



## mRNA 分解による免疫バランス維持の新機構を解明

秋田大学（学長：南谷佳弘）大学院医学系研究科微生物学講座/感染制御総合センター感染分子病態研究部門/秋田大学重点研究ラボ 海老原敬 教授・部門長の研究グループは、多施設による国際共同研究により、mRNA の分解によって免疫バランスが保たれる新たな仕組みを明らかにしました。

メッセンジャーRNA (mRNA) は、体の中でタンパク質を作るための設計図のようなもので、遺伝子 DNA から作られます。一部の mRNA は CNOT3 という分子を介して分解され、残った mRNA からタンパク質が作られます。免疫細胞の一種である自然リンパ球 (ILC) は、ウイルス・寄生虫・細菌などから体を守る働きを担っていますが、この mRNA 分解の仕組みがどのように関わるのかは分かっていませんでした。本研究では、CNOT3 が不要な遺伝子の情報を取り除くことで、特に寄生虫感染防御やアレルギーに関わる 2 型 ILC (ILC2) の働きを正しく保っていることが明らかになりました。

この研究成果は、国際総合科学誌『Journal Experimental Medicine』で 2026 年 5 月 12 日 (USA 東海岸時間) にオンライン公開されました。

### 研究のポイント

- ・2 型自然リンパ球(ILC2)の機能と性質が、mRNA 分解によって維持されることを世界で初めて解明
- ・CNOT3 を介した mRNA 分解は、ILC2 における 1 型・3 型様プログラムの発現を抑制している
- ・この制御により、アレルギー・炎症誘導および抗寄生虫防御機能が維持される
- ・本研究は免疫バランスを制御する新たな分子機構を示すもので、新しい治療法開発への応用が期待される

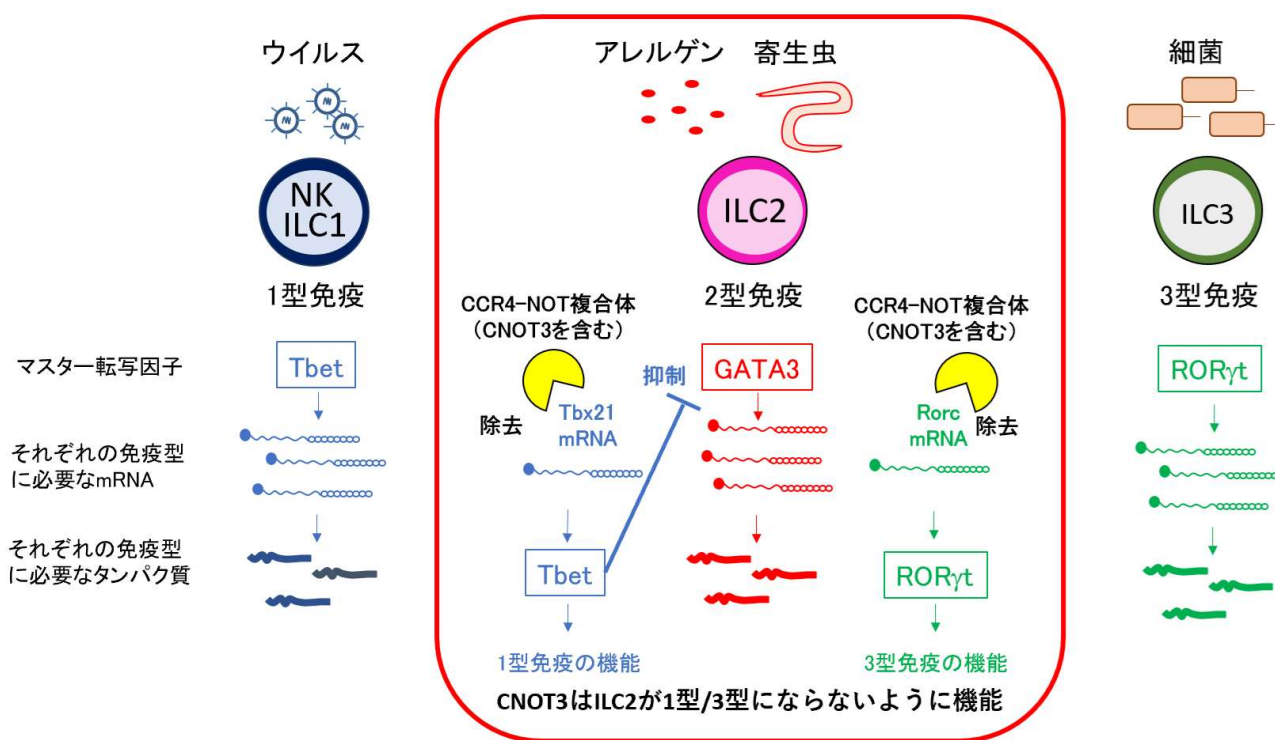


図 1 : mRNA 分解による新規免疫バランス維持機構

## ○ 研究の背景

ヒトの免疫には大きく3つの方向性があり、そのバランスによって「免疫体質」が決まります。ウイルス感染に対する1型免疫、寄生虫感染やアレルゲンに対する2型免疫、細菌感染に対する3型免疫です。例えば、アレルギー体質の人は、2型免疫が過剰に働いている状態と考えられます。このような免疫の方向性を決める重要な細胞の一つが、自然リンパ球 (ILC) です。ILCは機能に応じて、1型免疫を担うNK細胞・ILC1、2型免疫を担うILC2、3型免疫を担うILC3に分類されます。

それぞれのILCサブセットの性質は、「マスター転写因子」と呼ばれるタンパク質によって制御されています。TbetはNK細胞・ILC1、GATA-3はILC2、ROR $\gamma$ tはILC3を規定し、これらはDNAからmRNAを作り出し、各免疫に必要なタンパク質の産生を誘導します。一方で、作られたmRNAがすべてタンパク質になるわけではなく、一部は分解されることで発現が調節されます(図2)。このmRNA分解に関わるのがCNOT3を含むCCR4-NOT複合体です。しかし、これまでILCのサブセットの維持や免疫バランスの制御において、mRNA分解機構がどのような役割を果たしているかはよく分かっていませんでした。そこで本研究では、CNOT3を介したmRNA分解経路が、自然リンパ球を通じた免疫体質のバランス維持にどのように関与するのかを明らかにすることを目的としました。

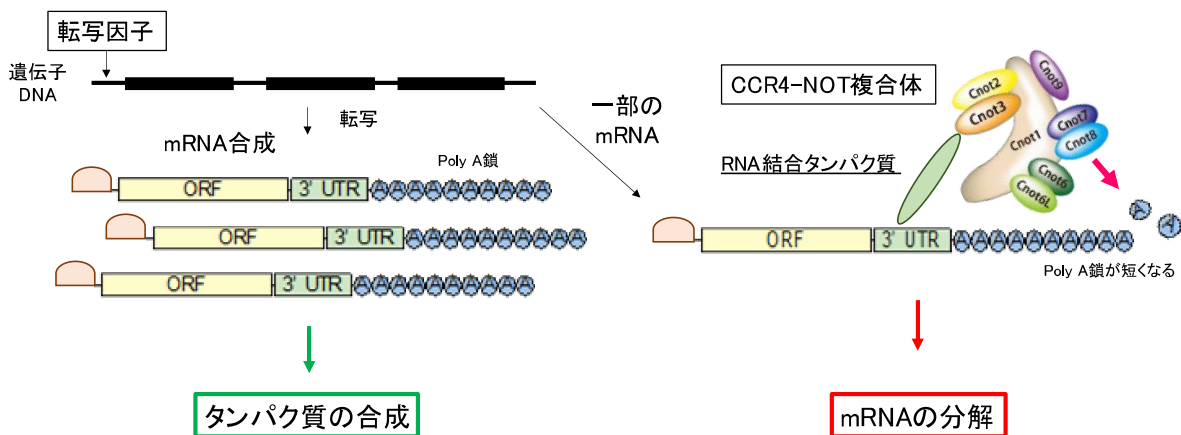


図2: CCR4-NOT 複合体による mRNA 分解経路: CNOT3 は CCR4-NOT 複合体の一部

## ○ 研究結果

私たちは、mRNA分解を担うCCR4-NOT複合体がILCサブセットでどのような役割を持つかを検討しました。CCR4-NOT複合体は複数のタンパク質からなるmRNA分解装置で、その中でもCNOT3は機能的に重要な構成因子です。まず、マウス各組織からILCを分離して解析したところ、特にIL-2、IL-7、IL-25、IL-33で刺激した消化管ILC2においてCnot3の発現が上昇しました。このことから、CNOT3は活性化ILC2で重要な役割を持つ可能性が示唆されました。

そこでCnot3欠損マウスを用いて解析したところ、CNOT3を欠損したILC2では、本来のILC2の特徴が失われ、TbetやROR $\gamma$ tを発現し、GATA-3が低下した異常な細胞が出現しました。機能的にも、IL-5やIL-13といったILC2サイトカインの産生は低下する一方で、グランザイムBやIL-22といったILC1・ILC3様の機能を獲得していました。この機序を解析すると、CNOT3欠損により上昇したTbetがGATA-3の発現を抑制し、ILC2機能の低下を引き起こすことが分かりました。さらに、CNOT3はRNA結合タンパク質であるRoquinおよびZFP36L1を介して、それぞれTbx21 mRNAおよびRorc mRNAを分解し、TbetおよびROR $\gamma$ tの発現を抑制していることが明らかになりました。

最後に生体での影響を評価したところ、ILC2でCnot3が欠損しているマウスではILC2機能低下により、アレルギー炎症は軽減する一方で、寄生虫感染に対する防御能は低下していました。

以上より、CNOT3を介したmRNA分解機構は、ILC2において1型および3型免疫プログラムを抑制し、ILC2の機能と性質を維持する上で重要であることが示されました。

## ○ 本研究の意義と今後の展開

これまで、ILCサブセットのバランスは、主に転写因子やサイトカインなどの液性因子によって制御されると考えられてきました。今回の研究により、マスター転写因子をコードするmRNAそのものが分解によって制御されていることが明らかになりました。

ILC はそれぞれ対応するヘルパーT 細胞を活性化し、免疫応答を増強します。すなわち、NK 細胞・ILC1 は Th1、ILC2 は Th2、ILC3 は Th17 応答を促進します。興味深いことに、ヘルパーT 細胞で CNOT3 を欠損させると、ILC と同様の変化が起これ、Th1 および Th17 分化が亢進しました。この結果は、CNOT3 が ILC だけでなく、ヘルパーT 細胞においても免疫バランスを制御していることを示しています。

Th1 はウイルス感染防御や抗腫瘍免疫に重要であり、Th17 は乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患などの病態に関与することが知られています。しかし、これらの疾患と、T-bet や ROR $\gamma$ t をコードする mRNA (Tbx21 や Rorc) の分解機構との関係は、まだ明らかになっていません (図 3)。本研究は、mRNA 分解という新しい制御層が免疫バランスに関与することを示しており、今後、感染症や自己免疫疾患の理解・制御につながる新たな研究展開が期待されます。

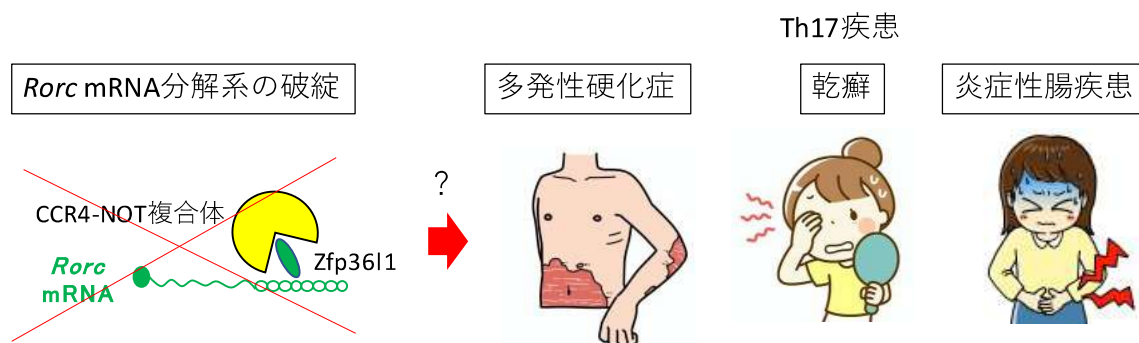


図 3 : Rorc mRNA 分解系と Th17 疾患との相関可能性

### ○共同研究

本研究は秋田大学大学院医学研究科 生体防御学講座、理化学研究所-IMS 免疫転写制御研究チーム、東京慈恵会医科大学 熱帯医学講座、京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 免疫制御分野 生田研究室、インスブルック大学、パスツール研究所、九州大学 生体防御医学研究所 システム免疫学統合研究センター粘膜防御学分野、九州大学大学院医学研究院 薬理学分野との共同研究です。

### ○ 原論文

Megumi Tatematsu, Shunsuke Takasuga, Akane Fuchimukai, Yuumi Kimura, Satoshi Ishii, Ichiro Taniuchi, Kenji Ishiwata, Koichi Ikuta, Veronika Sexl, Gérard Eberl, Shinichiro Sawa, Keiji Kuba, and Takashi Ebihara.\* CNOT3 supports ILC2 differentiation and function by destabilizing Tbx21 and Rorc transcripts. *J Exp Med*.

\* 責任著者

<https://doi.org/10.1084/jem.20250895>

### ○ 研究支援

日本学術振興会 (JSPS) 科研費、公益財団法人 武田科学振興財団、公益財団法人 内藤記念科学振興財団、公益財団法人安田記念医学財団、公益財団法人 小柳財団、Cooperative Research Project Program of the Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University、Multilayered Stress Diseases Science Tokyo JPMXP1323015483、秋田大学重点研究ラボ、株式会社ヤクルト

#### 【問い合わせ先】

秋田大学大学院医学系研究科・医学部 微生物学講座

教授 海老原 敬

(研究内容)

E-mail : tebihara@med.akita-u.ac.jp

(その他)

電話 : 018-884-6079