九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with KitWv Mutations

百合野, 彩乃

https://hdl.handle.net/2324/1806860

出版情報：九州大学, 2016, 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（2）

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：百合野　彩乃

論 文 名：

Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with *Kit*^{Wv} Mutations

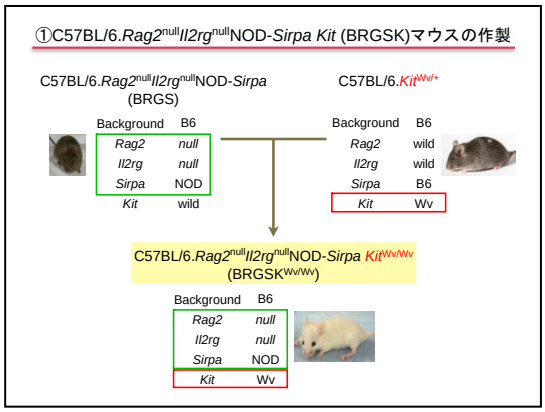
(*Kit*^{Wv} ホモ変異を導入した免疫不全マウスを用いた異種移植モデルではマウス内に生着したヒト造血細胞の赤血球・血小板造血が飛躍的に改善する)

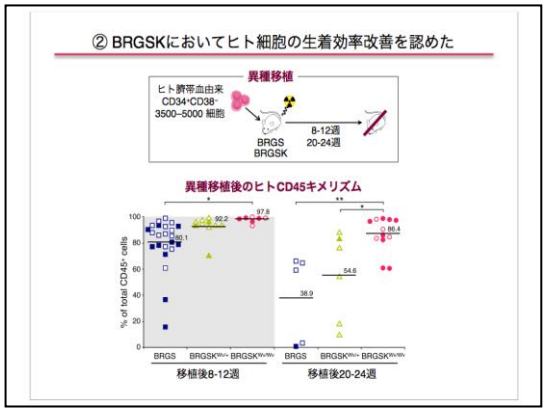
区　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

免疫不全マウスを用いた異種移植モデルでは、ヒト造血細胞をマウスに移植することにより、マウス内にヒト造血を再構築することが可能である。このような実験系により、ヒト造血幹細胞の機能解析が飛躍的に進歩し、現在ではがん幹細胞アッセイにも応用されている。マウス内にヒト造血を再構築するには、マウスリンパ球による拒絶およびマウスマクロファージによる貪食を防ぐために、免疫不全マウスであることが不可欠である。免疫不全マウスの開発に伴い、ヒト造血細胞の高い生着効率が得られるようになってきた。我々も以前に、C57BL/6 バックグラウンドで *Rag2* および *Il2rg* 遺伝子を欠損したマウスに、NOD 型 *Sirpa* 変異を導入した C57BL/6.*Rag2*^{null}*Il2rg*^{null}NOD-*Sirpa* (BRGS)マウスを樹立した。BRGS マウスは、ヒト造血細胞の高い生着効率を有しており、異種移植モデルにおいて最も効果的で有用な免疫不全マウスの 1 つとして使用されている。

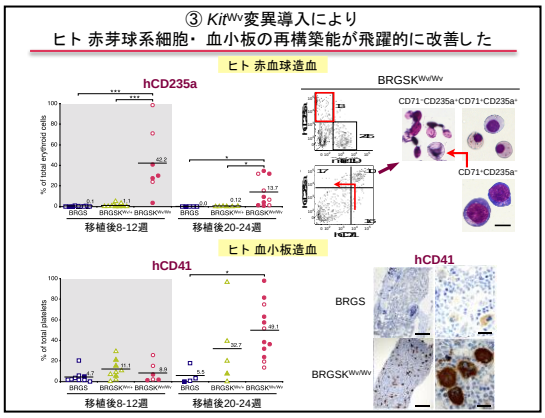
しかし、BRGS マウスを含めた既存の免疫不全マウスでは、マウス内のヒト造血が B 細胞に偏ること、ヒト赤血球や血小板の産生が殆どみられないことが課題として残っている。ヒト造血細胞が、マウス骨髄微小環境によって十分に支持されていないことが原因と考えられ、我々はマウス骨髄微小環境の改変を試みた。本研究では、骨髄微小環境における造血幹細胞の維持に重要な分子である KIT に注目し、機能欠失型 *Kit*^{Wv} ホモ変異を免疫不全マウスに導入することにより、ヒト造血細胞の多系統への再構築能が飛躍的に向上することを示した。





我々は、BRGS マウスに *Kit*^{Wv} ホモ変異を導入した C57BL/6.*Rag2*^{null}*Il2rg*^{null}NOD-*Sirpa Kit*$^{Wv/Wv}$ (BRGSK$^{Wv/Wv}$)マウスを新規樹立した(図①)。ヒト臍帯血由来 CD34^{+}CD38^{-}細胞を異種移植後、BRGSK$^{Wv/Wv}$ マウスでは、BRGS マウスと比較して有意に高いヒト細胞の生着効率を認め、高いヒトキメリズムが長期にわたって維持された(図②)。また、ヒト骨髄球系・赤芽球系・巨核球系細胞の再構築能の著明な改善を認め

た。最も特筆すべき点は、マウスの骨髄において最終分化を伴うヒト赤血球・血小板造血が顕著に認められた点である(図③)。さらに、クロドロン酸投与によりマウスマクロファージを除去すると、骨髄から末梢血へヒト赤血球・血小板の動員が認められた。



本研究結果は、*Kit*^{Wv}変異によるマウス KIT シグナルの減弱により、ヒト造血幹・前駆細胞(HSPC)がマウス HSPC をマウス骨髄至適微小環境から競合排除することによって、多系統への分化能が得られたことを示している。BRGSK$^{Wv/Wv}$マウスモデルは、赤血球・血小板を含む多系統にわたるヒト造血の研究に極めて有用なレシピエントマウスとして応用可能である。