

ILSI JAPAN

2019

No.
139

- ・平成から令和へ；ILSI Japan の役割
森永乳業株式会社 執行役員 研究本部 素材応用研究所長 阿部 文明
- ・食品産業界での微生物解析における NGS の活用の未来の方向性について
東京海洋大学 学術研究院 食品生産学部門 教授 木村 凡
- ・ゲノム塩基配列を用いた微生物の有害遺伝子情報検索支援ツール - MiFuP Safety
独立行政法人 製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジーセンター (NBRC)
計画課 バイオIT 戦略室 主査 黄地 祥子
- ・毒性関連ビッグデータを用いた毒性予測システム (AI-SHIPS) の構築に向けて
東京大学工学系研究科システム工学専攻 特任研究員 AI-SHIPS 事務局長 庄野 文章
- ・一般化学物質の経口吸収過程を含む生理学的薬物動態モデル構築の取り組み
昭和薬科大学 薬物動態学研究室 山崎 浩史
- ・わが国の学術目的での遺伝子組換え植物の第一種使用規程の承認審査の変遷：申請者の視点による評価
1) 筑波大学・生命環境系 2) 筑波大学・つくば機能植物イノベーション研究センター
小口 太一^{1,2)} / 菊池 彰^{1,2)} / 渡邊 和男^{1,2)}
- ・＜研究所紹介＞
日清オイリオグループ株式会社の研究開発
日清オイリオグループ株式会社 理事 中央研究所長 土屋 欣也
- ・ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 ワークショップ
“遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する公開ワークショップ
— 隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する考察”
- ・組換え微生物を用いた高度に精製された添加物・食品の安全性評価の科学的な考え方についてワークショップ
- ・FAO/WHO 合同食品規格計画
第 51 回コーデックス食品添加物部会報告
- ・＜フラッシュ・レポート＞
 - ・健康な食事研究会 進捗報告会
 - ・ILSI Japan 食品微生物研究部会 2019 公開シンポジウム
～ NGS の食品安全への展望 ～
- ・＜研究会トピックス＞
 - ・「食品の試験管内糖化速度測定法 (GR 法)」に関する研究発表が日本農芸化学会トピックス賞を授賞
 - ・ILSI Japan 健康な食事研究会 WG1 健康な食事の概念構築
2017 年～2018 年活動報告 『日本食の研究動向調査』



特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構

International Life Sciences Institute Japan

International Life Sciences Institute, ILSI は、1978 年にアメリカで設立された非営利の団体です。

ILSI は、科学的な視点で、健康・栄養・安全性・環境に関わる問題の解決および正しい理解を目指すとともに、今後発生する恐れのある問題を事前に予測して対応していくなど、活発な活動を行っています。現在、世界中の 400 社以上の企業が会員となって、その活動を支えています。

多くの人々にとって重大な関心事であるこれらの問題の解決には、しっかりとした科学的アプローチが不可欠です。ILSI はこれらに関連する科学研究を行い、あるいは支援し、その成果を会合や出版物を通じて公表しています。そしてその活動の内容は世界の各方面から高く評価されています。

アメリカ、ヨーロッパをはじめ各国で、国際協調を目指した政策を決定する際には、科学的データの提供者としても国際的に高い信頼を得ています。

特定非営利活動法人国際生命科学研究機構 (ILSI Japan) は、ILSI の日本支部として 1981 年に設立されました。ILSI の一員として世界的な活動の一翼を担うとともに、日本独自の問題にも積極的に取り組んでいます。



イルシー ILSI JAPAN

目次

平成から令和へ；ILSI Japan の役割	1
阿部 文明	
食品産業界での微生物解析における NGS の活用の未来の方向性について	4
木村 凡	
ゲノム塩基配列を用いた微生物の有害遺伝子情報検索支援ツール - MiFuP Safety ...	15
黄地 祥子	
毒性関連ビッグデータを用いた毒性予測システム（AI-SHIPS）の構築に向けて	29
庄野 文章	
一般化学物質の経口吸収過程を含む生理学的薬物動態モデル構築の取り組み	38
山崎 浩史	
わが国の学術目的での遺伝子組換え植物の第一種使用規程の承認審査の変遷：申請者の視点による評価	45
小口 太一 / 菊池 彰 / 渡邊 和男	
<研究所紹介>	
日清オイリオグループ株式会社の研究開発	63
土屋 欣也	

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 ワークショップ

“遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する公開ワークショップ ―隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する考察”…………… 70

後藤 秀俊

組換え微生物を用いた高度に精製された添加物・食品の安全性評価の科学的な考え方についてワークショップ …………… 78

加村 澄子

FAO/WHO 合同食品規格計画

第 51 回コーデックス食品添加物部会報告 …………… 85

林 新茂

<フラッシュ・レポート>

・健康な食事研究会 進捗報告会 …………… 106

ILSI Japan 健康な食事研究会

・ILSI Japan 食品微生物研究部会 2019 公開シンポジウム

～NGS の食品安全への展望～ …………… 112

片瀬 満

<研究会トピックス>

・「食品の試験管内糖化速度測定法 (GR 法)」に関する研究発表が日本農芸化学会トピックス賞を授賞 …………… 117

佐々木 一

・ILSI Japan 健康な食事研究会 WG1 健康な食事の概念構築

2017 年～2018 年活動報告 『日本食の研究動向調査』…………… 119

ILSI Japan 健康な食事研究会 ワーキンググループ 1

会報

I. 会員の異動 …………… 139

II. ILSI Japan の主な動き …………… 139

III. 発刊のお知らせ …………… 142

IV. ILSI Japan 出版物 …………… 143

CONTENTS

From HEISEI to REIWA; The Role of ILSI Japan	1
FUMIAKI ABE	
Future Direction of Utilization of NGS in Microbial Analysis in Food Industry	4
BON KIMURA	
MiFuP Safety: A Database Service for Finding Genes Associated with Harmful Functions in Microbial Genome Sequences	15
SHOKO OHJI	
Development of Chemical Toxicity Prediction System (AI-SHIPS) Using Toxicity Related Big Data	29
FUMIAKI SHONO	
A Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Predict Chemical Concentrations in Livers after Virtual Oral Doses	38
HIROSHI YAMAZAKI	
The Transition of Operation of the Type 1 Usage Regulation Examination at the Research and Development Stage in Japan and Its Evaluation, as an Applicant Viewpoint	45
TAICHI OGUCHI / AKIRA KIKUCH / KAZUO N. WATANABE	
<Research Institute of ILSI Japan Members>	
The Nisshin OilliO Group's R&D	63
KINYA TSUCHIYA	

ILSI Japan Biotechnology Research Committee: Workshop on Application of Data Transportability in ERA of Genetically Modified Plants	70
HIDETOSHI GOTO	

The Workshop on Safety Assessments for Highly Purified Food/Food Additives Produced with Genetically Modified Microorganisms	78
SUMIKO KAMURA	

Report of the 51st Session of the Codex Committee on Food Additives	85
SHIN-MO HAYASHI	

<Flash Report>

•Progress Briefing Meeting of ILSI Japan Healthful Diet Research Committee	106
ILSI Japan Healthful Diet Research Committee	
•ILSI Japan Food Microorganisms Task Force Symposium 2019: Future Prospects of Next Generation Sequencing for Food Safety	112
MITSURU KATASE	

<ILSI Japan Research Committee Topics>

•Presentation on the ILSI Japan GR Project Was Selected as an Outstanding Topic at the 2019 Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry	117
HAJIME SASAKI	
•Healthful Diet Research Committee Working Group¹ (Definition of Healthful Diet) Trend Survey of “Japanese Diet” Research	119
Working Group 1, ILSI Japan Healthful Diet Research Committee	

From ILSI Japan

I . Member Changes	139
II . Record of ILSI Japan Activities	139
III . ILSI Japan’s New Publications	142
IV . ILSI Japan Publications	143

平成から令和へ：ILSI Japan の役割

森永乳業株式会社
執行役員
研究本部素材応用研究所長

阿部 文明



平成が過ぎ、令和の時代となりました。平成時代を振り返って見ると、様々な変化が起きた30年間だったのではないのでしょうか。平成元年には1億2千3百万人だった日本人口は平成22年に1億2千8百万人のピークを迎えた後、戦争などの特別なイベント以外で、日本史上初めて人口減少が始まりました。また65歳以上の人口比率を表す高齢化率も約12%から27%強まで増え、少子高齢化が大きく進んだ時代と言えます。一方、平成元年には史上最高の日経平均株価を記録したものの、バブルが崩壊し日本は長い経済不況が続きました。女性の社会進出も進んだと同時に、待機児童問題などの新しい社会課題も増えました。また、阪神・淡路大震災、東日本大震災、豪雨被害等、自然の驚異にさらされた30年だったかもしれません。世界的にはベルリンの壁が崩壊し冷戦が終了、ポスト冷戦時代が始まりました。また、湾岸戦争、イスラム過激派のテロ事件等の悲惨な出来事もありましたが、BRICsの台頭、特に中国経済の躍進等、新しい経済バランスが始まった時代とも言えるかもしれません。

さて、日本人の食と健康に目を向ければ、健康意識と食の安全に対する意識が高まった時代にもなりました。平成時代だけで平均寿命が5年以上延び、最近では「人生100年時代」と言われるようになりました。平成28年における日本人の平均寿命は84.2歳（男性が81.1歳、

女性が87.1歳）であり、WHO（世界保健機構）の発表によれば、この年、世界一の長寿国となっています。この平均寿命は同じ先進国のドイツ（81.0歳）、アメリカ（78.5歳）と比べても差があり、同じアジア人である韓国（82.7歳）、中国（76.4歳）、タイ（75.5歳）、そしてインドネシア（69.3歳）に比べても日本人は長生きしています。この理由としては、日本の医療制度が充実していることも挙げられますが、栄養・健康分野の科学的進歩、そしてその分野の教育の充実や知識の普及も大きな役割を担ったと思われます。戦後から始まった牛乳の配膳を含む学校給食制度や食品流通産業の発展等の食品に関連する社会的環境の醸成も、日本人の健康を根本的に支えた大きな要素となったと思われます。

一方で、WHOが2000年（平成12年）に提唱した健康寿命（日常的・継続的な医療・介護に依存せずに生きていける期間）と平均寿命との格差は約10年（男性で約8.8年、女性で約12.3年）にもなります。即ち、約10年間は健康的な理由から何らかの介護が必要になることを意味し、本人のQOL（Quality of Life）の低下だけでなく、介護制度や介護施設なども大きな社会問題として指摘されるようになりました。「如何に健康寿命を延ばすか」、「如何に病気を予防して健康な高齢期を迎えるか」が大きな課題となった時代とも言えます。また、42兆円を超えるまでに膨れ上がってきた医療費、少子

From HEISEI to REIWA; The Role of ILSI Japan

FUMIAKI ABE, Ph.D.
Corporate officer and General Manager,
Food Ingredients & Technology Institute,
R&D Division,
Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

高齢化と言われる人口減少と高齢化率の上昇による生産人口の減少、そして生活習慣病、がん、認知症、等のいわゆる非感染症要因による QOL の低下等が具体的な社会問題としても浮上してきた時代となりました。平成の終わりには、高齢者の健康維持と社会参加、そして介護年数の最小化が目の前の大きな課題として認識されるようになりました。

これらの社会的課題に対する対策の一つとして、健康・科学分野の研究及び技術の進展が行われてきました。特に生活習慣病、がん、認知症、あるいは骨折リスクの低減等の健康栄養機能に関連する科学の進歩は、健康寿命の延伸に大きな貢献が期待されてきました。それらの健康栄養機能に関する研究成果は、食品成分の3次機能として研究され、従来の医療制度による治療という概念から、食品による予防という概念に大きく変わろうとした時代にもなりました。日本の食品制度も大きな変化を成し遂げました、平成3年に特定保健用食品制度が始まり、平成27年には機能性表示食品制度が開始され、機能性を表示できる食品が市場に広がるようになりました。これらの制度により、食品機能に関連する研究が飛躍的に増え、様々な機能性を表示する食品が市場に並ぶようになりました。平成終了時点では特定保健用食品として許可された食品は1,000品目を、また機能性表示食品の届出件数は1,800件を超え、様々な健康増進に効果のある食品が上市されています。また、その市場規模は両方の製品群を合わせると8,000億円を超える市場となり、日本国民の食品に対する健康寄与への期待感が非常に高まりました。研究されてきたそれらの食品成分としては、食物繊維、アミノ酸、EPA/DHA、植物抽出物、ビフィズス菌、乳酸菌、等が挙げられ、多くの消費者の方々がその成分について知るようになり、健康に関連する知識としても普及するようになりました。また、それら食品成分の機能としては、中性脂肪低減、血糖値抑制、整腸作用、疲労低減、血圧低減、記憶力改善、肌の保湿改善、ストレス低減、内臓脂肪低減、等が挙げられますが、これらの食品成分及びその機能性は、多くの研究成果によって示されてきたものです。今後も本制度が充実するにつれ、健康寿命の延伸に繋がる研究も更に進むと考えられます。

一方、平成終盤では腸内フローラやビフィズス菌、乳酸菌に大きな注目が集まってきました。その理由としては、従来では培養法等の難しい技術でしか解析できな

かった腸内フローラ研究が、遺伝子解析技術の一つである次世代シーケンサー等の新しい技術・分析機器の導入により、その分析精度が高まると同時に分析にかかる時間やコストが飛躍的に改善されたことがあります。従来であればごく一部の技術者でしか解析できなかった腸内フローラが、装置さえあれば誰もが高精度で解析できるようになりました。この様な技術の進歩により、腸内フローラの解析が進んだだけでなく、人の健康との関連性についても様々な事実が報告されるようになりました。例を挙げれば、腸内フローラが肥満や性格、精神病、認知症などにも影響していることが分かってきました。これらの発見は更に多くの研究を誘導し、世界中で腸内フローラに関する新しい成果や人の健康に寄与するプロバイオティクスの研究にも広がり、様々なプロバイオティクスを活用した食品が普及しました。また、腸内フローラについては、乳児から高齢者までの幅広い年齢層に対しても影響を与えることが分かってきました。特に乳児の腸内にはビフィズス菌が多く、そのことが有害な菌を抑制したり、免疫的な刺激を介して乳児の健全な成長に繋がっている旨の研究も行われ、世界的にはプロバイオティクスを添加した育児用粉乳が一般化されるようになりました。日本においては、1970年代から腸内フローラに関する研究が盛んになり、他国に先駆けて多くの研究が行われ、様々なビフィズス菌、乳酸菌を活用した商品が発売されました。特にヨーグルト売り場には、様々なビフィズス菌あるいは乳酸菌を利用した商品が数多く並んでおり、日本人の腸あるいは腸内フローラに対する意識が非常に高まりました。また、最近の研究では世界の人々に比べて日本人の腸内にはビフィズス菌が多いことが分かりました。このようなことが日本人の長寿を支えている一因かもしれません。

さて、令和の時代となりました。今後、私たちを取り巻く社会、特に人の健康や栄養についてはどのように変化していくのでしょうか。もっとも正確な未来予測としては人口動態があります。日本では人口減少が始まり、その減少速度は速まりながらも高齢化率は高まります。令和30年には総人口は1億人程度、高齢化率35%以上となります。このような人口構成においては、ますます健康寿命の延伸が大きなテーマになると考えられます。この課題を解決するために、医療・医薬品分野はもちろんですが、それ以上に食品、栄養、あるいは食品素材からのアプローチも進められると考えられます。今後

は、「治療」ではなく「予防」の観点からの取り組みが進み、そのために「健康な食事とはなんぞや」、「病気になるための食品素材とは」、「健康寿命を延伸するための栄養は」等の議論・研究が進むと思われます。また令和2年に予定されている東京オリンピックを契機に、運動・スポーツから健康を目指す方向も強まるでしょう。運動＋栄養機能の取り組みは、健康寿命延伸の最も大きな要素になると思われます。また、現在の死亡原因第1位のがん、第2位の心疾患、第3位の脳血管疾患に対しても、健康・栄養機能の側面からアプローチが進むものと思います。加えて、現在の高齢者の最大の心配事である認知症も大きなテーマになるでしょう。近年、脳腸相関が明らかになりつつあり、腸内フローラや腸管ホルモン等、薬だけでなく、これらの食品方面の研究からもアルツハイマー等の認知症の発症を予防する研究が進むと思われます。

一方、世界を見れば人口は爆発的に増加します。2017年の76億人の世界人口は、2030年までに86億人、2050年に98億人、そして2100年には112億人に達すると予測されています。また、この人口増は後発開発途上国で著しく、最貧国諸国に集中していることから、貧困、飢餓、教育不足、格差拡大等、大きな課題が予想されています。更に、世界においても平均寿命の伸びと高齢化が進行することが予想されており、世界全体で健康寿命延伸の課題も浮かび上がると考えられます。また、最近の世界全体の動きとしては、持続可能な開発目標（SDGs: Sustainable Development Goals）が国連で採択され、2030年までの国際目標として17のゴール（貧困・飢餓の撲滅、健康・福祉の促進、教育の充実、ジェンダー平等の実現、安全な水とトイレの利用、持続可能なエネルギーの確保、働きがいと経済成長、産業と技術革新の基盤構築、不平等・格差の是正、住み続けられるまちづくり、持続可能な消費と生産、気候変動への対策、海と陸の豊かさを守る、平和と公正を全ての人に、パートナーシップの活性化）が設定されました。日本としても、これらの取り組みに対して積極的な参加が必要な時代になってきたと考えられます。令和時代では多くの組織、機関、企業、団体、あるいは個人でSDGsに関連した動きが活性化されると思われます。

さて、ILSIは1978年に設立された非営利の団体で科学的な視点で、健康・栄養・安全・環境に関わる問題の解決及び正しい理解を目指しています。ILSI Japan

は1981年に設立され、ILSIの一員として世界的な活動の一翼を担うと共に、日本人並びに世界の人々の栄養と健康の増進、食の安全確保、環境の改善に寄与することを目的としています。現在は、栄養健康研究会、健康な食事研究会、食品安全研究会、等の研究会を組織化し、科学的な見地から様々な問題解決を図っています。先に述べたように、令和の時代、日本においては少子高齢化そして健康寿命の延伸が大きな社会課題となっています。また世界的には人口増による食糧難、環境問題、そして高齢化の進展等が大きな問題として浮かび上がっています。ILSI Japanが、科学的アプローチでこれらの課題の解決に役立つ組織であり続けたいと願っています。また世界的な取り組みとなっているSDGsにおいても同様の方向性に立てる団体ではないかと思っています。現在、ILSI Japanの理事として、本会の活動に参加させていただいていますが、ILSI Japanが日本そして世界のこれらの社会的課題の解決に大きな役割を果たせるよう、微力ですが尽力したいと思います。

略歴

阿部 文明(あべ ふみあき)博士(農学)

1987年	茨城大学大学院農学研究科卒業
1987年	森永乳業株式会社 入社
1988年	森永乳業株式会社 栄養科学研究所配属
2006年	森永乳業株式会社 食品基盤研究所配属
2009年	東京農工大学より農学博士の学位を授与
2011年	森永乳業株式会社 機能素材事業部長 就任
2012年	森永乳業株式会社 食品基盤研究所長 就任
2015年	森永乳業株式会社 素材応用研究所長 就任
2018年	森永乳業株式会社 執行役員 研究本部素材応用研究所長就任

公益財団法人 日本ビフィズス菌センター 理事

健康と食品懇話会 副会長

日本食品免疫学会 評議委員

食品産業界での微生物解析における NGS の活用の未来の方向性について

東京海洋大学
学術研究院 食品生産学部門 教授

木村 凡



要 旨

次世代シーケンス (Next Generation Sequence ; 以下 NGS) が登場してから 10 年余りが経過した。NGS を用いることにより、これまでのサンガー法に比べて、桁違いにハイスピードで、また低コストで、DNA の配列を読むことができるようになった。食品産業において NGS のもたらす技術は、微生物のコロニーから全ゲノム配列を決定する方法と、食品から直接多様な微生物のゲノムを抽出する方法の 2 つに大別することができる。どちらの技術もこれまでと異なる景色を食品産業界にもたらしていくだろう。

過去 10 年間、特に直近の過去 5 年間の研究の進展を見ると、コロニーからのゲノム配列の研究の進展が著しい。特に食中毒細菌の分子疫学分野における応用が著しいスピードで行われている。このような技術は、公共機関が行う食中毒の分子疫学解析への応用にとどまるだけではなく、広く食品産業界にも応用できるだろう。一方、食品から直接、多様な微生物ゲノムを抽出する方法、特に 16SrRNA アンプリコンシーケンスにより、培養法に比べると格段に短時間で微生物叢を解析することが可能となった。この技術は、今後、特に食品の品質管理や原料管理などの分野において、大きな可能性を秘めている。

本稿では、NGS が食品産業界のどのような場面で活用できるのかについて、微生物学分野を中心に数年後の未来を見据えた展望をしてみたい。

* * * * *

<Summary>

More than ten years have passed since the next generation sequence (NGS) appeared. The use of next-generation sequencing has made it possible to read DNA sequences at an extremely high speed and at low cost, as compared to the conventional Sanger method. The technologies brought about by NGS in the food industry can be roughly divided into two methods: a method of determining the entire genome sequence of one single bacterium from a colony and a method of extracting genomes of various microorganisms directly from food. Both technologies will bring a different landscape to the food industry.

In the past ten years, especially in the latest five years, the progress of research on genome sequences from colonies has been remarkable. In particular, the application of food poisoning bacteria in the molecular

Future Direction of Utilization of NGS in Microbial
Analysis in Food Industry

BON KIMURA, Ph.D.
Professor
Department of Food Science and Technology,
Tokyo University of Marine Science and Technology

epidemiology field is being performed at a remarkable speed. Such a technology is not only applied to the molecular epidemiological analysis of food poisoning conducted by public organizations, but also widely applicable to the food industry. On the other hand, the method of extracting genomes of various microorganisms directly from food, in particular, 16S rRNA amplicon sequencing has made it possible to analyze bacterial flora at a much faster speed than culture methods. There is great potential in the future, especially in the fields of food quality control and raw material control.

1. 菌株識別法の活用

(1) 細菌の株識別法の発達

分離コロニーのゲノム情報の NGS の活用に関しては、過去 5 年間、急速な発展を遂げている。特に食中毒菌の分子疫学的解析分野では、米国や英国などにおいて、NGS を活用した技術の実用的導入の動きが急である。食中毒菌の分子疫学的解析分野では、NGS の登場以前には、全ゲノムの DNA を制限酵素で切断し、その切断パターンで株を識別するパルスフィールド電気泳動 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) が行われてきた。過去 30 年間、このようなフラグメント解析が用いられてきた理由は、DNA 配列を読むコストと技術が伴わなかったためである。しかし、2000 年代に入り、フラグメント解析ではなく遺伝子の配列をもとに菌株を識別する方法として multilocus sequence typing (MLST) 法^{1, 2)}が登場した (図 1)。本手法は、複数の遺伝子 (通

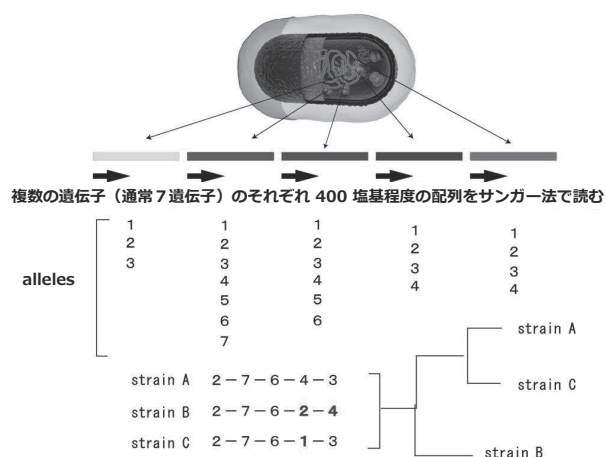


図 1 2000 年代に出現した配列情報 (サンガー法) に基づく新しいタイピング技術 (MLST)

Figure 1 New typing technology (MLST) based on sequence information (Sanger method) that appeared in the 2000s

■ *in silico* MLST

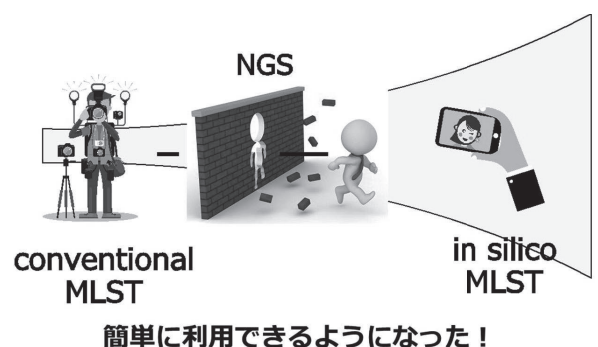


図 2 NGS 時代で使いやすくなった *in silico* MLST

Figure 2 *In silico* MLST made easy to use in the NGS era

■ core genome MLST (cgMLST)

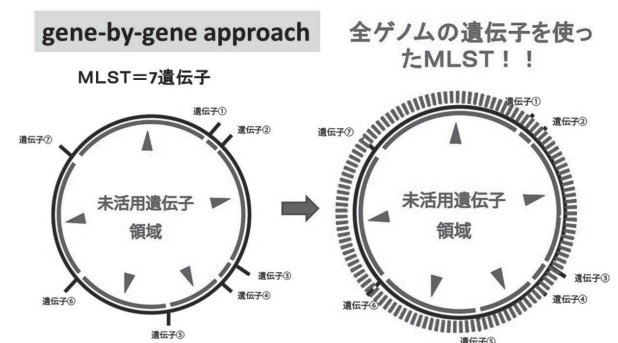


図 3 NGS 時代の新しい微生物のタイピング技術の主役としての core genome MLST

Figure 3 Core genome MLST as a leading role in new microbial typing technology in the NGS era

常 7 遺伝子) のそれぞれ 400 塩基程度の配列をサンガー法で読み、それらをもとに菌のタイピングを行う方法である。この手法は、NGS の登場により、解析済みの全ゲノム配列から 7 遺伝子の配列情報をコンピュータ上で取り出し MLST 解析を行うという *in silico* MLST へと

移行している（図 2）。一方、NGS の登場により、MLST をわずか 7 遺伝子に限定して行う必要もなくなった。そこで、微生物ゲノム中に存在するすべての遺伝子を対象とした core genome MLST (cgMLST) が登場した^{3, 4, 5, 6)}（図 3）。ただし、対象とする細菌の様々な株が共通に持っている中核的な遺伝子、すなわち come genome のみを対象とする。このような come genome の数は、細菌種によっても異なるが、おおむね 1,500 から 2,500 程度の数の遺伝子となる。cgMLST の登場により、地球上の誰がどこで細菌のゲノムを分析しても、全く同じ定義によってこれらのデータを共有することができるようになった。cgMLST は、16SrDNA や MLST と同じような汎用性、拡張性を有している cg MLST は今後の分子疫学的ツールの主になると予想される。

(2) 米国 GenomeTrakr プロジェクトの成果と求められる食品産業の新たな対応

NGS に基づく新たな分子疫学解析技術の登場とともに、米国疾病予防管理センター（CDC）、食品医薬品局（FDA）、農務省食品安全検査局（USDA-FSIS）、国立生物工学情報センター（NCBI）は NGS を用いたリステリアの分子疫学解析のための提携を結び Genome Trackr プロジェクトを 2013 年に開始した⁷⁾。このプロジェクトが始まった 2013 年 9 月以降、原因食品を解明することができた食中毒事件数が急激に上昇している。食品製造業者のリコール株がその時点では被害者が不明であったにもかかわらず、cgMLST データベース解析によって過去に実際に起きた食中毒の原因とリンクされた（図 4）。このことは、今後は、食品製造業者のリコール株がリコールのみではとどまらず、NGS 情報が実際の食中毒事例（特にこれまで原因究明が困難だった散発事例）とリンクされる可能性が高いことを示している。その結果、遡及的に刑事的責任を追及される可能性がある。そのため、特に、Genome Trakr プロジェクトが進む米国の食品産業界では、これまで以上に製品中の食中毒細菌の管理や解析を徹底する企業が増えていくことが予想される。

(3) 分離株の増殖や殺菌特性を知る方法として

食品産業界がいちばん知りたい情報は、自社製品から頻繁に分離される細菌が、どのような条件で増殖をし、どのような条件で殺菌できるのかなどである場合が多い

だろう。残念ながら、それらの遺伝子の暗号のほとんどの解読はまだ行われていない。しかし、食品産業界では、100 % の正確性より迅速性を重視し、概略の判断だけで十分に目的を達成できる場合も多い。そのための方法として、生理的性状試験の情報が整っている特定の菌株を基軸とし、その他の菌株についてはその基準株との遺伝性状の近似性からそれらの生理的性状を推測しようというアプローチ (heuristic approach) が考えられる（図 5）。このアプローチでは、必ずしも 100 % の正しい答えを導けるわけではないが、ある程度のレベルで正解に近い解を得ることができる。これまでにも、たとえば MLST から微生物の生理的性状を推測しようという方法において広く応用されている⁸⁾。また、このアプローチは、16SrDNA を用いて細菌種を同定することによって、これまで食品産業界で活用されてきた方法でもある。種が同定されることによって、その分離株の生理的性状の大まかなところが判別できるからだ。

具体的には当面は、ここでもまずは *in silico* MLST の活用が考えられる⁹⁾。*In silico* MLST は 16SrDNA よりも高い解像度での分離菌株の識別が可能である。*In silico* MLST の sequence type (ST : MLST 法によって整理される各菌株のタイピング番号) に付随した各種の表現形質に関する情報を利用することによって、16SrDNA 情報よりも高い精度で自分の分離菌株に関する情報を推測することができる。

もちろん、cgMLST を用いた高い解像度で菌株情報を管理できれば、さらに精度の高い表現形質推定も可能である。しかし、cgMLST についてはまず core genome の統一が行われ、その後これらの統一された ST による表現形質や由来情報の情報が蓄積されるのを待つ必要がある。また、微生物の表現形式を推測する際の解像度として *in silico* MLST（細菌種によっては 2,000 程度に ST を細別できる）以上の情報を付随させる必要があるかどうかについても議論の余地がある。

2. 16SrRNA アンプリコンシーケンスの活用

(1) 言葉の定義

環境や食品中から直接、雑多な細菌群集の遺伝子を抽出して、16SrRNA の遺伝子のみを用いて微生物群集を調べる方法については、これまで、メタゲノムという用

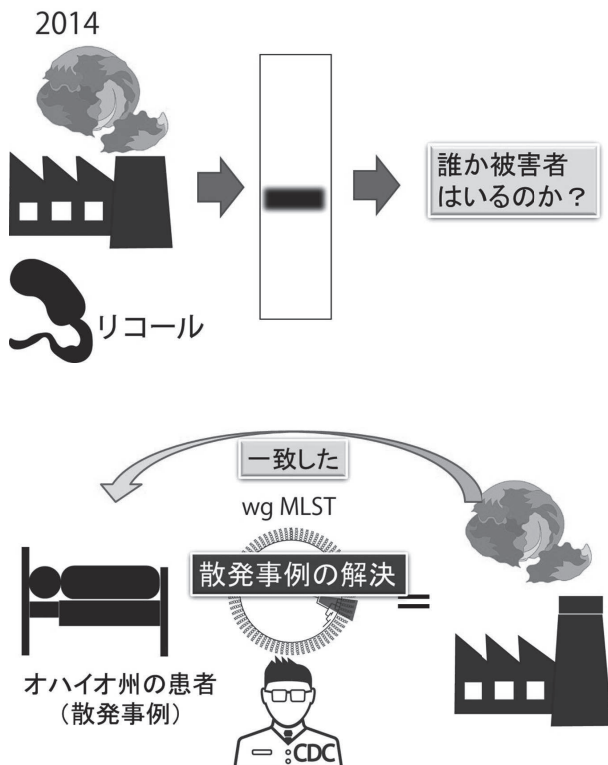


図4 NGS時代では、リコール株が食中毒事件へ遡及的に結びつく可能性がある

Figure 4 In the NGS era, microbial strains from recalled food may be linked retrospectively to food poisoning cases

語を使う場合が多かった。しかし最近の専門家の見解としては、16SrRNA の遺伝子を増幅して微生物群集構造を調べる方法についてメタゲノムと呼ぶべきではないという見解が出されている¹⁰⁾。なぜならばこの手法は16SrRNA をコードする DNA のみの単一遺伝を取り扱っているからである。メタゲノムではなく、例えば、16SrRNA アンプリコンシーケンス、16SrRNA メタバーコーディング、もしくは16SrDNA 解析などの用語のほうが望ましいであろう。本稿では便宜的に16SrRNA アンプリコンシーケンスに統一することとする。

また、16SrRNA アンプリコンシーケンスでよく使われる、OTU (operational taxonomic unit) という用語についても簡単に説明しておく。OTU とは、細菌の特定の塩基配列をコンピュータ上でその類似度を指標に分類したときに得られる単位をいう。ある一定以上の類似度の閾値をもって1つのグループが構成される。このように、1つのこのような配列の類似度だけから種を判定しようとする分類上のユニットがOTUである。すなわち、

種の同定以上の情報を整理しておけば

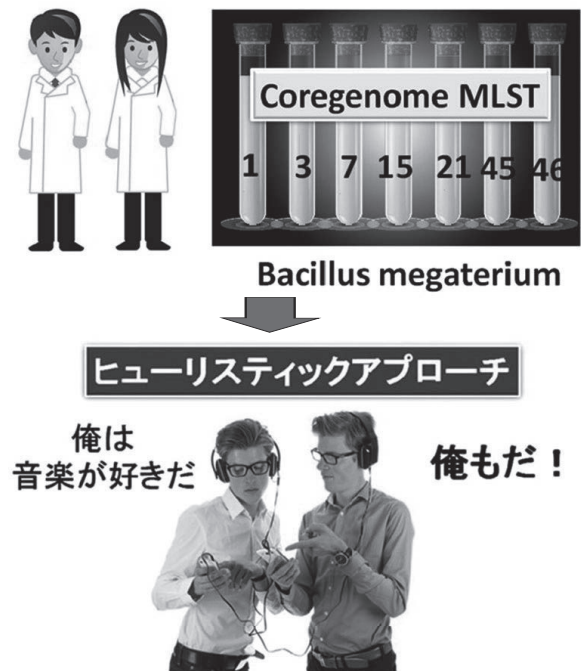


図5 基準株との遺伝性状の近似性から微生物菌株の生理的性状を推測する (heuristic approach)

Figure 5 Physiological characteristics of microbial strains are estimated from the closeness of the genetic characteristics with the reference strain (heuristic approach)

16SrDNA を用いて判定される種は正確には種ではなく、OTU である。

(2) 安全性より品質検査に

16SrRNA アンプリコンシーケンスによるアプローチは、食品産業にどのような未来をもたらすだろうか。食品の安全性の面と食品の品質の面の2つの側面を比較してみる。残念ながら、食品の安全性評価においては現時点ではその活用範囲はあまり大きくないかもしれない。なぜならば食中毒菌のモニタリングにおいては、リアルタイム定量PCRなど、さまざまな優れた検出技術がすでに確立しているからである。PCRでは、短時間の増菌培養を行えば、確実に目的とする菌を検出することができる。16SrRNA アンプリコンシーケンスで食中毒菌をモニタリングする場合の弱点として、その検出感度が挙げられる。食中毒菌の場合は、25 gあたりに1 cfuを検出する必要がある。食品には多数のバックグラウンド菌が存在する。例えばバックグラウンド菌数が 10^5 cfu/



図6 16SrRNA アンプリコンシーケンスは食中毒細菌検査にも革命をもたらすか？

Figure 6 Does the 16S rRNA amplicon sequence revolutionize foodborne bacterial testing?

g だったと仮定してみる。16SrRNA アンプリコン解析の感度を上げることは可能であるとはいえ、 10^5 リードの中から1リードを検出する目的でこの方法を用いるのは賢明ではない(図6)。感度を上げるほどコストが加算される。したがって、特定の食中毒菌の検出など標的が定まっている安全性検査においては、16SrRNA アンプリコンシーケンスを使うのは、現時点では賢明な方法とは言えないかもしれない。16SrRNA アンプリコンシーケンスは、現時点では食品の品質検査においての方が活用しやすいだろう。

(3) 具体的な活用方法

以下に、16SrRNA アンプリコンシーケンスの食品産業界での活用例について、私見を述べてみたいと思う。

1) 賞味期限設定実験

例えば真空包装した食品のチルド温度(10℃)での賞味期限設定実験を行う場合を想定してみよう。自社の製品の賞味期限を設定することが目的なので、法律で定められている一般生菌数の測定条件で行う必要はない。しかし、やはりここは法律で定められている一般生菌数の方法に従いデータを出すべきか、あるいは別の方法を取るべきか迷うところである(図7)。もちろん、一般生菌数測定法では、嫌気性菌を測定することはできない。また、一般生菌数におけるPCA培地を用いた場合、腐敗の主要細菌が乳酸菌であった場合には正しく測定できない可能性がある。乳酸菌の場合には、MRS培地などの栄養豊富な培地が必要になる。またよく知られているように、そもそも法律で定められている一般生菌数の培養温度は、日本の場合は35℃であるが、海外(ISO法)の場合は30℃である。どちらの温度を使ったとしても、魚介類などの腐敗の原因となるような

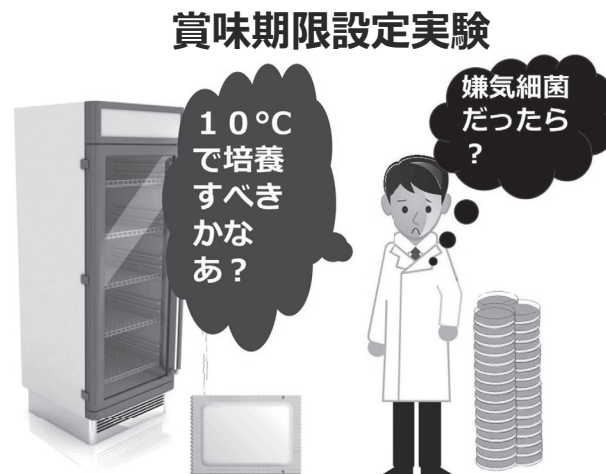


図7 培養法では培養条件の選択に迷う

Figure 7 Culture method facing difficulties in selection of culture conditions

Pseudomonas 属や *Shewanella* 属などのグラム陰性菌の低温細菌は測定できない。これらの微生物は30℃では増殖できないからだ。また最近、低温チルド食品の普及が著しい。これらのチルド食品の腐敗菌の主体となるものが変敗乳酸菌である。これらの変敗乳酸菌には30℃で増殖できないものも多数存在することが最近の研究で明らかになっている¹¹⁾。このように考えていくと、どのような培養条件でデータを出すべきかについてはそれぞれの食品毎で迷うところである。16SrRNA アンプリコンシーケンスでは培養条件、つまり、培地成分や培養温度条件による影響を受けない。あくまでもその時点で対象食品中に存在している最も多い微生物が検出される。

また賞味期限を設定する実験の場合には、微生物の増殖を経時的に測定するので、死菌を検出するリスクについてもほとんど考えなくてよい。もちろん16SrRNA アンプリコンシーケンスでは微生物の数を測定することができない。したがって最終的には、培養法で微生物数を把握することは必要であろう。しかし、まずは腐敗の主役となっている微生物叢を正確に素早く把握するためには16SrRNA アンプリコンシーケンスが効率的だろう。微生物叢が明らかになった上で標的とする細菌に適した培養条件を定めて、これらの微生物群数のデータを得る方法が効率的かもしれない。

2) 食品の貯蔵条件と微生物叢

食品は賞味期限を延長させるために、pH、水分活性などの基本条件や、各種の日持ち向上剤や保存料の添



図8 様々な条件を設定する食品の貯蔵実験では、細菌数データを取るのが精一杯

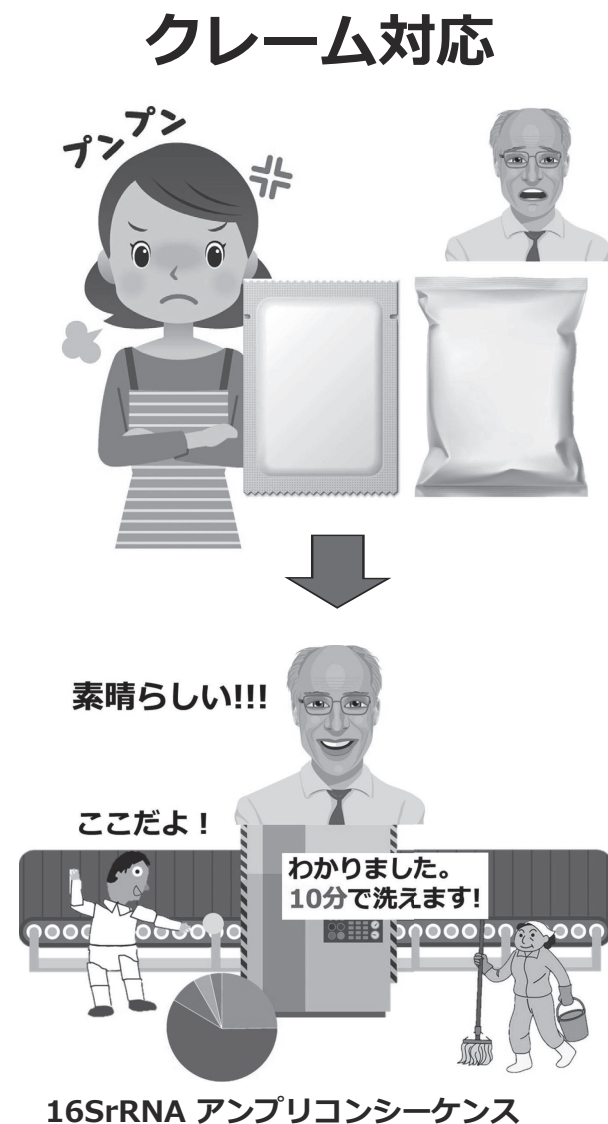
Figure 8 In food storage experiments under various conditions, there is no extra power other than taking viable count data

加、あるいは真空包装やガス置換包装などの包装条件の組み合わせなど、さまざまな工夫が施される。しかし、微生物叢は、環境によって大きく変わる。例えば日持ち向上剤 A で食品の日持ちを伸ばした場合と、日持ち向上剤 B で日持ちを伸ばした場合を想定してみよう。仮に同じような一般生菌数の変化があったとしても、それぞれの食品中で主に増殖している微生物叢が異なる可能性はある。しかし微生物数だけのデータではこれらの情報は分からない (図 8)。真空包装などの場合には微生物叢が変わることは容易に想定できるが、実際には全ての環境条件が微生物に影響を与える。16SrRNA アンプリコンシーケンスはこのような食品の貯蔵実験における基礎データとして活用できるだろう。この分野の論文は最近極めて活発に出版されている。特に多いのが魚や食肉を真空包装やガス置換包装などをした場合における微生物叢の違いである^{12, 13, 14)}。また、保存料が微生物叢に与える効果についての論文も出版されている¹⁵⁾。

このように特定の条件で優勢となる微生物群に関する情報を蓄積することにより、効果的な微生物の制御方法を考案できる近道となる可能性がある。

3) クレーム品対応

自社の製品に原因不明の異常が起きた場合、16SrRNA アンプリコンシーケンスを使うことは有効であろう。例えば消費者からのクレームで、ネットや膨張な



16SrRNA アンプリコンシーケンス

図9 クレーム品の対応と 16SrRNA アンプリコンシーケンス

Figure 9 16S rRNA amplicon sequencing as a tool to address claims

どの異常が起きた場合、どのような菌によってこのような現象が起きているのかわからない。このような場合に、これまでは一般生菌数のプレートカウントを行い、代表的なコロニーを純粋分離し、同定を行う必要があった。16SrRNA アンプリコンシーケンスでは、食品から直接 DNA を抽出してそのまま微生物叢情報を得ることができる。クレーム品の解析の場合、微生物の生死にかかわらず、その製品中で最も菌数の多い代表的な微生物叢をまず知ることが重要である。これを知ることによって何らかの対策の手がかりを得ることも可能だろう。さらに、16SrRNA アンプリコンシーケンスによる

これらのデータを過去に蓄積していれば、これらの菌が汚染した工場のラインの箇所などもすぐに思い当たる場合もあるかもしれない（図9）。

もちろんこれらの微生物叢が分かったところですぐに問題の解決に結びつくとは限らない。しかし少なくともいくつかの可能性を絞れるかもしれない。16SrRNA アンプリコンシーケンスは、100 % 解決に結びつけられる手段としてではなく、問題の所在がどこにあるのかを絞り込むための道標には強力な手段となるだろう。

4) 工場内微生物汚染の実態把握やゾーン管理有効性の検証

16SrRNA アンプリコンシーケンスは食品工場の床やラインなどの洗浄後の微生物叢を日常的にモニタリングすることにも利用できる。洗浄によって除去されにくい微生物叢に関するデータを取っておくことは有効であろう。また、工場の排水溝の微生物叢を調べることによって工場全体の微生物汚染の概要を調べている研究例もある^{16, 17)}。

また、食品工場におけるゾーン管理の有効性の検証にも16SrRNA アンプリコンシーケンスを利用することができるだろう。例えば原料エリアとクリーンな包装エリアの16SrRNA アンプリコンシーケンスを行うとする。2つのエリアが全く隔離されているならば、そこに生じ

てくる OTU に大きな重なりは生じないだろう。しかしながら2つのエリアに交差汚染が頻繁に起きているならば、2つのエリアで共通する OTU の存在割合が増えてくることが予想される。2つのエリアに著しい交差汚染がある場合、円グラフがほぼ重なり、共通の OTU で占有されることになる。この円グラフの重なり具合、すなわち2つのエリアでの共通の OTU の存在比がエリアのゾーン管理の有効性の定量的指標になり得る可能性はある（図10）。病院の調理ゾーンで実際このような目的で16SrRNA アンプリコンシーケンスを用いている研究例も最近発表されている¹⁸⁾。

5) 原料産地や製造環境と微生物叢

農作物や魚介類に付着している微生物叢は環境中の微生物叢の影響を強く受ける。NGS の登場前は微生物叢を解析することは時間のかかる作業なので、原材料の産地特定に微生物を利用する試みはほとんど行われていなかった。しかし NGS が普及するにつれて、食品中の微生物叢が素早く分かるようになり、このような試みに関する基礎的なデータを提供する論文も出版されている¹⁹⁾。牛乳の微生物叢が生産される季節により変動することや²⁰⁾、卵の産地から工場への輸送時間や処理方法の影響²¹⁾、食肉製品における加工工場環境が製品の微生物叢に及ぼす影響についての論文も発表されている²²⁾。現時点ではまだ十分なデータが蓄積しているわけではないが、今後、16SrRNA アンプリコンシーケンスで得られる食品中の微生物叢から食品の産地や食品の生産環境についての有益な情報を得ることができる可能性は秘めている。

6) マイノリティ細菌や損傷菌

食品産業界が微生物叢を見る場合、必ずしも優占菌叢に注目するだけとは限らない。むしろ培養法で検出できないようなマイノリティ細菌が重要な意味を持つ場合もある。極めてマイナーな細菌が食品や飲料に混入した後に大きな影響を及ぼす場合などである。16SrRNA アンプリコンシーケンスを用いることで、ごくわずかな割合でしか存在していない細菌を見落とさないで解析することができる（図11）。例えば、ビールの醸造樽について実際にこのようなアプローチを行った論文が最近出版されている²³⁾。また、最近注目されている低温性変敗乳酸菌も、食品の製造直後ではほとんど検知されない場合が多い。しかし、食品の貯蔵や流通過程において優占種と

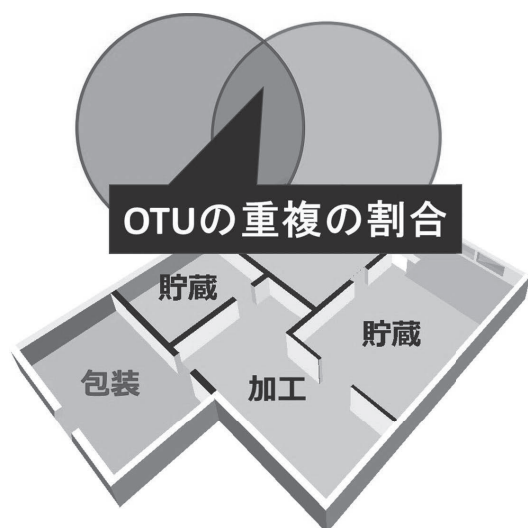
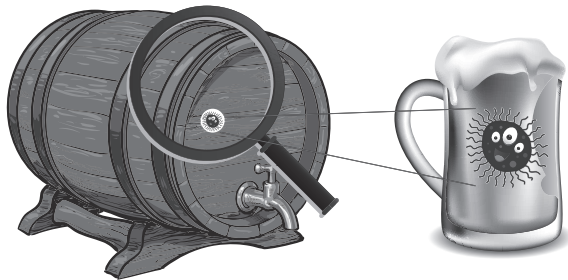


図10 工場内微生物汚染の実態把握やゾーン管理有効性の検証と16SrRNA アンプリコンシーケンス

Figure 10 Understanding the actual condition of microbial contamination in the factory, verifying the zone management effectiveness and 16S rRNA amplicon sequencing

樽表面では 超マイノリティーであっても



損傷菌も見逃さない！



図 11 マイノリティー細菌や損傷菌の解析と 16SrRNA アンプリコンシーケンス

Figure 11 16S rRNA amplicon sequence in analysis of minority bacteria and damaged bacteria

なり食品に変敗をもたらす。このような変敗乳酸菌による Ready to eat 食品の変敗が最近ヨーロッパで相次いで報告されている^{24, 25)}。また、これの乳酸菌の汚染源が食品工場に住み着いている乳酸菌であることを指摘する研究も発表されている²⁶⁾。さらに工場の製造ラインを殺菌剤などで殺菌を行った場合や、加熱や pH、水分活性などにより食品中の微生物に損傷を与えた場合に生じる損傷菌については、培養法では見落としてしまう可能性がある。16SrRNA アンプリコンシーケンスを用いることによって、これらの細菌を見落とさずに検知できるかもしれない。

7) 死菌情報だからこそ役に立つ場合も

16SrRNA アンプリコンシーケンスの欠点として死菌の DNA を検出してしまう可能性があることが挙げられる。しかし、このことは必ずしも欠点とばかりも言えな

なんか変だなあー

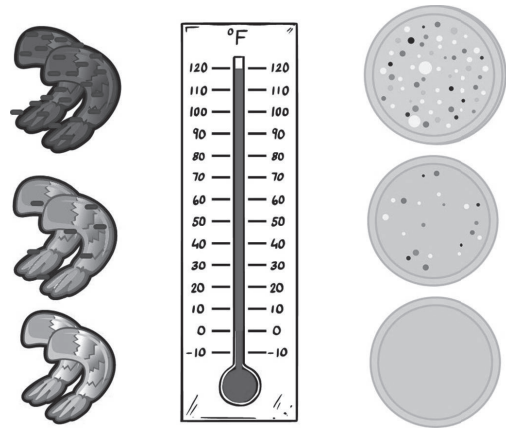
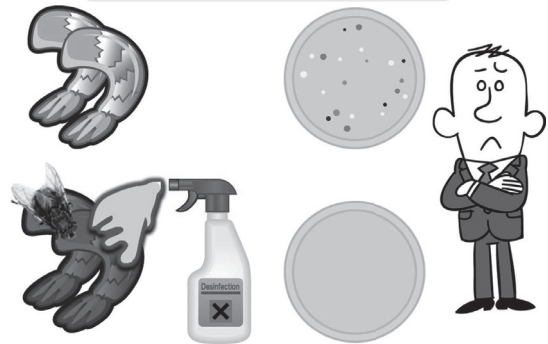


図 12 一般生菌数はあくまでも食品の品質の指標

Figure 12 The viable count is only an indicator of the quality of food

いかかもしれない。産地における野菜や魚肉の管理が悪い場合を想定してみよう。産地において、これらの原料が殺菌剤で処理され、その結果、一般生菌数が低下していたとしたらどうだろうか。原料を受け入れる企業では、原料の品質を見誤る可能性がある。一般生菌数はあくまでもその製品の管理履歴を知る指標細菌群に過ぎない。殺菌剤で一般生菌数のみを下げるとは、気温が暑いので温度計を操作してメモリ表示を下げる操作に似ている(図 12)。

そこで、このような場合に、原料の受け入れ側で 16SrRNA アンプリコンシーケンスにより微生物叢を確認することができれば、微生物学的な品質についての正しい情報を得ることができるかもしれない。このような技術を活用することにより、その企業は原料を送り出す企業に対しての予防的警告の圧力をかけることも可能だ(図 13)。現時点ではこのような観点での研究例はまだ

原料の品質管理の抑止力

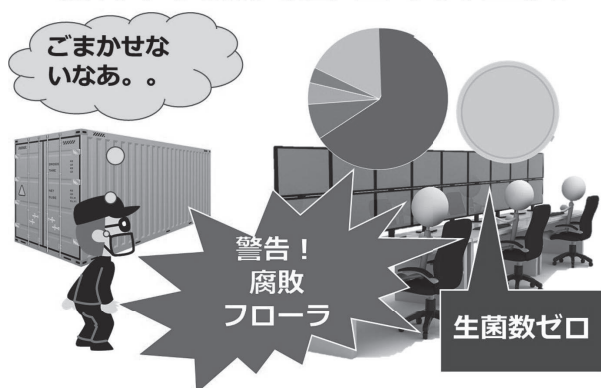


図 13 原料の品質管理における不正抑止力と 16SrRNA アンプリコンシーケンス

Figure 13 Fraud deterrence and 16S rRNA amplicon sequencing in quality control of raw materials

見当たらないが、16SrRNA アンプリコンシーケンスによりチルド食品中における腐敗微生物叢を経時的に詳細に解明しようという試みは報告されている^{19, 27)}。食品企業が自社の製品の原料に対してこのような詳細な腐敗微生物叢の経時変化のデータを蓄積することによって、ここで述べたような活用法も可能かもしれない。

3. おわりに

NGS には技術的な課題も多い。また食品産業界がどのように効果的に活用できるかについても未知の部分が多い。しかし、この新しい技術（第三世代シーケンサーも含めて）は数年後には現在よりさらに大きく発展していく技術であることは間違いない。例えば一般生菌数という 1 つの手法を取ってみても、これまで微生物の数の情報しかなかったものが、その中身（微生物叢）が透視できるようになったわけである。これを飛行場の荷物検査に例えると、これまでの一般生菌数情報は、荷物の大きさしか分からなかったことに等しい。これに対して NGS による 16SrRNA アンプリコンシーケンスでは荷物の中まで透視できるということである（図 14）。現時点では荷物の中身が透視できたからといって、それをどう活用していいか不明瞭だと考えている食品産業界の方々も多いであろう。問題はまさにそこにある。確かに、使い方を誤ればこの技術は単なる宝の持ち腐れである。ポイントはこのようなビッグデータの活用に関する工夫



図 14 16SrRNA アンプリコンシーケンスが食品の製品管理にもたらすもの

Figure 14 What 16S rRNA amplicon sequencing brings to food product management

が問われているということである。この工夫については、それぞれの食品産業界がこれらの技術を活用している最中に思わぬ利用方法として見つかるものではないだろうか。また、どのようなデータベースでもそうだが、自社のデータベースが拡充してくればくるほど、その活用の幅に相乗効果が生まれる。このようにデータベースの活用の効果は、一般的に累積効果が期待でき、活用の幅は広がっていくだろう。このような基幹技術にはできるだけ早く取り組んで経験を積むことが重要と考える。

<参考文献>

- 1) Maiden MCJ et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 3140 (1998).
- 2) 木村 凡. これからの細菌のゲノムタイピングとしての MLST 法. *モダンメディア*, 52(7)20 9-216 (2006).
- 3) Sheppard SK et al. A gene-by-gene approach to bacterial population genomics: whole genome MLST of *Campylobacter*. *Genes* 3, 261-277 (2012).
- 4) Chen, Yet. et al. Core genome multilocus sequence typing for identification of globally distributed clonal groups and differentiation of outbreak strains of *Listeria monocytogenes*. *Appl. Environ.*

- Microbiol. 82, 6258–6272 (2016).
- 5) Pightling, A.W. et al. The *Listeria monocytogenes* Core-Genome Sequence Typer (LmCGST): a bioinformatic pipeline for molecular characterization with next-generation sequence data. BMC Microbiol. 15, 224(2015).
- 6) Ruppitsch, W. et al. Defining and evaluating a core genome multilocus sequence typing scheme for whole-genome sequence-based typing of *Listeria monocytogenes*. J. Clin. Microbiol. 53, 2869–2876(2015).
- 7) Allard MW, et al. Practical value of food pathogen traceability through building a whole-genome sequencing network and database. J Clin Microbiol 54:1975–1983(2016).
- 8) Feil, E. J. et al. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. J Bacteriol 186, 1518–1530 (2004).
- 9) Kimura B. Will the emergence of core genome MLST end the role of in silico MLST? Food Microbiol. 75, 28-36(2018).
- 10) 16s rDNA targeted NGS is metagenomics or metabarcoding? https://www.researchgate.net/post/16s_rDNA_targeted_NGS_is_Metagenomics_or_Metabarcoding.
- 11) Pothakos, V. et al. Total mesophilic counts underestimate in many cases the contamination levels of psychrotrophic lactic acid bacteria (LAB) in chilled-stored food products at the end of their shelf-life. Food Microbiol. 32, 437e443(2012).
- 12) Silbande A., et al. Effect of vacuum and modified atmosphere packaging on the microbiological, chemical and sensory properties of tropical red drum (*Sciaenops ocellatus*) fillets stored at 4 °C. Int. J. Food Microbiol., 266,31-41(2018).
- 13) Rouger A. et al. Diversity of bacterial communities in French chicken cuts stored under modified atmosphere packaging. Food Microbiol. 70,7-16 (2018).
- 14) Wang H. et al. Bacterial community and spoilage profiles shift in response to packaging in yellow-feather broiler, a highly popular meat in Asia. Front. Microbiol. 8, 2588 (2017).
- 15) Benson A.K. et al. Microbial successions are associated with changes in chemical profiles of a model refrigerated fresh pork sausage during an 80-Day shelf life study. Appl. Environ. Microbiol. 80, 5178-5194 (2014).
- 16) Schon K. et al. Microbial communities in dairy processing environment floor-drains are dominated by product-associated bacteria and yeasts. Food Cont. 70,210-215 (2016).
- 17) Dzieciol et al. Bacterial diversity of floor drain biofilms and drain waters in a *Listeria monocytogenes* contaminated food processing environment. International Journal of Food Microbiology 223 , 33–40 (2016).
- 18) Stellato G et al. Bacterial biogeographical patterns in a cooking centre for hospital foodservice. Int J Food Microbiol 193:99–108 (2015).
- 19) Chaillou S et al Origin and ecological selection of core and food-specific bacterial communities associated with meat and seafood spoilage. ISME J 9:1105–1118 (2015).
- 20) Porcellato D et al. Microbial diversity of consumption milk during processing and storage. Int. J. Food Microbiol., 266,21-30 (2018).
- 21) Damares A.P. et al. Microbiota of eggs revealed by 16S rRNA-based sequencing: From raw materials produced by different suppliers to chilled pasteurized liquid products. Food cont. 96, 194-204 (2019).
- 22) Pothakos V et al. Processing environment and ingredients are both sources of *Leuconostoc gelidum*, which emerges as a major spoiler in ready-to-eat meals. Appl Environ Microbiol 81:3529–3541(2015).
- 23) De Roos J. et al. The interior surfaces of wooden barrels are an additional microbial inoculation source for lambic beer production. Appl Environ Microbiol 85:e02226-18 (2019).
- 24) Pothakos V., et al. Psychrotrophic lactic acid bacteria associated with production batch recalls

- and sporadic cases of early spoilage in Belgium between 2010. *Int. J. Food Microbiol.* 191, 157–163 (2014).
- 25) Pothakos V., et al. Lactic acid bacteria and their controversial role in fresh meat spoilage. *Meat Sci.* 109, 66–74 (2015).
- 26) Stellato G. et al. Coexistence of Lactic Acid Bacteria and Potential Spoilage Microbiota in a Dairy Processing Environment. *Appl Environ Microbiol* 81:7893–7904 (2015).
- 27) Cauchie E. et al. The use of 16S rRNA gene metagenetic monitoring of refrigerated food products for understanding the kinetics of microbial subpopulations at different storage temperatures: the example of white pudding. *Int.J.Food Microbiol.* 247 70–78 (2017).

略歴

木村 凡(きむら ぼん)博士(農学)

学歴及び学位

- 1979 年 京都大学農学部水産学科卒業 (農学学士)
- 1981 年 京都大学大学院農学研究科修士課程卒業 (農学修士)
- 1985 年 京都大学大学院農学研究科博士後期課程単位修得退学
- 1987 年 京都大学農学博士 (京都大学農博第 517 号)

職歴：

- 1985 年 農林水産省 水産大学校製造学科助手
- 1990 年 農林水産省 水産大学校製造学科講師
- 1994 年 東京水産大学食品生産学科 助教授
- 2003 年 東京海洋大学海洋食品科学科 助教授
(東京商船大学との統合による名称変更)
- 2007 年 東京海洋大学 食品生産科学科 教授
- 2012 年 東京海洋大学 海洋科学部長 (2016 年 3 月まで)
- 2016 年 東京海洋大学 学術研究院 食品生産科学部門 教授
(現在に至る)

審議会及び学会等：

- 2007 年 日本食品微生物学会 理事 (兼 編集委員長) (現在に至る)
- 2011 年 厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品分科会 乳肉水産食品部会委員 (現在に至る)
- 2012 年 *International Journal of Food Microbiology* 誌 editor (現在に至る)
- 2013 年 内閣府食品安全委員会専門委員 微生物・ウイルス専門調査会 (現在に至る)
- 2017 年 公益社団法人 日本食品衛生学会 会長 (2019 年 5 月まで)
- 2017 年 公益社団法人 日本適合性認定協会 試験所認定委員会専門委員 (現在に至る)

受賞：

- 科研費 模範審査員表彰 (日本学術振興会) (2008 年 10 月)
- 日本食品衛生学会 学術貢献賞受賞 (2012 年 5 月)
- 科研費 模範審査員表彰 (日本学術振興会) (2012 年 10 月)

ゲノム塩基配列を用いた微生物の有害遺伝子 情報検索支援ツール - MiFuP Safety

独立行政法人 製品評価技術基盤機構
バイオテクノロジーセンター (NBRC)
計画課 バイオ IT 戦略室 主査

黄地 祥子



要 旨

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE) バイオテクノロジーセンター (NBRC) では、微生物の安全かつ適切な利用の支援を目的として、安価にゲノム塩基配列を決定することが可能となった現状に鑑みて、微生物のゲノム配列から有害性を推定する検索システム「微生物有害性遺伝子情報データベース (MiFuP Safety)」を開発し公開している (2017 年 12 月公開)。

MiFuP Safety は、微生物 (細菌) のゲノム配列から有害性機能 (毒素産生能、薬剤耐性能等) に関与する細菌由来の遺伝子を検出し、微生物の有害性機能を推定するデータベースである。本データベースには、これらの遺伝子の検出条件 (既知の配列との相同性やモチーフ・ドメインの共有) や有害性の発揮に必須となる遺伝子の組合せについての情報が搭載されており、ユーザーは、手持ちのゲノム配列 (塩基配列またはアミノ酸配列) を入力するだけで、自動的に有害性機能の発揮に必須な遺伝子 (群) の配列が検出され、有害性機能の有無を推定することが可能となる。

本データベースを使用することで、ゲノム配列から迅速かつ容易に対象微生物の有害性に関する情報を得ることができるため、微生物や微生物由来の遺伝子を利用する際や製造工程において検出された微生物の安全性評価のツールのひとつとして、多方面で利用されることを期待している。

* * * * *

<Summary>

In order to support the safe and proper use of microbes, NITE Biotechnology Center (NBRC) developed and has provided a web-based database service, called MiFuP Safety since December 2017, which is dedicated to the search for microbial genes associated with harmful functions. This service aims at assessing hazardous properties of a given microbe based on its genome sequence, taking advantage of the current state of technology where the cost of genome sequencing is much lower than in the past.

MiFuP Safety searches for bacterial genes associated with harmful functions such as toxin production and antibiotic resistance based on the genome sequence of a given microbe, and estimates the potential harmfulness of the microbe. For this purpose, the database defines two sets of criteria, one for the identification of functional

MiFuP Safety: A Database Service for Finding
Genes Associated with Harmful Functions in
Microbial Genome Sequences

SHOKO OHJI
Biological Information Planning & Promotion Office
Biological Resource Center,
National Institute of Technology and Evaluation
(NBRC)

genes based on their molecular properties such as sequence similarity and conservation of a specific domain/motif compared to known proteins, and the other for the detection of gene combinations required for the expression of harmful functions. Users have only to submit nucleotide or amino acid sequences of the microbe to be assessed, including whole genome nucleotide sequences, and then the database automatically searches for genes associated with harmful functions registered in the database, and provides predicts of the potential harmfulness of the microbe based on the presence or absence of registered genes or set of genes.

This database service enables users, even without any bioinformatics knowledge, to get information about hazardous properties of the target microbe from its genome sequence easily and quickly. We hope this database will be widely used as an important tool for safety assessment of microbes in use and those detected on the factory production lines.

1. はじめに

微生物は食品、医薬、化学、農業、環境等様々な産業に利用されているが、一部には病気や食中毒の原因となる有害性を持つものもある。そのため、製品開発や微生物利用の現場では、甚大な被害を未然に防ぐために、対象となる微生物の安全性の確認が不可欠である。

NBRC では、微生物の安全かつ適切な利用をサポートするために、微生物有害性情報の提供や技術的支援を行っている。近年、DNA シーケンサーの技術革新により、比較的容易かつ安価に大量のゲノム塩基配列を取得できるようになっている。その一方で、取得したゲノム塩基配列から目的の微生物の潜在機能についての情報を得るためには、専門的な知識や経験が必要とされ、誰にでも手軽にゲノム配列を活用できる環境が整っているとはいえない。このような背景を踏まえ、これまで NBRC で培ってきた微生物の有害性に関わる知見と遺伝子情報解析技術を組み合わせ、微生物のゲノム配列から有害性を遺伝子レベルで推定するデータベース (MiFuP Safety: ミファップ・セーフティ) を開発し、2017 年 12 月から公開している。

これまでは、微生物がある有害性機能を持つかどうかをゲノム情報のみから推定するには、学術論文等からその有害性機能の発揮に必要な遺伝子を調査したうえで、高度な情報処理技術を駆使して、膨大なゲノム配列データの中にそれらの遺伝子配列が全て揃っているかどうかを判断しなければならなかった。そこで、MiFuP Safety の開発においてはまず、有害性機能の発揮に必要な遺伝子群と各遺伝子の検出条件をあらかじめ定義化し、ゲノム配列から定義に当てはまる遺伝子を検出し

て、機能に必要な遺伝子が揃っていることを検証するシステムを構築することで、有害性に関わる遺伝子のアノテーションと機能の推定の自動化を実現した。現時点 (2019 年 5 月現在) で、75 種類の有害性機能と 221 種類の有害性に関わる遺伝子が登録されており、専門知識や経験がなくても、誰でも手軽に何度でもこれらの有害性遺伝子の網羅的な検索が可能である。

本稿では「MiFuP Safety」で検索可能な有害機能と得られる情報、また、使い方を解説しながら、本データベースの特長と利便性について紹介する。

2. MiFuP Safety の仕組み

図 1 に、MiFuP Safety による機能推定の流れについて概要を示した。MiFuP Safety は、ゲノム配列から、あらかじめ NBRC が設定した条件に基づき、有害性機能の発揮に必要な遺伝子を探索し、有害性機能の有無を推定するまでのプロセスを自動解析するデータベースである。

(1) ターゲットとなる有害性機能の選定

本データベースの検索対象となる有害性機能は、細菌で報告されている毒素産生能、薬剤耐性能等の有害性機能を、文献、書籍^{1, 2)}、法令、既存のデータベース^{3, 4, 5)}を参考にして選定している。それらの有害性機能のうち、機能を発揮するためのメカニズムが遺伝子レベルで解明され、公共データベースに遺伝子配列が登録されており、なおかつ NBRC による検出条件 (後述) の設定ができた機能として、75 種類が登録されている (2019 年 5 月現在) (表 1)。また、これらの「有害性機能」には、

微生物有害性遺伝子情報データベース (MiFuP Safety)

微生物のゲノム情報から有害性に関わる遺伝子を検索し、
微生物の有害性を推定するデータベース

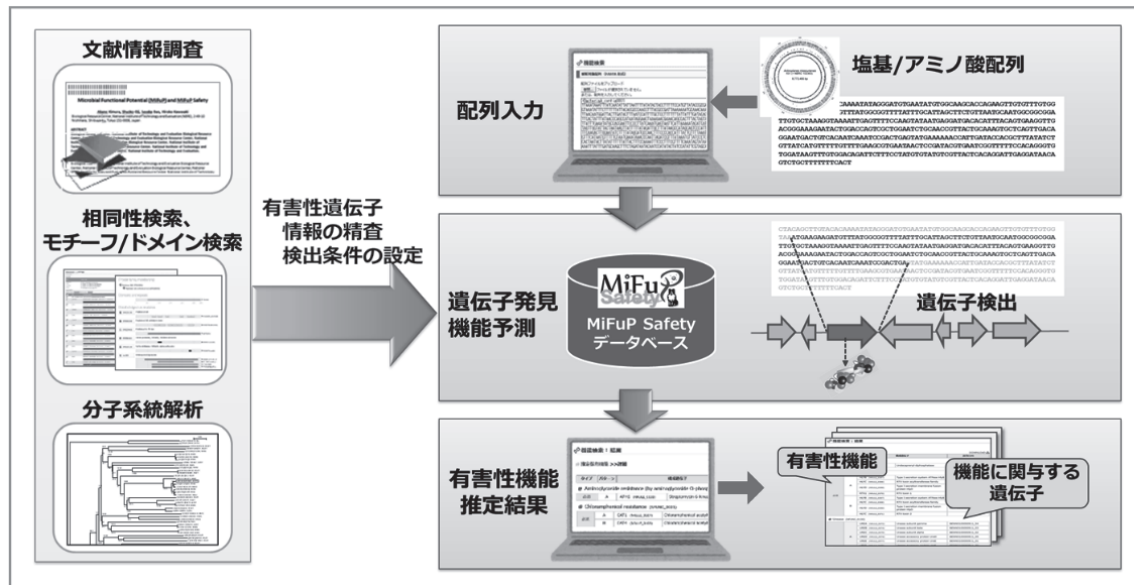


図1 MiFuP Safety の概要

Figure 1 Overview of the MiFuP Safety

ウレアーゼのように必ずしも全ての生物で有害性を示すわけではなく、特定の微生物の示す有害性に関与する機能⁶⁾も含まれる。

(2) 有害性機能推定のための定義の作成

MiFuP Safety では、それぞれの有害性機能の発揮に関わる個々の遺伝子の特徴についての定義（遺伝子定義）、および、機能の発揮に必要な遺伝子または遺伝子の組合せ（遺伝子群）についての定義（機能定義）を作成することにより、遺伝子のアノテーションおよび有害性機能の推定を自動化している。ここではそれぞれの定義について解説する。

1) 遺伝子定義

遺伝子定義は、遺伝子の特徴（配列の特徴やコードするタンパク質の名称）を定義したもので、ゲノム配列からオーソログ¹⁾の配列だけを特異的に検出して自動アノテーションを行うための「遺伝子検出条件」として用いられる。定義を作成する際は、以下の手法による条件設定を行っている。

(i) オーソログの範囲の特定

ある遺伝子について、遺伝子定義を作成するために

- (1) 異なる種の生物において対応の機能を果たし、構造の比較から相同で、進化上、祖先生物の一遺伝子に由来するとみられる遺伝子⁷⁾。

は、UniProtKB³⁾などのアミノ酸配列データベースに登録されている配列のうち、その遺伝子のオーソログと考えられる配列（群）を識別し特定しなければならない。このとき、オーソログの中には、機能解析が行われている（活性や機能についての実験的根拠のある）遺伝子の配列が複数存在している必要がある。また、データベース中には、ゲノムプロジェクト由来の配列が多く存在し、登録されている遺伝子名や遺伝子産物名の中には信頼性に欠けるものも存在するため、名前による識別は確実とはいえない。このような問題を踏まえ、NBRCでは、以下のような手順で配列の特徴を根拠にした解析を行い、目的遺伝子のオーソログ配列の特定を行っている。解析は全てアミノ酸配列を用いて行う。

まず、機能解析が行われている配列を問い合わせ配列（クエリ）として、BLASTP⁸⁾ (2) による相同性検索をUniProtKBに対して行い、類似性を示す配列を調べる。このとき、オーソログの配列とそれ以外の配列では、相同性検索のスコアや配列の一致度（sequence identity）の間に明確な差が見られるため、相同性検索の結果によってオーソログ候補の絞り込みができることが多い。

表 1 MiFuP Safety で検索できる有害性機能一覧

Table 1 The full list of harmful functions searchable by MiFuP Safety

MiFuP Safetyで検索できる有害性機能（更新日 2019-03-13）
毒素
RTX毒素ファミリー / α 毒素（黄色ブドウ球菌 産生） / 易熱性エンテロトキシン / ϵ 毒素 / ウェルシュ菌二成分毒素（BEC） / エキソトキシンA（緑膿菌産生） / エンテロトキシン（ウェルシュ菌 産生） / 嘔吐毒 / γ -ヘモリジンAB / γ -ヘモリジンCB / コリックス毒素 / コレステロール依存性細胞溶解毒素ファミリー / コレラ毒素 / 細胞膨化致死毒素 / 細胞溶解毒素（コレラ菌産生） / 殺虫性タンパク質 / CFTR 抑制因子 / 志賀毒素 / ジフテリア毒素 / スーパー抗原（黄色ブドウ球菌・レンサ球菌 産生） / ストレプトリジンO / スフィンゴミエリナーゼC / 耐熱性エンテロトキシン / 耐熱性溶血毒素 / 炭疽菌毒素 / テタノリジン / 二成分型アクチン特異的ADP-リボシル化毒素 / 二成分性膜孔形成ロイコシジン / パーフリンゴリジンO / 破傷風毒素 / パントン・バレンタイン型ロイコシジン / 皮膚壊死性毒素 / 百日咳毒素 / 表皮剥脱毒素 / β 型膜孔形成毒素 / β 毒素（ウェルシュ菌 産生） / ヘモリジン（ビブリオ・バルニフィカス 産生） / ホスホリパーゼC / ポツリヌス毒素 / リステリオリシンO / ロイコシジンAB / ロイコシジンED / ロイコシジンMF ¹
薬剤耐性
アミノグリコシド系抗生物質耐性 / クロラムフェニコール耐性 / ストレプトグラミン系抗生物質耐性 / スルホンアミド耐性 / トリメトプリム耐性 / バントラシン耐性 / バンコマイシン耐性 / プレオマイシン耐性 / ベータラクタム系抗生物質耐性 / ホスホマイシン耐性 / ポリミキシン耐性 / マクロライド系抗生物質耐性
その他
アゾ化合物分解 / ウレアーゼ / III型分泌装置 / シアン化水素生産 / CAMP因子 / チラミン生産 / ヒスタミン生産 / ホスホコリン修飾 / ホップ耐性 / リゾチーム耐性

次に、活性中心、モチーフ、ドメインなど局所的によく保存された配列上の特徴を解析し、オーソログ候補の配列が、機能解析が行われている配列と同じ配列の特徴を共有していることを確認する。モチーフやドメインなどに含まれるアミノ酸は、酵素活性やタンパク質機能に重要なアミノ酸部位であることが多く⁹⁾、それらを共有することは同一の活性を有するタンパク質である可能性が高いと考えられる。モチーフやドメインは、パターンやプロファイル（モチーフやドメイン内の各位置におけるアミノ酸の出現頻度を統計解析に基づきスコア化したもの）で表現されることが多く、データベースによりその表現方法は異なっているが、タンパク質のファミリー・ドメイン・モチーフに関する様々なデータベースを統合した検索サービスである InterPro¹⁰⁾ を用いれば、異なるデータベースに対して一括した解析が可能である。そのため、NBRC では InterPro への解析結果を用いて、個々の配列のモチーフやドメインの保有についての確認を行っている。解析には検索ツール InterPro Scan¹¹⁾ を用いている。

続いて、上記の解析により得られたオーソログの候補および近縁配列（配列は類似しているが活性の異なる配列）について分子系統解析^{12, 13, 14)} を行い、系統樹の樹形から、両者が明確に区別できているかどうかを判断する。

以上のような配列解析から得られた結果を組み合わせ、目的遺伝子のオーソログの配列群を特定する。

(ii) 検出条件の設定

次に、(i) で特定したオーソログの配列群だけを配列データベース中から特異的に、かつ、全て検出するための条件（遺伝子検出条件）を設定する。この設定により、“新規の機能未知の配列がこの条件を満たすとき、同一活性を持つ配列である”との推測が可能になる。遺伝子検出条件は、以下のいずれか、または組合せで設定している。

(ii)-1 配列の特徴（モチーフやドメイン等）の利用

ある共通したモチーフやドメインを、特定したオーソログ配列群だけが保有することが確実な場合、そのモチーフやドメインの存在を検出条件とする。MiFuP Safety では、InterPro に登録されているデータのうち、TIGRFAMs¹⁵⁾、Pfam¹⁶⁾、SMART¹⁷⁾、PROSITE¹⁸⁾ などの4つのモチーフ・ドメインデータベースの他、タンパク質ファミリーデータベースである PIRSF¹⁹⁾、HAMAP^{20, 21)} のプロファイルを検出条件として採用している。

・検出条件の例：PFAM; PF06442; hit=1

意味：プロファイル検索の結果、検索対象の配列に Pfam のアクセッション番号 PF06442 のモチーフが1箇所以上ヒットする場合に、検出対象に

(2) Legacy BLAST を使用している。

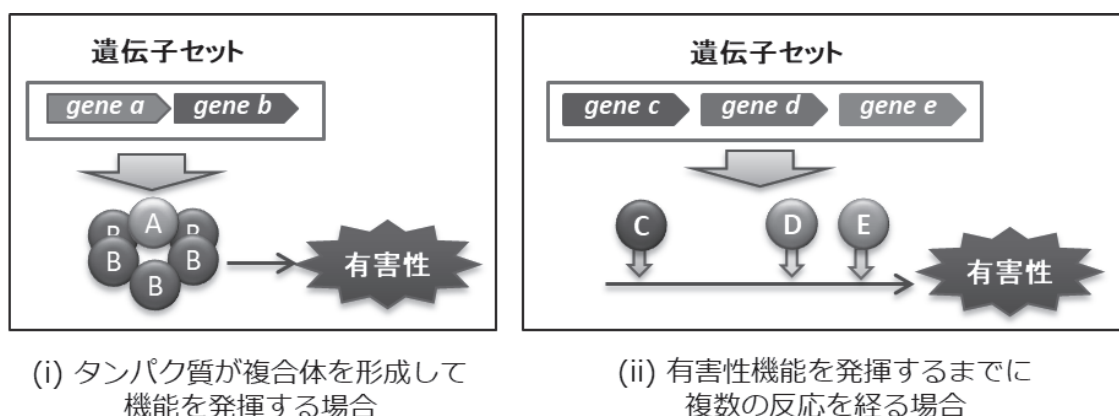


図2 遺伝子セット-有害性機能の発揮に必要な遺伝子群一

Figure 2 Models of “Gene Set” -gene combinations required for the expression of harmful functions-

なる。

(ii)-2 配列類似度の利用

機能解析が行われている遺伝子配列（アミノ酸配列）に対して BLASTP による相同性検索を行い、オーソログの配列が示すスコアや配列の一致度がそれぞれある値以上となる場合、その値を閾値（下限値）と定め、閾値以上であることを検出条件とする。

・検出条件の例：BLASTP; P10845; hit=1; score=6000; pid=90

意味：検索対象の配列をクエリとし、UniProt のアクセス番号 P10845 の配列に対して BLASTP を実行した結果、1 箇所以上ヒットし、そのスコア値が 6,000 より大きく、かつ一致率が 90 % より大きい場合に、検出対象になる。

なお、以下のような場合で、オーソログの検出条件を見いだせなかった遺伝子については、遺伝子定義は作成していない。

- ・対象の遺伝子とは活性が明らかに異なる、極めて配列の類似した近縁配列が存在しており、両者を BLASTP のスコア等で区別することが困難である場合。
- ・オーソログの中に機能解析が行われた配列が少なく（もしくは複数存在せず）、オーソログの範囲が特定できない場合。
- ・共通する特徴的なモチーフ・ドメインが存在しない場合。

一方、オーソログの配列群の特定ができず、オーソログ単位での遺伝子検出条件の設定が難しい場合でも、検

出範囲を広げてファミリーなどのような広義の配列単位での検出条件を設定している場合もある（例：コレステロール依存性細胞溶解毒素ファミリーなど）。

2) 機能定義

機能定義は、1) で遺伝子定義を作成した遺伝子のうち、それぞれの有害性機能の発揮に必要な遺伝子の組合せの情報を定義したものである。ゲノム配列中から遺伝子定義を用いて検出された全ての有害性遺伝子は、この機能定義に基づいて検証され、その微生物の持つ有害性機能の自動推定が行われる。

以下の (i) (ii) のように、機能の発揮に関わる遺伝子が複数ある場合、MiFuP Safety ではそれらの遺伝子群を「遺伝子セット」と定義し、その構成遺伝子が全て検出された場合にのみ、その有害性機能があると推定する（図 2）。

(i) タンパク質が複合体を形成して機能を発揮する場合（図 2. (i)）

複数のタンパク質が結合し複合体を形成することで有害性機能が発揮される場合、各構成タンパク質がそれぞれ別の遺伝子にコードされているため、機能の発揮には、それらの遺伝子が揃っていることが必要である。

例えば、志賀赤痢菌や腸管出血性大腸菌（Enterohemorrhagic *Escherichia coli* ; EHEC）が産生する志賀毒素は、1 個の A サブユニット（毒性に関与する酵素活性をもつ）と 5 個の B サブユニット（標的細胞のレセプターへの結合能をもつ）から構成され、機能を発揮するには両サブユニットが必要である^{22, 23)}。MiFuP Safety では、A, B 両サブユニットをコードする遺伝子を志賀毒素の機能の遺伝子セットと定義してい

る。

(ii) 有害性機能を発揮するまでに複数の反応を経る場合 (図 2. (ii))

複数のタンパク質が関わる複数の反応を経て有害性機能が発揮される場合、この一連の経路に必要なタンパク質をコードする遺伝子が全て揃っていることが必要である。

例えば、抗菌性ペプチド「ポリミキシン」に対して、大腸菌やチフス菌をはじめとするグラム陰性細菌は、複数の酵素反応を経て、ポリミキシンの標的である、細胞壁外膜のリポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) を 4-amino-4-deoxy-L-arabinose (L-Ara4N) で修飾して耐性を示すことが報告されている²⁴⁾。MiFuP Safety では、一連の反応に関わる酵素をコードする 7 遺伝子を LPS の L-Ara4N 修飾によるポリミキシン耐性機構の遺伝子セットと定義している。

なお、同一機能に関与するメカニズムが異なるタンパク質の存在や、アイソフォーム (同じ活性を持つが配列や構造が異なるタンパク質) の存在により、ある機能の発揮に必要な遺伝子や遺伝子セットが複数考えられる場合、MiFuP Safety ではそれらを「遺伝子 (セット) のパターン」と呼んでおり、いずれかのパターンについて必要な遺伝子や遺伝子セットの構成遺伝子が全て検出された場合に、その機能があると推定する。

例えば、志賀毒素には、同じ抗原性を持つ Stx (志賀赤痢菌産生) および Stx1 (EHEC 産生) と、抗原性の異なる Stx2 (EHEC 産生) の 2 種類がある^{22, 23)}。そのため、MiFuP Safety ではこれら 2 つのパターンの遺伝子セットを定義しており、どちらかのセットが検出された場合に、志賀毒素産生能があると推定する。

遺伝子定義、機能定義は、それぞれ、MiFuP Safety ウェブサイトの遺伝子情報ページ、機能情報ページで確認することができる (後述、図 5 参照)。

(3) MiFuP Safety の自動検索システム (MiFuP Engine)

図 3 に、微生物のゲノム配列から有害性機能を自動的に推定するための MiFuP Safety の自動検索システムの概要を示した。

MiFuP Safety の自動検索システムは、作成された定

義に基づき、以下の 5 つのプロセスを経て、微生物のゲノム配列から有害性機能を自動的に推定する。入力した配列の種類により工程は異なり、入力配列がゲノム塩基配列の場合はステップ (i) から、CDS⁽³⁾ 塩基配列の場合はステップ (ii) から、CDS アミノ酸配列の場合はステップ (iii) から、それぞれ処理が始まる。なお、最初の 2 つのステップ (i および ii) では、原核生物遺伝子領域予測ツールである Prodigal²⁵⁾ を用いた予測および翻訳を行っている。

(i) 遺伝子領域の推定

入力されたゲノムの塩基配列中のどこに CDS があるのか予測する。

(ii) 塩基配列をアミノ酸配列に変換

予測された各遺伝子領域についてアミノ酸配列への翻訳を行う。

(iii) 配列解析

配列解析に当たり、あらかじめ遺伝子定義に記載された遺伝子を検出するためのプロファイルもしくはアミノ酸配列を全て収集し、それぞれデータベースを作成しておく。(ii) で得られた全アミノ酸配列をクエリとして、作成したプロファイルデータベースおよびアミノ酸配列データベースに対してプロファイル検索、もしくは、BLASTP 検索を行う。

(iv) 遺伝子検索

(ii) で得られた全アミノ酸配列について、(iii) で得られた配列解析結果と遺伝子定義 (検出条件) を用いてアノテーションを行う。

(v) 機能検索

(iv) で得られたアノテーション結果と機能定義を用いて機能の推定を行う。複数の遺伝子が関与する機能の場合は、有害性遺伝子セットの存在の検証を行い、遺伝子セットの構成遺伝子が全て検出された機能を「推定された機能」として返す。必ずしも構成遺伝子のすべてが検出されない場合でも、遺伝子セットの中で検出された遺伝子と検出されなかった遺伝子の両情報を結果として返す。

3. MiFuP Safety のサイト構成と検索方法

MiFuP Safety は 2019 年 3 月に、同じく NBRC から

(3) Coding sequence の略。タンパク質をコードしている遺伝子領域のこと。

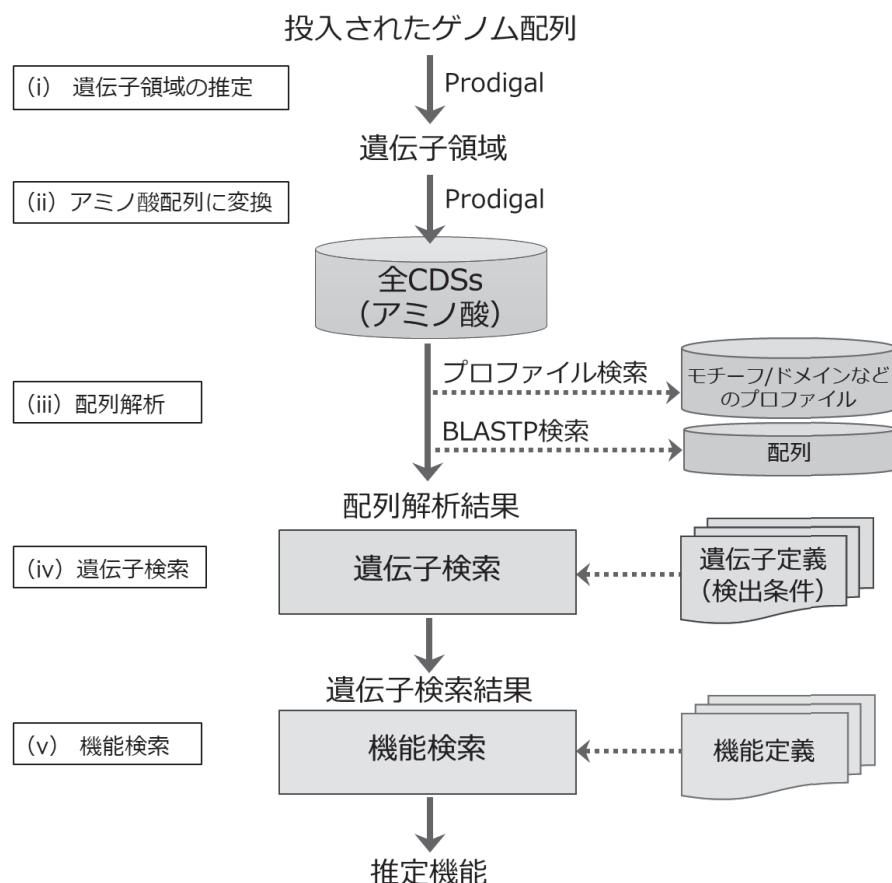


図3 MiFuP Safety の自動検索システム (MiFuP エンジン)

Figure 3 Automated search system used by MiFuP Safety (MiFuP Engine)

公開中の「微生物有害情報リスト（微生物の危険度分類や法規制情報を一元化したデータベース）」⁽⁴⁾と統合され、「微生物有害情報データベース（Microbial Risk Information Database: M-RINDA）」⁽⁵⁾を構成するデータベースのひとつとして公開されている。誰でも登録不要で無料で利用できるが、利用の際には免責事項への同意が必要となる。

本データベースは、NBRC が独自に微生物の有害性機能およびその関連遺伝子について調査し、ゲノム情報からそれらの有害性遺伝子を検出できるよう条件設定したシステムである。したがって、得られた検索結果は、あくまでゲノム情報のみに基づくものであり、微生物の危険性の有無や安全性を保証するものではないことを理解した上で利用してもらうために、免責事項への同意をお願いしている。

(1) サイト構成

MiFuP Safety のサイトは、以下の4つのメニュー(図4)とその他ヘルプ等のコンテンツから構成されている。

- ・機能検索：ゲノム配列を入力して有害性機能を検索する
- ・リスト：本データベースで検索可能な有害性機能および遺伝子の一覧と定義情報
- ・サイト内検索
- ・Note：有害性機能についての知見や作用機序についての解説

MiFuP Safety に搭載されている「機能」および「遺伝子」の情報には、MiFuP Safety 固有の名称（機能名、コードするタンパク質名）およびID 番号がつけられており、「リスト」メニューでその一覧を確認することができる。さらにこのページから各機能または各遺伝子定義情報ページにリンクが貼られている（図5）。機能定

(4) <https://www.nite.go.jp/nbrc/mrinda/list/>

(5) <https://www.nite.go.jp/nbrc/mrinda/>

義を記載した機能情報ページ（図 5-③）には、機能名とその機能を発揮するために必要な遺伝子セットやパターンの情報が表示され、さらに各遺伝子の遺伝子情報ページや Note（解説ページ）にリンクしている。図 5 の例では、機能名「コレステロール依存性細胞溶解毒素ファミリー」の遺伝子セットのパターンは 1 つであり、機能の発揮に必要な遺伝子は「CDC（NRULE_0366）」

1 つのみである。この遺伝子名にリンクした遺伝子情報ページには、各遺伝子の検出条件などの情報が記載されている。

(2) 有害性機能の検索方法

機能の解析は、「機能検索」メニューの配列入力画面（図 6）から行う。検索にかけたい配列の種類（ゲノム塩基

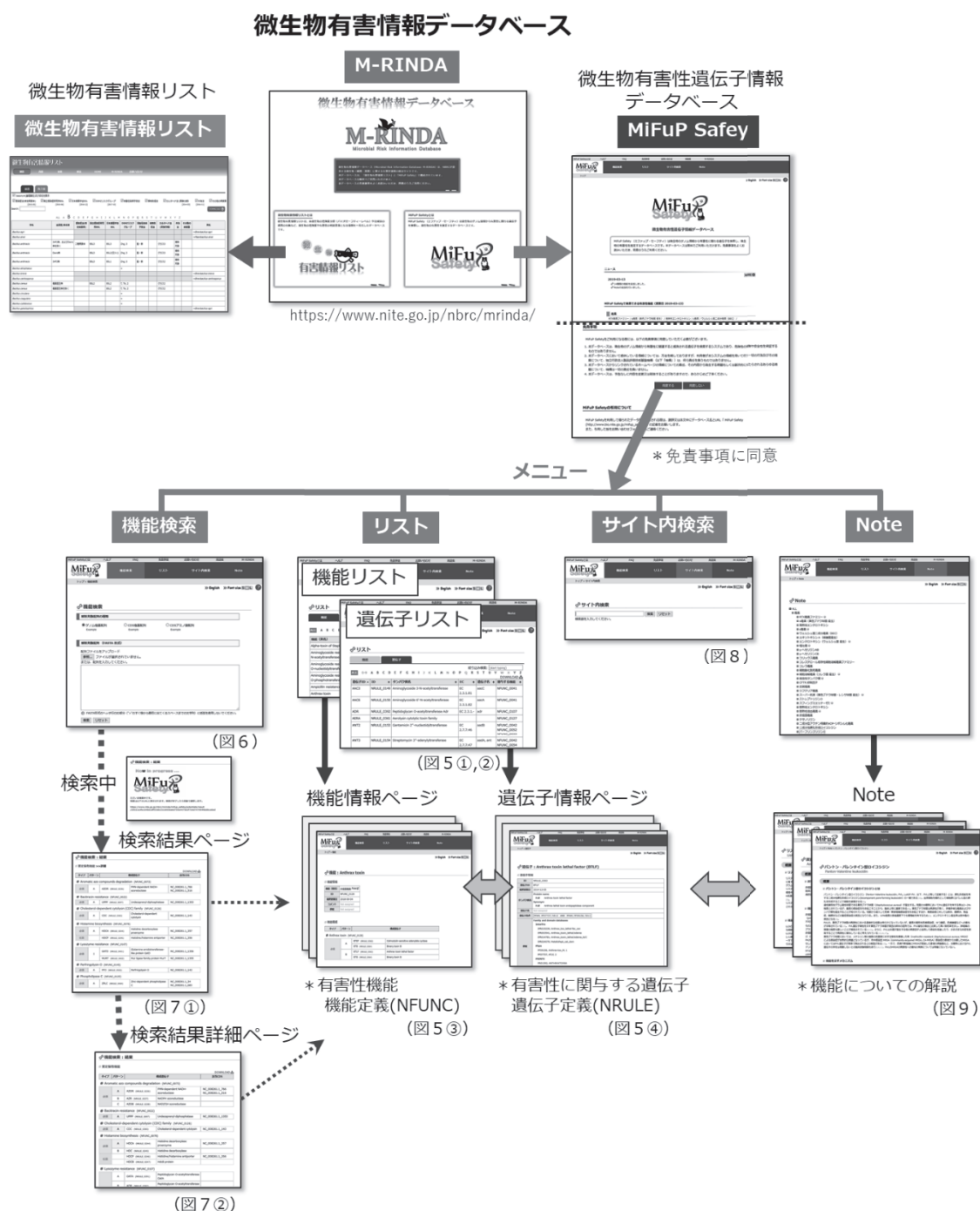


図 4 サイトの構成

Figure 4 Website structure of MiFuP Safety

配列、CDS の塩基配列、または、CDS のアミノ酸配列) を選び、FASTA 形式で入力して検索ボタンをクリックすると検索が開始される。複数の配列を multi-FASTA 形式で同時に検索にかけられることも可能であるが、ドラフトゲノム配列の場合は複数のコンティグに分断されている遺伝子は検出できない可能性があることに留意が必要である。また、検索にかけられるゲノム情報のサイズは、システムの関係上 6MB 程度までと制限がある。

検索をかけると、混雑具合にもよるが、1 回の検索あたり 10 分以内程度で結果が返ってくる（複数の検索を同時に実行することはできないため、別の機能検索が実行中の場合は待ち時間が発生する）。検索が終わると、自動的に検索結果ページ（図 7-①）に切り替わる。本画面の URL（検索中に画面に表示される URL）は類推が困難な暗号化されたランダム文字列で構成されており、この URL を保存することにより、およそ 1 か月間

①機能リスト

②遺伝子リスト

③機能情報ページ (機能定義)

④遺伝子情報ページ (遺伝子定義)

図5 機能／遺伝子情報ページの一例（定義）

Figure 5 Examples of Function/Gene Information pages (Function/Gene Rule)

75種類の有害機能に関与する遺伝子をゲノム配列から網羅的に検索

機能検索

遺伝子検索

FASTA形式のヘッダ行のID部分

図6 機能検索ページの一例（配列入力ページ）

Figure 6 Example of Function Search page (sequence entry page)

は検索結果にアクセスすることが可能となる。ただし、サイト更新の際には、データを消去することがある。

検索結果ページでは、推定された機能、すなわち“有害性機能を発揮するために必要な遺伝子または遺伝子セットの構成遺伝子が全て検出された機能”と、その遺伝子の検出状況が確認できる。検出された有害性遺伝子の CDS は、「該当 CDS」欄に ID 番号で表示され、ID をクリックすることで配列情報をみることができる。こ

の ID は、入力した配列がゲノム塩基配列である場合は、遺伝子領域予測ツール Prodigal によって任意に振られた遺伝子 ID であり、入力した配列が CDS データである場合は、入力した配列のヘッダ行の“>”の直後から最初のスペースの直前までの文字列で作成される。

また、検索結果ページからリンクする検索結果詳細ページ (図 7-②) では、“有害機能に関与する遺伝子セットのうち一部の遺伝子しか検出されなかった機能”も表

① 検索結果ページ

推定された機能名
①バシトラシン耐性
②ウレアーゼ

検出された遺伝子領域

アミノ酸配列を表示

タイプ	パターン	構成遺伝子	該当 CDS		
①	必須	A	UPPP (NRULE_0097)	Undecaprenyl-diphosphatase	BEWK01000002.1_124
②	必須	A	UREA (NRULE_0472)	Urease subunit gamma	BEWK01000009.1_34
			UREB (NRULE_0474)	Urease subunit beta	BEWK01000009.1_33
			UREC (NRULE_0475)	Urease subunit alpha	BEWK01000009.1_32
			URED (NRULE_0476)	Urease accessory protein UreD	BEWK01000009.1_35
			UREE (NRULE_0477)	Urease accessory protein UreE	BEWK01000009.1_31
			UREF (NRULE_0478)	Urease accessory protein UreF	BEWK01000009.1_30
			UREG (NRULE_0479)	Urease accessory protein UreG	BEWK01000009.1_29

>BEWK01000009.1_34 complement (37316..37618)
NKLTFPEKQKLLVAMAAIVARSLKQVKNLYFEALITDFVVEGARDGASVADLMERG
AHVITRDQVHQGVAEHINHQVQVEATFFDGIKLVTHDFIR*

② 検索結果詳細ページ

有害性機能

機能に必須な遺伝子

ヒットしている

4種類中1つのみヒット

全ての揃っている

別の種類の遺伝子で構成される機能“パターンB”

毒素産生能は推定されない

タイプ	パターン	構成遺伝子	該当 CDS		
①	必須	A	UPPP (NRULE_0097)	Undecaprenyl-diphosphatase	BEWK01000002.1_124
×	必須	A	RTX toxin family (NRULE_0101)	毒素産生能は推定されない	
			HLVB (NRULE_0367)	Type I secretion system ATPase HlyB	
			HLVC (NRULE_0368)	RTX toxin acyltransferase family	
			HLVD (NRULE_0369)	Type I secretion membrane fusion protein HlyD	BEWK01000069.1_3
			RTX1 (NRULE_0370)	RTX toxin 1	
			HLVB (NRULE_0367)	Type I secretion system ATPase HlyB	
			HLVC (NRULE_0368)	RTX toxin acyltransferase family	
			HLVD (NRULE_0369)	Type I secretion membrane fusion protein HlyD	BEWK01000069.1_3
			RTX2 (NRULE_0371)	RTX toxin 2	
②	必須	A	UREA (NRULE_0472)	Urease subunit gamma	BEWK01000009.1_34
			UREB (NRULE_0474)	Urease subunit beta	BEWK01000009.1_33
			UREC (NRULE_0475)	Urease subunit alpha	BEWK01000009.1_32
			URED (NRULE_0476)	Urease accessory protein UreD	BEWK01000009.1_35
			UREE (NRULE_0477)	Urease accessory protein UreE	BEWK01000009.1_31
			UREF (NRULE_0478)	Urease accessory protein UreF	BEWK01000009.1_30

図7 検索結果ページと検索結果詳細ページの一例

Figure 7 Examples of the Result page and the Detailed Result page

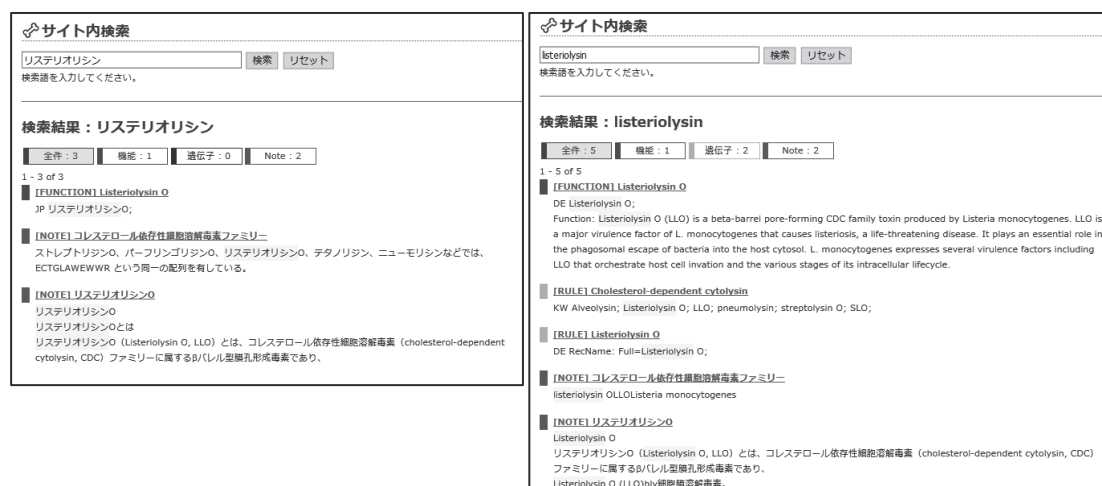


図8 サイト内キーワード検索ページの一例

Figure 8 Examples of the Site Search Page by keywords

示され、その機能を構成する全ての遺伝子あるいは遺伝子セットとパターンについての検出結果を確認することができる。

(3) サイト内のキーワード検索

サイト内検索（図8）では、機能情報ページ、遺伝子情報ページ、Note ページに対するキーワード検索が可能である。ただし、機能情報ページのほぼ全てと遺伝子情報ページは英語で記述されているため英語での検索のみである。

(4) 有害性機能についての解説

本データベースに登録されている有害性機能については、Note ページ（図9）で個々に解説している。Note ページには、各機能の概要、作用機序、その機能に関わる遺伝子の検出条件や検出される遺伝子配列の情報、更新日などを記載している。Note ページは現在全ての機能に用意されているわけではないが、随時追加予定である。

4. MiFuP Safety の活用可能性について

病原因子の遺伝子情報や遺伝子配列を収録したデータベースは他機関でも開発されており^{4, 5, 26, 27, 28, 29)}、それらの中にはユーザーが入力したゲノム配列を用いて相同性検索が実行できるものも存在するが、検索結果の解釈には専門的な知識や経験が必要である。それらと比較して、MiFuP Safety は、これまでご紹介してきたように、知

識や経験に関係なくゲノム配列さえあれば誰にでも短時間かつオートマティックに機能についての推定結果が得られ、定義された対象機能に限定されるものの、微生物の有害性に関わる遺伝子について網羅的な解析が可能であるという特長をもつユニークなデータベースである。

このような特長から、微生物の安全性評価の事前調査（一次スクリーニング）に有効なツールとして幅広い分野での活用が可能である。特に、これまでのNBRCにおける利用実績から、可動性遺伝因子（プラスミド、トランスポゾン、ファージ、ゲノミックアイランド）上の遺伝子が関与する有害機能の推定に有効であることが判明している。

ゲノム配列の取得が容易になった現在、ゲノム配列から微生物の有害性リスクを素早く確認できる本データベースが多方面で利用され、微生物を活用した産業活動が促進されることを期待する。

ただし、検索結果は、ゲノム情報のみに基づいて推定されたものであり、微生物の危険性の有無や安全性を保証するものではない。また、検索結果は、NBRC で設定した検出条件や入力された配列の精度に依存するため、有害性遺伝子が検出されないことが、必ずしも有害性遺伝子の存在を否定するものではない。さらに、「MiFuP Safety」で検索しているのは遺伝子配列のみであるため、検索結果は必ずしも有害性タンパク質の産生による有害機能の保有を裏付けるものではない、ということに留意する必要がある。微生物の危険性の有無や安全性については、必ず、その他の安全性評価試験や利用

 **志賀毒素**
Shiga toxin

概要

志賀毒素とは

志賀毒素 (shiga toxins, Stxs) とは、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) や腸管出血性大腸菌 (enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC) が産生する、細菌毒素の中でも最も毒性の強い毒素の一つである。出血性大腸炎や溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) の原因となる。EHECの産生する志賀毒素は、ペロ毒素 (vero toxin, VT) や志賀毒素様毒素 (shiga-like toxin, SLT) とも呼ばれており、国内においては、患者及び保菌者から検出されるEHECのO抗原による血清型は、O157が最も多く、次いでO26、O111が多い。志賀毒素は、同じ抗原性を持つStx (志賀赤痢菌産生) およびStx1 (EHEC産生) と、抗原性の異なるStx2 (EHEC産生) の2種類に大別される。StxとStx1の一次構造はほぼ同一である。一方、Stx1とStx2は構造的にも機能的にも類似しているが、発現のタイミング (Stx1は対数増殖期、Stx2は定常期) や産生後の分布 (Stx1は菌体内、Stx2は菌体外)、受容体であるGb3ガングリオシドに対する親和性 (機能を示すメカニズムの項参照) などが異なる。Stxをコードする遺伝子が志賀赤痢菌の染色体上に存在しているのに対して、Stx1とStx2をコードする遺伝子は、EHECに溶原化したファージ上に存在している。

機能を示すメカニズム

志賀毒素は、A サブユニット (shiga toxin subunit A) 1分子と、B サブユニット (shiga toxin subunit B) 5分子からなり、B サブユニットが哺乳類細胞のGb3ガングリオシドを認識して結合し、エンドサイトーシスによって細胞内へ取り込まれる。細胞内に侵入するとA サブユニットは、リソソーム (S-S) 結合でつながったA1およびA2の2つのフラグメントに切断される。その後、A1フラグメントは細胞質に移行し、60Sリボソームの28S rRNAの4324番目のアデノシンのN-グリコシド結合を加水分解することにより、タンパク質合成を阻害する。

有害機能に関する遺伝子検出のための閾値設定

MiFuP Safetyでは、抗原性の異なる2種類の志賀毒素のA、B両サブユニットに対して、それぞれ検出条件を設定している。StxとStx1用のルールは、NRULE_0307 (Aサブユニット) とNRULE_0308 (Bサブユニット) であり、Stx2用のルールは、NRULE_0309 (Aサブユニット) とNRULE_0310 (Bサブユニット) である。

■ NFUNC_0093 Shiga toxin

ID	タンパク質名	遺伝子条件 ⑥
NRULE_0307	Shiga toxin 1 subunit A	BLASTP; P08026; hit=1; score=1000; pid=85
NRULE_0308	Shiga toxin 1 subunit B	BLASTP; P69179; hit=1; score=270; pid=70
NRULE_0309	Shiga toxin 2 subunit A	BLASTP; P09385; hit=1; score=1000; pid=70
NRULE_0310	Shiga toxin 2 subunit B	BLASTP; P09386; hit=1; score=300; pid=75

⑥ Stx1のサブユニットA (UniProt accession No. P08026) 、B (UniProt accession No. P69179) 、Stx2のサブユニットA (UniProt accession No. P09385) 、B (UniProt accession No. P09386) 、それぞれをクエリとして同じ活性 (機能) を有すると推測される遺伝子を検出するための閾値を設定した。

図9 Note ページの一例 ー有害機能の解説ー

Figure 9 Example of Notes – description of harmful functions-

実績、および事故事例の調査等を組み合わせて、総合的に判断されたい。

5. 微生物有害情報データベースの今後の展開について

NBRC では今後もユーザーの意見を取り入れつつ、

MiFuP Safety の検索対象の拡充や機能の充実を図っていきたいと考えている。加えて、前述したように、MiFuP Safety は現在、微生物有害情報リストと共にM-RINDAの一部として公開されている。今後は微生物有害情報リストとの相互参照を可能にすることで、例えば有害遺伝子が検出された場合に、その微生物のバイオセーフティーレベル (BSL) ⁽⁶⁾ や規制情報が同時に得られるなど、微生物の安全性評価に必要な情報が効率的

(6) WHO 実験室バイオセーフティ指針 (第3版) に基づき、微生物・病原体をその危険度に応じて4段階 (BSL1～BSL4) に分類したもの。各国や各組織のそれぞれのリスク評価に従って分類が行われている。

に取得できる統合データベースとしていく予定である。
ユーザーの皆様からの意見、要望をお待ちしている。

<参考文献>

- 1) 櫻井 純, 本田 武司, 小熊 恵二 (2008) . 細菌毒素ハンドブック . サイエンスフォーラム . 第1版第4刷 .
- 2) Alouf, J. et al. (2015) . The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins. Elsevier. Fourth Edition.
- 3) The UniProt Consortium. (2019) . UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1) : D506-D515. (<http://www.uniprot.org/>)
- 4) Chen, L. et al. (2005) . VFDB: a reference database for bacterial virulence factors. *Nucleic Acids Res.* 33 (Database issue) : D325-D328. (<http://www.mgc.ac.cn/VFs/>)
- 5) Liu, B. et al. (2019) . VFDB 2019: a comparative pathogenomic platform with an interactive web interface. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1) : D687-D692.
- 6) Mora, D. and Arioli, S. (2014) . Microbial Urease in Health and Disease. *PLoS Pathog.* 10 (12) : e1004472.
- 7) 大島泰郎 . (2007) . 生化学辞典 . 東京化学同人 . 第4版 .
- 8) Itschul, S.F. et al. (1990) . Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 215 (3) : 403-410.
- 9) 小杉俊一, 柳川弘志 . (2010) . 「タンパク質モチーフ活性の予測とシグナル伝達解析」『生化学』 82 (7) : 641-645.
- 10) Mitchell, A.L. et al. (2019) . InterPro in 2019: improving coverage, classification and access to protein sequence annotations. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1) : D351-D360 (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/>)
- 11) Jones, P. et al. (2014) . InterProScan 5: genome-scale protein function classification. *Bioinformatics.* 30 (9) : 1236-1240. (<https://www.ebi.ac.uk/>
[interpro/search/sequence-search](https://www.ebi.ac.uk/interpro/search/sequence-search))
- 12) Larkin, M.A. et al. (2007) . Clustal W and Clustal X version 2.0. *Bioinformatics.* 23 (21) : 2947-2948.
- 13) Thompson, J.D. et al. (1994) . CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 22 (22) : 4673-4680.
- 14) Perrière, G. and Gouy, M. (1996) WWW-Query: An on-line retrieval system for biological sequence banks. *Biochimie.* 78 (5) : 364-369.
- 15) Haft, D.H. et al. (2013) . TIGRFAMs and Genome Properties in 2013. *Nucleic Acids Res.* 41 (Database issue) : D387-D395. (<http://tigrfams.jcvi.org/cgi-bin/index.cgi>)
- 16) El-Gebali, S. et al. (2019) . The Pfam protein families database in 2019. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1) : D427-D432. (<https://pfam.xfam.org/>)
- 17) Letunic, I. and Bork P. (2018) . 20 years of the SMART protein domain annotation resource. *Nucleic Acids Res.* 46 (D1) : D493-D496. (<http://smart.embl-heidelberg.de/>)
- 18) Sigrist, C.J.A. et al. (2013) . New and continuing developments at PROSITE. *Nucleic Acids Res.* 41 (Database issue) : D344-D347. (<https://prosite.expasy.org/scanprosite/>)
- 19) Wu, C.H. et al. (2004) . PIRSF: family classification system at the Protein Information Resource. *Nucleic Acids Res.* 32 (Database issue) : D112-D114. (<https://proteininformationresource.org/pirwww/dbinfo/pirsf.shtml>)
- 20) Lima, T. et al. (2009) . HAMAP: a database of completely sequenced microbial proteome sets and manually curated microbial protein families in UniProtKB/Swiss-Prot. *Nucleic Acids Res.* 37 (Database issue) : D471-8. (<https://hamap.expasy.org/>)
- 21) Pedruzzi, I. (2015) . HAMAP in 2015: updates to the protein family classification and annotation system. *Nucleic Acids Res.* 43 (Database issue) : D1064-D1070.

- 22) 野田 公俊 (2013) . 「病原細菌の AB5 型トキシンの作用機構等に関する研究」『日本細菌学会誌』 68 (3): 299-311.
- 23) Melton-Celsa, A.R. (2014) . Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function. Microbiol Spectr. 2 (4) : EHEC-0024-2013.
- 24) Oaitan, A.O. et al. (2014) . Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front Microbiol. 5: 643.
- 25) Hyatt, D. et al. (2010) . Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification. BMC Bioinformatics. 11:119.
- 26) Wattam, A.R. et al. (2017) . Improvements to PATRIC, the all-bacterial Bioinformatics Database and Analysis Resource Center. Nucleic Acids Res. 45 (D1) : D535-D542. (<https://www.patricbrc.org/>)
- 27) Zhou, C.E. et al. (2007) . MvirDB—a microbial database of protein toxins, virulence factors and antibiotic resistance genes for bio-defence applications. Nucleic Acids Res. 35 (Database issue) : D391-D394. (<http://mvirdb.llnl.gov/>)
- 28) Garg, A. and Gupta, D. (2008) . VirulentPred: a SVM based prediction method for virulent proteins in bacterial pathogens. BMC Bioinformatics. 9: 62 (<http://bioinfo.icgeb.res.in/virulent/>)
- 29) Sayers, S. et al. (2019) . Victors: a web-based knowledge base of virulence factors in human and animal pathogens. Nucleic Acids Res. 47 (D1) : D693-D700. (<http://www.phidias.us/victors/>)

略歴

黄地 祥子(おうじ しょうこ)

2000 年	製品評価技術センター バイオテクノロジーセンター ゲノム解析課
2001 年	(独) 製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジーセン ター 情報業務課
2004 年	同機構 バイオテクノロジー本部 ゲノム情報解析課 主任
2016 年	同機構 バイオテクノロジーセンター 産業連携推進 課 主査
2018 年	同センター 計画課 バイオ IT 戦略室 主査

毒性関連ビッグデータを用いた毒性予測システム（AI-SHIPS）の構築に向けて

東京大学工学系研究科システム工学専攻
特任研究員 AI-SHIPS 事務局長

庄野 文章



要 旨

本プロジェクト（AI-based Substances Hazard Integrated Prediction System: AI-SHIPS の構築）は経済産業省省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業として 2017 年度に開始された。現在 3 年目を迎えており研究成果が着々と集積されつつある。本プロジェクトでは「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下化審法）」におけるスクリーニング毒性試験である「ラットの 28 日間反復投与毒性試験」を想定したコンピューターによる計算科学的手法（インシリコ）を用いた毒性予測システムを 5 年間（2017 年度から 2021 年度）で開発することを目指している。本予測システムを開発することにより、化学物質の開発に係る研究費の 20 % を占めると言われている安全性評価に係るコスト（時間及び費用）の削減を図り、我が国の機能性化学物質の研究開発力の強化と効率化が期待される。同時に本システムを利用することにより化学品メーカーの安全性評価能力の向上が見込まれ化学物質によるリスクの未然防止を図る。本予測システムの開発においては極めて良質なデータを利用し、分子生物学的毒性の発現機構に基づいた予測システムの構築を目指している。当面、肝臓毒性、腎毒性および血液毒性の予測手法開発に注力し、同時に、PBPK 予測や代謝体予測モデル開発等にも取り組み統合的な化学物質の毒性予測システムの構築を目指す。本稿では本プロジェクトの背景、目的およびその具体的な開発状況について概説する。

* * * * *

<Summary>

This project (construction of AI-based Substances Hazard Integrated Prediction System: AI-SHIPS) was started in 2017 as a development project for energy-saving electronic device materials evaluation technology by the Ministry of Economy, Trade and Industry. Now in its third year, results continue to steadily accumulate. This project is a computational scientific method based that assumes use of a 28-day repeated dose toxicity test on rats, which is a frequently used screening toxicity test under the Chemical Substances Control Law (hereinafter referred to as the CSCL). We aim to develop a toxicity prediction system in silico over five years (from 2017 to 2021).

By developing this forecasting system, we plan to reduce the development time and cost related to safety assessment, which is said to account for 20% of the research expenses for developing new chemical substances and

Development of Chemical Toxicity Prediction
System (AI-SHIPS) Using Toxicity Related Big
Data

FUMIAKI SHONO, Ph.D.
Research scientist
Department of Chemical System Engineering
The University of Tokyo

functional chemicals in Japan. This is expected to improve R&D capabilities as well as efficiency. At the same time, the use of this system is expected to improve the safety evaluation ability of chemical manufacturers, and reduce risks from chemical substances.

We are developing this prediction system based on the expression mechanism of molecular biological toxicity using extremely high quality GLP data. In early stages of the research, we will focus on developing methods for predicting hepatotoxicity, nephrotoxicity and blood toxicity, while at the same time work on PBPK prediction and metabolite prediction model development, etc. In this research, we aim to construct an integrated toxicity prediction system for chemical substances. This paper outlines the background and purpose of this project as well as the current development status.

1. 緒言

本プロジェクト（AI-based Substances Hazard Integrated Prediction System: AI-SHIPS の構築）は経済産業省省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発「毒性関連ビッグデータを用いた毒性予測システムの構築」として平成 29 年度に開始された。現在 3 年目を迎えており研究開発の成果が着々と集積されつつある。本プロジェクトでは「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下化審法）」におけるスクリーニング毒性試験である「ラットの 28 日間反復投与毒性試験」を想定したコンピューターによる計算科学的手法（インシリコ）を用いた予測システムを 5 年間（平成 29 年度から平成 33 年度）で開発することを目指している。本稿では本プロジェクトの背景、目的およびその具体的な開発状況について概説する。

2. プロジェクトの目的と背景

我が国において、医薬、農薬、化粧品および食品添加物等を除く一般の工業用化学品は 1960 年代の PCB、有機金属等による所謂「公害問題」を契機として 1973 年に施行された化審法によって規制されている。本法は「人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息・生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止することを目的」としている。本法では環境を経由した人の健康影響や生態影響を事前に評価するため、新規に年間 10 トン以上国内で製造または輸入される化学物質は、

図 1 に示すように必要な試験の実施が求められる。このなかで特に「ラットの 28 日間反復投与毒性試験（OECD TG407 あるいは TG 422）」は、高額な費用と、期間が必要となっている（近年、国内で開発、上市される化学物質は電子材料、半導体および電池等、先端技術で利用される素材としての高機能、高品質な物質がユーザーから求められ、同時に従来以上の開発スピードが求められている。とりわけ機能性化学物質は各製品に革新的機能と高い付加価値を付与するイノベーションの源泉であり、我が国の産業競争力強化のためには、機能性化学物質の迅速な創出が不可欠であるが、同時に化学物質の開発においては効率的かつ適正なリスク評価と管理も求められる。一方で欧米では動物愛護の精神 3R（「Replacement（代替）」「Reduction（削減）」「Refinement（改善）」）の普及と規制化に伴い、哺乳動物を使った従来の安全性試験に替わる培養細胞等を利用する非侵襲試験（*in vitro* 試験）等の代替試験法開発に、経済協力開発機構（OECD）をはじめ欧州、米国で官民が取り組んでいる。本事業ではこれらを背景に、有害性に関するコンピューター予測手法を開発することにより、化学物質の開発に係る研究費の 20 % を占めると言われている安全性評価に係るコスト（時間及び費用）の削減と評価期間が短縮化され、わが国の機能性化学物質の研究開発力の強化と効率化が期待される。同時に本システムを利用することにより化学品メーカーの安全性評価能力の向上が見込まれ、化学物質によるリスクの未然防止を図ることも期待される。本事業は科学技術イノベーション総合戦略 2016（平成 28 年 5 月 24 日 閣議決定）の「統合型材料開発システム（マテリアルインテグレーションシステム）」の中で重点的に取り組むべき課題としても位置づ

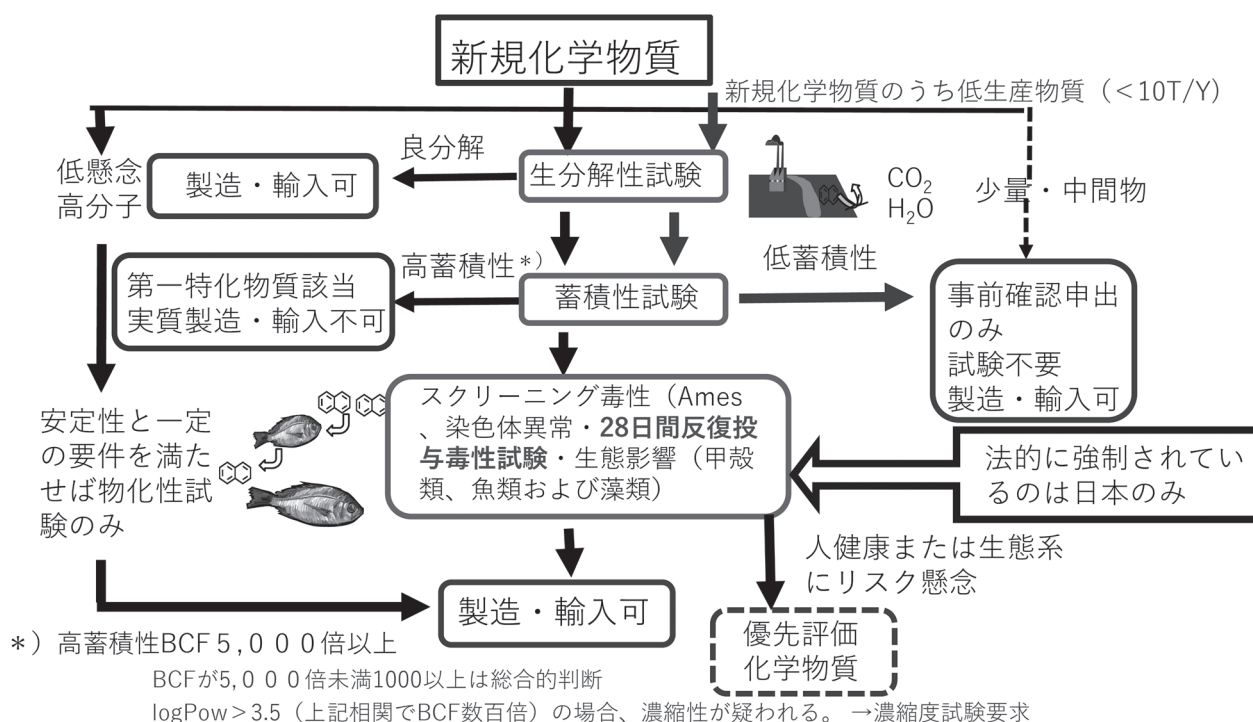


図1 工業用化学品の化審法における新規物質に関する審査体系 (経済産業省 化学物質管理課 資料より 一部改変)
Figure 1 Examination system for new substances in the CSCL of industrial chemicals

けられている。

3. プロジェクトの概要および特色

(1) プロジェクトの概要

化学物質の構造・物性から毒性を予測または類推する手法の開発は、我が国においても、平成19～23年度実施の「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」プロジェクト (平成19～22年度は国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の事業として実施、平成23年度は経済産業省が実施) により、類推手法が開発されている。しかし、こうした類推手法は、化学構造 (Input) と動物実験による毒性データ (Output) を統計的手法により機械的に関連づけているため、InputとOutputをつなぐ毒性発現機構は全く考慮されておらず、そのため化学物質の開発現場では、未知の化学物質に対する毒性予測に十分使えるほど信頼性は高くないと受け止められているのが現状である。近年、開発されている予測モデルも機械学習等、新規な計算科学的手法を導入したものが多いが、最近では *in vitro* 試験のデータベースである米国の Toxicology Testing in the

21st Century (Tox21) や遺伝子情報データベースを利用した生物学的なパラメーターを学習データとして用いる予測システム¹⁾の開発にシフトしてきている。米国の国立衛生研究所 (NIH)、食品医薬品局 (FDA) および環境保護庁 (EPA) 間共同プロジェクトである Tox21 は毒性発現に関連する生体反応についてハイスループットスクリーニング (HTP) により、10,000 化合物に対するレポーター遺伝子アッセイ等を実施し、その測定結果を公開している。この Tox21-AOP データベースには現時点で 47 種類の核内受容体とストレス応答パスウェイの活性 (核内受容体に関してはさらに agonist 活性、antagonist 活性) が、対応する約 10,000 化合物の化学構造情報とともに公開されており、化合物の毒性予測にこの情報の活用が世界的に進められている。このような背景をもとに本システムの開発においては、1) 毒性発現機序 (有害性発現経路: Adverse Outcome Pathway, AOP) に基づいた多様な生物学的パラメーターの取得とそのデータマトリックス化 および 2) 化学物質の吸収、分布 (蓄積)、排泄および代謝の予測モデルの開発と導入、さらには 3) 最新の計算科学的手法を駆使したシステムの構築、を目指した。その内容については後述する。本システムの開発においては前述したように 5 年

表 1 AI-SHIPS 開発基本方針とスケジュール

Table 1 AI-SHIPS Development policy and schedule

期間	システム構築目標	具体的なアクション	
1st STEP 2017-2018 (19) 年度	肝臓毒性予測プロトタイプ システム構築	<ol style="list-style-type: none"> 1. 基本的な予測モデル（肝臓毒性）の構築 <ul style="list-style-type: none"> ・構造、物性から肝臓毒性予測までの入力記述子（実験データ等含む）の選択（ADME 情報や作用機作情報等）と適正情報処理システム（アルゴリズム等）の開発、構築 2. 毒性メカニズム解明 <ul style="list-style-type: none"> ・シグナル伝達系、タンパク、核内受容体、細胞内複雑系毒性発現情報取得） 	
2nd STEP 2019 (20) - 2021年度	<ul style="list-style-type: none"> ・血液毒性、腎臓毒性等予測プロトタイプシステム構築 ・肝臓毒性予測システムの精緻化 ・肝臓、血液および腎臓毒性統合システムの構築 	<ol style="list-style-type: none"> 1. の血液毒性、腎臓毒性への応用展開 <ul style="list-style-type: none"> ・血液毒性、腎臓毒性作用機差情報の取得必要に応じ、実験データ取得。 2. 国際機関、企業取得情報の入力および上記、複雑系毒性情報の入力による全体毒性予測システムの精緻化 	企業等外部データ入力（組織構築）
PJ終了後 2022年度以後	上記予測システムの精緻化、アップディティング、利用	新規情報の入力、メンテナンス 規制への利用展開（既存化学物質評価等）	管理組織

表 2 化審法（HESS）における主要毒性発現臓器と所見

Table 2 Major toxic organs and findings under CSCL (HESS)

	グループ名	特徴、代表的所見	NOEL数	LOEL数	予測対象
HT1	細胞傷害・炎症	細胞死関連所見	749	326	○
HT2	肝機能低下	タンパク質合成低下など	728	229	○
HT3	肝機能亢進	タンパク質合成亢進など	736	324	○
HT4	胆管障害	胆管、胆道系障害	733	242	○
HT5	肥大	肝臓、肝細胞肥大	761	376	○
HT6	脂質代謝異常	肝内、血中脂質レベル増加	734	322	○
HT7	貧血・循環障害	貧血、うっ血、髄外造血など	739	274	○
HT8	腎毒性	腎の傷害・機能障害	751	388	○

プロジェクトであり、表 1 に示す計画で最終的に「ラットの 28 日間反復投与毒性」の *in silico* による予測手法開発を目指す。予測対象となる毒性は、化審法において当該試験で最小無影響量（NOEL）、最小毒性発現量（LOEL）が多く観察される表 2 に示す肝臓、腎臓および血液毒性の計 8 所見とした。ここで予測の対象としている物質は一般工業用化学品で、年間の製造・輸入量（環境排出量）＞ 10 t/y であるが、生分解性試験での分

解物も対象としている。生分解性試験で無機化されるもの（活性汚泥による易分解）、高分子物質（分子量 1,000 未満成分：1 % 以下は原則対象外）、低懸念高分子物質、高蓄積性物質（生物濃縮係数（BCF）5,000 倍以上 $\log Po/w > 3.5$ ）は対象外としている。

当面、1st STEP では肝毒性の毒性予測プロトタイプの構築を目指すこととし、その後 2nd STEP で肝臓の予測システムの精緻化を図るとともに本プロトタイプを

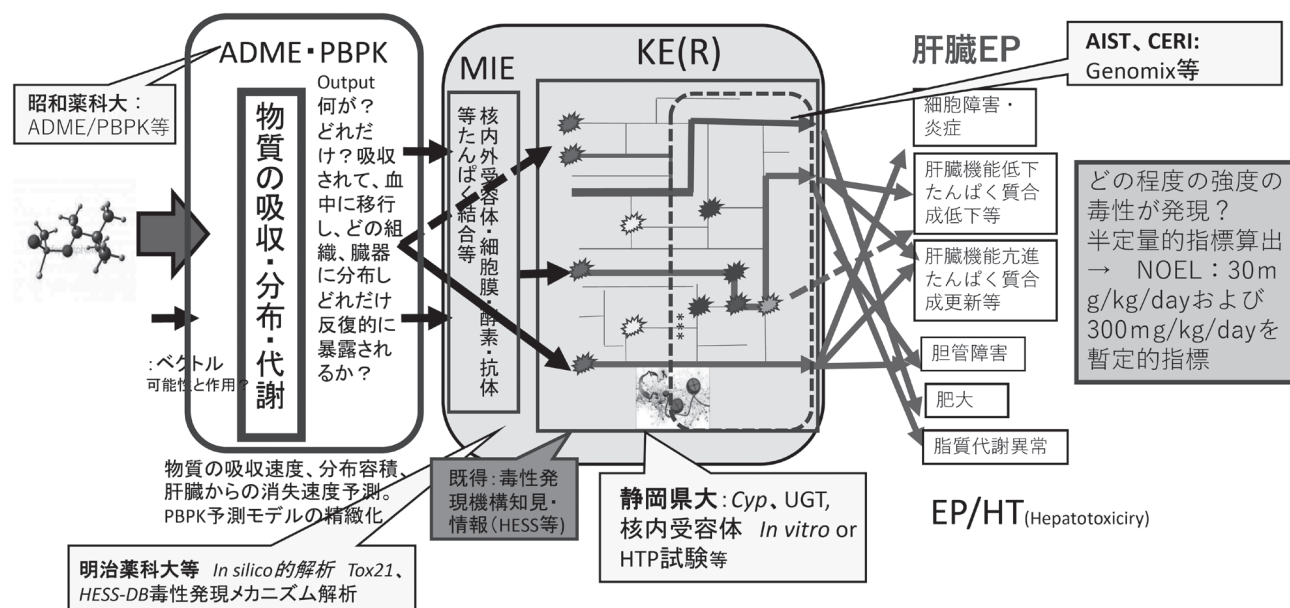


図2 予測システム構築に向けた各研究機関の担当

Figure 2 Responsibilities of each research institute for system development

ベースとして腎臓、血液毒性の統合的予測システムの構築を目指すこととした。

肝毒性予測システムの構築にあたっては図2に示す化学物質の移行の各段階（物質の吸収、分布、代謝 → Molecular Initiating Event → Key Event → End Point）での研究課題について各機関が分担して担当し、相互に連携し、現在、鋭意取り組んでいる。本システムでは発現しうる毒性症状（エンドポイント）についての定性的な予測と共に、毒性の程度に関する半定量的な予測も目指すこととしている。すなわち化審法におけるスクリーニング評価手法のガイダンスから有害性クラス2であるD値0.005以下、安全係数600から算出されたNOEL: 30mg/kg/dayを毒性学的閾値と判断し、プロトタイプにおいては $\text{NOEL} \geq 300 \text{ mg/kg/day}$ 、 $300 \text{ mg/kg/day} > \text{NOEL} \geq 30 \text{ mg/kg/day}$ および $\text{NOEL} < 30 \text{ mg/kg/day}$ を予測指標として暫定的に設定した。

(2) プロジェクトの特色

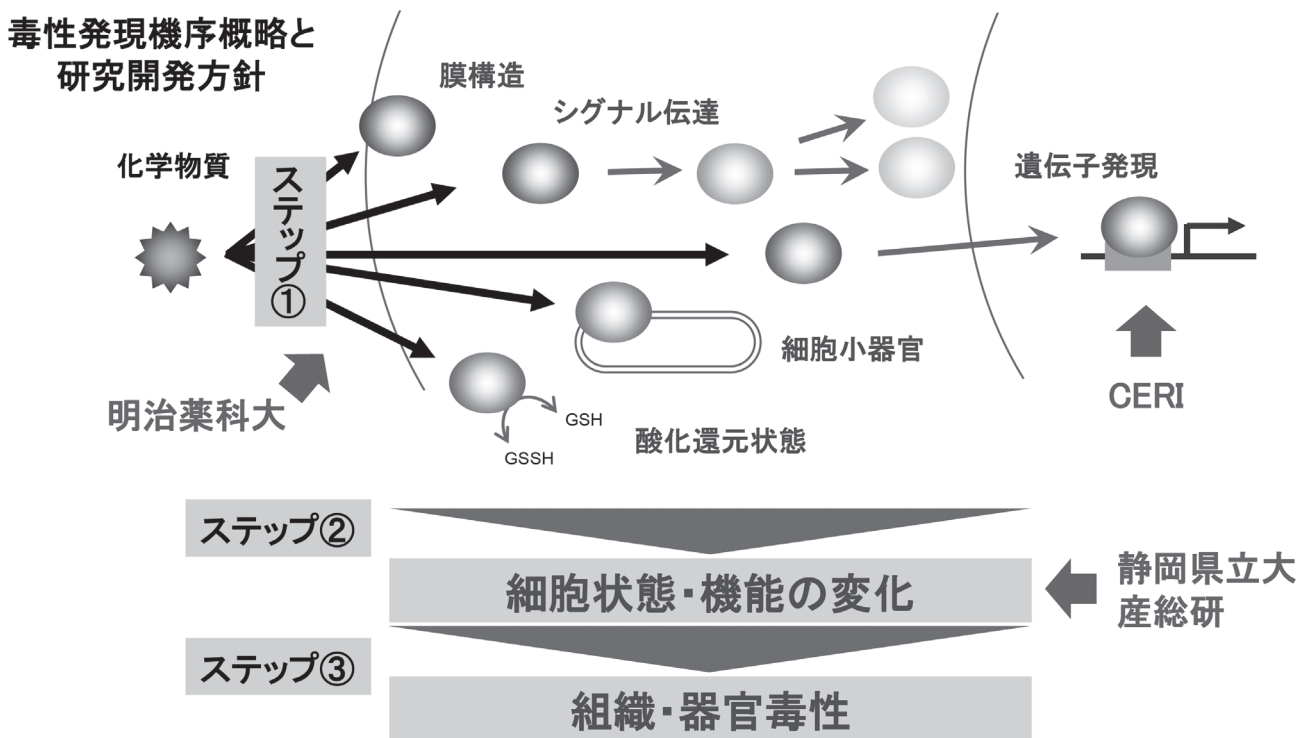
構築される本予測システムの特色について肝毒性予測手法開発を例として以下説明する。予測システム開発のプロトタイプ構築においては、化学物質構造、物性、*in vivo*試験の各種エンドポイント、血液生化学的データ等が一定の信頼性基準（優良試験所基準（GLP）等）に基づいて、試験が実施され取得されたパラメーターを変数として学習

用データとして記述子化するため、すでに有害性評価支援システム統合プラットフォーム（Hazard Evaluation Support System Integrated Platform、通称：HESS）HESS、NTP（National Toxicology Program）等で公開されている「ラットの28日間反復投与毒性試験」および相当する試験（42日間生殖毒性併合試験等）による結果が得られている約930物質を対象とした（重複を除くと860物質）。これらの内容は表3に示す。HESSは、ラットを対象とした化学物質の反復投与毒性試験データ及び毒性にかかわる作用機序情報などを集積した毒性知識情報データベースと、ラットやヒトなどのほ乳類における化学物質の代謝情報から構成される代謝知識情報データベースの2つのデータベース（HESS DB）を備えたシステムで、化審法既存化学物質を中心に反復投与毒性試験の結果の詳細（血液生化学検査、病理組織学的検査の結果等）が収載されている。その他欧州COSMOS（Cosmetic Organic Standard）プロジェクト提供データ（US FDAの化粧品や食品添加物の毒性試験データ）COSMOS DB、米国EPAの農薬のプログラムオフィス（Office of Pesticide Programs, OPP）と国立計算毒性センター（NCCT）の共同により構築されたToxRef DB、医薬品DBであるDrug RDTおよび、日本の厚生労働省ゲノミクスプロジェクトTGPデータ等も対象とした。

表 3 AI-SHIPS 開発に用いる毒性試験データ
Table 3 Toxicity test data used for AI-SHIPS development

HESS内 データベース	HESS プラットフォーム	HESS DB	※Link to HESS DB があるものでカウント
A) HESS RDT	745物質×868所見（雄441） 28-120日間	687物質	HESS*：有害性評価支援システム統合プラットフォーム（Hazard Evaluation Support System Integrated Platform）ラットを対象とした化学物質の反復投与毒性試験データ及び毒性にかかわる作用機序情報などを集積した毒性知識情報データベースとラットやヒトなどのほ乳類における化学物質の代謝情報から構成される知識情報データベースの2つのデータベース（HESS DB）を備えたシステム
B) HESS RDT (CSCL New)	83物質×400所見（雄203） 28-96日間	76物質	
C) HESS RDT DB (inhalation)	29物質×726所見（雄363） 14-98日間	3物質	
D) HESS RDT DB (HPV)	130物質×563所見（雄255） 28-126日間	11物質	
E) COSMOS DB	852物質×553所見（雄306） 28-700日間	45物質	
F) Drug RDT	50物質×782所見（雄401） 19-182日間	50物質	新エネルギー・産業技術総合開発機構（平成19～22年度）及び経済産業省（平成23年度）からの受託業務「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」（プロジェクトリーダー：林 真先生）
G) TGP RDT	124物質×295所見（雄295） 28日間	5物質	
H) Tox-Omics RDT DB	31物質×427所見（雄427） 28日間	31物質	
I) ToxRef DB	493物質×865所見（雄415） 28-182日間	73物質	

計933物質 重複等を差し引くと 約860物質



- ✓ 化学物質は、多種多様な細胞内高分子（タンパク質、脂質等）と反応する（ステップ①）。それらの総和として細胞状態・機能変化が起こり（ステップ②）、そして組織・器官有害性が発現する（ステップ③）。
- ✓ 有害性発現に重要な生体分子との反応が分かっている化学物質は僅かであり、多くの場合、生体分子との反応だけでは有害性は予測できない。

図 3 毒性発現機序概略（静岡県立大 吉成教授資料より）

Figure 3 Schematic drawings of Toxicity mechanism

表 4 毒性発現機序と評価項目との関係

Table 4 Relationship between the mechanism of toxicity and the evaluation items

毒性発現ステップ、標的	実施内容	担当機関
代謝活性化	ラットP450及びUGT反応性評価	静岡県立大学
細胞内タンパク質との反応	ラット受容体反応性評価（インビトロ）	静岡県立大学
ミトコンドリア機能障害	ラット肝細胞を用いたハイコンテンツ（HCA）解析（Mit染色）	静岡県立大学
酸化ストレス	レポーターアッセイ（Nrf2）	産総研
	HCA	静岡県立大学
脂質代謝異常	HCA（中性脂肪、リン脂質蓄積）	静岡県立大学
膜機能変化	HCA（核、細胞質構造）	静岡県立大学
胆汁排泄障害	ラット胆汁酸トランスポーター阻害評価	静岡県立大学
細胞傷害・細胞死、細胞増殖	レポーターアッセイ（細胞毒性評価）	産総研
	細胞数評価、逸脱酵素測定（LDH）測定	静岡県立大学
免疫・炎症応答	マクロファージ細胞レポーターアッセイ（免疫関連転写因子活性）	産総研
遺伝子発現変化	DNAマイクロアレイ、パスウェイ解析	CERI

表 5 AI-SHIPS システム構築後の活用について

Table 5 Utilization idea after construction of AI-SHIPS system

分野	用途	具体的内容	課題
規制への対応（化審法等）	・既存物質の評価	すでに上市されている化学物質のうち未評価物質の毒性予測	いずれも法の運用変更要
	・新規化学物質の審査への利用	新規化学物質（10T/Y<）の事前審査用28日間反復投与毒性試験の代替あるいは活用による試験の免除等	全く体内に吸収されないもの等は免除
産業界・事業者等	・リスク管理	・自社化学製品の不純物あるいは輸入品の品質、不純物評価等に活用可能？ ・製造現場の安全管理	自社用のテーラードシステム
	・R&D	・新規開発品スクリーニングに活用、あるいは化合物デザインに利用	

ユーザーの
ニーズ調査

+

・カスタマーケア、メンテナンス（アップデューティング）体制
・専門（毒性学、計算科学）領域に精通

➡

AI-SHIPS
ビジネスモデル

1) AOP に基づいた多様な生物学的パラメーターの取得とデータマトリックス化

肝臓毒性の化学物質による発現機序は極めて複雑であり、いまだに完全に解明されていない。特に、長期間、

低用量で暴露される場合の亜急性毒性予測は酵素誘導や免疫系の変動によって単純な発現機序では説明が不可能な場合が多い。さらに肝臓自体、本来、解毒機能等、様々な機能を有しており、化学物質に曝露される場合、

肝臓における変化が外的因子に対して生体の恒常性が維持されている範囲内の適応性変化であるか毒性かという判断も困難なケースも多い。事実、28日間反復投与毒性試験では投与終了後、回復性があればそれは毒性と判断されない。一方で一般化学物質は元来、医薬品や農薬のように生理活性を追求して創製された物質はほとんどなく、不活性なものが大半である。むしろその構造の多様性と長期間、低用量で暴露されることによる慢性的な毒性発現や環境下での分解物、代謝体によるリスクが問題となる。このような観点から本システムでは、表2に示した肝毒性をはじめ各臓器の毒性発現につながる、主要かつこれまでの研究でその関連性が明らかとなっている生物学的パラメーターに着目し、その実験結果を予測手法開発に活用することとした。すなわち特定された毒性の症状（エンドポイント）の発現機序に関する既知見に基づいて、重要と思われる細胞膜構造への影響、細胞内の小器官や各種代謝酵素、核内受容体、遺伝子発現や生体タンパク、脂質と化学物質との反応性を指標とした *in vitro* 試験を実施し、その結果をシステム構築に利用することとした。この概要は図3に示す。また現在、*in vitro* 試験により取得している試験項目を表4に示す。これらについては一部、High Contents Analysis (HCA) によるアッセイを実施し、測定値を記述子化したのちデータマトリックスに収載している。現状、前述の HESS 等 860 物質のうち約 200 物質について 12 種のアッセイを実施している。

2) PBPK 予測モデルの開発と導入

現状の予測手法の精度を高めるためには、化学物質の毒性発現に至るメカニズムを解明し、前述したこのメカニズムに関する情報を駆使した予測手法を開発することが必要である。あわせて化学物質による毒性発現においては物質の曝露による吸収、移行分布（蓄積）代謝および排泄（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion : ADME）といった物質の体内動態が重要な要素となる。特に、「ラットの 28 日間反復投与毒性試験」は通常、被験物質を経口で投与するため、消化管吸収および体内循環と対象組織、臓器における滞留あるいはその蓄積の程度が毒性発現上の重要な要素となり、定量的予測を行う上でこれらの情報は不可欠である。さらに化学物質は肝臓等で代謝され活性代謝体となって毒性発現を呈するものも多く知られている。芳香族アミン系化合物や多環芳香族がエポキシド等に変換され毒性発現の原因物質に

なることはこの一例である。前者についてはすでに生理学的薬物動態モデル（Physiologically Based Pharmacokinetic Model）が医薬分野を中心に数多く開発²⁾されているが、一般化学物質に関する PBPK モデルはいまだ開発されていない。しかし、本プロジェクトにおいて一般化学物質の簡易予測 PBPK モデルはすでに構築されている。その詳細は本誌掲載の山崎らの別稿を参照されたい。後者の代謝体予測についても市販品を含め多くの予測モデル²⁾が開発されているが、これも医薬品が中心であり、工業用化学物質に関しては皆無であるため、その *in vivo* 実験によるデータの整備と開発が望まれる。

3) 最新の計算科学的手法を駆使

近年、人工知能（Artificial Intelligence : AI）に関する発展はめざましいものがあり、大量のビッグデータが、従来では到底解明できなかった複雑な現象についてその解明や予測に応用されている。本プロジェクトでは化学物質の構造、特性や毒性情報の解析に機械学習等の最先端の人工知能・インフォマティクス技術を導入、これらを駆使することで予測精度を飛躍的に向上することを目指している。本分野では機械学習、ランダムフォレスト等による毒性予測手法がすでに多数報告されているが、本プロジェクトでは分子構造に基づく機構論的モデリング法の活用分子構造から算出した構造記述子、分子動力学／分子軌道計算等（分子記述子ソフトウェア：RDKit、Mordred 等）を駆使する一方で、化学物質およびタンパク質結晶構造等をもとにして 3D ドッキングシミュレーション等による低分子化合物と核内受容体等との生体成分との反応性解析等も検討している。

4. 今後の展開とまとめ

これまで概説したように AI-SHIPS は、極めて良質なデータを利用した、分子生物学的毒性の発現機構に基づいた高精度の予測システムの構築を目指している。当面、肝臓以外の腎毒性、血液毒性の予測手法開発に注力し、同時に PBPK 予測や代謝体予測モデル開発等にも取り組み、統合的な化学物質の毒性予測システムの構築を目指している。これにより表5に示す効果が期待される。

しかしながら一方で課題も存在し、特に現在、モデル構築の学習用データの数は極めて不十分な状況にある。

現在、利用可能なデータは公表された前述の 860 物質であるが昭和 63 年以後、化審法改正に伴い、2,000 物質以上の新規化学物質のラットの 28 日間反復投与毒性試験報告書が事業者からその届出に必要な情報として提出されている。これらは基本的に事業者に所有権があり、非公開となっている。わが国には世界に類をみないほどの多数かつ良質な 28 日間の亜急性毒性試験報告が存在するにもかかわらず、これらが全くこれまで活用されていない状況にある。これらの情報が活用できれば本プロジェクトの予測システムの飛躍的な性能向上が図られる。世界的にみてもこれらの予測に用いる情報基盤、データベースは毒性発現機構の解明や創薬、化学物質のリスク管理を行ううえで我が国の国際貢献にも資するものと思われる。官民が取り組もうとする毒性発現メカニズムを根拠とした化学物質の有害性のコンピューター予測手法の開発は、将来的にはすべてを予測することを目指す点で、欧米の一步先を行くものであり、これらのデータ提供については是非、事業者各位のご理解とご協力をお願いしたい。

<参考文献>

- 1) Lisa Throng et al, Arch Toxicol On line October (2017)
- 2) Johannes Kirchmair et al, NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, Volume14, 387-404 (2015)

略歴

庄野 文章(しょうの ふみあき)博士(薬学)

1975 年 甲南大学理学部応用化学科 卒業
 1975 年 住友化学工業株式会社入社 生物科学研究所配属
 1986 年 住友化学工業株式会社 本社環境保安部 化審法各種国内外登録業務
 1996 年 大阪大学薬学研究科 博士(薬学)
 2000 年 住友化学工業株式会社生活環境事業部登録安全部長
 2006 年 7 月 日本化学工業協会出向 化学品管理部長
 2010 年 日本化学工業協会 常務理事 化学品管理部・国際業務部所掌
 この間、APEC chemical Dialogue Chair, 化学品審議会等各委員を歴任
 2017 年 日本化学工業協会 常務理事を退任
 2017 年 東京大学工学系研究科システム工学専攻
 特任研究員 AI-SHIPS 事務局長 就任
 現在に至る

一般化学物質の経口吸収過程を含む生理学的薬物動態モデル構築の取り組み

昭和薬科大学
薬物動態学研究室

山崎 浩史



要 旨

化学物質の亜急性毒性試験時の曝露評価の重要性が注目されている。著者は、簡素生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築し、物質量と生体中濃度の双方向予測を約 10 年間試みてきた。すなわち、種々医薬品や化学物質のラット血中濃度推移情報を文献または実験より取得し、化学物質毎の消化管からの吸収速度定数、肝を除く全身循環分布容積、肝固有消失速度等のパラメータ値に基づき、PBPK モデル出力値として仮想投与結果を得ている。本稿では肝毒性物質を含む上記蓄積情報を活用し、化合物の仮想経口投与後のラット血中と肝中濃度を推定するとともに、個別 PBPK パラメータ初期値予測を検討した一連の研究を紹介する。評価対象物質のオクタノール/水分分配係数、酸解離定数、タンパク非結合率等に加え、ラット経口投与後血中濃度推移データを活用し、フィッティング法にて個別 PBPK パラメータ値を算出した。約 50 種化合物のラット吸収速度、分布容積と肝固有消失速度には顕著な差が見られた。調査した化合物の集積パラメータ値をもとに、ラット用 PBPK モデルを活用した仮想投与後の血中および肝臓中濃度推移を予測した。一定量を仮想単回経口投与後のラット血中濃度時間曲線下面積 (AUC) 値は、選択した 34 種化合物のコンパートメントおよび PBPK モデルでの出力が一致した ($r = 0.99$)。肝毒性物質 7 種の肝最小作用量は、PBPK モデルによる 28 日間仮想反復投与時の 1 日当たりの推定肝中 AUC と逆相関を示した。上記 3 種 PBPK パラメータ値は、化合物の物性値等を用いる重回帰分析にて推定可能であった。以上、被験物質の動態推移予測に必要なモデル初期値を活用し、肝集積を含むラット経口投与後体内動態を PBPK モデルにて予測しうる事が判明した。

<Summary>

Current methods for estimating the health risks of chemicals require guideline animal testing studies. Consequently, only a small fraction of chemicals possesses adequate data for assessing potential hazards. This fact highlights the urgent need to develop more efficient and informative toxicity determination tools. It is generally accepted that *in vitro* high-throughput screening assays combined with computational models might provide a suitable alternative to traditional animal testing studies. The aim of the present study was to evaluate absorption rates (caco-2 cell permeability) and model the plasma and hepatic pharmacokinetics of approximately 50 disparate

A Physiologically Based Pharmacokinetic Model
to Predict Chemical Concentrations in Livers after
Virtual Oral Doses

HIROSHI YAMAZAKI, Ph.D.
Showa Pharmaceutical University

types of chemicals after virtual oral administrations in rats based on reported rat plasma values and experimental pharmacokinetics determined after oral administration to rats. The current study employed a simple one-compartment model recently recommended by US authorities as a high-throughput toxicokinetic model and a simple physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model consisting of a chemical receptor compartment, a metabolizing compartment, and a central compartment. To ensure the diversity of chemical structures in the original chemical space, the chemical structures described by 196 chemical descriptors were calculated by a chemoinformatics tool using 50,000 randomly obtained molecules. The resulting chemical space was then projected onto a two-dimensional plane for visualization using generative topographic mapping methods. An inverse relationship was observed between no-observed-effect levels (NOEL) after oral administration and chemical absorbance rates evaluated for cell permeability ($r = -0.98$, $p < 0.001$, $n = 17$). The plasma concentration curves and the maximum concentrations of a varied selection of approximately 30 chemicals obtained by high-throughput toxicokinetic models and our simple PBPK models were consistent. However, the hepatic and plasma concentrations or the areas under the concentration-time curves of approximately 50 chemicals were different between the PBPK modeling and empirically obtained values. Although the numbers of compounds were limited in the present study, lowest observed effect level (LOEL) values for hepatotoxicity from the Hazard Evaluation Support System Integrated Platform (HESS) in Japan and the areas under the hepatic concentration-time curves (AUC) estimated using PBPK modeling were inversely correlated ($r = -0.78$, $p < 0.05$, $n = 7$). This study provides important information to help simulate the high hepatic levels of potent hepatotoxic compounds. The present models could estimate the relationships between plasma/hepatic concentrations of chemicals and drugs after oral doses using both forward and reverse dosimetry with a view to predicting hepatic toxicity as a part of chemical risk assessment.

1. はじめに

化学物質の毒性は、げっ歯類を用いた 28 日間経口反復投与試験により評価される。化学物質の経口投与後の動物への影響は詳細に調べられるが、生体に入る過程の吸収 (absorption) や、その後の化学物質の分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion) の頭文字で示される ADME は一般に考慮されていない。化学物質の吸収性を予測できれば、経口投与後の全身暴露が推定可能である。評価対象化合物が吸収されない、されにくい (= 生体内に入らない、入りにくい) ことが予測可能であれば、不要な動物実験の削減にもつながる。

様々な吸収評価の *in vitro* 実験のひとつに、ヒト結腸がん由来細胞株 *caco-2* 細胞を用いた物質の膜透過評価試験系がある (図 1)。本細胞は、多孔性のメンブレンフィルター上に培養することで、小腸上皮細胞様の極性をもった形態に分化し単相膜を形成する。細胞単相膜の apical 側 (消化管側) に被験物質溶液を適用し、basal 側 (血管側) に透過した物質量を分離分析し、初期濃度と表面積から見かけの透過係数 (P_{app}) を算出する。この *caco-2* 細胞を介した透過係数とヒト小腸での吸収率

との間に良好な相関関係があるため¹⁾、医薬品開発や製剤学領域研究において培養細胞系での物質透過試験が実施される。

吸収された後の化学物質の生体内動態を記述する仕組みに 1-コンパートメントモデル (図 2A) と生理学的薬物動態 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK; 図 2B) モデルがある。いずれも生体内を領域に分け、その領域内では薬物が均一に分布していると仮定している。ここで、体全体を薬物処理のためのひとつのシステムと想定した時の薬物の処理速度は、システムにおける薬物濃度に比例すると考える。この比例係数を薬物動態

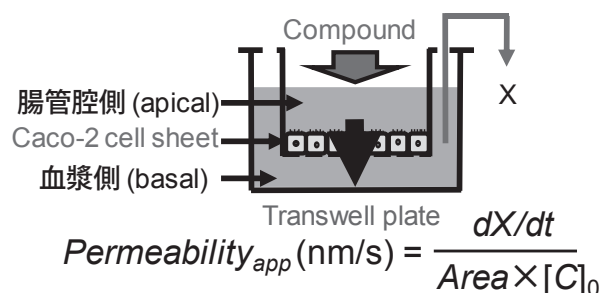


図 1 *In vitro* 腸管吸収モデル

Figure 1 *In vitro* absorption model

用語にて全身クリアランス (CL_{tot}) という。一方、臓器における薬物分布・消失モデルでは、動脈血から臓器に流入する血液が単位時間あたりに臓器により処理される (除去される) 体積を臓器クリアランスと呼ぶ。一般に、肝と腎の臓器クリアランスの和が全身クリアランスとなる場合が多い。

1-コンパートメントモデルは、循環血液中の薬物は血管外組織中に速やかに移行して、薬物血中濃度と薬物組織中の濃度には一定の平衡関係が成立すると考えるモデルである。この場合、薬物血中濃度時間推移の片対数プロットは一相性を示す。一方、PBPKモデルとは、化合物が血流によって組織に供給された後、組織中に分配し、一部が代謝・排泄されて組織から消失し、残った化合物が血流に乗って流れて行くといった一連の過程を、血流や臓器容積等の生理学的な情報ならびに代謝クリアランス等の物質固有の生化学的情報に従い、実態に即して記述するモデルである。PBPKモデルでは、体内のどの臓器に注目するかによって様々なバリエーションが存在するが、本稿で紹介するPBPKモデル (図2B) は、多くの研究者が容易に取り扱えるよう、消化管、肝臓および全身循環の簡素化モデルを統一的に採用してきたものである^{2,3)}。

本稿では、化学物質経口投与後の吸収、体内動態と肝毒性発現リスクの予測全体像と最新動向を示す。すなわち、一般化学物質の *in vitro* 腸管吸収性と *in vivo* 肝毒性発現リスクとの関連性を評価する。医薬品の *in vitro* / *in vivo* 吸収性情報から一般化学物質のヒト経口吸収率を

予測し、医薬品・化学物質の経口吸収性を物性値等の活用から予測可能か検証する。検討化合物のケミカルスペースでの多様性は、東京大学工学部船津小寺研究室にて、ランダム 5 万物質分子を RDKit を用いて 196 個の記述子を計算し、generative topographic mapping で 2 次元可視化、等間隔な空間エリアを 25 個設定して表示した (図3)⁴⁾。肝臓中の化学物質濃度の時間推移を生理学的薬物動態モデル等によって予測し、肝毒性情報との関係を推定する経済産業省次世代型安全性予測手法の開発プロジェクトの一端について紹介する。

2. 吸収の予測

前述のように、caco-2 細胞を介した透過性とヒトでの吸収率との間には良好な相関があることが報告されている¹⁾。しかしながら、caco-2 細胞を介した透過性には実験施設間に大きな差があることが知られており、既報の透過係数値を用いてヒト吸収率を予測することはあまり適切ではない。そのため、ヒト経口吸収率が知られている医薬品約 20 種について陽性対照として caco-2 細胞透過試験を実施した。結果、本透過係数とヒト経口吸収率との間に既報と同様の相関が認められ、本実験系の妥当性が担保された。このことから、今後未知物質において caco-2 細胞透過性を評価することで、それらの経口吸収率を予測しうることが判明した。

一般化学物質のうち、hazard evaluation support

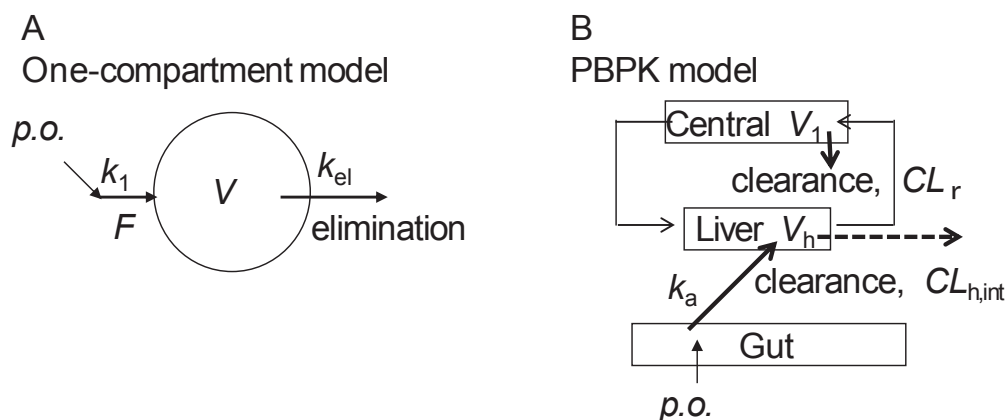


図2 1-コンパートメントモデル (A) と小腸、肝臓と全身からなる PBPK モデル (B)

Figure 2 One-compartment (A) and PBPK (B) models to simulate virtual oral administrations of chemicals.

F , bioavailability; k_1 or k_a , absorption constant; V , V_1 or V_h , volume of distribution; k_{el} , elimination constant; and CL_r or $CL_{h,int}$, clearance

system database (HESS-DB) にて肝無影響量 (NOEL) が明らかとなっているものについて、前述した *caco-2* 細胞を介した見かけの透過係数を算出し、肝 NOEL との関連性を評価した。ケミカルスペースにて一定の多様性が確認された調べた範囲において、*caco-2* 細胞透過性と肝 NOEL 値は有意な負の相関関係にあり (図 3)、*in vitro* 腸透過性の小さい物質は肝毒性発現リスクも小さい傾向にあることが示された。

加えて、未知物質の *caco-2* 細胞透過係数を構造情報から予測する試みについて紹介する。*Caco-2* 細胞透過試験は経口吸収率を予測する上で有用であるが、構造活性相関等の手法を用いて透過係数あるいは吸収率を推定することが可能であれば、前述した吸収を考慮した毒性発現リスクの予測手法がより簡便なものとなる。そこで、種々物質の構造情報から物性値計算ソフト (SPARC physicochemical calculator, ARChem Co.) により算出した種々の物性値 (酸解離定数 pK_a 等) を用いて重回帰分析を行い、*caco-2* 透過係数を予測可能か否か検証した。その結果、ケミカルスペースにて一定の多様性が確認され、調べた範囲において、化合物の分子量や pH に依存する分子型分率などを用いる重回帰分析での回帰式を得た。このように算出した透過係数の予測値は、実測値と良好に相関した。現時点で約 50 化合物について *caco-2* 細胞単層膜を介して算出した透過係数は、化合物の物性値を用いて構築した予測式から得られた透過係

数の予測値と相関係数 0.7 程度の有意な関係を示した。調べた範囲において、予測式の構築に用いていない約 20 種の外部物質の透過係数の予測値は、いずれも実測値と近似値を示した。以上、化合物の物性等の構造情報を用いる重回帰分析により、膜透過性、ひいては生体における経口吸収性を予測し得ることが示された。本知見は、未知の一般化学物質や医薬候補品の経口投与時の体内動態を予測する上での重要な基盤情報となることが期待される。

3. 体内動態の予測

ケミカルスペースにて一定の多様性が確認された 53 種化合物の集積パラメータ値をもとに、ラット用 PBPK モデルを活用した仮想投与後の血中および肝臓中濃度推移を予測した。53 種化合物のラット吸収速度、分布容積と肝固有消失速度には顕著な差が見られた。一定量を仮想単回経口投与後のラット血中濃度時間曲線下面積 (AUC) 値は、選択した 34 種化合物のコンパートメントおよび PBPK モデルでの出力が一致した ($r = 0.99$)。しかしながら、個々の PBPK モデルにて出力した仮想投与後の血中濃度と臓器中濃度の関係は、有意ではあるものの、相関係数が 0.6 程度に低下した (図 4)⁴⁾。

日本化学工業協会 Long-range Research Initiative 研

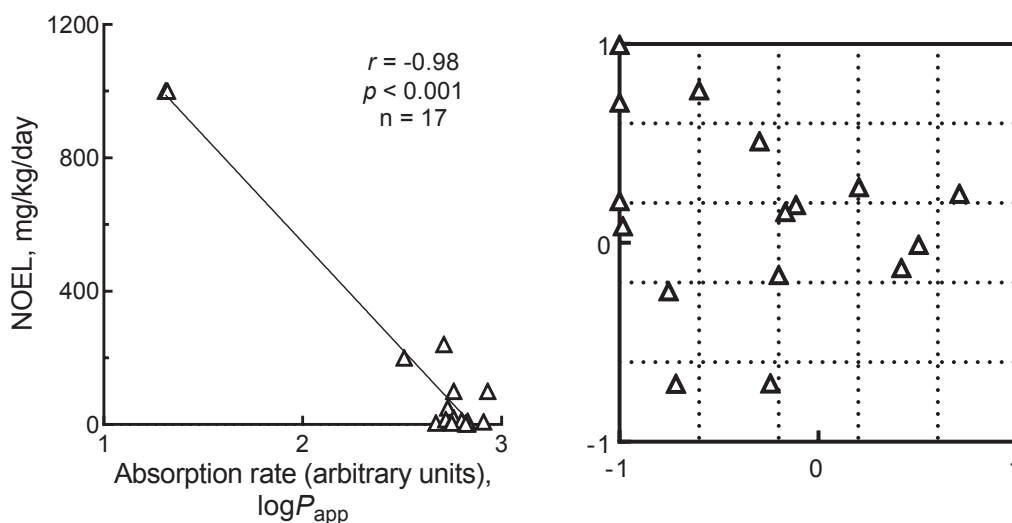


図 3 肝 NOEL 量と見かけの膜透過係数の逆相関と被験物質のケミカルスペースでの多様性

Figure 3 Inverse correlation between reported NOEL values and absorption rates (*caco-2* permeability) of compounds and their coordinate values in a two-dimensional plane illustrating variety in chemical space

究にてフタル酸ジエチルヘキシルエステル、および可塑剤工業会との共同研究にてフタル酸ジイソノニルエステルのヒト体内動態予測に取り組んだ^{5), 6)}。フタル酸ジエステル類をヒト肝細胞移植マウスに経口単回投与すると、ヒト型代謝物や胆汁／尿中排泄のヒト型振り分けが確認された⁵⁾。フタル酸エステル類あるいはビスフェノール A は、ヒト尿中バイオモニタリング結果から、簡易 PBPK モデルを用いて反復曝露量を逆算したところ、1 日許容量を十分に下回った^{5), 7)}。経済産業省次世代型安全性予測手法の開発プロジェクトにてフタル酸ジブチルエステルを追加評価した⁸⁾。現在のところ、フタル酸エステル類の肝代謝消失における実験動物とヒトと

の種差は、エステルとなるアルコール炭素鎖が長いほど顕著となり、総じてヒトでの長鎖フタル酸エステル類の迅速な尿中排泄を支持するヒト肝移植マウスでの知見を得ている^{5), 6), 8)}。このように動物種差を考慮した化学物質のヒト体内動態の適切な評価を目指した産学連携が推進されている。

4. 化学物質の体内動態とリスク評価

ラット 28 日間反復経口投与試験では被験物質の血中濃度推移（曝露）に関する評価はほとんど行われていな

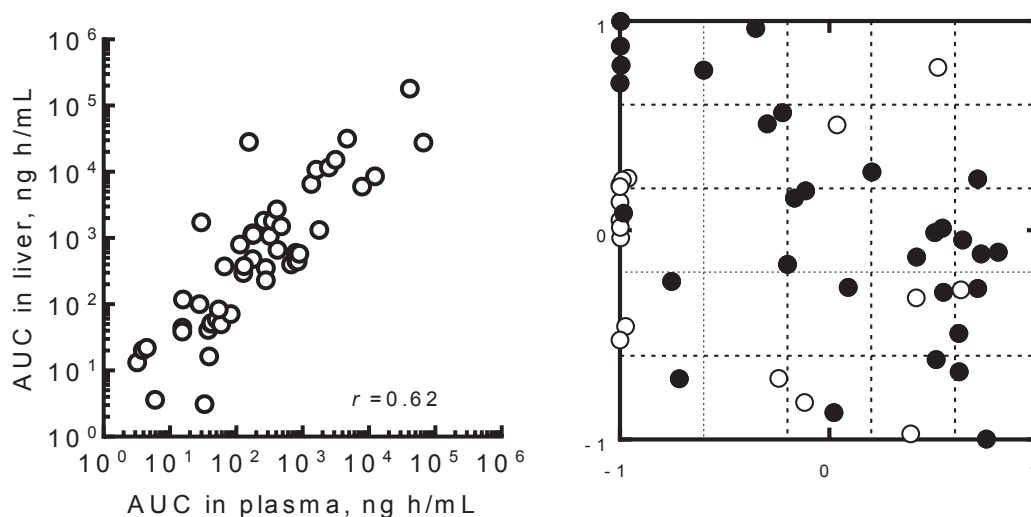


図 4 仮想投与後の肝中と血中濃度の相関と被験物質のケミカルスペースでの多様性

Figure 4 Correlation between plasma and liver AUC values of 53 compounds obtained using PBPK models and coordinate values of chemicals in a two-dimensional plane illustrating variety in chemical space. Varied selection of 34 chemicals (●) were evaluated using one-compartment and PBPK models among 53 chemicals

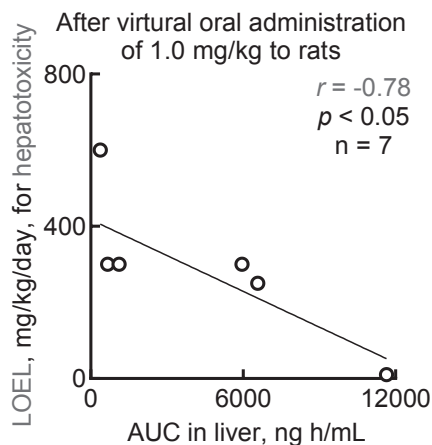


図 5 肝 LOEL 量と肝中濃度時間曲線下面積との逆相関

Figure 5 Inverse correlation between reported LOEL values and liver AUC values of seven compounds

い。血中化学物質濃度推移の文献・実測値を活用し、ラット体内動態パラメータ値を算出し、PBPK モデルを活用して仮想投与後の肝臓中濃度推移を予測した。少数例ではあるが、調べた範囲において、単回投与時の1日あたりの肝中濃度時間曲線下面積と HESS データベースに記載されたそれぞれの最小作用量 (LOEL) は有意な逆相関を示した (図5)⁴⁾。今後さらに、モデルを用いた化学物質経口投与後の吸収、体内動態と肝毒性発現リスクの予測への展開が期待される。本成果が契機となり、化学物質の薬物動態/PBPK モデルを考慮する体内動態評価と安全性評価技術の統合に期待したい。

5. 今後の課題

引き続き、化学物質の *in vitro* 膜透過係数を予測値と比較することで、構築した重回帰式の予測精度をさらに検証する。肝毒性情報既知の化学物質の caco-2 透過性を検討し、肝 NOEL および LOEL 値との関連性を評価する。経口吸収率の小さい医薬品の *in vitro* / *in vivo* 吸収性情報を拡充し、未知物質の吸収率を予測し、上記肝毒性リスクとの関連を評価する。薬物動態を記述する上で重要な生理学的薬物動態モデルパラメータである吸収速度定数、分布容積、肝固有クリアランス値のデータセットを一定数確保し、物性値等を用いる重回帰分析にて PBPK パラメータ初期値の予測式も同様に設定可能であった。現在そのパラメータ初期値予測の精緻化を継続中である。付随して *in vitro-in vivo* 外挿を目指し、化学物質のヒト腸由来細胞を用いる生体膜透過 (吸収) およびラット肝 *in vitro* 代謝消失データを *in vivo* PBPK 用パラメータ値へ変換することにより、予測のためのパラメータ収集方法を複合的に展開する研究課題もある。

本稿では、可能な限り化合物構造情報から薬物動態パラメータを算出し、単回あるいは28日間反復投与後の血液または肝中濃度の時間推移、最高濃度や濃度曲線下面積 (曝露) を推定することを目指した研究を紹介した。国際生命科学研究機構 ILSI Japan 食品リスク研究部会動物実験代替法プロジェクトの腸管吸収ワーキンググループの皆様と共同で、機能性を有する食品成分の体内動態予測作業を経済産業省次世代型安全性予測手法の開発プロジェクトとともに開始している。筆者は化学物質のリスク評価に動物実験と PBPK モデルの組み合わせを

提唱してきた⁹⁾。現在、経済協力開発機構 (OECD) では、pharmacokinetics と toxicokinetics を区別せずに kinetics として一本化し、PBPK を physiologically based kinetic (PBK) model と簡素化した呼び方を提唱し、その手順書を作成している。いずれにしても、PBPK あるいは ADME の概念のさらなる活用が、化学物質のリスク評価の場面に広範に実践されることが期待される。

<謝辞>

本研究の一部は、経済産業省次世代型安全性予測手法の開発「AI-SHIPS」の支援を受けた。

<参考文献>

- 1) Artursson, P., Palm, K., and Luthman, K. (2001) Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 27-43.
- 2) Takano, R., Murayama, N., Horiuchi, K., Kitajima, M., Kumamoto, M., Shono, F., and Yamazaki, H. (2010) Blood concentrations of acrylonitrile in humans after oral administration extrapolated from *in vivo* rat pharmacokinetics, *in vitro* human metabolism, and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 58, 252-258.
- 3) Yamazaki, H., Kunikane, E., Nishiyama, S., Murayama, N., Shimizu, M., Sugiyama, Y., Chiba, K., and Ikeda, T. (2015) Human plasma concentrations of tolbutamide and acetaminophen extrapolated from *in vivo* animal pharmacokinetics using *in vitro* human hepatic clearances and simple physiologically based pharmacokinetic modeling for radio-labeled microdose clinical studies. *Radioisotopes* 64, 509-519.
- 4) Kamiya, Y., Otsuka, S., Miura, T., Takaku, H., Yamada, R., Nakazato, M., Nakamura, H., Mizuno, S., Shono, F., Funatsu, K., and Yamazaki, H. (2019) Plasma and hepatic concentrations of chemicals after virtual oral administrations extrapolated using

- rat plasma data and simple physiologically based pharmacokinetic models. *Chem. Res. Toxicol.* 32, 211-218.
- 5) Adachi, K., Suemizu, H., Murayama, N., Shimizu, M., and Yamazaki, H. (2015) Human biofluid concentrations of mono (2-ethylhexyl) phthalate extrapolated from pharmacokinetics in chimeric mice with humanized liver administered with di(2-ethylhexyl) phthalate and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 39, 1067-1073.
- 6) Miura, T., Suemizu, H., Goto, M., Sakai, N., Iwata, H., Shimizu, M., and Yamazaki, H. (2019) Human urinary concentrations of monoisononyl phthalate estimated using physiologically based pharmacokinetic modeling and experimental pharmacokinetics in humanized-liver mice orally administered with diisononyl phthalate. *Xenobiotica* 49, 513-520.
- 7) Miyaguchi, T., Suemizu, H., Shimizu, M., Shida, S., Nishiyama, S., Takano, R., Murayama, N., and Yamazaki, H. (2015) Human urine and plasma concentrations of bisphenol A extrapolated from pharmacokinetics established in *in vivo* experiments with chimeric mice with humanized liver and semi-physiological pharmacokinetic modeling. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 72, 71-76.
- 8) Miura, T., Uehara, S., Mizuno, S., Yoshizawa, M., Murayama, N., Kamiya, Y., Shimizu, M., Suemizu, H., and Yamazaki, H. (2019) Steady-state human pharmacokinetics of monobutyl phthalate predicted by physiologically based pharmacokinetic modeling using single-dose data from humanized-liver mice orally administered with dibutyl phthalate. *Chem. Res. Toxicol.* 32, 333-340.
- 9) Yamazaki, H., Suemizu, H., Mitsui, M., Shimizu, M., and Guengerich, F. P. (2016) Combining chimeric mice with humanized liver, mass spectrometry, and physiologically-based pharmacokinetic modeling in toxicology. *Chem. Res. Toxicol.* 29, 1903-1911.

略歴

山崎 浩史(やまざき ひろし)博士(薬学)

岐阜薬科大学、大阪府立公衆衛生研究所、Vanderbilt 大学、金沢大学薬学部 (1998 年 7 月) および北海道大学大学院薬学研究科 (2001 年 7 月) を経て、2005 年 4 月より現職 (教授)。

日本薬物動態学会 (JSSX) 会長 (2017-19)、同学会賞、JSSX fellow; 医薬品開発支援機構 (APDD) 代表理事 (2018-)。経済産業省プロジェクト AI-SHIPS では、ADME/PBPK の取組みを担当。研究業績 <http://orcid.org/0000-0002-1068-4261>; *h-index* 63 (63 回以上引用回数のある論文を 63 報発表)。

わが国の学術目的での遺伝子組換え植物の第一種使用 規程の承認審査の変遷：申請者の視点による評価



小口 太一^{1, 2)}



菊池 彰^{1, 2)}



渡邊 和男^{1, 2)}

1) 筑波大学・生命環境系

2) 筑波大学・つくば機能植物イノベーション研究センター

要 旨

2004（平成 16）年に施行されたカルタヘナ法の下、わが国における遺伝子組換え植物の野外での使用認可は、研究開発目的と産業利用目的、その実施規模によらず同等の審査手続きが規定される。このため、研究開発段階の遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験であっても、その認可取得にかかる行政的手続きは煩雑であることから学術機関の研究者からは敬遠され、承認事例はカルタヘナ法施行から最初の 8 年間で 4 例^{注 1}と非常に少なかった。しかしここ数年、文部科学・環境両省所管の研究開発段階における遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験の実施を研究者が申請しやすい環境が整いつつあり、直近の 8 か年度の承認事例は 50 件以上へと急増した。本稿では、わが国の研究開発段階の第一種使用規定審査のカルタヘナ法施行後の変遷について、著者らの申請事例の紹介を交えて申請者の視点から紹介したい。

注 1：2005（平成 17 年）の耐塩性ユーカリ（*codA*, *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.）3 系統、2007（平成 19）年の耐塩性ユーカリ（*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill.）3 系統の承認はそれぞれ、1 例とまとめて数えた。

* * * * *

<Summary>

The confined field trials (CFT) in the research and development of living modified plants (LMP) have been discussed in the international meetings, such as the Conference of the Parties serving as the meeting of the Parties to the Cartagena Protocol on Biosafety. On the Japanese legal framework of the biosafety on LMP centering on the Cartagena Law, the permission was obligated basically by the same examination procedure, regardless of the research purpose, the industrial purpose, and the scale of implementation. Clearing the regulations was a burden for researchers, and there were few cases in which researchers implemented CFT for genetically modified plants in Japan. However, in recent years, the operation of approval examination of Type 1 Usage Regulations at the examination research stage in the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) and

The Transition of Operation of the Type 1 Usage
Regulation Examination at the Research and
Development Stage in Japan and Its Evaluation,
as an Applicant Viewpoint

TAICHI OGUCHI, Ph.D.^{1, 2}, AKIRA KIKUCHI Ph.D.^{1, 2}, KAZUO N. WATANABE Ph.D.^{1, 2}
1 Faculty of Life and Environmental Sciences,
University of Tsukuba
2 Tsukuba Plant Innovation Research Center (T-PIRC),
University of Tsukuba

Ministry of Environment (MoE) has been eased, and it is expected to facilitate the carrying out CFT in earlier stage of research and development of LMP by academic researchers. In this report, we would like to introduce the transition of the operation of the Type 1 Usage Regulation Examination at the research and development stage by MAXT and MoE during this 15 year after enforcement of the Cartagena Law, as an applicant viewpoint.

1. はじめに

世界人口の増加や地球規模での環境変動に対応した食料供給や持続可能な開発の一助として、遺伝子組換え植物は高い可能性を有する。すでに、多くの害虫抵抗性作物や除草剤耐性作物を中心に世界 24 か国、1 億 8,980 万ヘクタールで栽培されて食品・飼料、加工原料として利用され、食料増産や農薬使用量の削減等に寄与している^{1), 2)}。遺伝子組換え作物は、わが国では栽培こそ実施されていないものの、遺伝子組換えトウモロコシ 1,369 万トン、遺伝子組換えダイズ 292 万トン、遺伝子組換えナタネ 211 万トンが輸入され、国内で飼料や加工原料として利用されていると推察される³⁾。最近では、環境変動による温暖化や異常気象に対応するための耐乾性や耐暑性等、極端な環境変化に対応できる作物についても研究開発が活発に行われ、それらの一部は既に上市が始まっている²⁾。また、砂漠化の抑制や大気中の二酸化炭素のバイオマス資源化への寄与が期待される環境植林を目的とした遺伝子組換え林木の開発についても、2015 年に最初の遺伝子組換えユーカリの大規模商業栽培がブラジルで認可され⁴⁾、今後、その利用はさらに拡大していくものと考えられる。

遺伝子組換え植物の生物多様性影響の評価には、段階的に実施されるほ場試験に基づいた環境リスク評価が行われる。研究開発段階での遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験 (Confined field trial; CFT) の国際的な標準のあり方については、古くから議論が重ねられてきた。米国では 1976 年の国立衛生研究所 (NIH) の指針で、当初、野外で行う遺伝子組換え体の研究は禁止されていたが、その後、指針が改定され、NIH 長官の認可により段階的に認められるようになった⁵⁾。その後、経済開発協力機構 (OECD) でも遺伝子組換え技術の産業利用における安全性確保のための議論がなされ、1986 年に「組換え DNA の安全性に関する考察」⁶⁾ が発表された。その中で、OECD は遺伝子組換え植物 (及び遺伝子組換

え微生物) の環境リスク評価はケース・バイ・ケース、ステップ・バイ・ステップで進められるべきとの見解を示した⁵⁾。さらに、OECD は、1992 年に発表した報告書「バイオテクノロジーの安全性に関する考察：作物のスケールアップ」⁷⁾ において、遺伝子組換え体や導入遺伝子及びその潜在的有害影響を一定範囲内に封じ込めることでリスクの低い野外試験が実施できるとする優良開発原則 (GDP; Good Developmental Principles) を示した⁵⁾。また、同報告書では、小規模の隔離ほ場試験の実施により、その後の大規模な野外利用に際しての安全性審査に必要な情報を得るとする遺伝子組換え植物の環境影響評価に関する基本概念も形成された⁵⁾。これらの議論はその後、国連環境計画 (UNEP)⁸⁾、生物多様性条約カルタヘナ議定書 (CBD-CPB) の ANNEX I に議論の場を移し、継続した。わが国においても、OECD 等の国際機関での議論を受けて規制の整備が進み、遺伝子組換え植物関連では、1979 (昭和 54) 年に当時の文部省及び科学技術庁により「大学等における組換え DNA 実験指針 (文部省告示第 42 号)」、「組換え DNA 実験指針」が、1989 (平成元) 年に農林水産省により「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」が策定された⁹⁾。ただし、これらの指針は、開発者自身が指針に基づき安全性評価を行い、その評価が指針に適合しているか各省庁に確認を求めることができる、というものであり、罰則はなかった⁹⁾。この間、これらの指針の下、ほ場試験等で実質的に生物多様性に影響があるような問題は出ていなかった。このため、これら指針による運用は、従事者や関係研究者等の専門家から生物多様性影響評価の考え方や具体的評価手法の基盤として認知され、遺伝子組換え体の生物学的安全性 (バイオセーフティ) 管理上、十分な役割を果たしていると評価されていた。しかしその後、生物多様性条約締約国であるわが国が、「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」を締結することになり、この新たな国際法を担保するための新たな法整備が進めら

れることとなった。2003（平成15）年9月、カルタヘナ議定書が発効されたことに合わせ、日本において2004（平成16）年2月にその国内担保法である生物の多様性の確保に関する法律（通称、カルタヘナ法）が施行され、現在に至った。カルタヘナ法の下で、わが国で研究開発段階における遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験を実施するための設備である“隔離ほ場”の仕様は、農林水産省及び環境省からの通知「農林水産大臣がその生産又は流通を所管する遺伝子組換え植物に係る第一種使用規程の承認の申請について」の中で示された¹⁰⁾。通知では、隔離ほ場の設備としてフェンスや標識、洗い場、隔離用の防風林等の設置が挙げられているが画一的な規格はなく、遺伝子組換え植物の第一種使用規程の申請の際に、実験に供する遺伝子組換え植物のリスク評価や使用規程と共に審査、承認がなされることとなる。これまでに承認されている第一種使用規程事例では、上記設備以外に赤外線センサー等の防犯システムや排水系統への沈殿水槽等が設置されているケースが多いようだ。これらの設備は、主に部外者の立ち入りを制限し、特殊な試験を行なっているという注意喚起を行うためのものである。また、隔離ほ場に設置される設備のうち、フェンス

や標識、洗い場、隔離用の防風林、排水系統への沈殿水槽等は、花粉等の飛散を含めた遺伝子組換え植物の非意図的な外部への放出を低減する効果もある程度期待されるものの、生物学的には開放された系である。

これらの設備を利用し、実際に遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験を実施するには、主務省による認可が必要である。申請者は、栽培に供する遺伝子組換え植物の宿主植物の蓄積された知見（ファミリー）及び移入した核酸及びその核酸供与生物、更には遺伝子組換え植物と宿主植物の間の相違に基づく生物多様性影響評価を実施し、周囲の環境の生物及び生態系に対する生物学的・生態学的影響を考慮した使用規程を策定、主務大臣に申請し、承認を得ることが法により義務づけられている。主務大臣は、申請者が策定した使用規程（第一種使用規程）を「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」（平成十五年十一月二十一日財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省告示第二号）（2003（平成15）年11月20日）（以下、6省共同告示）に基づき、学識経験者によって実施される意見聴取会合での意見を参考として審査する¹¹⁾。この評価実施要領が6省共同告示であることか

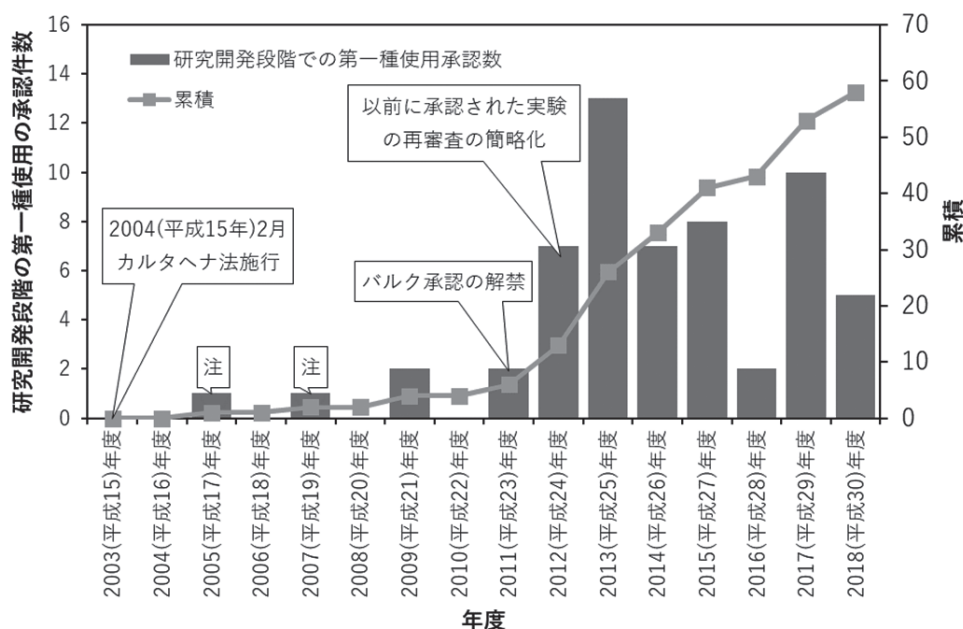


図1 カルタヘナ法施行後の研究開発段階での遺伝子組換え植物の第一種使用の承認件数の推移

Figure 1 Number of approvals for Type 1 use of living modified plants at the research and development stage under the Cartagena Law

環境省日本版バイオセーフティクリアリングハウス（J-BCH）等のデータを参照した^{13) 20) 21) 22)}。

（注：2011（平成23）年のバルク承認解禁後の件数との比較のため、2005（平成17年）の耐塩性ユーカリ（*codA*, *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.）3系統、2007（平成19年）の耐塩性ユーカリ（*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill.）3系統の承認はそれぞれ1件とまとめて表記している）。

らも判るように、農林水産省が所管する産業目的の遺伝子組換え植物の第一種使用等であっても、文部科学省が所管する研究開発段階の遺伝子組換え植物の第一種使用等であっても、わが国で実施される遺伝子組換え植物の第一種使用等の承認に係る審査は、原則として、同等の枠組みの上で実施される。このため、研究開発段階の隔離ほ場試験であってもその認可取得にかかる行政的手続きは煩雑で時間を要することから、組織的な支援を受けられない大学等の学術機関の研究者からは敬遠され、承認事例はカルタヘナ法施行から最初の8年間で4例と非常に少なかった（表、図1）。この枠組みはカルタヘナ法が発行した2004（平成16）年2月以降、軽微な修正を加えながらこれまで15年にわたり運用されている。しかしここ数年、承認審査の運用に変化が生じたことで、研究開発段階での遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験の実施件数が、直近の8か年で50件以上へと急激に増加している（図1）。そこで本稿では、ILSI Japan 会員にはあまり馴染みがないかもしれない、文部科学・環境両省の研究開発段階での遺伝子組換え植物の第一種使用規程の審査の15年間の変遷について、著者らが実際に申請者として関わった事例を題材とし、申請者の視点から紹介、解説したい。

2. 耐塩性ユーカリ (*codA*, *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. 12-5B、12-5C 及び 20-C) (*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill. 107-1、1-9-1 及び 2-1-1)

～カルタヘナ法施行後最初の2例の試験研究段階の第一種使用規定の申請・承認事例～

カルタヘナ法施行以降、産業目的の遺伝子組換え植物の第一種使用申請は、それ以前の「農林水産分野における組換え体の利用のための指針」（農林水産省、1989（平成元年）¹²⁾）による審査・承認を継承する形で開始され、2004（平成16）年6月には除草剤グリホサート耐性ワタ (*cp4-epsps*, *Gossypium hirsutum* L.) (MON88913) 等4件の隔離ほ場における第一種使用が承認された¹³⁾。一方、わが国では学界から学術目的での遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験実施の機運は低く、カルタヘナ法の実行によって学術目的での隔離ほ場試験の実施の手続きが明確化されたものの、施行後しばらくの間は国内の大学や

研究機関から学術研究を目的とした第一種使用規程の文部科学・環境両省への申請はない状況であった。筆者らが所属する筑波大学遺伝子実験センター（現：つくば機能植物イノベーション研究センター (T-PIRC)・遺伝子実験センター）は、2000（平成12）年以降、植物研究に重点化し、特に、遺伝子組換え植物の栽培試験のための研究設備の充実が図られ、わが国の植物科学・バイオテクノロジー研究分野の弱みであった遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験の実践の一つの目的としていた。そこで著者らの研究グループは、カルタヘナ法施行後初の研究開発段階での遺伝子組換え植物の第一種使用事例として、日本製紙（株）森林科学研究所（当時）と連携し、日本製紙が開発した耐塩性ユーカリ3系統 (*codA*, *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. 12-5B、12-5C 及び 20-C) を本学遺伝子実験センター（当時）の隔離ほ場での隔離ほ場試験実施の申請を計画した。

著者らの研究グループでは、遺伝子組換えユーカリの非意図的影響に関する研究としては、アレロパシー活性のバイオアッセイ評価（サンドイッチ法、すき込み法）、土壤微生物叢（平板培養法、酵素活性測定法、PCR-DGGE 法等）、フェノール酸抽出物（高速液体クロマトグラフィー）、揮発性物質（ガスクロマトグラフィー）、菌根共生等への影響について非組換え体との比較分析を行っていた^{14) -19)}。文部科学省担当官との1年以上にわたる事前相談の中で、これらの評価試験のうち、本遺伝子組換えユーカリの生物多様性影響評価に際して、申請書に記載すべき情報の種類の特定・精査がなされ、それに併せて本遺伝子組換えユーカリの申請書の内容が定まっていった。2005年3月に正式に本学から文部科学・環境両省へ第一種使用申請書が提出され、2005年10月、わが国初の研究開発段階の遺伝子組換え植物の第一種使用として認可を受けた（承認番号 05-26P-0001、05-26P-0002 及び 05-26P-0003）（表）^{20), 21)}。この承認に基づき、著者らはわが国初の研究開発段階での遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験を行うところとなった²²⁾。また、本隔離ほ場試験は、遺伝子組換え林木の隔離ほ場試験の実施事例としても国際的に先駆的の実施事例であり、国際的にも評価され、著者らは遺伝子組換え林木の環境リスク評価に関する国際的な提言作成の会議にも招待され、参加することとなった²³⁾。

一方で、第一例目の事前折衝から審査を通じての議論の中では、カルタヘナ議定書及びカルタヘナ法の下での

表 カルタヘナ法施行以降に承認を受けた試験研究段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規定 (① /6)

Table List of living modified plants of which Type 1 Use Regulation is approved under the Cartagena Law

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	承認番号	申請者	承認期間	バルク 承認	備考
耐塩性ユーカリ (<i>codA</i> , <i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh.) (12-5B)	05-26P-0001	筑波大学	2005(平成 17).10.12 ～2009(平成 21).12.31	—	参照 ¹³⁾
耐塩性ユーカリ (<i>codA</i> , <i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh.) (12-5C)	05-26P-0002	筑波大学	2005(平成 17).10.12 ～2009(平成 21).12.31	—	参照 ¹³⁾
耐塩性ユーカリ (<i>codA</i> , <i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh.) (20-C)	05-26P-0003	筑波大学	2005(平成 17).10.12 ～2009(平成 21).12.31	—	参照 ¹³⁾
耐塩性ユーカリ (<i>codA</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.) (107-1)	08-26P-0001	筑波大学	2008(平成 20).2.8 ～2011(平成 23).12.31	—	参照 ¹³⁾
耐塩性ユーカリ (<i>codA</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.) (1-9-1)	08-26P-0002	筑波大学	2008(平成 20).2.8 ～2011(平成 23).12.31	—	参照 ¹³⁾
耐塩性ユーカリ (<i>codA</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.) (2-1-1)	08-26P-0003	筑波大学	2008(平成 20).2.8 ～2011(平成 23).12.31	—	参照 ¹³⁾
紫外線 UVB 抵抗性イネ (<i>OsPHR</i> , <i>Oryza sativa</i> L.)(S- C)	09-26P-0001	東北大学	2009(平成 21).11.2 ～2013(平成 25).3.31	—	参照 ¹³⁾
紫外線 UVB 抵抗性イネ (<i>OsPHR</i> , <i>Oryza sativa</i> L.)(S- C)	09-26P-0002	東北大学	2009(平成 21).11.2 ～2013(平成 25).3.31	—	参照 ¹³⁾
耐冷性ユーカリ (<i>des9</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	11-26P-0001	筑波大学	2011(平成 23).6.20 ～2013(平成 25).9.30	○	バルクによる初の第 一種使用承認; 最大 10 系統 参照 ¹³⁾
スギ花粉症治療イネ (改変 <i>Cry j</i> 蓄積イネ, <i>Oryza sativa</i> L.)(Oscr11)	11-26P-0002	農業生物資源研究 所	2011(平成 23).6.20 ～2014(平成 26).3.31	—	参照 ¹³⁾
複合病抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本晴; NIA-OS002-9)	12-26P-0001	農業生物資源研究 所	2012(平成 24).5.1 ～2015(平成 27).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本晴; NIA-OS001-8)	12-26P-0002	農業生物資源研究 所	2012(平成 24).5.1 ～2015(平成 27).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza Sativa</i> L. 日本晴; NIA-OS003-1)	12-26P-0003	農業生物資源研究 所	2012(平成 24).5.1 ～2015(平成 27).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza Sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS004-2)	12-26P-0004	農業生物資源研 究所	2012(平成 24).5.1 ～2015(平成 27).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾

表 カルタヘナ法施行以降に承認を受けた試験研究段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規定 (② /6)

Table List of living modified plants of which Type 1 Use Regulation is approved under the Cartagena Law

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	承認番号	申請者	承認期間	バルク 承認	備考
複合病抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza Sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS005-3)	12-26P-0005	農業生物資源研 究所	2012(平成 24).5.1 ～2015(平成 27).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza Sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS006-4)	12-26P-0006	農業生物資源研 究所	2012(平成 24).5.1 ～2015(平成 27).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
紫外線 UVB 感受性イネ (<i>OsPHR</i> , <i>Oryza sativa</i> L.) (AS-D)	12-26P-0007	東北大学	2013(平成 25).2.5 ～2016(平成 28).3.31	—	以前に承認された 実験の延長 参照 ¹³⁾
紫外線 UVB 抵抗性イネ (<i>OsPHR</i> , <i>Oryza sativa</i> L.) (S-C)	12-26P-0008	東北大学	2013(平成 25).2.5 ～2016(平成 28).3.31	—	以前に承認された 実験の延長 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS001-8)	13-26P-0001	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 20 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS002-9)	13-26P-0002	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 20 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS003-1)	13-26P-0003	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS004-2)	13-26P-0004	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS005-3)	13-26P-0005	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS006-4)	13-26P-0006	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾

表 カルタヘナ法施行以降に承認を受けた試験研究段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規定 (③ /6)

Table List of living modified plants of which Type 1 Use Regulation is approved under the Cartagena Law

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	承認番号	申請者	承認期間	バルク 承認	備考
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS007-5)	13-26P-0007	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
開花期制御イネ (宿主品 種: <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴)	13-26P-0008	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
カルビンサイクル強化イ ネ(<i>FBP/SBPase</i> 発現イ ネ) (<i>Oryza sativa</i> L.) (NICS12-OSNB- UbFBP/SBP)	13-26P-0009	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 20 系統 参照 ¹³⁾
カルビンサイクル強化イ ネ(<i>FBP/SBPase</i> 発現イ ネ) (<i>Oryza sativa</i> L.) (NICS12-OSNB- RbcAcFBP/SBP)	13-26P-0010	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 20 系統 参照 ¹³⁾
カルビンサイクル強化イ ネ(<i>FBP/SBPase</i> 発現イ ネ) (<i>Oryza sativa</i> L.) (NICS12-OSKH- RbcAcFBP/SBP)	13-26P-0011	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 20 系統 参照 ¹³⁾
カルビンサイクル強化イ ネ(<i>FBP/SBPase</i> 発現イ ネ) (<i>Oryza sativa</i> L.) (NICS12-OSMR – RbcAcFBP/SBP)	13-26P-0012	農業生物資源研 究所	2013(平成 25).6.4 ～2017(平成 29).3.31	○	最大 20 系統 参照 ¹³⁾
耐冷性ユーカリ (<i>des9</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	13-26P-0013	筑波大学	2013(平成 25).8.30 ～2017(平成 29).9.30	○	以前に承認された 実験の延長 (意見 聴取会省略が初適 用); 最大 10 系統 参照 ¹³⁾
<i>Cry43Aa1</i> 発現葉緑体形 質転換タバコ (<i>Cry43Aa1</i> 遺伝子発現タバコ, <i>Nicotiana tabacum</i> L. SR-1; NT-001)	14-26P-0001	農業生物資源研 究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	○	葉緑体形質転換体 による初の第一種 使用承認; 最大 10 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS008-6)	14-26P-0002	農業生物資源研 究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾

表 カルタヘナ法施行以降に承認を受けた試験研究段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規定 (④ /6)

Table List of living modified plants of which Type 1 Use Regulation is approved under the Cartagena Law

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	承認番号	申請者	承認期間	バルク 承認	備考
開花期制御イネ (<i>Oryza sativa</i> L. 日本晴; NPB-OS12-AGH)	14-26P-0003	農業生物資源研究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	○	最大 5 系統 参照 ¹³⁾
開花期制御イネ (<i>Oryza sativa</i> L. キタアオバ; KTA-OS12-GH)	14-26P-0004	農業生物資源研究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	○	最大 5 系統 参照 ¹³⁾
開花期制御イネ (<i>Oryza sativa</i> L. キタアオバ; KTA-OS12-AGH)	14-26P-0005	農業生物資源研究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	○	最大 5 系統 参照 ¹³⁾
スギ花粉症治療イネ (改変 Cry j 蓄積イネ, <i>Oryza sativa</i> L.) (OsCr11)	14-26P-0006	農業生物資源研究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	—	参照 ¹³⁾
雄性不稔スギ (<i>barnase B4</i> , <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don)	14-26P-0007	森林総合研究所	2014(平成 26).4.15 ～2018(平成 30).3.31	○	3 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本晴; NIA-OS001-8)	15-26P-0001	農業生物資源研究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本晴; NIA-OS002-9)	15-26P-0002	農業生物資源研究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本晴; NIA-OS003-1)	15-26P-0003	農業生物資源研究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. たちすがた; NIA-OS004-2)	15-26P-0004	農業生物資源研究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. たちすがた; NIA-OS005-3)	15-26P-0005	農業生物資源研究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イネ, <i>Oryza sativa</i> L. たちすがた; NIA-OS006-4)	15-26P-0006	農業生物資源研究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾

表 カルタヘナ法施行以降に承認を受けた試験研究段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規定 (⑤ /6)

Table List of living modified plants of which Type 1 Use Regulation is approved under the Cartagena Law

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	承認番号	申請者	承認期間	バルク 承認	備考
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS007-5)	15-26P-0007	農業生物資源研 究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
複合病害抵抗性イネ (<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS008-6)	15-26P-0008	農業生物資源研 究所	2015(平成 27).4.20 ～2020(令和 2).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
Rubisco 過剰生産イネ (<i>RBCS2</i> -sense, <i>Oryza sativa</i> L.) (Sr26-8)	16-26P-0001	東北大学	2016(平成 28).4.12 ～2019(平成 31.3.31)	—	参照 ¹³⁾
Rubisco 生産抑制イネ (<i>RBCS2</i> -antisense, <i>Oryza sativa</i> L.) (AS-71)	16-26P-0002	東北大学	2016(平成 28).4.12 ～2019(平成 31.3.31)	—	参照 ¹³⁾
シンク能改変イネ (<i>OsCKX2/Gn1a</i> 改変イネ 系統) (<i>Oryza sativa</i> L. NIAS16-OSCas-Gn1a)	17-26P-0001	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2022(令和 4).3.31	○	ゲノム編集; 最大 40 系統 参照 ¹³⁾
シンク能改変イネ (IAA- <i>Glucose Hydrolase/TGW6</i> 改変イ ネ系統) (<i>Oryza sativa</i> L. NIAS16-OSCas-TGW6)	17-26P-0002	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2022(令和 4).3.31	○	ゲノム編集; 最大 40 系統 参照 ¹³⁾
<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS001-8	17-26P-0003	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS002-9	17-26P-0004	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS003-1	17-26P-0005	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS004-2	17-26P-0006	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS005-3	17-26P-0007	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
<i>WRKY45</i> 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS006-4	17-26P-0008	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾

表 カルタヘナ法施行以降に承認を受けた試験研究段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規定 (⑥ /6)

Table List of living modified plants of which Type 1 Use Regulation is approved under the Cartagena Law

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	承認番号	申請者	承認期間	バルク 承認	備考
WRKY45 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. 日本 晴; NIA-OS007-5	17-26P-0009	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
WRKY45 遺伝子発現イ ネ, <i>Oryza sativa</i> L. たち すがた; NIA-OS008-6	17-26P-0010	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2017(平成 29).4.20 ～2024(令和 6).3.31	○	最大 100 系統 参照 ¹³⁾
グルテリンプロモーター 誘導型 <i>nfGluA2</i> 蓄積イネ (<i>nfGluA2</i> , <i>2mALS</i> , <i>Oryza</i> <i>sativa</i> L.) (OsNV3、 OsNV8)	18-26P-0001	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2018(平成 30).5.25 ～2025(令和 7).3.31	○	2 系統? 参照 ³⁰⁾
グロブリンプロモーター 誘導型 <i>nfGluA2</i> 蓄積イネ (<i>nfGluA2</i> , <i>2mALS</i> , <i>Oryza</i> <i>sativa</i> L.)(OsNV2、 OsNV4)	18-26P-0002	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2018(平成 30).5.25 ～2025(令和 7).3.31	○	2 系統? 参照 ³⁰⁾
シンク能改変イネ (<i>IAA</i> - <i>Glucose</i> <i>Hydrolase</i> / <i>TGW6</i> 改変イ ネ系統) (<i>Oryza sativa</i> L. NIAS17-OSCas/CDA- TGW6-1)	18-26P-0003	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2018(平成 30).5.25 ～2025(令和 7).3.31	○	ゲノム編集; 最大 40 系統 参照 ³¹⁾
シンク能改変イネ (<i>IAA</i> - <i>Glucose</i> <i>Hydrolase</i> / <i>TGW6</i> 改変イ ネ系統) (<i>Oryza sativa</i> L. NIAS17-OSCas/CDA- TGW6-2)	18-26P-0004	農業・食品産業 技術総合研究機 構	2018(平成 30).5.25 ～2025(令和 7).3.31	○	ゲノム編集; 最大 40 系統 参照 ³¹⁾
水利用効率改善交雑アス ペン (<i>AtGolS2</i> , <i>Populus</i> <i>tremula</i> × <i>P. tremuloides</i> clone T89)	18-26P-0005	筑波大学	2018(平成 30).5.25 ～2024(令和 6).12.31	○	2 系統 参照 ³²⁾

安全性評価において問題になるのは、遺伝子組換え体－宿主生物間の生物としての同等性ではなく、遺伝子組換え体－宿主生物間の「生物の多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響²⁴⁾」を与える程度についての同等性（相対的リスク評価）であることから、化学分析値としての差異よりも、その「悪影響」に対する評価で十分であるとの論点の確認が進んだ。これを受けた第二例目の申請では、生化学的な分析値よりもバイオアッセイによる評価データが重視されるようになり、化学分析データの多くは申請書から削減がなされた。また、作業要領においても、第一例であった防風網の設置による必要以上の拡散防止措置等は、第二例目では第一種使用規定事項として求められなくなった。また、事前相談から実際に申請書が提出される期間も半年以下へと大幅に短縮された。これら2例の第一種申請によって、カルタヘナ法施行後、初期の遺伝子組換え植物の第一種使用審査における手続きや評価の基準が固まったのだと考えられる。第二例目として承認を受けた耐塩性ユーカリ (*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill. 107-1、1-9-1 及び 2-1-1) の第一種使用（承認番号 08-26P-0001、08-26P-0002 及び 08-26P-0003）においては、約3年半にわたる隔離

ほ場試験を実施した。それにより当該組換えユーカリ及び対照非組換えユーカリを用いて、栽培期間中、葉のアレロパシー活性のバイオアッセイや土壌微生物の調査を定期的に行い、当該組換えユーカリが周囲の生物多様性へ影響する可能性について季節変動性を考慮した比較分析が可能となり、その結果、両者間に有意な違いがないことが証明された（図2）²⁵⁾。

3. 耐 冷 性 ユー カ リ (*des9*, *Eucalyptus camaldulensis* Labill.) ①

～わが国初の同一の外来遺伝子導入構造物による複数の遺伝子組換え系統のバルク承認事例～

現在、高等植物への外来遺伝子構造物の導入法として、アグロバクテリウム媒介法とパーティクルボンバードメント法が一般的である。アグロバクテリウム媒介法、パーティクルボンバードメント法いずれの方法でも、外来遺伝子は核ゲノム DNA 中の非特定の位置に挿入される。そのため、同じ宿主植物及び同じ形質転換ベクターの組み合わせによって得られた複数の形質転換体間で



図2 耐塩性ユーカリ (*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill.) (107-1、1-9-1 及び 2-1-1) の隔離ほ場試験

Figure 2 Field trial of the salt tolerant living modified eucalypts (*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill. event 107-1, 1-9-1, and 2-1-1)

本学で実施した第二例目の第一種使用となった耐塩性ユーカリ (*codA*, *Eucalyptus globulus* Labill. 107-1、1-9-1 及び 2-1-1) の隔離ほ場試験の様子は2019年5月現在でも google map のストリートビューで見ることができた(撮影日：2010年10月)。イメージは、web ブラウザで表示した google map 画面のスクリーンショット(画面左上の位置情報では、遺伝子実験センターでなく、地中海・北アフリカ研究センターになっているのが惜しい)。

は、ゲノム中の挿入位置の差異により特性や生物多様性影響に差異が生じることが知られる。このため、遺伝子組換え植物の開発においては、このような系統間差を想定した優良系統の選抜、及び生物多様性影響の評価を行う必要がある。国際的にも遺伝子組換え農作物の安全性評価は遺伝子挿入が起こった事象（イベント）ごと、つまり系統ごとに実施されるのが一般的である。わが国でも、遺伝子組換え植物の栽培、食品、飼料等の許認可は、系統単位で識別され実施される。このため、研究開発段階における第一種使用規程の承認もまた、以前は、系統単位で申請・審査・承認が行われ、膨大な事前試験及び冗長な書類作成が必要であった。その結果として、研究開発段階での遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験の実施が敬遠され、実施実績は伸び悩んだ（図1、図3）。一方で、国際的には遺伝子組換え植物のリスク評価は、実験室から温室、小規模なほ場試験から大規模なほ場試験、一般ほ場試験へといったように徐々に規模を大きくし、野外環境との暴露を増やしながら、最終的に開放系での安全性を評価する、予防原則に基づく段階的評価の考え方が⁷⁾ある。このため、諸外国ではほ場試験の実施においても、段階的評価が取り入れられていることが一般的で、特に小規模な遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験

に関しては、環境への暴露量が小さく環境リスクが十分小さいため、審査・承認ではなく、届け出制等の簡便な手続きで実験が可能となっている場合が多い。一方で、わが国のカルタヘナ法の枠組みでは、実験室や特定網室等の封じ込め措置のもとで試験を行う第二種使用から隔離ほ場での第一種使用を経て、最終的に商業栽培認可を得るといった段階的評価の考え方が取り入れられているものの、隔離ほ場試験の許認可に関しては、ほ場の規模や目的の違い（研究開発なのか、産業目的なのか）によらず、原則一律な承認審査が課される。このため、わが国では遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験実施の機運、特に、学界からの学術目的での隔離ほ場試験実施の機運は低かった。このことは、欧米と日本での隔離ほ場試験の実施件数に如実に現れている（図3）。この状況に対して日本学術会議も警鐘を鳴らしており、2010年の基礎生物学委員会・統合生物学委員会・農学委員会合同植物科学分科会の共同提言の中で、わが国における遺伝子組換え植物研究とその実用化における問題点の一つとして指摘している²⁶⁾。そこで著者らは、実験者として、わが国における遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験を活発化させるための手立てはないか思案し、新たな第一種使用申請の形を主務省である文部科学・環境両省に提案するこ

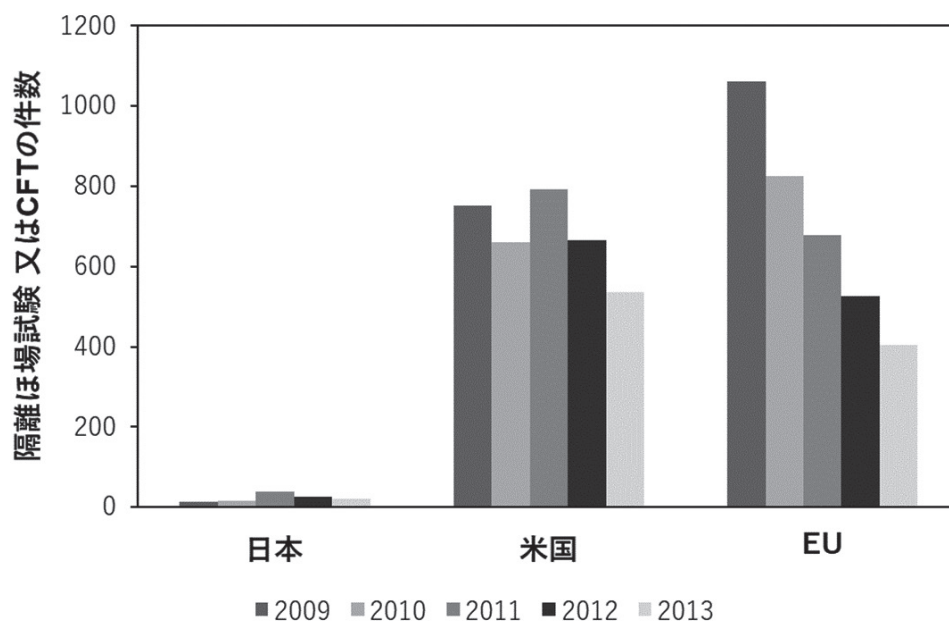


図3 隔離ほ場試験又は小規模試験ほ場試験実施数の欧米との比較

Figure 3 Comparison of number of approvals of CFTs among US, EU, and Japan

2009-2013年の5年間の日本の第一種使用規程（隔離ほ場）承認数（農林水産・環境両省を主務省とする承認を含む）¹³⁾、米国の隔離ほ場試験件数（届け出数と許可数の合計）³³⁾、EUの隔離ほ場試験件数³⁴⁾を比較した。

とを考えた。その内容は大まかにいうと、当時、著者らが評価を進めていた耐冷性ユーカリ (*des9, Eucalyptus camaldulensis* Labill.) について、同一の形質転換ベクター (T-DNA ベクター) を用いて作成した複数の遺伝子組換えユーカリについて、そのうちの数系統を用いた実験データを基に生物多様性影響評価を行い、第一種使用規程を作成し、その内容を以て、同じベクターと宿主植物の組み合わせで作成した他の系統についても一括に隔離ほ場試験を実施するといったものである。本耐冷性ユーカリについては、以前より、特定網室や閉鎖系栽培室でその評価を実施していたが、ユーカリに十分な低温ストレスを与えることが難しく、隔離ほ場試験に供する系統の選抜に難航していた。一方、筑波大学が位置する茨城県はユーカリ植林の北限域であり、隔離ほ場試験によりユーカリの耐冷性評価が可能であるのではないかと考えていた。それまでの第一種使用規程の申請では、系統ごとに個別の案件として申請することが求められていたため、事前に第一種使用に供する系統を絞り込み、その系統について生物多様性影響評価データを揃える必要があった。ただ、6省共同の告示の中には、「合理的な理由がある場合には、(生物多様性影響の評価に係る) それらの情報を収集しなくてもよい」との条項¹¹⁾があることから、上記のような内容での申請を試み、主務省に伺いを立てたのである。このような申請方法を、後述する評価委員の言葉を借りて、以後、バルク申請ということとする。この耐冷性ユーカリのバルク申請の陰の立役者として、当時、評価委員の一人であった筑波大学の鎌田博教授がいた。鎌田教授に、バルク申請のアイディアを相談したところ、第一種使用の審査の運用について主務省庁や評価委員会の間で議論する良い契機となると、賛同していただいた。その後、当時の文部科学省の担当官にも理解が得られ、2011 (平成 23) 年 2 月、文部科学・環境両省によって本第一種使用規程に申請が受理された。2011 (平成 23) 年 4 月に開催された学識経験者による意見聴取会では、系統を定めないということであっても、隔離ほ場試験における管理の観点から「用いる系統数や個体数をもう少し提示すべき」という意見 (事前審査の段階で最大 10 系統、100 個体と追記した) があったものの、「バルクでしっかり表現型評価」を実施する戦略は「研究開発段階と銘打ってある文科 (文部科学省) であれば」「1 つのブレイクスルー」となるといった好意的な意見もあり、最終的には出席者 7 名全員一致

で妥当と判断された²⁷⁾。一方で委員の一人からは、宿主植物と交配可能な近縁野生種が存在しないことや、リスクの高い遺伝子が使われていないこと等がバルク承認の前提条件であり、今後の審査においてバルクでの承認が「無条件で」なされるものではないという見解も示された²⁷⁾。耐冷性ユーカリの事例では、ユーカリと交雑可能な近縁野生種は日本国内に存在しないことに加え、「花芽が形成された場合には、速やかに除去」と使用規程に定めていることから、花粉や種子等の拡散はなく、また生物多様性影響評価を通じて導入した遺伝子の危険性は低いと結論している²⁷⁾。本第一種使用規程は、その後、意見聴取会での指摘事項に基づき修正され、パブリックコメント期間を経て、2011 (平成 23) 年 6 月 20 日に正式に承認された (承認番号 11-26P-0001) (表)。

4. 耐 冷 性 ユ ー カ リ (*des9, Eucalyptus camaldulensis* Labill.) ②

～導入遺伝子構造物・宿主を同じくする第一種使用規程申請の審査手続きの簡素化～

研究開発段階での遺伝子組換え生物等の第一種使用規程は有期で承認が与えられる。試験計画を十分に練った上で承認を得る期間を決定するのは当然であるが、研究対象は“生物”であり、更に実験環境は屋外であることから当初の計画通りには進まないことも多々ある。承認を得た期間を超えて第一種使用を継続する必要が生じた場合、新たな第一種申請として再申請し、審査を経て認可を得る必要がある。文部科学・環境両省の運用においても、以前は、生物多様性影響評価の内容や作業要領には本質的に変更がなく、実質的に実施期間の延長を求めるような申請であっても、新規の申請と同様のプロセスにて承認を得ることとなっていた。例えば、東北大学は紫外線 UVB 抵抗性及び感受性イネの隔離ほ場試験のための 3 年間の第一種使用規程の承認を 2009 (平成 21) 年 11 月に得た。しかし、2011 (平成 23) 年 3 月に発生した東日本大震災のため試験の実施に遅れが生じたことから、承認期間終了を 4 か月後に控えた 2012 (平成 24) 年 11 月、当初計画から実施機関の更新を主とする新たな第一種使用規程の承認を申請した¹⁸⁾。当時、文部科学・環境両省の第一種使用規程審査の運用則 (運営要領) では、このようなケースであっても新規申請と同様

に扱われ、2012（平成 24）年 8 月に開催された平成 24 年度第 1 回の意見聴取会合では、東北大学の実験当事者の出席のもと意見聴取が実施された。その一方、同意見聴取会合の冒頭で、事務局である文部科学省から、当該案件のように「既に妥当であると判断された第一種使用等による生物多様性への影響評価に対して重大な影響を及ぼす可能性がおそらく小さいであろうと考えられる場合」の審査にあっては、意見聴取会合という形式ではなく書面による持ち回り審議形式に修正する案が提案され、承認された²⁸⁾。この持ち回り審議方式が初めて適用された申請が、図らずも著者らによる申請事案となった。初のバルク承認となった耐冷性ユーカリの第一種使用規程の申請では、新たなチャレンジングな実験申請であることから、それ以前の当研究グループの第一種使用規程より敢えて短い使用期間（2 年）で申請した。使用期間を短く設定した理由には、本試験計画はバルクでの申請ということ以外にも、ユーカリの耐冷性を本学の隔離ほ場試験で評価することも新たな試みであり、暫定的に短期での評価を予測していた。栽培初年度は、晩秋に若木を隔離ほ場に移植して越冬性の評価による耐冷性評

価を試みたが、養生無しの実験区では、組換え体、非組換え体ともにほとんどの個体が枯死し、一方、植物を霜や低温度から保護するための PET 樹脂製の苗カバー（苗帽子）による養生を施した実験区では、ほぼ全ての個体が生存し、評価は難航した。その後、苗帽子による養生で 1 年目の冬を生き残った個体については栽培を継続したものの、一日の最低気温が氷点下になる日が多くなる 12 月前半の段階でも、組換え体と非組換え体の間に低温障害等の違いは観察されなかった。しかし、12 月後半のある日、隔離ほ場のユーカリを観察したところ、非組換え体では枝先が萎れているのに対し、組換え体にはそれがいないことが確認された（図 4a, b）。その冬季中、それ以降、組換え体の枝先は萎れることなく、一方で非組換え体の萎れた枝先は回復することなく枯死し、両者の間で顕著な差異が認められた（図 4c）。この観察結果により、本学の隔離ほ場でユーカリの耐冷性試験が可能であることが確信されたものの、当初の第一種使用の承認期間は数か月後に迫っていた。そこで急遽、隔離ほ場試験の延長のための申請の準備を開始し、2013（平成 25）年 5 月 22 日に約 5 年間の第一種使用規程の承認

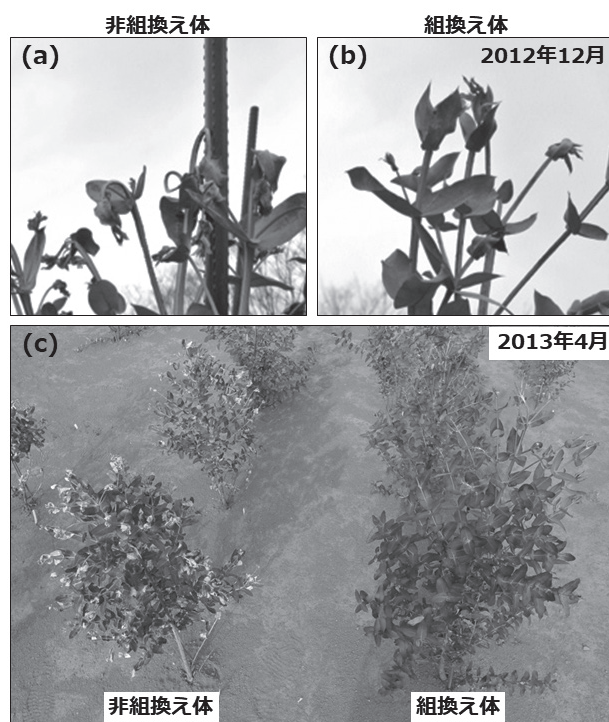


図 4 耐冷性ユーカリ (*des9, Eucalyptus camaldulensis* Labill.) 耐塩性ユーカリの隔離ほ場試験の様子

Figure 4 Field trial of the salt tolerant living modified eucalypts (*des9, Eucalyptus camaldulensis* Labill.)

初のバルクでの第一種使用承認となった耐冷性ユーカリと非組換えユーカリの隔離ほ場植栽 2 年目の 12 月 (a) (b) 及び翌年 4 月 (c) の様子。

を申請した。本申請は、「既に妥当であると判断された第一種使用等」であったことから、持ち回り審議が初めて適用される事例となった。新たな申請は、持ち回り審議の後、パブリックコメント期間を経て、申請から僅か3か月後の2013（平成25）年8月30日付で承認された（承認番号13-26P-0013）（表）。本耐冷性ユーカリの隔離ほ場試験は、その後、2017（平成29）年夏まで隔離ほ場で栽培され、結果的に筑波大学では最長の約7年間にわたる隔離ほ場試験実施事例となった。この間、4人の学生を中心に約6年間で5回の冬季における本遺伝子組換え及び非組換えユーカリの葉の低温障害に関する観測データが得られており、現在、論文投稿の準備を進めている。

5. 水利用効率改善交雑アスペン (*AtGoIS2*, *Populus tremula* x *P. tremuloides* clone T89)

著者らの直近の第一種使用規程申請は、これまでのユーカリではなく、交雑アスペン（ポプラ）^{注2}を宿主とする組換え体によるものとなった。本申請にあたっては、隔離ほ場試験に供試されるまでに2系統までに絞り込まれていた。耐冷性ユーカリの最初のパルク承認の際には、今後の審査においてパルクでの承認を「無条件で」承認されるものではないとする見解があった²⁷⁾ことから、当初は、それぞれの系統について2件の申請を文部科学省の担当官に打診したが、2011（平成23）年の耐冷性ユーカリのパルク承認から7年、同一ベクターを単一の宿主植物に導入して得た試験開発段階の遺伝子組換え植物の第一種使用規程申請は、既にパルクとして申請することが標準となっていて、パルク申請を指示された。無論、本交雑アスペンに導入している外来遺伝子構造物は安全性が高いものであるが、近縁野生種がわが国に存在しないユーカリ属に対し、本水利用効率改善交雑アスピンの宿主とした交雑アスペンと交雑可能なポプラ属野生植物はわが国にも自生する。しかしながら、本水利用効率改善交雑アスピンの第一種使用規程でも、「花芽が形成された場合は、これらを速やかに切除」と定めるところから、先に示されたパルク承認の要件を満たしたからではないかと推察している。以上のような経過を経て、2018（平成30）年5月、水利用効率改善交雑アスピンの第一種使用はパルク承認として認可され

（表）、同年7月より本学初となるユーカリ以外の林木の隔離ほ場試験が開始された。

注2：アスペン（ポプラ）はヤナギ科ヤマナラシ属に属する樹木で、北半球の温帯に広く分布する落葉広葉樹の仲間である。日本にもヤマナラシ、ドロノキ、クロヤマナラシの3種が自生する。ユーカリ同様成長が他の木本よりも早いことから温帯地域、特に中国、で植林される。

6. わが国の研究開発段階の遺伝子組換え植物の第一種使用の現状と今後の展望

最初のパルク承認事例となった、耐冷性ユーカリの第一種使用承認（承認番号11-26P-0001）以降、文部科学・環境両省への申請件数は急増していることがわかる（図1）。2011（平成23）年度から2018（平成30）年度までに54件の第一種使用規程が文部科学・環境両省によって承認を受けているが、このうち48件、すなわち実に9割近くがパルクでの承認となっている（表）。以前のように隔離ほ場栽培する全ての系統について情報を揃えてから申請・承認のプロセスを経て、隔離ほ場試験を実施していた場合と比べて、パルク申請の規制対応に係る時間と労力を軽減したことで、わが国の遺伝子組換え植物の開発において複数系統を隔離ほ場試験によって選抜するような試験が可能となり、遺伝子組換え植物の実用化への道を拓いた。また、第一種使用申請環境の好転は、基礎研究においても研究の競争力の向上に繋がったと考えている。実用作物の研究では、実験室試験での結果とほ場試験での結果に往々にして相関性がみられないことがある。例えば、イネ等の作物の収量性や耐病性、出穂期（開花期）等の特性の評価では実験室での試験結果だけではなく、ほ場試験の結果も示すことが国際的な潮流となってきている。2013（平成25）年6月及び2014（平成26）年4月に農業生物資源研究所から申請のあった4件の開花期制御イネの第一種使用も、パルク承認を得た例がある。イネのフロリゲン遺伝子 *Hd3a* の負の制御因子である *Ghd7* の過剰発現遺伝子組換えイネに、農薬誘導性プロモーターによって *Hd3a* 遺伝子を発現誘導する発現カセットを導入した開花期制御イネを、隔離ほ場環境で繰り返し栽培して開花期を調査し、特定の農薬で処理した時のみ開花することを植物科学分野のトップジャーナルで報告している²⁹⁾。

試験研究段階での第一種使用承認数が大きく増加し、

さらにその成果がトップジャーナルに報告されつつあることは、研究開発段階における遺伝子組換え植物の第一種使用申請におけるパルク承認の解禁が、わが国の研究者による隔離ほ場試験実施に対する敬遠状況に一定の影響を与えたものと評価できる。一方で、近年の試験研究段階での第一種使用承認数が大きく増加した要因は、農林水産省所管の研究開発法人による申請の増加にある。育種の観点からは試験研究段階で多くの系統をほ場試験し、優良系統を選抜することは実用品種開発の大きなステップとなる。ただ、試験研究はあくまで実用品種開発を目的とした過程であり、文部科学・環境両省の下での隔離ほ場試験を行うことをゴールとせずに、そこで得られた選抜系統が次の段階となる産業目的の第一種使用、更には、上市化へと段階的に進められるような、遺伝子組換え植物の研究・開発モデル事例を早期に示すことを強く期待したい。

他方、大学等学術機関に目を向けると、研究開発段階となる遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験の申請は、本学と東北大学以外のものは依然としてない。筆者らが所属する筑波大学遺伝子実験センター（現、T-PIRC 遺伝子実験センター）は2010（平成22）年4月より、文部科学省からわが国における植物遺伝子に関する全国共同利用・共同研究拠点「形質転換植物デザイン研究拠点」に認定され、わが国の植物科学・バイオテクノロジー研究の中核研究機関としての役割を果たしている。文部科学省所管の研究機関・大学の中でも最大規模の隔離ほ場は、当拠点を特徴づける研究設備であり、また、前述の第一種使用事例をはじめとした研究開発段階となる第一種使用のみならず、本稿では触れなかったが農林水産・環境両省所管の将来の産業利用を想定した第一種使用を含め、多くの第一種使用の運用実績を有する。これらの施設や経験を広く産官学共同研究に開放しているので、関心のある方は相談されたい。

最後に、文部科学・環境両省所管の研究開発段階となる遺伝子組換え植物の第一種使用規定承認の運用規則の変化は、わが国における学術目的での遺伝子組換え植物の隔離ほ場試験実施の機運を大きく高めた。しかしながら、この審査の簡略化は研究者によるしっかりとした栽培・バイオセーフティ管理が大前提となっていることを強く意識して、研究開発・バイオセーフティ管理に取り組む必要がある。われわれ植物科学研究者は遺伝子組換え技術を含むバイオテクノロジーの利点とリスクを十分

に理解し、「研究成果が日常生活の中でうまく活用されていく社会の実現」のために努める必要があるだろう。

＜参考文献＞

- 1) National Academies of Sciences・Engineering・medicine, USA (2016) Genetically engineered crops: Experience and prospects, Washington, DC: National Academies Press.
- 2) ISAAA (2017) Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops in 2017: Biotech Crop Adoption Surges as Economic Benefits Accumulate in 22 Years, ISAAA Brief 53.
- 3) 農研機構生物機能利用研究部門. 遺伝子組換え農作物の利用の現状, <http://www.naro.affrc.go.jp/laboratory/nias/gmo/info/general.html#!>. 最終アクセス: 2019年5月13日.
- 4) Garber K. (2015) Brazil approves transgenic Eucalyptus, Nature biotechnology 33: 577.
- 5) 加藤順子 (2015) 第2章 GMOの安全性評価の歴史／第1節 国際的検討の経緯, 新しい遺伝子組換え体 (GMO) の安全性評価システムガイドブック～食品・医薬品・微生物・動植物～田部井豊、日野明寛、八木修身編, 東京, エヌ・ティー・エス, pp. 23-42.
- 6) OECD (1986) Recombinant DNA safety considerations., Paris: OECD, 1986.
- 7) OECD (1993) Safety considerations for biotechnology: Scale-up of crop plants, Paris: OECD.
- 8) UNEP (1995) UNEP International Technical Guidelines for Safety in Biotechnology, Nairobi: UNEP.
- 9) 日野明寛 (2005) 第2章 GMOの安全性評価の歴史／第2節 日本における規制検討の経緯, 新しい遺伝子組換え体 (GMO) の安全性評価システムガイドブック～食品・医薬品・微生物・動植物～田部井豊、日野明寛、八木修身編, 東京, エヌ・ティー・エス, pp. 43-60.
- 10) 農林水産省消費・安全局長, 農林水産省農林水産技術会議事務局長, 林野庁長官, 環境省自然環境局長

- (2007) 農林水産大臣がその生産又は流通を所管する遺伝子組換え植物に係る第一種使用規程の承認の申請について、2007年12月10日（最終改正2019年3月26日）。
- 11) 財務省，文部科学省，厚生労働省，農林水産省，経済産業省，環境省（2003）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。
 - 12) 環境省．バイオセーフティクリアリングハウス（J-BHC），最終アクセス2019年4月24日。
 - 13) 農林水産省（1989）農林水産分野等における組換え体の利用のための指針，1989年4月20日（最終改正：1998年11月5日）。
 - 14) 菊池彰，河岡明義，島崎孝嘉，海老沼浩安，渡邊和男（2006）耐塩性ユーカリ（*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. *codA* 12-5B, 12-5C, 20-C）の形質安定性と環境影響評価試験，育種学研究 8: 17-26.
 - 15) Kikuchi A, Yu X, Shimazaki T, Kawaoka A, Ebinuma H, Watanabe KN (2009) Allelopathy assessment for the environmental biosafety of the salt-tolerant transgenic *Eucalyptus camaldulensis*, genotypes *codA* 12-5B, *codA* 12-5C, and *codA* 20C. (2009) J. Wood Sci. 55: 149-153.
 - 16) Yu X, Kikuchi A, Matsunaga E, Shimada T, Watanabe KN (2013) *Environmental biosafety* assessment on transgenic *Eucalyptus globulus* harboring the *choline oxidase* (*codA*) gene in semi-confined condition. Plant Biotechnology 30: 73-76.
 - 17) Shimazaki T, Kikuchi A, Matsunaga E, Nanto K, Shimada T, Watanabe KN (2009) Establishment of a homogenized method for environmental biosafety assessment of transgenic plant. Plant Biotechnology 26: 143-148.
 - 18) Lelmen KE, Yu X, Kikuchi A, Shimazaki T, Mimura M, Watanabe KN (2010) Mycorrhization of transgenic *Eucalyptus camaldulensis* carrying the *mangrin* gene for salt tolerance. 27: 339-344.
 - 19) Gilani SA, Kikuchi A, Yu X, Ahmad MZ, Sugano M, Fujii Y, Watanabe KN (2017) Difference between non-transgenic and salt tolerant transgenic *Eucalyptus camaldulensis* for diversity and allelopathic effects on essential oils. Pak. J. Bot. 49: 345-357.
 - 20) Kikuchi A, Watanabe KN, Tanaka Y, Kamada H (2008) Recent progress on environmental biosafety assessment of genetically modified trees and floricultural plants in Japan. Plant Biotechnology 5: 9-15.
 - 21) 渡邊和男（2010）遺伝子組換えユーカリの研究開発について．林木の育種 236: 31-33.
 - 22) Yu X, Kikuchi A, Matsunaga E, Kawaoka A, Ebinuma H, Watanabe KN (2013) A filed trail to assess the environmental biosafety of *codA*-transgenic *Eucalyptus camaldulensis* cultivation. Plant biotechnology 30: 357-363.
 - 23) Häggman H, Raybould A, Borem A, Fox T, Handley L, Hertzberg M, Lu M-Z, Macdonald P, Oguchi T, Pasquali G, Person L, Peter G, Quemada H, Séguin A, Tattersall K, Ulian E, Walter C, McLean M (2013) Genetically engineered trees for plantation forests: key consideration for environmental risk assessment. Plant Biotechnology J. 11: 785-798.
 - 24) 環境省．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の解説．（平成19年4月1日修正）．バイオセーフティクリアリングハウス（J-BHC），最終アクセス2019年5月24日．
 - 25) Oguchi T, Kashimura Y, Mimura M, Yu X, Matsunaga E, Nanto K, Shimada T, Kikuchi A, Watanabe KN (2014) A multi-year assessment of the environmental impact of transgenic *Eucalyptus* trees harboring a bacterial *choline oxidase* gene on biomass, precinct vegetation and the microbial community, Transgenic Res. 23: 767-777.
 - 26) 日本学術会議－基礎生物学委員会・統合生物学委員会・農学委員会合同植物科学分科会（2010）我が国における遺伝子組換え植物研究とその実用化に関する現状と問題点．
 - 27) 文部科学省（2011）研究開発段階の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認に係る学識経験者からの意見聴取会合（平成23年度第1回）議事録．
 - 28) 文部科学省（2012）研究開発段階の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認に係る学識経験者からの意見聴取会合（平成24年度第1回）議事録．
 - 29) Okada R, Nemoto Y, Endo-Higashi N, Izawa T (2017) Synthetic control of flowering in rice independent

of the cultivation environment, Nature Plants 3: 17039.

- 30) 総務省 (2018) グルテリンプロモーター誘導型 nfGluA2 蓄積イネ (nfGluA2, 2mALS, *Oryza sativa* L.) (OsNV3、OsNV8) (案件番号:185000972), 電子政府の総合窓口 (eGav) .
- 31) 総務省 (2018) 遺伝子組換えイネの第一種使用等に関する承認に先立っての意見募集について (平成 29 年度第 1 回) (案件番号:195170078), 電子政府の総合窓口 (eGav) .
- 32) 総務省 (2018) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程の承認申請案件に関する意見の募集実施について (平成 30 年度第 1 回) (案件番号:195180003), 電子政府の総合窓口 (eGav) .
- 33) Fernandez-Cornejo J, Wechsler S, Livingston M, Mitchell L (2014) Genetically Engineered Crops in the United States, USDA Economic Research Report 162.
- 34) The Netherlands Commission on Genetic Modification (COGEM) (2014) Survey of field trials with genetically modified plants: Global trends and developments. COGEM Report CGM2014-14, Bilthoven: COGEN.

略歴

小口 太一(おぐち たいち)博士(理学)

- 2004 年 筑波大学大学院博士課程生物科学研究科 修了 (博士 (理学))
- 2004 年 食品総合研究所 GMO 検知解析チーム 特別研究員
- 2006 年 農研機構 食品総合研究所 GMO 検知解析ユニット 特別研究員 (改組)
- 2008 年 農業生物資源研究所 光環境応答研究ユニット 特別研究員
- 2010 年 筑波大学生命環境科学研究科 (遺伝子実験センター) 助教
- 2012 年 筑波大学生命環境系 (遺伝子実験センター) 助教 (改組)
- 2017 年 筑波大学生命環境系 (つくば機能植物イノベーション研究センター) 助教 (改組)

略歴

菊池 彰(きくち あきら)博士(理学)

- 1995 年 筑波大学大学院博士課程生物科学研究科 修了 (博士 (理学))
- 1995 年 農林水産省農業研究センター 非常勤職員
- 1996 年 新技術事業団 科学技術特別研究員
- 2000 年 生物系特定産業技術研究推進機構 派遣研究員
- 2001 年 筑波大学生物科学系 リサーチアソシエイト
- 2004 年 筑波大学大学院生命環境科学研究科 (遺伝子実験センター) 講師
- 2012 年 筑波大学生命環境系 (遺伝子実験センター) 講師 (改組)
- 2013 年 筑波大学生命環境系 (遺伝子実験センター) 准教授
- 2016 年 筑波大学生命環境系 (遺伝子実験センター) 教授
- 2017 年 筑波大学生命環境系 (つくば機能植物イノベーション研究センター) 教授 (改組)

略歴

渡邊 和男(わたなべ かずお)Ph. D.

- 1988 年 米国 University of Wisconsin-Madison, 博士課程修了 Ph.D.
- 1988 年 ペルー在 International Potato Center (CIP-CGIAR), Department of Genetic Resources, 研究員、主任研究員、プロジェクトリーダー歴任
- 1992 年 米国 Cornell 大学 Department of Plant Breeding (現 SIP), adjunct assistant professor (CIP と兼務)
- 1996 年 近畿大学生物理工学研究所 助教授
- 1996 年 米国 Cornell 大学 Department of Plant Breeding (現 SIP) Professor
- 1997 年 イタリア本部在 International Plant Genetic Resources Institute (現 Bioversity International) 名誉研究員 (～ 2015 年)
- 2001 年 国連大学高等研究所 客員教授 (～ 2015 年)
- 2001 年 筑波大学大学院生命環境科学研究科 (遺伝子実験センター) 教授
- 2012 年 筑波大学生命環境系 (遺伝子実験センター) 教授 (改組)
- 2017 年 筑波大学生命環境系 (つくば機能植物イノベーション研究センター) 教授 (改組)

< 研究所紹介 >

日清オイリオグループ株式会社の研究開発

日清オイリオグループ株式会社
理事 中央研究所長

土屋 欣也



要 旨

日清オイリオグループは、食用油のリーディングカンパニーとして、植物がもつ3つのチカラ、「おいしくするチカラ」、「健康にするチカラ」、「美しくするチカラ」を資源に、人々の生活を豊かにする「価値の創造」を目指して研究開発を行っております。

お客様のニーズや課題を解決するため長年培ってきた油脂技術を活用し、業務用では、「おいしさ、健康、使いやすさ」でのソリューション提供を目指し選ばれる機能性油の開発を、加工油脂では、お客様の求めるおいしさや物性を実現する商品の開発を推進しています。ホームユース領域では、生活者のライフスタイル変化に合わせ、生でかけて食べる「かけるオイル」のような新たな食用油の価値、市場を創造しています。

また、「結晶性油脂」のような新たな構造油脂の開発や、音による食感評価技術、生活者の行動・意識の観察研究など、価値創造の基盤となる独自の技術を磨いています。さらには、MCT（中鎖脂肪酸油）の栄養研究の深化や物性機能の開発、嚥下調整食品の開発など、食生活を通じて様々なライフステージにおける健康増進への貢献を目指しています。

2016年末に当社最大の生産拠点である横浜磯子事業場内に設立した『技術開発センター』は、ワンフロアに集約した居室でのフリーアドレス導入によるワークスタイルの変革推進、機能別に配置した実験室での研究開発の加速、プレゼンテーション機能の充実等の実現を目指しています。技術開発センターを起点に、様々なステークホルダーとともに、イノベーションを加速し新たな価値を生み出してまいります。

< Summary >

As a leading company in the field of edible oils, the Nisshin Oillio Group conducts research and development aimed at the creation of values to enrich people's lives by harnessing the three natural powers possessed by plants—that is, the power to improve flavor, the power to enhance health and the power to elevate beauty.

We are utilizing the oil and fat technology that we have nurtured over many years to discover solutions to customer needs and issues. In our commercial-use business we are developing functional oils aimed at providing solutions that are tasty, healthy and easy to use. In our processed oil and fat business we are promoting the

< Research Institute of ILSI Japan Members >
The Nisshin Oillio Group's R&D

KINYA TSUCHIYA
Officer
General Manager
Central Research Laboratory

development of products that realize the taste and qualities demanded by customers. And in our household-use business, in accordance with changes in people's lifestyles, we are creating values and markets for new edible topping oils that can be sprinkled directly on food for consumption.

We are also polishing our proprietary technologies that serve as the foundation for value creation, including the development of new-structure oils and fats, such as crystallized powder fats, acoustic texture evaluation technology, and observational research of the behavior and attitudes of consumers. Furthermore, we seek to contribute to the promotion of good health through dietary habits in various stages of life by, for example, deepening our nutritional research of medium-chain triglycerides (MCTs) and their qualities and developing dysphagia diet food products.

The new Research and Development Center, which was launched at the end of 2016 at the Yokohama Isogo Plant, the Nisshin OilliO Group's largest production site, aims to promote workstyle reform through a concentrated one-floor open-plan design, to accelerate R&D in laboratories arranged by function, and to enhance presentation functions. Based on this Research and Development Center, we intend to speed up innovation and create new values together with various stakeholders.

1. はじめに

日清オイリオグループは1907年に創業し、今年で創立112年を迎えました。創業時は「日清豆粕製造株式会社」の名称で、主に大豆粕の製造加工・貿易、その副産物として大豆油を製造販売しておりました。東京に本社、中国の大連に支店、工場を設けており、日本の「日」と清国（現在の中国）の「清」が社名の由来となっています。

その後、1918年に社名を「日清製油株式会社」に改め、各種植物油および油粕などを多角的に製造、加工するようになりました。1924年には日本で初めてのサラダ油「日清サラダ油」を発売、その後、食用油のリーディングカンパニーとして、キャノーラ油市場のさきがけとなった「日清キャノーラ油」、当社のオリジナルブランド「BOSCO オリーブオイル」、MCT（中鎖脂肪酸油）を活用した特定保健用食品「ヘルシーリセッタ」など、数々の商品をお届けしてまいりました。業界再編、統合を経て、2004年に「日清オイリオグループ株式会社」として新たなスタートを切り、15年となります。

2017年にスタートした中期経営計画「OilliO Value Up 2020」では、経営ビジョンにおけるキーワードとして、「Globalization」、「Technology」、「Marketing」の3つを掲げ、新たな飛躍に向けた展開を進めております。110年にわたって培ってきた油脂技術の活用によって、お客さまのニーズや課題を解決することで新たな価値を生み出し、市場を創造していきます。また、豊かな食卓

の提案、人々の健康への貢献を通じて、企業価値の最大化を目指しています。

日清オイリオグループの主要な事業領域は、油脂・油糧および加工食品事業、加工油脂事業、ファインケミカル事業です。油脂・油糧および加工食品事業は、食用油やミール（油粕）、生活習慣病対応食品や介護対応食品など、毎日の食生活を支える商品を開発・製造・販売しています。加工油脂事業は、パーム油をベースとした油脂をはじめ、多様な用途に対応した食用加工油脂を開発・製造・販売しています。ファインケミカル事業は、化粧品や食品、医薬品、工業品、化成品分野の機能性素材を開発・製造・販売しています。上記の事業活動と並行して、全社の事業横断的に、ヘルスサイエンス事業を展開しています。当社の技術力で開発した、ウェルネスの提案を通じて、人々のそれぞれのライフステージにおいて必要な「健康とエネルギーを生むチカラ」を提供することで、社会に貢献します。

2. 研究開発体制

当社の研究開発は、1949年の「研究部」の設置に始まり、1959年には「日清製油研究所」を設立、食用油、工業油、たん白の研究を源流としてスタートいたしました。現在は、横浜磯子事業場内に集約した「中央研究所」、「ユーザーサポートセンター」、「生産技術開発部」、「ファインケミカル事業部テクニカルセンター」を中心に、各

事業領域、知的財産部門、生産部門、グループ会社と互いに連携をとりながら研究開発活動を進めています。

中央研究所は、グループ全体の事業領域に関わる価値創造の拠点として、グローバルな展開を見据え研究開発を推進しています。油脂の基礎研究から新商品の開発まで幅広いテーマについて、研究員一人ひとりが新しい発想と探求心を持って取り組んでいます。商品開発の土台となる基礎研究では、三大栄養素の1つである油脂の、おいしさや健康性、物性など、新たな可能性を求めて研究を行っています。新商品の開発では、事業部門や生産部門と協働し、新たな機能を備えた油脂や、天然の成分や風味を生かした商品の開発を進めています。ユーザーサポートセンターは、主に BtoB の事業分野でユーザーのニーズに応えるために、技術面からの提案営業のサポートおよびアプリケーション開発を推進し、販売と一体となった総合的な技術営業の展開をしています。生産技術開発部は、次世代を見据えた新規生産技術開発とそれに向けた技術面での基盤強化に取り組み、テクノロジーとマーケティングの両面から一層の技術開発を推進しています。ファインケミカル事業部テクニカルセンターは、化粧品領域、化学品領域、および食品領域におけるファインケミカル素材の開発ならびに、その機能評価に基づく価値開発やアプリケーション化を進めるとともに、生産部門と連携して製品の品質優位性を高めるための活動を行っています。

以上の組織が協同することで、植物がもつ3つのチカラ、「おいしくするチカラ」、「健康にするチカラ」、「美しくするチカラ」を資源に、人々の生活を豊かにする「価値の創造」を目指しています。

3. 研究開発トピックス

(1) 油脂の研究開発

1) ホームユースおよび業務用食用油の研究開発

生活者のライフスタイル変化に合わせ、ホームユース領域では、新たな食用油の価値創造として「かけるオイルの開発」を推進しています。

油を生で料理にかけて召し上がっていただくという新しいスタイルを提供するために、使い勝手はもちろんのこと、鮮度にこだわった商品となるよう、容器包装の工夫や当社独自技術である酸化ブロック製法など、様々な

技術導入を実現しました。これまでにオリーブオイル、ごま油、アマニ油、マカダミアナッツオイルといった、おいしさと健康を両立できる商品を市場にお届けしています。

また業務用では、中食・外食・食品加工メーカーのお客様に対し、メニューの風味や仕上がりを良好にする商品、ヘルシーなメニューづくりにおすすめの商品、厨房をサポートする商品を軸としたソリューションの提案を進めています。

フライ調理用途では、衣のサクミを増す、油っこさを低減するといった「おいしさ機能の付与」、揚げ物の吸油量を減らすことによる「健康機能の付与」、フライ油の劣化を抑制することによる「長持ち機能の付与」、これら機能を組み合わせた「機能性フライ油」の上市を進めてきました。

また油脂の開発だけでなく、「作業性改善、環境改善」の視点から、環境対応型容器（ピロー型容器、バグインボックス型容器）を採用した商品のラインアップ化も進めています。

一層の多様化が進むお客様の調理場面に対しては、香ばしさもあり焦げ付きにくい「炒め油」、ご飯の甘味・旨みがアップし、かつ釜離れも良い「炊飯油」、製麺工程において麺どうしの付着を防止する「麺さばき油」など、プロの調理をサポートする商品の上市も進めています。

今後も、「おいしさ・健康・使いやすさ」でのソリューション提供を目指し、「選ばれる機能性油」の開発を進めてまいります。

2) 加工油脂の研究開発

製菓・製パン業界をはじめ食品加工メーカーのお客様へ向けて、当社が長年培ってきた「油脂の設計・生産技術（結晶調整、乳化、風味調整の技術等）」を活用し、「おいしさ」、「物性」、「食品加工適性」など複雑化するニーズを満足させる加工油脂を開発しています。

マーガリンやショートニング、クリームの原料油脂の開発においては、結晶性、溶解性の異なる油脂を組み合わせることや、乳化技術の活用によって、おいしさ、しっとり、サクサク食感、ボリューム、口どけといった、製菓・製パンに求められる機能を実現しています。また、コクを付与するという点で製菓・製パン製品でも幅広く利用されている乳原料は、近年、供給量、価格が

不安定な状況が続いており、植物油脂で相溶性よく、乳脂の物性の再現、風味の増強を実現するべく研究を進めています。

チョコレートは、カカオ豆、ココアバターに砂糖、粉乳などを混ぜ合わせて作られ、チョコレートの口どけ、固さ、固化速度、加工適性などは、お客様ごとに求める機能が異なります。チョコレートは、油脂の違いによって味や物性が変化し、チョコレート専用油脂の機能を加えることで幅広いニーズに応えることができます。例えば、融点の異なる油脂を組み合わせることで、チョコレートが解ける時間をコントロールし、焼いても形が残る、すぐに溶けるといったお客様の課題を満たす商品を生み出しています。さらには、ISF、大東カカオなどグループ企業との技術連携も深め、商品開発のスピードを加速させています。



写真1 試作品の評価

Photo 1 Evaluation of Danish and confectionary prototypes

(2) 独自の価値創造

1) 新たな構造油脂の開発（結晶性油脂）

油脂の様々な機能（栄養機能、物性機能）は、その構造と深い関係にあります。当社は「油脂の構造と機能発現」の視点から、構造油脂の研究開発を進めており、これまで特定保健用食品「ヘルシーリセッタ」などの商品を上市してまいりました。近年は、新しいタイプの粉末油脂：結晶性油脂の研究開発に取り組んでいます。

結晶性油脂は、油脂100%からなる粉末状の油脂で、複数の特徴を有します。油脂を特定の条件におくことで粉末状となり、新たな製造技術としての特許を取得しています。

結晶性油脂は、水分を含む食品素材からの水分移行を抑制する機能も有するため、例えばアップルパイではリ

ンゴのコンポートからの離水を抑制することで、パイ生地の浮きを改善し、パイ生地のサクサク感をより長く持続させることも可能となりました。

また、醤油、お酢といった調味料から、日本酒のようなアルコール飲料まで、様々な液体を油脂と一緒に粉末化することもできます。さらに配合する液体の比率を調整することで、ソースやワインをペースト状にすることも可能です。液体の調味料やお酒がペースト化できるため、通常は実現できない様々な料理への応用が可能となりました。

現在、この技術をMCTにも応用し、新しい油性食品の開発にも着手しています。高齢者向けに油っぽさが少なく、様々な味付けが可能な、高エネルギー食を提供することができると考えており、高齢者のエネルギー不足の解消を目指しております。引き続き、これらの知見を活かして、油脂の可能性を高め、おいしさと健康の価値創出に努めてまいります。

2) 独自のおいしさ評価技術の開発（音による食感評価）

食品の「おいしさ」は味覚・嗅覚による風味に加え、視覚や触覚等の感覚を総合して判断されますが、例えば天ぷらやコロケ等の揚げ物においては、サクサク・バリバリ・ザクザクといった食感が「おいしさ」の重要な要素になります。当社では、食品破砕時の音を解析することで評価できる独自システムを開発し、油脂や様々な食品の評価・開発に役立てています。

この『食感音響評価システム』は、食品を機械的に破砕し、この破砕音を音響解析ソフトによって解析・評価するものであり、破砕時の音量や音質が官能試験結果と一致することが明らかになっています。『食感音響評価システム』を用いると、特にパームオレイン油で調理したコロケは、冷凍保存時の食感変化が少なく、サクサクした食感を維持しやすい、といった違いが音量や音質により、客観的に評価できます。

最近ではシャキシヤキ・ザクザクといった咀嚼音を聞くことによって食欲に影響を与える、といった研究事例も報告されております。咀嚼機能や嚥下機能が低下した高齢者においては、食欲を失ってしまうと健康を維持することがさらに難しくなり、食欲を維持・増進することは低栄養やサルコペニアの対策につながることも考えられます。今後は「健康」の観点からも、食感音響評価の活用を進めてまいります。

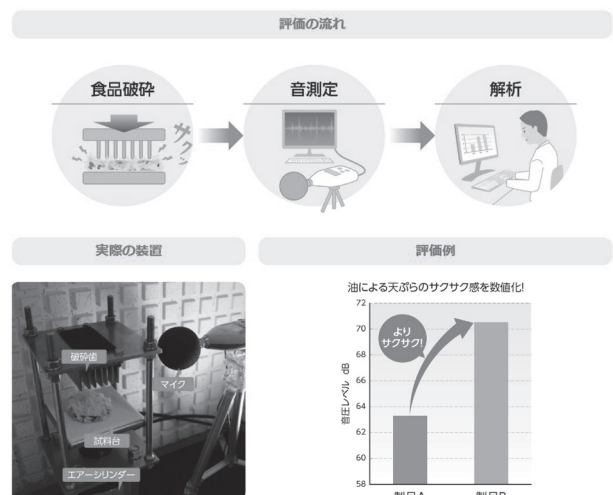


図1 音による食感評価

Figure 1 Evaluation of food texture by acoustic analysis

3) 生活者の行動・意識の観察研究

油脂は「食べるもの」とであると同時に「使うもの」という要素も併せ持っています。当社では、「暮らしの文化を提案し続ける企業」を目指し、1994年3月に生活科学研究チームとして生活者研究をスタートしました。以後20年以上にわたり、食生活を中心とした社会全般の動向を継続的に調査し、観察を行い、社会環境や生活者の価値観の変化、それらに起因する生活習慣の動向などについて研究し、結果を調査レポートとして広く配信しています。食用油の購入・使用、惣菜利用の意識などについて調査している「キッチンにおける油の存在」調査は、活動開始当初の1995年から継続して実施しています。

近年では、企業が提供する価値と生活者が期待する価値の間にギャップが存在し、この解消が重要視されています。生活者の行動・意識を研究対象として捉え、仮説をもって客観的、継続的に評価、検証することで、生活者を正しく理解し、ソリューションとして商品開発に反映する取り組みを進めています。

(3) ヘルスサイエンス事業実現に向けて

1) MCT（中鎖脂肪酸油）の研究開発

当社は1970年にMCTを事業化、以後、栄養機能開発、物性機能開発の2つの視点から研究開発を続けています。

MCTは摂取後、速やかに分解・吸収され、エネルギーになりやすいことから、生活習慣病対策として体脂

肪低蓄積性に関する機能研究を、また高齢者の健康長寿の実現に向けて低栄養改善に関する機能研究を行ってまいりました。またMCTの無色透明、無味・無臭であるという物性特性を生かして、食用油から加工食品まで、様々な形でMCTを摂って頂ける商品を開発しています。

近年では運動領域でのMCTの活用方法について研究を進めています。一定の条件下ではありますが、MCTの継続摂取により脂質代謝が亢進し、体脂肪の酸化能力の向上、さらには運動持久力を高める可能性が示唆されています。MCTを上手に利用することで、脂肪をエネルギーとして利用しやすい体に調整することが可能となります。

今後さらなる栄養研究を通じてアスリートのパフォーマンス向上、一般健康者の健康増進に役立ててまいります。

2) 嚥下調整食品の研究開発

今後、高齢化が一層進む社会においては、ご家族の方も含めた「QOLの維持・向上」が重要な社会課題となりますが、中でも「食」は大切な要素と位置づけられます。当社は長年、嚥下調整食品の開発に携わってきました。

嚥下調整食品とは、飲み込みが不自由な方向けの食品のことであり、トロミ剤やゼリー剤等が挙げられます。当社は1991年に「トロミアップ」というトロミ剤を他社に先駆けて発売し、業界のパイオニアとして事業を展開してきました。トロミ剤はその名の通り、食品（主に飲料）に混ぜるだけで簡単にトロミをつけることができる粉末食品です。食品にトロミをつけることで、口腔内から食道を通過するスピードが緩やかになるため、誤嚥リスクを低減することができます。

トロミアップの発売以降、溶けやすさや、風味の面で多くの改良を重ねてきましたが、トロミ剤が本来持つ、付着性（べたつき）の根本的な解決には至っておりませんでした。この課題を解決したのが、2015年に発売した「あっ！というまゼリー」です。最大の特長は「トロミ剤と同じ使い方（混ぜるだけ）・コストで、べたつきの少ないゼリーができる」点であり、トロミのべたつきが苦手な患者様向けに徐々に浸透、拡大しています。

「できるだけ自然な形でおいしく水分補給をする」。当社はトロミアップ、あっ！というまゼリーの開発を通じ

てこの課題を解決してまいりました。今後も油脂だけでなく食生活全体を通じて、高齢化社会における QOL 向上、健康寿命延伸に取り組んでまいります。

4. 技術開発センターの設立

2016 年末、それまで神奈川県横須賀市にあった研究開発部門を、当社の主要生産拠点である横浜磯子事業場内に移転し、『技術開発センター』を設立しました。研究開発の使命は、連続的な価値創造＝イノベーションを起こすことであり、そのためには研究員一人ひとりの個のチカラの向上に加えて、皆のチカラを集結し様々な化学反応を起こすことが必要です。研究員同士や生産現場等の他職場との距離、さらにはお客様との、物理的および精神的な距離を縮めコミュニケーションの密度を上げることは、化学反応を促しイノベーションを加速する一助になると期待しています。技術開発センターは、「プレゼンテーション・見学・対話機能の充実」、「ワークスタイル変革による研究開発の加速化、創造性向上」、「生産機能との融合・本社・営業機能との連携強化」をコンセプトに、それらを実現する工夫を施しています。

例えば、研究員の居室エリアはワンフロアに集約しフリーアドレスを導入、実験エリアも機能別に大きな実験室とし、効率的かつコミュニケーションを取りやすい配置としています。研究員同士の交流から様々なアイデアや新しい発想を生み出す場として、自由なディスカッションが日々なされています。また、集中スペース、交流スペース等の目的に適した執務環境を整え、メリハリのある働き方、ワークスタイルの変革を推進しています。

プレゼンテーションエリアは、プレゼンテーションルームにテストキッチンを併設し、当社商品や技術を、体感を交えながら紹介しています。お客様との双方向のコミュニケーションを促し、お客様の求める価値の理解とそれに対するソリューションの提供を強化しています。また、いくつかの実験室を同エリアに配置し、実際の開発の様子を見学いただけるようにしています。さらに、同敷地内にある利点を生かして工場内も併せてご見学いただき、当社の研究開発から生産までを一体としてご紹介し、当社の技術力や品質への理解も深めていただいております。

研究員とともに様々なステークホルダー（従業員、グループ会社、外部有識者、ユーザー、消費者など）が持つ知識、経験、能力を、様々な角度から知恵を使ってつなぎ合わせることで、新たな価値の創造につながると期待しています。

所在地：神奈川県横浜市磯子区新森町 1 番地（横浜磯子事業場内）

敷地面積：233,026.59 m²

建築面積：1,515.76 m²

延床面積：4,284.40 m²

所員数：約 85 名（2019.4.01 現在）



写真 2 技術開発センター

Photo 2 Research and Development Center



写真 3 研究員のディスカッション

Photo 3 Discussion by researchers

5. グループ会社との連携によるグローバルな R&D 展開

当社は、国内外の関連会社とも技術連携を深め、グループ全体での研究開発を加速しています。例えば、大

東カカオのチョコレート製造・加工技術、和弘食品の味づくり技術、攝津製油が保有する衛生管理技術など、油脂を接点として、グループ各社の特長ある技術を、日清オイリオグループの技術と有機的に組み合わせることで、新たな価値を創造しています。

また、海外拠点と連携した研究開発としては、マレーシアの Nisshin Global Research Center Sdn. Bhd. での基礎研究と、Intercontinental Specialty Fats Sdn. Bhd. での応用研究によるパーム油の総合的な研究開発や、ファインケミカル事業におけるスペインの Industrial Quimica Lasem, S.A.U. や上海の日清奧利友（上海）国際貿易有限公司への技術支援なども行っています。

以上のような R&D 連携を、グローバルな事業展開のための事業基盤として構築し、グローバル化を加速します。

6. 終わりに

今後も、技術開発センターを起点に、様々なステークホルダーとともに、植物のチカラを最高の技術によって引き出し、人々の生活を豊かにする価値を創造してまいります。お客様の視点に立って、価値ある商品・サービスを高い技術と品質でお届けし、「おいしさ・健康・美」の追求を通して、人々・社会・経済の発展に貢献してまいります。

略歴

土屋 欣也(つちや きんや)

1988 年 横浜国立大学工学部大学院修了
1988 年 日清製油株式会社、研究所
2009 年 日清オイリオグループ株式会社、R&D 戦略室 室長
2011 年 同 中央研究所 副所長
2014 年 同 中鎖脂肪酸事業化推進室 室長
2017 年 同 ヘルスサイエンス事業推進室 室長
2019 年 同 中央研究所 所長
現在に至る

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 ワークショップ

“遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する公開ワークショップ —隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する考察”

バイエルクロップサイエンス
日本モンサント株式会社
規制・環境部 規制調整課 課長
ILSI Japan バイオテクノロジー研究会

後藤 秀俊



要 旨

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会では、2016 年 5 月に日本、米国及びオーストラリアの専門家を招き国際ワークショップを開催した。さらに、2016 年 11 月及び 2018 年 4 月には勉強会を開催し、わが国の生物多様性影響評価の考え方を踏まえ隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する議論を行ってきた。これらの議論を踏まえ、2018 年 11 月 7 日にベルサール八重洲において ILSI Japan バイオテクノロジー研究会の主催による「遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する公開ワークショップ —隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する考察」が開催された。

本ワークショップでは、米国、欧州及びアルゼンチンから専門家を招き、各国における隔離ほ場試験の目的、意義及びデータトランスポートビリティの事例を紹介いただいた。また、同一イベントについて異なる地域で行った隔離ほ場試験結果をまとめた報告が紹介された。また日本からは、日本における遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価の考え方、これまでのデータトランスポートビリティに関する取り組みに関する講演に始まり、さらにはデータトランスポートビリティに関する ILSI Japan としての取り組みに関する講演が行われた。産学官合わせて 73 名が参加し、質疑応答やパネルディスカッションを通して隔離ほ場試験の目的、適切な試験規模及び手法等に関して活発な議論が行われた。

講演後に行われたパネルディスカッションでは、隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティにおいては、ほ場試験が“複数箇所で適切な方法”によって行われていることが重要であるという点が米国、欧州及びアルゼンチンからの専門家らにより確認された。

<Summary>

ILSI Japan Biotechnology Research Committee held ERA workshop in May, 2016 and invited ERA experts from Japan, U.S. and Australia at the workshop. Also, the Committee held ERA study meetings in November, 2016 and April, 2018 to contribute further progress of science based ERA through review of a current concept of environmental risk assessment in Japan and discussion on data transportability of confined field trial data. Based on the discussion in these workshops and study meetings, “Application of Data Transportability in ERA of

ILSI Japan Biotechnology Research Committee:
Workshop on Application of Data Transportability
in ERA of Genetically Modified Plants

HIDETOSHI GOTO, Ph.D.
Regulatory Strategy Lead,
Regulatory Affairs,
Bayer CropScience, Monsanto Japan Limited
ILSI Japan Biotechnology Research Committee

Genetically Modified Plants” was held at Bellesalle Yaesu on November 7th, 2018. ERA experts from U.S. Europe and Argentina were invited to the workshop and introduced purpose and significance of confined field trials (CFTs) and examples of data transportability in the country/region. Also, summary of an analysis of CFTs for three GM events across sites in different climate zones outside Japan are introduced. From Japanese speakers, a concept of ERA of GM crops in Japan, a concept of data transportability and its status in Japan are presented as a first topic. Next, recent activities on data transportability of CFTs in ILSI Japan was introduced. Total of 73 people participated the workshop from industry, academia and regulators and conducted an active discussion during QA sessions and panel discussion. During the panel discussion, ERA experts from U.S. Europe and Argentina confirmed that it is important for data transportability of CFTs to be conducted in multiple environments and well designed.

1. プログラム

日時：2018年11月7日（水）13:30 – 18:00

場所：ベルサール八重洲（東京都中央区八重洲 1-3-7 八重洲ファーストフィナンシャルビル 3F）

主催：特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構 (ILSI Japan) バイオテクノロジー研究会

協賛：ILSI Research Foundation、バイテク情報普及会

プログラム

13:30-13:40 Opening remarks

Mr. Takuji Yasukawa (ILSI Japan)

13:40-14:05 Identifying surrogate environment to facilitate data transportability for ERA

Dr. Andrew Roberts (ILSI Research Foundation, US)

14:05-14:30 Data Transportability of CFT in the EU for import approval

Dr. Adinda De Schrijver (Scientific expert (Biosafety, ERA) for the Belgian competent authority)

14:30-14:55 Data Transportability of CFT in Argentina

Dr. Facundo Vesprini (Biotech Directorate Argentine MOAg)

14:55-15:20 Agronomic Characterization for Environmental Risk Assessment of Genetically Engineered Maize: Transportability across Regions and Applicability to Breeding Stacks

Dr. Shuichi Nakai (Bayer crop science)

15:20-15:40 Break

15:40-16:00 Current status of Data transportability in Japan

Dr. Ryo Ohsawa, (University of Tsukuba, Japan)

16:00-16:20 Basic understanding of weediness/invasiveness to identify key evaluation items for assessment endpoint

Dr. Shunji Kurokawa (NARO, Japan)

16:20-16:40 Data transportability of CFT data to assess competitive superiority considering host crop characteristics

Dr. Hidetoshi Goto (ILSI Japan, Bayer crop science)

16:40-17:50 Panel discussion

Moderator: Dr. Ryo Ohsawa (University of Tsukuba, Japan)

17:50-18:00 Closing Remarks

Dr. Shinobu Sato (University of Tsukuba, Japan)

2. はじめに

隔離ほ場試験におけるデータトランスポートビリティ（情報の可搬性の概念）とは、広義には遺伝子組換え作物を輸入または栽培といった目的で使用する際に他国で実施された隔離ほ場試験結果を環境影響評価（Environmental Risk Assessment; ERA）に用いることと定義される。

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会では、2016 年 5 月の国際ワークショップ、同年 11 月の勉強会、さらに 2018 年 4 月に勉強会を開催し、わが国の生物多様性影響評価の考え方や他国における評価事例も踏まえつつ隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する議論を行ってきた。今回、日本における生物多様性影響評価の考え方を振り返ると共に、遺伝子組換え作物を輸入または栽培といった目的で使用するための生物多様性影響評価に他国で実施された隔離ほ場試験結果を用いること、すなわち隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティに関する議論を通じ、科学的な生物多様性影響評価の更なる推進に貢献することを目的として ILSI Japan 主催による ERA ワークショップを開催した。

本ワークショップでは、米国、欧州及びアルゼンチンの専門家による各国の規制に照らした隔離ほ場試験の目的、意義及びデータトランスポートビリティの事例、同一イベントについて異なる地域で行った隔離ほ場試験結果をまとめた報告を紹介いただいた。さらに、日本における遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価の考え方やこれまでのデータトランスポートビリティに関する取り組みに関する講演、データトランスポートビリティに関する ILSI Japan としての取り組みを紹介した。

なお、以降の講演概要の記述において、「遺伝子組換え作物」あるいは「遺伝子組換え植物」の用語が混在しているが、演者が Crop としているか Plant としているかによって使い分けていることをご理解いただきたい。

3. ワークショップの概要

(1) 「Identifying surrogate environments to facilitate data transportability for ERA」

Andrew Roberts
ILSI Research Foundation

ILSI Research Foundation (RF) において 2011 年から取り組んでいる、新興国における遺伝子組換え植物の効果的な評価システムの構築及び技術導入を援助するためのデータトランスポートビリティに関する研究活動について ILSI RF の副事務局長である Andrew Roberts 博士に紹介していただいた。本研究内容は Transgenic Research に掲載されている (Garcia-Alonso et al., 2014)。

隔離ほ場試験は育種において評価対象である植物品種の形態生育特性を対照となる従来品種と比較するためのほ場試験をもとに設計されている。そのため、Assessment endpoint に直接関係の無い評価項目も含まれる。しかし、遺伝子組換え植物と対照となる従来品種を比較することにより、遺伝子組換え植物が雑草性や侵略性を獲得したかどうかを評価している。

隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティを検討するにあたり、試験結果に影響する要因について考察を行った。ほ場試験結果に影響する要因は、生物的要因と非生物的要因に分けられる。ほ場試験の設計や管理によってある程度均一に保つことができる生物的要因と異なり、降水量や気温といった気象条件をはじめとする非生物的要因は試験間で異なる。しかしながら、その作物が一般的に栽培されている環境の試験であればその違いによって隔離ほ場試験の目的である「遺伝子組換え植物と対照となる従来品種の間の形態生育特性の比較」に大きく影響することはないと考えられることから、隔離ほ場試験にはデータトランスポートビリティがあると考えられる。

科学的知見からデータトランスポートビリティの妥当性があると考えられたものの、海外で得られたデータの活用には慎重な態度を取る評価者も存在する。そこで、ILSI RF は Global Environment Stratification (GENS) による気候区分を用い、ほ場試験が実施された土地や遺伝子組換え植物を使用予定の土地の農業環境を特定する実験的なプログラムを開発した。ILSI RF では、このプログラムを用いて隔離ほ場試験が実施された土地と遺伝子組換え植物を使用予定の土地、すなわち評価を実施する国の農業環境が同一である場合には、その試験環境は評価を行う国の環境の“Surrogate environment”であるとみなすことができ、その隔離ほ場試験結果を用いて評価を行うことができる、という考え方を提唱している。

米国を含む多くの国において、遺伝子組換え植物と栽培が想定される環境との相互作用に起因する影響を評価するためといった科学的な理由のみならず、多岐に亘る理由から、国内での隔離ほ場試験を求めている。しかしながら、データトランスポータビリティの考え方をを用いることにより、開発者と評価者双方にとって大きな負荷となる隔離ほ場試験、調査、評価の繰り返しを避けつつ効果的な評価を実施することが可能となるだろう。

(2) 「Data transportability of CFT in the EU for import approval」

Adinda De Schrijver
Sciensano (旧公衆衛生科学研究所)

EU では遺伝子組換え作物の評価を開始した当初からデータトランスポータビリティの概念を導入しており、既に 15 年以上の実績を持っている。EFSA (欧州食品安全機関) における遺伝子組換え作物の評価アプローチを、GM 作物の評価を行っている EFSA において GMO パネルを務め、OECD バイオテクノロジーの規制監督に関する作業グループのメンバーでもある De Schrijver 博士 (Sciensano・旧公衆衛生科学研究所) に紹介していただいた。

EU では、これまでにトウモロコシ、ダイズ、ワタ及びセイヨウナタネについて、遺伝子組換え植物を食品及び飼料用に用いるための輸入目的の申請が行われている。食品・飼料としてのリスク評価は、EC 規則 No 1829/20131 によって定められた手順及びルールに則って行われ、EU 規則 No 503/20132 に示されたデータ要求に従うこととなっている。自律的な増殖力を持つ生物を輸入する場合、作物環境放出指令 2001/18/EC3 に従い ERA が求められている。ERA はプロブレムフォーミュレーション*に従い行われており、隔離ほ場試験で得られたデータは既知の宿主作物に関する情報とともに、持続性や環境に対する侵略性の評価が行われる。すなわち、輸入された作物が輸送中にこぼれ落ち、自然環境中で生育する可能性があるか評価を行う (*筆者注: 大澤・下野 (2012) バイオインダストリー 29: 12-18 参照)。

2000 年初頭以来、EU に申請された遺伝子組換え植物の評価に用いられた隔離ほ場試験は全て EU 域外で行われている。EU では、その隔離ほ場試験データが、評価対象の植物が一般的に栽培されている環境で行われて

いる限りにおいて、データトランスポータビリティを受け入れており、EU と隔離ほ場のある土地との気候の一致性は考慮していない。

(3) 「Data Transportability of CFT in Argentina」

Dr. Facundo Vesprini

Biotech Directorate Argentine MOAg

近年、南米では隔離ほ場試験、非標的生物に対する影響評価試験、組換えにより付与された形質の効果試験、組換えタンパク質の発現レベルの評価試験といった多くの分野においてデータトランスポータビリティの議論が行われている。その取り組みについて、アルゼンチン工業生産労働省・アグロインダストリーバイオテクノロジー総局において遺伝子組換え作物の評価を担当している Vesprini 博士に紹介いただいた。なお本稿では、隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティに関する講演内容について以下にまとめた。

隔離ほ場試験で調査される形態・生育特性データの目的は、1) プロブレムフォーミュレーションで特定されたリスク仮説の検証、2) 遺伝子導入による非意図的影響の評価、3) 遺伝子組換え作物と対照の非組換え作物の違い (実質的同等性) を評価、することである。これらの 3 つの目的を満たすためには、栽培地の環境を比較する必要はなく、試験によって導き出された結論を適用すればよいと考えている。つまり、隔離ほ場試験の「データをトランスポート」するのではなく、隔離ほ場試験に基づく評価の「結論をトランスポート」という考え方である。一方で隔離ほ場試験に基づく評価の結論のトランスポータビリティの条件として、隔離ほ場試験が複数の環境で行われていることが必要となる。これは、幅広い環境で試験が実施されることによって遺伝子組換え作物と環境との相互作用を調べることが可能となるからである。

隔離ほ場試験のデータそのものがトランスポータブルであるか判断するためには、試験が行われた土地及び評価が行われる土地の緯度、降雨、温度、土壌条件といった情報、作物栽培条件、試験設計、文化的慣習も考慮した上で① 環境要因の影響、② assessment endpoint への影響、について検討する必要がある、環境・気候の同等性が確認された場合は可能であると考えている。仮に環境・気候が異なる土地で行われた隔離ほ場試験のデータを用いる場合には、その違いが assessment endpoint (例

えば雑草性)に影響を及ぼさないと判断された場合には、データトランスポータビリティがあると考えられる。

(4) 「Agronomic Characterization for Environmental Risk Assessment of Genetically Engineered Maize: Transportability across Regions and Applicability to Breeding Stacks」

中井 秀一

バイエルクロップサイエンス・日本モンサント株式会社

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会

遺伝子組換え植物には20年以上に亘る環境影響評価の経験がある。ERAの一環として行われている隔離ほ場試験結果をもとに、栽培地域や導入遺伝子の違いが隔離ほ場試験の結果に及ぼす影響について検証した内容をDr. Ernest Clawson (Bayer CropScience) が取りまとめた。本ワークショップでは、その内容を中井博士より紹介いただいた。

チョウ目害虫抵抗性トウモロコシ MON89034、除草剤グリホサート耐性トウモロコシ NK603、及びこれらのスタック系統である MON89034 × NK603 に関して、2004年から2014年の間にアルゼンチン、ブラジル、メキシコ、パキスタン及び米国の計104箇所のほ場で実施された25件の隔離ほ場試験結果の結果をもとに検証が行われた。アルゼンチンは温暖地帯、ブラジルは南部は温暖地帯で、北部は赤道地帯、メキシコとパキスタンは乾燥地帯、米国は南部が温暖地帯、北部は降雪地帯を含み、ほ場試験は多様な環境条件下で実施されている。しかし、5つの地域における3系統のGMトウモロコシのほ場試験の結果、全ての地域において雑草性を獲得していないことが確認されている。

これら5つの地域で行われたほ場試験の結果について分散成分分析を行ったところ、測定値の変動は地域、試験、試験地のような栽培環境の相違に起因して起こっていることが明らかとなった。一方で、イベントの違いや、イベントと地域、試験、試験地との交互作用による測定値の変動はほとんど無いことが明らかとなった。

この結果は、形態生育特性のデータは各地域の気候条件にかかわらず、トランスポータビリティがあるという結論を支持するものである。

(5) 「Current status of Data transportability in Japan」

大澤 良

筑波大学生命環境系教授

日本における遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価の現状、隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティの導入状況、ILSI Japanにおけるデータトランスポータビリティに対する取り組みについて、ILSI Japan バイオテクノロジー研究会のアドバイザー委員であり生物多様性影響評価検討会総合検討会委員である筑波大学生命環境系・大澤良教授に紹介していただいた。

日本では栽培目的、輸入目的いずれの場合においても遺伝子組換え植物の使用に先立ち国内における隔離ほ場試験が求められている。国内における隔離ほ場試験を実施するためには生物多様性影響評価を行う必要があり、閉鎖系温室や海外の隔離ほ場試験データに基づき実施されている。

日本では遺伝子組換え植物の商業栽培は行われておらず、非遺伝子組換え品種の栽培の有無によって栽培承認または輸入承認が必要となる。すなわち、日本で商業栽培が行われていないワタは輸入承認であるが、非遺伝子組換え品種の商業栽培が行われているトウモロコシ、ダイズ等では栽培承認が求められている。これは、仮に日本で栽培される非遺伝子組換え品種の種子に遺伝子組換え品種が混入し、誤って栽培された際に違法となる事態を防ぐためである。

遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価は第三者委員会である農作物分科会、総合検討会で行われている。査読付き論文の情報や申請者による評価対象の遺伝子組換え作物に関する試験データといった科学的知見に基づき形質転換体を申請単位（イベントベース）とした審査が行われており、3つの Assessment endpoints（競合における優位性、有害物質の産生性及び交雑性）によって評価されている。

上述のように日本では輸入目的の評価においても隔離ほ場試験が求められているが、科学的に安全性を担保しながらも、より効率的な評価を行うため隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティが導入されてきている。データトランスポータビリティの1つの例として、日本では、導入遺伝子と宿主作物の知見に応じて、これまでに審査された経験を持つ遺伝子であり作用機作がよく分かっているものに限って、遺伝子組換えトウモロコシの隔離ほ場試験においてデータトランスポータビリティの概念が取り入れられている。

日本では、2016年にILSI Japan主催による国際ワー

クショップ及びそのフォローアップ勉強会が行われ、翌2017年6月にはメキシコ・グアダハラにおいて開催されたISBGMOにおいて日本の事例が発表され、科学的な議論が重ねられている。

このような場での議論を踏まえ、ILSI Japan ではデータトランスポートビリティについて遺伝子組換え植物の知見だけでなく、雑草学の知見も取り入れつつ科学的な議論を深めている。

(6) 「Basic understanding of weediness/invasiveness to identify key evaluation items for assessment endpoint」

黒川 俊二

農業・食品産業技術総合研究機構

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会では、Assessment endpoint の1つである競合における優位性を理解するため、2016年11月14日及び2018年4月25日のERA勉強会において、輸入穀物を介して日本へ侵入後、自然環境中で拡大する侵略的外来植物を主に研究されている農業・食品産業技術総合研究機構上級研究員の黒川俊二博士に講演していただいている。その勉強会で講演していただいた内容について、黒川先生に雑草の特徴と侵略性を中心に改めて説明していただいた。

遺伝子組換え植物の競合における優位性を獲得する、すなわち侵略的となる、それ以前の段階として「雑草」そのものの理解が必要である。そこで、まず雑草・侵略的外来植物の定義について説明する。

雑草には様々な定義があるが、概ね人間の価値判断基準と生物的・生態学的特性に基づくものの2つの視点で定義されている。生物学的・生態学的特性から見ると、雑草は人間活動により攪乱されている場所で生育するものであると考えることができる。侵略的外来植物は、人間の活動によって他の地域から持ち込まれ、経済的、環境的悪影響を及ぼすもので、特に競合や病害感染等を通じてその地域の自然環境に大きな影響を与え、在来種を減少させたり駆逐したりして、生物多様性を脅かすおそれのあるものと定義される。

雑草性は環境によって異なるので一概に定義することは難しいが、雑草に共通する特徴のほとんどが自生能力に関わるものである。自生のためには、例えば一年生植物の場合では、休眠性を持った種子の一部が発芽し、生育・種子生産し、脱粒して土に帰ることが必要である。

雑草は作物と同様に人間が関与する、すなわち人間による攪乱がある環境に生育するが、野生生物は人間の攪乱の無い土地に生育する。侵略的外来植物は、導入された環境を越えて人間の攪乱の無い自然環境にまで侵入していくものである。

遺伝子組換え植物の評価では、その植物が人間活動の外側にまで侵入しその生態系を攪乱するような植物になるかどうか重要であるが、そのためにはまず、第一段階として作物が脱粒性や休眠性を獲得し、自生能力を獲得したかどうかを評価する必要がある。

自生能力を持たない、高度に栽培化された作物に関して、自生能力を持たないことが確認されれば、競合における優位性というAssessment endpointの評価は不要であると考えられる

(7) 「Data transportability of CFT data to assess competitive superiority considering host crop characteristics」

後藤 秀俊

バイエルクロップサイエンス・日本モンサント株式会社

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会では宿主作物の特性及び雑草学の知見をもとにデータトランスポートビリティについて議論を行い、遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価におけるAssessment endpointの1つである競合における優位性の評価方法に有効な2点を示した。1点目は、遺伝子組換え作物の競合における優位性の評価を行う際には、宿主作物の自生能力の有無に応じたグループ分けが効果的であり、自生能力を持たないトウモロコシ、ワタ及びダイズを宿主作物とした遺伝子組換え作物が競合における優位性を獲得したかを評価する前段階として、自生能力に変化がないかを確認することが有効であること。2点目は、トウモロコシ、ワタ及びダイズのように高度に栽培化された作物を宿主とする遺伝子組換え作物では、種子の脱粒性及び休眠性の獲得を評価することで、自生能力の獲得についての評価が可能であることである。また、これらの栽培作物の脱粒性及び休眠性の大部分は、遺伝的要因によって説明できるため、世界各地の異なる土壌や気象条件で実施されてきた栽培実績から考察したところ、その特性は環境条件が異なった場合でも容易に変化しないと考えられた。これらを踏まえ、遺伝子組換えトウモロコシ、ワタ及びダイズ

の「競合における優位性」に関する隔離ほ場試験の結果は、栽培環境の類似性や導入遺伝子の知見に依存せず、トランスポートビリティがあると考えられる。さらに、輸入を目的とするため環境中への放出量が極めて低く、自生能力を獲得していない場合、仮に輸送中にこぼれ落ちたとしても、種子発芽・生育しないか、生育したとしても世代交代を繰り返しながら分布を拡大することはないことから、残りの2つの Assessment endpoint（有害物質の産生性及び交雑性）に起因する生物多様性影響が生じる恐れは無いと判断できる。

なお、本発表内容は育種学研究 20 巻（2018）2 号に掲載されている。

【パネルディスカッション】

大澤教授の進行により、会場に集まった参加者からの意見も受けつつパネリストを中心に議論が交わされた。

はじめに、隔離ほ場試験の目的についての意見交換がなされた。各国において、「遺伝子組換え作物が自生能力を獲得し、侵略的で有害な雑草となるか？」が Assessment endpoint の1つとなっている。一方で、環境影響評価の一環で行われている隔離ほ場試験では、一般的に遺伝子組換え作物と対照の非組換え作物の農業形質を比較しているに過ぎず、雑草性を直接評価しているのではないかと指摘があった。これに対し、トウモロコシ、ワタ及びダイズのように多様な地域で栽培された経験のなかで雑草化の報告がない作物に関しては、遺伝子組換え作物の農業形質を対照の非組換え作物と比較することにより隔離ほ場試験の主な目的である遺伝子組換え作物の自生能力・侵略性を評価することが可能であるとの回答があった。

次に、隔離ほ場試験の試験設計及び評価方法についても様々な意見が出された。試験結果に影響を及ぼす可能性がある要因として栽培環境の違いが挙げられるが、US、EU 及びアルゼンチンでは、幅広い環境の複数のほ場から得られた試験結果によって評価することで多様な栽培環境における反応を反映させ、データトランスポートビリティが可能と判断している。また、EU や日本では試験データや統計解析の手法の妥当性についても検証した上で評価していることが紹介され、隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティにおいては、ほ場試験が“複数箇所で適切な方法”によって行われていることが重要であるという点が確認された。

各国の隔離ほ場試験に対する考え方について議論を進める中で、遺伝子組換え植物の暴露量や導入形質に対する考え方についても意見が交わされた。日本では、栽培される非遺伝子組換え品種の種子に遺伝子組換え品種が混入し、誤って栽培された場合も想定して、トウモロコシやダイズといった日本国内で商業栽培が行われている作物に関して栽培承認を求めているが、EU やアルゼンチンでは栽培種子への混入は管理の問題であると捉え、輸入承認を求めている。また、EU やアルゼンチンの際には国内における隔離ほ場試験は求めておらず、海外で行われた隔離ほ場試験に基づく評価が実施されている、すなわち、データトランスポートビリティを採用している。また、アメリカ、EU、アルゼンチンでは導入形質が及ぼす影響の評価は当然行うものの、その新規性によってデータトランスポートビリティの可否が変わることではない。会場からは、他国の隔離ほ場試験結果も含めた科学的知見から雑草性、侵略性がないことが妥当であると考えられる場合には、新規形質でもデータトランスポートビリティがあるのではないかと意見が出たものの、現時点では新規遺伝子について、日本では海外の情報で特性がある程度分かっている、日本の環境での特性が明らかではない場合には、国内において隔離ほ場試験を実施することとなっていることが説明された。

これまで、多くの遺伝子組換え作物について日本を含めた世界各地でほ場試験が実施され、環境影響評価が行われてきた。本ワークショップでは、この知見の蓄積をもとに隔離ほ場試験の目的、規模及び方法について議論を深めることができた。日本は科学的知見や評価実績の蓄積に応じて効果的な評価の考え方へ変更を進めている数少ない国である。2011 年から ILSI RF では議論が始まったデータトランスポートビリティも実際の環境影響評価の場面で適用されつつある。これまでに蓄積されてきた国内外の知見を踏まえ、輸入目的で承認された遺伝子組換え植物の評価の考え方及び国内における隔離ほ場試験がその評価にもたらす価値についても議論が進むことが期待される。また、今後は除草剤耐性や害虫抵抗性といった審査経験のある形質でも新規遺伝子が多く用いられることが予想されており、科学的知見に基づき隔離ほ場試験のデータトランスポートビリティを更に進めていくことが遺伝子組換え作物の科学的かつ効果的な評価に繋がると期待される。

略歴

後藤 秀俊(ごとう ひでとし)博士(農学)

2007 年 北海道大学 農学研究科 生物資源生産学専攻
博士前期課程 修了

2007 年 旭松食品株式会社 食品研究所 研究員

2009 年 日本モンサント株式会社 バイオ規制・環境部

2017 年 筑波大学大学院 生命環境科学研究科
生物圏資源科学専攻 博士後期課程 修了

2017 年～現在 日本モンサント株式会社
規制・環境部 規制調整課 課長

組換え微生物を用いた高度に精製された添加物・食品の安全性評価の科学的な考え方についてワークショップ

味の素株式会社
コーポレートサービス本部 品質保証部
レギュラトリーサイエンスグループ
ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 会長

加村 澄子



要 旨

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会の主催による「組換え微生物を用いた高度に精製された添加物・食品の安全性評価の科学的な考え方についてワークショップ」が2019年3月18日に、明治大学駿河台キャンパスで開催された。産官学併せて47名が参加した。

日本において組換えDNA技術応用食品等についての安全性審査は、平成13年4月より義務化され、アミノ酸など高度に単離精製された添加物に関しては、平成17年より高度精製添加物として安全性審査を受けてきており、現時点で40品目以上の実績がある。

本ワークショップでは、高度に精製された食品添加物および食品の、科学的視点での安全性評価にのみクローズアップし、講演・質疑応答やパネルディスカッションを通じて活発な議論を行った。科学的かつ合理的であるべき高度精製添加物の安全性審査において、同等性判断と微量不純物分析の感度について過度に厳格な運用もしくは解釈をすることによって問題が生じうるという実態を共有した。申請者・厚生労働省・食品安全委員会は今後も科学的議論を重ね、安全性担保の筋道を明確にしていくことが重要という認識で一致した。

また、高度精製食品についての食品自体の安全性の担保や自主規格の必要性など特有の課題を共有できた。

<Summary>

The workshop on "The Workshop on Safety Assessments for Highly Purified Food/Food Additives produced with Genetically Modified Microorganisms." sponsored by ILSI Japan Biotechnology Research Committee was held on March 18, 2019 at the Meiji University Surugadai Campus. 47 people from industry, authorities and academia participated in the workshop.

In Japan, safety examination for food and additives produced with recombinant DNA technology has been obligated since April 2001, and for Highly Purified Food Additives such as amino acids, safety examination as HRF has been done from 2005, and over 40 items have published as Highly Purified Food Additives till the date.

The Workshop was only for the safety evaluation of Highly Purified Food/Food Additives from the scientific point of view, and active discussions were held through lectures, questions and answers, and panel discussions.

The Workshop on Safety Assessments for Highly Purified Food/Food Additives Produced with Genetically Modified Microorganisms

SUMIKO KAMURA, Ph.D.
Manager, Regulatory Science Group, Quality Assurance Dept.
Corporate Service Division AJINOMOTO CO., INC.
Chair, ILSI Japan Biotechnology Research Committee

After the discussion among us, an important consensus point was shared from the fact-based issues that we have a chance to discuss about the equivalency assessment / analytical sensitivity for the trace of impurities on the safety assessment of Highly Purified Food Additives. The applicant, and the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), and the Food Safety Commission (FSC) should continue to debate scientifically, for the clarification of the scientific logicalness to guarantee the safety assessment. .

In addition regarding Highly Purified Food, we could share specific issues such as implementation of the security and the need for voluntary standards.

1. プログラム

日時：2019年3月18日 14:00-17:10

場所：明治大学駿河台キャンパス アカデミーコモン9階 309G 教室

14:00-14:10 開会のあいさつ

(ILSI Japan 理事長 安川拓次氏)

14:10-14:30 高度精製添加物・食品の法制度

(厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課 新開発食品保健対策室 バイオ食品専門官 三橋康之氏)

14:30-15:30 高度精製添加物・食品の安全性評価の考え方

(明治大学農学部農芸化学科 中島春紫教授)

< 15 分間 休憩 >

15:45-16:05 申請の現状と今後の課題

(ILSI Japan／協和発酵バイオ 森下幸治氏)

16:05-17:05 フリーディスカッション

17:05-17:10 閉会のあいさつ

17:15-19:00 情報交換会

2. はじめに

平成30年度は「統合イノベーション戦略^{*1}」において「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^{*2}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^{*3}上の取扱いについて」が平成30年度中を目途に明確化されることが求められており、その一連の検討会の中でも高度精製添加物の安

全性審査における手続きの見直しは実勢を踏まえて手続き緩和の方向で議論されている。

日本において組換え DNA 技術応用食品等についての安全性審査は、平成13年4月より義務化され、アミノ酸など高度に単離精製された添加物に関しては、平成17年より高度精製添加物として安全性審査を受けてきており、現時点で40品目以上の実績がある。

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会では、これらの安全性審査の実績を基に、組換え DNA 技術を利用した高度精製品の安全性審査における基準の共有化、明確化を目的とし本ワークショップを開催した。高度精製添加物の科学的視点での安全性評価にのみクローズアップして展開した、おそらく日本で初めての産官学のワークショップであったと考えている。産官学併せて47名が参加し、質疑応答やパネルディスカッションを通じて活発な議論が行われた。

※1 https://www8.cao.go.jp/cstp/tougosenryaku/tougo_honbun.pdf

※2 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（平成15年法律第97号）

※3 昭和22年法律第233号

3. ワークショップの概要

(1) 「高度精製添加物・食品の法制度」

厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課
新開発食品保健対策室
バイオ食品専門官
三橋康之氏

日本におけるいわゆる高度精製添加物を中心に、①組換え DNA 技術応用食品等に係る規制、② その安全

性審査、そして③ いわゆる高度精製添加物・食品の取扱いについて、担当であった厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課 新開発食品保健対策室 三橋専門官より、体系的にご説明をいただいた。



1) 組換え DNA 技術応用食品等に係る規制

組換え DNA 技術は食品衛生法上、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 の A、B、および第 2 の D、E に定義されており、厚生労働大臣が定める安全性審査の手続きを経ることが必要である。

2) 組換え DNA 技術応用食品等の安全性審査

平成 13 年 4 月より、組換え DNA 技術応用食品等の安全性審査が義務化された。厚生労働省では、遺伝子組換え食品等の安全性について、内閣府 食品安全委員会の意見を聴き、審査を行っており、安全性審査で問題がない場合にのみ、組換え食品等を製造、輸入、販売することができるとしている。

日本において、平成 31 年 1 月 21 日時点では組換え食品は 8 作物 320 品種の、添加物は 17 種類 40 品目が安全性審査を経ている。

3) 高度精製添加物・食品の取扱いについて

組換え微生物を利用して製造された添加物は食品安全委員会が定めた安全性評価基準に基づき個別に安全性を評価している。高度精製添加物は組換え微生物を利用して生産したとしても、精製工程において不純物が取り除かれ純度が高められており最終製品に組換え体由来の成分は残らず、非組換え微生物を利用して生産したものと、変わりがない。そのため、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」（平成 17 年 4 月 28 日食品安全委員会決定）があり、合理的な安全性評価が行われている。一方、米国や EU 等においての高度精製添加物の取扱いとの整合性や、高度精製添加物の審査実績が蓄積されてきたことを踏まえ、厚生労働大臣への届出により審査手続きが一部緩和されるような見直しが平成 28 年より厚生労働省により行われ、平成 29 年 5 月に告示が一部改正された。食品安全委員会の評価基準に基づいて安全性が確認された高度精製添加物と同等と認められる高度精製添加物については、組換え添加物に該当しないものとみなし、安

全性審査を不要等とする。平成 30 年 10 月 5 日時点では 2 件の届出がなされている。高度精製食品については、引き続き個別に相談頂きたい。

(2) 「高度精製添加物・食品の安全性評価の考え方」

明治大学農学部農芸化学科

教授

中島春紫氏

続いて日本における高度精製添加物を中心に、高度精製添加物・食品の安全性評価の考え方を、内閣府食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会座長を務める中島教授より、ご説明をいただいた。



1) 組換え DNA 技術応用食品等の安全性評価

「比較対象となる食品の安全な食経験の有無」、「導入される遺伝子およびその産物の有害性の有無」、「遺伝子の挿入により、非意図的な栄養成分含量の変化や有害成分含量変化が生じていないか」、さらに「アレルギーを誘発する可能性はないか」を主に評価する。そのために申請者は、外来遺伝子とその生産物の安全性に関する情報、推定摂取量、アレルゲン性などの情報を提供する。絶対安全な食品というものは存在しない。従来の非組換え作物などを比較対象としてリスクが増えていないことを確認する。

2) セルフクローニングとナチュラルオカレンスと、高度精製品

最終的な微生物が、「組換え DNA 技術によって最終的に宿主に導入された DNA が、当該微生物と分類学上の同一種に属する微生物の DNA のみ」である場合、“セルフクローニング”、また、「組換え体と同等の遺伝子組成を持つ生細胞が自然界に存在する」場合は“ナチュラルオカレンス”とされ、それぞれ組換え DNA 応用食品の規制の枠組みから外れる。一方、高度精製食品添加物は、先の三橋氏による説明の通り、菌体成分が除去され、生産物が結晶化などにより高度に精製されたものに当たるため、既存品に比べて不純物が増加していないことを重視して安全性評価を行う。最終産物からは外来 DNA も残存タンパク質も検出できないことから、従来法により製造された添加物との区別はできない。そのため、不純物等に関する安全性が確認されたものは、組換

え食品添加物とは見なさないとするのが高度精製食品添加物の規定である。安全性に関する事例が積み重なったことから、規制の一部を緩和して2017年5月にはいわゆる自主判断の制度もできた。その中では、宿主菌・DNA供与体生物に安全な利用実績があることを求めている。また、製品の純度が審査済み添加物と同等以上であり、不純物の増加がないことが重要である。しかし、その同等性というものの判断が、なかなか難しい。安全な宿主を用いて生産されたものであれば、検出限界に近い、極微量の不純物については、物質として同定できなくても、健康被害をもたらす心配はないと考えて良い。この部分に関しては、厚生労働省で判断が難しい場合は、食品安全委員会がきちんと議論するので是非、案件を回していただきたい。「セルフクローニング・ナチュラルオカレンス」としての安全性審査においては、添加物の成分規格を満たす限りにおいて宿主菌の安全な利用実績により製品の安全性は企業の責任となる中、このように案件によっては、「セルフクローニング・ナチュラルオカレンス」と、「高度精製」の2通りの申請が可能だが、安全性審査としてどちらが行政・申請者双方にとって合理的か考えていきたい。

3) ゲノム編集技術応用高度精製食品添加物^{*4}

ゲノム編集技術応用食品においてはタイプ1、2、3という種類がある^{*5}。たとえばソラニン非生産ジャガイモなどはゲノム編集技術で作成が可能である。基本的にはそのような、数塩基の挿入、置換、欠失、および遺伝子の欠失などは、自然界でも起こりうることから、従来突然変異誘発処理の結果と、ゲノム編集技術利用とを識別することは、技術的に困難である。従来の育種技術により得られたものとの判別、検知が困難なことから、当該食品・食品添加物製品の行政に依る安全性審査に法的な義務化は必要としないが、必要な情報の届出を求める。その必要な情報とは、① 品目・品種・利用方法、② 利用したゲノム編集技術の方法と改変の内容、③ 確認されたDNAの変化（オフターゲットを含む）、④ アレルゲン・毒性の増強を生じない、⑤ 導入遺伝子の残存がない、⑥ 代謝系に影響するものについては当該代謝系の主要成分の変化、である。

ゲノム編集による高度精製添加物は公定の成分規格で定められ、これにより安全性が担保されていることから、食品と同等または緩和した取扱いが適当である。届出が必要なゲノム編集技術応用添加物のうち、高度精製

添加物に該当するものについては、情報の提供を求めることを要さないと考えている。

※4 2019年3月18日時点

※5 2018年12月18日薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 新開発食品調査部会

参考資料 1-2 <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000459104.pdf>

(3) 「申請の現状と今後の課題」

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会／
協和発酵バイオ株式会社
森下幸治氏

業界を代表して、高度精製添加物および高度精製食品申請の現状と今後の課題についてご紹介をいただいた。

1) 高度精製添加物

高度精製添加物の要件を噛み砕けば、(ア) 食品添加物規格基準に合致していること、(イ) タンパク質が残存していないこと、(ウ) 現行流通品の品質と同等以上であること、(エ) 製法等が明らかであること、の4つに整理しうる。特に、安全性の実績のある既存品との比較において同等以上の品質であることを以て安全であると判断する高度精製添加物では、(ウ) が特徴的で、最重要の項目と認識しており、それは高度精製の「届出（自主判断）制度」においても同様である。4つの項目のうち(エ)は品質比較には直接関連する情報ではないが、安全性情報を補完するものである。このように、アミノ酸等不純物の少ない添加物では、その特徴を生かし本則と比べて安全性審査要件を単純化することに成功した、合理的で優れた審査枠組みと考えることができる。

しかしながら、実際の「品質同等性」の判定は単純ではなく、「同等性」をあまりに厳密に適用することで制度が合理的に動かなくなることが懸念される。今回は、今後の高度精製添加物の制度を維持・発展させるための議論の土台となることを期待し、同等性の問題に関連した「高度精製添加物安全性評価において製法等をチェックすることの価値（微量不純物問題）」、および「高度精製添加物の自主判断制度における同等性判断のあり方」について話題提供を行った。



①高度精製添加物安全性評価において製法等をチェックすることの価値（微量不純物問題）

高度精製添加物の安全性審査における同等性判断の際、現行流通品と申請品目それぞれ3ロットずつをサンプリングし、HPLC 不純物の有無とそのレベルが比較される。3 ロットずつの分析値を比較し見かけ上同等と判断できない場合はロット数を拡大して比較することが行われる。新規不純物もしくは残留量が増えた不純物については、単離同定の上、その成分の食経験を説明することが通常求められる。

しかしながら、近年の分析技術の進歩は単離同定が現実的には困難なレベルの微量不純物を検出可能にしており、食経験を確認する以外の安全性の考え方が求められている。また、品質同等性を如何に厳格にチェックしようとしたところで、検出できていないピークが存在している可能性を排除しきれず、そもそも同等性判断自体が一定の妥協を原理的に内在しているものと理解すべきである。そこで重要になると考えているのが、食経験で説明できない不純物の安全性を部分的に補完する方法として、高度精製添加物の安全性審査で「(エ) 製法等が明らかであること」を要件として求めているという点である。従来育種法では遺伝子組換え技術を使用するよりも多くの意図しない塩基配列の変異が生じているが、それが食品安全委員会の審査対象とされておらず、なぜ安全と判断されているのかということに立ち返れば、宿主や製造方法等が安全であることをチェックすることの安全性評価における重要性は論を待たない。

不純物を単離同定の対象とするかどうか判断する際の閾値はどう考えるべきであろうか。医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）が定める「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」ICH-Q3A に「構造決定および安全性確認の必要な閾値」として記載されている0.05 %という値が参考になると思われる。医薬品は食品と異なり医師／薬剤師の管理下で使用されるものであって、仮に副作用があったとしても有用性との兼ね合いで使用が認められるという前提であるために、この値が食品へ直ちに応用可能かどうかは注意が必要である。しかしながら、「海外は日本の高度精製添加物のような制度がない中、医薬品と同品質のアミノ酸等が流通している長い経験のなかで問題が生じていないこと」、およ

び「極端なゼロリスクを食品に適用することは適切ではないことの理解が広がりつつある近年の状況」を踏まえると、ICH-Q3A のような基準を議論することに一定の価値があるように思われる。

高度精製添加物における不純物の安全性基準が話題になる際、1980 年代に米国で起こったトリプトファンの健康被害事件も併せて話題に挙げられることが多い。当該トリプトファンは化学合成中間体を出発原料として発酵生産したものであることから、不純物を現行流通品と比較する以前の問題として、製法の適正性がチェックされるべきであること、また、本来の推奨を大幅に超えた大過剰の摂取量によって生じたことなどを考えれば、現在の高度精製添加物の安全性評価基準の議論からは切り離して考えてよいものと思われることを申し添えたい。

以上のように、単離同定が困難な一定レベル以下の微量不純物については、製法の安全性のチェックを行うことで安全性を補完する考え方が重要であると考えられる。

②高度精製添加物の自主判断制度における同等性判断のあり方

高度精製添加物の審査制度が始まって以来、10 年以上 40 品目を超える審査実績を積み重ねたことで、2017 年から一定の条件下であれば食品安全委員会の安全性審査を要しない「自主判断（届出）制度」を可能とする制度が開始されることとなった。本制度の基本的な枠組みは、食品安全委員会で安全性審査済みの品目と同等であることを一定の範囲内で確認し、その旨を届け出る制度であって、事業者が新規品目の安全性評価そのものをゼロから実施するものではない。現時点で事業者が同等性判断の対象にできるのは、あくまでも「過去の安全性審査書類上で確認できる情報」と新規届出品目で得られたデータとの比較であって、同等と判断できない場合には通常の申請が求められる。

食品安全委員会での評価をスキップできる本制度の事業者にとっての利用価値は高いものの、上記で論じた微量不純物問題の他にも、同等性の判断が過度に厳格なことで、自主判断制度の活用範囲が狭くなることが懸念される可能性について、1 点、話題提供したい。

現状の高度精製品添加物は概ね純品であり、例えばアミノ酸でいえば、値の振れ等が考慮され、規格が「> 98 %」程度の値で管理運用されているところに、時として有効成分の含有量が 102 % 等の値を示すことがある。高度精製添加物の届出の要件の一つとして「届出品

目における有効成分の含量が比較に用いた添加物と比べて同等以上である旨」が設定されているが、比較に用いた過去審査での有効成分の含量値が 100 % を超えていた場合において、自主判断の対象とした新規品目で 99 % 程度の有効成分の含量値を示した場合に届出ができないという事態が生じかねない。

微量不純物問題でも同様であるが、見かけの数値のみにこだわった「同等性」の適用は、安全性にとって本質的に重要ではない事柄にコストを浪費することにつながる可能性があるので、今後とも関係各位と情報共有、議論を重ねながら、合理的で科学的な基準のあり方について考えていきたい。

2) 高度精製食品

①高度精製食品第 1 号審査の背景と経緯

食品素材は規格基準の設定による管理措置を行うことができない等の背景の違いもあり、食品添加物に比べて高度精製の審査枠組みを設定する対応が遅れていたが、高度精製食品の第一号として平成 29 年 10 月に L- シトルリンの安全性審査が終了した。現在まで高度精製添加物の申請実績が多数積み上がっていることから、遺伝子組換え技術が食品等素材の製造に安全に使用され有用であることの理解は徐々に浸透していると思われ、今後ますます健康食品素材等の分野で高度精製食品が広がっていくものと期待される。

高度精製食品の枠組み自体は現在も存在しないことから、L- シトルリンが申請された際も「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成 20 年 6 月 26 日食品安全委員会決定）」（以下、「食品（微生物）本則」）に則り審査手続きに乗せられることとなった。元々組換え体自体を摂食することを想定して作成された安全性評価基準である「食品（微生物）本則」で求められている多くの項目は、L- シトルリンの申請ではその記載を省略することを許されたものの、高度精製添加物で求められる要件の他に①「成分の安全性再確認」②「成分自主規格の妥当性」、③「菌の不活化の確認」、④「DNA 操作箇所安定性」、⑤「新規 ORF 相同性検索」が追加で求められることとなった。

上記のうち①「成分の安全性再確認」及び②「成分自主規格の妥当性」については、遺伝子組換え技術の適用によってこれまで以上に国内流通が促進され、場合によって大過剰の摂取も可能になることを想定すれば、高度精製食品の安全性評価基準の項目とすることは重要で

あると考えられる。しかしながら、残りの 3 項目③～⑤については「食品（微生物）本則」の要件として求められたに過ぎず、「食品」と「添加物」とに何らの違いがあることに由来して求められているとは思われない。これらの情報は、今後の申請では省略されてしかるべきであると考ええる。

②高度精製食品の今後の課題

今後の高度精製食品として例えば「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）の食品衛生法上の取扱いの改正について（食安基発 0314 第 1 号、平成 26 年 3 月 14 日最終改正）」の別添に収載の素材の一部がその対象の候補となる可能性があると考えている。幸いなことに高度精製食品第一号の L- シトルリンでは、ほぼ同じ品質の遺伝子組換え技術を用いていない既存品が市場流通していたが、今後の新素材では、厳密な意味での比較対照品がなく、粗抽出物のようなものしか流通していないという事態も想定される。

そのような場合、平成 27 年 1 月に高度精製添加物として安全性評価を終了した L- ヒドロキシプロリンの例が参考になると考えられる。L- ヒドロキシプロリンは申請の段階で国内の市場流通実態が見当たらず、現行流通品と不純物プロファイルと比較する形の通常のデータの提示ができなかったが、「申請品目に見出された不純物全ての安全性を説明する」方針で申請が受理された。今後、続くであろう高度精製食品の安全性審査でも比較対照品を欠く場合が頻発すると思われ、L- ヒドロキシプロリンに準じた対応が望まれる。もちろん、微量な不純物に関しては、先に高度精製添加物の微量不純物に関して話題にしたのと同様に、菌株作製方法や製造工程についての安全性も併せた総合的な安全性判断が有用であると思われる。

(4) フリーディスカッション



<議論>

中島氏：極論すると、もしも安全性審査が完全にプロダクトベースだとすると、分析結果だけでいいということになるだろう。しかしそういうわけではないということは、プロセス、つまり安全な宿主、導入遺伝子の安全性、分析機器の感度と技術がしっかりしているという前提の上で、極微量の不純物について閾値を設定することは考えられる。有効成分については、食品の想定摂取量というものもあるので、それらを考えあわせればそれで十分ではないかと思っている。宿主・製造工程も見ている。難しい判断については厚生労働省に是非問い合わせてほしい。

森下氏：一定の閾値がないと申請者としては対応しにくい。食品には使用上限が無いので、そもそも閾値設定が難しいとは思いますが、現実的な摂取量はあるので、具体的な数値を決められないとしても、想定しても意味がないという暴露量以下で安全性を担保しておけばよいといった考えを採用できないものか、と考えている。

聴衆：リスクが高いところを、きちんと安全性審査していただくことが、国民の願いである。現状においても同等の判断は食品安全委員会にかけても3 σ （標準偏差の ± 3 倍の範囲）が現実判断であり、少なくともそこはしっかり確実にしてもらいたいし、食品安全委員会の指針になってもいいのではないかな。現実には、申請者は0.00%オーダーというごく微量の不純物について議論させられている。ある程度の目安は有効であるだろう。閾値の設定について議論をテーブルに乗せてほしい。

科学技術の進展のためにもセルフクロニング、ナチュラルオカレンスの判断にしてもゲノム編集技術応用食品のように目安をもっときちんとして手続きの迅速化を願いたい。安全性を別の角度で証明する道筋をしっかり立ててもらったほうが科学的である。

三橋：健康被害等が起きないようにしたいのは、行政も企業（申請者）も同じだろう。同じ方向を向いている部分も多いだろうから、合理的な判断が進むように科学的提案をしてもらいたいと思う。

<当日の最終結論>

①科学的かつ合理的であるべき高度精製添加物の安全性審査において、同等性判断と微量不純物分析の感度について議論の余地がある実態を共有した。

②申請者・厚生労働省・食品安全委員会は今後も科学的議論を重ね、安全性担保の筋道を明確にしていくことが

重要という認識で一致した。

4. おわりに

本ワークショップは、安全性評価の科学的な議論を高度精製添加物および食品にのみクローズアップして実施した、おそらく日本で初めての産官学協働の企画であったと考えている。

質疑応答やパネルディスカッションを通じて、リスクの高い部分を重点的に安全性審査し、管理を行っていただくために、協働していくことが可能であると確認され、産官学のいずれにとっても大変に意義のある会であった。特に、一定レベル以下の微量不純物の考え方には難しい問題があること、その安全性担保のためには製法などのチェックに価値があること等について議論を深められた。また、現状、高度精製食品については安全性審査基準が明確になっていないが、成分自体の安全性をあらためて確認することや自主規格の妥当性を説明することの重要性、および、まったく新規な物質に関しては比較対象品の設定が難しいという点について見解が共有できたことも、組換え制度の今後の発展にとって極めて重要である。

ILSI Japanでは、1988年の「ILSI バイオテクノロジー国際セミナー 新技術利用発酵食品開発の基礎と社会的価値」から、2005年まで15回以上の食品の安全性評価に関するワークショップや勉強会を開催していた。その後はしばらく環境影響評価やNew Plant Breeding Techniqueなど植物関連のワークショップや勉強会をほぼ毎年、数回の頻度で開催し続けているが、発酵生産品の安全性評価に関するワークショップの開催は久しい。

今後も食品および食品添加物の、より科学的な安全性審査のため、このようなワークショップを継続して開催していきたい。

略歴

加村 澄子(かむら すみこ)(工学)

2006年 東京工業大学大学院生命理工学研究科生物プロセス専攻 博士後期課程 修了

2006年 味の素株式会社 発酵技術研究所 研究員

2012年 味の素株式会社 品質保証部製品評価グループ

2018年～現在 味の素株式会社 品質保証部 レギュラトリーサイエンスグループ マネージャー

FAO/WHO 合同食品規格計画

第51回コーデックス食品添加物部会報告

大阪府立大学 獣医公衆衛生学
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社

林 新茂



要 旨

第51回コーデックス食品添加物部会（CCFA）は2019年3月25～29日、中国・済南市において開催された。48加盟国、欧州連合（EU）、33国際機関から250余名が参加した。

本部会は「コーデックス食品添加物一般規格（GSFA）」、「個別食品規格の添加物条項とGSFAの関連条項との整合」、「食品添加物の国際番号システム（INS）」、「FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）優先順位リストへの追加・変更の提案」が中心に議論された。甘味料のNote 161は段階的に廃止することが合意された。

次回の第52回CCFAは、2020年3月2～6日に中国で開催される。

* * * * *

<Summary>

The Codex Committee on Food Additives (CCFA) held its 51st Session in Jinan, China, from 25th to 29th March, 2019. More than 250 food safety regulators were from 48 Member countries, European Union and 33 non-government international organizations.

The followings were the major agenda in this Session: (1) Codex General Standard for Food Additives, (2) Alignment of the food additive provisions of commodity standards and relevant provisions of the GSFA, (3) International Numbering System (INS) for Food Additives, and (4) Proposal for additional and changes to the priority list of substances proposed for evaluation by JECFA. The consensus included alternative notes to advance solutions on sweeteners by starting to phase out existing references to Note 161.

The next 52nd Session would be scheduled in China from 2nd to 6th March, 2020.

緒言

1. 第51回コーデックス食品添加物部会（CCFA）は、

2019年3月25～29日、中国・済南で、中華人民共和国政府の主催により開催された。議長は中国食品

Report of the 51st Session of the Codex Committee
on Food Additives

SHIM-MO HAYASHI, DVM, Ph.D.
Diplomate, JSTP Fellow, IATP
Laboratory
of Veterinary Public Health,
Osaka Prefecture University
Trustee and General Manager
Global Scientific and Regulatory Affairs
San-Ei Gen F.F.I., Inc.

安全リスク評価センター (CFSA) の Dr. Yongxiang Fan 教授が務めた。本部会には 48 加盟国、1 加盟機関、及び 33 国際機関が参加した。

開会式辞

2. CFSA の事務局長である Dr. Lu Jiang が、国家衛生健康委員会副大臣に代わり開会の辞を述べ、コーデックス活動を支える中国政府の貢献を強調した。済南の副市長である Sun Bin 氏は、部会出席者に対して演説し、参加者すべてに歓迎の辞を述べた。Dr Markus Lipp 及び Dr Kim Petersen は、それぞれ FAO 及び WHO を代表して出席者に歓迎の辞を述べた。コーデックス委員会事務局の Tom Heilandt 氏も部会で演説した。

権限分配¹⁾

3. 部会は、コーデックス委員会手続き規定 II、第 5 項に準じて欧州連合 (EU) と他の加盟国との権限配分を確認した。

議題採択 (議題 1)²⁾

4. 部会は、議題を採択した。
5. 部会は、以下の事項に関して、すべての関連加盟国及びオブザーバーに公開され、英語のみで作業する作業部会 (WG) を会期中に設置することに合意した。
 - (i) 食品添加物の国際番号システム (INS) : 食品添加物の機能分類及び国際番号システム (CXG 36-1989) に対する改訂原案の検討 (議題 6) (議長国 : ベルギー)
 - (ii) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) による評価が提案された添加物の優先リスト : 優先リストへの追加と変更、及び優先順位に関する回付文書の改訂の提案についての検討 (議題 7) (議長国 : 中国)

コーデックス総会及びその他の部会からの付託事項 (議題 2)³⁾

6. 部会は、一部事項は情報提供のみであり、その他のいくつかの検討事項は他の関連議題で取り上げられることを確認し、以下の決定を行った。

CCFICS25 (第 25 回食品輸出入検査・認証制度部会) からの付託事項

食品の完全性、食品の信頼性、及び食品偽装

7. 1 加盟機関は、CCFICS で食品の完全性、食品の信頼性、及び食品偽装に対する作業が進行中であるという情報を歓迎し、食品添加物の誤用と関連する可能性があるため、CCFA にとって重要と考えられることを指摘した。その加盟機関はさらに、CCFA がこの作業に貢献する機会をつくることは価値があるであろうと提言した。

CAC41 からの付託事項

GSFA の食品添加物条項

8. 同じグループの見出し下に含まれる個別の食品添加物の追加／削除に関する作業手順を明確化してほしいという第 41 回コーデックス総会 (CAC41) の要求に関して、部会は、手順マニュアルには個別の食品添加物をグループ食品添加物として記載するための特別な留意点を示していることを確認した。さらに、今後のこととして、GSFA の食品添加物のためのグループ見出しに食品添加物を含めるという JECFA から CCFA への勧告を議題 3a 「FAO/WHO 及び JECFA から提起された重要な付託事項」で討議し、その部会の決定は、報告書本体及びそれぞれの添付文書に記載されることがさらに説明された。

CCEXEC75 (第 75 回執行委員会) からの付託事項

(微) 生物学的な食品起源の危険／アウトブレイクの管理ガイドライン

9. 部会は、同部会 (CCFA) によって現在使用されている既存のリスク管理手段 [すなわち、JECFA からの科学的助言及び香料 (flavourings) や加工助剤についての関連ガイドライン] で十分であることを確認し、現時点で、食品添加物によって発生する食品起源の危険／アウトブレイクの管理について別個のガイドラインを策定する必要はないが、将来、万が一必要になった場合に、この事項を検討する可能性があるということで合意した。

CCFA50 からの付託事項

GSFA のすべてのグループ添加物の検討

10. 部会は、コーデックス及び JECFA 事務局によって提出された提案を確認し、以下を要求することで

合意した。

- (i) コーデックス事務局は、CCFA の次回会合の討議のため、以下のように CX/FA 19/51/2 Add.1 文書の表 1 を更新する。
 - ・ JECFA が規定するとおり、報告の原則と確実に一致するように「サイクラミン酸塩」の注を改訂する。
 - ・ グループ食品添加物の 6 つのカテゴリーについて JECFA が評価したとおり、欠けている同等性の注釈の本文を挿入する。
- (ii) CCFA51 が設置する GSFA に関する電子作業部会 (EWG) (パラグラフ 138 (iv) 参照) は以下について検討する。
 - ・ ショ糖脂肪酸エステル (INS 473)、ショ糖オリゴエステル (タイプ I 及びタイプ II) (INS 473 (a)) 及びショ糖グリセリド (INS 474) の採択された条項及びステッププロセス中の条項を編集して、コメントを求めて回覧する。
 - ・ それに応じてグループの見出しを作る。

食品分類 14.1.4.2 及び 14.1.5 の記述における修正案

11. 部会は本事項の検討を中止することで合意した。

CCFO26 (第 26 回油脂部会) からの付託事項 油脂規格の特定の食品添加物条項の更新

12. 部会は、食品添加物レシチン (INS 322 (i))、クエン酸三カルシウム (INS 333 (iii)) 及びクエン酸三カリウム (INS 332 (ii)) は食品添加物の機能分類及び国際番号システム (CXG 36-1989) に記載される技術的目的「抗酸化相乗剤」とは関連がないことを確認し、CCFA51 が設置した INS に関する EWG (パラグラフ 149 (ii) b 参照) に検討事項として付託することで合意した。

食品添加物条項の整合

13. 部会は、CCFA51 が設置した EWG が、整合に関して CCFO26 が勧告するとおり、魚油の規格 (CXS 329-2017) を GSFA と整合させる作業を取り上げ、CCFO26 によって提出された他の油脂の規格の整合案 (パラグラフ 58 (i) a 参照) を検討するように要求することで合意した。

食品分類 02.1.2 への乳化剤使用の技術的正当性

14. 部会は、CCFO26 から受領した回答 (パラグラフ 138 (ii) 参照) の検討を、CCFA51 が設置した GSFA に関する EWG に付託することで合意した。

FAO/WHO 及び第 86 回 JECFA からの関心事項 (議題 3a) ⁴⁾

15. JECFA 事務局は、
- (i) CX/FA 19/51/3 を提示し、第 86 回 JECFA 会合からの科学的助言の主要な結論を要約し、
 - (ii) 遺伝毒性試験の解釈と評価に関するより詳細なガイダンス、濃度－反応のモデル構築とベンチマークドーズ法適用に関するガイダンス、ばく露評価に関する章、さらに、酵素製剤の評価に関するガイダンスなど、「食品中の化学物質リスク評価の原則及び方法」(IPCS EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Foods) の特定章の更新に、JECFA が従事したことを部会に報告した。

討議

塩基性メタクリル酸エステル共重合体 (BMC)

16. JECFA 事務局は、現時点の塩基性メタクリル酸エステル共重合体 (BMC) (INS 1205) の評価は、スポンサーが提供する適用案及び使用量に基づいていると部会に報告した。BMC について提供された毒性学的データによると、吸着性は低く、試験した最高濃度でも健康に有害な作用はないことが示されている。JECFA 事務局は、この安全性評価の対象は、固形食品サプリメント、特殊医療目的用食品、食品栄養強化のための微量栄養素のカプセル封入のコーティング又は光沢剤として、意図する使用濃度での BMC 使用案のみであることも強調した。
17. 規格モノグラフ「定義 (Definition)」セクションに BMC の使用を含めるとその適用が食品サプリメントと特殊医療目的用食品に限られてしまうことに関する質問に答えて、JECFA 事務局は、JECFA 規格モノグラフ「説明 (Description)」セクションは主として情報提供を目的としていると説明した。BMC の規格モノグラフには、この添加物のいくつかの使用可能性について説明する 1 文が追加されている。しかしながら、この情報は誤解を招いていると考えられるため、JECFA 事務局は、BMC についての (規格モノグラフ「説明 (Description)」セクションのその文章を削除することで合意した。
18. 部会は、現行の BMC 安全性評価を変更しないことも確認した。

結論

19. 部会は、一日摂取許容量（ADI）の変更に伴って必要となる措置に関する最終勧告の要約及び Appendix II に記載されるその他の勧告に合意した。

第86回 JECFA 会合からの食品添加物の同一性及び純度に関する規格の原案（議題 3b）⁵⁾

20. JECFA 事務局は、CX/FA 19/51/4 に要約しており、第86回 JECFA 会合からの食品添加物の同一性及び純度に関する規格の主要な結論を部会に報告した。

討議

21. 部会は主要な結論を検討し、以下の説明を確認した。
22. 部会事務局は、JECFA による赤 2G 規格の取り消し通知に関する質問に答えて、結果としての修正は、CAC42 後に食品添加物のコーデックス規格一覧（CXM 6-2018）に加えられると説明した。
23. 1 加盟国が、p-Mentha-1,8-dien-7-al（ペリルアルデヒド、JECFA 973）の安全性評価が完了していないことに気づいた。しかし、その香料の規格は保持されていた。JECFA 事務局は、その規格が暫定状態を示すように訂正されることを確認した。
24. 別の加盟国が BMC の規格は採択が勧められるべきであり、変更はなにもないはずであると述べた。JECFA 事務局は、BMC 規格モノグラフの「説明（Description）」セクションに含まれる使用条件について再確認し、さらに、変更は編集上のものであり、規格に影響するものではないと述べた。そのような変更は、次回の JECFA 会議に諮ってから公表される。
25. 部会は、EU において、BMC は、最大濃度 100.000 ppm で食品サプリメントのみに使用することが認められており、この濃度は、光沢剤としての技術的機能を達成するために適切であるため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）と一致する使用濃度に対応するという EU 提供の情報を確認した。

結論

26. 部会は、食品添加物の全規格を第42回 CAC にス

テップ 5/8 で採択を求め、それによって食品添加物のコーデックス規格一覧（CXM 6-2018）を修正する（赤 2G の規格の削除）ことで合意した（Appendix III）。

コーデックス規格における食品添加物及び加工助剤の食品中の最大濃度の承認及び／又は改訂（議題 4a）⁶⁾

27. 部会は、第4回 CCSCH（スパイス・料理用ハーブ部会）から提起された食品添加物条項に関して、オーストラリアを議長国とする承認・整合の物理的作業部会（PWG）の勧告を検討した。
28. PWG の議長国であるオーストラリアは、次のように 6 つの規格原案（ニンニク、オレガノ、ショウガ、バジル、クローブ、サフラン）を検討したことと言及しつつ、CRD3 に記載する承認に関する勧告を提示した。
- (i) 5 つの規格原案（サフラン以外）には、粉末状のスパイス・料理用ハーブ（SCH）に、GSFA 表 3 に示されている固結防止剤のみの使用を許可する同様の食品添加物条項が含まれていた。
 - (ii) 1 規格原案（サフラン）は、どのような製品形状／様式であっても、本品への食品添加物の使用を認めていなかった。
 - (iii) 1 規格原案（ショウガ）では、2 物質（酸化カルシウム及び二酸化硫黄）を規格案の「化学要件のセクション（Chemical Requirements Section）」に含めていたが、漂白剤の機能分類と関連するこれらの 2 物質は、加工助剤というよりは食品添加物とみなされると考えられた。
29. 部会は、上述の点をより良く反映させるため、PWG の勧告を次のように修正することで合意した。
- 「部会は CX/FA 19/51/5 に記載するハーブ及びスパイス条項案を承認するが、乾燥又は脱水ショウガに関連する条項は除く」

結論

30. 部会は PWG の勧告を承認し、次のように合意した。
- (i) SCH 規格の食品添加物条項の本文を次のように修正する：「食品添加物一般規格（CXS 192-1995）の表 3 に示す固結防止剤は、本規格に適合する粉

末状の食品への使用について許容する。」

- (ii) 乾燥又は脱水ニンニク、乾燥オレガノ、乾燥葉ー乾燥バジル、乾燥花部ー乾燥クローブ、及びサフランの規格原案における食品添加物条項を承認する (Appendix IV)。
 - (iii) 2物質 (酸化カルシウム及び二酸化硫黄) が食品添加物であるか、又は加工助剤であるかが不明である点に留意し、乾燥根、根茎及び球根ー乾燥又は脱水ショウガの規格原案は承認せず、対応する説明を CCSCH に求める。
31. CCSCH が、個別食品が料理用ハーブであるか又はスパイスであるかについてどのように区別するかという質問で、コーデックス事務局は、CCSCH はこれらの2群について包括的ではない一覧を作成しており、オレガノ及びバジルは料理用ハーブに挙げられているが、残りの3つの個別食品はスパイスに含まれると説明した。承認対象の規格を提示する際に、今後、この区別を行うことも提案された。

個別食品規格の食品添加物条項と GSFA の関連条項との整合 (議題 4b) ⁷⁾

- 32. 整合に関する PWG の議長 (オーストラリア) は、(i) 整合に関する EWG の報告書 (CX/FA 19/51/6) 及び (ii) 今後の整合作業に関する勧告を含めて、報告書を発表した (CRD3)。
- 33. 議長は、CX/FA 19/51/6 に言及して、整合に関する PWG は以下に関して勧告を作成していたと説明した：(i) コーデックス乳・乳製品部会 (CCMMP)、コーデックス糖類部会 (CCS)、コーデックスナチュラル・ミネラル・ウォーター部会 (CCNMW)、コーデックス植物タンパク質部会 (CCVP) 及びコーデックス穀類・豆類部会 (CCCPL) の23の個別食品規格の整合、(ii) GSFA 表3の関連の脚注、(iii) 食品分類 13.1.1、13.1.2 及び 13.1.3 のアスコルビン酸エステル条項の改訂 (iv)、今後の作業の更新。

討議

- 34. 部会は PWG の勧告を検討し、以下の決定を提出した。

勧告2：JECFA ADIの変更に関する措置

- 35. 部会は、編集上の変更を行い、次のような改訂勧

告を承認した：

「WG は、JECFA が一日摂取許容量を変更する (数値又は「一日摂取許容量を特定しない」のいずれであっても) 場合には必ず、**GSFA に関する WG が GSFA の食品添加物条項に結果として生じる変更を検討し、関連の個別食品部会も、それぞれの規格に結果として生じる変更を検討すべきであると勧告する**」

勧告3：熟成チーズ

- 36. 部会は、13の熟成チーズ個別食品規格の整合と関連する食品添加物条項を修正する勧告 (CRD 3 Annex 1) を承認した。

勧告4：GSFA の修正ー熟成チーズ

- 37. 部会は、13の熟成チーズ個別食品規格の整合と関連する GSFA を修正する勧告 (CRD3 Annex 2) を承認した。

勧告5：GSFA への注釈 62 と注釈 178 の挿入

- 38. 部会は、(i) カルミン類 (INS 120) の条項への注釈 178 (カルミン酸として)、(ii) クロロフィル及び銅クロロフィリン複合体 (INS 141 (i)、(ii)) の条項への注釈 62 (銅として) を、表1及び表2の現行の GSFA 条項すべてにコーデックス事務局が追加する勧告を検討した。
- 39. オブザーバーが、注釈の追加を支持する一方で、注釈 62 (銅として) は、GSFA 内で一貫した適用がされていないため、ケースバイケースで検討すべきであると警告した。
- 40. コーデックス事務局は、クロロフィル及びクロロフィリン銅複合体 (INS 141 (i)、(ii)) はグループ食品添加物のカテゴリーに分類されており、議題2で部会が要求しているとおり、JECFA による全般的検討対象であるため、JECFA による検討の実施が完了するまで注釈 62 (銅として) については措置を取らないが、熟成チーズに関する整合のために検討して合意したそれらの条項は除くと述べた。

結論

- 41. 部会は、カルミン類 (INS 120) の条項に注釈 178 (カルミン酸として) を挿入し、この点について GSFA の維持管理を実行するようコーデックス事務局に要求することに合意した。

勧告6：糖類及び水の規格に対する修正

42. 部会は、糖類に関する2つの個別食品規格及び水に関する2つの個別食品規格の整合に関連する食品添加物条項を修正する勧告（CRD 3 Annex 3）を承認した。

勧告7：GSFAに対する修正—糖類及び水の規格

43. 部会は、糖類に関する2つの個別食品規格及び水に関する2つの個別食品規格の整合に関連するGSFAを修正する勧告（CRD 3 Annex 3）を承認した。

44. あるオブザーバーは、ボトル入り／包装飲料水（ナチュラルミネラルウォーター以外）の規格（CXS 227-2001）の製品に使用される必須栄養素の技術的正当性に関する説明を求めた。1オブザーバーは、ミネラルは製品の味覚修復及び特徴付けの目的に限って添加し、ミネラル添加は栄養素強化を意図するものではないと述べて、技術的正当性を説明した。コーデックス事務局は、必須栄養素は食品への必須栄養素添加の一般原則（CXG 9-1987）の対象範囲であり、ミネラルは食品添加物ではないため、ボトル入り／包装飲料水（ナチュラルミネラルウォーター以外）（CXS 227-2001）は、GSFAを参照すべきではないと述べた。

勧告8～9：CCFAに関するWGへの要求

45. 部会は以下の勧告を承認することで合意した。

(i) 次の食品添加物を JECFA の優先リストに含めるように JECFA の優先順位に関する WG に要求する。

- a. アゾジカルボンアミド（INS 927a）：JECFA による小麦粉処理剤としての安全性評価を求める。
- b. L-システイン塩酸塩（INS 920）：JECFA による安全性評価及び小麦粉処理剤としての規格設定を求める（この物質はさらにパラグラフ 155 (i) でも討議された）。
- c. アスコルビン酸カリウム（INS 303）：JECFA による規格策定を求める（この物質はさらにパラグラフ 155 (ii) でも討議された）。

(ii) INS に関する WG に以下の検討を要求する。

- a. レシチン（INS 322 (i)）は、小麦粉の規格（CXS 152-1985）と関連する製品中において小麦粉処理剤としての機能分類を有するののか、又は乳化剤としての機能分類になるののかを検討する。

- b. アスコルビン酸ナトリウム（INS 301）は、小麦粉の規格（CXS 152-1985）と関連する製品中において小麦粉処理剤としての機能分類を有するののかどうかを検討する。

勧告10：規格の修正：穀類・豆類・マメ科植物及び植物タンパク質

46. 部会は勧告を検討し、CRD 3 Annex 4 に記載されている穀類・豆類・マメ科植物に関する2つの個別食品規格（CXS 202-1995 及び CXS 249-2006）及び植物タンパク質に関する3つの個別食品規格の整合に関連する食品添加物条項の修正に合意した。

47. 1加盟機関が、GSFA と整合させた 4.2 項（食品添加物）から 2 酵素（*Aspergillus niger* 由来の真菌性アミラーゼ及び *Bacillus subtilis* 由来のタンパク分解酵素）が除外されていることに懸念を表明した。一方で、それらは改訂規格案（CXS 152-1985）の 4.1 項（酵素）には表示されていた。これらの両物質は JECFA の規格がなく、そのうちの 1 つ（*Aspergillus niger* 由来の真菌性アミラーゼ）は INS を有さないことが指摘された。その加盟機関は、部会は整合の処理手順に従って、2 酵素の条項を削除するか、又はそのニーズをさらに反映できるように 2 酵素の条項を保持することを検討すべきであると提案した。その加盟機関は、これらの 2 酵素は加工助剤ではなく食品添加物と考えるべきであるという見解である。

48. 1オブザーバーが、酵素の安全性評価のためのリスク評価ガイドラインが JECFA によって最終決定されておらず、発効されていないことを指摘した。

49. JECFA 事務局は、酵素の安全性評価のためのリスク評価ガイドライン（ガイダンス）を策定中であることを部会に報告した。2018 年 12 月に専門家会議が開かれており、ガイダンスへの変更勧告を含めた報告書のドラフト版が間もなくまとまる予定である。報告書とその勧告案は、次回の JECFA 会議で討議される予定で、ガイダンスのドラフト版は JECFA の最終採択前に公開協議に提供される。

50. 短い討議の後、部会は以下について合意した。

- (i) 4.1 項（上述の 2 酵素）を除いた CXS 152-1985 の部分的整合を承認する。

(ii) 優先順位に関する WG に、小麦粉処理剤としての *Aspergillus niger* 由来の真菌性アミラーゼ及び *Bacillus subtilis* 由来のタンパク分解酵素を、規格設定及び安全性評価のための JECFA 優先リストに加えることを要求する。

(iii) *Aspergillus niger* 由来の真菌性アミラーゼに対して、小麦粉処理剤の INS 番号、機能分類及び技術的目的を割り当てるように INS 関連の WG に要求する。

勧告 11：GSFA の修正

51. 部会は、以下に関連する GSFA を修正する勧告を承認した。

(i) 穀類・豆類・マメ科植物に関する 2 つの個別食品規格 (CXS 202-1995 及び CXS 249-2006) 及び植物タンパク質の 3 つの個別規格の整合。

(ii) CRD 3 Annex 4 において穀類・豆類・マメ科植物下の 4.1 項 (酵素) を除いた CXS 152-1985 の部分的整合。

勧告 12：GSFA セクション 3 の脚注追加

52. 部会は、GSFA を修正して、表 3 の「GSFA 表 3 の添加物の個別食品規格への参照表」セクションに脚注を追加する勧告を承認した。

勧告 13：アスコルビン酸エステル (INS 304, 305)

53. 部会は、CRD3 Annex 5 に記載する GSFA の食品分類 13.1.1、13.1.2 及び 13.1.3 のアスコルビン酸エステル (INS 304, 305) に関する条項を修正する勧告を承認した。

勧告 14：今後の更新計画

54. 部会は以下を承認した。

(i) 修正 (CCFA53 縦列に CXS331 を含め、CCLAC (ラテンアメリカ・カリブ海諸国部会) 規格番号を 3 に訂正し、CCEURO (ヨーロッパ部会) の 1 規格を含めた) を含めて CRD3 Annex 6 に記載される個別食品規格の食品添加物条項整合についての今後の更新作業計画を承認し、整合に関するガイダンス情報文書がこの点について更新されることを確認した。

(ii) 18 の個別食品規格 [CCMMP 製品 (9 規格)、CCSCH (3 規格) 及び CCFO (6 規格)] の整合作業を終了する勧告を承認した。

勧告 15：CCNFSDU 規格

55. 部会は、コーデックス栄養・特殊用途食品部会 (CCNFSDU) に対して、個別食品規格 2 規格 (CXS

181-1991 及び CXS 203-1995) の整合作業を第 52 回 CCFA 後に開始できるように、それらの適切な食品添加物条項と最大濃度を検討するように要求する勧告を承認した。

勧告 16

56. 部会は、新規規格の策定時及び既存の規格の修正時に今後起こる GSFA と個別食品規格との乖離をどのように回避できるかの検討を整合に関する EWG に付託する勧告を承認した。

結論

57. 部会は、第 42 回 CAC に以下の事項の採択を求めることで合意した。

(i) 以下の食品添加物セクションの改訂

a. 乳及び乳製品 (熟成チーズ) の 13 規格 [チェダーチーズの規格 (CXS 263-1966)、ダンボチーズの規格 (CXS 264-1966)、エダムチーズの規格 (CXS 265-1966)、ゴーダチーズの規格 (CXS 266-1966)、ハヴァーティーチーズの規格 (CXS 267-1966)、サムソーチーズの規格 (CXS 268-1966)、エメンタルチーズの規格 (CXS 269-1967)、ティルジットチーズの規格 (CXS 270-1968)、サンポーランチーズの規格 (CXS 271-1968)、プロボローネチーズの規格 (CXS 272-1968)、クロミエチーズの規格 (CXS 274-1969)、カマンベールチーズの規格 (CXS 276-1973)、ブリーチーズの規格 (CXS 277-1973)] (Appendix V, part A)

b. 糖類の 2 規格及びナチュラルミネラルウォーターの 2 規格 [蜂蜜の規格 (CXS 12-1981)、糖類の規格 (CXS 212-1999) 及びナチュラルミネラルウォーターの規格 (CXS 108-1981) 及びボトル入り／包装飲料水 (ナチュラルミネラルウォーター以外) の規格 (CXS 227-2001)] (Appendix V, part B)

c. 穀類・豆類・マメ科植物の 3 規格及び植物タンパク質の 3 規格 [小麦粉の規格 (CXS 152-1985)、クスクスの規格 (CXS 202-1995)、インスタント麺の規格 (CXS 249-2006)、及び小麦グルテンを含む小麦タンパク質製品の規格 (CXS 163-1987)、植物タンパク質製品 (VPP) の規格 (CXS 174-1989)、大豆タンパク質製品の規格 (CXS

175-1989) (Appendix V, part C)

(ii) 以下の改訂条項の改訂

- a. 乳及び乳製品（熟成チーズ）の13規格、糖類の2規格、ナチュラルミネラルウォーターの2規格、穀類・豆類・マメ科植物の3規格、植物タンパク質の3規格の整合と関連するGSFA (Appendix VI, part B1-B3)。
- b. アスコルビン酸エステルの条項 [アスコルビン酸パルミチン酸エステル (INS 304) 及びアスコルビン酸ステアリン酸エステル (INS 305)] 並びに乳児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳の規格 (CXS 72-1981) 及びフォローアップフォーミュラの規格 (CXS 156-1987) の整合と関連するGSFA (Appendix VI, part B4)。

(iii) GSFA の「GSFA 表3の添加物の個別食品規格への参照表」という表題の表の脚注を以下のとおりとすること。

「本セクションには、対応するGSFA食品分類が表3の付表にない個別食品規格のみを表示する。対応するGSFA食品分類が表3の付表に示されている個別食品規格に含まれる、特定の表3添加物の使用条項は、表1及び2の対応食品分類で確認できる。個別食品規格の食品添加物条項をGSFAと整合させる一連の作業が進行中であるため、すべての個別食品規格が本セクションに挙げられているわけではないことに注意する。」 (Appendix VI, part B5)

58. 部会は以下についても合意した。

- (i) 以下の事項を検討するため、オーストラリアを議長国、米国と日本を副議長国として英語のみで作業するEWGを設置する：
 - a. 今後の作業計画に挙げられている次のような個別食品規格の整合：国際酪農連盟 (IDF) の支援により、チーズ規格の終了を含めて次の乳及び乳製品の規格の整合を行う：CXS 208-1999、CXS 221-2001、CXS 250-2006、CXS 251-2006、CXS 252-2006、CXS 273-1968、CXS 275-1973、CXS 278-1978 及び CXS 283-1978、プラスさらなる個別食品規格 CXS 19-1981、CXS 33-1981、CXS 210-1999、CXS 211-1999、CXS 256-2007、CXS 326-2017、CXS 327-2017、CXS 328-2017 及び CXS 329-2017。

- b. 今後、個別食品部会が食品添加物条項を修正又は新たな食品添加物条項を策定するときに起こるGSFAと個別食品規格との乖離を、どのように回避することができるかについて。

- c. タマリンドシード多糖類 (INS 437) の最大使用濃度 (ML) はGMPに従うこととするとともに適切な機能分類とし、CRD2 Annex 1 Part Aに示すとおり、個別食品規格の食品添加物セクションを改訂すること (CRD 2-勧告2参照)。

(ii) CCNFSDU に対して、個別食品規格 CXS 181-1991 (体重管理食に使用する調整食品の規格) 及び CXS 203-1995 (体重減量を目的とする極めて低いエネルギー食に使用する調整食品の規格) における適切な食品添加物条項及びMLを検討するように要求する。

59. 部会は、オブザーバーによる予備作業を利用する現在の機構がうまく機能していることを認め、整合作業において本法を継続することで合意し、この件におけるIDFの役割を評価した。

60. EWGの報告は、第52回CCFAの3か月前までにコーデックス事務局へ提供するものとする。

61. 部会はさらに、第52回CCFA直前 (部会会合前の半日) に会合を開き、オーストラリアを議長として英語のみで作業し、以下のことについて本会議のために勧告を検討して作成するPWGの設置に合意した。

(i) 整合に関するEWGの報告。

(ii) 個別食品部会から付託される食品添加物条項の承認。

食品添加物に関する一般規格 (議題5)⁸⁾

62. 部会は、本会合直前に開催されたGSFAに関するPWG (議長国：米国) が、すでにコーデックスのステップ手続き中及び／又は採択済みの155の条項について勧告を作成し、102の新規条項案及び／又は条項の改訂案を討議したことを確認した。これらの事項は議題5 (a) 及び5 (b) と関連する。

63. 部会は、GSFAに関するPWGの勧告1~24 (CRD2) を検討し、以下のような決定とコメントを提出した：

GSFA:GSFAに関するEWGの報告 (議題5a)⁹⁾

勧告1

64. 部会は、CRD2 Annex 1 Part A に示すとおり、GSFA 表3の条項案をステップ5/8で採択する勧告を承認した。すなわち、CXS 243-2003、CXS 296-2009 及び CXS 256-2007 の規格には特定の機能分類について表3を一般参照することが含まれるため、ガティガム (INS 419) 条項において、「個別食品規格に適合する食品を含め、許容可」という見出しの縦列に CXS 243-2003、CXS 296-2009 及び CXS 256-2007 の参照を挿入する。

65. ガティガム (INS 419) 条項及びタマリンドシード多糖類 (INS 437) の縦列に列挙される CS 243-2003、CS 296-2009、CS 256-2007、CS 66-1981、CS 117-1981 及び CS 309R-2011 は、オンライン版 GSFA と関連する技術問題が解決した場合、今後の部会会議で、この縦列から削除されることを確認した。

勧告2

66. 部会は、CCFA51 で設立された整合に関する EWG (パラグラフ 58 (i) c 参照) に対して、Annex 1 Part A に示す個別食品規格の食品添加物セクションの改訂を検討し、タマリンドシード多糖類 (INS 437) を、GMP に従った ML とともに適切な機能分類の見出し下に含めるように求める勧告を承認した。

勧告3

67. 部会は次の勧告を承認した：

- (i) キュウリのピクルスの規格 (CXS 115-1981) におけるタマリンドシード多糖類 (INS 437) 使用の技術的正当性に関して、コーデックス加工果実・野菜部会 (CCPFV) のガイダンスを要求する。
- (ii) そのような使用が技術的に正当である場合には、CXS 115-1981 を改訂して、GMP に従った ML とともに適切な技術的機能を達成するその食品添加物の使用法を反映させるように、CCPFV に要求する。

勧告4～5

68. 部会は、第42回CACに以下の情報を提供する勧告を承認した。

- (i) 高水分モッツアレラチーズの表面処理における固結防止剤の使用は、刻んだ又はダイス状にカットした形状の製品にのみ技術的に正当とされた。
- (ii) 高水分モッツアレラチーズの表面処理における保

存料の使用は、液体入りで包装されていない場合に限り、技術的に正当とされた。

69. 部会は、**太字と下線**で示すとおり、改訂する CXS 262-2006 の「正当とされる使用」の表を、採択のために第42回CACに提出することで合意した。

食品添加物の機能分類	正当とされる使用			
	低水分のモッツアレラチーズ		高水分のモッツアレラチーズ	
	チーズかたまり	表面処理	チーズかたまり	表面処理
着色料	X ^(a)	—	X ^(a)	—
漂白剤	—	—	—	—
pH 調整剤	X	—	X	—
安定剤	X	—	X	—
増粘剤	X	—	X	—
乳化剤	—	—	—	—
酸化防止剤	—	—	—	—
保存料	X	X	X	X ^(c)
起泡剤	—	—	—	—
固結防止剤	—	X ^(b)	—	X ^(d)

(a) セクション2で説明する着色料の特性を付与する目的に限る。
 (b) スライスした、カットした、刻んだ、すりつぶしたチーズへの使用に限る。
 (c) **液体入りで包装されていない高水分モッツアレラチーズへの使用に限る。**
 (d) **刻んだ及び／又はダイス状に刻んだチーズの表面処理のための使用に限る。**
 X 本分類の食品添加物の使用は技術的に正当である。
 — 本分類の食品添加物の使用は技術的に正当ではない。

勧告6

70. 部会は、CRD2 Annex 1 Part B に記載するとおり、条項案をステップ8又はステップ5/8で採択する勧告を承認した。

71. 部会は、1加盟国が、食品分類05.2「ハード及びソフトキャンディ、ヌガー、その他を含む食品分類05.1、05.3及び05.4以外の菓子類」におけるカラメルII—カラメル亜硫酸 (INS 150b) 50,000 mg/kg という ML は高すぎるため、支持できないという見解を示したことを確認した。その加盟国は、菓子類を200g摂取すると、カラメルII—カラメル亜硫酸の摂取量は体重60kgの人で160 mg/kg/bw の ADI に達すると考えられ、小児では ADI の3倍を超えると考えられるという見解を示した。

勧告7

72. 部会は、CRD2 Annex 2 Part Aに記載される条項案及び条項原案に対する作業を中止する勧告を承認した。

勧告8

73. 部会は、食品分類 05.2 及び 05.4 の *Tagetes erecta* 由来のルテイン (INS 161b (i)) 並びに食品分類 05.2 及び 05.3 の合成ゼアキサンチン (INS 161h (i)) に関する条項原案を、これらの添加物の条項が採択され、GSFA 表 3 に組み入れられるまで保持することとし、GSFA 表 3 に組み入れられた時点で、食品分類 05.2、05.3 及び 05.4 のこれらの添加物条項を廃すべきであるという勧告を承認した。
74. 部会は、その勧告を修正し、CRD2 Annex 3 Part A から誤って削除してしまった *Tagetes erecta* 由来のルテイン (INS 161b (i)) の食品添加物条項を食品分類 05.4 に、及び合成ゼアキサンチン (INS 161h (i)) の食品添加物条項を食品分類 05.3 に含めることで合意した。

勧告9

75. 食品分類 01.1.1 「乳 (プレーン)」へのクエン酸三ナトリウム (INS 331 (iii)) の使用に関して、一部の代表団は、本添加物は熱帯地域では広く使用されていることを指摘し、その使用目的は、凝固と沈殿を防ぐためであり、そのような使用は安全であり技術的に必要であるという見解を示した。その使用目的は熱帯地域において気候条件のためにクエン酸量が低く、カルシウム量が高くなる牛乳を補うことであるため、気候条件がクエン酸添加を必要としないその他の地域では、誤用につながる可能性があることを指摘する加盟国もあった。
76. 部会は、「気候条件のための沈殿を防ぐためにクエン酸量及びカルシウム量を補うことを目的としたウシ類由来の UHT (超高温殺菌) 乳への使用に限る」とする CRD2 Annex 1 Part C の注釈 B25 は、クエン酸三ナトリウムの使用を必要とする重要な天然値の上限又は下限を示しておらず、どのような気候条件にこのような注釈を適用するのが明確ではないというケニアの懸念も確認した。特に規制当局にとっては、この注釈の適用は困難である。この見解は別の 1 加盟国にも支持された。
77. 加盟国の見解調整のために条項案をさらに 1 年間

保留するとした提案に応じて、PWG 議長は、(i) コーデックス規格は任意のものであり、(ii) この問題は EWG 及び CRD 23 で提供された科学的データに基づいて広く討議されており、特定の添加物は、気候条件に基づいて、いくつかの加盟国で使用されており、(iii) もう 1 年条項案の採決を延期しても、さらに良い解決法は見つからないと考えられると説明した。

78. 部会は、上述の問題を解決するために注釈 B25 をどのように改訂するかを討議した。

結論

79. 部会は、「気候条件による沈殿を防ぐためにクエン酸量及びカルシウム量を補うことを目的としたウシ類由来の UHT 乳への使用のため」とする注釈 B25 の改訂を含めて、Annex 1 Part C に記載される条項案をステップ 8 で採択する勧告を承認した。

勧告10

80. 食品分類 01.1.2 に関して、部会は以下に合意した。
- (i) CRD2 Annex 1 Part D に記載する条項案をステップ 5/8 で採択するために第 42 回 CAC に提出する。
 - (ii) 提出された使用量をさらに検討するため、アルギン酸プロピレングリコールエステル (INS 405) の条項を現在のステップで保留する。
 - (iii) 注釈 407 を改訂し、「ミネラル又はビタミンが強化されていないすべての液体ミルクを除く」とする。

勧告11

81. 1 加盟国が、食品分類 14.1.4 及び 14.1.5 へのポリグリセリン脂肪酸エステル (INS475) の ML 5,000 mg/kg は高すぎるため、ADI を超える可能性があり、1,000 mg/kg まで低下させるべきだという見解を表明した。

82. 部会は、CRD2 Annex 1 Part E に記載される条項案をステップ 8 で採択する勧告を承認した。

勧告12

83. 部会は、会期中に設置する JECFA の優先順位に関する WG に、ポリグリセリン脂肪酸エステル (INS 475) を JECFA 優先リストに追加する検討を行うように要求することで合意した。

勧告13

84. 部会は、CRD2 Annex 2 Part B に記載される条項

案及び条項原案の作業を中止する勧告を承認した。

勧告 14

85. 部会は、1 加盟機関が、PWG の討議中に、特定集団グループ、具体的には小児におけるスルホコハク酸ジオクチルナトリウム (INS 480) のばく露量が JECFA 設定の ADI を超える可能性があることを確認した。1 オブザーバーは、あらゆる食物からのスルホコハク酸ジオクチルナトリウムの潜在的なばく露量を考慮に入れて、収支法計算を行ったところ、この計算では JECFA 設定の ADI を超えないことが示されたと報告した。
86. 部会は、会期中に設置される JECFA 優先順位に関する WG が JECFA に、オブザーバー提出のスルホコハク酸ジオクチルナトリウムのばく露量計算とともに他のばく露量情報も検討し、食品分類 14.1.4 中のスルホコハク酸ジオクチルナトリウムについての条項の安全性を裏付けるデータの適切性を判定するように要請することで合意した。
87. 部会は、JECFA からの関連ガイダンスが得られるまで、CRD2 Annex 3 Part B の条項を現在のステップで保留する勧告を承認した。

勧告 15

88. 部会は、CRD2 Annex 3 Part C に記載される条項案及び条項原案を現在のステップで保留し、会期中に設置される JECFA 優先順位に関する WG に対して、ショ糖脂肪酸エステル (INS 473)、ショ糖オリゴエステルタイプ I 及びタイプ II (INS 473a) 及びショ糖グリセリド (INS 474) を JECFA ばく露量評価のための優先リストに追加することを検討するように要請することで合意した (パラグラフ 159 (ii) 参照)。

勧告 16

89. 部会は、第 51 回 CCFA が設置した整合に関する EWG (パラグラフ 58 (i) 参照) に対して、硫酸カルシウム (INS 516) の採択条項を含める CXS 152-1985 改訂の検討を委託することで合意した。

勧告 17

90. 部会は以下に合意した：
- (i) 第 51 回 CCFA が設置した INS に関する EWG (パラグラフ 149 (ii) c 参照) に対して、炭酸マグネシウム (INS 504 (i)) に小麦粉処理剤の機能分類を割り当てることを検討するように委託する。

- (ii) CRD3 Annex 3 Part D に記載される炭酸マグネシウム (INS 504 (i)) の条項案を現在のステップで保留する。

勧告 18 及び 19

91. 部会は次項に合意した。
- (i) 食品分類 14.1.4.1、14.1.4.2 及び 14.1.4.3 へのプロピレングリコール (INS 1520) の条項案及び条項原案を現在のステップで保留する。
- (ii) 将来の二次添加物使用に関する包括的取り組みの討議を検討する。
92. 部会は第 47 回 CCFA で以下のような「二次食品添加物」の作業定義に合意したことを想起した (REP15/FA パラグラフ 147 参照)。
- 「二次食品添加物とは以下のようなあらゆる食品添加物を意味する：(i) 商業使用目的で特別に調合される、食品添加物、酵素、香料、栄養強化剤、または生理的効果を有する物質から成る調製品に使用され、(ii) これらの調製品中で技術的機能 (例えば、保存、標準化、分散、希釈または溶解を促す) を発揮し (iii) このような調製品が機能を有する食品においては、技術的機能を持たない物質。この用語には、調製品中及び調製品が機能を有する食品中で技術的機能を有さない加工助剤は含まれない。」

勧告 20

93. 部会は PWG の討議に注目した。
94. 討議時に、注釈「生鮮果実／生鮮野菜の表面への適用が許可されているワックス、コーティング、光沢剤に使用するため」を検討した。食品分類 04.1.1.2 及び 04.2.1.2 において、その注釈がどのようにコーデックス加盟国による表面処理剤の使用の違いを考慮しているかに関して、多数の代表団がさらなる情報を要求した。例えば、ワックス、コーティング、光沢剤の使用を可食の果実皮を除いた果実にしか許可していない加盟国の場合、注釈はその制限を考慮することになるが、同様に、その国の規制に GSFA を組み入れている加盟国の場合、その注釈は、生鮮果実又は生鮮野菜の表面へのコーティング剤使用を許可することを意味すると思われる」と説明された。
95. 部会は、(i) CRD2 Annex 1 Part F に記載される条項案及び条項原案のステップ 8 又は 5/8 での採択、及び (ii) CRD2 Annex 1 Part F に記載される

採択済み条項の改訂についての勧告を承認した。

勧告 21

96. 部会は、CRD2 Annex 2 Part Cに記載されている条項案及び条項原案の作業中止に関する勧告を承認した。

勧告 22

97. 部会は、Annex 3 Part Fに記載される条項案及び条項原案を保留し、産業界で現在実践されている生鮮果実の表面処理へのこれらの添加物使用の技術的正当性及び実際の使用状況についてコメントを求めて、それらの条項を再回付することで合意した。

勧告 23

98. 部会は、CCFA が、食品分類 04.1.1.2 及び 04.2.1.2 における生鮮果実・野菜の表面処理用の光沢剤である食品添加物又はそのような光沢剤に含まれる食品添加物の使用を検討していることをコーデックス生鮮果実・野菜部会 (CCFFV) に伝えることで合意した。

食品添加物条項の新規／改訂の提案（回付文書 2018/27-FA への回答）（議題 5b）¹⁰⁾

勧告 24

99. 部会は次項に合意した。

- (i) BMC (1205) の条項案に注釈 CS 117（パラグラフ 19 参照）を追加する。
- (ii) 以下のとおりの修正を含めて CRD2 Annex 4 に記載された新規条項案をステップ 2 で GSFA に追加する。

a. ナイシン (INS 234) について

- ・食品分類 12.6.1 の注釈 XS302 及び XS306R を削除する。
- ・食品分類 12.6.2 の注釈 XS302 を削除する。
- ・食品分類 12.6.4 の XS306R を削除する。
- ・食品分類 12.7 の注釈 XS302 及び XS306R を削除する。

b. *Dunaliella salina* 由来のβカロチンを豊富に含む抽出物 (INS 160 (a) (iv)) について

- ・食品分類 01.1.4 の注釈 402 を削除し、注釈 XS243 を含める。
- ・食品分類 01.3.2 に注釈 XS250 及び XS252 を含める。

- ・食品分類 01.5.2 の注釈 209 を削除する。
- ・食品分類 01.6.1 の二重入力の注釈 XS262 を削除し、注釈 XS273、XS275 及び XS283 を含める。
- ・食品分類 01.7 に注釈 XS243 を含める。
- ・食品分類 02.1.2 に注釈 XS33、XS210、XS325R を含める。
- ・食品分類 02.1.3 に注釈 XS329 を含める。
- ・食品分類 05.2 の注釈 XS309R を削除する。
- ・食品分類 06.4.3 に注釈 XS249 を含める。
- ・食品分類 12.5 に注釈 XS117 を含める。

硝酸塩 (INS 251、252) 及び亜硝酸塩 (INS 249、250) に関する討議文書（議題 5c）¹¹⁾

100. EWG の議長である EU は議題を提示し、次のような情報を収集して編集したことを説明した。すなわち、規制当局が使用している既存のリスク管理アプローチ、使用濃度ベースを示すための利用可能な方法、代替手段に関する情報、硝酸塩及び亜硝酸塩の使用法及び使用濃度、天然由来に関する情報、及びリスク評価又はさらなる科学的助言の必要性である。収集した情報を基にして、EWG は、部会が次段階に進む支援をする 2 つの勧告を作成した。すなわち、GSFA の文脈内における硝酸塩と亜硝酸塩の表現をどのように進展させるか、及びどのような種類の科学的助言を JECFA から得ることが必要であるかという点である。
101. 部会は、リスク管理のアプローチはリスク評価と密接に関連していることを確認し、管理と関連する案件を討議する前に、リスク評価の必要性に関する勧告を検討することで合意した。

勧告—リスク評価

102. 部会は次のような見解を確認した。

- (i) 硝酸塩及び亜硝酸塩に関する JECFA の最後のばく露量評価は 2002 年のデータに基づくものであり、欧州食品安全機関 (EFSA) の見解を含めてこのトピックについて最新のデータ／情報があると考えられるため、科学的助言は、世界全体の食事によるばく露量を評価するために必要であると考えられる。最後の JECFA 評価以降の食事摂取パターンにおいて考えられる変化を検討するために、新たな JECFA ばく露量の評価が必要とされた。

- (ii) 集団における総食事摂取量を検討し、食品添加物としての硝酸塩と亜硝酸塩、及び食品や飲料水中の天然由来のものなど、その他の硝酸塩と亜硝酸塩の供給源を含め、EWGがGEMS (Global Environmental Monitoring System) データベースに提供されたデータに従って、硝酸塩及び亜硝酸塩のばく露量評価を行うべきである。
- (iii) GSFA 前文に従って、コーデックス加盟国はCCFAに摂取情報を提供し、同部会はML確立のためにその情報を利用することができる。
103. 前回のデータ要求は硝酸塩及び亜硝酸塩の天然由来濃度に重点が置かれ、食事ばく露量に関する課題は除外されていたことも指摘された。

結論

104. 部会は、前回のEWGのデータ要求範囲は狭く、限られたデータしか入手されておらず、CCFAが情報を得て決定を行うためには、さらに広範囲の実態データを得る必要があることを認識し、JECFA事務局と協議しつつ、コーデックス事務局に、(i) 硝酸塩及び亜硝酸塩の天然由来データ／食事によるばく露量、(ii) 天然由来濃度及び添加物としての使用に由来する濃度の調査情報の提供に関して、一般情報を収集する回付文書 (CL) を発行するように要求することで合意した。
105. この回付文書への回答で提供された情報に基づいて、第52回CCFAでは、新たなJECFA評価を求めることが適切かどうかを検討する。

勧告ーリスク管理アプローチ

106. 部会は、GSFAの硝酸塩と亜硝酸塩の使用法と使用濃度を検討するときには、使用濃度と残留濃度のいずれも含めたリスク管理アプローチを取り、このアプローチをケースバイケースで実施するという議長の提案を支持した。

結論

107. 部会は次項に合意した。
- (i) GSFAにおいて硝酸塩と亜硝酸塩の使用濃度と残留濃度のいずれも確立する。
- (ii) GSFAに関するEWGに対して、文書CX/FA 19/51/9の表2及び3に示す情報を考慮に入れ、すべての条項 (採択済み条項及びステッププロセ

スの条項) を回付することを要求する。

108. 議長は、加盟国及びオブザーバーに回付文書に返答して要求情報を提供するように要請した。

甘味料の使用に係る注釈 161 の代替となる表現の設定に関する討議文書 (議題 5d) ¹²⁾

109. EWGの共同議長であるEUは議題を提示し、本EWGの付託事項は、GSFAの甘味料使用と関連づけられている注釈 161 (すなわち、「特にGSFAの前文第3.2項との合致を目指した輸入国の規制が適用される」という注釈) の代替注釈の表現設定であることを強調した。EWGは、代替注釈案について総意が得られる表現の設定及び改訂注釈のCX/FA 15/47/13の勧告1～6への適用という2段階の構成で、その付託事項を遂行した。コメント要請を2巡行った後、共同議長のEWGは第51回CCFAでの検討のために5つの勧告を作成した。
110. 本EWGの共同議長である米国は、代替注釈案は協力して策定され、十分な妥協解が得られたと強調した。

討議

111. 部会は、代表団が支持を表明したことを確認し、各勧告を検討し、以下の決定を行った。

勧告1ー代替注釈

112. 部会は以下について合意した。
- (i) 注釈 161 について次の2つの代替注釈を採用する。

- 風味増強剤 (flavour enhancer) の機能はなく、甘味料の機能を有する添加物の条項についての注釈:

「この食品分類内のすべての食品に対して甘味料機能を有する食品添加物の使用を許可しているコーデックス加盟国もあれば、甘味料の機能を有する食品添加物を、エネルギーを大きく低減する食品又は砂糖無添加の食品に限る加盟国もある。」

- 甘味料と風味増強剤の両機能を有する添加物の条項についての注釈:

「この食品分類内のすべての食品に対して甘味料機能を有する食品添加物の使用を許可しているコーデックス加盟国もあれば、甘味料の機能を有する食品添加物を、エネルギーを大きく低減する

食品又は砂糖無添加の食品に限る加盟国もある。
この制限は、風味増強剤として適切に使用される
場合には適用しないこともある。」

- (ii) 採択済み条項及びステップ手順に含まれる条項の
いずれについても代替注釈を検討し、その食品添
加物の意図する機能（すなわち、甘味料の機能の
み、又は甘味料と風味増強剤の機能）に従って検
討する。

勧告2－改訂が提案された注釈161と関連付けられて いる採択済み条項

113. 1加盟機関は、次の条項と食品分類を除き、CX/
FA 19/51/10のAppendix 2に概説するとおりの
代替注釈の適用を支持した。
- (i) 食品分類14.1.4におけるアリテーム (INS 956)、
サッカリン類 (INS 954 (i) ～ (iv))、及び食品
分類14.1.4及び14.1.5におけるアセスルファムカ
リウム (INS 950) の採択済み条項。これらの条
項と現在関連づけられているMLに対応する食事
摂取量に懸念があるため。
- (ii) 食品分類07.1「パン並びに通常のベーカリー製品
及びミックス」、食品分類12.2.2「香味料及び調味
料」及び食品分類12.3「酢」。技術的正当性がなく、
これらの食品への甘味料使用によって消費者を誤
認させるリスクがあるため。
114. 部会は上述の留意点を考慮に入れて修正した勧告
を承認することで合意した。

勧告3－改訂対象となる条項案及び条項原案の検出

115. 部会は、勧告を承認し、上述の勧告1に従って、
CX/FA 15/47/13に記載される条項案及び条項原
案を改訂することで合意し、その改訂はGSFAに
関するEWGによって実施されることに合意した。

勧告4－注釈161の代替注釈に対する注記

116. 部会は、「注釈161」の「代替注釈」の後に次のよ
うな理由付けを記載することで合意した。
- 本代替注釈は、コーデックス加盟国による現在の
甘味料使用状況の情報を提供し、本条項採択で
CCFAが特別に留意した事項の情報も提供する。
提案する本文は、食品に表示する要件を課さず、
GSFA前文の3.2項に記載する基準に、甘味料使
用に関する基準も追加しないが、その基準内での
甘味料使用に関してCCFAの総意を得ることがで
きた範囲について情報を提供する。コーデックス

加盟国は、国内又は地域レベルでの本条項の実行
を決定する際に、この情報を考慮できる。

勧告5－EWGへの付託条項案

117. 部会は、注釈161の条項への添付についてGSFA
の条項を検討するためにEWGを再設置する勧告
を承認した。
118. 1オブザーバーによる説明要求に応え、勧告1～3
に関する部会決定のために生じる変更として、食
品分類05.3はリストVから削除すべきであるこ
とが確認された。

結論

119. 部会は以下について合意した。
- (i) Appendix VI, part Cに示すとおり、様々な食品分
類に含まれる甘味料の条項改訂を、採択を求めて
第42回CACに提出する。
- (ii) 以下の目的のため、パラグラフ138下の設定どお
り、GSFAに関するEWGの設置を求める。
- a. アリテーム (INS 956) の採択済み条項を検討し、
この添加物の実際の使用法とMLに関する情報
を収集する。
 - b. 食品分類14.1.4.1、14.1.4.2、14.1.4.3へのサッ
カリン類 (INS 954 (i) ～ (iv)) の使用及び食
品分類14.1.4及び14.1.5へのアセスルファムカ
リウム (INS 950) の使用と関連する最大濃度を
検討する。
 - c. CX/FA 15/47/13文書に記載する条項案及び条
項原案を改訂し、コメントを求めて回付し、第
52回CCFAのための勧告を作成する（上述の勧
告3参照）。
- (iii) 以下の事項を付託し、EU及び米国を共同議長とし、
英語のみで作業するEWGを設置する。
- a. 以下の食品分類中で注釈161が添付されている
条項について検討を行う。
 - ・CX/FA 19/51/10文書のリストV（食品分類5.3
を除く）及びリストX：注釈161を代替注釈に
換える勧告を作成する。
 - ・CX/FA 15/47/13のリストW及びZ：これらの
食品分類中で甘味料又は風味増強剤の使用が正当
であると考えられるかどうかを判断し、「注釈
161」を「代替注釈」に換える勧告、又はそのよ
うな条項を廃止／中止すべきであるかどうかの勧

告を作成する。

- ・CX/FA 15/47/13 に記載されていない可能性があり、「注釈 161」が添付された採択済み条項及びステッププロセス中の条項を含むその他の食品分類：これらの食品分類中で甘味料又は風味増強剤の使用が正当であると考えられるかどうかを判断し、「注釈 161」を「代替注釈」に換える勧告、又はそのような条項を廃止／中止すべきであるかどうかの勧告を作成する。

- b. 食品分類 07.1 「パン並びに通常のベーカリー製品及びミックス」、食品分類 12.2.2 「香味料及び調味料」及び食品分類 12.3 「酢」で甘味料又は風味増強剤の使用が正当とされるかどうかを討議し、「注釈 161」を「代替注釈」に換える勧告、又はそのような条項を廃止／中止すべきであるかどうかの勧告を作成する（勧告 5 参照）。

GSFA における「未加工 (unprocessed)」及び「プレーン (plain)」の用語の使用に関する討議文書（議題 5e）¹³⁾

- 120. ロシア連邦は、討議文書を紹介し、「新鮮 (fresh)」及び「プレーン (plain)」の用語は一般的過ぎるため、コーデックス規格に定義としては記載できないことを部会に伝え、消費者の誤解と不公正な取引を避けるために「未加工 (unprocessed)」及び／又は「未処理 (untreated)」の用語を策定することを提案した。
- 121. 議長は、部会に「未加工 (unprocessed)」及び／又は「未処理 (untreated)」の用語を策定する必要性を討議することを提案した。

討議

- 122. 定義の策定作業に賛成する代表は以下のように述べた。
 - (i) 食品添加物を使用すべきではない食品の分類を判断するときにはいくらかの不確かさがあり、コーデックス規格で使用されている用語の分析では、このような目的のためにもっともふさわしい用語は「未加工 (unprocessed)」食品であることが明らかにされている。この用語の定義は、WHO、EU、ユーラシア経済連合及び多数国が文書で確立している。未加工食品に食品添加物を使用すれば、

消費者の誤解を招くリスクが高くなるため、この用語の定義は、このような問題に対処するために有益であると考えられる。

- (ii) 未加工食品やプレーン食品に食品添加物を使用することは正当化しがたいが、それにもかかわらず、新たな多数の提案がある。一般的に「未加工」食品とされるものへの食品添加物使用は慎重に検討すべきである。

- 123. 定義の策定作業に反対する代表は以下のように述べた。

- (i) 提案される「未加工 (unprocessed)」及び「未処理 (untreated)」の用語は、GSFA 下の食品分類のわずかな類別記号で使用されているが、そのような用語が使用されているこれらの食品分類の大半は、活動中又は過去に活動していた複数の部会の付託範囲にある。

- (ii) 食品添加物部会による定義策定は、特定の食品分類下に含まれる食品について食品添加物の使用を制限する基準を設けることになり、さらに、食品添加物の使用の決定は、既に担当部会によって検討されてきているはずである。個別食品部会に対して規格化された食品中への食品添加物使用の技術的正当性の判断を保留することが、CCFA の慣行であり、定義の策定についてこれ以上作業することは有益ではないと考えられる。

- 124. 1 加盟機関は、十分に定義され正当とされている例外を除いて、食品添加物は未加工／ほとんど加工していない食品（生鮮果実・野菜、乳、生鮮食肉・魚類及び水産製品など）に使用すべきではないという見解を表明した。新規条項の提案時における技術的正当性の情報が明確であれば、ステッププロセスの討議が容易になると考えられることがさらに強調された。

- 125. 技術的正当性の問題に関して、技術的正当性に関する包括的かつ十分な情報を新規条項の提出文書に含めることは重要である。GSFA 前文 3.2 項、及びすでに慣行となっている規格化された食品の担当個別食品部会への照会のように、参照のために多数の情報源が部会で利用可能であることが確認された。このような背景において、検討対象の何らかの食品添加物条項に懸念が生じた場合、そのような条項はステッププロセスに保留され、個

別食品部会にガイダンスが求められる。したがって、包括的かつ透明な連携を促進する手順はすでに整っている。

126. コーデックス事務局は、食品添加物使用によって消費者を誤解させる側面又は可能性、並びに透明性、消費者の誤解、表示に関する一般的懸念の検討は、CAC、コーデックス食品表示部会 (CCFL)、コーデックス一般原則部会 (CCGP) で取り上げることができることを部会に伝えた。
127. 一部の加盟国は、そのような討議の継続に興味を表明した。

結論

128. 部会は、幅広い支持が得られなかったため、この作業は中止することで合意した。

その他

GSFA オンラインシステムの技術的問題

129. 米国の要請に応じて、部会はこの件を検討することで合意した。
130. 部会は、GSFA はコーデックスのウェブサイトにおいて PDF ファイルとオンライン検索システムで入手でき、両バージョンとも GSFA データベースから作成されていることを確認した。第 50 回 CCFA が以下を決定したが、データベースからの PDF ファイルとオンラインシステムの作成プロセスに制限があるため、それらが実施されていないことを想起した。
- (i) 個別食品規格に GSFA の表 3 を一般参照している又は特定の機能をもつ表 3 の添加物の使用を認めている場合、「個別食品規格に適合する食品を含め、許容可」という見出しの縦列に個別食品規格を表示しない。
- (ii) 添加物に INS 名称、番号、機能分類がある場合、JECFA がその添加物について ADI を「特定せず」と評価し、かつ完全な規格を提示したときには、表 3 の条項原案を、ステップ 3 として議題 3 (a) 「JECFA からの関心事項」文書に含める。
131. 部会は、コーデックス事務局が第 50 回 CCFA 以降に組織内部署である FAO の処理能力不足のために FAO と協力してこれらの問題を解決できなかったことに遺憾の意を表した。

132. 部会は、コーデックス事務局が提案した 2 つの選択肢を検討した。すなわち (i) 第 50 回 CCFA の決定事項を現在の PDF バージョン（作業は事務局で実施可能）で導入し、不一致を避けるためにオンラインシステムを削除するか、又は (ii) コーデックス事務局に解決策模索のためにさらに 1 年の猶予を与えるかである。
133. 部会は、選択肢 (ii) を支持して、事務局が組織内部署である FAO と協力してより柔軟な GSFA システムのための現実的な作業計画を構築するのであれば、過去及び今後の CCFA 決定事項を迅速に導入できることを確認した。組織内での問題解決の試みがうまくいかない場合には、事務局が別の提案をすることとする。
134. 部会は、オンライン版の利便性と有益性を強調しつつ、これらの問題解決が早急に必要であることを強調した。

結論

135. 部会は以下に合意した。
- (i) GSFA の PDF 及び検索可能なオンライン版の両方を維持管理できる解決策の模索を試みるため、第 50 回 CCFA 決定事項の導入及び将来の GSFA オンライン版の決定を 1 年延期する。
- (ii) 第 52 回 CCFA の議題にこの案件を含め、上述の討議に沿って、コーデックス事務局にこの件の進捗状況を報告するよう要求する。
- (iii) CCEXEC の関心を本件に向けさせる。

BMC (INS 1205) の新規提案

136. セネガルは、CRD12 に記載するとおり、セネガルや他の発展途上国に BMC がもたらす多大な人道的利益を強調し、2020 年に BMC を GSFA に組み入れることの重要性を強調した。

議題 5 の全体的結論

137. 部会は以下に合意した。
- (i) GSFA の食品添加物条項案及び条項原案をステップ 8 及び 5/8 で採択のために第 42 回 CAC に提出する (Appendix VI, part A) ¹⁴⁾。
- (ii) いくつかの食品添加物条項をステップ 3 及び 2 で GSFA に含める (Appendix VII) ¹⁵⁾。

- (iii) GSFA のいくつかの食品添加物条項案及び条項原案に関して作業を中止する (Appendix VIII)¹⁶⁾。

第52回 CCFA に向けた作業

GSFA に関する EWG

138. 部会は、以下を検討するために米国を議長として英語のみで作業する EWG の設置に合意した。

- (i) 粉末状の料理用ハーブに用いる場合の固結防止剤使用の技術的正当性について、ステアリン酸マグネシウム (INS 470 (iii)) 及び非晶質二酸化ケイ素 (INS 551) を粉末製品に GMP に従って使用できるという CCSC から得られた回答。
- (ii) GSFA 食品分類 02.1.2 への乳化剤使用の技術的正当性に関する CCFO26 からの回答。
- (iii) GSFA 表 3 の食品添加物条項案及び条項原案。
- (iv) グループ ADI としてまとめた GSFA 食品分類 01.0~16.0 のショ糖脂肪酸エステル (INS 473)、ショ糖オリゴエステル (タイプ I 及びタイプ II) (INS 473 (a)) 及びショ糖グリセリド (INS 474) の採択済み条項及びステッププロセス中の条項を検討、それに応じて、グループ見出しを設定。
- (v) 食品分類 04.1.1.2 「表面処理した生鮮果実」及び食品分類 04.2.1.2 「表面処理した生鮮野菜 [キノコ及び菌類、根菜及び塊茎、豆類・マメ科植物(大豆を含む)、アロエベラを含む]、海藻、並びに種実類」の条項案及び条項原案：表面処理用の光沢剤としての添加物の使用又は光沢剤／コーティング剤又はワックスとしての添加物の使用の技術的正当性を討議するため。
- (vi) 食品分類 01.1.2 へのアルギン酸プロピレングリコールエステル (INS 405) 使用の条項：数値的使用濃度のコメントを求めるため。
- (vii) 食品分類 06.2 への小麦粉処理剤としての炭酸マグネシウム (INS 504 (i)) 使用の条項。
- (viii) ステッププロセス中又は採択済みの硝酸塩 (INS 251, 252) 及び亜硝酸塩 (INS 249, 250) の条項 (使用濃度及び残留濃度)。
- (ix) 次の採択済み条項：アリテーム (INS 956) (実際の使用状況と使用濃度の討議のため)、食品分類 14.1.4 及び 14.1.5 へのアセスルファムカリウム (INS 950) の使用及び食品分類 14.1.4 の下位分類

へのサッカリン類 (INS 954 (i) ~ (iv)) の使用 (使用濃度の討議のため)。

- (x) 食品分類 07.1、12.2.2 及び 12.3 の食品を除いた CX/FA 15/47/4 のリスト T、U、及び Y 記載の食品分類への甘味料使用に関する条項案及び条項原案。
- (xi) 食品分類 05.2 及び 05.3 への着色料使用に関する採択済み条項と、それらに関連付けられた注釈 161。
- (xii) 食品分類 05.1、13.6、14.0 及び下位分類 (食品分類 14.1.2、14.1.3、14.2.3 及びその下位分類を除く) において、着色料の機能分類を有する採択済み添加物条項と、それらに関連付けられた注釈 161、並びに着色料の機能分類を有する食品添加物条項案及び条項原案。
- (viii) CX/FA 19/51/8 によってステッププロセスに組み入れられた条項 [着色料の技術的機能を有する添加物：食品分類 05.0 及びその下位分類、食品分類 13.6 及び 14.0 並びにその下位分類に限る (食品分類 14.1.2、14.1.3、14.2.3 及びその下位分類を除く)]。

139. 部会は、トピック (viii) について EU が米国に技術的支援を提供することで合意した。

140. EWG の報告書は、第52回 CCFA の3か月前までにコーデックス事務局へ提出するものとする。

GSFA に関する PWG

141. 部会は、第52回 CCFA 直前に会合を開き (1.5 日)、以下について本会議のために勧告を検討し作成する、米国を議長として英語のみで作業する PWG の設置に合意した。

- (i) GSFA に関する EWG の報告書。
- (ii) GSFA の新規及び／又は改訂条項の提案に関する回付文書への回答。

食品添加物の分類名称及び国際番号システム (INS) (CXG 36-1989) の改訂原案 (議題 6)¹⁷⁾

142. 会期内に設置された INS に関する WG の議長であるベルギーは、報告書 (CRD4) を紹介した。議長は、WG は次のような勧告を作成したことを報告した。4つの食品添加物を INS から削除する、INS の添加物についての機能分類及び技術的目的を変更する、*Dunaliella salina* 由来のβカロチンを

豊富に含む抽出物に INS 番号を割り当てることである。

討議

143. 部会は勧告を検討し、以下の決定を行った。

勧告 1～2

144. 部会は、グリセロール架橋デンプン (INS 1411) 及び赤色 2G (INS 128) の食品添加物の INS セクション 3 及び 4 からの削除と関連する勧告 1 及び 2 を承認した。部会は、赤色 2G は JECFA の ADI を有さないため、GSFA のステッププロセスにある赤色 2G のすべての条項を中止することを確認した (Appendix III, part B)。

勧告 3

145. 部会は、BMC の INS (INS 1205) のセクション 3 及び 4 における機能分類及び技術的目的を修正する勧告を承認した。(機能分類：キャリア、技術的な使用目的：キャリア／カプセル封入剤を追加する)。

勧告 4～5

146. 部会は次の勧告を承認した。

- (i) INS 160a (iv) の名称を「藻類β-カロチン類」から「*Dunaliella salina* 由来のβカロチンを豊富に含む抽出物」に変更する。
- (ii) 変更に関して生じた修正を食品添加物のコーデックス規格一覧 CXM6-2018 に加える。

147. 議長は、INS 番号の再利用のために混乱が生じる可能性について懸念が生じていることを指摘して、削除された INS 番号を追跡する仕組みを第 52 回 CCFA の会期内に設置する WG で討議することを部会に伝えた。

勧告 6～7

148. 部会は以下の勧告を承認した。

- (i) INS 変更の提案を求める回付文書を発行する。
- (ii) 新たな提案及び第 51 回 CCFA で提起された他の要求を検討する EWG を設置する。

結論

149. 部会は以下に合意した。

- (i) INS の修正原案とそれに伴う CXM 6-2018 の修正を第 42 回 CAC に採択のためにステップ 5/8 で提出する (Appendix IX)。

- (ii) 以下のためにベルギーを議長として英語のみで作業する EWG を設置する。

- a. INS への追加及び変更に関する回付文書への回答を検討し、ステップ 3 でのコメント回付の提案を作成する。
- b. クエン酸三カルシウム (INS 333 (iii)) 及びクエン酸三カリウム (INS 332 (ii)) に「酸化防止剤」の機能分類及び「抗酸化相乗剤」の技術的使用目的を記載し、レシチン (INS 322 (i)) に「抗酸化相乗剤」の技術的使用目的を記載することを検討する。
- c. 炭酸マグネシウム (INS 504 (i)) に「小麦粉処理剤」の機能分類を記載する適切性を検討する。
- d. レシチン (INS 322 (i)) 及びアスコルビン酸ナトリウム (INS 301) は CXS 152-1985 (小麦粉の規格) に適合する製品において「小麦粉処理剤」の機能分類を有するのか、あるいはレシチンは「乳化剤」の機能分類にすべきかを検討する。
- e. *Aspergillus niger* 由来の真菌性アミラーゼに INS 番号を割り当て、「小麦粉処理剤」の機能分類及び技術的使用目的の記載を検討する。
- f. 削除した INS 番号を追跡する仕組みの設置を検討する。

150. 部会は、EWG の報告書は第 52 回 CCFA の 3 か月前までにコーデックス事務局へ提出するとされていることを確認した。

JECFA による評価のための食品添加物の優先リストの追加及び変更の提案 (議題 7)¹⁸⁾ (回付文書 2018/28-FA への回答)

151. 会期中に設置された優先順位に関する WG の議長 (中国) は、報告書 (CRD5) を紹介した。報告書では、(i) 食品添加物の優先リストに関して情報とコメントを求めるための回付文書の改訂及び (ii) JECFA による評価に提案する食品添加物の優先リストが取り上げられていた。

討議

152. 部会は CRD5 に記載される WG の勧告を検討し、以下のコメントと決定を提出した。

勧告 1-2 (回付文書の改訂)

153. 部会は回付文書の改訂に合意し、改訂は次の点の

明確化に役立つことを確認した。すなわち、特に天然由来の食品添加物について要求されている情報、及びデータはJECFAのデータ要求に応じて提出すべきであり、回付文書への回答ではない点である。

勧告3 (ジェランガム (INS 418))

154. JECFA は次の JECFA 会合でジェランガム (INS 418) をすでに評価対象として予定しているため、部会は本物質を優先リストから削除することで合意した。

勧告4 (L-システイン塩酸塩 (INS 920) 及びアスコルビン酸カリウム (INS 303))

155. 部会は以下に合意した。

- (i) L-システイン塩酸塩 (INS 920) は JECFA 規格を有しておらず、GSFA に記載する規格に合致していない可能性があると考えられるため、本物質を優先リストに加える。部会はこの物質について安全性評価を追加要求することにも合意した。
- (ii) 第47回 CCFA (2015年) では、JECFA 評価にデータを提出するための付託の表明がなかったときには、アスコルビン酸カリウム (INS 303) を優先順位から除外することが合意されているというコーデックス事務局からの説明を確認し、アスコルビン酸カリウム (INS 303) を優先リストから削除する。

勧告5~6

156. さらに、CRD5 の Annex3、表1「JECFA による評価に提案する食品添加物として使用する物質リスト」のシリアル番号7、3行目の14の香料(7頁参照)の評価は、規格設定についてのみであることが確認された。
157. 部会は、修正を加えて、次項の勧告を承認した。
- (i) JECFA による評価に提案する食品添加物として使用する物質リスト (CRD5、Annex 3、Table 1)。
 - (ii) いくつかの修正を加えた、JECFA による評価に提案する加工助剤として使用する物質リスト (CRD5、Annex 4、Table 2)。
158. 部会は、パラグラフ 50 (ii) で討議したとおり、*Aspergillus niger* 由来の真菌性アミラーゼ及び *Bacillus subtilis* 由来のタンパク分解酵素を小麦粉処理剤として規格設定と安全性評価のための JECFA 優先リストに含めることにも合意した。

結論

159. 部会は次項に合意した。

- (i) 優先順位に関する回付文書の改訂 (Appendix X、part A) を採択する。
- (ii) JECFA の評価ために提案される食品添加物優先リストの修正を、第42回 CAC での承認及び FAO/WHO によるフォローアップに進める (Appendix X、part B)。

Dr Pierre Kirsch への追悼

160. 部会は、Dr Pierre Kirsch の部会と JECFA の両機関に対する熱心な貢献に感謝の意を示した。

その他の事項及び今後の作業 (議題8)

161. 部会は、その他に提案された事項はないことを確認した。

次回会合の日程及び開催地 (議題9)

162. 第52回 CCFA は、2020年3月2~6日に中国で開催される予定であり、最終的な調整は、主催国政府がコーデックス事務局と協議して確認すると部会に通知された。

<脚注一覧>

- 1) CRD1
- 2) CX/FA 19/51/1
- 3) CX/FA 19/51/2、CX/FA 19/51/2 Add.1、CX/FA 19/51/2 Add.2、CRD7 (カナダ、EU、インド、インドネシア、ケニア、マレーシア、ロシア連邦、セネガル及び GOED (Global Organization for EPA and DHA Omega-3))
- 4) CX/FA 19/51/3、CRD8 (セネガル)、CRD31 (アフリカ連合)
- 5) CX/FA 19/51/4、CX/FA 19/51/4 Add.1 (イラク、日本、マレーシア、セントルシア、EFEMA (European Food Emulsifiers Manufacturers Association) 及び IUFOST (International Union of Food Science and Technology))、CRD31 (アフリカ連合)、CRD33 (エルサルバドル)
- 6) CX/FA 19/51/5、CRD3 (承認/整合に関する PWG の報告)、CRD9 (ガーナ、日本、ケニア、大

- 韓民国、ロシア連邦及びセネガル)、CRD18 (インド)、CRD30 (ナイジェリア)、CRD31 (アフリカ連合)
- 7) CX/FA 19/51/6、CRD3 (承認／整合に関するPWGの報告)、CRD10 (カナダ、EU、ガーナ、インドネシア、ケニア、フィリピン、ロシア連邦、セネガル、米国)、CRD19 (インド及びマレーシア)、CRD26 (ドミニカ共和国)、CRD30 (ナイジェリア)、CRD31 (アフリカ連合)、CRD32 (承認及び整合に関するPWGの報告書の修正)、CRD33 (エルサルバドル)
- 8) CRD2 (GSFAに関するPWGの報告書)
- 9) CX/FA 19/51/7、CX/FA 19/51/7 Add.1、CRD2 (GSFAに関するPWGの報告書)、CRD11 (ブラジル、カナダ、コスタリカ、ガーナ、グアテマラ、インドネシア、日本、ケニア、フィリピン、韓国、ロシア連邦、セネガル、南アフリカ、タイ、IACM/NATCOL (International Association of Color Manufacturers / Natural Food Colours Association)、ICBA (International Council of Beverages Associations) 及び IDF)、CRD20 (インド、マレーシア及びペルー)、CRD23 (ブラジル)、CRD24 (コスタリカ及びモロッコ)、CRD26 (ドミニカ共和国)、CRD30 (ナイジェリア)、CRD31 (アフリカ連合)、CRD33 (エルサルバドル)
- 10) CL2018/27-FA、CX/FA 19/51/8 (ブラジル、中国、日本、セネガル、EFEMA、EU Specialty Food Ingredients 及び ICGMA (International Council of Grocery Manufacturers Associations) の回答)、CRD2 (GSFAに関するPWGの報告書)、CRD12 (カナダ、ガーナ、インドネシア、ケニア、ロシア連邦、セネガル、南アフリカ)、CRD26 (ドミニカ共和国)、CRD30 (ナイジェリア)、CRD31 (アフリカ連合)
- 11) CX/FA 19/51/9、CRD13 (カナダ、EU、インドネシア、及びロシア連邦)、CRD23 (ブラジル)、CRD26 (ドミニカ共和国)、CRD33 (エルサルバドル)
- 12) CX/FA 19/51/10、CRD14 (ブラジル、カナダ、EU、ガーナ、ロシア連邦、セネガル、CCC (Calorie Control Council) 及び ICBA)、CRD21 (インド及びペルー)、CRD23 (改訂、ブラジル)、CRD25 (コスタリカ)、CRD26 (ドミニカ共和国)、CRD27 (FIA (Food Industry Asia))、CRD31 (アフリカ連合)、CRD33 (エルサルバドル)
- 13) CX/FA 19/51/11、CRD15 (カナダ、ガーナ、インドネシア、ロシア連邦及びセネガル)、CRD26 (ドミニカ共和国)、CRD30 (ナイジェリア)、CRD33 (エルサルバドル)
- 14) 議題 5a で提起された採択の勧告
- 15) 議題 5b に関連する勧告
- 16) 議題 5a に関連する中止の勧告
- 17) CL 2019/12-FA、CX/FA 19/51/12、CX/FA 19/51/12 Add.1 (マレーシア、米国及びEU Specialty Food Ingredients)、CRD4 (INSに関する会期内WGの報告書)、CRD16 (ガーナ、インドネシア、ロシア連邦、セネガル)、CRD30 (ガーナ、インドネシア、ロシア連邦、及びセネガル)、CRD31 (アフリカ連合)
- 18) CL 2018/28-FA、CX/FA 19/51/13 (EU、南アフリカ、AMFEP (Association of Manufacturers and Formulators of Enzyme Products)、CEFIC (European Chemical Industry Council)、EFEMA、ETA (Enfermedades Transmitidas por Alimentos)、EU Specialty Food Ingredients 及び IOFI (International Organization of the Flavor Industry) の回答)、CRD5 (優先リストに関する会期内設置のWGの報告書)、CRD6 (JECFAによる評価に提案される食品添加物の優先リストに関して情報とコメントを求めるための回付文書の改訂)、CRD17 (ガーナ、ロシア連邦、及び南アフリカ)、CRD31 (アフリカ連合)

略歴

林 新茂(はやし しんも) 獣医師、博士(獣医学)

日本毒性病理学会認定毒性病理学専門家

国際毒性病理学専門家協会フェロー

1985 年 大阪府立大学大学院農学研究科博士前期課程修了

1985 年 武田薬品工業株式会社中央研究所薬剤安全性研究所

1995 年 大阪市立大学医学部

1999 年 米国環境保健科学研究所

2002 年 ファイザー株式会社中央研究所

2005 年 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社

2019 年 大阪府立大学

日本毒性病理学会：国際委員長、評議員、毒性病理用語・診断基準国際統一委員

日本獣医学会：評議員

日本毒性学会：評議員

日本食品化学学会：評議員、編集委員

FFI ジャーナル：事務局長、発行人、編集委員

日本食品添加物協会：安全性委員、国際専門委員、コーデックス専門委員

日本香料工業会：サイエンティフィック ディレクター、特命委員

国際食品香料工業協会：Science Board

日本医薬品添加剤協会：安全性委員

国際生命科学研究機構 ILSI Japan：評議員

フラッシュ・レポート

健康な食事研究会 進捗報告会

ILSI Japan 健康な食事研究会

1. はじめに

国際生命科学研究機構（ILSI Japan）では2017年2月より、日本栄養改善学会と協働して「健康な食事研究会」の活動を開始しました。その時のキックオフミーティングに続き、第1回進捗報告会（2018年）で経過を報告し、今回は第2回目の進捗報告会になります。この1年間の活動を報告するとともに、2019年10月1、2日に予定している第8回「栄養とエイジング」国際会議での発表までの活動計画も発表しました。

◇日時：2019年2月21日（木）13:30～17:30

◇会場：日本橋公会堂 4F ホール

プログラム

- | | |
|-------------|--|
| 13:30～13:40 | 開会挨拶
東北大学 教授・名誉教授 ILSI Japan 会長 宮澤陽夫 |
| 13:40～14:10 | ワーキンググループ1－健康な食事の概念構築
東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野 教授 佐々木敏 |
| 14:10～14:40 | ワーキンググループ2－外食・中食・給食の実態把握
石巻専修大学 理工学部 教授 坂田隆 |
| 14:40～15:10 | ワーキンググループ3－社会実装
人間総合科学大学大学院 人間総合科学研究科 教授 桑田有 |
| 15:30～16:00 | 講演1 日本食パターンが心身の健康に及ぼす影響について
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学専攻公衆衛生学分野 教授 辻一郎 |
| 16:00～16:30 | 講演2 健康寿命延伸への取り組み メタボとフレイル
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事
国立健康・栄養研究所 所長 阿部圭一 |
| 16:30～16:40 | パネルディスカッション |
| 16:40～17:20 | 開会挨拶 |

ILSI Japan 理事長 安川拓次

◇主催：特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構（ILSI Japan）

◇問合せ先：ILSI Japan「健康な食事研究会」事務局 中村・小幡・横向

◇司会：横向慶子（ILSI Japan 事務局）



2. 開会挨拶

ILSI Japan 会長で「健康な食事研究会」の会長でもある東北大学 宮澤陽夫教授から挨拶があった。ILSI Japan は 1981 年に設立された特定非営利活動法人で、健康、栄養、食品安全、環境にかかわる科学的課題について、最新の信頼ある科学に基づいて、それらの解明と普及啓発をはかるための事業を行っている。「健康な食事研究会」は 2017 年 2 月 22 日に設立され、今回の報告会でちょうど 2 年間活動したことになる。そして、10 月には「栄養とエイジング」国際会議を控えている。宮澤先生は ACN (Asian Congress of Nutrition) の会長も務めておられ、来年の ICN (International Congress of Nutrition) の準備をなさっている。その準備委員会で話題になるのが、アジアの栄養学の研究者たちは、今後、日本の食がどうあるべきなのかを注目している、ということである。これは非常に重要な問題なので、この「健康な食事研究会」がどの方向に進んでいくか、そしてどのような提言を導き出すかの意義は大きい、と述べられた。



(ILSI Japan 横山慶子)

3. 「健康な食事研究会」ワーキンググループ活動報告

(1) ワーキンググループ 1 - 健康な食事の概念構築

東京大学大学院 医学系研究科 社会予防疫学分野 教授
佐々木敏

「健康な食事」や「日本食」については、厚生労働省から『日本人の長寿を支える「健康な食事」』が、農林水産省から「食事バランスガイド」や「日本型食生活」が提示されている。しかしながら、これらは参考文献が乏しく、そのどれもが定義、設定根拠ともに脆弱にみえる。そのため、「健康な食事研究会」のワーキンググループ 1 では「健康な食事の概念構築」を行うにあたって、まず日本食の研究動向について調査を行った。



文献検索によって「日本食」に関する研究論文を抽出し、選択基準に合致した 146 報について、その論文中で「日本食」がどのように定義されているのかを調査した。その結果、論文著者が独自に作成した定義を用いた論文が大多数であり、公的機関が作成した定義を用いた論文は一部であった (12 報)。また後者の中でも、上述の「食事バランスガイド」を引用しているものが半数以上 (7 報) であり、参考文献まで明確なものは「日本人の食事摂取基準」を引用した 1 報のみであった。以上の結果を踏まえて、現状では、定量的・栄養疫学的に普遍的な「日本食」の定義は困難であると考えられた。

地中海食に対しては、日本食と比して多数の研究がなされてきている。最近も、複数の地中海食スコアを比較したり、スコアを構成する各要素のアウトカムへの寄与度を検証したりするような研究もなされており、進化・深化を続けている。先行事例である地中海食を学ぶことは、日本食研究を今後進めていく上で有益な指針になり得ると考えられる。「健康な食事とは何か?」、「日本食は健康か?」を明らかにするのは簡単ではない。拙速に進めるのではなく、1 つ 1 つの研究を地道に積み上げていくことが大切である。

(カゴメ㈱ 井上拓郎)

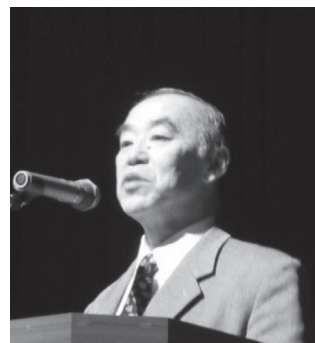
(2) ワーキンググループ2－外食・中食・給食の実態把握

石巻専修大学 理工学部 教授

坂田隆

「健康な食事研究会」のワーキンググループ2では、中食企業を中心に「健康な食事」にかかわる取り組み状況を調査し、「健康な食事」を実現するために必要な研究や施策に関する要望をまとめた。惣菜協会にご支援いただき、12企業に対して聞き取り調査を実施したが、利用者別に見ると「病者・高齢者用配食」と「一般者用中食」に分かれる。「病者・高齢者用配食」では、「一般者用中食」とは設計、売り方が大きく異なり、病態毎に厚生労働省の示す基準に沿った設計がなされており、利用者の選択範囲も狭い。一方、「一般者用中食」では、共通する取り組みとして「食素材の種類を増やす」傾向が見られた。また、減塩に対する取り組みも多く見られ、各社、工夫を凝らしている様子が窺えた。特に、消費者への訴求においては、「減塩＝不味そうなイメージ」に繋がるため、ほとんどの企業が直接的な表現を避けている。その代わりに、“野菜たっぷり”などの表現や商品・売り場の醸し出すイメージで健康訴求に取り組んでいる。惣菜を取り扱う企業では1商品での健康訴求が難しいことから、商品数を増やし消費者の選択肢を広げることで栄養のバランスを取りやすくしている事例も見られた。官・学への要望としては、基準の明確化や、成分表示の削減等が挙げられた。産業界が「健康な食事」に向けた取り組みを進め易くするために、官・学は適正摂取すべき栄養素の優先度、ターゲットとする生活者、栄養バランスを充足するのに必要な時間、を明確にする必要があると考える。今後の活動として、業界団体への調査、個別惣菜メーカーへのアンケート調査、外食企業への訪問調査等を計画している。

(キリン(株) 小元俊祐)



(3) ワーキンググループ3－社会実装

人間総合科学大学大学院 人間総合科学研究科 教授

桑田有

健康な食事の社会実装には、解決すべき課題が多く存在すると考えられる。しかし、それら課題の構造や健康な食事の社会実装を達成するための道筋は整理されていない。

そこで「健康な食事研究会」のワーキンググループ3では、健康な食事の社会実装を目指したいくつかの先行事例を題材に、その成功要因や課題の類型化を通じて、健康な食事の社会実装の進め方に関する提言に繋げることとした。

具体的には、人が生活する場所を「職域」、「地域」、「学校」の3つと捉え、まずは年齢やヘルスリテラシーのばらつきが比較的少なく、組織化されている「職域」を今年度の研究対象とした。とりわけ近年、社会的な機運が高まっている「健康経営」に着目し、おもに健康経営銘柄企業や健康経営優良企業のなかから食事への取り組みが進んでいる様々な業種・規模の7社へヒアリングを行った。

ヒアリングでは、健康施策の介入効果を評価するためのフレームワークである RE-AIM (Reach, Efficacy, Adoption, Implementation, Maintenance) モデルを参考に、「有効性 (健康状態などへの効果)」、「到達度・採用度 (有効だった者の偏りの有無)」、「維持度 (有効性の持続度、施策の継続性)」等を確認した。なお、各社とも食事を健康施策の一環として位置付けているため、今回は食事を含む健康施策



全体として考察することとした。

その結果、健康な食事の社会実装には解決すべき課題が多く、とくに① 継続性、② 無関心層へのアプローチ、③ PDCA (Plan, Do, Check, Action) を回す仕組みづくり、の3点は各社共通した悩みであった。また、その背景には個人の価値観や社員の負担感などの存在が示唆された。

一方、健康施策の成功要因としては「見える化」、「トップダウン」、「自社事業との連動」が挙げられた。たとえば「見える化」については、内臓脂肪計の活用や社内表彰、健康・就労データの一元化、また「トップダウン」については、社員からのボトムアップも受容する雰囲気作りや自治体施策との関連づけ、さらに「自社事業との連動」については、自社開発の食事方法の事業化や自社技術を活用した社員の健康管理など、示唆に富む事例が数多く存在した。これらは継続性や無関心層へのアプローチ、PDCA を回す仕組みづくりといった課題解決のヒントと考えられた。

今後ワーキンググループ3では、中小企業や自治体を対象とした事例研究を重ね、健康な食事の社会実装への道筋を明らかにしていきたいと考える。

(森永乳業(株) 園木浩文)

4. 講演

(1) 日本食パターンが心身の健康に及ぼす影響について

東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学専攻公衆衛生学分野 教授

辻 一郎

地中海食と健康との関連については多くの研究がなされており、循環器疾患や認知機能低下、糖尿病などに地中海食が有効であることが多くの研究により示されている。これに対して日本食の知見は著しく不足しており、実際、日本食に関する研究報告数は地中海食の20分の1程度である。そこで、医学・食品栄養学等の観点からの「健康的日本食」の定義・スコア化、および科学的エビデンスの蓄積を目的に、研究コンソーシアムを設立した。



大崎コホート2006研究で得られた食物調査結果を因子分析に供することにより、日本食と関連の強い因子を抽出した。その結果、正に関連する因子として米飯やみそ汁、魚類、野菜などが、負に関連する因子として牛肉や豚肉、コーヒーなどが抽出された。次に、この因子を指標として日本食パターンの強さをスコア化し(=日本食インデックススコア)、このスコアと健康状態との関連を調査した結果、日本食スコアが高いほど、循環器疾患による死亡リスクや要介護及び認知症発生リスクが低いことが明らかになった。また、1960、1975、1990、2005年における日本の典型的な食事をそれぞれマウスに摂取させ飼育した結果、1975年の食事を摂取したマウスにおいて寿命が延伸した。さらに、ヒトを対象に1975年の食事をういた28日間の介入試験を実施した結果、肥満抑制、脂質異常の抑制、血糖値低下などの効果が認められた。1975年の食事は、使用されている食材が多様、煮る・蒸すなどの調理法が多く油の使用量が少ない、だしなどを上手に使用しており塩や糖の摂取量が少ない、などの日本食の特長を持っており、これらが健康効果をもたらしたと考えられた。今後も日本食の有益性に関するエビデンスを蓄積するとともに、日本食インデックススコアの普及活動についても取り組んでいく予定である。

(カゴメ(株) 脇尚子)

(2) 健康寿命延伸への取り組み メタボとフレイル

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事
国立健康・栄養研究所 所長
阿部圭一

国立健康・栄養研究所は、世界で初めての国立の栄養研究所として、設立後は栄養失調の問題に取り組み、その後メタボリックシンドロームなどの過栄養の問題に取り組んできた。最近では高齢者のフレイルや若年女性の痩せなど、低栄養の問題もクローズアップされ、特に人生100年時代を迎え、高齢者の健康寿命に影響を与えるフレイルの対策が重要になってきている。

現代の日本には、肥満からやせの課題まで同時に存在し、double burden malnutrition の状態である。中年期にはメタボで太りすぎに注意、高齢期にはフレイルの対策で痩せすぎに注意、と真逆の指導がされるが、メタボからフレイルの変曲点は個人差も多く明確ではなく、このメタボ・フレイルのスイッチングは現場に任されている状態である。メタボ対策、フレイル対策の両方において、身体組成を測定し、筋肉量を評価し、筋肉を維持するという統一指導が良い方法だと考えている。メタボで断食ダイエットすると筋肉も減ってしまうが、それではむしろリバウンドを引き起こす。筋肉維持のため、運動とたんぱく栄養とセットで行うことが重要である。国民健康・栄養調査の結果でも、たんぱく質摂取量と運動量（身体活動量）が少ないと筋肉量が少なく、逆にたんぱく質摂取量と運動量が多いと筋肉量が多いことが分かっている。しかし、年々たんぱく質摂取量は減りつつある。サルコペニアに着目したたんぱく質の推奨量は、1.0～1.2 g/kg とされており、たんぱく質摂取量の平均値ではどの年代でもそのレベルを超えているが、推奨量に満たない人も半数程度、存在する。さらに1食あたりのたんぱく質推奨量20gを考慮すると、どの年代においても朝食・昼食でそれを満たさない人の割合が高く、そこへの対策が必要と思われる。

今後、大阪府で新たにメタボ・フレイル健診を実施し、同時に運動・栄養介入のエビデンスを確立し、それを全国に広げていきたいと考えている。

(味の素㈱ 小林久峰)



5. パネルディスカッション



最後に、安川理事長をモデレーターに、ワーキンググループ2代表の坂田先生、ワーキンググループ3代表の桑田先生、講演をされた東北大学の辻先生、国立健康・栄養研究所所長の阿部先生によるパネルディスカッションが行われた。主要な議題は、健康な食事の概念の考え方と個人が無理なく実践するための方策であった。

1点目の議題については、健康の定義自体が幅広いことに加え、栄養疫学の大規模なコホートが限られており、そこで使用されている調査方法や項目によって、検討できる食事の特徴が限られるという点が指摘された。健康については、以前は循環器疾患が主要なアウトカムとされていたが、健康寿命の延伸が求められるようになり、対象とすべき健康の範囲が広がっていることも研究の難しさとして指摘された。また、日本食の特徴として、発酵文化、生食や様々な調理法、調味料などもあると考えられるが、現状の調査方法をベースにそれらを加えることの難しさも指摘された。さらに、どの時期にどのような食事をとるかなど、食事の変化もあり、ディスカッションが進むほど検討の難しさが浮き彫りにされていた。



(フロアより質問をする
木村修一 前 ILSI Japan 会長)

2点目については、栄養と共に食事を飽きない、おいしいなど魅力的にすることの重要性、朝・昼・晩と食事がある中で外食や中食の役割が重要になっていること、日本においても経済力による健康格差が広がっている問題など幅広い課題が議論された。その中で、検診に偏りがちな健康施策のあり方、知らずに健康になる町づくりなどのポピュレーションアプローチの重要性も指摘された。

最後にフロアからの質問が受け付けられ、「健康な食事」をどう定義して検討をすすめているのかについてや、日本食インデックススコアについての質問がされた。参加者からの期待とともに、様々な立場にある人が、「健康な日本の食事」について、興味や期待がありながら、難しさを感じていることが感じられた。

(国立健康・栄養研究所 高田和子)

6. 最後に

日本食が健康に良いという科学的根拠はあるのか？ そもそも日本食の定義あるいは基本要件とは何なのか？ 2017年2月に、① 科学的根拠に基づく日本人の「健康な食事」の概念構築、② 外食、中食、給食の実情調査、「健康な食事」概念に基づくメニュー導入の検討、③ その社会実装を通して国民の健康維持・増進への寄与を実証する、ことを目的としてスタートした「健康な食事研究会」の活動はこうした議論から始まりました。議論を通して、健康の定義、何を食べたらよいのか、どのように食べたらよいのか、それらに共通する個人差の問題など、「食事と健康」という研究テーマの奥深さとそこに潜む本質的な課題をメンバー間で共有できたことは大変重要な成果と考えています。さらに、ワーキンググループ(WG)の活動の成果として、これまでに報告されている科学的知見の限界(WG1)、人々に直接、食事を提供している外食、中食、給食産業の施策と課題(WG2)、職域や地域での健康づくり活動における食事介入の難しさ(WG3)といった、今後の研究を方向づける現実的、具体的課題が見えてきました。ご指導頂いた佐々木先生、坂田先生、桑田先生、そして本業を抱えながら全くのボランティアで取り組んで頂いたメンバーの方々に改めて心からお礼を申し上げたいと思います。この研究会は10月開催の第8回「栄養とエイジング国際会議」における発表をもってこれまでの活動を整理し、その後はILSI Japan 栄養研究部会の活動の一環として、より発展的、継続的な研究に繋げて行く所存です。今後ともご支援の程よろしくお願い致します。

(ILSI Japan 理事長 安川拓次)



フラッシュ・リポート

ILSI Japan 食品微生物研究部会 2019 公開シンポジウム

～NGSの食品安全への展望～

ILSI Japan 食品微生物研究部会長
不二製油株式会社

片瀬 満

日時 2019 年 3 月 6 日 (水) 13:00-17:10

会場 大田区民ホールアブリコ 小ホール

<プログラム>

13:00-13:05 開会の辞

13:05-13:15 講演 1 ILSI プロジェクトの紹介と企業における NGS 活用事例

ILSI Japan 食品微生物研究部会長
片瀬満

13:15-13:35 講演 2 食品業界で使われるイルミナ次世代シーケンサーを用いたアプリケーション
イルミナ株式会社
小林孝史様

13:35-13:55 講演 3 次世代シーケンサーIon Torrent 新製品紹介と食品分野での応用
ライフテクノロジーズジャパン株式会社
徳永裕子様

13:55-14:35 講演 4 微生物ゲノム情報を用いた有害遺伝子情報検索支援ツールの提供と食品安全管理への活用
独立行政法人製品評価技術基盤機構
黄地祥子先生

14:35-14:55 休憩

14:55-15:15 講演 5 DNA/RNA シーケンス用ポータブルデバイス MinION の基礎と最新情報、食品業界への応用について
株式会社オックスフォード・ナノポアテクノロジーズ
宮本真理様

15:15-16:15 講演 6 食品産業界での NGS の活用の未来の方向性について
東京海洋大学学術研究院食品生産科学部門教授
木村凡先生

16:15-16:35 休憩

16:35-17:05 パネルディスカッション

17:05-17:10 閉会の辞

ILSI Japan 食品微生物研究部会長
片瀬満

1. はじめに

DNA シークエンス技術は近年、劇的に進化し、その応用分野は多岐にわたる。特に次世代シークエンス (NGS) とよばれる一連の技術は既に実用的に使われるようになっており、全ゲノムシークエンス (WGS) やメタゲノム解析などが食品衛生の分野でも活用されている。

本シンポジウムでは NGS 技術を食品産業分野で活用するため ILSI Europe と共同で取り組んだ総説文書の内容を含め、NGS 技術の概要と最新技術、食品安全に繋がる活用方法について 5 名の専門家・先生方にご講演いただき、内容について議論、理解を深めた。

2. 講演概要

(1) 講演 1 ILSI プロジェクトの紹介と企業における NGS 活用事例

ILSI Japan 食品微生物研究部会長
片瀬満

本シンポジウムのイントロダクションとしてまず、ILSI Europe と共同で取り組んだ NGS プロジェクトの概要について紹介した。NGS が米国を中心として公衆衛生分野で活用されているが、産業界での利用はまだ進んでいない。そこで ILSI Europe からの提案により専門家チームが結成された。食品産業界で NGS を活用し、食品の安全を向上させるためのガイダンス文書を作成することになった。ILSI Japan からは東京海洋大学の木村凡先生と不二製油の片瀬がチームに参画した。行政、アカデミア、ILSI 各支部から参画した専門家チームで原稿を作成し、完成した総説文書は Food Microbiology に掲載された (doi.org/10.1016/j.fm.2018.11.005)。本プロジェクトの終了を記念し、公開シンポジウムを企画した。

企業における NGS の活用事例として 16S アンプリコン解析による菌叢解析を紹介した。ショットガンメタゲノム等と比較してポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 産物を解析するだけの菌叢解析は NGS で非常に簡便に実施できる。食品原料や製品の加工工程で微生物的な不具合が生じていた場合、殺菌されて死菌のみとなった状態においても残存 DNA を NGS で解析すれば翌日には原因菌の増殖を検知することができる。

(不二製油 片瀬)

(2) 講演 2 食品業界で使用されるイルミナ次世代シークエンサーを用いたアプリケーション

イルミナ株式会社
小林孝史様

イルミナ社の次世代シークエンサー (NGS) のラインナップや特徴、食品産業での用途、公衆衛生分

野での普及についてご講演いただいた。

イルミナ社では複数種類の NGS を販売しており、必要なデータ量やリード長に応じて機種を選択することができる。それぞれの機種を用いて既に多くの研究がなされており、イルミナ社の NGS を用いた研究事例は非常に多い。イルミナ社の NGS の特徴として、一度のシーケンスで得られるデータ量が多い点、およびエラー率が低いため解析精度が高い点が挙げられる。

食品産業ではリコールにより莫大な経済的損失が生じるため、リコールの未然防止が求められている。NGS によって得られる結果は、病原性遺伝子の検索や汚染源追跡を可能とすることで、アウトブレイクを制御し、リコールの未然防止に広く貢献している。

公衆衛生分野において、米国では全ての州の公衆衛生研に NGS が設置されており、全ゲノム解析を用いた配列情報の登録とネットワーク形成が進められている。この配列情報取得とネットワーク形成にもイルミナ社の NGS が広く利用されている。

今後、日本国内においても食品産業や公衆衛生分野をはじめ、NGS のより一層の普及が考えられる。

(日清製粉グループ本社 河原)

(3) 講演 3 次世代シーケンサー Ion Torrent 新製品紹介と食品分野での応用

ライフテクノロジーズジャパン株式会社

徳永裕子様

ライフテクノロジーズジャパン社製の Ion Torrent システムの測定原理や利点、アプリケーションについてご講演いただいた。Ion Torrent システムは蛍光を使用せずに核酸伸長時に放出される水素イオンを pH 変動として測定する半導体シーケンス技術を用いることで、低ランニングコストを実現している。また、最大 600 bp のロングリードを達成していることや現場で使いやすいコンパクトなベンチトップ型であること、半導体チップの種類により目的とする様々なスループットレベルに対応可能であることなども利点として挙げられる。出力された生データの解析ソフトの開発にも注力しており、ベースコールからマッピング、Variant 検出までの解析を行う Torrent Suite、Variant の絞込みを行う Ion Reporter など解析支援ツールも充実している。これらの一連のシステムを利用した SNP ジェノタイピングや 16S メタゲノム解析といったアプリケーションについても実際の実用例を交えながらご紹介いただいた。

(キッコーマン 篠原)

(4) 講演 4 微生物ゲノム情報を用いた有害遺伝子情報検索支援ツールの提供と食品安全管理への活用

独立行政法人製品評価技術基盤機構

黄地祥子先生

独立行政法人製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンターNBRC ((Biological Resource Center, NITE)) は微生物産業の発展に貢献することを目的に活動しているが、その中でも微生物の安全情報の提供については重要項目の 1 つと位置付けている。今回は、NBRC で提供している微生物有害遺伝子情報データベース MiFuP Safety と微生物有害情報リストについて講演いただいた。

MiFuP Safety はゲノム情報から有害性に関わる遺伝子を網羅的に短時間で検索し、当該微生物の有害性を推定できるデータベースである。現在は細菌で報告されている有害性遺伝子を対象とし、毒素産生 (43 種類)、薬剤耐性 (24 種類)、その他 (10 種類) の検索が可能である。個々の有害性遺伝子の有無だけでなく、病原性発揮に必要となる複数の遺伝子がセットで揃っているか検索できる点が大きな特

徴となっている。一方、MiFuP Safety はゲノム情報のみに基づくものであり、安全性については、安全性試験など各種調査結果も含めて総合的に判断する必要がある。

微生物有害情報リストは、病原菌取扱いに関する法律や BSL（バイオセーフティーレベル）分類、魚介類や植物病原菌など微生物の危険度や有害性の判断基準となる各種情報が一元化されている。学名から微生物の有害性に関する情報を簡単に検索することができる。

近日中に上記 2 つのデータベースは統合され、微生物有害性情報データベース M-RINDA として運営していく予定となっている。法規制から有害性の機能推定まで微生物を安全に利用するための情報収集が可能となる総合サイトとなる。

（キリン 藤田）

（5）講演 5 DNA/RNA シークエンス用ポータブルデバイス MinION の基礎と最新情報、食品業界への応用について

株式会社オックスフォード・ナノポアテクノロジーズ

宮本真理様

その特徴的な性能（Portable、Ultra-long reads、Simple & rapid）から急速に普及が進むナノポアシーケンスシステムについて、基礎から食品業界での応用事例を含む最新情報をご提供いただいた。2015 年の発売開始時から課題の 1 つであったシーケンス精度についても改良が進み、現在では 1 リード当たり 90～95 %（max. 97 %）、コンセンサス配列として 99.8 % 程度まで大きく向上してきた。また、ソフトウェアの最適化によりナノポアチャネルの適切な制御が可能となり、シーケンスデータの取得効率も大幅に向上した。このような性能の向上を背景として、ナノポアシーケンサーの強みである Ultra-long reads や Simple & rapid のような特徴を活かした研究事例が増えてきており、今後の益々の発展が期待された。例えば、Taylor らは、*Salmonella* Bareilly および *E. coli* O157:H7 株の全ゲノムおよびプラスミド配列を MinION で解析した結果、開始から 4 時間以内に取得できた配列データでリファレンス配列である MiSeq データとの一致率がそれぞれ 99.87 % および 99.89 % を示したことを報告した（bioRxiv, 2019, preprint before peer review）。これだけの短時間の解析で得られた配列データから血清型や毒性因子、抗生剤耐性遺伝子等の情報を推測することができるようになる。また、RNA を直接解析できる特徴を活かした A 型インフルエンザウイルスの全長ゲノム解析も報告されている（Scientific Reports, 2018, 8, 14408）。その他にも、サンプル調製用のバーコーディングキットや 16S アンプリコンシーケンスに対応したキットの開発などアプリケーションの拡充も進められており、食品業界での更なる応用事例の報告が待ち遠しい。

（花王 佐藤）

（6）講演 6 食品産業界での NGS の活用の未来の方向性について

東京海洋大学学術研究院食品生産科学部門教授

木村凡先生

食品産業界における次世代シーケンス（NGS）の活用について、従来技術との比較を交えながら丁寧にご説明いただいた。

NGS による微生物解析技術は、2 つに大別できる。第一は微生物の全ゲノム配列を決定する方法であり、第二は食品中の多様な微生物ゲノムを直接解析する方法である。全ゲノム配列を決定する方法は、食中毒の分子疫学解析において進展が著しい。例えば 1,500～2,000 程度の数の遺伝子パターンを解析する

core genome multilocus sequence typing (cgMLST) により、食中毒菌の詳細な株識別が可能となった。cgMLST は従来行われてきたパルスフィールドゲル電気泳動法よりも汎用性や拡張性に優れるため、これからの分子疫学的ツールの主になるだろう。食品中の微生物ゲノムを直接解析する方法としては、16S rRNA アンプリコンシーケンスによる菌叢解析手法が知られている。既に発酵食品のフローラ解析に多用されているが、他の活用事例はまだ少ない。生菌のみを検出できないことや、16S rRNA 遺伝子の一部の領域で菌種を判断しているに過ぎないこと、プライマーや遺伝子抽出法によるバイアスなどが本手法の課題となっている。しかし今後、食品産業界の現場においてそれぞれの目的を設定し、試行錯誤しながら利用していくことで、賞味期限設定実験やクレーム品対応など、様々な活用アイデアが生まれるものと考ええる。

このように NGS による微生物解析技術は、食品の品質管理や原料管理などの分野において、大きな役割をもたらす可能性を秘めていると言えよう。

(明治 高橋)

(7) パネルディスカッション

当日配布資料と共にアンケート用紙を配布し、各演者への質問を回収した。主な質問として MiFuP Safety でのカビ毒の登録可能性、NGS 活用の今後の展望について、実際の衛生管理への適用方法、各メーカーの特徴、企業での活用事例などが挙げられた。パネルディスカッションの時間で各演者の見解をいただき、最新の情報を踏まえた情報を共有することができた。

研究会トピックス

「食品の試験管内糖化速度測定法（GR 法）」に関する 研究発表が日本農芸化学会トピックス賞を授賞

ILSI Japan GR プロジェクト リーダー

佐々木 一



ILSI Japan では、食後の血糖値を予測するシステムの研究・開発を、企業が参加したプロジェクトとして進めています。血糖値測定には採血が必要となり、被験者に負担をかけることになります。そのため、食品が血糖値に与える影響を、試験管内で予測する方法を開発できないかとの発想からこのプロジェクトが開始されました。このプロジェクトは、食品の糖化速度（Glucose-releasing Rate (GR)）を測定し、食後血糖値を予測するためのシステムの開発を目的としていますので、「GR プロジェクト」と呼称しています（参考資料：「イルシー」108:71-83, 2012）。

GR プロジェクトを進めるうえでの課題、すなわち、安定的な測定方法の開発や血糖値との相関などについての検討結果が得られましたので、日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24～27 日）にて、演題「食後血糖値の予測を目的とした食品の試験管内糖化速度測定法（GR 法）の開発」として口頭発表いたしました。

この大会で、日本農芸化学会広報委員会および大会プログラム委員会により、この発表が大会トピックスとして選定され『トピックス賞』が授与されました。社会的インパクト、農芸化学らしさ、科学的レベルなどの観点から判断したとのこと。この発表の内容は、トピックス演題として日本農芸化学会が開催する記者会見において紹介されました。

今回の発表の「研究概要」、「トピックス性」、「波及効果」について説明いたします。下記は、学会でのトピックス演題の説明に用いた内容です。

＜研究概要＞

食後血糖値のコントロールは生活習慣病の予防として重要である。食後血糖値の変動を知る手法としてヒト試験による GI（グリセミック・インデックス）が知られているが、採血を要することから課題も多い。ILSI Japan では、簡便に食後血糖値を予測するため試験管内で食品からの糖化速度（GR）を測定する手法（GR 法）の開発を進めている。当法の実用化に向け、測定条件の最適化を行った結果、室間共同試験（3 施設）において AOAC ガイドラインの許容する分析精度を得た。今後、10 施設程度による室間共同試験を実施し、妥当性の検証を継続する予定である。

＜トピックス性＞

GR 法はヒト体内をモデル化した手法であるため、GI と比較し、簡便で安価に食後血糖値を予測でき、食品評価のスクリーニングに適する。また被験者による差もなく、GR は食品の固有値となり得る。

＜波及効果＞

近年、低糖質食品市場が活況となるなど、糖質への関心は高くなっている。当法を実用化することで GR の概念を提供し、更に GR を示した健康食品を上市することにより、国民の健康維持・増進への貢献を目指す。

＜ ILSI Japan Research Committee Topics ＞
Presentation on the ILSI Japan GR Project Was
Selected as an Outstanding Topic at the 2019
Meeting of the Japan Society for Bioscience,
Biotechnology, and Agrochemistry

HAJIME SASAKI
Leader,
GR Project
ILSI Japan

発表内容の一部を図に示します。個々の食品の GR は大きな誤差なく測定が可能となりました。さらに、個々の GR 値を加重平均することにより得られた値は、あらかじめ混合した食品を測定した GR 値と近似しており、複数の食品を混合した場合に生じる血糖値の変化の予測にも対応できる可能性を示しています。

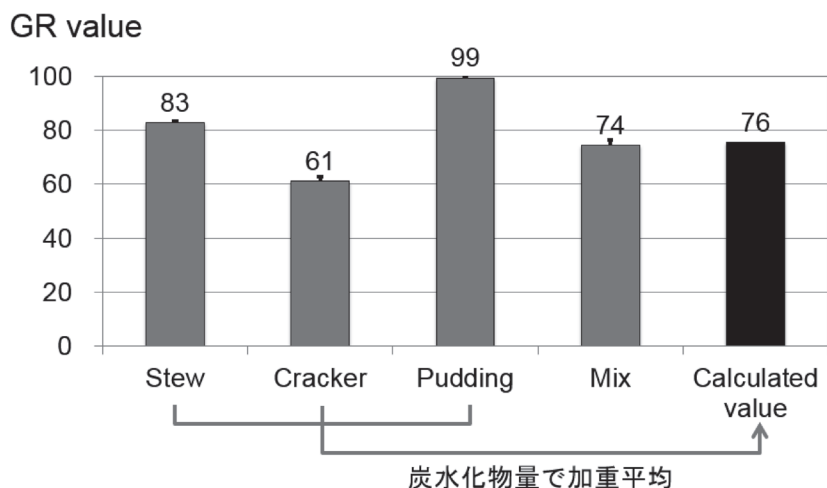


図1 GR法により得られた3種類の食品それぞれのGR値と3種類の食品を混合し測定した場合のGR値の比較
シチュー (Stew)、クラッカー (Cracker)、プリン (Pudding) の3種の食品それぞれのGR値とこれらをあらかじめ食事献立の分量で混合した混合品 (Mix: mixed meal) のGR値を示す。シチュー、クラッカー、プリンそれぞれのGR値から、献立の分量を考慮した計算により得られたGR値を参考値として示す (Calculated value)。

Figure 1 GR values of three typical foods and that of a mixture of the three foods

The GR values of each of the foods, stew, cracker and pudding are shown. The GR value of a mixed meal constituted of these three foods at typical menu ratios is also shown (Mix: mixed meal). A weighted estimate of the GR value based on the data of the three individual foods (Calculated value) gave a result comparable to that of the mixed meal.

今回の発表で、GR値とGI値の相関が高いことも示しましたが、GR値は、必ずしも血糖値と一致しない場合があると予想されます。GR値は、あくまでも食品ごとの糖化速度であり、食事条件や生理的状態の変化を反映した測定値ではないためです。しかしながら、GR値は、食品が血糖値に与える影響を予測するための基本情報として、急激な食後高血糖を回避する目的で利用することが可能と考えます。今後、GR値を食後の血糖反応に関する食品固有の特性を示す情報として活用することを目的に、検討を継続したいと考えています。

略歴

佐々木 一(ささき はじめ)

1976年 山形大学理学部生物学科卒業

1982年 名古屋大学理学部大学院生物学専攻修了

1983年～1985年 米国スタンフォード大学生命科学科ポストド
クトラルフェロー

1985年～1992年 財団法人 発生生殖学研究所

1992年 株式会社 明治 入社

2014年～2019年 神奈川工科大学栄養生命科学科教授

現在、同大学非常勤講師

2006年より ILSI Japan GR プロジェクトリーダー

研究会トピックス

ILSI Japan 健康な食事研究会 WG1 健康な食事の概念構築 2017年～2018年活動報告 『日本食の研究動向調査』

リーダー：佐々木敏（東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野）

メンバー：

黒谷 佳代（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）

児林 聡美（東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野）

小林 久峰（味の素）、大崎 紀子（花王）、斉藤 慎一郎（花王）、日比 壮信（花王）、菅沼 大行（カゴメ）、井上 拓郎（カゴメ）、梅田 涼平（カゴメ）、小幡 明雄（キッコーマン）、小松 美穂（協和発酵バイオ）、桐谷 隆嘉（キリン）、喜多 真弘（キリン）、柄澤 紀（日本ハム）、横山 慶子（ILSI Japan）

【背景】

ILSI Japan 健康な食事研究会 WG1 の役割は、ILSI Japan が提案する『科学的根拠に基づき、日本人の「健康な食事」の概念』を構築することである。ILSI Japan では、当初、「日本は世界一の健康長寿国である」という事実を支える根拠として、「日本食は健康に良い食事である」、つまり「健康な食事＝日本食」という概念を提唱しようと考えた。WG1 では、この概念の科学的妥当性を検証する為に、リサーチクエスト（RQ）として「日本食は健康に良いか？」を作成し、調査を行うことを試みようとした。しかし、日本食はバリエーションに富んでおり、我々の知る限り、「日本食」の科学的な定義は明らかになっていない。「日本食は健康に良いか？」という RQ に答えるためには、「日本食」の科学的な定義について系統的な整理が不可欠である。

【目的】

本調査では、文献データベースを用い、日本食の科学的な定義について、論文調査を行うことを目的とした。また、副次的目的として、日本食（ここでは日本食の定義にはこだわらない）を定義した論文について、「研究デザイン（記述、分析、介入）」、発行年、筆者の特徴別に整理し、考察することとした。

【方法】

WG1 では、最初に日本食の定義を明らかにするため、RQ を「日本食は定義されているか？」として論文検索をおこなった。次に、科学的に規定されている日本食に関する論文を対象に、「日本食は健康に良いか？」という RQ を設定し、論文中に記載されている日本食の内容を整理した。尚、「日本食の定義」が科学的に規定されていない場合は、「日

本食は健康に良いか？」という RQ の調査は不可能と判断し、「日本食は定義されているか？」の調査結果をもって本調査を終了することとした。

1. 評価対象論文の選択

データベース検索は、世界最大の生命科学文献データベースである PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用い、論文検索を実施した。また、検索式は「(" Japanese diet" OR "Japanese food" OR "Japanese foods" OR "Japanese diets") and ("human" or "clinical")」とした。論文の選択は、WG1 のメンバーが2つに分かれ、独立して検索を行い、1つの論文に対し、2名で論文の包含基準と除外基準で判断し、基準に適合しない論文は除外した後、採択論文を決定した。

1次スクリーニングでは、論文のタイトルと要旨を用いて、3つの包含基準（①ヒトを対象とした論文、②査読有の論文、③食事、食材、成分に関する論文）と2つの除外基準（①原著論文でない論文、②ケースレポート及びケースシリーズ）により絞り込みを行った。

2次スクリーニングでは、本文を入手し、論文の内容を精査し、上記包含基準と除外基準で判断し、最終的に絞り込み、評価対象論文を決定した。その後、2人で照合して、一致していない論文については、両者が協議の上で決定した。それでも意見が合わない場合は、WG1 のメンバーで協議し、決定した。

2. 日本食の定義の分類と評価

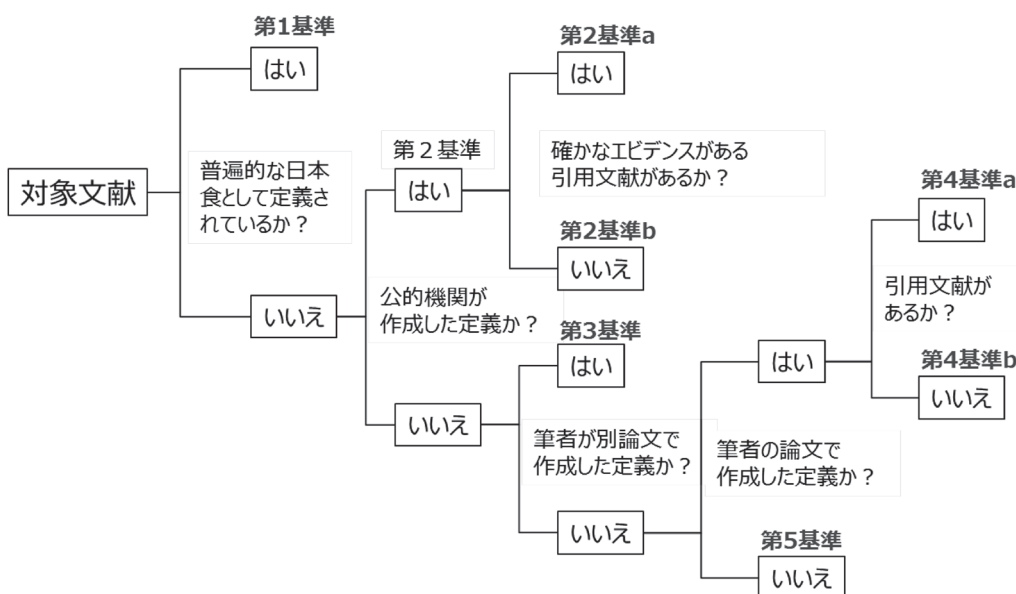


図1 日本食の定義を評価する論文分類方法

図1に示す分類方法により、評価対象論文において、日本食の定義を分類し評価した。第1基準は『普遍的な日本食として定義されているもの』とし、その判断は、『ある集団で開発された日本食の定義が別の集団で検証されているもの』とした。第2基準は第1基準以外で『公的機関が作成した定義である』とし、更にその公的機関が作成した定義が、『確かなエビデンスを示す引用文献があるもの』を第2基準aとし、『確かなエビデンスのある引用文献がないもの』を第2基準bとした。第3基準は第1基準、第2基準以外で『筆者が別論文で作成した定義である』とした。第4基準は第1基準、第2基準、第3基準以外で『その論文の中で筆者が作成した定義である』とし、その定義について『引用文献があるもの』を第4基準aとし、『引用文献がないもの』を第4基準bとした。第5基準は『第1～4基準のいずれにも該当しない』とした。更に、第1基準から第4基準に分類された論文を対象に、定義されていた日本食について栄養素レ

ベル、食品レベル（大豆、魚など）、料理レベル（味噌汁を含む）、食事レベル（ダイエットパターン等）で分類した。

3. 研究デザインの評価

研究デザインに基づき、記述疫学研究、分析疫学研究、介入研究、その他の4つのグループに論文を分類し、その論文数から日本食の疫学研究の現状を評価した。

4. その他の評価

論文の発行数の経年変化、筆頭筆者の特徴について評価した。

【結果】

1. 論文検索

設定した検索式を用いてPubMedを用い、論文検索を行った（検索日：2017年12月14日）。その結果、283報の論文がヒットした。それら論文のタイトルと要旨を用いて3つの包含基準と2つの除外基準により1次スクリーニングした結果、137報が非該当となり、146報が評価対象論文候補として選択した。更に、1次スクリーニングで評価対象論文候補として選択された146報の本文精読による2次スクリーニングを行ったところ、最終的に116報の評価対象論文を得た。

2. 日本食の定義を評価する論文分類

評価対象論文となった116報の論文を、図1の方法により分類した結果を図2に示す。その結果、第1基準『普遍的な日本食として定義されている』に該当する論文は0報であった。第2基準『公的機関が作成した定義である』は12報であった。そのうち、第2基準a『確かなエビデンスのある引用文献がある』は1報であり、第2基準b『確かなエビデンスのある引用文献がない』は11報であった。第3基準『筆者が別論文で作成した定義である』は8報であった。第4基準『筆者が論文中で作成した定義である』は58報であり、そのうち第4基準a『引用文献がある』が20報であり、第4基準b『引用文献がない』は38報であった。第5基準『第1～4基準のいずれにも該当しない』に分類された文献は47報であった。

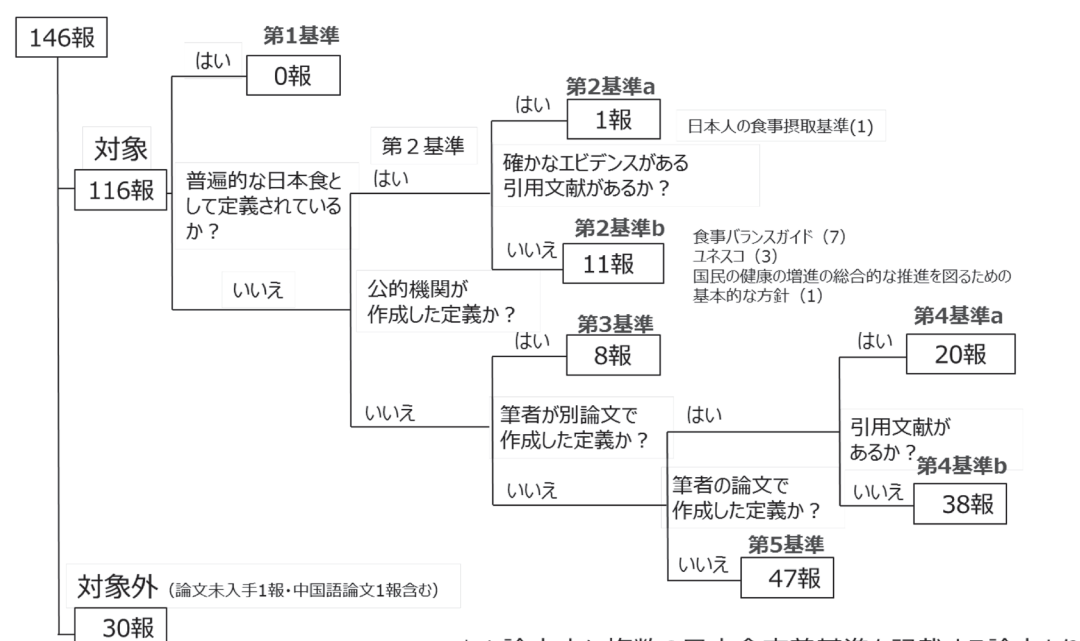


図2 日本食の定義を評価する論文分類結果

第2基準に該当した論文について筆者、掲載先、科学的根拠もしくは定義根拠について表1に示した。第2基準の論文において、第2基準a:『食事摂取基準』を用いているものは1報、第2基準b:『食事バランスガイド』を定義根拠としている文献は7報、『UNESCO』の基準を用いているものは3報、『国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針』を用いているものが1報であり、日本食の定義の根拠の多くが『食事バランスガイド』であった。

表1 第2基準に該当した公的機関が作成した日本食の定義が示されている論文とその定義根拠

筆者	論文	定義根拠
1) Nishimura	Br J Nutr. 2015; 114: 645-53.	食事バランスガイド
2) Takaizumi	Asia Pac J Clin Nutr. 2011; 20: 95-101.	食事バランスガイド
3) Kurotani	BMJ. 2016; 22; 352: i1209.	食事バランスガイド
4) Takaizumi	Public Health Nutr. 2012; 15: 399-406.	食事バランスガイド
5) Oba	J Am Diet Assoc. 2009; 109: 1540-7.	食事バランスガイド
6) Takaizumi	Nihon Koshu Eisei Zasshi. 2011; 58: 948-58.	食事バランスガイド
7) Chiba	Perm J. 2016; 20: 62-68.	UNESCO
8) Kuriyama	J Nutr Sci. 2016; 5: e41.	食事バランスガイド
9) Okubo	Nutr J. 2015; 14: 57.	日本人の食事摂取基準
10) Koyama	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016; 62: 101-7.	厚生労働省 HP Accessed on January 31, 2015. Online
11) Oita	Ambio. 2017 doi: 10.1007/s13280-017-0944-4.	UNESCO
12) Yamori	PLoS One. 2017; 12: e0176039.	UNESCO

3. 日本食の定義を評価する論文分類

それぞれの論文で定義されていた日本食について、栄養素レベル、食品レベル（大豆、魚など）、料理レベル（味噌汁を含む）、食事レベル（食事パターン等）で分類した結果を表2に示す。その結果、日本食の分類からも定義が多様であることが明らかとなったとともに、食品レベルで日本食を定義している論文が最も多かった。次に論文数が多かったのは食事レベルで日本食を定義したもので、日本食の定義として食事バランスガイドを採用しているものが最も多かった（7報/20報）。

表2 定義された日本食の分類と論文数とその論文の分類*

栄養素レベル	食品レベル	料理レベル	食事レベル
11 報 第2a & 第4a 基準: 1 報 第3 基準: 1 報 第4a 基準: 3 報 第4b 基準: 5 報 第4a & 第4b 基準: 1 報	35 報 第2a & 第4a 基準: 1 報 第2b & 第4b 基準: 1 報 第3 基準: 3 報 第4a 基準: 8 報 第4b 基準: 22 報	11 (味噌汁5含む) 報 第2a & 第4a 基準: 1 報 第3 基準: 1 報 第4a 基準: 3 報 第4b 基準: 6 報	20 報 第2a 基準: 8 報 第2a & 第4a 基準: 1 報 第4a 基準: 5 報 第4b 基準: 5 報 第4a & 第4b 基準: 1 報

*一論文中に複数の食品分類および日本食定義基準を記載する論文あり

4. 研究デザイン

評価対象となった論文116報について、研究デザインによる分類を行った結果を図3に示す。その結果、記述疫学研究24報、分析疫学研究68報、介入研究20報、その他4報となり、最も多い研究デザインは分析疫学研究であった。介入研究は20報と比較的少なかった。

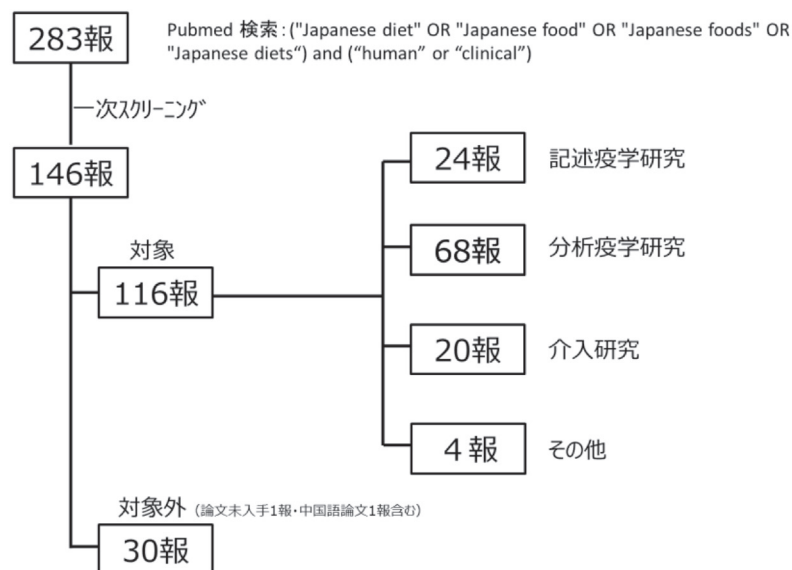


図3 日本食の定義を評価する論文の研究デザイン

5. 年ごとの論文発行数

評価対象となった論文 116 報について、年ごとの論文発行数についてまとめた (図 4)。その結果、2000 年以降、論文数が増加している傾向が認められ、2016 年にはこれまでで最も多い 9 報の論文が発行されていた。

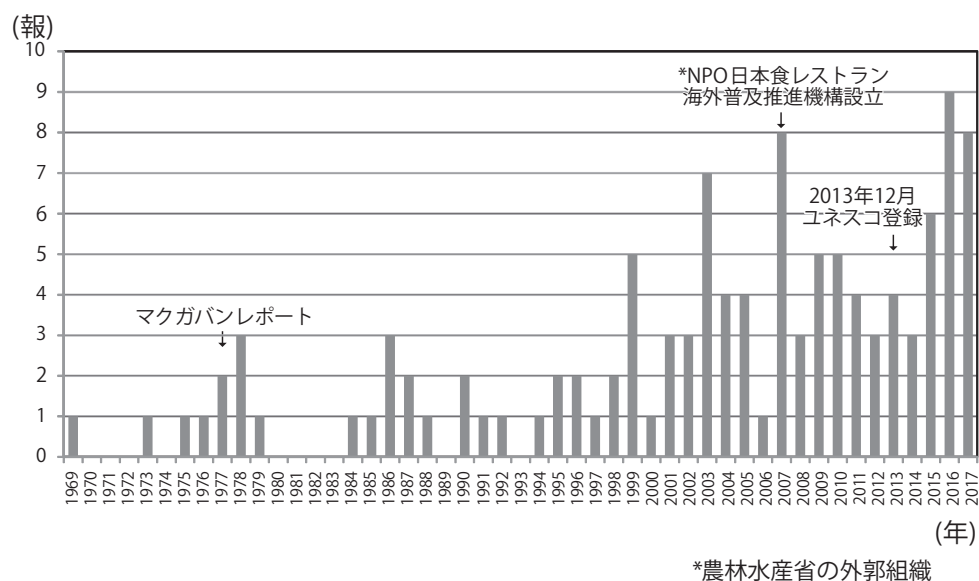


図4 評価対象論文 116 報の発行年と論文数

6. 筆頭筆者の特徴

評価対象となった論文 116 報について筆頭筆者の特徴を調査した。その結果、筆頭筆者 116 名中、日本人もしくは日本国内機関に所属する者が 103 名 (89%) で、その他 (日本国外) が 13 名 (11%) であった (図 5)。つまり、評価対象論文のほとんどが日本人もしくは日本国内機関所属者が実施した栄養疫学研究であった。

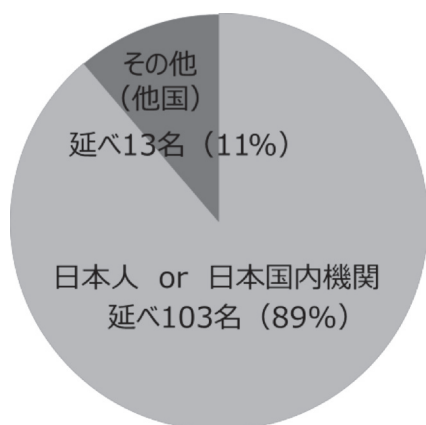


図5 評価対象論文116報の筆頭筆者の出身

【考察】

今回の調査で見えた「日本食」研究の特徴・問題点と今後の課題について考察するにあたり、今回調査を実施したWG1メンバーにアンケート調査を実施した。さらに、「日本食」を定義し、その「日本食」が健康であるか否かを評価することを目的として「日本食」の研究を今後進めるにあたっての課題を考察した。

●これまでの「日本食」に関する研究の特徴や問題点

- ・「日本食」の定義が論文により多岐に亘っている。

例：研究者の主観で特徴を定義、現在の日本人が食べている食事や食材、日本人が古くから食べてきた食材 など

- ・「日本食」の研究が体系化されていない。

これは、多くの研究が散発的であり、長期間に亘って一貫した研究を行っている例が無いことにもよると考えられる。また、その背景には、日本社会の栄養疫学への理解が低く、学問として軽視されている可能性がある。

- ・他の食（DASH食、地中海食、他の国の食）と「日本食」とを比較した研究が少ない。
- ・日本人の研究者による論文が多く、海外で実施された「日本食」の試験が少ない。
- ・個々の食材と健康との関連性についての研究は多いが、食事と健康との関連性についての研究は少ない。
- ・ランダム化比較試験が少なく、論文の質が高いものも少ない。

●「日本食」を定義し、その「日本食」が健康であるか否かを評価することを目的として「日本食」の研究を今後進めるにあたっての課題について

(1) 「日本食」の定義の有無について

ユネスコ無形文化遺産に登録された「和食；日本人の伝統的な食文化」のように、社会学・文化人類学的に「日本食」を定義することは可能かもしれない。しかし、その健康への影響を他の食と比較する際に参照できるような、定量的・栄養疫学的である普遍的な「日本食」の定義は、今回実施した論文検索の結果をもとに行うことは困難と考えられた。これは、既報の範囲では、論文の筆者がそれぞれに独自の考え方で「日本食」の定義を行っている状況であり、その定義の科学的な妥当性に疑義があることによる。例えば、緑茶や米、納豆、刺身、豆腐といった食材の摂取頻度、 $\omega 3/\omega 6$ 脂肪酸の比、植物性蛋白/動物性蛋白比等で定義することを考えた場合においても、なぜそれらの食材や栄養素で「日本食」が定義できるのか、という根拠をまず科学的に示す必要がある。また、ある集団において定義した日本食が、他の集団においても同様に定義できるといった普遍的な定義となることが必要である。

《課題》

- ・「日本食」を定義するには、それを目的とする一連の研究（仮説の構築から検証まで）が必要である。また、実施に

あたっては、国内地域差を均質化するために、多地域での大規模な調査も必要である。

・「日本食」を定義するにあたり、以下の2つの視点について考慮が必要と考える。

①他の国の食との比較

「日本食」を特徴付ける要素は何か？

地中海スコアのように、「日本食」スコアといったものを設定できないか？

②時間軸：どのような時点、時期、期間の食に注目すると良いのか？

(2)「日本食」の優位性評価について

日本人の平均寿命や健康寿命はいずれも世界的にトップレベルを維持しており、そこに食が影響している可能性は高い。しかし、前項の通り、今回調査した結果から「日本食」を定義づけることができなかったため、「日本食」が健康か？西洋食と比較して優れているか？という点については、判断することができなかった。また、いわゆる日本食の特徴においても、例えばナトリウムの摂取量が多いように、血圧を適正に維持するといった観点ではネガティブな要素もある。そのため、「日本食」を定義した後にその要素ごとで、個々の健康指標に対する影響を考察する必要もあると考えられた。

《課題》

- ・他の国の食と比較して「日本食」に健康の維持・増進という点で優位性があるか否かを議論するためには、まず、「日本食」を明確に定義することが必要である。
- ・加えて、その比較にあたっては、「健康」を一つの指標（ex. 高血圧、心疾患、ガン等）に対して定義しない限り、日本食を構成する各要素とそれぞれの健康指標との関係に落とし込んで考察する必要も生じる。

【提言（まとめ）】

今回、WG1では、①「日本食は定義されているか？」、②その「日本食は健康に良いか？」という2点を明らかにすることを目的に、PubMedを用い、調査を実施した。その結果、上述の通り、①「日本食」の明確な定義を見出すことはできず、それゆえ、②「日本食」が他の食と比較して健康か否かを判断することができなかった。本調査を実施した後に、調査内容と深く関連する疫学研究として、日本食または和食を食事調査および食事パターンの分析方法で実施した研究のシステマティック・レビューを行った論文（Suzuki N, et al. Characteristics of the Japanese Diet Described in Epidemiologic Publications: A Qualitative Systematic Review. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) . 2018; 64: 129-137.）と、日本人を対象として主成分分析をもとに食事パターンを抽出した研究のシステマティック・レビューを行い、主要な食事パターンの分類、再現性、および類似性について評価した論文（Murakami K, et al. A systematic review of principal component analysis-derived dietary patterns in Japanese adults: are major dietary patterns reproducible within a country?. Adv Nutr (accepted 24 September 2018) .）が報告された。Suzukiらは、同じ日本食と命名された食事内容でも、研究者間によって異なっていること、日本食の内容分析では、16カテゴリーを集約し、上位5つは大豆・大豆製品、魚介、野菜、米、みそ汁であること、日本食の食事パターンについては主食・おかず・汁物などの要素の組み合わせであることを報告している。また、Murakamiらは、「Japanese pattern（日本型パターン）」と「Healthy pattern（健康的パターン）」と「Prudent pattern（良識的パターン）」の再現性は高く、また、この3つの食事パターンには共通点（きのこ類・海藻類・野菜類・いも類・果物類・豆類・漬物類の高摂取）が見られたことを報告している。しかし、これら論文で見出された食事パターンは各論文の筆者による定性的な定義の上に立脚しており、より定量的な定義（他の国での研究や全世界的な研究でも観察されるか？）が求められるものであり、本報告で見出された課題と共通している。よって今後、ヒトの健康の維持・増進に対する「日本食」の優位性を世界的に示し、「健康な食事＝日本食」という概念を提唱するためには、まず、「日本食」を明確に定義することが不可欠である。しかし、そのハードルは非常に高い。

上述の目的で、社会学・文化人類学的にではなく栄養学的に「日本食」の定義や優位性の検証を行うためには、「日本食」に関する記述疫学研究を系統立てて実施し、その結果を海外の食と比較することから始まる。その後、分析疫学研究や介入研究に展開していく必要があり、栄養疫学をはじめ様々な分野の専門家が集まり検討することが求められる。ただ、「日本食」の定義に関する研究は、その過程において、日本人の食が健康にどのように関係しているかを示すことにつながるものであり、その研究成果は日本国民にフィードバックできる内容になると考えられる。よって、海外の研究者に頼るのではなく、日本の研究者がリードして研究を進めるべきテーマであるが、テーマの大きさからして、その推進を国が主導し、かつ、長期間に亘る研究資金の提供を担保できる仕組みを構築することが必要であると思われる。そのためには、国立の研究機関や国立大学に専門の部門を創設するのも1つの方法であろうし、ILSIのような団体や、関連する業界からのサポートも重要である。

一方、『日本人にとっての健康な食事』を社会実装するという観点では、日本人の健康と密接に関連する幾つかの栄養成分に着目して情報提供等を行うといった手法を取り入れることも有用であろう。例えば、高血圧予防のためのDASH食のように、日本人にとってなじみやすい目標食を構築することも一つの選択肢である。そのためには、既存論文のレビューから要素の抽出を行い、健康に与える影響の評価が出来るようなスコアを開発し、そのスコアをベースに研究を推進していくといったアプローチが考えられる。加えて、研究を推進しエビデンスを蓄積すると同時に、このような「健康な食事」を一般に普及させるためには、国民全体が容易にこれらの情報にアクセスできる環境を整備することも重要である。将来的には、IoT技術を活用することで、得られたエビデンスや個人の健康データ、さらには私たち一人一人が今、必要とするパーソナライズされた「健康な食事」に、常に容易にアクセス可能な社会システムを構築していくことが求められる。

最後に、今回の調査結果を受け、ILSI Japanとしては、グローバル化が進み、ハイテンポで変化する時代を鑑み、『日本食』の立ち位置を見据えた研究を、世界の中の日本という視点と、20世紀から21世紀への時系列の中での変化を意識して行っていく必要があると考える。

※各文献の文末は本調査で分類したその論文の扱っている日本食の定義根拠による分類 / 日本食

<参考文献>

- 1) Nishimura T, et al. Adherence to the food-based Japanese dietary guidelines in relation to metabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr.* 2015; 114: 645-653. (2b/ 食事)
- 2) Takaizumi K, et al. Influence of awareness of the Japanese Food Guide Spinning Top on eating behavior and obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20: 95-101. (2b/ 食事)
- 3) Kurotani K, et al. Quality of diet and mortality among Japanese men and women: Japan Public Health Center based prospective study. *BMJ.* 2016; 352: i1209. (2b/ 食事)
- 4) Takaizumi K, et al. Impact of awareness of the Japanese Food Guide Spinning Top on eating behaviour. *Public Health Nutr.* 2012; 15: 399-406. (2b/ 食事)
- 5) Oba S, et al. Diet based on the Japanese Food Guide Spinning Top and subsequent mortality among men and women in a general Japanese population. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 1540-1547. (2b/ 食事)
- 6) Takaizumi K, et al. [Change of awareness level of the Japanese Food Guide Spinning Top and relation with sociodemographic and health-related characteristics]. *Nihon Kosho Eisei Zasshi.* 2011; 58: 948-958. (2b/ 食事)
- 7) Chiba M, et al. Development and Application of a Plant-Based Diet Scoring System for Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Perm J.* 2016; 20: 62-68. (2b/ 食事)

- 8) Kuriyama N, et al. Development of a food-based diet quality score for Japanese: associations of the score with nutrient intakes in young, middle-aged and older Japanese women. *J Nutr Sci*. 2016; 5: e41. (2b/ 食事)
- 9) Okubo H, et al. Designing optimal food intake patterns to achieve nutritional goals for Japanese adults through the use of linear programming optimization models. *Nutr J*. 2015; 14: 57. (2a・4a/ 栄養素・食品・料理)
- 10) Koyama T, et al. Relationship of Consumption of Meals Including Grain, Fish and Meat, and Vegetable Dishes to the Prevention of Nutrient Deficiency: The INTERMAP Toyama Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2016; 62: 101-107. (2b・4a/ 食事)
- 11) Oita A, et al. Food nitrogen footprint reductions related to a balanced Japanese diet. *Ambio*. 2017; [Epub ahead of print] (2b・4a/ 食事)
- 12) Yamori Y, et al. Soy and fish as features of the Japanese diet and cardiovascular disease risks. *PLoS One*. 2017; 12: e0176039. (2b・4a/ 食品)
- 13) Tomata Y, et al. Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71: 1322-1328. (4a/ 食事)
- 14) Wen CP, et al. Changes in serum cholesterol and coronary heart disease mortality associated with changes in the postwar Japanese diet. *Am J Clin Nutr*. 1973; 26: 616-619. (5/ 対象外)
- 15) Nomura A, et al. Breast cancer and diet among the Japanese in Hawaii. *Am J Clin Nutr*. 1978; 31: 2020-2025. (4b/ 料理)
- 16) Shibata K, et al. Relationship Between Urinary Concentrations of Nine Water-soluble Vitamins and their Vitamin Intakes in Japanese Adult Males. *Nutr Metab Insights*. 2014; 7: 61-75. (5/ 対象外)
- 17) Yoshikawa E, et al. Association between frequency of fried food consumption and resilience to depression in Japanese company workers: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 156. (4a/ 食品)
- 18) Zhang R, et al. The Difference in Nutrient Intakes between Chinese and Mediterranean, Japanese and American Diets. *Nutrients*. 2015; 7: 4661-4688. (4a/ 栄養素)
- 19) Nakamura M, et al. Japanese and Western diet and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 608-615. (4b/ 食品)
- 20) Sugiyama M, et al. Glycemic index of single and mixed meal foods among common Japanese foods with white rice as a reference food. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: 743-752. (5/ 対象外)
- 21) Kikuchi S, et al. Cerebral activation focusing on strong tasting food: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*. 2005; 16: 281-283. (4a/ 食品)
- 22) Ishizaki S, et al. Effects of a fixed dietary intake on changes in red blood cell delta-aminolevulinate dehydratase activity and hemolysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2006; 16: 597-610. (非該当/ 対象外)
- 23) Iwamoto M, et al. Walnuts lower serum cholesterol in Japanese men and women. *J Nutr*. 2000; 130: 171-176. (非該当/ 対象外)
- 24) Fan R, et al. Sustaining Effect of Intensive Nutritional Intervention Combined with Health Education on Dietary Behavior and Plasma Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Nutrients*. 2016; 8: e560. (3/ 食品, 料理 (みそ汁))
- 25) Hirayama F, et al. Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54: 909-917. (3/ 食品)
- 26) Egami I, et al. A simple food frequency questionnaire for Japanese diet--Part II. Reproducibility and validity for nutrient intakes. *J Epidemiol*. 1999; 9: 227-234. (非該当/ 対象外)
- 27) Sanpei R, et al. Video-endoscopic comparison of swallowing waxy rice mochi and waxy wheat mochi: improvement

- of a traditional Japanese food that presents a choking hazard. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2014; 78: 472-477. (非該当 / 対象外)
- 28) Goto K, et al. Globalization, localization and food culture: perceived roles of social and cultural capitals in healthy child feeding practices in Japan. *Glob Health Promot.* 2014; 21: 50-58. (非該当 / 対象外)
- 29) Yamada M, et al. Estimation of caffeine intake in Japanese adults using 16 d weighed diet records based on a food composition database newly developed for Japanese populations. *Public Health Nutr.* 2010; 13: 663-672. (5/ 対象外)
- 30) Kuratsune M, et al. Dietary fiber in the Japanese diet as investigated in connection with colon cancer risk. *Jpn J Cancer Res.* 1986; 77: 736-738. (4a/ 栄養素)
- 31) Nakamura K, et al. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition.* 2002; 18: 415-416. (4a/ 料理)
- 32) Hirai K, et al. Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese diets. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1986; 32: 363-372. (4a/ 栄養素)
- 33) Kobayashi S, et al. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr.* 2011; 14: 1200-1211. (非該当 / 対象外)
- 34) Kawamura H, et al. Intake and excretion of ⁹⁹Tc in a common sea alga, hijiki (*Hizikia fusiforme*), as ingested in the daily diet—a measurement in an adult male. *Radiat Prot Dosimetry.* 2003; 105: 61-64. (非該当 / 対象外)
- 35) Sasaki S, et al. Development of substituted fatty acid food composition table for the use in nutritional epidemiologic studies for Japanese populations: its methodological backgrounds and the evaluation. *J Epidemiol.* 1999; 9: 190-207. (5/ 対象外)
- 36) Suzuki T, et al. Japanese dietary pattern consistently relates to low depressive symptoms and it is modified by job strain and worksite supports. *J Affect Disord.* 2013; 150: 490-498. (4b/ 食事)
- 37) Fu M, et al. Comparison of diet, physical activity and serum lipids between Chinese and Japanese: Chengdu-Fukuoka Study. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1996; 27: 26-30. (非該当 / 対象外)
- 38) Hirayama F, et al. Dietary Nutrients and Urinary Incontinence in Japanese Adults. *Low Urin Tract Symptoms.* 2013; 5: 28-38. (非該当 / 対象外)
- 39) Sonoda T, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci.* 2004; 95: 238-242. (4b/ 食品)
- 40) Fritz H, et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8: e81968. (非該当 / 対象外)
- 41) Mower HF, et al. Analysis of fecal bile acids and diet among the Japanese in Hawaii. *J Nutr.* 1978; 108: 1289-96. (4b/ 食品)
- 42) Omura T, et al. Geographical distribution of cerebrovascular disease mortality and food intakes in Japan. *Soc Sci Med.* 1987; 24: 401-407. (4b/ 食品)
- 43) Tsunoda N, et al. Vegetable dishes, dairy products and fruits are key items mediating adequate dietary intake for Japanese adults with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2015; 53: 786-790. (非該当 / 対象外)
- 44) Visioli F, et al. Polyphenols and cardiovascular disease: a critical summary of the evidence. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11: 1186-1190. (非該当 / 対象外)
- 45) Nakamura Y, et al. A Japanese diet and 19-year mortality: national integrated project for prospective observation of non-communicable diseases and its trends in the aged, 1980. *Br J Nutr.* 2009; 101: 1696-1705. (4b/ 食事)
- 46) Tanabe FH, et al. [Food consumption and dietary factors involved in health and disease in Nikkeis: systematic review]. *Rev Saude Publica.* 2013; 47: 634-646. (非該当 / 対象外)
- 47) Kimura S, et al. Gender differences in childhood food preference: evaluation using a subjective picture choice

- method. *Pediatr Int.* 2014; 56: 389-394. (4b/ 料理)
- 48) Kaneko K, et al. Utilization and requirement of dietary protein taking into account the dermal and miscellaneous nitrogen losses in Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1988; 34: 459-467. (非該当 / 対象外)
- 49) Nakamura Y, et al. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem.* 2008; 56: 2536-2540. (4b/ 食品)
- 50) Horie R, et al. Comparative studies on the relation between nutritional conditions and blood pressure levels of two rural populations with lower incidences of ischemic heart diseases in Japan and Spain. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 16 Suppl 8: S38-39. (4b/ 栄養素)
- 51) Fukuda S, et al. Pattern of dietary fiber intake among the Japanese general population. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 99-103. (5/ 対象外)
- 52) Hirayama F, et al. Dietary intake of six minerals in relation to the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010; 19: 572-577. (5/ 対象外)
- 53) Manabe M. Saltiness enhancement by the characteristic flavor of dried bonito stock. *J Food Sci.* 2008; 73: S321-325. (4b/ 食品)
- 54) Hatano S, et al. Stroke mortality and proportional expenditure on selected food items in Japanese communities. *Ann Clin Res.* 1984; 16 Suppl 43: 163-169. (5/ 対象外)
- 55) Adlercreutz H, et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 1093-100. (4b/ 食品)
- 56) Yoshino K, et al. Trends in dietary intake of folate, vitamins B6, and B12 among Japanese adults in two rural communities from 1974 through 2001. *J Epidemiol.* 2005; 15: 29-37. (5/ 対象外)
- 57) Dunn JE Jr, et al. Cancer epidemiology in the San Francisco Bay Area. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1977; 47: 93-98. (5/ 対象外)
- 58) Yano K, et al. Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31: 1270-9. (3/ 食品)
- 59) Ishihara J, et al. Food frequency questionnaire is a valid tool in the nutritional assessment of Brazilian women of diverse ethnicity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009; 18: 76-80. (5/ 対象外)
- 60) Udagawa K, et al. Mid-term evaluation of "Health Japan 21": focus area for the nutrition and diet. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17 Suppl 2: 445-52. (非該当 / 対象外)
- 61) Maeda H, et al. Effects of agar (kanten) diet on obese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 40-46. (4b/ 食品)
- 62) Insull W Jr, et al. Studies of arteriosclerosis in Japanese and American men. I. Comparison of fatty acid composition of adipose tissue. *J Clin Invest.* 1969; 48: 1313-27. (3/ 栄養素)
- 63) Kobayashi C, et al. Experience-induced changes in taste identification of monosodium glutamate. *Physiol Behav.* 2002; 75: 57-63. (4b/ 栄養素)
- 64) Hirose K, et al. Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci.* 2007; 98: 1431-1438. (4b/ 食事)
- 65) Ogunlele AJ, et al. Effect of fish oil and safflower oil in common Japanese diet on human plasma fatty acid composition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1990; 36: 423-430. (4b/ 食事)
- 66) Kuramoto T, et al. No increase in antibodies to six food antigens in Japanese patients with IgA nephropathy. *Tokai J Exp Clin Med.* 1991; 16: 239-244. (非該当 / 対象外)
- 67) Kato I, et al. Per capita foods/nutrients intake and mortality from gastrointestinal cancers in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1987; 78: 453-459. (4b/ 食品)

- 68) Fukushima T, et al. Food intake, serum lipids and amino acids of school children in agricultural communities in Japan. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 207-210. (4b/ 食品)
- 69) Fukuwatari T, et al. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008; 54: 223-229. (非該当 / 対象外)
- 70) Miyake Y, et al. Dietary intake of seaweed and minerals and prevalence of allergic rhinitis in Japanese pregnant females: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 614-621. (4b/ 食品)
- 71) Sobko T, et al. Dietary nitrate in Japanese traditional foods lowers diastolic blood pressure in healthy volunteers. *Nitric Oxide.* 2010; 22: 136-140. (4b/ 食品)
- 72) Yukawa GS, et al. Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. *Biochemistry (Mosc).* 2004; 69: 70-74. (5/ 対象外)
- 73) Katagiri R, et al. Iodine Excretion in 24-hour Urine Collection and Its Dietary Determinants in Healthy Japanese Adults. *J Epidemiol.* 2016; 26: 613-621. (4b/ 栄養素)
- 74) Matsuda-Inoguchi N, et al. Estimation of nutrient intake by the new version of Japanese food composition tables in comparison with that by the previous version. *Tohoku J Exp Med.* 2001; 194: 229-239. (5/ 対象外)
- 75) Kutoh E, et al. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naïve type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine.* 2012; 41: 435-441. (4a/ 食事)
- 76) Imaeda N, et al. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013; 59: 281-288. (4b/ 食品)
- 77) Guo H, et al. Association of Japanese dietary pattern with serum adiponectin concentration in Japanese adult men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22: 277-284. (4a/ 食品)
- 78) -79) [No authors listed] Dietary and other risk factors of ulcerative colitis. A case-control study in Japan. Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 19: 166-171. (5/ 対象外)
- 80) Kimura N, et al. Vitamin intake in Japanese women college students. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2003; 49: 149-155. (5/ 対象外)
- 81) [No authors listed] A case-control study of ulcerative colitis in relation to dietary and other factors in Japan. The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl 8: 9-12. (5/ 対象外)
- 82) Muraki S, et al. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci.* 2007; 12: 317-320. (5/ 対象外)
- 83) Akehi Y, et al. VLCD-induced weight loss improves heart rate variability in moderately obese Japanese. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001; 226: 440-445. (5/ 対象外)
- 84) Stemmermann G, et al. Epidemiologic pathology of gastric ulcer and gastric carcinoma among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst.* 1977; 58: 13-20. (5/ 対象外)
- 85) Suga H, et al. Effect of seasonality on the estimated mean value of nutrients and ranking ability of a self-administered diet history questionnaire. *Nutr J.* 2014; 13: 51. (5/ 対象外)
- 86) Miki T, et al. Dietary patterns derived by reduced rank regression (RRR) and depressive symptoms in Japanese employees: The Furukawa nutrition and health study. *Psychiatry Res.* 2015; 229: 214-219. (5/ 対象外)
- 87) Montani A, et al. Food/nutrient intake and risk of atrophic gastritis among the *Helicobacter pylori*-infected

- population of northeastern Japan. *Cancer Sci.* 2003; 94: 372-377. (4a/ 食品, 料理 (みそ汁))
- 88) Sugiyama H, et al. Internal exposure to (210)Po and (40)K from ingestion of cooked daily foodstuffs for adults in Japanese cities. *J Toxicol Sci.* 2009; 34: 417-425. (非該当 / 対象外)
- 89) Okuda N, et al. Food sources of dietary sodium in the Japanese adult population: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur J Nutr.* 2017; 56: 1269-1280. (4b/ 料理 (みそ汁))
- 90) Yamasaki K, et al. Soy and Soy Products Intake, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality in Japan: The Jichi Medical School Cohort Study. *Asia Pac J Public Health.* 2015; 27: 531-541. (4b/ 食品)
- 91) Pierce BL, et al. Measuring dietary acculturation in Japanese Americans with the use of confirmatory factor analysis of food-frequency data. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 496-503. (4a/ 食品)
- 92) Minatoya M, et al. Relationship of serum isoflavone, insulin and adiponectin levels with breast cancer risk. *Breast Cancer.* 2015; 22: 452-461. (非該当 / 対象外)
- 93) Ohba S, et al. Eating habits and pancreas cancer. *Int J Pancreatol.* 1996; 20: 37-42. (非該当 / 対象外)
- 94) Sakamoto N, et al. The effect of diet on blood vitamin K status and urinary mineral excretion assessed by a food questionnaire. *Nutr Health.* 1999; 13: 1-10. (4b/ 食品)
- 95) Niu K, et al. The traditional Japanese dietary pattern and longitudinal changes in cardiovascular disease risk factors in apparently healthy Japanese adults. *Eur J Nutr.* 2016; 55: 267-279. (5/ 対象外)
- 96) Freire RD, et al. Nutritional status of Japanese-Brazilian subjects: comparison across gender and generation. *Br J Nutr.* 2003; 89: 705-713. (4b/ 食品, 料理)
- 97) Hirose K, et al. Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2003; 107: 276-282. (5/ 対象外)
- 98) Iwasaki M, et al. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1607-1614. (非該当 / 対象外)
- 99) Iizumi H, et al. Effect of food consumption pattern on total serum cholesterol level: a methodological approach. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1986; 32: 205-218. (4a/ 食品)
- 100) Mitsuoka T. [The effect of nutrition on intestinal flora]. *Nahrung.* 1984; 28: 619-625. (非該当 / 対象外)
- 101) Hankin JH, et al. Dietary patterns among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res.* 1975; 35: 3259-3264. (4b/ 食品, 料理)
- 102) Mishima I, et al. Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 1005-1009. (5/ 対象外)
- 103) Nagata C, et al. Associations of acrylamide intake with circulating levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24: 249-254. (5/ 対象外)
- 104) Okita M, et al. n-3 and n-6 fatty acid intake and serum phospholipid fatty acid composition in middle-aged women living in rural and urban areas in Okayama Prefecture. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1995; 41: 313-323. (5/ 対象外)
- 105) Yano K, et al. Childhood cultural experience and the incidence of coronary heart disease in Hawaii Japanese men. *Am J Epidemiol.* 1979; 109: 440-450. (5/ 対象外)
- 106) Ohi G, et al. Changes in dietary fiber intake among Japanese in the 20th century: a relationship to the prevalence of diverticular disease. *Am J Clin Nutr.* 1983; 38: 115-121. (非該当 / 対象外)
- 107) Takada H, et al. Eating habits, activity, lipids and body mass index in Japanese children: the Shiratori Children Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 470-476. (5/ 対象外)
- 108) Ishizuki Y, et al. [Urinary iodide excretion in Japanese people and thyroid dysfunction]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1992; 68: 550-556. (5/ 対象外)

- 109) Shimazu T, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007; 36: 600-609. (4a/ 食事)
- 110) Tamaki J, et al. Stages of change for salt intake and urinary salt excretion: baseline results from the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. *Hypertens Res.* 2004; 27: 157-166. (5/ 対象外)
- 111) Nakamura M, et al. Feasibility and effect on blood pressure of 6-week trial of low sodium soy sauce and miso (fermented soybean paste). *Circ J.* 2003; 67: 530-534. (4b/ 食品)
- 112) Yamanouchi T, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol.* 1992; 263: E268-273. (非該当 / 対象外)
- 113) Stemmermann GN, et al. Gastrointestinal carcinoma in the Japanese of Hawaii: a status report. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1977; 47: 169-172. (非該当 / 対象外)
- 114) Yano K, et al. The effects of childhood residence in Japan and testing language on cognitive performance in late life among Japanese American men in Hawaii. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 199-204. (5/ 対象外)
- 115) Tajima K, et al. Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1985; 76: 705-716. (4b/ 食品, 料理)
- 116) Mshui ME, et al. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 220: 133-138. (5/ 対象外)
- 117) Michikawa T, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009; 18: 1-7. (5/ 対象外)
- 118) Kamao M, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53: 464-470. (5/ 対象外)
- 119) Uenishi T, et al. Role of foods in irregular aggravation of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2003; 30: 91-97. (5/ 対象外)
- 120) Sakai H, et al. Food-based diet quality score in relation to depressive symptoms in young and middle-aged Japanese women. *Br J Nutr.* 2017; 117: 1674-1681. (5/ 対象外)
- 121) Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1262-1265. (5/ 対象外)
- 122) Hozawa A, et al. Relationship between serum isoflavone levels and disability-free survival among community-dwelling elderly individuals: nested case-control study of the Tsurugaya project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68: 465-472. (5/ 対象外)
- 123) Hirayama F, et al. Folate intake associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010; 19: 103-109. (5/ 対象外)
- 124) Greenway F, et al. A clinical trial testing the safety and efficacy of a standardized *Eucommia ulmoides* Oliver bark extract to treat hypertension. *Altern Med Rev.* 2011; 16: 338-347. (5/ 対象外)
- 125) Oba S, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Nutr J.* 2013; 12: 165. (5/ 対象外)
- 126) Katsuyama H, et al. Usual dietary intake of fermented soybeans (Natto) is associated with bone mineral density in premenopausal women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2002; 48: 207-215. (4b/ 食品)
- 127) Tominaga S. Decreasing trend of stomach cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1987; 78: 1-10. (非該当 / 対象外)
- 128) Ito Y, et al. A population-based follow-up study on mortality from cancer or cardiovascular disease and serum carotenoids, retinol and tocopherols in Japanese inhabitants. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006; 7: 533-546. (非該当 / 対象外)

- 129) Finegold SM, et al. Fecal microbial flora in Seventh Day Adventist populations and control subjects. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30: 1781-1792. (5/ 対象外)
- 130) Fukushima Y, et al. Coffee and green tea as a large source of antioxidant polyphenols in the Japanese population. *J Agric Food Chem.* 2009; 57: 1253-1259. (5/ 対象外)
- 131) Seino F, et al. Dietary lipids and incidence of cerebral infarction in a Japanese rural community. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1997; 43: 83-99. (4b/ 栄養素)
- 132) Burchfiel CM, et al. Characteristics associated with rapid decline in forced expiratory volume. *Ann Epidemiol.* 1996; 6: 217-227. (4a/ 食事)
- 133) Tsuda M, et al. Marked increase in the urinary level of N-nitrosothioprolin after ingestion of cod with vegetables. *Cancer Res.* 1988; 48: 4049-4052. (4b/ 料理)
- 134) Koga M, et al. Mediators of the effects of rice intake on health in individuals consuming a traditional Japanese diet centered on rice. *PLoS One.* 2017; 12: e0185816. (4a/ 食品)
- 135) Inomaki R, et al. A Japanese diet with low glycaemic index and glycaemic load is associated with both favourable and unfavourable aspects of dietary intake patterns in three generations of women. *Public Health Nutr.* 2017; 20 (5/ 対象外)
- 136) Takahashi M, et al. [Development of a new method for simple dietary education in elderly individuals with diabetes mellitus]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2002; 39 (非該当 / 対象外)
- 137) Sanaka M, et al. Effects of agar and pectin on gastric emptying and post-prandial glycaemic profiles in healthy human volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 1151-1155. (4b/ 食品)
- 138) Takamura N, et al. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan. *Eur J Nutr.* 2004; 43: 285-287. (4b/ 栄養素)
- 139) Takezaki T, et al. Risk factors of thyroid cancer among women in Tokai, Japan. *J Epidemiol.* 1996; 6: 140-147. (4a・4b/ 栄養素, 食事)
- 140) Miura T, et al. Rice cake ileus--a rare and ethnic but important disease status in east-southern Asia. *Intern Med.* 2011; 50: 2737-2739. (4b/ 食品)
- 141) Cheung LK, et al. Mechanisms of Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Acid Loss from Pacific Saury and Comparison of Their Retention Rates after Various Cooking Methods. *J Food Sci.* 2016; 81: C1899-1907. (非該当 / 対象外)
- 142) Sakamoto S, et al. Pre-germinated brown rice could enhance maternal mental health and immunity during lactation. *Eur J Nutr.* 2007; 46: 391-396. (5/ 対象外)
- 143) Sawada N. Risk and preventive factors for prostate cancer in Japan: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *J Epidemiol.* 2017; 27: 2-7. (非該当 / 対象外)
- 144) Sawada R, et al. Fat Content Modulates Rapid Detection of Food: A Visual Search Study Using Fast Food and Japanese Diet. *Front Psychol.* 2017; 8: 1033. (5/ 対象外)
- 145) Morimoto A, et al. Low prevalence of metabolic syndrome and its components in rural Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2008; 216: 69-75. (4b/ 食品)
- 146) Terasaki H, et al. Association of lifestyle and body structure to ocular axial length in Japanese elementary school children. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17: 123. (4b/ 食事)

尚、次頁より評価対象論文となった116報について、まとめを記載する。

別表 評価対象116報

文献 No.	筆頭著者、掲載年	日本食の定義の分類と引用文献		定義された日本食の分類 (食事・栄養素・食品・料理)	研究 デザイン
		定義	引用文献		
1)	Nishimura T, 2015	2b	食事バランスガイド	食事	分析
2)	Takaizumi K, 2011	2b	食事バランスガイド	食事	分析
3)	Kurotani K, 2016	2b	食事バランスガイド	食事	分析
4)	Takaizumi K, 2012	2b	食事バランスガイド	食事	分析
5)	Oba S, 2009	2b	食事バランスガイド	食事	分析
6)	Takaizumi K, 2011	2b	食事バランスガイド	食事	記述
7)	Chiba M, 2016	2b	UNESCO	食事	介入
8)	Kuriyama N, 2016	2b	食事バランスガイド	食事	分析
9)	Okubo H, 2015	2a	食事摂取基準	栄養素、食品、料理	記述
		4a	Masset G,et al.J Nutr.2009;139:1541-1548 Maillot M,et al.Am J Prev Med.2012;42:174-179 Gao X,et al.J Nutr. 2006 ;136:1341-1346.		
10)	Koyama T, 2016	2b	厚生労働省 HP Accessed on January 31, 2015. Online,	食事	分析
		4a	Yoshiike N.Nutr Rev 2007 ;65:149-154.		
11)	Oita A, 2017	2b	UNESCO	食事	その他
		4a	Shimazu T,et al.Int J Epidemiol. 2007;36:600-609.		
12)	Yamori Y, 2017	2b	UNESCO	食品	分析
		4a	World Health Organization, World Health Statistics 2016 Oxidat Med Cell Longev. 2013: Article ID 707421.		

13)	Tomata Y, 2016	4a	Okubo H, et al.Public Health Nutr. 2010;13:1080-1089 Nanri A, et al.J Epidemiol. 2012;22:205-215.	食事	分析
14)	Wen CP, 1973	5		対象外	分析
15)	Nomura A, 1978	4b		料理	分析
16)	Shibata K, 2014	5		対象外	介入
17)	Yoshikawa E, 2016	4a	Hibbeln JR.Lancet.1998;351:1213. Ochanomizu Univ Web library -Institutional Repository (in Japanese). 2014. http://hdl.handle.net/10083/56094 .	食品	分析
18)	Zhang R, 2015	4a	国民健康栄養調査	栄養素	記述
19)	Nakamura M, 2001	4b		食品	分析
20)	Sugiyama M, 2003	5		対象外	介入
21)	Kikuchi S, 2005	4a	"The Pickled Plum and the Japanese Sword: Japanese Wisdom Exemplified in History." Tokyo: Japan International Cultural Exchange Foundation; 1992.	食品	介入
24)	Fan R, 2016	3	Guo H, et al.Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22:277-284.	食品、料理（みそ汁）	介入
25)	Hirayama F, 2010	3	Mori M,et al.Mol Nutr Food Res. 2009 ;53:191-200.	食品	分析
29)	Yamada M, 2010	5		対象外	記述
30)	Kuratsune M, 1986	4a		栄養素	記述
31)	Nakamura K, 2002	4a		料理	記述
32)	Hirai K, 1986	4a		栄養素	記述
35)	Sasaki S, 1999	5		対象外	記述

36)	Suzuki T, 2013	4b		食事	分析
39)	Sonoda T, 2004	4b		食品	分析
41)	Mower HF, 1978	4b		食品	分析
42)	Omura T, 1987	4b		食品	分析
45)	Nakamura Y, 2009	4b		食事	分析
47)	Kimura S, 2014	4b		料理	介入
49)	Nakamura Y, 2008	4b		食品	記述
50)	Horie R, 1990	4b		栄養素	分析
51)	Fukuda S, 2007	5		対象外	分析
52)	Hirayama F, 2010	5		対象外	分析
53)	Manabe M, 2008	4b		食品	介入
54)	Hatano S, 1984	5		対象外	分析
55)	Adlercreutz H, 1991	4b		食品	分析
56)	Yoshino K, 2005	5		対象外	記述
57)	Dunn JE Jr, 1977	5		対象外	記述
58)	Yano K, 1978	3	Tillotson JL, et al.Am J Clin Nutr. 1973;26:177-184.	食品	分析
59)	Ishihara J, 2009	5		対象外	その他
61)	Maeda H, 2005	4b		食品	介入
62)	Insull W Jr, 1969	3	Insull W Jr, et al.Am J Clin Nutr. 1968 ;21:753-777.	栄養素	分析
63)	Kobayashi C, 2002	4b		栄養素	介入
64)	Hirose K, 2007	4b		食事	分析
65)	Ogunleiyee AJ, 1990	4b		食事	介入
67)	Kato I, 1987	4b		食品	記述
68)	Fukushima T, 1999	4b		食品	分析
70)	Miyake Y, 2006	4b		食品	分析
71)	Sobko T, 2010	4b		食品	介入
72)	Yukawa GS, 2004	5		対象外	介入
73)	Katagiri R, 2016	4b		栄養素	分析
74)	Matsuda-Inoguchi N, 2001	5		対象外	記述
75)	Kutoh E, 2012	4a		食事	介入
76)	Imaeda N, 2013	4b		食品	記述
77)	Guo H, 2012	4a		食品	分析

78)	Kawasaki T, 1998	5	対象外	介入
79)	[No authors listed], 1994	5	対象外	分析
80)	Kimura N, 2003	5	対象外	分析
81)	[No authors listed], 1995	5	対象外	分析
82)	Muraki S, 2007	5	対象外	分析
83)	Akehi Y, 2001	5	対象外	介入
84)	Stemmermann G, 1977	5	対象外	分析
85)	Suga H, 2014	5	対象外	分析
86)	Miki T, 2015	5	対象外	分析
87)	Montani A, 2003	4a	食品、料理（みそ汁）	分析
89)	Okuda N, 2017	4b	料理（みそ汁）	分析
90)	Yamasaki K, 2015	4b	食品	記述
91)	Pierce BL, 2007	4a	食品	記述
94)	Sakamoto N, 1999	4b	食品	分析
95)	Niu K, 2016	5	対象外	分析
96)	Freire RD, 2003	4b	食品、料理（みそ汁）	記述
97)	Hirose K, 2003	5	対象外	分析
99)	Iizumi H, 1986	4a	食品	記述
101)	Hankin JH, 1975	4b	食品、料理（みそ汁）	分析
102)	Mishima I, 2005	5	対象外	分析
103)	Nagata C, 2015	5	対象外	分析
104)	Okita M, 1995	5	対象外	分析
105)	Yano K, 1979	5	対象外	分析
107)	Takada H, 1998	5	対象外	分析
108)	Ishizuki Y, 1992	5	対象外	分析
109)	Shimazu T, 2007	4a	食事	分析
110)	Tamaki J, 2004	5	対象外	分析
111)	Nakamura M, 2003	4b	食品	介入
114)	Yano K, 2000	5	対象外	分析
115)	Tajima K, 1985	4b	食品、料理	分析
116)	Mshui ME, 1999	5	対象外	介入
117)	Michikawa T, 2009	5	対象外	分析

118)	Kamao M, 2007	5		対象外	記述
119)	Uenishi T, 2003	5		対象外	記述
120)	Sakai H, 2017	5		対象外	分析
121)	Rodriguez BL, 1999	5		対象外	分析
122)	Hozawa A, 2013	5		対象外	分析
123)	Hirayama F, 2010	5		対象外	分析
124)	Greenway F, 2011	5		対象外	介入
125)	Oba S, 2013	5		対象外	分析
126)	Katsuyama H, 2002	4b		食品	分析
129)	Finegold SM, 1977	5		対象外	分析
130)	Fukushima Y, 2009	5		対象外	記述
131)	Seino F, 1997	4b		栄養素	分析
132)	Burchfiel CM, 1996	4a	Yano K, et al.Am J Clin Nutr. 1978;31:1270-1279.	食事	分析
133)	Tsuda M, 1988	4b		料理	その他
134)	Koga M, 2017	4a	Nakaji S,et al.Eur J Nutr. 2002; 41:244-248.	食品	分析
135)	Inomaki R, 2017	5		対象外	記述
137)	Sanaka M, 2007	4b		食品	介入
138)	Takamura N, 2004	4b		栄養素	分析
139)	Takezaki T, 1996	4a	Ezaki H, et	栄養素、食事	記述
		4b	al.Cancer.1992;70:808-814.		
140)	Miura T, 2011	4b		食品	記述
142)	Sakamoto S, 2007	5		対象外	介入
144)	Sawada R, 2017	5		対象外	その他
145)	Morimoto A, 2008	4b		食品	分析
146)	Terasaki H, 2017	4b		食事	分析

●会 報●

I. 会員の異動 (敬称略)

入会

入会年月日	所 属	氏 名
2019.7.8		小野 道子 (個人賛助会員)
2019.7.15		柿 秀之 (個人賛助会員)

退会

退会年月日	社名
2019.3.18	富士フイルム(株)
2019.6.5	ロート製薬(株)

II. ILSI Japanの主な動き (2019年4月~6月)

* 会場欄に特記ない場合は ILSI Japan 会議室にて開催

3月27日 (前号未掲載のため、追記)

AAT プロジェクト (データベース WG): 東大庄野先生とデータベースや予測ツールについて議論。食品成分の毒性情報データベース構築に向け、既存の毒性情報収載データベースの収集とそれぞれの仕様に関する整理を実施していく。

3月28日 (前号未掲載のため、追記)

食品微生物研究部会 (芽胞菌研究分科会): 分科会打合せ。分科会で確立した高温性の偏性嫌気性芽胞形成菌の分析方法について3月までに乳業協会、乳業技術協会、精糖工業会、全国清涼飲料工業会に趣旨と詳細を説明し、会員企業様への情報共有化のお願いを実施している。全国清涼飲料工業会では5/22の技術委員会で会員企業への情報共有、8月発刊予定のソフトドリンクス技術資料に試験法について掲載する方向で調整中。今回は試験方法の詳細や修正点など意見交換を実施。ILSI のホームページ等に掲載可能な試験方法文書の形式など調整中。

3月28日 (前号未掲載のため、追記)

AAT プロジェクト (ILSI Europe 協働 2020 国際ワークショップ): 2020年10月22日(木) - 23日(金)、横浜で限定公開 (AAT 関連メンバー等) にて開催予定。今回は ILSI Europe とプログラム委員会を Web で開催。

4月1日 第8回栄養とエイジング国際会議の運営に関して、JTB コミュニケーションデザインと業務委託契約。クレジットカード決済とWEBによる参加登録の委託。4月1日—10月31日まで。

4月2日 食品微生物研究部会: 独立行政法人製品評価技術基盤機構との連携・協力に関する覚書延長。

4月2日 栄養とエイジング国際会議組織委員会
・学会への広報活動の協力依頼 (会員企業から3名の選出)

- ・WEBでの告知方法についての説明
 - ・プログラム内容及びスケジュール確認
 - ・後援団体と招待客の確認
 - 4月12日 食品リスク研究部会：新旧役員で引き継ぎを行うとともに、今後の活動の進め方について協議。
 - 4月16日 健康な食事研究会 WG1 事務局打合せ：6月5日に予定されている全体会議の準備。WG1の報告書を「イルシー」誌139号に投稿する件の最終確認。
- 東大佐々木研究室
- 4月16日 健康な食事研究会 WG2：中食業界への惣菜協会を通じてのアンケート内容と今後の進め方の確認をした。
 - 4月18日 第2回国際協力委員会
 - ・第1回委員会の議事録の確認
 - ・台湾食品添加物規制改正案『食品添加物使用範囲及限量標準草案』について
 - ・BeSeTo以外の他支部との連携についてご相談
 - ・第85回コーデックス連絡協議会資料レビュー
 - 4月25日 第8回栄養とエイジング国際会議 広報活動キックオフミーティング。アプローチすべき学会と後援団体を確認。ポスター及びチラシの配布先の優先順位の確認。
 - 4月26日 第2回理事会
 - ・ILSI Japan 会員入退会
 - ・研究会、部会報告
 - ・新寄付講座の今後
 - ・IUFOST Japan (International Union of Food Science and Technology) の ILSI Japan の委任理事(再任)について
 - ・本部理事会報告
 - ・その他
 - 5月8日 健康な食事研究会 WG2：サプリーダーが外食業界の調査を進めるためのヒアリングを行った。いきなりインタビューではなく簡単なアンケートから個別訪問形式で行うこととした。
- アドバイザー会社訪問
- 5月13日 AAT プロジェクト（腸管吸収性 WG）：部会、昭和薬科大学山崎浩史先生講演会。
 - 5月13日 第8回栄養とエイジング国際会議 パネルディスカッションに関する打ち合わせ
- 慶応大学
- 5月13日 健康推進協力センター（CHP）：Project PAN（Physical Activity and Nutrition）“身体活動と栄養”プロジェクト：横浜市社会福祉協議会主催「体操と栄養 まるっと健康教室～TAKE10!®で自分の生活を見直してみませんか？」
- 横浜市荏田地域ケアプラザ
- 5月27日 情報委員会（栄養学レビュー編集会議）：
 - ・27巻3号通巻104号、5/10発刊
 - ・5月20日に会員全員宛の「発刊お知らせメール」送信
 - ・27巻4号通巻105号、採択論文4報、翻訳、監修終了締→8月10日発刊予定
 - 5月27日 CHP：Project PAN “身体活動と栄養”プロジェクト：横浜市社会福祉協議会主催「体操と栄養 まるっと健康教室～TAKE10!®で自分の生活を見直してみませんか？」
- 横浜市荏田地域ケアプラザ
- 5月31日 健康な食事研究会 WG2：サプリーダーが日本惣菜協会を訪問。アンケート調査の依頼に関して相談。
- 日本惣菜協会

- 6月4日 健康な食事研究会 WG2：惣菜協会を訪問した際の報告、ならびに外食業界に関するアドバイザーへのヒアリング内容の共有。
- 6月5日 健康な食事研究会 WG1：全体会議発表内容を確認した。
①「健康な食事」「健康」の定義を明確にする
② WG1-3 の有機的なつながりに関して議論する
③ WG2, 3 の調査結果の科学的文献検索を WG1 が担当する
- 6月5日 健康な食事研究会全体会議：
①各 WG からの報告
② WG1-3 の有機的な連携に関する議論
③「健康な食事」に関する共通概念についての議論。
第8回「栄養とエイジング」国際会議に向けて発表内容・要旨準備の確認。
- 6月5日 健康な食事研究会 WG3：第8回「栄養とエイジング」国際会議までのスケジュール・分担確認。市町村・小中学校・大学などのヒアリング。
- 6月7日 食品リスク研究部会：定例会議、役員紹介、2019年活動計画、今後の活動方針について協議。
- 6月7日 AAT プロジェクト：第2回定例会議。毒性学会発表内容の確認、データベース WG 進捗報告、腸管吸収 WG 進捗報告、2020 国際会議進捗報告、東京農業大学清水誠先生講演会。
- 6月10日 第3回国際協力委員会
・ ILSI SEAR Food Packaging symposium の Speaker 招聘者について
・ 11th BeSeTo 会議のトピックスについて
・ 情報源リンク切れ防止プログラム（定期自動チェック→アラート）のご紹介
- 6月10日 CHP:Project PAN “身体活動と栄養”プロジェクト：横浜市社会福祉協議会主催「体操と栄養 まるっと健康教室～TAKE10!®で自分の生活を見直してみませんか？」
横浜市荏田地域ケアプラザ
- 6月11日 健康な食事研究会 WG1：「栄養素の優先度と栄養バランスを充足するのに必要な時間」に関して、WG1 のリーダーの佐々木先生より文献を提供いただき、研究会メンバー全員に共有した。
- 6月14日 健康な食事研究会 WG2：日本惣菜協会会員企業様を対象とした Web アンケートを実施。
- 6月18日 栄養研究部会：2019年第2回栄養研究部会会議を開き、第8回「栄養とエイジング」国際会議開催に向け、役割分担などを討議した。
- 6月21日 食品微生物研究会：第2回部会、分科会進捗報告、勉強会「食品・農業分野における大気圧低温プラズマ殺菌法」京都繊維工芸大学、井沢先生、櫻井先生。
- 6月24日 CHP:Project PAN “身体活動と栄養”プロジェクト：横浜市社会福祉協議会主催「体操と栄養 まるっと健康教室～TAKE10!®で自分の生活を見直してみませんか？」
横浜市荏田地域ケアプラザ
- 6月25日 第8回栄養とエイジング国際会議 WEB 参加登録受付開始
- 6月27日 CHP：Project DIET (Dietary Improvement and Education with TAKE 10!®) “途上国栄養改善と栄養教育”プロジェクト：NJPPP（栄養事業推進プラットフォーム）の委託事業運営委員会にて、「インドネシアでの給食提供による栄養改善プロジェクト Phase 2」を提案し承認された。また、「栄養強化米を用いたカンボジアでの職場（工場）における栄養改善効果実証試験」の結果を報告した。
三会堂ビル
9階石垣記念ホール、東京
- 6月28日 情報委員会：栄養学レビュー105号打合せ刷へ

Ⅲ. 発刊のお知らせ

栄養学レビュー（Nutrition Reviews® 日本語版） 第 27 巻第 3 号 通巻 104 号（2019/SPRING）

脳機能に対する食事の潜在的効果

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 8

[特別論文]

食事、腸内細菌叢と脳機能の関連

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 8

[特別論文]

炎症性腸疾患における大豆由来の生理活性化合物の役割

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 9

[特別論文]

母親の葉酸（folic acid）過剰補給と子孫の神経発生への影響

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 10

[特別科学]

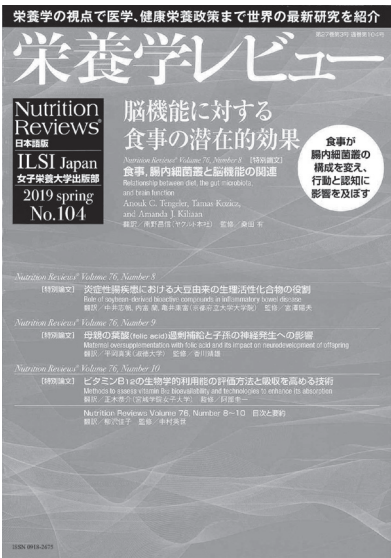
ビタミン B₁₂ の生物学的利用能の評価方法と吸収を高める技術

定価：本体 2,100 円（税別）

＊ ILSI Japan 会員には毎号 1 部無料で配布いたします

＊ その他購入方法

ILSI Japan 会員	ILSI Japan 事務局にお申し込み下さい（1 割引になります）
非会員	下記販売元に直接ご注文下さい。 （女子栄養大学出版部 TEL：03-3918-5411 FAX：03-3918-5591）



IV. ILSI Japan 出版物

ILSI Japan 出版物は、ホームページからも購入お申し込みいただけます。

下記以前の号については ILSI Japan ホームページをご覧ください。

(<http://www.ilsijapan.org/ilsijapan.htm>)

○ 定期刊行物

【イルシー】

イルシー 138 号

- ・食品の機能性の現状と将来について
- ・ Japan-EU Economic Partnership Agreement: Sanitary and Phytosanitary Measures and Food Safety Aspects
- ・高温嫌気性芽胞菌 *Moorella thermoacetica* 芽胞に対する脂肪酸エステル作用
- ・「健康づくりのための身体活動指針（アクティブガイド）」の科学的根拠（エビデンス）
- ・脳機能を支える身体活動と栄養
- ・生活習慣と腸内細菌叢
- ・異所性脂肪とインスリン抵抗性
- ・生ビール製造における微生物検査法の開発
- ・安全性・体内動態評価に向けた Organ-on-a-chip の開発
- ・＜研究所紹介＞
株式会社 明治 「明治イノベーションセンター」
- ・FAO/WHO 合同食品規格計画
第 40 回コーデックス栄養・特殊用途食品部会報告
- ・ILSI 2019 本部総会報告
- ・特定非営利活動法人国際生命科学研究機構
平成 31 年通常総会の報告

イルシー 137 号

- ・ILSI Japan CHP と私
- ・健康長寿を支える骨格筋と食品成分
- ・運動と栄養による動脈硬化の改善効果
- ・油と腸内フローラから考える健康科学の新展開
- ・健康寿命延伸につながる食事
- ・食品をはじめとする化学物質の安全性確保において動物実験がなぜ「まだ」必要なのか？
- ・＜研究所紹介＞

山崎製パングループの研究開発体制：21 世紀の食の最先端と文化創造への挑戦

- ・ 東京大学 ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」主催シンポジウム
「機能性食品科学の基盤から実用化に至る統合的成果と新たな息吹き」レポート

- ・ < ILSI の仲間たち >

第 10 回 BeSeTo 会議

【栄養学レビュー（Nutrition Reviews® 日本語版）】

栄養学レビュー 第 27 巻第 3 号 通巻第 104 号 (2019/SPRING)

脳機能に対する食事の潜在的効果

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 8

【特別論文】

食事、腸内細菌叢と脳機能の関連

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 8

【特別論文】

炎症性腸疾患における大豆由来の生理活性化合物の役割

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 9

【特別論文】

母親の葉酸（folic acid）過剰補給と子孫の神経発生への影響

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 10

【特別論文】

ビタミン B₁₂ の生物学的利用能の評価方法と吸収を高める技術

栄養学レビュー 第 27 巻第 2 号 通巻第 103 号 (2019/WINTER)

腸内細菌—腸—脳軸

最新知見と展望

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 7

【巻頭論文】

腸内マイクロバイオーームと脳機能の関係

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 5

【特別論文】

米ぬか成分の抗炎症作用

【特別論文】

2 型糖尿病患者における低レベル慢性炎症に対するビタミン D 介入効果の系統的レビューおよび無作為化対照試験のメタ解析

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 6

【最新科学】

タンパク質補助食品の摂取を食事中にするか食間にするかが、レジスタンス運動による成人の身体組成変化に与える影響：系統的レビュー

【最新科学】

胎児のエピジェネティックプログラミングと発育に及ぼす妊娠中のメチル供与栄養素摂取の重要な役割

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 7

【最新科学】

乳清タンパク質の補充が女性の身体組成の変化に及ぼす影響：系統的レビューおよびメタ解析

○ 安全性

	誌名等	発行年月	注文先
研究委員会報告書	加工食品の保存性と日付表示—加工食品を上手に楽しく食べる話— 〔ILSI・イルシー〕別冊Ⅲ〕	1995. 5	
研究部会報告書	食物アレルギーと不耐症	2006. 6	
ILSI Japan Report Series	食品に関わるカビ臭（TCA）その原因と対策 A Musty Odor (TCA) of Foodstuff: The Cause and Countermeasure （日本語・英語 合冊）	2004.10	
ILSI Japan Report Series	食品の安全性評価のポイント	2007. 6	
ILSI Japan Report Series	清涼飲料水における芽胞菌の危害とその制御	2011.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	ADI 一日摂取許容量（翻訳）	2002.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	食物アレルギー	2004.11	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	毒性学的懸念の閾値（TTC） —食事中に低レベルで存在する毒性未知物質の評価ツール—（翻訳）	2008.11	
その他	ビタミンおよびミネラル類のリスクアセスメント（翻訳）	2001. 5	
その他	食品中のアクリルアミドの健康への影響（翻訳） （2002 年 6 月 25～27 日 FAO/WHO 合同専門家会合報告書 Health Implication of Acrylamide in Food 翻訳）	2003. 5	
その他	好熱性好酸性菌— <i>Alicyclobacillus</i> 属細菌—	2004.12	建帛社
その他	<i>Alicyclobacillus</i>	2007. 3	シュプリンガー・ ジャパン
その他	毒性学教育講座 上巻	2011.12	
その他	毒性学教育講座 下巻	2015. 1	

○ バイオテクノロジー

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	バイオ食品—社会的受容に向けて （バイオテクノロジー応用食品国際シンポジウム講演録）	1994. 4	建帛社
研究部会報告書	バイオ食品の社会的受容の達成を目指して	1995. 6	
研究部会報告書	遺伝子組換え食品 Q&A	1999. 7	
ILSI Japan Report Series	生きた微生物を含む食品への遺伝子組換え技術の応用を巡って	2001. 4	
ILSI Japan Report Series	遺伝子組換え食品を理解する II	2010. 9	
その他	FAO/WHO レポート「バイオ食品の安全性」（第 1 回専門家会議翻訳）	1992. 5	建帛社
その他	食品に用いられる生きた遺伝子組換え微生物の安全性評価 （ワークショップのコンセンサス・ガイドライン翻訳）	2000.11	

○ 栄養・エイジング・運動

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	栄養とエイジング（第1回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	1993.11	建帛社
国際会議講演録	高齢化と栄養（第2回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	1996. 4	建帛社
国際会議講演録	長寿と食生活（第3回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	2000. 5	建帛社
国際会議講演録	ヘルスプロモーションの科学（第4回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	2005. 4	建帛社
国際会議講演録	「イルシー」No. 94 ＜特集：第5回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞ ヘルシーエイジングを目指して～ライフステージ別栄養の諸問題	2008. 8	
国際会議講演録	Proceedings of the 5th International Conference on "Nutrition and Aging" （第5回「栄養とエイジング」国際会議講演録 英語版）CD-ROM	2008.12	
国際会議講演録	「イルシー」No. 110 ＜特集：第6回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞ 超高齢社会のウェルネス—食料供給から食行動まで	2012. 9	
栄養学レビュー特別号	ケログ栄養学シンポジウム「微量栄養素」—現代生活における役割	1996. 4	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」—健康増進と競技力向上のために—	1997. 2	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養会議「ライフステージと栄養」	1997.10	建帛社
栄養学レビュー特別号	水分補給—代謝と調節—	2006. 4	建帛社
栄養学レビュー特別号	母体の栄養と児の生涯にわたる健康	2007. 4	建帛社
研究部会報告書	パーム油の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅰ）	1994.12	
研究部会報告書	魚介類脂質の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅱ）	1995. 6	
研究部会報告書	畜産脂質の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅳ）	1995.12	
研究部会報告書	魚の油—その栄養と健康—	1997. 9	
ILSI Japan Report Series	食品の抗酸化機能とバイオマーカー	2002. 9	
ILSI Japan Report Series	「日本人の肥満とメタボリックシンドローム —栄養、運動、食行動、肥満生理研究—」（英語版 CD-ROM 付）	2008.10	
ILSI Japan Report Series	「日本の食生活と肥満研究部会」報告	2011.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	油脂の栄養と健康（付：脂肪代替食品の開発）（翻訳）	1999.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	食物繊維（翻訳）	2007.12	
その他	最新栄養学（第5版～第10版）（“Present Knowledge in Nutrition”邦訳）		建帛社
その他	世界の食事指針の動向	1997. 4	建帛社

○ 糖類

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	国際シンポジウム 糖質と健康 （ILSI Japan 20周年記念国際シンポジウム講演録・日本語版）	2003.12	建帛社
国際会議講演録	Nutrition Reviews—International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health（ILSI Japan 20周年記念国際シンポジウム講演録）	2003. 5	
ILSI Japan Report Series	食品の血糖応答性簡易評価法（GR法）の開発に関する基礎調査報告書	2005. 2	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	炭水化物：栄養と健康	2004.12	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康—新しい知見の評価（翻訳）	1998. 3	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	甘味—生物学的、行動学的、社会的観点（翻訳）	1998. 3	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	う触予防戦略（翻訳）	1998. 3	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	栄養疫学—可能性と限界（翻訳）	1998. 3	
その他	糖類の栄養・健康上の諸問題	1999. 3	

○ 機能性食品

	誌名等	発行年月	注文先
研究部会報告書	日本における機能性食品の現状と課題	1998. 7	
研究部会報告書	機能性食品の健康表示 ― 科学的根拠と制度に関する提言 ―	1999.12	
研究部会報告書	上記英訳 “Health Claim on Functional Foods”	2000. 8	
ILSI Japan Report Series	日本における機能性食品科学	2001. 8	
ILSI Japan Report Series	機能性食品科学とヘルスクレーム	2004. 1	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	プロバイオティクス、プレバイオティクスと腸内菌叢（翻訳）	2014. 9	

○ CHP

	誌名等	発行年月	注文先
TAKE10! [®]	「いつまでも元気」に過ごすための運動・栄養プログラム「TAKE10! [®] 」冊子第5版	2014. 3	
TAKE10! [®]	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10! [®] 」のかんたんごはん	2008. 2	
TAKE10! [®]	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10! [®] 」のかんたんごはん2	2008. 2	
TAKE10! [®]	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10! [®] 」のかんたんごはん2冊セット	2008. 2	
TAKE10! [®]	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10! [®] 」DVD 基礎編＋応用編（2枚組）	2009. 4	

編集後記

本年4月30日に30年続いた「平成」が終わり、5月1日から新たに「令和」の時代が始まった。日本は大変長い歴史を積み上げ今日に至っているが、この機会に将来を少々考えてみた。

これからの時代、サステナビリティという概念を抜きに将来を考えることはできない。ご存知のようにサステナビリティとは、「持続可能」と訳されるが、2015年に国連サミットで採択された、SDGs（エスディーゼーズ：Sustainable Development Goals 持続可能な開発目標）が最近よく取り上げられる。SDGsは持続可能な世界を実現するための17のゴールと169のターゲットから構成され、2016年から2030年までの国際目標とされている。このゴールは環境問題にとどまらず、社会、経済、自然環境、人権など、包括的に世界の課題を網羅している。そこで、このSDGsが我々にどう関わるのかを考えてみたい。

まず17のゴールとは以下のとおりである。

- | | |
|-----------------------|----------------------|
| ① 貧困をなくそう | ⑩ 人や国の不平等をなくそう |
| ② 飢餓をゼロに | ⑪ 住み続けられるまちづくりを |
| ③ すべての人に健康と福祉を | ⑫ つくる責任 つかう責任 |
| ④ 質の高い教育をみんなに | ⑬ 気候変動に具体的な対策を |
| ⑤ ジェンダー平等を実現しよう | ⑭ 海の豊かさを守ろう |
| ⑥ 安全な水とトイレを世界中に | ⑮ 陸の豊かさを守ろう |
| ⑦ エネルギーをみんなに、そしてクリーンに | ⑯ 平和と公正をすべての人に |
| ⑧ 働きがいも経済成長も | ⑰ パートナリーシップで目標を達成しよう |
| ⑨ 産業と技術革新の基盤をつくろう | |

それぞれを見ると、政治的な取り組みが必要な目標もあるが、我々個人や企業、団体が意識することで貢献できるゴールも多々あるように思う。特にILSIの一員として、積極的に取り組むべき課題も多い。

国連が採択した世界の目標、と他人事のように捉えず、我々が地道に努力し続けることこそが、少しでもそのゴールに近づく方法ではないだろうか。そうすることで、これからの「令和」の時代、またそれを超えて遠い将来にわたり持続可能な世界が実現し、長く続くことを願いたい。

(HN)

イルシー
ILSI JAPAN No.139

2019年8月 印刷発行

特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構 (ILSI JAPAN)

会 長 宮澤 陽夫

理事長 安川 拓次

〒102-0083 東京都千代田区麹町3-5-19

にしかわビル5階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

印刷：日本印刷(株)

(無断複製・転載を禁じます)

- From HEISEI to REIWA; The Role of ILSI Japan
- Future Direction of Utilization of NGS in Microbial Analysis in Food Industry
- MiFuP Safety: A Database Service for Finding Genes Associated with Harmful Functions in Microbial Genome Sequences
- Development of Chemical Toxicity Prediction System (AI-SHIPS) Using Toxicity Related Big Data
- A Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Predict Chemical Concentrations in Livers after Virtual Oral Doses
- The Transition of Operation of the Type 1 Usage Regulation Examination at the Research and Development Stage in Japan and Its Evaluation, as an Applicant Viewpoint
- 〈Research Institute of ILSI Japan Members〉
The Nisshin OilliO Group's R&D
- ILSI Japan Biotechnology Research Committee:
Workshop on Application of Data Transportability in ERA of Genetically Modified Plants
- The Workshop on Safety Assessments for Highly Purified Food/Food Additives Produced with Genetically Modified Microorganisms
- Report of the 51st Session of the Codex Committee on Food Additives
- 〈Flash Report〉
 - Progress Briefing Meeting of ILSI Japan Healthful Diet Research Committee
 - ILSI Japan Food Microorganisms Task Force Symposium 2019: Future Prospects of Next Generation Sequencing for Food Safety
- 〈ILSI Japan Research Committee Topics〉
 - Presentation on the ILSI Japan GR Project Was Selected as an Outstanding Topic at the 2019 Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry
 - Healthful Diet Research Committee
Working Group1 (Definition of Healthful Diet)
Trend Survey of "Japanese Diet" Research