

1. 遺伝子工学実験と安全性

吉倉 廣*

1. 表題の遺伝子工学は英語でいう **Biotechnology** を指すと思われる。わが国では **Biotechnology** は組み換え DNA 技術を指すが、国際的には日本でいうバイオサイエンスあるいはライフサイエンスに近い使い方をしているようである。

2. **Biotechnology** に関わる安全性議論は、1973年に米国で種を越える遺伝子組み換えが成功し、研究者がこの技術の持つリスクを指摘し、第1回 Asilomar 会議(1975年)が開かれたときに始まる。1976年には NIH ガイドラインが出されたが、その直前にケンブリッジで P3 及び P4 実験室稼働の一時的(3カ月を2回)差し止めがあった(D.S. Fredrickson, *The Recombinant DNA controversy*, ASM Press, 2001)。このように、組み換え DNA 技術の安全性議論は、初めは完全に科学研究の場にあったが、その後、次第に変貌を遂げる。

3. Torgersen 等は (*Biotechnology, The Making of a Global Controversy* ed. By MW Bauer & G Gaskell), 安全性議論の主要論点から、1973年に始まる科学的議論、1978年からの競争的技術論、それへの疑念/抵抗、これらを解決するための行政対応、1990年 EU 統合の影響、1996年以後の消費者の反対運動の4つの相に分けている。「からの」としているのは、各時代で始まった論点が存続し続けているからである。

4. これに加え、大切な視点は、環境問題と倫理問題である。環境についていえば、1992年の Rio Earth Summit が契機となった生物多様性条約に付随する *Living Modified Organism* に関わるカルタヘナ議定書がある。わが国は、カルタヘナ議定書国内担保法を制定し、それまでの「組み換え実験指針」を当該法の下に置くこととなった。これまでは、組み換え実験の安全性はヒトへの安全性を基準にしていた訳であるが、今後はむしろ、生物多様性の観点が主になり、法の対象は、カルタヘナ議定書の定義「自然の障壁を越える遺伝子交換」に限られることとなった。一方、組み換え DNA 技術が可能にしたヒトゲノムを含むゲノム研究の進展は、ゲノム情報の利用をめぐる倫理の問題を提起した。また、体細胞クローンが **Biotechnology** に関わる倫理の問題として提起されている状況である。

5. 現在、**Biotechnology** の安全性は科学の中に止まらず、地球環境、社会倫理、EU 経済統合や組み換え食品議論のような通商問題に関わり議論される状況にある。

Recombinant DNA technology and safety concern

HIROSHI YOSHIKURA Emeritus Member, National Institute of Infectious Diseases



*よしくら・ひろし：国立感染症研究所名誉所員。昭和38年東京大学医学部卒業。昭和56年東京大学医学部細菌学教授。平成11年国立国際医療センター研究所長。平成13年国立感染症研究所長。平成16年現職。主研究領域/マウスレトロウイルス。

Key words

遺伝子工学
カルタヘナ議定書
GMO
安定性

はじめに

バイオテクノロジーの安全性の問題は、この技術に伴う本当のリスクの話と、市民が感じる (perceived) リスクの二つの話になる。まず、市民の感じるリスクを論じ、次に本当のリスクに触れる。

ここで、リスクの考え方であるが、ゼロリスクの行為はあり得ないことを確認しておきたい。また、リスクアセスメントには必ずその原因となり得るものの特定が必要であり、リスクは、それによってもたらされる損害とその起こる確率により評価される。

リスクの受け取り方の問題については、筆者がつい最近まで所長をしていた国立感染症研究所の裁判の例が適切であろう。この研究所 (旧国立予防衛生研究所) は平成 4 (1992) 年に現在の新宿に移転したが、このときから研究所は長い裁判闘争に巻き込まれている。端的に言えば、住宅密集地の中に危険病原体を扱う P3 施設を持った研究所が移転して来るのは住民の健康被害をもたらすといった議論である。裁判は長引き、地方裁判所、控訴して高等裁判所、今度は最高裁判所という状況である。10 年を超える裁判で、最初は病原体の話であったが、段々に原告側は遺伝子工学実験を問題にし、カルタヘナ条約や組み換え食品まで陳述に入るようになり、原告団にも関係者が入っている状況である。つまり、移転問題は次第にバイオテクノロジーの安全性議論に変質していったのである。

このような変化は、ここ 10 年間に起きた、主に遺伝子組み換え食品 (GMO) をめぐるヨーロッパを中心とした反対運動と関係がある。一度落ち着いていた GMO 安全問題が、なぜ 10 年近くしてまた盛り上がったのか。いくつかの要因はあるが、大きな原因は社会経済全ての面でのグローバル化、地域社会・文化の存続の危うさ (たとえばマクドナルド化

による地域固有の食文化への脅威) 貿易自由化、先進国の農業補助金、農業補助金と密接な関係のある食糧援助等の中で、GMO が象徴的な役割を果たしたのではないかと思われる。

1. バイオテクノロジーの歴史

バイオテクノロジーの歴史を、Torgersen らは (Biotechnology, The Making of a Global Controversy ed. By MW Bauer & G Gaskell), 安全性議論の主要論点から、1973 年に始まる科学的議論、1978 年からの競争的技術論、それへの疑念/抵抗、これらを解決するための行政対応、1990 年 EU 統合の影響、1996 年以後の消費者反対運動、この 4 つの相に分けている。「からの」としているのは、各時代で始まった論点が存続し続けているからである。EU 統合は EU の中で経済障壁をなくすることが目的で、GMO についても EU 共通のルールを作成する必要があった。このために出された EU 指令は、組み換え技術後進国がこの議論を始め、規制を導入し、この技術の利用の開始につながったが、同時に GMO が倫理や環境問題としても扱われることともなった。

環境についていえば、1992 年の Rio Earth Summit が契機となった生物多様性条約に付随する Living Modified Organism に関わるカルタヘナ議定書が策定された。わが国は、平成 15 (2003) 年から作業を開始し、カルタヘナ議定書国内担保法を制定した。カルタヘナ議定書が遺伝子組み換え生物 (LMO) を対象としたことから、それまでの「組み換え実験指針」を当該法の下に省令、施行令、通達等の形で置くこととした。

このことは、組み換え実験への対処を根本的に変えた。以前の組み換え指針では、安全性はヒトへの安全性を基準にしていた。しかし今後は、むしろ生物多様性の観点が主に

なった。法の対象は、カルタヘナ議定書の定義「自然の障壁を越える遺伝子交換」となり、安全性のほうは「ヒト健康へのリスクも考慮し」という副詞句の形で入っており、主分節は「生物多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響を及ぼす可能性のある、モダンバイオテクノロジーにより得られた LMO の安全な移送、取り扱い及び利用の分野において（副詞句）、特に国境をこえる移動に焦点をおいて、適当な保護水準の確保に寄与することを目的とする」となった。

一方、組み換え DNA 技術が可能にしたヒトゲノムを含むゲノム研究の進展は、ゲノム情報の利用をめぐる倫理の問題を提起した。また、体細胞クローンが Biotechnology に関わる倫理の問題として提起されている。現在、Biotechnology の安全性は科学の中にとどまらず、地球環境、社会倫理、EU 経済統合や組み換え食品議論のような通商問題に関わり議論される状況にある。平成 16（2004）年 3 月には経済協力開発機構（OECD）の遺伝子データベースに関わる privacy and security のワークショップが東京で開かれ、この問題は現在、個人情報保護法の関係から各省庁で議論されている。

2. バイオテクノロジーに関わる危険性の問題

最後に、遺伝子組み換え技術により、本当に危険な微生物ができるのかという問題に触れる。2001 年に、poxvirus である Ectromelia virus（マウスボックスともいう）にマウスのインターロイキン（IL）4 を導入すると、病原性が著しく高まるという論文が出た（*Journal of Virology* 2001；75：1205-1210）。本来このウイルスで発病しない系統のマウスが感受性マウス並みにバタバタと死に、免疫しておいた抵抗性マウスまでが致死率の高い劇症

感染を示すようになった。IL-4 を導入したウイルスは、非組み換えウイルスのような NK（ナチュラルキラー細胞）及び CTL（細胞障害性 T 細胞）反応、インターフェロン γ の発現がなく、LMO のコードする IL-4 の発現がこれらのサイトカインの発現を抑えたと考えられる。また免疫マウスにも強い病原性を示したことから、ウイルスのコードする IL-4 は初期抗ウイルス反応だけでなく、免疫のメモリーレスポンスも阻害したということになる。

使ったウイルスが天然痘ウイルスと同じ poxvirus であることから、たとえばワクシニアウイルスにこのような遺伝子を導入すれば天然痘並みの強力なウイルスができるかも知れない、そのような懸念が出された。現在の WHO safety manual には、遺伝子挿入により害が生じるかも知れない遺伝子として、毒素のほかに、cytokines, hormones, gene expression regulators, virulence factors and enhancers, antibiotic resistances, allergens が挙げられている。

この実験は、組み換え実験の安全性を考えるうえで、一つの教訓になった。

現在、バイオテクノロジーの生物兵器への応用は、各国が最も神経を尖らせているところである。問題は、マウスボックスと IL-4 の組み合わせのように、思いがけないかたちでその可能性がでてきうることで、このような場合に研究成果を公表すべきかどうかと言う問題となった。この問題は、科学における安全保障のための機密保持とその活動の透明性の間の緊張関係を改めて提示することとなった。

質 疑 応 答

座長(清水) いろいろ重要なご指摘がありました。どの点についてでも結構ですので、何かご質問はありますか。

高久史麿(日本医学会長) 組み換え食品については英国の対応が少し変わってきたと聞いていますが、いかがでしょうか。もう一つ、反対の理由としては、昔の動物実験などを根拠にアレルギー反応を起こす、さらに組み換えの作物が外部に広がっていくということが挙げられていたと思いますが、最近の状況を教えてください。

吉倉 EUは組み換え食品の入っている許容できる割合を決めたことと、ラベル表示を義務づけたことが契機になって、フィールドトライアルが可能になりました。あいかわらず反対運動はありますが、法的には可能になり、根拠なしに止めるわけにはまいりません。いわゆるモラトリアムは解除されたかと考えるとよいと思います。

アレルギーの話は非常に難しい問題です。私はWHOとFAOの組み換え食品の座長を務めましたが、アレルギーの問題は非常に難しいです。アセスメントの骨組みは出しましたが、結局ルクレチウスも言っているように、「ある人への食べ物はある人への毒である」、「ヘビが食べて元気になるものでも、人間はそれを食べて病気になる」という面があります。アレルギーの問題にどのように取り組むかと



しみず・たかお：東京大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学教授。昭和48年東京大学医学部卒業。昭和54年京都大学医学部助手。昭和57年カロリンスカ研究所PD。昭和59年東京大学医学部助教授。平成3年現職。主研究領域/シグナル伝達、生理活性脂質。

いうと、むしろこれは表示の問題です。たとえばソバアレルギーの人がいたとして、何かにソバのアレルゲンが入っていて、知らずに食べればアレルギーになりますから、アレルギーの問題は混入の問題、ラベルの問題であり、マネジメントとかなり関係ある話だと思います。

組み換え植物の広がりへの問題は、かなり生態系に広がることはだんだん認められてきているように思います。組み換え植物の中に虫を殺すBT(Bacillus thuringiensis) toxinを組み込んだものがある、それは蛋白なので環境中に出るとすぐ壊れるという話で押し通していました。しかしBT toxinは砂利などの不均一系の中に入ると非常に安定だということがわかり、必ずしもBT toxinは環境中で壊れず、あとに影響を残すことがわかりました。ですから、環境影響についてはさらに注意深くなくてはいけないとわかっています。

上原鳴夫(東北大) 医療のリスクに関して、市民や患者・家族に理解してもらうためには、それなりの工夫をしなければならぬと思います。遺伝子の問題やP3、P4の問題に関しても、現場の専門家は、そうした分野を全く知らない市民へのよい説明者にはなりにくいと思われま。日本あるいは外国の例で、科学の先端にあることを正しく市民の人にわかってもらうためのメディエーター、中間に入るような人たちが育ってきて、そういう人たちが支援して下さるということはあるのでしょうか。

吉倉 先ほど触れたフランスでうろう年に行った市民ディベートは、ル・モンドの記者がメディエーターを務めていました。それを全部ビデオに撮って販売しておりました。もう一つ大事なのは、講義する人は教育というスタンスではなく、対話の材料を出す、問題を投げかける。そして答えを考えるのは、講義する人ではなく出席者であるという点で

す。そこが非常に印象深いところでした。組み換え食品でも経験がありますが、何かを教えるというのはいまよくいきません。

座長 先ほど先生がおっしゃった、遺伝子組み換えのさまざまな規制は実験者の安全性から、むしろ種の多様性をいかに守っていくかに動きつつあるようです。実際に遺伝子組み換えの規則あるいは取り扱い方法が大きく変わったのはどのような点でしょうか。

吉倉 たとえば遺伝子治療の申請において、生物多様性条約に関係する審査はいままでなかったことで、目に見える一番大きな変化です。安全性の問題はある意味では主目的ではなく、それも考慮するところをいかにカルタヘナ議定書の中で扱うかではないでしょうか。

一つの問題は、国内担保法で「種を越える」組み換えを法の対象としているところです。たとえば赤痢菌と大腸菌の組み合わせは対象になりますが、人へのリスクとしては同程度の大腸菌と腸管出血性大腸菌 O-157 は対象になりません。いずれも相互に自然に遺伝子の交換が起こりますので、カルタヘナ議定書では自然の遺伝的障壁を越えるという定義には該当しないので、議定書の対象にはならない。このようなことで、同種間遺伝子組み換えの人への安全の問題をこの国内担保法の中でどのように取り扱うかは、工夫を要するところです。

もう一つの問題は、この規制はマメとイネ、あるいは人間とサル、そうした高等動物や高等植物を念頭に置いて作成されたものと思います。人間とチンパンジーはほとんど遺伝子構造的には同じで、バクテリアの考えで行けば同じ種に分類されるかもしれない。これは冗談みたいな話ですが、種を越えるという定義が入ったために、審査段階で非常に難しいものとなっています。

安全性の問題で、カルタヘナ議定書の国内担保法をつくるとき、中間報告をまとめました。文部科学省と経済産業省の両方でいったと思いますが、法律家の先生にこの担保法の中で安全性の問題をどう担保したらよいでしょうかと聞きましたが、それは法的には難しい問題だとの意見がありました。

あとで野本さんが話されると思いますが、微生物に関しては、微生物としての安全性の確保、これは法律にするかは不明ですが、そうした問題が出てくると思います。微生物としての安全性の問題になると、患者が赤痢菌にかかって便から排菌したことが、不法に赤痢菌を出したということにもなりかねません。このように、法律にすると非常に難しい問題があります。

野本明男(東大) 組み換え生物、組み換え食品から生物多様性の問題になって、それが組み換え DNA にまで及んで、法制化になってしまいました。ガイドラインの時代はわれわれ自身が自己規制というかたちで組み換え DNA の実験を行っていましたが、法制化になると、守ればよいのだらうという人間が出てくる可能性があります。むしろガイドライン時代よりずっと危ないと思いますが、いかがでしょうか。

吉倉 おっしゃるとおりです。法律というのは両面あります。罰することで厳しくなる面と、野本さんが言われたことと両方起こります。それだけに Institutional Biosafety Committees(IBC)の重要性があります。カルタヘナ議定書の担保法の中ではさまざまな問題があって、IBC の設置は基本的事項の中に入って、法律からは外れています。ですから、実際にどのように行うか、懸念しているところです。大学はほぼうまく機能していると思いますが、ほかのところはいかがでしょうか。

座長 どうもありがとうございました。