

医学奨励賞 2021 –がん領域–
研究成果報告書（追加助成）＜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)

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**を示す。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**をもつ (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、本申請研究ではデバにおける**炎症応答の減弱と異常細胞の除去機構**に焦点を当て、研究を実施した。



申請者らはこれまでに、デバ個体に対する発がん剤投与実験から、化学発がん誘導に対して顕著な発がん耐性を持つことを見出した。解析を進めたところ、炎症応答の減弱がデバの発がん耐性に重要な役割を果たしていると考えられた。そのメカニズムを探索した結果、炎症誘導性の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て、Communications Biology 誌に報告した (Oka et al., *Commun. Biol.*, 2022)。他にも炎症応答減弱に関わる機構として、炎症応答において中心的な役割を果たす遺伝子に、デバやゾウなどががん耐性哺乳類に共通した変化が存在することを見出した。現在、その変化を模倣したマウスを作製して炎症を誘導したところ、炎症応答が減弱する傾向が見られ、引き続き解析中である。

また、細胞老化とは、様々なストレスによって引き起こされる不可逆的な分裂停止状態であり、異常細胞の増殖抑制に寄与する。一方、加齢に伴い老化細胞が組織内に蓄積すると、炎症性サイトカインなどを周囲に分泌して炎症反応を誘発し、がんをはじめとする様々な加齢性疾患を促進することが知られている。デバ細胞に細胞老化を誘導して解析した結果、種特有のセロトニン代謝制御と過酸化水素への脆弱性により、**デバでは老化細胞が細胞死を起こす(老化細胞死)**ことが判明した。生体内においても同様の機構が存在し、老化細胞死を抑制すると老化細胞が増加したことから、本機構はデバ個体の**老化細胞の蓄積抑制に寄与**することが明らかとなり、これらの結果をまとめ EMBO Journal 誌に報告した (Kawamura et al., *EMBO J.*, 2023)。本機構はデバの炎症応答の減弱と異常細胞の除去にも寄与すると考えられる。また、異常細胞として、デバ脳室内に電気穿孔法にてがん遺伝子 HRASV12 と SV40Large T 抗原を発現する形質転換細胞を出現させ、その動態を解析したところ、形質転換細胞由来の腫瘍が形成された(論文投稿準備中)。このことから、増殖能を持つ変異細胞を人為的に出現させた場合には、デバの発がん耐性機構を乗り越えて腫瘍化することから、生体内ではその過程に至るまでに異常細胞に対するデバ特有の防御機構が存在するのではないかと考えられる。

上述の一連の研究から、炎症応答の減弱と異常細胞の増殖抑制/除去を複数の機構で両立させていることが、長寿齧歯類特有の発がん抑制システムに大きく寄与していると考えられる。

医学奨励賞 2021 -がん領域-

研究成果報告書（追加助成）＜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	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 論文のPDFを添付すること。 ● 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、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p>Kawamura Y*, Oka K, Semba T, Takamori M, Sugiura Y, Yamasaki R, Suzuki Y, Chujo T, Nagase M, Oiwa Y, Fujioka S, Homma S, Yamamura Y, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Sakai Y, Ishimoto T, Tomizawa K, Suematsu M, Yamamoto T, Bono H, Okano H, <u>Miura K</u>*.</p> <p>Cellular senescence induction leads to progressive cell death via the INK4a-RB pathway in naked mole-rats. The EMBO Journal 42(16):e111133. (2023)</p>
2	<p>Oka K, Yamakawa M, Kawamura Y, Kutsukake N and <u>Miura K</u>*.</p> <p>The Naked Mole-Rat as a Model for Healthy Aging. Annual Review of Animal Biosciences 11:207-226. (2023)</p>
3	<p>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, <u>Miura K</u>*.</p> <p>Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. Communications Biology 5(1):287. (2022)</p>
4	<p>Yamamura K, Kawamura Y, Oka K and <u>Miura K</u>*.</p> <p>Carcinogenesis resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat. Cancer Science. 113(12):4030-4036. (2022)</p>
5	<p>Yamamura Y, Kawamura Y, Oiwa Y, Oka K, Onishi N, Saya H, <u>Miura K</u>*.</p> <p>Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain. Inflammation and Regeneration 41(1):31. (2021)</p>
6	
7	
8	
9	
10	

様式 4-3②

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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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	2023 年 12 月 22 日	第 46 回日本分子生物学会年会、ハダカデバネズミの発がん耐性・老化耐性：ネクロプトーシス制御遺伝子の変異の観点から、三浦恭子
2	2023 年 11 月 22 日	第 3 回日本オートファジー・コンソーシアムシンポジウム、ハダカデバネズミの抗老化・がん耐性に関わる細胞死・細胞老化の調節機構、三浦恭子
3	2023 年 9 月 22 日	第 82 回日本癌学会学術総会、細胞死・細胞老化の調節から見るハダカデバネズミの発がん耐性メカニズム、三浦恭子
4	2022 年 9 月 30 日	第 81 回日本癌学会学術総会、最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性、三浦恭子
5		
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024 年 3 月投稿予定	Suzuki et al., Establishment of primary and immortalized fibroblast from long-lived Damaraland mole-rats and their responses to necroptosis induction. Aging
2	2024 年 10 月投稿予定	Nakamura et al., Transformation of naked mole-rat neural stem/progenitor cells in the brain. PLOS Biology
3		
4		
5		
6		