

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第236回) 議事録

1. 日時 令和5年5月22日(月) 14:00～16:20

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

・JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

中島座長、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、
藤原専門委員、山川専門委員

(専門参考人)

児玉専門参考人、手島専門参考人、奥専門参考人

(食品安全委員会)

川西委員、脇委員

(事務局)

中事務局次長、前間評価第二課長、井上評価情報分析官、
奥藤課長補佐、神津評価専門職、山口係長、今村技術参与

5. 配布資料

資料1 令和5年度食品安全委員会運営計画

資料2 水産動物におけるタンパク質の消化・吸収など体内への移行・残留に関わる特性
について

資料3 食品健康影響評価に関する資料

①JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ

6. 議事内容

〇〇〇 ただいまから第236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、〇〇〇、〇〇〇は御欠席です。

また、専門参考人として、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇に本日御出席いただいております。

本日、Web会議システムを併用して行っております。今回は、コロナが明けたということで、本会場でも皆さんマスクなしで会議に臨んでおります。

本日の議題は、新規品目である「JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ」の安全性についての議論でございます。

では、事務局から資料の確認をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

資料の確認を行います前に、4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。

〇〇〇が異動いたしまして、後任として〇〇〇が着任しております。どうぞよろしくお願いたします。

また、〇〇〇が新たに着任いたしました。

〇〇〇 〇〇〇です。どうぞよろしくお願いたします。お世話になります。

〇〇〇 それでは、配付資料を確認いたします。

配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料1といたしまして令和5年度食品安全委員会運営計画、資料2といたしまして水産動物におけるタンパク質の消化・吸収など体内への移行・残留に関わる特性について、資料3といたしまして食品健康影響評価に関する資料、そして、机上配布資料として用語集の検討について、追加机上配布資料といたしまして申請要旨の修正案がございます。

資料の不足等はございませんでしょうか。

また、本日は「JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ」の申請者でございますノボザイムズジャパン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予定となっております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今年は4月の調査会がございましたので、本日が新年度の最初の調査会ということになります。最初の調査会ですので、事務局から今年度の運営計画について説明がございますので、お願いたします。

〇〇〇 事務局でございます。

資料1を御覧いただければと思います。

令和5年度の食品安全委員会運営計画について御説明をさせていただきます。

おめぐりいただきまして目次でございますが、全体の構成としては、第1が令和5年度における委員会の事業運営方針を記載しております。第2が委員会の運営全般を記載しております。第3以降に個別の内容を記載しているという構成でございます。

次の1ページでございますが、審議の経緯についてお示ししてございます。

おめくりいただいて2ページでございます。第1の「令和5年度における委員会の事業運営方針」ですが、国民の健康保護を最優先に、委員会の所掌事務を円滑かつ着実に実施するとともに、委員会の業務改善を進めていくとしております。

第2が「委員会の運営全般について」でございます。

(3)として「食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」とありまして、食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催する。また、効率的な調査審議を実施するため、ワーキンググループの設置などの取組を行うとしております。先生方には、お忙しいことと思えますけれども、引き続きよろしくお願い申し上げます。

今年度、同じく2ページの下から2つ目、(6)といたしまして「委員会におけるDXの取組について」を付け加えてございます。食品健康影響評価書及び委員会が保有する毒性評価結果等について、知的財産上の配慮を講じつつ、オープンデータ化の構築に向けた調査検討を行う。また、業務の効率化や高度化を図るため、データベースやAI等デジタル技術の活用の可能性について検討を進める予定でございます。

続きまして、3ページでございます。「第3 食品健康影響評価の実施」についてですが、1の(1)として、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきましては、早期に評価を終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うとしております。

また、(2)として、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うとしていただいております。

続きまして、中ほど、2の「評価ガイドライン等の策定」におきましては、今年度、昨年度に引き続きまして起草委員の先生方を中心に検討いただいておりますが、遺伝子組換え食品等において安全性評価基準の改正に向けた調査審議を引き続き行い、あわせて、評価を行う上で技術的文書の検討を進める予定であると記載をしております。

また、疫学研究で得られた用量反応データにベンチマークドーズ法を適用する場合の手順や考え方の整理に向けて、引き続き検討を進めるとしております。

4ページ以降でございますが、中ほどの「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」、また、6ページから9ページにかけて「第6 リスクコミュニケーション・情報発信の促進」として、いろいろな媒体を通じた情報発信など、その他の事項についても詳細に記載しているところでございます。後ほど御覧いただければと思います。

簡単でございますが、令和5年度運営計画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。

ただいまの説明につきまして、御質問等はございますでしょうか。

現在、20年ぶりの審査方針の改訂作業が進んでいるところで、これを仕上げるというのがまさしく今年の最大の仕事と考えているということで、引き続き先生方、よろしく御協力いただければと思います。

5ページ以降、括弧で関係府省との連携というのも書いてあるのですが、我々食品安全委

員会は内閣府に直属していて府省とは独立しておるので、関係あるか、ないと言えないのかもしれないけれども、食品安全行政については、これが近い将来厚生労働省から消費者庁に移管されると聞いておるのですが、それについては我々は関係あるのかないのか、また、どういったことを事務局としては想定しているのか、気になっているのでお聞かせいただけたらうれしいです。

〇〇〇 ありがとうございます。

ちょうど国会の審議も衆参両方でされたところですが、基本的にリスク管理機関とリスク評価機関の食品安全委員会との関係自体は従来どおりということになるかと思えます。ただ、業務の移管に当たっては滞ることがないように、例えば専門調査会で御審議いただいた内容を指摘事項としてお伝えするわけですが、それがうまく伝わらないとかといったことがないように、担当レベルでも連携しながら進めていきたいと考えております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

その辺が今までの実績のあるところとこれから初めて担当するところで、慣れればそのうち円滑になるかと思えますが、最初のうちは戸惑うこともあろうかと。そのときはそのときと思いますが、先生方、よろしく願いいたします。

ほかに御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

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」に基づきまして、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、御報告をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局において、専門委員の皆様にご提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日付委員会決定の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。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、皆様、よろしく願いいたします。

本日、Web会議で、Webで参加されている専門委員がいらっしゃいますので、審議に入る前に、例によってWeb会議の注意事項について、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。

Web会議形式の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。

2点目、発言の際は赤い挙手カードを提示していただくか、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、お名前を発言いただいた上で、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。

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、音声接続不良時や通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにしたり、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、全く入室できなくなった場合は、事務局までお電話ください。

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、青い同意カードを挙げていただくか、手で丸をつくるなど、意思表示をお願いいたします。

以上がWeb会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは早速、新規品目であります「JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ」について、審議を行いたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

申請書の説明に入る前に、本日の審議の進め方について、事務局から御提案させていただきたいと思います。

本日審議いただきます飼料添加物のフィターゼは、用途として水産動物の飼料に添加することが明記されております。前回飼料添加物のフィターゼを審議した令和4年2月開催の第222回専門調査会で申請要旨に水産動物への使用が明記された際、ちなみにこのときには申請者から「水産動物への使用」という記載が削除されたので、最終的には水産動物へ使用することにはなりませんでしたが、この第222回専門調査会で、水産動物でも畜産物と同様に筋肉等にタンパク質が移行しないと考えるよいか。また、魚の場合は内臓まで食べる場合があるのではないかとといった御意見をいただき、一度整理したほうがよいという御助言をいただいたところでございます。

そこで、本日、個別品目の審議に入る前に、〇〇〇から、水産動物におけるタンパク質の消化・吸収など体内への移行・残留に関わる特性について御説明をいただき、その後、個別品目の審議を進めてはどうかと考えておりますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

飼料添加物のフィターゼだけであればこれまでに再三の審議もされてきておるのですが、これまでは全て動物に対する使用でした。今回、初めて水産動物、要するにお魚の餌にも使うと明記されておりました、そうすると、魚の場合、内臓ごと食べることもございますので、いわゆる家畜の場合と同じように考えるよいかという点が気になるということ、事務局で専門家を呼んでいただきまして、専門家からレクチャーいただけるということなので、私は大変助かるなと思うのですが、先生方、ただいまの審議の進め方について御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ということで、レクチャーをぜひお願いしたいと思います。

それでは、まず〇〇〇から御説明いただいて、それを踏まえた上で後ほど本品目であるJPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼについて審議を行いたいと思います。

それでは、〇〇〇、ぜひお願いいたします。

〇〇〇 先ほど紹介にあずかりました、〇〇〇と申します。どうぞよろしく申し上げます。

本日は飼料添加物のタンパク質について皆様審議されるということで、それに先立ちまして、それほど詳しいというわけではないのですけれども、標記のタイトルのような形で話題提供をさせていただきます。どうぞよろしく申し上げます。

この件で〇〇〇のほうから伺ってございました趣旨としましては、今回は水産生物でのGM製品の体内残留に御関心があると伺っております。

知りたい内容といたしましては、ここに書きましたように、挿入遺伝子等によって産生されるタンパク質の水産動物（魚類、甲殻類）への移行について、ということと遺伝子の組換え飼料添加物の消化管内の残留についてということで、この2つに、できるだけ趣旨のほうに沿ったような形で関連した話ができるようにお話しさせていただくことといたします。

まず、「飼料安全法における『養殖水産動物』」と書きましたけれども、いつも私は農業資材審議会、農水省のほうの委員をやっているのですが、こういうふうな扱いを書かせていただいたのですが、水産動物というのは何ですかというところからお話ししますと、これは飼料安全法における養殖水産動物の定義に当たる、どういうものを対象とするかというのが最初に決まっていますのですけれども、対象魚種としましては、大体はスズキ目のブリとかマダイとか、一般的なものというのはこのスズキ目に当たるのですが、そのほかにもフグ、ヒラメ、サケ類、コイ、ウナギ、あとはクルマエビといった非常に多様なものが含まれることになります。

本日お話しする中で、これを全部含めて話すということはちょっと難しいし、これ以外のものも、マイナーなものというのは養殖魚にはたくさんありますので、一言で魚という形で説明するのも難しいものがありますので、本日はいろいろな魚種の「典型的な特徴」、あるいは例外もありという前提でお話をさせてもらえればと思います。

予定しております内容といたしましては、まず魚類の消化・吸収の概要、タンパク質の消化・吸収について中心にお話しさせていただきます。それから、特に消化・吸収ではないのですけれども、タンパク質が残留するようなところに関係するような事項について、散発的にはなりますけれども、出荷とかそういったこと、出荷のやり方などを紹介させていただきまして、最後に事務局に事前に伺ってございました質問に御回答させていただくという流れでやらせていただきたいと思います。

前置きが長くなりましたけれども、まず魚類におけるタンパク質の消化・吸収についてお話しいたします。ここでは通常の魚、有胃魚と書きましたけれども、有胃魚と無胃魚があるのですが、魚の消化・吸収の概要をまずお話ししまして、それから、仔稚魚あるいは

無胃魚という消化・吸収の弱いような魚における飲作用を紹介させていただきます。最後に体内のタンパク質の取り込みについて、関連する文献の紹介という流れでお話しさせていただきます。

魚のお話をさせていただく前に、体内でのタンパク質の消化に関する一般的な特徴をまず整理いたします。これは当然魚に限ったお話ではないのですが、まず食べたものは胃に入ります。そこで胃酸や胃液の酵素のペプシンによりまして、ここでタンパク質は大きく切られていきます。その後下に送られまして、膵臓から分泌される膵液、これも消化酵素、トリプシン、キモトリプシンなどで小腸の前部、いわゆる十二指腸と呼ばれるところで消化されて、下に送られながら、腸液とかで消化されながら、最終的にはアミノ酸レベル2つ3つまで分解されて、腸管の上皮細胞から吸収されるというのが一般的な流れであります。言ってみれば、体外から摂取したタンパク質というのは胃や腸における消化、それから、吸収段階、細胞を通過しなくてはいけないので、吸収の2段階のブロックを経て体内に入ってくるということになります。

魚はどうなっているのかということなのですが、これはマダイを解剖した写真でかなり腸管が短いのですが、有胃魚、普通の魚の場合の消化管の概略を書いたのがこの概略図でございます。左側が頭で、右側が尻尾で、上から胃に入ってくるという絵になっているのですが、まず食べたものは胃に入ります。ここでペプシン、胃酸による消化が行われる。これは同じです。次に、それが下に送られていくと、幽門垂という器官に送られます。ここで若干組織が哺乳類とは違うのが、まず膵臓が1つのころっとした臓器ではなくて、膵組織がばらばらになっている、散在性の膵組織となって、肝臓と膵臓が一体になって肝膵臓と呼ばれるような臓器の形になっているということと、人間で言えば十二指腸に当たる小腸の前部が出っ張ったり、写真では袋状になっていて盲嚢になっていまして、そこで膵液と混ざるような空間があります。ここで膵液で消化された後は下に腸に流れていって、ここは哺乳類とかと一緒になのですが、膜消化、腸液の消化というのを経て吸収されるという流れです。

大まかに見れば、臓器の形とかは微妙に違うのですが、流れとして総じて言いますと、胃から膵臓で消化されて、膜消化、吸収の流れはほとんど哺乳類と同じと考えてよろしいかと思えます。

これは並べてただ書き出しただけで、先ほどの繰り返しにはなりませんけれども、まず胃で消化されます。胃酸、ペプシンでの分解というのは哺乳類でも一緒。臓器の形は若干違うのですが、膵液の分泌を受けて、魚であれば幽門垂という組織、人間で言えば小腸の上部の十二指腸の箇所トリプシン、キモトリプシンなどで消化されまして送られていって膜消化と吸収、ここは同じです。総じて言ってしまうと、消化管の形態とか多少は違っておりますけれども、消化・吸収の大筋、流れというのはほかの脊椎動物と魚類というのはほとんど同じようなものと御理解ください。

今のは通常のお話で、有胃魚というか普通の魚のお話なのですが、次にお話しし

ますのが消化管が未発達で、特に胃が十分に発達していないような仔魚と呼ばれる赤ちゃんの状態、あるいはもともと胃を持ち合わせていないような無胃魚と呼ばれる魚、代表的なのはコイなのですけれども、こういう腸だけというパターンのお魚についてお話しいたします。

こういった魚では、さっきと同じような絵で言いますと、無胃魚の場合は胃とそれに続く幽門垂というものはありませんので、食べたものは食道から腸にそのまま送られていきます。膵臓の酵素の分泌を受けて分解されるのは同じです。ただ、これだと少し消化機能が弱かったり、腸管は長いのですけれども、消化・吸収が弱い代わりに飲作用というのが割と発達しております。

飲作用というのは何かというと、タンパク質とかの比較的高分子の物質をアミノ酸レベルに分解することなく腸管の上皮細胞に取り込む現象でして、これは人の論文から取った絵なのですけれども、**HRP**という酵素を消化管内に打ち込んで飲作用を確認した図なのですが、下のほうの2番の図のほうが分かりやすいのですけれども、腸の組織内に黒く染まる**HRP**という酵素が取り込まれる、分解されることなく活性を保ったまま取り込まれる、という現象です。

これは同じ論文の飲作用を示した模式図とその経過時間の確認をした図なのですけれども、この作用として取り込まれるのは**HRP**というタンパク質、40キロぐらいあるものをそのまま食べると、取り込まれて体内にある程度蓄積します。その後、細胞内で分解されて消失する、という流れをこの模式図は示してしまっていて、食べてから3時間ぐらいで吸収が見られるのですけれども、最終的には物によっては15日ぐらいかかるが、細胞内消化で消えていきます。

これも同じ著者の模式図なのですけれども、今お話ししたのは仔魚とか、消化・吸収がまだ発達していない魚の場合ですと、タンパク質を取り込むと、そのまま分解されることなく、まず上皮細胞内に取り込まれて、細胞内で消化されて、吸収と同じようにアミノ酸・ペプチドとして血流に行くという流れで、吸収されるような生き物というものもいるということです。ただ、これも細胞内であくまで消化・吸収されるというのが基本ですので、体内に取り込まれるときはやはり分解されたアミノ酸・ペプチドということになるのが基本です。

これが有胃魚・無胃魚における無胃魚の飲作用の特徴です。ここまでお話ししましたように、タンパク質のアミノ酸レベルで消化されて取り込まれるというのが基本でございます。

次に、ある程度高分子の状態ですとタンパク質が体内、血流まで取り込まれたという例を2つほど、これも他人の論文の引用なのですけれども、紹介いたします。いずれもこれは無胃魚での報告なのですけれども、1報目がコイで、これはコイの口から**HRP**というタンパク質を注入して、それが体内の臓器で確認できるかどうかというのを調べた例です。検出は**ELISA**です。もう一方は、キンギョで同じように今度はサケの下垂体、脳下垂体の抽出物、

ホルモンなどが入っているようなものを入れて口から打ち込んで、それが体内で検出されるかということ、あるいは体内に打ち込んだホルモンの生理作用が出るかということを確認した論文であります。

これはまず1つ目の文献なのですけれども、最初のコイのHRPの経口投与の結果で、縦軸がタンパク質の濃度で横軸が時間なのですが、HRPを投与してから、ここに書いてある臓器、脾臓、腎臓、肝臓、血漿の順なのですけれども、体内に取り込まれるかどうかというのを確認した。投与したタンパク質は、この図ですと1時間30分から60分ぐらいの間に濃度上昇が見られて確認された。少なくとも抗体で反応する分子量を持ったタンパク質が検出されたということになります。ただ、これも一過性で、ある程度の時間がたてば、150分たてば消えていくということになっていきます。

次に、2つ目の論文の例なのですけれども、サケの下垂体をキンギョに経口投与した例ですけれども、この場合ですと、やはり同じように時間が24時間ぐらいまでの間に入って、含まれているGtHのホルモンの、下垂体の投与した中に入っているタンパク質が上昇するというのは確認できます。このケースですと、同じように併せて生理作用も持っていると考えられています。実際には確定できないと思うのですけれども、生理作用としては24時間ぐらいでできてきた。ここからいくと、まず抗体と反応するぐらい、あるいは場合によっては生理作用を起こすぐらいの濃度のものが取り込まれたということになりますが、それも時間がたてば消えていくと考えられます。

ここまでいくと、魚はある程度タンパク質を取り込む能力があるのかということにもなって誤解を与えそうなのですけれども、これに関してはやや違う気もいたしておりまして、揚げ足取りというかちやぶ台返しみたいな話にはなりますが、ある程度の高分子のタンパク質が腸管を通過して体内、血流に入ってくるという現象自体は哺乳類でも実際には知られております。典型的なのはアレルギーの取り込みでアレルギー反応などを起こすときで、やはりこれは別の論文から取っているのですが、飲作用で細胞の中に入ったものが血流に出るとか、上皮細胞の間をすり抜けて入ってくる例というのが全く知られていないわけではありませんということで、さっき紹介しました魚類でもタンパクがインタクトに通ったのではないかと、という事例に関しましては、必ずしも魚類特有の現象ではない。そういうことも、ごく少量であれば哺乳類でも同じようなことは報告されている、ということとは付け足しておきます。

魚類の消化・吸収のお話をまとめますと、通常魚類における消化・吸収は消化管に多少の構造・機能的な差はあるものの、そのプロセス自体は全体としてはほかの哺乳類と類似したものと考えられます。

それから消化機能が未発達、あるいは無胃魚における腸管の飲作用というのも知られておりますが、これも細胞内であくまで消化されるのが基本でありますため、それほど高濃度で移行するわけではございません。

キンギョあるいはコイなどで消化管に注入した、高濃度で打ち込んだ場合ですけれども、

血流に移行したとされる報告というのはございます。少なくともELISAやRIAで検出できる、抗体と反応するぐらいの大きさはあるというものが入ってきたという報告はございますけれども、それと類似したようなことがもともと哺乳類でも知られておりますので、これをもって魚類特有とは言えないのかなと考えております。

これは今まとめましたけれども、魚類の消化・吸収のお話でございます。

その他関連しそうな事項について補足いたしますと、タンパク質の残留、今回の議案に関連しそうな事象を散発的ではありますがありますけれどもお話しさせていただきまして、一つが養殖業の出荷・流通についてです。それから、お話ししなかった甲殻類、それから、養魚飼料の現状を順に紹介させていただきます。

まず、摂取タンパク質の残留に関わりそうな話としまして、養殖魚の出荷の形態についてお話ししますと、養殖魚を出荷する際に、まず1番目ですけれども、餌止めといって数日間絶食させます。これは、消化管の中に物が残っているとそこが腐りやすいということと、餌のにおい、配合飼料とかはすごく特有のにおいがしますので、そういったものが身に移ってしまうということで、品質管理として行っておりまして、マダイの活魚輸送などだと大体3日から5日ぐらい、冬だともうちょっと、5日、7日ぐらいは餌は止めるというのが普通であります。

それから、もう一つが、養殖業魚を出荷する際には丸ごと、内臓も除去せず全魚体、この左の写真みたいな感じで丸ごと出荷するというも行われますし、場合によっては生きたまま、これは仕切り版に生きた魚を並べて、このまま水槽に沈めて運ぶのですけれども、こういった形で行われますので、例えば家畜とかみたいにどこかに集めて屠殺場で殺して特定危険部位を除いて、みたいな出荷形態は特に取っておりません。

それから、散発的になってしまうのですけれども、次の補足事項でエビについてお話しします。甲殻類についてお話ししますと、下の図はエビの内臓の図で、上の写真と同じぐらいの位置になるのですけれども、エビの消化とか食物の流れとしては、食べたものはまず頭の辺りにある前腸と言われる袋状、胃ともよく言われるのですけれども、そこに入りまして、物理的に破碎されます。次に中腸線というところに送られます。中腸線というのはカニで言えばカニみそに当たる部分ですけれども、そこで消化酵素と混ざって消化されます。残ったものが背中側にある腸管を通過して排出されるという流れになります。

基本的にはペプチド・アミノ酸に分解されるのですけれども、あとは、出荷する形態としましては、基本的には頭、背わたというのは取って食べるものですが、出荷自体は丸ごと、あるいは活魚ということで出荷されることも多いです。

それから、補足の3つ目ですけれども、今回お話しするフィターゼに関連する背景を御紹介しますと、これは2021年に国内の養魚飼料用として原料が流通した量を円グラフにしたものです。養魚飼料用と言っても魚種ごとに組成も違いますし、あくまで原料の流通量なのですけれども、大体標準的な組成になっていまして、主要なものは魚かす・魚粉と言われる動物性の魚の粉です。それに加えまして、最近では大豆油かすとコーングルテンと

いった植物性のもも配合が進められております。

これはいろいろな原料の写真なのですが、左上の魚粉はイワシとか多獲性の魚類の魚油を絞ったかすと考えてもらえばいいのですが、それを干して粉にしたものなのですが、これが今、養魚用の飼料としては40%ぐらい入っている主力の成分であります、世界的にも養殖が広まっているということと、あまり動物性のもの、これ自体が食品にもなってしまうということもありまして、価格の高騰あるいは供給の不安というのにさらされております。それは日本だけでなく世界的に言えることで、現在はその代わりとして主に食品の副産物であります脱脂大豆だとか、コーンスターチを取った後のコーングルテンミール、あるいはそういったものの加工品が代替原料として有力視されておまして、どんどん配合が進められているところでございます。

今さらではありますけれども、今回議論されると伺っておりますフィターゼについてですが、その使い方、役割というのは恐らく畜産と同じで、フィチン体のリンの利用促進、あるいは結合してしまうミネラルとかタンパク質の利用阻害の防止ということになります。

お話ししたとおり、今のところは養魚飼料の主力というのは動物性の魚粉なのですが、これからどんどん植物性が増えていくと、当然その悪影響というのは顕在化することも懸念されております。そのためにこれからフィターゼの存在感というのはどんどん増してくるだろうと予測されておまして、下に出しましたのが農業協同組合のウェブサイトから取ったのですが、動物飼料用フィターゼ市場、2030年にかけてCAGR年間成長率7%の市場成長が見込める、とかなり持ち上げられてお話がされていると聞いております。

ここまで追加で散発的に紹介した関連しそうな補足情報ですが、まず養殖魚の出荷というのは基本的に餌止めいたしますので、消化管には何も入っていない。ただ、内臓は取り除かない状態で出荷されるということが多いです。これはエビでも同じでございます。

それから、養魚飼料の今の時点でのタンパク源の主力は魚粉です。ただ、今後、植物性の原料への代替というのは進むと考えられておまして、その辺に伴いましてフィターゼ利用も増えると予想されているのが現状でございます。

主なお話というのは以上なのですが、最後に事務局様から事前にいただきました質問について分かる範囲でお答えいたします。ただ、これは私どもは職場で統一見解を出したわけではございませんので、本日は私個人の見解ということで御承知おきをお願いいたします。

いただきました、まず最初の質問、フィターゼを給与する水産動物はどういったものが想定されるのか。カワエビのように内臓ごと食べられる動物は含まれるのかということですが、でございますけれども、1つ目の上のどういったものが想定されるのかですが、現在ではほとんどの養殖魚に対して魚粉が使われております。魚粉の代替ということで植物性というのが代わりで想定されておりますので、植物性に対してフィターゼを使うと想定していき

ますと、これから今時点で餌をやっているほとんどの養殖魚が対象になる可能性があると考えております。

それから、内臓に関しましては、食べるのかどうかということなのですが、普通は不可食部で食べないという扱いなのですが、全く食べないわけでもなく、下に書き出しまして幾つかありますのと、あとは食べること自体は禁止されているわけでもないし、消費者が手に入れるものは当然丸ごと流通しますので、食べることは十分可能で、そういう趣味の方が自分で料理するということが十分可能であるので、回答としては含まれ得るということになるかと思えます。

これはエビみそというのを消させていただいたのですが、頭をほじくって食う人がいてエビみそと言って、それについて書いてしまったのですが、実際にはエビとみそをきちんと混ぜた普通の食べ物があるようなので、誤解がないように消させていただきました。

それから、2つ目の質問で、フィターゼに限らず、こうした飼料添加物（酵素）は各種水産動物へ移行しないのか。移行する場合、食品安全上問題がないレベルなのかということです。

まず1つ目の質問として、まず移行しないのかどうかということですが、移行は先ほどのデータ、例のように、ある程度の分子量のペプチドが一時的に体内に出現することは起こらないとは限らないと考えております。食品安全上の問題なのですが、恐らくこれは餌に混ぜた、さっきの例では単品のペプチドをお腹に打ち込んだ場合ですが、餌に混ぜた少量のフィターゼがさらに魚に移って、その魚を食べた人ということなので、かなり薄まったお話かなとは思いますが、フィターゼ自身に関してそういう検討例がございませんので、もしそれで御懸念があるということでしたら、その動態を別途検討していただく、あるいは新しい知見が出て、例えば特異的に取り込んで蓄積するとか、体内でフィターゼが増殖するとか、もしそういう御懸念がどうしてもあるということになれば、フィターゼ自体で別途検討するべきかなと考えております。

最後の質問ですが、養殖の水産動物は基本的に絶食されると聞くが、そうでない水産動物もいるのではないかと。その場合の安全上の考えを伺いたいということなのですが、いろいろ考えたのですが、わざわざ出荷の際に餌を止めない、餌をあげ続ける魚というのは思いつかないので、例が分かりませんが、補足いたしますと、餌止めというのはあくまで品質管理で、生産者さんが美味しく食べていただく工夫として自主的に行っているものですので、休薬期間、医薬品などの何日間やめろという義務として実施するものとは全く性質が異なりますので、あげたとしても特に違反とかそういうわけではないということになります。それでもし残留に何か害があるのではないかと懸念があるのでしたら、こちら時間とか残留性、毒性などは別途検討するしかないのかな、と、今は私どものほうでは判断しかねております。

こちらから御用意させていただいた話題提供は以上になります。お忙しいところ、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。大変勉強させていただきました。

世に言うメジャーなスズキ目の魚というのは胃のある魚と考えてよろしいのでしょうか。

〇〇〇 分類と必ずしも無胃魚、有胃魚は一致しないのですけれども、スズキ目であればほとんど胃があるものと考えてもらえばよろしいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

たしか世界中の漁獲高は大体2億トンを超えるくらいで、そのうち半分くらいが養殖と聞いておるのですけれども、日本はたしか養殖は30万トン、日本はあまり養殖しない国だったように思うのですが、たしか300万トンくらいの漁獲で、養殖はその1割とか2割とかだと思うのですけれども、つまり、これから世界的にもどんどんもっと養殖は広がっていくというのは、世界の趨勢と考えてよろしいのでしょうか。

〇〇〇 広がっていくこと自体は世界の趨勢、広まっている。今のところは内水面のコイとか、中国のコイが圧倒的に多いかとは思っているのですけれども、日本だと今はどんどん増えていくということですね。漁獲自体は、海の広さは決まっていますので、80年代ぐらいから頭打ちになっていますので、これから増えていくし、フィターゼもこれから増えていくのだらうなと考えおります。

〇〇〇 ありがとうございます。

牛とか豚に比べて、魚というのは餌が肉になる効率が非常によろしいと聞いているのです。それは体温を保つ必要がないとかそういった理由で、実際のところどのくらい餌が肉になるのでしょうか。

〇〇〇 飼料効率という意味では、多分魚を食べて魚を育てているので、効率的には野菜などを食べる動物に比べると効率がいいというのは当たり前かなと。肉食動物ですので、餌グラム当たりの増加が大きいというのは当たり前のような気がするのですけれども、それでもって生き物として効率がいいというわけではないのかなとは思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただ、多分先ほどのお話にもあったように、脱脂大豆なりなんなり、作物が魚の餌に変わっていくやに聞いておまして、多分世界的にも日本でもそうなるようになっていくしかないのではないかと思ったのですけれども、そういう場合でも、魚はどういう餌をやるかによって魚に対する影響が非常に大きいとも聞いているのですが、そういった餌による差というのは大きく効いてくるものなのでしょうか。

〇〇〇 効きます。動物性だとバランスと消化性が圧倒的にいいので、植物にすると今のところものすごく落ちます。

〇〇〇 特に油とかそういった成分はどういう油を与えるかで大きく変わると聞いているので、やはり魚はそういうものなのでしょうか。

〇〇〇 要求でDHA要求とかありますので、そういうものが入っていないものを使うとやはり育たないということはあります。DHAとか高度不飽和脂肪酸などは要求量が多いので、

それが入っていないとやはり育ちは悪くなります。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

先生方、せっかくの専門家ですので、この際ぜひお聞きになりたいことなどありましたら、少しだけ時間を取りたいと思います。

先生、よろしいですか。申し訳ないです。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 教えていただきたいのですが、魚の養殖の場合というのは、詳しくは存じ上げないのですが、海の生けすで飼うというイメージがあるのですが。

そういうのというのは海と直接つながっていて、餌をあげると、それは海に直接出ると考えられるのでしょうか。

〇〇〇 当然出ます。だから、動物とかと違って、多分し尿とかそういう廃液に対する意識というのは若干低いです。そのまま外に出します。

〇〇〇 そうすると、養殖の業者さんが餌をあげない期間を設けるといったことだったのですが、近くでそれを食べた魚を釣り人が釣ってすぐに食べるというのはいり得るということですか。

〇〇〇 流れた餌を食べてしまう。それはもちろんあり得るのでしょうかね。きちんと管理しているわけではない生けすであれば、そういうこともありますね。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 ほかに先生方、時間は限られていますけれども、ぜひ。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 養殖水産動物、飼料安全法におけるこんないろいろなものがありますというのをさっき示していただいたのですが、日本はたしか水産物の自給率55%と聞いていて、大変いろいろなものを海外から輸入しているようなのです。今、先生がここで示してくださったのは日本の話でしょうか。そうすると、ひょっとしたら、東南アジアとかいろいろなところだともっといろいろなものを養殖していると考えていいのでしょうか。

〇〇〇 最初に出しました魚は日本の飼料安全法で規制されている魚だけを並べたものですので、あくまで日本の養殖物ということですか。輸入しているものといったら、多分身近なものだとサーモンは結構入れていると思います。

〇〇〇 あと、例えば東南アジアに行くとジャンボタニシなどを養殖していて、日本でよく食べるんだよと言われてたりするのですが、ここに書いてある以外に、例えば水生昆虫だとか魚介類だとか、そういうのはやはり外国から養殖物が入ってくると考えてよいのでしょうか。

〇〇〇 入ってくるといふか入れています。エビなどは東南アジアがすごく多いのです。バナメイとかブラックタイガーとか、我々が知っている安いものは多分輸入のほうがむしろ多いのではないかと。

〇〇〇 そうすると、いわゆる水生昆虫なんていうのは、養殖はあるのでしょうか。

〇〇〇 私は聞いた事がありません。食べる人というのはわざわざ養殖していないのでは。タガメとかは食べると聞きますけれども、養殖しているかどうかまでは分かりません。

〇〇〇 あと、ウニなどは養殖しているのですか。野菜などを餌にして、試験的にやっているのは聞いたことがあるのですけれども。

〇〇〇 養殖になるのですけれども、蓄養というある程度の大きさのものを取ってきてキープして、そこで餌をやっているというのが定義的には養殖に当たるかと思うのですけれども、そういう例はあります。北海道とかのいいウニ。

〇〇〇 では、そういうところで植物性の飼料が増えてくるという可能性はある。

〇〇〇 そうですね。そういうのはもともと植物食のものですけれども、それに比べて、今は肉を食べているようなものに植物性をというのが流れですけれども、植物性というか、人間が再生産できるようなものをあげたいというのが実際のところなのですから。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

〇〇〇 ほかに。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 もう一件、同様の質問なのですけれども、例えばなのですが、組換えのそういう飼料というのを魚にあげて、その魚の中で代謝されて、その代謝物も安全であるということが確定したとしても、実は海にそのまま出ているのだとすると、魚以外の生物の中で異常な代謝が起きて、それが生物濃縮とかが起こって毒性を発揮するとか、そういったことというのでも考えられるということでしょうか。

〇〇〇 組換えですとタンパク性のものだから、それが自然界でどのぐらい残留するのかということですよ。消化できずに出るということは当然あり得るかもしれないけれども、それが影響するかどうかまでは分かりかねます。普通のタンパク質でしょうから。

〇〇〇 〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 どうも大変興味があるお話をありがとうございます。

それで、今日のお話ですと、**Mammalian**（哺乳類）だってある程度の高分子タンパク質が血中に入ってしまうということはあるのだということで、魚類だって同様と想定されるというお話だったかと思うのですけれども、私、**Mammalian**のことも調べたことがあって、なかなかそのメカニズムは微妙で、魚類の場合を考えてみて、もし血中に入るとして、例えばタンパクの大きさというか、大きさが小さいほうが入りやすいとか、それから、ある特定の機能をもっているタンパク質、が入りやすいとか、そういう情報というのはあるのでしょうか。

〇〇〇 そこまで検討例が、大きさを検討したとかは当然そこまでない。ただ、さっきの例ですと、**HRP**もただ活性染色できるからというので多分使っているだけで、大きさを40キロだから調べたというわけではないと思うので、大きさまでは、何となくイメージとしてはちっちゃいほうが入りやすいのかなと思いますけれども。

〇〇〇 それで、いずれにしても、入ると言っても、率としては非常に小さい、少ないと

ということだろうと思うのですけれども、その認識でよいのでしょうか。少ないというのはなかなか言えないと思うのですか。

〇〇〇 定量的に検討したり、さっきの例ですと多分20mg入れて何マイクロだか何なのかということにはなると思うのですけれども、単品で入れる場合と、餌に混ぜた場合、競合相手がいる場合とで多分率とかは変わると思うのです。

〇〇〇 ありがとうございます。

あと、これも常識がなくて申し訳ないのですけれども、リンパ系というのは魚類の場合もあるのですか。Mammalianなどだと、私が調べた限りでも、リンパ系では検出されるけれども、血中では多分量が少ないからだと思いますけれども検出されなかったというようなタンパク質が、今まで調べたものの中にあるのですけれども、そういう意味でいくと、魚類とMammalianというのは、リンパということでは何か言えることはございますか。

〇〇〇 リンパ系は私も知らないのですけれども、さっきの実験例でいきますと、やはりそういう免疫系の器官を調べているのは、やはり濃縮されるであろうということを多分前提に調べていると思うのです。キドニー（腎臓）とかスプリーン（脾臓）とかを選んでいくので。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ほかの先生方、よろしいでしょうか。

〇〇〇、ありがとうございます。大変勉強させていただきました。

それでは、改めて新規品目であります「JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ」について審議を行いたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたしますと。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、「『JPAo012株を利用して生産された飼料添加物フィターゼ』の安全性評価について」と記載されました、水色の紙ファイルを御用意ください。

まず、2ページ目を御覧ください。

従来の添加物に関する事項でございます。第1-1-（1）名称はフィターゼ（その2（1））でございます。ここに書かれております「その2（1）」というのは、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の中で定められた分類でございます。Aspergillus oryzaeに属する菌株を宿主としたフィターゼ生産組換え体を培養して得られたものがこちらの分類に入るものでございます。有効成分である6-フィターゼはフィチン酸のリン酸エステル結合を加水分解します。

（2）製造方法は、生産菌株の培養液から抽出、除菌及び精製などの工程を経て製造されます。

（3）用途及び使用形態は、飼料中のリンの利用を促進する目的で飼料に添加されます。31行目からの記載になりますが、鶏や豚、並びに水産動物の飼料に使用されます。

続きまして、2 宿主及び導入DNAです。

(1) 宿主は*A.oryzae* IFO4177株です。

(2) 供与体については、4ページの表1を御覧ください。目的遺伝子は上の3つでございます。2つ目と3つ目に記載されております*pdiA*遺伝子と*pdiB*遺伝子は今回初めて使用するものとなっております。一番上から、改変*CbPhyt*遺伝子の供与体が*Citrobacter braakii*、*pdiA*遺伝子及び*pdiB*遺伝子の供与体が*A.oryzae* IFO4177株です。また、選択マーカー遺伝子として、IFO4177株由来の*pyrG*遺伝子と*Saccharomyces cerevisiae* CBS 1171T株由来の*LEU2*遺伝子を導入しております。

続きまして、5ページ目を御覧ください。

2- (3) 挿入DNAの導入方法です。図1を御覧ください。宿主である*A.oryzae* IFO4177株がもともと持っている●●●遺伝子と●●●遺伝子は硝酸還元酵素をコードするので、●●●。この●●●のほうの形質操作は●●●もので、●●●ため、後ほど説明する第5-2の(2)で安全性に関する詳細な解析を行っております。

6ページ目を御覧ください。

●●●中間株の胞子に●●●を行って得られた株に●●●により、改変*CbPhyt*、*pdiA*及び*pdiB*遺伝子などの発現カセットを含む遺伝子導入ベクターを●●●に導入しています。これにより目的遺伝子が導入されるとともに、●●●でございます。

続きまして、9ページ目を御覧ください。

4 宿主の構成成分等です。IFO4177株のシクロピアゾン酸、コウジ酸、β-ニトロプロピオン酸及びアフラトキシン生産性を二次代謝産物の生産に適した培地を用いて確認したところ、シクロピアゾン酸とコウジ酸は検出できるレベルで産生されましたが、そのほかは検出限界未満でした。

21行目からが5 遺伝子組換え添加物に関する記載です。

(1) 製品名は●●●、有効成分はフィターゼ（改変*CbPhyt*）で6-フィターゼになります。

(2) 製造方法は、10ページの図4のとおりでございます。除菌濾過により、生産菌は製品中に混入しないとされております。

続きまして、6行目から(3)用途及び使用方法です。既存のフィターゼと同様ということで、こちらも鶏や豚、並びに水産動物の飼料に使用されるということになります。

続きまして、11ページ目を御覧ください。

6 従来の添加物との比較です。表2に既存のフィターゼとの比較が記載されております。既存のフィターゼとして記載されているJPAo002株を利用して生産されたフィターゼは、安全性審査を経て2019年9月に官報掲載済みのもので、我が国では2年以上の販売実績がございます。今回の申請品目は、耐熱性及び広いpH領域での安定性の向上を目的として改変されたものとなっております。

この項目につきまして、申請者から追加記載がございました。追加机上配布資料をお手

元に御準備ください。

追加机上配布資料の下の中央に11ページと記載されたページがございます。こちらの黄色のマーカの部分ですけれども、改変CbPhytの反応特異性は従来のCbPhytと同様であること、また、●●●アミノ酸置換が加えられているが、活性部位である8つのアミノ酸には置換が加えられていないことが記載されてございます。

20行目からの記載ですが、活性部位及び反応特異性は共通していることから、本新製品は使用実績のある既存のフィターゼCbPhytと比べて、全体として同等性を失っていないと考えられたと考察をしてございます。

水色の紙ファイルにお戻りください。12ページになります。

(2) 組換え体と宿主との相違点は、改変CbPhyt生産量を獲得している点、タンパク質分泌能が促進されている点、ウリジン非要求性が増加している点、ロイシン非要求性を獲得している点でございます。

続きまして、第2 宿主に関する事項です。

1は分類学上の位置づけについて記載をしております。

13ページの記載ですが、今回用いました宿主をバックグラウンドとする生産菌は、既に酵素製品の製造に広く利用されており、安全性に懸念を生じる報告はないとしております。

14ページからの2、3、4、5、16ページの第3 ベクターに関する事項は記載のとおりでございます。

18ページ目を御覧ください。

第4 挿入DNA等に関する事項です。

まず、挿入DNAの供与体に関する事項です。(1)は記載のとおりでございます。

28行目から(2)安全性に関する事項になります。挿入遺伝子の供与体である、*C.braakii*、*A.oryzae*、*S.cerevisiae*は、病原体等安全管理規程のバイオセーフティレベル分類の真菌の項目におきまして、バイオセーフティレベル2及び3には分類されていません。また、ヒトまたは動物に疾病を起こす見込みがないものと考えられるので、病原体等のリスク分類のリスク群1に分類されるとしております。

続きまして、19ページ目の2-(1)挿入遺伝子の合成方法等です。改変CbPhyt遺伝子は*C.braakii*由来のフィターゼ遺伝子をPCRで増幅することにより、当該遺伝子の野性型配列を獲得し、当該遺伝子がコードするアミノ酸配列で●●●の置換が起こるように、PCRを用いた位置特異的変異導入法により改変を加え、さらに*Humicola insolens*由来のリパーゼ性遺伝子のシグナル配列が付加されております。そのほかの挿入遺伝子はゲノムDNAを鋳型としてPCRで増幅し、各遺伝子断片を得ております。

(2)で記載されていますが、挿入DNAの塩基配列及び制限酵素部位は明らかになっております。

20ページ目、(3)挿入遺伝子の機能に関する事項を御覧ください。

まず、改変CbPhyt遺伝子がコードする改変CbPhytは飼料中のフィチン酸を分解して無

機のリンを遊離します。

21ページの図7の下の記載ですけれども、*pdiA*及び*pdiB*遺伝子の機能についての記載になります。タンパク質ジスルフィドイソメラーゼをコードする*pdiA*及び*pdiB*遺伝子はIFO4177株の内在性遺伝子であり、細胞内のpdiタンパク質が増加するほど菌体外へのタンパク質の分泌量が増加することが報告されております。

次に、安全性ですが、*pdiA*及び*pdiB*タンパク質のアレルギー誘発性及び毒性について示唆をする報告はないということです。また、*pdiA*及び*pdiB*タンパク質は細胞内の小胞体に存在していることから、これらのタンパク質が菌体外に高い分泌量で排出される可能性は低いと考えられるとしております。

22ページ目を御覧ください。

*pyrG*遺伝子と*LEU2*遺伝子は記載のとおりでございます。

28ページ目を御覧ください。

第4-5- (2) 最終的に構築された発現ベクターに、目的以外のタンパク質を組換え体内で発現するORFが含まれていないことを確認するため、3つの遺伝子導入ベクターについて全体のORF検索をそれぞれ行っております。6通りの読み枠で終止コドンから終止コドンに挟まれた30アミノ酸以上の領域をORFと定義し、検索を行った結果、10行目の後半からの記載になりますけれども、202個、212個、217個のORFがそれぞれ検出されております。検出されたORFと既知の毒性タンパク質との相同性検索をE-valueが 1.0×10^{-5} 未満として行ったところ、相同性を示したORFはございませんでした。

30ページ目から第5-2 導入遺伝子に関する事項になります。

(1) 制限酵素による断片地図に関する事項です。

31ページ目を御覧ください。

ショートリードによるゲノム解析の技術の上限により、挿入断片と宿主ゲノムの境界領域より内側の挿入領域の全配列を決定することができず、挿入コピー数が多いことが示唆されたとしております。3つの遺伝子導入用ベクターにより挿入された遺伝子のコピー数を推定するためにddPCR解析を行った結果、19行目から20行目に書かれているとおりのコピー数が推定されました。

32ページ目を御覧ください。

第5-2- (2) ORFの有無についてでございます。遺伝子の導入領域における5'及び3'末端近傍配列と接合部のORF検索を行うとともに、DNA欠失操作において異種遺伝子断片の挿入を伴い、当該断片の一部が生産株においても染色体上に残存するため、安全性に関する詳細な解析を行っております。

まず、6通りの読み枠で終止コドンから終止コドンに挟まれた長さ30アミノ酸以上の領域をORFとして定義して検索を行った結果、●●●の遺伝子挿入部位5'末端側で33個、3'末端側で42個、●●●では49個のORFがそれぞれ検出されました。検出されたORFと既知の毒性タンパク質との相同性検索をE-valueが 1.0×10^{-5} 未満を指標として実施しました結

果、一致したORFはなく、遺伝子導入によって新たに生じたORFが発現したとしても、本酵素製品中に毒性を有するタンパク質が含まれる可能性は低いと考えられたとしております。

続きまして、33ページの第6 製造原料等に関する事項ですが、製造原料は全て食品に使用される品質のもので、これまで安全に使用されてきた実績があるとしてございます。

第7の遺伝子組換え飼料添加物に関する事項を御覧ください。

こちらについても申請者から追記がございましたので、追加机上配布資料の33ページと記載されたページを御覧ください。

こちらの33ページの37行目から、1 諸外国における認可ですが、2021年にEFSAに飼料添加物としての申請を行っております。また、米国では、GRASの自己認証を受けて2021年から販売・使用されておまして、安全性の問題についてはこれまで報告はないということでございます。

水色の紙ファイルの35ページ目にお戻りください。

3 非有効成分についてです。原材料または設備、機材から安全性に問題のある物質が酵素製品に混入するとは考え難いこと、また、改変CbPhyt製品の原体は重金属において飼料添加物成分規格収載書の規格を満たしているとしてございます。

4 精製方法及びその効果に関する事項ですが、製品には生産菌であるJPAo012株が残存しないこと、また、製品中の改変CbPhytの純度が●●●%以上であることが記載されております。

5については記載のとおりでございます。

最後の36ページの結論についても申請者から追記がございましたので、追加机上配布資料の36ページ目を御覧ください。

21行目からが本飼料添加物の安全性についての記載になっております。第1から7までの事項により、遺伝子組換え微生物を利用して製造された本飼料添加物について、当該遺伝子組換え技術によって作製された微生物が有害な物質を生産することは考えられず、安全であると考えられるとしております。

また、27行目から (b) 畜産物注に移行する可能性についてになりますけれども、こちらについては、まず29行目からの記載は従来のフィターゼの記載になりますが、ここの30行目の最後から、「我が国では、1996年にフィターゼが飼料添加物に指定されて以来飼料添加物として用いられてきたが、摂取した家畜等又はこれらの家畜等由来畜産物、及び摂取した水産動物又はこれらの水産動物由来の水産物を摂取したヒトの健康に悪影響を及ぼしたという報告はない」としてございます。

35行目からが今回の申請品目についての記載になりますが、本飼料添加物の機能、使用用途、使用方法及び製造方法は既知のフィターゼのものと同様であり、本飼料添加物を摂取する家畜等への安全性の問題はないと考えられる。また、本飼料添加物の有効成分である改変CbPhytが肉、乳、卵等の畜産物中に移行するという報告もなく、安全性の問題につ

いてはこれまで報告はないと記載されております。

ここの38行目の「畜産物中に移行するという報告もなく」というところは申請者の修正漏れでございまして、ここも「畜産物及び水産動物中に」という修正をしたいと申請者から口頭で話がありました。

これらのことから、40行目からの記載になりますが、①から③の可能性も考えにくく、本飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物に安全上の問題は生じないと考えられるとここも記載されておりますけれども、この41行目も申請者の修正漏れということで、こちら「本飼料添加物を摂取した家畜及び水産動物に由来する畜産物及び水産物には」という修正をしたいということで申請者から連絡を受けております。

説明は以上になります。

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えます。それほど大部ではございませんので、申請書のどこからでも御質問、御意見等いただければと思えます。

本件は、先ほど講義いただきまして、これがどれだけ混入してアレルギーだとかになる可能性はあるかといったところの審議がポイントの一つになろうかと思うのですけれども、〇〇〇、御意見をいただければ。フィターゼについては、今まで哺乳動物等の用途としても何回も審議されておりました、今回のレクチャーでも基本的には同じように考えてもいいのかなと私は感じているのですけれども、先生はいかがかなと思ひまして。

〇〇〇 やはり水産生物にというところが一番のキーであって、それ以外の部分というのは従来品とそんなに大きく変わりが無いということなのかなとは思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、アレルギーの専門家として御意見をぜひ。

〇〇〇 水産とか畜産ということになりましたときに、ヒトの場合ほどアレルギーを注目してきたかどうかあまり正確には覚えていないところもあるのですけれども、ヒトの場合ほどはアレルギーというのを考慮しなくてもいいのではないかと思うのですが、どちらかというとなんか残存して、例えば残ることによって毒性物性が蓄積するとか、そういったところのほうが重要で、アレルギーのほうはあまり気にしなくてもいいのではないかと思うのですけれども。

〇〇〇 ありがとうございます。

本来、飼料だとあまりアレルギーは気にしてこなかったのだけれども、全く移行することもないことない。だけれども、絶食もさせるしということなので、量的にも扱うということであれば、今回、製品中の主成分の濃度は●●●%という記述もございまして、主成分そのもののアミノ酸配列についてのアレルギーくらいをチェックすればいいのかなと私は思うのですけれども、先生、それではあんまりでしょうか。

〇〇〇 いえ、それで大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、ほかに。

これは組換え体を作るときに少々凝ったことをして、1個の●●●に3つ遺伝子を投入しております。8ページが一番下を見ますと、遺伝子導入用の054、055、056、それぞれ全体が挿入されると欠失していた●●●となり、●●●。これをそのまま読むと、●●●ようにも読めるのですけれども、多分そんなことはなくて、●●●のではないかと思うのですが、その証拠に、12ページを見ますと、だから、それぞれが何コピー入っているか見てみると、当然のようにコピー数が●●●、●●●とか●●●とか大きく食い違って、なので、実際のところ、これはどういうふうに染色体に入っているのか私は少々気になって、これを聞いてみたいとは思っているのですけれども、先生方、この組換え体作成の辺りはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

せっかく申請者が待機しているはずですので、遠慮なく聞いてみれば良いと思うのですけれども、先生方、ほかに。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 2点ほど。

一つは、今回、魚類への飼料添加物ということをつピックとして挙げていますけれども、私、常識がなくてあれなのですけれども、旧来、フィターゼは飼料添加物としては、魚類で結構使われており、使用実績はもう十分あるのでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

フィターゼ自体は飼安法でこのものにしか使えないというような規定がされておられませんので、水産動物に使用することもできるものでございます。申請者からの記載にもあるとおり、これまで従前のフィターゼは水産動物に使用されてきたという実績もあるということで、ただ、それを使用することで水産動物なりそれを食べた人に何か影響があったという報告は申請者では見つけられていないということでございます。

〇〇〇 分かりました。

では、11ページで既存のフィターゼと書いてあるもの、これはアミノ酸の残基数は本申請品と一緒にだけども、●●●個アミノ酸の配列が違うのですかね。でも、既存のものとしては魚類で既に使用されている。アミノ酸配列が違うのだから、それで担保されるものではないけれども、そういう意味では同様と考えてもいいということで、そういう理解でよろしいのですね。

〇〇〇 申請者はそういう説明をしてきてございます。

〇〇〇 はい。

あともう一つ、今日の追加机上配布資料の36ページで、38行目、改変でこれが「肉、乳、卵等の畜産物中に移行するという報告もなく、また、安全性の問題についてはこれまで報告はない」となっています。安全性の問題についてはこれまで報告はないというのは、これはこれでいいのだろうと思うのですけれども、「移行するという報告もなく」という

のが、これは何らか測定を試みたというデータがどこかにあるのか、それであったという報告がないと言っているのか、要するに、そもそも移行を調べたことがないのか、その辺を一応確認してみたいと思うのですけれども。

〇〇〇 ありがとうございます。

詳細は申請者に確認するのがいいかと思うのですが、事前に申請者から聞いている話では、同じ今回の申請品は米国で2021年から既に販売実績があつて、その中で安全性の問題についての報告はないというのは、そういう今の販売実績があるものでのことだと聞いております。ただ、先生がおっしゃるとおり、移行に関する報告というのが畜産物の話だけなのか、水産物でもなのかというのは事務局でも事前には確認できておりませんでしたので、一度確認したほうがいいのかと思います。

〇〇〇 その後の我々の判断はいろいろあろうかと思うけれども、データがあるのかないのかというのは聞いておきたいなと個人的には思っています。

〇〇〇 それはお聞きになってください。

先生方、ほかに。

それでは、申請者をお呼びしたいと思しますので、申請者の顔を見てまた何か質問等を思いつきましたら、お気づきになりましたら、その場で聞いていただければと思います。

(申請者入室)

〇〇〇 お忙しいところ、長らくお待たせいたしました。

自己紹介をお願いいたします。お名前と会社名だけで結構です。

〇〇〇 ノボザイムズジャパンの〇〇〇と申します。よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 よろしくをお願いいたします。

それでは、フィターゼについて、今回、遺伝子を *A. oryzae* に導入しているわけで、少々凝った方法で3つのプラスミドを使って複数の遺伝子を導入されておられます。申請書のファイルの8ページを見ますと、3つのプラスミド、054、055、056、それぞれ導入されると●●●となり、●●●とありますが、これをそのまま読みますと、そうすると、●●●ようにも読めます。だけれども、12ページを見ますと、そうするとそれぞれの遺伝子のコピー数は、*CbPhyt* 遺伝子が●●●コピー、*pdiA*、*B* が●●●コピー、*pyrG*、*LEU2* が●●●コピーとコピー数はどれも変わっている。3つの遺伝子、プラスミドそれぞれどれでも入れば●●●ようにこのシステムから思うのですけれども、この記述からはそういうふうには読めなくて、これは実際のところどういうふうに入っていて、何でコピー数が食い違っているのかなというところ、説明をお願いします。

〇〇〇 宿主に同時に3つのプラスミドを導入いたしました。それで●●●されて、●●●ができた菌をアイソレーションいたしました。その上で *pyrG* も導入されておりますので、*pyrG* が導入されたときの表現系が強い、大きいコロニーを管理いたしました。その後、ddPCRを用いまして、高活性の菌を選んだ後に調べますが、それを調べたときに、幾つ遺伝子がそれぞれ入っているかというのを調べたときにこの●●●コピー、*pdiA* 遺伝子は●

●●コピーある、*pdiB*遺伝子は●●●コピーであるという菌が一番高活性な菌だったということになります。

○○○ 3つのプラスミドをコトランスフォーメーションで一遍に3つともたたき込んでいるのですか。

○○○ そうです。だから、当然トランスフォーマントの中には1種類しか入っていないもの、2種類入っているもの、様々な数で入っていたとは思いますが。でも、現実問題として活性値を調べたときに、あと、ddPCRでいろいろなパターンの菌を残して活性を調べておりますので、結果論でこの組合せの*pdiA*が入っていて、かつ*pdiB*も入っていて、フィターゼの遺伝子が多いと思うのですけれども、入っているこの菌が一番活性が高かったということになります。

○○○ 麹菌に限らず、菌類の場合は発現カセットの染色体上のコピー数が発現量に直接反映されますので、それはしゃかりきでいっぱいコピーが入っているものを選んだことだろうと思うのですけれども、通常はそれでも1コピーで入る。ただ、この場合は*pyrG*遺伝子の●●●細工しているから、そういうものが取れたと考えていいのですよね。

○○○ そういうことです。●●●を取るだけでちょっとした足切りになるかと思えます。1個とか2個ではなくて、たくさんトランスフォーマントはアイソレーションしておりますので、その中から高コピーなもの、かつ*pdiA*も*pdiB*も入っているようなものが結果論として選ばれたということだと思えます。

○○○ そのときのセレクションは*pyrG*、ウリジン要求性で選んでおられるの。

○○○ ウリジンも*pyrG*が入りますと非要求性になると思うのですけれども、それでウリジンがなくとも大きなコロニーになるかというのが第1段階のスクリーニングになるかと思えます。

○○○ 普通*pyrG*遺伝子は染色体上に1コピー普通にやれば、普通に大きいコロニーをつくるので、この株の場合は●●●でそこを細工しているから、普通は*pyrG*は1コピーあれば十分ワイルドと同じ大きさのコロニーができますので、そういうところを工夫して多コピーのものを、つまり、これは原理的には1コピー入れば●●●ように思うのですけれども、これは染色体はどういう形で、3つのプラスミドがどういう順番でどういう形で入っているのかというのは分からない。

○○○ 残念ながら、それは分かりません。プラスミドを見ていただけると分かると思うのですけれども、本当に●●●が違うプラスミドなので、正直に言ってとても読めなくて、どうなっているかは分からないです。でも、ddPCRの数は合っていると思うのですけれども、どんな順番でどういうふうに入っているかというのは分からないということになります。

○○○ 全部●●●に入っている、同じ遺伝子座に入っているのは間違いないの。

○○○ はい。それ以外の場所からはヒットしないので、その場所に入っているのは確実なのですけれども、どういうふうになっているか、どの順番なのかということとは分からない

いというところですか。

〇〇〇 遺伝子組換え体なので、染色体にどのような形で組換えが起こっているのかという情報はこちらとしても要求しているのだけれども、それは分からないということ。

〇〇〇 そうですね。5'、端っこのところはきちんと読めているので、端っこの部分が5'側3'側に当たる部分はきちんと読めていて、そこしかないのは分かっているのですけれども、その中にどういうふうに入っているかということは分からないという感じです。

〇〇〇 端っこが分かっていたら、検出手段としては確保できるからいいことはいいとも言えるのだけれども、3種類の発現カセットがどういう順番でどう入っているかというのには分からないということね。

〇〇〇 それは分からないです。技術的な限界があるということですか。

〇〇〇 塩基配列は一部、調べた限りで、通常はそれでもタンデムに素直にリピートしていくものなのだけれども、それとは矛盾するようなシーケンスの結果は出ていない。

〇〇〇 どこの部分かというのが分からないという感じです。断片はいろいろあるのですけれども、どの順番で並んでいるかは分からないという感じです。

〇〇〇 順番は分からなくても、素直に、普通はタンデムリピート、麴菌の場合はタンデムにリピートして入っていると考えていいのだけれども、絶対にそういうふうに入るばかりという保証もないので、だから、シーケンスを調べたときに、それと矛盾するような途中で切れているとか、途中で余計な外来遺伝子が入っているとか、そんなデータはないということは保証できる。

〇〇〇 分かっている範囲だとタンデムに丸ごと入っているという感じです。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、〇〇〇。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

確認させていただきたいことがございます。今回、追加資料として、もともと提出していただいていた資料の提出バージョンで言うと36ページの38行目、39行目、それで、訂正部分は、「安全性の問題についてはこれまで報告はない」という文章が追加されて、これは分かるのですが、その前の改変体が「肉、乳、卵等の畜産物中に移行するという報告もなく」という部分なのですけれども、これは改変体にとどまらず、もともとの形でもアミノ酸配列は相当一致していますから、いずれにしても「フィターゼは肉、乳、卵等の畜産物中に移行するという報告がない」のか、それとも、そういうデータはあって移行しないというデータ、移行しないというか移行は検出されないというデータはあるのか、その違いは我々が評価する上で大きいと思うのですけれども、どちらなのでしょう。

〇〇〇 調べていないと思います。ただ、●●●に関しては、その後どういう研究がなされたかまでフォローしておりませんので、それに関しては調べないと分かりません。

〇〇〇 いずれにしても、ここは特に卵等というところは個人的には気になるところで、これが報告がないのか、一応検出はされなかったという報告があるのか、その辺り、大変

申し訳ないのですけれども、調べていただけますか。

〇〇〇 はい。文献上の報告は取りあえずありません。ただし、実際にそれを調べたかということに関しては持ち帰らせていただいてよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。よろしく。

〇〇〇 先生方。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 先ほどの挿入遺伝子のコピー数のところなのですが、実際にデジタルPCRでコピー数を確認されているということなのですから、社内資料のほうを読ませていただくと、プロトコルが軽く書いてあるような感じなのですが、実際にはこれはゲノムをそのままデジタルPCRを行っているということですか。それとも、ゲノムを取った後に制限酵素を適切なもので切った後にデジタルPCRを行っているのかというのは分かりますか。

〇〇〇 申し訳ないのですけれども、それは私は分からないので、それも確認させていただいてよろしいでしょうか。

〇〇〇 デジタルPCRというのは、つぶつぶにすごい何個にも分けて、それにゲノムを分配して、それでPCRがかかったつぶつぶをポジティブと数えるということなので、何にも制限酵素をかけないでやった場合というのは、タンデムになっているゲノムというのが1つのつぶつぶに入ってしまう。そうすると、100コピーあろうとも、それは1つとしかカウントされないということなので、このようなタンデムな遺伝子の場合というのは、通常は制限酵素で切ってばらばらにして、それでデジタルPCRをやるとというのが通常の手法なのです。その部分は資料から確認できなかったもので、その部分の確認をよろしく願います。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 なので、実際にはもっとコピー数が多いという可能性があるのではないかと考えています。

あと、デジタルPCRだけではなくて、次世代シーケンサーもされているということなので、そちらのほうからコピー数の比率の推定とか、そういうのもある程度できるのではないのかなというところもあるので、その辺の考察もお願いできればと思います。

〇〇〇 よろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 次世代シーケンサーで冗長度50で読んであれば、それなりにコピー数の見当もつくと思うので、これとおおむね矛盾しない結果であればよいかなというところではあるのですけれども、その辺、調査いただけるとありがたいと思います。また、次世代シーケンサーで見たときに、通常のとおりタンデムでリピートで入っていると思うのだけれども、それと矛盾するような配列は検出されていないということも確認していただけるとありがたいと思います。それはよろしいですか。

先生方、ほかに。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 もう一つ確認させていただきたいこととしては、今回、改変のものと既存のフィターゼというのがあるって、既存のフィターゼについては、今回これで使用する予定の魚類を含めて結構使用実績がある。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 それで特段に安全性上の問題は報告されていないという理解でよろしいですね。

〇〇〇 そのとおりです。

〇〇〇 改めてどのぐらい市場で使われているかということ調べるまでもないと言ってよろしいですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 意外と売れていなかったとか。

〇〇〇 売れていないということはないです。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

以上です。

〇〇〇 先生方、ほかに。

では、よろしいでしょうか。

お疲れさまでした。ありがとうございました。

〇〇〇 失礼いたします。

(申請者退室)

〇〇〇 それでは、審議を再開したいと思います。

染色体への導入方法について、実はどんな組換えなっているのか1週間ほど前にお願ひしたのだけれども、追加資料は出てこなかったなと思ったら、●●●に入っていることは間違いない。いろいろコピー数があることは間違いないけれども、どういう順番でどんな形で入っているのか、そこまでは分からない。ただ、次世代シーケンサー等でその継ぎ目のところの配列は確認しているということでした。

染色体にどんな組換えが起こっているのかというデータはお願いしていると思うのだけれども、〇〇〇、これまでの経験とかあれとかから、こういった例はどうでしたでしょうか。必ずしもコピー数とかそういうものまでは求めていなかったと思うのですけれども、複数の遺伝子の順番も分からないという状況みたいなのですが。

〇〇〇 これはケース・バイ・ケースで考えるしかないと思うのですけれども、もともと多コピー入っている場合は、構造上は次世代をやってもきれいには分からないので、エレメントで多少PCRで増やしてこういう断片が出てきましたとかそういう情報を出して何となく推定するみたいなことは過去にも何回かあったかと思えますけれども、基本的には構造も分からなくても、できているタンパク質の分子量が明らかに違うとかそういうことがない限りは、細かい構造まできれいに求めなさいということは求めてこなかったのが実情だったのではないかなと思っています。

今回、一応次世代もやっていますし、あと、ddPCRもやっていますので、これ以上あまり詳しいものを出せというのは、飼料添加物ということまで考えると過剰な要求ではないかなと私は思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も、だから、矛盾するようなデータがなかったかとか、外来が残っている、そんなものはなかったかと、そこだけ確認をお願いしたいと思っていて、なので、実験をやり直せとかそういうことは要求せずで、そこだけ矛盾するようなデータはなかったという返答があれば私はオーケーかなとも思っています。

先生方、この件についてはそれでよろしいでしょうか。

一般に麹菌に限らず、菌類の場合は1コピーのつもりでプラスミドを入れても、これがまれにというか時々多コピーできれいにタンデムで入ることがございまして、生産性を考えると、菌類の場合は発現カセットのコピー数が直接生産性に反映しますので、企業側としてはしゃかりきで多コピー入っているものを選んできているという事情がございます。普通に形質転換をやったら十中八九1コピー入りまして、複数コピー入るなんて数十個に1個ぐらいなので、これだけ入っているものを探すのには、どれだけ頑張って探したのだと思いますけれども、それが企業努力というものかなと。

麹菌の場合は既にタンデムコピーで入って、これが途中で欠失したり、欠けたり、変なふうにつながったり、今までかなり検証されていてそういう報告はありませんので、その辺は私は大丈夫と考えていいかなと思っています。

先生方、この件はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それから、タンパク質と移行性についてなのですが、恐らくはこの実験はやっていないし、多分彼らとしても飼料でもあって必要性を感じていないからやっていないのだと思うのですが、実際にこのデータを求めるかどうかというところ、一応共通認識を持つておきたいと思うのですが、〇〇〇はこれは絶対に実験をやり直してこないと駄目とお考えですか。

〇〇〇 やり直すもやり直さないも、新たにやらないとデータは取れませんから、ここで強くこだわる必要はないと思います。ただ、報告がないということと、一応移行は今までは報告されていないということは意味合いがまるで違います。どちらかはっきりさせることはメーカーの責任ではないかと思えます。

〇〇〇 私も先ほどのレクチャーを聞いて、飼料に含まれているタンパク質が血中に移行することもないことないくらいのデータが存在するというのは初めて聞きましたけれども、基本的には絶食もすることですし、そこまでのデータを要求しなくてもいいのではないかなというのが私の印象ではあるのですが、先生はこれはどういうふうにお考え。

〇〇〇 今回のフィッターゼに関しては、僕はそこまでは言う必要はないのだろうと思っています。とにかく今までの実績があれば別にいいよというほうです。

〇〇〇 この後、企業のほうにこちらから質問を出すのだけれども、そこにこのフィターゼが魚の消化管なり血中に移行する実験をやれと明記するかどうか、そこなのですからけれども、つまり、我々からの質問というのは、それがないと通さないよという意味で返されるので、だから、そのデータを明確に要求するのか、それとも文章の書きぶりについてはもうちょっとちゃんとその辺を踏まえた書き方にしてくれとするのか、そこをはっきりしておかないと事務局が困ります。

〇〇〇 フィターゼに関しては後者です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、そういうデータがあるのかどうか精査すること、そうでなければ報告書のこの書き方は書き過ぎであるから、適切な書き方にしてくれということによろしいですか。

〇〇〇 書き方は難しいのですけれどもね。

〇〇〇 ありがとうございます。

基本的には僕も同じことを考えていて、そういう実験のあれとかはあるのか、きっちりもう一回精査するのと、なければないで申請書を適切に書き直してくれと、それは私も要求すべきかと。それでよろしいですね。ありがとうございます。

先生方、ほかにございますでしょうか。

アレルゲンについては、これぐらいでよろしいでしょうか。

〇〇〇、いいと思いますか。

〇〇〇 この書き方で大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇もこれでいい。

〇〇〇 これに関してはそうですけれども、アレルギーとかの面でも非常に重要なものなのではないかと思えます。それで、食経験ということによしとするところもあるのかもしれないのですけれども、今後のことを思って、そういう移行というのは実際にどうなのかとかというのは、きちんと実は知っておく必要があるのではないかというのは今感じたところです。

〇〇〇 〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 ただ、これは吸収されても本当に少量だと私は思っているもので、検出するのは本当に、きっと血中の検出は大変だなと思っています。

以上です。

〇〇〇 ケース・バイ・ケースで、今回はほとんど量的に問題にならないので、もう少し今度本格的に入りそうなケースでまたあったら、またもうちょっとと思えますが、今回はそのくらいの措置でよろしいかなと思うのですけれども、先生方、ほかにございますでしょうか。

それでは、宿題は残りましたけれども、これは基本的には既に既存のデータの洗い直し、

〇〇〇のもプロトコルのところをちゃんと見直して、それで次世代シーケンサーもやっていることですから、その辺と矛盾がないとか、その辺の情報を求めるということでもよろしいですね。

〇〇〇のほうもフィターゼの移行の試験について、やっているならやっているでちゃんと、そうではなければ適切に書き直してくれということで、それから、遺伝子座の組み込みについては、やれることはやっているし、また、一般に麹菌の場合、これで危ないことは起こらないということでございますので、大きな問題はないように思うのですが、この件、宿題は残りますが、安全性に特に懸念はないと判定してよろしいでしょうか。先生方、御意思の確認をお願いしたいので。

(専門委員同意)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、皆さん合意いただきましたので、本件は宿題をまた見させていただいた上でということで、安全性には問題ないと判定したいと思いません。

では、評価書案の審議を行いたいと思います。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、評価書案について説明させていただきます。

右上に資料3と書かれた食品健康影響評価に関する資料を御準備ください。

4ページ目を御覧ください。

Iの評価対象飼料添加物の概要のところでございます。

まず、申請内容の用途ですが、今回は家畜及び水産動物の飼料のリン利用率の向上ということで記載をしたいと思えます。

64行目から、本飼料添加物は*A.oryzae* IFO4177株を宿主として*C.braakii* ATCC51113株由来の改変フィターゼ遺伝子を導入して作成したJPAo012株を利用して生産された6フィターゼです。

68行目にも、家畜及び水産動物の飼料のリン利用率の向上を目的として使用されると記載をしております。

69行目から、比較対象とした従来の飼料添加物は、*A.oryzae* IFO4177株を宿主として*C.braakii* ATCC51113株由来のフィターゼ遺伝子を挿入した組換え体JPAo022株を利用して生産されたフィターゼであり、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令で、成分規格が設定されています。

74行目から、改変*CbPhyt*遺伝子発現カセットは、*Aspergillus niger* BO-1株由来の中性アミラーゼIIをコードする*na2*遺伝子のプロモーター断片に*A.oryzae* IFO4177株のアミラーゼのプロモーター断片を連結した*na2/amyB*プロモーター及び*A.niger* BO-1株由来の*amg*遺伝子のターミネーターを含み、そのほかに*Humicola insolens* DSM1800株由来のリパーゼ遺伝子の分泌シグナルをコードする配列が組み込まれています。導入された改変*CbPhyt*遺伝子は、宿主ゲノムの1か所の遺伝子座に複数コピー組み込まれたと推定されま

すと記載したいと思います。

87行目からⅡ.食品健康影響評価の記載になります。

1の(1)です。宿主でありますIFO417株は、清酒麴から分離された野生株であり、その派生株とともに様々な食品用酵素の生産菌の生成に世界各国で長年用いられています。これらの酵素について、安全性に懸念を生じるような報告等はこれまでにありません。*A.oryzae*は一般的に非病原性であり、国立感染症研究所病原体等安全管理規程におけるバイオセーフティレベル2及び3に分類されていません。

続きまして、5ページの(2)を御覧ください。

改変*CbPhyt*遺伝子の供与体にある*C.braakii*は、医学細菌としての報告はありませんが、チーズから分離されたという報告があり、国立感染症研究所病原体等安全管理規程におけるバイオセーフティレベル2及び3に分類されていません。

99行目後半ですが、改変*CbPhyt*はATCC51113株由来のフィターゼに耐熱性とより広いpH領域での安定性の向上を目的とした改変を加えて開発されたものです。

続きまして、103行目から(3)改変*CbPhyt*製品には生産菌の染色体DNAは含まれていないことをPCR法により確認しています。改変*CbPhyt*製品は、飼料添加物として2021年にEFSAへ申請を行っており、米国ではGRAS自己認証を受けて販売・使用されており、安全性の問題はこれまでに報告されておりません。

続きまして、108行目から2の記載になります。JPAo012株は遺伝子導入部位の塩基配列が明らかになっています。また、挿入DNA及び結合領域において既知の毒性タンパク質との構造相同性について検討した結果から、改変*CbPhyt*製品中に新たな毒性物質が含まれる可能性は低いと考えられるとしております。

続きまして、103行目から3でございます。一般的に、挿入された遺伝子または挿入遺伝子によって生産されるタンパク質が肉、乳、卵等の、本日の審議を踏まえて、ここは「畜水産物中に移行することは報告されておらず」としたいと思います。「本飼料添加物が肉、乳、卵等の畜水産物に移行し、有害物質に変換・蓄積されることは想定されていない」という記載にしたいと思います。

また、116行目から118行目の括弧書きは削除し、続けてフィターゼの給与により家畜及び水産動物の代謝系に作用するという報告はないことから、代謝系に作用して新たな有害物質が生産される可能性は考えられないとしたいと思います。

以上のことから、本飼料添加物については、「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微生物を利用して生産された添加物の安全性評価基準に準じて評価をする必要はなく、当該飼料添加物を摂取した家畜に、これも「家畜及び水産動物」にするのが適切かもしれません。由来する畜産物及び水産物について安全上の問題はないと判断しましたという記載にしたいと思います。

評価書案の説明は以上でございます。

〇〇〇 それでは、評価書案につきまして御意見、コメントを賜りたいと思います。

読み上げの間で少しくうしたいと思いますというのがございましたので、それについてはまた後ほど私と事務局で確認したいと思います。

また、細かい字句等の修正などお気づきになりましたら、また直接事務局に伝えていただければと思いますが、基本線よろしいでしょうか。

それでは、宿題につきましては、企業から回答が返ってきたところで私と川西先生と小野先生のほうで確認したいと思います。また、評価書案の細かいところにつきましては、私と事務局のほうで再度確認して、今日の審議と矛盾のないように努めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、それでは、これで議題（1）については終わりたいと思います。

議題（2）その他、ふだんはあまりないのですが今日はあるのですよね。よろしく願います。

〇〇〇 ありがとうございます。

現在進めております遺伝子組換え食品等の安全性評価基準の改正事項の一つでございます用語の定義について、現在の進捗状況を御説明したいと思います。

机上配布資料をお手元に御準備ください。

こちらにつきましては、事務局のほうで表紙をつけさせていただいております、まず検討の経緯を御説明させていただきます。

新評価指針では、食品安全委員会のほかの評価指針を参考に掲載する用語を精査するとともに、新評価指針で用いる用語については、「食品の安全性に関する用語集」、現在は第6版でございますが、この用語集を参照とすることとし、新たに用語集に掲載すべき用語及び用語集を修正すべき用語がないか検討することとなっております。これは、今のところ植物でも添加物のほうも同様の考え方で進んでいるものでございます。

こちらの真ん中のところに表を書かせていただいておりますが、既に用語集に掲載されているもので修正が必要なもの、事務局が挙げておりますものが9点で、新たに用語集に掲載すべき用語の案として挙げておりますものが5点ございます。

ページをおめくりいただきまして、この2ページ目以降の資料で、事前に各起草委員の先生方に御確認をいただき、御意見をいただくようにいただいております。今日現在までいただいた御意見については、本日のこの資料の中に書き加えさせていただいておりますので、簡単に御説明をさせていただきたいと思います。

まず2ページ目、真ん中辺りに起草委員の意見ということで、〇〇〇のほうから、宿主という用語についてはカルタヘナ法との整合性が取れるほうがよいということで、宿主はそのままとし、「既存品種」という用語を新たに定義してはどうかという御意見をいただいております。

5ページ目に進んでいただきまして、ベクターという用語につきましては、起草委員の〇〇〇のほうから御意見をいただいております、この用語の説明の2行目のところに「当該遺伝子を有する核酸分子」という記載があるのですけれども、ここにつきましては、「組

換えDNA技術において、目的とする遺伝子又はDNAを宿主に移入し、増殖させ、又は発現させるために用いられる、当該遺伝子又はDNAを有する核酸分子」と修正をしたほうがいいのではないかと御意見をいただいております。

7ページ目に行ってくださいまして、コンストラクト、これは現在は発現ベクターという形で用語集に載っているものですが、こちらにつきましては、〇〇〇のほうから、用語の説明案中の「新たな形質（タンパク質）」についてsiRNAを発現するコンストラクトもあるので、タンパク質及びRNAとしてはどうかという御意見。また、用語の説明中に「構築されたベクター」というのがございますけれども。こちらについても記載例の提示をいただいております。

9ページ目に行ってくださいまして、こちらは導入遺伝子にという用語についてでございます。こちらはまず、起草委員の〇〇〇のほうから「挿入」と「導入」の文言の使い方について御意見をいただいております。文脈として、細胞や生物個体に遺伝子を入れた場合を指す場合には「導入」、操作としてDNA断片をゲノムDNA内に入れる場合には「挿入」という感じではないかと御意見をいただいております。また、これの英語の記載については、〇〇〇、〇〇〇からそれぞれ御意見をいただいております。

続きまして、12ページ目に行ってくださいまして、挿入DNAという用語でございます。こちらにつきましては、〇〇〇のほうから「挿入」と「導入」の使い分け方について御意見をいただいております。また、英語の記載についても御意見をいただいております。

〇〇〇のほうからも、「挿入」と「導入」の文言の使い方について、挿入は具体的なニュアンスが強いのではないかと。具体的な記述では挿入を使うのかと思う。導入は概念的なニュアンスが強いということで、系統に導入したと使うことはできると思うが、系統に挿入したとは使えないのではないかと御意見をいただいております。

14ページ目を御覧ください。

供与体についてでございます。〇〇〇のほうから、こちらでもカルタヘナ法上で「核酸供与体」という記載が一般的ではないかと御意見をいただいております。

続きまして、19ページ目を御覧ください。

遺伝子組換え植物という用語についてでございます。こちらは、〇〇〇のほうから英訳について御意見をいただいております。また、〇〇〇のほうからも、用語の英訳名について御意見をいただいております。

続きまして、次の20ページ目、遺伝子組換え栽培系統という用語についてでございます。こちら〇〇〇、〇〇〇から英訳についての御意見をいただいております。

21ページ目、ベクター由来配列についてでございます。こちらは、〇〇〇のほうから、用語の説明のところで、「遺伝子組換え体作製に使われたベクターの導入を目的とする遺伝子発現機能を有する領域の外側部分に存在する配列で、遺伝子組換え体のゲノムに挿入された塩基配列」ぐらいがいいのではないかと御意見をいただいております。

また、〇〇〇のほうから、〇〇〇のおっしゃるとおり、例えば発現ベクターの説明のと

ころで目的とする挿入領域は〇〇から〇〇で、外骨格領域は〇〇から〇〇が相当するような表現がしにくくなるということで、その意味で外骨格領域は便利な言葉なのではないかという御意見をいただいております。

続きまして23ページ目、デオキシリボ核酸の用語の説明の修正でございますが、こちらは〇〇〇のほうからDNAの定義自体はこのままでよいのではないかと。あるいはこれまでの経緯で修正が必要ということなのかという御質問と、用語の使い分けに関しては遺伝子のほうでコメントをしているとおりということで御意見をいただいております。

また、〇〇〇のほうから、DNAは物質なので使い分け云々はもともとあり得ないのではないかという御意見をいただいております。

続きまして25ページ目、遺伝子という用語でございます。こちら〇〇〇のほうから、用語の説明について、コンストラクトの作成や遺伝子組換えの方法等、具体的な操作を示す場合にはDNAがふさわしいと思いますが、遺伝子と厳密な使い分けは難しいように思われます。DNAは化学物質ですので定義が可能ですが、遺伝子については文脈により抽象的な概念としても使用されることがあるので、構造遺伝子や調節遺伝子以外のゲノム領域の場合もあると思われるので、がっちり定義してしまってよいものか疑問が残るという御意見をいただいております。

貴重な御意見をありがとうございます。

こちらの用語の定義とか新しい用語集に掲載すべき用語につきましては、これは植物にも添加物にも関係するものでございますので、一度植物の起草委員と添加物の起草委員と両方集まっていたたく形で打合せ会を非公開の状態で開催させていただいて、ざっくりばらんに皆様から御意見をいただきたいと考えております。今、日程調整をさせていただいて、一番御都合がいいのが、全ての先生に集まっていたたくことが難しかったのですが、5月29日で打合せ会を開催できればなと事務局のほうでは考えてございます。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

この用語集もそろそろ形ができてきて、これからがまた結構大変だったりするのだけれども、詰めの段階に入ってきているようです。

ただいまの説明につきまして、御質問はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

打合せ会は来週の月曜日ですよね。1週間後になります。起草委員の先生方、まだまだ人使いの荒いこの事務局から多数来ると思いますが、何とぞよろしく願いいたします。

事務局からほかにもございますでしょうか。

〇〇〇 ございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、本日の議題についてはこれで終了でございます。

以上をもちまして、第236回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。先生方、どうもお疲れさまでした。