

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22370

研究課題名(和文)ハダカデバネズミの低代謝・変温性・長寿を制御する特異な細胞配置の仕組み

研究課題名(英文) Unique cellular position of the long-lived, low-metabolism, heterothermic rodent, the naked mole-rat

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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：ハダカデバネズミ(デバ)は老化・がん化耐性をもつ変温性の最長寿齧歯類であり、基礎代謝も低い。本研究では、デバの組織内の細胞密度が齧歯類内で特異的に低い可能性を検証した。結果、同程度の体サイズであるマウスと比較した場合、デバでは顕著に各種臓器の細胞密度が低いものの、ラットやモルモットと比較した場合は、密度が低いわけではないということが分かった。しかし、解析の過程でデバでは顕著に組織内の免疫細胞数が少ないことを新たに見出し、炎症応答の減弱や発がん耐性に寄与しうる重要な知見を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ハダカデバネズミ(デバ)は低酸素下で広大な地下トンネルを移動・掘削するために、体の大きさに比して基礎代謝を低下させる必要があると考えられる。これを実現するために、体内の細胞密度を低下させて総細胞数を少なくし、変温性になる戦略をとったとすれば、極めて興味深い独特な適応進化の例を提示できうと考えた。本研究ではこの仮説の証明には至らなかったものの、興味深いことに、デバにおいては組織中の単位面積あたりの免疫細胞数が、他種に比べて著しく少ない結果が得られ、デバの炎症特性を規定すると考えられる炎症誘導制御・がん化耐性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。

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, and shows heterothermic phenotype and a low basal metabolic rate. Recently, we found that the cell density in each tissue of NMR is lower than that of mice. In this study, we hypothesized that this low cell density may be the cause of the unique low metabolism, heterothermy, and longevity of NMR. As a result, we found that although the cell density in various organs was markedly lower in NMRs than in mice of similar body size, the cell density in NMRs was not lower than in rats and guinea pigs. However, we found that the number of immune cells in the tissues was markedly lower in NMR, an important finding that may contribute to the attenuation of inflammatory responses and cancer-resistance.

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 (Naked mole-rat、デバ、図1) は、マウスと同等の大きさ (平均体重 35 g) ながら異例の長寿動物 (最大寿命 37 年) であり、これまで自発的な腫瘍形成が一切認められていないというがん化耐性の特徴をもつ^{1,2}。また、極めて珍しい変温性の齧歯類であり、さらにデバの基礎代謝は体サイズから推定されるより低い³。最近申請者らは、驚くべきことに、デバの各組織における単位面積あたりの細胞数が、マウスと比べて約 24%-55%ほど少ないことを見出した。これまで、哺乳類における個々の細胞の大きさや密度は、体の大きさに関わらず概ね一定であり、体の大きさは構成する細胞の総数によって規定されると考えられてきた。しかし、デバでは、他の哺乳類に比べて組織内の細胞密度が大きく低下している可能性が高い可能性が考えられた。



哺乳類の体温は、体表からの熱放散と体内での熱産生のバランスによって恒温に維持されており、体温維持のために使われる熱の約 60%は、体内での基礎代謝により生み出される。組織中の細胞は、基礎代謝によって ATP が産生される場であると同時に、熱が産生される場でもある。デバでは、体の大きさが同等のマウスに比べて、体を構成する総細胞数が非常に少なく、熱産生の供給量の低下が予想される。このことから、組織内の細胞密度の低さ・個体を構成する総細胞数の少なさが、デバにおける特異な低代謝・変温性・長寿命の根幹をなす可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、組織内細胞密度の多動物種間比較を行うことで、デバの組織内細胞密度が齧歯類・哺乳類内で特異的に低い可能性を検証した。

3. 研究の方法

(1) デバおよびマウス新生児の各臓器のフローサイトメトリー (FCM) による細胞数解析

デバ及びマウス新生児を脱血し、脳・肝臓・腎臓・肺を摘出、重量を測定してコラゲナーゼで分散した。一定量の緩衝液に懸濁後、フィルターを通し、FACS Calibur で細胞数、細胞の大きさを測定した。

(2) デバ・マウス・ラット・モルモットの脳、皮膚および肝臓から組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行った後、細胞数を測定した。

4. 研究成果

これまでの予備実験からデバの各組織における単位面積あたりの細胞の数が、マウスと比べて約 24%-55%程度少ないことを見出していた。より詳細に細胞数および細胞の大きさを解析するために、組織を分散しやすい新生児のデバおよびマウスの各臓器の細胞を分散して解析した。その結果、臓器の分散による細胞死によって細胞数の解析は困難であった。また、各種臓器を構成する細胞種によって細胞サイズが大きく異なるため、デバとマウスで細胞サイズを比較するこ

とも困難であり、FCMによる解析は断念した。

次にラットを加えて脳の組織切片を作製、HE染色し、細胞数を解析した。その結果、これまでの結果通りデバはマウスより細胞数が少なかったが、ラット脳の細胞数はデバと同程度であった(図2)。次に入手可能な齧歯類として、モルモットを加えて皮膚および肝臓の細胞数を解析した。その結果、肝臓ではデバはマウス・モルモットより細胞密度が低かったが、ラットとは差がなかった(図3)。また、皮膚真皮においてはデバはマウスより細胞密度が低かったが、モルモット・ラットとは差がなかった(図4)。以上の結果から、肝臓・皮膚真皮共にデバとマウスの比較であれば顕著に低細胞密度と言えるが、モルモット・ラットも含めると、種特異的にデバが低いわけではないことが判明した。この原因として、デバは体重が35g程度なのに対し、ラットは200-300g程度、モルモットは500g程度と体サイズが異なるためではないかと考えられた。本実験を進めるためには、同程度の体サイズの様々な齧歯類の種を集めて種間比較することが必要であると考えられるが、実

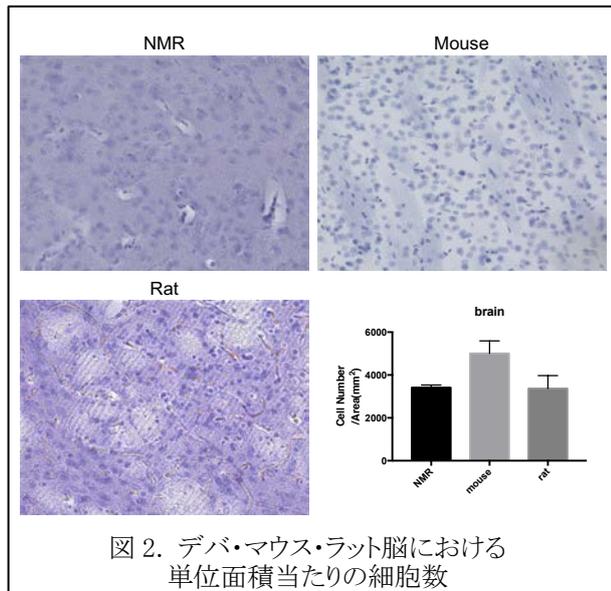


図2. デバ・マウス・ラット脳における単位面積当たりの細胞数

験動物として入手可能な齧歯類でデバと同程度の体サイズの動物種は、非常に数が限られるため、統計的な解析が困難であると判断し、解析を中断した。

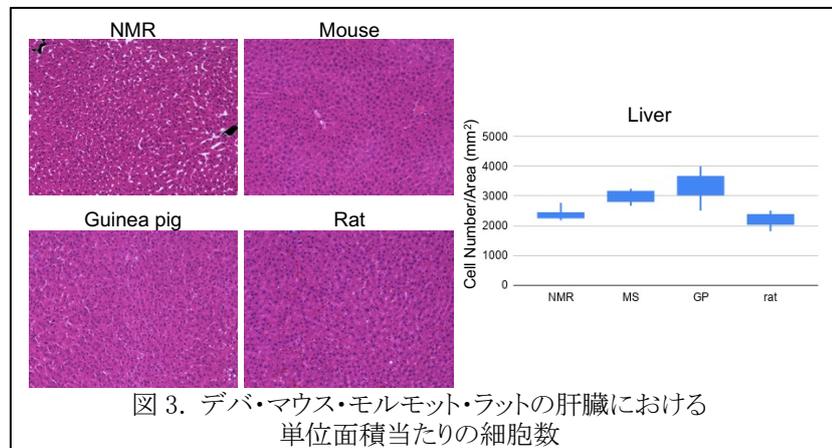


図3. デバ・マウス・モルモット・ラットの肝臓における単位面積当たりの細胞数

験動物として入手可能な齧歯類でデバと同程度の体サイズの動物種は、非常に数が限られるため、統計的な解析が困難であると判断し、解析を中断した。

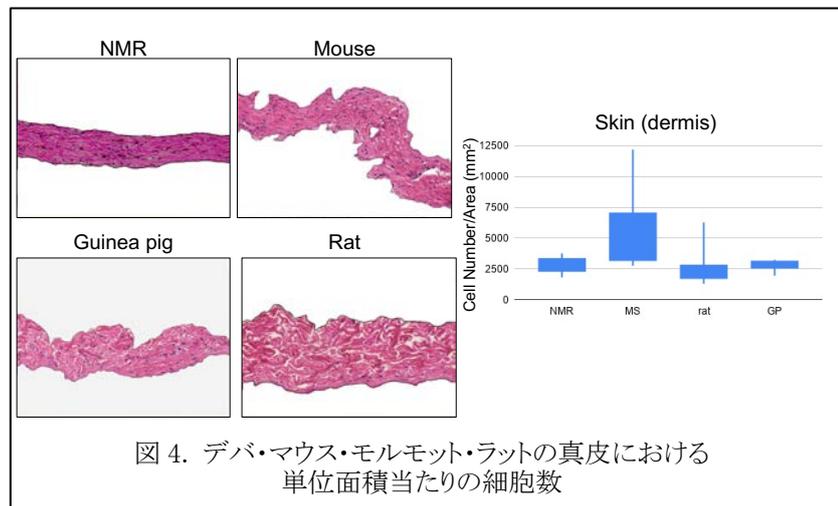


図4. デバ・マウス・モルモット・ラットの真皮における単位面積当たりの細胞数

験動物として入手可能な齧歯類でデバと同程度の体サイズの動物種は、非常に数が限られるため、統計的な解析が困難であると判断し、解析を中断した。

以上のことから、デバの組織内細胞密度が齧歯類・哺乳類内で特異的に低い可能性は、少なくとも実験動物として入手可能な齧歯類を比較した限りでは証明できなかった。しかし、この研究の過程で我々は、デバ特異的にいくつかの組織における常在の免疫細胞数が非常に少ないことを見出した。さらに、デバにおける発がん実験の結果、免疫細胞数の少なさが寄与していると考えられる非常に興味深い現象を捉えることができ、現在論文投稿し、リバイスを進めている。本課題はデバが体内の細胞密度を低下させて総細胞数を少なくし、変温性や低代謝になる戦略を

とった可能性を検証する極めて挑戦的な研究であり、結果として仮説の証明はならなかったものの、デバのがん化・老化耐性に寄与していると考えられる免疫細胞の種特有の挙動を発見することができた。今後、本研究で見出した現象・関連遺伝子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老化・がん化・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. Lee, B. P., Smith, M., Buffenstein, R. & Harries, L. W. Negligible senescence in naked mole rats may be a consequence of well-maintained splicing regulation. *GeroScience* **42**, 633-651 (2020).
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).
3. Buffenstein, R. & Yahav, S. Is the naked mole-rat *Hererocephalus glaber* an endothermic yet poikilothermic mammal?. *J. Therm. Biol.* **16**, 227-232 (1991).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2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 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 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 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 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 Report	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 Kanimura 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 -

〔学会発表〕 計13件(うち招待講演 8件/うち国際学会 1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
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
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
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（IIBMP2020）（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)
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/</p>

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)	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構(機構本部施設等)・データサイエンス共同利用基盤施設・特任准教授 (82657)	

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