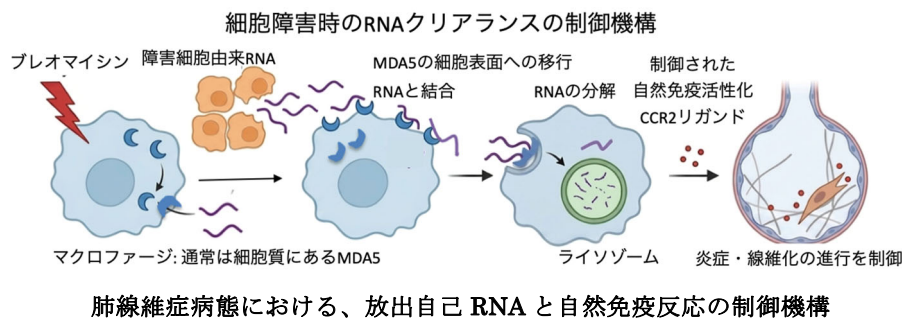


細胞外自己 RNA を除去することによる炎症・線維化の制御 ——ウイルス RNA センサーMDA5 が間質性肺炎（肺線維症）を制御する仕組み——

発表のポイント

- ◆細胞質のウイルス RNA センサーである MDA5（注 1）が細胞ストレスに伴って細胞表面へ移行し、細胞外の過剰自己 RNA を回収する受容体として間質性肺炎／肺線維症（注 2）病態を制御していることを明らかにしました。
- ◆間質性肺炎の病態において、細胞外の自己 RNA が起こす自然免疫応答と炎症・線維化の制御機構に着目した報告はこれまでありませんでした。
- ◆有効な治療薬に乏しく予後不良である間質性肺炎／肺線維症において、MDA5 を介した過剰自己 RNA の除去の促進や、下流炎症経路の制御が新しい治療戦略となることが期待されます。



概要

東京大学保健・健康推進本部 石井崇史助教と同大学大学院医学系研究科 鹿毛秀宣教授らの研究グループは、自然免疫受容体の1つで細胞内のウイルス RNA センサーとして知られる MDA5 が、細胞外の自己 RNA を回収・除去することで過剰な炎症を抑制し、間質性肺炎／肺線維症を軽減する保護的役割を果たしていることを、培養細胞およびマウスモデル等を用いて明らかにしました。

本研究では、肺障害時にマクロファージなどの免疫細胞の表面に MDA5 が移行し、障害に伴い細胞外に流出した自己 RNA を捕捉して細胞内ライソゾームへと輸送し、分解に至っていることを解明しました。MDA5 が欠損すると、自己 RNA が適切に処理されずに細胞内外に蓄積し、別の RNA センサーである TLR8（注 3）を活性化させ、マクロファージから炎症性物質（CCR2 リガンド、注 4）の産生を引き起こして肺線維症を悪化させました。

本成果は、いわば生体内の過剰な RNA 蓄積の掃除システムという生命事象を提示するものであり、難治性である間質性肺炎に対する画期的な新規治療戦略の確立へと貢献することが期待されます。

本研究成果は、英国夏時間 2026 年 10 月 5 日に EMBO Molecular Medicine に掲載されました。

発表内容

<研究の背景>

間質性肺炎は肺の間質領域に炎症が生じ、線維化の進行とともに呼吸機能が低下して呼吸不全をきたし、一般に有効な治療選択肢が限られる難治性疾患とされます。

生体がストレスや障害を受けると、損傷した細胞から DNA や RNA などの核酸成分が細胞外に放出されます。これらの細胞外核酸は、生体に対して危険を知らせるダメージ関連分子パターン (DAMPs, 注 5) として働きますが、長期間放置されると過剰な炎症反応を引き起こし、組織の線維化を進行させる可能性があります。一方で細胞外 RNA がどのように処理され、肺線維症病態を調節しているかについては不明でした。

<研究の内容>

本研究では、間質性肺炎患者肺の肺単一細胞 (シングルセル) RNA-seq データを再解析し、肺マクロファージ集団において、MDA5 (遺伝子名: *IFIH1*) が豊富に発現していることに着目しました。通常、MDA5 は細胞質に存在しますが、肺障害ストレス (ブレオマイシン投与) を受けたマクロファージでは MDA5 が細胞内から細胞表面へと移行しました【図 1】。

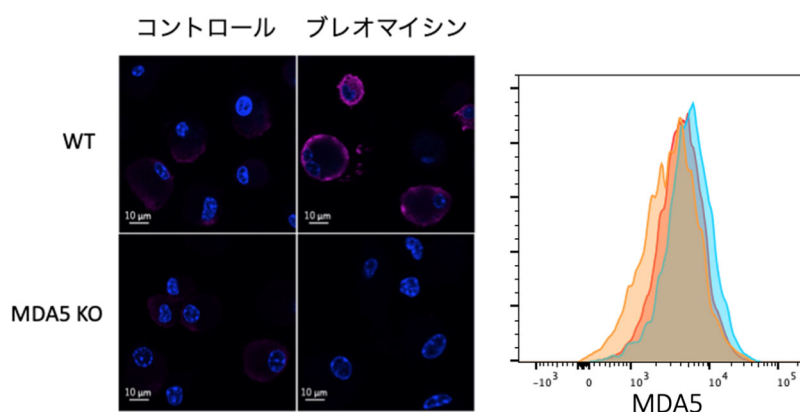


図 1: (左) プレオマイシン処理により、マウス骨髄マクロファージ細胞表面に MDA5 が発現する (MDA5: ピンク、核: 青)、(右) プレオマイシン処理により、U937 細胞でも細胞表面に MDA5 発現を認め、ゴルジ輸送阻害薬の BFA 処理で発現が抑制される (対照群: 赤 プレオマイシン群: 青 プレオマイシン+BFA 処理群: オレンジ 縦軸: 細胞の数 横軸: MDA5 の発現量)

さらに、野生型 (WT) マウスと MDA5 欠損もしくは MDA5 シグナルの下流因子である MAVS 欠損 (MDA5 KO, MAVS KO) マウスにブレオマイシンを投与し、肺線維症モデルの比較を行いました。その結果、MDA5 KO マウスでは、呼吸機能の悪化、肺組織におけるコラーゲン蓄積や線維化病変が観察され【図 2】、興味深いことに、この重症化は、従来の MDA5 活性化下流シグナルである MAVS 経路や I 型インターフェロン経路への依存は明らかでなく、新しい仕組みによるものと考えられました。また、ブレオマイシン投与後の MDA5 KO マウス肺では、線維化エリアにおいて RNA が細胞内外で蓄積している部位が認められました【図 3】。

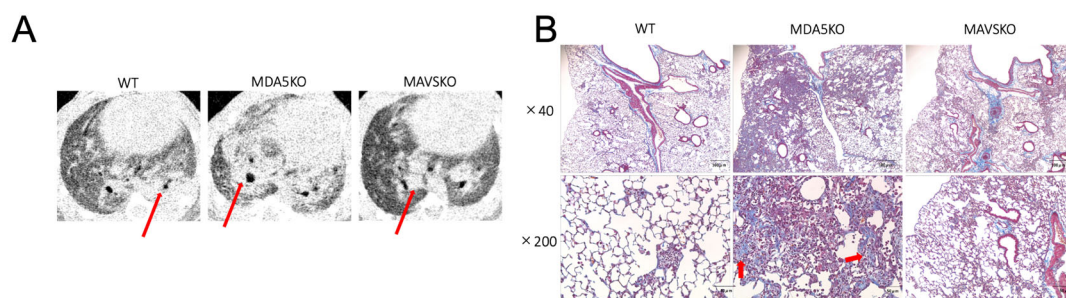


図 2: プレオマイシン投与により、MDA5 KO マウス肺では炎症、線維化が悪化する (A: 胸部 CT 画像 B: マッソン・トリクローム染色による肺組織の病理画像 (矢印: 線維化部位))

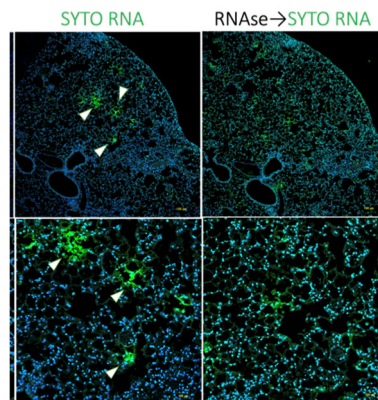


図 3：ブレオマイシン投与により、MDA5 KO マウス肺では RNA 染色が顕著になる領域が認められ（左）、RNase 処理によりシグナルが減弱することから細胞外領域の RNA 蓄積が示唆される（右）

次に自己 RNA と MDA5 の相互作用の解析を行いました。細胞表面に移行した MDA5 は、損傷した細胞から放出された細胞外自己 RNA を捕捉し【図 4】、細胞内ライソゾームへと輸送して分解を促すスカベンジャー受容体様の機能（注 6）を持つことが判明しました。また、肺組織由来の蛍光標識 RNA を用いて細胞内に取り込まれる外的 RNA 量の測定系を作成し、MDA5 発現が抑制された単球では細胞内に RNA が蓄積され、野生型でもライソゾーム阻害剤を添加すると細胞内 RNA 蓄積が増強することを示しました。

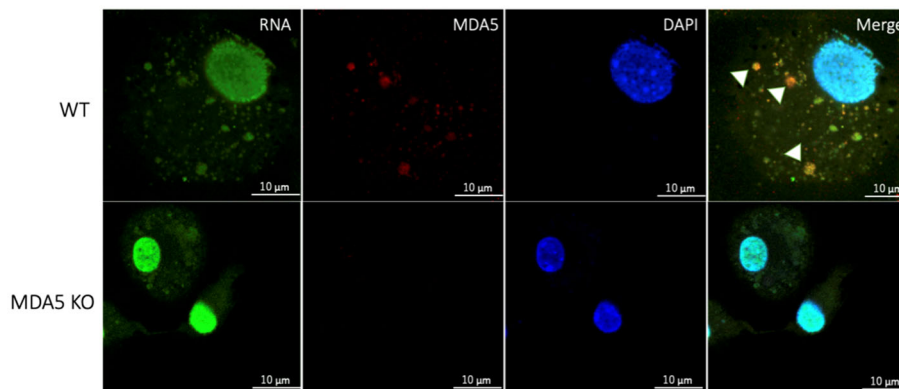


図 4：ブレオマイシン投与により、野生型の骨髄マクロファージ（上段）で認められる MDA5 の細胞表面での検出(赤)と RNA のシグナル(緑)が一致する (Merge 画像、矢頭)

この蓄積した自己 RNA が、別の RNA センサー TLR8 に認識されて活性化し、CCR2 リガンドを産生させて、肺の炎症と線維化を促進すること、実際に MDA5 KO マウスに対して CCR2 阻害剤を投与したところ、肺への免疫細胞の浸潤が抑制され、肺の線維化や呼吸機能の低下が改善されることを示しました【図 5】。

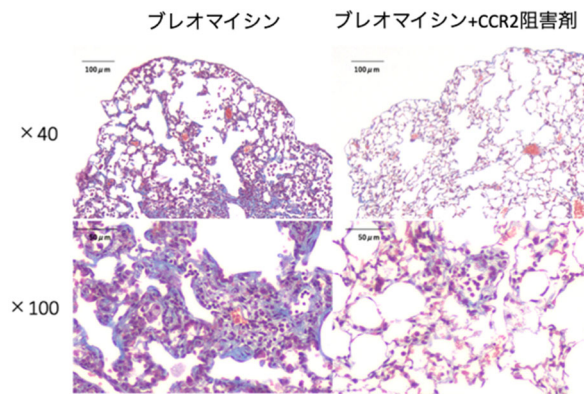


図 5 : プレオマイシン投与による MDA5 KO マウス肺の炎症・線維化の増悪は CCR2 阻害剤で改善する
(マッソン・トリクローム染色による肺組織の病理画像)

さらに間質性肺炎患者の肺シングルセル RNA-seq データなどの公共データベースを用いた検証から、ヒトの病変肺においても高い炎症・線維化活性を示すマクロファージが CCR2 リガンドの主要供給源となっていること、CCR2 リガンドの発現量が高い患者ほど長期生存率が低く、また *IFIH1* 発現が低い患者では呼吸機能が低下していることを明らかにしました。

<社会的意義・今後の展望>

本研究は、MDA5 が細胞ストレス下において、細胞外に流出した過剰な自己 RNA を制御して過剰な炎症を防ぐという新しい機能を持つことを明らかにしました。間質性肺炎における自己 RNA のクリアランス不全と TLR8 の活性化による過剰な炎症回路という新しい病態概念が提示されました【図 6】。

MDA5 は難治性間質性肺炎を起こす抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎の自己抗原として知られています。今後は、多様な間質性肺炎の病型の中で、自己 RNA 蓄積をバイオマーカーとした治療の展開、また RNA クリアランス活性を人為的に強化する治療薬の探索や下流のシグナル経路の阻害剤の開発を進めることで、新しい間質性肺炎の治療薬の創出に繋がることが期待されます。

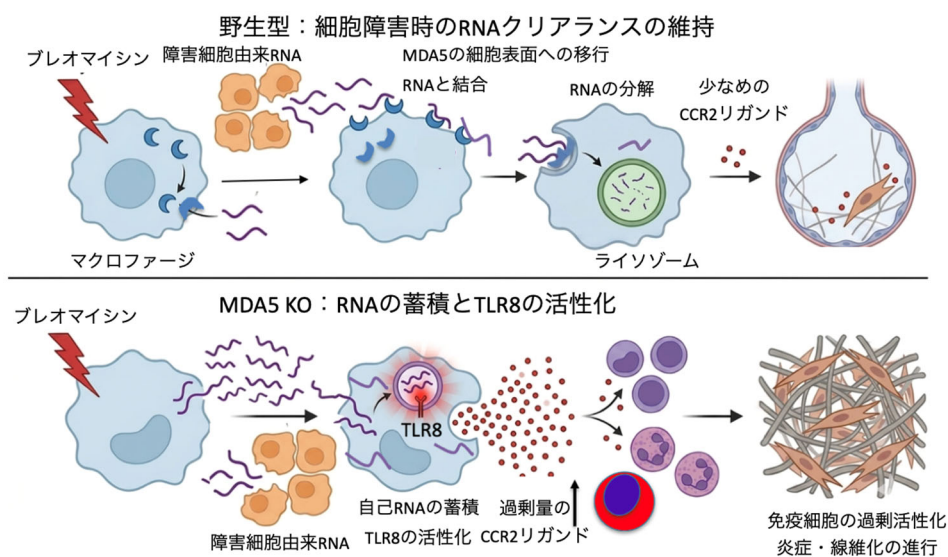


図 6 : MDA5 による、自己 RNA の蓄積と免疫反応を介した間質性肺炎病態の制御

なお、本研究は東京大学、武蔵野大学の動物実験審査委員会の承認のもと実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学保健・健康推進本部

石井 崇史 助教

兼：武蔵野大学 薬学部薬学研究所 薬物療法学 客員研究員

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

鹿毛 秀宣 教授

兼：東京大学医学部附属病院 呼吸器内科 科長

※東京大学医学部附属病院は 2026 年 10 月 1 日より東京大学病院に改称します。

論文情報

雑誌名：EMBO Molecular Medicine

題 名：Extracellular RNA clearance by non-canonical cell-surface MDA5 protects against lung fibrosis

著者名：Takashi Ishii*, Masafumi Horie, Hirokazu Urushiyama, Yusuke Murakami, Tomoya Narita, Ryutaro Fukui, Kensuke Miyake, Akira Saito, Naomi Yamashita, Keiki Kumano, and Hidenori Kage (*責任著者)

DOI：10.1038/s44321-026-00513-6

URL：<https://link.springer.com/article/10.1038/s44321-026-00513-6>.

研究助成

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（若手研究：課題番号 19K17668、22K16165、代表：石井崇史）の支援を受けて実施されました。

用語解説

（注 1）MDA5（Melanoma Differentiation-Associated gene 5）

通常は細胞質に存在し、侵入してきたウイルス由来の RNA を検知して、I 型インターフェロンなどの抗ウイルス免疫を誘導する核酸センサータンパク質。MDA5 は難治性間質性肺炎を起こす抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎の自己抗原としても知られています。本研究では、これが細胞ストレスによって細胞表面に移行し、自己 RNA の回収受容体として働くという新たな側面を解明しました。

（注 2）間質性肺炎／肺線維症

酸素と二酸化炭素のガス交換を担う肺胞の主に間質領域に炎症や損傷、線維化が起こり、酸素の取り込みが十分にできなくなる進行性の呼吸器疾患で、病型によっては予後不良の疾患です。疾患に至る過程は十分に理解されておらず、新たな治療標的の確立が求められています。

（注 3）TLR8（Toll-Like Receptor 8）

細胞内のエンドソーム膜に存在し、主に 1 本鎖 RNA を認識して強力な核内移行シグナル（NF- κ B など）を活性化し、炎症性ケモカインやサイトカインの産生を促す受容体。MDA5 が欠損

すると、除去しきれなかった自己 RNA がこの TLR8 を過剰に刺激して炎症・線維化を駆動します。

(注 4) CCR2 リガンド (CCL2, CCL7 など)

ケモカイン受容体「CCR2」に結合し、骨髄から強力なプロ線維化能を持つ単球やマクロファージなどの免疫細胞を病変部に呼び寄せる遊走因子 (ケモカイン)。本研究では TLR8 の刺激から産生され、単球やマクロファージの活性化をおこすことが判明しました。

(注 5) DAMPs (Damage associated molecular pattern)

生体が自身の細胞内に持っている RNA (自己 RNA) は、通常免疫反応を引き起こすことはありませんが、組織損傷や細胞死の際に細胞外へ放出されると、生体に危険を知らせるアラームシグナル (DAMPs: ダメージ関連分子パターン) として働き、炎症を誘導することがあります。

(注 6) スカベンジャー受容体

細胞外に存在する不要になった老廃物、死細胞、変性物質などを結合して、細胞内に取り込み (エンドサイトーシス) 除去・掃除する役割を担う細胞表面受容体の総称。

問合せ先

<研究内容について>

東京大学保健・健康推進本部
助教 石井 崇史 (いしい たかし)

東京大学 大学院医学系研究科 呼吸器内科学
(東京大学医学部附属病院 呼吸器内科)
教授 鹿毛 秀宣 (かげ ひでのり)

<機関窓口>

東京大学 本部安全衛生課保健・健康推進チーム
担当: 赤坂
Tel : 03-5841-2574 E-mail : hoken.adm@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当: 渡部、小岩井
Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

※東京大学医学部附属病院は 2026 年 10 月 1 日より東京大学病院に改称します。