

食品安全情報（化学物質） No. 25/ 2022（2022. 12. 07）別添

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第三室
(<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)

- ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung）
<https://www.bfr.bund.de/en/home.html>

1. ゲノム編集と CRISPR/Cas9 システムに関する FAQ 更新

FAQ on Genome Editing and CRISPR/Cas9

Updated BfR FAQ dated 27 October 2022

https://www.bfr.bund.de/en/faq_on_genome_editing_and_crispr_cas9-199929.html

ゲノム編集とは、細胞の遺伝物質（ゲノム）に標的を定めた改変を可能にする新しい手段の総称である。特に、CRISPR/Cas9 システムの適用可能性はすでに多くの文献に記載されている。ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)は、消費者の健康保護のために、これらの開発を体系的に監視している。この FAQ では、BfR はゲノム編集、特に CRISPR/Cas9 の手法について最も重要な質問に答えている。

- 2016 年 11 月、連邦政府は「新しい遺伝子工学技術の分類と管理」というタイトルの声明を発表した。（ドイツ語）
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/103/1810301.pdf>
- 欧州委員会の科学アドバイザーグループは 2017 年 4 月に農業バイオテクノロジーの新技術の評価を発表した。
http://ec.europa.eu/research/sam/pdf/topics/explanatory_note_new_techniques_agricultural_biotechnology.pdf
- 遺伝子工学技術としてのゲノム編集の法的ステータスは 2018 年 7 月に欧州司法裁判所(ECJ)の判決で明らかにされた：
<http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=en&td=ALL&num=C-528/16>
- 新しい突然変異誘発技術で得た食品・飼料植物製品の検出へのアプローチは、GMO 研究所欧州ネットワーク(ENGL)が分析している。
<http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/doc/JRC116289-GE-report-ENGL.pdf>

<FAQ>

ゲノム編集とは何か？

ゲノム編集とは、遺伝情報の計画的な編集を意味する。この用語は、標的を定めた遺伝情報の改変を可能にする様々な新しい分子生物学的方法の総称である。

ゲノム編集では、対象生物のゲノムに標的を定めた変化を導入することができる。これには2つの構成要素が必要である。すなわち、標的生物のDNAを「切断 (cuts)」するタンパク質(ヌクレアーゼ)と、このヌクレアーゼをDNA内の関連する位置に導く「ガイド (guide)」である。「ガイド」(使用する技術によって、DNA、RNA又はタンパク質の一片)は、ゲノム編集プロセスにおいて、標的生物のゲノム内の関連する位置を認識することができるよう、カスタマイズされる。ヌクレアーゼは、外部から細胞に導入する(これらの技術はCRISPR/Cas9、TALEN、ジンクフィンガーヌクレアーゼと呼ばれる)か、細胞内にもともと存在する(ODM)かのいずれかである。

点変異(単一のDNA構成単位、いわゆるヌクレオチドの置換)、又は欠失(1つ以上のヌクレオチドの消失)を生じさせることができる。1つ以上のヌクレオチドを付け加えることも可能である(挿入)。科学者は、より大きな合成又は外来のDNA断片を細胞に導入することもできる。このDNA断片は、その後DNA修復の際にゲノムに組み込まれる。

ゲノム編集と従来の植物育種法との相違点と類似点は何か？

従来の植物育種(遺伝子工学を使わない手法)では、植物の自然の交雑だけでなく、無作為の、又は化学物質や放射線照射により誘発される植物ゲノムの変化が利用され、これはゲノム内の様々なランダムな場所における変化を誘発する。その後の選別過程で、処理された細胞や植物クローンから、望まれる改良を含むものが特定・選択される。これらの技術は、新しい植物種の育成のために利用され3000回以上成功してきた。例えばある種の大麦は、ガンマ線の力を借りて作出されている。

それに対し、ゲノム編集は遺伝子に標的改変を誘導する。この特定された位置においてどのような改変が生じるかは、ゲノム編集プロセスにおいてツールがどのように使用されたかによって決まる(前述部参照)。場合によっては、突然変異が自然に起こったのか、新しい技術によって起こったのか、その結果(DNA配列)からは判断できない。しかし、ゲノム編集を使えば、自然には起こり得ない遺伝子型を創造することができる(外来DNAの導入)。

遺伝子情報を変更すると自動的に健康上のリスクが生じるのか？

ゲノムのわずかな改変は、地球上の全ての生命体でよくある。細胞が分裂するたびに、全ての娘細胞が完全な遺伝情報セットを持つよう、確実にDNAをコピー(複製)する必要がある。このプロセスでは、マイナーなエラーが繰り返し発生する。個々のヌクレオチドは変化する可能性があるし、また、短い配列やもっと長い配列が完全に失われる可能性もある。ヒトでは、修正されない複製エラーの数は、複製された(コピーされた)ヌクレオチド $10^9 \sim 10^{11}$ に1つと推定されている。これらのエラーが生物に(表現型として)目に見える変化を引き起こすのは非常に希である。ゆえにDNA配列の変化が自動的に健康上の懸念を作り出すこと

にはならない。だが、リスク評価の過程では、ゲノム編集によって改変された遺伝子配列が、生物に新たな性質を与えるような形で改変されているかどうか調査する。

EU には、この種のリスク評価を実施するための確立された手順とガイドラインがあり、これらにより、適用される国や地域の法律に従って、入手可能な科学的情報とデータに基づいて試験を行うことが可能である。

CRISPR/Cas9 は何の略語か？

CRISPR は、” Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats ” (集塊化され等間隔にスペーサーが入った短回文型反復配列)の略である。こうした反復 DNA 配列は、多くの細菌のゲノムに存在し、細菌の防御システムにおいて重要な役割を果たしている。ウイルスが細菌内に入り込むとき、細菌の細胞はその CRISPR 構造内にウイルス DNA の一部を組み込む。もしこの DNA を有する別のウイルスがその細菌内に入ろうとすると、ウイルスはその CRISPR 配列により察知される。Cas9 は、” CRISPR-associated protein 9 ” の略である。認識した DNA 領域に取り付き、ウイルスの DNA を切断する(ヌクレアーゼとして活動する)。これにより、ウイルスが不活性化される。

どのように CRISPR/Cas9 システムは機能するのか？

CRISPR 及び Cas9 はもともと、ウイルスやプラスミドを介した外来の遺伝物質(染色体外 DNA)の侵入から細菌を守るシステムの一部として発見された。ここ数年、CRISPR/Cas9 システムはゲノム編集に使用され、さらに発展してきた。

Cas9 酵素に「ガイド」RNA を取り付け、このガイド RNA がその後ウイルス DNA の役割、すなわち検出機構を担う。Cas9 はゲノム DNA 中に適合する断片を見つけると、DNA 二本鎖を切断する。こうしてできた DNA の破断部は、その後細胞が持つプロセスを介してさまざまな経路で修復され、これが突然変異の生じる可能性となる(前述部参照)。

ゲノム編集が応用される分野は？

ゲノム編集は比較的単純な実験技術で、これまでの方法(従来の遺伝子組換え手法など)より迅速であり、ずっと正確に標的を定められる。ゆえに科学者は、例えばカビに強い小麦や低温状態で保管できるジャガイモなど、多産のあるいは病気に強い変種や品種の創出が、ゲノム編集のおかげで農畜産業において可能になるであろうと期待している。薬学の分野においては、ゲノム編集は様々な病気に対する新しい治療手法の開発に斬新な機運をもたらすだろうと期待されている。

ゲノム編集はどのように検出されるのか？

ある種のゲノム編集や従来の遺伝子技術の助けを借りて、外来 DNA のより大きな要素が導入された生物は、通常、GMO 指令に定義される遺伝子組換え生物(GMO)として容易に識別することができる。様々な GMOs に非常に多くの検出方法がすでに開発されており、食品や動物用飼料の検査当局がモニタリングに利用できるようになっている。とはいえ、よくわからないものは検出されないという危険は常にある。

重要なのは、改変された DNA の検出は、必ずしも特定の手法の検出と同じではないとい

うことであり、異なる方法で同じ結果が得られるからである。(異なる方法とはもちろん、従来型の変異誘発技術も含む；「ゲノム編集と従来の植物育種方法との違いと共通点とは？」を参照)

例として突然変異を取り上げると(「ゲノム編集とは？」の章参照)、現在、ゲノム編集と他の手段あるいは要因(自然突然変異、従来型の変異誘発技術)で生じた結果を区別するのは不可能である。

ゲノム編集によって食品や飼料の安全性に関連して消費者に生じる可能性のある健康リスクはどうすれば評価が可能となるか？

安全でない食品や飼料は市場に持ち込まれてはならない、というのが EU 法に記された基本原則である。

欧州委員会の専門家グループの考え方では、新技術(すなわちゲノム編集)によって作出された生物によるリスクを評価するためには、ケースバイケースで検討されなければならない。

原則として、遺伝子組換え植物から作られた食品や飼料の健康リスク評価用に確立された手法は、ゲノム編集を用いて作出された植物のリスク評価にも適用することができる。

GMO リスク評価の開始点は、GMO と適した参照生物(遺伝子組換えトウモロコシでは、これは元の変更されていないトウモロコシ系統に当たる)とを比較することで、これには分子構造の分析、最も重要な成分、アレルギーの可能性、毒性学的及び栄養学的特性、環境の安全性の側面などが含まれる。その後、国際的に合意されたガイドラインを適用して、ケースバイケースで検出されたあらゆる違いをレビュー、評価し、潜在的な健康上の懸念を確認する。この「実質的同等性」の原則は、ゲノム編集技術を用いて作った生物にも適用できる。

ゲノム編集は遺伝子組換えなのか？

科学的機関として、BfR は法的観点からゲノム編集の分類について意見を持たない。欧州司法裁判所(ECJ)は 2018 年 7 月 25 日に、ゲノム編集で作出された生物は、欧州議会及び欧州理事会の GMO 指令で定義される遺伝子組換え生物(GMOs)であり、従って遺伝子組換え技術に関する規則の対象となるという裁定を下した。

またさらに、欧州司法裁判所のこの裁定によれば、この手法を用いて製造された製品は、GMO としての表示要件の対象となり、消費者が識別できるようにしなければならないとしている。

ゲノム編集の分野において BfR はどのような任務を果たすか？

BfR の重要な任務はヒトの健康を守ることであり、その独立した科学的評価、研究及び透明性のある健康リスクコミュニケーションを通して、BfR は食品及び飼料、製品及び化学物質の安全性に公平に寄与する。こうした背景の下で、BfR はゲノム編集の科学的側面に携わっており、そのため国家機関、欧州機関およびその他の国際機関との定期的な交流に参画している。

BfR はリスク評価を担う科学機関であるため、法律の観点からゲノム編集がどのように

分類されるかについて判断する立場にない。BfR はその権限に従って、ゲノム編集の技術そのものではなく、その技術が改変に使用される食品と飼料製品を評価するために、他のドイツ政府機関と共に作業している。ここでのリスク評価は、これらの製品を作るのに利用された手段に基づいて実施されている。申請者は、適用された技術によってゲノムに導入された遺伝的変化に関する情報も提出しなければならない。

2016年12月6日にBfRは「ゲノムの改変のための新技術」と題したシンポジウムを開催し、このテーマに関する最新の知識を提供し、その様々なトピックについて議論する場を提供した。この初開催のイベントにあたり、BfRは、潜在的な、特定され評価されたリスクについて、バランスの取れた科学的に健全な方法で伝えるという法的義務を果たしている。

BfRは2019年秋にゲノム編集に関する消費者会議を開催した。この会議では、消費者投票を通して、ゲノム編集の利用について知識のある消費者の意見の多様性を促進した。

この消費者投票(<https://www.bfr.bund.de/cm/349/consumervote-genome-editing.pdf>)は、最終会議で政治、科学、ビジネス、市民社会の代表者に提出された。

2023年3月にBfRは、Julius Kühn Institute (JKI)、ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁(BVL)、欧州委員会共同研究センター(EC-JRC)と共に、「GMO分析及び新ゲノム技術に関する国際会議」(<https://www.bfr-akademie.de/gmo2023/>)というタイトルの会議を開催する予定である。GMO検出に関する基本的な話題に加えて、ゲノム編集とその検出可能性に特に焦点を当てる必要がある。この会議の結果は、ゲノム編集の新規則に関する欧州委員会の検討事項に加えられる可能性がある。

遺伝子組換え食品および飼料に関する BfR の委員会はどのような役割を果たすのか？

遺伝子組換え食品・動物飼料委員会は、遺伝子組換え生物から作られた食品・動物用飼料の安全性に関する問題について、任意の独立した専門機関として BfR に助言している。外部品質保証の手段として、この委員会は BfR の声明の科学的品質を高め、危機の際には専門家のネットワークとして助言を提供することで研究所を支援できる。委員会は出願公募を通して4年周期で任命され、それぞれの分野の科学的知識に傑出した11人のメンバーからなる。この委員会メンバーは第三者に対して守秘義務があり、公平に任務を遂行する義務がある。会議で扱う個々の議題項目についての利益相反は透明性のある方法で要求され開示される。BfR委員会の科学的意見は、一部、入手可能な結果プロトコルに基づいている。委員会の助言は、純粋に諮問的な性格のものである。委員会自体は裁定や報告書を発行せず、BfRに指示を与える権限もなく(逆も同様)、そのリスク評価にも関与しない。BfR委員会の詳細はこちら：https://www.bfr.bund.de/en/bfr_committee_for_genetically_modified_food_and_feed-23361.html