

## 特別講演 IV

### 組換え微生物の安全性を考える

五十君 静信

国立医薬品食品衛生研究所

食品衛生管理部第一室

東京都世田谷区上用賀 1-18-1



学歴： 1984年 東京大学農学部卒業  
1989年 東京大学大学院博士課程修了、農学博士（獣医学専攻）  
略歴：  
1989～2002年 国立感染症研究所（旧国立予防衛生研究所）  
1996年 メリーランド大学（米国）医学部ワクチン開発センターへ留学  
2002年 厚生労働省の研究機関の再編成により、国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部所属となる  
現在 国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第一室長

研究テーマ： (1) 食中毒起因細菌の病原性およびその制御に関する研究  
(2) 遺伝子組換え食品の安全性に関する研究  
(3) 組換え乳酸菌を用いた機能製剤に関する研究

## 組換え微生物の安全性を考える

国立医薬品食品衛生研究所 五十君 静信

国内では、1996年の腸管出血性大腸菌による大規模な食中毒、その後ブドウ球菌エンテロトキシンによる戦後最大級の集団食中毒、鶏インフルエンザ等とこのところ食品関連微生物による重要な問題が発生しており、BSE問題とあわせ、食品の安全性に関する議論が盛んに行われている。食品添加物、ホルモン様物質、アレルギー物質など化学的な有害物質に関する問題も加わり、食品の安全性に関わる一般消費者の関心は高い。国の行政機関もこのような状況に対応する形で、内閣府に食品安全委員会をつくり、食品の安全確保に取り組んでいる。国際的にも、各種の新興再興感染症の流行を受け、多くの微生物感染症の主要な感染ルートである食品の安全性の担保は、重要な課題として盛んに議論されている。食品中の有害化学物質の問題も同様に取り組みが進んでいる。このような食品を取り巻く病原微生物の制御や有害化学物質の問題に加え、近年はすこし質の異なる食品安全の問題の議論が始まっている。それは新規の食品の安全性をどのように考えていったらよいかといった問題である。科学技術の進歩にあわせ、遺伝子組換え技術のような新しい技術による新規の食品が登場し、その安全性をどのように担保したらよいのだろうかという問題である。毒性物質や感染症の病原体の様に、食品への混入が明らかな危害となる場合は、その原因物質あるいは微生物をどのように排除するかが問題となる。それぞれの有害因子はこれまでの毒性学的手法により判定することにより特定が可能であり、その制御方法はこのような毒性因子の排除である。一方、遺伝子組換え食品のような新規開発食品の安全性では、これまでの毒性学的手法のみではその安全性を担保することは難しく、“食品自体の安全とは”といった根本的な議論が必要となる。すなわち、これまで食品の安全という場合は、食品に混入してくる毒性物質や病原微生物の毒性や病原性が主に議論され、それらを排除すれば食品の安全が確保された。このとき食品自体の安全性が議論されていたわけではなかった。たとえば、現在我々が日常的に摂取している食品は、安全性の議論を経て安全だから食べているわけではなく、まず食べることがあり健康障害が起きなかったと思われるものが食品として食べ続けられてきている。個々の食品では、その成分を分析すると微量の毒性物質や変異原性物質を含むことも多い。またほとんどの食品は無菌ではなく、腐敗菌を始め多くの微生物が存在する。食品とはヒトという動物が生存するためにそのエネルギーを補給するための手段であり、選択肢が少なくなれば生命維持が優先される。

新規開発食品の安全性は、食品自体の安全性を評価することであり、従来毒性学的手法主体の安全性評価では充分でなく、新たなる考え方が必要である。これに対する考え方としては、遺伝子組換え食品のガイドライン作成過程でFAO/WHOの専門家会議およびCodexで展開された議論が大変参考になる。これらのガイドラインでは、新規に開発された遺伝子組換え食品の安全性は、その組換え食品に対し相当と考えられる比較対象として従来の食品“比較対象となる食品”を設定し、その食品との比較において安全性を評価し

てゆこうという考え方である。食経験がある従来の食品に関しては、それ自体の安全性に関する議論を行う必要がない。Codex の作成した遺伝子組換え植物食品および遺伝子組換え微生物応用食品のガイドラインとも、この考え方に従い安全性評価を行うことになっている。こうすることにより、従来の食品に対する安全性の議論に時間を費やす必要はなくなり、遺伝子組換えによって生じた新たな要素に関し安全性を評価し、効率のよい安全性の議論を行うことが可能となっている。国内の遺伝子組換えガイドラインは、食品安全委員会に審査が移ったことにあわせ、従来の厚生労働省の審査との連続性を保ちながら、Codex のガイドラインを取り入れ書き直された。草案時に、これまでの安全性審査におけるいろいろな問題点を整理し、申請者には申請書を書きやすく、審査する委員には審査が効率的に行えるように、ガイドラインが大幅に整理されており、実用的なガイドラインに改良されている。

食品微生物の分野では、Codex により遺伝子組換え微生物応用食品のガイドラインが作成されたことから、組換え技術の微生物への応用が現実になりつつある。これまでは、遺伝子組換え微生物を利用した食品添加物のように、組換え体自信はヒトが摂取しないものについては国内においても実用化していた。今後は組換え微生物自身を食する食品も登場してくることになる。組換え体自身を食するとすると乳酸菌への組換えが最も想定される。乳酸菌はこれまでに知られていた有用な機能の強化や新たな機能の獲得といった方向性を持って育種されてゆくと思われる。既に、プロバイオティクスとしての効果を高める、ワクチンの抗原運搬体として感染症の制御に役立てるなどといった基礎研究が進められている。乳酸菌のヒトや動物の健康に対する機能の研究は、いろいろな面から進められ、多くの有用な機能が知られ、そのメカニズムについても科学的に解明されつつある。最もよく知られた乳酸菌の機能はプロバイオティクスとしての機能で、ヒトにおけるさまざま多様な保健効果が知られている。プロバイオティクスは、通常健康状態において保健効果や感染防御効果を期待でき、ヒトや動物の健康維持に大変有用である。プロバイオティクスは効果があるといっても機能を持った食品であり、それ故、これまで用量や使用法をそれほど厳密に管理しなくとも、安心して用いる事ができた。もちろんプロバイオティクスの安全性に関する議論もある。一般的には医薬品に比べその効果は弱く、“効き過ぎない”からこそ、長期にわたり、広く安全に用いられてきたのである。すなわち、“効果はあるが、あまり強力でない”ということが、乳酸菌の安全性において重要であった。乳酸菌へ遺伝子組換え技術を導入するという事は、この一線を越える可能性がある。従って、遺伝子組換え技術を乳酸菌に導入することは、より高い効果や新しい機能を期待するとともに、組換え体に期待された効果や機能が得られるとすれば、常に安全性に関する議論や確認を行う必要がある。これまでは、乳酸菌への組換えの応用はどちらかというところタブーであるかのごとく扱われてきた。今後は、組換えにより得られる乳酸菌の機能によるメリットと安全性すなわちリスクを秤にかけて、乳酸菌における組換え技術の有用性を正当に評価してゆくにはどうしたらよいかを考えてみる必要があると思われる。

## Safety evaluation of genetically modified microorganisms

Shizunobu Igimi, National Institute of Health Sciences

Serious problems have recently been caused by food-related microorganisms such as large-scale food poisoning caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* in 1996, the largest post-war incidence of food poisoning caused by staphylococcal enterotoxin, and avian influenza, and safety of foods is actively discussed together with the BSE problem. Combining with problems of chemical harmful substances such as food additives, hormone-like substances, and allergic substances, general consumers are highly interested in food safety. Under such circumstances, the administrative agency has established the Food Safety Commission in the cabinet, and takes measures for maintaining food safety. Internationally, upon epidemics of various emerging and re-emerging infectious diseases that are the major routes of infection in many microbial infectious diseases, food safety is actively discussed as an important issue. Measures for problems of harmful substances in foods are also taken. In addition to problems surrounding foods such as control of pathogenic microorganisms and harmful chemical substances, different problems of food safety has recently been discussed, which is consideration of safety of novel foods. With advances in scientific technology, novel foods developed by new techniques, such as gene recombination, have appeared, and how to secure the safety of such foods is a new issue. When contamination of food is the cause such as contamination with toxic substances and pathogens of infectious diseases, the problem is how to eliminate the causative substances or microorganisms. Harmful factors can be identified by the current toxicological methods, and diseases can be controlled by elimination of toxic factors. In contrast, it is difficult to secure the safety of newly developed foods such as genetically modified foods (GMFs) by the current toxicological techniques alone, and fundamental discussion such as ‘what is safety of food itself?’ is necessary. Toxic substances and pathogenic microorganisms contaminating foods have been mainly discussed for food safety, and food safety could be secured by elimination of these substances, but safety of food itself has not been discussed. For example, foods ingested in daily life are not ingested because its safety has been discussed, and foods that may have not impaired health are frequently eaten. On composition analysis, many foods contain trace amounts of toxic or mutagenic substances. Moreover, most foods are not aseptic, and many microorganisms including putrefactive bacteria are present. Foods are measures of supplying energy for survival of humans, and sustaining of life is prioritized when choices decrease.

Safety of newly developed foods is to be evaluated by evaluating safety of the food itself. Safety evaluation mainly made by the current toxicological techniques is insufficient, and new approaches are necessary. Discussions made by the joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology and Codex Alimentarius Commission during preparation of guidelines for GMFs are very helpful. In these report and guideline provide important recommendations on the use of “substantial equivalence” as a concept to

guide the further safety assessment process. A “conventional counterpart” considered comparable to the new GMF is selected from the current foods, and safety of the new GMF is evaluated by comparison with the control food. When history of safety use as food is available, discussion of safety of the control food itself is not necessary. The guidelines for genetically modified plants and genetically modified microorganisms (GMMs) prescribe to perform safety evaluation based on this concept. Using this method, it is not necessary to consume time for discussion of safety of the current foods, and safety evaluation of new factors generated by genetically modification and efficient discussion of safety become possible. The Japanese guidelines for GMFs have been revised upon transfer of examination to the Food Safety Commission, and the Codex guidelines were incorporated with retention of continuity to the previous examination performed by the Ministry of Health, Welfare and Labor. Various problems in the safety examination were organized in drafting the guidelines, and the guidelines were reorganized and became practical so that applicants can easily fill applications and the committee members can efficiently examine applications.

In the field of food microbiology, application of genetically modification to microorganisms has been realized after establishment of the Codex guidelines for foods produced with the aid of GMMs. As food additives utilizing GMMs, GMMs themselves not ingested by humans have become commercially practical in Japan. In the future, foods containing edible GMMs will appear. For edible GMMs, genetically modification of Lactic Acid Bacteria (LAB) is most predictable. Breeding of LAB will be performed to strengthen known useful function and acquire new function. Basic studies for increasing the probiotic effect and for use vaccines as an antigen delivery vehicles for control of infectious diseases have been progressing. Studies of function of LAB for human and animal health have progressed in various aspects, and many useful functions are known, and elucidation of the mechanisms is underway. The best-known function of LAB is its probiotic function, and various health effects on humans are recognized. Probiotics are expected to exhibit health effects and prevent infection in the normal health condition, and are very useful for maintenance of health of humans and animals. Despite the effects, probiotics are functional foods, and thus, can be used with feeling of security without strict management of the amount and method of consumption. Safety of probiotics is also discussed, but the effects are generally weaker than drugs and ‘not excessive’, and this is the reason for widely use of probiotics for long time. Probiotics are ‘effective but not excessive’, and this has been important for safety of LAB. However, introduction of the genetically modification technique into LAB might exceed this line, and is expected to provide a higher effect and new function. However, discussion and confirmation of safety is necessary when a GMM acquires an expected effect and function. Application of genetically modification to LAB has been taboo. It is necessary to consider how to reasonably evaluate the usefulness of the genetically modification technique for LAB based on comparison of function of LAB acquired by genetically modification with safety that is a risk.