

1. 従来の経緯

厚生省では、1991年12月に、「バイオテクノロジー応用食品・食品添加物の安全性確保のための基本方針」、「組換えDNA技術応用食品・食品添加物の製造指針」及び「組換えDNA技術応用食品・食品添加物の安全性評価指針」を定めた。

「基本方針」では、バイオテクノロジーが食品製造に応用された事例が少ないことから、適切な監視・指導を行うことによって消費者の健康保護を徹底することとし、組換えDNA技術、細胞融合技術、組織培養技術及びバイオリクター技術を対象とすることとした。

また、両指針では、組換えDNA技術を応用して製造された食品のうち、新規性が認められず、組換え体を食さないものを対象として、製造段階において遵守すべき事項や安全性評価に必要な項目を定めており、1992年4月よりガイドラインとして運用している。この中では、業者は自らの方法が指針に合致していることの確認を厚生大臣に求めることができるとしている。

2. 今後の方針

1) 指針に適合している旨の確認を求める申請に対する審査の実施

申請が受理されると、食品衛生調査会への諮問・答申を経て確認が行われることとなるが、現在のところ確認の実績はない。ただし、数社が申請の意向を既に示しており、厚生省として事前のconsultationに応じている状況である。

2) 既存の指針が対象としていない分野を対象とする新たな指針の策定

①組換え体を食する場合や食品に新規性が認められる場合の組換えDNA技術応用食品、②バイオリクター技術、組織培養技術、細胞融合技術等を利用して製造された食品等については、製造や安全性評価に係る指針が策定されておらず、現在、研究班等から得られた知見を基に、策定作業を進めているところである。このうち、遺伝子組換え等に伴って新たに導入された蛋白質のアレルゲン性や、マーカー遺伝子、とくに抗生物質耐性を持つものの安全性に関する規定が既存の指針との差異と考えられる。

3. その他の検討事項

まず、バイオテクノロジーを応用して製造された食品の表示については、「公衆衛生の見地から」の必要性、例えば、アレルゲンであることが知られている蛋白質が新たに導入され、外見からはそれが判断できない場合は、そうした蛋白質が含まれている旨の表示は必要になると考えられるが、バイオテクノロジーによって製造された旨の表示は、食品衛生法を根拠として義務づけることは困難であろう。

また、バイオテクノロジーを応用して製造された食品の新規性により、適用される指針が異なることとなるが、新規性の判断は製品の遺伝的素材や構成成分を考慮しながら、「実質的同等」の原則に基づき判断されることとなる。

さらに、既存の指針への適合性を求める際の申請資料についても、求められる資料の範囲をより明確に提示することも必要となると考えている。

組換え食品の安全性評価に関する最近の動向

厚生省食品保健課 鈴木康裕

第1 「マーカー遺伝子の植物における使用による健康影響及び遺伝子改変植物の同定・制御における使用の可能性に関するWHOワークショップ」について

1. 概要

- 1) 開催日時：平成5年9月21日（火）～24日（金）
- 2) 開催場所：コペンハーゲン北方のルングステッド市会議場（デンマーク）
- 3) 参加者：各国のバイオテクノロジー応用食品の安全性確保の担当行政官，企業及び大学・研究所の研究者，WHO担当者等
- 4) 主要議事：マーカー遺伝子の現状と必要性，健康影響の可能性，安全性評価の戦略

2. 安全性に関する話題について

1) 総論

- ・通常，マーカー遺伝子は酵素をコードしており，安全性評価は，①基質特性，②マーカーとなる酵素の安全性，③酵素の分解産物の安全性について行うべきである。
- ・基質については，改変作物細胞の選択時にのみ用いられる場合は，安全性に関する問題は生じえない。ただし，マーカーとなる酵素が除草剤等に対する耐性を有するなど，通常の農作業時においても発現する場合は，こうした薬剤及びその分解産物等の残留程度やその人体に対する影響等を，通常の残留農薬の安全性評価と同様のレベルで確認する必要がある。
- ・マーカーとしては，抗生剤や除草剤，重金属等に対する耐性を利用した選択マーカー遺伝子と，産生する物質の特性により仕分けを行うスクリーニングマーカー遺伝子がある。
- ・酵素の一般的安全性については，特殊なアミノ酸構造を示すか，摂取量が一日摂取量と比較してかなり多量となるわけではなければ，通常は安全性に問題は生じない。従って，構造ではなく機能に着目して安全性評価を行うべきである。
- ・直接経口摂取する食品におけるこうした遺伝子及び産物，関連した代謝産物等の残留が重要な要素であり，バイオテクノロジーテクノロジーを利用した（Cre/Lox site-specific recombination の可能性），又は調理加工・消化による，こうした物質の除去や不活化の効果についても知見を集積する必要がある。
- ・なお，挿入遺伝子に共通した毒性やアレルギー誘発性，多面発現，その他の意図せぬ効果については，他の挿入遺伝子と同様の安全性評価が必要となる。
- ・微生物においては，プラスミドを介して遺伝子の移行が起こりうるため，ヨーグルト等微生物を含む食品において抗生物質耐性選択マーカー遺伝子を用いるのは適当ではない。

2) 組換えDNA技術応用食品等に用いられる抗生物質耐性選択マーカー遺伝子の安全性について

ア. 原則

組換え作物の摂取によって，耐性の対象となる抗生物質の経口投与の効力を有意に低下させないことを確保する。

イ. 抗生物質耐性選択マーカー遺伝子に特異的な、摂取に係る安全性の課題

① 遺伝子及びその産物のヒト腸内細菌叢等に与える影響：植物から微生物への水平的遺伝子移行

- ・日和見感染を除けば、常在菌ではなく、病原菌のみが検討の主たるターゲットとなる。
- ・選択マーカー遺伝子は植物の遺伝子に強固に組み込まれており、植物から微生物への遺伝子輸送のメカニズムは知られていないし、移行を証明した確立した文献はない。
- ・消化の過程で生ずる遺伝子断片についても、腸管内ですぐさま分解されていくし、微生物又はヒト腸管上皮細胞に取り込まれるためには、20塩基以上の相同性が必要となるため、考えにくい。

② 経口投与した抗生物質を腸内で不活化する可能性

- ・活性成分の腸管内残留やヒトの腸管上皮細胞への遺伝子移行による影響の可能性
- ・ヒトの腸管上皮細胞は5～8日で入れ替わるため、たとえヒトの腸管上皮細胞に耐性発現遺伝子が移行しても、長期にわたって耐性能を発現することは考えにくい。

③ 飼料中の抗生剤を不活化してしまう可能性（略）

ウ. 検討を要すると思われる項目

① 宿主の特性（摂取量、調理・加工方法、成分）

② 遺伝子及び遺伝子産物の特性

- ・ 遺伝子及び遺伝子産物の構造及び機能
- ・ 耐性発現のメカニズムと利用方法、関連代謝産物：とくに、耐性発現にATP等のco-factorを必要とするか否か、またそうした物質の消化管内の濃度
- ・ 遺伝子及びその産物の同定・定量方法
- ・ 遺伝子及びその産物の調理・加工による変化（熱や物理的圧力に対する安定性）
- ・ 遺伝子及びその産物の消化管内環境における変化（酸や消化酵素に対する安定性）

③ 安全性評価

- ・ 遺伝子及びその産物の予想摂取量
- ・ 耐性の対象となる抗生物質の現在の使用の状況（使用量、使用方法）
- ・ 通常摂取・存在する抗生物質耐性菌の量と特性と、組換えDNA作物を食することに起因して生じた抗生物質耐性菌の量と特性の比較
- ・ 経口投与した抗生物質の不活化推定量

エ. Calgene社Flavr Savr[®] に関するケース・スタディー

①遺伝子及びその産物の特性

- ・ 遺伝子産物は熱や酸を加えることにより約15秒で失活するため、調理により、又は、胃や上部小腸で分解され、抗生物質の不活化、微生物やヒト細胞への遺伝子移行が生じうる下部小腸や大腸ではほとんど残存しない（疑似環境下で実証）。
- ・ co-factorとして必須のATPは通常腸管内に存在せず、ATPを高濃度に含有する果実等を大量・同時に摂取しないかぎり、耐性発現に可能性は考えにくい。
- ・ ヒトの遺伝子治療において、既に安全に使用された実績がある。

②カナマイシン及びネオマイシンについて

- ・ 腸管からの吸収が極めて悪いため、経口投与ではほとんど用いられていない。
- ・ 好気性グラム陰性菌の治療に用いるものであり、腸管内では99%が嫌気性菌であるため、そもそもカナマイシン耐性を有している。
- ・ 耐性のバックグラウンドレベルとしては、健康人の消化管には 10^{10} のカナマイシン耐性菌が存在しているし、現在、少なくとも毎日 1.8×10^5 のカナマイシン耐性菌を生野菜等から摂取していると推定される。

③安全性評価

- ・ Calgene社の計算では、Flvr Savr[®] を食しても、カナマイシン耐性菌の数は多く見積っても0.000001%以下（健康人で消化管内に 10^{10} 個のカナマイシン耐性菌を持っているとすると、新たに 10^4 個のカナマイシン耐性菌が新たに生ずることとなる）しか変動しないという。
- ・ 水平的遺伝子移行の可能性は最大でも 3.9×10^{-15} である。
- ・ 抗生剤で治療を受けているヒトの治療効果が妨げられる可能性は最大でも 1.3×10^{-5} である。

第2 バイオテクノロジー応用食品等と食品アレルギーについて

1. 原則

- ・ バイオテクノロジーによって新たに導入された蛋白質が、宿主のアレルギー誘発性を有意に高めるわけではないこと、又は、遺伝子改変によって宿主の既知のアレルゲンが有意に増加したわけではないことが確認されれば、アレルギー誘発性をもって、作出食品の製造・販売の制限等を行う必要はないと考えられる。
- ・ 新たに導入された、又は、改変により有意に増加した蛋白質のアレルギー誘発性については、こうした蛋白質を抽出して種々の検査を実施する必要がある。
- ・ バイオテクノロジーによって新たに導入された蛋白質が、宿主の抗原性を有意に高める場合は、抗原性の程度や予想されるアレルギーの程度、アレルギーを引き起こす可能性のある人口の規模等を考慮して、作出食品に対するその旨の警告表示等の義務づけ等の措置を講ずることが適当である。いずれの場合にしろ、広報普及活動が重要である。

2. 組換え体中の蛋白質とアレルギー誘発性の関連

- 1) 既知のアレルゲンの増量又は蛋白質の増量によるアレルゲン誘発性の増加
- 2) 新たに導入された蛋白質のアレルゲンとしての可能性の検討において考慮すべき事項

①新規導入蛋白質の特性

- ・既知のアレルゲンとの構造的類似性等の検索：分子量（10,000～70,000）とアミノ酸配列、蛋白質構造（allergenic determinants/IgE binding sites/epitopes）
- ・ヒトにとっての新規導入蛋白質の異種性
- ・新規導入蛋白質の調理・加工や消化による影響（熱安定性と酸安定性）
- ・新規導入蛋白質の腸管透過性と消化（蛋白質分解）酵素との反応性

②新規導入蛋白質の摂取の量と形態

- ・食品における含有量（供与体より有意に増加しているか）
- ・宿主の摂取量（日常食であるか否か）と調理・加工方法
- ・供与体の食経験と調理・加工方法

③代表的なアレルゲンに対するIgE抗体との結合能（ELISA, ウェスタン・ブロット）

3. バイオテクノロジー応用食品等に係る表示について

1) 表示の義務づけについて

①食品衛生法第11条

「厚生大臣は、公衆衛生の見地から、販売の用に供する食品若しくは添加物．．．に関する表示につき、必要な基準〔規第5条〕ことができる。

前項の規定により表示につき基準が定められた食品、添加物．．．は、その基準に合う表示がなければ、これを販売し、販売の用に供するために陳列し、又は営業上使用してはならない。」

②表示を求める目的と要件

食品等の摂取により、消費者に危害が及ぶおそれがある場合、食品の消費に係る安全性の確保という公衆衛生的見地から、義務づけを行う。

③求められる表示内容

通常の製法で生産された同等の既存食品と比較して異なる事項であって、飲食に起因する危害の原因となりうる事項（例：通常は見られないアレルゲン性や特定の構成成分の増減等に関する表示）。

④その他

- ・食品等の製造にバイオテクノロジーを利用している旨の表示については、自主的に表示された場合、消費者に食品の製造方法に関する情報を提供し、購買の際の目安になるという利点はあるものの、上記のような表示は食品衛生法第11条に定める「公衆衛生の見地から」必要な表示とは考えられない。
- ・ただし、消費者団体等からは、バイオテクノロジーを利用している旨の表示を求める意見も出される可能性がある。
- ・現に、英国の方針では、食品に新規性が認められる場合や組換え体そのものを食する場合には、「遺伝子工学製品 (genetically engineered products)」との表示を求めることとなっている（英上院は英国産業の競争力強化の観点から、こうした方針に反対している）。
- ・ちなみに、放射線照射食品については、厳密に言えば公衆衛生条の見地から見た場合には「放射線を照射した旨」の表示が必要とは考えにくいですが、消費者団体等からの要望もあって、「再照射を防止する」との観点から表示を求めることとなった経緯がある。

2) 不当表示の防止

①次のような表示を認めるか

- ・厚生大臣の指針適合確認を得た旨の表示
- ・バイオテクノロジーを使用している旨の表示
- ・バイオテクノロジーを使用していない旨の表示

②規制の方法

不当景品類及び不当表示防止法（公正取引委員会による排除命令及び公正競争規約（業界申し合わせ））

3) 検討を要する事項

①表示の要件（公衆衛生の見地とは何をさすのか）

どの程度の人口にどの程度の危害が及ぶことを表示を求める基準とするか。ごくまれなアレルギーや不耐症も対象とするのか。

②表示範囲

在来種とのかけ戻し後、在来種との混合出荷、在来種と混合して加工した場合にも表示を求めるのか。

③表示方法

栄養成分表示か注意・警告表示か。

④他制度との整合性

当然含まれているとは推定できない成分が加工食品に含まれており、こうした成分が何らかの危害を及ぼすおそれがある場合にも、現行では表示は求めている。