

Aicardi-Goutières 症候群の原因となる *Adar1* 遺伝子点変異はマウスにおいて多臓器での炎症と遅発性の脳症を惹起する

The Journal of Immunology, 2021, 207: 1–12.

Maal Inoue*, Taisuke Nakahama*, Ryuichiro Yamasaki, Toshiharu Shibuya, Jung In Kim, Hiroyuki Todo, Yanfang Xing, Yuki Kato, Eiichi Morii, and Yukio Kawahara

*Equally contributed

Aicardi–Goutières 症候群 (AGS) は、I 型 IFN シグナルの過剰活性化とともに、白質ジストロフィーと頭蓋内石灰化を伴う脳症を主症状とする先天性の炎症性疾患である。これまでのところ、AGS の原因遺伝子変異の導入により特徴的な脳病変を再現したマウスモデルは報告されていない。そこで本研究では、RNA 編集酵素をコードする *Adar1* 遺伝子の触媒ドメインに、ヒトの AGS の原因として知られる K999N 変異に相当する K948N 変異を有するマウスモデルを作製した。*Adar1*^{K948N/K948N} マウスは出生後に発育遅延を示し、2 ヶ月齢から脾での胚中心を伴う白脾臓の過形成と肝での巣状の炎症病変がみとめられた。また加齢にしたがい、肺と心臓ではリンパ球浸潤を伴う炎症病変がみとめられ、1 年齢の脳ではグリオシスを伴う白質病変がみられた。IFN 誘導遺伝子の発現上昇は出生時から脳を含む複数の臓器で検出され、snRNA-seq により IFN 誘導遺伝子の発現上昇はニューロン、オリゴデンドロサイトおよびアストロサイトを含むすべての神経細胞サブタイプで共通して生じていることが確認された。加えて、K948N 変異により *Adar1*^{K948N/K948N} マウスでは *in vivo* での ADAR1 の RNA 編集効率が低下しており、未編集の転写産物により活性化される細胞質センサー分子である MDA5 のノックアウト、あるいは正常の p150 アイソフォームのみを発現させることによって、前述の病理学的異常が改善されることを見出した。これらの結果から、症状は比較的軽度ではあるものの、*Adar1*^{K948N/K948N} マウスは ADAR1 p150 アイソフォームの RNA 編集活性の低下により、脳症を含めた AGS 様の症状を呈することが明らかとなった。

