

最長寿齧歯類ハダカデバネズミの細胞老化

調節機構

熊本大学大学院 生命科学研究部 老化・健康長寿学 准教授

みうら きょうこ
三浦 恭子

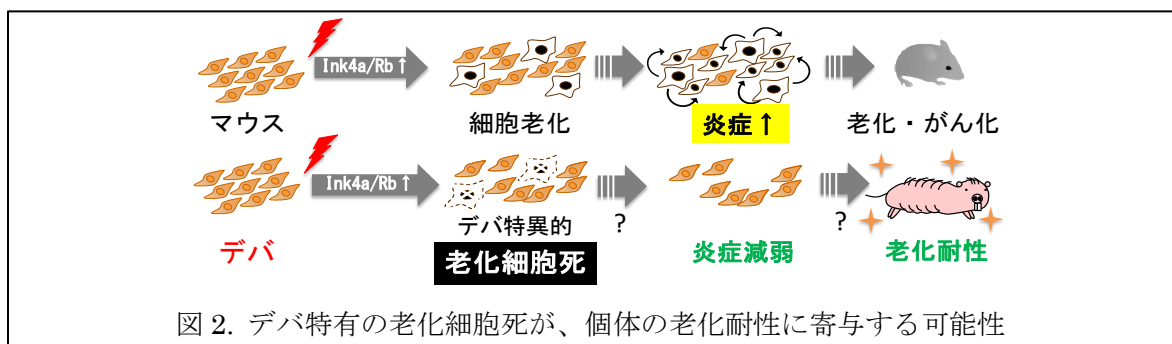
ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*, デバ) は、アフリカのケニア、エチオピア、ソマリアに生息する最長寿齧歯類である¹。哺乳類では極めて珍しい、昆虫のアリやハチに似た分業制の真社会性を持ち、地下にて数十から 300 頭程度の集団でコロニーを形成し、集団生活を営む。デバは、マウスと同等の体サイズながら異例の長寿命 (最大寿命 37 年) であり、さらに 2000 例以上の観察において腫瘍形成がほとんど認められていないという、顕著な発がん耐性を示す²。また、加齢に伴う死亡率の上昇が認められず、生存期間の約 8 割の間は各種組織・臓器の老化や機能低下が起こらないという老化耐性をもつ³。さらに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⁴。これらの特徴からデバは、加齢性疾患の「予防法」の開発につなが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 年に日本で唯一のデバの飼育・研究施設を立ち上げ、分子生物学的な解析基盤を整備し、様々なデバ固有の特徴のメカニズムに関する研究を進めてきた。まずデバの皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作出して性状解析を行ったところ、デバ iPS 細胞は種特異的な腫瘍化耐性を示し奇形腫を形成しないこと、またそのメカニズムが、がん遺伝子 *ERAS* の種特異的な機能欠失とがん抑制遺伝子 *ARF* の発現活性化によって制御されることを明らかにした⁵。

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的に細胞死抵抗性になることが知られており、加齢とともに組織内に蓄積する老化細胞が、老化やがんを促進することが報告されている。近年デバの細胞も細胞老化することは報告されたが、いまだ詳細な解析はなされていない⁶。そこで培養線維芽細胞において複数の手法で細胞老化を誘導し、マウスとの細胞応答の種間比較を行った。結果、デバでは細胞老化時に、*INK4a/RB* 経路の活性化を介して種特有の細胞死が生じることを発見した (老化細胞死、図 2)。詳細な解析の結果、種特異的な代謝経路の活性化に伴い産生される過酸化水素によって細胞死が誘導されることが判明した⁷。デバ細胞は、元々過酸化水素に対して種特有の顕著な脆弱性をもつことが知られ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と種特異的な代謝調節が協調して、種特有の老化細胞死を誘導していると考えられる。デバ特有の老化細胞死は、生体内での老化細胞の蓄積を抑制することで、組織の炎症抑制や

老化抑制の一因となっている可能性があり、さらに研究を進めていく。

さらに最近我々は、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一端を明らかにした (Oka, Fujioka, Kawamura et al., in revision)。2018年には熊本大学に大型のデバ飼育室が完成し、これまでの飼育・繁殖技術の改善により、個体数は700匹に達している。今後さらに本種特有の疾患耐性機構の解明を推進するとともに、遺伝子改変デバの作出に向けた発生工学研究を精力的に展開していく。本シンポジウムでは、デバの種々の特徴とこれまでの研究をご紹介します。



参考文献

1. Jarvis, J. U. Eusociality in a mammal: cooperative breeding in naked mole-rat colonies. *Science*. 212, 571–573 (1981).
2. 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).
3. 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).
4. Park, T. J. et al. Fructose driven glycolysis supports anoxia resistance in the naked mole-rat. *Science* 356, 307–311 (2016).
5. Miyawaki, S. et al. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-

rats. *Nat. Commun.* 7, 11471 (2016).

6. Zhao, Y. et al. Naked mole rats can undergo developmental, oncogene-induced and DNA damage-induced cellular senescence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, 1801–1806 (2018).

7. Kawamura Y. et al. Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat. *bioRxiv* (2020).