

機関番号：72611

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2009

課題番号：18100005

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Basic study to establish “humanized animal model” by improvement and modification of severely immunodeficient NOG mouse

研究代表者

伊藤 守 (ITO MAMORU)

財団法人実験動物中央研究所・免疫研究室・室長

研究者番号：00176364

研究成果の概要（和文）：我々が 2002 年に報告した重度不全 NOG マウスは、異種の細胞や組織の生着が極めて高いマウスである。このマウスを使うことによって、マウスの中でヒト細胞や組織などがヒトの中で見られるように機能する「ヒト化マウス」の作製が可能になる。本プロジェクトの目的は、NOG マウスへのヒトの遺伝子の導入、マウス遺伝子の不活化などの改良を加えることで、「ヒト化マウス」の作製のためにより好適な免疫不全マウスを作製することである。4 年間の研究期間で、33 系統の改良型免疫不全マウスを確立でき、また、10 系統が現在作製中である。また、NOG マウスや新に作製した改良免疫不全マウスを用いて、ヒト感染症、GVHD、腫瘍転移、ヒト型肝臓やヒト幹細胞分化などの多様なモデルを作製できた。これらヒト化マウスを用いることで、新薬の薬効や安全性評価、および疾病の病態発現の機序の解析が容易になると期待できる。

研究成果の概要（英文）：Severe immunodeficient NOG mice reported by us in 2002 show extremely high engraftment potential for xenogenic cells and tissues. Therefore, these mice enable us to generate “humanized mice” in which human cells and tissues act in the same way in humans by transplantation of human cells and tissues into NOG mice. The objective of this project is to improve immunodeficient mice including NOG mice by introducing human genes or by inactivating mouse genes to facilitate the generation of humanized mice. In the 4-year project period, we have newly established 33 strains of immunodeficient mice, and are working on 10 strains are in progress. By using NOG mice and these improved immunodeficient mice, we established various humanized models including those for infectious diseases, GVHD, cancer metastasis, human liver metabolism and stem cell differentiation. These models may be useful to evaluate new drug efficacy and safety, and also to analyze the mechanisms underlying human diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	35,900,000	10,770,000	46,670,000
2007 年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
2008 年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
2009 年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
総計	68,300,000	20,490,000	88,790,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：病態モデル・免疫不全マウス・ヒト化動物モデル

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我々が2000年に作製し、2002年に報告した重度免疫不全 NOG (NOD/Shi-*scid*, IL-2R $\gamma$  KO)マウスは、現在世界で最もヒトを含む異種細胞、組織の生着性に優れている動物である。NOG マウスは、NOD/Shi-*scid* マウスに C57BL/6J-IL2R $\gamma$  ( $\gamma$ C)KO マウスを戻し交配9回することによって、NOD-*scid* マウスに IL-2R $\gamma$  mutant 遺伝子を導入したマウスである。このマウスは、NOD-*scid* マウスの特性である補体活性減退、マクロファージ機能減退、T細胞とB細胞の欠失に、IL-2R $\gamma$  KO マウスの特性であるNK細胞欠失とサイトカイン(IFN- $\gamma$ 等)発現低下を加えたもので、特筆すべき極めて重度な免疫不全を呈するマウスである。この重度の免疫不全のために、ヒト細胞の生着性が極めて高く、このことからヒト化モデル作製の好適な実験動物であることが明らかとなった。その後、本マウスはヒト化動物モデル作製のために世界の多数の研究者から分与依頼が寄せられた。

(2) この種の研究は、世界では米国・Jackson研究所のDr. Shultzらを中心として行われてきた。彼らは、NOD/LtSz-*scid*,  $\beta$ 2m KOマウスなどを開発し、報告してきたが、我々の開発したNOGマウスには及ばなかった。最近2005年になって彼らは我々と同様のNOD-*scid*,  $\gamma$ c KOマウスを報告し、その有用性を発表した。同時に米国で本マウスを柱としたヒト化モデル研究が提案された。世界的にも、ヒト化動物は新規薬剤、ワクチンの開発や安全性試験などに大きく期待が持たれる状況にあった。

(3) これらの諸事情を考慮して、我が国が開発したNOGマウスをさらに改良・改変することによって、世界に先んじて日本からヒト化動物の作製に適性のある超免疫不全マウスの提供を行うことができればと極めて有意義と思われた。

## 2. 研究の目的

我々が作製した重度免疫不全 NOG マウスはヒト細胞の生着性が極めて高く、ヒト化動物モデルの作製に有用である。しかし、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)の作出のためには十分とは言えない。このことから、本研究では、NOG マウスを含む高度免疫不全に改良を施すことで、より好適なヒト化モデルのための基盤となる動物を作出することである。また、NOG マウスおよび作出された改良免疫不全マウスを用いたヒト化モデル作製のための基礎的手技の確立のための検討も重要な目的である。

## 3. 研究の方法

(1) ヒト細胞の生着と分化を支持するヒト因子遺伝子をNOGマウスに導入し、ヒト幹細胞の生着を促進させるマウスの作製、または生着細胞を特定方向に分化させるマウスの作製を行う。

(2) ヒトHLA遺伝子を導入したNOGマウスを作製し、ヒト幹細胞移入後にヒト型抗原特異的IgGの産生を容易とする完全ヒト免疫系構築マウスの作製を行う。

(3) NOGマウスへの新たな遺伝子の導入、特定細胞を除去する遺伝子の導入によって、ヒト細胞の生着性を向上させるマウスの作製を行う。

(4) NOGマウスへのヒト幹細胞や末梢血細胞等の導入方法の検討などによるヒト化動物モデル作製法の適正化を行う。

(5) NOGマウスの特性を生かした新たなヒト化モデル、またその創薬への応用を試みる。

## 4. 研究成果

平成18年度より21年度の4年間の研究期間で作製された改良型免疫不全マウスのリストを表1に示す。現在までに完成したマウスは33系統で、現在作製中ものが10系統、計43系統がある。加えて、作製を試みたが生産ができないか、または生産効率が低く、作製を中止した NOG-*nude*、NOD-dKO-*nude* や NOG-W/W $\nu$  マウスなどがある。完成されたマウスに関して、ヒト化マウスとしての効率や特性を検討した。以下にその研究経過と結果を要約する。

(1) NOGマウスから肥満細胞を亡失させる目的で作製したc-Kitに変異を持つNOG-W/W $\nu$ マウスは生産効率が極めて悪く、実験動物として供給は難しいことが分かったため、新にNOG-Wsh/Wshマウスの作製を行った。NOG-Wsh/Wshマウスでは肥満細胞が欠失していることが確認された。現在、ヒトアレルギー疾患モデルが本マウスで作成可能かどうかを検討中である。

(2) 同じc-Kit変異を持つNOG-W $\nu$ /W $\nu$ マウスでは生産効率は悪いものの、生産は可能であった。このマウスへのヒト血縁幹細胞移植後のヒト細胞の分化・増殖は高く、X線を照射しなくても、従来のX線照射NOGマウスに比べ、極めて高いヒト細胞の生着率が得られることが判明した。この成果は現在投稿中である。

(3) マウスのMHC Class IIが欠損するNOG-IabマウスおよびClass Iが欠損するNOG-b2mマウスに、ヒト造血幹細胞を移入すると、ヒトMHCに拘束されるヒトCD4およびCD8陽性細胞が少数であるが出現してくるこ

表1. 本研究で作製した免疫不全マウスのリスト

ヒト遺伝子導入	
1	NOG-hIL-4 Tg
2	NOG-hIL-2 Tg
3	BALB/c-dKO-hIL-4 Tg
4	CB-17-scld-hIL-4 Tg
5	NOG-hGM-CSF/hIL-3 Tg
6	NOG-Jagged1 Tg
7	NOG-Delta1 Tg
8	NOG-SDF1a Tg
9	NOG-SDF1b Tg
10	NOG-Ncad Tg
11	NOG-Ang1 Tg
12	NOG-UPA Tg
13	NOG-GFP Tg
14	HLA-DRA/B Tg-NOG
マウス遺伝子不活化	
15	NOG-b2m KO
16	NOG-Iab/b2m dKO
17	NOG-Iab KO
18	NOD-scld-mIFNg, b2m KO
19	NOD-scld-b2m KO
20	NOD-scld-mIFNg KO
21	NOG-bc KO
マウス突然変異導入	
22	NOG-Wv/Wv, Wv/+
23	NOG-W/+
24	NOG-Wsh/Wsh
25	BALB/c-RAG2, gc dKO-Nude
その他関連	
26	BALB/c-RAG2, gc dKO
27	NOD-RAG2, gc dKO
28	NOD-RAG2 KO
29	NOD-gc KO
30	NOG-mIFNg Tg
31	NOD-scld-mIFNg, b2m KO
32	NOD-scld-b2m KO
33	NOD-scld-mIFNg KO
その他作製中マウス 10系統	

とが判明した。NOG-b2mマウスに、ヒト造血幹細胞を移入すると、ヒトMHCに拘束されるヒトCD4およびCD8陽性細胞が少数であるが出現してくることが判明した。一方で、NOGマウスに胸腺を欠如させたNOG-nudeマウスではヒトT細胞が全く出現してこず、このことから、ヒトT細胞のNOGマウスでの分化は胸腺が必須であること、および一部ヒトT細胞はマウス胸腺で分化したヒト細胞で教育を受けている可能性が示唆された。これの結果については、一部発表済である。

(4) NOG-nudeマウスは無毛であることから、従来のNOGマウスよりも腫瘍移植に適すると考えたが、実際に作製するとその繁殖効率が極めて悪く、実験動物としての供給は難しいと考えられた。また、新たに作製を試みたNOG-dKO-nudeマウスも生産が難しいことが判明した。そのた

め、第三のマウスとして、BALB/cA近交系をバックにしたBALB/cA-dKOにnu遺伝子を導入したBALB/cA-dKO-nuマウスの作製を行った。その結果、本マウスは上記のNOD近交系背景に比べ、容易に生産できることが明らかとなった。この生産効率は、従来のBALB/cA-nuマウスと同等と思われた。現在、本マウスでのヒト腫瘍生着性および増殖性について検討中である。

(5) HLA-DRA/B Tg NOGマウスへのHLA適合ヒト幹細胞移植を現在検討中である。現在まで、移植に使うHLAが適合する臍帯血が十分でないため、報告には至っていない。

(6) hIL-4 Tg NOGマウスにヒト血液幹細胞を移入すると、ヒト細胞が全く分化しないことが明らかとなった。一方で、ヒト末梢血単核球を移入すると、通常起こるGVHDがこのTgマウスでは抑制されることが明らかとなった。このマウス内で増殖するT細胞はTh1細胞にシフトする、その結果、GVHDが抑制されることが示唆された。

(7) Notch ligandであるJagged-1およびDelta like-1遺伝子を導入した2系統のNOG-Tgマウスで、骨形成に極めて対極的な表現型が認められた。すなわち、Delta like-1を遺伝子を導入したNOGマウスでは、髄質部分が縮小し、大理石病様の病態を示し、ヒト血液幹細胞移植でもヒト大理石病に認められるB細胞の低下が認められた。このことからヒト大理石病のモデルとして使用できる可能性が示唆された。一方、Jagged-1を導入したNOGマウスでは、骨型形成不全で、骨全体がもろい表現型を示した。

(8) NOGマウスでは、ヒト血液幹細胞を移植後、暫時マウス骨髄中のヒトCD34+幹細胞が減少することが知られている。このことから、マウス骨髄の幹細胞ニッチを拡張、かつヒト幹細胞を長期に維持することができるNOGマウスの開発を期待して、SDF1a、b、N-cadherinおよびAngiopoitin-1 Tgマウスを作製した。このマウスにヒト血液幹細胞を移植し、マウス骨髄におけるヒト幹細胞数および維持期間を検討したが、現在のところ、それら効果は得られていない。

(9) ヒト型肝臓保有NOGマウスの作製を行うため、ウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベータ (uPA) およびチミジンキナーゼ (TK) を導入した2種類のNOG Tgマウスを作製した。前者は自然に、後者ではガンシクロビルで誘導することでマウス肝臓細胞が死滅する。このマウスにヒト肝細胞を移入することによって、ヒト肝臓がマウスのものと60~80%置換するマウスが作製できた。本マウスでは、ヒト代謝酵素がヒトと同様に発現することが確認されている。このことから、薬効の安定性や薬剤の安全性試験などに有用と考えられた。また、C型肝炎

炎ウイルス感染研究、マラリア肝内発育モデルなどに広範囲に使用できるヒト肝臓化マウスと考えられる。これら結果は、Suemizu et al. (2006, BBRC)、Hasegawa et al. (2010, BBRC) に発表された。

(10) 宿主片対宿主病 (GVHD) は白血病治療等に行われる骨髄移植を受けた患者の約10%に起きる重篤な反応で時に死に至る。この動物モデルをNOGマウスで作製した。NOGマウスでのヒト末梢血単核球移入後に起こるGVHDを従来の免疫不全マウスと比較した。その結果、NOGマウスモデルは短期でGVHDを発症する新しいモデルであることが明らかにできた。このモデルの特徴は、通常の免疫不全マウスでは難しい静脈内投与によるGVHD誘起が可能であること、しかもX線照射しなくても可能である点で極めて有力なモデルと考えられた。本成果は、Ito R. et al (2009, Transplantation) 発表された。

(11) NOGマウスで何故ヒト細胞の高生着性が得られるのか?について、その検討を行った。このために、NOD-scidやNOD-scid-mIFN $\gamma$  KOマウスの脾細胞またはその分画を移入後、ヒト末梢血単核球を移入し、GVHD (細胞の増殖性) を指標にヒト細胞高生着性に関与する細胞の特定を行った。現在までに、plasmacytoid樹状細胞 (pDC) に属するInterferon producing killer dendritic cells (IKDC) と呼ばれる細胞群がその役割を担っていることを明らかにした。

(12) ヒト化マウス作製のためのヒト幹細胞移入法として、生体および新生児への移植法が一般的に行われている。NOGおよび新たに作製したNOD-RAG2,  $\gamma$ C<sup>nu11</sup> (dKO) の成体および新生児にヒト幹細胞を移植し、その生着率と分化細胞を比較した。その結果、新生児での移植の方が成体よりも若干生着率が高かった。しかし、分化する細胞種に大きな差は無かった。また、NOG, NOD-RAG2,  $\gamma$ C<sup>nu11</sup>, BALB/cA-RAG2,  $\gamma$ C<sup>nu11</sup> とNOD-scidマウスのヒト細胞生着性を比較した。この結果、NOGマウス、NOD-RAG2,  $\gamma$ C<sup>nu11</sup> マウスが他の2系統に比べ、生着性が極めて高く、これらマウスはヒト化動物作製のために現在最も有用と考えられた。

(13) これまでにヒト巨核球造血を保持する動物モデルは存在しなかった。このために、NOGマウスに放射線照射を行い、ヒト臍帯血由来CD34 陽性細胞を移植することによりヒト巨核球造血モデルをあらたに作成した(Nakamura et al. 2009, Blood)。移植8週間後には、マウス骨髄中の巨核球の半数がヒト由来巨核球、末梢血中の血小板の約3%がヒト由来血小板となった。当該モデルマウスを用いて、ヒト巨核球の

増殖と分化を促進する新規薬剤の開発を行い、最終的にNIP-004とブチザミドの新規化合物2種類を創製した。現在、両薬剤については、米国で第二相臨床試験を進めている。

(14) 完全ヒト型抗体産生ハイブリドーマの作製を行った。すなわち、ヒト造血幹細胞を移入したNOGマウス (hu-NOG) に、乳がん患者に高頻度に発現する癌抗原erbB2エピトープペプチドを免疫し、ヒトミエローマ細胞株Karpas707Hとのハイブリドーマの作製を試みた。ペプチド免疫後、hu-NOG血清中の抗体価を測定したところ、コントロールとして用いたヒトリンパ節移植NOGマウス (LN-NOG) と同程度に特異的IgM抗体産生を認めた。さらに抗体産生が認められたhu-NOGの脾臓細胞とヒトミエローマ細胞株Karpas707Hとの細胞融合を行ったところ、エピトープペプチド特異的IgM抗体を産生する複数のハイブリドーマの樹立に成功した (Kametani et al. 2006, Exp. Hematol.)。これらの結果からhu-NOGで分化したB細胞は、erbB-2エピトープ特異的IgM抗体産生能を有し、ヒト抗体産生ハイブリドーマ形成が可能であることが示された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計45件)

- ①. Nie, C., K. Sato, N. Misawa, H. Kitayama, H. Fujino, H. Hiramatsu, T. Heike, T. Nakahata, Y. Tanaka, M. Ito, and Y. Koyanagi. 2009. Selective infection of CD4+ effector memory T lymphocytes leads to preferential depletion of memory T lymphocytes in R5 HIV-1-infected humanized NOD/SCID/IL-2R $\gamma$ manull mice. *Virology* 394:64-72. (査読：有)
- ②. Kawaguchi, A. T., Y. Kametani, S. Kato, H. Furuya, K. Tamaoki, and S. Habu. 2009. Effects of liposome-encapsulated hemoglobin on human immune system: evaluation in immunodeficient mice reconstituted with human cord blood stem cells. *Artif Organs* 33:169-176. (査読：有)
- ③. Ito, R., I. Katano, K. Kawai, H. Hirata, T. Ogura, T. Kamisako, T. Eto, and M. Ito. 2009. Highly sensitive model for xenogenic GVHD using severe immunodeficient NOG mice. *Transplantation* 87:1654-1658. (査読：有)
- ④. Yamane, A., T. Nakamura, H. Suzuki, M. Ito, Y. Ohnishi, Y. Ikeda, and Y. Miyakawa. 2008. Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood* 112:542-550. (査読：有)

- ⑤. Yajima, M., K. Imadome, A. Nakagawa, S. Watanabe, K. Terashima, H. Nakamura, M. Ito, N. Shimizu, M. Honda, N. Yamamoto, and S. Fujiwara. 2008. A new humanized mouse model of Epstein-Barr virus infection that reproduces persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses. *J Infect Dis* 198:673-682. (査読 : 有)
- ⑥. Yahata, T., Y. Muguruma, S. Yumino, Y. Sheng, T. Uno, H. Matsuzawa, M. Ito, S. Kato, T. Hotta, and K. Ando. 2008. Quiescent human hematopoietic stem cells in the bone marrow niches organize the hierarchical structure of hematopoiesis. *Stem Cells* 26:3228-3236. (査読 : 有)
- ⑦. Terada, Y., Y. Terunuma-Sato, T. Kakoi-Yoshimoto, H. Hasegawa, T. Ugajin, Y. Koyanagi, M. Ito, T. Murakami, H. Sasano, N. Yaegashi, and K. Okamura. 2008. Development of human Graafian follicles following transplantation of human ovarian tissue into NOD/SCID/gammacnull mice. *Am J Reprod Immunol* 60:534-540. (査読 : 有)
- ⑧. Suemizu, H., C. Yagihashi, T. Mizushima, T. Ogura, T. Etoh, K. Kawai, and M. Ito. 2008. Establishing EGFP congenic mice in a NOD/Shi-scid IL2Rg(null) (NOG) genetic background using a marker-assisted selection protocol (MASP). *Exp Anim* 57:471-477. (査読 : 有)
- ⑨. Suemizu, H., M. Hasegawa, K. Kawai, K. Taniguchi, M. Monnai, M. Wakui, M. Suematsu, M. Ito, G. Peltz, and M. Nakamura. 2008. Establishment of a humanized model of liver using NOD/Shi-scid IL2Rgnull mice. *Biochem Biophys Res Commun* 377:248-252. (査読 : 有)
- ⑩. Koyanagi, Y., Y. Tanaka, M. Ito, and N. Yamamoto. 2008. Humanized mice for human retrovirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 324:133-148. (査読 : 有)
- ⑪. Ito, R., M. Shiina, Y. Saito, Y. Tokuda, Y. Kametani, and S. Habu. 2008. Antigen-specific antibody production of human B cells in NOG mice reconstituted with the human immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 324:95-107. (査読 : 有)
- ⑫. Ito, M., K. Kobayashi, and T. Nakahata. 2008. NOD/Shi-scid IL2rgamma(null) (NOG) mice more appropriate for humanized mouse models. *Curr Top Microbiol Immunol* 324:53-76. (査読 : 有)
- ⑬. Ando, K., Y. Muguruma, and T. Yahata. 2008. Humanizing bone marrow in immune-deficient mice. *Curr Top Microbiol Immunol* 324:77-86. (査読 : 有)
- ⑭. Watanabe, S., K. Terashima, S. Ohta, S. Horibata, M. Yajima, Y. Shiozawa, M. Z. Dewan, Z. Yu, M. Ito, T. Morio, N. Shimizu, M. Honda, and N. Yamamoto. 2007. Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2Rgamma null mice develop human lymphoid systems and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral immune responses. *Blood* 109:212-218. (査読 : 有)
- ⑮. Suemizu, H., M. Monnai, Y. Ohnishi, M. Ito, N. Tamaoki, and M. Nakamura. 2007. Identification of a key molecular regulator of liver metastasis in human pancreatic carcinoma using a novel quantitative model of metastasis in NOD/SCID/gammacnull (NOG) mice. *Int J Oncol* 31:741-751. (査読 : 有)
- ⑯. Fujino, H., H. Hiramatsu, A. Tsuchiya, A. Niwa, H. Noma, M. Shiota, K. Umeda, M. Yoshimoto, M. Ito, T. Heike, and T. Nakahata. 2007. Human cord blood CD34+ cells develop into hepatocytes in the livers of NOD/SCID/gamma(c)null mice through cell fusion. *Faseb J* 21:3499-3510. (査読 : 有)
- ⑰. Yahata, T., S. Yumino, Y. Seng, H. Miyatake, T. Uno, Y. Muguruma, M. Ito, H. Miyoshi, S. Kato, T. Hotta, and K. Ando. 2006. Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood* 108:2446-2454. (査読 : 有)
- ⑱. Nakamura, T., Y. Miyakawa, A. Miyamura, A. Yamane, H. Suzuki, M. Ito, Y. Ohnishi, N. Ishiwata, Y. Ikeda, and N. Tsuruzoe. 2006. A novel nonpeptidyl human c-Mpl activator stimulates human megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood* 107:4300-4307. (査読 : 有)
- ⑲. Muguruma, Y., T. Yahata, H. Miyatake, T. Sato, T. Uno, J. Itoh, S. Kato, M. Ito, T. Hotta, and K. Ando. 2006. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood* 107:1878-1887. (査読 : 有)
- ⑳. Kametani, Y., M. Shiina, I. Katano, R. Ito, K. Ando, K. Toyama, H. Tsukamoto, T. Matsumura, Y. Saito, D. Ishikawa, T. Taki, M. Ito, K. Imai, Y. Tokuda, S. Kato, N. Tamaoki, and S. Habu. 2006. Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide-producing B cells in immunized NOG mouse. *Exp Hematol* 34:1239-1247. (査読 : 有)

[学会発表] (計 33 件)

- ①. Ito M. 「Mouse models as “humanized mice” 2<sup>nd</sup> IWHM, 2009. 4. 3-6, Holland.

- ②. Katano I 「A novel severe immunodeficient NOG mice with the c-kit, W<sup>v</sup> mutation showing high engraftment of human cells without irradiation」 2<sup>nd</sup> IWHM, 2009. 4. 3-6, Holland.
- ③. Suemizu H 「Establishing a humanized model of the liver using NOG mice」 2<sup>nd</sup> IWHM, 2009. 4. 3-6, Holland.
- ④. Takahashi T 「The analysis of the functions of human b and T cells in humanized NOD/Shi-scid/gnull (NOG) mice (hu-HSC NOG mice).」 2<sup>nd</sup> IWHM, 2009. 4. 3-6, Holland.
- ⑤. 片野いくみ 「免疫不全マウス4系統でのヒト造血幹細胞移入後の生着および分化能の比較」第56回日本実験動物学会総会. 2009年5月14日～16日. 大宮
- ⑥. 末水洋志 「NOGマウスを用いたヒト肝臓モデルの確立」第56回日本実験動物学会総会. 2009年5月14日～16日. 大宮
- ⑦. 伊藤亮治 「Dendritic cells have a suppressive effect on xeno-GVHD in novel immunodeficient NOG mice」第10回国際樹状細胞シンポジウム、2008年10月1～5日、神戸
- ⑧. 伊藤亮治 「ヒトDelta-like 1トランスジェニックNOGマウスに発症する骨硬化はヒト造血系の再構築を抑制する」第26回骨代謝学会、2008年10月29～31日、大坂
- ⑨. 片野いくみ 「C-kit変異をもつ重度免疫不全NOG-W<sup>v</sup>マウスはヒト細胞の高い生着性を示す」第38回日本免疫学会、2008年12月1～3日、京都
- ⑩. 伊藤亮治 「NOGマウスにおける樹状細胞の機能低下は高度Xeno-GVHD発症の要因となる」第38回日本免疫学会、2008年12月1～3日、京都
- ⑪. Watanabe Y 「Facilitating the human B cell development in humanized NOG mice.」第38回日本免疫学会、2008年12月1～3日、京都
- ⑫. 佐藤桂 「EBV感染モデルマウスの確立と活性化CD8+T細胞の誘導」第38回日本免疫学会、2008年12月1～3日、京都
- ⑬. Yamane A 「Interferon-alpha2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes.」Platelets 2008 International Symposium、2008年10月、米国
- ⑭. Matsuki E 「Establishment of a novel cell line and animal model for a rare case of plasmablastic lymphoma.」第32回 Annual Meeting of the International Society of Hematology、2008年10月、タイ
- ⑮. Watanabe Y 「Characterization of human lymphocytes in humanized NOG mice.」第37

回日本免疫学会、2007年11月20～22日、東京

- ⑯. Miyakawa Y 「Development of the novel thrombopoietin receptor activator NIP-004 to increase human platelets.」 54. Basic study and clinical application of the human stem cell biology and immunology. 21<sup>st</sup> century center of excellence (COE) program. International symposium 2007、2007年11月、東京
- ⑰. A.Kawaguchi 「Liposome-Encapsulated Hemoglobin (TRM645) Does Not Interfere with The Immune Response to Bacterial Entero toxins in Mice Reconstituted with Human Immune System.」第13回日本血液代替物学会年次大会 2006年8月24～25日、東京

〔その他〕

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 守 (ITO MAMORU)

(財) 実験動物中央研究所・免疫研究室・室長

研究者番号：00176364

### (2) 研究分担者

垣生 園子 (HABU SONOKO)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：30051618

(H20→H21：連携研究者)

安藤 潔 (ANDO KIYOSHI)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70176014

(H20→H21：連携研究者)

宮川 義隆 (MIYAKAWA YOSHITAKA)

慶応義塾大学・医学部・講師

研究者番号：50250238

(H20→H21：連携研究者)

鈴江 一友 (SUZUE KAZUTOMO)

群馬大学・医学研究科・講師

研究者番号：00333485

(H20→H21：連携研究者)

末水 洋志 (SUEMIZU HIROSHI)

(財) 実験動物中央研究所・分子解析

研究室・室長

研究者番号：40332209

(H20→H21：連携研究者)