

食品安全委員会新開発食品専門調査会
体細胞クローン家畜由来食品の食品健康影響評価に係る
ワーキンググループ 小グループ
第1回会合議事録

1. 日時 平成20年10月6日(月) 14:00~16:25

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 小グループ座長の選出について

(2) 体細胞クローン技術を用いて選出された牛及び豚並びにその後代に由来する食品に係る安全性について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

早川座長、熊谷専門委員、澤田専門委員

(専門参考人)

小倉専門参考人、小島専門参考人、塩田専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐

5. 配布資料

資料1 繁殖技術の概要

資料2 体細胞クローン家畜(F0)及びその後代(F1)について

資料3 体細胞クローン技術から想定される異常

参考資料1 体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚並びにそれらの後代に由来する食品の食品健康影響評価に関する主な論点メモ

参考資料 2 体細胞クローン家畜由来食品に関する主な知見

参考資料 3 体細胞クローン家畜由来食品に関する文献リスト

参考資料 4 EFSA 科学委員会の意見書

6. 議事内容

○猿田評価調整官 定刻になりましたので、ただいまから「新開発食品専門調査会 体細胞クローン家畜由来食品の食品健康影響評価に係るワーキンググループ」の小グループによる会合を開催させていただきます。

この小グループにつきましては、本年7月に開催されました第3回のワーキンググループにおきまして、クローン動物の健全性、エピジェネティクス等につきまして、文献の精査、詳細な議論を進めるために設置することとされたものでございます。

本日はワーキンググループの専門委員から、熊谷先生、澤田先生、早川先生。

専門参考人にとしまして、小島先生、塩田先生に御出席をいただいております。

前回のワーキンググループで御了解いただきました新たな専門参考人にとしまして、独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンターの小倉淳郎先生に御出席いただいておりますので、御紹介させていただきます。よろしく申し上げます。

本日は小グループの最初の会合になりますので、座長が選出されるまでの間、事務局の方で議事の進行をさせていただきます。

それでは、まず最初にお手元の議事次第に基づきまして、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料は議事次第、座席表、名簿。

資料1 「繁殖技術の概要」。

資料2 「体細胞クローン家畜 (F0) 及びその後代 (F1) について」。

資料3 「体細胞クローン技術から想定される異常」。

参考資料1 「体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚並びにそれらの後代に由来する食品の食品健康影響評価に関する主な論点メモ」。

参考資料2 「体細胞クローン家畜由来食品に関する主な知見」。

参考資料3 「体細胞クローン家畜由来食品に関する文献リスト」。

参考資料4 「EFSA 科学委員会の意見書」となっております。

以上となっております。本日の資料は以上でございますが、不足等がございましたら、事務局までお声をおかけください。

それでは、議事に入りたいと思います。

議題1でございますが、小グループ座長の選出を行いたいと思います。小グループの設置要綱については策定しているものではございませんが、議事の進行に当たって座長が必要となりますので、もしよろしければ御推薦などをいただければありがたいと思います。いかがでございましょうか。

○澤田専門委員 ワーキンググループの座長を務められております、早川先生にお願いするのが最もよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

○猿田評価調整官 ただいま推薦がございましたが、委員の皆様、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○猿田評価調整官 ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長を早川専門委員にお願いいたします。

それでは、早川先生、座長席にお移りください。

(早川専門委員、座長席へ移動)

○猿田評価調整官 それでは、これ以降の議事の進行を早川座長にお願いいたします。よろしく願います。

○早川座長 早川でございます。

それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。議事の進行に御協力をお願い申し上げます。

早速でございますが、議題2の「体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚並びその後代に由来する食品に係る安全性について」に関して、クローン動物の健全性とエピジェネティクス等について議論を進めてまいりたいと思います。

本件につきましては、各御担当の先生方をお願いいたしまして、いろいろな文献について御確認をいただき、知見をとりまとめたというのが資料として配付されているということでございます。各先生方におかれましては、大変お忙しいところを誠にありがとうございました。

それぞれにつきまして、各先生方から御準備いただいた資料を基に御説明をいただき、検討を進めたいと思います。

まず資料1「繁殖技術の概要」について、小島先生からよろしく願います。

○小島専門参考人 資料1に基づきまして、繁殖技術の概要を御説明したいと思います。

2ページ目から説明させていただきます。

繁殖技術の概要ですが、「1. 主な繁殖技術」をまず述べまして、それから「2. クロ

ーン技術」「3. 体細胞クローン動物の作出数と効率」という順番で説明をさせていただきます。

「1. 主な繁殖技術」です。まずその目的ですが、優良な遺伝形質を有する個体又は系統を効率的に増殖させ、動物性タンパク質の安定的な供給を果たすことを目的として進められてきたという経緯があります。

特に我が国のように限られた資源や土地を有効に活用する必要があるという国にとりまして、特に第二次世界大戦以降、畜産分野において活発に技術開発が行われてきました。

そして、技術開発だけではなくて、その開発に伴い関係法令、特に家畜改良増殖法の制定・改正等、社会制度の整備も進められてまいりました。

大きな技術体系であります人工授精、体内受精卵移植を説明させていただきたいと思います。

まず人工授精ですが、これは1950年初頭に人工授精技術と精液の凍結保存技術が確立されまして、広域的な普及が図られたわけですが、この人工授精技術はそこに書いてあるとおり、優良な雄動物の精液を発情を示す健康な雌動物の生殖道内に人為的に注入することによって産子を生産する技術であるということで、現在、我が国ではほぼ100%近くの雌牛がこの人工授精により繁殖されています。

後段に述べます体内受精卵移植、体外受精卵移植でも当然生まれているのですが、ほとんどの牛がこの人工授精で繁殖されていると考えていただいて結構かと思います。ただ、この人工授精につきましては、産子の性別とか形質については、やはり人工授精だけでは制御は不可能であるということが特徴と言えます。

2段落目に書いてあるところは、乳用種であるホルスタイン種の雌牛に、肉用種である黒毛和種雄牛の凍結精液を人工授精する割合が、平成20年度の1～3月の統計で約30%。これは黒毛和種の市場価格によってかなり変動するのですが、現在は30%がこのやり方で実施されています。これは現在、飼料高騰とか牛乳消費量の伸び悩み等で、酪農家は未曾有の経営危機にあるのですが、そういった酪農家の経営改善の有効な手段になっているところがあります。

次に、体内受精卵移植です。これは1964年に日本で最初に非外科的に移植をして子牛を生ませたというのが、杉江侑博士の業績なんですが、それ以降、非常に普及が進みまして、体内受精卵移植が日常的に行われてきています。

ただ、これの特徴は雌雄の両方からの形質の改良が可能であるということが特徴ですが、人工授精に比べまして、精液ですと数百頭分の人工授精用の精液が1回の精液採取でとれ

るのですが、この体内受精卵移植は過剰排卵処理、すなわち牛にホルモン剤を投与しても、1回あたりにとれる受精卵が平均6個程度ですので、人工授精に比べて遺伝的改良の速度は非常に悪いという欠点があります。この技術でも単独では産子の性別は制御不可能であるということが言えます。

2005年の統計ですが、これは現在利用できる一番新しい統計ですが、わが国では牛の産子のうち、16,155頭と全体の約6%が体内受精卵移植で生まれているということです。

次に体外受精卵移植です。これは1980年代後半に成功した技術ですが、それ以降、牛体外受精卵移植は野外で行われており、これの特徴はと殺をされた牛の卵巣から卵子を吸引して、産子を生産することができるという技術で、非常に注目を浴びてきました。特に、体外での受精卵の培養技術の改善に非常に貢献した技術で、後ほど述べます体細胞クローン技術の一つの重要な基盤技術となっております。2005年の統計によりますと、我が国の牛の産子のうち、全体の約0.1%がこの技術で生産されております。

次は「2. クローン技術」を御説明したいと思います。これには受精卵クローン技術と体細胞クローン技術の2つがあります。受精卵クローン技術というのは今までの技術の延長線上にありまして、受精卵の割球細胞を核として用いるということで、有性生殖の延長線上にある技術です。

この体細胞クローン技術というのは、そこには特に書いてはいないのですが、お手元に配られている参考資料4のEFSAジャーナルの2008年の767巻の11ページの中段にある部分を書き加える必要があると思っております。

読み上げますと「従来の遺伝学的選択法の長所は、減数分裂組換え（有性生殖）のプロセスや個々の配偶子内で組み換えられた生殖体の分離を通し、各世代で新しい遺伝子型を目指すことにある」ということが今まで述べてきました人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植の特徴です。ただ、体細胞クローンというのは、有性生殖とは対照的に有性生殖を迂回する技術でありまして、特定の望ましい表現系、耐病性、繁殖力の向上、製品又は食品の高品質性などを繁殖させる見込みが有性生殖よりも高い。体細胞クローンはある機会に望ましい特性を持つ動物を従来の育種法や補助技術の育種を通して、可能な数よりも多く産生しようという意図の下、動物のゲノムの複製を可能にしたものであるということが、この繁殖技術の体細胞クローン技術のところに抜けている記述ではないかと思えます。

クローン技術の3ページの最後の段落ですが、「体細胞クローン動物では、細胞を提供

する動物の優良な形質がそのまま維持され、性別も同一となる」ということで、先ほどまでお話ししてきました人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植のところでは性別の制御が不可能であったのが、当然のことながら体細胞クローン技術を使えば、細胞提供動物と性別を同じにすることができる。ただ、無性生殖、世代更新がないというところが受精卵クローン技術以前と大きく異なる技術であるということが言えます。

あとその一歩というところなんですけれども、体細胞クローン動物の作出数では、これはもう既に分化している細胞ということですが、体細胞を使用することから、再構築胚の全能性を獲得させる必要があります、この全能性の獲得が胚の正常な発育の重要な要素になると考えられております。

4 ページは図示をしてあります。これは体細胞クローン牛の作出の手順と申しますか、卵子提供牛から卵子を取ってきて、成熟培養をさせて核を抜く。体細胞の移植というところですが、その成熟卵子の囲卵腔に体細胞提供牛から取った体細胞を培養して、その1つを入れる。それを電気融合によって細胞融合して、再構築胚をつくって、おおむね胚盤胞という発育ステージまで培養した後、受胎牛に移植をして出産をさせる。生まれたものがF0クローン。

今回このワーキンググループの方で問題になっていますF0と普通の雄牛あるいは雌牛とかけ合わせたものが後代F1ということになります。

次は「3. 体細胞クローン動物の作出数と効率」になります。この体細胞クローン動物の作出は、皆様御存じのように、1996年にロスリン研究所のウィルムットらがドリーという羊を誕生させて以降、さまざまな動物で研究が進められて、現在、牛、マウス、ヤギ、豚、ウサギ等で体細胞クローン動物が誕生しているということになります。

5 ページです。我が国では、皆さん御存じだと思いますが、今まで述べてきました人工授精、特にその後の体内受精卵移植、体外受精卵移植、あるいは初期胚を用いたいろいろな顕微操作技術が世界的に見ても高い技術水準で行われておりまして、牛を中心に、特にドリーが生まれてから盛んに研究が開始されて、1998年に世界で最初の生体由来の体細胞を用いた体細胞クローン牛が誕生しております。

農林水産省の公表資料によりますと、平成20年3月31日現在の累計で、体細胞クローン牛は551頭が出生して、86頭が育成試験中であります。一方、体細胞クローン豚については328頭出生し、65頭が育成試験中であるということです。

米国とEU加盟国のそれぞれの頭数が載っていますが、日本はそれに匹敵する成績を今まで残してきております。

5 ページの 126 行目からですが、次は成功率について見ております。この成功率と言いますのは、実際に移植胚牛に移植をして、正常に生まれるかどうかということ成功率というふうに表現しています。成功率は全体的に低いのが現状です。低いというのは抽象的な表現過ぎるんですけども、動物種によっても異なっています。

134～141 行目までが、その成功率について書いてあります。体細胞クローン牛の作出割合について調査した研究において、雌牛に移植された 3,374 個の体細胞クローン胚から 317 頭の産子が誕生して、出生後 24 時間では 278 頭が生存しており、出生後 150 日以上では 225 頭が生存し続けているということで、一けたのパーセンテージの数字で、それを表現して、全体的に低いと言っております。豚の成績もその下に書いております。

130 行目ですが、我が国の牛における繁殖技術ごとの産子の死産や事故死等の死亡率をそれぞれの先ほどから述べてきています人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植、受精卵クローン、体細胞クローンという分類で見えますと、それぞれ 5.3%、4.6%、7.5%、受精卵クローンが 15%、体細胞クローンが 31%になっています。

次にまとめとに入るわけですが、体細胞クローンは新しい技術でありまして、先ほど全能性を獲得させるということが正常な胚の発生に重要な要素になると申し上げましたけれども、今後その再構築胚のリプログラミング、全能性の獲得の方法、あるいはドナー細胞の種類、卵子の由来、細胞の培養方法等、体細胞クローン技術に関わるさまざまな要因について、研究開発を進めることによって体細胞クローン動物の作出、成功率は向上するものと思われるということです。

また、体細胞クローンは、その体細胞クローンをつくるというだけではなくて、やはり再生医療という今後を期待されている医療分野におきましても非常に有効な技術手段になるということも付け加える必要があるのかも知れません。まだ未完成なんですけど、現段階の説明をさせていただきました。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明に対しまして、何か御質問あるいはコメント等がございましたら、よろしく願いいたします。

○熊谷専門委員 この成功率は徐々に上がっていると考えていいんですか。

○小島専門参考人 牛の場合は農林水産省の方で、体細胞クローンの方も事実上の禁止ということで、実際に日本では都道府県等でかなり積極的にやられていたことがほとんど実施されなくなりまして、その成功率が実際に上がってきているのかというのは、なかなか正確な評価はできないと思います。

ただ、豚では異種移植や遺伝子導入動物作出の手段として、体細胞クローンは今でも日本でも盛んに研究がやられていますので、その分野の研究者の話を聞きますと、以前よりはかなり成功率が上がってきているということです。

○熊谷専門委員 どうもありがとうございました。

○早川座長 澤田先生、どうぞ。

○澤田専門委員 主な繁殖技術のところ、牛を中心に書かれていらっしゃいますが、豚は何か追加する必要はないですか。豚は人工授精とかはあまりやらないんですか。

○小島専門参考人 豚でも人工授精はいたしますが、凍結精液がそれほど確実な技術になっていないということで、ほとんどの養豚家では雄豚を飼ってまして、それから採精をして希釈をして、15℃保存の状態のものを人工授精をしているのが現状です。したがって、自家で人工授精をしているという場合が多いわけです。

商業的に宅配便等で液状精液を配付しているところがありますが、牛のように100%近くが凍結精液が出回っていると、もうそれは人工授精をしないとしようがないわけですから、人工授精の普及率は把握できるんですけども、豚の場合は自家で人工授精をやっている場合、その雌豚に対して人工授精といわゆる自然交配をしている豚の割合というのが、なかなか把握できなところがあります。ただ、豚においても人工授精という技術は確立されております。

体内受精卵移植と体外受精卵移植については、あくまでも実験的なものにとどまっているというのが現状です。特に豚の場合の体内受精卵移植は、説明からは省いたんですけども、2ページの後段から3ページの初めにかけて「胚の洗浄を適切に行えば、胚の表面の病原微生物の数を受胎牛及び産子の感染に至らない程度にまで減らすことができる」というのが受精卵の一つの特徴で、この特徴を豚で使って、感染病に汚染された群を清浄な群として復活させる技術として、受精卵移植は使われているところがあります。

ただ、商業的に体内受精卵移植、体外受精卵移植をやれる技術レベルではない。特に手術をしないとだめだということが大きな欠点です。体内受精卵移植を牛のように非外科的にやるという技術開発は進んでいるのですが、まだ実用レベルまでには達していない。以上のような理由で豚には触れないで、牛で統一して書きました。ただ、体細胞クローンというのは先ほどの話で、作出成功率という面から見ると、豚の方が今はひよっとしたら進んでいるかもわからないです。

○早川座長 本間先生、どうぞ。

○本間委員 今、御説明されたテクニックの中で、何かパテント等で保護されている部分

がどこかあるんでしょうか。何もないですか。

○小島専門参考人 私はそういう面で調査はしていませんが、商業的に体細胞クローン技術を使うという段階に世界的になっていませんので、ただ、豚の場合はそういうところがあるのかもわかりません。

例えば体細胞を直接とって培養してやるのではなくて、生体の体細胞を取るのではなくて、胎児から取るとか、そうした方が成功率が高いとか、そういうところの特許を申請されているかも知れないんですが、そういう点で調べておりませんでしたので、私はその辺は不案内です。

○本間委員 ありがとうございます。

○早川座長 ほかにいかがでございましょうか。これは歴史的にいろいろな繁殖技術が培われてきて、体細胞クローン技術はその一つの延長線上であると認識してよろしいでしょうか。

○小島専門参考人 農林水産省の畜産試験場に勤めていたときは、当然、技術開発の一つの最終目標のところには体細胞クローン技術がありました。ただ、それがもう今までのパラダイムを完全に引っくり返すようなものでしたので、受精卵クローンまでは当然視野に置いていたのですが、それが1996年にドリーで成功したということで、やはりできるんだということで、また一斉にやり出したという経緯があります。そこには有性生殖から無性生殖というところで、一つの大きな発想の技術の転換があったと思うんです。

ただ、今、申し上げてきましたように、その体細胞クローンという技術ができれば、性別と能力も既知の動物から体細胞を持ってくれば、性別も当然同じになるし、能力も再現性が高くなるということは、その畜産上、非常に大きなメリットではないかと思います。

ただ、世代更新がないということで、本来の育種という意味からすると、雄と雌の遺伝子を合わせて、新しい可能性にかけるということは欠落している技術です。ですから、従来の技術と体細胞クローン技術をうまく組み合わせることによって、また新しい育種技術ができてくるとは考えています。今はそういうところがストップしているということです。

○早川座長 どうぞ。

○塩田専門参考人 今、言われたところの説明で少し気になるんですが、有性生殖と無性生殖という言葉の使い方です。無性生殖でクローンが生まれているというのは誤解を招くのではないかと思うんです。少なくともクローンであっても人工授精であっても受精卵移植であっても、雄雌由来の遺伝子を両方持っているわけです。つまりDNAの二倍体の細胞なわけです。普通、生物学的に無性生殖と言うときはそうではなくて、ゲノムの数が変

わってくるんです。

ただ、クローンの場合、前の親のというか、体細胞を持っていた方から来ているわけです。ですから、私はそこで有性生殖、無性生殖というふうに分けるのは、生物学的には大変誤解を招きやすいという気がします。

ですから、有性、無性という言い方よりは、繁殖技術としては精子を用いる、卵子を用いるという言い方と、体細胞の核を用いるのであって、ゲノムの $2n$ は変わっていないんですね。

○小島専門参考人 私も有性生殖、無性生殖という言葉で今まで説明したことはないのですが、今日初めて使って、今、塩田先生が御指摘されたように、自分でも今までの無性生殖、有性生殖という分類から言うと、ちょっと違うのではないのかなと思いつつ使っていますので、その辺りは書き改めないとだめかもわからないです。

○早川座長 この技術の特徴は3ページの69行、74行に書かれているような気がするんですけども、アドバンテージとしては先ほど御説明いただいたようなことで、もう一つ、繁殖技術として十分まだ満たされていない部分はリプログラミング、全能性を獲得させるという、この言い方がいいかどうかわかりませんが、要するにこういうふうな再構築胚に全能性を獲得させる必要があつて、そのところがまだ十分行かない場合が多いということですね。

ですから、ここはいろんな形で、技術的なブレークスルーというか、突破をしていけばということと理解してよろしいですね。

○小島専門参考人 そうですね。

○早川座長 先ほど、熊谷先生から改善改良ということがあったと思いますけれども、これは最後に書かれてあるような、143～146行目ですね。結局は成功率の問題を言っているわけですが、ここにあるようなさまざまな要素を研究開発していったら、成功率を高めることは理論的には可能であると。

要はリプログラミングと一言で言えるのかどうか知りませんが、再構築胚というものがうまく行けば、そこから胚の正常な発生ができるであろうということをキーワードと考えてよろしゅうございますか。

○小島専門参考人 はい。

○早川座長 ですから、無性生殖というよりは、こういう技術であるということ。

○小島専門参考人 この文章には無性生殖、有性生殖という言葉は多分使っていないです。

○塩田専門参考人 小倉先生、いかがですか。普通どのようなやり方をやっても、この場合

は無性生殖とは呼べないですね。

○小倉専門参考人 無性生殖はそもそも哺乳類にないので、どういうふうに定義をしたらいいかという問題があるんですが、そこは難しいですね。

○塩田専門参考人 私の考えは、少なくとも性染色体を持っているか持っていないか。それで有性生殖であるか無性生殖であるか。どこの細胞を持ってきても、これは全部、雄由来、雌由来、あるいは性染色体を持っているわけで、したがって見かけ上は方法がこうであるからとしても、それは間違いなく有性生殖をやっているのであって、小島先生がやっていたらっしゃる技術の中でも先ほどの早い時期の卵からの核移植ですね。同様にうんと近いところには双子あるいは四つ子の卵割を使って培養生産する。その場合も同じことで、ゲノムは $2n$ の細胞が移っていつているわけですから、それと技術的には人間が核を取っているとはいえ、行われていることは一緒ですね。

だから、その場合も無性生殖ではないですね。仮に1個の卵を2つにして双子を生ませますよと。もともと1個で、それは精子を介さずに2個にしたんだから、あるいは卵を介さずに2個にしたんだから無性かというところではなくて、有性、無性の区別は生殖細胞の有無ではなくて、ゲノムの性染色体の意味から来ていると思うんです。

○早川座長 ほかにいかがでございましょうか。何かございますでしょうか。

従来のやり方でも勿論出生に至らないとか、これはまた後で出てくるかもしれませんがけれども、それは現象としてはある。胚の正常な発生発育というんでしょうか、ここに書かれているような、そこら辺も同じような現象としてある。それが確率が少ないと。しかし、起こればそれが正常な発生になって出てくる。-単純化し過ぎかもしれませんが、そう解釈してよろしいでしょうか。要するに率の問題。

○小島専門参考人 事故率というところで見ると、明らかに率だけの問題というところがあるんですけども、それに至るまでの経過が人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植と同じことで、過大子になるのが当然この事故率を増やしているところは間違いのない事実だと思います。

では、その過大子になるところの発生機序が同じなのか違うのかということにつきましては、今後も更に調べないとだめなのではないかと思います。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

小倉先生、何か追加的にございますか。

○小倉専門参考人 今、説明していただいたとおりだと思います。

○早川座長 それでは、引き続きまして、資料2「体細胞クローン家畜 (F0) 及びその後

代（F1）について」です。熊谷先生からお願いいたします。

○熊谷専門委員 それでは、まだ完璧な文章にはでき上がっていませんけれども、現時点での資料に沿って御説明します。

この検討は健全性に関する検討でして、これはコーデックスの遺伝子組換え動物に関わる文章、最近の文章にありますように、一定の健康状態にある動物に由来する食品は、一般にヒトが消費するのに適していると基本的にはみなすことができるという文章があります。ここでもこういった概念に基づいて、健全性について検討するというスタンスで、この資料がつくられております。

発育段階を分けまして、その発育段階ごとにこれまでの知見を収集し、整理するという形になっております。

まず胎子の発育の部分です。37行目からになります。それから3つの段落、つまり37～56行目までで、これは要するに卵球細胞とか卵管上皮細胞といったようなドナー細胞の種類によって、それから、ドナー細胞の細胞周期によって発生が若干異なるという報告です。

58～65行目まで、これは胚の培養条件によって発生に及ぼす影響が幾つか報告されております。そういう内容になっております。

67～101行目まで、これはたくさんの報告がそこに並べられていますけれども、要するに胎盤の発生異常とか過大子が見られるという報告です。

103～133行目にもやや似た報告がずらずら並んでいますから、胎盤や胎子に水腫が多いということです。要するにそういったこの時期の体細胞クローン牛の異常について、報告がこれだけあります。

次のステージは周産期になりますが、136行目からになります。まず独立行政法人の農業食品産業技術総合研究機構の畜産草地研究所の報告についての記載があります。それは我が国のデータを整理して、集約して示した報告でして、137行目からがその内容になります。我が国において生産された体細胞クローン牛に関する関係機関による調査報告書によると、体細胞クローン451頭における死産は74頭16.4%、生後直死が65頭14.4%、それに対して通常の繁殖技術による牛566頭の死亡率は死産4.6%、生後直死という数値と比較しまして、体細胞クローンの死産、生後直死は有意に高かったということが報告されています。

死産の主な原因としては、難産あるいは窒息、羊水誤嚥等の呼吸障害であり、生後直死においても窒息、羊水誤嚥等の呼吸障害が主な死因であったことを認めております。生後

直死した体細胞クローン牛では、過大子の傾向が認められているという報告があります。

146～160 行目ですが、これらの報告も過大子の割合が体細胞クローン牛で高い。しかし、正常も勿論ある程度あるという報告です。

162～172 行目には、一般牛でも過大子は難産や生後直死を引き起こすことが報告されています。過大子は LOS と省略して述べてありますが、要するにそういう内容の報告が幾つかあります。

174～181 行目までです。ここの報告には、生後直死原因として、先ほど出てきました誤嚥性肺炎とか羊水誤嚥が主原因の窒息死とか、胎児水腫といったようなことが報告されております。

182～195 行目までです。ここには生後直死は異常が見られなくても起こるケースがあったといった報告とか、つまり妊娠後期という時期にも過大子が認められたという報告などが幾つかあります。

197～206 行目までです。197 行目に体細胞クローンについて「LOS の発症率は使用した体細胞の種類」と書いてありますが、これを使用した細胞株と訂正をお願いしたいんです。使用した細胞株により異なっていたことが観察されているということです。

体外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て、そこに「体外培養された胚由来の牛は」と書いてありますが、「その体外培養された」を削除して、その代わりに「羊の卵管上皮細胞と *in vitro* で培養された」という語句に変えていただけますか。文章はあまりよくないですね。*in vitro* で羊の卵管細胞と培養された胚に由来する牛は、8 頭中 7 頭が死亡したことが認められた。そのことから生体外での培養が LOS の発生原因とも考えられているというふうに変えていただけますでしょうか。

そこに引用されている 215 と 214 の文献については、体細胞クローンではない牛の牛を用いた実験です。これは補足なんですけど、これは文書を最終的にどういうふうにするかについては、もう一度検討させていただきたいと思います。

体外受精胚と体細胞クローン胚を同一条件下で培養したところ、体外受精由来子牛と比較して体細胞クローン由来子牛の LOS の発生は高かったということで、要するに *in vitro* での胚の培養そのものと体細胞クローンの両方が LOS の発生に関与するんだらうという報告です。

208～213 行目は、要するにさまざまな異常が観察されているということで、それは生後直死あるいは流産した牛について、そういう観察があります。

215～260 行目まで、幾つか報告がありますが、それはこの時期の血液組成とか血中成分、

あるいはホルモンは生後直後に異常を示す頻度が高い。しかし、次第に正常になる傾向があるという内容の報告が、観察事項が例えばコルチゾールとかサイロキシシンとか報告によって違いますけれども、要するにそういうことが記載されています。

若齢期に移ります。これにつきましても、先ほどの畜産草地研究所の報告によれば、264～282行目までですが調査した体細胞クローン牛482頭で病死したのが94頭19.5%ということです。このうち比較対象のデータが収集された黒毛和種及びホルスタイン種、体細胞クローン牛216頭と対照牛991頭について、病死した日齢を調査した結果、約200日齢までは従来の繁殖技術による牛に比べ、死亡率が高い傾向があるが、約200日齢以降は対照牛と同様に極めて低いレベルで推移することが判明したとしています。

死因が判明しているもののうち、生後2～3日は呼吸障害や心臓奇形が認められたけれども、それ以降は肺炎によるものが最も多かったということです。

血液組成とか血液検査の結果があります。これは従来の繁殖技術による牛の変動の範囲内であったという記載があります。

284～322行目にかけては、死亡牛に見られた異常についての報告がずらずら挙げてあります。筋骨格異常とか虚弱体質的なものだと思いますけれども、栄養消化吸収が不十分とか、微量ミネラルの欠乏症とか呼吸困難、吸乳反射不足、下痢症、呼吸不全、腎臓の発育異常、脂肪肝など、いろいろな障害が観察されています。

しかし、310～312行目。出生から数か月過ぎれば、ほとんどの体細胞クローン牛は正常に発育し、成体期に達するという報告も少なからずあります。

324～331行目。これは対照牛との間に差異が認められないという報告がそこに幾つか掲げてあります。血液検査とかホルモン等のパラメーターとか、免疫状態、成長・生殖パラメーターなどなどについて差がないという報告が多数あります。

332～335行目。これは2つの文献をそこにお示ししてありますけれども、これは現時点でここから削除していただければと思います。肉とかその部分の記載になりますので、恐らく別のところに移した方がいいだろうと考えます。

337～343行目。ここには発育は対照牛以上の成績であるという報告があります。

繁殖期というステージについての記載に移ります。346行目からですが、これも先ほどの畜産草地研究所の我が国の報告をまとめた記載ですけれども、我が国において生産された体細胞クローン牛についての調査報告書で、52頭の体細胞クローン牛の繁殖性について報告されている。

精液は正常に生産され、性状も一般牛と同じ。人工授精における生産率も従来技術と同

等である。

雌牛につきましては、正常な発情周期、それを支えると言いますと血中プロゲステロンの濃度にも異常はない。人工授精、胚を用いた他の雌牛への胚移植によって繁殖性が確認されております。繁殖性についてはほとんど正常であるという記載になろうかと思いません。

359～369 行目。これは雄の繁殖能が正常であるという報告です。

371～385 行目までです。ここは春期活動時期が遅い傾向にあると。それ以外はホルモンも含め正常であるという報告が幾つかあります。

387～390 行目までです。これは人工授精で受胎しなかった一頭についての記載がありました。

391～394 行目には、妊娠期間は従来牛と同じであるという報告。

396～399 行目。これは繁殖性は、その後の胎子の発育といったものも正常であるという報告が多数あります。

401～407 行目は、乳量が低いということを認めた報告があります。ただし、ここの3つの報告はすべて1頭のみを観察です。乳量が低いということを認めています。

次のステージは410行目「春機発動後の成熟及び加齢期」ということで、先ほどと同じように我が国の報告をまとめて、我が国において生産された体細胞クローン牛については、臨床病理、血液性状、成長・発育、繁殖性、乳肉生産につきまして、生後200日以上にわたって生存した体細胞クローン牛は従来技術による牛と同程度に成育して、差異のない生理機能を有することを報告しています。

417～419 行目には、肉質とか相似性が高いということです。

422～425 行目。これは2頭の牛だけなんですけれども、と畜検査と病理組織学的所見からすると、その体細胞クローン牛については正常であったということを認めております。

427～430 行目については、1頭だけなんですけれども、不受胎の体細胞クローン牛の所見がそこに書かれています。

432～437 行目。現在、10歳齢で健常に牛が飼育されているけれども、寿命に関してはまだデータが十分ではないということです。

439～442 行目。これは体細胞クローン牛17頭に対して、免疫負荷後、抗体反応性については対照群との間に差は見られなかったが、抗原特異的な細胞の増殖は、体細胞クローン牛で弱かったと書いてあります。改めて同様の試験を同一の動物及び別の体細胞クローン牛で行ったが、免疫機能は正常であったとあります。これはT細胞のサブセットとかB

細胞などについては差がないということがこれらの報告には入っています。

免疫負荷後というのはロタウイルスのワクチンに、プラスでオブアルブミンを投与して、その後の抗原特異的な細胞増殖を見たわけですけれども、8～9か月齢で見ると、オブアルブミンに関して、体細胞クローン牛とコントロールの牛は差が若干あったんですけれども、それから3か月後に調べてみると差がなかったという記載がこの Heyman の報告書にはされております。それが改めて同様の試験をという意味合いです。

これで体細胞クローン牛についての記載は一応ここで終了しているんですけれども、ほかに追加的に最終的にもしかすると加えた方がいい文献としましては幾つかありまして、免疫機能が対照牛と差がなかったとする文献が幾つかあります。それらの文献とか血液生化学性状とか血球、血液学的な検査の結果とか、そういったものについて、生育した牛については体細胞クローン牛と一般牛との間に大きな差はないとする報告が幾つかあります。

もしかすると、それらも加えて最終的な文章にした方がいいかなと思っておりますが、これについては今後検討させていただければと思います。

次に「(2) 体細胞クローン豚 (F0)」です。これも同じように、ここではステージに分けて記載しております。

まず最初の段落ですけれども、胎子発育の部分です。455行目にありますように、豚においては牛と異なり、体細胞クローン胚の高い死亡率のため、非常に多くの胚を受胎豚に移植する必要があり、妊娠を開始して維持するために最小限度の発育可能な胚を必要とする。それはおよそ4個であると考えられているという報告があります。

通常の繁殖技術における調査においても、胎盤発育の時期である妊娠35日以降に胎子の死亡が報告されていて、死亡率は9.2%とされているということで、体細胞クローン豚に限ったことではないという報告があります。

周産期の記載です。465～472行目。畜産草地研究所の報告で、体細胞クローン豚90頭における死産は22頭、生後直死が8頭、体細胞クローン牛と比較すると死産、生後直死の割合が少ない傾向である。

死産、生後直死の体細胞クローン豚において、極端な過大子の発生は認められていない。病死は25頭27.8%発生していて、体細胞クローン牛より多い傾向であったとこの報告書では書かれております。

474行目からの段落です。まず合計511個を5頭に移植したところ、そのうち4頭は分娩まで継続して5頭～9頭の体細胞クローン豚が分娩されたということです。4頭のうち

3頭は分娩誘起処理を行い分娩して、4頭目は自然分娩。28頭の体細胞クローンのうち1頭は死産、生存して生まれた体細胞クローンのうち1頭は鎖肛の異常が見られたということです。しかし、鎖肛は従来の方法でも見られる異常ということです。

486～489行目。これは幾つかの報告をまとめて、妊娠期間は114～120日間という報告です。通常の繁殖技術では110～120日ということですので、ほとんど変わらないということです。

490～495行目の中ごろに「同腹子体重と出生時平均体重は、体細胞クローン豚が人工授精と比較して有意に低い」。これは143頭の子どもの比較なんですけれども、ここには書いてありませんが、離乳時には差がないということがこの基の報告書にも書いてあります。

次の段落には同じ報告書なんですけれども、子宮内発育遅延の発症率の増加を報告しております。

500～503行目、体細胞クローン豚の生時体重が低い傾向がある。体重の軽い傾向があるという報告です。

505～509行目は、発生異常についての報告です。

511～514行目は、40頭のクローン豚のうち、下痢、脳髄膜炎、心臓の機能異常を含む種々の健康問題のため5頭が死産、22頭が生後1週間以内、1頭が生後40日で死亡した。12頭は成豚期まで生存した。

この実験では共存する感染症を有する例を除外できなかったと書いてありますが、これは呼吸器系の感染症に感受性が高かったという可能性は否定できないという意味合いです。

515行目はアポトーシスではないかということ。517～520はLPSを負荷したときの急性反応で、一部の体細胞クローン豚で少しその反応が低かったというような報告があります。

次に若齢期に移ります。これはそこに幾つか報告が並んでいますけれども、要するにコントロールの従来技術の豚と比べると、体重とか免疫機能とか臨床生化学、血液検査とか、そういったもろもろのことについて差がないという報告です。

「繁殖期、春機発動後の成熟及び加齢期」ということで、これもそこに幾つか報告がありますが、発情日齢とか平均産子数、妊娠期間、精液の評価、死産率とかいったもろもろのことが報告されていますけれども、いずれも大きな差異はないということです。

次に、後代牛、豚の後代についての記載に入ります。

体細胞クローンの後代牛です。577行目から体細胞クローン牛の後代124頭における死産は11頭、8.9%、生後直死は1頭0.8%。通常の繁殖技術による牛は566頭ですが、死亡

率が死産 4.6%、生後直死 1.9%というわけで、有意な差は認められなかった。病死は 202 頭のうち 14 頭であり、比較対象のデータが収集された黒毛和種、ホルスタイン種について病死した日齢を調査した結果、生後 2 日目以降は対照とほぼ同等の死亡率で推移するということ。

これらの結果から、体細胞クローン牛の後代において、死産、生後直死及び病死の発生率は、全期間で通常の繁殖技術による牛と有意な差は認められないとしております。

588～600 行目、死産したクローン牛の後代についての報告もありますけれども、血液学検査とか血液生化学、成長発育、妊娠期間、産子の生時体重などなど、いろいろな点で差がないということが報告されています。

搾乳量については、5 頭の体細胞クローン牛の後代を調査したところ、305 日平均補正乳量は対照より低い値を示したという、5 頭についてのデータですけれども、そういうことが報告されています。

肥育試験では、通常範囲内の成績が見られているということです。

607～614 行目につきましては、生存率とか異常の場合の所見が少ない頭数の牛ですけれども、報告があります。

616～624 行目は、正常であったという報告です。

626～645 行目は、発育とか生殖機能についての観察です。正常の範囲であるということの報告が幾つかあります。

次に 646 行目「(2) 体細胞クローン豚の後代 (F1)」です。

体細胞クローン豚の後代 143 頭における死産は 8 頭 5.6%、生後直死が 2 頭 1.4%であり、すべてが自然分娩であって、過大子の発生は見られない。体細胞クローン豚の後代を対象とした血液生化学検査の結果、測定値の範囲は対照群のものとほぼ同様であり、体重増加も対照群や標準的な成長曲線とほぼ同等であるという、国内の報告を集約して、そういうふうにご報告しております。

その後の 655～679 行目は、基本的にこれらの報告で述べられているのは、生殖機能とか成長が正常であるという記載になっています。

死亡例が認められたものについては、668～669 行目に書いてありますが、その原因は下痢や多発性漿膜炎であり、通常の豚でも見られるものであったという報告があります。

この部分の記載はこれですべてです。結論的なことがまだ書かれていませんけれども、こういう記載です。

以上です。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明に対しまして、何か御質問、御意見等がございましたら、お願いいたします。どうぞ。

○本間委員 とりまとめの御苦勞をお察しいたします。ささやかなことですが、11ページの414行目の生後200日以上にわたって生存した体細胞クローン牛は変わらなかったという、この200日という日数はこの發育の節目になるようなところですか。たまたま200で切ったに過ぎないというものでありましようか。

○熊谷専門委員 たまたまのようです。

○本間委員 そうすると、200日というのは生育の途上にあるくらいなんですか。

○熊谷専門委員 そうですね。まだ生育です。

○本間委員 ありがとうございます。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○小倉専門参考人 12ページの436行目の寿命のところですが、多分これは牛ではまだ寿命がわからないので、マウスのことが触れてあると思いますが、マウスでは寿命が短くなる報告があるというのを3つ引用してあります。実際は、Ogonukiの論文では寿命が短くなっていますが、Tamashiroの論文では短くないと言って、Wakayamaの論文では多分触れていないのではないかと思います。

○熊谷専門委員 それは原著に目をもう一度通して、確認をしたいと思います。

○小倉専門参考人 私の方も見ておきます。

○早川座長 よろしくお願いいたします。

それでは、ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○塩田専門参考人 さっき熊谷先生が説明された部分で訂正されたところで気になったんですが、6ページの197行目です。「体細胞の種類により異なる」を細胞株とした方がいいのではないかとということでしたが、普通、細胞株というと株化細胞を意味しますね。

○熊谷専門委員 原文はセルラインになっているので、セルラインのままの方がいいかもしれないですね。

○塩田専門参考人 その原文もよく間違っているわけでございまして、つまり世の中に果たして細胞株を使ってクローンをつくったことがあるかと。多分ないと思います。なぜかと言うと、セルラインは正常ではなくて、もともと異常です。だから培養下で幾らでも増えるんです。普通の細胞は増えなくなります。

たまたま研究者たちがそういう言葉を使ったとしても、意味は恐らくこの基に書いて

あるように「細胞の種類により」だと思っんです。ですから、もしそれがラインと書いてあったとして、そのラインが言われる細胞株の意味でなければ、元へ戻した方がいいのではないかという気がします。

○熊谷専門委員 これはたしかセルラインという言葉はありましたけれども、これは要するに2種類使っているんです。何なのかというのがあまりよくわからなかったんですけれども。

○塩田専門参考人 牛の仮に卵球細胞であり、あるいは線維芽細胞でありという具合に、取り出して培養して、そこで増えた細胞を使っているんだと思っんです。ですから、それは普通は株化細胞ではないと思っます。それを彼らがセルラインと言っている。これはあるだろうという気はしますので、ただし、それはいわゆる日本語で言う細胞株の種類ではないと思っます。株と言わない方がいいんだと思っます。

○熊谷専門委員 由来は同じ種類の細胞なんですね。

○塩田専門参考人 そこが培養して増えてきた細胞を使っているので、増えてこなかったのと同じかと言われると、わからないということが起きていると思っます。つまりそういうことを含めて、ここを細胞株と書くと、いろいろ難しそうだなという気がするんです。

○熊谷専門委員 体細胞の種類というと、何となく同じ。

○塩田専門参考人 体を除ければ、細胞の種類で差し障りはないのではないのでしょうか。

○熊谷専門委員 わかりました。

○塩田専門参考人 そして、そのところで同様に、*in vitro* で培養と言われましたけれども、これまでの文書は全部、培養はもう培養でございまして、つまり培養は既に *in vitro* を含んでいると思っんです。

○熊谷専門委員 これは上の羊の卵管で培養されたというのは、卵管に入れたような記載になっているんですけれども、私の間違いかな。

○塩田専門参考人 それはあるかもしれません。小島先生、そういう技術はありますね。卵管に入れておいて、その後に培養に持ち込むというところがね。

○小島専門参考人 はい。

○塩田専門参考人 ですから、そこら辺が少しどうなっているかですけれども、私の言いたいのは、*in vitro* で培養というところが、もうその培養は *in vitro* を含んでいるんだから、特に *in vitro* と言わなくて培養でいいのではないかという意味です。

○熊谷専門委員 そうすると、上の羊の卵管で培養されたというのを少し変えて、次の *in vitro* で培養したものを卵管上皮細胞と培養したという表現になるんですか。

○塩田専門参考人 多分、卵管で培養されたというのは、英語で仮にインキュベートと書いてあって、それはいわゆる普通の細胞培養とは違うと思うんです。つまり卵管に入れておいたということです。その間に卵が勝手に何かを分泌しながら、卵あるいは細胞が適当に変わっただろうという。

ですから、ここで使っている培養がいわゆる培養なのかどうかというのは、基を当たるしかないんですが、最初の羊の卵管で培養されたと書いてある、こちらの培養は普通の培養ではないのではないかと思います。

○熊谷専門委員 違います。これは卵管に入れたということです。

○塩田専門参考人 その後、体外培養されたというのは、多分普通の培養ではないかと思えます。そこが少し。

○熊谷専門委員 では、これにつきましては、原著を確認して書き換えるということで対処したいと思えます。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○澤田専門委員 7ページの257～260行目です。これは子どもではなくて親の方の免疫の細胞のポピュレーションを見ているから、繁殖期以降の方に移した方がいいと思えます。ヨーロッパで免疫不全に関心をもってEFSAが書いているので、我々もチェックをいろいろしたんですけども、そのときに偶然わかったので、忘れないうちにお伝えしておきます。

○熊谷専門委員 済みません。何行目からですか。

○澤田専門委員 257行目です。

○熊谷専門委員 わかりました。これはもう一箇所同じ記載があったような気がします。それはそうします。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

○塩田専門参考人 あともう一つございました。14ページの511のところの先ほどの熊谷先生の説明ですけれども、共存する感染症の意味について説明されたところで、これはここに書いてある下痢あるいは髄膜炎云々を含んだ感染症のことではないでしょうか。

先ほどそうではないような言い方をされたんですが、特に生まれた動物が死ぬのが一般的に下痢で死ぬだろうと。それを実は含んでいて、クローンであるかどうかのところの区別はつかないという意味ではないでしょうか。共存する感染症を有する例を除外できない。

○熊谷専門委員 これは原著の記載は、心肺機能の異常は呼吸器系の感染症による可能性というのは否定できないという記載になっています。

○塩田専門参考人 なるほど。

○熊谷専門委員 ただ、否定できない理由は何もないんですけれども、こういう根拠でこういうデータで否定できないというのではなくて、ディスカッションの中で否定できないということです。

○塩田専門参考人 そこは実験をやっていないですね。

○早川座長 ここは表現としては、このままでよろしいですか。

○塩田専門参考人 はい。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

それでは、先生、免疫能の不全等々について、多少更に御意見を追加されて加筆される可能性があるということですか。

○熊谷専門委員 何というのだから忘れてしまったんですけれども、EFSA のまとめたものの中に、表現の仕方が正しいかどうかわかりませんが、免疫のことについてはまだ未解決であるというような記載があります。

ただ、文献的にはそれも限界がありますけれども、幾つか免疫機能は正常と変わらないとする文献がありますので、もしできれば、それを加えた方がいいかなと思っております。まだ結論は出ていないんですが、その点を検討したいと考えております。

○早川座長 どうぞ。

○澤田専門委員 私も免疫不全が気になりましたのでいろいろ調べたんですが、症例報告ではあるんですけれども、全体の割合がどのくらいなのかというのはよくわからないんです。例えば肺炎などですと、肺の器官形成がだめでそうなったのか、本来リンパ系がだめでそうなったのかがわからないわけです。そこら辺を考えると、ヨーロッパで懸念をもった書きぶりになっていますけれども、ちょっと気にし過ぎなのかなという感想をもちました。

○早川座長 症例報告的にはあるということですね。それも淡々と書いていただいてもいいかもしれないです。ほかにいかがでしょうか。

引き続きまして、資料3「体細胞クローン技術から想定される異常」について、塩田先生の方からよろしくお願いいたします。

○塩田専門参考人 文章、順番含めて、まだたくさん入替えながらつくり直さなければいけない部分は多々あるかと思えます。

まず最初に、そのタイトルからして考えなければいけないと思うんですが、ここで私が説明できるのは、エピジェネティクスと遺伝子発現ということになります。想定される異

常なのか違いなのかという、この辺が大変微妙になります。

最初の資料で小島先生が説明されましたように、1つは、こういう報告の中にリプログラミングという言葉が出てきまして、そういう論文で使われているときのリプログラミングと、ほかの論文で使われているリプログラミングというのが、果たして同じ決めの使われ方かという、必ずしもそうでないということが多々ございます。

同様に今、問題になっていますように、例えば熊谷先生の異常のところであった部分で、免疫系の異常であり、あるいは過大子の問題でありというときに、結局いろいろな報告が出てくるけれども、どこがわかってきてそういう異常を説明し得るんだと関心が移ってきて、少なくとも人工授精や何かが始まって、第二次世界大戦以降こうなったとかというこういう時期には、なかなか解析しようがなかったことが、現在解析できるようになってきたということです。それに伴って、新しい言葉として、リプログラミングというような言葉も出てきて、エピジェネティクスも出てきている。

したがって、必ずしも1つの言い方で1つが全部わかってくる決めているのではないけれども、クローンなぜ早く死んだり、あるいは発生がうまくいかなかったり、幾つかのフェノタイプの違いが出てくることに対して、なるほど、ゲノムレベルではこういうことが起きているんだということはかなりわかってきたと申し上げることができます。資料3をそういうふうにして説明していきます。

体細胞クローン技術から想定される異常をどう説明するかというので、最初の方です。

「1. 体細胞クローン動物とエピジェネティクスの関連性」。通常、卵子、精子を経由して体ができてくるわけですがけれども、この場合は既にでき上がった体から取り出した細胞を卵の核と入れ替えて発生されるという部分が、最もエピジェネティクスに関係した変化を起こすことになるだろうということを書いてございます。

したがって、エピジェネティクスはDNAが一緒であるということです。DNAが一緒という意味は、DNAの塩基配列が一緒であるということです。しかし、塩基配列は一緒だけれども、どこの遺伝子の利用があって、どこを利用しないかという組み合わせができていて、たくさんの細胞ができてきますので、その場合、その細胞は例えば免疫細胞であり、胎盤の細胞であり、もろもろです。体中の細胞ができてきます。

そのために、研究者によってはいろいろな遺伝子を調べて、あるいは遺伝子領域を調べて、ここが異常であったなかったという表現になります。そのときの異常であったなかったという言い方は、通常の繁殖技術でつくったものを対象に置いたときに、それとは違ったという意味です。それが1つ。

したがって、それが異常がどうかは大変厄介です。つまり、普通は私たちの体では、適当な細胞から個体ができないように制御していますから、むしろ生まれられない方が正常かもしれないんです。その意味で、その論文の中で何を異常で何を異常でないかというのは大変注意して読んでいかなければいけないと思います。

もう一つ、厄介なのは、生まれてくるまでに起きたことと、生まれた後で起きてくることというのは、起きてくる事例の母数が随分変わってくると思います。つまり、ほとんどは生まれてこない方が多い。その多い方は、調べればたくさん普通の生殖による発生とは違った部分を検出できることは当たり前です。そうでなければ、生まれます。逆に、生まれてきた場合は、それは少なくなります。

そうすると、ここで並べ方として融合から着床まで、あるいは胚盤胞までを解析して、その後、胎子期があって、その後に生まれたとなっていくと、どんどん異常がなくなっていく、あるいは検出しにくくなっていくだろうということは、研究をする前から予測されます。異常がなかった場合、多くの場合、論文になりませんから報告されないということが起きていきます。

それはいつも私が申し上げていることですので、これまでの論文を眺めていったときに、まず 63~69 行目ぐらいのところですが、要はリプログラミングというのが、どういうふうにして使われているかということをもう一度ここで注意を喚起しておきたいと思います。

1つは、メカニズムを全く抜きにして、少なくともリプログラミング自体をどういう分子であろうが、どういう現象であろうが抜きにして発生がうまくいったという意味合いに使います。分化と発生のメカニズム、イコール、リプログラミングという使われ方があります。

もう一つは、もう一つメカニズムに踏み込んで、リプログラミング、イコールエピジェネティックの変化だとしている論文が勿論ございます。

ここで引用する多くはその後者に当たるんですが、でも中にはフェノタイプとの関係で、全部が解析されていないということもあって、中間的な使い方をしているものが出てきます。

少なくとも、エピジェネティクスがまともに正常と同じになれば、正常の動物になるはずです。逆に言うと、異常があった場合、エピジェネティクスのどこの異常だろうということに関心を持って解析している論文というのがたくさん出てくるということになります。

まず、そういう背景を基にクローン動物のエピジェネティクスに入っていきます。DNA

のメチル化で、着床前、胚盤胞までの部分ですが、ここにはいろいろなレベルで DNA のメチル化異常があったということです。エピジェネティクスは、DNA のメチル化以外にたくさんの構成を考えなければいけないわけですが、なぜ DNA のメチル化かというと、解析しやすいからです。

例えばヒストン修飾の異常もエピジェネティクスに当たります。エピジェネティクスの中では、DNA のメチル化とヒストン修飾はお互いに関係しています。そうすると、DNA のメチル化を調べると、どこが異常であって正常であったというようなことを検出することができるということで、DNA の解析が行われて、DNA のメチル化の解析は更にサンプルが少なくても解析できるという利点がありますので、着床前の胚であり、後のまだ胎児が小さいときでもそういう解析が可能になってきて、そういうことが行われています。

その結果、要は乱暴な言い方ですが、全部この時期、DNA のメチル化が正常と違う部分がありましたということが書いてございます。その中で、当然うまくいかない胚というのは、エピジェネティクスの異常が起きるからそうなるだろうということで、それはクエスチョンではなくて、その解釈として。

したがって、資料 1 や資料 2 で異常が起きたことというのは一体何だかわからないということに対して、恐らくそれは今のこのエピジェネティクスのデータを使って考えてみると、そのエピジェネティクスの異常によるものだということの結論になっていきます。

もう一つ、これも背景じみてきますけれども、また説明しなければいけないのは、遺伝子は膨大な情報量を持っていますから、研究者がどこの遺伝子を調べたかによって成績もものすごく違ってきますし、異常の検出の仕方も違ってきます。中には、遺伝子ではない DNA を調べている論文もたくさんあります。それは方法論の問題で、そうしないと、まだ解析できないとか、そうすればそのグループは解析できるとかというようなことが混ざっていきます。いずれにしても、でもこの時期は、異常が起きている、あるいは正常とは違うんだという報告がなされています。

胎盤及び胎子のところも同じやり方です。胎盤、胎子になってきたときに、胚とは違って、もう少し組織が大きくなりますから、そうするとその部分で、ある遺伝子の機能に注目して、その遺伝子だけを調べましたということがやられ始めます。なぜかと言うと、発生の途中でそういう遺伝子が重要であるということがわかっているのです、その遺伝子について着目をして、そのエピジェネティクス制御を調べてみたらこうでしたという言い方です。

そうなってくると、着床前に細胞の数がうんと少ない時期にできたことと、後ろの方で

できたことが変わってきますので、したがって、少しトーンが変わってくるわけです。その場合も、発生が途中でうまくいかなくなって死んでしまうということが当然予想されまして、そのときには、こういう遺伝子の異常があるんだろうということを胎子の時期まで行い、同様に胎盤の解析が行われています。

なぜ胎盤かと言うと、胎盤の細胞のほとんどは胎子由来だからです。しかも、組織が大きい。そのために、胎盤を解析して、これが正常交配と比べて、同じであるのか違うのかという見方をしているわけです。

フェノタイプで胎子が大きいとか、胎盤が大きいとかという違いがあったときに、DNAのメチル化の違いがありましたという論文の中で、ではその違いのあったものがそのまま体の大きさや胎盤の大きさを直接説明できるかという、なかなかそうはなりません。なりませんけれども、そのことから類推すると、恐らく別の遺伝子発現も含めて変わっているのかなという結論、推測あるいは考察になっていきます。

1つの考えは、その胎盤が大きいから異常なんだということなのかというと、これは私の考えですが、自分たちも研究しているときにそう考えたのは、必ずしも大きいことイコール悪いというよりは、代償的に機能を補うためにそういうことも起きるだろうということをつも言っております。もし機能が足りなければ、多分死んでいるということです。そうすると、結果としては胎盤のサイズがいろいろ出てくるということは不思議はないと考えています。

それが188行目までございまして、生まれた後ですが、この場合、生まれた後はなかなか胎子の異常で見られたほどのたくさんの異常が見つからなくなってくる。1つの原因は、もうその前に死んでしまったからです。それはクローンに限らず、どんな場合でも、仮に*in vitro*で培養して受精してという場合も、その異常をかいくぐって最終的に生まれた場合にほとんど異常が見つからなくなるというのは、特に不思議なことではないと思います。

そういう中でも、生まれた後に、数千箇所レベルで調べていくと、ちょっとした違いは出てくる。その違いですら実は歳をとっていった場合には見えなくなる、検出できにくくなるということが起きています。恐らく、途中でそういう細胞がなくなっていくということが起きているのではないかと考えています。

そのことは、後ろの方で出てくる遺伝子発現と絡みますし、ヘテロクロマチンとかということが後ろに出てきますが、それと絡んできますし、その次にありますX染色体と書いてあるこことも関係が出てきます。

後ろの方に出てくる遺伝子発現はすべて結局はDNAの問題ですから、そのDNAがメチル

化によってサイレントになる、ならないとか、あるいはゲノム全体の構造がどう変わるかということになってくると、結局は無関係ではなくて、だから遺伝子発現がこうなります、ああなりますということが考えられますし、遺伝子発現がそうなってくると、最終的にはフェノタイプがこうなりますね、例えば細胞がこういう形になる、こういう機能になりますということがわかってきます。そのことがわかってくると、大きい小さいではなくて、これが場合によっては代償的ではないかという議論になっていきます。

ですから、とりあえずはその発生の時期に従って並べてはあるとしても、これは決してイーブンに横並びにデータがここはあって、なくてと見ていくべきでないだろうと思います。

7ページの207行目のX染色体のところも、そのX染色体の異常があったという論文です。この場合も雌の動物ですとX染色体が2つあって、普通の場合は一方のXが眠っていくということをやるわけですが、その眠っている方のX染色体は高度にDNAのメチル化がされているということです。その部分がクローン動物で見たときに、必ずしもそうでない。

というのは、通常初期胚では、受精後にX染色体のどちらを不活化して、どちらを不活化しないか、メチル化してメチル化しないかということがランダムに行われます。それがあから体ができるわけですが、では核移植した後、それがどうなるかとやったときに、一部がまだそれが不活化がうまくいかないとか、不活化がまだいっていない時期にそれを見た場合というのは、当然まだそうならない、あるいは異常があるということになるんだと思うんですが、多分そうなった胚は途中で死んでいきます。

こういうことが行われますので、この場合も、先ほどのゲノム全体のDNAのメチル化がどうであるかということと同じようにこれもあるだろうとは考えられます。

当然、この場合も生まれた後、長く経った場合はその異常というのは検出できなくなるだろうとは考えます。そういったようなことは、核移植以外に培養条件でも起き得ますし、栄養条件でも起き得るということがあって、必ずしもクローンの論文ではなくても、実は今たくさん出てきているわけですが、その中で、少なくとも胚の条件、培養であり、あるいは染色体を検査するとき一緒に調べたらという形で、動物の生産に関係する場合でも、さまざまな、この場合、環境要因と呼んでいいんだと思いますが、影響因子によって影響を受けるということがある意味では常識になってきています。

これを考えると、要はエピジェネティクスのレベルで普通にいかないが発生しない、あるいは生まれてこない、生まれてきたとしても異常であろう。逆に言うと、生まれてきているのであるから、大方はうまくいっていますね。いかないものについて、どこまで検出

できるんだというのと、ゲノムの量が膨大ですから大変ですけれども、そのレベルの異常というのは、クローンに限らずいろんな生物で、いろんな場面で起きてくるだろうということになっていきます。

そのことは、247行目以降の遺伝子の発現解析のところに出てきますが、その中に出てくる遺伝子発現と大きく絡んでいます。つまり、普通は発現しているのであれば、メチル化されてサイレントになっています。そうでなければ、動けるような遺伝子が働ける状況になっています。

その中の典型的な例が263行目辺りに出てくる *Igf-2* という遺伝子であったり、286行目に出てくる *Oct-4* という遺伝子であったりします。

こういう遺伝子がおかしくなると、胎子はおかしくなる、あるいは胎盤もおかしくなる。場合によっては、胎盤ができないというようなことは起きますし、これは数万の遺伝子の中のほんの1~2個ですから、フェノタイプがいろいろ出てくるということを考えると、フェノタイプの異常に応じては、いろいろな遺伝子発現の異常というのは背景にあるだろうとは思いますが。だから、逆に発生がうまくいっているものについては、ほとんどそういうものはないだろうということになっていきます。

そのことは後代の方とも絡んでくるんですが、それは後でもう一度申し上げます。

遺伝子発現で、胚のときに *Oct-4* というのは、胚の発生で *Oct* は重要である。次の胎盤の細胞になるか、体の中をつくるインナーセルマスの細胞になるかというところで重要なので、こういう遺伝子を使っているわけですが、同様に、胎盤の解析や何かについても、やはり特有の組織が発生を起こすためには重要だという遺伝子が選ばれてやる場合と、解析される場合と、ゲノム全体を例えば抗体で染色したりとしながら見る場合があります。更には、遺伝子の乗っかっていないものを使って配列を調べる場合もあります。

そうしていくと、少なくともこの場合でも、いろいろ異常と言いますか、違いはありましたということになります。

出生後も同様にその遺伝子発現について幾つかとありますが、これは胎子のときに検出されたことと無関係ではなくて、そういうことが遺伝子発現の基になって、生まれた後に幾つかの遺伝子を調べてみると、ここもまだ異常がありますねということ調べているということにはなっていないかと思えます。

とはいえ、エピジェネティクスの後半の部分にお示ししましたけれども、結局生まれる時期に従って、異常の検出度合いは減ってきて、生まれた後も減っていきますから、なかなか生まれてずっと異常が続くというものを検出するのは難しくなると思えます。

それが個体の健康に大きく影響を与える場合は、その個体は異常を呈して死んでいくということになりますから、逆に生き残った個体については、なかなかその個体を見つけるということは難しいだろうということになります。

そのために、研究者によっては必ずしも遺伝子に限らず幾つかを調べるということです。その中の代表例が、例えば 373 行目ぐらいに出てくるんですが、反復配列とかという場所を調べてみるという言い方が出てきますが、これはばらつきがあったということです。ここは遺伝子の乗っかっていないところです。

異常はなかったの論文は出せるかということなかなか出せない。だけれども、まだどこか痕跡があるか、それで比較がないので遺伝子のないところを調べよう。そうすると、ここもありましたという解釈は可能ですが、逆にこの人たちが主に遺伝子の乗っかっていないところを得意として解析している可能性もありまして、そうすると、ばらつきがあったという言い方になりますが、少し違いがありましたということになります。

遺伝子発現に絡んできていて、重要なフェノタイプに関係する場合は、したがって、発生が全部おかしくなって、途中でとまるので、それが原因だろうと考えて差しさわりのないと思います。逆に言うと、昔はわからなかった、戦後すぐやりようがなかった部分が今はわかるようになっていきますということです。

そういうことを考えると、クローンが親になって次の世代を生むとしたときに、つまり後代を考えていくときに、もしその親になった動物の生殖細胞がうまくいかなかったら、つまり卵子、精子ができなかったら、同様に生殖器ができなかったら、同様に心臓の異常があれば次の世代が生まれてきませんから、少なくとも後代について生まれてきた場合は、最初に生まれてきたクローンよりも圧倒的にその異常はけた違いに少なくなっているはずで

です。それを何と呼ぶかは大変難しいですが、そうしないと生殖細胞もできなければ体細胞もできないということになりますから、そうすると、死んだ細胞から次の世代ができるという話に変なことになりますから、それは起きませんので、この場合も異常がなかったというのは、ある意味では当たり前だと思います。

そのほかのところ、DNA の変異及び染色体異常の可能性についてですが、これは異常がまともに起きるか起きないか、これはクローンであるからとりあえず何をやっていいかわからないときには、これも当然調べるんだと思うんですが、結論としては、異常検出はできなかった。あるいはあったとしても、正常の場合の染色体異常と変わりはないということになっていって、これも驚くこともないと思います。

ミトコンドリアの異常という部分ですが、ミトコンドリアの場合も、可能性としてはその細胞融合を行ったときに、核の組み合わせ、核と、もともと細胞質にあったミトコンドリアとの組み合わせということで、理屈の上ではその組み合わせが違ってくるということはあるだろうと思います。そうすると、何らかのフェノタイプの異常ということがあるだろうかということとは考えられるということになると思います。

ただ、それに対して、ではそれが個体発生のこういうことに障害があると実験を組めるかということ、なかなかそうもいけなくて、可能性としてはあるけれども、恐らく個体発生の上で、あるいはその先のそこには直接は書いてごさいませんが、個体の健康に影響しているかどうかというのはわからないということになっていくと思います。

テロメアの場合も、多くはクローン動物がつけられた時期の初期に、ある意味集中しました。これは先ほどの株化細胞のところで1回問題になりましたけれども、普通細胞が増殖していくとすると、テロメアの長さが一定以上必要であって、それがなくなった場合は、その細胞が死んだりするだろうということです。そうすると、生まれてきた動物のテロメアは一体どうなっているんだというので、最初に調べたグループが、これは長さが普通の場合に比べて短いという報告をしました。

それが475行目の辺りに出てきて、これは特に最初のドリーでそういう解析が得られたものですから、みんなが頭から信じたわけです。

その上で、しかしたくさんの人が追試をしまして、改めてテロメアの長さというのはどうもこれもいろいろある。必ずしもここから先が長くてここからが短いということでもどうもないということとか、細胞によってはテロメアの長さが回復する。これは私たちの体の中でしょっちゅう行われていることをごさいまして、細胞の種類によってはそうなる。だから、次の世代が生まれるということが起きるんです。そういうことであって、必ずしもクローンが、テロメアが短くなっていますということではありませんということになっていきます。文献によってはいろいろです。

クローンについて、後ろの方のテロメアについて、果たしてクローン異常イコールテロメア異常があるのかということ、そうである場合もそうでない場合も恐らくあって、ほとんどの場合そうでないだろうと思います。

同様に、エピジェネティクスの部分は、ゲノム量がすごく大きいですから、どこかで通常と違ったエピジェネティクスの状況があって、遺伝子が発現しなくなったりしたりするだろうと、そのことは生まれてきたりこなかったり、生まれてからの異常が少しあるという部分との合理的な解釈をするデータになっていきます。

逆に言うと、何だかわからないけれども、過大子がいるとか、何だかわからないけれども、胎盤の異常があるとかという言い方は、この3番目の資料をもってそうではないと、それはもうある意味このレベルで起きていることであって、アンノーンの手をつけられずに、場合によってはそれが食品としたときに重大な危険を持ってくるという可能性があるのかということ、そうではないんだ、エピジェネティクスのレベルであるんだということがわかったということになるんだと思います。

1つずつではなくてそういう言い方をしましたが、なぜかという、この論文がこのほかにももっとたくさんございます。たくさんある中で、いろんなレベルで発生の時期であり、遺伝子の場所であり、遺伝子の種類であり、解析の仕方であり、それから定義の問題であり、それはどうやって発生を知るか。どうやってクローンの発生効率を上げるかということを知るための手がかりの研究の取組みでありまして、そこがわかってきたと考えながらやっていった方がいいのではないかと。エピジェネティクスがわかったので、それが何だからわからないとならないように注意していきたいと考えています。

以上です。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明に対しまして、何かコメント、御意見をいただければと思います。

○澤田専門委員 1つだけ気になるデータがありまして、それは12ページの終わりから13ページの染色体異常のところなんですけれども、これはある実験では30分のゼロで、ある実験では20分の2ということで、もし20分の2が正しいとするとかなり高率だなという印象があるんですが、出ないというデータはほかにもたくさんあるんでしょうか。

○塩田専門参考人 染色体については、多分母数をとにかく集めて調べるしかないだろうというのがまず1つです。これは通常の発生異常の場合、クローンに限らず、昔からこれは調べる手段がありましたから、顕微鏡があれば調べるということでしたから、それをやっている研究者はたくさんいるんだと思います。

ですから、それについては数が多いか少ないかというのは、コントロールにおいてはなかなか難しいと思うんですが、この研究では事実あったということになるんだと思います。

ただ、ほかの論文と併せて考えたときに、染色体異常が核移植、あるいは培養で増えるかというところは、なかなか結論を出しにくいのではないのでしょうか。

○早川座長 よろしいですか。どうぞ。

○小倉専門参考人 今の御質問に関してですが、ハナダ先生のお仕事は私も聞いているん

ですが、対照コントロールの方の数も半ですと取るのが難しく、この論文は出したけれども、どうしても記載的なものになってしまって、結論を出すまでは至っていないとおっしゃっていたと思います。

○早川座長 よろしいですか。

○澤田専門委員 染色体異常で脱落するのはいいんですね。ただ、残っている場合にこんなに高いのは心配だなという気がします。

○塩田専門参考人 今の説明を飛び越えてよろしゅうございますか。私もそれはそう思います。染色体異常が検出される場合というのは、フェノタイプもその後の発生については恐らくかなりはっきりして、染色体異常がありながら生まれてきて、それが成牛になるということがあるか。

もしそれがあったとして、今の検査を先ほどの異常として、例えば資料2であるように検出されるだろうか。恐らくないのではないかと思うんですけども、熊谷先生、いかがですか。

普通の場合、染色体異常というのは大幅なゲノムの変化ですから、そうすると、まずは、それがフェノタイプに表われないということはないのではないですかね。私は、そう思いますけどもどうですか。

○小倉専門参考人 私もフェノタイプが気になったのでお聞きしたんですが、もし表れるとしたらリンパ球ですから免疫機能ですが、それについては、少なくとも調べてはいないし、表面上ねらった変化はないというそのくらいのレベルなんです。そのくらいはわかっているということです。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

先ほど塩田先生は、異常と違いというのをおっしゃったんですが、つまり異常というのは今の話と関連しますけれども、異常であれば何らかの方法で、フェノタイプも含めて検出できる。違いも検出できるんですが、先生がおっしゃった異常と違いの定義は、どういうふうに説明いただけますでしょうか。

○塩田専門参考人 私たちが研究をしているときは、データの違いなんです。何と比較するかが問題で違いなんです。それを解釈していて、異常であるのか異常でないのかというのが出てくるんだと思います。

もう一つは、どこを基準に置くか。つまり、エピジェネティクスが、元の体細胞のままであれば発生はしないんです。ですから、発生する基では、つまりさっき言ったリプログラミングが起きないと発生がないんです。

ですから、発生を始めた時点で、元とは違いが生じてこないといけないんです。違いがないまま生まれてきたならば、違いがないまま発生をしたら、そして、そのフェノタイプ
の異常がなかったら、それは一番異常だという気がします。考えようがないです。もし、
そういうことが起きるのか。多分、今の知識から言うと、それは起きません。ですからそ
れは異常です。

したがって、安易に異常という言葉を使うのはまずいと思います。つまり、発生が起き
ない体細胞は普通、私たちの身体からできた細胞は、その細胞でとどまることが正常な
んです。

だけれども、同じことは受精であっても、あるいは普通の発生のおきに、分化のときで
あっても、すべてに言えますから、そこをもう少し丁寧に定義して使わないと、異常とい
うことを聞いただけで、異常イコール悪いことで、悪いことイコール全部葬るというイメ
ージはまずいと思います。

○早川座長 別の表現をすると、異常であれば、例えば発生分化で、サバイブできてこな
いだろうと。サバイブできてきたものの中には違いがあるだろうけれども異常ではない、
そういうふうな言い換えをして、エピジェネティクスの観点から、正しいのか正しくない
のか。

例えばリプログラミングが正常に発育すると同義と仮定して、正常というのは異常に対
しての言葉ですね、その正常の中にも、たった一つの正常というのはなくて、いろんなバ
リエーションというのはあるけれども、そのバリエーションというのは違い、あるいは実
際に発生分化が進んだときも違いは当然、いろんな遺伝子レベルでもあるわけですね。

一方、発生分化の過程において異常、ある意味では発生分化的に異常であれば、それは
うまく成育してこられないということで、異常との違いを言われたのかと思ったんですが、
ほぼ合っているのか、間違っているのか。

○塩田専門参考人 それで私は一番注意して、3ページの66行目辺りに、リプログラミング
を改めてこういうことが起きていますということ、言っているわけです。

まさに先生が言われたように、リプログラミングがうまくいって発生して、だけれども
エピジェネティクスの異常があったときとなってくると、この言葉の中で矛盾しまして、
まともな論文というか、そのレベルの論文であれば、リプログラミングのメカニズムを本
当に知ろうとしている論文であれば、それは結局はエピジェネティクスの変化ですよとい
うことをここで定義しておかないと、リプログラミングがうまくいって発生が進んで、だ
けれども異常があつて、その異常はエピジェネティクス異常ですよとなってきたら矛盾を

来たすというので、実は論文によっては、そう規定しないで使っているものもありますし、あるいはそういうことを目指していない論文では、ブラックボックスの代わりにリプログラミングという言葉を使っているというに思います。

リプログラミングというのは大変便利な言葉で、リプログラミングと言っていると何らかは起きている。そのことは決して異常であるとかないではなくて、むしろいいイメージの言葉で使います。リプログラミングが起きているからうまくいったんだと。

そうすると、その論文は自分たちはそのことをやるのではなくても、どういう操作をやってきたら生まれてきた、生まれてこなかったというところで、議論としてはとりあえず成り立つということになっています。

だけれども、その中で、もしエピジェネティクス異常という言葉に置き換えた論文を書いたら、そのことは何だと。まさしくエピジェネティクスのデータをとらないと論文にならないということが起きていきますから、なかなかイコールこういう形で使えないという時代があって、今でも多分半分以上そうだと思うんですが、それが特にクローン動物が生まれてすぐのころ、何で生まれるかが非常に疑問で、それで盛んにこの言葉が使われたということになるんだと思います。

ですから、発生がうまくいったって、見かけ上はうまくいきました。なぜならリプログラミングがうまくいったんだねという言い直しには使われています。

ということと、エピジェネティクスの側から見たときに、何が正常で異常かというのは、大変難しい議論になるんだと思います。ですから異常ということを安易に使わない方がいいとは思っています。ただ、形態的異常があるとか、これは明らかですね。

○早川座長 どうぞ。

○澤田専門委員 この1ページのタイトルの「想定される異常」というのがあまりいいタイトルではないんですね。

○塩田専門参考人 これはいい加減に使っていて、後ろの方にばかり気がいっておりました、想定される、今、わかり得る研究なんです。昔はこんなことはできませんでしたから。昔というのはつい10年前はできなかったわけですから。

小倉先生、どうですか。

○小倉専門参考人 どの部分ですか。

○塩田専門参考人 言葉によって異常と言った途端に、もう異常は悪者でしょう。ですから、その悪者に決める前にもう少し、せっかくそのデータを基に言うんだから、もし最終的に異常になったとしても、もっと丁寧に行きたいという意味です。

○早川座長 そのプログラミングは同じ線上では必ずしも論じられない。それはよろしいですか。

○塩田専門参考人 この会議などでは論じにくいと思います。1つの論文の中でそのことを定義していればいいですね。ただし、1、2、3を並べたときに、3のところではちゃんとやっていることは、1と2でやっているプログラミングのかなりを科学的に解析しているものですという言い方はできると思います。

○早川座長 それから、エピジェネティクスの異常あるいは正常。異常という言葉を使えない。異常というのはむしろ解析したときに違っていましたということにほとんど過ぎないのであって、そこから異常という言葉を出するのは直接結び付く何かははっきりしたことがないと、異常なエピジェネティクスとは言えない。それはよろしいですか。

○塩田専門参考人 一番わかりやすいのは、病気を起こすと。それがエピジェネティクスの異常であると。だから、それを治そうという、その場合のどこがそうになっていることで、そのフェノタイプはしかも普通にはない異常だとしたときには、エピジェネティクスの異常という言い方は普通しているという気がしています。

発生の際に起きていることは、普通でも、あるいは人工授精でも起きているものも含めていろいろありますから、改めてそれが異常かと言われるとわからないというよりも使わない方がいいのではないかという違いだと思います。

○早川座長 発生分化のときにはプログラミングということがキーワードになるんだろうと思うんですが、そこは先ほどの先生の話によると、異常なプログラミングという言葉はないと。それともあるんですか。

○塩田専門参考人 それを使っている方々が勝手に使っていますので、フェノタイプがうまくいったものはプログラミングがうまくいって、そうでなかったものはうまくいかなかったで済んでいるわけです。私は自分の研究では絶対に使わない言葉です。使っている方も勿論います。ですから、そこが人によっては随分感覚が違うかなと思います。

○早川座長 わかりました。ほかにはいかがでしょうか。

○熊谷専門委員 12ページの410行目です。これの意味がわからないので教えてほしいのは「胎児のエピジェネティクスの変化は、後代に伝達する可能性がある。また、3世代目以降では、その変化は可逆的であるとされている」。この変化というのはどういうことなんですか。

○塩田専門参考人 後代に伝達するとしたときに、さっきの遺伝子の場所によると思いま

すけれども、遺伝子によっては生殖細胞になるときとならないときに関係ない遺伝子の場所があるわけです。そういう場所は次の世代に生殖をして子どもができてくるときには、その異常は残ってもおかしくはないんですね。

だけれども、生殖細胞ができるときに必要な分は、全部そこをつくり直さないと生殖細胞にならないということになりますので、普通は起きないんだと。では、どこが普通でどこが普通でないという、さっきのお話になりますけれども、このときにここで調べた場合には、その一部についてはそういうのが残っている。だけれども、同様に次を見たら、そうでもなかったというところですね。

そこですごく厄介なのは、果たして1つの遺伝子を見て、それで全部の異常あるいはほかのところを含めてどうかというのは、今の場合、生殖細胞を基に次の生殖で2代目、次の生殖で3代目とやるから、生殖細胞に限定しますけれども、どこを調べるかによるし、どこの遺伝子によるかにもよりますから、後代に伝達する可能性はこの場合、全体に広がるのは難しいだろうし、でも否定するのも難しいだろうとは思いますが。

可逆的であったというのは、3代目以降では、今ここで言った分は検出されなかったということを行っているわけですね。エピジェネティクスの異常の場合に、一番最初からの議論と同じように、これがクローンによって起きた可能性なのかどうかというのがすごく厄介です。なぜかと言うと、インプリントの異常。インプリントというのは雄の親由来、雌の親由来で遺伝子発現が異なる現象を持っている遺伝子です。つまりお父さんから来た場合には発現するとかしないとか、お母さんから来たら発現するとかしないとか、そういうことがあるんですが、そのことはクローンでここが起きたのか、クローンでなくても起きているのかということをもた同じように考えなければいけないんです。そのことが2代、3代で起きたのか起きないのかということになりますから、この実験の例ではインプリントがそういうことが起きたということを行っているわけです。だけれども、3代目についてはそうではなかった。

そこで起きたことはクローンによって起きたのかどうか。これはまたわからないということが起きてくるんだと思います。問題はそこがクローンによらず、したがって、ほかの人によっては培養の操作なのか体外受精なのか。体外受精は培養を伴いますから、核移植も培養の操作を伴いますから、そのうちのどこだということはいくつかわからないけれども、対照群と比べるとそうであったと。しかも3代目は検出できないということになってくるんだと思います。

○小倉専門参考人 この論文は実際には特定の遺伝子のことを言っているんでしょうか。

私は記憶がないんですが、それは確認をお願いします。

○熊谷専門委員 これは実験的な技術に基づいてのことなんですか。それすらちょっとよくわからない。

○塩田専門参考人 それはそうですよ。

○鶴身課長補佐 時間の関係もありますので、もしよろしければ次回までに確認することです。

○塩田専門参考人 これは少なくとも両方レビューになっていて、そこから更に行かなければいけませんので、時間をください。

○早川座長 では、今の点につきましては、申し訳ないんですけども、原文にもう一度当たっていただいて、次回にまた御報告いただくということで。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○本間委員 これはメチル化という方法に限定してのお話ですね。このメチル化という検出方法は何か量的な限界とかいうものは全くないんでしょうか。あるいはメチル化の検出のときに、ほかの対象物をごっちゃに引っかけるという可能性は全くないのでしょうか。

○塩田専門参考人 量的な限界はございます。ほかのものと言ったときに、何と比較して説明すればいいかですが、何の異常と比較しましょうか。何の検出と。

○本間委員 お尋ねしたのは、昔の話であれですが、アミノ酸の分析を一生懸命やった時代があるんですが、そのときに1つのアミノ酸だけ持っていたところに別の全く見つけていないのがたまたま重なっていて、それが説明がつく限り、その物質で説明が済んでいたんです。後でそれでおかしくなったときに初めて重なりというのに気が付いたという例がよくあったんでありますけれども、そういうことの可能性はないですか。

○塩田専門参考人 DNAのメチル化自身が今も去ること50年以上前に見つかっておりまして、普通は正常細胞で起きるDNAの化学修飾というのは、ほかにはないことになっています。

問題はゲノムのDNAが大きいですから、1個の細胞に入っているDNAの長さが1mが2つ入っていますから、その中で遺伝子の場所が仮に1か所あると。別の遺伝子がまたあると。その組み合わせで3かける10の9乗の塩基が重なっているわけです。

解析するときは、もしこの細胞が10個あれば10分子あるいは2nの細胞ですから20分子を解析しているということになります。通常の解析ですとか、核酸ではなくて解析するとすれば、仮にアミノ酸ですとアミノ酸の20分子を解析するかしないかということになっていくんだと思うんです。

通常の HPLC などを使つての解析だと、それは大変難しいということになるんだと思います。DNA のレベルで言うと、これは RNA の核酸の場合もそうですが、増幅の技術を使いながら、もう少しタンパクなどよりも少ない技術で解析はできるということになってきています。

先ほど考えあぐねたのは、とは言え遺伝子の場所によつたり染色体の場所によつて解析しやすさがすごく違ってくるということと、論文によつては解析しやすいところだけを見ているということが合わさつていて、なかなか一概に答えにくいという部分がございます。

○本間委員 どうもありがとうございます。

○早川座長 ほかによろしいでしょうか。よろしければ、今日は時間もまいりましたので、ここで資料についての説明と議論は一応これで終了ということにさせていただきたいと思ひます。

次回でありますけれども、今日は多少宿題になっております追加的な文献をお調べいただくということも踏まえて、完成度を高めていただいて、次回に議論を続けるということと、可能であれば次回はこの小グループとしての全体のまとめについてもどういう方向で行くかということも含めて御議論いただければと思ひておりますので、よろしくお願ひいたします。

各担当の先生方には、御苦勞でございますが、更に続けて報告書をまとめる方向でよろしくお願ひいたします。

議題 3 のその他でありますけれども、何かございますでしょうか。

○鶴身課長補佐 特にございません。

○早川座長 それでは、これで本日の小グループの審議は終了いたしたいと思ひます。どうもありがとうございます。