

NOG-hIL-6 Tgマウスの背景データ解析

○何裕遥¹、西脇恵²、三村卓²、山口貴弘²、小倉智幸¹、保田昌彦¹、高倉彰¹、高橋利一¹

¹公益財団法人 実中研 ²日本クレア株式会社 富士山生育場

Comparison of background data of NOG-hIL-6 Tg and NOG mice

○Yuyo Ka¹, Megumi Nishiwaki², Suguru Mimura², Takahiro Yamaguchi²,
Tomoyuki Ogura¹, Masahiko Yasuda¹, Akira Takakura¹, Riichi Takahashi¹

¹Central Institute for Experimental Medicine and Life Science (CIEM)

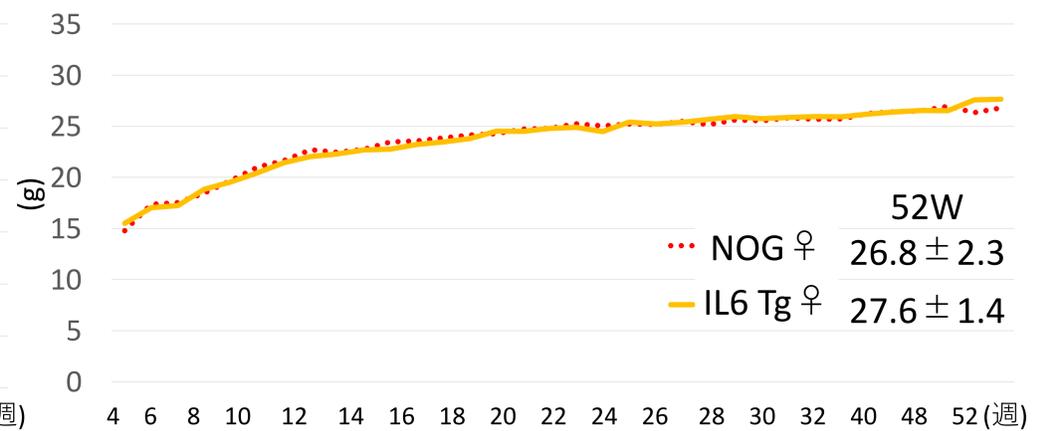
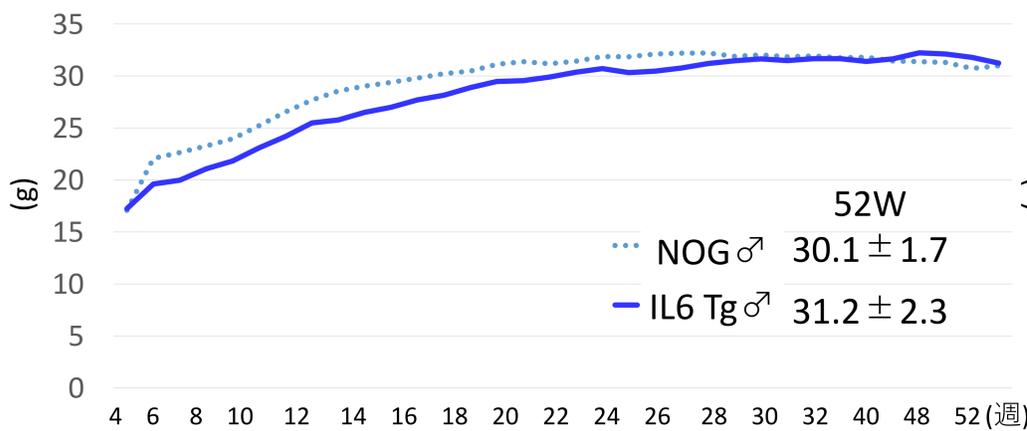
²CLEA Japan, Inc. Fujiyama Breeding Facility

目的 NOG-hIL-6 Tgマウス(正式系統名: NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Sug} Tg(CMV-IL6)/Jic、以下IL6 Tg)は、ヒトのインターロイキン6遺伝子 (hIL6) を恒常的に発現し、ヒト造血幹細胞の移入により単球、マクロファージへの分化が顕著に促進することから(Hanazawa A, et. al. 2018)、ヒト腫瘍免疫微小環境の評価モデルとして期待されている。hIL6はマウス細胞では活性があることが知られているため(Hammacher A, et. al. 1994)、今回我々は、非ヒト化IL6 Tgマウスのデータを採取し、背景系統であるNOGマウスとの比較にてhIL6発現がNOGマウスに与える影響を調査した。

材料・方法

成長曲線: IL6 Tg 雄雌各20匹NOG 雄18匹雌19匹を用い32週まで週1回、以降4週間に1回体重測定を実施した。
臓器重量及び血液性状: 52週齢のIL6 TgとNOG雄雌各10匹を用い剖検及び採材を実施した。
統計解析: 雌雄毎でIL6 TgとNOGとの比較をするためにMann-Whitney U testを実施した。生存曲線はKaplan-Maier法を用い、log-rank testを実施した。

(a)成長曲線



(b)臓器重量

52週齢	体重	脳	肺	心臓	肝臓	腎臓	脾臓	副腎	精巣/卵巣
	(g)	臓器重量 / 体重g x100 x1000 (mg%)							
hIL6♂	30.5±2.1	1745±132	745±84	609±90	6094±384	1820±167	238±179	21±4	438±153
NOG♂	28.7±2.7	1848±195	791±101	544±57	5889±1116	1811±175	193±170	20±6	501±97
hIL6♀	26.9±1.3	2061±77	728±70	527±76	5645*±320	1314±82	200±310	30±11	80±21
NOG♀	25.8±1.9	2121±157	768±77	483±42	5026±320	1298±89	488±640	31±5	84±12

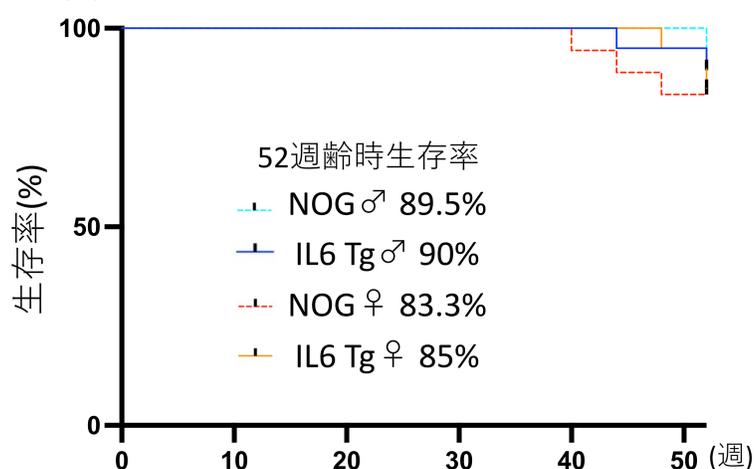
*;P<0.05 (系統間比較) 平均±標準偏差

(c)血液性状

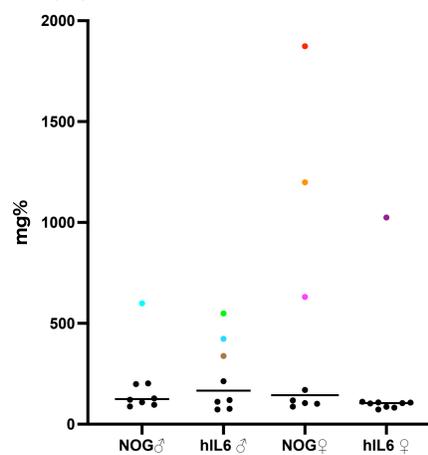
52週齢	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
	(10 ² /μL)	(10 ⁴ /μL)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(g/dL)	(10 ⁴ /μL)
hIL6♂	42.3±26.9	669.0±172.7	10.6±2.2	33.6±6.5	51.0±4.0	15.7±1.1	30.9±0.5	114.4*±8.3
NOG♂	45.5±43.4	740.9±145.3	11.2±1.7	36.5±4.9	49.9±4.1	15.3±1.0	30.7±0.6	98.5±13.8
hIL6♀	40.2±64.1	819.4±115.9	12.2±1.1	39.0±3.2	48.1±4.3	15.0±1.2	31.3±0.3	81.5±21.2
NOG♀	167.3±255.7	773.1±147.6	11.8±1.5	38.1±3.5	50.3±6.6	15.4±1.3	30.8±1.4	77.5±19.0

*;P<0.05 (系統間比較) 平均±標準偏差

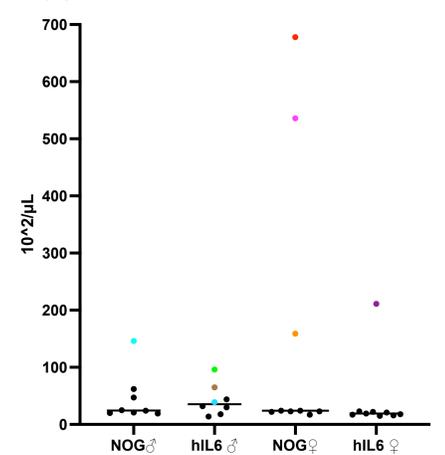
(d)生存曲線



(e)相対脾臓重量 (個体値)



(f) WBC値 (個体値)



(e),(f)における同色のドットは同個体を示す

結果・考察

- 2系統の比較検定において成長曲線では雄の5-19および25週齢でIL6 Tgが低値を、雌の11および14週齢でIL6 Tgが低値を示した(a)。
- 臓器重量では雌の肝臓でIL6 Tgが高値を示した(b)。血液性状では雄のPLT値でIL6 Tgが高値を示した(c)。以前実施された7および26週齢時における肝臓重量の比較では雄の7,26週齢のNOGで高直を、雌では7週齢のIL6 Tgで高値を示していた。また、血液性状比較ではPLT値は雌雄ともに7週齢のNOGで高値を、26週齢ではIL6 Tgで高値を示したため加齢による影響が示唆されたが、臓器重量、血液性状値共に本調査において一貫した差異は見いだせず、IL6 Tgの特性とは判断できなかった。
- 生存曲線では系統、雌雄共に有意差はなかった(d)。なお、52週齢までにIL6 Tg雄2/20匹、雌1/20匹、NOG雄2/19匹、雌1/18匹で死亡・切迫個体があったが、死因は白血病や肺炎であった。剖検時に骨髄の白色化がNOGで5匹、IL6 Tgで4匹で観察されたが、WBC値の結果と合わせてこの白色化は貧血性変化を示したものと考えられた。また、同個体に脾臓の大型化が認められており、髄外造血によるものと考えられた(e,f)。

その影響により雌のNOGにおけるWBC値及び脾臓重量の平均値は高値であったが有意差は無くIL6 Tgの特性は観察されなかった(b,c)。

