

および起立の困難を引き起こす (Kato ら、1998 年 ; Galli ら、1999 年 ; Wells ら、1999 年 ; Young および Fairburn、2000 年)。Heyman らによる研究では、出生時 LOS の発症率は、体細胞クローニングでは 13.3% であり、比較として胚クローニングでは 8.6%、IVF 子ウシの群では 9.5% であった (Heyman ら、2002 年)。体細胞クローニングでは、LOS 発症率は使用した体細胞の組織起源と関連付けることが可能であり、クローン子ウシが皮膚、耳または肝細胞由来であれば LOS 率は 47% まで上昇する (Kato ら、2000 年)。

SCNT によるクローン以外のものも使用した研究では、尿膜水症の全発生率は妊娠例全体の 6% ではあったが、妊娠が 60 日以上持続したクローン胎児の妊娠例中では 17% であった (Pace ら、2002 年)。クローン胚を移植された 2170 頭のウシから、106 頭が生きて出生し、このうち 82 頭は 2 日以上生存した。

*in vitro* 法および SCNT の両方から得られた胎児、胎盤および子ウシの形態、生理機能、発生能は、*in vivo* で生産した胚のものとは優位な差がある可能性がある (Farin ら、2006 年)。*in vitro* での条件が後の胚発育にどのように影響するかを明らかにするために提案されたメカニズムは、その DNA に関連した後成的パターンの修飾に注目しており、DNA 一次配列を改変せずに遺伝子発現に影響を及ぼし得る。

胎盤異常により出生前および出生後に子ヒツジが死亡したと考えられるヒツジには、類似した所見が見とめられる (Loi ら、2006 年)。初め移植胚盤胞は *in vitro* 由来受精 (*in vitro* derived fertilized: IVF) 胚のものと同等であったが、その後、発育満期に達した 93 頭のクローンのうち 12 頭のみ死亡が顕著に見られ、比較として IVF 対照胚から得た 123 頭の子ヒツジでは、このうち 51 頭にそれが見られた。

クローンウシおよびヒツジに見られる LOS と対照的に、SCNT で生産された数頭のブタでは子宮内発育遅延の発症率が増加している。SCNT での 23 の同腹仔群 (143 個体) を、人工授精 (artificial insemination: AI) での 112 の同腹仔群 (1300 個体) と比較して、同腹仔群当たりの子宮内発育遅延数が有意に増加 (SCNT の  $1.8 \pm 0.3$  対 AI の  $0.7 \pm 0.1$ ) していることが分かった (Estrada ら、2007 年)。

#### 4.1.3.2 出生以降性成熟期までのクローンの健康

帝王切開により分娩したクローン子ウシの研究で、生後 48 時間目に赤血球および白血球数が、対照子ウシと比較して減少し、血漿中電解質はより変動しやすいことが報告され、クローン子ウシを正常子ウシのレベルにまで到達させるには対照子ウシよりも時間を要するということが示唆された (Batchelder ら、2007a 年)。またクローン子ウシの総ビリルビン

レベルおよびフィブリノーゲンレベルは正常子ウシと比較して高いことも報告された (Batchelder ら、2007b 年)。しかしながら、ビリルビンおよびフィブリノーゲンレベルの上昇は正常範囲内にあるので必ずしも異常とは言えない。

ウシについてのある研究では、クローンウシの平均 30%は月齢 6 ヶ月前に死亡することが報告され、その病理学的原因は広範にわたり、呼吸不全、腎臓発育異常および肝臓脂肪症 (脂肪肝) などが挙げられた (Chavatte-Palmer ら、2004 年)。心臓および肝臓の重量は体重と相対的に見て増加していた。しかし、1、2 ヶ月後、生存したクローン子ウシは、人工授精のものと同様と区別がつかなくなっていた。出生から 2、3 ヶ月過ぎれば、ほとんどのクローン子ウシは正常に発育し、成体期に達する (Chavatte-Palmer ら、2004 年; Wells ら、2004 年; Heyman ら、2007a 年)。

受容ウシに移植された 988 個のウシのクローン胚から、133 頭が出生し、このうち 89 頭 (67%) が月齢 3 ヶ月の離乳期まで生存した (Wells ら、2003 年; Wells ら、2004 年)。同様の所見が Panarace らにより報告され、3 カ国でウシを 5 年にわたり商業的にクローニングしたことが要約されている (Panarace ら、2007 年)。クローンウシの平均 42%が分娩から生後 150 日の間で死亡し、最もよく見られた異常は臍帯の腫脹 (37%)、呼吸困難 (19%)、長期の横臥による減退または衰弱 (20%) および屈筋腱の収縮 (21%) であった。

EFSA に提供され、US の FDA によるリスク性評価の草案に使用された Viagen のデータセットは、クローンブタおよびその産子に関するデータを備えている (FDA、2006 年)。比較対照が経膈的に分娩された一方で、クローンブタは、帝王切開で分娩された。出生体重は同等だと考えられた。ある研究環境における対照試験から、同腹仔体長に応じて調製された同腹仔体重および平均出生体重は、AI による同腹仔の方が SCNT によるものと比較して有意に高い ( $p < 0.05$ )。また、SCNT 集団の方が死産傾向および出産後死亡率が高い傾向にあった (Estrada ら、2007 年)。

周産期後、ウシおよびブタの多数のパラメータには、クローンと対照間で有意な差異は見られなかった。多数の生化学的血液および尿パラメータ、免疫状態、ボディコンディションスコア、成長測定および生殖パラメータに関して、約 6 月齢のクローンウシと同齢の対照とでは有意な差異は見られなかった。同様に、クローンと同齢の対照とでは多数の生理学的パラメータ (血液プロファイル) に差異はなかった (Laible ら、2007 年; Panarace ら、2007 年; Walker ら、2007 年; Yamaguchi ら、2007 年; Heyman ら、2007a 年; Watanabe および Nagai、2008 年)。14 および 27 週齢のクローンブタの研究では、発育、健康、臨床化学および免疫機能に関してその比較対照と変わりはないことが分かった (Archer ら、2003a 年; Mir ら、2005 年)。

近年、胎盤過成長が、新生児期に胎児に供給されるフルクトースの増加を誘発し、心筋を含む筋機能に影響する低血糖および高フルクトース血症が引き起こされる (Batchelder ら、2007b 年)。これらのデータから、何故クローン子ウシの生命を調整するのに子宮外ではより困難になるのかを解明する第一の見識が得られる。

#### 4.1.3.3. 性成熟後のクローンの健康

未経産雌牛のクローンと同条件下で飼育された対照を対応させた研究において、クローンは対照と比較して思春期に達するのに時間がかかった。しかし、妊娠期間および出生後の子ウシの生存率では有意な差異はなかった (Heyman ら、2007b 年)。健康パラメータである、後続の 305 日泌乳曲線でも、収率、脂肪および平均細胞数は同等であった。乳汁中の平均タンパク質含有量は有意に高かったが、このことは 3 頭のクローン未経産雌牛が、乳産生は乏しいがタンパク質含有量が高い同じ母親由来である事実、ならびにサンプルが少ない (クローン 12 頭および対照 12 頭) ことから説明がつく。健康への影響はなく、後続の生殖データからは有意な差異は見られなかった。

同様の研究から、健康への影響についての表面的な兆候は見られないにもかかわらず、クローンと対照ウシ間の他の有意な差異が観察された。8~12 月齢で、血液学的および生化学的パラメータ、筋肉代謝、脂肪酸組成物、および半腱様筋の筋生検における高い酸化活性にも差異が見られた (Tian ら、2005 年 ; Yonai ら、2005 年)。

15 月齢の Friesian 未経産雌牛のクローンにおいて、その成長率はニュージーランド産の非クローンのものと同様であった (Wells ら、2004 年)。同研究者により、52 頭のクローンウシに肥満の兆候はないことが報告された。クローンウシの生殖能には正常有性生殖によって生産された集団と有意な差異はなく、その後の胎児成熟および発育は正常であった (Enright ら、2002 年 ; Forsberg ら、2002 年 ; Wells ら、2004 年 ; Shiga ら、2005 年 ; Yonai ら、2005 年 ; Tecirlioglu および Trounson、2007 年)。

加齢の不妊症雄ウシ由来のクローンの研究では、該クローンの出生体重は人工授精で生産した子ウシよりも重いにもかかわらず、その精液の性質および受精率は正常であることが結論付けられた (Shiga ら、2005 年)。

クローン雌ブタで得られた妊娠率は対照のものと同様であった (Martin ら、2004 年 ; Williams ら、2006 年)。同腹仔の体長、生きて出生した割合、出生体重、先天性欠損レベルおよび 3 週目離乳期体重に関して、親がクローンであるブタと非クローン親のブタとで

はほとんど変わりはない (Martin ら、2004 年 ; Shibata ら、2006 年 ; Walker ら、2007 年)。

Viagen のデータセットから、1 頭のクローンを除いて対照群の範囲内レベルではあるが、出生後および解体処理前にクローンブタの IGF-I は対照群よりも低いことが分かる。同様にエストラジオール-17B レベルも、クローンは比較対照群よりも低かった。成長率または生殖機能の改変に対する内分泌の変動の影響は不明であり、これはクローンが正常期間内に商業的体重に達してしまい、上述のように生殖が良好に行われたためである (Walker ら、2007 年)。

#### 4.1.3.4. 成体クローンの死亡率

SCNT は発生技術であるので、飼育され、自然な生産寿命まで生存していることが報告されている動物の数には限りがある。したがってレポート中に使用されている用語「年長」は離乳または出生から数年しか経ていない動物を意味することがある (Chavatte-Palmer ら、2004 年 ; Heyman ら、2004 年 ; Heyman ら、2007a 年)。生殖目的で飼育された動物が自然寿命まで生存したとは考えにくいので、寿命が低下しているのか、あるいは加齢に関連する他の影響なのかを判断することは現在、評価の上で難しい。

Wells らの報告によると、離乳から 4 歳までのクローンウシの年間死亡率は最低 8% (1~2 歳では 59 頭中 7 頭が死亡 ; 2~3 歳では 36 頭中 3 頭が死亡 ; および 3~4 歳では 12 頭中 1 頭が死亡) で、その主な死亡要因は筋骨格異常の理由による安楽死である (Wells ら、2004 年)。4 つの異なる遺伝子型を持つ 21 頭のクローン未経産雌牛の研究においては、1 頭以外の全てが、研究期間の 4 月齢~3 歳まで生存した (Heyman ら、2007a 年)。例外の 1 頭は、2003 年の猛暑の夏に分娩直後死亡した。

マウスの寿命および加齢に関する比較研究から、クローンマウスは有性繁殖されたマウスよりも平均して 10% 寿命が短いことが示された (AFSSA、2005 年)。しかしながら、2 つの独立した系統で 4 および 6 世代にわたってマウスのクローニングを反復したところ、総行動パラメータで判断したような早期老化の兆候はなかった (Wakayama ら、2000 年)。

#### 4.1.4. 産子 (F1) の健康

ニュージーランドでは、経膈的に分娩されたクローンウシの 52 頭の産子のうち、85% が 24 時間後まで生存しており、その生存ウシは対照ウシの子 (84%) とほとんど変わることはなかった (Wells ら、2004 年)。クローンの産子における疾病に関しても、有病率が通常

繁殖動物よりも高いということはないと報告されている。同様の結果がクローンの分娩に関する累積データから表れており、21頭の産子が自然分娩で生まれており、ほとんどの子ウシ(21頭中20頭)が分娩後生存していたことが示された(Heymanら、2007a年)。また、このような所見は、日本で生産されたクローンの総計32頭の産子について集められたデータに関する最近の調査からも確認されている(WatanabeおよびNagai、2008年)。最後に、単一雄ウシクローンの血統の19頭の雌および11頭の雄について生理機能および遺伝的状況に関する報告があり、クローンの産子は初期生存期間において心拍数( $P=0.009$ )、呼吸数( $P=0.007$ )および体温( $P=0.03$ )が低めであるが、1歳の正常動物と比較しても、染色体安定性、発育、肉体的、血液学および生殖的パラメータは標準的であることが示された。さらに、通常の操作に対するストレス反応も適度であった(Ortegonら、2007年)。

#### 4.1.5. 動物の健康についての結論

クローニング用動物を選択する場合、(細胞およびDNAを採取する組織に特異的に関連している)体細胞および卵母細胞供給源動物ならびに代理母の感染状態を考慮しなければならない。

入手可能データから、主としてウシに関して、以下の結論が得られる。

代理母に関して、結論は以下のとおりである：

- ・ 流産はクローン胚の移植直後に多く見られる。このことは、他のARTから得た情報に基づいて、将来的に代理母の受精率に影響を及ぼす可能性がある。
- ・ 胎児水腫および難産の発症率ならびに結果的に選択する帝王切開は増加している。これらの作用は将来的に代理母の受精率に影響を及ぼす可能性がある。
- ・ 上述した健康への悪影響は全てSCNTを用いないARTにより妊娠した代理母に見られるが、ごく低頻度である。

クローン(F0)に関して、結論は以下のとおりである：

- ・ クローンの死亡率および罹病率は有性繁殖した動物よりも高い。
  - 他の種よりもむしろ主にウシにおいて、妊娠中に胚損失および胎児死亡が多く見られる。
  - 妊娠中クローンウシで、主にLOSなどの生理学的に有害な結果が他のARTよりも高頻度で見られる。
  - 成体ウシのクローンでは早期死亡率および罹病率が増加していることを示す研究もある。

- ・ 周産期に生存したクローンは生理学的測定、行動および他の臨床試験による判定の結果、その大多数が正常かつ健常であることが分かる。
  - 周産期に生存したクローンは概して健常であるが、一部は体温調節異常および免疫系不全（ウシにおいて観察）など、一過性であり、死亡率／罹病率を押し上げる何らかの生理学的な悪影響を示す。
  - 管理上、高度に注意を払えば若年期クローンの生存率および健康は改善され得る。
  - クローンの生殖能には、長期的な影響は見られない。
  - 依然として、その種の自然寿命を全うできるクローンはほとんどいない；したがって、寿命に対する SCNT の推定される影響について結論を出すことは困難である。さらに、生産動物の寿命は完全な自然寿命よりも短い。
- ・ 従来どおりに生産された動物でも見られるように、クローン動物の死亡原因および病態は発育不全もしくは感染症などの他の要因に起因すると考えられる。発育不全以外の欠陥がクローニングの作用にどの程度起因しているかは現在のところ不明である。

産子 (F1) に関して、結論は以下のとおりである：

- ・ 入手可能データからは、試験されたその種の異常な影響は全く明らかにならない。

#### 4.2. 動物の福祉的側面

対象の動物に直接関連する福祉の指標を評価するには質的データ、好ましくは定量的データが必要とされる。動物クローニングは比較的新しい技術であるので、これらのデータは依然として不十分であり、したがってごく限られた入手可能データから直接結論を出すことは非常に困難である。現在の福祉評価は、動物の肉体的健康に関連する前項に記載されたデータを解釈することに基づいているところが大きく、定量的かつ、より一般的な性質しか持たない評価である。

クローニングの実情に即して、供給源（核ドナー）動物、妊娠動物（代理母）、クローン (F0) およびクローンの産子 (F1) は全て熟慮しなければならない。

#### 4.2.1. 供給源動物の福祉

クローニング手技自体は体細胞核または卵母細胞供給源動物の福祉に通常影響を及ぼさない。

#### 4.2.2. 代理母の福祉

妊娠中および分娩間近の代理母において過大子が発生するだけでなく、SCNT は胎盤および胎膜へ影響を及ぼすため、母体への福祉が脅かされる傾向にある。これらの作用は主にウシおよびヒツジのクローンでの妊娠で顕著であり；類似した作用はクローンブタの妊娠でも報告されている。

福祉の観点から、難産は過大子に起因する出産中の救いがたい「極度の」疼痛というリスクを伴う。帝王切開を選択せざるを得ない場合、その手技に起因する疼痛のリスクを負い、術後鎮痛が適切に行われないことにもつながる。もし帝王切開が計画どおりにいかなければ、難産および帝王切開の両疼痛という負荷が追加されることとなる。新生児にとっては帝王切開がストレス軽減になる場合がある。

クローン胚または体細胞クローンウシを有する代理母に見られる後期妊娠損失の発生は高レベルの特異性母体血清タンパク質 (PSP60) に関連しているとする報告がある (Heyman ら、2002 年)。PSP60 レベルの上昇は、代理母においてわずか妊娠 50 日目という初期に検出され、後に胎児死亡をまねき、また、胎児死亡の指標にすることができた。したがって、特に超音波検査法と併用し SPS60 を測定することによって、妊娠 50 日目あるいは同等の 34 日目までに胎盤発育を評価し、ウシ代理母に対して格別なケアを行うことが可能となった (Heyman ら、2002 年；Chavatte-Palmer ら、2006 年)。

#### 4.2.3. クローンの福祉

SCNT が福祉を脅かしていることを、クローンの様々なライフステージに照らして立証する。データはクローンと、クローンではないが自然交配、人工授精あるいは配偶子および胚を使用する他の *in vitro* 技術で繁殖された動物とを比較することで編集されている。

##### 4.2.3.1. 出生時のクローンの福祉

福祉の観点から、生理学的に呼吸困難の兆候を示すことはあるが、呼吸が始まるまで子ウシまたは子ヒツジが疼痛や苦痛を感じずにすむ可能性がある (Mellor ら、2005 年；Mellor

および Diesch、2006 年)。酸素を含んだ血液量が増加し、脳の認識能が高まった後に、子ウシが様々な周産期蘇生や延命技術、例えば平手打ち、口の洗浄、皮膚の強い摩擦、初乳の強制栄養などの強制給餌による苦痛を受けることがある。

報告では、死亡率および罹病率のリスクは周産期子ヒツジおよびウシのクローンにおいて上昇が見られるが、ブタおよびヤギの周産期クローンでは見られないことが示唆されている。LOS のクローンには出生時に補助的なケアを追加しなければならないことがある。クローン新生児に対して、特別な出産後蘇生の指標を帝王切開に併用すればこの問題は縮小すると考えられる。クローン子ウシは通常の子ウシと比較して様々な生理学的指標の正常レベルに達するのに時間がかかる (Chavatte-Palmer および Guillomot、2007 年 ; Batchelder ら、2007b 年)。対照は同じ方法では生まれないので Batchelder らの結果では解釈が難しいが、内分泌に関する研究から、クローン子ウシでは出生時コルチゾール濃度が低いことが分かった (Chavatte-Palmer ら、2002 年 ; Matsuzaki および Shiga、2002 年 ; Batchelder ら、2007b 年)。

胎児が妊娠の初期段階に疼痛を感じることができなくとも、初期に有害な刺激を受けると発育変動が永続するという事は次々に立証されている。したがって、中枢神経系の発達に不可逆的变化を引き起こすには意識を考慮する必要はないと考えられる。妊娠後期における疼痛刺激も後の発達に不可逆的な影響をもたらすことが分かっている (Smythe ら、1994 年 ; Grunau ら、1994a 年 ; Grunau ら、1994b 年 ; Lloyd-Thomas および Fitzgerald、1996 年 ; Braastad ら、1998 年)。クローニングでは胎盤機能不全の発症率は上昇し、したがって胎児のストレスは、酸素交換あるいは血液胎盤関門の改変に起因していた。

クローン胎児を有する雌に、後期妊娠中の苦痛または疲労ならびに過大胎児に起因する分娩などのストレスを誘発させることもまた胎児に影響を及ぼすと考えられる。クローン胎児を有する雌における妊娠初期の苦痛の存在は不明である。内在性ステロイドホルモンにはわずかな変動があり、それが脳の発達に対するプログラミング効果を発揮することが分かっている (Ward および Weisz、1980 年 ; Sikich および Todd、1988 年 ; Grimshaw ら、1995 年 ; Martinez-Cerdeno ら、2006 年 ; Roselli ら、2007 年)。

#### 4.2.3.2. 出生から離乳期のクローンの福祉

出生直後はすべての新生児にとって、心臓血管、呼吸器および他の器官系が子宮外で生きることに順応する重要な時期である。自然分娩の新生児動物は、出生におけるストレスを最小限にする多くの代償機構および制御機構を持つ。したがって、新生児動物は確実にいわゆる呼吸不全などの異常機能の重篤な兆候を呈するといっても、必ずしも成体が経験す



るように悪影響を経験し感じるとという意味ではない。実際には、軽度の出産後ストレス因子は、ストレスへの対処、恐怖心および学習能力に関して有益な結果をもたらすことがある (Casolini ら、1997 年)。

LOS の子ウシおよび子ヒツジでは、これらのストレス因子は有害であり疼痛を引き起こす傾向にあるが、明らかに正常なクローンあるいは出生後効果的に蘇生されたクローンでは、分娩中または分娩後に感じる疼痛およびストレスが、自然にもしくは帝王切開で分娩された有性生殖でのその種よりも強いということはないと考えられる。

#### 4.2.3.3. 離乳期から思春期／解体処理時／寿命末期のクローンの福祉

周産期後、ウシおよびブタの多くのパラメータにおいて、クローンと対照間で有意な差異は見られなかった。クローンにおける福祉効果に関するデータも報告されておらず、通常の動物と比較した生殖的成熟度を検討している。しかしながら、これらの指標は応用可能な研究が少ないことを考慮に入れて示される必要があり、現在のところ、クローン動物の寿命に応用可能な研究はない。

供給源動物における遺伝学的に根拠のない異常行動特性が、クローン (F0) で発生することは考えられない。1 頭の 13 歳の Holstein ウシ由来の F0 クローン 4 頭と同齢の対照未経産雌牛 4 頭を比較し、加齢の成体由来の若年クローンが同齢の対照と類似した行動をとるか、また、同一の遺伝子構造を有するクローンには行動性傾向があるかを判定した (Savage ら、2003 年)。行動指標および行動負荷試験を行ったが、他のウシよりも行動が少ない傾向にあるクローンは例外として、有意な差異は見られなかった。クローンウシが「対照よりも好奇心レベルが高く、身づくろい行動が多く、積極的で優位にある」傾向が見られた。

5 頭のクローン (3 頭の異なる起源) および 5 頭の子クローン Holstein 未経産雌牛を観察したところ、社会的関係 (敵対行動および非敵対行動) は 2 群で差は示されなかった (Coulon ら、2007 年)。不慣れた環境に置かれた場合、クローン未経産雌牛は対照よりも顕著な探検行動を示したが、著者らはこの差異は恐らく動物を初期に管理したことに関連していると結論付けた。

Archer および共働者 (Archer ら、2003b 年; Archer ら、2003c 年) は、それぞれ 5 頭および 4 頭のブタから成る 2 組の遺伝学的に同一の Duroc のクローン同腹仔群、ならびに各 4 頭から成る 2 組の Duroc の非クローン同腹仔群について、日周活動、慣れない事象に対する反応および食べ物の嗜好を観察し、クローンは似通ってはいるが、非クローンである対照と比較すると変動性があることが分かった。しかしながら、Shutler らにしたがうと、研

究計画は、研究での統計ノイズが多量であるだけでなく、推測統計学的に修正が不可能なものとなる (Shutler ら、2005 年)。

入手可能な文献が少ないことから、また、使用のサンプルが非常に少ないことを考慮すると、クローンとその同齢の対照間に推定される行動の違いを結論付けることは困難である。さらに、社会的行動および反応性は動物の初期環境 (Veissier ら、1994 年) および遺伝的背景 (Le Neindre、1989 年) に依存していることから、観察される違いはどんなものでも慎重に熟慮されなければならない。特に、クローン子ウシには集中的なケアを行い、数少ない観察された違いを明らかにした。もう 1 つの説明としては、数少ない観察された違いはクローンウシが妊娠中にストレスを感じたことに起因している可能性がある。母体と胎児間の出産前ストレスの 1 つの原因は母体のグルココルチコイドであり、この作用は少なくとも妊娠の終盤において、母体から胎児へとグルココルチコイドが経胎盤交差して媒介される。通常の動物ではこのようなストレスは雄ヤギ (Roussel ら、2005 年) および子ウシ (Lay ら、1997 年) の出産後行動を変えるものであるという記述がある。

#### 4.2.4. 産子 (F1) の福祉

家畜種では、クローンの産子の福祉に関する研究は報告されていない。

#### 4.2.5. 動物の福祉についての結論

- ・ クローニング手技自体は体細胞核または卵母細胞供給源動物の福祉に影響を及ぼさない。
- ・ クローンへの福祉を縮小すれば健康上の有害な結果をまねくと考えられる。
- ・ SCNT における妊娠損失、難産および過大子の発生は、クローン子ウシを有する代理母の福祉に影響を及ぼす傾向にある。この健康上の有害な結果に関し、SCNT は *in vitro* または *in vivo* での生殖よりも高い発生頻度を示す。
- ・ クローニングプロセスの効率が低いため、少数のクローンを生産するのに多数の代理母が供されている。
- ・ クローンの福祉について長期にわたる研究を行うことができない。

### 5. クローン (F0) およびその産子 (F1) から得る食肉および乳の安全性

#### 5.1. 食肉および乳の安全性評価の判定基準

食物の分子的、生物学的および化学的特性の個別的検討や、従来の毒性試験 (WHO、1990

年)の必要性和対象範囲の決定に関し、推奨されている安全性評価の戦略に沿って、科学委員会では、クローンとその子由来のウシおよびブタから得た牛乳と食肉の安全性の評価について、有性生殖による動物から得た乳と食肉と比較しながら下記の6つの面を検討した。

**従来の繁殖法による動物との比較:**動物のクローン(F0)とその産子(F1)由来の製品の組成上のデータを、長期にわたり安全に利用されてきた経緯のある、有性生殖による動物から得た対応製品のデータと比較する。比較には、獣医学の医薬品の残留物を含有する不純物の栄養学的組成と比較分析の細目が含まれていることが望ましい。

**新成分が存在する確率:**食品製造用に一般に使用されている動物は、器官を発達させたり、野生動物の数種の例のように被食者を殺す目的かそのまま捕食を回避する目的に特化して毒物を産生する代謝経路を発達させたりしたことがない。したがって、家畜化された動物の場合、内因的な毒を産する「サイレント」経路をコードする遺伝子が存在する可能性や、その遺伝子の発現が後成的調節不全の場合さえも可能であるという可能性は非常に低い。これは多くの食用植物科とは対照的であり、ジャガイモのグリコアルカロイド、セロリのフロクマリン、またはナスのニコチンなどの、有機体の固有の毒性成分をコードする遺伝子を含む。また、クローンに導入された新たなDNA塩基配列はないため、毒物やアレルゲンなどの新しい物質の発生は見込まれていない。

**健全な動物:**EU圏内で、食肉生産用に使用する種に属している動物が既存の調節法の要件を満たしているか否かを調べるため、育種法の中で採用される方法に関係なく、死前および死後に個別検査が行われている点は考慮に値する。さらに特別に規定された欧州の条項により、食肉と乳は、ヒトの摂取用に利用可となる前に安全性と品質の規制の対象となる。したがって、獣医学検査では従来の育種法による動物との見分けがつかない健全な動物のクローンとその産子から得た食品のみが食物連鎖に入ることになる。このことは、ゲノムのリプログラミングに成功していないクローンや、疾患を呈するクローンなどの動物はすべて解体処理前に廃棄処分となり、そのためヒトの食物供給からは除外されることを意味している。

**毒性検査:**従来の毒性試験は低分子量の化学物質に向けてデザインされており、無添加食品を検査するには大きな限界がある。食料品はかさばるうえ、飽食に至る現在、実験動物の食物の中に含まれる分は、予測されるヒトの摂取量の少ない倍数に過ぎない。また、有害作用の誘発を防止するため、無添加食品に関する動物試験を実施する際に考慮する主な要素は、使用される食事の栄養価とバランスである。これは直接的には材料自体との関連はない(新規食品および加工に関する諮問委員会[Advisory Committee on Novel Foods and

Processes : ACNFP]、1998 年)。大量の乳と食肉の検査は、通常の食事からの脱却に関して実験用の齧歯類における特定の問題となる可能性がある。これは主に植物ベースの場合である。

**残留物濃度：**食肉および乳の化学汚染のレベルは、給餌、環境条件、ならびに獣医薬品の投薬の影響を受ける。動物のクローン (F0) は概して集中治療を必要とすることが多いため、特に成長と発育という生命の初期にあたる段階では、獣医薬品の投薬レベルは天然の繁殖法による比較器役の動物の値より高くなる可能性があるが、獣医薬品の残留物濃度の比較レベルに関し、利用できる信頼性の高いデータはない。しかしながら、食肉と乳の獣医薬品の残留物については既存の EU 規則に従う必要がある。

**微生物学的な側面：**クローンを含む臨床的に疾患を呈する動物とその製品は食物連鎖から除外されるにもかかわらず、関心事項として人畜共通性の物質やその他食品伝染性の物質を運搬する可能性のある臨床的に健常な動物のクローン由来の食肉および乳などの製品にまで、検討範囲を広げるか否かを考慮することも未だに重要とされている。臨床徴候がみられないままクローンの免疫能力が弱まっていた場合、VTEC や *Coxiella burnettii* などの何らかの人畜共通の物質は、食用動物でのビルレンスや病原性はヒトの場合よりも少なく、臨床的に健常なウシまたはブタのクローン由来の食肉または乳でない限り、有意な水準で存在する可能性があった。例えば、抗菌治療薬の幅広い (さもなければ望ましくない) 使用は採用されることになっていた。現在、入手できる限られたデータでは、健常なクローンは従来の育種法によるそれらよりも免疫系の機能が少ないが、さらに詳細なデータは、免疫負荷の前後でクローンとこれに対応する従来の育種法による動物との免疫状態と機能の比較に有用となる。

## 5.2. クローン (F0) およびクローンの産子 (F1) から得る食肉および乳の成分

ウシの牛乳と食肉の成分は、通常飼育動物由来の食品には広範な個体相互の変動性をもたらす飼料の性質と生存環境によってとりわけ影響を受ける (Palmquist ら、1993 年、Mir ら、2005 年)。重要な栄養分の存在を変える微妙な変化が生じた場合、ヒトの食事のリスクとして最も可能性の高いものは、ビタミンおよびミネラルの値の欠乏または著しい低下となる。これらの 1 日所要量の条件を満たすものは、主に牛乳または食肉である。したがって、牛乳や食肉がヒトの 1 日の総摂食量に大いに貢献する栄養分である点を考慮する必要がある。有性生殖による動物から得た関連のデータベースに基づいた食肉と牛乳の成分データは、クローンとその産子のデータとの比較に利用できる (Jensen ら、1995 年、Caballero、2003 年、Belitz、2004 年)。