

農林水産技術会議事務局「新たな育種技術研究会」(第4回)  
(2013.12.19)

米欧における「新しい植物育種技術」  
をめぐる規制動向  
—海外動向調査報告—

茨城大学農学部

立川 雅司

mtachi@mx.ibaraki.ac.jp



# 報告内容

- 海外調査訪問先
- アメリカにおける検討状況と主なポイント  
(3省庁の基本的考え方等)
- EUにおける検討状況と主なポイント  
(欧州委員会、加盟国の考え方等)
- 結論

【補足資料】

# 海外調査訪問先

- **アメリカ調査** (①2013年9月、②12月)

桂(九農セ)、雑賀(生物研)、戸栗(JATAFF)、立川(茨大)

① USDA, FDA, ASTA, CSPI, Monsanto, Dupont

② EPA, Croplife, Bayer, BASF, Syngenta, Precision, Collectis, Harvard Univ.

- **EU調査** (2013年11月)

田部井(生物研)、桂(九農セ)、戸栗(JATAFF)、立川(茨大)

- 独 (JKI, ZKBS), 蘭 (Wageningen Univ., Rijk Zwaan, Keygene), DG Sanco, Europabio

# 政府の対応①: USDA



- NBTに対しては、**ケースバイケースで判断**されている模様。
- USDA-APHISに対する開発者からの質問に対しては個別に回答。結果についてはAPHIS-BRSのHPに掲載されている。
- これらは個別の製品に対する判断であり、この判断を他の製品に一般化することはできないと考えられる。**= 特定技術に対する規制除外の判断はなされていない**と理解してよいのでは？
- 判断のポイントは、導入遺伝子や導入方法において、**植物病害 (Plant Pest)** が関係しているかどうか。

# USDAによる「規制対象外」の判断例



## 【USDA】

- ・2004/3: **Cibus社のODM**に関して「規制権限外」との文書送付。
- ・2010/5: **Dow社のZFN**に関して「規制権限外」との文書送付。
- ・2011/6: **Pioneer社のSeed Production Technology由来の後代作物**を、USDAは非GMと認める。(GMの親系統は、規制解除)
- ・2011/7: **Scotts Miracle-Gro社による除草剤耐性 Kentucky bluegrass**を規制権限外と認めた(植物病害虫由来の遺伝子を使用せず)

これ以降の判断に関しては、下記のサイトを参照

[http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/reg\\_loi.shtml](http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/reg_loi.shtml)

## 【EPA】

- ・Cisgenicに関しては、**EPAが規制対象外とすることを検討中**と伝えられている。(Waltz, 2011, Nat. Biotechnol. 29:677)

# USDA-APHISによる判断例

| APHIS回答日付      | 申請者  | 作物                 | 形質                                      | 関連技術   | APHISの判断   |
|----------------|--|--------------------|---|--|--|
| 2011/7/1       | Scott  | Kentucky Bluegrass | Glyphosate tolerance                    | Transgenic-no plant pest sequences   | 規制対象外(植物病害に該当せず)   |
| 2011/10/27     | North Carolina State Univ                    | Tobacco            | Early Flowering                         | Null segregants  | 規制対象外(導入遺伝子が含まれていない)   |
| 2011/10/27     | NZ Institute for Plant and Food Research Ltd | Petunia            | CMS trait transfer example              | Centromere mediated chromosome elimination   | 規制対象外(後代に導入遺伝子が含まれていないならば)   |
| 2011/12/16     | Celectis                                     | 様々な例               | 様々な例                                    | Meganuclease (I-Cre1 from green algae) for functional gene deletion/knockouts; MGN1 and MGN2 | MGN1に関しては大部分の場合規制対象外(Deletionの過程において外来遺伝子がゲノムに入らない限り)。テンプレート分子を使用するMGN2に関してはケースバイケースで判断。                 |
| 2010/5/26      | Dow  | Maize              | Reduced Phytate Production              | EXZACT- ZFN-1  | ZFN技術によりDeletionを誘導した植物は規制対象外である。  |
| 2012/3/8(追加回答) | Dow  | 限定されていない(Maizeを例示) | 限定されていない(Reduced Phytate Productionを例示) | EXZACT- ZFN-1, 2, 3  | もしも操作した植物が植物病害であったり、植物病害を用いて導入した場合には当該の操作された植物は規制対象。またZFN技術は置換や遺伝物質の導入も行うことができるため、これらに関してはケースバイケースで判断する。 |
| 2012/4/2       | Wageningen Univ                              | Apple              | Apple scab resistance (Vf gene)         | Cisgenic   | アグロバクテリウム(植物病害)をベクターに用いているため規制対象   |

## 政府の対応②：EPA



- 基本的に**ケースバイケースの立場**。1塩基変異であっても、PIPsと見なしうる変化をもたらす可能性。
- EPAのOCSP/OPPによる政策提案 (Anticipated Regulatory Development in FY 2011) において、**Cisgenic PIPsをPIPs登録の対象から除外する提案**を行う意思を表明。〔※PIPs＝Plant-incorporated Protectants〕（但し、**リソース面での制約のため提案作成作業は進捗していない。EPA担当者**）
- 背景： 慣行育種による作物に関しては、PIPs登録から除外されており、この除外規定をCisgenic作物にも拡大しようというもの。
- 「**農薬としてのRNAi**」について、14年1月に公聴会。

# 政府の対応③：FDA



- 2013年9月、FDA担当者にヒアリングした限りでは、まだ部内での検討中であり、**明確な方針は未定**。
- 今後、Industry Guidanceを出すかどうかも未定。
- 一般の組換え食品に関しても、そもそも任意の Consultationのもとで評価されており、**現状と大きく変わることはないのでは？**との印象
- **製品の安全性を確保する最終的な責任は企業にあるという立場(=3省庁共通の立場)**

# Null segregantに対する考え方



(2013.9のAPHISへの調査結果)

- 植物病害虫関連の外来遺伝子が存在しないのであれば、規制対象外とされる。
- USDA-APHISから、特定の技術を指定して、外来遺伝子の有無の確認を求めることは無い。申請者とのコミュニケーションの中で、科学的妥当性が認められれば良い。
- 現時点では、次世代シーケンサーでの検証を求めることは無い。
- 外来遺伝子が残存しないことを確保することは、**企業側の責任**である (regulated articleが販売後に発見されれば法律違反)。

# TALENに対する規制の可能性



- USDAでは、**植物病害 (plant pest)** 由来の遺伝子やベクターを使用したものに対しては規制権限を有する。
- **TALENは、Xanthomonas属細菌由来**であり、連邦行政規則 (7 CFR 340.2) の植物病害リストに記載。しかし、TALENは、植物のhypertrophy (細胞、組織の肥大) や過敏反応に必要なNLS (核移行シグナル) やAAD (転写活性化因子) を削って作っているため植物への病害性を失っている。
- **現在、Cellestis社より、USDAに照会中。**

# NBTに関するEUの検討経過：3つの流れ



- 2007/4 オランダから欧州委員会に検討要請
- 2008/12 新技術検討委員会 (NTWG) を設置
- 2010/5 JRC-IPTSにおいてワークショップ
- 2011/4 欧州委員会からEFSAにリスク評価依頼
- 2011/5 JRCより報告書公表 (New plant breeding techniques: State-of-the-art and prospects for commercial development)
- 2011/9 JRC主催の国際ワークショップ開催
- 2012/1 NTWGの最終報告書とりまとめ (非公表)
- 2012/2 上記 JRC-IPTSによるWS報告書、EFSA意見 (cisgenesis/intragenesis) 公表
- 2012/10 EFSA意見 (ZFN-3) 公表
- いつ? 欧州委員会が、NBTに関する方針を決定?

# NBTへの対応動向①



## 【EU】

- NBTの検討は、環境総局で開始され、その後、DG Sancoに継承。
- GMOをめぐるっては、**加盟国間に温度差**がある。  
NBTに関しても同様の温度差が生じる可能性。
- NBTに関しては、現行の環境放出指令の定義では、規制から免除される場合が多い。
- カバーするためには、指令改訂が必要。しかし、**政治的な合意は短期的には困難。結果的に、規制上のあいまいさが長期間つづく可能性。**
- **有機農業団体からも、懸念が生じることが想定。**

## NBTへの対応動向②



### 【EU】

- NTWGのレポートがまとめられ(2012年1月)、**各加盟国が評価している状況。**
- 2013年12月現在では、DG Sancoによる正式決定はまだなされていない模様(検討は進捗していない)。
- **加盟国や団体によっては、上記レポートに対するPositionを表明している。(ドイツ、UK、ESAなど)**
- NTWGの考え方に対しては、**基本的に賛同する意見が多いことから、欧州委員会の立場も(政治的要因が介在しない限り)、NTWGの見解から大きく乖離することはないのではと考えられる。**

# 欧州委員会による検討は、中断状況



- 2013年8月にNBTの担当者が異動して以降、後任が未定の状態にあり、**実質的な作業が進んでいない**状況。(ただし、NBTの技術毎に指令の**法令解釈上の位置づけ**に関する総局内での検討は継続。)
- 2014年5月の**欧州議会選挙、その後の欧州委員の交代**など、一連の政治プロセスが終了後、実質的な検討が再開される見込み。
- 動きがあるとしても、**2015年以降**になる見通し。
- 欧州委員会は、NBTが政治 이슈 に上らないように細心の注意を払っている模様 (Europabio情報)

# EU加盟国の見解

赤字:  
NTWG見解  
への意見

- ドイツ(ZKBS)
  - Position statement of the ZKBS on new plant breeding techniques (June 2012)
- イギリス(Defra-ACRE)
  - Advice on a plant breeding technique involving oligo-directed mutagenesis: RTDS™ (March 2011)
  - ACRE advice: New techniques used in plant breeding (July 2012)
  - Report 2: Why a modern understanding of genomes demonstrates the need for a new regulatory system for GMOs (Sep 2013)
- オランダ(COGEM)
  - New techniques in plant biotechnology (Oct 2006)
  - Novel Plant Breeding Techniques (June 2009)
  - The status of oligonucleotides (July 2010)
- フランス(HCB): 内部にWGを設置し3月末までに報告書作成。

# 民間団体の見解 (Position)

- 欧州種子協会 (ESA)

育種産業の競争力向上の観点

Position: New Breeding Techniques – ensuring Progress and Diversity in Plant Breeding (2012-7)

- European Plant Science Organization (EPSO)

Position: On New Breeding Techniques - Ensuring an Innovative and Diversified European Agriculture – (2012-12)

いずれも、NTWGの結論を歓迎

# 環境放出指令における規制対象



## 規制対象 [附属書 1 A Part 1]

- (1) 生体外で作成された核酸分子をベクター系に挿入することにより遺伝物質の新たな組合せを形成し、自然には存在しないが継続的継代が可能な宿主生物中に導入する組換え核酸技術
- (2) 生体外で調製された遺伝物質を直接生物体に導入する技術。
- (3) 自然では起らない方法による2つ以上の細胞の融合

GM

## 除外 [附属書 1 B]

- (1) 突然変異誘導
- (2) 植物細胞の細胞融合(プロトプラストフュージョンを含む)であつて、生じる生物を通常の育種技術によっても作り出せるもの

## 非GM [附属書 1 A Part 2]

- (1) 試験管内受精
- (2) 接合、形質導入、形質転換等の自然のプロセス
- (3) 倍数性誘導

# NBTに関するWGの結論(2012.1)①

|   | 2001/18/ECにおける位置づけ           |              |                                       | 検知  | 備考 | ドイツ政府(BVL)の見解  |
|---|------------------------------|--------------|---------------------------------------|---|----|--|
|   | GMO(規制対象)                    | GMOであるが規制対象外 | 非GM                                   |   |    |  |
|   | 附属書1A Part 1                 | 附属書1B        | 附属書1A Part 2                          |   |    |  |
| ODM   |                              | ◎            |                                       | 「慣行」的な突然変異手法と区別できない   |    | GMOではない(NTWGと同意見)  |
| ZFN-1/ZFN-2                                   |                              | ◎            |                                       | 同上  |    | GMOではない(NTWGと同意見。但し、導入DNAが染色体に組み込まれないタイプの「育成途上組織」の評価に関しては意見が異なる。)            |
| ZFN-3   | ◎                            |              |                                       | DNA配列に関する事前情報があれば、PCRで検知可能  |    | GMOである(NTWGと同意見)   |
| cisgenesis/intragenesis                       | ◎                            |              |                                       | 導入DNAの配列および近傍配列の情報があれば検知可能  |    | シスジェネシスにおいては、ボーダー配列とマーカー遺伝子が存在していなければ、セルフクローニングと同等とみなすと考える。それ以外の点は、NTWGと同意見。 |
| grafting                                      | ◎(植物体全体)                     |              | ◎(GM台木に非GM穂木を接ぎ木したものから得られた種子・果実・後代植物) | 植物体全体であれば、適切な情報があれば検知可能。GM台木と非GM穂木との接ぎ木から産出された果実等は、現時点で検知不可能(将来も困難であろう) |    | NTWGと同意見   |
| agro-infiltration "sense stricto"により作出される後代植物 |                              |              | ◎(ゲノム内に安定的に導入されていないことが関連データで示される場合)   | ゲノム内に安定的に導入されていないものに関しては、後代植物は検知不可能                                     |    | 基本的にNTWGと同意見。浸漬した植物はGMOではないが、GMOを内部に有している。後代にGMOを引き継がないのであれば、GMOではない。        |
| "floral dip"により作出される後代植物                      | ◎(ゲノム内に安定的に導入されるよう設計されているため) |              |                                       | ゲノム内に安定的に導入されているものに関しては検知と同定が可能。(適切な情報が必要)                              |    | 基本的にNTWGと同意見。但し、遺伝子改変された体細胞を含んだ浸漬植物についてはGMOとは考えない。この点、NTWGの評価は不十分。           |

# NBTに関するWGの結論(2012.1)②

|   | 2001/18/ECにおける位置づけ   |              |  | 検知                                  | 備考  | ドイツ政府(BVL)の見解 |
|---|--|--------------|--|-------------------------------------|---|---------------|
|   | GMO(規制対象)  | GMOであるが規制対象外 | 非GM  |                                     |   |               |
|   | 附属書1A Part 1   | 附属書1B        | 附属書1A Part 2   |                                     |   |               |
| RdDM(シナリオ1:新たな配列のDNAが挿入され、後代に伝達される)                             | ◎  |              |  | 影響が後代に残る場合にのみ、その特徴(表現型とメチル化)から同定が可能 |   | NTWGと同意見      |
| RdDM(シナリオ2:新たな配列のDNAが挿入され、育成途中の組織には残るものの、後代には伝達されない。メチル化もやがて消失) |  |              | ◎(ヌクレオチドに対して後代に伝達される変化が起きていないため。メチル化そのものは指令の対象外。)          | 同上                                  | 育成途中の組織(intermediate organism)をGMOと見るかどうかに関しては、解釈が分かれる。 |               |
| RdDM(シナリオ3:新たな配列のDNAが挿入されるが、後代には伝達されない。メチル化の状態は存在し続ける)          |  |              | ◎(同上)  | 同上                                  | 同上  |               |
| Reverse Breeding  | ◎(RNA干渉による組換えが起きている場合には、育成途中の組織(intermediate organism)は指令対象) |              | ◎(DNAに新たな挿入配列が残っていない場合、その最終的な生物(resulting organism)は指令対象外) | 遺伝子改変された配列が存在しない最終製品は検知不可能          |   | NTWGと同意見      |



# NTWGWの判断基準

- 新規の改変遺伝子が、ゲノム内に安定的に導入されているか？
- かつ、上記の遺伝子が、後代に安定的に継承され、最終的的生物に残存するか？

➡ どちらも「YES」であれば、規制対象

- …この考え方が採用されるならば、プロダクト
- ベースの規制に移行しつつあるといえる？

# 新規食品規則による規制



- NBT由来製品が非GMと見なされ、GM規制の対象外とされた場合であっても、**食品成分として大きな変化が生じる場合には、新規食品規則 (Novel Food Regulation) による規制対象 (事前認可制、義務表示対象) となる可能性。**
- 新規食品規則 (Regulation No.258/97) の改訂案は、**2013年末にも欧州委員会から提案される予定。**この中で、NBT由来食品に関する規程、定義について注意すべき。
- **「GMであるかどうかの判断」と「リスクの有無に関する判断」を分離して、2段構えの規制を想定。**

# CisgenesisがGMである根拠



- 下記の規定により、GMと判断 [独ZKBSの解釈]
- Annex 1 A Part 1 (2):

“techniques involving the direct introduction into an organism of **heritable material prepared outside the organism** including micro-injection, macroinjection and micro-encapsulation;”
- EU加盟国のなかで、**オランダ議会は、この規定を改定することを熱望**しており、政治的課題にもなっている。しかし、現実的には指令改訂は困難と見られている。

# Null segregantに対する考え方



(2013.11のEU調査結果)

- Null segregantに対して、ゲノム内での外来遺伝子の残存方法について各訪問先で質問。
- **ドイツ**のリスク評価機関(ZKBS)では、過去の問い合わせにおいて、開発者に対して**全ゲノムのシーケンスを確認することを推奨**したとのこと。企業が自分を守ることにもつながるため。
- **オランダ**の助言委員会(COGEM)では、**サザンやPCRによる確認が現実的**であるとの回答。
- 加盟国毎に意見が異なる。
- なお、**GM由来のNull segregantは、明確に除外されない限り、EU規制上はGMと見なされる**(COGEM)

# 結 論

## 【アメリカ】

- アメリカにおいては、規制3省庁のいずれも、基本的に**ケースバイケース**での判断を行う方針。
- USDA(規制根拠: Plant Pest)からは、NBT関連製品に関して、**すでにいくつかの判断**が示されている。
- FDAも含めて、製品の**安全性確保は企業責任**とされており、外来遺伝子の残存がないよう確保することも企業に委ねられている。開発者や企業は、自己防衛のためにも、政府に意見を求めている状況。

## 【EU】

- EUでは、欧州委員会での検討が滞っており、具体的な進展は、2015年以降になる見通し。
- GM規制だけでなく、新規食品規則との重層的な規制が検討されている。