

# ゲノム編集食品の規制と国際動向

田部井 豊

## はじめに

ゲノム編集技術は、目的とするDNA配列を特異的に切断することにより遺伝子を改変する新たな生命工学技術である。1996年にジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) が開発され<sup>1)</sup>、2010年にはTALEN (transcription activator-like effector nuclease) が開発された<sup>2)</sup>。TALENはZFNより製作が容易で切断特異性が高いことから利用が拡大していた。2012年にCRISPR/Cas9という新たなゲノム編集ツールが報告された<sup>3,4)</sup>。CRISPR/Cas9はゲノム編集ツールとして作製がより簡便で切断効率も高かったため、ZFNやTALENに代わって急速に普及した。ゲノム編集技術が基礎研究分野とともに医学や農林水産分野における品種改良、微生物などによる有用物質生産などの生物工学に応用され、幅広い産業分野に利用されつつある状況で、ゲノム編集技術の取扱いに関する規制の問題が重要になってきた。

これまで各国で規制の方針が議論され、アルゼンチン<sup>5)</sup>やニュージーランドのように早々に方針を決めた国もあるが、多くの国々では方針が定まらない状況で、APECやOECDなどの国際機関等によるシンポジウムなどが開催され情報交換が行われてきた<sup>6)</sup>。そのなかにおいて、日本は2018年6月の内閣府総合科学技術・イノベーション会議にて、ゲノム編集生物の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(以下、「カルタヘナ法」という)上の取扱いおよび同技術の利用により得られた農産物や水産物などの食品衛生法上の取扱いについて、2018年度中を目処に明確化することが要請され、規制の整備が加速し状況は一変した。

本稿では、海外の状況を紹介した後に、日本におけるゲノム編集生物または食品に関するカルタヘナ法および食品衛生法上の取扱いとともに、2019年9月に消費者庁から表示に関する方針が示されたので、それらの概要を紹介する。さらに、ゲノム編集技術などの社会実装には国民理解が必須であり、そのための取組みについても紹介したい。

## ゲノム編集技術の分類等

ゲノム編集技術はSDN-1、SDN-2、SDN-3の3種類に整理されて議論されている。SDN-1は人工制限酵素により目的のDNA配列を切断するものの、修復は自然任せでDNAの欠失、挿入、塩基置換を期待するものである。結果として導入される変異は自然突然変異で起こっているものとまったく同じことが生じている。SDN-2は標的配列を切断する際に、細胞外で作製したDNA断片を導入するものである。このDNA断片は標的配列と基本的には同じ塩基配列に1から数塩基の変異(欠失・挿入・置換)を含んだものであり、これを鋳型として複製して修復されることにより、人為的に塩基置換などを行うものである。SDN-3は標的配列を切断する際に、やはり外来DNA断片を導入するものであるが、標的とする相同配列の間に数百～数千塩基を導入しておき、遺伝子そのものを目的のところへ導入できる技術でもある。この違いが規制を検討するうえで大きく影響する。

植物ではゲノム編集が完了した後、交配が可能な植物種では遺伝分離によりCRISPR/Cas9などの外来遺伝子を除くことになる(ヌルセグリガント)。この「ヌルセグリガント」と、本来の標的配列以外の類似配列を切断することによって生じる変異「オフターゲット」も規制を考えるうえで重要となる。

## 海外における規制の動向

**アメリカ** 農務省動物植物検疫局(USDA-APHIS)は、ゲノム編集作物がヌルセグリガントであり、新たな植物病害性および雑草性を示さない限り規制対象外としており、すでに多くの実績がある<sup>7)</sup>。また、食品医薬品庁の方針はなかなか示されなかったが、Calyxt社が開発したCalyxt High Oleic Soybean Oil<sup>8)</sup>の食品としての流通について事前相談が完了しており、すでに商業利用が開始されている。一方、環境保護庁は方針についてまだ公表していない。

**オーストラリア** 環境における利用については、日本のカルタヘナ法における取扱いとほぼ同様となっている。自然突然変異・突然変異育種・SDN-1のように細胞外で作製したDNAを用いない変異誘導については規

制対象外となり、SDN-2とSDN-3は規制対象である。なお、ゲノム編集ではないがODM (oligonucleotide-directed mutagenesis) も点変異を誘導するために鋳型を用いることから規制対象となっている。ゲノム編集食品については、オーストラリアとニュージーランドの食品規制庁 (FSANZ) が方針を検討しているとのことであるが、まだ示されていない。

**ニュージーランド** ニュージーランドは世界で最初にゲノム編集作物を規制する国となった。ニュージーランドでは、危険物質および新生物法により組換え生物等の規制が行われている。本法律が成立 (1998年7月29日) した後に開発されたゲノム改変技術 (遺伝子組換え技術やゲノム編集技術) は規制する方針となった。

**アルゼンチン** アルゼンチンは早期にゲノム編集作物の取扱いルールを定めて公表している<sup>9)</sup>。基本的にはヌルセグリガントを規制対象外としており、ブラジルやチリ、イスラエルも同様の方針を示している。

**EU** 欧州委員会ではゲノム編集生物の規制について長らく検討していたが、その決定が出る前の2018年7月28日に、欧州高等司法裁判所がゲノム編集を用いて作出されたものは規制されるべきという判断を示した。この判断には欧州委員会も加盟国も従わなくてはならず、欧州ではゲノム編集生物について、環境放出および食品としても組換え生物同様に規制されることとなった。

### 日本におけるゲノム編集生物および食品の規制

**ゲノム編集生物の規制に関する検討の経緯** 動物や微生物と異なり、植物のゲノム編集では一般的にCRISPR/Cas9などを発現する外来遺伝子を導入して行う。この過程で遺伝子組換え体となることなどから、世界的にもゲノム編集生物の規制は遺伝子組換え生物の規制の枠組みで議論されている。日本においてもカルタヘナ法と食品衛生法の遺伝子組換え生物または食品などの規制の枠組みで検討された。2019年2月7日に環境省より「ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物の取扱いについて」<sup>9)</sup>が、2019年3月27日に厚生労働省より「ゲノム編集技術を利用して得られた食品等の食品衛生上の取扱いについて」<sup>10)</sup>が公表された。

環境省の報告を受けて、文部科学省<sup>11)</sup>や経済産業省<sup>12)</sup>からそれぞれの取扱い方針が示された。農水省の取扱い方針について、2019年6月～7月にパブリックコメントが行われ、2019年10月9日に情報提供の具体的な手続きが示された<sup>13)</sup>。厚生労働省も、「ゲノム編集技術を利用して得られた食品等の食品衛生上の取扱いについて」

で求めている届出の手続きについてパブリックコメントを行い、2019年9月19日に「ゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領」<sup>14)</sup>が示された。

### カルタヘナ法における遺伝子組換え生物等に該当しない生物の扱い

カルタヘナ法において規制対象となる「遺伝子組換え生物等」とは、細胞外において核酸を加工する技術によって得られた「核酸またはその複製物を有する生物」と定義されている (法的には科を超えた細胞融合も対象となっている)。そこで、ゲノム編集生物の取扱いでは、最終的に利用される生物が外来遺伝子やそのDNA断片を有する「組換え生物」の定義に当てはまるかが焦点となる。環境省の示したフロー図 (図1) によると、まず初めに、ゲノム編集を行うために宿主に外来遺伝子等が導入された生物が否かを判断する。宿主に細胞外で加工した核酸を移入してない生物とは、ゲノム編集ツールとしてタンパク質のみで構成されるTALENや、タンパク質とRNAで構成されるCRISPR/Cas9などを直接細胞へ移入し、移入したRNAが宿主のゲノム中に移転または複製されない場合となる。次いで、外来遺伝子等を導入したゲノム編集生物であっても、最終的にヌルセグリガントであることが確認であれば、規制対象外と分類される。一方、外来遺伝子等が残存しているか除去されたことが確認できないものについては、従来通り遺伝子組換え生物としての規制を受けることになる。

SDN-2は、細胞外で加工されたDNA断片を導入しており、SDN-3は新規の機能を付加するための長いDNA配列が導入されているため、「核酸またはその複製物を有する生物」に該当し、CRISPR/Cas9などの外来遺伝子の有無にかかわらず遺伝子組換え生物と判断され規制対象となる。

カルタヘナ法の「遺伝子組換え生物等」に該当しないゲノム編集生物を、規制を受けずに使用等する者は、その

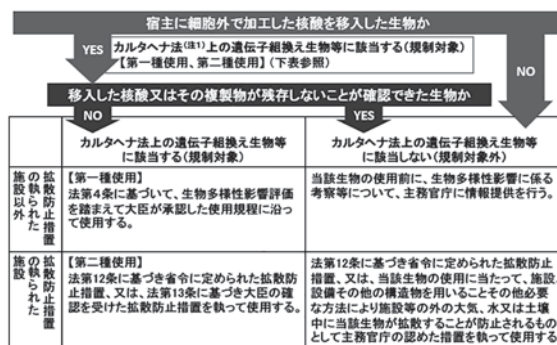


図1. ゲノム編集により得られた生物のカルタヘナ法上の整理および取扱方針



使用等に先立ち主務大臣の属する官庁に対して、その生物の特徴および生物多様性影響が生じる可能性の考察結果などについて情報提供を行うことが求められている。

情報提供する項目として、カルタヘナ法に規定される細胞外で加工した核酸またはその複製物が残存していないことが確認された生物であること（その根拠を含む）や、当該生物を使用した場合に生物多様性影響が生ずる可能性に関する考察などの8項目の情報が求められている<sup>9)</sup>。特に、「生物多様性影響が生ずる可能性に関する考察」は、遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領<sup>15)</sup>の別表第二の下欄に掲げる評価の項目等を参照して記述するとなっている。農林水産分野の利用については、農林水産省が行ったパブリックコメントの回答によって、生物多様性への影響評価が重要になるであろうと推察できるが、実際の情報提供とその情報の公開までは、具体的にどのような情報が求められるかは不明である。

なお、セルフクローニングとナチュラルオカレンスについては、カルタヘナ法において、「遺伝子組換え生物等」に該当しないため、規制の対象外となる。

**食品衛生法上における遺伝子組換え生物等に該当しない生物の扱い** ゲノム編集技術を用いて開発されたゲノム編集食品等の食品衛生法における取扱いについて方針が示された<sup>8)</sup>。食品衛生法上の検討では、ゲノム編集技術をレベル1～3と分類しているが実質的にSDN-1～3と同じである。しかし、遺伝子組換え体として規制対象となる判断は、カルタヘナ法とは若干異なる（図2）。

ヌルセグリガントであることが証明されてないゲノム編集食品などについては規制対象として法に基づく安全性審査（遺伝子組換え食品としての審査）が必要とされる。次いで、ヌルセグリガントでレベル1のゲノム編集食品等はカルタヘナ法と同様に規制対象外と分類され、

レベル3は機能性遺伝子も挿入されることから規制対象となる点においてカルタヘナ法と同様である。カルタヘナ法と異なる点はレベル2における判断である。レベル2は外来DNA断片を導入して標的とするDNA配列に1～数塩基の塩基置換を導入する技術である。レベル1では外来DNA断片を利用しないものの、大きなDNA挿入または欠損を誘導することもあり、その変異はレベル2よりも大きい場合もある。そこで、新開発食品調査部会報告において、「人工制限酵素の切断箇所の修復に伴い塩基の欠失、置換、自然界で起こり得るような遺伝子の欠失、さらに結果として1～数塩基の変異が挿入される結果となるものは、食品衛生法上の組換えDNA技術に該当せず」<sup>10)</sup>、という結論となり、最終的製品（プロダクトベース）で評価することとなった。

ゲノム編集技術によって得られた生物を利用して製造された添加物の取扱いには成分規格が公定されており、その前提に立つと、食品と同等あるいはそれより緩和した取扱いにすることが適当であるとされている。しかし、それでもゲノム編集食品の取扱いと同様に情報の提供を求めることとし、添加物に特有な情報も含め必要な届出を求めている。一方、高度精製添加物に相当するものは、遺伝子組換え添加物の手続も緩和されているため情報提供を求めない方針となっている<sup>10)</sup>。

厚生労働省もゲノム編集食品等が上市する前に当該ゲノム編集食品について任意であるものの届出を求めている。その理由は、ゲノム編集技術応用食品に係る情報やデータの蓄積は社会的に重要であることに加えて、新たな育種技術に対する消費者等の不安へ配慮するためとしている。

提供する情報は5項目あり、そのなかでも、（ウ）確認されたDNAの変化（オフターゲットによるDNAの変化を含む）が新たなアレルゲンの産生および含まれる既知の毒性物質の増強を生じないこと、その他ヒトの健康に悪影響を及ぼすことがないことの確認に関する情報（確認時点および確認方法の情報を含む）や、（エ）外来遺伝子及びその一部の残存がないことの確認に関する情報、（オ）特定の成分を増強・低減させるため代謝系に影響を及ぼす改変を行ったものについては、当該代謝系に関連する主要成分（栄養成分など）の変化に関する情報、が重要となる。「ウ」において、まずオフターゲットが起こる蓋然性が高いと推定される配列を複数の検索ツール等を用いて把握し、その部位におけるオフターゲットの有無を確認する。推定された部位で変異が導入されていたら、標的部位とともに、変異により新たなタンパク質が出現しアレルゲンの産生や既知の毒性物質の

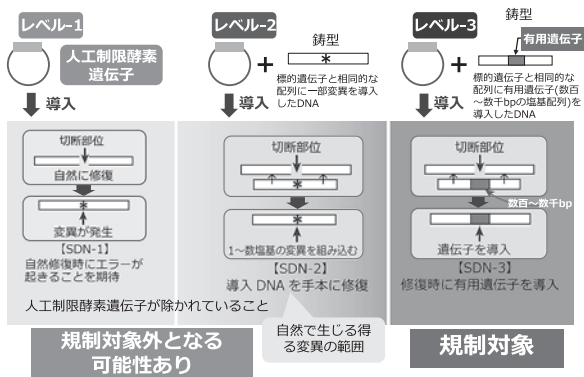


図2. ゲノム編集食品の食品衛生法上の取扱い方針

増強等を示さないかを確認することが求められている。

厚生労働省は、届出の内容について事前相談を受け付けることとしている。すなわち、規制対象となるのか否か、アレルゲンの産生の有無、ヌルセグリガントの証明等の確認に係る相談をしておくことは不可欠と思われるため、カルタヘナ法の場合と同様に事前相談はきわめて重要であると考えられる。なお、2019年9月19日に示された取扱要領では、後代交配種の取扱いが個別の相談となった点に留意されたい。

**オフターゲット** これまでの議論や市民との意見交換において、オフターゲットを懸念する意見が多いと感じられる。ゲノム編集技術はオフターゲットの少ない技術であるものの、遺伝子治療におけるオフターゲットは大きな問題につながる可能性が否定できず、慎重に扱われるべきであることは言うまでもない。一方、作物等の育種において予期せぬ変異は貴重な遺伝資源となりうるものであり、進化の原動力でもある。なお、育種過程において望まない形質は排除できるため、育種利用におけるオフターゲットが問題になる可能性は低いと考えられている。

**ヌルセグリガントの証明** 植物のゲノム編集ではヌルセグリガントの証明が規制対象外となるために重要な要件となる。証明方法として、PCR法、サザン分析法、次世代シーケンサーなどの利用が考えられる。今般、次世代シーケンサーを利用した新たな確認方法も検討されている。

### ゲノム編集作物等の今後について

社会実装を進めるためには、規制、知財（開発コスト）、国民理解などをクリアしていく必要がある。我が国では、実際の規制の運用についてはまだ不明確な点は残っているものの一定の方針が示されつつある。また、農業分野におけるゲノム編集作物の開発に関わる知財については、Corteva Agriscience社が窓口として調整するとのことである。

**国民理解の増進** 農林水産省が平成28年度よりアウトリーチ活動というプロジェクトによって情報発信を行っており、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）第2期においてゲノム編集技術の情報発信のための取組みが行われている。SIPではゲノム編集に関する情報をまとめてワンストップで情報提供するホームページの開設（バイオステーション、<https://bio-sta.jp/>）と、メディアや教育界、産業界などに積極的に情報を提供するため電子メールによる情報発信を行っている。さらに、AI解析により一般の方々が必要とされる情報や

情報発信の方法、説明用資料の改善などを行うことで、情報発信の効率を高めることを目指している。

**ゲノム編集食品の表示** 表示は国民理解にとって重要な要素となる。2019年9月19日に、消費者庁からゲノム編集食品の表示についての方針が示された<sup>16)</sup>。ゲノム編集か従来育種技術を用いたかを科学的に判別できないことや、ゲノム編集食品の取引記録等の情報伝達の体制が整っていないことなどから、現時点で義務表示は妥当でないと判断された。しかし、情報を知りたい消費者が一定数いることから適切な任意表示をすることは可能であり、さらに厚生労働省に届け出た事業者は積極的に消費者へ情報提供に努めるべきとの考えが示されている。なお、遺伝子組換え食品の表示のように、「遺伝子組換えダイズ不使用」等という不使用表示は、殊更遺伝子組換え食品が危険であるとの誤解を広め、国民に不安を根付かせた一因であると思われることから、ゲノム編集食品に対する表示は慎重に行われるべきである。消費者庁からは、「ゲノム編集技術応用食品でない」という表示について、適切に行われる限り消費者の選択の機会確保に資するとしながら、科学的な検証ができないことから、たとえば、種苗会社の栽培種子に関してゲノム編集作物でないことを証明することから始まり食品の製造・販売まで、他の品種と混ざらないような管理がなされたことを確認して表示すべきもので、安易に行うことは望ましくないとしている。

### 最後に

ゲノム編集技術は、農業生産の工場や有用物質生産、遺伝子治療など、将来、我々が直面するさまざまな問題を解決する一つの大きな重要な技術的になるとされる。適切な規制の元に国民理解の醸成が図られて社会実装が進むものと思われる。

### 文 献

- 1) Kim, Y. G. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 1156 (1996).
- 2) Christian, M. *et al.*: *Genetics*, **186**, 757 (2010).
- 3) Jinek, M. *et al.*: *Science*, **337**, 816 (2012).
- 4) Gasiunas, G. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E2579 (2012).
- 5) Whelan, A. I. and Lema, M. A.: *GM Crops Food.*, **6**, 253 (2015).
- 6) Friedrichs, S. *et al.*: *Transgenic Res.*, **28**, 419 (2019).
- 7) USDA-APHIS: [https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/Regulated\\_Article\\_Letters\\_of\\_Inquiry](https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/Regulated_Article_Letters_of_Inquiry) (2019/10/29).

- 8) Calyxt: <https://calyxt.com/first-commercial-sale-of-calyxt-high-oleic-soybean-oil-on-the-u-s-market/> (2019/10/29).
- 9) 環境省: <https://www.env.go.jp/press/106439.html> (2019/9/24).
- 10) 厚生労働省: <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000494346.pdf> (2019/9/24).
- 11) 文部科学省: <https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2189.pdf> (2019/9/24).
- 12) 経済産業省: [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/anzen-shinsa2.html#genome\\_editing](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/anzen-shinsa2.html#genome_editing) (2019/9/24).
- 13) 農林水産省: [http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/tetuduki/attach/pdf/nbt\\_tetuzuki-2.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/tetuduki/attach/pdf/nbt_tetuzuki-2.pdf) (2019/10/28).
- 14) 厚生労働省: [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/shokuhin/bio/genomed/index\\_00012.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/bio/genomed/index_00012.html) (2019/9/24).
- 15) 遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領: [http://www.biodic.go.jp/bch/download/law/domestic\\_regulations/assessment\\_guidance.pdf](http://www.biodic.go.jp/bch/download/law/domestic_regulations/assessment_guidance.pdf) (2019/10/29).
- 16) 消費者庁: [https://www.caa.go.jp/policies/policy/food\\_labeling/quality/genome/](https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/quality/genome/) (2019/9/24).