

# ヒト化マウスについて

公益財団法人実験動物中央研究所 動物資源技術センター

高橋 利一

重度免疫不全マウスに対しヒト細胞・組織を生着させた「ヒト化マウス」は、マウスの体内において移入したヒト細胞・組織が機能することで、よりヒトへの外挿性が高い動物実験の評価系を構築することが出来る。我々は1970年代より免疫不全マウス開発改良に取り組んでおり、2002年に樹立した重度免疫不全NOGマウス<sup>1)</sup>は、これまで不可能であった初代ヒト細胞の移入に対して高い生着性を示し<sup>2)</sup>ヒト患者由来腫瘍を移植したPDX (Patient Derived Xenograft) モデルとして抗がん剤の研究開発に利用されてきた。また、ヒト造血幹細胞の移入では末梢でヒトのT細胞とB細胞が分化するヒト免疫系マウスとして基礎研究や創薬研究に利用されてきた。我々は現在、NOGマウスを基盤に次世代型NOGマウスの開発を進めている。

免疫系再構築プロジェクトでは、様々なヒトのサイトカイン遺伝子の導入や、NOGマウスの遺伝子破壊によるヒト造血系細胞の生着性の向上と、生着後の細胞の分化能の改善に取り組んでいる。NOGマウスにヒトIL-3とヒトGM-CSFの遺伝子を導入したマウスでは、移入したヒト造血幹細胞のミエロイド系細胞への分化が亢進し、特にアレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞が顕著に分化した。このマウスにスギ花粉症患者の血清を皮内投与し、スギ花粉抽出液を静注することにより、ヒトマスト細胞を介した皮膚受身アナフィラキシー (PCA) 反応を再現することに成功した<sup>3)</sup>。また、このマウスにヒトIL-33を気管内投与すると、IL-33受容体を有するヒトT細胞やマスト細胞からIL-5およびIL-13が産生され、気管支上皮細胞での好酸球の浸潤やムチン産生が亢進し、ヒト喘息病態が再現された<sup>4)</sup>。また、この喘息病態は抗ヒトIL-13抗体により抑制されたことから、本モデルが抗喘息薬の評

価系として使用できる可能性が示唆された。これら次世代型ヒト化マウスの評価系を用いることで、ヒトの治療薬の精密な薬効評価が期待されている。

また、NOGマウスに肝臓特異的にチミジンキナーゼ (TK) 遺伝子を発現させたTK-NOGマウスは、ガンシクロビル投与によりマウスの肝臓細胞を死滅させ、移入したヒト正常肝臓細胞が高度に生着するヒト肝臓モデルマウスとして開発された<sup>5)</sup>。このヒト肝臓モデルマウスは、ヒト肝炎ウイルスや熱帯熱マラリア原虫の感染モデルとして利用され、ヒト医薬品開発における薬物動態試験や毒性試験にも利用されている。TK-NOG創薬評価系プロジェクトでは、創薬候補物質の実験動物によるin vivo活性評価系の確立と応用を目指した研究開発を進めている。

近年注目されているマイクロバイオーム研究領域においては、NOGマウスの無菌化、NOGマウスへのヒト糞便移植、無菌状態での造血幹細胞移植などの技術開発に取り組んでおり、ヒト化マウスに対して、腸内環境のヒト化を加えることによる新たな評価系の構築を目指している。

## 文献

- 1) Ito M et al. (2002) NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*. 1;100(9):3175-8.
- 2) Chijiwa et al. (2015) Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. *Int J Oncol*. Jul;47(1):61-70.
- 3) Ito R et al. (2013) Establishment of a human allergy model using human IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice. *J Immunol*. 15;191(6):2890-9.
- 4) Ito R et al. (2018) A humanized mouse model to study asthmatic airway inflammation via the human IL-33/IL-13 axis. *JCI Insight*. 2;3(21).

- 5) Hasegawa et al. (2011) The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional. BBRC. 18;405(3):405-10.

---

## ***In vivo* evaluation system for humanized mice developed in CIEA**

Animal Resource Technology Center, Central Institute for Experimental Animals (CIEA)

Riichi Takahashi

**Summary** CIEA has engaged in research and development of immunodeficient mice since the 1970s. In 2002, we established a NOG mouse strain in which primary human cells including cancer cells and hematopoietic stem cells can be remarkably engrafted and differentiated. These humanized mice have been used not only for research and development of novel drugs but also for basic research in any scientific fields. We currently launch three projects using humanized mice. In Human Immune System Reconstruction Project, we develop the next-generation NOG mice which are introduced some human cytokines to improve human hematopoiesis. The TK-NOG Drug Discovery Evaluation Project is aimed to establish a humanized liver model which is capable of reconstituting human drug-metabolism network. Furthermore, we newly develop a human microbiome model in which human feces are transferred and colonized in human immune system models to recapitulate the human intestinal immunity in mice. These humanized mice are expected to be a useful preclinical model for in vivo evaluation of drug candidates.

**Key words:** Severe immunodeficient mice, NOG mouse, humanized mouse