

体細胞クローン家畜由来食品に関する主な知見

(本資料は事務局で暫定的に整理したものであり、今後、
審議における精査により修正が有り得る。)

1. 体細胞クローン家畜の健全性

- 1-1 体細胞クローン家畜の健全性
 - 牛
 - 豚
- 1-2 エピジェネティック等
 - SCNTにおけるエピジェネティック
 - 初期胚における脱メチル化と再メチル化
 - 発生後期におけるエピジェネティックなリプログラミング
 - 遺伝子の発現と発達
 - エピジェネティックな多様性に対する技術の貢献
 - ミトコンドリアのヘテロプラスミー
 - テロメア長の変動
 - ジェネティックな側面
 - 配偶子リプログラミングの表現型
 - 次世代への伝達
 - 表現型の異常
- 1-3 体細胞クローン家畜の後代の健全性
 - 牛
 - 豚

2. 体細胞クローン家畜及びその後代に由来する食品

- 2-1 成分比較
 - 乳
 - 牛肉
 - 豚肉
- 2-2 血液性状
 - 牛
 - 豚
- 2-3 アレルゲン性
 - 乳
 - 肉
- 2-4 タンパク質の消化性
 - 乳
 - 肉
- 2-5 変異原性
- 2-6 飼養試験
 - 乳
 - 肉

(参考)

ART	生殖補助技術
AI	人工授精
ET	体内受精卵移植
IVF/IVP	体外受精卵移植
NT	核移植
BNT	受精卵核移植
SCNT	体細胞核移植
LOS	過大子症候群

項目	内容	引用文献	文献
1. クローン動物の健全性			
1-1 クローン動物の健全性			
牛			
1	13歳のホルスタイン種雌牛から3種の異なる組織由来のクローン胚発成功率を調査した。皮膚線維芽細胞 (34%, n=110)、乳腺上皮細胞 (23%, n=96) より卵丘細胞 (57%, n=92) が高い胚盤胞発生率であった。卵丘細胞核移植 (NT) 胚を受胎牛に移植し6頭 (5.5%, n=109) が、皮膚線維芽細胞NT胚から4頭 (7%, n=57) が分娩まで至ったが、乳腺上皮細胞杯の受胎牛への移植 (n=34) では分娩まで至らなかった。死亡したクローンと対照の組織及び生存しているクローンの胎盤組織についてX染色体関連遺伝子の発現を調査した結果、X染色体不活化が生存クローン雌牛で正常に行われていたが、死んだクローンで不完全であった。同じ発生時期で単為発生胚とSCNT由来胚の細胞数の違いがあるか調べたところ、調べた全ての時期でNT胚は単為発生胚より少なかった (5日目桑実胚:NT胚 35.1 ± 1.1 , n=48、単為発生胚 43.5 ± 1.5 , n=58、7日目胚盤胞期:NT胚 81.0 ± 3.7 , n=46、単為発生胚 93.8 ± 5.6 , n=48)。	Xue et al., 2002	870
2	クローン牛誕生までの発生と生存を調べるため、2品種 (ホルスタイン、中国のred-breed黄牛) の成牛由来の顆粒膜細胞、2品種のホルスタインとホルスタイン胎子由来の皮膚線維芽細胞、1頭のホルスタイン胎子由来の卵管細胞をドナー細胞として比較した。胚盤胞発生率は成牛由来の皮膚線維芽細胞の1種が最も低かった (胚盤胞/融合個数: 253/906、27.9%) が、もう一方の成牛由来線維芽細胞 (52/132、39.4%) は胎子由来の線維芽細胞 (1294/3412、37.9%) と同様であった。胎子卵管細胞の胚盤胞発生率 (456/1098、41.5%) は最も高かった。合計346個の7日目胚盤胞を171頭の受胎牛に移植した。60日目の妊娠率は34.5% (59/171) で25頭の代理母から27頭の子牛が生まれた。出生した子牛が少ないため、細胞種による違いは認められなかった。生まれた27頭の子牛のうち、8頭は周産期に死亡し、別の7頭がその後に死亡した。7頭はLOS (肝臓、心臓、胃腸の欠陥、呼吸困難) が原因で、8頭は管理ミスで死亡した。	Gong et al., 2004b	255
3	IVP胚と比較しSCNT胚の高頻度の不受胎・流産と胎盤異常の根本的な原因は、培養培地を含む要因の数と組み合わせに関係しているかもしれない。	Thompson, 1997, van Wagtenonk- de Leeuw, 2000, Gardner and Lane, 2005	758 795 244
4	3品種の牛 (ブラウンスイス、矮小ゼブ、2種類のシンメンタール) の卵母細胞と、ブラウンスイス雄牛の顆粒膜細胞を用い、核と卵細胞質の違いがSCNTの結果に影響を及ぼすか調査した。4種のSCNT胚が生産された。すべての妊娠牛の生存胎子を確認するため妊娠80日目に子宮内容物を回収した。AI胎子と比較してSCNT胎子は、より重く、胸囲は大きく、頭尾長:胸囲 (牛の大きさの標準測定値) の割合は低い傾向があった。生存した胎子の割合は卵質の由来に影響し、矮小ゼブの卵子を使用した胎子は他の3種由来のより高い傾向があった。最も低い生存率だったのはシンメンタール種の一つの種であった。	Hiendleder et al., 2004b	302
5	生殖隆起細胞由来の胚を用いてリクローニングにより1頭のホルスタイン雄牛を得た。リクローン胚を受胎した5頭のうち2頭は妊娠30日目以前に流産し、1頭は胎膜水腫で203日目に流産、1組の双子は受胎雌のケトン症により出生時に死亡した。そして、5頭目は胚細胞株以外で作出した最初の牛のクローンをもたらした。	Forsberg et al., 2002	227
6	SCNTにドナーとして1頭の雄成牛の耳の細胞を用い、32個のクローン胚を作成し、17頭の牛に移植したところ、10頭が妊娠した。5頭は妊娠160日目以前に流産し、もう2頭は羊水過多症 (これらの状態は胎膜水腫とも言える。) で流産した。3頭の子牛が生まれたが、1頭は心臓欠陥のため11日齢で安楽死させた。	Forsberg et al., 2002	227

項目	内容	引用文献	文献
7	13歳齢のホルスタイン種高泌乳牛と6歳齢のジャージー種牛の細胞をドナーとして、ホルスタイン種に移植した。移植胚を基に生存産子を測定した全体の成功率は、ホルスタイン種約5%、ジャージー種約10%であった。品種間の生産率に2倍の違いがあるが、頭数が少ないため統計的な有意差は無い。ホルスタイン種クローン胚を受胎した受胎雌牛の流産率は68.4%でジャージー種31.8%の約2倍であった。ジャージー種クローンを妊娠した受胎雌牛では難産は認められなかった。これは、ホルスタイン種胎子に比べジャージー種胎子のサイズが小さいからと考えられる。妊娠期間と生時体重はこれらの品種の正常範囲内であった。ジャージー種に比べホルスタイン種の生時体重のばらつきは大きかったがLOSの兆候は認められなかった。核移植に用いた2種の細胞株は同じ条件で培養したことから、細胞株（遺伝形質）の違いが原因かもしれない。	<i>Yonai et al., 2005</i>	886
8	体細胞が核移植の前に血清を欠乏させた群では、血清を補われた群の胚を受けた受胎雌牛と比較し、多くの受胎雌牛の妊娠が確認された。血清欠乏群の9回の妊娠のうち8回は発生初期で損失し、9番目の妊娠も妊娠後期に損失した。早い妊娠損失は血清投与群で低く、（4/11の胚が移植後50日間で損失）、後期妊娠損失が始まる妊娠174日目に、この群からのジャージー牛1頭だけが生存した。残りの妊娠の6頭は、174~255日目に尿膜水腫となり胎子は死亡した。生き残ったクローンは9ヶ月までは健康であった。2頭の妊娠牛に対し、260日と271日に緊急帝王切開を実施したが、これらの子牛は1週間生存しなかった。生き残った子牛は9ヶ月で死亡した。	<i>Lawrence et al., 2005</i>	417
9	G1期の胎子の線維芽細胞をドナー細胞として使用し成功した。同じ受胎雌牛で、異なる2頭の雄牛胎子からの2系統の細胞を使用した。6細胞期（3日）以上生存した全ての胚は6日目までに桑実期/胚盤胞期まで発生が続いた。これらの胚盤胞の10個を10頭の受胎牛に移植し9頭の生存子牛を得た。出産は平穏無事であった。細胞系統による相違があり、一つの系統からの3頭の子牛は、他の細胞系統からの6頭の子牛より重い傾向があった。これらの3頭の重い子牛のうち1頭は起立せず2日後死亡した。	<i>Urakawa et al., 2004</i>	775
10	胎子の線維芽細胞から発生したG1又はM期（細胞分裂で細胞分裂が起こる時期）の胚を比較して、G1のSNCT胚は、M期の細胞より胚盤胞の発生が高かった（31%対16%）。5頭の受胎雌牛だけに胚を移植し、3頭が妊娠30日目に妊娠と診断され、1頭の生存子牛を出産した。移植された胚の全てがG1期の体細胞から発生したものだ。その1頭の子牛は出生2日後に死亡した。	<i>Ideta et al., 2005</i>	326
11	IVP胚に由来する胎子の胎盤葉で胎盤性ラクトゲン（PL）と妊娠特有タンパク質B（PAG-1と同族）の濃度が180日間の妊娠で終わった生体内のET胎子と比較し、増加していることが判った。IVP胚生産のため、LOS妊娠を誘発する10%牛胎子血清と黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール17βの混合物を含んだ培養方法を利用した。	<i>Bertolini et al., 2006</i>	44
12	IVPとSCNT胚の胚盤胞への発生を異なる段階（卵母細胞成熟と胚培養ステージ）で異なる培養成分を使用して比較した。IVP胚は使用した培養培地にかかわらず胚盤胞への発生率は相似していたが、SCNT胚では2%去勢牛血清を含む合成卵管液で培養した方が、胚盤胞の発生率がよかった。	<i>Mastromonaco et al., 2004</i>	493
13	胎盤異常はAIや自然交配で生まれた牛、山羊、豚の胎子の損失の原因と考えられる。	<i>Lucy, 2001, Engeland et al., 1997, Vonnahme et al., 2002</i>	479 200 808
14	羊と牛のクローンの胎盤で異常な胎盤葉が存在している。	<i>Farin et al., 2001, Chavatte-Palmer et al., 2002, Heyman et al., 2002a, Lee RS et al., 2004, Batchelder, 2005</i>	214 121 297 432 31
15	数は少ないが、異常な胎盤葉は“正常な”胎盤葉より大きく、重く、物質交換のための表面積が大きい。IVPの拡大した胎盤表面積は、基質の摂取と運搬能力の増加を示唆する。	<i>Bertolini et al., 2004</i>	43

項目	内容	引用文献	文献
16	妊娠50、100、150日目のSCNT胎子の胎盤を検査した。これらの時期は、胎盤葉形成が完了する前（50日）、胎盤葉形成が完了した直後（100日）、水腫が最初に検出されるかもしれない時期（150日）に概ね対応している。NT胎子では50日目には胎盤葉形成、血管新生が始まるが、AIやIVPの対照と比較し、胎盤葉形成を成功した胎盤葉は少ない。50日目に5/10のNT胎子では、胎盤葉で良好な血管新生を示したが、2/5のAI胎子とIVP胎子は青白い胎盤葉であった。しかし、100日目に、NT妊娠の宮阜の平均数はAIやIVP群より少なかった（それぞれ58±9、103±15、99±16）。100日目のNT群の胎盤葉数は減少したが、他の群と比較し宮阜の全重量はNT胎子で有意に高く、低下した数を補う試みと示唆される。NT胎盤葉はAIやIVP胎盤葉より大きく、AIやIVP胎盤葉が典型的に平坦で円盤状であるのに比べ、厚く、こぶし状の形をしていた。	<i>Lee RS et al., 2004</i>	432
17	妊娠60日目のAIとSCNTによる黒毛和種間の胎盤性ラクトゲン(PL)と妊娠に関連する糖タンパク(PAG)の表現の違いについて記録した。妊娠は30と60日目の超音波検査と胎子の鼓動の確認により診断した。妊娠60日目に受胎が確認された牛はと殺し、検査のため子宮と胎盤組織を取り出した。遺伝子発現の違いは、牛の妊娠に関連する遺伝子が少ないか持っていないNT胎子が含まれていたことは注目に値する。もし妊娠が続いていたなら、これらの妊娠は自然に失敗したであろう。SCNTの胎盤はAIの胎盤と比較して、これらの組織の形と数が多胎盤の発現と同じように不十分な小丘の発現を示した。SCNT胎盤の多胎盤領域は、絨毛がよく発生した厚い多胎盤を持つAIの胎盤と比較し、弱々しく平坦であった。SCNT多胎盤の数はAI胎盤のおよそ半分であった。	<i>Hashizume et al., 2002</i>	281
18	AIや体内胚によるETと違い、牛のIVPとSCNT妊娠の損失は妊娠の全ての時期で発生し、一般的にSCNTはIVPより妊娠後期に流産が起こる。	<i>Farin et al., 2006</i>	216
19	クローン牛の妊娠は、妊娠の第2期と後期の間に損失されており、水腫、拡大した臍、異常な胎盤の報告が伴っている。	<i>Batchelder., 2005</i>	31
20	受精卵及び体細胞クローンの妊娠中期、後期における自然流産の主な原因は胎盤の発生異常である。	<i>Wells et al., 1999, Farin et al., 2001, Chavatte-Palmer et al., 2002</i>	833 214 121
21	SCNT、AI、IVPの妊娠50日での妊娠率は同様（それぞれ65%、67%、58%）であるが、それ以降SCNTの妊娠率は低下した。150日目にSCNT胚の受胎牛の40%だけが妊娠していた。AIとIVPの妊娠は、この期間において低下していない。妊娠100日目の胎子の平均体重は3グループ間で違いはない。しかし、多くのSCNT胎子はIVP胎子（5/6対1/4）と比較すると、前述したAI胎子の平均体重（283±2g）の2標準偏差であった。同様の傾向は150日目の胎子でも確認できた。AIやIVP胎子と比較して、SCNT胎子の肝臓と腎臓は大きく、3頭のNT胎子の1つの肝臓と腎臓は、脂肪浸潤であった。	<i>Lee RS et al., 2004</i>	432
22	分娩までの生存率は、核ドナー細胞の細胞周期に依存し異なった。G0期（外観上分裂していない細胞）とみられる細胞を核移植に使用したところ、早い時期で高い妊娠の損失を示したが、妊娠120日目以降、損失はなく、水腫も無かった。分割し始めた細胞（G1期）は分娩までに高い損失（妊娠120日目以降21/43が損失）があり、水腫の発生率は高かった（妊娠の18/43（42%））が、G0細胞のクローンより出生後の生存率は高かった。	<i>Wells et al., 2003b</i>	835
23	全てがSCNTによるクローンの研究ではないが、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日以上継続したクローン胎子の妊娠例中では17%であった。	<i>Pace et al., 2002</i>	566

項目	内容	引用文献	文献
24	尿膜水腫の兆候のある18頭のSCNTで妊娠している受胎雌牛を選択し、10頭の正常なAIや6頭の正常なIVF妊娠と比較した。妊娠牛は妊娠180～280日でと殺し、胎子と胎盤を取り出し計量した。取り出した胎盤は目視検査、組織学的検査を行った。尿膜水腫を伴ったクローン牛の妊娠においては、胎子の過成長に先行し胎盤が過成長しており、胎盤葉の重さは妊娠220日目のAIやIVFに由来する胎子より軽かった。胎盤葉の数はAIとIVFでは差はなかったが、SCNT妊娠における胎盤葉数は、妊娠期間により増加傾向を示した。SCNT群では、2つの異なった集団（胎盤葉の重さと数が正常であると考えられた範囲の中にあるもの。得られた数からの予想より胎盤葉の平均重量が重かったもの。）を確認した。SCNT胎盤からの胎盤葉の中には、組織学的検査において、小さい核で平たくなった子宮上皮が明らかになった。胎子の結合組織（胎盤葉）は浮腫がなくても拡大され、一部のSCNT胎盤葉は細胞密度の減少と血管拡張の状態であった。発生したところが胎盤葉の中でないのにもかかわらず浮腫が確認された。	<i>Constant et al., 2006</i>	151
25	水腫は牛の一般集団における7,500回の妊娠で1回起こると見積もられている。IVP胚を移植された牛と羊の発生率は高く、一つの研究では、牛のIVP妊娠200回に1回の確率、又は0.05%と見積もられている。	<i>Hasler et al., 1995</i>	284
26	牛のIVP妊娠の28回のうち1回（4%）が水腫だった。	<i>Block et al., 2003</i>	63
27	SCNTの受胎牛の42%が120日間の妊娠で妊娠失敗を経験し、これらの中、後期の失敗の58%は水腫の結果と考えられるかもしれない。	<i>AgResearch, NZ</i>	
28	胎子及び成牛由来のSCNT胚受胎牛の20頭中3頭（15%）に妊娠6ヶ月から分娩の間に重い尿膜水腫を確認した。また、別の21頭のSCNT胚受胎牛のうち5頭（24%）から妊娠後期の異常が超音波検査により検出され、受胎牛は妊娠155～233日で安楽死させられた。重い尿膜水腫が検死で確認され、これらの妊娠からの胎盤葉の大きさ（対照の46.7±22.7gに対して142.3±61.7g）を測定した。IVFの妊娠では異常は無かった。	<i>Heyman et al., 2002</i>	297
29	牛胎子線維芽細胞由来クローンの妊娠120日後に高率の妊娠損失があり、その86%（18/21）は水腫が原因にであった。	<i>Wells et al., 2003b</i>	835
30	37頭のクローン牛、13頭のET、10頭のIVP妊娠を超音波で検査したところ、クローンの妊娠は胎子水腫（13/37）、胎盤浮腫（21/37）、尿膜水腫（5/37）と高い発生率であった。胎子水腫の大部分（12/13）は胎盤浮腫を発症した。これらの合併症の多くは妊娠損失をもたらした。胎子水腫を経験した1頭と胎盤浮腫を伴う3頭のクローン牛だけが出生し、これらの4頭の子牛のうち2頭だけが生き残った。ETやIVPの対照では水腫を発症しなかった。	<i>Panarace et al., 2007</i>	568
31	AI、IVP、SCNT牛胎子の生存と発生を妊娠50、100、150日で調査した。50又は100日目の胎膜の液量に著しい違いはなかったが、妊娠150日間の胎膜の総液量はSCNT胎子（n=8）でIVP胎子（n=4）と比較し有意に高かった（8,033±1,800ml対5,088±698ml）。AI胎子の平均胎膜液量は6,500±444mlであった。クローン胎子の中で胎膜の重量と液量に高い変異があり、8頭中2頭のSCNT胎子が特に高い尿膜液量（20と12L）であったことが、クローンの平均胎膜液量が高かった主原因である。これらの2例は発症している水腫を示した。3頭目のSCNT胎子の水腫の発症を疑ったが、この事例のデータが無かった。AIとIVF胎子の胎膜液量はあまり変化がなかった。	<i>Lee RS et al., 2004</i>	432
32	過剰な胎子の液体蓄積と腎臓及び胎盤の成長の不全に関連して、腎臓と胎盤の機能の損傷を示すかもしれない。	<i>Lee RS et al., 2004</i>	432
33	胎盤過成長が、新生子期に胎子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及び高フルクトース血症を引き起こす。	<i>Batchelder et al., 2007</i>	29
34	妊娠の全ての過程において、クローンの減少している胎子の頭尾長と胎盤葉幅を対照AI、IVPに由来する胎子と比較した。生きていた状態で生まれたものと妊娠後期で死んだクローンの間に、糖タンパク（PAG）濃度の違いはなかったが、後期まで妊娠が継続したクローンと比較し、早い段階（妊娠35～90日目）で流産したクローンのPAG濃度は明らかに低かった。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2006</i>	119
35	牛内在性レトロウイルス（BERV）が再活性化する可能性を分析し、有性生殖した牛とクローン牛で比較した結果、BERV配列は転写されず、RNAは、クローン、ドナー動物又は対照の血液からは検出されなかった。	<i>Heyman, et al., 2007</i>	295

項目	内容	引用文献	文献
36	妊娠34～63日目の妊娠初期にSCNT胚の絨毛細胞はMHCクラスIタンパク質を急送している。免疫学的に受胎雌と相性の悪い胚が流産したところで妊娠における炎症反応を示したので、子宮内膜でのリンパ球の蓄積に注目した。逆に、受胎雌の免疫機能と調和した胚は出産予定日まで生き残った。	<i>Davies et al., 2004</i>	162
37	受胎雌牛に移植された988個の牛クローン胚から、133頭が出生し、89頭(67%)が3ヶ月齢の離乳期まで生存した。	<i>Wells et al., 2003, Wells et al., 2004</i>	831 830
38	7頭のクローン牛の出生時に集めた胎盤の系統的な組織学的試験を行った。全てのクローンの胎盤で大きく変化した異常(中～重度の浮腫、拡張した血管、偶発的な胎盤形成、胎盤葉の大規模な欠損)を示した。対照の胎盤(n=9)では、異常は何もなかった。クローンの胎盤葉は対照のAI・ET由来産子における胎盤の平均値と比較して、数が少なく(67.4対98.3)、重く(6.05対3.84kg)、表面積が広く、また、バラツキがあった。1頭のクローン胎盤は毛の付着した脂肪と結合組織からなる塊が2つ含まれていたが、骨や器官の発生は示されなかった。これらはドナー細胞核を全能性(どんな組織にでもなり得る。)の状態にリプログラミングすることに失敗したことで、分化を完了しなかった胚によるものだろう。妊娠終了時に胎膜が完全に排出されなければ、受胎雌に危険(子宮炎)をもたらすかもしれない。	<i>Batchelder, 2007</i>	30
39	4頭の流産NT胎子、1頭の生存クローンの軟骨細胞を3頭の子牛と比較した。流産した胎子は脳細胞に最終的に分化したリンパ球に典型的にみられるDNA再構築を示したが、生存クローンは非クローン雄牛の精液から集めた軟骨細胞と同様、軟骨細胞中に再構築は認められなかった。	<i>Panelli et al., 2004</i>	569
40	自然分娩した黒毛和種クローン牛、AI牛、IVF牛と帝王切開により生まれたクローン牛の内分泌動態を調査した。生時体重、血中コルチゾール値、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、インスリン様成長因子(IGF)シグナル伝達経路の構成要素について調査したところ、帝王切開により生まれたクローン牛の平均体重はAI対照牛より重く、自然分娩したクローン牛とIVF牛の平均体重は、その中間であった。帝王切開で生まれたクローン牛はAI牛やIVF牛よりコルチゾールとIGF-1の値が低く、ACTH値は同等で、IGF結合タンパク2(IGFBP2)は対照牛より高かった。	<i>Matsuzaki and Shiga, 2002</i>	494
41	1頭の黒毛和種雄牛由来のSCNT胚10個から8頭(7頭は自然出産、1頭は帝王切開)が生まれた。2頭は未熟産子であった。8頭のうち4頭が死亡(熱射病による化膿性肺炎、羊水の誤嚥(2頭)、難産と助産の遅延)したが異常は見つからなかった。	<i>Kato et al., 1998</i>	363
42	ホルスタイン種、黒毛和種の耳線維芽細胞、ホルスタイン種の乳腺上皮(MGE)細胞に由来する体細胞を用いた。MGE細胞由来は45個の胚を作成し31頭の受胎牛に移植したところ、妊娠60日で3頭の受胎が確認され2頭の子牛が生まれた。1頭は妊娠279日に帝王切開により生まれ、体重は44kgであった。もう1頭は分娩誘起後の妊娠280日に自然分娩で生まれ、体重は45kgであった。線維芽由来細胞は43個の胚を37頭に受胎牛に移植したところ、妊娠60日で5頭の受胎が確認され2頭(ホルスタイン種1頭、黒毛和種1頭)の子牛が生まれた。黒毛和種線維芽細胞由来のクローンは臍帯動脈の内出血により生後6時間で死亡した。ホルスタイン種クローンの2頭は出生後貧血のため輸血を行ったが、現在は3頭とも健康である。	<i>Kishi et al., 2000</i>	382
43	13頭のSCNTクローンと、対照として5頭のAI、2頭のIVP子牛を比較した。13頭のクローンのうち5頭は帝王切開による娩出を必要としたが、7頭の全ての対照は助産なしで娩出した。クローン妊娠中の2頭の牛が妊娠250日で急速に拡張する尿膜水腫のため帝王切開により娩出した。	<i>Matsuzaki and Shiga, 2002</i>	494
44	体外やSCNTで生産された胎子、胎盤及び子牛の形態、生理機能、発育能力は、生体内で生産した胚のもの比較して、著しく異なる可能性がある。	<i>Farin et al., 2006</i>	216

項目	内容	引用文献	文献
45	8頭のクローン牛（ヘレホード種3頭、ホルスタイン種5頭）をAI牛3頭及びET牛6頭と比較した。ヘレホード種のクローン牛はその品種のET産子（31.4～48.0kg、n=3）より重かった（50.0～71.0kg）が、ホルスタイン種のクローン牛ではその品種のET産子と同等の生時体重（37.1kg、39.4kg）であった。クローン牛は出生時と1時間後の赤血球数とヘマトクリット値が低かったが、その後は対照牛と違いがなかった。直腸の平均温度はクローン牛と対照牛とも同様に1時間以内に速やかに低下した。この低下はクローン牛でよりはっきりしていた（クローン101.4F°、対照102.9F°）。6時間後の体温調整はクローンと対照牛で同様だった。クローン牛の血中グルコースと乳酸値は生後24時間まで低かったが、48時間までに対照牛と同じになった。白血球数と白血球分画のパターンはクローンと対照牛に違いはなかった。ヘレホード種とホルスタイン種の両方のクローン牛にLOSに関連する臨床的症候が認められたが、AI由来の対照牛でも多くの同じ症候が認められた。	Batchelder, 2005, Batchelder, 2007a, Batchelder, 2007b	31 29 30
46	クローン牛（n=25）をAI牛（n=19）と比較するとヘモグロビン値はやや低いものの、正常範囲内であった。このヘモグロビン値の低レベル状態は生後65日間持続した後、AI牛と同じレベルに回復した。	Chavatte-Palmer et al., 2004	122
47	外観的な異常が見られた場合を除き、動物個体とその検査値についてクローン牛と非クローン牛との間にクローン動物に関する食品消費リスクを反映するいかなる違いは認められなかった。クローン牛は出生時に不安定な生理状態にあるが、出生後2ヶ月以内に検査値は回復すると考えられる。	Chavatte-Palmer et al., 2002, Cyagra, 2003	121
48	生直後から生後24時間目までのクローン牛の赤血球数、白血球数が有意に低く、胎子期から生直後の造血機能が低いことが示唆された。しかし、血液生化学分析ではグルコースを除く全ての項目で有意な差は認められなかった。	窪田ら, 2001	J-11
49	クローン牛の出生時の血液性状は、血清タンパクにおいて人工授精および体外受精子牛に比べ有意に高く、また、マグネシウム及び無機リンにおいても人工授精子牛に比べ有意に高い値であった。	谷山ら, 2006	J-13
50	クローン牛の赤血球数について、試験期間を通して正常範囲ではあったがクローン牛の方が対象牛より低く推移する傾向が見られた。	長野ら, 2002	J-15
51	クローン産子の白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値は、1～2か月齢の測定時では人工授精産子の測定値を下回る傾向が見られたが、3か月齢以後は概ね同レベルで推移した。	長谷川ら, 2005	J-16
52	クローン牛の血液生化学的性状については、正常の範囲内であり、対照牛と比較しても大きな差は認められなかった。	山口ら, 2005	J-32
53	分娩直後の組織検査や血液生化学検査で異常がみられても核移植特有の現象でないことが示唆された。	全国農業協同組合連合会・(株)機能性ペプチド研究所, 2001	J-12
54	クローン牛の中で器官の発生に相違があり、普通に見える1頭のクローン牛は、その胎子の大きさと発育段階を考えると腎臓が小さかった。生存しているクローンと対照としてIVPとAIの体温、血漿レプチン、サイロキシン（T4）、インシュリン様成長因子-II（IGF-II）を生後1週間目から15日目まで調査したところ、クローンは普通で健康に見えたが相違が認められた。クローンと対照の違いは50日間で解消した。	Chavatte-Palmer et al., 2002	121
55	SCNT牛（n=8）をET（n=6）とAI（n=3）と比較して、3頭のヘレホードクローン（n=3）の生時体重は50.0～71.0kgで大きかった。ET対照ヘレホード子牛（n=3）は31.5～48.0kgであった。ホルスタインクローン（n=5）の平均体重はET対照（n=3）と似ており（37.1、39.4kg）、ホルスタイン雌子牛の平均の範囲内であった。クローンは対照と比べ、出生時の赤血球数（ 6.8×10^6 、 8.6×10^6 cell/ μ l）とヘマトクリットは生後1時間まで低かったが、その後は対照と差異はなかった。白血球数と特異なパターンはクローンと対照で差異はなかった。クローンは出生後24時間の血糖値と乳酸値は対照より低かったが、生後48時間で差異はなくなった。	Batchelder, 2005	31
56	生後1ヶ月で死亡したクローン牛の病理解剖の結果、臓器の肉眼的異常及び細菌の検出は認められなかったが、肺の充血と白血球数の増加が認められた。	加藤ら, 2003	J-10
57	産子の生後の総タンパクが低い傾向にあった。	比嘉ら, 2002	J-2

項目	内容	引用文献	文献
58	生後1週間、クローン牛の体温はAI牛よりも高く数回の一時的な上昇（41℃まで、乳用経産牛の正常体温は38.5℃）が観察された。クローン牛の体温上昇は24～36時間持続し、薬剤による治療では回復しなかった。体温上昇中のクローン牛は湿らせたタオルで冷却し、換気をよくし室温を低下させることに努めた。細菌感染は認められず、一般血液検査値、臨床生化学検査値に変化はなかった。クローン牛と対照牛のサイロキシン（T4）の値を測定したところ、クローン牛は生後2週間低かったが、その後正常レベルに戻った。クローン牛の体温上昇とT4レベルの間に関係が見られなかったことから、高体温症例の原因は、褐色脂肪組織（BAT）の代謝亢進によると考えられた。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2002</i>	121
59	過大子症候群（LOS）は妊娠後期での変化と共に牛及び羊のクローンで観察され、周産期死亡の増加、胎子の過大、胎盤発育異常（胎子水腫発症率の増加など）、内臓の腫脹、疾病感受性の増加、突然死、吸乳の減少並びに呼吸及び起立の困難を引き起こす。	<i>Kato et al., 1998, Galli et al., 1999, Wells et al., 1999, Young et al., 2000</i>	363 239 833 889
60	出生時におけるLOSの発症率は、体細胞クローンでは13.3%であり、比較として受精卵クローンでは8.6%、IVF子牛では9.5%であった。	<i>Heyman et al., 2002</i>	297
61	体細胞クローニングの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、クローン子牛が皮膚、耳又は肝細胞由来であればLOS率は47%まで上昇することが観察されている。	<i>Kato et al., 2000</i>	364
62	過大子症候群（LOS）はクローンの妊娠で比較的高頻度で発生し、IVP、ET妊娠では頻度は低く、いくつかの例では水腫発生に関係しているかもしれない。	<i>Kruip and den Daas, 1997, Chavatte-Palmer et al., 2002</i>	393 121
63	様々な牛の品種（ホルスタイン、ブラウンスイス、アングス、ホルスタインとジャージー雑種）のクローン（幾つかは遺伝子導入）の平均生時体重は51±11kgで、54/106頭（51%）の子牛は生時体重が50kg以上であった。	<i>Pace et al., 2002</i>	566
64	AI又は自然交配で生産された子牛の平均出時体重は品種によって異なり、小さい品種で30kgから大きい品種の45kg以上まで及ぶ。	<i>NAS, 1996b</i>	
65	LOSに関連しているいくつかの臨床的徴候も難産による周産期の酸欠（酸素欠乏）や代謝性酸性症（血液pH<7.4）の結果であるかもしれない。	<i>Vaala and House, 2002</i>	777
66	生体外の培養条件は、IVP胎子でのLOSの発生原因になると思われる。	<i>Farin and Farin, 1995, Farin et al., 2001, Bertolini et al., 2002a,b</i>	215 214 41 42
67	AI子牛と胚が羊の卵管で胚盤胞期まで培養されたIVP子牛の間では、生時体重に明らかな違いは無かったが、生体外で胚盤胞期まで培養した胚からの子牛の生時体重は重かった。受精後に羊の卵管で培養された胚由来の牛は8頭中1頭が死亡したのに比べ、体外培養された胚由来の子牛は8頭中7頭が死亡した。	<i>Behboodi et al., 1995</i>	36
68	IVP由来の子牛を受胎した牛を購入した顧客の約7%が、高い出生時体重を報告した。IVP子牛は428頭生まれ、67頭（15.6%）が死亡した。	<i>Hasler et al., 1995</i>	284
69	牛で出生時体重が50kg以上であったのはAIが10%（オランダの495,000頭の子牛記録に基づく）であったのに対し、IVP子牛（n=308）は31.7%であった。BNTによって生まれた子牛で出生時体重が50kg以上だったのは15%（n=126）だけであった。1種類（ホルスタイン-フリージアン）で、出生時損失はAI（n=1,160）とET（n=45）で類似していた（6.1±0.6、6.6±0.6%）が、IVP子牛（14.4±2.3%；n=251）の損失は高かった。調査した6種類の子牛では、IVP（n=308）の出産時死亡はBNT（n=126）と比較し高かった（11.6、2.3%）。	<i>Kruip and den Daas, 1997</i>	393
70	牛においてIVPとSCNT胚を同じ条件下で培養したところ、IVPと比較してSCNT由来子牛のLOSの発生はかなり高かった。	<i>Heyman et al., 2002, Chavatte-Palmer et al., 2002, Matsuzaki and Shiga, 2002</i>	297 121 494

項目	内容	引用文献	文献
71	SCNTクローンの平均出生時体重はIVP由来子牛より有意に高かった (53.1±2.0kg、44.5±2.1kg)。	<i>Heyman et al., 2002</i>	287
72	LOSと関連して発症すると報告された呼吸障害の多くが、自然交配とAI子牛からは報告がなく、胚の体外操作がより多いARTs (すなわち、IVFとクローニング) に特有のものであるか、または陣痛誘発剤に関連するかもしれない。	<i>Batchelder, 2005</i>	31
73	LOSの子牛は起立までの時間がかかり、吸乳行動は貧弱であるか遅れる。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2002, Pace et al., 2002 mixed transgenic and, non-transgenic clones, Batchelder, 2005</i>	121 566 31
74	クローン牛はそれぞれ63kg、53kgで、日本飼養標準肉用牛 (2000年版) の黒毛和種雄の生時体重37.6kgより大きく過大子であった。	<i>比嘉ら, 2002</i>	J-2
75	人工授精雌の子牛の平均体重が41.7kgに対してクローン牛の場合は63.1kgであった。	<i>森ら, 2002</i>	J-5
76	人工授精や受精卵移植由来の産子と比べて体細胞クローンでは生時体重が重くなる傾向は認められなかった。また、ES様細胞由来産子では雄・雌合わせた対照区に対して有意差が認められたが、雄だけでは有意な差は認められなかった。	<i>全国農業協同組合連合会・(株)機能性ペプチド研究所, 2001</i>	J-12
77	クローン牛の生時体重は、人工授精および受精卵移植牛に比べ有意に大きく、最少26.7kg～最大47.0kgであった。	<i>谷山ら, 2006</i>	J-13
78	クローン牛の生時体重は人工授精の雌65頭平均及びホルスタイン種雌牛の標準発育値 (標準発育値) の上限に比べ全ての個体において高かった。	<i>長野ら, 2002</i>	J-15
79	卵丘細胞由来の核移植胚で得られたクローン牛の出生時胎齢は296日であった。生時体重は52.0kgで雌標準値 (40.0kg) と比べて大きかった。	<i>長谷川ら, 2005</i>	J-16
80	クローン牛の娩出時の胎齢は281日及び289日で、その生時体重は52.8kg、44.4kgであり、ドナー雄子牛 (35.8kg) と比べて大きい傾向であった。	<i>長谷川ら, 2004</i>	J-25
81	卵丘細胞由来クローン牛で1頭が流産したが、1頭の体細胞クローン牛 (黒毛和種、雌、生時体重45kg、誘起分娩) が得られた。	<i>中里ら, 2001</i>	J-33
82	分娩3週間前から直腸検査で胎子の蹄冠部直径を測定し、胎子が過大となる前に分娩誘起処理を行い、正常な体重 (27kg) の体細胞クローンの娩出に成功した。	<i>谷口ら, 2002</i>	J-9
83	17歳黒毛和種雄牛由来のドナー細胞から6頭のクローンが出生したが、2頭は生後直死だった。1頭はアカバネウイルスを持っていたことが診断され、もう1頭は難産による複合的な原因で死亡した。生存している4頭は健康で正常であった。クローン妊娠牛の平均妊娠期間は294日 (291～299日) で、この品種の平均285日より9日長かった。平均生時体重は36kg (30.7～42.5kg) で、この品種の平均30kgより20%重かった。	<i>Kubota et al., 2000</i>	396
84	自然交配とAIで生まれた肉牛の2,191頭のうち6%の出生が助産を必要とした。子牛の出生時体重と代理牛の産次 (出産回数) は難産発生の重要な要因である。40kgより重い子牛はさらに大きな出産困難に関連している。より小さい子牛を生産するのが知られている雄牛を選ぶ習慣にもかかわらず、未経産牛は難産をより多く経験するようであった。異常分娩は、子牛の新生子死亡の増加と受胎雌牛の生殖性能減少の原因であった。	<i>Nix et al., 1998</i>	538
85	乳牛において妊娠牛の6.3% (1,749/27,713) は難産を経験した。	<i>Lucy, 2001</i>	479
86	USDAは、一般的な牛の集団で難産のリスクを4%と見積もっている。	<i>USDA/NAHMS, 1997</i>	

項目	内容	引用文献	文献
87	3つの大きい酪農場（1,000～5,000頭）で難産（助産を必要とする）の総合的な発生率は10.9%であった。子牛の出生体重と受胎雌牛の産次は難産発生の重要な要素で、未経産牛（18.9%）は経産牛（6.9%）より発生率が高かった。群れの大きさや、農場の職員訓練など他の管理要素も、死産と子牛死亡の発生率増加の要因となる。	<i>Lombard et al., 2007</i>	468
88	難産は生後24時間以内の子牛の死亡に影響しており、難産の重度に伴い死亡率が増加する。難産に起因すると子牛の死亡率は、全体の出産（2,191頭）の4.5%であった。	<i>Nix et al., 1998</i>	538
89	難産は、難しい娩出や緊急帝王切開の傷により、子牛死亡に最も影響を及ぼす要因である。2490頭の肉牛の研究で子牛の高い罹患率（疾病）に関連していた。	<i>Sanderson and Dargatz, 2000</i>	651
90	難産に関連するストレス、長引く分娩、緊急帝王切開による出産は、どのように生まれてくるかにかかわらず、子牛にとっては大きなリスク要因となる。	<i>Kato et al., 1998, Kubota et al., 2000, Lombard et al., 2007, Panarace et al., 2007</i>	363 396 468 568
91	卵巣の卵丘細胞由来クローン6頭のうち4頭は周産期まで生存したが、皮膚線維芽細胞由来クローンは4頭全て死亡した。死亡原因は全て出生後24時間以内に起こった呼吸障害であった。	<i>Xue et al., 2002</i>	870
92	1頭の雄牛クローンは呼吸困難（未成熟な肺と肺高血圧症）、吸乳反射の不足、1型糖尿病と思われる症状、および他の健康上の問題で出生直後にかなりの獣医のサポートが必要であった。この子牛はすぐ回復し、2ヶ月齢までに糖尿病も回復した（子牛は血糖とインシュリンが正常な値を維持できた）。このクローン牛は完全に回復し、元気で健康な雄牛となった。	<i>Hill et al., 2000a</i>	307
93	乳牛で、死亡率が高いのは生後1週目（生きて生まれた雌牛全体の1.8±0.3%が死亡）である。これらの雌牛に最も一般的に報告された疾病は、呼吸器障害と下痢症で、これらの疾病の発生は生後2週間でピークとなった。	<i>USDA/NAHMS, 1994</i>	
94	中～重度の難産の受胎雌から生まれる子牛は、低体温症、呼吸及び消化の問題、免疫の受動的伝達の失敗、死亡のリスクが増加する。	<i>Lombard et al., 2007</i>	468
95	生後1週間目後のクローン牛の生存率は76%（44/58）であった。出産中に死亡した9頭の臨床的徴候と剖検の結果には、加温症、臍ヘルニア、呼吸困難、胸部と腹部の腹水症、脂肪肝、四肢奇形、様々な消化管異常が含まれていた。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2004</i>	122
96	牛の肺炎は自然交配による妊娠もARTによる妊娠と同様に難産から生じるかもしれない。	<i>Moore et al., 2002</i>	526
97	帝王切開により分娩したクローン牛は、妊娠期間は277日、体重は39.3kgであった。しかし、生後45時間で誤嚥性肺炎のため死亡した。解剖の結果、臓器等の異常は認められなかった。	<i>上田ら, 2000</i>	J-24
98	生後直死と死産であった2頭のクローン牛は、いずれも双子の分娩例であり、解剖所見により分娩事故による羊水誤嚥が主原因で窒息死したものと考えられた。	<i>神藤ら, 2005</i>	J-36
99	出生体重71.0kgのクローンが出生時に、特に頭部と頸部で浮腫を表し、軽度の胎子水腫を患った。この子牛は予定されていた帝王切開で娩出に成功したが、生後3日で死亡した。この子牛の受胎雌牛は合併症も併発しなかったが、別の受胎雌牛は妊娠211日で重い水腫により安楽死させられた。	<i>Batchelder, 2005</i>	31
100	28頭中5頭のIVF牛が死産（17.9%）であり、1頭は水腫で他は脳水腫であった。	<i>Block et al., 2003</i>	63
101	早死産であった産子を剖検したところ、皮下水腫並びに胸水・腹水の貯留が認められた。また、組織学的検査から甲状腺のコロイドが認められずホルモン異常の可能性が示された。	<i>全国農業協同組合連合会・(株)機能性ペプチド研究所, 2001</i>	J-12

項目	内容	引用文献	文献
102	黒毛和種とホルスタイン種のドナー細胞から24頭のクローンが出生し、13頭の生存産子が得られた。一部の受胎牛において妊娠期間が短かったが、殆どがドナー細胞の品種と同等であった。7頭のクローンは死産か生後直死であった。2頭のクローンは難産のため帝王切開中に死亡したが、異常は認められなかった。1頭のクローンは出生児においては正常に見えたが、生後19日目に敗血症で死亡した。死亡した6頭のクローンは腎臓あるいは後肢に重大な形態的異常を示した。このような症状を示した子牛の血液から奇形（出生時の欠陥誘発）を引き起こすアカバネウイルス抗体が見つかった。クローンの平均生時体重は対照より重く9頭のクローンでは対照より40%以上重かった。	<i>Kato et al., 2000</i>	364
103	出生直後のクローン牛の超音波診断画像によって右心室拡張が明らかとなった。この症状はアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤による治療と、1ヶ月の利尿剤投与により治癒した。出生後1日おきに採血し検査したところ、血液中の網状赤血球数と未完成な血液細胞の増加が3週間の間見られた。リンパ球（白血球）数については1ヶ月齢まで正常な値であったが、その後急速に減少した。ヘモグロビン値も40日齢頃減少した。クローン牛は51日齢で極度の貧血により死亡した。死亡牛の組織学的検査により、胸腺、脾臓、リンパ節の形成不全（発育不全）と全身性のリンパ類似組織の無形成を認めた。また、内因性のIgGの合成は認められなかった。胸腺萎縮を引き起こす牛ウイルス性下痢症ウイルスの関与も認められなかった。	<i>Renard et al., 1999</i>	622
104	妊娠後期の牛での肥満は食欲不振（減少した消化管容積による）、ケトン症、脂肪肝、肝機能不全をもたらす。	<i>Merck Veterinary Manual Online, 2005</i>	
105	生後2日で死亡したクローン牛の病理解剖の結果、肝臓の退色、腎臓の脆弱化等が見られたが、原因は不明であった。	加藤ら, 2003	J-10
106	生後直死したクローン牛について組織検査を行ったところ、心臓の構造異常に加えて心筋組織、腎臓の結合組織、腱等の軟部組織に異常が観察された。	(社)家畜改良事業団・(株)ミック, 2002	J-23
107	病理検査で1頭の新生子牛が脂肪肝であると診断された。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2004</i>	122
108	牛と羊の一般群では、新生児死亡率は通常低い。全体的に見て、肉牛子牛の生後24時間以内（死産を含む）の死亡率は3.4%であった。	<i>USDA/NAHMS, 1997</i>	
109	乳牛の子牛の死亡率（死産を含む）は13%であった。	<i>Lombard et al., 2007</i>	468
110	緊急帝王切開で生まれるSCNTクローン子牛（4/5）は自然分娩したクローン子牛（1/8）と比較して、死亡率が高かった。	<i>Matsuzaki and Shiga, 2002</i>	494
111	クローン牛の心臓と肝臓の重量は体重と比較して増加していた。しかし、1、2ヶ月後、生存したクローン牛は、人工授精のものと同様になっていた。また、クローン牛の平均30%は月齢6ヶ月前に、さまざまな病理学的原因で死亡することが報告され、呼吸不全、腎臓の発育異常及び肝臓脂肪症（脂肪肝）などが含まれるが、出生から数月過ぎれば、ほとんどのクローン牛は正常に発育し、成体期になる。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2004, Wells et al., 2004, Heyman et al., 2007</i>	122 830 295
112	11頭の15ヶ月齢ホルスタイン種未経産雌牛のクローンにおいて、その成長率は非クローンのものと同等であった。	<i>Wells et al., 2004</i>	830
113	4つの異なる遺伝子型を持つ21頭の未経産雌牛クローンの研究においては、1頭以外の全てが、研究期間の4ヶ月齢～3歳まで生存した。例外の1頭は、2003年の猛暑の夏に分娩直後死亡した。	<i>Heyman et al., 2007</i>	295
114	ホルスタイン種及び黒毛和種の卵丘細胞と線維芽細胞から生まれたクローンのうち生存したもの全ては、117～350日齢に至るまで健康であった。	<i>Kato et al., 2000</i>	364
115	短いテロメアを持つ6頭のホルスタイン種と4頭のジャージー種クローンの成長特性について、出生から2歳まで調査したところ、12～24ヶ月齢のクローン牛はそれぞれの品種の標準的な体重増加を示し、総合的にみると健康であった。	<i>Yonai et al., 2005</i>	886

項目	内容	引用文献	文献
116	クローン牛は20週齢まで、体重、体高ともに黒毛和種牛の標準値の上限を上回って推移した。また、クローン産牛間では、概ね相似して推移し、それらの測定値は4～20週齢時までの期間中ではドナー牛と比べて約30kg大きい値で推移した。	長谷川ら, 2004	J-25
117	クローン雄牛の生時体重は39.2kgで、その後の体高・体重は、14ヶ月齢（418日齢）で129cm、477kgとなり、標準値に比べ同程度の発育を示した。	谷山ら, 2006	J-27
118	出生後の発育は、体高、体重とも人工授精による黒毛和種の雌牛と変わらない順調な発育を示している。	中里ら, 2001	J-33
119	クローン雌牛の出生体重は47.5kgと通常ホルスタイン種の生時体重より、やや大きめであった。生後20ヶ月齢の体重、体高、体長、胸囲及びかん幅の測定値は、それぞれ514kg、137.4cm、158cm、185cm、47cmとホルスタイン種の標準発育値の平均値を上回る良好な発育を示した。	井上ら, 2002	J-35
120	クローン牛6頭（ホルスタイン種）の発育状況は、体重、体尺値（体高、体長等）とともにホルスタイン種雌牛標準値内、若しくはそれ以上の値であったが、バラツキが見られた。	神藤ら, 2005	J-36
121	周産期後、牛及び豚の血液性状やホルモン等のパラメータでは、クローンと対照間で有意な差は見られなかった。6ヶ月齢のクローン牛は同齢の対照と比較して、生化学的血液や尿パラメータ、免疫状態、体調スコア、成長及び生殖パラメータに関して差異はなかった。同様に、多数の生理学的パラメータ（血液プロファイル）は、クローンと同齢の対照との間で差異はなかった。	Laible et al., 2007, Panarace et al., 2007, Walker et al., 2007, Yamaguchi et al., 2007, Heyman et al., 2007, Watanabe et al., 2008	407 568 818 871 295
122	クローン牛の健康への影響について表面的兆候は見られないにもかかわらず、8～12ヶ月齢で血液学的及び生化学的パラメータ、筋肉代謝、脂肪酸組成等において対照と比較して差異が見られた。	Tian et al., 2005, Yonai et al., 2005	764 886
123	クローン牛及びその後代は計画的と殺によって、剖検により臓器等の肉眼所見および組織所見を調べたが、特筆すべき異常は認められなかった。	長谷川ら, 2005	J-16
124	25ヶ月齢で死亡したクローン牛を剖検したところ、微量ミネラル（セレンウムと銅）の欠乏症が原因であった。同じ牧草で飼育している非クローン牛はいずれもミネラル欠乏症の徴候を示しているものはいなかった。このクローン牛は子牛の時期から鼓張症の徴候が軽度ながら頻繁に起きていた。	Batchelder, 2005	31
125	147日齢で死亡したクローン牛は、内分泌系の異常による小児症に加え、栄養の消化・吸収が不十分な事による栄養不足、さらに免疫不全による感染症への抵抗性の低下により死亡したと考えられる。	山口ら, 2003	J-19
126	147日齢で死亡したクローン牛の病性鑑定を実施したところ、内分泌系の異常による小児症に加え、栄養消化・吸収が不十分なことによる栄養不足、さらに免疫不全による感染症への抵抗性の低下により死亡したと考えられる。	山口ら, 2005	J-32
127	離乳から4歳までのクローン牛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；3～4歳では12頭中1頭が死亡）で、その主な死亡原因は筋骨格異常による安楽死である。	Wells et al., 2004	830
128	同条件下で育てられた未經産雌牛クローンにおいて対照より遅く春機発動期に達した。しかし、妊娠期間及び出生子牛の生存に関して有意な差はなかった。	Heyman et al., 2007	296
129	クローン牛の生殖能力は通常の有性生殖によって生産されたものと有意な差はなく、その後の胎子の成熟及び発育は正常であった。	Enright et al., 2002, Forsberg et al., 2002, Wells et al., 2004, Shiga et al., 2005, Yonai et al., 2005, Tecirlioglu et al., 2007	202 227 830 682 886 754

項目	内容	引用文献	文献
130	加齢した雄牛由来のクローンの研究では、出生時体重は人工授精で生産した子牛より重いにもかかわらず、その精液性状及び繁殖能力は正常であることが結論付けられた。	Shiga et al., 2005	682
131	同じ去勢牛から生まれた6頭のクローンの生殖機能について、4頭の対照雄牛と比較した。と畜場で採取した卵母細胞にこれらの精子を用いて体外受精させたところ、個体差はあったがクローン牛（10～25%）、対照牛（13～30%）の数値は類似していた。	Wells, 2005	829
132	3頭のクローン牛が13～15ヶ月齢の時に精液採取を行い、その後行った体外受精（IVF）においてクローン牛とそのドナー牛の間に、正常精子率、IVF後の卵割率、胚盤胞の発生率に差異はなかった。クローン牛1頭の人工授精では、交配した63頭中41頭が受胎（65%）したが、受胎したうち2頭が妊娠90日までに流産した（5%の損失）。26頭だけが分娩し25頭が健康な子牛を生んだが、1頭は死産であった。	Heyman et al., 2004	298
133	クローン牛の液状又は冷凍精液を27頭に人工授精したところ、12頭が受胎し、9頭に正常な子牛が生産された。	志賀ら, 2001	J-7
134	リクローン牛及びクローン牛の凍結精液を用い、リクローン牛は15頭、クローン牛は7頭の雌牛に人工授精を行った結果、それぞれ9頭（受胎率60%）、3頭（受胎率43%）の受胎が確認され、それぞれ、6頭（出産率40%）、2頭（出産率29%）が分娩し後代産子が生産された。	鶴田ら, 2003	J-31
135	クローン2頭の凍結精液をそれぞれ12頭の雌牛に人工授精した結果、それぞれ8頭（受胎率67%）、6頭（受胎率50%）で受胎が確認され、うち6頭（生産率50%）、5頭（生産率42%）が分娩し後代産子が生産された。	窪田ら, 2001	J-38
136	クローン牛から採取した精液を液状または凍結精液にて用いた受胎試験では液状精液で2頭、凍結精液で2頭の受胎を確認した。	佐藤ら, 2000	J-40
137	クローン牛の褐毛和種2頭は、精液採取、精液性状調査での正常性を確認し、人工授精により雄2頭、雌6頭の正常な産子が得られた。	谷口・住尾, 2005	J-44
138	クローン牛の精液性状は、pHは7.0とやや高かったが、採精量、活力、精子数、奇形率、凍結融解後の活力は正常値内であった。	市野ら, 2003	J-3
139	クローン雄牛の精液性状は、各項目における異常はなく、また近い月齢の対照牛と比較しても良好であった。	谷山ら, 2006	J-27
140	3頭のクローン種雄牛の生後13ヶ月齢以降における採取直後の精液性状は、精液量、精子活力（+++%）、精子数、精液のpH、精子の奇形率の各項目について全て正常範囲内であった。また凍結融解後の精子の活力についても良好であり、凍結能も正常であった。	佐藤ら, 2001	J-29
141	クローン牛から採取した液状及び凍結精液を用いた受胎試験では、液状精液（活力60%+++）で2頭、凍結精液（活力35%+++）で2頭の受胎を確認した。	佐藤ら, 2001	J-29
142	クローン牛の精液性状について、精液量、精子数、奇形率は正常範囲内であったが、運動率は正常範囲より低い値を示した。	本多ら, 2003	J-37
143	In vitroにおける体細胞クローン雄牛の繁殖性について調査を行った結果、体細胞クローン雄牛精液と対照牛精液における単精子侵入率はそれぞれ73.3%、80.0%、卵割率は54.7%、49.2%、胚盤胞発生率は10.7%、7.7%で有意な差は認められなかった。	本多ら, 2003	J-37
144	新鮮精液ではクローンと対照牛の間に検査項目のいずれも有意差は見られなかった。また、凍結融解後の精子性状では、運動速度、精子頭部横振幅及び精子頭部振周波数でドナー牛との間に有意差（P<0.05）が見られた。	窪田ら, 2001	J-38
145	クローン牛の17ヶ月齢時の精液性状は、平均精液量2.5ml、平均精子数1.2×10 ⁹ /ml、平均精子活力90+++、生存率89%、異常精子率8.5%と良好な成績であった。	早坂・高田, 2002	J-39
146	クローン牛とドナー牛の凍結精液を用いた体外受精による2日目の平均卵割率はそれぞれ59.8%、67.6%で、8日までの平均胚盤胞発生率は21.5%、19.8%とほぼ同等の成績であった。	早坂・高田, 2002	J-39

項目	内容	引用文献	文献
147	クローン牛の生後13ヶ月齢における採取直後の精液性状は、精液量、精子活力(++)、精子数、精液のpH、精子の奇形率の各項目について正常範囲内であった。また、凍結融解後の精子の活力は、生後13ヶ月齢以降に採取したものについて35%以上を示した。	佐藤ら, 2000	J-40
148	クローン雌牛は対照牛に比べ春機発動を迎えるのが遅く(314.7±9.6日、272±4.4日)、初回発情時の体重は重い(336.7±13kg、302.8±4.5kg)。発情周期の長さ、卵胞の発育、ホルモン変化について差異はなかった。クローン牛4頭のうち3頭と対照牛4頭がAIにより受胎した。黄体形成ホルモン(LH)、卵細胞刺激ホルモン(FSH)、エストラジオール、黄体ホルモンについて、1日のホルモン変化のプロファイルはクローン牛と対照牛とも類似していた。	Enright et al., 2002	202
149	クローン雌牛の多くは10ヶ月齢時発情周期が始まり、発情行動を12ヶ月齢で示し始めた。これは当該種(ホルスタイン種)の平均的範囲である。10頭のクローン雌牛は1頭の非クローン雄牛の精液により人工授精された。10頭全ての雌牛が受胎し、明らかに正常な子牛を分娩した。子牛体重43.9±4.1kg、妊娠期間281±3.1日で、ホルスタイン種の範囲内であった。	Heyman et al., 2004	298
150	クローン雌牛が発情兆候を初めて確認したのは383日齢で、その後、23.2±2.6日周期で良好な発情兆候を示し、557日齢で人工授精(初回授精で受胎)、850日齢で正常分娩(在胎日数293日)により雌子牛を出産した。また、初産分娩後129日で人工授精を実施したところ、2産目も初回授精で受胎した。	笠井ら, 2005	J-14
151	クローン雌牛は6か月齢時から発情兆候が定期的に観察され、ホルスタイン種凍結精液の人工授精で2頭の産子を分娩した。	長谷川ら, 2005	J-16
152	クローン雌牛2頭に19ヶ月齢で春機発動が確認され、26ヶ月齢時に人工授精を行ったところ、1頭が受胎していることを確認した。	山口ら, 2003	J-19
153	生後13ヶ月齢で初回発情が発現し、15ヶ月齢で体細胞クローン牛の凍結精液を用いて人工授精を実施した結果、受胎が確認された。	井上ら, 2002	J-35
154	調査期間中に初回排卵を観察したクローン牛2頭と人工授精牛2頭について、初回排卵後と次回の排卵周期はそれぞれ10.5日、9.5日で通常の発情周期21日より短縮した。初回排卵を除く排卵周期はそれぞれ17~20日(平均18.8日)、19~21日(平均20.3日)であった。	森ら, 2002	J-46
155	初回排卵が確認されたクローン牛、人工授精牛ともに、初回排卵後の血中プロジェステロン濃度は低く、最高値で6ng/ml以下であった。また、発情周期が短縮した牛ほど低い傾向を示した。2回目以降の排卵後の血中プロジェステロン濃度は上昇傾向を示し、クローン牛、人工授精牛ともに濃度変化に大きな差はなかった。	森ら, 2002	J-46
156	体細胞クローン牛は月齢14ヶ月で初回の発情を認め、その後周期どおりに発情が回帰することを確認した。その後16ヶ月齢で過剰排卵処置及び胚回収を行った。その結果8個の胚が回収でき、その全てが正常な受精卵だった。	全国農業協同組合連合会ETセンター, 2006	J-51
157	クローン牛は分娩後51日目、71日目に発情を認め、2回目の発情時に人工授精を実施した結果、受胎し、妊娠290日で分娩誘起なしに雄産子(生時体重41.2kg)を分娩した。	全国農業協同組合連合会ETセンター, 2006	J-51
158	2回の人工授精による受胎率は、ホルスタイン種クローン未経産牛は83%、対照の未経産牛は90%であった。妊娠期間は、クローン牛(287±3日)のほうが対照牛(281±3日)よりわずかに長かったが、ホルスタイン種の正常範囲内であった。	Wells et al., 2004	830
159	クローン雌牛が約16ヶ月齢時(15.7ヶ月齢)に人工授精を行ったところ受胎が確認され、正常に分娩した。	加藤ら, 2003	J-10
160	クローン雌牛に通常の黒毛和種精液による人工授精を行ったところ、受胎後285日目に自然分娩により22.5kgの雌子牛を分娩した。通常の黒毛和種雌牛の妊娠期間が285日とされていることから、クローンにおける妊娠期間については、正常であると考えられた。	山口ら, 2004	J-18

項目	内容	引用文献	文献
161	クローン牛2頭の凍結精液を用い、一方は8頭に人工授精を行った結果、4頭が受胎し、全てが正常な分娩を行った。4頭の平均生時体重は31kg (27~38)、平均在胎日数287日 (280~290) であった。もう一方は15頭に人工授精を行った結果、5頭が受胎し、全てが正常な分娩を行った。5頭の平均生時体重は38kg (25~40)、平均在胎日数283日 (279~287) であった。	(社)家畜改良事業団・(株)ミック, 2002	J-23
162	26ヶ月齢時に2頭のクローンに人工授精を行った結果、1頭が受胎し、受胎後285日目に自然分娩により22.5kgの雌牛を分娩した。不受胎であったもう1頭に後日再度人工授精を行った結果、受胎したが、受胎後252日目に流産した。	山口ら, 2005	J-32
163	体細胞クローン牛は1~5回の人工授精で6頭全てが受胎し、272~282日の妊娠期間を経て自然分娩した。	神藤ら, 2005	J-36
164	クローン牛が13ヶ月齢の時に回収し人工授精を行った後に凍結した3個の胚を移植した結果、3頭とも受胎が確認された。	(株)ミック, 2004	J-41
165	クローン雌牛の卵子を移植し受胎した3頭は全て、おおよそ分娩予定日どおりに介助なしで自然に分娩した。	(株)ミック, 2004	J-42
166	へい死した雌牛耳由来細胞から作出したクローン牛は、正常な発育状態であり、正常な産子を分娩した。	谷口・住尾, 2005	J-44
167	クローン牛から得られた胚8個を性判別した結果、雄4個、雌4個で、受胎牛5頭に各々1個移植したところ2頭で妊娠が確認され、正常妊娠期間を経過し、自然分娩により生存産子 (28、35kg) を生産した。	笠井ら, 2003	J-45
168	クローン牛2頭について過剰排卵処理後の人工授精により妊娠し、生存産子 (各々22、38kg) を正常分娩した。	笠井ら, 2003	J-45
169	クローン牛3頭と対照牛3頭の人工授精状況について、受胎までの授精回数がそれぞれ平均3回 (2~5回)、1.3回 (1~2回) であった。受胎月齢はそれぞれ17.1ヶ月齢 (15~21.1ヶ月齢)、14.1ヶ月齢 (12.8~16ヶ月齢) であった。	森ら, 2002	J-46
170	クローン牛の平均妊娠期間は280.5日で人工授精牛の平均妊娠期間は281日であった。	森ら, 2002	J-46
171	2回目の人工授精でクローン牛は受胎して、妊娠を継続したまま妊娠284日で分娩誘起をせず雄産子 (生時体重45.0kg) を分娩した。	全国農業協同組合連合会ETセンター, 2006	J-51
172	クローン牛が13ヶ月齢及び16ヶ月齢の時に採卵を行った結果、13ヶ月齢では3個の卵子が回収され、いずれも形質的にAランクであったが、16ヶ月齢で回収できた11個の卵子は変性卵が2個、不授精卵子が8個、透明帯のみ1個で、移植可能胚は無かった。	(株)ミック, 2004	J-41
173	過剰排卵処理前周期において、直径14~18mmに達する主席卵胞の発育が観察され、平均小卵胞数は、クローン牛が20.7±6.0個/日、人工授精牛が10.6±3.9であった。	笠井ら, 2003	J-45
174	過剰排卵処理周期では製剤投与により主席卵胞の直径は各個体毎に前週期の主席卵胞より小さく直径10~14mmであった。	笠井ら, 2003	J-45
175	クローン牛の過剰排卵処理開始時における小卵胞数は、クローン牛が18.0±3.5、人工授精牛が11.0±7.0、処置後の推定黄体数は各々9.3±1.5、7.6±3.0、回収胚数は5.3±1.5、6.3±3.5であった。	笠井ら, 2003	J-45
176	4頭のクローン牛と非クローンの対照牛の初産時の泌乳量と乳の体細胞数 (SCC) について、泌乳曲線は両方とも同様であった。初産時泌乳期の総生産乳量はクローン牛 (8,646±743.8kg) と対照牛 (9,507.8±743.8kg) の間で差異はなかった。1頭のクローンが早死産し、乳腺の発達は不十分であり、他のクローン牛に比べると初産時泌乳量は約30%少なかった。全体的に見てSCCはクローン牛 ($\sim 40 \times 10^3$ cells/ml)、対照牛 (35×10^3 cells/ml) とともに低かった。	Tian et al., 2005	764
177	クローン牛の2産次の乳量 (305日補正) は10,930kgでありドナー牛の2産次の成績 (11,500kg) とほぼ同等であった。	長谷川ら, 2005	J-16

項目	内容	引用文献	文献
178	泌乳開始から305日間の乳量の検定数値（補正值）はクローン牛8,757（10,722）、ドナー牛7,731（8,913）、ドナー牛を含む全姉妹3頭の平均値（±SD）7,932±405（9,269±667）、ドナー牛と同年に分娩した初産牛8頭の平均値7,666±833（8,917±1,102）、クローン牛と同年に分娩した初産牛8頭の平均値は7,896±1,020（9,161±1,258）であった。	笠井ら, 2002	J-34
179	クローン牛の産乳成績は、初産次も低い産乳成績であったが、2産次もドナー牛と比較すると著しく低い産乳成績であった。	小岩井農牧(株), 2004	J-48
180	細胞提供牛の305日乳量は（実測値）は10,722kgで、クローン牛の305日乳量（期待値）は8,500kgであった。初産時での305日間の乳量に違いは見られるものの、飼養管理の影響によると考えられる。	全国農業協同組合連合会ETセンター, 2006	J-51
181	ホルスタイン種の体細胞クローンについて、1頭は生後56ヶ月となる現在も未経産のままであり、分娩まで至っていない。発情が微弱なことが多く、排卵障害、肺胞嚢腫、子宮内膜炎が見られ、そのつど治療したが、受胎には至っていない。	小岩井農牧(株), 2004	J-48
182	同じ条件下で一緒に育てられたクローン牛と対応した年齢の対照牛の行動士を解析したところ、32～34週齢まで体重及び体高についてクローン牛群（205.5±9.9kg、117.0±1.8cm）と対照牛群（211.4±7.4kg、119.5±1.4cm）の間に差異はなかった。他の個体や物体への接近行動についての一連の解析の結果、クローン牛は月齢相応の行動を示すことが判ったが、対照牛よりも攻撃的で好奇心が強く、毛づくろい等に多くの時間を費やした。クローン牛は遊びの行動に費やす時間は対照牛より短い傾向にあった。これらクローン牛のドナーの雌牛についての記録によると、その行動様式は調査対象のクローン牛同様、攻撃的で好奇心が強かったことから、クローン牛のいくつかの行動的特徴は遺伝的に決定していた可能性がある。	Savage et al., 2003	658
183	クローン牛の成長と成熟について約4歳齢まで調査したところ、約80%のクローン牛が正常な妊娠期間を経て出生し24時間生存した。20%の死産牛の3分の2は脊椎骨折症候群あるいはLOSを伴う難産によるものであった。さらに、15頭のクローン牛は離乳前に死亡し、その主な原因は臍の拘縮や慢性的跛行を含む筋骨格系の異常、およびLOSの合併症に起因する臍帯感染であった。さらに鼓腸症を原因とする死亡が2頭と、真菌に感染した飼料を採食後に真菌による有毒物質が原因で死亡したクローンがいた。	Wells et al., 2004, Wells, 2005	830 829
184	検定期間中の1日当たりの増体量はクローン牛が1.71kg、ドナー牛が1.35kgとクローン牛の方が増体は良かったが、体高、十字部高等の各部位の発育は、同程度だった。	市野ら, 2003	J-3
185	クローン牛の発育成績は、2頭とも正常範囲内であり、発育状況も類似していた。	本田ら, 2003	J-8
186	クローン牛及びその産子は、発育曲線の範囲で、同居の一般雌牛と同程度の発育を示した。	加藤ら, 2003	J-10
187	クローン牛の体重は、標準発育値の上限及び人工授精（対照牛）3頭より高く推移し良好な発育を示した。	長野ら, 2002	J-15
188	クローン牛の体重1kgあたり1日乾物摂取量については、対象牛とほぼ同様な摂取量の推移を示した。	長野ら, 2002	J-15
189	クローン牛の体重の推移について、ドナー牛と比較した場合、同様に推移しており、クローン牛の間でも大きな差は認められなかった。	山口ら, 2003	J-19
190	体細胞クローン牛の体重は生時では52.8kg、44.4kgであり、ドナー牛（35.8kg）と比べて大きい傾向であったが、64週齢まで概ね相似して推移した。体高についても概ね相似して推移した。	長谷川ら, 2005	J-22
191	20週齢時での1日当たりの平均増体量（kg/day）は、ドナー牛が1.07であったのに対し、クローン牛はそれぞれ1.27、1.35であった。	長谷川ら, 2004	J-25
192	体重の推移について、クローン牛の開始時体重はそれぞれ、301kg、281kgで、ドナー牛と比較して5.3～25.3kg重かったが、終了時は445.0kg、441.0kgとドナー牛の終了体重（451.3kg）に到達しなかった。また、ドナー牛の1日あたり増体量1.57kgに対し、クローン牛はそれぞれ1.29kg、1.43kgと低い増体量を示した。	渋谷, 2000	J-28

項目	内容	引用文献	文献
193	クローン牛の検定開始時の体重は222.0kgで平成12年度の平均と比較すると46.8kg小さかったが、検定期間中の一日あたり増体量は1.64kgで、終了時の体重では406.8kgと9.8kgの差に縮まった。	佐藤ら, 2001	J-29
194	同一のドナー牛に由来するクローン牛を比較すると、体重及び体各部位測定でほぼ同様な値を示した。また、クローン牛と対照を比較すると、クローン牛はより小さい傾向が見られた。これは、検定開始前の発育段階での発育の差が原因であると考えられた。	野崎ら, 2001	J-30
195	クローン牛とリクローン牛を比較すると体重の差は、検定開始時で98kg、終了時で99kgとリクローン牛が大きかった。また、1日当たりの増体量の差は0.01であった。リクローン牛と対照を比較すると体重の差は、開始時で49kg、終了時で65kgとリクローン牛が上回っていた。	鶴田ら, 2003	J-31
196	クローン牛の体重の推移については標準以下ではあるが、ドナー牛と比較した場合同じように推移しており、クローン牛間でも大きな差は認められなかった。	山口ら, 2005	J-32
197	クローン牛の生育期間中の体重は、同居の対照牛の平均値と同様であり標準値の上限值より高い値で、体高は標準発付近で推移した。試験期間中の1日当たりの増体量は、クローン牛、同居育成牛ともに平均1.0kg/日を上回った。	笠井ら, 2002	J-34
198	クローン牛（黒毛和種）2頭の肥育後期の体重は平均701±26.9kgとなり、黒毛和種去勢牛の790日齢平均体重664kgを上回る体重となった。1日当たりの増体量も平均0.84±0.024kgとなり良好な発育を示した。また、体高は137±2.8cmで黒毛和種去勢牛の790日齢平均体高と同程度の値を示した。	坂下ら, 2002	J-53
199	クローン牛の肥育終了時体重は655kgとなり、黒毛和種去勢牛の790日齢平均体重664kgを下回る体重となったが、通算した1日当たりの増体量は0.79kgで標準的な発育を示した。また、体高は135cmで黒毛和種去勢牛の790日齢平均体高と同程度の値を示した。	坂下ら, 2002	J-54
200	クローン牛の肥育期間中の発育は、体重及び体高で標準値の上限にそって順調に発育し、終了時では体重805kg、体高147cm、1日当たりの増体量は1.01kgであった。	比嘉ら, 2004	J-55
201	体細胞クローン牛と人工授精牛の、各臓器重量には差がないことが明らかとなった。また、枝肉の構成割合及び各筋肉の枝肉に対する割合も差はなかった。	坂下ら, 2002	J-53 J-54
202	クローン牛のと畜検査及び病理組織学的所見は、肥育牛で日常的に確認されている所見であった。特に、採取可能であった臓器（肝、腎、心、肺、骨格筋、皮膚）の組織像において、構造的な異常所見は認められなかった。	長谷川ら, 2005	J-22
203	生後61ヶ月となっても未経産のクローン牛について病理解剖したところ、解剖所見では子宮角の変色・低形成、卵巣静止が確認された。また、病性鑑定では子宮の動脈中膜に石灰沈着が多く、内膜に動脈が異常に多いことが観察された。	小岩井農牧(株), 2004	J-49
204	9組のドナー牛、培養細胞、クローン牛のDNA型（対立遺伝子型）は、23種類のマイクロサテライト多型マーカーにおいて全て一致しており、クローン牛から作出されたリクローン牛についても完全に一致していた。	山口ら, 2000	J-6
205	種雄牛2頭、肥育牛1頭の計3頭とこれらの牛の体細胞から生産されたクローン牛18頭の培養細胞又は血液からの23種のDNAマーカーによる比較で、クローン牛とドナー牛は全ての体細胞が1bp内で一致していた。	志賀ら, 2001	J-7
206	体細胞クローン牛の17ヶ所のマイクロサテライトDNA多型は、ドナー牛と同一であった。	本田ら, 2003	J-8
207	マイクロサテライト多型解析の結果、使用した23のマーカー全てでクローン牛とドナー牛との間で一致し、クローン牛を分娩した交雑種雌牛とクローン牛との間では一致しなかった。	谷口ら, 2002	J-9
208	3頭のクローン牛及びドナー牛のマイクロサテライトDNAを調査した結果、ドナー牛及び3頭のクローン牛の核内遺伝子情報は同一であると思われた。	加藤ら, 2003	J-10

項目	内容	引用文献	文献
209	多型解析法による親子鑑定を行った結果、クローン産子とドナー牛では14種類のDNAマーカー全ての遺伝子型が一致した。一方、クローン産子とレシーピエント牛では、11種類のマーカーに多型（遺伝子型の不一致）が認められた。	上田ら, 2000	J-24
210	種雄牛の筋肉組織由来体細胞クローン牛は、ドナー種雄牛自身が発育性・産肉性成績で選抜された牛であることから、クローン牛の発育成績並びに産肉成績も優れており、これらのクローン牛間の相似性も高かった。	志賀ら, 2004	J-52
211	肥育牛由来体細胞クローン牛は、1頭に前肢の変形等があったことから相似性の比較はできなかったが、産肉性は良好であった。	志賀ら, 2004	J-52
212	考慮すべき他の要因はSCNT過程で用いられる方法論である。胚の体外操作を限定するか、培養条件を卵管、子宮の状態と類似させると、妊娠が成功する機会が改良されるかもしれない。牛や羊の妊娠で報告された多くの異常は、SCNTクローンを妊娠した山羊や豚には報告されていない。山羊の胚は受胚雌に移植する前に1、2回の卵割期のみ培養（培養は1日以内）する。	Keefe et al., 2002	369
豚			
213	クローン豚の作出が困難である原因は牛、羊、山羊と異なり、豚が妊娠を開始して維持するために最小限度の生存胚を必要とすることであり、それはおよそ4個であると考えられる。	Polge et al., 1966, Dzuik, 1985	594 188
214	一腹産子数、生きて出生した割合、出生時体重、先天性欠損レベル及び3週目離乳期体重に関して、クローン豚の後代と非クローン豚とでは類似していた。	Martin et al., 2004, Shibata et al., 2006, Walker et al., 2007	489 678 818
215	培養した線維芽細胞から雌のクローン豚を生産した。クローン豚の生時体重及び胎盤の重量は、それぞれ1.2kg、0.3kgであり、この品種（梅山豚）の従来の方法で生産された産子の正常範囲内にある。	Onishi et al., 2000	558
216	平均生時体重は、対照豚の0.87kgに対してクローン豚は0.91kgと差はなく、過大子は1頭も見られなかった。	柴田ら, 2003	J-61
217	デュロック種の胎子線維芽細胞をドナー細胞として、体外熟成した卵母細胞と融合した。1頭たり59~128個で合計511個の胚を5頭の受胚雌豚に移植した。移植後28~40日に5頭全ての受胚雌豚について超音波診断により妊娠が確認された。5頭のうち4頭は分娩まで継続し、それぞれ5~9頭の子豚クローン（合計28頭）が分娩した。4頭のうち3頭は妊娠115日目に分娩誘起処理を行い、分娩した。4頭目は自然分娩により妊娠117日目に分娩した。28頭のクローンのうち1頭は死産であったが、剖検で異常は認められなかった。生存して生まれたクローンのうち1頭は、鎖肛で、最も小さい個体（出生時体重0.72kg、頭臀長23.5cm）であった。鎖肛は従来の方法で生産された子豚において低い発生頻度で見られる異常である。生存した子豚は従来の方法で生産された同一品種の子豚より、やや低めの生時体重であった。産子数、胎盤重量、胎子重量には関係があまりなかった。	Walker et al., 2002	819
218	比較対照の豚は自然分娩であったが、クローン豚は帝王切開で娩出された。出生体重は同等と考えられた。研究環境を管理した研究では、同腹子体重と出生時平均体重は、AIによる同腹子の方がSCNTによるものと比較して有意に高い（ $p < 0.05$ ）ことが示されている。また、SCNTの方が死産や出産後死亡率が高い傾向にあった。	Estrada et al., 2007	205
219	クローン牛及び羊に見られるLOSとは対照的に、SCNTで生産された数頭の豚では子宮内発育遅延の発症率が増加している。SCNTの23腹（143個体）を、人工授精（AI）での112腹（1,300個体）と比較すると、1腹当たりの子宮内発育遅延数が著しく増加（SCNT 1.8 ± 0.3 、AI 0.7 ± 0.1 ）していることが分かった。	Estrada et al., 2007	205
220	顆粒膜細胞をドナー細胞として用い、5頭の生存クローン豚が生産された。妊娠116日目に帝王切開により娩出した。クローン豚の平均生時体重は2.72ポンドで、ドナー細胞と同じ集団での自然交配による産子より約25%低かった。	Polejaeva et al., 2000	590

項目	内容	引用文献	文献
221	死亡した3頭のクローン豚の病性鑑定を実施したところ、1頭は豚胸膜肺炎ウィルスの感染による胸膜肺炎及びコリネバクテリウムによる全身感染症であり、1頭は肢の異常とヘルニア、もう1頭は生時体重0.88kgと小さく産まれたことによる体力低下と考えられた。	山口ら, 2005	J-32
222	14及び27週齢のクローン豚の研究では、対照と比較して発育、健康、臨床化学及び免疫機能に関して区別がつかないことを示している。	Archer et al., 2003, Mir B et al., 2005	14 517
223	3～5週齢では対照豚と比べ有意に高値で推移したが、6週齢以降再び差は見られなくなり、8週齢では対照豚の14.7kgに対してクローン豚では15.8kgとほぼ同様の値であった。	柴田ら, 2003	J-61
224	クローン豚は養豚研で飼養している標準的なランドレース種の体重の推移と比較したところ、同様であり、クローン豚の間でも大きな差は認められなかった。	山口ら, 2005	J-32
225	デメコルチンでレシピエント卵を処理することにより、凝集した染色体に隆起が生じ顕微吸引による除去が簡便となる。ドナー細胞には4歳のランドレース種雌成豚から採取した心臓と腎臓の細胞を用い、6頭の受胎雌豚に137～341個の胚を移植した。3頭は妊娠せず、1頭は妊娠62日目に流産した。残りの2頭から生存産子を得たが、両方とも心臓組織由来の細胞であった。最初の受胎雌豚は4頭の生存雌クローン豚と1頭の死亡産子を分娩した。2頭目は生存雌クローン子豚4頭と2頭の死亡産子を分娩した。クローンは生存豚も死産産子も形態的な異常はなかった。8頭の生存産子は現在8ヶ月齢であり極めて健康に見える。	Yin et al., 2002a	884
226	4頭のクローン雄豚（ハンプシャー種3頭、デュロック種1頭）をAIによって生まれた3匹の遺伝学的に関連する雄豚と比較した。精液性状においてクローン豚と対照豚で違いは認められなかったが、分娩率はクローン豚（73.5%）が対照豚（62.5%）より高かった。この違いはハンプシャー種の対照豚が5歳であり、その繁殖寿命が終わりに近づいていたのかもしれない。産子数はクローン雄豚により変化し、同腹子産数についてクローン（10.94頭）は対照豚（11.76頭）より僅かに少なかったが、米国の商業養豚（10.66頭）と同様であった。	ViaGen dataset	
227	人工授精によりクローン雄豚を交配したクローン雌豚は、通常の妊娠期間で出産した。後肢の屈筋腱が拘縮した1頭の豚を除き、クローン×クローン交配の62頭の産子（後代）は出産時に正常であった。異常（1.6%）の割合はオーストラリアの養豚産業の推定頻度（1.2%）と同様であった。対照群の死産率は8%であったが、クローン豚産子の死産率は4.5%であった。雄豚からの精液の評価では、クローンと対照豚の間で同様の精液量、精液濃度、運動性を示した。	Martin et al., 2004	489
228	クローン豚の初回発情日齢は1頭を除き、97～125日齢であった。また、平均産子数11.7頭、生存頭数10.3頭、離乳頭数9頭で、対照豚との差は見られなかったが、産子の平均体重は、生時・3週時とも対照豚に比べ低値であった。	柴田ら, 2003	J-61
229	クローン雌豚で得られた妊娠率は対照のものと同様であった。	Martin et al., 2004, Williams et al., 2006	489 849
230	クローン豚は対照と比較し、行動、健康において著しい違いはない。年齢に応じた生理反応（例えば、アルカリホスファターゼ、血清タンパク）の測定で、クローン豚は正常であった。角化不全がこのクローン群で1例観察されたが、これは従来の飼育法にも存在するので、発生がSCNTのためであったか否かは判断できない。	Archer et al., 2003a,b	15 16
231	Viagenのデータセットからクローン豚は、1頭のクローン豚を除いて対照群の範囲内レベルではあるが、出生後及び解体処理前のIGF-Iは対照群よりも低い。同様にエストラジオール-17βレベルも、クローンは対照群よりも低かった。成長率や生殖機能に対する内分泌の違いの変動の影響は不明である。これはクローンが正常期間内に出荷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 et al., 2007	818

項目	内容	引用文献	文献
1-2 エピジェネティック等			
SCNTにおけるエピジェネティック			
232	エピジェネティックな修飾にはDNAのメチル化、ヒストンのメチル化、アセチル化、リン酸化およびユビキチン化などがある。特に、DNAのメチル化は、エピジェネティックな調節の中心を占めており、遺伝子の発現調節を考慮する上で重要な課題と考えられる。DNAのメチル化とは、ヌクレオシドの非翻訳領域のシトシンにメチル基を付加することであり、メチル化により遺伝子の発現を制御する。	<i>Kanka, 2003, Quivy et al., 2004, Cheung・Lau, 2005, Fuks, 2005, Verschure et al., 2005, Holliday, 2005, Scarano et al., 2005, Bird, 2002, Jaenisch, 2004</i>	360 608 130 233 805 320 660 57 336
233	哺乳類の胚の発生過程では、2回のエピジェネティックなリプログラミングを経験する。1回は受精直後に起こり、着床前のリプログラミングと呼ばれる。もう1回は配偶子形成の期間中に起こり、配偶子形成のリプログラミングと呼ばれる。核移植においては、ドナー細胞の核とレシピエント細胞の融合後に着床前のリプログラミングが起こるため、着床前のリプログラミングがクローン動物の発育異常に最も直接的に関与する可能性が高い。一方、配偶子形成のリプログラミングは、配偶子の発達に関与するため、後代への広範囲な影響力を有する可能性がある。	<i>Jaenisch et al., 2004, Yamazaki et al., 2003,</i>	340 874
234	牛や羊の体細胞クローン胚で認められる、組織学的、分子生物学的な胎盤の異常は胎子の主要な死因と考えられる。	<i>Hill et al., 2000; Heyman et al., 2002; Wilmut et al., 2002; Lee et al., 2004</i>	307 297 850 432
235	牛のクローン胚では、遺伝子の発現の観点からすると、胚盤胞までには、核のリプログラミングが比較的正常になっていた。	<i>Yang et al., 2007a</i>	879
236	牛の栄養膜細胞（後に胎盤を形成）の細胞では高度なメチル化が認められた。	<i>Yang et al., 2007a</i>	879
237	牛のクローン胚は、着床初期のX染色体連鎖遺伝子の発現が体内受精由来胚よりも遅かった。	<i>Wrenzycki et al., 2002</i>	863
238	クローン牛の流産胎子について、刷り込み遺伝子のメチルを解析した結果、SCNTの発達障害と異常なメチル化パターンは直接関連があると考えられた。	<i>Liu et al., 2007; Long and Cai, 2007; Lucifero et al., 2007,</i>	459 470 477
239	クローン牛のDNA反復配列（CpGアイランド（CG配列の繰り返し配列）を含む）のメチル化について解析した結果、異常なメチル化パターンと発達障害は直接関連があると考えられた。	<i>Kremenskoy et al., 2006</i>	392
240	クローン牛では、胎子ではなく胎盤で、刷り込み遺伝子（IGF2R遺伝子）の発現パターンの異常が認められた。	<i>Yang et al., 2005</i>	878
241	牛では、DNAのメチル化パターンの変化は、クローン胚に限らず、人工授精や胚培養（クローン作製を除く）でも観察され、胚の作製方法や胚の組織により異なっていた。また、このメチル化パターンの変化が過大子を生み出すと考えられた。	<i>Hiendleder et al., 2006</i>	303
242	牛などで認められるエピジェネティックな変化の制御異常はクローン動物作製に限ったことではなく、すべての生殖で認められるものであるが、特にin vitroでの操作が多い生殖補助技術での頻度が高い。また、体内受精由来胚よりもIVF胚やSCNT胚で頻繁に観察されている。	<i>Camargo et al., 2005; Gardner and Lane, 2005; Wrenzycki et al., 2005</i>	93 244 861
243	クローン豚では、ゲノムの転写領域、非転写領域の両方でメチル化の違いが認められた。しかし、調べた豚（27週齢）はすべて健康だったため、DNAのメチル化の違いのクローン豚の健康に及ぼす影響については不明である。	<i>Archer et al., 2003a</i>	14

項目	内容	引用文献	文献
244	マウスでは、クローン胚の胚盤胞の内細胞塊由来の多能性幹細胞と体内受精胚から得られたそれらの細胞の転写活性とメチル化プロファイルは同等だった。このことから、SCNT後でも、内細胞塊のエピジェネティックな状態は胚盤胞では維持されると考えられた。	<i>Brambrink et al., 2006; Kishigami et al., 2006</i>	81
245	マウスのクローン胚では、胚盤胞の「染色体の不活化パターン（雌の2本のX染色体の片方を不活化するパターン）」は正常だった。	<i>Eggan et al., 2000</i>	191
246	マウスのクローン胚では、妊娠中～後期の胎盤のX染色体に連鎖する遺伝子の発現を正常通り調節できなかった。	<i>Senda et al., 2004</i>	675
247	クローンマウスでは、胎盤の刷り込み遺伝子の異常な発現の低下が認められた。なお、この異常は胎子では認められなかった。	<i>Inoue et al., 2002</i>	333
248	クローンマウスでは、外見は正常でもエピジェネティックな異常が認められている。	<i>Ohgane et al., 2001</i>	554
249	クローンマウスのDNAのメチル化のパターンは個体により異なっていた	<i>Shiota and Yanagimachi, 2002</i>	686
250	クローンマウスでは、1,000個の遺伝子座につき、平均2～5個の遺伝子にメチル化の異常が認められた。このことから、ゲノムDNAのメチル化に関する限り、クローンはオリジナル動物の完全なコピーではないと考えられた。また、新生子マウスの腎臓細胞のゲノム解析から、メチル化の異常は動物の成長とともに消失する可能性があることが示された。	<i>Senda et al., 2007</i>	674
251	牛、豚、ラットのクローン胚では接合の段階で頻繁に異常なメチル化が認められた。	<i>Dean et al., 2001; Kang et al., 2001a; Kang et al., 2001b</i>	171 355 357
252	牛、豚、羊、ラットのクローン胚において、胚ごとにメチル化のレベルとmRNAの発現量は異なり、幅広い多様性が観察された。	<i>Dean et al., 2001; Beaujean et al., 2004; Wrenzycki et al., 2005</i>	171 35 861
253	クローン牛の着床前の段階で認められるメチル化の異常は胎子になるまで続いていた。	<i>Hiendleder et al., 2004</i>	301
初期胚における脱メチル化と再メチル化			
254	SCNTの成功率が低いこととドナー細胞（体細胞）の核が受精卵の状態にまでリプログラミングできないことは関連性があると考えられている。同様に、ARTも培養期間が長いことためリプログラミングに影響があると考えられる。	<i>Gardner・Lane, 2005; Wrenzycki et al., 2005</i>	244 861
255	異常なリプログラミングは、着床前のクローン胚で多く認められている。	<i>Dean et al., 2001</i>	171
256	牛のSCNT胚では、4細胞期まではドナー細胞（体細胞）のメチル化パターンが維持されており、脱メチル化は認められなかった。	<i>Bourc'his et al., 2001</i>	77
257	クローンマウスの胎盤と皮膚の細胞を用いてゲノムのCpGアイランド（CG含有量の豊富な配列）のメチル化状態について調べた。その結果、大部分の領域（胎盤の99.5%と皮膚の99.8%）は、コントロール（有性生殖）と同一であったが、異なるメチル化パターンも認められた。メチル化のパターンが異なる領域は、組織特異的な遺伝子の発現に対応する領域と一致していた。	<i>Ohgane et al., 2001</i>	554
258	クローン牛の着床前の胚では、ゲノムのサテライト領域（特定の反復配列）の脱メチル化はうまくゆかないが、代わりにドナー細胞によく似たメチル化レベルを維持していた。	<i>Kang et al., 2001a</i>	355

項目	内容	引用文献	文献
259	豚の生殖細胞および体細胞について、動原体（染色体の長腕と短腕が交差する部位）のサテライトDNA配列やユークロマチンに存在するPRE-1配列の脱メチル化を比較した結果、卵子はごくわずかにメチル化され、精子は高度にメチル化されていた（牛やマウスの精子は低メチル化されている）。また、体細胞（線維芽細胞）は高度にメチル化され、4～8細胞期までその状態を維持していた。それ以降になると、脱メチル化がはじまり（体外受精や体内受精由来の胚と同様）、胚盤胞ではメチル化部位の数が明らかに減少していた。このことから、豚のSCNT由来の胚では、通常の受精胚と同じように着床前の脱メチル化が起こると考えられた。	<i>Kang et al., 2001c</i>	358
260	マウスの胚でも豚と同様（Kang et al., 2001c）の結果が得られた。	<i>Dean et al., 2001</i>	171
261	牛のIVFとSCNT由来の胚について、シングルコピー遺伝子の170bpの配列のメチル化について評価した。その結果、IVF由来の胚では、4～8細胞期に低メチル化（有性生殖の胚と同じ）、胚盤胞期に新規のメチル化が認められた。SCNT由来の胚では、4～8細胞期までにメチル化パターンがほぼ完全に削除され、脱メチル化が完成する。その後、IVF由来の胚と同じ時期（胚盤胞期）にメチル化が認められた。また、IVF胚とSCNT胚でメチル化されていたCpG部位は同じだった。このことから、体細胞にも正確にエピジェネティックなリプログラミングをする能力があると考えられた。	<i>Kang et al., 2003</i>	359
262	マウスのDNAメチルトランスフェラーゼ（Dnmt1）の変異型の対立遺伝子を持つ細胞を使った実験から、Dnmt1遺伝子に突然変異を起こした細胞（メチル化したDNAが少ない細胞）は、高度にメチル化された細胞よりも3倍も効率的にリプログラミングされ、胚性幹細胞になった。このことから、広範囲に及ぶDNAのメチル化の低下は、分化の程度を低下させると考えられた。	<i>Blelloch et al., 2006</i>	61
発生後期におけるエピジェネティックなリプログラミング			
263	SCNTで得られたクローン胎子、クローンの流産胎子およびクローンの成牛について、DNA中の5-メチルシトシンの量を測定した。その結果、クローンの正常な胎子と流産胎子は対照牛（AI由来）と比較して低メチル化が認められた。しかしクローンの成牛は対照牛と同程度だった。このことから、成体に成長するメチル化の程度には境界があり、成体まで成長したクローンには、エピジェネティックな変化に打ち勝つ能力があると考えられる。	<i>Cezar et al., 2003,</i>	114
264	クローン牛の胎子では受精由来の対照群よりも高度なメチル化が認められた。	<i>Bourc'his et al., 2001, Dean et al., 2001, Kang et al., 2001b, Cezar et al., 2003</i>	77 171 356 114
265	クローン牛の発生の初期段階で認められた臨床症状、内分泌及び血液性状の不安定性は、加齢とともに正常になる。	<i>Chavatte-Palmer et al., 2002</i>	121
266	クローン牛と人工授精（AI）の流産胎子（妊娠60～90日）、成牛（生後18～24ヵ月）について、ゲノムの反復配列あるいはシングルコピーの遺伝子（IL-3遺伝子、サイトケラチン遺伝子）のプロモーター領域のメチル化を解析した。その結果、成牛では、どの遺伝子座においてもすべてメチル化レベルがほぼ同じであった。流産胎子では、メチル化の個体差はなかったものの、低メチル化やメチル化パターンの異常が認められた。クローン流産胎子のシングルコピー遺伝子のメチル化については、2つの群に分類された。ひとつは、プロモーター領域に非常に低いメチル化を示す群、もう一つはAIの流産胎子と類似のメチル化パターンを呈する群だった。これらのことから、少なくともゲノムのある領域での、適切なメチル化が正常な発達と関連していると考えられた。	<i>Chen et al., 2005</i>	126
267	クローン牛の80%以上が妊娠30～60日間で流産する。その原因には、胎盤葉数の減少や漿尿膜の血管減少といった胎盤異常が考えられる。	<i>Hill et al., 2000b</i>	307
268	クローンマウスは妊娠中に胎盤の肥大が認められ、このような胎盤の異常は、栄養膜細胞におけるリプログラミングの異常に起因するという仮説が立てられている。	<i>Tanaka et al., 2001</i>	745

項目	内容	引用文献	文献
269	牛の交雑モデルを用いて、一塩基多型 (SNP) を指標に両親の対立遺伝子を識別し、エピジェネティックな修飾と遺伝子の刷り込みについて、SCNT胎子の胎盤と肝組織の3つの遺伝子 (IGF-2, GTL2, Xist) について解析した。その結果、内細胞塊 (ICM) 由来の組織 (胎子) と栄養膜細胞由来 (母体) の組織の間でエピジェネティックなリプログラミングの程度の違いがみられた。	<i>Dindot et al., 2004</i>	173
270	クローン牛のうち異常な胎盤構造もつ個体でも、妊娠期間を耐過し、出産を経ると、明らかに健全な状態で生存し得る。	<i>Hill et al., 2000b</i>	307
271	マウスの新生子、成体 (8~11ヵ月)、老齢 (23~27ヵ月) の腎臓細胞のゲノムのメチル化について2,000箇所調べた。その結果、マウスのクローン胚と体外受精胚では、2,000ヵ所中わずか3ヵ所しかメチル化パターンの差は認められなかった。このことから、クローンマウスのメチル化については、IVF由来のマウスとほとんど同等と考えられる。また、クローンマウスと有性生殖マウスの間で認められたメチル化の差異は、生後11ヶ月では1箇所、生後23~27ヵ月までには消失した。このことから、クローンに有害な転帰をもたらされるとされるエピジェネティックな調節不全は、加齢に伴い消失する可能性があると考えられた。また、クローン動物の核を繰り返しドナー細胞として使用しても、メチル化パターンの差異の増大や、差異の継続は認められなかった。	<i>Senda et al., 2007; Ohgane et al., 2001</i>	674 554
遺伝子の発現と発達			
272	クローンマウスの胚盤胞におけるOct4遺伝子の発現について調べた結果、IVF由来のマウスと比較して、異常なOct4遺伝子の発現が認められた。このことから、クローンマウスの胚が胚盤胞の段階を越えて発生が進まないことと、Oct4遺伝子の不適切な発現による誤った細胞系譜の決定の関連性が示唆された。	<i>Boiani et al., 2002</i>	65
273	マウスのOct4遺伝子と類似の発現パターンを呈する候補遺伝子 (10個) を同定し、着床前のSCNT胚 (ドナーは卵丘細胞と多能性胚性幹細胞) について、10個の遺伝子の発現を調べた。10個の遺伝子がフルセットで再活性化 (reactivate) することとクローン胚の発生には関連があった。また、形態学的に正常にみえても、胚盤胞の約40%はこれらの遺伝子を正しく再活性化させることができなかった。	<i>Bortvin et al., 2003</i>	75
274	マウス胚におけるOct4遺伝子調節エレメントのDNAのメチル化状態は、遺伝子の発現に影響していた。さらに、体細胞における対立遺伝子の中でOct4遺伝子の調節エレメントのメチル化状態が大きく異なっていた。このことからSCNTにおけるOct4遺伝子の再活性化され得る程度は、ドナー細胞のメチル化状態に依存すると考えられた。	<i>Marikawa et al., 2005</i>	488
275	マウスのSCNT胚、受精胚、単為生殖卵について、6種類の培養液で培養し、OCT4遺伝子の発現を調べた。このことから、核移植胚は、通常の受精胚や単為生殖生物の胚よりも、培養環境に対して敏感であり、クローン胚の発生は、ドナーとレシピエントの性質だけでなく、培養条件により、リプログラミングに必要な遺伝子の発現や胚盤胞の発達能力が左右される可能性がある。	<i>Boiani et al., 2005</i>	66

項目	内容	引用文献	文献
276	クローンマウスの胎盤において、ひとつの刷り込み遺伝子の発現の変化と他の刷り込み遺伝子の発現の間には、相関関係はなかったが、クローンの発現レベルは非クローンに比べて多様性に富んでいた。また、ひとつの刷り込み遺伝子座におけるDNAメチル化の変化が、必ずしも他の遺伝子座のメチル化の変化を予測するわけではなかった。 クローンマウスでは、H19遺伝子やigf2遺伝子は心臓や腎臓では広範囲にわたってサイレンスとなっており、肝臓では発現が低かった。 遺伝子の発現と出生時の体重、胎盤の重さ、新生子死亡率の変化に相関関係は認められなかった。 in vitroで胚性幹細胞を培養することにより、遺伝子発現のレベルが非常に変化した。胚性幹細胞から作り出した動物の遺伝子の発現は、培養中の細胞よりもより多様性に富んでいた。このことから、初期胚の培養は遺伝子の調節不全の程度に影響を与える可能性があることが示唆された。 同じ細胞系譜に由来するマウスでも、刷り込み遺伝子の発現の違いが認められた。このことから哺乳類は、エピジェネティックな異常に対し、寛容である。外見が健全なクローン動物でも、出生までの発育を妨げるほどではないが、検出が困難ほどわずかな遺伝子発現の異常を有している。この遺伝子の調節不全が複数の遺伝子座で起き、蓄積された結果、死に至ると考えられた。	<i>Humpherys et al., 2001</i>	325
277	クローンマウス(胚性幹細胞、卵丘細胞由来)の肝臓と胎盤について、マイクロアレイ解析により10,000個を超える遺伝子の発現を評価した。その結果、卵丘細胞由来のクローンと胚性幹細胞由来のクローンでは、286個の遺伝子の発現が同程度のレベルで変化した。このことからクローンマウスにおける遺伝子の発現の異常は、特定の細胞型に由来するのではなく、クローンマウスすべての胎盤に共通して認められると考えられた。	<i>Humpherys et al., 2002</i>	324
278	SCNT由来の胚と他のART由来の胚の遺伝子の発現パターンは異なっていた。	<i>Smith SL et al., 2005, Herath et al., 2006, Beyahan et al., 2007a</i>	708 290 51
279	SCNTならびに体外受精によって作製したマウス胚において、胚発生に重要な遺伝子群の転写は、作成法に関わらずほぼ同時に開始した。しかし、SCNT胚では、発生が進むにつれて遺伝子の発現レベルの差異が認められた。このことから、はじめのうちは、リプログラミングは胚の発育方向に急速に進むものの、着床前の最終段階では不完全で不正確であると考えられた。	<i>Sebastiano et al., 2005</i>	672
280	クローンウシの胚で8~12細胞期に優先的に発現している母性由来の11個の遺伝子(Oct4を含む)の発現解析を行った。その結果、11個の遺伝子の発現パターンは、IVFとSCNT由来の胚では実質的に見分けがつかないことが示された。IVF由来およびSCNT由来の胚での発現レベルは、体内受精由来胚と比べて、乳酸脱水素酵素を除き、すべての遺伝子の発現が低レベルで認められた。	<i>Camargo et al., 2005</i>	93
281	ブタのSCNT胚、細胞質内精子注入(ICSI)胚の2~4細胞期、胚盤胞について、正常な発生マーカーとして知られているFGFr2IIIc遺伝子、FGFr72IIIb遺伝子、Xist遺伝子、IL-6遺伝子、IL-6R遺伝子、c-kitリガンドについて遺伝子の発現を比較した。SCNT胚のドナー細胞は、2種類の細胞系列に由来し、また、活性化の手順も2種類の方法を用いた。その結果、遺伝子の発現の割合はSCNT由来胚とICSI由来胚で類似していたが、活性化の手順により異なる発現を示した。また、SCNTの2種類のドナー細胞間では、初期の発達段階では遺伝子発現の有意差はみられなかった。	<i>Miyazaki et al., 2005</i>	523
282	リアルタイムPCRにより、生後直死のクローン牛、同一の遺伝的背景をもつ健全な成体のクローン牛、屠殺牛について、成長や刷り込みに関連した3つの遺伝子の発現レベルを比較した。生後直死のクローンはいずれもLOSの徴候を示し、1つの核ドナーから作成したクローンであるにもかかわらず、著しく多様な異常な遺伝子の発現パターンを呈していた。	<i>Yang L et al., 2005</i>	878
283	SCNT、BNT、IVFおよび体内受精により作製した和牛の胚のIGF結合タンパク質とIGF受容体の発現について、リアルタイムPCRにより解析を行った。その結果、Igf-1受容体遺伝子の発現量は、胚間で有意差はないことが示された。また、Igf-2受容体遺伝子は、SCNT、BNT、IVFおよび体内受精により異なる発現量を示した。また、SCNT胚ではIgf-2受容体遺伝子の発現の多様性の幅が広がった。	<i>Sawai et al., 2005</i>	659

項目	内容	引用文献	文献
284	牛のSCNT胚ではIgf-2受容体遺伝子の発現の有意差は認められなかった。	<i>Wrenzycki et al., 2001</i>	864
285	牛のNT胚、IVF胚、および体内受精由来胚では、Igf-2r遺伝子を発現する胚の比率に有意差は認められなかった。	<i>Heyman et al., 2002a</i>	297
286	出生後48時間以内のクローン牛、IVF牛及び対照牛の6つの器官（心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、および脳）について、発生学的に重要な8つの遺伝子の発現レベルをリアルタイムPCRにより比較した。クローン牛では、組織特異的に異常かつ幅広い多様性をもつ遺伝子の発現パターンが認められた。そのような遺伝子は、心臓に最も多く（遺伝子8個中5個）、腎臓には最も少なかった（遺伝子8個中2個）。	<i>Li S et al., 2005</i>	446
287	豚のクローンに関して、以下の知見が得られた。 ①皮膚のPRE-1 SINE（ユークロマチン領域の反復配列）と動原体性DNA（ヘテロクロマチン領域の反復配列）について、クローンとその異母兄弟を比較すると、メチル化は同程度であった。しかし、PRE-1 SINE 領域と動原体性DNAのCpGサイトでは、小規模のランダムバリエーションがみられた。 ②クローンの表現型は2つのグループに分類された；1つは比較対象動物と同様の多様性を示し、もう1つは比較対象動物ほどの多様性は示さなかった。 ③成長率をはじめ、生理学的測定値や行動に関し、クローンとその比較対象動物間に差異は認められなかった。	<i>Archer et al., 2003b, Archer et al., 2003a</i>	15 14
エピジェネティックな多様性に対する技術の貢献			
288	SCNTの効率を向上させるために重要な考慮すべき点は、形態学、繁殖の特徴、染色体安定性、細胞型、培養条件、細胞周期の段階が挙げられている。	<i>Giraldo et al., 2006, Mastro Monaco et al., 2006, Bosch et al., 2006, Inoue et al., 2006, Beyhan et al., 2007b, Bordignon-Smith, 2006</i>	248 492 76 332 52 73
289	様々な動物において、卵母細胞因子はリプログラミングを増強し、結果的にクローニング効率を上げると期待されており、SCNTのリプログラミングにおける卵母細胞の寄与について研究されている。具体的には、卵母細胞と移植した核の融合後の活性化のタイミングや、活性化の方法、卵母細胞の準備について調べられている。	<i>Chen et al., 2006, Fulka Fulka, 2007, Sung et al., 2007, Schurmann et al., 2006, Li GP et al., 2006</i>	127 234 670 440
ミトコンドリアのヘテロプラスミー			
290	様々な動物のクローン作製の成功率が低い要因には、不完全または不適切なエピジェネティックなリプログラミングに加え、ミトコンドリアDNA (mtDNA) の伝達パターンの変化に起因するという仮説がある。	<i>Hiendleder, 2007, St John et al., 2005, Spikings et al., 2006</i>	301 718 715
291	受精卵では、通常、ミトコンドリアが単一になるが、SCNT胚では、ドナー細胞とレシピエント卵子に由来するmtDNAが混在している。SCNTに由来する胚、胎児及び産子の異常の一部は、このミトコンドリアの混在に起因する可能性がある。	<i>Bowles et al., 2007</i>	79
292	調査したほとんどのSCNTクローン（ヒツジ、ウシ、ブタ）は、ホモプラスミー（核とmtDNAが同じ）であるか、あるいは軽度のヘテロプラスミーのみを示した。核移植に関与する因子（胚の培養条件、ドナー細胞の型、卵母細胞レシピエントの質など）がヘテロプラスミーのレベルに影響を及ぼす可能性がある。	<i>Hiendleder, 2007</i>	300
293	クローンに有意な程度のmtDNAのヘテロプラスミーがみられた場合、クローンの健康や摂食リスクに影響を及ぼし得る範囲を確定するのは困難である。クローンのヘテロプラスミーが少ない、一切ない、あるいは幅広い多様性を示す場合でも、表現型としては正常な可能性がある。	<i>Bowles et al., 2007</i>	79

項目	内容	引用文献	文献
294	核移植によるヘテロプラスミーが、発生に障害をもたらすという明確な証拠はない。	<i>Smith LC et al., 2005</i>	706
295	クローンがヘテロプラスミーであるという結果はほとんど得られていない。	<i>Hiendleder et al., 2005</i>	304
296	マウスの受精卵に異種のコンドリアを導入した場合、ヘテロプラスミーが起こり、胚発生初期の段階で胚の生存性が著しく低下する。しかし、2種類のマウスが遺伝的に亜種の関係にある場合、正常に繁殖させることができる。	平成11年度厚生科学特別研究事業	J-66
テロメア長の変動			
297	クローン羊（ドリー）は、通常繁殖の同年齢の動物に比べて、テロメア長が有意に短かった。クローン羊（ドリー）のテロメアの長さは、ドナー核を提供した動物の年齢と核移植の前に細胞を培養した期間を合わせた年齢のテロメア長となっていた。	<i>Shiels et al., 1999</i>	679
298	牛、豚、山羊のクローンのテロメア長は、老化した細胞をドナー細胞に使用した場合でも、同年代のコントロールと比較して、同等あるいは長かった。	<i>Lanza et al., 2000; Jiang et al., 2004; Betts et al., 2005; Jeon et al., 2005; Schaetzlein and Rudolph, 2005</i>	412 347 345 662
299	同一クローン（ドナーは繊維芽細胞）から生まれた30頭の子牛のテロメア長は、同年代のコントロールと同じ長さだった。つまり、線維芽細胞をドナー細胞にすると、テロメア長は正常である。	<i>Ortegon et al., 2007</i>	563
300	テロメアを複製および伸張する酵素のテロメラーゼは、胚の形成期は活性化している。テロメラーゼの活性は出生後ほとんどの体細胞で抑制されるが、生殖細胞、腫瘍細胞及び幹細胞においては活性が持続している。	<i>as reviewed by Xu and Yang, 2003, Schaetzlein and Rudolph, 2005</i>	869 662
301	テロメラーゼの活性化は胚ゲノムが活性化し始める時期（マウスでは2細胞期頃、牛では8～16細胞期）に起こるようである。	<i>Betts and King, 2001</i>	49
302	SCNT胚のテロメアを再建する能力は種、ドナー核の由来、初期胚の培養条件に依存する可能性がある。	<i>Betts and King, 2001, Miyashita et al., 2002</i>	49 522
303	最初のSCNTクローンであるドリーのテロメアは、年齢が対応した自然交配の羊より10～20%短い。	<i>Shiels et al., 1999</i>	679
304	リプログラミング異常は、幾つかの牛のSCNT胚でテロメラーゼ活性に影響した。	<i>Betts et al., 2001</i>	48
305	生体外で30回継代培養（生体外での細胞の寿命はおおよそ31～33回）した細胞からクローンを作製した。40日間の妊娠で、胎子を取り出し線維芽細胞系を確立した。これらの線維芽細胞は、ドナー細胞より寿命が延びており、生体外で31～33回の継代ができた。	<i>Cibelli et al., 1998a</i>	141
306	テロメアの長さの減少は、動物の種類、使用したドナー細胞の種類、培養時間に関係する。	<i>Shiels et al., 1999, Kuhholzer-Cabot and Brem, 2002, Miyashita et al., 2002, Betts et al., 2005</i>	679 397 522 50
307	ドリーのテロメアはドナー細胞として培養された乳腺細胞（6歳の雌羊）と同じ長さであった。	<i>Shiels et al., 1999</i>	679
308	培養された胚や胎子の細胞から生産されたSCNT羊のテロメアは、同年齢の対照より10～15%短い。	<i>Betts et al., 2001</i>	48

項目	内容	引用文献	文献
309	13歳の雌牛の上皮細胞由来クローンと6歳の雌牛の卵管上皮細胞由来クローンは同年齢の対照よりテロメアは短い、12歳の雄牛の筋肉細胞由来クローンは同年齢の対照と類似していた。	<i>Miyashita et al., 2002</i>	522
310	クローン子牛の耳線維芽細胞のテロメア長は10歳の核ドナー雄牛のものと類似していたが、同じクローンの白血球のテロメア長は同年齢の対照と類似していた。	<i>Kato et al., 2000</i>	364
311	胎子の線維芽細胞由来クローン山羊のテロメア長は、同年齢の対照動物より短い。クローン山羊の後代は、通常の動物と比較して短いテロメアの長さを持っているのが精巣で判り、その長さはクローンの親のものと同年齢対照の精巣で得られた値の中間だった。	<i>Betts et al., 2005</i>	50
312	クローン羊のテロメア長は自然交配のものと類似している。	<i>Clark et al., 2003</i>	142
313	成牛や胎子の線維芽細胞由来のクローン牛のテロメア長は自然繁殖牛と類似している。	<i>Tian et al., 2000, Betts et al., 2001, Jiang et al., 2004</i>	767 48 347
314	老齢に近い牛の線維芽細胞由来クローンのテロメア長は、僅かに長かった。	<i>Lanza et al., 2000</i>	412
315	牛とマウスで桑実胚から胚盤胞への時期に、クローン胚にテロメア長が伸びた。	<i>Schaetzlein et al., 2004</i>	661
316	組織培養中の細胞の老化は、テロメアの短縮に反映されるが、SCNTの継代細胞からの核移植後にテロメア長が部分的に修復され逆転する。	<i>Clark et al., 2003</i>	142
317	配偶子は成熟化の過程でテロメアを伸すことができるくらいのテロメラゼ活性を持つ。	<i>Xu and Yang, 2000, Betts et al., 2001, Meerdo et al., 2005</i>	48
318	雌のマウスを6世代と4世代まで、2つの独立系でリクローンした。クローンマウス(n=35)は加齢の身体的兆候を示さず、学習能力、体力、機敏さの試験結果は同齢の対照と比較して正常だった。いくつかのクローン家畜の研究で報告されているように、テロメアの短縮に関する証拠はない。対照的に、テロメア長さは連続したクローニングで増加したが、この調査結果は年齢関連の寄与やドナー細胞の特性（クローン生産に卵丘細胞を用いるとテロメラゼが発現し、これらの細胞は最初に長いテロメアがあるかもしれない。）によって困惑させられる。テロメアの短縮化はクローニングの過程の必然的な結果ではない。	<i>Wakayama et al., 2000</i>	813
319	クローン羊の胎子から得た線維芽細胞株は、クローンを産出するのに用いたドナー細胞株と同じ増殖能力、同じテロメアの短縮率を持つ。	<i>Clark et al., 2003</i>	142
320	クローン動物の老化は、遺伝子の制御下にあり、あらかじめ決められたテロメア長によって引き起こされるものではない。	<i>King et al., 2006</i>	381
321	胎子線維芽細胞及び胚性幹細胞由来のクローンのテロメアの長さは、ドナー細胞並びに人工授精や受精卵移植由来の産子と比べて変わらなかった。	全国農業協同組合連合会・(株)機能性ペプチド研究所, 2001	J-12
322	テロメラゼ活性は対照区、体細胞区及びES様細胞区で同じ結果を示すことから、テロメラゼ活性において通常の産子とクローンは差がないことが示された。	全国農業協同組合連合会・(株)機能性ペプチド研究所, 2001	J-12
ジェネティックな側面			
323	牛のSCNT後の染色体異常は、着床前に形態学的に異常を示す胚で認められた。	<i>Booth et al., 2003</i>	71
324	同一のクローン牛から得た30頭の後代牛は、染色体に一切異常を示さなかった。	<i>Ortegon et al., 2007</i>	563

項目	内容	引用文献	文献
325	マウスのクローン胚あるいはIVF胚では胚間で染色体の安定性が異なる可能性がある。しかし、これはジェネティックな原因よりもエピジェネティックな原因に起因する。	<i>Balbach et al., 2007</i>	26
配偶子リプログラミングの表現型			
325	クローンマウスで認められた表現型はその子孫には伝達されなかった。このことからクローンの不正確なエピジェネティックなリプログラミングに由来する形質は、配偶子形成リプログラミングにより、子孫では消失すると考えられた。	<i>Shimozawa et al., 2002a, Tamashiro et al., 2003</i>	684 742
326	健全なクローンの中にエピジェネティックなリプログラミングのエラーが残っている可能性があっても、新たな配偶子が自然交配すると、エラーはリセットされると考えられる。	<i>NAS, 2002a</i>	
327	クローンマウスの異常は、ジェネティックな原因よりはむしろエピジェネティックな異常が原因である。このエピジェネティックな変化は、DNAまたはクロマチンの可逆性の修飾であり、ジェネティックな変化とは異なり、通常、生殖細胞系列で消去される。	<i>Hochedlinger and Jaenisch, 2002</i>	316
328	両親に存在するすべてのエピジェネティックな問題は、細胞の核が生殖細胞系列を経る時に消去されると考えられる。	<i>Yanagamachi 2002</i>	875
次世代への伝達			
329	哺乳類のゲノム中には多くのエピ-アレル遺伝子の存在が考えられるが、クローンとその後代の表現型として現れない限り、検出は難しい。	<i>Peaston and Whitelaw, 2006</i>	581
330	同一クローン牛から生まれた後代（メス11頭、オス19頭）では、父親側の出生時や出生後に見られた異常が全ての個体で消失していた。	<i>Ortegon et al., 2007</i>	563
331	哺乳類の胎子のエピジェネティックな変化は、後代に遺伝する可能性がある。また、3世代目以降では、その変化は可逆的であることが明らかになっている。	<i>Gluckman et al., 2007a; Gluckman et al., 2007b</i>	251 252
332	エピジェネティックな変化の遺伝は、マウスの人工授精でも認められた。	<i>Roemer et al., 1997</i>	638
333	アグーチマウスの場合、白い尾先を持つ形質は、メンデル式に遺伝するのではなく、精子に保存されたRNAがRNA干渉メカニズムによりKIT遺伝子の発現を制御することにより決定される。このことから、遺伝形質の表現型はRNAによっても決まることが示唆された。	<i>Rassoulzadegan et al., 2006</i>	614
表現型の異常			
334	マウスでのSCNTの効率は非常に低く、家畜と同程度（約0.2~3.4%）である。マウスの場合、胚の生存率は着床前後の数日間に最も低下する。また、マウスのクローン胚（卵丘細胞由来）のうち90%以上は正常な染色体構成を呈した。これらのことから、クローンの低い生存率は染色体の問題によるものではなく、エピジェネティックなリプログラミングにあると示唆された。	<i>Yanagimachi, 2002</i>	875
335	現在までに報告されているクローンマウスの研究のほぼ全てにおいて、胎盤の肥大が認められている。	<i>Wakayama・Yanagimachi, 1999, Humphereys et al., 2001, Ono et al., 2001b, Tanaka et al., 2001, Ogura et al., 2002, Yanagimachi, 2002</i>	814 325 560 745 552 875

項目	内容	引用文献	文献
336	クローンマウスの妊娠末期の胎盤について、組織学的観察および胎子の発育に関連する遺伝子の発現を評価した。その結果、クローンマウスの胎盤は、コントロールよりサイズが大きく、組織レベルでは胎盤を構成する全部の層（栄養膜の巨大細胞層、海綿栄養芽層、迷路層）で変化が認められた。胎盤の遺伝子発現の調節では、重大な障害はみられなかった。牛や羊では、クローン胎子は大きくなる傾向があるが、マウスのクローン胎子の平均体重はコントロールよりも軽かった。このことから、体細胞クローニングによる潜在的な影響が胎子の成長にマイナスの影響を与え、そしてそれは不完全な胎盤に起因すると考えられた。	<i>Tanaka et al., 2001</i>	745
337	クローンマウスの胎盤の肥大は栄養膜細胞、子宮内膜のグリコーゲン細胞、巨大細胞の増殖に起因していた。また、海綿栄養芽層における母体血管の分布が限られており、迷路層の発達が抑制されていた。このことから、これらの異常が胎盤の機能を著しく低下させ、体細胞由来のクローン新生子の死亡率を高める一因となり得ることが示唆された。	<i>Ono et al., 2001</i>	560
338	クローンマウスと他の顕微操作による胚（顕微受精法、集合キメラ、前核置換など）の胎盤の組織学的所見を比較した。迷路層の崩壊はクローニングや他の顕微操作による胚でも認められたが、グリコーゲン細胞の著しい増殖を伴う基底層の崩壊は、クローンに独特の所見だった。	<i>Ogura et al., 2002</i>	552
339	クローンマウスの胎盤のゲノムのメチル化を解析した結果から、ひとつの遺伝子の急激な発現の変化よりも、むしろ多くの遺伝子の軽度の発現の乱れの方が、胎盤の成長と機能に大きな打撃を与える可能性があることが示唆されている。	<i>Tanaka et al., 2001, Ohgane et al., 2001</i>	745 554
340	クローンマウスの胎盤で発現している遺伝子について、約4%は対照群と大きく発現レベルが異なっていた。また、胎盤の大きさと遺伝子の異常な発現とは関連がなかった。このことから、細胞構成の変化は遺伝子の発現の変化では説明がつかないことが示唆された。	<i>Humpherys et al., 2002</i>	324
341	クローンマウスの胎盤の遺伝子発現の変化は、特定の細胞型の相対的な増量変化を反映したものではない。	<i>Tanaka et al., 2001</i>	745
342	クローンマウスでは、胎盤の発達に重要な役割を果たす刷り込み遺伝子の発現が阻害されたために胎盤異常が起きたと推測されている。	<i>Ono et al., 2001, Wakayama • Yanagimachi 2001</i>	560 816
343	クローンマウスの胎盤と胎子の両方の刷り込み遺伝子の発現が適切であっても、妊娠末期の胎盤はコントロールと比べて2~3倍大きかった。ドナー細胞の種類を変えても同様の結果を示した。このことから、胎盤の遺伝子は上流に存在する何らかの機能により発現が調節されている、また、この機能は刷り込み遺伝子とは独立しており、核移植か他の技術が原因となり調節不全に至ると結論づけられた。	<i>Inoue et al., 2002</i>	333
344	クローンマウスの胎盤の過成長と特定の遺伝子座のDNAのメチル化の異常（それに続く異常な遺伝子の発現）との関連性の有無を調べた。その結果、組織特異的なメチル化の領域が特定された。また、その領域は検討したすべてのクローンマウスの胎盤で高度にメチル化されたSal13遺伝子座が含んでいた。Sal13遺伝子座のメチル化の割合は胎盤肥大の程度に相関していた。このことから、Sal13遺伝子座は、核移植に起因するエピジェネティックなエラーに非常に影響されやすいゲノムの遺伝子座の例になると結論づけられた。	<i>Ohgane et al., 2004</i>	555
345	クローンマウスでは、妊娠と分娩の段階において、他の哺乳類のクローンの周産期で観察されるような異常のうちいくつかは認められた。	<i>Wakayama and Yanagimachi, 1999, Eggan et al., 2001, Yanagimachi, 2002</i>	780 192 875

項目	内容	引用文献	文献
346	クローンマウスに頻繁に起こる異常（新生子の発育調節不全、呼吸不全、高い死亡率）の原因が、核移植によるものか、あるいはドナー細胞によるものかを調査した。純系または雑種（F1）の遺伝的背景をもつマウスの胚性幹細胞で、クローンマウスを作製し、4つのエンドポイント（受胎雌に移植された胚、分娩日に生存している子、帝王切開後に呼吸している子、成体まで生存している子）を評価した。その結果、遺伝異型接合性（雑種強勢）はクローンマウスの生存力に決定的な影響を与えると考えられた。さらに、新生子の過成長は核移植が原因である可能性は高かったが、新生子の生存能力と呼吸能力の問題点は、ドナー細胞の遺伝的背景に起因すると結論付けられた。	<i>Eggan et al., 2001</i>	192
347	妊娠末期まで育ったクローンマウスの胎子は、90%以上がほぼ正常を示した。また、159匹中12匹に異常が認められた。内訳は、臍ヘルニア（2例）、呼吸不全（6例）、発育遅滞（1例）、重度の貧血（1例）、出産直前の子宮内死亡（2例）だった。出生時の体重については、対照群（IVFまたは精子注入法）との有意差はみられず、胎子の過成長は認められなかった。	<i>Ogura et al., 2002</i>	552
348	特別な対照マウスを作製し、クローンマウス（卵丘細胞由来）の生後発育と行動発達について評価を行った。その結果、出生時およびその後、身体的な異常は一切認めず、出生時の体重についても、統計学的有意差はみられなかったが、しかし、出生後約8～10週目の初めには、クローン群の体重は対照群より有意に重かった。遅い時期に体重増加が起きたことから、多くの哺乳類のクローンの出生時に観察されるLOSとは区別された。また、これらのクローンマウスの発育について、離乳前は対照群と同様であったが、開眼、耳の攣縮、および背地性（下向きのスロープに配置したマウスが体の向きを変えて上向きに上る能力）が現れる時期が遅かった。続いて、空間学習、記憶力、運動能力の試験を行ったが、クローンマウスは、欠損や長期的な行動変化は何も示さなかった。生後180日までは、対照群に比べ、クローンの活動水準に有意差はみられなかった。このことから、クローンニングはマウスの一生の行動に悪影響を与えないものと考えられた。	<i>Tamashiro et al., 2000</i>	741
349	クローンマウス（B6C3F1細胞およびB6D2F1細胞由来）の肥満表現型について、SCNTとin vitro操作（IVEM）を行った動物（IVEMマウス）とコントロールマウスと比較した。その結果、出生時、クローンマウスとIVEMマウスはいずれもコントロールの標準マウスより体重が重かった。クローンマウスおよびIVEMマウスは翌8週にわたり、ほぼ同量の体重増加がみられたが、その後、クローンマウスがIVEMマウスやコントロールよりも有意に増加した。さらに、クローンマウスはIVEMマウスより屠体脂肪が多いことから、ドナーの体細胞や核移植技術の何かが肥満表現型の原因となる可能性が示唆された。このようにクローンの肥満表現型の一因には不完全なエピジェネティックなプログラミングの可能性が挙げられている。	<i>Tamashiro et al., 2002</i>	740
350	マウスのレプチン・メラノコルチン系の機能不全と肥満の関連性を明らかにするため、食物摂取量の抑制因子であるメラノコルチン4受容体（MTII）およびレプチンをクローンマウスに投与し、摂食の試験を行った。この試験結果とヒトの肥満に関する研究と合わせて分析した結果、クローンマウスで観察された表現型は独特で、レプチン・メラノコルチン系の機能異常によるものではなく、クローン作製法に起因している可能性があるということが示唆された。	<i>Tamashiro et al., 2002</i>	740
351	クローンマウスの肥満表現型において、体重調節システム担う役割について、肥満の機序は解明されていない。	<i>Tamashiro et al., 2003</i>	742
352	クローンマウスの胎盤形成不全は肥満の表現型が原因の可能性があるとされている。これはヒトを含むほかの種における観察結果に基づくものであり、子宮内の栄養水準を下げると、後のヒトの健康状態に有意に影響があると示唆されている。例えば、ヒトでは、母親が糖尿病の場合、胎盤肥大、出生時体重の変化、呼吸困難症候群、子の肥満および糖尿病が起きる場合がある。	<i>Hales and Barker, 2001</i>	270
353	クローン作製や遺伝的変異が肥満の表現型の決定要因になり得るかどうかを調べた。その結果交配させたクローンマウスの子は肥満を示さず、生殖系列を通じて肥満は遺伝しなかった。	<i>Tamashiro et al., 2002</i>	740

項目	内容	引用文献	文献
354	クローンマウスは、良質な仮親マウスによって授乳された場合、90%以上が性成熟に達した。また、顕微操作由来のマウスとの有意差は認められなかった。研究対象となったクローンマウス25匹の動物のうち、完全な生殖不全は認められなかった。2/25匹の雌が、1匹しか出産できず、その個体は後に原因不明の生殖不全となった。このことからクローン作製は生殖能力に有害作用を及ぼさないようであると考えられた。	<i>Ogura et al., 2002</i>	552
355	12匹の雄のクローンマウス（未熟なセルトリ細胞由来）の増加体重、血清生化学値、および生存期間について、同じ遺伝的背景をもつ雄のマウス（自然交配または精子注入）と比較した。出生後1年の時点では、クローンマウスの増加体重は、自然交配コントロールと違いはなかった。生後3および14ヵ月に血清生化学値（16項目）を測定した結果、乳酸脱水素酵素（LDH）およびアンモニア（NH ₃ ）についてクローンマウスの値が有意に高かった。生存率については、クローンと他の2つのコントロール群との間に有意差があった。クローンでは、生後311日目に最初の死亡が確認され、その後、12匹の動物のうち10匹は800日目以前に死亡した。クローンマウス6匹の剖検の組織病理学検査では、重度の肺炎（6/6）、広範囲な肝壊死（4/6）、腫瘍（白血球1/6および肺癌1/6）が認められた。血清LDHおよびアンモニウムの高値は、肝障害と一致していた。クローンマウス（ドナーは未熟なセルトリ細胞；雄）の免疫機能について調査した結果、生後4～5ヵ月のクローンマウスでは、生菌注入後の抗体産生能力が有意に低かった。また、食食活性も低かったが、有意差は認められなかった。	<i>Ogonuki et al., 2002</i>	551
356	クローンマウスの最長生存日数は857日目であり、生後550日目には生存率50%だった（コントロールは1,028日）。2つのコントロール群（自然交配vs. 精子注入）の間の平均生存期間では、有意差はなかった。このことから、早期死亡の主な原因は呼吸器系の機能不全と関連があると示唆された。剖検結果から、全6匹のクローンの肺葉全体で肺胞の破壊が認められ、結果的に重度の肺炎を引き起こしていることが明らかになった。このことから、クローンマウスが病原体フリーの環境で育成しており、免疫機能の低下が認められたとすると、呼吸不全の原因は、日和見菌（免疫能のあるマウスでは通常は無症状）による慢性感染症であることが示唆された。クローンマウスで認められた初期の肺炎に関連する死は、B6D2F1を遺伝的背景にもつマウスに限られていた。他の遺伝子型のクローンでは、早期死亡も重度の肺炎も認められなかった。	<i>Ogura et al., 2002</i>	552
357	クローンマウス（卵丘細胞、尾端細胞、胚神経細胞由来）は、性成熟後の肥満を除いて、死亡するまで重大な健康問題はなく、正常な生存期間を過ごした。	<i>Tamashiro et al., 2000, 2002, Yanagimachi, 2002</i>	741 875
358	クローン動物作製に使用するドナー細胞の年齢と型は、クローン動物の健康状態に影響を与える可能性があるため重要である。特に、他のクローン動物にデータを外挿する場合に重要である。	<i>Ogonuki et al., 2002, Tamashiro et al., 2003</i>	551 742
359	Ogonukiet al., (2002) がクローン作製に使用した未熟なセルトリ細胞をドナー細胞に使用すると、肝不全や免疫性機能不全などの有害作用を潜在的に隠す可能性がある。	<i>Tamashiro et al., 2003</i>	742
360	クローンマウス（卵丘細胞由来）の死亡時の病理組織所見から、一番の死因は加齢によるもので、クローンの寿命は米国立加齢研究所で定められたものと同等だった。	<i>Tamashiro et al., 2003</i>	742
1-3 クローン動物の後代の健全性			
牛			
361	自然分娩されたクローン牛の52頭の後代のうち、85%が24時間後まで生存しており、その生存牛は対照牛の子（84%）とほとんど変わることはなかった。	<i>Wells et al., 2004</i>	830
362	21頭の後代が自然分娩で生まれており、ほとんどの子牛（21頭中20頭）が出生後生存していたことが示された。	<i>Heyman et al., 2007</i>	295

項目	内容	引用文献	文献
363	クローン雄牛からの後代(雌19頭、雄11頭)の生理機能及び遺伝的状況を調査したところ、クローンの後代は生存初期において心拍数(P=0.009)、呼吸数(P=0.007)及び体温(P=0.03)が低めであるが、染色体安定性、発育、肉体的、血液学的及び生殖的パラメータは1歳の正常動物と比較しても標準的であった。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 et al., 2007	563
364	クローン後代牛は、分娩予定日を7日経過した時点での分娩誘起処置により、在胎日数293日、生時体重28.7kgで正常に誕生し、標準発育域で順調な発育を示した。	笠井ら, 2005	J-14
365	後代3頭の生時体重は、それぞれ38.5kg、44.1kg、42.2kgであり、人工授精産子(AI牛)雌108頭(過去8年間)の平均、ホルスタイン種雌牛標準発育値(標準発育値)と差は認められず、全て自然分娩であった。	長野ら, 2005	J-17
366	クローン後代牛の体重及び体高等の推移は、AI牛及び標準発育値とほぼ同様な発育状況を示した。	長野ら, 2005	J-17
367	クローン後代牛の血液性状については、一部AI牛との間に差が認められる時期もあったが、ほぼ正常範囲であり、多くの項目でAI牛との間に差は認められなかった。	長野ら, 2005	J-17
368	クローン後代牛の体重は22.5kgであり、クローン牛に見られる過大子ではなく、正常の範囲内と考えられた。また、血液生化学的性状に関する調査を行った結果、正常の範囲内であった。	山口ら, 2004	J-18
369	クローン後代牛は、受胎後252日目に死産した。死産胎子の組織所見では、脾と胸腺の所見からは免疫不全が、甲状腺の所見からはホルモン関係の異常が示唆された。	山口ら, 2004	J-18
370	2頭のクローン牛を用いて生産された後代牛は一方が6頭(雄1頭、雌5頭)、もう一方が5頭(雄2頭、雌3頭)で、それぞれの平均在胎期間は284日、277日、285.5日、281.7日、また平均生時体重はそれぞれ26kg、23kg、32kg、28kgであった。	窪田ら, 2001	J-38
371	分娩した産子は、外見的に異常はなく、自力で起立後、乳を吸引した。通常のAI、ET産子と異なることはなかった。	(株)ミック, 2004	J-42
372	クローン後代牛の精液性状は正常であった。また、人工授精及び受精卵移植を実施した2頭の雌はともに1回で受胎し、それぞれ正常な産子を得ることができた。	谷口・住尾, 2005	J-44
373	クローン後代牛の体高及び体重は、対照と比較してやや発育良好であったものの、出荷時には差異はなかった。	谷口・住尾, 2005	J-44
374	体細胞クローン雌牛の後代に関して、採卵によるホルスタイン種ET産子(雌)とホルスタイン種AI産子(雌)が生まれており、現時点では通常の産子と変わらず、どちらも順調な発育をしている。また、特に肺炎や下痢などの疾病に対する抵抗性にも異常は認められなかった。	小岩井農牧(株), 2004	J-48
375	ホルスタイン種体細胞クローン雌牛の後代について、人工授精で黒毛和種との交雑種雄産子(生時体重40kg)を娩出した。	小岩井農牧(株), 2004	J-49
376	クローン牛の後代の雌2頭の26ヶ月齢時の体重は605kg、体高は129cmとなった。異なるクローン牛後代の雌2頭は体重688kg、体高135cmとなり、さらに去勢牛では体重683kg、体高138cmとなった。これらの値は黒毛和種の標準発育値と比べ良好な成績であった。	坂下ら, 2003	J-56
377	クローン後代牛の、各臓器や胃及び小腸+大腸などの消化管重量を調査したが正常値の範囲内であった。さらに、枝肉における筋肉、脂肪及び骨の構成割合や枝肉における各筋肉の割合も正常値の範囲内であった。	坂下ら, 2003	J-56
378	クローン牛の後代(4ヶ月齢で去勢した7頭)の9ヶ月齢までの発育は、体重・体高ともに黒毛和種子牛標準発育の平均値を推移し、ドナー牛の産子とほぼ同じ発育を示した。	志賀ら, 2004	J-57
379	クローン牛の後代(雌2頭)の9ヶ月齢までの発育は、体重・体高ともに黒毛和種子牛標準発育の上限から上限に近い発育を示し、ドナー牛の産子と比べて発育が良かった。	志賀ら, 2004	J-57

項目	内容	引用文献	文献
380	クローン牛の後代（雌4頭）の9ヶ月齢までの発育は、体重・体高ともに標準発育の平均値をやや下回っていた。	志賀ら, 2004	J-57
381	クローン後代牛の肥育期間中の体重及び体高増加の推移は、雄牛及び雌牛ともに肥育前・中期は標準発育の中間を推移したが、肥育後期から終了時までの増加量が優れ、双方とも終了時には上限値に近づく発育を示した。	志賀ら, 2004	J-57
豚			
382	クローン後代豚の生育状況について、分娩10腹のうち、衰弱等で離乳前の死亡以外に3腹で疾病による死亡例が見られたが、その原因は通常の豚でも見られるものであった。また、疾病による死亡例が見られなかった腹の産子は、対照豚と同様の発育を示した。	柴田ら, 2007	J-60
383	クローン後代豚の血液生化学検査では対象金華豚と有意差のあった項目も見られたが、ほとんどが一時的なものであり、数値の範囲もほぼ同様であった。	柴田ら, 2007	J-60
384	クローン後代豚と対照金華豚の比較では生時体重はクローン後代産子が低値であったが、30kgまでの1日当たり増体量（DG）では差がなく、30～70kgのDGはクローン後代産子が勝っていた。デュロック種は生時体重、DGとも両群よりも高値であり、クローン後代産子と対照金華豚の間の差に比べ、両群との差も大きかった。	柴田ら, 2004	J-62
2. クローン動物及びその後代に由来する食品			
2-1 成分比較			
385	牛の乳と肉の成分は、飼料と環境により大きな影響を受け、食品成分の大きな変動をもたらす。	<i>Palmquist et al., 1993, Mir et al., 2005</i>	567 517
乳			
386	15頭のクローン牛の乳について、全脂肪、乳糖、pH、窒素、固形分、体細胞数、酸度、ミネラル成分、亜鉛、鉄、脂肪酸、タンパク質の分析値を非クローン牛と比較した。その結果、クローン牛において、カリウム、亜鉛、ストロンチウム及びリンにおいて、著しい差異が認められたが、著者らは飼料成分の違いによるものと結論付けている。その他の項目に有意な差は認められていない。	<i>Walsh, 2003</i>	822
387	2頭のホルスタイン種のクローン牛の乳について、脂肪、タンパク質、乳糖、固形分、ミネラル成分、脂肪酸等の分析値を非クローン牛と比較した。その結果、血清アルブミンと2種類の脂肪酸に有意差が認められたが、ホルスタイン種の正常範囲内であり、生物学的有意差は認められないとしている。	<i>Wells, 2004</i>	830
388	9頭のクローン牛の乳について、アミノ酸、ミネラルの分析値を非クローン牛と比較した結果、差は認められなかった。	<i>Wells, 2005</i>	829
389	10頭のホルスタイン種のクローン牛の乳について、総タンパク量、全脂肪、乳糖、固形分、窒素、体細胞数、脂肪酸、タンパク質（SDS/PAGE）の分析を行った。その結果、非クローン牛との間に有意な差は認められなかった。	<i>Tian, 2005</i>	764
390	6頭のホルスタイン種、4頭のジャージー種のクローン牛の乳について、総乳量、脂肪、無脂乳固形分の非クローン牛との比較において、環境や飼料に由来するとみられる差はあるものの、正常であるとしている。	<i>Yonai, 2005</i>	886
391	5頭のクローン牛の乳について、脂肪酸組成を分析したところ、クローン牛において、ステアリン酸、デルタ-9デサチュラーゼ活性の指数であるC18:0、C18:2-c9-t11の高値、C18:t11の低値が認められた。	<i>Heyman, 2007</i>	295
392	6頭のホルスタイン種、3等のジャージー種のクローン牛の乳について、ビタミン、ミネラル、脂肪酸組成、アミノ酸組成、ラクトースを分析したところ、非クローン牛と具体的な違いは認められなかった。	<i>Laible, 2007</i>	407
393	クローン牛の乳についての脂肪、タンパク質、カゼイン、ラクトース、pHの分析の結果、通常の範囲の中にあることが示されている。	<i>Mackle et al. 1997; Mackle et al. 1999; Auldist et al. 2004</i>	481 480 21

項目	内容	引用文献	文献
394	3頭のホルスタイン種のクローン牛の乳について、一般成分（水分、タンパク質、脂質、炭水化物、灰分、カルシウム、コレステロール）、アミノ酸（18種類）、脂肪酸（21種類）を分析したところ、非クローン牛と実質的な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
395	3頭のホルスタイン種のクローン後代牛の乳について、一般成分（水分、タンパク質、脂質、炭水化物、灰分、カルシウム、コレステロール）、アミノ酸（18種類）、脂肪酸（21種類）を分析したところ、非クローン牛と差異は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
牛肉			
396	2頭の黒毛和種のクローン牛（ドナーは17歳）の肉について、各部重量、脂肪の割合、水分、タンパク質、脂肪、脂肪酸、アミノ酸の分析、組織病理学的検査を実施し、非クローン牛と比較したところ、水分、タンパク質、脂肪含量、脂肪酸等の12項目で有意差が認められた。脂肪含量と脂肪酸の違いは、ドナー牛（高い脂肪交雑）に由来すると考えられ、他の変数は全て、正常範囲内であり、非クローン牛と有意差は認められなかった。また、組織病理学的検査にも異常は認められなかった。	Tian, 2005	764
397	11頭のクローン牛（雌6頭、雄5頭（アンガス種、ブランガス種、ホルスタイン種、交雑種）の肉について、水分、脂肪、タンパク質、炭水化物、アミノ酸、脂肪酸、ビタミン、ミネラル、コレステロールの分析の結果、非クローン牛と差は認められなかった。	Yang, 2007b	880
398	9頭のクローン牛（8, 12, 18, 24ヶ月齢）の半腱様筋についての調査において、非クローン牛と比較して、8, 12ヶ月齢のクローン牛でミオシン I とミオシン II aが高く、いずれの月齢でもミオシン II bが低かった。また、クローン牛で酸化的代謝（ICDH）が高く、解糖系代謝（LDH）は類似していた。	Heyman, 2007	295
399	同じサンプルを用いた脂肪酸の分析の結果、8ヶ月齢のクローン牛で不飽和脂肪酸の割合に差が認められた。また、24ヶ月齢で、ステアリン酸、C18:1-t11、C18:1-c11が低く、18、24ヶ月齢でデルタ-9デサチュラーゼ活性が高かった。	Heyman, 2007	295
400	11頭のクローン（雌6頭、雄5頭）の肉（3部位）について、水分、脂肪、タンパク質、アミノ酸、脂肪酸、ビタミン、ミネラル、コレステロールの分析の結果、非クローン牛と生物学的有意差は認められなかった。	Cyagra社のデータ, FDA報告書	—
401	1頭の黒毛和種のクローン牛の9部位（かた、かたロース、リブロース、サーロイン、ばら、もも、そともも、ランプ及びヒレ）について、一般成分（水分、タンパク質、脂質、炭水化物、灰分、カルシウム、コレステロール）、アミノ酸（18種類）、脂肪酸（17種類）を分析したところ、非クローン牛と実質的な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
402	3頭の黒毛和種のクローン後代牛の肉について、一般成分（水分、タンパク質、脂質、炭水化物、灰分、コレステロール）、アミノ酸（18種類）、脂肪酸（17種類）を分析したところ、非クローン牛と差異は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
豚肉			
403	4頭のハムラインのクローン豚について、枝肉格付、色、固さ、脂肪交雑等の質的形質は非クローン豚と同等であった。また、5頭のクローン豚（ハムライン4頭、デュロック1頭）の肉について、脂肪酸、アミノ酸、コレステロール、ミネラル、ビタミンを分析したところ、非クローン牛との差異は非常に小さく、USDAの標準値と同程度であった。	Cyagra社のデータ, FDA報告書	—
404	242頭のクローン後代豚について、アミノ酸、脂肪酸、ビタミン、ミネラル等の58項目を分析したところ、非クローン豚と違いが認められたのはエイコサジエン酸（C20:2）のみであり、その他は全てUSDAの標準値と同程度であった。	Walker et al. 2007	818
405	44頭の金華豚のクローン後代豚（雄23頭、雌21頭）について、pH、含水量、脂肪分等の分析の結果、非クローン豚と比較して同様の肉質を有していた。	Shibata et al. 2006	678

項目	内容	引用文献	文献
406	15頭の金華豚のクローン後代豚（雄5頭、雌10頭）の肉及び臓器について、水分、タンパク質、脂質、灰分、アミノ酸、核酸、脂肪酸を分析したところ、一部の項目で非クローン豚と差異が認められたが、異常な値ではなかった。	柴田ら, 静岡県中小試研報2007	J-60
2-2 血液性状			
牛			
407	4頭のクローン牛（ホルスタイン種3頭、黒毛和種1頭）について血液学的、血液生化学的検査が実施されている。乳牛については、妊娠3、6、9ヶ月、分娩後3、6週に、肉牛については生後21～28ヶ月の間に4回採血を行った。その結果、非クローン牛と実質的な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
408	4頭のクローン後代牛（黒毛和種4頭）について、生後22～28ヶ月の間に3～4回採血を行い、血液学的、血液生化学的検査を実施した結果、クローン後代牛において、血小板数の高値傾向が、その他の項目の一部で基準値を逸脱するものがあったが、一過性であり、クローン後代牛に共通した傾向でなかった。非クローン牛と実質的な差異は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
豚			
409	40頭の金華豚のクローン後代豚（雄18頭、雌22頭）について、血液学的、血液生化学的検査が実施されている。一部の項目でクローン豚と有意差が認められたが、一時的なものであり、数値の範囲もほぼ同様であった。	柴田ら, 静岡県中小試研報2007	J-60
2-3 アレルゲン性			
乳			
410	凍結乾燥し、粉末にしたクローン牛の乳（3頭分）を用いて、マウス腹腔内注射による感作試験として、1回目の処理から14日後に投与し、注射部位における色素漏出斑の直径を測定したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
410	凍結乾燥し、粉末にしたクローン後代牛の乳（3頭分）を用いて、マウス腹腔内注射による感作試験として、1回目の処理から14日後に投与し、注射部位における色素漏出斑の直径を測定したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
肉			
411	凍結乾燥し、粉末にしたクローン牛の肉を用いて、マウス腹腔内注射による感作試験として、1回目の処理から14日後に投与し、注射部位における色素漏出斑の直径を測定したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
412	凍結乾燥し、粉末にしたクローン後代牛の肉を用いて、マウス腹腔内注射による感作試験として、1回目の処理から14日後に投与し、注射部位における色素漏出斑の直径を測定したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
413	凍結乾燥し、粉末にした金華豚のクローン後代豚の肉を用いて、マウス腹腔内注射による感作試験として、1回目の処理から14日後に投与し、注射部位における色素漏出斑の直径を測定したところ、非クローン金華豚の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	柴田ら, 静岡県中小試研報2007	J-60
2-4 タンパク質の消化性			
乳			
414	凍結乾燥粉末にしたクローン牛の乳を添加した飼料（タンパク質含量を13.09%に調整）を、SD系統ラット投与し、3日間の糞中の全窒素量を測定し消化率を比較したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
415	凍結乾燥粉末にしたクローン後代牛の乳を添加した飼料（タンパク質含量を13.09%に調整）を、SD系統ラット投与し、3日間の糞中の全窒素量を測定し消化率を比較したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65

項目	内容	引用文献	文献
肉			
416	クローン牛の肉（1頭分）を用いて、 <i>in vitro</i> での人工胃液（0、0.75、1.5、6、12時間）及び人口腸液（0、1.5、3、6時間）による消化試験が行われている。非クローン牛肉の消化率と比較してクローン牛では、人工胃液の45分でやや低く、人口腸液90分でやや高かったが、その他の時間において差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
417	凍結乾燥粉末にしたクローン牛の肉を添加した飼料（タンパク質含量を13.09%に調整）を、SD系統ラット投与し、3日間の糞中の全窒素量を測定し消化率を比較したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
418	凍結乾燥粉末にしたクローン後代牛の肉を添加した飼料（タンパク質含量を13.09%に調整）を、SD系統ラット投与し、3日間の糞中の全窒素量を測定し消化率を比較したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意な差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
2-5 変異原性			
419	ICR系統マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、凍結乾燥粉末にしたクローン牛の乳（0、2.5、5、10%）及び肉（0、1、2.5、5%）を混餌投与したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意差は認められず、配合割合に依存した増加傾向も認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002	J-64
420	ICR系統マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、凍結乾燥粉末にしたクローン後代牛の乳（0、2、10%）及び肉（0、1、5%）を混餌投与したところ、非クローン牛の試験群と比較して有意差は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
421	ddy系統マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、凍結乾燥粉末にした金華豚のクローン後代豚の肉（0、250、500、1,000、2,000mg/体重）を強制経口投与したところ、対照群と比較して有意差は認められなかった。	柴田ら, 静岡県中小試研報2007	J-60
2-6 飼養試験			
乳			
422	SD系統ラットを用いた28日間反復投与試験において、凍結乾燥粉末にしたクローン牛の乳（0、2.5、5、10%）を混餌投与したところ、一般状態、体重、摂餌量、機能観察総合検査、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力、性周期、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、組織学検査の結果、投与による変化は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002, Yamaguchi et al., 2007	J-64 871
423	Wister系統ラットを用いた21日間反復投与試験において、クローン牛の乳を含有する飼料を混餌投与したところ、摂餌量、体重増加、器官重量、空腹時血糖値、IgG、IgA、IgM、IgEに非クローン牛の試験群と有意差は認められなかった。	Tome et al. 2004	768
424	SD系統ラットを用いた12ヶ月間反復投与・生殖併合試験において、凍結乾燥粉末にしたクローン後代牛の乳（0、2、10%）を混餌投与し、一般状態、体重、摂餌量、機能観察総合検査、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、組織学検査、また、生殖試験として、親動物の繁殖能及び児動物の発生に及ぼす影響を観察した結果、投与による変化は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
肉			
425	SD系統ラットを用いた28日間反復混餌投与試験において、凍結乾燥粉末にしたクローン牛の肉（0、1、2.5、5%）を混餌投与したところ、一般状態、体重、摂餌量、機能観察総合検査、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力、性周期、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、組織学検査の結果、投与による変化は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2002, Yamaguchi et al., 2007	J-64 871
426	Wister系統ラットを用いた21日間反復投与試験において、クローン牛の肉を含有する飼料を混餌投与したところ、摂餌量、体重増加、器官重量、空腹時血糖値、IgG、IgA、IgM、IgEに非クローン牛の試験群と有意差は認められなかった。	Tome et al. 2004	768

項目	内容	引用文献	文献
427	SD系統ラットを用いた12ヶ月間反復投与・生殖併合試験において、凍結乾燥粉末にしたクローン後代牛の肉（0、1、5%）を混餌投与し、一般状態、体重、摂餌量、機能観察総合検査、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、組織学検査、また、生殖試験として、親動物の繁殖能及び児動物の発生に及ぼす影響を観察した結果、投与による変化は認められなかった。	(財)畜産生物化学安全研究所, 2008	J-65
428	ddy系統マウスを用いた28日間反復混餌投与試験において、凍結乾燥粉末にした金華豚のクローン後代豚の肉（0、1、2.5、5%）を混餌投与したところ、一般状態、体重、剖検、器官重量において、投与による変化は認められなかった。	柴田ら, 静岡県中小試研報2007	J-60