

学識経験者意見

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に基づき申請のあった下記の遺伝子組換え生物等に係る第一種使用規程について、これに従って当該遺伝子組換え生物等を使用した際の生物多様性影響について、専門の学識経験者により検討が行われました。とりまとめられた意見は別紙のとおりです。

名称：ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白質遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス HVT-NDV/F 株 (NDV-F, *Meleagrid herpesvirus 1* (Herpesvirus of turkey, Turkey Herpesvirus, Marek ' s disease virus serotype 3))

(別紙)

薬事・食品衛生審議会薬事分科会再生医療等製品・生物由来技術部会及び同部会動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会での検討の結果

(1) 第一種使用規程の概要

名称：ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白質遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス HVT-NDV/F 株

(NDV-F, *Meleagrid herpesvirus 1* (Herpesvirus of turkey, Turkey Herpesvirus, Marek 's disease virus serotype 3))

遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容：

運搬及び保管（生活力を有する遺伝子組換え生ワクチンを保有する接種動物の運搬及び保管を含む。）

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条第 3 項の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験（以下「治験」という。）に該当する場合は、同法第 80 条の 2 第 2 項に基づき届け出る治験計画届出書及び動物用医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年農林水産省令第 75 号）第 7 条に基づき作成する治験実施計画書に従った使用

医薬品医療機器等法第 14 条第 1 項に基づく承認申請書に従った使用（ に該当する行為は除く。）

接種（採卵鶏及び肉用鶏への接種）

廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和 45 年法律第 137 号）第 12 条の 2 に基づき定める感染性産業廃棄物の処理基準に従った接種後の器具及び使用残さの廃棄

以外の廃棄（生活力を有する遺伝子組換え生ワクチンを保有する接種動物の廃棄に伴う場合を含む。）

～ に付随する行為

申請者：株式会社インターベット

(2) 生物多様性影響評価の結果について

検討の結果、以下の各項目についての申請者による生物多様性影響評価の結果は妥当であると判断した。

ア 他の微生物を減少させる性質

宿主の属する分類学上の種である HVT 自体に微生物を減少させる性質は報告されていない。HVT は七面鳥が本来の保有動物であり、他のキジ科鳥類の感受性は低いと考えら

れることから、一部の個体に感染が成立したとしても群内に感染が拡大し、維持されることはないと推察される。また HVT は野外感染による重感染の機会はほとんど無く、非病原性であるため、新たな病原性を獲得する等の問題を生じるおそれはないと考えられる。本組換え微生物は、ニューカッスル病ウイルスの F 蛋白質を発現させるが、F 蛋白質に毒性があるとの報告は無い。HVT-NDV/F 株は、他の微生物を減少させる性質に関しては宿主ウイルスから変化していないと考えられる。

以上から、他の微生物を減少させる性質に起因する影響を受ける可能性のある野生動物等とは特定されず、また、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、他の微生物を減少させる性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

イ 病原性

宿主の属する分類学上の種である HVT が感染すると考えられる動物等の範囲は、鶏、うずら、コウライキジ及び七面鳥と同じキジ科に属するきじ、やまどり、ライチョウ等の野鳥が考えられる。

農場に侵入する可能性がある鳩、カラス、スズメ等の野鳥は、七面鳥とは系統的に遠いため HVT に感染することはないと考えられ、鶏を捕食するイタチ、タヌキ、テン等の野生動物は、哺乳動物であるため、哺乳動物由来細胞における増殖試験の結果から HVT に感染することはないと考えられる。人は、誤注射事例を含む抗体検査の結果から HVT に感染することはないと考えられる。

わが国の養鶏及び養鶉においては、HVT の生ワクチンが使用されているが、七面鳥以外の野生の鳥類から HVT が分離されたとの報告はない。また、ワクチン未接種の鶏から HVT が分離されたこともない。HVT は、特殊な実験用の系統以外の鶏、うずら、コウライキジに病原性を示さないことから、他のキジ科鳥類に感染した場合にも病原性は示さないと考えられ、感染により個体の生存や繁殖などに影響を与えることはないと考えられる。

HVT-NDV/F 株は、病原性及び感受性動物に関して調査した範囲で宿主ウイルスから変化していなかった。

以上から、HVT-NDV/F 株が感染すると想定される野生生物は存在するが、病原性に起因する影響をうける可能性のある野生動物等とは特定されず、第一種使用規定に従った使用を行う限り病原性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないものと判断した。

なお、HVT-NDV/F 株は、癌ウイルスとして知られているレトロウイルス由来の配列を含んでいる。レトロウイルスは増殖の過程でプロウイルス化の過程を経るが、これは細胞の癌化にも必須の過程である。プロウイルス化には、レトロウイルスのゲノムの両末端の 2 つの LTR 配列とウイルス由来のインテグラーゼの存在が必要であるが、HVT-NDV/F 株には 1 つの LTR 配列しか導入しておらず、末端に配置もしていないことから、HVT-NDV/F 株の遺伝子が接種鶏の染色体に組み込まれることや接種により鶏が癌化することはないと考えられる。

ウ 有害物質の産生性

宿主の属する分類学上の種である HVT が有害物質を産生するとの報告はない。HVT-NDV/F 株は NDV の F 蛋白質を発現する。NDV は人獣共通感染症の病原体であり、人に結膜炎の症状を起こすが、F 蛋白質に毒性があるとの報告はない。

組換えに使用した供与核酸の ORF について検索した結果、F 蛋白質がサザエ由来のアレルゲン物質トロポミオシンと 27%の相同性を示したが（FAO/WHO 法では 37%以上を陽性とする）このほかにアレルゲン性の疑われる物質は検索されなかった。また病原性復帰の確認試験から鶏で 5 代継代しても病原性が復帰することがないことを確認しており、有害物質の産生又は意図しない性質の発現は無いものと考えられる。

以上から、有害物質の産生性に起因する影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されず、また、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、有害物質の産生性に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

エ 核酸を水平伝達する性質

HVT は通常の増殖において核酸を水平伝播する性質を持たない。ヘルペスウイルス科の一部にはゲノムを感染動物の染色体に組込むものが存在し、そのような性質をもつものに HHV4、HHV6 及び MDV1 が知られているが、それ以外のヘルペスウイルス科のウイルスはゲノムを感染動物の染色体に組込む性質は知られていない。近縁のウイルスとの相同組換えの可能性については、養鶏において HVT を含む多価ワクチンの使用や野外感染により、MDV1 又は MDV2 との重感染の機会が多数あるにもかかわらず、血清型間で組換えが起きたとの報告はない。同種のウイルスとの相同組換えの可能性については、野外感染による重感染の機会はほとんどないため、株間で組換えが起きる可能性は低いと考えられる。また、株間で組換えが起きたとしても HVT は非病原性であるため、新たな病原性を獲得するおそれはないと考えられる。HVT-NDV/F 株は宿主ウイルスである PBI 株に RSV の LTR プロモーター及び NDV の F 蛋白質遺伝子を挿入したのみであり、核酸を水平伝播する性質に関しては宿主ウイルスから変化していないと考えられる。

以上から、核酸を水平伝播する性質に起因する影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されず、また、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、核酸を水平伝播する性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

オ その他の性質

上記の他に、本組換え微生物に関して生物多様性評価を行うことが適当であると考えられる性質はないと判断された。

(3) 生物多様性影響評価書を踏まえた総合的評価及び結論

検討の結果、申請者による以下の総合的評価及び結論は、妥当であると判断した。

他の微生物を減少させる性質については、宿主の属する分類学上の種である HVT は他の微生物を減少させる性質を有していない。本組換え微生物は、ニューカッスル病の F 蛋白質を発現させるが、F 蛋白質に毒性があるとの報告は無く、他の微生物を減少させる性質に関しては宿主から変化していないと考えられる。このことから、第

一種使用規程に従った使用を行うかぎり、他の微生物を減少させる性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないものと判断した。

病原性については、HVT は、健康な七面鳥に由来し一般に病原性を持たない。HVT のワクチン株は、野生株を継代したものであり、弱毒化は行われていない。HVT は特殊な実験用の系統以外の鶏、うずら、コウライキジに病原性を示さないことから、他のキジ科鳥類に感染した場合にも病原性は示さないと考えられ、感染により個体の生存や繁殖などに影響を与えることはないと考えられる。このことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、病原性に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないものと判断した。

有害物質の産生性については、組換えに使用した供与核酸中の ORF について検索した結果、アレルギー性の疑われる物質は検索されなかった。また、病原性の確認試験から鶏で 5 代継代しても病原性が復帰することがないことを確認しており、有害物質の産生又は意図しない性質の発現はないものと考えられる。このことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、有害物質産生性に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないものと判断した。

核酸を水平伝播する性質については、宿主ウイルスである HVT はゲノムを感染動物の染色体に組み込む性質は知られていない。近縁のウイルスとの相同組換えの可能性については、重感染の機会が多数あるにもかかわらず、血清型間で組換えが起きたとの報告はない。また、同種のウイルスとの相同組換えの可能性については、野外感染による重感染の機会はほとんどないため、株間で組換えが起きる可能性は低いと考えられる。このことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、核酸を水平伝播する性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないものと判断した。

以上を総合的に評価し、当該遺伝子組換え微生物を第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

意見を聞いた学識経験者

(五十音順)

氏 名	現 職	専門分野
あらかわ よしひろ 荒 川 義 弘	国立大学法人筑波大学医学医療系教授	臨床試験方法論、神経科学、臨床薬学
おかだ のぶひこ 岡 田 信 彦	北里大学薬学部教授	獣医学、薬学、微生物学、食品微生物学
おぐら あつお 小 倉 淳 郎	国立研究開発法人理化学研究所 バイオリソースセンター遺伝工学基盤技術室長	獣医学、解剖学、発生工学
おのでら まさふみ 小 野 寺 雅 史	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部部長	小児免疫不全症、血液学、遺伝子治療
おぼた じゅんこ 小 幡 純 子	上智大学法科大学院教授	公法学
かわにし とおる 川 西 徹	国立医薬品食品衛生研究所所長	応用薬理学
かんだ ただひと 神 田 忠 仁	国立研究開発法人日本医療研究開発機構戦略推進部感染症研究課プログラムスーパーバイザー	ウイルス学、分子生物学
きむら ようこ 木 村 洋 子	国立大学法人静岡大学大学院 農学研究科教授	細胞生物学、分子生物学
くすおか ひでお 楠 岡 英 雄	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 院長	内科系臨床医学、人間医工学
さいとう いずむ 斎 藤 泉	国立大学法人東京大学 医科学研究所遺伝子解析施設教授	医学、ウイルス学
さとう ようじ 佐 藤 陽 治	国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品 部長	薬理学
しおた くにお 塩 田 邦 郎	国立大学法人東京大学大学院 農学生命科学研究科教授	獣医学、生理学、細胞生化学
しまだ とおる 嶋 田 透	国立大学法人東京大学大学院 農学生命科学研究科教授	昆虫遺伝学
しもじ よしひろ 下 地 善 弘	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 細菌・寄生虫研究領域 領域長補佐	獣医病原細菌学
すぎやま はじめ 杉 山 肇	神奈川リハビリテーション病院 副病院長	整形外科学、股関節学、人工関節学、骨・関節・感染症学、小児整形外科学

氏名	現職	専門分野
すずきくにひこ 鈴木邦彦	公益社団法人日本医師会常任理事	医学、内科学（消化器）
つだともゆき 津田知幸	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所長	獣医学、ウイルス学、感染症学
なかじまとしあき 中島敏明	国立大学法人筑波大学 生命環境系教授	環境微生物学
なかしまみさこ 中島美砂子	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所幹細胞再生医療研究部 部長	歯学
にいみしんご 新見伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部部長	薬学、薬物学、 生物薬品化学
またのてつろう 俣野哲朗	国立感染症研究所 エイズ研究センター長	医学、ウイルス学
もりおともひろ 森尾友宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授	小児科学、免疫学、 血液内科学、医化学 一般、免疫学
もりかわゆうこ 森川裕子	北里大学北里生命科学研究所 ウイルス感染制御学研究室2教授	獣医学、ウイルス学、 分子生物学
よこたやすこ 横田恭子	東京工科大学医療保健学部 臨床検査学科教授	感染免疫学、ウイルス学