



がん細胞は“情報発信”を止めて過酷な環境を生き延びる

— ストレス顆粒が細胞外小胞分泌を制御 —

ハイライト

- がん細胞はストレス下で、情報カプセル（細胞外小胞：EV）の分泌をあえて止める
- 「ストレス顆粒」がその制御を担う仕組みを解明
- がん細胞が情報発信を絶って生き延びる新戦略を発見

がん細胞は、低酸素や栄養不足、免疫系による攻撃、抗がん剤・放射線治療といった過酷な環境の中でも生き延び、増殖を続けます。しかし、それらのストレスに適応する仕組みは十分に分かっていません。エクソソームをはじめとする細胞外小胞（Extracellular Vesicle：EV）⁽¹⁾は、細胞が放出する“情報カプセル”として知られ、がんにおいては、転移や免疫回避に関わるなど、生存環境を整える役割をもつことが知られていますが、ストレス環境下でどのように振る舞うのか不明でした。

愛知県がんセンター腫瘍制御学分野の小根山千歳分野長と董悦リサーチレジデント、神戸大学の片岡洋祐特命教授、名古屋大学の三城恵美特任講師、大阪大学の吉田卓也准教授、奥崎大介特任准教授らの研究グループは、酸化ストレスにさらされたがん細胞が、EVの分泌をあえて抑えるという予想外の現象を発見しました。

さらにその制御のカギを握るのが、ストレスを受けた細胞内に形成される「ストレス顆粒」⁽²⁾であることを明らかにしました。ストレス顆粒は、遺伝子の情報を伝えるRNAとタンパク質からなる構造体です。ストレス顆粒が一部のRNAを選択的に保護する“トリアージ”を行うことで、EV分泌に必要な遺伝子の働きが抑えられ、がん細胞の生存に有利となっていることが示されました。これらの結果は、がん細胞が単に機能低下しているのではなく、「情報発信を止める」という積極的な戦略によって厳しい環境を生き延びている可能性を示すものです。また、がんの組織においてストレス顆粒が形成される様子を、電子顕微鏡により世界で初めて捉えることにも成功しました。

本研究は、がん細胞が情報伝達と生存のバランスを取りながら適応する新たな戦略を明らかにするとともに、その仕組みを標的とした新しいがん治療法の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、米国科学アカデミー紀要（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America）に、2026年7月6日（米国東部時間）掲載されました。

研究の背景

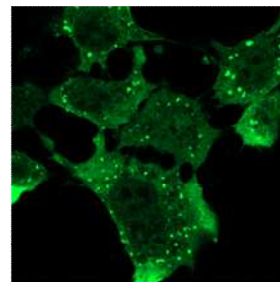
がん細胞は、低酸素や栄養不足、免疫系による攻撃、抗がん剤・放射線治療など、極めて厳しい環境にさらされています。それにもかかわらず、こうしたストレスに適応し、生き延びながら増殖を続けることが知られています。このような過酷な環境下での生存の仕組みを理解することは、新しいがん治療法の開発に直結する重要な課題です。

近年、「細胞外小胞 (Extracellular Vesicle: EV)」と呼ばれるナノサイズの粒子が注目されています。EV は、タンパク質や RNA などを細胞間で運搬する“情報カプセル”として働き、細胞同士のコミュニケーションを担うことが知られています。特にがんでは、EV が転移や免疫回避に関与することが示されており、がんの進展に深く関わると考えられています。一方で、がん細胞がストレス環境下で EV の分泌をどのように制御しているのか、その分子メカニズムは未解明のままでした。

さらに近年の研究から、RNA は単に遺伝情報を伝える役割にとどまらず、細胞の状態に応じて働きを変え、細胞内外のさまざまな現象を調整する重要な因子であることが分かってきました。ストレスを受けた細胞内では、「ストレス顆粒」と呼ばれる RNA とタンパク質の集合体が形成され、RNA の利用や運命を調節している可能性が指摘されています。しかし、このような細胞内の RNA 制御と、細胞外への情報伝達 (EV 分泌) がどのようにつながっているのかは、これまでほとんど明らかになっていませんでした。

研究内容と成果

今回、腫瘍制御学分野の小根山千歳分野長の研究グループは、がん細胞から放出される EV を発光させて高感度に測定できる独自のシステムを用い、化合物ライブラリーから EV 分泌を抑制する化合物を見出しました。さらに解析を進めたところ、当該化合物は細胞内で酸化ストレスを抑える転写因子 FOXO3a⁽³⁾ の機能を低下させることで、がん細胞内に活性酸素 (ROS)⁽⁴⁾ を蓄積させ持続的な酸化ストレスを引き起こしていました。これに対し、がん細胞は「ストレス顆粒」と呼ばれるタンパク質-RNA 集合体を形成することでストレスから生き延びようとしますが、正常細胞はがん細胞と比較してストレス顆粒が形成されにくいことがわかりました (図 1)。



G3BP : ストレス顆粒マーカー

図 1 酸化ストレスによりがん細胞内に形成されるストレス顆粒

さらに、ストレス顆粒が生存に有利となる RNA と不利となる RNA の選別 (RNA トリアージ) 装置として機能し、EV 分泌に必須な Rab27A⁽⁵⁾ mRNA を選択的に排除・分解することによって EV 分泌を抑制する新たな仕組みを発見しました。この機構の作動には化合物自体が必要なのではなく、がん組織に一般的な低栄養条件に伴う酸化ストレスによって起こり得ることも確認されました。驚くべきことに、強制的に Rab27A を発現させ、酸化ストレス下のがん細胞に EV を分泌させると、がん細胞の増殖が抑制されました。つまり、がん細胞はストレス環境下ではあえて EV による周囲

との情報交換を一時的に止めることで、自らの生存を優先していることが明らかとなりました(図2)。さらに、膵がんや大腸がんなど26種のがんにおいて、ROSの抑制に関わる酵素とRab27Aの遺伝子発現に強い相関があることもわかり、酸化ストレス応答としてのEV制御が、様々ながんに共通する機構である可能性も示されました。

今回の研究は、愛知県がんセンター研究所腫瘍制御学分野(小根山千歳分野長、董悦リサーチレジデント、吉田孟史研究員、安達晴喜大学院生(研究当時名古屋市立大学大学院博士3年))神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科(片岡洋祐特命教授、前田光代非常勤講師、江口麻美特命技術員)、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(三城恵美特任講師)、大阪大学大学院薬学研究科(吉田卓也准教授)、大阪大学免疫学フロンティア研究センター(奥崎大介特任准教授)による共同研究として行われました。

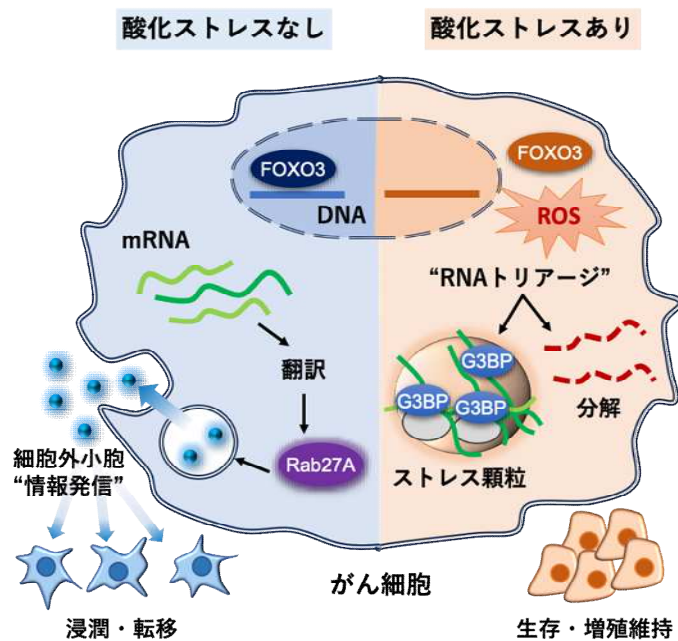


図2 ストレス下におけるがん進展のモデル
酸化ストレスによりFOXO3aが不活性化され、抗酸化酵素の発現が低下することで、細胞内の活性酸素(ROS)が増加します。増加したROSはストレス顆粒の形成を促し、“RNA トリアージ”によってRab27Aの量が減少し、細胞外小胞の分泌が低下します。このように、ストレス下のがん細胞は“情報発信”を抑えて、生存・増殖を維持すると考えられます。

今後の展望

今後は、ストレス顆粒形成-EV分泌抑制の経路に関わる様々な分子を標的とした新しいがん治療法の開発を目指します。ストレス顆粒の形成を阻害する薬剤やEV分泌を増加させる薬剤はその候補となる可能性が期待されます。抗がん治療から生き延びるためにストレス顆粒形成-EV分泌抑制を引き起こすがん細胞に対し、それを阻害する薬剤を用いることでがん細胞を撲滅する治療法の開発を目指します。

研究支援

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業さきがけ(JPMJPR17H2)およびCREST(JPMJCR17H4)の支援を受けて実施されました。また、解析の一部は、先端モデル動物支援プラットフォーム

(AdAMS; JP22H04922)、および先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS; JP22H04926) の技術支援のもとで実施しました。

用語解説

(1) 細胞外小胞 (EV) : 細胞から分泌される非常に小さな膜小胞。タンパク質やRNAを運搬し、細胞間情報伝達に関与する。

(2) ストレス顆粒 : 細胞がストレスを受けた際に細胞内に形成されるRNAとタンパク質の集合体。近年、RNAの運命制御に関わることが注目されている。

(3) FOXO3a : 酸化ストレスから細胞を守る抗酸化遺伝子群を制御する転写因子。

(4) 活性酸素 (ROS) : 細胞内で生じる反応性の高い酸素分子。ストレス環境などで増加し、細胞障害を引き起こす。

(5) Rab27A : EVの分泌に重要な役割を持つタンパク質。

掲載論文

【タイトル】

Stress granules as RNA triage hubs suppress extracellular vesicle secretion under oxidative stress in cancer

【著者】 (全員を記載)

Yue Dong, Takeshi Yoshida, Mitsuyo Maeda, Haruki Adachi, Asami Eguchi, Emi Mishiro-Sato, Daisuke Okuzaki, Yosky Kataoka, Takuya Yoshida & Chitose Oneyama* (*責任著者)

【掲載誌】 (省略不可)

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター 研究所 腫瘍制御学分野

(職名) 分野長

(氏名) 小根山 千歳

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 7030)

E-mail : coneyama@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

村上 海太郎

Tel : 052-762-6111 (内線 2521)

Fax : 052-764-2963

E-mail : acc_koho@aichi-cc.jp