

# 笹本 賢一 氏の学位論文審査の要旨

(学位申請者氏名) 笹本 賢一

## 論文題目

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)

[目的] ヌードマウス (Nude mice) は、FOXN1 遺伝子欠損により体毛が欠如している。また、ヌードマウスは、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。ヌ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、ヌードマウスでは、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ヌ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 ヌードマウスと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。

学位審査では、①NK細胞を欠損させる意義、②Nude-JマウスとNude RJマウスの違い、③Nude-Jマウスに存在するB細胞の機能、④Jak3以外の分子との関連、⑤マウスの遺伝的背景と生着率の関係、⑥NK細胞の回復実験、⑦放射線に対する感受性、⑧生殖機能との関係について質疑がなされ、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、ヒト腫瘍細胞の生着率が高い新たなマウスモデルを樹立しており、本動物モデルを利用することで新規がん治療技術の開発が期待できる。以上より、学位授与に相応しい優れた研究であると評価した。

審査委員長 資源開発学担当教授 竹尾 透

(署名)

竹尾 透