

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保と
リスクコミュニケーションのための研究

総括研究報告書

研究代表者 近藤 一成 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

リスクコミュニケーション分野では、細胞培養を用いた製品（肉、魚、乳など）、昆虫食等の代替タンパクについて、その理解度や受容度を調査し、日本国内では、植物性由来代替肉や培養肉などの細胞性食品への要求があまりないことから、理解や受容は進んでいないことが分かった。

ゲノム解析分野では、全ゲノムシーケンズデータをアセンブリ解析することが挿入配列の検出や配列解析に有効であること、及び必要なデータ量を示した。意図しないゲノム由来の変化を捉える手法として、トランスクリプトーム解析（遺伝子発現変化）からの検討も実施した。ゲノム編集前後のサンプルの解析から標的遺伝子産物以外の遺伝子にも発現の増減が認められた。さらに、ゲノム解析の弱点を補完できるかどうかを含めてさらに検討する必要があると考えられた。意図しない変化を捉えるための主要な手法としての代謝成分変化の解析では、これまでに確立したスペクトル類似度による未知化合物の同定、あるいは、推定を行うシステムを、ゲノム編集食品に応用した。目的の遺伝子以外の多数の代謝化合物が変動することが示唆された。今後それら化合物の同定を行い、手法の有用性を検証していく必要がある。解析環境として、網羅的な代謝物変化を捉えて解析する手法を Web ベースで行う環境を作製した。今後活用されることが期待される。タンパクのアレルゲン性予測では、深層学習を用いた手法（protein BERT）が最も優れていることを見いだした。また、食物由来タンパクの主要組織適合性複合体である HLA（MHC）への結合性を予測する手法を検討して、前者と併せて異なる 2 つの観点からのアレルゲン予測手法を通じて、精度の高い予測システムを構築していく。運営維持しているアレルゲンデータベース ADFS の内容を更新するために、エピトープ情報とアレルゲン情報を追加した。さらに、人工知能（AI）の各研究分野への応用が活発であることから、今回リスク分野への応用について文献等調査を行った。規制機関での活用は、規制プロセスの効率化、データの深い洞察への活用、その他、食品偽装で応用できる可能性を有していることが示唆された。

本研究班は、研究代表者を含む以下の7名から構成され各分担課題について研究を行った。

研究分担者 安達 玲子 （国立医薬品食品衛生研究所）
研究分担者 柴田 識人 （国立医薬品食品衛生研究所）
研究分担者 吉場 聡子 （国立医薬品食品衛生研究所）
研究分担者 小泉 望 （大阪公立大学）
研究分担者 早川 英介 （沖縄科学技術大学院大学）
研究分担者 富井 健太郎 （産業技術総合研究所）

以下に、研究目的、方法、および研究成果の概要を記載する。研究内容の詳細については、各分担報告書に記載した。

A. 研究目的

遺伝子改変技術を応用した食品開発は、技術的には外来遺伝子導入による遺伝子組換え食品（GM 食品）から生物自身が持つ内在性遺伝子改変で新たな形質を生み出すゲノム編集技術応用食品（ゲノム編集食品）へ、また、その生物が持たない多数の遺伝子を導入した酵母などから新規食品機能成分を産生させる合成生物学利用も諸外国を中心に進んでいる。ゲノム編集技術では DNA 2 本鎖切断を誘導するオリジナル手法から、1 本鎖切断から 1 塩基編集を行う塩基置換編集（Base editing）、これを発展させ数塩基の自由な組合せの塩基編集（prime editing）、さらに標的配列への制限をなくした PAM レス（PAM 配列を要求しない）編集、RNA 編集など非常に多様な手法が生み出され、そこから想定される意図しない変化も一様でないことが明らかになりつつある。したがって、配列に依存しない意図しない塩基変化やそこから生じる代謝成分の変化を網羅的に検出または予測し、その変化が与える影響を正確に評価することは、食品の安全性確保において急務の課題である。また、これらゲノム編集食品や合成生物学利用食品に加えて、細胞培養によって作成される肉、魚、乳、チョコレートなど細胞性食品の研究開発が急速に進んでいる。ますます、リスクコミュニケーションの重要性が増している。国民受容とともに製品開発や普及が並行して進むことで、規制精度の整備、国民理解と受容、イノベーション推進が進むことが望まれる。

本研究では、（1）多様な遺伝子改変技術と開発に関する情報収集、（2）一様でない意図しない変化の影響解析のための手法開発（ゲノム、代謝成分、アレルギー性）、（3）ゲノム編集食品の理解の前段階として不可欠な国内 GM 食品利用の現状と審査届出制度の理解に重点したリスクコミュニケーション（若手研究と連携）、（4）リスク評価側の最新技術理解と能力向上、人材育成を柱に若手研

究代表者とも連携して実施する。

B. 研究方法

本研究班構成では、意図しないゲノム DNA 配列の変化の解析手法開発と標準化を柴田が、意図しないタンパクの生成に伴うアレルギー性の評価手法開発と実用化およびアレルギーデータベース ADFS の維持更新を、深層学習も取り入れながら安達、富井が、また、意図しない代謝物変化の網羅的開発手法の開発と Web 環境で利用できるような実用化を早川が担当した。リスクコミュニケーションについては、ゲノム編集食品、合成生物学利用食品、特に代替タンパク質に重点を置きながら小泉が担当した。

C. 研究成果

本研究では、新しいタイプの食品（ゲノム編集食品、細胞性食品等）に対するリスクコミュニケーション、および、意図しない変化を検出するための解析手法の開発を行っている。

リスクコミュニケーションに関して、ゲノム編集食品や細胞培養によって作成される肉や乳、昆虫食等の中で「代替タンパク」にフォーカスして前年度の 5,000 人意識調査結果を解析するとともにグループインタビューを実施した。その結果、日本国内では、植物性由来代替肉や培養肉などの細胞性食品への要求があまりないことから、理解や受容は進んでいない。認知度は、植物由来代替肉 > 昆虫食 > 微細藻類 > 培養肉 > 代替乳の順に高く、食べたいかどうかという設問については、植物由来肉 > 微細藻類 > 人工乳 > 培養肉 > > 昆虫食の順であり、昆虫食の嫌悪感が強い。この分野（いわゆるフードテック）における用語が統一されていない現状で、リスクコミュニケーション推進にはそこから解決していくことも必要である。

意図しない変化の検出方法の検討では、ゲノム、

代謝成分、タンパクアレルゲンを標的に手法開発を行っている。ゲノム上の変化では、昨年度の検討において全ゲノムシーケンスデータをアセンブリ解析することで、ゲノム上での残存・挿入箇所・挿入された配列を明らかにできることを示した。そこで、今回解析可能な残存配列の長さやデータ量を検討した。その結果、25×以上のシーケンスカバレッジデータがあれば、40-4,000 bp 程度の長さの標的配列を 100%の確率で再現できることを、そして、本アセンブリ解析がゲノム編集食品の外来遺伝子の有無を調べる手法として妥当であることを示唆していた。一方で、意図しない変化をゲノム解析だけで行うのは難しい。そのため、トランスクリプトーム解析(遺伝子発現変化)からの検討も実施した。ゲノム編集前後のサンプルの解析から標的遺伝子産物以外の遺伝子にも発現の増減が認められた。これ自体は珍しい現象ではないが、意図しない変化の解析という観点から、ゲノム解析の弱点を補完できるかどうかを含めてさらに検討する必要がある。

意図しない変化を捉えるための主な手法としての代謝成分変化の解析では、これまでに確立したスペクトル類似度による未知化合物の同定、あるいは、推定を行うシステムを、ゲノム編集食品に応用した。ゲノム編集トマトと未編集トマト 9 種の LC/MS のノンターゲット解析から主成分分析することで、目的の GABA 以外の多数の化合物が変動することが示唆された。ただし、一つの遺伝子の変化が多数の成分含量変化に影響することは生物システムでは珍しいことではない。これらの独自に開発しているシステムを、Web 環境として公開していくための検討も行った。タンパクのアレルゲン性予測では、これまでに機械学習手法からサポートベクターマシン (SVM) を用いた予測法を開発して、既存モデルよりも高い精度であることを示した。一方で、絶対的性能ではまだ改善の余地が残されていたため、予測に用いる機械学習伝の分類器を種々検討して、深層学習を用いた

手法 (protein BERT) が最も優れていることを見いだした。また、運営維持しているアレルゲンデータベース ADFS の内容を更新するために、エピトープ情報とアレルゲン情報を追加した。タンパクのアレルゲン性予測では異なる視点からも検討している。食物アレルギー発症に至る最初の反応段階である、食物由来タンパクの主要組織適合性複合体である HLA (MHC) への結合性を予測する。ここで親和性のないものは IgE 抗体も生成しないため食物アレルギーに至らないと考えられる。現在までに、既存 DeepSeqPanII を基本に改良とデータセットを変えながら予測性能を比較検討した。これまでに既存よりも高い性能を確認できた。さらに、人工知能 (AI) の各研究分野への応用が活発であることから、今回リスク分野への応用について文献等調査を行った。規制機関での活用は、規制プロセスの効率化、データの深い洞察への活用、その他、食品偽装で応用できる可能性を有していることが示唆された。

情報収集と解析は、今年度から「食品等試験検査費」で遺伝子組換え食品とゲノム編集食品などを一元的に行う事になったため、そちらで報告済みである。最近活発な研究開発がされている細胞農業(細胞性食品、いわゆる培養肉等)について、規制当局が発行したものを検索して、FAO/WHO が 2023 年に公表したレポートの解析を行っている(つい最近の発行のため、内容の把握が完了していないことから、詳細内容や課題などは次年度の研究報告書で報告する)。

Food safety aspects of cell-based food (FAO/WHO, 2023)

<https://www.fao.org/documents/card/en/c/cc4855en>

D. 健康危険情報

該当なし

研究業績、知的財産権の出願などは、各分担報告書を参照。