

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

第140回会合議事録

1. 日時 平成27年9月28日（月） 14:00～15:44

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

- ・ DP-No.2株を利用して生産されたアスパルテーム
- ・ アクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモ（SPS-00E12-8）
（食品・飼料）

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

澤田座長、宇理須専門委員、岡田専門委員、小関専門委員、橘田専門委員、
児玉専門委員、中島専門委員、飯専門委員、和久井専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員、堀口委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、北村課長補佐、勝田係員、
松井技術参与

5. 配布資料

- 資料
- ① DP-No.2株を利用して生産されたアスパルテーム
 - ② アクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモ
（SPS-00E12-8）（食品）
 - ③ アクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモ
（SPS-00E12-8）（飼料）

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140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。

本日の議題であります、新規の品目であるDP-No.2株を利用して生産されたアスパルテム及び継続の品目でありますアクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモ（SPS-00E12-8）（食品・飼料）の安全性についての審議となります。

それでは、お手元の資料の確認をいたしたいと思えます。事務局からお願いします。

○北村課長補佐 資料の確認をさせていただく前に、前回の調査会で御報告いたしましたとおり、7月1日付で食品安全委員会の委員の改選がございました。前回御紹介できなかった委員の先生を改めて御紹介させていただきます。

まず、今回、委員長に就任されました佐藤委員長でございます。

○佐藤委員長 佐藤でございます。今期、委員長を引き受けることになりました。先生方にはますますよろしく願いいたします。

○北村課長補佐 続きまして、新たに委員に就任されました吉田委員でございます。

○吉田委員 新任の吉田緑と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○北村課長補佐 同じく、新たに委員に就任されました堀口委員でございます。

○堀口委員 堀口と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、続きまして、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。

参考資料としまして、「アクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモ」の安全性評価に係る指摘事項等についてとなっております。

そのほか机上配付資料がございます。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、次回また配付いたします。

不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

○澤田座長 それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。

○北村課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事

由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○澤田座長 既に御提出いただいております確認書につきまして、その後、相違等ございませんでしょうか。

それでは、議題1の審議に入らせていただきたいと思います。

まず、DP-No.2株を利用して生産されたアスパルテームについての審議を行いたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

○勝田係員 それでは、申請者から提出されている申請資料について御説明いたします。

お手元にDP-No.2株を利用して生産されたアスパルテームのピンク色の紙ファイルをよろしくお願いたします。

初めに補足をいたしますと、本品は、今年5月に本調査会での審議を終えまして、同7月に食品安全委員会への報告を行った「DP-No.2株及びGG-No.1株を利用して生産されたグルタミンバリルグリシン」の際に用いましたDP-No.2株をアスパルテームの産生のために用いた品目、となっております。

それでは、御説明いたします。

1ページ、まず1といたしまして、本申請品目であるアスパルテームの概要でございますが、本品は指定添加物に該当し、その概要は1、2ページの表に記載のとおりとなっております。

用途につきましては、次の3ページになりますが、甘味料として使用されております。

4ページ、2といたしまして製造方法の概要が記載されております。5ページも併せて御参照いただければと思うのですが、まずL-アスパラギン酸●●●とL-フェニルアラニン●●●、以降これを●●●と御説明いたしますが、これの生産菌、こちらが今回申請のあったDP-No.2株になるのですけれども、このDP-No.2株により縮合させまして、得られた中間物をさらに●●●反応させることによってアスパルテームを製造します。

作製の目的につきましては、現行製品に比して生産菌培養液の使用量を減らすことで、結果として環境負荷が軽減されることとのことです。

6ページ以降には、生産菌であるDP-No.2株の作製方法が記載されております。

本菌株は、冒頭でも御説明いたしましたとおり、既に本調査会で御審議いただいた別品目の際に用いられたものと同じであるため、ここではその概要のみをお伝えしたいと思います。

(1) 作製の概要についてですけれども、こちらは元株でありますDP-No.1株を作製する際に導入された●●●遺伝子に変異を加えた●●●を作製いたしまして、それを宿主である*E.coli* ●●●に導入することで作製されております。

(2) 本株の宿主についてですが、バイオセーフティレベル1に属する*E.coli* K12株の突然変異株*E.coli* ●●●になります。

(3) ベクターにつきましては、GILSPに該当する●●●使用しております。

(4) 挿入遺伝子につきましては、●●●遺伝子となりますが、これらはその有害性の報告がない●●●遺伝子に●●●の●●●が●●●が導入されたものとのことです。

(5) プロモーターにつきましては、●●●の生成効率を高めるため、●●●由来のプロモーターに●●●を加えたものを用いております。

(6) 抗生物質耐性マーカーについては、●●●に由来するアンピシリン耐性遺伝子を用いております。

続きまして、8ページ、2-3、本品の製造方法が記載されております。本品は、5ページの際に御説明した工程により得られた●●●反応液を殺菌・精製等により結晶を得た後、乾燥・包装することで製造されると記載があります。なお、本株はアンピシリン抵抗性遺伝子を有しておりますが、培養工程ではアンピシリンを使用していないとの説明が記載されております。

10ページ、最後に本申請品目と現行品目、今回の現行品目というのは先に高度精製品として承認が既にされておりますDP-No.1株を利用して生産されたアスパルテームになりますが、それとの比較がなされております。

3-1、食品添加物公定書規格分析結果では、現行品と同等である結果が得られております。

なお、分析の結果、5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸が現行品目より増加しているものの、当該物質の暴露量はそのADI値より低く、公定書の規格値以下であるから問題ない旨が記載されております。

次に3-2、不純物プロファイルといたしまして、アミノ酸自動分析及び親水性、疎水性のHPLC法分析の計3つの分析を用いておりますが、いずれの結果も現行製品と同等であることを示唆する結果であったと記載されております。

13ページ、3-3、残存タンパク質について分析した結果が記載されてございますが、こちらも非有効成分であるタンパク質は検出されなかったとのことです。

以上の結果から、同13ページの3-4のまとめになりますが、本申請品目は「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」で規定しております表記2つの要件を満たしていると結論づけられております。

説明は以上になります。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、回答書につきまして、先生方から御意見、コメントをいただきたいと思えます。

まず、前半の1~9ページで食品添加物としての概要と製造方法の概要のところまでで御意見、コメントございましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○児玉専門委員 7ページの8行目に「●●●遺伝子にコードされる」云々という文章が出てくるのですけれども、この●●●遺伝子が、その上の文章を見ると2つ、前のNo.1株と

No.2株の●●●遺伝子と両方同じ言葉で使われているので、今回評価しているNo.2株の●●●遺伝子であるというふうに明記してもらえるように、微細な修正ですけれども、お願いしたいと思います。

○勝田係員 ありがとうございます。そのように修正したいと思います。

○澤田座長 ほかはいかがでしょうか。

それでは、10～13ページの最後までで、申請品目と現行製品の同等性の確認のところまで御意見、コメントございましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでありますので、本件については特に安全上の問題がないということとありますので、評価書案の審議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。

○勝田係員 それでは、評価書案について御説明をいたします。

評価書案を束ねた冊子の1ページ以降が、本品の評価書案になります。

まず4ページ、Iといたしまして本申請品目の概要になりますが、評価を終了した別品目で使用されたDP-No.2株を利用して生産されたアスパルテームであると記載しております。また、宿主株には毒素産生性及び病原性がなく、GILSPが適用できる宿主微生物であるとともに、抗生物質耐性マーカー遺伝子として、アンピシリン耐性遺伝子を有するものの、その有害性は知られていないことを記載してございます。

IIといたしまして、食品健康影響評価に係る事項を記載しております。

1といたしまして、本申請品目は高度に精製されていること。

2といたしまして、最終製品においてタンパク質は検出限界未満であり、食品添加物公定書の成分規格を満たすとともに、新たな不純物は検出されず、従来品にも存在する不純物の含有量は既存製品よりも低かったこと、また、DKPの含量は従来品よりも高かったものの、成分規格は満たしていることから、非有効成分の含有量は安全性上問題となる程度に増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含んでいないことから、3といたしまして、高度精製の考え方に基づき安全性が確認されたと記載してございます。

最後に5ページ、結論といたしまして、本申請品目につきましては「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」による評価は必要ない、と結論づけております。

説明は以上になります。

○澤田座長 ありがとうございました。

それでは、評価書案につきまして御意見、コメントをいただきたいと思います。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ければと思います。

評価書案全体を通しましてコメント、御意見ありましたらお願いしたいと思います。

4ページの見え消しのところは。

○北村課長補佐 4ページの92行目(4)のところですが、事前にお送りした評価書案では、

こちらのDKPについて詳細に記載はしていたのですけれども、先ほど御説明いたしましたように、添加物の規格基準では1.5%という成分規格がございますので、削除する方向で考えております。

○澤田座長 ありがとうございます。

ほかに御意見、コメントはよろしいでしょうか。

それでは、先ほどマイナーな点が1点ありましたけれども、事務局で修正して、私のほうでも確認して、食品安全委員会に御報告して、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。

次に、アクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモについての審議に入りたいと思います。この品目は、今年1月の専門調査会におきまして審議を行い、指摘事項が出されていたものであります。指摘事項に対する回答について、事務局から御説明をお願いします。

○勝田係員 それでは、申請者から提出されております回答書について御説明いたします。

お手元にアクリルアミド産生低減及び打撲黒斑低減ジャガイモ（SPS-00E12-8）の緑色の紙ファイルをお願いいたします。

指摘事項は全部で4つ出されております。

まず回答書の1ページ、指摘事項1であります。こちらは本品目の宿主である **Russet Burbank** の不稔性につきまして、学術論文等を引用した上で情報を追記すること、といった内容です。

回答といたしまして、新たに文献を5本追加いたしまして、本品種は雄性不稔性であること、花の脱離が早いこと等の情報とともに、交配母本として利用する計画はない旨を追記しております。

3ページ、指摘事項の2につきましては、挿入DNAの全領域を網羅するプローブを用いて、再度サザンブロット分析を行い、その結果に基づき交雑を行うことといった指摘です。

回答といたしまして、プローブを再設計した後、サザンブロット分析を行った結果、いずれのプローブを用いた場合も目的としているバンドが検出された旨、記載がされております。

7ページ、指摘事項の3につきましては、大きく2つの事項について指摘しております。まず1点目でございますが、本系統がキメラ体か否かを再考し、その結果をもとに、キメラ性を否定することができる世代以降に申請対象を変更すること。2点目が、キメラ性を否定するために前回の回答書にあった定量PCRの分析結果について統計処理を行った後、考察を行うこと、といった内容です。

1点目について、本回答書の13ページも併せて御参照いただければと思うのですが、まず、キメラ性の確認を行うために実施しましたカテコール試験に用いました10個体のうち9個体は、13ページに記載してあります表にあるG1世代、残りの1個体はG0世代との回答です。ただ、前回の試験では申請の範囲を関連づけた試験設計となっていなかったため、

再度試験を実施し、その結果及び前回までに得られた結果を総合すると、G0世代につきましてはキメラ体ではないということを確認したため、申請範囲をG0世代以降に変更するとの回答です。

2点目につきましては、9ページを御参照いただければと思うのですが、前回の回答書に記載しておりました組織の均一性確認のために定量PCRの結果について統計解析を行ったところ、個体間の目的遺伝子のばらつきが小さいことから、挿入DNA領域の含有量については均一、つまりキメラ体は含まれていないと回答しております。

最後に16ページ、指摘事項の4は、ジャガイモのゲノム配列に対してp*PhL*とp*R1*をあわせたDNA断片をqueryとしてオフターゲット検索を行うこと、といった御指摘です。

回答といたしまして、本調査会にて御指摘いただいた条件で検索を行ったところ、90%以上の相同性を示す配列は確認されなかったこと。よって、オフターゲット効果による影響は低い旨が記載されております。

その他の修正事項につきましては、回答書の17ページ以降を御参照いただければと思いますが、記載の修正でありますとか、回答書内容の要旨への反映が不十分な箇所が散見されたため、こういった内容を修正した旨が記載されてございます。

説明は以上になります。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、回答書につきまして、項目ごとに御意見をいただきたいと思えます。

まず、指摘事項の1、**Russet Burbank**の不稔性について文献等を引用した上で情報をさらに追記することということで、これは飯先生と小関先生から御指摘をいただいておりますけれども、いかがでしょうか。

○小関専門委員 私は、恐らくこれは不稔だろうと思っていたので、それが確認されたということで、よろしいかと思えます。

○飯専門委員 私も、この資料とデータで納得します。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、指摘事項の2、全領域を網羅するプローブを使ってサザンブロッティングをもう一回やってくださいということで、これは児玉先生と飯先生から御指摘をいただいておりますけれども、いかがですか。

○児玉専門委員 一応全領域カバーするようなプローブを作製いただいて、やっていますので、これでよろしいかと思えます。

○飯専門委員 データとしてはこれでいいかと思うのですが、1つひっかかったところは、5ページの一番上の4行の段落の最後のところに、今回のプローブでカバーされているから前のデータは削除しましたと書いてあるのですが、結果だけ見ると、今回よりは前のほうがきれいなパターンとかもあるので、無理に削除しなくてもいいのかなという印象を受けました。これだけ見せられてもかえってダブルバンドではないかと思うところもあるので。そういう意味では前のデータもあってよいかというのがというのが感想です。

多分、添付資料のほうも抜けているのかなという気がしたのですけれども。

○澤田座長 これは戻してもらいますか。

○飯専門委員 当然のことながら、最初は足りなくて、増やしてもらって、それでもまだ足りなくてという順序だったのですが、増えてくることによって、より完璧度は上がっていると思いますから、入れておいても悪くないのではないかという気がしたのですが。

○澤田座長 では、それは後で事務局と確認してください。

○北村課長補佐 では、もとのデータについても残すということにさせていただきます。

○飯専門委員 少なくとも、多分、私が見落としているのかどうかかわからないですけれども、添付資料のほうも新しいデータしかなかったような気がしたものですから、せめて添付資料には前のデータも入れておいたほうがいかなという気がしているのです。

○松井技術参与 ついています。

○飯専門委員 ついていますか。

○北村課長補佐 添付資料としては。

○松井技術参与 一応ついてはいます。

○飯専門委員 3回分が入っていますか。そうしたら、本文のほうには全部図は入れなくてもいいかもしれないですけれども、あるということは示しておいてもいいのではないかなという気がします。

○澤田座長 それでよろしいですか。

それでは、指摘事項の3で、これはキメラ体かどうかというのをきちんともう一回説明してくださいということと、PCRの結果についても追記するというので、これは飯先生と小関先生と事務局のほうから御指摘いただいておりますけれども、いかがでしょうか。

○飯専門委員 私のほうから。ちょっとこの回答を見て、何日もの間、どう判断したらいいのかなと迷っているところが正直あります。前に出されているデータだけを見れば、キメラを否定してもいいかなというようなデータではあったと思うのですが、それをもとにこの系統のジャガイモ全てをオーケーしていいかどうかという意味で、サンプリングが適切になされているのかどうかを読み取れなかったのも、その部分をしっかりさせてほしいという意図がありました。

この回答の最初の段落のところには、そういうことは余り意識せずにやってきたので、改めてデータをとり直したというふうにして説明がスタートされていて、それはそれでいいかと思うのです。それで、ここでやっている方法ですと、挿入したT-DNA由来の転写が起こって、タンパク質の発現が抑制されているかを、結果的にこういう染色の方法で調べている。ですから、一応形質的にキメラかどうかという意味では、少なくともトランスジェンが入っている形にはなっているだろうと。そこまでは前回の結果でもほぼ想像がついていたし、いいかと思うのです。

あともう一つ、キメラということが出てきたときの懸念は、そういう表現型には出てこないような、でもDNA断片がどこかに入ってしまったような一種の形質転換体との関

係ということには一応なっていたので、これだけでもいいといえいい部分もあるかな。その辺の判断はほかの先生方の意見もお伺いしたいところなのですが。もう一つ、彼らが前に提出してきたPCRの結果は、その部分とセットで説明しようと思って出してきたのかなと前は捉えていたのです。

ところが今回、9ページ一番上のところを見ますと、PCRの結果は前のデータそのまま、単に比率をとったカラムを1つ加えただけということになっていまして。今回、新たにカテコールの試験を行ったものは、それはそれ。PCRは前のデータで、一方で前のカテコール試験はサンプリングに関しては注意が十分払われていなかったといっているわけで、ある意味捨てているものを使って行ったPCR試験の結果を出してきているということになります。その2つは、私は一種のセットとして捉えていたところがあるので、これでいいかどうかという点がちょっとひっかかっているのです。みずからのサンプリングについては必ずしも十分ではなかったと言っているものを使ったPCRの実験結果をそのまま残して、それはどうなのかなと。

結局、キメラ性があるかどうかということはどう判断するか。ないということをする限り明確に示してほしいということではあって、それにおいてPCRの結果を必要とするのかしないのか。あったほうがいいのかと思うのですけれども、その重みという点に関して、このままの書き方だと、前に指摘していることに対してきちんと回答してくれているわけではないかなというところが残ってしまったのです。

○澤田座長 小関先生、いかがでしょうか。

○小関専門委員 恐らくなのですが、回答者がキメラということについての本当の理解をしていないような気がするのです。要するに、細胞層別にL1、L2、L3でキメラは生じてくるのです。例えば、青いバラの場合にはL1のみに遺伝子が入っていて、2、3には入っていない。したがって、花粉細胞にはできないという証明がされているのです。ですから、その辺のこの理解がまずない形で適当に答えているなという気がするのです。キメラとは何なのだろうか。これでいったときに、要するに、表皮細胞ではなくて塊根でいったときに2、3のところはどうなっているかということをやちゃんと理解してやれば、これはゲノムPCRをやれば簡単にわかることなのです。だから、多分その理解がないまま無理矢理答えているのかなという気がしますね。ですから、種子繁殖と栄養繁殖の根本について、お考え直していただいたほうがいいかなという気はします。

○澤田座長 具体的には何を追加でやればよろしいですか。

○小関専門委員 少なくともL1とL2、3というのは、葉の表皮細胞を剥けばL1だけがとれるのですよ。プロトプラストは2、3がとれるので、私らは一般的にそれをやっているのです。それでキメラ性を確認しています。それはもう常道ですね。そうではないと、例えばL1での表現型、例えば花の色が白いというのはL1なのです。2、3は種子繁殖で来ているのですけれども、それが自家交配すると赤しか出てこないということがあるので、それはもう私らは一般的にやっているテクニックになっています。

○飯専門委員 申請者は、キメラと言ったときの相手側が非形質転換体のことしか頭にないのかなど。ですから、カテコールの結果というのは形質転換体にはなっていますよと。確率的には極めて低いけれども、頭の中では否定し切れないというのが、表現型が出てこない、でもDNA断片がどこかに入っているようなものとのまじりみたいなところなのですね。1つの解決手段としては、一応外骨格は全体で見てくれてはいますから、内部的なところのサンプリングを一部でもいいからPCRでしっかりと、ばらつきがないということを確認してもらおうというような流れではなかったかなど。それで一方、どういうサンプルをとったかというところで、片方はそのまま放置になってしまっているの、最低限、セットのサンプルでデータを提出いただいたほうがありがたかったというのが正直なところですね。

今後ともこういうものが出てきたときに、恐らくこの方法でやっていくと、例えば抗生物質のマーカーのようなもので純化していけないので、キメラ性というのはずっとつきまとう形質転換の方法になろうかと思うのです。そうすると、新しいイベントが申請されるたびにキメラ性に関しては検討してもらわざるを得なくなってくる。一種の、ここまではやってくださいみたいな事例として考えざるを得ないとすれば、最初なのできっちりやってほしいなという、そこの部分もなくはないです。

○小関専門委員 先生のおっしゃるとおりで、今までは全て生殖繁殖系なのですね。すなわち掛け合わせで来ていて、遺伝子的にはpurifyされる形になっています。栄養繁殖系というのは、細胞のlineageです。細胞系譜がずっとつながっていく形になります。この原理でいったときに、私どもさんざん皆さんに警告しているのですけれども、DNAをとって、ではQTLマーカーをとりますとかいって、葉っぱからDNAをとるのです。そうすると、L2、L3がメジャーなのです。例えば花だったらL1が表現型ですね。ですから、とんでもないミスをしている例がいっぱい出てくるのです。

表皮細胞と2、3細胞を分けてきちんとやるというのは、やってみれば、そんなに難しいことではないのですよ。むしろサザンをやるよりも、PCRでDNAをとったほうがすごく簡単で、確実にとれるというケースがあります。それというのは、ある意味、申請者は最新のいうか、私らは10年以上にこれを出したのですけれども、栄養繁殖についてそれを踏まえていない。栄養繁殖と生殖繁殖の違いを本当に理解してない。理解していれば、こういうデータは出してこない。このサザンはうそだというふうに私なんかは下手したら思ってしまうところがあるのが事実です。

○澤田座長 事務局から、よろしいですか。

○松井技術参与 今回の3番の回答に関しての経緯は、今までの指摘に関して、世代がわかったジャガイモのサンプルを使ってカテコール試験をやってきて、その後にPCRのデータは附属的に、サンプルの説明もせず単に載せてきたのです。それで、この定量PCRのデータを載せるのであれば、サンプルの説明やらその数値の持つ意味合いを説明してくださいということで、つまり、カテコール試験で使ったサンプルと違うサンプルでしたという

ようなこの段落にある説明文が挿入されたという経緯は一応あります。

○澤田座長 それでは、追加でデータを出してもらおうということになりますか。

○松井技術参与 シンプロット社から出てきた添付資料の説明としましては、ジェネレーションのわからないサンプルでカテコール試験をやったと。そのサンプルを使って定量PCRをやったらこうだったと。そのカテコール試験を担保する論文としては、2003年に出ているNature Biotechnologyの、このジャガイモと同じマーカーフリー法で得たジャガイモで、どのぐらいの率でキメラ体が出るのか。その率の高さと低さによって、このマーカーフリーというのが確立した方法なのかというのを述べた論文です。それで調べる方法がカテコール試験方法で、キメラ体が60分の1の確率で出たと。そういうものを一応見つけられるから、カテコール試験でキメラ体を見つけれられるのは有効であると述べている論文です。

それで、この方法をもってして、シンプロット社では、商業上にも問題があるキメラ体というのは絶対発売できないから、カテコール試験を用いてやったということが、次の新たな今回添付された資料につけ加わり、ジェネレーションの明確なサンプルではこうであったから、キメラ体ではないだろうとの結論が3行ぐらいで追加されているという流れです。

○小関専門委員 キメラというのは栄養繁殖していると、ゲノムはかなりドラスティックに変わるので。ですから、キメラリティーは上がっていくのです。

そうしたときに、キメラ性の話というのは、それはもういわゆる非組換えでも組換え体でも同じように起こるものであると。だから、組換え体であるがために安全性上の、ヒトの健康に与える影響上の問題が上昇するかどうかということに関しては、非組換え体の天然のものと同じであるという認識をここできちんとしておいたほうがいいと思います。

ですから、今回のケースに関しては、現時点の組換え体がありますね。そこでの評価をきちんとやって、そこでよければいいですよと。その先に関して、要するにキメラリティーというのはそこから広がっていくものなのです。それが普通なのです。だから、下手にそういう話をしてしまうと自爆してしまうのです。自分たちの足を踏んでしまいますので、そこは評価しようがない。それは天然ものであっても、非組換えであつても、組換えであつても同じリスクで起こることだから、現時点でできる組換え体のことのみをフォーカスして話をするということで、きちんとここで意見をまとめておいたらとよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○澤田座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

今のお話で、現段階できちんとやって、その後はもうフォローしようがないということになるかと。

○小関専門委員 フォローしようがないというのは、非組換えであつても、組換えであつても同じリスクですよということです。

○澤田座長 どうぞ。

○児玉専門委員 今、お話を伺っていると、大体大きく論点は2つあって、1つはカテコールの試験とPCRの試験のサンプルに統一した基準がなくて、片方はばらばらで、片方はある程度ちゃんとやっている。それをちゃんとしたペアにしてくれというのが飯先生の御意見で、小関先生の場合は、L1、L2、L3のいわゆる組織化学的に見たキメラの可能性が残っている。でも、カテコールの結果から見ると、L2、L3は多分ないだろうと、そこはある程度均一ではないかということで、L1はキメラかもしれない。そのL1の部分については、将来、小関先生がおっしゃったようにキメラは広がっていってしまいますので、広がるかもしれないけれども、その安全性を考えると時の天秤をどうするかということで、L1を追加で調べてもらいますかどうかと、そういう2つの論点があるのではないかと、話を聞いていて思ったのです。

L1をこの段階で、例えばG1かG0の葉っぱの表皮の中でむいてPCRでチェックしてくださいという追加要求を出して、L1を確認して、その後もうそこから先のキメラリティーについては、メーカーが売れるものを売るということは、キメラのものは売れないでしょうから、現時点でそこまでやったから、そこまでは担保しないというような考え方でキメラに関してはいかにざるを得ないと思うのです。10世代とか20世代とかずっとやっていくと、どうしても一部の細胞がどんどん増えていって、その占める割合が増えていくというのは十分あり得るので、そうすると、もうそこはメーカーの判断というか、売り物になるかならないかというところも占めてくると思いますから、そういう2つの論点はあるのではないかと感じました。

○澤田座長 ほかの先生方の御意見はいかがでしょうか。

キメラを何代も維持すると、結局100%同じものではなくなってしまうだろうというのは、それはある意味ではしょうがないですね。それはほかのヒトのGMでも同じようなことが言えるので、この点は先生方の御賛同をいただけるかと思うのです。

あと、追加で今回のジャガイモについて何かやっていただくとしたら、先ほどのL1のデータを追加していただければよろしいですか。

○小関専門委員 一応L1ということで、ここのところでいったときに、ジャガイモの細胞の表皮がありますね。これはL1なのです。だから、そのデータを出しているのです、これをもって大丈夫ですよという論旨を言ってもらえれば、追加データがなくても大丈夫なのです。そこをきちんと明確に切り分けて言っていただければと私は思います。

○澤田座長 新しいデータではなくて、説明の追加でオーケーということですが、先生、いかがですか。

○飯専門委員 言い方を変えれば、たくさんサザンとかいろいろと分析をやってくれているのですけれども、それらのデータは、一応問題はないだろうと解釈できるデータなのですが、それをもって全体をオーケーしていいと言えるような説明が欲しい。一口で言えばそういうことなのです。

求めている意味を、その部分を理解していただければ、彼らがここに全て洗いざらい

出しているのか、まだ別のデータを持っているのか、ちょっとやればすむぐらいのサンプルを手にしていないのかはわからないですけれども、それに対する答えをしっかりと書いていただければ、私としてはいいかなと。安全性に関して言えば、ほぼ問題ないとは思っているのですけれども、でも、どうしても、この記述だとちょっとひっかかってしまうところがあるかなと。

あとは、将来的なことを考える必要はこの審査ではないのかもしれないですけれども、今回はたまたまここで導入した遺伝子がカテコール処理という方法を可能にしていたのですが、別の遺伝子だった場合のキメラ性は、またそれはそれで非常に難しい問題がそこでは生じてきかねない。そういうことも考えた上で、しっかりと回答の文章が得られれば非常にありがたいと思っていますところでは。

○小関専門委員 先生がおっしゃるとおりで、要するに生殖繁殖系と栄養繁殖系の違いですね。要するにlineageがどう変わったか。今までほとんどが生殖繁殖系なのです。すなわち、そこで種子をつくるとゲノムをリセットされているのですよ。されていないこういう系統についても、根本的な考え方を申請者は全く理解していない。それを理解した上で申請書をもう一度どう考えていくべきか。要するに、無限増殖していくわけですね。そうすると、ゲノムはどんどん変わっていくのです。実際に私、L1とL2、3のゲノムの変化について調べて論文に出したことがあるのですけれども、2、3は相当変わるのです。1は余り変わらなかったということを知っているのです、そういうことの認識をしていただいた上で出していただくようにしたほうが、私はいいと思います。ですから、要は記述だと思えますね。それを認識した上で、栄養繁殖と生殖繁殖の真の違いについて認識して、出していただきたいというのが気持ちです。

○澤田座長 基本姿勢を認識してもらえるかどうか分かりませんが。事務局のほうはいかがですか。

○小関専門委員 これは多分、事務局にも考えていただかないとすごく大きな問題で、要するに種子繁殖系というのはゲノムがリセットされるのです。そこが大きいのです。栄養繁殖系というのは細胞系譜がずっとlineageの上で続いていくのです。例えば青いバラのときには、それでやはり枝変わりが出てくるのです。そいつははねるのです。カーネーションなどの場合には1万分の1ぐらいの確率で出るのです。種子繁殖系だったら 10^7 から 10^{14} に1回なのですけれども、栄養繁殖系だと非常に確率が高いのです。ですから、それはやはり事務局のほうも、栄養繁殖系についてはそういうことが起こるのだなということを御理解の上で、今後御判断していただくようにしていただければと思います。これはある意味で練習問題だと思っていただければいいと思います。

○北村課長補佐 後ほどもう一度、先生方に書きぶりなどを確認させていただきたいと思っています。

飯先生から御指摘いただいたPCRについては、今回カテコール試験をやった世代で再度分析をしたほうがよろしいですか。

○飯専門委員 データそのものは非常にきれいなのですね。非常にきれい過ぎるぐらいきれいと言ってもいいぐらいなのですけれども、それがどこからとってきたのかがよくわからないというのが前の状況で、そのときのサンプルを染色のほうではよくわからないから捨てたといっておきながら、PCRの方は残されても、そのデータをそのまま真に受けてよしとはしにくい。だから、そこら辺はどういうものでもいいですけれども、きっちりPCRの結果を出すのであれば、栄養繁殖系のもはどうしてもモニタリング的な評価しかできなくなると思うので、それで全体の判断をしても大丈夫ですよというロジックが書かれるようなデータを出してほしいということです。

○小関専門委員 飯先生がおっしゃるとおりであって、安全性の上での問題、懸念に関しては全く私はないと思います。要はロジカルな、変な言い方ですけれども、最新の科学的根拠に従って安全性を評価しなければいけないという大上段に振りかぶったこの委員会の話でいくと、そういう話に行き着いてしまうのですね。ですから、これはキメラリティーの場合に栄養繁殖で、要するに無限増殖をずっと繰り返していくような状態であっても、普通は形質が落ちるのですよ。変なものができることはないのです。落ちてしまったらそれは使えませんから、1万分の1の確率で変なものが出てしまうので、そうするとそれは種イモとして捨てるしかないのです、そういうものがないように、そういうものはとらないように拾っていくはずなのです。それが育種だと思います。

それでは変なものをつくるかといったら、変なものをつくる可能性というのは組換え体であろうが、非組換え体であろうが確率は同じですね。それは科学的にそのように考えるべき話で、そのような整理をきちんと先生方、事務局の間で整理していただければ、多分今後判断基準がとりやすいと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。要するに栄養繁殖系という無限増殖系です。それについての考え方をここで一つきちんと押さえておく。

現時点でそこに問題がなければ、将来的にキメラリティーが変わったとしても、それは1万分の1で起こる確率は当然、非組換え体であろうが、組換え体であろうが起こり得る話で、実際に私はそれを見えています。カーネーションの花色なら大体1万分の1ぐらいです。ただし、そのときには形質がない方向に落ちます。要するに、ここで入れたものがなくなってしまいます。そうしたら商品にならないわけですから、それは当然のことながら落とされる。では悪いものができるのかといったら、それは既存の非組換え体でも、組換え体でも同じですねというところにきちんと行き着いていただければ整理がつきやすいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○澤田座長 私自身はその考え方でいいと思うのですけれども、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○児玉専門委員 その部分に関しては、小関先生のおっしゃるとおりで、そのロジックが申請者のほうで理解されていて、その申請書か、回答書か、どちらかになるのでしょうか。そこに反映されているということは大事だと思います。

あと、今後のことを考えると、ある程度モデルケースになる可能性がありますので、今

回カテコール試験をやり直してもらったように、やはりここが繁殖母本といますか、この申請書を読む限りは、その繁殖母本から子供を増やしてというのを繰り返していますので、繁殖母本というのは非常に大切で、それをずっと維持していくという形で書かれていますので、その繁殖母本についてPCRをしていただいて、その繁殖母本の中での分布は問題ないと。そこから先は、先ほど言ったように無限増殖で増えていくので、ある程度変異が出てしまうかもしれないけれども、それはこういうものについては宿命だというような記述をしていただいて、PCRをこの繁殖母本についてやっていただく必要は今回ちゃんとしていただいて、今後これを見習ってやってくださいねというような形を採るほうがよろしいのではないかと思います。

○飯専門委員 基本植物ですか、その繁殖母本というのは。このカテコール試験をやったのと同じように、基本的にこれから使っていくものについて試験をしておいてもらうというのが、次のケースもやはりそういう形できっちりやってくださいねという意味では必要になるかと思えます。多分、このカテコール試験が通用しないときには、どういう試験をするかはそこで考える必要が出てくるのだらうと思えますけれども、それは申請者の問題なので。けれども、そのレベルできっちりやってくださいということは、原則論としては、一応ここで押さえられるのであれば、PCRについてもそういうデータを出してくださいということかと思えます。

○澤田座長 よろしいですか。

○北村課長補佐 そうしましたら、PCRについては、こちらでやったG0世代についてももう一度やっていただいて、それを含めて全体的に、G0についてはキメラではないということを中心に説明してもらおうという形でよろしいですか。

○小関専門委員 1点よろしいですか。結局、今まで非常に、どの世代からの安全性を評価しますかという系統樹的なところをすごくうるさく言っていましたね。トウモロコシや何かでバッククロスしたもので、安全性はこっち、ゲノムはこっちとあって、それでももとはどうのと、それは無理でしょうということを私たちは非常に言っていましたね。それというのは種子繁殖世代だからです。それとこのような栄養繁殖世代でわっと来るものとは、やはり分けて考えていくのだというスタンスをきちんととったほうが楽だと思うのです。

ですから、これが栄養繁殖世代だったら当然ゲノムの中で変異はいつてしまいますね。だけれども、栄養繁殖であるから交配はしていないわけです。栄養繁殖していった子供たちの、こちら側でいわゆる栄養成分を種イモでやるかもしれないし、こちら側でゲノムをやるかもしれないけれども、無限増殖なのだからもとは同じでしょうということを言ったときに、そうすると、今後の私たちの判断においても、栄養繁殖系の場合にはそのところで親からずっと遺伝子が外から入ってこないというものに関しては、lineageが同じだと、細胞系譜が同じだということで、もとのところで判断しましょうねと。そこはやはりコンセンサスをきちんととっておかないと、今後、下手したら揺らいでしまうことになると思

いますけれども、座長、いかがでしょうか。

○澤田座長 それしか方法がないような気がします。

○小関専門委員 ここでコンセンサスをとっておけば楽になると思います。

○澤田座長 企業としては、何代か、例えば10年後に違ったものができてしまう可能性がありますね。積極的に系統を維持するのですが、失敗したら、そのときにもう終わりですね。

○小関専門委員 だって、それは商品価値がなくなってしまうので、そういうものを売ってしまったら農家さんからこてんぱんにされます。それは絶対にはないです。それはもう必死になって、ですから先ほど言ったように、確率論的には栄養繁殖の場合には生殖繁殖に比べると変異体が出る確率が高いのです。それは積極的にはじいていきます。そうしないと農家さんから損害賠償を受けますので、それはないと御判断いただきたいと思います。

○北村課長補佐 補足させていただきますと、今、小関先生から御説明いただいたように、回答書の8ページの一段落目の最後のほうに「キメラ体が確認された場合は商業開発ラインから排除される体制となっている」ということが書かれております。

○小関専門委員 企業は出やすいとわかっているのですよ。私らも出るのが普通と思っていますから。それが植物です。

○北村課長補佐 1点確認させていただきたいのですが、回答書の7ページの下から2行目に「G0世代はキメラではないことから、後代がキメラとなることは考えにくく」という説明があるのですけれども、そういうことではないということでしょうか。

○小関専門委員 キメラではないけれども、後代においてキメラが生じる可能性はあるとしたほうが正しいと思います。要はキメラというか、後代においてゲノムに変異が起こることは栄養繁殖上避けられないのだというふうに、そこはきちんと大上段に振りかぶってもらったほうがよくて、それはみんな納得するねと。

○児玉専門委員 キメラというか、要するに体細胞変異ですね。体細胞変異は生じ得るので、無限増殖の継培ではどうしても体細胞変異が蓄積していってしまうと結果としてはキメラになってしまうわけですから、種をつくるものだと一旦リセットされるというのはまさにそのとおりですけれども、栄養繁殖系の場合は、体細胞変異が蓄積していくことで実質上のキメラになってしまうということは避けられない。

○小関専門委員 だから、それを申請者側がびびるような形でありませんかと言っているのだけれども、そうではありませんよと、そのようになるのが常識ですと言ってもらったほうが科学的には正しい。居直っていると言ったら怒られるかもしれないですけれども、科学的には正しいと思います。要するに、ゲノムのリセットができないのが栄養繁殖の欠点なのですね。

○澤田座長 彼らのキメラというのは、non-GMとのキメラという概念で書いてあるのですね。

○小関専門委員 そうです。ですから、そこはちょっと言葉が変にこちらの方に響いてし

まったので、彼らはかわいそうなことをしているなと思っています。ですから、書きぶりの問題だけだと思います。追加データは私は要らないと思うのです。

児玉先生、どう思いますか。書きぶりというか、それを認識した上でのディスカッションをきちんとしていただければ、私は特に問題はないと思います。

○児玉専門委員 安全性上からいえば、L2、L3は多分この表現型からすると問題ないので、L1の部分、表皮細胞系なのですけれども、それは実質上は我々はほとんど食べませんから、食べる部分に入ってきませんので、食品の安全性上は、小関先生が何度もおっしゃったように問題ないのです。だから、L1とL2、L3のところにキメラがあるかどうかという議論はさほど重要ではないのかもしれないと考えると、その点に関しては書きぶりだけでいいだろうというのは、それも理解できるというか、それでよろしいのではないかと私も思います。

ただ、多分これに近いものが次から次へと出てくる可能性のことを考えると、評価の方法として、先ほどの繁殖母本というか、基本母本といいますか、それとPCRのところはやはりちゃんとペアにしておいてもらったほうが、後々の申請書のことを考えると、やはりよろしいだろうと思いますので、それについては今回やってもらったほうがいいのかなど思った次第です。

○澤田座長 では、今の方針でいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○小関専門委員 そこが落とすところとして一番です。彼らはある意味で、モデルケースと言ってはちょっとかわいそうですけれども、ここでしっかり私たちも勉強して、どのように判断していくかと、ここで一回きちんとして足場を固めておけば、次からトラブルを起こすことなく、今回のものを足場にしてやっていきますよというのが栄養繁殖系については決められると思うので、そうすればスタンスはぶれないと思うので、今回の申請者には申しわけないですけれども、お付けいただきたいというふうにお願いします。

○澤田座長 大分時間が過ぎました。

もう一つ、指摘事項の4が残っておりまして、off targetの検索を行うということで、児玉先生の御指摘ですけれども、これはいかがですか。

○児玉専門委員 追加のバイオインフォマティクスをやっていただいて、ゲノムの配列で相同性90%以上のものはなかったということで、それで結構かと思います。ただ、評価書のほうに書いてあるような内容、実際の詳しい内容が要旨のほうに反映されていないので、評価書案に書かれてある程度のことは要旨のほうにも記載していただいたほうがよろしいのではないかと思います。

○澤田座長 それは要旨に反映させていただくということです。

あと、その他の修正事項で記載整備的な内容が何点かありますけれども、これは特に問題ないでしょうか。

それでは、もう一回見直さなければいけないということで、いただきました意見、確認事項をもう一度指摘事項案として取りまとめて、先生方に確認いただいた上で、厚生労働

省を通じて申請者に対して指摘を出したいと思います。

それでは、資料のほうには行かないということでありますので、議題1についてはこれで終わりになります。

議題2のその他ですけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○北村課長補佐 特にございませぬ。

○澤田座長 ありがとうございます。

本日の議題についてはこれで終了となります。

それでは、現専門委員による調査会の審議は今回はこれで最後ということになりまして、2年間どうもありがとうございました。再任される先生方におかれましては、引き続きよろしくお願ひします。

以上をもちまして、第140回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。ありがとうございました。