

IV. ヌードマウスからはじまった実中研の免疫不全動物の開発研究

伊藤 豊志雄・日置 恭司・横山 峯介

ヌードマウスは、ミュータント系の1系統としては世界で最も数多く使用され、免疫学やがん研究などに多大な貢献を果たしてきた、実験動物の中でも最も有名なマウスです。このヌードマウスは1961年に被毛のないミュータントとして、英国・ルーチル病院ウイルス学研究室の感染症学者であるN.R. Gristとその助手のMcIllelandによって偶然に発見されました。当初は、無毛で短命なマウスとしての扱いでしかなかったのですが、1968年にE.M. Pantelourisによって先天的に胸腺を欠如していることが見出されてから、世界的に注目を浴びることになりました。ヌードマウスの特性である無毛と胸腺の欠如は、常染色体潜性（劣性）遺伝のホモ型(*nu/nu*)で発現します。そしてこの原因遺伝子は、転写因子のFoxn1であることが、1994年にT. Boehmらによって明らかにされました。ヌードマウスは、胸腺を欠いているために胸腺依存の免疫機能が不全で、成熟Tリンパ球を作り出すことができません。発見当時は、コンベンショナルの飼育環境下では生後数週間以内に感染症を起こして死亡してしまうことから、系統維持は極めて困難とされていました。その後、この死亡の主たる原因は、マウス肝炎ウイルス（MHV）の感染による消耗病に起因することが判明しました。さらに、病原微生物がないSPF環境下で飼育すると正常な系統と遜色のない寿命であることが明らかにされ、広く動物実験に使用されるようになりました。

一方、1969年にヌードマウスにヒトのがん細胞を容易に移植できることがデンマーク・コペンハーゲン市立病院病理解剖学研究室のJ. RygaardとC.O. Povlsenによって報告され、実験動物科学の分野に大きなインパクトをもたらしました。それまで動物実験レベルでヒトのがんを扱うことはありませんでしたが、担がんヌードマウスを介してヒトがん細胞を直接的に取り扱うことができるようになり、がん研究に極めて有用な新しい実験系が創成されたのです。これを受けて、1973年11月にJ. Rygaardが主催者となって「第1回ヌードマウスに関する国際ワークショップ」がデンマークで開催されました。

野村達次所長は、ヒトがん細胞を移植できるというヌードマウスの有用性にいち早く着目し、1973年5月にコペンハーゲン市立病院からタネ動物を導入しました。さらに医学部の病理学者にも参加してもらい、複数の研究班を組織して研究を開始しました。ここで実中研の現場に要求されたことは、“一日も早いヌードマウスの計画的な量産体制の確立”でした。ただちに関連部署が一丸となって飼育管理法と繁殖法の検討が開始され、すでに通常の業務の中で実施されていたビニールアイソレータを用いた帝王切開による無菌マウス作出やSPFマウスの飼育システムを応用することによって、ヌードマウスの飼育管理と繁殖が可能なが確認されました。これを踏まえ、動物の生産方式についてもいくつかの繁殖の組み合わせ（メス・オスのホモ型とヘテロ型）による交配法が試行され、ホモ型オスとヘテロ型メスの組み合わせが採用されました。なお、導入されたタネ動物の遺伝的背景が明確ではなかったことから、免疫学分野

で標準系として使用されている BALB/c 系の他に、C57BL/6 や C3H/He などの複数の近交系でも戻し交配による系統育成が行われました。その結果、ビニールアイソレータによる維持と増殖、そして大量生産という3段階のシステムが構築され、タネ動物の導入から2年後の1975年には年間15,000匹のヌードマウスを生産・供給できるまでになりました。実中研が世界に先駆けてヌードマウスの量産体制を事業として確立し、安定供給を実現できたのは、とりも直さずそれまで培ってきた無菌動物の飼育管理技術と様々なノウハウを駆使できる基盤があったからです。



写真：BALB/cA-*nu/nu* マウス(10週齢・メス)

この事業では、飼育技術の立場で様々な開発・改良が行われ、いくつもの成果が得られました。まず、動物の生産方式については、潜性遺伝ホモ型で発現する遺伝様式のミュータント系の戻し交配法が確立されました。動物の計画的生産にあたっては、タネ動物を専用アイソレータで維持管理する方式が考案され、動物の大量生産と供給体制の整備につながりました。また、微生物クリーニングについては、帝王切開法の術式そのものの改良に加えて、黄体ホルモン投与による分娩抑制法が取り入れられるなど、一連の技術の洗練が図られました。さらに微生物モニタリングについては、これまでの経験をもとに免疫不全マウス用の検査項目が新たに設定されました。すなわち、免疫不全動物であるヌードマウスは病原体に感染しても抗体が産生されないことから、微生物モニタリングにおける抗体検査用囚動物の考え方が取り入れられ、微生物学的な品質管理技術も著しく進歩しました。さらに、安全で確実な消毒・滅菌法が実用化されるとともに、ヌードマウスを微生物汚染から防止しながら飼育できるクリーンラックが開発され、当時のバリア飼育室でも比較的容易に飼育管理と実験処置を実施することを可能としました。

さらにこの事業によって確立された微生物統御の技術基盤とノウハウは、その後実施されたミュータント由来の重度免疫不全系である



SCID マウスの量産ならびに遺伝子改変系とクロスさせた複合免疫不全系の NOG マウスの開発と大量生産の際にも活用されて成果を挙げました。また、免疫不全により異種細胞の移植が可能であるという特性を活用した患者由来の可移植性ヒト腫瘍株 (PDX: Patient Derived Xenograft) モデルの実験系、さらにその後確立されたヒト由来の遺伝子や細胞を導入したヒト化マウスの実験系にも大きな貢献を果たすことになりました。

写真：第4回ヌードマウスに関する国際ワークショップ(スイス・1982)の参加者の方々

左から大沢仲昭先生、玉置憲一先生、Dr. B.Kindred, Dr. B.C.Giovanella, Dr. B.Sordat, Dr. N.D.Reed, 野村達次先生, Dr. J.Rygaard

参考資料：

- ① 上山義人：ヌードマウスの故郷—英国グラスゴーRuchill Hospital 訪問記。
新薬開発のための動物実験系の確立に関する共同研究開発プロジェクト I 「ヌードマウスを用いた抗腫瘍剤スクリーニング系の開発」 第 1 回中間報告書, pp.47-50. 1983.
- ② 下里幸雄・玉置憲一編：人癌とヌードマウス. 医歯薬出版. 1982.
- ③ 斎藤宗雄・日置恭司：ヌードマウスの生産システム. 蟹書房. pp.146-156. 1991.
- ④ 横山峯介・日置恭司：研究者と技術者が支える実験動物科学の柱を再考する—飼育技術の立場から—。
実験動物技術. 50: 67-71. 2015.