

研究報告書
平成30年度：A課題

令和2年 6月 17日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 熊本大学 大学院先導機構
大学院生命科学研究部
老化・健康長寿学講座

住 所 熊本市中央区本荘2-2-1

研究者氏名 三浦 恭子

(研究課題)

がん化耐性・最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおけるがん抑制機構の解明とその応用

平成31年 1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しました
のでご報告いたします。

背景・研究目的

ハダカデバネズミ (Naked Mole Rat, デバ) は、マウスと同等の大きさながら (体重 35 g)、最大寿命 30 年以上の最長寿命齧歯類であり、顕著ながん化耐性をもつ。しかし、その分子機構は未だ多くが不明であり、解明することで、これまでとは別の新たな観点からのがん予防薬の開発につながる可能性がある。申請者らはこれまでに、日本で唯一のデバの飼育・研究拠点を構築し、デバ特有のがん化耐性・老化耐性・社会性のメカニズムに関する解析を進めてきた。

一般的にヒトの発がん過程では、まず DNA に変異が生じ (イニシエーション)、次に変異細胞周囲にストレスが加わり炎症が惹起されることで (プロモーション)、発がんが引き起こされると考えられている (多段階発がんモデル)。申請者らのこれまでの解析により、がん化耐性デバは、強力ながん剤を投与しても発がんせず、投与後にマウスと同等の DNA 損傷マーカーの発現上昇が見られる一方で、極めて炎症が生じにくいと考えられる予備的知見を得ることが出来た。つまりデバでは、イニシエーションは生じるがプロモーションが起こりにくいことが、がん化耐性に寄与している可能性が考えられる。

そこで本研究では、プロモーションとなる炎症応答に着目し、デバ特異的ながん化抑制メカニズムと制御因子を同定することを目指した。

これまでの研究経過

1. デバ個体の発がんプロモーション (炎症惹起) 抵抗性の評価

炎症は、細胞の損傷に起因する DAMPs (Damage-associated molecular patterns) 由来の炎症と、外来性異物に起因する PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) 由来の炎症に分類され、特に DAMPs 由来の炎症が発がんプロモーションに働くことが報告されている。そこで、それぞれに起因する炎症を惹起した際の免疫応答の相違を検証するため、デバの皮膚に DAMPs 由来の炎症を引き起こす UV 照射による傷害誘導および、PAMPs 由来の炎症を引き起こす LPS 刺激を行い、免疫細胞の浸潤の評価を行なった。その結果、デバでは LPS 刺激による免疫細胞浸潤は生じるものの、UV 照射に応答した免疫細胞浸潤は認められなかった。これらの結果から、デバは LPS などの外来性異物に起因する PAMPs 刺激には応答するが、発がんプロモーションに働く内在性の傷害由来の DAMPs 刺激には応答しない、“都合の良い”免疫システムを有することが考えられた。

2. デバ特異的な発がんプロモーション抵抗性の分子メカニズムの解明

この PAMPs, DAMPs への応答性の違いを規定するメカニズムを探索するため、網羅的な遺伝子発現解析および配列解析を行なった結果、DAMPs 放出に関与すると考えられる遺伝子 D EBA-specific mutated gene 1 (DSMG-1) に種特異的なフレームシフト変異が生じ、早期終止コドンが生じることで、DSMG-1 の mRNA が分解を受けていることを明らかにした。この遺伝子変異に着目し解析を進めた結果、傷害後組織の組織学的解析を行ったところ細胞からの DAMPs 放出がマウスでは増加する一方、デバではほとんど生じないことが明らかとなった。さらに、皮膚由来線維芽細胞を用いた解析においても、この遺伝子に関与する経路がデバで欠損していることを強く示唆する結果を得た。

今後の展望

DSMG-1 の発現を抑制したマウスでは、炎症応答が抑えられ、がんの抑制を引き起こすことが先行研究から報告されており、DSMG-1 はデバの免疫システムを説明しうる有力な候補因子といえる。そこで、本遺伝子をノックアウトあるいは阻害剤を投与し、この遺伝子に関わる経路を抑制したマウスモデルを作製した。現在、免疫応答がデバと同様に変化しているか解析を進めている。今後、この事象がマウスでもがん抑制につながる事が確認できれば、独自の観点からのヒトにおける革新的がん予防薬の開発につながり、社会的・産業的インパクトも非常に大きい。

本研究の遂行にあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に感謝申し上げます。