

次世代NOG (NOG-EXL, NOG-ΔMHC, NOG-IL6) マウスにおける生存率と死因の解析

71st JALAS (2024)
P-024

○ 保田昌彦¹, 小倉智幸¹, 西脇恵², 何裕遥¹, 鎌井陽子¹,
望月美沙¹, 高橋利一¹, 川井健司¹
¹ 公益財団法人実中研, ² 日本クレア株式会社



Background:

実中研は、ヒト血液・免疫系細胞の分化、生着、機能の向上を目指し、重度免疫不全NOD/Shi-skid,IL-2RvKO (NOG) マウスへのヒト遺伝子導入またはマウス遺伝子除去を行った次世代NOGマウスの開発を進めている。その試験デザインや結果解析のためには非処置 (非ヒト化) のマウスにおける生存率と死亡原因に関する情報は重要であり、我々は第69回本学会 (2022年) にて、NOGマウスにおける75%生存が59-67週齢であり、死因が白血病であることを報告した。本研究では、次世代NOGマウスのうち以下の3系統、NOG-hGM-CSF/hIL-3 Tgマウス (NOG-EXLマウス: ヒト・ミエロイド系免疫細胞を誘導可能なマウス)、NOG-Iab KO, B2m KO2マウス (NOG-ΔMHCマウス: マウスのMHCを欠損させ、異種移植に対するGVHDを減弱するマウス)、NOG-hIL-6 Tgマウス (NOG-IL6マウス: ヒトIL-6を発現させ、移入した造血幹細胞の単球への分化が促進されるマウス) と、従来のNOGマウスにおける長期飼育試験を実施し、生存率を算出し、死亡 (人道的エンドポイント) に至る原因を比較解析した。

Materials and Methods:

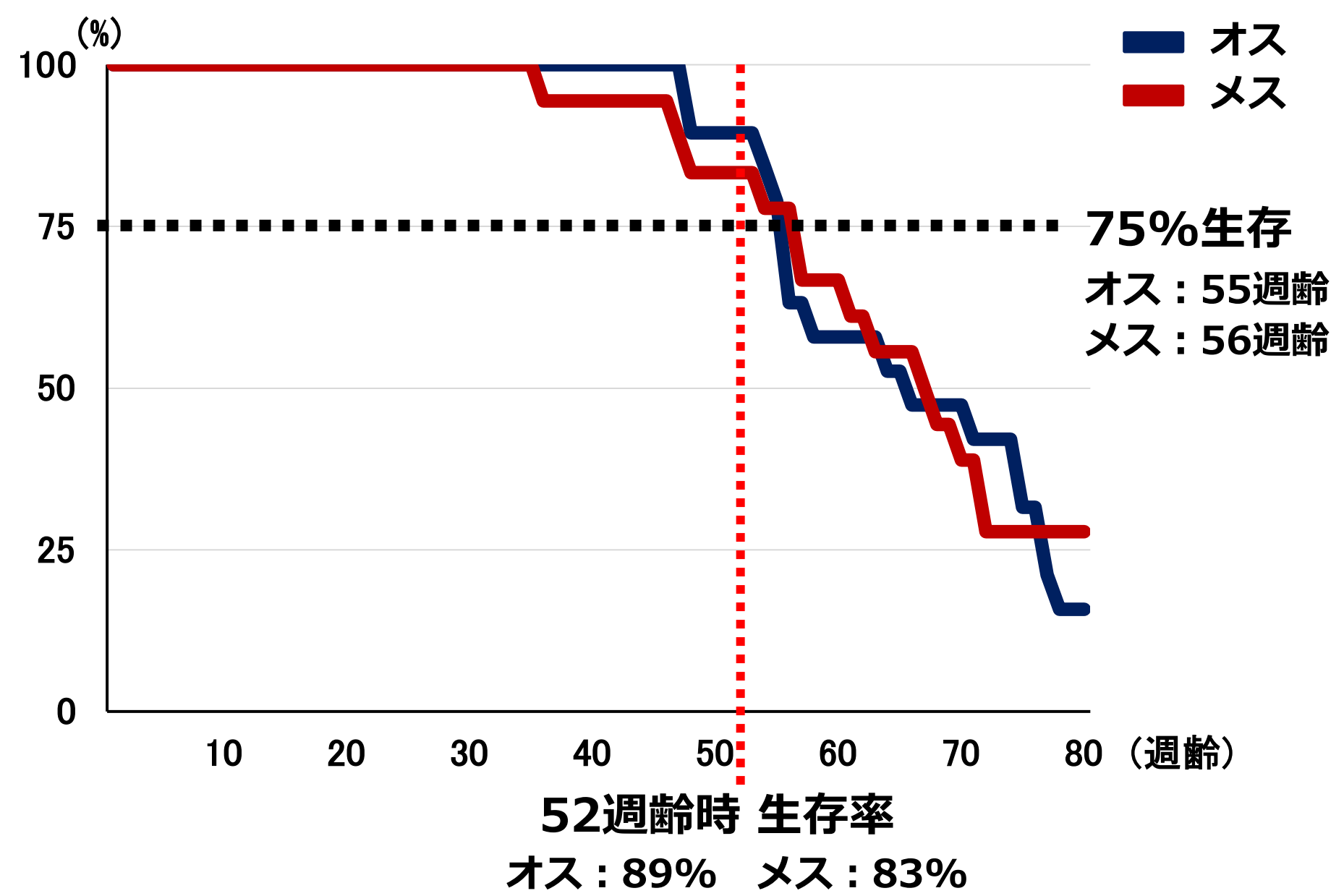
Animals; Non-humanized

NOGマウス, NOG-EXLマウス, NOG-ΔMHCマウス, NOG-IL6マウス 5-80週齢まで、雌雄各18-20匹を解析

※ 本研究は日本クレア株式会社動物実験委員会の審査を経た後、社長の承認を得て実施された (承認番号: 動実2158-019MBF)。また、本研究において開示すべき利益相反関連事項はありません。

Results:

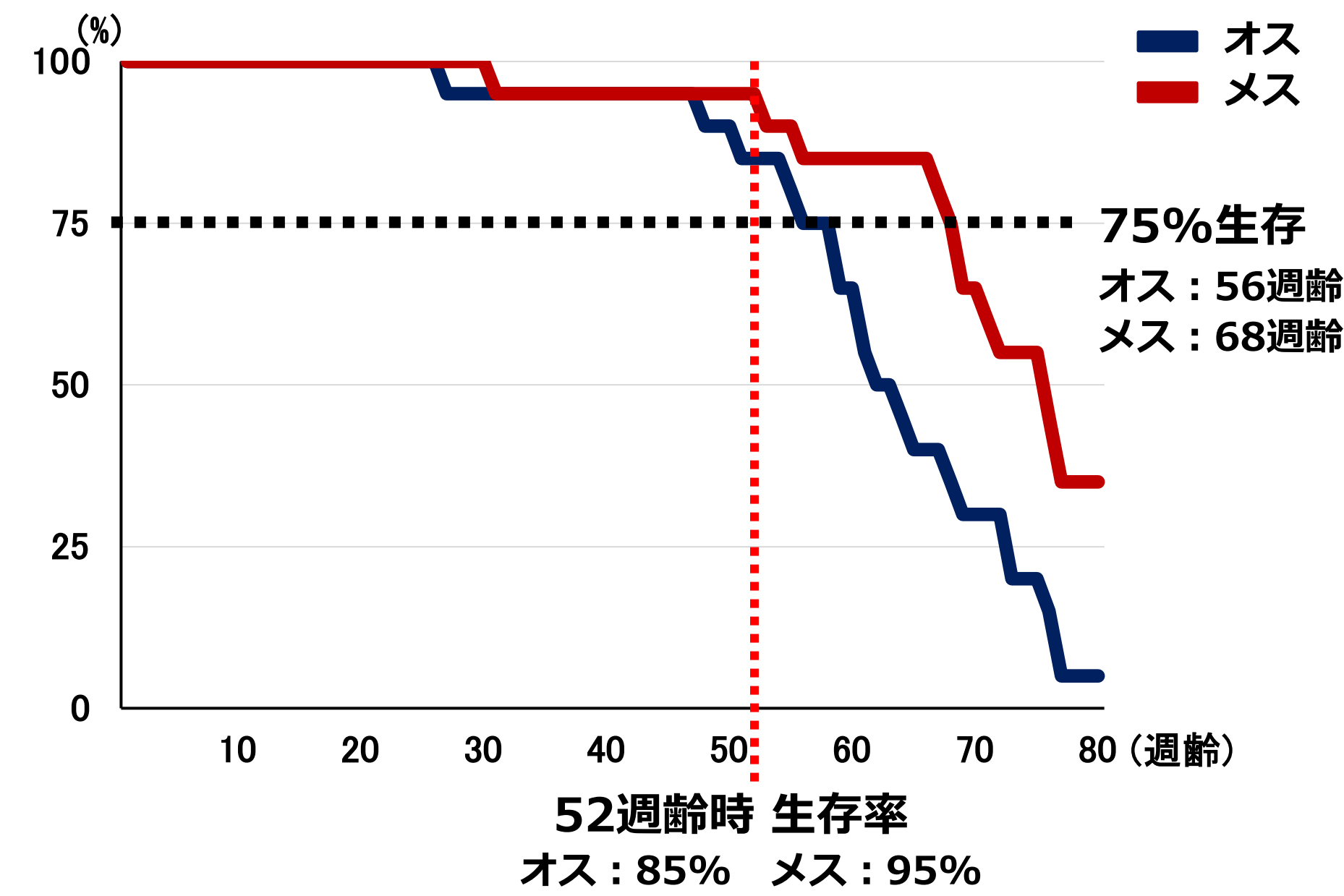
NOGマウスの生存曲線



NOGマウスの死亡 (切迫) 原因と死亡率

死因	5-20週齢		21-40週齢		41-60週齢		61-80週齢		Total	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tumor										
リンパ腫/白血病	0	0	0	0	8	3	5	1	13	4
乳腺癌	0	0	0	1	0	1	0	2	0	4
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
細気管支-肺胞上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
線維肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脾血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Non-tumor										
吸引性鼻肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
不明	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
死亡数 (死亡率)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	8 (42%)	5 (28%)	8 (42%)	7 (39%)	16 (84%)	13 (72%)

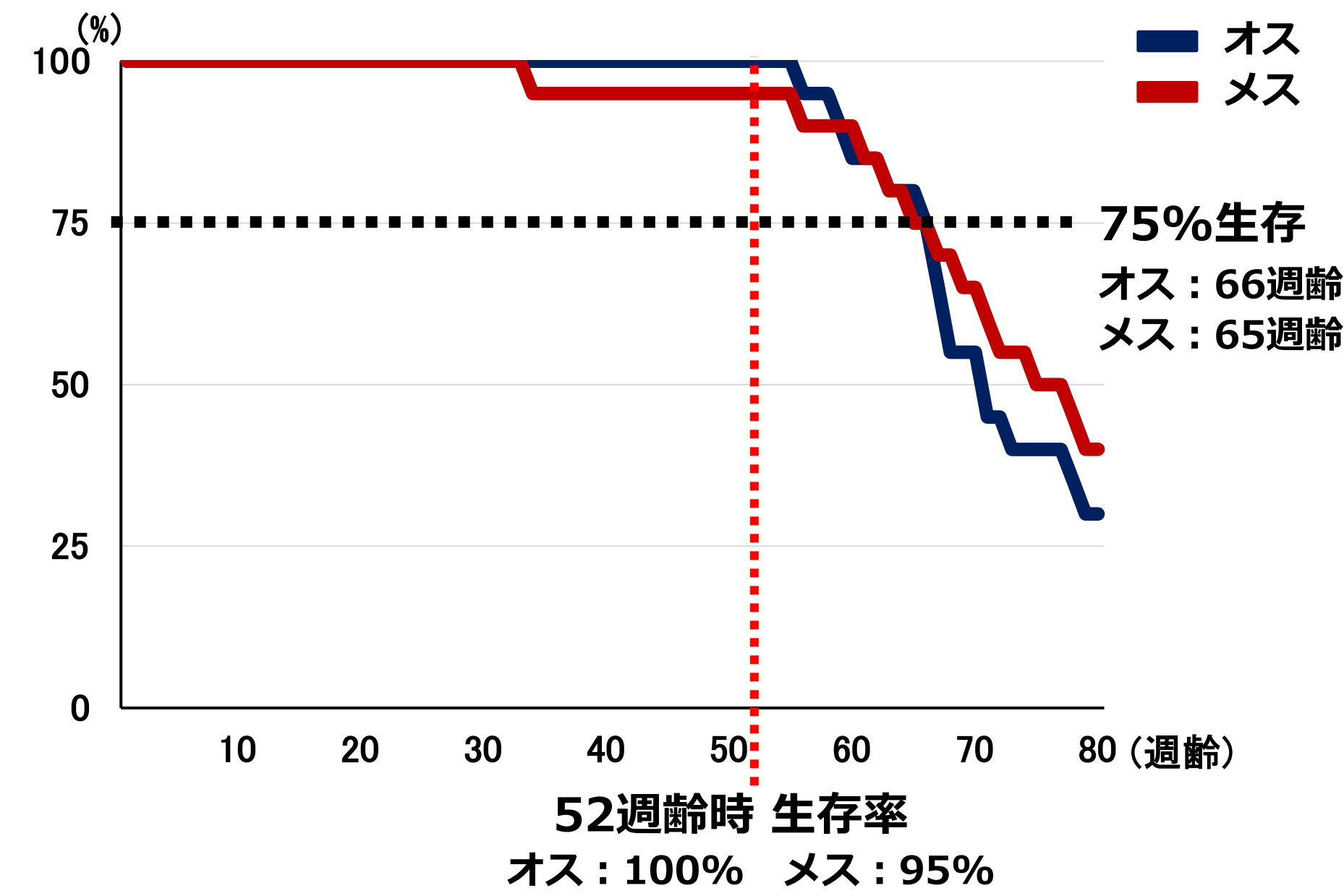
NOG-EXLマウスの生存曲線



NOG-EXLマウスの死亡 (切迫) 原因と死亡率

死因	5-20週齢		21-40週齢		41-60週齢		61-80週齢		Total	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tumor										
白血病	0	0	0	0	3	1	7	2	10	3
リンパ腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
皮膚 基底細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Non-tumor										
吸引性鼻肺炎	0	0	0	0	2	1	1	2	3	3
空腸捻転	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
膣脱	-	0	-	0	-	0	-	2	-	2
不明	0	0	0	0	1	0	2	0	3	0
死亡数 (死亡率)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	6 (30%)	2 (10%)	12 (60%)	10 (50%)	19 (95%)	13 (65%)

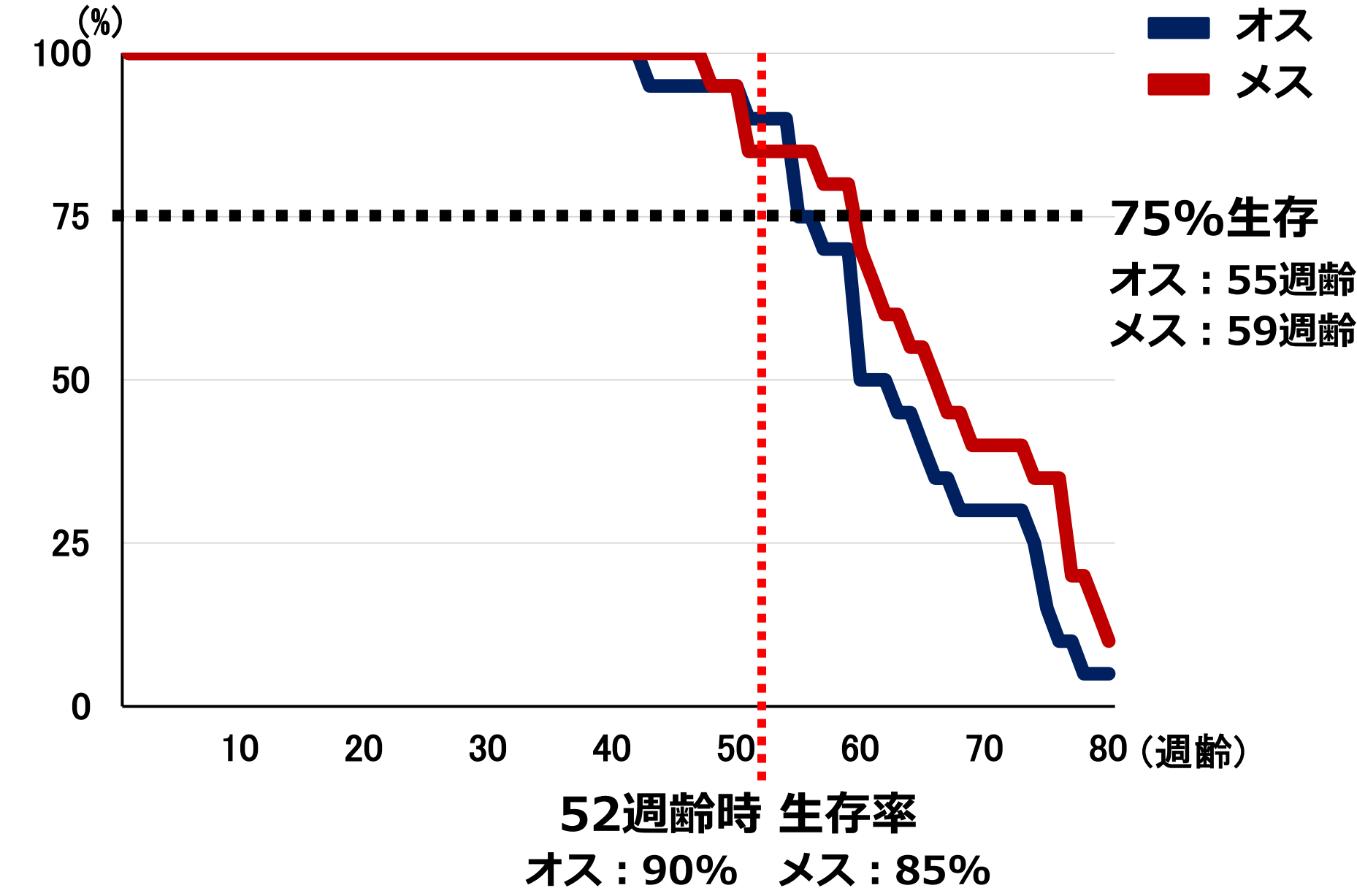
NOG-ΔMHCマウスの生存曲線



NOG-ΔMHCマウスの死亡 (切迫) 原因と死亡率

死因	5-20週齢		21-40週齢		41-60週齢		61-80週齢		Total	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tumor										
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	4	0	4	0
乳腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脊髄 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Non-tumor										
吸引性鼻肺炎	0	0	0	0	1	0	3	7	4	7
菌血症	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0
膣脱	-	0	-	1	-	1	-	0	-	2
循環障害	0	0	0	0	1	0	2	1	3	1
死亡数 (死亡率)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (15%)	1 (5%)	11 (55%)	10 (50%)	14 (70%)	12 (60%)

NOG-IL6マウスの生存曲線

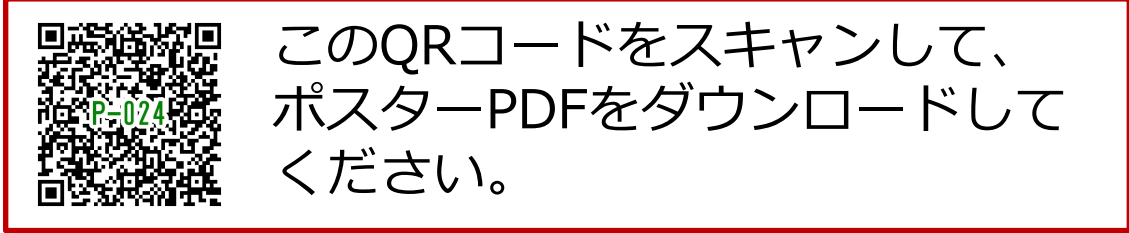


NOG-IL6マウスの死亡 (切迫) 原因と死亡率

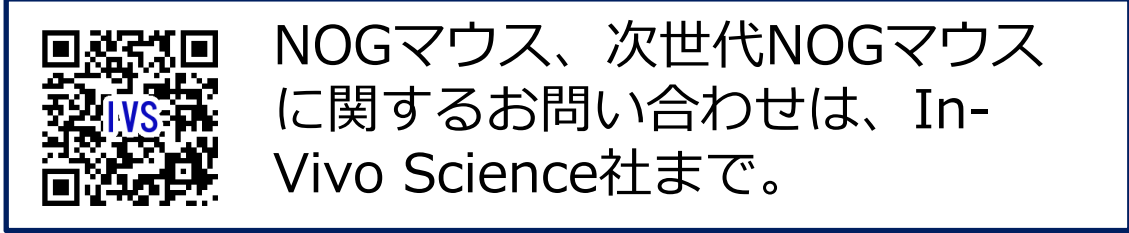
死因	5-20週齢		21-40週齢		41-60週齢		61-80週齢		Total	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tumor										
白血病	0	0	0	0	5	3	3	3	8	6
乳腺癌	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
肉腫 (分類不明)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Non-tumor										
肺炎	0	0	0	0	4	2	6	5	10	7
動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
空腸重積	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
膣脱	-	0	-	0	-	0	-	1	-	1
死亡数 (死亡率)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (50%)	6 (30%)	9 (45%)	12 (60%)	19 (95%)	18 (90%)

Conclusion:

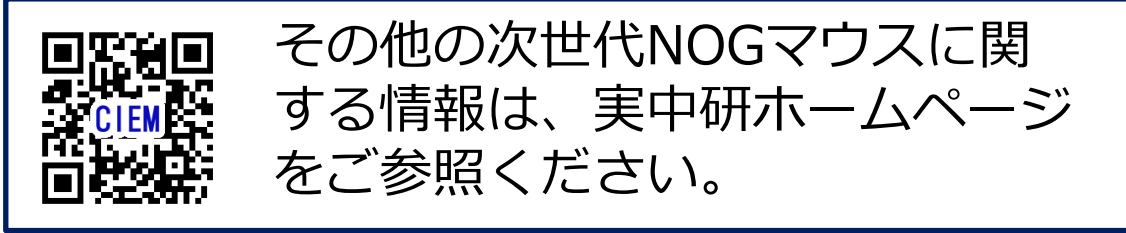
次世代NOG (NOG-EXL, NOG-ΔMHC, NOG-IL6) マウスおよびNOGマウスにおける52週齢時の生存率は80-90%であり、高い生存率を示した。特にNOG-ΔMHCマウスは最も高い生存率 (95-100%) を示した。NOGマウスの死因は白血病であり、NOG-EXLマウスでも同様であった。NOG-IL6マウスにおける死因も白血病の割合が高かった (30-40%) が、加えて、肺炎による死亡率が高かった (35-50%) ため、80週齢時死亡率が最も高くなった (90-95%)。一方、NOG-ΔMHCマウスにおいては、白血病の発症率が著しく低く、これに伴って80週齢時死亡率も低い結果となった。高週齢のNOGマウスにおいて高頻度で発生する白血病が、NOG-ΔMHCマウスにおいて発症が抑制されている要因は不明だが、マウスのMHC欠損に関連があると考えられた。以上の知見は、ヒト血液・免疫学的研究における次世代NOGマウスの有効性を評価する上で重要な情報となる。



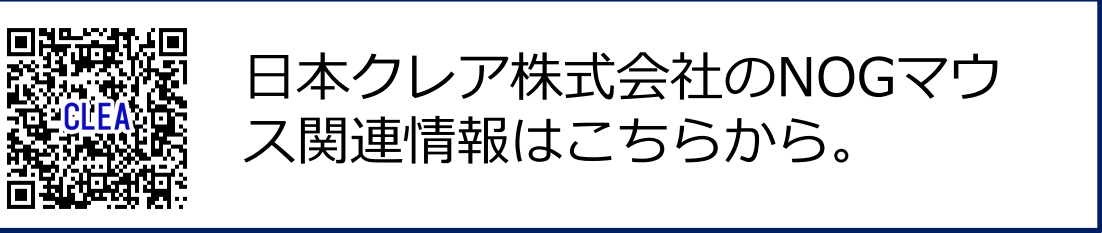
このQRコードをスキャンして、ポスターPDFをダウンロードしてください。



NOGマウス、次世代NOGマウスに関するお問い合わせは、In-Vivo Science社まで。



その他の次世代NOGマウスに関する情報は、実中研ホームページをご参照ください。



日本クレア株式会社のNOGマウス関連情報はこちらから。