

# 日本基因編輯技術應用在 生物體及食品之規範與探討

農試所生技組 游舜期 王怡雯 林大鈞 楊佐琦

## 一、前言

日本於2003年批准卡塔赫納議定書 (Cartagena Protocol)，同年制定「規範基因改造生物使用以確保生物多樣性法 (The Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms)」(又稱卡塔赫納法)，並於2004年生效。該法除了主要將相關規範納入法之階層外，並藉此賦予主管機關管理國內之「基因改造生物」(genetically modified organisms, 簡稱GMOs) 在研究、培育及產業應用之權限 (Biosafety Clearing House, 2019)。卡塔赫納議定書簽訂之主要內容為當「改性活生物體」(living modified organisms, 簡稱LMOs) 經人為蓄意釋出至自然環境中，應遵循議定書規範對生物多樣性進行環境風險評估。卡塔赫納議定書中之「改性活生物體」，意指憑藉生物技術將外源核酸 (exogenous nucleic acid) 轉移至細胞、病毒或類病毒中，進行導入或複製之目的而創造出之生物體。倘若基因編輯後之生物體能達到無外源核酸或複製產物之殘留，且無法與傳統育種技術有明確的區隔差別，即被視為非LMOs，且不受卡塔赫納議定書內容規範 (Tsuda, Watanabe, & Ohsawa, 2019)。

基因編輯之新興生物技術用來在基因組特定位點造成核酸序列編輯狀況，依據目前使用方法可粗略區分為：鋅指核酸酶 (zinc-finger nucleases, 簡稱ZFN)、類轉錄活化因子效應蛋白核酸酶 (transcription activator-like effector nuclease, 簡稱TALEN) 以及常間回文重複序列叢集/Cas9蛋白 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats /CRISPR-associated protein 9, 簡稱CRISPR/Cas9) 系統。自CRISPR/Cas9基因編輯系統開發以來，由於技術操作簡單、成本低廉且應用性廣泛，產生之遺傳性變異與自然

作者：游舜期助理研究員  
連絡電話：04-23317352

發生突變相似，且可以掌控特定位點變異，導致近年來應用層面越趨廣泛，且被認為部分產物可不受卡塔赫納議定書規範，但隨之而來的監管策略、風險溝通及道德價值觀爭議不斷。為參考鄰近國家-日本，對基因編輯帶來的衝擊及相關應對策略，本文將針對日本在基因編輯的相關規範與政策作說明。

## 二、日本基因編輯生物體的監管政策制定及法規研議

由於日本是卡塔赫納議定書的締約國，基因編輯生物體的管控規範都要依循2003年制定的「規範基因改造生物使用以確保生物多樣性法」。日本有關管控基因編輯產物的討論，最早可回溯到隸屬內閣獨立機關 - 「日本科學委員會 (Science Council of Japan)」，於2014年學術會議所出刊的「植物における新育種技術 (NPBT : New Plant Breeding Techniques) の現と課題」報告書。報告內容指出，新技術知識累積及根據卡塔赫納法管理操作，對於新興植物育種技術 (new plant breeding technology, NPBT) 於作物育種的發展是相當重要。後續，日本政府相關監管單位，如農林水產省 (Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, MAFF) 轄下農林水產技術會議事務局 (Secretariat of Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council)、環境省 (Ministry of the Environment, MOE)、內閣辦公室 (Cabinet Office) 及厚生勞動省 (Ministry of Health, Labour and Welfare,

MHLW) 等，陸續發表相關報告及擬定政策。在2018年末，針對基因編輯生物體的監管策略，舉辦為期30天的國內公眾意見徵詢，並對公眾意見回饋進行討論。日本環境省及厚生勞動省最終在2019年年初定案「基因編輯生物體監管」及「基因編輯食品監管」政策(表一)。

根據歐盟出版刊物中指出新興作物育種技術 - 基因編輯技術，依據定點核酸酶 (site-directed nuclease, SDN) 可分為三大類 (Lusser, Parisi, Plan, & Rodríguez-Cerezo, 2011; Schiemann et al., 2020) :

1. SDN-1 : 定點核酸酶在植物基因組中造成雙股DNA斷裂後，於不添加外源修補片段下，植物會自行修補斷裂DNA，通常會有一些機率產生核苷酸缺失或插入之突變現象，即為SDN-1。

2. SDN-2 : 核酸酶造成植物特定位點的DNA雙股斷裂後，此時給予特定位點之互補DNA短片段，細胞會藉著此互補片段作為模股 (template)，進行修補斷裂之DNA。倘若，給予之模股片段經過人為改造，當細胞修補後則會產生特定核苷酸之突變。

3. SDN-3 : SDN-3與SDN-2作用機制雷同，唯一不同的是模股通常含括外源基因，且序列片段較大，也因此SDN-3作物經過DNA重組後，會將外源基因插入到目標位置，藉此可導入異於母本的外源遺傳物質。

表一、日本基因編輯監管政策制定時間表

年月	監管政策發起人	重要紀事
2014年8月	日本科學委員會	「植物における新育種技術 (NPBT : New Plant Breeding Techniques) の現と課題」報告書。
2015年9月	農林水産省轄下農林水産技術會議事務局之新興植物育種技術研究小組 (new plant breeding technique study group)	公布「使用新的植物育種技術 (例如基因編輯) 實現作物的開發和實際應用 (Towards the development and practical application of crops using new plant breeding techniques (NPBTs) such as genome editing)」文件，並宣稱將根據卡塔赫納法採取適當措施來處理在育種過程中暫時引入外來基因有關的活生物體，並促進國際法規狀態的調和。
2016年8月	環境省	在自然保育改造生物體專家委員會中發表一份標題為「檢視卡塔赫納法的強制執行力」，指出對於新興育種技術-基因編輯可創造出不含外源核酸的生物體，其監管狀態的決策是急迫的議題，且需依照最新的科學知識及國際法規協調性審慎考量。
2016年9月	參議院議員	向內閣辦公室提交一份「關於基因研究、發展和基因編輯技術管控的主題問卷 (Subjective Questionnaire on Genetic Research, Development, and Regulation of Genome Editing Technology)」。
2018年6月	日本最高科技創新政策諮詢機構-隸屬內閣辦公室的「科學技術創新委員會 (Council of Science, Technology and Innovation, CSTI)」	設立生物戰略工作小組及發布中期報告。報告指出在卡塔赫納法及食品衛生法下，對於基因編輯作物的監管狀態的闡明尚處於初期階段，需要提高公眾對於基因組編輯的認知。
2018年6月	內閣辦公室	批准「綜合創新戰略 (Integrated Innovation Strategy)」，該戰略指出基因編輯生物體的監管狀態應符合卡塔赫納法規，且該技術創造之農業或漁業生物的監管在食品衛生法之規範，應在2018會計年末前闡明，並應努力促進國際調和。
2018年7月		根據卡塔赫納法設立，隸屬「改性活生物體自然保護委員會」下「專家委員會」的基因組編輯技術專家會議，決定環境省作為管理機構。
2018年8月		8月7日舉辦第一次卡塔赫納法對基因編輯技術的監管狀態討論會。 8月20日第二次會議總結基因編輯技術的監管歸類及現況，並以此作為報告草稿。 8月30日第二次改性活生物體專家委員會編寫「根據卡塔赫納法應用基因編輯技術生產的生物體歸類及狀態 (Classification and status of organisms produced by application of genome-editing technology under the Cartagena Act)」。
2018年9月-10月		9月20日到10月19日計30日 進行上述提案之國內公眾意見徵詢期。
2019年2月	環境省	2月8日 基因編輯生物體監管政策。
2019年3月	厚生勞動省	3月27日 發布基因編輯食品監管政策。

資料來源：本文作者整理。

根據卡塔赫納法第一章第二條第二目規定，當SDN-1最終產物不含插入之外源核酸或其複製之產物，則不會被納入改性活生物體規範範圍內。但是利用SDN-2及SDN-3方法創造之產物，則因為仍含有外源片段(含括RNA)，就需要被納入改性活生物體規範範圍內。日本環境省依據此原則訂立最終的監管政策，透過自交或回交方法剔除外源片段，所得之基因編輯產物，即不受改性活生物體的監管。不過，日本國家相關行政主管單位(農林水產省、環境省、文部科學省)仍呼籲SDN-1技術使用者，應提交有關基因編輯生物學特徵和對生物多樣性影響的相關報告。此外，若沒有更改先前提交的報告內容，或基因編輯生物管控是在圍堵設施環境中，則無需提交相關報告給相關主管單位。

### 三、日本基因編輯食品監管政策

日本厚生勞動省為因應基因編輯食物產品在未來市場之管理，在2019年3月27日公布並確立何種樣態之基因編輯產品應該或無需控管。相關制定政策主要參考2018年9月「轉基因食品研究小組委員會」(Research Sub-Committee for Genetically Modified Food) 公開討論的基因編輯技術衍生之食品解決方案，該會議主要聚焦在三個主題：

1. 基因組編輯中產生脫靶效應之突變風險。2. 基因編輯食品歸類為非基因工程改造(non-genetically engineered, non-GE) 產品之處置作為。3. 開發商自願通

知非基因工程改造(基因編輯)食品的機制和規範。

會議結束後，小組委員會擬定相關應對基因編輯食品管控之政策，提交給厚生勞動省「新開發食品研究委員會」審查政策擬定的有效性，並徵詢國內公眾意見後，研究委員會接受了擬定的管控政策，以下就厚生勞動省對於基因編輯食品及添加物管控政策進行簡述(Foreign Agricultural Service, 2019)：

#### (一) 審議要點

對於基因編輯食品及衍生物需要考量：基因編輯技術產生之食品的核酸序列、選育過程、以及其與傳統育種技術(例如：自然突變和人為誘變) 相較之安全性。主要理由：

1. 些許核苷酸插入(insertion)、置換(substitution) 和缺失(deletion) 現象，並不是僅基因編輯技術可造成，而是自然界生物演化時也會發生。此外，這些改變與傳統育種技術產生之突變，一般是難以區隔。
2. 基因編輯技術產生之脫靶突變不應視為異常，因為在傳統育種中，利用誘變育種時亦能觀察到在基因組中有多個位點的脫靶突變現象，也因此難以區隔這些脫靶現象究竟是自然發生、傳統育種過程或基因編輯技術造成。
3. 透過全基因組解序進行脫靶效應分析是不切實際的，因為現況尚有許多物種仍無法獲得精確的參考基因序列數據。

4. 脫靶突變對人體健康產生之影響應要充分的考量，但是應要有基本認知，即使利用傳統育種創造之產品，也可能會對人體健康有不利影響。

## (二) 從食品衛生觀點處理基因編輯食品

1. 基因編輯技術產物倘若含有轉基因或轉基因片段，產生之食品則仍被視為重組DNA技術產生之食品，需要依照當前的管控標準和法規進行安全審查。
2. 倘若最終產物不含有轉基因或轉基因片段，基因編輯技術產生之鹼基對插入、置換和缺失突變，則不應被視為重組DNA技術產生之食品。
3. 除了應確認基因編輯產生之食品與傳統育種技術獲得之食品一樣安全外，為了瞭解和監測該技術在市場之普及程度，向開發者索取其開發食品訊息是合理的。在尊重開發者之商業機密原則下，應發布此類訊息供公眾理解。
4. 非基因工程 (non-GE) 改造之基因編輯食品的突變程度不得超過傳統育種技術突變範圍。由於非基因工程改造之基因編輯食品與傳統育種技術衍生之產品無法區別，所以不需要對開發者強制提交產品訊息。但是，若有其必要性，將來可能會對此政策進行修訂。
5. 開發者應提供主管機關的訊息包括：(a)作物類型、品種名稱、使用或食用方法以及使用目的。(b)基因

編輯方法與資訊 (目標基因、目標基因功能及功能改變、表型變化以及育種前後是否保持誘導之改變等)。(c)確認由於DNA突變 (包括脫靶效應) 而觀察到無新的有毒物質產生或已存在的有毒物質增加，以及對於人體健康無不利影響的確認方法。(d)確認產品不含有轉基因和轉基因片段。(e)關於增加或減少特定物質的改良代謝途徑及主成分 (例如營養成分等) 變化等。

6. 開發者應發布給公眾的訊息：

(a)作物類型、品種名稱、使用或食用方法、使用目的、基因編輯方法和遺傳變化等。(b)確認對人體健康無不利影響之概述。(c)關於增加或減少特定物質的改良代謝途徑及主成分 (例如營養成分等) 變化訊息。

7. 開發者應透過搜索工具 [例如 CRISPRdirect (<https://crispr.dbcls.jp/>) 等多種工具] 確定高脫靶區域之脫靶突變影響。

8. 倘若開發者無法明確決定non-GE歸類之適用性以及是否有致敏物質產生，則應與厚生勞動省諮詢。

## (三) 衍生自基因編輯生物之食品添加物管理

1. 倘若基因編輯生物製造的添加劑是由重組DNA技術產生，則需依照GE管控和標準進行安全審查。
2. 承上若非由重組DNA技術產生，則需遵守厚生勞動省對食品添加物的報告要求。

3. 根據目前使用重組DNA技術處理添加物的做法，無需通報添加物來自基因編輯的微生物，是屬於自行選殖 (self-cloning) 或自然存在。

**(四) 對消費大眾的風險溝通**

所有育種技術 (含括基因編輯和重組DNA技術) 風險溝通、食品安全和相關法律規範都需要持續讓消費者理解。

**(五) 隨著技術發展，政策應與時增進**

隨著基因編輯技術和檢測方法不斷的增進，基因編輯技術的食品安全需要持續的監測，並參考各國對於基因編輯食品安全之論點。此外，當食品安全出現新科學知識或擔憂時，應根據需要來審查日本的政策。

**四、日本消費者聯盟對於基因編輯現況之觀點**

非官方組織之日本消費者聯盟 (Consumers Union of Japan)、無基改生物運動 (No! GMO Campaign) 及食品安全公民觀察 (Food Safety Citizen's Watch) 在2018年8月10日公開致信給環境省大臣-中川雅治 (Nakagawa Masaharu)，文中指出日本消費者聯盟及其他非政府組織希望藉此機會要求對基因編輯技術創造的生物體應受嚴格的監管並標示產品，且不應認為這些新技術 (例如基因編輯和RNA干擾技術) 會比基因改造(GM)技術來得安全，所以應毫無例外的將這些新技術納入基因改造技術的管控範圍內，並提出四大論點 (Consumers Union of Japan, 2018)：

**(一) 新技術的安全性尚未確立**

與基因改造技術相比，新技術被吹捧為安全的且隨機突變較低，但並非無風險。因此，新技術製成之食品應比目前批准的基改食品經過更嚴格的安全評估。

**(二) 新技術不能被視為自然出現的過程**

自然突變造成之特定基因破壞亦可透過基因編輯來實現之論點，不應以此認為可以不受監管。主因是基因編輯對於遺傳的修飾，無論在質或量上，其本質上都與自然界存在差異。

**(三) 新技術食品規範應與基因改造食品整合在一起**

基於上述原因，新技術的食品規範與基因改造食品應受到相同監管，且應擴大法規類別，將基因改造及新技術創造之食品通稱為「基因操縱食品 (genetically manipulated food)」。

**(四) 強制性的將新技術創造及基因改造之食品貼上標示**

基因編輯食品據說與自然發生突變的食物相同，但無強制性標示下則無從確認，因此強烈要求所有使用新技術之食品都應與基因改造食品一樣貼上標籤。

**五、結論**

基因編輯作物是否屬於GM作物及如何進行控管一直是各國及國際間熱門討論議題，而會有這些爭論，主要是長久以來GM的安全性受到質疑及多數人對GM作物抱持負面態度。在社會學

研究中，人民對於GM的負面觀感主要來自於對開發者及法規規範缺乏信心、對GM產品認知不足、風險-效益溝通不佳及道德價值觀 (Dederer & Hamburger, 2019; Lucht, 2015)。同樣地，基因編輯作物在未來也同樣會與GM作物遇到相同問題，不僅是法規控管或技術層面的提升，更重要的是人們對於基因編輯技術產生的心理層面疑慮。所以，應該要讓公眾充分瞭解「基因改造」及「基因編輯」技術間差異，並以持續與公眾對話為基礎，由此訂立明確的法律規範及標示，才能減少對立與爭議性。日本官方在基因編輯生物體及食品的監管政策，現行政策對於不帶有外源片段之產物可不受控管及標示，但相對地反對方及公眾也以此抱持著疑慮及質疑。所以，筆者認為我國對於基因編輯作物參考各國法規制定規範同時，應該考慮國情、公眾和專家意見，建立充足溝通平台、提供充分技術資訊及明確標示，以減少資訊不透明及公眾疑慮。

## 六、參考資料

- Biosafety Clearing House. (2019). Cartagena Protocol Country Profile: Japan. Retrieved from <https://bch.cbd.int/about/countryprofile.shtml?country=jp>
- Consumers Union of Japan. (2018). Status of Genome Editing in Japan. Retrieved from <http://www.nishoren.org/en/wp-content/uploads/Status-of-Genome-Editing-in-Japan.pdf>
- Dederer, H.-G., & Hamburger, D. (2019). Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology: A Comparative Analysis of Regulatory Frameworks of Selected Countries and the EU: Springer.
- Foreign Agricultural Service. (2019). Japanese Health Ministry Finalizes Genome Edited Food Policy. Retrieved from <https://www.fas.usda.gov/data/japan-japanese-health-ministry-finalizes-genome-edited-food-policy>
- Lucht, J. M. (2015). Public Acceptance of Plant Biotechnology and GM Crops. *Viruses*, 7(8), 4254-4281. doi:10.3390/v7082819
- Lusser, M., Parisi, C., Plan, D., & Rodríguez-Cerezo, E. (2011). New plant breeding techniques: state-of-the-art and prospects for commercial development: Publications Office of the European Union Luxembourg.
- Schiemann, J., Robiński, J., Schleissing, S., Spok, A., Sprink, T., & Wilhelm, R. A. (2020). Editorial: Plant Genome Editing - Policies and Governance. *Front Plant Sci*, 11, 284. doi:10.3389/fpls.2020.00284
- Tsuda, M., Watanabe, K. N., & Ohsawa, R. (2019). Regulatory Status of Genome-Edited Organisms Under the Japanese Cartagena Act. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 387. doi:10.3389/fbioe.2019.00387