

## 長寿齧歯類ハダカデバネズミを用いた老化研究

三浦, 恭子  
北海道大学遺伝子病制御研究所動物機能医科学研究室

<https://hdl.handle.net/2324/7420541>

---

出版情報 : BIOMEDICAL GERONTOLOGY. 41 (2), pp.3-8, 2017-05-31. Japan Society for Biomedical Gerontology  
バージョン :  
権利関係 :



【総説】

## 長寿齧歯類ハダカデバネズミを用いた老化研究

三浦 恭子

北海道大学 遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室

### 要約

ハダカデバネズミ（デバ）はアフリカの地下に生息する齧歯類であり、アリやハチに類似した分業制の集団社会を形成することが知られている。驚くべきことに、デバの寿命はマウスの約 10 倍の約 30 年と非常に長く、さらに飼育下でほとんど腫瘍形成が見られないことが知られている。デバの長寿・がん化耐性のメカニズムを研究することで、将来的には、ヒトにおいて新たな老化・がん化予防薬の開発につながる可能性が考えられる。我々は 2010 年からデバの老化耐性・がん化耐性・社会性のメカニズムについて研究を進めている。最近、デバから iPS 細胞を樹立し解析を行った結果、デバ iPS 細胞が種特異的に腫瘍化耐性をもつことを見出した。またその分子機構として、がん抑制遺伝子 ARF の種特異的な活性化、またがん遺伝子 ERAS の種特異的な機能欠失型変異を同定した。本総説では、デバ研究領域における最近の進展を概説する。

キーワード：naked mole-rat, *heterocephalus glaber*, iPS cell, longevity, cancer

### 1. はじめに

近年急速に高齢化社会が進展し、日本の総人口に占める 65 才以上人口の割合は、26.7% となっている（平成 28 年版高齢社会白書より）。医学の発展によりヒトの平均寿命は延びているが、心疾患・脳機能の低下・血管疾患・がんなど様々な老化関連疾患により、健康を維持したまま天寿を全うすることは困難であるのが現状である。これからの国の発展のためには、「健康長寿社会」の実現、即ち、高齢者が老化関連疾患にかからず、健康な状態を維持しながら長生きする方法を見出していくことが重要と考えられる。この目的を達成するために、現在、マウスや線虫など様々なモデル動物を用いて、老化や老化関連疾患に関する研究が活発に進められている。加えて、近年の次世代シーケンサーやゲノム編集技術の発展により、今まであまり研究されてこなかった「長寿動物種」が研究対象として注目を集めている。他種より際立って

寿命が長い動物種においては、通常より長期間にわたって生体を老化から防衛する機構が特異的に発達していると考えられる。そのような動物種を研究対象とすることにより、より積極的に「老化を予防する」方法を新たに同定することが可能と考えられる。この観点から我々は、長寿齧歯類であるハダカデバネズミに着目し、現在のところ日本で唯一のハダカデバネズミ飼育機関として研究を行っている。

### 2. ハダカデバネズミ（デバ）とは

ハダカデバネズミ（裸出歯鼠, naked mole-rat, *heterocephalus glaber*) [1] は、その名の通り、裸で出歯の齧歯類である（実は感覚毛と呼ばれる毛がまばらに生えている）（図 1）。野生下ではエチオピア・ケニア・ソマリアの地下にトンネルからなる巣を形成して集団で生息する。眼は小さく退化し、わずかに光を感じられる程度である。名前の由来である大きな門歯は口唇の前側に生えており、口を閉じても剥き出しになっている。この発達した門歯で土を掘り、トンネルを形成する。トンネルの全長は長いものでは数 km にもおよぶ。地下トンネルは酸素があまり入らないため、場所によっては約 7% O<sub>2</sub> の低酸素環境となっている。デバはこの低酸素環境に適応した齧歯類であり、酸素消費量はマウスの 3 分

連絡先：三浦恭子 〒 060-0815

札幌市北区北 15 条西 7 丁目

TEL：011-706-6053（内線 6053）

FAX：011-706-6053

E-mail：miura@igm.hokudai.ac.jp



図1. ハダカデバネズミ

写真で見るとインパクトがある外見であるが、実際に見ると意外と小さく、動きがコミカルで愛らしい。社会性をもつデバは鳴き声が18種類以上あり、飼育室内は、ピュウピュウ、ピヨピヨとデバたちが鳴き交わす声で賑やかである。怒るとブップッという声を出す。

の2程度、さらにヘモグロビンの酸素親和性が高いことが報告されている [2]。実験室での飼育は通常酸素下で行い、飼育室は特殊な管理装置により温度30度・湿度60%に厳密に制御されている。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、デバは体温を維持する機能が発達しておらず、外温性（いわゆる変温性）の動物であり、さらに皮膚が乾燥するとストレスで衰弱して死亡することもあるためである。飼育ケージはマウスとは異なり、4-20個程度のアクリルの箱をアクリルのトンネルで連結した、野生での地下のトンネルを模したケージで飼育している（図2）。自然下ではイモなどの根茎を食べており、実験室ではサツマイモ・ジャガイモ・ニンジン・リンゴ・バナナ・オートミールなどを与える。現在、上野動物園、埼玉こども動物自然公園、円山動物園など、日本全国のいくつかの動物園において、デバを観察することが可能である。



図2. ハダカデバネズミ飼育室

4-20個程度のアクリルの箱をアクリルのトンネルで連結したもので、集団で飼育する。飼育室の中は温度30度・湿度60%に保たれており、蒸し暑い。

### 3. デバの真社会性

デバは、哺乳類では極めて珍しく、「真社会性」とよばれる分業制の社会を形成する（図3）[1]。真社会性とは、二世以上が共存し、繁殖する個体とその繁殖を手伝う不妊個体集団からなる社会形態のことであり、昆虫のアリやハチなどでよく見られる。一方哺乳類では、現在のところデバと近縁のダマラランドデバネズミにおいてしか真社会性は確認されていない。数十から数百匹の個体からなる1つのハダカデバネズミのコロニーにおいて、繁殖を行うのは1匹の女王と1-3匹の王のみである。なぜか王になった雄はどんどん痩せて数年で死亡する観察事例が数多く報告されており、我々の飼育しているコロニーにおいても、時々薄っぺらに痩せて衰弱した王が観察される。王が衰弱・死亡する原因はよく分かっていないが、一説では、交尾のストレスが大きいと考えられている。繁殖に携わらない他の個体は雌雄ともに性成熟が抑えられ、ワーカーや兵隊として巣内の仕事に携わる。ワーカーは穴掘り、砂運び、餌集め、仔の世話などを行い、体の大きな個体は兵隊としてデバの天敵であるヘビへの攻撃を担う。しかし、うまく撃退出来るときもあるが、残念ながら食べられてしまうことも多い。その場合も、結果として他の個体が捕食されるのを防ぐことになるため、兵隊は別名「犠牲者」とも呼ばれる。

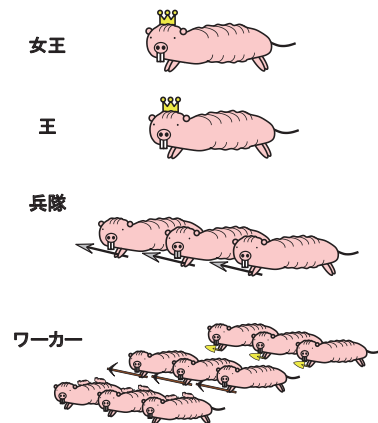


図3. ハダカデバネズミの真社会性

研究室で飼育している場合でも、穴掘りや餌運び、上位の個体と下位の個体間のコミュニケーションなど、様々な行動を観察することができる。

このように分業化した集団社会を形成することで、デバは全長数キロにも及ぶ大きなトンネルからなるコロニーを形成し、サバンナの広い領域に点在する餌となる根茎を効率良く探索・収集することができる。また、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。デバの特異な社会性の発達と個体の長寿化の間に、何らかの進化的な関連がある可能性もあり、興味深い。我々は現在、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）を用いたハダカデバネズミ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ている [3]。

#### 4. デバの長寿命とがん化耐性

デバは、マウスとほぼ同等のサイズながら、30 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）であり、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・血管機能の低下等）を示さず加齢に伴う死亡率の上昇も認められない。28 歳を超える超高齢個体では筋肉量の低下やリポフスチンの沈着などの加齢性変化が認められるものの、飼育下で観察された 800 個体のデバにおいて自発的な腫瘍形成は確認されていない [4]。近年、動物園で数例の前癌病変や良性腫瘍の発生が観察されており、さらに特定の繁殖ペア由来の個体群において悪性腫瘍の発生が報告されたことから [5] [6]、まったくがん化しないというわけではないようだが、少なくともがんに極めてなりにくいのは確かである。これらの性質はコロニー内の役割に関わらず全個体で認められる。2000 年代に、デバが老化およびがんなどの老化関連疾患に対し顕著な抵抗性を持つことが見いだされ、「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着目されるようになった。

##### 1) テロメアと DNA の安定性

近年、デバを含む様々な平均寿命の齧歯類においてテロメラーゼ活性が調べられたが、活性の高さは寿命の長さではなく体の大きさに逆相関し、またテロメア長については、寿命や体の大きさと相関がないことが報告されている [7] [8]。2011 年にデバのゲノム解読が完了し、老化耐性・がん化耐性に関わる遺伝子のいくつかにおける種特異的な配列変化が報告された [9]。そのうち、テロメラーゼコンプレックスの 1 つである TERF1 において、ヒトでテロメアとの結合に必要とされているアミノ酸に種特異的な変異が存在することが判明した。また、4 歳齢と 20 歳齢のデバのトランスクリプトームを調べたところ、テロメア逆転写酵素である TERT の加齢による発現量変化が生じていなかった。これらのことから、デバではテロメア維持機構が異なる可能性があり、その長寿とがん化耐性に寄与しているかもしれない。さらに近年、テロメアの保護に関わる TIN2 や DNA 修復に関わる CEBPG のコピー数の増加報告されており [10]、デバではテロメアおよびゲノムの integrity を保つ機構が発達している可能性がある。

##### 2) 酸化ストレスとタンパク質の安定性

デバ個体での酸化ストレスレベルについて解析が行われたが、意外なことに、若い個体においてもマウスと同等のレベルの脂質過酸化・タンパク質カルボニル化・DNA 酸化ダメージが認められ、単純な抗酸化活性の増加が寿命延長をもたらしているわけではないと考えられる [11]。一方で、若い個体（2 年齢）および高齢の個体（24 年齢以上）をマウスの若い個体（6 カ月齢）および高齢個体（28 カ月齢）と比較したところ、デバでは高齢になってもタンパク質の構造の安定性の変化や、タンパ

ク質の酸化ダメージ・ユビキチン化の増大が起きないことが報告されている [12]。また、デバではプロテアソーム活性に関わる Nrf2 シグナル伝達系の活性増加が見られ [13]、さらにヒトやマウスと異なりリボソーム RNA に切断部位を持つこと、タンパク質合成の正確性が高いことが報告されている [14]。リボソーム RNA に切断部位が存在することと翻訳の精度の関係性は不明であるが、これらの研究からタンパク質の安定性に加え、異常タンパク質の除去機構、タンパク質合成の正確性が老化耐性・長寿に関与している可能性がある。

##### 3) 細胞老化

正常細胞は、細胞周期が進行する際に DNA 損傷などの修復不可能な異常が生じると、細胞老化が引き起こされて細胞の増殖が不可逆的に停止する。このことから、細胞老化はがん抑制機構として機能していると考えられる。しかし、老化細胞は生体内に長期間存在し続け、炎症反応を引き起こす SASP (senescence-associated secretory phenotype) 因子を分泌する。これにより周囲の細胞が損傷を受け、がん化を引き起こす可能性が生じてくる。近年、細胞老化の誘導に重要なサイクリン依存性キナーゼ阻害因子の一つである Inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a (Ink4a) 遺伝子のプロモーター下流に、薬剤誘導性にアポトーシスを誘導する遺伝子をつないだトランスジェニックマウスを用いて、積極的に老化細胞を除去したところ、個体の老化が減弱されることが示された [15,16]。現在我々は、デバ線維芽細胞に細胞老化を誘導した際、ヒトやマウスと異なり細胞死が引き起こされることを見出しており、個体の老化耐性との関係性について詳細に解析を進めている（河村ら、投稿準備中）。

##### 4) 実験的がん化誘導への抵抗性

デバのがん化耐性について、その線維芽細胞を遺伝子導入により形質転換誘導することでがん化耐性機構を解明しようとする研究が行われた。その結果、デバ線維芽細胞はマウスと異なり、恒常活性化 Ras と SV40 ラージ T 抗原の導入だけでは、免疫不全マウスへの移植時に腫瘍を形成せず、ヒトテロメア逆転写酵素である hTERT を同時に入れた場合にのみマウスと同様に腫瘍を形成することが報告されている。逆にこの細胞をデバ個体に移植した場合に腫瘍形成するかどうか、また、デバ個体に発がん剤を投与した場合の応答性などは現在も不明であり、今後の解析が必要である。

##### 5) 早期接触阻害と高分子量ヒアルロン酸

接触阻害は、正常細胞が高密度になって互いに接触すると細胞周期が停止し増殖が抑制される現象であり、がん抑制機構のひとつと考えられている。デバ線維芽細胞はヒトやマウスと異なり、より低い細胞密度で早期に接触阻害を示すことが報告され [17]、さらに、この早期接触阻害に、デバで高発現している高分子量ヒアルロン酸が関わっていることが報告された [18]。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起こさなくなった。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、本来ならば腫瘍化しない前述の恒常活性化 Ras と SV40 ラージ T 抗原の導入で、移植後に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を他種に発現させた場合にがん化耐性を獲得するかはいまだ未解明であり、今後の進展が待たれる。

## 6) INK4/ARF 遺伝子座の特殊性

INK4/ Alternative reading frame (ARF) 遺伝子領域は前述の INK4a と同じ INK4 ファミリーに属する INK4b、INK4a および ARF という 3 つの代表的ながん抑制・老化関連遺伝子をコードしている。近年、デバでは種特異的に INK4a と INK4b のハイブリッドアイソフォームがつくられており、INK4a や INK4b と同様にストレス刺激によって発現上昇が見られ、細胞周期抑制機能を持っていることが示された [19]。また、前述のゲノム解読および我々の解析結果から、デバの INK4a と ARF 遺伝子には早期終止コドンが存在し、マウスやヒトと比較してアミノ酸配列が短くなっていることが判明した [9,20]。これらの変化により遺伝子機能に影響を及ぼすことが想定されているが、がん化耐性・老化耐性における役割はまだ未解明である。

## 7) デバ iPS 細胞の腫瘍化耐性

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells, iPS 細胞) は、体細胞に数種類の遺伝子を導入することで初期化された多能性幹細胞である [21]。我々は最近、デバから iPS 細胞を作製し解析を行ったところ、デバ種特異的な腫瘍化耐性機構を見出した [22]。まず、デバの皮膚線維芽細胞に、レトロウイルスを用いて Oct4、Sox2、Klf4、cMyc の 4 因子を遺伝子導入したところ、iPS 細胞のコロニーを得ることができた。デバ iPS 細胞は培養下での多分化能を持つにも関わらず、未分化状態で生体に移植しても、他の動物の iPS 細胞のように腫瘍 (奇形腫) を形成せず [23,24]、腫瘍化耐性を示した。造腫瘍性を持つマウスやヒトの iPS 細胞では、2 つのがん抑制遺伝子 INK4a と ARF の発現が強く抑制されている。しかしながらデバ iPS 細胞では、INK4a の発現は抑制されている一方、ARF の発現は活性化状態が保たれていた。また、マウス ES 細胞の造腫瘍性を正に制御するがん遺伝子 ES cell expressed Ras (ERAS) [25] の配列を解析したところ、デバの ERAS には他の動物では認められない 4 塩基の挿入が存在し、ERAS タンパクの機能不全をもたらすフレームシフト変異が生じていた。ノックダウン・強制発現実験の結果、これらの 2 つの遺伝子の種特異性によって、デバ iPS 細胞の腫瘍化耐性が制御されていることが明らかとなった (図 4)。

次に我々は、初期化ストレス下で活性化した ARF を人工的に抑制したところ、興味深いことにマウスとは対照的に、デバ細胞は増殖を停止し、初期化された細胞が出現しなくなった。解析の結果、ARF が抑制されたデ

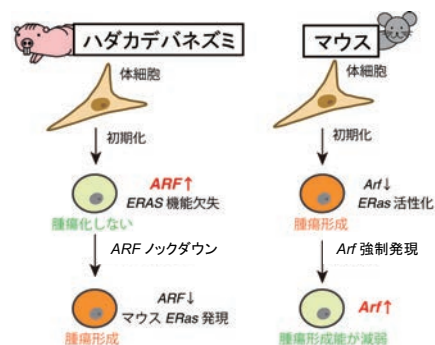


図 4. デバ iPS 細胞の腫瘍化耐性

ハダカデバネズミ iPS 細胞は ARF の活性化と ERAS の機能欠失により腫瘍を形成しない。マウス iPS 細胞に ARF を強制発現させると腫瘍形成能が減弱する。

JST プレスリリースより改変 (<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20160510/>)

バ細胞では、種特異的に、がん抑制機構の一つである「細胞老化」が引き起こされていた。我々はこの現象を、デバ細胞の腫瘍化耐性機構のひとつとして「ASIS: ARF suppression-induced senescence (ARF 抑制時細胞老化)」と名付けた。デバでは、初期化ストレス下で ARF が抑制されると細胞老化が誘導されて細胞が増殖を停止するため、対照的に ARF の発現が維持された増殖能をもつ細胞がコロニーを形成し、ARF 活性化型の腫瘍化耐性 iPS 細胞として選択されたと考えられた。

マウスやヒトなどの哺乳類の細胞では、初期化やがん化のストレスを受けると、防御機構として ARF が活性化され、その破綻の結果として腫瘍を形成する能力をもつ細胞が出現する。一方で、デバでは、第一段階として ARF が活性化されるだけではなく、さらに、一旦活性化された ARF が抑制されてしまう状況下において、第二段階として ASIS が機能し、二重の防御機構で初期化やがん化を抑制すると考えられた (図 5)。

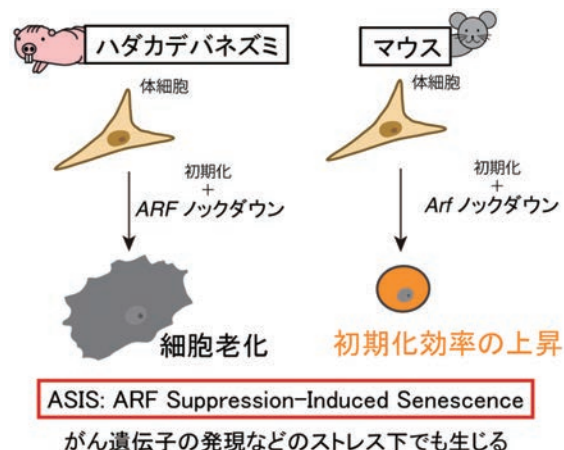


図 5. デバ特異的な腫瘍化耐性機構 (ASIS)

デバ線維芽細胞は活性化していた ARF が抑制されるとデバ特有の細胞老化を起こし、細胞増殖を停止する。

JST プレスリリースより改変 (<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20160510/>)

## 5. おわりに 新規モデル動物の有効性と注意点

デバが老化耐性・がん化耐性を持つことが分かってから十数年が経ち、老化・がん化に関与する可能性がある遺伝子・メカニズムが色々と提唱されてきている。しかし気をつけなければならないのは、種間比較から見いだされた種特異的な配列変化などの違いが、実際の機能と相関するとは限らないことである。例えば、hair growth associated (HR) の変異がデバの無毛の原因であることが示唆されていたが、多くの齧歯類のHRの配列を比較した結果、この変異はダマラランドデバネズミやモルモットなど有毛の近縁種に広く認められ、機能と相関するというより、むしろ系統特異的な変化であることが明らかとなっている。また、デバのゲノム配列の解明時に、低酸素応答において極めて重要な hypoxia-induced factor 1a (HIF1a) に変異があり、分解が抑制されている可能性が示唆されていたが [9]、我々が調べた限りでは、現在のところ、デバのHIF1aがマウスよりも安定化されているという証拠は得られていない(岡ら、未発表データ)。次世代シーケンサーなどの大規模解析により非モデル動物の解析は飛躍的な発展を遂げつつあるが、見つけられた種特異性が、真に機能的に重要であるか否かについては、細胞・個体を用いた慎重な検証が必要である。遺伝子の配列や発現解析のみならず、どれが真にデバの種特異的な耐性機構を担っているのか、個体・細胞レベルでの「堅い」解析が望まれる。発生工学的手法の開発・遺伝子改変デバの作出も、今後重要な課題となってくるであろう。近年、デバのみならず、Blind mole rat, プラントホオヒゲコウモリ, ホッキョククジラなどの長寿動物や、非常に短命な turquoise killifish が注目され、解析が始まっている。今後、老化分野のみならず、今まで研究対象とすることが難しかった多くの「おもしろい」有用な特徴を持つ動物を用いた「非モデル実験動物医学」が、10～20年で飛躍的に発展していくと期待される。

- 1 Jarvis JU. Eusociality in a mammal: cooperative breeding in naked mole-rat colonies. *Science* (80-) 1981;212:571-573.
- 2 Johansen K, Lykkeboe G, Weber RE, et al. Blood respiratory properties in the naked mole rat *Heterocephalus glaber*, a mammal of low body temperature. *Respir Physiol* 1976;28:303-314.
- 3 Seki F, Hikishima K, Nambu S, et al. Multidimensional MRI-CT atlas of the naked mole-rat brain (*Heterocephalus glaber*). *Front Neuroanat* 2013;7:45.
- 4 Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: Insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B Biochem Syst Environ Physiol* 2008;178:439-445.
- 5 Delaney M a, Nagy L, Kinsel MJ, et al. Spontaneous histologic lesions of the adult naked mole rat (*Heterocephalus glaber*): a retrospective survey of lesions in a zoo population. *Vet Pathol* 2013;50:607-621.
- 6 Delaney MA, Ward JM, Walsh TF, et al. Initial Case Reports of Cancer in Naked Mole-rats (*Heterocephalus glaber*). *Vet Pathol* 2016.
- 7 Gorbunova V, Bozzella MJ, Seluanov A. Rodents for comparative aging studies: from mice to beavers. *Age* 2008;30:111-119.
- 8 Seluanov A, Hine C, Bozzella M, et al. Distinct tumor suppressor mechanisms evolve in rodent species that differ in size and lifespan. *Aging Cell* 2008;7:813-823.
- 9 Kim EB, Fang X, Fushan AA, et al. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 2011;479:223-227.
- 10 MacRae SL, Zhang Q, Lemetre C, et al. Comparative analysis of genome maintenance genes in naked mole rat, mouse, and human. *Aging Cell* 2015;1-4.
- 11 Andziak B, O'Connor TP, Qi W, et al. High oxidative damage levels in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Aging Cell* 2006;5:463-471.
- 12 Perez VI, Buffenstein R, Masamsetti V, et al. Protein stability and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3059-3064.
- 13 Lewis KN, Wason E, Edrey YH, et al. Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:201417566.
- 14 Azpurua J, Ke Z, Chen IX, et al. Naked mole-rat has increased translational fidelity compared with the mouse, as well as a unique 28S ribosomal RNA cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:17350-17355.
- 15 Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011;479:232-236.
- 16 Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16 Ink4a -positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016;530:184-189.
- 17 Seluanov A, Hine C, Azpurua J, et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19352-19357.
- 18 Tian X, Azpurua J, Hine C, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 2013;499:346-349.
- 19 Tian X, Azpurua J, Ke Z, et al. INK4 locus of the tumor-resistant rodent, the naked mole rat, expresses a functional p15/p16 hybrid isoform. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:1053-1058.

- 20 Miyawaki S, Kawamura Y, Hachiya T, et al. Molecular cloning and characterization of the INK4a and ARF genes in naked mole-rat 2015;35:42–50.
- 21 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663–676.
- 22 Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, et al. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. Nat Commun 2016;7:11471.
- 23 Miura K, Okada Y, Aoi T, et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. Nat Biotechnol 2009;27:743–745.
- 24 Okano H, Nakamura M, Yoshida K, et al. Steps toward safe cell therapy using induced pluripotent stem cells. Circ Res 2013;112:523–533.
- 25 Takahashi K, Mitsui K, Yamanaka S. Role of ERas in promoting tumour-like properties in mouse embryonic stem cells. Nature 2003;423:541–545.

## Aging Research using the long-lived rodent, naked mole-rat.

Kyoko Miura

Hokkaido University, Institute for Genetic Medicine, Biomedical Animal Research Laboratory  
Kita-15 Nishi-7, Kita-Ku, Sapporo, 060-0815, Japan

### Abstract

Naked mole-rat (NMR) is a subterranean mammal native to Africa. NMR lives in an underground colony averaging 60-80 individuals, including a single breeding "queen", one-to-three "king" and many sterile subordinates. Surprisingly, NMRs live up to around 30 years, 10 times longer than mice, and captured colonies almost never show tumor formation. Understanding these animals' anti-cancer and longevity mechanisms may lead to advances in human treatments in the future. From 2010, we have studied the mechanisms of longevity, cancer-resistance and sociality of NMR. Recently, we generated NMR-induced pluripotent stem cells (NMR-iPSCs) and found that NMR-iPSCs do not exhibit teratoma-forming tumorigenicity due to the species-specific activation of tumor-suppressor alternative reading frame (ARF) and a disruption mutation of the oncogene ES cell-expressed Ras (ERAS). Here, I review the recent progress in the NMR research field.

**Keywords** : naked mole-rat, *heterocephalus glaber*, iPS cell, longevity, cancer