

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		がん幹細胞を標的とした新規抗体医薬創薬のための効率的マウスモデルの開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of new humanized mouse models for targeting cancer stem cells			
研究氏 代表名 者	カナカナ CC	姓)タケナカ	名)カツト	研究期間 B	2013 ~ 2014 年
	漢字 CB	竹中	克斗	報告年度 YR	2014年
	ローマ字 CZ	TAKENAKA	KATSUTO	研究機関名	
研究代表者 CD 所属機関・職名		九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 講師			
概要 EA (600字~800字程度にまとめて下さい。)					
<p>がん克服のためには、がん幹細胞の根絶が不可欠である。そのためには、がん幹細胞の高度純化、高度に純化したがん幹細胞の生体内での機能を知る必要がある。重症複合免疫不全マウスを用いた異種移植アッセイシステムは、がん幹細胞の機能評価のために不可欠なアッセイ法である。本研究では、がん幹細胞の同定とその根絶法の開発を可能にする技術基盤確立のために、既存の移植効率を大幅に上回る次世代免疫不全マウスの開発を試みた。ヒト幹細胞アッセイのためのヒト-マウス間の異種移植モデルマウスでは、現在、NOD バックグラウンドをもつ免疫不全マウスが頻用されているが、さらなる改良のためには NOD マウスストレインの多様な免疫異常の導入が必要となり、度重なる戻し交配が必要であることが問題の一つである。我々は以前に NOD バックグラウンドの中から、NOD-Sirpa 遺伝子多型がヒト細胞の高い再構築能に寄与していると報告した。NOD マウスではマクロファージ SIRPA がヒト CD47 と結合することにより移植片であるヒト細胞への貪食が抑制される。今回、健全なストレインである C57BL/6 マウスバックグラウンドで Rag2, Il2rg 遺伝子がノックアウトされた C57BL/6. Rag2^{nu1}Il2rg^{nu1} マウスに、NOD-Sirpa 遺伝子を導入した BRGS マウスを作製した。BRGS マウスにおいてヒト細胞は高い生着率を示し、現在のヒト化マウスモデルにおいて最良のストレインの一つである NOD. Rag1^{nu1}Il2rg^{nu1} マウスと同等のヒト造血細胞の再構築が得られた。また、BRGS マウスは NOD バックグラウンドの中から NOD-Sirpa のみを抽出しており他の NOD バックグラウンドを有していない。例えば、NOD マウスで認められる補体経路に必須の C5 遺伝子変異を有しておらず、補体活性が正常化され、抗体製剤の in vivo 効果判定にも応用可能である。本研究結果は、NOD マウスストレインにおけるヒト細胞の高率な生着は、NOD-Sirpa という単一の遺伝子多型によって規定されていることを示している。さらに、Rag2, Il2rg, Sirpa という 3 つの遺伝子によりヒト細胞の生着を規定しているシンプルなマウスモデルであり、今後のヒト幹細胞アッセイ系の開発に非常に有用であると考えられた。</p>					
キーワード FA	がん幹細胞	免疫不全マウス	異種移植アッセイ	SIRPA	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment.							
	著者名 ^{GA}	Yamauchi T, et al	雑誌名 ^{GC}	Blood					
	ページ ^{GF}	1316~1325	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	121
雑誌	論文標題 ^{GB}	The BALB/c-specific polymorphic SIRPA enhances its affinity for humanCD47, inhibiting phagocytosis against human cells to promote xenogeneic engraftment							
	著者名 ^{GA}	Iwamoto C, et al	雑誌名 ^{GC}	Exp Hematol					
	ページ ^{GF}	163~171	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	42
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Immunodeficient mice are widely used to reconstitute human hematopoiesis by xenotransplantation of hematopoietic stem cells (HSCs). This humanized mouse model provides a powerful tool to evaluate biological properties of human HSCs in vivo. This systems have been used also to study human cancer stem cells. Currently, NOD-background immunodeficient strains are the most efficient to reconstitute human hematopoiesis in the mice, but even they are not enough for cancer stem cell assay. NOD strain has multiple immune deficiencies. For this reason, to improve and establish a new xenotransplantation model, lymphoid-depleted strains have been backcrossed into the NOD-inbred strain to introduce such numerous NOD-specific abnormalities. Our positional genetic study has located the NOD-specific polymorphic Sirpa as a molecule responsible for its high xenograft efficiency: it recognizes human CD47, and resultant signaling may render NOD macrophages not to engulf human grafts. Here, we establish C57BL/6. Rag2^{null}Il2rg^{null} mice harboring NOD-Sirpa (BRGS). BRGS mice engrafted human hematopoiesis, whose efficiency was at least equal to, or even better than that of the NOD. Rag1^{null}Il2rg^{null} strain, one of the best xenograft models. Consequently, BRGS mice are free from other NOD-related abnormalities, and for example have normalized C5 function that enables to evaluate complement-dependent cytotoxicity of antibodies against human grafts in the humanized mouse model. Our data formally prove that efficient human cell engraftment found in NOD-based models is mounted solely by their polymorphic Sirpa. The simplified BRGS line should be very useful in future studies for human stem cell biology.