

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は致死性の神経変性疾患であり、現時点で根本的な治療法はなく、その開発には、診断および治療モニタリングを可能にするバイオマーカーの存在が必須である。我々は、孤発性 ALS の下位運動ニューロンで、RNA 編集酵素である adenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2) の発現量が低下し、GluA2 のグルタミン/アルギニン (Q/R) 部位の RNA 編集異常が起こり、通常は発現しない Q/R 部位未編集型の GluA2 が発現していることを同定し、この RNA 編集異常によるグルタミン酸興奮毒性が、孤発性 ALS で認める運動ニューロン死の一次的な原因となることを証明した。また、細胞外 RNA の ADAR2 依存性編集部位の編集率が、細胞内の ADAR2 発現量と相関することを発見し、細胞外 RNA の ADAR2 依存性編集部位の編集率変化が、孤発性 ALS の疾患特異的バイオマーカーとなる可能性を示した。そこで本研究では、中枢神経由来の細胞外 RNA が存在している髄液中で ADAR2 依存性編集部位の編集率を測定し、運動ニューロンでの ADAR2 の発現量低下を同定し、孤発性 ALS の診断および治療モニタリングのバイオマーカーになり得るか検討した。

【方法】髄液 1 ml より髄液中に存在する細胞外 RNA を抽出し、細胞外 RNA の総量を測定し ALS 群と非 ALS 群で比較した。そして、その細胞外 RNA を鋳型として ADAR2 依存性編集部位を含む mRNA を増幅させた。編集率を孤発性 ALS 群および対照群で統計学的比較を行い、診断バイオマーカーとなり得るか検討した。引き続き、編集率と ALS 機能評価スケール (ALS Functional Rating Scale-Revised : ALSFRS-R) や呼吸機能検査 (%VC) との相関を調べた。

【結果】髄液中に存在する細胞外 RNA の総量は微量であり、ALS 群 (N=10) と非 ALS 群 (N=13) で有意な差はなかった (ALS 群 : 504~1,368 pg/ml、非 ALS 群 : 444~1,584 pg/ml、Mann-Whitney *U*-test、 $P=0.208$)。ALS 群で髄液中に存在する細胞外 RNA の総量と ALSFRS-R との間に有意な相関はなかった (Spearman の順位相関係数、 $R^2=0.0053$ 、 $P=0.524$)。ADAR2 依存性編集部位のうち、髄液中で ADAR2 依存性編集部位 site A を含む mRNA を検出し、その編集率は ALS 群で有意に低下していた (ALS 群 (N=9) : 82.4~100%、非 ALS 群 (N=9) : 95.0~100%、Mann-Whitney *U*-test、 $P=0.024$)。そして、その編集率は ALSFRS-R および %VC との間には、有意な相関は認めないものの、編集率が低下すると ALSFRS-R および %VC は低下する傾向にあった。以上の結果から、髄液中に存在する site A の編集率は、運動ニューロン内の ADAR2 発現量を反映する可能性が高く、運動ニューロンで ADAR2 発現量が低下している孤発性 ALS の疾患特異的な診断バイオマーカーおよび疾患の進行モニタリングマーカーとなる可能性が示唆された。

細胞外 RNA の ADAR2 依存性編集部位の孤発性 ALS における疾患特異的バイオマーカーの可能性

