



## 自己と非自己のRNAを識別する新たな機構を解明

医学系研究科 神経遺伝子学

教授 河原 行郎

<https://researchmap.jp/rnabiology>

助教 中濱 泰祐

<https://researchmap.jp/Tomato-kirai>

## 研究の概要

我々の体には、ウイルスなどの病原体が感染すると、これを迅速に感知し排除する自然免疫が備わっている。自然免疫はウイルスなどに共通した分子構造を認識しており、2本鎖RNA構造もその1つである。しかし、2本鎖RNAは我々の体内でも恒常的に形成されているため、異物と誤認されるリスクがある。これを回避するため、自己2本鎖RNAはRNA編集を受けてイノシン化されている。しかし、このRNA編集の詳しいメカニズムは分かっていなかった。本研究では、RNA編集酵素ADAR1が左巻き2本鎖RNAを認識・結合することが適切なRNA編集に不可欠であることを見いだした。左巻き2本鎖RNAへ結合できないように操作した変異マウスでは、自然免疫が異常活性化し、ヒトの自己免疫疾患に似た症状を呈することを発見した。2本鎖RNAは通常右巻きであり、生体内で左巻きになるのかどうか不明であったが、その生理的意義を明らかにした画期的成果である。

## 研究の背景と結果

我々のゲノムにはレトロトランスポゾンなどに由来する多数のリピート配列が存在している。これらが同じRNA上に載っていると、リピート配列どうしで2本鎖RNAが形成される。一方、自然免疫は、MDA5などによりウイルスなどに由来する外来性2本鎖RNAを感知し、インターフェロンの産生を促す。このため、MDA5が内在する2本鎖RNAを異物と誤認しないように、自己2本鎖RNAはRNA編集を受けることでイノシン化されている。このRNA編集を担当するADAR1には、短いADAR1 p110と長いADAR1 p150という2つのアイソフォームが存在しており、我々の先行研究から自然免疫の異常活性化を抑制する機能はADAR1 p150だけにあることが判明していた。しかし、その理由は不明であった。そこで本研究では、ADAR1 p150だけにある左巻き2本鎖RNA結合ドメイン(Z $\alpha$ )に着目し、その役割を解明した。まず、培養細胞を用いて、左巻き2本鎖RNAに結合できないようZ $\alpha$ に変異を挿入すると、RNA編集効率が低下することを見いだした。次に、同じ変異を挿入したマウスを作製したところ、著明な成長障害と高死亡率を呈することを発見した。MDA5が異常活性化しており、インターフェロンの過剰産生が生じていた。ADAR1の遺伝子変異は、脳症とインターフェロンの過剰産生を主症状とするエカルディ・グティエール症候群(AGS)の原因となることが知られているが、本変異マウスにおいてもAGS様脳症を呈した。これらの結果から、ADAR1 p150が左巻き2本鎖RNAを認識し結合することが、MDA5による感知を回避するに十分なRNA編集を施すことに不可欠であることが示唆された。また、AGSにおいてはZ $\alpha$ にも変異が見つかっており、左巻き2本鎖RNAへの結合不全がAGSの病態にも深く関与していることが示唆された。

## 研究の意義と将来展望

生体内で2本鎖RNAの巻き方を感知していることを明らかにした。近年、左巻き2本鎖RNAは、新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス由来のRNAにも形成されていることが明らかになっており、ウイルス感染を早期に感知する手法や重症化予防法の開発に役立つと考

えられる。また、副反応の生じない安全な人工mRNA合成技術へ応用することも期待される。

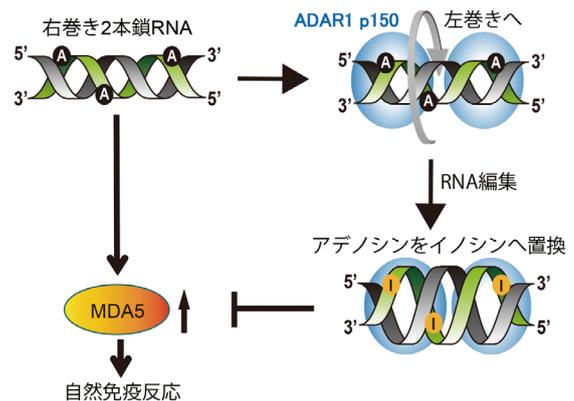


図1. ADAR1 p150を介したRNA編集により2本鎖RNA中のアデノシン(A)がイノシン(I)へと置換されると、この2本鎖RNAはMDA5によって異物と誤認されなくなる。この一連の過程に、2本鎖RNAの一部を右から左巻きに変えることが不可欠であることを発見!

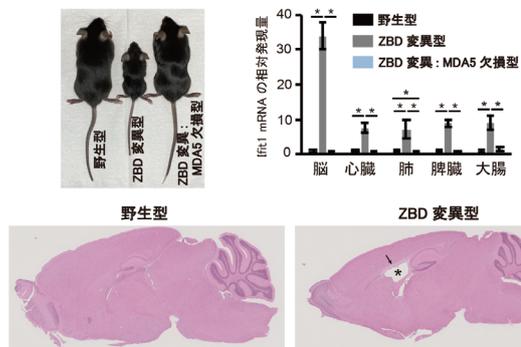
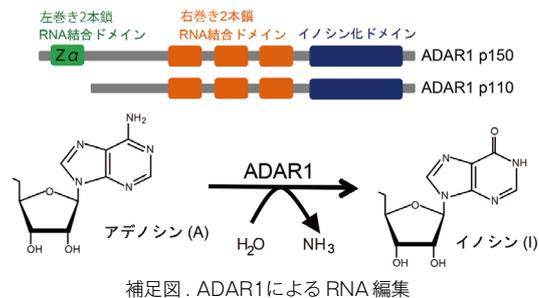


図2. Z $\alpha$ に変異を入れたマウスは、小型で痩せており、脳室の拡大(\*)や白質の菲薄化(矢印)などを呈した。また、MDA5が異常活性化し、各種臓器でインターフェロン関連遺伝子(Ifit1)の上昇が認められた。



補足図. ADAR1によるRNA編集

特許

論文

参考URL

キーワード

Nakahama, Taisuke; Kawahara, Yukio et al. Mutations in the adenosine deaminase ADAR1 that prevent endogenous Z-RNA binding induce Aicardi-Goutières-syndrome-like encephalopathy. *Immunity*. 2021, 54(9), p.1976-1988. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.022

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/rna/index.html>

RNA編集、AGS、左巻きRNA、自己免疫疾患、インターフェロン