

40-49 歳	$3,039 \times 0.3 + 59.5 = 971.2$
50-59 歳	$3,195 \times 0.3 + 64.1 = 1,022.6$
60-69 歳	$2,972 \times 0.3 + 64.1 = 955.7$
70 歳以降	$2,663 \times 0.3 + 57.8 = 856.7$

第六次改訂日本人の栄養所要量において、ビタミンAの許容上限摂取量（性別全員）は表9のように定められている。

表9 ビタミンAの許容上限摂取量（性別全員）

年齢階級	許容上限摂取量(μg レチノール相当量)
0-11 歳	1,200 (4,000IU)
12 歳以上	1,500 (5,000IU)

従って、高カロテン・高鉄コメに置き換わった場合でも、全ての年齢階級におけるカロテン摂取量（レチノール相当量）は許容上限摂取量を上回ることはない。高カロテン・高鉄コメが導入されたとしても、コメの摂取量が現在と同じである限り、カロテン摂取量の観点からは問題はないと言える。

また、コメ類の摂取量から、年齢階級別に、許容上限摂取量を満たすようなコメ中 β -カロテン含有量（上限値）を推定すると表10のようになる。

表10 許容上限摂取量を満たすようなコメ中 β -カロテン含有量

年齢階級	($\mu\text{g/g}$)
1-6 歳	$(4,000 - 1,821) / (6/3.33) / 84.6 = 14.3$
7-12 歳	$(4,000 - 2,694) / (6/3.33) / 120.1 = 6.0$
13-15 歳	$(5,000 - 3,026) / (6/3.33) / 166.5 = 6.6$
16-19 歳	$(5,000 - 3,007) / (6/3.33) / 175.6 = 6.3$
20-29 歳	$(5,000 - 2,682) / (6/3.33) / 170.0 = 7.6$
30-39 歳	$(5,000 - 2,898) / (6/3.33) / 174.3 = 6.7$
40-49 歳	$(5,000 - 3,039) / (6/3.33) / 178.4 = 6.1$
50-59 歳	$(5,000 - 3,195) / (6/3.33) / 191.9 = 5.2$
60-69 歳	$(5,000 - 2,972) / (6/3.33) / 192.2 = 5.9$
70 歳以降	$(5,000 - 2,663) / (6/3.33) / 173.5 = 7.5$

年齢階級別にみた場合、許容上限摂取量を満たすようなコメ中 β -カロテン含有量（上限値）は50-59歳において $5.2\mu\text{g/g}$ と最も低い。これは、ビタミンA摂取量（表7）が50-59歳において最も高く（ $3,195\mu\text{g/day}$ ）、コメ類の摂取量（表5）もこの年齢階

級で比較的高い (191.9 g) ことに起因する。従って、許容上限摂取量を上回らないためのコメ中β-カロテン含有量の上限值は5μg/g以上と推定される。

さらに、ビタミンAの許容上限摂取量を満たすような高カロテン・高鉄コメ類の摂取量を算出すると表11のようになる。

表11 タンパク質の許容上限摂取量(仮想値)を満たすような高カロテン・高鉄コメ類の摂取量

年齢階級	高カロテン・高鉄コメ類の摂取上限量(g/day)
1-6歳	$(4,000-1,821) \times 6/3.33/2 = 1,963$
7-11歳	$(4,000-2,694) \times 6/3.33/2 = 1,177$
12歳	$(5,000-2,694) \times 6/3.33/2 = 2,075$
13-15歳	$(5,000-3,026) \times 6/3.33/2 = 1,778$
16-19歳	$(5,000-3,007) \times 6/3.33/2 = 1,795$
20-29歳	$(5,000-2,682) \times 6/3.33/2 = 2,088$
30-39歳	$(5,000-2,898) \times 6/3.33/2 = 1,894$
40-49歳	$(5,000-3,039) \times 6/3.33/2 = 1,767$
50-59歳	$(5,000-3,195) \times 6/3.33/2 = 1,626$
60-69歳	$(5,000-2,972) \times 6/3.33/2 = 1,827$
70歳以降	$(5,000-2,663) \times 6/3.33/2 = 2,105$

年齢階級別にみた場合、例えば、7-11歳では高カロテン・高鉄コメ類を1日当たりおよそ1kg以上、20-29歳ではおよそ2kg以上摂取すると、ビタミンA摂取量はその許容上限摂取量を上回る可能性が予測される。

(4) 高鉄コメ

国民栄養調査によると、日本人における鉄の寄与率はコメが比較的高く、特に15歳以上ではコメからの鉄の寄与率が最も高い(7.8-8.6%)。高鉄コメ中の鉄は、ヒトの消化管からの吸収が良い形態であり、その含有量は、非形質転換コメに比べて3倍に強化したもので、先に示した高カロテン・高鉄コメ(3)より多い。

現在のコメ関連製品に使用されているコメが全てこの高鉄コメに置き換わった場合について、鉄の摂取量を算出し予測される事態をシミュレーションして、安全評価を試みた。

表12 既存のコメ中铁含有量

穀粒	鉄(mg/100g)
玄米	1.1

半つき米	0.8
七分つき米	0.7
精白米	0.5
はいが精米	0.5
強化米	0.5
めし	
玄米	0.5
半つき米	0.2
七分つき米	0.1
精白米	0.1
はいが精米	0.2

既存のコメ中铁含量を表12に示した。精白米の鉄含量は0.1 mg/100gである。表5に示したコメ類摂取量を精白米相当量と仮定すると、コメ類からの鉄摂取量、高铁コメ類からの鉄摂取量、及び鉄摂取量の増加分は表13に示すようになる。

表13 コメ類からの鉄摂取量、高铁コメ類からの鉄摂取量、及び鉄摂取量の増加分

年齢階級	コメ類からの鉄摂取量(mg/day)	高铁コメ類からの鉄摂取量(mg/day)	鉄摂取量の増加分(mg/day)
全国	$167.9 \times 0.1/100 = 0.1679$	$0.1679 \times 3 = 0.5037$	$0.5037 - 0.1679 = 0.3358$
1-6歳	$84.6 \times 0.1/100 = 0.0846$	$0.0846 \times 3 = 0.2538$	$0.2538 - 0.0846 = 0.1692$
7-12歳	$120.1 \times 0.1/100 = 0.1201$	$0.1201 \times 3 = 0.3603$	$0.3603 - 0.1201 = 0.2402$
13-15歳	$166.5 \times 0.1/100 = 0.1665$	$0.1665 \times 3 = 0.4995$	$0.4995 - 0.1665 = 0.333$
16-19歳	$175.6 \times 0.1/100 = 0.1756$	$0.1756 \times 3 = 0.5268$	$0.5268 - 0.1756 = 0.3512$
20-29歳	$170.0 \times 0.1/100 = 0.17$	$0.17 \times 3 = 0.51$	$0.51 - 0.17 = 0.34$
30-39歳	$174.3 \times 0.1/100 = 0.1743$	$0.1743 \times 3 = 0.5229$	$0.5229 - 0.1743 = 0.3486$
40-49歳	$178.4 \times 0.1/100 = 0.1784$	$0.1784 \times 3 = 0.5352$	$0.5352 - 0.1784 = 0.3568$
50-59歳	$191.9 \times 0.1/100 = 0.1919$	$0.1919 \times 3 = 0.5757$	$0.5757 - 0.1919 = 0.3838$
60-69歳	$192.2 \times 0.1/100 = 0.1922$	$0.1922 \times 3 = 0.5766$	$0.5766 - 0.1922 = 0.3844$
70歳以降	$173.5 \times 0.1/100 = 0.1735$	$0.1735 \times 3 = 0.5205$	$0.5205 - 0.1735 = 0.347$

鉄の摂取量を基にして、高铁コメに置き換わった場合の鉄摂取量を算出すると表14のようになる。

表14 鉄の摂取量、及び高铁コメに置き換わった場合の鉄の摂取量

年齢階級	鉄の摂取量(mg/day)	高铁コメに置き換わった場合の鉄の摂取量(mg/day)
------	---------------	-----------------------------

全国	11.8	$11.8 + 0.3358 = 12.1358$
1-6 歳	7.5	$7.5 + 0.1692 = 7.6692$
7-12 歳	10.4	$10.4 + 0.2402 = 10.6402$
13-15 歳	12.4	$12.4 + 0.333 = 12.733$
16-19 歳	12.4	$12.4 + 0.3512 = 12.7512$
20-29 歳	11.4	$11.4 + 0.34 = 11.74$
30-39 歳	12.0	$12.0 + 0.3486 = 12.3486$
40-49 歳	12.4	$12.4 + 0.3568 = 12.7568$
50-59 歳	13.4	$13.4 + 0.3838 = 13.7838$
60-69 歳	12.8	$12.8 + 0.3844 = 13.1844$
70 歳以降	11.4	$11.4 + 0.347 = 11.747$

表 1 5 鉄の許容上限摂取量

年齢階級	鉄 (mg/day)
1-2 歳	20
3-5 歳	25
6-8 歳	30
9-14 歳	35
15 歳以降	40

高鉄コメに置き換わった場合の鉄摂取量 (表 1 4) について、表 1 5 に示した鉄の許容上限摂取量と比較すると、コメ及びコメ加工品に使用されているコメが全て高鉄コメに置き換わったとしても、全ての年齢階級における鉄の摂取量は許容上限摂取量を上回ることはないと推察される。従って、鉄摂取量の観点からは問題はない。

また仮に、鉄含量をより増加させた高鉄コメが開発され、コメ及びコメ加工品に使用されているコメが全てこれに置き換わった場合、鉄の許容上限摂取量を満たすようなコメ中铁含量は表 1 6 のようになる。

表 1 6 鉄の許容上限摂取量を満たすようなコメ中铁含量

年齢階級	(mg/100 g)
1-2 歳	$\{20 - (7.5 - 0.0846)\} / 84.6 \times 100 = 14.9$
3-5 歳	$\{25 - (7.5 - 0.0846)\} / 84.6 \times 100 = 20.8$
6 歳	$\{30 - (7.5 - 0.0846)\} / 84.6 \times 100 = 26.7$
7-8 歳	$\{30 - (10.4 - 0.1201)\} / 120.1 \times 100 = 16.4$
9-12 歳	$\{35 - (10.4 - 0.1201)\} / 120.1 \times 100 = 20.6$
13-14 歳	$\{35 - (12.4 - 0.1665)\} / 166.5 \times 100 = 13.7$

15 歳	$\{40-(12.4-0.1665)\}/166.5 \times 100 = 16.7$
16-19 歳	$\{40-(12.4-0.1756)\}/175.6 \times 100 = 16.7$
20-29 歳	$\{40-(11.4-0.17)\}/170.0 \times 100 = 16.9$
30-39 歳	$\{40-(12.0-0.1743)\}/174.3 \times 100 = 16.2$
40-49 歳	$\{40-(12.4-0.1784)\}/178.4 \times 100 = 15.6$
50-59 歳	$\{40-(13.4-0.1919)\}/191.9 \times 100 = 14.0$
60-69 歳	$\{40-(12.8-0.1922)\}/192.2 \times 100 = 14.3$
70 歳以降	$\{40-(11.4-0.1735)\}/173.5 \times 100 = 16.6$

従って、鉄の許容上限摂取量を満たすようなコメ中铁含量はコメ 100 g 中 13.7-26.7 g と推定される。

さらに、鉄の許容上限摂取量を満たすような高鉄コメ類の摂取量（精白米相当）を算出すると表 17 のようになる。

表 17 鉄の許容上限摂取量を満たすような高鉄コメ類の摂取量（精白米相当）

年齢階級	(kg/day)
1-2 歳	$\{20-(7.5-0.0846)\}/0.3 \times 100/1,000 = 4.2$
3-5 歳	$\{25-(7.5-0.0846)\}/0.3 \times 100/1,000 = 5.9$
6 歳	$\{30-(7.5-0.0846)\}/0.3 \times 100/1,000 = 7.5$
7-8 歳	$\{30-(10.4-0.1201)\}/0.3 \times 100/1,000 = 6.6$
9-12 歳	$\{35-(10.4-0.1201)\}/0.3 \times 100/1,000 = 8.2$
13-14 歳	$\{35-(12.4-0.1665)\}/0.3 \times 100/1,000 = 7.6$
15 歳	$\{40-(12.4-0.1665)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.3$
16-19 歳	$\{40-(12.4-0.1756)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.3$
20-29 歳	$\{40-(11.4-0.17)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.6$
30-39 歳	$\{40-(12.0-0.1743)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.4$
40-49 歳	$\{40-(12.4-0.1784)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.3$
50-59 歳	$\{40-(13.4-0.1919)\}/0.3 \times 100/1,000 = 8.9$
60-69 歳	$\{40-(12.8-0.1922)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.1$
70 歳以降	$\{40-(11.4-0.1735)\}/0.3 \times 100/1,000 = 9.6$

従って、高鉄コメ類の摂取量のみを 1-2 歳児では 4 kg 以上、15 歳以上では約 10 kg 程度に増加した場合、鉄の許容上限摂取量を上回る可能性がある。しかし、実際にはこのようなコメの多量摂取はあり得ない。

(5) a. 高リジンコメ

イネの DHDPS 遺伝子を使用した形質転換植物の作出[Biotechnology, 13, 577-582 (1995)]は、数種の農作物において既に行われている。この技術を用いてイネにおいてもリジン含量を増加できるが、具体的にどれくらい増加させることができるのかということについては報告されていない。また、リジンの許容上限摂取量については定められていないので、リジンをタンパク質として取り扱うことになるが、これについては後述した「b. 高タンパク質コメ」を参考にされたい。

b. 高タンパク質コメ

高タンパク質コメは、イネのカルモジュリン非依存性カルシウム依存性のプロテインキナーゼ遺伝子を用いて作出される。発現したプロテインキナーゼは酵素蛋白を効率的にリン酸化することによって酵素活性を付与するあるいは活性を増大することができ、貯蔵蛋白や澱粉の量的向上を図ることが可能である。しかし、具体的な増加量については報告がない。

そこで仮に、コメ及びコメ加工品（精白米相当）に使用されているコメが全てこの高タンパク質コメに置き換わった場合に、表4に示したタンパク質の許容上限摂取量（想定）を満たすようなコメ中タンパク質の含有量（上限値）を算出した（全国平均）。その結果、次式に示されるように、コメ中タンパク質含有量の上限値はおおよそ 50 g/100 g と推定された。

$$\begin{aligned} \text{タンパク質の許容上限摂取量 (全国平均)} &: 163 \text{ g/day (想定)} \\ \text{コメのタンパク質含量 (水稻/めし/精白米)} &: 2.6 \text{ g/100 g} \\ \text{コメ類の摂取量 (全国平均)} &: 167.9 \text{ g/day} \\ \text{タンパク質摂取量 (全国平均)} &: 81.5 \text{ g/day} \\ & (163 - (81.5 - 167.9 \times 2.6/100)) / 167.9 \times 100 = 51.1 \text{ (g/100 g)} \end{aligned}$$

(6) a. 高デンプンコメ、b. 高デンプンコメ、c. 高アミロースコメ、d. 高アミロペクチンコメ

デンプン、アミロース、アミロペクチンについては、炭水化物として取り扱った。第六次改定日本人の栄養所要量によると、高脂肪の食事と比較すると、エネルギーに少なくとも 55%を各種の炭水化物源から供給する食事は、体脂肪蓄積の可能性を低減することが報告されていることから、食物源から得られる炭水化物の摂取量は、総エネルギーの少なくとも 55%以上であることが推奨されている。しかし、炭水化物摂取量が総エネルギーの 75%以上では、タンパク質、脂肪、他の不可欠な栄養素の適切な摂取ができないこともある。高アミロースコメ（6c）では、アミロース含量が 30-40%増加、また高アミロペクチンコメ（6d）では、アミロペクチン含量が最大で 45%増大したとしている。

そこで仮に、コメの炭水化物含量が 45%増加した場合を想定し、摂取総エネルギー

に占めるコメからの炭水化物摂取量の割合を算出した。

$$\begin{aligned} \text{コメ（水稲）/めし/精白米の炭水化物量} &: 31.8 \text{ g}/100 \text{ g} = 0.318 \text{ g/g} \\ \text{炭水化物含量が 45\%増加した場合} &: 31.8 \times 1.45/100 \text{ g} = 0.4611 \text{ g/g} \\ \text{コメの炭水化物増加分} &: 0.4611 - 0.318 = 0.1431 \text{ g/g} \end{aligned}$$

表 18 総炭水化物摂取量

年齢階級	(g/day)	コメの炭水化物含量が 45%増加した場合の、 摂取総エネルギーに占めるコメからの炭水化物摂取量の割合 (%)
全国	280	$\{280 + 167.9 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 61.5$
1-6 歳	200	$\{200 + 84.6 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 42.9$
7-12 歳	262	$\{262 + 120.1 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 56.4$
13-15 歳	308	$\{308 + 166.5 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 67.1$
16-19 歳	308	$\{308 + 175.6 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 67.3$
20-29 歳	280	$\{280 + 170.0 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 61.5$
30-39 歳	287	$\{287 + 174.3 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 63.1$
40-49 歳	287	$\{287 + 178.4 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 63.2$
50-59 歳	301	$\{301 + 191.9 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 66.4$
60-69 歳	292	$\{292 + 192.2 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 64.6$
70 歳以降	260	$\{260 + 173.5 \times 0.1431\} \times 4/1,979 \times 100 = 57.6$

コメの炭水化物含量が 45%増加した場合の摂取総エネルギーに占めるコメからの炭水化物摂取量の割合 (%) は、16-19 歳において最も高く (67.3%)、次いで 13-15 歳 (67.1%) となると推定される。しかし、タンパク質、脂肪及び他の不可欠な栄養素の適切な摂取が妨げられる値は 75%以上であることから、問題はないと考えられる。

また、コメからの炭水化物摂取量が最も多い 16-19 歳において、摂取総エネルギーに占めるコメからの炭水化物摂取量の割合 (%) が 75%を越えるような場合を想定すると、コメ中のタンパク質含量は次のように算出される。

$$\begin{aligned} \{308 + 175.6 \times X\} \times 4/1,979 \times 100 &= 75 (\%) \\ X &= \{75/(4/1,979 \times 100) - 308\}/175.6 \\ &= 0.3591267 \\ 0.318 + 0.359 &= 0.677 \text{ g/g} \\ &= 67.7 \text{ g}/100 \text{ g} \end{aligned}$$

従って、コメ中の炭水化物含量の上限値は 67.7 g/100 g 程度と推定され、これ以下

に押さえることが必要である。この量は現在のコメ（コメ（水稻）/めし/精白米）の炭水化物含有量の約 2.1 倍に相当する。

また、高炭水化物コメ類（炭水化物含量 45.0 g/100 g）の摂取量（精白米相当）が、摂取総エネルギーの 75%を越えないようにするための上限値を表 19 にした。

表 19 炭水化物摂取量が摂取総エネルギーの 75%となる
高炭水化物コメ類の摂取量（精白米相当）

年齢階級	g/day
全国	$\{280-167.9 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 321.0$
1-6 歳	$\{200-84.6 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 440.0$
7-12 歳	$\{262-120.1 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 327.2$
13-15 歳	$\{308-166.5 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 257.8$
16-19 歳	$\{308-175.6 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 264.2$
20-29 歳	$\{280-170.0 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 322.5$
30-39 歳	$\{287-174.3 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 310.0$
40-49 歳	$\{287-178.4 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 312.9$
50-59 歳	$\{301-191.9 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 291.3$
60-69 歳	$\{292-192.2 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 311.5$
70 歳以降	$\{260-173.5 \times 0.318 + X \times 0.45\} \times 4 / 1,979 \times 100 = 75, X = 369.4$

従って、炭水化物含量が 45%の高炭水化物コメ類の場合、その摂取量については 250-300 g/day 程度に押さえておく必要があると推察される。

(7) 高ビタミンEシロイヌナズナ

シロイヌナズナ植物体中の α -トコフェロール含量を増加させたものが報告されているが、一般的にシロイヌナズナ自体は食用ではない。しかし、この技術を応用してその他の農作物中の α -トコフェロール含量を増加させることも可能であると考えられる。

α -トコフェロールは脂溶性ビタミンでありながら、大量に摂取しても現在のところ副作用はないとされている。しかし、第六次改定日本人の栄養所要量(1999年)では、安全を考慮して成人の許容上限摂取量を 600 mg/day としている。シロイヌナズナと同じアブラナ科の野菜には、ダイコン、キャベツ、ハクサイ、カリフラワー、ブロッコリー、カブ等があるが、国民栄養調査(1995年)においてデータベース化されているものはダイコンとキャベツのみである。そこで仮に、これらの高 α -トコフェロール作物が作出されたとして、摂取している全てのダイコン及びキャベツにこれが置き換わった場合を想定すると、許容上限摂取量を満たすような植物体中の α -トコフェロール含

量は次のようになる。

ビタミンEの許容上限摂取量：600 mg/day

ビタミンE（ α -トコフェロール当量）の摂取量（全国平均）：9.5 mg/day

ダイコンの摂取量（全国平均）：38.5 g/day

（ダイコン/根の α -トコフェロール含量：0 mg/100 g）

$$(600-9.5)/38.5 = 15.34 \text{ mg/g}$$

従って、ダイコン/根中 α -トコフェロール含量の上限値は15.34 mg/gとなる。

キャベツの摂取量（全国平均）：22.2 g/day

キャベツの α -トコフェロール含量：0.1 mg/100 g

（キャベツからの α -トコフェロール摂取量： $0.1 \times 22.2/100 = 0.0222$ mg/day）

$$(600-(9.5))/22.2 = 27.0 \text{ mg/g}$$

従って、キャベツ中 α -トコフェロール含量の上限値は27.0 mg/gとなる。

(8) スクロース含有トマト

トマトは主食ではないことから、ショ糖含量の増加について栄養学的には特に問題とはならないと考えられる。

6 問題点

遺伝子組み換え食品の栄養素含量について、今回は便宜的に、既存の農作物と遺伝子組み換え農作物の栄養素含量の比較から、各種関連製品の栄養素含量を換算して求めた。しかし実際には、調理・加工の行程で、栄養素含量はその換算値から大きくずれる可能性がある。従って、遺伝子組み換え農作物から作られる各種関連製品の栄養素含量は実際に測定する必要があるだろう。その実測値を国民栄養調査に外挿し、シミュレーションを行うべきである。また、既存の食品の栄養素含量についても、さらに多くの食品について調査が必要であると考えられる。

食品及び栄養素の摂取量について、主食及び主な副食については国民栄養調査において調査済みであるが、農作物から作られる関連製品の種類は非常に多いことから、より詳細かつ確実にシミュレーションを行うためにはデータ量が十分であるとは言いがたく、より多くの食品についての調査が望まれる。

栄養素の許容上限摂取量について、今回使用したタンパク質の許容上限摂取量は、RDA[NRC 1989]で定めているアメリカ人における値から、仮に換算し求めたものであり、日本人の場合にそのまま外挿できる保証はない。シミュレーションを行う際には栄養素の許容上限摂取量は必須である。従って、慎重かつ早急に、できる限り多くの栄養

素について許容上限摂取量を定めることが望まれる。

さらに、栄養素量を改変した食品を複数摂取する場合、栄養素の種類によってはその許容上限摂取量を上回る可能性がより高くなると考えられ、食品及び栄養素の摂取バランスについてより注意を払い、考慮する必要があるだろう。

引用文献

- Falco, S.C., Guida, T., Locke, M., Mauvais, J., Sanders, C., Ward, R.T. and Webber, P., Transgenic canola and soybean seeds with increased lysine, *Biotechnology*, 13, 577-582 (1995)
- Goto, F., Yoshihara, T., Shigemoto, N., Toki, S. and Takaiwa, F., Iron fortification of rice seed by the soybean ferritin gene, *Nat. Biotechnol.*, 17, 282-286 (1999)
- Katsube, T., Kurisaka, N., Ogawa, M., Maruyama, N., Ohtsuka, R., Utsumi, S. and Takaiwa, F., Accumulation of soybean glycinin and its assembly with the glutelins in rice, *Plant Physiol.*, 120, 1063-1074 (1999)
- Larsen, L.F., Jespersen, J. and Marckmann, P., Are olive oil diets antithrombotic? Diets enriched with olive, rapeseed, or sunflower oil affect postprandial factor VII differently, *Am. J. Clin. Nutr.*, 976-82 (1999)
- Masana, L., Camprubi, M., Sarda, P., Sola, R., Joven, J. and Turner, P.R., The Mediterranean-type diet: is there a need for further modification? *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 886-889 (1991)
- Moffat, A.S., Toting Up the Early Harvest Of Transgenic Plants, *Science*, 282, 2176-2178 (1998)
- National Research Council (NRC), Recommended Dietary Allowances, 10th Ed, National Academy Press, Washington, D.C., (1989)
- Oakley, F.R., Sanders, T.A. and Miller, G.J., Postprandial effects of an oleic acid-rich oil compared with butter on clotting factor VII and fibrinolysis in healthy men, *Am. J. Clin. Nutr.*, 68, 1202-1207 (1998)
- Ohyama, A., Hirai, M. and Nishimura S., A novel cDNA clone for acid invertase in tomato fruit, *Jpn. J. Genet.*, 67, 491-492 (1992)
- Padmavati, M. and Reddy, A.R., Flavonoid biosynthetic pathway and cereal defence response: an emerging trend in crop biotechnology, *J. Plant Biochem. Biotech.*, 8, 15-20 (1999)
- Ryan, M., McInerney, D., Owens, D., Collins, P., Johnson, A. and Tomkin, G.H., Diabetes and the mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity, *Monthly Journal of the Association of Physicians (Q.J.M.)*, 93, 85-91 (2000)
- Shintani, D. and DellaPenna D., Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering. *Science*, 282, 2098-100 (1998)
- Takeshita, M., Ueda, H., Shirabe, K., Higuchi, Y. and Yoshida, S., Lack of

- promotion of colon carcinogenesis by high-oleic safflower oil, *Cancer*, 79, 1487-1493 (1997)
- Watson, L. (米国Monsanto社)、朝日新聞、12版、1999年9月16日
- Woollet, L.A. and Dietschy, J.M., Effect of long-chain fatty acids on low-density-lipoprotein-cholesterol metabolism, *Am. J. Clin. Nutr.*, 60, 991-996 (1994)
- Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P. and Potrykus, I., Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm, *Science*, 287, 303-305 (2000)
- 笹越 轍 (朝日新聞・科学部)、朝日新聞 (主張・解説)、12版、1999年9月18日
申請中：高オレイン酸ダイズ 260-05 系統の安全性評価
第六次改定 日本人の栄養所要量 (1999年)
- 特許・実用新案公報 (特開平 06-070779)
- 特許・実用新案公報 (特開平 06-098656)
- 特許・実用新案公報 (特開平 06-153963)
- 特許・実用新案公報 (特開平 06-261767)
- 特許・実用新案公報 (特開平 07-227286)
- 特許・実用新案公報 (特開平 08-289789)
- 特許・実用新案公報 (特開平 10-117781)
- 特許・実用新案公報 (特表平 09-511124)
- 日本油化学会誌 a、第 48 巻、7 号、738 (1999)
- 日本油化学会誌 b、第 48 巻、12 号、1441 (1999)
- 日野 明寛、遺伝子組み換え農作物の開発の現状、日本油化学会誌、第 46 巻、第 10 号、1289-1297 (1997)
- 山根 精一郎、組み換え DNA 油量作物、日本油化学会誌、第 46 巻、第 10 号、1281-1288 (1997)

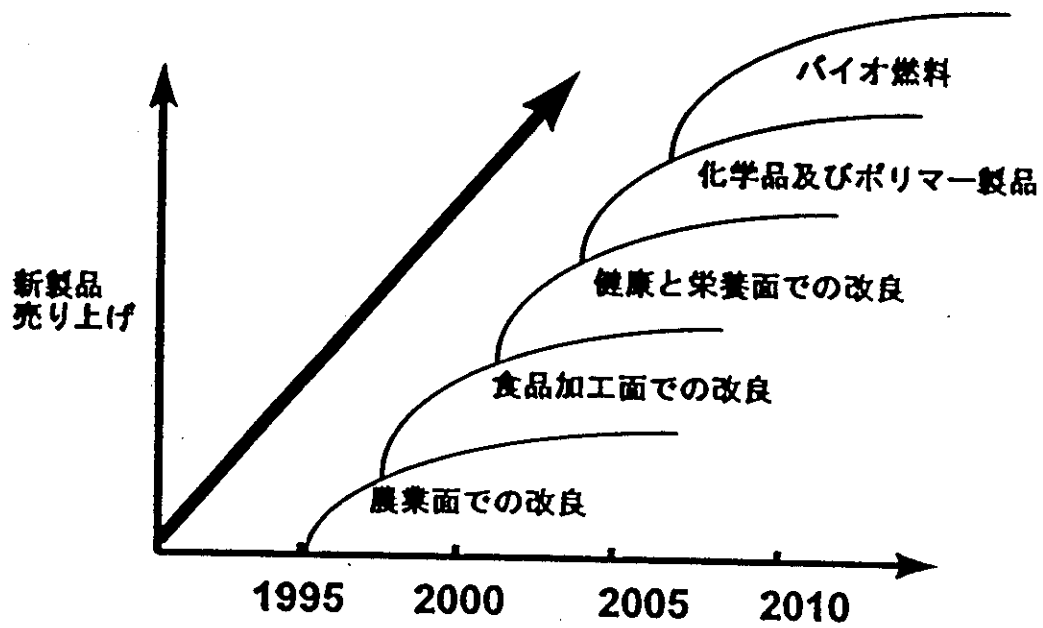


図1 植物バイオテクノロジーの将来

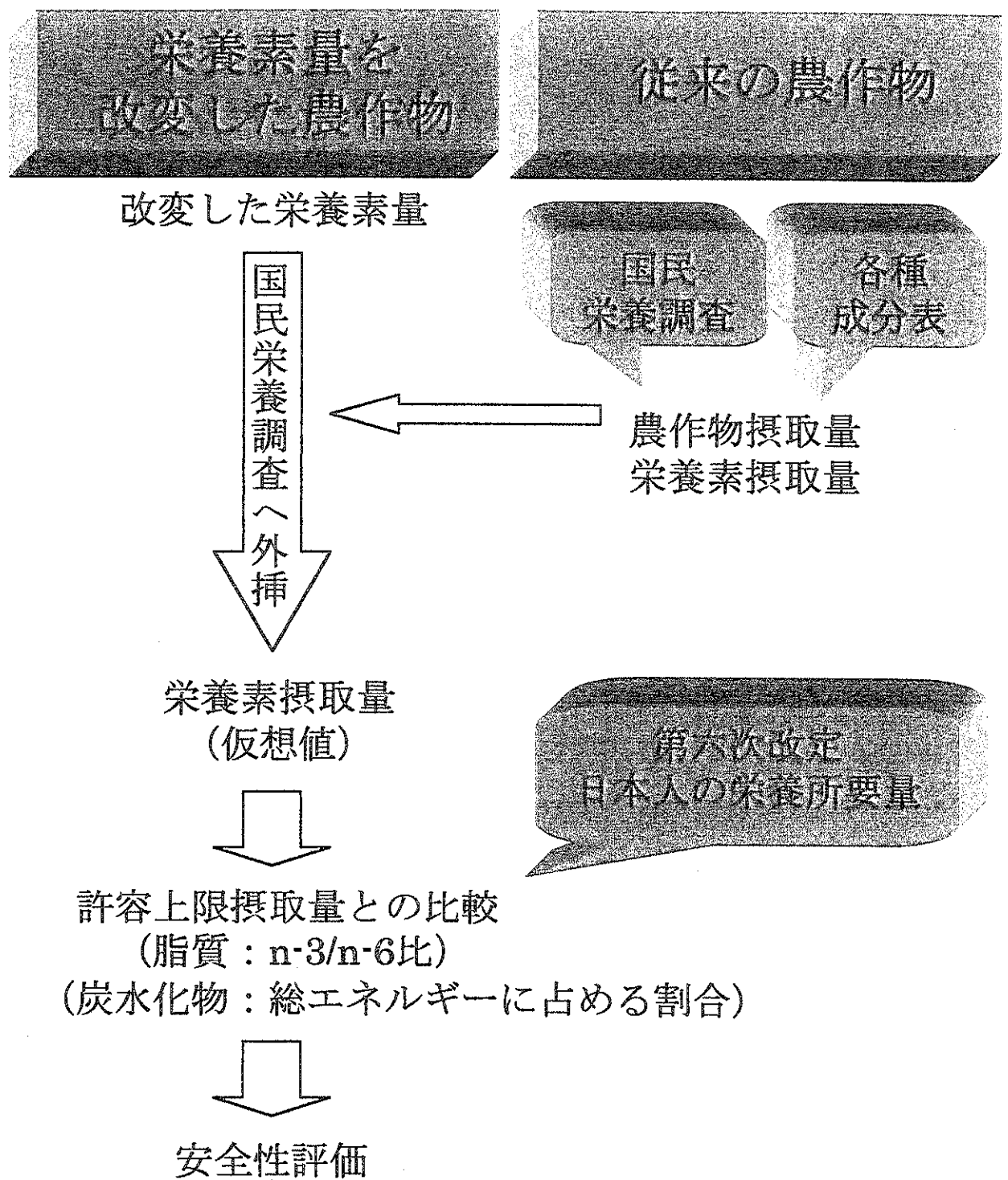


図2 栄養素量を改変した農作物に関する安全性評価方法
 (国民栄養調査に基づくシミュレーション)

研究要旨

バイオテクノロジー応用食品は、新たなアレルゲン性を有する可能性がある。その新規アレルゲン性を評価する方法としては、既存のアレルゲンとの交叉反応性をin vitroで解析することが通常行われているが、必ずしもアレルゲン特異的IgE抗体の多寡で臨床症状は決定されない。その理由のひとつとして、食品中のアレルゲンの物理化学的処理や酵素処理に対する構造の変化の起こりやすさがアレルゲンによって異なることが考えられている。

経口的に摂取された食物アレルゲンは、一般的には消化・吸収という一連のプロセスを経て症状を誘発する。そこで実際の個体におけるアレルギー症状を予測するには、アレルギー反応を惹起しうる食物アレルギーモデルが必要と考えられる。本年度は、食物アレルギーモデル動物を確立するための基礎的検討を行った。まず、微量のアレルゲン特異的IgE抗体の測定系を確立した。これにより、アレルゲン特異的IgE抗体の定量化が可能となった。全身性のアレルギー反応を誘導するにはアレルゲン特異的IgE抗体を効率的に誘導しなくてはならないが、従来行われている水酸化アルミニウムに吸着させた蛋白の腹腔免疫によるIgE抗体産生よりも、完全フロイントアジュヴァントと蛋白の腹腔免疫によってより高力価のIgE抗体産生が誘導された。さらに、アジュヴァントを用いずに蛋白の経皮免疫によっても高力価のIgE抗体産生を誘導することに成功した。本研究により、バイオテクノロジー応用食品の安全性あるいはアレルゲン性を個体レベルで検討することが可能になると考えられる。

一般的に検査に用いられているアレルゲンはアレルゲンとなっている食物の抽出物（複数の蛋白質を含む）を用いている。しかし実際には、食物中の特定の蛋白のみがアレルゲンとなっている。このアレルゲン蛋白の物理化学的性質がアレルゲン性にどのような影響を与えるかについて、卵白中の加熱抵抗性アレルゲンであるオボムコイドに対する特異IgE抗体の力価と臨床症状の出現頻度の関連を検討した。その結果、オボムコイドに対する特異IgE抗体価は加熱鶏卵摂取の可否とよく逆相関していた。摂取の可否は卵白に対するIgE抗体価では十分に判定することができなかった。すなわち、食物アレルギーにおいては食物中の個々のアレルゲン蛋白の物理化学的性質も重要と考えられ、バイオテクノロジー応用食品のアレルゲン性を評価するにあたって食物中の個々の蛋白（特に変性に抵抗性を有する蛋白アレルゲン）に対する特異性IgE抗体価を測定する必要があると考えられた。この点で、精製アレルゲンやリコンビナント蛋

白の検査試薬への使用が推進されるべきと思われる。また、遺伝子組み換え技術を利用したバイオテクノロジー応用食品を作成する際には、変性を受けやすい構造を人為的に導入した蛋白を使用することもアレルギー性を低下させる方法のひとつと考えられる。

A. 研究目的

バイオテクノロジー応用食品は、新たなアレルギー性を有する可能性がある。その新規アレルギー性を評価する方法としては、既存のアレルギーとの交叉反応性をin vitroで解析することが通常行われているが、必ずしもアレルギー特異的IgE抗体の多寡で臨床症状は決定されない。たとえば、食物に対するIgE抗体が陽性であってもなんら問題なく摂取可能なことも年長児ではよくみられる。一方、食物に対するIgE抗体価が比較的低いにも関わらず摂取によって重篤な全身性アナフィラキシーが発症することもある。このようにin vitroの検査結果は必ずしも実際の個体におけるアレルギー反応の強さや症状を反映しない。その理由として、調理や消化酵素によるアレルギーとしての活性の変化があげられる。さらに、アレルギー特異的IgE抗体に対する特異的IgG抗体量の比や特異的IgE抗体とIgG抗体が認識するアレルギー蛋白上の抗原決定基（エピトープ）の異同等が関係すると考えられる。

以上から、個体におけるアレルギー症状を予測するには、in vitroの検査のみではなく実際にアレルギー反応を惹起しうる食物アレルギーモデルが必要と考えられる。そこで本年度は、1) 食物アレルギーモデル動物を確立するための基礎的検討を行った。2) また、アレルギー性の強さを個々の蛋白分子について検討するべきか否かについて、代表的な食物アレルギーである鶏卵アレルギーにおいて、卵白中の個別アレルギー特異的IgE抗体価と卵白摂取による臨床的なアレルギー症状の発現との関連を解析した。

B. 方法

1) 食物アレルギーモデル動物の作成の基礎的研究

(1) アレルギー特異的IgE, IgG抗体測定系の確立

BALB/cマウスに鶏卵の卵白アルブミンを免疫し、血清中の卵白アルブミン特異的抗体を酵素抗体法(ELISA)を用いて測定した。卵白アルブミン特異的IgE抗体の測定には、ELISAプレートにコートした卵白アルブミンに対するIgE抗体を直接検出する方法および抗IgE抗体でコートしたプレートを用いるサンドイッチELISAの2つの両者を行い、比較した(図1)。

卵白アルブミン特異的IgG1あるいはIgG2a抗体についてはプレートに固相化した卵白アルブミンに結合する抗体を免疫グロブリンサブクラス特異的な抗体を用いて検出した。

(2) 種々の免疫法による卵白アルブミン特異的IgE抗体の誘導

卵白アルブミン特異的IgE抗体を効率よく誘導するために、以下の3種類の免疫を行い、卵白アルブミン特異的IgE抗体を測定した。

- a) 従来からよく行われている、水酸化アルミニウムに吸着させた蛋白の腹腔免疫（水酸化アルミニウム 5mg/卵白アルブミン 1mgまたは50mg）
- b) 完全フロイントアジュヴァントと蛋白の腹腔免疫（卵白アルブミン 100 mg）
- c) アジュヴァントを用いない経皮免疫（卵白アルブミン 100 mg）

2) 鶏卵アレルギーにおける臨床症状発現と卵白オボムコイド特異的IgE抗体価の関連

(1) 背景と対象

鶏卵アレルギーにおいては主要なアレルゲンは卵白中のオボアルブミンとオボムコイドが知られている。オボアルブミンは熱変性によってそのIgE抗体結合能が低下するが、オボムコイドは熱抵抗性であり、加熱によってもIgE抗体の結合能が低下しづらいことが報告されている。そこで加熱した鶏卵の経口負荷試験による症状の誘導とオボムコイドに対する特異IgE抗体価との関連を検討した。対象は、臨床所見、問診及び卵白特異的IgE抗体価より卵アレルギーが疑われた35症例(男児 23名 女児 12名、9ヶ月～14才、平均年齢3才3ヶ月)であり、固ゆで卵白負荷試験をのべ50回実施した。

(2) オボムコイド特異的IgE抗体価の測定

血清オボムコイドおよび卵白特異的IgE抗体は、ユニキャップを用いて測定した。結果は、UA/mlおよびクラスで表し、0.7UA/ml（クラス2）以上を陽性と判定した。今回の解析では、0.35UA/ml未満の測定値を便宜上0.2UA/mlとして解析に使用した。

(3) 加熱卵白経口負荷試験

負荷試験の前2週間以上鶏卵およびその加工製品の除去をし、3日前から抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤などの投与を中止した。加熱卵白負荷試験はオープン法により施行し、即時型反応の有無を観察した。固ゆで卵白1個分を上限として、米粒大より開始し、15分毎に合計5回に分けて負荷した。即時型過敏反応が出現した時点で陽性と判定し、最終負荷から2時間以内にアレルギー症状を発現しなかった場合、陰性と判断した。

(4) 統計処理

2群間の特異的IgE抗体価の差の検定では、危険率5%未満を有意差ありとした。また、固ゆで卵白負荷後の即時型過敏反応の有無に対して卵白およびオボムコイド特異的IgE抗体価のカットオフ値における感度、特異性および診断効率を算出した。

C. 研究結果

1) 食物アレルギーモデル動物の作成の基礎的研究

(1) 卵白アルブミン特異的IgE抗体 の測定系

ELISAプレートを卵白アルブミンでコートして、これに結合するマウス血清中IgE抗体を測定したが、卵白アルブミン特異的IgE抗体は検出できなかった。これはおそらく卵白アルブミンに対する大量のIgG抗体が血清中に存在するためにIgEがプレート上の卵白アルブミンに結合できないためと考えられた。そこで、あらかじめマウス血清中のIgEのみをプレートに結合させ、プレート上のIgE抗体にビオチン化した卵白アルブミンを反応させて抗卵白アルブミンIgE抗体を測定するというサンドイッチELISAを試みたところ、加えた卵白アルブミンの量に相関した用量依存曲線が得られた(図2)。すなわち、本方法によって、血清中に大量のアレルゲン特異的IgG抗体が存在してもアレルゲン特異的IgE抗体を定量的に測定することが可能と考えられる。

(2) 種々の免疫法による卵白アルブミン特異的IgE抗体の測定

従来から蛋白抗原に対するIgE抗体を誘導する方法として用いられている水酸化アルミニウムに吸着させた卵白アルブミンを腹腔免疫した場合には、卵白アルブミン特異的IgE抗体は誘導されたが、高い卵白特異的IgE抗体は誘導できなかった(図3)。完全フロイントアジュヴァントと卵白アルブミンの腹腔免疫では、水酸化アルミニウムに吸着させた卵白アルブミンを腹腔免疫した場合よりも卵白アルブミン特異的IgG1抗体とIgG2a抗体の比は高く、完全フロイントアジュヴァントによっていわゆるTh1タイプの反応も誘導されていたが(図4)、高い卵白アルブミン特異的IgE抗体が検出された(図3)。

実際のヒトにおいては人工的なアジュヴァントの非存在下でIgE抗体が誘導されるため、アジュヴァントを用いずに卵白アルブミンを経皮免疫する方法によるIgE抗体誘導を試みた。その結果、経皮免疫によって完全フロイントアジュヴァントによる免疫と同等の卵白アルブミン特異的IgE抗体が誘導された(図3)。卵白アルブミン特異的IgG1/IgG2a比は他の2つの免疫方法に比較して高くはないが(図4)、卵白アルブミン特異的IgE/IgG1比は3つの免疫方法の中で最も高かった(図5)。

2) 鶏卵アレルギーにおける臨床症状発現と卵白オボムコイド特異的IgE抗体価の関連

(1) 卵白およびオボムコイド特異的IgE抗体価

負荷試験陽性例は29例、陰性例は19例であった(表1)。負荷試験陰性群の中で、非即時型過敏反応を認めた症例は認めなかった。負荷試験陽性群の卵白およびオボムコイドに対する特異的IgE抗体価は、各々 21.4 ± 22.9 UA/mlおよび 25.1 ± 26.7 UA/mlであった。一方、陰性群では、各々 8.0 ± 10.0 UA/mlおよび 1.9 ± 2.5 UA/mlであった。卵白およびオボムコイド特異的IgE抗体ともに、両群間に有意差を認めた(卵白: $p < 0.05$ 、オボムコイド: $p < 0.001$) (図6)。

(2) 卵白およびオボムコイド特異的IgE抗体陽性率

卵白およびオボムコイドにおいて、カットオフ値を0.35から20UA/mlまで変化させて各々のカットオフ値における感度、特異性および診断効率を算出した。0.7UA/ml(クラス2)以上を陽性とした場合、卵白の感度は100%、特異性は14.3%であった。一方、オボムコイドでは各々100%および38.1%であった。今回の検討では、卵白およびオボムコイドともに即時型過敏反応の有無を判別するのに最も有効なカットオフ値は、5U/mlであった。このカットオフ値における感度、特異性および診断効率は、卵白で80.6%、61.9%および73.1%で、オボムコイドでは各々87.5%、85.7%および86.8%であった(表2)。

(3) ROC曲線

卵白およびオボムコイド特異的IgE抗体価のROC曲線をプロットするとオボムコイドの方が卵白よりも左上に位置した(図7)。したがって、オボムコイド特異的IgE抗体価は、従来の卵白特異的IgE抗体価に比べ加熱卵摂取による即時型過敏反応出現の予測により有用であると考えられた。

D. 考察

食物アレルギーモデル作成の基礎研究では、微量のアレルゲン特異的IgE抗体の測定系を確立した。これにより、アレルゲン特異的IgE抗体の定量化が可能となった。また、全身性アレルギー反応を誘導するにはアレルゲン特異的IgE抗体を効率的に誘導しなくてはならないが、従来行われている水酸化アルミニウムに吸着させた蛋白の腹腔免疫によるIgE抗体産生よりも、完全フロイントアジュヴァントと蛋白の腹腔免疫、あるいはアジュヴァントを用いずに蛋白の経皮免疫によってより高力価のIgE抗体産生を誘導することに成功した。特に、後者の方法は実際のヒトのアレルゲンに対する抗体の誘導に近いと考えられる。これらの方法により、バイオテクノロジーを用いて導入された遺伝子組み換え食物中の蛋白に対する特異IgE抗体を実験動物において誘導し、このなマウスに遺伝子組み換え食物を摂取させることによって生じるアレルギー反応を個体レベルで検討することが可能となると考えられる。今後、アレルゲン特異的IgE抗体を誘導したマウスに経口的あるいは腹腔内投与などによって生ずるアレルギー反応の客観的な測定系を確立する必要がある。

バイオテクノロジー応用食品は、特定の蛋白分子の遺伝子を導入した新規食品を含む。導入した蛋白が酵素処理や物理化学処理に抵抗性を有する場合には、導入した蛋白質を含む食物の粗抗原に対するIgE抗体価によって経口摂取された遺伝子導入蛋白分子のアレルゲン性を正しく評価できない可能性がある。そこで、実際に個々のアレルゲン蛋白分子に対する特異的IgE抗体測定がアレルゲン性を検討する上でどのように有用か否かを、鶏卵アレルギーを対象として解析した。オボムコイドは、鶏卵白アレルゲンの中で、最も熱および消化酵素に対して安定であることが知られている。今回我々

はファルマシアアップジョン社のユニキャップ法に新たに開発、追加されたオボムコイド固相およびこれまで使用していた卵白固相を用いて、卵アレルギーが疑われた患児の血中特異的IgE抗体価を測定し、これらの結果と加熱卵白経口負荷試験による即時型反応の結果とを比較してオボアルブミン特異的IgE抗体価測定の臨床的有用性を検討した。その結果、オボムコイド特異的IgE抗体価は固ゆで卵負荷による即時型過敏反応陽性群と陰性群の鑑別に有効と考えられた。今回の解析から、実際のアレルゲン性を評価する上で、食物中の個々の蛋白（特に変性に抵抗性を有する蛋白アレルゲン）に対する特異性IgE抗体価を測定する必要があるとあり、精製アレルゲンやリコンビナント蛋白の検査試薬への使用が推進されるべきと思われた。また、遺伝子組み換え技術を利用したバイオテクノロジー応用食品を作成する際には、変性を受けやすい構造を人為的に導入した蛋白を使用することもアレルゲン性を低下させる方法のひとつと考えられる。

E. 結論

感度の高い蛋白抗原特異的IgE抗体の測定系を確立した。さらに、従来の方法とは異なる新たな免疫法によりマウスに高力価のアレルゲン特異的IgE抗体を誘導することに成功し、バイオテクノロジー応用食品のアレルゲン性を個体レベルで検討しうる動物モデル作成の基礎データが得られた。また、バイオテクノロジー応用食品のアレルゲン性を評価する上で、遺伝子導入した蛋白の物理化学的性質も重要と考えられることから、バイオテクノロジー応用食品のアレルゲン性を評価するにあたっては、食物中の個々の蛋白に対する特異性IgE抗体価を測定する系が必要であると考えられた。この点で、精製アレルゲンやリコンビナント蛋白の検査試薬への使用が推進されるべきと思われる。

F. 研究発表

小島博之、沼田朋子、下条直樹、西牟田敏之、河野陽一：血清オボムコイド特異的IgE抗体値の臨床的意義 第11回日本アレルギー学会春季臨床大会 平成11年5月14日 大阪

下条直樹、河野陽一：食物アレルゲン反応性T細胞を標的とした食物アレルギーの治療シンポジウム 食物とアレルギー 第12回日本アレルギー学会春季臨床大会 平成12年4月22日 福岡