

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2回会合議事録

1. 日時 平成20年11月21日（金） 14:00～15:21

2. 場所 食品安全委員会7階 大会議室

3. 議事

（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の後代に由来する食品に係る安全性について

（2）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

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員、本間委員

（参考人）

小倉専門参考人、小島専門参考人、塩田専門参考人

（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、
新谷係長

5. 配布資料

資料 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ついて
（案）

6. 議事内容

○早川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまより第2回「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」による会合を開催いたします。

本日は、専門参考人といたしまして、小倉先生、小島先生、塩田先生に御出席をいただいております。

本日の議事についてでありますけれども、前回の議論を踏まえまして、各御担当の先生方に追加の文献等の確認をいただき、また、それぞれまとめを作成していただいておりますので、これらについて議論をしてまいりたいと思います。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○猿田評価調整官 資料の確認をさせていただきます。お手元に配付してございます議事次第に基づきまして、資料の確認をさせていただきたいと思います。

配付資料は、議事次第、座席表、小グループの名簿。

資料としては1点「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ついて（案）」となっております。

また、お手元には、これまでのワーキンググループなどの会合で使用した資料等について、ファイルにまとめて準備をさせていただいております。

資料は以上でございますけれども、不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

事務局からは以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。各御担当の先生方に追加の文献等の確認、またまとめの作成をしていただいております。各先生方におかれましては、本当にお忙しいところを誠にありがとうございました。

それでは、各先生から、前回からの修正及び追加になった箇所を中心に御説明をいただき、検討を進めてまいりたいと思います。

まず第Ⅰ章の家畜における繁殖技術の概要についてであります。これらは特にまとめは不要かと思いますが、小島先生から何かございますでしょうか。

○小島専門参考人 それでは、私の方から家畜における繁殖技術の概要を、資料に基づいて簡単に説明させていただきます。

主な繁殖技術のところですが、繁殖技術というのは動物性タンパク質を国内で安定的に供給することを目的として、その開発が進められてきたということが重要なポイントであります。

特に我が国は、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特殊な条件がありますので、この家畜繁殖技術は特に活発に研究と技術開発が進められてきたということがございます。

それに伴いまして、昭和 25 年に家畜改良増殖法という法律が制定されまして、後に述べます人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植の技術が確立されるに伴いまして、この家畜改良増殖法が改正されてきたということで、社会制度の整備もその技術開発と同時にされてきたという経緯がございます。

個々の技術ですが、まず人工授精、これは現在我が国で使用されている雌牛の繁殖のほぼ 100%、ほぼといいますのは、後に述べます体内受精卵移植、体外受精卵移植が若干あるということで、ほぼ 100%という表現になっています。したがって、ほとんどがこの人工授精という技術で牛は繁殖されているというのが現状でございます。

次に体内受精卵移植ですが、特にバイオテクノロジー技術ということで注目を浴びた技術ですけれども、昭和 39 年以降、特に日本で盛んに技術開発が進められてきまして、その技術が基になって世界中に受精卵移植が実際の農家レベルでの応用が可能になった経緯があります。ただ現在では、2 段落目に書いてありますように、全体の約 0.6%のみが体内受精卵移植によって生まれている状態であります。

ただ、体内受精卵移植は、人工授精と比べまして、人工授精ではなし得ない技術を持っているということが、後段に書いてございます。

次に体外受精卵移植です。これは、まず体外成熟、体外受精、それと体外培養の 3 つがセットになった技術でございまして、後に述べます体細胞クローン技術の基盤技術となった技術であります。現在、2005 年の統計によりますと、全体の約 0.1%に相当する子牛がこの体外受精卵移植で生まれていることになっております。

3 ページのクローン技術ですが、これは胚の割球細胞を用いる受精卵クローン技術と体細胞を用いる体細胞クローン技術の 2 つに分類できます。このワーキンググループで取り上げられていますのは、後者の体細胞クローン技術ということであります。

この体細胞クローン技術は、従来の家畜繁殖技術の延長線上に位置するものですが、少し複雑な技術が必要であり、特に再構築胚、成熟卵から n の核を除核して、それに $2n$ の核を融合させた再構築胚に再び全能性を獲得させる、ここではリプログラミングと書いてありますが、その操作が必要であり、この全能性の獲得が胚の正常な発生、及び正常な産子の産出に重要な要件になると考えられているということで、次に述べます体細胞クローン動物の産出数と効率に影響を及ぼしております。

4 ページに体細胞クローン牛の作出術式を模式図で表わしてあります。産出数と効率ですけれども、5 ページをごらんください、平成 20 年 3 月 31 日現在の累計で、我が国では体細胞クローン牛は 551 頭出生して、86 頭が育成試験中であり、体細胞クローン豚については 328 頭出生して、64 頭が育成試験中であるということで、その次の段落に述べます米国よりも、非常に研究がある面では進んでいるところがございます。

最後の段落になりますが、体細胞クローン家畜産出の成功率は、従来の繁殖技術と比べると全体的に低いということが一般的に考えられます。これは、先ほど申し上げました、再構築胚の全能性の獲得、リプログラミングのところが、すべての再構築胚についてうまくいっているわけではないために、胚の発生途中、胎子になってからの異常、あるいは過大子、そういうものにつながってくるのではないかと推定されています。

そこには、特に最後の段落の上から 3 行目、雌牛に移植された 3,374 個の体細胞クローン胚から 317 頭（9 %）の産子が誕生し、出生後 24 時間ではその 278 頭（8 %）が生存しており、出生後 150 日以上では、その 225 頭（7 %）が生存し続けているということです。

その割合は、他の繁殖技術、人工授精、体内受精卵移植、体外受精卵移植に比べて若干低いということでもあります。

それと同時に、流産、死産、過大子等の発生におきましても、体細胞クローン家畜では他の繁殖技術と比較して発生頻度が高くなっているということは事実であります。

家畜における繁殖技術の概要は、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、あるいは資料につきまして、御質問、御意見がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○小倉専門参考人 1 点よろしいでしょうか。5 ページの米国での体細胞クローン豚が 10 頭となっているんですが、これは累計で 10 頭ということでしょうか。

○小島専門参考人 これは、他の今までの報告から引用してきた数です。

○鶴身課長補佐 我々の方でも確認をさせていただいたんですけれども、なかなか何頭いるかという正確な公表数字もなく、資料に引用されているものをそのまま記載させていただいている。ですから、詳細なところは不明だということです。

○小倉専門参考人 資料というのは、論文ということですか。

○鶴身課長補佐 これはヨーロッパの報告書です。

○小倉専門参考人 アメリカの数字が載っているのですか。

○鶴身課長補佐 報告書の中身にアメリカの記載があるということです。

○小倉専門参考人 そうですか。わかりました。それはいつの報告書なんでしょうか。

○鶴身課長補佐 今年の7月です。

○小倉専門参考人 それは累計ですか。

○鶴身課長補佐 ですから、その詳細については触れられていないということです。

○小倉専門参考人 わかりました。

○早川座長 よろしゅうございますか。また何か新しい情報が入ったら、そこは入れていただくという形で。

○小倉専門参考人 既にいくつかの研究室で成功していて、10頭というのは余りにも少ないのではないかと思います。申し訳ありません。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

2 ページの最後のパラグラフ、②の 33 行目、この 1 万 6,155 頭というのは、全体の約 0.6%ということですのでよろしいですね。確認だけなんですけれども。

○小島専門参考人 そうですね。全体というのは、牛が 2005 年度内に生まれた数の 0.6%が体内受精卵移植で生まれ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。よろしいでしょうか。

それでは、次に第Ⅱ章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にそれらの後代について、熊谷先生からお願いいたします。

○熊谷専門委員 前回と大幅に追加した部分があります。それはまとめの部分でして、後で御説明します。

あと文言は、この間いただきましたいろいろな御意見、その後に気づきました点を考慮して、文言の修正が前回と比べてかなり入っています。

パラグラフによっては、全体の整合性を考えて少し場所を変えた部分があります。

この間と記載順序が変わりませんで、体細胞クローン技術を用いて産出された牛、それにつきましては胎子の発育の部分、これは過大子とか、異常が多い、妊娠の中断といったような、それらが記載されています。

次に周産期（出生前後）になりますけれども、これは生後直死、形態的な異常とか、過大子の記載があります。

10 ページのパラグラフの 2 番目ですけれども、この間もう一度文献を調べて文言を修正しますということで、体外受精後に羊の卵管内で維持された胚に由来する牛という表現と、

卵管上皮細胞とともに培養された胚に由来する牛というふうに文言を修正しました。

あと細かい文言はいろいろあるんですが、それは今ここでは省略します。

実は、今朝気が付いた部分で、11 ページの若齢期のすぐ手前のパラグラフで、その 2 行目に食品の安全性に違いは認められなかったと記載してありますけれども、この会議が終わって、私が帰るまでに文言を修正させていただきたいと思います。元の文献をたどって修正したいと思います。

若齢期です。これにつきましては、以前の資料にあった部分から一部のパラグラフを、後の春機発動後の成熟及び加齢期の方に移してあります。その部分は、13 ページの春機発動後の成熟及び加齢期の 3 番目のパラグラフ、体細胞クローン牛の成育について、対照牛の値と云々のパラグラフは、以前は前のステージの若齢期の部分に入っていたんですけれども、そこに移しました。

それ以外に、牛の部分については大きな変更はありません。

免疫学的に異常なしとする文献、血液学的所見、血液生化学的所見に関する文献を追加した方がいいのではないかと、前回御指摘したんですけれども、その後よく見てみますと、ほとんど入っていましたので、まとめのところに少し免疫学的な部分を強調するような形でまとめてあります。

豚については、文言の修正は多少ありますけれども、ほとんど修正はありません。

追加した部分ですけれども、体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚のまとめという形で追加してあります。

体細胞クローン技術を用いて産出された牛、豚について、発育段階ごとに健全性について比較を行ったということで、まず最初に体細胞クローン技術を用いて産出された牛、周産期に死産、生後直死が多く認められ、その主な原因として過大子の発生による難産、窒息、羊水誤嚥が認められている。過大子の発生は、従来の繁殖技術による牛でも認められているが、体細胞クローン技術を用いて産出された牛において、高い頻度で認められている。

また、出生直後の血液検査等において、従来の繁殖技術による牛との間に差が認められたとの報告があるが、生後 2 か月以内に回復したとされている。若齢期において、従来の繁殖技術による牛と比較して、死亡率が高いことが報告されている。死因は、従来の繁殖技術による牛でも知られている肺炎等であったとされている。また、感染症への抵抗性の低下の報告もある。血液検査等では、従来の繁殖技術による牛と有意な差は認められていない。

若齢期に認められる死亡率の高さは、周産期において多く認められる異常と共通の要因によるものと考えられる。この時期に認められる異常は、おおむね6か月以降まで成長した牛では、従来の繁殖技術による牛と死亡率の差は認められていない。

若齢期を過ぎて生存している体細胞クローン牛については、従来の繁殖技術による牛と比較して、臨床、病理、血液検査等のパラメータに関して、差異は認められていない。生育、繁殖性、乳肉生産データにおいても、従来の繁殖技術による牛と差異は認められていない。また、採取可能であった体細胞クローン牛の病理組織学的検査においても、異常所見は認められていない。

一部の体細胞クローン牛において、免疫機能が低下したとする報告があるが、一方で、対照と差がないとする報告も多数ある。一般的に、体細胞クローン牛が従来の繁殖技術による牛と比較として、感染症等の疾病に、特に感受性が高いということを示す知見は報告されていない。

体細胞クローン動物産出の成功率は、再構築胚のリプログラミングの方法、ドナーまたはレシピエント細胞の由来、細胞の培養方法等により影響を受けると考えられた。

今後、これらの要因についての研究を進めることにより、体細胞クローン動物産出の成功率は向上するものと考えられる。

次に、体細胞クローン技術を用いて産出された豚。

周産期における死産及び生後直死が多く認められており、体細胞クローン技術を用いて産出された牛と比較すると死産の割合が多く、生後直死の割合が少ない傾向であった。

幾つかの報告において、生時体重が低いとする報告があるが、離乳期には回復しており、また死産及び生後直死した体細胞クローン技術を用いて産出された豚で認められた所見は、従来の繁殖技術による豚でも認められている所見であった。

若齢期以降において、体細胞クローン技術を用いて産出された豚については、臨床・病理、血液検査、成育、繁殖性においても、従来の繁殖技術による豚と差異は認められていない。

次に、体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚のまとめ。

体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚の出生前後において、主に発生異常と考えられる死産及び生後直死が認められる。また、体細胞クローン技術を用いて産出された牛については、若齢期においても死亡率が高い傾向が認められているが、おおむね6か月齢を超えると、従来の繁殖技術による牛と同様に健常に発育する。なお、これらの死亡原因は、従来の繁殖技術でも認められているものである。

出生後及び若齢期に生理学的に不安定な牛及び豚が認められるものの、それらは成長とともに回復し、健常となる。

これらのことから、体細胞クローン技術を用いて産出され、食用に供される可能性のある牛及び豚については、従来の繁殖技術による牛及び豚と比べて差異のない健全性を有すると認められた。

なお、人獣共通感染症等の食品衛生法で規定された疾病にかかり、またはその疑いがある場合及びと畜場法で規定されている異常を呈する場合には、食用に供することが禁止されており、体細胞クローン動物であるか否かにかかわらず、現行のと畜検査において、必要に応じて処理される。

次に後代ですが、これにつきましては、若干の文言の修正のみで、あとは同じようにまとめを追加してあります。

最後の簡単なまとめですけれども、体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚の後代（F 1）において、体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚の周産期や若齢期に認められた異常は認められておらず、F 1の健全性は、従来の繁殖技術による牛及び豚と差異は認められない。

体細胞クローン技術を用いて産出された牛及び豚の後代は、人工授精等の従来の繁殖技術を用いて、受精を介して産出される。したがって、一代目の子孫であるF 1において、従来の繁殖技術による牛及び豚と比べて同等の健全性を有することから、受精を介して産出される二代目以降についても、従来の繁殖技術による牛及び豚との差異は想定されないとしました。

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、あるいは資料につきまして、御意見、御質問がございましたらお願いいたします。

いかがでしょうか。どうぞ。

○塩田専門参考人 19 ページですが、豚のところですよ。最初のパラグラフ、35 行目ですけれども、これは、なぜ牛と比べなければいけないのですか。ここは、豚のことを言っているのだから、あえてここで牛を比べる必要があるのでしょうか。それで何かがわかるかという、そうでもないと思います。最初のパラグラフは要らないという気がします。

○熊谷専門委員 そうですね。牛と比較しての話は、生後直死の割合が少ない傾向があるという部分を強調したいがために牛を持ち出しているだけの話です。

○塩田専門参考人 逆に言うと、動物で結構違う、それは妊娠の期間だったり、染色体の数も含めていろいろ違って、胎盤の形も違って、だから、ある意味同じになるとは思えないのです。普通は。逆に言うと牛の場合は、ほかのラットやマウスよりも成功率は高いということになりまして、だけれども、それに比べてほかの動物が低いという言い方をわざわざするのは混乱を招く気がします。そこのところは、豚のことを言えばいいことである気がいたしますので、ちょっとお考えいただきたいのが1つです。

同じページの29行目ですけれども、ここはひょっとするとタイプミスかなという気もするのですが、成功率は再構築胚のリプログラミングの方法、その後、細胞の由来云々出てきますけれども、恐らくこれは再構築胚のリプログラミングが、ドナー細胞、またはレシピエントの細胞由来、細胞の培養方法により影響を受けるという方が正しいのではないかと思います。

これを並行に並べた場合に、リプログラミングの方法というのと、混乱するだろうと思うんです。この文章の意味ですと、再構築胚のリプログラミングがドナーまたはレシピエント細胞の由来、細胞の培養方法等により影響を受けるというのは、よくわかります。

○熊谷専門委員 そうすると、体細胞クローン動物産出の成功率は要らないかもしれませんね。

○塩田専門参考人 成功率は結局、後ほどの説明もございますけれども、リプログラミングに帰することになりまして、では、改めて再構築胚のリプログラミングは、どう影響を受けるかというのが、胚の細胞由来であり、培養方法であり、今まで使われる技術の影響がそこにあるだろうというのは、そうだろうと思います。ですから、多少「てにをは」を直す必要はございますけれども。

○熊谷専門委員 恐らく成功率は削除して、再構築胚のリプログラミングは何々と考えられたと、今後これらの要因についての研究を進めることにより、体細胞クローン動物産出の成功率を向上するものと考えられる。あるいは再構築胚のリプログラミングを外して、成功率はとしてもいいかもしれないと思います。

○小倉専門参考人 成功率というのは残して良いと思います。再構築胚のリプログラミングの方法というのは、核を移植してからのプロトコルの問題だと思います。プロトコルを変えることで、多分ドナー核のリプログラミングの程度が変わるだろうと考えられています。ですから、ここは胚の再構築のプロトコルなど、そういうふうにするだけで通じると思います。リプログラミングというのがここへ入ってくことで、恐らく塩田先生がおっしゃった問題が生じてくると思います。

○熊谷専門委員 そうしますと、そのプロトコルというのは、細胞の種類とか、培養方法等でない部分を指すわけですか。

○小倉専門参考人 そうです。例えば具体的にいうと、核移植後の活性化までの時間ですとか、そういうところで調整していますので、ですから、ここは例えば再構築の方法でも、核移植のプロトコルでも、そういうことでよろしいのではないかと思います。

○熊谷専門委員 核移植のプロトコルですかね。

○小倉専門参考人 もう少しいい言葉があれば、それでよろしいと思います。

○熊谷専門委員 しかし、プロトコルというと培養方法も含まれますね。

○小倉専門参考人 培養方法は細胞の培養方法です。

○熊谷専門委員 そこは含まれないんですか、その後の話ですか。

○小倉専門参考人 核移植の周辺のプロトコルです。端的に言えば数時間ぐらいのものです。

○熊谷専門委員 そうすると、体細胞クローン動物産出の成功率は、ドナーから出発して、ドナーまたはレシピエント細胞の由来、細胞の培養方法、核移植のもの。

○小倉専門参考人 そうですね。時間的な流れとしては、それが正しくなります。

○熊谷専門委員 プロトコルですかね。

○小倉専門参考人 我々はすぐにプロトコルと言ってしまうんですが、余り片仮名を使わない方がいいかもしれません。

○熊谷専門委員 いいですけども、プロトコルというと何だか方法というよりも方法のごく一部のような気がするわけですけども、核移植の手順になりますか。

○小倉専門参考人 そうですね。手順、手技。

○熊谷専門委員 手技も入るんですね。それはプロトコルでいいですかね。

○早川座長 プロトコルというと、最初のどうやるかという計画のような響きがありますね。実際、どういう手技でやって、どういうふうにするかというのは。

○小倉専門参考人 もう少し狭い意味ですね。

○早川座長 核移植の方法でよろしいですか。

○熊谷専門委員 細胞の由来、細胞の培養方法、培養方法というのは核移植の方法には含まれないわけですね。

○小倉専門参考人 細胞の培養方法は、核移植の何日も前からあります。

○熊谷専門委員 それでは、もう一度読みます。体細胞クローン動物産出の成功率は、ドナーまたはレシピエント細胞の由来、細胞の培養方法、核移植の方法等により影響を受け

ると考えられた。これでいいですね。

○小倉専門参考人 はい。ありがとうございます。

○早川座長 どうぞ。

○小島専門参考人 家畜における繁殖技術の概要の3ページの23行目にも、再構築胚に全能性を獲得させるリプログラミングが必要であり云々という文章を載せているんですが、ここは小倉先生の今のコメントからして、適当ではないのか、これでいいのかというのは、どうでしょうか。ここは問題ないですか。

○小倉専門参考人 ここはよろしいと思います。

○小島専門参考人 ありがとうございます。

○早川座長 核移植の方法というか、先ほど塩田先生は再構築胚のリプログラミングという、つまり再構築胚の作製というか構築法、そういうことと同じ意味ですか。

どうぞ。

○小倉専門参考人 再構築という言葉を使うか。

○早川座長 再構築胚の作製法というのか、核移植の方法というのか。

どうぞ。

○塩田専門参考人 核移植の技術をいろいろ使っている、いろんなやり方があるだろう、時間によって云々という、それは事実ですからいいのですが、再構築胚といった途端に、何を再構築というか、うまくいって最終的にいかないものは本当に再構築なのか。再構築が不十分だからいけないのではないかと、そういうトートロジーになっていきます。ですから、ここで再構築といった限りは後がなかなか難しくなる気がするのです。先ほどの技術的な、少なくとも成功率は核移植の方法云々は正しいと思うんですが、再構築のリプログラミングというのは中身を言い直しているだけで、なかなか理解しづらい気がします。

○早川座長 それでは、今までのとおり、先ほど熊谷先生が読まれたような文章にさせていただきますと思います。

ほかにいかがでしょうか。先ほどの豚との比較のところは、牛なら牛に限定してしまうということでよろしいですか。

○熊谷専門委員 はい。確かに考えて見ますと、全然違う動物ですが、全然違うわけではないけれども、この部分についてはかなり違うわけで、そもそも比較するのがおかしいというのは、的を射ているように思われます。

○早川座長 それでは、そこもそういうふうに修文させていただきますと思います。

ほかにございますでしょうか。いかがでしょうか。

よろしければ、第Ⅲ章の体細胞クローン動物のエピジェネティクス等について、塩田先生からお願いいたします。

○塩田専門参考人 前回よりももう少しわかりやすく、ダブっている部分を除けながらということと、言葉を少し、略を含めて、特に英語の略は要らないのではないかという部分を含めて除かしていただいて、なるべくわかりやすく努力したところです。

前回の説明のときに、私、前後を読み上げずに、概略だけをざっと申し上げましたので、改めて今回のもので最初から読んでまいりたいと思います。

そのことが、以前、エピジェネティクスをわかりにくいといった基かなという反省がございまして、もう一回最初から読み上げながらエピジェネティクスを理解していただいて、クローン動物の発生率の低い問題であるとか、あるいは過大子の問題であるとか、そういうことを御理解いただければと思います。

基本的には、前回申し上げましたように、なぜ効率が悪いのだということの原因が、ゲノムのレベルでわかってきたということになってきます。エピジェネティクスの解析がなかった時代は、通常の発生でございまして、なぜ発生が停止したり、あるいは異常が出てくるんだということはやりようがなかったわけですが、それが今、このレベルでわかってきたことになります。

ですから、エピジェネティクスとは何だということを前提として理解していかないと苦しいことになります。

体細胞クローン動物のエピジェネティクス等について、まず1番です。体細胞クローン動物の発生と分化、通常の交配により得られる受精後の接合子は「全能性(totipotency)」を有する胚になり、数回の分裂を経て、その1つの細胞は、これは受精卵のことですが、最終的には筋肉細胞、脂肪細胞、脳細胞等の多数の異なる細胞へ分化することができ、実際に胚性幹細胞として利用されている。つまり、同じ遺伝子構成を持つ細胞が、必要とされる遺伝子の適切な発現調節を行うことにより、異なる役割や性質を持つ体細胞へと分化し得る。この概念は、近年のエピジェネティクスを含めた発生学研究の進展に伴い、確立されたもので、自然交配、人工授精及びクローン技術のいかんを問わず、発生学の基本的な概念になっている。

したがって、これは昔わからなかったところです。

体細胞クローン技術では、ドナー動物の体細胞（卵子や精子等の生殖細胞以外の細胞、例えば、皮膚や筋肉等の細胞）の核を、核を除いた未受精卵（レシピエント）に移植し、動物によってクローン動物のつくり方が若干異なりまして、電氣的刺激によって核の移植

というよりは細胞を融合させるということをやって、結果的には核移植をやったのと同じことになりますが、融合させて、その後もまた電子的刺激をやって活性化して発生を促します。培養によって、数回の培養分裂を経た後得られる胚盤胞（体細胞クローン胚、再構築胚等と呼ばれている）を別の雌（受胎動物、仮親）の子宮へ移植し、受胎させ、成長した胎子をクローン動物新生子として出生させる。

体細胞クローン動物の産出においては、通常の有性生殖における受精の過程を経ずに、分化した体細胞の核を使用することから、卵は使いますので、体細胞クローン胚を、一度「全能性」を有する状態にリプログラミングする必要があると言われています。

体細胞クローン産出過程において、体細胞クローン胚の「全能性」の獲得が適切に行われない場合には、その後の細胞分化及び組織や器官の形成が適切になされないことが予想され、近年、体細胞クローン動物の発生、分化、発育における異常の原因解明のため、関連分野のエピジェネティクス研究が精力的に行われてきました。本章では、体細胞クローン動物の産出過程で認められる発生や発育の異常とエピジェネティクスな変化との関連に関する現在の知見を以下にまとめてご紹介します。

もう一度、エピジェネティクスの定義です。エピジェネティクスとは「DNA の塩基配列の変化を伴わず、細胞分裂後も継承される、遺伝子機能を研究する学問」として定義されております。

いろいろな訳、あるいは説明の仕方が出てきますが、基本的にはこれが最もシンプルでわかりやすい定義かと思います。

エピジェネティックな制御としては、DNA のメチル化、ヒストンの修飾等が知られています。特に DNA のメチル化は、遺伝子発現と並んで、エピジェネティクス研究の大部分を占めており、遺伝子のエピジェネティックな発現調節において重要な役割を果たしています。

ここに書いてございませんが、なぜ、DNA のメチル化かというと、ある意味では研究が非常に進んでいてやりやすいということがあります。DNA のメチル化の研究側で、ヒストン側の修飾も推測することができる。あるいはそれからヒストン修飾側の研究に更に入っていけるという実験上の流れがございます。

DNA のメチル化は、メチル転移酵素によって、DNA のシトシン塩基の 5 位にメチル基が転移し、5-メチルシトシン塩基が生成される反応である。遺伝子の 5' 上流域にあるグアニン及びシトシン塩基に富む、CG 配列をたくさん含む領域を CpG アイランドと呼びますが、CpG アイランドと呼ばれる配列のシトシン塩基がメチル化され、多くの場合遺伝子の発現

が抑制される。

そこにまた書いてございませぬが、CpG アイランドに限らず、CpG 配列が少ない配列でも CpG がある場合に同じことが起きます。

改めて考えると、CpG アイランドとは言わず、CG 配列のシトシンが、とやっておいた方がいいかもしれません。後でもう一度戻ります。

DNA のメチル化のパターン、メチル化されているか、されていないかということですが、それは筋肉、脂肪、脳などの器官や組織を構成する細胞の種類によって異なります。通常、DNA のメチル化パターンは、細胞分裂によって失われず維持され得ます。され得るということは、しない場合もあるということです。少なくとも哺乳類においては、その生命維持において、遺伝子ごとにメチル化と脱メチル化が適切に行われていることが重要であると考えられています。

例えば着床前のマウス胚（胚盤胞、blastocyst）において、発生において重要と考えられている *Oct-4* 遺伝子のメチル化の状態及び遺伝子発現を調べると、内細胞塊ではほとんどメチル化されておらず、遺伝子の発現が認められますけれども、栄養膜細胞（trophoblast）では高度にメチル化されており、遺伝子の発現は認められない状況になっています。

そういうメカニズムが基になって、発現する、しないが、ゲノム全体で決まっています。

哺乳類の胚の発生及び分化の過程で、ゲノム全域のエピジェネティックな変化が起きます。受精直後に起きますエピジェネティックな変化は、これは論文や説明する方によって異なりますけれども、特に受精直後に起こる場合を着床前のリプログラミングと呼んでいます。

配偶子が形成されるとき、精子や卵子が形成されるときにも、そのような変化はありまして、その場合に配偶子形成のリプログラミングと呼ばれることがあります。

これは、ほかの組織の場合も全部同じようなことが言われまして、脳の形成、心臓の形成、筋肉の形成も同じ意味合いで、リプログラミングという言葉を使う人がおります。

すなわちリプログラミングとは、グローバルなエピジェネティックな変化であると考えられる。グローバルという意味は、ゲノムが巨大な情報を持っていますから、その全体、その中の1つとか2つではなくて全体という意味です。数万個の遺伝子の中のかなりの部分が、メチル化によって発現できたり、できなかったりする。そういうプログラムが形成されていきます。それがもう一度体をつくる状況に戻ることをリプログラミングと呼んでいます。

体細胞クローン技術により得られた胚のリプログラミングと、正常胚におけるリプログラミングとの相違が注目され、数多くの報告がなされているが、そのほとんどは着床前の

リプログラミングに関するものである。

このようなエピジェネティックな調節の不全は、必ずしも体細胞クローン動物に限られるものではなく、他の生殖補助技術によって得られた胚においても認められる。

クローン技術によって得られた胚のリプログラミングの研究が、なぜ着床前なり着床後の早い時期かという、その時期ですと異常が簡単に検出しやすいからという事情があります。逆に発生が進んでいくと、正常なものだけが残っていきますので検出しにくくなる。したがって、論文のトータルの数からいくと、結果的には早い時期の研究が論文としてなりますけれども、後半に行くとなかなか論文にしにくいということが出てきます。

3 番、クローン動物のエピジェネティクス。

以下に、体細胞クローン動物のエピジェネティクスに関する知見について概説いたします。DNA のメチル化、細胞融合から着床前、胚盤胞について。

と読み始めてみると、やはり大変ですね。多少はしよりますか。ポイントだけ申し上げます。

この時期、初期に変わりますということが、各遺伝子について言っている場合もございますし、遺伝子のない部分の繰り返しの配列を使って見ている部分がございます。繰り返しの配列というのは、例えばサテライト領域という言葉が使ってあったり、あるいは方法論によっては何も言わずに DNA のメチル化がとっているようなものがございます。

そして、少なくともそこには異常を見つけることができましたという論文が大方です。異常がなかった場合というのは、逆に言うと論文になかなかならないということが起きます。

胎盤及び胎子については、形態学的に少なくともいろいろな動物で胎盤の大きさが違うのではないかと、普通よりも大きいのではないかと、あるいは胎子が大きいのではないかと、ということがあって、では、その部分の解析をやりましょうということで、それで解析が行われているというバックグラウンドがあります。

そうすると、やはり形態的な異常が出てきている場所につきましては、異常がありますということが、幾つかの遺伝子の領域であり、因果関係としてある遺伝子の領域がそうになっている場合は、どうやら胎子が大きくなっていますね。あるいは胎盤が大きくなっていますね。あるいは細胞の構成が少し違いますねということがわかってきています。

したがって、それは先に形態学的異常をどうやって説明し得るんだということでされた研究がほとんどです。

その後、出生後になります。出生後では、だんだん異常が少なくなっていります。な

ぜかという、異常だった胚は先に発生しなくなっている。あるいは死んでいることになります。発生がどんどん進めば進むほど、正常しか残らないということが起きていきます。それでも出生後に一部の異常はありますということが出てまいります。

その場合、では、どこまで出生後異常なのだという事になりまして、生まれた後すぐに異常がある場合、これはそこで死んでしまうだろうと、あるいは何かの異常でもって、その先に発育がうまくいかなくなるだろうということで、逆に発育がうまくいった場合というのは、なかなかその後の異常を見つけづらくなるわけですが、年齢が進んだ場合に、29 ページの頭の方にございますけれども、23 か月とか 27 か月とか、そこまですと異常をほとんど検出することができなくなるということが起きています。

したがって、ここまでのところでわかることは、少なくともいろいろな異常があって、そのことがエピジェネティックの異常で説明し得るということになります。そのことは、更に、では形態的な異常、機能的な異常がエピジェネティクスとどう関係するのだというのは、結局は遺伝子発現を介します。遺伝子発現の異常は、エピジェネティクスの解析がある前からされています。それがその次の 2 番の遺伝子の発現解析というところで、ここにいろいろな遺伝子の発現の異常があるということが出てきます。

その中には、まだ体細胞ごとに遺伝子のメチル化の状況がいろいろな DNA のメチル化の違いがあるのだということが、まだ一般によくわかってないような時期がありまして、多くの研究では、X 染色体に焦点を当てるとか、あとはインプリント遺伝子に焦点を当てるとか、そういう解析がされています。

そのほかに、幾つかの遺伝子については、ゲノム全体の発現を調べるという方法で、マイクロアレイを使ったような解析がされて、そうすると、幾つかの遺伝子発現については、異常がありますねということがわかって、それはそこに書いてあるように、やはり後の方になるとその異常は検出しにくくなるんですが、そのような部分は、先ほど申し上げましたように、結局はエピジェネティクスの異常で説明されるだろうということになってまいります。

遺伝子発現の異常が着床前の胚、あるいは胚盤胞までのところで解析されており、30 ページに入りますけれども、同様に胎盤、胎子でそのような解析がされています。やはりこの場合も、インプリント遺伝子であるとか、幾つかの遺伝子が前もって異常があるかと予想しながらやっている仕事になります。

出生後の解析も同じようなものですが、この場合も結局、そこに出てくる *Igf* であるとか *H19* というのは、代表的なゲノムインプリント遺伝子と呼ばれる一群の遺伝子でありま

して、そういう遺伝子の異常があった、なかったということになります。あった場合には論文になっておりまして、なかった場合は論文には恐らくありません。

そして、この場合、まとめ方については、豚のデータがあり、牛のデータがあり、マウスのデータがありということで、いろいろ入れ子になっておりますけれども、基本的に遺伝子発現の異常は、やはり機能的な異常の元にはなっている。その元になっている部分は、なぜそうかという、エピジェネティクスの異常によるだろうということになってまいります。

先ほどの熊谷先生の説明のところに出てきた部分で、培養方法なりいろんなことが改善することによって、恐らく成功率も変わるだろうという最後の部分がございましたけれども、どういうことかという、32 ページの上の方にございますけれども、エピジェネティックな変化というのは、いろいろな影響を受けます。培養法 1 つによって影響を受けます。ということがあります。そうすると、どうやって改善していこうかというために、いろいろな方法論をやろうということがありまして、そこにございますのは、細胞周期を考えるとか、ドナーとなる細胞の種類を考える。あるいは融合時の活性化の時間を考えるという、さまざまな工夫がされていて、ある研究機関によると、ほかよりも少し発生率がいいとか、悪いとか、そういう時期がございました。今でもそれはあるかと思います。

少なくともそういう形によって影響はされ得ることでありまして、そういう部分で影響されるというのは、実は核移植に限らず起きますので、通常の胚の発生を、受精卵を含めて考えていくときに、受精卵の異常がエピジェネティックの異常によって起き得るだろうということで、そういうレベルの研究も世間で始まっています。

そういうことを基にして、では、そのクローンの動物が、次に子孫を残すときにどうなるかということで、後代の部分が出てきます。この部分では、32 ページの（4）で一部だけ修正が必要かと思います。21 行目、これらのことから体細胞クローン産出の際のエピジェネティックな変化は可逆的でありとありますけれども、これはちょっと誤解を招く言い方で、それよりは、これらのことから体細胞クローンの次世代以降は、配偶子形成のリプログラミングにより、除去されうると考えられる。というふうにしていきたいと思います。産出の際のエピジェネティックな変化は可逆的というのは、大変わかりづらい表現になっています。

なぜそうかという、発生後うまくいく胚は生き残る。うまくいくという意味は、心臓がちゃんとできる、脳がちゃんとできる、同じく雌であれば卵巣・卵子、雄であれば精巣・精子がちゃんとできるという意味になります。

したがって、後代はその精子とその卵子が使われるわけですから、もしその部分まで異常があつて、次にいくのかというと、場合によっては精子や卵子ができてこないことになります。逆にいうと、精子や卵子ができてきたということは、先ほど修正した部分ですが、配偶子形成のリプログラミングによりというのはそういうことです。それがなかったら配偶子はできてきません。だから、できてきた配偶子を使って、次の世代ができる場合は問題なくなるだろうと考えられます。

そのほかに、エピジェネティック以外で、DNAの変異及び染色体異常、あるいはミトコンドリア異常、テロメア長ということが出てまいります。変異及び染色体異常については、クローンに特有というよりは、いつの場合も起きております。

ミトコンドリアについては、細胞融合を基にして核移植をしている家畜の場合に、ドナーとなった細胞由来のミトコンドリアがたくさんあるということで、それが果たして卵にあったミトコンドリアと、どれぐらい競合し得る、あるいは混ざることがいいのか悪いのか、そういう議論がありまして、結果としては、混ざっている、つまりヘテロプラスミーの頻度は、組織によって若干は残っていることになります。そのことが悪いのか、いいのかというと、これは大変わからないといえますか、恐らく悪いでもいいでもなくて、これも個体のレベルでそのことが影響するんだとしたら、発生しなくなるということが起きるので問題ないと考えています。

最後のテロメアの長さですが、これは最初に出した報告の中で、34 ページの 4 行目から 9 行目までですが、ドリーで最初にこういう報告がなされました。この時期に、そういうことがあるのだというふうにして、センセーショナルになったのですが、ほかのクローン動物で見るとそうでもない。改めてテロメアの専門家がドリーの解析のデータを見たときに、そういうけれども、ここでいっている長さというのは、短いというよりは、ばらつきの範囲だねというコメントを出しております。実際は、テロメアの長さというのは、細胞によって極めてまちまちでございまして、それから胚が発生したということは、生殖細胞のレベルやどこかの時点では、1 回テロメアの長さが伸びているということがないと、途中で発生がうまくいかなることがわかります。だから、少なくともこのレベルで、ドリーの解析がこうであったから、テロメアがクローンは異常だということにはならず、これは各論のいろんなことがあつて、そうなるのもあるし、そうならないのもあるということになってきます。

多くの実験で出てきた動物で調べていったときに、それほど変わらないではないかと、どうもドリーをつくったときの、あの論文のデータはおかしいのではないかという意味合い

のことが出てきます。

ということで、あとはまとめてございますが、まとめのところで、以前よりももう少しわかりやすく、短くした経過がございまして、その中でもう一か所訂正させていただけるとありがたいのですが、35 ページの 13 行目、多くの場合、体細胞クローン動物において、エピジェネティック制御が完全に卵型と書いてありますが、ここを受精卵型に変えた方がいいと思います。ここで言っているのは受精卵の意味です。受精卵型に行われない場合が多い。ここだけもう一度、誤解を避けるためにまとめ全体を読み上げさせていただきます。

体細胞クローン動物のエピジェネティック等のまとめ。

同一の遺伝子構成をもつ細胞は、エピジェネティックな変化に基づき、必要とされる遺伝子の適切な発現調節を行い、種々の機能や性質を有する体細胞へと分化することができる。同じく、体細胞に限らず、受精卵は生殖細胞へも分化します。ですから、先ほどの後代の問題が解決するわけです。

1. ～ 4. で述べたように、体細胞クローン動物の産出に至る種々の過程に関するエピジェネティクス研究によって、通常の受精を介した動物の産出との間に、エピジェネティックな変化や遺伝子発現プロファイルの違いがあることが数多く報告されている。

通常、分化の進んだ体細胞は、既定外の細胞に分化しないように制御されている。そのメカニズムがエピジェネティックです。体細胞を利用する体細胞クローン動物の産出においては、再構築された胚においてリプログラミングがうまく進むことが、その後の体細胞クローン胚の発生と胎児の正常な発育に重要であると考えられている。ここは、胎児がいいのか胎子がいいのか、統一すべきですね。

しかし、多くの場合、体細胞クローン動物においてはエピジェネティック制御が完全に受精卵型に行われない場合が多く（すなわち、体細胞側の正常なエピジェネティクス制御が強いため）、つまり核側の方が持ち越されるからということです。発生がうまくいかず、正常な出産に至らないことが多い。即ち、体細胞クローン動物産出の成功率が低いことの原因の一つとして、ドナー細胞の核のリプログラミングが、受精卵における精子由来の核のリプログラミングの場合のようにうまく進まないことが挙げられている。

しかし、健常に発育したクローン動物ではエピジェネティックな変化の違いは少ない。また、そのような体細胞クローン動物に、エピジェネティックな変化の違いが一部残っている場合があるが、その相違は個体間で異なり、殆どの表現型は正常である。この場合、エピジェネティックな変化の違いが残っているにせよ、遺伝子発現に影響を与えないゲノム領域であると考えられる。

これは先ほど申し上げましたように、遺伝子の乗っていないところ、サテライト領域を含めて、そこで残っていたとしても、恐らく影響はないのではないかと考えられるという意味です。ゲノムの中では、遺伝子のない部分が圧倒的に多いということを考えると、このことはありそうです。

このように、エピジェネティックな変化の制御が適正に行われないことが、体細胞クローン動物における発生と分化が適正に行われないことの主な原因と考えられる。

エピジェネティックな変化の制御の異常は体細胞クローン動物に限ったことではなく、自然交配や人工受精も含めて、全ての生殖過程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における人工的な生殖では、その頻度も高い。

体細胞クローン動物はドナー動物とゲノム DNA の塩基配列が同一であり、体細胞クローン動物においても、DNA の突然変異の可能性が考えられるが、体細胞クローン動物の産出過程では、遺伝子組換え操作は行われていないことから、自然発生的に生じる DNA の突然変異は、通常の繁殖技術において生じるものと同様であると考えられる。いくつかの報告においても、DNA の突然変異及び染色体異常については、検出されていないか、受精を介した従来の繁殖の場合と差はなかったとされている。

体細胞クローン動物では、理論上、核と細胞質のミトコンドリア DNA が混在する（ヘテロプラスミー）。現在のところ、核移植に起因するヘテロプラスミーが、個体発生に有害であることを示す明確な証拠はない。

テロメア長については、多くの研究の結果、テロメアの長さは、個体により様々であり、細胞によってはテロメアの長さが回復することが示されている。従って、体細胞クローン技術の開発当初に懸念された「体細胞クローン動物のテロメア長が特に短い」ということはないと考えられる。

体細胞クローン動物の後代では、両親（クローン動物）に残存しうるすべてのエピジェネティックな変化の違いは、受精を介した従来の繁殖の場合と同様に、細胞の核が生殖細胞系列を経る時にリプログラミングされると考えられる。されない場合は生殖細胞ができません。そのため、体細胞クローン動物の後代におけるエピジェネティックな制御は、受精を介した従来の繁殖技術によって得られた産子と同様であると考えられる。

少し長くなりまして、申し訳ありませんでしたが、以上です。

○早川座長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明、あるいは資料につきまして、御意見、御質問がございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。小倉先生、よろしいでしょうか。

○小倉専門参考人 細かい点だけですので、後ほど塩田先生と確認します。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。熊谷先生、よろしゅうございますか。

○熊谷専門委員 まとめの 35 ページの上から 4 つの目パラグラフの「しかし」というところが結構重要に思われるわけですがけれども、健常に発育したクローン動物ではエピジェネティックな変化の違いは少ない。そのような体細胞クローン動物に、エピジェネティックな変化の違いが一部残っている場合があるが、その相違は個体間で異なり、ほとんどの表現型は正常である。この場合に、変化の違いが残っていた場合にも、遺伝子発現に影響を与えないゲノム領域にその違いがほとんど集中している。大部分、影響を与えないゲノム領域であると考えられているという意味合いですかね。

エピジェネティックな変化の違いが残っているにせよ、それらの変化の違いは、大部分がゲノム領域であると。

○塩田専門参考人 量からするとそれは多いと思いますけれども、ここで言いたいことは、遺伝子発現に影響を与えないゲノム領域である場合と、その遺伝子が影響を受けたとしても、影響を受けない部分、遺伝子が全部生きる上に要るかということ、必ずしもそうじゃないですね。例えば体重が人によって違いますけれども、ある人はコレステロール値が高い、ある人はそうではない、むしろどちらがいいのかいろいろ議論はありますけれども、そうするとそういう遺伝子が違っていても、発現が違っていてもということはあるから、必ずしも遺伝子領域であるかないということ以外に、もう一つ加えるとすると、あるいはその遺伝子が生存なり形質に特に悪い影響を与えることはない場合だと思います。

○熊谷専門委員 場合が大部分であると。

○塩田専門参考人 というか、そう考えると、逆にいうとそこで異常があつて死んでしまう、あるいは何らかの形態的、機能的異常があつた場合、私たちは気がつくと思います。逆にいうと、気が付かないからそう考えざるを得ないと。

○熊谷専門委員 恐らく遺伝子発現に影響を与えないゲノム領域、大部分という量的な表現がすごく難しいんですけども、少なくともすべてでないことはたしかですね。

○塩田専門参考人 もう一つは、その前にありますけれども、クローンによって同じじゃないのです。場合によって、この個体はこうだ、この個体はこうだ、ですから、量的なことをいうときに大変やっかいで、今、熊谷先生が言われている大部分といったときに、何を分母として大部分と言っておられるか。

動物個体によって違うのです。生まれてきたものは、そうやって問題がなくてソーティングされて生まれてきているけれども、初期胚を含めて早い時期はたくさん異常があるの

で、それは淘汰されているのです。それがクローン動物で発生が少ない理由なんです。

逆に生まれてきた場合は、それがあって生まれてきたのだったら、淘汰された理由はそのうちではないのではないかとということになりますので、実際、遺伝子発現の重要な部分がエピジェネティックの異常のある場合というのは、やはりこれは発生しようがないことになりますので、あるいは細胞の分化が起きないことになりますので、そうすると、例えば心臓の異常が出るとか、肺の異常が出るとか、いろいろな異常が出てきて、通常の体をつくるにはしんどくなることになると思います。

ですから、この場合は先ほど申し上げましたように、遺伝子発現に影響を与えないゲノム領域である、あるいは遺伝子が生存なり正常性に影響を与えない遺伝子であるということになると思います。その様子は、個体によって随分違います。

○早川座長　ということで、よろしいでしょうか。つまり大部分にしてしまいますと、あとの一部はどうなるんだという話になってしまって、その一部はあたかも致命的というか、よろしくない、非常に大きな原因になるような余地が残されていることになるんですが、今の塩田先生の御説明で、ゲノム領域だけではない、あるいはということを少し添えていただいて、ここは修文していただければと思います。

ほかにいかがでしょうか。

澤田先生、何か、よろしいですか。

○澤田専門委員　結構です。

○早川座長　小島先生、何か、よろしいですか。

○小島専門参考人　結構です。

○早川座長　ほかによろしいでしょうか。非常に難しい題材を、非常にわかりやすくまとめていただきまして、大変御苦労されたと思いますが、どうもありがとうございました。

どうぞ。

○塩田専門参考人　さっきの 25 ページの 39 行目のところですが、CpG がたくさんある場所も、少ない場所もということで、ここの表現を変えまして、グアニン及びシトシン塩基の配列が続く CG の領域なのです。だから、グアニン及びシトシン塩基配列を CG 配列と呼んでいるんですが、普通の場合、CpG と書いたら、専門家の中ではこの方がわかるんですが、わかりづらいと思うので、C と G が並んだ配列、グアニン、シトシンが並んだ配列という意味ですので、グアニン及びシトシン（CG 配列）とやった方がいいと思います。CG が多い場合、少ない場合、両方ございます。特にここで CpG アイランドだけではないと思います。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

それでは、全体として何か追加でコメント、御質問、どうぞ。

○小島専門参考人 ちょっと訂正なんですけれども、私が発表したところの２ページの３３行目の頭数、１万６,１５５頭が全体の約０.６％、それと３ページの６行目の２３８頭が全体の約０.１％ということで、見上委員長の方から２,３０８頭は６倍しても１万６,１５５頭にならないという御指摘がありまして、それでもう一度元の、２００５年度に生まれた頭数全体から計算しましたら、２,３０８頭が０.０８％なんです。それで四捨五入して０.１％になっているということで、全体の約０.１％を０.０８％に変えていただいた方が正確かと思います。

○早川座長 それでは、そのようにさせていただきます。

ほかにいかがでしょうか。

それでは、おおむね今回のこの案につきましては、御議論を尽くしていただいたと思いますので、この案を当小グループの検討結果としてワーキンググループに報告いたしたいと思います。先ほど小倉先生もおっしゃいましたけれども、幾つか細かいところについて、少しまだあるということでございますが、それにつきましては塩田先生と御相談いただいて、事務局にお伝えいただければと思います。

修正箇所の最終的な確認は、座長一任ということにさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○早川座長 それでは、これで無事小グループの案は作成できたということでございます。

議題２のその他でございますが、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います。どうもありがとうございました。