

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 3 月 8 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K18392

研究課題名(和文)染色体工学技術を利用したマウスMHC領域のヒト化

研究課題名(英文)Humanization of the mouse MHC region by chromosome engineering technology

研究代表者

鈴木 輝彦 (SUZUKI, Teruhiko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主席研究員

研究者番号：70621027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：抗原提示を行う主要組織適合遺伝子複合体(MHC)遺伝子群は種間で多様性が大きいため、マウスを用いて抗原性を利用した医薬品の効果を評価するには限界があった。しかし約4,000,000塩基対にも及ぶMHC領域に散在する多数のMHC遺伝子をヒト化するのは極めて困難であり未だに実現されていない。そこで本研究では、ゲノム編集技術や染色体工学技術を駆使してMHCヒト化細胞の作製を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新興感染症やガンなどに対するワクチンの開発では前臨床試験の段階でヒト免疫環境下における薬効を示すことが要求される場合もあり、現在の技術では迅速に開発を進めることは容易ではない。主要組織適合遺伝子複合体(MHC)ヒト化動物ができれば、ワクチンなどの医薬品開発の促進に大きく貢献できると期待される。またガン抗原に応答するヒトT細胞受容体の分離・同定に応用すれば、抗腫瘍免疫療法の開発などにも極めて有用なツールになると期待される。

研究成果の概要(英文)：The species difference of major histocompatibility complex (MHC) genes limits the usage of model animals including mouse for evaluation of biopharmaceuticals such as vaccines. However, humanization of more than 20 MHC family genes scattered in 4,000,000 bp MHC region is almost impossible by the conventional techniques. In this study, we generated MHC humanized cells via genome editing technology and chromosome engineering technology.

研究分野：染色体工学

キーワード：染色体工学 ゲノム工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗原提示を担う主要組織適合遺伝子複合体(MHC)は免疫応答制御に欠かせない重要な因子である。しかし、ヒトとマウスなどの実験動物ではMHC分子の構造が異なるため、単純に実験動物を用いてワクチンなどの薬効評価を行うことは困難である場合がある。そこでヒト特異的な免疫応答をマウスで再現するため超免疫不全マウス(NSGマウス)にヒト造血幹細胞を移植してマウスにヒト免疫系を再構成する方法が開発されているが、この場合でも胸腺はマウス由来細胞で構成されているため、ヒトMHC拘束性の細胞障害性T細胞の産生やヘルパーT細胞によるB細胞のクラススイッチ誘導などヒト免疫応答を再現できない点も多い。

2. 研究の目的

MHCヒト化動物を作製すれば、生理的な条件に近いヒト免疫系の再構築が可能となり、創薬やヒト免疫応答の研究に非常に有用であると考えられる。そこで本研究では染色体工学技術を利用してMHCヒト化を試みた。

3. 研究の方法

随時修正を加えながら当初計画に沿って研究を進めた。

4. 研究成果

MHCヒト化に向けた研究を遂行した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

1. Narumi Uno, Tomohito Fujimoto, Shinya Komoto, Gene Kurosawa, Masaaki Sawa, Teruhiko Suzuki, Yasuhiro Kazuki, Mitsuo Oshimura: A luciferase complementation assay system using transferable mouse artificial chromosomes to monitor protein-protein interactions mediated by G protein-coupled receptors. **Cytotechnology**. 70(6):1499-1508, 2018 doi: 10.1007/s10616-018-0231-7. (査読有)

2. Takashi Shinohara, Kanako Kazuki, Narumi Ogonuki, Hiroko Morimoto, Shogo Matoba, Kei Hiramatsu, Kazuhisa Honma, Teruhiko Suzuki, Takahiko Hara, Atsuo Ogura, Mitsuo Oshimura, Mito Kanatsu-Shinohara, and Yasuhiro Kazuki: Transfer of a Mouse Artificial Chromosome into Spermatogonial Stem Cells Generates Transchromosomal Mice. **Stem Cell Reports**. 9(4):1180-1191, 2017 doi: 10.1016/j.stemcr.2017.08.012. (査読有)

3. Teruhiko Suzuki, Yasuhiro Kazuki, Mitsuo Oshimura, and Takahiko Hara: Highly Efficient Transfer of Chromosomes to a Broad Range of Target Cells Using Chinese Hamster Ovary Cells Expressing Murine Leukemia Virus-Derived Envelope Proteins. **PLoS One**. 11(6): e0157187. doi:10.1371/journal.pone.0157187, 2016 (査読有)

〔学会発表〕(計1件)

1. Development of a Novel Method for the Simultaneous or Sequential Integration of Multiple Gene-loading Vectors into a Human Artificial Chromosome.
鈴木輝彦, 押村光雄, 原孝彦. 医学研サミット 2016.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

公益財団法人東京都医学総合研究所ホームページ

<http://www.igakuken.or.jp/>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。