



癌細胞外小胞に内包される癌特徴的RNA修飾の 同定とその病的意義の解明

薬学研究科 再生適応学分野

講師 神宮司 健太郎

Researchmap https://researchmap.jp/_kj

研究の概要

本研究は、「癌細胞が放出する細胞外小胞 (EV) に含まれる RNA が、単なる情報の運び手ではなく、その「化学的な修飾」によって周囲の環境や免疫の働きを変えているのではないか」という発想から始まりました。これまで、細胞の中で起こる RNA 修飾の異常が癌に関係することは知られていましたが、EV 中の RNA がどのように修飾され、どんな役割を果たすのかは分かっていませんでした。そこで私たちは、独自に開発した超高感度の分析技術を用い、EV 内の RNA 修飾を網羅的に解析することに成功しました。その結果、大腸癌由来の EV には、m⁶A という修飾が少ない特定の RNA 断片 (5'-half-tRNA GlyGCC) が多く含まれていることを発見しました。さらに、この RNA 断片が免疫細胞の一種であるマクロファージに取り込まれると、免疫受容体 TLR8 を刺激し、炎症を引き起こす物質 (TNF- α や IL-6 など) の分泌を促して、癌の増殖を助けることがわかりました。

研究の背景と結果

RNA は細胞の働きを調整する重要な分子で、その化学的な「修飾」が増減することが、癌の進行や免疫応答に影響することが知られています。しかしこれまでの研究は、RNA 修飾に関わる酵素の発現解析が中心で、RNA そのものの修飾が腫瘍進展にどう影響するかは十分に解明されていませんでした。

大腸癌は世界で3番目に発生例が多く、死亡原因としては2番目に位置する主要な癌です。その発症や進展には、腫瘍の周囲に存在する免疫細胞や炎症反応などの「腫瘍免疫微小環境」が大きく関与していることが知られています。特に全身性炎症は大腸癌患者の20~40%で予後不良因子とされており、癌の増殖や転移と深く関わっています。RNA 修飾のうち、m⁶A (N⁶-メチルアデノシン)、m⁵C (5-メチルシト

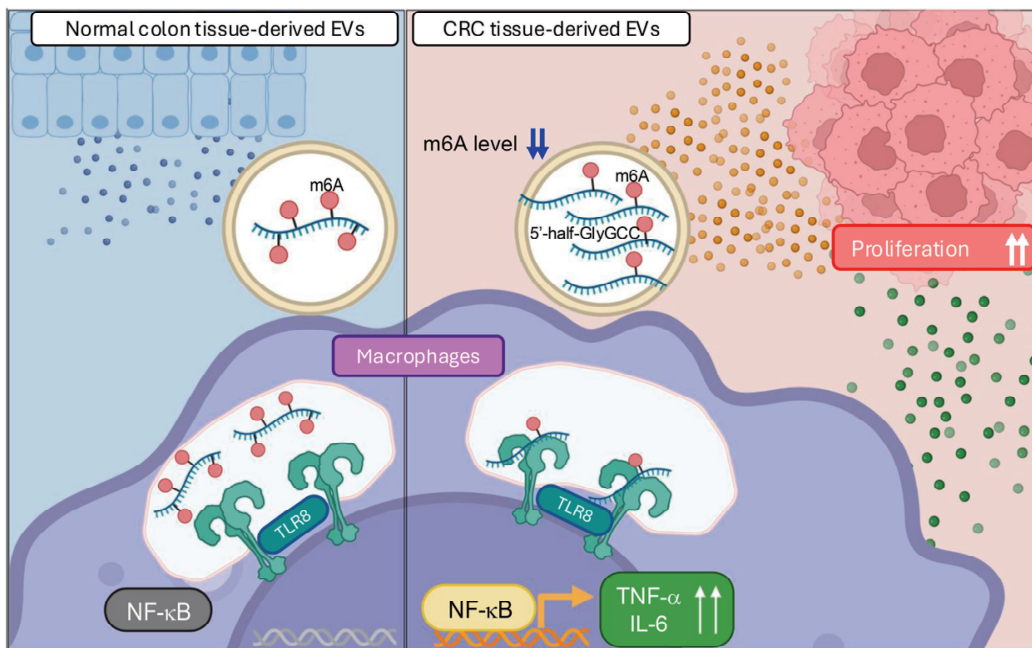
シン)、 Ψ (シュードウリジン) は哺乳類 RNA に多く見られ、これらは Toll 様受容体 (TLR) を介して宿主の RNA 認識反応を抑制する働きがあります。ウイルスや細菌 RNA では修飾が少ないことから、TLR は自己と非自己の RNA を修飾状態によって識別している可能性が示唆されています。

細胞外小胞 (EV) は、ほぼすべての細胞が作る小さな袋で、細胞間の情報伝達に重要です。癌由来 EV は免疫細胞や血管内皮、線維芽細胞などに作用し、腫瘍形成や転移を助けますが、EV 中の RNA 修飾の実態や意義はほとんどわかっていませんでした。

私たちは独自に開発した超高感度分析技術 (UHPLC-UniSpray-MS/MS) を用い、EV 内の RNA 修飾を網羅的に解析しました。その結果、大腸がん由来 EV には、特定の RNA 断片 (5'-half-tRNA GlyGCC) が多く含まれており、この RNA 断片の m⁶A 修飾が低下していることを発見しました。この修飾の少ない RNA 断片は、免疫細胞の一種であるマクロファージに取り込まれると、TLR8 という受容体を刺激し、炎症性サイトカイン (TNF- α や IL-6) の分泌を増やして腫瘍微小環境を変化させ、結果としてがん細胞の増殖を助けることが明らかになりました。これにより、癌細胞由来 EV 中の RNA 修飾は、単なる情報伝達ではなく、免疫細胞を介して腫瘍環境や進行を積極的に変える仕組みであることが示されました。

研究の意義と将来展望

本研究によって、癌細胞が放出する EV 中の RNA 修飾が、免疫応答を変化させ腫瘍の進行を促すという新たな仕組みを明らかにしました。これは、EV が単に RNA を運ぶだけでなく、RNA 修飾という化学的特徴を介して生理機能を制御することを示した重要な成果です。今後、この知見を基に、EV 中 RNA 修飾を利用した癌の早期診断マーカーや、修飾制御を標的とした新たな免疫療法の開発が期待されます。



特許 PCT/JP2024/032332、特願2023-147093

論文 Monoe, Yuya; Jingushi, Kentaro; Taniguchi, Kohei et al. Cancer-specific RNA modifications in tumour-derived extracellular vesicles promote tumour growth. *J Extracell Vesicles*. 2025, 14, e70083. doi: 10.1002/jev2.70083
Kogaki, Takahiro; Ohshio, Ikumi; Ura, Hasumi et al. Development of a highly sensitive method for the quantitative analysis of modified nucleosides using UHPLC-UniSpray-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2021, 197, 113943. doi: 10.1016/j.jpba.2021.113943
Jingushi, Kentaro; Uemura, Motohide; Ohnishi, Naomi et al. Extracellular vesicles isolated from human renal cell carcinoma tissues disrupt vascular endothelial cell morphology via azurocidin. *Int J Cancer*. 2018, 142, 607-617. doi: 10.1002/ijc.31080

参考URL

キーワード 細胞外小胞、癌、RNA 修飾