

組換え DNA の安全性に関する考察	1986
OECD : Recombinant DNA Safety Considerations. OECD, Paris	
<p>OECD が 1986 年に発表した報告書。組換え DNA の産業利用をにらんで、発酵施設内における組換え微生物の利用、および組換え DNA 生物の農業、環境分野における環境中での利用の安全性に関して考察している。</p> <p>報告書は下記の 5 章よりなっている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 第一章 組換え DNA 技術の利用 第二章 安全性の考察 第三章 工業での大規模利用 第四章 環境および農業への利用 第五章 まとめと勧告 <p>第一章では、大規模工業利用、農業および環境への利用の現状と将来展望について記されている。第二章では、リスクアセスメントの方法、組換え体のリスクアセスメントに関する考察を記し、大規模工業利用に関連した安全性の考察、農業および環境利用に関連した安全性の考察について記している。</p> <p>第三章では、組換え DNA 技術により作製された生物の大規模工業利用の際の安全性確保のための一般的原则を記している。また、組換え体の有害性は非組換え体の有害性と同様に評価、管理ができること、有害性の低い生物については最小限の制御と封じ込め方法でよいと考えられることから、優良工業製造規範 (Good Industrial Large-Scale Practice, GILSP) という概念を示している。これはこれまでの発酵工業における製造規範に則ったものであり、安全性の高いと考えられる組換え体についてはこれまで発酵工業で利用されてきた製造規範と同様の方法で大規模工業利用できるとするものである。</p> <p>環境および農業への利用については第四章に記されている。ここでは、組換え体を環境中で利用する際の安全性評価における考慮事項を、実際に環境に有害影響が生じるために起こる必要性のある一連の事象、即ち、環境における使用、環境における生存、増殖および伝播、種または生物系との相互作用、環境への影響、にわけて考察しており、どのような項目についてどのような観点から考察すればよいかについて記している。環境への影響に関しては、重大な環境へのインパクトにつながる要因として下記を挙げている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 病原菌、感染症および競合者、捕食者、宿主、共生生物など他の生物に対する影響 2) 無機物質循環、窒素固定など生物地球化学的プロセスへの関与 3) 放出生物の遺伝形質、表現形質の安定性 4) 生態系における他の生物への遺伝物質転移の可能性 5) 利用後、生物数が異常に増加することによる影響 <p>また、環境および農業に特化して勧告として、ケース・バイ・ケースで安全性評価を行うこと、ステップ・バイ・ステップで利用を進めるべきことを記している。</p> <p>さらに、添付資料において、一般的な科学的考慮事項、人間の健康に関連した考慮事項、環境および農業に関する考慮事項、既存の生物および組換え体の人間や植物、動物に対する潜在的危険性等について記している。環境および農業に関する考慮事項は下記のようなものであり、さらに各項目に関して細部項目が記されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> A. DNA 供与体および受容体に関する生態学的特性 B. 組換え体の環境での利用 C. 組換え体の環境における生存、増殖、伝播 <ol style="list-style-type: none"> 1. 検出、同定、監視方法 2. 生存、増殖、伝播に影響する特性 D. 組換え体の生態系との相互作用 <ol style="list-style-type: none"> 1. 標的集団と非標的集団 2. 安定性 3. 伝播の経路 E. 環境に対する潜在的インパクト <ol style="list-style-type: none"> 1. 標的生物と非標的生物に及ぼす潜在的な影響 2. 生態系に対する影響 	

Safety Considerations for Biotechnology: Scale-up of Crop Plants (OECD)

1993年にOECDが発行した上記報告書の 章4節において、遺伝子組換え農作物の開放系利用に伴う環境影響として、以下の6点を挙げている。

遺伝子の伝播

病害虫抵抗性遺伝子が近縁の野生種や雑草種に伝播することによって、遺伝子を受け取った近縁性の病害虫抵抗性が強化され、選択上有利となって、自然生態系に影響を与える可能性がある。

雑草性

作物は、その生育が次の作期にも繰り越されるか、あるいは近接区に定着して次に栽培される別の作物と競争する場合には雑草化したと判断される。例えば、組換えによって導入された遺伝子によって当該作物の病害虫抵抗性が強化され、周辺の他の作物との競争に打ち勝って生存することが起こりうる。ある種の作物は雑草化しやすく、例えばナタネ、ヒマワリ、ライ麦などは自然あるいは農業生態系で雑草として存在していることが知られている。このような雑草性が遺伝子組換えによって非組換え体より増加する場合にはその影響が問題となる。

組換え特性の [直接的] 影響

組換え植物は病害虫などに直接的影響を与えることを意図して作成されることがある。このようなケースでは次のような点が問題になる。

- ・ 標的生物（病害虫等）の個体群への直接的影響
- ・ 非標的生物（特に有益な生物や危機に瀕した種）への直接的/間接的影響

遺伝子型及び表現型の変異

遺伝子型及び表現型の変異自体には安全上の問題はない。しかし、予期せぬ表現型の変化や多面効果（pleiotropic effect）によって遺伝子の伝播、雑草性などが変化し、環境に悪影響がある場合には、安全面の問題が生じる。具体的なケースとしては次のようなものが想定される。

- ・ 特定の遺伝子を導入した後、組織培養やプロトプラストから植物体を再生する過程で、体細胞変異によりもたらされる想定外の形質による影響
- ・ 導入遺伝子が元の生物の特定の遺伝子をコードする領域やその調節領域に挿入されることによって、遺伝子が不活性化されることによる影響
- ・ 導入遺伝子が染色体に挿入されることにより、新たな調節領域の挿入やリプレッサーの不活性化が起こり、不活性化していた遺伝子が新たに活性化されることによる

影響

- ・ 染色体の異なる部位に挿入された導入遺伝子が位置効果 (position effect) により異なる形質を示すことによる影響
- ・ 植物の生育や育種で起こる偶発的な変異又は突然変異誘発剤の意図的な使用による変異による影響
- ・ 生合成経路やエネルギー要求性の変化によってもたらされる生化学的变化による影響

生物学的ベクターの影響

遺伝子の導入の際に生物学的ベクターが用いられることがあるが、植物ではアグロバクテリウムのような病原微生物由来のベクターがしばしば用いられる。遺伝子導入に当たっては、導入遺伝子だけでなく、ベクター由来のDNAによる影響も考慮する必要がある。

作業員（ヒト）への影響

組換え農作物の人間への影響は食品利用に伴う影響だけでなく、次のような影響も考えられる。

- ・ 花粉の中に作られた新たな遺伝子産物が新しいアレルゲンなどとして人間に影響を与える場合
- ・ 新たに作出された農産物が人に影響を与えるような新しい産物を含んだ成分を大量に産生する場合

バイオテクノロジーの安全性に関する考察 1992	1992
OECD : Safety Considerations for Biotechnology 1992. OECD, Paris	
<p>OECD が 1992 年に発表した報告書。第一部に 1986 年の報告書移行の GILSP に関する検討作業の結果を、第二部に遺伝子改変植物および微生物の小規模野外四軒の設計のための手引きが記されている。</p> <p>第二部では、実験室や温室での影響研究から野外における応用研究の途中段階として小規模野外試験を位置付け、リスクが低いあるいは無視できる遺伝子改変植物、遺伝子改変微生物の野外試験の科学的原則（優良開発原則、Good Developmental Practice, GDP）を示している。</p> <p>特定の野外試験の安全性を判断する上でキーとなる要素として、報告書は下記を挙げている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1．導入される遺伝物質の特性を含む、使用される生物の特性 2．研究地点と周辺環境の特性 3．適切な実験条件の利用 <p>植物の野外試験に際して考慮すべき特性としては、報告書は下記を挙げている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1．植物の生殖能力に関する生物学的特性、研究地点と同様な環境で生殖が制御された長期の歴史。 2．新に獲得された毒性化合物の作用機序、残留性、分解性 3．DNA を植物に導入するのに使用したベクターの性質 4．他の種および / または生物学的システムとの相互作用 <p>微生物の野外試験に際して考慮すべき特性として、報告書は下記を挙げている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1．封じ込め措置 2．拡散、生残および増殖 3．他の種および / または生物学的システムとの相互作用 4．遺伝子伝達の存在性 5．新に獲得された毒性化合物の作用機序、残留性、分解性 <p>報告書は導入遺伝子および組替え生物、あるいは潜在的影響を局限（confine）することができればリスクが低いあるいは無視出来る野外試験が実際出来るとし、GDP はその達成を助けるものであるとしている。</p> <p>具体的には植物の GDP は下記のいずれかあるいは両方により適用できる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1．実験設計が生殖の制御を与える。 <ul style="list-style-type: none"> ・実験上の制限またはもとの生物学的限界により植物の生殖が不可能である。 2．実験設計が環境への害の可能性を制限する。 <ul style="list-style-type: none"> ・植物が研究地点外で生残、拡散又は定着する可能性が殆どない。および ・植物により新たに獲得された毒性化合物が、管理された、または自然の生態系に有害な影響を及ぼす可能性が殆どない。および / または ・植物に損傷、疾病又は被害のリスクを与える遺伝子伝達ベクターが適切に無力化され、かつ / または植物から除かれている。 <p>微生物の GDP は下記のいずれか一つあるいは両方により適用できる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1．実験設計が、遺伝物質の伝達と実験地点外への伝播の制御を与える。 <ul style="list-style-type: none"> ・その生物の生物学的特性により遺伝子の水平伝達の確立が最小であるか、またはこれを防止又は最小にする措置が取られている。および ・その生物が限られた競争能力しかもたない。および ・その微生物の試験地点からの移動 / 拡散を最小にする措置が取られている。または ・必要な場合は、研究地点外での定着を防止又は低減する措置が取られている。 2．実験設計が研究地点外への害の可能性を制限している。 <ul style="list-style-type: none"> ・これまでの知見と経験に基づいて、微生物がたとえその地点から伝播した場合でも研究地点外への有害環境影響がない。および ・実験が他の生物（植物や動物の健康、微生物社会、生態系プロセス、他の生物学的システム）への影響を適切に監視するように、また、もし影響を生じた場合は、このような影響を適切に制御または低減するように、設計されている。 <p>報告書には附属資料として、植物および微生物のそれぞれについて、小規模野外研究のための科学的考慮事項について記した文章が添付されている。</p>	

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	1993
OECD:Safety Considerations for Biotechnology:Scale-up of Crop Plants. OECD,Paris	
<p>OECD が 1993 年に発表した報告書。前文と本文よりなり、前文ではバイオテクノロジーの安全性に関する一般的な原則について記している。</p>	
<p>バイオテクノロジーの安全性はリスク / 安全性分析とリスク管理の適切な適用により達成されるとしている。また、リスク / 安全性分析では、まず有害性の確認を行い、有害性が認められる場合にリスク評価を行うとしている。</p>	
<p>リスク / 安全性分析の基礎としては、生物の種類、導入形質、生物の導入環境、これらの相互作用、意図している使用方法を挙げている。また、これらに対する知識と経験がファミリアリティを与えている。ファミリアリティはそれ自体、安全性を示すものではなく、導入の安全性を判断したり、リスクに対処する方法について十分な知識があることを意味しているとしている。</p>	
<p>リスク管理はリスクを最低限に抑えるために用いられる方法を意味し、リスク / 安全性分析の結果に基づいて適用され、それに見合うものであるべきであるとしている。</p>	
<p>生物の開発は段階的に行うことが出来るが、リスク / 安全性分析に見合うリスク管理が行われる場合には、どの段階でも実証試験が行えるとしている。</p>	
<p>本文ではバイオテクノロジーにより開発された作物のスケールアップの環境安全性に関する考察を記している。この部分では、安全上の問題点と安全上の懸念を区別して記している。</p>	
<p>本文の主要な部分では、安全上の問題点の確認および安全上の懸念と適切な管理手法の検討について記している。この報告書は組換え作物のスケールアップに係る環境安全上の問題点として下記の 6 点を挙げている。</p>	
<ol style="list-style-type: none"> a. 遺伝子の伝達 b. 雑草性 c. 形質の影響 d. 遺伝的形質および表現形質の変異 e. 生物学的ベクターの影響と病原体に由来する遺伝物質 f. 作業員（人）に対する安全性 	
<p>これらの安全上の問題点が安全上の懸念になるかどうかは、新規の形質を含むその植物の生物学的性質と、周辺環境も含む農業環境の性質に依存しているとしている。また、リスク / 安全性分析の結果、安全上の懸念がある場合には、リスク管理の方法として、標準的な栽培方法で十分かどうかを検討する必要があるとしている。そして、その判断には、下記に関するファミリアリティが役立つとしている。</p>	
<p>生物の種類、 導入形質、 生物の導入環境、 これらの相互作用</p>	
<p>報告書は、上記の安全上の問題点のそれぞれについて、具体例を挙げつつ説明し、どのような場合にそれが安全上の懸念になるかを解説している。また、そのような懸念に対応するための管理手法についても具体的に述べている。また、これらの判断の際に利用されるファミリアリティとは、具体的には、下記のような点に関する知識や経験であるとしている。</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ・作物（開花 / 生殖特性、生態学的要求性、過去の育種経験を含む） ・試験地の農業環境および周辺環境 ・導入形質 ・新規形質を持つ作物あるいは、同様の形質を持つ作物でのこれまでの研究の結果 ・伝統的育種法で開発された作物のスケールアップ ・同じ技法で開発されたその他の作物のスケールアップ ・周辺環境中の生殖可能な近縁植物の存在、作物と近縁種間の遺伝子伝達の可能性に関する知識 ・作物、環境、形質の間の相互作用 	

Safety Consideration for Biotechnology - Scale-up of Micro-organisms as Biofertilizers (OECD)

1995年にOECDが発行した上記報告書で記述されているバイオ肥料に関するリスク/安全性分析とリスク管理(Risk/safety analysis and risk management)について抜粋して紹介する。

バイオテクノロジーの安全性は適切なリスク/安全性分析とリスク管理の適用により達成される。全体としての安全性評価は以下の手順で行われる。

1) リスク/安全性分析

- ・ 有害性(ハザード)の確認
- ・ 有害性が確認された場合のリスクアセスメント

2) リスク管理

1) リスク/安全性分析

バイオ肥料のリスクのレベルは、潜在的有害影響とその大きさ、暴露のレベル、有害影響の頻度を考慮して判定される。

a) 暴露に関する考慮事項

バイオ肥料の暴露については、(1)生残性、残留性、拡散性、(2)遺伝子の伝達性の二つの観点から検討する必要がある。

- ・ 野外試験の空間的、時間的規模は、両方とも暴露の拡大に寄与するため、リスクの増大に寄与することになる。生残性に影響する要因には、気候、季節変化、宿主の存在、土壌条件、土壌管理の方法がある。標的外の環境への拡散を最小にするためには、拡散に影響を与える要素 スプレー施用時の風、土壌施用後の降雨や灌漑、ミミズ等の土壌動物、農機具の移動などについて考慮する必要がある。
- ・ 遺伝子伝達に必要な諸条件が自然条件下で揃うことはありそうにないが、遺伝子コンストラクトに工夫を施し、遺伝子伝達の可能性を最小にする、あるいは遺伝子伝達を検出できるようにする必要がある。

b) 規模に依存する考慮事項

- ・ バイオ肥料をスケールアップする際には、潜在的有害影響の確認に用いる方法の感度と限界を考慮に入れる必要がある。

c) 潜在的有害影響

潜在的有害影響としては、次のような影響を考慮する必要がある。

形質の影響

- ・ 機能遺伝子に起因する、環境中での競争力の増大、標的植物との相互作用の増大、有害条件に対する抵抗性の増大、植物の増殖を促進する物質の産生能の増大など
- ・ 選択マーカー遺伝子に起因する、人間や動物の病原菌への臨床上有用な抗生物質に対する耐性の伝達など

標的影響

- ・ 競争力が高いが有効性の低い菌株の定着による、次の接種菌株の有効な利用を妨げ

る可能性

非標的影響

- ・土着微生物集団への影響
 - 菌の置き換えの影響は、プロセスレベルの変化（栄養素の循環、農薬の分解等）の関連で考慮すべきである。土着微生物の置き換えにより重要なプロセスが影響を受けることが示された場合は、接種量、導入方法、同時接種、耕起法を検討して影響を最小にすべきである。
- ・非標的植物への作用による生長の増加
 - 雑草性を持つ非標的植物に作用し、増殖を促進するのではないかという問題がある。
- ・潜在的病原性およびその他の有害影響
 - 植物（宿主）の特定ゲノムタイプとバイオ肥料の特定ゲノムタイプが共生不適合を生じて宿主種に有害な影響を持つ可能性がある。根粒菌では品種に特異的な根粒形成能と機能の違いが良く知られている。
 - 動物の有害健康影響と関連付けられているかどうか、専門家の意見聴取や適切な文献調査を行う必要がある。
 - 人間に病原性や有害性を示すことが知られている生物と異なることを明確にするために、微生物の同定、特性および接種菌の純度を明らかにする必要がある。また新たなバイオ肥料の感染性、毒性、アレルギー性、免疫原性による有害健康影響の潜在性を確認し、調べる必要がある。
- ・無機物質循環への影響
 - 新たなバイオ肥料が土壌の無機物質循環（炭素、窒素、リン、イオウ、植物微量栄養素など）に影響を与えることを目的としている場合は、その影響について注意深く検討することが必要である。

2) リスク管理

- ・リスク管理とは、スケールアップに際して確認された有害性によるリスクを最小にするための適切な管理戦略の適用方法を示す。
- ・リスク管理には、リスク低減のための特別なバイオ肥料の設計やバイオ肥料導入中／導入後の環境管理がある。
- ・微生物の小規模野外試験のリスク管理に用いられる封じ込め（**confinement**）手法の多くは、スケールアップの際に生じるリスク管理には不適當である。
- ・リスク管理の方法として以下の例が挙げられる。
 - 生残性と残留性：休眠期間の短いバイオ肥料、自殺遺伝子の利用、モニタリング等
 - 拡散：局所的な施用等
 - 遺伝子の伝達：染色体への遺伝子導入、転移因子の利用、モニタリング等
 - 汚染物質：汚染に留意した生産方法の設計、モニタリング等

OECD が 1995 年に発表した報告書。前文と本文よりなり、前文では「作物のスケールアップ」と同様、バイオテクノロジーの安全性に関する一般的な原則について記している。

本文ではバイオテクノロジーにより開発されたバイオ肥料として使用される微生物のスケールアップの環境安全性に関する考察を記している。

本文ではまず、バイオ肥料に関するファミリアリティを下記に関する知識と経験に基づくものであるとして解説を加えている。

- ・ バイオ肥料
- ・ 植物とその微生物との相互作用
- ・ 微生物に導入された形質や特性
- ・ 微生物が導入される環境
- ・ 新規微生物や類似の微生物に関する環境利用の経験
- ・ 温室、マイクロゾム試験、小規模野外試験で得られた経験

リスク / 安全性分析について記した項では、曝露に関する考慮事項、規模に関する考慮事項、潜在的有害影響、バイオ肥料中の汚染物質、バイオ肥料の混合接種に分けて考察している。

曝露に関しては下記の 2 つの観点から検討を行うべきであるとしており、それぞれについて、どのような場合に懸念を生じるかについて記している。

- ・ 生残性、残留性、拡散性
- ・ 遺伝子伝達

潜在的有害影響としては下記の点について検討を加えている。

- ・ 形質の影響
- ・ 標的影響
- ・ 非標的影響

形質の影響では、機能遺伝子による影響として、環境中での競争力の増大、標的植物との相互作用の増大、有害な条件に対する抵抗性の増大、植物農薬増殖を促進する物質の産生能の増大等を挙げている。また、新たな形質に由来する有害影響のリスクが低い場合として下記を挙げている。

- ・ 新たな形質がバイオ肥料に由来する遺伝子改変による。
- ・ 新たな形質が本質的に良性であり、機能が十分理解されている遺伝子の発現による。
- ・ 新たな形質が自然環境中でのバイオ肥料の生残、残留、拡散に小さな影響しか与えない。
- ・ 新たな形質がバイオ肥料が自然環境中で相互作用を持つ生物の数や幅を狭める。

また、形質の影響として、選択マーカー遺伝子、非選択マーカー遺伝子、制御遺伝子の影響についても考察している。

標的影響としては、競争力が高いが有効性の低い菌株定着を挙げている。また、非標的影響として、下記を挙げている。

- ・ 土着微生物集団への影響
- ・ 非標的植物への作用による成長の促進
- ・ 潜在的病原性およびその他の影響
- ・ 無機物質循環への影響

リスク管理の手法としては小規模野外試験のリスク管理に用いられる限局 (confinement) はスケールアップでは使用できないとし、生残性と残留性に関係するリスク管理手法として、もともと休眠期間の短いバイオ肥料を用いたり、自殺遺伝子等により生残を制限すること、ある種の作物の輪作やモニタリングの活用などが述べられている。また、遺伝子の伝達に関係するリスク管理手法としては、遺伝子改変を染色体に行う、転移が起こらないような転移因子を用いる、遺伝物質を取り込まないバイオ肥料を用いる、モニタリングを行う等が挙げられている。