

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 総括研究報告書

研究代表者 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

ゲノム編集技術や合成生物学など、多様な技術を応用した食品の開発が活発化しており、こうした新たなバイオテクノロジーに基づく食品の安全性を確保に資するリスク管理上の規制について、世界各国で定まりつつある。そこで、規制に係る多様な観点の把握と必要な対策を講じるなど、国際調和に向けて取り組むことが重要となる。本研究課題では、多様なゲノム編集技術を用いた食品の安全性を確保するために、ゲノム編集の標的配列に依存しない意図しないゲノム変化とその影響を網羅的かつ正確に評価するシステムの構築、およびゲノム編集技術応用食品や遺伝子改変技術などを利用した細胞性食品(細胞培養食品や精密発酵など)の国民受容の向上に資する取り組みを行なっている。そしてこうした各研究課題に反映させるべく、諸外国のリスク管理上の観点や課題を調査した。ゲノム編集技術応用食品に関する諸外国のリスク管理に関する調査では、シスジェネシス・イントラジェネシスの取扱いや動物福祉に関する規定、さらに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への対応について、現行の我が国での取扱要領には課題があると分かった。ゲノム上の意図しない変化を網羅的に解析する手法では、次世代シーケンサーの活用を検討した結果、繰り返しを有する外来配列ではロングリードシーケンスを用いたアセンブリ解析が有効であること、およびオフターゲット編集箇所の *in vitro* 予測手法である SITE-seq 法は複数回実施することで蓋然性の高い箇所を絞り込める可能性があることを示した。新規アレルゲン性予測手法開発のための基盤的研究では、アレルゲンデータベース ADFS の情報更新とシステム改修を行うと共に、液体クロマトグラフィー質量分析法を活用した網羅的アレルゲン性評価システム開発の検討、AIを活用した新規高精度アレルゲン性予測手法の開発において protBERT や protGPT2 などの自然言語処理技術が性能向上に有効であることを明らかにした。メタボロームインフォマティクスによる代謝物評価手法の構築では、多様な食品分析に対応可能な代謝経路に関する体系的に整理したデータベースを構築すると共に、化学分析の質量スペクトルデータの類似性に基づいたネットワーク解析により、未知の食品成分の構造やリスクを予測可能なシステムの検討を行った。リスクコミュニケーションに関する研究では、ゲノム編集動物を中心に動物福祉の考え方や言説など調査すると共に、精密発酵についてその定義・背景・具体的な製品・課題・各国の規制などについて調査した。精密発酵では、その定義が様々なステークホルダーによって異なることを見出し、我が国においては規制の枠組みがまだ定まっていないことを踏まえると、これがリスクコミュニケーションを複雑にする可能性が示唆された。

本研究課題は、研究代表者を含む 5 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	曾我 慶介	(国立医薬品食品衛生研究所)
研究分担者	爲廣 紀正	(国立医薬品食品衛生研究所)
研究分担者	早川 英介	(国立大学法人九州工業大学)
研究分担者	小泉 望	(公立大学法人大阪公立大学)

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

ゲノム編集技術が確立されて以降、食の安全を担保し持続可能な食品供給システムの構築に貢献するツールの一つとして、ゲノム編集技術や合成生物学を利用した食品の開発が活発化している。こうした多様なゲノム編集技術を用いた食品の安全性を確保するには、ゲノム編集の標的配列に依存しない意図しないゲノム変化とその影響を網羅的かつ正確に評価するシステムの構築が不可欠である。またゲノム編集技術応用食品、および遺伝子改変技術などを利用した細胞性食品（細胞培養食品や精密発酵など）の社会実装を促進するために、国民受容の向上に資する取り組みも不可欠である。

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が、諸外国においてもゲノム編集技術応用食品の規制が検討・制定され、市販が認可されたものもある。いずれの国の規制においても食品の安全性確保を目指したものではあるが、そこにはリスク管理上の固有の考えに基づく多様性が見られる。したがって、ゲノム編集技術応用食品の国際調和のためには、諸外国と我が国のリスク管理の違いを把握すること、そしてその違いに伴う我が国のリスク管理上の課題を抽出すること、さらに、上述した「意図しないゲノム変化とその影響を網羅的かつ正確に評価するシステムの構築と国民受容の向上に資する取り組み」に、こうした課題を反映させることが重要となる。

本研究では、(1)多様なゲノム編集技術を用いた食品に関するリスク管理の国際動向の調査

と問題点の整理、(2)ゲノム上の意図しない変化による影響を網羅的に評価する、最新技術を活用した手法の開発(ゲノム、アレルゲン、代謝物)、(3)多様なゲノム編集技術応用食品に対する様々な立場のステークホルダー間の合意形成を目指したリスクコミュニケーション、といった各課題について、各分担研者が連携しながら実施する。

B. 研究方法

本研究班構成では、ゲノム編集技術応用食品に関する諸外国のリスク管理に関する情報(規制・市販承認品目など)に関する情報収集と我が国における課題の整理を柴田が、意図しないゲノムの変化を網羅的に解析する標準的手法の開発とその必要要件の整備を曾我が、意図しないタンパク質の生成に伴うアレルゲン性を評価する新規手法の開発とアレルゲンデータベース ADFS の更新および改修を爲廣が、意図しない代謝物を網羅的に評価するためにメタボロームインフォマティクスを活用したシステムの構築を早川が担当した。さらにリスクコミュニケーションとして、ゲノム編集技術応用食品および細胞性食品の社会受容向上に資する資料作成の準備・調査を小泉が担当した。

C. 研究結果と考察

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. ゲノム編集技術応用食品に関する情報収集と解析

ゲノム編集技術応用食品に使用される技術や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。その結果、諸外国と比較し、シスジェネシス・イントラジェネシスの取扱いや動物福祉に関する規定、さらに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への対応について、現行の我が国での取扱要領には課題があると分かった。また諸外国では、ダイズ、コメ、コムギといった主要穀物において、ゲノム編集技術応用食品の市販認可されたものがあることも踏まえると、規制に関する国際調和が急務であると思われる。

2. ゲノム上の意図しない変化を網羅的に解析する手法の開発と整備

ゲノム編集技術応用食品等のリスク管理項目として挙げられている外来遺伝子の残存の確認やオフターゲット編集箇所の予測手法について、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス解析の活用および改良に取り組んだ。その結果、外来遺伝子の残存の確認について、ショートリードシーケンスを用いたアセンブリ解析は困難であった繰り返しを有する外来配列について、ロングリードシーケンスを用いたアセンブリ解析が有効であることを示した。ただし異なる染色体に同じ外来遺伝子が残存した場合には、参照するリファレンスゲノムの有無など、まだ課題がある。また次世代シーケンサーを用いたオフターゲット編集箇所の *in vitro* 予測手法である SITE-seq 法について、複数回実施することで蓋然性の高い箇所を絞り込める可能性があることを示した。今後様々なガイド RNA においても実施し、同様の傾向が見られるか検証する必要がある。

3. 新規アレルゲン性予測手法開発のための基盤的研究

国立医薬品食品衛生研究所にて運用・公開している ADFS について、令和 5 年 6 月から令和 6 年 5 月までに NCBI PubMed に収載された論

文からエピトープ配列決定に関する 10 報のピアレビューを行い、4 種のアレルゲンについて総数 14 のエピトープ情報を追加するデータベース更新を実施すると共に、データベースのセキュリティ向上に係る管理システムの改修を実施した。公開データベースとしての性能とセキュリティを維持していくには、引き続き、定期的な更新・改修が今後必要になると考えられる。

多様な遺伝子改変技術を応用した食品に生成される意図しないタンパク質のアレルゲン性を評価・予測するため、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) を活用した網羅的アレルゲン性評価システムの開発を試みた。また先行研究により開発が進められてきた AI を活用した新規高精度アレルゲン性予測手法に関して、protBERT や protGPT2 などの自然言語処理技術を応用することで、アレルゲン性予測性能の向上が認められた。このように最先端の技術導入により高性能のアレルゲン性予測ツールが開発可能であることを示された。

4. メタボロームインフォマティクスによる代謝物評価手法の構築

多様なゲノム改変技術を応用した食品に生成される、または生成量に変化した意図しない代謝物について、その代謝経路も含めて包括的に評価するために、メタボロミクスデータ解析技術を活用した食品中の代謝物の網羅的な解析システムの開発に取り組んだ。その準備として、WikiPathways のオープンな代謝経路情報を基盤として、代謝物・酵素・遺伝子などの多様な情報を統合して、多様な食品分析に対応可能な代謝経路に関する体系的に整理したデータベースを構築した。また化学分析の質量スペクトルデータの類似性に基づいたネットワーク解析により、未知の食品成分の構造やリスクを予測可能なシステムの検討を行った。今後より大規模なデータによる予測結果の信頼性の検証やさまざまなユ

ーザーが利用しやすいプラットフォームの構築が必要になると考えられる。

5. リスクコミュニケーションに関する研究

ゲノム編集技術応用食品、および遺伝子改変技術などを利用した細胞性食品（細胞培養食品や精密発酵など）の社会実装を促進するために、国民受容の向上に資する取り組みを実施した。

精密発酵については、その定義、注目される背景、具体的な製品、手順、課題、各国の規制について調査を行った。特にその定義については様々なステークホルダーによって多様であること、また我が国においては規制の枠組みがまだ定まっていないことにより、リスクコミュニケーションを複雑にすると予想されることから、対象物をある程度絞るなどの工夫が必要と考えられる。

細胞性食品に関して平易なリスク資料をつくるための情報収集とその取捨選択を行った。今後リスクコミュニケーションのためのコンテンツ作成を行う。

動物福祉に関する考え方、規制について整理するとともにゲノム編集動物に関する論文、言説を収集、整理した。特に動物福祉について、関連論文は少ないものの、動物愛護団体からは反発する意見が多いことから、消費者の考えなど引き続きの調査が必要であると考ええる。

D. 結論

ゲノム編集技術応用食品に関する規制上の国際調和を図る上で、諸外国との違いや検討すべき課題が明確になった。またゲノム編集技術応用食品や細胞性食品のリスクコミュニケーションにおいて、今後の課題や取り組みの方向性が明らかとなった。さらに多様なゲノム編集技術を応用した食品のリスク管理に必要不可欠な、ゲノム上の意図しない変化による影響（ゲノム、アレルゲン、代謝物）を網羅的に評価するシステムについて、最新技術を活用した手法の開発と整備を進めて

いる。

E. 健康危険情報

該当なし

研究発表や知的財産権の出願などは各分担報告書を参照。