

新興精準育種技術衍生食品之國際管理規範現況研析

朱文深¹ 林奐妤¹ 王英誌² 余長襄² 施嬋恩² 鄭維智² 蔡淑貞²

¹財團法人食品工業發展研究所 ²食品藥物管理署食品組

摘要

為因應極端氣候、農業疫病、營養健康等需求，使得新興生物技術迅速發展，許多突破性的創新研發成果亦陸續孕育而出，其中新興精準育種技術因為能夠在不含外源基因的情況下，快速且精準的改變生物體內特定基因序列，因此受到世界各國矚目。新興精準育種技術可依送入的模板序列，以及細胞內修復機制的不同，分為寡核苷酸定點突變技術(oligonuclease directed mutagenesis, ODM) 和定點核酸酶技術(site-directed nucleases, SDN)兩大類。目前各國對新興精準育種技術產品之管理方式並不一致，且僅有少數國家提出明確的管理規範。加拿大將其視為新穎性作物，以個案審查的方式管理；歐盟法院判決其衍生產品應以基因改造產品管理；美國農業部、日本及阿根廷可經由遞交產品相關文件予主管機關，確認該產品是否受到列管；澳洲及紐西蘭則是將部分新興精準育種技術產品以基因改造產品管理。在目前各國管理規範尚未明朗的情況下，如何不過度嚴格的管理以致錯失創新生物技術發展的機遇下，制定妥適的新興精準育種技術管理規範，將是其他國家與我國政府所需面臨的課題。

關鍵詞：精準育種、新興生物技術、管理規範

一、新興精準育種「基因編輯」技術的種類及分類

基因編輯技術屬於一種新興精準育種技術，雖然過程中仍需使用分子生物技術，可是大部分最終產品並不會存在任何外源基因，同時可得到具有特定性狀的作物，這將成為未來用於植物育種的趨勢。基因編輯技術可簡單區分為寡核苷酸定點突變技術(oligonuclease directed mutagenesis, ODM)及定點核酸酶技術(site-directed nucleases, SDN) (表一)兩大類。寡核苷酸定點突變技術是指，將與特定序列相似度極高的寡核苷酸片段以非載體轉殖之方法直接轉移入宿主細胞內，並藉細胞內修復機制

造成宿主特定序列改變之技術；另一類技術包括：鋅指核酸酶(zinc finger nuclease, ZFN)、巨核酸酶(meganucleases, MN)、類轉錄激活效應因子核酸酶(transcription activator-like effector nuclease, TALEN)，以及近來活躍的常間群聚短迴文重複序列核酸酶(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/ CRISPR-associated (cas) nuclease 9, CRISPR/Cas9)系統，此類技術因為能夠辨識特定序列，以及具有核酸酶能夠切割 DNA 雙股螺旋結構的特色，所以又被歸類為定點核酸酶技術。此外，該類技術可再依是否提供模板序列，以及最終是否嵌入宿主染色體分為三類，分別介紹如

表一、新興精準育種「基因編輯」技術分類

新興精準育種技術	分類	定義
定點核酸酶技術 包含： 1. 巨核酸酶(MN) 2. 鋅指核酸酶(ZFN) 3. 類轉錄激活效應因子核酸酶 (TALEN) 4. 常間群聚短迴文重複序列核酸酶 (CRISPR-Cas9)	SDN-1	將定點核酸酶轉移入宿主細胞內，藉細胞內修復機制造成宿主特定序列改變之技術。
	SDN-2	將定點核酸酶及模版序列轉移入宿主細胞內，藉細胞內修復機制造成宿主特定序列改變之技術。
	SDN-3	將定點核酸酶及欲嵌入基因體的外源基因模版序列轉移入宿主細胞內，藉細胞內修復機制造成宿主特定位置嵌入外源基因之技術。
寡核苷酸定點突變技術ODM	寡核苷酸定點突變(ODM)	將與特定序列相似度極高的寡核苷酸片段以物理或化學等非載體轉殖之方法直接轉移入宿主細胞內，藉細胞內修復機制造成宿主特定序列改變之技術。

下：

(一)第一類定點核酸酶技術(SDN-1)

SDN-1是指在特定位置造成DNA雙股螺旋斷裂，接著以細胞自身之非同源末端連接修復系統(non-homologous end joining, NHEJ)進行DNA修復，在修復過程中造成一個或多個鹼基的遺失、嵌入或取代，而使基因靜默或改變基因表現。

(二)第二類定點核酸酶技術(SDN-2)

SDN-2是指在基因編輯的同時，送入一段外來DNA片段至細胞中，此外來DNA片段與目標位置的DNA序列相似。當特定位置之DNA發生雙股螺旋斷裂時，利用細胞內自身同源重組雙股斷裂修復途徑(homology directed repair, HDR)之修復機制，造成在特定位置一個或數個鹼基的替換。

(三)第三類定點核酸酶技術(SDN-3)

SDN-3是指在基因編輯時的同時，送入一段含有外源基因之外來DNA片段至細胞中，並利用細胞內HDR之修復機制，造成在特定DNA位置嵌入外源基因。

二、各國新興精準育種技術衍生產品管理現況

生物技術的進步帶來更多的新興精準育種

技術衍生產品，亦有許多不含外源基因的新興精準育種技術衍生產品準備上市，此類產品的管理也與現有的基因改造生物管理法規密切相關。目前僅有少數國家提出明確管理規範(表二)，以下介紹已提出相關管理規範之國家。

(一)美國

美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)於2017年1月起針對新興精準育種技術產品之管理辦法公開徵詢公眾意見⁽¹⁾，雖尚未公布徵詢結果，但目前鼓勵業者採自願性向FDA提出諮詢申請案，評估通過後回復業者，並將所有資料公布於官網(評估程序等同基因改造作物程序)；美國農業部(United States Department of Agriculture, USDA)對於新興精準育種技術產品之案件，是根據「植物保護法」(Plant Protection Act, PPA)針對某基因工程生物可能存在的植物健康風險進行管理⁽²⁾，只要開發過程未使用植物有害生物作為供體或載體，且其本身不是植物有害生物，皆無須特別列管。美國農業部設計了一個「我須受管制嗎？(Am I regulated?)」的程序，業者可將產品之基本資料送交美國農業部檢視，以確認是否須受到管制，該程序將終止並於2020年8月17日起以新公布「SECURE rule」之豁

表二、各國新興精準育種技術產品管理規範

國家	新興精準育種技術分類			
	SDN-1	SDN-2	SDN-3	ODM
美國	USDA	可經諮詢判定是否受到列管		
		不需列管	個案決定	視為基改
	FDA	尚未公布徵詢結果 (可經諮詢判定是否受到列管)		
加拿大	以新穎性作物管理			
歐盟	以基因改造生物管理			
阿根廷	須經諮詢判定是否受到列管			
	不需列管	個案決定	視為基改	不需列管
澳洲OGTR	不需列管	視為基改	視為基改	視為基改
日本	可經諮詢判定是否受到列管			
	不需列管	個案決定	視為基改	不需列管

免和確認程序(exemption and confirmation process)取代⁽³⁾。

(二)加拿大

加拿大是以審查最終產品的模式作為新興精準育種技術產品的管理原則。加拿大食品檢驗局(Canadian Food Inspection Agency, CFIA)與加拿大衛生部(Health Canada, HC)是依照「新穎性食品法」(novel food regulation)共同負責管理新穎作物，新性狀可能是經由傳統育種、突變或基因重組工程而產生，因此針對新興精準育種技術衍生產品或其他新穎性的產物，並不需要另行修訂管理法規。加拿大衛生部以實質等同的原則評估新穎性植物之食品安全性，確認其成分及營養是否與傳統食品等同，以及新穎性食品是否會產生毒素或誘發過敏反應；食品檢驗局則針對環境安全及動物飼料實施審查，確認新穎性植物與其他植物雜交後不對環境造成危害，評估新穎性植物影響生物多樣性的可能性，並確保動物食用新穎性植物的安全性，以及新穎性植物與傳統植物有等同的營養價值⁽⁴⁾。

(三)歐盟

歐盟法院於2018年7月25日裁定，使用新興精準育種技術改變生物遺傳物質是屬於基因工程，因此屬於基因改造生物的管理範圍。且因為其衍生食品並沒有長久的安全食用紀錄，因此仍須受到基因改造生物規範的管理，須評估對人類健康及對環境可能帶來的風險，亦須確認其可追溯性，且產品也須標示，並於上市後監控⁽⁵⁾。另為釐清歐盟法院裁決對國家主管機關、歐洲產業(特別是植物育種領域)、研究及其他領域的實際問題，歐盟理事會要求歐洲執委會在2021年4月30日前提交新興精準育種技術現狀研究報告，可能影響歐盟未來管理方向⁽⁶⁾。

(四)阿根廷

阿根廷是第一個針對新興精準育種技術發布管理規範的國家，在2015年時根據農業畜牧漁業部(Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, MAGP)之基因改造生物第763/11號決議，採用以產品為基礎的管理方式，建立一套界定新興精準育種技術產物是否屬於基因改造生物的諮詢流

程。其主要管理方式是依據是否含有新組合之遺傳物質，以及最終產品是否含有外來的轉殖基因或DNA序列而判定。該國雖僅針對SDN技術中之鋅指核酸酶技術討論，但其理論同樣適用於其他定點核酸酶技術；初步結論認為，SDN-1技術產品無法與傳統突變育種技術產物分辨，應不會提高食品安全之風險，故非屬基因改造生物；SDN-2技術產品則需依個案決定，判斷是否屬基因改造生物；SDN-3技術因於宿主基因體嵌入轉殖基因，其產品被認為屬於基因改造生物。雖然是針對鋅指核酸酶技術討論，但此討論同樣適用於其他定點核酸酶技術；另外，在寡核苷酸定點突變技術產物方面，阿根廷管理當局認為寡核苷酸定點突變技術不會增加或產生新的風險疑慮，且衍生食物與傳統突變或自然發生突變衍生產物難以分辨，故非屬基因改造生物⁽⁷⁾。

(五) 澳洲、紐西蘭

隸屬於澳洲衛生部底下之澳洲基因技術管理局(Office of the Gene Technology Regulator, OGTR)，於2019年10月29日發布了新的基因技術法規修訂案，由於SDN-1技術產品，與在傳統植物育種中利用遺傳多樣性獲得的自然突變沒有區別，因此將SDN-1技術產品排除於基因改造生物監管之外，而其他新興精準育種技術產品因涉及模板序列的使用，必須依照基因改造生物的管理方式管理⁽⁸⁾。紐西蘭係由紐西蘭環境保護局(Environmental Protection Authority of New Zealand, EPA)與跨國機構澳紐食品標準局(Food Standards Australia New Zealand, FSANZ)負責核准及管理具有新性狀的植物。1996年頒布的危險物質及新生物法(Hazardous Substances and New Organism Act, HSNO)為紐西蘭審查及管理新生物體的立法基

礎，包括研究用與商業化之新穎作物及其衍生產品。澳紐食品標準局自2018年起針對新興育種技術(new breeding techniques, NBT)食品討論，2019年12月最終討論結果認為應修訂目前於食品標準法規(food standard code)中基因改造食品的定義，以納入現有的新興技術，且對於NBT食品管理應與其風險相對應，另外也應進行公開溝通，提高民眾對於基改食品與NBT食品之認識，於2020年2月開始針對食品標準法規中基因改造食品的定義提案⁽⁹⁾。

(六) 日本

日本厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)已於2019年9月將新興精準育種食品管理規範公告於網站上⁽¹⁰⁾，申請者可經由事前諮詢程序，由厚生勞動省評估是否視為基因改造食品須執行安全性評估，有必要時交由基因改造食品委員會評估。規範中提及，若最終產品含有外源基因則視為基因改造，須實施安全性審查；若最終產品不含外源基因僅需向政府通報，通報的內容包含：

1. 新興精準育種技術產品之名稱、品種及產品摘要(用途)。
2. 新興精準育種技術之方法及產品改變部分。
3. 新興精準育種技術產品中無外源基因之證明。
4. 新興精準育種技術產品無產生新的過敏原或毒素之證明。
5. 對於新興精準育種之目的是希望增加或減少某種成分含量之產品，提供主要成分之變化。
6. 販售日期。

因此，依據上述內容，原則上SDN-1技術產品非屬於基因改造；SDN-2技術產品依個案審查；SDN-3技術產品則視為基因改造食品管理。

三、結語

生物技術的進步帶來更多創新的育種技術，相較於費時費力的傳統育種技術，快速且精準的新興精準育種技術除了研發成本較過去更為低廉，產品設計及育種性狀提升更為精準外，更可大幅減少導入外源基因所帶來的健康及環境風險，也使其成為下一世代的熱門工具。目前已有許多不含有外源基因的新興精準育種技術產品即將上市於國際市場，但除少數國家提出明確的管理規範外，大多數國家都尚未公布其管理方式，而對於新興精準育種技術是否等同於基因改造技術，許多國家中亦有不同的看法。對台灣而言，新興精準育種技術的應用，不僅是學研界積極研究發展以維持我國生物科技立足於國際領先地位之契機，更是產業界突破基因改造生物框架，開創新興生物產業的關鍵，眾多學者皆認為過度嚴格的管理將會扼殺我國創新生物技術發展的潛力。在各國新興精準育種技術產品管理規範尚不明確的情況下，如何制定妥適的管理規範，將是其他國家與我國政府所需面臨的一大挑戰。

參考文獻

1. Food and Drug Administration. 2017. Genome Editing in New Plant Varieties Used for Foods; Request for Comments.
2. United States Department of Agriculture. 2018. Details on USDA Plant Breeding Innovations.
3. United States Department of Agriculture. 2018. Am I Regulated Under 7 CFR part 340.
4. Canadian Food Inspection Agency. 2018. Plants with novel traits.
5. Court of Justice of the European Union. 2018. Organisms obtained by mutagenesis are GMOs and are, in principle, subject to the obligations laid down by the GMO Directive.
6. European Commission. 2019. EC study on new genomic techniques.
7. Schuttelaar and Partners. 2015. The regulatory status of new breeding techniques in countries outside the European Union.
8. Office of the Gene Technology Regulator. 2019. Technical Review of the Gene Technology Regulations 2001.
9. Food Standards Australia New Zealand. 2020. Food derived using new breeding techniques - review.
10. Ministry of Health, Labour and Welfare. 2019. Food Hygiene Handling Procedures for Food and Additives Derived from Genome Editing Technology.

Study on International Policies and its Countermeasures of New Breeding Techniques Foods

WEN-SHEN CHU¹, HUAN-YU LIN¹, YING-CHIH WANG²,
CHANG-SIANG YU², LI-EN SHIH², WEI-CHIH CHENG²
AND SHU-CHEN TSAI²

¹Food Industry Research and Development Institute ²Division of Food Safety, TFDA

ABSTRACT

In order to cope with extreme weather, agricultural diseases, nutritional health and other needs, new biotechnologies have developed rapidly, and many breakthrough innovations have also been bred. The new breeding techniques can be used without foreign genes, and change the specific gene sequence in the organism quickly and precisely, hence, it brought global attention. This new breeding techniques can be divided into two categories, oligonucleotide directed mutagenesis and site-directed nuclease technology, which are different in templates and cell repair mechanism. At present, the regulation on new breeding techniques product is not uniform globally, and only a few countries have clear management regulations. Canada views new breeding techniques products as novel crops and manages them on a case-by-case basis. The European Court of Justice has declared that new breeding techniques products should be managed as genetically modified products. The United States Department of Agriculture, Japan, and Argentina allow submission of product-related documents to the competent authority for confirmation on whether the product is regulated. In Australia and New Zealand, some new breeding techniques products are managed by genetically modified products. Without clear regulation on new breeding techniques products, many research and development companies and academic institutions have already invested a lot of money and effort to develop new breeding techniques technology products. Hence, appropriate new breeding techniques management regulation will be the subject that other countries and our government need to face.

Key words: precision breeding, new breeding techniques, regulations