

2023 年 10 月

<海外文献紹介 2023 年 10 月号>

## **Increased hyaluronan by naked mole-rat Has2 improves healthspan in mice.**

**Zhihui Zhang, et al.**

***Nature*. 621(7977): 196-205 (2023). DOI: 10.1038/s41586-023-06463-0.**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612507/>

長寿の齧歯類として最も注目されているハダカデバネズミ。加齢に伴い蓄積する老化細胞が、細胞死を起こしてたまりにくくなる仕組みが解明されるなど (Kawamura et al., *The EMBO journal*, 2023)、老化研究を促進させる発見が近年相次いでいます。今回紹介させていただく論文では、ハダカデバネズミに含まれる豊富なヒアルロン酸を、他の動物種のマウスに発現させることで、老化の抑制や寿命の延伸に成功したことが報告されています。

これまで Andrei Seluanov と Vera Gorbunova らの研究グループは、高分子のヒアルロン酸 (HMM-HA; high-molecular-mass hyaluronic acid) が、ハダカデバネズミで多く存在することを明らかにしています (Tian et al., *Nature*, 2013) 。HMM-HA はガン化耐性、老化耐性に寄与し、ハダカデバネズミの長寿に関係しているとされてきましたが、他動物種への効果は明らかにされていませんでした。今回筆者らは、ハダカデバネズミの HMW-HA 合成の役割を担うヒアルロン酸合成酵素 2 遺伝子 (*nmrHas2*; naked mole-rat hyaluronic acid synthase 2 gene) を過剰発現させたトランスジェニックマウスを作製し、老化や寿命に関する解析を行いました。*nmrHas2* マウスは、複数の組織でヒアルロン酸レベルが増加しており、ガン発

生率の抑制に加え、50%生存期間が4.4%、最大寿命が12.2%延長していることが確認されました。さらに *nmrHas2* マウスは、生体内での抗老化作用も示唆されており、免疫細胞の活性化、酸化ストレスからの保護、加齢に伴う腸管バリア機能の改善などを介して、複数組織での炎症が抑えられていることが確認されました。また、若いマウスと老齢マウスの小腸トランスクリプトーム解析でも、*nmrHas2* マウスのトランスクリプトームは若い状態にシフトしていることが明らかとされました。

このように今回の論文は、これまでハダカデバネズミで得られた HMW-HA に関する知見を活かした、他動物種への応用を試みた研究成果であり、HMW-HA のヒト老化への効果検証など、今後の研究の進展が待たれます。

(文責：多田敬典)