

【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、自己2本鎖RNAが異物と誤認されることを回避するために必須のマーキングである。哺乳類において、このRNA編集を触媒している酵素がADAR1 p150である。ADAR1 p150欠損マウスにおいては、2本鎖RNAセンサー分子であるMDA5が活性化し、I型インターフェロン（IFN）の過剰産生などを伴って胎生致死を呈する。一方、*ADAR1*の遺伝子変異は、エカルディ・グティエール症候群（AGS）と呼ばれるI型IFNの過剰産生と脳症を主症状とする自己免疫性脳症の原因の一つとして同定されている。白質変性、頭蓋内石灰化、脳萎縮、脳室拡大などを伴って精神遅滞や運動発達障害を呈し、多くは10歳未満で亡くなる。しかし、AGSで脳症に至る機構は不明であり、他のAGS原因遺伝子を含めて、これまで脳症を再現するモデルがないことが病態解明の障壁となってきた。我々は、ADAR1 p150のZαドメインにW197A点変異を挿入（KI）することで、マウスにAGS様脳症を再現できることを明らかにした（Nakahama et al, *Immunity*, 2021）。本マウスではADAR1 p150のRNA編集活性が低下しており、MDA5を同時欠損させると脳症が顕著に改善することも見いだした。しかし、本病態の形成メカニズムやMDA5活性化以降の分子メカニズムは不明である。そこで本研究では、*Adar1* (W197A) KIマウスに認められる脳症を詳細に解析し、MDA5の活性化により発現上昇するPKRやZBP1を同時欠損させて脳症への影響を評価することで、AGS様脳症の発症機構を解明することを目的として実施した。

【方法および結果】 *Adar1* (W197A) KIマウスを長期間観察し、最長7ヶ月まで生存できることを見いだした。6ヶ月齢で病理解析を行ったところ、著明な白質変性と脳室拡大を認めた。脳実質内の石灰化も検出された。脳室においては、脈絡叢と上皮細胞が脱落と再生を繰り返しており、ミクログリアの集積を認めた。RNA-seq解析をすると、IFN誘導遺伝子群（ISGs）の著明な発現上昇が認められたが、空間トランスクリプトーム解析を行うと、特に脳室周囲で顕著であることが分かった。これらの結果は、脳室内でI型IFNの過剰産生が生じていることを示唆しているものと考えられた。次に、*Adar1* (W197A) マウスとPKRまたはZBP1欠損マウスを交配したところ、生存率や成長障害が著明に改善し、MDA5欠損マウスと交配した場合と同程度に回復した。しかし、病理解析を行ったところ脳症は全く改善しておらず、ISGsも発現が上昇したままであることが判明した。これらの結果からは、PKRやZBP1は脳症形成には直接関与しておらず、生存率や成長障害の改善は脳症以外に要因があると考察された。

ADAR1 p150の活性低下によるAGS様脳症発症機構

