

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05649

研究課題名(和文) 超長寿ハダカデバネズミの個体の発生・成長・老化速度の抑制メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms of the slow processes of development, growth and senescence in the longest-lived rodent, the naked mole rat.

研究代表者

三浦 恭子 (Miura, Kyoko)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・招へい教員

研究者番号：80583062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,100,000円

研究成果の概要(和文)：ハダカデバネズミ(naked mole rat)は、異例の長寿命(最大寿命30年以上)であり、顕著ながん化耐性の特徴を持つ。本研究では、ハダカデバネズミの発生・成長・老化過程の遅さに着目して、研究を行った。結果、ハダカデバネズミ体細胞における増殖の遅さには、温度とその他の要因が関与しており、iPS細胞化を誘導してもG1期の短縮や細胞増殖の亢進が起こらないことが明らかとなった。さらに、細胞増殖を抑制的に制御しうる、ハダカデバネズミ特異的な代謝制御機構の一端を明らかにした。また、ハダカデバネズミ褐色脂肪の機能解析を行った。

研究成果の概要(英文)：The naked mole rat (NMR) is the longest-living rodent in the world and has extraordinary cancer-resistance. We studied the mechanisms of slow processes of development, growth and senescence in the NMR. We found that temperature and other factors may contribute to slow proliferation of the NMR somatic cells. NMR-iPS cells did not show shortening of G1 phase and acceleration of proliferation compared to the parental skin fibroblasts. We also found a mechanism of NMR-specific metabolic regulation which would contribute to slow proliferation of the NMR somatic cells. Moreover, we also performed functional analysis of the NMR brown adipose tissues.

研究分野：老化学、幹細胞学、ハダカデバネズミ学

キーワード：ハダカデバネズミ naked mole rat

1. 研究開始当初の背景

ハダカデバネズミ(naked mole rat, 図1)は、マウスとほぼおなじ大きさであるにも関わらず、異例の長寿命(最大寿命30年以上)であり、今まで自然発生腫瘍がほとんど確認されたことが無いという、がん化耐性の特徴を持つ。



図1. ハダカデバネズミ

ハダカデバネズミは、野生下ではアフリカの角と呼ばれる地域(エチオピア・ケニア・ソマリア)のサバンナの地下に、大きいものでは数 km にも及ぶトンネル状の巣を作り、集団で生息している。この地下トンネルはガス交換がされにくく、また生息密度が高いため、低酸素(～8%)かつ高二酸化炭素(>10%)という過酷な環境になっている。ハダカデバネズミの基礎代謝量は低下していることが知られており、また、体温が約32度と、哺乳類の中では非常に低く、恒温機能が非常に弱く、外気温に体内温を依存する特徴をもつ。

2. 研究の目的

本申請研究では、ハダカデバネズミ特異的な個体の発生・成長・老化速度の抑制に寄与すると考えられる、ハダカデバネズミ特異的な細胞の低増殖性に着目し、体温や代謝の観点から、メカニズム・関与因子の同定を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

当研究室で樹立されたハダカデバネズミ iPS 細胞および線維芽細胞について、フロー

サイトメトリーおよび細胞数測定により細胞増殖速度を算出した。個体の成長速度については、ハダカデバネズミおよびマウス(C57BL/6, ICR)の生後の体重増加を経時的に測定し、比較を行った。組織免疫染色については、マウスおよびハダカデバネズミの新生仔および adult の肝臓について凍結切片を作成し、Ki67 で免疫染色を行い、陽性細胞数について、比較を行った。褐色脂肪解析については、FDG-PET を用いてハダカデバネズミ褐色脂肪組織における FDG の取り込みを検討した。また、*in vitro* で酸素消費量の測定を行った。生体の体温解析については、テレメトリーシステムおよびサーモグラフィを用いた。

4. 研究成果

ハダカデバネズミとマウスにおいて、線維芽細胞と iPS 細胞の増殖速度と細胞周期を比較したところ、線維芽細胞の増殖速度はハダカデバネズミの方が遅いが、各周期の割合についてはハダカデバネズミとマウスで大きな差はなく、ハダカデバネズミ線維芽細胞は細胞周期が全体として長くなっていることが示唆された。マウス iPS 細胞は、元の線維芽細胞と比べて細胞増殖速度が上昇することが知られている。一方ハダカデバネズミにおいては、iPS 細胞の増殖速度・細胞周期の各周期の割合は、元の線維芽細胞と同程度であった。解析により、ハダカデバネズミ細胞の増殖の遅さには、温度とその他の要因の両方が影響していると考えられた。このハダカデバネズミ細胞の低増殖性のメカニズムについて、細胞増殖を抑制的に制御する、ハダカデバネズミ特異的な代謝制御機構の一端を明らかにし、現在論文作成中である。

ハダカデバネズミは個体レベルでの発生・成長速度も遅いことから、個体での細胞増殖の様態が異なるか解析した。その結果、ハダカデバネズミの出生後の個体の成長速

度はマウスと比べて非常に遅く、また、組織中には静止期の細胞がマウスよりも多く観察された。すなわちハダカデバネズミは細胞周期が長いだけでなく、個体内においてはさらに細胞分裂を抑制するメカニズムをもつことが考えられた。組織中の細胞分裂の動態の解析から、組織中の恒常性維持に関連する特殊性を見出し、引き続き解析を進めている。

また、本研究の過程でハダカデバネズミを解剖したところ、熱産生器官である褐色脂肪組織が豊富に存在することを発見した。ハダカデバネズミは低体温・低代謝にもかかわらず、行動は活発であるのが特徴である。そこで、組織解剖や FDG-PET、遺伝子発現解析、*in vivo*, *in vitro* での褐色脂肪組織・細胞の機能解析を行った結果、ハダカデバネズミ褐色脂肪組織は高い熱産生能をもつことが明らかになった。ハダカデバネズミの体温変動への褐色脂肪組織の寄与、さらにその体温変動の役割について、ハダカデバネズミの行動や社会性、長寿、がん化耐性と関連があるかどうか検討を行い、現在論文作成中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

(1) 藤岡周助、大堀哲平、大岩祐基、岡香織、河村佳見、三浦恭子「ハダカデバネズミを用いた老化研究の Update.」, *内分泌・糖尿病・代謝内科*, Vol.46(1), 38-41. (2018), 査読なし

(2) 三浦恭子「老化の比較生物学-長寿齧歯類ハダカデバネズミを例に」, *実験医学*, Vol.35(20), 61-66. (2017), 査読なし

(3) 三浦恭子「長寿齧歯類ハダカデバネズミを用いた老化研究」, *基礎老化研究*, Vol.41(2), 3-8. (2017), 査読あり

(4) Miyawaki S, Okada Y, Okano H, Miura K. Teratoma Formation Assay for Assessing Pluripotency and Tumorigenicity of Pluripotent Stem Cells, *Bioprotocol*, 7(16), e2518. (2017), doi: 10.21769/BioProtoc.2518, 査読あり

(5) 三浦恭子「低酸素環境に適応したげっ歯類, ハダカデバネズミの老化耐性・がん化耐性」, *ファルマシア*, Vol.53(3), 225-227. (2017), 査読なし

(6) 河村佳見、三浦恭子「ハダカデバネズミを用いた老化研究」*実験医学*, Vol.34(7), 181-186. (2016), 査読なし

(7) Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats, *Nature Communications*, 7:11471. (2016), doi:10.1038/ncomms11471, 査読あり

(8) 岡香織、三浦恭子「老化・がん化耐性研究の新たなモデル: ハダカデバネズミと長寿動物を用いた老化学」, *生化学*, Vol.88(1), 71-77. (2016), doi:10.14952/SEIKAGAKU.2016.880071, 査読あり

(9) 河村佳見、宮脇慎吾、大岩祐基、岡野栄之、三浦恭子「ハダカデバネズミ 老化と腫瘍研究の新しいモデル」, *生体の科学*, Vol.66(6), 589-594. (2015), 査読なし

(10) 宮脇慎吾、河村佳見、三浦恭子「ハダカデバネズミの不思議 - がんにならず長生きするには - 」, *現代化学*, No.530, 32-34. (2015), 査読なし

[学会発表](計 9 件)

(1) Yuki Oiwa, Yuko Okamatsu, Hidemasa Bono, Hideyuki Okano, Kazuhiro Kimura, Kyoko Miura, Functional Analysis of brown adipose tissues of a non-homeothermal rodent, Naked mole-rat, 2017年7月3日～4日, SEB 2017 Gothenburg (Society of Experimental Biology annual meeting 2017) (国際学会)

(2) Kyoko Miura, Unique response of cancer- and senescence-resistant rodent “Naked mole-rat” to cellular senescence induction, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease (E2)(国際学会), 2017年5月18日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

(3) 三浦恭子「iPS細胞分化誘導薬理学研究と疾患 iPS細胞治療薬理学研究の最潮流」, 第90回日本薬理学会年会, 2017年3月16日, 長崎ブリックホール(長崎県・長崎市)

(4) 三浦恭子「iPS細胞を用いた再生医療における新知見・新技術」, 第16回日本再生医療学会総会(招待講演), 2017年3月9日, 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

(5) 大岩祐基 三浦恭子「長寿・外温性齧歯類ハダカデバネズミの褐色脂肪組織とベージュ脂肪細胞の機能解析」, 第39回日本分子生物学会年会, 2016年11月30日～2016年12月2日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

(6) 三浦恭子「超長寿齧歯類ハダカデバネズミの老化耐性・がん化耐性を制御する分子機構」バイオサイエンス研究科セミナー(招待講演), 2016年11月25日, 奈良先端科学技術大学院大学(奈良県生駒市)

(7) Shingo Miyawaki, Yoshimi Kawamura, Yuki Oiwa, Hideyuki Okano, Kyoko Miura, Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats,

Mechanisms of Aging 2016 (国際学会), 2016年9月25日～2016年9月30日, NewYork, USA

(8) 三浦恭子「アフリカの奇妙な齧歯類“ハダカデバネズミ”～がん化耐性・長寿の不思議～」, 広島大学健康長寿研究拠点 HiHA Seminar (招待講演), 2016年3月18日, 広島大学(広島県・東広島市)

(8) 三浦恭子「アフリカの奇妙な齧歯類「ハダカデバネズミ」～がん化耐性・長寿の不思議～」, BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 2015年12月1日, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)

〔その他〕
ホームページ等
動物機能医科学研究室
<http://www.igm.hokudai.ac.jp/debanezumi/>

6. 研究組織

(1)研究代表者
三浦 恭子 (MIURA, Kyoko)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・講師
研究者番号: 80583062

(2)研究分担者
()
研究者番号:

(3)連携研究者
()
研究者番号:

(4)研究協力者
()