

食品安全委員会遺伝子組換え食品等

専門調査会第64回会合議事録

1. 日時 平成20年8月25日(月) 14:00～15:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

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

① チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統とトウモロコシ 1507 系統と除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統とコウチュ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 *B. t.*

Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7 系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種既に安全性評価が終了した次の2品種は除く

・ チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統と除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統とを掛け合わせた品種

・ トウモロコシ 1507 系統とコウチュ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 *B. t.* Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7 系統とを掛け合わせた品種

② HIS-No. 1 株を利用して生産されたL-ヒスチジン塩酸塩

③ ILE-No. 1 株を利用して生産されたL-イソロイシン

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

澤田座長、五十君専門委員、石見専門委員、宇理須専門委員、小関専門委員、鎌田専門委員、橘田専門委員、手島専門委員、飯専門委員、山川専門委員、山崎専門委員、和久井専門委員、渡邊専門委員

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員
(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、
猿田評価調整官、鶴身課長補佐、松尾係長

5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

- ① チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統とトウモロコシ 1507 系統と除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統とコウチュ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 *B. t. Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7* 系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種 (既に安全性評価が終了した 2 品種は除く)
- ② HIS-No. 1 株を利用して生産された L-ヒスチジン塩酸塩
- ③ ILE-No. 1 株を利用して生産された L-イソロイシン

6. 議事内容

○澤田座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 64 回「食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会」を開催いたします。

今日の調査会は非公開で行います。

本日は、所用によりまして、澁谷専門委員、丹生谷専門委員が御欠席です。なお、宇理須先生がただいま遅れている旨の御連絡がありまして、後からみえられるかと思えます。

本日の議題であります、新規審査品目であります、

非常に長いタイトルで「チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統とトウモロコシ 1507 系統と除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統とコウチュ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 *B. t. Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7* 系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種 (既に安全性評価が終了した次の 2 品種は除く)」。

2 つ目は「HIS-No. 1 株を利用して生産された L-ヒスチジン塩酸塩」。

3 つ目は「ILE-No. 1 株を利用して生産された L-イソロイシン」についての安全性の審査を行いたいと思えます。

それでは、お手元の資料の確認をいたします。事務局からお願いします。

○猿田評価調整官 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。

資料としまして「食品健康影響評価に関する資料」となっております。

なお、これら以外の参考資料につきましては、紙のファイルにとじまして、お机の上に置かせていただいております。本ファイルにつきましては、調査会終了後、回収させていただきます、また次回配付させていただきます。

不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

お手元の資料のほか、専門委員の皆様には、本日御審査いただく予定の品目について申請者作成の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、座長に資料の内容を御確認いただき、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、非公開で審査を行います。また会議は非公開となりますが、国民への説明責任、透明性の確保の観点から、開催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、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、公開させていただきます。

また、審議に用いました各種試験結果の概要、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いたします。

事務局からは以上でございます。

○澤田座長 それでは、議題（１）の審査に移らさせていただきたいと思います。

まず４つの系統の掛け合わせ品種についてでありますけれども、本件は新規の申請品目でありまして、安全性の確認を行い、安全性に問題が残る場合には指摘事項を出し、問題がないとされた場合は評価書（案）の審査を行いたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いします。

○鶴身課長補佐 御説明させていただきます。お手元の薄いブルーのファイルを御用意ください。右肩に「ID：168-1」と書いてある薄いブルーのものです。こちらに基づいて御説明をさせていただきます。

申請者は、ダウ・ケミカルと日本モンサントでございます。先ほども座長からお話がありましたように、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統、トウモロコシ 1507 系統、除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統、コウチュ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 *B. t.* Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7 系統からなる組み合わせのすべての掛け合わせ品種ということです。

*が付いておりますが、注釈に記載がありまして「*既に安全性審査を経た次の2品種は除く」ということをごさいます。既に評価が終わっているものとしては、下にございますように MON89034 系統と MON88017 系統の掛け合わせ、もう一つは、1507 系統と Event DAS-59122-7 系統のそれぞれのダブルのスタックは終わっているということです。

本文にまいりまして、7行目ぐらいのところからですが、4つの組換え品種を従来の伝統的な交配手法に用いることにより、4つの系統に由来するチョウ目害虫抵抗性、コウチュウ目害虫抵抗性、除草剤グルホシネート耐性及び除草剤グリホサート耐性の形質が付与された品種（以下、「本掛け合わせ品種」と称する）を商品化する予定であるということです。

次の行にまいりまして、親系統が有する導入遺伝子及びその形質は、3ページ目の表1にまとめられております。本掛け合わせ品種はF1ハイブリッドとして商品化されることから、収穫される種子には遺伝的分離により本掛け合わせ品種の4つの親系統から得られるさまざまな組み合わせの掛け合わせ品種が含まれる。したがって、申請の範囲というのは、既に安全性の審査を経た2つのスタックを除く本掛け合わせ品種、本掛け合わせ品種の親系統からなる組み合わせ、すべての掛け合わせ品種ということをごさいます。

2ページ目を御覧ください。

これらの4つの系統からなる組み合わせというのは、全部で15種類になりますが、シングルを除いて、掛け合わせとしては全部で11種類になる。その11種類のうちから、既に審査済みの2種類を除いて9種類というのが、この審査の対象になっているということで、2ページに9品種について列記されております。

3ページ目にまいりまして、それぞれの親系統が記載されております。導入遺伝子とそれぞれの形質が記載されております。既に安全性の審査が終わっているものとしては、左の端の列の MON89034 系統と、右から2つ目の MON88017 系統の掛け合わせについては、審査が終了しております。左から2つ目の 1507 系統と、右の端の Event DAS-59122-7 系統の掛け合わせについても評価が終了している状況でございます。

4ページ目にまいりまして、これらの育成の図が記載されております。それぞれホモ化をして、最終的に掛け合わせをしているものでございます。

5ページにまいりまして、申請者の方では掛け合わせの考え方にに基づき、いわゆる①同士の掛け合わせに相当すると考えて、以下の項目を満たしているかどうかについて検討がなされております。

「1. 掛け合わせた品種において、組換え DNA 操作により新たに獲得されたそれぞれの

性質が変化していないこと」です。

まず、Bt タンパクについて記載がされております。それぞれの親系統から発現する Cry タンパク、これらのタンパク質はいずれも *Bacillus thuringiensis* に由来する結晶体の殺虫性のタンパクである。Bt タンパクが殺虫活性を発揮するメカニズムについては、数多くの研究がなされており、これまでのところ Bt タンパクが他の機能を有するとの報告はない。よって、これらの Bt タンパク質は酵素活性を持つとは考えらず、植物代謝経路に影響を及ぼすことはないと判断されている。

また、チョウ目昆虫に対し殺虫活性を示す Bt タンパクとコウチュウ目昆虫に対し殺虫活性を示す Bt タンパクは、異なる pH 条件で殺虫活性を発揮するため、チョウ目、コウチュウ目害虫抵抗性を付与する Bt タンパク質が相互に作用する可能性は低いと考えられるとされております。

「また」以降のところで、PAT タンパク質について記載がされております。1507 系統と Event DAS-59122-7 系統中で発現する PAT タンパクは、L-グルホシネートに対して極めて高い基質特異性を有し、光学異性体である D-グルホシネートをも基質としないことが報告されている。よって、その基質特異性の高さから、PAT タンパク質が植物代謝経路に影響を及ぼすことはないと判断されるとされております。

「さらに」のところで、EPSPS タンパクについて記載がされております。MON88017 系統で発現する改変 CP4 EPSPS タンパク質と機能的に同一である EPSPS タンパクは、シキミ酸合成経路の律速酵素ではなく、EPSPS 活性が増大したとしても本経路の最終産物である芳香族アミノ酸の濃度が高まることはないと考えられている。また、EPSPS は基質であるホスホエノールピルビン酸塩 (PEP) とシキミ酸-3-リン酸塩 (S3P) と特異的に反応することが知られており、これら以外に唯一 EPSPS と反応することが知られているシキミ酸は、その反応性が S3P の 200 万分の 1 であることから、生体内で基質として反応するとは考えられない。よって、改変 CP4 EPSPS タンパクは、植物代謝経路に影響を及ぼすことはないと考えられるとされております。

以上のことから、それぞれの親系統由来の発現タンパク質が相互作用を示し、植物代謝経路に新たな影響を及ぼす可能性は低いと考えられるとされております。

これらの確認のため、以下の生物検定が行われております。

「チョウ目害虫を用いた生物検定」。本掛け合わせ品種、それぞれの親系統、非組換え体を各 12 個体ずつポット栽培をして、フォールアーミーワームの幼虫を接種しております。接種後 9 日目に葉部の被害程度を 10 段階で調査しております。

その結果、本掛け合わせ品種とチョウ目害虫抵抗性を有します MON89034、1507 系統の間で統計学的な有意差は認められなかったというものでございます。

7 ページです。「コウチュウ目害虫を用いた生物検定」です。先ほどと同様に各 12 個体ずつポット栽培をして、ウエスタンコーンルートワームを接種しております。接種後、約 3 週目に食害の程度を評価しております。

その結果、本掛け合わせ品種の値 0.04 という数字になっておりますが、これは MON88017 系統、Event DAS-59122-7 系統のいずれの系統よりも統計学的に有意に低く、ウエスタンコーンルートワームに対する抵抗性が高まっていることが認められたというものでございます。

表 3 にいきますと、一番上の行が本掛け合わせ品種で食害の程度が 0.04、4 行目の MON88017 系統が食害の程度は 0.24、5 行目の Event DAS-59122-7 系統が 0.26 という値になっております。

そこで、本掛け合わせ品種のコウチュウ目害虫に対する抵抗性が相加的な効果であるものかどうかの確認をするために、以下の評価がなされております。

まず、本掛け合わせ品種、MON88017 系統、Event DAS-59122-7 系統、非組換え体の根部の食害の程度の値を非組換え体の値、阻害度を 0 として比較した際の食害程度を阻害度 (%) へ変換しております。

それが 8 ページの表 4 に記載されております。表 4 のところにございますように、非組換え体を 0 として、それぞれのものをパーセントで示しています。それらの計算式は、表 4 の下にありますように、これらの計算式を用いて阻害度のパーセントを求めております。

8 ページの一番上にいきまして、次に、Finney のモデルを用いて改変 Cry3Bb1 タンパク、Cry34Ab1、Cry35Ab1 のタンパクが相加的に作用しているかどうかの評価を行った。それには以下の式を用いて行ったというものでございます。

その結果、非組換え体と比較をした際の本掛け合わせ品種の阻害度の測定値は 98% であり、相加効果であると仮定した場合の予測値が 98.4% であると算出されることから、予測値と測定値の違いが 1% 以下であることから、相加的な効果であることが確認されたものでございます。

9 ページにまいりまして「除草剤グルホシネートを用いた生物検定」です。各 25 個体ずつ温室にてポット栽培をして、グルホシネートを散布して 10 日後に除草剤による障害程度を調査しております。グルホシネートの散布量としては、通常の散布量と 32 倍の散布量を用いております。

その結果、本掛け合わせ品種と 1507 系統、Event DAS-59122-7 系統との間に統計学的な有意差は認められませんでしたとなっております。

9 ページの下の方「除草剤グルコン酸グリホサートを用いた生物検定」です。先ほどと同じように 25 個体ずつ温室でポット栽培をして、グリホサートを散布して、10 日後に除草剤による障害の程度を調査しております。散布量は先ほどと同じように、規定値の散布量、32 倍の散布量を用いております。

その結果、それぞれの間で統計学的な有意差は認められなかったというものでございます。

以上のことから、それぞれの親系統で発現するタンパクの間で相互作用はなく、導入した遺伝子によって新たに獲得された性質は、変化をしていないということです。

また、最後のパラになります。各親系統由来の発現タンパク質の間に相互作用が認められなかったことから、親系統のうち 2 系統あるいは 3 系統の組み合わせからなる掛け合わせ品種においても同様に相互作用はなく、それぞれの性質は変化をしないと考えられるとされております。

なお、既に MON89034 と 88017 の掛け合わせ、1507 と Event DAS-59122-7 系統の掛け合わせにおいては、既に審査が終了して相互作用がないということが確認されているものでございます。

11 ページにまいりまして「2. 亜種間の掛け合わせでないこと」「3. 摂取量、使用部位、加工法等の変更がないこと」。これらはいずれも変更がないことが確認されている。

以上のことから、これら親系統、4 系統からなる組み合わせのすべての掛け合わせ品種について、食品としての安全性に問題はないと考えられるとされております。

以上でございます。

○澤田座長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいま御説明いただきました申請書につきまして、項目ごとに御意見をいただきたいと思っております。

まず申請書の 5 ページから 8 ページ「1. 掛け合わせた品種において、組換え DNA 操作により新たに獲得されたそれぞれの性質が変化していないこと」「チョウ目害虫を用いた生物検定」「コウチュウ目害虫を用いた生物検定」のところまでコメントがありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

そうしますと、11 ページの最後までになりますけれども「除草剤グリホシネートを用いた生物検定」「除草剤グリホサートを用いた生物検定」「2. 亜種間での掛け合わせでな

いこと」「3. 摂取量、使用部位、加工法等の変更がないこと」でコメントがありましたら、よろしく申し上げます。 五十君先生、どうぞ。

○五十君専門委員 先ほどの6ページの部分でもよろしいでしょうか。

○澤田座長 どうぞ。

○五十君専門委員 今回の申請書類を見ていますと、ほとんど理論構築で成り立っているので、それぞれの表現の仕方がきちんと正確でないと、適切に判断できないと思います。

6ページの上から2行目から3行目にかけての「よって、改変 CP4 EPSPS タンパク質は、植物代謝経路に影響を及ぼすことはない」と判断されています」という表現は、一体だれが判断しているのか不明確であると思いますので、こういった表現は避けて、表現していただきたいと思います。

○澤田座長 具体的に表現はどのようなふうに直せばよろしいですか。

○五十君専門委員 「及ぼすことはない」と判断できます」とか「判断します」という表現が適切ではないかと思えます。

○澤田座長 それでは、そこはそういうふうに直していただくということにします。

ほかにございますか。

今日出てきたものは、4ページの既に組み合わせで承認されている MON89034 と 88017 の組み合わせが1つあります。それから、1507 と Event DAS-59122-7 の組み合わせが既に承認されておりまして、それを更に組み合わせた格好になるかと思えます。したがって、できる種子にいろいろな組み合わせができてしまうので、それをすべて込みで安全性の承認をいただきたいという形になっているかと思えますけれども、その辺りはいかがでしょうか。特にございませんでしょうか。どうぞ。

○小関専門委員 掛け合わせの考え方の原案を起草したんですが、そのうちこういうものが出てくるのではないかと思いつつもこれを起草していたんですけども、今までは必ず食品ごと、組換え品種ごとにすべてデータが出されて評価をしていくのがスタンスだったと思うわけですがけれども、今回のケースの場合に、データが出ているのは、いってみればすべて親品種というんでしょうか、全部が入ったものなんです。

そこから派生してくる子どもは、2ページ目に書かれているこれらの組み合わせ、既に認めたものもあるわけですがけれども、それ以外の組み合わせについて個々のデータはない。ある意味で1ページ目の下書いてある2つは個々についてやられたけれども、2ページ目にあるものについては、個々のデータはない形で審査をする。これまでにないケースだと思います。

要するに、これらの組み合わせを持ったものが出てくるであろうという仮定の下で安全性評価をしようということになるわけですが、①×①のことを考える考え方というのは、ディスカッションをしたときに必ずこういうものがどんどん出てくるであろう。そのときに、果たして個々についてどこまでやる必要があるのか。個々の品種、掛け合わせ品種について、どこまでやる必要があるのかとあの当時考えていたんですけども、今回のようなこういうケースで、個々のデータはないにしても明らかに①であって、①同士である。その①が、個々のものがすべてほかのものに対して影響を与えないということが明らかであれば、こういう形で全体のものを見て問題ないことが明らかになれば、親がOKであれば、その子どももOKという考え方ができれば、今後それでコンセンサスがとれば非常に考えやすいんだと思います。

そこを一度先生方に確認していただいて、今後もそうするというのであれば、それはそれで私はよろしいかと思いますが、その辺は専門委員の先生方の御意見をお伺いした方がいいのではないかと思います。

○澤田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの小関先生のコメントに関しまして、御意見がございましたら、御遠慮なくお願いします。どうぞ。

○五十君専門委員 今までの審査では、理論的にこうなるという話と、実際にでき上がったもので予想どおりの結果だったということを実証的に示してきた部分があると思います。

今回のような掛け合わせの問題に関しましては、それぞれの系統に関して安全性審査は充分に行われているというのが、今までとは状況が違います。2つの審査済みの系統を掛け合わせることは、どちらかというところ、従来から考えれば自然交配の範囲で起こっていた育種ということになると思います。したがって、実際に自然界で起こるとすれば、特に我々は遺伝子組換えとして議論する必要もなく今まで過ごしてきた部分があると思います。

ここで一番注意しなければいけないのは、2つの遺伝子組換えで導入した形質それぞれを掛け合わせたときに、相乗的に効果を持つてくるような疑いがあるかないかというところを充分に確認できれば、必ずしもそれぞれの掛け合わせで出てきたものすべてについて、担保するような実証的データを付ける必要はないのではないかと考えます。

○澤田座長 どうもありがとうございます。

ほかに御意見ありませんでしょうか。

それでは、大体御意見をいただいたように思いますので、特に今回は親である品種の典

型的なデータしかないわけですが、それぞれの種子に関してすべてのデータが必ずしもなくても、理論的に安全性の問題がないことを言える場合には、すべてのデータは要求しないでいいだろう。そういうコンセンサスでこれからいきたいと思います。

もう一つは、違う形質同士のインタラクションがあるかないかというのは非常に重要な点ですので、これからもその点に関しては注意していきたい。

そういう2点で御了解いただけたものと思います。

それでは、本件につきましては、特に安全上の問題はないということですので、次いで評価書（案）の審査に入りたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

○鶴身課長補佐 本日お配りしております、右肩に「資料」と書いたものを御用意ください。

4 ページ目です。「I. 評価対象食品の概要」から御説明をさせていただきます。

「名称」といたしましては、チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統とトウモロコシ 1507 系統と除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統とコウチュ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 *B. t. Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7* 系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種（既に安全性評価が終了した次の2品種は除く）。

※を付けておりまして、73 行目から具体的な品種について列記をしております。

67 行目の「性質」としては、コウチュウ目害虫抵抗性、チョウ目害虫抵抗性、除草剤グリホサート耐性、除草剤グルホシネート耐性ということです。

「申請者」は、ダウ・ケミカル日本株式会社、日本モンサント株式会社。

「開発者」は、記載のとおりとなっております。

5 ページの 104 行目になります。評価対象食品は、害虫抵抗性の形質が付与されたチョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034 系統、除草剤耐性及び害虫抵抗性の形質が付与されたトウモロコシ 1507 系統、除草剤グリホサート耐性及びコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON88017 系統及びコウチュ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 *B. t. Cry34/35Ab1 Event DAS-59122-7* 系統の4つの系統を親系統とし、これらを従来からの手法で掛け合わせた品種である。

本品種から収穫された種子は、遺伝的分離によって、4 系統すべての掛け合わせ品種（1 品種）、任意の3系統の掛け合わせ品種（計4品種）、任意の2系統の掛け合わせ品種（計6品種）及び親系統と同じ表現型の品種（計4品種）の合計15の品種が含まれることが考えられる。

任意の 2 系統の掛け合わせ品種のうち、1507 系統と Event DAS-59122-7 系統を掛け合わせた品種及び MON89034 系統と MON88017 系統を掛け合わせた品種の 2 品種については、遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方にに基づき審査をした結果、改めの安全性の確認を必要とするものではないと判断されている。

したがって、評価対象食品は、掛け合わせである 11 品種のうち、安全性評価が終了した 2 品種を除く 9 品種である。

なお、掛け合わせる前の親系統である MON89034 系統、1507 系統、MON88017 系統及び Event DAS-59122-7 系統の各系統については、それぞれ安全性の評価を終了しており、いずれもヒトの健康を損なうおそれがあると認められないと判断されている。

「Ⅱ．食品健康影響評価」。

1．挿入された遺伝子による宿主の代謝系への影響はなく、害虫抵抗性、除草剤耐性の形質が付与されている品種同士の掛け合わせであること。

「（1）Bt タンパク質について」。

6 ページにまいりまして、MON89034 系統に導入された *cryIA.105* 遺伝子及び改変 *cry2Ab2* 遺伝子により産生される Cry1A.105 タンパク質及び改変 Cry2Ab2 タンパク質、1507 系統に導入された *cry1F* 遺伝子により産生される Cry1F タンパク質、MON88017 系統に導入された改変 *cry3Bb1* 遺伝子により産生される Cry3Bb1 タンパク質、Event DAS-59122-7 系統に導入された *cry34Ab1* 遺伝子及び *cry35Ab1* 遺伝子により産生される Cry34Ab1 タンパク質及び Cry35Ab1 タンパク質は、いずれも *Bacillus thuringiensis* に由来する結晶体の殺虫性タンパク質（以下、「Bt タンパク質」という。）である。

Bt タンパク質が殺虫活性を発揮するメカニズムについては、数多くの研究がなされており、いずれも殺虫以外の機能を有するとの報告はない。このことから酵素活性を持つことは考えられず、植物の代謝経路に影響を及ぼすことはない判断される。

「（2）PAT タンパク質について」。

1507 系統及び Event DAS-59122-7 系統に導入された *pat* 遺伝子により産生される PAT タンパク質は極めて特異的にグルホシネートをアセチル化する酵素であり、高い基質特異性を有しているため、植物の代謝経路に影響を及ぼすことはない判断される。

「（3）改変 CP4 EPSPS タンパク質について」。

MON88017 系統に導入された改変 *cp4 epsps* 遺伝子により産生される改変 CP4 EPSPS タンパク質と機能的に同一である EPSPS タンパク質は、シキミ酸合成経路の律速酵素ではなく、EPSPS 活性が増大しても、本経路の最終産物である芳香族アミノ酸の濃度が高まることは

ないと考えられている。また、EPSPS タンパク質は、基質であるホスホエノールピルビン酸塩とシキミ酸-3-リン酸塩と特異的に反応することが知られている。

以上のことから、いずれの形質も、その作用機作は独立しており、評価対象食品である掛け合わせ品種においても、互いに影響し合わないと考えられる。

「2. 亜種レベル以上の交配ではない」。

掛け合わせた品種は、亜種レベル以上の交配ではない。

「3. 摂取量・食用部位・加工法等に変更はない」。

従来品種と比較して摂取量、食用としての使用部位、加工法等の利用目的並びに利用方法に変更はない。

以上1～3の結果から、この4系統の掛け合わせについては遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方にに基づき審査をした結果、改めて安全性の確認を必要とするものではないと判断される。

以上でございます。

○澤田座長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの評価書（案）につきまして、御意見、コメントを賜りたいと思います。なお、細かい字句の修正等につきましては、後ほど修正箇所を事務局までお伝えいたしたいと思います。

それでは、項目ごとにコメントをいただきたいと思いますが、まず5ページまでいかがでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、7ページの最後まででコメントがございましたら、よろしくお願ひします。何かございますか。どうぞ。

○橘田専門委員 済みません。完全に把握していないようなので御質問させていただきたいのですが、先ほどのお話で、この中の4つの組み合わせだったら、どのような組み合わせでもよいということで、今後了解されるものと理解しています。しかし、今まではF1種子として提供されるものについて審議を行ってきており、これまででしたら承認系統同士であっても、例えばフィールドで交配してスタックができたときは未承認という扱いだったと思いますが、そのところを今後どういうふうに扱っていくのでしょうか。

例えばこの4つの中の2つの組み合わせがスタックとして承認されているとき、それに対し、別の単系統がフィールドで交配したときは、今回の申請品種の範疇に入ってしまうのでしょうか。

○澤田座長 フィールドで結果として同じものができる場合には、それは未承認にはなら

ない。

○橘田専門委員 同じ中に入れてしまうということですか。

○澤田座長 これからはそういうことになると思います。

○橘田専門委員 わかりました。済みません。

○澤田座長 ほかによろしいですか。どうぞ。

○鎌田専門委員 評価書（案）のことではないです。今のことに関わっていて、多分、今回のものは4つの系統の実際に食べる部分について、いろんな組み合わせがあるからという話がかつとあったと思います。だけれども、個別の組み合わせの系統を実際に苗として認定しているのかという部分が、今の食品としての認定の部分と栽培の部分での認定はちょっとニュアンスが違ふと思います。

今の橘田先生の質問は、実際に栽培されてしまうものがどんな組み合わせでもいいんですねという議論であつて、でも、ここで想定していたものは本当はそうではなくて、たまたま全部の遺伝子の組み合わせが穂の上にある粒として出てくる。それは実際にまいて栽培するというのではなかつたので、そこら辺は少し頭を整理した方がよいと思います。でも、基本的には最大限の組み合わせの酵素の働きから考えて、安全性上問題ない。それならば、個々の組み合わせはどれであつても基本的に問題ないというのが今回の提案だと思ひます。

私は食品としてはそれでもよくて、それでいて、栽培というところも今の話だと多分OKですということですね。

○澤田座長 よろしいですか。食品は食品衛生法で、栽培の方はカルタヘナ法の絡みがあります。

○鎌田専門委員 勿論そうなんです、ただ、最終的には、個別のものができたがゆえにできたものですね。だから、そこも含めてすべていいですと言っているということですね。

○澤田座長 実質的には技術的に区別ができませんので、いいですと言わざるを得ないという事情はあるかもしれません。

○鎌田専門委員 その上で、全体として物の考え方の整理をしておきたいと思つておりますが、もともと緑の資料の後ろの方の2に、昔の掛け合わせについての安全性評価の考え方というのがあります。黄色の参考資料の前の附せんの付いている2が安全性評価の考え方を今ここで使っているものかと思ひます。

この中で、若干気になっているのは、昔の厚生労働省時代のところに、新たに獲得した性質が変化していないことという奇妙な言葉がありまして、これが生きてるかどうかは

別として、最大限のものを認めておいて、減ったものはだめということになってしまうんです。だから、ここら辺全体の大きな流れの中で、今のように大きく変えるのならば、それはきちっと議論して変えた方がいいのではないのでしょうか。

勿論、問題があるとは思っていないんですが、もともと最大限のものは最大限のまま置いてほしいということからきて、こういう議論があつて、今回は減ってしまったものも全部OKですとっているんで、物の考え方が変わると思います。

前にもちょっと言ったかもしれませんが、新たに獲得した性質が変化していないことをつくったときに一番心配したのは、遺伝子として入れたけれども、塩基置換が起こってストップコドンが出て、全然違うペプチドが出てきたりしたときに、問題ないですかということをお問うために実はつくった項目だったんです。今回も遺伝子が入っている、入っていないだけだったら、多分この問題はどの議論も起こらないんですが、ただ、何かの拍子に入れた遺伝子が変化した。だから、こうなってしまうと、一見形質が出ていないというものも、多分この中には入ってくると思います。それも基本的には承認されていますという議論も全部含まれていることを、一応、理解しておいていただいた方がいいと思います。

○澤田座長 新たに獲得した性質が変化していないことに関しましては、今までの掛け合わせでは、実際に種子のレベルで形質が落ちていないことを前提に安全性を確認してきたということがあります。

○鎌田委員 それでいいんです。まさに1塩基脱落してフュージョンをとったということも含めてです。

○澤田座長 そうではなくて、メンデルの分離の法則上です。

○鎌田委員 それはメンデルの分離の法則上ですが、実際に塩基の脱落が起こってタンパクができなくなっていた例というのは、過去にもデータがありますので、そういうことが起こっていても問題ないというのが多分前提としてないと、今の議論は成り立たないと思います。

○澤田座長 恐らく形質としては、変なものができるというよりは、なくなることがほとんどだろう。それを前提にこの文章はつくったつもりだったように思います。

小関先生、そういう理解でよろしいですね。

○小関専門委員 一応そういう理解で考えていたのと、もう一つは、実際に調べてみてわかったのは、導入した遺伝子というのがある意味それは優良形質ですね。虫に食われないとか除草剤に強いとか、それがなくなるとは何を意味するかというと、商品価値がなくなるわけです。実際に塩基配列の置換を調べてみると、新たに獲得した遺伝子というのは

変異率がすごい低いんです。ですから、すごい選択圧がかかっていることがあるので、まず変異率も低いし、もしも変異してしまうと商品価値がなくなることがあるので、ポイントミューテーション等によってストップコドンが入るとするのは、恐らく極めて低いのではないかと今は考えています。

○鎌田専門委員 私も勿論そう思っているんですが、そうすると、これだけの遺伝子の組み合わせをすべてOKといったときには、今の前提が崩れてしまうので、必ずしも選択圧がかかっていない状態もあり得る。だから、そこら辺も含めていいですねという確認をしておく必要がありますということです。

○澤田座長 どうもありがとうございました。

今のコメントを含めてOKですということをご確認してよろしいでしょうか。それでは、そういうことでお願いします。

ちょっと戻りまして、評価書（案）の実際の表現で何か直した方がいいということがございましたら、お願いします。

ないようですが、細かい字句の修正に関しましては、また事務局へ御連絡いただくということで、本件に関しましては御承認いただいたということにしたいと思います。どうもありがとうございました。

○渡邊専門委員 ちょっとよろしいでしょうか。掛け合わせということの安全性に関しては全然異議はないんですけれども、今回、初めて会社をクロスしているということで、これは行政の問題かもしれないんですけれども、今後この品種に関して、どちらが責任を持つということは、この議論ではないにしても、ちょっと個人的には気になりました。

○鶴身課長補佐 責任というのはいろんな責任が多分あるんだと思うんですが、それぞれがそれぞれで持つということになると思います。

○渡邊専門委員 フィフティー・フィフティーということで、これは念を押すとかそういうことは特にありますか。会社が吸収合併するとか、そういうことも将来的にあり得ますね。

○猿田評価調整官 契約で権利をつないでいきますので、過去に開発したのから移ったりしますから、それはそれについていきます。

○渡邊専門委員 種子の保存とかそういうことがあったと思うんですけれども、その辺も含めてですか。

○猿田評価調整官 いずれにせよ食品安全委員会の評価事項ではないので、後でよろしくお願いします。

○渡邊専門委員 わかっているんですけども、済みません。そういうことです。

○澤田座長 ほかによろしいですか。

それでは、2番目のL-ヒスチジン塩酸塩に移りたいと思います。

HIS-No. 1株を利用して生産されたL-ヒスチジン塩酸塩であります。本件につきましては、新規の審査品目でありまして、高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方にに基づき申請が出されておりますので、安全性の確認を行いまして、問題が残る場合には指摘事項を出し、問題がないとされた場合には評価書（案）の審査に移りたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いします。

○鶴身課長補佐 「ID-157 ヒスチジン塩酸塩」書かれたピンク色の紙ファイルの御用意をお願いいたします。

1枚めくっていただいて、申請者は味の素株式会社でございます。

タグの「資料本文」というところを開けていただいて、更に1枚おめくりいただいて「1. L-ヒスチジン塩酸塩の食品添加物としての概要」でございます。ページは1ページと振られております。

「1-1 L-ヒスチジン塩酸塩について」ということで、L-ヒスチジン塩酸塩は食品添加物として既に指定がされておまして、公定書に以下の規格が定められているというものでございます。

2ページにまいりまして「1-2 L-ヒスチジン塩酸塩の用途」ですが、食品分野では主に栄養補給を目的とするスポーツ栄養食品、飲料、調味料に用いられているということです。

3ページにまいりまして「2. L-ヒスチジン塩酸塩の製造方法の概要」です。

「2-1 L-ヒスチジン塩酸塩生産菌 HIS-No. 1株の作製方法」です。

(1) 宿主菌、*E. coli* K-12株由来の突然変異株を使用しているということです。*E. coli* K-12は国立感染研究所病原体等安全管理規定におけるバイオセーフティー分類基準ではBSL1の微生物、すなわち、ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないものとして規定がされており、またOECDでも優良工業製造規範（GILSP）が適用できる宿主微生物として認定がされている。

(2) ベクターとしては、ミニミューを使用している。各遺伝子の組み込みにおいて、*E. coli*染色体への遺伝子組み込みベクターであるミニミューに挿入遺伝子を搭載したものを使用しているということです。

(3) 挿入遺伝子として、HIS-No. 1 株に導入された遺伝子 A~H は、すべて *E. coli* K-12 株を由来とする遺伝子である。

目的としては、いずれも L-ヒスチジン塩酸塩の生合成に関与する遺伝子であり、生産効率を高めることを目的としています。これら 8 個の遺伝子が 4 個の遺伝子組み込みユニットによって導入されております。

4 ページにまいりまして (4) プロモーター、ターミネーター等ですが、これらについても *E. coli* 由来のものを使用している。

(5) L-ヒスチジン塩酸塩生産菌株ですが、これらの挿入遺伝子をミニムーベクターに搭載した遺伝子組み込みユニット 1~4 を宿主染色体に組み込み、HIS-No. 1 株を得た。この株は抗生物質耐性マーカーを有していないと記載されております。

5 ページに HIS-No. 1 株の構築の概要が記載されております。

真ん中の辺りに、それぞれの組み込みユニットについて記載がされております。4 つのユニットを用いて組み込んだということがございます。

6 ページにまいりまして「2-2 L-ヒスチジン塩酸塩の製造方法」ですが、発酵により得られた L-ヒスチジン発酵液に塩酸を加えて、粗製工程において生産菌を除去し、更に発酵副生物を系外に除去する。更に●●●を用いて発酵副生物を系外に淘汰した後、晶析、分離することで高純度の L-ヒスチジン塩酸塩の結晶を取得するものがございます。

7 ページにまいりまして「3. 申請品目と現行製品の実質的同等性の確認」です。

(1) として、食品添加物の規格の分析について記載がされております。

表 1 に記載のとおり、それぞれ申請品目は添加物の規格基準を満たしており、現行製品と同等であると考えられるということがございます。

真ん中から下のところになりまして、加えて、非有効成分の残存を確認するために、タンパク質の残存をドットプロット蛍光法によって測定しております。

下の表にございますように、いずれの製品においても検出せずということで、検出限界は 1 μ g/g であるということがございます。

8 ページにまいりまして、(2) 不純物のプロファイルの比較で、先ほどの成分規格に加えて 3 つの分析法で不純物について比較が行われております。

i として、アミノ酸の自動分析計による比較ということで、下の表にございますように、いずれも不純物は検出されておられません。

ii として、HPLC 法-1、これは親水性の物質の測定のための方法ですが、下に結果が記されております。

9 ページにいきまして、結果としては、新規の不純物は検出されなかった。また、検出された不純物の量は現行製品の振れ幅の範囲内であったということでございます。

iiiとして、HPLC法-2による比較です。これは疎水性の物質の検出ですが、表にございますとおり、不純物は検出されていないということでございます。

これらの結果から、定量限界以上の新規不純物や増加不純物が検出されず、現行製品と同等であることが確認された。

以上(1)(2)の結果から、L-ヒスチジン塩酸塩は高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方の要件を満たすと考えられるとされております。

説明は以上でございます。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、比較的短い資料でありますので、一括してコメントがありましたら、よろしくお願いたします。これは、考え方次第ではセルフクロニングでも出せたということですね。ただ、アミノ酸等の高純度品ということを出してきたということですね。

○鶴身課長補佐 そういうことだと思います。

○澤田座長 ご意見、いかがでしょうか。どうぞ。

○鎌田専門委員 幾つかあるんですが、1つは実際に今回の組換え体の作り方を見ていて、どこにどんなふうに入ったのかは全くインフォメーションがなくて、これでいいのか。何かつくりましたという記載になっていて、セルフクロニングにほぼ近いので、問題があるとは思えないけれども、それでいいのかどうかというのが1つです。

それから、これもデータを出すのはおかしいのかもしれないんですけども、タンパクは検出せずというものも、検出しないのでデータがないのかもしれないんですが、データが出ている上で検出せずと書かれるのと、何もなしでただ単に検出せずと書かれるのはニュアンスが違うということが1点。

添付資料2のデータ、例えば後ろから2枚目のデータなどを見ていると、これもそんなに気にすることないのかもしれないけれども、これは現行製品のロットの●●●というピークです。●●●とか●●●というピークがあります。勿論ブランクにはない。現行製品にあって、それとちょっと違う位置に申請品目ではマイナーなピークがあって、このことはどこにも記載がない。ほかの細かいところは結構あちこち書いてあるのに、ここだけは何の記載もないという実態があるので、何か一言書いておいてくださればよかったです。

その3点です。

○澤田座長 まずコンストラクトの作り方です。これはいかがいたしましょうか。もう

ちょっとわかりやすく書いていただけますか。

○小関専門委員 1つよろしいでしょうか。結局、考え方が添加物には2つあって、高度精製等の話が1つあると思います。高度精製されたものであれば、ある意味、評価基準に従わないということで、入り口から入らないで終わってしまうわけです。そうしたときに、今まで高度精製のものについては、その段階でいいでしょうということにしたので、私もあまりにもそういうところが書いてなかったのでどうなりましたかと先ほど事務局に確認したんですけれども、今まで大体こんな形だったそうです。

○鶴身課長補佐 我々の方でも確認をしたんですが、一番最近ではL-フェニルアラニンなどがございましたが、この程度の書き方であったことを確認しています。

○澤田座長 最終的な遺伝子の組み込んだ配列というのは、この資料には全部は出ていないんですね。

○鶴身課長補佐 ないです。模式図的に概要が書いてあるだけです。

○澤田座長 前例があるので、ちょっと簡単過ぎるという気がしないではないです。一応、入れた遺伝子の実態がきちんと把握できるように書いてあればよしとするということです。

あと、次のタンパクの方は、蛍光のブロッキングをやっていまして、7ページの下側です。これも従来はこの程度の書きぶりによしとしていたところでありますので、これは宜しいかと。

不純物のピークですけれども、具体的にはクロマトグラムの何ページ辺りでしょうか。

○鎌田専門委員 後ろから2ページ目、9ページです。黄色い部分の添付資料2の9ページです。●●●の後のところに●●●とか●●●というものがあるんですが、これに関する記述は本来本文の9ページにクロマトに関する話が出ているんですが、そこの中にはどこにも出てこない。

○澤田座長 それでは、このピークが何に相当するかコメントをいただいて、安全性上の問題がないことを確認できればよろしいとしたいと思います。

○鎌田専門委員 今のは既存品でして、組換え体の方は●●●とか●●●という別な位置にピークがあるので、そのことも含めて記載があった方がいいのではないかと思います。

○澤田座長 かなり小さいといえば小さいピークですね。これはコメントをいただいて、一度先生にコメントを読んでいただくということでよろしいでしょうか。

○鎌田専門委員 はい。

○澤田座長 ほかに御意見よろしいでしょうか。

それでは、特段の安全性上の問題があるということではないようですので、評価書(案)

の審査に入りたいと思います。事務局からお願いします。

○鶴身課長補佐 先ほどの資料を御用意ください。12 ページからになります。

「Ⅰ．評価対象添加物の概要」ということです。

「名称」は、HIS-No. 1 株を利用して生産された L-ヒスチジン塩酸塩。

「用途」としては、栄養補給を目的とする食品、飲料及び調味料等。

「申請者」「開発者」は、記載のとおりでございます。

本添加物は L-ヒスチジンの生産効率を高めるため、*E. coli* K-12 株由来の突然変異株を宿主として、*E. coli* K-12 由来の L-ヒスチジン生合成関与の遺伝子を導入した HIS-No. 1 株を用いて発酵生産された L-ヒスチジン塩酸塩である。

L-ヒスチジン塩酸塩は、食品添加物として指定され、成分規格が食品添加物公定書に記載されている。

HIS-No. 1 株の宿主及び遺伝子供与体である *E. coli* K-12 株は、有害な影響を及ぼす毒素の産生性や病原性は知られておらず、経済協力開発機構（OECD）では優良工業製造規範（GILSP）が適用できる宿主微生物として認定されている。

また、HIS-No. 1 株は抗生物質耐性マーカー遺伝子を有さない。

「Ⅱ．食品健康影響評価」。

1．HIS-No. 1 株を利用して生産された L-ヒスチジン塩酸塩は、製造工程において使用微生物及び発酵副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製されており、食品添加物公定書規格の含量規格を満たしている。

2．HIS-No. 1 株を利用して生産された L-ヒスチジン塩酸塩の非有効成分について、最終製品において、

（1）タンパク質は検出限界（ $1 \mu\text{g/g}$ ）未満である。

（2）食品添加物公定書規格の成分規格を満たしている。

（3）アミノ酸分析及び HPLC 法（疎水性及び親水性）による分析の結果、従来品の L-ヒスチジン塩酸塩に存在しない不純物は検出されず、また、従来品に存在する不純物については、従来品の含有量の振れ幅の範囲内であった。

以上（1）～（3）の結果から、従来品に比べて、既存の非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで有意に増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

以上 1 及び 2 の結果から、HIS-No. 1 株を利用して生産された L-ヒスチジン塩酸塩については、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準の附則、遺伝

子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方にに基づき、安全性が確認されたと判断される。

したがって、本添加物については、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（本則）による改めての評価は必要ないと判断される。

以上でございます。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの評価書（案）につきまして、コメントがございましたら、お願いします。これはいつもの評価書（案）とほとんど同じだと思いますけれども、そうですね。

○鶴身課長補佐 同じです。

○澤田座長 よろしいですか。

それでは、特に御意見がないようでありますので、この評価書（案）につきましては、一応御承認いただいたということにしたいと思います。なお、細かい字句等の修正がもしございましたら、事務局までお伝えいただければと思います。

それでは、最後のL-イソロイシンの方に移りたいと思います。ILE-No.1株を利用して生産されたL-イソロイシンで、これも新規の申請品目でありまして、先ほどと同様に高度精製の非タンパク質性添加物の安全性の考え方にに基づき申請書が出されております。安全性の確認を行いまして、問題が残る場合には指摘事項を出して、問題がないとされた場合には評価書（案）の審査に移りたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いします。

○○○ 同じくピンク色のファイルの「ID-166」と書かれたL-イソロイシンについて御用意をお願いします。

1枚めくっていただいて、申請者は味の素株式会社でございます。

タグの「資料本文」のところを1ページめくっていただいて、ページを1と振っております。「1. L-イソロイシンの食品添加物としての概要」についてです。

L-イソロイシンについては食品添加物の指定添加物として指定がされており、記載の成分規格が定められております。これにより物理化学的性質を確認できるとされております。

2ページにまいりまして「1-2 L-イソロイシンの用途」としては、先ほどと同じように、食品分野では主に栄養補給を目的とするスポーツ栄養食品、飲料及び調味料等に用いられているということでございます。

3ページにまいりまして「2. L-イソロイシンの製造方法の概要」です。

生産菌 ILE-No.1 株の作製方法です。宿主菌は *E. coli* K-12 株由来の突然変異株を用いている。*E. coli* K-12 株は国立感染研究所病原体等安全管理規定におけるバイオセーフティ分類基準において BSL1 の微生物、ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みのないものとして規定がされている。また OECD では GILSP が適用できる宿主微生物として認定されている。

(2) ベクターですが、ミニミューを使用して、これらに挿入遺伝子を搭載したものを使用している。

(3) 挿入遺伝子ですが、ILE-No.1 株に導入された遺伝子 A~M までございますが、すべて *E. coli* K-12 株由来とする遺伝子である。

目的としては、L-イソロイシンへの生成効率をより高めることを目的として導入されており、これら 13 個の遺伝子が 4 個の組み込みユニットによって導入されているということでございます。

4 ページにまいりまして (4) プロモーター、ターミネーター等ですが、こちらも同様に *E. coli* 由来のものを用いているということでございます。

(5) これらの挿入遺伝子をミニミューベクターに搭載した遺伝子組み込みユニット 1~4 を宿主染色体に組み込み、L-イソロイシン生産菌株 ILE-No.1 株を得た。この菌株は抗生物質耐性マーカーを有しないとされております。

5 ページ目にまいりまして、作製方法の概要です。

真ん中のところがございますような組み込みユニット 4 個を使って、13 個の遺伝子を挿入したものでございます。

6 ページにまいりまして「2-2 L-イソロイシンの製造方法」です。

発酵により得られた L-イソロイシン発酵液から、粗製工程において生産菌、発酵副生成物を系外に除去して、更に●●●を用いて副生成物を系外に淘汰した後、晶析、分離することで高純度の L-イソロイシン精製結晶を取得するものでございます。

7 ページにまいりまして「3. 申請品目と現行製品の実質的同等性の確認」です。

(1) 成分規格の分析です。表 1 にございますとおり、申請品目においていずれも成分規格に適合しており、現行製品と同等であると考えられるとされております。

また、下の方ですが、非有効成分の残存を確認するために、タンパク質の残存をドットブロット蛍光法により測定しております。いずれのロットにおいても検出はしておらず、検出限界は 1 μ g/g であるということです。

8 ページにまいりまして、不純物のプロファイルの比較です。先ほどの成分規格に加え

て3つの方法で比較がされております。

iとして、アミノ酸自動分析計による比較ということで、申請品目に増加の不純物としてアロイソロイシンが検出された。上側の表の真ん中の行になりますが、今回対照とした現行製品では、アロイソロイシンは検出されなかったが、以前に分析をした過去流通品の含量データを見ると0.01%程度検出されていた。ただ、括弧の中にございますとおり、アロイソロイシンの検出限界が0.02%でして、面積比により数値化すると0.01となるということでございます。このことから、アロイソロイシンは新規不純物ではなく、既存不純物であることを確認したとされております。

下側に注釈として、L-アロイソロイシンについて記載がされておりますが、L-イソロイシンの3位の炭素が反転をしたジアステレオマー、いわゆる光学異性体がL-アロイソロイシンということでございます。

先ほどのアミノ酸分析ではそれ以外のバリン、ロイシンについては、振れ幅の範囲であったということでございます。

9ページにまいりまして、不純物のHPLC法-1、親水性の分析です。

真ん中の行にございますように、メチオニンが新規不純物として検出されております。それ以外のバリンは現行製品と同等のレベルであったというものでございます。

10ページにまいりまして、iiiの不純物検出HPLC-2法で、疎水性の不純物を検出することを目的としております。フェニルアラニンが痕跡程度ありますが、いずれも検出せずであったということでございます。

上記i～iiiの結果により、申請品目には新規増加不純物として、L-メチオニン、既存増加不純物としてアロイソロイシンが検出された。L-メチオニンについては、国により安全性が確認され使用基準がないアミノ酸で、指定添加物として指定がされており、有害性はない。

2つ目のボツのところ、アロイソロイシンの安全性に関する知見を調査した結果、安全性に問題があるという報告は見つからなかった。アロイソロイシンの安全性調査の詳細は、添付資料3に示すとされております。

オレンジのタグの「添付資料3」を御覧ください。添付資料3「アロイソロイシン安全性に関する資料」というものが添付されております。

「人体内含量」ということで、アロイソロイシンはイソロイシンのジアステレオマーで、人の血漿の正常な要素である。アロイソロイシンは摂取したタンパク質の健全な代謝により生成されるため、健全人の血漿中に含まれている。大人の場合にはイソロイシンが66±

2 μ mol、アロイソロイシンが $1.9 \pm 0.1 \mu$ mol である。

「摂取経験情報」としましては、乳酸発酵したキャロットジュース、アカビートジュースなどに含まれており、摂取の経験があるということがわかっている。

「生体に及ぼす影響及び発癌性・毒性情報」ですが、下の表の情報検索システムを用いてアロイソロイシンが生体に及ぼす影響について調査をした。先天性のアミノ酸代謝異常症の1つであるメープルシロップ尿症に関する文献を確認したとされております。

メープルシロップ尿症については、分岐鎖アミノ酸と呼ばれるロイシン、イソロイシン、バリンの代謝経路にある α -ケト酸脱水素酵素複合体が障害されているために生じる病気であるとされております。

表の下側になりますが、L-アロイソロイシンについては人の血漿の正常な要素でメープルシロップ尿症に限定されることはなく、健常な細胞で生じている。上記文献を調査したところ、アロイソロイシンが生体に及ぼす影響について言及した報告はなかった。

更に発がん性、毒性に関する知見を調査したところ、該当する文献はなかったとされております。

次のページにまいりまして、急性毒性としてLD₅₀を調査したところ、アロイソロイシンのLD₅₀はイソロイシンと同程度であった。イソロイシンが6.8g、アロイソロイシン6.9gであることを確認したものでございます。

L-アロイソロイシンについて検索したところ、メープルシロップ尿症に関する文献を確認した。

①アロイソロイシンは、摂取したタンパク質の健常な代謝により生成されるため、人の血漿の正常な要素で、血漿中に含まれている。

②として、発がん性、毒性に関する知見を調査したが、該当するものはなかった。また、急性毒性としてLD₅₀についてはイソロイシンと同程度である。

③として、アロイソロイシンは乳酸発酵したキャロットジュースやアカビートジュース等に含まれており、食経験がある。

これらの理由から、L-アロイソロイシンは安全性上問題がないと考えられております。

前に戻っていただいて、資料本文の10ページです。下から2つ目のパラになりますが、上記調査、検討により、現行製品に比べ、既存の非有効成分の含有量が申請品目中で安全性上問題となる程度まで有意に増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有しないことを確認した。

以上（１）（２）より、申請品目 L-イソロイシンは高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方を満たすと考えられるとされております。

以上でございます。

○澤田座長 ありがとうございます。

ただいまの審査資料に関しまして、コメントがございましたら、お願いします。

今回はアロ体といいますか、異性体が若干出てくるということでありましてけれども、これは幸いなことに情報が多くて、安全性にあまり問題がないということになっております。

これはいかがですか。

○鎌田専門委員 直接関係ないんですが、添付資料 1 の中に今回のターゲットの 1 つの●●●という遺伝子の話を書いてあって、これは説明が複雑なんですけど、現在、使っている *E. coli* の K-12 株だとこの遺伝子はもともと●●●があって●●●もので、今回は復帰しているんです。

緑の資料の 16 ページのところに塩基配列が書かれていて、17 ページの真ん中ぐらいに赤で●●●だけ入っているとなっております。これ自身は多分間違えではないと思うんですが、その上で 18 ページになるとアミノ酸配列が出てきます。これは普通、機能している問題ないものだと下のアミノ酸配列も●●●はずなのに、たまたま比較に使っているものが変異型を使っているのだから●●●です。これはおかしな話で、変異型があるということとはもともとのものがあるはずなので、多分 K-12 が由来している基の塩基配列があるはずなんです。だから、本来の配列もここにあって、3 つを並べてくれないとアミノ酸配列の後ろの方がこれでいいのかどうかというのは本当はわからないので、安全性と直接関係ないんですが、そのデータだけは是非つけ加えておいていただいた方が資料という意味では非常にいいと思いますので、それだけお願いします。

○澤田座長 これも後で先生に御確認いただいでよろしいですか。

○鎌田専門委員 はい。

○澤田座長 ほかに御意見ありませんでしょうか。五十君先生、どうぞ。

○五十君専門委員 先ほどのヒスチジン塩酸塩に関しましては、塩酸処理をしておりますので、恐らく生きています菌はその時点で完全に死ぬことが予想できるのですが、今回の L-イソロイシンの製造方法、6 ページを見ますとはっきり書かれていないので、本当に菌が死んでいるかというのは読み取れません。もし菌が生きていますとすると、添加物ではなく、微生物食品としての評価が必要となってしまいますので、恐らくそういうことはないと思いますけれども、この製造工程のどこで菌が死滅するかというところを示していただ

きたいと思います。

○澤田座長 それはやはり一言追加していただくということをお願いします。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○飯専門委員 1つだけ。先ほどの鎌田先生のコメントで、作出の仕方がしっかりしていないということで、改めて見ていたんですけども、今回の5ページ目の概念図というところに頼るしかないのかなと思うんです。図中のカラーの矢印がそれぞれ遺伝子だとすると、楕円の上の左側にある「組込みユニット1」というのに対して、その右側にある「内在性遺伝子A、B、C、D E」というのが染色体中ではばらばらで、結構つなぎ換えの操作をしているのかなと想像できるんですが、もしそうであるなら、添付資料の説明もそれに対応した形できっちり書いておいていただく方がいいのではないかなと思います。

○澤田座長 ただいまの御意見は、要は5ページの図と添付資料の対応がわかりにくいということですね。

○飯専門委員 そうですね。単純によその配列は持ち込んでいまして一言書いてあるだけで、それで済まされてしまっているのですね。

○澤田座長 具体的には、どういう指示にすればよろしいですか。

○飯専門委員 コンストラクトの手順が書かれていれば、多分それで十分理解できるかなという気はします。5ページ目の絵が本当に正しいのかもはっきりすると思います。ただ、内在性の遺伝子はかなりばらけているんだとすれば、プロモーターもたくさんあるのをどうやってつないでいるのかなという辺りも気にならなくもないのですね。

5ページ目の作成方法の2-1の組込みユニットのところ「挿入遺伝子」とだけ書かれている部分についてももう少し正確に資料として示されていればいいのかなと思います。

○鶴身課長補佐 緑色の添付資料1の7ページの辺りに、若干詳しいのがあります。

○飯専門委員 これだと組み込みユニットをどのようにして構築したかがちょっとわからないですね。

○鶴身課長補佐 この部分を更に詳細にしますか。

○飯専門委員 もうちょっと正確に、要するにもとの内在性の遺伝子の部分をここに配置するように挿入遺伝子全体、4つ、5つ入れている場合には、つくっていますということがわかるようなものがあつた方がいいのではないかなと思います。

○澤田座長 添付資料の例えば7ページの図2の辺りのコンストラクトの説明をもうちょっと詳しくしてくれということですか。

○飯専門委員 そうですね。

○澤田座長 実際には、事務局と先生で具体的に御指示をいただいてということによろしいでしょうか。ほかに何かございますか。

○書き方の問題なんですけれども、本文の10ページのところで、先ほども少し出ていたL-allo-イソロイシンの安全性に関する結果について、添付資料3の1ページ目の最下段のところに「発癌性・毒性に関する知見を調査した」とあります。キーワードとしてこれらを入れたところ、該当する文献はなかった。よって、ヒトへの発がん性・毒性はないというのは、あまりにも安直なのではないかなと思います。

実際ないとは思いますが、少なくともヒトへの発がん性または毒性なり、発がん性でしたらIARCや何か非常に細かい情報を持っていますし、そういうところを精査したという言葉を入れるなり、少なくとも文献はなかったから、有害性はないんだという言い方は科学的ではないのかなと思います。

○澤田座長 具体的には、どういう表現にすればよろしいですか。ここでは「文献はなかった」で終わっていますね。

○和久井専門委員 少し探せば、毒性というか、ヒトに対しての有害性はないという文献はあってしかるべきだと思うんです。これだと、ないから安全性があるんだという論旨なんです。

○澤田座長 ただ、その後にLD₅₀のデータはある。

○和久井専門委員 ただ、実はLD₅₀というのは、あくまでも急性毒性で、今はほとんど問題視されていないんです。ですから、LD₅₀が高かろうが低かろうが、それでヒトへの安全性が高いとか低いとかということでは使われていないという考え方ですから、あくまでも毒性の強さの比較でありまして、あくまでも安全性を表しているものではありませんのでね。

○澤田座長 最終的には、どういうふうになればよろしいですか。

○和久井専門委員 書き方を変えていただく格好になるのかなと思います。きっとこれをつくった方も、調べていったんですけども、見つからなかったんだと思うんです。それで苦肉の策で出てきたのがLD₅₀だったということなんですけれども、LD₅₀が高かろうが低かろうが、それでヒトへの安全性が高いとか低いとかという評価はできません。

まずLD₅₀の場合は、使った動物も書いていないんですね。ラット、マウス、ハムスター、みんなLD₅₀は違いますので、ヒトでのLD₅₀であるわけはありませんから、そこから考えていっても、たまたま出てきた中にLD₅₀が出てきたんだと思うんですが、ページ数がないので2ページ目になるんですか。②のところで、L-allo-Ileの発がん性・毒性に関する知

見を調査したが、該当する文献はなかった。また、急性毒性の強さの尺度として用いられる半数致死用量（LD₅₀）を調査したところ、急性毒性を示すものではないと確認したとあります。

この書き方は、要はLD₅₀の量と発がん性または毒性というものが、あたかも同じような、パラレルのような言い方に書かれているんです。これ自体おかしいです。あくまでもLD₅₀というのは、一番初めにあるその物質がどの程度の量を飲ませたら、半分ぐらいの動物が死んでしまうのかということ、20年ぐらい前まではかなり重要視されていたんですけども、最近ではむしろこんな数字は3桁ぐらい丸の数がずれても構わない、そのぐらいのアウトなラインがわかればいいという評価に実際変わってしまったんです。ですから、それとこの発がん性とか毒性という知見とは全く違う次元のお話なんです。

ですから、少し調べていただければ、必ず発がん性及び毒性に対しては認められない。うまくすれば、IARCのランキングがありますので、その中でかなり低いランクの方に入っていればいいですけども、そういうところのをぽっと入れていただいた方がいいのではないかなと思います。ぽっと見せていただいたときに、こういう言い方は失礼なんですけれども、パーソナルコンピュータにキーワードをぽんと入れたらば、結果が出なかったから、なかったのではないかなという書き方にも見えてしまって、これで安全性を認知するというのは、ちょっと書き方に問題があるのではないかなと思います。

○澤田座長 既存の発がん性のデータベースと毒性のデータベースがありまして、まず、それに載っているかどうかきちんと調べてくださいと。

○和久井専門委員 そうです。

○澤田座長 もし載っていれば、そのデータを書いてくれるのがベストである。

○和久井専門委員 そうです。この場合にも、検索を行ったといたときに、今、先生がおっしゃられたような、どういうベースを使ったかとかは書いていないんですよ。そこで既に信頼性が保たれているとは、不安を感じます。

○澤田座長 そこにない場合は、それでよいということですか。実際にはほかの食品に入っていて、食経験があるので。

○和久井専門委員 よくわかるんですよ。この書き方が誤解を招くような書き方だなというところがあるので、先ほど申し上げたように、書き方を変えた方がいいのではないかなと言ったのはそこです。

○澤田座長 むしろ、本当になかったら、何も書かない方がよろしいということですね。

○和久井専門委員　そうです。

○澤田座長　ということで、事務局の方はよろしいでしょうか。

○鶴身課長補佐　もう一度データベースの検索を先生の方に確認させていただいて、その後、先ほど言われたような選択肢をどうとるかということでよろしいですか。

○和久井専門委員　はい、そう思います。あと、はっきり言うと LD₅₀ も必要ないですよ。あえてここで LD₅₀ を何で書いてきたのかなというのがあります。

○鶴身課長補佐　わかりました。

○澤田座長　ほかによろしいでしょうか。それでは、今の点は、一応後で先生にチェックしていただくということで、安全性の方は大きな問題はないと思いますので、評価書（案）に移りたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

○鶴身課長補佐　本日お配りしました資料の 18 ページになります。

「Ⅰ．評価対象添加物の概要」です。

名称は、ILE-No.1 株を利用して生産された L-イソロイシン

用途は、栄養補給を目的とする食品、飲料及び調味料等

申請者、開発者は、味の素株式会社

本添加物は、L-イソロイシンの生成効率を高めるため、*Escherichia coli* K-12 株由来の突然変異株を宿主として、*E. coli* K-12 由来の L-イソロイシン生合成関連遺伝子を導入した ILE-No.1 株を用いて発酵生産された L-イソロイシンである。

L-イソロイシンは、食品添加物として指定され、成分規格が食品添加物公定書に記載されている。

ILE-No.1 株の宿主及び遺伝子供与体である *E. coli* K-12 株は、有害な影響を及ぼす毒素の産生性や病原性は知られておらず、経済協力開発機構（OECD）では優良工業製造規範（GILSP）が適用できる宿主微生物として認定されている。

また、ILE-No.1 株は抗生物質耐性マーカー遺伝子を有さない。

「Ⅱ．食品健康影響評価」です。

1．ILE-No.1 株を利用して生産された L-イソロイシンは、製造工程において使用微生物及び発酵副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製されており、食品添加物公定書規格の含量規格を満たしている。

2．ILE-No.1 株を利用して生産された L-イソロイシンの非有効成分について、最終製品において、

（1）タンパク質は検出限界（1 μg/g）未満である。

(2) 食品添加物公定書規格の成分規格を満たしている。

(3) アミノ酸分析及び HPLC 法（疎水性及び親水性）による分析の結果、従来品の L-イソロイシンに存在する不純物については、従来品の含有量の振れ幅の範囲内であったが、従来品では検出されなかった L-*allo* イソロイシン（約 0.1%）及び L-メチオニン（約 0.004%）が検出された。

(4) L-*allo* イソロイシンは、L-イソロイシンの光学異性体であり、乳酸発酵したキャロットジュースやアカビートジュース等に含まれており、また、ヒトの血漿中でも確認される。また、文献検索の結果、L-*allo* イソロイシンがヒトの健康に影響を及ぼすとする報告は確認されず、急性毒性（LD₅₀）は L-イソロイシンと同程度であった。

(5) L-メチオニンについては、タンパク質を構成する主要な 20 アミノ酸の 1 つであり、食経験は十分にある。また、食品添加物公定書に記載された指定添加物であり、安全性が確認されており、使用基準は設定されていない。

以上、(1)～(5)の結果から、従来品に比べて、既存の非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで有意に増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

以上、1 及び 2 の結果から、「ILE-No.1 株を利用して生産された L-イソロイシン」については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（平成 16 年 3 月 25 日食品安全委員会決定）の附則「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」（平成 17 年 4 月 28 日食品安全委員決定）に基づき、安全性が確認されたと判断される。

したがって、本添加物については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（本則）による改めでの評価は必要ないと判断される。

先ほど和久井先生からも御指摘がありましたけれども、LD₅₀のところは落とすということです。

以上でございます。

○澤田座長 それでは、評価書（案）につきまして、コメントがございましたら、よろしくをお願いします。

○鎌田専門委員 一言だけ。マイナーな話なんですけど「Ⅱ. 食品健康影響評価」の 2 番の L-*allo* イソロイシンと L-メチオニンが、このままだと検出されただけになっていて、量の問題というのはどこにも書いていないんです。誤解を与えるとは思わないんだけど、

何か。

○澤田座長 これは修正があったのではありませんでしたか。

○鎌田専門委員 微量とか、何かが入っていた方が。

○澤田座長 今日、配ったものにはありませんか。

○鶴身課長補佐 76行目のところにございます。

○鎌田専門委員 失礼しました。

○澤田座長 これは指摘がありまして、量を入れたということです。

ほかによろしいでしょうか。

それでは、ないようですので、この評価書（案）も一応承認いただいたということで、ありがとうございました。細かい字句等の修正につきましては、事務局までお願いできればと存じます。

それでは、以上で議題1については終わりたいと思います。

議題2の「その他」でありますけれども、私の方から1つ報告があります。

6月の専門調査会で審議いたしましたコウチュウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR604でありますけれども、これはORFについて20以上の連続するアミノ酸について確認し、もし確認された場合には、相同性検索を行うように指摘を出したところであります。その取り扱いにつきましては、小関先生、飯先生に御協力いただいて、座長預かりということになっていたところであります。

その結果、検討いたしまして、導入遺伝子と近傍配列の接合部に10個、近傍配列上に106個、T-DNA上に27個の計143個のORFが検出されるということがわかりました。これをブラストP、ブラストX等による相同性検索、エピトープ検索等の結果、相同性を示すアレルゲンや毒性タンパク質は見出すことはなかったということでもあります。

なお、この品目につきましては、既に8月7日に開催されました食品安全委員会に調査会としての評価書（案）の報告を行い、現在、国民からの意見・情報の募集中でございます。私からの報告は、以上であります。

ほかにも事務局から何か追加がありますでしょうか。

○猿田評価調整官 先ほどの鎌田先生と橋田先生の御指摘で、5ページの115行目の表現が適切ではないので、そこは適正になるように、鎌田先生と橋田先生に御修正いただきたいのですが。

○澤田座長 これは検討して、表現が微妙だと思いますので、ここだけは後で変更があり得るということで御了解いただければと思います。

ほかにありませんでしょうか。なければ、本日の議題については、これで終了といたします。今後の予定等につきまして、事務局から願います。

○鶴身課長補佐 先生方の日程を確認させていただきましたところ、次回9月16日火曜日の午後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、お忙しいところ申し訳ございませんが、日程の確保をお願いいたします。

○澤田座長 それでは、次回9月16日火曜日ということで、よろしく願います。

以上を持ちまして、第64回の専門調査会を閉会いたします。今日も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。