

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第190回) 議事録

1. 日時 令和元年7月8日(月) 13:59~16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

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

・ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7(食品・飼料)

・ORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

中島座長、小関専門委員、橘田専門委員、児玉専門委員、近藤専門委員、手島専門委員、山川専門委員、吉川専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員

(事務局)

小平事務局次長、箆島評価第二課長、池田評価情報分析官、飯塚課長補佐、森山評価専門官、山口係長、松井技術参与

5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

①ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7(食品)

②ジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7(飼料)

③ORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、皆さんおそろいのようなので、ただいまから第190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、所用により、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇が御欠席です。

本日の議題ですが、継続の品目であるジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7及び、新規品目であるORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩の安全性についての審議です。

それでは、お手元の資料を確認いたします。事務局のほうからお願いいたします。

〇〇〇 それでは、議事次第に基づき、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、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いては、ファイルにとじまして、委員の皆様の上の机の上に置かせていただいております。本ファイルについては、調査会終了後、回収させていただきます、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。

また、本日は新規品目でありますORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩の申請者である味の素株式会社の方をお呼びしております。申請品目の審議の際に、質疑応答に対応していただくことを予定しております。

〇〇〇 それでは、事務局のほうから「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報告をお願いいたします。

〇〇〇 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。

〇〇〇 既に御提出いただいております確認書について、相違等ございませんでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、まず継続品目であるジャガイモ疫病抵抗性、低遊離アスパラギン、低還元糖及び低ポリフェノール酸化酵素ジャガイモSPS-000Y9-7のうち、食品について審議を行いたいと思います。

本品目は、昨年7月の専門調査会において審議を行ったものです。

事務局のほうから御説明をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、説明させていただきます。

本品目につきましては、昨年7月の専門調査会で御審議いただいた際に、申請者に対して、先生方から幾つか御質問や御指摘をいただいたところですが、今般、その内容を踏まえまして、回答書の提出及び申請要旨の修正がなされておりますので、御説明させていただきます。

お手元に緑色のファイルが2冊ございまして、そのうち厚いほうが食品の資料になります。タイトルに「回答書及び修正版申請要旨」と書いてありますほうを御準備ください。

それでは、1ページ目をお願いいたします。指摘事項は全部で2つございまして、それぞれ順に御説明させていただきます。

まず、指摘事項1としまして、要旨88ページ「(3) 遺伝子産物(タンパク質)の物理化学的処理に対する感受性に関する事項」において、(1)または(2)を確認することにより、VNT1タンパク質の物理化学的処理に対する感受性または当該試験の要否を考察すること。

(1)、(2)といたしますのは、まず、大腸菌で発現させた未精製検体を用いたVNT1タンパク質の物理化学的処理に対する感受性、そしてもう一つが、*Rpi-vnt1.1*遺伝子が導入されたY9中のVNT1タンパク質の発現量が、*Rpi-vnt1.3*遺伝子を有する従来品種と比較して有意に増えていないこと。その際、あわせてAlouetteなどを含め、VNT1タンパク質を含むRタンパク質を発現する従来品種の栽培量、その量から推定される消費量に基づく食経験を示すことという内容でございます。

回答といたしましては、申請者は、*E.coli*にVNT1タンパク質を産生させる努力をしましたが、マイクログラム未満しか得ることができず、さらにタンパク質は封入体にあり、精製しても不溶性であり、変性された状態であるということから、物理化学的処理に関する試験を行うことはできなかったというものです。

そのため、申請者は(2)の観点から考察を行っております。

2ページをお願いいたします。まず、ジャガイモ品種AlouetteにおけるVNT1タンパク質の発現レベルの項目です。

ジャガイモ疫病に高い効果を示す従来品種であるAlouetteには、*Rpi-vnt1.3*遺伝子が含まれ、これはY9にVNT1タンパク質を産生させる*Rpi-vnt1.1*遺伝子の対立遺伝子変異体でございます。

Alouetteは、Agrico UK Limited社が開発し、所有する品種で、欧州で栽培されておりますが、2018年には50ヘクタールとまだ小規模の栽培であり、ヨーロッパ以外では入手することはできません。

Agrico UK Limited社に対しまして、申請者はVNT1タンパク質の発現レベルに関して問い合わせをしたということでございますが、測定はしていないということであり、さらに、ほかの研究機関等でも行われていることは知らないということでございました。

また、Alouetteの米国への輸入には、植物検疫上の問題があり、生鮮の塊茎を輸入して用いるのは妥当ではないという結論に達したということでございます。

代替としまして、凍結乾燥したAlouetteの塊茎の粉末サンプルを輸入することができまして、このサンプルを用いてAlouette中の*Rpi-vnt1.3*タンパク質の発現レベルを検討しております。

VNT1タンパク質を発現しない陰性対照として、VNT1タンパク質の定量において多くの経験のあるRusset Burbankを用いまして、Russet Burbank及びAlouetteの塊茎サンプルからタンパク質を抽出し、抽出したタンパク質を抗体を用いたウェスタンブロット法により分析しました。

その結果が3ページの図1に示したとおりでございます。

右側がウェスタンブロットの結果になります。Y9でのウェスタンブロットの分析に用いた*E.coli*で発現させたVNT1タンパク質スタンダードを陽性対照とし、VNT1タンパク質スタンダード2.5 ngを、単独あるいはRusset Burbank及びAlouetteの抽出物にスパイクし、ウェスタンブロット分析では、Russet Burbankと比較して、Alouetteに特有のバンドは認められず、特にVNT1タンパク質スタンダードの位置やその近くでも認められない結果となりました。

抗体による2.5 ngのVNT1タンパク質スタンダードが検出されたことから、Y9及びAlouette塊茎サンプル中のVNT1タンパク質の濃度はLOQ未満であることが示されたとしております。

続いて、4ページをお願いいたします。図2がY9及びY9の塊茎サンプルのVNT1タンパク質のウェスタンブロットの分析結果でございます。

こちらにもほぼ同じパターンのバンドが見られまして、Y9及びAlouetteにおけるVNT1タンパク質の発現レベルは非常に低いと考えられたとしております。

続いて、4ページ目の下に行きまして、VNT1タンパク質を含むRタンパク質の摂取量でございますが、AlouetteからのVNT1タンパク質の摂取量につきましては、栽培面積が小さく、また、VNT1タンパク質の摂取量を推定するには消費量が低過ぎて意味がないと考えたということでございます。

Alouetteの栽培面積は小さいということでございますが、5ページに行きまして、一方で、野生のジャガイモ種由来のRタンパク質というのは、世界中でほぼ1世紀にわたって摂取されてきております。1983年に、ドイツでは42品種、オランダでは36品種がR遺伝子を含むことが報告されております。

また、1988年に、ジャガイモ疫病に抵抗性を持つヨーロッパ系品種66品種のうち多数が*S.demissum*由来のジャガイモ疫病抵抗性遺伝子を有するといった報告もございます。

一番下のパラグラフに飛びまして、表1では、北米、欧州、日本でR遺伝子を持つ多くのジャガイモの品種が安全に消費されていることを示しており、日本では春作ジャガイモ栽培面積の約28%において、R遺伝子を有するジャガイモ2品種が栽培されており、食品としてR遺伝子の安全な使用の長い歴史がございます。

申請要旨本文に記載されておりますとおり、*S.demissum*及び*S.venturii*に由来するもの

も含めまして、ジャガイモ疫病抵抗性のR遺伝子由来のタンパク質は、全てNBS-LRRタンパク質に属し、これはジャガイモを含む一般的に消費される多くの作物に存在しております。

少し飛びまして、8ページからが結論になりますが、Y9とAlouetteの両品種でのVNT1タンパク質の発現量はLOQ未満であり、Y9及びAlouetteにおけるVNT1タンパク質のレベルは非常に低いと考えられる。

北アメリカ、ヨーロッパ、日本では、Rタンパク質を含むジャガイモ品種が安全に使用されてきた長い歴史がある。

Rタンパク質は、ジャガイモを含む植物界全体に存在し、自然界や食品のかなりの範囲に存在している。

これらのことから、VNT1タンパク質は、ほかのタンパク質と同様に、ジャガイモを摂食するヒトやほかの生物に有害性を示さないと考えられるため、Y9はヒト及び動物の摂食において、従来のジャガイモ品種と同様に安全であると考えられるとしております。

これを踏まえまして、8ページの下からが実際の要旨の修正箇所になります。こちらは要旨の本文のほうにも反映されておりますが、前回審議いただいた際の資料から修正した箇所を黄色のハイライトにしております。これが8ページから14ページまで続きます。

続きまして、指摘事項の2になりますが、回答書の14ページの下からをごらんください。内容は、要旨99ページ「代謝経路への非意図的な影響」において、挿入遺伝子断片から生じるsiRNAと相同性が認められた転写産物の配列が33塩基以下の長さであることをもって、効率的にRNAiを誘導しないという説明は適切でないことから、審議の終了している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）の記載に倣い考察を修正することという内容でございます。

前のパラグラフの流れからも含めて、99ページの要旨をごらんいただいたほうがよろしいかと思えます。

要旨の99ページの1行目からになりますが、「代謝経路への非意図的な影響」ということで、Y9中の挿入DNAは、RNAi機構を通じて標的遺伝子の発現を抑制する。挿入DNAの逆方向反復配列から発現したdsRNAは、RNAiの関与する酵素により、21から24 bpのsiRNAに分解され、これからのsiRNAは相補的な配列を持つ遺伝子に結合し、RNAiを誘導する。

Y9中で挿入DNAが目的外の遺伝子発現に影響を及ぼしていないことを確認するために、バイオインフォマティクス分析を行っております。プラスミドpSIM1278及び1678由来の挿入DNA領域から生じると考えられる21塩基長のsiRNAの全てについて、ミシガン州立大学のジャガイモ転写産物データベース中の配列との相同性を調べ、検出された転写産物については安全性への影響を評価しております。

「その結果」というところからが、今回の具体的な修正箇所になります。

Ppo5及びAsn1断片から生じる21塩基長と相同性を示す転写産物配列は、標的遺伝子で

あるポリフェノール酸化酵素及びアスパラギン合成酵素遺伝子だった。一方、PhL及びR1断片から生じる21塩基長と相同性を示す転写産物配列がホスホリラーゼ-L遺伝子及び水ジキナーゼ遺伝子以外に15個認められた。15個の非標的遺伝子のうち、2個がRNAiサイレンシングを起こすのに十分なcDNAの長さの相同性領域を持っていたが、これらはテトラスパニン-10遺伝子の2つのスプライス変異体であった。テトラスパニン遺伝子はシロイヌナズナ中で17個の遺伝子が報告されていまして、これまでに機能の解析がなされたのは、そのうちの1個のみで、葉や根の形態形成に関与していることが報告されております。テトラスパニン-10はジャガイモ中で代謝系に関係しているということは報告がなく、Y9の形質に変化は認められなかった。

pSIM1678のVInv断片から生じる21塩基長と相同性を示す転写産物配列が2個認められたが、2つの遺伝子はインベルターゼに関連する遺伝子だった。

したがって、本検索で認められた配列の中で、安全性に係るような遺伝子の配列はなかったということでございます。

「なお」以下については、修正がございませんので、読み上げは割愛させていただきます。

回答書に戻っていただきますが、こちらが指摘事項2に対する説明になります。

続きまして、16ページ以降は指摘事項ではないのですけれども、修正事項という形で1から12まで、申請要旨の修正に関して指摘を出しております。細かい修正になるので、一つ一つの説明は割愛させていただきます。

回答書の説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、申請資料の修正箇所につきまして、先生方から御意見をいただきたいと思えます。

指摘事項の1番ですが、要旨88ページの「(3) 遺伝子産物(タンパク質)の物理化学的処理に対する感受性に関する事項」について、大腸菌で発現させた未精製検体を用いたVNT1タンパク質の物理化学的処理、これはたしか大腸菌ではとれなかったのということで、見させてもらおうと、彼らもサンプルを手に入れるのに結構苦労したようなのですが、乾燥サンプルを手に入れて、ウェスタン実験等を行っております。

これは私と〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇の指摘です。

私は、大腸菌の実験ができなかったのはこういう事情であれば仕方がないかなというところで、手に入れたサンプルについてやれる実験をやって、凍結乾燥Alouetteと比較しております。どちらも検出限界以下、また摂取には長い食経験があるということから、安全性については問題ないという彼らの考察については、おおむね説得力のあるものだと私は考えます。〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇がおっしゃるとおりで、科学的にはこれ以上は無理ということなので、それ以上を要求することはできないだろうと判断いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 このくらい議論してあれば、摂取量等を考えても安全性に問題があるということにはならないかとは思いますが。

1カ所だけ、細かいところですが、3ページの図1に2つの写真が載っているのですが、片方はステインフリーになっていて、多分これはウェスタンブロットをしていないというだけでCBB染色か何かはしていると思うのですが、一般的にはそういうのをステインフリーとは言わないのではないかと思うのです。非常に細かいところですが、適当に修正しておいていただければ。

どうも無染色ゲルなど書かれてしまうと、何も染色していないのにどうしてパターンを見るのですかという感じになってしまうので、そこだけ適宜、修正していただければと思います。

〇〇〇 もっともだと思えますので、色がついているタンパク質でも電気誘導したならばともかく、こうはならないはずですので、よろしく願いいたします。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私もできるだけことはやっているかと思えます。1ページ目のところで、大腸菌での発現で封入体に入るということで、封入体はいろいろな形で、そこから抽出できないかとも思ったのですが、もともとの含量が少ないということで、難しいということで納得いたしまして、この回答でよろしいかと思えます。

〇〇〇 先生方、この件に関しましてほかに御意見がございますでしょうか。

この点はよろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、2番目の指摘事項に行きます。

そもそもジャガイモの遺伝子組換えは、1個のプラスミドでRNAiを5つも組んで、かなり手の込んだやり方をしております。5つの遺伝子について同時に発現量を落とすということでございます。

RNAiですから、当然、代謝経路への非意図的影響についてが問題になるわけで、挿入遺伝子断片から生じるsiRNAと相同性が認められた転写産物の配列が33塩基以下の長さであることをもって、効率的にRNAiを誘導しないという説明は適当でないことから、審議の終了している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記載に倣って考察を修正していただきたいということです。

〇〇〇からの御指摘だと思いますが、いかがでございましょうか。

〇〇〇 おおむねこれで。33塩基というのは、最初の説明では21塩基のsiRNAが効くのですが、33だと21塩基が2つ並びでつくれないので、抑制効率が非常に低いという説明だったのです。実際にRNAiは、1 bpずつずれた形できれいにsiRNAがつくられてきますので、33塩基だと10個以上siRNAができていますので、その説明は余り妥当ではないとい

うことで、今回のこの表現であれば、可能性はあるはあるけれども、その遺伝子が仮に抑制されたとしても、代謝系に影響するようなことは多分ないでしょうという回答でしたので、これでよろしいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も見させていただきましたけれども、それでさらに可能性のあるものについてちゃんと検索して、もしそれが影響を受けるようなことがあっても、健康被害等は起こらないだろうというこの説明はおおむね納得いくものだと私も思えます。

先生方、この件に関していかがでしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、その他、全体を通してこの案件について御意見はございますでしょうか。

これは1回目のときには、結構時間をかけていろいろ考えたもので、結局、指摘としてはこれでよろしいということだったので、もう一度見直してみましたけれども、私もこれでよろしいかと思えますので、安全性に問題がないと判断したいと思えますが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

引き続き、評価書案の審議に移りたいと思えます。事務局のほうからお願いいたします。

〇〇〇 それでは、御説明させていただきます。

評価書案を束ねました冊子の1ページ目からが、ジャガイモの食品についての評価書案になります。

6ページをお願いいたします。「Ⅰ．評価対象食品の概要」でございます。

概要ですが、本系統は、ジャガイモ野生種由来の疫病抵抗性遺伝子が導入され、ジャガイモ疫病抵抗性が付与されております。また、ジャガイモ栽培種由来のアスパラギン合成酵素遺伝子断片、水ジキナーゼ遺伝子プロモーター領域断片、ホスホリラーゼ-L遺伝子プロモーター領域断片及び液胞インベルターゼ遺伝子断片が導入されており、RNA干渉を介したジーンサイレンシングが誘導されることによって、これらの内在性遺伝子の発現が抑制され、高温加熱加工時におけるアクリルアミド生成量を低減いたします。

さらに、ジャガイモ野生種由来のポリフェノール酸化酵素-5遺伝子3'非翻訳領域断片が導入されており、RNA干渉を介したジーンサイレンシングが誘導されることによって内在性遺伝子の発現が抑制され、打撲による黒斑形成を低減するというものでございます。

続いて、「Ⅱ．食品健康影響評価」でございます。

まず、第1の1、宿主でございますが、ナス科ナス属に属するジャガイモ品種Atlanticでございます。

(2) DNA供与体の種名及び由来でございますが、アスパラギン合成酵素遺伝子、水ジキナーゼ遺伝子プロモーター領域、ホスホリラーゼ-L遺伝子プロモーター領域及び液胞インベルターゼ遺伝子の各DNA断片の供与体は、ジャガイモ栽培種*Solanum tuberosum*でございます。ポリフェノール酸化酵素-5遺伝子3'非翻訳領域の供与体は、ジャガイモ野生

種*Solanum verrucosum*でございます。疫病抵抗性R遺伝子の供与体は、ジャガイモ野生種*Solanum venturii*でございます。

(3) 挿入DNAの性質等でございますが、各逆方向反復DNA断片は、転写後にそれぞれ二本鎖RNAを生成し、RNA干渉を誘導して標的とする内在性遺伝子の発現を抑制します。これにより、遊離アスパラギン、還元糖及びポリフェノール酸化酵素を低減し、その結果、高温加熱加工時におけるアクリルアミド生成及び打撲による黒斑形成を低減します。

また、*Rpi-vnt1*遺伝子はVNT1タンパク質をコードし、ジャガイモ疫病に対する抵抗性を付与します。

これらのDNA断片及び遺伝子等を、アグロバクテリウム法を用いて宿主に導入しております。

2の食経験、3の宿主由来の食品の構成成分、4の宿主と組換え体との食品としての利用方法、そして次のページの5については記載のとおりでございます。

111行目から、6、相違点でございます。SPS-000Y9-7は長いので、以降、説明の際にはY9と省略させていただきます。Y9には、*Rpi-vnt1*遺伝子の導入によりジャガイモ疫病抵抗性を有する点、そしてAsn1断片、R1断片、PhL断片及びVInv断片の導入により遊離アスパラギン及び還元糖が低減し、高温加熱加工時におけるアクリルアミドの生成量が低減する点、並びにPpo5断片の導入によりポリフェノール酸化酵素が低減し、打撲による黒斑形成が低減する点でございます。

以上から、既存のジャガイモとの比較が可能であるとしております。

続いて、第2、利用方法でございます。

Y9は、ジャガイモ栽培に深刻な被害をもたらす疫病への抵抗性を有しているため、ジャガイモ疫病的防除改善及び殺菌剤使用量の低減を可能としています。

また、遊離アスパラギン及び還元糖を低減することで、高温で加熱加工した際のアクリルアミド生成量を低減することができます。さらに、ジャガイモが物理的衝撃を受けた際の黒斑形成を低減することで、輸送中などの品質低下を防ぐことができます。

なお、Y9は、米国でポテトチップス加工用に使用されるということでございます。

第3ですが、1及び2については記載のとおりです。

3、有害生理活性物質でございますが、ジャガイモ塊茎には、毒性物質であるソラニン、チャコニン等のグリコアルカロイドが含まれ、安全許容限度が設定されております。

また、栄養阻害物質であるプロテアーゼインヒビター及びレクチンを含みますが、加熱により不活化されるため、安全性上の懸念は低いと考えられます。

9ページに行きまして、4、アレルギー誘発性ですが、ジャガイモ塊茎には、リパーゼ活性を有する貯蔵糖タンパク質であるパタチンが含まれ、アレルギー作用を示唆することが知られております。また、調理したジャガイモに対する小児アレルギー反応の症例報告がございますが、一般的に、ジャガイモに対するアレルギー反応はごくまれであるとされております。

5、6、7については記載のとおりでございます。

続いて、「第4. ベクターに関する事項」でございます。

1でございますが、Y9の作出に使用されました導入用プラスミドpSIM1278及び1678の外骨格領域は、プラスミドpVS1、pBR322等に基づき構築されております。

2については記載のとおりでございます。

少し飛びまして、10ページの194行目、第5の挿入DNA等に関する事項でございますが、1の(1)由来等に関する事項です。Asn1断片、R1断片、PhL断片及びVInv断片の供与体は、ジャガイモ栽培種*S.tuberosum*、また、Ppo5断片の供与体はジャガイモ野生種*S.verrucosum*、*Rpi-vnt1*遺伝子の供与体は、ジャガイモ野生種*S.venturii*由来ということでございます。

(2)安全性でございますが、ジャガイモ栽培種*S.tuberosum*は、古くから食用に供されております。ジャガイモ野生種*S.verrucosum*及び*S.venturii*は南米に自生し、育種に利用されております。また、*S.venturii*は、ジャガイモ疫病抵抗性の遺伝資源として用いられております。

続いて、2、挿入DNAまたは遺伝子及びその遺伝子産物等に関する事項でございます。

(1)挿入遺伝子のクローニングもしくは合成方法等に関する事項でございますが、各DNA断片は、それぞれの供与体の配列情報をもとに人工的に合成されております。また、*Rpi-vnt1*遺伝子は、*S.venturii*からクローニングされました。

挿入DNAは、導入用プラスミドpSIM1278の第1カセット及び第2カセットより構成されるT-DNA領域並びに導入用プラスミドpSIM1678の第1カセット及び第2カセットより構成されるT-DNA領域の2種類でございます。

導入用プラスミドpSIM1278の第1カセットは、Spacer-1を挟みAsn1断片及びPpo5断片をそれぞれ逆位に反復して配置し、第2カセットは、Spacer-2を挟みR1断片及びPhL断片をそれぞれ逆位に反復して配置しております。

導入用プラスミドpSIM1678の第1カセットは、*Rpi-vnt1*遺伝子並びに自身のプロモーター及びターミネーターから構成され、第2カセットは、VInv遺伝子配列の一部を含むSpacerを挟みVInv断片を逆位に反復して配置しております。

11ページに行きまして、(2)については記載のとおりでございます。

(3)挿入遺伝子の機能でございます。

まず、①Asn1断片です。アスパラギン合成酵素はグルタミンからアミノ基を転移することによるアスパラギンの合成を触媒します。

Asn1断片の導入により、RNA干渉を介したジーンサイレンシングが誘導される結果、内在性*Asn1*遺伝子の発現が抑制され、遊離アスパラギンが減少します。

②R1断片、PhL断片及びVInv断片でございます。水ジキナーゼ、ホスホリラーゼ-L及び液胞インベルターゼは、デンプン分解に関与し、これらの断片の導入により、RNA干渉を介したジーンサイレンシングが誘導される結果、これらの内在性遺伝子の発現が抑制され、

還元糖の生成が低減されます。

アクリルアミドは遊離アスパラギンと還元糖の反応により生成されることから、これらの成分が低減した結果、ジャガイモの高温加工加熱時におけるアクリルアミド生成を抑制することができます。

③Ppo5断片です。ポリフェノール酸化酵素は、細胞が障害を受けた際に*o*-ジフェノールを酸化しポリマー化することで、褐色色素を合成します。

この断片の導入により、RNA干渉を介したジーンサイレンシングが誘導される結果、内在性Ppo5遺伝子の発現が抑制され、打撲黒斑の感受性を低減することが可能となります。

④Rpi-vnt1遺伝子でございます。Rタンパク質は、食用作物中に存在することが数多く報告されており、病原体が分泌する非病原性エフェクタータンパク質を認識することにより、免疫反応を惹起します。この免疫反応は、プログラム細胞死を通して病原体に感染した植物組織を破壊することで、病原体の成長及び拡散を抑制いたします。

Rpi-vnt1遺伝子がコードするVNT1タンパク質は、Rタンパク質の一つであり、ジャガイモ疫病菌が分泌するタンパク質を認識して、免疫反応を起こすことで、茎葉にジャガイモ疫病への抵抗性を付与することができます。

VNT1タンパク質と既知の毒性タンパク質との構造相同性の有無を確認するために、データベースを用いて相同性検索を行った結果、VNT1タンパク質と相同性を有する既知の毒性タンパク質は確認されませんでした。

また、圃場におけるY9の疫病抵抗性を評価するため、ジャガイモ疫病に感染した葉の割合について解析した結果、非組換え体と比較して、統計学的に有意に減少していたことから、感染が抑制されていることが確認されております。

(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項ですが、導入用プラスミドpSIM1278及び1678の外骨格領域には、カナマイシン耐性遺伝子が含まれておりますが、Y9には導入されていないことがシーケンス解析によって確認されております。

「3. 挿入遺伝子及び薬剤耐性遺伝子の発現に関わる領域に関する事項」「4. ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項」「5. 構築された発現ベクターに関する事項」については、記載のとおりでございます。

続いて、329行目からでございます。導入方法でございますが、アクロバクテリウム法を用いて、導入用プラスミドpSIM1278によりAtlanticを形質転換してSPS-000J3-4を作出後、導入用プラスミドpSIM1678によりSPS-000J3-4を形質転換してY9を作出しております。

少し飛びまして、16ページをお願いいたします。357行目から「第6. 組換え体に関する事項」でございます。

1の(1)でございます。Y9のゲノムに挿入されたT-DNAのコピー数を確認するために、シーケンス解析を行った結果、導入用プラスミドpSIM1278及び1678由来のT-DNAがそれぞれ1コピー挿入されていることが確認されております。

挿入されたT-DNAの塩基配列及び近傍配列について、PCR及びシーケンス解析を行った結果、導入用プラスミドpSIM1278由来の挿入DNAは、全長T-DNAの5'末端にAsn1/Ppo5発現抑制カセットが1コピー、3'末端にはR1/PhL発現抑制カセットの一部が挿入されたものでございました。

挿入DNAの5'末端では、一部欠失したp*Agp*がジャガイモ内在性配列と隣接しておりましたが、転写開始位置を含む領域を欠失していることから、プロモーターとして機能する可能性は低いと考えられ、また、挿入DNAの3'末端では、不完全な第2カセット及びSpacer-2がジャガイモ内在性配列と隣接していることが確認されております。

導入用プラスミドpSIM1678由来の挿入DNAは、全長T-DNAの5'末端で*Rpi-vnt1*プロモーターの5'末端の一部が欠失し、3'末端にVInv発現抑制カセットの一部が挿入されたものでございました。

導入用プラスミドpSIM1278及び1678の外骨格領域がY9のゲノムに挿入されていないことをシーケンス解析により確認しております。

Y9のゲノムに導入用プラスミドpSIM1278由来のT-DNAを挿入することにより21 bpの欠失及び5'末端に5 bpの付加が、また、導入用プラスミドpSIM1678由来のT-DNAを挿入することにより278 bpの欠失及び5'末端に7 bpの付加が認められました。

続いて、DNAの挿入によって宿主の内在性遺伝子が損なわれていないことを確認するために、それぞれの挿入DNAの5'末端近傍配列及び3'末端近傍配列それぞれ1kbについて、レファレンスゲノムのアノテーションに基づいて分析した。その結果、ジャガイモ内在性遺伝子は破壊されていないことが確認されております。また、ジャガイモの転写産物データベースに対してblast検索を行った結果、DNAの挿入位置に既知の転写産物は認められませんでした。

続いて、(2) ORFの有無についてでございます。

17ページをお願いいたします。Y9の各挿入DNA領域とその両近傍配列との接合部において、意図しないORFが生じていないことを確認するため、6つの読み枠において、挿入DNA領域では終止コドンから終止コドンまでの連続する30アミノ酸以上のORFを、両近傍配列では終止コドンから終止コドンまでの連続する8アミノ酸以上のORFを対象として検索を行っております。

その結果、pSIM1278由来の挿入DNA領域では113個、近傍配列との接合部では8個のORFが検出されておりました。また、pSIM1678由来の挿入DNA領域では149個、近傍配列との接合部では9個のORFが見出される結果となりました。

検出されたORFと既知のアレルゲンとの相同性の有無を確認するために、ORFの全長アミノ酸と50%以上の相同性を有し、かつE-valueが 10^{-5} 未満であること、連続する80アミノ酸以上の配列に対しては35%以上の相同性を有すること、また、連続する8アミノ酸配列が一致することを条件としまして、データベースを用いて解析した結果、導入用プラスミドpSIM1678由来の挿入DNA領域の液胞インベルターゼの配列に関連する3つのORFが

トマトのマイナーアレルゲンと相同性を示しております。これは、トマト中の液胞インベルターゼに関する配列でありまして、ジャガイモの液胞インベルターゼと95%の相同性を有しておりますが、同遺伝子はジャガイモの内在性遺伝子であること、VInv断片が液胞インベルターゼの発現量を高めるとは考えられないことから、アレルギー誘発性を有する可能性は低いと考えられております。

また、検出されたORFと既知の毒性タンパク質との相同性の有無を確認するために、NCBIデータベースを用いてE-value 10^{-5} を指標として検索を行った結果、相同性を有する既知の毒性タンパク質は見出されませんでした。

続いて、418行目から発現量等に関する事項でございます。

Y9の塊茎、葉、茎、根及び花において、各DNA断片の導入により、*Asn1*遺伝子、*PhL*遺伝子、*R1*遺伝子、*VInv*遺伝子及び*Ppo5*遺伝子の発現が抑制されていることを確認するため、ノーザンブロット分析を行っております。

その結果、非組換え体と比較して、塊茎においては、*Asn1*遺伝子、*Ppo5*遺伝子、*PhL*遺伝子及び*VInv*遺伝子の発現が抑制されていることが確認され、また、葉では*Asn1*遺伝子、花では*Asn1*遺伝子及び*VInv*遺伝子の発現が抑制されていることが確認されております。

また、Y9の塊茎及び葉のVNT1タンパク質を測定するため、ウェスタンブロット分析を行った結果、いずれも発現量は定量限界値未満という結果でございます。

また、定量Reverse Transcription PCR法を用いてY9の葉、茎、根、花及び塊茎における*Rpi-vnt1*遺伝子の転写量を、*S.venturii*の葉から調整したRNAを陽性コントロールとして測定した結果、*Rpi-vnt1*遺伝子の発現が確認されております。

3、一日蛋白摂取量については記載のとおりでございます。

続いて、4、遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する事項です。

Y9に導入された断片により、タンパク質が産生されることはないと考えられることから、これらの遺伝子産物がアレルギー誘発性を有する可能性は低いとしております。

(1)、(2)については記載のとおりでございます。

続いて、19ページの(3)物理化学的処理に対する感受性でございます。

*E.coli*を用いて十分量のVNT1タンパク質を精製することが困難であったため、物理化学的処理に対する感受性に関する分析は行っていないということでございます。

2014年以降欧州で販売されているAlouetteが有する*Rpi-vnt1.3*遺伝子がコードするVNT1タンパク質は、Y9に導入された*Rpi-vnt1*遺伝子がコードするVNT1タンパク質のアミノ酸配列と98%の相同性を示すことが確認され、また、北米、欧州において、野生ジャガイモ種由来のR遺伝子が多くのジャガイモ品種に導入、栽培されており、我が国においても、*S.demissum*由来のR遺伝子を有するジャガイモ品種トヨシロ及びコナフブキについては、約40年の食経験がございます。さらに、Y9塊茎中のVNT1タンパク質の発現量は定量限界値未満であり、Y9由来のVNT1タンパク質の摂取量も低いと推測されたことから総

合的に判断し、VNT1タンパク質がアレルギー誘発性を示す可能性は低いと考えられたとしております。

続いて、(4)でございます。VNT1タンパク質とアレルゲンとの相同性の有無を確認するため、全長アミノ酸と50%以上の相同性を有し、かつE-value 10^{-5} 未満であること、連続する80アミノ酸以上の配列に対しては35%以上の相同性を有すること、または連続する8アミノ酸配列が一致することを条件として、データベースを用いて解析した結果、相同性を有する既知のアレルゲンは見出されませんでした。

5、遺伝子の安定性です。

ジャガイモは、塊茎による栄養繁殖により増殖することから、種子植物とは異なり他家受粉による変異のリスクが少ないとされていますが、Y9に挿入された挿入DNAの安定性を確認するため、葉を用いてサザンブロット分析を行っております。その結果、共通のバンドが確認され、挿入DNAが栄養繁殖を通じて安定して受け継がれていることが確認されたとしております。

続いて、6、代謝経路への影響についてでございます。

各断片の逆方向反復配列から生成される全てのsiRNAについて、標的以外の遺伝子発現を非特異的に抑制する可能性を確認するため、ジャガイモ転写産物データベースを用いて解析を行いました。その結果、R1断片及びPhL断片より生成されるsiRNAの21ntと一致する塩基配列を有する15個の遺伝子が検出され、そのうち、塩基配列の長さから、RNA干渉を誘導する可能性を有すると考えられるのは、テトラスパニン10遺伝子の2個のスプライシング変異体でございました。

シロイヌナズナ由来のテトラスパニン1遺伝子は、植物の形態形成に関与すると報告されておりますが、Y9の形態に異常はなく、また、その他の代謝系にかかわる変化も認められませんでした。さらに、標的以外へのプロモーターへの影響を検討するため、R1断片及びPhL断片逆方向反復配列をクエリーとしてジャガイモゲノムデータベースを用いて解析を行った結果、90%以上の相同性を示す領域は検出されず、したがって、挿入遺伝子断片により標的以外の意図しない遺伝子が影響を受ける可能性は低いと考えられたとしております。

VNT1タンパク質は、エフェクタータンパク質を認識して植物の免疫機能を惹起する植物防御機構に関与しますが、これ以外の機能を有することは知られていないことから、宿主の代謝経路に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

以上のことから総合的に判断し、挿入遺伝子及び遺伝子産物が宿主の代謝経路に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたとしております。

続いて、7、宿主の差異についてでございます。

米国の圃場で栽培されたY9と宿主である非組換えジャガイモ品種Atlanticについて、塊茎中の主要構成成分、遊離アミノ酸組成、アミノ酸組成、ビタミン類、ミネラル類、糖類、グリコアルカロイド及びアクリルアミドの分析を行い、統計学的有意差について検討いた

しました。その結果、両者には統計学的有意差が認められないか、認められたとしてもそれらの平均値は従来品種の許容区間内及び文献値の範囲内であったとしております。

アクリルアミドにつきましては、560行目からになります。収穫時及び6カ月間保存した塊茎を用いて加工したポテトチップのアクリルアミド含量を測定した結果、収穫時及び保存後のいずれにおいても、対象の非組換えジャガイモから製造したものと比較して、85.1～96.8%減少し、統計学的に有意差が認められております。

続いて、8、諸外国における認可の状況でございます。

米国、カナダ、オーストラリアでは、安全性評価が終了している旨、記載をしております。

9の栽培方法、10の種子の管理方法等については記載のとおりでございます。

第7といたしまして、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旨記載しております。

評価書の説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

評価書はかなり大部なものでございましたが、評価書について御意見、コメントを承りたいと思います。

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。

〇〇〇 1点だけ説明に違和感があるのです。12ページの3段落目の「また、圃場における」というところですが、ここで疫病抵抗性を評価するため、ジャガイモ疫病に感染した葉の割合について指標にして評価したとあります。これは多分、割合に基づいて作成した病害進行曲線下面積としたほうが良いと思います。

葉の割合について解析したというよりは、このグラフは割合に基づいてつくりますので。

〇〇〇 この割合が直接、病害進行曲線というわけではなくて、そこから算出するからということでしょうか。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 もっともだと思いますので、そのように修正をお願いしますでしょうか。

ありがとうございます。ほか、ございますでしょうか。どうぞ。

〇〇〇 語句の使い方なのですが、評価書は公になるので、RNA干渉といった場合は、一般にはmRNAの分解をそのまま指していて、DNAのメチル化などのときにRNA干渉という言葉は余り使わないのです。全く使わないかと言われると私も自信がないのですが、RNA干渉といった場合は、一般的にはmRNAの分解で、DNAのメチル化は、普通はsiRNAを介したDNAメチル化で、それなりの言葉はあるのですが、その言葉は専門過ぎるので使わないほうが良いと思うのですが、一般的にはそういうイメージなのです。

この1個前のジャガイモの評価書はどうなっていたかと思って見たのですが、そ

ちらのほうではRNA干渉という言葉を使っていなくて、ジーンサイレンシングだけで通しているのです。ジーンサイレンシングはどちらも含んでいても全然構わないので、RNA干渉という言葉を残したいということであれば、ケース・バイ・ケースで、mRNAを分解しているところはRNA干渉と残しておいてもらって構わないのですけれども、DNAのメチル化のところはジーンサイレンシングという言葉にしておいてもらったほうが、専門家がこの評価書を読んだ場合に違和感は少ないと思いますので、そうしておいていただいたほうがいいかなと。

もしくは、RNA干渉を取っ払って、全部ジーンサイレンシングにしてしまうというのが一番簡単かもしれません。そうすれば両方を必ず含みますので、文句は出ないというか、クレームはつかないのではないかな。

〇〇〇 もっともだと思います。

ただ、この案件では、DNAのメチル化とかそういうのは出てきていなくて、全てRNA干渉を介したジーンサイレンシングだと思います。

そうではないところはありますか。

〇〇〇 メチル化は入っています。

〇〇〇 ありましたか。

〇〇〇 ターゲットを複合体にしているのですね。

〇〇〇 それだと、直接プロモーターが関与しないところだけ慎重にRNA干渉を残すか、それともきれいさっぱり削るか、どちらかにしておかないとちょっとおかしく見えるところが残ることになります。

該当箇所が多いので、1カ所ずつ検討しないといけないのです。

〇〇〇 DNAのメチル化については、きちんとしたエビデンスを示す論文等々はあるかということ申請者に聞いたことがありまして、まだ解明されてないということだったのですが、一応、プロモーター断片を用いた場合には、DNAのメチル化が生じることによるジーンサイレンシングではないかということの評価書に書かせてもらいました。

ですので、先ほど〇〇〇がおっしゃったように、RNA干渉というのを全部削除しまして、ジーンサイレンシングがよろしいかとは思いますが、どうでしょうか。

〇〇〇 これは全体に及びますので、今、こちらはその場所を見つけたのですけれども、244、245行目とかその辺にもありますね。「プロモーター領域がメチル化されることによる」と。

〇〇〇 大まかめをしているところに、全部の遺伝子はRNA干渉により抑制されるなどと書いてあって、細かく見ていくと、そのうちの幾つかはプロモーターでDNAのメチル化であるという感じになっているところもあるので、それは事務局次第なのですけれども、細かく直していってもらってもいいし、面倒くさければ全部取っ払ってジーンサイレンシングにしてもらっても、どちらでもいいかなとは思いますが。

〇〇〇 公式に残る書類ですので、これは科学の論文ではないので、確かにRNA干渉を全

部削って、ジーンサイレンシングにしておいてもいいように思います。

この点についてはどちらでもいいと思いますので、事務局にお任せしますので、どちらか決めたら最後、我々のほうに返していただいて、チェックさせていただければと思います。手っ取り早いほうでもよろしいかとは思いますが、よろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ほか、ございますでしょうか。それでは、よろしいでしょうか。

〇〇〇 後ほど、細かい字句の修正等お気づきになりましたら、事務局までお伝えいただければと思います。

いただいた修正につきましては、事務局のほうで修正後、私と〇〇〇、〇〇〇と確認させていただいて、食品安全委員会に報告し、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。ありがとうございます。

これで終わりといきたいところですが、飼料がありますね。

食品のほうで済んでしまいましたので、食品がオーケーで飼料がオーケーでないとはちょっと考えづらいのですが、別個の審査となっておりますので、事務局のほうから説明をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、御説明させていただきます。

飼料についてです。薄いほうの緑色のファイルの御準備をお願いいたします。

まず、1ページをお願いいたします。本申請品目の概要でございますが、「① 品目名」については食品と同様となります。

「② 本系統の特徴」でございますが、「ア 導入遺伝子」「イ 組換え体の特徴」も食品と同様でございます。

続いて、2ページをお願いいたします。「ウ 本系統の使用法」でございます。Y9は米国において、宿主であるAtlanticと同様の方法で栽培・使用されます。Atlanticは主にポテトチップスなどの加工食品として用いられ、また、米国では生鮮及び加工ジャガイモを栄養価を補うために飼料にまぜて使う場合も多いですが、ジャガイモはタンパク質などの成長を促進させる成分の含有量が低いため、主要な飼料原料ではございません。

現時点では、日本においてY9を栽培する予定はなく、しかしながら、近年日本では食品の食べ残し、売れ残り及び調理残渣等を利用して家畜用の飼料を生産する取り組みも行われていることもあり、米国から輸入されたジャガイモ加工食品の食品残渣を通じてY9が飼料として家畜に与えられる可能性が考えられるとしております。

続いて、少し飛びまして23行目でございますが、日本では、ジャガイモシストセンチュウ及びジャガイモシロシストセンチュウが発生している特定の国や地域からのジャガイモ生塊茎の輸入は禁止されており、日本は2006年から米国産生鮮ジャガイモの輸入を解禁しましたが、ポテトチップス加工用に限定するなど特定の条件下でのみ使用されております。

続いて、3ページをお願いいたします。遺伝子組換え飼料としての安全性でございます。

安全性については、①から③の3つの条件について、可能性がないと考えられる場合は

食品健康影響評価の必要はございませんが、基本的に安全性評価の考え方の3の(1)の(a)、(b)の場合を考慮した上で、個別に安全性評価の必要性についての判断を行うこととなっております。

今回、RNAi機構を通して誘導されるジャガイモ内在性遺伝子の発現抑制の安全性及びリスク評価モデルを用いて評価したVNT1タンパク質の安全性について、それ以降記載されております。

まず、最初がジャガイモ内在性の標的遺伝子ということで、5つの遺伝子に関連してですが、Y9に導入された5つの遺伝子断片の逆方向反復配列は、二本鎖RNAを発現するが、タンパク質は産生しないと考えられるということでございます。

続いて、43行目からがVNT1タンパク質についてでございますが、Y9には、VNT1タンパク質をコードする*Rpi-vnt1*遺伝子が導入されており、ジャガイモ疫病菌に対する抵抗性が付与されております。

11行目からですが、VNT1タンパク質の有害性の検討ということで、遺伝子の供与体、18行目からは、遺伝子が安全に摂取されてきた歴史、27行目からは植物界全体に広く存在するという旨、43行目からは既知の毒性タンパク質との相同性について、さらに5ページに行きまして、4行目からはVNT1タンパク質の作用機作について記載されております。このあたりは食品と重複する点もございますが、結論としましては、11行目からにありますとおり、VNT1タンパク質の有害性は極めて低く、Y9塊茎の摂食を通じて摂取したとしても安全であると結論できると記載しております。

続いて、暴露量の検討ということで、19行目からになります。Y9塊茎中のVNT1タンパク質は、タンパク質量を測定するためにウェスタンブロットで分析した結果では、VNT1タンパク質は検出できなかったということでございます。

36行目に飛びまして、リスク評価の結論でございますが、VNT1タンパク質の有害性はとても低く、暴露量も無視できるほど小さいことから、Y9塊茎を通じてVNT1タンパク質を摂取することで生じるリスクは限りなくゼロに近いと結論した。したがって、Y9塊茎の摂食を通じてVNT1タンパク質を摂取したとしても、家畜等の安全性または健康に懸念が生じることはないと考えられたとしております。

以上から、結論でございますが、6ページになります。

まず、1行目ですけれども、Y9中で新たな有害物質が生成され、これらが肉、乳、卵等の畜産物中に移行することは考えられず、また、畜産物で有害物質に変換、蓄積される可能性や遺伝子組換えに起因する成分が家畜の代謝系に作用し、新たな有害物質を産生する可能性は考えにくい。

以上のことから、Y9については、安全性評価の考え方の3の①から③の可能性は想定されず、当該飼料に由来する畜産物を摂食することにより、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性はないと考えられるとしております。

申請書の説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして、先生方から御意見をいただきたいと思います。

短い申請書なので、どこでもお願いいたします。

食品としての審査も終わっておりますので、安全性については問題ないようにも思うのですが、先生方いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇〇 では、特に御異議がないようなので、安全性上問題がないということで判断したいと思います。

引き続き、評価書案の審議に移りたいと思います。事務局のほうからお願いいたします。

〇〇〇 それでは、続いて飼料のほうの評価書案について御説明いたします。

27ページからが飼料の評価書案になりますが、まず、30ページをお願いいたします。

「Ⅰ．評価対象飼料の概要」でございますが、こちらは先ほどの食品の内容と重複しておりますので、説明のほうは割愛させていただきます。

「Ⅱ．食品健康影響評価」でございます。

1でございますが、動物の飼養試験において、挿入された遺伝子または当該遺伝子によって産生されるタンパク質が移行することはこれまでに報告されていないこと。2として、先ほどの内容と重複しますが、食品としての評価を終了しております。

これら1、2を考慮したところ、Y9に新たに有害物質が生成されることはないため、肉、乳、卵等の畜産物中に新たな有害物質が移行することは考えられない。また、遺伝子組換えに起因する成分が畜産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性や、家畜の代謝系に作用し、新たな有害物質が生成されることは考えられない。

以上のことから、Y9については、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」に基づき評価した結果、改めて「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」に準じて安全性評価を行う必要はなく、当該飼料を摂取した家畜に由来する畜産物について安全性上の問題はないと判断した。

評価書案の説明は以上でございます。

〇〇〇 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、御意見等ございますでしょうか。

これも型どおりの評価書でございますが、問題ないように思いますが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、食品安全委員会に報告したいと思います。

本日2件目、新規品目でありますORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩について、審議を行いたいと思います。

これはたしか高度精製の食品としては2件目になりますね。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

〇〇〇 申請書の説明に入ります前に、本品目について御説明させていただきます。

現在、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のものについては、安全性評価基準の附則の①及び②の要件、すなわち、製品の精製度と非有効成分の含有量等を確認することで、その安全性を確認し、本則である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ものと判断しております。

この評価結果を受けて、厚生労働省では、当該添加物については組換えDNA技術応用食品及び添加物の安全性審査の手續に定める組換えDNA技術を応用した食品に該当しないものとみなしています。

このL-オルニチン塩酸塩はアミノ酸であります。公定規格が定められておらず、また、添加物ではなく食品として利用されるものであることから、申請者は、製造過程で最終的に遺伝子組換え微生物が除去されていること及び非タンパク質性の食品であること、比較対象とした現行流通品と同様に、食品添加物公定書規格に準じた自主規格により管理され、添加物として指定されているアミノ酸等と同様もしくはそれ以上の高度な精製度であることを根拠として、高度精製添加物に準じた取り扱いが可能ではないかとのことで評価を求められたものです。

類似の案件としましては、一昨年に評価を行いましたCPR株を利用して生産されたL-シトルリンがございます。厚生労働省としては、食品安全委員会において、本品目であるL-オルニチン塩酸塩について、比較対象とした現行流通品と同等の安全性が確認され、遺伝子組換え食品の安全性評価基準による評価は必要ないと判断された場合には、高度精製添加物と同様に、組換えDNA技術を応用した食品に該当しないものとみなす予定であるということです。

以上が本品目の経緯でございます。

また、冒頭で御紹介いたしました。本日は申請者の味の素株式会社をお呼びしております。

具体的な対応ですが、申請品目の御審議をいただいた後に、申請者に対する質問事項等があれば整理していただきたいと思っております。その後に、説明者に入室していただき、質疑応答を行います。質疑応答終了後、説明者には退室していただき、審議を再開していただくこととしております。

それでは、申請者から提出されている申請書を説明させていただきます。

なお、本申請書は、遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準の項目に従って記載されております。

ピンクのファイルを御用意ください。

1ページ目になります。L-オルニチン塩酸塩は、食品衛生法における「一般に食品として飲食に供される物であって添加物として使用されるもの」として扱われております。

2ページをお願いします。L-オルニチンは、ヒト体内でも生成する非タンパク性の天然アミノ酸でありまして、日本国内の食品分野ではサプリメント成分として、錠剤、飲料等の加工食品に、塩酸塩の形で用いられております。

L-オルニチンの自主規格は、これら食品添加物アミノ酸の公定書規格と比べまして、同等の含量及び純度を規定する内容となっていることから、妥当であると判断できるとしております。

表1に、使用基準が設定されていない食品添加物アミノ酸の公定規格値と申請品目自主規格の比較がされております。

4ページをお願いいたします。宿主及び導入DNAですが、宿主は*Escherichia coli*K-12株となっております。

L-オルニチンの生産能力を向上させることを目的に、DNA挿入または置換によるL-オルニチン生合成の強化等を行っております。L-オルニチンは、●●●、生産菌株の誘導過程の途中においては、●●●も行われております。

K-12株もしくは●●●をDNA供与体として利用しております。挿入／置換により導入されたDNAの性質は、表2のとおりとなっております。*E.coli*K-12株、宿主由来の遺伝子が●●●されておまして、●●●由来の●●●されたものとなっております。

7ページをお願いいたします。摂取量ですけれども、栄養補助目的の錠剤や飲料等の場合、L-オルニチン塩酸塩の一日摂取量は合計1,000 mg程度でありまして、ロイシン等の高度に精製された食品添加物であるアミノ酸と同程度であるとしております。

8ページをお願いします。ORN-No.1株は、宿主*E.coli*K-12株に対しまして、表2に示したとおり、宿主由来の遺伝子及び●●●遺伝子を挿入並びに内在遺伝子を置換により導入しております。

9ページをお願いします。宿主*E.coli*K-12株は、バイオセーフティレベル1に分類されておまして、有害生理活性あるいは栄養阻害物質を生産するという報告はございません。また、アレルギーを誘発するという報告もございません。

11ページをお願いします。●●●株は、バイオセーフティレベル1に分類されているものでございます。

2の(3)ですけれども、挿入遺伝子のうち、●●●遺伝子、●●●遺伝子、●●●遺伝子及び●●●遺伝子は、いずれも●●●に関与する遺伝子でありまして、原料に含まれる●●●することで、L-オルニチンの生産性向上に寄与しているというものでございます。その他の遺伝子は、●●●に関与する遺伝子となっております。

15ページをお願いします。DNAの宿主への導入方法に関する事項でございます。

遺伝子導入及びプロモーター挿入は、●●●行っております。

なお、一過的に用いたヘルパープラスミドにつきましては、●●●ということでございます。

16ページをお願いします。遺伝子導入に関する事項です。

挿入DNA内及び挿入DNAとその近傍配列にまたがる領域について、ORF検索を行ったところ、ORFは存在したというものです。これらについて、NCBI BLAST検索を行っておまして、その結果、それぞれについてヒットした上位10件のタンパク質に、毒性への関

与を疑わせるものはなかったということでございます。

3番、最終製品におけるタンパク質の残像を膜濃縮ブラッドフォード法により測定しておりまして、非有効成分であるタンパク質は、申請品目中には検出されないことを確認したということでございます。

4番、本申請品目の生産菌ORN-No.1株は、抗生物質耐性マーカーは有していないということでございます。

17ページをお願いします。7番、遺伝子産物は、L-オルニチンの生合成にかかわる酵素等であり、菌体内のL-オルニチンが効率的に生産されるように代謝経路が変化されているものです。その他の有害な代謝産物が生ずるなどの変化はないと考えられるとしております。

9番、発酵により得られたL-オルニチン発酵液を●●●したとしております。

19ページをお願いします。従来の食品の利用の歴史または産業上の製造経験等が明らかであることについてですが、製造された製品は、既に市場に流通しているというものでございます。

申請品目と同様に、発酵、粗製、精製工程を経て製造されております。

既に市場に流通しているL-オルニチン塩酸塩に、有害生理活性物質を含有するという報告例はございません。また、L-オルニチン塩酸塩にアレルギー誘発性があるという報告もございません。

21ページをお願いします。表6が自主規格に対する規格分析結果になっておりまして、市場流通品も申請品目も自主規格を満たすというものでございまして、市場流通品とは、国内の食品用途市場で流通しているL-オルニチン塩酸塩を指すというものでございます。

22ページをお願いします。アミノ酸自動分析計による比較が行われておりまして、アミノ酸自動分析計では、検出限界以上の不純物は、申請品目中には検出されなかったということでございます。

23ページですが、HPLC-1法で親水性の不純物を検出しております。

結果は、保持時間12.1のピークを除きまして、検出限界未満であったというものです。RT12.1のピークにつきましても、さらに市場流通品12ロットを加えた計15ロットとの比較を行った結果、市場流通品の最大不純物量を超えるものではなかったという結果となっております。

24ページをお願いします。HPLC-2法で疎水性の不純物を検出しております。

結果は、検出限界以上の不純物は、申請品目中には検出されなかったというものとなっております。

申請書の説明は以上でございます。

○○○ ありがとうございます。

本品目は、食品添加物としてのリストに載っていないので公定書がないのですが、事実上の製法と最終製品から考えて、高度精製品として扱ってほしいという趣旨がございます。

申請書の中身につきまして、御質問等ございますでしょうか。

申請書の14ページ、第2章の第5、構築された発現ベクターまたは導入用ベクターに関する事項の(2)、添付資料Aによれば、●●●をORFとして検索しております。また、検出されたORFと毒性タンパク質との相同性解析において、●●●、ヒットした上位10件のタンパク質の毒性への関与を考察しております。

申請書によれば、●●●ということです。

なので、ここで●●●で見たということ。それから、ヒットした上位10件について、10件までで切って、これで毒性への関与について検討しておるといことなのですが、このようなやり方で問題ないでしょうか。

私は、特に問題があるようには余り思わなかったのですが、先生方、この点はいかがでしょうか。

〇〇〇 ヒットした上位10件というのが気になったのですけれども、それは、そこまで見れば大丈夫というのは担保されているのでしょうか。

〇〇〇 ●●●これでよしとするかということです。

この場合は目的が組換え体で、しかもタンパク質といっても事実上の高度精製ということ認めるのであれば問題ないと思います。確かに、どこかに根拠のあるやり方で調べなければならなかったのであろう事情を考えると、いいのかなど。

ほか、よろしいですか。

〇〇〇 この点についてはよろしいということで。

それから、この件について、前回のシトルリンの評価のときにどういう流れで評価したかなのですが、まず、遺伝子組換え食品の微生物の安全性評価の基準に従って、生産菌株の安全性の確認をいたしました。

遺伝子組換え食品における組換え体由来のリスクの有無ということで、これも最終生産物の安全性評価を行うことが妥当であるということを確認しました。

それから、食品添加物とは異なって、公定規格に安全性が担保されていないということなので、一定の規格により管理される現行流通品を特定した上で、それとの比較により評価を行うこととする。あくまでも特定の現行流通品との比較によりリスクが増加していないことを確認しているということで、つまり、一定の規格により管理される現行流通品を特定した上でということなのですが、この場合は、●●●になっております。

現行流通品ならば何でもいいのかということではないだろうと思うので、そこにはおのずと一定の縛りがあるべきだと思うのですが、この辺について、この先どのように考えていったらいいのか。ここで議論しておきたいと考えます。

私は、それとこれとはまた別に、本件の場合にはアミノ酸ですので、アミノ酸は添加物ですので、添加物として公定基準のあるものについて、これと同じようにということで、2ページに表があって、アミノ酸としての基準で、これをもって自主基準を敷いていて、これ以上のものであるということ。なので、申請品自主規格ということで、これと比較した

データがございます。

なので、むしろこちらを重視すれば、本件についてはよろしいかとも思うのですが、いずれにしてもルールの上で現行流通品を特定した上でということになっておりますと、これをどのように考えるべきか。私個人としては、このような自主規格で、今回はアミノ酸でしたから自主規格が比較対象としてわかりやすかったのですけれども、こういうケースであれば、たとえ●●●でもいいのではないかというふうにも考えておるのです。

ともかくにも、既に流通しているものがあるのです。でも、現行流通品ならば何でもいいのかということについて御意見がございましたら、ぜひお聞きしたいと思います。

いかがでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 現行流通品の考え方ですけれども、自社でつくってなくて、他社のものを持ってくるしかないというケースで、その場合、何でもいいのかということになりますが、一つは少なくとも国内で流通しているもの。要するに、海外で流通しているものをわざわざ取り寄せて、現行で流通していますからというのは困るのは当然だと思います。

あと、自社でつくっていない場合は、国内でメジャーに流通しているものですよね。マイナーで、使われてはいるのだけれども非常に流通量が少なくて、多分、純度とかの関係で流通はしているのだけれども、普及しているというほどのものではないというものを持ってこられて、これよりも大丈夫ですからという形だと、やや不安かなというところはあるかと思います。

国内で流通量の多いものと比べてもらえば、それ以上のことは言えないのかなという感じはします。

〇〇〇 おおむね妥当な考え方であると、私も大体そのように考えます。今回はこれでいい。国内流通はやはり譲れないところかなと思いますし、ほかにもメジャーなものがあるのにわざわざマイナーなものを持ってきて、これよりは安全であると言われても困ることなので、この点は私も納得がいくところであると思います。

ただ、国内では高度精製のレベルまで精製されていないものが流通している場合も先々は考えられるわけで、そうすると、そもそも高度精製品として比較の対照とするのが妥当なものがないというケースも考えられます。

●●●、今回この考え方について結論を出す必要はないのですが、先々を考えると、その場合はどのような考え方をしていたらいいのか、御意見をいただければと思います。

私は、今回のケースのように類似の物質で添加物になっているものが複数あって、これの基準と同等以上の自主規格を敷けるものであれば、こちらを重視して、安全性を担保するという考え方でも納得できるかなとも思うのですけれども、先々のこともございますので、できればきょうみたいに時間がある日に議論をしたいと思うのですが、先生方、いかがでございましょうか。

〇〇〇 今のところで、〇〇〇が言われたことに加えて、用途と使用形態も大きく違わな

いようにしておかないといけないと思います。

〇〇〇 そうなのですが、そうすると、可能性としては、もっと低純度のものが普及している場合、だけれども、これほど高純度のものは出ていないというケースが先々考えられてきて、低純度ならばいいけれども、高純度はなぜだめかということにもなりますので、その場合、一応の考え方の基本を定めておきたいなど。

高純度ならば高純度で、従来からの使用の方法とは違うということも考えられますし、逆に、高純度ならば高純度で、今度は過剰摂取にならないようにという点を担保する必要があるかとも思いますので、この辺の御意見をいただければ。

せっかく担当者が来ておるので、過剰摂取の可能性についてどのように考えておるのかなどちょっと聞きたいと思っているのですが、先生方、この辺についていかがでしょうか。

知恵を集めたいと思いますので、食品安全委員会の先生方も御意見があればお伺いできるとありがたいのです。どうぞ。

〇〇〇 私は問題ないと思っているのですけれども、例えば23ページで、親水性不純物を眺めていると、例えば市場流通品の最大不純物量を超えるものでなかったと書いてあるのです。だけれども、市場流通品12ロットと比較して、ピーク4の大きさは、申請品目は●●●なのです。●●●という市場流通品のみ。

これはレベルがそんなに違わないので、目くじらを立てる必要はないのだけれども、●●●というのは何者かと。何の問題も起こしていないという市場流通品であればいいかもしれないのだけれども、私はこの書き方はちょっと気に食わないなと思って、小さいところに目くじらを立てるのは申しわけないのだけれども、市場流通品についても、ただこのように並べて、12ロットでこれよりも高いものを探してきたのではないかと、こういう書き方をしていると質問をしたくなる。

やはり国内である程度の流通量があって、そこで問題を起こしていないと言えるようなものという形ではあってほしいなど。ただ、それを実際にどう言うかというのはなかなか難しいところなのですけれども、それなりの流通量があって、日本国内で流通して、実績があるものということなのだろうなど。

〇〇〇 ごもつともだと思います。

この点が、●●●、微量な不純物が当然異なってきて、こういうケースになろうかと思えます。

それでも、高度精製品と言えるかどうかというのは、優にクリアしていると思えますので、少なくとも本品に関してはよろしいかなど。

先生方の共通認識としては、国内に流通しているもので、ある程度以上のシェアを占めていて、なおかつ事故の報告といったものがないものならば、比較対象品として認めていだろうということで、それ以外のものが出てきたら、またそのときに考えるというようにしたいと思いますが、御意見はございますでしょうか。

〇〇〇 まず、先ほどのお話にあった過剰摂取なのですけれども、それを言い始めると、

添加物も全部その話をしなければいけなくなってしまうのであって、言ってみれば、食品という目を見たときに、植物もそうなのですけれども、いわゆる加工の方法が変わるとか、摂取の方法が変わるとか、異様に高くなる場合には再度、評価が必要ですねという原則の上に乗っていったほうがいいと思うのです。

これを過剰摂取させることがありますかと言ったら、今までのものも聞かなくてはいけなくなってしまうのです。例えば、セリンなども、グラムで食べるのですねという話などが出てくると非常にややこしいことになってしまうので、ちょっとそれは無理だろうと思うのです。

現行の市場品と同じ扱い方をして、言ってみれば、現行品と同じように人が食するという中で認めますというコンセンサスは、別に本品だけではなくてほかのものも、そこは今までやったものも加工や摂取量、摂取方法が違った場合には、改めて考えますという原則に立っているのです、これはそこでクリアしたほうがいいと思うのです。

それと、自主規格を自分たちで好きに変えられるというところが一番ややこしいことで、この会社であれば大丈夫だけれども、ほかのどこかの国の会社であったら、好きに自主規格を変えても、それは自主規格ですから誰もクレームアウトできない話ですね。あしたから自主規格をこうしましたと言って、自主規格に合っていますということになったら、それでいいということになってしまうということがあるので、あくまでも認めるというふうにしたときに、とりあえず現行品の自主規格に照らして評価したものであって、これが変更された場合には、安全性は保証されていませんということは明記しておくことが大事かと思えます。

要するに、今回このもので判断しているという立場に立たないと、高度精製の意味がいろいろ変わっていってしまいますし、おかしくなっていくので、この規格は、あくまでも自主規格と言っているけれども、これでいったときに、高度精製に該当しますということでお話はできるけれども、この規格をいじるとなったら再度出してくださいねということをしちんと言っておかないと、これはこの会社だけではなくて、ほかの会社に対して、特に外国の会社全て当てはまるスタンスをとっておかないと、えこひいきだということになって国際紛争問題にもなりかねませんので、そこは慎重にしておいたほうがいいのではないかと私は思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

これは当然、審査の日にちが記録されて、残るわけで、この日のこの規格をオーケーしたということになるから、これを勝手にいじればというふうにはとれると思うのですけれども、やはり念を押しておかないとまずいものなのではないでしょうか。役所的にはいかがなものなのでしょうか。

〇〇〇 今回は、評価書のほうに案として、事業者に対しては、設定した製品規格の適合遵守に加えという注意事項をきちんと書き加える。これはシトルリンのときも一緒だったのですけれども、そういったことをつけ加えようということにはしております。

〇〇〇 そこで抜け目なく指摘しておけばよろしいかなと思うのですが、〇〇〇いかがですか。

〇〇〇 それにかなり含まれていましたけれども、もう一つは、時間的に流通しているというのは、流通し始めたのではなくて、十分に流通しているとか、ある程度、時間がたって問題がないことがわかっているものだとおこなないといけないなと思いました。

〇〇〇 つまり、現行品に対して流通実績を求めるということですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 それも、抜け目なくどこかに記録していただければと思います。

そういったものならば、議事録のどこかに残っていればよろしいかと思います。

〇〇〇 現在、流通実績は把握しておりませんで、申請者が把握しているかどうかわかりませんが、実際にこのものが市場に流通していて、メジャーなものかどうかという御判断も、申請者が来ておりますので、どのようなものなのかということは聞いていただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのときの根拠として、以前に本委員会を通過したものを基準としていると言ったら、これは認めざるを得ないかなと思うのですが、そうすると、流通実績が少なくとも認めざるを得ない気がするのですが、どうなのでしょう。

〇〇〇 このものについては、以前のものはGMではないですし、普通の食品ですので、こちらで見ているということはないので、そういうことはないと思います。

〇〇〇 わかりました。ありがとうございます。どうぞ。

〇〇〇 これは、高度精製品ということになると、もはや組換えという扱いを厚労省はしないということですね。

組換えだと、厚労省が別途、製造管理のほうをするという通知が出されていますね。だから、それは高度精製品になるとしなくていいという話になってしまうのですか。

〇〇〇 外れると理解しています。

〇〇〇 それは危ないですね。

〇〇〇 それは最終製品を組換えとみなさないというだけの話で、製造の工程中で組換え体なりそれに準ずるものを使っているのであれば、当然、経産省の製造基準は守ってもらわないとということで、厚労省ではなく経産省に踏み込まれることになると思うのです。なので、そこは別の話になろうかと思えます。

〇〇〇 もう一つ申し上げますと、今、おっしゃったものは外れるのですが、以前のシトルリン食品をこちらで御審議いただいたときに、同じような御議論がありまして、それを踏まえて製品規格の適合遵守や、健康被害事例の収集等の指導の徹底が必要だということで返していますので、こちらは同様のことをお返しすることになると思いますので、それを踏まえた上でのリスク管理をしていただくことにはなるとは思います。

〇〇〇 その辺は、基本的には一般的な添加物の高度精製品と同じ扱いですね。向こうが事実上の添加物の高度精製品として扱ってくれということなので、こちらと同じように管理すればよろしい話なのかなと思います。

申請者には、流通の形態について、それから過剰摂取を防ぐといった点を踏まえてどのように流通させることを計画しているのか。

それから、先ほど事務局のほうから指摘があったのは何でしたか。

〇〇〇 流通実績の話でしょうか。

まだ確認はしていないので、把握しているかどうかということをお聞きいただければと。

〇〇〇 流通実績の把握ですね。そういった点を聞きたいと思います。

ほかに。せっかくですから呼びしようと思いますので、その場で何か思いつかれたことがあったら、質問いただければと思います。それでは、申請者を呼んでいただけますでしょうか。準備が整うまで、少し休憩にいたします。

(休 憩)

〇〇〇 お忙しいところ、お越しいただきまして、ありがとうございます。

説明者の方、自己紹介をお願いいたします。会社名とお名前だけで結構です。

〇〇〇 味の素の〇〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 同じく味の素の〇〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 味の素の〇〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 味の素の〇〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 今回の件は、まだ審査実績の余りない食品扱いの高度精製品ということで、新しいケースでもあります。今回の比較対象として市場流通品とされておりますが、まず、比較対象として選定された市場流通品は日本国内で流通しているものでありましようか。

〇〇〇 そのとおりです。国内で流通しているものでございます。

〇〇〇 どの程度の流通実績があるか、把握されておりますでしょうか。

〇〇〇 量というか、今、私たちが対象品としたものは、●●●しております。

〇〇〇 ●●●ある程度以上の期間、流通しているものでしょうか。

〇〇〇 そのように考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、これは添加物ではなくて食品扱いということになりますので、食品だと、高度精製になるとついつい食べ過ぎの可能性等もあり得るのですが、過剰摂取の可能性とその危険性、また防止策等について何か御対策等ございましたら、お願いいたします。

〇〇〇 本件、私たちのスタンスとして、●●●というのが答えでございます。

〇〇〇 ありがとうございます。先生方、ございますでしょうか。どうぞ。

〇〇〇 非常に細かいところで、重箱の隅をつついてはいるのですがけれども、添付資料1の3

ページ目で、●●●と書いてあるのですけれども、●●●です。

〇〇〇 もう一度、該当箇所を確認させていただけますでしょうか。

〇〇〇 添付資料1の3ページ目の中段、●●●という項目の上です。

〇〇〇 確認いたしました。

〇〇〇 これは多分、●●●と思います。

〇〇〇 そのとおりでございます。

〇〇〇 ●●●という。非常に重箱の隅をつついてごめんなさいという感じです。

〇〇〇 それは、書き直して提出すればよろしいでしょうか。

〇〇〇 正確に書いていただければそれでいいということです。

〇〇〇 正確な表現に修正いたします。

〇〇〇 今のは細かい字句の問題でございます。

先生方、ほかにございますでしょうか。

(説明者退室)

〇〇〇 本申請品についてはいかがでしょうか。

本申請品については、安全性について特に懸念はないと思うのですが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 今の議論の中で、●●●があったのですけれども、このA、B、Cは通常の高度精製品でも必要なのではないかと見てみたというのもあるのです。A、B、Cはどういう感じになるのかということについて、事務局としての考えがあれば。

〇〇〇 シトルリンのときには、通常の添加物の高度精製品よりは、組換え体自体の安全性の資料についても見た状態になっています。シトルリンの評価書ではそれが全くなくていいかというところまでは明確に言っていないで、今回も入っているのですけれども、まだ御説明していないところで恐縮ですが、評価書案の37ページに第2の項目の「その他」になお書きで、組換え体であるこれこれの株についても、提出された資料から安全性が懸念される事項は認められなかったということで、通常の高度精製の資料のほかに、プラスアルファで組換え体についても見たけれども、特段問題はなかったということをつけ加えているという形になっています。

今後、これをなしでよいとするかどうかというのは、ここでの御議論があれば変わってくるかもしれませんが、事務局ではそのように理解しておりました。

〇〇〇 食品なので、先ほどから懸念が出ていることを考えると、一応、組換え体の安全性を担保しておけば、何か事故があっても大丈夫でしょうという判断はできるという根拠だと思うのです。

●●●、そこをガイドライン的に決めるのは難しいと思うのですけれども、ある程度、考え方を整理したほうがいいのかなどは印象としては思いました。

〇〇〇 では、ここで議論したいと思います。

こういった高度精製と言えるものであれば、もちろんケース・バイ・ケースにはなりますが、比較的判断しやすいもの、オルニチンがあれば、例えばシトルリンみたいなものであれば同じような基準で判断できると思うのですけれども、今回出てきたのは、公定書の規格の不純物の割合、それからアミノ酸分析HPLCで不純物の検出を行っておりまして、これを細かくやるのは実は非常に大変なようで、現在のHPLCは非常に性能がいいもので、よく見ると検出限界いっぱい細かい不純物がぽこぽこ出てきてしまうということにもなります。

当然、調製法が違うということであれば、微量であっても不純物のパターンも異なることになる。そういったところで、多分、申請者らも苦労しておったのだろうと。また、そこをクリアしないと、この委員会まで案件を上げてくることができなかつたのではないかと推測しています。

ここである程度の判断を示しておけば、今度は厚労省のほうでももう少し判断が楽になるのかなとも思いますので、今できる判断は示しても罰は当たらないと思うのですが、何か御意見ございますでしょうか。

考えやすいものからで、核酸系やアミノ酸系のような類似の構造を持っているもので複数の添加物があって、公定書の存在するものについては、その基準を下回らない自主規格等を敷いていただければ、まずはこの土俵には乗る。

それから、比較対象品については先ほど言いましたとおり、日本国内でそれなりの流通実績のあるものというようにしていただければ判断できると考えます。

今度、アミノ酸分析HPLCで従来品に存在しない不純物がちょっとでも検出されたらだめなのかということなのですが、これは何度か添加物のほうでも議論になっていますけれども、安全な宿主を使って従来と変わらない製造方法でやっているものであれば、0.03%か0.05%かの議論はございましたが、定量限界以下で検出限界いっぱいとなると、その割合をも下回っていると思われまふ。そういうものであれば問題にはしないと、我々は一度は判断を下したと思ひますが、そういう基準を準用するというこゝで、先生方に御異論がなければ議事録に残したいと思ひのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 今、おっしゃったように、アミノ酸もしくはヌクレオチドというようにしておいて、ここに書いてあるのですが、「アミノ酸等の」と書いてありますね。「等」を抜いてしまつて限定しておいたほうが安全だとは実は思ひます。

〇〇〇 なので、我々が今回、一応の判断を示そうと思ひているものは、核酸もしくはアミノ酸の類似品で、複数の添加物で公定書のあるものであれば、今回の基準の考え方を準用しようということゝで、これ以外が出てきたら個別でしっかり審査させていただきたいと思ひます。

〇〇〇 「アミノ酸等の」と書いてあるこの言葉が、かなり拡大解釈されるところがあるのです。今、先生がおっしゃったとおりで、アミノ酸及びヌクレオチドという縛りにしておけばわかりやすいということなのです。

〇〇〇 当面そのくらいにしておいて、それ以上のものが出てきたときには、また個別に考えさせていただくことしか。

〇〇〇 そのほうがいいと思います。

〇〇〇 今日のところは、議論はこのくらいかなと思うのですが、何かぜひつけ加えたいことがあれば。よろしいでしょうか。

〇〇〇 私も今の結論に賛成で、食品となると本当に物すごく大量を飲むこともありえます。ICHの医薬品の不純物の数値なんかでも、結局、それよりももっと小さくても考えなければならない場合もケースによってはあるので、アミノ酸とヌクレオチド、「類」と入れるのは、私は別にそこはあるかなとは思うのですけれども、そこも個別の判断になるかもしれませんが、とりあえず抜いておいて、それ以外はケース・バイ・ケースで、だんだん増やしていくことを考えていくということが現実的かなと。何か変なものが出てきたときにストップをかけるという意味では現実的かなと、私は個人的には思います。

〇〇〇 糖とか油とかも出てくる可能性があるわけなのですが、それはそのときにまた判断したいと思います。

どうぞ。

〇〇〇 今のお話なのですけれども、一応、今ある添加物の高度精製の附則については、「アミノ酸等」の中身が今、書かれておりまして、例えばですけれども、アミノ酸、ヌクレオチド、ビタミン、単糖類というのが出ておりますので、以前にも御議論があったのですけれども、油とか単糖でない糖類とかは、基本的には今のところ入れない話にしようということも前にも御議論されていたかなと思います。そのことをつけ加えさせていただきます。

〇〇〇 そうなのですけれども、単糖ではないし、ビタミンといっても、類似の化合物で添加物としての公定書のないものは「アミノ酸等」の中に入っている、それはまた別に見させていただかないと危ないかなと思いますので、その範囲よりもさらにもうちょっと縛りをかけておきたいなと考えたわけです。

先生方、そういうことでよろしいですね。

〇〇〇 まだこの先、何が出てくるかわかりませんので、そこに書いてある「アミノ酸等」はもうちょっと縛っておきたい。かわりに、その範囲に入るものであればこちらで判断を示したということで、これを厚生労働省のほうに伝達していただければ、すぐに済むものはすぐに済むし、また新しいものが出てきたら、またそのときに判断させていただくということで、全体として一歩進むと思いますし、また、業界としてもそれを望んでいると彼らは言うておりましたので、余り大きい一歩ではないですけれども、これで少なくとも一歩進んだように思いますので、こうしたいかと思います。どうぞ。

〇〇〇 一つ確認だけさせていただきたいのですけれども、先ほどの御議論の中で、使い方が、基本的に比較したものと変わらないというところも重要ななと思いましたので、その点も一応、条件だということで考えておいてよろしいでしょうか。

〇〇〇 議論にもありましたし、それももちろん書いておいていただいてよろしいですね。よろしく願いいたします。

〇〇〇 今のはあくまで安全性の考え方として示すということですね。

〇〇〇 要するに、基準を示してほしいと彼らは言っていたので、現時点で我々ができるところを示したいということです。

〇〇〇 わかりました。

〇〇〇 それでは、本申請についての安全性について判断したいと思います。

これは、安全性についてはよろしいと思うのですが、よろしいですか。

〇〇〇 ちょっと話を戻してしまうのですがけれども、先ほど〇〇〇がおっしゃって、事務局のほうからも言われたのですがけれども、今後の書きぶりの問題、要するに、高度精製アミノ酸、ヌクレオチドなどに見たときに、たしかシトルリンのときは、先ほどの菌の作り方なども割と評価書の順番に従った格好で書かれたようだったと思います。

今回の場合は、どちらかというと高度精製添加物の書きぶりに近い状態ですね。今後こんな格好で書いていただいて、先ほど〇〇〇がおっしゃったように、菌の作製方法などは附則にしておいてもらうというふうにするのでよろしいのではないのでしょうか。

〇〇〇 そこもちゃんと議事録に残して、伝達したほうがよろしいですね。おっしゃるとおりだと思います。

〇〇〇 要は、これは実際に申請される方にとって、手間暇といっちは何ですけれども、そのところでどうしたらいいのかというところで、前回とまた少し違うのではないかとということで、混乱を引き起こすといけないと思うので、この委員会のやり方というのは、省いていいところは省いていいですよというスタンスであるので、今後ともこれでいいですよ。

〇〇〇 ありがとうございます。

まことに時宜を得た御意見でございますので、それがよろしいかと思えます。

それでは、こういった食品扱いではあっても、高度精製品のアミノ酸もしくは核酸といったものについては、高度精製品の遺伝子組換えの申請書の書き方のフォーマットに準じて作成していただけるとありがたい。そのような意見をつけ加えて、厚生労働省等に伝えるように伝達していただけるといいと思います。

〇〇〇 ただ、先ほどの事務局の御意見にはあったのですがけれども、〇〇〇のところであったように、添付資料のほうには書いていただくというのは、これも議事録に残しておかないと問題になってしまうと思うので、本体と添付資料の間での書きぶりで、それをここで言うということは何かという、それというのは●●●をきちんとやって、書いてくださいねということになってしまうのですが、それはそれでいいということだと思います。

〇〇〇 高度精製のフォーマットに従ってというのは、つまりはそういうことかと思うのですが。

〇〇〇 もっと簡単な。

〇〇〇 高度精製だと、導入した遺伝子の安定性や生産菌の有無はいつもやっているような気もしなくはないのだけれども、多分、そういうところは少し省いているのですね。

〇〇〇 すごく省いている。

〇〇〇 少なくとも、概要からは省かれています。こちらにはありましたけれどもね。

〇〇〇 核酸とアミノ酸で複数の公定書があるものという縛りをかなり強くかけてしまっていますので、使用形態も変わらないというものです。そういうものに関しては、もうざっくりばらんに全部、高度精製に準じたフォーマットでいいですよというふうにしてしまっているのではないかと私は思っているのです。

〇〇〇 私もそれでいいかなと。そうしていただけると、こちらも見やすいと思うのです。すっきりした形にしたいと思うのですが、事務局としてはいかがでしょう。

〇〇〇 確かにそのほうがいいかなとは思うのですけれども、そのようにできるのかどうかというのは、こちらで検討させていただきたいと思います。

〇〇〇 事務の都合というものもあると思いますので、我々としてはこれでということで、あとは事務局のほうと、多分厚労省のほうにもそれなりの都合があろうかと存じますが、また何か結論が出たらまた報告していただけるとありがたいと思います。

本件については、安全性には問題ないといいたしたいと思いますが、これはよろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、評価書案をお願いします。

〇〇〇 本日お配りする資料の36ページになります。

「Ⅰ．評価対象食品の概要」ですけれども、本食品は *Escherichia coli*K-12株を宿主として、L-オルニチン●●●に關与する遺伝子の挿入、L-オルニチンの分解に關与する遺伝子の置換等を行って作製されたORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩でございます。

ORN-No.1株の宿主である *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、国立感染症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レベル1に分類され、多くの食品用、医療用のアミノ酸の生産に利用されております。

また、ORN-No.1株の作製に用いられた挿入DNA及びその遺伝子産物、作製工程等は明らかにされております。

「Ⅱ．食品健康影響評価」でございます。本食品は、その製造過程で最終的に遺伝子組換え微生物（組換え体）が除去され、高度に精製された非タンパク質性の食品アミノ酸でございます。

このことから「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」の基本的な考え方に従い、対象産物について従来品との比較により安全性評価を行うことが適切であると考えた。また、その評価に当たっては、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」を準用することが可能であると判断したとしております。

1、製造方法ですが、比較対象とした従来のL-オルニチン塩酸塩は、市場流通品でございます。申請品と同様に発酵、組成及び精製工程を経て製造されるものです。なお、ORN-No.1株を利用して生産されるL-オルニチン塩酸塩は自主規格によって管理されているものでございます。

用途及び使用形態ですが、L-オルニチンは、ヒト体内でも生成する非タンパク性の天然アミノ酸でありまして、塩酸塩の形で、栄養補助食品として錠剤、顆粒、飲料等の形態で用いられるものです。ORN-No.1株を利用して生産されるL-オルニチン塩酸塩の用途及び使用形態も同様となっております。

摂取量は、栄養補助食品として販売されている従来のL-オルニチン塩酸塩の摂取量は1,000 mg程度であります。

精製方法及びその効果ですが、ORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩は製造工程において生産菌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いるものでございます。

非有効成分の安全性ですが、ORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩の非有効成分について、最終製品において、以下の事項を確認したとしております。

タンパク質は検出限界未満。

食品添加物公定書規格に準じて設定された自主規格に適合していることが確認されております。なお、含量の規格は99.0%以上、101.0%以下とされております。

アミノ酸分析及び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なかった。また、従来品に存在する不純物については、最大含有量を超えるものではなかったとしております。

以上、1～3から、従来のL-オルニチン塩酸塩と比較して、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としております。

1及び2の結果から、最終産物であるL-オルニチン塩酸塩の安全性評価に必要な知見は得られております。なお、組換え体であるORN-No.1株についても、提出された資料からは安全性が懸念される事項は認められなかったとしております。

「Ⅲ. 食品健康影響評価結果」です。ORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチ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生成された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」を準用して評価を行った。その結果、使用形態が現行と同等である場合に限り、比較対象とした従来品と同等の安全性が確認されたと判断するとともに、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」

による評価は必要ないと判断したとしております。

ただし、本評価はORN-No.1株を利用して生産されたL-オルニチン塩酸塩のリスクが、従来品に比して増加しないことを確認したものであります。

本食品に関するリスク管理措置を講じる際には、事業者に対して、設定した製品規格の適合遵守に加え、摂取上の注意事項の消費者への提供、消費者の健康被害事例の収集などの指導を徹底することが必要であるとしております。

評価書案の説明は以上でございます。

〇〇〇 それでは、余り長いものではございませんが、評価書案について御意見、コメントを承りたいと思います。

また、最後のただし書きのところもこれでよろしいかどうか見ていただけるとありがたいと思います。

〇〇〇 それでは、よろしいようなので、食品安全委員会に報告し、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。

それでは、議題（1）についてはこれで終わりたいと思います。

議題（2）その他ですが、事務局のほうからございますでしょうか。

〇〇〇 特にございません。

〇〇〇 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いたしました。

以上をもちまして、第190回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。お疲れさまでした。