

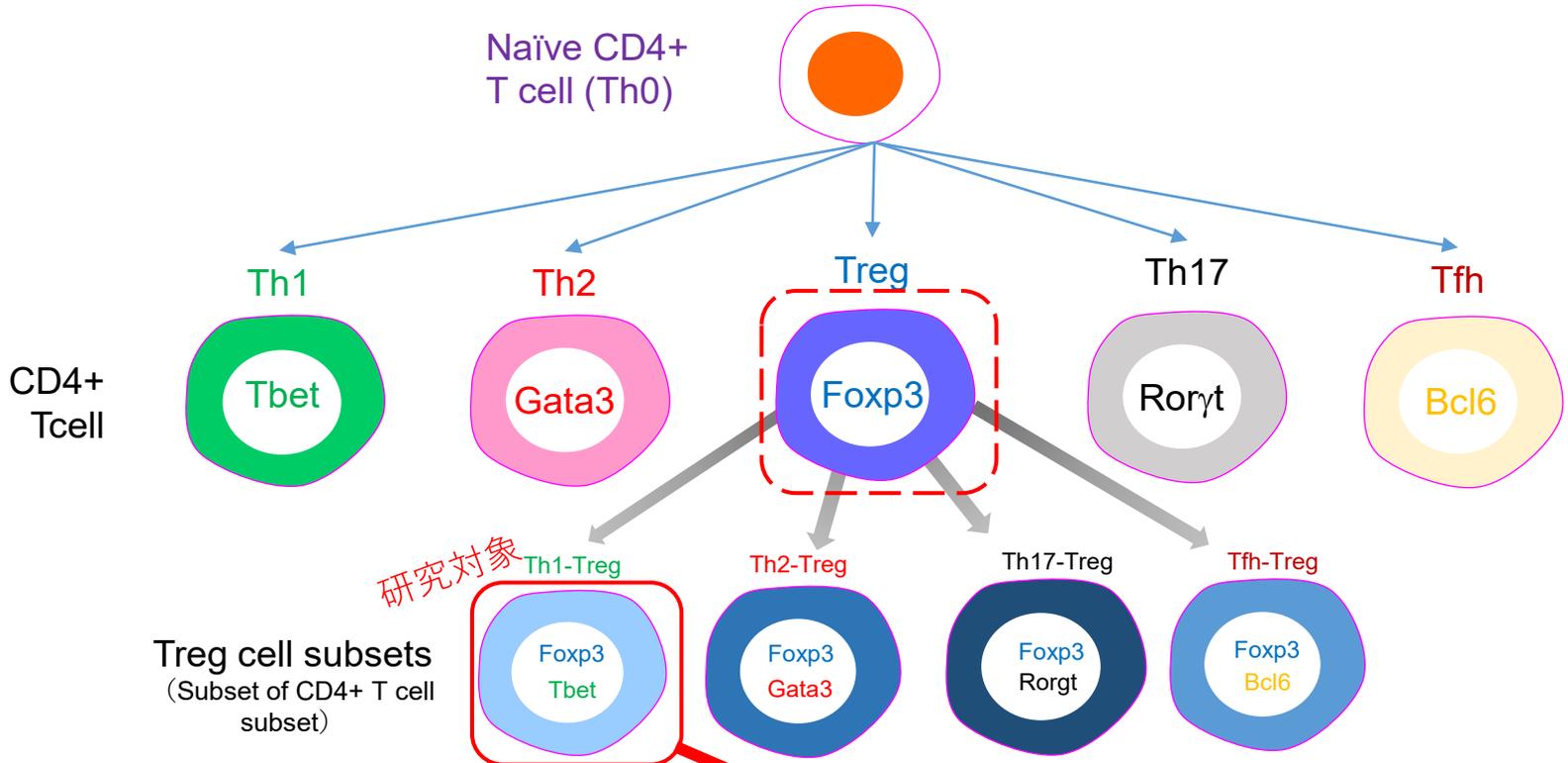
2つのマーカー遺伝子を指定し、その両方が発現する細胞だけを 除去可能なマウス (VeDTRシステム) のご紹介

研究に必要なのは、広範囲に影響を及ぼす「遺伝子」のKOではなく
研究対象「細胞」のKOではないですか？

山本 雅裕

Laboratory of Immunoparasitology, IFRc, Osaka University
Department of Immunoparasitology, RIMD, Osaka University
CIDER, Osaka University

例えばCD4⁺ T細胞は近年、更に多くのサブセットに分画されます
 では細分化された細胞(例:Th1-Treg)「だけ」をKOして解析するには？



Tbet KO × Foxp3 KO = ~~Tbet KO Foxp3 KO~~

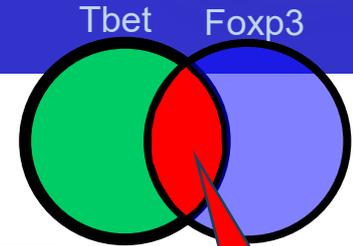
ダブルKOマウス？
 →多くの細胞が巻き添えでKO

Tbet Foxp3

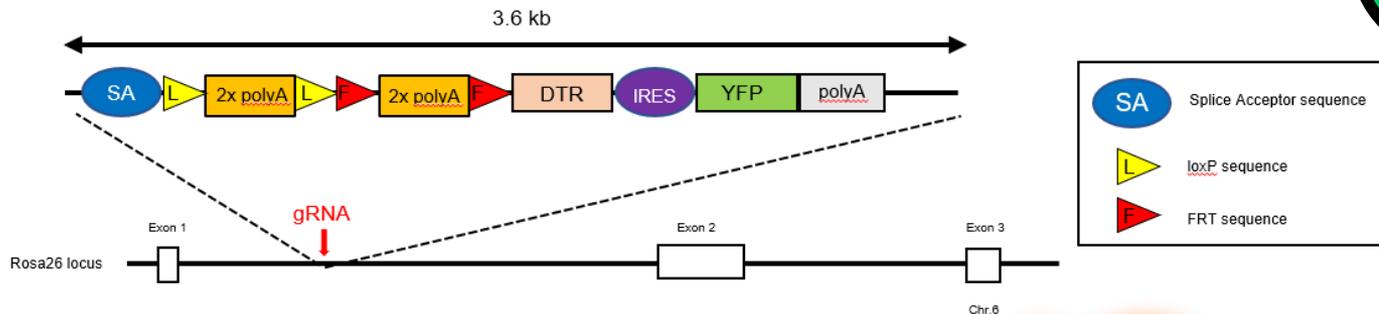
ココだけを精密にKOしたい

Tbetだけ、Foxp3だけを発現する多くの細胞も巻き添え
 TbetとFoxp3両方が発現した細胞のみを狙いたい

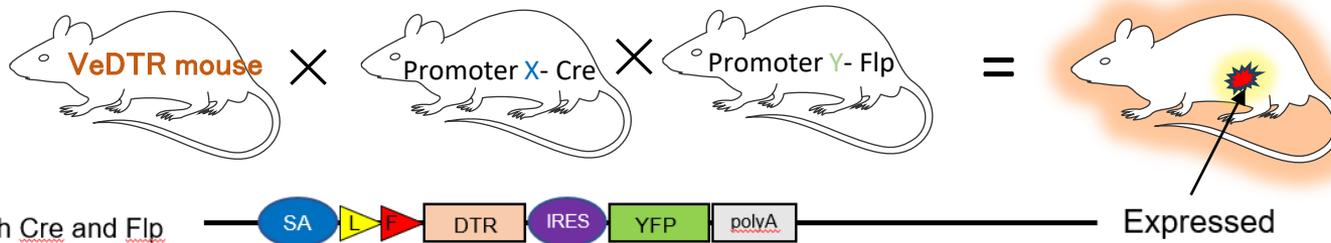
Cre-loxP と Flp-FRT を使い、両方が発現した細胞だけが 蛍光を発する、または薬剤で除去可能 (VeDTRシステム)



ここだけ
KO可能



SA Splice Acceptor sequence
L loxP sequence
F FRT sequence

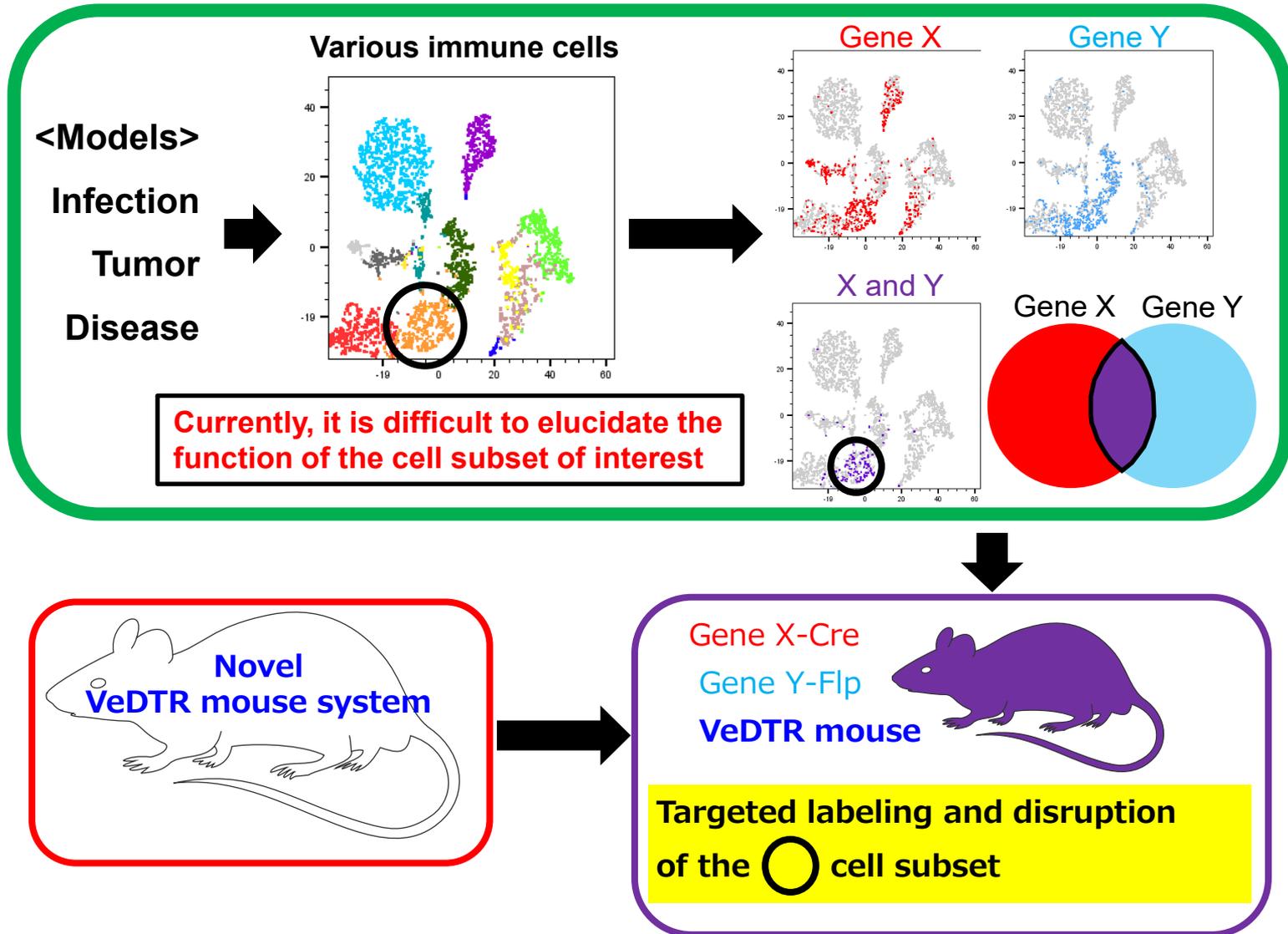


狙った細胞だけが
蛍光を発し、
ジフテリア毒素投与で
死滅するマウス

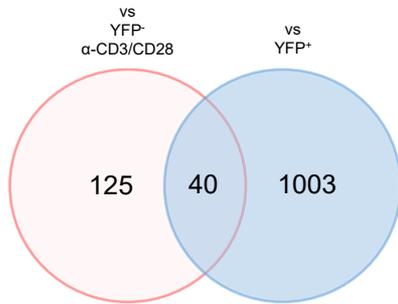
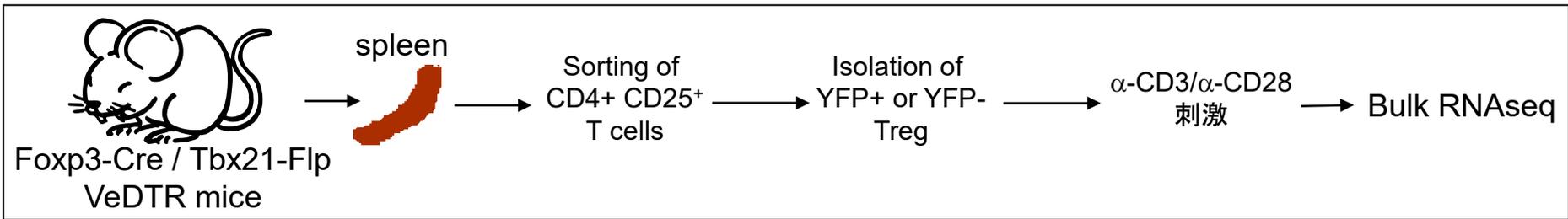
発生、成長は通常マウスと同じ、蛍光ラベルされた細胞の解析が可能
ジフテリア毒素の投与によって狙った細胞のみの除去が可能

発明の名称：特定の細胞を特異的に除去することが可能な非ヒト生物
(PCT/JP2023/025274)

どんな細胞画分でも、その細胞を規定する特徴的な遺伝子2組が見つければ細胞特異的なKOが可能です。

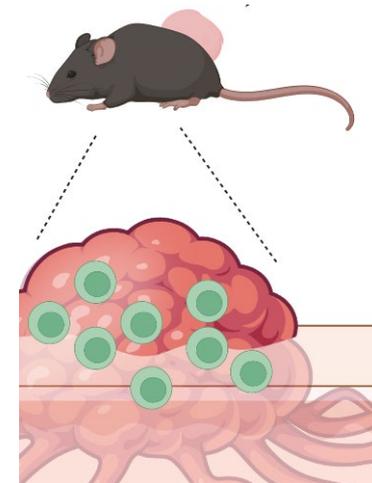


蛍光を指標に目当ての細胞のさらに詳しい解析が可能です

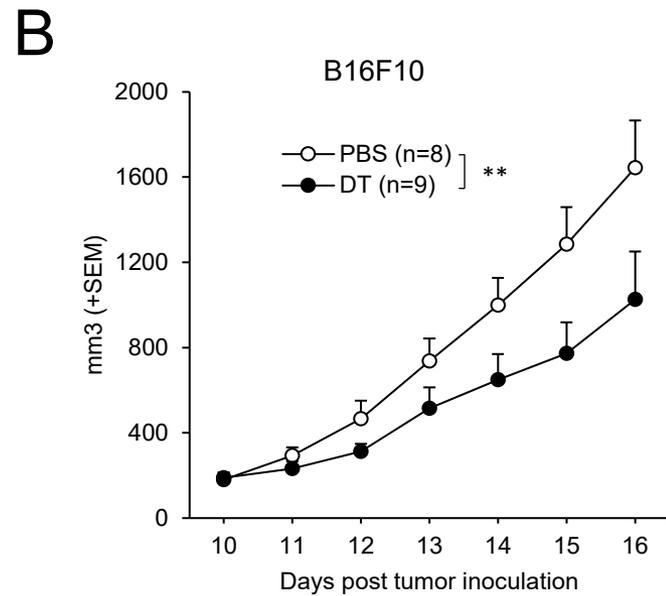
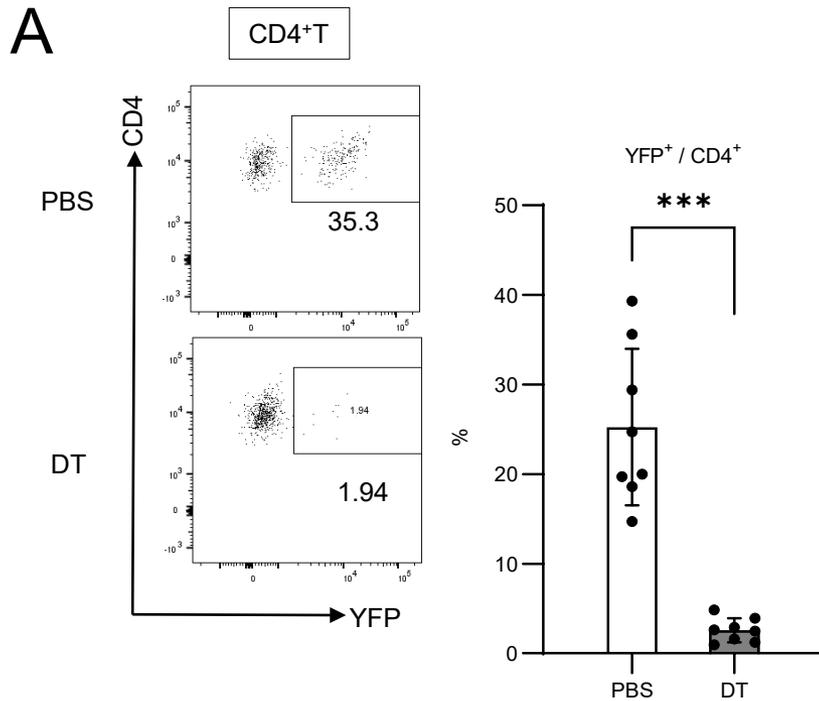
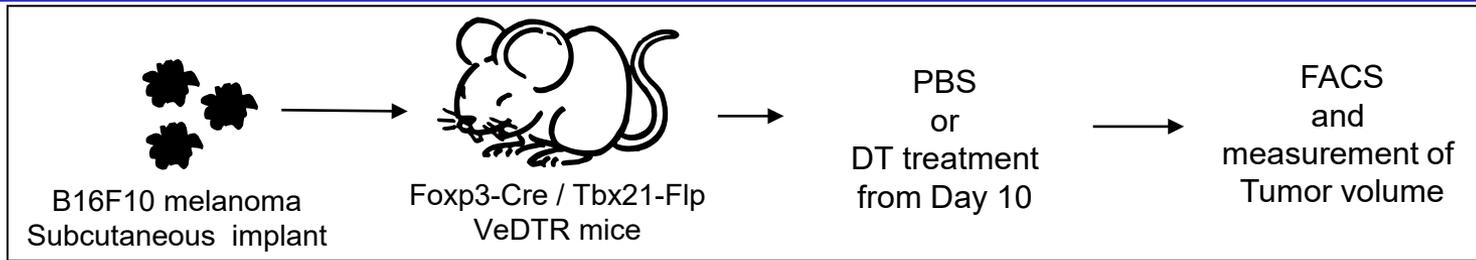


Prf1	perforin 1 (pore forming protein)
Mt3	metallothionein 3
Ctla2b	cytotoxic T lymphocyte-associated protein 2 beta
Cd68	CD68 antigen
Lat2	"linker for activation of T cells family, member 2"
Spp1	secreted phosphoprotein 1 (オステオポンチン)
Ifng	interferon gamma
Srxn1	sulfiredoxin 1 homolog (S. cerevisiae)
Havcr2	hepatitis A virus cellular receptor 2
Prdm1	"PR domain containing 1, with ZNF domain"
Ccl3	chemokine (C-C motif) ligand 3
Il10	interleukin 10
Adam8	a disintegrin and metallopeptidase domain 8
Ccr5	chemokine (C-C motif) receptor 5
Ccl4	chemokine (C-C motif) ligand 4
Ttc39c	tetratricopeptide repeat domain 39C
Tnfrsf8	"tumor necrosis factor receptor superfamily, member 8"
Gzmb	granzyme B
Mt2	metallothionein 2
Nfil3	"nuclear factor, interleukin 3, regulated"
Tigit	T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains
Pcyt1a	"phosphate cytidylyltransferase 1, choline, alpha isoform"
Mt1	metallothionein 1
Tubb6	"tubulin, beta 6 class V"
Il1r2	"interleukin 1 receptor, type II"
Adap1	ArfGAP with dual PH domains 1
Nkg7	natural killer cell group 7 sequence
Dgat1	diacylglycerol O-acyltransferase 1
Ptpn5	"protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 5"

疾患病変部などに集まった細胞の
特徴的なマーカー探索も可能です

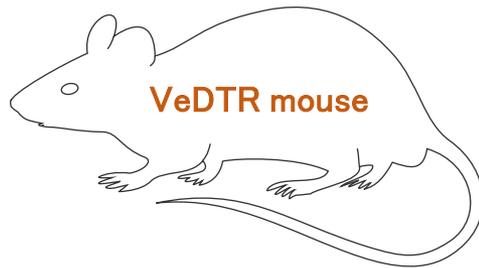


目当ての細胞をDT投与により除去し、その影響観察も可能です



Th1-Tregの除去は腫瘍 (B16melanoma) の増殖をもたらす

技術ライセンスだけでなく、新たな共同研究も可能です



- 細分化された免疫細胞の特定のサブセットの解析が蛍光及びKOで可能です
- 発生などには影響を与えず、任意のタイミングで除去可能です
- 標的とする細胞は免疫系に限りません
- 新たな病態モデルマウスの作製にも利用できます

ご希望をお聞かせください。

Cell Reports [Volume 42, Issue 7](#), 25 July 2023, 112813
doi: 10.1016/j.celrep.2023.112813. Epub 2023 Jul 12.

A genetic method specifically delineates Th1-type Treg cells and their roles in tumor immunity