

# 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

## 第100回会合議事録

1. 日時 平成24年1月13日（金） 10：00～13：00

2. 場所 食品安全委員会大会議室

### 3. 議事

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

- ・CN01-0118株を利用して生産された5'-イノシン酸二ナトリウム
- ・KCJ-1304株を用いて生産された5'-グアニル酸二ナトリウム
- ・LU11439株を利用して生産されたリボフラビン
- ・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Bt11系統とチョウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR162系統と除草剤グリホサート耐性トウモロコシGA21系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種（スイートコーン）
- ・アрилオキシアルカノエート系除草剤耐性トウモロコシ40278系統（食品・飼料）

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

鎌田座長代理、五十君専門委員、宇理須専門委員、橘田専門委員、児玉専門委員、澁谷専門委員、手島専門委員、中島専門委員、飯専門委員、和久井専門委員

(専門参考人)

小関専門参考人、山崎専門参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、北村課長補佐、三木係員、種池技術参与

### 5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

- ①CN01-0118株を利用して生産された5'-イノシン酸二ナトリウム

- ②KCJ-1304株を用いて生産された5'-グアニル酸二ナトリウム
- ③チョウ目害虫抵抗性及び除草剤グリホシネート耐性トウモロコシBt11系統とチョウ目害虫抵抗性トウモロコシMIR162系統と除草剤グリホサート耐性トウモロコシGA21系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種（スイートコーン）
- ④アリルオキシアルカノエート系除草剤耐性トウモロコシ40278系統（食品）
- ⑤アリルオキシアルカノエート系除草剤耐性トウモロコシ40278系統（飼料）

## 6. 議事内容

○鎌田座長代理 では、定刻になりましたので、ただいまから第 100 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、議事次第にありますように、「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開で行います。

本日は澤田座長が御欠席のため、座長代理である私が進行を務めさせていただきます。それから、澁谷先生が若干遅れていらっしゃるということでございます。それから、専門参考人として、東京農工大学大学院の小関先生と、それから国立医薬品食品衛生研究所の山崎先生に御出席いただいております。

本日の議題ですが、新規の審議品目であります LU11439 株を利用して生産されたリボフラビン、それから、継続審議品目であります CN01-0118 株を利用して生産された 5'-イノシン酸二ナトリウム、KCJ-1304 株を利用して生産された 5'-グアニル酸二ナトリウム、チョウ目害虫抵抗性及び除草剤グリホシネート耐性トウモロコシ Bt11 系統とチョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MIR162 系統と除草剤グリホサート耐性トウモロコシ GA21 系統からなる組合せの全ての掛け合わせ品種（スイートコーン）、それから、アリルオキシアルカノエート系除草剤耐性トウモロコシ 40278 系統の安全性についての審議でございます。

それでは、お手元の資料の確認をいたします。事務局からお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして配布資料の確認をさせていただきます。配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料といたしまして、食品健康影響評価に関する資料、参考資料として、安全性評価に係る指摘事項となっております。そのほか、追加資料 1、2 をお配りしてございます。追加資料 1 はイノシン酸、グアニル酸に関するもので、追加資料 2 はリボフラビンに関するものです。先ほど、さらに追加事項としまして、プラスミドのテクニカルシーケンスに関する考察ということで、リボフラビンに関します資料をお配りさせていただいております。これら以外の参考資料につきましては、ファイルにとじまして委員の皆様の机の上に置かせていただいております。本ファイルにつきましては調査会終了後、回収させていただき、次回、また、配布いたします。不足等がございましたら事務局までお知らせください。

○鎌田座長代理 よろしいでしょうか。

では、早速ですが、議題 1 の審議に入らせていただきたいと思います。

まずは、5'-イノシン酸二ナトリウムと 5'-グアニル酸二ナトリウムの審議を行います。本品目は先月の専門調査会において審議を行い、指摘事項を出したものです。指摘事項に対する回答書について事務局から説明をお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、5'-イノシン酸二ナトリウム、5'-グアニル酸二ナトリウムについて御説明いたします。回答の方は 2 つの品目共通になってございますので、どちらかのファイルをごらんいただければと思います。回答書のところをめぐっていただきまして、一番最初の紙になりますけれども、本申請につきましては高度精製としての審査をお願いいたしたく、指摘事項 2 について回答するというを言ってきております。ですので、セルフクロニングの指摘につきましては、参考ということで後ろにつけてございます。

まず、めぐっていただきまして 2 ページ目の指摘事項 2 のところを御説明いたします。指摘としましては、HPLC による不純物プロファイルにおいて、ヌクレオチド類が分離できる方法で分析を行って、検出されたものについて同定をしてくださという指摘になってございます。

まず、1 番目としましては、5'-グアニル酸二ナトリウムの親水性不純物の比較ということです。3 種類の HPLC を用いまして確認をしてございます。まず、1 番目としてはヌクレオチド 1 リン酸系化合物、2 番目としてヌクレオチド 2 リン酸・3 リン酸化合物、3 番目としまして塩基・ヌクレオシドの測定ということになってございます。

1 番目のヌクレオチド 1 リン酸系化合物の測定では、②のところ測定可能な物質が挙げられてございます。次の 3 ページのところはその保持時間、チャートが載っております。4 ページになりまして、①のヌクレオチド 1 リン酸系化合物につきましては、申請品目には対象品目でない新規不純物は検出されなかったということでございます。

5 ページ目、6 ページ目にまいりまして 2 番目の方法、ヌクレオチド 2 リン酸・3 リン酸系化合物の測定となっております。測定可能な物質については、5、6 ページに説明がございまして、7 ページの一番上のチャートのように分離ができるということでございます。8 ページにまいりまして、この方法によって測定をした結果、ヌクレオチド 2 リン酸・3 リン酸系の化合物は検出されなかったという結果になってございます。

9 ページの下の方からが 3 番目の方法、塩基・ヌクレオシドの測定となっております。10 ページにまいりましてこの測定系で可能な物質、11 ページにそのチャートとなっております。キサントシンから前のものについて、この方法で分析するという説明になってございます。12 ページにまいりまして、4.2 分のピークの面積が対照品目と比べて大きくなっていったということでございます。13 ページにピーク面積の比較がございまして。

14 ページからが 4.2 分のピークの同定ということで、グアノシンと考えられたことから、UV スペクトル及び LC/MS によりグアノシンの標準品と比較してございます。その結果、グアノシン標準品と一致したということで、含量としましては 5'-グアニル酸二ナ

トリウムに対しまして●●●含有されると考えられるということでございます。

15 ページがグアノシンの安全性について説明がございます。グアノシンについては表 1 に記載がありますが、シイタケの柄の方には 54.3 mg/100 g、傘の方には 31.2 mg/100 g が含まれているという情報がございます。表 2 の方にこの成分の一日摂取量の計算値、含有量と一日摂取推定量が記載されてございます。

グアニル酸については以上になります。

16 ページからが 5'-イノシン酸二ナトリウムについての分析の結果になります。分析の方法は先ほどのグアニル酸と同じ方法でございます。16 ページの④の結果のところでございますけれども、1 番目の方法によりまして対照品目より大きくなっていくピークが 5.8 分、9 分、10 分ということでございます。それ以外のピークについては同等か、それ以下であったということでございます。

19 ページにピーク面積の比較がありまして、黄色で塗ってありますところが対照品より増えた物質のピークになります。そのため、このピークの同定を行ってございます。まず、5.8 分のピークの同定になっておりまして、重ね打ちをした結果、AMP と考えられたということです。20 ページにいきまして、一番上の方で量的な説明がございまして、AMP と考えられた物質は、●●●含有されると考えたということです。さらに質量分析を行いました結果、5'-アデニル酸であると同定されてございます。

次、21 ページにまいりまして 9.0 分のピークの同定でございますけれども、これにつきましては 5-アミノ 4-イミダゾールカルボキサミドリボチド、AICAR であると考えられてございます。この量につきましては、●●●含有するということでございます。22 ページにまいりまして、MS をとりましたところ、9.0 分のピークが AICAR というふうに同定がされてございます。

さらに 10 分のピークの同定につきましては、重ね打ちの結果、UMP、ウリジル酸と考えられてございます。23 ページのところでは量的なものにつきましては、●●●含有するということふうに考えられてございます。

24 ページにまいりまして、2 番目のヌクレオチド 2 リン酸・3 リン酸系化合物の測定方法におきましては、ヌクレオチド 2 リン酸・3 リン酸系の化合物は検出がされてございません。25 ページ、26 ページがそのチャートになってございます。

27 ページにまいりまして、塩基・ヌクレオシドの測定になっております。この測定方法では、3.6 分、4.1 分、4.6 分のピークが検出されまして、いずれも申請品でピークが大きくなっていくという結果です。28 ページ、29 ページがそのチャートになってございまして、29 ページの下の方にピーク面積の比較があります。黄色のところは申請品と比べて大きくなっていくピークです。

30 ページにまいりまして、それらの不明ピークの同定をしてございまして、3.6 分についてはイノシンと考えられまして、●●●含有されると考えられたということです。4.1 分についてはヒポキサンチンと考えられまして、●●●含有するということです。32 ペ

ージにまいりまして、4.6 分のピークはキサンチンと考えられまして、UV、LC/MS を行って同定をしてございます。これは●●●含有すると考えたということです。

33 ページが申請品において対象品目より多く含まれた物質、AMP、UMP、イノシン、ヒポキサンチン、キサンチン、AICAR についての安全性の説明がされてございます。お配りをしております追加資料 1 をごらんいただきたいのですが、追加資料 1 は 33 ページの差しかえとなつてございますので、すみません、こちらをごらんいただきたいと思ひます。表 3 にございますように、この不純物につきまして食品または添加物中の濃度が記載されてございます。裏に表 6 というのがございますけれども、AICAR を除きまして食品から一日あたりに摂取される量を超えておらず、安全性に影響はないと考えられたということになっております。

AICAR につきましては、追加資料の方の 33 ページの 2 パラ目のところに説明がござひますけれども、AICAR は IMP の前駆体ということで、ヒトを含む動物や植物の中では IMP などのヌクレオチド 1 リン酸化合物へと代謝され、ほとんど蓄積されないということの説明がござひます。これは古くから核酸系の調味料の微生物発酵の際の中間物として副生されてござひまして、実際の市販の調味料、非組換えの微生物を使ったものでござひますけれども、5'-グアニル酸二ナトリウムまたは 5'-リボヌクレオチド二ナトリウムに申請品と同程度以上、含まれていたということで、裏の 34 ページの表 4、5 のとおりとなつております。

表 6 の方に 1 日の摂取量の比較がござひまして、申請品の中には申請品から計算されます AICAR の含量については、1 日あたり 10  $\mu\text{g}$  となつておりますけれども、既存の添加物から摂取されます 1 日の摂取量としましては、5'-リボヌクレオチド二ナトリウムの場合は 34  $\mu\text{g}$ 、5'-グアニル酸二ナトリウムの場合は 27  $\mu\text{g}$  ということ、申請品から摂取される一日あたりの摂取量より多いという説明になつてございます。

ファイルの方に戻っていただきまして、35 ページの方がその他の修正事項ということで、記載内容の修正がされてございます。37 ページからセルフクロニングの方の指摘事項について添付がされてございます。

説明は以上です。

○鎌田座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、指摘事項に対する回答につきまして、各先生からの御意見をいただきたいと思ひます。回答書の指摘事項 2 に関して、山崎先生と澁谷先生と私の方から指摘をさせていただいておりますけれども、まず、山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門参考人 まず、分析に関してなのですが、ヌクレオチド、ヌクレオシド、核酸塩基の分析としては、ほぼ妥当に試験ができていますと思ひますので、このデータでこれらの関連化合物の情報は一応得られたと思ひます。それから、検出された化合物なのですが、プリンヌクレオチドの通常の代謝系の代謝産物、あるいはピリミジンヌクレオチドの通常の代謝系の代謝産物の範囲内に、いずれも入っている物質であると判断しました。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

澁谷先生、いかがでしょうか。

○澁谷専門委員 前回の資料では指摘事項に書かせていただいたように、標準試料と全然析の違うような分析だったのですが、今回のものは非常にきれいに分析できていると思いますので、これで分析結果としてはいいのではないかと思います。安全性についても、今、山崎先生が言われたとおりだと思います。

○鎌田座長代理 私の方も、分離が非常に悪いところで、こんなことをやっても意味がないだろうということの指摘でございましたので、分離はきちっと今回はできているということによろしいかと思えます。

それ以外にいかがでしょうか。それ以外の御指摘等はございますでしょうか。

多分、ここに入っている量も普通の食品にもたくさん入っているものばかりで、量的にもそんなに多いというものではないということなので、もし、皆さん、特に御意見がないようでしたら、一応、このデータで安全性は大丈夫だろうということで判断させていただきたいと思えます。

それでは、本件については高度精製に相当するというので、特に問題はないということでもありますので、引き続きまして評価書案の審議に入りたいと思えます。事務局から説明をお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、評価書案の説明をいたします。資料と右肩に書いてありますものの1ページからが5'-イノシン酸二ナトリウムの評価書案になります。

4 ページをごらんいただきたいと思えます。I番といたしまして評価対象添加物の概要の記載をしております。名称、用途、申請者、開発者は記載のとおりです。本添加物は、5'-イノシン酸の生産性を高めるため、*Corynebacterium ammoniagenes* ATCC6872株の5'-イノシン酸産生性変異株 CIJP2401株を宿主として、5'-イノシン酸の生合成に関与する遺伝子の導入を行った CN01-0118株を用いて発酵生産された5'-イノシン酸二ナトリウムである。5'-イノシン酸二ナトリウムは、食品添加物としての使用が認められており、成分規格が食品添加物公定書に記載されている。この株に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、ATCCにおいてバイオセーフティレベル1に分類されている。また、この株は抗生物質耐性マーカー遺伝子を有さないとしております。

II番の健康影響評価でございますけれども、1番のところでは、製造工程により使用微生物、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、食品添加物公定書の含量規格を満たしている。

2番としては、最終製品におきまして本添加物の非有効成分については、タンパク質が定量限界未満、添加物公定書の成分規格を満たしている。

3番としまして HPLC 法による分析の結果、従来品に存在しない5'-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボチド (AICAR)、5'-ウルジル酸及びキサンチンが検出され、従来品にも存在する非有効成分である5'-アデニル酸、イノシン及びヒポキサンチンが従来

品の含有量の実測値を超えて検出された。

(4) これらの不純物について、5'-アデニル酸及び 5'-ウリジル酸は核酸の一種であり、核酸系のうまみ成分として多くの食品に含まれ、十分な食経験がある。また、5'-アデニル酸は食品添加物公定書に記載された既存添加物であり、5'-ウリジル酸ナトリウム塩である 5'-ウリジル酸二ナトリウムは食品添加物公定書に記載された指定添加物であり、いずれも使用基準は設定されていない。その他、イノシンはかつおに 68.7 mg/100 g、ヒポキサンチンは鶏肉のささみに 110.24 mg/100 g、キサンチンは納豆に 15.21 mg/100 g、含まれているとの報告がある。ヒトはこれまでに食品を通じて多くの食経験があると考えられる。

AICAR については、プリンヌクレオチド生合成経路の中間体であり、5'-イノシン酸の前駆体であり、核酸系調味料製造の微生物発酵工程の中間体物質として副生される。従来品の核酸系調味料である 5'-リボヌクレオチド二ナトリウム及び 5'-グアニル酸二ナトリウムには、AICAR が申請品と比較して多く含まれており、申請品からの AICAR の一日推定摂取量は、これらの従来品の核酸系調味料からの一日摂取量を上回るものではないとの資料が提出されている。なお、申請書における含有量は、申請品に対して 0.1 mg/g 程度であるとされている。

以上の結果から、従来品と比較し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。

3、以上の結果から、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」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添加物の安全性評価の考え方」に基づき、安全性が確認されたと判断した。したがって、本添加物については本則による評価は必要ないと判断したとさせていただきます。

イノシン酸は以上です。グアニル酸も説明をしていいですか。

○鎌田座長代理 一応、中身がちょっと違うので、別々に御審議いただければと思います。

では、今の 5'-イノシン酸二ナトリウムに関する評価書についてはいかがでしょうか。短いので全体を通してどこでもいいと思いますけれども、どうぞ。

○山崎専門参考人 一つ確認なのですが、52 行目の最後に「核酸の一種で」と書いてあるのですが、ヌクレオチドを核酸と言っていいかどうか、つまり、核酸は高分子だけを意味すると考えた方がいいのか、あるいはヌクレオチドも核酸の中に入れていいのかというのを先生方に確認をしたいというのが 1 点です。

それから、もう 1 点は企業からの申請書には書いていないのですが、今回、検出に使った分析系においてはですが、検出された非有効成分は、ヌクレオチドの通常の生体内代謝系の中の代謝産物であったということを書いた方がいいような気がするのですが、これも先生方の御意見を伺いたいと思います。

○鎌田座長代理 いかがでしょうか。今の 2 点、一つは核酸という言葉はどういうふうに考えて使うかという、確かに人によっては高分子だけを核酸だという人もいて、それぞれは違うのではないかとしたら、もちろん、そうなのですが、あえて核酸と書かないで核酸関連化合物なのかな、代謝でもないし。

○中島専門委員 両方の考え方があると思いますが、その後の核酸系調味料という言葉、これは一般的に使われていて流通もしていますので、核酸で私はいいいのではないかと思います。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。食品の分野ではそういうふうに広く使われるということでございますので、では、その点はそれでよろしいでしょうか。

後の方のことについてはどうでしょうか。ヒトでの代謝という問題だと思いますけれども、いかがでしょうか。実際にヒトの中でどう代謝されているかが本当にどこまでわかっているかというのはなかなか難しい。ただ、一般的にいろんな生物の中での代謝系としては、一般論としてこういうのがあるという形になっているので、あえて評価書の中に書いた方がよろしいですかね、ヒトでの代謝と一般的ないわゆる核酸代謝という形の中でおさめてしまう手ももちろんあると思いますけれども、どうぞ。

○小関専門参考人 代謝、中間体であるかどうかという問題ではなくて、結局、一番大事なのは摂取量ですよ。中間体であっても死ぬほど食べれば死ぬというか。ですから、それは余り意味のないことで、どのくらい食べているかという、これだけの記載の方がリーズナブルな気がします。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。一応、食品の中でのいろんなものの量から考えて、それほど大きな量ではないだろうということでもいいのではないかとということですが、もし、そうだとしたらちょっとだけ気になったのは、例えば 57 行とか 58 行目のところに具体的に食品の中での数字は出ている。ところが、51 行目のところでは単に含有量の実測値を超えて検出されたという、何か普通の食品の方には含量が出ているのに、これの不純物の量の実測値としてはどうなのかというのが評価書の中には記載されていないので、誤解されないかなというのがちょっと気になって、既存の食品と比べては少ないのだということがどこかに数値として書かれていた方が、誤解を招かないかなとは思ったのですが、どうでしょうか。どうぞ。

○小関専門参考人 この数字を出すということは企業秘密において大丈夫かとか、その確認を第一点にさせていただかなければいけないのと、それが企業秘密であるというのであれば、座長のおっしゃられたように一般の食品にこれだけ含まれていて、今回のものは一日最大摂取量を下回るという、そういう記載に後はお任せいたします。

○北村課長補佐 今現状で企業から言われているところでは、AICAR のところは出してもいいという了解はいただいているのですが、その他については今のところは非公開という扱いです。

○鎌田座長代理 もしかしたら、ちょっと下の方に既存のこういう食品では入っているも

の量と比較して少ない量であると、この不純物は無視できる量であるというような表現もした方がよろしいということで。では、事務局でそのように直していただけますでしょうか。

その他はいかがでしょうか。今のこと以外で。もしないようでしたら、今のところだけ、そうしたら既存のものよりも少ないのだということを書いていただいて、それでよろしいかと思えます。

では、次にもう一つの方、5'-グアニル酸の方の評価書をお願いいたします。

○北村課長補佐 資料の 7 ページからが、5'-グアニル酸二ナトリウムの評価書案になります。

10 ページをご覧くださいと思います。評価対象添加物の概要について、名称、用途、申請者、開発者については記載のとおりです。30 行目からになりますが、5'-グアニル酸の生産性を高めるため、*Corynebacterium ammoniagenes* ATCC6872 株の 5'-キサンチル酸産生性の変異株 KCCM-10530 株を宿主として、5'-キサンチル酸の生合成に関与する遺伝子の導入を行った KCJ-1304 株を用いて発酵生産された 5'-キサンチル酸から製造された 5'-グアニル酸二ナトリウムである。5'-グアニル酸二ナトリウムは、食品添加物としての使用が認められており、成分規格が食品添加物公定書に記載されている。この株には有害な影響を及ぼす毒素の産生性、病原性は知られておらず、ATCC のバイオセーフティレベル 1 であるということと、抗生物質耐性マーカー遺伝子を有さないという記載をしております。

41 行目からが食品健康影響評価になりまして、1 番のところ、結晶として高度に精製されているということ、食品添加物公定書の含量規格を満たしていることを記載しております。

2 番で、非有効成分については最終製品において、タンパク質は定量限界未満である、添加物公定書の成分規格を満たしている。(3) 番で、HPLC 法による分析の結果、従来品に存在しない不純物は検出されず、従来品にも存在する非有効成分であるグアノシンが従来品の含有量の実測値を超えて検出された。(4) グアノシンは、生しいたけに 31.2 mg/g、含まれているとの報告がある。ヒトはこれまでに食品を通じて多くの食経験があると考えられる。

以上の結果から、従来品と比較し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。

59 行目からが、この結果から、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」の附則「高度に精製された非タンパク質添加物の安全性評価の考え方」に基づき、安全性が確認されたと判断した。したがって、本添加物については本則による評価は必要ないと判断したという記載にしております。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

それでは、いかがでしょうか。こちらの方の評価書につきましては、先ほどと比べまして不純物が非常に少ないということで、グアノシンだけということでございますが、先ほどのグアノシンの量もここで書いてある先ほどと同じような修正をいただければと思いますが、それ以外はいかがでしょうか。

特にないようでしたら、一応、今の修正点ということだけで、終わらせていただきたいと思います。

2つの件については、今の修正の箇所がございますので、後で事務局で修正したものを私の方でも確認させていただいて、食品安全委員会に報告してパブリックコメント等の手続に入りたいと思います。

山崎先生、本日はどうもお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

それでは、次はリボフラビンについてということをお願いいたします。本品目は、今月6日に厚生労働省から至急の評価要請があり、優先的に審議をしてほしいとの依頼があったものです。本品目は安全性評価基準の対象とならない、いわゆるセルフクローニングに該当するものとされておりまして、したがって、本品目が安全性評価基準の対象となるか否かについて御確認をいただき、対象とならない場合は評価書案の審議を行いたいと思います。対象となる場合には安全性評価を行うために、必要な資料を提出いただくことを申請者に指摘したいと思います。では、事務局から説明をお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、リボフラビンについて御説明をいたします。お手元に水色のファイルで、LU11439株を利用して生産されたリボフラビンというものを御用意いただきたいと思っております。

本件につきましては、先ほど御審議いただきました5'-イノシン酸二ナトリウム、5'-グアニル酸二ナトリウムと同じように、必要な安全性審査の手続を経ていない遺伝子組換え微生物を利用して生産された添加物が流通していたということを受けまして、厚生労働省の方で調査を行いましたところ、安全性審査を経ていないこと、医薬品として輸入したものを一部添加物に使用していたという報告があったということで、至急の評価の依頼があったものでございます。今月6日に厚生労働省から評価の依頼がありまして、昨日の食品安全委員会におきまして、厚生労働省の方から説明がございまして、本日、御審議をいただくことになったものでございます。

まず、ファイルの2ページをご覧くださいと思います。評価対象添加物の概要になりますけれども、栄養強化剤及び着色料としての用途で、食品添加物として使われるものです。このリボフラビンは、リボフラビンの生成効率を高めるために、*Ashbya gossypii* LU3178株由来の突然変異株を宿主としまして、*A. gossypii* ATCC10895株由来のリボフラビン生合成関与遺伝子を導入して作製されたLU11439株を用いて発酵生産されたリボフラビン（ビタミンB<sub>2</sub>）でございます。リボフラビンは食品添加物として指定されているものでございます。

3ページにまいりまして、製造方法は図1のフローのとおりになってございます。A.

*gossypii* を植物油等を含む培地で培養しまして、精製されて製造されたものでございます。

4 ページにまいりまして、リボフラビンについては食品添加物として指定されてございまして、成分規格が食品添加物公定書に収載されてございます。また、日本薬局方においても収載がされております。この申請品の添加物については、食品添加物公定書の規格に適合しているということ、欧州薬局方、米国薬局方及び日本薬局方に適合しているという記載がございまして。

5 ページにまいりまして、宿主の説明になります。宿主につきましては、宿主の *A. gossypii* については国立感染症研究所病原体安全管理規程において、バイオセーフティレベル 1 とされております。また、工業的利用につきましては、リボフラビンの生産菌として広く工業的に用いられてございまして、国内では食品添加物公定書の解説書に一例として、この菌株による発酵法が記載されてございます。

6 ページにまいりまして、導入 DNA の概要になります。図 2 の赤丸で示してございまして酵素をコードする遺伝子群を導入して作製されてございます。

7 ページにまいりまして、組換え体 LU11439 株の作出の方法になります。図 3 に示してありますように、3つのステップを経て LU8907 株から作製されてございます。導入された DNA 配列はすべて直鎖状 DNA 断片に調製されまして、エレクトロポレーション法により *A. gossypii* のゲノム DNA に導入されてございます。この直鎖状の DNA 断片には目的の *rib* 遺伝子群のほかに、選抜のために使用しましたカナマイシン耐性遺伝子及びカナマイシン耐性遺伝子を除去するための *A. gossypii* 由来の●●●が含まれてございます。

次、8 ページがカナマイシン耐性遺伝子を除去するための●●●を用いた相同組換え法の説明になります。

9 ページがステップ 1 の説明になります。

10 ページにまいりまして、これがステップ 1 で用いましたプラスミド#121 の全塩基配列の相同性解析の結果になります。

11 ページがステップ 2 の LU9868 株の作出の説明になりまして、同じく 12 ページがステップ 2 で用いましたプラスミドの全塩基配列の相同性解析の結果になります。

13 ページがステップ 3、14 ページがステップ 3 で用いたプラスミドの全塩基配列の説明になります。

プラスミド#121 と#138、#331 のテクニカルシーケンスに関する考察というものを追加の資料でお配りしてございますけれども、これはそれぞれのプラスミドのテクニカルシーケンスの説明及び塩基配列の考察をしたものになります。例えば一番初めのテクニカルシーケンス 1 塩基配列、●●●に位置すること、エンハンサー様配列は認められないというような説明がされてございます。以下も説明がされてございます。

申請書の方の 15 ページにまいりましてベクターの説明になります。pBluescriptKS(-)

については、ステップ 1、ステップ 2 で使われたものでございまして、pUC18 ベクターはステップ 3 で使用されたベクターでございます。これらは分子生物学の研究において広く用いられているものということでございます。

16 ページにまいりまして、外骨格領域の確認ということでございます。この株のゲノムに *A. gossypii* 以外の DNA が組み込まれていないことを確認するために、作出に用いました pUC18 ベクター及び pBluescriptKS(-)ベクターをプローブ A、プローブ B としまして、サザンブロット分析を行ってございます。サンプルとしましては LU1143 株ゲノム DNA 及び LU8907 株ゲノム DNA を用いてございます。図 10 がサザンブロット分析に用いましたプローブの概略になってございます。17 ページの表 4 でサザンブロット分析に用いましたプローブの概要、予想されるバンドサイズの記載がございまして。18 ページが *rib*●●●遺伝子プローブにより検出されますバンドサイズの算出方法になります。

19 ページが図 12 になりまして、アガロースゲル電気泳動及びサザンブロット分析の結果になります。プローブ C のところで *rib*●●●遺伝子がきちんと検出されるということの説明がされてございます。20 ページになりまして、この結果から LU1143 株のゲノム DNA には、pUC18 ベクター及び pBluescriptKS(-)ベクター由来の配列は、含まれていないと考えられるということでございます。

追加資料 2 をお配りしてございますが、これは LU11439 株にカナマイシン耐性遺伝子が残存していないかということを確認したものでございます。1 ページ目の図のとおりによりプローブを設計いたしまして、2 ページ目の図 13 がプローブの概要になってございます。2 ページ目の写真のように、この結果から生産菌であります LU11439 株では、シグナルは検出されておりません、カナマイシン耐性遺伝子は残っていないという説明になってございます。4 ページ目にカナマイシン耐性遺伝子プローブの塩基配列が記載されてございます。

また、申請書に戻っていただきまして、20 ページの 4 の 2 のところで LU9868 株、これは LU11439 株の一つ前の株になりますけれども、これについては全塩基配列が解読されているということでございます。

以上のことから、このリボフラビン「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「組換え DNA 技術によって最終的に宿主に導入された DNA が、当該微生物と分類学上の同一の種に属する微生物の DNA のみである場合」に該当すると結論づけたという説明がされてございます。

説明は以上です。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

では、申請書につきまして、項目ごとに各先生方からの御意見を伺いたいと思います。

まず、最初の項目 1 と 2 で、2 ページから 6 ページまででいかがでしょうか。1 カ所だけちょっと確認してほしいことがあるのですが、工程表、3 ページの製造方法の途中のところ、●●●というのが●●●ということになっていまして、それで、生産菌は●●●

されるという言葉が書いてありまして、●●●されて、しかも上の方の行のところ、上から 2 行目のところには、●●●されるため、最終製品に残留せずと、こんなものでいくとはとても思えないので、この記載は本当に正しいのか、殺しただけだったらいいのですが。だから、これは確認していただいて、多分、実際には膜ろ過をかけているので、膜ろ過によって多分、除去されているはずだと思うので、そのこのステップの説明がちょっとまづいかなと思います。そこだけは書き方の問題だと思うのですが、他はいかがでしょうか。

もしないようでしたら、今度は項目 3 と 4 で、いわゆるセルフクロニングに当たるかどうかの最終確認に当たるところでございますけれども、20 ページぐらいまででいかがでしょうか、最後まで。どうぞ。

○中島専門委員 今回の本質的なのはちょっと違うのですが、カナマイシン耐性の遺伝子というのはいいのですけれども、これは真核生物だから実際に使っている抗生物質は G418 なので、カナマイシン培地だったらどれも生えてきてしまう。なので、G418 培地で選抜とか、G418 耐性で選抜というふうに直さないともずいと思います。

○鎌田座長代理 これは表現の問題だと思いますので。その他はいかがでしょうか。どうぞ。

○橋田専門委員 瑣末な修正だけだと思いますけれども、10 ページの表の中の番号 4 にあります●●●、こちらは後ろの方の 12 ページのところだと、きちんと●●●と●●●と書いてありますので、同じような表現にした方がよろしいのかなというのと、あと、12 ページの 19 番、21 番、こちらの方は多分、逆になっているのかなと思いますので、御確認いただければと思います。

○鎌田座長代理 きちんとした記載にしてくださいということでございますね。そのほかはいかがでしょうか。多分、今回申請のものはセルフクロニングであるということ、それが認められないと次に進めませんので、いかがでしょうか、その点は。どうぞ。

○小関専門参考人 こちらの方のファイルにとじてあるやつですと、いわゆる●●●で抜けるということの理論上はそうなのだけれども、本当に抜けているのかどうか、わからなかったところが追加の資料なので、きちんと出ているので、そういう意味でいくと設計図どおりに抜けて、意図しない配列は入っていないであろうということは確認できると思います。

もう 1 点、確認したいことはテクニカルシーケンスという言葉もよくなって、マルチクロニングサイト由来の塩基配列と全部書き直してもらった方がいいと思うのですけれども。結局、これはいわゆるのりしろですよね。ORF に入っているようなのりしろではない。要するにプロモーターとかターミネーターとか、ORF をつなげるためのものであるということから、これだったら安全性の上では問題はないし、それで、これぐらいの配列が入ったときに、セルフかどうかという話というのを確認しておいていただくのがポイントかなと思います。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

2 つあって、基本的に追加データが出てきたので、セルフとして基本的にはいい。要するにコーディングという意味で変なものが入っていないだろうということではいいだろうという、そういう判断というのが一つ。もう一つはそもそもテクニカルシーケンスというわけのわからない言葉を使った配列の扱いをどうするのかという 2 つだと思えますけれども。まず、一応、これでセルフとほぼ考えられるということについて御異存はございますでしょうか。どうぞ。

○五十君専門委員 今、御指摘がありましたように、用いたプラスミドに対して確かに入っていないことを確認したことと、それから、ダブルクロスオーバーで抜くべき遺伝子配列についても、きちっとループアウトしており、チェックしているという面からは、申し分のないデータになっていると思います。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

私も最初に読んでいてわかりにくかったのは、最後の前の段階まではフルシーケンスをやっているのに、最後のところだけやっていなかったもので、今のような疑問が出てしまったということで、それでも、一応、サザンのデータで確認されたということでございますので、特にこの点について他に御意見がないようでしたら、一応、セルフクローニングとしては扱えるだろうということで、その部分はよしとさせていただきます、もう一つの余計な配列といった方がいいのかわからないのですが、テクニカルシーケンスをどうするかということについて、皆さんの御意見をぜひお聞きしたいと思います。

これは前からいろいろ議論しているところでございまして、やっぱりセルフクローニングといえども、制限酵素のサイト等がどうしてもクローニングするときに残ってくると。それを何塩基までいいかと議論し出すと、際限なく少なくすることもできるし、多くすることもできてしまうということが前からいろいろ議論がございまして、これを数字で示すことは多分、現実にはできないだろうと。そうすると何らかの判断をして、大丈夫かどうかということをやらなければいけない。

ただ、残念ながらカルタヘナ法という、あの組換えの法律の中では、そこはだれも扱っていないので、公式な見解はないというのが現状です。だから、ここでは食品安全委員会として何らかの統一的な何かがないと、個別ケースで認めるかというのを話としては段々ややこしくなってしまうので、せつかくの機会なので答えが出るかどうかわからない部分はありますが、できるだけ意見を交わしておいて、それをベースに判断できればと思えますけれども、いかがでしょうか。手島先生、どうぞ。

○手島専門委員 小関先生がおっしゃられたように、今回の場合は入っている配列というのは、コーディングしているという配列ではないということで、そういう意味では、導入したというか、新たに加えられた塩基が何かをコードする、転写するという可能性がない場合に関しては、セルフという域の中に入れてもいいのかなというふうに思います。

○鎌田座長代理 ここはいかがでしょうかね。どうぞ。

○飯専門委員 今日、配られたテクニカルシーケンスの表なのですけれども、これを見

て、翻訳開始コドン ATG 及び CAT、CAT は ATG の裏側だと思いますけれども、それは存在しないと書いてあるのですが、この菌の場合、これでいいのかどうか、私はわかりませんが、普通は、GUG も開始コドンとして考えているのかと思うので、そういう見方をするとあるのですね、中に。それで、本当にコーディングがないと、これだけのデータで言い切っているのかなという気がちょっとしました。もし、これを根拠とするのであればということになりますけれども。

○鎌田座長代理 微生物の場合だと、種類が多くなると今のコドンの仕方もいろいろ多様性がだんだん増してきて、一律ではいけない部分ももちろんあるかと思うのですが、他はいかがでしょうかね。中島先生、どうですかね、微生物としては。

○中島専門委員 制限酵素サイトならいいということでも、最近制限酵素サイトが 10 幾つかもあって●●●塩基とかで、今回のテクニカルシーケンスも●●●塩基近いものがありますし、また、pUC に含まれているものと、制限酵素サイトがちゃんとリーディングフレームになっていて、これで融合タンパク質になるように設計されているものもありますので、制限酵素サイトもしくはこれの連結領域であるからといって、それだけの理由でオーケーしてしまうと、何か危険性があるように思います。やはり、この領域が転写されていないという何らかの保証を求めないと、というふうに私は考えますが。

○鎌田座長代理 いかがでしょうか。確かに組換え生物の定義とはちょっと離れた上で、ここで議論すべきことは食品としての安全性という議論をしなければいけないので、やっぱり核酸の配列というよりも、そこからタンパクができてきたときの例えば毒性だとか、アレルギー性だとか、それから、代謝への影響とかというのが多分、ここでいつも本来、議論すべきことなので、転写をされないということが保証されれば、ある程度、そこら辺はカバーできるのかなというふうには思えるので、もし、それであるならば、今回のこの記載がいいかどうかは別として、基本的には転写されるか、されないかを何かのエビデンスとして出していただければ、それをもって判断できるというふうに考えるということではいかがでしょうか。

ただ、それでも巨大に長くなったときにどうするかという、では、転写されないのだったら、1 キロだっていいのではないかという議論になってしまうと、それはまたちょっと極端だとは思いますが、やっぱり数十塩基ぐらいまでの範囲の中で基本的には転写されないという程度の判断はあり得るかなと思うのですが、いかがでしょうか。これが公式見解というとおかしいのですが、一応、当面、ここで何かを議論するときにセルフクロニングの議論をするときには、今のようなことは念頭に置いて安全性の判断をしようということにさせていただいた上で、今回のこれで先ほどちょっと飯先生からも話がありましたけれども、この書き方でいいかどうか、転写されないという保証が、開始コドンがあるからといっても、今のここだけでいいのかという議論だけ御意見をいただければと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○児玉専門委員 転写されないというのを求めるのは楽ですけれども、実際にそれを証明

しようとする、なかなか難しいケースも出てくるかなと。これは真核生物なので、通常の逆転写反応か何かでやってもいいかとは思いますが、バクテリアとかになると、そこもなかなか難しいところもあつたりするかなと思うので、それは企業の方の判断だというふうに言う手もあることはあるのですが、この場合、一体、実際にどういうのをやってほしいというふうに、こちらとして想定するかというのはどういうふうに形になりますでしょうか。

○鎌田座長代理 いかがでしょうね。私自身は 2 つやり方があると思っていて、配列情報から読んで、今のような ATG コドンはどうだとかという、いわゆる転写、ターミネーションということをフルに最大限、読み込んでやるというやり方と、本当にエビデンスとしてやっぱり転写されていないことを、何らかの普通のレベルで転写されていないことを何らかのデータで出してもらおうというやり方。多分、具体的なやり方は 2 つあると思うのですが、そこら辺はいかがでしょうか。私も余り微生物のことはやっていないので、そこら辺まで出せるのかどうか。

○児玉専門委員 のりしろの短いやつに関しては、そういう塩基配列の情報から読めるということで、ただ、今、相同組換えとかでいくと長い LR 配列とか BP 配列とか、結構、長いものもありますので、そういうのはこれから多分、登場してくるとなってくると、ある程度、長さがあると技術的には検出もしやすくなってくると思いますので、そういう長さのものであれば実際にウェットの実験をやって、検出するという形を求めるといふことにはなるのかなというふうには思いますけれども。

○鎌田座長代理 他はいかがでしょうかね。これからどんなものが出てくるか、想定はなかなか難しいので何とも言えないところなのですが、従来が多分、数塩基までのものというのはセルフのものとして、そのまま認めていることは現実としてありますので、確かに本当に制限酵素の数塩基程度のものを判断するのは、そんなに難しいことを求めなくてもいいだろうと。ただ、やっぱり長いものになったときには、どこかで転写ということをよく考えて、その状況次第だと思うのですが、配列情報の中で読めてくるのか、それでも足りなくて、さらに転写物という何かのチェックをするという、そこら辺はここが求めるというよりも、開発会社側の方が判断をして、どういうデータを持ってここに出てくるか。それをここでサイエンスとして見て納得できるデータと考えるか。多分、そういう手順ではないかなと思うのですが、どうぞ。

○五十君専門委員 今の議論は各論でやらざるを得ないと思うので、今回、出されたものについてどうするかということではないかと思えます。今回の場合は非常にたくさんさんの配列がリスト化されておまして、その中で例えば一番最初のページのテクニカルシーケンス 1 というのが比較的長い。これを長いと見るかどうか。これぐらいまでは恐らく今までもあつたサイズかなというふうに思えますので、これはよしとすると、このページはほとんど問題ないと思えます。

次のページにゆきますとテクニカルシーケンス 1 に書いてあるのが、ここあたりか

らは長いものがあり、何らかの形で評価をしていただきたい。これは我々がこうしてくだ  
さいではなくて、むしろ、申請者が提案して欲しい。この配列はひっくり返してアミノ酸  
配列に直したりするとか、いろんな検討を加え、上流の塩基配列がわかっている読まれる  
はずはないとか、そういった理由づけをしていただければ良いと思います。それ以外の短  
い配列については、今までと変わらないと思います。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

その他、今のことに関していかがでしょうか。どうぞ。

○小関専門参考人 よろしいでしょうか。結局、ケース・バイ・ケースでいかざるを得な  
いだろうと、先生方のおっしゃられるとおりでらうと思うのですけれども、今回のケース  
で見ますと、結局、プロモーター、ORF、ターミネーターがセットであって、その間に  
入っているわけですね。だから、プロモーターと ORF とか、ORF とターミネーターの  
間とかに入っている形ではなくて、カセットで突っ込んでいっている形なので、まず、そ  
ういう意味でいった場合には、問題がないというふうに判断してもいいのではないかなと  
いうふうに私は思うのですけれども。要するにどういう設計をされたかということも加味  
して考えていかないとだめかなという気はするのですけれども、いかがでしょうか。

○鎌田座長代理 いかがでしょうか。どうぞ。

○中島専門委員 私も今の考え方でよろしいと思います。確かにターミネーターの直後と  
いうことを考えると、これが転写されることはほとんどないと。配列の情報からそういう  
ふうに主張してくれるのであれば、私としても納得できるものだと考えます。でも、そう  
ではなくて、どこにあるのだから、どこからか転写される可能性がある。そういうようなも  
のであれば、今の技術であれば DNA アレイは大体 20 数塩基ですから、それより長いも  
のであれば実際に測ってくださいというのも、それほど無茶な要求ではないと思います。  
大体、今の技術レベル、そのくらいのところが判断の目安になるかと思います。

○鎌田座長代理 他はいかがでしょうか。現在の分子生物学の技術はどんどん変わって  
はいますが、現在、できるような範囲の中で可能なデータを出していただいて、それを判断  
するという。それでは、先ほどは五十君先生の方からも御意見がありましたけれど  
も、2 番目のプラスミド#138 のテクニカルシーケンスの 1 というのが、やっぱりちょ  
っと長くて気になるということでございますので、これに対する指摘を出しながら、他の  
配列についても、もう一度、転写の可能性についてきちっと記載をしてくださいというこ  
とで、向こうに指摘事項で返すというやり方でいきたいと思っておりますけれども、それでよ  
ろしいでしょうか。今後も今議論したようなことをちょっとメモにでも残しておいて  
いて、これからセルフクロニングのものが出てきたときには、原則、今のようなことを  
議論して、ケース・バイ・ケースで判断していくということにしたいと思っております。

事務局の方、よろしいでしょうか、今の指摘ということで。

その他のことはいかがでしょうか。セルフ関係のこと、それから、今の余計な本来なく  
てもいいような配列がどうしても入ってくる場合の判断ということ以外のことではいかが

でしょうか。他はよろしいでしょうか。では、今の指摘事項のことだけをこれから要求して、そのデータが出てくるのを待って判断ということになるかと思えます。

では、一応、指摘については原案を事務局の方でつくっていただいて、それを関係の先生方に送っていただいて、その記載を確認した上で、指摘事項として厚生労働省を通じて申請者に対して指摘したいということだと思います。

では、さらにその次ということになるのですが、次はトウモロコシ 3 系統の掛け合わせ、スイートコーンの審議を行います。本品目は昨年 1 月の専門調査会において審議を行い、指摘事項を出したものです。指摘事項に対する回答書について事務局から説明をお願いいたします。では、事務局の方でよろしくをお願いいたします。

○三木係員 それでは、御説明を始めさせていただきます。お手元の黄色ファイルで ID207 と書いてあるものを御準備くださいますようお願いいたします。

まず、1 ページ目を開いていただきまして、この回答書に基づいて御説明させていただきます。こちらは先生から御説明頂きましたように、昨年 1 月開催の遺伝子組換え食品等専門調査会において審議いただき、指摘事項を出していたものでして、それに対する回答となります。

まず、指摘事項 1 なのですけれども、本系統において導入された遺伝子の安定性について回答することという御指摘をいただいております。回答といたしましては、表 1 のとおり親系統が 3 系統のデントコーンが入っております、右側にある遺伝子がそれぞれ挿入されているということになっております。

2 ページ目にまいりまして、これらの導入遺伝子について、本掛け合わせ品種の穀粒から抽出した DNA を、導入遺伝子を検出する系統特異的プライマーを用いたリアルタイム PCR 法により分析を行っております。その結果、いずれのプライマーにおいて増幅産物が検出されたということが確認されております。さらに下のところですが、本掛け合わせ品種の穀粒及び未熟雌穂から抽出したタンパク質を ELISA 法を用いて分析することで、親系統に導入された遺伝子により産生されるタンパク質が本掛け合わせ品種において発現していることを確認されたということになっております。具体的なデータにつきましては、補遺 6 についております。

3 ページ目にいっていただきまして、2 点目の指摘といたしまして、本掛け合わせ品種に導入されている遺伝子が発現するタンパク質の含有量を穀粒及び未熟雌穂において分析し、収穫時期における含有量の差について回答をすることと御指摘をいただいております。

回答といたしまして、本掛け合わせ品種に導入されている遺伝子が発現するタンパク質の穀粒及び未熟雌穂における含有量を、ELISA 法により分析したものが提出されております。その結果としましては、4 ページの表 2 のとおりとなっております、これらの各タンパク質の発現量を基に、各タンパク質の日本人一人一人当たりの予想摂取量及び蛋白質摂取量に占める割合を計算しております。その結果が表 3 のとおりとなっております。

て、この中では、日本人一人一日当たりのタンパク質摂取量に占める割合が最も高かったのは **mVip3A** タンパク質でございましたが、その割合は **0.00107%**ということですので。このことから本掛け合わせ品種を食品として摂取したとしても、各発現タンパク質が蛋白質摂取量に占める量は、極めて微量であることが示されたということです。

また、次に未熟雌穂についての検討といたしまして、未熟雌穂については輸入量と日本の総人口から日本人一人一人当たりの平均摂取量を計算したところ、約 **0.065 g**と極めて少量であることが推定されるということです。また、さらに、未熟雌穂の生産国では、スイート種以外の未熟雌穂の収穫を目的とした品種等も開発・利用されていることから、未熟雌穂としてスイート種が利用されるのは、一部のみと考えられるということです。このことから、未熟雌穂を摂取することによる影響を考慮する必要はないと考えられるという結論になっております。

なお、前回の調査会の審議において、スイートコーンですと **1** 本を食べるようなこともありえるということで、平均摂取量で計算するというはどうかというような御指摘をいただいております。その点に関しまして、しっかりとした科学的知見としてのトウモロコシ **1** 本の可食部位のデータはないために、ここには記載されておられませんけれども、一般的な情報を参考に可食部の重量を計算すると一本当たり大体 **150 g** ぐらいになるということでして、それを基に先ほどの最も発現量の高い **mVip3A** タンパク質含量の占める割合を計算したところ、**0.02088%**になるということで、いずれにしても量的には微量であるという情報をいただいております。

次、**7** ページにいただきまして、指摘事項 **3** となりますけれども、本掛け合わせ品種に導入されている *pmi* 遺伝子が発現する **PMI** タンパク質が宿主の糖に関わる代謝系に影響を与える可能性について回答の上、概説書を修正することといただいております。

回答といたしましては、前回の概説書にも記載しているとおり、**PMI** タンパク質はマンノース-6-リン酸とフルクトース-6-リン酸の化学的な相互変換を特異的に触媒する酵素タンパク質であり、他の天然基質は存在が知られていないことから、本掛け合わせ品種の **PMI** タンパク質の発現が、他の代謝経路に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられますということです。

その検証のために、本掛け合わせ品種及び対照の非組換えスイート種の未熟期の穀粒を用いて、デンプン及び糖類を含む成分分析を行った結果が提出されております。補遺 **8** になりますけれども、その中、デンプン、スクロース及びソルビトールは本掛け合わせ品種と対照の非組換えスイート種の間で統計学的有意差は認められましたが、それ以外の糖類で対照の非組換えスイート種との間に統計学的有意差は認められませんでしたということです。また、有意差が認められた成分につきましても、平均値はいずれも同一の圃場内で栽培した **6** 品種の参考品種、こちらは非組換えスイート種となりますけれども、その範囲内だったということです。したがって、本掛け合わせ品種に導入されている *pmi* 遺伝子から発現される **PMI** タンパク質が宿主の糖に関わる代謝系に影響を与える可

能性は、極めて低いと考えられたということです。具体的な分析値のデータにつきましては 9 ページに記載されております。

10 ページにまいりまして、指摘事項 4 として、本掛け合わせ品種と宿主との構成成分の差異について回答することといただいております。

回答といたしましては、本掛け合わせ品種と対照の非組換えスイート種を栽培し、収穫された入熟期の穀粒を用いて各種構成成分の分析がされております。データとしましては、先ほどの補遺 8 となり、先ほどと同様に比較のために従来の非組換えスイート種 6 品種を参考品種として同一圃場内で栽培し、同じく各種構成成分の分析を行ったということです。分析項目につきましては表 6 になりますけれども、結果といたしましては、本掛け合わせ品種と対照の非組換えスイート種の間において、統計学的有意差は認められないか、有意差が認められた場合においても、分析した成分の平均値は、いずれも同一の圃場内で栽培した参考品種の範囲内だったということです。結論といたしましては 13 ページになりますけれども、本掛け合わせ品種の構成成分は、対照に用いた非組換えスイート種あるいは従来の非組換えスイート種と同程度であることが示されたということです。

14 ページから 20 ページまでが具体的な結果となります。その後には、申請書の修正を行ったことがそれぞれ記載されております。

説明は以上となります。

○鎌田座長代理 ありがとうございます。

では、回答書につきまして指摘事項が幾つかございますが、まず、指摘事項 1 について、これは澁谷先生、いかがでしょうか。

○澁谷専門委員 確かこれはいつも出ているものが出ていなかったということで付けていただいたのかと思いますが、これで結構かと思います。

○鎌田座長代理 他の先生方もよろしいでしょうか。どうぞ。

○小関専門参考人 1 点、よろしいでしょうか。言ってみれば、これはフルスペックで評価するということなのですけれども、そうすると、概説書を改訂したものの 13 ページのところを見ていただくと、導入遺伝子に関する事項のところ、いつも長いわけですね、(1) が。

これが、これで終わりになっているというところが、今までのいわゆる 1 遺伝子導入タイプのものとの違いということだと思うのですけれども、皆さんの間で確認しておいていただいた方がよろしいかなと思うのは、後代交配品種の考え方をかなり長いことやってきて、最初はサザンをやって、分子生物学的にちゃんと見てきて。それで問題ないと、発現量とか、そういうこともやってきて確認してきて、従来育種をやっている過程においては遺伝子が別なところに入ってしまったりとか、そういうことはまずあり得ないという確認がなされたので、最終的に現在のような表現形さえあれば大丈夫ですねという形になった。

ですから、言ってみれば、挿入部位や何かを普通のものでしたらこのところで全部書きますよね。それはもう変わらないという確認のもとにやっていくということだと思います。

サザンも特に出す必要はない。ただ、やはりまだ初めてのケースなので、遺伝子がきちんと入っているかということと分子生物学的な特徴、それと発現量、次の項目にいきますけれども、そこにおいても、いわゆる生化学的な表現形が変わっていないというようなことを押さえていただいてやっていくのだという考え方を踏むという形での整理でよろしいかどうか、皆様の御意見をお聞きしておいた方がよろしいかと思えます。

○鎌田座長代理 今の小関先生の御指摘は、今までのいわゆるスタックは、本来従来のものとはちょっと違う形でやるべきものであって。ただし、個別品目でやるようなフルというのでも若干違う形で、今回、出てきているけれども、それでよろしいでしょうか、という御指摘だと思いますが。この点に関して、いかがでしょうか。

○児玉専門委員 これはいわゆる可食部位が従来のデントコーンとスイートコーンでは熟しているか、熟していないかというところが違うので、その点に関して我々としては心配するということですから、そうすると、可食部位に関する生化学的知見は、前のは使えませんねという考え方であれば、その部分に対してデータを出していただくという考え方で、企業の方にこういう考え方ですよと伝えるのが一番いいのではないかと。リーズナブルだし、説明もしやすいのではないかとこのように考えますけれども。

○小関専門参考人 すなわち、いつも出ているようなサザンの図とか、挿入近傍領域とか、そういうのを求める必要は今までの後代交配品種の審査から、評価の上から必要ないということで、その次からスタートという形で。もちろん、ケース・バイ・ケースでスタディをやらなければいけないと思うのです。*Brassica* みたいになってしまうと、全然、話が違うとかもあるのですけれども、この場合にはこれでいくということを確認したかったということです。

○鎌田座長代理 他はいかがでしょう。これから、多分、このケースはいっぱい出てくると思えますので。多分、デントとスイートの場合には、そういう意味では食べる部分は変わらないという意味では同じだけれども、食用にするときに生で食べたり、ヤングコーンで食べたりするという意味で違いがあるので、そこに着目をした形で、その部分をきちっとサポートできる形でデータを出していただいたことで、審査ができるという整理だと思いますが、それでよろしいでしょうか。その意味で項目、今の指摘事項 1 を見ると、一応、導入遺伝子の安定性という意味では、きちっと見られたということでもよろしいかと思えますが、よろしいでしょうか。

それでは、指摘事項 2 で、今度はそれに関してタンパク質ということになりますが、児玉先生、いかがでしょうか。

○児玉専門委員 先ほどの話ともかぶることになりますけれども、実際、入熟期の穀粒で見ると、やっぱり成熟期に比べて含量が大分高いタンパク質が *mVip3A* とかが結構高いですね。振れの一番上限を見るとかなり高いと見ることもできるような数値になっていますので、こういう解析は一応していただいて、それで、一日摂取量とかを考えてどうかという判断になるのかなというふうには思います。それで、何%だからいいという話はでき

ないというのはいつものことではございますけれども、今回はそれほど高くないだろうという考え方で、これでいいのではないかというふうに考えました。

○鎌田座長代理 このことについては私も指摘しておりまして、今の児玉先生と同じような判断でよろしいかと思っておりますけれども、他はいかがでしょうか。基本的にはやっぱり若いものだけあって、たくさん転写・翻訳されてタンパクがあったということだけだと思うのですが。かといって、劇的にこれがメインのタンパク源になるようなものではもちろんありませんので、その点ではいいのかということだと思います。

他にないようでしたら、今度は指摘事項 3 でございます。PMI タンパク質が糖代謝なので、糖代謝そのものに影響がどの程度あるのかということを書いてくださいと、これは指摘したのは私でございます、一応、今回はさらに糖類のデータまで出していただいて、特に大きな変化はないということでございますので、私としてはこれでいいかなと思いますが、そのほかはいかがでしょうか。

一言だけ、ちょっと気になる言葉がありまして、例えば 10 ページの修正 1 の二本線のアンダーラインがある途中のところに、同程度という言葉が使われまして、今まではこういう書き方は、同程度という言葉は余り使っていませんで、今回、なぜか、あちこちに同程度という言葉が。同程度というのは余り最適な言葉ではないという気はするのですが、普通だと既存のものとの平均値の範囲内であったとかというような書き方をしますが、なぜか、同程度という何となくあいまいな言葉が使われているので、このものは表に出るのでしたっけ、この追加資料みたいなものは表に出るのでしたっけ。

○北村課長補佐 希望があれば閲覧が可能という扱いです。

○鎌田座長代理 もしそうだとしたら同程度ではなくて今までと同じような書き方だけはしておいていただいた方が。何が同程度なのかよくわからなくなるので、そこだけ記述のことだけお願いします。

その他はよろしいでしょうか、この代謝のことについては。

もしないようでしたら、今度は指摘事項 4 でございます。これは構成成分のことで、これは渋谷先生の方からの御指摘でございますが。

○渋谷専門委員 これは何でしたか。

○鎌田座長代理 多分、他の糖以外のものを含めて、構成成分の比較をちゃんとしてくださいということになってございますが。

○渋谷専門委員 申しわけございません、詳しいことは忘れてしまったのですが、先ほどの説明を伺っていて特に問題ないというふうには感じたのですけれども。

○鎌田座長代理 私も実はこれを指摘しておりまして、糖だけではなくて、他にも影響があるかも、可能性が出てしまうのでということで指摘しておりまして、ちゃんと成分分析を今回はしていただいていますので、スイーツとして使ったとしても問題ないという、そういう判断でよろしいかと思っておりますが、他はいかがでしょうか。

指摘事項以外のところは、後ろの方に修正箇所が 21 ページから何カ所かありますけれ

ども、これはマイナーな字句等の修正ということも含めてのものでございますので、全体について、事項についても、もし何か御意見等があればですけれども、いかがでしょうか。では、手島先生。

○手島専門委員 26 ページですかね、修正事項の 3 番に対する回答なのですけれども、修正後の記載の中の一番最後の加熱処理に関する評価を行うことはできないとあるのですが、これは言葉の使い方がちょっとあれなので、実際の本文の方の 16 ページになるのですけれども、16 ページの上からですかね。3 行目からですが、ただし、スイート種のトウモロコシは主に生食用で生のまま食べられることもあるため、加熱処理に関する評価を行うことはできないとあるのですが、これはアレルギー性を評価するときは、加熱に対して安定であるかどうかということを行っているのです、生で食べるとかということとは直接関係していませんので、3 行目から 5 行目はなくてもいいのではないかというふうに思います。既にシングルの系統でそのあたりのアレルギー性の評価はしていますので、そういう意味で抜かしてしまってもいいのではないかというふうに。ちょっと誤解を生む表現だと思いました。

○鎌田座長代理 この点はいかがでしょう。私もすごく気になって、あえてできないと何か放棄して、本当はできるかもしれないのにできないと言っているようにも受けたので、そうではないということで、それでは、今の手島先生のような形で修正していただいて、要するに余計な記載は逆にするなということだと思いますが、それでよろしいでしょうか。橘田さん、何かありますか。

○橘田専門委員 21 ページで、二次代謝産物についての言及がされているところがありますが、OECD (2002 年) 以下ですけれども、そのところは比較をするのにユニットが違うので、ユニットを合わせていただくとありがたいと思います。例えば申請者が行った圃場試験の結果のものでは、フェルラ酸が mg/kg で表記してありますが、OECD の方の報告のデント種のものでは%で表記しているなど、比較として出すのでしたら、ユニットの整合性がとれるような形で出していただければと思います。

○鎌田座長代理 今の表示のところですね、mg/kg で出したり、%で出したり、ppm で出したりしているので、直接比較するために、どれかの同じ単位で出してくださいということだと思いますが、その他はよろしいでしょうか。どうぞ。

○澁谷専門委員 説明の中には出ていたのですけれども、トウモロコシ、平均の摂取量ではなくてたくさん食べても大丈夫だというのが口頭説明ではありましたよね、概算してという。こういうものを一般の人が見たときに、やっぱり、そういう点も含めてやっているというのがあるとなおいいと思うのですね。だから、こういうところに何かの格好で加えられれば、よりいいかなとは思いますが。

○三木係員 すみません、申請者としてしましては、一本当たりの可食部の量について科学的知見としての情報がなかったということで、回答書には記載せずに、一般の情報から大体 150 g として計算したということです。

○澁谷専門委員 その辺は大ざっぱなものでもいいと思うのですよね。100 gでも何でもいからすごく大きいのを食べても、全然あれ以下であるとか。そういうのがプラスアルファとしてあると、そこまで考えているというのがあっていいかというふうには思います。

○鎌田座長代理 それでは、今のことだけ回答書の中で、だから、回答書の中にそれを少しだけつけ加えておいていただいて、より広くいろんなことを見ているという意味でも書き加えていただくと。その他はよろしいでしょうか。

幾つか意見がございましたけれども、基本的には安全性上の問題ではないということだと思いますので、それでは、評価書案の方の検討に入らせていただきたいと思います。では、事務局の方から評価書案の説明をお願いいたします。

○三木係員 資料と書かれているものの中で 19 ページをお開きくださいますようお願いいたします。

右上に④と書かれているものとなりますけれども、まず、表題につきましては、一応、申請者から申請されたものをそのまま記載しております。この記載といたしましては、普段ですとデントコーンの掛け合わせのものと同じ整理になっておりまして、デントコーンの場合は、掛け合わせ品種に含まれる遺伝子の由来する系統名をそれぞれ並べた上で、その後、「から成る組み合わせのすべての掛け合わせ品種」という形にさせていただいております。本品目の場合には、さらにスイートを掛けておりまして、最終的にスイートになっているものです。これが適切かどうかということについて、御指摘があれば後程いただければと思います。それでは、内容に入らせていただきまして、24 ページから御説明させていただきます。

まず、I といたしまして評価対象食品の概要といたしまして、名称、性質、申請者、開発者について、それぞれ記載しております。また、38 行目の※としまして、評価対象食品の具体的な品種として (1) から (6) のとおり、記載させていただいております。

53 行目にまいりまして、本掛け合わせ品種は Bt11 系統（デント種）、そして MIR162 系統（デント種）及び GA21 系統（デント種）の 3 系統と従来品種であるスイートコーン（スイート種）を従来からの手法で掛け合わせて得られたもので、3 系統に付与された形質をすべて併せ持つスイート種であるとさせていただいております。その下には、遺伝的分離によって、本掛け合わせ品種から収穫された種子には、3 系統すべての掛け合わせ品種、任意の 2 系統の掛け合わせ品種、任意の 1 系統から収穫される種子と同じものが含まれることになると、いつもどおりの記載をさせていただいております。なお書きといたしまして、Bt11、MIR162 及び GA21 の各系統のデント種、さらに Bt11 と MIR162 と GA21 からなる組み合わせのすべての掛け合わせ品種及び Bt11 のスイート種についても、安全性評価は終了しているということ、その下には、スイート種とデント種は同じ種に分類され、遺伝的に同質であり、これまでに育種による交配が一般的に行われてきたということを記載させていただいております。

25 ページにまいりまして、スイート種とデント種は摂取量及び加工方法が異なること

から、本掛け合わせ品種は「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」における「亜種レベル以上での交配でないが、摂取量・食用部位・加工方法等に変更がある場合」に該当することから、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」に基づき、安全性の評価を行ったとさせていただきます。

75 行目にまいりまして、II の食品健康影響評価となります。

第 1.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組換え体との相違に関する事項といたしまして、1. 宿主及び導入 DNA に関する事項といたしまして、(1) の宿主の種名及び由来、(2) の DNA 供与体の種名及び由来、(3) の挿入 DNA の性質及び導入方法について、それぞれ記載させていただきます。

また、2. の宿主の食経験に関する事項、3. の宿主由来の食品の構成成分等に関する事項、次のページの 3. の (1) 宿主の栄養素等、(2) 毒性成分、栄養阻害物質等につきまして、それぞれ記載させていただきます。

その下の 4. 宿主と組換え体との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、(1) 収穫時期と貯蔵方法、(2) 摂取部位、(3) 摂取量、(4) 調理及び加工方法のそれぞれについて、従来のトウモロコシ（スイート種）と変わらないとさせていただきます。

5. の比較対象といたしまして、宿主以外に必要なに応じて、Bt11、MIR162 及び GA21、並びにそれらの掛け合わせ品種を比較対象として用いたとさせていただきます。

6. の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、本掛け合わせ品種は *cry1Ab* 遺伝子、*pat* 遺伝子、*mvip3A* 遺伝子、*pmi* 遺伝子及び *mEPSPS* 遺伝子が導入されていること、並びにそれらのタンパク質を発現することが宿主との相違点であるという旨の記載をさせていただきます。

以上のことから、本品種の安全性評価において既存のトウモロコシとの比較が可能であると判断されたとさせていただきます。

27 ページにまいりまして、第 2. 組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項を記載させていただきます。

156 行目の第 3 の宿主に関する事項といたしまして、1. 分類学上の位置付け等、2. 遺伝的先祖並びに育種開発の経緯、3. 有害生理活性物質の生産、4. アレルギー誘発性、5. 病原性の外来因子、6. 安全な摂取に関する事項、7. 近縁の植物種に関する事項といたしまして、それぞれ記載させていただきます。

第 4. ベクターに関する事項と、さらに、第 5. 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の 1 から 5 の各項目については、Bt11、MIR162 及び GA21 から変化を生じておらず、安全性に関する知見は得られているという旨記載させていただきます。

30 ページにまいりまして、Bt11、MIR162、GA21 に由来する挿入 DNA の構成要素といたしまして、それぞれ表 1 から表 3 にまとめさせていただきます。

31 ページ目の 279 行目には、6. DNA の宿主への導入方法及び交配に関する事項として記載させていただいております。

その下の第 6. 組換え体に関する事項といたしまして、1. 遺伝子導入に関する事項につきましては、Bt11、MIR162 及び GA21 の当該事項に変化を生じておらず、その安全性に関する知見は得られているとさせていただいております。

32 ページにまいりまして、2. 遺伝子産物の組換え体における発現につきましては、本掛け合わせ品種の未熟雌穂及び種子における各タンパク質の発現量を ELISA 法によって分析した結果は、表 4 のとおりとなっております。なお、Bt11、MIR162、GA21 の種子における各タンパク質発現量を分析した結果は、表 5 にまとめさせていただいております。

316 行目にまいりまして、3. 遺伝子産物の摂取量に関する事項といたしまして、日本人一日一人あたりに摂取するトウモロコシ及びトウモロコシの加工品として推定されるスイートコーンの摂取量のすべてを本掛け合わせ品種に置きかえた場合の各タンパク質の日本人一人一日あたりのタンパク質摂取量に占める各タンパク質の割合は、表 6 に示したとおりとなりまして、これらにつきましては一日蛋白摂取量の有意な量を占めることはないと考えられるということに記載させていただいております。

331 行目にまいりまして、4. 遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する事項といたしまして、(1) から (4) の各項目につきましては、それぞれ Bt11、MIR162 及び GA21 から変化を生じておらず、その安全性に関する知見は既に得られているとの旨の記載をさせていただいております。

34 ページ目にまいりまして、5. 組換え体に導入された遺伝子の安全性に関する事項といたしまして、本掛け合わせ品種の種子から抽出したゲノム DNA について、リアルタイム PCR 分析を行った結果、Bt11、MIR162 及び GA21 に導入された遺伝子が本掛け合わせ品種に導入されていることが確認されたとさせていただいております。また、これらの遺伝子により産生されるタンパク質の発現を確認するために、種子及び未熟雌穂について ELISA 分析を行った結果、発現していることが確認されたという記載をさせていただいております。

その下の 6. 遺伝子産物の代謝経路に関する影響といたしまして、(1) Bt タンパク質、(2) PAT タンパク質、(3) 改変 EPSPS について、それぞれ記載させていただいております。また、(4) PMI タンパク質につきましては、反応は特異的なものであり、他の天然基質は知られていないとさせていただいております。この (1) から (4) までの記載につきましては、今までのスタックの品目でのものと同様の記載にさせていただいております。403 行目にまいりまして、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、互いに影響し合わないと考えられるという記載をしております。

その下の 7. 宿主との差異に関する事項といたしまして、本掛け合わせ品種と非組換えトウモロコシにつきまして、主要構成成分、デンプン及び糖質、アミノ酸組成、脂肪酸組成、ミネラル類、ビタミン類及び有害生理活性物質の分析を行った結果、いずれの項目につきましても、対照に用いた非組換えトウモロコシとの間に統計学的有意差が認められないか、統計学的有意差が認められた場合であっても、一般の商業品種の分析結果に基づく許容区間の範囲内であったという記載にさせていただいております。

36 ページにまいりまして、こちらの 455 行目の 8. 諸外国における状況といたしまして、米国、カナダ、EU、オーストラリア及びニュージーランドにおいては、デント種の遺伝子組換えトウモロコシから従来育種によって育成されたスイート種については、申請する必要はないということを記載しております。

その下にまいりまして、9. 栽培方法、10. 種子の製法及び管理方法に関する事項といたしまして、それぞれ従来のトウモロコシと同じであるというふうに記載させていただいております。

その下の第 7 ですけれども、第 2 から第 6 までの事項により、安全性の知見が得られているというふうにさせていただいております。

最後の 470 行目のⅢの食品健康影響評価結果ですけれども、本掛け合わせ品種につきましては、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」に基づき評価した結果、ヒトの健康を損なうおそれはないものと判断したという記載にさせていただいております。説明は以上でございます。

○鎌田座長代理 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だきたいと思います。いかがでしょうか。どうぞ、児玉先生。

○児玉専門委員 24 ページの 64 行目から 65 行目にかけてなのですけれども、Bt11、MIR162、GA21 から成るすべての組み合わせのすべての掛け合わせ品種及び Bt11 のスイート種といくと、読み方によっては品種のスイート種についてもと読めなくもないので、これはデント種のことだと思いますので、そこをはっきりわかるように直していただければと。

○鎌田座長代理 よろしいですか、事務局。

○北村課長補佐 ごめんなさい、もう一度、お願いします、すみません。

○児玉専門委員 すべての掛け合わせ品種というのが 64 行目にありますよね。その品種のスイート種についても、「及び」がかかっていますので、「のスイート種」についてもと読めなくもないのでということです。

○鎌田座長代理 正確に言うと、GA21 からの組み合わせのすべての掛け合わせ品種、その後ろに本当は（デント種）と入れていただければ間違いなく理解できるという、そういうことだと思います。どうぞ。

○宇理須専門委員 33 ページの 347 のところの人工腸液に対する感受性ですけれども、最後のところ、その安全性に関する知見は得られているというふうにまとめてありますが、るわけですけれども、多分、申しわけない、前のところのやつを読ませていただくと、多分、これがそうだと思うのですけれども、この中の幾つかは、確か、人工胃液に対しては不安定ですが、人工腸液には安定なものだったと思います。

この文章をそのまま読むと、「もとの組換え食物と同じなので安全だ」ということは「人工腸液に対して安定なので、安全だ」となり、不正確です。アレルギー性の評価は総合的に検討して、最終評価としているので、「人工腸液には安定だが、人工胃液に不安定、構造相同性はないなどのデータから検討して、安全」と結論したと思います。この点がわかるような記載にした方がよいと思います。

○鎌田座長代理 よろしいですか、事務局。

○北村課長補佐 人工胃液と腸液のところをまとめて書くような形の方がよろしいでしょうか。

○宇理須専門委員 それか、個々の評価項目で書くのではなく、「アレルゲンの評価に対して構造相同性、消化酵素に対する安定性、熱安定性など総合的に評価した結果、安全性に関して変わらない。」のような記載はいかがでしょうか。

○北村課長補佐 結果をまとめて書く形ということですか。

○宇理須専門委員 そうですね。個々の評価項目ごとに書くのではなくて、「総合的な評価の結果から安全性に関しては変わらない」と記載したら如何でしょうか。

○北村課長補佐 ありがとうございます。

○鎌田座長代理 今、ちょっとよろしいですか。多分、ここでの書き方が全部横並びになっていて、安全性に関する知見は得られていると、全部に書いているからわからなくなるのですが、逆に今のように書いてしまうと、何かデータをもって判断したように受け取られないかなというのを逆に心配しています。今回は個別で、このスタックでのタンパクの、それでは、全部、消化性を見ているかという話からいうと、そうではないのですね。個別のものでは判断したのだと、それと同じ判断ですと、何も変わっていませんということだけなので、実はここの書き方は感受性に変化は生じていないという書き方しか実際はできない。判断は個別にやってきたので、まとめてスタックとしての判断をしているわけではないというのが多分、今回のやり方だと思うので、それはいかがでしょうか。フルスペックに近いと言いながら、こういうところは過去にやったものは全部飛ばしているわけですね。それがこういうところに出てきてしまうので。

○宇理須専門委員 そういうことを個々でやってあつて。

○鎌田座長代理 そこで判断をされたというみたいな。

○宇理須専門委員 何か書き方があるとよいですね。人工腸液に関しては、変化が生じていない。つまり、人工腸液に対しては安定、だから、安全だというふうな論理はちょっとまずいかと思ったわけです。

- 手島専門委員 それぞれ個々の項目の中に例えば生じておらず、その安全性に関する知見は得られていると書いてあるのですけれども、変化を生じていないと切ってしまう。
- 宇理須専門委員 そうです。個々のところではね。
- 手島専門委員 最後にだけは総合的に見て安全性に関する知見、変化していないというふうな形の表現でよろしいですか。
- 宇理須専門委員 それから、あと、加熱のところの表現は手島先生が先ほど指摘されたように、安全性評価を行うことはできないではなく、何かいい表現をしていただけると。
- 手島専門委員 終わっているという感じで。
- 鎌田座長代理 事務局、よろしいでしょうか。多分、そういうところが何かずっと上の方から続いていますので、ここで新たなデータとして見ていないものについてはできるだけ、ここで余り安全性を判断したというふうな書き方ではないようにすると。基本的には変わっていないというふうな形でやって、最後にまとめた形で総合的に見て変化していないのでという形で何かを書くか、安全性に対する知見は得られているとだけ書くかという、それだけだと思うのですが。
- 北村課長補佐 すみません、加熱処理に関する感受性のところなのですが、これは削除してしまってもいいということでしょうか。
- 手島専門委員 あるいは上記と同じような形で、今までの遺伝子産物の評価と変わっていないというか、感受性に変化を生じていないという形ですか、同じ表記の仕方です。
- 北村課長補佐 わかりました。ありがとうございます。
- 鎌田座長代理 他はいかがでしょうか。どうぞ。
- 五十君専門委員 25 ページの 71 から 73 の表現なのですが、今の議論でいきますと、種子植物の安全評価基準に基づいて安全性評価を行ったと言い切ってしまうと、本当にフルに評価したことになり、個々の先ほどのようなものも、全部やってきたということになってしまうような気がしますので、ここの表現は少し考えた方がいいと思います。例えば種子植物の安全性評価基準の項目に従って、個別の組換え体による判断等を加味して、摂食形態等の異なることについて重点的に評価したとか、我々が今回実際に行った内容を適切な表現にしたものに変えた方がいいような気がします。
- 小関専門参考人 私も、一瞬そう思って読んだのですよ。だけれども、結局、我々ができることは評価基準に基づいた評価をするか、それともしないかの二者択一なのですよね。ですから、あいまいなことは言えないので、ここはしようがないかなと私は思ってしまったのです。
- 鎌田座長代理 多分、これも具体的な作業の問題だと思うのですが、ここは頭のところに当たるので、どういう基準を適用して基本的には判断していくかという入り口のところで、小関先生が言われたように基本的には種子植物の安全性評価に従うと。ただし、具体的な判断をするところでは、過去のデータで置きかえられるところは置きかえてしまったという、作業としてはそういうことをしたという、そういう解釈だということだと思うの

ですが。

○五十君専門委員 むしろ具体的なところは余り書かない方がよろしいということですね。

○鎌田座長代理 それから、一番最初に事務局の方から指摘があったとおり、実はこのタイトルが非常に困ったタイトルでございまして。これをどうしたらいいかというのを皆さんと御相談をしたいのですが、一番最後に括弧してスイートと書かれてしまったので、さて、これは何を以てどこなのかというのがやっかいです。どうしましょうね。

デントからどこかでスイートに変わるわけなのですが、それがこのままではわからないという状況なので、正確に書こうとしたら、それぞれデントのところはデントと書いて、すべての系統から成る組み合わせのすべての掛け合わせによって育成したスイートコーンというような書き方をしないと、本当は適切でないということになってしまいますね。どこか途中でスイート、どこで切り変わったかわからなくなってしまうというのが困ることだと思うのですが、いかがでしょうか、このタイトル。タイトルは、本当はここが決めるものではないと思うのですが、やっぱり誤解を与えないようなタイトルに直してくださいというのは言えることだと思うので、そこはいかがでしょうか。

括弧してスイートコーンと書くことが多分、わかりにくくさせているので、タイトルの中に掛け合わせて育成したスイートコーン品種というふうにしてしまうという手はいかがでしょうか。事務局の方はそれでよろしいですか。今のようなことにすれば、作ったものがきちっとスイートコーンを作ったのだというのが目に見えるという形になると思うので。これは、だから事務的な手続だと思うのですが、多分、申請者の方から変えていただかないと、全部、変わってこないで、そういう処理でよろしく願います。

では、今のことも含めて全体のタイトルも含めて、他はいかがでしょうか、評価書について。この評価書は幾つか修正箇所がありましたので、事務局の方で最終案を作っていたいて、それぞれの先生方のところで見てくださいの上で、私の方も含めて最終の版をつくり上げて、その上で食品安全委員会に報告して、パブリックコメント等の手続に入りたいということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、スイートコーンの審議を終わりたいと思います。

小関先生、本日はお忙しい中、どうもありがとうございました。

さて、やってしまいますかね。本日は、12時になってしまっているのですが、もう1件、ありますので、これもちょっと長くやってきたものなので、移りたいと思います。

次に、トウモロコシ 40278 系統についての審議を行います。本品目は昨年3月の専門調査会において審議を行い、指摘事項を出したものです。指摘事項に対する回答について事務局から説明をお願いいたします。

○三木係員 それでは、薄い黄色のファイルで、右上に ID195 とついているものを御準備くださいますようお願いいたします。こちらの回答書に基づいて御説明させていただきます。

まず、回答書の1ページになりますけれども、昨年3月7日に開催された第89回調査

会においてご審議いただいた際の指摘事項に対する回答となっております。

まず、指摘事項 1 といたしまして、この前に提出されていた回答書において、農薬の使用状況がわかりにくいということであったため、本系統の栽培に使用が想定されているキザロホップの米国及びカナダにおける使用の可否がわかるように、回答書を適切に修正することという指摘をいただいております。

その回答といたしましては、まず下の方にいっていただきまして、「また」のパラグラフとなりますが、現時点におけるキザロホップの使用につきましては、米国及びカナダにおいてはトウモロコシに登録がないため、本系統の育種時にのみキザロホップが使用できるように、米国において申請中、カナダにおいては申請する予定であるということです。上の方に戻っていただきまして、本系統の種子の販売ルートといたしましては、種子会社と栽培農家の 2 つがございまして、まず、種子会社が育種時に本系統を選抜する際に、キザロホップの使用が想定されるということです。一方で、栽培農家において本系統の栽培時に使用が想定されているものは 2,4-D であり、キザロホップは栽培時には使用されていないというふうなこととなっております。

2 ページにまいりまして、指摘事項 1 の②の内容ですけれども、米国及びカナダ以外でトウモロコシが栽培されている主要な国において、使用可能なアシルオキシアルカノエート系除草剤を回答することというふうにいただいております。

その回答といたしましては、米国及びカナダ以外でトウモロコシが栽培される主要な国は、ブラジル、アルゼンチン、メキシコ、中国でありまして、これらの国では 2,4-D の農薬登録があり、トウモロコシに使用可能ということです。また、ブラジル、アルゼンチン、中国では、MCPA の農薬登録があり、使用できるというふうな回答となっております。

③にまいりまして、2,4-D の作用機作に関するものでございまして、前回の回答書において 2,4-D は広葉雑草に対して除草剤活性を示すという記載がされておりました、それに対しまして、本系統は広葉植物ではないことから、回答の内容と矛盾が生じていると考えられることから適切に修正することと御指摘いただいております。

その回答といたしまして、合成オーキシシンである 2,4-D、メコプロップ、MCPA は、植物ホルモン作用を攪乱することにより、広葉雑草に細胞分裂異常を引き起こし、除草剤活性を示すということです。一方で、トウモロコシにつきましてはクチクラ層のワックス成分が多いため 2,4-D の浸透が阻害され、その多くは 2,4-D にある程度の耐性を持っているということになっております。しかしながら、トウモロコシは 2,4-D に対する感受性が異なることから障害が生じる場合もあり、散布時期や散布濃度が制約されていることとして、本系統では十分な耐性を持っているため、散布時期や散布濃度に制約がなく使用できるということになっております。

その下の指摘事項 2 の回答につきまして、前回の指摘事項 2 の回答において 2,4-D の残留量の測定データにつきまして、2,4-D は植物中のアミノ酸等との複合体を形成すること及び細胞壁に結合することが知られていることから、2,4-D がサンプル処理の過程にお

いて、除去されていないかを回答すること。また、除去されている場合には適切な方法で残留量の分析を行い、その結果を回答することという御指摘をいただいております。

前回の回答にありました 2,4-D の残留量調査において、用いられていた方法につきましては、米国の EPA で認められた方法でありまして、サンプル処理の過程において 2,4-D は除去されていないという旨の回答がされております。

その下の②になりまして、添付資料 5 について改変 AAD-1 タンパク質の基質となる除草剤を本系統に使用した場合に生じる代謝物の安全性について回答することと御指摘をいただいております。

回答といたしましては、添付資料 5 に記載されている除草剤、こちらがアリルオキシアルカノエート系除草剤となりますけれども、このうち本系統に使用される除草剤は、2,4-D、キザロホップ、メコプロップ及び MCPA となっております。2,4-D の代謝物である 2,4-DCP の毒性は親化合物を上回るものでないこと、さらに代謝試験及び残留試験の結果、2,4-DCP は穀粒中に残留しないことより、安全性の懸念はないと考えられるということです。また、キザロホップにつきましては、その代謝物であるキザロホップフェノールを用いたラットの急性毒性試験の結果、キザロホップフェノールの LD<sub>50</sub> は、キザロホップのものと比較すると毒性が低いこと、また、キザロホップの代謝試験においては穀粒中における親化合物及びその代謝物の総合値が定量限界値未満であり、穀粒中には検出されないこと、さらに栽培時には使用されないことによりまして、安全性の懸念はないと考えられるということになっております。また、メコプロップ及び MCPA の代謝物である 4-Chloro-2-methyl-phenol についても、親化合物より毒性が低いことから安全性の懸念がないと考えられるということです。

その下にまいりまして、③で、本系統に使用を想定する代表的な除草剤の成分分析データを提出すること、また、有効成分以外の成分が改変 AAD-1 タンパク質で代謝される可能性及び代謝産物の安全性について回答することというような御指摘をいただいております。

その回答といたしまして、本系統の栽培時に使用を想定する代表的な 2,4-D 製剤の成分は以下に示されたとおりとなっております。有効成分以外の成分につきましては、改変 AAD-1 タンパク質が作用するアリルオキシアルカノエートまたはそれに類似する構造を持たないため、改変 AAD-1 タンパク質で代謝される可能性はないと考えられるという回答となっております。

指摘事項 3 にまいりまして、前回提出された回答書の指摘事項 5 に対する回答について、改変 AAD-1 タンパク質の作用機作及び基質特異性について、論理的に説明することというように御指摘をいただいております。

その回答といたしまして、4 ページになりまして、まず、作用機作につきましてはアリルオキシアルカノエート系除草剤は、除草剤の作用機作の観点から、合成オーキシニン型除草剤及び AOPP 型除草剤、アリルオキシフェノキシプロピオネート型除草剤の略でござ

いますが、これら 2 つの除草剤に分類されます。これらはアリルオキシアルカノエート構造を持つ除草剤であるため、アリルオキシアルカノエート系除草剤と呼ばれ、AAD-1 タンパク質はこれらのアリルオキシアルカノエート系除草剤に酸素を導入することにより、除草活性のない化合物に変換するということです。

アリルオキシアルカノエート系除草剤及びその類似体に対する改変 AAD-1 タンパク質の活性比較を行うために、まず、合成オーキシシン系除草剤及びその類似体に対する改変 AAD-1 タンパク質の活性を検討した結果、アルカノエート部位にあるメチル基がないものに対して、活性が低下したということが示されております。この結果を受けまして、アルカノエート部位にあるメチル基が改変 AAD-1 タンパク質の活性に重要な部位であることが示唆されたとまとめられております。

次に、AOPP 型除草剤及びその類似体につきましても同様に活性を測定した結果、メチル基がないものに活性が弱いということになっており、合成オーキシシン系除草剤の場合と同様に、アルカノエート部位にあるメチル基が改変 AAD-1 タンパク質の活性に重要な部位であることが示唆されたと回答されております。また、光学異性体につきましては、R 体やラセミ体のものは S 体に比べ活性が低いことから、アリルオキシアルカノエート系除草剤の R 体の特異的に分解するという過去の報告を支持するものだったというように記載されております。

6 ページにまいりまして、植物の代謝経路においてアリルオキシアルカノエート基を持つ化合物の存在が知られていないことから、アリルオキシアルカノエート構造を持つ化合物と構造的、生理機能的に似通った植物体中の化合物について、改変 AAD-1 タンパク質の作用を検討したということになっております。まず、2,4-D というものが合成オーキシシン系除草剤であるために代表的な天然植物ホルモンの幾つかと、改変 AAD-1 タンパク質と約 30%のアミノ酸相同性を持つ TdfA タンパク質というものがあまして、こちらが桂皮酸類に酵素活性を示すことから桂皮酸を基質調査対象として選択しております。さらに、植物内在性の中にあまして、桂皮酸と分子構造が似ている化合物も基質調査対象として選択したということです。さらに植物の代謝経路において重要な役割を果たしているアミノ酸も選択したということです。

これらを用いまして、コハク酸測定により検討した結果、7 ページにまいりまして、幾つかの物質についてはわずかながら反応が見られたということですが、改変 AAD-1 タンパク質の濃度と酵素活性には相関関係が見られなかったということです。さらに、フーリエ変換質量分析による酸化物の測定を行った結果、高感度の分析を行った場合にのみ酸化物が検出されたものの、その反応速度は非常に遅いことから、認められた酸化反応が植物の代謝経路に影響を与える可能性は低いと考えられるということです。

次の指摘事項 4 にまいりまして、ラベルで添付資料 2 と書かれているものの 8 ページの図 6 のサザンプロットのデータに関しまして、サンプル間でバンドの濃さが異なっていたことから、本試験結果からは、コピー数が 1 であるとは明確に言えないことから、

定量 PCR 法等を用いて確認し、必要に応じて要旨を修正することという指摘をいただいております。

その回答といたしまして、本サザンブロット分析は、検出バンドの濃淡を比較することで定量を行う目的のものではなく、検出されるバンドの数及びサイズの違いから本系統に導入された遺伝子のコピー数を確認するものというような回答の書き方になっております。また、検出バンドの濃さが異なる理由としては、以下の点が考えられるということで、2点、記載されておりました、1点目といたしましては、ここで用いた DNA 量の測定は、抽出の途中段階で行われたために、サザンブロット分析に用いた時点では DNA 量がそろっていないという旨のことが記載されております。また、2点目といたしましては、一般的にサザンブロットの試験の1の手順において、特に DNA を濃縮するための沈殿、再懸濁の過程で誤差が生じる可能性があるということを理由に挙げております。

その下には、さらに、ポジティブコントロールとして、1コピーのものを示した陽性対照は、サザンブロット試験が正常に行われていることを確認するために使用したものでありまして、濃さによりコピー数を判断するものではないという旨が記載されております。

前回、提出されたデータに関して、さらに追加の説明がされておりました、本試験では複数の制限酵素を用いること、また、これらの制限酵素は改変 *aad-1* 遺伝子の断片を含む境界領域を検出することができ、検出されたバンドの数で導入遺伝子のコピー数が判断できるということです。そのサザンブロット分析の結果としましては、いずれの制限酵素で切断した場合にもバンドが一つであったことから、コピー数は一つであると考えられるという回答となっております。

また、指摘事項 5 の改変 AAD-1 タンパク質の加熱処理の試験において、前回の回答書におきましては 95°C の加熱処理をしたサンプルにおいて免疫反応性及び酵素活性が認められておりました、この理由について説明することという指摘をさせていただいております。

こちらの回答にいたしましても、直接的な回答ではないのですが、追加の説明がございまして、まず、酵素活性の試験につきましては一つの平均が下の表に示されております。0.22 という値は 3 反復のデータの平均となっております、1 つのデータがブランクの吸光度を上回っていたものの、2 つのデータでブランクと同じ吸光度であったことから、実験の振れによるものと考えられるという回答となっております。一方で、免疫反応性試験につきましても、測定されたタンパク質濃度が初期濃度から比較してわずかなものであったことから、実験操作中のコンタミなどの可能性が考えられますが、理由は不明ということが記載されております。

そのような説明とともに、酵素活性及び免疫反応性試験についても、50°C と 75°C の温度条件、また、それ以外のタンパク質濃度においては反応性が認められなかったことから、改変 AAD-1 タンパク質が熱処理によって反応性が低下すると判断できると考えられるという旨の回答となっております。

9 ページ目にまいりまして、その他の状況として諸外国における認可の状況として、米国、オーストラリア、ニュージーランド、台湾において本系統の食品の安全性確認が終了したという旨の記載が修正されております。

御説明は以上となります。

○鎌田座長代理 どうもありがとうございました。

では、幾つか指摘事項がございますので、指摘事項ごとに先生方の御意見をいただきたいと思っております。

まず、指摘事項 1 のまず①ということですが、これは橘田先生か、澤田先生か、私だと思っておりますが、いかがでしょうか。橘田先生から。

○橘田専門委員 指摘させていただいたことについては、明確に回答いただいていると思いますので、これで結構です、①に関しましては。

○鎌田座長代理 ①に関して、他はいかがでしょうか。使用実態ということでもありますので、もし、なければ次は②ということですが、いかがでしょうか。

これは多分、全体にもかかわることなのですが、今回、安全性の議論をするときに、どの除草剤までを相手にしながら議論しなければいけないのかということの一つの根拠として、これが栽培されるであろうアメリカ、カナダということだけではなくて、世界的にはどうなのだろうかということをも求めたということで、基本的には 2,4-D と MCPA ぐらいまでではないかという回答だということですが、よろしいでしょうか。これもある意味、事実であることだけですので。

では、次は③のことにしましては、多分、これは私が言ったことだと思うので、これでちゃんと説明はできていると思っておりますので、これでよろしいかと思っております。

○橘田専門委員 すみません、説明がきちんとされているのかなと思うのですが、一部、わからないところがありまして、トウモロコシは 2,4-D に対する感受性が異なりと書いてあるのですけれども、例えば成育ステージによって感受性が異なるのか、何によって異なるかということが明記されていないので、後ろの方にきちんとつながっていかないかと思っておりますので、その辺の説明をきちんと明確にしていればと思います。

○鎌田座長代理 今のは、下線部の中の 2 行目のところに、トウモロコシは 2,4-D に対する感受性が異なりというふうになっていて、どういうところが異なるのかというのが多分ないと、理解されないのではないかと思います。

○北村課長補佐 品種によって異なるということは確認をしているのですが、成育ステージについては確認をしていないので、確認の上、追記をさせていただきたいと思っております。

○鎌田座長代理 というのは、後ろの方に散布時期や散布濃度が制約されていると書いてあるので、それが違いによるものであるということに多分、かかっていると思っておりますので、他はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、指摘事項 1 ということでは、一応、これで。次は指摘事項 2 ということに移りたいと、指摘事項 2 も項目が幾つかあるのですが、まず、①はいかがでしょうか。多分、

これは私が言ったことだと思うのですが、これしか、多分、手はないと思いますので、データとしては出てきたということだと思います。他はよろしいでしょうか。

では、指摘事項 2 の②はいかがでしょうか。これはもとからいうと、中島先生か、山崎先生か、小関先生だったと思うのですが。

○中島専門委員 私が何か言ったような気がしますね。代謝産物がもとの親化合物より毒性が低いというところを確認しておりますので、これでいいかと思います。

○鎌田座長代理 他はよろしいでしょうか。多分、こちら辺のところは今回の一番議論の中心では、ということではあると思うのですが、一応、全部ではないけれども、使う可能性のありそうなもの、2,4-D とキザロホップとメコプロップと MCPA については、一応、こういうデータを出して安全性に問題はないだろうということを書いてきたということでございますが、よろしいでしょうか。

他になれば次は③でございますが、いかがでしょうか。これは多分、小関先生ではないかと思うのですが、こういう除草剤だから、結構、ピュリティが低いことも気にされて、それでインピュリティの部分で何か代謝されて変なものにならないかという、そこら辺を気にされたということだと思います。ここに出ているものからいけば、多分、よくわかっているものばかりだからということだと思います。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら指摘事項 3 に移りたいと思います。これは飯先生ですが、いかがでしょうか。

○飯専門委員 結構、丁寧に記載していただけて、大体、基質特異性というのはこうなのかという説明にはなっているかなと思います。また、その基質になる化合物が植物の代謝経路の中は見いだされていないということから、一応、この回答でよろしいかなと判断します。

○鎌田座長代理 いかがでしょうか。基質特異性は確かに 2,4-D というか、この系統のものものすごくたくさん種類があるので、調べ出したら切りがないぐらいだと思いますが、一応、基質特異性を調べられる範囲でずっと調べていったということで。他にもしないようでしたら、今度は指摘事項 4 についてはいかがでしょうか。7 ページです。これも飯先生ですね。

○飯専門委員 そんなに深いつもりで、一番最初に指摘したわけではなかったのですが、コピー数が出されていたデータと特に文章の書き方から、ロジカルに 1 と言い切れないのではないかと考えたところがきっかけで、それで、1 とはっきり言いたいのであれば、証明するようなデータを出してくださいという趣旨でした。

そこで、サザンのパターンから 1 と言えるかどうかということなのですが、実際に私は、サザンのパターンと同時に量のマーカーとバンドの濃さの比較みたいなのをパラレルに見て、結果としての判断は大丈夫かなとずっと見てきていたのですが、ここでの説明で、マーカーはもともとコピー数の確認のために流しているわけではないと明記されてしまうと、何かどんどんと認めにくい状況に陥っているという感じがしまして。それ

で、実際にサザンのパターンで本当に 1 と言えるかという話になるのですけれども、めったに起こることではないとは思っても、アグロバクテリウムを使って T-DNA を導入した場合に、入った途端に入った両側の配列も込みでよそに転座しているというケースが、実は *Arabidopsis* の T-DNA とタグラインを調べたら結構起きているという報告があったものですから、サザンのパターンだけで 1 と言い切るというのは慎重にした方がいいのではないかという気持ちがありました。

それで、去年になるのですかね、根拠となる論文を一度、お伝えしていたのですけれども、それについて今回の回答では配慮したとか、逆に反論的な意味でもいいのですが、この申請者たちがどう考えているのがかよくわからなかったのですけれども、もし事務局の方にその辺に関して何らかのレスポンスがあったのであれば、ひとつ教えていただけたらと思います。

ただ、一方で、安全性の評価という観点からいくと、導入された DNA のボーダーの配列とのジャンクションがしっかり解析されていれば、それで十分かと思えますので、ひとつの書き方としては、ここの回答の 8 ページの 3 行目にはコピー数は 1 であると考えられますと書いてあるのですけれども、そういう表現だったら、よいかなというのが正直な気持ちかなのですね。ところが、申請書の方は確認されたという表現のままになっているものですから、確認したというと証明したという感じになるので、それが考えられますという表現であれば、そんなにこだわるつもりはもともとなかったというところがあります。

実際に遺伝子が導入されたときに染色体 DNA 上でどんなことが起こりうるかということについては、その道の専門家の先生にもお尋ねして、それでリファレンスを幾つかもらった上のことなので、回答はもう少し別の形で書き直していただき、申請書の方は、解析した結果として、恐らく 1 だろうとは思いますが、1 であると考えられるという表現にしてもらえるのであれば、いいかと。それが私の思うところなのですけれども、どうでしょうか。

○鎌田座長代理 今のことは事務局から先方に確認していただいて書き方を少し、今の回答書の方の記載の仕方を少し、適切に直していただいてということによろしいですか。

○飯専門委員 もともと一番最初に指摘したときもそういう気持ちがあったのですけれども、かえってそのままでは受け入れがたい回答に変わってきてしまっているような感じもします。それから、もう一つはサザンのパターンさえよければ、これは必ず 1 コピーだという思い込みで、すべてスタートしているところがあって。必ずしもそうでないという例外的なケースが論文としてありますよということは、情報として提供していますので、それについて何かあちら側からのレスポンスがあるのであれば考えますが、それきりになっているというのがどうなのかなと思うところです。

書き方としては、要旨の方の、16 ページになるのですけれども、そのの上の方で、「カセット 1 コピーであることが確認された」というところが「考えられた。」という表現であれば、いいかなという気持ちはもともと持っています。ただ、評価書の方も同じ

表記に連動してしまっていて、評価書の方も「考えられる。」という表記の仕方で、今度、公開される場合にいいのかというのがちょっとあるのですけれども。

○鎌田座長代理 いかがでしょうか。現在のデータのままで確認とまでは言えないと。

○飯専門委員 確認というと、何か証明という表現なのかなと思いますので。

○鎌田座長代理 他の先生方はいかがでしょうか。でも、ここはかなり微妙な問題で、もし万が一、もう 1 コピー、別のところに入っていることがあり得るとしたら、それを見ないと、多分、安全性の評価判断はできないことになるので、ある意味、確認されていないとまずいという気はするのですが、いかがでしょうか。

○飯専門委員 サザンのパターンからは、切っている限りにおいては、バンドは一つに重なってくるので、たとえもう一つ重複したものがあっても、それはすごく大きな制限酵素のサイトをさらに超えたような領域込みで重複している、ですから、組換えの審査に当たっては挿入された部分近傍で評価をしていますので、そういう意味では重複していたとしても、安全性に関しては全く同等なものが重複しているに過ぎないだろうということで、影響は出ないかなと思っているのですね。ですから、余りそこで 1 でなければいけないかという気持ちがあるわけではないのです。でも、どうしても 1 だということを言いたいのであれば、一番簡単な方法は定量 PCR でしょうかね、ということが澤田先生からの発言もたしかあったと思うのですが、それでこういう指摘になっているということです。

○鎌田座長代理 いかがでしょうかね。ちょっと微妙な議論であると思うのですが。

○澁谷専門委員 これまで基本的にはサザンで全部 1 コピーというので、報告書なんかもやってきましたよね。そこでの整合性もあると思うので。だから、その問題と、今、言われたようなことだと、もしオーバーラップしていたとき、領域の両側の解析をやりませよ。あのときには出てこない。

○飯専門委員 2 つが入るのではなくて、一回、入った途端にまだ染色体が安定していないときに、すぽんとその近傍がよそにもう 1 コピーをつくってしまうということがよく起こるということがわかってきた。近傍の配列は同じなのです。

○鎌田座長代理 多分、今までで一番よくきちっと解析しているケースというのは、中に制限酵素サイトが 1 か所だけあって、それでパターンとして制限酵素で切断したときのサザンのパターンとして見て、1 コピーであるというのが多分、最も確実にデータを出す方法なので。

○飯専門委員 今、言いましたのは、多分、それだと区別がつかないぐらいに大きな領域でデュプリケーションしている可能性を否定できなくなりつつあるなということで、一方では、サザンのときに大概の場合、割ときっちりとしたコピーマーカが入っているので、だから、それと合わせれば、このデータは信頼がおけるデータだなという感じで判断されてきたというか、少なくともそういう見方も一緒にしてきたものですから。ですので、その部分で大丈夫ですよというロジックになっていけば、オーケーかなと思っています。

たのですけれども、逆にそういう目的で使っていませんという答え方をされてしまうと、かえって困ったなというのが正直なところですよ。

○鎌田座長代理 なかなか難しいな、それは。それでも同じものであっても他の場所に移っていたら、それを検知できない限りは、結局、安全性に対する答えは出なかったことになるので、そこはどうですかね。今までは、そういうケースというのは要するに周辺の制限酵素サイトも含めて、すっぽり同じであるというケースは余り想定しないでももちろんやってきて、余りそういう事実も過去にはなかったということから、そのまま中に制限酵素サイトが 1 個ある場合と、それから、ない場合というようなケースを想定してサザンデータが出てきて、予期しなかったものは出なかったもので、全部、1 であるというふうに判断してきたと思うのですが。もしそれでも、今、一般的なサザンのパターンでも同じものしか見えないと言われたら、1 コピーと今までは多分、判断していたと思うので、そこまで遡っての議論が必要かという。いかがでしょうね。

ただ、この申請書の中のコピー数というのはフィックスされたものとして、コーデックスでも多分、コピー数で要求していますので、コピー数に対するちゃんとした回答がないと、実は申請書は完成しないという、そういう事態でもあると思うので。さもないと過去にどこまでデータを出したか覚えていないのですが、もう一回、だから、申請者の方に本当に、だから、コピー数は 1 コピーと断定する根拠をもう少しきちっと出していただくという形しか、逆にあり得なくなってしまうということになると思うのですが。

○飯専門委員 実際にこれは 3 回目の審査になりますかね。1 回目のときに書き方が感じとして粗っぽい感じがあったので指摘したのですけれども、データの追加というのは実際にはほとんどなくて評価の書き方と、今回も言葉での回答という形になっていて、どうしましょうかね。

○鎌田座長代理 先ほどの飯先生のような指摘のような事例が、どこかに報告されているとすると、こういう事例が報告されているけれども、これに該当するのか、しないのかということをもとめるしか多分ないと思うのですが、コピー数を何とか確定しようとしたら。

○飯専門委員 そういう意味で、一つ論文が伝わっていると思うのですよね。だから、それに対して反論してくれるなら、それならそれで私としては、その反論に対して考えることもできるのですけれども、それが何もなしでこういう答えだけだと、何かよく理解し切れないところがあったもので。

○澁谷専門委員 ただ、そうすると、今後、すべてについて同じことを求めないといけなくなってしまうので。なので、結局一つは飯さんが言われたようなことがシロイヌナズナで見つかっているのですよね。だから、それが他の植物一般でどのぐらい確立されてきているかという、そっちの方の問題と、もう一つは、そういう状況でコピー数を厳密に 1 とか 2 と議論し、定量 PCR でやればいいのか、現状として。その両面かなというふうに感じますけれども。

○飯専門委員 実際に、普段、コピー数は定量 PCR でやる方がすぐ終わるので、それで

決めているのが一般的だと思います。

○澁谷専門委員 それで信頼性があると。

○飯専門委員 ありますね。それにインターナルマーカをきちっと入れて定量をとれば、ですから、作業として大変なことではないと思ったというところが。

○澁谷専門委員 精度みたいな問題なのですよね。ただ、もしそうすると今後、この問題は今まで見たいなサザンではなくて、むしろ、そっちでというようなことも含めてになってしまうので、よく議論しておいた方が。

○飯専門委員 そうですね。感覚的にはこのようなサザンをやるときに、1 コピーマーカを大概入れると置いていたものですから、それで割ときれいな結果さえ出ていけば、それで判断できてきたかなと。サザンのパターンというのは、その両方を見てきたと私は思っていたのですね。

○鎌田座長代理 これは、だから、今、澁谷先生の御意見にあるとおり、今までの我々のコピー数の確認方法を大きく変えるかどうかというところにすごくかかってしまう問題だと思うので、私の記憶している限りでは基本的には皆さん、制限酵素をうまく使ってサザンのパターンでもって1個しかないから、1コピーだというやり方をずっとしてきたと思うので、そうではなくて、定量 PCR を逆にもってできるかということになると思うのですが。

○五十君専門委員 ゲノムのリアレンジメントの話だと思うのですけれども、発表された論文を見せていただいた方が良いと思います。私もちょっとフォローできなくて、中側に制限サイトがあった場合にサザンのパターンが変わらないで、重なってしまって1つか、2つのコピーなのかを判断できないということがあるのかどうかということを含めて、確認してからの方がいいような気がします。

○鎌田座長代理 私も多分、それはやっておかないと、困るのは定量 PCR だけでやると、本当にパーシャルだ。何か変なところが入ってしまったりすると、それはサザンをやるしかももちろんないし。

○飯専門委員 リアレンジメントはサザンをやるしかないと思いますね。それで、サザンのパターンから一つのきれいな入り方だということがわかったときに、それは本当に1個か、万が一というか、ほとんど可能性はないと思うのですが2個か。実際に転座することとはかなり起こっているのですが、転座するときには外側と中で切れて移っているケースが大多数で、外側そっくりというのはそんなにあるわけではない。でも、実際に起こっているケースがそういう形で移り得るケースがあるものですから、きれいに移るという可能性ゼロでいいのかというだけなのですね。

あと、もう一つはたしかこれはボンバードメントか何かで入れているのですが、転座しているというのは T-DNA での導入の場合なのです。ボンバードメントの方がそういうことが起こりにくいということがあるわけではないので、それは導入法がどうかということとは別に、コピー数とリアレンジメントというのは、両方セットのような感じで考えて見

ていたというところですけどもね、私としては。

○鎌田座長代理 今の議論はまた複雑でして、今度は一度、最初、例えばここに出てきて安全性が例えば当代のものとか、あるところまでは確認して問題ないと。ところが交配している中で、今度は例えば転座をしてしまったと。転座でダブルにした同じものだけでも、ダブルで別の位置に入ってしまったというものも含めて、多分、そこまで議論が広がっていくと思うのですが、そこまでについて保証するのかということに今度はなっていくのですが。一度承認したものを後で、従来の品種改良で挿入場所がどことどこかに移ってしまったとかというようなケースも想定せざるを得なくなるのですが、そこまでここでやると、多分、染色体のどの位置に入るかということも想定し出したら、多分、評価は現実にはできないと思うので、オリジナルの位置での評価をするしか、我々としては多分できないと思うのですが、いかがでしょうね。

○澁谷専門委員 この問題はかなり先ほど言われたように、原著論文も含めて専門の先生方で検討した方がいいのかもしれませんが、一つの考え方としては今回のこれに関しては、これまでのスタンダードでよければ、一応、これは区切りにして、この委員会の調査会の中に御専門の先生でワーキンググループみたいなものをつくって、ここでそれを見直す必要があるのかどうか。そういうことが本当にどのぐらい一般に起こりそうなのかということと、確かに技術は進歩しているので、より正確なコピー数を担保できるあれがあるのか、その辺は今すぐには即断しにくいのではないのでしょうか。

○鎌田座長代理 今、澁谷先生の方からそういう御指摘があったので、新しい技術が本当にどこまで安全性評価に使えるかという意味では、きちっと議論する必要があると思いますので、この中のワークか何かでも、一度、飯先生の方からその論文をいただいて、委員の先生方全員に配っていただいて、それを委員の先生方で見ていただいた上で、本当にワークまで開いてやるかどうかということも含めて、検討させていただくという形でよろしいでしょうかね。

では、そのことはそうさせていただきたいと思います。その上で、これまでの確認の仕方で 1 コピーと言えるかどうかということをも、そこで判断していただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。多分、今回の修正要旨の方のていくと 15 ページあたりからだと思いますが、多分、19 ページを見ていただくとわかりますが、一応、サザン等の結果としての入り方はこうなっていると。だから、1 コピーで入っているというのが一応、現在での結論だと思うのですが。

○北村課長補佐 ファイルの添付資料 2 のところに、詳細なサザンプロットの結果等が添付されてございます。

○鎌田座長代理 いかがでしょうか。今の添付資料 2 の方に先ほどの、だから細かいデータがいっぱい出てくるのですが、これがサザンの濃さからいうと、若干、それぞれ変動するところがひっかかっているのですが、基本的にはパターンとしては変わっていないというので、一応、判断すると。元の入り方は 1 コピーであるという判断

をした上で、きちっとその後も安定してつながっているというのをこのパターンで見たということだと思いのですが。少なくとも資料 2 のデータを見る限り、パターンとしては変わっていないということで、一応、安定だというふうに言っているということなのですが、いかがでしょうか。

特に御異論がないようでしたら、一応、今までのでいくと、サザンのいろんなパターンから見て 1 コピーという判断をすることになると思いますので、今の指摘事項に対する回答としていいかどうかは別として、安全性という観点から 1 コピーということでもまず判断をした上で、その次のステップにいけるということだと思いのですが、事務局、よろしいでしょうか。

○北村課長補佐 そうしたら、指摘事項 4 の回答は少し書きぶりを修正していただくということでよろしいでしょうか。

○飯専門委員 今みたいな考え方でいくのだとすれば、かえって回答の半分ぐらいはない方がいい。

○鎌田座長代理 ということで、回答の書きぶりは少し変えていただくということに。では、それで事務処理をお願いいたします。

では、次、指摘事項 5 についてはいかがでしょうか。これは手島先生だと思いのですが。

○手島専門委員 実際のデータは出していただいているのですが、加熱処理後の酵素活性が 95℃の処理のときに少し残ってしまうということで、50℃とか 75℃では完全に認められないのに、95℃で若干残っているということが少し気になったというところではあったのですが。回答の中で実験の振れによるものだというので、3 回の中で 2 回はブランクで、1 回だけ高く出ているということですので、これでよろしいかと思いのます。タンパク濃度に関しても検出限界のところでの議論ということですので、元々、非常に微量なところの検査であるということでしたので、これはこの形で加熱に対しては不安定だということでもよろしいかと思いのます。

○鎌田座長代理 どうもありがとうございます。

他の先生方もよろしいでしょうか。

そうしたら、最後のその他というのがあって、他の国で承認がされてきましたということの報告がございませう。

では、回答その他について、これ以上、何か御意見等はございませうでしょうか。もし、ないようなら安全性上の懸念があるという形での御指摘ではなくて、回答書の記載であるとか、若干の語句等の問題だと思いのますので、時間が過ぎておりますけれども、評価書だけはやっつけてしまいませんか。どうしますか。

○北村課長補佐 先生方のお時間の都合があるかと思いのますので。

○鎌田座長代理 では、さっきの 1 コピーということの確認というのも若干残っているもので、それは多分、そんなに難しいことではないと思いのますので、それも加味して最終的に評価書を検討するというのでよろしいでしょうか。ただ、そのときに皆さんにその前に

議論しておいていただきたいのは、前からちょっと議論していたのは基質がたくさん出てくることに関して、今回は最終回答としてはやっぱり使うものはごく限られたものであるということで、代謝物もごく限られたものに対する代謝物は、今回、安全性が確認されたということで、それで基本的によしとするという判断だと思うのですが、それでよろしいでしょうか。では、基本的にはこの形でいいかと思しますので、どうも。

それでは、アシルオキシアルカノエート系のやつは終わりにしたいと思います。

それでは、議題 1 については終わりたいと思います。

議題 2 のその他ですが、私からの報告があります。11 月の専門調査会で審議いたしました 4- $\alpha$ -グルカノトレンスフェラーゼについてですが、申請書等の修正の指摘を出したところです。これらの品目の取り扱いについては、御担当の先生に御協力いただき、座長預かりとなっていたところです。いずれの品目も指摘に基づき、修正されたことが確認されましたので、評価書を食品安全委員会に報告しました。なお、現在はパブリックコメントの募集中であると聞いています。

私からの報告は以上です。

その他に事務局から何かございますでしょうか。

○北村課長補佐 特にございません。

○鎌田座長代理 では、ありがとうございました。

本日の議題についてはこれですべて終了いたします。

今日はいろんなものを一遍に審議していただき、どうもありがとうございました。

では、これで第 100 回の遺伝子組換え食品等専門調査会を閉会といたします。

どうもありがとうございました。