

【目的】2本鎖RNA中のアデノシンをイノシンへと置換するRNA編集はADAR1により触媒され、2本鎖構造を変えることで、内在RNAがセンサー分子MDA5により異物として認識されることを回避する機構であると考えられている。この機構の破綻によって引き起こされる代表的な疾患として、エカルディ・グティエール症候群（AGS）が知られている。AGSは脳基底核および白質の石灰化を特徴とする先天性脳症であり、*ADAR1*や*MDA5*などの遺伝子変異によって引き起こされるが、現状では、編集されなければMDA5を活性化する内在2本鎖RNAは特定されていない。そこで、AGS変異がZ型RNA結合ドメインにおいても見つかったことに注目し、Z型構造を含む2本鎖RNAの編集がMDA5経路活性化の回避の鍵を握っているのではないかと着想した。しかし、左巻きのZ型RNAは、一般的な右巻きのA型と比較すると不安定であり、今のところ生体内では同定されていない。そこで本研究では、RNA編集を指標に、培養細胞を用いて生体内Z型RNAを同定することに挑戦する。また、*ADAR1*遺伝子にZ型RNA結合能欠損型点変異をノックインしたマウスを解析し、Z型RNAの編集異常がAGS病態の本質であることを明らかにする。

【方法】ゲノム編集により、ADAR1を含むすべてのRNA編集酵素を欠損させた細胞株を樹立し、野生型あるいはZ型RNA結合能欠損（W197A）変異型ADAR1コンストラクトを導入後、RNA-Seqにて編集部位を網羅的に解析した。また、*ADAR1*遺伝子にW197A変異をノックインした（W197A KI）マウスを樹立し、本マウスの表現型解析及びMDA5活性化の有無について検証した。

【結果】培養細胞を用いた解析から、野生型に比べ、W197A変異型では有意にRNA編集効率が低下していることが明らかになった。また、W197A KIマウスは著しい発育不良を示し、脳をはじめとする様々な臓器においてインターフェロン誘導遺伝子群（ISG）の発現上昇が認められた。さらに、本マウスとMDA5 KOマウスを交配させたところ、これらの異常は正常化することが判明した。

MDA5活性化の鍵を握るのはZ型RNAに生じるRNA編集?

