

## 免疫不全マウスを基盤としたヒト化肝臓マウスの開発

研究部門 部門長

末水 洋志

【要旨】 創薬において医薬候補化合物の薬物代謝や安全性評価には実験動物やヒト肝細胞を用いられることが多い。肝臓の大部分がヒト肝細胞で置換されたヒト肝キメラマウスは従来の実験動物よりもヒトに近いモデルになることを目指して開発された実験動物である。最初の報告から10年以上が経過し、現在では第二世代型ヒト化肝臓マウスが活躍している。このマウスではヒト肝細胞置換率が95%以上となり、その持続期間も大幅に延長した。しかし、僅かながら残存する宿主マウス肝細胞が時として問題視されることもある。最新型のヒト化肝臓マウスでは主要な薬物代謝反応に必須の“電子”の供給を担う Cytochrome P450 reductase (*Por*) 遺伝子が宿主マウスの肝臓でのみ欠損し、マウス全薬物代謝酵素活性が低下する特徴を持っている。また、近年では実験動物モデルとして開発したヒト化肝臓マウスの肝臓から、新鮮なヒト肝細胞を取り出して様々な *in vitro* 実験モデルの構築にも取り組んでいる。

## 次世代ヒト化マウスを用いたヒト免疫疾患モデルマウスの開発

ヒト疾患モデル研究室 室長

伊藤 亮治

【要旨】 ヒト免疫細胞が生着したヒト化マウスは、昨今の医学、創薬研究においてその需要が急速に増加しており、より有用なモデルの開発が世界中で進められている。実中研では2000年代前半から重度免疫不全 NOG マウスをベースとした免疫系ヒト化マウスの作製に着手し、現在までに様々なヒト疾患モデルマウスを開発してきた。特に近年はNOGマウスへヒトサイトカイン遺伝子を導入することにより、多様なヒト免疫細胞が分化する次世代ヒト化マウスの作製に注力し、これらを用いてヒト免疫細胞を介したアレルギー、喘息、感染症などの病態を再現できるヒト免疫疾患モデルの開発に取り組んできた。本講演では、これら次世代ヒト化マウスを用いたヒト免疫疾患モデルマウスについて紹介し、前臨床モデルとしての応用研究や限界について概説する。

## ヒト化マウスの抗腫瘍免疫への応用

実験動物基礎研究部 部長  
高橋武司

**【要旨】** 免疫不全マウスの体内にヒト血液・免疫系を再構築するヒト化マウス技術によりヒト細胞の生体内での機能を研究することが可能になりつつある。我々はNOGマウスのIgG受容体遺伝子(FcγRs)を破壊したNOG-FcγRKOマウスの樹立を報告した。このマウスをヒト造血幹細胞移植によりヒト化すると、いくつかのがん細胞株では担がん後に、抗PD-1抗体を投与すると有効な腫瘍拒絶を誘導できた。このような拒絶腫瘍内には大量のヒトT細胞の浸潤が確認できた。一方、このような拒絶反応はNOGマウスにおいては誘導できなかった。また様々なヒトサイトカイン(IL3/GM-CSF, IL-6, IL-34など)を発現させたヒト化マウスに担がんした際の腫瘍内のヒトマクロファージの性質を比較し、どのような微小環境の性質を持つのかをscRNAseqを用いて解析している。これらのヒト化マウスの開発は新しい抗がん剤開発のために有用なモデルとなると考えられる。

## 多様化する腫瘍領域研究に向けた腫瘍モデル系構築への取り組み

トランスレーショナルリサーチ部門 部門長  
鈴木 雅実

**【要旨】** 癌領域創薬研究では、細胞障害性抗がん剤から分子標的抗がん剤への移行に伴い、非臨床腫瘍モデルに求められる要件が変化している。すなわち、腫瘍細胞の恒常的な増殖を維持したモデル系から、腫瘍の多様性・複雑性を反映し、臨床に近い状態で標的分子を発現するモデル系へと変化している。近年、本要件を満たすひとつのモデル系として Patient-derived xenograft (PDX)が、重要な研究ツールとして活用されている。PDXでは、NOGマウスなど免疫不全マウスへの皮下移植系が汎用されているが、皮下移植モデルではいわゆるがん微小環境の研究に限界があることが知られている。実中研では、PDXなどのヒト由来腫瘍組織と、開発・保有する次世代NOGマウスをはじめとする様々なマウスを利用したモデル系の構築を試みている。がん微小環境へのアプローチとしては、腫瘍の発生臓器・組織への移植(同所移植)と、ヒト免疫系を移入したヒト化マウスを組み合わせたモデルの検討を進めている。また、臨床的に課題となっている drug-tolerant persister (DTP)細胞の研究に向け、腫瘍移植マウスへの細胞障害性抗がん剤の反復投与によりDTP細胞を誘導するモデルも検討している。これら、実中研での新規腫瘍モデル系構築への取り組みを紹介する。