

# 自然免疫の異常活性化を回避するRNA編集部位の同定

## 研究内容

生体には、ウイルスなどの異物が侵入すると、これを迅速に関知する自然免疫システムが備わっている。自然免疫は、こうした異物に由来する共通した分子構造を認識しており、2本鎖(ds)RNA構造もその1つである。しかし、dsRNAは、宿主ゲノムの大半を占めるリピート配列によっても形成されるため、生体内では、内在dsRNAを異物と誤認しないような調整がなされている。その主要な機構は、内在dsRNAのイノシン化修飾であり、RNA編集酵素ADAR1p150によって触媒される。ADAR1p150はアデノシンをイノシンへと置換することで内在dsRNAに目印を付し、細胞質センサー分子による認識を防ぐ機能を持つ(図1)。

一方、近年、dsRNAの巻き方が自然免疫応答を惹起する新たな分子パターンとして注目されている(図2)。通常は、右巻き(A型)が安定であるが、ウイルス由来のRNAには不安定な左巻き(Z型)が形成され、これを宿主側が感知する機構が明らかにされつつある。そこで申請者は、ADAR1p150には、A-RNA結合ドメインに加え、Z-RNA結合ドメイン(Zα)があることに着目し、Z-RNAへの結合活性を喪失する点変異(W197A)をZαに挿入したマウスを樹立した(図1)。その結果、本マウスが致死性の自然免疫応答の活性化異常を示すことを見出した(Nakahama et al, Immunity, 2021)(図3)。しかし、どのdsRNAにZ型構造が形成され、自然免疫応答を活性化するのか不明であった。

本研究では、Zαを持つ細胞質センサー分子ZBP1をW197A KIマウスにおいて欠損させると、この致死性をレスキューできることを見出した(図1, 3)。本知見は、生体内にも確かにZ-RNAが存在し、ZBP1による認識回避のためにADAR1p150が機能していることを示唆している。一方、RNA編集酵素はADAR1p150以外にも複数存在しているため、こうした自然免疫応答の活性化回避に不可欠なRNA編集制御機構が未解明であった。このため、各RNA編集酵素を欠損させたマウスや培養細胞を用いて、ADAR1p150のみで編集可能な部位を特定し、その編集制御機構について解析したので(図4)、その成果について本会で紹介したい。

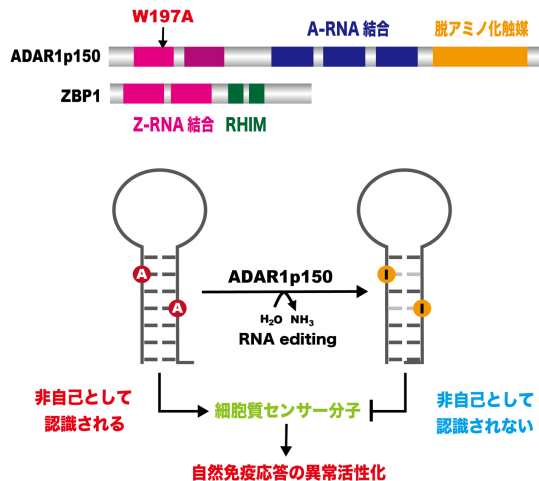


図1 RNA編集型内在dsRNAは細胞質センサー分子による非自己としての認識を受けない

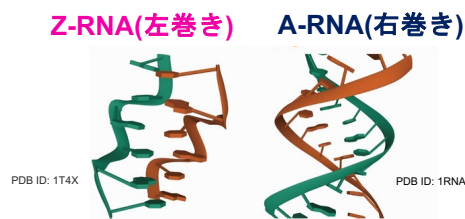


図2 生体内にも左巻きのZ-RNAが存在する?

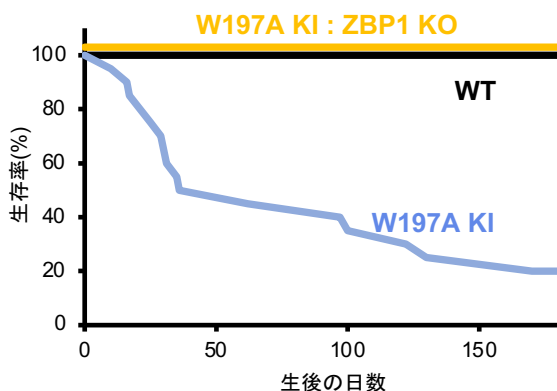


図3 ZBP1を欠損させると、W197A KIマウスが示す致死性を回避させることができる

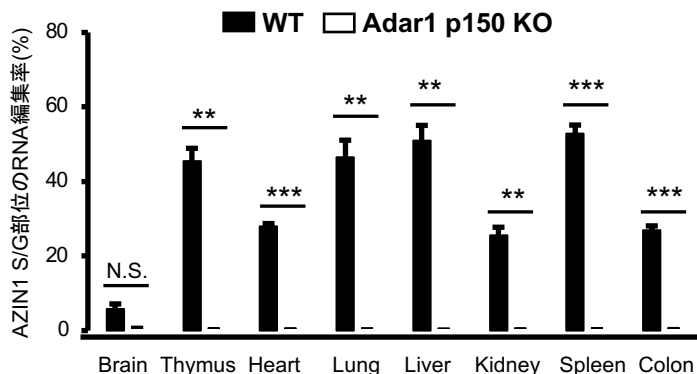


図4 AZIN1のS/G部位はADAR1p150でしか編集できない

Xing\* & Nakahama\* et al, J Biol Chem, 2023.  
\*Co-first authors, #Co-corresponding authors



中濱泰祐  
大阪大学大学院医学系研究科  
専門分野：RNA生物学、免疫学  
nakahama@rna.med.osaka-u.ac.jp

