

免疫不全ウサギの開発

大阪大学医学部附属動物実験施設

田島 優

私が所属する大阪大学大学院医学系研究科附属最先端医療イノベーションセンターは、本学の基礎研究を速やかに治療に結びつけるための研究センターとして設立されている。今回はそこで進められているプロジェクトの一つである角膜シート移植による再生医療研究に関連した動物の開発について報告する。プロジェクトでは角膜シート用材料にヒト由来 iPS 細胞を使うことを計画しているため、角膜としての機能や、発ガン等の安全性について予め動物実験で評価する必要がある。実験動物として眼科領域ではウサギがよく用いられるが、移植実験に適している免疫不全ウサギは入手が困難であったため、自ら開発することにした。近年 CRISPR/Cas9 法を用いて遺伝子改変ウサギが作製されており、今回の免疫不全ウサギの開発にもこの手法を用いた。標的遺伝子は免疫に関与しているヌード遺伝子 (*foxn1*) と X-SCID 遺伝子 (*Il2rg*) とし、いずれかを欠損させた系統を開発することとした。今回は *Il2rg* を欠損させた系統が F2 世代まで得られたので、開発の経過や系統の特性について報告する。

Il2rg 欠損個体では末梢血中のリンパ球が減少し、T 細胞、B 細胞がともに欠損していた。また、F0 世代では 10 週齢（離乳は 6 週齢）まではほとんどの個体がワイルドタイプと同様に体重増加したものの、その後は増加率が減少し、一部の個体ではまもなく死亡した。剖検の結果、胸腔に膿瘍が認められ大腸菌群が検出されたことから、免疫が低下していることが示唆された。感染予防のため、残りの個体やその後に生まれた個体には離乳後から抗生物質を、生存期間を通して投与した。投与後は 16 週齢で死亡する例があったが最長 8 ヶ月齢まで生存する個体もあったことから、この系統は移植した角膜シートの機能等の評価に必要な長期観察が可能であると思われた。

本講演では飼育方法に関する工夫についても報告する予定である。