

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 村上 史織

ミトコンドリアは、ATP 産生によるエネルギー供給の場としてのみならず、小胞体と並ぶ細胞内カルシウムイオンストアとして、また脂肪酸代謝の場として、多様な生命機能を担い、細胞・個体の機能維持に重要な役割を持つ細胞小器官の一つである。しかしながら、活発な酸素呼吸の過程で発生する活性酸素は、不良タンパク質の蓄積や、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の変異、膜脂質の酸化など、ミトコンドリア内に様々なストレスを負荷し、ミトコンドリアの機能不全を引き起こす。ミトコンドリアが多様な生命機能を発揮し、細胞・個体の機能を支えるためには、ミトコンドリアがこうした自身内部の異常を感知し、適切なストレス応答を誘導する機構が必須であると考えられる。

PGAM5 (Phosphoglycerate mutase 5) は、ストレス応答性 MAPKKK の一つである ASK1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase 1) の活性化因子として同定された、全く新しい一次構造を有するセリン・スレオニンプロテインホスファターゼである。PGAM5 はストレス応答性 MAP キナーゼ経路の活性化能を有することから、何らかのストレス応答に関与することが示唆されていたが、PGAM5 がどのようなストレスに応答し、どのような機能を担っているかは、全く未解明であった。本研究は、これらの点を解明する目的で行われたものである。

本研究により、PGAM5 とストレス応答の接点について以下の様な知見が明らかとなった。

- (1) PGAM5 はミトコンドリア内膜局在型 Ser/Thr プロテインホスファターゼである
- (2) PGAM5 はミトコンドリア膜電位低下というストレスに伴い、膜内切断を受ける
- (3) PGAM5 の膜内切断を担う酵素は、ミトコンドリア内膜局在型ロンボイドプロテアーゼ、PARL である
- (4) PGAM5 は切断後もミトコンドリアに局在し、ホスファターゼ活性を有する
- (5) 切断型 PGAM5 は全長型と比較して膜結合性が弱い

ミトコンドリア膜電位低下というストレスに応答して、PGAM5 と同様に切断を受ける分子としてミトコンドリア融合因子 OPA1 が存在し、OPA1 の切断の意義として、膜電位低下依存的に OPA1 の不活性化を誘導することで、膜電位低下をおこした機能不全ミトコンドリアが再融合するのを防ぐ目的があると考えられている。また、ごく最近になって、PGAM5

と同様に PARL の基質としてパーキンソン病原因遺伝子 PINK1 が報告され、PINK1 はミトコンドリア膜電位低下に伴い切断を免れることで、膜電位低下を起こした機能不全ミトコンドリアの目印として働き、Mitophagy 誘導に必須の機能を持つことが報告されている。これらのことは、様々なミトコンドリア局在分子のプロテアーゼによる切断が、ミトコンドリア膜電位低下に伴って正もしくは負に制御されることを意味し、こうした切断の制御がミトコンドリアにおける重要なストレス応答機構の1つであることを示唆している。

本研究により明らかとなった PARL による PGAM5 の膜内切断も、ミトコンドリア膜電位低下をめぐるプロテオリシス制御の一例であると考えられ、ミトコンドリアにおける何らかのストレス応答を担っていることが予想される。

従って、本研究の解析結果は PGAM5 の膜内切断を起点としたミトコンドリアにおける新たなストレス応答機構の発見の可能性を提示した点において非常に意義深いと考えられる。以上より、本研究は博士（薬学）の学位に値するものと判定した。