

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06047

研究課題名（和文）MHC領域ヒト化マウスの作製と医薬品抗原性評価への利用

研究課題名（英文）Establishment of MHC humanized mouse and its application for drug development

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・基礎医科学研究分野・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）：ウイルスなどの病原体に由来する抗原を提示する主要組織適合遺伝子複合体(MHC)は種間で配列が異なるため、マウスを用いてワクチンなどの抗原性を評価するには限界があった。しかしMHC遺伝子は多数存在するためこれらをヒト化したマウスを作製するのは極めて困難である。そこで本研究では、MHCヒト化マウスの作製を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本計画ではMHCヒト化マウスの作製を目標として研究を実施した。ヒトと同様の抗原提示能を持つMHCヒト化マウスが作製できれば、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。

研究成果の概要（英文）：The amino acid sequences of major histocompatibility gene complex (MHC) proteins, which present antigens derived from pathogens such as viruses, differs in sequence among species, limiting evaluation of biopharmaceuticals such as vaccines using mice. However, humanization of many MHC genes is technically difficult. In this study, we attempted to establish MHC humanized mice.

研究分野：ゲノム工学

キーワード：染色体工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

主要組織適合遺伝子複合体(MHC)は抗原ペプチドを細胞表面に提示する役割を担っており、免疫応答に欠かせない重要な因子である。しかし、MHC分子は種間で配列が異なるため、実験動物を用いてヒトに対する医薬品の抗原性を評価することは困難である。そこでヒト造血幹細胞を超免疫不全マウス(NSGマウス)に移植することでヒト特異的な免疫応答をマウスで再現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細胞は産生されず、ヘルパーT細胞によるB細胞のクラススイッチも誘導できないことから必ずしもヒト免疫応答を再現できているわけではない。

2. 研究の目的

MHCヒト化マウスを作製すれば、マウスでヒトと同様の抗原提示を再現することが可能となり、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。そこで本研究ではゲノム工学技術を利用してMHCヒト化を試みた。

3. 研究の方法

技術的課題が生じた場合は随時計画を修正しながら研究を進めた。

4. 研究成果

MHCヒト化に向けて研究を実施した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Teruhiko Suzuki, Satoko Takagi, and Takahiko Hara	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple Gene Transfer and All-in-one Conditional Knockout Systems in Mouse Embryonic Stem Cells for Analysis of Gene Function.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 870629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2022.870629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Teruhiko Suzuki, Eiji Katada, Yuki Mizuoka, Satoko Takagi, Yasuhiro Kazuki, Mitsuo Oshimura, Mayumi Shindo, Takahiko Hara	4. 巻 49(7)
2. 論文標題 A novel all-in-one conditional knockout system uncovered an essential role of DDX1 in ribosomal RNA processing.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 e40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nar/gkaa1296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Marianna Paulis, Lucia Susani, Alessandra Castelli, Teruhiko Suzuki, Takahiko Hara, Letizia Straniero, Stefano Duga, Dario Strina, Stefano Mantero, Elena Caldana, Lucia Sergi Sergi, Anna Villa, Paolo Vezzoni	4. 巻 17
2. 論文標題 Chromosome transplantation: a possible approach to treat human X-linked disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy: Methods & Clinical Development.	6. 最初と最後の頁 369-377
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omtm.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Teruhiko Suzuki, Yasuhiro Kazuki, Takahiko Hara, Mitsuo Oshimura	4. 巻 390(1)
2. 論文標題 Current advances in microcell-mediated chromosome transfer technology and its applications.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp. Cell Res.	6. 最初と最後の頁 111915
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2020.111915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 輝彦, 高木 理子, 原 孝彦
2. 発表標題 迅速コンディショナルロックアウト細胞作製法(All-in-one cKO法)の改良
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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/

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------