



資料 4

府食第796号
平成19年8月27日

食品安全委員会
委員長 見上 彪 殿

遺伝子組換え食品等専門調査会
座長 早川 堯夫

鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反復投与毒性試験
で得られたデータの再解析に係る見解について

遺伝子組換え食品等専門調査会は、食品安全委員会からの付託を受け、「鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータの再解析」について、関連情報を収集した上で、専門調査会において検討した結果を別添のとおり取りまとめましたので報告します。

鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統の 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータの再解析に係る見解について

I はじめに

欧州においては、遺伝子組換え技術を利用して作製された鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシ MON863 系統（以下、「MON863」という。）の安全性に関して発表された論文を巡って議論が行われている。

MON863 は、平成 14 年 2 月 21 日付けで、厚生労働省薬事・食品衛生審議会の審議の結果、安全性審査の手続を経たことが告示された鞘翅目害虫抵抗性トウモロコシである（参考文献 1）。同審議会は、当時の「組換え DNA 技術応用食品及び添加物の安全性審査基準」に基づき審査を行い、MON863 が人の健康を損なうおそれがあると認められないと判断している。その際、各種毒性試験を行うことは求められなかった。

また、食品安全委員会では、MON863 と他の遺伝子組換えトウモロコシの掛け合わせ品種 2 品目について検討し、その安全性に問題はないとして、平成 16 年 2 月 16 日及び 9 月 9 日付けで、厚生労働大臣宛通知している。

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会は、今回発表された論文が MON863 の安全性に係る審議結果に影響するかどうかを確認するため、当該論文において問題とされた 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータ及びその統計解析方法について検討を行った。

II 経緯

2007 年 3 月 13 日、グリーンピースは、Seralini らによる論文（参考文献 2、発表当時は、印刷中）で示された結果を基に、遺伝子組換えトウモロコシ MON863 の安全性に対して疑義を表明した。Seralini らの論文では、MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復投与毒性試験で得られたデータ（モンサント社提出）を異なる統計手法を用いて再解析すると、対照とした非組換えトウモロコシと比較した時、複数の検査値で有意な変化が認められることが報告されている。

当該発表を受け、欧州委員会（EC）は 2007 年 3 月 15 日、欧州食品安全機関（EFSA）に対し、Seralini らによる論文が 2004 年当時の MON863 の評価結果（参考文献 3, 4, 5）に影響を与えるものかどうか意見を求めた。

III MON863 の 90 日間反復投与毒性試験及び Seralini らによる論文について

(1) MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復投与毒性試験の概要

本試験の結果の概要は、公表論文として既に公開されている（参考文献 6）。1 群雌雄各 20 匹のラットに対しトウモロコシ MON863 または MON863 と同じ遺伝背景を持つ非遺伝子組換えトウモロコシ（以下、「同系統対照」という。）の穀粒粉末を、それぞれ 11% (W/W)、33% (W/W) の割合で混合した飼料を、また別の比較対照として、6 種類の非遺伝子組換え商業品種のトウモロコシ（以下、「商

業品種対照」という。)をそれぞれ 33%(W/W)の割合で混合した飼料を用いて、90 日間反復投与毒性試験を実施した。

その結果、血液学的検査において、MON863 33%投与群の雄でヘモグロビンが同系統対照群より有意に低下し、好塩基球数、リンパ球数及び全白血球数が、商業品種対照投与群及び同系統対照群の 33%投与群に比較して、わずかであるが有意に増加した。また、血液生化学的検査では、MON863 33%投与群の雌で商業品種対照投与群及び同系統対照群の 33%投与群に比較して、血清トリグリセリドの有意な増加がみられた。しかし、いずれも用量相関性がないか、雄または雌のみにしかみられないこと、また関連する臓器の病理組織学的変化を伴っていないこと等から、これらの変化は、被験物質による影響ではないと考えられた。その他に、MON863 の投与に起因する死亡あるいは臨床症状、臓器の肉眼的あるいは病理組織学的病変はみられず、MON863 の安全性に関しては同系対照のトウモロコシと差はないと結論された。

(2) Seralini らによる論文の概要

Seralini らは、(1)の MON863 混餌飼料によるラット 90 日間反復投与毒性試験データを二つの側面に着目して再解析した。すなわち、ラットの体重がゴンペルツ曲線に従うというモデルを用いて、MON863 投与群と同系統対照群で体重増加の傾向が異なるかどうかを分散分析と AIC 規準でのモデル選択で評価した。さらに、正規性と等分散性を考慮に入れて、GMO 群と対照群での血液検査値等の差の検定を行った。その結果、同系統対照群に比較して、MON863 11%投与群の雄で 3.3%の統計学的に有意な体重減少、33%投与群の雌で 3.7%の統計学的に有意な体重増加があったという結論を導いた。さらに、MON863 の 33%投与群で尿中のリン及びナトリウムの統計学的に有意な減少、11%及び 33%投与群で血清トリグリセリドの統計学的に有意な増加があったという結論を導いた。この解析結果に基づいて Seralini らは、「毒性の初期徴候は体重、腎臓及び肝臓に現れる。統計学的有意性に性差があるのは性ホルモンの影響を示唆している。MON863 トウモロコシの安全性は疑問である」という疑義を表明した(参考文献 1)。

(3) EFSA 等の検討結果について

EFSA は、EC の要請を受け作業部会を設置し、Seralini らによる論文について検討するとともに、モンサント社の試験について、関連するデータや見解がさらにあるかどうか加盟国へ打診した。加盟国のうち、7カ国から EFSA の 2004 年の結果を疑問視する情報はないとする回答、2カ国からさらなる情報はないとする回答、及び 2カ国からは慎重な調査が必要との回答がなされた(参考文献 7)。Seralini らによる論文で用いられた統計解析方法の評価については、モンサント社の試験報告を含め、EFSA の GMO パネルによる検討が行われ、以下の考察が加えられた。

ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験で統計学的有意差が示された全ての項目について検討した結果、有意差が示された殆どの項目について用量相関性及び雌雄による一貫性が認められないことから、得られた有意差は偶発的なものであると考えられる。さらに、MON863 投与群と同系統対照品種投与群及びその他の商業品種投与群と比較した結果、MON863 投与群の検査値のばらつきは比較的小さく、殆どが自然変動の範囲内にあることを考慮すると、MON863 投与群でみられた有意差に

については、生物学的な意味のある変化ではないと考えられる。これらの変化は有害作用を示唆するものではなく、従って、Seralini らの論文が新たな毒性学上の問題を提起するものとは考えない。

以上より、GMO パネルでは、想定される使用方法において、MON863 がヒト及び動物の健康や環境に悪影響を持たないとする 2004 年当時の評価を見直す理由はないと結論している。

また、オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ) も、Seralini らによる論文について確認した結果、新たな安全性の懸念は考えられないとしている (参考文献 8)。

IV 上記各報告についての検討結果

(1) の試験については、GLP 基準に準拠し、2 用量で雌雄各群 20 匹の規模で実施されており、一般毒性試験として試験条件に何ら問題はないと判断される。

(2) の論文についての毒性学的検討結果は次のとおりであった。

体重の有意な増加または減少については、雌雄で一貫性がなく、かつ、雄では用量相関性がないごくわずかな変動であることから、毒性学的意義に乏しいものと考えられる。血清トリグリセリドの有意な増加については、雌のみでみられており、用量相関性がなく、かつ他の肝機能に異常がないことと肝臓の組織変化を伴っていないことから、毒性学的意義に乏しいものと考えられる。尿中リンとナトリウムの有意な減少は、雄 33% 投与群のみのわずかな変動であり、腎毒性の指標である血清 BUN やクレアチニンには有意差が認められていないことと、腎臓の組織変化を伴っていないことから、毒性学的意義に乏しいものと考えられる。

(2) の論文と (3) の EFSA 報告についての統計学的検討結果は次のとおりであった。

(2) の体重増加についての分散分析とモデル選択の方法に関しては、EFSA 報告が的確に指摘しているように、個体差と反復測定における相関を考慮していないので、適切なものではない。EFSA 報告はこれについて混合モデルを想定して成長を評価し、成長には群間差があるが、それが MON863 トウモロコシ混餌がない場合にもみられるものであることを示している。(2) の論文では、血液検査値等についての統計学的有意性は検定の多重性を超えた確実なものであるとしているが、EFSA 報告が的確に指摘しているように、検査項目間の相関を考慮に入れると、見出された統計学的有意性は多重性の範囲と考えられる。

以上の毒性学的検討と統計学的検討の結果を考慮すると、MON863 のラット 90 日間反復投与毒性試験データが、MON863 のヒトへの悪影響を示唆しているという指摘は、妥当なものではないと考えられる。

V 結論

MON863 がヒトの健康に悪影響を及ぼすことを示す新たな懸念はないと考えられる。なお、EFSA 及び FSANZ の検討結果も同様であった。

VI 参考文献

1. 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告 分科会報告書(平成14年2月20日付け薬食審第022001号)
2. Seralini GE, Cellier D, de Vendomois JS: New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* (2007)52:596-602.
3. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference C/DE/02/9) for the placing on the market of insect-protected genetically modified maize MON 863 and MON 863 x MON 810, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto. *The EFSA Journal*, 49, 1-25. (2004).
http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/gmo/gmo_opinions/381.Par.0001.File.dat/opinion_gmo_06_enl.pdf
4. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of foods and food ingredients derived from insect-protected genetically modified maize MON 863 and MON 863 x MON 810, for which a request for placing on the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto. *The EFSA Journal*, 50, 1-25. (2004).
http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/gmo/gmo_opinions/383.Par.0001.File.dat/opinion_gmo_07_enl.pdf
5. EFSA. Statement of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the evaluation of the 13-week rat feeding study on MON 863 maize, submitted by the German authorities to the European Commission. (2004).
http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/gmo/statements/666.Par.0001.File.dat/sr_gmo01_statement_study_MON_863_enl.pdf
6. Hammond B, Lemen J, Dudek R, Ward D, Jiang C, Nemeth M, Burns J: Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn rootworm-protected corn. *Food Chem. Toxicol.* (2006)44:147-160.
7. EFSA review of statistical analyses conducted for the assessment of the MON 863 90-day rat feeding study. Appendix1. (2007)
8. FSANZ reaffirms its risk assessment of genetically modified corn MON 863.
<http://www.foodstandards.gov.au/newsroom/factsheets/factsheets2007/updatefsanzreaffirms3622.cfm> (2007).