

組換え DNA 技術応用飼料添加物の 安全性確認

JPAo012 株を利用して生産された
フィターゼ

令和 4 年 12 月 20 日
農林水産省消費・安全局
畜水産安全管理課

目次

I	はじめに	2
II	確認対象飼料添加物の概要	2
III	審議内容	3
1	生産物の既存のものとの同等性に関する事項	3
2	組換え体等に関する事項	3
(1)	GILSP (Good Industrial Large-Scale Practice) 組換え体又はカテゴリー 1 組換え体 を安全に取り扱うことができる作業レベルでの製造に用い得る非病原性の組換え体 であることに関する事項	3
(2)	組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項	3
(3)	宿主に関する事項	3
(4)	ベクターに関する事項	5
(5)	挿入遺伝子及びその遺伝子産物に関する事項	6
(6)	組換え体に関する事項	8
3	組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項	9
(1)	飼料又は飼料添加物の製造原料としての使用実績及び安全性に関する事項	9
(2)	飼料又は飼料添加物の製造器材としての使用実績及び安全性に関する事項	9
4	生産物に関する事項	9
(1)	組換え体の混入を否定する事項	9
(2)	製造に由来する不純物の安全性に関する事項	9
(3)	精製方法及びその効果に関する事項	9
(4)	含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する事項	10
(5)	組換え体によって製造された生産物の外国における認可及び使用等の状況に関する 事項	10
5	2 から 4 までにより安全性に関する知見が得られていない場合は次の試験のうち必要 な試験の成績に関する事項	10
IV	審議結果	10
V	参考文献及び参考資料	10

「JPAo012 株を利用して生産されたフィターゼ」に係る安全性確認

I はじめに

「JPAo012 株を利用して生産されたフィターゼ」（以下、「JPAo012 フィターゼ」とする。）について、令和 4 年 7 月 5 日付けで遺伝子組換え飼料添加物としての安全性確認の申請があったことから、「組換え DNA 技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認の手続」(平成 14 年 11 月 26 日農林水産省告示第 1780 号)に基づき審議を行った。

II 確認対象飼料添加物の概要

添加物：JPAo012 株を利用して生産されたフィターゼ

製品名：Hiphorius(ハイフォリアス)

有効成分概要

一般名	化学名 (IUPAC)	EC 番号	CAS 番号	機能
フィターゼ Phytase	<i>myo</i> -inositol- hexakisphosphate 6- phosphohydrolase (6-phytase)	3.1.3.26	9001-89-2	フィチン酸の 分解

用 途：飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進、環境負荷を低減

申請者：ノボザイムズジャパン株式会社

開発者：Novozymes A/S

JPAo012 フィターゼは、フィチン酸の加水分解を触媒するフィターゼの生産性を高めるため、*Aspergillus oryzae* IFO4177 株（以下、「IFO4177 株」とする。）を宿主として、*Citrobacter braakii* ATCC51113 株由来のフィターゼ遺伝子（以下、「改変 *CbPhyt* 遺伝子」とする。）宿主改変株の染色体へ導入して作成した JPAo012 株により生産されたフィターゼである。

日本では、遺伝子組換え微生物により生産されたフィターゼが、これまでに 7 件承認されている。これらのフィターゼのうち 1 件を対象として比較を行なった結果、アミノ酸配列において相同性が ■■■ % と高く、JPAo012 フィターゼとの同等性が確認された。

また、宿主である IFO4177 株、JPAo012 遺伝子の供与体である *Citrobacter braakii* ATCC51113 株及び生産菌である JPAo012 株の安全性、製造器材・製造工程の安全性並びに不純物を含めた生産物の安全性について確認したところ、飼料添加物としての安全上の問題となる点は認められなかった。

農業資材審議会飼料分科会遺伝子組換え飼料部会における審議の結果、JPAo012 フィターゼについて、「組換え DNA 技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認の手続」(平成 14 年 11 月 26 日農林水産省告示第 1780 号)に基づき、遺伝子組換え飼料添加

物として摂取する家畜等への安全上の問題はないと判断された。

35 III 審議内容

1 生産物の既存のものとの同等性に関する事項

JPAo012 フィターゼは IFO4177 株に導入された *C. braakii* ATCC51113 株の遺伝子によって産生される。既存のフィターゼを比較対象として、アミノ酸配列の比較、生化学的性質（有効成分、酵素活性）の比較を実施した。その結果、アミノ酸配列の相同性は ■■■ % と高く、生化学的性質に多少の違いはあるが、JPAo012 フィターゼが既存のフィターゼと同等と考えるに十分であると確認された。

2 組換え体等に関する事項

45 (1) GILSP (Good Industrial Large-Scale Practice) 組換え体又はカテゴリー 1 組換え体を安全に取り扱うことができる作業レベルでの製造に用い得る非病原性の組換え体であることに関する事項

宿主IFO4177株は、分子生物学の研究分野で広く利用されている株で、全ゲノム配列が利用可能である。また、国立感染症研究所の病原体等安全管理規定におけるバイオセーフティーレベル2 あるいは3 に相当する病原体等のリストには含まれていない。

ベクター及び挿入遺伝子については、分子量及び制限酵素による切断地図等が明らかにされており、既知の有害な塩基配列は含まれておらず、組換え体の外界での安定性が増大するようなものではない。

55 組換え体のJPAo012株は、非病原性であり、工業的利用の場において宿主IFO4177株と同程度に安全であると考えられる。

以上のことから、JPAo012株はGILSP組換え体に該当すると考えられた。

(2) 組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項

60 JPAo012株は、飼料添加物フィターゼの生産効率を向上させる目的で利用され、既存の添加物の生産菌と同様の方法で利用される。なお、JPAo012フィターゼは、豚、家禽（鶏及びウズラ）用配合飼料に添加することにより、飼料中に含まれるフィチンリンの利用効率を高めることができ、それに伴い排泄物中のリンが減少することにより、リンによる環境負荷を低減することが出来る。

65 (3) 宿主に関する事項

ア 学名、株名等の分類学上の位置付けに関する事項

学名：*Aspergillus oryzae* IFO4177株（本文中、「IFO4177株」と記載）

イ 病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項

70 *A. oryzae*は食品用酵素の生産菌として広く使用されている糸状菌であり、その安全性が知られている。

有害生理活性物質の生産に関しては、*A. oryzae* はアフラトキシン生合成遺伝子クラスターを有するものの、そのほとんどのアフラトキシン合成遺伝子が転写機能を失っている (Tominaga *et al.*, 2006)。

また国立感染症研究所の病原体等安全管理規程 (国立感染症研究所, 2010a) においては、*A. oryzae* はバイオセーフティレベル (BSL) 2 及びBSL3 の実験室や施設を要する病原体等に分類されていない。またヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがなく (Barbesgaard *et al.*, 1992)、病原体等のリスク群分類のリスク群1に分類される (国立感染症研究所, 2010b)。

ウ 寄生性及び定着性に関する事項

A. oryzae が、哺乳動物に対して寄生性又は定着性を持つとの報告はない。

エ ウイルス等の病原性の外来因子に汚染されていないことに関する事項

IFO4177株は、社内の安全管理規定に基づく実験室及び製造設備内で取り扱われているため、病原性の外来因子に汚染されることはない。

オ 自然環境を反映する実験条件の下での生存及び増殖能力に関する事項

A. oryzae は自然界に広く分布する糸状菌であり、自然環境下において生存 及び増殖する能力を有する。宿主であるIFO4177株についても同様である。

カ 有性又は無性生殖周期及び交雑性に関する事項

A. oryzae は有性生殖周期は見つかっておらず、無性生殖周期のみが知られているため、不完全菌類に分類されている。一般的に、分類学上近縁種同士の微生物の交雑は起こり得るとされているが、自然界において*A. oryzae* とその近縁種間で交雑が起きたという報告はない。

キ 飼料に利用された歴史に関する事項

A. oryzae は、家禽及び家畜の飼料用フィターゼの生産菌として、長年利用されていることから、家畜が摂取しても健康に影響を及ぼすおそれはないと考えられた。

ク 生存及び増殖能力を制限する条件に関する事項

*A. oryzae*は自然界に広く分布する糸状菌である。至適増殖温度は 32~36 °Cであり、増殖可能最高温度は 42 °Cである。また、80 °C付近で死滅する。

ケ 類縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項

A. oryzae の近縁種の病原性については、*Aspergillus section Fumigati* に属する*A. fumigatus* が日和見感染により肺炎の原因菌となることが知られている。

また有害生理活性物質の生産について、*A. oryzae* と同じ*Aspergillus section Flavi* に属する*A. flavus*、*A. parasiticus*、*A. nomius*、*A. pseudotamarii* 及び*A. bombycs* は、有害生理活性物質であるアフラトキシンを産生する (Varga *et al.*, 2003)。一方、*A. oryzae* はアフラトキシン生合成遺伝子クラスターを有するものの、そのほと

んどのアフラトキシン合成遺伝子が転写機能を失っている (Tominaga *et al.*, 2006)。

115 (4) ベクターに関する事項

ア 名称及び由来に関する事項

挿入遺伝子の宿主への導入に用いられた発現ベクターpJPV054、pJPV055 及び pJPV056は、*E. coli* 由来のプラスミドpUC19を基に作製されている。

120 イ 性質に関する事項

(ア) DNAの分子量を示す事項

pJPV054の塩基数は■■■■ bp、pJPV055の塩基数は■■■■ bp、pJPV056の塩基数は■■■■ bpである。

125 (イ) 制限酵素による切断地図に関する事項

pJPV054、pJPV055 及びpJPV056の制限酵素による切断地図は明らかになっている。

(ウ) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項

130 pJPV054、pJPV055 及びpJPV056の機能及び性質は明らかであり、既知の有害なたん白質を産生する塩基配列は含まれていない。

ウ 薬剤耐性に関する事項

135 プラスミドpUC19は、アンピシリン耐性を付与する*amp*遺伝子を有する。*amp*遺伝子は*E. coli* 由来であり、この遺伝子がコードするβラクタマーゼによってアンピシリン耐性が付与される。

なお*amp*遺伝子は発現ベクターを作製する際に脱落するため、生産菌JPAo012株には挿入されない。この遺伝子が生産菌JPAo012株に存在しないことは、シーケンス解析により確認されている。

140

エ 伝達性に関する事項

pJPV054、pJPV055 及びpJPV056には伝達性を付与する配列は含まれておらず、水平伝搬の可能性はない。

145 オ 宿主依存性に関する事項

pJPV054、pJPV055 及びpJPV056の複製には*E. coli* が必要である。

カ 発現ベクターの作成方法に関する事項

150 プラスミド pUC19 に■■■■コピーの改変 *CbPhyt* 遺伝子等の挿入 DNA 及び■■■■遺伝子の部分配列を組み込むことにより発現ベクターpJPV054、pJPV055 及び pJPV056 を作成した。

キ 発現ベクターの宿主への挿入方法及び位置に関する事項

発現ベクターは、pJPV054、pJPV055 及びpJPV056から調製された発現カセットを用いて*A. oryzae*プロトプラストへの形質転換を行った後、選択培地を利用して形質転換体を選抜した。

また、JPAo012株について次世代シーケンサーによる全ゲノムシーケンス解析を行い、挿入位置は明らかとなっている。

(5) 挿入遺伝子及びその遺伝子産物に関する事項

ア 供与体の名称、由来及び分類に関する事項

以下に詳細を示す。

挿入断片	供与体の由来	性質・機能
改変 <i>CbPhyt</i> 遺伝子	<i>Citrobacter braakii</i> ATCC51113 株	本申請添加物の有効成分である改変 <i>CbPhyt</i> をコードする。
██████ 遺伝子	<i>A. oryzae</i> IFO04177 株	<i>A. oryzae</i> の ████████ をコードする。このたん白質は細胞内で、たん白質のフォールディングを触媒し、たん白質の分泌を促進する。
<i>pyrG</i> 遺伝子	<i>A. nidulans</i> Glasgow野生株	オロチジン 5 リン酸デカルボキシラーゼをコードする。この遺伝子を有する菌株はウリジン非要求性になる。(組換え体の選択マーカーとして使用)
<i>LEU2</i> 遺伝子	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CBS 1171T 株	ロイシン合成酵素をコードする。この遺伝子を有する菌株はロイシン非要求性になる。(組換え体の選択マーカーとして使用)
na2/amyB プロモーター	・ <i>Aspergillus niger</i> BO-1株 ・ <i>A. oryzae</i> IFO4177 株	改変 <i>CbPhyt</i> 、██████ 遺伝子のプロモーターとして用いられる。
██████ プロモーター	<i>A. oryzae</i> IFO4177 株	<i>pyrG</i> 遺伝子のプロモーターとして用いられる。
<i>amg</i> ターミネーター	<i>A. niger</i> BO-1株	<i>amg</i> 遺伝子の転写を終結させる。

挿入断片	供与体の由来	性質・機能
██████遺伝子の部分配列	<i>A. oryzae</i> IFO4177 株	██████の培地で生育可能となる。(組換え体の選択マーカーとして使用)

165 イ 遺伝子の挿入方法に関する事項

(ア) ベクターへの挿入遺伝子の組込方法に関する事項

2. (4) カに記載のとおり、プラスミド pUC19 に改変 *CbPhyt* 遺伝子、*pyrG* 遺伝子、*LEU2* 遺伝子、██████遺伝子の部分配列等を挿入することで pJPV054 を作成した。

170 またプラスミド pUC19 に ██████遺伝子、*pyrG* 遺伝子、*LEU2* 遺伝子、██████遺伝子の部分配列等を挿入することで pJPV055 を、プラスミド pUC19 に ██████遺伝子、*pyrG* 遺伝子、*LEU2* 遺伝子、██████遺伝子の部分配列等を挿入することで pJPV056 を作成した。

175 (イ) 挿入遺伝子の宿主への導入方法に関する事項

2. (4) キに記載のとおり、発現カセットを用いて、プロトプラスト化した *A. oryzae* に形質転換をおこなった。

ウ 構造に関する事項

180 (ア) プロモーターに関する事項

改変 *CbPhyt*、██████遺伝子のプロモーターは、*na2/amyB* プロモーター配列である。また、*pyrG* 遺伝子のプロモーターは、*A. oryzae* 由来の ██████プロモーター配列であり、*LEU2* 遺伝子のプロモーターは *S. cerevisiae* の *LEU2* 遺伝子が有する野生型のプロモーターである。

185 (イ) ターミネーターに関する事項

改変 *CbPhyt*、██████遺伝子のターミネーターは、*A. niger* BO-1 株由来の *amg* ターミネーター配列である。また、*pyrG* 遺伝子のターミネーターは *A. oryzae* の *pyrG* 遺伝子が有する野生型のターミネーターであり、*LEU2* 遺伝子のターミネーターは *S. cerevisiae* の *LEU2* 遺伝子が有する野生型のターミネーターである。

(ウ) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項

ORF 検索を行ったところ、多くのたん白質との相同性が確認されたが、これらのたん白質は有害作用を持たないと判断された。

195

エ 性質に関する事項

(ア) 挿入DNAの機能に関する事項

JPAo012株に導入された挿入DNAの機能及び挿入DNAから産生されるたん白
質の性質、機能は明らかとなっている。

(イ) DNAの分子量を示す事項

次世代シーケンス解析から、[REDACTED]に多くの発現カセットが挿入されて
いることが明らかとなった。

またddPCR解析から、IFO4177株ゲノムに挿入された改変*CbPhyt*遺伝子 は
コピー、[REDACTED]と推定された。

(ウ) 制限酵素による切断地図に関する事項

JPAo012株に導入された遺伝子の制限酵素による切断地図は明らかとなってい
る。

オ 純度に関する事項

各挿入遺伝子の塩基配列、分子量及び由来は明らかとなっている。また、発現プラ
スミドは構築の各操作段階でクローン化され、塩基配列及び大きさを確認している。

カ 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項

遺伝子導入用ベクターpJPV054、pJPV055及びpJPV056は、抗生物質耐性マーカ
ー遺伝子を持たない。したがって、JPAo012株には抗生物質耐性マーカー遺伝子は存
在しない。

キ オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する
事項

JPAo012株の挿入遺伝子の近傍配列について、ORF検索プログラムGetorfを用い
てORF検索を行った。確認されたORFにおいて、NCBIをデータベースとした検索を
行ったところ、有害作用を持つことが知られるたん白質はヒットしなかったことから、
これらのORFから想定された、たん白質は有害作用は持たないと判断された。

(6) 組換え体に関する事項

ア 組換えDNA操作により新たに獲得された性質に関する事項

JPAo012株は、JPAo012フィターゼ 生成能を獲得しているが、いずれの表現型も
本来の*A. oryzae*の非病原性に変更を加えるものではない。

イ 宿主との差異に関する事項

JPAo012株には、改変*CbPhyt*遺伝子を含むカセットを導入することにより
JPAo012フィターゼの生成能が付与されるとともに、ロイシン非要求性、アセトアミ

ダーゼ産生能の欠失の違いがあるが、これらの形質は病原性又は有害性生理活性物質に関するものではない。

ウ 外界における生存性及び増殖性に関する事項

240 生産菌であるJPAo012株と *A. oryzae* 野生株の外界における生存性及び増殖性に相違はない。

エ 生存及び増殖能力の制限に関する事項

245 生産菌であるJPAo012株と *A. oryzae* 野生株の生存及び増殖能力に相違はない。

オ 不活化法に関する事項

250 JPAo012株は培養後に生産物から分離除去された後、90℃の加熱及び生石灰CaOを用いたアルカリ処理（pH 11以上）によって不活化される。この方法は非遺伝子組換えの酵素生産菌の場合と同様である。

3 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項

（1）飼料又は飼料添加物の製造原料としての使用実績及び安全性に関する事項

255 JPAo012フィターゼの製造に用いられる製造原料は、いずれも食品及び飼料に使用される品質のものである。

（2）飼料又は飼料添加物の製造器材としての使用実績及び安全性に関する事項

260 JPAo012フィターゼの製造に用いる発酵器材及びその他の設備（精製、製剤化）は、いずれも食品用酵素の製造に長年安全に使用された実績があり、その製造工程はISO 9001 適合の認証を受けている。

4 生産物に関する事項

（1）組換え体の混入を否定する事項

265 JPAo012フィターゼ製造用原体中（3バッチ）に、JPAo012株由来の残存ゲノムが含まれていないことは、XXXXXXXXXX 遺伝子配列を指標としたPCR解析により確認されている。

（2）製造に由来する不純物の安全性に関する事項

270 JPAo012フィターゼの製造用原体について、重金属を分析し、飼料添加物成分規格の基準値に適合していることを確認している。

（3）精製方法及びその効果に関する事項

回転真空ろ過による細胞分離工程、及び限外ろ過等による精製工程により、非酵素成分が除去される。これらの工程を経た最終製品中に生産菌JPAo012株が存在しないことが確認されている。

275

(4) 含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する資料

JPAo012フィターゼ製造用原体について、製造に用いられる原料及び製造方法は従来の食品用酵素の製造に使用されてきたものである。そのため、常成分の変動範囲も従来の飼料添加物と同等であると考えられる。

280

(5) 組換え体によって製造された生産物の外国における認可及び使用等の状況に関する事項

JPAo012フィターゼは飼料添加物としての認可を得るため、2021年にEFSA(欧州食品安全機関)へ申請を行い、現在審査中である。

285

- 5 2から4までにより安全性に関する知見が得られていない場合は次の試験のうち必要な試験の成績に関する事項
該当しない。

290 IV 審議結果

JPAo012株を利用して生産されたフィターゼについて、「組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認の手續」に基づき審議した結果、飼料添加物として摂取する家畜等への安全上の問題はないと判断された。

295 V 参考文献及び参考資料

参考文献

300

1. Wood BJB. Oriental Food Uses of Aspergillus. In: Smith JE, Pateman JA (editors). The British Mycological Symposium. London: Academic Press; 1977. pp. 481-498.

305

2. Barbesgaard P, Heldt-Hansen HP, Diderichsen B. On the safety of Aspergillus oryzae: a review. Appl Microbiol Biotechnol 1992;36(5):569-572.

310

3. 国立感染症研究所病原体等安全管理規程
別冊1「病原体等のBSL分類等」
https://www.niid.go.jp/niid/images/biosafe/kanrikitei3/Kanrikitei3_2_020101-1.pdf. [accessed July 1 2021].

315

4. 国立感染症研究所病原体等安全管理規程
(改訂第三版)
https://www.niid.go.jp/niid/images/biosafe/kanrikitei3/Kanrikitei3_2_0200401.pdf. [accessed May 31 2021].

- 320 5. Varga J, Rigo K, Toth B, Teren J, Kozakiewicz Z. Evolutionary Relationships among *Aspergillus* Species Producing Economically Important Mycotoxins. *Food Technology and Biotechnology* 2003;41(1):29- 36.
- 325 6. Tominaga M, Lee YH, Hayashi R, Suzuki Y, Yamada O et al. Molecular analysis of an inactive aflatoxin biosynthesis gene cluster in *Aspergillus oryzae* RIB strains. *Appl Environ Microbiol* 2006;72(1):484- 490.
- 330 7. Kusumoto K, Nogata Y, Ohta H. Directed deletions in the aflatoxin biosynthesis gene homolog cluster of *Aspergillus oryzae*. *Curr Genet* 2000;37(2):104-111.
- 335 8. Brenner DJ, Grimont PAD, Steigerwalt AG, Fanning GR, Ageron E et al. CLASSIFICATION OF CITROBACTERIA BY DNA HYBRIDIZATION - DESIGNATION OF CITROBACTER-FARMERI SP-NOV, CITROBACTER-YOUNGAE SP-NOV, CITROBACTER-BRAAKII SP-NOV, CITROBACTER-WERKMANII SP-NOV, CITROBACTER-SEDLAKII SP-NOV, AND 3 UNNAMED CITROBACTER GENOMOSPECIES. *International Journal of Systematic Bacteriology*, Article 1993;43(4):645-658.
- 340 9. Chaves-Lopez C, De Angelis M, Martuscelli M, Serio A, Paparella A et al. Characterization of the Enterobacteriaceae isolated from an artisanal Italian ewe's cheese (Pecorino Abruzzese). *Journal of Applied Microbiology*, Article 2006;101(2):353-360.
- 345 10. Pangallo D, Sakova N, Korenova J, Puskarova A, Krakova L et al. Microbial diversity and dynamics during the production of May bryndza cheese. *International Journal of Food Microbiology*, Article 2014;170:38-43.
- 350 11. Liang YR, Li W, Ma Q, Zhang YY. Functional properties of PDIA from *Aspergillus niger* in renaturation of proteins. *Fems Microbiology Letters* 2005;245(2):363-368.
- 355 12. Ngiam C, Jeenes DJ, Punt PJ, Van den Hondel C, Archer DB. Characterization of a foldase, protein disulfide isomerase A, in the protein secretory pathway of *Aspergillus niger*. *Applied and Environmental Microbiology* 2000;66(2):775-782.

360

参考資料（申請者提出 社外秘）

365

1. **CERTIFICATE OF FREE SALE** [REDACTED] (社外秘) (社内文書)

370

2. pJPV054、pJPV055 及び pJPV056 の塩基配列 (社外秘) (社内文書).
3. 欠失導入用ベクターを用いた DNA 欠失の概要 (社外秘) (社内文書)
4. JPAo012 株の遺伝子挿入部位の塩基配列 (社外秘) (社内文書)

375

5. Characterization registration batches and comparison with toxbatch (社外秘) (社内文書)
6. Copy number of the expression cassette in the production strain. (社外秘) . (社内文書)

380

7. Sequence homology of ORFs in the inserted expression plasmid pJPV054 on the genome of JPAo012 to toxin proteins from NCBI and allergens (社外秘) (社内文書)

385

8. Sequence homology of ORFs in the inserted expression plasmid pJPV055 on the genome of JPAo012 to toxin proteins from NCBI and allergens (社外秘) (社内文書)

390

9. Sequence homology of ORFs in the inserted expression plasmid pJPV056 on the genome of JPAo012 to toxin proteins from NCBI and allergens (社外秘) (社内文書)

395

10. Sequence homology of ORFs in the 5' flanking region of the insertion on the genome of JPAo012 to toxin proteins from NCBI and allergens (社外秘) (社内文書)

400

11. Sequence homology of ORFs in the 3' flanking region of the insertion on the genome of JPAo012 to toxin proteins from NCBI and allergens (社外秘) (社内文書)
12. Sequence homology of ORFs in the amdS locus on the genome of JPAo012 to toxin proteins from NCBI and allergens (社外秘) (社内文書)

- 405
13. Absence of recombinant DNA in the product (社外秘) (社内文書)
 14. Pepsin and Trypsin Cleavage Sites for Modified Cbphyt (社外秘)
(社内文書)