

細胞からミエロイド系細胞の分化誘導を試みた^[3]。造血幹細胞移植後のhIL-3/GM-CSF Tgマウス血液中には、予想通りヒト白血球の生着性亢進、特に顆粒球、単球、マクロファージなどミエロイド系細胞の亢進を認め、またアレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞も顕著に分化していた。我々と同様に、ヒト化マウスの開発を行っている米国の研究者らもヒトミエロイド系細胞が分化する次世代ヒト化マウスを同時期に報告している。BillerbeckらはヒトIL-3, GM-CSF, SCFの3遺伝子を導入したNSG (NOD-scid IL2r γ ^{null}) マウス (SGM3) を開発し^[4]、さらにRongvauxらはBRG (BALB/c Rag2^{null}IL2r γ ^{null}) マウスをベースとしたヒトM-CSF, IL-3, SIRP α ・TPO, GM-CSF 遺伝子ノックインマウス (MISTRG) を開発した^[5]。表1にこれら3系統のヒトミエロイド系分化モデルの特徴、疾患モデルへの応用についてこれまでに報告されている知見をまとめたが、いずれの系統もヒトミエロイド系細胞が亢進する有用なモデルとして、世界的に利用が拡大している。

ヒト化マウスを用いたアレルギーモデル

花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどのアレルギー疾患罹患率は先進国で特に増加傾向にあり、国民の健康被害だけでなく、経済活動への影響も大きく社会問題となっている。そのためヒトアレルギー応答を模倣した実験動物の開発とそれらを利用した創薬モデルの確立が急務である。筆者らはヒト化マウスを用いてヒトアレルギーモデルマウスを作製すべく、hIL-3/GM-CSF Tgマウスを用い、局

所的な即時型アレルギー反応である受動皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis; PCA) の誘導を試みた。ヒト化IL-3/GM-CSF Tgマウス皮内に抗4-hydroxy-3-nitrophenylacetyl (NP) -IgEを投与し、翌日にNP-bovine serum albumin (BSA) とEvans blueの混合液を静脈投与し、Evans blue色素の皮内漏出を指標にアレルギー応答を可視化できる系である。PCA誘導後に背面皮膚を採取して観察すると、IL-3/GM-CSF Tgマウスの皮膚では顕著な色素漏出が見られた。また、スギ花粉症患者由来血清を用いたPCA試験でも同様のアレルギー応答が再現されたことから、NOG hIL-3/GM-CSF Tgマウスで分化したヒトマスト細胞が生体内でアレルギー応答を惹起することが示された^[3]。さらに同様の抗体と抗原を静脈内投与することで、直腸温の低下を伴う全身性アナフィラキシーの誘導にも成功

した (未発表) ことから、本ヒト化マウスがヒトアレルギーモデルとして有用であり、従来不可能であったヒト細胞を標的とした抗アレルギー薬のin vivo評価系に利用できる可能性がある。

ヒト化マウスを用いた気管支喘息モデル

気管支喘息は気道粘膜で起こるアレルギー性炎症反応で、ハウスダスト、カビ、動物の毛などアレルギーと呼ばれる物質を繰り返し吸入することで惹起される。症状としては、気管支へのリンパ球、好酸球浸潤、気道過敏性亢進、盃細胞の粘液産生などを呈し、通常は吸入ステロイドや β 2刺激薬により発症を抑えるが、これらで症状をコントロールできない重症喘息患者が10%程度存在し、当該患者は抗体療法などの対象となる。病態メカニズムとしては、Th2細胞や抗原特異的IgEを介した獲得免疫応答が主体とされてい

表1 次世代ヒト化マウス：ミエロイド系細胞分化モデル

系統名	NOG IL-3/GM-CSF Tg ³ (transgenic)	NSG-SGM3 ⁴ (transgenic)	MISTRG ⁵ (knockin)
導入ヒト遺伝子	IL-3, GM-CSF	IL-3, GM-CSF, SCF	IL-3, GM-CSF, M-CSF, TPO, SIRP α
発現レベル	30-100 pg/ml	2,000-4,000 pg/ml	報告なし
ヒト疾患モデル	免疫疾患	アレルギー、喘息、免疫療法、抗がん剤の副作用	アレルギー、マクロファージ活性化症候群
	PDX	骨髄性白血病、骨髄異形成症候群	骨髄性白血病、骨髄異形成症候群
	感染症	HIV	エボラウイルス

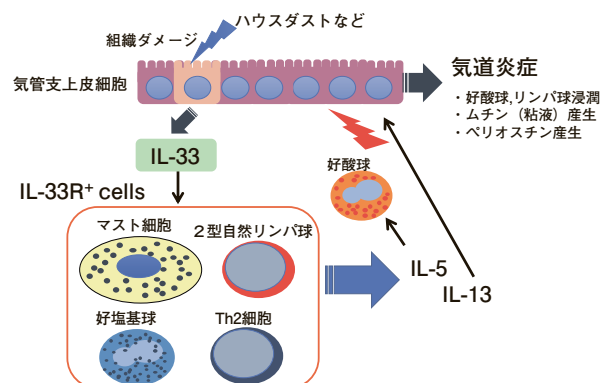


図1 2型自然免疫系を介した喘息メカニズム