

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

第 47 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 4 月 16 日 (月) 14:00～16:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議題

(1) 遺伝子組換え食品鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統について

(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

・コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604 (食品)

・コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604 (飼料)

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

早川座長、五十君専門委員、今井田専門委員、宇理須専門委員、

小関専門委員、橘田専門委員、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、山川専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、

猿田評価調整官、吉富課長補佐、浦野係長

(参考人)

西川参考人

5. 配布資料

資料 1 食品健康影響評価に関する資料

- ・コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（食品）
- ・コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（飼料）

参考資料 1 平成 13 年 12 月 17 日厚生労働省組換え DNA 技術応用食品及び添加物の安全性審査に関する部会報告書（MON863）

参考資料 2 安全性評価に係る指摘事項について

- ・コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（食品）

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 47 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、池上専門委員、室伏専門委員は御欠席であります。

また、専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所病理部長の西川秋佳先生に御出席をいただいております。

議題 1 の遺伝子組換え食品鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統につきまして、御専門のお立場からの御発言をいただきたいと思いますと思っております。

それから、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る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「遺伝子組換え食品鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統について」。

議題 2 として、前回の専門調査会で審議できませんでした品目のコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604（食品）及び（飼料）につきまして、安全性の審査を行いたいと思っております。

それでは、お手元の資料の確認をいたします。事務局、お願いします。

○猿田評価調整官 それでは、資料の確認をさせていただきます前に、事務局から 1 つ御報告がございます。

既に御連絡を差し上げているところではございますが、食品安全委員会におきましては、当委員会の委員長でございました、寺田雅昭氏が健康上の理由により、昨年 12 月 21 日付けで委員を辞任されました。

このため、国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員の選出が行われ、去る 4 月

1 日付けで廣瀬雅雄氏が委員に任命されたので、お知らせいたします。

それでは、議事次第に基づき、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料 1 「食品健康影響評価に関する資料」。

参考資料 1 「平成 13 年 12 月 17 日厚生労働省組換え DNA 技術応用食品及び添加物の安全性審査に関する部会報告書（MON863）」。

参考資料 2 「安全性評価に係る指摘事項について」となっております。

なお、その他の参考資料については、紙ファイルにとじまして、先生の机の上に置かせていただいております。本ファイルについては、調査会終了後、回収させていただき、次回にまた配付させていただきます。

落丁等ございましたら、事務局までお知らせください。

お手元の資料のほか、委員の皆様にも本日、御審議いただく予定の品目について、申請者作成の審査資料などを事前に送付させていただいております。

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、座長に資料の内容の確認をいただいた上で、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、非公開ということで審議を行わせていただきます。

会議は非公開となりますが、国民への説明責任、それから透明性の確保の観点から開催の予定日時等は公開し、会議が非公開であることを明示してございまして、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がある箇所などを削除した上で、速やかに公開させていただきます。

また、審議に用いました、各試験結果の概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を作成しまして、食品安全委員会へ報告して公開してまいります。

最後に私事でございますけれども、4 月 1 日時点で中山調整官の後任としてまいりました猿田でございます。よろしくお願いたします。

以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。廣瀬委員におかれましては、何か御発言はございますでしょうか。

○廣瀬委員 今年の 4 月 1 日付けで、食品安全委員会委員として着任しました廣瀬でございます。3 月までは、国立医薬品食品衛生研究所で病理部長を務めておりました。

この遺伝子組換え食品等専門調査会は、今日を含めて 47 回開催されておまして、毎回熱心な討議が行われているとお聞きしております。

今後、本調査会の議論が更に活性化するよう御協力していきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○早川座長 ありがとうございます。それでは、議題1の「遺伝子組換え食品鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統について」の議題に入らせていただきたいと思います。

まず、本組換えトウモロコシに関する状況、経緯等につきまして、事務局から御説明をお願いいたします。

○吉富課長補佐 それでは、御説明させていただきます。若干メール等で御案内させていただいたところですが、MON863 につきまして、先月でございますが、3月13日、モンサント社が過去に行った MON863 のラットを用いた 90 日間投与試験をあるフランスの民間研究グループが改めて解析をしたところ、肝臓等に有意な影響が見られたとする研究結果が発表されました。

このことにつきまして、EU の要請を受けました EU の安全性評価機関である EFSA で、専門家による検討が 3月22日及び23日に行われましたが、この検討のときは結果が出ず、2～3週間かけて EU のメンバー国に追加情報を求めることとなっております。

また、オーストラリア・ニュージーランド食品基準局におきましても、この件につきましては、慎重に検討する予定というコメントが出されております。

これらを受けまして、MON863 の件につきましては、3月29日に開催されました、第184回食品安全委員会会合におきまして、事務局でこの件に関しまして、情報収集、整理の上、遺伝子組換え食品等専門調査会の意見を求めることとされました。

なお、MON863 につきましては、参考資料1としてお配りしておりますが、平成13年12月に厚生労働省の審議会において、安全性に問題なしとされ告示がされております。参考資料1につきましては、そのときの部会報告書でございます。

では、前もって送付させていただいておりましたモンサント社から提出されました、ピンクの厚いファイルでございますけれども、この資料に基づきまして、MON863 のラットにおける 90 日間混餌投与試験に関しまして、御説明させていただきます。

なお、この本資料につきましては、4月5日に提出されたことから、発送からこの調査会開催までお時間がなかったことをお詫び申し上げます。

まず、資料の方を開きますと、4ページほどにわたりまして、この MON863 に関しまして、資料の説明として時系列に沿った形で説明されておりますので、これに基づいて簡単に御説明させていただきます。

まず、別添資料1でございますが、2002年7月にモンサント社が EC の方に対しまして、

MON863 の安全性評価の申請をした際に、申請資料として出されたものの1つが、この別添資料1でございます。

こちらは、ラットの90日間混餌投与試験ということになっておりまして、試験の簡単な説明につきましては、11ページまで、簡単に英文で説明されておりまして、それ以降が詳しい試験の説明及び個別データという形になっております。

11ページと振ってある辺りから試験のことについて簡単にサマリー的に説明されております。

では、御説明させていただきます。今、5枚目をめくったところにあります、ページというと6/11ということになりますけれども、そのところに3.0という形でPurposeとして目的が書かれてございます。これについては、SDラットを用いた行われた試験でございまして、MON863と同じ遺伝背景を持つ非遺伝子組換えトウモロコシであるLH82×A634及び6種類の違う非遺伝子組換えのトウモロコシで既に商業栽培されているトウモロコシ、こちらについて比較した投与試験ということでありまして、この試験につきましては、GLP等に則って試験が行われております。

その次に5.0としてMaterials and Methodsとございますが、試験試料としてはMON863と、先ほど御説明いたしましたLH82×A634をレファレンス・コントロールといたしまして、先ほど御説明いたしました6種類の違う商業栽培済みの非遺伝子組換えトウモロコシを用いているということでございます。

1枚めくりまして、5.6というところで、Experimental Designということ、試験デザインが表の形で示されておりまして、各試料をどのような形で、何匹に対して投与したかという形が表でまとめられております。

括弧書きになっております、11%なり33%がトウモロコシとして資料の中に含まれている量で、投与された量という形になっております。

下の5.7の方で、どのような形で試験を行っていくかということと、その次の5.8のところで統計解析の方法について記載されております。

下の6.0からが結果ということございまして、細かく幾つか書かれてございますが、最終的に結論といたしましては、特にMON863のものに関係する変化というものは認められなかったという形で、この試験については結論されております。

引き続き別添資料の御説明をさせていただきます。

別添資料2及び別添資料3につきましては、ラットの90日間投与試験のサマリーということで、別添資料3については学術誌の方に掲載された形のものでございます。

次に別添資料 4 でございますが、まず、別添資料 1 のラットの投与試験については、最初、ドイツの安全性評価機関でございます、RKI、Robert Koch Institut で審査されましたが、その時点では特に問題なしとされたものでございます。

その後、EC を通じて各メンバー国へ RKI の報告書等が回覧されました。そのときにフランスの評価機関と思われませんが、CGB というところで、ラットの試験に関しまして、血液学的検査における変動や、腎臓の所見につきまして疑問が提起されました。

その CGB の指摘に対しまして、解析してモンサント社から提出したものが別添資料の 4 でございます。

別添資料 4 や基の資料等の検討によりまして、CGB は血液学的検査の変動につきましては、生物学的意義のあるものではないとしましたが、腎臓に関する所見については、中立機関による評価を提案しました。

そこで、モンサント社が腎臓病理学の権威である Gordon Hard 氏と Andrea Terron 氏にピア・レビューを依頼しております。そのピア・レビューの結果が別添資料の 5 でございます。

これらの検討を踏まえまして、最終的には EFSA の方から出された検討結果が別添資料 6 で EFSA からステートメントが出されております。これが 2004 年の 10 月でございます。

その後についている資料でございますが、まず、別添資料 7 については、オーストラリアとニュージーランドの基準局であります FSANZ の方で、過去に MON863 については安全性評価済みでしたが、ラットの試験が EFSA の方で出されているということを受けまして、モンサントから別添資料 7 の下の方から番号で挙げております 4 種類の資料を提出いただき、レビューをしたものが別添資料の 7 でございます。

次の別添資料 8 でございますが、こちらが先月の 3 月 13 日に出されました、モンサントのラットの試験を新しく解析したところ、腎臓等に影響が見られたとする論文でございます。

次の別添資料 9 でございますが、こちらは EFSA の方でこの件について検討する際にモンサントから提出された、先ほどの別添資料 8 の解析に対するコメントということでございます。

次の別添資料 10 は MON863 を用いた、掛け合わせトウモロコシを用いた 90 日間ラットの投与試験の腎臓の病理学的なデータに関する分析のサマリーでございます。

別添資料 11 を飛ばさせていただきまして、別添資料 12 につきましては、時期的には 2006 年の方まで戻るんですけども、やはり別添資料 1 のラットの投与試験を単変量解析及

び多変量解析を用いて、追加解析をしたレポートでございます。

資料の構成等につきましては、以上でございます。

なお、MON863 の件につきましては、事務局を通じまして、EFSA の方へ、ほかに関連する検討資料がないかどうか、もしあれば御提供いただきたいということをお願いしているところでございます。まだ、その資料については、こちらの方に到着しておりません。

以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。事務局から本件に関する背景、経緯、それから現在、手元にある資料について御説明をいただきました。

ただいまの事務局の説明にありましたように、急なことでございましたので、資料が各先生のお手元に届いてから、この調査会の開催まで、1週間ほどしかありませんで、十分な御検討をいただく時間がなかったことと思います。

また、現在、EFSA に対しまして、事務局を通じて関連するほかの資料があるかどうか問い合わせているところだということです。

したがって、本日、結論をまとめるということではなく、まず、ただいまの事務局の御説明に御疑問の点があれば、御質問をいただくということにして、次に本調査会の毒性試験の専門家であります今井田専門委員、それから専門参考人として、本日、御出席をいただいております西川先生から提出資料について御検討いただいた範囲での御意見をいただきたいと思っております。

それでは、まず、今の事務局の経緯、背景、資料説明等について、何か御質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本調査会に毒性試験の専門家として今井田専門委員がいらっしゃいます。それから、専門参考人として西川先生に御出席をいただいておりますので、それぞれ現時点での御検討結果というか、御見解を賜われればと思います。

今井田先生からよろしく願いいたします。

○今井田専門委員 新しく論文が出されて、それで問題提起となったわけですがけれども、今回の論文は通常の論文と違いまして、別の学術誌に既に発表されているデータを基にもう一度統計学的にデータを見直し、そして別の統計の結果を、また新たに学術誌に論文として発表してきたという形でして、通常の論文の発表の仕方と違うという点が、まず指摘しておきたい点です。ですから、新しいデータが出てきて、それに基づいて新しい論文を出しているということではなくて、従来のデータをもう一度見直しているということです。

90 日間の反復投与毒性試験で、MON863 に関していろいろと統計学的にデータを検討して、

少しでも有意を出したいというような、言い方が悪いですけれども、そういう統計を選んでやっているという印象があります。

問題になっているのは、MON863 による体重と腎臓で、体重に MON863 投与による影響があったということ、腎臓についての生化学的なパラメータで、統計学的な有意差があったという論文です。私も統計に関しましては、専門家ではありませんが、少なくとも腎臓の病変のことに関しましては、既に Dr. Gordon Hard という大変著明な先生が、オリジナルの論文の発表後にもう一度検討されておりまして、既に結論は出ているということをお付け加えておきます。

それから、体重に関しましては、今回有意差が出ているわけですが、統計学的手法の問題点がはっきりしませんが、低用量と高用量を比べた場合に用量相関性が見られないということがありますし、私の印象としましては、あえてこの問題点をもう一度見直すほど大きな問題点にはならないのではないかと思います。

ただ、統計に関しましては自信がないので、その点は皆さんの議論をいただければと思います。

私から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、西川先生、よろしく願いいたします。

○西川参考人 まず、この試験を一般毒性試験として見た場合に、GLP 基準に準拠して、投与群 2 用量、それから対照群も 2 用量、加えて、レファレンスのコントロールも付けた規模で実施されておりまして、試験の条件自体には何ら問題はないと考えます。

そして、新しく出た文献、別添資料の 8 について、テーブルを見ながら御説明した方がいいかと思いますが、今、今井田先生から説明がありましたとおり、体重で差があるのではないかということを書いております。

ただし、その統計学的方法といいますのは、通常毒性試験では見たことのない独特の方法を使っておりまして、疫学のケース・コントロール・スタディー等では使っているようですけれども、少なくとも動物実験では私が知っている範囲では適用されていない方法だと思います。

まず、それが正しいとして、有意差があるという仮定で数字を見ていきますと、有意であったというのが雄の低用量の 11% 投与群で 3.3 % 減少し、一方、雌では高用量群の 33% 投与群で、逆に 3.7 % 増加している。そういう雌雄で一貫性のない、雄においては用量相関性のない、いずれも 3 % 台のわずかな変動であるということを示すものであって、一般毒性試験では 10% の変動を有害影響と判定することが多い、絶対的な判断基準ではあ

りませんが、これから考えますと、体重の変化というのは、毒性学的意義に乏しいものと考えます。

一方、解析方法についてですが、ここでは Gompertz のモデル、それから Akaike's Information Criteria という方法を使っています。私も統計学の専門ではないので、調べた範囲の御説明しかできませんけれども、Figure 1 を見ますと、A、B が実際の体重曲線で、C、D がそれに対応する Gompertz モデルの曲線です。

Gompertz モデルといいますのは、増加関数に関する非線形モデルの 1 つであり、そのモデルに対する適合性を評価しているのが、Akaike's Information Criteria というもので、それを見ますと、P バリューが低いということですが、これはあくまでも平均値の有意差検定に用いる方法ではないと認識しております。

この統計方法が全く誤用かどうかに関しては、先ほども言いましたように、私は専門ではありませんので、見たことがないという程度しか申し上げられません。詳しくは統計の専門家の御意見を聞かれた方がいいと思います。

あと、この論文のアブストラクトで血清トリグリセリドの増加があると報告されております。これも Table 2 を御覧になればおわかりだと思いますが、雌のみの変化であって、しかも用量相関性のない変化であります。

それ以外の肝機能異常、通常 ALT とか AST が敏感に肝機能障害を反映するものですが、そういうものに異常がないということ、それから肝臓の組織変化を伴っていないことなどを総合的に判断しますと、やはりこれも毒性学的意義に乏しいものと考えます。

もう一つ、尿中のリンとナトリウムの減少が雄の高用量群でわずかに認められていますが、この場合も雄のみの変化であって、通常の統計学的解析では腎毒性の指標と考えられる血清の BN とかクレアチニンに有意差が認められておりません。この論文では別の解析方法でクレアチニンにも差があるということになっていますが、実はこの詳細は不明であって、そのばらつきを検討した上で、パラメトリックな方法を使ったか、あるいはノンパラメトリックな方法を使ったかは、よくわかりませんが、どちらにしても、この変化そのものは毒性学的意義が低いことは、Hard 先生のピア・レビューでも組織学的な変化が認められないことから支持できるものと思います。

全体的な所感としては、有意な毒性学的変化はないというように考えます。

以上です。

○早川座長 ありがとうございます。ほかの委員の先生方で、どなたか、今の今井田先生あるいは西川先生の御意見、コメントに関連して、何か御意見、コメントあるいは御質

問はございますでしょうか。いかがでしょうか。

今の今井田先生あるいは西川先生のお話ですと、いずれも使った統計手法は毒性学で一般には用いる方法ではないということでございますね。

それから、先生方の毒性学的な御見解から言えば、変化そのものは、毒性学的に意義があるというか、有意な何かを示しているものではない。そこが、先生方の現時点での御結論ということでございます。

それで、例えば、こういう統計学の分野で、こういう先生にお伺いすれば、ここで使われた統計が持っている意味合いについて、さらにコメントをいただけるような、そういう先生方というのはいらっしゃるのでしょうか。

○西川参考人 私としては、吉村先生が特にお詳しいと思います。

○早川座長 それでは、統計学の今の使い方というか、ここでは特殊な方法を使っているようなんですが、その是非について、例えば吉村先生に御意見を伺うということは、将来的には一応考えるということはあるですね。

○吉富課長補佐 どちらの先生か、教えていただけますでしょうか。

○西川参考人 前は東京理科大ですけれども、今は、どこに所属されているのか、よく知りません。現在も理科大だそうです。

○吉富課長補佐 わかりました。事務局の方から背景を御説明して御意見をいただくよう御依頼をすることは可能でございます。

○早川座長 今、両先生からいただいたご意見は、先ほど別添資料1で、これは時系列的に、モンサントの見解ということでは必ずしもなくて、いろいろな委員会、あるいは専門の先生方の見解としての経緯がここに述べられているわけですが、それと、基本的に見解は変わらないということですね、西川先生いかがですか。

○西川参考人 そのとおりだと思います。

○早川座長 今井田先生、いかがですか。

○今井田専門委員 そういう認識です。一応、今、EFSAの方で検討しているということですので、そちらの方からの結果の連絡も来るんですね。

○吉富課長補佐 最終的には、ステートメントを発表する予定と聞いていますが、まだ予定という形でしか聞いていません。

○今井田専門委員 あくまでも、日本は独立してやれば良いと思いますが、一応参考資料として、その結果を聞いてから結論を進めていく方がいいかと思います。

○早川座長 それでは、ほかに関連して、どうぞ。

○澤田専門委員 2つばかりモンサント社に、もし情報があれば教えていただきたいことがあるんですけども。まず、餌のつくり方の情報が、ほとんど詳しいことが書いていないんです。

それで、11%の残りの22%の餌というのは、Purina TestDiet というところが作製したらしいんですけども、そこら辺の情報が何もありません。

それから、餌の混合に関する点なんですけれども、一応 salt を定量することで済ませているわけですが、値にはばらつきがあります。多分餌は粉末ではやっていなくて、練って固形化したものと考えているんですけども、そこら辺の情報があまりないというのが1点。

もう一点は、尿のパラメータでクレアチニンの量が非常にばらついているんです。それは尿のボリュームとかけ算すると大体一定になります。尿のパラメータを単純に平均して、それで比較、そういうことをやる意味があるかどうか。それもちょっとお聞きしたいと思います。

以上、2点です。

○早川座長 今のは、モンサントに改めて聞いてみたいということですね。今のご質問に関連して、今井田先生あるいは西川先生、何か。データがないものはお答えいただけないかもしれませんが、クレアチニンの動きみたいなものは、何かお気づきになったことはございませんでしょうか。

では、これはモンサントの方に、今の澤田先生の方の御質問の趣旨を伝えていただいて、情報があれば提供してくださいということでお願いします。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○山崎専門委員 今井田先生と西川先生に教えていただきたいんですが、モンサントの再解析データの中に入っているんですが、例えば幾つかのパラメータに関しては、散布図を出しています。その散布図のばらつきを見た場合に、今回使っているSDラットで通常実験をした際のばらつきと、大体似たような範囲に収まっているものなのかどうなのかという御見解をいただければと思うんですが。

1つは、統計的な解析というのは、確かに意図的にやると、どうにでも結論が出せるというところがあると思うんですが、一方、散布図によるデータのばらつきというのは、一定のコントロールで実験をやれば、一定の範囲に収まる。ただ、ある確率において、ぼんと測定値が飛び出るような動物が必ず出ると思うんですが、その頻度も、先生方は恐らく

十分に御承知だと思うので、そういうところまで含めた場合のデータのばらつきというのが、今回のデータでは問題ない範囲なのかを御見解として教えていただきたいんですが。

○西川参考人 まず、ばらつきについての説明ですけれども、モンサントでやっているのは、新しい論文も同様ですが、まず、ばらつきが有意かどうかを見て、有意差がなければ、パラメトリックの Anova を使い、有意であれば、ノンパラメトリックの方法を使うという通常の手法を使っております。

ですから、ばらつきは確かに問題なのですが、それを考慮した上で評価しているので問題ないと思います。ただし、クレアチニンの値にばらつきがあったか、なかったかは不明です。

もう一つは、バックグラウンドの範囲を、ちょっと今は探せなかったんですけれども、それを記載してありまして、すべてこれらの変動はそこの中に入るといような記載もありました。

したがって、ばらつきに対する危惧といいますか、それはあまり考える必要はないかと思えます。

○早川座長 よろしいですか。

○山崎専門委員 はい。

○早川座長 ほかにどなたかございますでしょうか。

どうぞ。

○今井田専門委員 参考までに聞きたいんですが、今回新しい論文を出しているフランスの CRIIGEN というところは、どういう施設といいますか、機関なのか、もしわかったら教えていただきたいと思えます。

○吉富課長補佐 CRIIGEN のホームページを見て確認した範囲ということなんですが、まず、本部はフランスのカーン大学に置かれているということで、彼らのホームページの主張によりますと、遺伝子工学に関する独立した研究、情報委員会ということなんです。

目的が、遺伝工学技術が生物、環境、農業、医学並びに公衆衛生、食品に直接または間接的に、または短期的、中期的、長期的に与える影響について研究を行うことということでもあります。

この CRIIGEN 自体は、GMO 生産者から独立した組織ということで、市民企業団体等のために、法的、科学的、社会的、技術的、経済的な分野で活動するということです。

創業以来、例えばイタリアやカナダ、中国、EU 等々に対しまして、食品及び環境関係の具体的問題について定期的に調査を行っているということでございます。

○早川座長 ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、ただいま今井田先生、それから西川専門参考人から、現在の提出資料、手持ちの資料を検討した結果では、MON863の投与試験としては問題となるような有害な影響所見は認められないと考えられるというお話がございましたが、EFSAからまたほかに関連資料が提供される可能性があります。それから、澤田専門委員からの質問ということもございましたので、そういうことも併せて、5月以降の調査会で、この件については改めて審議をしたいと思っております。

その際に、必要に応じまして、先ほどサジェスションがございました、吉村先生が、もし御出席いただけるようでしたら、御出席いただいて、御意見を伺うということも考えられますし、それから、西川先生にもまたおいでいただいて、御意見をいただくこともあるかもしれません。その節はまたどうぞよろしくお願いいたします。

ほかに、特にこの件に関しまして、追加御発言はございませんか。

どうぞ。

○澁谷専門委員 是非専門家の御意見を伺いたいんですが、そのときに、今回いただいた資料全部をなるべくなら見ていただいて、というのは、結局どちらも統計の使い方が間違っているという主張をし合っていて、この論文が出た後、モンサントもそうですし、それからアデレート大学の人なんかは相当激烈に、これは統計を悪用してうそをついているみたいなものも言っていて、その辺、我々も判断がつきにくいので、その辺の妥当性も含めて御意見をいただけると大変わかりやすいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○早川座長 どうもありがとうございます。ということで、西川先生には大変お忙しい中、わざわざ本委員会に御出席いただきまして、どうもありがとうございます。

(西川参考人退室)

○早川座長 それでは、議題2のコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR604の安全性に関する審査に入ってまいりたいと思います。

本品目につきましては、継続審査品目でありまして、調査会での指摘事項に対する回答が提出されております。

回答書に基づき、食品としての安全性を確認する。安全性について問題が残ります場合には、もう一度指摘事項を出す。安全性に問題がないとされた場合には、引き続き飼料としての安全性の確認を行って、これも安全性について何か問題が残る場合には、指摘事項を出す。問題がないという場合には、食品及び飼料の評価書案の審査を行いたいと思っております。

おります。

それでは、本件につきまして、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○浦野係長 それでは、申請者でございます「シンジェンタ シード」から提出されております回答資料につきまして、御説明させていただきます。

お手元に御用意いただく資料といたしましては、ID132 とあります黄緑色の冊子でございまして「コウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR604 の安全性評価に関する修正版概説書・追加分補遺」ということとございまして、平成 19 年 2 月 22 日と振ってあるものを御用意いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

1 ページ目をめくっていただきますと、そこから指摘内容と、それに対する回答が出されております。事務局の方で、事前に各先生方にお送りしてありますので、本当に簡単に御説明をさせていただきます。

まず、1 番目といたしましては、挿入遺伝子の何を評価することによって優良系統として MIR604 を評価したのか回答されたいということとでございます。

回答といたしましては、その下線部のとおり、挿入遺伝子由来のタンパクの発現量やコウチュウ目に対する効果等を評価することによって選抜された系統であるということとでございます。

それに基づきまして、下線部のとおり、概説書を書き直しております。

2 番目といたしまして、概説書の p24 の図 8 についてということで、次のページをめくっていただきますと、それぞれの質問ごとに回答が御用意されております。

まずは、どのラインの世代以降を MIR604 として商品化するのか、どの世代を安全性評価の対象にすべきかということとございますが、そこにつきましても、その下線部にありますとおり、戻し交配ラインでは、BC4 以降、自殖ラインでは F3 以降の系統について商品化を予定しています。なお、サザンプロット解析を行いまして、戻し交配ラインの BC4 と自殖ラインの F3、更にその後の世代において、挿入遺伝子の存在様式は同一であることを確認しているということとございます。

(2) といたしまして、戻し交配ラインと自殖ラインの、遺伝的背景が同等かどうかについて、サザンプロットを用いて複数の解析を行いなさいということとございますが、それにつきましては、補遺 24 というところで、サザンプロット解析により挿入された各要素につきまして、同等であると、戻し交配ラインと自殖ラインにおける挿入遺伝子は同一であることを確認しております。

続きまして、4 ページでございますが、(3) で複数世代の安定性についても複数の制

制限酵素を用いて行いなさいということですが、こちらについても補遺 24 の試験で行いまして、3 種類の制限酵素を用いたサザンブロット解析により、戻し交配ラインの BC 4 世代と BC6 世代及び自殖ラインの F3 世代と F5 世代が同じだということを確認しております。

続きまして、(4) でございますが、ELISA の発現解析ではコントロールとして自殖 F4 世代の Inbred A を利用しているが、構成成分の分析時のコントロールと異なる理由を明らかにすることだということですが、これにつきましては、下線部にあるとおり、ELISA による発現解析でも構成成分の分析と同様の非組換えハイブリッドを対照として用いていますということでございます。

続きまして、構成成分の分析において、そこに書いてありますコントロール試料として用いている●●●を明らかにすることということですが、こちらにつきましては、下線部のとおり、構成成分において用いたコントロール試料は遺伝的背景の約 75% が●●●であるということから、●●●を用いているということなのです。

続きまして、6 ページ目の(1) の TaqManPCR を用いてコピー数を推定したと記載されているが、それはおかしいのではないかとということですが、こちらについては補遺 24 のサザンブロットの結果、コピー数を決定しているということでございます。

その内容が次のページの 7 ページでございます。

また、トウモロコシゲノムサイズについては、計算式に誤りが認められるのではないかとということですが、それについては計算式が誤っていたということございまして、次のページの方に修正した計算式を計算しております。

8 ページ目の下の(3) でございますが、自殖ラインにおけるコピー数及び安定性の評価に疑問が残ることから、他の制限酵素による解析結果についても行いなさいということですが、こちらにつきましても、戻し交配ラインと自殖ラインの遺伝的背景が同等であることを示すため、3 種類の制限酵素を用いたサザンブロット解析が提出されておりました、挿入遺伝子による同等性は、戻し交配ラインという自殖ラインにおける同等性は確認されているということでございます。

続きまして、その内容は 10 ページ、11 ページと書かれております。

(4) の内在性の遺伝のバンドが見られるが、非組換え体レーンのバンドより濃いことについて、理由を説明することですが、これにつきましては、回答といたしましては、下線部のとおり、MTL プローブに特異的にハイブリダイズする挿入遺伝子由来のバンドは 1 つしか検出されず、内在性遺伝子のバンドの濃さに大きな相違はありませんでしたという

こととさせていただきます。

また、次に4ですが、そこにありますとおり、欠失につきまして、図示をはっきりさせることですが、回答といたしましては、T-DNA 内の欠失については、RB 領域末端から 44bp が欠失し、LB 領域末端から 43bp が欠失しているということとさせていただきます。

また、補遺 25 で新たに提出されておりますが、遺伝子の挿入に伴いまして、染色体上の 64bp の DNA 配列が欠失していることが確認されたということとさせていただきます。

続きまして、12 ページの5ですが、まず、①の追加アミノ酸の配列を概説書に記載することということとございまして、追加アミノ酸配列は、そこに書いてありますとおりでありまして、それが概説書の方に記載はしましたということとさせていただきます。

続きまして、13 ページの②ですが、mCry3A タンパク質については、追加アミノ酸配列の由来及び意図的に付加されたものについてということですが、mCry3A タンパク質に付加された 16 個のアミノ酸は *mCry3A* 遺伝子の発現のため導入した●●●に由来し、追加アミノ酸が意図せずに付加されたことによるということとさせていただきます。

続きまして、MIR604 に挿入されたタンパク質と *E. coli* 由来の mCry3A タンパク質の殺虫活性の違いにつきましては、その表に書いてあるとおりとございまして、*E. coli* 由来の半数致死濃度は mCry3A タンパクの 2 倍程度であることが示されたということとさせていただきます。

続きまして、④の PMI タンパク質については、人工胃液及び熱安定性について MIR604 に挿入されたものと、同等性についてでございますが、そちらの回答といたしましては、次の 15 ページにありますとおり、PMI タンパク質には、16 個のアミノ酸が付加されていることで、消化されにくくなることがあっても、消化されやすくなることは考えにくく、また、熱に対して安定性を増すことはあっても不安定になることは考えにくいいため、人工胃液及び熱安定性評価試験に *E. coli* 由来の PMI タンパク質を用いても、安全性に関する結論に影響を及ぼすことはないと判断しております。

続きまして、16 ページの6ですが、ここについては mCry3A タンパクの抽出・純化の過程で、内在性タンパクの分解酵素の影響で生じたコアタンパク質とされているが、既に植物体内に存在していた可能性はないのかということとさせていただきます。

回答といたしましては、そこに書いてありますとおり、内在性のタンパク質分解酵素によって、タンパク質の抽出・純化の過程で、約 55kDa のコアタンパク質が形成された可能性が示唆されております。

そのため、植物体内で既にコアタンパク質が存在していたコアタンパク質の割合につい

でも明らかとなっておりますということでございます。

続きまして、7番の①でございますが、PMI タンパク質の評価分解性については、*E. coli*由来のもので確認されているが、mCry3A タンパク質と同様、トウモロコシ由来の PMI タンパク質についても回答することということですが、これにつきまして、PMI タンパク質は、発現量が少ないために、抽出が困難であり、実験を行うことはできなかったということです。

続きまして、提出された概説書 47 ページのバンドについてですが、バンドはパンクレアチンに由来するものということでございます。

続きまして、図 22 の試験については、0.1X における 0～30 分の段階的な試験結果について回答することということですが、この試験は行っておらず、再度 1X 人工腸液を用いて消化分解性の試験を行っております。その結果、PMI タンパク質は極めて速やかに分解されることが示されております。

続きまして、18 ページの 8 番ですが、PMI タンパク質の熱加熱処理に対する安定性に対しては、抗体結合能についても回答することということですが、これにつきましては、再度試験をした補遺 27 が提出されておまして、この報告の中では 65℃ 30 分の加熱処理により酵素活性がほぼ失活し、95℃ 30 分の加熱処理によって PMI タンパク質は検出されなくなり、抗原性が失われることが示されております。その図が次のページに載っております。

続きまして、9 番でございますが、PMI タンパク質とアレルゲンについて 8 残基では調べているが、6、7 残基についても相同性を検索し、この結果を提出すること等でございますが、これにつきましては、アレルゲンタンパク質として、よく知られているタラのパルブアルブミンのアミノ酸配列において、8 連続アミノ酸残基及び 7、6 アミノ酸残基について再検索を行いました。が、相同性はなかったということでございます。

なお、PMI タンパク質と広範囲のタンパク質 6、7 アミノ酸残基についての相同性検索は、以下の理由から行っていないということでございます。

その理由は、次の 21 ページから 22 ページにかけて書かれております。

続きまして、10 番ということで、提出されたアミノ酸と一致しました α -パルブアルブミン中の 8 つのアミノ酸残基が、IgE エピトープを含むという報告があるが、文献を確認し、提出することということですが、回答といたしましては、その下線部のとおり、現在までに PMI タンパク質と「*Rana species* CH-2001」の α -パルブアルブミンに共通する 8 つのアミノ酸が IgE エピトープを含むという報告はないということでござ

います。

最後の結論といたしましては、この患者の IgE 抗体は、PMI タンパク質と交差反応を示されなかったことから、PMI タンパク質にはエピトープとなる部位は存在しないと考えております。続きまして、11 番でございますが、Hilger らの論文を引用しているが、同じ著者から新しい論文が報告されているので、その論文につき考察をし直しなさいということで、2004 年の Hilger の論文を使いまして、そこで、その内容が 23 ページの下線部のところに報告をされております。

その内容等が、ずっと 24 ページ、25 ページとずっと続いて、26 ページ、27 ページぐらまで、その論文の内容等の報告がされております。

27 ページといたしまして、患者血清を用いて結合能の検討が可能であれば、4 人以上の患者血清を用いて行いなさいということですが、これにつきましては、患者が 1 人であることから血清を用いた検討を行うことができませんというようにしております。

続きまして、ELISA インヒビションテスト等を行いなさいということですが、この試験も実施をしていないということでございます。

12 番ですが、続きまして、分析項目について、2002 年度と 2003 年度の差については、そこにありますとおり、2002 年の分析は、分析項目をシンジェンタの基準に基づいて行いまして、2003 年度は OECD のガイドラインが示されたため、OECD のガイドラインで行ったということでございます。

13 番といたしまして、MIR604 に挿入された遺伝子カセットの模式図等を書きなさいということについては、次のページに書かれているとおりです。

次に 30 ページ以降は、修正事項でございますので、説明を省略させていただきます。

以上です。

○早川座長 ありがとうございます。それでは、ただいま御説明いただきました指摘事項に対する回答書について一つひとつ検討してまいりたいと思います。

まず、指摘事項 1 に対する回答書の是非ですが、これは、たしか渡邊先生から御指摘をいただいたのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 指摘事項は、メモにあるとおり、何を評価してということを知ったわけで、それに対する答えはいただいていると思いますので、結構かと思えます。

○早川座長 それでは、2 ページの 1 番目のところですが、どのラインの世代以降を商品化するのか、これに関して明らかにしなさいということですが、これに関して、いかがでしょうか。

○小関専門委員 たしか指摘したと思うんですけども、要するにラインを確定してくれということと、コントロールは何かということ、これは（１）～（５）まで、私はいずれもよろしいかと思えます。

○早川座長 ほかの先生方、よろしゅうございますか。

それでは、２もたしか小関先生だったかと思えますが。

○小関専門委員 ちょっと待ってください。もう一度お願いします。

○早川座長 ２番の戻し交配ラインと自殖ラインの遺伝的背景。

○小関専門委員 （１）～（５）までは、全部私は OK ということですよ。

○早川座長 それでは、まとめて OK だということですが、（１）～（５）までの間で、特に追加コメントあるいは御意見はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、６ページの商品化する世代において導入 DNA が 1 コピーであると結論するためにはというところですが、情報の整理について、これも 1 番目は小関先生。

○小関専門委員 ここも結局、どのラインかということと絡めた話で、話がすっきりしていなかったんで、こういう形で質問を出したんですけども、いずれも、さっきの大きな四角の中の 2 と 3 とで、例えばコピー数の話なんかは全く同じ文章が出ているんですけども、そこは、きちんと整理されているので、私はこれでいいかというふうに思えます。

○早川座長 今、おっしゃったのは、1～4までまとめてということでございますね。

ほかの先生方で、回答に対して御意見、コメントはございますか。

どうぞ。

○山崎専門委員 単純なミスだと思うんですが、（２）の回答の部分、８ページの一番最後の行の計算式なんです、括弧の閉じる場所が違っているようなので、この括弧閉じの場所を真ん中辺りのかける 2 の後ろに持っていくとちょうどいいんじゃないかと思えます。

○早川座長 2.29 のこのところですか、今のは 8 ページですか。

○山崎専門委員 8 ページです。8 ページの表の一番下の行です。イコールの前に括弧閉じがあるんですが、その括弧閉じをもっと前に持ってきて、2 とその後ろの ×（かける）の間に入れるんだと思えます。

○早川座長 2×7.5 の間に入れるという意味ですね。

○山崎専門委員 ちょっと御確認いただきたいんです。

○早川座長 いかがですか。

○小関専門委員 $E + (\text{プラス}) 09$ というのは、10 の 9 乗という形なので、これはこのま

までいいんじゃないですか。

○山崎専門委員 このままの式だと、ディメンジョンがピコグラムの単位にならないんです。

○今井田専門委員 そうすると、1行目の(1)もずれるんじゃないですか。

○山崎専門委員 そうですね。E + (プラス) 06とか、E + (プラス) 09というのは、これは10の9乗とか、10の6乗という意味なので、それはいいんです。実際に電卓で計算をすると、括弧の場所を移すと、ちゃんと答えが合います。

○早川座長 では、実際に計算していただいたということなので、これは最終的にはメーカーの方にも確認していただきたいと思います。

○吉富課長補佐 メーカーの方に確認をしておきます。

○早川座長 ほかに、ここの今の3の(1)から(4)までございますが、いかがでしょうか。

丹生谷先生は、特によろしいですか。

○丹生谷専門委員 はい、結構です。

○早川座長 ほかによろしければ、11ページまでまいります。4の回答です。ここで図示してくださいということですので、これも小関先生だったような気がいたします。

○小関専門委員 これも書きぶりの問題というか、はっきりしなかったところ、こういう書き方であれば、よろしいかと思えます。

○早川座長 ほかにございませんでしょうか、よろしいですか。

それでは、5にまいります。ここの遺伝子産物の処理に関するときに用いられたタンパクに関してですが、おおむね澤田先生からのコメントだったかなと思うんです。

○澤田専門委員 多分、大部分私の質問です。回答自身は、これで事実を書いたので、よろしいかと思えます。

その後も、いろいろアレルギーとか、後でまたいろいろと問題が出てくるかもしれませんがね。

○早川座長 5に関して、ほかにコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、とりあえず、ここはよろしいということで、16ページまで飛びますが、これも澤田先生ですか。

○澤田専門委員 この回答は、ちょっといかがかなと思えます。

トウモロコシの中で切れているのか、切れていないのかというのは、基本的な情報として、ある程度知らないはずではないかという気がしますので。後の方の図17で見ると、50%が切れていることになっているんですけども、もし、最初からそうだったら、

概要書にそれをきちんと書いて説明しないといけないのかなと思います。

それが、切れている方が含量が少ないというのなら、それを示すようなデータを出した方がいいのではないかという気がします。

要は、葉っぱなり高い含量のところ、すりつぶして、すぐトリプシン等のプロテアーゼのインヒビターを入れてウエスタンブロットィングをやれば、もう少しきれいなデータが出るのではないかと思います。

○早川座長 これは、2つあるかもしれませんが、1つは植物内でどういう状態で存在しているかということ、実際に取ってきたときに、結果的にこうなってしまったと、2つ話としてあるんですが、その中でどういう形で存在していたかということが、一番知りたいということですね。

それに対しては、明確な答えが出てきていない。ただ、仮に存在していたとしてもというのは、コアの方ですね。安全性上の問題としてはどうですか。

○澤田専門委員 安全性上の問題は、多分ないと思いますけれども、殺虫活性に影響が出るんだったら、有効性の方にちょっと関係してくる可能性はあるかなと思います。

○早川座長 つまり、どういう状態で、実際に植物体内に存在していて、切れたものもあるかもしれない。それについて、機能的な差異はないかという有効性上の問題はありますので、そういうことですね。

○澤田専門委員 この会社自身が最初に意図して設計したものが、コアが切れていないのをわざわざ設計したわけです。それで、もし切れたのが最初から植物体にあるんだったら、わざわざ余分なものを付けて設計する必要はないのではないかな、そういうことになりかねないことになります。

○早川座長 ということで、この回答では、いずれにしても回答することに対する回答にはなっていないということで、後ほど、扱いについては御相談したいと思います。

ほかに関連して、今の件で、先生方で御意見、コメントは、よろしいですか。これは後で、もう一度全体論として議論したいと思います。

7番ですが、ここは、おおむね手島先生の管轄ですかね。

○手島専門委員 7番の、まず1番に関しましては、トウモロコシ由来のPMIタンパク質についても消化分解性について回答することとありまして、回答の中で抽出が困難で実験を行うことができませんでしたとあるんですが、これは、トウモロコシの中に入っているPMIタンパク質は、*E. coli*で発現した場合のPMIタンパク質とアミノ酸が2個違っているということがありまして、トウモロコシ由来のPMIタンパク質についての分解性というのも、

やはり情報として仕入れたいというところがあります。抽出精製することが困難で実験ができないとあるんですが、例えばトウモロコシ抽出物をウエスタンブロットして、そして抗体で PMI のタンパクを検出すれば、検出できると思いますので、トウモロコシの中の PMI タンパク質の消化分解性についても検討していただきたいと思います。

○早川座長 ありがとうございます。ほかに関連して、よろしいですか。

それで、2番のところは、いかがですか。

○手島専門委員 2番に関しましては、この回答で問題はないと思います。前回の図の22の1倍の人工腸液を用いたときに、21~31KDaのバンドが見られたというんですが、それは腸液の濃度を下げたら見られなくなったということで、それは人工腸液のバンドであろうということ。

それから、補遺26で新たな人工腸液の実験をされているんですが、今回、ウエスタンブロットでやっていて、そのときには、バンドが見えていませんで、そういう意味では、21~31KDaのバンドが腸液に由来するものであるということは、これでよろしいかと思いません。

○早川座長 続けてください。

○手島専門委員 3番に関しましては、0.1X、SIFの濃度を10分の1にしたときの試験結果について回答することという質問を投げているんですが、これに対して答えが得られていないということでありまして、前回の図の22では、人工腸液の濃度を下げると分解が悪くなっているというデータを出して、それに対して、より詳しいデータをとということを行いましたものですから、そういう意味では、データを示していただきたいというふうに考えます。

○早川座長 それでは、今、7番のところ、1番が技術的にできるはずだということで、今、やり方も述べていただきました。それから、3番についても結果的に答えが得られていないというようなことでございます。

ほかに、コメントはございますでしょうか。

○丹生谷専門委員 今、手島専門委員のトウモロコシのタンパクで試験を行ってほしいという御意見なんですけれども、一般的にやはり消化性試験というのは、やはり大腸菌でつくった組換えタンパク質で行っているのは普通だと思うんです。それは、植物由来のものでやる方がいいと決まっているんですけれども、なかなか発現量も少なくて精製できないので、代替タンパク質と悪口を言う人もいますけれども、やむを得ずやっているということです。

そういう中で、今、どうしても植物由来のタンパク質を使って、消化性試験をしないというのは、今までにない要求ではなかったかと思いますがけれども、ウエスタンで見られるのではないかとおっしゃいましたけれども、葉っぱの抽出物全体を使って、消化液と混ぜて、それで、当然葉っぱの抽出物の中にもプロテアーゼ類はたくさんあるでしょうし、何によって分解されているのか、よくわからないのではないかという気もしますので、これをさらっとやってくださいとおっしゃったんですけれども、これはなかなか要求された側にとっては、難しいのではないかと、ちょっと私は心配なんですけれども、いかがでしょうか。

○手島専門委員 通常、大腸菌で発現されているタンパクがトウモロコシで発現しているタンパクと同じものであれば、大腸菌で発現されているタンパクでの分解性試験をすること、よろしいかと思うんですが、今回、アミノ酸が違っているということがありまして、それで、大腸菌からの発現が難しいということでもありますので、トウモロコシを用いた状態で、分解性試験をされるということが望まれるというふうに申し上げました。

もう一つ、丸ごとのトウモロコシで分解性を見るときも、例えば穀粒から粗抽出をして、そこに人工胃液を混ぜるといって行いますと、それほどプロテアーゼの影響とかはなく実験を行えるというふうに、経験的には思っております。

○早川座長 関連して、今の件についてコメントをいただける方はございますか。

アミノ酸が2個違うんですね。2個というのは、真ん中辺り、あるいは端っこ。2個で非常に大きく消化性が変わるかどうかということも考えてもいいのかもしれない。

宇理須先生、何かございますか。

○宇理須専門委員 クルードのトウモロコシの抽出物で、まずはウエスタンブロッティングをやって、バンドが染まるかどうか、そこがまず第一歩だと思います。それが染まらないような微量だと実験としては不可能だということになると思うんですが、今、見直していますが、それが染まるようであれば、これは可能です。今までそういう方法で証明してくれた例もあったというふうに記憶をしておりますけれども、その方が恐らく実際に組み込まれたタンパクですから、より生体への影響というのを反映しているのではないかと思います。

○早川座長 今のは、ちょっと技術的な話になりますけれども、例えば染まったとして、量的な関係はわかるんですが、酵素との関係というか、今までの大腸菌を用いたものだと、ある種の割合を考えながら評価していたと思うんですが、そこら辺は技術にどうなのかなと思ったりもするんですがね。

○手島専門委員 まだ、その辺りは決まった方法があるということではないんですけれども、トウモロコシから抽出されてくるトータルのタンパク量に対しての量という、そういった比率を考えていくということになると思います。

○早川座長 関連して、ほかにどなたかございますか。

○澁谷専門委員 ちょっと確認したいんですけれども、これは常に同じように要求しないと不公平になってしまうので、その辺の問題がありますので、これまで1個でも何でも違った場合には、そういうのを要求していたかということと、それから今回の場合は2つぐらい違ったとすれば、逆に言えば、植物で発現させたのと同じものを大腸菌でつくってやればいいんじゃないか。その方が簡単で、今、座長がおっしゃられたようなこともちゃんとできますね。要求するんだったら、そういう実験が成り立つかわからないものを作る、それもあり得ますけれども、もし、求めるのであれば、植物で発現させたのと全く同じものを大腸菌でつくってやる方がすっきりするような感じもします。

もう一つ、これは当然だと思うんですけれども、これはマーカーとして使われて、形質転換体に残って出てきたというのでは、初めてここで出てきたということですね。過去には出ていないマーカーということなんでしょうか。わかりました。では、最初のマーカーということですね。

○早川座長 ほかに、どなたかコメントはございますか。

どうぞ。

○澤田専門委員 今、おっしゃったように、今回、初めてのマーカーであるということと、16アミノ酸がくっついていて、アミノ酸置換が更にあるということですので、一応、念のために、私はやっておいた方がいいのかなという気がします。

○早川座長 追加はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、先ほど来、幾つか回答で必ずしもご了承いただいていないところもありますので、最後に総合的に討論させていただきたいと思います。

8番ですが、加熱処理に対する安定性のところで、宇理須先生ですかね。

○宇理須専門委員 熱によって酵素活性の失活ということを示したわけですがけれども、更に酵素活性だけではなくて、抗原性、抗体との結合性を見てほしいんだ、むしろそっちの方がアレルギー性を見る意味では大事だということをやったわけですがけれども、追加の実験をやってくれました。表2にそれが載っておりますけれども、一応、抗原性がこれで下がっていると、濃度に依存して下がっているということから、これで十分と思いました。

○早川座長 ほかに、関連してコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、9番ですが、これは相同性の問題ですが、これも宇理須先生。

○宇理須専門委員 患者4人で調べてほしいと要求したんですけれども、カエルの α -パルブアルブミン、これに対して反応する患者さんが1人しか見つからないということで、難しいという返答をいただいたわけです。確かにカエルに対しての患者さんというのは、難しいだろうと思います。

そして、彼らは、カエルに対して反応した患者血清は組換えのPMIタンパク質にはウエスタンブロッティングを用いて反応していないということを示しています。それから、パルブアルブミンに、どうして我々は注目したかといいますと、魚では非常に有名な主要アレルゲンなわけですね。

そういう意味では、そういったパルブアルブミンに反応する患者さんというのが、PMIに反応する可能性があるのではないかと危惧したわけなんですけれども、パルブアルブミンというのは、それこそ歴史的に、こういった分子生物学的にアミノ酸配列がどうだとか、どういう機能を持っているかということが非常に検討されている代表的なアレルゲンなんです。ここに、カルシウム結合を持った構造のことが書いてありますけれども、ヘリックスループ-ヘリックスカルシウム結合領域を持っているとか、あるいはその部分を壊すと、IgE結合能が減るとか、あるいはタラでは、それこそIgEエピトープまで証明されているタンパク質なんです。

そういったようなことを参考にして、PMIタンパク質というのは、そういったカルシウム結合部位を持たないとか、あるいはPMIの問題となった8つのアミノ酸というのがタラのパルブアルブミンのIgEエピトープとは違うところにあるとか、あるいはそういったカルシウム結合領域とは違うとか、そういった説明をしてくれていることから、恐らく魚等のパルブアルブミンとは交差反応性をしないのではないかというふうに私も思いました。

こういった4人の患者血清を入手することが困難なわけですから、それ以上のことは難しい要求かなと思います。

○早川座長 今、お答えいただいたのは、22ページの10番に対する回答書ですが、19ページの9番の指摘というか、これについては、いかがでしょうか。

○宇理須専門委員 私が心配したのは、パルブアルブミンでありまして、8つでは引っかけられないということなんですけれども、7とか6つではどうかということです。魚のパルブアルブミンと7個とか6個のアミノ酸で相同性が見つからなければ安心だろうと思ったんです。彼ら書いているように、数を下げると非特異的な問題が出てくるということもたしかです。しかし、IgEエピトープの数として、8が世の中に報告されている最小かという

と、そうではないんです。最小の IgE エピトープは 4 つという報告もあることはあるんです。

そういう意味で、アレルゲンによって 8 だったり、7 だったり、6 だったりすることがあり得るわけです。

そういう意味で、パルブアルブミンと数を減らしたアミノ酸配列と相同性を見てくれて、相同性がなければ、よしとできると思いました。相同性をみること自身は、そう難しいことではございませんので、これは、追加でやってもらってもいいんじゃないかというふうには思いました。

では、そこで相同性が見つかったらどうだということなんですけれども、もしも見つかった場合は、魚のパルブアルブミンの患者さんの血清で PMI に反応するかどうかを見て、それが否定されれば、もう十分ではないかと思えます。そういう意味で、すべての報告されているプロテインのシーケンスと、相同性を見る必要はないと思いました。

ただ、8 つの問題になったアミノ酸配列が、タラのアレルギンの、今、ここに載っているような配列で 5 つとか、6 つとか、7 つにした場合でもなさそうじゃないかなと思いました。たしか、これは手島先生に既にやっていただいたんではないですかね。

○手島専門委員 9 番の答えの中で、タラのパルブアルブミンについての 7、6 のアミノ酸残基についても再検索を行ったということで、今、結果を出して来られているんですが、そういう意味で、魚のタラのパルブアルブミンとの相同性は 7、6 と下げていってもないということは、この中で出されてきています。

ただ、今回、タラのパルブアルブミンだけをやっておられるんですけれども、他のものについて、カエルの *Rana species* CH-2001 というカエル以外の食用カエルもパルブアルブミンがアレルゲンでも報告されているんですが、それについての相同性の検索がされていないので、より近いもののパルブアルブミンという意味では、そのパルブアルブミンに対する相同性検索の結果も出していただきたいと思いました。

○早川座長 そうすると、このリクエストとしては、タラについてはもうやっているから、これでいいんだけど、食用カエルについて、6、7 辺りまで数を下げて検索してくださいということですね。

○手島専門委員 一致するところはないかというのを調べてほしいということです。

○早川座長 ほかに関連してよろしいですか。

それでは、11 番のところですが、これについては、手島先生あるいは宇理須先生にコメントをいただければと思います。

○宇理須専門委員 先ほど、お話ししたように、4人以上の患者血清というのは、確かに難しいのではないかと思います。

もしも、先ほど手島先生がおっしゃったように、カエルだとかタラ以外のアレルゲンとしても知られて報告されているパルブアルブミンと、もしも数を下げたら相同性があったというならば、そのパルブアルブミンに対する患者血清で追加実験をやっていただくというのがいいのかなと思います。現時点においては、これ以上の要求は難しいのではないかと思います。

○早川座長 11の(1)のHilgerらの論文に基づく考察というのは、これでよろしいですか。

○宇理須専門委員 私もこれを読みましたが、いいのではないかと思います。

○早川座長 (3)のELISAインヒビションテストあるいはウェスタンブロットインヒビションテストで調べてくださいという、この説明。

○宇理須専門委員 これもこの α -パルブアルブミンに対する患者のIgEがあるわけですが、その血清を用いてPMIに対してウェスタンブロットイングで反応していないことを示しているわけですから、恐らくPMIをインヒビターとして用いても、インヒビションはかからないのではないかと思いますから、これもよしとしていいのではないかと思います。

○早川座長 そうしますと、11番に関して、どなたかその他の追加コメントはございますでしょうか。

それでは、12番です。2002年に分析されていない項目が多いことについての理由。これは多分、小関先生。

○小関専門委員 もう書かれているこのとおりであったら、このとおりでしようがないのではないですか。

○早川座長 13番ですが、遺伝子カセットの模式図等について、これはたしか澤田先生。

○澤田専門委員 よろしいかと思います。

○早川座長 ほかの先生で、特にこの12番、13番に対して、コメントはございますか。よろしいですか。

それでは、今まで伺った中で6番について、このタンパク質の植物内での存在状態等も含めて、答えが十分できていないという話、それは安全性評価上の問題ではなくて、むしろ有効性の問題かもしれませんが、そういうコメントが残りました。

7番の消化分解性の試験について、PMIタンパクですが、これについては大腸菌で同じ

タンパクをつくってやるというやり方、あるいはウエスタンブロットでモニターをしながらやるということを含めて、アミノ酸配列が同一の PMI タンパクの消化性について検討していただいているかどうかというコメントがございます。

7番の3番のところですか。これは了承できる答えが得られていないということですね。相同性検索のところ、食用カエルについてもやっていただいた方がいいのではないかと。6及び7残基についても相同性を検索してほしいという話が今、残っております。

ここで議論をさせていただきたいんですが、つまりここで今、幾つかコメントが出ておまして、この状態では安全性上の評価が資料としてはまだ不十分だという印象も受けるんですが、この点について、先生方の御意見を伺いたいと思います。

特にアレルギーの問題について、消化性の問題とか相同性検索の問題が出ておりますが、これと例えば11番12番辺りで申請者として回答していることと、全体を総合して、先ほどのような消化性試験あるいは相同性検索が、どうしても更に必要かどうかということについて、もうちょっと御議論をいただければと思います。

宇理須先生から何かございますか。

○宇理須専門委員 なぜこのもののアレルギー性を心配しているかという理由の1つに、魚のバルブアルブミンと食用カエルのバルブアルブミンの間に交叉反応性があると。そして、実際に魚アレルギーの患者さんが食用カエルを食べて、程度ははっきりしませんけれども、アレルギー症状を呈したという報告があるんですね。それは日本の東京海洋大学の塩見先生が報告されているんです。それでよけいにこのものがカエルのバルブアルブミンと相同性が8つであったというようなことで、危惧をしたというところもあるんですね。

そういう意味では、カエルでもいろいろ種類があるんだなというふうに今回思ったんですけども、相同性検索という手法というのは、それほど手間ではありませんので、かけていただいたら。でも、たしかこれは手島先生がやられたのではなかったですか。違いますか。

○手島専門委員 タラとはなかったんですけども、食用カエルのもう一つの種類とは7残基の相同性がありました。

○宇理須専門委員 こちらでもそういう手法を持っているんですから、事前に調べておられまして、そういうようなことから、カエルに反応すると、ひよっとすると魚のバルブとも反応することがあるかもしれないということを危惧したんです。

今、言った相同性検索をやるのは大変ではないので、やってもらえたらと思ったわけですが、今度はこういった魚のバルブアルブミンの方のアレルギーというのは、先ほ

ど言ったように、かなり詳しく調べておられていて、恐らく先ほどの構造的なことからすれば、8つというのは、それほど問題にならないアミノ酸だろうとは、印象としては思いました。

やっともらうとすると、7つだと引っかかるんですかね。魚のパルブは引っかからなかったんですね。だから、そういう意味で、多分クリアーできるのではないかと思いました。

○早川座長 もしあったとしても、患者血清を用いた試験 ELISA インヒビションテスト、あるいはウエスタンブロットで、結果を総合的に見れば、そこはそこでのよろしいという結論になるのではないかと。先ほどちょっとそういうふうなことをおっしゃられたような気がしたんですが。

○宇理須専門委員 そうです。もし魚のパルブアルブミンと、もし7つあれば、魚のパルブに対する患者血清というのは簡単に入手できますから、ウエスタンブロットなり ELISA インヒビションでもいいと思いますけれども、検討していただければいいのではないかと思います。これは患者血清で、そんなに難しくありません。でも、魚パルブアルブミンはこちらで調べていて、なさそうなので、クリアーできるのではないかと思います。

○早川座長 手島先生、追加的に何かございますか。

○手島専門委員 カエルのもう一つ別種の食用カエルで7残基の相同性があったというときに、血清試験を求めるかというようなことになるんですけれども、それもやはり血清で入手が困難であるということであれば、そのときの状況に応じて判断をすることになると思います。

○早川座長 つまり答えをもらってから判断をするということですか。

○手島専門委員 はい。

○早川座長 関連して、どなたか御発言はございますか。

それでは、まだ先生方の中に、これでよろしいというところまでは行かないという点が幾つか残っているということでもあります。整理し切れていないかもしれませんが、1つは6番のところですか。澤田先生のところで、これは再度、何らかの形で問い合わせをするということになりますか。問い方です。

○澤田専門委員 1つ簡単な実験をすれば済むのではないかという気がするんです。何かテクニカルに非常に難しいというのであれば、話はまた違うわけですが。多分きれいな標品を取って使うと、ステップが多いので切れる可能性があるけれども。ただ、すぐにウエスタンをやれば、そんなに切れないのではないかと私は予想しているんです。

○早川座長 それでは、このところはもう一度指摘事項として出して、再度、問いかけ

てみる。

7番の1に関わる消化分解性についても、先ほど来、幾つかのこういうやり方があるのではないかというヒントが出されております。これについて検討できないかということをお願いしたいと思いますが、丹生谷先生、いかがですか。そこまではなかなかきついのではないかという話もありましたが、一方で新しいタンパクなのでという説もあって。

○丹生谷専門委員 問いかけること自体は、私は構いません。

○早川座長 ほかの先生方、そういう形でよろしいですか。

○山川専門委員 大腸菌で完全に同じものができるかどうかはわかりません。ですから、問いかけてやるのはいいですけども、それで絶対にできるというものではないということを考えて出すということに。

○早川座長 それはまた返ってきた答えの中身によりけりということですね。手島先生、そういうことでよろしいですか。

○手島専門委員 それで結構です。

○早川座長 山川先生、それでよろしいですか。

○山川専門委員 はい。

○早川座長 それから、7の3のところの相同性検索です。これは答えが得られていないということなので、同じ指摘事項をもう一度出しますか。あるいはうまく伝わっていないかもしれないので、別の聞き方もあるかもしれません。

○手島専門委員 同じ形でよろしいかと思えます。

○早川座長 あとは9番のところですね。これは限定して、食用カエルについてということよろしいですか。

○手島専門委員 はい。

○早川座長 食用カエルもいろいろあるかもしれないんですが、そこは代表的なものかどうか。

○手島専門委員 他のカエルのパルブアルブミンについて。

○宇理須専門委員 ただ、先生、これはどうなんですか。相同検索をやるときに、手島先生のところのデータベースもそうなんですけれども、7個に設定しておいて、ぱっとやると、今、報告されているアレルゲンを対象とした相同検索が全部できてしまうのではないかと思うので、それでわざわざ質問のときにカエルのパルブだとか魚のパルブアルブミンだとか指定をせずに、検討していただいて、その中にパルブアルブミンが出てくれば、ちょっと問題だというわけです。

そういう意味で、食用カエルだとかそういうことを限定しなくても、ただ、やっていたいて、何が出てくるかを示してくださいみたいなふうでもいいのではないかと、この最初の質問のときには思ったんです。

○早川座長 ただ、そこが多分、十分伝わってなくて、タラはやってきたけれども、ほかについては8でいいんだみたいなことをずっと言っています。

○宇理須専門委員 彼らの言うことも確かなので、それはこちらも承知の上で、そういった8が、ある特定のカエルと相同性があったということなので、やってほしいんだというような話なんです。

○早川座長 今、私の方で残った課題について、拾い忘れたことがございましたら、御指摘いただきたいんですが、よろしいですか。

○澁谷専門委員 忘れていないということではないんですが、いつも出てくるような今の8残基、7残基、6残基の問題は、そういうふうやって、できるだけ広く網をかけるのも一方で必要だと思うんですね。

しかしながら一方で、ここにも書いてあるように、短くすればするほど、フォールスポジティブがいっぱい出てくるというのが反面あります。だから、出てきたときに、その先をどうするかまで考えた投げかけをしないと、またもう一回その次というふうに非常に長々となってしまうので、もし出たら、それについて、先ほど言われたような血清のテストをできるだけやる。幾つかそういうことも含めて、投げかけた方がいいのではないのでしょうか。

○早川座長 おっしゃるとおりだと思いますので、先ほど、宇理須先生が御指摘いただいたように、出た場合には次の対応として、血清を使った実験をやっていただくということを含んで問いかけをするということで、事務局はよろしいでしょうか。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 どうぞ。

○五十君専門委員 今のに関してですけれども、今回の場合は特にアレルギーのおそれがある例なので、回答していただくということにしておいていただいた方がよろしいと思います。

○早川座長 2つ理由があるのかもしれませんが、初めて出てきたケースということが1つあると思うんですね。それから、一般的にカエルあるいは魚でアレルギーがあるということもわかっている。

そういう背景の中で、組換え植物を食する上での問題点を解決していこうというスタン

スだと思いますが、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○早川座長 よろしければ、事務局の方で何かございますか。

○浦野係長 回答書の22ページの9番の後に11番に飛んだかと思うんですが、聞き漏らしたのかもしれないんですが、10番について、回答はこれでいいかどうかの御議論はされていないのではないかと思うんです。

○早川座長 再確認したいと思います。

○宇理須専門委員 IgE エピトープを含むかということなんですけれども、相同性検索をかけて、アレルギーと引っかかってこなければ、これはないということにまずはなると思うんです。

タラに関してのパルブアルブミンとは、IgE エピトープは一致していないということを彼らは示してくれているわけなので、相同検索をかけられて、それで引っかかってこなければ問題ないと思います。

○早川座長 事務局はそれでよろしいですか。それから、今の幾つかの指摘事項、御意見、確認事項等がございましたので、これを指摘事項案としてとりまとめて、各先生方、特に今回については澤田先生、手島先生、宇理須先生に御確認をいただいた上で、厚生労働省を通して、申請者に対して指摘したいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○早川座長 それでは、この件については、更にもう一度ということになりました。

どういたしましょうか。飼料としての安全性評価は、これが終わってからにするかどうかということです。

○吉富課長補佐 飼料は、食品の方でまだ指摘事項が残っていますので、その結果、確認が取れてからという形でお願いします。

○早川座長 食品についてのデータが出てきて、それに対する検討が終わってから、飼料についての検討に入るということにさせていただきたいと思います。

ということですと、これで議題1と2が終わったということでございます。よろしいですか。どうぞ。

○橋田専門委員 修正事項の2番のところに出てきているもので、多分、その意図したところを回答していないのかなと思われるところがあったので、安全性の本題に関わる場所ではないのですが、御確認いただきたいと思います。概要書の5ページの4、アレルギー誘発性に関する事項のところ、その一番最後のところに、すべての事例において真性

の食物アレルギーと確認されていないという 1 文があるんですけども、これは記述が間違っているのかなと思いますので、御確認をお願いします。

○早川座長 これについては、確認をしてください。今の概要書のアレルギー誘発性に関する事項、5 ページの一番下のところです。

○橋田専門委員 DBPCFC 試験を行っていて、それでポジティブになっているにもかかわらず、真性のアレルギーとは確認されていないと言ってしまってよろしいのかどうかという点です。

○早川座長 ほかによろしいですか。それでは、議題 3 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か。

○浦野係長 特にございません。

○早川座長 ありがとうございます。それでは、本日の議題はこれで終了ということでございます。

今後の予定について、事務局からお願いいたします。

○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、次回は 5 月 25 日金曜日の午後 14 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、先生方におきましては、大変恐縮でございますが、日程の確保方をよろしくお願ひしたいと思っております。

○早川座長 それでは、次回は 5 月 25 日金曜日ということでございます。継続審査品目がありあれば、あるいは指摘に対する回答書がもし出てくれば、それについて審査を行う。問題がないようでしたら、評価書の精査等が行えればよいと考えております。

今日、最初にかかったものについては、まだ EFSA の状況がどうなるかはわかりませんね。

○吉富課長補佐 そうですね。まだ時期はわかりません。

○早川座長 その状況待ちということでございますね。

それでは、全般を通じて結構でございますが、何か御意見、御質問等はございますでしょうか。

ないようですので、以上をもちまして、第 47 回「食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。

熱心な御討議をいただきまして、ありがとうございました。どうもお疲れ様でございました。