HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ハダカデバネズミの発がん剤への組織応答性に関する研究［全文の要約］
Author(s)	藤岡, 周助
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2623 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14502号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81572
Type	doctoral thesis
File Information	Shusuke_Fujioka_summary.pdf



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

ハダカデバネズミの
発がん剤への組織応答性に関する研究
(Naked mole-rats show extraordinary resistance to chemical carcinogenesis with a dampened inflammatory response)

２０２１　年　　３　月

北　海　道　大　学

藤岡　周助

Shusuke Fujioka

【背景と目的】 ハダカデバネズミ（Naked mole rat、 NMR）は、発がん率が非常に低い、最長寿の齧歯類である。これまでに長期の観察研究から自然発生腫瘍をほとんど形成しないことが報告されている一方、人為的な発がん誘導による腫瘍形成に抵抗性を持つかは明らかになっていない。これまでに NMR の線維芽細胞を用いた発がん耐性機構の研究から、細胞自律的な発がん耐性を示唆する機構が複数提唱されてきた。しかし、最近それとは矛盾した結果も報告されるなど、本当に NMR が強い細胞自律的な発がん耐性を持つのかは議論の的となっている。さらに腫瘍形成は、生体内で生じる炎症などの複雑な細胞間相互作用によって制御されるにも関わらず、これまで NMR の生体内におけるがん耐性機構については全く解析が行われていない。そこで、新規の NMR のがん耐性機構を明らかにするため、個体に発がん促進的な刺激を加えることで、生体内の微小環境の動態を含めた NMR 特異的ながん抑制性の応答を同定し、その機構を解明することとした。

【方法・結果】 NMR が実験的な発がん誘導に抵抗性を持つかを明らかにするため、個体に対して発がん剤 (3-methylcholanthrene (3MC)、 dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)/12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)) を用いた発がん誘導実験を行った。発がん剤投与により、マウスは全個体が腫瘍を形成したのに対して、NMR は現在まで 3MC で 132 週以上、DMBA/TPA で 70 週以上全く腫瘍形成が認められていない。

NMR の発がん耐性機構を解明するために、発がん剤あるいは発がん促進的な UV 照射後の組織変化を調べた。組織免疫染色を行った結果、両種ともに発がん刺激後の細胞死と DNA 損傷は誘導されていた。一方で、発がん促進的な炎症の指標の一つである免疫細胞の浸潤を評価した結果、マウスでは発がん促進的な刺激により強い免疫細胞の浸潤が引き起こされたが、NMR では免疫細胞が有意に増加するものの絶対数の変化は微小であった。NMR で組織への炎症性の免疫細胞の浸潤が一律に起こりにくい可能性を検討するため、NMR の免疫細胞が応答することが報告されているリポ多糖を投与し、皮膚および肝臓で組織学的な解析を行った。結果、リポ多糖に応答して、NMR においても免疫細胞が顕著に増加した。

発がん促進的刺激に対して NMR で炎症応答が抑制される分子機構を明らかにするために、マウス特異的に 3MC 投与および UV 照射時に発現上昇した遺伝子群（= NMR では発現上昇が起きなかった遺伝子群）の経路解析を行なった。結果、マウスでは、発がん促進的な刺激後に炎症に関わる経路の活性化が認められた。なぜ炎症に関わる経路が NMR では活性化しないのかを明らかにするため、炎症に関わる経路のマスターレギュレーターである 2 遺伝子の配列ならびに遺伝子発現解析を行った。結果、NMR の両遺伝子には誘導に必須の機能領域より上流に早期終止コドン変異があり、ナンセンス変異依存性 mRNA 分解

機構により分解されること、そもそも遺伝子発現していないことが明らかになった。NMR で経路が喪失していることを確かめるため、初代皮膚線維芽細胞に炎症誘導剤を処理し、炎症誘導能の評価を行った。結果、NMR 線維芽細胞では炎症誘導能が認められなかった。さらに、炎症活性化時に生じることが報告されている High mobility group box-1 protein (HMGB1) の細胞質への移行を指標として、組織における炎症の活性化を評価した結果、発がん促進的な刺激に伴う HMGB1 の細胞質移行は NMR では認められなかった。

マウスで炎症経路の抑制を再現した場合に、免疫細胞の浸潤およびがん発症が抑制されるかを明らかにするため、炎症阻害剤を用いて評価を行なうことにした。その結果、阻害剤を投与したマウスでは 3MC 投与後の皮膚における HMGB1 の細胞質移行、免疫細胞の浸潤の低下が認められた。さらに、阻害剤を投与したマウスでは、3MC 投与による発がんが有意に遅延し、炎症経路の抑制が発がん耐性に寄与することを示した。

【考察】 これまで、様々な齧歯類において、化学発がん物質による発がん誘導への応答性が評価されてきた。NMR と同じく、自然発生腫瘍が非常に起こりにくい Blind mole rat (BMR) でも、本研究と同量の 3MC を用いて発がん誘導実験が行われている。BMR では、130 週間の観察期間中に、18%の個体が腫瘍を形成することが報告されている。本研究の実験系では NMR は 132 週の観察の間に 1 個体も腫瘍形成を認めておらず、NMR が特に並外れた発がん耐性を持つことを実験的に証明することができた。

本研究は、NMR が炎症経路に必須な遺伝子の機能喪失型変異により、炎症誘導能を欠損していることを明らかにした。炎症は、発がん制御に関わるほか、加齢性疾患、虚血、ウイルス感染などの様々な炎症関連性の疾患に関与することが報告されている。特に、NMR はがん耐性だけでなく、加齢性疾患や虚血に対しても強い抵抗性を持つことが報告されている。このことから、炎症関連経路の喪失は NMR の疾患・虚血耐性に寄与している可能性も考えられる。

【結論】 本研究では、NMR が化学発がん物質を用いた 2 種類の実験的な発がん誘導に並外れた耐性を持つこと、その耐性メカニズムの一端としてがん促進的な炎症応答の減弱が寄与すること、またその一因として炎症関連経路のマスターレギュレーターである 2 つの遺伝子の機能喪失型変異による炎症誘導能の喪失を明らかにした。本研究は、NMR をはじめとする他のがん耐性動物のがん耐性機構を理解する上で、個体の組織応答性を解析する重要性を示す第一歩となるものである。今後さらなる研究が進められることで、ヒト・モデル生物を用いた研究とは異なる観点からのがんの治療・予防戦略の開発につながることが期待される。