

老化・健康長寿学講座

【研究プロジェクト名および概要】

アフリカの地下に生息する齧歯類ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*) は、マウスと同等の大きさながら約30年の長寿命を持つ最長寿齧歯類であり、加齢に伴う死亡率の上昇や臓器の機能低下が見られない抗老化の特徴および自然発生腫瘍がほとんど見られない発がん耐性の特徴をもつことが知られています (*Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2023, *Cancer Sci.* 2022)。老化・健康長寿学講座は、日本で唯一のハダカデバネズミの飼育・研究拠点であり、ハダカデバネズミを中心とした複数の長寿哺乳類を対象に、抗老化・発がん耐性の制御機構および関与遺伝子の解明、健康長寿の進化医学的理解、ヒトにおける抗老化・がん予防戦略の開発を目指して研究を進めています。最近、ハダカデバネズミの老化細胞が細胞死を起こすことを見出し、そのメカニズムとして種特異的なセロトニン代謝制御と生来的な過酸化水素への脆弱性が関与することを明らかにしました。本機構は「Natural Senolysis」として働き、老化細胞の蓄積抑制に寄与していると考えられます (*EMBO J.*, 2023)。また、ハダカデバネズミ個体に世界で初めての化学発がん誘導を行い、2年以上の長期に渡って発がんが一例も見られないこと、発がん促進に関わる内因性の炎症応答が強く減弱しており、その一因として“ネクロプトーシス”と呼ばれる強い炎症を引き起こすタイプのプログラム細胞死に必須の遺伝子の機能が失われていることを明らかにしました。このことが炎症応答減弱・がん耐性の一因であると考えられます (*Commun. Biol.*, 2022)。現在、次世代シーケンサーやゲノム編集技術などの最新技術を活用して、長寿哺乳類における抗老化・発がん耐性の分子機構のさらなる解明を目指して研究を精力的に展開しています。また、ハダカデバネズミはアリやハチに類似した真社会性と呼ばれる社会性をもつ極めて珍しい齧歯類であり、分業制の集団生活を営みます。ハダカデバネズミの協調的な社会の仕組みを理解することで、社会医学的観点からヒトの健康維持に寄与する新たなヒントが見つかる可能性があり、こちらに関しても研究を行っています。また、ハダカデバネズミを新たな実験動物として確立するため、発生工学・繁殖学的研究も進めています。

長寿哺乳類の抗老化・発がん耐性・真社会性に関する分子生物学的研究

- I. 長寿哺乳類における抗老化の制御機構に関する研究
- II. 長寿哺乳類における発がん耐性の制御機構に関する研究
- III. ハダカデバネズミの真社会性の制御機構に関する研究
- IV. ハダカデバネズミの発生工学および繁殖に関する研究

【教職員および大学院学生】

【メールアドレス(任意)】

【研究プロジェクト】

教授	三浦 恭子	miurak@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教	河村 佳見	kawamuray@kumamoto-u.ac.jp	I, IV
助教	岡 香織	okaori@kumamoto-u.ac.jp	I, II
特定事業研究員	田辺 裕	tanabey@kumamoto-u.ac.jp	I, II, III, IV
特定事業研究員	河辺 美加	kobemi@kumamoto-u.ac.jp	III, IV
大学院学生 (博士課程)	山川 真徳	総合研究大学院大学 (本籍)	III
大学院学生 (博士課程)	関口 功記		I, II
大学院学生 (博士課程)	鈴木 悠介		I, IV
大学院学生 (博士課程)	中村 一輝		I, II
大学院学生 (修士課程)	太田 胡桃		I, II
大学院学生 (修士課程)	国行 隼矢		I

【連絡先】 電話: 096-373-6852 Fax: 096-373-6852

【ホームページ】 <https://debalab.org/>

【特殊技術・特殊装置】

1. 個体へのエレクトロポレーションを用いた遺伝子導入
2. レトロ／レンチウイルスを用いた遺伝子導入
3. 胚操作
4. CRISPR/Cas9 を用いた遺伝子改変
5. バイオインフォマティクス
6. ハダカデバネズミを用いた各種実験手法

【英文論文】

Yamakawa M, Miura K, Kutsukake N

Helping syndrome is partially confirmed in the eusocial naked mole-rat

Animal Behaviour 210:289-301. Available online 13 February (2024)

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, Miura K

Cellular senescence induction leads to progressive cell death via the INK4a-RB pathway in naked mole-rats.

The EMBO journal Aug 15;42(16):e111133 (2023)

Murakami Y, Wei FY, Kawamura Y, Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Miura K, Oike Y, Ando Y, Ueda M, Tomizawa K, Chujo T.

NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice.

Communications Biology Mar 22;6(1):307 (2023)

Oka K, Yamakawa M, Kawamura Y, Kutsukake N, Miura K.

The Naked Mole-Rat as a Model for Healthy Aging.

Annual Review of Animal Biosciences Feb 15;11:207-226 (2023)

Yamamura Y, Kawamura Y, Oka K, Miura K.

Carcinogenesis resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat.

Cancer Science Dec;113(12):4030-4036 (2022)

Yamada A, Toya H, Tanahashi M, Kurihara M, Mito M, Iwasaki S, Kurosaka S, Takumi T, Fox A, Kawamura Y, Miura K, Nakagawa S.

Species-specific formation of paraspeckles in intestinal epithelium revealed by characterization of NEAT1 in naked mole-rat.

RNA Aug;28(8):1128-1143 (2022)

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. [#]Contributed equally.

Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats.

Communications Biology 5(1):287 (2022)

【和文総説】

中村 一輝, 河村 佳見, 三浦 恭子

ハダカデバネズミを用いた老化研究 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの老化耐性機構の解明に向けて
医学のあゆみ 287(5) 399-404 2023 年 11 月

最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける老化耐性・発がん耐性メカニズム

山崎 理予, 河村 佳見, 岡 香織, 山川 真徳, 三浦 恭子

Dementia Japan 37(3) 353-360 2023 年 9 月

河村 佳見, 三浦 恭子

老化・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ

細胞 55(2) 92-95 2023 年 2 月