

ゲノム編集農作物の規制について

農研機構 企画戦略本部
新技術対策室

田部井 豊

はじめに

ゲノム編集技術が注目されている。1996年にゲノム編集の基本的なツールとして、特定個所のDNA切断を可能にしたジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)が、2010年にはTALEN(Transcription Activator-Like Effector Nuclease)が開発された。また、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。CRISPR/Cas9はそれまでのものに比べて利用が簡便であり、この開発によって、ゲノム編集技術が急速に広がっている。ゲノム編集技術は標的となる内在性遺伝子を狙った場所でピンポイントに改変する技術であり、非意図的な変異を抑制しつつ、いわゆる自然突然変異で起こっていることと同様の変異を狙って導入できる技術である。さらに、狙った箇所でDNA配列を切断することで、目的の場所に外来遺伝子などを導入するターゲティングの効率化も可能にする技術としても期待されている。

この技術の適切な社会実装のために、ゲノム編集生物の取扱いの規制について、数年に渡って各国とともに国際機関等において検討されてきた。2015年にマニラにおいて開催されたAPEC(Asia-Pacific Economic Cooperation)では各国間の規制状況と取扱いに関する認識の共通化を図るなどの意見交換が行われた。また、OECD(経済協力開発機構)では2018年にOECD加盟国の規制の取

組や研究開発の情報共有のための会合が開催されている(Friedrichs *et al.* 2019)。そして、2018年には南米の数カ国や日本において取扱いの検討が急速に進んだ。

本項では、まず国内のゲノム編集生物の取扱いとして、ゲノム編集技術利用により得られた生物(以下、「ゲノム編集生物」という)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)上の取扱いについて述べた後、ゲノム編集技術を用いた食品や食品添加物(以下、「ゲノム編集食品等」という)の食品衛生法上の取扱いについて概説する。次いで世界の主な国々の状況について紹介する。

ゲノム編集生物及び食品の規制

(1) ゲノム編集生物の規制に関する検討の経緯

ゲノム編集生物のうち、特に植物は作成の過程で遺伝子組換え体となることが多いことなどから(詳細は後述)、世界的にも遺伝子組換え生物の規制の枠組みで議論されており、日本においても同様であったが、直ちに規制の枠組みが決まる状況ではなかった。しかし、2018年6月5日に開催された内閣府総合科学技術・イノベーション会議において、ゲノム編集生物のカルタヘナ法上の取扱い及び同技術の利用により得られた農産物や水産物等の食品

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た。直ちに環境省及び厚生労働省において検討が進められ、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」(環境省2019)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」(厚生労働省2019a)が報告された。環境省の報告を受けて、文部科学省(文部科学省2019)や経済産業省(経済産業省2019)からそれぞれ取扱い方針が示された。農水省は、その取扱い方針についてパブリックコメントを行い、2019年10月9日に具体的な手続きを示した(農林水産省2019)。厚生労働省も同様に届出の詳細についてパブリックコメントを行い、2019年9月19日に取扱要領を報告している(厚生労働省2019b)。各省の取扱い方針等について紙面の関係で紹介しきれないため、引用文献に示した。各ウェブサイトから確認していただきたい。

2. ゲノム編集生物の規制を考える上で理解しておくべき点について

ゲノム編集技術は、SDN-1、SDN-2、SDN-3と3種類に分類されている。ゲノム編集技術については、別項で説明されているので、ここでは詳細な説

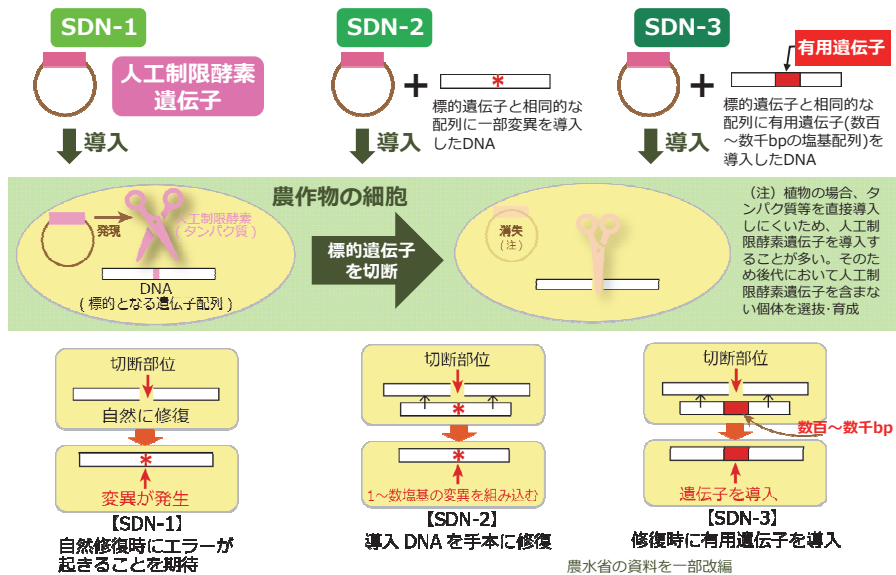


図-1 ゲノム編集技術の分類

明は省略するが、規制を考える上で、SDN-1, SDN-2, SDN-3 について理解しておく必要がある (図-1)。

SDN-1 は、CRISPR/Cas9 などにより目的の DNA 配列を切断するものの修復は自然任せで、その結果として DNA の欠失、挿入、塩基置換を誘導するものであり、変異の導入は自然突然変異で起こっていること全く同様のことが生じている。SDN-2 は標的配列を切断する際に、細胞外で作成した DNA 断片 (以下、「外来 DNA 断片」という) 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 から数塩基の変異を含んだものである。これを鋳型として複製して切断部位が修復されることにより、人為的に塩基置換を行うものである。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する技術である。

動物や微生物では TALEN 等のタンパク質や CRISPR/Cas9 などのタンパク質と RNA の複合体を導入することでゲノム編集が可能である。し

かし、植物ではゲノム編集するために CRISPR/Cas9 等を発現する遺伝子 (以下、「外来遺伝子」という) を導入することが多く、この時点で組換え植物となる。しかし、ゲノム編集が終了した後、交配等を重ねることで、外来遺伝子を除くことが可能であり、除かれたものは「ヌルセグリガント」と呼ばれる。また、ゲノム編集技術は従来の突然変異技術に比べて、目的の配列以外への変異は少ない技術であるものの全く起こらないものではない。本来の標的配列以外の類似配列を認識して切断することによって生じる変異のことを「オフターゲット」と呼ぶ。この「ヌルセグリガント」と「オフターゲット」も規制を考える上で覚えておいてほしい用語である。

(2) カルタヘナ法における扱い

カルタヘナ法において規制対象となる生物についてはカルタヘナ法第二条で定義されている。この法律において「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 (法的には料を超えた細胞融合も含まれるが、

本項では略す)。

ゲノム編集生物のカルタヘナ法上の扱いを検討する上で、最終的に利用される生物が外来遺伝子や外来 DNA 断片を有する「組換え生物」であるかが焦点となる。そこで、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か否かを判断し、①外来遺伝子等が導入されていないか規制対象外と分類される。さらに、②一度外来遺伝子等が導入されても最終的にそれらが除かれていることが確認できれば、やはり規制対象外と分類される。一方、③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 (図-2)。

SDN-2 と SDN-3 は元の配列を改変するための外来 DNA 断片が導入されており、その核酸又は複製物が組み込まれるため、遺伝子組換え生物となり規制対象となる。

次に留意していただきたいのは、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の使用等にあって法的拘束力はないものの、その使用等に先立ち、その生物の特徴及び生物多様性影響が生じる可能性の考察結果等について、主務大臣の属する官庁 (以下「主務官庁」という) との事前相談と情報提供を行うことが強く求められている。

提供する情報を表-1 に示した。なお、すでに情報提供がなされた生物について改変等せずに情報提供された項

表-1 環境省が開発者に求める情報

- (a) カルタヘナ法に規定される細胞外で加工した核酸又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）
- (b) 変更した生物の分類学上の種
- (c) 変更を利用したゲノム編集の方法
- (d) 変更した遺伝子及び当該遺伝子の機能
- (e) 当該変更により付与された形質の変化
- (f) (e) 以外に生じた形質の変化の有無（ある場合はその内容）
- (g) 当該生物の用途
- (h) 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

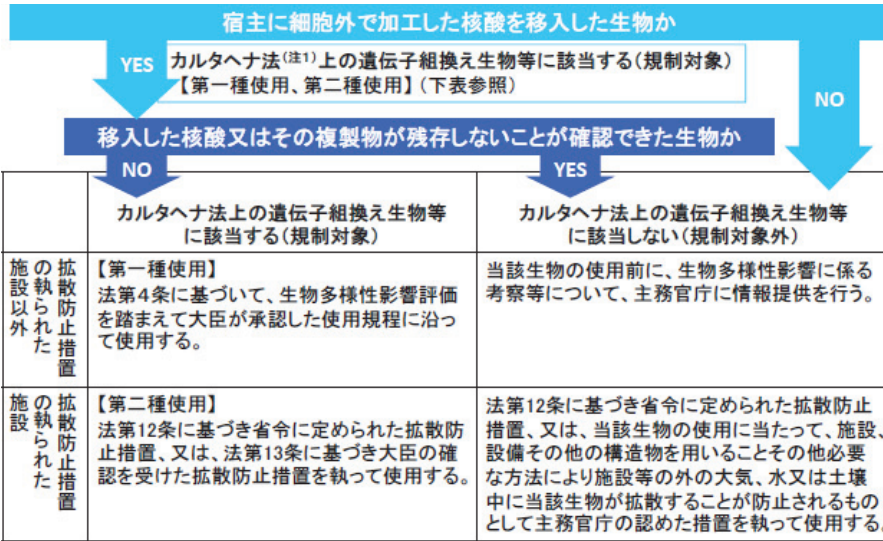


図-2 ゲノム編集技術の利用により得られた生物のカルタヘナ法上の整理及び取扱方針

目に変更がない場合や、拡散防止措置（第二種使用等）が執られている環境中で使用等をする場合は、情報提供は不要とされている。

3. 食品衛生法上の扱い

食品衛生法においてもゲノム編集技術を利用した食品等の取扱いについて方針が示された（厚生労働省2019a）。食品衛生法上の検討では、ゲノム編集技術をタイプ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-3）。

外来遺伝子が残存しているかヌルセグリガントが証明されていないゲノム編集食品等については規制対象として法に基づく安全性審査が課される。次いで、タイプ1はカルタヘナ法と同様に規制対象外となる可能性があり、タイプ3は外来遺伝子が挿入されることから規制対象となる。カルタヘナ法と異なる点はタイプ2における判断である。タイプ2は外来DNA断片を

導入して目的とするDNA配列に数塩基の塩基置換を導入する技術である。タイプ1は外来DNA断片を導入しないものの、時には大きなDNA挿入又は欠損を誘導することもあり、その変異はタイプ2よりも大きいこともある。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・・・」とされ、最終的に作出された製品（プロダクトベース）で評価することとなった（厚生労働省2019a）。しかし、実際にどのようなものが規制対象外になるかは実際の事前相談において事例毎に判断される。

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ついては、基本的に成分規格が公定されているという前提に立つと、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た。また、利用した技術が組換えDNA技術に該当しないものについては、食品における取扱い同様に情報の提供を求める。さらに、添加物に特有な情報も含め必要な届出を求めている。ただし、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

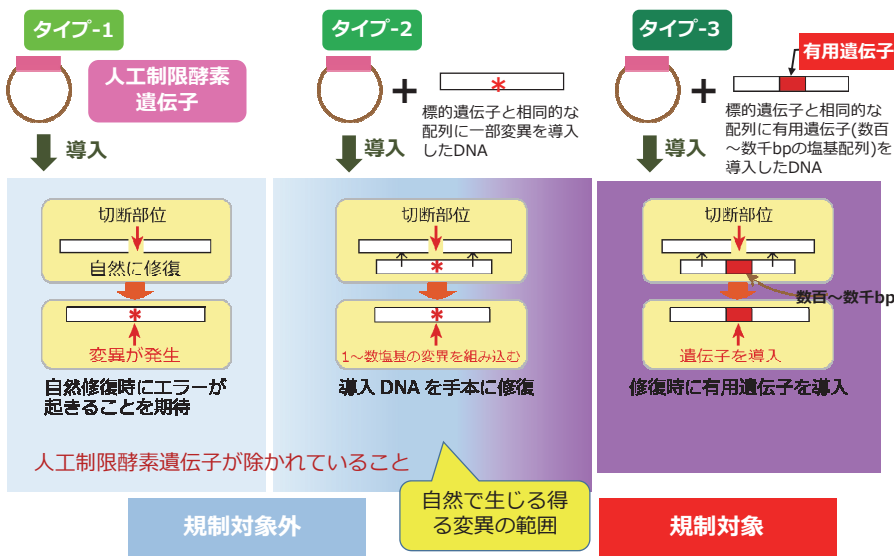


図-3 ゲノム編集食品の食品衛生法上の取り扱い

表-2 厚生労働省が開発者に求める情報

- ア. 開発したゲノム編集技術応用食品の品目・品名、利用方法及び利用目的
- イ. 利用したゲノム編集技術の方法及び変更の内容（標的遺伝子、標的遺伝子の機能やその変化、形質への変化、また、その変化が育種過程の前後で維持されているか等）
- 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及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（確認時点及び確認方法の情報を含む）
- 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変更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（栄養成分等）の変化に関する情報

も緩和されているため情報提供を求めないことになった。

厚生労働省は上市する前に当該ゲノム編集食品の届出を求めている。その理由として、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と、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。その届出は義務化ではないものの開発者等に対して必要な情報の届出を求めることとしている。開発者に求める情報の概要を表-2に示した。その届出内容の確認のために事前相談を受け付けることとしている。カルタヘナ法の場合と同様に事前相談は極めて重要な位置づけにある。すなわち、アレルゲンの産生、さらには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が重要である。後述するようにヌルセグリガントとされて上市されたゲノム編集食品等から外来遺伝子が確認されれば、遺伝子組換え食品の未承認流通となり、開発企業とともに管理する行政の信頼も失墜する。したがって、事前相談と届出は義務ではないが、規制当局としては強

く求めるものであり重要な手続きである。2019年9月19日に、届出に関する詳細な情報が示された（厚生労働省2019b）。

(4) オフターゲット

目的とする標的配列以外を切断することに対して強い懸念を示す方もいる。オフターゲットは状況により実際の問題は大きく異なる。例えば遺伝子治療、特に直接体内にゲノム編集ツールを導入して治療する場合であれば、標的外の配列に変異が入ることで重篤な健康問題が起こる可能性は否定できないため慎重に扱われるべきである。一方、作物等の育種においては、放射線や化学物質で意図的に変異を誘導して優良形質を得る努力をしてきており、多くの成果が報告されている。この過程で非意図的な変異が多数発生しており、望まない形質は排除し好ましい形質のみを集積することで新たな品種を育成してきた。ゲノム編集技術はもともとオフターゲットの少ない技術であり、育種の利用においてオフターゲットは問題になる可能性は著しく低いと考えられる。遺伝子治療と育種の利用におけるオフターゲットの影響を混同して議論すべきではないと考える。

(5) ヌルセグリガントの証明

植物のゲノム編集ではCRISPR/Cas9 遺伝子などをゲノムに導入してゲノム編集を行うことが一般的であるが、それが残存していないことが規

制対象外となる大前提である。表-2の「エ」に当たる証明方法としては、PCR法、サザン分析法、次世代シーケンサー(NGS)などの利用が考えられる。米国ではPCR法によるヌルセグリガントの確認も行われている。近年、NGSのデータを断片化してベクター配列との相同性を検索する新たな手法が報告され(Itoら2020)、今後の応用が期待される。国内においてヌルセグリガントと判断するために、どのような情報が求められるのかは、実際の申請がされるまでは不明である。

海外における規制の動向

海外においても各国でゲノム編集の規制について検討されているため、以下に主な国々の情報を紹介する。

(1) アメリカ

米国では農務省動物植物検疫局(USDA-APHIS)、食品医薬品庁(FDA)、環境保護庁(EPA)がそれぞれの所掌する安全性確保の任務を有している。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(USDA-APHIS 2019a)。また、FDAについては、その判断がなかなか示されない所であったが、Calyxt社が開発した高オレイン酸大豆の油、Calyno oilの食品としての流通に関しては2019年4月にそのコンサルテーションが完了しており、既

に商業利用が開始されている。EPA についてはゲノム編集によって作出された作物内保護物質が作られた場合には、規制対象になる可能性はあるとされるものの、その方針については検討中である。

USDA-APHIS は、2020 年 5 月に、これまでのバイテク関連規制 (7 CFR 340) を大幅に改訂した SECURE Rule (Sustainable, Ecological, Consistent, Uniform, Responsible, Efficient) と呼ばれる行政規則 (85 FR 29790) を告示した (USDA-APHIS 2020b)。主要な内容は、1) 作出された生物の「特性」(リスク) に着目して規制を行うという立場に転換したこと、2) ゲノム編集由来の生物が SDN-1 に相当する場合や、遺伝的変異が標的化された一塩基対の置換である場合、遺伝的変異が遺伝資源のなかで発生することが知られている遺伝子を導入する場合、さらに農務省規制監督者が除外すると判断したものについては、本規則の適用から除外される。

(2) オーストラリア

環境中の利用においては、オーストラリアは既に一定の方針を示しており、それ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。すなわち自然突然変異・突然変異育種・SDN-1 のように鋳型を用いない変異誘導については規制対象外となり、SDN-2・ODM (Oligonucleotide Directed Mutagenesis)・SDN-3 など、鋳型を用いるものについては規制対象

との方針を示している。ゲノム編集食品について、オーストラリアとニュージーランドの食品規制庁 (FSANZ) では、2017 年より新たな育種技術 (NBT) 由来の食品に対して、現行の食品基準が適用できるかについて検討を行っており、2019 年 12 月にパブコメも踏まえた最終報告書を公表した (FSANZ 2019)。最終報告書では、現行の食品基準における規制対象に関する定義の曖昧さが指摘され、2020 年にはその見直しが提案されると思われる。

(3) 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、HSNO 法 (危険物質及び新生物法) という法律により組換え生物等の規制が行われている。本法律は 1998 年 7 月 29 日に制定されており、それ以前にあった変異誘導技術については非組換え扱いとすることが明示されているが、この日以降開発された技術、すなわち遺伝子組換え技術やゲノム編集技術については規制するという方針となっている。

(4) アルゼンチン、ブラジル、チリ、イスラエル

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おり (Lema 2019)、外来遺伝子等を含まないものは規制対象外としている。ブラジルも国家バイオ安全技術委員会 (CTNBio) が、GMO に該当しない生

物 (細胞外において加工した核酸の残存がない) を事例毎に規制対象か否かを判断する。チリやイスラエルも同様の方針を示している。

(5) EU

欧州委員会においてゲノム編集生物についての規制について長らく検討されていたが、2018 年 7 月 28 日に欧州高等司法裁判所の判断として、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示された。この判断は欧州委員会の法的解釈ではないが欧州委員会も加盟国もこの判断には従わなくてはならない。その結果、欧州ではゲノム編集生物について、環境放出及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。

EU において、ゲノム編集生物の法規制上の位置づけが明らかになるとともに、規制当局者が規制等を実行する上での運用上の課題も指摘された。そこで、2019 年 11 月、欧州理事会は、EU 法における新たなゲノム技術 (NGTs: New Genomic Techniques) に関する研究を 2021 年 4 月 30 日までに実施するよう指示する文書を公表した。その内容は、2021 年 4 月までに欧州の規制を考慮し、新たなゲノム技術の現状について報告することや、農業・食品、工業、医療用途の植物や動物、微生物へのゲノム編集技術の応用に関する情報などの報告となっている。

ゲノム編集作物等の社会実装に向けて

社会実装を進めるためには、まず優れたゲノム編集作物等が開発されることが大前提になるが、その上で、規制、知財（開発コスト）、国民理解などのハードルがある。我が国の取扱方針については、実際の運用について不確定な点はあるものの一定の方針が示されつつある。また知財についてはCORTEVA社が窓口として調整することとである（別項を参照）。次に、国民理解が醸成されることが社会実装に向けて重要になると思われる。

国民理解の醸成については、農林水産省が「アウトリーチ活動強化」というプロジェクトを行い、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）第2期において正しい情報発信のための取組みが行われている。本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が得られるホームページが開設された（バイオステーション、<https://bio-sta.jp/>）。同時に、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、ホームページの更新に合わせて電子メールによって最新情報を提供する。さらに、AIを用いて一般の方々が必要とされる情報等を解析して、必要と

される適切な情報発信を促進することとしている。

ゲノム編集食品の表示のあり方も、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（消費者庁2019）。ゲノム編集食品と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、表示を義務付けることは現時点では妥当でないと判断された。一方、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消費者庁より示されている。

ゲノム編集技術は、我々が将来直面する様々な問題を解決する一つの重要な技術であると思われる。この技術をますます発展させ適切な取扱い方針と国民理解のもとに社会実装が進められることが必要であると思われる。

引用文献

- Friedrichs, S. *et al.* 2019. Meeting report of the OECD conference on “Genome Editing: Applications in Agriculture - Implications for Health, Environment and Regulation” *Transgenic Res* 28:419–463.
- FSANZ 2019. <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/gmfood/Documents/NBT%20Final%20report.pdf>

[gov.au/consumer/gmfood/Documents/NBT%20Final%20report.pdf](https://www.foodstandards.gov.au/consumer/gmfood/Documents/NBT%20Final%20report.pdf)

Itoh, T. *et al.* 2020. Foreign DNA detection by high-throughput sequencing to regulate genome-edited agricultural products. *Scientific Reports* 10: 4914.

環境省 2019. <https://www.env.go.jp/press/106439.html>

経済産業省 2019. https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/anzen-shinsa2.html#genome_editing.

厚生労働省 2019a. <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000494346.pdf>

厚生労働省 2019b. <https://www.mhlw.go.jp/content/000549423.pdf>

農林水産省 2019. <https://www.maff.go.jp/j/gress/syoan/nouan/attach/pdf/191009-2.pdf>

文部科学省 2019. <https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2189.pdf>

消費者庁 2019 https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/quality/genome/

USDA-APHIS 2020a. https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/Regulated_Article_Letters_of_Inquiry

USDA-APHIS 2020b. https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/biotech-rule-revision/secure-rule/secure-about/340_2017_perdue_biotechreg

Lema, M.A. 2019. Regulatory aspects of gene editing in Argentina, *Transgenic Res* 28,147–150