

# 学位論文抄録

Establishment of Nude Mice Lacking NK Cells and Their Application for Human Tumor  
Xenografts  
(ヒト腫瘍移植に応用可能なNK細胞が欠如したヌードマウスの樹立)

笹本 賢一

指導教員

岡田 誠治 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻造血・腫瘍制御学

## Abstract

**Background and Purpose:** Nude mice are used as a recipient for human tumor cell xenografts. However, the success rate of xenotransplantation is unsatisfactory due to high natural killer (NK) activity. To overcome this limitation, we established nude mice with no NK cells and compared the transplantation efficiency with that in nude mice.

**Methods:** BALB/c Nude Jak3<sup>-/-</sup> (Nude-J) mice were established by crossing BALB/c Nude mice and BALB/c Jak-3<sup>-/-</sup> mice. Hematopoietic malignant cell lines (BCBL-1 and Z138) were implanted subcutaneously to compare the tumorigenicity in Nude-J mice with Nude Rag-2/Jak3 double deficient (Nude RJ) mice and nude mice.

**Results:** Nude-J mice showed complete loss of NK and T lymphocytes, whereas B lymphocytes remained. Both BCBL-1 and Z138 human lymphoid malignant cell lines formed almost the same sizes of subcutaneous tumors in Nude-J and Nude RJ mice, whereas they formed no or only small tumors in nude mice. Splenocytes from Nude-J mice showed no cytotoxic activity *in vitro*.

**Conclusions:** Nude-J mice can be a valuable tool for human tumor cell transplantation studies.

## 学位論文抄録

[ 目的 ] ノードマウス (Nude mice) は、FOXN1 遺伝子欠損により体毛が欠如している。また、ノードマウスは、胸腺が欠如しているため、機能的な T 細胞が存在せず、異種移植片を拒絶しにくいことから、ヒト腫瘍移植モデルに使用されている。ノードマウスの利点は、体毛欠如により移植した腫瘍がイメージングしやすいことである。しかしながら、ノードマウスでは、NK 細胞が存在するため、ヒト腫瘍の20%程度しか生着しないという課題があった。そこで本研究では、NK 細胞が欠損したヒト腫瘍の生着率が高いノードマウスを樹立し、ヒト腫瘍研究における有用性を評価した。

[ 方法 ] BALB/c ノードマウスとNK細胞が欠損しているBALB/c Jak3 欠損マウスを交配して、BALB/c Nude Jak3 欠損マウス(Nude-J マウス)を作製した。Nude-J マウスの免疫細胞をフローサイトメトリーと組織染色で確認した。更に、Nude-J マウスに Nude マウスでは生着しないヒト悪性リンパ腫細胞株 (BCBL-1 と Z138) を皮下移植し、その腫瘍増殖を比較した。

[ 結果 ] 作製した Nude-J マウスでは、B 細胞は存在するが、T 細胞と NK 細胞が完全に欠損していることをフローサイトメトリーにより確認した。Nude マウス、Nude-J マウス、及び B 細胞も欠損している Nude Rag-2/Jak3 二重欠損 (Nude RJ) マウスに、ヒト悪性リンパ腫細胞株(BCBL-1 と Z138)を皮下移植したところ、Nude マウスではいずれの細胞株も増殖は認められなかったが、Nude-J マウスと Nude RJ マウスで同程度の腫瘍増殖が認められた。

[ 考察 ] Nude-J マウスには Nude マウスに生着しないヒト悪性リンパ腫細胞株が生着したことから、無毛という Nude マウスの特徴を生かしつつ、効率良いヒト腫瘍関連研究への応用が期待される。また、Nude-J マウスでは、Nude RJ マウスと同様にヒト悪性リンパ腫細胞株(BCBL-1 と Z138)が生着したところから、B 細胞は異種移植拒絶にはほとんど関与しないことが示唆された。

[ 結論 ] NK 細胞を欠如する Nude マウス (Nude-J マウス) を樹立した。Nude-J マウスは、効率良くヒト腫瘍細胞が生着することから、様々なヒト腫瘍研究への応用が期待される。