

食品衛生基準科学研究費補助金(食品安全科学研究事業)
「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推進のための研究」
令和 6 年度 分担研究報告書

ゲノム編集に関する情報収集と解析

研究分担者 柴田識人 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部長

研究要旨

ゲノム編集技術応用食品に使用される技術、開発品目、リスク管理項目などの国際動向を調査し、我が国におけるゲノム編集技術応用食品の安全性を確保する上で今後検討すべき問題点の明確化を試みた。現行の取扱要領は諸外国の規制と合致する面も多く、諸外国で市販認可されている品目についても詳細な情報が入手できたものについては対応可能と考えられる。他方で、諸外国との規制面では、我が国の取扱要領では明確な規定が定まっていない、シスジェネシスやイントラジェネシスの取扱いや、動物福祉に関する規定を定めている国があることが分かった。また市販・開発品目への対応については、諸外国では主要穀物でゲノム編集が認可された品目があること、および我が国の事前相談・届出事例ではまだない、タンパク質コード領域以外を標的としたゲノム編集品目の開発事例があることなど、今後検討すべき課題があると分かった。

A. 研究目的

我が国では 2019 年にゲノム編集技術応用食品および添加物の食品衛生上の取扱要領が定められ、事前相談・届出制度が開始されており、同取扱要領に基づき届出された食品が複数公表されている。他方で諸外国においても当該食品の規制が検討・制定されており、市販を認可されたものも公表されている。仮に我が国の取扱要領と諸外国の規制が異なる場合、または諸外国で市販または開発されているゲノム編集技術応用食品が我が国の取扱要領で対応できない場合、国際貿易上の不利益を被る恐れがある。本研究課題では、ゲノム編集技術応用食品に使用される技術、開発品目、リスク管理項目などの国際動向を調査し、我が国におけるゲノム編集技術応用食品の安全性を確保する上で今後検討すべき問題点を明確化することを目的とする。

B. 研究方法

日本におけるゲノム編集技術応用食品の届出情報の収集

消費者庁および厚生労働省のホームページより、届出に関して事業者より提出された公開情報、および新開発食品調査部会遺伝子組換え食品等調査会におけるゲノム編集食品等の確認結果を入手。届出された食品の品目や概要、改変の内容、ゲノム変化に関する検討などを調べた。

諸外国における市販が認可されたゲノム編集技術応用食品の情報収集

各国規制当局が公開している情報、非営利団体 Genetic literacy project が公開している認可されているゲノム編集食品に関する情報などを収集し、品目、概要、改変の内容などを調べた。

諸外国でのゲノム編集技術応用食品の規制

各国規制当局が公開している情報より、ゲノム編集食品に関する規制動向を調べた。

C. 研究結果

1. 我が国において届出情報が公開されたゲノム編集技術応用食品

2025 年 4 月 30 日時点において、我が国では 8 品目 10 件の届出情報が公開されている。これら公開情報を元に、遺伝子改変の内容や手法、オフターゲット変異等の確認方法などを表 1 にまとめた。生物種には多様性が見られるが、いずれも CRISPR-Cas9 を用いて開発された食品であり、多くは標的遺伝子のタンパク質コーディング領域 (CDS) について数塩基程度の欠損または挿入となっている。また消費者庁のホームページにおいて「安全性審査対象のゲノム編集技術応用食品等」に該当する掲載がないことから、現行の取扱要領でカバーできない案件は今のところないと考えられる。

他方で、オフターゲット変異評価として合計 7 種類の *in silico* 予測ツールが使われていること、外来遺伝子有無の確認方法としても様々な手法が利用されていることが分かった。これら手法の標準的な解析手順や必要要件は現行の取扱要領で規定されていないことから、各事業者に委ねていると推察される。

2. 諸外国における市販が認可されたゲノム編集食品

日本以外の諸外国で市販が承認されたゲノム編集食品について、遺伝子改変の内容や手法などを表 2 にまとめた。詳細な情報を入手できない品目も多数あるが、改変内容が把握できたものについては、現行の我が国の取扱要領でカバーできない品目はないと考えられる。なお市販認可された品目の特徴として、この 1-2 年ほど中国で認可されるゲノム編集食品の品目が急増していること、またダイズ、コメ、コムギといった主要穀物が諸外国で認可されている点が挙げられる。なおコムギについては、Rothamsted Research が開発したゲノム編集低アスパラギンコムギ (CRISPR-

Cas9 による *Asn2* 遺伝子の欠損によって、アスパラギンが低下することで、アクリルアミドの産生が抑制される) の圃場試験がイギリスにおいて実施されている。

3. 諸外国におけるゲノム編集食品の規制

諸外国のうち、いくつかの主要な国々におけるゲノム編集食品への規制 (案を含む) を表 3 にまとめた。各国ごとに規定の違いはあるものの、日本と同様に、ゲノム編集技術に由来し、最終製品に外来遺伝子が残存していないものについては従来育種のものと同様に扱うという考えを取っている国が多く見られる。他方で、シスジェネシス・イントラジェネシスに関する取り扱いに言及しているケース (EU やフィリピン、おそらくオーストラリア・ニュージーランドも該当)、および動物福祉の観点を盛り込んでいるケース (イギリスやアメリカ) も見られたが、これらは日本の現行の取扱要領ではカバーできていない課題であると考えられる。

D. 考察

今回調査したゲノム編集食品の市販認可状況や各国の規制等の国際動向を踏まえ、日本の現行のゲノム編集技術等応用食品に関する取扱要領の課題について議論したい。

1. オフターゲット変異評価と外来遺伝子有無の確認方法

これまでに届出された各品目において、オフターゲット変異評価には様々な *in silico* 予測ツールが使われており、外来遺伝子有無の確認方法としても PCR 法、Southern hybridization 法、全ゲノム配列解析、Southern-by-sequencing、Target capture sequencing と届出ごとに複数の手法が用いられている。

まずオフターゲット変異評価について、現状この *in silico* 予測でミスマッチ 2~3 のオフターゲット候補部位が

- ・「ない」→オフターゲット変異部位はないと判断
- ・「あり」→その候補部位でのみ、変異の有無を調査

となることから、*in silico* 予測法の精度が非常に重要となる。取扱要領では複数の予測法を使用することになっているが、その性能は異なると考えられることから、*in silico* 予測法間で性能を比較しておくことは重要である。また *in silico* 予測法の網羅性にも懸念がある。令和 3-5 年度 厚生労働科学研究費補助金 (21KA1002) にて我々が報告したように、実際にコメでゲノム編集を起こした際に、既存の *in silico* 予測法ではなかなか探索されにくい、実験的なオフターゲット探索法である SITE-Seq 法では見出されたオフターゲット候補部位で、実際に変異が起きていたことがあった (Narushima J., et.al. Genes Cells. 2022;27:706)。 *in silico* 予測法以外のツールの利用についても周知や推奨する必要がある。

また外来遺伝子有無の確認方法として、各々の手法についても、標準的な解析手順や必要要件が定まっていない状況では、事前相談として事業者が提出する実験結果の内容と量、および解釈の際に苦慮することが考えられる。本研究班では分担研究者の曾我が全ゲノム配列解析に係る標準的な解析手順や必要要件を検討しているが、当該課題の取りまとめを急ぐと共に、他の手法についても標準化を検討すべきであると提案する。

2. 諸外国における市販が認可されたゲノム編集食品

諸外国で市販認可された品目の特徴として、この 1-2 年ほど中国で認可されるゲノム編集食品の品目が急増していること、またダイズ、コメ、コムギといった主要穀物が諸外国で認可されている点が挙げられる。これは中国との地理的かつ貿易上の関係性、および主要穀物の国際貿易における重要性を考慮すると、輸入時における「意図せざる」混入の可能性とその影響が懸念される。他方で、日本のゲノム編集技術等応用食品の取扱

要領では、「事前相談の対象となるゲノム編集技術応用食品等は、原則として商品化を目的として既に開発されたものに限るものとする」とあることから、日本での商品化を事業者が想定していない場合には、そもそも「意図せざる」混入に対処しようがない。世界各国でゲノム編集食品の販売が認可され時始めていることを踏まえると、少なくとも国同士で届出内容の詳細を共有するなどの国際的な枠組み作りが必要ではないだろうか。

3. 諸外国におけるゲノム編集食品の規制との調和

諸外国で制定され始めているゲノム編集食品の規制について、多くの面で日本のものと共通点が見られる一方で、シスジェネシス・イントラジェネシス、および動物福祉などについて日本では定まっていない観点が盛り込まれていることが分かった。各国固有の事情によって、細かい点で規制が異なることはあり得ることはあるが、ここに挙げた 2 点は、今後各国の規制に盛り込まれていくと想定される点であり、我が国においてこの点での対応が遅れれば、国際貿易において不利益を被ると想定されることから、関連する規制の国際調和に向けた検討は必要である。本研究班では、動物福祉について分担研究者の小泉により調査研究を行っているが、その他の点についても引き続きこれらの点の調査・整理を行う。

4. 取扱要領で想定している標的遺伝子

日本においてこれまでに届出がなされているゲノム編集食品は、多くは標的遺伝子の CDS における塩基欠損または挿入であり、これにより当該遺伝子がコードするタンパク質の機能を欠損させるものである。また例外としてコルテバ・アグリサイエンス株式会社が届出したワキシートウモロコシはアミロース合成酵素 Wx1 の CDS を含む遺伝子領域を欠損したもので、広義では標的タンパク質の機能欠損の一種と考えられる。他方でゲノム編集の標的は CDS に限らない。標的遺伝子

の 5'上流領域にあるエンハンサーやプロモーター領域をゲノム編集することで、標的遺伝子の mRNA 発現を制御することが可能であり、標的遺伝子の 3'側非翻訳領域をゲノム編集することで、標的遺伝子の mRNA の安定性や翻訳効率を制御することが可能である。またノンコーディング RNA(ncRNA)は標的 mRNA の翻訳を阻害などに働くことから、ncRNA をゲノム編集することで、標的遺伝子の mRNA 発現量を制御することができる。こうした CDS 以外を標的としたゲノム編集食品の研究開発は行われており、論文報告も多数なされている (Chen YH., et. al. J. Exp. Botany. 2023;74:6158)。従って今後 CDS 以外を編集標的として開発された食品の事前相談が行われる可能性は十分あるわけだが、我が国の取扱要領がこうしたケースに対応できるか検証したい。

・外来遺伝子の残存性やオフターゲット編集

オンターゲットの編集標的がどこであれ、外来遺伝子の残存性やオフターゲット編集は現行の取扱要領の元でも検討する対象となっており、CDS 以外を編集標的としたことに起因する特異性はないと考えられる。

・アレルギー性

CDS 以外を編集標的とした場合、標的遺伝子がコードするタンパク質の発現量には影響がみられるものの、新たなオープンリーディングフレームが生成されるわけではないので、新たなアレルギー性物質が産生される可能性はほぼないと推定される。

・代謝物

CDS 以外を編集標的とした場合、標的遺伝子の発現制御や翻訳制御を意図したものであるため、オンターゲット変異に起因したトランスクリプトーム全体への影響を注意する必要があるかもしれない。例えば、エンハンサーやプロモーター領域をゲノム編集した場合には、近傍にある標的以外の遺伝子発現制御にも関与しているケースもありうるので、影響の有無を確認する必要がある

かもしれない。また ncRNA をゲノム編集した場合には、この変異 ncRNA が標的以外の mRNA を認識してその翻訳を阻害する可能性がある。こうしたトランスクリプトーム全体への影響は、メタボロームへの影響、場合によっては有害物質の産生につながる可能性があることから、特に注意が必要になる。本研究班では分担研究者の早川によりメタボローム解析手法の確立に向けた検討を進めているが、トランスクリプトーム解析についても標準的手法の構築が必要要件の整備などを進める必要があると思われる。

E. 結論

ゲノム編集技術応用食品に使用される技術、開発品目、リスク管理項目などの国際動向を調査し、我が国の取扱要領で対応可能か検討した。現行の取扱要領は諸外国の規制と合致する面も多く、諸外国で市販認可されている品目について、詳細な情報が入手できたものについては対応可能と考えられる。他方で、諸外国との規制面での相違点(シスジェネシス・イントラジェネシス、動物福祉)や市販・開発品目への対応(主要穀物、CDS 以外を標的とした編集)などについて、今後検討すべき課題があると分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fukuda N., Soga K., Taguchi C., Narushima J., Sakata K., Kato R., Yoshida S., Shibata N., Kondo K. Cell cycle arrest combined with CDK1 inhibition suppresses genome-wide mutations by activating alternative DNA repair genes during genome editing. J. Biol. Chem., 2024, 300, 107695.

2) 田口千恵, 柴田識人, 近藤一成. ゲノム編集

食品安全性確保の取り組み周知と現在の安全性確認手法に関する調査研究. 食品衛生学雑誌. 2024, 65, 89-94

3) 柴田識人. ゲノム編集技術応用食品の事前相談・届出制度. PHARMTECH JAPAN. 2024, 40, 91-94

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

該当なし

実用新案登録

該当なし

その他

該当なし

表1. 日本において届出情報が公開されているゲノム編集食品

品目名	届出年月日	系統	届出者等	上市年月日	標的遺伝子	改変の内容	機能への影響	使用技術	導入方法	オフターゲット変異評価	外来遺伝子有無確認方法
GABA 含有量を高めたトマト	2020/12/11	87-17 系統	サナテックライフサイエンス株式会社	2021/9	<i>GAD3</i> グルタミン酸脱炭酸酵素	1 塩基挿入	自己阻害領域除去 →GAD 活性の向上	CRISPR/Cas9 発現カセット ベクター	アグロバクテリウム法	GGGenome,CasOFFinder 3 塩基までのミスマッチ	PCR 法 Southern hybridization 法
可食部増量 マダイ	2021/9/17	E189-E90 系統	リージョナルフィッシュ株式会社	2021/10	ミオスタチン	—	骨格筋肥大抑制の阻害 →可食部増加	CRISPR/Cas9 mRNA+gRNA	マイクロインジェクション法	CasOFFinder 2 塩基までのミスマッチ	PCR 法 全ゲノム配列解析 k-mer 法
	2022/12/5	E361-E90 系統 系統の追加	リージョナルフィッシュ株式会社	2023/1	ミオスタチン	14 塩基欠損 (エクソン 1)	骨格筋肥大抑制の阻害 →可食部増加	CRISPR/Cas9 mRNA+gRNA	マイクロインジェクション法	CasOFFinder 2 塩基までのミスマッチ	PCR 法 全ゲノム配列解析
高成長トラフグ	2021/10/29	4D-4D 系統	リージョナルフィッシュ株式会社	2021/11	レプチン受容体	—	食欲抑制シグナル阻害 →摂食促進	CRISPR/Cas9 mRNA+gRNA	マイクロインジェクション法	GGGenome,CasOFFinder 2 塩基までのミスマッチ	PCR 法 全ゲノム配列解析 k-mer 法
	2022/12/5	系統の追加	リージョナルフィッシュ株式会社	2023/1	レプチン受容体	4 塩基欠損 (エクソン 11)	食欲抑制シグナル阻害 →摂食促進	CRISPR/Cas9 mRNA+gRNA	マイクロインジェクション法	GGGenome,CasOFFinder 2 塩基までのミスマッチ	PCR 法 全ゲノム配列解析 k-mer 法
PH1V69CRISPR-Cas9 ワキシートウモロコシ	2023/3/20	PH1V69 系統	コルテバ・アグリサイエンス株式会社	上市未定	<i>Wx1</i> アミロース合成酵素	4 kb 欠損 5'側 プロモーター領域 ～3'側非翻訳領域	アミロース合成の減少 →アミロペクチンの増加	CRISPR/Cas9 RNP (gRNA x 2)	パーティクルガン法	自社ソフトウェア 2 塩基までのミスマッチ	定量 PCR 法 Southern-by-Seq.
GABA 含有量を高めたトマト	2023/7/27	206-4 系統	サナテックライフサイエンス株式会社	上市未定	<i>GAD3</i>	1 塩基挿入	自己阻害領域除去 →GAD 活性の向上	CRISPR/Cas9 発現カセット ベクター	アグロバクテリウム法	CRISPRdirect,CasOFFinder 3 塩基までのミスマッチ	PCR 法 Southern hybridization 法
高成長ヒラメ	2023/10/24	8D 系統	リージョナルフィッシュ株式会社	2024/4	レプチン受容体	8 塩基欠損 (エクソン 9)	食欲抑制シグナル阻害 →摂食促進	CRISPR/Cas9 RNP	マイクロインジェクション法	CasOFFinder, CCtop 2 塩基までのミスマッチ	PCR 法
高小型塊莖数 ジャガイモ	2024/10/16	JA36	J.R. Simplot Company	上市未定	<i>Gn2</i>	1-2 塩基欠損 (3 アレル) 110 塩基欠損 (1 アレル)	塊莖数調節因子の欠損 →塊莖数増加	CRISPR/Cas9 発現カセット ベクター	アグロバクテリウム法 ー過的発現	CasDesigner, GuideScan 2 塩基までのミスマッチ	Taregt capture Seq. PCR 法
可食部増量 ティラピア	2025/4/25	13D 系統	リージョナルフィッシュ株式会社	上市未定	ミオスタチン	13 塩基欠損	骨格筋肥大抑制の阻害 →可食部増加	CRISPR/Cas9 RNP	マイクロインジェクション法	CasOFFinder, CCtop 2 塩基までのミスマッチ	PCR 法

表2. 海外において市販が認可されたゲノム編集食品

品目名	国、年	開発企業	標的遺伝子	変更の内容	機能への影響	使用技術	導入方法
褐色防止マッシュルーム	USA (2016)	Pennsylvania State University	<i>PPO</i> Polyphenol oxidase	1-14 塩基欠損	褐色防止	CRISPR/Cas9 発現カセットベクター	PEG-mediated transformation
可食部増量 ティラピア	アルゼンチン (2018)	AquaBounty Intrexon	ミオスタチン	26 塩基欠損	骨格筋肥大抑制の阻害 →可食部増加	CRISPR Nuclease mRNA	マイクロインジェクション 法
高オレイン酸ダイズ	USA (2019)	Calyxt	<i>FAD2-1A</i> <i>FAD2-1B</i>	63 塩基欠損 (FAD2-1A) 23 塩基欠損 (FAD2-1B)	脂肪酸の不飽和化阻害 →オレイン酸の増加	TALEN	アグロバクテリウム法
苦味抑制カラシナ	USA (2023)	Pairwise	Myrosinase	複数箇所での欠損、逆位	苦味抑制	CRISPR/Cas12a	アグロバクテリウム法
褐色抑制バナナ	フィリピン (2023, 2024)	Tropic Biosciences	—	—	褐色抑制	CRISPR-Cas9	—
高オレイン酸ダイズ	中国 (2023)	山东舜丰生物科技 有限公司	<i>FAD2-1A</i> <i>FAD2-1B</i>	—	脂肪酸の不飽和化阻害→オ レイン酸の増加	—	—
短毛牛	USA (2024)	Acceligen	プロラクチン 受容体	—	短毛 →耐熱性の向上	CRISPR/Cas9 RNP	マイクロインジェクション 法
褐色防止レタス	USA (2024)	Intrexon	<i>PPO</i>	—	褐色防止	CRISPR	アグロバクテリウム法
光周期感受性低下ダイズ	中国 (2024)	山东舜丰生物科技 有限公司	<i>ELF3a</i>	—	光周期感受性の低下→低緯 度地域での栽培が可能に	—	—
高オレイン酸ダイズ	中国 (2024)	苏州齐禾生科生物 科技有限公司	<i>FAD2-1A</i> <i>FAD2-1B</i>	—	脂肪酸の不飽和化阻害→オ レイン酸の増加	—	—
半矮性トウモロコシ	中国 (2024)	山东舜丰生物科技 有限公司	<i>Br2</i>	—	半矮性→転倒防止と作付 密度の向上→収量の向上	—	—
病害抵抗性コムギ	中国 (2024)	苏州齐禾生科生物 科技有限公司 中国科学院	<i>MLO-A1, B1,</i> <i>D1, X</i>	—	病害抵抗性	—	—
収量向上ダイズ	中国 (2024)	苏州齐禾生科生物科技 有限公司 北京齐禾生科生物科技 有限公司	<i>Ln</i>	—	さやあたりの種子数の増加	—	—
早熟ダイズ	中国 (2024)	中国种子集团有限公司	<i>E1, E1Lb</i>	—	開花抑制の阻害と 成熟期間の短縮	—	—
収量向上トウモロコシ	中国 (2024)	未来生物科技 (海南) 有限公司 华中农业大学	<i>NL4</i>	—	—	—	—
品質改良イネ	中国 (2024)	苏州齐禾生科生物科技 有限公司 江苏省农业科学院 北京齐禾生科生物科技 有限公司	<i>Wx</i>	—	アミロース含量の制御	—	—
除草剤耐性コムギ	中国 (2024)	苏州齐禾生科生物 科技有限公司 中国科学院	<i>ALS</i>	—	スルホニルウレア系除草剤 の標的変異	—	—

表 3. ゲノム編集食品に対する諸外国の規制

国・地域	関連規則	内容
EU	Commission proposal on plants obtained by certain new genomic techniques (案)	Novel genomic techniques (NGTs; target mutagenesis, シスジェネシス、イントラジェネシスを含む)で作出された植物を 2 つのカテゴリに分け、カテゴリ 1 (自然発生または従来育種でも発生する可能性のある NGT 植物) は GMO 法の要件から免除され、従来育種植物と同様に扱われる
イギリス	The Genetic Technology (Precision Breeding) Bill	精密育種された生物 (植物、ヒト以外の脊椎動物) について、環境放出や上市を行う際に、所定の届出と確認を求める 精密育種動物に対する届出情報の中に、動物福祉に関わる規定が盛り込まれている
米国	植物 : FDA-2019-D-4658, Foods Derived from Plants Produced Using Genome Editing: Guidance for Industry 動物 : GFI #187A Heritable Intentional Genomic Alterations in Animals: Risk-Based Approach GFI #187B Heritable Intentional Genomic Alterations in Animals: The Approval Process	植物 : バイオテクノロジー由来の植物を含む New Plant Varieties (NPV) 由来の食品について、事業者は FDA との自主的な市販前会議または協議の実施が推奨され、その食品の安全性や合法性を確認し、FDA はその内容の概要を公開する 動物 : 遺伝子工学を用いて改変・開発された動物は Intentional Genomic Alterations (IGA) を有する動物として、その規制の枠組み案が提案されているが、動物福祉に関わる規定が盛り込まれている
カナダ	Health Canada Guidance on the Novelty Interpretation of Products of Plant Breeding	植物育種の遺伝子組換え製品に由来する食品のうち、「Novel Food」は市販前の届出が必要となるものの、「Novel Food」には当たらないものを明確に規定しており、最終植物製品に外来遺伝子が存在しないような遺伝子改変を有する植物由来食品などを挙げている
オーストラリア・ニュージーランド	P1055 - Definitions for gene technology and new breeding techniques (案)	外来 DNA ではなく、生物のゲノム中における新規 DNA を含む食品を遺伝子組換え食品と定義していることから、ゲノム中にも新規 DNA を含まないゲノム編集生物由来の食品 (シスジェネシスで作出された食品を含むと想定) は遺伝子組換え食品ではないとなる
アルゼンチン	Resolución 21/2021	新育種技術によって作出された製品は、GM 規制の対象となるか、Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) による事前協議を行うが、新しい遺伝物質の組み合わせのない製品は Non-GM となり、従来の製品として扱われる。
中国	农业用基因编辑植物安全评价指南 (试行)	外来遺伝子を導入しないゲノム編集植物を対象とし、環境安全や食品安全リスクへの影響データを求める
フィリピン	Resolution No.1, s2020 Memorandum Circular 89 No. 8	Modern biotechnology (遺伝子組換えやゲノム編集など) を用いて novel combination (従来育種では不可能な遺伝子の組合せ) を含まない場合は、GMO として扱わない (シスジェネシスとイントラジェネシスは Non-GMO 扱い)
シンガポール	Regulatory framework for the use of genome edited crops in food and/or animal feed	ゲノム編集技術に由来し、最終製品に外来遺伝子を含まない製品は、GMO ではないとし、従来育種生物と同等のものとして登録
韓国	Transboundary Movements of Living Modified Organisms Act	ゲノム編集技術に由来し、最終製品に外来遺伝子を含まない製品は、GMO ではないとする (案)