

研究分野別NOG, 次世代NOGマウスの有用性

研究分野	推奨系統	情報
細胞治療製品、免疫細胞の移植 ・ ヒトT細胞 ・ CAR-T細胞 ・ CAR-NK細胞 ・ TCR-T細胞 ・ TIL(Tumor infiltrating lymphocytes)	NOG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子改変したT細胞、CAR-T, CAR-NK, TCR-T細胞の細胞治療製品を移植できます。 ・ がん細胞株やPDXを重度免疫不全NOGマウスに移植し、細胞治療製品の抗腫瘍評価試験が実施されています。 ・ 比較的短期間の評価系に有用です。PBMCや成熟T細胞をNOGマウスに移植すると、通常移植2週間ほどでGVHDを発症しますので、長期試験で影響する可能性があります。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622115/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106400/
	NOG-ΔMHC (NOG-dKO)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子改変したT細胞、CAR-T, CAR-NK, TCR-T細胞の細胞治療製品を移植できます。 ・ マウスMHCクラスI、クラスIIともにノックアウトしているため、ドナーT細胞によるGVHDが大幅に減弱しており、NOGマウスで困難であったヒトPBMC移植下での長期実験が可能になりました。 ・ 長期の抗腫瘍評価試験や、PBMC存在下での試験が実施されています。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790497/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031457/
	NOG-IL2	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトIL2が分泌されているため、CAR-T細胞の移植実験では、NOG-IL2を使用することでより明確な抗腫瘍効果を確認できたとする報告があります。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622115/ ・ TIL療法では、ヒトIL2の存在が必須で、NOG-IL2を使用することで初めてIn vivoでの評価が可能であったとする研究成果が報告されています。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955032/
HSCの移植 ・ ヒト免疫細胞の分化誘導	NOG	<ul style="list-style-type: none"> ・ HSCを移植すると、幹細胞は主にヒトT細胞とヒトB細胞に分化、生着します。一部はNK細胞、マクロファージ、単球にも分化しますが極少数です。これらヒト免疫細胞の評価試験に使用できます。 ・ 分化したB細胞は抗原特異的なIgGを生産できません。
HSCの移植 ・ ヒトミエロイド系細胞の分化誘導 ・ ミエロイド系細胞の研究	NOG-EXL	<ul style="list-style-type: none"> ・ NOGマウスと異なり、移植されたHSCは、マクロファージ、樹状細胞、顆粒球、肥満細胞など、ミエロイド系細胞およびCD4陽性T細胞への分化が亢進していることが確認されています。 ・ 今までNOGマウスでは評価が難しかったミエロイド系免疫細胞を標的とした研究が可能になりました。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33027513/ ・ また、従来のヒト化NOGマウスに比べ、ヒト細胞のキメラ率が高値となる傾向があります。 ・ <i>in vivo</i>での腫瘍促進性および抗腫瘍性のヒト形質細胞様樹状細胞(pDC)の機能を研究するモデルとして有用であるとの論文が発表されています。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956433/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013879/
HSCの移植 ・ 免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍評価の研究	FcResolv NOG	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトHSCを重度免疫不全マウスに移植した抗腫瘍評価試験では、マウスに存在する自然免疫が影響し、正確な抗腫瘍効果を確認できない場合があります。 ・ FcResolv NOGマウスはマウスFcγRをノックアウトしており、マウスの自然免疫(特にマウスマクロファージ)の影響を排除した抗腫瘍効果の確認が可能です。 ・ ニボルマブの評価で、抗腫瘍効果が明確に確認できるがん細胞株が確認されています(頭頸部扁平上皮癌HSC4, 肺腺癌NCI-H1975, 肺腺癌HCC827)。 ・ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702924/

実験目的	推奨系統	解説
PBMCの移植 ・ 免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍評価試験	NOG-ΔMHC NOG	<ul style="list-style-type: none"> NOG-ΔMHCにヒトPBMCを移植し、免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍評価試験が可能です。 NOG-ΔMHCマウスは、マウスMHCクラスI、クラスIIともにノックアウトしているため、ドナーT細胞によるGVHDが大幅に減弱しており、他の重度免疫不全マウスで困難であったヒトPBMC移植下での長期試験が可能となりました。 なお、2-3週間の短期試験の場合、NOGマウスにPBMCを移植したモデルで評価が可能です。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458246/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586551/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288869/
PBMCの移植 ・ GVHDモデル	NOG NOG-ΔMHC	<ul style="list-style-type: none"> NOGマウスにPBMCを移入すると、移入後2~3週で重度のGVHDを発症します。この性質を利用してGVHDをコントロールするような薬剤や細胞治療製品の開発で汎用されています。 NOG-ΔMHCマウスは、マウスのMHCをノックアウトしており、GVHDが減弱されます。下記文献に通常のNOGマウスに誘導したGVHDモデルのコントロールとして使用が示唆されています。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461746/
NK細胞の移植 ・ ADCC/CTL	NOG-IL15 FcResolv NOG-IL15	<ul style="list-style-type: none"> NOGマウスにhIL-15を発現させたマウスです。 NOG-IL15マウスに、PBMC由来のNK細胞を移入することにより、ヒトNK細胞を生着、増殖させることができます。 Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) 活性やCTLの研究に適しています。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222435/ NOG-IL15マウスのFcγRをノックアウトし、マウスの自然免疫を減弱した系統です。 マウスの自然免疫による抗腫瘍効果を排除できるため、ヒトNK細胞を介したADCCやCTLを正確に評価できます。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117338/
オルガノイド、iPS細胞由来臓器移植 ・ オルガノイド、肝臓原基、肝細胞（組織）等の移植 ・ iPS由来人工心臓組織の移植	TK-NOG NOG	<ul style="list-style-type: none"> TK-NOG マウスは NOG マウスにさらに遺伝子導入したマウスで、アルブミン遺伝子エンハンサー/プロモーター支配下にHSV-TK (Herpes Simplex Virus-1 Thymidine Kinase)が肝臓に発現し、ガンシクロビル投与によって肝臓特異的な障害を誘導するようにデザインされたマウスです。 肝障害を発症したマウスにオルガノイドまたはiPS由来肝臓原基等を移植する試験が実施されています。 iPS細胞由来環状人工心臓組織をNOGマウスに移植し、機能確認試験が実施されています。他の組織も応用できるものと推測されます。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127867/
骨髄系血液がん細胞株またはPDXの移植	NOG-EXL NOG	<ul style="list-style-type: none"> 移植が困難とされていた骨髄系の血液がんですが、NOG, NOG-EXLでは移植が可能です。 CML患者由来がん幹細胞を移植し、CMLのPDXを作製する試験が報告されています。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022428/ 福島県立医科大学医療-産業トランスレーショナルリサーチセンターでは、NOGマウスを使用して多発性骨髄腫のPDXを樹立しています。 https://www.fmu.ac.jp/home/trc/provision/f-pdx/

実験目的	推奨系統	解説
PDX樹立実験	NOG	<ul style="list-style-type: none"> NOGマウスは、重度免疫不全マウスで最も免疫機能が低下したマウスの一つです。そのため、ヌードマウスやscidマウスに比べ、移植率が向上するだけでなく、患者由来がん組織を移植すると、初期の病理構造を維持したまま継代することが可能です。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764840/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35879192/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738590/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969769/
ウイルス感染実験 ・ HBV/HCV ・ EBV ・ HIV-1 ・ HTLV-1	TK-NOG NOG	<ul style="list-style-type: none"> 肝障害を発症したNOGマウスにヒト正常肝臓細胞を脾臓門脈経由で移植すると、ヒト肝臓が再構築され、いわゆるHu-liver TK-NOG マウスが得られます。 このHu-Liver TK-NOGを使って、HBVやHCV, HIV等の感染実験が実施されています。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515517/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36563152/ 慢性活動性EBV感染患者由来PBMCやHSCを移植したモデルを用いて、NOGマウスで感染細胞を同定した研究が報告されています。 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/36/6/36_433/_pdf https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530932/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793647/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152351/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18627269/ ヒト化NOGマウスを用いたHIV-1感染モデルについての報告があります。 https://www.nature.com/articles/s41598-017-07307-4 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsv/66/1/66_91/_pdf HTLV-1感染モデルとしてのNOGマウスの有用性が報告されています。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37511495/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733874/
	NOG-ΔMHC	<ul style="list-style-type: none"> ヒト末梢血単核球細胞 (PBMC) を移植したNOG-ΔMHCマウスにHBVを感染させ、HBV特異的免疫応答の誘導実験が実施されています。 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033102/

■ インビボサイエンス（株）では、オンラインまたはお客様の施設に赴き、ヒト化マウスを含むNOGおよびNOG関連マウスのセミナー（説明会）を実施しています。本資料に記載されている内容もご紹介可能です。ご要望がございましたら、下記までお気軽にお問い合わせくださいますようお願いいたします。

■ 本資料に関するお問い合わせ、セミナーのご要望、ご注文など
 インビボサイエンス（株）

- ・ メール：sales@invivoscience.com
- ・ Tel: 044-201-8518
- ・ Web page：<https://www.invivoscience.com>