

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 （昭和女子大学）

研究要旨：

リスクコミュニケーション分野では、合成生物学やフードテックと呼ばれる方法で作られた食品が注目を集めてが、本年度は昆虫食、植物由来代替肉、培養肉、代替乳製品（人工乳、精密発酵乳）、微細藻類の5つの代替タンパク質に着目してアンケートを実施した。培養肉、精密発酵乳の認知度が低い事が分かった。5つの代替タンパク質に関するオンラインセミナーの結果を基に平易な冊子を作成した。代替タンパク質の日本での社会実装が進む際にリスクコミュニケーションの教材となることが期待される。

ゲノム解析分野では、ゲノム編集食品の安全性評価の一つである外来遺伝子配列のゲノム上における残存を網羅的に調べる方法として、次世代シーケンサーを利用して得られた全ゲノムシーケンズデータを用いた標準的解析手法の開発に取り組んだ。本年度は、実際に残存が想定される外来遺伝子配列（Cas9 配列など）について手法の妥当性を検討すると共に、このアセンブリ法によって解析可能な残存配列の長さや解析で必要とされる全ゲノムシーケンズにて取得すべきデータ量（シーケンズカバレッジ）を明らかにした。ゲノム編集食品の安全性評価の精緻化・向上のみならず、こうした新たなバイオテクノロジーを活用した食品に対する国民受容の向上にも役立つと期待される。

網羅的代謝物解析分野では、昨年度までの化合物単位での解析に加え、本年度は分析データからエンリッチメント解析を通じて代謝パスウェイにおける変動を明らかにする検討を行った。開発したスペクトル類似度計算に基づく未知化合物の構造解析および可視化を行う解析ツールを、ウェブブラウザ上で動作する Docker イメージとして配布、GitHub で公開した。これにより、未知化合物の迅速な解析と可視化という従来高度な質量分析とインフォマティクス技術が必要だった解析が広範な研究者および技術者にも利用可能となった。

アレルギー性予測の分野では、既に開発したサポートベクターマシンを用いた手法である allerSTAT について、客観的性能評価のために F1 スコア、MCC で評価した結果、既存のツールよりも優れていることが確認できた。また、食物由来タンパクの主要組織適合性複合体 HLA への結合性を予測する手法を検討して、既存深層学習モデルをベースに追加の特徴量を組み合わせたトレーニングを行い、予測性能を比較、性能向上の可能性と有効な特徴量を検証した。

本研究班は、研究代表者を含む以下の6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 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、分担

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および富井が、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。

研究方法の詳細は分担報告書を参照のこと。

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分野では、一般消費者（モニター）を対象とした代替タンパク質に関するグループインタビューおよびオンラインセミナーを実施した。各代替タンパク質の認知度は昨年度の 5000 人を対象とした WEB アンケートを反映する結果となり、昆虫食や微細藻類もクロレラなどの認知度は高く、培養肉や代替乳（精密発酵）については初めて聞く、想像ができないといった意見が主流であった。アンケート調査では代替乳の認知度は 30% ぐらいあったが、豆乳やアーモンドミルクなどとの誤認があった可能性が高い。遺伝子組換えで牛乳成分となるタンパク質を生産

するといった説明については違和感が示された。しかし、オンラインセミナーなどを通じてサステナビリティへの貢献などが説明されると、大きな受容度は大きく上がる傾向があった。

ゲノム解析分野では、外来遺伝子残存の解析に必要な、遺伝子再構成について、NGS 測定時のシーケンスカバレッジの再検証を行った。アセンブリ法では、RRS2 系統にて挿入されている外来遺伝子全長 (4,314 塩基) を 1 本で再構成するには 25× 以上のカバレッジが必要であることが疑似データ (シミュレーション) で示唆されていたが、今回実際に 25× で測定したデータで検証した。その結果、ショートリードシーケンシによる WGS データであれば約 30× 程度のシーケンスカバレッジがあれば 4,000 塩基程度の外来遺伝子配列を正確に検出できることが確認された。ゲノム編集に由来する外来遺伝子配列の検出では、疑似データを用いて検討した結果、Cas9 全長配列を挿入した配列をもとにした疑似 WGS データでは、10× カバレッジであれば全ての試行で検出に成功していたが、カナマイシン耐性遺伝子配列では 15×、Cas9 部分配列では 20× のカバレッジがそれぞれ全ての試行で検出できる最低カバレッジであった。また、配列長に関する要件検討です、20~30× のカバレッジが全ての試行で検出できる最低カバレッジであった。

網羅的代謝物解析分野では、ゲノム編集トマトのメタボローム解析では、特定のアミノ酸代謝パスウェイ、特に Phenylalanine, Tyrosine, Aspartate および Biotin metabolism が顕著にエンリッチされていることが明らかになった。GABA は植物のストレス応答に深く関与し、GABA の過剰生産はストレス応答による二次代謝物の生合成に影響を及ぼすことから、Phenylalanine や Tyrosine を前駆体とする stress defense 関連の二次代謝物の合成にも影響を与えると推測される。開発した解析ツールは、Docker

を採用することで、プラットフォームに依存せず、インフォマティクスの専門知識がない研究者や技術者でも容易に利用できるユーザーフレンドリーなインターフェースを提供することができた。

アレルギー性予測の分野では、遺伝子改変技術応用食品のアレルギー性について、より高い精度での評価・予測を可能とすることを目的とした、アレルギー性予測手法(allerStat)の性能検証及び機能拡充を行い、良好な予測性能を確認できた。アレルギーデータベース ADFS の維持管理では、令和 4 年 6 月から令和 5 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 20 報のピアレビューを行い、22 種のアレルギーについて、総数 87 のエピトープ情報を ADFS に追加した。HLA 結合性については、既存予測法の DeepSeqPanII をベースモデルとして、AAindex を特徴量に加えることで改良した分子間相互作用予測法を本予測法に活用するため、既存予測手法の一つである NetAllergen 中の分子間相互作用予測部分を改良した相互作用予測法で置き換え、予測性能に及ぼす影響をベンチマークデータセットを用いて評価し、オリジナルと同等の結果が得られることが分かった。

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。