

NOGマウスの長期飼育試験



小倉 智幸¹、何 裕遥¹、水島 友子¹、浦野 浩司¹、保田 昌彦¹、川井 健司¹、高橋 利一¹、高倉 彰¹

¹公益財団法人 実験動物中央研究所

目的

重度免疫不全NOGマウスは、異種細胞の生着性の高さからヒト細胞加工製品の安全性試験用マウスとして注目されており、試験デザインや結果解析のためにはNOGマウスの寿命に関する情報は重要である。そのような背景から長期飼育試験を実施し、生存特性ならびに体重推移に関する背景データ収集を目指した。

材料・方法

1. 系統内訳

- 1) NOD/Shi-*scid*.IL-2R γ KO : ♂100匹、♀100匹(5週齢)
※♂25匹、♀25匹を1群として4回導入
*以下、NOD/Shi-*scid*.IL-2R γ KOの略称としてNOGと記載
- 2) NOD/Shi-*scid* : ♂25匹、♀25匹(5週齢)
※対照群として1群導入

2. 入荷日程

- 1) 2016年5月24日 1群目NOG : ♂25匹、♀25匹(5週齢)
NOD/Shi-*scid* : ♂25匹、♀25匹(5週齢)
- 2) 2016年6月07日 2群目NOG : ♂25匹、♀25匹(5週齢)
- 3) 2016年6月21日 3群目NOG : ♂25匹、♀25匹(5週齢)
- 4) 2016年7月05日 4群目NOG : ♂25匹、♀25匹(5週齢)

3. 飼育条件

- 1) 温度: 23±2°C
- 2) 湿度: 50±10%
- 3) 装置: 陽圧型クリーンラック(HEPA付き:換気回数20回/h、動物室9回/h)
- 4) 照明: 12時間明暗(12L,12D)
- 5) ケージ: マウスHi(日本クレア株式会社)、2~3匹/ケージ収容
- 6) 飼料: CA-1固型飼料(日本クレア株式会社 30kGy放射線滅菌)
- 7) 給水: 川崎市市水(高圧蒸気滅菌)
- 8) 床敷: クリーンチップH(日本クレア株式会社)、週1回ケージ交換
- 9) 微生物検査: 1ヶ月/回(ICLAS MC 免疫不全動物コアセット)

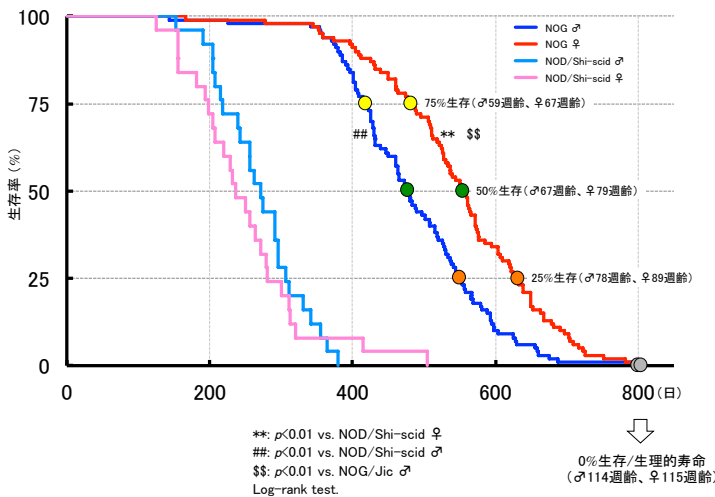
4. 観察条件

- 1) 一般状態: 毎日
- 2) 体重: 週1回(6ヶ月齢以降は月1回)
- 3) 人道的エンドポイント(切迫): 重度な貧血様変化、消瘦、頻呼吸等

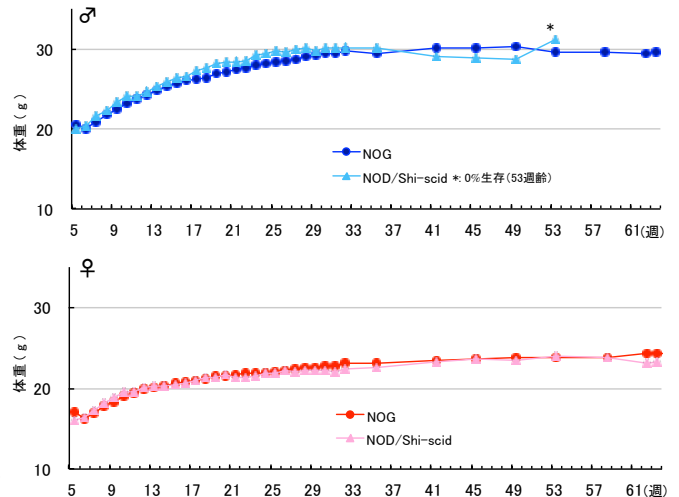


結果

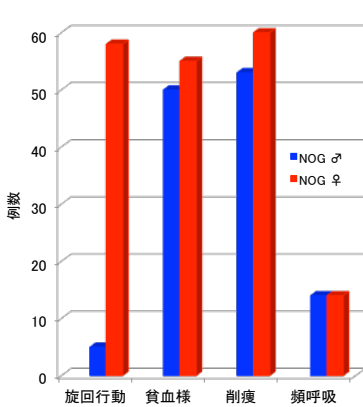
1. カプランマイヤー生存曲線



2. 体重推移



3. 一般状態観察 (5週齢~115週齢)



4. 60週齢までにおける死亡・切迫の原因

性	内訳	5-52週齢(早期)		53-60週齢(死亡多発期)		5-60週齢(通算)	
		匹数	剖検週齢(匹数)	匹数	剖検週齢(匹数)	匹数	発生率
♂	悪性リンパ腫/白血病	1	20	17	53(2), 54(2), 55(2), 56, 57(4), 59(2), 60(4)	18	18%
	前立腺腺癌	0	-	1	58	1	1%
	肉腫	2	48, 50	0	-	2	2%
	肺炎	2	50, 52	2	55, 57	4	4%
	事故(咬傷)	1	32	0	-	1	1%
	原因不明	1	50	3	56, 57, 60	4	4%
	計	7		23		30	30%
♀	悪性リンパ腫/白血病	4	49, 50, 50, 51	6	53, 56, 57, 58(2), 60	10	10%
	乳腺腺癌	1	39	0	-	1	1%
	肉腫	1	23	0	-	1	1%
	肺炎	0	-	1	56	1	1%
	計	6		7		13	13%

※ 赤字: 死亡、青字: 切迫

5. 微生物検査: 延べ28回における微生物検査ではいずれも陰性だった。

まとめ

- NOGマウスの生存率は75%(♂59週齢、♀67週齢)、50%(♂67週齢、♀79週齢)、25%(♂78週齢、♀89週齢)、0%(♂114週齢、♀115週齢)で推移した。生産ロット差の確認のために分割導入した4群間の比較において、いずれも有意差はみられなかった。
- NOGマウスは♂に比べて♀の寿命が有意に長い結果となった(P<0.01)。♂♀ともに一般状態観察では貧血様、消瘦が多く見られた。生存率75%として60週齢までの死亡、切迫の主な原因は悪性リンパ腫/白血病によるものであった。対照群のNOD/Shi-*scid* マウスの死亡、切迫の主な原因も悪性リンパ腫で、寿命は♂♀ともNOGマウスに比べ、有意に短い結果を示した(P<0.01)。
- 重度免疫不全マウスを用いた本長期飼育試験は初めての試みで、NOGマウスの1年以上の長期飼育が可能で生存率などの生理的寿命を明らかにすることができた。これらのデータからもヒト細胞加工製品の安全性試験に適したマウスであると考えられる。