

## 遺伝子組換え魚文献検索に関する研究

研究分担者 西島 正弘 国立医薬品食品衛生研究所 所長

### 研究要旨

遺伝子組換え魚に関する情報を文献検索、インターネット、特許、雑誌・新聞等を用いて収集を行った。1985年に最初の遺伝子組換え魚類に関する論文が報告されてから今年で24年目を迎える。この間、35種を超える魚介類で遺伝子組換えの報告がされた。研究当初は組換え魚介類を作出したという報告が多かったが、最初の報告から20年以上が過ぎて、成長の促進を確認したという報告から、遺伝子導入した個体の生理・生態学的研究が報告されるようになった。生殖生理、繁殖行動の比較、摂餌行動の比較、遊泳能力や酸素消費量の比較など多くの知見が集積しつつあり、最近では遺伝子組換え魚類を用いたマイクロアレイの結果も報告された。これらの知見は、組換え体が逃避した場合の生態系に及ぼす影響を予測する知見となるなど、遺伝子組換え魚のリスク評価の基礎となるものである。中国における遺伝子組換え魚作出の研究は1980年代から始められ、鯉を中心に研究が進められてきた。ヒト由来の遺伝子の導入からすべて魚由来のプロモーターと遺伝子を導入した組換え魚について研究が行われている。導入遺伝子は成長ホルモン遺伝子や耐病性を付与するためのヒトラクトフェリン遺伝子などを導入している。これらの組換え魚の不妊化を目的として生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子の逆向きの遺伝子（アンチセンス）を導入し、生殖腺の発達を抑える研究も行っている。さらに、これまでの研究は導入遺伝子がどこにはいるか予想できないような導入方法であったが、最初の導入位置は決めることができないものの、組換え酵素とその認識部位を入れておくことによって、特定の位置に遺伝子を導入する研究も始まった。

また、新しい遺伝子組換え技術を用いた利用方法として、遺伝子組換え魚類を作出するのではなく、餌となる藻類に魚類成長ホルモンを発現するようにした遺伝子組換え藻類を作出し、それを与えることによって、間接的に魚類の成長を促進できた論文が報告された。しかし、食品としての遺伝子組換え魚介類を評価したという報告は少ない。今までにキューバのグループが報告した遺伝子組換えティラピアを食べさせたボランディアの血液性状の変化を観察した報告と中国で中国健康省の規則に則り、安全性評価を行い、市場へ出荷する準備と政府の許可を求めている最中である、という報告だけである。組換え魚介類の作出報告から、作出した組換え魚を用いて生理・生態学的研究を行った報告がされるようになったことによって、リスク評価を行う際に具体的にどのような項目を調査した方がよいか、より具体的な検討が可能状況になってきた。今後、引き続き新しい遺伝子組換え魚介類の作出に関する情報を収集するとともに、市場に出回ることが想定される成長ホルモン遺伝子を導入した魚介類の安全性について情報を収集することが重要である。

さらに、2008年9月にアメリカのFDAが遺伝子組換え動物の利用に関する規制指針のパブリックコメントを求めることを公表し、2009年1月に最終指針が発表された。遺伝子組換え大西洋サケを生産している会社は早速これに反応し、2009年第4四半期には遺伝子組換え大西洋サケが市場に出ることを期待している。FDAが遺伝子組換え魚類の食用としての利用を許可するか不明であるが、この動きは今までアメリカの動向を探っていた中国にも影響を与え、すでに実用化されているコイなどで遺伝子組換え魚類の生産が開始されるかもしれない。日本にこれらの遺伝子組換え魚類が食品として輸出されることはないと思うが、事故等で紛れ込むことは十分考えられ、遺伝子組換え魚類に対する対応が求められる。

### 協力研究者

名古屋博之

（独立行政法人 水産総合研究センター  
さけますセンター さけます研究部  
遺伝資源研究室）

### A. 研究目的

海外における遺伝子組換え魚介類の開発状況や研究情報を文献検索、インターネットおよび特許等から調査し、我が国での安全性評価基準作成の一助とする。

## B. 研究方法

遺伝子組換え魚介類に関する情報を文献データベース、インターネット、特許情報、新聞等を用いて調査した。

## C. 研究結果

ここ数年の傾向であるが、単に遺伝子組換え魚介類の作出報告から、作出した組換え魚に関する生理・生態学的な研究の報告が多くなった。また、食品としての利用以外にも医学への応用を考えた研究も報告されるようになった。

2006年度報告された論文について、内容が重複する部分もあるが大別すると次のように分類される。

1. 耐病性に関する論文
2. 遺伝子組換え魚介類作出方法に関する論文
3. 作出した遺伝子組換え魚の生理・生態について研究した論文
4. 作出した遺伝子組換え魚の評価に関する論文 (一部、3と重複)
5. リスク評価に関して考察した論文

以下、この分類によって2006年度報告された論文の一部を紹介する。

耐病性を付与する目的は、養殖業にとっては成長を促進する目的より重要といえるかもしれない。すでに、耐病性を付与するアイデアは特定の遺伝子を導入することで行われてきた。昨年度、新たに、Yazawa *et al.* (2006)は鶏リゾチーム遺伝子をゼブラフィッシュに導入した組換え魚を作出し、耐病性を調べた。ヒラメケラチンプロモーターの下流に鶏リゾチーム遺伝子を繋げたプラスミドを構築し、ゼブラフィッシュに遺伝子導入し、組換え魚を作出し、そのF2を実験に用いた。攻撃試験には *Flavobacterium columnar* と *Edwardsiella tarda* を用い、コントロール(非組換え魚)が100%斃死したのに対し、遺伝子組換え魚はそれぞれ65%と60%の生存率を示した。しかし、高濃度での病原菌の攻撃試験では両者に差は無かった、としている。また、中国で全て魚由来の遺伝子を用いて作ったプラスミド(all-fish, CAgcGH: コイのアクチンプロモーターの下流にソウギョの成長ホルモン遺伝子を導入したもの)を黄河ゴイに導入してトランスジェニックゴイを作出したことはすでに報告しているが、Wang *et al.* (2006)はこれらの遺伝子組換え魚を同年齢のコントロールと比較し、血清中のリゾチーム活性、殺菌活性や頭腎におけるマクロファージの食細胞の割合などで組換え魚の方がコントロールに比べ有意に高い値を示すことを観察した。これらの結果から導入した成長ホルモン遺伝子が成長だけでなく、非特異的免疫機能も活性化していると推定した。

新しい遺伝子導入手法として台湾の Tsai のグループはアワビの精巢に yellowfin porgy (鯛の仲間)の成長ホルモン遺伝子 cDNA をマイクロインジェクションし、PCR およびサザンハイブリダイゼーションによって導入遺伝子がアワビゲノム上に組み込まれたのを確認した。アワビの成長に魚類の成長ホルモンの効果があるという報告は、すでに日本の研究者が報告していた。Tsai らは重量で遺伝子組換えアワビの方が大きくなることも確認した。アワビに関しては中華料理の食材として、また、日本でも高級食材として人気のあることから本研究は今後も気をつけて追跡する必要がある。

作出した遺伝子組換え魚類の生理・生態研究はすでに Bessey *et al.* (2004)の成長ホルモン遺伝子導入ギンザケと非組換えギンザケとを比較した論文が報告されているが、ゼブラフィッシュを用いて捕食性、温度耐性および集団行動について調べた報告がでた。これは、すでにアメリカ、韓国、台湾で組換えメダカ、ゼブラフィッシュが販売されるようになり、しかも、ゼブラフィッシュにおいては不妊化処理もされずに販売されていることから生態に与える影響を調べるためだと思われる (Cortemeglia and Beitingger (2006a, b), Snekser *et al.* (2006))。この中で、ゼブラフィッシュの温度耐性を調べた結果、今まで言われていたアメリカにおいてゼブラフィッシュは冬を越せないとの予想と異なり、一部の地域では試験の結果と自然界における水温分布からアメリカでも越冬できる可能性が示唆された。現在、不妊化されずに販売されている遺伝子組換えゼブラフィッシュがこれらの結果を受け、今後どのように販売されるか見守りたい。

遺伝子組換え魚類について、今まで導入遺伝子のゲノム上の分子生物学的解析というのは報告されていなかった。Mitchell *et al.* は Devlin らが作出したベニサケ由来メタロチオネイン B プロモーターの下流に同種の成長ホルモン遺伝子を導入したギンザケを用いて詳細に検討した。彼らは遺伝子組換えギンザケのゲノムを用いてコスミッドライブラリーを作製し、解析した。その結果、プロモーター、成長ホルモン遺伝子およびターミネーター領域を含む完全長の配列が 4 つ head to tail の状態で繋がり領域と、その領域を挟むように一部の領域の欠けた 2 つの断片がつながったものが染色体上の 1 か所に挿入されていることが明らかになった。また、現在 FDA に食品として遺伝子組換え魚の販売の許可を申請している Aqua Bounty Technologies 社の共同研究者である Fletcher らのグループも、彼らの作出した成長ホルモン遺伝子導入大西洋サケを使って導入遺伝子の解析とその安定性について報告している。その

中で、食品として許可を申請する際に、行政当局から2つの重要な問題を明らかにするように指摘されている。1つは導入遺伝子の特徴、2つめは導入遺伝子の世代間での安定性を証明することである。ゲノム上に挿入されている導入遺伝子の解析では1コピーのプロモーターと成長ホルモン遺伝子 cDNA の前後に導入遺伝子の断片が挿入されていて、Devlin らのコピー数は異なるものの入り方は同様であった。次に、導入遺伝子の安定性に関しては遺伝子組換え大西洋サケの F2 と F4 およびマイクロインジェクションに用いたプラスミドベクターの配列を比較し、導入遺伝子の配列に変異が起こっていない、すなわち、少なくとも3世代にわたって安定性のあることを示した。また、2つの報告とも導入遺伝子はゲノム上の繰り返し配列領域に挿入されていたということである。

Raven *et al.* および Deitch *et al.* は彼らが作出した遺伝子組換えギンザケおよび遺伝子組換え大西洋サケを用いて、さらに詳細な生理学的研究について報告を行った。Raven *et al.* は厳密なエネルギー量を計算した数種類の餌を組換えギンザケとコントロールのギンザケに食べさせ、餌料効率等を比較した。その結果、組換えギンザケはコントロールギンザケより効率よく体成分に交換しており、このことが、もし自然海域に組換えギンザケが逃避した場合、非組換えギンザケより生存率が勝るかもしれないことを予測させている。Deitch *et al.* も遺伝子組換え大西洋サケを用いて心肺機能、遊泳速度、酸素消費量およびこれらの機能の元になる組織である鰓、赤血球の形態的特徴、心臓や筋肉の酵素活性などについて調べた。その結果、成長を促進するために酸素要求、心肺機能の強化、組織における酵素活性の高さなどを確認することができたが、それらを裏付ける組織の形態的变化についてははっきりした結果を示すことはできなかったとしている。Matthew *et al.* (2006) は遺伝子組換えギンザケの肝臓を用いて、マイクロアレイによって発現を調べた。彼らは給餌を制限したロット (R)、飽食量を食べさせたロット (T) およびコントロール (C) の3群を比較した。いろいろな比較をしたが、中でも組換えギンザケでヘモグロビンを維持するために必要な遺伝子群の発現 (ヘムオキシナーゼ、ヘモグロビン  $\alpha \cdot \beta$ 、クルップル様グロブリン遺伝子活性化剤、ヘプシディン) が高いことが確認された。これは成長を促進するために要求される代謝率を高めるためと推察されるとした。Devlin *et al.* (2006) は遺伝子組換え魚の環境に対するリスク評価を行う際に、どのような考え方が必要か述べている。彼は自然界で起こっている複雑な総合作用の中で起こる組換え魚の影響の予測の困難

さを論じているが、いずれにしても遺伝子組換え魚介類作出技術は世界の人口の増加に伴う食料提供という観点から、重要な技術であるとしている。

インターネットを使った組換え魚介類に関する情報はアメリカを中心に検索を行った。ここ数年、変化のある動きはないようである。主な検索先としては組換えサケを実際に販売しようとしている Aqua Bounty Technologies 社

<http://www.aquabounty.com/>、これらを規制する立場にある FDA (<http://www.fda.gov>)、組換え体動物の食品利用に反対しているアメリカの消費者団体

(<http://www.centerforfoodsafety.org/> : 以下 FCS と略記) について調べた。Aqua Bounty Technologies 社が扱っている遺伝子組換え魚については米国の特許番号 5545808 に詳細が記載されている。組換え魚介類に関する特許関係はアメリカの特許庁のホームページを用いて調べた。その結果、以前報告した糖尿病の移植医療を目的としたトランスジェニックティラピアで Wright *et al.* が糖尿病患者への移植細胞の作製を目的としてティラピアインシュリン遺伝子をヒトインシュリン遺伝子に置換した特許 (US Patent No. 6476290) 以来、目新しいものはなかった。

2007 年に報告された遺伝子組換え魚に関する論文を調べた。メダカ、ゼブラフィッシュを用いた論文が多数検索されるが、これらの魚種を用いた研究は遺伝子の機能を解析するために用いられる場合が多く、必ずしも食用を目的とした実験ではない。従って、メダカ・ゼブラフィッシュ以外の魚種で組換え魚に関する論文を中心に収集・分析した。その結果、18 編の論文が検索された (参考文献 15~41)。成長ホルモン遺伝子を導入した組換え魚に関する論文が多く、成長ホルモン遺伝子を導入した魚のエネルギー収支 (早く成長することの理論付け)、生理機能、体成分、代謝および遺伝子発現の比較などが行われている。また、実験水槽を用いた生態学的観察の実験結果が示された。ここ数年の傾向であるが、単に遺伝子組換え魚介類を作出したという報告から作出した組換え魚に関する生理・生態学的な研究の報告が多くなった。また、ティラピアを用い、糖尿病への異種移植を想定した食品としての利用以外の研究も報告されていたが、本年度は無かった。また、遺伝子組換え魚の論理面について考察した論文やリスク評価について考察した論文が報告された。

2007 年度は中国の研究について詳細に調べた。その結果、参考文献として 24 編収集できた (参考文献 55~78)。中国では金魚を用いて、1980 年代からマウスメタロチオオネインプロモーターの下流

にヒトの成長ホルモン遺伝子を導入した研究から始まった。やがて実験対象魚として金魚から鯉を用いるようになり、導入遺伝子も2001年にプロモーターおよび成長ホルモン遺伝子の両方とも魚由来の遺伝子(彼らは all-fish recombinant と呼んでいる)を導入するようになった。ヒト由来の遺伝子としては成長ホルモン遺伝子の他に魚に耐病性を付与する目的でヒトのラクトフェリン遺伝子を導入し、耐病性に有効であったことを報告している。

また、遺伝子組換え魚は一般に3倍体にして、不妊化して利用することを想定している。しかし、大量に3倍体化処理をすると3倍体化されずに2倍体のまま生存する個体があることが知られている。そのため、より確実に不妊化する方法の開発が望まれている。中国の研究者は不妊化の手法として性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)のアンチセンスの配列約300bの配列を鯉βアクチンプロモーターの下流につなげ、遺伝子導入して生殖腺の発達を観察した。その結果、生殖腺の発達が認められなかった個体を観察し、不妊化に有効な方法であることを報告した。魚類の場合、ホルモンを投与することによって人為的に成熟させることが可能なので、このように遺伝的に不妊化した個体から子供をとる場合は次世代の子供をとる個体だけに成熟ホルモンを投与し、成熟させることを考えている。

魚類の場合、相同性組換え法が開発されておらず、導入遺伝子の挿入部位を予め決めて遺伝子導入することは不可能である。従って、遺伝子導入魚を作出した後に個体を調べて挿入部位やコピー数などを調べていた。挿入部位がいつも異なったりコピー数が異なったりしていると、その表現型を比較・解析するとき、複雑になる。そこで、Cre(組換え酵素の一種)とloxP(その認識配列)を用いたシステムが魚類でも試みられた。最初の実験は2004年にゼブラフィッシュで行われた。中国の研究者もこのシステムを用いてゼブラフィッシュで実験を行った。その結果、予め遺伝子導入した緑色の蛍光色素遺伝子導入部位に赤色の蛍光色素遺伝子を導入することに成功した。

遺伝子組換え魚類に関してはすでに90年代から食品として出荷することができるようアメリカ・カナダに本拠を置くA/F Protein社の関連会社 Aqua Bounty Technologies社 (<http://www.aquabounty.com/>) がFDAに申請中であつた。ところが、FDAは今まで遺伝子組換え動物を医薬品の一種として取り扱い、食品として遺伝子組換え魚類を扱うことはなかった。しかし、2008年9月に遺伝子組換え動物を食品として扱う規制の指針案を公表し、一般からの意見を募るた

めパブリックコメントを求める発表を行った。この中で、遺伝子組換え動物を開発目的によって6つのクラスに分類し、成長を促進するような改良を加えた形質を付与した食料用の動物というクラスを設定した。現在、成長を促進する遺伝子組換え動物は魚類が主で、ほ乳類でも成長ホルモン遺伝子を導入した遺伝子組換え動物が作られているが、効果はあまり認められていない。魚類では成長促進が生産効率を上げるため公表されている遺伝子組換え魚類のうち、ほとんどが成長ホルモン遺伝子を導入したものである。そして、2009年1月に遺伝子組換え動物を食品として利用する際の手続きを定めた最終指針が公表された。今後はこの指針によって安全性が評価され、食品としての出荷できるかどうか検討されると思われる。前述の Aqua Bounty Technologies 社の2008年9月に発表した中間決算書にもFDAのパブリックコメントに関する記述があり、2009年第4四半期に同社が開発した Aqua Advantage Salmon (成長ホルモン遺伝子を導入した大西洋サケ) が市場に出ることを期待すると述べている。

次に、2008年に報告された遺伝子組換え魚に関する論文を調べた。新しく作出された魚種はなかった。しかし、今まで報告していなかった魚種でアユを用いて成長ホルモン遺伝子を導入した遺伝子組換えアユの作出が台湾の Ceheng *et al.* (2002)によって報告されていることが判明した。論文によればコイのβ-actin 調節領域の下流にニジマスの成長ホルモン遺伝子 cDNA を繋げたプラスミドを導入し、体重で2倍、体長で1.3倍の成長促進を示す遺伝子組換えアユが作出されたのである。

また、Nam *et al.* (2009) が遺伝子組換え魚類について総説を書いた。この中で、少なくとも35種で成長ホルモン遺伝子を導入して成長促進する遺伝子組換え魚類が作出されていること、そのうちの数種類は商業的に養殖することを想定していることなどが書かれている。遺伝子組換え魚類の研究の当初は哺乳類やウイルス由来の配列を用いていたが現在ではプロモーターも遺伝子も全て魚類由来の配列を用いる研究が主流であり、さらに、異種由来の配列を用いた遺伝子組換え魚”allotransgenic”と全て同種由来の配列(プロモーターと遺伝子の組み合わせが正常なもの異なる組み合わせを用いる)を用いた遺伝子組換え魚”autotransgenic”という言葉が使われていることを報告している。研究の方向性として異種由来の遺伝子の配列を導入する研究から同種由来の遺伝子を用い、プロモーターと遺伝子は組み合わせを変えた配列を導入する傾向があると指摘している。直接遺伝子組換え魚を作出するのではなく、

Chen *et al.* (2008) は藻類の 1 種である *Nannochloropsis oculata* に魚類由来の GH 遺伝子にヒートショックプロテインのプロモーター 70A と RUBISCO SSU 2 プロモーターを繋げたプラスミドを導入し遺伝子組換え藻類を作出した。50 世代以上継代されたものを使用し熱処理をして GH を発現させたものをアルテミアに食べさせ、このアルテミアをティラピアの餌料とすることによってティラピアの成長を促進できたことを確認したという報告が出た。

2008 年度は遺伝子組換えティラピアに関する文献を収集した(参考文献 80~116)。その結果、遺伝子組換え魚類の作出に関しては 2 つのグループが主に開発を行っている。1 つはイギリスの Southampton 大学の Maclean 博士のグループ、もう 1 つはキューバの研究者のグループがある。イギリスのグループは遺伝子組換えティラピアをイギリスで生産・消費することが目的ではなく開発途上国で食用として利用することを念頭に置いている。実際にバングラディッシュなどの発展途上国出身の研究者と共同研究を行っている。もう一方のキューバのグループも食用を目的として研究を行っている。10 年前の 1999 年にはボランディアに遺伝子組換えティラピアを食べてもらい、健康への影響を調査した論文が報告されている。

研究初期では他の遺伝子組換え魚の研究と同様にマウス由来のプロモーターとラット由来の成長ホルモン遺伝子を導入して作出したが、現在ではイギリスのグループは前述の Aqua Bounty Technologies 社の大西洋サケで使用しているプラスミドと同じもの、すなわち、ocean pout 抗凍結タンパクプロモーターにマスノスケ GH の cDNA を繋げた OPAPesGH を導入したものである。しかし、彼らは他にティラピア由来のゲノム GH、L18(ribosomal protein)プロモーター、 $\beta$ -actin 調節領域などの配列や活性について調べた論文も報告しており、all-tilapia GH construct も作成している。一方、キューバの研究者グループはヒト CMV プロモーター下流にティラピア GHcDNA を繋げたものを使用している。これ以外のプラスミドに関する報告は見あたらない。

ティラピアを用いた遺伝子組換え魚の論文については文献と要旨を添付しておいた。キューバ、イギリスのグループ以外では台湾や日本でも報告があったが、中国(中華人民共和国)の研究者が遺伝子組換えティラピアを作出したという論文を見つけたことはできなかった。中国ではティラピア生産が 2008 年に 180 万トン(日刊水産通信、2009 年 1 月 28 日)あり米国向けに今後も成長を続けることある。

#### D. 考察

1990 年代中頃から組換え魚介類を作出したという報告が多数発表されて以来、現在まで 35 種を超える魚介類で報告されるようになった。当初は組換え魚介類を作出したという報告が多かったものの、報告から 10 年以上たち 4 から 5 世代が作出された時期になって、組換え魚の生理・生態学的研究の報告がなされるようになってきた。これらの知見は組換え体が逃避した場合の生態系に及ぼす影響を評価する知見となり得る。

中国の組換え魚介類作出に関する報告はきわめて少ない。2003 年に報告された論文には中国健康省の規則に則り、安全性評価を行い、市場へ出荷する準備と政府の許可を求めている最中であるとなっていて、昨年はこの遺伝子組換え魚が成長だけでなく耐病性も示したという方向があるだけである。今後、中国の動向について注意が必要である。中国では遺伝子組換え魚をどのように扱っているか詳しく書いた論文はない。ただ、食品として日本の厚生労働省に相当する機関に許可を申請中であり、そのための研究について書かれた論文が 1 報ある。このような論文はキューバで遺伝子組換えティラピアを作出し、安全性研究を行った論文も出ているが、その結果について中国もキューバも続報が出てこない。中国の伝統的養殖形態は草魚のように植物を餌とする魚を飼育し、その排泄物を利用して植物プランクトンが自然に繁殖し、その植物プランクトンを餌とする魚あるいは植物プランクトンを食べて増えた動物プランクトンを利用する魚を混合養殖する、といったものである。これらの魚は止水で養殖することが可能であり、他の水系とは独立に飼育できることから遺伝子組換え魚も比較的簡単に導入、飼育できると思われる。

日本において淡水魚を食品として利用するのは一般に広く行われていないが、地方によっては利用されているところもある。また、中国産のシジミを日本産と偽って販売していたとの報道もある。シジミなどを生鮮輸入する場合、鯉科魚類の卵が混じって入ってくることも否定できない。

一方、サケ科魚類を食品として利用する場合はほとんどがフィレあるいは切り身の状態で輸入されている。成長ホルモン遺伝子を導入したサケは成育の期間が短くなるだけで、最大体長は非組換え魚と変わらない。従って、フィレ・切り身のような形態になった商品を外見から組換え魚と非組換え魚を判断することは不可能である。

アユの遺伝子組換え作出という論文は見落とされていたもので、すでに 2002 年に報告されていた。アユは 1 年で世代交代を繰り返す魚種ですでに 7 世代以上継代されていることになる。台湾は鱒な

ど、日本をターゲットに生産する魚種が多く、アユも日本人に食品として人気のある魚種で台湾から日本へのアユの輸出実績などを調べる必要がある。

遺伝子組換え魚作出の研究として異種由来のプロモーター・遺伝子“allotransgenic”を使わず、同種由来のプロモーター・遺伝子の組み合わせを変え、作出する“autotransgenic”傾向があるとの論文が出た。現在の遺伝子組換えの定義ではこのautotransgenicは遺伝子組換え魚とは認定されず、今後、このようなautotransgenic animalが生産されてきた場合、問題となると思われる。

ティラピアは雑食性で植物プランクトンを池中で繁殖させて、それを食べさせることによって養殖もできることから発展途上国などで人気のある魚種である。また、肉質も良く欧米でも食べられている魚である。日本でマグダイの代用品として一時登場したことがあったが、その後マグダイの値段が下がったため、あまり食卓にあがらなくなった。市場にはそのままの形で出回ることなく、フィレの状態か、それをフライなどにした加工品の形で出回っている。

さらに新しい遺伝子組換え技術を用いた手法として餌となる藻類にGHを導入し、その餌を食べさせることによって魚類の成長を促進したという報告が出てきた。これは直接遺伝子組換え魚類を利用するのではないので、すぐにも養殖業界で応用可能な技術である。ただし、遺伝子組換え藻類を与える場合、止水環境では問題ないが、流水で飼育しているような環境では環境中への放出は避けられず、それらの遺伝子組換え藻類の自然界への拡散が心配される。

人間が利用している水産魚介類はたくさんの種類があり、今回添付した文献にある魚介類だけでなく他の魚類、貝類、軟体動物、海草類などにおいても今後、遺伝子導入技術の発達に伴い多くの研究が行われることが予想される。このような理由から今後も各国における遺伝子組換え魚の作出情報や、それらの作出に用いた導入遺伝子の情報などを調べていくことは重要であると思われる。

## E. 結論

組換え魚介類を作出したという報告から、これら作出した組換え魚を用いて生理・生態学的研究を行った報告が出されるようになった。また、論理面、環境リスクなどについて考察した論文もできた。導入技術についても、いろいろな工夫を行っている論文もできた。

米国において、遺伝子組換え動物を正式に食品として申請することができる指針が整備された。この動きは、すでに実用化段階にある中国におい

ても影響を及ぼすことが考えられる。今後、遺伝子組換え魚類を作出する国々の研究動向に注意し、どのようなプロモーター・遺伝子配列を使用しているか情報を収集することがますます重要になると思われる。

## 参考インターネットホームページ

1. A/F Protein 社  
<http://www.afprotein.com/>
2. 実際に生産している現場(同社が生産している組換え体大西洋サケに関する情報も掲載)  
<http://www.aquabounty.com/>
3. A/F Protein 社が所属する会社  
<http://www.genesis.mun.ca/>  
[http://www.genesis.mun.ca/research/index.php?includefile=includes/af\\_protein.html&section=A/F%20Protein%20-%20Purified%20Gene%20and%20Growth%20Hormone](http://www.genesis.mun.ca/research/index.php?includefile=includes/af_protein.html&section=A/F%20Protein%20-%20Purified%20Gene%20and%20Growth%20Hormone)
4. 組換え魚に反対している消費者団体  
The center for food safety  
<http://www.centerforfoodsafety.org/home.cfm>

## 組換え体に関する特許情報

1. Isolation and Characterization of an Actin Gene from Abalone  
U. S. Patent Number 5,675,061  
Powers *et al.*, Oct. 7, 1997
2. Lycopene Cyclase Gene  
U. S. Patent Number 5,792,903  
Hirschberg *et al.*, August 11, 1998
3. Transgenic Salmonid Fish Expressing Exogenous Salmonid Growth Hormone  
U. S. Patent Number 5,545,808  
Hew *et al.*, August 13, 1996
4. Transgenic Fish and Vectors Therefor...  
U. S. Patent Number 5,998,697  
Devlin, Robert H., Dec. 7, 1999
5. Transgenic fish and a method of harvesting islet cells therefrom,  
U. S. Patent 6,015,713  
Wright Jr. *et al.*, Jan. 18, 2000
6. Cell-lineage specific expression in transgenic Zebrafish.  
U. S. Patent Number 6,380,458  
Lin Shuo, June 9, 1997
7. Expression vector of a mud loach growth hormone gene.

U. S. Patent Number 6,372,959

Kim, *et al.*, April 16, 2002

8. Transgenic tilapia comprising a humanized insulin gene.

U. S. Patent Number 6,476,290

Wright, Jr., *et al.*

#### 参考文献

1. Yazawa, R. *et al.* (2006) Transgenic zebrafish expressing chicken lysozyme show resistance against bacterial diseases. *Transgenic research* 15(3): 385-391.
2. Wang, W. *et al.* (2006) Effects of the "all-fish" growth hormone Transgene expression on non-specific immune junctions of common carp, *Cyprinus carpio* L.. *Aquaculture* 259(1-4), 81-87.
3. Chen, H. *et al.* (2006) Transfer of a foreign gene to Japanese abalone (*Haliotis diversicolor supertexta*) by direct testis-injection. *Aquaculture* 253(1-4): 249-258.
4. Moriyama, S. and Kawauchi, H. (2004) Somatic growth acceleration of juvenile abalone, *Haliotis discus hannai*, by immersion and intramuscular injection of recombinant salmon growth hormone. *Aquaculture*, 229: 469-478.
5. Bessey, C. *et al.* (2004) Reproductive performance of growth-enhanced transgenic coho salmon. *Transactions of The American Fisheries Society* 133: 1205-1220.
6. Cortemeglia, C. and Beitingger, T.L. (2006) Susceptibility of transgenic and wildtype zebra danios, *Danio rerio*, to predation. *Environmental biology of fishes* 76(1): 93-100.
7. Cortemeglia, C. and Beitingger, T.L. (2006) Projected US distributions of transgenic and wildtype zebra danios, *Danio rerio*, based on temperature tolerance data. *Journal of thermal biology* 31(5): 422-428.
8. Snekser, J.L. *et al.* (2006) Aggregation behavior in wildtype and transgenic zebrafish. *Ethology* 112(2): 181-187.
9. Mitchell, U. *et al.* (2006) Transgene constructs in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) are repeated in a head-to-tail fashion and can be integrated adjacent to horizontally-transmitted parasite DNA. *Transgenic research* 15(6): 711-727.
10. Edward, S. *et al.* (2006) Characterization and multi-generational stability of the growth hormone Transgene (EO-1 $\alpha$ ) responsible for enhanced growth rates in Atlantic salmon. *Transgenic Research* 15: 465-480.
11. Raven, P.A. *et al.* (2006) Influence of dietary digestible energy content on growth, protein and energy utilization and body composition of growth hormone transgenic and non-transgenic coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Aquaculture* 254(1-4): 730-747.
12. Deitch, E.J. *et al.* (2006) Cardiorespiratory modifications, and limitations, in post-smolt growth hormone transgenic Atlantic salmon *Salmo salar*. *Journal experimental biology* 209(7): 1310-1325.
13. Matthew, L. R. *et al.* (2006) Multiple microarray platforms utilized for hepatic gene expression profiling of GH transgenic coho salmon with and without ration restriction. *Journal of Molecular Endocrinology* 37: 259-282.
14. Devlin, R. H. *et al.* (2006) Interface of biotechnology and ecology for environmental risk assessments of transgenic fish. *Trends in biotechnology* 24(2): 89-97.
15. Alimuddin *et al.* (2007). Expression of masu salmon  $\Delta 5$ -desaturase-like gene elevated EPA and DHA biosynthesis in zebrafish. *Marine biotechnology* 9: 92-100.
16. Alvarez, M. *et al.* (2007). Fish ES cells and applications to biotechnology. *Marine Biotechnology* 9: 117-127.
17. Brooks, C. *et al.* (2007). Transgene activity following somatic transgenesis in Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. *Journal of Fish Biology* 70(supplement B): 234-247.
18. Davison, J.M. *et al.* (2007). Transactivation from gal4-vp16 transgenic insertions for tissue-specific cell labeling and ablation in zebrafish. *Developmental Biology* 304: 811-824.
19. de Azevedo Figueiredo, M. *et al.* (2007). Improving the production of transgenic fish germlines: in vivo evaluation of mosaicism in zebrafish (*Danio rerio*) using a green

- fluorescent protein (GFP) and growth hormone cDNA transgene co-injection strategy. *Genetics and Molecular Biology* 30(1).
20. Eppler, E. *et al.* (2007). Insulin-like growth factor I (IGF-I) in a growth-enhanced transgenic (GH-overexpressing) bony fish, the tilapia (*Oreochromis niloticus*): indication for a higher impact of autocrine/paracrine than of endocrine IGF-I. *Transgenic Research* 16: 479-489.
  21. Fu, C. *et al.* (2007). Growth and energy budget of F2 'all-fish' growth hormone gene transgenic common carp. *Journal of Fish Biology* 70: 347-361.
  22. Hallerman, E. M. *et al.* (2007). Effects of growth hormone transgenes on the behavior and welfare of aquacultured fishes: a review identifying research needs. *Applied Animal Behaviour Science* 104: 265-294.
  23. Leggatt, R. A. *et al.* (2007). The glutathione antioxidant system is enhanced in growth hormone transgenic coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *J. comp. physiol. B* 177: 413-422.
  24. Liu, W. *et al.* (2007). Site-directed gene integration in transgenic zebrafish mediated by cre recombinase using a combination of mutant loxsites. *Marine Biotechnology* 9: 420-428.
  25. Millar, K. and S. Tomkins (2007). Ethical analysis of the use of GM fish: emerging issues for aquaculture development. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 20: 437-453.
  26. Mori, T. *et al.* (2007). Changes in hepatic gene expression related to innate immunity, growth and iron metabolism in GH-transgenic amago salmon (*Oncorhynchus masou*) by cDNA subtraction and microarray analysis, and serum lysozyme activity. *General and Comparative Endocrinology* 151: 42-54.
  27. Napier, J. A. (2007). Perspective transgenic plants as a source of fish oils: healthy, sustainable and GM. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 87: 8-12.
  28. Oakes, J. D. *et al.* (2007). Influence of ration level on the growth performance and body composition of non-transgenic and growth-hormone-transgenic coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Aquaculture* 265: 309-324.
  29. Rasmussen, R. S. and M. T. Morrissey (2007). Biotechnology in aquaculture: transgenics and ployploidy. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 6: 2-16.
  30. Sundström, L. F. *et al.* (2007). Dispersal potential is affected by growth-hormone transgenesis in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Ethology* 113: 403-410.
  40. Sundström, L. F. *et al.* (2007). Gene-environment interactions influence ecological consequences of transgenic animals. *PNAS* 104(10): 3889-3894.
  41. Zang, X. *et al.* (2007). Transformation and expression of *Paralichthys olivaceus* growth hormone cDNA in *Synechocystis* sp. PCC6803. *Aquaculture* 266: 63-69.
  42. Nam, Y. *et al.* (2008). Autotransgenic and allotransgenic manipulation of growth traits in fish for aquaculture: a review. *Journal of Fish Biology* 72: 1-26.
  43. Guan, B. *et al.* (2008). Metabolism traits of 'all-fish' growth hormone transgenic common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Aquaculture* 284: 217-223.
  44. Raven, P. A. *et al.* (2008). Endocrine effects of growth hormone overexpression in transgenic coho salmon. *General and Comparative Endocrinology* 159: 26-37.
  45. Lohmus, M. *et al.* (2008). Disruption of seasonality in growth hormone-transgenic coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) and the role of cholecystokinin in seasonal feeding behavior. *Hormones and Behavior* 54: 506-513.
  46. Andreeva, L. E. *et al.* (2008). The effect of regulatory sequences of alpha S1-casein gene on the expression of the lacZ-gene in loach *Misgurnus fossilis* L. transgenic embryos. *Russian Journal of Genetics* 44: 867-872.
  47. Neregard, L. *et al.* (2008). Wild Atlantic salmon *Salmo salar* L. strains have greater growth potential than a domesticated strain selected for fast growth. *Journal of Fish Biology* 73: 79-95.
  48. Chen, H. L. *et al.* (2008). Conditional production of a functional fish growth hormone in the transgenic line of *Nannochloropsis oculata* (Eustigmatophyceae). *Journal of Phycology* 44: 768-776.



49. Liu, S.M. *et al.* (2008). Growth, feed efficiency, body muscle composition, and histology of flounder (*Paralichthys olivaceus*) fed GH transgenic *Synechocystis*. *Aquaculture* 277: 78-82.
50. Wong, A.C. and Van Eenennaam, AL (2008). Transgenic approaches for the reproductive containment of genetically engineered fish. *Aquaculture* 275: 1-12.
51. Aikio, S. *et al.* (2008). Mating preference in the invasion of growth enhanced fish. *OIKOS* 117: 406-414.
52. Hobbs, R.S. and Fletcher, G.L. (2008). Tissue specific expression of antifreeze protein and growth hormone transgenes driven by the ocean pout (*Macrozoarces americanus*) antifreeze protein OP5a gene promoter in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Transgenic Research* 17: 33-45.
53. Levesque, H.M. *et al.* (2008). Myogenesis and muscle metabolism in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) made transgenic for growth hormone. *Journal of Experimental biology* 211: 128-137.
54. Higgs, D.A. *et al.* (2009). Influence of dietary concentrations of protein, lipid and carbohydrate on growth, protein and energy utilization, body composition, and plasma titres of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in non-transgenic and growth hormone transgenic coho salmon, *Oncorhynchus kisutch* (Walbaum). *Aquaculture* 286: 127-137.
55. Cheng, C. *et al.* (2002). Growth promotion in ayu (*Plecoglossus altivelis*) by gene transfer of the rainbow trout growth hormone gene. *Zoological Studies* 41: 303-310.
- 中国で報告された遺伝子組換え魚に関する文献
56. Zhu, Z. *et al.* (1985). Novel gene transfer into the fertilized eggs of gold fish (*Carassius auratus* L. 1758). *Ichthyology* 1: 31-34.
57. Khoo, H. *et al.* (1992). Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into zebrafish. *Aquaculture* 107: 1-19.
58. Cui, Z. and Z. Zhu (1993). Hormonal replacement therapy in fish: human growth hormone gene function in hypophysectomized carp. *Fish Physiology and Biochemistry* 12(2): 161-169.
59. Jiang, Y. (1993). Transgenic fish - gene transfer to increase disease and cold resistance. *Aquaculture* 111: 31-40.
60. Lu, R. and H. Chen (1993). Advances in fish cell engineering in china. *Aquaculture* 111: 41-50.
61. Xie, Y. *et al.* (1993). Gene transfer via electroporation in fish. *Aquaculture* 111: 207-213.
62. Cui, Z. *et al.* (1996). Food consumption and energy budget in MThGH-transgenic F2 red carp (*Cyprinus carpio* L. red var.). *Chinese Science Bulletin* 41(7): 591-596.
63. Fu, C. *et al.* (1998). Growth and feed utilization by F4 human growth hormone transgenic carp fed diets with different protein levels. *Journal of Fish Biology* 53: 115-129.
64. Chen, S. *et al.* (2000). Nuclear transplantation with early-embryonic cells of transgenic fish. *Progress in natural science* 10(12): 925-930.
65. Fu, C. *et al.* (2000). Whole-body amino acid pattern of F4 human growth hormone gene-transgenic red common carp (*Cyprinus carpio*) fed diets with different protein levels. *Aquaculture* 189: 287-292.
66. Sun, Y. *et al.* (2000). The onset of foreign gene transcription in nuclear-transferred embryos of fish. *Science in China (Series C)* 43(6): 597-605.
67. Wang, Y. *et al.* (2001). Genetic analysis of all-fish growth hormone gene transferred carp (*Cyprinus carpio* L.) and its F1 generation. *Chinese Science Bulletin* 46(14): 1174-1178.
68. Zeng, Z. and Z. Zhu (2001). Transgenes in F4 pMThGH-transgenic common carp (*Cyprinus carpio* L.) are highly polymorphic. *Chinese Science Bulletin* 46(2): 142-148.
69. Zhong, J. *et al.* (2002). Introduction of the human lactoferrin gene into grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) to increase resistance against GCH virus. *Aquaculture* 214: 93-101.
70. Guo, Q. *et al.* (2003). Transgene for growth

- hormone in common carp (*Cyprinus carpio* L.) promotes thymus development. Chinese Science Bulletin 48(16): 1764-1770.
71. Wu, G. *et al.* (2003). Growth hormone gene transfer in common carp. Aquat. Living Resour. 16: 416-420.
  72. Fu, C. *et al.* (2005). Developments in transgenic fish in the people's republic of china. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 24(1): 299-307.
  73. Sun, Y. *et al.* (2005). Cytoplasmic impact on cross-genus cloned fish derived from transgenic common carp (*Cyprinus carpio*) nuclei and goldfish (*Carassius auratus*) encleated eggs. Biology of Reproduction 72: 510-515.
  74. Wu, B. *et al.* (2005). Characterization of transgene integration pattern in F4hGH-transgenic common carp (*Cyprinus carpio* L.). Cell Research 15(6): 47-454.
  75. Hu, W. *et al.* (2006). A perspective on fish gonad manipulation for biotechnical applications. Chinese Science Bulletin 51(1): 1-7.
  76. Wang, W. *et al.* (2006). Effects of the all-fish growth hormone transgene expression on non-specific immune functions of common carp, *Cyprinus carpio* L. Aquaculture 259: 81-87.
  77. Fu, C. *et al.* (2007). Growth and energy budget of F2 all-fish growth hormone gene transgenic common carp. Journal of Fish Biology 70: 347-361.
  78. Hu, W. *et al.* (2007). Antisense for gonadotropin-releasing hormone reduces gonadotropin synthesis and gonadal (*Cyprinus carpio*). Aquaculture 271: 498-506.
  79. Liu, W. *et al.* (2007). Site-directed gene integration in transgenic zebrafish mediated by cre recombinase using a combination of mutant lox sites. Marine Biotechnology 9: 420-428.
- 遺伝子組換えティラピアに関する文献
80. Rahman, M.A. *et al.* (1992). Production of transgenic tilapia (*Oreochromis niloticus*) by one-cell-stage microinjection. Aquaculture 105: 219-232.
  81. Martínez, R. *et al.* (1996). Growth enhancement in transgenic tilapia by ectopic expression of tilapia growth hormone. Molecular Marine Biology and Biotechnology 5(1): 62-70.
  83. Alam, M.S. *et al.* (1996). Comparison of the activity of carp and rat  $\beta$ -actin gene regulatory sequences in tilapia and rainbow trout embryos. Molecular Reproduction and Development 45: 117-122.
  84. Alam, M.S. *et al.* (1996). Germ line transmission and expression of a lacZ containing transgene in tilapia (*Oreochromis niloticus*). Transgenic Research 5: 87-95.
  85. Hernández, O. *et al.* (1997). Characterization of transgenic tilapia lines with different ectopic expression of tilapia growth hormone. Molecular Marine Biotechnology 6(4): 364-375.
  86. Rahman, M.A. *et al.* (1997). Co-injection strategy improves integration efficiency of a growth hormone gene construct, resulting in lines of transgenic tilapia (*Oreochromis niloticus*) expressing an exogenous growth hormone gene. Transgenic Research 6: 369-378.
  87. Chen, J. *et al.* (1998). Isolation and characterization of tilapia (*Oreochromis mossambicus*) insulin-like growth factors gene and proximal promoter region. DNA and Cell Biology 17(4): 359-376.
  88. Rahman, M.A. *et al.* (1998). Expression of a novel piscine growth hormone gene results in growth enhancement in transgenic tilapia (*Oreochromis niloticus*). Transgenic Research 7: 357-369.
  89. Guillén, I. *et al.* (1999). Safety evaluation of transgenic tilapia with accelerated growth. Marine Biotechnology 1: 2-14.
  90. de la Fuente, J. *et al.* (1999). Growth regulation and enhancement in tilapia: basic research findings and their applications. Genetic Analysis: Biomolecular Engineering 15: 85-90.
  100. Rahman, M.A. and Maclean, N. (1999). Growth performance of transgenic tilapia containing an exogenous piscine growth hormone gene. Aquaculture 173: 333-346.
  101. Martínez, R. *et al.* (1999). Mendelian transmission, transgene dosage and growth phenotype in transgenic tilapia

- (*Oreochromis hornorum*) showing ectopic expression of homologous growth hormone. *Aquaculture* 173: 271-283.
102. Rahman, M.A. *et al.* (2000). Copy number related transgene expression and mosaic somatic expression in hemizygous and homozygous transgenic tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Transgenic Research* 9: 417-427.
  103. Martínez, R. *et al.* (2000). Growth efficiency in transgenic tilapia (*Oreochromis sp.*) carrying a single copy of an homologous cDNA growth hormone. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 267: 466-472.
  104. Rahman, M.A. *et al.* (2001). Growth and nutritional trials on transgenic Nile tilapia containing an exogenous fish growth hormone gene. *J. Fish Biol.* 59: 62-78.
  105. Maclean, N. *et al.* (2002). Transgenic tilapia and the tilapia genome. *Gene* 295: 265-277.
  106. Hwang, G. *et al.* (2003). Isolation and characterization of tilapia  $\beta$ -actin promoter and comparison of its activity with carp  $\beta$ -actin promoter. *Biochimica et Biophysica Acta* 1625: 11-18.
  107. McKenzie, D.J. *et al.* (2003). Effects of growth hormone transgenesis on metabolic rate, exercise performance and hypoxia tolerance in tilapia hybrids. *J. Fish Biol.* 63: 398-409.
  108. Pohajdak, B. *et al.* (2004). Production of transgenic tilapia with brockmann bodies secreting [desThrB30] human insulin. *Transgenic Research* 13: 313-323.
  109. Assem, S.S. and El-Zaeem, Y. (2005). Application of biotechnology in fish breeding. II: production of highly immune genetically modified redbelly tilapia, *Tilapia zillii*. *African Journal of Biotechnology* 4(5): 449-459.
  110. Caelers, A. *et al.* (2005). Expression of endogenous and exogenous growth hormone (GH) messenger (m) RNA in a GH-transgenic tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Transgenic Research* 14: 95-104.
  111. Alexander, E.L.R. *et al.* (2006). Things we have learned from tilapia islet xenotransplantation. *General and Comparative Endocrinology* 148: 125-131.
  112. Kobayashi, S. *et al.* (2007). Transgenic Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) over-expressing growth hormone show reduced ammonia excretion. *Aquaculture* 270: 427-435.
  113. Abad, Z. *et al.* (2007). Production of a high percentage of male offspring in growth-enhanced transgenic tilapia using *Oreochromis aureus* ZZ selected pseudofemales. *Aquaculture* 270: 541-545.
  114. Eppler, E. *et al.* (2007). Insulin-like growth factor I (IGF-I) in a growth-enhanced transgenic (GH-overexpressing) bony fish, the tilapia (*Oreochromis niloticus*): indication for a higher impact of autocrine than of endocrine IGH-I. *Transgenic Research* 16: 479-489.
  115. Farahmand, H. *et al.* (2007). Induction of tetraploidy in transgenic tilapia (*Oreochromis niloticus*) using physical shocks. *Iranian Journal of Fisheries Sciences* 7(1): 27-46.
  116. Razak, S.A. *et al.* (1999). Growth performance and gonadal development of growth enhanced transgenic tilapia *Oreochromis niloticus* (L.) following heat-shock induced triploidy. *Mar. Biotechnol.* 1: 533-544.

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
「モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究」  
総合研究報告書（平成 18～20 年度：分担）

リスク・コミュニケーションのあり方に関する研究

研究分担者 西島 正弘 国立医薬品食品衛生研究所 所長

研究要旨

平成 18 年度は、第 2 世代の遺伝子組換え食品（GM 食品）の認可状況および認可の際の評価に関する情報を収集し、安全性の側面から第 1 世代とは異なるコミュニケーションが必要となった事例があるかどうかを検討した。また、現在開発中の第 2 世代の GM 食品としてゴールデンライスを例にとり、最近 FAO/WHO から発表されたマニュアルをもとに、第 2 世代の GM 食品のリスク・コミュニケーションの留意点について検討した。リスク・コミュニケーションでは、科学的側面のみでなく、それ以外の側面からのコミュニケーションも重要である。特に第 2 世代の GM 食品のリスク・コミュニケーションでは、リスクと便益の均衡も含めた幅広いコンテキストでのリスク・コミュニケーションが必要であり、マニュアルの原則に沿った戦略的アプローチが必要である。このような幅広いリスク・コミュニケーションを行うこと、およびそれを誰がになっていくかが、GM 食品の今後を考える上で重要であると考えられた。平成 19 年度は、機能性成分を高めたり健康増進効果を高めた GM 食品について、安全性評価事例、コーデックスによる安全性評価指針案、およびわが国における機能性食品に対する規制制度の検討を行い、その結果に基づいて、厚生労働省の「遺伝子組換え食品の安全性について」を機能性を高めた遺伝子組換え食品もカバーするように改定する案を作成した。パンフレットの改定案では「遺伝子組換えによって機能性を高めた食品とは？」という項目の中に、機能性を高めた GM 食品についての説明、このような GM 食品の安全性評価の説明とともに、「表示を良く見て、摂取量・摂取方法を守って摂取すること」を記述することとした。今後、消費者メリットのある有用な GM 食品が開発された時点で、消費者の疑問に答え、安全を確保するための十分な体制と情報整備ができていくことがリスク・コミュニケーションのためにも最重要なことであると考えられた。平成 20 年度は、モダンバイオテクノロジー応用食品の研究成果を、広く国民に普及するための啓発媒体や啓発方法のコミュニケーション研究の視点から検討を行った。具体的には、研究成果の普及のためのわかりやすい資料とコミュニケーション技法について要点をまとめた。また、現在ある資料を分析して、よりよい表現にはどのようなものがあるのかを明らかにした。

協力研究者

加藤順子（(株)三菱化学安全科学研究所リスク  
評価研究センター長）

吉川肇子（慶應義塾大学商学部准教授）

A. 研究目的

我が国では平成 9 年に最初の遺伝子組換え食品（GM 食品）の市場流通が認められて以来、GM 食品の数は増加し、平成 20 年 2 月 12 日現在、食品としての利用が認められている遺伝子組換え農作物品種の数は 88 品種に上っている。しかし、

世間一般では GM 食品が受け入れられているとは言い難く、市場で GM であるという表示を見ることはほとんどなく、むしろ GM ではない、という任意表示ばかりが目につくのが実状である。

一方、遺伝子組換え食品開発を行っている研究者らは、除草剤耐性や害虫抵抗性を付与した作物等の、生産者にメリットのある作物から、食品としての品質や機能を向上させた作物等へと、研究開発の方向性を変化させている。このような、機能性成分を高めた農作物は、消費者に直接的なメリットをもたらすことをねらったものであるが、

意図して付与した形質が食品としての機能や栄養価等に直接的に関わっているため、意図した形質を、その摂取量や摂取方法との組み合わせで評価することが特に重要になる。コーデックス委員会のバイオテクノロジー応用食品に関する政府間タスクフォースは2007年9月に千葉市で開催した会合において、栄養改変組換え植物あるいは健康増進効果を狙った組換え植物の食品安全性評価に関する指針案の検討を行い、この結果は2008年6月に開催されたコーデックス委員会本会議で採択された。

平成18年度は、第2世代の組換え食品のリスク・コミュニケーションに焦点をあて、特に留意すべき点について検討を行った。平成19年度はこのような機能性を高めたGM食品の安全性評価を取り巻く状況を概観し、リスク・コミュニケーションの観点から特に留意すべき点について検討を行い、厚生労働省が作成しているパンフレット「遺伝子組換え食品の安全性について」の改定提案を行った。

また、平成20年度は、(1)モダンバイオテクノロジー応用食品の研究成果を、広く国民に普及するための啓発媒体や啓発方法のコミュニケーション研究の視点からの検討、(2)研究成果の普及のためのわかりやすい資料とコミュニケーション技法についての指針のまとめを行った。

## B. 研究方法

平成18-19年度の研究は、インターネット等を利用して文献等を収集し、これらの文献等に基づく解析に基づいて実施した。調査対象とした文献等は下記である。①機能性を高めたGM食品に関する各国政府等の認可に際する評価文書、②コーデックス委員会バイオテクノロジー応用食品に関する政府間タスクフォースによる栄養改変組換え植物あるいは健康増進効果を狙った組換え植物の食品安全性評価に関する指針案、③厚生労働省による保健機能性食品、およびいわゆる健康食品に対する対応、である。

平成20年度は、まず、広範にコミュニケーション

手法について、資料を収集し、これをまとめ、その上で、モダンバイオテクノロジーの情報提供に重要と考えられるポイントを抽出した。

さらに、実際に使われている説明資料を分析して、問題のある表現やわかりにくい表現を抽出し、その言い換えを提案した。

## C. 研究結果

1. 各国政府による機能性を高めたGM食品の評価  
機能性を高めたGM食品として各国で認可されているものとしては、米国、カナダ、豪州、日本で認可されている高オレイン酸ダイズ、米国、カナダ、豪州、日本で認可されている高リシントウモロコシがある。

### 1) 高オレイン酸ダイズ

デュポン社の高オレイン酸ダイズは米国、カナダ、豪州、日本で認可されており、現時点で認可されている機能性成分を高めたGM食品の代表的なものである。ダイズ油は多価不飽和脂肪酸を多く含み熱安定性が低いため、通常、水素化処理が行われている。高オレイン酸ダイズではオレイン酸が脂肪酸全体の80%程度、リノレン酸がかなり低い。また、高オレイン酸ダイズから作られる油では、水素化処理を行わないため、水素化処理の際に生成するトランス脂肪酸の含量も低く抑えられる。

わが国においては高オレイン酸ダイズは従来のもとの組成、栄養価等が著しく異なることから、高オレイン酸大豆およびその加工食品に対して「特定遺伝子組換え農作物」としてJAS法の下で「大豆(高オレイン酸遺伝子組換え)」等の表示が義務付けられている。

### 2) 高リシントウモロコシ

モンサント社の高リシントウモロコシは、飼料とすることを目的としたものである。米国で2005年に安全性が確認された後にカナダで2006年に認可された。またオーストラリアでは2007年、わが国でも2007年4月に認可されている。

わが国においてはリシンおよび上記2つの代謝物の摂取量に基づく評価が行われており、リシン

についてはすべてのトウモロコシが高リシントウモロコシに置き換えられた場合であっても、リシンの摂取量が1日摂取量のうち数パーセントしか占めないこと、代謝物については、1日摂取量がマウスの急性毒性試験で毒性を与えなかった量の $10^{-6}$ 以下であることから問題ないと評価されている。

なお、高リシントウモロコシも「特定遺伝子組換え農作物」としてJAS法の下で義務表示の対象となっている。

## 2. コーデックスにおける安全性評価に関する検討

コーデックスのバイオテクノロジー応用食品に関する政府間タスクフォースにおいては、2005年9月の会合で、栄養または健康増進のために改変した組換えDNA植物に由来する食品の安全性評価に関する指針を、従来の指針のアネックスとして作成することが決定され、2007年9月の会合において、このアネックスの文章がほぼ固まり、2008年のコーデックス委員会で、最終決定された。

## 3. わが国における機能性食品に対する規制

現在、わが国において市販が認められている、機能性を高めたGM食品は、高オレイン酸大豆および高リシントウモロコシであるが、前者は現在、市場には出回っていないようである。また、後者については、飼料用であることから、やはり一般市民が購入する状況にはなっていない。

しかし、今後、このような機能性を高めたGM食品がわが国で流通するようになると考えた場合、これらの製品がどのような規制の下でどのような表示をつけて流通するようになるかは、リスク・コミュニケーションを考える上でも重要である。

以下にいくつかの機能性および健康増進効果を高めたGM食品の例について、食品としての取り扱いの検討を試みた。

### 1) 医薬品としての効能を付与したGM食品

例えば花粉症緩和米のように、医薬品としての効能を有する成分を導入したGM食品は、その成分が医薬品に当たると考えられ、食品としては

なく、医薬品として扱われる。その場合は、通常の食品と同じ形態をしてはいるが、医薬品として、薬事法の下で、有効性、安全性の確認はもとより、その他の医薬品に適用される諸規制を受けた上で、用法、用量も明確に規定されて販売される。

### 2) 医薬品成分を導入していないが健康増進効果を付与するように改変されたGM食品

例えば高オレイン酸ダイズのケースを考える。オレイン酸は、悪玉コレステロールを下げる効果があるとされている。高オレイン酸ダイズを、このような保健の用途を表示して販売しようとする場合は、特定保健用食品として個別の許可を受けなければならない。特定保健用食品として許可を受けるためには、関与成分の疾病低減効果が医学的・栄養学的に確立されていることが必要であり、有効性・安全性に関する科学的データの提出が必要である。なお、特定保健用食品では1日当たりの摂取目安量や摂取方法、摂取をする上での注意事項等を表示することが義務付けられている。

疾病リスク低減効果を標榜せずに販売する場合には、通常のGM食品としての表示義務（特定遺伝子組換え農作物としての表示を含む）の範囲で処理されるものと考えられる。

### 3) 特定の栄養成分を加えたGM食品

ゴールデンライスがこのカテゴリーに含まれる。ゴールデンライスをわが国で販売しようとする場合、ビタミンAによる疾病低減効果を標榜して販売しようとする場合は、やはり特定保健用食品としての個別許可を受ける必要がある。

## 4. パンフレットの検討

以上にみたように、今後わが国で機能性を高めたGM食品が開発された場合には、特定保健用食品として個別の許可を受けるか、あるいは「いわゆる健康食品」として流通するかのいずれかになると考えられる。

わが国での高リシントウモロコシの評価事例およびコーデックスの指針案を見る限り、このような機能性を高めたGM食品の安全性評価では、意図的に高めた成分およびそれに関連して含量

が高まった成分についても評価が行われている。これまでに評価されたものについては、摂取量について注意喚起する必要性はなかったが、今後は摂取量について注意喚起する必要性が生じるものも出てくる可能性があり、そのようなものは「いわゆる健康食品」ではなく、「特定保健用食品」として、1日当たりの摂取目安量や摂取方法、摂取をする上での注意事項等の義務表示もつけて流通するようになるものと予想される。

このような予想に基づいて、機能性を高めた遺伝子組換え食品もカバーするように、厚生労働省の現在のパンフレット「遺伝子組換え食品の安全性について」の改定案を作成した。

詳しくは、平成19年度の報告書に記しているが、

機能性を高めたGM食品についての言及は、⑥として「遺伝子組換えによって機能性を高めた食品とは？」という項目を加えて対処することとした。また、内容としては、機能性を高めたGM食品についての説明、このようなGM食品の安全性評価の説明とともに、リスク・コミュニケーションの観点から最も重要な、「表示を良く見て、摂取量・摂取方法を守って摂取すること」を記述することとした。

## 5. コミュニケーション手法

具体的な手法については、平成20年度の報告書に詳述しているが、概要は次のようである。まず、情報の内容については、以下の点に注意しながら、資料を作成する。

### ① 文章作成上の注意

- ・最初に全体の概略を書くこと。
- ・結論から先に書く方がよい(反クライマックス順序)。
- ・受け手の関心が高い部分についてははていねいに記述する。
- ・科学的な知見が十分でない場合や、解明されていない場合はその理由を説明する。

### ② 文章表現

- ・文書でしか使われないような用語は避ける。

・否定的な表現ではなく、肯定的な表現の方が良い(フレーミング効果)。

### ③ 専門用語の解説

専門用語は使った直後に必ず解説を加える。過度に専門用語を用いる場合に注意する。

### ④ リスク比較

リスク比較は情報の受け手の理解を助けただけでなく、意図的にリスクを過小に示していると捉えられる場合もあるため、やむを得ない場合を除いては用いない方が望ましい。比較する必要がある場合には、同じ物質に関しての経年変化は比較的許容される。

・上記の手続きに基づき、資料を作成したら、公表する前に資料の見直しをすることが必要である。

・資料の作成後は、「関心事項にもれがないか」「わかりやすいか」の2点に注意し見直す必要がある。この時に外部の関係者を交えて行うと良い。

## 6. バイオテクノロジーの説明資料に見る改善点

前述のようなコミュニケーション技術をもとに、現在使われている発表資料を分析した。

① 耳で聞いてわかりにくい単語(したがって、フリガナをふるか、初出の際に説明をした方がいいもの)

a. 通常使われる日本語であるが、話し言葉として聞くと直ちにはわかりにくいもの

動向、既存、相違、残存など

b. 当該分野でしばしば使われるが、一般にはそれほど使われないために、漢字が思い浮かびにくいもの

用量、食味、検出法、不稔、稔生など

c. 一部の英単語はわかるために聞き逃しがちだが、意味のとれないカタカナ語

オープンリーディングフレームなど

d. 個別の単語は理解可能だが、漢字が長く続くために、理解が困難になる単語

遺伝的安定性など

これらの用語のうち、特に a. に分類されるものは、和語へのいいかえをすることで、聞き手にわかりやすくなる。たとえば、次のような言い換えが考えられよう。

動向→動き、既存→すでにある、これまでもある

相違→ちがひ、残存→残る

## ②図表および箇条書き項目の配置

資料を読むときの人間の目の動きについては、認知心理学の研究から明らかになっている。この点を考慮して項目の配置に注意する必要があると思われる。

## D. 考察

本研究では機能性成分を高めたり健康増進効果を高めた GM 食品について、安全性評価事例、コーデックスによる安全性評価指針案、およびわが国における機能性食品に対する規制制度の検討を行い、その結果に基づいて、厚生労働省の「遺伝子組換え食品の安全性について」を機能性を高めた遺伝子組換え食品もカバーするように改定する案を作成したが、機能を高めた組換え食品では、安全性評価においても、リスク・コミュニケーションにおいても、コーデックスのタスク・フォースが記しているように、「栄養または健康増進のために改変した組換え DNA 植物に由来する食品は、一部の人には大変有益なものである可能性がある一方で、一部の人にはリスクをもたらす可能性のあるものである」ということを踏まえることが重要となると思われた。本研究ではこの点を踏まえて従来のパンフレットに「遺伝子組換えによって機能性を高めた食品とは？」という項目を加えて、この点についてのコミュニケーションに役立てることを検討した。

研究成果の普及のためのわかりやすい資料とコミュニケーション技法に関しては、モダンバイオテクノロジーに特化したコミュニケーション

技法の検討はまだ十分ではないが、使用されている用語の使い方などに、問題があることが見いだせた。今後は、これらの用語の言い換えや、説明の際にいちいち用語を解説しなくてもいいような、簡単な用語解説集の作成などが必要であると考えられる。また、図が多用されている資料が多かったが、項目の配置にもヒトの目の動きに配慮することが必要であると考えられた。

## E. まとめ

機能性成分を高めたり健康増進効果を高めた GM 食品について、厚生労働省の「遺伝子組換え食品の安全性について」を機能性を高めた遺伝子組換え食品もカバーするように改定する案を作成した。今後、消費者メリットのある有用な GM 食品が開発された時点で、消費者の疑問に答え、安全を確保するための十分な体制と情報整備ができていくことがリスク・コミュニケーションのためにも最重要なことであると考えられた。また、モダンバイオテクノロジー応用食品の研究成果を、広く国民に普及するための啓発媒体や啓発方法をコミュニケーション研究の視点から検討を行い、研究成果の普及のためのわかりやすい資料とコミュニケーション技法について要点をまとめ、さらには、現在ある資料を分析して、よりよい表現にはどのようなものがあるのかを明らかにした。考察に基づき、今後の改善が望ましいと思われた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表



なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
「モダンバイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究」  
総合研究報告書（平成 18～20 年度：分担）

遺伝子組換え動物の安全性評価に関する研究

研究分担者 西島 正弘 国立医薬品食品衛生研究所 所長

研究要旨

本研究では、モダンバイオテクノロジー応用食品のひとつとして、遺伝子組換え動物の生産物の安全性評価系を構築することを目的に、遺伝子改変（GM）ニワトリを実験モデルとして研究を行った。研究内容は、ニワトリ胚性幹（ES）細胞から GM モデルニワトリを作出し、安全性評価（小関良宏研究員・分担）、アレルギー性試験（手島玲子研究員・分担）及び未承認組換え食品の検知に関する試験方法（堀内浩幸研究員）の開発である。平成 18 年度には、GM モデルニワトリを作出するために必要な ES 細胞の準備並びにベクター開発を行い、平成 19 年度には、遺伝子導入 ES 細胞の樹立と遺伝子導入キメラ胚の作出を行い、PCR 法による外来遺伝子の検知系を構築した。平成 20 年度には、実際に作出した GM ニワトリの可食組織を研究分担者へ供与するとともに、その可食組織を用いて正確性もしくは簡便性に重点をおいた外来遺伝子の検出系を構築した。

協力研究者

堀内浩幸（国立大学法人広島大学・大学院生物圏  
科学研究科 助教）

小関良宏（国立大学法人東京農工大学・工学部  
教授）

手島玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

A. 研究目的

遺伝子組換え食品の安全性評価は、次世代の国民の食の安全性を確保する上で重要な研究課題であり、既に遺伝子組換え植物は、世界的な流通規模となっており、様々な対策が図られ、またリスクコミュニケーションが進められている。一方遺伝子組換え動物では、水域における魚類において流通の許可待ちの段階まできており、その対策が急がれている。陸域の遺伝子組換え動物は、現在研究段階であるものが多いが、技術的な開発は既に完成の域に達しており、今後 10 年以内には、

遺伝子組換え動物の産物が食品として流通することが予想される。既に医薬品では、EU において遺伝子組換えヤギにより作製されたトロンビン（血液凝固因子）が認可を受けている。また平成 19 年度の CODEX 委員会では、「組換え DNA 動物由来食品の安全性評価ガイドライン」に関し、抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用は禁止する提言が成されており、これに対応した安全性と検出系の評価方法の確立が必要である。さらに平成 20 年度には、米国食品医薬品局（FDA）が GM 動物のガイドラインを発表するなど、遺伝子組換え動物の産業利用を見越した法的な整備も進みつつある。そこで本研究では、魚類の次ぎに遺伝子改変技術により、食品・医薬品市場を睨んだ広範な商品開発が予想されるニワトリにおいて、それらの産物の安全性評価及び検出系を構築することを

目的とし、平成 18～20 年度の三年間の研究を行い以下の成果を得た。

## B. 各年度にける研究成果の概要

### 1) 平成 18 年度の概要

平成 18 年度は、ニワトリを本研究の遺伝子組換え動物のモデルとして、鶏卵成分中のアレルギータンパク質を改変した遺伝子組換えニワトリを作出するために必要なターゲティングベクターの開発を行った。具体的には、鶏卵成分中の食物アレルギー誘発頻度が最も高く、また物理化学的安定性が高く変性除去が困難なオボムコイドを標的とし、このタンパク質を遺伝的に除去（ノックアウト）もしくはアレルギーエピトープを改変するためのベクターの作出を行った。ベクターの構築のために、ニワトリゲノムからオボムコイド遺伝子座のクローニング、コンティグを作成後、null 型（開始コドンに変異）改変配列の準備、またオボムコイドのアレルギー反応に最も重要とされる 2 箇所のアミノ酸残基に変異を導入したエピトープ改変配列を準備した。さらにこれらの配列には、薬剤耐性遺伝子配列と改変配列を視覚的に追跡できるように EGFP（緑色蛍光タンパク質）をそれぞれ付加した配列を準備し、最終的にこれらの配列を DT-A（ジフテリア毒素 A 鎖）遺伝子配列を付加したベクターに挿入し、最終的なターゲティングベクターを構築した。しかしながら、実際に ES 細胞への導入実験では、このベクターがうまく機能しないことが、判明した。その原因は、オボムコイドの相同領域を取得する際、本来であれば ES 細胞ゲノム DNA からクローニングしなければいけないところを、多種のニワ

トリ組織ゲノム DNA から行ってしまったこと、また本ベクターは遺伝子導入において、技術的にハードルの高い相同遺伝子組換えを必要とすることなどが考えられた。年度内の第 2 回班会議の席上においても専門委員から、研究目的の明確化も指摘され、高度な実験モデルを作出するのではなく、3 年間で着実に成果が得られる GM モデルニワトリを作出し、その生産物の評価系と検出系が構築できるように、ベクター作出時に利用した EGFP vector を用いた GM モデルニワトリの作出に注力することとした。

### 2) 平成 19 年度の概要

平成 19 年度は、ニワトリを本研究の遺伝子組換え動物のモデルとして、遺伝子組換えニワトリに導入される外来遺伝子を標的とした検出系の開発を行った。検出する外来遺伝子には、ニワトリ胚性幹（ES）細胞の選抜に利用するビューロマイシン耐性遺伝子（*Puro<sup>r</sup>*）とレポーター遺伝子として利用する緑色蛍光蛋白質遺伝子（*EGFP*）を選択した。まず遺伝子導入 ES 細胞から抽出したゲノムをもちいて PCR による各種遺伝子の検出条件の検討を行った。次に確立した検出条件をもとに、遺伝子組換えニワトリ胚を用いた検出実験を行い、いずれの遺伝子も検出可能であることを確認した。さらに胚生殖線から得たゲノムを用いて *EGFP* の検出を行ったところ非特異的な増幅が複数検出されることがわかった。そこで nested PCR を組み合わせた検出系を導入したところ、極めて明瞭に外来遺伝子が組込まれた個体を検出できることがわかった。

### 3) 平成 20 年度の概要

平成 20 年度は、遺伝子改変 (GM) ニワトリを実験モデルとして、ポストゲノム手法による安全性評価 (小関良宏研究員・分担)、アレルギー試験 (手島玲子研究員・分担) 及び平成 19 年度にニワトリ胚で実施した外来遺伝子検出系を実際の可食組織に適応させ、簡易検出系の評価試験を行った (堀内浩幸研究員)。検出する外来遺伝子には、平成 19 年度と同様、*Puro<sup>r</sup>* と *EGFP* を選択した。遺伝子導入 ES 細胞から GM ニワトリを作出後、可食部位である肝臓、胃、筋肉、表皮を採取し、一部は研究分担者へ供与し、各種実験に供試していただいた。また本研究では同組織からゲノム抽出を行い、昨年度実施した方法を一部改変して外来遺伝子の検出を行った。その結果、*EGFP* は first PCR から目的の遺伝子が検出されたが、*Puro<sup>r</sup>* は検出のために nested PCR が必要であることがわかった。次に煩雑なゲノム抽出の操作なしに目的の外来遺伝子を検出する (簡易法) 方法の開発を行い、S 社の PCR 緩衝液と N 社の DNA polymerase を組み合わせることで、非常に少量の組織溶解液もしくは組織そのものを用いて、2 つの外来遺伝子が first PCR で検出できることがわかった。この手法は、実際の検疫などの現場で非常に有効な手法となることが期待される。

#### (倫理面への配慮)

本研究で実施している組換え DNA 実験は、我が国が定める「生物の多様性確保に関する法律」を順守し、協力研究者が研究を実施する広島大学において規定されている「広島大学組換え DNA 実験安全管理規則」に従い適正に研究計画を立案し、

機関承認を得ている。また実験動物の使用に関しては、同じく同機関が定める「広島大学動物実験実施規則」に従い研究計画書 (承認番号 D07-19) を提出するとともに、本実施規則に従い適切に実験動物を使用している。

### C. 総括

本分担研究では、モダンバイオテクノロジーを応用した食品の安全性確保のための科学的知見の蓄積と安全性審査基準への反映、検査体制の確保を目的に組換え動物の安全性研究に資するためのモデル組換え動物の開発、安全性評価へのポストゲノム手法の導入の検討、アレルギー性試験の実践的研究 (以上、分担研究)、さらに当該食品の検知に関する試験法の確立に取り組んだ。

まずモデル組換え動物の開発では、ニワトリをその対象に選んだ。ニワトリは鶏肉、肝臓、心臓、表皮、胃など多くの組織が食品として流通し、また鶏卵は国内の自給率が 90% を超え、日本人には最も身近な畜産物である。また他の畜産動物では、ライフサイクルが長く、遺伝子組換え体の作出には受精卵へのマイクロインジェクション法が主流であるため、組換え体の作出効率や実験に供試するまでに膨大な時間を必要としてしまう。その点、ニワトリは前述の食品としての有益性もさることながら、他の大型家畜に比べライフサイクルが短く、また ES 細胞を用いることで第一世代からモデル組換え動物として利用することが可能である。本研究では、最終的に完全な ES 細胞由来の GM ニワトリを作出するまでには至らなかったが、ES 細胞に *EGFP* と *Puro<sup>r</sup>* をランダムインテグレーションで組込むことにより、種々の評価に