

〈特集：環境問題を点検する〉

## 先端技術産業と環境汚染 —— 特にバイオテクノロジー産業について ——

矢木 修身 (国立環境研究所)

### 1. バイオテクノロジーの特徴と利用の現状

#### 1.1 バイオテクノロジーの特徴

バイオテクノロジーとは、微生物や動植物などの生物の機能や生体内の反応を利用する技術であり、ビール、酒、味噌、醤油、チーズ、抗生物質等の生産に用いられる発酵技術や、農業や畜産業における作物の品種改良、水産業における魚の品種改良、さらには微生物を用いる排水処理等非常に幅広い分野で活用されている。現在注目されているバイオテクノロジーは、従来のバイオテクノロジー（オールドバイオテクノロジー）のほかに、分子生物学を基礎とする組換え DNA 技術や細胞融合技術等の遺伝子操作技術を取り込んだ技術（ニューバイオテクノロジー）を指すことが多い。組換え DNA 技術は、ある生物の DNA 遺伝子を他の生物に導入し、人間にとって有用な形質を発現させ活用する技術であり、1970年代初めに開発された。異なった DNA 遺伝子を導入された生物ゆえ組換え体とか遺伝子操作生物とか呼ばれるが、人為的に創成された生物であるが故に、自然の摂理に反した生物であり、毒素生産性が生じるのではないかと、異常増殖能を持つモンスターのような生物になるかも知れないなどが考えられ、バイオテクノロジーによる汚染が大きな問題としてクローズアップされている。ここではバイオテクノロジーの活用とその環境汚染問題について述べてみたい。

#### 1.2 バイオテクノロジーの閉鎖系利用

遺伝子操作技術の出現によりバイオテクノロジーは特に医薬品と工業製品の分野で著しい発展を遂げた。組換え DNA 技術に関する研究開発は、我が国では3万件以上なされているがいずれも実験室や製造施設内の閉鎖系利用である。組換え DNA 技術を企業化する場合は、国の関係省庁の確認を受ける必要があり、1991年3月末には製造確認件数が256件にも達している。医

薬品ではインターフェロン、エリスロポイエチン、B型肝炎ワクチン、その他トリプトファン製造や洗剤用酵素のリパーゼの製造が企業化され製品が市販されている。DNA 遺伝子を導入される宿主は大腸菌がほとんどであるが、酵母や枯草菌等も用いられている。

#### 1.3 開放系利用

現在遺伝子操作生物の実用化の研究が農林水産分野と環境保全分野で精力的に行われている。農林水産分野では植物、動物の品種改良、微生物農薬の開発、環境保全分野では各種の有害物質分解菌の機能を高めるための分子育種がなされている。これらの分野の利用は、遺伝子操作生物を野外で利用するため開放系利用と呼ばれている。従来の閉鎖系利用と異なり、一般大衆や自然環境への影響が生ずる可能性があるため、慎重に研究が進められている。野外利用を目指した代表的な研究例を以下に示す。

##### ① 微生物

微生物に関する主な野外試験例を表1に示す。*Pseudomonas cyringae* や *P. fluorescens* は氷の核となるタンパク質を分泌することが知られており、このタンパク質が存在すると霜が降り易くなるため、これらの細菌が霜害の原因となっているといわれている。組換え DNA 技術によりタンパク質分泌能を失った細菌が作成され、これを散布することにより霜害が防止できるといわれている。米国における微生物の野外試験の第1号となった。

*Bacillus thuringiensis* は各国で使用されている微生物農薬である。この細菌は鱗翅目昆虫を殺す毒素蛋白、 $\delta$ -エンドトキシンを生産する。この毒素遺伝子をトウモロコシの根に住む細菌に導入し、農薬として使用する試みがなされている。根粒菌 *Rhizobium* はマメ科の植物に寄生し空中窒素を固定し植物に窒素を供給するが、窒素固定能の高い根粒菌が組換え DNA 技術により開発されている。環境中での組換え体を追跡するた

表1 組換え微生物の野外実験実施例

実施国	申請者	宿主微生物	遺伝子操作	実施時期
米国	Advanced Genetic Sciences 社	<i>Pseudomonas syringae</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	氷核遺伝子除去	1987.4
米国	California 大学	<i>Pseudomonas syringae</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	氷核遺伝子除去	1987.4
米国	Monsanto 社	<i>Pseudomonas aureofaciens</i>	lac ZY 遺伝子導入	1987.11
米国	Biotechnica International 社	<i>Rhizobium meliloti</i>	窒素固定 nif 遺伝子導入	1988.4
米国	Crop Genetics International 社	<i>Clavibacter xyli</i>	BT 遺伝子導入	1988.6
米国	Monsanto/ Washington 州立大学/ Clemson 大学	<i>Pseudomonas aureofaciens</i>	lac ZY 遺伝子導入	1988.10
米国	Biotechnica Agriculture 社	<i>Rhizobium meliloti</i>	窒素固定能増強遺伝子導入 抗生物質耐性遺伝子導入	1989.5 1990.4
米国	Auburn 大学	<i>Xanthomonas campestris</i>	ルシフェラーゼ遺伝子導入	1990.3
	Auburn 大学	<i>Pseudomonas putida</i>	Tn 5-lux 遺伝子導入	1991.4
英国	Natural Env. Res. Council 社	<i>Autographa californica</i>	non-coding 遺伝子導入	1986.6
英国	Rothamsted 研究所	<i>Rhizobium leguminosarum</i>	Tn 5 遺伝子導入	1987.5
フランス	Natl. Inst. Agr. Dijon 社	<i>Rhizobium leguminosarum</i>	Tn 5 遺伝子導入	1987.3
西ドイツ	Klingmuller 大学	<i>Rhizobium leguminosarum</i>	Tn 5 遺伝子導入	1987.5
オーストラリア	Kerr 大学	<i>Agrobacterium radiobacter</i>	遺伝子除去	1987.5

めには、組換え体にはマーカーをつける必要がある。lac ZY やルシフェラーゼ遺伝子がマーカーとして微生物に導入され、その有効性が野外で検討されている。環境浄化を目的とする多くの組換え体を作成されているが、野外試験までには至っていない。

## ② 植物

除草剤、害虫、病害等に対し耐性を持つ多くの植物が開発され野外試験が行われている。植物の野外試験の実施例を表2に示す。アトラジン、スルホニルウレア、グリフォセート、プロモキシニル、バスタ等の除草剤耐性遺伝子を導入したタバコ、トマト、ジャガイ

モ、ナタネ、サトウダイコン、アルファルファ、ポプラ、ワタ等が作られている。また *B. thuringiensis* の蛋白毒素遺伝子を導入し、害虫耐性能を付与されたトマト、ジャガイモが作られている。植物の病原ウイルスの外殻蛋白の遺伝子を導入し、ウイルス耐性能を持ったトマトが作られている。日本でもウイルス耐性トマトの野外試験が1991年に実施され、安全性が確認されている。最近、トマトの熟度はポリガラクチュロナーゼ酵素により促進されることから、この酵素の生成を抑制する遺伝子を導入し、完熟した状態で保存の効くトマトが作成され注目されている。

表2 組換え植物の野外実験実施例

実施国	申請者	宿主植物	遺伝子操作	実施時期
米国	Agracetus 社	タバコ	アルコールデヒドロゲナーゼ遺伝子導入	1986.5
米国	Ciba-Geigy 社	タバコ	アトラジン耐性遺伝子導入 抗生物質耐性遺伝子導入	1986.6
米国	Monsanto 社	トマト	BT 遺伝子導入	1987.6
米国	Du Pont 社	トマト	スルフォニルウレア耐性遺伝子導入	1987.12
米国	Monsanto 社	トマト	TMV ウィルス外殻たん白遺伝子導入	1987.6
米国	Calgene 社	トマト	PG アンチセンス遺伝子導入	1991.5
カナダ	Monsanto 社	ナタネ	グリフォセイト耐性遺伝子導入	1988.5
英国	Plant Breeding Institute 社	ジャガイモ	カナマイシン耐性遺伝子導入	1987
日本	農林水産省	トマト	TMV ウィルス外殻たん白遺伝子導入	1991.2

## ③ 魚

魚の形質転換も各国で研究されている。米国ではニジマスの成長ホルモンを鯉に導入し、速い成長能を持つ鯉が作られ、すでに野外試験が開始されている。

## ④ ウィルス

ウィルスから毒性に関与する遺伝子を除去して開発された豚オーエスキー病生ワクチンが米国で販売許可されている。また狂犬病生ワクチンの開発も進められている。

以上述べたように各種の遺伝子操作生物が作られており、OECD加盟国内では表3に示すように1990年12月現在約280件の野外試験が実施されている。ワクチンの分野では販売許可が下りたものもあるが、微生物、動物、植物の中には組換え技術を用いた遺伝子操作生物の販売はまだ許可されていないが、今後開放系で利用されることが十分考えられ、開放系利用に当たってはその安全性を十分考慮した上で実施することが必要となろう。

## 2. バイオテクノロジーの安全性

## 2.1 安全性の考え方

1970年から、米国のバーグラはサルやハムスターにガンを引き起こすSV40ウィルスを大腸菌に組み込む

実験を計画した。SV40は人に対する発ガン性はないが、大腸菌は人の腸内の常在菌であるため、SV40を含んだ大腸菌が野外にもれた場合、人の腸に生息し腫瘍を引き起こすのではないかという懸念が生じた。この実験は延期されたが、この実験が組換えDNA実験の安全性の議論のきっかけとなり、1973年1月に約100人の科学者が集まり、カルフォルニア州アシロマで腫瘍ウィルスのバイオハザードに関する会議が開かれた。この会議でバイオハザードを防ぐための安全施設が必要であり、また安全教育がなされねばいけないことが確認された。

1973年6月の「核酸に関するゴードン会議」においてポイヤーとコーエンが制限酵素を用いて二つの異なる薬剤耐性プラスミドを結合させ、これを細菌の導入する組換えDNA技術を発表した。従来熟練した研究者しかできなかった組換えDNA技術を誰でもができる技術にした点で画期的なものであった。この技術を用いれば、有害な遺伝子を組み込んで増殖させることが可能となったことから、遺伝子操作の危険性について新たな議論を呼びおこした。1975年アシロマで再度会議が持たれ、安全性を確保するために物理的及び生物学的封じ込めを適切に組み併せ実験を行うこと、また安全性に未知の部分がある場合は最大限の危険を見

積って実施することが提唱された。米国においては、1976年7月に米国国立衛生研究所 (NIH) から組換え DNA 実験指針が告示された。ここにおける考え方は閉鎖系の組換え DNA 実験を対象に人の健康に対する安全性を確保する枠組みの基礎となった。その後研究の進展に伴い、有害な遺伝子を導入しない限り、当初懸念された病原性や毒素生産性といった予測できないような危険な形質が発現することはないことが一般に認識され、規制緩和措置が取られている。

現在、開放系利用の安全性について議論がなされているが、これがなかなか難しい。閉鎖系利用の安全性は人の健康を対象に考えられたが、開放系利用の場合は生物学的および物理的封じ込めの考え方が適用できないため、人間、動物、植物への直接の影響と同時に生態系への影響をも考慮しなければならないためである。

## 2.2 開放系利用に関する各国の規制

### ① 米国

遺伝子操作生物の開放系利用の最も進んでいるアメリカでは、遺伝子操作生物の開放系利用に係わる事業は国家環境政策法 (NEPA) に基づき事前に環境影響評価を受けなければならない。また、遺伝子操作生物の商品化には、個別の製品を規制する法律に基づいて審査される。微生物については、有害物質規制法 (TSCA)、植物、動物に関しては連邦植物病害虫法 (FPPA) 等の法律で審査される。農薬を目的とするものであれば連邦殺虫剤、殺菌剤、殺鼠剤法 (FIFRA) に基づき事前審査が行われている。このようにアメリカでは遺伝子操作により作られた生物は、現行法の中で規制されている。

### ② OECD

OECD では、1983年以後バイオテクノロジーに関する規制の国際的調和を計る努力がなされ、1986年7月に「工業、農業及び環境中で組換え体を利用する際の安全性の考察に関する勧告」がなされ、工業プロセスでの利用の考え方が示された。現在遺伝子操作生物の小規模野外試験の計画立案のための枠組みが作られ、製品毎のそれぞれの分野で安全性評価を行い、実験室・温室規模、小規模野外試験、大規模野外試験の3段階のステップバイステップが基本であるとしている。

### ③ EC 諸国

1990年4月に EC 理事会が遺伝子操作生物に閉鎖系および開放系利用に関し、統一的な審査手続きを含む制度を1991年10月までに法的拘束力を持ったものを定めるよう指令を出した。開放系利用する場合は事前に影響評価を行い、国の所轄当局の承認を得なければならない。EC加盟国の一つが許可すれば自動的に共同体内で上市が可能となる。西独では、1990年4月に遺伝子工学法が、イギリスでは1990年環境保護法 (第6編「遺伝子操作法」) がオランダでは「化学物質規制法」に基づく政令が制定されている。

### ④ 日本

組換え DNA 実験の安全性を確保するため、1979年大学等に対し文部省より「大学等の研究機関等における組換え DNA 実験指針」をまた、その他の機関を対象として、科学技術庁より「組換え DNA 実験指針」が出され、現在までに実情に応じ数次の改訂がなされている。さらにこの技術を利用する場合の指針が、通商産業省より1986年「組換え DNA 工業化指針」、農林水産省では1989年「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」、厚生省より1986年「組換え DNA 技術応用医薬品等の製造のための指針」が、また、1991年「組換え DNA 技術応用食品、食品添加物の製造指針」が食品衛生調査会より意見具申がなされている。

農林水産省、文部省及び科学技術庁の指針の中に植物の開放系利用が含まれている。組換え植物の開放系利用については、科学技術庁の実験指針に基づき閉鎖系、温室、網室等で安全性評価を行った後、農水省の指針に基づき小規模の野外試験により生態系への安全性評価を行い、段階的に開放系での利用を進めていくこととしている。微生物の野外利用についてはまだ、詳細に決められていない。

## 3. 今後の課題

### 3.1 野外利用への道

組換え DNA 技術が生まれて20年が経過した。この研究の進展は驚くべきものがあり、我が国ではインターフェロン、インシュリン等の医薬品等が製造・販売された。農業の分野では、諸外国では耐病性、害虫耐性、農薬耐性の植物、ならびに機能強化された微生物農薬や空中窒素固定菌が作成され野外試験が開始さ

れている。また地球温暖化の原因となる炭酸ガスの固定能の強い植物、乾燥に強い植物、および耐塩性植物等新しい機能を持つ植物の開発が精力的に行われている。近い将来、組換え体を野外で使用する日がくるものと考えられる。人類に役立つために利用するのであるから、安全性の評価を十分に行う必要がある。

組換え微生物の野外における効果の確認や安全性の評価の試みは、10年前から開始された。1982年9月にアメリカ、カルフォルニア大学のリンドウ氏らが氷核遺伝子を除去した *Pseudomonas syringae* (アイスマイナス)の野外試験を NIH に申請し、1983年6月に承認されたが、バイオテクノロジーの利用に反対の立場をとるリフキン氏らが環境影響評価を行っていない理由で実験の差止めの訴訟を行った。1985年2月差止め無効の判決が出され、1986年6月には試験が許可され、1987年4月にアイスマイナス菌を用いるジャガイモの霜害防止試験が実施された。またほぼ同時期にフロストバン (Frostban) という商品名の AGS 社製のアイスマイナス菌のイチゴへの野外散布試験が実施された。いずれも実施反対者により、イチゴ、ジャガイモが引き抜かれて実験が一部妨害されたが、当初の目的は達成されたといわれている。しかし実施に至るのに4年7ヶ月を要した。

一方、植物では、1980年3月にアメリカ、スタンフォード大学から、組換えトウモロコシの野外試験の申請がなされ、1981年10月に承認された。1982年6月には組換えトマトや組換えタバコの野外試験の申請が出され1983年4月に承認された。しかし、1983年頃から安全性の議論が活発となり、野外試験の実施が遅れ1986年5月に初めてアルコールデヒドロゲナーゼ遺伝子を導入した組換えタバコの試験が実施された。同じ年に組換えタバコの3件の野外試験が実施され、この年を契機に、組換え植物について多くの野外試験が開始され、1987年には耐虫性、耐病性の組換えトマト、タバコを用いた11件もの野外試験が実施された。

アイスマイナス菌の最初の野外試験では、作業者の保護のため宇宙服のような保護衣を着用して菌を散布することが義務づけられたが、この試験のもつ意味は大変大きかった。というのは、環境中における安全性についてはいろいろと議論されてはいたが、実施例がないため大変漠然としていたが、この試験により科学

的に判断できるデータが入手可能となったことである。

表3に諸外国における植物および微生物に関する野外試験の実施数を示すが、これまでに多くの試験が実施され、従来考えられていたほどの危険性はないという考え方が定着し、規制も緩和の方向で進んでいる。

表3 海外での野外試験の動向

国名	植物	微生物	計
オーストラリア	0	7	7
ベルギー	10	3	13
カナダ	20	2	22
デンマーク	2	0	2
フランス	30	8	38
アイルランド	0	1	1
オランダ	6	1	7
ニュージーランド	8	4	12
スペイン	3	0	3
スウェーデン	1	0	1
イギリス	23	6	29
アメリカ	108	38	146
合計	211	70	281

1990年12月、OECD 調べ、(件数)

わが国でも1991年2月に組換えトマトを用いた植物で初めての野外試験が実施された。その結果、安全性が確認され野外における栽培が許可された。微生物に関してはガイドラインが植物ほど明確にされていないため、まだ野外試験は実施されていない。植物は目に見えるため、環境へ悪影響がでた場合は比較的容易に制御できるが、微生物の場合は目に見えないことから、安全性の評価が困難なためである。そこで安全性の評価をどの様にするかが問題となる。

### 3.2 製造手法(プロセス)規制と製品(プロダクト)規制

組換え体の利用を承認するための規制に当たって、製造手法規制か製品規制かどちらの枠組みを採用するのかが議論がなされている。組換え DNA 技術が開発された当時は、技術があまりにも画期的なゆえに、組換え DNA 技術を用いるものはすべて規制しなければいけないというプロセス規制が採用された。しかし多くの組換え体が作成されるにつれ、宿主に病原性や毒性

の遺伝子を導入しなければ、組換え体が有害性を発現する可能性は低いと考えられるようになった。したがって、一般的な化学物質と同様に製品の安全性を調べるのが重要であるというプロダクト規制の考え方が米国科学アカデミーから出された。

組換え DNA 技術は、導入する遺伝子を特定できるが、細胞融合、マイクロインジェクション及び突然変異誘発法は、遺伝子改変部分の特定ができないため何が起きているかわからないという危険性が残っている。細胞融合や突然変異誘発の技術は古くから利用されており安全だと見なされているが、すべての遺伝子操作についてプロセス規制を考慮した上でのプロダクト規制をする必要があると思われる。

### 3.3 安全性の判断基準

遺伝子操作生物が野外利用された場合の安全性をどのような尺度で判断するのかは大変むずかしい。安全性の評価として、人の健康への影響と生態系への影響を評価する必要がある。人への影響は、病原性、感染性、毒性を評価すれば良いが、生態系への影響評価に関しては、生息する生物に対する病原性、毒性の評価手法はあるが非常に多数の生物種が存在するため、すべての生物種に対して評価することは不可能である。また生態系の機能と構造への影響に至っては生態系の構造と機能を評価する手法が確立していないことから、どのような生態系が理想的なのかすら判断できない。したがって早急に生態系の機能と構造に関する基礎的な知識を積み重ねる必要がある。

筆者らは遺伝子操作生物の生態系におよぼす影響として、遺伝子操作生物の生残・増殖性、遺伝子の伝達

性を調べるとともに、土壌中における炭素、窒素、硫黄循環に関する微生物の数と活性、代表的な原生動物および昆虫等への影響を調査し、さらに土壌の物理化学的特性への影響も明らかにすることが重要と考え、水銀化合物分解遺伝子を導入した *Pseudomonas putida* を作成し、水・土壌マイクロコズムを用いて、安全性の評価を実施している。

### 3.4 社会的受容性

遺伝子操作生物の野外利用に当たっては、大衆の理解が大変重要となる。大衆の健康への影響はいうまでもないが、野外試験のために、近郊の農作物に悪いイメージがもたらされ、消費者にボイコットされることへの懸念が反対の大きな動機にもなっていた。

米国議会の技術評価局 (OTA) は遺伝子操作生物に対する国民の意識調査を行い、遺伝子操作は人に対しての直接的なリスクがなく、環境に対して影響が非常にわずかであれば、野外利用による便益を享受して良いと考えている人が過半数以上いることを報告している。しかし、野外利用に反対している人もいることも記述している。

米国では社会的受容を得るために、野外試験の実施する企業が、試験地域の住民に試験内容を十分説明したり、政府機関が試験内容や安全性評価の情報を住民に最大限提供している。さらに科学的な理解を高めるためのセミナーも行われている。このように一般市民がバイオテクノロジーについて正しい知識を持ち、自らが判断できる体制作りが重要と思われる。また、このような努力がなされて初めて野外試験実用化も可能になるものと思われる。