

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02365

研究課題名(和文) 老化耐性・がん化耐性ハダカデバネズミ特異的な個体恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of the mechanisms that maintain homeostasis in the naked mole-rat, the longest-lived and cancer-resistant rodent

研究代表者

三浦 恭子 (Miura, Kyoko)

熊本大学・大学院先導機構・准教授

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(デバ)は最長寿齧歯類として知られ、顕著な老化耐性・がん化耐性の特徴をもつ。慢性炎症と老化関連疾患、がんの発症・増悪には深い関わりがあることから、本課題ではデバの特異的な炎症抑制性応答に着目し、解析を行なった。肥満に伴う慢性炎症は代謝性疾患の一因となるが、ハダカデバネズミは高脂肪食や高糖食の摂取により肥満にならず、脂肪肝や耐糖能異常もみられないこと、また糖代謝低下が抵抗性に関与する可能性を明らかにした。また、デバ特異的な内因性の炎症応答減弱に関わると考えられる遺伝子変異を新規に同定し、マウスを用いた解析から炎症応答の減弱に影響することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、慢性炎症と個体の老化・病態の進行の関わりについてモデル動物を用いて様々な研究が行われてきたが、顕著な老化関連疾患耐性を持つ動物種における当該経路の制御は未だ明らかとなっていない。デバ特異的な炎症抑制機構に着目した本課題では、炎症特性を規定すると考えられる代謝制御機構、炎症誘導制御機構の一端を解明する、非常に新規性の高い成果をあげた。これらの成果は、進化的に獲得された個体の恒常性維持に寄与する新たなメカニズムの理解や、将来的にヒトに老化耐性・がん化耐性をもたらす方法論の確立につながるものであり、非モデル動物を活用した老化・がん研究の進展に大きく貢献した。

研究成果の概要(英文)：The longest-lived rodent, the naked mole-rat (NMR), has strong resistance to aging and cancer. In general, chronic inflammation is closely related to aging-related diseases and carcinogenesis. In this study, we focused on the attenuation of inflammatory responses in NMR tissues. Chronic inflammation associated with obesity is one of the causes of metabolic diseases. We showed that the NMRs do not become obese by consuming a high-fat or high-sugar diet and does not show fatty liver or glucose intolerance. We found that reduced glucose metabolism in NMRs may be involved in this resistance. We also identified a novel gene mutation that may be involved in the NMR-specific attenuation of inflammatory responses.

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

ハダカデバネズミ (デバ、図1) は、アフリカに生息する小型齧歯類であり、マウスと同等の大きさながら異例の長寿 (最大寿命 37 年以上) かつ加齢に伴う死亡率の低下が認められず、生存期間の約 8 割の間は老化の兆候 (活動量・繁殖能力・心血管機能の低下等) を示さない老化耐性哺乳類である^{1,2}。さらに腫瘍形成がほとんど確認されていないがん化耐性の特徴をもつ。これらの特徴からデバは、新しい観点からの個体の恒常性維持機構の解明、将来の老化予防方法の開発のための新たなモデル動物として非常に有効である。

長寿命 (最大寿命37年)
老化耐性・発がん耐性



図1. ハダカデバネズミ (デバ)

近年、慢性炎症と個体老化の進行・老化関連疾患の増悪は深い関わりがあることがよく知られており、特に、脂肪組織における慢性炎症の惹起は、全身性のインスリン抵抗性や血管機能障害を引き起こすことが知られている。また、慢性炎症はがんの発生・悪性化にも強く影響する。デバでは、加齢に伴う血管機能の低下が見られず、がんを含む老化関連疾患に強い抵抗性があることから、何らかの慢性炎症惹起を抑制するメカニズムが、デバ特有の個体の恒常性維持に強く寄与する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、高脂肪食投与により世界初の肥満デバを作出することで慢性炎症の誘導を行い、下記の実験により、その際のデバ特異的な炎症に対する応答性について解析することで、デバ特有の老化／がん化耐性をもたらす個体の恒常性維持機構の一端の解明に迫ることとした。

3. 研究の方法

(1)デバにおける高脂肪食・高糖食の投与

破砕した通常飼料 (野菜・果物・オートミール・マウス用ペレット) にラードや植物油あるいはスクロースを混ぜた餌を作成し、デバへ長期投与を実施し、応答を評価した。

(2)個体の代謝測定

小動物用呼吸代謝計測装置 (室町機械) を用いて酸素消費量および二酸化炭素産生量を測定した。

(3)LPS 投与・UV 照射による炎症誘導

マウスおよびデバ個体に LPS を皮下投与して 24 時間後に皮膚を採取した。また、UV 照射を 2 日に 1 度 2 週間実施し、皮膚を採取した。皮膚組織片に関しては、パラフィン切片を作成し、組織免疫染色に供した。

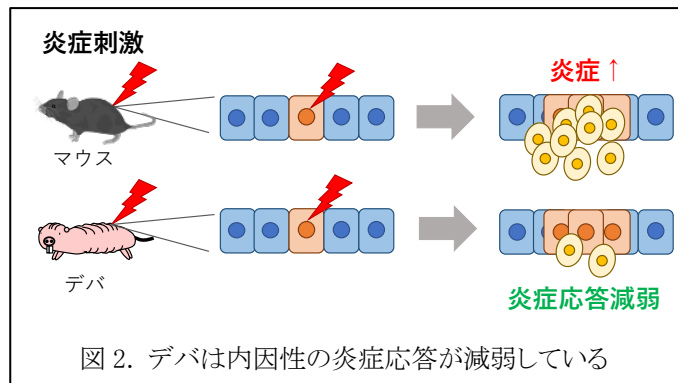
4. 研究成果

(1) デバは高糖食投与による代謝疾患異常に対する抵抗性をもち、糖代謝が低下している

これまでの予備的実験から、デバは破碎した通常飼料（野菜・果物・オートミール・マウス用ペレット）にラードや植物油あるいはスクロースを混ぜた餌を継続的に摂食することを確認していたため、長期投与を行い、個体に与える影響を検討した。結果、デバは高脂肪食の長期投与下では、徐々に摂餌量が低下して体重を維持できないことが明らかとなり、肥満といった病態に至る前に実験を打ち切らざるを得なかった。一方、スクロースを飲水あるいは餌に添加した高糖食を与えた場合、マウスでは 20 週以内に肥満、耐糖能異常といった代謝性疾患の症状を呈したのに対し、デバでは 90 週の負荷を行ってもそのような異常は認められなかった。すなわち、デバは高糖食誘導性の代謝性疾患に著しい耐性を有することが明らかとなった。この耐性の原因を明らかにするため、デバの糖代謝経路に関する解析を実施した。先行研究から、デバは呼吸商が低く、糖を呼吸基質としくいことが報告されていたが、我々はデバにおける糖酸化不全に解糖系において重要な役割を果たす代謝酵素 A の低発現及び低活性化が寄与することを示唆する結果を得た。これらの結果は、現在論文作成中である。

(2) デバは内因性の炎症応答が減弱している

上述のように、デバは食餌誘導性の肥満に抵抗性であり、計画当初のモデルを用いた慢性炎症応答の解析は困難と考えられた。そのため、他の方法によって炎症を惹起した場合の応答性を調べることとした。デバおよびマウス個体に対して、LPS 投与もしくは UV 照射を行い、炎症誘導を実施した。結果、LPS 投与時は、デバもマウスも組織への炎症細胞の浸潤が認められたが、UV 照射を実施した場合、DNA 損傷や細胞死などの組織/細胞のダメージはマウスと同様に生じるが、これらの処置で激しい炎症が誘起されるマウスとは対照的に、デバ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ることが判明した。



遺伝子発現解析および遺伝子配列解析を行なったところ、炎症促進の一因となる経路の制御遺伝子において、デバ特有の機能喪失型変異が存在することを発見した。実際、*in vitro* での薬剤誘導あるいは *in vivo* での炎症誘導時に、デバ特異的に当該遺伝子が関わる経路の不活化が認められた。現在のところ、デバ個体の遺伝子改変手法がなく、当該遺伝子の変異の影響について *in vivo* での解析を行うことは難しいため、本遺伝子の阻害剤をマウスに投与もしくはノックアウトマウスを作出して、炎症誘導を実施した。結果、マウス個体において、本経路の抑制により有意な免疫細胞浸潤の抑制が認められた。以上のことから、デバ個体における炎症応答の減弱には、この遺伝子の不活化が関与することが強く示唆された。これらの結果は、現在論文投稿し、リバイスを進めている。

これらの解析から、デバでは代謝調節・炎症応答の両面において種特異的な変化が生じており、疾患への抵抗性に寄与している可能性が示唆された。代謝経路の変容や慢性炎症は、加齢性変化および老化関連疾患と密接に関連していることから、デバにおける長期の個体機能維持に深く関わる可能性が高い。今後引き続き、このデバ特有の代謝制御・炎症応答減弱制御の分子機構の解析を進めていく。今後、同定した関与遺伝子の動態を遺伝子改変マウスにおいて「デバ化」することによって、デバの恒常性維持能を再現して老化やがんなどの加齢性疾患の発症を抑制することができれば、将来的にはヒトにおいて関連遺伝子の活性や発現をデバ型に変化させる化合物を同定することで、様々な加齢性疾患の「予防」方法の開発につながりうると考えている。この目標に向かって、今後、本研究で見出した遺伝子・経路についてさらに詳細な解析を進めるとともに、さらなるデバ特有の代謝制御・炎症応答制御に関わる新規メカニズムの同定を進めていく。

参考文献

1. Buffenstein, R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B* **178**, 439–445 (2008).
2. Ruby, J. G., Smith, M. & Buffenstein, R. Naked Mole-Rat mortality rates defy gompertzian laws by not increasing with age. *Elife* **7**, 1–18 (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Chee Woei-Yaw, Kurahashi Yuriko, Kim Junhyeong, Miura Kyoko, Okuzaki Daisuke, Ishitani Tohru, Kajiwara Kentaro, Nada Shigeyuki, Okano Hideyuki, Okada Masato	4. 巻 4
2. 論文標題 -catenin-promoted cholesterol metabolism protects against cellular senescence in naked mole-rat cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-01879-8	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 Yamaguchi Shunichi, Nohara Shizuka, Nishikawa Yuki, Suzuki Yusuke, Kawamura Yoshimi, Miura Kyoko, Tomonaga Keizo, Ueda Keiji, Honda Tomoyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of an active LINE-1 in the naked mole-rat genome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5725
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84962-8	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 Kawamura Yoshimi, Oka Kaori, Takamori Mayuko, Sugiura Yuki, Oiwa Yuki, Fujioka Shusuke, Homma Sayuri, Miyawaki Shingo, Narita Minoru, Fukuda Takaichi, Suematsu Makoto, Bono Hidemasa, Okano Hideyuki, Miura Kyoko	4. 巻 0
2. 論文標題 Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat	5. 発行年 2020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） 10.1101/2020.07.02.155903	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 -
1. 著者名 Oiwa Yuki, Oka Kaori, Yasui Hironobu, Higashikawa Kei, Bono Hidemasa, Kawamura Yoshimi, Miyawaki Shingo, Watarai Akiyuki, Kikusui Takefumi, Shimizu Atsushi, Okano Hideyuki, Kuge Yuji, Kimura Kazuhiro, Okamoto-Ogura Yuko, Miura Kyoko	4. 巻 10
2. 論文標題 Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (<i>Heterocephalus glaber</i>), a heterothermic mammal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19488
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74929-6	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 山村祐紀, 岡香織, 河村佳見, 三浦恭子	4. 巻 51
2. 論文標題 ハダカデバネズミの抗老化メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 310 - 314
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 河村佳見, 三浦恭子	4. 巻 52
2. 論文標題 ハダカデバネズミ 新しい老化モデル動物	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 12 - 15
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 河村佳見, 三浦恭子	4. 巻 273
2. 論文標題 新しい老化モデル動物・ハダカデバネズミ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 663 - 669
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 Wada H, Shibata Y, Abe Y, Otsuka R, Eguchi N, Kawamura Y, Oka K, Baghdadi M, Atsumi T, Miura K*, and Seino K* (*co-corresponding author)	4. 巻 29;9(1)
2. 論文標題 Flow cytometric identification and cell-line establishment of macrophages in naked mole-rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54442-1	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 Kamimura I, Watarai A, Takamura T, Takeo A, Miura K, Morita H, Mogi K and Kikusui T	4. 巻 61 (5)
2. 論文標題 Gonadal steroid hormone secretion during the juvenile period depends on host-specific microbiota and contributes to the development of odor preference	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 670 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.21827	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 河村佳見, 大岩祐基, 宮脇慎吾, 三浦恭子	4. 巻 Vol.37, No.111
2. 論文標題 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける細胞老化の機能解明に向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1761-1765
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 Kamimura Itsuka, Watarai Akiyuki, Takamura Takuma, Takeo Atsushi, Miura Kyoko, Morita Hidetoshi, Mogi Kazutaka, Kikusui Takefumi	4. 巻 0
2. 論文標題 Gonadal steroid hormone secretion during the juvenile period depends on host-specific microbiota and contributes to the development of odor preference	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.21827	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 Watarai Akiyuki, Arai Natsuki, Miyawaki Shingo, Okano Hideyuki, Miura Kyoko, Mogi Kazutaka, Kikusui Takefumi	4. 巻 115
2. 論文標題 Responses to pup vocalizations in subordinate naked mole-rats are induced by estradiol ingested through coprophagy of queen 's feces	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 9264 ~ 9269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1720530115	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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 19件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 Investigation of the mechanisms underlying cancer-resistance and delayed aging in naked mole-rats.
3. 学会等名 RIKEN Aging Project Seminar (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がもつ老化耐性・発がん抑制機構の探求
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 老化しない！？癌にならない！？ハダカデバネズミ
3. 学会等名 日本遺伝学会 第92回大会 公開市民講座
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代謝制御
3. 学会等名 第6回腎と生活習慣病先端医学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 Investigation of the mechanisms underlying cancer-resistance and longevity in the naked mole-rat
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020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抗老化・発がん抑制機構の探求
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020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がもつ老化耐性・がん化耐性・社会性の制御機構の探求
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦恭子
2. 発表標題 老いない！？癌にならない！？最長寿齧歯類ハダカデバネズミの不思議
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会・第9回生命医薬情報学連合大会（IBMP2020）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 ハダカデバネズミの抗老化・発がん抑制機構の探求
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kyoko Miura
2. 発表標題 Investigation of the mechanisms underlying longevity and cancer resistance of the naked mole rat
3. 学会等名 Principles of pluripotent stem cells underlying plant vitality（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kyoko Miura
2. 発表標題 Investigation of the mechanisms underlying longevity and cancer resistance of the naked mole-rat
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 シンポジウム「モデル生物を用いたがん研究の最前線」（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 最長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミにおける代謝制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 シンポジウム「生体エネルギーと電子共役の複雑性制御」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会 シンポジウム「モデル動物と老化研究」(招待講演)
4. 発表年 2019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がもつ老化耐性・がん化耐性・社会性の制御機構の探求
3. 学会等名 山口大学研究推進体 小動物のガンに対するトランスレーショナル研究治療ユニット 第2回シンポジウム「さまざまな視点からガンを斬る」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 まだまだオモロイ生き物の分子生物学
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018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がもつ老化耐性・がん化耐性・社会性のメカニズムの探求
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会第31回大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける老化耐性・がん化耐性機構の探求
3. 学会等名 第29回フォーラム・イン・ドージン（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ
3. 学会等名 第52回日本実験動物技術者協会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 老化耐性・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミにおける耐性機構の探求
3. 学会等名 熊本大学創薬技術検討会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ
3. 学会等名 第15回日本病理学会カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ
3. 学会等名 ゲノム創薬・医療フォーラム第10回談話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 恭子
2. 発表標題 長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学講座 https://debalab.org/ デバ研へようこそ！ 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

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
---------	---------