

## 次世代ヒト化 NOG マウスで分化した ヒト免疫細胞のマルチカラー解析

片野 いくみ, 高橋 武司

公益財団法人 実験動物中央研究所 実験動物基礎研究部

### 概要

免疫不全マウスにヒト造血細胞あるいは末梢血細胞を生着させた“ヒト化マウス”は、生体内でのヒト血液発生、免疫応答を研究できる *in vivo* 実験モデルとして有用性が認められています。実験動物中央研究所による 2002 年の超免疫不全 NOD-scid, IL-2R $\gamma$  KO (NOG) マウスの論文発表以降、世界的にもマウス IL-2R $\gamma$  遺伝子と scid 変異を持つ NSG マウス (米国ジャクソン研究所)、もしくはマウス IL-2R $\gamma$  遺伝子と RAG2 遺伝子を欠損する BRG マウス (米国イェール大学、仏国パスツール研究所、中国南京大学) などを用いた研究が進められています。ヒト遺伝子の導入やマウス遺伝子への変異導入など様々な遺伝子改変を重ねたマウス群が次々に開発され、いずれもヒトの造血能、生着能を向上する、あるいはヒト免疫反応が強化されるなどの性質が報告されています。一例としてヒト GM-CSF や IL-3 遺伝子を発現させたマウスでは骨髄系細胞を含む広範なヒト血液細胞の分化が促進されます (後述)。またマウス c-kit 遺伝子に変異を持つ W41 変異マウスでは造血幹細胞ニッチの空隙化のため移植されたヒト造血幹細胞の生着性が著しく亢進します。これらの新しいヒト化マウス群の開発とともに、これらを利用したヒト疾患の

再現、およびヒト疾患の治療法開発のための研究が精力的になされています。

現在までにヒト特異的感染症 (EB ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、ヒト成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV) など)、ヒトアレルギー反応の再現、ヒトがん細胞異種移植 (ゼノグラフト) と組み合わせた腫瘍免疫反応の再現、といった多彩な疾患モデルへの展開が報告されています。EB ウイルス感染実験ではヒト化マウス内で発生分化したヒト B 細胞に EB ウイルスが感染し、T 細胞が存在しない状態では B 細胞由来のリンパ腫が発生することが示され、また T 細胞が存在するマウス個体では EB ウイルス特異的な細胞傷害性 T 細胞が増殖し、リンパ腫の発生は抑制されます。HIV 感染実験ではヒト CD4<sup>+</sup> T 細胞の細胞死が誘導され免疫不全状態が再現できることが報告されています。ヒトアレルギー反応については抗原と抗原特異的ヒト IgE の投与によりヒト化マウス皮下に遊走したヒトマスト細胞による受動的アナフィラキシーが誘導できます。同様に抗原の口腔投与により食物アレルギー反応が誘導可能です。またヒト IL-33 の経気道投与によりヒト化マウスにぜんそく様症状が誘導されます。



ヒトがんに対するヒト免疫細胞の反応にもヒト化マウスは積極的に使用されています。なかでも CAR-T 遺伝子を導入したヒト末梢血を担がんマウスに移植するモデルでは CAR-T 細胞によるがん細胞の直接的な細胞傷害反応が誘導されます。またヒト NK 細胞を造血幹細胞からヒト化マウス内で発生させる、あるいは正常ヒト NK 細胞を移植するモデルでは抗体依存性細胞傷害反応 (ADCC) による腫瘍拒絶反応が確認されます。さらに免疫チェックポイント阻害剤によるヒト T 細胞の活性化による抗腫瘍効果を確認する実験も数多く報告されています。

## 方法

**マウス：**公財) 実中研で繁殖している、NOG マウス、NOG-hGM-CSF/hIL-3 トランスジェニック (Tg) マウス (NOG-EXL)、NOG-IL-2 Tg マウス、NOG-IL-15 Tg/NOG-FcγR KO-IL-15 Tg マウスを用いた。いずれのマウスも SPF 下で飼育され、また研究所の動物実験委員会による実験計画の承認を得て実験を行った。

**ヒト細胞移植：**8-12 週齢の成体に、骨髄抑制前処置として X 線 (1.5 Gy) を照射し、24 時間以内にヒト臍帯血由来 CD34 陽性造血前駆細胞 ( $3-5 \times 10^4$  個) もしくは末梢血由来培養 NK 細胞 ( $1 \times 10^7$  個) を尾静脈より移植した。凍結ヒト CD34<sup>+</sup> 造血幹細胞は、購入したメーカーの推奨プロトコールに則って解凍、細胞調製した。

**細胞調製：**マウス血液は、イソフルラン麻酔下で腹部大動脈より抗凝固剤としてヘパリン Na 水溶液を少量用い全採血した。脾臓は、マウスの安楽死後摘出した。脾臓はスライドガラスを用いてすり潰し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に細胞を単離、懸濁した。小型遠心分離機で遠心 (3500 rpm, 5 min) した後、上清

海外ではヒト化マウスを用いて CAR-T 細胞による抗腫瘍効果を確認することを前臨床試験とするなど、今後ともヒト化マウスの重要性が増していくこと推測されます。本総説では、NOG マウスを始め、いくつかのヒトサイトカイン遺伝子を導入した次世代型ヒト化 NOG マウスで可能となった多様なヒト免疫細胞の分化について、各系統の特性に合わせた 13 色のフローサイトメトリーパネルを用いた解析パターンの実例を挙げて紹介します。

を除去し細胞ペレットを得た。血液、脾臓細胞ペレットに赤血球除去液 (BD Pharm Lyse™ Lysing Buffer) を添加して溶血処理をした後、0.5% 牛血清アルブミン (BSA) 入り PBS (=FACS buffer) で再懸濁し、遠心により細胞を洗浄した。FACS buffer に再浮遊して、細胞懸濁液を得た。

**抗体染色：** $5 \times 10^5-1 \times 10^6$  個の細胞懸濁液を染色用 1.5 mL エッペンドルフチューブに分注した。フローサイトメーター用染色抗体の抗体受容体への非特異な結合を抑える目的で抗マウス CD16/32 抗体 (2.4G2, BD) と BV605 標識抗ヒト CD16 抗体を Fc ブロッキング抗体として添加し、冷暗所で 15 分間反応させた。その後、ヒト抗原の染色用抗体を添加して冷暗所で 30 分間反応させた。FACS buffer で遠心、洗浄後、PI/RNase I staining buffer (BD) を添加、懸濁し、BD LSRFortessa™ X-20 フローサイトメーターで測定した。測定データは、FlowJo™ 解析用ソフトウェア (BD, Version 10.8.1) を用いて解析した。

使用抗体

		NOG, NOG-EXL				NOG-IL-2 Tg, NOG-IL-15 Tg	
Antibodies cocktail No.		A	B	C	D	E	F
Target		All lineage (Frequency)	T cells	B cells	Myeloid cells	NK cells-1	NK cells-2
Blocking		Mouse BD Fc block BV605-human CD16	Mouse BD Fc block Human BD Fc block	Mouse BD Fc block Human BD Fc block	Mouse BD Fc block BV605-human CD16	Mouse BD Fc block BV605-human CD16	Mouse BD Fc block BV605-human CD16
Blue	FITC	hCD4		hCD138		hCD8a	
	BB515		hCD25 (IL-2Ra)				
	Alexa Fluor 488				hHLA-DR		hCD159c (NKG2C)
	PerCP-Cy5.5	mCD45	mCD45	mCD45	mCD45	mCD45	mCD45
Yellow-Green	PE	hCD66b	hCD197 (CCR7)	hCD21	hCD66b	hCD335 (NKp46)	hCD159a (NKG2A)
	PI						
	PE-Cy7	hCD56	hCD62L	hIgD	hCD11c	hCD57	hCD335 (NKp46)
Red	APC	hCD8a		hCD38	hFceR1	hCD94	hCD314 (NKG2D)
	Alex Fluor 647		hCD194 (CCR4)				
	APC-R700	hCD19	hCD127 (IL-7Ra)	hCD19	hCD19		
	Alex Fluor 700					hCD56	hCD62L
	APC-Cy7	hCD3	hCD4	hCD27	m/hCD11b	hCD4	hCD27
Violet (BV)	BV421	hCD11b	hCD3	hCD20	hCD117 (c-kit)	hCD3	hCD3
	BV510	hCD45	hCD45	hCD45	hCD45	hCD45	hCD45
	BV605	hCD16	hCD279 (PD-1)	hIgM	hCD16	hCD16	hCD16
UV (BUV)	BUV395	hCD33	hCD8	hCD5	hCD33	hCD33	hCD158 (KIR)*
	BUV737	hCD14	hCD45RA	hCD3	hCD14	hCD19	hCD56

\* KIR2DL1/S1/S3/S5  
CD158a/hNKAT-7/g

# 結果

## NOG (NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ KO) マウス

1型糖尿病モデル系統のNODマウスにscid遺伝子変異とIL-2R $\gamma$ 鎖遺伝子欠損を導入した免疫不全マウスです。scid変異によりB、T細胞ともに受容体遺伝子の再構成が阻害されるため、これらの成熟リンパ球は発生しません。またIL-2R $\gamma$ 鎖遺伝子欠損によりIL-7シグナルに依存する自然免疫リンパ球（ILC）の発生分化が著減し、IL-15シグナルに生存を依存するNK細胞の発生も阻害されます。それに加えてNODマウスではマクロファージに発現するsignal regulatory protein  $\alpha$  (sirp  $\alpha$ ) 遺伝子に遺伝子多型が存在するため、ヒト細胞上のCD47分子との相互作用が可能となり、マウスマクロファージのヒト細胞認識、貪食活性が抑制されます。これらの結果、従来の免疫不全マウスと比較して著しく免疫不全度が高く、異種細胞、組織の生着性が向上しました。

NOGマウスにヒト造血幹細胞を移植すると、移植後4w頃から末梢血中にヒトCD19<sup>+</sup>B細胞と少数のCD33<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>単球、CD56<sup>+</sup>NK細胞が検出されはじめ、8w以降にCD3<sup>+</sup>T細胞が分化、増幅してきます（図1参照）。T細胞内の亜集団については、CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞、CD8<sup>+</sup>キラーT細胞分画内でも活性化マーカーで分離可能で、ナイーブT細胞(T<sub>n</sub>細胞)、活性化T細胞(T<sub>CM</sub>、

T<sub>EM</sub>細胞)、制御性T細胞(Foxp3<sup>+</sup>Treg細胞)などの分化が確認できます。（図2参照）。B細胞内の亜集団については、Pre-B細胞から形質芽球(Plasmablast)までさまざまな分化段階の細胞が確認できます。（図3参照）その一方でNOGマウスではこれらリンパ球の発生は顕著ですが、NK細胞、ヒト骨髄系の細胞の分化の効率はリンパ球ほど高くありません。CD14<sup>+</sup>単球、マクロファージの発生は確認できますが、全体としてCD33<sup>+</sup>陽性の骨髄系細胞集団は非常に小さく、顆粒球、樹状細胞の発生効率は非常に低いものとどまります。また赤血球、血小板の検出はかなり困難です。

このヒト化NOGマウスの特徴を利用し、HIV、EBVなどリンパ球を標的とする感染症モデルやT細胞がエフェクターとして機能するがん免疫モデルが報告されています。他方、ヒト化NOGマウスを特定の抗原で免疫しても抗原特異的な免疫反応の誘導は一般的に困難であることが示されており、いくつかの原因が示唆されています。中でも造血幹細胞のHLAとマウスMHCの不一致、ヒト樹状細胞の分化不全、NOGマウスでのLTi細胞減少によるリンパ節の欠損、などに着目しこれらを解決するためにいくつかのアプローチがなされています。

図1 ヒトCD34<sup>+</sup>造血幹細胞移植後16週目の、NOGマウス血液のフローサイトメータパターン

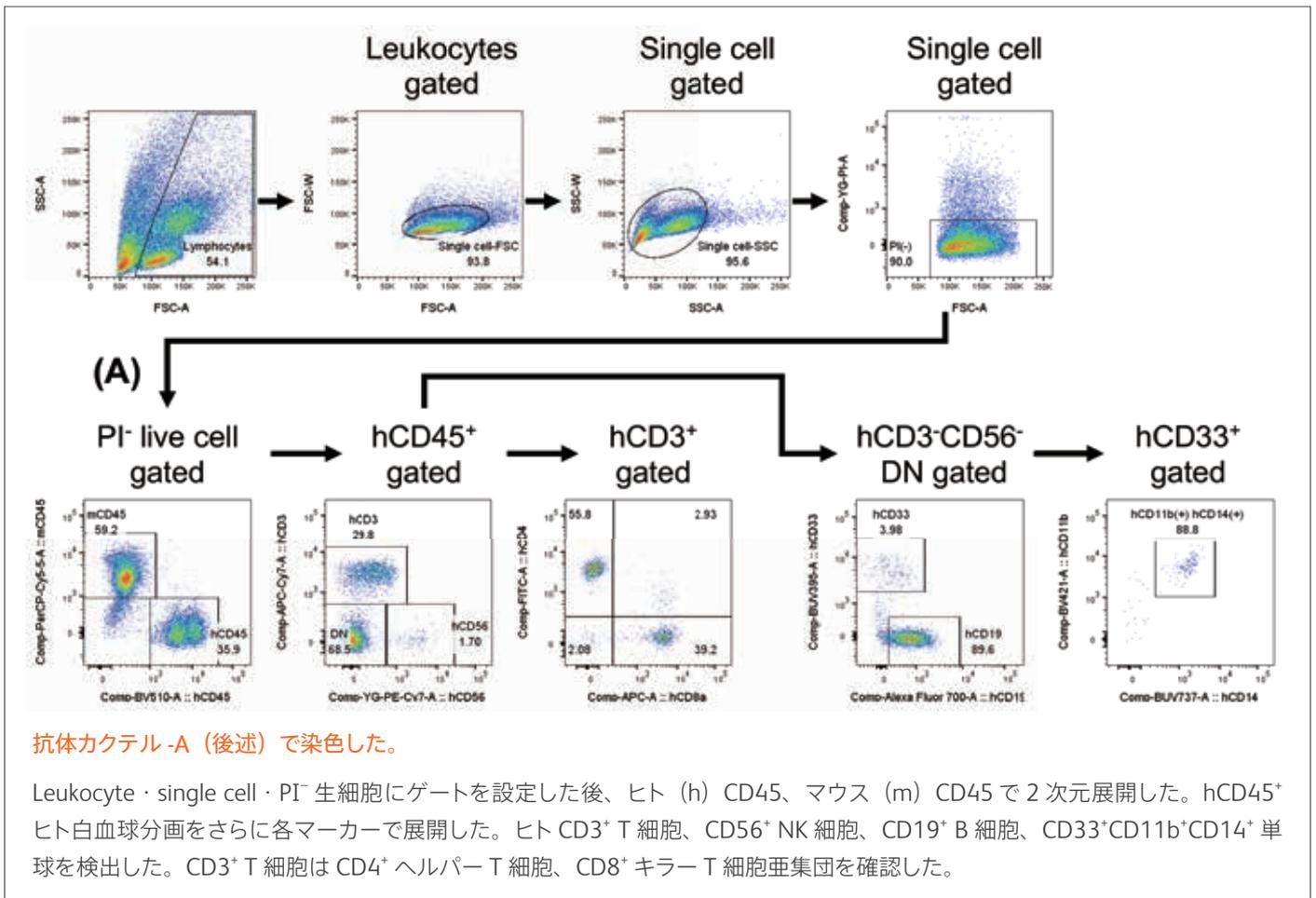
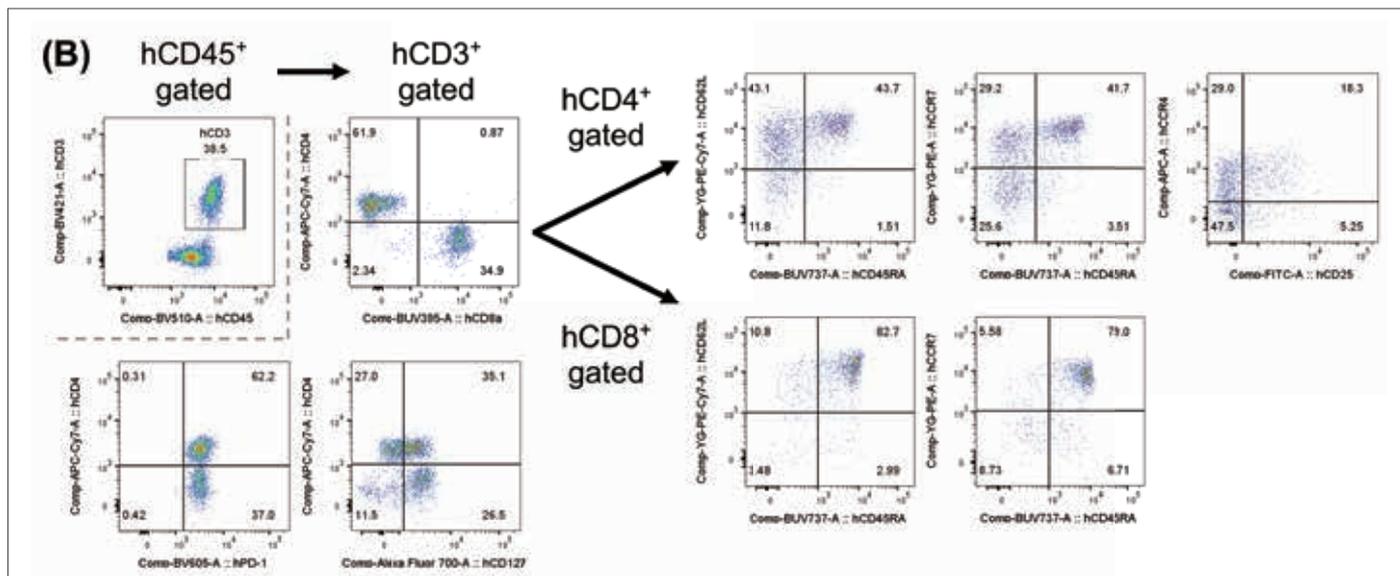


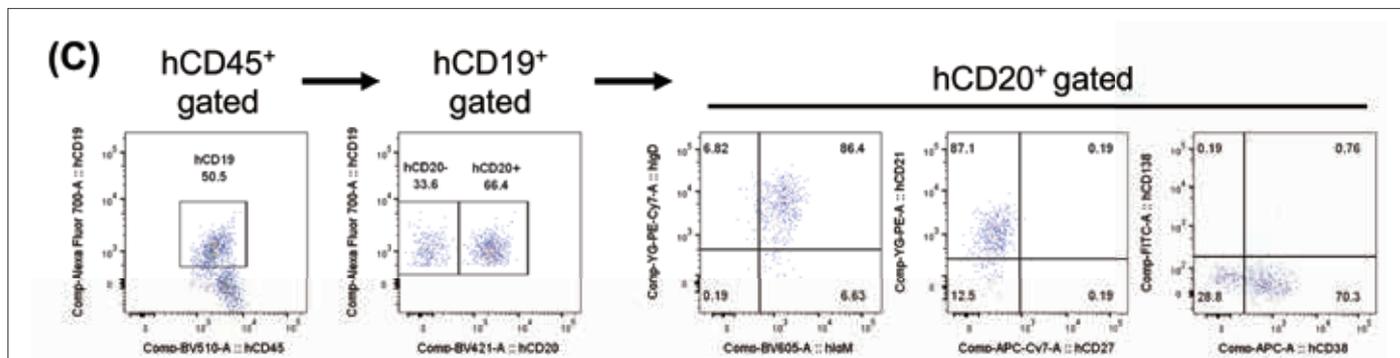
図2 ヒトCD34<sup>+</sup>造血幹細胞移植後16週目の、NOGマウス血液のヒトT細胞解析パターン



抗体カクテル-Bで染色した。

hCD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> および CD8<sup>+</sup> T細胞分画をさらに CCR7、CD45RA、CD62L で展開することで、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> naive T (T<sub>n</sub>)、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> central memory T (T<sub>CM</sub>)、CCR7<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup> effector memory T (T<sub>EM</sub>)、CCR7<sup>-</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup> terminal differential effector memory T or CD45RA<sup>+</sup> T<sub>EM</sub> (T<sub>DEM</sub> or T<sub>EMRA</sub>) 細胞分画に分けられる。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> Tで、各分画の割合は異なる傾向が示された。また、PD-1、CD127 (IL-7Rα)、CD25、CCR4 など特徴的な T細胞マーカーで展開することで T細胞亜集団の多様性が示された。

図3 ヒトCD34<sup>+</sup>造血幹細胞移植後14週目の、NOGマウス血液のヒトB細胞解析パターン



抗体カクテル-Cで染色した。

hCD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> B細胞分画を CD20 で展開すると、CD20<sup>+</sup>に分類された。CD20<sup>+</sup>分画を B細胞特徴的なマーカー IgM、IgD、CD21、CD27、CD38、CD138 で展開することで、B細胞亜集団の多様性が示された。CD20<sup>+</sup>分画は大部分が IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CD38<sup>-</sup>成熟 B細胞で占められていた。造血幹細胞移植後の週齢により、CD24、CD28 で移行期 B細胞 (Transitional B細胞) から成熟 B細胞への分化が観察できる (data no shown)。形質芽球は検出できるが、ほとんどのマウスで脾臓、骨髄に形質細胞 (plasma cell) は検出できない。

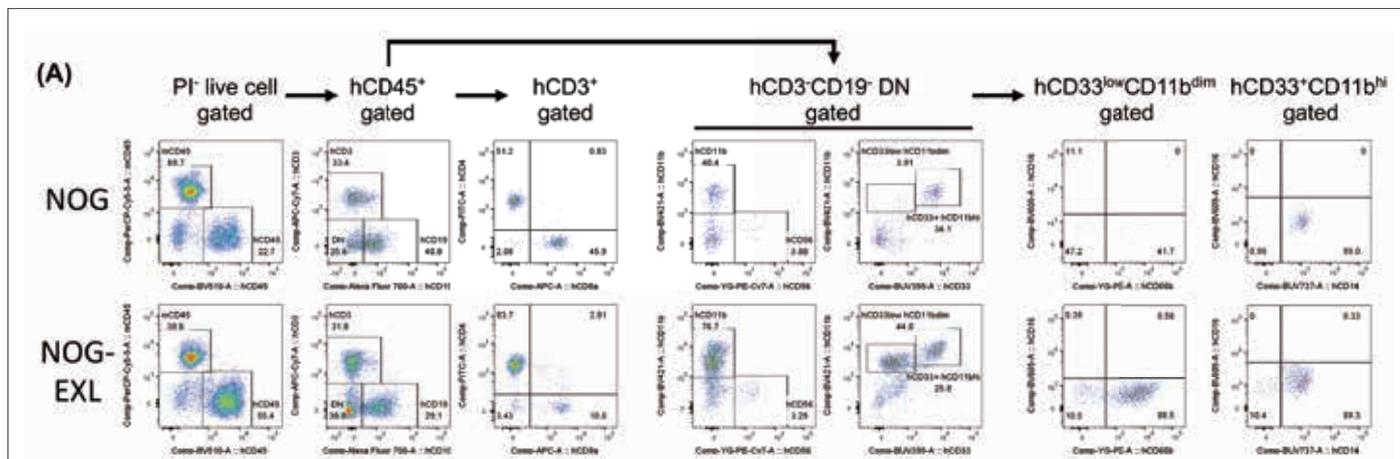
## NOG-EXL (hGM-CSF/hIL-3 Tg) マウス

ヒトの GM-CSF と IL-3 の両遺伝子を発現するトランスジェニック NOG マウスです。これらの遺伝子は SRα プロモーター (SV40 プロモーターと HTLV-1 の LTR で構成される) 下流に配置され、マウス全身で発現します。GM-CSF と IL-3 は血液細胞の分化の上流で作用し、特に骨髄系細胞への分化に必須であることが示されており、また遺伝子産物がヒトとマウスの間で交差反応を起こしません。このためヒト GM-CSF と IL-3 を発現するこのトランスジェニックマウスではヒト造血幹細胞からのヒト細胞の発生分化効率が亢進しています。特に顕著な特徴として図 4 に示すように末梢血中では CD33<sup>lo</sup>CD11b<sup>dim</sup> のヒト顆粒球 (ほとんどが CD16<sup>-</sup> の好酸球) の増加と CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>hi</sup> の単球の増加が確認

できます。また CD33<sup>lo</sup>CD11b<sup>-</sup> の細胞が存在し、これらの分画内の大半は FcεRα<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> マスト細胞で占められていますが、一部は FcεRα<sup>+</sup>CD117<sup>-</sup> の好塩基球、一部が FcεRα<sup>-</sup>CD11c<sup>+</sup> 樹状細胞でした。

従来の NOG マウスと比較して、マクロファージ、マスト細胞、好塩基球などヒト骨髄系細胞の分化効率に優れていることから、アレルギーモデルの構築に適しており、実験的にヒトの細胞による皮膚の受動的アナフィラキシー (PCA)、ぜんそく、食物アレルギー反応を惹起することが可能です。また、感染症やがんモデルなど、さまざまな目的で利用されています。

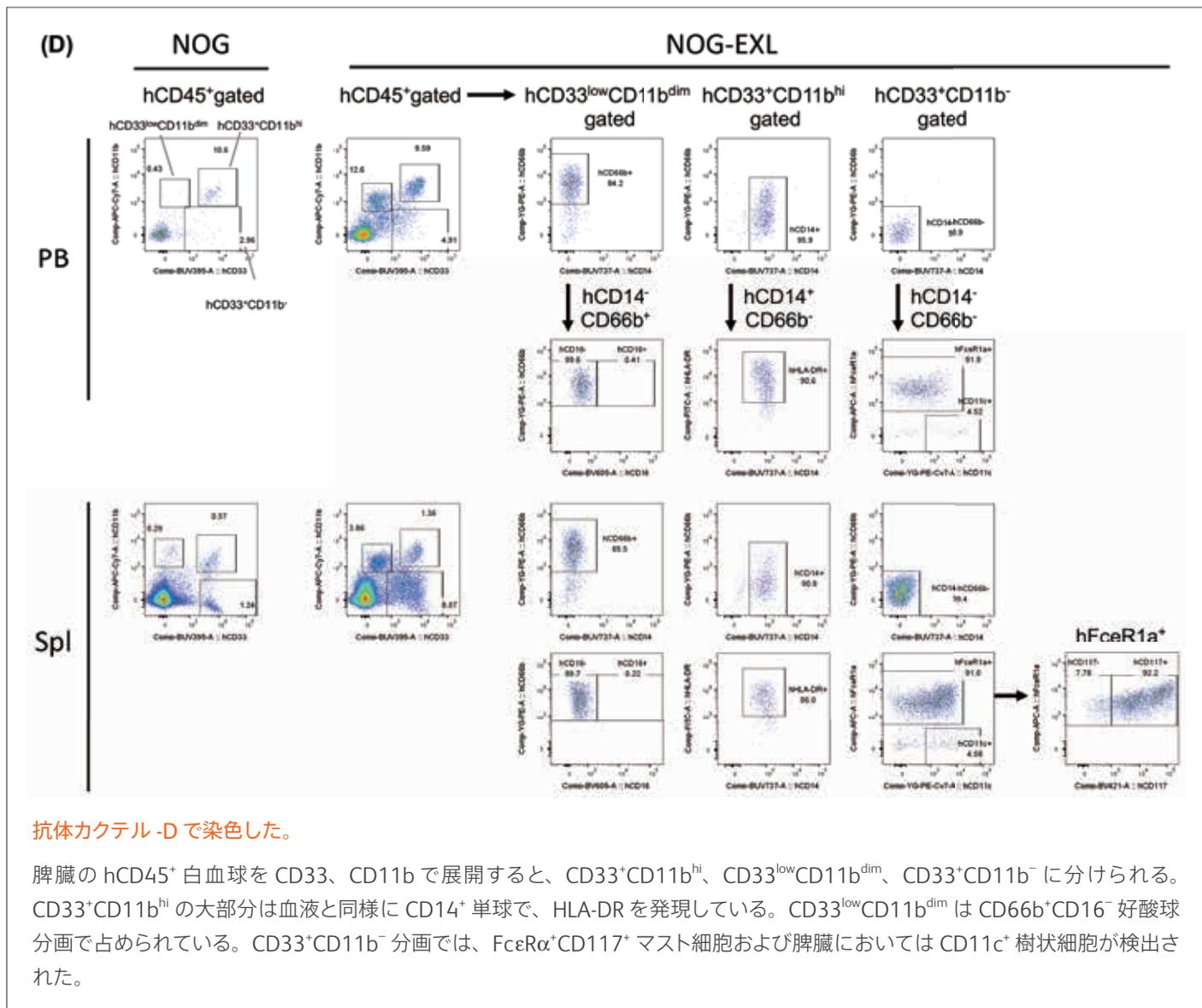
図 4 ヒト CD34<sup>+</sup> 造血幹細胞移植後 14 週目の、NOG、NOG-EXL マウス血液のヒト細胞解析パターン



抗体カクテル-A で染色した。

hCD45<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD19<sup>-</sup> double negative (DN) 分画を CD33、CD11b で展開すると、CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>hi</sup>、CD33<sup>low</sup>CD11b<sup>dim</sup> に分けられた。CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>hi</sup> の大部分は CD14<sup>+</sup> 単球であり、CD16 と展開することで CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> classical monocyte、CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> intermediate monocyte、CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> non-classical monocyte に分類できる。CD33<sup>low</sup>CD11b<sup>dim</sup> は CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> 好酸球分画で占められ、CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> 好中球分画は検出されない。

図5 ヒト CD34<sup>+</sup> 造血幹細胞移植後 14 週目の、NOG, NOG-EXL マウス血液および脾臓のヒトミエロイド細胞解析パターン



抗体カクテル-Dで染色した。

脾臓の hCD45<sup>+</sup> 白血球を CD33、CD11b で展開すると、CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>hi</sup>、CD33<sup>low</sup>CD11b<sup>dim</sup>、CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> に分けられる。CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>hi</sup> の大部分は血液と同様に CD14<sup>+</sup> 単球で、HLA-DR を発現している。CD33<sup>low</sup>CD11b<sup>dim</sup> は CD66b<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> 好酸球分画で占められている。CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> 分画では、FceRα<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> マスト細胞および脾臓においては CD11c<sup>+</sup> 樹状細胞が検出された。

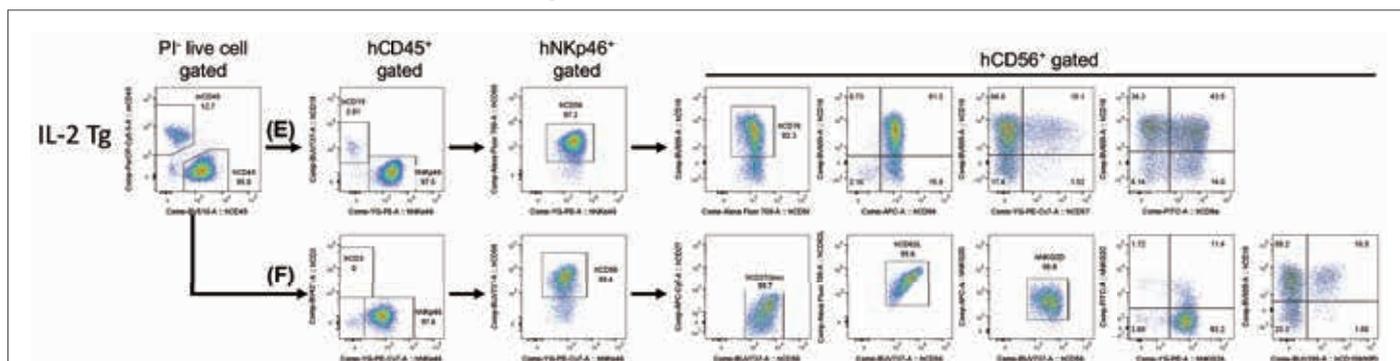
## NOG-IL-2 Tg マウス

NK 細胞や T 細胞の分化や活性化を促すヒト IL-2 を全身性に発現するトランスジェニック NOG マウスです。サイトメガロウイルス (CMV) プロモーターによりヒト IL-2cDNA が高いレベルで発現しています。興味深いことに、ヒト造血幹細胞を移植すると、非常に早期から NKp46<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> のヒト NK 細胞が発生分化し、NOG マウスで見られるヒト B 細胞、ミエロイド細胞の分化は逆に抑制されています。骨髄内には NK 前駆細胞～成熟 NK 細胞に至る様々な分化過程のヒト NK 細胞が検出されます。末梢に出現するヒト NK 細胞はさまざまなタイプの KIR 分子の発現が発現していることから成熟細胞として異物認識が可能な状態であ

ると想定されます。実際にヒト化後の NOG-IL-2 Tg マウスにヒト NK 細胞感受性のがん細胞株である K562 を移植すると腫瘍の生着が拒絶されました。一方ヒト T 細胞が分化したヒト化 NOG マウスでは K562 は拒絶されず成長しました。さらに分子標的医薬として抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) を用いた抗体依存性細胞傷害 (ADCC) の惹起によりホジキンリンパ腫の株である L428 細胞の生着を阻害できることを確認しました。

また、末梢血由来の T 細胞の生着が著しく亢進する特徴を生かして、近年ではヒト CAR-T 細胞の腫瘍拒絶モデルが報告されました。

図 6 ヒト CD34<sup>+</sup> 造血幹細胞移植後 5 週目の、NOG-IL-2 Tg マウス血液のヒト NK 細胞解析パターン



抗体カクテル -E, F で染色した。

hCD45<sup>+</sup>NKp46<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK 細胞を、さらに様々な NK マーカーで展開した。大部分の NK 細胞は CD27<sup>low</sup>/CD62L<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>NKG2D<sup>+</sup> 型である。大まかには CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> cytotoxic NK 細胞と CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> cytokine-producing NK 細胞の 2 集団に分けられ、さらに CD57、CD8a (Natural killer 活性マーカー)、KIR (成熟マーカー)、NKG2A/NKG2C による NK subpopulation の分類が可能である。

\*KIR は多型性を有するが、本解析で使用した抗 KIR 抗体はその一部の KIR のみを認識する。遺伝子解析と複数の抗 KIR 抗体クローンを組合せて検討した結果、NOG-IL-2 Tg マウス血液中のヒト NK 細胞はいずれかの KIR を発現する成熟 NK 細胞であることを確認している。

## NOG-IL-15 Tg マウス、NOG-FcγR KO-IL-15 Tg マウス

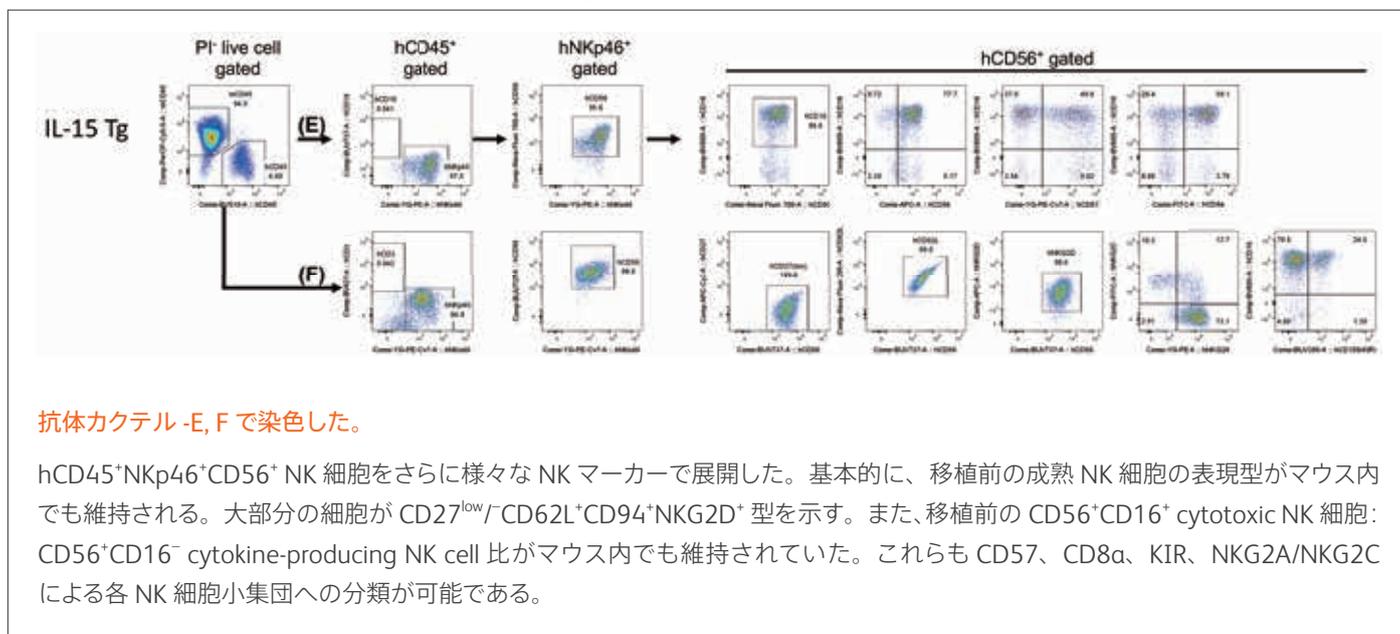
NK 細胞や一部の T 細胞の分化維持を促すヒト IL-15 の cDNA 遺伝子を組み込んだトランジェニック NOG マウスです。マウス血清中に 50 pg/ml 前後のヒト IL-15 が検出できます。ヒト造血幹細胞移植実験では NOG-IL-2 とほぼ同じ形質を示し、細胞移植後早期 (3-4 週) にヒト NK 細胞が優位に分化します。

一方、このマウスの固有の特徴として、NOG マウスでは生着しなかったヒト末梢血由来成熟 NK 細胞の長期維持が可能となりました。新鮮なヒト末梢血由来 NK 細胞 ( $1 \times 10^6$  個以上) を移植するとマウス体内で増殖し、移植後約 4 週間にわたって増加した後、さらに数週間維持されます。一方 NOG マウスでは 2 週間以内に末梢血から検出できなくなります。また通常、多量の末梢血由来 NK 細胞を血液から調製することは困難なため試験管内 (*in vitro*) で拡大培養した NK 細胞を移植し、維持することも可能です。*In vitro* での培養手法によりますが、私たちの実験室では細胞数にして 10-30 倍程度の拡大培養の後、分注後凍結保存

しています。実験時に融解し、NOG-IL-15 Tg マウスに移植しています。新鮮な NK 細胞と異なりマウス体内で著しい増殖は確認できず、細胞数は漸減しますが 1 週間から 10 日程度のインターバルで細胞移植を繰り返すことでヒト NK 細胞による抗腫瘍実験が可能であることを確認しています。

NOG-IL-15 Tg の改良系統として、マウス抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 反応を減弱化させヒト NK 細胞の ADCC 活性の検出感度を高めた NOG-FcγR KO-IL-15 Tg マウスを開発しています。このマウスではマウスマクロファージや好中球などの貪食細胞に発現する抗体受容体 FcγR の発現が欠損しています。NOG マウスではヒト固形がんや白血病細胞を移植後に抗体医薬品を投与すると、マウス細胞により腫瘍抑制反応が起こることがありますが、この系統ではマウス細胞による反応が失われているため、ヒト細胞による特異的な反応を検出することが可能です。

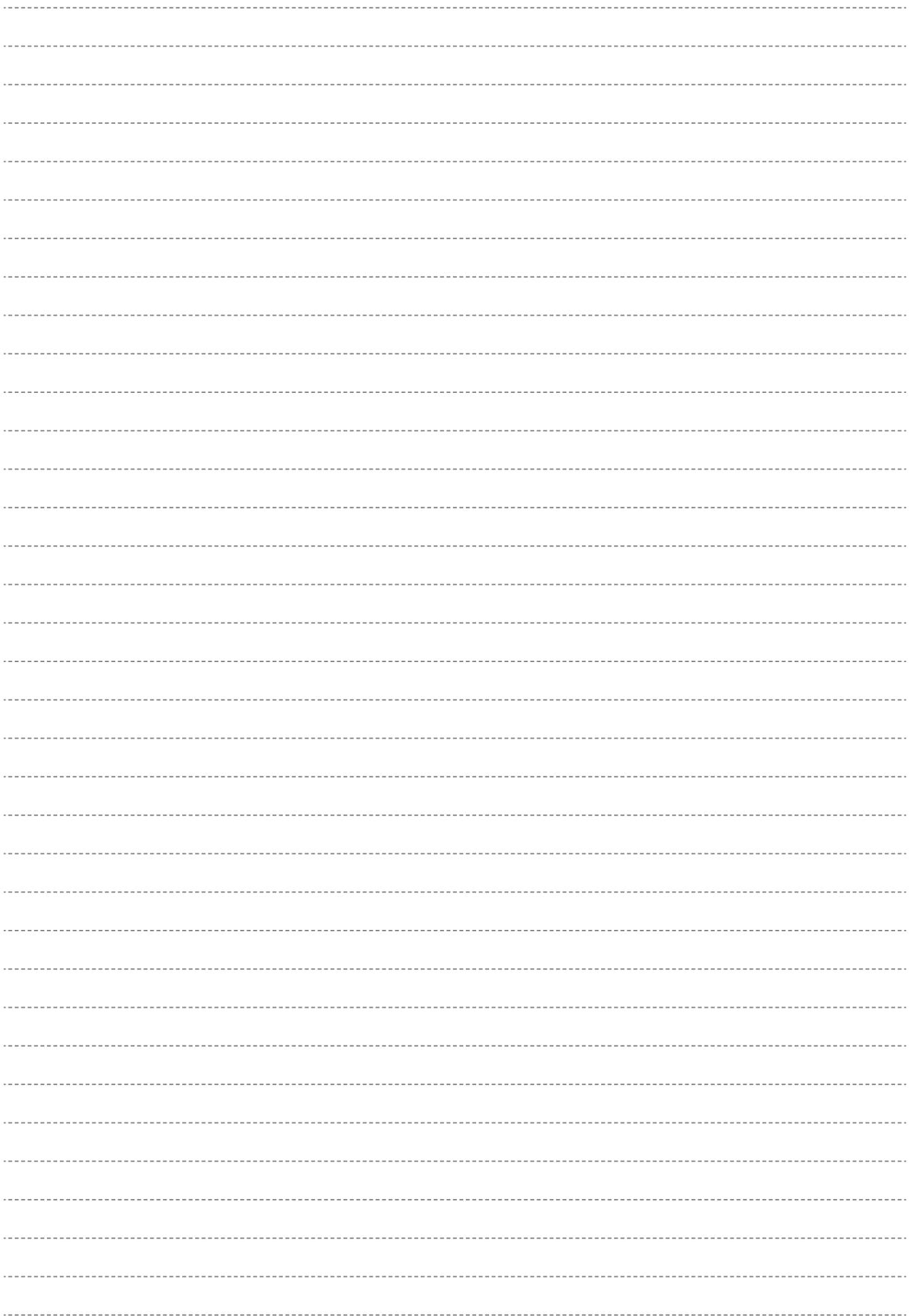
図 7 *in vitro* 増幅ヒト NK 細胞移植後 1 週目の、NOG-IL-15 Tg マウス血液のヒト NK 細胞解析パターン



## 結語

超免疫不全 NOG マウスおよび遺伝子改変を加えた次世代型 NOG マウスは、ヒト免疫細胞の分化、生着に富んだ系統であることは実証されていました。しかし、著者の所属施設に BD LSRFortessa™ X-20 フローサイトメーターを用いたマルチカラー解析技術の導入により、著者らの想定を上回る非常にバラエティに富んだヒト免疫細胞集団がヒト化マウス内で分化していることが明らかとなり、疾患モデルなどと組み合わせることさらにダイナミックな細胞挙動の変化を検出できるようになりました。本解析ツールの利点の一つには BUV 色素標識抗体の測定が挙げられます。他の 4 レーザーの励起波長への影響が極めて低いため、ターゲット分子の発現を厳格に検出することができる他に、ホルムアルデヒドなどの固定剤の影響を受けないことから細胞内染色で優先的に使用するようなアプローチをとっています。

以上のように、BD LSRFortessa™ X-20 フローサイトメーターを用いたマルチカラー解析は、免疫系の解析ツールとして極めて有用で、特に、ヒト化マウスや臨床検体の様に希少価値の高い微量な細胞試料を用いる場合、1 回の測定で大量の情報を得ることができます。実験時間の短縮や備品、試薬類のコスト削減を可能にし、一方で実験動物学、動物福祉の観点では 3Rs につながることも、われわれ研究者にとって重要な研究ツールであると考えています。



## PROFILE

### 高橋 武司

公益財団法人 実験動物中央研究所 実験動物基礎研究部 部長



#### 経歴

- 1992年 大阪大学基礎工学部生物工学科卒業
- 1994年 大阪大学大学院医学部医科学修士課程修了 (辻本賀英教授)
- 1998年 大阪大学大学院医学部医科学博士課程卒業 学位取得 (PhD)
- 1998-1999年 東京都老人総合研究所免疫病理部門 医薬品機構 博士研究員 (坂口志文部長)
- 1999-2003年 京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学 博士研究員 (坂口志文教授)
- 2001-2003年 京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学 助教
- 2003-2004年 スタンフォード大学 客員研究員 (Dr. Mark Davis)
- 2004-2006年 ドイツリウマチ研究所 客員研究員
- 2006-2011年 東北大学免疫学講座 助教 (菅村和夫教授)
- 2011-2019年 実験動物中央研究所 実験動物研究部免疫研究室 (室長)
- 2020年 実験動物中央研究所 実験動物基礎研究部 (部長)

### 片野 いくみ

公益財団法人 実験動物中央研究所 実験動物研究部・免疫研究室 事業開発室 (兼任)



#### 経歴

- 2001年 北里大学理学部物科学科卒業
- 2003年 東海大学大学院修士課程医学研究科医科学専攻終了  
\* 修士課程指導教官: 医学部生体防御学 垣生園子教授・亀谷美恵講師
- 2016年 慶應義塾大学大学院博士課程医学研究科医学研究系専攻修了  
\*\* 博士課程指導教官: 医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 河上裕教授、公益財団法人実験動物中央研究所 伊藤守博士
- 2003-2006年 東海大学医学部附属病院 外科学系乳腺・内分泌外科学 事務職員 (研究補助)
- 2006-2008年 財団法人実験動物中央研究所 動物資源開発部免疫研究室 研究補助員
- 2008-2010年 公益財団法人実験動物中央研究所 実験動物研究部免疫研究室 研究補助員 (契約所員)
- 2010年 公益財団法人実験動物中央研究所 実験動物研究部免疫研究室 研究員
- 2016-2019年 公益財団法人実験動物中央研究所 次世代NOGマウス実用化プロジェクト 研究員 (兼任)
- 2019年 公益財団法人実験動物中央研究所 事業開発室 研究員 (兼任)

※医療機器及び体外診断薬以外は、研究用です。治療・診断には利用できません。

## 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

本社:〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ  
カスタマーサービス ☎0120-8555-90 FAX:024-593-3281  
(ご注文・納期・資料請求)

[bd.com/jp/](http://bd.com/jp/)

機器・試薬の使用方法および学術に関するサポート  
☎0120-4890-77 E-Mail: tech.cell@bd.com  
機器のトラブルに関するサポート  
☎0120-7099-12

