特集・先端産業の進展に伴う環境問題とその対策

組換えDNA技術の環境への導入について

曾 我 紘 一 *

1. は じ め に

組換えDNA技術は米国を中心として発達して来た技術であり、生物学や医学などの基礎科学分野では極めて有用な実験手法として重要視されている。また、医療・食糧・資源・エネルギー等、幅広い分野において、人類の福祉の向上に大きく貢献するものとして期待されており、我が国における科学技術の振興を図る上で極めて重要な技術の一つとなっている。

組換えDNA技術においては、これまで自然界には存在しなかった新しい遺伝子を持つ細胞が作出されることになるため、安全性の確保・向上が極めて重要である。組換えDNA技術が開発された当初から安全性の配慮を求める声があり、関係者の努力によって多くの国で「ガイドライン」が定められている。米国では1976年にガイドラインが制定されたが、わが国では1979年に大学・研究機関についての実験指針と、国公立研

究機関・民間研究機関を対象とした実験指針が示された。このうち、後者の指針は、科学技術会議からの「遺伝子組換え研究の推進方策の基本について」に対する答申を受けて、政府の指針として策定されたものである（内閣総理大臣決定）。

わが国では、組換えDNA技術の利用は、組換え体の生物学的及び物理的封じ込めという手段を講じた閉鎖系で研究が進められてきている。また、最近の組換えDNA技術の進展は著しく、研究成果は極めて多数に上っている。これらの多くの知見と経験の上に立って、組換え微生物の利用（肥料等）、農業・環境保全の利用（植物）、組換えウィルスの利用（ワクチン）等が考えられる段階となっている。このうち、組換え植物については科学技術会議や農林水産省から見解が公表されており（表1）、いよいよ実用の段階に入っている。

表1 組換えDNA関連のガイドライン一覧

	文 部 省	科学技術庁	通商産業省	厚 生 省	農林水産省
名称	大学等の研究機関等における組換えDNA実験指針	組換えDNA実験指針	組換えDNA技術工業化指針	組換えDNA技術応用医薬品の製造のための指針	農林水産分野等における組換え体の利用のための指針
制定日	昭和54年3月31日 文部省告示	昭和54年8月27日 内閣総理大臣決定	昭和61年6月19日 通商産業省告示	昭和61年12月11日 厚生省薬務局長通知	平成元年4月20日 農林事務次官通達
対象	・大学等の研究機関	・試験研究機関の実験	・鉱工業等の生産活動の工業プロセス	・医薬品の製造工程（治験薬の製造を含む）	・農林水産分野における組換え体の利用
備考		昭和63年12月26日局長通達「組換えDNA実験指針の運用及び改訂について」を改訂			
			実験段階においては、科学技術庁の「組換えDNA技術実験指針」に従う		

* 科学技術庁研究開発局ライフサイエンス課長 Koichi SOGA

2. 組換えDNA実験指針

わが国で「組換えDNA実験指針」が定められたのは1979年である。それ以来10年が経過しようとしているが、当初、組換えDNA技術にともなう潜在的な危険性も懸念されたが、多くの研究成果により危険性の生ずる可能性は非常に小さいことが明らかとなっている。もちろん、動植物に対する病原性微生物や発がん性ウイルスを材料とした実験では、遺伝子や生物種の組合せによっては危険性が増すこともあり得るであろう。また、ヒトに対して鋭敏な生理活性をもつ蛋白質の遺伝子、あるいは毒素蛋白質の遺伝子を扱う場合にも、慎重な安全性の確保が必要である。これらの諸問題は、「バイオハザード」として扱うべきであるという考え方が一般的になってきており、病原微生物や毒物の取扱いの特別な問題として考えられつつあると言っておりよい。

このような状況のため、現在、組換えDNA技術は実用的な応用、特に組換え体の大量培養の時代となっている。組換えDNA実験指針では、1986年の改訂で、産業上、長時間使用実績のある、特に安全性が高い微生物を宿主として追加するとともに、よく整備された大規模な培養装置等を使用する基準（LS-Cレベル）が新しく設定された。これにより、組換え体の大量培養による医薬品やアミノ酸・酵素などの生産が可能となった。また、厚生省や通産省では、LS-Cレベルの設定にともなって工業化のための指針を設定した（表1）。

3. 環境への導入をめぐる動き

3. 1 組換えDNA実験指針

現行の組換えDNA実験指針においては、物理的封じ込めのレベルに応じた基準（閉鎖系）を示しているものの、非閉鎖系での実験は微生物、動植物の全てに対して基準は示されていない。実験指針に基準が示されていない実験については、科学技術会議ライフサイエンス部会組換えDNA技術分科会による安全性についての審議を受けた後、国の指導の下に行うこととなっているのである。このうち、植物を用いる実験は閉鎖系での実験が急増している。また、これらの実験結果を踏まえた非閉鎖系における実験計画が予想される状況になってきていたのである。このため、DNA技術分科会は、「植物を用いる実験に関する考え方について」という報告を1988年12月に公表した。この報告に

は、組換え植物の環境への導入に対する考え方と個別審査の様式が含まれており、わが国では初めての環境への導入に関する実質的な指針となっている。この報告では、植物を用いる実験については微生物の場合と異なり、想定される危険性はほとんどないが、実験の安全確保に万全を期すため、当面はステップ・バイ・ステップで実験を進めるとの考えの下に、それぞれの段階における実験の実施に当たっての基本的な考え方が示されている。本報告の内容と考慮事項（point to consider）を表2及び表3に示す。

表2 植物を用いる実験に関する考え方について

1. 組換え植物を作成する実験   (1) 実験の物理的封じ込めの方法は、指針に基づき、植物培養細胞を宿主とする場合に必要な物理的封じ込めの基準を考慮して決定すること。ただし、植物へ組換え体を接種する実験においては、用いる組換え体の物理的封じ込めにも配慮すること。   (2) 指針に規定された物理的封じ込めレベルに対応する実験実施要項を遵守すること。   2. 実験室又は閉鎖型の植物栽培施設内で、植木鉢等の栽培容器を使用して組換え植物を栽培する実験   (1) 実験室を使用する場合には、必要に応じて、実験室内にグロース・キャビネット、人工気象装置等の閉鎖型の植物栽培装置を設置し、実験区域を明示すること。   (2) 植物栽培装置及び植物栽培施設（以下「植物栽培施設等」という。）の換気は、花粉等（花粉、孢子、種子等）を捕捉できるフィルター等を通じて行うこと。ただし、花粉等が飛散ないように袋掛け等の措置を講じる場合にはこの限りではない。   (3) 花粉等を伝播するおそれのある昆虫等の防除を徹底すること。   (4) 植物栽培施設等からの排水は、組換え体等の流出を防ぐため、フィルター、高圧滅菌処理等の適切な措置を講じること。   (5) 組換え植物に係る廃棄物等の処理に当たっては、有効性が確認されている方法により、不活化すること。   (6) 実験室及び植物栽培施設内では実験着を着用するとともに、退出時には、更衣、手洗い等を励行すること。   (7) 実験区域及び植物栽培施設内に、関係者以外の者が立ち入らない措置を講じること。

- (8) 植物栽培施設等には、「組換え植物実験中」の表示を行うこと。
3. 上記の実験を経て、適切な措置を講じることにより安全を確保できると判断される当該組換え植物を特定の非閉鎖系実験区画において栽培する実験
- (1) 実験の実施に当たっては、別紙に掲げる事項により安全度評価を行い、これに応じた措置を講じること。
- (2) 実験を実施する区画は、実験目的、組換え植物の特性、実験の規模、実験実施予定場所の環境等を総合的に勘案し、必要と考えられる温室、網室等とすること。
- (3) 実験に用いる組換え植物の固体数は、実験目的に沿った必要最小限のものとすること。
- (4) 花粉等が飛散しやすい組換え植物については、実験の安全度評価に応じて、除雄、袋掛け、植木鉢等栽培容器の使用等により、花粉等の実験区画外への飛散を抑制すること。
- (5) 組換え植物に係る廃棄物等の処理に当たっては、有効性が確認されている方法により、不活化すること。
- (6) 実験区画内では実験着を着用する等により実験区画周辺に花粉等をみだりに伝播させないように適切な措置を講じること。
- (7) 実験中には、関係者以外の者が立ち入らない措置を講じること。
- (8) 実験区画には、「組換え植物実験中」の表示を行うこと。
- (9) 実験終了後には、実験区画内の組換え植物等を適切に処理すること。

表 3 実験の安全度評価に当たっての考慮事項

I 組換え植物の特性

1. 組換え植物の由来

- (1) 組換え植物の作成方法
- (2) 使用する植物又は当該植物の属する生物種
- i) 分類学上の位置
- ii) 自然界における分布及び人間との接触の歴史
- iii) 生殖・繁殖様式及び遺伝的特性
- iv) 当該植物の属する生物種における雑草の有無
- v) 当該植物の属する生物種における有毒物質産生の有無

- vi) その他の特性
- (3) 導入した組換え分子
- i) ベクター（由来、構成及び特性）
- ii) 供与DNA（ベクターに挿入するDNAをいう。以下同じ。）
- ア) 由来
- イ) 種類
- ウ) 純化の程度、大きさ、機能
- エ) 構成
2. これまでの実験で得られた知見
- (1) これまでの実験経過
- (2) 組換え植物と元の植物との相違
- i) 供与DNAの発現
- ア) 発見形質
- イ) 発現の安全性
- ウ) 供与DNAの存在状態
- エ) 有毒物質産生の有無
- ii) 生殖・繁殖様式及び遺伝的特性
- iii) 有効な処分方法
- iv) その他の特性

II 実験の規模及び実験実施予定場所の環境

1. 実験の内容

2. 使用する組換え植物

- (1) 栽培規模
- (2) 栽培方法

3. 使用する施設等

- (1) 位置
- (2) 規模、構造、設備
- (3) 周辺的环境
- (4) 周辺との隔離状態

III 安全確保のための措置

1. 花粉等の飛散抑制のための措置

2. 実験終了後の組換え植物、廃棄物等の処理

- (1) 方法
- (2) 有効性

3. 関係者以外の者の立ち入り防止の措置

4. その他

3. 2 農林水産分野における組換え体の利用のための指針

農林水産省は、科学技術会議が非閉鎖系実験について

での考え方を公表したのに続いて、農林分野で組換えDNA技術を利用するためのガイドラインとして、「農林水産分野等における組換え体の利用の指針」を1989年4月に公表した(表1)。指針の基本的考え方及び主な内容を表4に示す。

組換え植物の環境への導入については、組換えDNA実験指針に従って実験を実施し、その知見をもって申請書を作成することとなっている。

表4 指針の基本的考え方及び主な内容

1 基本的な考え方

- (1) 組換え植物については、その秩序ある利用を図るため、非閉鎖系の実験の結果等を踏まえ安全性を評価するものとし、適切な管理を行いながらステップ・バイ・ステップに開放系利用に向けての利用を進めるものとする。
- (2) 組換え微生物については、工業的な生産工程で利用する場合、その特性に応じて一定の封じ込め条件下で利用するものとする(既に施行されている通商産業省及び厚生省の指針と同様)。また、開放系における利用を目的とするものについては、具体的な安全性評価のあり方について今後更に検討する。

2 主な内容

- (1) 農林水産分野等において組換え体を利用しようとする者(事業者)は、組換え体の有害な性質の有無等について安全性評価を行い、組換え体の種類及び利用形態並びに安全性の程度に応じ次により組換え体を利用する。

ア 組換え植物

育種に必要な素材を確保するため組換え植物を増殖する場合、隔離ほ場等を設け、模擬的環境利用を行い、開放系利用のための安全性の確認を行う。安全性が確認されたものについては、開放系利用を行うことができる。

イ 組換え微生物

(ア) 生産工程における利用

人に対する病原性がない等極めて安全であると認められるものについては、最小限の封じ込め条件下(GILSP利用)で利用できるものとし、その他のものについては、安全性の程度に応じた一定の封じ込め条件下(カテゴリー1～3利用)で利用す

る。

- (イ) 開放系における利用を目的とするものに係る利用

安全性に関する十分な知見の集積に努めるものとし、今後、具体的な安全性評価のあり方を検討することとする。

- (2) 組換え体の利用に当たっては、必要な設備・装置を設けるとともに、安全の確保を図りながら作業を行うものとする。
- (3) 事業者は、組換え体を利用するに当たって、安全性評価、設備・装置等がこの指針に適合していることの確認を農林水産大臣に求めることができる。

3.3 OECDの活動

OECD(経済協力開発機構)では、バイオテクノロジーの安全性について1980年から検討作業を開始して以来、1986年に「組換えDNA技術の安全性についての考え」を公表し、環境への導入に関してはケース・バイ・ケースで個別審査が行われるべきであること、応用は段階的に行うべきであることを勧告した。さらに、1988年に専門家会議が開催され、1986年勧告のフォローアップ、農業及び環境におけるバイオテクノロジーの利用のための国際的統一ガイドラインの策定について検討が行われた。専門家会議で検討されている主な内容を以下にまとめる。

- ① 1986年勧告の考え方はほとんどの加盟国のガイドラインに取り入れられていることが確認された。
- ② ガイドラインの適用範囲、用語の定義などに加盟国間で差が見られる。特に遺伝子操作生物の定義については、組換えDNA技術のほかに、細胞融合等の遺伝子操作技術も含めるかどうかということについて加盟国間で考え方に相違が見られ、継続的に検討を行うことが確認された。
- ③ 適用範囲や定義を明確にした上で、安全性の評価についてのガイドラインを作成すべきであることが指摘された。
- ④ OECD勧告ではGAPとGEPが提唱されているが、さらに良い概念を考慮すべきである。このため、米国からGDP(優良開発規範)の提案があり、この概念を含めて議論を進めることとなった。

なお、1989年6月に専門家会議が開催されることになっており、本号が発刊された時点では、討議の結果が明らかになっているはずである。

3. 4 組換えDNA技術の開放系における安全性に関する基礎的研究

微生物や組換えウイルスなどは、環境中の挙動の予測が組換え植物と比べて評価が難しく、基準が示されるまでにはもう少し時間が必要であるように思われる。これらの評価に関連して、「組換えDNA技術の開放系における安全性に関する基礎的研究」が行われている。本研究は1988年から3ヶ年計画で実施されているものであり、組換えDNA技術の開放系における安全性を事前に評価管理する技術の確立を図るため、リスク評価技術の開発とリスク管理技術の開発に関する研究をその柱としている。

リスク評価技術の開発では、組換えDNA技術の開放系における安全性の評価に当っては、組換え体が生態系に及ぼす影響を予測する技術が必要である。このため、組換え体を検出・監視する技術を開発するとともに、これらの技術を用いて組換え体の模擬的生態系における挙動の解析等を行うことにより、リスク評価技術を開発しようとするものである。

リスク管理技術の開発では、組換え体の生態系における増殖を人為的に制御する技術、組換え体を除去する技術、他生物への伝達を制御する技術を開発しようとするものである。

この種の研究は、世界にもあまり例がなく、わが国の研究に対して国際的な関心が寄せられている。

4. お わ り に

組換えDNA技術の環境への導入は、米国、英国、オーストラリア、オランダ、アイルランド等で既に実施されており、特に米国においては1981年以来20件以上の実験が行われている。しかしながら実験室内における条件とは異なるため、事前に組換え体の生態系における挙動を予測し、その安全性を評価するとともに、組換え体の生態系における生存及び増殖を人為的に制

御することなどが場合によっては必要である。病原性や毒素産生性などを考慮することは当然のこととして、生態系への影響を考察する必要があるということが、物理的封じ込めの条件下で行う閉鎖系利用との相違点である。

生態系への影響については、組換え体の生存、増殖、あるいは伝播により起きるであろう影響、組換え体と異なる生物体との交雑により、導入されたDNAが伝達されることから起き得るかも知れない影響が考えられる。このような生態系への影響を評価するために、一般的な実験、擬似的な環境での実験、一定の制限を付された非閉鎖系の実験、野外利用へと段階的な実験が必要である。組換えDNA実験指針や農林水産省の指針はこの考え方を踏襲しており、実験実施者に対しては十分に慎重な実施方法を要求しているのである。

組換えDNA技術の環境における安全性を一層高めるには、組換え体の拡散・増殖を制御するとともに、組換え体に導入した組換え遺伝子の他生物への伝達を制御することが有効である。また、必要に応じ、組換え体を選択的に除去する技術も有効である。このため、組換え体の生態系における増殖を人為的に制御する技術をはじめとする研究や技術開発の速やかな進展が望まれる。

参 考 文 献

- 1) 組換えDNA実験指針(内閣総理大臣) 科学技術庁研究開発局ライフサイエンス課(編) 大蔵省印刷局(1987)
- 2) Introduction of Recombinant DNA-Engineered Organisms into the Environment National Research Council (1987)
- 3) 植物を用いる実験に関する考え方について 科学技術会議ライフサイエンス部会組換えDNA技術分科会主査(1988)
- 4) 農林水産分野における組換え体の利用のための指針 元農会第747号 農林水産事務次官依命通達(1989)

＜新刊図書＞

水質環境の概説

編 者 宇 野 源 太
(大阪工業大学教授)

A5判 145頁
定 価 1,700円(送料300円)

- ☆ 水環境保全の大切さの認識を深めるため、水についての基本的知識、事例、更に最近の技術動向までわかりやすく記述されています。
- ☆ 環境問題の教科書として、また、今後水質環境の分野で活躍しようとする人の手頃な参考書として応用できます。

発行 環境技術研究協会/〒530 大阪市北区天満2-1-20 TEL 06-357-7611