

S46-4 ミトコンドリアにおけるストレス応答シグナル伝達の解析

○関根 史織¹, 一條 秀憲¹

¹東大院薬

ミトコンドリアは酸化的リン酸化による ATP 産生によって細胞のエネルギーストアとして機能するだけでなく、様々な細胞ストレス応答の場としても重要な役割を担う。今回、我々は、ミトコンドリアに局在する2つのストレス応答分子、PGAM5 と SARM の機能解析について報告する。これらの分子は、ストレス応答性 MAP キナーゼ経路の最上流に位置する MAP3K の1つである ASK1 の活性化因子として同定された。PGAM5 はミトコンドリア局在のプロテインホスファターゼであり、一方 SARM は、自然免疫応答において機能する TIR ファミリーに属するタンパク質で、ごく最近ミトコンドリアに局在することが報告された。我々は以前に、PGAM5 はミトコンドリア膜電位低下に伴い、切断を受けることを見出した。最近、切断型 PGAM5 は、アポトーシス誘導時にミトコンドリアから細胞質へと放出され、N 末端の断端配列により XIAP に結合し、その機能を抑制することで、アポトーシスの促進に寄与することが報告された。一方で、我々の最近の研究結果から、SARM は、アポトーシスとは異なるタイプの細胞死であるネクローシスを p38 MAPK 依存的に誘導することが明らかとなった。これらミトコンドリア局在のタンパク質による細胞死制御に加え、本シンポジウムでは、我々が現在取り組んでいる PGAM5 の切断制御因子の探索に向けた image-based のゲノムワイド siRNA スクリーニング、また SARM による ASK1 の活性制御機構について、最新の知見を紹介したい。