

Biological control of insect pests destroying crops: from Louis Pasteur to GMOs

Maxime Schwartz

Introduction

It is a great pleasure and an honour for me to have been invited to speak at this prestigious university. I am very grateful to Laure Schwartz, who happens to be my niece, to have organized this conference.

The topic chosen for this conference fits very well, it seems to me, with the general subject of this symposium, which deals the question of food and the culture of rice and cereals in Japan. Indeed, although this conference is not meant specifically for a Japanese audience, it deals with a worldwide problem, that of the damage caused to crops by insects, and the means that have been invented by mankind to control these insects. This will lead us to a discussion of the question of transgenic plants, often designated as GMOs (Genetically Modified Organisms)

I do not know what the situation in Japan is but, in Europe, a controversy has been raging for more than 20 years about these GMOs. Although these have been widely cultivated for the last ten years or so in a number of countries outside Europe, they are opposed by many Europeans. I will come back to this controversy at the end of this conference. Before that, what I would like to do is to show you that the making of a particular class of genetically modified plants, those that are resistant to insect pests, is the end point of a very long process of development that began at the dawn of humanity, when humans first became farmers

The fight against insect pests started very long ago

But first, let's make one thing clear: not all insects are the enemies of humans. Indeed, many make a valuable contribution to agriculture as pollinators and, more generally, are essential elements in the ecological balance of the planet, not forgetting, of course those that actually work for us, like bees and silk worms. However, some insects are real enemies, either because they spread serious diseases (such as malaria, yellow fever or Japanese encephalitis), or because they feed on crops or forests, causing extensive damage. It is this second type of pest that we will consider here.

Ever since humans first began to cultivate plants, insect pests have been among the most insidious and dangerous of our enemies. They have been responsible for countless famines throughout history. Everyone has heard about the devastation caused by locust invasions. For instance, even though most of you are probably not Christians or Jews, you probably know of the Bible, and have heard the story of Moses whose people, the Jews, was retained in Egypt by the Pharaoh. This was about 1500 years before Christ. Moses went to see Pharaoh and asked him to let his people go. Since Pharaoh refused, Moses, inspired by God, threatened him to send terrible plagues over Egypt. Successively ten such plagues were thus sent over Egypt. And here was the 8th plague. Similar invasions of locusts have repeatedly

occurred on all continents, even sometimes in Europe, including a recent example in France. These invasions may become increasingly frequent as a result of climate change.

The destruction of the harvest by many types of insect, at adult or larval stages, has always been and remains a cause of major agricultural losses. Insects may directly attack the plant in the field or the harvested crop product, particularly cereals in warehouses. This is the case, for example, for rice — an essential source of food for much of the world's human population, particularly in this part of the world — for which about 30% of potential yield is thought to be lost to insects. It is therefore not surprising that humans began to fight these enemies in very ancient times.

In 70 AD, for example, the Roman scientist Pliny the Elder wrote that a green lizard should be suspended from the top of apple trees to protect them against maggots, whereas a fish should be used in the same manner to protect against ants. Through the ages, a multitude of solutions of this type have been proposed. However, as these solutions were often far from effective, many farmers preferred to trust in divine justice. In countries of Christian religion, insect pests were considered to be the agents of the devil. In France, for instance, bishops have been known, during the fifteenth century, to call the caterpillars before them, to provide them with an advocate for their defence, and to excommunicate them, demanding that they leave the area. Such appeals to divine justice persisted for several centuries. However, since even these extreme measures did not seem to have been entirely satisfactory, farmers rapidly began to make use of chemical weapons.

Introduction of chemical insecticides

Two thousand years ago, a powder prepared from pyrethrum flowers (a relative of the chrysanthemum) was already being used as an insecticide by the Chinese, who had noticed that these flowers were never attacked by insects. Since that time, and in various parts of the world, preparations of highly diverse composition but generally of uncertain efficacy have been used. The substances used have included ash, sawdust, the urine of domestic animals, limed water or decoctions of plants. In the middle of the 19th Century, the products of physical chemistry, such as carbon sulphides or mixtures of copper salts, were widely used against *Phylloxera* that attacked the vineyards. Similarly, products based on arsenic and sulphur, such as copper acetoarsenite was used against Colorado beetle, which destroyed potato crops.

However, the chemical insecticide industry did not really begin to take off until the middle of the 20th Century, following the discovery of the insecticidal properties of DDT (dichloro diphenyl trichlorethane) by the Swiss scientist, Paul Muller. For several years, DDT was hailed as a miraculous and absolute weapon against insect pests. It played also a major role in combating the insect vectors of diseases, including the anopheles mosquitoes responsible for malaria transmission.

Unfortunately, various problems rapidly appeared, including ecological problems (effects on non-target species), a lack of efficacy (emergence of resistance in insects) and problems of possible toxicity in humans, due to residual traces of the product both in the plants treated and in the animals feeding on them. Many other molecules were subsequently released onto the market, with a view to overcoming one or several of these problems. Some of these molecules are among the insecticides still in use today.

However, despite these efforts, the chemical insecticides in widespread use remain toxic products, dangerous to the farmers using them and with largely uncontrolled long-term effects on the environment.

For this reason, biological methods of controlling insect pests have long attracted the attention of scientists.

Louis Pasteur, promoter of the biological control of insects

We often forget that Pasteur made a seminal contribution to the endless war against insects. The insects on which Pasteur first focused his attention were not likely to devastate crops; they were silk worms. During the first half of the 19th Century, silk production developed rapidly in France, with annual production expanding to reach one tenth of the world's total. However, towards the middle of the 19th Century, a variety of devastating silk worm diseases emerged in southern France, threatening the entire silk industry. Pasteur was asked to investigate these diseases.

After five years of intensive study, Pasteur established that silk worms were susceptible to two highly infectious diseases, called "pébrine" and "flacherie". Pébrine is caused by a parasite, whereas Pasteur concluded that flacherie was caused by a bacterium. He then went on to propose solutions to prevent the dissemination of these diseases, thereby saving the silk industry. These solutions — including "grainage", which allowed one to separate the eggs of contaminated females from those of healthy females — are still used in silk-producing countries, including Japan, where I was told that they are enshrined in a law.

In 1872, two years after the publication of his famous work "Studies of the Diseases of Silk Worms", Pasteur attended a "viticultural and sericicultural congress" in Lyons, where he heard a talk about the damage to vines caused by *Phylloxera*. At the end of this presentation Pasteur declared his view that, like silk worms, *Phylloxera* might be susceptible to pébrine. He suggested putting silk worms with pébrine into a glass of water and then pouring this water over the infested vine in the hope that the pest insect (*Phylloxera*) would catch the disease (pébrine). He hypothesised that this would provide a means of infecting the females, which would then transmit the lethal disease to their progeny.

A few years later, in 1880, probably after having learnt that pébrine had no effect on *Phylloxera*, Pasteur developed this idea further. He applauded the discovery and use of insecticides, which had already proved highly effective, but pointed out that their effects were local. He put forward the idea that a main hope for triumphing over a life form with as strong a reproductive capacity, like *Phylloxera*, was to exploit another life form with even greater reproductive capacity. He suggested that like all living species, *Phylloxera* must have its diseases, parasites and natural causes of destruction, which could then be used to control it.

The idea underlying biological control is there, clearly expressed. At exactly the same time, in 1873, the American entomologist John Lawrence LeConte, also proposed the use of infectious agents, including fungi in particular, to combat insects.

The use of entomopathogenic bacteria

Although Pasteur did not himself attempt to use microbes against insects, others, including some of his followers, did. One of those who did was Felix d'Hérelle, better known for his discovery, simultaneously with Twort, of

bacteriophages — viruses that infect bacteria.

In 1910, whilst working in Mexico, d'Hérelle witnessed the terrible damage to crops inflicted by swarms of migrating locusts. This led him to look for a natural bacterial disease of these insects. He isolated a bacterium responsible for epizootics in locusts and used it, with some success, to control the insect population.

The bacterium isolated by d'Hérelle was only moderately effective against insects, but this work may have inspired other scientists. One such was the German Ernst Berliner who, in 1911, isolated a pathogenic agent from the larvae of diseased insects found in flour. In 1915, he named this agent *Bacillus thuringiensis*. This bacterium was later shown to produce a toxin highly active against insects, with different strains producing toxins active against different types of insects. This bacterium is among those that produce spores, i.e. a very resistant form when they are starved. The toxin is produced as a crystal during bacterial sporulation.

Work at the Pasteur Institute during the 1970's demonstrated that this toxin actually consisted of several similar proteins active against the intestinal cells of the larvae of susceptible insects, preventing these larvae from feeding and developing. The production of these toxins must be advantageous to the bacterium, providing it with an ecological niche – the dead larvae- for growth and then dispersal in natural conditions.

At the end of the 1950s, *Bacillus thuringiensis* (Bt) and its toxins were beginning to be used as biological insecticides. Their specificity and lack of toxicity to humans were among their principal advantages.

Scientists from the Pasteur Institute, the French National Institute of Agricultural Research (INRA) and others have demonstrated the efficacy of large-scale applications of various strains of *B. thuringiensis* for protecting cereal and fruit crops and forests against insect pests.

However, these biological insecticides do not persist for a long time after application, impairing their efficacy. With the development of genetic engineering, it has become possible to identify and to isolate the genes encoding these toxins from various strains of Bt and to introduce them into plants.

Genetically modified plants producing toxins

So how do you go about introducing these toxin genes into plants?

Like all other proteins of living cells, the toxins of these bacteria are encoded by genes — segments of the bacterial chromosome. Genes are composed of DNA, a long, linear polymer composed of four chemical compounds (the nucleotides A, T, G and C), the order of which is essential. Indeed, through the workings of a complex machinery that I will not describe in detail here, this order determines the order of another set of compounds — amino acids — in the protein encoded by the gene. The sequence of nucleotides (or bases) differs between genes, so the sequence of the amino acids they encode also differs. Finally, the order of the amino-acids in a protein determines its properties (in our case, the toxicity of the Bt toxin).

The first step is therefore to break open the bacteria that produce the toxin, to cut up the DNA they contain and to isolate a fragment carrying the gene encoding the toxin. I do not intend to describe the details of the methods used to recognise this fragment. However, I would like to say a little about the next step, which consists of introducing this fragment of DNA into a plant cells. One of the principal methods used for this step involves a phenomenon demonstrating that Nature did not wait for humans to start genetic engineering.

We will now take a little detour and consider a phenomenon that many of you may have observed yourselves: the existence of plants with bizarre outgrowths, sometimes bearing branches or roots growing out in all directions. This phenomenon resembles a sort of plant cancer. This apparent similarity to cancer has excited considerable interest. In some cases, this outgrowth, which is known as crown gall, is caused by a bacterium, *Agrobacterium tumefaciens*. Like many other bacteria, *Agrobacterium* has not only a chromosome bearing most of the genes encoding the proteins it needs, but also a small extra chromosome, known as the Ti plasmid (Ti for tumour-inducing). This plasmid has a very surprising property. It contains a fragment of DNA (the transfer - or T-DNA) that can be spontaneously transferred from the bacterium to a plant cell. Once this DNA fragment reaches the inside of the plant cell, it inserts into one of the plant's chromosomes and the genes that it contains (12 in total) begin to behave as if they were plant genes. The inserted DNA confers two new properties on the plant cell: the synthesis of two plant hormones triggering uncontrolled growth of the cells leading to the formation of this tumour-like structure on the plant and the production of a molecule specifically for the nutrition of *Agrobacterium tumefaciens*. So, by this ingenious mechanism, the bacterium forces the plant cell to multiply and to synthesise food for it!

As you can see, this process is really a type of "natural" genetic engineering, because it involves the transfer of bacterial genes to a plant. It has been as useful to scientists as it is to the bacterium, as it inspired them to make use of this phenomenon to introduce other genes into plants. They extracted the bacterial plasmid and removed most of the T-DNA fragment, leaving only the parts necessary for insertion into the plant chromosome. The genes removed could then be replaced by the genes they wished to study, including the genes encoding Bt toxins. The modified plasmid was then reintroduced into *Agrobacterium*, which was then placed in contact with the plant cells into which the scientists wished to introduce the toxin genes.

The final steps in the process involve the selection of cells containing the desired genes and the regeneration of plants from these cells. This final step is possible because plant cells, unlike their counterparts in animals, can be easily used to generate an entire new plant.

The transgenic plants produced in this way can produce their own toxins to kill the insect larvae that attack them. The first success of this technique was the production, in 1987, of tobacco plants resistant to lepidopteran larvae. Bt toxin genes were subsequently introduced into various important crop species, including maize, providing protection against the European corn borer, one of the major pests of maize and a cause of considerable economic losses in untreated crops. Bt toxin genes have also been introduced into other major crop species, including cotton, soybean and potato.

For Pasteur and all the other scientists who have tried, over the centuries, to protect crops against insect attacks, this looks like the final victory. It represents the ultimate in biological control — providing plants with weapons to defend themselves. It consumes less energy and is more environmentally friendly and, probably, more effective than any type of insecticide yet developed, whether chemical or biological in origin. Many countries in which these issues are considered important have moved towards the cultivation of transgenic plants, often combining insect resistance with herbicide tolerance, making it possible to apply the herbicide in question to eliminate weeds without affecting the growth of the crop plant. In 2007, the total area under genetically modified crops (GMOs) had reached 114 million hectares, 12% more than in the previous year. In the United States, for example, about 60% of the 250 million tonnes of maize produced each year is genetically modified. However, the use of this technique is a major source of

controversy in Europe, where the introduction of GMOs has come up against very strong opposition.

The controversy surrounding GMOs

Why is there so much opposition? Various arguments have been put forward opposing the cultivation and sale of GMOs; unfortunately, the debate is complicated by the amalgamation of these arguments such that the true reason for opposition is obscured. There are essentially five types of argument against the culture and/or sale of GMOs:

- There may be health risks associated with the consumption of GMOs
- There may be environmental risks associated with the cultivation of GMOs
- The production of GMOs is “unnatural” and should be rejected as such
- The sale of GMOs poses economic problems
- GMOs are not useful.

What should we make of these arguments?

GMOs may present a risk to health

This argument is undoubtedly the most widespread among the public but is probably the least well founded.

Firstly, of course, scientists avoid introducing genes encoding products associated with risks to human health, however small, into plants destined for human consumption.

Secondly, before being released onto the market, GMOs destined for human consumption are subjected to extremely severe testing to ensure that they are neither toxic nor allergenic. These tests, if applied to the “normal” products long consumed by humans, would undoubtedly lead to prohibition of the consumption of many of these products. This would clearly be the case, for example, for potatoes, the skin of which contains a toxin, and kiwi fruit, which causes allergy in many people.

Thirdly, GMOs have been consumed in large quantities by the populations of many countries including those of North America over the last 10 years or so and NO deleterious effect on health resulting from the consumption of these products has ever been reported.

GMOs may present a danger to the environment

It has been suggested that the genes introduced into crop plants could be transmitted to wild plants, including undesirable plants in some cases, potentially causing an ecological disaster. This argument needs to be examined on a case-by-case basis. However, it should be borne in mind that, for such a phenomenon to occur, the gene must be transmitted from the crop plant to the wild plant at a detectable frequency and must confer a selective advantage on the wild plant (it would probably be eliminated from the wild population if this were not the case).

The probability of gene transmission from a crop species to a wild species depends on the presence in the environment of the crop of wild species related to the crop. For example, for maize, the probability of transmission to a wild plant is close to zero in Europe, where there is no closely related species. However, the probability of

transmission is much higher in Central America, where the ancestors of cultivated maize are still found.

The question of selective advantage is all too often overlooked. A gene conferring herbicide tolerance undoubtedly confers a selective advantage on the crop plant if the crop is treated with the appropriate herbicide. However, it would confer no selective advantage on a wild plant in an area in which this herbicide is not used. Such a wild plant rendered accidentally transgenic would have no chance of developing more rapidly than its congeners (otherwise similar plants) and, therefore, no chance of causing an ecological disaster.

Certain other characters, such as resistance to insects or to viruses, for example, might pose problems and require more careful examination; this is already required as part of the licensing process.

GMOs should be banned because they are “unnatural”

GMOs are monstrosities that humans should avoid producing. In the mind of many people, GMOs are similar to the numerous chimeras that many artists have represented in the past. This argument against genetic engineering came to the fore at the time of its early development, in the middle of the 1970s. It is a matter of personal conviction and principles. We have to respect this point of view. However, we should remember that none of the crop plants that we currently consume is natural, all having undergone large numbers of genetic modifications. The plants and animals destined for human consumption today only remotely resemble their natural ancestors as they existed in the wild. They are the result of a multitude of mutagenesis and selection events.

GMOs pose economic problems

This seems to me to be the crux of the question. The principal criticism is that GMOs provide large multinational companies with considerable leverage over farmers and in particular can lead to companies having exclusive rights to certain seeds.

One of the potential consequences of this situation is a lessening of genetic diversity if only GM varieties are cultivated. There is clearly an economic dimension to the question of GMOs and our attitude to this question results largely from our own political convictions. It is clear that the Americans would be the biggest winners if the market for GMOs were to develop in Europe today. One can adopt a position of being for or against this. The question of possible decreases in the genetic diversity of crop species is a real issue. This trend is already well established and might be reinforced by GMOs.

GMOs are not useful

Having considered the possible risks of GMOs, we should also briefly consider the potential or actual benefits of these plants. Indeed, even if the risks are very small, why should even small risks be taken if the benefits are also very small, or even non-existent? Looked at from another angle, do we worry about the possible risks associated with heating food in a microwave or of eating an exotic product that we have never eaten before? The answer is “no”, because the benefits are clear.

For farmers, the GMOs currently available present clear advantages. In principle, cultivating plants resistant to insects decreases or eliminates the need to treat the crop with insecticides, thereby saving both money and time. If growing GMOs was of no benefit to farmers, GM crops would clearly never have been as successful as they are in countries like the US. However, for consumers, these advantages are not obvious, particularly as we already produce more food than we consume in Europe. Consumers would be much more sensitive to the possible benefits of GMOs if these could be shown to be beneficial to health. Have there been any advances in this domain?

As we have seen, the GMOs currently on the market were generated to facilitate agricultural practice rather than to provide health benefits. However, these GMOs could have health benefits. The cultivation of crops resistant to insects should reduce the use of insecticides, which are potentially toxic. In general, the accumulation of pesticides in the environment presents a genuine problem and any attempt to reduce their use should be seen in a positive light. Resistance to insects may have the additional advantage of rendering the plant more resistant to moulds, because moulds often penetrate plant tissues via wounds caused by insects. Many of these moulds produce mycotoxins, which are highly toxic and dangerous to human health.

However, these potential advantages have not yet been demonstrated entirely convincingly, although a decrease in insecticide use has been demonstrated in certain cases. In the US, for example, the decrease in insecticide use in cotton farming between 1995 (the year preceding the introduction of Bt varieties) and 1999 has been estimated at 1200 tonnes, corresponding to 14% of the total amount used. However, these decreases are not always as clear as one might hope. The benefits due to decreases in mycotoxin consumption are undeniable, but difficult to quantify precisely.

We have dealt only with the case of transgenic plants currently on the market. It should not be forgotten that scientists and industrial companies are now developing “second-generation” GMOs, which should have more tangible advantages for consumers. For example, drought-tolerant varieties are being developed and may prove essential in the near future, when water resources are likely to become a major ecological issue on our planet. Should we reject out of hand a technology that humanity may greatly need tomorrow?

Conclusion

When we consider the current controversy surrounding GMOs, we end up asking ourselves why the emergence of these crops in the landscape was so sudden. I hope to have shown you that, at least in the case of GMOs designed to be resistant to insects, the development of these crops is the end point of a long process, which began many centuries ago. Also, I hope to have clarified somewhat the debate concerning the acceptability of these GMOs and shown you that this technology, although it may have some undesirable consequences, mainly from an economic point of view, may offer a great potential for the production of food in a world where food, precisely, is becoming a rarity.

One should be aware, in particular that it is impossible to abandon both GMOs and insecticides if we are to feed the world's population, which continues to grow.

I would like to end with a little publicity for my institute, the Pasteur Institute, which does not work on transgenic plants, but which does use genetically modified micro-organisms and cells to advance life sciences for the benefit of human and animal health.

農業害虫の生物的防除 —パスツールから遺伝子組み換え作物まで—

マクシム・シュワルツ*

イントロダクション

このような一流大学での講演の機会を与えていただき、大変光栄である。この講演を計画した私の姪であるロール・シュワルツに心より感謝する。

この講演のために選んだテーマは、このシンポジウムの主題に非常に適したものであると考える。そして、この講演は、日本における食料の問題と米および穀類の文化について扱うものである。実際、この講演は、日本人だけに向けられたものではないが、昆虫が作物に及ぼす損害という世界的な問題、そして昆虫をコントロールするために人類が開発した手段を取り扱う。この講演は、しばしばGMO（遺伝子を組換えた生物）と言われる遺伝子組換え植物の問題に関する議論につながっていく。

日本の状況がどうであるかは定かではないが、ヨーロッパでは誰もが遺伝子組換え食品、またはGMOに関して、現在の論争について知っている。そして、その論争は20年以上の間、白熱したものであった！もっと具体的に言うと、この論争は、遺伝子操作または遺伝子組換え作物に関するものである。遺伝子組換え作物は、ヨーロッパ以外のいくつかの国で過去約10年間、広く栽培されてきた。しかし、多くのヨーロッパ人はそれらの作物に反対していた。論争は、これらの作物から作られた食品の消費に関連した危険性、環境的な危険性、市場での発売による経済的影響、それらの有用性に関するものであった。これらの論争に

ついては後で述べたい。しかし、ここでは、まず特定の種類の遺伝子組換え植物、特に害虫に耐性を有する作物が市場に出るまでの開発に関する歴史的背景について述べることに大半に費やしたい。我々は、これらの作物の開発が、人類が最初に農民になった時、つまり人類の幕開けから始まった、非常に長いプロセスの終点を意味することを知るのであろう。

大昔から始まる害虫との戦い

1つ明白にしておく：すべての昆虫が人間の敵であるというわけではない。昆虫の多くは授粉者として農業へ価値ある貢献をし、通常は、地球の生態系バランスに必須の要素である。もちろんミツバチとカイコのように、我々のために実際に働く昆虫たちも忘れてはいけない。しかし、若干の昆虫は本当に人間の敵であり、昆虫が人間（例えばマラリア、黄熱または日本脳炎）、動物または植物に重病を蔓延させることがあり、また昆虫が作物や森を餌にすることにより、大きな被害を与えることもある。我々がここで考慮する害虫は、こういったタイプのものである。

人間が最初に植物を栽培し始めて以来ずっと、害虫は我々の敵として最も潜在的で危険なものの1つだった。害虫は、歴史を通して無数の飢饉の原因になっていた。誰もがイナゴの襲来に起因する惨状については周知の事実である。例えば、皆さんのほとんどがキリスト教徒またはユダヤ人ではないとしても、おそらく聖書を知っており、ファラオによってエジプトに連れて行かれたユダヤ

*パスツール研究所名誉所長

人、モーゼの物語を聞いたことがあるだろう。これは、紀元前1500年頃のことである。モーゼはファラオに会いに行き、彼にユダヤ人を解放するよう求めた。ファラオが拒絶したため、モーゼは神の命令によって、エジプトに恐ろしい災いをもたらすと彼を脅した。連続した10の災いがエジプトにくだった。イナゴの襲来は、8番目の災いにあたる。同様のイナゴの襲来は、全ての大陸、時にヨーロッパで、最近の例ではフランスをも含み、たびたび起こっていた。イナゴの襲来は、気候変動により、ますます頻繁になる可能性がある。

多くの種類の昆虫(幼虫から成虫に至る全ての成長過程において)による作物の被害が大きな農業的損失につながっている。昆虫は、農地または集められた作物、特に倉庫の穀類や植物を直接攻撃するかもしれない。実際に、例えば、世界中、特に多くのアジアの人々にとって不可欠な食物である米では、生産量のおよそ30%が昆虫の被害により失われていると考えられているが、ある場合には突然の発生により60~90%が損失する場合もある。人間が古代からこれらの敵と戦い始めたことは、驚くべきことではない。

西暦70年には、例えば、ローマの科学者大プリニウスは、緑のトカゲは自身をウジから護るために、魚は自身をアリから護るためにリングの木のとっぺんからぶら下がっていないなければならないと記した。時を経て、このタイプの考え方に対する多数の解釈が出た。しかし、しばしばこれらの解答が納得のいくものではなかったため、多くの農民は神の裁きを信じることを好んだ。キリスト教の国では、害虫は、悪魔の代理であると考えられていた。フランスでは、例えば、15世紀の間、司教は毛虫に対して破門宣告を行い、毛虫に地域を離れるように強制することが知られていた。そのような神の裁きの要請は、数世紀の間続いた。しかし、これらの神の裁きに満足いかなかった時から、農民は急激に化学兵器を使用し始めるようになった。

化学殺虫剤の導入

2000年前、キクと同じ系統である除虫菊から作られる粉が昆虫によって攻撃されることがないことを中国人が発見し、この花の粉は殺虫剤として使われるようになった。その後、世界の様々な地域で、一般に効果の不確かな非常に多様な化合物が作られた。使われた物質としては、灰、おがくず、家畜の尿、石灰水、植物の煎じ汁などが挙げられる。19世紀の中ごろ、フィロキセラに対しては、例えば硫化炭素または銅塩類の混合物などの物理化学製品が広く使われていた。同様に、コロラドハムシに対しては、ヒ素と硫黄に基づいた製品のアセト亜ヒ酸銅が石油と共に使われていた。

化学殺虫剤産業は、20世紀の中頃までは急速に発展するような兆しはなかった。しかし、スイスの科学者パウル・ミュラーがDDT(ジクロロジフェニルトリクロロエタン)の殺虫特性を発見した。数年間、DDTは害虫に対する奇跡的で絶対的な対抗手段として認められていた。DDTは、主にマラリアの伝染を媒介するアノフェレス蚊を含む病気の昆虫対策に用いられた。

残念なことに、生態学的な問題(対象外の種に対する影響)、効力の欠如(耐性を持つ昆虫の発生)、人体に対する毒性の可能性、などといった様々な問題がすぐに現れた。これらの問題は処理された植物中とそれらを餌にしている昆虫中の残留物によるものであった。これらの問題を解決する目的で、その後、他の多くの化合物が市場に出された。これらの化合物のいくつかは、今日まだ使用されている殺虫剤の1つである。

しかしながら、これらの努力にもかかわらず、広範囲にわたり使用されている化学殺虫剤は有毒な産物を生じる。それを使用する農民に危険であり、また環境に対しても長期間の予想できない影響を与えているかもしれない。

この理由から、害虫を阻害する生物学的方法是、科学者の注意を長くひいていた。

ルイ・パスツール、昆虫の生物学的コントロールの立案者

我々は、パスツールが昆虫との終りなき戦いに有力な貢献をしたことを忘れがちである。パスツールがまず注目した昆虫は、作物に害を与えそうもない、カイコだった。19世紀の前半、絹生産がフランスで急速に発展し、世界の合計の10分の1に達するまでの年間生産高に拡大した。しかし、19世紀中頃、南フランスで様々な衝撃的なカイコ病が出現し、全絹産業を脅かした。パスツールは、これらの病気を調査するよう依頼された。パスツールは彼に限らず、誰もがカイコについて無知であることをふまえた上でその依頼に応じた。

5年の研究の後、パスツールはカイコが2つの伝染病に非常にかかりやすいことを明らかにした。それは「微粒子病」と「軟化病」と呼ばれた。パスツールは、微粒子病は寄生虫に起因する一方で、軟化病はバクテリアによって引き起こされると結論した。彼はこれらの病気の拡散を防ぐための解決策を提案し続け、絹産業を維持させた。解決策として出された「grainage」という汚染されたメスの卵を健康なメスの卵から隔離する方法は、日本を含む絹生産国でまだ使用されている方法である。

パスツールの有名な著書『カイコの病気に関する研究 (Studies of the Diseases of Silk Worms)』の出版の2年後の1872年、彼はリヨンで『ブドウ栽培と養蚕会議』に出席し、フィロキセラに起因するブドウの木の被害の話を知った。このプレゼンテーションの後、パスツールは、フィロキセラに起因するブドウの木の被害は、カイコと同様に微粒子病が関与しているのではないかという見方を述べた。フィロキセラが微粒子病に感染すると仮定して、1杯の水に微粒子病のカイコを入れ、この水をブドウの木にかけるとを提案した。彼はこれがメスを感染させ、後継者に致命的な病気を移す手段であると仮定した。

数年後の1880年、おそらくフィロキセラが微粒子病に感染しないとわかった後、パスツールは更に考えを発展させた。彼は殺虫剤の発見と使用を賞賛し、殺虫剤はすでに非常に効果的であるとわかっていたが、それらの影響は局所的なものであると指摘した。彼はフィロキセラのように強い繁殖力を有する生物に打ち勝つには、さらに強い繁殖力を有する生物を利用すれば良いのではないかと考えた。彼は全ての生きている種属と同様に、フィロキセラも病気、寄生虫、自然に起因する障害を受ける可能性を持ち、それをフィロキセラ制御に用いることができるのではないかと考えた。

生物学的コントロールの基礎をなす明確な考えはここにあるが、この考えがまったく新しいというわけではなかったと指摘しなければならない。事実、パスツールの伝染病の微生物理論の研究に先行して、1835年という早い時期に、偉大なイタリアの科学者A・バッシーは、昆虫の個体数をコントロールするために病原性真菌を使用することを提案した。

しかし、この時、この考えはまだ機が熟しておらず、この提案は実行されなかった。パスツールと同世代のアメリカの昆虫学者ジョン・ローレンス・ルコントは、1973年、昆虫と戦うために、特に菌類を含む伝染性の病原体の使用を提案した。現在、「害虫の生物学的コントロール」と呼ばれるこの菌類の使用にはいまだに支持者がいるが、バッシーとルコントが望んだ成果は現れていない。

昆虫病原性細菌の使用

パスツール自身は昆虫に対して微生物を使おうとしなかったが、彼の支持者のうち何人かは微生物を使用しようとした。そうした人々のうちの1人がトゥオートと同時にバクテリアを感染させるウイルスであるバクテリオファージを発見したことで有名なフェリックス・デレルだった。

デレルは、メキシコで研究していた1910年、移

動性のイナゴの群れによる作物へのひどい被害を目撃し、この出来事から、彼はこれらの昆虫に対する細菌性の病気を探索した。昆虫の個体数をコントロールするために、彼はイナゴからイナゴの流行病に関与するバクテリアを分離し、それを使って若干の成功をおさめた。

デレルによって分離されたバクテリアは昆虫に対してやや効果があっただけであったが、この研究は他の科学者を奮起させたのかもしれない。1911年にドイツのエルンスト・ベルリナーは、小麦粉にいた幼虫から病原体を分離し、1915年、彼はこの病原体をバチルス・チューリンゲンシス (*Bacillus thuringiensis*) と名付けた。このバクテリアは後に、異なる菌株の産生する毒素ごとに異なるタイプの昆虫をターゲットにすること、また、非常に活性の強い毒素を生産することが明らかにされた。このバクテリアは、芽胞を形成するものの一つで、芽胞は、栄養などの環境が悪い状態に対して、耐久性を示す形態である。毒素は、細菌の芽胞形成時に結晶として産生される。

1970年代のパスツール研究所の研究で、実際にこの毒素は、基本的に鱗翅類と甲虫の幼虫といった感染しやすい昆虫の腸細胞に対して活性を有する、いくつかの類似したタンパク質から成ることが証明された。この毒素は感染した幼虫の摂食と成長を妨げた。これらの毒素の生産はバクテリアに有益でなければならない。この場合、毒素の産生で幼虫が死亡することによって、バクテリアに増殖と拡散という生態学的地位を与えた。

1950年代の終わりには、バチルス・チューリンゲンシス (Bt) とその毒素は、生物学的殺虫剤として使われ始めていた。それらの特異性と人間への無毒性は、主要な利点の一つだった。

パスツール研究所、フランス国立農学研究所 (INRA)、その他の科学者は、穀物と果物の作物と森を害虫から保護するために、様々なBt株において利用の有効性を示した。

これらの生物学的殺虫剤の長期間の利用は、殺

虫剤の効力を弱め、長い間持続しなかったが、遺伝子工学の発達で、様々なBt株において毒素をコードする遺伝子を同定、分離し、それらの遺伝子を植物に導入することが可能となった。

毒素を産生する遺伝子組換え植物

それでは、どのようにこれらの毒素遺伝子を植物に導入するのだろうか？

他の生きている細胞の持つ全てのタンパク質のように、バクテリアの毒素は、遺伝子、つまりバクテリアの染色体部分によってコードされている。遺伝子は、DNAから構成され、DNAは長い線状のポリマーで4つの塩基A、T、G、Cからなる。この塩基の配列が重要である。ここでは詳細に解説しないが、複雑な機構の働きによって、塩基配列は、別の化合物の配列、すなわち遺伝子によってコードされるタンパク質中のアミノ酸の配列を決定する。ヌクレオチド（またはベース）の配列は遺伝子間で異なるため、コードするアミノ酸の配列もまた遺伝子間で異なる。最終的に、タンパク質中のアミノ酸の配列は、タンパク質の特性（我々の場合、Bt毒素の毒性）を決定する。

第一ステップとして、毒素を産生するバクテリアを破碎して、バクテリアが含むDNAを切断し、毒素をコードしている遺伝子を有する断片を分離する。この断片を同定するのに用いられる方法について詳細に解説するつもりはないが、次のステップについて少し触れたい。それはこのDNA断片を植物細胞に導入するステップについてである。このステップで使用される主要な方法のうちの1つは、人間が遺伝子工学の手法を使い始める以前に「自然」にもDNA断片を植物細胞に導入する能力を有するものが存在していたということを証明している。

今、少し回り道をして、あなた方自身の多くが目にしたことがあるかもしれない現象について見てみよう。それは、植物がちょっと変に生長して

枝または根が四方八方に伸びる現象である。この現象は、一種の植物ガンに似ている。ガンとの見た目の類似性は、かなりの関心がよせられた。いくつかの場合、クラウンゴールとして知られるこの生長物は、アグロバクテリウム・トゥメファシエンス (*Agrobacterium tumefaciens*) に起因する。アグロバクテリウム属は、他の多くのバクテリアと同じく、必要とするタンパク質の大部分をコードする遺伝子を有する染色体だけでなく、腫瘍を誘発するためのTiプラスミドとして知られる小さな余分の染色体を持っている。このプラスミドは、非常に驚くべき特性を持っており、それは、バクテリアから植物細胞へ自発的に移動できるDNA断片（トランスファーまたはT-DNA）を含んでいる。一旦このDNA断片が植物細胞の内部に到達すると、それは植物染色体のうちの1本に挿入され、その遺伝子（合計12個）は、まるで植物遺伝子であるようにふるまい始める。挿入されたDNAは、植物細胞に2つの新しい特性を与える。それは腫瘍のような構造の形成に至る、制御されていない細胞の増殖を誘発する2つの植物ホルモンの合成とアグロバクテリウム・トゥメファシエンスが栄養として利用できる特殊な分子の生産である。この巧妙なメカニズムでバクテリアは、植物細胞の増殖とアグロバクテリウムに必要な栄養素の合成を強いるのである！

ご覧の通り、このプロセスは植物に細菌の遺伝子が移動することを含むため、本当に一種の「自然」遺伝子工学である。他の遺伝子を植物にもたらすというこの現象はその利用を科学者に思い起こさせ、それはバクテリアと同じくらい便利なものとなった。科学者たちは細菌のプラスミドを抽出し、大部分のT-DNA断片を除去し、植物染色体への挿入のために必要な部分だけを分離した。分離された遺伝子は、Bt毒素をコードしている遺伝子を含む、目的の遺伝子と組換えられた。修飾されたプラスミドは、アグロバクテリウムに再導入し、毒素遺伝子を導入したい植物細胞と接触

させた。

この過程の最終ステップでは、目的の遺伝子を持った細胞の選択と植物細胞の再生が必要である。植物細胞は、動物細胞と違って、新しい植物体を生み出すのに簡単に用いることができるため、この最終ステップが可能となる。

このように生み出された遺伝子組換え植物は、植物を攻撃する昆虫や幼虫を殺すための毒素を自身で産生することができる。この技術の最初の成功は、1987年、鱗翅類の幼虫に耐性を有するタバコ植物だった。Bt毒素遺伝子は、その後、トウモロコシを含む様々な重要な作物にもたらされ、作物のかかなりの経済損失の原因となるトウモロコシの主要な害虫の1つであるアワノメイガからの防御のために用いられた。Bt毒素遺伝子は、綿、大豆、ジャガイモを含む他の主な作物にも用いられた。

何世紀にもわたってパスツールと他の科学者は虫から作物を守るために戦い続けたが、これは最終的な勝利のように思われる。自分の身を守るために毒素を産生するようにした遺伝子組換え植物は、生物的コントロールの極限である。それは確かに、トカゲまたは魚を木のてっぺんからつるすこと、あるいは、破門することより効果的である。より少ないエネルギー消費で、より環境にやさしく、おそらくこれまでに発達した化学製品または生物製剤起源のどんな種類の殺虫剤よりも有効である。害虫の問題が深刻であると思われる多くの国は、昆虫耐性と除草剤耐性とを組み合わせた遺伝子組換え植物の栽培の方へ移行した。そして、作物の生長に悪影響を及ぼすことなく、除草剤を散布することが可能になった。2007年、遺伝子組換え作物（GMO）の占める総作付面積は、1億1400万ヘクタールに達し、前年より12%多くなった。アメリカ合衆国では、例えば、毎年生産されるトウモロコシ2億5000万トンのおよそ60%は、遺伝子が組換えられている。しかし、この技術の使用はヨーロッパでの論争の主要因となり、

GMOの導入は非常に強い反対を受けた。

GMOを取り巻く論争

なぜ、これだけの反対があるのだろうか？
GMOの栽培と販売を妨げる様々な論争がなされてきた。不幸なことに、論争は、以下の反対の本当の理由が不明瞭となるようないくつかの議論との融合によってより複雑になる。基本的にGMOの栽培と／または販売に対する5種類の論争がある。

- －GMOの消費と関連した健康リスクがあるかもしれない
- －GMOの栽培と関連した環境リスクがあるかもしれない
- －GMOの生産は、「不自然」であり、拒絶されなければならない
- －GMOの販売は、経済問題を引き起こす
- －GMOは、役に立たない

我々は、これらの論争をどう判断しなくてはならないだろうか？

GMOは、健康にリスクを与えるかもしれない

この論争は、疑う余地なく市民の間で最も広範囲にわたるものだが、おそらく根拠がもっとも乏しいものである。

第1に、もちろん、どんなにわずかでも、人間が食べることになっている植物に、科学者たちは人間の健康にリスクを与える産物をコードしている遺伝子を導入することを避ける。

第2に、市場へ発売される前に、GMOは、毒性がなくアレルギーを引き起こさないことを確実なものとするために、とても厳しいテストを受ける。人間が長く消費する「正常な」作物にそのテストが適用されるとして、多くの作物の流通は禁止されることになる。これは、例えば、皮に毒素を含むジャガイモや多くの人々でアレルギーを引

き起こすキウイなどのケースでは明らかである。

第3に、GMOはこの10年ほどにわたって北アメリカを含む多くの国の人々によって大量に消費されたが、これらの作物の消費から生じている健康に対する悪影響はこれまでに報告されていない。

GMOは、環境に危険を及ぼすかもしれない

作物に導入される遺伝子が、場合によっては好ましくない植物を含む野生の植物に伝達し、潜在的に生態学的な問題を引き起こす可能性が示唆された。この論争は、ケースバイケースで、調査される必要がある。しかしながら、そのような現象が起こるためには、検知できる頻度で遺伝子が作物から野生の植物に伝達し、野生の植物に選択的利益を与えなければならない、(つまり、そうならないならば、遺伝子はおそらく野生の植物から排除されるだろう)、ということを心に留めておかなければならない。

作物から野生種への遺伝子伝達の可能性は、その作物と関連した野生種の環境下での在り方に依存する。例えば、トウモロコシでは、近種のないヨーロッパでは、野生の植物への伝達の可能性はゼロに近い。しかし、トウモロコシの祖先がまだ存在する中央アメリカでは、伝達の可能性が非常に高い。

しばしば選択的利益の問題は見落とされがちである。作物が適切な除草剤で処理されるならば、疑う余地なく、除草剤耐性を与えている遺伝子は作物に選択的利益を与える。しかし、この除草剤が使われない地域で、その遺伝子は野生の植物に選択的利益を与えない。偶然に遺伝子組換え体になる野生の植物には、その同種の植物、さもなければ類似した植物より速く繁殖するチャンスがないので、生態学的な問題を引き起こす可能性はない。

他の特定の性状、例えば昆虫またはウイルスへの耐性は、問題を起こすかもしれないため、より

慎重な試験を必要とするかもしれない。すでにこれは、認可過程の一部として必要となっている。

「不自然」なので、GMOは禁止されなければならない

GMOは、人間が生産を避けなければならない怪物である。多くの人々にとって、GMOは、多くの画家が過去に描いた数々のキメラと同じようなものである。1970年代の中ごろ、遺伝子工学に対するこの論争は、開発の早期の段階で起こった。それは、個人の信念と主義の問題である。我々は、この見解を尊重しなければならない。しかし、我々は、現在消費している作物のどれかが多数の遺伝子の変化を受けた不自然なものであることを忘れてはならない。今日我々が消費する動植物は、野性の中に存在した自然な祖先とはかなり異なっており、多数の突然変異と選択淘汰の結果存在するものなのである。

GMOは、経済問題を引き起こす

これは、問題の要点であるように見える。この主な批判は、GMOは、農家に大きな影響力を持つ巨大な多国籍企業、特に、特定の種に専有権を持つ会社を生み出し得るということである。

この状況の潜在的結果のうちの1つとして、もし、GMOだけが栽培されると、遺伝的多様性が少なくなることがあり得る。明らかにGMOの問題には経済的側面があり、この問題に対する我々の態度は、主に我々自身の政治的な信念から生じるものである。もし、今日ヨーロッパでGMOの市場が開発されていれば、アメリカ人が最大の勝者であることは明らかであろう。我々は、これに対して賛成または反対の立場をとることができる。作物の遺伝的多様性減少の可能性の問題が本当の問題である。この傾向はすでにはっきりしており、GMOによって促進されるかもしれない。

GMOは、役に立たない

GMOの危険性を考慮した上で、これらの植物の潜在的もしくは実際の利益についても考慮しなければならない。たとえリスクが非常に少ないとしても、利益が非常に少ない、もしくは存在さえしないとしたら、なぜ、わずかなリスクでさえ冒す必要があるだろうか？もう1つの角度から見ると、我々は電子レンジで調理した食物、または、これまで食べなかった外国産の食品を食べるリスクについて心配するだろうか？利益が明白であるので、答えは「いいえ」である。

現在利用できるGMOは、農民にはっきりした利益を示す。基本的には昆虫に耐性を持つ植物を栽培すれば、作物を殺虫剤処理する必要がなくなる、つまり、お金と時間の両者を節約できる。GMOを栽培することが農民に利益にならないことならば、遺伝子組換え作物は、米国のような利益を優先する国ほど成功しなかっただろう。しかし、消費者にとってはGMOの利益については明らかではない。特に、消費するより多くの食物を生産しているヨーロッパにおいてはなおさらである。これらが健康に有益であることを示すことができるならば、消費者はGMOの利点に対してもっと敏感になるだろう。この分野になにか進展があったらだろうか？

以上のように、現在市場に出ているGMOは、健康効果を提供するよりはむしろ、農業を容易にするために生み出されたものである。しかし、これらのGMOは、健康効果を有することが可能となった。昆虫に耐性を持つ作物の栽培によって、殺虫剤の使用は減少する。一般に、環境中の農薬の蓄積は重要な問題である。従って、農薬の使用を減らす試みはどんなものでも肯定的に受け入れられるべきである。カビ類がしばしば昆虫に起因する傷を通して植物組織に侵入するため、昆虫に対する耐性によって、植物をカビから保護できるという付加的な利益があるかもしれない。これら

のカビの多くはマイコトキシンを産生し、それは非常に有毒で人間の健康を損なうおそれがある。

これらの考えられる利益について、納得がいくように示されたわけではないが、特定のケースで、殺虫剤使用の減少が報告された。米国では、例えば、Btの導入の前年の1995年と1999年の間、綿栽培における殺虫剤使用の減少量は総使用量の14%を占める1200トンと推定された。しかし、これらの減少は、我々が期待するほど、必ずしも明白ではない。マイコトキシンによる健康被害の減少における利益は、否定できないが、正確に数値化するのが難しい。

我々は、現在市場に出ている遺伝子組換え植物の場合のみに言及してきたが、現在、科学者と企業が「第二世代」のGMOを開発していることを忘れてはならない。そして、それは消費者により具体的な利益をもたらすものであろう。例えば、早ばつに強い種類が開発され、近い将来、重要であるとわかるかもしれない。そのとき、水資源の問題は地球で生態学的大問題になりそうである。我々は、人類が明日、大いに必要とするかもしれないテクノロジーをすぐに拒絶する必要があるだろうか？

結論

GMOを取り巻く現在の論争を考慮するとき、結局、背景にあるこれらの作物の出現がなぜそれほど突然だったかということを、我々自身に尋ねることになる。少なくとも昆虫に耐性を持つように作られたGMOの場合、これらの作物の開発が何世紀も前から始まった長いプロセスの終点であることがわかりただけだろう。また、GMOの許容に関しても、いくらか議論を明確にし、さらに、この技術は若干の好ましくない結果を生じるかもしれないが、主に経済的観点から、まさに世界中で足りなくなりつつある食物の生産に関して大いなる可能性を提供するであろうこと

を示したつもりである。

これからも増加し続けるだろう世界中の人々が食べていくためには、GMOと殺虫剤を捨てることは不可能であろう。

遺伝子組換え植物の研究はしていないが、人間や動物の健康利益に対する生命科学の発展のために遺伝子組換え微生物や細胞を使用している私の研究所パスツール研究所をちょっと紹介して終わりたいと思う。