

Problem Formulation

概念およびケーススタディ

大澤良

筑波大学

生命環境科学研究科



Problem Formulation in 12th ISBGMO

- ① **Plenary session (GM crops in context):** The context for environmental risk assessment of GM crops by J. D. Wolt (Iowa state Univ.)
- ② **Plenary session (GM crops in context):** GM crops in a future context – what lies ahead by R. Layton (DuPont Pioneer)
- ③ **Plenary session (Defining environmental harm: concepts and application for environmental risk assessment and regulatory decision-making):** Can science justify regulatory decisions about the cultivation of transgenic crops? by A. Raybould (Syngenta)
- ④ **Keynote-speaker:** The policy chicken and the science egg. Has applied ecology failed the transgenic crops debate? by A. J. Gray (Centre for Ecology and Hydrology, UK)
- ⑤ **Symposium 1 (Environmental risk assessment of GE crops in low exposure scenarios):** Environmental risk assessment for introgression of virus-resistance transgenes from *Brassica napus* to wild relatives: problem formulation, hypothesis testing and risk characterization by A. Raybould (Syngenta)

Problem formulationとは？

「環境リスク評価」の基本概念

問題の定式化

評価エンドポイントの定義と概念モデルおよび分析計画の構築からなるプロセス

一般に問題解決のプロセスは、問題を設定する、あるいは与えられた問題を自分が取り組みやすい具体的な問題に言い替えるプロセスである「問題の定式化プロセス (problem formulation process)」と、そこで捉え直した問題を実際に解決していくプロセス、すなわち「問題の解決プロセス (problem solving process)」の循環からなる。

$$\text{Risk} = f(\text{exposure, hazard})$$

リスクは規定された害(ハザード)とその発生(曝露)の尤度の関数である

Assessment endpoint	評価エンドポイント	保護されるべき環境的価値を明示的に表現したもの。運営上、被害の影響を受けやすいと同定された環境的に有益な存在、または被害のエビデンスを示す特性により定義される。たとえば、益虫は生態学的に有益な存在である。農業生態系内における存在量は重要な特性である。そのため『益虫の存在量』は評価エンドポイントとなる。
Environmental Risk assessment(ERA)	環境リスク評価	環境に対する顕著なリスクを同定し、リスクレベルを推定し、リスクレベルを低下させる対策を要するリスクを判定するプロセス(USEPA 1998)
Environmental value	環境価値	環境が資源を生産するプロセスを含む、環境の有益な活用法。
Exposure	暴露	GM作物の改変形質と環境的に有益な存在の接触または共出現。
Exposure Scenario	暴露シナリオ	環境的に有益な存在に対して有害となる可能性について記述している一連の状況。
Harm	被害	ある作用または事象がもたらす負の結果または影響(=悪影響)。
Measurement endpoint	測定エンドポイント	植物の改変形質に対する測定可能な応答のうち、評価エンドポイントに対して定量的に関連付けられるもの(USEPA 1998)。

Problem context	問題の背景	リスク評価のパラメータを確立する行為のことで、方針目標、範囲、評価エンドポイントおよび方法論を含む。
Problem definition	問題の定義	ある特定のERAの事例に関するさらなる解析の根拠となる顕著な想定リスクの同定につながり、解析計画の規定につながる行為。
Problem formulation	問題の定式化	方針目標、範囲、評価エンドポイントおよび方法論から問題を明文化し解析アプローチを構築する、ERAにおける第一段階。問題背景および問題定義からなる。
Risk hypothesis	リスク仮説	議論または検討のために真とみなされる仮の説明。これを、ERAの分析フェーズの一部を構成する試験可能な特定の科学的仮説と混同すべきではない。

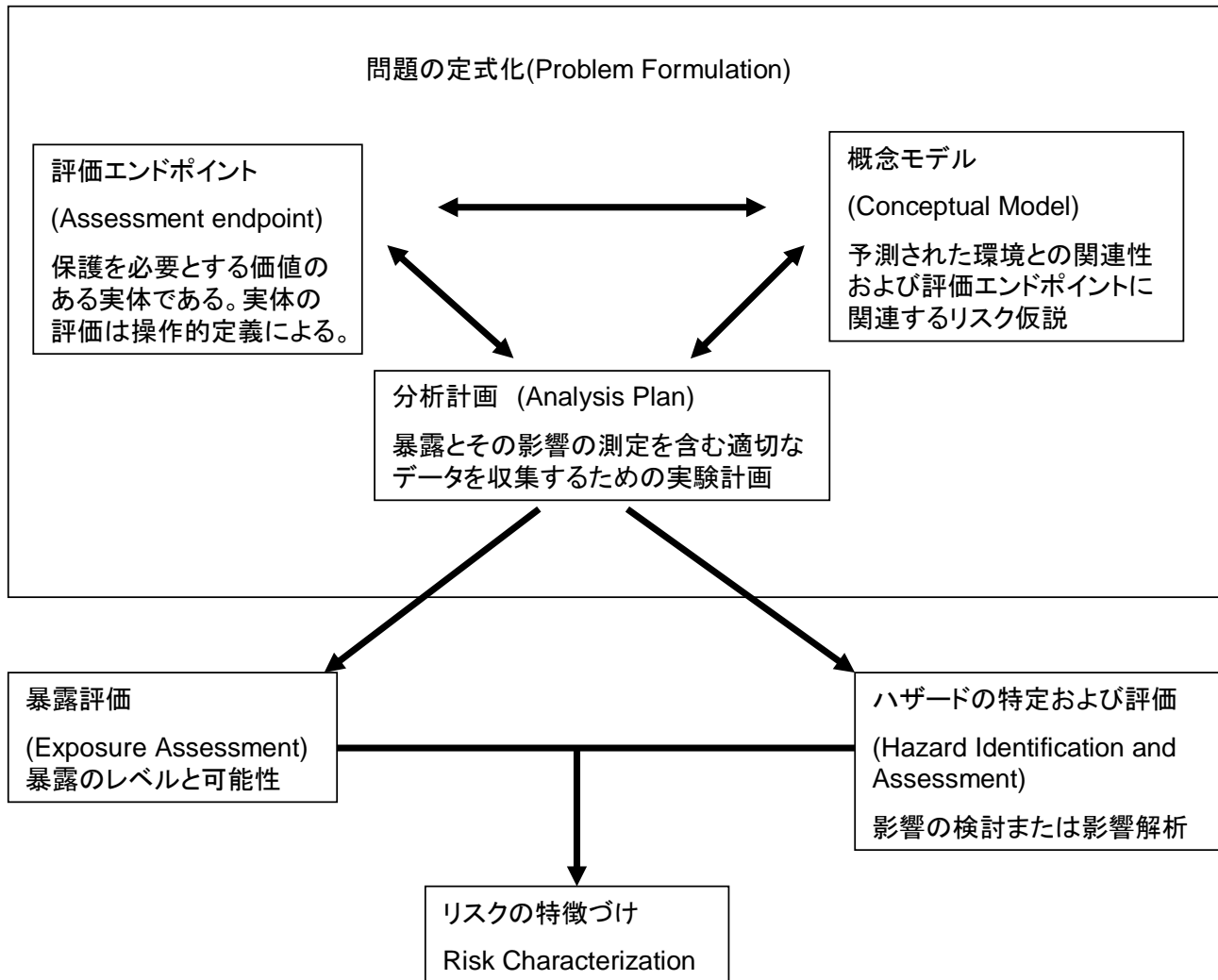


図1 アメリカ環境保護局によって提案されているリスク評価過程における問題の定式化の様式図^{10),11)}

評価エンドポイント:

特定の実体によって定義される生態学的な価値と、測定可能なそれらの特性であり、ストレス-応答の関係を測定するための枠組みを提供するもの

評価エンドポイントは環境目標とは異なる、ストレス要因による毒性やその他の有害効果からミツバチを保護することは環境目標またはリスクマネジメント目標であるが、これは評価エンドポイントではない (EPA 2008)

概念モデルの構築:

- 価値ある実体、ストレス要因、曝露経路の関連と、環境中における潜在的な影響を説明
- ストレス要因が評価エンドポイントに影響を及ぼしうる方法についての仮説および予測を立てるために必要なリスク仮説の設定に有用。
- **リスク仮説は帰無仮説ではない。** 評価エンドポイントがストレス要因に対してどのように応答するかについての合理的な問題に対する解決案。
- リスク仮説は曝露およびストレス要因が価値ある実体に害を及ぼす可能性に関する既存の情報を利用して立てられる。

ミツバチへの害が直接評価できる化学物質の場合

『化学物質はミツバチに対して有害ではない』という仮説が好ましい。

仮説が反証されなければ、リスク評価によってリスクが最小限であるものとの結論を下すことができる。

分析計画の構築:

測定エンドポイントの選択と必要なデータの優先順位という重要な側面

化学物質が甲虫目に属するハムシモドキの幼虫 (*Diabrotica sp.*) に対して活性を示す場合、甲虫目に属する特定の地表性の益虫 (例: オサムシなど) に関する影響／毒性試験を実施することが合理的である

(オサムシやテントウムシで毒性が検出されなければ暴露の可能性のある甲虫以外のすべての生物種に対するリスクが最小であることはミツバチなどでの試験結果より高い信頼度となる)

ストレス要因に関する既知の特性に基づいて、毒性や曝露が最小限であり、評価エンドポイントへの影響が無視できると判定できると合理的に結論づけられる場合がある。

ミツバチの存在量の例では、ストレス要因に既知の毒性やミツバチに有害となる合理的なメカニズムがないとされるならば、評価エンドポイントが影響を受けると予測する理由はないものと考えられる。

その結果として、害や曝露がないとの情報が適切であるとみなされれば、追加の実験を実施する必要はないと考えられる。

分析計画は検定の優先順位付け

殺虫剤に対する感受性が特有に高いことが知られている科に属する非標的昆虫への潜在的な有害作用に関するデータを収集することの優先順位は、遠縁な分類群に属する昆虫への影響を検討することよりも明らかに高い。

不完全な“問題の定式化”が招くもの

保護すべき対象に関する混乱

英国での畑雑草集団の持続可能性が評価エンドポイント

- 雑草は生物多様性に有益である。
- 生育可能な雑草の減少は有害な効果



混乱

雑草防除は農業で想定されている作用

雑草防除が生物多様性を増大させる可能性というシナリオ

GM作物の標的害虫が大量に減少するという想定のもとに生じる捕食者や捕食寄生者の減少は 害なのか?? 混乱

GM作物が環境に及ぼす影響に関する混乱

ハザードや暴露(exposure)をリスクと同一視する間違い

近縁野生種の集団中の導入遺伝子の存在
土壌中のCryタンパクの残留

リスク とされることが多い

導入遺伝子やタンパク質に関するハザードがなければこれらは暴露(exposure)である

逆に

GM殺虫タンパク質が標的外生物にとって有害物質であるという結果
→ ハザードの実証に過ぎない

リスク評価には害を引き起こす可能性のあるタンパク質に大量に暴露する尤度の評価が必要

$$\text{Risk} = f(\text{exposure, hazard})$$

問題の定式化が不十分であると、環境的に有益な製品の導入を遅延・妨害しうる不要なデータの収集につながり、環境リスクが増加する可能性がある。

リスク仮説検定の目的は政策決定に貢献することであり、一般的な科学的知識を広げることではない

問題の定式化では潜在的なリスクを示す影響を検出できる可能性を高めることが重要

→ 影響が検出されなければ許容できない影響は起こらないと判断する

- 許容できない害 → 科学的に導きだせない
- 科学的分析が可能で、政策ニーズに役立つ「害」を定義することが重要
- **政策目標(管理目標):健康または環境の保護に関する一般的な概念が設定**
- リスク評価において、管理目標を代表する測定可能な現象, 評価エンドポイントが重要となる

例: BtCotton

管理目標:生態学的機能を保護する

評価エンドポイント:非標的生物集団のサイズ

リスク評価 → GMcottonの栽培が対象生物集団のサイズに及ぼす影響を評価する。

The context for environmental risk assessment of GM crops by J. D. Wolt (Iowa state Univ.)

- 現在までにGMOのERAは非常に頑健でぶれないこと、現在展開されているGM作物が“HARM”を生じないという証拠を示してきた。
- しかしながら、生態学の観点から、“RISK”に対するERAアプローチの適正さに関する懸念が生じ続けている。
- 環境にリリースされるGM作物がますます複雑で多様な性質を持つことによる。
- GM作物に適用されるERAの論理的な進展は個体群あるいは群衆生態を評価するのに必要である。
- ✓ 生物学的および非生物学的ストレスに広く適用されるERAの法則の融合
- ✓ 農地内あるいは多くの場所で生じる多数の毒素の考慮
- ✓ 手続きのパラダイムとしてリスクの比較の重要性の再確認

Can science justify regulatory decisions about the cultivation of transgenic crops?

by A. Raybould (syngenta)

- 科学的研究の結果は、科学的な正当性を特定の遺伝子組換え作物栽培の規制判断に与えると主張される。
- 政策目標が明確でなければ科学的研究をいくらやっても規制判断にはつながらない。

Environmental risk assessment for introgression of virus-resistance transgenes from *Brassica napus* to wild relatives: problem formulation, hypothesis testing and risk characterization

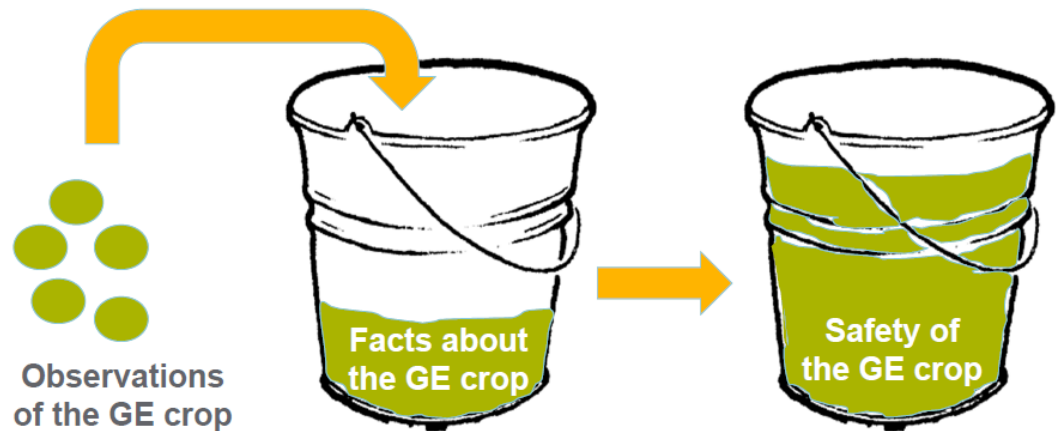
by A. Raybould

“The complexity of ecological systems presents considerable challenges for experiments to assess the risks and benefits and inevitable uncertainties of genetically engineered plants”

The bucket theory of risk assessment

生態学的な複雑さに対する
典型的な対応

良い影響評価の性質とは？
ボトムアップ
量的評価
公平
科学的



This approach is logically flawed and impractical: we need an alternative

このやり方は不備があるし役に立たない

Wild *Brassica* species in the UK



A = *Brassica oleracea*

B = *Brassica rapa*

C = *Brassica nigra*

ウイルス抵抗性遺伝子の浸透を通じての生態学的被害

GM Turnip mosaic virus-resistant(Tumv- resistant) *Brassica napus* の栽培



近縁野生種による抵抗性遺伝子の獲得



近縁野生種個体がウイルスに強くなる



抵抗性を持った個体は旺盛な生育力、持続性、生殖能力を示す



近縁野生種の集団サイズが増加する



作物生産量低め、自然保護や自然の快適さを低下させ、制御によりコストがかかる

TuMV抵抗性 セイヨウナタネのERA

TuMV-resistant GM セイヨウナタネの栽培→ 近縁野生種の遺伝子の獲得

➤ 仮説(浸透交雑はない)の検証

➤ 実験室レベルの交雑実験あるいはフィールド調査に関する文献によるデータ

B. nigraに関して仮説が強く支持される

- B. napusとB. nigraの雑種はめったに生じない

B. orelaceaに関して仮説は支持されない

- B. napusとB. orelaceaの雑種は稀ではあるが生じる

B. rapaに関して仮説は支持されない

- B. napusとB. rapaの雑種は一般に生じる

TuMV抵抗性 セイヨウナタネのERA

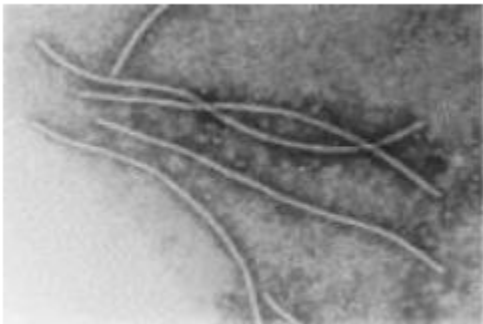
近縁野生種の遺伝子の獲得 → TuMVに対する抵抗性の増大

➤ 仮説(抵抗性の増大はない)の検証

- Speciesがすでに抵抗性を示したら、もしくは適応度の変化を伴わない耐性を持っていたら仮説は支持される。浸透交雑があっても変わらない

*B. nigra*と*B. rapa*に関しては仮説は棄却される

- TuMVの接種によって調査したすべての集団の実生は死滅する



*B. orelacea*に関しては部分的に仮説は支持される

TuMV抵抗性 セイヨウナタネのERA

個体の生育、持続性、生殖能力が高まる → 集団サイズが増加する

➤ 仮説の検証: 個体の適応度に関するパラメータの増大は集団サイズの増加を導かない

B. nigraにおける種子の増加に関して仮説は支持される

Testing effects of TuMV in *B. oleracea*

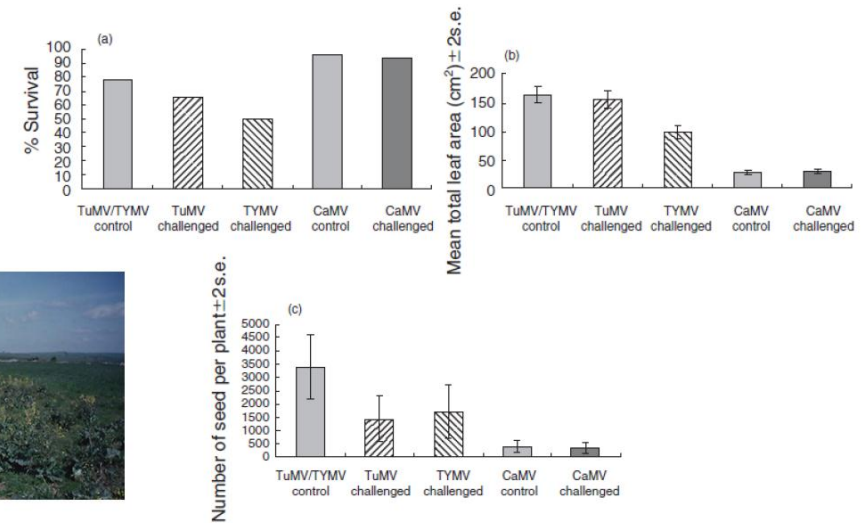
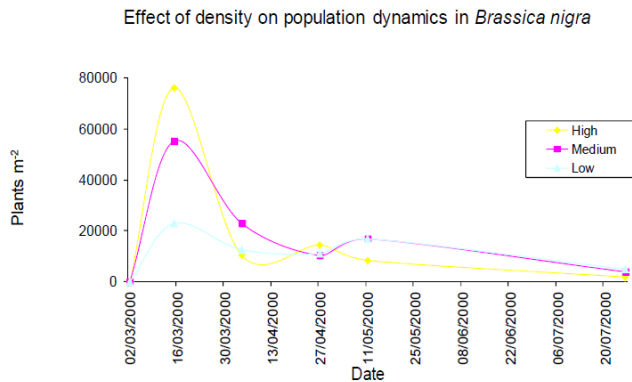


Figure 13.3 Survival (a), growth (b) and reproduction (c) of *Brassica oleracea* plants challenged with TuMV, TYMV or CaMV and control plants mock-inoculated with water.

Test for TuMV infection of *Brassica nigra*



- High density = 50 seeds cm⁻²
- Medium density = 10 seeds cm⁻²
- Low density = 1 seeds cm⁻²
- Field density = 23 seeds cm⁻²
- Plants density at end of expt:
 - High = 1795 plants m²
 - Medium = 3844 plants m²
 - Low = 4849 plants m²
- Seed survival to adult plant
 - High = 2%
 - Medium = 7%
 - Low = 21%

ERA for TuMV-resistance → *B. nigra*

Cultivation of GE turnip mosaic virus-resistant oilseed rape

X

Acquisition of the virus resistance gene by *B. nigra*

↓

Individuals of the wild relative have greater resistance to the virus

X

Some individuals have greater growth, persistence or reproduction

X

The population size of the wild relative increases

↓?

Lower crop yield, lower nature conservation or amenity value, higher costs of control etc.

Negligible ecological risk from introgression of TuMV resistance into *B. nigra*

リスク評価とは何か？

Problem formulation and hypothesis testing
for environmental risk assessments of genetically
modified crops Raybould (2006)

客観的知識の継続

$P_1 \rightarrow TS \rightarrow EE \rightarrow P_2$

P1は初期の問題，TSは問題の試験的解決，EEは試験的解決策が観察によって評価される際の誤りの排除，P2は知識の増加

科学はある問題から始まるのであって，その問題を解決しようとする試みから始まるのではない。科学的問題の源は以前の問題を解決しようとする試みである。

By K. Popper

リスク評価

第1段階: 外から保護すべきものを特定する段階

→ **法律または政策の管理目標から明確な目標(評価
エンドポイント)が導かれる。**

第2段階: GM作物の栽培が害を引き起こす可能性があるのかを
評価する段階 → リスク仮説の展開

第3段階: データ収集の段階

$P_1 \rightarrow TS \rightarrow EE \rightarrow P_2$

P_1 = 管理目標からの評価エンドポイントを導く

TS = リスク仮説の展開

EE = リスク仮説の検定(リスク判定)

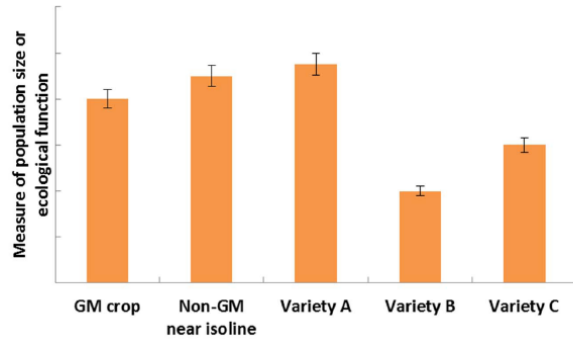
P_2 = リスクに関する知識の増加

} 問題の定式化

- P_2 が十分な時にはそれ以上のデータの収集をせずに規制機関が作物のリリースを許可することがある。
- 許可した後でもこのサイクルは続く

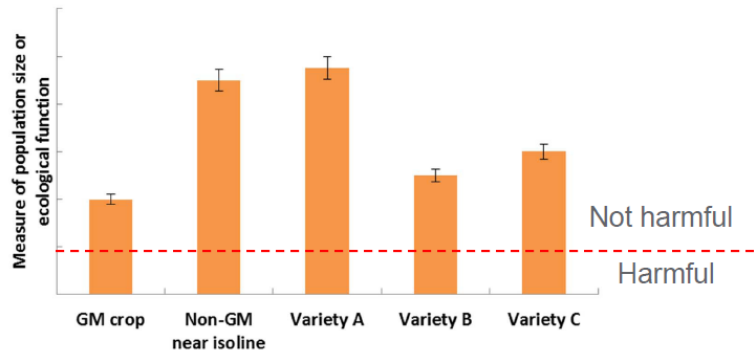
Interpreting the *Daphnia* result for decision-making

- What is the probability that the adverse effect on populations is ecologically relevant?



Minimise uncertainty through better knowledge of existing effects: science

- Is the ecologically relevant effect harmful?

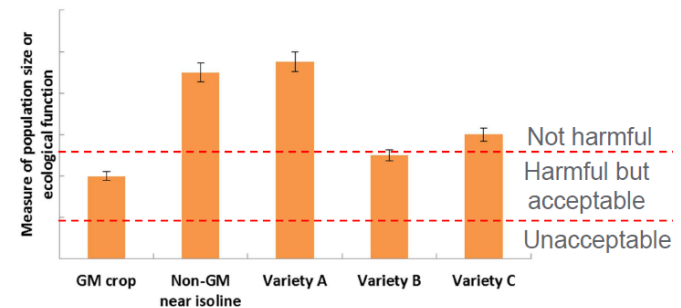


Minimise uncertainty through clear definitions of harm: policy

Can science justify regulatory decisions about the cultivation of transgenic crops?

by A. Raybould (syngenta)

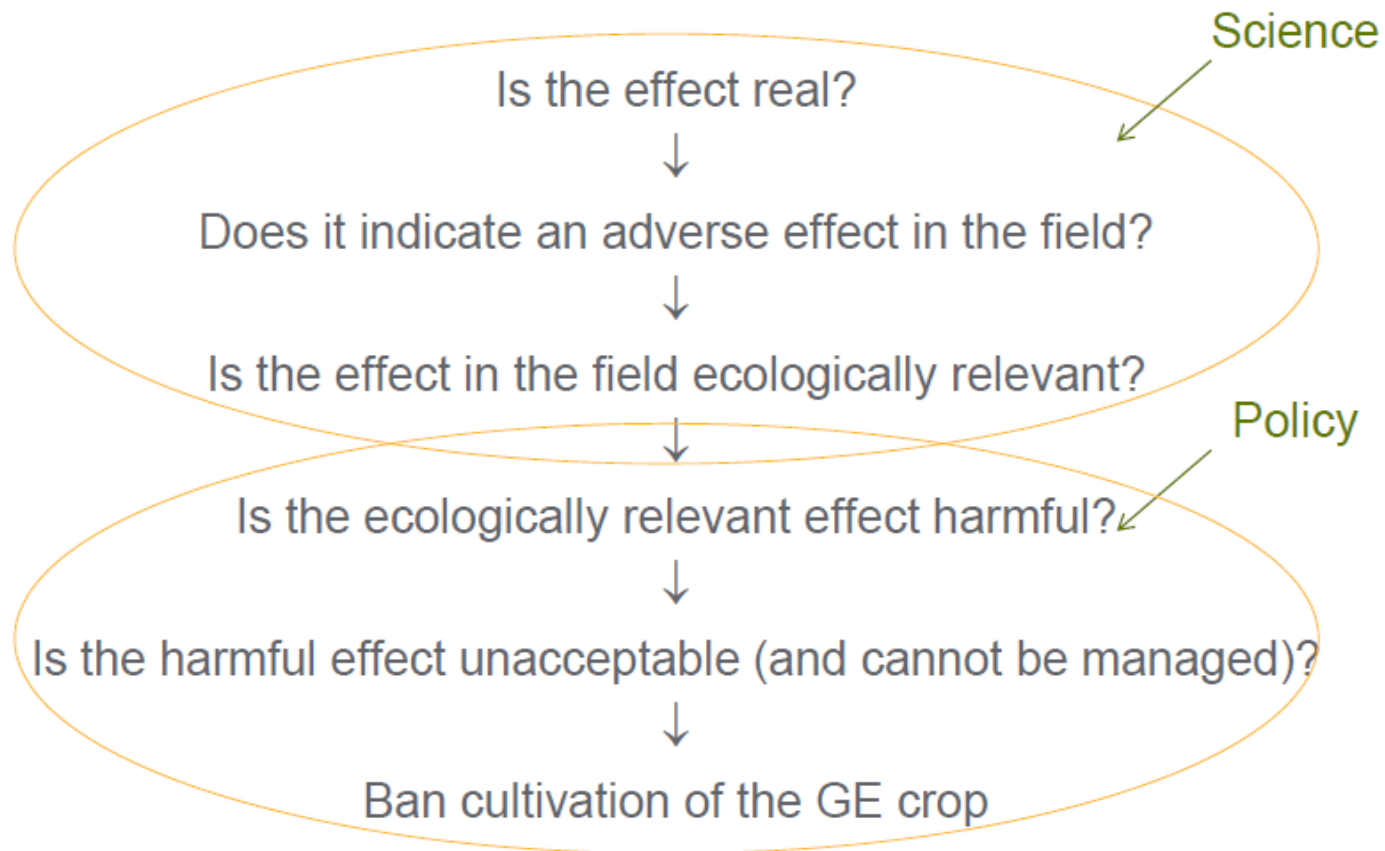
- Is the harmful effect unacceptable?



Minimise uncertainty through clear decision-making criteria: policy

Policy can assist in both subjective and objective decision making.

Adverse effects in studies



Regulatory decisions are not solely scientific
Potentially misleading to talk of scientific justification for decisions

A policy is typically described as a principle or rule to guide decisions and achieve rational outcomes.

Public policy as government action is generally the principled guide to action taken

環境耐性GMあるいは収量安定性関連GMが作出されてきた今、Problem formulationの概念に基づいて環境リスク評価のプロセスを見直すのは？



Assessing the ecological risks from the persistence and spread of feral populations of insect-resistant transgenic maize. Raybould et al (2012)