

生時・3週齢時ともに対照豚より少なかった。一方、体細胞クローン豚(LWD)を一般雄豚(デュロック種)と交配した場合の胎内における後代豚の発育(体重・体長)を調査した結果、一般豚の値と同等であった<sup>2)</sup>(図G)。後代豚の繁殖性に関する調査はなかった。

さらに、後代豚(金華豚)における肥育時の増体量<sup>2)</sup>(表D)及びと体形質の調査<sup>2)</sup>(表E、F)が6

腹44頭で、また、胸最長筋の理化学検査<sup>2)</sup>(表G)や脂肪酸組成<sup>2)</sup>(表H)が、それぞれ、6腹27頭及び3腹11頭でそれぞれ実施されている。その結果、後代豚の成長や生産された肉の品質は一般豚と同等であることが確認された。なお、体細胞クローン豚による肉生産に関する調査報告はなかった。

#### 4. 生産物性状調査の実施状況

表D 体細胞クローン後代豚の生時体重と増体量

区分	n	生時体重(kg)	1日あたり増体重(g)	
			生時~30kg	30~70kg
クローン産子	44	0.71±0.01 <sup>A</sup>	308.6±29.6 <sup>A</sup>	549.0±61.9 <sup>A</sup>
対照金華豚	21	0.91±0.06 <sup>B</sup>	314.6±18.4 <sup>A</sup>	444.0±91.1 <sup>B</sup>
デュロック種	27	1.60±0.07 <sup>C</sup>	403.8±42.8 <sup>B</sup>	867.7±150.6 <sup>C</sup>

異符号間に有意差あり:p<0.001

(金華豚、静岡中小試(2004)、許諾を得て転載<sup>2)</sup>)

表E 体細胞クローン後代豚におけると体型質(1)

区分	n	冷と体重(kg)	背腰長II(cm)	背脂肪厚(cm)				胸・腰椎数
				肩	背	腰	平均	
クローン産子	30	45.2±2.4 <sup>a</sup>	54.1±1.7 <sup>A</sup>	5.3±0.6 <sup>A</sup>	2.9±0.4 <sup>A</sup>	3.6±0.5 <sup>A</sup>	3.9±0.5 <sup>A</sup>	19.4±0.5 <sup>Aa</sup>
対照金華豚	19	45.7±6.3	56.0±1.1 <sup>B</sup>	5.2±0.6 <sup>A</sup>	2.8±0.4 <sup>A</sup>	3.3±0.5 <sup>A</sup>	3.8±0.5 <sup>A</sup>	19.7±0.5 <sup>Bb</sup>
デュロック種	27	46.7±3.1 <sup>b</sup>	57.6±1.7 <sup>C</sup>	3.2±0.5 <sup>B</sup>	1.8±0.4 <sup>B</sup>	2.8±0.4 <sup>B</sup>	2.6±0.4 <sup>B</sup>	21.1±0.4 <sup>C</sup>

異符号間に有意差あり大文字:p<0.001、小文字:p<0.05

(金華豚、静岡中小試(2004)、許諾を得て転載<sup>2)</sup>)

表F 体細胞クローン後代豚におけると体型質(2)

区分	n	ロース断面積(cm <sup>2</sup> )	3分体の割合(%)		
			肩	ロース・バラ	ハム
クローン産子	30	9.8±1.4 <sup>A</sup>	31.4±0.9	40.6±1.3 <sup>Aa</sup>	27.9±1.6 <sup>Aa</sup>
対照金華豚	19	9.7±1.0 <sup>A</sup>	31.6±1.2	41.9±1.5 <sup>Bb</sup>	26.5±1.0 <sup>Bb</sup>
デュロック種	27	14.8±1.5 <sup>B</sup>	31.3±1.0	36.3±1.9 <sup>C</sup>	32.4±1.5 <sup>C</sup>

異符号間に有意差あり大文字:p<0.001、小文字:p<0.05

(金華豚、静岡中小試(2004)、許諾を得て転載<sup>2)</sup>)

表G 体細胞クローン後代豚における胸最長筋の理化学検査

区分	n	ドリップロス(%)	クッキングロス(%)	シュアバリュー(lb/cm <sup>2</sup> )	pH
クローン産子	27	6.69	26.80 <sup>A</sup>	5.65 <sup>a</sup>	5.47 <sup>A</sup>
対照金華豚	19	7.56	24.89 <sup>B</sup>	5.44 <sup>a</sup>	5.56 <sup>Bb</sup>
デュロック種	27	7.41	28.99 <sup>C</sup>	7.38 <sup>b</sup>	5.67 <sup>Cc</sup>

\*:異符号間に有意差有り。(大文字:p<0.01、小文字:p<0.05)

(金華豚、静岡中小試(2005)、許諾を得て転載<sup>2)</sup>)

表H 体細胞クローン後代豚における胸最長筋の脂肪酸組成

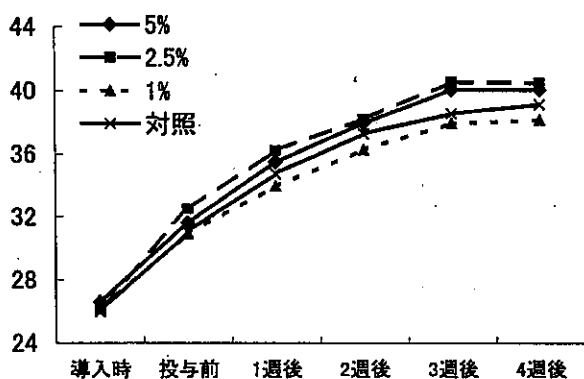
部位	区分	成分 (%)					
		ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
背脂肪外層	クローン産子	1.7±0.1 (1.6~1.9)	27.3±0.5 (26.3~28.1)	3.4±0.4 (3.0~4.1)	12.0±0.5 (11.2~12.7)	43.6±0.9 (42.0~45.0)	12.1±0.6 (11.2~13.2)
	対照金華豚	1.7±0.2 (1.3~2.0)	27.3±0.9 (25.6~28.8)	3.6±0.4 (2.9~4.2)	11.8±0.5 (11.1~12.8)	43.5±0.6 (42.3~44.4)	12.1±1.1 (10.4~13.9)
背脂肪内層	クローン産子	1.5±0.1 (1.3~1.7)	27.4±0.6 (26.3~28.5)	2.4±0.2 <sup>a</sup> (2.0~2.7)	15.5±0.5 <sup>A</sup> (14.6~16.4)	43.6±0.9 (42.1~44.8)	9.6±0.5 (8.9~10.7)
	対照金華豚	1.5±0.2 (1.3~1.8)	27.5±0.6 (26.5~28.9)	2.7±0.3 <sup>b</sup> (2.3~3.2)	14.6±0.7 <sup>B</sup> (13.4~16.0)	44.1±0.7 (43.0~45.5)	9.6±0.5 (8.8~10.7)
腎周囲脂肪	クローン産子	1.4±0.2 (1.1~1.7)	27.8±1.6 (24.2~29.3)	2.2±0.4 (1.4~2.7)	17.7±1.5 (15.6~19.9)	42.3±2.1 (38.6~44.9)	8.6±0.6 (8.0~9.9)
	対照金華豚	1.4±0.2 (1.0~1.7)	27.7±1.3 (24.8~29.3)	2.2±0.3 (1.4~2.6)	17.2±1.1 (15.9~19.0)	42.8±1.8 (39.7~46.2)	8.7±0.8 (7.6~10.1)
筋間脂肪	クローン産子	1.5±0.2 (1.2~1.8)	27.7±1.8 (24.5~30.0)	2.3±0.4 (1.6~3.0)	17.0±1.2 (15.5~19.0)	42.9±1.2 (40.8~44.4)	8.6±0.4 (7.9~9.1)
	対照金華豚	1.5±0.2 (1.2~1.8)	28.5±0.9 (26.6~29.7)	2.5±0.5 (1.8~3.2)	16.4±1.7 (14.1~19.5)	42.8±1.4 (39.2~44.7)	8.2±0.5 (7.7~9.3)

異符号間に有意差あり (小文字P<0.05、大文字P<0.01)

(金華豚、静岡中小試(2007)、許諾を得て転載<sup>3)</sup>)

体細胞クローン後代豚の生産物性状調査は、6腹40頭(金華豚)が生産した豚肉を対象に実施されていた<sup>3)</sup>。この報告では、後代豚の発育、血液性状、内臓(肝臓、心臓)及び筋肉(胸最長筋、大腿二頭筋)の一般成分組成(水分、蛋白、脂肪、灰分)、

筋肉(胸最長筋、大腿二頭筋)の核酸関連物質(ATP等の6項目)、脂肪酸組成(ミリスチン酸等の6項目)が調査されている。さらに、後代豚が生産した豚肉の性状調査として、28日間の飼養試験(マウス、図H)、アレルギー誘発試験(マウス腹壁試験)及び小核試験(マウス)が実施されていた。その結果、後代豚が生産した肉を用いたこれらの試験において、試験区と一般豚が生産した肉を用いた対照区との間で差は認められなかった。体細胞クローン豚の生産物性状調査の報告はなかった。



図H 体細胞クローン後代豚が生産した豚肉粉末を給与した飼養試験(28日間)におけるマウス(ddY)の体重  
注) 胸最長筋及び大腿二頭筋を細切後、凍結乾燥して作成した肉粉末を市販粉末飼料に重量比で1~5%添加ものを試験飼料として給与。

(金華豚、静岡中小試(2007)、許諾を得て転載<sup>3)</sup>)

#### 引用文献

- 1) Onishi A, Iwamoto M, Akita T, Mikawa S, Takeda K, Awata T, Hanada H and Perry ACF (2000). Pig Cloning by Microinjection of Fetal Fibroblast Nuclei, Science, 289, 1188-1190.
- 2) 長嶋比呂志・春山エリカ・池田有希・松成ひとみ・黒目麻由子(2007). シリーズ21世紀の農学 動物・微生物の遺伝子工学研究(日本農学会編), 養賢堂, 東京, 129-147.
- 3) 柴田昌利・大竹正剛・土屋聖子・河原崎達雄

- (2007). 体細胞クローン金華豚後代産子の食品としての安全性, 静岡中小試報, 17, 13-23.
- 4) 山口大輔・戸塚豊・渡辺晃行・足立憲隆・赤木悟史・高橋清也・久保正法 (2005). クローン家畜生産技術利用による優良家畜作出試験. 茨城畜産研報, 38, 5-12 (本編の引用文献43と同一).
- 5) 柴田昌利・土屋聖子・大竹正剛・河原崎達雄 (2003). 体細胞クローン金華豚の発育と繁殖能力, 静岡中小試報, 14, 13-16.
- 6) 柴田昌利・土屋聖子・大竹正剛・河原崎達雄 (2004). 体細胞クローン金華豚産子の産肉性と肉質 I: クローン産子の発育と枝肉成績, 静岡中小試報, 15, 35-38.
- 7) 柴田昌利・土屋聖子・大竹正剛・河原崎達雄 (2005). 体細胞クローン金華豚産子の産肉性と肉質 II: クローン産子の肉質, 静岡中小試報, 16, 25-28.

**【参考1】 「クローン技術を利用した食品の安全性に関する研究報告書（厚生労働科学研究事業）；2000（平成12）年、2003（平成15）年」の概要**

体細胞クローン牛の生産が現実のものになったため、クローン技術を利用して生産された乳肉の食品としての安全性を科学的な観点から検証するよう消費者から求められていた。そこで、厚生労働省（旧厚生省）では、厚生労働科学研究事業の分担研究として、クローン牛の食品としての安全性を取り上げ、家畜繁殖学、家畜生理学、遺伝子工学、公衆衛生学等の各研究分野にわたる専門家による文献調査を主体とした研究を実施した。この研究の結果は、①平成11年度厚生科学特別研究事業「クローン技術を利用した動物性食品の安全性について」中間報告書2000（平成12）年、②厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業バイオテクノロジー応用食品の安全性確保及び高機能食品の開発に関する研究平成14年度 分担研究報告書「クローン牛の食品としての安全性」2003（平成15）年として公表されている。

以下にこれらの報告書の概要を示す。特に、これらの報告書からの引用部分をイタリック体強調文字で記す。

**①平成11年度厚生科学特別研究事業「クローン技術を利用した動物性食品の安全性について」中間報告書；2000（平成12）年」**

この報告書（40ページ）は、牛を中心とする代表的な家畜繁殖技術研究の歴史的な展開と技術手法を解説することにより、体細胞クローン家畜の安全性に関して指標となることを主眼として、海外の文献情報を中心に取りまとめられたものである。その中には、(1) 家畜繁殖技術の歴史的展開—人工授精技術から体細胞クローンに至るまで—（引用文献 44件）、(2) 核の初期化と発生異常（引用文献 3件）、(3) クローンウシの生理学的正常性の検査項目（引用文献 5件）、(3) クローン動物の生理・機能（引用文献 8件）、(4) ミトコンドリアが置換されているクローン牛の食品としての安全性（引用文献 30件）の5項目についての5名の専門家による総説と

熊谷教授による「まとめ」が記されている。

この中間報告書では、以下の結論を導き出している。

・受精卵クローン牛や体細胞クローン牛においては、流死産や生後直死の発生頻度が従来技術によって生産された牛に比して高い傾向が認められているが、順調に生育する牛も多数存在し、それら個体については特段の異常がこれまで認められていない。

・植物や微生物、は虫類以下の動物の中には、極めて微量または少数でヒトに対して毒性や病原性を発現し、食品として摂取した場合にヒトに危害を招来するものが少なからず存在する。しかし、ほ乳類や鳥類については、ヒトが食品として食した場合に、構成成分がヒトに毒性や病原性を発現することは知られていない。

・受精卵クローン牛や体細胞クローン牛において、構成成分として新規に毒性物質や病原物質が生産される可能性を示すような科学的知見は得られていない。

これらの結論を受け、「受精卵クローン牛や体細胞クローン牛に特有な、食品としての安全性を懸念する科学的根拠はない」と総括されている。しかしながら、「より多数のクローン牛について、生理的・機能的データをとることによって安全性の裏づけを得ることが望まれる」との提言がなされている。

**②厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業バイオテクノロジー応用食品の安全性確保及び高機能食品の開発に関する研究平成14年度 総括・分担研究報告書「クローン牛の食品としての安全性」；2003（平成15）年**

この研究は、上述①の報告書の内容をさらに深化・発展させたものである。ここでは、特に、食品としての安全性に関連する知見に基づいて、クローン牛の食品としての安全性についての考えを求めることを目的に、10名の専門家による共同研究が行われた。

この報告書（33ページ）では、(1) クローン牛の食品としての安全性（引用文献 14件）、(2) 家畜繁殖技術研究の歴史的展開（引用文献 51件）、(3) ク

ローン牛の食品としての安全性におけるミトコンドリアの問題（引用文献なし）、(5) 核の初期化と異常発生（引用文献なし）について、海外文献を中心に考察されている。その結果、「受精卵クローン牛や体細胞クローン牛については、従来技術により生産された牛にはない特有の要因によって食品としての安全性が損なわれるとは考え難い」と総括されている。しかしながら、「クローン技術は新しい技術であるために、クローン牛由来の食品の安全性については、慎重な配慮が必要である」「こうした配慮の下に、その安全性を危惧させる要因が新たに検知された場合には、速やかにその要因を排除できる対応が必要であろう」との提言がなされている。なお、前後の文脈において、「こうした配慮」とは、「クローン牛への人獣共通感染症等疾病への罹患やクローン牛に由来する乳肉への有害化学物質の残留などへの配慮」を指している。

以下に、各検討項目で得られた結論などを記す。

#### (1) クローン牛の食品としての安全性

##### 1) クローン牛の育成に関する知見

・（本研究で得られた）以上の知見は、(1) とくに、体細胞クローン牛において、流死産及び生後直死の頻度が高いこと、(2) 現時点で、このような発生以上の原因は不明であること、(3) しかし、生後1ヶ月齢までで死亡を免れた個体は、雌雄ともにその後順調に発育し仔を産することができること、(4) そのような個体の死亡例に、クローン牛特有の病理所見は認められないことを示している。

##### 2) クローン牛の生理機能に関する知見

・（本研究で得られた）以上の知見は、生後直死を免れて順調に発育するクローン牛個体については、繁殖機能及びその他生理機能が、一般牛のものと同等であることを示唆している。

##### 3) クローン牛由来乳肉の成分

・（本研究で得られた）以上の知見は、肉及び生乳の成分について、毒性影響を含め、クローン牛と一般牛との間に著しい差がないことを示している。

##### 4) クローン牛の食品としての安全性について

・ 現在までに得られている知見から、受精卵ク

ローン牛や体細胞クローン牛については、従来技術に生産された牛にはない特有の要因によって食品としての安全性が損なわれるとは考え難い。

・ クローン技術は新しい技術であるために、クローン牛由来の食品の安全性については、慎重な配慮が必要である。

・（クローン牛への人獣共通感染症等疾病への罹患や乳肉における有害化学物質の残留などへの）こうした配慮の下に、その安全性を危惧させる要因が新たに検知された場合には、速やかにその要因を排除できる対応が必要であろう。

#### (2) 家畜繁殖技術研究の歴史的展開

この部分では、牛を中心とする代表的な家畜繁殖技術研究の歴史的な展開と技術手法を解説することにより、体細胞クローン家畜の安全性に関する指標となることを主眼とするものと位置づけられている。

一連の解説と考察の中で、体細胞クローン牛の安全性に関する調査結果を取りまとめる上で有用な以下の指摘がある。

・ 体細胞クローン産子の発育性、繁殖性、生理特性などを注意深く観察しながら、その有用性について最終的な結論を得る必要があることは明白である。

・ 今後ともこれらクローン牛生産の動向、特に出生状況や発育状況については、全国で出生したクローン牛についてのデータを集積し、詳しく検討する必要がある。

#### (3) クローン牛の食品としての安全性におけるミトコンドリアの問題

・ クローン牛で死亡するものの中には、細胞核とドナー細胞由来のミトコンドリアの不適合が原因である可能性を排除することはできないが、自然界においてもヘテロプラズミーが存在することを考えると、クローン牛におけるヘテロプラズミーがヒトの生存に悪影響を及ぼすような毒性、病原性を示す可能性は考えにくい。

#### (4) 核の初期化と異常発生

1) 核の初期化機構について、

- ・核が初期化される機構は、受精卵クローンと体細胞クローンでは異なる。
  - ・クローン動物の作出効率は動物種によって異なる。
  - ・異常動物の発生頻度は、細胞の由来や核移植方法によって異なる。
  - ・なぜ体細胞クローン個体に、種々の異常が頻発するかはあきらかにされていない。
- 2) 体細胞クローン後代動物について
- ・体細胞クローン個体を繁殖に用いた場合、次の世代にはクローン個体に認められたような異常はみられていない。

## 【参考2】「FDAによるクローン家畜の安全性に関する報告書 (Animal Cloning: A Risk Assessment) ; 2008 (平成20) 年」の概要

米国でも、わが国同様、多数の体細胞クローン牛が生産されている（しかし、わが国のような国による体細胞クローン家畜の調査は行われていない）が、わが国と同様、これら家畜が生産した畜産物の出荷自粛が要請されている。このような背景のもと、米国FDAでは、2008（平成20）年1月15日、体細胞クローン牛の健全性及びそれら動物が生産した乳肉の安全性を考察した約900ページにわたる膨大な報告書を公表した。この報告書は、2003（平成15）年10月21日にFDAが公表した体細胞クローン家畜の安全性に関する報告書（要旨）の本文部分に相当する。したがって、FDAでは、少なくとも3年以上の歳月をかけて体細胞クローン家畜の安全性に関する報告書を練り上げてきた。

この報告書の取りまとめでは、まず、米国FDAの獣医学センター（CVM）が、家畜（牛、豚、羊及び山羊）の体細胞クローンについての入手可能な情報に基づく科学的な考察を実施し、次に、この報告書に対する外部委員（3名）の査読を実施した。この報告書では、体細胞クローン技術を含む一連の生殖補助技術、体細胞クローン技術が動物の健康に及ぼす影響、体細胞クローン家畜やその後代に由来する食品の消費に伴う危惧を873件の引用文献と4件の未公表データ（付録として報告書に添付）に基づき考察している。したがって、この報告書は、体細胞クローン家畜やその後代の健全性やこれら動物が生産した乳肉の安全性に関し、現時点で最も網羅的に文献情報を収集し、包括的に考察した資料といえる。ただし、残念なことに、和文報告書として公表されているわが国の膨大なデータは、「クローン牛の生産物性状調査事業報告書（（社）畜産技術協会；2002（平成14）年）」の一部（英訳された資料が付録IとしてFDA報告書に掲載）を除き、FDAの報告書では全く触れられていない。

この報告書の全7章に記載されている内容は、①報告書の概要、②体細胞クローン技術をはじめとした生殖補助技術の概要、③リスク評価手法の開発、

④体細胞クローン動物とその後代におけるエピジェネティックな初期化の推定、⑤体細胞クローン技術がクローン家畜の健康に及ぼすリスク、⑥体細胞クローン家畜と後代に由来する食品の消費に伴うリスク、⑦要約と結論、である。

以下に、①～⑥の概要を紹介する。

### ①報告書の概要

この報告書で実施したリスク評価は、体細胞クローン技術が動物に引き起こす可能性のあるハザードの本質を特定し、かつ性格づける質的な分析の結果である。この分析の際、現在、米国内で利用される他の生殖補助技術（人工授精、発情同期化、胚移植等）が動物に及ぼす可能性のあるハザードを比較対照としている。リスク評価におけるクローン家畜の検証事項は、対照とする生殖補助技術で生産された家畜の対応事項との相対的比較として論じられるため、ある検証事項に対する最も強い肯定的な結論は、「リスク増加なし」となる。したがって、たとえば、体細胞クローン家畜のある健康項目において「リスク増加なし」の評価となった場合は、その健康項目については、体細胞クローン技術がその他の生殖補助技術よりも悪い影響を及ぼすリスクは増加しないことを意味する。一方、体細胞クローン家畜に由来する乳肉の食品安全性にこの評価法を適用し、「リスク増加なし」の結論が得られた場合、クローン家畜に由来する乳肉は、生殖補助技術により生産された家畜に由来する乳肉よりも食品安全性のリスクは増加しないこと、すなわち、体細胞クローン家畜に由来する乳肉の食品安全性は日常的に利用している一般牛の乳肉と同等であることを意味する。他の全てのリスク評価と同様、この報告書の取組方法や取り扱ったデータには何らかの不明確な部分が存在する。その不明確な部分については、不明確の程度やそれが生じてしまった理由をできるだけ説明するようにしている。

### ②体細胞クローン技術をはじめとした生殖補助技術の概要

生殖補助技術は、1世紀にわたり畜産分野で広範に利用されてきた。特に、人工授精は、数百年にわたり実践されてきた。これらの技術は、自然交配へ

の部分的な補助から体細胞クローン技術までの連続した体系をなしている。目標とする表現形質をもつ家畜の選抜・増殖や国内家畜群の改良の加速化のため、生殖補助技術が用いられてきた。たとえば、人工授精では、交配作業における種雄牛の直接的な関与をなくすことで、交配の地理的制約を取り除ける。それによって、凍結精液という形で優秀な遺伝子を広範囲に配布できる。

現在、良く利用される生殖補助技術では、生産される動物の表現形質が受精時の偶然に左右される。卵子と精子の合体により、父と母にそれぞれ由来する遺伝子の組換えがおきるため、受精は「遺伝子攪拌」とも称される。育種家の観点では、有性生殖で得られる産子の表現形質は予測不能である。これは、雌雄の交配で生産される個体の特性は、推定はできるが、正確な予測はできないことを意味している。したがって、最も進んだ生殖補助技術である体細胞クローン技術は、受精過程を必要としないため、遺伝子攪拌を受けるリスクなしに、既知の遺伝形質や表現形質を広めることができる。このように体細胞クローン技術の育種における最も直接的な影響は、表現形質が既知のゲノムを増殖できることである。また、体細胞クローン技術を利用することで、繁殖能力を失った個体や既に死亡している極めて優良な動物の復活も可能である。ただし、この技術は、体外受精、胚分割などの比較的新しい生殖補助技術と同様、産子や仮腹雌に対して既知の症例として知られている何らかの悪影響をもたらす。

### ③リスク評価手法の開発

リスク評価は、あらかじめ定められた条件に暴露される科学的モデルの中で存在が予測されるハザードを特定するために、あるいは、想定された条件で暴露された際に現れる現象のひどさの程度とその現象の発生頻度を評価するために用いられる科学的な方法である。定性的な面からみると、リスクとは、暴露と有害物質の本質との相関性、あるいは、暴露とそれにより見込まれる結果を関連づけた際に見込まれる一連の経過と考えることができる。

体細胞クローン技術に伴う家畜へのハザードやリスク、また、体細胞クローン家畜に由来する乳肉を食品として利用する際のハザードやリスクの明確化

に重要なことは、(1) ハザードとリスクを同定しておくこと、(2) 手元にあるデータがリスクの可能性を明確にする範囲を決めておくこと、(3) 残されている不明確な点の特徴を明らかにしておくこと、(4) リスク評価に最も適したリスクの定義を選択しておくこと、の4点である。

体細胞クローン技術が体細胞クローン家畜やその仮腹雌の健康に及ぼすリスクならびに体細胞クローン家畜に由来する乳肉を人が利用する際のリスクを、獣医学センター (CVM) が開発した臨床生物学的な体系的な手法 (Critical Biological System Approach (CBSA)) の枠組みで整理した情報で評価した。この評価手法では、体細胞クローン家畜におけるライフサイクル上の発達段階を、【発達段階1 (妊娠と分娩)】ドナー細胞とレシピエント卵子の細胞融合から胎子発育に至る段階、【発達段階2 (周産期)】妊娠後期から母畜の陣痛開始、分娩、分娩直後数日間の不安定な時期に至る段階、【発達段階3 (幼若期)】誕生から春機発動 (性成熟の開始) に至るまでの段階、【発達段階4 (繁殖能力の発達と機能)】春機発動からのクローン動物の繁殖活動に至る段階、【発達段階5 (春機発動後の成熟と加齢)】成長、増体、疾病罹患、加齢等を含む繁殖以外の段階、の5段階に区分している。

それぞれのリスク評価事項の特性により、分析に用いるデータの評価方法が規定される。たとえば、動物の健康に及ぼす体細胞クローン技術の悪影響を確認するためには、体細胞クローン子畜とその仮腹雌の両方を対象とする必要がある。体細胞クローン家畜の成長とそれが正常な発育である可能性を評価する際は、人工授精や体外受精、受精卵クローン等の他の生殖補助技術との比較に重点を置いた。体細胞クローン動物に由来する乳肉を食品として利用する際のリスクを検討する場合、重大な異常を有する体細胞クローン家畜を分析から除外し、体細胞クローン技術の操作過程で生じる固有かつ軽微なハザードの分析に重点を置いた。今回実施したリスク評価では、体細胞クローン技術が動物の健康へ及ぼす影響を評価するために用いた最も詳細な分析データとして、個体ごとの生理学的検査や血液生化学検査の測定データを利用した。また、クローン家畜に由来する食品の消費に伴うリスクに関する結論を得るた

め、CBSAに基づく動物の健康に関する知見は、食品の成分分析の結果を勘案して検討された。

なお、同定された各々の悪い結果については、クローニングに伴う原因とそれに伴う結果についての経験的事実の重みづけが、他の要因または過程との関連性を示している経験的事実に対して行われた。

#### ④体細胞クローン家畜とその後代におけるエピジェネティックな初期化の推定

エピジェネティクスとは、分化及び細胞増殖の過程において生じる遺伝子発現能力の持続的な変化に関する学問体系として定義される。哺乳動物の胚では、発育の過程で重要なエピジェネティック初期化を2度受ける。これらは両者とも体細胞クローン技術と密接な関係がある。初期化の1つは受精直後に起きるもので、着床前の初期化と呼ばれる。もう1つは、精子や卵子の形成の際に起きる。一般の生殖補助技術を適用した際、着床前の初期化は受精後に起きる。しかし、体細胞クローン技術を適用した際には、ドナー細胞とレシピエント卵子の細胞融合後に初期化が起きるため、この時の悪影響が異常な体細胞クローン胚の増加に直結しているのかもしれない。このように、体細胞クローン胚を作成する際の初期化が、体細胞クローン動物の異常に関与している可能性がある。しかし、後代動物は体細胞クローン家畜の有性生殖の機能で生産される精子や卵子に由来する個体であるため、初期化異常は後代動物では無縁のようである。

クローン動物の生産効率 (例えば、生きて産まれた子畜と移植胚数との比較) は非常に低い。この低い生産効率の原因は、不適切なエピジェネティックな初期化にあるのかもしれない。体細胞クローン胚やその胚が発育した胎子では、体外培養操作を要する生殖補助技術を用いて作製された同じ発生段階の胚や胎子と同様、ゲノム全体あるいは個々の遺伝子レベルでのエピジェネティック初期化の異常が観察される。体外受精や核移植における低い成功率からわかるように、これらの生殖補助技術で作成された胚の多くには致死性の異常がある。しかし、発生に成功した少数のクローン胚は、正常な外観や機能を有する産子となる。その場合の体細胞クローン胚は、受精による胚と同様の初期化を受けているようであ



る。ただし、生存し、かつ健康に見える体細胞クローン動物でも、受精に由来する動物と比較して、あるレベルのエピジェネティック上の相違があるのかもしれない。しかし、これらの相違は、動物の福祉、成長する能力ならびに正常な発育に悪影響を及ぼさないようである。

CVMは、体細胞クローン家畜に由来する乳肉に、食品として利用される際のリスクがある場合、他の生殖補助技術で生産された動物で認められるものと同等の不適切なエピジェネティック的な初期化が、そのリスクの原因となるものと想定している。特に、体細胞クローン技術による操作でエピジェネティック的に異常となった遺伝子であっても、動物のゲノムを構成する遺伝子自体は「正常な」遺伝子であること、また、クローン胚の遺伝子は遺伝子組換え技術によって他の生物から導入されたものではないことを指摘しておくことは重要である。一方、体細胞クローン家畜の後代は、食品として安全性の懸念はない。その理由は、見かけ上健康で繁殖能を有するクローン動物に幾分かのエピジェネティック的な初期化のエラーが存在していても、体細胞クローン家畜による新しい精子や卵子の形成を伴う自然交配の過程においてそのエラーがリセットされると期待されるからである。

#### ⑤体細胞クローン技術がクローン家畜の健康に及ぼすリスク

クローニングに伴い動物にもたらされる潜在的なハザードを同定し、もたらされるリスクを評価するため、5つの発達段階（妊娠と分娩、周産期、幼若期、繁殖及び春機発動以降）の健康状態に注目した。クローン胎子を妊娠している母牛の健康リスクも考慮した。その際、体細胞核移植によりもたらされる健康状態を、他の生殖補助技術によりもたらされるものと比較した。クローニングに伴う動物のリスクに関する結論は、クローニング過程が適用される動物（例えば、牛や羊の仮腹雌やクローン）では、健康障害のリスクが増加する。牛や羊のクローンにおけるリスク増加は、ライフサイクルの初期に限定されるようである。もたらされる悪影響はクローニングに特有ではないが、体細胞核移植で生産された動物に認められる異常の発生率は、他の生殖補助技術

で生産された動物よりも増加する。

体細胞クローン胎子を妊娠している牛や羊の仮腹雌は、妊娠期間と分娩の間の健康リスクが増加する。これらの問題には、胎盤における成長や機能の異常、胎子の巨大化による胎膜水腫や難産のような妊娠後期の合併症がある。妊娠後期における胎子の過度の成長や合併症は、過大子症候群（LOS）と呼ばれている。このような状況は、体外培養過程を含む他の生殖補助技術でも発生するが、低頻度である。牛や羊とは対照的に、クローン胎子を受胎している豚や山羊では、妊娠中に合併症が発生するリスクは増加しないようである。

クローンが生まれた以降の健康に関するリスクは、動物種によって明確に異なる。豚や山羊のクローンでは、周産期の罹患率や死亡率の発生は増加しないようである。しかし、牛や羊のクローンでは、他の生殖補助技術で生産したものと比較して、周産期の罹患率や死亡率が増加する。過大子症候群に伴う周産期のクローンにおける臨床所見には、呼吸障害、起立困難、臍帯肥大、体温異常、ナックル及び主要臓器の異常発達に伴う症候群がある。クローン動物の生存には、臨床所見のひどさと新生子管理が関係しているようである。

周産期と同様に、幼若期の罹患率や死亡率のリスクは、動物種により異なる。自然交配や補助生殖技術で生産された動物と比較して、クローン牛では、およそ6カ月齢まで、罹患率や死亡率のリスクが増加する状態が続く。これらのリスクは、周産期以降も消えずに残っている初期の発育段階に発見された異常の後遺症によるらしい。それとは対照的に、豚と山羊のクローンは、幼若期における罹患率や死亡率のリスク増加はないようである。豚や山羊のクローンでは、先天的異常の悪影響を免れたクローン牛と同様、幼若期を通じて健康で、正常な生長や発育を示すようである。

春機発動期に近づいたクローン動物において、健康障害のリスク増加は、評価したどの動物種でも報告されていない。雌雄のクローン動物では、正常な繁殖機能を有し、有性生殖によって正常な産子を生産できる。最後に、得られた情報は、成熟したクローン動物は、正常で健康であること、この発達段階における健康リスクは、一般の動物と比較しても増