

令和 6 年 9 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02392

研究課題名（和文）最長寿・がん化耐性ハダカデバネズミにおける生体内発がん抑制機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of the cancer-resistance mechanisms in the longest-lived rodent, the naked mole-rat.

研究代表者

三浦 恭子 (Miura, Kyoko)

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：80583062

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：ハダカデバネズミ（以降デバネズミ）では内因性炎症応答が顕著に減弱していることが明らかになり、これが本種の発がんプロモーション抑制や、種々加齢性疾患の発症抑制に大きく関わっていることが考えられる。またそのメカニズムのひとつとして、種特有のNecroptosis能の喪失や老化細胞死に関わる可能性がある。一方、増殖性の形質転換細胞をデバネズミ生体内に出現させた場合には腫瘍が形成されたことから、デバネズミの生体内ではその過程に至るまでに異常細胞の増殖を抑制する、または排除する、デバネズミ特有の防御機構が存在するのではないかと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究が進展することで、ヒトを含む哺乳類における発がんおよびそのメカニズムの理解、また革新的な発がん予防方法につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We showed that the naked mole-rat (NMR) exhibits significantly attenuated inflammatory responses that may play a role in suppressing cancer promotion and various age-related diseases in this species. One possible mechanism is the species-specific loss of the ability to induce necroptosis and a death-inducing mechanism in senescent cells. On the other hand, when cells were transformed by transducing oncogenes in the NMR body, tumors were formed. This suggests that there may be NMR-specific defense mechanisms that suppress or eliminate abnormal cell proliferation in the body before reaching transformation.

研究分野：分子生物学

キーワード：ハダカデバネズミ

1. 研究開始当初の背景

がんは我が国の死亡原因の第1位であり、国民の生命及び健康にとって重大な問題である。手術、化学療法、放射線療法、免疫療法などの治療方法の発達にも関わらず、その予後はいまだに不良である。そのため、新たな観点からのがんの治療・予防方法の開発が強く求められている。

アフリカに生息する最長寿齧歯類ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, 以降デバネズミ、図1) は、マウスと同等の大きさながら最大寿命が37年以上であり、齧歯類の中で最長寿命、かつ顕著な老化耐性をもつ種である。さらに、2000匹以上の長期観察において数例しか腫瘍形成が確認されていないという、強い発がん耐性を示す。これらの特徴からデバネズミは、革新的な発がんの予防・治療方法につながりうる新たな研究対象として、現在注目を集めている。



図1. がん耐性齧歯類
ハダカデバネズミ

申請者は2011年に日本唯一のデバネズミ飼育設備を構築し、繁殖法の確立および基礎的な研究基盤を立ち上げ、デバネズミ特有の発がん耐性、老化耐性、社会性等に関する研究を進めてきている。デバネズミの発がん耐性については、過去に培養線維芽細胞を用いた研究で、デバネズミ特有の高分子量ヒアルロン酸やテロメラーゼ活性の低さが、HRasV12+SV40 LargeTによる形質転換抵抗性を付与することが報告されていた (Liang et al., *Aging Cell* 2010, Tian et al., *Nature* 2013)。一方で近年、デバネズミはマウスと同様に HRasV12+SV40 LargeT によって形質転換することも報告されており (Hadi et al., *Nature* 2020)、既報の線維芽細胞における細胞内因的ながん耐性機構では、未だデバネズミ個体のずば抜けたがん発症率の低さは説明できていないのが現状である。また本種の近縁種のダマラランドデバネズミ (寿命約20年) については、発がん耐性をもつかどうか不明である。

2. 研究の目的

一般的に発がん過程では、イニシエーションとしてDNA傷害と配列変異によって変異細胞が出現し、続いて発がんプロモーションとして、免疫細胞の浸潤を伴う炎症の亢進などの組織微小環境の変化が起こり、腫瘍形成にいたる。本申請研究では、デバネズミの発がん抑制の基盤となるメカニズムを解明するために、デバネズミ生体の、発がんを促進する炎症応答の動態や、イニシエーションとなりうる異常細胞の出現に対する挙動に着目し、研究を実施した。

3. 研究の方法

発がん剤投与時のデバネズミおよびダマラランドデバネズミの生体内の応答性を解析するため、デバネズミ、ダマラランドデバネズミおよびマウス個体へ3-メチルコラントレンの筋肉内/背面皮下投与、およびDMBA/TPAの背面皮膚への塗布を実施し、応答性を評価した。組織解析については、HE染色による病理学的評価及びDNA傷害 (pH2AX, 8OH-dG)、細胞死 (TUNEL, cleaved Caspase-3)、細胞増殖 (Ki-67)、免疫細胞 (CD45, Iba1, MPO, CD3) マーカーの免疫染色・定量を行った。遺伝子発現についてはqRT-PCR、mRNA-seq等により解析を実施した。炎症応答関連遺伝子の解析については、RNA-seqと公共データベースを用いて配列/発現比較解析を行った。生体内への形質転換細胞出現実験は、新生児デバネズミの脳室内にPiggy BACトランスポゾンと電気穿孔法を用いてHRASV12とSV40Large T抗原を導入した。

4. 研究成果

世界初のデバネズミ個体に対する発がん剤投与実験を行い、2つの発がんモデルにおいて、デバネズミは2年以上の長期観察で一例も腫瘍化しないという、顕著な発がん耐性を示すことを明らかとした。組織解析の結果、発がん剤投与によってDNA損傷や細胞死、増殖性変化などの細胞傷害はマウスと同意程度に生じるが、これらの処置により激しい炎症が誘

起されるマウスとは対照的に、デバネズミでは免疫細胞の浸潤が極めて少なく、炎症応答が著しく減弱していた。解析の結果、デバネズミは炎症を誘導するプログラム細胞死である Necroptosis の制御遺伝子 *RIPK3* および *MLKL* に種特有の機能喪失型配列変異をもっていた。デバネズミにおいては炎症誘導刺激を加えても Necroptosis の活性化が見られないことが判明した。マウスにおいて *RIPK3* のノックアウトもしくは *RIPK3* 阻害剤の投与を実施することで、Necroptosis を抑制し、化学発がん誘導を実施したところ、有意な発がんの遅延が生じた。このことから、Necroptosis 誘導能が失われていることが、本種の炎症応答の減弱と発がん耐性に関わることが示唆される (図 2)。一方で、マウスにおける *Ripk3* の阻害は、デバネズミほどの炎症応答抑制および発がん抑制効果をもたらすわけではないことから、デバネズミにはさらなる炎症・発がん抑制機構が存在すると考えられた。そこで、炎症応答に関わる遺伝子の配列を解析したところ、新たに解析対象となる種特異的变化を見出した。また、ダマラランドデバネズミにおいて、発がん誘導を実施した場合にも一定の発がん耐性を示すこと、一方で、炎症応答に関しては、ハダカデバネズミと挙動が異なる点が存在することも確認された。加えて別の組織内の慢性炎症抑制機構として、デバネズミ特有の老化細胞死のメカニズムを明らかにすることもできた。今後、引き続き研究を実施する予定である。

一般的に発がん過程では、イニシエーションとして DNA 傷害と配列変異による変異細胞の出現、発がんプロモーションとして、免疫細胞の浸潤を伴う炎症の亢進などの組織微小環境の変化が起こり、発がんが促進される。上記の研究から、デバネズミでは発がんプロモーションとなる炎症応答が顕著に減弱していることが判明した。一方、発がん剤をデバネズミに投与すると、DNA 損傷を受けた細胞は増加することがわかっている。発がんにおけるイニシエーションとプロモーションの過程を踏まえると、デバネズミでは生じた異常細胞を何らかの方法で除去している可能性が考えられた。そこで、デバネズミ脳室内に電気穿孔法にてがん遺伝子を発現させることで形質転換細胞を出現させ、その動態を解析した。その結果、形質転換細胞由来の腫瘍が形成された (論文投稿準備中)。このことから、増殖能を持つ変異細胞を人為的に出現させた場合には、デバネズミの発がん耐性機構を乗り越えて腫瘍化すると考えられた。

今回の申請者らの解析から、デバネズミでは内因性炎症応答が顕著に減弱していることが明らかになり、これが本種の発がんプロモーション抑制や、種々加齢性疾患の発症抑制に大きく関わっていると考えられる。上述の、種特有の Necroptosis 能の喪失や老化細胞死は、この炎症応答の減弱に関わる可能性がある。今後、デバネズミの炎症減弱について、さらに詳細な分子機構を解析する必要がある。一方、増殖性の形質転換細胞をデバネズミ生体内に出現させた場合には腫瘍が形成されたことから、生体内ではその過程に至るまでに異常細胞の増殖を抑制する、または排除する、デバネズミ特有の防御機構が存在するのではないかと考えられる。引き続き、デバネズミにおける発がん耐性機構の解明を進め、本種特有の発がんの「予防」メカニズムの実態の解明を進めていく。

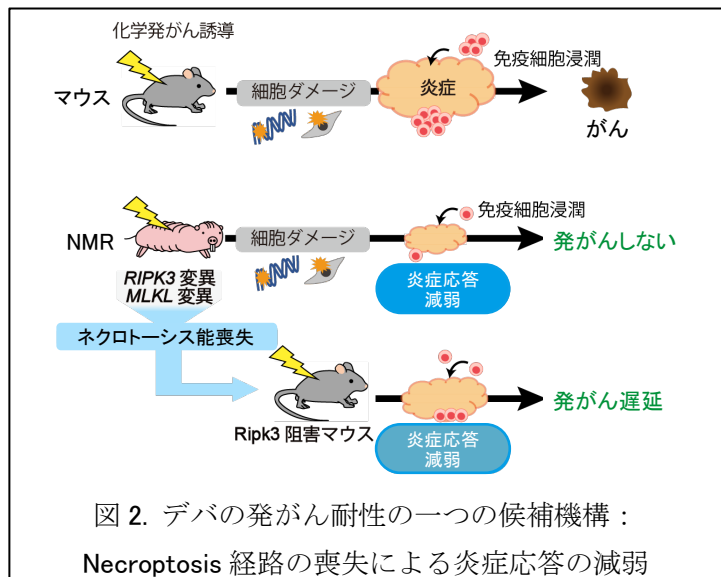


図 2. デバの発がん耐性の一つの候補機構：

Necroptosis 経路の喪失による炎症応答の減弱

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Murakami Yoshitaka, Wei Fan-Yan, Kawamura Yoshimi, Horiguchi Haruki, Kadomatsu Tsuyoshi, Miyata Keishi, Miura Kyoko, Oike Yuichi, Ando Yukio, Ueda Mitsuharu, Tomizawa Kazuhito, Chujo Takeshi	4. 巻 6
2. 論文標題 NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1146/annurev-animal-050322-074744	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oka Kaori, Yamakawa Masanori, Kawamura Yoshimi, Kutsukake Nobuyuki, Miura Kyoko	4. 巻 11
2. 論文標題 The Naked Mole-Rat as a Model for Healthy Aging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annual Review of Animal Biosciences	6. 最初と最後の頁 207 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura Yuki, Kawamura Yoshimi, Oka Kaori, Miura Kyoko	4. 巻 113
2. 論文標題 Carcinogenesis resistance in the longest lived rodent, the naked mole rat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4030 ~ 4036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1261/rna.079135.122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Akihiro, Toya Hikaru, Tanahashi Mayuko, Kurihara Misuzu, Mito Mari, Iwasaki Shintaro, Kurosaka Satoshi, Takumi Toru, Fox Archa, Kawamura Yoshimi, Miura Kyoko, Nakagawa Shinichi	4. 巻 28
2. 論文標題 Species-specific formation of paraspeckles in intestinal epithelium revealed by characterization of <i>NEAT1</i> in naked mole-rat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RNA	6. 最初と最後の頁 1128 ~ 1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1261/rna.079135.122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村 佳見 , 三浦 恭子	4. 巻 55
2. 論文標題 老化・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ Senescence- and cancer-resistant rodent, the naked mole-rat;特集 セノリティクス	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 92~95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka K*, Fujioka S*, Kawamura Y*, Komohara Y, Chujo T, Sekiguchi K, Yamamura Y, Oiwa Y, Omamiuda-Ishikawa N, Komaki S, Sutoh Y, Sakurai S, Tomizawa K, Bono H, Shimizu A, Araki K, Yamamoto T, Yamada Y, Oshiumi H, Miura K (*equally contributed)	4. 巻 5
2. 論文標題 Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 287-287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10015-022-00754-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miura Toru, Oguchi Kohei, Yamaguchi Haruka, Nakamura Mayuko, Sato Daisuke, Kobayashi Kenta, Kutsukake Nobuyuki, Miura Kyoko, Hayashi Yoshinobu, Hojo Masaru, Maekawa Kiyoto, Shigenobu Shuji, Kano Takeshi, Ishiguro Akio	4. 巻 0
2. 論文標題 Understanding of superorganisms: collective behavior, differentiation and social organization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.02.17.480918	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Akihiro, Toya Hikaru, Tanahashi Mayuko, Kurihara Misuzu, Mito Mari, Iwasaki Shintaro, Kurosaka Satoshi, Takumi Toru, Fox Archa, Kawamura Yoshimi, Miura Kyoko, Nakagawa Shinichi	4. 巻 0
2. 論文標題 Species-Specific Formation of Paraspeckles in Intestinal Epithelium Revealed by Characterization of NEAT1 in Naked Mole-rat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-021-00182-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamura Yuki, Kawamura Yoshimi, Oiwa Yuki, Oka Kaori, Onishi Nobuyuki, Saya Hideyuki, Miura Kyoko	4. 巻 41
2. 論文標題 Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JME-20-0325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oka Kaori, Bono Hidemasa, Kuroiwa Asato, Fujioka Shusuke, Shimizu Atsushi, Katsu Yoshinao, Miura Kyoko	4. 巻 66
2. 論文標題 Diversification of mineralocorticoid receptor genes in a subterranean rodent, the naked mole-rat	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 299-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JME-20-0325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rochelle Buffenstein, Kyoko Miura 他	4. 巻 97
2. 論文標題 The naked truth: a comprehensive clarification and classification of current 'myths' in naked mole-rat biology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol Rev Camb Philos Soc.	6. 最初と最後の頁 115-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 山川真徳, 沓掛展之, 三浦恭子	4. 巻 279
2. 論文標題 特異な哺乳類ハダカデバネズミの秘密 - 真社会性・老化耐性・がん化耐性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 742-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大豆生田(石川)夏子, 岡香織, 河村佳見, 三浦恭子	4. 巻 59
2. 論文標題 老化,加齢疾患研究を俯瞰し,健康長寿社会実現の夢を開く 臨床に役立つQ&A 1.ハダカデバネズミの長寿の秘密について教えてください	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine	6. 最初と最後の頁 1161-1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 14件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミを用いた抗老化・発がん耐性研究
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿げっ歯類ハダカデバネズミの抗老化とがん耐性
3. 学会等名 千里ライフサイエンス振興財団「新適塾 脳はおもしろい」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿・老化耐性・がん耐性齧歯類ハダカデバネズミの不思議
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 市民公開講座「100年後の人類は？」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミ特有の老化耐性・発がん抑制機構の探求
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける抗老化・発がん抑制機構の探求
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会 合同開催（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの化学発がん誘導への抵抗性
3. 学会等名 第51回 日本環境変異原ゲノム学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 Investigation of the mechanisms underlying resistance to carcinogenesis and aging in the longest-lived rodent, the naked mole-rat
3. 学会等名 第8回群馬大学生体調節研究所内分泌代謝学国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 不老長寿!? がんにならない!? 社会性げっ歯類ハダカデバネズミ
3. 学会等名 NEURO2022 - 日本神経科学学会 市民公開講座「脳科学の達人」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの老化遅延・発がん耐性メカニズムの探求
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿げっ歯類ハダカデバネズミの老化耐性・発がん耐性
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium 市民公開講座（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyoko Miura
2. 発表標題 Investigation of the mechanisms underlying delayed aging and cancer resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 モーニングレクチャー (ML22 (招待講演))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性のメカニズム
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 シンポジウム5「老化とがん」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの細胞老化調節機構
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーS3 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミ特有の抗老化・発がん耐性機構の探求
3. 学会等名 第三回 再生学異分野融合研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ https://debalab.org/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坊農 秀雅 (Bono Hidemasa) (20364789)	広島大学・統合生命科学研究科(理)・特任教授 (15401)	
研究分担者	坂井 祐介 (Sakai Yusuke) (60615722)	国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官 (82603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------