

遺伝子組換え動物（魚類を含む）由来食品の安全性評価に関する  
FAO/WHO 合同専門家会議（2003年11月17日～21日）報告書  
（日本語仮訳。正確な記述に関しては原文をご参照ください。）

要旨

遺伝子組換え動物（魚類を含む）由来食品の安全性評価に関する FAO/WHO 合同専門家会議が、2003年11月17日から21日までローマの国連食糧農業機関（FAO）本部で開催された。本会議の目的は、魚類を含む遺伝子組換え動物（以下、遺伝子組換え動物）由来食品の安全性評価について、FAO、WHO およびその加盟各国政府に科学的助言を示すことであった。会議では、遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価に適切かつ適用可能な方策について重点的に議論した。さらに遺伝子組換え動物作出に関わる固有の問題のほか、環境問題や倫理問題も取り上げた。なお、本会議では環境問題全般ではなく、遺伝子組換え動物の環境への参入と食品の安全性との関連について注目した。また、遺伝子組換え動物由来食品の科学的評価と直接関連する倫理面についても取り上げた。

遺伝子組換え動物開発の利点は、動物の生産量や品質の向上、新しい動物製品の開発などの短・中期的観点において理解されうる。長期的観点から見た応用方法には、環境指標としての利用や、生物的防除、異種移植などがある。

適切な繁殖目標の選択やベクターのデザインの改善、マーカー遺伝子のように安全性に懸念を生じさせる不要な DNA 配列の使用を回避するなどの技術的改善により、遺伝子組換え動物の安全性を最初から高める取り組みが求められる。

遺伝子組換え動物およびその由来製品の安全性評価の大部分は、遺伝子組換え植物とその由来製品のために確立された評価方針に沿って、ケースバイケースで実施できる。したがって、食品安全性評価の第一段階は、遺伝子組換え動物とその conventional counterpart (既存の対応物) の安全性比較評価である。この際食品摂取(量)評価を行い、必要に応じてリスク判定も実施する。

遺伝子組換え動物由来食品については、厳密な市販前安全性評価の実施により、十分な安全性が確保されるべきと考えられる。遺伝子組換え動物由来食品や従来品による長期的または非意図的な有害性や効用に関する情報を収集する手段として市販後調査を活用することについては、一層の検討が必要である。市販後調査は、遺伝子組換え動物由来食品の摂取と栄養影響の予測、また遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境参入後の状況の予測など、明確な問題設定が求められる場合には有効である。

遺伝子組換えによる非意図的影響を評価する場合には、動物製品の主要構成物の自然多様性に関するデータベースが必要である。また、この分野で現在進められている研究、販売および開発段階にある遺伝子組換え動物由来食品における検出・特定の手法に関する情報・参照資料にリンクした、各国からアクセスできるデータベースが必要である。

特に開発途上国では、食品の安全性に関連する環境・倫理の視点を含んだ遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価や管理に関する能力開発が必要である。

本会議では、すべての利害関係者や一般市民による参加型協議を早い段階で開始し、遺伝子組換え動物がもたらす潜在的利益、リスク、不確実要素について情報交換を行うことを提言した。

動物バイオテクノロジーに関する倫理 (the ethical consideration of animal biotechnology) の枠組みの整備が必要である。こうした枠組みにより、評価は透明性が高まると同時に、秩序だったものとなり、質的保証が可能になる。

## 1. はじめに

遺伝子組換え動物（魚類を含む）由来食品の安全性評価に関する FAO/WHO 合同専門家会議が、2003 年 11 月 17 日から 21 日までローマの国連食糧農業機関（FAO）本部で開催された。討議資料の作成者を含め、総勢 18 名の専門家が会議に参加した。参加者の一覧を付属資料 I に示す。

FAO 経済社会局長の Hartwig de Haen 氏が、FAO と世界保健機関（WHO）を代表して開会を宣言した。

de Haen 氏は開会の挨拶の中で、加盟国政府および消費者における食品安全性問題の重要性を指摘するとともに、FAO と WHO の役割は、各国の政治家、食品の安全性に関わる規制当局に対する科学的助言や技術的指針の提供、食品の安全性全般の改善、そして食料供給に対する消費者の信頼の強化であることを確認した。

de Haen 氏は、食品生産にバイオテクノロジーが応用されるケースが増加しており、その技術が食品の安全保障、ある種の主食食品の栄養価、ヒトの健康に利益をもたらす可能性があることに言及した。しかし、科学者や規制当局が、遺伝子組換え食品が消費者の健康に悪影響を及ぼすという証拠は得られていないと断言しているものの、多くの国の消費者がこうした食品に対して懐疑的であり、安全性評価の実施における透明性の強化を求めていると指摘した。

同氏は、遺伝子組換え動物（魚類を含む）由来食品の安全性評価に関してさらなる科学的指針を提供する上で、同会議が重要であることを強調した。このような食品は世界各地で開発が進められており、消費者や環境に対する安全性について取り組むことは、まさに時宜にかなっている。また遺伝子組換え技術を動物界に応用することから生じる倫理問題についても、検討するべきである。

同氏は、参加者に対し、FAO や WHO の専門家としての立場を指摘し、それぞれの機関や国の代表者としてではなく、あくまで国際的な科学者を代表した個人の立場で参加するよう求めた。

参加者からの利害の対立の申し立てはなかった。

会議は、議長に H. Kuiper 博士を、ラポーターに A. Kapuscinski 博士を選出した。

## 2. 背景

コーデックス委員会は、1999 年の第 23 回総会において、バイオテクノロジー応用食品特別部会を設置し、モダンバイオテクノロジーを応用した食品に関する基準、ガイドライン、提言の策定業務を委任した。同部会の業務を支援するため、FAO と WHO は遺伝子組換え食品の安全性や栄

養面に関する専門家会議を開催し、同部会が協議を進めるための科学的論拠を提供した。専門家会議では、特別部会の作業に密接に関連する事項が協議されたが、政府間交渉の過程からは完全に独立しており、純粋に科学的見地から各テーマが議論された。

これまでに以下の分野について、3度の専門家会議が開催された。

- ・ 植物由来の遺伝子組換え食品の安全性について（ジュネーブ、2000年5月29日～6月2日）
- ・ 遺伝子組換え食品のアレルギー誘発性の評価について（ローマ、2001年1月22日～25日）
- ・ 遺伝子組換え微生物応用食品の安全性評価について（ジュネーブ、2001年9月24日～28日）

バイオテクノロジー応用食品特別部会の遺伝子組換え食品の安全性評価に関する原則およびガイドラインの策定において、これらの専門家会議における協議成果は広く用いられた。（第7章参照）。

遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価については、経済協力開発機構（OECD、1992、1993年）、FAO/WHO（1991、1996、2000年）、カナダ王立協会（2001年）、英国王立協会（2001年）、米国学術研究会議（NRC、2002年）などの多くの専門家会議で協議されている。OECDとFAO/WHOの専門家会議では、遺伝子組換え食品全般の安全性評価について扱ったが、他の会議では特に遺伝子組換え動物および魚由来の食品の安全性評価が議論された。

遺伝子組換え動物の安全性評価については事例が非常に少ないが、遺伝子組換え動物由来食品の評価当局は、遺伝子組換え植物の評価に使われた基本的手法を遺伝子組換え動物由来食品に活かせるかもしれない。

### 3. 検討範囲および定義

本会議では特に、魚類を含めた遺伝子組換え動物について協議した。以後本報告における「遺伝子組換え動物」には、陸生動物に加え水生動物を含むものとする。

動物の遺伝子組換え技術は急速に進歩しており、以下のような興味深くまた有望な用途が考えられる。

- ・ 生物医学の基礎研究における使用により、遺伝学および生理学的知見の向上
- ・ ヒト疾患モデルの開発
- ・ 治療目的のための蛋白質などの物質の生成
- ・ 異種移植のための細胞組織や器官の代替

- ・ 飼育動物（魚類を含む）において、疾病耐性や食糧生産の増加などの望ましい特性を付与もしくは向上

本会議では、上記の最後の項目に挙げた技術の応用方法、すなわち遺伝子組換え動物由来食品について主に協議した。

本会議の目的は、FAO/WHO および加盟国政府に、遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価に関する科学的助言を提供することであった。会議では、遺伝子組換え動物、特に魚類に由来する食品の安全性評価に適切かつ適用可能な方策について多くの時間を費やした。また、環境問題や倫理面の問題など、遺伝子組換え動物の作出により生じる問題についても議論を行った。本会議では、全ての環境問題を対象にするのではなく、遺伝子組換え動物の環境への導入と食品の安全性との関係に焦点を絞った。こうした新たな技術の導入に対する世間の懸念が高まっているため、本会議の検討範囲に倫理問題を含めることは重要であると判断された。

会議では、クローニング、特に体細胞核移植の安全性について十分な検討は行なわなかった。

定義：会議では、以下の定義を用いた。

モダンバイオテクノロジー（modern biotechnology）とは、自然の生理学的生殖または組換えの障壁を克服し、従来の育種および選抜では使用されていない以下の適応をいう。<sup>1</sup>

- (i) 組換えデオキシリボ核酸（DNA）および細胞または細胞内小器官への核酸の直挿入を含む *in vitro* 核酸技術、または
- (ii) 分類学上の科を越えた細胞融合

**DNA 組換え動物（recombinant-DNA animal）**とは、*in vitro* 核酸技術（細胞または細胞内小器官への核酸の直接注入および組換え DNA を含む）によって遺伝物質が変化した陸生および水生動物を表す。

**遺伝子組換え動物（GM animals）**と**トランスジェニック動物（transgenic animals）**は、DNA 組換え動物の意味で同義的に使用される。

**導入遺伝子（transgene）**とは、遺伝子組換え動物のゲノムに導入された組換え DNA を表す。

**Conventional counterpart（既存の対応物）**とは、以下を表す。

---

<sup>1</sup> この定義は、生物多様性条約「バイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」に由来する。

- ・ 当該遺伝子組換え動物と同一の遺伝子源（genetic source）からなり、食品としての生産または加工において、安全に使用されてきた非遺伝子組換え陸生および水生動物
- ・ 従来の非組換え動物を使って生産され、食品としての一般的な使用に基づき、安全性が実証されたことがあるもの

## 4. 遺伝子組換え動物作出技術の現状

### 4.1 はじめに

遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価は、遺伝子組換え手法、予定された応用法、遺伝子の導入および発現により生じうる効果に関する理解に基盤を置くべきである。こうした事を背景にし、本会議では、導入遺伝子の発現が、動物およびヒトの健康に関わる環境問題に及ぼす潜在的ハザードについて検討した。また、食用動物生産の目的での遺伝子導入技術の開発、使用、監督に関する将来展望についても議論した。

食品生産目的ではないものの、遺伝子組換え昆虫が作出されており、遺伝子組換え昆虫により生じる問題についても議論が必要であるが、本会議では議論の対象外とした。

### 4.2 技術および応用

#### 4.2.1 技術

動物への遺伝子導入には、様々な技術が用いられる（Houdebine, 2003）。また形質転換の効率やリスク評価への影響により、動物の種類により適する技術が異なる。

遺伝子導入に使われる手法は、対象形質をコードしている遺伝子に関する知識によって決まる。導入遺伝子は発現ベクターに組み込まれるが、このベクター自身もその発現をコントロールする遺伝子を持っている。発現ベクターは、動物の種類に応じた使い分けが必要であるが、使用する発現ベクターのタイプにより、遺伝的あるいは免疫学的ハザードの出方も変わりえる。

バイオ技術者が、意図的に宿主に導入するものとして、以下のものがある。

- ・ 融合遺伝子：対象タンパクをコードする遺伝子に、宿主における発現制御因子をつけたもの。
- ・ トランスポゾン：融合遺伝子を含むゲノム上の位置を転移する塩基配列。
- ・ レトロウイルス：宿主ゲノムに組み込まれ、宿主細胞の複製過程の中で遺伝子発現するウイルスであり、組換えにより融合遺伝子を含むように改変したウイルス。

発現ベクターの多くがマーカー遺伝子を持っている。マーカー遺伝子には、単に遺伝子導入の成否をモニターするレポーター遺伝子のほかに、抗生物質などで DNA が導入された個体を選別できるような遺伝子産物をコードしているものもある。

発現ベクターを宿主に導入する一般的な方法は、以下のとおりである。

- ・ マイクロインジェクション：細いガラス針を使って受精卵または宿主細胞に発現ベクターを直接注入。
- ・ エレクトロポレーション：電気の刺激を利用して宿主の細胞膜に一時的に穴を作り、受精卵または宿主細胞に発現ベクターを導入
- ・ パーティクルガン：発現ベクターを金粒子に塗布し、粒子と共に宿主細胞に導入。
- ・ 細胞の形質変換およびクローニング：培養細胞の方が受精卵よりも遺伝子の導入やノックアウトが簡単なので、形質転換した細胞核を除核卵に移入し、代理母体に移植して体細胞クローン動物を作出する。これらクローン動物はトランスジェニック動物でもある。
- ・ 生殖細胞の形質転換：遺伝子を卵母細胞または精母細胞に導入し、形質転換された生殖細胞を受精に用い、動物を作出する。

これらいずれかの方法を使った場合でも、形質転換された動物が作出されるが、成功率は低い。そこで、それらの中からトランスジェニック動物を特定し、交配し、トランスジェニック系を作る。

#### 4.2.2 応用およびそのメリット

一つの導入遺伝子を発現するトランスジェニック動物が多様な用途に開発され、今後も開発されて、食糧生産やヒトの健康において広範に役立つであろう（表 1）。現在、こうした動物は、様々な開発段階にある。食糧生産への応用が早い段階で認められたトランスジェニック動物には、成長ホルモン遺伝子を導入して発現させた数種の魚の例がある。

トランスジェニック哺乳類家畜の作出は、繁殖率が低いことや体内で受精し成長することから問題が多く、コスト高である。トランスジェニックの第一世代の多くは導入遺伝子がモザイク状になっている、つまり一部の細胞のみにその遺伝子が導入されている。そのためトランスジェニック哺乳類家畜の開発は遅れている。しかし、形質転換された培養細胞の核や、モザイク状になっている動物の形質転換した細胞を、体細胞核移植によるクローニングのドナー材料として使用し、すべての細胞がトランスジェニックである個体を作出することができる。この方法は、すでに異種移植を目的としたブタの開発に応用されており、将来的には食糧生産のためのトランスジェニック系の確立に応用されると見込まれている。異種移植においてはいくつかの導入遺伝子を発現させたり宿主遺伝子をノックアウトしたりする必要が出るだろう。

### 4.3 遺伝子組換え動物の作出に関わる食品関連ハザード

以下では、遺伝子導入手法に関連するハザードや、食品の安全性に関係がある遺伝子組換え動物が環境へ放たれることについて説明する。以下に述べる遺伝子導入によるハザードについては、それらが生じる可能性やハザードの程度について考察し、長期的視点を持つ必要がある。また、こうしたハザードは、遺伝子導入に特有の問題ではないことにも注意すべきである。

#### 4.3.1 トランスジェニックス

遺伝子を動物に導入する過程は完全にコントロールされてはおらず、宿主における導入遺伝子の組み込み、発現、安定性については様々な結果が起こりえる。

一般的に、導入遺伝子 1 コピーが宿主ゲノムの機能遺伝子や調整領域以外の場所の一箇所安定して組み込まれることが望ましい。しかし、こうした結果が得られない場合も多く、導入遺伝子の複数のコピーが一箇所に組み込まれたり、ゲノムの複数箇所に導入遺伝子が挿入されることもある。宿主の遺伝子に導入遺伝子を挿入することにより宿主の遺伝子がオフになり、宿主の生存性や健康に影響を与える可能性がある。導入遺伝子の挿入が、他の遺伝子の発現に影響する場合もある。導入遺伝子は組み込まれる前に再配列をおこし、非機能性遺伝子となることがある。遺伝子導入過程において、たとえば発現ベクターからのマーカー遺伝子や選択マーカー、ベクター製造の際残存したバクテリア由来 DNA などの、望ましくない DNA 配列が残りゲノムに挿入される場合がある。挿入や遺伝子の不安定性から生じるハザードは、スクリーニングで見つけ、トランスジェニック系の開発過程で目的以外の結果が生じた個体を淘汰することにより対処できる。

導入遺伝子の発現が、他の宿主遺伝子の発現や宿主の健康に目的以外の影響を及ぼさないことが理想であるが、こうした結果が得られない場合もある。導入遺伝子はメチル化や他の方法でサイレンシングを受ける可能性もある。導入遺伝子の発現は、宿主にあるホメオスタティックなフィードバック機構ではなく、新規の調節因子によってコントロールされることがしばしばあるため、多面的な効果を持つ可能性があり、導入遺伝子の発現が宿主の複数の形質に影響を及ぼすことがある。多面的効果が顕著に見られたのは、成長ホルモン遺伝子を導入・発現した動物の中で、ブタ、ヒツジ、魚などの形態あるいは代謝作用における様々な異常である。他の多面的影響の中で肉量の向上などは、プラスと考えられる。導入遺伝子の異所発現は、その発現が期待されていない組織、性別、ライフステージで生じる場合があり、宿主の健康やその動物由来の食品の安全性に影響するおそれがある。導入遺伝子の発現から生じるハザードは、スクリーニングにより特定し、トランスジェニック系を確立する過程で望ましくない表現型を示した個体を淘汰することで管理できる。



ウイルスベクターやトランスポゾンベクターを使用した場合、導入遺伝子がゲノムの中で転移する可能性がある。ショウジョウバエを使った研究から、トランスポゾンは、別の遺伝的背景をもつ系統との新たな交配後に転移する可能性が非常に高いことが判明している。ベクターは、ウイルス粒子への構築や転移に必要なすべての DNA 配列を含まないように組換えられているが、理論的には、ゲノムの中で内因性転置因子や外因性のウイルス、またはトランスポゾンなどの他の DNA 配列と組換えにより、伝染性や移動性を獲得する可能性がある。こうしたハザードが生じる可能性を低減するためには、ベクターの最適なデザインの開発・使用が求められる。

異種移植目的のブタの開発では、ヒトに免疫反応を引き出す分子の発現をロックアウトし、ブタ細胞の表面をヒト細胞の表面に類似させる分子を加えることが行われるため、ブタがヒトのウイルスに感受性を持つ可能性が高まる。その結果、ブタが、ヒトの疾病を伝播する新たな宿主となるおそれがあり、さらにブタのウイルスがヒトへの新たな感染ルートにもなりえる。理論上、こうしたハザードは、異種移植系豚の開発において既存のエンドウイルスを欠損するブタの品種を使い、厳密な検疫で管理することで最小限に抑えられる。

#### 4.3.2 クローニング

遺伝子組換え動物を繁殖させる目的でクローニングが行われ、それにより問題が生じる可能性がある。しかし、本会議ではクローニング自体（特に体細胞核移植）に伴うリスクについては議論しなかった。

体細胞核移植によるクローニングでは、ゲノムの再プログラミングにより、分化した細胞の胚形成を促す必要がある。その結果、クローニングにより作出された個体の特に初期段階において、遺伝子発現に変化がみられる場合がある。遺伝子発現の変化や、クローニングの過程で必要な生殖操作が、クローン個体の胎児期および出生後の高死亡率、ならびに形態学および生理学上の異常の発生率の高さに影響する可能性があり、さらにクローン個体の健康や食品の安全性にも影響すると考えられる（NRC, 2002）。これまでに作出された限られたクローン動物の子孫を観察したデータからは、子孫の表現型は正常のようである。

#### 4.3.3 食品の安全性に影響するおそれのある環境問題

遺伝子組換え動物が環境に与える利益やリスクは、各動物により異なる（NRC, 2002 ; Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2003 ; Scientists' Working Group on Biosafety, 1998）。この議論では、環境全般ではなく、遺伝子組換え動物の環境への進入と食品の安全性との関係に焦点を絞っている。遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境への拡散は、ある種の環境へのハザードであり、ヒトへの食糧にこれらが入り込むルートを提供することにもなる。

遺伝子組換え動物が、環境を通じて食糧に入ってくる可能性は様々であり、動物の性質によってその環境への進入と拡散のしやすさが異なること、動物の逃亡を防ぐ能力の飼育システムによる違い、同種の環境中の動物を捕獲し、食用にするのかどうかということが違いの原因になる。家畜動物は生きた状態で輸送・販売される場合があるが、これも偶発的に環境に入りこむルートとなりえる。逃亡した遺伝子組換え魚介類やその子孫が検出されずに繁殖し、ヒトが食することも考えられる。今日の遺伝子組換え動物開発の現状をみると、食品の安全管理当局は、まず遺伝子組換え魚介類、次にアヒルやウズラなどの家禽類の問題に直面すると予測される。

遺伝子組換え動物の主な種や分類群を、野生に戻る能力、隔離状態から逃亡する可能性、移動性、当該動物の生態系への悪影響に関する過去の報告を参考にしてランク付けすることができる。北米の動物に関するランク付けでは（NRC, 2002）、高い順から、昆虫、貝類、魚類、マウス・ラット類、ネコ、ブタ、ヤギ、ウマ、ウサギ、イヌ、ニワトリ、ヒツジ、ウシとなっている。このランキングと食品の安全性の関係を地域レベルでみると、これらの動物をヒトが食する程度により異なる。ランキングは環境状況に応じて地域により異なるものであるが、同じリスク要因が適用される。

遺伝子組換え動物または導入遺伝子の環境への拡散の評価は、導入に関する事象（トランスジェニック株など）と地域の環境状況との組み合わせで考慮し、ケースバイケースで実施すべきである。評価では、遺伝子組換え動物を conventional counterpart（既存の対応物）、つまり同一の遺伝子源からなる非組換え動物と比較すべきである。また、推定される逃亡率より、これらの動物や導入遺伝子が環境に拡散する確率を査定する。その場合、以下についての評価を行う。

- 当該遺伝子組換え動物を conventional counterpart（既存の対応物）と比較した場合、受け入れ生態系に生息する野生種への遺伝子流動は低い、同等、高いかのいずれかである。最近の研究では、導入遺伝子は数世代の間に消失するか、あるいは自然生息種を通じて拡がり、その数に影響しうると考えられている（Muir and Howard, 2001, 2002）。これらの動物が食糧に入る点については、消失するのであれば安全である。しかし消失には一世代以上の時間を要するため、これらの動物は依然として食糧に入り込む可能性がある。
- 受け入れ生態系に特に野生種が生息していない場合、遺伝子組換え動物を conventional counterpart（既存の対応物）と比較して、その生態系に侵入したり外来種として定着する可能性は低いか、同等か、高いかのいずれかである。

#### 4.3.3.1 環境への進入の査定手法の現状

環境への進入を判定する信頼性の高い手法は、現状では標準化されていない。Net-fitness methodology（Muir and Howard, 2001, 2002）は、現代進化生物学や集団生物学に基づく体系的か

つ包括的な手法である（NRC, 2002 ; Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2003）。この手法は、(1) 遺伝子組換え動物と、conventional counterpart（既存の対応物）または野生種のライフサイクル全体、および両者の交配種の適応因子形質（fitness-component traits）を計測し、(2) (1)で得られた適応についてのデータをシミュレーションモデルに入れ、複数世代について導入遺伝子の最終結果を予測する、という二つの段階からなる。この方法で得られた予測を確認する必要があり、そのための実験が進行中である。例えば、トランスジェニック魚計画では、net-fitness methodology から得られた予測の検証を行っている（概要については、[www.reeusda.gov/crgam/biotechrisk/biot001s.htm](http://www.reeusda.gov/crgam/biotechrisk/biot001s.htm)を参照）。この方法には、内因性ノイズの追加、さらなる特性の取り組み、シミュレーションモデルの使いやすさの改善が必要である。この方法を適用する際に必要なデータは、多くの遺伝子組換え動物において不足しているが、最近、数種類の遺伝子組換え魚についてデータ収集の取り組みが開始された。

#### 4.3.3.2 遺伝子組換え動物の隔離

環境ハザードの判定（上記で検討）と食品安全性評価（第5章で検討）から得られた結果において、遺伝子組換え動物または導入遺伝子が、人間への供給食糧にリスクを及ぼす程度にまで自然環境に拡散すると予測された場合、リスク管理当局は、遺伝子組換え動物やその生殖細胞の自然環境への進入を防止・抑制するための隔離策の導入を検討すべきである。この対策の主要目的は、進入を確実に防ぐことである。この点が確実に実行できない場合は、逃亡した個体を繁殖できなくする方策で補完することができる。

魚介類の場合は、各養殖システムにおいて生物学的、機械的、物理・化学的隔離策を取ることができる（Agricultural Biotechnology Research Advisory Committee, 1995; Scientists' Working Group on Biosafety, 1998; Kapuscinski, 2003）。一般に生物学的隔離対策では、動物の生殖能力を破壊し、例えば、通常の2対ではなく3対の染色体を持つ3倍体の魚介類を作出し不妊化させる方法がとられる。機械的隔離では、養殖システムからの魚の逃亡を防止・減少させる器具を設ける（例えば、陸上の水槽や池からの放水パイプに網を設置）。物理的隔離では、水の物理的性質を変えて、逃亡路を致死的場所とする（廃水を致死温度にまで熱し、放出前に温度を下げる）。遺伝子組換え陸生動物については、他の方法の開発が可能である。

一つの対策では完全な成果が得られない場合が多いので、複数の隔離策の実施が必要である。例えば、サケのメスをすべて3倍体にすることにより、たとえ物理的隔離から逃亡しても個体が自然界で繁殖しないことが保証できる。隔離策については厳密な検証も必要である。

遺伝子組換え動物、特に魚介類については、繁殖を不能とするためのさらに確実な方法の開発・検証が求められている。改善策としては、3倍体作出の再現可能な手順（鳥類や哺乳類以外の動物に適用可能）のほか、化学的処理やアンチセンス遺伝子挿入などの遺伝子導入によって、生殖

発生を制御する内分泌経路における主要なステップをかく乱して、生殖不能を引き起こすという新たな方法がある。

#### 4.3.3.3 環境への進入および拡散のモニタリング

将来的には、特定の遺伝子組換え動物は広範囲に生産が承認される可能性があるが、それらのヒトの食糧に入ってくることが承認されているとは限らない。こうした状況においては、食品の安全性にハザードを及ぼすおそれのある遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境への予期せぬ拡散について、市販後調査の実施を検討することが重要である。環境中におけるこのような遺伝子組換え動物や導入遺伝子の検出には、広く行われている 2 つの科学的方法、すなわち (1) DNA ベースマーカーによる診断 (2) 統計的見地からみて適切で費用効率が高いサンプリング計画、が必要になるだろう。しかし、これらの方法を遺伝子組換え動物やその導入遺伝子の環境への拡散の市販後検出に応用するには、目的に十分適したプロトコールの策定が必要である。モニタリングは、研究・開発時における遺伝子組換え動物の隔離の確実な実施にもつながる。

#### 4.4 今後の展望

遺伝子組換え動物の利用による利点を完全に実現するための鍵は、これらの作出技術の進歩にある。例えば現在、導入遺伝子の組込みの低頻度とランダム性、ジーンサイレンシング、導入遺伝子の上位性効果や多面発現性などの限界があるが、これに対処するためには、画期的な分子的手法の開発が求められる。具体的には、導入遺伝子を宿主ゲノムの特定の位置に挿入できる新たな発現ベクターを使用する方法のほか、導入遺伝子を細菌や酵母の人工染色体に取り込み、それらを宿主に導入する方法などがある。アンチセンス遺伝子発現や相同組換えによる遺伝子ノックアウト技術の研究が進めば、ターゲット遺伝子の発現をオフにすることが可能となる。そのほかにも、特に他の生物種の ES 細胞や原始生殖細胞の発生技術などの進歩により、動物の遺伝子組換えが広範囲に推進される。

遺伝子の同定および導入は食品への有益な利用を促進すると同時に、食品の安全性や環境への影響（昆虫と食品の安全性の関係、ミツバチの場合など）に関する評価が必要になる。新たな遺伝子の導入および遺伝子導入技術やクローニング技術の進歩は、ヒト疾患の新しい動物モデル、医療用蛋白質の発現、異種移植のための遺伝子系の開発などに活用され、ヒトの健康に寄与するものと考えられる。遺伝子組換え動物には多くの利点が期待されているが、一方でリスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションにおいては、さらに困難な状況が生じることも予測される。

表1 動物への遺伝子導入の応用例

応用目的	期待される結果	例	コメント
動物生産の向上	成長促進や飼料転換率の向上により生産量を増大	大西洋サケ、コイ、ナイルティラピアの成長ホルモン遺伝子	
	疾病抵抗の強化	コイのラクトフェリン遺伝子、ナマズのセクロピン遺伝子	
	低温などの環境条件への耐性強化	大西洋サケおよび金魚の不凍蛋白質	耐寒性が改善されたのは金魚のみ
製品品質の向上	飼料の消化率の向上	ブタのフィターゼ遺伝子	この方法は雑食魚を植物飼料に適応させる際にも使用可
	栄養プロフィールの変更	牛乳の乳糖濃度を低下	
	食品からアレルゲンを除去	エビのアレルゲン蛋白質を作る遺伝子をノックアウト	
新製品	新種の観賞用動物	ゼブラフィッシュに発現した蛍光蛋白質遺伝子	
	ヒトおよび動物用医薬品	家畜動物の乳汁または血液に発現させたモノクローナル抗体、リゾチーム、成長ホルモン、インシュリンを作る遺伝子	
	工業製品	ヤギの乳汁に発現させたクモの糸	
環境指標生物	環境汚染のセンサー	重金属イオンに曝露したカダヤシにおける、メタロチオネインプロモーターとリンクしたレポーター遺伝子の発現	
ヒトの健康	異種移植目的の細胞、組織、器官	ブタの糖転移酵素遺伝子のノックアウト	さらにクローニングが必要
動物の健康	伝達性海綿状脳症の予防	ウシおよびヒツジのプリオン蛋白質遺伝子のノックアウト	狂牛病およびスクレイピーの予防
バイオコントロール	薬剤抵抗益虫	捕食虫および寄生蜂に薬剤抵抗遺伝子を導入	害虫駆除に化学的および生物学的方法の使用も可
	疾病の伝播を抑制	ハマダラカにマラリア原虫抵抗遺伝子を導入	マラリアの伝播を抑制
	繁殖・性別管理	GnRHまたはアロマターゼに対するアンチセンス遺伝子を導入	外来侵入種の管理に使用可

出典：(NRC, 2002; Kapuscinski, 2003)

## 5. 遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価手法

### 5.1 はじめに

遺伝子組換え動物およびその由来製品の食品安全性評価は、消費者向けの遺伝子組換え植物およびその由来製品に関する評価のやり方に沿って実施することが可能である (Codex Alimentarius Commission, 2003)。これは、食品安全性評価の第一段階では、遺伝子組換え動物とその conventional counterpart (既存の対応物) について食品摂取評価などの比較安全性評価を実施し、その後リスク判定も実施することを意味している。

### 5.2 一般原則

#### 5.2.1 比較安全性評価

伝統的な食品には、安全に使用されてきた歴史があるため、一般に遺伝子組換え食品の安全性評価を比較する際のベースラインに使えと考えられている。これは通常、実質的同等性の概念と称される。基本的な考え方は、遺伝子組換え生物に由来する食品は、少なくともそれらが食餌の中で置き替わろうとする従来の製品と同程度に安全であるべきというものである。

実質的同等性は安全性評価そのものではなく、conventional counterpart (既存の対応物) を対照におき遺伝子組換え食品の安全性評価を構築する際の出発点である。この概念は、提唱されて以来発展を続けている (FAO/WHO, 2000)。最近では、これをより包括的な比較安全性評価 (CSA) 概念に置き替えることも提案されている (Kok and Kuiper, 2003)。本会議では、遺伝子組換え植物の場合と同様に遺伝子組換え動物についても、CSA に基づく手法が適用可能であることで合意した。

CSA は基本的に 2 段階の手法である。第一段階では、近い関係にある conventional counterpart (既存の対応物) との徹底した比較を実施し、消費者に対して安全性に関わる問題を生じる可能性のある相違点を特定する。比較に際しては、表現形質や成分分析を行う。表現形質の分析には、比較健康パラメータを設けるべきである。また、成分分析では、動物由来製品の主要物質に重点を置き、最新の科学技術に従って変更されて行くものとする。

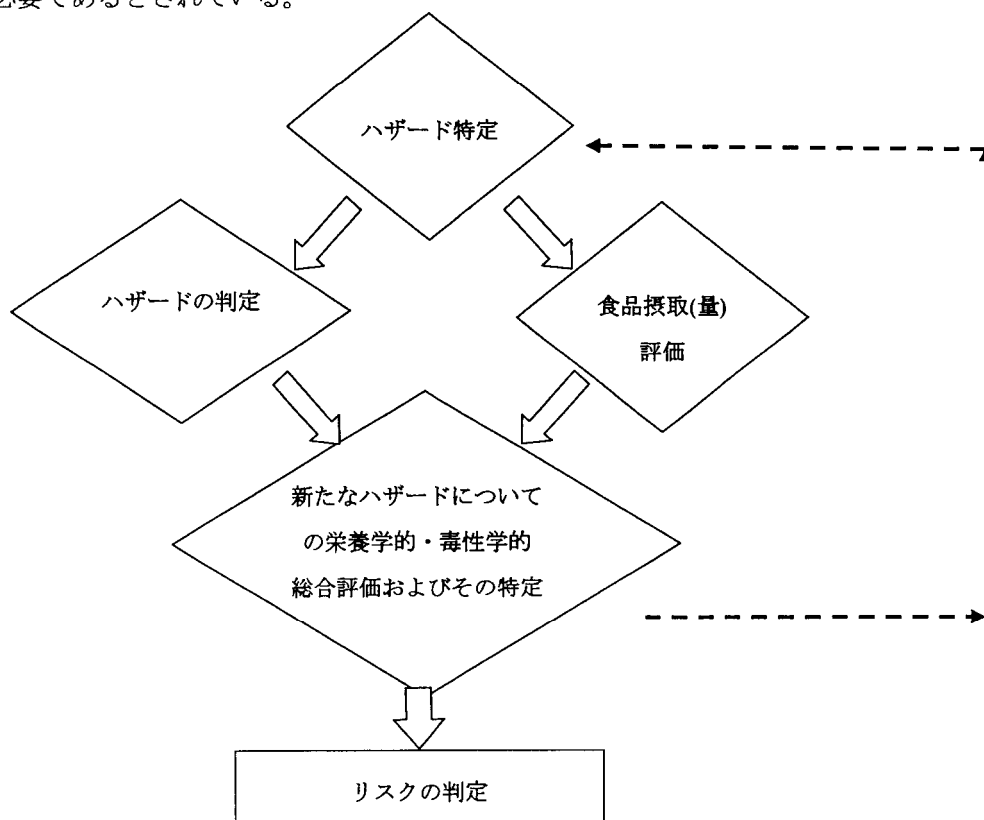
CSA の第二段階は、遺伝子組換え動物とその conventional counterpart (既存の対応物) の間で明らかとなった相違点について、毒性および栄養学的見地から評価を行う。その結果によっては、追加試験が必要になり、最終的なリスク判定に必要なすべての関連情報を収集するための分析が繰り返される場合もある。

第一段階で検討すべき情報は以下のとおりである。

- 遺伝子組換えの形質転換過程および形質転換事象の前後における挿入遺伝子の配列
- 挿入された遺伝子のコピー数および位置
- 挿入位置の配列解析、例えばフランキング領域など
- 組み込みの安定性（複数世代）
- 新たに発現した蛋白質の安全性、アレルギー誘発性の評価を含む
- 非意図的影響の発生およびその関係
- 食生活における新規遺伝子組換え動物の役割
- 加工や腐敗が新規遺伝子組換え食品に及ぼす影響

コーデックスのガイドライン（Codex Alimentarius Commission, 2003）では、分子生物学的特性に関するさらに厳密な基準を取り上げており、また現在では OECD でもさらに詳細な検討が行われている。

従来リスク評価と比較すると、CSA 手法では、遺伝子組換え動物由来の製品のような複雑な食品のリスク特性を完全に明らかにするためには、ハザードの特定や判定に加え、食品摂取(量)評価の実施が必要であるとされている。



図：リスク評価過程略図