支援・高度化の内容・成果

2. 疾患モデル　～ヒト化疾患モデル動物～

ヒト疾患を、個体で捉える
ヒト染色体や巨大疾患関連遺伝子を導入した**ユニークな疾患モデル動物**を、病態解析や治療薬探索およびin vivo薬効評価に活用

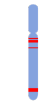
Down syndromeを対象としたヒト21番染色体保持モデル

マウス人工染色体(MAC)　ヒト天然21番人工染色体(HAC)

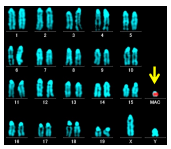




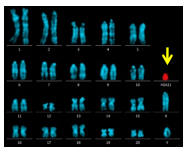
TcMAC21 マウス
原著論文を利用した研究
鳥取大学を含む共同研究成果 **5**報
外部利用者による研究成果 **7**報
計12報



ヒト21番染色体



41, XY, +HSA21q-MAC



43, XY, +HSA21



TcMAC21 マウス
原著論文の被引用数
計133
(OpenAlex,2026/9現在)

Kazuki Y, Gao FJ, Li Y, et al. A non-mosaic transchromosomic mouse model of down syndrome carrying the long arm of human chromosome 21. *Elife*. 2020;9:e56223. Published 2020 Jun 29. doi:10.7554/eLife.56223

Kazuki Y, Gao FJ, Yamakawa M, et al. A transchromosomic rat model with human chromosome 21 shows robust Down syndrome features. Am J Hum Genet. 2022;109(2):328-344. doi:10.1016/j.ajhg.2021.12.015

TcMAC21マウスを用いたDown症候群の脳発生異常の解析



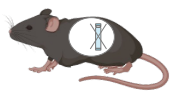
TcMAC21胎児　Neurogenesis ↓

- ✓ 神経前駆細胞の増殖低下・神経新生遅延を実証
- ✓ 投射ニューロン・介在ニューロンの減少を確認
- ✓ Down症候群の脳発生・成熟異常を再現

Kobayashi K, Minegishi G, Kuriyama N, et al. Metabolic Disposition of Triazolam and Clobazam in Humanized CYP3A Mice with a Double-Knockout Background of Mouse Cyp2c and Cyp3a Genes. Drug Metab Dispos. 2023;51(2):174-182. doi:10.1124/dmd.122.001087

Duchenne muscular dystrophy を対象とする全長ヒトジストロフィン保持モデル

マウスジストロフィン欠損マウス



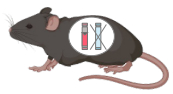
DMD-null



ヒトX染色体

ヒトジストロフィン遺伝子
2.4 Mbp

ヒト人工染色体(HAC)

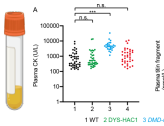


DYS-HAC1;DMD-null



筋病態・自発運動能を改善

Hiramuki Y, Abe S, Uno N, et al. Full-length human dystrophin on human artificial chromosome compensates for mouse dystrophin deficiency in a Duchenne muscular dystrophy mouse model. Sci Rep. 2023;13(1):4360. Published 2023 Mar 16. doi:10.1038/s41598-023-31481-3



筋障害
↓
Titin fragment上昇
↓
高感度な病態評価

Hiramuki Y, Hosokawa M, Osawa K, et al. Titin fragment is a sensitive biomarker in Duchenne muscular dystrophy model mice carrying full-length human dystrophin gene on human artificial chromosome. Sci Rep. 2025;15(1):1778. Published 2025 Jan 13. doi:10.1038/s41598-025-85369-5

TcMAC21マウス・TcHSA21ラットを開発し、ダウン症候群研究の相補的なモデル基盤を構築
DMDモデルマウスを用いて、全長ヒトジストロフィンによる病態改善と高感度バイオマーカー評価を実証

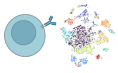
3.抗体創薬　～完全ヒト抗体産生動物～

安全かつ高機能なヒト抗体を取得
完全長のヒトIg遺伝子座を人工染色体上に保持する動物から、**安全かつ高機能な完全ヒト抗体**の取得を支援

感染症に対する迅速な抗体医薬品創出プラットフォーム「Express Hu-mAb System」の構築



抗原免疫



scRNA-seq
BCR レパトア解析



迅速抗体創出



TC-mAb マウス

Hamamichi S, Uno N, Shimoya K, et al. Rapid immunization and antibody redesign platform discovers broadly neutralizing antibodies against non-immunized SARS-CoV-2 variant. Mol Ther. 2026;34(1):620-638. doi:10.1016/j.ymthe.2025.10.020

ヒット化合物創出ユニットとの連携 北海道大学・前仲 勝実先生との成果

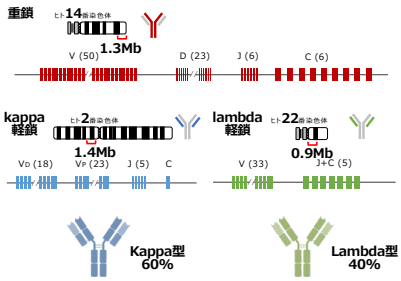


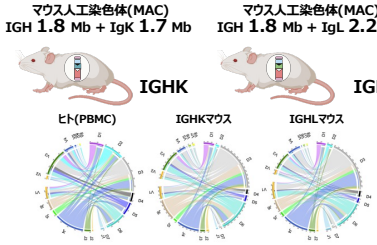
NT-108

- ✓ 高機能中和抗体の取得
- ✓ 感染モデル動物で予防・治療効果を実証
- ✓ 構造解析へ展開

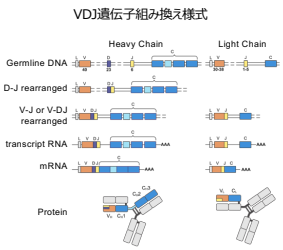
Anraku Y, Kita S, Onodera T, et al. Structural and virological identification of neutralizing antibody footprint provides insights into therapeutic antibody design against SARS-CoV-2 variants. Commun Biol. 2025;8(1):483. Published 2025 Mar 22. doi:10.1038/s42003-025-07827-0

～高度化～ Lambda型完全ヒト抗体産生マウスの作製と評価





VDJ遺伝子の使用様式の評価（レパトア解析）



Janeway's Immunology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Shimoya K, Moriwaki T, Kazuki K, et al. Mice carrying the full-length human immunoglobulin loci produce antigen-specific human antibodies with the lambda light chain. *iScience*. 2024;27(12):111258. Published 2024 Oct 28. doi:10.1016/j.isci.2024.111258

完全ヒト抗体産生動物の活用・ユニット連携により、高機能中和抗体の取得から構造解析、迅速な抗体創出まで展開
完全ヒト抗体産生動物の高度化により、次世代完全ヒト抗体産生マウスを開発し、κ鎖・λ鎖を網羅する抗体創出基盤へ拡張