



腫瘍学研究

JAXの前臨床モデル・サービス

**MORE
THAN MICE**

前臨床試験を支える
橋渡し研究モデル

前臨床がん モデリングのための 革新的な解決策

The Jackson Laboratory (JAX) は、哺乳類におけるゲノミクス・疾患モデリング・教育のグローバルリーダーとして、90年以上にわたって腫瘍学分野における研究の発展を牽引してきました。私たちの情熱は、世界中の生物医学研究コミュニティを支えることです。これにより、基礎研究の発展から医薬品開発の推進、ひいては得られた成果を患者へ還元することを目指します。

コンセプト立案からIND申請までを迅速化

JAXが開発した革新的な前臨床モデル・サービスは、十分な情報に基づく化合物評価と意思決定を可能にすることで、医薬品開発に伴うリスクを軽減し、迅速かつ確実な臨床実装を支えます。これら様々なモデル・ツール・サービスを組み合わせる事で、がんの病態発生や免疫応答をマウス生体内にて模倣することができます。革新的な手法を取り入れつつ信頼性を担保し、さらに充実したカスタマーサービスを提供することで、臨床病態を正確に模倣した高品質なマウスモデルおよび高精度なサービスを提供いたします。

がん移植モデル

JAXは世界最大のマウスリソースレポジトリを備えており、その中でもがん研究分野で活用されるユニークな系統は1,000種類超にのびります。ヒトおよびマウス腫瘍細胞株の移植に用いられる古典的なヌードマウスから、ヒト免疫細胞と患者由来異種移植片 (PDX) の双方を生着できる最新の免疫系ヒト化マウスに至るまで、医薬品の安全性・有効性評価を支える次世代がん医療創生に最適なプラットフォームを提供いたします。

未来の研究を支える JAXの免疫不全 マウスモデル

JAXではNOD scid gamma (NSG™) マウスをはじめ、NSG MHCクラスI/IIダブルノックアウト (DKO)、NOD scid、BALB/c、非近交系ヌードマウスを含めた各種免疫不全動物を速やかに提供できます。これら様々な免疫不全マウスモデルをご要望に合わせて活用いただくことで、あらゆる種類の腫瘍モデルをマウスへ移植することが可能となります。

目次

免疫不全マウス：ヌードマウスからNSG™マウスまで	Page 3
着目する細胞から選ぶ免疫系ヒト化マウスポートフォリオ	Page 5
NSG™バリエーション：次世代免疫系ヒト化マウス	Page 7
がん臨床への橋渡し研究を支えるPDXモデル	Page 9
Onco-Hu™前臨床受託試験サービス -モノクローナル抗体、CAR、二重特異性抗体の安全性・有効性の前臨床予測	Page 11
抗体医薬品の薬物動態 (PK) 評価ツール	Page 13
JAXの新規モデルジェネレーションサービス	Page 14

免疫不全マウスモデル



非近交系および
近交系ヌードマウス



B6 Rag1



BALB scid

系統名・
JAXストック番号

J:NU (#007850)
NU:J (#002019)

B6.129S7-Rag1^{tm1Mom}/J
(#002216)

CBySmn.CB17-Prkdc^{scid}/J
(#001803)

成熟B細胞	あり	欠失	欠失
成熟T細胞	欠失	欠失	欠失
樹状細胞	あり	あり	あり
マクロファージ	あり	あり	あり
ナチュラルキラー (NK) 細胞	あり	あり	あり
補体	あり	あり	あり
Leakiness (T細胞・B細胞の発達)	該当せず (N/A)	欠失	非常に低い
放射線耐性	高い	高い	低い
リンパ腫発生率	低い	低い	高い(胸腺リンパ腫)

利点

- ヒトおよびマウス腫瘍細胞株の移植に適している。
- 無毛のため皮下移植した腫瘍片のサイズ増大を評価しやすい。
- 自然免疫は正常。
- 放射線耐性を示し、重症複合免疫不全症 (scid) 変異を持つ系統の代替として使用可能。
- B6系統からの養子免疫が可能なたため、細胞機能の検討や細胞系譜追跡が可能。
- 同種および異種間におけるがん細胞株や組織の移植が可能。
- 造血器腫瘍細胞株、一部の初代細胞が生着可能。
- 一部のがん細胞株では、生着効率がヌードマウスよりも高い。

考慮すべき点

- 造血器腫瘍細胞はほとんど生着しない。
- 初代細胞移植には不適。
- 自然免疫は正常。
- 初代細胞移植には不適。
- 自然免疫は正常。
- NK細胞活性が残るため、細胞・組織の生着が限られる場合がある。



NOD scid

NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J
(#001303)



NOD scid gamma
(NSG™)

NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ
(#005557)



NOD Rag gamma
(NRG)

NOD.Cg-Rag1^{tm1Mom}
Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ
(#007799)

欠失	欠失	欠失
欠失	欠失	欠失
機能不全	機能不全	機能不全
機能不全	機能不全	機能不全
機能不全	欠失	欠失
欠失	欠失	欠失
非常に低い	非常に低い	欠失
低い	低い	高い
高い(胸腺リンパ腫)	低い	低い
- BALB scid またはヌードマウスを用いた異種間細胞移植モデルに比べ、増殖速度が緩徐ながん細胞株でもよく生着する。 - 一部のヒト固形がんの異種移植に適している。	- 固形がんや、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)・急性骨髄性白血病 (AML) を含む血液がんを含めた、多種多様ながん細胞・組織の生着を許容する。 - NOD scid マウスやヌードマウスに比べ、がん幹細胞生着の許容性が高い。 - NOD scid マウスよりも寿命が長いので、長期にわたる移植細胞の解析・治療介入試験が実施可能。生存期間中央値:89週間超	- 重症複合免疫不全症 (scid) 変異を持たないため、放射線耐性が高い。 - NSG™マウス同様、ヒトCD34+造血幹細胞 (HSC) 移植に続いた長期的なヒト免疫系の再構築が可能。 - NSG™マウス同様、非放射線照射条件下でヒト末梢血単核細胞 (PBMC) の生着が可能。 - 幅広い固形がん・血液がんが生着可能。
8~9ヵ月齢までに胸腺リンパ腫が発生。生存期間平均値:約36週間	- 胸腺リンパ腫が発生しない。長期実験に使用可能。 - 放射線に感受性を示す。	- 胸腺リンパ腫が発生しない。長期実験に使用可能。 - ヒトHSCの生着には高線量の放射線照射が必要。

JAXの 免疫系ヒト化 マウスポートフォリオ



NSG™マウスは幅広い用途を持つ重度免疫不全マウス系統である。多種多様なヒト細胞・組織の生着が可能であり、がんを含む異種間移植モデル作製、がん免疫学分野や幹細胞生物学領域の研究、そして医薬品の有効性評価に適しております。NSGマウスでは成熟B細胞・T細胞のほか、NK細胞、樹状細胞、マクロファージが欠失しています。scid変異により放射線および遺伝毒性を有する薬剤に対し感受性を示すため、これらの実験介入を行う際は、その線量／用量を適宜調節する必要があります。



CD34+造血幹細胞(HSC)を移植したNSG™バリエーション系統

成熟ヒトT細胞に着目した研究を比較的短期間で計画している場合には、ヒトPBMCを移植したNSG™およびNSG-MHC I / II DKOマウスが有用です。NSG-MHC I / II DKOは移植片対宿主病（GvHD）の発症を大幅に遅らせるため、細胞株由来異種移植（CDX）および患者由来異種移植（PDX）腫瘍の移植、および長期評価に適したモデルです。

細胞種	NSG™	NSG-IL15	NSG-SGM3	NSG-SGM3-IL15	NSG-FLT3
T細胞	+	+	++	++	+
制御性T細胞	+	+	+++	+++	++
B細胞	±	±	±	±	+
NK細胞	+	+++	+	++	++
骨髄細胞	+	+	++	++	++
肥満細胞	+	±±	++	++	±±
従来型樹状細胞(cDC)	+	+	++	±±	++
形質細胞様樹状細胞(pDC)	+	+	+	+	++
概要	ヒト細胞移植に 用いられるベーシックな モデル。	生理的に十分量の IL-15発現により、 NK細胞の分化が 支持される。	T細胞、骨髄系細胞、 肥満細胞を幅広く維持。	様々なアレルの 組み合わせにより、 複数細胞種が 支持される。	hFLT3LGを介した シグナル伝達により、 DCを含む複数細胞種が 支持される。

±:あり。IgGへのクラススイッチはごくわずか。

±±:分析中。

がん免疫学研究のための 次世代NSG™モデル

JAXは約100種類のNSG™・NRGマウスパリアント系統を提供しております。
研究毎に着目されるヒト免疫細胞の種類に応じて、その細胞分化・機能を支える
最適な免疫系ヒト化プラットフォームをご選択ください。

SGM3-IL-15 NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl} Tg(CMV-IL3,CSF2,KITLG)1Eav Tg(IL15)1Sz/J #033216

NSG-SGM3-IG15マウスでは、CD34+ HSC移植に続いて、骨髄系の細胞集団やNK細胞を含む複数の細胞系譜への分化を支持します。また、NSG-SGM3マウスに比べ、マクロファージ活性化症候群（MAS）の発生率が低いことが特徴です。

jax.org/strain/033216

NSG FLT3 NOD.Cg-*Flt3*^{em2Mvw} *Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl} Tg(FLT3LG)7Sz/SzJ #033367

NSG FLT3マウスは、ヒトfms関連受容体チロシンキナーゼ3リガンド（FLT3LG）を発現する一方、マウス *Flt3*は欠失しています。ヒトCD34+ HSC移植に続いて、cDC、pDC、骨髄系細胞およびNK細胞の分化が誘導されます。

jax.org/strain/033367

NSG B2m NOD.Cg-B2m^{tm1Unc} *Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ #010636

NSG B2m欠損マウスは、NSGバックグラウンドにMHCクラスI分子（β2ミクログロブリン）欠損を付加することにより、異種間GvHDに対する耐性が比較的強いモデルです。

jax.org/strain/010636

NSG-HLA-A2/HHD NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl} Tg(HLA-A/H2-D/B2M)1Dvs/SzJ #014570

NSG-HLA-A2/HHD変異系統は、ヒトHLAクラスI重鎖および軽鎖を発現する免疫不全マウスです。移植されたヒトHSCからのヒト成熟T細胞の発達を支持するため、ヒトHSC移植レシピエントとしての有用性を期待できます。

jax.org/strain/014570

NBSGW NOD.Cg-*Kit*^{W-41J} *Tyr*⁺ *Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/ThomJ #026622

放射線照射無の条件下でもヒトHSCが生着可能なモデルです。他の免疫不全Kit変異系統に比べ長寿命であり、HSC移植後の骨髄中のヒト赤血球細胞が多いのが特徴です。CD34+ HSCを用いたヒト化実験に適しています。

jax.org/strain/026622

NSG-PiZ NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl} Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ #028842

本マウス系統は重度免疫不全NSG™を背景として持ち、変異型ヒトSERPINA1を発現するため、部分肝切除後の初代ヒト肝細胞が安定的に生着する環境が得られる系統です。ヒト化肝臓異種移植に関する研究での有用性が期待できます。

jax.org/strain/028842

がん治療薬の
前臨床有効性試験の加速化

PDXモデル

より正確な臨床の模倣による、
がん治療医薬品開発の支援

JAXは革新的な前臨床モデル・サービスを提供することで、創薬研究および医薬品開発へ真摯に貢献します。これらモデル・サービスを活用することで、疾患の病態発生機序の解明だけではなく、免疫療法を含むさまざまながん治療薬の評価が可能になり、単剤投与だけではなく、薬剤の併用・組み合わせ投与による薬効評価も可能となります。

JAXでは25の国立医療機関との提携により、重度免疫不全NSGTMマウスをレシピエントとして用いて作製した350種類を超えるPDXモデルをバイオリソースとしてストックしており、その多くは治療歴を含む臨床情報や、トランスクリプトームを含む特性情報が付加されています。JAXのPDXプログラムが提供する腫瘍モデルは、比較的継代数が少ない状態で維持されており、臨床検体の特性をより正確に反映しています。

1 レシピエントの選択

PDXモデルはNSG™またはご希望の免疫系ヒト化マウスプラットフォームに移植することができます。雌マウスへの移植が標準的です（前立腺がんPDXモデルを除く）。

2 PDX LIVE™モデルを選択する**

がん種	モデルID	がん種	モデルID
膀胱がん	TM00016	AML	J000106132
乳がん	TM00386		J000106134
	TM00098		J000106566
	TM00096		J000106124
	TM00089		J000106143
	TM00170		J000106565
大腸がん	TM00170	AML	J000106565
頭頸部がん	TM01141		J000106569
肺がん	TM00302		
	TM00219		
	TM00233		
	TM00193		
	TM00194		
	TM00199		
卵巣がん	TM00335		
膵がん	TM01212		
前立腺がん	TM00298		
皮膚がん	J000106560		

3 研究を選択する

研究タイプ	実験群	溶媒	標準治療 (SOC)	薬剤A	薬剤B	薬剤A+B併用
1. 有効性予備検討試験	3	1	1	1	0	0
2. 用量反応試験	5	1	1	3	0	0
3. 薬剤併用時の有効性試験	4	1	0	1	1	1
4. 忍容性試験	3	1	0	2	0	0

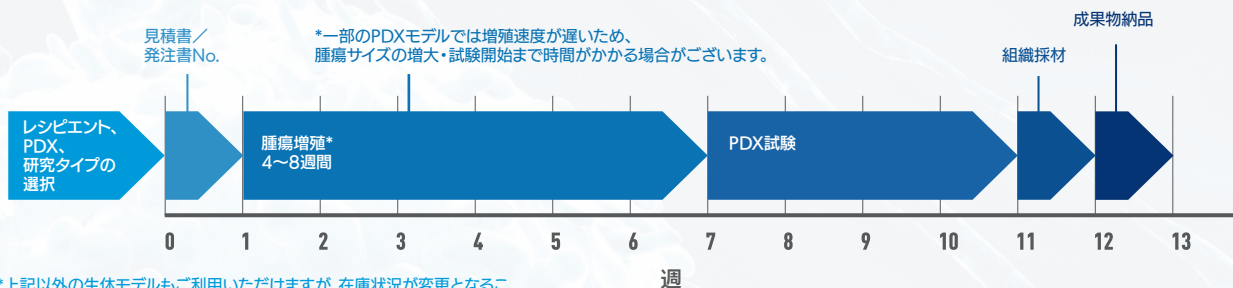
研究タイプ1~3の内容

マウス（NSG™）数：各群8匹
 静脈内（IV）または腹腔内（IP）投与（経口投与の場合は追加料金が必要です。）
 試験期間：最長28日間
 週2回スライディングキャリパーを用いた腫瘍サイズ測定および体重測定
 簡易剖検〔腫瘍採取および最大3つの組織（または血液）〕
 試験報告書作成

忍容性試験の内容

マウス数：各群5匹
 IVまたはIP投与（投与頻度に制限はありません。経口投与の場合は追加料金が必要です。）
 週3回～1日1回の体重測定を14日間実施
 スプレッドシートでの結果報告

4 有効性試験の開始、リアルタイムでのデータモニタリング



**上記以外の生体モデルもご利用いただけますが、在庫状況が変更となる場合があります。特定のモデルの在庫状況についてはお問い合わせください。

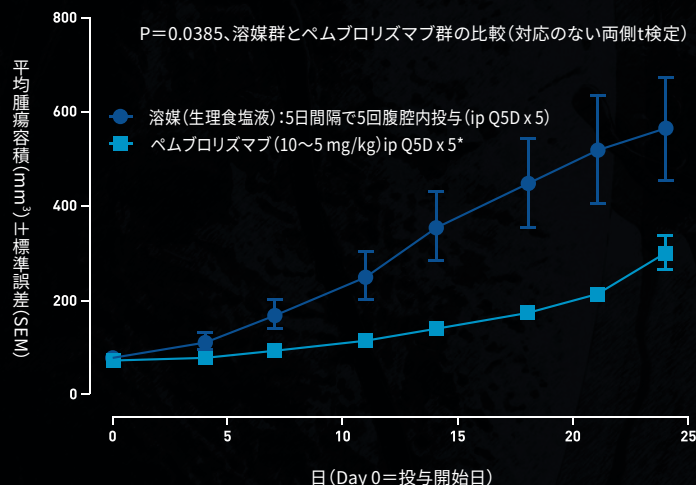
Onco-Hu™モデル

がん臨床への橋渡し研究プラットフォーム

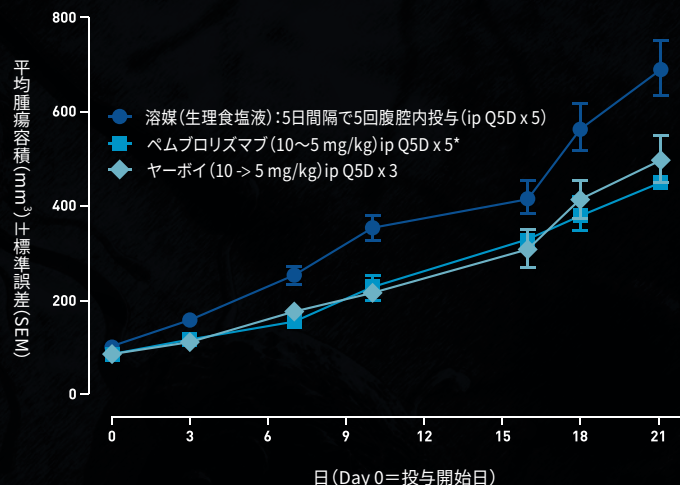
革命的な前臨床研究による、 がん治療薬の迅速な有効性評価

JAXの受託試験部門では、十分な特性解析が行われたPD-L1高発現Onco-Hu™モデルを用い、抗腫瘍効果を検討するがん免疫療法有効性試験の最適化を実現いたします。これらの試験系では担癌された腫瘍の十分な増殖を確保する一方で、抗PD-1受容体抗体であるペムブロリズマブをはじめとした免疫チェックポイント阻害薬の薬効評価を可能とします。本試験系では治療介入に応じた細胞傷害性T細胞の腫瘍内への浸潤、およびそれに付随した腫瘍増殖速度の低下を確認することができます。

Onco-Hu™マウスにおけるTM00098
乳がん (ER-/PR-/HER2-) の平均腫瘍容積



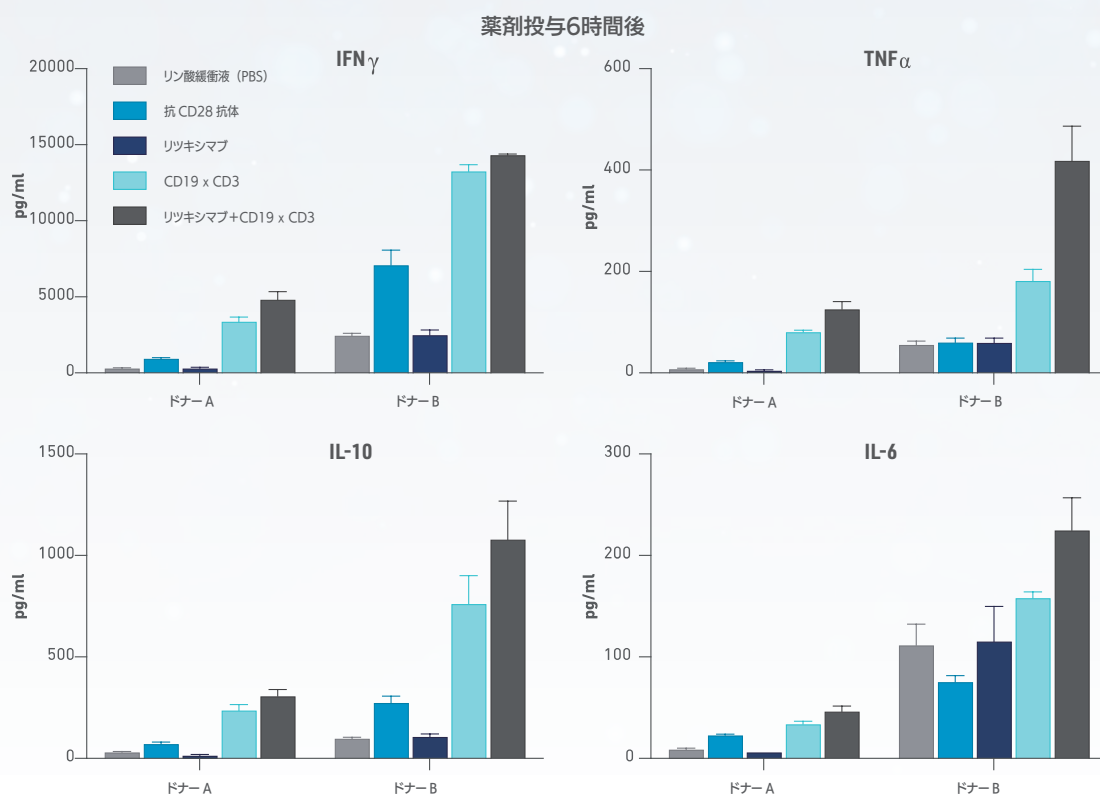
Onco-Hu™マウスにおけるTM00302
肺がん (KRAS G12D) の平均腫瘍容積



PDX Live™を移植したOnco-Hu™モデルでは臨床病態の正確な模倣が可能であり、
免疫調節薬を単剤または併用投与したときの抗腫瘍効果を高効率に評価可能です。

CAR療法および二重特異性抗体の前臨床安全性評価

JAX受託試験部門ではヒトPBMC移植による免疫系ヒト化NSG™マウスを用いることで、独自のサイトカイン放出症候群（CRS）評価プラットフォームを提供しております。CRSの予測因子・原因因子を中心に、腫瘍モデル使用または非使用下において、CARや二重特異性抗体をはじめとする医薬品の安全性プロファイルを総合的に検討可能です。たとえば、複数のPBMCドナーを比較して患者毎に個人差のあるCRSプロファイルを予測したり、複数のがん種に対する薬効を同時に評価したりと、幅広い検討試験が実施できます。ヒト臨床を高度に反映する本プラットフォームを用いることで、効率的に用量反応関係を検討し、安全なヒト初回用量を決定できるため、時間とコストの削減を実現しつつ、医薬品開発およびその臨床実装を支えます。



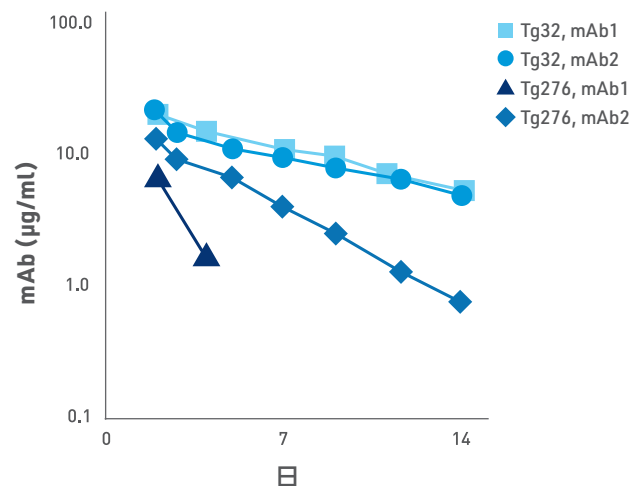
本CRS評価プラットフォームは、単剤投与時と薬剤併用時の副作用としてのサイトカイン放出量の差を検出できるため、有用性と感度が高いことが特徴です。上記試験例ではヒトPBMC移植後Day5にルシフェラーゼ標識Raji B細胞リンパ腫を静脈内投与により移植した各実験群において、Day6に抗CD28抗体、リツキシマブ（抗CD20抗体）、CD19 x CD3またはリツキシマブ+CD19 x CD3を投与し、薬剤投与後6時間で末梢血中のサイトカイン濃度を測定しました。また、Day 7からDay 14まで1日おきに腫瘍増殖の変化をXenogen社画像検査装置により測定しました。本試験では2名の異なるドナーから採取したヒトPBMCをそれぞれ用いることで、ドナー特異的な反応の差を解析しました。

Hu-PKプラットフォーム

動物種による免疫グロブリンタンパク質の分解速度の違いは、マウスモデルを用いたヒト抗体医薬品の薬物動態（PK）予測の抱える課題でした。JAXのFcRnヒト化マウスはマウス内在性の胎児性Fc受容体（FcRn）をヒトFcRnで置換したモデルであり、抗体医薬品候補のヒト薬物動態（Hu-PK）の正確な予測・前臨床評価を可能とするプラットフォームです。これにより、マウスを用いたヒトIgGのより正確な半減期予測、および抗体医薬品のPKプロファイル取得を可能とします。JAXのHu-PKモデルは、非ヒト霊長類の代替モデルとして利用しやすく、臨床への架け橋となる前臨床予測データを短期間にて取得可能です。

**JAXでは幅広いモデルを提供しており、
ご要望に応じたPK試験を叶えます。**

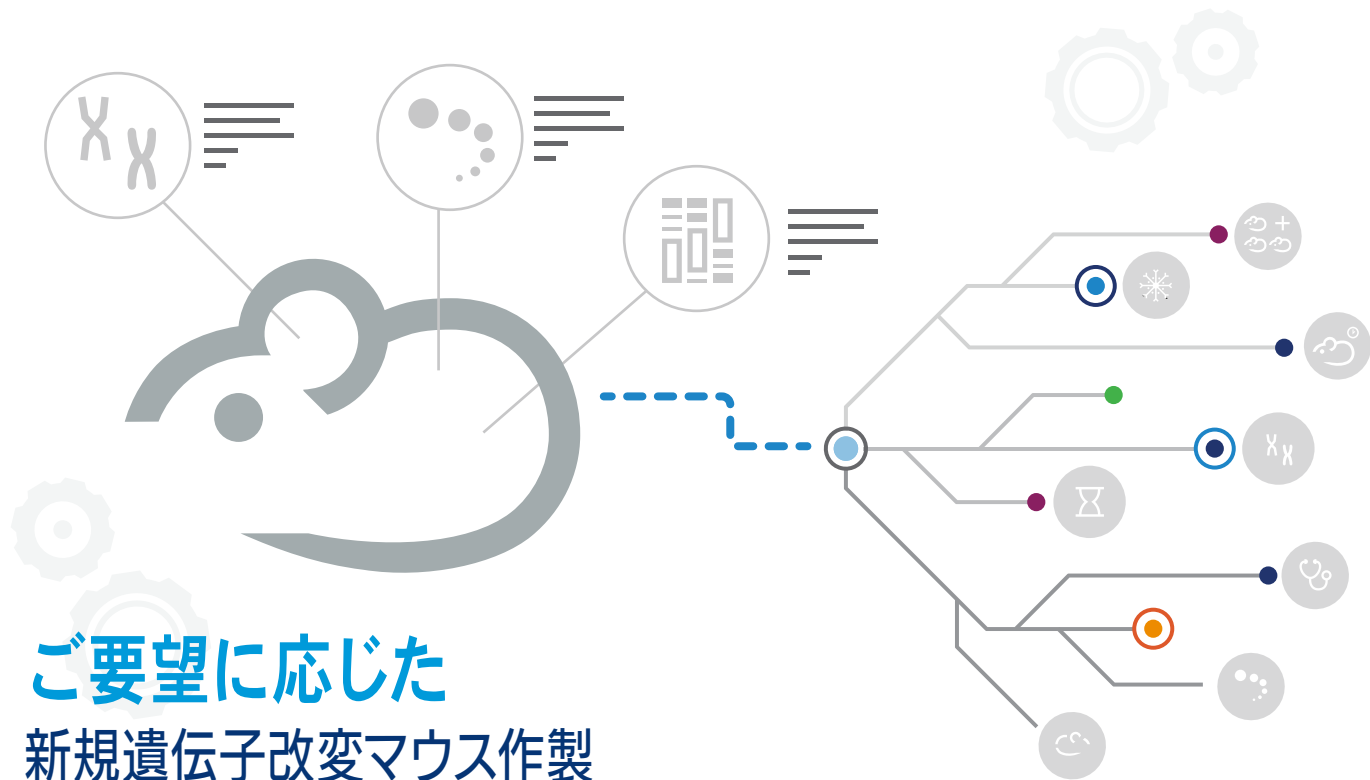
- B6 Tg32 (#014565)
- B6 Tg276 (#004919)
- B6 scid Tg32 (#018441)
- NSG Tg32 (#028615)
- Tg32 Alb KO (#025201)



**Tg32またはTg276ヘミ接合体のFcRnヒト化マウスにおける
モノクローナル抗体（mAb）のクリアランス比較（Dr. Derry
Roopenian提供データ）**

Tg32: Tg32ヘミ接合体マウスに投与された抗体はいずれも、
同様に長い半減期を示しました。

Tg276: Tg276ヘミ接合体マウスでは、mAb2はmAb1よりも
明らかに長い半減期を示しました。



ご要望に応じた 新規遺伝子改変マウス作製

ヒトホモログ遺伝子によるマウス遺伝子の置換や、ヒトチェックポイント阻害因子のマウスゲノム中への挿入、そしてヒト免疫細胞移植のための新たなプラットフォーム作製に至るまで。JAXのモデルジェネレーションサービスでは幅広い発生工学技術を駆使し、ご希望のマウス系統を用いた新規カスタムモデルジェネレーションを承ります。

- 伝統的な複数系統かけ合わせに比べて大幅に少ない時間で、NSG™またはNRGマウスに新たなアレルを追加することができます。
- C57BL/6J、BALB/cJ、NSG™を含む様々な系統で、ヒト免疫チェックポイント関連因子を含む複数の遺伝子を発現させることができます。
- 近交系マウスをベースとして遺伝子改変を加えることで、良好な健康状態・安定した遺伝背景をもつマウス系統が作製可能です。これにより、戻し交配によるコンジェニック化の手間が省略できます。
- JAXの受託繁殖サービスでは、大規模マウスコホートのカスタム作製を承っております。お客様の試験計画・ご要望に応じて、必要数のマウスを必要な時に提供することが可能です。



VOPS2406A

お問い合わせ



micetech@jax.or.jp
(サイエンティフィックサポート)



ask@jax.or.jp