

基調講演 2

「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」について

農林水産省バイオテクノロジー課長

貝沼 圭二

1. はじめに

近年のバイオテクノロジーの研究開発の進展には目覚ましいものがある。なかでも生命現象の基礎となる遺伝情報を司るDNAを操作する“組換えDNA技術”については、この技術の基本的手法が確立された1973年から15年余りの間に、急速に各種の産業分野に浸透してきている。

最近における組換えDNA技術の利用の動向をみると、既に微生物や培養細胞を用いた物質生産については、実用化の段階に到達しており、先行している医薬品分野では大腸菌等の微生物や動物細胞を用いてヒト成長ホルモン、インシュリン、インターフェロン等の医薬品の生産が行われており、化学工業分野でも微生物を用いて各種の酵素やアミノ酸等の商業生産が開始されている。

一方、農林水産業及び食品産業の分野においても、米国では豚のオーエスキー病生ワクチンや組換え枯草菌で生産されたでんぷん分解酵素 α -アミラーゼが販売されており、オランダではチーズ製造用凝乳酵素キモシンの商業生産が開始されている。日本でも枯草菌や酵母を用いた飼料アミノ酸等が実用化されてきている。

遺伝的メカニズムの複雑な高等動植物に新たな形質を導入する個体レベルの組換え体の研究開発も急激に進展してきており、植物については、タバコ、トマト、ジャガイモなどのナス科植物のほか、重要農作物としてのイネ、トウモロコシ、大豆等でも病虫害耐性、除草剤耐性等の形質導入が行われている。さらに、最近ではアンチセンスRNAの手法を用いてトマトの貯蔵性の向上やペチュニアの花弁操作等も行われている。このように育種上有用な特性を持った組換え植物が相次いで作出されてきており、米国を中心とした先進諸国では、既に50件を超える組換え植物の野外試験が実施されている（表1）。

このように組換えDNA技術については、農林水産業や食品産業の分野においても、急速に研究開発と実用化が進みつつあるが、他方、これにより新たな形質を導入された生物（組換え体）に関しては、人体や生態系への影響に十分留意しながら秩序ある利用を図っていく必要がある。

農林水産省においては、組換え体の利用に係る内外の状況等を踏まえ、農林水産業、食品産業その他の農林水産省の所管する産業分野（農林水産分野等）における適切な利用を通じて、農林水産分野等の健全な発展に資するため、先般、「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」を制定したところである。以下指針制定の経緯及び指針の内容について説明を加えたい。

2. 指針制定の背景及び経緯

1970年代後半以降、組換えDNA技術を安全に利用するためのガイドラインづくりが世界各国で進められてきている。当初は、実験を対象にしたものであったが、研究開発の進展や知見の増大により産業利用指針の策定や農業・環境利用に関する検討が行われてきている（表2）。

(1) 研究ガイドライン

1973年のコーエン・ボイヤーの組換え実験の成功によって組換えDNA技術が手法的に確立されたわけであるが、これと同時に一方では組換えDNA実験のリスクについての指摘がなされ、これを契機に組換えDNA実験に関する安全性の確保を図るべきだとする社会的風潮が強まった。これに対応し、1976年に米国NIH（国立衛生試験所）が「組換えDNA分子に関する研究のための指針」を策定した。これは、微生物の外部への漏出を抑制する構造と機能を持った実験室で行う「物理的封じ込め」と、特殊な培養条件以外では生存が困難とするような「生物学的封じ込め」という2つの手段を併用した安全性の確保を内容としたものである。その後、1976年～78年にかけて、英国、フランス、西ドイツ等の先進国においても、NIHのガイドラインにならって、同様の内容のガイドラインが策定されている。

また、我が国においても、NIHのガイドラインを踏まえ、組換えDNA実験の安全確保に必要な基本的要件を示すことを目的として、文部省が1979年3月に大学や大学付属研究機関等を対象とした「大学等の研究機関等における組換えDNA実験指針」を、また、同年8月には科学技術庁が国公立試験研究機関及び民間企業を対象とした「組換えDNA実験指針」を策定している。

これらの指針は、その後の知見の集積等によって物理的封じ込めの基準緩和が図られてきているほか、DNA供与生物の範囲の拡大等の改訂が図られてきている。

(2) 産業利用段階のガイドライン

1980年代に入ると、組換えDNAの産業利用が、インターフェロンやインシュリン等の医薬品分野によって進んできたことや、組換え体の特性もある程度明らかにされてきたことから、組換え体の産業利用のあり方について検討する必要性が生じてきた。このような状況に対応し、OECD科学技術政策委員会が83年から3カ年にわたって本格的に検討を行い、その結果を踏まえて86年7月に勧告を行った。

この勧告の内容は、大規模工業利用（いわゆるタンク培養）と農業・環境利用（開放系利用）とに大きく分けられ、大規模工業利用については、組換え体の安全度レベルに応じてGILSP（優良工業製造規範）、カテゴリー1～3の4段階の基準に分類して、それぞれ一定の封じ込め条件下での利用を行うこと、農業・環境利用については、ケース・バ

イ・ケース（個別案件ごとの審査）及びステップ・バイ・ステップ（実験室から温室、小規模野外試験、さらに大規模野外試験と段階的に開放系に移行）の原則を下に利用を行うことと、それぞれ考え方が示されている。

(3) 各国の産業利用ガイドラインの策定状況

このようなOECDの動きに合わせて、86年以降、欧米の主要国では産業利用を意識したガイドライン等の策定作業が進められ、関係省庁における組換え体の利用のための審査体制も整備されてきている。

組換えDNA技術の先進国である米国では、組換え体を利用して作出された医薬品、食品、農業用資材等の製品の規制の一環として、ガイドライン等の策定が進められてきている。連邦政府各省庁の所掌については、これを明確にするため、大統領府科学技術政策局（OSTP）の調整フレームワークが1986年6月に策定されている。これによれば、組換え体のうち、植物及び動物は農務省（USDA）、微生物を利用する場合、農薬、肥料等は環境保護庁（EPA）、動物用ワクチンは農務省、食品及び医薬品は食品医薬品局（FDA）が、それぞれ主として所掌することとされている。また、このフレームワークの中で各省庁はガイドラインや既存の法律を根拠とする組換え体の取扱いに関する基準、さらには審査のための体制等を定めている。

一方、西欧諸国においては、1986年～87年にかけて組換え体の大規模工業利用に関し、英国、西ドイツ等、多くの国でOECDの勧告に沿ったガイドラインを策定しているが、組換え体の農業・環境利用については各国の対応は大きく4つに分けられる。

まず、英国、オランダ、アイルランド及びスイスでは、ガイドラインが策定され、これに基づき組換え体の審査を行っている。次に、フランス、ベルギー及びスペインでは、ガイドラインは策定されていないが、OECDの勧告を直接受けた形で審査委員会が組織され、組換え体の審査が行われている。さらに、デンマークでは遺伝子工学法が制定されており、これに基づき野外試験が許可制とされており、西ドイツでもこれに追随する動きがある。また、イタリア、ギリシャでは野外試験等に対するガイドラインや審査体制が未だに整備されていない。

このように各国の対応がまちまちであることから、今後、1992年のEC市場統合に向けて、欧州各国での規制等の統一を図るため、OECD勧告及び英国等のガイドラインを参考にしつつ、EC閣僚理事会指令の策定作業が進められている。また、OECDにおいても、勧告のフォローアップ作業の一環として、各国の野外試験の評価手法の統一を図るため、GDP（優良開発規範）という概念が提案・検討されており、近々その成案が公表される予定である。

(4) 我が国における産業利用指針の策定状況

我が国でも、既に工業的な利用（タンク培養等）については、1986年に通商産業省及び厚生省が、それぞれの所管分野を対象とした「組換えDNA工業化指針」及び「組換えDNA技術応用医薬品等の製造のための指針」を制定し、これに基づいて工場内で一定のルールの下に組換え体を利用した化学製品や医薬品の生産が行われている。

農林水産省においても、OECDの勧告の内容を踏まえ、1986年12月に農林水産分野での組換え体の利用のための指針案を公表し、各方面の意見を聴取しつつ、その成案化のための検討を進めてきた。今回の「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」は、上記のような状況を踏まえ、工業的な組換え体の利用のみならず、組換え植物等を開放系で利用する場合も対象として制定されたもので、平成元年4月20日付けの農林水産事務次官依命通達として関係業界団体や都道府県にあてて通達されたところである。

3. 指針の概要

(1) 指針の目的

本指針は、農林水産業、食品産業その他の農林水産省の所管する産業分野（以下「農林水産分野等」という。）において、組換えDNA技術により新たな形質を導入された組換え体を適切に利用するために必要な基本的要件を示し、組換え体の利用に係る安全確保を図り、もって農林水産分野等の健全な発展に資することを目的とする。

(2) 安全性評価の原則等

農林水産分野等において組換え体を利用しようとする者（事業者）は、当該組換え体について、有害な形質の有無等の安全性評価を行い、組換え体の種類及び利用形態並びに安全性の程度に応じた利用区分により組換え体を利用するものとする。

この場合、事業者の属する産業分野の範囲には、農林水産業、食品産業のほか、農薬、肥料、飼料、飼料添加物、動物用医薬品、食品用酵素等の農林水産省が所管する関連資材の生産に関わる産業分野を含んでいる（図1）。

ア 組換え植物

指針でいう組換え植物とは、宿主として植物（子実体を形成する菌類、すなわちキノコ類以外の菌類及び微小藻類を除く。）の細胞を用いた組換え体（タンク培養等により個体への分化を伴わない状態で利用されるものは除く。）をいい、次により利用を行う。

① 模擬的環境利用

育種に必要な素材を確保するため組換え体を増殖させる場合、非閉鎖系実験（1988年12月に科学技術庁が実験指針の補足として考え方を公表した実験室外の温室、網室等における小規模な栽培実験）の結果等を踏まえ、一定の画された区画において模擬的環境利用を行い、開放系利用のための安全性の確認を行う。

この場合、組換え植物の特性及び開放系における利用形態並びに周辺の生物を考慮し、

必要と考えられる隔離ほ場等を設けて、一定の作業区域で栽培を行うものとする。

②開放系利用

模擬的環境利用により、安全性が確認されたものについては、開放系利用を行うことができる。

イ 組換え微生物

指針でいう組換え微生物とは、キノコ以外の菌類及び微小藻類を含む微生物の組換え体であり、次により利用を行う。なお、動植物細胞を宿主とする組換え体で個体への分化を伴わない状態で利用されるものについては、組換え微生物として取り扱うこととしている。

①生産工程における利用

人に対する病原性がなく、宿主となる生物は長期にわたって安全に産業利用が行われている等極めて安全であると認められるものについては、G I L S P（優良工業製造規範）利用として最小限の封じ込め条件下で利用できるものとしている。また、その他のものについては、安全性の程度に応じ、カテゴリー1～3利用として、それぞれ一定の封じ込め条件下で利用する。

②開放系利用を目的とするものの利用

生産工程でG I L S P利用又はカテゴリー1利用に分類される組換え微生物について、模擬的環境利用において管理しながら段階的に開放系利用に近付けていく等基本的な利用の枠組みのみを示し、事業者は、安全性に関する十分な知見の集積に努めるものとしている。これは、開放系利用における利用を目的とする組換え微生物の利用形態が、①農薬、肥料等野外への散布、②動物用生ワクチン、弱毒ウイルス等動植物個体への接種、③発酵食品等の利用等多様であり、個々の利用形態に応じた具体的な安全性評価のあり方をさらに検討することが必要であることによる。

(3) 設備・装置その他組換え体の管理

組換え体の利用に当たっては、組換え体の種類、利用区分等に応じ、必要な設備・装置を設置するとともに、組換え体の栽培又は培養、廃棄物の処理、保管等につき一定の作業要領に従う。また、事業者は、業務管理者等を任命するとともに、必要な調査審議を行う業務安全委員会を設置する等管理体制を整備することとしている。

(4) 農林水産大臣の確認

事業者は、組換え体を利用するに当たって、安全性評価、設備・装置等がこの指針に適合していることの確認を農林水産大臣に求めることができる。なお、この確認に当たっては、農林水産技術会議に設ける組換え体利用専門委員会（動物用医薬品にあっては、中央薬事審議会のバイオテクノロジー特別部会）において必要な調査審議を行うこととしている。

(5) その他

指針の第6章でその他として、当面の指針の運用上の事項等について以下のように規定している。

ア 前述のとおり開放系における利用を目的とする微生物については、事業者は、その安全性に関する十分な知見の集積に努めるものとする。

イ 組換え動物については、当分の間、一定の管理された環境で飼育管理を行うものとし、組換え体の安全性評価につき事業者ら農林水産大臣に確認の申請があれば、個別事例毎に確認を行うこととしている。これは、現在の組換え動物の研究開発の動向や、動物といっても昆虫から魚介類、大型家畜まで生物学的にも多種多様であり、利用形態も多岐にわたることなどから、詳細については今後の検討を待つこととし、具体的な規定を設けなかったものである。

ウ 組換えDNAを含むウイルス、ウィロイド等の非細胞生物であって、ワクチンや弱毒ウイルスのように動植物個体へ直接の接種を目的とするものについては、当分の間、組換え微生物に関する規定を準用する。この場合、接種を受けた動植物個体は組換え体には含まれないものとする。

エ セルフクローニングに由来する生細胞又は生物等についても、組換え体の安全性評価を行う上での知見として重要であることから、当分の間、組換え体として取り扱うものとする。

4. おわりに

以上指針の概要について、解説を加えてきたが、紙面の制約から詳細な説明は省かせていただいた。疑問の点や具体的な産業利用の案件があれば、当バイオテクノロジー課あて直接照会いただければ幸いである。今後、この指針の適切な運用が、他のバイオテクノロジー振興施策の推進と相まって、農林水産業、食品産業及び関連産業におけるバイオテクノロジー利用推進の一助となれば幸いである。

(表1) 諸外国における組換え体の野外利用試験の実施状況(1988年11月現在)

国名	種類	1986	1987	1988	計
米 国	植 物 微生物	3 1	13 6	17 22	33 29
ベ ル ギ ー	植 物 微生物	1	1 1	4	6 1
フ ラ ン ス	植 物 微生物		3 1	4	7 1
イ ギ リ ス	植 物 微生物	1	1 2	2	3 3
オ ラ ン ダ	植 物 微生物			2 1 1	2 1 1
ス ペ イ ン	植 物			2	2
ニュージーランド	植 物			1	1
アイランド	微生物			1	1
オーストラリア	微生物		1		1
イ タ リ ア	微生物			1	1
計	植 物 微生物	4 2	18 11	32 25	54 38

(参考：内訳)

組換え植物

国名	組換え植物の特性					計
	除草剤耐性	昆虫耐性	ウイルス抵抗性	組換えモデル	その他	
米 国	16(タバコ：8) (トマト：8)	10(タバコ：4) (トマト：4) (トウモロコシ：1) (ジャガイモ：1)	4(トマト：3) (タバコ：1)	3(タバコ)		33
ベルギー	4(ポプラ：1) (ジャガイモ：2) (アルファルファ：1)	1(ジャガイモ：1)		1(タバコ)		6
フランス	5(タバコ：2) (ジャガイモ：2) (ナタネ)			1(タバコ)	1(高タンパク生産ナタネ)	7
イギリス	2(ジャガイモ)			1(ジャガイモ)		3
オランダ	1(ジャガイモ)		1(ジャガイモ)			2
スペイン		2(トマト：1) (ジャガイモ：1)				2
ニュージーランド				1(ジャガイモ)		1
計	28	13	5	7	1	54

組換え微生物

国名	組換え微生物の特性					計
	殺虫蛋白遺伝子等導入細菌 (微生物農薬)	窒素固定関連遺伝子増強 (微生物肥料)	氷核形成蛋白遺伝子削除 (霜害防止菌)	病原性関連遺伝子削除等 (生ワクチン)	放出モデル細菌	
米 国	3(クラビバクターザイリ、シュードモナス)	17(リゾビウム・メリローティ)	4(シュードモナス・シリンゲ)	4(オーエスキー病ウイルス)	1(シュードモナスに大腸菌の遺伝子導入)	29
ベルギー				1(狂犬病ウイルス)		1
フランス					1(リゾビウムにマーカー遺伝子導入)	1
イギリス	2(昆虫ウイルス)	1(R.レグミノザム)				3
オランダ					1(シュードモナス、リゾビウム)	1
アイルランド		1(R.メリローティ)				1
オーストラリア	1(アグロバクテリウム)					1
イタリア			1(P.シリンゲ)			1
計	6	19	5	5	3	38

(表2) 組換えDNA技術に関するガイドライン等関係年表

年月	国内	国外
1973. 6		米国: ゴードン核酸会議で組換えDNAの潜在的危険性が問題となる
1974. 7		米国: ポール・バーグによる遺伝子組換え実験の一時自粛の呼び掛け
1975. 2	ポール・バーグ提案を受け入れ(分子生物学者10数名による会合において合意)	米国: アシロマ会議(遺伝子操作を巡る規制問題に関する国際会議)開催
1976. 6	日本学術会議, 生物科学研究連絡委員会内に「プラスミド問題検討小委員会」設置	米国: NIHガイドライン公布
8		英国: 組換えDNA実験ガイドライン提示, 遺伝子操作諮問委員会(GMAC)設置勧告
9	科学技術会議ライフサイエンス部会, 組換えDNA研究に関する第1回懇談会開催	
1977. 1	「組換えDNA分子研究検討ワーキンググループ中間報告」をプラスミド小委員会に提出	
7	学術審議会, 科学と社会特別委員会第1回組換えDNA小委員会開催	
12		仏国: 組換えDNA実験ガイドラインを公表
1978. 2		西独: 組換えDNA実験ガイドラインを公表
1979. 3	文部省「大学等の研究機関等における組換えDNA実験指針」告示	
8	科学技術庁「組換えDNA実験指針」通知	
1980. 11		米国: NIHガイドライン改訂(大腸菌K12株の宿主ベクター系はNIHに登録不要, 任意の遵守等)
1981. 7		米国: NIHガイドライン改訂(K12株, 酵母, 枯草菌の宿主ベクター系の適用除外, 脊椎動物に対する毒素の基準設定)
1982. 3		第32回OECD/CSTP: 「バイオテクノロジーと政策」について今後の検討方針について討議
8	「組換えDNA実験指針」全面改訂(物理的及び生物学的封じ込め基準の緩和, 適用微生物の範囲の拡大, 等)	
1983. 2		第34回OECD/CSTP: 「バイオテクノロジーの安全性と規制」が正式に議題として取り上げられるとともに, 専門家グループの設置
9	「組換えDNA実験指針」改訂(大量培養の基準設定, 生物学的封じ込めレベルにB2レベル設定)	
12		OECD: 第1回アドホックグループ(準備ノートの検討マニフェスト討議, 今後の会合日程)
1984. 6		OECD: 第2回アドホックグループ(報告書案の検討)
1985. 5		OECD: 第3回アドホックグループ(報告書案の検討)
1985. 9	農水省, 農林水産組換えDNA技術推進研究会を発足(農林水産分野における組換え体の安全利用のあり方を植物及び微生物分野に分かれ, 86年5月まで延べ11回に亘って検討)	
10		

年月	国内	国外
1986. 4		英国：農業及び環境への応用を目的とした遺伝子操作、生物の計画放出のガイドラインを公表
6	通産省「組換えDNA技術工業化指針」告示	米国：組換えオーエスキー病生ワクチンを販売認可
6	農林水産組換えDNA技術推進研究会、「農林水産分野における組換え体の利用と安全性の確保について」報告	米国：バイオテクノロジー規制に関する統一ガイドラインを公表
7		米国：除草剤耐性タバコ、耐病性タバコの野外試験開始
8	「組換えDNA実験指針」改訂(大量培養にLS-Cレベルの設定、工業用微生物の宿主-ベクター系を指針に追加)	OECD：組換え体の産業利用に関する安全性の問題に関する勧告
10	通産省、工業化指針による初の工業化計画の確認を発表	
12	厚生省「組換えDNA技術応用医薬品のための製造の指針」通達 農水省「農林水産分野における組換え体の利用のための指針(案)」公表	
1987. 3	厚生省組換え医薬品製造指針による初の製造計画確認を発表	
4		米国：組換え霜害防止細菌の野外試験実施(正式に認可された初の組換え微生物の野外試験)
5	厚生省、指針を「組換えDNA技術応用医薬品等の製造のための指針」に改訂し、医薬部外品、化粧品及び医療用具についても指針を適用	
6		米国：USDA、動植物、微生物の野外試験を含めたガイドライン最終案を公表
7	経団連・ライフサイエンス委員会・組換えDNA技術部会、各省庁に対し指針の運用に関する要望書を提出	
8		米国：NIH、動植物の組換え体を対象とした実験ガイドラインを公表
1988. 3		EC：遺伝子操作生物の環境放出に関する閣僚理事会指令案を公表
4		OECD：バイオテクノロジーの安全性に関する専門家会合
12	科学技術庁「植物を用いる実験に関する考え方」を公表。組換え植物の野外実験等の考え方を示す。	
1989. 2	環境庁「組換え体の開放系利用に伴う環境保全の基本的な考え方」についての中間報告を公表	
4	農林省「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」を施行	
6		OECD：バイオテクノロジーの安全性に関する専門家会合開催

