

F. 摂食リスク（第VI章）

1. 摂食リスクの確認と特徴付けの2通りのアプローチ

後成的に生じた潜行性の有害性が摂食リスクを有するか否かを判定するため、CVMは2通りのアプローチを開発した。第1のアプローチのCritical Biological Systems Approach (CBSA)には、クローン動物またはその子孫の健康の系統的レビューが組み込まれている。摂食リスクの評価におけるこのアプローチの役割は、健全な動物からは安全な食品が生まれる可能性が高いという仮説を前提とするものである。この時点でこれは、SCNTは生物学的に不正確で非効率的なプロセスであることを認めるものであるが、動物には生物学的な修復や順応の能力があるという認識でもある。CBSAの蓄積的な性質は、望ましい転帰も望ましくない転帰も共に組み入れることを可能にする。ただし前者は、ほかのすべての計測値が正常とみられる場合、結果的に、クローンが摂食リスクを有していない食料品を生産する可能性があるという所見に至る。後者が意味するところは、異常を伴うクローンは食物には不適當であるとみなされる可能性が高いという所見である。第2のアプローチの組成分析法では、健全なクローン動物とその子孫から得られた食品は、通常飼育動物から得られた相当製品と著しく異なることはなく、新たな別のリスクを何ら有していないことを想定している。これは、食料品の個々の成分の比較と、適切な比較対象動物を見極めることに依拠するものである。

クローン動物とその子孫⁵から得た食品の安全性の評価は、発達と成熟の生物系の知識を前向きに活かして研究し、食品の分析からは後向きに研究するという両方のアプローチを用いることで、最高の成果が得られる。潜行性の有害性と潜在的リスクはクローン動物によって有するおそれがあるが、すべての食用の動物集団で生じるほかの突然変異と後成的変化を背景に検討を進める必要がある。有害転帰はクローンに一切みられず、また、ほかのARTまたは自然交配を経て生まれた動物でも認められていない。

2. 潜在的な摂食リスクに関する結論

クローン動物の健康に関するデータの主要部分のほか、これらの動物から得た食肉および乳の組成と、クローンの子孫についてのこれに相当する情報を今回レビューした結果をもとに、CVMは以下の結論を得た。

⁵ クローンから得た乳がヒトの摂取用に市場に出る可能性があるにもかかわらず、CVMは比較的少ないクローン動物が食肉として食物供給ルートに入ることと予測する（損傷または老化により群から選別される場合など）。クローンに比べ、クローンの子孫はヒトの摂取目的の食肉および乳を生産するために今後用いられていく可能性が高い。

a. クローンウシ

健全な若年期のクローンウシから得た食料品が現代の通常飼育の比較対象動物から得られる相当製品と比べ、新たに別のリスクを有することはない。

この発達ノードでは、根本的な生物学的仮説は、異常が最も若年のクローンで見つかった場合、若年期の発達ノードは、それらの動物が成人期に向かって進むにつれ、均衡化と基準化が行われる時期となる。重度の発育異常を経験する動物は生存の見込みがない。データはこのような仮説と整合する。

周産期も生存した若年期のクローンウシは主として健全で正常である。この発達ノードでは、やや若年のクローンは、これに相当する通常飼育動物以上に生理学的に不安定となる可能性があるにもかかわらず、ほとんどが生理学的状態を平衡化し、生育の正常パターンを示し続けることが可能である。この基準化は、出生時に呈した発育異常の後遺症として経験する場合を除き、若年期のクローンウシで一貫して認められてきたものである。場合によっては、これらの有害転帰は周産期を越えて持続することがあり、結果的にこれらのクローンの健康に対するリスクが出生後6ヵ月間で増大することがある。こうした問題を抱える動物が検査に合格する見込みはなく、食物供給ルートに入れられることはないため、予測ではこれらが摂食リスクに関与することはない。しかしながら、若年期の健全なクローンの発達上のサインに対する適切な生理的反応を示す臨床化学と血液学データの解析が証明するとおり、若年期に確認された摂食リスクを有する可能性のある潜行性の有害性が新たに確認されることはない。

成体のクローンウシに由来する食料品が現代の通常飼育の比較対象動物から得られる相当製品に比べ、新たに別のリスクを有することはない。

この結論は、リスク評価の2通りのアプローチ（CBSA および組成分析）を適用したことに基づいている。CBSA のアプローチを構成するデータの主要部分は、健全なクローン動物が同じ年齢と種の通常飼育動物より食品の安全性の懸念が大きい点に疑念を抱く根本的な生物学的理由は一切ないという生物学的予測との整合性がある。

健全な成体のクローンは、臨床化学と血液学の検査値においても比較対象動物と実質的に見分けがつかないことをデータは示している。また、クローンの出生後すぐに注目された生理学的不安定性は若年期の発達ノード(ほかの発達ノードについては既出の結論を参照)で解決され、クローンの加齢に伴い再び出現することはないという観察についても、これ

らのデータで確認されている。クローンの早期死については、いくつかの報告がある。これらの動物は食物供給ルートに入ることが禁じられているため、摂食リスクは有していない。この年齢コホートの雌ウシまたは雄ウシの生殖機能に関するデータは、生殖的機能が正常に成熟するまで生存している健全なクローンウシから健全な子が生まれることを示している。これらの観察は、研究全体で一貫してみられる。生殖が有機体に置かれた最も困難な「生物学的ハードル」であるとすれば、正常な生殖機能の観察は、これらの動物の正しい発育に関する結論に信頼度を加えるものである。

クローンウシから得た食肉や牛乳の組成分析についての報告はいずれも、クローンウシと非クローンウシ由来の牛乳の組成に生物学的有意差がないことを示している。さらに、1件の報告から得たデータは、非クローンの比較対象動物から得た食肉や牛乳との比較において、クローンウシ由来の食肉や牛乳にアレルギー性が存在する可能性の差異を示していない。また、クローンウシや非クローンウシから得られた食肉や牛乳のいずれも *in vitro* の突然変異を誘発しなかった。最終的に、ヒトが摂食した場合の有害性を有するエンドポイントを確認した報告はなかった。

b. クローンブタ

成体のクローンブタから得た食料品が現代の通常飼育による比較対象動物から得た相当製品に比べ、新たに別のリスクを有することはない。

この結論は、成体のクローンウシ用に引用したのと同じ根本的な生物学的仮説に基づいている。データは成体の市場サイズの動物のものが多いため、市場は動物の大きさを設定した、クローンブタから得た食品の安全性に関する判断は集積されたコメントの1セットの中で示される。

クローン子ブタが生まれた場合は健全であるとみられる。クローンブタの正常な健康状態に関し、最も説得力のある議論は、密接に関連性のある通常飼育のブタと比較した、比較的若年の（15週）小規模コホートと、ほぼ市場に見合う年齢（27週）のクローンブタの行動と生理学的状態の評価から生まれた。有意差は、行動、後成的測定値、生理学的測定値のいずれにおいても観察されず、比較対象動物と著しく異なることはないことが示されている。非常に特異な設定の中で育てられたクローンブタに関する小規模の別のデータセット（すなわち初乳の欠乏、病原体のない状況での初回の農業、商業的設定への切替）では、転帰に関して混乱がみられる。それにもかかわらず、これらのクローンは、このストレスのほかに、精液の質、通常飼育のブタの場合は正常な基準範囲内であった分娩率と一腹子数などの特徴ある生殖的能力に適切に応答することが可能である。これらのクローンまた

はその比較対象動物から得た食肉の成分において、生物学的に関連のある差異は認められなかった。

c. クローンヒツジ

根底にある生物学的仮説に依拠しない限り、そしてほかの種からの推論による場合には、食品の摂取が原因で潜在し得るリスクに関して結論を得ることを目的としたクローンヒツジの健康状態に関する情報は不十分である。

生存中のクローンヒツジの健康状態に関して一般公開されている報告は、ドリーについての報告を除き、CVM はまったく発見できなかった。クローンの産生を最も効果的にするための方法論的な問題に取り組んでいる研究が数件あるが、これらは出生後の健康を扱う研究ではない。死亡または終了された胎児のクローンヒツジに顕著にみられる異常の報告と、生存しない動物と関連のある病理学的な面からの報告がある。SCNT のプロセスの間に混乱する可能性のある分子レベルの経路と発達上の経路を理解するためにこれらは有益であるにもかかわらず、死亡した動物を食物供給ルートに入れることはできないため、本研究は食品の安全性を取り上げたものに関連した研究に限った。CVM は、クローンヒツジから得た乳または食肉の組成に関する報告を一切見つけられなかった。

d. クローンヤギ

クローンヤギから得た食料品が現代の通常飼育の比較対象動物から得た相当製品に比べ、新たに別の摂食リスクを有することはない。

この結論は、ほかの家畜種用に引用した同様の根本的な生物学的仮説と、比較的小規模であるが説得力のあるデータセットに基づくものである。クローン胚が代理母に移植され妊娠が確認されると、生児出産の「成功率」は非常に高くなる。動物は通常、生殖可能年齢を通して発達するとみられており、利用できるデータが示すところでは、その生理学的反応は年齢と品種に適正なものである。雄のクローン **Nigerian Dwarf** ヤギの生殖面の発達と機能は、それらの動物が年齢と品種をマッチさせた比較対象動物に比べ、適切に機能していることを証明している。1 匹の雄の後代ヤギは、この雄のクローンに由来した。この動物も年齢と品種に適切な方法で機能しているものとみられた。クローンヤギの食肉または乳の組成データは確認されなかった。

e. クローンの子孫

クローンの子孫に由来する食料品がほかの動物から得た相当製品に比べ、新たに別の摂食リスクを有することはない。

米国のクローンに直接由来した食肉と乳の量に比べ、さらに多くの食料品（食肉および乳製品のいずれも）がクローンの子孫から生産されている可能性がある。クローンとは異なり、これらの子孫は正常な両親の有性生殖によって生まれている。子孫の動物の健康に関する根本的な生物学的仮説（第 IV 章で説明）は、最終的に自然に卵細胞と精子になる細胞を作る過程を通じた継代が遺伝子発現の後成的信号をリセットし、効率的に不完全または不適切な信号を「クリアする」というものである。この仮説はマウスのモデルシステムで経験的⁶証拠によって裏付けられており、親のクローンで顕著にみられた表現型の変更が有性生殖で生まれた子孫には受け継がれないことを明らかに示すものである。クローンウシおよびクローンブタの子孫の詳細な観察は、これらの子孫が健常に生まれて正常に発育し、クローンで認められた異常を一切呈することがないことを証明している。その食肉の組成に関する直接的なデータを提供するクローンブタの子孫に関する広範な 1 つのデータセットは、これらの動物が非クローン動物のこれに相当する子孫とは基本的に見分けがつかないことを示す。これらの経験的データは、根本的な生物学的仮説と共に、クローンの子孫から得た食料品がほかの有性生殖で生まれた動物からの食料品に比べ、新たな別の摂食リスクを有することは一切ないという結論を裏付けるものである。

したがって、根本的な生物学的仮説の中に外の科学界（NAS 2002 a,b）が配する高い信頼度と同意見であり、クローンの子孫から得た食料品を摂取することは、有性生殖由来の動物から得た同様の製品を摂取した場合に比べ、何らかの新たな別の摂食リスクを有することにはならないという結論に至った。

G. 結論（第 VII 章）

動物の健康に向けて：SCNT は結果的にクローニング法に関わる動物に健康リスクの増大の頻度を高めるが、ほかの ART または自然交配で認められるリスク増大と質的に異なるものではない。この時点では、SCNT の全体的な効率性は低い。ウシとヒツジは、ブタまたはヤギではみられないと考えられている総合して LOS と呼ばれる一連の臨床徴候を示す。胎児が LOS または、胎盤腔内の液体貯留（水症）に罹患している場合、代理母には出生による合併症のリスクがある。LOS を伴うクローンに対するリスクには、胎児および新生児の

⁶ 経験主義的とは、単独でみられたり認められたりできるものを参照し、しばしば理論に依存しない。このリスク評価との関連で、経験的実証を活かす結論とは、データに基づき厳密に引き出されるデータである。こうした結論は、根本的な生物学的仮説を背景に、後で入れられる可能性がある。

死亡の発生率の増加と、周産期の追加的な支持療法が必要となる可能性のある異常などである。LOSに罹患したクローンは回復して正常かつ健全な動物の成熟期に至ることができるとは、多くは若年期のLOSの合併症で死亡する。罹患率と死亡率のリスクは経年的に減少するとみられるが、生後約6ヵ月後には、ほとんどのクローンウシが生理学的測定値、行動、および獣医学実験により正常で健全であると判定されている。クローン動物の子孫も正常かつ健全と報告されている。

摂食リスクに向けて：現在利用できるデータの広範な評価では、健全なクローンウシ、クローンブタ、またはクローンヤギの摂食リスクを示す可能性のある潜行性の有害性は一切認められなかった。このように、市販の食肉および乳の既存の要件を満たす健全なクローンから得た食料品は、有性生殖由来の動物から得た相当製品に比べて摂食リスクが増大することはない。この判断に伴う不確実性は、経験的観察の働きとクローンの産生に寄与している根本的な生物学的過程である。加齢に伴い、クローンの健康に関する不確実性は低減し、種畜の期待されるあらゆる機能性を示すための時間が多くなる。

根本的な生物学的仮説、モデルシステムからの証拠、および一貫した経験的観察に基づくと、クローンの子孫に由来する食料品に、ほかの動物から得た相当製品に比べて新たな別の摂食リスクはない。

この包括的なリスク評価の結果はNAS (2002a)の予備的調査結果と一致しており、「クローンの子の製品には…食品の安全性の懸念がないとみなした。理由はそれらが自然交配の結果であるためである」「要約すると、成体の体細胞クローンやその子孫に由来する食品が食品の安全性への懸念を示すという証拠は現在ない」と結論付けている。

Animal Cloning: A Risk Assessment

**Center for Veterinary Medicine
U. S. Food and Drug Administration
Department of Health and Human Services
7500 Standish Place
Rockville, MD 20855**

1/8/2008



Table of Contents

Preface.....	i
Chapter I: Executive Summary.....	3
A. Overview.....	3
B. Technology Overview (Chapter II).....	4
C. Risk Assessment Methodology (Chapter III)	5
D. The Implications of Epigenetic Reprogramming for Clones and their Progeny (Chapter IV).....	8
E. Risks to Animals Involved in Cloning (Chapter V).....	9
F. Food Consumption Risks (Chapter VI)	11
1. Two-Pronged Approach to Identifying and Characterizing Food Consumption Risks.....	11
2. Conclusions Regarding Potential Food Consumption Risks	11
a. Cattle Clones.....	11
b. Swine Clones	13
c. Sheep Clones.....	14
d. Goat Clones.....	14
e. Clone Progeny.....	14
G. Concluding Statements (Chapter VII)	15
Chapter II: Technology Overview: Somatic Cell Nuclear Transfer and Other Assisted Reproductive Technologies.....	19
A. What is Cloning?.....	20
B. Continuum of Reproductive Technologies	21
1. Natural Service.....	21
2. Artificial Insemination and Synchronized Estrus	22
3. Embryo Transfer	25
4. <i>In vitro</i> Fertilization	26
5. Embryo splitting.....	27
6. Blastomere Nuclear Transfer	28
7. Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT).....	29
a. Donor cell.....	30
b. Oöcyte	31
c. Fusion.....	31
d. Transfer to recipient.....	32
C. Critical Biological Events in SCNT.....	33
D. Outcomes Observed in ARTs	35
E. Future of Reproductive Technologies in Modern Agricultural Practice	36

Chapter III: Developing the Risk Assessment Methodology..... 41

A. Charge	41
B. General Discussion of Risk/Safety Analyses.....	41
1. Risk and Safety	41
2. Risk Assessment vs. Risk Management.....	42
C. Risk/Safety Assessment of Cloning	42
D. Transgenic Animal Clones.....	44
E. Methodology Development	45
1. Hazard Characterization.....	46
2. Potential Risks	47
3. Proposed Approaches.....	48
a. Animal Health Risks	48
b. Food Consumption Risks.....	49
F. Two-Pronged Approach to Assessing Food Consumption Risks.....	50
1. Critical Biological Systems Approach.....	51
a. Overview.....	51
b. Evaluation Nodes	52
G. The Weight of Evidence Approach.....	54
H. Limitations of the Risk Assessment.....	55

Chapter IV: Epigenetic Reprogramming: Implications for Clones and their Progeny 59

A. Overview of Epigenetic Reprogramming in Early Embryonic Development.....	61
1. Preimplantation Reprogramming.....	63
a. Fusion and Cleavage	63
b. Demethylation and Remethylation in Early Embryos	66
c. Epigenetic Reprogramming in Later Development	70
d. Studies of Gene Expression and Development in Clones and Animals Produced by Other ARTs.....	73
e. Studies of Technical Contributions to Epigenetic Variability in Clones and Other ARTs.....	78
2. Gametogenic Reprogramming	79
3. Mitochondrial Heteroplasmy	81
4. Conclusions from Studies of Epigenetic Reprogramming.....	82
B. Phenotypic Evidence for Gametogenic Reprogramming	83
1. Phenotypic Anomalies Observed in Mouse Clones.....	83
a. Utility of Mouse Model	83
b. Pregnancy (Developmental Node 1).....	84
c. Perinatal Period (Developmental Node 2).....	86
d. Juvenile Period to Reproductive Maturity (Developmental Nodes 3 and 4).....	86
e. Maturity and Aging (Developmental Node 5).....	88
2. Conclusions from Phenotypic Studies of Gametogenic Reprogramming in Mouse Clones and their Progeny for Reprogramming in Domestic Livestock Clones and their Progeny	90

C. Implications of Epigenetic Reprogramming for Animal Health and Food Consumption Risks	91
--	----

Chapter V: Animal Health Risks 95

A. Potential Hazards and Risks to Animals Involved in Cloning.....	95
B. The Critical Biological Systems Approach to the Analysis of Clone Animal Health: Cattle, Swine, Sheep, and Goats	96
1. Pregnancy and Parturition (Developmental Node 1).....	96
2. Perinatal Period (Developmental Node 2).....	98
3. Juvenile Developmental Node (Developmental Node 3)	99
4. Reproductive Development and Function Node (Developmental Node 4).....	100
5. Post-Pubertal Maturation and Aging (Developmental Node 5).....	101
a. Telomere Length as an Indicator of Aging	101
C. Data on Animal Health by Species	105
1. Cattle.....	105
a. Developmental Node 1: Pregnancy and Parturition.....	109
b. Developmental Node 2: Perinatal Period.....	123
c. Developmental Node 3: Juvenile Development	135
d. Developmental Node 4: Reproductive Development and Function.....	145
e. Developmental Node 5: Post-Pubertal Maturation and Aging	150
f. Progeny of Bovine Clones	153
g. Summary for Health of Bovine Clones and Their Progeny.....	156
2. Swine.....	157
a. Developmental Node 1: Pregnancy and Parturition.....	158
b. Developmental Node 2: Perinatal Period.....	159
c. Developmental Node 3: Juvenile Development	163
d. Developmental Node 4: Reproductive Development and Function	165
e. Developmental Node 5: Post-Pubertal Maturation and Aging	166
f. Progeny of Swine Clones.....	166
g. Summary for Health of Swine Clones and Their Progeny	167
3. Sheep.....	168
a. Developmental Node 1: Pregnancy and Parturition.....	169
b. Developmental Node 2: Perinatal Period.....	172
c. Developmental Node 3: Juvenile Development	174
d. Developmental Node 4: Reproductive Development and Function	175
e. Developmental Node 5: Post-Pubertal Maturation and Aging	175
f. Progeny of Sheep Clones.....	176
g. Summary for Health of Sheep Clones	176
4. Goats.....	176
a. Developmental Node 1: Pregnancy and Parturition.....	177
b. Developmental Node 2: Perinatal Period.....	178
c. Developmental Node 3: Juvenile Development	179
d. Development Node 4: Reproductive Development and Function.....	180
e. Developmental Node 5: Post-Pubertal Maturation and Aging	180
f. Progeny of Goat Clones.....	180
g. Summary for Health of Goat Clones	181
D. Conclusions.....	181

Chapter VI: Food Consumption Risks 187

A. Potential Hazards and Food Consumption Risks Associated with Food Products from Animal Clones and their Progeny 187

- 1. Assumptions..... 187
- 2. Critical Biological Systems Approach to Clones of Cattle, Swine, Sheep, and Goats 188
 - a. Bovine Clones..... 188
 - b. Swine Clones 243
 - c. Sheep Clones..... 260
 - d. Goat Clones..... 264
- 3. Compositional Analysis Method..... 268
 - a. Overview..... 268
 - b. Nutritional Risk..... 269
 - c. Characterization of Milk from Cow Clones..... 278
 - d. Characterization of Meat from Clones and Their Progeny 288

B. Drawing Conclusions Regarding Risks Associated with Consumption of Food Products from Animal Clones..... 309

- 1. Approaches for Decreasing Uncertainties 309
- 2. Bounding the Risk Space 310
- 3. Developing Conclusions Regarding Food Consumption Risks..... 310
- 4. Weight of Evidence Conclusions Regarding Food Consumption Risks for Clones and their Progeny 312
 - a. Cattle Clones..... 312
 - b. Swine Clones 316
 - c. Sheep Clones..... 317
 - d. Goat Clones..... 318
 - e. Clone Progeny..... 319
- 5. Summary of Risk Hypotheses..... 319
 - a. Additional Issues..... 320
- 6. How Much (Information) Is Enough?..... 323

Chapter VII Summary and Conclusions 327

- A. Methodology 327
- B. Conclusions Regarding Risks to Animal Health 328
- C. Conclusions Regarding Food Consumption Risks 329
- D. Conclusions Regarding Food Consumption Risks from Clone Progeny..... 330
- E. Weight of Evidence Evaluations..... 330

Glossary	333
References.....	349

Appendices

Appendix A: Risk and Safety Assessment Primer for Animal Cloning	425
A. How has Risk Assessment Evolved?	425
B. Thinking About Risk.....	426
C. How Do We Think About Safety?.....	428

Appendix B: Overall Reproductive Efficiency and Health Statistics for US Animal Agriculture.....	431
A. Dairy cattle.....	431
B. Beef Cattle	433
C. Swine.....	436
D. Sheep.....	437
E. Goats	439

Appendix C: Comparisons of Outcomes Among Assisted Reproductive Technologies (ARTs).....	443
A. Successes and Failures of AI, IVP, and ET	449
B. Outcomes for BNT, Fetal- and Adult-Cell SCNT	453
C. Conclusions regarding outcomes for ARTs.....	454

Appendix D Transgenic Clones	457
A. Issues.....	457
B. Cattle.....	458
C. Swine.....	460
D. Sheep.....	462
E. Goats	463
F. Conclusions Regarding Transgenic Clones	466

Appendix E: The Cyagra Dataset	471
A. Response to CVM Data Requests	471
B. Cyagra Dataset.....	472