

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 譚 克

〔題名〕

Analysis of mechanisms by which mitochondria communicates with nucleus to maintain proteostasis

(ミトコンドリアと核のコミュニケーションによるプロテオスタシス調節機構の解明)

〔要旨〕

生物は、高温などのストレスによって引き起されるタンパク質の異常を感知し、適応する仕組みを持つ。これは熱ショック応答と呼ばれ、哺乳動物細胞では熱ショック因子1 (HSF1) によって主に転写レベルで制御される。HSF1は通常、非活性型で存在し、熱ストレスによって活性型に転換されて一群の熱ショックタンパク質 (HSP) などの発現を誘導する。温熱ストレスに曝された細胞では、核と細胞質だけでなく、ミトコンドリアを含むすべての細胞小器官のタンパク質変性が導かれる。しかし、これまでに、熱ショック応答がミトコンドリアからのシグナルで調節されることは知られていなかった。

今回、HSF1と相互作用するタンパク質の一つとしてミトコンドリア一本鎖結合タンパク質SSBP1 (mtSSB) を同定した。HSF1とSSBP1は直接結合し、その結合は熱ストレスにより増強した。SSBP1は、主にミトコンドリアマトリックスに局在し、ミトコンドリアDNAの複製と維持に関与する。驚いたことに、熱ストレスによりSSBP1は核へ移行し、HSF1を介してHSP70プロモーターへリクルートされ、コアクチベーターの引き寄せを促進した。ミトコンドリアからの排出にはPermeability Transition Pore (PTP) 複合体の構成因子であるANT-VDAC1が関与していた。さらに、HSF1-SSBP1は、HSP70だけでなく、ミトコンドリアのHSP60やHSP10を含む多くのシャペロンの発現を促進することも分った。ミトコンドリア機能に重要な膜電位差 ($\Delta\Psi_m$) を調べたところ、熱ストレスによって $\Delta\Psi_m$ が低下し、HSF1ノックダウン細胞やSSBP1と相互作用しない変異HSF1をもつ細胞ではより強い $\Delta\Psi_m$ の低下を認めた。以上の結果は、ミトコンドリアシグナルが熱ショック応答を増強し、ミトコンドリア機能を維持することを示す。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1384 号	氏 名	譚 克
論文審査担当者	主査教授	谷澤 幸生	
	副査教授	玉田 耕治	
	副査教授	中井 章三	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Analysis of mechanisms by which mitochondria communicates with nucleus to maintain proteostasis (ミトコンドリアと核のコミュニケーションによるプロテオスタシス調節機構の解明)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Mitochondrial SSBP1 protects cells from proteotoxic stresses by potentiating stress-induced HSF1 transcriptional activity (ミトコンドリア SSBP1 は HSF1 転写活性を制御することによってタンパク質毒性ストレスから細胞を防御する) 掲載雑誌名 Nature Communications 第 卷 第 号 P. ~ (2015 年 3 月 掲載予定)			
(論文審査の要旨) 生物は高温などのストレスによって引き起されるタンパク質の異常を感知し、適応する仕組みを持つ。これは熱ショック応答と呼ばれ、哺乳動物細胞では熱ショック因子 1 (HSF1) によって主に転写レベルで制御される。HSF1 は通常、非活性型で存在し、熱ストレスによって活性型に転換されて一群の熱ショックタンパク質 (HSP) などの発現を誘導する。温熱ストレスに曝された細胞では、核と細胞質だけでなくミトコンドリアを含むすべての細胞小器官のタンパク質変性が導かれる。しかし、これまでに熱ショック応答がミトコンドリアからのシグナルで調節されることは知られていなかった。 今回、HSF1 と相互作用するタンパク質、ミトコンドリア一本鎖結合タンパク質 SSBP1 を同定した。HSF1 と SSBP1 は直接結合し、その結合は熱ストレスにより増強した。SSBP1 は主にミトコンドリアマトリックスに局在し、ミトコンドリア DNA の複製と維持に関与する。驚いたことに、熱ストレスにより SSBP1 は核へ移行し、HSF1 を介して HSP70 プロモーターへリクルートされ、コアクチベーターの引き寄せを促進した。ミトコンドリアからの排出には Permeability Transition Pore (PTP) 複合体の構成因子である ANT-VDAC1 が関与していた。SSBP1 は、HSP70 だけでなく、ミトコンドリアの HSP60 を含む多くのシャペロンの発現を促進した。その結果、タンパク質毒性ストレス条件下でのミトコンドリア機能の指標となる膜電位差 ($\Delta\Psi_m$) の維持を促した。以上の結果は、ミトコンドリアシグナルが熱ショック応答を増強し、ミトコンドリア機能を維持することを示す。 本研究は、哺乳動物細胞におけるミトコンドリアストレス応答の経路の一端を初めて明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。