

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第225回) 議事録

1. 日時 令和4年6月24日(金) 14:00～15:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)
(Web会議システムを利用)

3. 議事

(1) 遺伝子組換え食品等に係る食品健康影響評価について

- ・ CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリン
- ・ ROM株を利用して生産された α -アミラーゼ

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

中島座長、安達専門委員、岡田専門委員、小野道之専門委員、小野竜一専門委員、
佐々木専門委員、樋口専門委員、藤原専門委員、山川専門委員

(専門参考人)

児玉専門参考人、杉本専門参考人

(食品安全委員会)

川西委員

(事務局)

石岡評価第二課長、井上評価情報分析官、松原課長補佐、奥藤評価専門官、山口係長、
今村技術参与、松田技術参与、

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料

- ① CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリン
- ② ROM株を利用して生産された α -アミラーゼ

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第225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、「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、非公開で行います。本日、所用により、〇〇〇は御欠席です。

また、専門参考人といたしまして、〇〇〇にお越しいただいております。また、本日は、〇〇〇にも御出席いただいております。お忙しいところ、ありがとうございました。

本日、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づきまして、Web会議システムを利用して行います。

本日の議題ですが、継続品目であります「CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリン」及び新規品目であります「ROM株を利用して生産された α -アミラーゼ」の安全性の審議でございます。

お手元の資料を確認したいと思います。事務局からお願いいたします。

〇〇〇 資料の確認を行います前に、6月1日付で事務局の人事異動がございましたので御報告いたします。

〇〇〇が退職いたしまして、後任として〇〇〇が着任しております。

〇〇〇 〇〇〇と申します。遺伝子の組換え食品等を担当しています。

私はつくばの工業技術院で基礎医学とか薬学分野の研究と教育を行ってきました。組織としては、その後、産総研、それから、筑波大学、東京理科大学、American Red Cross、東京工科大学、星薬科大学といったところで38年間にわたって研究、教育を行ってきました。

今後、勉強して委員会のお役に立ちたいと思いますので、よろしく申し上げます。

〇〇〇 よろしく申し上げます。

それでは、議事次第に基づきまして、配付資料の確認をいたします。

配付資料は、議事次第、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。

また、本日は、「CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリン」の申請者である味の素株式会社の方、「ROM株を利用して生産された α -アミラーゼ」の申請者であるDSM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等に対応していただくことを予定しております。

よろしく申し上げます。

〇〇〇 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」に基づいて、必要となる専門委員の先生方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の(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でした。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆さん参加はオーケーということで、それでは、審議に入ります前に、例によってWeb会議における注意事項が事務局からございますので、御説明をよろしく願いいたします。

〇〇〇 本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項をお伝えいたします。

1点目、発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフにしてくださいようお願いいたします。

2点目、発言の際は赤い挙手のカードを提示してください。またはWeb会議画面の挙手ボタンを押してください。

座長より呼びいたしますので、マイクをオンにしてお名前を御発言いただき、御発言をお願いいたします。座長より指名がない場合は直接マイクから呼びかけてください。

御発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにしてください。

3点目、音声接続不良時、通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにすることや再入室することにより改善する場合もございます。

マイクが使えない場合はWeb会議システムのメッセージ機能によりお知らせください。

万が一、全く入室ができなくなった場合は、事務局までお電話をお願いいたします。

4点目、議事中、意思確認をお願いすることがございますが、事前にお送りしております青い同意カードを挙げていただく、もしくは手で丸をつくるなど、意思が伝わるようお願いいたします。

以上がWeb会議における注意事項となります。どうぞよろしくお願い申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、早速審議に入りたいと思います。

継続審議であります「CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリン」について審議を行いたいと思います。

本品目は令和3年10月、昨年10月の専門調査会で審議を行ったのですが、このときにはセルフナチュラルとして審議を行っております。

本件は、また事情が少々変わっておりますが、その辺は事務局から説明していただけると思いますので、まずは事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 本件につきましては、先ほど〇〇〇からございましたとおり、昨年10月の専門調査会におきまして、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、セルフクロニングということでございますが、専門委員の先生方から当該条件に該当しないとの御指摘をいただいたところでございます。

今般、この御指摘を踏まえ、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食品として改めて資料の提出がございましたので、それに基づき説明をさせていただきたいと思っております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

本品は微生物を用いて製造された食品でありますことから、遺伝子組換え食品の安全性評価基準に基づいて申請書類を作成してきているところでございますが、過去の事例に倣いまして、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、高度に精製されているアミノ酸であることから、アミノ酸等の最終産物の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を準用して安全性の評価を行うことにしたいと思っております。

初めての先生もいらっしゃると思いますので、少々説明しておきますと、再結晶までして高度精製品になっているようなものは、食品添加物の範囲のものを対象にするということになっております。ほとんどのアミノ酸は添加物なのですが、今回のシトルリンは添加物のリストに入っておりませんので食品扱いになります。ですが、製造の方法、精製方法等が、我々が従来遺伝子組換えの食品添加物として審議してきたものと同様の培養方法、同様の精製方法で同様の最終純度になっていることから、今回はアミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク性の食品としてこのルールを準用して考えたいということでございます。

昨年10月は、そもそもこれがセルフナチュラルであれば遺伝子組換えではないので、そもそも安全性の審査は必要なくなるのですが、確かに外来の遺伝子が入っていたわけではないのですが、その株を作るまでにいろいろ長い経緯がございまして、●●●、これで分類が同一の種に属する微生物のみであるとは判定し難いという結論になっております。●●●高度精製ということで申請がされてきております。

そういった事情がございまして、ふだんの高度精製品とはちょっと違う流れになるかと思っております。

また、食品添加物と食品の大きな違いは、添加物であれば公定書というものがございまして、これに基準などいろいろ記してあるのですが、何を比較対象にしたらいいのかといった点が問題になるわけです。これも従来の食品と比べているところがありますし、また、HPLCで純度の検定などを行っております、これでもって安全性を判定しようということなんです。

今回、実は〇〇〇に来ていただいているのもそこに理由がございまして、〇〇〇は添加物をずっと長くやっておられまして、今回は添加物ではないのですが、添加物と同じように考えて審査したいということで、安全性の確認の仕方、HPLCの資料等について御意見を伺いたいと思っております、〇〇〇に来ていただいております。後ほどよろしくお願いたします。

それでは、事務局から資料の説明をお願いいたします。

〇〇〇 資料の説明をさせていただきます。

事前にお送りしておりますCIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリンの資料と、一昨日お送りしております机上配付資料1-1、1-2、1-3の御用意をお願いします。

それでは、説明いたします。

まず、資料の1ページ目をお願いいたします。

「第1章 L-シトルリンの食品としての概要」でございます。

1ページ目なのですがすけれども、誤字がございますので、机上配付資料1-2を御覧ください。

机上配付資料1-2の黄色に塗っているところが修正箇所でございます。

説明をいたします。

まず、この1ページ目でございますが、L-シトルリンにつきましては α -アミノ酸ですが、添加物ではないことから、公定書による規格はございません。申請者は、そのため、自主規格を定めております。

自主規格についてはこの表のとおり、含量や性状のほか、確認試験、純度試験、それと純度試験は(1)から(6)まででございます。そのほか定量法についても定めているといったところでございます。

続きまして、資料のほうに戻りまして、2ページ目をお願いいたします。

L-シトルリンの用途と規格の妥当性でございます。自主規格ということで、含量、鉛、ヒ素の基準につきましては、公定規格がございます添加物のアミノ酸を基に設定されております。表1を御覧いただければと思います。

また、3ページ、L-シトルリンの比旋光度につきましては、米国薬局方のシトルリンの規格値を基に設定しているといったところでございます。

自主規格の妥当性についてはこのように説明をされてきております。

続きまして、4ページ目をお願いいたします。

「第2章 遺伝子組換え微生物(組換え体)に関する安全性評価」についてでございます。

こちらの1、宿主につきましてはでございますが、宿主は*E.coli* K-12株の突然変異株No.55株を用いています。

(2) DNAの供与体は、2パラ目でございますが、宿主の基となっている●●●のDNAを供与体としてしているところでございます。3パラ目に参りまして、その際に、●●●が●●●といったところでございます。

それに基づきまして、●●●と申請者は推定してきております。そのため、●●●、そして、申請者はこれらの変異による安全性の問題はないと考えているといったところでございます。

4ページ目につきましても、この●●●というのはちょっと違うのではないかとということでございまして、机上配付資料になるのですが、1-3をお開きください。

4ページ目の修正として、この黄色の部分でございますが、「これらの変異による安全性上の問題はないと考えられる」と修正したいとのことです。

資料に戻ります。続きまして、6ページ目をお願いいたします。

2、宿主の食品製造への利用経験につきましては、こちらは食品用、医療用アミノ酸等の生産の宿主として利用されていること、また、3の有害生理活性物質、栄養阻害物質を生産

するといったことはないといったところでございます。

4に参りまして、(2)用途、使用形態は宿主と申請品等で変わりなく、アミノ酸を生産した後、殺菌して菌体を除去されます。

(3)アミノ酸の摂取量は、栄養補助の目的で800mgとされています。

また、次のページに参りまして、(4)調理、加工方法等でCIT-No.1株由来の成分は残存していない。生産されたシトルリンは粉末または液体にして食品や添加物を混和して用いているといったところでございます。

少し飛びまして10ページ目をお願いいたします。

下のほう、(3)挿入遺伝子の機能に関する事項でございます。

こちらについても修正がございます。修正は次のページですが、●●●のところでございます。先ほど説明した4ページで説明したところと同様の修正でございます。

机上配付資料1-3の2枚目、黄色のマーカーのとおり「これらの変異による安全性上の問題はないと考えられる」と修正されるとのことです。

また、それに関連しまして、机上配付資料のほうで、そのまま次の12ページですが、●●●のところ、●●●が含まれていなかったのもので、追記がございます。

説明が飛び飛びになってしまって申し訳ございません。資料にもどりまして、20ページをお願いいたします。

「第3 遺伝子組換え食品(微生物)に関する事項」でございます。こちらは製造方法に関する事項でございます。こちらにつきましては、発酵後に●●●にした後に●●●、粗精製、精製を経て製品のシトルリンを得る工程となっております。

これにつきましては、製品に対して培養試験を行い、生産菌が残っていないことを確認しています。

十分に精製されたかどうかにつきましては、15ページにもどりまして、「第5 組換え体に関する事項」でございますが、表5、タンパク質の量を測定しており、検出限界が1ppm、つまり1μg/gで全て検出限界未満であることを確認しています。

資料21ページをお願いいたします。

製品が含量等十分に生成されていて、ほかの規格にも整っているかの確認になります。

まず21ページでございますが、表6を御覧ください。申請者の自主規格に適合していることを確認しております。また、市場流通品として2つ準備しております。●●●、そちらと比較しても同等であるというところでございます。

続きまして、22ページをお願いいたします。

ここから24ページにかけては不純物の確認となっております。

22ページの①につきましては、アミノ酸の自動分析による比較でございます。市場流通品で認められたピークにつきましても検出しておらず、そのほかにも検出されたピークはないといったところでございます。

23ページにつきましてはHPLCを用いて親水性の不純物を確認しております。申請品目では10.3分と14.6分についてピークが認められておりますが、それらについては定量限界以下でございます。また、市場流通品を超えるものではないといったところを確認しております。

24ページに参りまして、疎水性不純物でございますが、疎水性不純物については検出されたものはございませんでした。

21ページから24ページにつきましては、事前にこの資料を〇〇〇に確認していただき、幾つか意見をいただきましたので、それを基に味の素から回答をいただいております。

机上配付資料1-1をお願いいたします。

1ページ目の半分から下でございます。

まず、要旨の21ページ、規格の適合性に関するところにつきましては、どのように分析結果を作成したか不明であること、妥当性が確認されている分析法であることや製品ごとの試行数、ばらつきを示す資料はあるかといったように聞いております。

それに対する回答につきましては、●●●と言っているところでございます。

机上配付資料のページをおめくりいただきまして、要旨の22～24ページ、不純物プロファイルにつきましては、①アミノ酸自動分析については、移動相、グラジエントであるならば、その条件、具体的な認証標準物質、②親水性不純物及び③の疎水性不純物については、それぞれのグラジエント条件、具体的な認証標準物質が不明であることから、同様に妥当性が確認されている分析法であるか、資料はございますかと聞いております。

これについての回答につきましては、●●●といったところでございます。

また、●●●といったところでございます。

また、次のページ、●●●といったところでございます。最後、●●●という回答を得ているところでございます。

最後、資料にまた戻りまして、25ページをお願いいたします。

4、他の微生物の影響につきましては、製造工程で組換え体が他の微生物と共存することはないと考えていること。

5、諸外国における認可につきましては、米国等では、精製されたアミノ酸等については認可を不要とされているといったことと、L-シトルリンについては、動物では哺乳類に広く存在するアミノ酸であること、また、植物ではスイカ、ヘチマなどのウリ科野菜に豊富に含まれているものであるといったところを確認しているところでございます。

説明は以上でございます。御議論をお願いいたします。

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っております。よろしいでしょうか。

今回の申請書は異例な点が多いので、みんなどこをどう見たらいいのか分かりづらい点もあろうかと思っておりますが、要するに、今回の分析結果等によって申請品目が市場流通品と

同等と評価してよろしいかどうかといった点と、分析方法、分析結果等は適当かといった点を御判断いただければといったところでございます。

〇〇〇には事前に見ていただきまして、既に味の素とやり取りをしております、回答のほうも来ております。

御回答を見ていただいたと思いますが、〇〇〇、回答等につきましてはいかがでございましょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

結論から申しますと、もともと提出されていた21ページから24ページまで、分析結果と追加資料を出していただいて、その結果、データから基づけば、シトルリンの品質については問題ないと考えています。

ただ、もともと出していたでいた、21ページの表6が市場流通品と申請品を比べて同じものだというようなデータになっているのですが、これは含量を測定しているのは定量法、滴定法ですので、不純物がしっかり測られているかどうか分かりません。ということで、元の申請書の22ページ、23ページ、24ページで、液体クロマトグラフィーとアミノ酸分析などにより不純物が入っていないことの証明を行っているわけなのですが、後からクロマトグラフィーと分析条件を出していただいて、それを見ると、不純物などほかのものが入っていないということが確認できましたので、不純物が入っていない市場流通品と同じものだろうという結論でいいと考えています。

あと、机上配付資料1-1のほうに、分析結果のほうですけれども、ばらつきを示す資料とか製品ごとの試行回数などを要求したのですが、机上配付資料1-1の最後のページで、●●●●ということで、ちゃんと試験はされているのだろうということで、問題はないという判断をしています。

ただ、追加資料を出していただくことによってようやく問題ないかなという判断に至ったわけで、もともとの資料だけだとちょっと分かりにくいところがあるので、次から同じように高度精製品のアミノ酸などについて申請がある場合においては、もう少し丁寧なデータ提出をしていただきたい。なければ、最終製品であるアミノ酸のほうの食品としての品質の判断はなかなか難しいかなと感じました。

以上です。

〇〇〇 細かく見ていただきましてありがとうございます。

私もHPLCの資料等は見させていただいて、特段の問題はないのではないかと思いますのですが、詳しく御説明いただきましてありがとうございます。

21ページの資料では、含量のところがいずれも100%を超えておまして、これはこういった分析のところでは間々あることではあるのですが、この数字が後ほどこからまた別の類似の添加物等の食品などが出てきたときに、同等以上の純度なんていったときに、この数字が独り歩きしないように、その点だけ扱っていただければと思います。これは数字のマジックで出てくるものなので、一度こういうものが出てきて、次回以降これが同等

以上ということになると、純度102%ではなくてはいけないのかとかということが生じますので、この点のみ数字の解釈は留意するようになっていただければと思います。

先生方、ほかにございますでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 せっかく〇〇〇がいらっしゃっているので、1つお伺いしたいのですけれども、今回のものはシトルリンということで、いわゆる添加物に当たらない化合物ということになっていますので、それでお伺いしたいのですけれども、実際にこういったものを企業が開発して売する場合、いわゆる添加物の調査会にはかからないということになるのですよね。

〇〇〇 添加物は添加物の調査会でしかやっていないので、食品についてはこういうような検出についてどうこうということはやっていません。

〇〇〇 そうすると、極端な話、こういう食品扱いのアミノ酸等の結晶ができるような化合物というのは、遺伝子組換えだから当調査会に来ていますけれども、ほかの調査会にはかからずに普通に作ってばいっと出せるという理解でよろしいのでしょうか。

〇〇〇 私自身はそのように理解していますけれども、例えば糖類は添加物になっているものとなつてなかったりするものがあり、食品扱いになっているものは添加物の規格もないわけですから、そのまま普通に作って売れると思うのですが、添加物になっているものについては添加物の規格に合っていないといけない。だから、食品用途になっているものについては、国の定める規格は存在しないのではないのかなと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

前からその点がややよく分からなくて、もやもやとしていたので、せっかくの機会でしたのでお伺いした次第です。どうもありがとうございました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。私も勉強になりました。

添加物ですと、今度は添加物委員会等とあった厚生労働省からこれの扱いについて、例えば使用の用途としては香料限定とか、それから、使うときには1kg当たり何十mgまでとかという使用方法が指定されてくるのですが、食品の場合はそれもないという点があります。そうしますと、一日摂取量がどのくらいになるかというのがありまして、ここに歯止めがかかりませんので、むしろ普通の添加物よりも慎重に考えないと被害が発生する可能性がなきにしもあらずということになる。そこが多少気になる点です。

当調査会がその点を判断すべきなのか、そこはまた違う気がするのですが、食品安全委員会の究極の役割は日本国民の食の安全を守るということを考えますと、こういう見る機会のあるところでチェックしていくのが我々の存在意義かなと思いますので、今回の使用量としては1日に飲料などでマックス800mg程度となっておりますので、この場合はそういうふうにするのかなという気もしますけれども、食品ですのもっとがばがば取る可能性もあつたりしますので、その辺が〇〇〇も似たようなことを心配されたのではないかなと思うのですけれども、先生方もこういった事情があることを御承知おきいただければ

と思います。

今日ここでどうこう問題にするということではないかと思いますが、1日当たり800mgということで、この点についても生体内にいっぱいある物質ですので問題はないかなと思いますが、こういった点につきまして、どなたか御意見等がおありの先生はいらっしゃいますでしょうか。

当申請全体につきまして、食品扱いのもので、だけれども、添加物限定のはずの高度精製のルールを準用して判定という少々異例の審議にはなりましたが、これだけ従来このデータがそろっていれば、私は我々がこのデータをもって判断していいかなと思うのですが、まず判断していいかという点につきましてはよろしいでしょうか。

それでは、特に御異論もないようですし、また、〇〇〇も非常に細かくデータ等を見ていただいてあのように言うていただきましたので、当申請については健康上の被害はないと判定したいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。御意思の表示をお願いいたします。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、全員の賛同が得られましたので、当品目については安全性への懸念はないと判定したいと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 どうも御審議ありがとうございます。

それで、今、食品、それから、食品添加物、〇〇〇が最後に御懸念をおっしゃったように、とにかくこういう議論が行われたということについては、報告書の形で伝えなくても、とにかく何らかの形でそういう意見が出たことはリスク管理機関に伝えるような形、あるいは私が個人的にお話ししたりしておきたいと思いますので、それだけコメントさせていただいておきます。

〇〇〇 せっかくここで議論したことが肝心の厚生労働省に伝わらないのでは意味がありませんので、その辺、よろしく願いいたします。

では、評価書案について審議したいと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、評価書案の説明をいたします。

資料は食品健康影響評価に関する資料を御準備ください。

CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリンにつきましては1ページ目からでございます。

それでは、本文の説明を始めます。

4ページをお願いいたします。

「I. 評価対象食品の概要」についてでございます。名称は記載のとおりでございます。用途は栄養補助食品等としております。

Escherichia coli K-12株の突然変異株No.55株を宿主としてL-シトルリンの生合成に関

与する遺伝子の挿入を行って作成されたCIT-No.1株から生産されたL-シトルリンですとしております。

E.coli K-12株は有害な影響を及ぼす毒素の生産性や病原性は知られておらず、感染症研究所の病原体等安全管理規定のBSL1に分類されており、多くのアミノ酸生産に使用されているCIT-No.1株の作成に用いられたDNA及び遺伝子産物工程につきましては明らかになっているとしております。

「Ⅱ. 食品健康影響評価」でございますが、本食品は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あることから、遺伝子組換え食品（微生物）の基本的な考え方に従って、最終産物について従来品との比較により評価を行うことが適切であると考えております。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と判断しましたとしております。

第1、比較対象との相違についてでございますが、1、製造方法について、比較対象は申請品と同じく発酵、粗製、精製を経て製造されています。申請品のL-シトルリンは自主規格により管理されますとしております。

2、用途につきましては、栄養補助食品として錠剤、飲料等の形態で用いられ、申請品も同様としております。

3、摂取量は、従来のシトルリンの一日摂取目安量は800mg程度となっているとしております。

第2、最終産物の精製度と非有効成分の評価についてでございます。

1、申請品のL-シトルリンは製造工程において菌体、副生成物は除去され、高度に精製されている。

2、非有効成分については、（1）タンパク質は検出限界未満まで除去されている。

（2）添加物である各アミノ酸の公定書の規格、米国薬局方の処理の規格に準じて設定された自主規格に適合している。含有量は98.5%以上とされているとしております。

（3）アミノ酸分析、HPLCの分析の結果、従来品に存在しない不純物は検出されず、従来品に存在する不純物は最大含有量を超えていないとしております。

これらから、既存の非有効成分の含有量が問題となる程度まで増加していない、有害性を示す新たな非有効成分は含有していないと考えられるとしております。

3、1及び2により安全性評価に必要な知見は得られている。また、組換え体のCIT-No.1株についても安全性に懸念のある事項は認められていないとしております。

つづきまして、「Ⅲ. 食品健康影響評価結果」についてでございます。

CIT-No.1株を利用して生産されたL-シトルリンにつきましては、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して評価を行った結果、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した。「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。

最後、次のページに参りまして、「ただし」のところでございます。ただし、本評価はシトルリンのリスクが従来品に比して増加していないことを確認したものである。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、設定した製品規格の適合遵守に加え、取扱上の注意事項の消費者への情報提供や健康被害事例の収集等について指導を徹底することが必要であるとしております。

評価書案の説明については以上でございます。よろしくお願いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、評価書案につきましてでございますでしょうか。

先に、一番最後の145行目から149行目、「ただし」以下なのですが、通常の食品添加物に関する評価書案ではございませんで、今回、食品扱いのもので高度精製のルールを準用したということで、それに関して注意書きみたいな形でこの5行の文章が入っております。

この例は前例がございまして、これも食品扱いのアミノ酸なのですが、オルニチンの評価のときもほぼ同じ文章をつけさせていただいております。こういう文章はちゃんとつけておいたほうがいいと私も思うのですけれども、この点につきましても、こんなものは要らないという御意見でもあれば寄せていただければと思います。

それでは、評価書につきまして御意見等はございますでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 私、ぼんやりしていて、事前に確認しておくべきことだったのですけれども、119行目の「食品添加物である各アミノ酸の食品添加物公定書の規格」というのは何のことだろうか。L-シトルリン自体は食品添加物の公定書の規格はないですよ。各アミノ酸の公定書規格とはどれのことを言っているのだろう。

〇〇〇 要旨の2ページ目をお願いいたします。生産されたL-シトルリンの申請資料のほうです。

こちらに、含量と鉛とヒ素ではございますが、添加物で指定されているアミノ酸の公定書の規格値があって、それに倣うようにシトルリンについても含量、鉛、ヒ素の規格が設定されているといったところでございます。

〇〇〇 分かりました。この場で確認させていただいてすみません。

〇〇〇 あえて言うなら、「各」という言い方が分かりにくいのですかね。「添加物になっているおのおの」だったらまだ分かるのだけれども、または「添加物になっているアミノ酸の」ならいいのですけれども。この点については後ほど事務局で検討して、結論を私と〇〇〇でチェックさせていただけますか。

〇〇〇 承知いたしました。

〇〇〇 それでいいですよ。

〇〇〇 これは、結局、普通の人は概要書に当たるものは見ていないのですよね。多分評価書の要約だけ見るので、あれっと思うかもしれないので、そこはペンディングにしていたらと思います。

〇〇〇 そのように処理させていただこうと思います。

少々内部事情をお話いたしますと、専門調査会はたしか11個あったと思うのですが、我々のように業者から上がってきている申請書の中身を審議して、これで問題がないと判定できてから改めて評価書案の審議を行うというやり方をしている調査会は実はあまりないです。それ以外の調査会とはいいまして、まず評価書案から審議が始まりまして、これに審議の経過とかといったものがみんな盛り込まれておりますので、これが妥当かどうかといったところで審議をやりますので、我々とは少々文化が違うという事情があります。評価書案こそが外に出ていく重要な文章なので、先生方、評価書案にもご意見をお願いしたいと思います。

評価書案はほかによろしいでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 私、担当委員の〇〇〇で、私が本委員会に報告したりする係をしております。評価書だけ見て理解できる表現になっているかというのをチェックしていただけると大変ありがたいと思います。

ありがとうございます。

〇〇〇 そういうことでございます。

先生方には安全性の評価が確認できるかどうかをしっかりと見ていただいておりますけれども、評価書案のほうもよろしいでしょうか。

それでは、先ほどの点だけ事務局に検討していただいて私と〇〇〇で確認して、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した。

それでは、2件目、「ROM株を利用して生産された α -アミラーゼ」の審議に入りたいと思います。

早速、事務局からお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、御説明をさせていただきます。

お手元に水色の紙ファイルを御準備ください。ROM株を利用して生産された α -アミラーゼの申請資料になります。

まず、2ページ目をお開きください。

今回の申請品目のROM株は、上から3つ目の四角で記載されてございますMAM株、こちらは2020年12月と2021年9月に当該専門調査会で審議し、本年1月に答申を行っている株でございます。このMAM株に変異原処理及び遺伝子組換えを行って作出したものとなっ

てございます。

それでは、内容の説明に入ります。

3ページ目を御覧ください。

第1の1、従来の添加物に関する事項です。

(1) 名称は既存添加物である α -アミラーゼです。デンプン等の α -1,4グルコシド結合を加水分解する酵素です。

(2) 製造方法は、培養、ろ過、製剤化等の工程を経て製造され、生産菌は除菌、ろ過により除去されます。

(3) 用途及び使用形態は、パンの老化防止のため、パン生地に添加したり、デンプンからマルトースやハイマルトースシロップ等のデンプン糖を製造するために用いられます。

(4) 摂取量ですけれども、小麦・加工品のうち、パン類、菓子パン類、その他の小麦加工品の製造に用いられることを仮定して算出しておりまして、推定最大摂取量は約0.0032mgTOS/kg体重/日となっております。

続きまして、4ページ目を御覧ください。

表1の上の記載になりますけれども、申請添加物が96.6度以上で失活するので、製パンの加熱工程で失活すると考えられるという記載になってございます。

こちらにつきまして、机上配付資料2-2の3ページ目を御覧ください。

一番下になりますけれども、事前の確認において、〇〇〇から熱処理時間も必要な情報であるとの御意見をいただいております、熱処理時間が追記されてございます。

申請要旨の4ページ目にお戻りください。

第1の2、宿主及び導入DNAについてです。

(1) 宿主は*B.subtilis* DS18174株です。本宿主は食品安全委員会においてセルフクローリングにより得られた株として評価されたヘミセルラーゼの生産菌XAS株の中間株として既に2009年に評価済みのものがございます。

(2) 挿入DNAの供与体です。ROM株に挿入された*amyM-1*遺伝子の供与体は、*Geobacillus stearothermophilus* ●●●株です。

(3) 挿入DNAの性質及び導入方法です。 α -アミラーゼでタンパク質をコードする*amyM-1*遺伝子を含む*amyM-1*遺伝子発現カセットは、相同組換えにより宿主ゲノムに挿入されており、相同組換えの際にベクター配列、内在性の●●●は取り除かれてございます。また、抗生物質耐性マーカー遺伝子はROM株には残存しておりません。

続きまして、5ページの第1の4、宿主の構成成分等に関する事項です。宿主及び供与体が属する*B.subtilis*には有害生理活性物質を生産するという報告はなく、ヒトを含めた動物及び植物に対する寄生性や定着性も報告されておりません。また、*B.subtilis*は、ATCCではバイオセーフティーレベル1に分類されております。

第1の5、今回の申請の遺伝子組換え添加物についての記載になっております。

(1) 製品名はBakezyme Master、有効成分は α -アミラーゼです。

(2) の製造方法は記載のとおりでございます。

6ページ目を御覧ください。

図2の下からの記載になりますけれども、(3) 用途はパンの製造用ということです。

(4) 本品は、既存添加物である *Bacillus stearothermophilus* 由来の α -アミラーゼと比較して、目的の使用条件下で活性を高くするため、●●●アミノ酸が置換されております。

第1の6、安全性評価において検討が必要とされる相違点です。

(1) 申請品と既存添加物の相違点は、7ページの表2に記載されているとおり、至適pHと至適温度です。また、●●●アミノ酸が置換されており、配列の相同性は表2に記載されているとおりでございます。

(2) 組換え体と宿主の相違点は、 α -アミラーゼ生産性を獲得するため、*amyM-1*遺伝子発現カセットが挿入されていること、*loxP*配列が残存していること、プロテアーゼ遺伝子、孢子形成能関与遺伝子が欠失しているということでございます。

続きまして、11ページを御覧ください。

第4の2の(1) 挿入遺伝子のクローニング合成方法に関する事項です。*amyM-1*遺伝子は *Geobacillus stearothermophilus* の *amyM-1*遺伝子を基に、●●●のアミノ酸が置換されるよう化学合成されております。

(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項ですが、*amyM-1*遺伝子がコードする α -アミラーゼは、グルコース重合体の α -1,4結合を加水分解し、主にマルトースを生産させる酵素です。*amyM-1*遺伝子がコードする α -アミラーゼでのアミノ酸配列は図4のとおりとなっております。

この①のアミノ酸配列について、図4の上の段落の2行目の中ほどからシグナル配列は●●●を利用したという記載がございます。この記載につきまして、事前の確認で○○○から御意見をいただいております。

机上配付資料2-2の1ページ目を御覧ください。

四角で囲っている部分ですけれども、通常、●●●という御意見です。

こちらの意見に対して、申請者からは、EFSAへ提出しております申請資料の英語表記の理解を誤認していたということでこのような記載になったということで、正しい記載で修正がかかっております。

修正後の記載といたしましては、シグナル配列は *B.subtilis* の内在性遺伝子●●●のシグナル配列を利用したという記載に修正するという回答が返ってきてございます。

申請要旨の12ページ目にお戻りください。

遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する知見です。構造相同性の有無を確認するため、アレルゲンオンラインデータベースを用いて相同性検索を行った結果、連続する80アミノ酸配列に対して35%以上の相同性を示す既知のアレルゲンといたしまして、3行目から記載されている *Aspergillus oryzae* の TAKA Amylase など4つが検出されました。この結果は、既存添加物と同一の配列を持つMAM株由来の α -アミラーゼで出られた

結果と全く同じでした。

既存の α -アミラーゼやMAM株由来の α -アミラーゼでもこれまでアレルギーの報告がないことから、本申請添加物のアレルギー誘発性も既存添加物と同様に低いと考えられたという考察にさせていただきます。

続きまして13ページ、④物理化学的感受性についてです。

まず(a)人工胃腸液に対する感受性です。図5が人工胃液消化試験のSDS-PAGEの結果です。レーン3の●●●kDaに検出しているバンドがROM株由来の α -アミラーゼでのバンドです。試験開始後30秒のレーン5ではこのバンドが消失していることから、30秒以内に消化されることが確認できたとしてございます。また、本品の消化によって生じたと考えられますアミノ酸断片が試験開始直後からレーン下部に確認され、これも試験開始後15分のレーン8では消失していることから、2.5kDa以下の細かいアミノ酸断片まで消化されたと考えられるとしてございます。

また、14ページの図6を御覧ください。

こちらは体内での状況を模して、人工胃液で60分間処理した後のサンプルを用いて人工腸液による消化性を試験しておりますが、既に人工胃液で消化されているのでバンドが検出されてございません。

この人工腸液試験につきまして、事前の確認で〇〇〇から御意見をいただいております。机上配付資料2-1の3ページ目を御覧ください。

③と書いているところですが、人工腸液単独での試験結果についても要旨に記載してくださいというものでございます。

申請者からの回答は、人工腸液単独での試験は実施していないというものでございます。通常体内でも食品用酵素により加工された食品は胃液で消化された後に腸液により消化されるという経路をたどりますので、本試験の構成は単独で人工腸液試験を行うよりも、生体内の反応をより正確に反映した適切な試験設計であると申請者は考えているようでございます。

また、3段落目で記載されておりますが、人工胃液試験において開始15分で完全に消化されることが示されていることから、本申請品目の消化性は明らかであるということで、ここに記載している内容を申請要旨に追記して修正をかけてございます。

申請要旨の14ページにお戻りください。

下から7行目からが(b)加熱に対する感受性についてです。本品を加熱して残存活性を調べた結果、90℃以上の加熱で活性は減少し、96.6℃以上、15分間の加熱処理で失活することが確認されたとしてございます。

ここにつきましても、机上配付資料2-1の2ページ目を御覧ください。

まず、②となっておりますが、事前確認におきまして、中島座長から、加熱に対する感受性は基質のありなしで変わってくるということから、今回の条件を示すようにという御意見をいただき、申請者からは、基質となる●●●を加えている旨の記載が追記されてご

ざいます。

また、当該説明を裏づける検査結果のグラフが要旨に記載されておりませんでしたので、図を追加してございます。

申請要旨の15ページにお戻りください。

第4の3、第4の4は記載のとおりでございます。

16ページの第4の5の(1)塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項です。

こちらにつきましては、机上配付資料2-2の2ページ目、中ほどを御覧ください。

事前の確認で、○○○から、ここはベクターに関する事項なので、図9と図10はベクター上に乗っている発現カセットであるべきだが、●●●遺伝子が抜けているという御意見をいただいております。

この御意見を受けまして、申請者は今回利用したプラスミド2種について追記をしております。

要旨の17ページにお戻りください。

下から5行目から、第4の6、DNAの宿主への導入方法に関する事項を御覧ください。

(a) *amyM-I*遺伝子発現カセットの挿入と18ページの(b)の下から4行目の中ほどまでのMAM株を取得するところまでは2021年9月に本専門調査会で安全性審査が終了し、本年2月16日付で官報に掲載されている内容でございます。

このMAM株に変異原処理を行い、 α -アミラーゼで生産する株を選抜しております。

続きまして、(c)で選抜した α -アミラーゼで高生産株にプラスミドを導入して形質転換を行い、*amyM*発現カセットを削除しております。

続きまして、19ページの(d)で、相同組換えにより、宿主ゲノムの標的遺伝子座に15ページの図7で示しておりますプラスミドの一部を挿入します。

その続きで、(e)で、相同組換えにより、宿主ゲノムの標的座に16ページの図8で示したプラスミドの一部が挿入されるということになります。

ROM株の構築に利用したプラスミドの概要につきましては、21ページの表3に記載してございます。

20ページの一番上からの記載になりますけれども、ゲノムシーケンスによって、*amyM-I*遺伝子発現カセットが狙ったとおりに挿入されていること、また、孢子形成能関連遺伝子とプロテアーゼ遺伝子が欠失していること、そして、遺伝子組換えに用いたベクター及び抗生物質耐性マーカー遺伝子がROM株から除かれていることを確認しております。

机上配付資料2-1の1ページ目を御覧ください。

ここに記載されておりますゲノムシーケンスにつきまして、事前の確認で冗長度等の条件を確認しております。

申請者からの回答で、●●●という追記がなされてございます。

申請要旨の21ページにお戻りください。

第4の7、抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項です。ROM株の構築に用いたプラスミドは、ブレオマイシン、ネオマイシン、アンピシリン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール及びスペクチノマイシン耐性遺伝子を持っていますが、ROM株には残存していないという記載がされております。

当該箇所について、事前の確認で〇〇〇から御意見をいただきまして、机上配付資料2-1の3ページの下④を御覧いただきまして、どの遺伝子でどの抗生物質耐性を見ているのかを矛盾なく説明できるように、表に示すなど、要旨への追記を要求してございます。

その結果、机上配付資料2-1の次の4ページ目の表4になるのですけれども、表4として利用したプラスミドと、それが保有する抗生物質耐性遺伝子及びそれぞれの抗生物質耐性についてまとめられておりまして、これが要旨にも追記されてございます。

これを整備する過程で、2つのプラスミドが保有いたしますカナマイシン耐性遺伝子について記載漏れがあったということが見つかりましたので、このカナマイシン耐性遺伝子についての記載も併せて追記してございます。

申請要旨の22ページにお戻りください。

第5の2(1)制限酵素による切断地図です。挿入された*amyM-1*遺伝子発現カセットの塩基配列及び制限酵素による切断地図は明らかになっています。また、ROM株のゲノムシーケンスを行った結果、*amyM*遺伝子発現カセットは標的遺伝子座に挿入されていることを確認したとしております。また、●●●座位においては、挿入した*amyM-1*発現カセットは設計した配列と比較して、●●●が確認されたとしておりますが、事前の確認で、〇〇から②につきまして御意見をいただいております。

机上配付資料2-2の3ページ目の上を御覧ください。

この②の記載につきまして、●●●の組成を要旨に追記してくださいというものでございます。

申請者からは、●●●であったとの追記が行われてございます。

要旨の22ページ目にお戻りください。

(1)の上から2行目の記載でございます。これらの欠失や挿入の変化は隣接配列に関するものであり、*amyM-1*遺伝子の配列は影響を受けていないため、機能的な影響はないと考えられるとしてございます。

続きまして、第5の2の(2)ORFの有無等に関する事項です。

22ページの下から7行目からの一番下のパラグラフになりますけれども、ROM株を用いて、MAM株から改変を行った●●●の*amyM-1*遺伝子カセット挿入部位についてORFの検索を行ったところ、6つの読み枠において終止コドンから終止コドンで終結する連続する30アミノ酸以上のORFが合計58個検出されました。

これらの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、データベースを用いて、E-valueが10未満を指標として相同性検索を行った結果、既知のアレルゲンと連続

する80アミノ酸に対して35%の相同性を示すORFが2個検出されてございます。

そのうち1つは、23ページ一番上から記載されておりますTAKA amylaseなどの4つと相同性を示しましたが、これらはいずれも食物アレルゲンではないこと、また、第4の2の(3)で説明いたしました本品と既知のアレルゲンとの構造相同性検索においてヒットしたアレルゲンと種類及び相同性が同じであったことから、本ORFのアレルギー誘発性は既存の α -アミラーゼ及びBakezyme MAMと同様に低いと考えられるという考察にしております。

また、もう一つのORFにつきましては、ネッタイタマニクダニの α -アミラーゼ等3つと相同性を示しましたが、これらも食物アレルゲンではありません。また、このORFの全長のうち、大部分は5'隣接配列に、残りはプロモーター配列にまたがっており、5'隣接配列にまたがるアミノ酸配列についてアレルゲンの相同性検索を行った場合も、これらのアレルゲンはヒットしますが、*Geobacillus stearothermophilus*及び既存の α -アミラーゼについてアレルギーの報告がないことから、本ORFのアレルギー誘発性も既存の α -アミラーゼと同様に低いと考えられるという考察にしております。

また、連続する8アミノ酸配列が一致する既知のアレルギーは検出されておられません。したがって、本品のアレルギー誘発性は既存の添加物と同様に低いと考えられるとしてございます。

さらに、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、E-valueが0.01未満でデータ検索を行った結果、相同性を示す既知の毒性タンパク質は認められませんでした。

続きまして、25ページの中ほど、第7、遺伝子組換え添加物に関する事項を御覧ください。

第7の1、諸外国における認可、食用等に関する事項でございます。本品は、アルゼンチン、フランス及びデンマークで承認等されており、EFSAにおいて食品酵素としての安全性審査が終了してございます。

続きまして7の2、組換え体の残存に関する事項でございます。酵素原単位における組換えDNAの残存をPCRにより確認しております。組換えDNAは検出されなかったという結果を得てございます。

続きまして、第7の3、製造に由来する非有効成分の安全性ですが、26ページの表6と表7のとおり、JECFAの食品酵素及び食品添加物公定書の規格値に適合していることを確認しております。

続きまして26ページ、第7の4、精製方法及びその効果に関する事項です。

2パラ目ですが、精製工程により、本品から生産菌が除去されていることを確認しております。また、一般的な微生物の混入については、JECFA及び食品添加物公定書の規格値以下であることを確認しており、精製は効果的に行われていると考えられるとしております。

純度につきましては27ページの2行目の中ほどから記載されておりますが、酵素原体の

SDS-PAGEの結果を用いてデンシメトリー分析を行った結果、●●●と推定されるとしております。本品に含まれます培地等のキャリアオーバーにつきましては、これまでも食品酵素製造で安全に使用されてきた実績があることから、安全性に影響を与える可能性は無視できること、また、 α -アミラーゼのバンド以外に検出されるバンドについては、宿主が元来生産する成分であり、宿主は食品添加物製造に使用されてきた実績を有することから、本品の安全性に影響を与える可能性は低いと考えられるとしてございます。

第2から第7までの事項により、安全性の知見が得られていると資料ではしてございます。説明は以上になります。

○○○ ありがとうございます。

それでは、本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っております。

これも事前に細かいところを幾つか質問しておりまして、回答が幾つか来ております。

実は、毎回本調査会ができるだけスムーズに進みますようにということで、通常、調査会の1週間くらい前に私と事務局で細かい打合せを行っておりまして、そのときに質問事項等を洗い出して、物によっては業者に伝えて回答を用意してもらうなどをしておりまして、そのほうがみんな仕事が減るかなと思っているのですけれども、それで既に幾つか回答も来ておりますので、この辺に基づいて審議を進めていただければと思います。

*Bacillus*でアミラーゼについては似たような件が今までいっぱい来ています。アミラーゼの使い道はデンプンを分解して糖にするのとパンに練り込んでパンの風味をよくするという大体この2つで、いずれの場合もアミラーゼの耐熱性の高いほうがいろいろと有利ですので、今回の *Geobacillus stearothermophilus* は、本文の10ページには中等度高熱菌と書いてありましたけれども、これ高い熱の菌ではなくて熱を好む菌なので、そこは業者に伝えて修正していただこうと思っているのですけれども、好熱菌由来のアミラーゼが使われるというのは工業的には趨勢になっておって、元の *Geobacillus* はあまり生産性が高くないので、この遺伝子を生産性の高い宿主である *Bacillus subtilis*、いわゆる枯草菌に入れて発現させるという非常によくあるタイプの申請でございます。

本件につきましても、途中のMAM株、この宿主 *Bacillus subtilis* 168株からMAM株を何段階かかけて作っておりますが、この株については2021年に同じ宿主で既に検討してここまでオーケーとしておりますので、今回はこの宿主に対して *amyM* 遺伝子を発現カセットに入れているということです。*amyM* と *amyM-1* と混在しておりまして、本申請書は少々読みにくくなっているのですが、ここで入れているのは *amyM-1* で、どこが違うかというところ、アミノ酸が●●●個替えてあるところといったことだそうです。

このような事情なのですが、先生方、御質問等はございますでしょうか。

○○○、どうぞ。

○○○ ○○○から事前に出ていた質問と同じなのですが、人工腸液のほう、単独というのをしないと言っているのですが、世の中には胃を全摘している方もおられるので、そのところは何かほかに追加でコメントが要るのではないかなと思われました。

以上です。

〇〇〇 私はまさしくそこを議論してほしかったのですけれども、これは人工腸液単独ではどうなのだと質問したところ、いや、必要ないだろうという回答が返ってきて、この辺について御意見いただければと思います。

〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 私もここは人工胃液で処理したものを腸液処理して、最初にバンドがない状態から120分処理することに果たしてどれだけ意味があるのだろうかとも見ておりまして、事前の質問に対する回答も拝見したのですけれども、やはり物理化学的な感受性ということから考えたときには、人工腸液のみに対する感受性も示していただくのが望ましいだろうと考えております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 私も今まで出てきました御意見に同感でありまして、これはやはり単独でやっていただかないと論理的に合わないのではないかと思います。

〇〇〇 事務局的に、今までで人工胃液、人工腸液でやったケースはあったことあったと思うのだけれども、最終的にそれでオーケーにして認めた例はありましたか。調べられますか。人工胃液でやったものを人工腸液の基質にした例はたしかどこかで何か覚えがあるような気もするのですけれども。

〇〇〇 私も、人工腸液で消化されなかったので人工胃液をやったものでもう一度腸液をかけましたといったデータは1年以内にはあったと思います。

〇〇〇 私の記憶もそうでした、そのときは人工腸液では分解されなくて、人工胃液の結果のものを人工腸液にかけたといったデータだったと思います

今、事務局で調べていただきますけれども、人工腸液の結果をはなからやっていないというのは、今回が初めてのように思いまして、たしか規定では人工腸液、人工胃液それぞれについて消化性を検討して、人工腸液で分解されないものというのは結構例はあって、だからといって駄目というわけではないのだけれども、やらなくていいというわけではなかったように記憶もしております。取りあえずこの点を先に議論したいかなと思うのですが、この点についてはいかがでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 委員の〇〇〇です。

この点は、今、〇〇〇がまさにおっしゃったように腸液で溶けなくてはいかぬということもなく、トータルで評価すべきだとは思っているのだけれども、この物の特性としてはやっていただくべきだと。さっき胃の摘出という例もおっしゃったけれども、日本人の場合とりわけピロリで感染している人も割合に多くて、そういう方は胃内のpHがちょっと高いということも知られているし、日本人の特性をあまり言うのもあれですけれども、やはり

物の特性としてはそういうことがあるので、とりわけ日本に申請していただく場合、それはやっていただくという方向でお願いするということなのだろうと私自身は思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

実は私も思いきりそう思っているのですけれども、人工腸液で分解されない例でもいっぱい認可しているのだからいいのではないかとおっしゃる先生はいないですか。

ありがとうございました。この点については後ほど最終判定したいと思います。

それ以外の点につきまして、今度は熱処理の点については特にこういった酵素は基質があると耐熱性が10度ぐらい上がるケースが多いので確認しましたところ、●●●を入れていうことで、そうすると95℃15分で活性が大幅に低下して、96.6℃で失活するという結果なのだろうと思います。

ゲノムシーケンスで挿入配列を確認したということなので、その条件をお聞きしたところ、●●●、ゲノムシーケンスの条件としては十分な条件でやっているかなという情報をいただいております。

そんなところなのですが、もう一つ、アレルゲンのデータベースについて、これはアレルゲンオンラインで見えて、これは2019年2月に更新されたアレルゲンオンライン、それから、*amyM-1*については2021年2月更新とこの申請書にはあります。微妙な気もするのですけれども、この検索条件と検索したアレルゲンデータベースはこれで適切と判定していいものでしょうか。

この辺にお詳しいのは、いつもの〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 僕もそこは指摘しようと思っていたところなのですけれども、やはりデータベース自身が2021年に更新されているので、2年以上たっているということもあるので、再度やり直していただくというのがいいのではないかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、この点はいかがですか。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

おっしゃるとおりで、アレルゲンオンラインは21年2月に更新されているのが最新版になっていますので、2019年のバージョンでやっていただいたものについては、できればやり直していただきたいと思っております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

この辺、もう一方くらい。やはり〇〇〇かな。いかがでしょうか。

〇〇〇 古いものを使うという理由もありませんし、簡単にできることですので、これは提出の直前に全て情報は更新していただければよいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 申請書の22ページ、23ページのORFのアレルゲン性についての検討のところなのですけれども、既知のアレルゲンとの相同性が認められたORFが2つありまして、ORF4とORF23なのですが、23のほうなのですけれども、これは全長が●●●アミノ酸で、そのうちの●●●アミノ酸というか、ほとんどは●●● 5'隣接配列にあって、残りの●●●アミノ酸が今回導入した●●●プロモーターの領域である。●●● 5'隣接配列のみのほうで同じアレルゲン相同性検索を行っても、同じように3つのアレルギーがヒットしたということなのです。この●●● 5'隣接配列というのは、もともとのホスト、*Bacillus subtilis*の配列ということになります。

申請書の文章ですと、導入したアミラーゼのアレルゲン性の報告がないということが書かれているのですけれども、本来ここに書くべきことは添付資料27-2では英語で書かれているのですけれども、ホストの*Bacillus subtilis*にもともとある配列であるので、これは遺伝子導入をしたことによって新たに生じたものではないということを書くべきではないかと思いますが、この点について皆様の御意見を伺えればと思います。お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここを見て何となくやもやしていたのが、先生の御指摘でどこがポイントなのだから今ようやく分かりました。

私の個人的な感想では、まさしく〇〇〇の御指摘のとおりで、もともとの*Bacillus*にあった配列であればそのように書くべきだし、それから、もともとの*Bacillus*については安全性は既に確認しておりますので、そう書くべきで、それに対して今回導入した遺伝子でアレルゲン性の検討を行った結果を、その辺を明確に切り分けて書いていただきたいと考えます。

私は〇〇〇のおっしゃるとおりかと思うのですが、この点につきましていかがでしょうか。御異論はないですよ。ありがとうございます。

〇〇〇、ありがとうございます。これで疑問が明確になったように思います。

ほかにございますでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 ちょっと細かいことなのですけれども、確認させていただきたいのですが、11ページの2の(1)挿入遺伝子のクローニングというところなのですけれども、これは●●●のアミノ酸が置換されるようにと書いてあるのですが、実際にはシグナルペプチドのところも改変されているということなのですよね。

〇〇〇 そういうことだろうと思います

〇〇〇 その場合は、特にそこについて触れる必要はないですか。

〇〇〇 シグナル配列というのは実際の酵素の本体には残らないものなので、私はあまり違和感がなかったのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

本申請書では最終的なアミラーゼの本体に残る部分での●●●のアミノ酸の変異について

てのみ記載してありまして、シグナル配列も入れれば確かに●●●で、しかもシグナル配列をまるっと入れ替えているわけなのですが、シグナル配列は最終的な本体に残るものではないので、これはこれでいいのではないかなと私は思っているのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

〇〇〇あたり、いかがですか。

〇〇〇 添加物なので量的にはそんなに入らないものだから、構わないのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そういうことなのですが、〇〇〇、よろしいですか。

〇〇〇 分かりました。

もう一点なのですが、先ほどから、アレルゲンとかの話だけではないのかな。この相同性検索というところでアミノ酸の相同性が35%とかと出てきているのですけれども、この呼び方というのは、アミノ酸の場合、同一性か類似性かで話をしないとないと思うのですけれども、これはあまり気にしていないのですか。

〇〇〇 これはデータベースとぶつけたときのルールでして、アレルゲンのデータベースと当該の配列とぶつけてみて、連続8アミノ酸以上一致しているか、それとも80アミノ酸の35%以上一致しているものがあるかどうかで、どちらかでヒットしたものについては検討して考察するというルールなのです。こういうときにはアミノ酸の類似性という言葉ではなくて相同性という言葉、つまり、どれだけヒットしたかという言葉を使うのが慣例でもありますので、アミノ酸の配列の比較の場合はsimilarity、類似性という言葉を使うことが一般的ではあるのだけれども、この場合はどれだけ一致しているかということを重視して相同性という言葉を使うのが慣例になっております。

私の説明はこんなところなのですが、付け加える先生はいらっしゃいますか。よろしいですよ。

ということなのですが、〇〇〇、よろしいですか。

〇〇〇 分かりました。日本語と英語とでずれているところもあるかなと思ったのですけれども、慣例ということであれば了解しました。

〇〇〇 この業界では一般に類似性という言葉は使いません。

〇〇〇 identityですので、類似性というか同一性ですね。

〇〇〇 それを相同性という言葉でいつも使っておりますので、慣れるまで違和感はあるかと思いますが、言葉の使い方、定義としては確定しておりますので、そういうものだとお使いいただければと思います。

〇〇〇 分かりました。今後そのように理解させていただきます。ありがとうございました。

〇〇〇 人工腸液試験についてですが、まず、このデータで安全性を確認できるかという点についてそろそろ判断は下したいなと思います。というか、皆さんの御意見は人工腸液

(単独処理)をやっていないというのは許せないだろうということだったと思いますので、私もそれは許せないと思いますので、ここは必ずやっていただきたい、つけていただきたいデータである。つまり、このデータがないと、安全性は判定できないと当調査会として結論したいと思うのですけれども、先生方、よろしいでしょうか。御意思の表示をお願いできればと思います。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、投稿論文の査読と一緒にして、最初の指摘のときに全部の問題点を指摘しておく。次回出し直していただくときには全てクリアできるようにするというのが慣例でもございますので、後からずると出されると申請者も困りますし、我々も仕事が減りませんので、できる限り問題点とか気になる点については今日中に御指摘いただければと思います。細かい点で結構です。

〇〇〇は結構細かい点を今まで指摘していただいています、どうぞ。

〇〇〇 今の人工胃腸液のところ、物理化学試験のところですけども、皆さんが一致され、今ガイドラインも見直しましたけれども、ガイドラインでも人工胃液、腸液は両方やるようになっていきますので、人工腸液の試験を求めることは私としても異論はございません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

最近のアレルゲンと消化性試験等について、〇〇〇とか何か最近の情報とかはお持ちでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

最新の情報を私は把握しているわけではないですし、あとは、消化液に対する耐性とアレルゲン性との間の相関というのは、実はそれほど明確ではない。この黄色いマーカーで書かれている文章に書かれているほど強く主張できることではないというのは私も考えております。ただ、相関が明確ではないと言い切られている文章というのもまだないのではないかと思いますので、そこは言い方が非常に難しいところではあるかと思います。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

指摘を出すときには、この文章について事務局で何か伝え方を考えていただけたらと思いますので、それを私でも見させていただいて、申請者にきちんと誤解なく伝わるようにしたいと思います。

こういうような人工胃液、人工腸液試験に代わるというか、この試験の簡便な試験法の提案とかは最近あったりするのでしょうか。

〇〇〇、何か御存じだったりしますか。

〇〇〇 そういう簡便な試験法があれば私が教えていただきたいぐらいなのですが、

特に提案というのではないのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。やはりアレルゲンの評価は難しいのね。

でも、最新のアレルギーのデータベースと照合をやり直していただくという点は指摘させていただくということで、あと、細かい点の文言の修正等ももれなく伝えたいと思います。

先生方、せっかくですので、この場でできる限り全て指摘しておきたい、そのほうが親切というものかと思しますので、ほかに。

人工胃液、人工腸液の件に関しては、一応申請者が控えているのけれども、申請者を呼んで直接聞いてほしいことなどがおありの先生はいらっしゃいますでしょうか。

では、その点についてはいいかな。

あと、〇〇〇、挙手されておられましたか。

〇〇〇 何でもというお話だったので、1つ思い出したことがあるのですがけれども、今回の場合、遺伝子はシグナルペプチドの部分と本体とが別の遺伝子を組み合わせていますよね。それで、本当に設計どおりにそこで切れているかどうかということの確認と言うのでしょうか、そういうことに関しての情報があるのかなとちょっと心配になったのですが、そういうふうの外に出そうとか、ほかの細胞内小器官に移行させようとしてシグナルペプチドとかそんなものをいろいろつけることはあるのですがけれども、その場合になかなかうまく接続できなくて1アミノ酸向こうに取られたり、あるいは余分なものが入ったり、入れないと駄目だったり、そういうこともしばしばあるような気がするのですが、この場合はどこまで調べられたのかなというのが気になったのです。

今のアレルギーの配列を見る場合には、シグナルのほうは見えていないのかなとちょっと思ったのですがけれども、もしあまりうまく切れてなくて前のほうまで入っているということがあり、最終産物に余分なアミノ酸が入ることもあるのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 まず、*Bacillus*の一般論だとシグナルは普通切れて、さらにセカンドプロセッシングがあって、もうちょっと切れるケースのほうが多かったりもしますので、申請者には、実際に生産されるアミラーゼについて、特にN末端のアミノ酸配列等に情報でもあるかと尋ねてみたいと思います。

それでいいかな。

〇〇〇 それでいいと思います。

以上です。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。

それでは、当調査会では指摘事項を出す場合には評価書案は審議しないというルールですので、これでこの議題1については終わりたいと思います。ありがとうございました。

議題2「その他」ですが、事務局からございますでしょうか。

〇〇〇 特にはございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして第225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。