

2025 年 1 月 29 日

東京科学大学

大阪大学

細胞間の mRNA 移動が 多能性幹細胞の運命をリプログラムすることを発見 ー新たな細胞間コミュニケーションの仕組みにもとづいた 細胞運命制御技術の開発に期待ー

【ポイント】

- ヒト iPS/ES 細胞とマウス ES 細胞の共培養により、さまざまな種類のメッセンジャーRNA（mRNA）が細胞間で移動する現象を発見。
- 細胞同士が直接接触した際に生じるマウス ES 細胞からヒト iPS/ES 細胞への mRNA の移動が、ヒト細胞をより未分化なナイーブ型へリプログラムすることを発見。
- 特定の転写因子をコードする mRNA の移動がこのリプログラミングに必須であることを実証。
- 細胞集団が周囲の環境とどのように協調・共生するのかを示す新しい細胞間コミュニケーションの仕組みとして、生物学的現象の理解が促進されると期待。
- 人工的な遺伝子導入や化学物質を使わない新しい細胞運命制御技術の開発につながると期待。

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）* 総合研究院 ヒト生物学研究ユニットの武部貴則教授（兼 大阪大学大学院医学系研究科／大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（WPI-PRIME）教授）の研究チームは、大阪大学 大学院医学系研究科の米山鷹介講師（東京科学大学 総合研究院 ヒト生物学研究ユニット 非常勤講師）らとの共同研究により、iPS 細胞などの**多能性幹細胞**（用語 1）を用いた実験で、さまざまな遺伝子をコードする **mRNA（メッセンジャーRNA**（用語 2））が細胞間を移動する現象を発見しました。また、この移動した mRNA が受け取った細胞に影響を与え、その運命を転換させることも明らかにしました。

mRNA は、細胞の状態を決定する上で遺伝情報を担う極めて重要な生体分子です。近年、哺乳類において異なる種類の細胞間で mRNA が移動する現象が報告されていますが、移動した mRNA が受け取った細胞に対して生物学的に意味のある影響を与えるかどうかは未解明でした。

本研究では、ヒトとマウスの多能性幹細胞を直接接触させた共培養実験を通じて、

* 2024 年 10 月 1 日に東京医科歯科大学と東京工業大学が統合し、東京科学大学（Science Tokyo）となりました。

配信先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会、大阪科学・大学記者クラブ

マウス由来の mRNA がヒト細胞内に移動する現象を発見しました。この mRNA 移動は、ヒトとマウスの細胞間で形成される膜突起（**トンネルナノチューブ構造**（用語 3））によって媒介されることが確認されました。また、移動したマウスの mRNA には、TFCP2L1、KLF4 や TFAP2C などの**転写因子**（用語 4）をコードするものが含まれており、これらの因子がヒト多能性幹細胞をより**未分化な状態**（用語 5）へリプログラムすることが判明しました。

本研究は、生体内で起こる複雑な細胞間コミュニケーションの解明に新たな視点を提供するだけでなく、iPS 細胞等の作製におけるより安全な細胞**リプログラミング**（用語 6）技術の開発につながる可能性があります。

本成果は、1 月 22 日（現地時間）付けで「*Proceedings of the National Academy of Sciences*」誌に掲載されました。また本論文は、*PNAS: Vol 122, No 4* のカバーアート（論文雑誌の表紙絵）として採用されました。

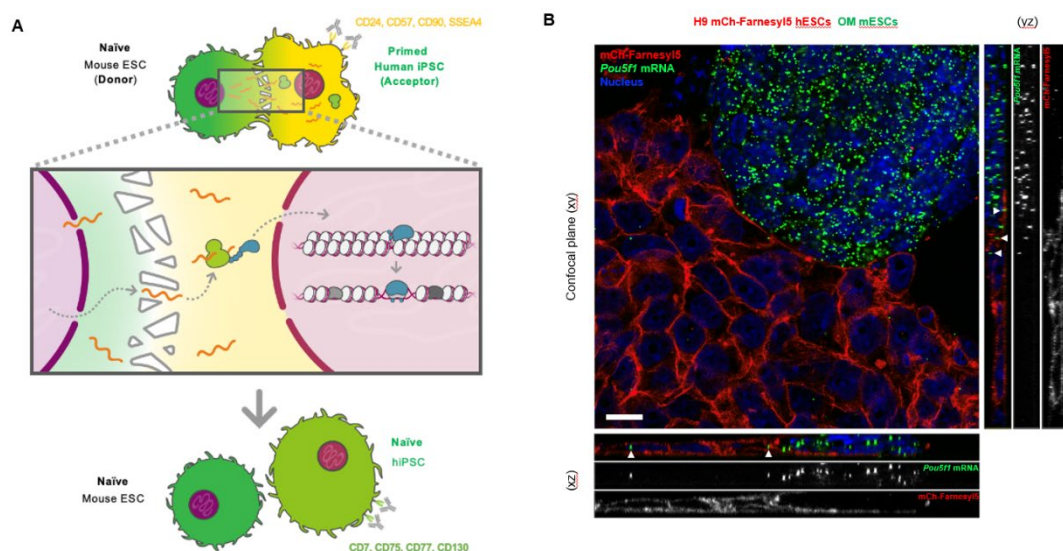


図 A. 本研究成果の概要（イラストは、小高明日香氏の制作）。B. 赤色（細胞膜）で標識したヒト ES 細胞と、緑色で標識したマウス ES 細胞由来の mRNA（Oct4）の染色像。下端・左端の矢頭は、断面図においてマウス由来の mRNA がヒト細胞内に存在することを示す。

●背景

細胞間における情報伝達は、さまざまな生命現象において重要な役割を果たしています。近年、この情報伝達を担う物質として RNA が注目を集めています。例えば、細胞が分泌する小胞（細胞外小胞）を介して RNA が細胞から細胞へと輸送され、特定の遺伝子の発現量を調節することが知られています。一方で、RNA の細胞間移動には、細胞外小胞を介さない機構も存在することが、ごく最近報告され始めました。

具体的には、細胞同士が接触している際に細胞間で管状の接続構造が形成され、これを通じてタンパク質をコードするメッセンジャーRNA (mRNA) が移動する可能性が議論されています。しかし、このような mRNA の細胞間移動に関する現象は、哺乳類における研究ではほとんど記述がありません。また、異なる種類の細胞から送られてきた mRNA が受け取り側の細胞に与える影響については、いまだ解明されていませんでした。

本研究では、ヒトとマウスの多能性幹細胞を共培養する実験を行う中で、予期せず mRNA が両細胞間で移動している現象を発見しました。この発見をきっかけに、mRNA の細胞間移動の実態と、それが細胞の運命に及ぼす役割について検証を試みました。

●研究成果

多能性幹細胞である ES 細胞や iPS 細胞は、その発生分化の進行度合いに応じて**ナイーブ型**（用語 7）と**プライム型**（用語 8）に分類されます。マウスの ES 細胞は着床前の初期胚に相当するナイーブ型であるのに対し、一般的に研究に用いられているヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞は、より分化が進んだ着床後胚に相当するプライム型であることが知られています。ナイーブ型とプライム型の多能性は、それぞれ異なる遺伝子ネットワークによって維持されており、適切な培養条件が必要です。そのため、プライム型のヒト多能性幹細胞をマウス ES 細胞用の培地で培養すると、多能性が速やかに失われます。しかし、本研究では、マウス ES 細胞と直接接触する形で共培養することで、プライム型のヒト多能性幹細胞がマウス ES 細胞用の培地にも適応し、維持されることを発見しました。

ヒトとマウスの細胞を共培養する実験系では、わずかな塩基配列の違いによって細胞自身が持つ mRNA と、他の細胞から移動してきた mRNA を区別することが可能です。この実験系を用いて RNA イメージング解析やマウス特異的な遺伝子発現解析を行った結果、共培養中にマウス ES 細胞由来の mRNA がヒト多能性幹細胞内に移動していることが観測されました。さらに、この移動した mRNA を網羅的に解析した結果、転写や翻訳、ストレス応答などに関連するさまざまな分子をコードする mRNA がマウス細胞からヒト細胞へと転送されることが明らかになりました。加えて、この mRNA の移動は、細胞間の直接的な接触が失われると減少し、マウス細胞とヒト細胞の間に形成されるトンネル状の膜伸長構造（トンネルナノチューブ構造）を介して行われることが分かりました。

次に、マウス ES 細胞から転送される mRNA の中に、多能性を維持するために必須な転写因子をコードするものが含まれていることを受けて、共培養後のヒト多能性幹細胞の形質変化を解析しました。その結果、マウス ES 細胞由来の mRNA を受け取ったヒト多能性幹細胞が、プライム型からナイーブ型へと状態変化することを見出しました。さらに、マウス特異的な転写因子をコードする mRNA を標的とした機能喪失実験を実

施したところ、マウス ES 細胞由来の TFCP2L1、TFAP2C、KLF4 といった転写因子をコードする mRNA が、ヒト多能性幹細胞のナイーブ型転換に不可欠であることを立証しました。

本研究を通じて、異なる哺乳類の多能性幹細胞間で移動する mRNA が、単なる移動現象にとどまらず、細胞の運命転換を引き起こす、生物学的に重要な影響を持つことが明らかになりました。

●社会的インパクト

本研究は、多細胞で構成されるさまざまな生命現象において、細胞同士が協力または競合するプロセスで、一方の細胞から別の細胞へ mRNA が転送される可能性を強く裏付けるものです。また、移動する mRNA は、提供する側の細胞の遺伝情報のコピーとして機能し、受け取った細胞の運命や形質に大きな変化をもたらすことを示唆しています。このように、本研究の成果は、細胞間コミュニケーションの概念を刷新する新たな原理基盤となり得ます。

さらに、再生医療などの分野で重要な細胞リプログラミング技術への応用可能性を広げることも期待されます。従来の細胞リプログラミング技術は、遺伝子の導入や化学物質の使用を伴うため、安全性や効率性に課題がありました。一方、今回発見された mRNA の移動を利用する方法は、遺伝子改変や化学物質を必要とせず、細胞を安全かつ効率的にリプログラムする新しい手法への発展が期待されます。

●今後の展開

本研究では、ヒトとマウスの多能性幹細胞の間で生じる mRNA の移動に着目しました。しかし、生理的条件や生体内においても同様の mRNA の細胞間移動が発生しているのか、さらに、局所的な細胞間コミュニケーションの破綻によって引き起こされるがんなどの疾患の発生や進行に mRNA 細胞間移動が関与している可能性については、まだ解明されていません。これらの課題を明らかにするため、本研究成果を基盤として、学術研究をさらに発展させていきます。

また、従来の技術とは異なる仕組みで細胞運命を操作することができる新たな細胞リプログラミング手法の構築を目指し、技術開発を進めていきます。この新技術は、目的の細胞状態をより安全かつ効率的に誘導する可能性を秘めており、再生医療や創薬分野での応用が期待されます。

●付記

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題）「細胞間 RNA 転送によるゲノム・エピゲノム編集技術の創生」

(JP22bm1123009)、AMED 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) (JP21gm1210012)、AMED 肝炎等克服実用化事業・再生医療実現拠点ネットワークプログラム (JP18fk0210037, JP18bm0704025, JP21bm0404045, JP21fk0210060)、JST ムーンショットプログラム (JPMJMS2033-12, JPMJMS2022-10)、JSPS 科研費 (JP18H02800, 19K22416)、東京医科歯科大学若手研究者奨励賞などの支援を受けて実施されました。

【用語説明】

- (1) **多能性幹細胞**：自身と同じ性質の細胞を作り出す能力を持つと同時に、体を構成するさまざまな細胞に分化する能力を持つ細胞。この性質を永続的に維持できると考えており、その由来によって初期胚から作製される胚性幹細胞 (ES 細胞) や、皮膚や血液などの体細胞を初期化することで作製される人工多能性幹細胞 (iPS) 細胞が知られる。
- (2) **mRNA (メッセンジャーRNA)**：細胞内で DNA の情報をもとにタンパク質を作る指示を運ぶ分子。
- (3) **トンネルナノチューブ**：細胞膜から突出する長くて細い管状の構造であり、異なる細胞間を接続する。トンネルナノチューブを介して、RNA のほか、タンパク質やミトコンドリアなどの細胞内小器官、カルシウムイオンなどが細胞間で移動することが報告されている。
- (4) **転写因子**：DNA から RNA を作る過程 (転写) を調節するタンパク質。
- (5) **未分化な状態**：幹細胞が分化する前の、さまざまな細胞に分化する能力を持つ状態。
- (6) **リプログラミング**：細胞を特定の状態に戻す、または別の状態に変える技術。
- (7) **ナイーブ型**：着床前の初期胚 (着床前エピブラスト) でみられる多能性に近い状態。
- (8) **プライム型**：着床後の初期胚 (着床後エピブラスト) でみられる多能性に近い状態。ナイーブ型よりも発生ステージが進んだ状態として、ナイーブ型とは明確に区別される。

【論文情報】

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences*

論文タイトル：Intercellular mRNA transfer alters the human pluripotent stem cell state

著者：Yosuke Yoneyama, Ran-Ran Zhang, Mari Maezawa, Hideki Masaki, Masaki Kimura, Yuqi Cai, Mike Adam, Sreeja Parameswaran, Naoaki Mizuno, Joydeep Bhadury, So Maezawa, Hiroshi Ochiai, Hiromitsu Nakauchi, S. Steven Potter,

Matthew T. Weirauch and Takanori Takebe

DOI: 10.1073/pnas.2413351122

【研究者プロフィール】

武部 貴則（タケベ タカノリ）Takanori TAKEBE

東京科学大学 総合研究院 ヒト生物学研究ユニット 教授

研究分野：幹細胞生物学、再生医学

米山 鷹介（ヨネヤマ ヨウスケ）Yosuke YONEYAMA

大阪大学 大学院医学系研究科 講師

研究分野：分子生物学、幹細胞生物学

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東京科学大学 総合研究院 ヒト生物学研究ユニット 教授

武部 貴則

Email: ttakebe.ior@tmd.ac.jp

TEL: 03-5803-5795

FAX: 03-5803-4157

（報道取材申し込み先）

東京科学大学 総務企画部 広報課

申し込みフォーム: <https://forms.office.com/r/F3shqsN7zY>



Email: media@ml.tmd.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661

大阪大学 大学院医学系研究科 広報室

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（WPI-PRIME）

TEL: 06-6210-8314

Email: planning@prime.osaka-u.ac.jp