

遺伝子組換え技術開発の現状と展望

高野 誠

独立行政法人農業生物資源研究所遺伝子組換え研究センター長

1. 世界における遺伝子組換え農作物研究の現状と動向

2014年の世界の遺伝子組換え農作物の栽培面積は1億8150万ヘクタールにまで増加した。1996年に初めて商業栽培が始まって以来、毎年着実に増加しており、いまや世界の全耕地面積の約12%を占めるに至っている(図1)。

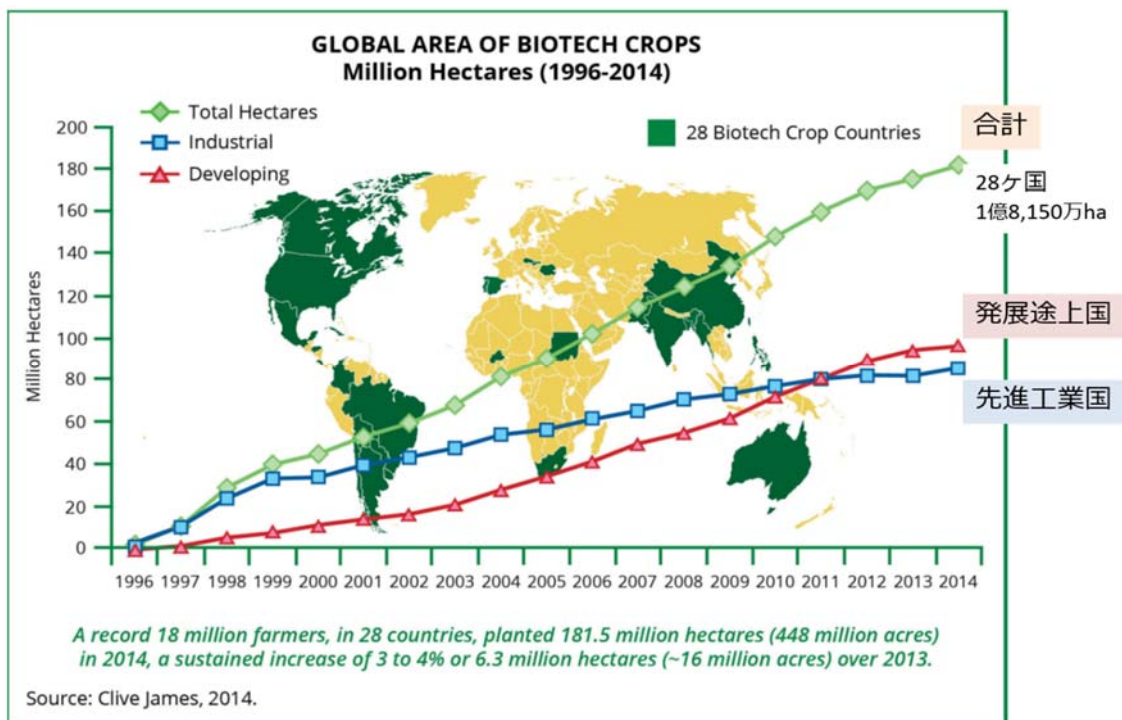


図1 世界の遺伝子組換え作物栽培面積の推移
地図中、緑色の国は遺伝子組換え農作物の栽培国(国際アグリバイオ事業団(ISAAA)“Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014(2015年)より作成)

日本では組換え農作物は栽培されていないが多くの組換え農作物を輸入している。例えば、家畜の飼料に使うトウモロコシは統計上100%を輸入しているが、輸入国における組換えトウモロコシの栽培面積をもとに推定すると、2014年の日本が輸入したトウモロコシの82%が組換えトウモロコシという計算になる。同様に、大豆は90%以上を輸入しているがそのうち91%が組換え大豆だと推定される(図2;財務省貿易統計、アメリカ農務省「Acreage」、GMO Compass、ISAAA報告書より推定)。

ただこれらの組換え農作物は家畜の飼料として、あるいは食用油の原料とし

て使われるので、消費者の目に直接触れる事はなく、日本が大量の組換え農作物を輸入しているという事実は、あまり認識されていない。

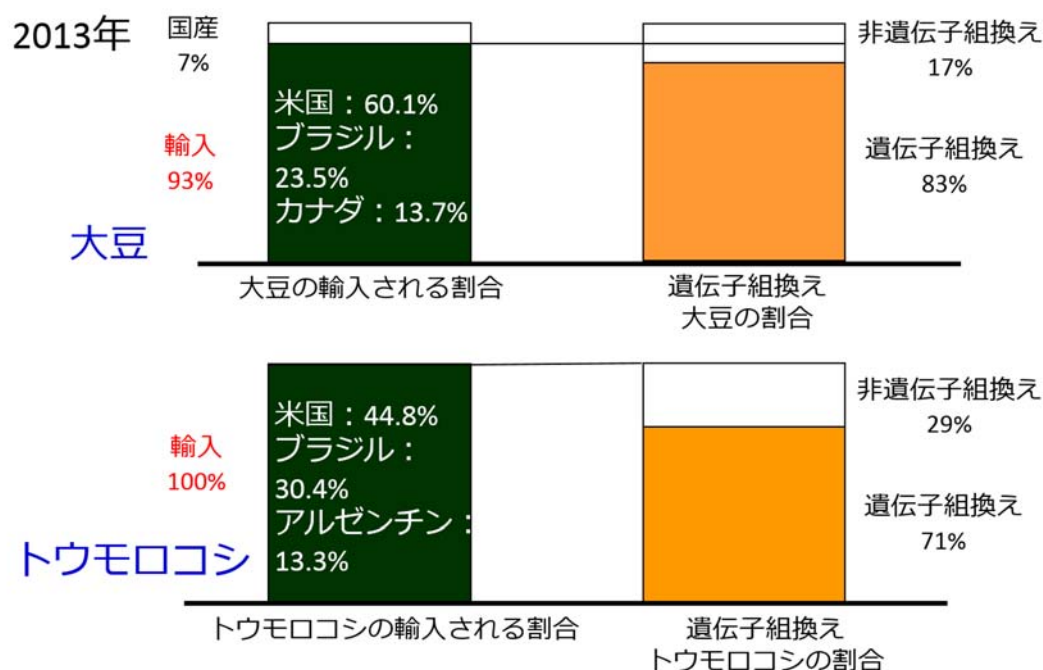


図 2 輸入された大豆とトウモロコシにおける遺伝子組換えと非遺伝子組換えの割合

(1) 遺伝子組換え農作物の経済的側面

遺伝子組換えによって付与される形質は主に除草剤耐性と害虫抵抗性 (Bt) で、最近の組換え農作物は、複数の形質を組み込んだもの (スタックシステム) がほとんどである。これらのシステムの導入により、除草剤や農薬の散布が減り、また、虫害による被害が軽減したため、生産コストが削減されると共に生産量が増加し、農家への経済メリットは大きい。

Brookes and Barfoot (2014) の報告によれば、1996 年から 2012 年までに組換え農作物によって得られた経済的利益は、約 1169 億ドルと試算されている。その内訳は 42%が害虫の被害が減ったことなどによる収量増、58%が農薬の散布量の削減、農薬散布や耕起のための作業時間の短縮などによる生産コストの削減である。1996 年から 2012 年までの 4 大農作物 (大豆、トウモロコシ、ナタネ、ワタ) の生産量の増加は、3 億 7,700 万トンであり、もし組換え農作物を栽培していなかったと仮定すると、1 億 2,300 万ヘクタールの土地がさらに必要であったことになる。ちなみに 2013 年の全世界の耕地面積は約 15 億ヘクタールで、1990 年頃からほとんど増加していない。(日本の耕地面積: 416.7 万ヘクタール) また、Klümper and Qaim (2014)は、これまでに発表された組換え農作物に関する 147 報の原著論文の綿密なメタ分析によって、遺伝子組換え技術が 1995 年から 2014 年の 20 年間に、収量を 22%増加させ、化学農薬の使用量を 37%減少させて農薬にかかるコストを 39%削減することにより、農業生産者の収益を 68%増加させたと結論づけている。

さらに、組換え農作物が環境にやさしいと云う研究結果も示されている (Y. Lu et al., 2012)。中国では害虫抵抗性ワタの導入が進んでいるが、この綿花の栽培地域では殺虫剤の使用量が減少し、それによって、アブラムシの天敵の数が増加したと云う報告がなされている。殺虫剤を散布すると、害虫のみならず天敵も減るのでアブラムシが増える。しかし害虫抵抗性ワタの栽培地域では、殺虫剤の散布量がピーク時の 1/4 程度にまで減り天敵が増えたのでアブラムシの増加が抑えられた。この効果は綿花畑のみならず、近隣の大豆やトウモロコシの栽培圃場でも見られた。

このように組換え農作物の導入によって様々な恩恵が得られているが、一方で組換え農作物に対する批判や不安の声もある。組換え農作物の栽培面積が増え、同一の組換え農作物が連作されるようになったため、除草剤耐性雑草や Bt 抵抗性害虫の発生が報告されるようになってきた。特に急速に組換え農作物の耕作面積が増加している発展途上国ではその対策が急がれる。専門家は、複数の農作物による輪作によって農薬の種類を変えること、作用点の異なる複数の農薬の組み合わせ、除草剤の場合は散布前の適切な耕起を推奨している。

(2) 遺伝子組換え農作物の安全性と必要性

1996 年に初めて組換え農作物が市場に投入されて 20 年近くになるが、アメリカではその間に 19 種類の組換え農作物が承認され、アルファルファ、ナタネ、トウモロコシ、ダイズなどの主要作物は家畜の飼料としても広く使用されてきた。カリフォルニア大デービス校の Eleni and Young (2014) によれば、アメリカだけで年間 90 億頭の家畜が生産されているが、それらの 95% は組換え農作物を含む飼料で飼育されている。彼らは、30 年間に亘って 1,000 億頭以上の家畜について蓄積されたフィールドデータを解析し、牛乳、肉、卵などの生産性や家畜の健康に関して、組換え農作物の導入前 (1995 年以前のデータ) と導入後 (1996 年以降のデータ) で違いは認められなかったと結論している。

また、FAO の事務局長 José Graziano da Silva は、2014 年の第 24 回農業委員会での演説 (<http://www.fao.org/news/story/en/item/250148/icode/>) で、「農業を持続的なものにするためには、資源の投入、特に水と農薬・肥料の使用を抑えることが重要であり、そのためには、バイオテクノロジーと組換え農作物の利用も考慮すべきである」と述べた。また、2050 年には世界の人口が 90 億人に達すると予想される中、その需要を満たすには食料生産を 60% 増産する必要があり、「私たちは、この選択肢について、地域の特性と事情に配慮しつつ、イデオロギーではなく科学的根拠に基づいて検討する必要がある」との立場を表明した。

(3) 世界の遺伝子組換え農作物の最近の開発傾向

最近の技術開発の傾向としては、形質では除草剤耐性や害虫抵抗性以外の形質 (干ばつ耐性や品質)、作物ではコムギ、技術開発では NBT (New Breeding Techniques) や RNAi が注目される。

1) 新たな形質

現在の主要な 4 大組換え農作物は生産者には恩恵があるが、消費者にとって

は従来のものと変わらない。最近はそれに加えて、DuPont 社が、脂肪酸組成を変えて品質を改善した大豆（オレイン酸含量が 75%で、通常の大豆油に比べて酸化されにくく、加熱してもトランス脂肪酸が生成しない）、Plenish®を開発し、2012 年から商業栽培を始めている。また、Monsanto 社も循環器系疾患の予防に役立つステアリドン酸 ω -3 を 20%含む大豆を開発しており、消費者にもメリットのある農作物が市場に出始めている。

また、現在の主要組換え農作物は、除草剤耐性や害虫抵抗性といった、一つの遺伝子を導入することによって獲得できる比較的単純な形質だが、干ばつ耐性といった複雑な形質を持った組換え農作物も開発されている。Monsanto 社の Genuity® DroughtGard™ Hybrids は、従来育種で乾燥に強い品種を育成した上に枯草菌の RNA シャペロン、*cspB* (cold shock protein B) 遺伝子を組み込んだものから選抜された。この系統は、アメリカ中西部の乾燥地帯の農家をターゲットにしたもので、2012 年の大規模な圃場テストでは、従来の系統より 5%程度収穫量が上回った。表 1 に新たな形質を導入した組換え農作物をまとめた。

表 1 新たな形質を持った組換え農作物の開発

新たな形質	商品名	開発企業	商業栽培開始
ω -6 desaturase 遺伝子のサイレンシング	Plenish® (高オレイン酸含量、加熱安定性)	DuPont 社	2012 年
ω -12 desaturase (Pj.D6D、サクラソウ属の <i>Primula juliae</i> 由来) 遺伝子及び改変 ω 3-desaturase 遺伝子(改変 Nc.Fad3、 <i>Neurospora crassa</i> (アカパンカビ) 由来) 遺伝子	ステアリドン酸 ω -3 大豆 (心血管系の疾患予防に好ましい成分)	Monsanto 社	Phase IV
フィトエン合成酵素 (phytoene synthase、スイセン由来) 遺伝子及びフィトエン不飽和化酵素(phytoene desaturase、細菌 <i>Erwinia uredovora</i> 由来) 遺伝子	ゴールデンライス (ビタミン A 欠乏による疾病の解消)	IRRI	2016 年
<i>cspB</i> (cold shock protein B、 <i>Bacillus subtilis</i> 由来) 遺伝子	Genuity® DroughtGard™ Hybrid (干ばつ耐性トウモロコシ)	Monsanto 社	2014 年
farnesyl pyrophosphate synthase 遺伝子	Alarm pheromone, (E)- β -farnesene を分泌することによるアブラムシの忌避	Rothamsted Research	2012, 2013 年に野外試験

1) 新たな作物

10 年ほど前に Monsanto 社が除草剤耐性小麦の開発を進めながら、商品化を見送って以来、組換え小麦の開発は止まっていた。しかし、遺伝子組換え系

統が導入されたトウモロコシや大豆が年々単収を増加させているのに対して小麦はほとんど増加していないことや、アメリカの冬小麦地帯である南部平原地帯での長引く乾燥で生産量が落ちていることなどから、最近、生産者のみならず加工業者からも組換え小麦の開発を要望する声上がり (<http://www.uswheat.org/biotechnology/trilateralStatement-2014>)、干ばつ耐性小麦の開発が進められている。また、ユニークな試みとしては、イギリスの Rothamsted Research では、BBSRC の資金を得て、アブラムシの出すアラートフェロモンを分泌する組換え小麦を開発している。この組換え小麦は、アブラムシを殺すのではなく忌避させるので、耐性アブラムシは現れない。2012、2013 年に野外試験を実施している (<http://www.rothamsted.ac.uk/our-science/rothamsted-gm-wheat-trial>)。

2) 技術革新

Monsanto 社は Bt 耐性害虫の出現を受けて、Bt とはメカニズムが異なる RNAi によって害虫抵抗性を付与した組換えトウモロコシ、Smart Stax pro を開発している。この系統は、Smart Stax (Cry3Bb1, Cry34/35 : 3 種類の Bt 遺伝子) に更に、DvSnf7 (western corn rootworm の細胞内輸送に関わる必須タンパク質) 遺伝子の dsRNA を組み込んで、Bt と経口 RNAi による 2 種類の異なる殺虫作用を持たせることにより、耐性害虫の出現を抑えようと云うものである。現在、Phase IV (prelaunch stage) の段階で、EPA でリスクアセスメント中である。

また、最近オランダなど EU を中心に NBT (New Plant Breeding Techniques) が注目されている。EU で組換え農作物の開発が進まない現状を打開しようと、従来の遺伝子組換え技術とは異なったバイテク技術を用いて育種の効率化を目指している。中でも TALENs, CRISPR/Cas9 などのゲノム編集技術は、狙った任意の部位に変異を導入できるので、効率よく目的の形質を付与できる可能性を持っている。これらの技術は、非組換え技術として開発が進められているが、標的組換えにより遺伝子導入の精度を上げることが出来るので、組換え農作物開発においても安全性を高める上で利用価値が高い。

2. 新しい医薬品用タンパク質生産プラットフォームとしての植物 (作物)

最近、植物がバイオ医薬品生産の新たなプラットフォームとして注目されている。タバコで作られた未承認抗体医薬 ZMapp がエボラ出血熱で効果を示したと云う報道は記憶に新しい。植物プラットフォームは、大量の医薬品原料を低価格で短期間に生産できる、動物病原体や微生物毒素を持っていない、種子で発現させればタンパク質が安定でそのまま常温で保存できる、等の特長を持っている。これは特にコールドチェーンの整備が遅れている発展途上国では非常に大きな利点となる。ニンジンの培養細胞で生産された組換えグルコセレブロンダーゼが 2012 年に植物医薬品として初めて FDA の承認を得た。その他にも phase II, III の段階のものが数多く存在する。

(1) 植物医薬品 (PMP: Plant-Made Pharmaceuticals)

植物医薬品は製法によって大きく 3 つに分けられる。これらは、医薬品の使

用目的や用いる遺伝子によって使い分けられる (Stoger *et al.*, 2014)。

1) 培養細胞

植物の培養細胞に遺伝子を組み込み、タンク培養で増殖してそこから医薬品タンパク質を精製する。培養細胞は、遺伝子組換え体の定義から外れるので、カルタヘナ法にかかる規制は受けない。動物培養細胞を用いた医薬品タンパク質生産に関する規制がそのまま適用できるので、実用化の見通しが立てやすい。但し、植物を使うメリットは減ずる。

イスラエルの Protalix Biotherapeutics 社がニンジンの培養細胞を用いて組換えグルコセレブロシダーゼ (□型ゴーシュ病の治療薬) の実用的生産に成功し、2012年に植物医薬品として初めて FDA の承認を得た。

2) 一過的発現

Agroinfiltration や植物ウイルスベクターの感染などによって植物の葉に一過的に大量の医薬品タンパク質を蓄積させ、そこからタンパク質を精製する。ホストは通常、*Nicotiana benthamiana* (タバコの近縁種) かアルファルファが使われる。この方法の最大の特長は、数週間という短い期間に mg オーダーのタンパク質を生産できる迅速性にある。鳥インフルエンザやエボラ出血熱など、緊急の対応が求められる伝染性疾患に対して、遺伝子型が同定されてからワクチン生産までを短期間で対応可能である。Medicago 社の "Profica" や Icon Genetics 社の "MagnICON"、Kentucky BioProcessing 社の "Geneware" など、各社が GMP に適合した独自のシステムを開発している。

また、植物体を使った医薬品生産は、栽培する植物体の数を変えることによって生産規模の調節が容易に出来る点でも優位性がある。感染後の植物間でのクロスコンタミはないので、他品目・少量生産が可能である。例えば、非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma) では、ガン細胞は細胞表面に特異的なイディオタイプ抗原を持つ。したがって患者特異的なイディオタイプを同定して、抗イディオタイプ抗体によるテーラーメイド治療が有効であるが、現状の培養細胞のシステムでは対応不可能である。一過性発現であれば、患者毎に必要な数の植物で発現させて精製すれば良い。現在、Icon Genetics と Bayer がこの個人用抗がんワクチンの臨床試験で phase I を終了している。

3) 遺伝子組換え植物

遺伝子組換え植物を用いた医薬品生産の最も大きな利点は、スケールアップが自在にできることである。遺伝子組換え植物を作るまでは時間がかかるが (半年から1年)、一度出来れば、後はそれを栽培するだけでいい (一過性発現のような感染操作が不要) ので、栽培面積が確保できれば大量生産が可能であり、その結果生産コストも下げることが出来る。世の中には、ヒト血清アルブミンやヒトインスリンのように、大量に必要とされているが、コスト面から従来のタンク培養では必要量が供給できない医薬品タンパク質が存在する。また、HIV 抗体ワクチンを安価で大量に供給できれば、現在、量的にも價格的にも現実的ではない様々な治療法が実施可能になる (ウイルスの異性間の感染を防止する殺菌剤として、あるいは出産時の母子感染を防ぐ予防薬として使おうとすると、5 トン/年/10 万人の HIV 中和抗体が必要)。このような医薬品タンパク質を大量に、しかも現実的な價格で生産できるのは、遺伝子組換え植物を用いた医薬品生産を措いて他にない。

(2) 植物医薬品生産に係る規制

ただ、PMP の本格的な実用化には解決すべき問題が残されている。特に EU では医薬品としての承認手続きに関する当局側の規制が適切に整備されていないため、規制にかかるコストが大きく、企業の参入が進んでいない。そこで、EU では、植物医薬品生産のための適切なガイドラインを作るために、開発側と規制側との共同プロジェクト（Pharma-Planta, <http://www.pharma-planta.net>）として HIV-neutralizing human monoclonal antibody 2G12 の開発が進んでいる。この開発の過程で、植物を栽培して医薬品成分を生産するという新たな生産工程について実施可能な GMP 体系の確立を目指している。

3. 生物研における遺伝子組換え農作物研究開発の現状と動向

(1) 遺伝子組換えによる分子育種（複合病害抵抗性イネ）

農業現場で使われている抵抗性誘導剤は、植物が本来持っている防御応答機能を活性化することにより、植物の病害抵抗性を高めている。抵抗性誘導剤の一つであるベンゾチアジアゾール（benzothiadiazole、BTH）の高い病害防除効果の作用メカニズムを解明して、「WRKY45」と云う転写因子が、抵抗性反応の実行部隊となる多数の遺伝子群に指令を下して一斉にそれらを働かせる司令塔の役割を果たしていることを明らかにした（図3, Shimono *et al.*, 2007）。WRKY45 遺伝子を導入したイネは、BTH 処理したイネと同様にいもち病と白葉枯病に強い抵抗性（複合病害抵抗性）を示した。但し、WRKY45

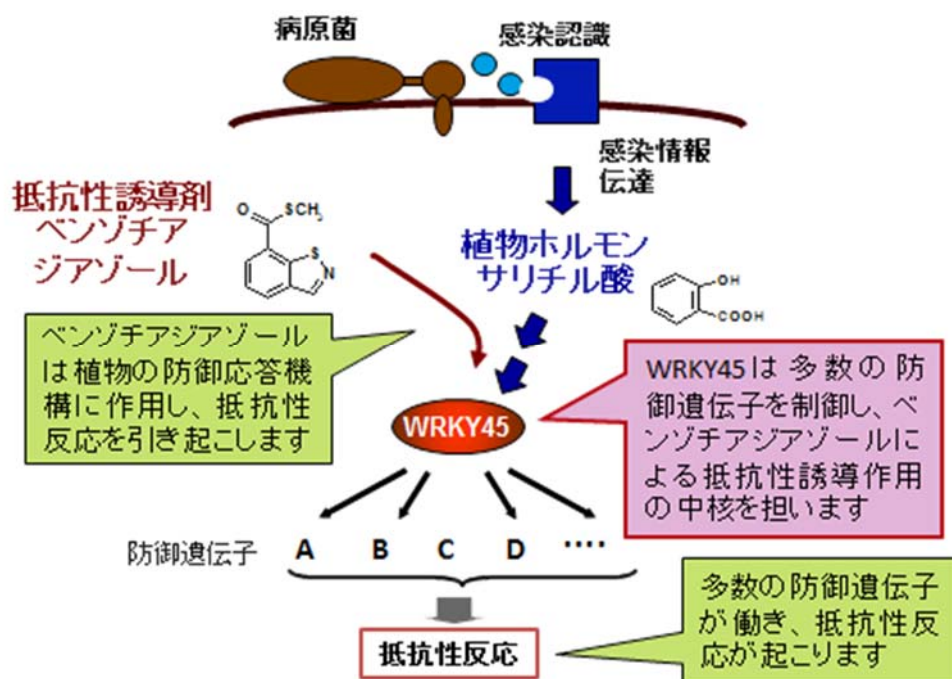


図3 BTH の作用機構

遺伝子を強く働かせて非常に強い病害抵抗性を持たせると、*WRKY45* 遺伝子イネの生育と収量が低下することが問題だった。そこで、*WRKY45* 遺伝子の発現量を徐々に少なくしていき、病害抵抗性は維持したまま、生育に影響を与えない程度に *WRKY45* 遺伝子を発現させた系統を得ることが出来た。また、病原菌の感染に応答して *WRKY45* 遺伝子の発現を誘導するような「プロモーター」を開発し、生育に負担をかけずに病害抵抗性を付与した系統も得た。現在、これらの成果を飼料イネに応用し、隔離ほ場で生育や病害抵抗性のパフォーマンスを検証し、有望系統の選抜を行っている。転写因子を導入した組換え体の実用化はまだ例がなく、関係者の間ではその安全性と有効性の評価に関心が集まっている。

(2) コメをプラットフォームにした医薬品開発研究

現在、日本の国民の 20~30%がスギ花粉症に罹患していると云われている。普通は抗ヒスタミン薬などでアレルギー症状を抑えているが、これは対症療法なので、花粉の季節の間、また、毎年飲み続ける必要がある。これに対して、一度治ってしまえば、後は薬の要らない唯一の根治療法として減感作療法がある。しかし現在の減感作療法は、スギ花粉症の原因物質(スギ花粉アレルゲン)そのものを、極少量から始めて徐々に量を増やして注射する治療法なので、①治療期間が長い(初期には週 2~3 回、治療に 3~5 年) ②注射による痛みやかゆみがある、③アナフィラキシーショックなどの副作用の可能性がある、など患者の負担が大きく、余り普及していない。

そこで私たちは、遺伝子の構造を変えて副作用を起こさない安全な形にしたスギ花粉アレルゲンをコメに蓄積させ、それを経口投与することによりスギ花粉に対してアレルギー反応を起こさなくする、次世代の減感作療法薬、スギ花粉症治療米の開発を目指している。この治療法が実現すると、①アレルギー反応がおきず、副作用もない、②大量投与できることから、短期間で効果があらわれる、③注射による痛みがなく、自宅での治療が可能となることが予想され、スギ花粉症に悩んでいる人たちには待ち望んでいた治療法といえる。

1) スギ花粉症治療米の原理

この夢のような治療法を可能にする秘密は、コメの中にある。コメは大部分がデンプンから出来ているが、タンパク質も 7~8%含まれている。これらのタンパク質は、タンパク質顆粒と呼ばれる小さな粒としてコメの中に存在している。その内、PB-I (Protein Body I) と云うタンパク質顆粒は、消化されにくいいため、栄養学的には価値のないものとされてきた。ところが、その難消化性という欠点が、スギ花粉症の治療には逆に好都合であった。

この PB-I の中に構造を変えたスギ花粉のアレルゲンを蓄積したスギ花粉症治療米をご飯として食べると、PB-I は胃や十二指腸で消化・分解されることなく腸に届き、アレルゲンごと腸管免疫組織に取り込まれる。これを半年くらい食べ続けると、スギ花粉に対する免疫寛容(スギ花粉のアレルゲンに対する慣れ)が成立して、スギ花粉症が治ってしまうと云うメカニズムが想定される(図 4)。

変形したアレルゲンをそのまま経口投与すると、胃や腸で分解されてアミノ酸になって吸収されてしまうので、免疫寛容は成立しない。アレルゲン遺伝子の

構造を変え、それを PB-I にためることがポイントで、これらは遺伝子組換え技術によって初めて可能になった。

2) スギ花粉症治療米の有効性

このコメが本当にスギ花粉症に効くのか？いきなりヒトで確かめることは出来ないなので、まずマウスを使って実験した。マウスを 2 つのグループに分け、一方にはスギ花粉症治療米を、もう一方には普通のお米を食べさせた後、スギ花粉を暴露させてスギ花粉症を誘発させると、治療米を食べさせたグループでは、アレルギー反応を引き起こす抗原特異的 IgE の蓄積量や IgE によって誘導されるヒスタミンの放出量の増加が抑えられ、その結果、くしゃみの回数少なくなった (図 5, Wakasa *et al.*, 2013)。すなわち経口投与の有効性が確認できた。また、よりヒトに近いニホンザルを用いた経口投与実験でも、有効性が確認できている (未発表データ)。

- ・ コメ胚乳中に存在するタンパク質顆粒の一種 (PB-I) は胃液に対して難消化性
- ・ 有効成分 (4種類のタンパク質) はPB-Iに含まれているため胃液で分解されず、免疫寛容の作用点である腸管関連免疫組織まで到達する
- ・ 我が国において広く栽培されている穀物のうち、PB-I を有しているのはイネのみ
- ・ 大量の抗原タンパク質をPB-I中に蓄積することが可能

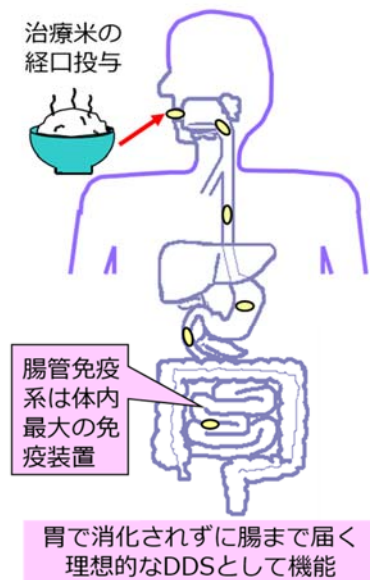
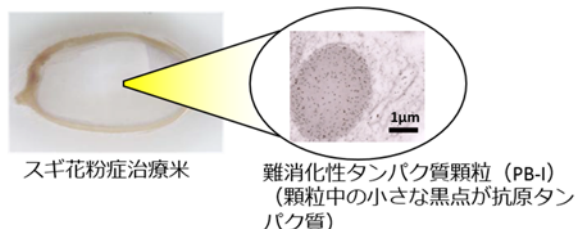
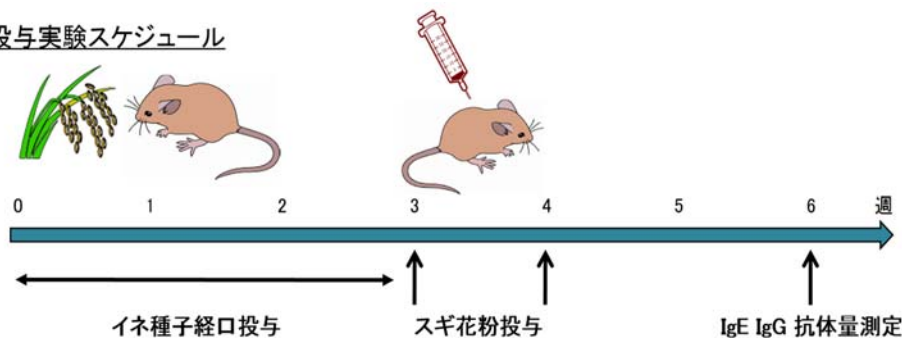


図 4 コメで発現させることのメリット

3) スギ花粉症治療米の医薬品としての開発

現在は、このスギ花粉症治療米の医薬品としての承認を目指して、よりヒトに近いサルで有効性を確認すると共に、日本では PMP に対する規制がないため、規制当局と個別の項目毎にやり取りしながら開発を進めている。特に治験薬の製造工程について、規制当局と折り合える点を探りながら一定の品質のスギ花粉症治療米を安定して安全に作るための基準作りを進めている。現在、治験に入るために必要な非臨床試験を終え、治験薬の品質に関する規格も決め、治験第 I 相の直前まで来ている。今後は、治験を一緒にやってくれる製薬企業を探し、なるべく早く治験を開始したいと考えている。

マウス投与実験スケジュール



実験結果

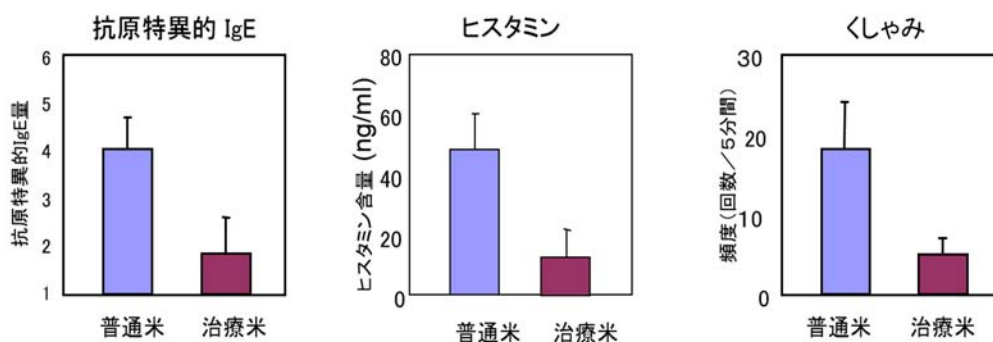


図 5 スギ花粉症治療米のモデルマウスにおける有効性

表 2 スギ花粉アレルゲン以外の有効成分

機能	遺伝子
免疫寛容	ヒノキ花粉アレルゲン (Epitope) シラカバ花粉アレルゲン (TPC7) ダニアレルゲン (Der f2, Der p1) 食物アレルゲン (OVA epitope) 自己免疫疾患 (コラーゲン, GPI)
各種サイトカイン	IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-13, IL-18, IFN- γ , TGF- β 等
血清コレステロール値の減少	ラクタスタチン (牛乳乳清 β -ラクトグロブリン由来ペプチド)
血清中の中性脂肪減少	コングリシニン (大豆 7S グロブリン)
血圧調整	ノボキニン (卵白アルブミン由来のオボキニンを高機能化したペプチド)

4) コメをプラットフォームにした医薬品開発の発展性

薬効のあるタンパク質を PB-I にためると、そのコメを食べた時に胃で消化されずに腸まで届くという特性は、スギ花粉症だけでなく、そのほかのアレルギー疾患の治療にも応用が可能である。スギ花粉のアレルゲンの代わりに、例えばダニアレルギーの原因タンパク質を作らせてやれば、ダニアレルギー治療米になるし、食物アレルギーや自己免疫疾患の治療も可能になる。現在、動物実験でそれらの有効性が確認されている。また、アレルゲンの代わりにペプチ

ド医薬を蓄積させると、そのコメを食べるだけで血清コレステロールや中性脂肪を減少させたり、血圧を下げたりすることも動物実験で実証しており、生活習慣病の治療薬としても可能性が広がっている（表 2）。

参考文献

- 国際アグリバイオ事業団 (ISAAA) (2014) Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2013
van Eenennaam A. L. and Young A. E. (2014) J. Anim. Sci. 92:4255–4278.
Brookes G. and Barfoot P. (2014) GM crops: global socio-economic and environmental impacts 1995-2012, PG Economics Ltd, 189pp.
Klümper W. and Qaim M. (2014) PLOS ONE, 9: e111629.
Lu Y. *et al.* (2012) Nature, 487 : 362–365.
Shimono M. *et al.* (2007) Plant Cell, 19 : 064-2076.
Stoger E. *et al.* (2014) Annu. Rev. Plant Biol., 65 : 743-768.
Wakasa Y. *et al.* (2013) Plant Biotechnol. J., 11 : 66–76.

opening remarks of FAO Director-General José Graziano da Silva to the 24th session of the Committee on Agriculture (COAG),
<http://www.fao.org/news/story/en/item/250148/icode/>
Pharma-Planta, <http://www.pharma-planta.net>
Rothamsted Research,
<http://www.rothamsted.ac.uk/our-science/rothamsted-gm-wheat-trial>
Trilateral Statement about Biotech-Wheat,
<http://www.uswheat.org/biotechnology/trilateralStatement-2014>