1つは成分が増えているかどうかです。例えば、電気泳動して、タンパクバンドのパターンに大きな変動があるかどうか、これは量を評価することになります。更に突っ込んでやっていただければ、患者さんの IgE 結合能が変わっているかどうか。その2つを見ていただければ、文句ないと思います。少なくとも前者の電気泳動のパターンを見て、それぞれの成分、パパイインを含めたタンパクバンドに大きな変化がないということは押さえていただけるとよいと思います。大豆のときには、たしかそれをやってアレルゲンの部分のバンドが変わっているということから問題になって、トータルの IgE 結合には差がないということで決着が着いたと記憶しております。

そういう意味で、まずはバンドのパターンを見せていただいて差があるかどうかやって

いただけるといいかと思えますけれども。

○山崎専門委員 宇理須先生、69 ページのデータだけでは不十分でしょうか。

○日野専門委員 実は、私の質問もパパイনなんですけれども、69 ページのデータがアレルゲンのパパインの分析結果だというので気になって見ていたんですけれども、2点ありまして、1点は分析値が結構ばらついている、でも統計学的には not significant だと書いてあるんですけれども、よく読むと、全部違うほ場から取って、英語の方は日本語とニュアンスが違ってしまして、CVがばらついているので、実験誤差というのは、多分サンプルの誤差が非常に大きいためであろうと書いてあります。

t 検定をやっても差は出ていないというんですけれども、下の英語の説明文をきちんと書いてくれれば何の表かわかるんですけれども、よくわからないで、一点はきちんと英語のものを日本語に反映させてくれということと、英語の中でそのようにCVが大きい値を示しているんであって、かつアレルゲンであるということがわかっているのであれば、もう少しサンプル数を増やすなり、同じほ場からサンプル数を増やすなりしまして、確実なデータにすべきではないかなと私は思いました。

○早川座長 幾つかコメントが出されたんですが、1つは、今の日野先生のもう少し数を増やしたデータが出せるのではないかと。

○日野専門委員 日本語とニュアンスも違うし、何かごまかそうとしているような。

○早川座長 パパインに関してですけれども、それから電気泳動のパターン、これでもって量的変動がどうかということ、宇理須先生が、それぐらいはできるのではないかと。

それから、澤田先生がおっしゃっていた食経験、これは随分食しているとは思うので、そういう方向から何か考察が出せるのか、出せないのかということです。

それで、これはリクエイメントではありませんけれども、IgE、患者さんの血清を使ってやったデータがあるかと聞きますか、これはやれとは言いませんか、そのニュアンスなんです。

○宇理須専門委員 トウモロコシですと、アレルギーの報告はありますが、それほど強いアレルゲンではないということで、*in vitro* のデータで許可をするわけです。ところが、大豆になると、これはかなり厳しい要求をすることになります。確かにパパイヤは、アレルゲンという報告が幾つかあります。そういう意味では、少なくともパパインのような成分の、これはかなりばらつくみたいなんですけれども、そういうばらつきの中に収まっているのかということを押さえていただくことが必要だと思います。IgE 結合能まで見たようなデータが多分ないんでしょうね。出していないことはないのかもしれませんが、デー

タがあるか聞き、あるならば要求はした方がいいという気はいたしますけれども。

○早川座長 これは、やってデータを出せということでしょうか、それともあれば出してくださいという要求にするかと。

つまり、最初の3つで判断できるかもしれないということもありますので、つまり総合的な判断ということですが。

○宇理須専門委員 確かに消化酵素に対しては不安定なので、そういう意味では比較的安心感はありますが、私としてはアレルギーを惹起する報告が幾つかありますので、それなりのデータを出していただくとありがたいなという気はいたしますけれども。

○早川座長 ほかの先生方、いかがですか、これに関して患者さんの血清を使った結合能を、どうぞ。

○日野専門委員 ちょっと私よくわからないんですけども、IgE 結合能は、コートプロテインのタンパクについてやるんですか。パパイヤ全体についてですか。

○小関専門委員 パパイヤ全体です。

○日野専門委員 それは大豆のときも大豆全体でやったんですか。

○宇理須専門委員 そうです。要するにアレルギーを評価するときに、入れた遺伝子によって産生される新規のタンパクのアレルギーという問題と、もう一つは入れることによって宿主の方の、例えばパパイヤの方のアレルギー性が変わるかという2つの問題があるわけです。

前者の方に関しては、一応、相同性とか、あるいは安定性とかでクリアーしていると思います。もう一つのパパイヤに関しては、もう少しやってほしいという要求をするかどうかだと思います。特にパピンのばらつきを見ると、そういった量の評価だけでは難しいのかもしれないですね。

そういう意味でトータルのパパイヤに対する IgE 結合能の評価がいるかと思います。大豆のときには、結局大豆全体に対する IgE 結合能の評価で落ち着いたわけです。

○日野専門委員 患者さんの血清が必要だと思うんですけども、ここでは人口の約1%と書いてあるんですけども、入手は、そのぐらいなら可能なものですか。

○宇理須専門委員 特異的 IgE 陽性血清を販売している会社がありますが、そこで手に入るものかどうかによって容易さは随分違うと思います。

○日野専門委員 パパイヤにと。

○宇理須専門委員 そうです。

○山川専門委員 質問なんですけれども、今の感受性がというのは、何に対してでしょう

か。これによると未熟果実の果汁とか、乳液とか、果実あるいは花粉と書いてあるんですけども、これは可食部でやるんですか、それとも。

○宇理須専門委員 さっきも言ったように、宿主の方の評価ですから、それは可食部で成熟したもので、食べる状態のもので評価をすればよいと思います。

○早川座長 手島先生どうぞ。

○手島専門委員 できるならば、やはり患者血清を使ったのが。

○早川座長 どうぞ。

○澤田専門委員 確認したいんですが、量的に変動していないか比較するということですね。

○手島専門委員 そうです。

○早川座長 よろしいですか。今の患者さんの血清を使った評価をしたデータを出してくださいということで、この調査会としてはよろしいですか。

どうぞ。

○日野専門委員 先ほど、手島先生のおっしゃったことは、この委員会としてどの程度のものであったら、そういったデータを求めるかというのをある程度、thresholdを決めろとは言いませんけれども、何か決めた方がよろしいのではないですか。その案件ごとに左右すると、申請者側は戸惑うと思うんですけれども、これは求めてもおかしくない判断していいんですか。

○小関専門委員 1つよろしいでしょうか。結局、パパイヤは多分キウイと同じで日本人はアレルギーが多いですね。

○宇理須専門委員 キウイなんかはかなり高いというデータは出ています。その辺、どの程度の頻度があるかどうかはわかりませんが、恐らくキウイよりは低いのではないかと思います。確かに患者さんがおられることは間違いありません。

○小関専門委員 1つ話になったのは、ケース・バイ・ケースベースでしかできない。何かというと、パパイヤは日本人は小さいころからそんなに大量に摂取しているものではないので、そういうこともあってパパイヤに関しては、それを食べたときのアレルギー性ということで注意した方がいいんじゃないかということになったと思うんです。

トウモロコシとかの場合だったら、量も少ないということで、常にかかなりの量を食べていますから、だからその辺は懸念されないけれども、パパイヤというのはある意味でいった場合に特殊性があるということで、ハワイの人にとっては、アレルギーを起こす人は少ないかもしれないけれども、日本人のケースの場合には、多い可能性があるという、そこ

の食の違いです。それもやはり加味して考えなければいけないということで、ケース・バイ・ケースベースになってしまうのではないかと思います。

○宇理須専門委員 もう一つは、やれるかどうかということがあると思います。患者さんの血清が簡単に入手できるかどうかというのが大きな要素だと思います。市販されている血清の名簿に載っているかどうか、まずチェックする必要があります。そこで入手できるならば、これはお金さえ出せば解決します。テクニックはそれほど難しくないのです、問題はないと思います。血清入手が、企業にしてみれば、患者さんを見ているわけではないので、非常に大きなハードルになるおそれがあります。アメリカでそういう血清を市販している会社があると聞いておりますので、そこで手に入るものならば IgE 結合能の検討を要求してもよいと思いますし、なければ、まずはタンパクバンドのパターン、つまり量の評価でクリアーできるのではないかと思います。

○早川座長 それで、リクエストが4つあるわけですが、4つ目が今の患者さん血清を使った実験ですが、それについてはデータを出せということではなくて、データを出せないかというリクエストにしたいと思います。手に入らないのであれば、手に入らないということで、したがってできないと。しかし、3つの要素で、あるいはその他にも含めて総合的に考えれば大丈夫だという見解を考察として出せるのであれば、それでも我々としては評価すると。評価するという意味では、それをベースに評価するという意味ですけれども、そういうスタンスでいかがでしょうか。よろしいですか。

では、一応そういうような照会事項にさせていただきたいと思います。

○吉富課長補佐 ちょっと確認させてください。今、4つということだったんですけれども、1つが、まず成分が変化していないかどうかを電気泳動を用いてタンパクバンドを確認してくださいというのが一点、食経験というところから、欧米で、特にアメリカの方では既に食べられているということから、アレルギーの報告等について変化がないかどうかを食経験の方から言うということと、それと1つが患者の IgE 結合能の件だと思うんですが、あともう一つというのは。

○早川座長 日野先生がおっしゃった 69 ページのものです。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 ほかに、池上先生どうぞ。

○池上専門委員 大したことではないんですけれども、パパイアの成分がいろいろ記載されて比較されているんですけれども、日本の成分表を全然引用されていないんです。分析値がちゃんと探されれば成分表でありますので、できればそういうのをきちんと入れても

らえたらと思います。

○早川座長 小関先生、どうぞ。

○小関専門委員 67 ページの表の 19 で 63-1 系統というのがあるんですが、これは関係ないと思いますので、削除してほしいと思います。前の報告書の中のがそのままだと思います。

○早川座長 63-1 系統は要らないのではないかと。ほかにいかがですか。よろしいですか。どうぞ。

○山崎専門委員 パパインの場合に、日本は輸入をしますね。そうすると、未熟な状態で輸入するはずなんです。未熟な状態で収穫したものを置いておいた場合と、木で成熟させたものの場合と、その 2 つの分析値が同じかどうかということを考えなくてもいいんでしょうかという疑問を持つんですが。

○池上専門委員 そこは私もわかりませんが、いずれにしても、今回のパパインが入ってくる時も、同じ経過をたどって日本に入るんだと思うんです。違いますか。追熟の期間とか、そういうことに関しては外国から入ってくる場合が主ですから、それと同じような形で入ってくると思うんです。

日本の成分表を作成するときは、実際に国内でどういう形で、どういう品種が摂取されているかをベースにして、その上で分析しているんです。ですから、そういったところは多分きちんと配慮されていると思います。国内の生産は、沖縄が多少あるようですけども、量としてはごくわずかですから、大部分は国外から入ってきたものを実際に日本で食べているような状態で分析してデータが出ていますので、そのデータも使ってもらった方がいいのではないかと思います。

○早川座長 山崎先生がおっしゃるのは、ここに出されているデータが、ちょっと難しいんですけども、植物体で存在して成熟した状態のデータを出しているのか、未熟で取ってきて、それがやがて人工的にというか、熟すところを見ているのかと。

○山崎専門委員 この資料に出ているのは、未熟果実のデータか、さもないと木で熟させて収穫した果実のデータか、どちらかなんです。

ところが、日本に入るものというのは、未熟な状態で収穫をして、その後、木から離れた状態で後熟させているわけです。そうすると、後熟させた状態の成分というのが、この資料に出ている成熟果実の成分量と違うのではないかと思いますということです。

○早川座長 今の疑問点に企業の方で答えがあるかということですね。それはちょっと聞いてみてください。



ほかによろしいですか。どうぞ。

○丹生谷専門委員 ちょっと話が戻るかもしれませんが、先ほどのアレルギーの話なんですけれども、患者血清なりが手に入って、データを出せるものなら出していただくのは構わないと思うんです。ただ、この組換えによって新たに産生されるタンパク質というのではないわけですね。既にパパイヤに天然に存在するものが組換えによって増えるかどうかという問題ですね。

したがって、ウエスタンをやるにしても、仮に組換えによって5倍に増えたとしますね。そうしますと、アレルギーの誘発というのか、そういうものがどの程度、1倍ならいいけれども、5倍は危険ですという話は、あまり聞いたことがないんです。では、1個食べたらアレルギーにならないけれども、5個食べるとアレルギーになりますよと、そんな話になってしまって、私何か量的な変動に危険性をどの程度評価できるかというのは疑問なんですけれども。

○早川座長 そこはなかなか難しい判断になるとは思いますが、一番いいかどうかわかりませんが、比べたけれども組換えによってそこは変動がなかったというようなデータが出てくれば、我々としてはありがたい。少し増えましたというのが出てきたときには、もう少し総合的に考えざるを得ない。ですから、ウエスタンならウエスタンだけで、変動だけを見るわけではないですね。全体を総合的に見るしかないと思うんですけれども。

○宇理須専門委員 特定のタンパクだけが aumentando している場合は、要注意です。パパインのデータを見ると、かなりばらついていますね。そのばらつきの中に収まっておれば、よしとできるかと思います。

恐らく、パパイン自身の IgE 結合能を見る必要はないと思います。分子生物学的に遺伝子がどこに挿入されているか検索し、パパインの構造を変えるような変化があるか調べた結果、構造の変化がなければパパイン自身の IgE 結合能は変わっていないとしてよいと思います。

○早川座長 今からクライテリアを決めることはなかなかできないので、データを見ながらまた議論が必要ならば議論をしていくということしかないのかなという気がいたしますけれども。

ほかによろしいですか。どうぞ。

○吉富課長補佐 小関先生が言われた表の削除なんですけれども、もう一回ページ数と表番号を教えてくださいなんですけれども。

○小関専門委員 67 ページの表 19 です。

○吉富課長補佐 67 ページの表 19 と 63 ページは。

○小関専門委員 63-1 というものです。

○吉富課長補佐 わかりました。済みません。

○早川座長 よろしければ、これで本日の議題を、どうぞ。

○手島専門委員 47 ページの人工胃液の実験に大腸菌で作成した PRSV を用いているんですが、どういう形で大腸菌で発現させたかというのが出ていないので、その部分を示していただければと思うんですが。

○吉富課長補佐 済みません、47 ページの哺乳動物の人工胃液の実験用のサンプルを調整しというところを詳細に書くようにということですね。

○手島専門委員 はい。

○早川座長 その他、いかがですか。よろしいですか。

それでは、いよいよこれで議題は終了ということで、どうもありがとうございました。

それでは、議題 3 に移りたいと思いますが、遺伝子組換え食品微生物の安全性評価基準の作成についてということで、1 月 20 日に遺伝子組換え微生物の安全性評価基準に関する第 1 回の起草委員会を開催いたしました。事務局の方から、その概要について御説明をお願いしたいと思います。

○浦野係長 それでは、18 年 1 月 20 日の 3 時からの国立医薬品食品衛生研究所の会議室におきまして、第 1 回の組換え微生物の評価基準の起草委員会を行いました。その概要をごく簡単に御報告させていただきます。

まず、基準案で対象とする GM 微生物を含む食品の範囲について、どのぐらいの範囲にするかの検討を行いました。

また、現在、当食品安全委員会で決定されている基準案との関係についても整理する必要があることが確認されました。

また、国際的な基準の考え方に沿って、安全性評価に関わる基準を作成することとし、対象食品については、できるだけ包括的に読み込む方向ができる方向で検討することとされました。

基準案の構成については、2 部構成を基本とし、1 部は GM 微生物自体の安全性、2 部は微生物を使用して生産される食品などの安全性について基準案をつくる方向で調整することとされました。

また、その際にお集まりいただいた先生の中から、起草委員に東大の山川先生をお願いすることとしたいということがありましたので、その旨、この調査会で御了承いただけれ

ばと思います。

また、次回の起草委員会につきましては、5月中旬以降に開催することとされました。

以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。何か御質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、起草委員として先日、4名の委員を指名させていただきましたけれども、山川先生にもお願いしたいということで、よろしいでしょうか。

○山川専門委員 はい。

○早川座長 それでは、よろしくどうぞお願いいたします。

議題4のその他に入りたいと思います。事務局の方で何かございますでしょうか。

○浦野係長 特にございません。

○早川座長 それでは、本日の議題については、これですべて終了ということでございます。

今後の予定等について、事務局からお願いできますでしょうか。

○浦野係長 委員の先生方の日程を調整させていただきました結果、3月24日金曜日の午後2時からが一番御都合がよろしいかと思っておりますので、委員の先生方にはお忙しいところ、よろしく御出席くださるようお願いいたします。

また、先にメールの方ではお流しいたしましたが、4月から6月の調査会日程につきましては、4月14日金曜日の午前中です。5月19日金曜日の午後、6月30日金曜日の午後を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○早川座長 それでは、3月24日については、よろしくお願いいたします。

全般を通じて、何か追加的にございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ございませんようですので、以上をもちまして、第37回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会したいと思います。

どうも長時間にわたりまして、御熱心な討議をありがとうございました。