

研究助成 2019 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	熊本大学 大学院先導機構／大学院生命科学研究部
氏 名	三浦 恭子
研究テーマ	最長寿・がん化耐性齧歯類を利用した新たな発がん抑制方法の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

がんは我が国の死亡原因の第1位であり、手術、化学療法、放射線療法、免疫療法などの各種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予防／治療方法の開発が強く求められている。

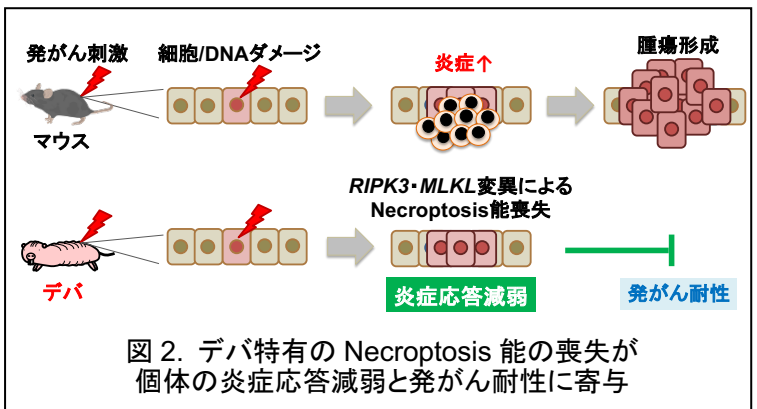
最長寿齧歯類ハダカデバネズミ(Naked mole-rat, デバ, 図 1)は、マウスと同等の大きさながら最大寿命が 37 年以上であり、顕著な老化耐性をもつ。さらに、2000 匹以上の長期観察において数例しか腫瘍形成が確認されていないという、強い発がん耐性を示す(Buffenstein et al., 2008)。申請者は、本種特有のがん耐性機構を解明することが、将来革新的発がん予防法の開発につながると考え、2011 年から日本で唯一の飼育体制を立ち上げ、デバ iPS 細胞における種特異的な腫瘍化耐性機構の解明など、様々なデバ特有の耐性機構に関して研究を推進してきた(Nat. Commun., 2016, PNAS 2018, Sci Rep., 2019, Sci Rep. 2020, Mol. Endocrinol., 2021 等)。



一般的に *in vivo* の発がん過程では、ゲノムに変異が生じた変異細胞が出現し(イニシエーション)、次に変異細胞の周辺で、炎症などの微小環境変化が生じ(プロモーション)、発がんに至ると考えられている(多段階発がんモデル)。申請者らはこれまでに、世界初のデバ個体における発がん剤投与を実施した。3-methylcholanthrene (3MC)や7,12-dimethylbenz(a)anthracene/12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (DMBA/TPA) を投与した結果、デバは、長期経過後も全く腫瘍化しないという、異例の発がん耐性を示すことが明らかとなった(図 2, 4)。発がん剤投与や UV を照射したデバの皮膚では、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亢進したが、一方で驚くべきことに、これらの処置によって激しい炎症が誘導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、発がん誘導時の炎症応答が顕著に減弱していた。メカニズムを探索した結果、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* と *MLKL* に、デバ特有の機能喪失型配列変異が存在し、デバで Necroptosis 誘導能が失われていることが、本種の発がんプロモーションに関連する炎症応答の抑制・発がん耐性の一因と考えられる結果を得た(Oka et al., revised)。

今回の申請者らの解析で、デバ個体の発がん耐性において重要な役割を果たすと考えられる組織内の炎症応答の減弱現象と、その分子機構の一端が初めて明らかになった。

さらに、デバの炎症応答減弱に関わりうる別の機構として、デバでは細胞老化時に *INK4a-RB* 経路が活性化すると、細胞死が誘導されることも明らかとなってきた。本経路は老化細胞の蓄積抑制を介してデバ体内の炎症応答減弱に関わっている可能性がある。今後、さらなるデバ生体内の炎症応答減弱の分子機構の解析を進めていく予定である。



研究助成 2019 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	熊本大学 大学院先導機構 / 大学院生命科学研究部
氏	名	三浦 恭子

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	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). Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. <i>bioRxiv</i> (2021) 査読無し
2	Yamamura Y*, Kawamura Y*, Oiwa Y, Oka K, Onishi N, Saya H & Miura K (*equally contributed). Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain. <i>Inflammation and Regeneration</i> 41, Article number: 31 (2021) 査読有
3	Oka K*, Bono H, Kuroiwa A, Fujioka S, Shimizu A, Katsu Y, and Miura K (*co-corresponding author). Diversification of mineralocorticoid receptor genes in a subterranean rodent, the naked mole-rat. <i>Journal of Molecular Endocrinology</i> 66(4):299-311. (2021) 査読有
4	Chee W-Y, Kurahashi Y, Kim J, Miura K , Okuzaki D, Ishitani T, Kajiwara K, Nada S, Okano H, & Okada M. β -catenin-promoted cholesterol metabolism protects 1 against cellular senescence in naked mole-rat cells. <i>Communications Biology</i> 4:357. (2021) 査読有
5	Yamaguchi S, Nohara S, Nishikawa Y, Suzuki Y, Kawamura Y, Miura K , Tomonaga K, Ueda K & Honda T. Characterization of an active LINE-1 in the naked mole-rat genome. <i>Scientific Reports</i> 11(1):5725. (2021) 査読有
6	Kawamura Y, Oka K, Takamori M, Sugiura Y, Oiwa Y, Fujioka S, Homma S, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Suematsu M, Bono H, Okano H, Miura K . Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat. <i>bioRxiv</i> (2020) 査読無し
7	Oiwa Y, Oka K, Yasui H, Higashikawa K, Bono H, Kawamura Y, Miyawaki S, Watarai A, Kikusui T, Shimizu A, Okano H, Kuge Y, Kimura K, Okamatsu-Ogura Y*, Miura K * (*co-corresponding author). Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (<i>Heterocephalus glaber</i>), a heterothermic mammal. <i>Scientific Reports</i> 10(1):19488. (2020) 査読有
8	山川真徳, 沓掛展之, 三浦恭子 , 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 <i>医学のあゆみ</i> , Vol. 279, No. 7, 742-748. (2021) 査読無し
9	大豆生田-石川夏子, 岡香織, 河村佳見, 三浦恭子 臨床に役立つ Q&A 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 <i>Geriatric Medicine (老年医学)</i> , Vol.59, No.7, 1161-1164. (2021) 査読無し
10	大岩祐基, 岡香織, 河村佳見, 三浦恭子 活性酸素種による組織幹細胞の老化と長寿・老化耐性齧歯類ハダカデバネズミの抗老化戦略 <i>生体の科学</i> , Vol.72, No.2, 177-180. (2021) 査読無し
11	山村祐紀, 岡香織, 河村佳見, 三浦恭子 ハダカデバネズミの抗老化メカニズム <i>糖尿病・内分泌代謝科</i> , Vol.51, No.4, 310-314. (2020) 2020年10月号 査読無し

12	河村佳見, <u>三浦恭子</u> ハダカデバネズミ—新しい老化モデル動物 <u>細胞</u> , Vol.52, No.11, 12-15. (2020) 2020年9月23日発行 査読無し
13	河村佳見, <u>三浦恭子</u> 新しい老化モデル動物・ハダカデバネズミ <u>医学のあゆみ</u> , Vol.273, No.8, 663-669. (2020) 2020年5月23日発行 査読無し

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年10月2日	第80回日本癌学会学術総会、三浦恭子、「最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性」
2	2021年3月12日	第20回日本再生医療学会総会、三浦恭子、「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	2020年12月2日	第43回日本分子生物学会年会、三浦恭子、「Investigation of the mechanisms underlying cancer-resistance and longevity in the naked mole-rat」
4	2020年9月14日	第93回日本生化学会大会、三浦恭子、「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」
5	2020年9月11日	第31回日本生体防御学会学術総会、三浦恭子、「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」
6	2020年8月4日	第62回日本老年医学会学術集会、三浦恭子、「ハダカデバネズミの抗老化・発がん抑制機構の探求」
7	2020年2月1日	第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、三浦恭子、「ハダカデバネズミの抗老化・発がん抑制機構の探求」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年2月に再投稿予定	<i>Current biology</i> Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat
2		
3		
4		