

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：**

ゲノム編集技術や合成生物学を利用した食品等の開発が活発に行われている。これら食品の安全性を確保する上で必要な解析手法の開発が求められている。近年、多様な遺伝子改変技術が開発されているが、その技術の使用による意図しない変化をゲノム DNA 配列、有毒成分を含む代謝成分、およびタンパクアレルギー性の3つの観点から評価できる網羅的な手法はこれまで存在しない。

本研究では、今後安全性を確認する上で必要とされる評価解析手法を開発、実用化を行い広く公開することによって誰もが高品質の解析ができることを主な目的としている。これにより開発申請者が行うゲノム編集食品の解析水準を一定以上に担保できると期待される。研究の結果、ゲノム編集食品の意図しないゲノム DNA の変化でオフターゲットとともに重要な外来 DNA の残存性検出について、各種次世代シーケンシング技術を組み合わせることで網羅的に検出する手法を検討した。代謝成分分析では、質量分析インフォマティクスによって標準品がなくても構造推定が可能な手法を検討した。また、アレルギー性評価手法については、既知アレルギーだけではなく新規アレルギーも検出可能な手法を機械学習で開発して実用化を行うとともに、新たな視点である MHC-II 結合性の機械学習・深層学習による予測に取り組んだ。両手法を併用することによって、より高精度なアレルギー性予測システムが構築できると期待される。本研究のもう一つの目的であるリスクコミュニケーションの推進では、ゲノム編集のほかに諸外国で研究が活発な合成生物学利用食品等に対するリスクコミュニケーション手法の検討を行った。この中では、昆虫食、植物ベース代替肉、培養肉、代替乳、微細藻類の代替タンパク質に関する意識調査を行い、昆虫食に対する忌避感ももっとも強く植物ベース代替肉に対する受容度が最も高いことが分かった。これらの結果を参考に、合成生物学を含むフードテック製品に対するリスクコミュニケーション手法を開発していく。

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	為広 紀正	(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	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へと変化している。現在、主要技術であ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。

規制制度の面では、最近 EFSA はゲノム編集技術の SDN-1,2 および ODM について外来遺伝子挿入による影響を目的とした既存安全性評価項目の多くは必要なく、遺伝子導入やそれに伴う変化がなければ従来変異育種を超えるハザードは同定できないとしている。一方で、一過的としても外来遺伝子発現があるゲノム編集食品は、そもそも外来遺伝子導入のない放射線を用いた従来変異育種とも異なることから、ゲノム編集技術特有の変化を明らかにしておくことが必要である。また、EFSA は分子特性解析において NGS（次世代シーケンシング）解析の必要要件を整理、従来の遺伝子組換え食品の枠組みを拡張した新たな枠組みの検討も議論されている。国内では、ゲノム編集食品届出制度が開始されたが、新たに動物において植物

にはない生物固有の課題についても整理する必要もある。

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実用化を柴田が、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 の維持更新を安達、為広、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、合成生物学利用食品に重点を置きながら小泉が担当した。

意図しないゲノム DNA 配列の変化の解析では、SITE-seq 法をもとにして解析環境として web 環境のように実行できる Galaxy、および Docker を開発検討した。アレルギー予測では、ペプチドの MHC-II 結合性予測を機械学習または深層学習で行う手法の開発検討を行うにあたり、先行研究の調査を実施した。リスクコミュニケーションは、合成生物学について新たなコンセプトで作られた食品に関する具体例、規制、社会受容に関する国内外の事例調査、多様なステークホルダーの受け止め方の調査、代替タンパク質に対する 5,000 人規模の意識調査をおこなった。

## C. 研究成果

各課題について研究を実施した結果、以下の成果を得た。

#### 1) 意図しないゲノム DNA 配列の変化

ゲノム編集食品の安全性評価において重要な外来性 DNA の残存の有無を網羅的に調べる方法として、全ゲノムシーケンズによって得られたデータを用いた解析手法の標準化に取り組んだ。その結果、ゲノムへの挿入が想定される外来性 DNA 配列が予め（部分的にでも）判明していれば、ショートリードシーケンサーおよびロングリードシーケンサーによって得られた全ゲノムシーケンズデータを構造変異解析やアセンブリ解析に供することで、外来性 DNA 残存の有無、挿入箇所、挿入された配列を明らかにすることが可能である。

#### 2) アレルゲンデータベース ADFS の維持更新

令和 2 年 6 月から令和 3 年 5 月までの 1 年間に NCBI PubMed に掲載された論文から、エピトープ配列決定に関する 9 報のピアレビューを行い、6 種のアレルゲンについて、総数 27 のエピトープ情報を ADFS に追加し、データベース更新を実施した。

#### 3) アレルゲン性評価手法

先行研究が用いている学習用データセットを調査して、機械学習に要する正例／負例のデータセットとして活用できることを確認した。また、ヒト由来 MHC クラス II 分子配列情報と構造情報を関連付けた。MHC クラス II 分子とペプチドとの結合部位における両者の残基間相互作用の関係性を抽出する作業を重点的に行なっている。

#### 4) リスクコミュニケーション手法

合成生物学を含めたフードテックに関する調査から、植物ベース代替肉および培養肉、組換えタンパク質を混合することで製造する代替乳、合成生物学により作られる食品添加物などの研究開発、実用化が主に海外で進んでいることが明らかとなった。

昆虫食、植物ベース代替肉、培養肉、代替乳、微

細藻類の代替タンパク質に関する意識調査では、昆虫食に対する忌避感がもっとも強く植物ベース代替肉に対する受容度が最も高い傾向にあった。今後これらの結果を踏まえて、最適なリスクコミュニケーション手法を検討していく。

### 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。