

—千里ライフサイエンス新適塾—

「脳はおもしろい」第40回会合

「最長寿齧歯類ハダカデバネズミの
抗老化とがん耐性」

講師：三浦 恭子（みうら きょうこ）

熊本大学大学院生命科学研究部

老化・健康長寿学講座 教授

日時：2023年3月24日（金） 17:30～19:00

会場：WEB 開催

参加費：無料

1. 参加登録は事前申込のみとします。（締切：2023年3月22日 AM 12時）
2. 募集定員 200名
3. 参加希望者は、当財団ホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申し込み下さい。 URL: <https://www.senri-life.or.jp/>
4. 参加登録者には開催日の前日までに参加方法をお知らせします。

コーディネーター:

古川 貴久 （大阪大学 蛋白質研究所 教授）

山本 亘彦 （大阪大学 名誉教授）



主催：公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: tkj-2022@senri-life.or.jp TEL: 06-6873-2006

Website: <https://www.senri-life.or.jp>

講演要旨:

ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*, デバ) は、アフリカのケニア、エチオピア、ソマリアに生息する最長寿齧歯類である。哺乳類では極めて珍しい、昆虫のアリやハチに似た分業制の真社会性を持ち、地下にて数十から 300 匹程度のコロニーを形成し、集団生活を営む。デバは、マウスと同等の体サイズながら異例の長寿命 (最大寿命 37 年) であり、さらに 2000 例以上の観察において腫瘍形成がほとんど認められていないという、顕著な発がん耐性を示す。また、加齢に伴う死亡率の上昇が認められず、生存期間の約 8 割の間は各種組織・臓器の老化や機能低下が起こらないという老化耐性をもつ。加えてデバは地下の低酸素環境に適応しているため、著しい低酸素/無酸素耐性 (無酸素でも 18 分は死なない) を有する。これらの特徴からデバは、がんを含む様々な加齢性疾患の「予防法」の開発につながりうる新たな実験動物として、近年大きく注目を集めている。

我々は 2011 年に日本の研究機関で唯一のデバの飼育施設を立ち上げ、当初困難であった繁殖法を確立し、発がん耐性、老化耐性、社会性など、デバ固有の特徴に関する研究を進めてきた (Miyawaki et al. *Inflamm. Regen.* 2015, Miyawaki et al., *Nat. Commun.* 2016, Watarai et al., *PNAS* 2018, Wada et al., *Sci Rep* 2019, Oiwa et al., *Sci Rep.* 2020, Oka et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 2021, Yamamura et al., *Inflamm. Regen.* 2021, Oka et al. *Commun. Biol.* 2022, Kawamura et al. in revision など)。2016 年に我々は、デバの皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作出し、デバ iPS 細胞が種特異的な腫瘍化耐性を示すこと、またそのメカニズムとして、がん遺伝子 *ERAS* の種特異的機能欠失とがん抑制遺伝子 *ARF* の発現活性化が重要であることを明らかにした。また最近我々は、世界初のデバ個体における化学発がん誘導を実施し、本種が、組織の炎症応答の減弱を伴う著しい化学発がん誘導への抵抗性を示すこと、さらにその分子機構のひとつとして、炎症誘導性のプログラムされたネクロシスである「Necroptosis」の制御遺伝子 *RIPK3* と *MLKL* の種特有の機能喪失型変異が重要であることを明らかにした (Oka et al., *Commun. Biol.* 2022)。さらに、デバの神経幹/前駆細胞の培養系を確立し、デバ神経幹/前駆細胞が放射線照射による DNA 傷害に対して抵抗性をもつことを示した (Yamamura et al., *Inflamm. Regen.* 2021)。

次に我々は、デバの老化耐性機構の一端を解明するために、個体老化との関係性が報告されている「細胞老化」に着目して研究を行った。細胞老化した細胞は一般に細胞死抵抗性になることが知られている。加齢とともに組織内に蓄積する老化細胞は、組織の慢性炎症および老化やがんの促進に関与することが報告されており、老化細胞を除去する「Senolysis」が抗老化治療のアプローチとして注目されている。これまでにデバの細胞も細胞老化することは報告されていたが、老化細胞の動態について詳細な解析はなされていなかった。そこで培養線維芽細胞において細胞老化を誘導し、マウスとの細胞応答の種間比較を行った。結果、デバでは細胞老化を誘導した場合に、細胞老化に重要な INK4a-RB 経路の活性化後に、徐々に細胞

死が亢進するという、種特異的な応答が存在することを発見した。この細胞死誘導は p53 経路非依存的であり、過酸化水素の産生を伴う代謝経路の活性化が重要な役割を果たしていた。また、*in vivo* のデバ臓器において細胞老化を誘導した場合にも、*in vitro* の結果と一致する種特有の細胞死が見られた。デバ細胞は、元々過酸化水素に対して顕著な脆弱性をもつことが知られており、その意義は不明であったが、今回の研究から、デバ特有の過酸化水素への脆弱性は種特異的な代謝調節と協調して、INK4a-RB 経路活性化後の細胞死を誘導していると考えられる。デバ特有の INK4a-RB 経路活性化後の細胞死は、「Natural Senolysis」として生体内での老化細胞の蓄積を抑制することで、デバの組織の炎症抑制や老化抑制・がん抑制の一因となっている可能性がある。

今後さらに本種特有の耐性機構の解明を進めていくとともに、様々な実験ツール開発を推進し、研究対象として様々な魅力的な特徴をもつデバを有効活用した共同研究も精力的に展開していきたい。本授業では、デバの種々の特徴とこれまでの研究をご紹介します。

プロフィール:

学歴・職歴

- 2003年 奈良女子大学理学部化学科卒業
- 2006年 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 博士前期課程修了
- 2010年 京都大学大学院医学研究科 博士課程修了
- 2010年 慶應義塾大学医学部生理学 特別研究助教
- 2011年 日本学術振興会 特別研究員 SPD
- 2012年 科学技術振興機構 さきがけ専任研究者
- 2013年 慶應義塾大学医学部生理学 特任講師(非常勤)
- 2014年 北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 講師(テニユアトラック)
- 2016年 北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 准教授(独立)
- 2017年 熊本大学大学院先導機構/大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学講座 准教授(独立)
- 2023年 熊本大学大学院生命科学研究部(医学系) 老化・健康長寿学講座 教授

受賞歴

- 2012年 第18回日本炎症・再生医学会奨励賞
- 2017年 北海道大学 研究総長賞 奨励賞
- 2017年 慶應医学会第4回野村達次賞
- 2017年 科学技術への顕著な貢献 2017(ナイスステップな研究者)
- 2018年 科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞
- 2020年 第10回フロンティアサロン永瀬賞最優秀賞

所属学会

日本分子生物学会、日本再生医療学会、日本炎症・再生医学会、日本基礎老化学会、慶應医学会、国際幹細胞学会