

過去お客様と情報交換を実施した際のQ & A集を作成しました。ご参照くださいますようお願い申し上げます。

TK-NOG, Hu-liver TK-NOGマウス

1	TK-NOGマウスは、ガンシクロビルを投与しない限り（HSV-TKを発現するだけでは）、マウス肝実質細胞は障害されないという理解してよいか。 →肝実質細胞は障害されない。なお、無処置でも寿命は短い傾向があり、1年で約半分が死亡する。肝臓に腫瘍が自然発症する。
2	ガンシクロビル投与により、マウス肝実質細胞は何%程度細胞死するか。また肝構造の中で部位により、細胞死し易いまたはし難い部位などはあるか。 →肝小葉全体の細胞が壊れる。 →個体を維持できない位の肝傷害であれば細胞死となるが、肝逸脱酵素が500 U/L-1,000 U/L程度に壊れている（元気ではないが死んでもいない）状態を誘導。生細胞数と死細胞数の割合で0%と100%と言う評価はできず、あえて表現すると各細胞の壊れ具合が何%程度という表現になる。
3	ガンシクロビルの投与経路として、どのような経路を経験しているか。 →田辺三菱のデノシンを腹腔内投与、田辺三菱バリキサを飲水投与した経験がある。 →実中研では可溶性Val-ganciclovirを飲水より自由摂取させている。
4	残存しているマウス肝実質細胞の状態を知りたい。ガンシクロビルによるダメージにより、アルブミン合成やCYP発現などは正常細胞に比べて低下するか？ →壊れかけた細胞に焦点を当てた解析は実施していないのでわからない。
5	一定期間飼育した場合、残存したマウス肝実質細胞が増殖し、キメラ率が下がるというようなことは考えられるか？ →ヒト肝細胞の生着性が良くない場合、傷害を受けた残存マウス肝細胞のうちいくつかの細胞が再生結節を形成することがある。
6	キメラ率が70%以上と40%以上の個体を提供している。この違いは何に起因するものか。 →ヒト肝細胞移植時の肝障害の程度および、使用されたヒト肝細胞の増殖能力の違いだと推測している。
7	ガンシクロビル投与によりマウス肝実質細胞を障害した場合、他のマウス肝構成細胞の表現型がどのように変化するか情報があるか？特に肝星細胞は肝実質細胞障害時に活性化し、コラーゲンなどを発現・分泌すると思うが、マウス肝星細胞や肝臓全体の線維化の状態は？ →情報はありません。
8	肝星細胞が活性化するのであれば、ヒト肝細胞を移入後、活性化状態は元に戻るのか？それともヒト細胞移入後もマウス肝星細胞は活性化したままなのか？ →情報はありません。
9	NOGマウスのマウス肝組織をヒト肝に置換するのではなく、マウスの肝組織を残したまま、ヒト肝組織、またはヒト肝細胞を移植することが可能か。 →慢性肝障害状態でないマウスの肝臓の中に、正常ヒト肝細胞を注入すると、1つ、2つの細胞が検出される程度で、全く増殖しない。したがって、肝臓の構造の一部がヒト肝細胞により構成されているマウスの構築は、難しいと思われます。 →ヒト肝臓の構造の一部が、マウス体内の何処かに存在すればよいのであれば、腎被膜下であればある程度の肝細胞集団として維持することが可能です。
10	TK-NOGにガンシクロビルを投与して肝障害を誘導すると、線維化などの反応は起こるのでしょうか。 →TK-NOGマウスにガンシクロビルを投与し、重度肝障害を起こした状態で、ヒト肝細胞移植をしないまま、生残させた場合、稀に生き延びる個体があります。そのような個体では、再生結節を取り囲むような繊維構造が確認できます（実中研では、再現性良く作製できていません）。
11	可溶性のVal-ganciclovirを自由摂取させる方法とガンシクロビルを腹腔内投与する方法で肝障害の誘導に差が生じるか。 →残念ながらどちらの手法もばらつきが生じます。実中研では、可溶性Val-ganciclovirを飲水より自由摂取させる方がばらつきが少ないと判断し、通常本手法で実施しています。