

2020年3月

〈海外文献紹介〉

Mitochondrial stress is relayed to the cytosol by an OMA1-DELE1-HRI pathway.

Xiaoyan Guo, *et al.*

***Nature*. 579: 427-432 (2020).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32132707>

A pathway coordinated by DELE1 relays mitochondrial stress to the cytosol.

Evelyn Fessler, *et al.*

***Nature*. 579: 433-437 (2020).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32132706>

今回は、ミトコンドリア機能異常が起因となった細胞内統合的ストレス応答 (ISR) について連載された2報の論文のご紹介で、概要的な論文紹介になってしまいましたが、ご了承頂ければ幸いです。

ミトコンドリア内膜に局在するタンパク質分解酵素 (メタロプロテアーゼ・メタロエンドペプチダーゼ) OMA1 は、ミトコンドリア融合に必須のタンパク質 OPA1 を切断します。ミトコンドリアダイナミクスを調整し、細胞死シグナルとなる細胞質へのチトクロム *c* 放出を調節することでも注目されました。今回紹介させて頂く2報の論文では、この OMA1 の新規標的タンパク質で、ミトコンドリア機能障害によって切断修飾を受ける DELE1 が、細胞内統合的ストレス応答 (integrated stress response: ISR) にはたらくことを報告しています。

ISR は、翻訳開始因子 eIF2 α (eukaryotic initiation factor 2 α) のリン酸化酵素 (GCN2, PERK, PKR, HRI) の活性化により開始されることが報告されています。それぞれ、GCN2 はアミノ酸枯渇、PERK は小胞体ストレス、PKR はウィルス感染、HRI はヘム枯渇によって活性化し、全タンパク質の翻訳量を抑制する一方で、ATF4, ATF5, CHOP といった CRE (cAMP responsive element) 結合転写因子

(CREB/ATF ファミリー) の翻訳を促進し、ISR を誘導することが報告されています。

2 報それぞれの筆者らは、これらの転写因子発現量を指標にミトコンドリア機能障害を起点とした新規 ISR 関連分子の解明に着地しています。1 報目の Guo 博士らは、ATF4 発現量を指標に ISR 関連シグナル分子 (HRI→eIF2 α →ATF4) の上流でミトコンドリア機能障害に関連した因子を探索する研究アプローチを実施しています。オリゴマイシン (ATP 合成阻害) 処理下で sgRNA レンチウィルスをもちいた CRISPRi というゲノムワイドな網羅的変異誘導スクリーニング法により、HRI と共に DELE1 を同定しています。一方、2 報目の Fessler 博士らは、CCCP (脱共役：ミトコンドリア機能障害誘導) 処理後に、RNAseq による網羅的遺伝子発現解析を実施し、CHOP 発現量を指標に、ツニカマイシン (糖鎖修飾酵素阻害：小胞体ストレス誘導) 処理後の ISR 誘導条件 (PERK→eIF2 α →CHOP) と比較の上、HRI, ATF4 と共に DELE1 の同定に成功しています。

今回は紙面の都合上、DELE1 同定後の実験的詳細の紹介は省略させていただきますが、結果 1. ミトコンドリア機能異常 ISR 活性化 (HRI→eIF2 α →ATF4) にヘム枯渇は寄与していない。結果 2. ミトコンドリア機能異常 ISR 活性化に OMA1 活性化→(DELE1_L→DELE1_S) が必須である。結果 3. ミトコンドリア機能異常 ISR 活性化では DELE1_S 細胞質移行→HRI 依存 (・非依存) ATF4, CHOP 発現が誘導される。これらの結果から、ミトコンドリア機能障害に起因した統合的ストレス応答 ISR を OMA1-DELE1-HRI pathway と提唱しています。

今後、ミトコンドリア機能異常による細胞内統合的ストレス応答 ISR で発現誘導される CREB/ATF ファミリー (ATF4, CHOP) の翻訳後修飾による機能特異性などから ISR 分子機構の詳細が明らかにされることが期待されます。

以上、ミトコンドリア機能異常を起点にした細胞内統合的ストレス応答 ISR の分子機構の一端 (ミトコンドリア脱共役・ATP 合成阻害→OMA1→DELE1 (DELE1_L→DELE1_S) →HRI→eIF2 α →ATF4, CHOP) を解明した論文をご紹介します。

(文責：石井恭正)