

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：72611

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2014

課題番号：22220007

研究課題名(和文) ヒト化NOGマウスを基盤とした個別医療に対応するヒト型実験システムの開発

研究課題名(英文) Development of experimentation systems related to personalized medicine using humanized NOG mice

研究代表者

伊藤 守 (Ito, Mamoru)

公益財団法人実験動物中央研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：00176364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 124,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの細胞、組織を生着させたヒト化マウスは、新薬の薬効・安全性の検証やヒト生物学の解明を行うために極めて有効な実験動物モデルである。本研究では、このヒト化マウスを作製するのに必要な重度免疫不全マウスの作製とそれを用いたヒト化モデルの開発を行った。5年間の研究期間で、87系統の改良型免疫不全マウスを開発できた。また、それらマウスを用いて、ヒトアレルギーモデル、HIV-1、EBVなどの感染症モデルや腫瘍モデル等の多様なヒト疾患モデルを作製できた。一方で、個別医療のために当初計画したテーマのうち、ヒトの幾つかのHLAを発現するマウス系統はできたが、ヒト人工臓器や造血幹細胞作製の完成には至らなかった。

研究成果の概要(英文)：Humanized mice in which human cells and tissues are successfully engrafted and act as in human being are extremely useful to analyze the biology of human and to develop drugs to human diseases. In this project, we attempted to develop various severely immunodeficient mice appropriate for generating humanized mice and various humanized mouse models. For the 5-year study period, we have successfully developed 87 different immunodeficient mouse strains for humanized mouse models. Using these strains, we successfully developed human allergy models, infectious disease models such as HIV-1 and EBV and human cancer models. In the study for individual medicine, we have developed NOG mouse strains expressing different HLA types, but the development of artificial thymus and hematopoietic stem cells from pluripotent stem cells such as ES and iPS cells was not completed in this period.

研究分野：実験動物学

キーワード：ヒト化マウス 免疫不全マウス 実験動物学 個別医療

1. 研究開始当初の背景

我々が作製した重度免疫不全

NOG(NOD/Shi-scid, IL-2R α KO)マウスがヒトの細胞や組織を拒絶することなく、生着させることでヒト化動物モデルの作製に極めて有用であることを、2002年に世界に先駆けて報告した。また、我々が同じく作製したBRGマウスで、スイスのDr. ManzのグループがScienceにヒト化マウスの報告をした。これらによって、世界的に免疫不全マウスを用いたヒト化マウス研究が注目されることになり、現在、世界各所で精力的に研究が行われている。特に、ヒト化マウスの基盤となる免疫不全マウスの改良に関する研究は、世界で3カ所が中心になって行われている。一つは、ビルゲイツ財団のグラントを基礎としたDr. ManzやDr. Di Santoを中心とした欧州のグループ、Jackson研究所のDr. Shultzらを中心とした米国のグループ、および我々日本のグループである。これら3グループは競争して新たなヒト化マウスのための基盤となる免疫不全マウスの開発を行っている。我々は、現在、この分野で世界の先端にいると考えられるので、さらに有益なヒト化モデルのための実験動物とそれを基盤とした動物実験系を欧米に先んじて、日本から発信、提供したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究補助金に先立つ平成18~22年度の基盤研究S「重度免疫不全NOGマウスの改良・改変によるヒト化モデル動物の基盤創設」(代表者:伊藤守)によって、より有益な動物を欧米に先駆けるためにその基盤となる改良マウスの作出を精力に行った。その結果、その研究期間で34系統の改良型NOGマウス(ヒト遺伝子導入15系統、マウス遺伝子不活化9系統を含み、また作製途中も含む)を確立し、それらの有効性を検討してきた。しかし、動物の作出自体に時間を要するため、この研究期間では、作製された動物の解析は不十分で、従って、ヒト化モデルの実験系の提供には及ばなかった。しかし、それら作製された動物の可能性は高く、今まで困難とされてきた抗原特異的なIgG型抗体産生が可能なヒト化マウスにまで辿りつく可能性もある。このワクチン開発可能なヒト化動物の完成は極めてヒト免疫の研究に有用であるばかりでなく、ヒト創薬の開発に大きな貢献ができると考えられた。それ以外にも、従来のNOGマウスの限界を打ち破る改良型マウスの樹立が可能で、これを動物実験システム化することにより、現在のヒト化マウスで難しい医薬品の薬効や検定が可能になると考えた。現在保有する改良型免疫不全マウスを用いて、ヒト化動物実験システムを検討していく。また、このヒト型動物を次世代型の個別化医療のための発展型とすべく、新たなヒト化マウス作製システムを本研究で検討していく。すなわち、従来までに作製できたヒト化動物では、市販またはインフォームドコンセントを得た提供者からの幹細胞(臍帯血CD34+幹細胞など)を入

手して作製してきた。このことは、リソースが限定され、研究者が自由に研究できる範囲が限られてくる。さらにヒト個人に対応するものではない。このことから、近年作製が容易になったヒトiPS(人工多能性幹細胞)細胞を使い、容易にヒト胸腺や造血幹細胞を作出できるシステムが可能になれば、ヒト型モデルの汎用性は極めて拡がるのが期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、ヒト化動物モデル(ヒトの免疫系完全構築、ヒト特定細胞生着増殖、ヒト組織・臓器易生着)に最適なヒト化動物実験系の確立を行う。加えて、その発展型である個別化医療にも応用可能な実験系の確立を検討する。

A. ヒト化動物により有用なヒト化動物実験システムの提供

1) ヒト化動物モデル作製のために改良・開発された基盤動物(多様な重度免疫不全動物)のヒト化モデルとしての有用性とその特性検索

このために、前研究で作出した34系統の改良型NOGマウスのヒト化モデルとしての有用性を検討し、ヒト化動物実験システムを提供する。また、さらなる改良を継続する。

B. 完全ヒト型免疫系保有ヒト化動物の確立

C. 個別型ヒト型動物実験系の開発のための基礎研究として、

1) NOGマウス由来ES細胞の樹立とそれを用いた遺伝子改変法の開発を行う。

2) ヒトiPS細胞からのヒト人工胸腺、各種幹細胞の樹立法の開発を検討する。

上記の研究の総括は研究代表者である伊藤守が行い、ヒト化マウス開発(動物の作製と供給、およびヒト化マウス実験)新規改良型動物の作製を行う。また、NOGマウス由来ES細胞の樹立を行い、新しいNOGマウス改良法を確立する。また、全能性幹細胞からの胸腺分化、造血幹細胞分化等の検討を行う。

研究分担者の安藤潔はヒト化マウスでの幹細胞分化・維持の研究の研究、血液疾患モデル研究を分担する。小柳義夫はヒト化マウスの感染症研究と免疫動態検索を行う。亀谷美恵はヒト化マウスの免疫機能解析、特にB細胞分化に関する研究を行う。高橋武司はヒト化マウスの免疫機能解析、特にMHC class I/II遺伝子導入マウスでのヒト免疫能の解析を行う。

連携研究者として、中畑龍俊はヒトES/iPS細胞からの種々細胞、臓器分化の検討や血液型モデルを用いた小児がん研究、八幡 崇はヒト化マウスでの幹細胞分化・維持研究、末水洋志は動物の分子生物学的解析による種々の遺伝子組換え動物の作製や選別、江藤智生は遺伝子組換え動物の作製、生殖工学技術を用いた動物の維持と生産を分担した。

4. 研究成果

これまでの研究進捗状況を記述する

1. 改良型 NOG マウスのヒト化モデルとしての解析とその特性検索

現在まで作製した改良型マウスは免疫不全マウスを複合化したものを含めると、87 系統に及ぶ。下記にホームページ (<http://www.ciea.or.jp/kiban-s/index.html>) で公開し、頒布可能なマウス 41 系統を記す。また、そのうちで興味深い結果が得られたものについて、概説する。

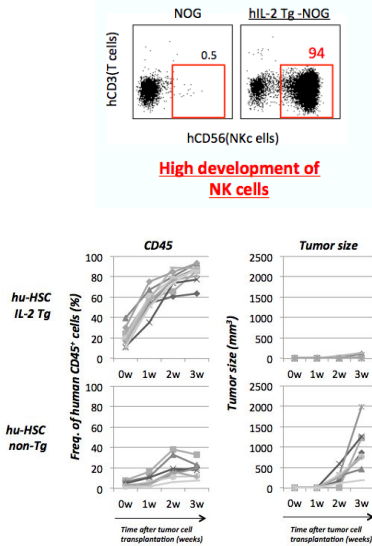
系統樹立・解析がほぼ終了したもの: 42 系統となった。 NOG 系統背景では、NOG-hIL-2-Tg、NOG-hIL-4 Tg、NOG-hIL-5-Tg、NOG-hIL-6-Tg、NOG-hIL-15-Tg、NOG-hGM-CSF/hIL-3 Tg、NOG-Jagged1-Tg、NOG-Delta like-1-Tg、NOG-SDF1a-Tg、NOG-SDF1b-Tg、NOG-Ncad-Tg、NOG-HLA-DRAB-Tg、NOG-HLA-A2、NOG-IAb/b2m KO、NOG-Iab KO、NOG-b2m KO、NOG-bc KO、NOG-Wv、NOG-W/+、NOG-Wsh、NOG-hr、NOG-mIFNg-Tg、NOG-B10D2、NOG-UPA-Tg、NOG-TK-Tg、NOG-GFP-Tg、NOG-pgkEGFP-Tg の 30 系統、RAG2 KO 背景では、BALB/c-Rag2, gc KO、BALB/c-Rag2, gc KO-nu、BALB/c-Rag2, gc KO-hIL-4-Tg、B6-Rag2, gc KO、NOD-Rag2, gc KO、NOD-Rag2, gc KO-hIL-2-Tg の 6 系統、その他としては NOD-Rag2 KO、NOD-gc KO、CB-17-scid-hIL-4-Tg、NOD-scid, b2m KO、NOD-scid-mIFNg KO、NOD-scid-mIFNg, b2m KO の 6 系統である。これらは、

その他、後述の NOG 由来 ES 細胞を用いて作製している 3 系統、新たな HLA を導入している系統や複合化マウスは 46 系統に及ぶ。現在、解析中でそのうち幾つかで特許申請手続き中であるため、その詳細を省く。

1) ヒト化 NOG-hIL-2 マウスでのヒト NK 細胞の分化増殖

hIL-2-NOG マウスにヒト臍帯血 CD34+造血幹細胞 (HSC) を移入すると、マウスの中でヒト NK 細胞が優位に分化、増殖する (図 1)。これら NK 細胞は細胞障害顆粒である Perforin や Granzyme をヒトと同様に保有、分泌する。このヒト NK マウスに、ヒト白血病細胞株で NK 感受性の K562 を移植すると、対照のヒト化 NOG マウスでは増殖するが、本マウスでは拒絶され、生着しない。すなわち、このマウスで分化増殖するヒト NK 細胞は機能的であることが示され、また、抗体医薬ポテリジオ (抗 CCR4 抗体) の ADCC 効果を腫瘍株 L428 で検定できた。このことから、本実験系は抗体医薬の ADCC 活性を検定できる *in vivo* 実験系であることが検証できた。また、同様にヒト IL-15 遺伝子を導入した NOG-hIL-15 マウス

図 1. hIL-2-NOG マウスでのヒト NK 細胞の分化増殖と、ヒト NK 細胞による腫瘍発育阻止



ではヒト末梢血から分離した NK 細胞を長期にマウス内で維持できることが明らかにした。

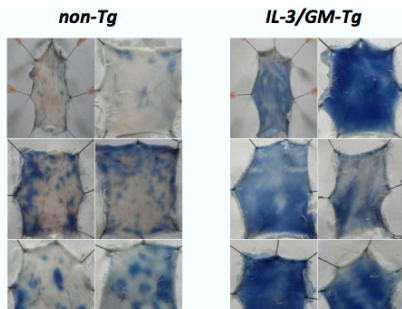
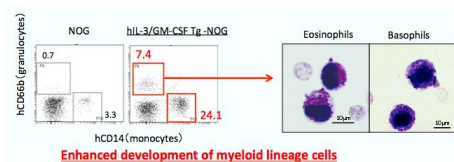
2) hIL-4-NOG マウスでの末梢血 T 細胞の Th2 細胞への極性の移行

hIL-4-NOG マウスでは、興味深いことにヒト HSC を移入してもヒト細胞が全く分化してこない。しかし、このマウスにヒト末梢血単核球 (PBMC) を移入すると、ヒト細胞が長期に存在する。一般に、NOG マウスに PBMC を移入すると、強い GVHD で早期に死亡する。この hIL-4-NOG マウスで存在するヒト T 細胞を解析したところ、Th2 細胞への移動が認められた。このことから、このマウスを用いることによって、ヒト Th1 と Th2 細胞の役割を検討する動物実験系が可能と思われる。このマウスにヒト末梢血単核球を移植し、ヒト免疫系を再構築したマウスの細胞動態と抗体産生能を評価すると、NOG と比較して高い割合の CD4T 細胞と B 細胞を体内に維持する事が明らかとなった。また、これらの細胞はメモリー細胞優位であり、B 細胞では CD2110cd38hi のプラズマ細胞前駆細胞の表面マーカーを発現する細胞が大部分を占めていた。そこで、IL-4-Tg-NOG マウスを用いて抗体産生を主目的とした乳がん患者ペプチドワクチンの有効性を評価したところ、健常者ではペプチドに対する抗体産生能が検出され、一方、2 名の患者血液では、抗体産生能が検出されなかった。以上の結果、IL-4-Tg-NOG マウスは、ペプチドワクチンの抗体産生誘導能を評価する系として有効である可能性が示された。

3) ヒト顆粒球が分化する NOG-hGM-CSF/IL-3 マウスとそれを使ったヒトアレルギーモデルの確立

NOG-GM-CSF/IL-3-マウスにヒト HSC を移入すると、NOG マウスの中で検出できなかったヒトの好中球、抗酸球や好塩基球や単球、肥満細胞が分化増殖する(図2)。このマウスに、花粉症患者血清を皮内に接種後、花粉抗原を色素とともに静脈内注射すると、受動皮膚アナフィラキシー反応を呈し、ヒトアレルギーモデルとして使用可能であることが分かった。また、本ヒト化マウスでは、ヒト骨髄系細胞が分化し、ヒト腫瘍を移植すると、腫瘍内に MDSC(骨髄系抑制細胞)や TAM(腫瘍関連マクロファージ)等の集ぞくが認められ、腫瘍免疫の新しいモデルと考えられる。加えて、本ヒト化マウスで分化するヒト骨髄系細胞、特に好中球を利用した新規薬剤のヒト血液毒性を検定する試験系を作製できた。

図2 hGM-CSF/IL-3 NOG マウスで発育する骨髄系細胞とヒト肥満細胞によって引き起こされる受動皮膚アナフィラキシー反応



4) 骨髄異形成症候群(MDS)や多発性骨髄腫モデルの確立

MDS患者の骨髄細胞をヒトMSCとともにNOGマウスの骨髄内に直接移植することで、初めて患者の細胞が生着したヒトMDSモデルの作製に成功した。MDS細胞が生着したモデルマウスでは、マウスの造血細胞数が顕著に減少していた。それらマウスの骨髄を観察すると、MDS細胞が造血ニッチを侵略するとともに、ファイブロネクチンなどの細胞外骨格のネットワークを破壊することで、マウスの造血環境が破壊されており、それが正常造血細胞の増殖を抑制している要因であることが示唆された。MDSのような前がん状態にある細胞が自己の成長に有利な環境を作り

出すことが、正常細胞よりも優位に増殖し、最終的にがんを発症する原因のひとつではないかと思われる。また、NOG-Jagged-1-Tgマウスが、ヒト多発性骨髄腫治療の薬剤耐性機構を解析するための最適なモデルマウスとなることが明らかにした。

5) 感染症モデルの確立

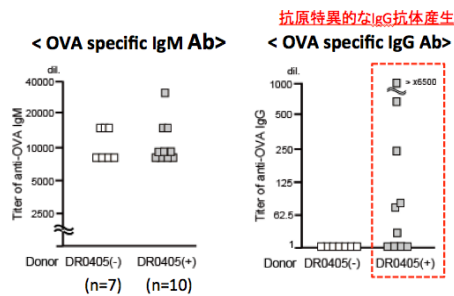
EBウイルス(EBV)をNOGマウスに接種することで、EBV関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)モデルを確立した。本モデルでは、(1)肝脾腫大;(2)CD8+T細胞の増殖・活性化と組織への浸潤;(3)高インターフェロンガンマ血症;(4)正球性正色素性貧血;(5)血小板減少症;(6)組織球の増殖・活性化;(7)骨髄、脾臓、肝臓における活発な血球貪食像、の7点に代表される、EBV-HLH患者で見られる特徴をすべて再現することができた。また、ヒト肝臓由来のヒト血液幹細胞を、新生児マウスの肝臓内に接種する系を確立し、HIVモデルを用いた多様な研究を行った。

6) その他 a. マウス MHC 欠損 (Iab/b2m<null>) NOG マウスで PBMC が GVHD を伴わず、長期に存在することが明らかとなった。このマウスを使うことによって、患者の細胞を移植し、がん免疫の研究などに使える可能性がある。 b. Notch ligand である Delta like-1, Jagged-1—NOG マウスでは骨形成が不良または亢進するという極めて好対照の骨形成モデルが作出できた。 c. ヌード(nu)遺伝子を導入した被毛のない NOG マウスは作製できなかったが、その代替として hearless 遺伝子を導入した NO-hr マウスを作製できた。このマウスを使うことによって、移植腫瘍の可視化が容易で、腫瘍研究に有用なモデルを提供できた。

2. 完全ヒト型免疫系保有マウスの作製

ヒト型免疫系保有マウス作製のために、ヒト HLA class II 分子の DRAB0405 を導入した NOG マウスを作製した。このマウスに、DRAB0405 ハプロタイプを持つヒト HSC を移入した後、Ovalbumin で免疫すると、血液中で Ovalbumin 特異的な IgG 抗体を検出できた。一方で、DRAB0405 ハプロタイプを持たないヒト HSC の移入では特異 IgG 抗体は検出できなかった(図3)。このことから、胸腺にヒト HLA を発現させることによって、従来難しかったマウス内でのヒトT細胞とB細胞の相互作用が可能になったと考えられ、この手法論で完全ヒト型免疫系保有マウスの作製ができると思われた。現在では、さらにこの HLADTAB0405 に HLA-A2 と IL-3-GM-CSF 組み合わせた 4 重 Tg マウス(Quad-Tg)を作製した。このマウスにヒト腫瘍株を移植し、ヒト細胞の有無により腫瘍増殖が影響を受けるかを検討した。その結果、ヒト細胞を保持する Quad-Tg において腫瘍の成長が抑制され、ヒトT細胞のアロ反応による腫瘍拒絶系が作製できた。

図3 ヒト化 DRA04-NOG マウスでの抗原特異的 IgG 抗体の産生



3-1 . NOG マウス由来 ES 細胞の樹立と遺伝子変化法の開発

NOG 由来の ES 細胞の樹立に分化阻害剤 2i を添加した培養系を用いて実施し、その結果、極めて高率に ES 細胞の樹立ができた。また、得られた ES 細胞は生殖系列への寄与が確認された。この ES 細胞を用いて、マウス遺伝子をヒト遺伝子に入れ替えた KI マウスの作製を実施した。その結果、ヒト Erythropoietin およびヒト G-CSF KI マウスを作製できた。ヒト G-CSF KI マウスでは、ヒト造血幹細胞を移入後、ヒト好中球が増加することが確認できた。

3-2 . iPS 細胞からのヒト人工胸腺の作製や造血幹細胞の樹立の試み

ヒト人工胸腺の作製のための基礎的検討として、ヒト iPS 細胞の代わりにマウス ES 細胞を用いて、人工胸腺作出への要点と思われる ES 細胞から胸腺上皮細胞 (TEC) への分化誘導法の検討を行った。方法としては、再凝集胸腺器官培養 (ROTC) または胸腺臓器培養 (FTOC) にマウス ES 細胞を混入させた培養系、またはマウス胸腺への直接的な ES の注入などの後に、胸腺上皮細胞 (TEC) に発現する Foxn1 等の遺伝子発現を指標に、条件を検討した。しかし、本期間中に胸腺上皮細胞 (TEC) の分化促進とそれによる人工胸腺の作製には至らなかった。また、iPS 細胞から分化させた CD34+細胞の NOG マウス移植でも造血幹細胞分化は成功しなかった。今後の大きな課題である。

以上のように、本研究期間中に様々な改良型 NOG マウスを作製し、かつ興味深いヒト化モデルを作製できた。また、ヒト型免疫保有マウスの作出、および NOG ES 細胞を用いた新しい改良 NOG マウス作製法にも成功した。しかし、iPS 細胞由来人工臓器や造血幹細胞の作製にはまだまだ検討しなければならない点が多い。

また現在、改良型 NOG マウスを用いた動物実験系で 2 件の特許出願準備中である。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者には 2 重下線、研究分担者には 1 重下線、及び連携研究者には点線を付した)

〔雑誌論文〕(計 41 件)

1. Katano, I., T. Takahashi, R. Ito, T. Kamisako, T. Mizusawa, Y. Ka, T. Ogura, H. Suemizu, Y. Kawakami, and M. Ito. 2015. Predominant Development of Mature and Functional Human NK Cells in a Novel Human IL-2-Producing Transgenic NOG Mouse. *J Immunol* (査読有) 194:3513-3525. DOI: 10.4049/jimmunol.1401323
2. Sato, K., J.S. Takeuchi, N. Misawa, T. Izumi, T. Kobayashi, Y. Kimura, S. Iwami, A. Takaori-Kondo, W.S. Hu, K. Aihara, M. Ito, D.S. An, V.K. Pathak, and Y. Koyanagi. 2014. APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model. *PLoS Pathog* 10:e1004453. (査読有) DOI: 10.1371/journal.ppat.1004453
3. Ito, R., T. Takahashi, I. Katano, K. Kawai, T. Kamisako, T. Ogura, M. Ida-Tanaka, H. Suemizu, S. Nunomura, C. Ra, A. Mori, S. Aiso, and M. Ito. 2013. Establishment of a Human Allergy Model Using Human IL-3/GM-CSF-Transgenic NOG Mice. *J Immunol* 191:2890-2899. (査読有) DOI: 10.4049/jimmunol.1203543
4. Ito, R., Takahashi, T., Katano, I., and Ito, M.: Current advances in humanized mouse models. *Cell Mol Immunol* 9:208-214, 2012. (査読有) DOI: 10.1038/cmi.2012.2
5. Ito, R., Negishi, N., Irie, N., Matsuo, K., Suzuki, D., Katano, I., Hayakawa, E., Kawai, K., Kamisako, T., Eto, T., Ogura, T., Hozumi, K., Ando, K., Aiso, S., Tamaoki, N., Habu, S., and Ito, M.: Osteosclerosis and inhibition of human hematopoiesis in NOG mice expressing human Delta-like 1 in osteoblasts. *Exp Hematol* 40:953-963 e953, 2012. (査読有) DOI: 10.1016/j.exphem.2012.07.002
6. Ito, R., Katano, I., Ida-Tanaka, M., Kamisako, T., Kawai, K., Suemizu, H., Aiso, S., and Ito, M.: Efficient xenograftment in severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2rgammanull mice is attributed to a lack of CD11c+B220+CD122+ cells. *J Immunol* 189:4313-4320, 2012. (査読有) DOI: 10.4049/jimmunol.1200820
7. Yahata, T., Takanashi, T., Muguruma, Y., Ibrahim, A. A., Matsuzawa, H., Uno, T., Sheng, Y., Onizuka, M., Ito, M., Kato, S., and Ando, K.: Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity of human hematopoietic stem cells. *Blood* 118:2941-2950, 2011. (査読有) DOI: 10.1182/blood-2011-01-330050
8. Sato, K., Misawa, N., Nie, C., Satou, Y., Iwakiri, D., Matsuoka, M., Takahashi, R., Kuzushima, K., Ito, M., Takada, K., and Koyanagi, Y.: A novel animal model of

Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. *Blood* 117:5663-5673, 2011. (査読有)
DOI: 10.1182/blood-2010-09-305979

9. Imadome, K., Yajima, M., Arai, A., Nakazawa, A., Kawano, F., Ichikawa, S., Shimizu, N., Yamamoto, N., Morio, T., Ohga, S., Nakamura, H., Ito, M., Miura, O., Komano, J., and Fujiwara, S.: Novel mouse xenograft models reveal a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. *PLoS Pathog* 7:e1002326, 2011. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.ppat.1002326
10. Kato, I., Niwa, A., Heike, T., Fujino, H., Saito, M. K., Umeda, K., Hiramatsu, H., Ito, M., Morita, M., Nishinaka, Y., Adachi, S., Ishikawa, F., and Nakahata, T.: Identification of Hepatic Niche Harboring Human Acute Lymphoblastic Leukemic Cells via the SDF-1/CXCR4 Axis. *PLoS One* 6:e27042, 2011. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0027042

〔学会発表〕(計 73 件)

うち招待講演 12 件、国際会議 23 件、国内学会 38 件

1. 中畑龍俊、伊藤守：「再生医療の基礎研究に有用なヒト化動物」シンポジウム3「再生医療の幕を開く動物実験」第 57 回日本実験動物学会総会、2010 年 5 月 12 日～14 日、京都テルサ
2. Ito, M. Severe Immunodeficient Mice Improved in CIEA for Humanized Mouse Models. 4th International Workshop of Humanized Mice, 2013. 10. 30 – 11. 20, Soul, Korea.
3. 伊藤守 . ヒト化マウス—その限界と今後の展望 . シンポジウム「マウス・ラットはヒト疾患モデルとして有用か?」. 第 58 回実験動物学会、平成 23 年 5 月 25～27 日、東京
4. Ito, M. Development of NOG mouse based immunodeficient mice in CIEA, 3rd International Workshop of Humanized Mice, 28-31, Oct. 2011, Pittsburgh, USA.
5. 伊藤守 . 異種移植研究への応用に期待がかかるヒト化動物モデルの開発 . 第 14 回日本異種移植研究会、平成 23 年 12 月 10 日、広島

〔図書〕(計 6 件)

1. Ito, M. Mamoru Ito's Vision for the Future of Humanized Mouse Models. 1-14 pp. in “Humanized Mice for HIV Research”. Eds. Poluektova, L.Y., Garcia, J.V., Koyanagi, Y., Manz, M.G., Tager, A.M., Springer, New York. 538 pp. 2015.
2. 伊藤守 .モデル動物利用マニュアルシリーズ「疾患モデルの作製と利用—免疫疾患」(株)エル・アイ・シー、東京、580頁、2011

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ciea.or.jp/kiban-s/index.html>

http://www.ciea.or.jp/nog_mouse.html

6 . 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 守 (ITO, mamoru)

公益財団法人実験動物中央研究所 主任
研究員

研究者番号：00176365

(2)研究分担者

安藤 潔 (ANDO kiyoshi)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70176014

小柳 義夫 (KOYANAGI yoshio)

京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号：80215417

亀谷 美恵 (KAMETANI yoshie)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：50338787

高橋 武司 (TAKAHASI takeshi)

東北大学・医学研究科・助教

研究者番号：50338787

(平成 22 年度～23 年度)

(3)連携研究者

中畑 龍俊 (NAKAHATA tatsutoshi)

京都大学・iPS 細胞研究所・教授

研究者番号：20110744

八幡 崇 (YAHATA takashi)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：10398753

末水 洋志 (SUEMIZU hiroshi)

公益財団法人実験動物中央研究所 主任
研究員

研究者番号：40332209

江藤 智生 (ETO tomoo)

公益財団法人実験動物中央研究所 研究員

研究者番号：30370175

(4) 研究協力者

伊藤 亮治 (ITO ryoji)

片野 いくみ (KATANANO ikumi)