

## 細胞外メッセンジャーRNAの機能に関する新しい発見

### ■ ポイント ■

- ・ 細胞外に存在するメッセンジャーRNA (mRNA)の一部は、mRNA 受容体タンパク質を発現するナチュラルキラー細胞(NK細胞)によって細胞内に取り込まれ、機能をもつことを明らかにした。

### ■ 概要 ■

信州大学先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所 平塚佐千枝 教授らの研究グループは、細胞外に存在するメッセンジャーRNA (mRNA)のうち、特定の配列をもつものが、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)の表面の受容体に結合して核内に取り込まれることと、その mRNA の取り込みにより、細胞の遊走活性・インターフェロン $\gamma$ 産生能の向上などを引き起こすことを新たに見出した。さらに mRNA を取り込んだNK細胞は、動物実験において、がん転移を抑制する効果を示した。

なお、この研究の詳細は、2021年6月16日にシュプリンガー・ネイチャー社の学術誌 *Nature Communications* にオンライン掲載された。

\_\_\_\_\_は【用語の説明】参照

### ■ 研究の背景 ■

近年、医療技術の高まりにより、がん治療の成績は向上しつつある。しかし、がん転移を効果的に予防することはいまだに困難であるため、新たな治療法の開発が求められている。がん転移は、体内で生じたがん細胞が、別の臓器へと転移し、転移先の臓器で再び増殖することによって成立する。その過程は、さまざまな反応が同時多発的に起こるといって非常に複雑なものであり、現状では基礎的な知見が足りているとはいえない状況である。

がん転移においては、がん細胞が周囲の組織に浸潤するなど、がん細胞自身がいわゆる‘悪性度’を高めるような性質の変化を引き起こすことも重要であるが、それと同時に、転移先の臓器でも転移してくるがん細胞を受け入れるような状態であることも重要なファクターであることが分かっている。したがって、がん転移予防には、がん細胞に直接働きかけるだけでなく、転移先の臓器にも働きかけるアプローチが有効と考えられており、そのための基礎研究が進められている。

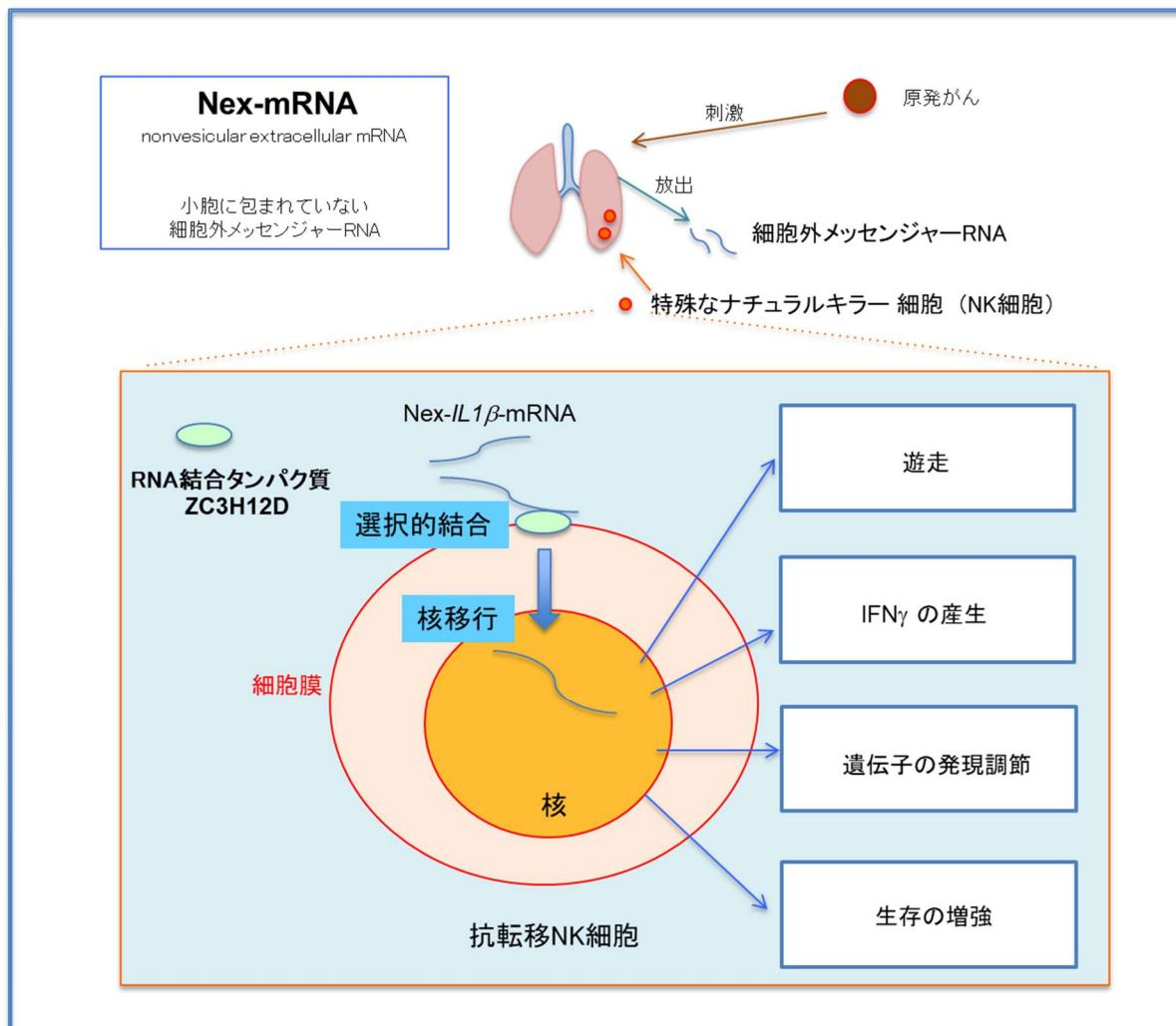
### ■ 研究の経緯 ■

これまで 平塚佐千枝 教授の研究チームでは、がん転移モデルマウスを用いた研究を行い、肺転移における免疫担当細胞および肺血管内皮細胞の役割について基礎研究を行ってきた。一連の研究結果から、担がん状態(皮下にがんを移植して原発巣を持ったマウス)では、がん組織より刺激を受けた一部のNK細胞が、肝臓から肺へと移動することが明らかとなった。さらに、この細胞は肺ではがん転移を抑制する機能を持つことが明らかとなったため、これらの細胞を「抗転移細胞」と名付けたが、その分子

メカニズムに関しては全く分からなかった。そのため、抗転移細胞の活性化機構を明らかにするための研究を行うこととした。本研究は、独立行政法人 日本学術振興会 基盤研究(B)「臓器間相互作用による抗転移細胞の解明」(2019～2021 年度)研究代表 平塚佐千枝(信州大学)による支援を受けて行ったものである。

## ■ 研究の内容 ■

mRNA は、細胞内に存在し、タンパク質を合成する設計図である。これまで、mRNA は、細胞外に存在するのか、存在するとすれば、タンパク質を作る以外の働きがあるのかは不明であった。本研究では、はじめに培養がん細胞および組織培養液に mRNA が存在することを示した。それと同時に、マウスから単離した抗転移細胞が mRNA を細胞内に取り込むことを明らかにした。この mRNA の取り込みは、細胞表面に存在する ZC3H12D タンパク質の働きによるものであった。ZC3H12D タンパク質は RNA の中でも、特に AU リッチ領域といわれる特定の部分と強く結合した。また取り込まれた RNA は細胞核まで運ばれていることが分かった。マウス抗転移細胞は、RNA を取り込ませたことにより、死ににくい遺伝子の発現上昇のほか、細胞の遊走能活性化、インターフェロン $\gamma$  産生が見られた。さらに RNA を取り込ませた抗転移細胞をマウスに注入したところ、がん転移を抑制することが分かった。以上のことから、一部の mRNA は細胞に取り込まれ、核まで運ばれることと、それによりがん転移を抑制する可能性があることが示された。(図参照)



■ 論文情報 ■

題 目 : **Extracellular mRNA transported to the nucleus exerts translation-independent function**

著 者 : Takeshi Tomita, Masayoshi Kato, Taishi Mishima, Yuta Matsunaga, Hideki Sanjo, Ken-ichi Ito, Kentaro Minagawa, Toshimitsu Matsui, Hiroyuki Oikawa, Satoshi Takahashi, Toshifumi Takao, Noriki Iwai, Takashi Mino, Osamu Takeuchi, Yoshiro Maru, Sachie Hiratsuka

掲載誌 : Nature Communications

D O I : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23969-1>

■ 本件問い合わせ先 ■

研究内容に関する問い合わせ先

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 平塚 佐千枝

Tel&Fax: 0263-37-3296

報道に関する問い合わせ先

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax:0263-37-2188

## 【用語の説明】

### ◆メッセンジャーRNA

DNA から転写された RNA。mRNA と表記される。mRNA はリボソームで翻訳され、遺伝情報に基づいたタンパク質合成がなされる。

### ◆ナチュラルキラー細胞

自然免疫の主要因子として働く細胞傷害性リンパ球の 1 種であり、特に腫瘍細胞やウイルス感染細胞の拒絶に重要である。細胞を殺すのに T 細胞とは異なり事前に感作させておく必要がないということから、生まれつき (natural) の細胞傷害性細胞 (killer cell) という意味で名付けられた。

### ◆インターフェロン $\gamma$

病原体 (特にウイルス) や腫瘍細胞などの異物の侵入に反応して細胞が分泌する蛋白質の一種。ウイルス増殖の阻止や細胞増殖の抑制、免疫系および炎症の調節などの働きをする。