

令和8年3月25日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学
公益財団法人放射線影響研究所

クローン動物からクローンを作ることには限界が！ ー哺乳類がクローン生殖できない理由が明らかにー

【本研究のポイント】

- クローン動物には交配で生まれる個体より3倍高い突然変異が生じていた
- 再クローニングを続けると有害突然変異が蓄積し、やがて限界が来てしまう
- 哺乳類は種を維持するために有性生殖を選択した

山梨大学と放射線影響研究所は、1匹のマウスの体細胞からクローンマウスを作り、そのクローンマウスの体細胞からクローンマウスを作る「連続核移植（再クローニング（注1）」を20年間続けました。当初、再クローニングは無限に続けられると考えていましたが、突然変異の蓄積により出産成績は徐々に低下し、58世代目で再クローニングの限界がきてしまいました。これは、山梨大学発生活工学研究センターの若山清香准教授、若山照彦教授（同センター長）、放射線影響研究所分子生物科学部の内村有邦副部長らとの共同研究による成果です。

哺乳動物のクローン技術は、優良家畜の大量生産や絶滅危惧種の保全、不妊動物からの子孫作出など人類の未来のための重要な技術になると考えられています（注2）。しかし、現在の技術では1度により出せるクローン動物の数は限られているうえ、ドナーやクローン動物が死ぬとその遺伝情報は失われてしまいます。そのため、永続的に貴重な動物を維持し続けるには、クローン動物から再びクローン動物を作り出す再クローニングが必要です。そこで研究グループは再クローニングが無限に可能なのか調べるため、2005年から再クローニングの実験を開始しました。

その結果、実験開始後26世代までのクローンの成功率は徐々に高くなったのですが、その後低下し始め、58世代目が最後になってしまいました。この原因を明らかにするため再クローンマウスの全ゲノム配列を調べたところ、クローンマウスは普通の交配で生まれるマウスに比べ、突然変異の発生頻度が3倍高いことが分かりました。しかも世代を重ねるにつれて、生命に深刻な影響を与える「重い突然変異」が増えていくことも明らかになりました。

これまでクローン動物のDNAはドナーと完全に同じであり、再クローニングは無限に続けられると考えられていましたが、本研究により、すくなくとも現在の核移植技術では自然交配よりも高頻度にDNA変異が生じるため、再クローニングには限界があることが示されました。

本成果は2026年3月25日午前1時（日本時間）に『Nature communications』に掲載されました。また、本誌のハイライトに選ばれ、雑誌側からも世界に向けたプレスリリースが行われました。

1. 背景

これまで人類は効率よい食糧生産のために、偶然生まれてくる優秀な個体を選抜し、数百年かけて品種改良を行ってきました。一方、クローン技術を用いると、優秀な個体とまったく同じ形質を持つ個体を短時間で、しかも大量に作り出すことができるようになると考えられています。また、老齢や事故で不妊になった動物から子供を作ることや、絶滅危惧種を救済することも可能になります(注3)。我々は16年間も冷凍庫で保存されていた死体からクローンを作ること的成功しており、将来的には永久凍土から発掘された絶滅動物のクローンも可能になるかもしれません(注4)。

しかしドナー(元の個体)の細胞を使い切ってしまったら、もうその個体のクローンは作れません。そこで私たちは、重要な個体から“いつまでもクローンを作り続けられるようにする”ために、「再クローニング技術」(図1)を開発しました。この技術を用いれば、クローン動物の体細胞からクローン個体を作ることができるため、理論上永久にクローンを作り続けられる可能性があります。



図1. 再クローニング技術 ドナーマウスからクローンを作り、そのクローンの体細胞から次の世代のクローンを作る。これを繰り返す。

しかし、再クローニング技術には1つの大きな懸念がありました。たとえばコピー機で絵をコピーすると、わずかに絵の画質が悪くなります。

そのコピーされた絵を再びコピーすると画質はさらに悪化し、これを何度も繰り返すとやがて元の絵から大きくかけ離れてしまいます。もし動物のクローン技術でも同じことが起こるとしたら、再クローニングを繰り返すたびにクローン動物の質(たとえば健康や寿命)が悪化してしまう可能性があります(注5)。そこで我々は再クローニングが可能なのか調べるため、1匹のドナーマウスからクローンマウスを作り、そのクローンマウスから次の世代のクローンマウスを作ることを20年間にわたり繰り返してみました。

2. 研究方法

2005年に1匹のメスマウスをドナーとして選び、体細胞(卵丘細胞:注6)を採取しました。この細胞から核移植技術によりクローンマウスを作出し、これを第1世代としました。約3か月後、大人に成長したクローンマウスから卵丘細胞を取り出して再クローニングを行い、第2世代の再クローンマウスを作出しました。以降同様に3-4か月ごとに再クローニングを繰り返し、再クローンマウスの成功率や出生時の体重の推移などを明らかにしました。生まれた再クローンマウスについては、遺伝子発現やクローン動物特有の症状、寿命などを調べました。また、様々な世代の再クローンマウスについて全ゲノム配列解析(注7)を行い、突然変異の発生数、規模、そして有害性を明らかにしました。最後に再クローンマウスをオスと交配して生殖能力を調べました。

3. 結果

実験は2005年から2025年までの約20年間続けられ、最初の1匹のドナーマウスから合計1206匹のクローンマウスが生まれました。再クローンマウスの成功率は、世代ごとにばらつきが大きいものの、第1世代の7.4%から徐々に高くなり、26世代目には15.5%に達しました(図2)。とこ

ろがこの世代以降、クローンの出産成績は徐々に低下しはじめ、58 世代目の成功率は 0.6%まで低下してしまいました。生まれた 58 世代目の再クローンマウスは生後数日以内に死亡してしまい、この世代が最後となりました。

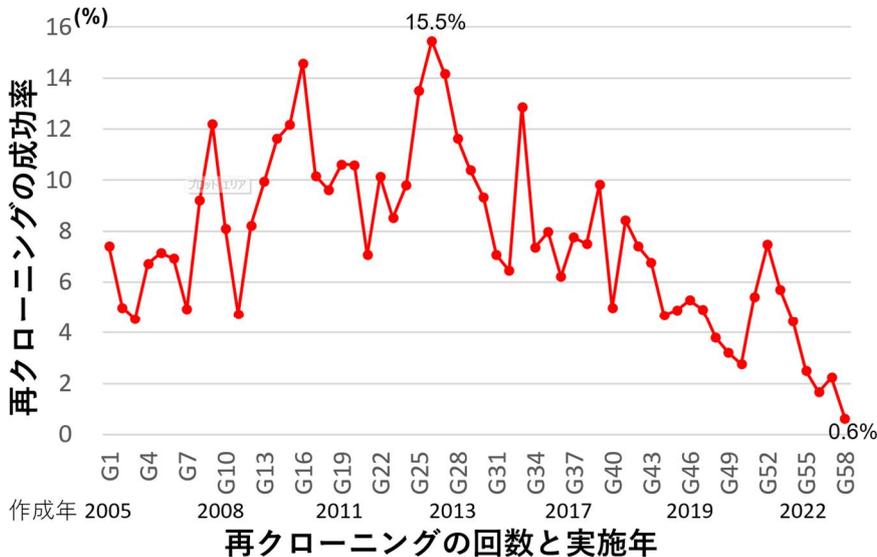


図2. 再クローニングの成功率 成功率は26世代目まで高くなる傾向を示していたが、それ以降は低下し続け、58世代目が最後となった。

生まれた再クローンマウスは、どの世代でも外見に異常はなく健康で、寿命も短くなることはありませんでした。また、クローンの初期胚を用いた網羅的遺伝子発現解析でも、普通の受精卵、第一世代のクローン胚、および51 世代目のクローン胚の間で、遺伝子発現パターンに違いは見つかりませんでした。

そこで、様々な世代から再クローンマウスを合計 10 匹選び、全ゲノム配列を調べてみました

比較対象は、自然交配を 60 世代繰り返したマウスで行いました。すると驚いたことに、クローンマウスには自然交配で生まれてくるマウスより 3~4 倍の高頻度で突然変異が生じていることが明らかとなりました。詳しく解析したところ、再クローンの成功率が低下し始めた 27 世代目以降に、マウスの生存に影響を与えかねない大規模かつ有害な突然変異が増えたことが分かりました。たとえば 45 世代目の再クローンマウスには 7 番と 9 番の染色体間で転座が検出され、57 世代目の再クローンマウスには、それに加え 12 番と 16 番の染色体間での転座が検出されました (図3)。また、X 染色体の 1 本が完全に失われていました。そしてクローンの場合、一度生じた変異はすべて次世代に伝わってしまうため、それらの変異は世代が進むごとに蓄積されていきます。ただ、普通のマウスで見つかる変異はホモ接合が多いのに対して (図4の右側)、再クローンマウスの変異の大部分はヘテロ接合でした (図4の左側)。

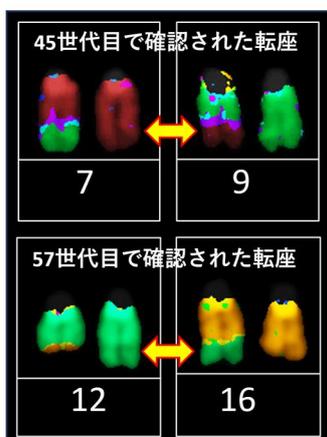


図3. 再クローンマウスの染色体 異常が蓄積していく

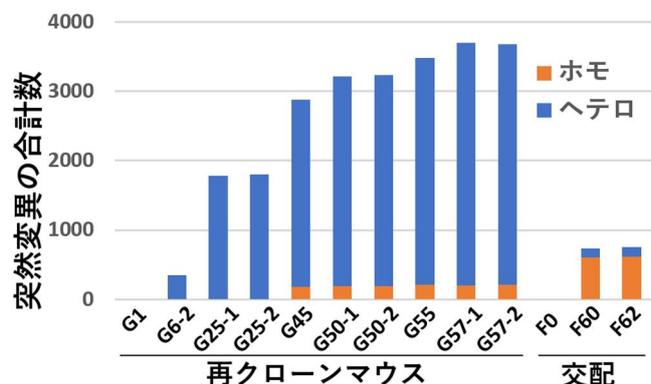


図4. 再クローンマウスと交配で生まれたマウスに生じた突然変異数 再クローンマウスには交配で生まれたマウスよりはるかに多くの突然変異が生じ、その多くはヘテロ接合だった。

そのため、これだけ多くの大規模かつ有害な変異が生じているにもかかわらず、再クローンマウスは健康だったのだと思われます。しかし 57 世代の再クローンマウスには、同一部位に 2 回変異が起こりホモ接合化してしまった有害変異も見つかっています。おそらくこれらの変異の蓄積が、58 世代目でクローンマウスが生存できる閾値を超えてしまったため、再クローニングを継続できなくなったのではないかと考えています。

最後に、再クローンマウスをオスと交配して、生殖能力が正常か調べました。すると 20 世代目までは自然交配のマウスと同じように一度の出産で約 10 匹の赤ちゃんを産みましたが、50 世代目

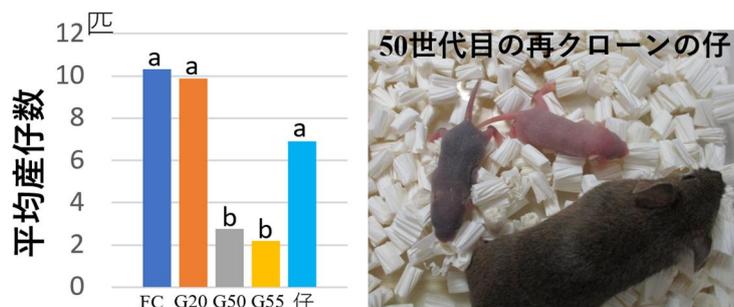


図 5. 自然交配による産仔数 FC:受精卵由来のマウス。G20:20世代目、G50:50世代目、G55:55世代目の再クローンマウス。仔:再クローンから生まれた仔同士を交配。仔の産仔数は回復した。

以降の再クローンマウスは、妊娠はできるのですが、わずか数匹しか赤ちゃんを産むことができませんでした(図5)。この原因は、再クローニングで生じたヘテロ接合の有害変異が、次世代でホモ化(顕在化)してしまったためだと思われます。しかし、その子供同士を交配すると有害変異の一部は取り除かれ、産仔数は正常に近づきました(図5のグラフの「仔」)。

4. 今回の発見について

哺乳類はほかの生物と違い有性生殖でしか子供を作ることができませんが、その進化的理由はわかっていませんでした。これを説明する現在主流の考え方は、種が存続するためには有性生殖により進化し続けなければならない、という「赤の女王仮説」(注8)です。しかし今回の研究から、有性生殖はクローン生殖で生じる有害変異を取り除くために必要、ということが分かり、ミュラーのラチェット理論(注9)のほうが正しいことを実験で証明することができました。

一方、再クローニングにより無限に個体を増やすことができる可能性については残念な結果となりました。1997年に哺乳類のクローンが誕生して以来、クローン技術は農業、再生医療、地球の希少遺伝資源の宇宙保存(注10)など多様な分野への応用が期待されてきましたが、今回の発見により、現在のクローン技術では再クローニングに限界があることが示されたのです。今後人類がクローン技術を利用するためには、クローンに関してより深い理解が必要であり、有害な変異を引き起こさない安全な核移植技術の開発が必要です。

謝辞 この研究は科学研究費助成事業、高橋産業経済研究助成金、浅田生殖医学研究助成金、キャンノン財団研究助成金などで実施されました。

原論文情報

掲載誌: Nature communications

タイトル: Limitations of serial cloning in mammals

著者名: Sayaka Wakayama¹, Daiyu Ito², Rei Inoue², Masatoshi Ooga³, Masaaki Toshishige⁴,

Yasunari Satoh⁴, Hirosuke Shiura², Takashi Kohda², Arikuni Uchimura⁴,
Teruhiko Wakayama¹

所属：1. 山梨大学発生工学研究センター、2. 山梨大学生命環境学部生命工学科、3. 麻布大学獣医学部応用生命科学科、4. 放射線影響研究所分子生物科学部、

DOI: 10.1038/s41467-026-69765-7

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-026-69765-7>

<補足説明>

注1. 連続核移植（再クローニング）

普通のマウス（ドナー）の体細胞からクローンマウスを作り、そのクローンマウスを次の世代のドナーとして用いて、さらにクローンマウスを作り出す技術。この技術が確立されれば、ドナー動物が持つ特性や有用性を無限に利用できるようになり、畜産分野では優れた家畜を安定的かつ大量に生産することへの応用が期待できます。当初、再クローニングは非常に難しく、どの動物種でも数世代までしか再クローンを作ることができませんでした。しかし、改良したクローン技術を用いることで、再クローンを理論上無限に繰り返せる可能性があると私たちは以前に報告しています。

https://www.riken.jp/press/2013/20130308_1/

注2. 体細胞クローン動物

哺乳類で初めて体細胞クローンとして誕生したのは、1997年にスコットランドの研究所で作られた羊「ドリー」です。それまで哺乳類のクローン作製は不可能と考えられていたため、この成果は世界中に大きな衝撃を与えました。しかし、羊のような大型動物は実験や飼育の負担が大きく、研究を加速することが可能な小型実験動物マウスでの成功が強く望まれていました。こうした中、山梨大学の若山照彦（当時ハワイ大学）は、1998年に世界で初めて体細胞クローンマウスの作出に成功し、その成果はNature誌の表紙を飾りました。この成功をきっかけに、マウスを用いたクローン技術の研究が世界各地で進み、クローン誕生のメカニズム解明や技術改良が飛躍的に発展することになります。このとき誕生した世界初のクローンマウス「キュムリーナ」は、科学史に残る重要な成果と認められ、現在はスミソニアン博物館に剥製が収蔵されています。

<https://americanhistory.si.edu/press/releases/cumulina>

<https://abc.yamanashi.ac.jp/LSHP/smithsonian.pdf>

注3. 老齢や病気で不妊になった個体や絶滅危惧種から体を傷つけずに子孫を作る技術

ケガや老化、あるいは遺伝的な理由によって生殖細胞を完全に失っている動物は、従来の技術では子どもを持つことができません。しかし、クローン技術を利用すれば、そうした動物の体細胞からクローン個体を作り、そのクローン同士を交配させて次世代を生み出すことが可能になります。

http://www.cdb.riken.jp/jp/04_news/articles/041223_wakayama_pnas.html

また、マウスの尿から細胞を回収し、それを用いてクローンマウスを作り出すこともできます。この方法を用いれば動物の体を傷つけることなく体細胞を採取できクローンを作製できるため、絶滅危惧種の保全に大きく貢献できる可能性があります。この画期的な成果は広く注目され、新幹線

の電光掲示板でもニュースとして紹介されました。

<https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2016/04/20160329.pdf>

注 4. 16 年間冷凍庫で保存されていたマウスの死体からクローンマウスの作出に成功

当時、クローン動物は生きた細胞からしか作ることが出来ませんでした。しかし本研究では、-30℃の冷凍庫で 16 年間凍結保存されていたマウスの死骸の死んだ細胞からクローンを作ることによって初めて成功し、絶滅動物の復活も夢ではない、という可能性を示しました。

http://www.cdb.riken.jp/jp/04_news/articles/pdf/08/081104_frozen.pdf

注 5. 再クローニングの危険性

クローン動物からクローン動物を作る再クローニングを何世代も続けると、複製の過程で生じた異常が蓄積し、やがて異常個体が生まれてしまう・・・[ルパン三世 ルパン VS 複製人間 - Wikipedia](#) これは SF 映画の中での話ですが、再クローニングを繰り返すと複製異常が生じる、という危険性を最初に示したものです。しかし、当時 (1978 年) はまだ哺乳類のクローンには成功しておらず、そのような複製異常が本当に起こるのか科学的に検証することはできませんでした。

注 6. 卵丘細胞

卵子の成長を助けるための体細胞で、卵子が成熟し排卵されるときと一緒に排出される。卵子の採取と同時に入手できる便利な体細胞のため、クローン動物の研究ではよく使われる。世界初のクローンマウスも卵丘細胞から作られた。

注 7. 全ゲノム配列解析

全ゲノム配列解析 (WGS) は、生物の全 DNA 配列を決定する技術であり、遺伝子の位置や変異を特定することを目的としています。この解析は、疾病の原因を同定し、個別化医療や精密医療における治療戦略を立案する上で重要です。

注 8. 赤の女王仮説

進化および生殖における有性生殖の利点について Valen, LV によって提唱された仮説。さまざまな環境変化の下で種が存続するためには常に進化し続けなければならない、そのためには有性生殖 (交配で新しい形質を取り込むこと) が必要である、という仮説。「赤の女王」とはルイス・キャロルの小説『鏡の国のアリス』に登場する人物で、彼女が作中で発した「その場にとどまるためには、全力で走り続けなければならない」という台詞から、その生物種が生き残るためには進化し続けなければならないことの比喩として用いられている。

注 9. ミュラーのラチェット理論

ミュラー (Muller HJ) は、無性生殖やクローン生殖など遺伝子の組み換えがない生殖方法の場合、不可逆的な有害突然変異が蓄積し、やがてそれらの種は絶滅してしまうが、有性生殖は交配により有害突然変異を排除することができるため種を維持できる、という可能性を理論的に説明した。

ラケットとは、動作方向を一方に制限するために用いられる機構のこと。

注10. 遺伝資源の宇宙保存

山梨大学の研究グループは、地球上のすべての遺伝資源を月の地下で永久保存する構想を提唱しており、その実現に向けて、国際宇宙ステーションで精子を保存する実験などを実際に行っています。当グループが開発した、精子や体細胞をフリーズドライ化して保存する技術を用いれば、保存サンプルの重量が大幅に軽くなるため、ロケットでの運搬コストを大きく削減できます。この技術を使って月で遺伝資源の保存が可能になれば、地球規模の大震災や災害が発生しても影響を受けず、地球上の遺伝資源を永久的に守ることができるでしょう。

<https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2021/06/20210607pr.pdf>

<https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2022/06/20220630pr.pdf>

<https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2023/10/20231028pr.pdf>

(注) カラー写真等をご入用の方は下記広報担当までお知らせください。

(研究に関する問い合わせ先)

山梨大学 発生工学研究センター (核移植など)

准教授 若山 清香 sayakaw@yamanashi.ac.jp

教授 若山 照彦 twakayama@yamanashi.ac.jp

TEL : 055-220-8826 FAX : 055-220-8827

URL: <https://abc.yamanashi.ac.jp/LSHP/index.html>

放射線影響研究所 分子生物科学部 (全ゲノム配列解析など)

副部長 内村有邦 uchimura@rerf.or.jp

(広報に関する問い合わせ先)

山梨大学 総務企画部総務課広報・渉外室

TEL : 055-220-8005, 8006

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp

放射線影響研究所 事務局広報出版室

TEL : 082-261-3131 (代表)

E-mail : research-info@rerf.or.jp