

免疫チェックポイント阻害剤 *in vivo* 抗腫瘍評価モデル

ヒト造血幹細胞移植 FcResolv NOG マウス使用

インビボサイエンス (株)

Summary

- HSC*移植ヒト化マウスを使用した免疫チェックポイント阻害剤（以下ICI**）の *in vivo* 抗腫瘍評価実験において、従来法と比較してより高感度な方法を確立した。
- これまでの知見：
 - 重度免疫不全マウスに残存する自然免疫（特にマクロファージ）がICIの抗腫瘍反応に強く影響している可能性がある。そのためヒト免疫細胞による抗腫瘍反応を精度高く検出することは難しかった。
 - マウスマクロファージの活性を抑制した FcResolv NOG (NOG-FcγR ノックアウト) マウスを使用することで、一部のがん細胞株に対してICIの抗腫瘍効果を確認できることが明らかとなった。

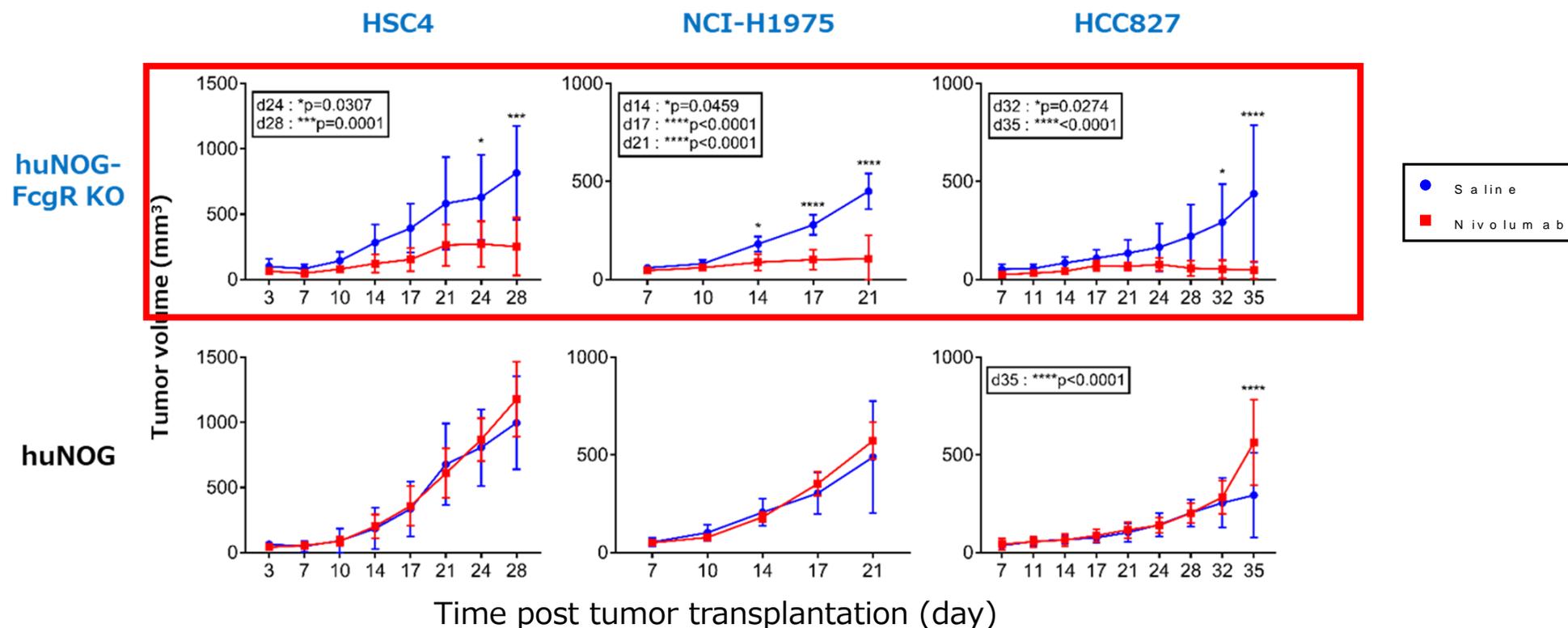
HSC*：臍帯血由来造血幹細胞

ICI**：免疫チェックポイント阻害剤、（公財）実中研ではニボルマブを使用

ICIの抗腫瘍効果を確認できるがん細胞株の例

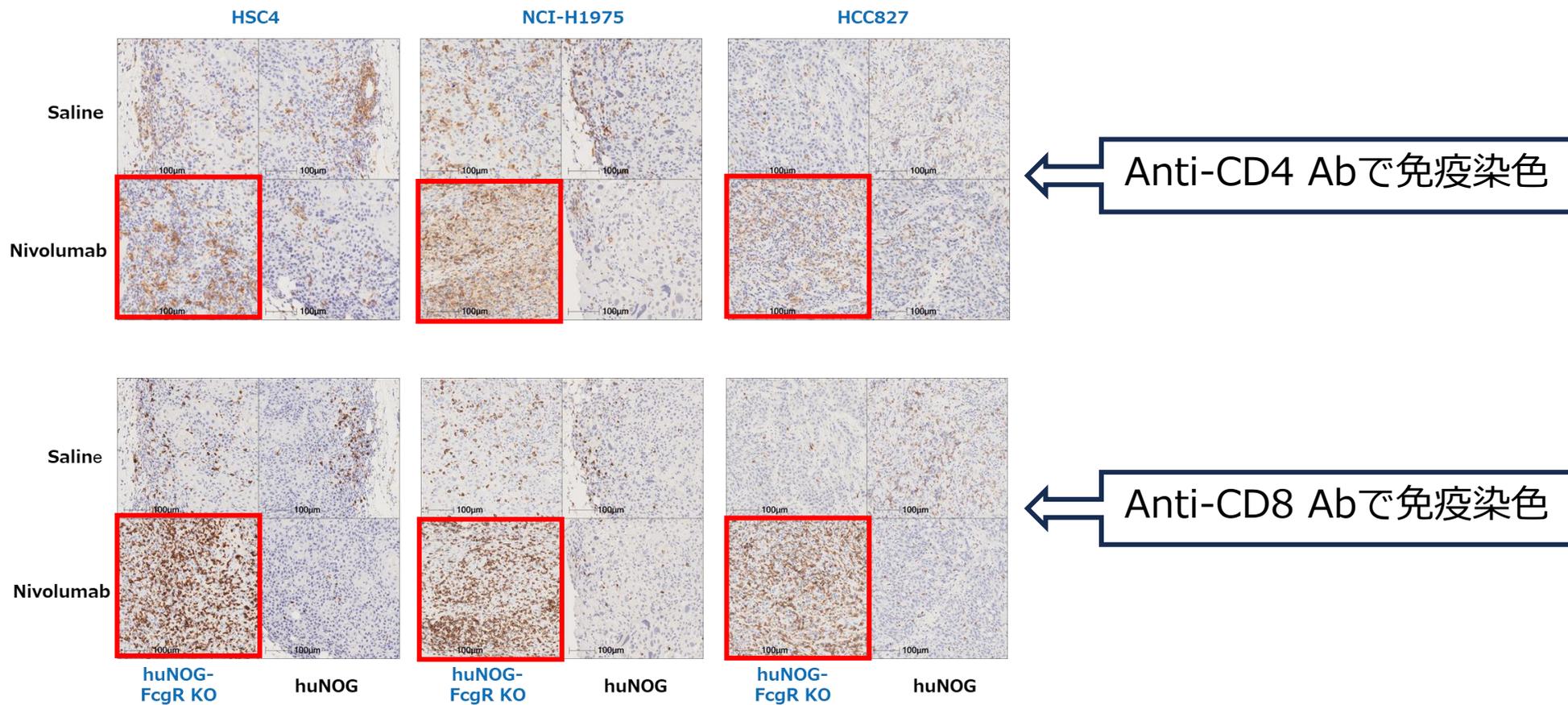
—ニボルマブによる抗腫瘍効果—

- FcResolv NOGマウスを使用することで、ニボルマブによる抗腫瘍効果を観察できたがん細胞株
→頭頸部扁平上皮癌HSC4, 肺腺癌NCI-H1975, 肺腺癌HCC827 (JCRB細胞バンク由来)



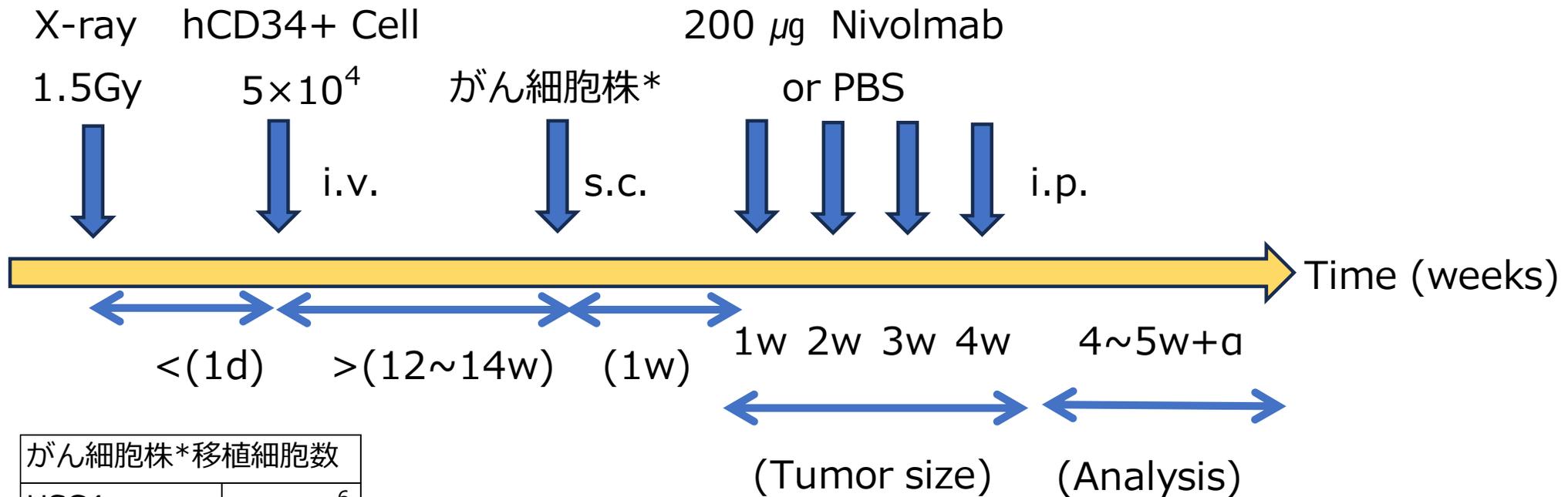
ICIの抗腫瘍効果を確認できるがん細胞株の例

—腫瘍組織におけるヒトT細胞の浸潤像—



- FcResolv NOGマウスでは、ニボルマブ投与後にヒト腫瘍浸潤T細胞（TIL）が増加している様子が観察された（赤枠）

免疫チェックポイント阻害剤 *in vivo* 評価モデル実験プロトコール



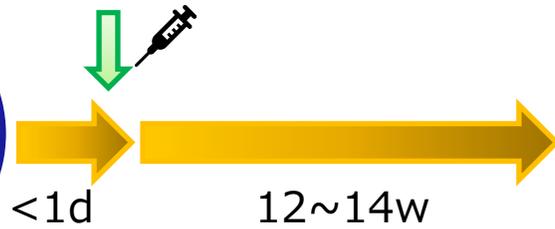
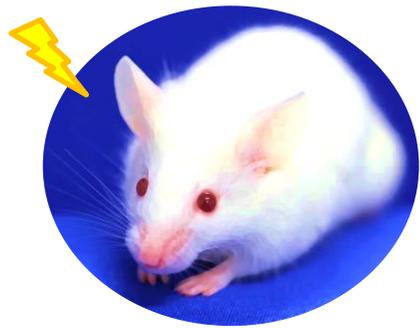
がん細胞株*移植細胞数	
HSC4	1.5×10^6
HCC827	3.0×10^6
NCIH-H1975	3.0×10^6

免疫チェックポイント阻害剤 *in vivo* 評価モデル実験プロトコール

ヒト化マウス作製

X-ray
~1.5Gy

CB-CD34⁺ cell
3-5x10⁴ i.v.

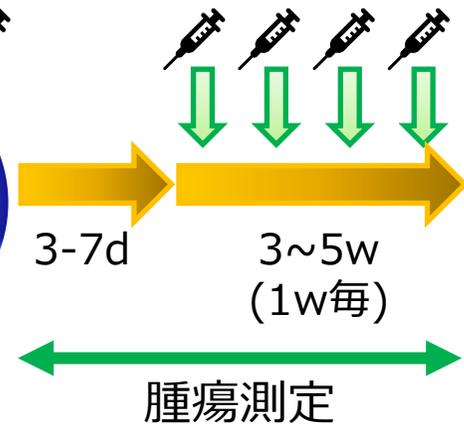


FcResolv NOG
(NOG-FcγR KO)

ICI評価試験

がん腫瘍株*
S.C.

Nivolumab
200μg i.p.



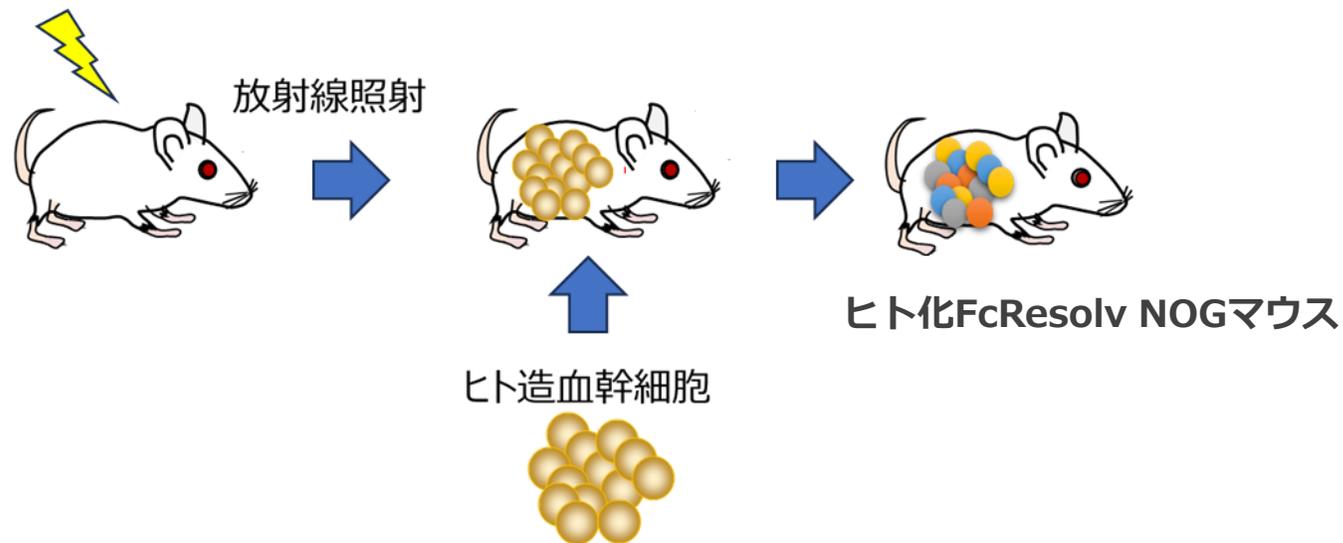
エンドポイント

- 剖検&腫瘍解析
- ✓ FACS analysis
- ✓ IHC

...etc.

がん細胞株*移植細胞数	
HSC4	1.5×10^6
HCC827	3.0×10^6
NCIH-H1975	3.0×10^6

ヒト造血幹細胞（HSC）移植ヒト化 FcResolv NOGマウス作製方法（参考）



- 6 週齢の FcResolv NOG (NOG-FcgR KO) マウスを購入し、約 1 週間順化飼育します。
 - マウスに X 線を照射し、マウス由来骨髄細胞の一部を殺傷します。（お客様の施設で作製する場合、ブスルファンによる前処理でも実験可能です。）
 - X 線照射後24時間以内に、ヒト臍帯血由来造血幹細胞 (CD34⁺, HSC) 3~5×10⁴ 個を尾静脈から移入します。
 - HSC 移入 11 週後には、ヒト免疫細胞が末梢血中に分化しています。
 - この時点で、フローサイトメリーにより、ヒト白血球の生着率を測定します。
 - ヒトCD45⁺細胞のキメラ率*が25%以上の個体を使用します。
- *ヒトCD45⁺細胞のキメラ率 (%) = (ヒトCD45⁺細胞数 ÷ (ヒトCD45⁺細胞 + マウスCD45⁺細胞)) × 100

お問い合わせ

- インビボサイエンス株式会社
- mail : sales@invivoscience.com
- Tel : 044-201-8518