

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 Katiyar Arpit

〔題名〕

Role of HSF1 in the mitochondrial unfolded protein response in mammals

(哺乳動物のミトコンドリア不良タンパク質応答におけるHSF1の役割)

要旨

Protein homeostasis or proteostasis is highly related with organismal health and fitness. Mitochondria is a central hub of metabolism and signaling cascades, whose dysfunction is associated with age-related neurodegenerative diseases. The mitochondrial unfolded protein response (UPR<sup>mt</sup>) is characterized by the transcriptional induction of mitochondrial chaperone and protease genes in response to impaired mitochondrial proteostasis, and is regulated by ATF5 and CHOP in mammalian cells. However, detailed mechanisms underlying the UPR<sup>mt</sup> are currently unclear. In this study, we showed that the heat shock transcription factor (HSF1) is required for activation of mitochondrial chaperone genes, including *HSP60*, *HSP10*, and *mtHSP70*, in mouse embryonic fibroblasts during the UPR<sup>mt</sup>. Pharmacological inhibition of different functional sites of mitochondria, including matrix chaperone TRAP1, protease Lon, or electron transfer chain complex 1, or knockdown of TRAP1, induced the set of mitochondrial chaperone genes in a manner dependent on HSF1. A coactivator protein SSBP1 is differently required for the expression of these chaperone genes, depending on the genes and stress conditions. HSF1 was significantly translocated into the nucleus, formed a DNA-binding trimer, and was phosphorylated at Ser326 during the UPR<sup>mt</sup>. HSF1 occupied promoters of mitochondrial chaperone genes and its occupancy was enhanced during the UPR<sup>mt</sup>. Of note, HSF1 occupancy was remarkably enhanced on *HSP60/HSP10* promoter. Furthermore, HSF1 supported maintenance of mitochondrial function in the same conditions. These results elucidated that HSF1 is required for induction of mitochondrial chaperones during the UPR<sup>mt</sup>, and suggested that it is one of guardians for mitochondrial function under conditions of impaired mitochondrial proteostasis.

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、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

報告番号	甲 第 1582 号	氏 名	Katiyar Arpit
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	甲井 章彦	
学位論文題目 (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。) Role of HSF1 in the mitochondrial unfolded protein response in mammals (哺乳動物のミトコンドリア不良タンパク質応答における HSF1 の役割)			
学位論文の関連論文題目 (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。) HSF1 is required for induction of mitochondrial chaperones during the mitochondrial unfolded protein response (HSF1 はミトコンドリア不良タンパク質応答におけるミトコンドリアシャペロンの誘導に必要である) 掲載雑誌名 FEBS Open Bio 第 卷 第 号 P. ~ (2020 年 月 掲載予定, 2020 Apr 17. doi: 10.1002/2211-5463.12863. [Online ahead of print])			

(論文審査の要旨)

ミトコンドリアは代謝とシグナル経路の中心の一つであり、その異常は老化と関連する神経変性疾患の進行を促進する。細胞はこのミトコンドリアのプロテオスタシス異常に対してミトコンドリアに局在するシャペロンとプロテアーゼを誘導して適応する。この応答は、ミトコンドリア不良タンパク質応答 (UPR<sup>m</sup>) と呼ばれ、哺乳動物細胞では ATF5 と CHOP によって主に核内の転写レベルで調節される。しかし、UPR<sup>m</sup> の詳細な分子機構は不明である。

本研究で、私たちはまず、薬剤を用いてミトコンドリアマトリックスのシャペロン TRPA1 (ミトコンドリア HSP90)、プロテアーゼ Lon、または電子伝達系酵素複合体 I の活性を阻害したところ、熱ショック転写因子 HSF1 依存的にミトコンドリアシャペロン群 (HSP60、HSP10、mtHSP70) の転写を誘導することを明らかにした。また、TRPA1 ノックダウン実験によっても同じ結果を確認した。一方、HSF1 のコアクチベーターであるミトコンドリア SSBP1 は、それぞれの遺伝子ごとに必要性は異なっていた。次に、UPR<sup>m</sup> の過程において、HSF1 の核への集積、三量体の増加、そして活性の指標である Ser326 リン酸化の亢進を認めた。そして、HSP60/HSP10 プロモーターへの HSF1 の結合は顕著に増加していた。最後に、ミトコンドリア機能を調べたところ、HSF1 は UPR<sup>m</sup> の過程でミトコンドリア膜電位と酸素消費率の維持を促進していた。

以上の結果は、HSF1 が UPR<sup>m</sup> の過程でのトコンドリアシャペロンの誘導に必要であることを示し、ミトコンドリア機能を保護する因子群の一つであることを示唆する。

本研究は、熱ショック応答の主要制御因子である HSF1 が UPR<sup>m</sup> にも重要な役割を担うことを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。