

府食第261号
令和3年4月27日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公印省略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年12月12日付け厚生労働省発生食1212第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた添加物「JPAo005株を利用して生産されたキシラナーゼ」に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

「JPAo005株を利用して生産されたキシラナーゼ」については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（平成16年3月25日食品安全委員会決定）に基づき評価した結果、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断した。

遺伝子組換え食品等評価書

JPAo005 株を利用して生産された
キシラナーゼ

2021年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	3
I. 評価対象添加物の概要	5
II. 食品健康影響評価	5
第1. 安全性評価において比較対象として用いる添加物及び宿主等の性質並びに遺 伝子組換え添加物及び組換え体との相違	5
1. 従来の添加物の性質及び用途等に関する資料	5
2. 宿主及び導入 DNA	5
3. 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する資料	6
4. 宿主の構成成分等に関する資料	6
5. 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料	6
6. 安全性評価において検討が必要とされる遺伝子組換え添加物と従来の添加物 及び組換え体と宿主等の相違点	7
第2. 宿主に関する事項	7
1. 分類学上の位置付け（種名（学名）・株名等）に関する事項	7
2. 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項	7
3. 寄生性及び定着性に関する事項	8
4. 病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないことに関する事項 ...	8
5. 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項	8
第3. ベクターに関する事項	8
1. 名称及び由来に関する事項	8
2. 性質に関する事項	8
第4. 挿入 DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項	8
1. 挿入 DNA の供与体に関する事項	8
2. 挿入 DNA 又は遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）及びその遺伝 子産物の性質に関する事項	9
3. 挿入遺伝子及び抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現に関わる領域に関する事 項	11
4. ベクターへの挿入 DNA の組込方法に関する事項	11
5. 構築された発現ベクターに関する事項	11
6. DNA の宿主への導入方法に関する事項	12
7. 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項	12
第5. 組換え体に関する事項	12
1. 宿主との差異に関する事項	12
2. 遺伝子導入に関する事項	12

第6. 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項	13
1. 添加物の製造原料又は製造器材としての使用実績があること	13
2. 添加物の製造原料又は製造器材としての安全性について知見が得られていること	13
第7. 遺伝子組換え添加物に関する事項	13
1. 諸外国における認可、食用等に関する事項	13
2. 組換え体の残存に関する事項	13
3. 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項	13
4. 精製方法及びその効果に関する事項	14
5. 含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する事項	14
第8. 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ない場合に必要事項	14
Ⅲ. 食品健康影響評価結果	14
<参照>	15

<審議の経緯>

- 2019年12月12日 厚生労働大臣から遺伝子組換え食品等の安全性に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1212第7号）、関係書類の接受
- 2019年12月17日 第767回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年1月24日 第197回遺伝子組換え食品等専門調査会
- 2021年3月2日 第806回食品安全委員会（報告）
- 2021年3月3日から4月1日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年4月21日 遺伝子組換え食品等専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告
- 2021年4月27日 第814回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>

中島 春紫（座長）
児玉 浩明（座長代理）
安達 玲子 近藤 一成
飯島 陽子 手島 玲子
岡田 由美子 樋口 恭子
小関 良宏 山川 隆
小野 竜一 吉川 信幸
橘田 和美

要 約

「JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼ」について、申請者提出の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

本添加物は、*Aspergillus oryzae* IFO4177 株を宿主とし、*Thermomyces lanuginosus* CBS 586.94 株由来のキシラナーゼ遺伝子を導入することで作製した JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼである。本添加物は、キシランの 1,4-β-D-キシロイド結合をエンド型で加水分解する酵素であり、パン生地の品質向上を目的として使用される。

「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」（平成 16 年 3 月 25 日食品安全委員会決定）に基づき、挿入遺伝子の安全性、挿入遺伝子から産生されるタンパク質の毒性及びアレルギー誘発性等について確認した結果、従来の添加物と比較して新たに安全性を損なうおそれのある要因は認められなかった。

したがって、「JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼ」については、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断した。

I. 評価対象添加物の概要

品 目：JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼ
用 途：パン製造における生地品質向上
申請者：ノボザイムズ ジャパン株式会社
開発者：Novozymes A/S (デンマーク)

本添加物は、*Aspergillus oryzae* IFO4177 株を宿主とし、*Thermomyces lanuginosus* CBS 586.94 株由来のキシラナーゼ遺伝子を導入することで作製した JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼである。本添加物は、キシランの 1,4-β-D-キシロイド結合をエンド型で加水分解する酵素であり、パン生地の品質向上を目的として使用される。

II. 食品健康影響評価

第 1. 安全性評価において比較対象として用いる添加物及び宿主等の性質並びに遺伝子組換え添加物及び組換え体との相違

1. 従来の添加物の性質及び用途等に関する資料

(1) 名称、基原及び有効成分

従来の添加物の名称、基原及び有効成分は、以下のとおりである。

名 称：キシラナーゼ

基 原：糸状菌、放線菌

有効成分：キシラナーゼ

IUB No. : EC 3. 2. 1. 8

CAS No. : 9025-57-4

(2) 製造方法

キシラナーゼは、培養、ろ過、製剤化等の工程を経て製造される。生産菌は、除菌ろ過により除去される。

(3) 用途及び使用形態

キシラナーゼは、パンの製造工程において、原料となる小麦粉中のキシランを加水分解することで、生地の弾力向上等を目的として使用される。

(4) 摂取量

キシラナーゼが全てのパンの製造工程に使用され、最終製品中に 100% 残存すると仮定した場合の最大一日摂取量は、2.24 μg/g TOS (Total Organic Solids) / kg 体重/日である (参照 1、2)。

2. 宿主及び導入 DNA

(1) 宿主の種名 (学名)、株名等及び由来

宿主は、*A. oryzae* IFO4177 株である。*A. oryzae* IFO4177 株は、清酒麹か

ら分離された野生株である。

(2) DNA 供与体の種名、株名又は系統名等及び由来

キシラナーゼ (*xlnTL*) 遺伝子の供与体は、*T. lanuginosus* CBS 586.94 株である。*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子の供与体は、それぞれ *A. nidulans* Glasgow 野生株及び *Saccharomyces cerevisiae* FL100 株である。

(3) 挿入 DNA の性質及び導入方法

xlnTL 遺伝子は、*xlnTL* をコードする。

amdS 遺伝子及び *URA3* 遺伝子は、それぞれアセトアミダーゼ及びオロチジン 5'-リン酸デカルボキシラーゼをコードし、選抜マーカーに用いた。

キシラナーゼの生産性を高めるために、*A. oryzae* IFO4177 株の α -アミラーゼをコードする *amyC* 遺伝子を含む 5 種類の遺伝子を欠失導入用ベクターを用いた相同組換えにより欠失させた (参照 3)。さらに、 γ 線照射による *cpa* 遺伝子クラスター及び *afl* 遺伝子クラスターの欠失により、シクロピアゾン酸及びアフラトキシン生産能が欠失している (参照 4)。

xlnTL 遺伝子、*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子を含む遺伝子導入用ベクター pJPV022 をプロトプラスト法により宿主のゲノム DNA に導入した。

3. 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する資料

A. oryzae は、長期にわたり食品製造用酵素の製造に安全に使用されてきた経験がある (参照 5)。国内では、*A. oryzae* は、麹菌として味噌、醤油、醸造酒などの発酵食品製造に広く利用されている。

4. 宿主の構成成分等に関する資料

A. oryzae でのアフラトキシンの産生は確認されていない。*A. oryzae* の中に、シクロピアゾン酸、コウジ酸、 β -ニトロプロピオン酸を生産する株も報告されている (参照 6)。

5. 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料

(1) 製品名及び有効成分

本添加物の製品名及び有効成分は、以下のとおりである。

製品名 : *xlnTL*

有効成分 : キシラナーゼ

IUB No. : EC 3.2.1.8

CAS No. : 9025-57-4

(2) 製造方法

xlnTL は、JPAo005 株を生産菌として、培養工程、ろ過等の製剤化工程を経て製造される。生産菌は 2 回の除菌ろ過により、分離・除去される。

(3) 用途及び使用形態

XlnTL は、パンの品質を向上する目的で使用される。

(4) 有効成分の性質及び従来の添加物との比較

xlnTL は、従来のキシラナーゼと同じくキシランの 1,4-β-D キシロイド結合をエンド型で加水分解する酵素である。

6. 安全性評価において検討が必要とされる遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び組換え体と宿主等の相違点

(1) 遺伝子組換え添加物と従来の添加物

xlnTL と従来のキシラナーゼとの相違点は、基原並びに至適温度及び pH が異なる点である。

(2) 組換え体と宿主

JPAo005 株と宿主との相違点は、JPAo005 株には *xlnTL* 遺伝子が複数コピー導入され、キシラナーゼの高産生性を獲得している点である。また、*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子の導入並びに *amyC* 遺伝子を含む複数種類の内在性遺伝子を欠失している点である。

以上 1 から 6 までから、本添加物及び本添加物の生産菌の比較対象となり得る従来の添加物及び宿主があると判断し、以下の各事項について評価を行った。

第 2. 宿主に関する事項

1. 分類学上の位置付け（種名（学名）・株名等）に関する事項

宿主は、*A. oryzae* IFO4177 株である。

2. 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項

A. oryzae は、一般的に非病原性の微生物であると考えられ（参照 5）、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（以下「BSL」という。）1 に相当する（参照 7）。*A. oryzae* の中には、シクロピアゾン酸、コウジ酸及びβ-ニトロプロピオン酸を生産する株が報告されている（参照 6）。

A. oryzae 由来の酵素であるアルカリ性セリンプロテアーゼ及び TAKA アミラーゼは、アレルゲンデータベース（参照 8）に記載されており、いずれも呼吸器系感作が報告されているが、これは特定の職種での高頻度ばく露が起因と考えられる。*A. oryzae* IFO4177 株は食品添加物の生産菌として長年使用され、安全性に問題を生じる事例は報告されておらず、アレルギーを誘発する可能性は低いと考えられる。

3. 寄生性及び定着性に関する事項

*A. oryzae*には、腸管内への寄生性及び定着性の報告はない。

4. 病原性の外来因子(ウイルス等)に汚染されていないことに関する事項

*A. oryzae*には、病原性の外来因子の存在を示唆する報告はない。

5. 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項

*A. oryzae*の近縁種である *A. fumigatus* は、日和見感染により肺炎の原因菌となることが知られている。また、*A. flavus*、*A. parasiticus*、*A. nomius*、*A. pseudotamarii* 及び *A. bombycs* は、有害生理活性物質であるアフラトキシンを産生することが知られている。

第3. ベクターに関する事項

1. 名称及び由来に関する事項

遺伝子導入用ベクターpJPV022の作製には、*Escherichia coli*由来のプラスミド pUC19 が用いられた。

2. 性質に関する事項

(1) DNAの塩基数及びその塩基配列を示す事項

プラスミド pUC19 の塩基数及び塩基配列は明らかになっている。

(2) 制限酵素による切断地図に関する事項

プラスミド pUC19 の制限酵素による切断地図は明らかになっている。

(3) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項

プラスミド pUC19 の塩基配列は明らかになっており、既知の有害塩基配列は含まれていない。

(4) 薬剤耐性に関する事項

プラスミド pUC19 には、アンピシリン耐性遺伝子が含まれている。

(5) 伝達性に関する事項

プラスミド pUC19 には、伝達を可能とする塩基配列は含まれていない。

(6) 宿主依存性に関する事項

プラスミド pUC19 の複製開始配列は、*E. coli* で機能する。

第4. 挿入DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項

1. 挿入DNAの供与体に関する事項

(1) 名称、由来及び分類に関する事項

xlnTL 遺伝子の供与体は、*T. lanuginosus* CBS 586.94 株である。*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子の供与体は、それぞれ *A. nidulans* Glasgow 野生株及び *S. cerevisiae* FL100 株である。

(2) 安全性に関する事項

T. lanuginosus は、自然界に広く存在する高温菌である (参照 9)。食経験は知られていないが、安全性審査の経た旨の公表がなされたリパーゼ (NOVOZYM677) (2003 年 6 月 30 日官報掲載) の供与体としての実績がある。

A. nidulans の食経験は特に知られていないが、*amdS* 遺伝子は選抜マーカーとして長年利用されてきた実績を有する。

S. cerevisiae は、パン酵母やアルコール発酵用酵母として食品製造において長年にわたり安全に使用されてきた。

T. lanuginosus、*A. nidulans* 及び *S. cerevisiae* は、いずれも国立感染症研究所病原体等安全管理規程における BSL1 に相当すると考えられる (参照 7)。

2. 挿入 DNA 又は遺伝子 (抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。) 及びその遺伝子産物の性質に関する事項

(1) 挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法に関する事項

xlnTL 遺伝子は、*T. lanuginosus* CBS 586.94 株のゲノムから PCR により得られた。

amdS 遺伝子及び *URA3* 遺伝子は、それぞれ *A. nidulans* Glasgow 野生株及び *S. cerevisiae* のゲノムから PCR により得られた。

(2) 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

挿入 DNA の塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図は、明らかになっている。

(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項

① *xlnTL* 遺伝子

xlnTL 遺伝子がコードする *xlnTL* は、キシランの 1,4-β-D-キシロイド結合をエンド型で加水分解する。

a. 挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性に関する知見

T. lanuginosus は他の糸状菌と比べて特にアレルギー誘発性を有する菌種ではなく、*T. lanuginosus* のアレルギー誘発性の可能性を調べるために文献検索^aを行った結果、アレルギー誘発性を示唆する報告はなかった。

b. 遺伝子産物についてそのアレルギー誘発性に関する知見

^a PubMed 検索日：2018 年 3 月

xlnTL を有効成分とする酵素製剤について、アレルギー誘発性を示唆する報告はない。

c. 遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性に関する知見

(a) 人工胃液に対する感受性

xlnTL の人工胃液中での消化性について確認するため、SDS-PAGE 分析及びウェスタンブロット分析を行った結果、両試験において、試験開始後 10 分以内にバンドが消失したため、分解されることが示された (参照 10)。

(b) 人工腸液に対する感受性

xlnTL の人工腸液中での消化性について確認するため、SDS-PAGE 分析及びウェスタンブロット分析を行った結果、xlnTL は試験開始後 6 時間においても分解されないことが示された (参照 10)。

(c) 加熱処理に対する感受性

xlnTL の加熱処理に対する感受性を確認した結果、85°C・30 分の処理で活性が消失することが示された。

d. 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

xlnTL と既知のアレルゲンとの構造相同性の有無を確認するため、アレルゲンデータベース^bを用いて相同性検索を行った結果、連続する 80 アミノ酸配列以上で 35%以上の相同性を示す既知のアレルゲン及び連続する 8 アミノ酸配列が一致する既知のアレルゲンは検出されなかった (参照 11)。

② *amdS* 遺伝子

amdS 遺伝子がコードするアセトアミダーゼは、アセトアミドを分解し、アセトアミドを唯一の窒素源として利用できることにより、選抜マーカーとして使用された。アセトアミダーゼについて、アレルギー誘発性及び毒性を示す報告はない。

③ *URA3* 遺伝子

URA3 遺伝子は、オロチジン 5'-リン酸デカルボキシラーゼをコードし、ウリジン要求性を相補する選抜マーカーとして長年使用されてきた。オロチジン 5'-リン酸デカルボキシラーゼのアレルギー誘発性及び毒性を示す報告はない。

以上のことから総合的に判断し、xlnTL、アセトアミダーゼ及びオロチジン 5'-リン酸デカルボキシラーゼはアレルギー誘発性を有さないものと考えられた。

^b ネブラスカ大学アレルゲンデータベース (FARRP version 18)

3. 挿入遺伝子及び抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現に関わる領域に関する事項

(1) プロモーターに関する事項

xlnTL 遺伝子のプロモーターは、*A. niger* BO-1 株の中性アミラーゼ II をコードする *na2* 遺伝子のプロモーター断片に、*A. nidulans* Glasgow 野生株のトリオースリン酸異性化酵素をコードする *tpi* 遺伝子のプロモーター断片を連結させた *na2/tpi* プロモーター配列である。*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子のプロモーターは、それぞれの自身の野生型プロモーター配列である（参照 12）。

(2) ターミネーターに関する事項

xlnTL 遺伝子のターミネーターは、*A. niger* BO-1 株に由来する *amg* 遺伝子の *amg* ターミネーター配列である。*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子のターミネーターは、それぞれ自身の野生型ターミネーター配列である（参照 12）。

(3) その他、挿入遺伝子の発現制御に関わる塩基配列を組み込んだ場合には、その由来、性質等が明らかであること

(1) 及び (2) の他に挿入遺伝子の発現制御に関わる塩基配列は組み込まれていない。

4. ベクターへの挿入 DNA の組込方法に関する事項

プラスミド pUC19 に、*na2/tpi* プロモーター断片、*xlnTL* 遺伝子断片、*amg* ターミネーター断片、*amdS* 遺伝子断片及び *URA3* 遺伝子断片を挿入し、遺伝子導入用ベクター pJPV022 を作製した。

5. 構築された発現ベクターに関する事項

(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

遺伝子導入用ベクター pJPV022 の塩基数、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る（参照 12）。

(2) 原則として、最終的に構築された発現ベクターには、目的以外のタンパク質を組換え体内で発現するオープンリーディングフレームが含まれていないこと

遺伝子導入用ベクター pJPV022 に、*xlnTL* 遺伝子、*amdS* 遺伝子及び *URA3* 遺伝子以外のオープンリーディングフレーム（以下「ORF」という。）の有無を確認するために全領域の ORF 検索を行った。その結果、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 147 個検出された。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に、アレルゲンデータベース^cを用いて相同性検索を行った結果、連続する 80 アミノ酸配列以上で 35%以上の相同性を示す既知のアレルゲン及び連続する 8 アミノ酸配列が一致する既知のアレルゲンはなかった（参照

^c ネブラスカ大学アレルゲンデータベース (FARRP version 18)

13)。さらに、これらの 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、MvirDB データベース（参照 14）を用いて E-value<0.02 を指標として検索を行った。その結果、2 個の ORF がデータベース中のタンパク質と相同性を示したが、いずれも毒性を有するとは考え難いタンパク質であった（参照 15、16）。したがって、遺伝子導入用ベクター pJPV022 には、アレルギー誘発性及び毒性をコードする ORF が含まれる可能性は低いと考えられた。

(3) 宿主に対して用いる導入方法において、意図する挿入領域が発現ベクター上で明らかであること

意図する挿入領域は、遺伝子導入用ベクター pJPV022 全領域である。

(4) 導入しようとする発現ベクターは、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること

遺伝子導入用ベクター pJPV022 は、目的外の遺伝子の混入がないように純化されている。

6. DNA の宿主への導入方法に関する事項

遺伝子導入用ベクター pJPV022 を宿主ゲノムへプロトプラスト法を用いて導入した。その結果、pJPV022 は宿主ゲノム上の任意の位置に、タンデムに複数コピー挿入されていると考えられる（参照 17、18）。

7. 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項

遺伝子導入用ベクター pJPV022 は抗生物質耐性マーカーを有していない。

第 5. 組換え体に関する事項

1. 宿主との差異に関する事項

JPAo005 株は、pJPV022 が導入され、*amyC* 遺伝子等の複数種類の遺伝子を欠失している点で宿主と異なる。

2. 遺伝子導入に関する事項

(1) 制限酵素による切断地図に関する事項

JPAo005 株の染色体上での pJPV022 の導入位置を確認するためにシーケンス解析を行った結果、1 箇所挿入されたことを確認した。さらに、定量 PCR 法を用いてコピー数を解析した結果、複数コピーの *xlnTL* 遺伝子が導入されていることが確認された（参照 19、20）。

(2) オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項

JPAo005 株の遺伝子挿入領域と宿主ゲノムとの接合部位を跨ぐ領域、並びに欠失導入用ベクターを導入した *amyC* 遺伝子座（異種遺伝子断片の残存）及び

両接合近傍配列における ORF 検索を行った。

その結果、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 185 個検出された。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に、アレルゲンデータベース^dを用いて相同性検索を行った結果、連続する 80 アミノ酸配列以上で 35% 以上の相同性を示す既知のアレルゲン及び連続する 8 アミノ酸配列が一致する既知のアレルゲンはなかった（参照 21～23）。さらに、これらの 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、MvirDB データベース（参照 14）を用いて E-value<0.02 を指標として検索を行った結果、相同性を示す ORF は認められなかった。したがって、アレルギー誘発性及び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。

第 6. 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項

1. 添加物の製造原料又は製造器材としての使用実績があること

xlnTL 製剤の製造原料及び製造器材は、食品用酵素の製造に安全に使用されてきた実績がある。

2. 添加物の製造原料又は製造器材としての安全性について知見が得られていること

xlnTL 製剤の製造原料及び製造器材は、安全に使用されてきた実績を有することから、有害性はないと考えられる。また、本製品の原料は Food Chemicals Codex (FCC) 等の規格に適合している。

第 7. 遺伝子組換え添加物に関する事項

1. 諸外国における認可、食用等に関する事項

xlnTL 製剤は、フランス、カナダにおいて、食品用加工助剤のポジティブリストに収載されている。また、米国では 1997 年に GRAS として認証されている。

2. 組換え体の残存に関する事項

ドットプロット解析により、xlnTL 製剤中には組換え DNA が検出されないことが確認された（参照 24）。

3. 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項

xlnTL の製剤前の酵素サンプルは、FCC の規格値を満たしている。また、コウジ酸、β-ニトロプロピオン酸、シクロピアゾン酸及びアフラトキシンの産生量を分析した結果、いずれも検出限界未満であることを確認している（参照 25）。製造原料は食品用酵素への使用が認められた品質のものが用いられ、安全性に問題のある非有効成分が含まれるとは考えにくい。

^d ネブラスカ大学アレルゲンデータベース (FARRP version18)

4. 精製方法及びその効果に関する事項

xlnTL 製剤は、生産菌の培養物を、粗ろ過、除菌ろ過、限外ろ過等の精製工程を経ることで得られる。これらの工程において安全性に問題のある物質が混入することはないと考えられる。

5. 含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する事項

xlnTL 製剤の製造原料及び製造方法は従来の食品用酵素の製造に使用されているものと同様であり、含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動はないと考えられる。

第8. 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ない場合に必要な事項

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。

Ⅲ. 食品健康影響評価結果

「JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼ」については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（平成16年3月25日食品安全委員会決定）に基づき評価した結果、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断した。

<参照>

1. 厚生労働省、平成 28 年国民健康・栄養調査報告。
2. Typical Composition: Pentopan Mono BG (社内文書)
3. 欠失導入用ベクターを用いた DNA 欠失の概要 (社内文書)
4. *Aspergillus oryzae* BECh2 株に関する情報 (社内文書)
5. Barbesgaard P, Heldt-Hansen HP, Diderichsen B. On the safety of *Aspergillus oryzae*: a review. *Appl Microbiol Biotechnol* 1992;36(5):569-572.
6. Frisvad JC, Moller LLH, Larsen TO, Kumar R, Arnau J. Safety of the fungal workhorses of industrial biotechnology: update on the mycotoxin and secondary metabolite potential of *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, and *Trichoderma reesei*. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2018;102(22):9481-9515.
7. 国立感染症研究所病原体等安全管理規程 (http://www0.nih.go.jp/niid/Biosafety/kanrikitei3/Kanrikitei3_1006_1.pdf, http://www0.nih.go.jp/niid/Biosafety/kanrikitei3/Kanrikitei3_1006.pdf)
8. Search Results with *Aspergillus oryzae* from Allergen Nomenclature (WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee).
9. Singh S, Madlala AM, Prior BA. *Thermomyces lanuginosus*: properties of strains and their hemicellulases. *FEMS Microbiology Reviews*, Review 2003;27(1):3-16.
10. Digestability and Purity of xlnTL protein in a product formulation (社内文書)
11. Assessment of Sequence homology of endo-1,4-beta-xylanase expressed by JPAo005 to allergens (社内文書)
12. 遺伝子導入ベクター-pJPV022 の DNA 塩基配列並びに構成 (社内文書)
13. Sequence homology of ORFs in the expression plasmid pJPV022 to proteins from MvirDB and allergens (社内文書)
14. Zhou CE, Smith J, Lam M, Zemla A, Dyer MD et al. MvirDB—a microbial database of protein toxins, virulence factors and antibiotic resistance genes for bio-defence applications. *Nucleic Acids Res* 2007;35(Database issue):D391-394.
15. Welch RA, Burland V, Plunkett G, Redford P, Roesch P et al. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(26):17020-17024.
16. Shanks J, Burtnick MN, Brett PJ, Waag DM, Spurgers KB et al. *Burkholderia mallei* tssM encodes a putative deubiquitinase that is secreted and expressed inside infected RAW 264.7 murine macrophages. *Infect Immun* 2009;77(4):1636-1648.
17. 五味 勝. カビの形質転換系の開発とその利用. *化学と生物* 1990;28:91-100.
18. Kelly JM, Hynes MJ. Transformation of *Aspergillus niger* by the amdS gene of *Aspergillus nidulans*. *EMBO J* 1985;4(2):475-479.
19. JPAo005 株の遺伝子挿入部位の塩基配列 (社内文書)

20. Copy number determination of the *xlnTL* gene in the GM production strain NZYM-FA (社内文書)
21. Sequence homology of ORFs in the 5'flanking region of the pJPV022 insertion on the genome of JPAo005 to proteins from MvirDB and allergens (社内文書)
22. Sequence homology of ORFs in the 3'flanking region of the pJPV022 insertion on the genome of JPAo005 to proteins from MvirDB and allergens (社内文書)
23. Sequence homology of ORFs in the AmyC locus on the genome of JPAo005 to proteins from MvirDB and allergens (社内文書)
24. The analysis of residual DNA in a xlnTL product formulation by means of dot blot hybridization (社内文書)
25. Characterization of GMM Xylanase Toxbatch PPQ38584 from *Aspergillus oryzae* strain Fa-2 (社内文書)

「JPAo005 株を利用して生産されたキシラナーゼ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年3月3日～令和3年4月1日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1件
4. 意見・情報及び食品安全委員会の回答

意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>たかが「パン製造における生地品質向上」のためにわざわざ遺伝子組換え品を使うこと自体が疑問です。</p> <p>しかも、第三者の資料ではなく、申請者の提出した資料に基づいて評価することは客観性を損なうものです。申請者は承認されやすいように資料に手を加えたり、わからないように捏造することも可能です。疑義がある資料はしっかり検証するとは言っても、もともと申請者の資料を基にしている限り限界があります。申請者の資料をもとに評価するのはやめていただきたいと存じます。</p> <p>人工添加物や遺伝子組換え品に頼った食品づくりではなく、素材そのものの味を生かす製法に回帰してほしいものです。</p> <p>いくら、1日当たりの摂取量が僅少とはいえ、わずか数十年程度の知見に限られている遺伝子組換え品については、中期的な影響はまだ判断できないはずです。遺伝子組換え品は、100%の安全性が断言できるまで、使用を禁止すべきです。</p> <p>また、日本で認められている遺伝子組み換え物質の数と諸外国のそれを比較した数字をお示しいただきたいです。日本はダン</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制等のリスク管理を行う行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行っています。この食品健康影響評価は、食品安全基本法第11条第3項に基づき、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて行うこととしております。</p> <p>また、食品健康影響評価は、申請者の提出した資料をもとに行いますが、これまでの科学的知見や海外での評価結果も踏まえ、資料の内容についての問題点、疑問点については説明や再提出を求めるとともに、調査会の審議において、資料の内容が不足していると判断された場合は、追加試験等のデータを含め必要な追加資料の提出を求めています。</p> <p>本添加物については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（平成16年3月25日食品安全委員会決定）に基づき評価を行った結果、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断しました。</p>

トツで200を優に超えており、2位の米国の倍程度と聞いていますが、実際はどのようなのでしょうか？

なお、遺伝子組換え食品等の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、厚生労働省へお伝えします。

※ 頂いた意見・情報はそのまま掲載しています。