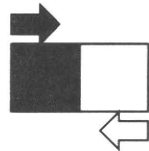


図1 Cre-loxPシステムの原理

A : プライマーの位置



B : PCR後の電気泳動

M F R FR

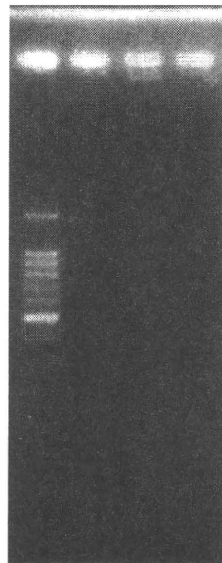
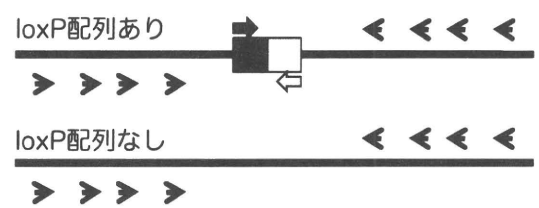


図2 直接的なPCRによる検出

A : プライマーの位置



B : PCR後の電気泳動

- + - + M

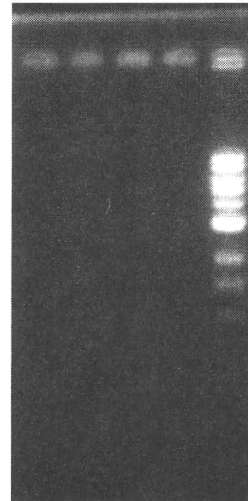


図3 ランダムプライマーを用いたPCRによる検出

- : loxP配列なし
+ : loxP配列あり

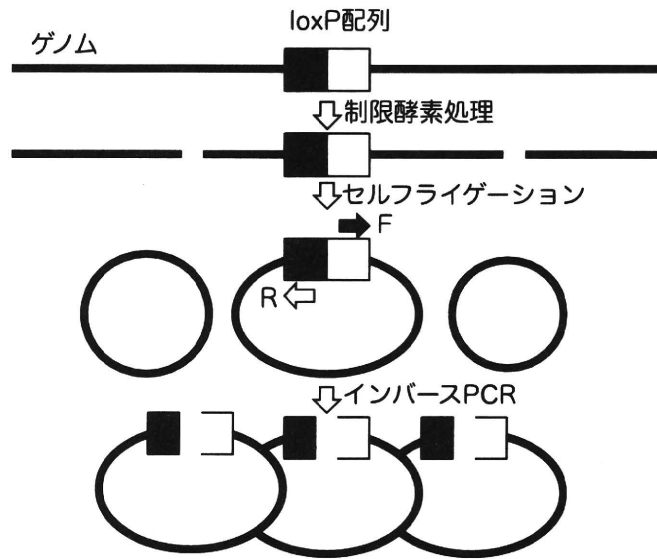


図4 インバースPCRの原理

A : プライマーの位置

B : PCR後の電気泳動

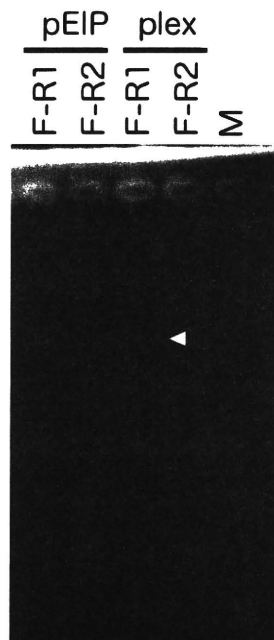
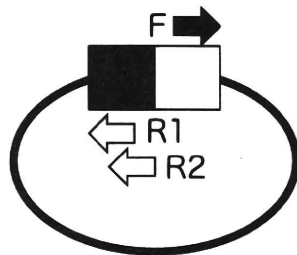


図5 インバースPCRによる検出

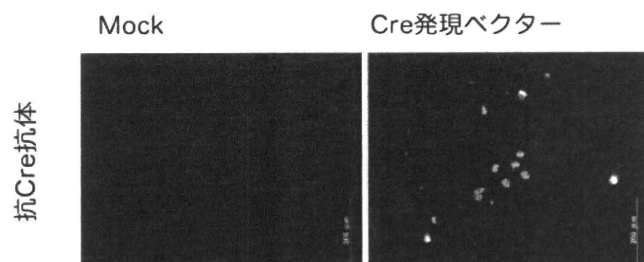


図6 COS7細胞におけるCreリコンビナーゼの発現

MockはCreリコンビナーゼ遺伝子を導入していないベクターをCOS7細胞に導入したもの

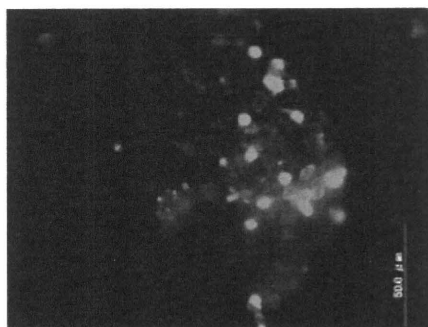


図7 ES細胞におけるCreリコンビナーゼの発現

平成 22 年度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）

「第 3 世代バイオテクノロジー応用食品等の安全性確保と

リスクコミュニケーションに関する研究」

分担研究報告書（平成 22 年度）

薬用GM植物の開発状況・生産実態の調査に関する研究

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（GM）植物のうち、人の健康や、牛、豚、鶏等の家畜や動物の健康に影響を与える成分を生産する植物を「薬用 GM 植物」の範囲と定め、その開発及び生産に関する情報を環境浄化目的の植物に関する情報とともに収集した。用途・使用目的別に分類するカテゴリーとして、機能性食品、経口ワクチン、食用医薬、ワクチン抗原、抗体医薬、治療薬、診断薬・試薬、環境浄化の 8 種類を設定し、一覧表を作成した。2010 年に公表・出版された論文等 101 件をカテゴリー別に集計した結果、機能性食品：35 件、経口ワクチン：6 件、食用医薬：19 件、ワクチン抗原：7 件、抗体医薬：4 件、治療薬：25 件、診断薬・試薬：4 件、環境浄化：4 件であり、特に機能性食品、食用医薬及び治療薬の開発が盛んである状況が伺えた。また、2010 年の国別の件数は、日本：44 件、米国：18 件に次ぎ、中国：15 件であり、中国の研究が盛んであることが伺えた。

協力研究者

吉松嘉代（独立行政法人医薬基盤所薬用植物資源
研究センター筑波研究部）

に関する情報を収集整理し、開発企業等の現状を調査するとともに、カテゴリー別の分類を行い、食品の安全性評価基準作成の一助とする。

A. 研究目的

最近活発に研究開発が進んでいる高栄養、高機能食品または医薬品類を生産する遺伝子組換え植物（薬用 GM 植物）は、外見上は通常の作物と変わらないため見分けがつかず、外国では一般圃場栽培も行われている。このような意図的に特定成分を生産・蓄積させた、あるいは医薬品類を生産する薬用 GM 植物が誤って食用作物に混入し、一般の食品として摂取された場合、生産物の種類によっては健康へ影響を及ぼす恐れがある。従って、以上のような意図的に成分を変化させた作物や医薬品類を生産する作物の開発状況及び実態を調査し、把握しておくことは、食品の安全性確保の見地から非常に重要である。本研究では、薬用 GM 植物の開発・生産・商品化

B. 研究方法

遺伝子組換え（GM）植物のうち、人の健康に影響を与える成分を生産する植物を薬用 GM 植物の範囲と位置づけた。また、近年、牛、豚、鶏等の家畜は、人畜共通の感染症の報告があることから、これらの家畜の健康に影響を与える植物も、薬用 GM 植物の範囲とした。前年度に引き続き、薬用及び環境浄化用 GM 植物に関する情報を文献データベース（Entrez PubMed、Chemical Abstracts Service）、インターネット検索（Google）、関連学会講演要旨集、雑誌等を用いて調査した。得られた情報は、カテゴリー別に整理し、分類した。

(倫理面への配慮)

本研究は、論文、学会講演要旨集、文献データベース、インターネット検索等の公表された文字データを利用するものであるため、倫理上の問題は無い。

C. 研究結果

1. 2006-2010年の米国における薬用及び環境浄化用 GM 植物野外圃場栽培申請・認可及び作付け状況¹⁾

U. S. Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) の情報公開サイト Release Permits for Pharmaceuticals, Industrials, Value Added Proteins for Human Consumption, or for Phytoremediation Granted or Pending by APHIS (http://www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html) で、2006年から2010年までの薬用及び環境浄化用GM植物米国野外圃場作付け申請・認可状況を調べた(図1、2011年2月25日公表)¹⁾。認可面積は2008年までは年々増加し、特に2008年は対2007年327%の2650.50エーカーの認可面積であったが、その後は減少し、2010年は2007年の認可面積に近い773.00エーカーであった。実際に作付けが行われた面積は認可面積よりも小さく、最も作付け面積が大きかったのは、2008年の459.28エーカーであり、2010年は64.13エーカーに減少した(図1)。

2006年から2010年までの薬用及び環境浄化用 GM植物米国野外圃場作付け状況を表1に示した。2006年は9社(大学を含む)、2007年と2008年は5社、2009年と2010年は6社が圃場栽培を行っている。食用作物としては、トウモロコシ、エンドウ、ベニバナ、イネ、オオムギの作付けが行われ、導入遺伝子産物または生産物は、環境浄化用酵素(水銀イオン還元酵素、有機水銀分解酵素、チトクロームP450)、工業用酵素(エンドグルカナーゼ: バイオエタノール生産、レンニン: チ

ーズ生産)、医療用酵素(リゾチーム)、免疫抗原(大腸菌易熱性腸管毒素Bサブユニット、B型肝炎ウイルス外殻タンパク質表面抗原)、抗体(抗虫菌、抗カゼウイルス)、ホルモン(コイ成長ホルモン、)、医療用タンパク質(ラクtofエリン、ヒト血清アルブミン、ウシ肺アプロチニン、レクチン様タンパク質、ブタ由来セリンプロテアーゼインヒビター不活性型前駆体)、生分解性プラスチック(ポリβヒドロキシブチレート)、機能性タンパク質(ブラゼイン: 甘味タンパク質)であった。

表1の企業等のうち、2006年の野外圃場作付けを行ったChlorogen, Inc.は2007年9月に事業を停止し、Novoplantはホームページへのアクセスが不可となっている。2009年及び2010年に野外圃場でのGMトウモロコシ作付けを行ったApplied Biotechnology Instituteは、同社ホームページのPublicationリスト²⁾には、2002年11月に医薬品類を生産するトウモロコシが後作の非組換え大豆に混入する事件を起こし、倒産したProdigene社の論文(2004年公表)³⁾が含まれている。

2. 2010年月に公表・出版された薬用及び環境浄化用 GM 植物に関する論文等

文献情報(SciFinder)で「transgenic plant」をキーワードに抽出された2010年の情報、2010年に国内で開催された第28回日本植物細胞分子生物学会(仙台)大会・シンポジウム講演要旨集及び第28回バイオテクノロジーシンポジウム(植物利用物質生産/糖鎖機能活用技術開発、AD総合診断体系実用化)予稿集(主催: バイオテクノロジー開発技術研究組合)、2010年6月に米国で開催された12th International Association for Plant Biotechnology Congress Abstractから、薬用及び環境浄化用 GM 植物に関する情報を収集したところ、101件の情報が得られた。それらをカテゴリー別に集計した結果、機能性食品: 35件、経口ワクチン: 6件、食用医薬: 19件、ワク

チン抗原：7件、抗体医薬：4件、治療薬：25件、診断薬・試薬：4件、環境浄化：4件であり、特に機能性食品、食用医薬、治療薬の件数が多かった（表2）。

また、得られた情報を国別に集計した結果を表3に示した。国別では日本の件数が最も多く44件であり、次いで米国18件、中国15件であった。それぞれの国での開発状況は、日本では、食用医薬（18件）、機能性食品（17件）が多く、米国では、機能性食品（7件）、治療薬（5件）が多かった。また、中国では、治療薬（6件）、機能性食品（4件）が多かった。

なお、カテゴリー別の集計結果を表4に示した。

D. 考察

2010年に公表・出版された論文等101件をカテゴリー別に集計した結果、機能性食品：35件、経口ワクチン：6件、食用医薬：19件、ワクチン抗原：7件、抗体医薬：4件、治療薬：25件、診断薬・試薬：4件、環境浄化：4件であり、特に機能性食品、食用医薬、治療薬の開発が盛んである状況が伺えた。機能性食品、経口ワクチン及び食用医薬は、ホスト植物として食用作物が多く使用されることから、今後も注視する必要があると思われる。また、治療薬、試薬・診断薬でも、オオムギ、サツマイモ、ジャガイモ、トマト、ニンジン等の食用作物が使用されていた。これらの作物は、さまざまな用途で使用されているため、今後も注視を要すると思われる。

2010年の国別の件数は、日本：44件、米国：18件に次ぎ、中国：15件であった。国内の開発状況は学会講演要旨等の情報が得られやすく、比較的多数の情報が収集でき、今年度は米国で開催された関連学会に参加したため、米国の情報も集めることが出来た。しかしながら、その他の外国の情報は、インターネット及びSciFinderによる文献検索に限られてしまうため、最新情報を得るのは困難である。それにも関わらず、中国の件数

が多かったことは、実際にはより多くの研究が活発に行われていることを示唆している。

E. 結論

遺伝子組換え（GM）植物のうち、人の健康や、牛、豚、鶏等の家畜や動物の健康に影響を与える成分を生産する植物を「薬用GM植物」の範囲と定め、その開発及び生産に関する情報を環境浄化目的の植物に関する情報とともに収集した。用途・使用目的別に分類するカテゴリーとして、機能性食品・嗜好品、経口ワクチン、食用医薬、ワクチン抗原、抗体医薬、治療薬、診断薬・試薬、環境浄化の8種類を設定し、一覧表を作成した。2010年に公表・出版された論文等101件をカテゴリー別に集計した結果、機能性食品：35件、経口ワクチン：6件、食用医薬：19件、ワクチン抗原：7件、抗体医薬：4件、治療薬：25件、診断薬・試薬：4件、環境浄化：4件であり、特に機能性食品、食用医薬、治療薬の開発が盛んである状況が伺えた。また、2010年の国別の件数は、日本：44件、米国：18件に次ぎ、中国：15件であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（特許出願）

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

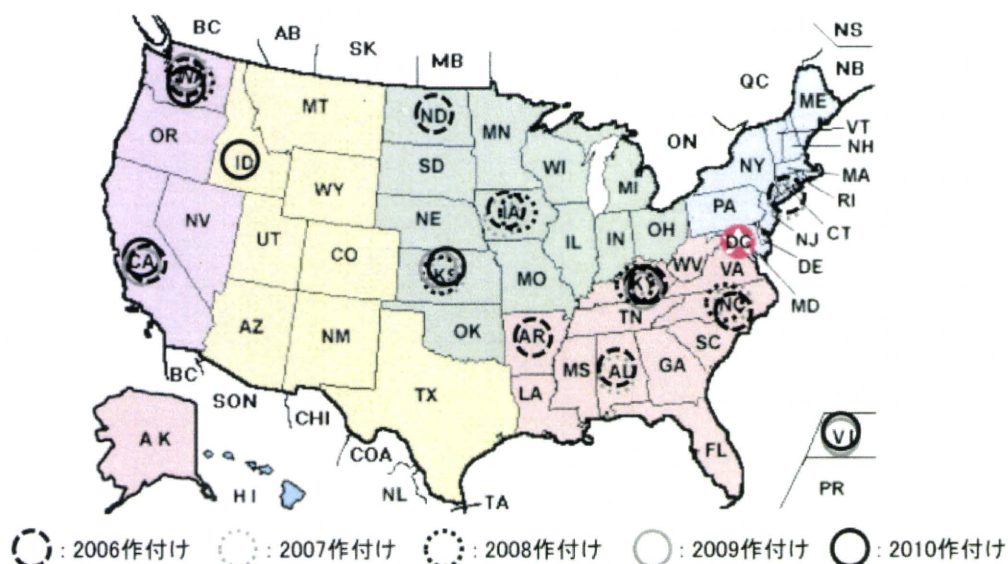
なし

3. その他

なし

I. 参考文献・インターネットホームページ

1. Release Permits for Pharmaceuticals,
Industrials, Value Added Protein for Human
Consumption, or for Phytoremediation
Granted or Pending by APHIS as of Feb. 25,
2011,
http://www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html
2. APPLIED BIOTECHNOLOGY INSTITUTE,
Publications, Selected Publications,
<http://www.appliedbiotech.org/publications-2.html>
3. Tacket CO, MPasetti, R Edelman, JD Clements,
JA Howard, S Streatfield. 2004.
Immunogenicity of recombinant LT-B
delivered orally to humans in transgenic
corn. Vaccine 22: 4385-4389.



	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
認可面積(エーカー)	589.00	811.08	2650.50	1554.00	773.00
作付け面積(エーカー)	181.64	176.08	459.28	96.90	64.13
作付け州	AL, AR, CA, CT, IA, KY, NC, ND, WA	AL, CT, IA, KS, KY, NC, WA	IA, KS, KY, NC, WA	CA, KS, KY, VI, WA	CA, ID, KS, KY, VI, WA

図1. 薬用及び環境浄化用 GM 植物米国野外圃場作付け状況 (2006-2010、Feb. 25, 2011 公表)¹⁾

表1. 薬用及び環境浄化用 GM 植物- 米国野外圃場作付け状況 2006-2010年 (Feb. 25, 2011 公表)

企業等	作付け作物(生産物・作付け州)				
	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
Applied Biotechnology Institute				トウモロコシ(B型肝炎ウイルス外殻タンパク質表面抗原: CA)	トウモロコシ(ブラゼイン, B型肝炎ウイルス外殻タンパク質表面抗原: CA)
Chlorogen, Inc.	タバコ(社外秘: KY)				
Edenspace Systems	タバコ(エンドグルカナーゼ: AR)				
Iowa State University	トウモロコシ(大腸菌易熱性腸管毒素Bサブユニット: IA)	トウモロコシ(大腸菌易熱性腸管毒素Bサブユニット: IA)	トウモロコシ(大腸菌易熱性腸管毒素Bサブユニット: IA)		
Kentucky BioProcessing		タバコ ²⁾ (ウシ肺アプロチニン: KY)	タバコ ²⁾ (ウシ肺アプロチニン: KY)	タバコ ²⁾ (ウシ肺アプロチニン: KY)	タバコ ²⁾ (ウシ肺アプロチニン, レクチン様タンパク質, プタ由来セリンプロテアーゼインヒビター不活性型前駆体: KY)
Metabolix, Inc.				タバコ(ポリβヒドロキシブチレート: KY)	アマナズナ(ポリβヒドロキシブチレート: ID)
Novoplant	エンドウ(社外秘: ND)				
Planet Biotechnology	タバコ(抗虫菌菌抗体, 抗風邪ウイルス抗体: CA, KY)				
SemBioSys Genetics	ベニバナ(コイ成長ホルモン: WA)		ベニバナ(社外秘: WA)	ベニバナ(レンニン: WA)	
Venria Bioscience	イネ(ヒト血清アルブミン, ラクトフェリン, リゾチーム: NC)	イネ(ヒト血清アルブミン, ラクトフェリン, リゾチーム: NC, KS)	イネ(ヒト血清アルブミン, ラクトフェリン, リゾチーム, 社外秘: NC, KS)	イネ(ヒト血清アルブミン, ラクトフェリン, リゾチーム: KS, VI)	イネ(ヒト血清アルブミン, ラクトフェリン, リゾチーム, 社外秘: KS, VI)
Washington State University	オオムギ(ラクトフェリン, リゾチーム: WA)	オオムギ(ラクトフェリン, リゾチーム: WA)		オオムギ(ラクトフェリン, リゾチーム: WA)	オオムギ(ラクトフェリン, リゾチーム: WA)
Applied Phyto Genetics	ポプラ(水銀イオン還元酵素, 有機水銀分解酵素: AL, CT)	ポプラ(水銀イオン還元酵素, 有機水銀分解酵素: AL, CT)			
University of Washington			ハコヤナギ属(チトクローム P450 2E1: WA)		ハコヤナギ属(チトクローム P450 2E1: WA)

作物名あとの()内は、生産物・作付け州をしめす。

*1: 葉緑体形質転換(葉緑体遺伝子への遺伝子導入)

*2: 組換えタバコモザイクウイルス感染を利用した物質生産(タバコは非組換え植物)

表2. 2010年に公表・出版された薬用及び環境浄化用GM植物に関する特許及び文献等（区分別集計）

区分	作物	件数	開発国
機能性食品	アマ、イネ、オリーブ、オレンジ、キャッサバ、ゴマ、シンテッポウユリ、ダイズ、タバコ、トウモロコシ、トマト、ナタネ類、ヒマワリ、ペニバナ	35	日本、中国、韓国、米国、カナダ、英国、スペイン、サウジアラビア、イスラエル、
経口ワクチン	アルファルファ、オオムギ、ジャガイモ、タバコ、トウモロコシ	6	日本、中国、台湾、米国、ドイツ
食用医薬	アマ、イチゴ、イネ、ジャガイモ、ダイズ、タバコ、レタス	19	日本、米国
ワクチン抗原	タバコ	7	韓国、ベトナム、米国、カナダ、ロシア
抗体医薬	タバコ	4	韓国、英国
治療薬	ウラルカンゾウ、クソニンジン、コウケイテン、サツマイモ、ジャガイモ、セツレンカ、セリバオウレン、タバコ、ニチニチソウ、ニンジン、ヒメツリガネゴケ、ペラドンナ、マダラハウチワマメ	25	日本、中国、米国、カナダ、イスラエル、アイスランド、フランス、ロシア
診断薬・試薬	オオムギ、ジャガイモ、トマト	4	日本、中国、カナダ、アイスランド
環境浄化	タバコ、シロイヌナズナ、ペチュニア	4	日本、中国、トルコ

調査媒体 ・SciFinder 検索語「Transgenic plant」, 2010.1.1～2010.12.31

・12th International Association for Plant Biotechnology Congress (St. Louis, 2010.6.6-11)

・第28回日本植物細胞分子生物学会(仙台)大会シンポジウム(2010.9.2-3)

・第28回バイオテクノロジーシンポジウム予稿集、植物利用物質生産／糖鎖機能活用技術開発、AD総合診断体系実用化(2010.9.29, 横浜)

複数区分にまたがる研究例は別々に集計した(区分別の集計集は、全件数より多くなる)。

表3. 2010年に公表・出版された薬用及び環境浄化用GM植物に関する特許及び文献等（国別集計）

国名	機能性食品	経口ワクチン	食用医薬	ワクチン抗原	抗体医薬	治療薬	診断薬・試薬	環境浄化	合計
米国	7	2	1	2	1	5			18
カナダ	1			2		1	1		5
アイスランド						2	1		3
英国	1				2	1			4
ドイツ	1	1							2
フランス						1			1
スペイン	3								3
トルコ								1	1
イスラエル	1					1			2
サウジアラビア	1								1
ロシア				1		1			2
ベトナム				1					1
韓国	2			1	1				4
中国	4	2				6	1	2	15
台湾		1							1
日本	17		18			7	1	1	44
合計	38	6	19	7	4	25	4	4	107

調査媒体 ・SciFinder 検索語「Transgenic plant」, 2010.1.1～2010.12.31

・12th International Association for Plant Biotechnology Congress (St. Louis, 2010.6.6-11)

・第28回日本植物細胞分子生物学会(仙台)大会シンポジウム(2010.9.2-3)

・第28回バイオテクノロジーシンポジウム予稿集、植物利用物質生産／糖鎖機能活用技術開発、AD総合診断体系実用化(2010.9.29, 横浜)

2カ国以上での共同開発は、別々に集計(件数より、国数の方が多い)

発表番号	発表者	発表題目	発表種別	発表内容	発表機関	発表要約
87	丸山 隆夫	新規遺伝子発現制御機構の発見	ポスター発表	植物が光ストレス下で生産する新規のRNA分子は、光ストレス応答に関与している。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。	米・Arizona State University & University of Arizona, Tempe, AZ	Mehanna, C. et al. (2010) "Novel RNA molecules produced by Arabidopsis thaliana under stress conditions improve secondary metabolite production in transient and stable plant-based bioreactors." <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 8(11), 2010, St. Louis, MO, USA
88	丸山 隆夫	新規遺伝子発現制御機構の発見	ポスター発表	植物が光ストレス下で生産する新規のRNA分子は、光ストレス応答に関与している。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。	米・Arizona State University & University of Arizona, Tempe, AZ	Mehanna, C. et al. (2010) "Novel RNA molecules produced by Arabidopsis thaliana under stress conditions improve secondary metabolite production in transient and stable plant-based bioreactors." <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 8(11), 2010, St. Louis, MO, USA
89	丸山 隆夫	新規遺伝子発現制御機構の発見	ポスター発表	植物が光ストレス下で生産する新規のRNA分子は、光ストレス応答に関与している。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。	米・Arizona State University & University of Arizona, Tempe, AZ	Mehanna, C. et al. (2010) "Novel RNA molecules produced by Arabidopsis thaliana under stress conditions improve secondary metabolite production in transient and stable plant-based bioreactors." <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 8(11), 2010, St. Louis, MO, USA
90	丸山 隆夫	新規遺伝子発現制御機構の発見	ポスター発表	植物が光ストレス下で生産する新規のRNA分子は、光ストレス応答に関与している。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。	米・Arizona State University & University of Arizona, Tempe, AZ	Mehanna, C. et al. (2010) "Novel RNA molecules produced by Arabidopsis thaliana under stress conditions improve secondary metabolite production in transient and stable plant-based bioreactors." <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 8(11), 2010, St. Louis, MO, USA
91	丸山 隆夫	新規遺伝子発現制御機構の発見	ポスター発表	植物が光ストレス下で生産する新規のRNA分子は、光ストレス応答に関与している。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。このRNA分子は、光ストレス応答に関与する遺伝子の発現を調節する。	米・Arizona State University & University of Arizona, Tempe, AZ	Mehanna, C. et al. (2010) "Novel RNA molecules produced by Arabidopsis thaliana under stress conditions improve secondary metabolite production in transient and stable plant-based bioreactors." <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 8(11), 2010, St. Louis, MO, USA

