

家畜クローン技術のパブリックアクセプタンス

農林水産省家畜改良センター本所
技術部技術第一課長 小島敏之

はじめに

1997年2月24日に始まったドリー騒動後、先進諸外国と同様にわが国でもヒトへのクローン技術応用に関する懸念がエスカレートし、クローン技術自体を危険視するような報道が相次ぎ、農林水産省でも試験研究機関における家畜の体細胞クローン研究を一時的に凍結する事態まで発展しました。しかし、その後、内閣総理大臣の諮問機関である科学技術会議がクローン研究の今後のあり方について検討した結果、「クローン技術のヒトへの応用は規制されるべきであるが、家畜のクローン研究は、情報公開を前提に推進すべき」と答申しました。1997年8月にこれが「ライフサイエンスに関する研究開発基本計画」として総理大臣決定となったことから、一時凍結されていたわが国の家畜の体細胞クローン研究は再開され、現在に至っています。しかし、昨年(1999年)4月に、後述する受精卵クローン牛肉騒動があり、一部のマスメディアの報道により受精卵クローン牛肉が食品としての安全性に問題があるような印象を国民に与えてしまいました。その後、受精卵クローン牛肉は任意表示販売(平成11年度内は公的機関では表示販売を、民間にはその協力依頼を行う)という方針が示され、この騒動は落ち着きを取り戻しましたが、体細胞クローンについては厚生省が指針を出すまで出荷自粛という方針が示されました。その影響を受け、わが国の畜産試験研究機関における体細胞クローンに関する研究は一時ほどの勢いを失っている風に見受けられます。

ところで、体細胞クローンは畜産界では画期的な技術として家畜の育種改良をより一層効率化できる技術としてばかりではなく、ヒトの医療技術に革新的な変化をもたらすものとして期待されています。したがって、受精卵クローン牛肉および体細胞クローン技術とそれから生産される畜産物の食品としての利用に関するだけでなく、クローン技術の広範な利用に関してもパブリックアクセプタンスを早急に図ることが、今後の科学の進歩と国民生活への貢献を考える上でも重要だと考えています。ここでは、そのパブリックアクセプタンスのあり方について考えてみたいと思います。

受精卵クローン牛肉騒動の経緯を振り返る

ドリー誕生の衝撃的なニュースは瞬く間に世界中を駆けめぐり、それ以降「クローン」は万国共通の言葉となり、「クローン」は良きにつけ悪きにつけ社会的に認知されました。しかし、それはあくまでもクローンという言葉とそれから連想されるイメージだけであり、核移植を利用したクローン技術に対してではありませんでした。確かに、このときわが国でも著名な大学教授がテレビでクローン技術についての科学的説明を行っており、新聞の科学欄でも紹介されていたと記憶しています。しかし、その方法ではパブリックアクセプタンスどころか認知を得るまでもに至っていなかったようです。それは、昨年(1999年)4月14日に日本経済新聞朝刊における「受精卵クローン牛肉が一般に知らされないまま

市場に流通していた」との報道（実際は、フリーのノンフィクション・ルポライター最相葉月氏が「諸君」4月号に発表した論文）が火付け役となって、一斉にマスメディアや消費者団体が農林水産省のそれまでの対処方針を糾弾するとともに、核移植実施機関に情報の提供を求めた事実からも明らかです。あるいは、例え技術としてのパブリックアクセプタンスが得られていても、食品などの国民生活に非常に身近なものにその技術が使われる場合は、その反応は異なるかも知れません。まして、技術の中身が完全に理解されていない場合は、言わずもがなです。

確かに、農林水産省としては、前述したように「クローン」という言葉が一人歩きを始めた1997年2月以降、その時点で既に市場出荷がなされていた「受精卵クローン牛」についても情報公開をするという深い洞察ならびに見識があったならば、今回のような信用失墜の側面もある大問題には至らなかったでしょう。しかし、農林水産省は、当時「クローン」イコール「体細胞クローン」と解釈していましたので（私もそうですが）、先の報道はまさに寝耳に水の出来事でした。最初の騒動が起こった直後には、受精卵クローン技術の説明を農林水産省をはじめとしてクローン実施機関がマスメディアや消費者団体に説明を行いました。一旦不信感を抱いてクローンに対してさまざまなイメージを描き始めている国民に対して理解を求めるのは容易なことではありませんでした。残念なことです。国民に情報を提供する立場にあるマスメディア自身が先入観を捨てきれず、なおかつクローン技術を十分理解していませんでしたので、その報道を受け取る側に誤解が生じるのは、マスメディアの取材に対応した者のひとりとして宜なるかなという感じを持たざるを得ませんでした。

問題の本質！？

昨年、『買ってはいけない』（20刷195万部）および『「買ってはいけない」は買ってはいけない』（9刷45万部）という本が大変な話題を呼んだことがあります。その背景には、国民が商品に対して抱く潜在的な不安があるようです。身の回りのほとんどの食品、商品には化学物質が使われていて、それが有害なのか無害なのか、素人には全く判断がつかないからです。科学技術や専門家に対する強い不信感も手伝っていると思います。前者の本はそこをうまく捉えたわけですが、それを『買ってはいけない』の著者たちが依拠する「自然」物語で解消しきれぬのかといえば、それも「好み」を大きく超える程の強力な根拠を提案しているとは思えないようです。そこで、『「買ってはいけない」は買ってはいけない』のような揺り戻しが必然的に起こったのだと思われまます。

ここで扱うクローン技術のパブリックアクセプタンスの問題も、上記の両書を購入したのと同じ「電波や活字の情報で瞬時に動く一般大衆」および「安全・健康志向の消費者」を対象にしているのであることを承知しておく必要があります。さらに、今回の問題が複雑化の様相を呈しているのは、疑惑が今まで安全だと信じられていた国産の農畜生産物に投げかけられたのも大きな要因だと思います。また、先の問題が遺伝子組換え植物の食品への利用が世間で騒がれている時期と時を同じくしたことも、消費者を混乱に陥れました。

現在進行中あるいは計画中の作業

全国の体細胞クローン実施機関は、生産効率を改善するための技術開発のほか、それぞれ独自にあるいは各機関が農林水産省の調整のもとに連携をとって体細胞クローンの生産効率の向上、流産・死産および過大子の発生機構の解明、発育調査、テロメア長の測定、ミトコンドリア DNA の動態、生理機能の調査等を積極的に展開しているところですが、早晚全国の体細胞クローン牛は成熟期を迎えるため、受胎能力の確認のほか、細胞提供動物と体細胞クローンとの間の経済形質・能力の比較、体細胞クローン牛由来生産物の安全性評価などの計画遂行が予定されています。この方針は、本年2月24、25日に家畜改良センター本所で開催される第4回核移植技術全国検討会で討議される予定になっています。

体細胞クローン由来生産物の安全性評価について若干説明しますと、その食品としての安全性を懸念する一部の消費者に対して、通常牛由来の生産物と同等であることを証明するための安全性試験を意味しますが、現実のところ、乳や肉のような丸ごと食品の安全性評価は実質不可能と考えられています。しかし、消費者の理解を得るための情報提供として位置づけて、実験小動物を使用した亜急性毒性および変異原生試験の2種類について実施する方向で話が進んでいます。今回の全国会議で関係者の合意形成とサンプル提供について呼びかける予定になっています。

いずれにしろ、地道な科学的数値の蓄積とその公開がパブリックアクセプタンスのための必須条件であることに間違いはないと思います。ただし、体細胞クローン牛を飼養していても、現在はその牛自体あるいはその生産物の出荷が事実上不可能ですので（実際は、出荷自粛）、いくら試験研究機関といっても、かなりの経済的負担を強いられることになります。しかし、この困難な状況を乗り越えなければ、クローン技術に未来はないと言っても過言ではないかも知れません。

パブリックアクセプタンスとは

パブリックアクセプタンスは、『現代用語の基礎知識 2000年版』によると「社会受容性」と訳されており、「政府や企業が、一般社会で生活する人々に影響を与える問題について理解し認めてもらうこと（傍点は著者による）」と解釈されています。上記の問題には、例として「地域開発や原子力発電所建設」が挙げられています。この解釈から類推すると、今まではパブリックアクセプタンスとは、どちらかというところ限られた特定地域の住民を対象にした用語であることが想像できます。しかし、現在は、ここで扱うクローン技術およびその技術で作られる畜産物以外に、遺伝子組換え植物由来の食品も含めて、不特定な集団あるいは全国民が消費者と言う立場で対象になるような問題が扱われるようになり、少しずつその概念に広がりが出てきたと言えるのではないのでしょうか。しかし、いずれにしても、パブリックアクセプタンスに関しては、国民は一方的な受け身の立場であることを十分承知しておかなければならないでしょう。

したがって、一方的な情報公開だけでなく、一般社会で生活する人々と対話しながら、根気よく疑問点をわかりやすく解説することがパブリックアクセプタンスのための第二の必須条件であることとなります。また、その達成度を知るためには、理解度、認知度、浸

透度、受容度をモニタリングすることも必要になってくるでしょう。また、"Think Globally and Act Locally"の如く、クローン技術に関わっている人たちが全体との調和を図りながら地域あるいは各セクションで根気よく技術の啓発を図って行くことが、結局はパブリックアクセプタンスに至る近道と言えるのではないかと思います。

おわりに

私の知る限りでは、今ほど畜産界がひとつの畜産技術に対してパブリックアクセプタンスの必要性を感じていることは嘗てなかったように思います。しかし、一般的に、開発された新技術のパブリックアクセプタンスを説く際には、本当にその技術が今後も広く使われ国民生活に利益をもたらすとともに、不利益をもたらさないという確かな見通しが持てるかどうかを、われわれ技術者が自問自答することも必要ではないかと思います。これに照らして考えたとき、われわれが手に入れたクローン技術が本当にわれわれの期待に応えるに足る技術かどうかを厳密に見極める必要がありますし、その期待に応えるためにあらゆる面から技術効率の改善を図る努力を怠ってはならないと思います。この見通しと技術開発の努力がなければ、パブリックアクセプタンスを得るための努力が水泡に帰す恐れがありますし、また本当の意味でのパブリックアクセプタンスを得ることは不可能であろうと思われまます。努々、既に生産されていた受精卵クローン牛の出荷および現在各地で育成中の体細胞クローン牛由来の畜産食品の出荷だけを円滑に進めるためだけのパブリックアクセプタンスを得ることだけに終わってはならないと思います。なぜなら、クローン技術は、畜産分野だけでなくヒトの医療分野にも無限に貢献する可能性を秘めた技術だと確信しているからです。畜産分野で先行したクローン技術を畜産技術者の不注意でパブリックアクセプタンスから遠ざけるようなことがあってはならないのです。

最後に、「畜産技術第 536 号」(2000 年 1 月発行)に農水省畜試の和田康彦主任研究官が執筆された解説記事の末尾に書かれていた一節をご紹介します、この稿を終了します。

『いつの時代にも最先端技術は難解であり、最初は過大評価され、次には過小評価されがちなものです。しかしながら、その間にも技術の進歩は続き、そして多くのものを得たことと、何がしかのものを失ったことに気づくこととなります。けれども貿易の自由化という荒波にもまれるわが国の畜産業を想う時、後ろを振り返っている余裕などないことに気づくはずです。』

核移植操作の危険度分析

1. ドナー細胞の調整

A. 受精卵クローン

(1) 過剰排卵処理による牛胚の採取

Q 過剰排卵によるホルモン剤の影響

A ・過剰排卵をして採取された受精卵を移植して子牛を生産することは牛ではすでに20年以上も前から行われており、それらの牛に特異的に問題が発生したことはない

・過剰排卵処理によって排卵させられた卵子のうち、受精が正常に起こり、正常に発育し、さらに子牛まで発育したものについては、自然排卵による受精卵と何ら品質的に変わりがないことが証明されている

Q 供卵牛の健康状態はチェックしているのか

A 臨床的に異常の認められない牛、伝染性疾病の抗体陰性の牛を用いているので、この点で問題になることは想定できない

Q 受精卵の段階でその受精卵が正常な子牛に成るものかどうかはわからないので、異常な受精卵の細胞をドナー細胞として使う可能性もあるのではないか

A ・一般的に受精卵の肉眼で認められる形態とその生存性（正常性）は相関するので、その可能性は極めて小さいと考えている

・また、例えそのような異常な受精卵を使ったとしても、その場合は発生の途中で変性する運命をたどることが多い

(2) 体外受精胚の生産

Q 食肉処理場からランダムに採取した卵巣由来の受精卵に衛生的な問題はないのか

A 食肉処理場に出荷されと殺される牛はと畜検査員の検査をパスしたものであるので、そこに問題があるとは考えられていない

Q 体外受精胚を作製する過程の諸処理の影響

A 未成熟卵子の成熟培養、媒精、1週間にわたる体外培養などがあげられるが、体外受精胚の生存性は生体内受精胚とほぼ同等であることが多くの実験で証明されている

(3) 割球分離

Q 機械的な操作（ピペッティング操作）による影響

A 機械的な操作による物理的損傷は考えられないことはないが、損傷を強く受けたものは融合が不首尾に終わるか、融合後の発生段階で発育しないと考え

られる。従って、正常に発生した胚では、機械的な操作による影響はほとんど受けていないと考えられる

(4) ドナー割球の薬剤による細胞周期同期化处理

A ルーチンとしては実施していない

B. 体細胞クローン

(1) 体細胞の採取

Q 細胞を採取する動物の衛生的なチェックは行われているのか

A 臨床観察、抗体検査等により健康体であることを確認している

Q 食肉処理場でと殺された動物から細胞を採取する場合に衛生的な問題はないのか

A 食肉処理場でと殺される動物はと畜検査員の健康チェックをパスしたものばかりであるので、細胞の採取方法を無菌的に実施する限り問題はないと考えている

Q 体細胞を継代培養、凍結融解する間に染色体、遺伝子に変化は起こらないのか

A ルーチンで染色体数のチェックを常時行っているわけではないが、一般的にもし染色体数に異常が起これば、核移植後の発生培養途中あるいは移植後の発生途中に死滅すると考えられ、正常に産まれることはない。

Q 当初、体細胞の血清飢餓処理が体細胞クローン作出のために必要だと言われていたが、生体になった段階で影響はないのか

A 血清飢餓処理は体細胞の細胞周期を単にG0期に揃えるための処置であるので、それが体細胞の染色体異常等を誘発するという知見はない。また、最近血清飢餓処理は必ずしも必要としない知見が得られおり、現時点では家畜改良センターでも血清飢餓処理をルーチン作業として実施していない

2. レシピエント細胞の調整

(1) 食肉処理場からの卵巣の採取

Q 食肉処理場でと殺された動物から卵巣を採取する場合に衛生的な問題はないのか

A 食肉処理場でと殺される動物はと畜検査員の健康チェックをパスしたものばかりであるので、卵巣の採取を衛生的に実施する限り問題はないと考えている

(2) 卵巣からの卵子吸引、卵丘細胞の除去、成熟培養

Q 卵子吸引の影響、卵丘細胞の除去、成熟培養の影響は

- A 体外受精胚の生産過程においても上記の操作を実施しており、体外受精胚由来の牛はすでに10年以上前から生産されており、それらの牛に問題が発生したことはない

(3) 除核

- Q 除核操作の第一段階として透明帯が切開されるが、その影響は
- A 透明帯を切開しても胚細胞質を傷つけるわけではないので、何ら卵子に悪影響はないと考えている。また、受精卵のある発育段階（胚盤胞）で受精卵の細胞質自体は透明帯から脱出するので、透明帯は直接的には受精卵の発育に関与していない
- Q 除核する際にサイトカラシンB(5 μ g/ml)という薬剤（細胞骨格脱重合剤）で処理しているが、その影響はないのか
- A サイトカラシンBは細胞骨格脱重合剤（細胞に弾力性を与える）であり、押し出し法による除核の際に生じる細胞への衝撃を和らげるために用いている。この処置は、除核による胚細胞質への機械的ダメージを防止するために用いているのであり、細胞の生存性に対する薬剤の影響はないと考えている。当然、ある一定時間の感作後には卵子を洗浄してその影響を取り除いている。
- Q 実際に除核されたかどうかを確認するためにヘキスト試薬で染色して紫外線を照射しているが、その影響は
- A 実際にヘキスト試薬で染色して紫外線を照射しているのは、クローンの生産につながる細胞の方ではなく、除かれた核が含まれた細胞であるので、何ら問題はない
- Q 除核する際に同時に細胞質も除去することになるが、その影響は
- A 多量の細胞質除去は再構築胚の発育に悪影響があるとの予想の許に、除去される細胞質量はできうる限り最小限に止めるように技術改善を図っている。しかし、われわれのデータでは、除核後に他の卵子由来の細胞質を融合させて細胞質量を元の量をよりも増加させても、再構築胚の細胞数には反映しないことを確認していることから、通常の量の細胞質除去は何ら問題がないと考えている

3. ドナー核のレシピエント卵子へのインジェクション以後

(1) 電気融合

- Q 電気融合の影響はないのか
- A 電気融合装置は、細胞を接着させるために交流高周波電流を利用し、融合誘起のために高電圧直流パルス電流を用いた装置であり、融合は接着した細胞の細胞膜が再配列することによって生じるが、細胞質及び細胞核には影響を与えていないと考える

(2) 融合液

- Q 融合液への浸漬は影響ないのか
- A 電気融合の際に細胞を懸濁する溶液としてショ糖溶液を使用しているが、ショ糖溶液は凍結融解後の受精卵から耐凍剤を除去するために広く用いられているので、問題があるとは考えられない

(3) 活性化処理

- Q 活性化のためにシクロヘキシミド（蛋白合成阻害剤）とカルシウムイオノフォア（Caキレート剤）を使用しているが、その影響は
- A シクロヘキシミドは10 μ g/ml、カルシウムイオノフォアは5 μ Mと極めて低濃度であるが、これらが核移植操作後に個体に発生した牛に残留する可能性は無限にゼロに近い。なぜなら、以上2つの薬剤に一定時間感作させた直後には卵子を洗浄して脱感作処置を行っているので、その影響は消去されていると考えられる。もし残留していた場合、卵子の再構築後に胚は発生しない。またたとえ再構築胚が発生したとしても、核移植の過程で感作された薬剤は、無数の分裂を繰り返す個体発生過程で天文学的な倍率で希釈されることが予想される。さらに、それらの物質は代謝や不活化によって、胚が個体に育つまでに安全な濃度まで低下すると考えられるので問題としては捉えていない。

(4) 体外培養

- Q 約1週間にわたる体外培養は影響ないのか
- A 上記の期間の体外培養は、体外受精胚の生産過程で通常行っているものであり、体外受精胚の移植による子牛の生産はすでに10年以上前から行われており、それらの牛に問題が発生したことはない

4. 再構築胚の受胎牛への移植以後

- Q 受胎率が通常の受精卵移植に比べて低いのは核移植操作が影響しているのではないか
- A 核移植後の受胎率が低い傾向にある真の原因は不明であるが、一連の核移植操作が再構築胚の生存性を規定していることに違いはない。しかし、核移植操作自体が胚の生存性を低下させているかどうかは不明である
- Q 胚死滅率および流産率が通常の受精卵移植に比べて高いのは核移植操作が影響しているのではないか
- A 移植後の胚死滅率および流産率が高い傾向にある真の原因は不明であるが、一連の核移植操作が再構築胚の生存性を規定していることに違いはない
- Q 核移植胚を移植された牛は通常の妊娠期間を経ても乳房が腫脹してこないと言われているが、それは異常ではないのか

- A その原因は今のところ不明であるが、そのような牛からも正常な子牛が生産されているので、根本的な問題ではないと考えている
- Q 核移植胚では在胎期間が延長して過大子になることが多いと言われているが、それは核移植操作に原因があるのではないか
- A 考えられる原因として、長期間の血清添加培養液中での体外培養、ゲノムインプリンティングの欠如（体細胞の場合）が言われているが、明確な原因は不明である。在胎期間延長による過大子発生は、280～285日に薬剤投与による分娩誘起により回避できることがわれわれのデータでわかっている

（文責） 農林水産省家畜改良センター