

## ヒト肝細胞キメラマウスを用いた継代移植による ヒト肝細胞の増殖能と性質に関する解析

Analysis of characteristics and proliferative capacity of human hepatocytes by serial transplantation using chimeric mice with humanized livers

柳 愛美<sup>1)</sup>、山崎ちひろ<sup>1)</sup>、吉実康美<sup>1)</sup>、古川鈴江<sup>1)</sup>、  
小川裕子<sup>1)</sup>、石田雄二<sup>1,2)</sup>、立野知世<sup>1,2)</sup>

Ami YANAGI<sup>1)</sup>, Chihiro YAMASAKI<sup>1)</sup>, Yasumi YOSHIZANE<sup>1)</sup>, Suzue FURUKAWA<sup>1)</sup>,  
Yuko OGAWA<sup>1)</sup>, Yuji ISHIDA<sup>1,2)</sup>, Chise TATENO<sup>1,2)</sup>

1) 株式会社フェニックスバイオ 2) 広島大学肝臓プロジェクト研究センター

1) Phoenixbio Co., Ltd. 2) Liver Research Project Center, Hiroshima University

我々は urokinase-type plasminogen activator / severe combined immunodeficient (uPA/SCID) マウスにヒト肝細胞を移植することにより、マウス肝臓の 70% 以上がヒト肝細胞で置換されたヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス) を安定的に生産している。PXB マウスは新規医薬品のヒトの薬物動態の予測モデルや、抗 B 型、C 型肝炎ウイルス薬の薬効試験モデルとしてだけでなく、ヒト肝細胞の機能を失うことなく増殖させる系としても有用と考えられる。Grompe ら (Overturf et al. Am. J. Pathol., 1997) によるチロシン血漿モデルマウスを用いた *in vivo* でのマウス肝細胞の継代移植の結果から、マウス肝細胞は最低でも 69 回分裂することが示されている。ヒトはげっ歯類と異なり体細胞での telomerase 活性がないため、uPA/SCID マウスへヒト肝細胞の継代移植を行うことによりヒト肝細胞でのテロメア長の短縮および増殖限界を調べた。

uPA/SCID マウスに市販凍結ヒト肝細胞を移植したところ、血中ヒトアルブミン (hAlb) 濃度より推定される置換率は 90% 以上に達した (初代)。このマウス肝臓からコラゲナーゼ灌流法によりヒト肝細胞を分離し、新たな uPA/SCID マウスへの継代移植を繰り返し行ったところ、2、3 代目マウスは初代マウスと同等の血中 hAlb の増加を示したが、それ以降の継代マウスでは低値に留まった (推定置換率 65% 以下)。このときの各世代のマウスから分離したヒト肝細胞のテロメア長は、継代に伴い短くなり、増殖能の低下した肝細胞のテロメア長は Hayflic limit (5kb) に近づいた。また、継代に伴い NQO1 の増加や p21 陽性肝細胞の増加が認められた。これらのことから、uPA/SCID マウスを用いたヒト肝細胞の継代移植系は、マウスへの投薬や処置などによるヒト肝細胞の老化研究に有用と考えられた。