

令和 3 年 10 月 11 日
厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課

遺伝子組換え食品等及びゲノム編集食品等の審査・届出等の状況（報告）

1. 組換え DNA 技術応用食品及び添加物の安全性審査の手続の概要（別添 1）

（1）制度の概要

遺伝子組換え食品等を輸入・販売等する際には、安全性審査を行う必要があり、審査を行っていない遺伝子組換え食品等や、これを原材料に用いた食品等の製造・輸入・販売等は、食品衛生法に基づき禁止されている。

申請者から安全性審査の申請がなされると、厚生労働省は食品安全委員会に食品健康影響評価（以下「評価」という。）の諮問を行う。厚生労働省からの諮問に基づき、食品安全委員会で評価を行う。

厚生労働省はその評価結果の答申を受けて、審査品目が人の健康を損なうおそれがないとされた場合に安全性審査の手続きを経た旨を官報に掲載し公表する。

（2）審査済みの食品等

令和 3 年 10 月 11 日の時点で、我が国で安全性審査を経た旨が公表されている遺伝子組換え食品は 8 作物 326 品種、遺伝子組換え添加物は 22 種類 59 品目である。

2. ゲノム編集技術応用食品及び添加物の届出の概要（別添 2）

（1）制度の概要

ゲノム編集技術を用いて作られた食品等のうち、外来遺伝子又はその一部を含む場合は、組換え DNA 技術に該当するものとして安全性審査を経ることとなる。一方、自然界又は従来品種改良でも起こり得る範囲の遺伝子変化により得られるものは、従来品種改良技術を用いた食品と比べた安全性等の観点から、開発者等から届出を求めて公表する（「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」（令和元年 9 月 19 日厚生労働省大臣官房生活衛生・食品安全審議官決定））。

（2）届出済みの食品等

令和 3 年 10 月 11 日の時点で、届出がなされたゲノム編集技術応用食品は 2 品種である。

安全性審査を経た遺伝子組換え食品及び添加物

我が国で安全性審査を経た、遺伝子組換え食品は8作物326品種、
遺伝子組換え添加物は22種類59品目ある。（※令和3年10月11日時点）

食品（8作物326品種）

名称	数	性質
じゃがいも	12	害虫に強い ウイルス病に強い
大豆	28	特定の除草剤で枯れない 特定の成分（オレイン酸など）を多く含む
てんさい （砂糖大根）	3	特定の除草剤で枯れない
とうもろこし	207	害虫に強い 特定の除草剤で枯れない
なたね	22	特定の除草剤で枯れない
わた	48	害虫に強い 特定の除草剤で枯れない
アルファルファ	5	特定の除草剤で枯れない
パパイヤ	1	ウイルス病に強い

添加物（22種類59品目）

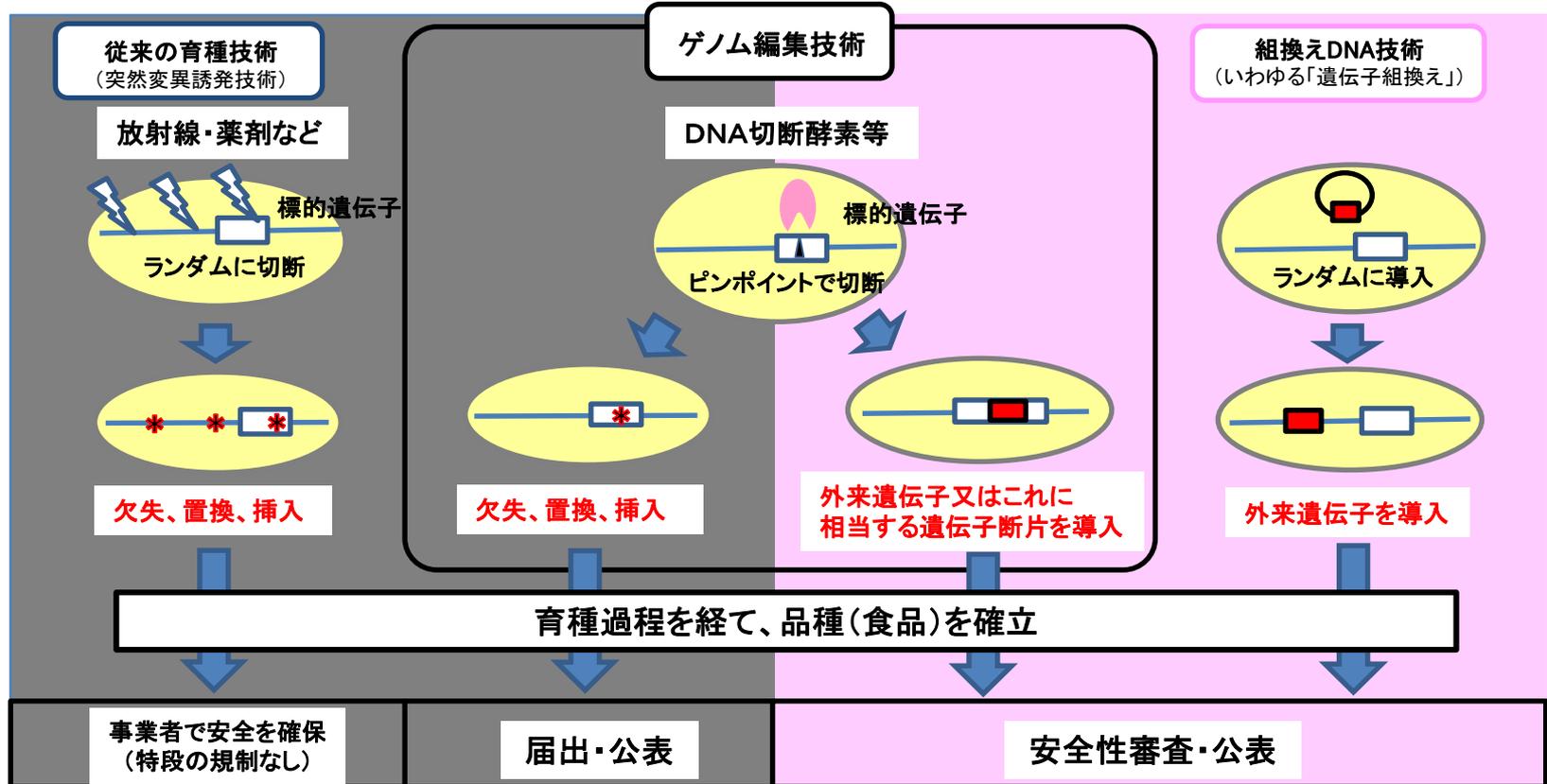
名称	数	性質
α-アミラーゼ	11	生産性向上 耐熱性向上 等
キモシン	4	
ブルナーゼ	4	
リパーゼ	3	
リボフラビン	2	
グルコアミラーゼ	4	
α-グルコシルトランスフェラーゼ	3	
シクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ	1	
アスパラギナーゼ	1	
ホスホリパーゼ	6	
β-アミラーゼ	1	
エキソマルトテトラオキシダーゼ	2	
酸性ホスファターゼ	1	
グルコースオキシダーゼ	2	
プロテアーゼ	2	
ヘミセルラーゼ	2	
キシラーゼ	5	
β-ガラクトシダーゼ	1	
ブシコースエピメラーゼ	1	
テルペン系炭化水素類	1	
α-グルコシダーゼ	1	
バクチナーゼ	1	

○ 上記の他に、一定の要件に適合するものについては安全性審査を経ずに
又は一部が簡略化された安全性審査を経て販売等が認められている。

- ・ 審査済みの遺伝子組換え作物同士を掛け合わせた品種
（大豆、とうもろこし、なたね、わた）
- ・ 最終製品が高度に精製された非タンパク質性の添加物
（L-グルタミン酸、L-アルギニン等のアミノ酸等）

ゲノム編集技術とその応用食品等の取扱い

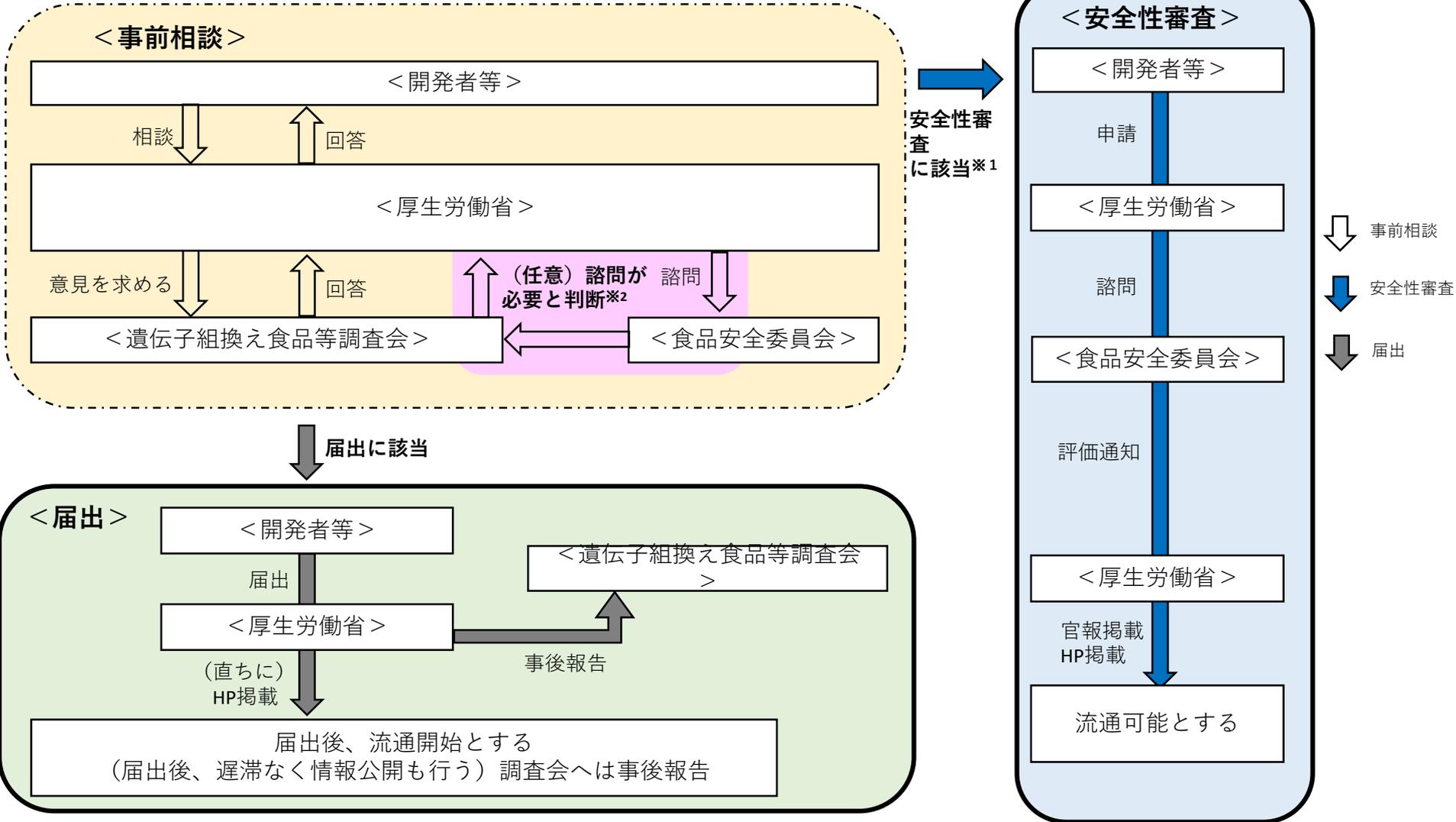
ゲノム編集技術は、特定のDNA部位を切断する酵素(ハサミ)を細胞内で発現させ、高い精度で標的DNAを切断することができる技術であり、これを応用した食品等の食品衛生上の取扱いは以下のとおり。



※ 開発者等から厚生労働省に対して事前相談を行うことを必須とし、厚生労働省は「遺伝子組換え食品等調査会」等に対して「届出」又は「安全性審査(食品安全委員会への諮問)」のどちらに該当するか、意見を求める。

※ 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(令和元年9月19日大臣官房生活衛生・食品安全審議官決定)により、令和元年10月より運用開始。

ゲノム編集技術応用食品の取扱いに係るフロー図



※1 組換えDNA技術応用食品として、「安全性審査に該当」と判断された食品等については、平成12年厚生省告示第233号を準用
※2 新食品及び新技術については、必要に応じて食品安全委員会へ諮問し、その取扱い等について新開発食品調査部会で決定

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に基づき届出された食品及び添加物一覧

このページでは、「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に基づき届出された食品及び添加物一覧」を掲載しています。届出があり次第、順次公開して参ります。

公開届出情報一覧

通し番号 No.	届出年月 日	種類	品目名	開発者等	届出者	上市 年月	公開届 出情報	備考
1	2020年12 月11日	食 品	グルタミン酸脱炭酸酵素 遺伝子の一部を改変しGA BA含有量を高めたトマト	サナテック シード株式 会社	サナテック シード株式 会社	2021 年9 月	PDF [763 KB]	
2	2021年9 月17日	食 品	可食部増量マダイ (E189-E90系統)	リージョナ ルフィット シュ株式会 社	リージョナ ルフィット シュ株式会 社	2021 年10 月	PDF [141 KB]	

グルタミン酸脱炭酸酵素遺伝子の一部を改変しGABA含有量を高めたトマト

① 品目・品種名及び概要（利用方法及び利用目的）

トマト（英名:tomato、学名:*Solanum lycopersicum* L.）。調理用トマト品種シシリアンルージュ CF の種子親系統を改変した。

改変した遺伝子はグルタミン酸脱炭酸酵素（GABA 合成酵素、GAD）遺伝子である。当該酵素は、グルタミン酸のカルボキシル基を除去し GABA を合成する（別添資料 1・図 1）。GAD は、C 末端に自己阻害機構領域を有しており、通常状態ではこの自己阻害領域により非活性型である。一方、ストレスにより植物細胞内でカルシウムイオンが過剰な状態では、カルシウムイオンがカルモジュリンと結合してカルシウム-カルモジュリン(Ca-CMd)複合体が形成される。この Ca-CMd 複合体が自己阻害領域に存在するカルモジュリン結合ドメインに結合し GAD の自己阻害領域が変化することによって、GAD が活性型となり GABA が合成される（Gut *et al.*, 2009）。pH の低下においても同様に GAD が活性型になる。トマトは 5 つの GAD 遺伝子（*SIGAD1-SIGAD5*）を有している。このうち *SIGAD3*（Solyc01g005000）が果実の GABA 蓄積に主要な役割を果たしている（Akihiro *et al.*, 2008, Takayama *et al.*, 2015, Takayama *et al.*, 2017）。

本件では、CRISPR/Cas9 による変異導入により、C 末端領域に存在する自己阻害領域の切断除去を行い GAD の活性を上昇させ、トマト赤熟果実における GABA 蓄積量を向上させた。

品種改良のための親系統として利用し、作出した F₁ 系統は食用として使用する。従来の食品の利用方法と相違点はない。

② 利用したゲノム編集技術及び遺伝子改変の概要

アグロバクテリウム法により、調理用トマト品種シシリアンルージュ CF の種子親

系統のゲノムへ Cas9 遺伝子発現カセット、sgRNA 発現カセット、カナマイシン耐性遺伝子発現カセットを含む CRISPR/Cas9 発現カセットを形質転換し、変異を導入した。標的配列は、*SIGAD3* (Solyc01g005000) の C 末端領域に存在する自己阻害領域の直前である。CRISPR/Cas9 導入 57 系統のうち 17 系統について、シーケンサーにて塩基配列を解読し、標的配列に変異導入があることを確認した。そのうち T₀ 世代の GABA 高蓄積系統をそれぞれ自家受粉し、T₁ 世代において変異のホモ化が確認され、種子数や GABA 含量等の形質の優れた系統#87-17 を選抜した。ゲノム編集系統#87-17 では 1bp の挿入によるフレームシフトにより自己阻害領域が除去され、GAD の活性が上昇し、トマト赤熟果実における GABA 蓄積量を向上させた。赤熟果実の GABA 含量は対照区の 5~6 倍に達していた (別添資料 1・図 2 ; 酵素法; Jakoby, 1962, Koike *et al*, 2013; Akihiro *et al*, 2008)。さらに世代を促進し、T₂ 世代においても対照区よりも GABA 含量が上昇していることが確認された (別添資料 1・図 2 ; 酵素法; Jakoby, 1962, Koike *et al*, 2013; Akihiro *et al*, 2008)。以上の 3 世代 (T₀, T₁, T₂) にわたる調査により、これら形質は遺伝的に安定であると考察される。

③ ゲノム編集技術による DNA の変化がヒトの健康に悪影響を及ぼす新たなアレルゲンの産生及び既知の毒性物質の増加を生じないことの確認

■ 確認済み □ 未確認

標的とした遺伝子配列以外の改変の有無について調査するため、CRISPRdirect

(<https://crispr.dbcls.jp>) および Cas-OFFinder (<http://www.rgenome.net/cas-offinder>) の 2 つを用い、オフターゲット候補を検索した。CRISPRDirect では、guideRNA の配列の 20 bp との相同性において、3 bp のミスマッチまでを確認する条件で検索を行った結果、15箇所 のオフターゲット候補が検索された。Cas-OFFinder では、bulge size を 2 に、ミス

マッチは3に絞り検索した結果、55箇所のおフターゲット候補が示された。これらの中から両者で共通して検索されたおフターゲット候補について、変異の有無を調査したところ変異の挿入は確認されなかった。

また新たなアレルゲンの産生の有無を調査するため、標的配列およびおフターゲットにおいて変異が確認された箇所について、この変異の挿入により、10 アミノ酸以上の新たなオープンリーディングフレーム (ORF) が発生していないかを、国立生物工学情報センター (NCBI) の Open Reading Frame Finder を使用して検索を行った。その結果、標的変異の挿入により発生すると予測される ORF が目的のものを含め2つ検索された。標的変異の挿入の前後と、また前述で新規に発生する可能性がある ORF により、アレルゲンの産生が見られるかどうかをメリーランド大学が中心として作成された The COMprehensive Protein Allergen REsource (COMPARE)

(<http://db.comparedatabase.org/>) およびネブラスカ大学リンカーン校の FOOD ALLERGY RESEARCH AND RESOURCE PROGRAM (FARRP)のデータベース

(<https://farrp.unl.edu/resources/farrp-databases>) を利用し、アレルゲン解析を行った。両者とも 80 アミノ酸および 8 アミノ酸検索について、デフォルト設定を用いた。その結果、新規アレルゲンの産生は見られないことが示された。

またトマトには、糖アルカロイドのトマチンが含まれており、病原菌や病害虫に抵抗性を発揮するだけでなく、コリンエステラーゼ阻害や細胞毒性など、過剰摂取によるヒトに対する中毒症状が知られている (Friedman *et al.*,2013; Eich Eckart 2008)。トマチンのようなステロイドグリコアルカロイドのその窒素源は、アミノ酸ではなくアンモニアに由来している。またトマチンはコレステロールから生合成される経路で合成され、一方 GABA は TCA 回路を介して生合成されたグルタミン酸の脱炭酸によって合成される。このことからトマチンと GABA の生合成経路は直接結びつかないた

め、トマチンが増加しているとは考えられない。実際にゲノム編集技術による改変により、トマチンが増加しているかどうかを調査したところ、本ゲノム編集系統#87-17の赤熟果実において、トマチンは検出できなかった（(一財)・日本食品分析センターへ委託。検出限界 1 ppm、質量分析法液体クロマトグラフィー法）。またトマチン以外の既知有毒性物質はアルカロイドの一種が多く、赤熟果実中に数 mg/kg とかなり微量である（Romera-Torres *et al.*, 2018）。トマチンが増加していないことから、トマチンの類縁体その他アルカロイドについても同様に増加していないと推察される。

④ 特定の成分を増加・低減させるため代謝系に影響を及ぼす改変の有無

■代謝系に影響を及ぼす改変を行った。 □ 代謝系に影響はない。

※代謝系に影響を及ぼす改変を行った場合は、標的とする代謝系に関連する主要成分（栄養成分に限る）の変化の概要

機能性表示食品制度が 2015 年 4 月に施行されて以降、様々な機能性表示食品が流通し、GABA の注目度は高まっている（堀江ら、2019; 阿部、2019）。そのため、本届出で提出するトマトは、グルタミン酸脱炭酸酵素（GABA 合成酵素、GAD）遺伝子を改変し、GABA の蓄積量を増加させることを目的とした。すでに市販されている GABA 高蓄積トマトは、栽培方法の工夫によって収量性を落として高い GABA 含量を可能にしている（Saito *et al.*, 2008）のに比べて、本系統は通常の栽培でも GABA 含量が高いところに利便性がある。また、#87-17 の GABA 含有量は、T₂ 世代で平均 120.3mg/100gFW 含まれており、果実 1 つで 40~50mg 程度となる。また GABA のヒトでの摂取効果や毒性として、GABA を含む機能性表示食品の評価シートで引用されている論文を調査したところ、10~360mg の GABA を 4 週間~3 ヶ月継続して摂取していたが、いずれの報告においても健康被害は報告されていなかった。また、

GABA 1g/日を4週間摂取した際にも、臨床上問題となる変動が見られなかったことが報告されている(坂下ら、2016)。GABAは生体内で主としてアミノ酸転移反応によって、コハク酸セミアルデヒドとなり、次いでコハク酸となり、TCA回路に入り代謝される。また動物試験によると、GABA 200mg/kg 及び 213.6mg/kg を静注したところ、投与後2時間までに約40%が未変化体のまま尿中に排泄されたことから、ヒト生体内においても、半分程度は未変化のまま尿中に排泄され、残りはTCA回路にて代謝されると考えられる(ガンマロン錠 250mg 医薬品インタビューフォーム)。

上市の際は、文献等に基づく食品からの摂取量や毒性情報を踏まえて成分等の摂取目安量を確認し、一般的な当該食品の摂取量で成分等の摂取目安量を超過する場合は、当該食品の摂取目安量を表示する。

またその他代謝に関わる成分として、GABAは当該酵素の働きによってグルタミン酸のカルボキシル基を除去し合成される(別添資料1・図1)ことから、T₂世代のゲノム編集系統#87-17において、GABA量の増加によりグルタミン酸量に変化がないかを調査した((一財)・日本食品分析センターへ委託。アミノ酸自動分析法)。その結果、ゲノム編集系統#87-17と野生型とでは、GABA量が増加していたものの、グルタミン酸量に差は見られなかった(別添資料1・図3)。糖、有機酸、必須アミノ酸、タンパク質、カロテノイドなどについては、実験品種を利用して高GABA含有量トマトを作出した際に調査したが、GABA以外有意差はなかったことから(Lee *et al*, 2018; 一部データ非公開)、本系統も同様であると推察する。

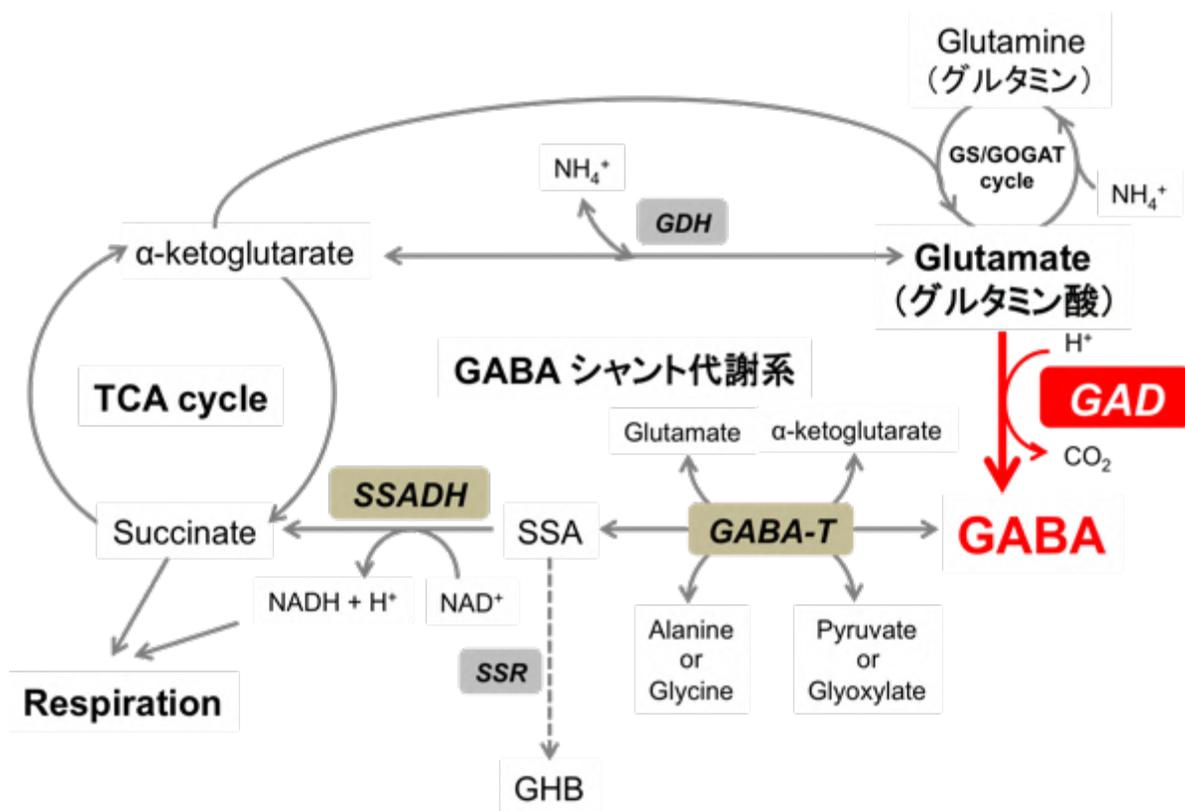


図1 高等植物におけるGABA代謝経路

グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)は、グルタミン酸のカルボキシル基を除去し、GABAを合成する。

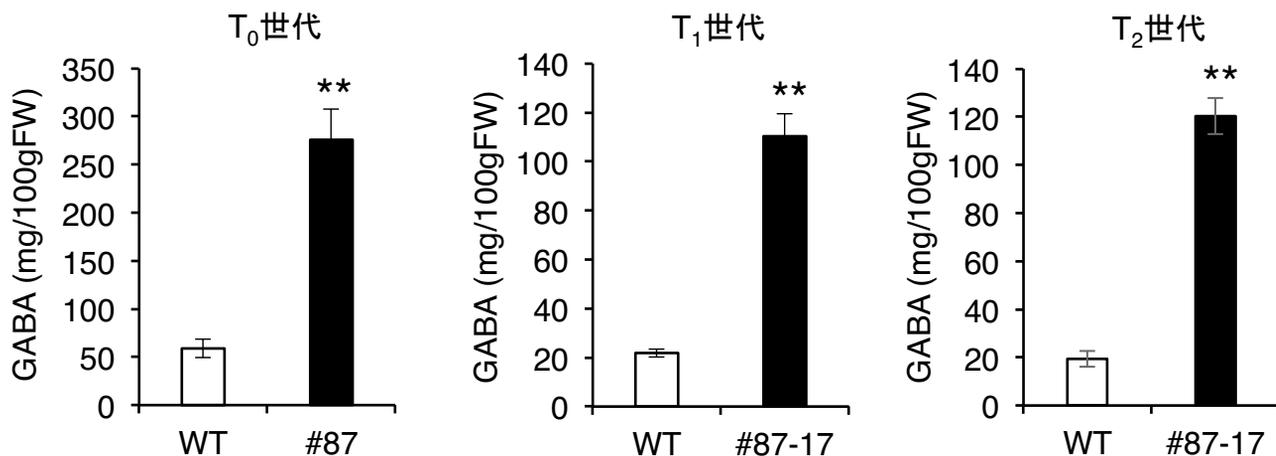


図2 赤熟果実におけるGABA含量(T₀世代からT₂世代)

GABA含量は、酵素法にて測定した。WTは調理用トマト品種の野生型、変異なしを表す。#87はゲノム編集当代(T₀世代)、#87-17はその後代(T₁世代およびT₂世代)系統を表す。#87(T₀世代)は複数の変異型をキメラに有し、#87-17(T₁世代およびT₂世代)は1塩基の挿入変異をホモで有する。エラーバーは、標準誤差を表す (n ≥ 3)。アスタリスクは対照区(WT)と比較して、有意差があることを示す(the Tukey-Kramer's test、*P < 0.05 and **P < 0.01)。

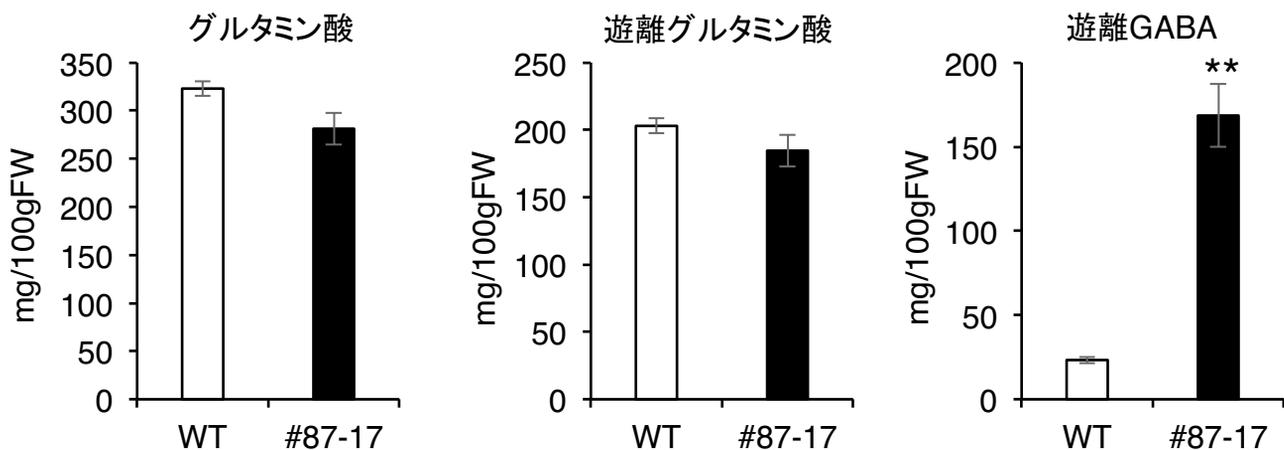


図3 赤熟果実におけるグルタミン酸、遊離グルタミン酸、GABAの含量(T_2 世代)
グルタミン酸、遊離グルタミン酸、GABAの含量は、日本食品分析センターにて測定した。
WTは野生型、変異なしを表す。#87-17はゲノム編集系統(T_2 世代)を表し、1塩基の挿入
変異をホモで有する。エラーバーは、標準誤差を表す (n = 3)。アスタリスクは対照区 (WT)
と比較して、有意差があることを示す (the Tukey-Kramer's test, * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$)。

可食部増量マダイ (E189-E90系統)

別紙3-1 (公表様式: 食品)

① 品目・品種名及び概要 (利用方法及び利用目的)

名称: 可食部増量マダイ (E189-E90 系統)

概要: ゲノム編集技術を用いて、マダイにおいてミオスタチン遺伝子欠損 (14 塩基欠失) 個体を得た。その結果、当該マダイは、可食部が増量し、飼料利用効率が改善された。今回届出する品種 (以下、「届出の対象集団」(雑種第2代 (F₂)) という。) の作出には、近畿大学において、野生種から成長の良い個体を継代交配して選抜した育種系統 (従来品種) を利用した。

利用方法及び利用目的: ゲノム編集技術を活用して作出した届出の対象集団 (F₂) について、食品としての安全性及び養殖魚としての能力の両面から調査した。その後代から生産された稚魚を養殖魚として飼養し、マダイとして出荷する。

② 利用したゲノム編集技術及び遺伝子改変の概要

従来品種のかけ合わせによって得られた受精卵に対して、マイクロインジェクション法によって、Cas9 mRNA 及びマダイミオスタチン遺伝子の配列の 20 塩基を特異的に標的とした gRNA を移入し、マダイミオスタチン遺伝子に 14 塩基の欠失を持つ系統を選抜した。雑種第1代 (F₁) 及び雑種第2代 (F₂) では、食品としての安全性及び養殖魚としての能力の両面から調査及び選抜を行った。

なお、雑種第1代 (F₁) の選抜において、同一の 14 塩基欠失を持つ個体のみを選抜・利用し、後代継代を実施した。また、現在まで継代飼育していた雑種第1代 (F₁) 及び雑種第2代 (F₂) の全ての個体に対して、上記の 14 塩基の欠失であることを確認するとともに、当該変異が正確に遺伝していることを確認しており、当該変異及び形質は遺伝的に安定であると考察される。

③ ゲノム編集技術によるDNAの変化がヒトの健康に悪影響を及ぼす新たなアレルゲンの産生及び既知の毒性物質の増加を生じないことの確認

■ 確認済み □ 未確認

オフターゲット変異については、ソフトウェア解析により 10 箇所の変異が候補配列として示されたが、いずれも 2 塩基のミスマッチがあり、塩基配列解析の結果、いずれもオフターゲット変異がないことが確認された。そのため、新規にアレルゲンが生成される可能性がある配列は標的遺伝子のみである。標的遺伝子（ミオスタチン）の変化によるアミノ酸残基の変化及び新規のアレルゲン産生に関する評価を行った結果、届出の対象集団（雑種第 2 代（F₂））において、既知のアレルゲン配列やタンパク毒配列との相同性が新たに確認されず、新たなアレルゲンの産生及び既知の毒性物質の増加を生じないと推定される。

④ 特定の成分を増加・低減させるため代謝系に影響を及ぼす改変の有無

□ 代謝系に影響を及ぼす改変を行った ■ 代謝系に影響はない

標的とした遺伝子は骨格筋で発現する骨格筋肥大抑制因子のミオスタチンであり、TGF-β スーパーファミリーに属するマイオカインの一種である。届出の対象集団（雑種第 2 代（F₂））は当該遺伝子の機能欠損（14 塩基の欠失）によって骨格筋肥大が抑制されず、骨格筋肥大に伴う可食部が増量するとともに、飼料利用効率が改善される。したがって、特定の成分を増加・低減させるような代謝系に影響を及ぼす改変ではない。

また、マダイを含めた他の生物での食品用途において、ミオスタチンの発現量の増加・低減により、ヒトへの健康影響が起きたとの報告はない。