

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会
遺伝子組換え食品等調査会(オンライン会議)

日時 令和3年2月10日(水)

14:00～

場所 AP虎ノ門会議室J

○今川室長

定刻となりましたので、「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会遺伝子組換え食品等調査会」を開催いたします。私は厚生労働省食品基準審査課新開発食品保健対策室室長の今川と申します。よろしく願いいたします。本日は、お忙しい中、御参集いただきまして誠にありがとうございます。この度、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から、オンライン会議での開催とさせていただきます。なお、本日の審議はY o u T u b e配信しておりますことを申し添えます。

本日の出席状況ですが、現時点で本調査会の委員6名中5名の先生方に御出席いただいております。本日の調査会が成立することを御報告いたします。なお、本日の調査会の開催に際して、中島委員より事前に欠席の御連絡を頂いております。

本日は参考人として、魚類の専門家3名にお越しいただいております。国立研究開発法人水産研究・教育機構水産技術研究所水産物応用開発部安全管理グループ長の及川様、東京大学大学院農学生命科学研究科教授の菊池様、東京海洋大学学術研究院教授の吉崎様、なお、北里大学海洋生命科学部生物化学研究室教授の佐藤様につきましては、事前に欠席の御連絡を頂いております。また、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の委員でもいらっしゃいますお二人、日本生活協同組合連合会組織推進本部長の二村様、一般社団法人全国消費者団体連絡会事務局長の浦郷様、このお二人にも参考人としてお越しいただいております。なお、二村参考人につきましては、所用によりやむを得ず途中参加される旨を事前に御連絡いただいております。

また、本日、農林水産省のほうからカルタヘナ法の御担当部署、正式名称は遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、カルタヘナ法ですけれども、この担当部署から農林水産省消費・安全局農産安全管理課課長補佐の中村様、もうお一人、飼料安全法の担当部署、飼料安全法は正式には飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律ですけれども、この飼料安全法の担当部署から農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課課長補佐の古川様にも御出席いただいております。

なお、利益相反に関する規定に基づきまして、特定の品目に関する審議を行う際には、利益相反の有無を確認し、その確認書につきまして、当省ホームページ上で公開すること等が定められておりますが、本日の調査会における審議内容については、これに該当しないことを申し添えます。次に、事務局より本日の進め方及び資料について説明させていただきます。

○杉原主査 事務局の杉原と申します。初めに、オンライン会議の進め方について説明いたします。今回は Skype for Business を活用したオンライン会議となります。円滑な進行のため、次の点について御対応いただきますようお願いいたします。①発言者以外はマイクをミュート設定にしてください。②発言されたい場合は、メッセージにて意思をお伝えください。③メッセージを確認しましたら、座長または事務局より指名いたします。④指名された方は、ミュート設定を解除して御発言ください。⑤お手数ではございますが、発言の冒頭でお名前をお伝えください。⑥発言が終了いたしましたら、再びミュート設定にしてください。⑦また、決議の際にはメッセージにて意思表示を確認いたします。

次に、配布資料について説明させていただきます。配布資料といたしまして議事次第、委員名簿、座席表のほかに、資料1が「ゲノム編集技術を利用して得られた食品について」、資料2が「魚類におけるゲノム編集技術の応用」、こちらは岡本委員からの提供資料となっています。資料3が「魚類の自然毒について」、資料4が「魚類の自然毒について」、こちらは佐藤参考人からの御見解です。そのほか、参考資料1として「ゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領」、参考資料2として「ゲノム編集技術応用食品等の取扱いに関する留意事項」となっています。配布資料については以上です。会議の途中で操作不良等が生じましたらメッセージを活用して事務局へお申し付けください。

○今川室長 大丈夫そうですね。それでは、以降の進行を事務局から近藤座長に代わりまして、議事を進めてまいります。近藤座長、よろしく願いいたします。

○近藤座長 座長の近藤でございます。今日も委員の先生方、参考人の皆様、どうぞよろしくお願いいたします。早速、議題に入りたいと思います。本日の議題は、「ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の食品衛生上の取扱いについて」です。これは最近、報道等でも御存じのように、ゲノム編集技術を用いて作られた魚類の開発が活発に行われていますけれども、遺伝子組換え食品も含め、魚類を含めた動物において、これまで取扱いをしたことがないということもございまして、今回、ゲノム編集技術を利用して作られた魚類というものの理解をした上で、食品衛生上の取扱いについて皆様で議論いただきたいと思いますと考えています。

資料が4つございますけれども、前半は資料1、2を使い、後半は資料3、4を使ってやりたいと思います。まず資料1について、事務局から御説明いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○今川室長

事務局、今川でございます。私のほうから資料1を用いて御説明申し上げたいと思います。資料1ですが、その前に、今、近藤座長からもお話がございましたけれども、この会議を行うことにした趣旨を若干御説明申し上げたいと思います。これまで何年も遺伝子組換え食品、あるいは最近でもゲノム編集食品というのを議論してまいりました。ただ、どうしてもその議論の前提として、遺伝子組換え食品のときも植物を念頭に置きながら委員の先生方に議論いただきました。ゲノム編集食品がここ数年で出てきまして、ゲノム編集食品の取扱いを定める制度の御議論を、審議会の部会でも調査会でも何度も御議論いただいたのですが、そのときも念頭に置いているのは植物が中心だったと思います。

今年度に入っても、この間の秋ぐらいから後代交配種の議論もさせていただきました。ただ、その中で後代交配種も植物を念頭に置いて御議論いただいているという実態がございました。そうした中で、今、研究開発がゲノム編集で進んでいるのに目を向けてみますと、例えばマダイ、トラフグ、マグロ、マサバといったもののゲノム編集も食用を前提に研究開発が進められていると承知してございます。したがって、遅かれ早かれ事前相談なり届出なりというのが当然出てきて、問題なければ世の中に出てくるということになりますけれども、今まで魚の議論をしたことがないということもありまして、これまでのこの調査会の委員の先生方にも魚の議論を、私も含めて内々に何度もさせていただいたのですが、その中で、魚というのは今までの植物と若干違うところがあるねと。そうすると、どういう観点で審査、審査というか、事前の相談がなされた場合にはその相談の確認ということになりますけれども、そういった確認がなされるのかということ、ある程度オープンな場で議論をしていくことが必要だというように考えたところでございます。

そうしたことをすることによりまして、一般の方も、魚のゲノム編集というのはこういうのがあるのだと。植物との違いがあるのであればこういうところに違いがあって、そうすると確認なり審査なりするときに、こういう観点なのだなということを少しでも御理解いただけますし、これから事前相談なり届出なりの申請を考えている企業の方々からしても、魚の場合にはこういう観点で注意して資料を作っていく必要があるのだなというのが少しでも御理解いただけるのではないかと考えて、オープンで議論をしていく必要があると考えた次第です。

したがって、委員や参考人の先生方にとっては、もしかしたらちょっとやりづらいかもしれません。例えば私も今まで委員や参考人の先生方からいろいろ教えていただきましたが、その教えていただいたことも、

また同じ繰り返しで私は御質問するかもしれませんが。そのときに、この間、今川さんに教えたよねとおっしゃらずに、もう一回、この場で御議論いただき、先生方同士でも植物の先生、魚類の先生、それぞれにいろいろ聞いていただいていると思いますが、それも繰り返しになって恐縮ですけれど、このオープンの場でできる限りの範囲で分かりやすく、一般の方、これから申請を考えている方にも伝えられるように御議論いただきたいと思います。ですので、すごくぎくしゃくした感じになる場面もあるかもしれませんが、御容赦いただきたいと思います。

それでは、資料1を見ていただけますか。資料1は主に植物と魚類の違いを最終的には言いたい資料です。ただ、いきなりそこに入るとちょっと難しくなってくる場合もありますので、若干、これまでのゲノム編集とはというところから入ってまいりたいと思います。資料1を見ていただきますと、最初に「ゲノム編集技術を利用して得られた食品について」という題名があります。その下に絵が描いてあります。これがクリスパーキャスナインの模式図ですが、目指す所にピタッとくっついてDNAを切断することになります。こういうお話を今から差し上げるわけです。

次に、2枚目を見ていただきますと、「DNAとゲノムと遺伝子」という題名です。ヒトの絵が描いてあって細胞が描いてあって、ずっとDNAが描いてありますけれども、まずヒトが描いてあります。細胞があります。例えば人間で言うと文献によっても違うかもしれませんが、37兆個ぐらい細胞があるとも言われています。結構すごい数ですね。この細胞1個1個に核というものがあって、その中に染色体というのが入っています。ヒトの場合にはこれが合計で46本入っています。親からそれぞれ23本、23本もらって、合計で1つの細胞の核の中に46本入っているということになります。これをずっと引き伸ばしてみると、こういうDNAと言われるものが出てきます。A、T、G、C・・・とずらずらと文字が書いてありますけれども、この4種類、アデニン、シトシン、グアニン、チミンの4種類、塩基と呼ばれるものが見えてきます。全ての生物は、基本的にこの塩基4つの並べ替えだけで遺伝子というのは構成されています。

用語ですが、DNAという用語がまずありますね。DNAは小さい単位を見てDNAと言うときもありますし、この全体を見てDNAと言うときもあります。ゲノムという言葉はこの全体を見たDNAとほぼ同じ言葉だと思っていただければと思います。ゲノムは全体になります。遺伝子という言葉が出てきます。これはゲノム全体の中の一部です。例え

ば今、この絵の中に遺伝子X、遺伝子Y、遺伝子Zと書いてあります。この遺伝子というところが、例えば爪になる遺伝子とか髪の毛になる遺伝子というイメージですけれども、形質として見えてくる部分になります。ヒトの場合、この遺伝子がこのゲノム全体で大体2万2,000個ぐらいあるのではないかとされています。ほかの生物はどうかというと、例えばウニですと人間より実は多くて2万5,000個ぐらい、イネですと3万2,000個ぐらい遺伝子があるとも言われています。だから、遺伝子の多い、少ないで高等かどうかというのはなかなか区別がつかないわけです。ウニ君とかイネ君からしてみると自分たちのほうが高等だよと思っているかもしれないということになります。こういった遺伝子というのが所々あって、ゲノム全体からするとほんの数パーセントになります。90パーセントがそれ以外の場所ですが、まだ分かっていない部分もありますし、かなりその働きが分かっている部分もございます。

こういったA、T、G、Cという塩基がずらずら繋がって行って、1つのゲノムが構成されています。この1個1個の文字、どのぐらいの文字数があるかということ、例えばヒトでは31億塩基対あるとも言われています。ですから、ばらばらにすると倍の60億ぐらいになりますが、そのぐらいの塩基というのがヒトです。これは生物の種類によって何個かというのはばらばらです。ヒトでは大体31億塩基対と言われています。イメージが湧かないかもしれませんが、例えば毎朝入ってくる新聞は40ページぐらいありますので、全部の文字を読むと大体文字数として20万弱ぐらいの文字があるとすると、全部読んでいただくことを365日続けて、それを90年間続けると大体60億の文字になります。生物はこの60億の文字を通常は1つも間違えることなく読み込んで複製していきます。そして細胞分裂をしていくのですが、ごくごくまれに新しい塩基がポンと入ったり塩基がなくなったりします。そういうときに突然変異が起きることになります。

この突然変異ですが、地球が46億年前にできてから最初の生物ができるまで数億年たっていて、最初の生物が今から38億年前ぐらいにできたと言われていますけれども、その時代からずっと生物が少しずつ進化し、そのときの環境に適応していった。そのときからこの4つの塩基の並べ方でどんどん生物は進化していくというふうになっています。この並べ方は、したがって1個でも切れたりすると変わったりするのです。もちろん、切れても変わらないときもあります。

次の3ページ目ですが、なぜ突然変異が起こるかと言うと、まずDNAが切れる必要があります。通常、DNAは切れても間違わずに修復し

ます。例えば、1回の細胞分裂で何百箇所と切れるとする。ただ、それが切れても全く同じようにくっつけて複製する能力があります。ただ、時たま、切れたときに変異が入るときがある。一部が欠けたり、今、この絵で言うとAとTがなくなったりするわけです。あるいは塩基が置き換わる。GだったのがCになったりする。あるいはプラスアルファで1個とか2個とか新しい塩基が入る。こういうことが起こります。これが例えば10万分の1とか100万分の1ぐらいの確率で起こるのではないかとも言われていますが、その並び方が変わると出来上がるアミノ酸が変わり、それにより出来上がるタンパク質が変わってくる場合があります、この時に生物が別の形質を持ち出すことになります。

これは生物ができてからずっと行われていたことで、例えば緑色のアマガエルがいた。普段、アマガエルは緑色で葉っぱの上に乗っかっている。あるとき、普通のアマガエルなんだけど青っぽいのが突然変異で出てきた。そうすると地域で話題になったり、小学生が大事に飼いますと言って話題になったりしますが、恐らくそういう青いアマガエルも普通に生まれている可能性があります。ただ、ほかの緑色のものに比べて葉っぱの上では目立つので捕食者に食べられやすくなる。そうすると、結局、その環境には適応せず真っ先に捕食されていなくなってしまう。ただ、あるとき、何らかの環境変化で青っぽい環境になってしまったら、今度は青いアマガエルが生き残ったりする場合がありますかもしれないのです。そうやって生物はその環境に適応してどんどん繁栄させていく。今、地球上で一番繁栄していると思われる昆虫は100万種類ぐらいいると思われています。その100万種はそれぞれ種類が違いますけれども、それぞれの種類の中で環境に適応して増えたり減ったりしている。絶滅したり新たにまた増えたりしている。それは全て遺伝子が切れて新たな形質が入って、それで環境に適応したものが残っていくということになります。

そうやって突然変異が起こるのですが、次に4枚目です。ゲノム編集技術がようやく出てきました。これは何がすごいかというと、そうやって突然変異が起こるのは偶然なのですが、このゲノム編集の技術は狙った場所を切ることができるすごい技術ということで、昨年、この技術でノーベル化学賞を受賞した。そういう技術です。

今、ここでお米の行き先が3つ書いてあって、米粒の大きいほうがよければ大きくする遺伝子の所を換えるように、このクリスパーキャスナインをくっつけて切ることができる。例えばイネの草の丈が高いので、もっと低くしたいというときには低いように変える。日本のお米は粘り気が多いと言われていますが、もうちょっと粘り気をなくしたいときは、

そこにくっつけてDNAを切って自然の改変で改変していくイメージです。

次に5枚目にいきますが、なぜ狙った所にくっつくのかということですね。この5枚目の絵を見ていただくと、クリスパーキャスナインをナメクジみたいな模式図にしていますけれども、この塩基を20個指定することができます。塩基というのは、アデニン、チミン、グアニン、シトシンと4種類ありますので4分の1です。2つ連続で2個くっついた所というのは4分の1掛ける4分の1なので16分の1の確率になる。また1個くっついて3個連続になると、4分の1掛ける4分の1掛ける4分の1で64分の1の確率の配列になる。これを $4 \times 4 \times 4 \times 4$ と20個同じ配列というと1兆分の1ぐらいになります。先ほど、ヒトの遺伝子は塩基対として31億、それをばらしたとしても倍の62億ぐらいの塩基だと申し上げましたが、つまり、その数に対して1兆分の1なので基本的にはこの20個の同じ塩基が繋がっている場所というのは、その生物のDNA全体の中でも1か所しかないような確率になります。ただ、似たような配列があったりすると、そこにくっつく可能性というのは否定できないということで、この辺りが、実際の事前相談の際の確認をする上で、別の場所にくっついていることがないかどうかを確認していくこととなります。1兆分の1の確率ですので基本的には1か所にピタッとくっつくように設計されます。このクリスパーキャスナインというのが最近発見されてノーベル賞を取ったというものです。

次、6枚目を見ると、今のお話を模式図にしたものですが、絵だけ見ていただければ結構です。放射線と書いてあるほうの絵がまずあります。遺伝子は自然でも切れているというお話を申し上げました。自然でも普通に切れたり、あるいは自然の放射線というのがこの空間の中に普通にありますので、そういった放射線によってしょっちゅう切れていますけれども、通常は元に戻るようになります。ただ、元に戻らないときがある。そのときに突然変異が起こることになります。今までのこういった放射線による自然の突然変異、特に植物の世界で割と早かった、日本でも1950年代ぐらいから行われている放射線を人工的に当てて遺伝子を切る技術がありますけれども、そういったもので切っていく技術がこの放射線と書いている所です。ただ、ここはどこが切れるかというのは分かりません。狙って切ることができないので、たまたま狙った所が切れるときもあるし、別の場所が切れることも当然あるというものです。それに対して、その横の人工酵素、これがクリスパーキャスナインのイメージですけれども、狙った所にくっついて切ることができるというもの

です。

次のページ、7枚目です、今とほとんど話がかぶるのですが、絵だけ見ていただければ結構です。まず、もとのDNAというのがあります。何もしていない元のDNAです。その下が従来の突然変異、これが従来の自然の放射線であったり人工的に放射線を当てたり、あるいは化学物質で切ることもあります。こういったもので当てる。そうすると狙った場所も切りたいけれども、狙っていない場所も切れてしまう。その偶然を狙って目的の遺伝子を改変していく技術です。これはかなり時間が掛かる。数年あるいは10年ぐらいの単位で掛かる場合がある。その次はゲノム編集、クリスパーキャスナインです。クリスパーキャスナインだけではないのですが、比較的新しいものとしてはクリスパーキャスナインが代表的ということです。そのゲノム編集では狙った場所の遺伝子が切れる。一番下に遺伝子組換えと書いていますが、遺伝子組換えの場合は、ただ切るだけでなく自分以外の生物の遺伝子を導入することができる技術です。したがって、導入された遺伝子をここでは緑色で描いてありますけれども、自分以外の生物の遺伝子が入ったものが遺伝子組換えと考えているものです。

次に8枚目ですが、よくオフターゲットという言葉を使います。この調査会の中でも今後の話の中でオフターゲットという言葉が恐らく何度も出てまいりますので、それについて御説明申し上げます。オフターゲットという言葉ですが、簡単に言うとターゲット以外の所が変わってしまうことです。ターゲット以外の所が変わる、それがオフターゲットですが、下の模式図を見ていただくと、20個塩基を指定できるので、1兆分の1の確率で目的の遺伝子にいきます。ただ、似たような配列というのはあるかもしれない。それが1塩基違いとか2塩基違いとかであるかもしれない。そういったことも考え合わせると、オフターゲット、目的以外の所が改変されているかどうかを見る必要があることとなります。後ほどまた御説明しますが、この辺りが事前相談の際の確認のポイントになってきます。ただ、先ほど申しましたが、自然の改変、突然変異あるいは人工の今までの育種でやってきた放射線による育種では、通常、オフターゲットというのは普通に起こるというものではありません。

9枚目、ここからが本題の植物と魚の違いということになってきます。今までの部分が事前の確認のための最小限のお話でしたけれども、次からが正に議論になってまいります。まず、今まで議論が多かった植物から御説明申し上げたいと思います。9枚目で「植物でのゲノム編集」というものです。この絵を御説明する前に一般論として御説明したいのが、

ある種の微生物、バクテリアは、植物に感染すると自分の遺伝子をその植物の遺伝子に組み込んでしまうという性質があります。植物に感染したときに自分の遺伝子を植物の遺伝子に組み込んでしまうのです。そういう性質があります。実は今までの遺伝子組換え食品というのはこの性質を利用しているのです。組み込みたい遺伝子、例えば除草剤に強い遺伝子をバクテリアの遺伝子に組み込みます。そのバクテリアを植物に感染させるとバクテリアがいつものように頑張ってくれて、植物の遺伝子に自分の遺伝子を組み込んでしまうのです。そうすると、その植物が除草剤に強い遺伝子を持つようになるというのが遺伝子組換えの仕組みです。これをバクテリアの名前を取ってアグロバクテリウム法と言いますが、基本的にゲノム編集もこの方法を使うことが結構多いです。多いですよというのは別の方法もあるからということです。今、この絵はその方法を使ったときの絵です。アグロバクテリウム法です。

なぜこの方法を使うかというのと、この後でお話しますが、動物の受精卵には細胞壁がないので注射を受精卵に直接打てるのです。ところが、植物は固い細胞壁が細胞の周りがあるのでその注射がなかなか入らない。入らないために直接細胞にクリスパーキャスナインを入れることができないので、この方法を使って植物体にクリスパーキャスナインの遺伝子を入れ込んでいくこととなります。それがこの図ですが、ちょっと図を見ていただくとトマトがマスクをしています、病気に弱いトマトで、このトマトの病気に弱い遺伝子を強い遺伝子に変えたいとします。そのときに、細胞壁があってクリスパーキャスナインを直接入れられないので、バクテリアにクリスパーキャスナインの遺伝子を入れて、そのバクテリアをこのトマトに感染させるとバクテリアが頑張ってくれて、トマトの遺伝子の中にバクテリアの遺伝子を入れ込んでくれます。ですから、クリスパーキャスナインの遺伝子がトマトの遺伝子にまず組み込まれます。これが第1段階です。無事に組み込まれると、今度はその遺伝子が増えるときにクリスパーキャスナインを細胞の中で作ります。そうすると、その作られたクリスパーキャスナインがようやく、自分が20個、塩基がぴったりくっつく所はどこだろうと探し出して、病気の弱い遺伝子の所にピタッとくっついて遺伝子を切り出します。切るときに1回だけ切るわけではなくて、通常、遺伝子は切っても元に戻るという話をしました。元に戻ってしまうのですが、何度も何度も切ります。そうすると、あるときポッと別の塩基に換わったりして病気に強い遺伝子になるということになります。

ところが、これだけで終わりではないのです。なぜなら、クリスパー

キャスナイン遺伝子がまだ入り込んでしまっている。植物の場合にはこれを取り除かないといけないのです。したがって、この段階では、自分以外の遺伝子が組み込まれた遺伝子組換え食品に一度なります。そういうことになります。

これを取り除くのにどうやって取り除くかという、「植物でのゲノム編集」という次の 10 枚目のスライドです。「設計図」と書いてあるクリスパーキャスナインの遺伝子が取り込まれたトマトが左側にあります。これと、その遺伝子が入っていないトマト、野性の普通にその辺にあるトマトでもいいのですが、そのトマトと交配させます。交配させると下の 4 つのパターンのトマトが出来上がります。クリスパーキャスナインの遺伝子が入っていて病気に強い、クリスパーキャスナイン遺伝子が入っていて病気に弱いなど 4 パターンになります。これは何でこんな 4 パターンになるかというと、生物は両親それぞれの遺伝子を半分ずつ受け取るからです。半分ずつ受け取ると、クリスパーキャスナインが入っていないところの遺伝子も受け継ぎますので基本的には必ずこの 4 パターンになります。そうしたときに、このクリスパーキャスナインの遺伝子が入っていないトマトを選んでいく。そうするとようやく作りたい品種ができて、ここを幾つも集めてその集団を事前確認で申請していくということになります。ポイントは、一度、遺伝子組換え食品になる。ただ、それは交配の過程でなくすことができる。ただし、なくすことはできませんけれども、当然、入っていないかどうかの確認が植物の場合はシビアになってきます。そういうのが事前相談の際の確認の観点になります。

続きまして魚です。いよいよ本題の魚ですが、次の 11 枚目です。魚の場合、今、一番上に卵とクリスパーキャスナインの絵がありますけれども、受精卵に直接細いガラス管みたいなのでブチッと入れ、チューッと注入して入れます。今、卵の絵が 4 つ描いてあって、その横にも…と書いてあるから、1 回の作業で 100 個とか 200 個とか、場合によっては 1,000 個とかを 1 回の作業で行うことになります。今、たまたま 4 個としましょう。4 個のうち、例えば 1 個だけ成功しました。成長させたら、その下に矢印でみという絵がありますけれども、染色体は通常対でありますから、対というのは 2 つ、セットということです。1 個のほうだけ三角形で目的の遺伝子が入りましたという図がこれです。仮に 1 個入りましたというときに、このみに対してゲノム編集とは全然関係ない野性型、ここで言う野性型というのはゲノム編集されていないというだけです、♀の野性型と掛け合わせる。そうすると、その子供たちは次の 2 パターンの子供が出来上がります。なぜ 2 パターンかというと、両親そ

れぞれから半分ずつもらうからです。♂のほうから遺伝子が改変されたものをもらっても、♀のほうも両方とも改変されていないと、次の子供は半分だけ遺伝子が改変された個体になる。♂のほうの遺伝子が改変されていない個体と♀で掛け合わせると、今、三角形はないですけども両方とも白い絵の遺伝子になる。なので、こういう2パターンの子供が生まれます。

次に、この遺伝子が入っているものが何匹も生まれるというか、今、横に…と書いて「選抜」と書いてある所を赤で囲っています。…という所も含めてマルで書いていますが、この子供たちを集めて集団にしたのが下の赤く囲った集団という所です。これは♂と♀がたくさんいるという状態になります。片方だけ変異が入った♂や♀がいっぱいいるという状態です。このときの選抜の仕方は、もちろんいろいろな選抜の仕方があるのですが、目視で見た目で見ると選抜することもあるかもしれませんし、DNA解析をして選抜することもあります。取りあえず選抜しました。今、優良形質と書いてあるので分かりやすく、見た目で見ると選抜したとします。その集団でまた交配させると、次の代はその下の3つのパターンの子供が生まれます。これは両親それぞれから半分ずつもらうからこの3つのパターンになるわけです。そうすると、ここでようやく両方改変された個体が出てきます。この両方改変されたのを専門用語で「ホモ」と言います。この後、何回も出てきますので申し上げておきます。半分だけ入ったほうを「ヘテロ」と言います。この両方入ったホモを集めて集団にしたのが、一番下の届出対象の集団ということになります。このホモばかり集めた遺伝的に安定というか、同じような遺伝子の個体がたくさんいる集団がこの一番下の「届出対象の集団」と書いてありますが、同じ種類のもを集めるとその集団についての事前相談の確認の際に、より分かりやすいということになります。

今、御説明したのは1パターンにすぎません。1つの例です。ですから、このパターンだけでなく、例えば一番上の段階で、1個の受精卵からだけでなく、2個、3個の受精卵が成功すれば、その受精卵から生まれた個体同士の交配をするということも十分あり得ます。ですから、パターンによっては申請する集団というのが魚によっても違ってきますけれども、一番基本的な考えを分かりやすく書くと、こういうパターンが一番基本的ということになります。

今の所をまとめると、魚と植物の違いで、大きく分けるとメリット、デメリットがそれぞれあるわけです。植物は1回、遺伝子組換え食品になるので、それが除かれているということが事前相談の際の確認の重要

なポイントになってくる。一方、魚の場合には遺伝子組換えには一度もならないのですが、植物に比べて別の個体同士で受精させなければいけませんので、遺伝的な安定性と言いますか均一性で言うと、植物よりも多様性がある可能性があるのでは、見るポイントは、より慎重に見る必要も出てくるというように、それぞれに見る観点が若干違うというお話です。

長くなりまして申し訳ありません。ひとまず私からは以上です。

○近藤座長 事務局、説明ありがとうございました。ただいま丁寧な御説明をいただきましたけれども、これについて何か今の段階で御質問があればお受けしたいと思います。委員の先生方、参考人の皆様、いかがでしょうか。特に今の段階ではなさそうですので、続いて資料2の説明について、ゲノム編集の魚について詳しく御説明いただきたいと思います。資料2、岡本委員から御説明をお願いしたいと思います。岡本委員、よろしくお願ひします。

○岡本委員 聞こえていますでしょうか。岡本です。どうぞよろしくお願ひいたします。

○近藤座長 岡本委員、よく聞こえております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○岡本委員 それでは始めさせていただきます。先ほど今川室長のほうから詳しい原理について御説明がありました。また、その内容に少し重複しますが、魚類のゲノム編集の実例紹介ということで、そのきっかけとか概要みたいなことについて御紹介させていただきます。

まず、編集操作と、編集した変異の安定化に必要な交配について紹介していきたいと思います。2ページ目をお願いします。この図は遺伝子の概念と物質を表わしたものです。遺伝子というのは親から子へ遺伝する性質の単位としての概念で、DNAはその遺伝子としての概念を実行する物質です。ゲノムは遺伝子の総合体という概念で、生命の設計図とみなしてもよいかと思います。その物質としての実体は染色体の1セットと考えていただければと思います。このゲノムの情報、具体的にはDNAの一部に変更を加えることがゲノム編集技術となります。

一方、DNAは自然界でも絶対的に安定なわけではなく、変化することにより生物は進化してきたとも言えます。また個体ごとにDNAの配列の一部は異なり、そうした変異のことを突然変異と言います。一方、ゲノム編集はDNAの配列の一部に変化をもたらす、違いを生じさせることは突然変異とよく似ていますが、違いは、特定の、我々が必要な遺伝子に、狙って変異を入れることができるというのが大きく異なる点です。

3 枚目をお願いします。突然変異とゲノム編集の違いをもう少し説明します。突然変異は自然に起きます。例えば個体ごとのDNAの僅かな違いは、遺伝的多型と言ったりもしますが、この僅かな違いが個体ごとの性質の違い、すなわち個性を生み出していると考えられます。

一方、人為的に突然変異を起こすこともできます。農作物では人為的に突然変異を起こすことで品種改良を行い、実際に優良な品種が生まれてきました。しかしながら、突然変異は人為的に起こすことはできても、それがどの遺伝子に発生するのか、あるいはどこに引き起こすことができるのかについてはコントロールできませんでした。すなわち狙った遺伝子や特定のDNA配列に変異を与えることは非常に難しかったのです。しかし、ゲノム編集技術は、特定のDNA配列を狙ってこれまでより非常に効率よく変異を引き起こすことができる技術であるため、現在、非常に多くの生命科学分野で注目されています。

4 ページ目を御覧ください。これは私が農作物及び実験生物を含む動物の突然変異の研究についての報告を簡単にまとめたものです。上段は対象とした形質、下段は対象とした生物種を示しています。黒矢印が放射線によるもの、赤矢印が薬剤を用いた突然変異の研究です。実験動物以外では、農作物の歴史が古く、魚については1960年代と2000年以降に僅かに研究があるのみです。そのため、水産物、特に魚類においては、現在産業利用されている突然変異品種は私が知る限りはありません。

5 ページ目を御覧ください。突然変異育種手法は、人為的に変異を誘発させ選抜する技術で、農作物では国内外で実用化され、品種も実際に利用されています。一方、水産分野では実験魚で技術は開発されており、その後、養殖魚でも一部で研究は進んでいます。

6 ページ目を御覧ください。これは2011年のメダカを使った突然変異の導入事例です。筋肉の形成に関わる遺伝子にDNAの1塩基を置換した個体では、右上にありますように、ウシで見つかった自然突然変異と同じような変異を起こすことによって、メダカでも下の右の写真のように体の幅と高さが大きくなることが明らかになりました。

7 ページ目を御覧ください。これはちょうど先ほどのメダカと同じ年に中国から報告された論文ですけれども、ソウギョでもメダカと同じように遺伝子に突然変異個体を作ることができたという報告があります。

8 ページ目を御覧ください。これは2013年にトラフグ、海産魚でも同様に突然変異を導入することができるようになったという報告です。

9 ページ目を御覧ください。これまで2011年から2013年にかけて、魚類でも小型の実験魚だけではなく、養殖対象となる淡水魚や海産魚にお

いても突然変異を誘発できる技術というのは開発されてきました。しかしながら、ちょうどその頃の 2012 年にゲノム編集の技術が報告され、突然変異技術の導入より更に効率的なゲノム編集というものに注目がいくようになりました。

ここからゲノム編集の仕組みについて御説明します。10 ページ目を御覧ください。ここでは最も用いられているクリスパーキャスあるいはクリスパーキャスナインとも呼ばれていますが、その方法について御説明します。ゲノム編集による変異の導入は、まず目的配列を認識し、次に認識箇所での DNA の切断、そしてその後の修復と、それに伴うエラー、修復ミスによって引き起こされます。ポイントは、この自然に起きる修復のときのミス、エラーが生じるところです。これによって様々な遺伝子の機能を調べることができたり、育種への利用等ができるようになります。

11 ページ目を御覧ください。もう少し詳しく見ていきます。上の図で緑と黄色の線で示されている RNA があります。この RNA は変異を与えたい DNA の配列を認識して、そこと結合します。次にその結合した RNA と DNA を目印にキャスナインという酵素タンパクが結合し、そこで DNA を切断します。切断された DNA はそのままですと細胞が生存するために都合が悪いので、すぐに修復、再結合が、細胞自身が持つ働きで生じます。そのときにうまく修復できる場合と、うまく修復できずに少し長くなったり短くなったりする場合があります。この修復エラーのある DNA をもつ細胞、あるいはそういった細胞をもつ個体群から、我々が有用だと思ふ変異、変異体を選ぶこととなります。

12 ページ目を御覧ください。クリスパーキャスにより目的の DNA に変異が導入されると、その DNA がコードしている、すなわち記録しているタンパクに変異が生じます。右のほうの図を見ていただきたいのですが、DNA の配列、すなわち塩基の並びですが、一番上の所の 2 つ塩基が欠損、なくなってしまったときに、本来のタンパクに存在するアミノ酸が結合せずに、途中でタンパク合成されずにタンパク合成が停止してしまったり、あるいは別のアミノ酸に変わってしまったりして、その結果、タンパクの構造が変わり、働きが変わり、あるいは働きを失ったりすることとなります。こうしてできた働きの変ったタンパクを持つ個体を選別し、それを育種に役立てていくこととなります。

13 ページを御覧ください。ここから実際に魚のゲノム編集がどのような操作で行われているのかということについて、簡単に御紹介していきます。14 ページを御覧ください。これは 2014 年から 2019 年度に我々が研

究した研究例ですが、ここではゲノム編集を使って外来魚の駆除技術を開発しようとした研究です。簡単に言えば、外来魚を不妊化させ駆除するという方法です。では外来魚を不妊にするにはどうしたらよいでしょうか。我々は卵や精子の形成あるいは成熟に関わる遺伝子の機能を、ゲノム編集技術を使って抑制してやればよいのではないかと考えました。

15 ページを御覧ください。これは外来魚の1つであるブルーギルの発生の様子です。発生とは、受精卵が1つの細胞から細胞分裂を繰り返し、ふ化して稚魚へと発達する段階のことを言います。ゲノム編集はこの中で受精卵、あるいは1 h、1時間後という意味ですが、1 hと書いてある写真の状態のときにゲノム編集操作を行います。

16 ページ目を御覧ください。ゲノム編集の操作をここでは大きく3つに分けて考えてみました。1つ目はRNAの設計、2つ目がクリスパーキャスの卵への顕微注入、そして3つ目が編集された個体の選抜と交配です。1番目の1)の所ですが、この中で下のくぐりの遺伝子編集、ゲノム編集のことですが、その中で白く抜けている部分があるかと思いますが、そこが編集によって欠失したDNAの配列を示しています。こうして編集することができたRNAを選抜して、クリスパーキャスの溶液として実際に受精卵に顕微注入を行っていきます。

2)のカラムの所の写真の一番左の写真は、ここでは青い色素一緒に入れていますが、このように細胞質にクリスパーキャスを顕微注入していきます。右のほうの編集時期のイメージ図は、緑色蛍光タンパクをクリスパーキャスの代わりにRNAとして入れたときの編集時期に、ちゃんとRNAがタンパクとして発現するのかということを見た図ですけれども、このように発生中にクリスパーキャスが働くことを模式的に示したものです。

3)です。編集した個体を世代を重ねて変異DNAならびに変異形質を固定、すなわち安定化させていきますが、ここで、特に最初に顕微注入した編集モザイクF0世代というのは、後ほど詳しく説明しますが、体全体の細胞それぞれが別の変異を持っているという状態であることに注目していただきたいです。この状態では編集の形質が安定していないので、交配によって次世代、次々世代、F1世代、F2世代を作っていくことによって、1つの変異を体全体に行きわたらせた個体を作っていくという作業が必要になってきます。

次、17 ページを御覧ください。これは実際にブルーギルの卵形成に関わるとされる遺伝子に変異を導入した事例です。右の端に示してあるパーセントですけれども、3つあります。一番上が対照区、何もしていな

いところでこれは編集0%です。下の2番目の個体では100%編集されていましたが、3番目の個体では29%しか編集されていなかったということを示しています。また、その編集が入った入り方ですけれども、ちょうど赤枠の横のほうの白く抜けた部分がそれに相当しますが、幾つかのパターンで変異が入っている、1つの変異ではないことが分かります。このように編集導入世代のF0では、様々な変異を持つ細胞とDNAが1個体に混ざっています。

次のスライドをお願いします。次はブリの編集の例です。ブリというのは非常に繊細な卵を持っていて、ふ化させるのがなかなか容易ではなく、またふ化させてから稚魚にするのも非常に多くの個体が途中で死んでしまい、顕微注入後の生存性が低い魚です。このときは3000個の卵に顕微注入して、ふ化するまで発生したのが77%、その後、ふ化後6週間という安定して成長できるのですが、そこまで成長したのが僅か2.5%ということになります。魚種によっては非常に顕微注入後の生残性が低いものもあるということです。

19 ページを御覧ください。先ほどの編集された個体80数尾のうち、その中でどれだけ編集された個体があったかということを示したのが、右の上の表です。赤字で示してありますように68%、50数個体の変異を編集されていました。このように編集操作によって、あるいはRNAを使ったクリスパーキャスによって変異の入り方というのは変わってきます。まとめますと、個体ごとに変異の入り方が違いますし、その個体の中でも細胞ごとに変異の入り方が違ってきます。そこで一種類の変異にそろえる必要が出てくるわけです。

20 ページを御覧ください。同じく先ほどのブリの例ですが、変異の入った個体の各臓器を取ってきて、その変異の有無を調べてみました。このデータからは大まかなことしか分かりませんが、全ての臓器の細胞で変異は入っていることが分かりました。ただし、繰り返しになりますが、このF0世代の変異の入り方はモザイクであるということです。

21 ページ目を御覧ください。これはフグの例です。ブルーギルやブリで御紹介しましたように、編集導入世代のF0世代では、個体ごと、細胞ごとに遺伝子の変異の入り方が異なってきます。この写真のフグでは体色、特に黒色素の形成と分布に関係するとする遺伝子の幾つかに変異を与えた事例です。うまく変異が入ると黒色素が作れずにこのように少し黄色がかった表皮を持つものが得られました。この黄色い表皮の部分の細胞には、ゲノム編集が起きたことが目視で示唆されていると考えられます。こうした変異は細胞にランダムに入るので、このようにパッチ

状、いわゆるモザイク状に入ります。

こうした変異の入り方は、今回は色素で見ているのでよく分かりますが、基本的にはどんな遺伝子のF₀、ゲノム編集でも、このように体の細胞にばらばらに変異が入ってくるということをイメージしていただければと思います。

22 ページを御覧ください。この最後の図ですけれども、これはアマゴというサケ科の魚で、これはゲノム編集ではなくて突然変異で作った魚ですけれども、基本的な考え方は一緒です。変異導入率とすると、この図でモザイクアルビノと書いていますが、F₀でこういった体が黒と黄色の縞々模様の魚が、このときは869分の1の確率で出てきました。

このように体の細胞に変異が入っているのですけれども、これの次の世代を作ってみたのがその下の図です。左側のアルビノと右側の黒で、先ほどは黒白モザイクだったのが、次の世代ではこのように分離できます。このように次世代のF₁を作り、このときはヘテロで入るので、更にその次にヘテロ同士でホモを作っていくと、1つの変異を持った遺伝子で、体を構成する全ての細胞に変異が入った個体を作出することができるようになるということです。

23 ページを御覧ください。まとめですけれども、魚のゲノム編集は、受精卵にクリスパーキャスを顕微注入するという方法が一般的です。ゲノム編集の魚における難しさというのは、魚の種の生存性や遺伝子の編集効率などによって異なってきます。ゲノム編集導入のF₀世代では、個体ごと、細胞ごとに、様々な編集変異が入っています。そして編集変異を系統(品種)として安定化するには、選抜と交配を何度か繰り返す必要があります。突然変異の導入に比べて、目的の遺伝子に効率的に変異を与えることができます。魚の場合は、系統化されていない魚種(野生集団)を用いるという場合が挙げられます。簡単ですが、私からは以上です。

○近藤座長 岡本委員、どうもありがとうございます。まず最初に、ただいまのスライドについて、皆様から御質問等がございましたらお受けしたいと思いますが、委員の先生方、参考人の皆様、いかがでしょうか。浦郷参考人から御意見があるようなので、お願いできますか。

○浦郷参考人 全国消団連の浦郷です。御説明、どうもありがとうございました。最初の事務局の説明も含めて、いくつか質問したいと思います。今回、植物でのゲノム編集と魚でのゲノム編集の違いというところをまずお話いただいたのですが、植物ではクリスパーキャスナインを入れたときに、遺伝子組換えの状態に一度なるというお話を頂きました。魚の育種の場合は、入れるのだけれどもそれが自然に分解して残らないということだと

思うのですが、それというのはいつの段階で、どういう感じで分解して残らなくなるのかと。ちょっとそこら辺がよく分からないので、ここをもう一度詳しく説明していただきたいと思います。

もう1つ、モザイクの話があったと思うのですが、多分、魚のときは受精と同時にRNAを入れると思うのですが、そのときには、やはりモザイクの入ったものが出てくるというお話でしたが、それにモザイクが入っているか入っていないかとか、そういうのが分かるのは卵の状態に分かるのか、成長して魚になった時点で分かるのか、そこをどうやって選抜するというか分けるのか、そこら辺もよく分からないので、もう一度御説明をお願いいたします。以上です。

○近藤座長

浦郷参考人、どうもありがとうございます。2つ御質問を頂きました。最初のほうは岡本委員からお答えいただきますが、魚の場合は遺伝子を導入するのかあるいはメッセンジャーで入れるのか、そういうところが関わってくると思うのですけれども、岡本委員から御説明をお願いいたします。

○岡本委員

岡本です。聞こえますか。魚の場合はおっしゃるとおり、DNAという形では入れません。入れるのはRNAのみ、あるいはRNAとタンパクといった形で入れるのが一般的です。RNAは生体内、細胞内では急速に分解されますので、特に発生段階でタンパクになったものは、しばらく機能するのですが、RNA自体はどんどん分解されていきます。また、タンパクについても、タンパク自体は自分自身を合成することはないので、タンパクも細胞分裂が進むにつれて、どんどん希釈されていく形になります。したがって、RNAとタンパクというのは、発生の段階でどんどん消失していくということです。また、DNAとしては存在しないので、次世代に移るのはDNAの形になることが必要なのですが、DNAでないものを入れているので、次世代にクリスパーキャスナインといった関連するものが伝わっていくということはありません。私からは、1番目の答えについては以上です。どうでしょうか。次も答えましょうか。

○近藤座長

続けてお願いいたします。

○岡本委員

次は、モザイクに関する御質問ですが、卵で分かるのか魚になってから分かるのかということですが、卵の段階というか、発生していくとどんどん細胞は増えていくので、そういった細胞を一つ一つ取ってみればモザイクになるということは分かります。ただ、実際問題、次世代を取っていくことを考えると、殺してしまうと次の世代が取れないので、よくやるのは、ひれとかを一部切り出して、ある程度大きくなった稚魚

のひれを切って、モザイクでいいのですが、編集が入っている個体を選抜して集めてきて、それを育てて次の世代を取って、目的の変異が入っている個体を選んでいくということになります。以上です。

○近藤座長 岡本委員、どうもありがとうございます。事務局から若干補足があるようなので、お願いいたします。

○今川室長 岡本委員、浦郷参考人、ありがとうございました。ちょっと今の御回答で、事務局から御質問を兼ねて更にあります。先ほど2つ御質問を頂いて、1つは、クリスパーキャスナインは残らないのかということ、もう1つは、言ってみればモザイクはなぜ入るのかというところからなのだと思うのですが、まず1つ目のクリスパーキャスナインのお話で、そもそもクリスパーキャスナインはRNAのタンパク質からできていると。それは細胞の中にいたとしても、RNAはそのうち溶けてなくなると、タンパク質もだんだんなくなるということで、DNAに組み込まれるわけではないので次世代にはつながらないという岡本委員のお話だったかと思います。岡本委員、これは植物と魚で何か違いはありますか。それとも、そのクリスパーキャスナインが細胞内でなくなって次世代には伝達されないというのは植物でも同じなのでしょうか、植物と魚とで何か違いはあるかどうかをまず教えていただければと思います。ひとまず以上です。

○岡本委員 岡本です。植物のほうはまた詳しい先生が御説明するかと思いますが、植物は先ほど今川室長からお話があったように、アグロバクテリウムというものを使うときに設計図、いわゆるDNAの形で入れていく、そこが大きく違って、DNAを一度植物ゲノムのDNAに挿入するような形になります。そのために遺伝子組換え体に中間生成物としてできてくるのですが、魚の場合はDNAでわざわざ入れようという人はなかなかいません。というのは、除くという作業がまた必要になるので、DNAという形で入れなくてもよいのであれば、なるべくそれを使わずに、RNAあるいはタンパクといった形で入れるのが一般的となっています。答えになっていますか。もし補足があれば、どなたかお願いいたします。

○近藤座長 田部井委員が御質問があるようなので、ここで田部井委員から御質問をお受けしたいと思います。田部井委員、お願いいたします。

○田部井委員 農研機構の田部井です。岡本委員、プレゼンありがとうございました。2つ質問があるのですが、内容は今、浦郷参考人から出た質問をもう少しメカニズムの点から確認したい点があります。1つはモザイクの入り方なのですが、入る理由が何かということです。まず、顕微注入するときに、使う卵が単細胞の状態で入れるのか、それともある程度卵割が進

んだ状態に入れるためにこういうモザイクが出るのか、又は、先ほどの図でもありましたように、遺伝子を導入してもその段階で更に卵割が進むと、それぞれの細胞で効き方が違うのでモザイクが入るのか。ちょっとモザイクの入り方のメカニズムについて教えていただきたいのが1点です。

もう1点です。先ほど来から魚にはRNA又はRNAとタンパクの複合体を入れるということですが、確かにRNAは分解性は高いのですけれども、これが逆転写されてゲノムに組み込まれたということが可能性としてはあるかもしれません。そのような実例を確認したことはあるでしょうか。2点について教えてください。

○岡本委員

御質問ありがとうございます。まず、1点目のモザイクの入り方の理由ですが、入れるときは受精直後あるいは1細胞期ということになります。1細胞期に入れるので、そこで変異が入ってしまえば後は全部変異が入っていくということで、全身変異が入っている個体というのも理屈上起こり得ることはあるのですが、実際にいろいろやってみると全身に変異が入っている個体というのものもあるのですけれども、私が知る限りは1つの変異というよりは、複数の変異が入っているという事例が多い気がします。それとも関係するのですが、モザイクがどうしてできるかというのは、恐らく卵割、細胞分裂が起きている中で、一つ一つの細胞の中で、異なる変異、イベントが起きていると考える。いろいろな変異の入っているものがいろいろな細胞に出てくるとするのは、そういったことを示すのではないかと考えております。

2つ目の逆転写の可能性ですけれども、理屈上そういった逆転写するという可能性もないことはないと思いますが、私の知る限りそういった事例は報告されていないですし、そういった研究もまだ目にしたことはありません。以上です。

○田部井委員

ありがとうございます。

○近藤座長

それでは、事務局から御発言がありますので、よろしくお願いたします。

○今川室長

事務局の今川です。委員の先生方、ありがとうございました。そうすると、ちょっとまとめるというのも変なのですが、先ほどの浦郷参考人の御質問で、クリスパーキャスナインは残らないのかということと、モザイクはなぜ入るのかと。まず、クリスパーキャスナインは残らないのかということなのですが、今の委員の先生方のお話だと、基本的に入れるのはRNAとタンパク質、これがクリスパーキャスナインの本体だと。かといってそれがDNAに直接組み込まれるわけではないので、細胞の

中でRNAもタンパク質もそのうちなくなると。これは、植物も動物も基本的には同じだと。ただ、RNAが逆転写されて、逆転写というのは、DNAは通常、タンパク質を作るときにRNAにDNAの情報が複写されて、そのRNAの情報をもとにしてタンパク質を作っていくという形になるのですが、RNAをもとにして、それに対になるDNAができないかということが、今のRNAは逆転写されないのかというお話だと思います。それに対して、岡本委員から、知る限りにおいては逆転写されて入るといったことはないということかなと思いました。

それから、モザイクの話なのですが、そもそもモザイクとは何だということろを少し御説明が必要なんだと思いますが、委員の話を伺いして私なりの考えを説明させていただくと、間違っていれば御指摘ください。そもそも動物は卵子と精子があって、それぞれは1つの細胞です。それが合わさると、そこで受精になります。そこはまだ細胞は1つなのですが、受精した瞬間に時間とともに分裂が始まりますので、2分割、4分割、8分割、16分割と行って、成長していくとマダイになったり人間になったりすると。先ほどの田部井委員の御質問の中で、分割のときにクリスパーキャスナインを入れるタイミングとして、1個の受精卵で入れるのか、それとも2分割、4分割辺りで入れることがあるのかというようなニュアンスかもしれないなと思ったのです。

先ほどの岡本委員のお話だと、通常は1個の受精卵のうちに何とか頑張ってクリスパーキャスナインを入れていくと。ところが、やはり細胞はどんどん分裂していくので、例えば2分割になってしまった後に偶然クリスパーキャスナインがやっと自分の居場所を探して切り始めて、そうすると、2分割してしまっているのだから片方にだけ改変が入って、片方の細胞には入らない。そのままそれが何度も細胞分裂を続けていくと、例えばマダイの場合は左側のほうだけ筋肉が隆々で、右側半分だけは筋肉が普通という個体が生じてしまうというのがモザイクと言われるものかなと。

そうしたときに、それがなぜ次世代に受け継がれないのかというお話も先ほどしていただきましたが、委員の先生方からお話を聞いた私の理解では、それはあくまでもそれぞれ細胞単位で見えていくと、形質が入っている細胞と入っていない細胞に分けることができると。卵子とか精子の単位で見えていくと、それぞれ1個の細胞なわけです。そうすると、精子、卵子という1つの細胞の中には遺伝子が換わった精子もあるし、換わっていない精子もあるというだけで、それがそのまま受精したとしても、どちらかの形質が現れるというだけで、モザイクの形質そのものが

形質として遺伝的に受け継がれることはないという御説明かなと思ったのですが、そういった内容でよろしかったでしょうか。岡本委員、よろしくお願ひいたします。

- 岡本委員 モザイクの御説明、ありがとうございます。基本的に今川室長のおっしゃるとおりかと思ひます。1つは、編集が入っていない、自然に修復するといった話がありましたが、例えば1回卵割で分かれた、1つの細胞は編集が入って、もう1個は入っていないといったときでも、次の分割までに編集が入っていない細胞の中にはまだクリスパーキャスナインが残っているので、また攻撃を受けるわけです。一旦、変異を受けたものは配列が変わっているので、それ以上変異することはないと考えられますが、入っていないものは複数回クリスパーキャスナインの攻撃を受ける可能性があるということで、その都度、分裂によって変異が入ってくるチャンスが変わってくるという理解です。以上です。
- 今川室長 事務局の今川です。岡本委員、ありがとうございます。田部井委員、浦郷参考人、今のお話で、まず田部井委員、お答えとしてはどうでしょうか。
- 田部井委員 田部井です。ありがとうございます。今の回答で十分理解しました。どうもありがとうございます。
- 今川室長 田部井委員、ありがとうございます。事務局の今川です。浦郷参考人、どうでしょうか。
- 浦郷参考人 ありがとうございます。何となく分かったような気がいたします。
- 今川室長 浦郷参考人、ありがとうございます。事務局は以上です。
- 近藤座長 事務局、ありがとうございます。ほかに御意見はございますか。浦郷参考人、よろしくお願ひいたします。
- 浦郷参考人 もう1つ質問したいので、お願ひいたします。浦郷です。事務局の最初の資料1の、スライド11の魚の育種のイメージ図の所ですが、今回、魚の届出対象の集団というのが一番下の赤枠、太線の中の集団になるということで、それまでの間に選抜の段階を経て、ゲノム編集が対の片方だけに入ったヘテロというところから、やはり両方にちゃんと入れたホモという段階を経て届出対象の集団とするということで、やはりここにするという、安定性ということをおっしゃっていました。ここまで持ってきたところでやっとな食品の安全性というか、事前相談のところでは審査のようになると思うのですが、アレルギー性とか毒性とか、そこら辺の食品の安全性ということをきちんと確認できるということで、この赤線、太枠の状態の所を届出対象の集団とするということでよろしいのでしょうかというところで、お願ひいたします。

○近藤座長 事務局、よろしくお願ひいたします。

○今川室長 事務局の今川です。浦郷参考人、ありがとうございました。少し御質問の趣旨を確認させていただきたいのですが、11枚目のスライドで一番下の届出の集団ということで、この絵は例としてですが、変異が両方入ったものがここでようやく出来上がったという集団だと。ここまでできて、ようやく食の安全性の観点での審査ができるかどうか、それとも、ここから少しずれてしまって、例えばヘテロが入っていたら集団としてはなかなか審査することはできないのかとか、そういったお話かなと思うのですが、浦郷参考人、まずそういったお話でよろしかったですか。

○浦郷参考人 そうです。すみません、質問の仕方がよくなくて、そういうことですか。お願ひいたします。

○今川室長 事務局の今川です。浦郷参考人、ありがとうございました。ここは難しい部分ですので、とんでもございません。ありがとうございます。あくまでも一例ということで作っている資料ではあるのですが、申請者の資料を確認するときに、できるだけシンプルなほうが分かりやすいというのが一番の趣旨です。シンプルなのというのは何かというと、遺伝的に例えば100個体の集団があれば、その100個体ができるだけ遺伝的に安定というか、近いというか、一番いいのは同じ、クローンが一番いいのですが、そういった遺伝的に近いというものの集団を選ぶと事前相談の際の確認もしやすいわけです。植物の場合は、ここが比較的安定なのだと思います。例えばトマトの場合は、基本的には自家受粉といって、自分の雄しべと自分の雌しべを使って次の種を作ることなので、自分自身と子供である種というのは、基本的に遺伝的には割と近い、全く同じということはないと思いますが、割と近いので、植物の場合、そういった近い集団を選ぶというのは、魚に比べて恐らくやりやすい。

ところが、魚の場合には、増やすためにはどうしても自分以外の個体、つまり、雄だったら雌と交配して受精卵を作らなければいけないと、自分以外の血が必ず入ってくるわけです。したがって、その違いが大きければ大きいほど、その集団で食品衛生上既存の食品と安全性が同じだという確認がだんだん難しくなってくる、徐々に難しくなってくるということになります。ですから、一番簡単な例は、こうやって遺伝的に同じような形質がぴったり入ったものが100匹いれば、一番分かりやすいというのがこの図です。

ところが、魚の育種もいろいろあると思います。集団交配でないとなかなかお互い卵が受精しないような魚もいるかもしれませんし、雄と雌が1匹ずついれば受精できる魚もいると思います。種類によって恐らく

違うと思うのですが、その場合でも、可能な限り、できる限り遺伝的に同じ集団を選んでいただく必要があると。そうすると、同じであれば同じであるほど確認がシンプルになってくるというものです。あくまでも食品衛生の確認の観点なので、完全な安全性、100%安全と言えるかとか、100%アレルギーがないと言えるかというのは非常に難しいと思います。

それはゲノム編集に限らず、例えばトマト1つ取っても、普通に今スーパーで流通しているトマトであっても、アレルギーを持たれる方はある一定の割合でいらっしゃると思います。したがって、一般の食品でも、全くの安全性、100%安全だと言えるものは多分1つとしてないと思うのです。そのレベルにおいてゲノム編集で出来上がった魚、あるいはトマトについても安全性を確認する必要はあるのですが、できるだけ事前相談の際に確認する集団が遺伝的に同じものであればあるほどその確認がしやすい、少しずつ増えてくることも当然あるのですけれども、その場合には確認するポイントを少し増やしたりとかということが出てくるかもしれないと思っています。それは、やはり1例1例、魚種によっても見ていかなければいけない、増やし方によっても個別に見ていかなければいけないということは、当然あると思います。今のお答えで浦郷参考人、お答えになっていますか。事務局は以上です。

○浦郷参考人 浦郷です。大変よく分かりました。ありがとうございました。

○近藤座長 それでは、二村参考人から御意見があるようなので、二村参考人、よろしく願いいたします。

○二村参考人 少し戻るような質問なのかもしれないのですが、選抜点の技術的な点について、幾つか質問があります。

1つは、先ほど優良形質による選抜をするときに、見た目を選抜を行う例でお話を頂いたきました。見た目を選抜したときに、例えばヘテロのものとホモのものは見た目では明確に区別できないケースもあると思ったものですから、見た目を選抜する場合の精度はどれぐらいなのか。相当程度の精度なのか。そうではない場合は先ほど先生からお話があったように、ひれなどで調べたりするのか。その辺りの実際が分かれば教えていただきたいというのが1つです。

さらに、見た目で分からないような形質の場合は、先ほどあったような何らかの形で遺伝子を調べることになると思うのですが、その方法として具体的に、先ほどはひれの一部を取るという話ことですが、したほかにどのような方法があるのか。具体的な選抜の仕組みと言うのでしょうか、やり方のところをもう少し詳しくお話いただければと思いました。

○近藤座長 二村参考人、ありがとうございました。これは岡本委員からお答えいた

だいたほうがよろしいでしょうかね。

○岡本委員 簡単にお答えします。まず、最初の見た目で選抜するのは一般的なのかという話ですが、見た目では分からない遺伝子のほうが多いので、基本的には先ほど申しましたように、ひれなどを切って、DNA配列を見ること、直接的か間接的かにかかわらず、DNA配列の情報に基づいて調べていくというのが基本だと思います。

2つ目の御質問の、それ以外の方法はないのかということですが、基本的には、そうやって正確に見なければいけないのですが、先ほどフグの例で示したように、色素に関係する遺伝子も一緒に壊してやって、当たりを付けるといったことはできなくはないかと思いますが、ターゲットの遺伝子が色素の遺伝子と同じような挙動を示すことも根拠はないので、それは当たりを付けるというだけであって、基本的にはひれを切って、そのDNAの配列情報を直接的あるいは間接的な方法で調べていくというのが基本だと思います。

○近藤座長 岡本委員、ありがとうございます。そのほかに魚が御専門の方にも御意見を伺いたいと思いますが、吉崎参考人、今の御質問に対していかがでしょうか。

○吉崎参考人 東京海洋大学の吉崎です。基本的には岡本先生の御回答と私も同意見です。実際の作業をしていく上では、ほとんどの場合はDNAレベルの確認が実際には必要になるかとは思いますが。

ただし、既に報道などにもありますように、マダイで筋肉の量が増えたマダイを作るとか、そういう場合は実際に品種として最終的に使うものを筋肉の付き具合がいいものを選んでくるという操作が、途中で入ってくることもあろうかと思えます。そういう意味では、外から見た、あるいは体重を測るとか、そういう、いわゆる一般的な品種としての解析プラスDNAの解析を併せて使うということも、場合によってはあり得ると思えます。

○近藤座長 吉崎参考人、ありがとうございます。二村参考人、お願いします。

○二村参考人 ありがとうございます。

○近藤座長 資料1、資料2を基に皆様から御意見を頂きました。残り時間が少なくなってきましたので、この続きについては、また次回に継続して御議論いただきたいと思います。

それでは、後半の議論としては、毒についての資料3、資料4がございます。まず、資料3の御説明を事務局からお願いいたします。

○今川室長 事務所の今川です。当初の予定の議題の毒の話もさせていただきたいと思えます。資料3を御覧ください。魚類の自然毒についてということで、

厚生労働省食品監視安全課と。私は、食中毒被害情報管理室の室長でもありますので、今度はこちらの分野の担当ということで、今川から御説明させていただきます。

まず、2枚目の関係法令です。自然毒の部分の関係法令、食品衛生法の中では第6条に規定されています。今、赤になっている所ですが、有毒な、若しくは有害な物質が含まれるものというのは販売してはいけないというものです。ただし、人の健康を損なうおそれがない場合として厚生労働大臣が定める場合は、この限りではない。有毒なものは販売しては駄目だけれども、厚生労働大臣が別に定めた場合は販売してもいい場合があるというものです。

その厚生労働大臣が定める場合というのは、施行規則ということで、その下に書いてあります。法律の立て方として、まず法律というのがあるって、その下に施行令、その下に施行規則といった立て方になっています。法律には細かいことはたくさん書けませんので、こういった下の施行令や施行規則などで細かいことを規定していくという立て方になります。

その施行規則の中で、法律の第6条で書いていた有毒な又は有害な物質であっても、その下の赤い所ですが、「その程度又は処理により一般に人の健康を損なうおそれがないと認められる場合」は、販売してもいい場合がありますというのが、この施行規則です。その程度と処理というところを御説明する必要が出てきます。

3枚目を御覧ください。制度の説明をする前に、一度、自然毒の重要性を2枚使って御説明いたします。3枚目の下のほうの表を御覧ください。動物性自然毒ですが、過去5、6年ぐらいで、動物性自然毒で未だに食中毒があるのですが、割と多くのところが魚類です。その中でも、フグが中心になっています。フグ以外の貝類などの毒やその他もあるのですが、それは上の所で、これは魚類に特化していますが、フグ以外の食中毒はどのようなものがあるのかというのが、上の表です。シガテラ毒、パリトキシン、卵巣毒とかちよっとずついろいろあるわけですが、こういったものが食中毒となっています。やはりフグが多いということです。

次のスライドを御覧ください。フグの食中毒の発生状況を過去10年ぐらい見ていったものです。平成20年から令和元年までですが、何となく少なくはなっているのですが、毎年あります。未だに20件前後はあります。ここ何年かを見ていくと、最近では9割方は家庭で起きた食中毒です。これは何かと言うと、天然のフグを釣ってきて、家庭で料理をして食べ

てしまったというものです。そういったものが中心になってきまして、死者もたまに出るといった状況です。こういった重要なフグの食中毒があります。

5枚目を御覧ください。先ほどの制度の話に戻ります。こういった食中毒を防止するために、フグについて規定があります。なぜフグの話をするかと言うと、今、ゲノム編集で研究開発されているものの中に、トラフグがあると思います。したがって、遅かれ早かれ、それが届出されることが想定されます。毒の部分というのは、私が知る限り、今のところは魚の中でゲノム編集と言うとフグかなというところで、フグに特化して御説明させていただくというものです。5枚目を御覧いただきますと、テトロドトキシンだけではないのですが、そういったものがフグに含まれていて食中毒が起こります。そのため、種類、部位、海域を通知で定めます。それを基に、各自治体の条例でフグの規定を設けて、フグの処理者などの規定が設けられるというものです。

6枚目を御覧ください。それを更に細かく文字で見ていきます。文字が多いので細かくは御説明いたしません、こういった局長名の通知、課長名の通知で、具体的な処理の仕方、処理できる者、施設というのは、講習会を受けた者でないといけないとか、そういったことが規定されています。

次のページを見ていくと、何となくイメージが付くと思います。通知の中でフグの種類と部位を規定しています。この表の中では21種類の食べていいフグがあって、その中でも、部位によって食べてはいけないものがあります。筋肉は全部○になっているので、この21種類については筋肉は基本的に食べていいということです。ところが皮になると、毒が入っているフグ、入っていないフグが何種類かあります。毒が少ないフグについては食べていいということです。例えば真ん中の辺りのトラフグは、筋肉、皮、精巢の3つとも○になっています。トラフグについては3つとも部位を食べていいということになります。ここに載っていない肝臓とか、そういうものは食べられないということになります。

「ルールを守ろう」という絵が描いてあるちょっと下に小さな文字が書いてあって、こういった種類とか部位以外にも、例えば注1から注5までありまして、例えば注2を見ていただくと、本表は、日本の沿岸域、これは太平洋とか瀬戸内海とか、日本の沿岸域が全部入ります。それから日本海、日本海というのは沿岸域もちろん入るのですが、朝鮮半島の部分も日本海になりますので、そういう意味では、日本の沿岸域よりはちょっと広い言葉です。日本海、渤海、黄海、東シナ海。この渤海、

黄海、東シナ海は、朝鮮半島と中国の間の辺りに渤海、黄海があって、東シナ海は沖縄とか台湾の辺りと中国の辺りを、東シナ海と呼んでいます。その辺りの海域に限られます。

注5を見ていただきますと、筋肉には骨を、皮にはひれを含むということです。つまり、居酒屋などでフグの唐揚げを頼むと尻尾のほうは骨が付いていたりしますが、これは筋肉に含まれているということになります。あるいはひれ酒を飲んだりしますが、ひれは皮に含んでいるので、ひれとか骨も可食部位ということで、筋肉と皮と同じという取扱いになります。

8枚目を御覧ください。この21種類以外に、ナシフグというのが22種類目になりますが、限定的ですが、これも食べていいということになっています。なぜ限定的かと言うと、細かくは読みませんが、かつては先ほど説明した表の中に、22種類目として入っていたのです。ただ、どうも肉を食べると食中毒が起こることが分かって、1回表の中から取ったのです。その後、いろいろと調査をすると、肉には直接余り毒はないのだけれども、皮に毒があるので、冷凍とか解凍を緩慢にやると、どうも皮の毒が肉に移ってしまうことが分かりました。そういうことが分かったので、緩慢な処理をしないと、長崎県が定める要領に従ってくださいというものの場合には、限定的にナシフグも食べていいということで復活したというものです。

9枚目を御覧ください。今のような規定を基に、都道府県がそれぞれ条例や要綱を制定し、それによって各営業者の指導をされているということになります。

10枚目を御覧ください。これは制度と言うよりは、参考になります。かつて、トラフグの肝臓を食べたいという話がありました。過去2回、平成17年と平成28年に、厚生労働省から食品安全委員会に食べていいかどうかの評価をお願いしたことがあります。そのときに、「現時点の知見及び提出された試験・検討結果からは、提案された方法」、これは陸上養殖だったので、陸上養殖の場合には餌の管理などで毒が極めて蓄積しないフグを作ることが可能なのではないかということの提案なのですが、そうしたフグであっても、この2回目の諮問のときには、肝臓もそれぞれ1匹ずつ検査をするということもあったのですが、肝臓の中でも毒の蓄積はどういう部位に、どういうタイミングで蓄積するのか分からないということもあって、今の時点では食品としての安全性が確保されると確認することはできないという結論で、今のところ、まだ肝臓は食べられない部位ということになっております。フグの規制は以上です。

したがいまして、ゲノム編集で仮にトラフグを作るにしても、こういった規制を最低限もちろん守っていただく必要があるというものです。事務局からは以上です。

○近藤座長 事務局、ありがとうございます。続きまして、本日は欠席されていますが、魚が専門の佐藤参考人から資料4として御意見を頂いておりますので、こちらを事務局からお願いいたします。

○今川室長 事務局、今川です。資料4を御覧ください。御欠席していらっしゃる佐藤委員から、事前に文書を頂きましたので、読み上げさせていただきます。

魚類の自然毒について。北里大学海洋生命科学部教授 佐藤繁。テトロドトキシン(TTX)そのものが、フグに食べさせてもすぐ抜けてしまうことは以前から報告されています。5, 6, 11-trodoxy-TTX等、前駆体と目される成分の蓄積、ならびにTTXへの変換についてはまだよく分かっていませんが、天然フグにはTTXと同レベル以上にこれらの前駆体が含まれることは確認されています。このように、仮に実験系を検討するとなると、食べさせるエサ一つをとってもその検討は困難であり、フグの毒化機構が不明である現時点においては「毒の蓄積に関して従来の養殖フグと同じである」ということを実験結果によって、その食品としての安全性を担保できるとは考えにくいです。また、一般的にフグは食欲が旺盛であり、仮にゲノム編集したフグであればなおさら食欲が旺盛になる場合もあると思われまますので、何を口にするか分かりません。陸上養殖を想定しているにせよ海上養殖を想定しているにせよ、水槽内に出現するかもしれない何らかの毒化原因生物を食べてしまう可能性も排除しきれません。未知の毒化原因を完全に制御・排除することは困難です。これらを踏まえると、ゲノム編集フグにおいては、(従来のフグと同様に現行の食品衛生上の規制(可食部位等)を遵守することが前提ですが)従来のフグの可食部の毒性と、ゲノム編集フグの届出申請がなされる養殖方法によって得られたフグの可食部の毒性が食品衛生の観点において同様である、ということ適切な検査によって示されることが必要です。なお、この検査の確認は、事前相談の際に確認が必要なことは言うまでもありませんが、仮に届出がなされて流通が可能になった段階においても、少なくとも最初の数回は、きちんと毒性を抜き取り検査し確認すべき、と考えています。その際の検査すべき時期ですが、出荷直前は最低限必要です。

事務局、今川、以上でございます。

○近藤座長 事務局、ありがとうございます。この資料3、資料4を基に、皆様から

御意見を頂きたいと思います。佐藤委員の資料4の最後の2段落にポイントをまとめられていると思いますが、私から1つ教えてほしいことがあります。資料3の3ページ目に、一部のフグはフグ毒以外のパリトキシンもあると書かれています。そうすると、一般的に食べられるトラフグの場合においては、そういうものはないので、毒を検査するターゲットとしてはテトロドトキシンのみで問題はないということでしょうか。及川参考人、いかがでしょうか。

○及川参考人 例えぱパリトキシンの所に「ハコフグ」と書いてありますが、例えぱ食用で一般的なトラフグにおいて、パリトキシン様食中毒という事例は、今まで聞いたことがありません。なので、基本的に一般的にトラフグなどの場合は、自然毒として気を付けるべきはテトロドトキシンだけでよいのではないかと考えております。

○近藤座長 ありがとうございます。そのほか、委員の先生方、参考人の皆様から、御意見等がございましたらお願いいたします。事務局からコメントがありますか。

○今川室長 事務局、今川です。今の近藤座長の御質問とちょっと関連しているのですが、及川参考人、例えぱ先ほどの21種類、ナシフグを入れると22種類ですが、それらの種類によっては、テトロドトキシン以外の毒、ここにハコフグ、パリトキシンとありますが、例えぱ麻痺性貝毒を持っているフグがいるというのは、種類によっては別の毒を総称してフグの毒としている、いろいろな毒を持っているものがあるという理解でよろしいでしょうか。及川参考人、お願いいたします。

○及川参考人 フグ毒というように特定しますと、テトロドトキシンということになると思います。この表にある種類のフグにはないかと思うのですが、海外の例で、フグの仲間では例えぱ麻痺性貝毒、これはある特定の有毒なプランクトンが作る毒なのですが、そういった毒成分を体内に蓄積しているという例が、海外のフグの中では報告があります。ただ、フグ毒ということで言えば、テトロドトキシンということでもいいかと思ひます。

○今川室長 事務局、今川です。ありがとうございます。事務局、以上です。

○近藤座長 どうもありがとうございます。その他、御意見等はいかがでしょう。よろしいでしょうか。事務局からコメントはありますでしょうか。

○今川室長 皆様、どうもありがとうございました。今日は第1回ということで、毒の話の前までは、事務局から委員や参考人の皆様方に御質問したいこともたくさんありますが、今日はそろそろお時間ですので、これで終わりにさせていただきますとして、次回、まだ日程等も確認してはおりませんが、座長とも相談しながら日程を確認して、委員、参考人の皆様方と日程調

整させていただきますと思います。

それから、次回の第2回について、どういう中身にするかは座長の近藤先生とも御相談しながらになりますが、例えば今話を更に深めるためにどなたかにヒアリングに来ていただくのとといったことが考えられるかなと思っております。この議論を更に深めるために、また座長とも相談しながら、第2回の日程等も含めて御相談させていただきますと思います。ひとまず事務局からは以上でございますが、委員、参考人の皆様方から何かありますでしょうか。

○近藤座長 二村参考人から御希望があるようなので、お願いいたします。

○二村参考人 私から次回に向けての要望ということで申し上げます。1つは、前回の植物のときもそうでしたが、諸外国での検討の状況がどうなっているのかについての情報を頂きたいと思います。それから、先ほどの先生のお話を聞いていても、まだ少ないのかとは思ったのですが、海外でゲノム編集によって魚類の開発などがどのように行われているかの研究開発の動向、規制の動向や考え方の検討の状況などについて、情報を出していただければと思います。

○近藤座長 二村参考人、貴重な意見をありがとうございます。

○今川室長 事務局今川です。ありがとうございました。承知いたしました。

○近藤座長 その他、委員の先生方、参考人の皆様から、追加の御発言等はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これで本日の議題を終了いたします。これにて、遺伝子組換え食品等調査会を終了いたします。皆様、どうもありがとうございます。