

## Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment

山内, 拓司

<https://hdl.handle.net/2324/1398321>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）

氏名・(本籍・国籍)	やまうちたくじ 山内拓司 (福岡県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2633号
学位授与の日付	平成25年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学位論文題目	Polymorphic <i>Sirpa</i> is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment (ヒト幹細胞アッセイのための異種移植モデルにおけるNODマウスストレインが有するヒト造血再構築能は <i>Sirpa</i> 遺伝子多型によって規定される)
論文調査委員	(主査) 教授 山崎 晶 (副査) 教授 福井 宣規 教授 原 寿郎

## 論文内容の要旨

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、さらなる改良が試みられている。そのためには 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、健常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<sup>null</sup>Il2rg<sup>null</sup>* 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<sup>null</sup>Il2rg<sup>null</sup>* マウスと同等のヒト造血細胞の再構築が得られた。さらに、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ている。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。

### 論文審査の結果の要旨

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、さらなる改良が試みられている。そのためには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<sup>null</sup>Il2rg<sup>null</sup>*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<sup>null</sup>Il2rg<sup>null</sup>*マウスと同等のヒト造血細胞の再構築が得られた。さらに、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ている。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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。