

【目的】 ヒトの造血システムをマウスの体内で再現する造血免疫系ヒト化マウスは、私たちヒトの血液系を理解し、新たな医薬品の創出や疾患の克服にもつながる重要なモデルとして期待される。現在まで、免疫不全マウスにヒトの造血幹細胞を移植する方法で、ヒト化マウスの開発が行われてきた。しかし、免疫不全マウスを用いることや骨髄微小環境の破壊による生着不全の問題などが残っている。本研究では、マウスへのリスクを最小限にし、より有効で安全な造血幹細胞移植法の開発を目指した。またレシピエントとして、造血幹細胞を完全に欠損する遺伝子改変マウスの胎仔を用いることで既存の問題を克服した、血液キメラマウスを作製することを目的とし研究を行った。

【方法】 造血幹細胞を欠損する胎仔をもつ母親マウス（妊娠 10～11 日目：BDF1 系統）の全身麻酔を行い、子宮を体外に露出させた。胎仔胎盤側を標的にドナー細胞（マウス造血幹細胞：B6 系統、ラット造血幹細胞、ヒト臍帯血由来造血幹細胞）を穿刺注入することで移植した。移植後、子宮を体内に戻し、皮膚を縫合し回復させた（経胎盤移植）。移植から一週間後の胎仔を帝王切開により取り出し、胎仔肝臓を用いてフローサイトメトリー解析およびコロニー形成アッセイを行い、レシピエント体内におけるドナー由来の細胞を確認した。

【結果】 マウスおよびラット造血幹細胞移植の結果、生後 1 日目において、レシピエント肝臓の 95%以上の血球細胞がドナー由来であり、リンパ球系や顆粒球系、単球系の多種類の血球系列に分化しているなど良好な生着が認められた。ヒト造血幹細胞を移植した結果では、マウスやラット細胞に比べ生着率が低かったものの、レシピエント胎仔肝臓においてヒト CD45 陽性血球細胞（特に CD19 陽性ヒト B 細胞）が確認された。以上の結果より、造血幹細胞を形成できないマウスの胎仔期に造血幹細胞移植を行うことは、有効な異種動物移植のモデルになり得ることが示唆された。

胎仔期造血幹細胞移植による血液キメラマウスの作製

