

**【目的】**脊椎動物の個体を構成する細胞数はマウスでは約 300 億個、ゾウでは 3,000 兆個と大きく異なる。一般的に、細胞分裂に伴う DNA 複製回数が多ければ複製エラーは蓄積し、また個体の成長後も、外的ストレスや老化による DNA の変異や損傷の蓄積は増大することから、細胞のがん化は個体の細胞数と正の相関を示すと考えられる。しかし、ゾウ、クジラやサメといった巨大な体躯の（細胞数の多い）生物におけるがん発症率は低く、寿命も長い傾向にある。これは現在の生物学においても未解明の Peto のパラドクス (Peto *et al.*, 1975) として知られている。そこで著者はパラドクスの分子背景の解明を目的とし、体躯の違う生物種間の遺伝情報を精査・比較し、遺伝子の守護神であるがん抑制因子 p53 ファミリーとその周辺因子群の遺伝子重複や特異的スプライシングバリエーションを同定する。同定した遺伝子について培養細胞での強制発現や発現阻害をおこない、細胞老化やアポトーシスの活性化を調べることで、がん抑制機構の原理の解明を目指した。

**【方法】**本研究では、体躯が大きく寿命が長い脊椎動物として、アフリカサバンナゾウ（以下、アフリカゾウ）、軟骨魚類であるイヌザメ、トラザメの初代繊維芽細胞、及び比較対象とする体が小さく寿命が短い脊椎動物として一般的に研究で用いられる B6 マウスの初代繊維芽細胞を用いることを計画した。まずは、軟骨魚類に属するトラザメ、イヌザメの培養細胞の確立とゲノム情報の整備を、さらに、アフリカゾウの培養細胞の入手、ゲノム情報の整備のため、既存の Ref-seq を新たなゲノムバージョンに対して適応させた。既存の遺伝子モデルには見出されていない新規遺伝子モデルを構築するため、*de novo* 遺伝子モデル予測アルゴリズムである Helixer を用いて、新規遺伝子モデルの予測を実行した。さらに、アフリカゾウの培養細胞の Epigenetic landscape を調べるため、培養細胞を用いて ATAC-seq をおこない、エンハンサーやプロモーターの網羅的解析を行った。また、DNA 損傷時におけるアフリカゾウの培養細胞のエピジェネティック動態を調べるため、アフリカゾウの培養細胞を UV 照射することで DNA 損傷を引き起こし、ATAC-seq を行った。

**【結果】**トラザメ胚及びイヌザメ胚に由来する初代培養細胞を確立、さらに 6 ヶ月以上も継続培養が可能である条件を確立した (図 a~d)。アフリカゾウの培養細胞は、理化学研究所 CELL BANK から入手、さらにアフリカゾウの高度に整備されたゲノム配列を Earth Biogenome Project から入手した。新たに入手したゲノム情報に対して、既存の遺伝子モデルの再配置と、既存のゲノム DNA の情報には欠失していたと考えられる 80 の重複遺伝子候補を見出した。また、*de novo* 遺伝子モデル予測アルゴリズムを用いて、未同定の遺伝子モデル予測を行ったところ、これまでの遺伝子モデルには存在しなかった 7,619 の未同定遺伝子が見出された。またアフリカゾウの ATAC-seq からは、培養細胞におけるエンハンサーとプロモーターといった基盤となる情報を得ることができた (図 d, e)。

サメ類の培養細胞の確立・アフリカゾウの未同定遺伝子の予測と培養細胞から得られた ACRs

