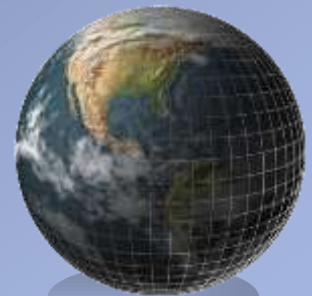


遺伝子組み換え作物を含む食品や食品に 含まれる成分の安全性評価： 動物実験の現状と課題

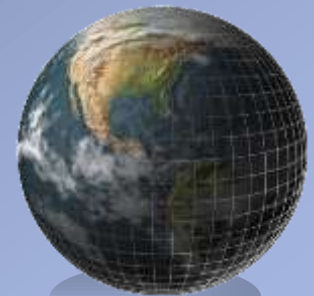
一般財団法人残留農薬研究所
青山博昭

バイテク情報普及会セミナー 2013.5.30



残留農薬研究所のミッション (Institute of Environmental Toxicology)

- 農薬等の残留および毒性に関する調査・研究（基礎研究と受託試験）の実施。
- 試験技術の開発と、技術および知識の普及。
- これらを達成することにより食の安全を確保し、もって国民の健康に寄与する。



我々が摂取する食品

- 穀物
 - 米
 - うどん、パンなど
- 野菜
 - 大根、人参など
 - たくあん、梅干しなど
- 肉
 - 牛肉、鶏肉、豚肉など
 - ハム、ソーセージなど
- 魚介類
 - マグロ、シジミなど
- 乳製品
 - バター、チーズなど
- その他
 - 味噌、醤油など

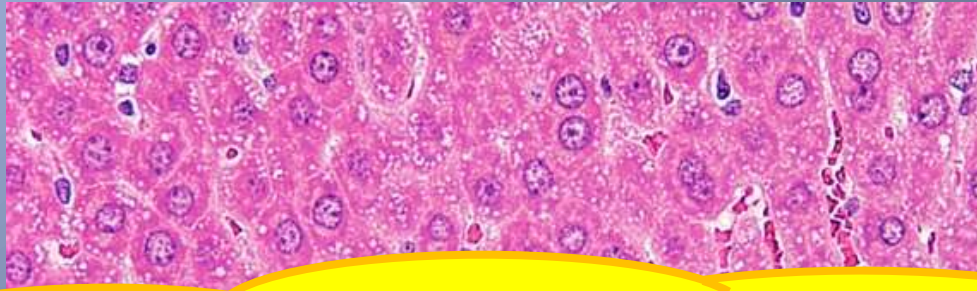
これらの成分は、他の生物
(動物や植物など)の体や
分泌物である

長い進化の過程で獲得
した食性(食習慣)

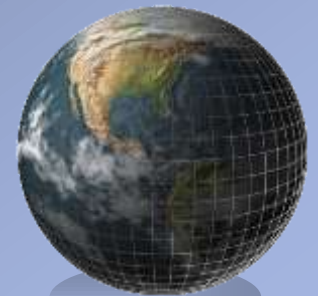
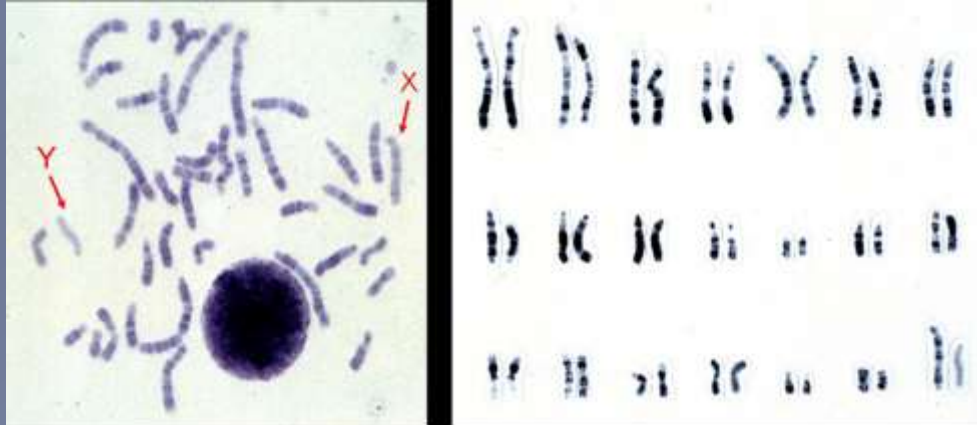
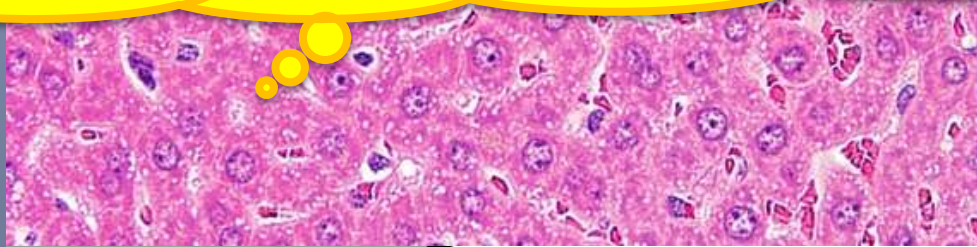
先人の食べたものは
安全な食品である



食品（動物や植物）の構造：細胞と染色体



染色体や遺伝子(DNA/RNA)は
食品(の一部)である！

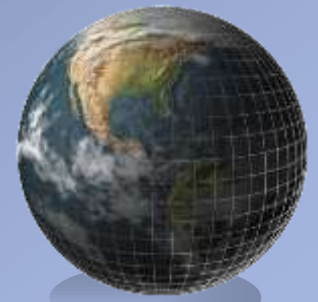


遺伝子の正体

- 遺伝とは：子が親に似ること。
- 遺伝の仕組み：親から子へ遺伝子が伝わる。
- 遺伝子とは：染色体上にあるDeoxyribonucleic acid (DNA) と、細胞質中にも存在するRibonucleic acid (RNA)。
- 遺伝子の働き：核内でDNAからmRNAが転写され、粗面小胞体上のリボソームでmRNAを基にタンパクが合成される。



様々な農作物の起源： 品種改良の歴史



キャベツの起源と育種



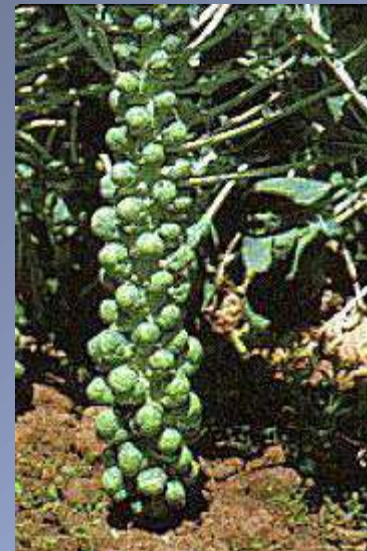
コールラビ(AD100)



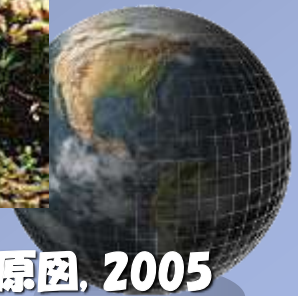
フロッコリ(16世紀)



スフラウト(18世紀)



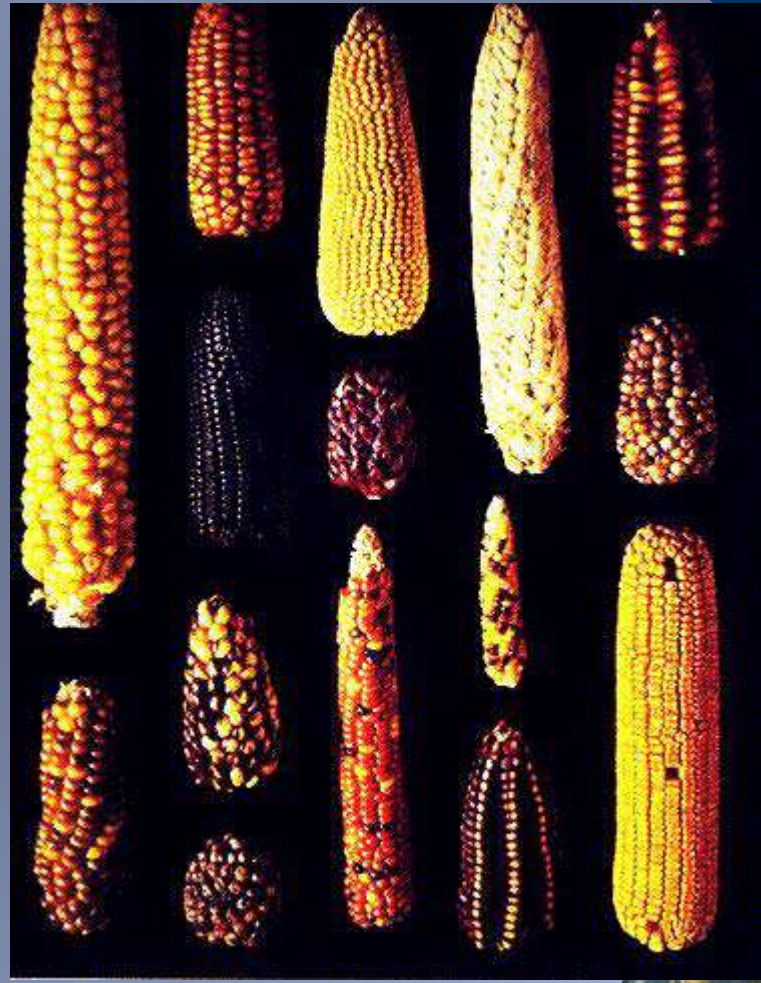
カリフラワー(15世紀)



トウモロコシの起源と現在の品種



原種 (Teosinte)

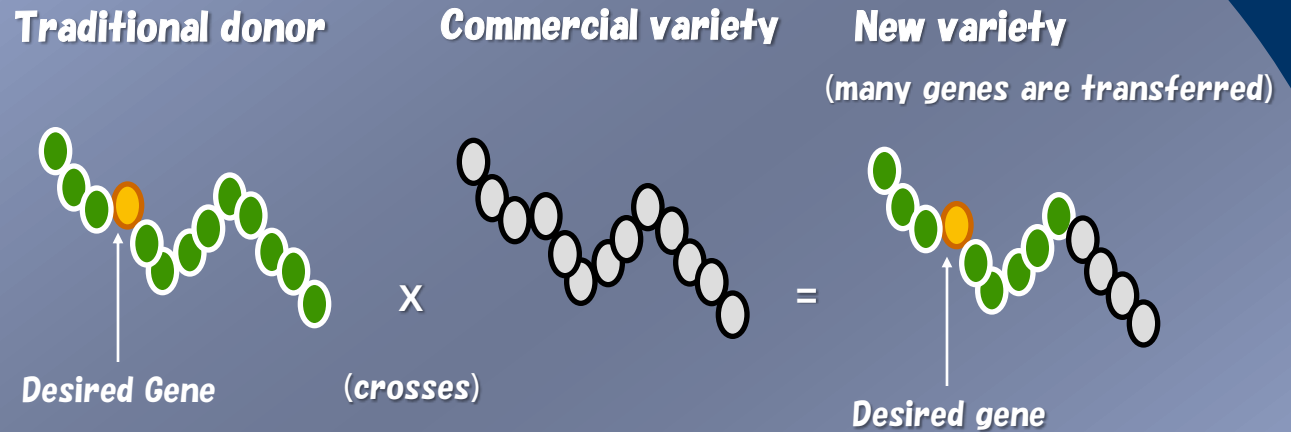


トウモロコシ (Maize)

家畜や農作物の品種改良：育種学

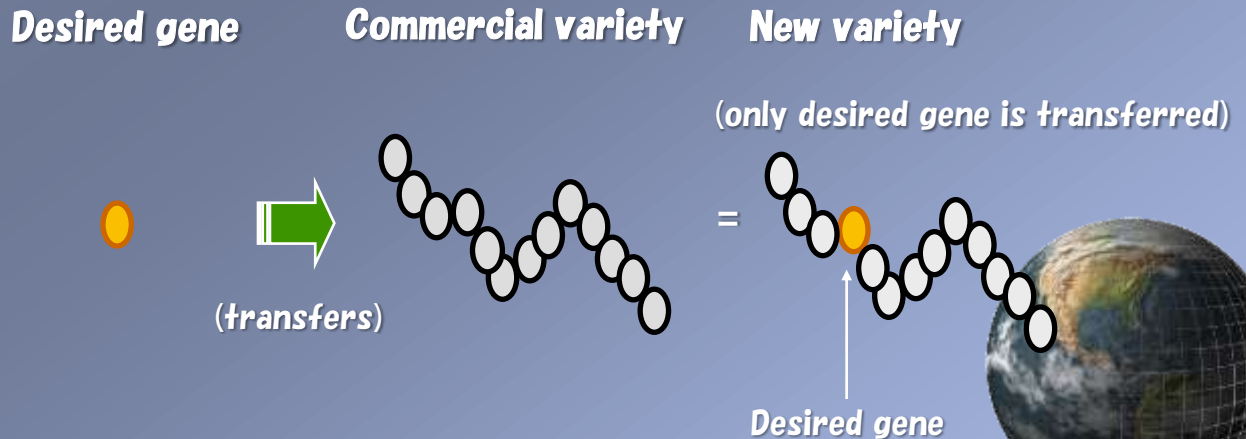
Traditional plant breeding

DNA is a strand of genes, much like a strand of pearls. Traditional plant breeding combines many genes at once.

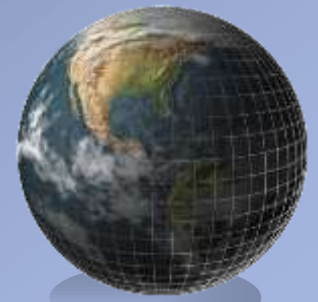


Plant biotechnology

Using plant biotechnology, a single gene may be added to the strand.



**親世代の遺伝子は、
どれくらい孫世代に伝わるか？**



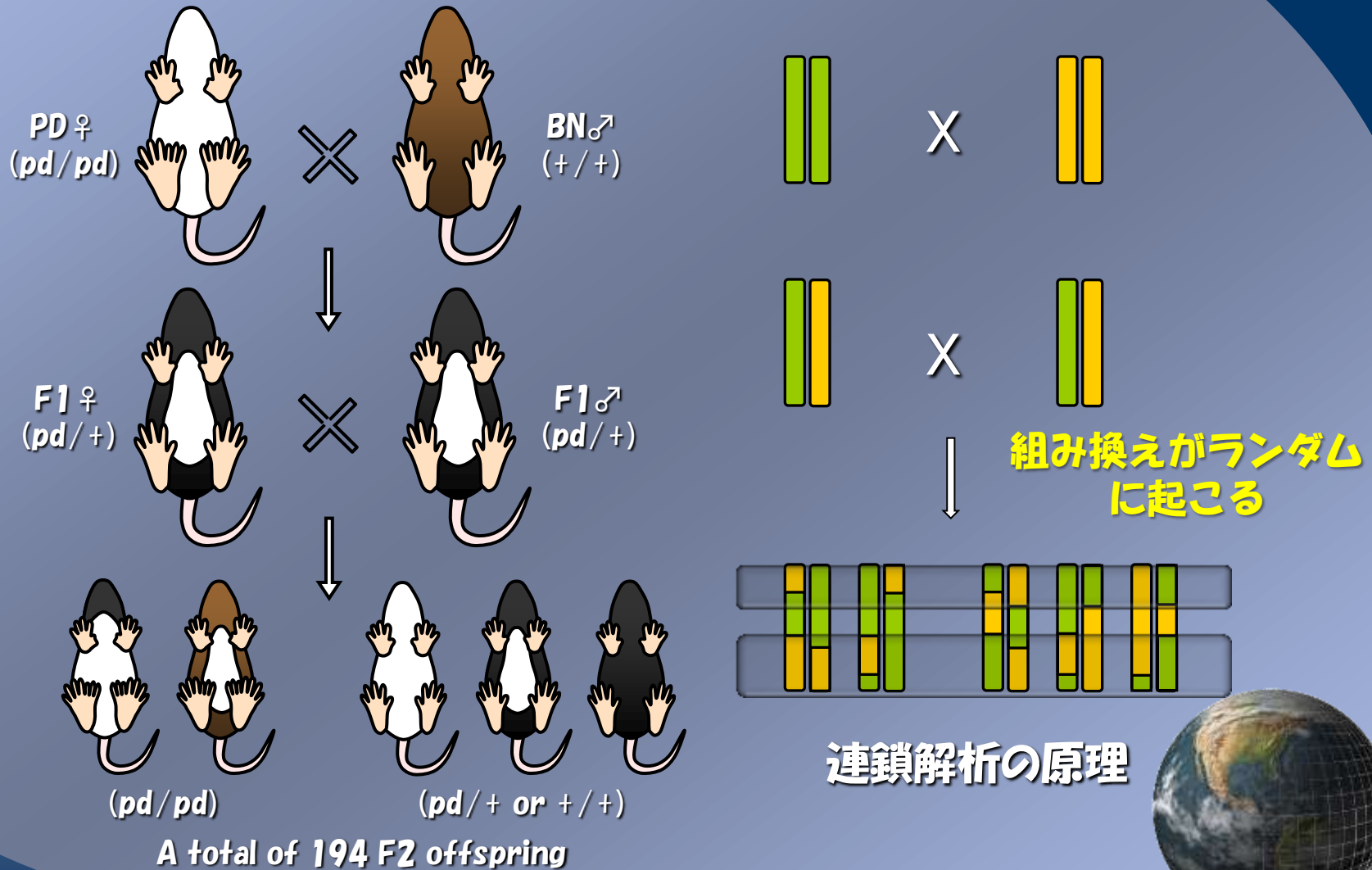
Wistarラットに出現した pd 突然変異



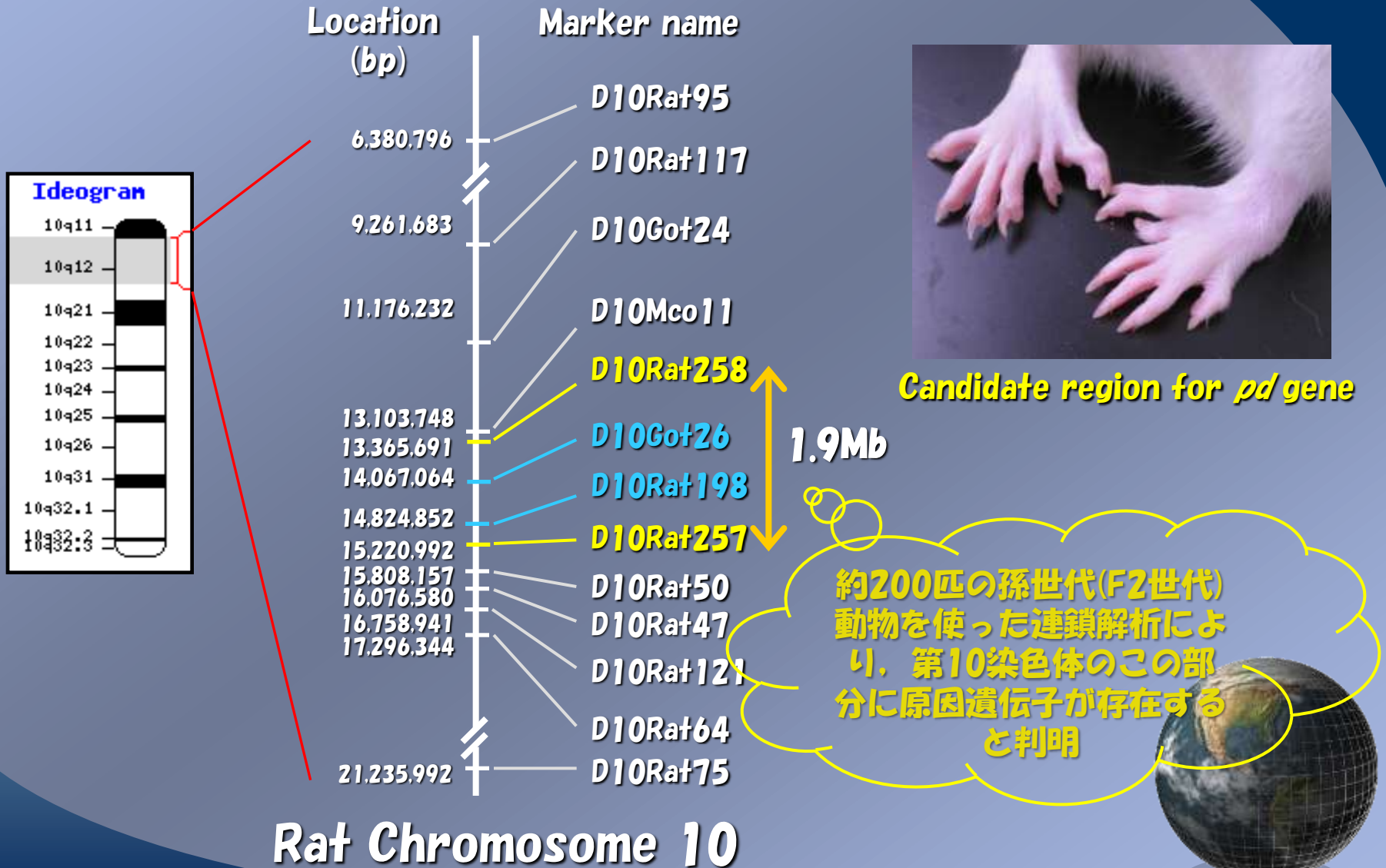
- 催奇形性試験の対照群に出現。
- 遺伝解析の結果、常染色体性劣性の突然変異であることが判明。
- 遺伝子名を *Preaxial duplication* (pd) と命名し、近交系として維持。



PDラットにおける原因遺伝子の探索 - Positional Cloning (Linkage Mapping) -

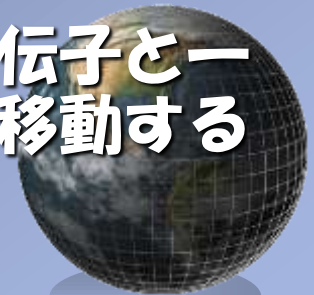


PDラットにおける原因遺伝子の探索 - Positional Cloning (Linkage Mapping) -

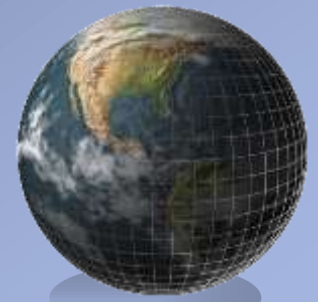


この実験から分かること

- 遺伝子や遺伝的な形質は、親から子、子から孫へとランダムに伝わる。
- 遺伝子は、交配によりグループ単位で子孫に伝わる（交配に頼る限り、単一遺伝子だけを取り出して子孫に伝えることはできない）。
- 動物や植物のゲノム中にはウィルス由来の動く遺伝子（トランスポゾン）が存在し、しばしば突然変異として検出される。
- 交配に基づく従来の品種改良では、目的とする遺伝子と一緒に周囲の遺伝子群（未知の塩基配列を含む）も移動すると思われる。



毒性試験（安全性評価実験）の実例： 農薬を例にして



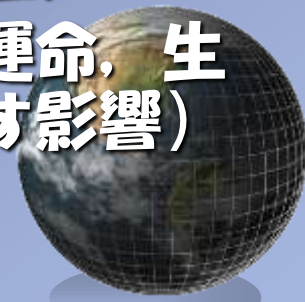
農薬のヒトに対する安全性を 担保するための試験

1. 農薬使用時の安全性評価 (農業従事者の安全)

- 急性毒性（経口毒性, 経皮毒性, 吸入毒性, 眼刺激性, 皮膚感作性など）
- 亜急性毒性（経口毒性, 吸入毒性など）
- 特殊毒性（催奇形性, 変異原性）
- その他（生体の機能に及ぼす影響）

2. 残留農薬の安全性評価 (消費者の安全)

- 急性毒性（経口毒性, 経皮毒性）
- 亜急性毒性（経口毒性）
- 長期毒性（慢性毒性, 発癌性）
- 特殊毒性（繁殖毒性, 催奇形性, 変異原性）
- その他（生体内運命, 生体の機能に及ぼす影響）



様々な毒性試験に使われる実験動物



ラット，マウス：

- 急性毒性試験，亜急性毒性試験，慢性毒性試験
- 繁殖毒性試験，催奇形性試験
- 発がん性試験
- 神経毒性試験，発達神経毒性試験
- 遺伝毒性試験，
- 免疫毒性試験など



ウサギ：

- 催奇形性試験
- 目刺激性試験など

モルモット：

- 皮膚感作性試験など



イヌ：

- 亜急性毒性試験
- 慢性毒性試験など

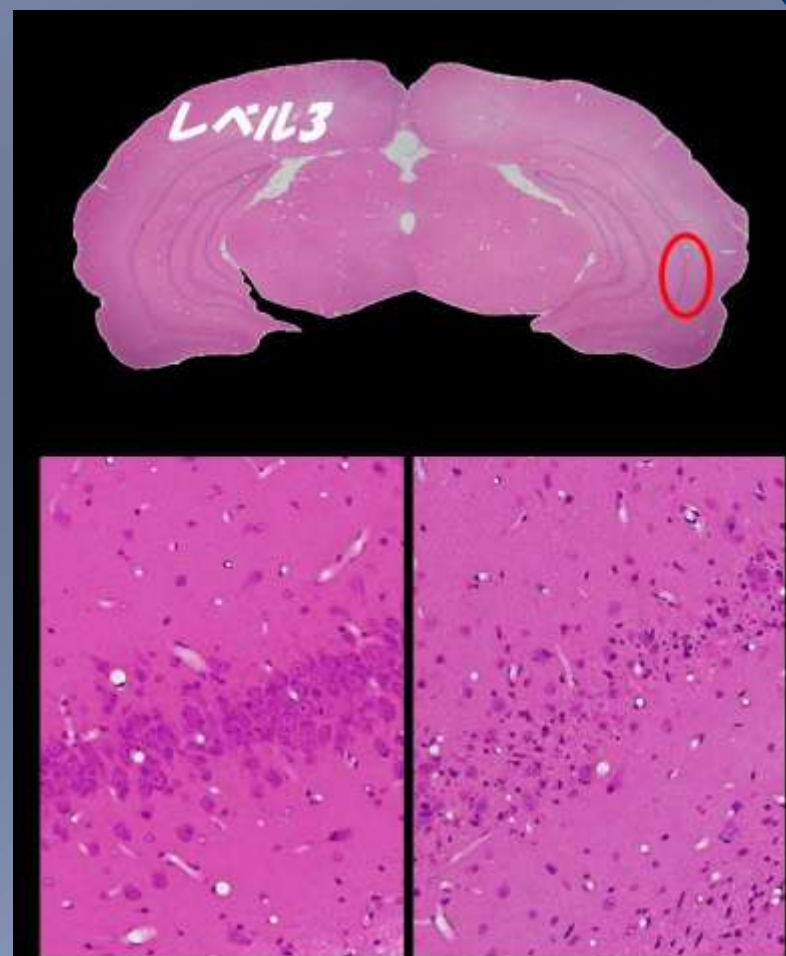
ニワトリ：

- 急性遅発性神経毒性試験
- 遅発性神経毒性試験など



慢性毒性試験 / 発がん性試験

- 長期間（ラットでは2年間）にわたって農薬を投与し、神経学的、生理学的、生化学的、血液学的および病理学的所見などを調べて、一般毒性および腫瘍性病変発生の有無を検出する。
- 非遺伝毒性によると考えられる発がん性がみられた場合は、追加試験などによりその機序を検討するとともに、適切な指標を用いて無毒性量を検討する。



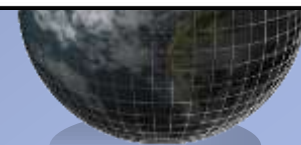
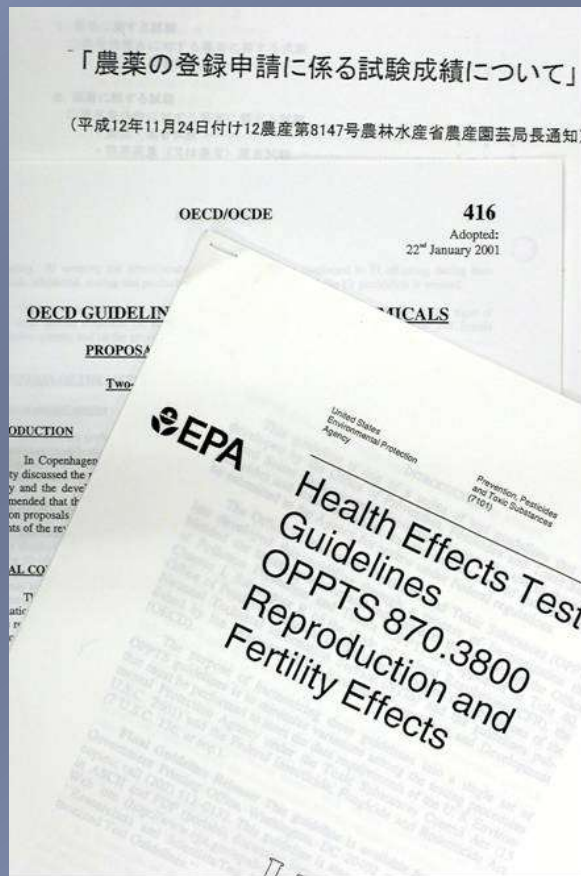
繁殖毒性試験 / 催奇形性試験

1. 繁殖試験

農薬を2世代にわたって動物に投与し、繁殖に及ぼす影響の有無を評価する。

2. 催奇形性試験

農薬を妊娠期間中の雌に投与し、胚・胎児に及ぼす影響と催奇形性の有無を評価する。

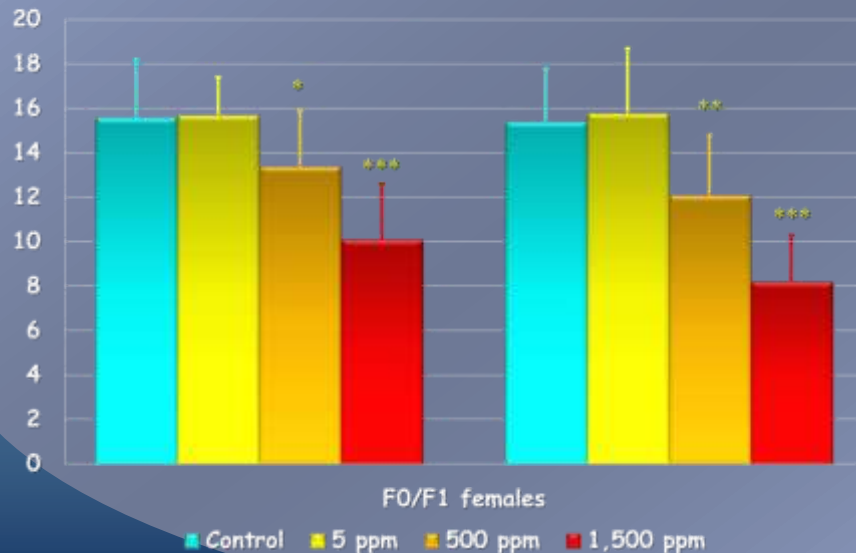


食品の安全性評価

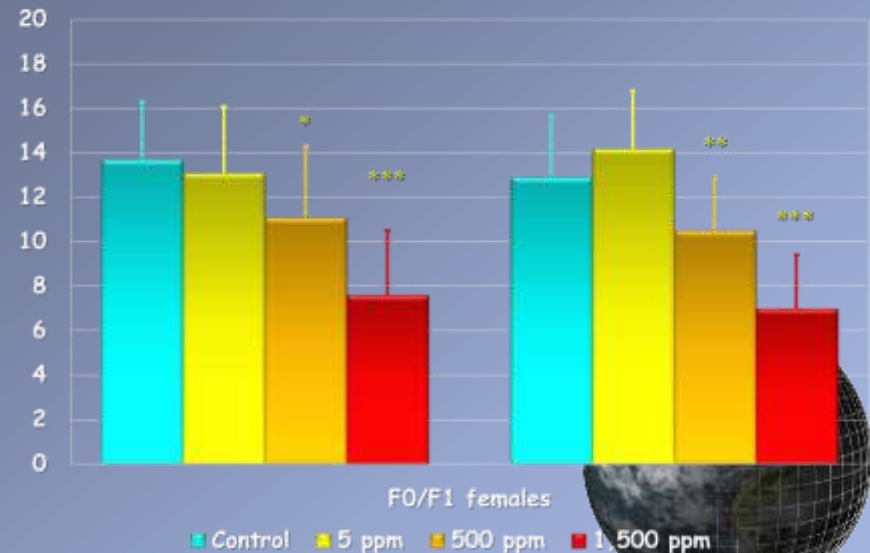
- 食品に含まれるある特定の成分や汚染物質（農薬など）の様々な毒性は，毒性試験を実施することにより，実験的に評価することができる。

メトキシクロル（殺虫剤）には
生殖毒性がある！！

No. of implantation sites



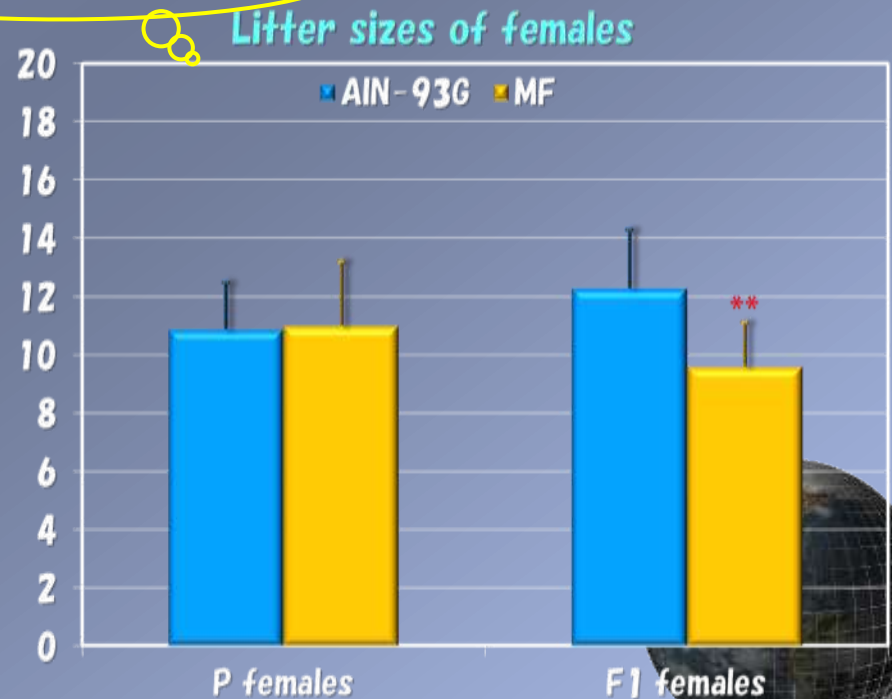
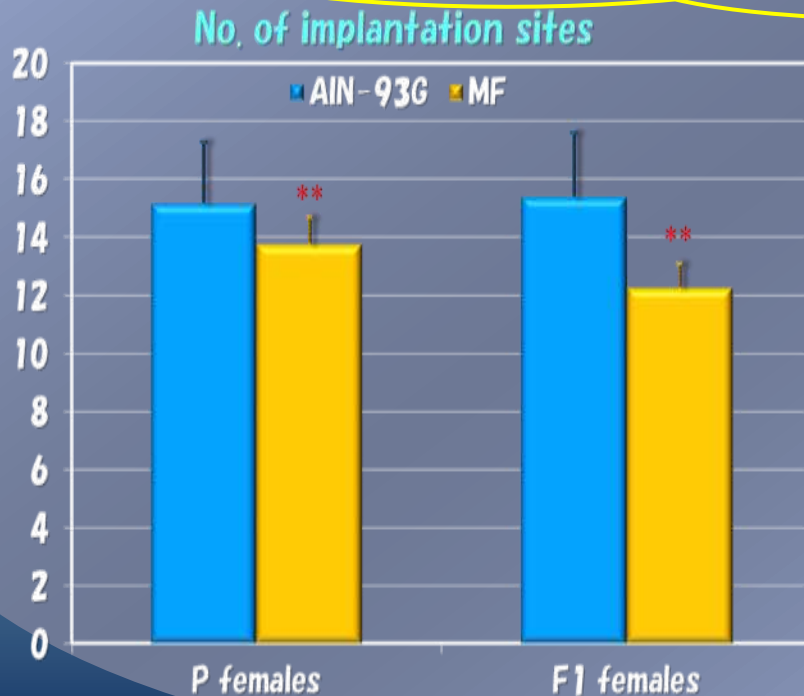
Litter sizes of females



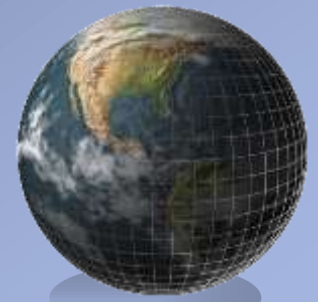
食品の安全性評価

- 食品そのものの毒性は、含有成分が多岐にわたって（タンパクだけでも数千種類）栄養価も異なるので、実験的に評価することが極めて困難である。

餌が変わると繁殖能力が変化することはわかる。
しかし、“何の影響か”までは分からない



**遺伝子組み換え作物の安全に関して、
我々のリスクは
どのように管理されているか？**



我が国における安全性審査のプロセス

食 品

飼料用

鑑賞用（花など）

カルタヘナ法

研究開発（実験室や閉鎖系温室等における試験研究）／**文部科学省**
・必要に応じて文部科学大臣の確認を事前に受けます

生物多様性影響（環境への安全性）の審査／**農林水産省・環境省**
・**隔離ほ場**において試験栽培したときの安全性について確認します

隔離ほ場における試験栽培

生物多様性影響（環境への安全性）の審査／**農林水産省・環境省**
・食品や飼料、花卉などの用途で**野外利用**したときの安全性や、**一般ほ場**において栽培したときの安全性について確認します

衛生法 食品

食品としての安全性の審査／**厚生労働省**
（食品安全委員会）

安全法 飼料

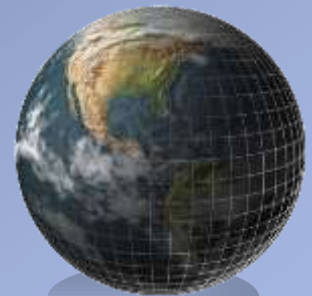
飼料としての安全性の審査／**農林水産省**
（肉や卵など畜産物の安全性の審査：食品安全委員会）

商 品 化

作物の安全性とは？： 農薬のリスク評価との違い

1. 作物には、栄養素以外に有害物質も含まれる
例：アレルゲン、トリフシンインヒビター、ソラニン、トマチン
2. 食経験に基づいて安全かどうかを判断している
例：キノコ、ワラビ
3. 経験的に、適切な調理により安全に食べられることが認識されている
例：ジャガイモ、大豆

もともと、作物にはリスクがある



食品の安全性の考え方

➤ 実質的同等性

- ✓ 「従来の作物や食品と比較して相違が無いかどうか」という考え方に基づく安全性の評価の概念
- ✓ 1993年にOECDから提案され、世界各国で採用されている

→従来の農作物と同じように安全かどうかを評価



食品の安全性評価のポイント

➤ 元の作物の情報

- ✓ 食用に利用されてきた歴史
- ✓ 広範囲の人での食経験
- ✓ 毒性物質・栄養阻害等の有無
- ✓ アレルギー誘発性

➤ 導入した遺伝子の情報

- ✓ 遺伝子の由来・機能・塩基配列
- ✓ 遺伝子をどのように挿入したか
- ✓ 遺伝子の発現部位、時期、量
- ✓ 目的以外のタンパク質を作らないか
- ✓ 産生タンパク質の性質・機能・有害作用の有無
- ✓ 遺伝的安定性と発現の安定性

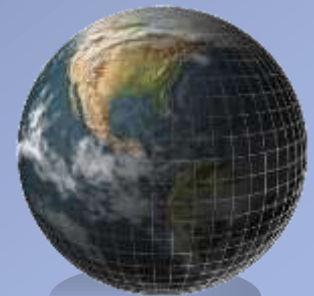
➤ 食品の安全性に関する情報

- ✓ 発現タンパク質のアレルギー誘発性
- ✓ 毒性、栄養素、有害物質などが変化していないか

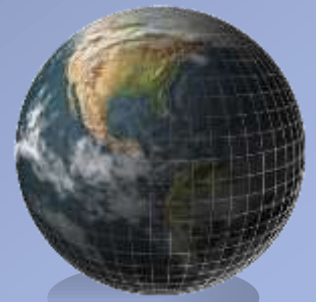


食品の安全性評価と動物試験

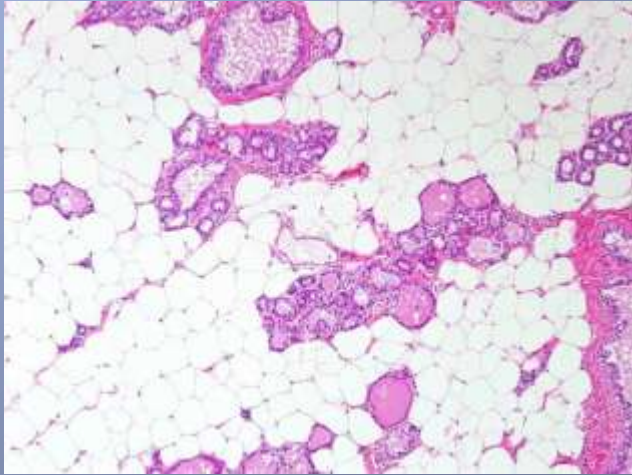
- 動物試験は、既存の評価項目だけでは安全性の知見が得られていない場合にのみ、評価書の最終項（第7）に含む場合がある。
- 「第7 第2から第6までの事項により安全性の知見が得られていない場合に必要な事項」



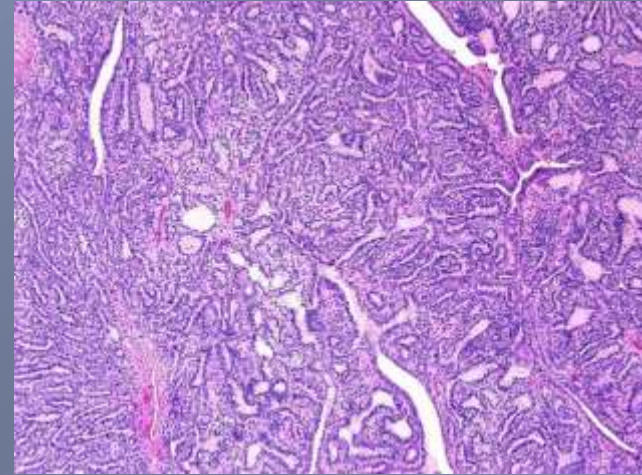
**遺伝子組み換え（GM）作物の普及により
実験動物に何か変化が起きただろうか？：
私達の研究所における背景データ**



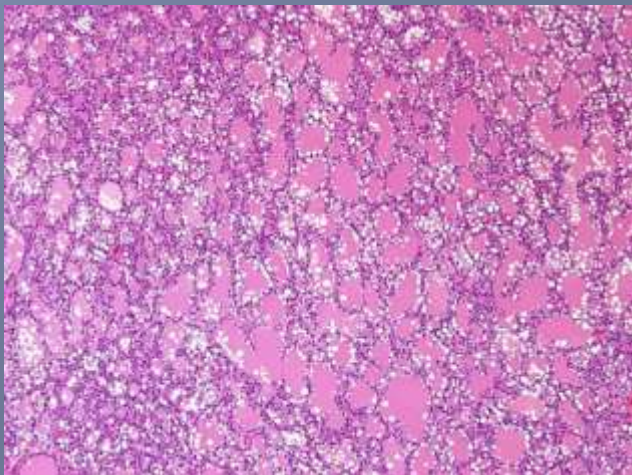
ラットに観察される乳腺腫瘍：組織像



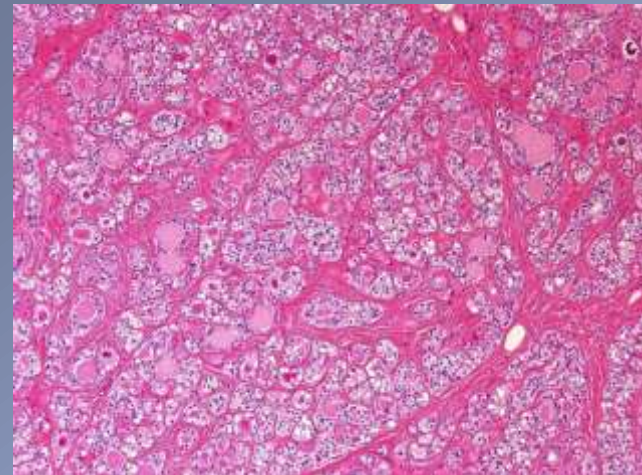
Normal



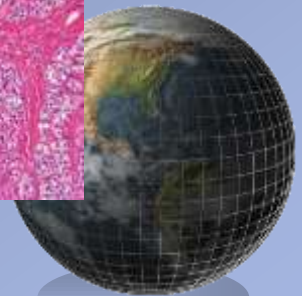
Adenocarcinoma



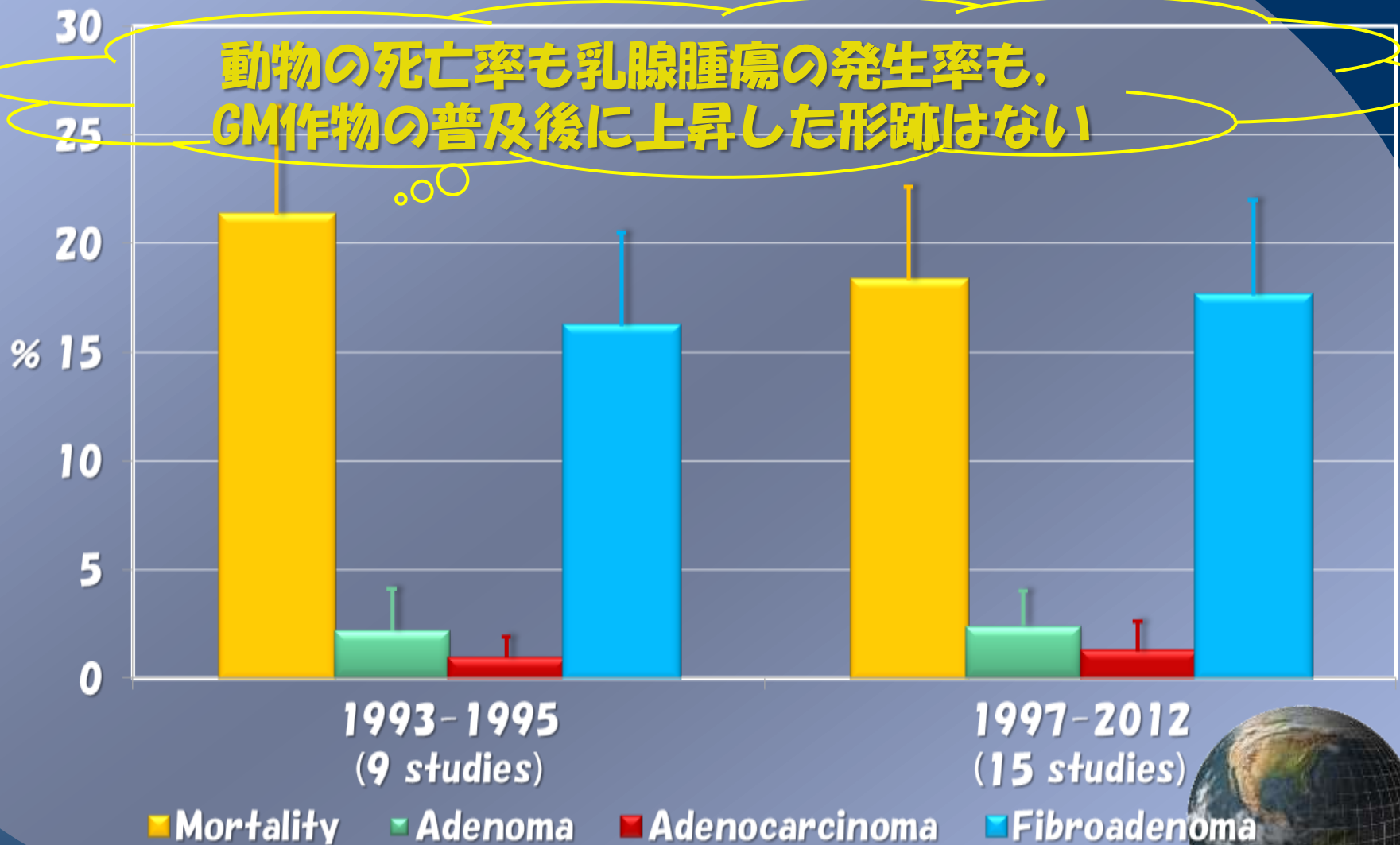
Adenoma



Fibroadenoma



ラットに観察される乳腺腫瘍：出現頻度



残留農薬研究所でF344/DuCrI CrIjラットを用いて実施した発がん試験（50雌/群）の背景データ

遺伝学を学んだ毒性学者の本音

- 遺伝子の本体（DNA/RNA）は4種類からなる塩基のランダムな配列に過ぎず、情報として意味のある配列がそのまま吸収される訳ではないので、特定の塩基配列（組み換えDNA）を食べたからといってリスクが増大するとは思われない。
- 食品中にどのようなタンパクが含まれていようと、それらのほとんどは消化管で分解された後に吸収されるので、特殊な事例（動物実験で検出可能と考えられる）を除けば、それらが生理活性を発揮するとは思われない。
- 今まで食べたことのない食品が危険だとしたら、アレルギーや食中毒が心配で、旅先で出される料理（食べた経験のないDNAやタンパクを含んでいるに違いない！）を食べることができない。
- 遺伝子組み換え作物に毒性があったとする報告のほとんどは極めて不備な実験データに基づくものなので、フコの毒性学者が同じ土俵で議論する価値を見出しがたい。

