



生 物 コ ー ナ ー

ハダカデバネズミ

なぜそんなに長生きでがんにならない？

ハダカデバネズミとは

ハダカデバネズミ (naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*, デバ) は、その名のとおり裸で出っ歯の齧歯類である (よく見ると感覚毛と呼ばれる毛がまばらに生えており、正確には無毛ではない) (図1)。自然下ではアフリカの角 (つの) と呼ばれる領域 (エチオピア・ケニア・ソマリア) のサバンナの地下に、大きいものでは数kmに及ぶトンネル状の巣を形成して集団で生息している。暗い地下のトンネルに住んでいるため、デバの目はほとんど見えわずかに光を感じられる程度である。また、野生のトンネル内では低酸素環境 (約7% O₂) で生活している。実験室では、4~20個程度のアクリルの箱をトンネルで連結させて飼育している (図2)。デバたちはこのトンネル内を前向きにも後ろ向きにも同じスピードで走ることができる。自然下では根茎類を食べており、実験室ではイモ・ニンジン・リンゴ・オートミールなどを与える。大きなコロニーで1カ所の箱だけに餌を入れるとトンネルが大混雑になってしまうこともある。飼育室は特殊な管理装置により温度30度・湿度60%に調節されているため、大変暑い。世話をする人間にとっては過酷な環境であるが、この温度・湿度を一定に保つことがデバの飼育を行う際には極めて重要である。なぜならデバは皮膚が乾燥するとストレスで死亡

することがあるからである。また、低温に非常に弱いため、32度の体温に近い気温にする必要がある。

哺乳類では極めて珍しい「真社会性」生活

デバは研究者にとって2つのたいへん興味深い特徴をもつ。一つは哺乳類では極めて珍しい、昆虫のアリやハチに類似した「真社会性」と呼ばれる分業制の社会を形成することである (図3)。

真社会性の特徴を有する哺乳類は、ハダカデバネズミと近縁のダマラランドデバネズミのみである。数十から数百匹の個体からなる一つのコロニーにおいて、繁殖を行うのは1匹の女王と王のみであり、ほかの個体は雌雄ともに不妊のワーカーや兵隊として巣内の仕事に携わる。ワーカーや兵隊の仕事は多岐にわたり、穴掘り、砂運び、餌集め、仔育て、敵の撃退、などである。この社会形態をとることにより、集団で大きなトンネルの巣を形成し、サバンナの広い領域に点在する餌となる根



図1 ■ ハダカデバネズミ

口は閉じていても歯は出ている状態である。土を掘るため、手足が大きく、顎が発達している。

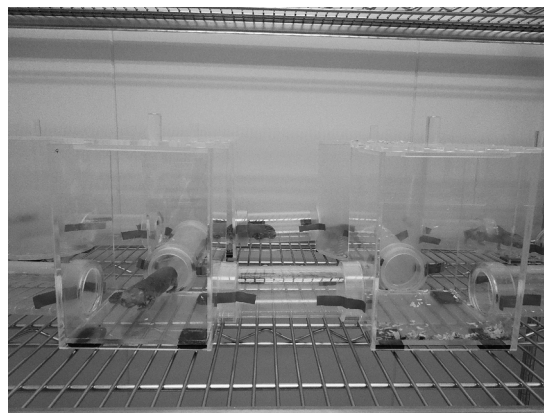


図2 ■ デバの飼育ケージ

1カ月に1回、パイプとケージを分解して洗浄する。デバが掘ろうとするため、ケージの角が壊れやすい。

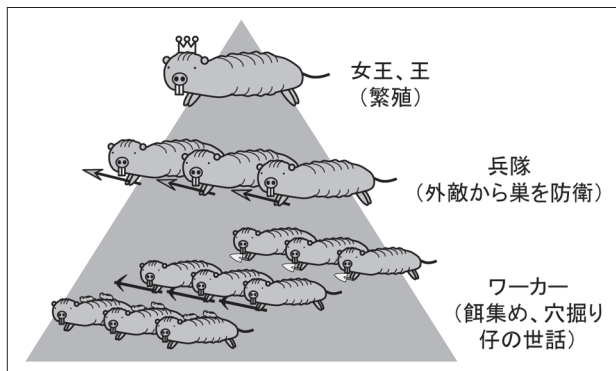


図3 ■ デバの社会形態

繁殖は女王と王のみが行い、ほかの個体は雌雄ともに不妊である。女王は何らかの方法でコロニー内の雌の女王化を抑制している。

茎類を探することができる。デバが生息する地下の環境は餌が豊富ではないため、女王のみが繁殖することによって急激な個体数の増加を抑制し、結果として資源の枯渇を防いでいるのではないかと考えられている。また、コロニー内では近親交配を繰り返すため、血縁度は著しく上昇していると考えられている。コロニー内の血縁度の上昇は、各個体が仔を産まなくても女王が産むことにより結果的に遺伝的に自分に類似した個体を増やすことにつながる。

女王から引き離された下位の雌個体は自動的に女王化することから、女王は何らかの方法で巣内のほかの雌個体の女王化を抑制していることがわかっている。女王化の抑制機構については、尿中に含まれる匂い物質や女王による威嚇など諸説あり、さらに女王と

ほかの雌個体では脳の一部の形態が異なるとの報告がある⁽¹⁾が、女王化の抑制および抑制解除時の機構はいまだ完全に不明でありたいへん興味深い。ちなみに女王化した個体は、妊娠を繰り返すと背骨が伸びていくことが知られており、多くの仔をはらんだ際にトンネルを通りやすくするためではないかと言われている。

現在われわれは、個体が貴重であるため脳の組織学的解析は行っていないが、MRI（核磁気共鳴画像法）を用いたデバCT（コンピュータ断層撮影）・MRI三次元脳アトラスの作製を完了した（関ら、投稿中）。今後、これをもとに脳の形態・神経走行のカーブ間の比較や女王化時の変化の追跡を行う予定である。



長寿命でがん化耐性

二つ目の際立った特徴としてデバは超長寿・がん化耐性をもつことが挙げられる。マウスとほぼ同等のサイズながら、推定年齢42歳を超える生存個体が確認されている異例の長寿動物（平均生存期間28年）である。さらに生存期間の8割の期間は、老化の兆候（活動量・繁殖能力・心臓拡張機能・血管機能の低下など）を示さず加齢に伴う死亡率の上昇も認められない。超高齢（28歳以上）個体では、加齢性変化（筋肉量の減少、加齢性色素であるリポフスチンの沈着など）が確認されているが、これまで自発的な腫瘍形成は確認されていない（ $N=800$ ）⁽²⁾。これらの性質はコロニー内の役割にかかわらず全個体で認められる。つまりデバは、老化およびがんなどの老化関連疾患に対して顕著な抵抗性を示す哺乳類であり、このことから、「老化・がん化抑制法」の開発のための新たなモデル動物として注目を集めている。

2011年にはゲノム解読が完了し、老化耐性・がん化耐性にかかわる遺伝子のいくつかに種特異的な配列が存在すること見いだされてきた⁽³⁾。また、線維芽細胞を培養した場合、ヒトやマウスと異なりデバの細胞はより少ない細胞密度で早期に接触阻害を示すことが報告されている⁽⁴⁾。接触阻害は正常な細胞で見られる現象であり、高密度になって互いに接触すると増殖が抑制



される。一方、がん化した細胞は接触阻害能が失われ、無秩序に増殖して腫瘍を形成する。通常接触阻害にはサイクリン依存性キナーゼ阻害因子である *p27Kip1* が関与しているが、デバではそれよりも早い段階で *p16Ink4a* というほかのサイクリン依存性キナーゼ阻害因子が作用し早期接触阻害を引き起こす。このような機構がデバにおいてがん化を防いでいるのではないかということが示唆された。さらにこの接触阻害には、デバで高発現している高分子量ヒアルロン酸がかかっていることが報告された⁽⁵⁾。デバ細胞から培地中に分泌される高分子量ヒアルロン酸を酵素で分解すると、細胞は早期接触阻害を示さなくなった。次にデバ細胞において、ヒアルロン酸合成酵素をノックダウンあるいはヒアルロン酸分解酵素を過剰発現させると、遺伝子導入によってがん化誘導した際、本来ならばがん化しない条件で腫瘍を形成するようになった。ただ、この高分子量ヒアルロン酸があればいいというわけではなく、デバ細胞におけるヒアルロン酸レセプターであるCD44を介したシグナルが重要であると考えられる。最近、デバはヒトやマウスと異なりリボソームRNAに切断部位をもつこととタンパク質合成の正確性が高いことが報告された⁽⁶⁾が、両者の関係は不明である。

新規モデル動物の有効性

これまで実験動物を用いた疾患解析は、ヒトの簡易版モデルとしてゲノム配列が解読されたモデル動物を用いるという概念の分子生物学的研究がほとんどであった。しかし、次世代シーケンサー技術とシステム生物学の急速な発展により、ヒトや従来のモデル動物には存在しない疾患耐性機構などの、ある動物種に特異的かつ有用な現象の分子メカニズムを明らかにすることが可能となってきた。たとえば、アフリカや西アジアの乾燥地帯に住むアフリカトゲネズミは外敵に襲われた際、逃れるために非常に剥がれやすい皮膚をもっているが、その後マウスと異なり癒痕などを形成することなく元どおりに治癒する。この際、サンショウウオに類似した再生芽を形成することによる驚異的な皮膚再生が生じることが報告されている⁽⁷⁾。

われわれは、デバの老化・がん化耐性という極めて有用な特徴を分子生物学的に解明すべく日本で唯一のデバ研究機関を立ち上げた。これまでにiPS細胞誘導を実験系として用いることで、デバ個体のがん化耐性に関与すると考えられる特殊な遺伝子発現制御機構を見いだしている(宮脇ら、投稿準備中)。また、低酸素環境下に生息していることから、低酸素適応機構やエネルギー代謝にも謎を解くヒントがあるかもしれない。今後、根本的な老

化・がん化耐性メカニズムの証明に向けてさらなる研究が進んでいくものと考えられる。

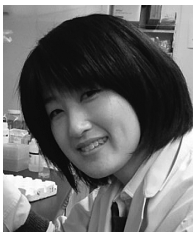
このように、今までほとんど研究されてこなかった有用な特徴をもつ新たな動物の分子生物学的研究は、今後10~20年で飛躍的に発展していくと考えられる。

- 1) M. M. Holmes, G. J. Rosen, C. L. Jordan, G. J. de Vries, B. D. Goldman & N. G. Forger: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 10548 (2007).
- 2) R. Buffenstein: *J. Comp. Physiol. B*, **178**, 439 (2008).
- 3) E. B. Kim, X. Fang, A. A. Fushan, Z. Huang, A. V. Lobanov, L. Han, S. M. Marino, X. Sun, A. A. Turanov, P. Yang *et al.*: *Nature*, **479**, 223 (2011).
- 4) A. Seluanov, C. Hine, J. Azpurua, M. Feigensohn, M. Bozzella, Z. Mao, K. C. Catania & V. Gorbunova: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 19352 (2009).
- 5) X. Tian, J. Azpurua, C. Hine, A. Vaidya, M. Myakishev-Rempel, J. Ablava, Z. Mao, E. Nevo, V. Gorbunova & A. Seluanov: *Nature*, **499**, 346 (2013).
- 6) J. Azpurua, Z. Ke, I. X. Chen, Q. Zhang, D. N. Ermolenko, Z. D. Zhang, V. Gorbunova & A. Seluanov: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 17350 (2013).
- 7) A. W. Seifert, S. G. Kiama, M. G. Seifert, J. R. Goheen, T. M. Palmer & M. Maden: *Nature*, **489**, 561 (2012).

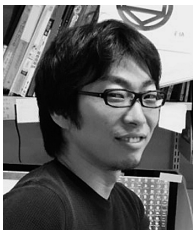
(河村佳見, 宮脇慎吾, 岡野栄之, 三浦恭子, 慶應義塾大学医学部生理学)



プロフィール



河村 佳見 (Yoshimi KAWAMURA)
＜略歴＞2002年九州大学農学部生物資源環境学科卒業／2008年大阪大学大学院生命機能研究科博士課程修了，博士(理学)／同年慶應義塾大学医学部生理学教室幹細胞分離グループ特別研究助教／2013年同大学生理学教室ハダカデバネズミ研究ユニット特任助教＜研究テーマと抱負＞ハダカデバネズミの老化耐性機構の解明＜趣味＞爬虫類を飼うこと，TVゲーム



宮脇 慎吾 (Shingo MIYAWAKI)
＜略歴＞2011年岐阜大学応用生物科学部獣医学課程卒業／2011年慶應義塾大学医学研究科博士課程入学＜研究テーマと抱負＞ハダカデバネズミとがん抑制遺伝子＜趣味＞大物釣り



岡野 栄之 (Hideyuki OKANO)
＜略歴＞1983年慶應義塾大学医学部卒業／同年同大学医学部生理学教室助手／1985年大阪大学蛋白質研究所助手／1989年米国ジョンス・ホプキンス大学医学部生物化学教室研究員／1992年東京大学医科学研究所化学研究部助手／1994年筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授／1997年大阪大学医学部神経機能解剖学研究部教授／2001年慶應義塾大学医学部生理学教室教授＜研究テーマと抱負＞分子神経生物学，発生生物学，再生医学＜趣味＞愛犬の散歩



三浦 恭子 (Kyoko MIURA)
＜略歴＞2003年奈良女子大学理学部化学科卒業／2010年京都大学医学部再生医科学研究科博士課程修了，博士(医学)／同年慶應義塾大学医学部生理学教室特別研究助教／2011年日本学術振興会特別研究員SPD／2012年科学技術振興機構さきがけ専任研究者，慶應義塾大学医学部生理学特任講師（非常勤）＜研究テーマと抱負＞「社会性」齧歯類ハダカデバネズミの老化耐性の謎に迫る＜趣味＞旅行，瞑想