

小胞体膜タンパク質PERKによる オルガネラ制御と個体機能調節

三宅 雅人，親泊 政一

小胞体はほとんどすべてのオルガネラと接触することから，オルガネラ連関でのハブとして機能することが示唆される。小胞体膜タンパク質PERKは，小胞体のタンパク質恒常性を維持する小胞体ストレス応答の伝達タンパク質であることが広く知られている。近年の研究から，PERKが小胞体以外にミトコンドリアなどのオルガネラ機能を制御すること，さらには細胞自律的だけでなく，細胞間コミュニケーションによって小胞体ストレス応答とは直接関係しない生体機能も調節することなど，多くのことがわかってきた。本稿では，これまでに見いだされた代表的なPERKによるオルガネラ制御機構の他に，細胞種，内部環境，外部環境といったコンテキストに依存した個体機能調節についても紹介する。

1. はじめに

小胞体は，タンパク質の合成と修飾，カルシウムイオンの貯蔵と放出，脂質の合成と分解，リン脂質膜の供給や薬物代謝など，多彩な機能を担うオルガネラである。小胞体が適切に機能することで，細胞さらには個体の恒常性が維持される。近年の研究から，小胞体を含めたオルガネラの機能維持はそれぞれ独立して行われるだけでなく，細胞内のさまざまなオルガネラが接触部位などを通じた物質のやりとりやシグナル伝達などによって，連携し，協調して行われることが明らかとなってきた。小胞体の機能がどのように維持されるかは，小胞体ストレス応答（unfolded protein response：UPR）の研究から解明が進んできた。本稿で取り上げる小胞体膜タンパク質PERK（PKR-like ER kinase）は，小胞体内のタンパク質折りたたみ情報をサイ

トゾルへと伝達するタンパク質として同定され，小胞体でのタンパク質品質管理維持に働く小胞体ストレス応答の起点となることが広く知られている。しかし，小胞体の機能がタンパク質の合成と修飾にとどまらないように，小胞体でのタンパク質品質管理以外のPERKの働きが次々と報告されてきている。本稿では，まず小胞体ストレス応答におけるPERKの働きを示した上で，新たに発見されてきたオルガネラ連関におけるPERKの役割を紹介する。加えて，細胞機能制御だけでなく，PERKの個体機能維持や疾患発症への関与についてもふれる。

2. PERKによる小胞体でのタンパク質品質管理制御

1) 小胞体ストレス応答とは

タンパク質が機能するには正しい立体構造に折りたたまれる必要があり，折りたたみ不全タンパク質が小胞体に蓄積することは細胞にとっては潜在的な脅威で，小胞体ストレスと呼ばれている。小胞体ストレスは，栄養飢餓，低酸素や細胞内カルシウム恒常性の破綻などにより，タンパク質の折りたたみに必要な小胞体内のATPや適切なカルシウム濃度などが低下して，タンパク質の折りたたみ容量が減少することで生じる。他にも，生理的あるいは病理的な分泌タンパク質や膜タンパク質産生の急激な増加や遺伝子変異による立体構造異常タンパク質の産生なども小胞体ストレスを生じさせる。そのような小胞体ストレスに対して，すべての細胞は，小胞体ストレスを感知し，翻訳制御

徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野（〒770-8530 徳島市蔵本町3-18-15）

Role of PERK in organelle dynamics and organism physiology beyond the unfolded protein response

Masato Miyake and Seiichi Oyadomari (Division of Molecular Biology, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, 3-18-15 Kuramoto, Tokushima 770-8530, Japan)

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2023.950765

© 2023 公益社団法人日本生化学会

や転写誘導などにより対応する小胞体ストレス応答と呼ばれる機構を備えている。小胞体ストレス応答では、まずタンパク質翻訳の抑制によって新規に小胞体に挿入されるタンパク質を減少させることで、さらなる折りたたみ不全タンパク質の蓄積が防がれる。次に、タンパク質の折りたたみを補助する分子シャペロンを転写誘導することで、すでに存在している折りたたみ不全タンパク質の再折りたたみを可能にし、また折りたたみ不全タンパク質の凝集化も防ぐ。同時に、折りたたみ不全タンパク質を減らすために、折りたたみ不全タンパク質を小胞体内から引き出してユビキチン-プロテアソーム系で分解する小胞体関連分解に関わる因子も転写誘導される。しかし、許容できない高度もしくは長期間の小胞体ストレスの場合には、組織や個体の恒常性維持のため、細胞死が誘導される。小胞体から細胞質や核にシグナルを伝える小胞体ストレス応答の伝達分子は、どの細胞にも普遍的に発現する三つのタンパク質が知られており、これらはいずれも小胞体膜上に存在する一回膜貫通タンパク質である。これには、PERK 以外に、IRE1 (inositol requiring enzyme-1) と ATF6 (activating transcription factor 6) があるが、本稿では PERK に焦点を当てて解説し、IRE1, ATF6, また組織特異的に発現する小胞体ストレスセンサーの機能については他の総説などを参照していただきたい。

2) 小胞体ストレス応答における PERK の働き (図1)

PERK は、N末端側が小胞体内腔側に、C末端側が細胞質側にあるタイプI型の一回膜貫通型タンパク質で、セリントレオニンキナーゼとして働く。PERK の小胞体内腔ドメインには分子シャペロンである BiP (GRP78) との結合

部位があり、小胞体ストレスの感知を担う。通常時には PERK に BiP が結合することで不活性化状態になっているが、小胞体ストレスが生じると BiP は折りたたみ不全タンパク質に結合しやすいため、BiP が PERK から解離して PERK は単量体から二量体化、さらには多量体化する。それにより PERK が自己リン酸化することによって、セリントレオニンキナーゼ活性を持つ活性化状態になる¹⁻⁴⁾。活性化した PERK は、翻訳開始因子 eIF2 複合体の α サブユニット (eIF2 α) の 51 番目のセリン残基をリン酸化する⁵⁾。リン酸化 eIF2 α は、継続的な翻訳開始に必要なグアニンシクロオチド交換因子 eIF2B に強く結合してその活性を阻害することで、ほとんどの mRNA の翻訳開始を抑制し、新たなタンパク質の合成を広範に停止させる^{6,7)}。一方で、複数の uORF (upstream open reading frame) を持つ一部の mRNA、たとえば転写因子 ATF4 は、eIF2 α がリン酸化した状態で翻訳が促進される^{8,9)}。ATF4 は、翻訳関連因子やアミノ酸代謝など多様な標的遺伝子を持ち、ストレスに適應するための PERK 経路における重要な転写因子として働く。翻訳抑制が長期間持続すると、生存に必要なタンパク質量を維持することができなくなるので、ATF4 は eIF2 α 脱リン酸化酵素の調節サブユニット GADD34 を転写誘導して触媒サブユニット serine/threonine protein phosphatase 1 (PP1) による eIF2 α 脱リン酸化を促進することで、翻訳を再開させる。このように、後述するストレス顆粒の形成を含めて、PERK 経路は翻訳調節を統率している。

PERK の活性化は翻訳調節以外に、小胞体ストレスに適應するための転写誘導の起点にもなる。PERK の下流で誘導された ATF4 は、複数のアミノアシル tRNA 合成酵素や細胞外からのアミノ酸流入を担うアミノ酸輸送体、アミノ

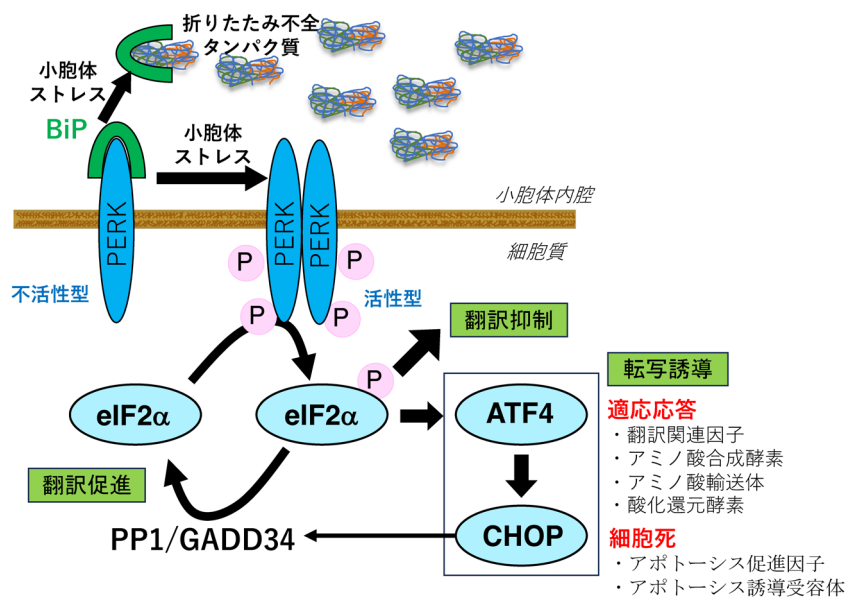


図1 小胞体ストレス応答における PERK の働き

PERK は、通常状態では BiP と結合して不活性化状態にあり、小胞体ストレスでは BiP が解離して活性化する。活性化した PERK は eIF2 α をリン酸化して新規な翻訳を抑制する。逆に、翻訳促進された転写因子 ATF4 は、適応応答関連因子やストレスに適應できない場合には細胞死に必要な因子を転写誘導する。また、翻訳の再開に必要な eIF2 α の脱リン酸化酵素も転写誘導する。

酸合成酵素を転写誘導する。これにより、ストレスからの回復期に、タンパク質合成を再開するのに必要となるアミノ酸供給量を増やすことができる^{10,11)}。加えて、ATF4は抗酸化物質グルタチオンの合成に必須であるアミノ酸量を増すことで、細胞に活性酸素種などによる酸化ストレスに対しても抵抗性を付与する¹²⁾。特に小胞体ストレス下で、小胞体内の折りたたみ不全タンパク質を小胞体関連分解によって分解するには、ジスルフィド結合を還元して細胞質へ輸送する必要があるため、これに必要な還元力にグルタチオン増加が寄与すると考えられている。

ATF4以外のPERK下流の制御因子の探索については、翻訳されているmRNAを一塩基レベルで解析できるribosome profiling法、近接依存性標識法と高精度な質量分析を用いた分子間相互作用解析やCRISPRを利用したゲノムワイドスクリーニングなどさまざまな方法で現在も試みられている。たとえば、ゲノムワイドCRISPRスクリーニングによってPERK経路において翻訳回復機構に寄与するQRICH1と呼ばれる因子が同定された¹³⁾。QRICH1は、ATF4と同様にuORFを介した翻訳制御を受けて発現上昇し、転写共役因子として翻訳や分泌に関わる遺伝子の発現を一様に上昇させることが示されている。

また、PERK経路は小胞体ストレスによる細胞死においても、中心的な役割を果たす。たとえば、小胞体ストレス応答の後期には上記のeIF2 α 脱リン酸化によって翻訳回復が起こるが、慢性的もしくは長期的な小胞体ストレスでは翻訳回復までに小胞体環境が改善しておらず、このミスマッチによる過剰翻訳は折りたたみ不全タンパク質のさらなる蓄積や酸化ストレスを引き起こしてしまい、細胞死が誘導される^{10,11)}。翻訳調節以外では、転写因子CHOPに代表される転写誘導を伴うアポトーシスがあげられる。CHOPの下流にはアポトーシス促進因子Bim¹⁴⁾やアポトーシス誘導受容体DR5¹⁵⁾などアポトーシス実行因子が含まれている。これ以外の因子も数多く報告されているが、生死の運命決定や細胞死のモード決定のメカニズムなどまだ未解明な部分が残されている。

3. PERKによるオルガネラ機能制御

小胞体は、細胞内で最も広い膜表面を持つオルガネラで、ほとんどすべてのオルガネラと接触することから、オルガネラ連関でのハブとして機能することが示唆される。PERKは、小胞体ストレス応答の一経路として、タンパク質工場としての小胞体の機能維持に関わるが、他のオルガネラの機能調節にも関与することがわかってきた。それは、小胞体ストレスと関連する形に加えて、小胞体ストレスとは一見独立した形でも起こり、細胞機能のみならず、細胞の生存や細胞死に関わることをわかってきている。現在までに報告されているPERKによるミトコンドリア、リソソームやオートファゴソームおよび他のオルガネラの機能制御について、以下に述べる。

1) ミトコンドリア機能制御におけるPERKの働き (図2)

小胞体とミトコンドリアの接触部位である mitochondria-associated ER membranes (MAMs) は、歴史的に最も早く見いだされたオルガネラ接触領域である。PERKによるミトコンドリア機能制御には、MAMsに関連する機構とMAMsとは関連性がない機構がこれまでに報告されている。

MAMsに関連する機構は、小胞体局在タンパク質として知られていたPERKが、遠心法にて分離されたMAMsにも豊富に存在するという発見によって、最初の扉が開かれた¹⁶⁾。PERKがMAMsの構成因子であることは、ミトコンドリアの融合やミトコンドリアと小胞体のつなぎ止めに関わるタンパク質MFN2 (Mitofusin 2) によるpull-down実験で、MFN2と直接相互作用することからも示されている¹⁷⁾。さらに、PERKがMAMsの形成にも関与する可能性が、MAMsの構成因子であるLRRK2とPERKとの相互作用解析から提唱されている¹⁸⁾。すなわち、PERKがMAMsの構成因子のE3ユビキチンリガーゼをリン酸化することで、MitofusinなどのMAMs構成因子のユビキチン-プロテアソーム分解が促進され、小胞体とミトコンドリアの相

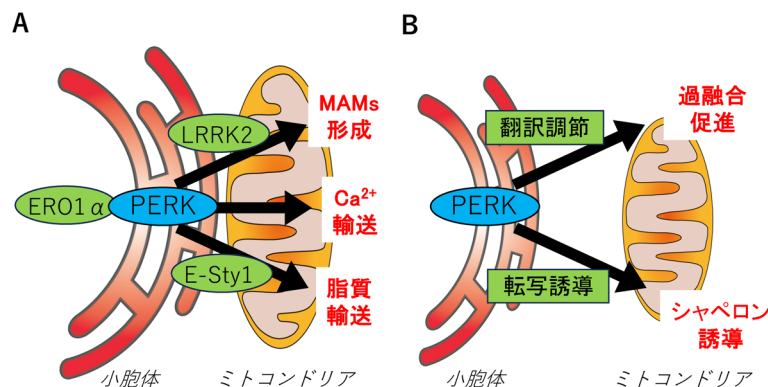


図2 PERKによるミトコンドリア制御

(A) MAMs 依存的ミトコンドリア制御機構。PERKはMAMsの構成因子と相互作用して、MAMsの形成、Ca²⁺や脂質輸送を制御する。(B) MAMs非依存的ミトコンドリア制御機構。PERKはeIF2 α リン酸化を介した翻訳調節にてミトコンドリアの過融合を促進し、またATF4を介した転写誘導でミトコンドリアシャペロンを誘導する。

相互作用が低減すると報告されている¹⁸⁾。一般にMAMsは、カルシウムイオンや脂質の輸送を介してミトコンドリアの形態や機能の維持に働くと考えられている。PERKは小胞体とミトコンドリアの間の物質交換に関与するのだろうか？小胞体とミトコンドリアはともに細胞内におけるカルシウムイオン貯蔵庫であり、刺激に応じて小胞体から放出されたカルシウムイオンをミトコンドリアが取り込むことで、ミトコンドリアでのATP合成が促される。このことは、小胞体のカルシウムイオンチャネルであるIP3Rが、ミトコンドリアのカルシウムチャネルであるVDACと、GRP75を介した複合体を形成して二つのオルガネラを繋留していることに裏づけられている。小胞体ストレスの初期では、PERKは小胞体酸化酵素であるERO1 α と複合体を形成して、小胞体からミトコンドリアへのカルシウムイオン輸送を促進する¹⁹⁾。一方、脂質に関しては、PERKは、MAMsに脂質輸送タンパク質であるExtended-Synaptotagmin 1 (E-Syt1)をリクルートするための足場として機能しており、PERKを欠損するといくつかのミトコンドリア脂質が減少して、ミトコンドリア呼吸機能が低下する²⁰⁾。これらの結果を合わせるとPERKは、定常状態とストレス負荷時の両方でMAMsの形成や機能を制御して正常なミトコンドリア機能を維持していると考えられる。

他方、MAMsを介さずにPERKがミトコンドリア機能に影響を与えることもわかってきている。以前よりさまざまなストレス負荷によりミトコンドリアは過融合する現象が知られていた。小胞体ストレスでのミトコンドリアの過融合は、PERK活性化によるeIF2 α リン酸化を介した翻訳制御によって引き起こされることが報告されている²¹⁾。さらにPERK経路の活性化は、小胞体ストレスによるミトコンドリアの形態の制御だけでなく、ミトコンドリア機能に関わるミトコンドリア関連遺伝子発現の制御にも関係する。すなわち、PERKが活性化すると、下流の転写因子ATF4を介した転写誘導により、ミトコンドリア呼吸鎖複

合体形成に必要なミトコンドリアシャペロンの発現を調節することでミトコンドリア呼吸機能を維持することが報告されている^{21,22)}。PERK単独の過剰発現でもミトコンドリアの断片化を誘導することが報告されていることから、PERKが積極的に小胞体ストレス時のミトコンドリア形態の維持や変化に関与している可能性があり、MAMsを介さないPERKによるミトコンドリア機能の制御機構のさらなる解明が期待される。

2) リソソームやオートファゴソーム機能制御における PERKの働き (図3)

オートファジーは、オルガネラ分解の主要な経路であり、小胞体ストレスで多量の折りたたみ不全タンパク質が蓄積すると、オートファジーが誘導されることも古くから示されてきた²³⁻²⁵⁾。オートファジーではオートファゴソームと呼ばれる脂質二重膜で分解対象が包まれて、分解の場であるリソソームに輸送されるが、オートファゴソームの形成に必要な新たな脂質膜の供給元は小胞体である。最近の研究から、PERKはリソソームやオートファゴソーム形成の調節を介してオートファジー機構にも関与することが明らかとなってきている。リソソームは多くの細胞に普遍的に存在するが、その生成や増加にはマスター転写因子TFEBやTFE3が重要で、これら転写因子は、リン酸化を介した核内外への移行によって活性が制御されている。小胞体ストレスによるTFEBやTFE3の核内への移行には、PERKによるeIF2 α リン酸化が必須であることがわかった²⁶⁾。これはATF4の誘導を必要とせず、脱リン酸化酵素 calcineurinによりTFEBやTFE3が脱リン酸化されることによって核内移行が誘導され、リソソームの合成に必要な遺伝子の転写が促進される²⁷⁾。加えて、オートファゴソーム形成に必要なATG5やLC3などの遺伝子発現もPERK経路を介して誘導されることも報告されている^{28,29)}。これらPERKのリソソームやオートファジーにおける機能は、細胞レベルにおいて高度に蓄積したり凝集し

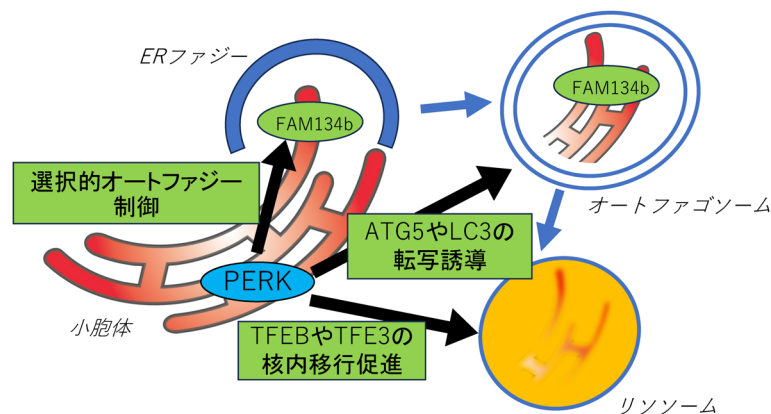


図3 PERKによるリソソームやオートファゴソーム機能制御

ERファジーのような選択的オートファジーの制御に、PERKの関与が示唆されており、今後詳しい解明が必要である。一方、PERKはオートファゴソーム形成に必要なATG5やLC3などの転写誘導や、TFEBやTFE3の核内移行を促進して、リソソームの合成に必要な遺伝子の転写を促進することで、リソソームの生成や増加を調節する。

たりした異常タンパク質の分解を通して小胞体ストレスに対する生存率を高めると考えられる。

PERKは転写誘導でオートファジー容量を増加させる以外に、細胞が不必要と判断したものだけを選択的にオートファゴソームに取り込ませて分解する選択的オートファジーの制御にも関与する可能性がある。小胞体を選択的なオートファジーであるERファジーは、制御する受容体が多く同定されており³⁰⁾、ERファジー受容体の一つであるFam134bを欠損した細胞は小胞体ストレスに対して脆弱になることから³¹⁾、近年注目されている。これまでに、グラム陽性細菌が感染した細胞に認められるERファジーにおいてPERKやIRE1がオートファゴソームに濃縮されるという報告³²⁾や、小胞体に蓄積して小胞体ストレスを引き起こす突然変異ロドプシンがIRE1経路の活性化による小胞体の選択的オートファジーで分解され、PERK経路の活性化はその分解を抑制するとの報告³³⁾もあり、PERKを含めた小胞体ストレス応答と選択的オートファジーの関わりが示唆されるも、一般化するのには容易ではない。さまざまな働きが報告されているのは、オートファゴソーム形成を含めたオートファジー経路において、細胞種や状況によってPERKの役割が異なるからかもしれない。今後、基質や細胞種の詳細な検討によって、オートファジーにおけるPERKの役割がさらに明らかとなっていくだろう。

3) その他のオルガネラ機能制御におけるPERKの働き (図4)

ミトコンドリアやオートファジー関連以外でのPERKによるオルガネラ機能制御としては、PERKによる小胞体膜と細胞膜の接触領域の形成が報告されている。これは、近位依存性ビオチン標識 (BioID) 技術を用いたPERKと相互作用するタンパク質の網羅的探索から明らかになった。PERKの相互作用因子として同定された細胞骨格形成に関わるFLNAは、PERKと結合することでF-アクチンネットワークをリモデリングして、小胞体膜と細胞膜の接触領域を形成する³⁴⁾。この仕組みによって、MAMsの場合と同様にカルシウムイオンの輸送が効率化されると考えられる。

オルガネラは、脂質二重膜を持つ細胞内の構造体と一般には定義されるが、ここでは細胞内で特定の機能を果たす構造体と広く定義する。ストレス顆粒は、細胞がストレス状態にあるときに、主に翻訳停止中のmRNAとそれに結合するタンパク質から構成される脂質二重膜を持たないオルガネラである。翻訳停止によりmRNAを含む翻訳開始複合体が蓄積すると、ストレス顆粒が形成されるので、翻訳を停止させるeIF2 α リン酸化は、ストレス顆粒形成で中心的な役割を果たす。さまざまなストレス負荷でeIF2 α がリン酸化されるが、PERKは中でも小胞体ストレスで活性化し、異常タンパク質の合成を止めると同時にストレスからの回復に備えてストレス顆粒によりmRNAを分解から防ぐと考えられている。最近、PERKの活性化によるストレス顆粒の形成は、RIPK1-RIPK3-MLKL炎症シグナ

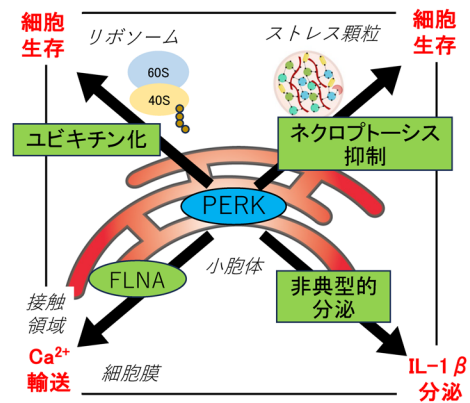


図4 PERKによるその他のオルガネラ機能制御

リボソーム: PERKは小胞体ストレス時にリボソームの40Sサブユニットをユビキチン化し、細胞生存に寄与する。ストレス顆粒: ストレス回復に備えて、PERKはストレス顆粒の形成を促進してネクロプトーシスを抑制し、細胞生存に寄与する。小胞体-細胞膜接触領域: PERKは細胞骨格形成タンパク質FLNAとの相互作用を通じて、小胞体膜と細胞膜の接触領域を形成し、Ca²⁺の輸送を効率化する。非典型的分泌: PERKの活性化はIL-1 β の非典型的分泌を促進する。

ルを抑制することで、マクロファージをネクロプトーシスによる細胞死から保護することが報告された³⁵⁾。また、詳細なメカニズムは不明なもの、PERKは小胞体ストレス時にリボソームの40Sサブユニットの構成因子をユビキチン化することで、細胞の生存に関与することも報告されている³⁶⁾。これらは、PERKが担う翻訳調節に関連したオルガネラ機能制御を介したストレス適応応答と考えられる。

小胞体は分泌タンパク質の合成の場であり、分泌タンパク質は基本的にはシグナル配列を持つことで小胞体内へと翻訳と協調して挿入されるが、IL-1 β やHMGB1/2など一部のタンパク質はシグナル配列を持たず、典型的な分泌経路を介さず細胞外へと分泌される。このような非典型的分泌には細胞内小胞輸送を介するものがあると考えられており、PERKの阻害によってIL-1 β の非典型的分泌過程が阻害されることが報告されている³⁷⁾。これらは、PERKが担うタンパク質輸送に関連した炎症応答とも考えられ、どのようなオルガネラが関係するかを含めてさらなる研究が望まれる。

4. PERKによる個体機能調節

1) タンパク質品質管理制御を介したPERKによる個体機能調節

PERKが関与する細胞・生体機能調節や疾患は多岐にわたるが、ここではPERKによるタンパク質品質管理が重要な働きを示す代表例として、インスリン分泌と骨形成におけるPERKの役割をまず説明する。ヒト早期乳児期にインスリン依存型糖尿病症状を呈するWolcott-Rallison症候群の原因遺伝子としてPERK遺伝子の変異が同定されたことが、PERKの個体機能さらには病気との関連性を示した

最初の報告である³⁸⁾。このことは、実際にマウスで全身のPERKを欠損すると、膵臓β細胞の消失に伴う重度の糖尿病様症状を呈することで確認され³⁹⁾、膵臓β細胞がさまざまな臓器の中で小胞体ストレスに脆弱であることを示唆している。PERKによる膵臓β細胞でのインスリン合成の恒常性維持には、分子シャペロン⁴⁰⁾あるいは分泌輸送⁴¹⁾が翻訳調節よりも重要とする論文もあるが、膵臓β細胞は正常血糖を維持するために多量のインスリンを小胞体で合成する必要があるため、翻訳調節が最も重要なのではないかと⁴²⁾と考えている。また、Wolcott-Rallison症候群は糖尿病の症状以外にも多発性骨端異形成や骨減少を呈するため、PERKは骨形成にも重要であると考えられる。骨芽細胞は骨形成のために多量のコラーゲンを分泌する必要があるが、PERKを欠損したマウスはコラーゲンの異常な局在と発現量の減少がみられ、また骨芽細胞の増殖や分化が阻害されて骨減少が引き起こされた⁴³⁾。また、我々もPERK欠損マウスの解析から、軟骨細胞での小胞体内でのコラーゲン合成にPERKが必須であることを報告している⁴⁴⁾。これらの研究結果は、構造決定に重要なジスルフィド結合あるいはコラーゲンのように複雑な構造を有する分泌タンパク質の正常な合成・分泌に、PERKによるタンパク質品質管理が必須であることを示している。

分泌タンパク質を産生する内分泌系以外では、脳神経系における小胞体ストレス応答およびeIF2αリン酸化の重要性を示す多くの研究が報告されている。しかし、興味深いことにPERKを欠損しても重篤な症状は認められず、PERK以外のeIF2αリン酸化酵素がその翻訳調節機能を代償するという報告もあり、神経系におけるPERKの役割は十分には解明されていない^{45,46)}。さらに、神経変性疾患は凝集体を伴う疾患も多く、小胞体ストレスや小胞体ストレス応答のそれぞれの経路の関与が多く示されている。神経変性疾患におけるPERK経路の意義についてはここではすべてをあげることはできないため、他の総説などを参照していただきたい^{47,48)}。

また、iPSC (induced pluripotent stem cells) の初期化の際に、PERKは小胞体恒常性の維持を通して多能性の獲得に寄与するとの報告もある⁴⁹⁾。PERKは、さまざまな細胞に分化する場面や細胞種特異的な機能を発揮する場面で、小胞体内の変化に対応して小胞体恒常性を維持するために機能していると推察される。細胞が分化して細胞種特異的な機能を獲得する過程において細胞内の小胞体も形態や内部で産生されるタンパク質の変化など多くの影響を受けるが、PERKはそのような分化に伴う小胞体の変容に適応するための機能も持つと推察される。

2) オルガネラ機能制御を介したPERKによる個体機能調節

前述のPERKのホモ結合変異によるWolcott-Rallison症候群は、新生児期に糖尿病を発症し、幼児期には骨形成異常と成長障害を生じ、学童期以後では精神遅滞や心血管異

常の合併もみられる³⁸⁾。患者の臓器をオルガネラレベルで解析すると、小胞体以外にミトコンドリアの障害が観察されている^{50,51)}。興味深いことに、呼吸鎖複合体Iの消失⁵⁰⁾や構造異常⁵¹⁾といったミトコンドリア変化は、すべての臓器で観察されるわけではなく、臓器ごとに障害の種類が異なっていた。このようなWolcott-Rallison症候群で認めた発症時期が異なる多臓器障害からも、臓器ごとに異なるオルガネラ機能制御の存在がうかがいしれる。

まずはミトコンドリア機能制御と関連したPERKによる個体機能調節に関する報告から紹介したい。アルコール性脂肪肝炎の増悪に、PERK/eIF2α/ATF4軸を介するミトコンドリア機能制御が関与することが見いだされている。その分子機構としては、PERKの活性化で発現誘導されたATF4が、ミトコンドリア合成促進転写因子TFAMのプロモーター領域にある転写因子NRF1結合部位に結合して、NRF1によるTFAM誘導を抑制することでミトコンドリアの量と機能を低下させると報告されている⁵²⁾。一方、最もミトコンドリアが豊富な臓器である褐色脂肪組織の成熟に、eIF2α/ATF4軸を介さないミトコンドリア機能制御が関与することが見いだされている。この分子機構として、褐色脂肪細胞分化に伴って活性化したPERKが、ATF4ではなく転写因子GABPAの転写活性を高めることで、ミトコンドリア構成タンパク質を転写誘導することを我々は報告している⁵³⁾。さらに褐色脂肪細胞の研究では、PERKがO結合型糖転移酵素OGTを直接リン酸化することで、ミトコンドリアへのタンパク質輸送機能を促進する転写誘導を介さないミトコンドリア機能制御機構も報告されている⁵⁴⁾。

褐色脂肪細胞ではPERKがミトコンドリア量ではなくクリステ構造の形成に重要であることが二つの研究成果に共通しているが、ミトコンドリア量の制御が重要な肝臓とは異なっており、臓器ごとでの違いを認める。

ミトコンドリア機能制御以外に、オートファジー機能制御と関連したPERKによる個体機能調節もわかってきた。糖タンパク質として分泌されるトロンボスポンジン1は多彩な働きがあるが、過剰に合成されるとPERKを活性化して、致死性の心筋萎縮を起こすことが発見された。この分子機構として、eIF2α/ATF4軸を介したオートファジーが誘導され、タンパク質合成を上回る分解により萎縮が発生すると報告されている⁵⁵⁾。一方、がん細胞では、PERK活性化によるオートファジー促進が、がん微小環境での低酸素条件でがん細胞の生存を助けることが報告されている²⁸⁾。PERK活性化によるオートファジー促進は必ずしも疾患惹起的に働くとは限らず、実際にPERKを活性化させる低分子化合物の投与で、オートファジーが誘導されて神経変性疾患の原因となるアミロイド形成を減少するという報告もある⁵⁶⁾。

以上の結果は、PERKによるオルガネラ機能のファインチューニングが、個体機能調節に必要なことを示している。オルガネラの量やオルガネラの働きは、細胞種に

よって差異があり、どのようにファインチューニングすべきかなども今後明らかにする必要がある。

3) コンテキスト依存的なPERKによる個体機能調節 (図5)

PERKの持つ、細胞種、内部環境、外部環境といったコンテキストに依存した個体機能調節が明らかになってきた。これは、細胞自律的な機能制御と細胞間コミュニケーションを介した機能制御の二つに大きく区分できる。まずは、他のシグナル伝達系とのクロストークによる細胞自律的な機能制御から説明する。血管内皮細胞では、血管新生因子VEGFがPLC γ を介してPERKを含む小胞体ストレス応答経路を活性化させ、Aktシグナル経路とのクロストークを介して血管新生に働く⁵⁷⁾。また、DNAウイルスなどの病原体に対する免疫応答の起点となることが一般的に知られている小胞体膜タンパク質STINGは、PERKを活性化してリン酸化eIF2 α 依存的な翻訳制御により細胞老化と肺や肝臓での線維症を進展させる⁵⁸⁾。さらに、シグナル伝達だけでなく、代謝物であるアミノ酸を介した細胞機能制御も報告されている。たとえば、PERK下流のATF4はアミノ酸代謝関連遺伝子の発現を誘導するが、マクロファージでは特にセリン合成酵素の発現制御を介して免疫抑制性であるM2型マクロファージへの転換が促進される⁵⁹⁾。

さらに、PERK経路の転写誘導は、ホルモンやサイトカインの分泌誘導を介して、細胞間や臓器間のコミュニケーションにより生体の恒常性維持に寄与することが明らかになってきた。我々は、これまでに、PERK経路の活性化によるeIF2 α のリン酸化が、内分泌ホルモンであるFGF21やGDF15などを遺伝子誘導することで、PERKが活性化した組織から他の組織にエンドクライン的に作用し、褐色脂肪細胞での熱産生や脳での食欲を調節することを報告してきた^{60, 61)}。さらに、がん細胞では、細胞骨格制御シグナルであるROCKがPERK経路を選択的に活性化すること

で、がん関連線維芽細胞のリクルートと機能成熟をもたらし、がんの進展に寄与する⁶²⁾。このROCKによるPERKの活性化は、ATF4を介してCRELD2を誘導し、分泌されたCRELD2がパラクライン的にがん細胞から線維芽細胞に作用する。PERK活性化によりATF4によって誘導されるサイトカインとして、Adrenomedullin 2 (ADM2)、Stanniocalcin 2 (STC2)などがオートクラインあるいはパラクライン的に作用し、がんでの血管新生や脳での虚血耐性に働く可能性が報告されている^{63, 64)}。

これらの結果は、PERKがすべての細胞に普遍的な小胞体でのタンパク質品質管理以外に、翻訳調節、転写誘導さらに他のシグナル経路とのクロストークによって細胞種と状況に応じた機能調節に働くことを示しており、今後のさらなる研究が待ち望まれる。

5. おわりに

これまでの精力的な研究から、PERKが小胞体ストレス応答の伝達タンパク質の一つとして、小胞体の機能維持や小胞体ストレス誘導性の細胞死に関わるということが明らかになっている。しかし、ここで紹介したように、PERKは小胞体にとどまらずにさまざまなオルガネラ機能と生体調節機構に関与することが、次々と明らかになっている。特に、現在注目されているオルガネラどうしの連携や細胞間コミュニケーションなどへの積極的な関与がわかってきた。さらに近年、小胞体ストレス以外にもPERKを活性化させる意外な機構が次々と報告されている^{58, 62, 65-67)}。これらの詳細な分子機構については不明な点も多々あることから、PERKのオルガネラ機能制御に関しては、今後多くの発見があることは間違いない。

本稿でも紹介したように、タンパク質恒常性(プロテオスタシス)、オルガネラ、生理機能を統合する研究の重要性が高まっている。実際、小胞体を含めた細胞内のタンバ

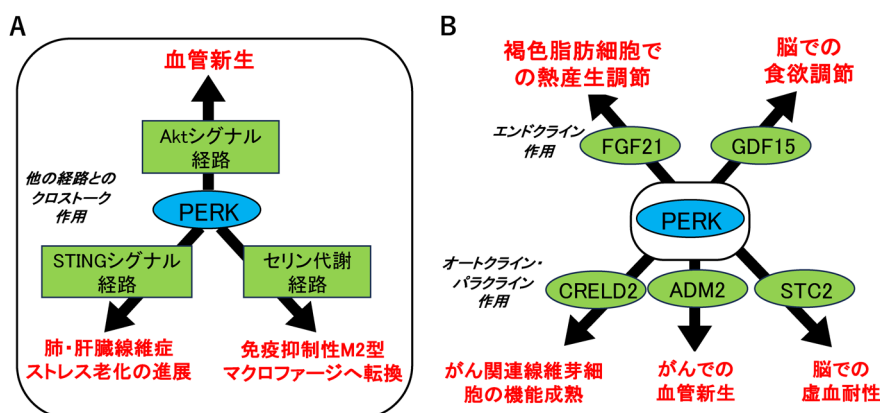


図5 コンテキスト依存的なPERKによる個体機能調節

(A)細胞自律的な個体機能調節。PERKの活性化が、Akt, STING, セリン代謝などの細胞内シグナル経路とクロストークして細胞機能を制御して個体機能を調節する。(B)細胞間コミュニケーションを介した個体機能調節。PERKの活性化が、FGF21やGDF15などのようにエンドクライン的に作用して個体機能を調節する場合と、CRELD2, ADM2, STC2などのようにオートクラインあるいはパラクライン的に作用し個体機能を調節する場合がある。

ク質恒常性の観点から生体機能や老化を含めた疾患発症機序の解明を目指す研究が盛んに行われるようになってきた。生体は多種多様で特異的な機能を持った細胞種で構成されており、それぞれのアイデンティティ維持を支えるオルガネラの役割にも細胞種ごとに多様性があると予想される。今後のPERK機能の解析においては、細胞特異性の観点を取り入れることで、小胞体を起点としたオルガネラ機能制御の生理的意義やその破綻が引き起こす疾患や加齢の機序解明につながる事が期待される。

謝辞

我々の小胞体ストレス応答とその作用機構に関する研究は、日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」(AMED-CREST, AMED-PRIME)、基盤研究(B)(19H02853)、基盤研究(C)(20K08909)のご支援の下に行われました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

- Bertolotti, A., Zhang, Y., Hendershot, L.M., Harding, H.P., & Ron, D. (2000) Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat. Cell Biol.*, **2**, 326–332.
- Kopp, M.C., Larburu, N., Durairaj, V., Adams, C.J., & Ali, M.M.U. (2019) UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **26**, 1053–1062.
- Kopp, M.C., Nowak, P.R., Larburu, N., Adams, C.J., & Ali, M.M. (2018) In vitro FRET analysis of IRE1 and BiP association and dissociation upon endoplasmic reticulum stress. *eLife*, **7**, e30257.
- Carrara, M., Prischi, F., Nowak, P.R., Kopp, M.C., & Ali, M.M. (2015) Noncanonical binding of BiP ATPase domain to Ire1 and Perk is dissociated by unfolded protein CH1 to initiate ER stress signaling. *eLife*, **4**, e03522.
- Harding, H.P., Zhang, Y., & Ron, D. (1999) Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*, **397**, 271–274.
- Ranu, R.S. & London, I.M. (1979) Regulation of protein synthesis in rabbit reticulocyte lysates: additional initiation factor required for formation of ternary complex (eIF-2.GTP.Met-tRNA_f) and demonstration of inhibitory effect of heme-regulated protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 1079–1083.
- de Haro, C., Mendez, R., & Santoyo, J. (1996) The eIF-2 α kinases and the control of protein synthesis. *FASEB J.*, **10**, 1378–1387.
- Vattem, K.M. & Wek, R.C. (2004) Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 11269–11274.
- Lu, P.D., Harding, H.P., & Ron, D. (2004) Translation reinitiation at alternative open reading frames regulates gene expression in an integrated stress response. *J. Cell Biol.*, **167**, 27–33.
- Han, J., Back, S.H., Hur, J., Lin, Y.H., Gildersleeve, R., Shan, J., Yuan, C.L., Krokowski, D., Wang, S., Hatzoglou, M., et al. (2013) ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nat. Cell Biol.*, **15**, 481–490.
- Marciniak, S.J., Yun, C.Y., Oyadomari, S., Novoa, I., Zhang, Y., Jungreis, R., Nagata, K., Harding, H.P., & Ron, D. (2004) CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev.*, **18**, 3066–3077.
- Harding, H.P., Zhang, Y., Zeng, H., Novoa, I., Lu, P.D., Calfon, M., Sadri, N., Yun, C., Popko, B., Paules, R., et al. (2003) An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol. Cell*, **11**, 619–633.
- You, K., Wang, L., Chou, C.H., Liu, K., Nakata, T., Jaiswal, A., Yao, J., Lefkovich, A., Omar, A., Perrigoue, J.G., et al. (2021) QRICH1 dictates the outcome of ER stress through transcriptional control of proteostasis. *Science*, **371**, eabb6896.
- Puthalakath, H., O'Reilly, L.A., Gunn, P., Lee, L., Kelly, P.N., Huntington, N.D., Hughes, P.D., Michalak, E.M., McKimm-Breschkin, J., Motoyama, N., et al. (2007) ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell*, **129**, 1337–1349.
- Lu, M., Lawrence, D.A., Marsters, S., Acosta-Alvear, D., Kimmig, P., Mendez, A.S., Paton, A.W., Paton, J.C., Walter, P., & Ashkenazi, A. (2014) Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis. *Science*, **345**, 98–101.
- Verfaillie, T., Rubio, N., Garg, A.D., Bultynck, G., Rizzuto, R., Decuypere, J.P., Piette, J., Linehan, C., Gupta, S., Samali, A., et al. (2012) PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress. *Cell Death Differ.*, **19**, 1880–1891.
- Munoz, J.P., Ivanova, S., Sanchez-Wandelmer, J., Martinez-Cristobal, P., Noguera, E., Sancho, A., Diaz-Ramos, A., Hernandez-Alvarez, M.I., Sebastian, D., Mauvezin, C., et al. (2013) Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. *EMBO J.*, **32**, 2348–2361.
- Toyofuku, T., Okamoto, Y., Ishikawa, T., Sasawatari, S., & Kumanogoh, A. (2020) LRRK2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering through the PERK-mediated ubiquitination pathway. *EMBO J.*, **39**, e100875.
- Bassot, A., Chen, J., Takahashi-Yamashiro, K., Yap, M.C., Gihardt, C.S., Le, G.N.T., Hario, S., Nasu, Y., Moore, J., Gutierrez, T., et al. (2023) The endoplasmic reticulum kinase PERK interacts with the oxidoreductase ERO1 to metabolically adapt mitochondria. *Cell Rep.*, **42**, 111899.
- Sassano, M.L., van Vliet, A.R., Vervoort, E., Van Eygen, S., Van den Haute, C., Pavie, B., Roels, J., Swinnen, J.V., Spinazzi, M., Moens, L., et al. (2023) PERK recruits E-Syt1 at ER-mitochondria contacts for mitochondrial lipid transport and respiration. *J. Cell Biol.*, **222**, e202206008.
- Lebeau, J., Saunders, J.M., Moraes, V.W.R., Madhavan, A., Madrazo, N., Anthony, M.C., & Wiseman, R.L. (2018) The PERK arm of the unfolded protein response regulates mitochondrial morphology during acute endoplasmic reticulum stress. *Cell Rep.*, **22**, 2827–2836.
- Balsa, E., Soustek, M.S., Thomas, A., Cogliati, S., Garcia-Poyatos, C., Martin-Garcia, E., Jedrychowski, M., Gygi, S.P., Enriquez, J.A., & Puigserver, P. (2019) ER and nutrient stress promote assembly of respiratory chain supercomplexes through the PERK-eIF2 α axis. *Mol. Cell*, **74**, 877–890.e876.
- Ogata, M., Hino, S., Saito, A., Morikawa, K., Kondo, S., Kanemoto, S., Murakami, T., Taniguchi, M., Tani, I., Yoshinaga, K., et al. (2006) Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol. Cell Biol.*, **26**, 9220–9231.
- Yorimitsu, T., Nair, U., Yang, Z., & Klionsky, D.J. (2006) Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J. Biol. Chem.*, **281**,

- 30299–30304.
- 25) Bernales, S., McDonald, K.L., & Walter, P. (2006) Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biol.*, **4**, e423.
 - 26) Dang, T.T., Kim, M.J., Lee, Y.Y., Le, H.T., Kim, K.H., Nam, S., Hyun, S.H., Kim, H.L., Chung, S.W., Chung, H.T., et al. (2023) Phosphorylation of EIF2S1 (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit alpha) is indispensable for nuclear translocation of TFEB and TFE3 during ER stress. *Autophagy*, **19**, 2111–2142.
 - 27) Martina, J.A., Diab, H.I., Brady, O.A., & Puertollano, R. (2016) TFEB and TFE3 are novel components of the integrated stress response. *EMBO J.*, **35**, 479–495.
 - 28) Rouschop, K.M., van den Beucken, T., Dubois, L., Niessen, H., Bussink, J., Savelkoul, K., Keulers, T., Mujcic, H., Landuyt, W., Voncken, J.W., et al. (2010) The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5. *J. Clin. Invest.*, **120**, 127–141.
 - 29) B'Chir, W., Maurin, A.C., Carraro, V., Averous, J., Jousse, C., Muranishi, Y., Parry, L., Stepien, G., Fafournoux, P., & Bruhat, A. (2013) The eIF2alpha/ATF4 pathway is essential for stress-induced autophagy gene expression. *Nucleic Acids Res.*, **41**, 7683–7699.
 - 30) Molinari, M. (2021) ER-phagy responses in yeast, plants, and mammalian cells and their crosstalk with UPR and ERAD. *Dev. Cell*, **56**, 949–966.
 - 31) Khaminets, A., Heinrich, T., Mari, M., Grumati, P., Huebner, A.K., Akutsu, M., Liebmann, L., Stolz, A., Nietzsche, S., Koch, N., et al. (2015) Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*, **522**, 354–358.
 - 32) Moretti, J., Roy, S., Bozec, D., Martinez, J., Chapman, J.R., Ueberheide, B., Lamming, D.W., Chen, Z.J., Horng, T., Yeretssian, G., et al. (2017) STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum. *Cell*, **171**, 809–823.e813.
 - 33) Zhao, N., Li, N., & Wang, T. (2023) PERK prevents rhodopsin degradation during retinitis pigmentosa by inhibiting IRE1-induced autophagy. *J. Cell Biol.*, **222**, e202208147.
 - 34) van Vliet, A.R., Giordano, F., Gerlo, S., Segura, I., Van Eygen, S., Molenberghs, G., Rocha, S., Houcine, A., Derua, R., Verfaillie, T., et al. (2017) The ER stress sensor PERK coordinates ER-plasma membrane contact site formation through interaction with Filamin-A and F-Actin remodeling. *Mol. Cell*, **65**, 885–899. e886.
 - 35) Place, D.E., Samir, P., Malireddi, R.S., & Kanneganti, T.D. (2022) Integrated stress response restricts macrophage necroptosis. *Life Sci. Alliance*, **5**, e202101260.
 - 36) Higgins, R., Gendron, J.M., Rising, L., Mak, R., Webb, K., Kaiser, S.E., Zuzow, N., Riviere, P., Yang, B., Fenech, E., et al. (2015) The unfolded protein response triggers site-specific regulatory ubiquitylation of 40S ribosomal proteins. *Mol. Cell*, **59**, 35–49.
 - 37) Chiritoiu, M., Brouwers, N., Turacchio, G., Pirozzi, M., & Malhotra, V. (2019) GRASP55 and UPR control interleukin-1beta aggregation and secretion. *Dev. Cell*, **49**, 145–155.e144.
 - 38) Delepine, M., Nicolino, M., Barrett, T., Golamaully, M., Lathrop, G.M., & Julier, C. (2000) EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet.*, **25**, 406–409.
 - 39) Harding, H.P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Sabatini, D.D., & Ron, D. (2001) Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in perk^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol. Cell*, **7**, 1153–1163.
 - 40) Sowers, C.R., Wang, R., Bourne, R.A., McGrath, B.C., Hu, J., Bevilacqua, S.C., Paton, J.C., Paton, A.W., Collardeau-Frachon, S., Nicolino, M., et al. (2018) The protein kinase PERK/EIF2AK3 regulates proinsulin processing not via protein synthesis but by controlling endoplasmic reticulum chaperones. *J. Biol. Chem.*, **293**, 5134–5149.
 - 41) Gupta, S., McGrath, B., & Cavener, D.R. (2010) PERK (EIF2AK3) regulates proinsulin trafficking and quality control in the secretory pathway. *Diabetes*, **59**, 1937–1947.
 - 42) Harding, H.P., Zyryanova, A.F., & Ron, D. (2012) Uncoupling proteostasis and development in vitro with a small molecule inhibitor of the pancreatic endoplasmic reticulum kinase, PERK. *J. Biol. Chem.*, **287**, 44338–44344.
 - 43) Wei, J., Sheng, X., Feng, D., McGrath, B., & Cavener, D.R. (2008) PERK is essential for neonatal skeletal development to regulate osteoblast proliferation and differentiation. *J. Cell. Physiol.*, **217**, 693–707.
 - 44) Hisanaga, S., Miyake, M., Taniuchi, S., Oyadomari, M., Morimoto, M., Sato, R., Hirose, J., Mizuta, H., & Oyadomari, S. (2018) PERK-mediated translational control is required for collagen secretion in chondrocytes. *Sci. Rep.*, **8**, 773.
 - 45) Trinh, M.A., Kaphzan, H., Wek, R.C., Pierre, P., Cavener, D.R., & Klann, E. (2012) Brain-specific disruption of the eIF2alpha kinase PERK decreases ATF4 expression and impairs behavioral flexibility. *Cell Rep.*, **1**, 676–688.
 - 46) Wolzak, K., Nolle, A., Farina, M., Abbink, T.E., van der Knaap, M.S., Verhage, M., & Scheper, W. (2022) Neuron-specific translational control shift ensures proteostatic resilience during ER stress. *EMBO J.*, **41**, e110501.
 - 47) Shacham, T., Patel, C., & Lederkremer, G.Z. (2021) PERK pathway and neurodegenerative disease: To inhibit or to activate? *Biomolecules*, **11**, 354.
 - 48) Hetz, C. & Saxena, S. (2017) ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurol.*, **13**, 477–491.
 - 49) Guallar, D., Fuentes-Iglesias, A., Souto, Y., Ameneiro, C., Freire-Agulleiro, O., Pardavila, J.A., Escudero, A., Garcia-Outeiral, V., Moreira, T., Saenz, C., et al. (2020) ADAR1-dependent RNA editing promotes MET and iPSC reprogramming by alleviating ER stress. *Cell Stem Cell*, **27**, 300–314.e311.
 - 50) Engelmann, G., Meyburg, J., Shahbek, N., Al-Ali, M., Hairetis, M.H., Baker, A.J., Rodenburg, R.J., Wenning, D., Flechtenmacher, C., Ellard, S., et al. (2008) Recurrent acute liver failure and mitochondriopathy in a case of Wolcott-Rallison syndrome. *J. Inher. Metab. Dis.*, **31**, 540–546.
 - 51) Collardeau-Frachon, S., Vasiljevic, A., Jouviet, A., Bouvier, R., Senee, V., & Nicolino, M. (2015) Microscopic and ultrastructural features in Wolcott-Rallison syndrome, a permanent neonatal diabetes mellitus: about two autopsy cases. *Pediatr. Diabetes*, **16**, 510–520.
 - 52) Hao, L., Zhong, W., Dong, H., Guo, W., Sun, X., Zhang, W., Yue, R., Li, T., Griffiths, A., Ahmadi, A.R., et al. (2021) ATF4 activation promotes hepatic mitochondrial dysfunction by repressing NRF1-TFAM signalling in alcoholic steatohepatitis. *Gut*, **70**, 1933–1945.
 - 53) Kato, H., Okabe, K., Miyake, M., Hattori, K., Fukaya, T., Tanimoto, K., Beini, S., Mizuguchi, M., Torii, S., Arakawa, S., et al. (2020) ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. *Life Sci. Alliance*, **3**, e201900576.
 - 54) Latorre-Muro, P., O'Malley, K.E., Bennett, C.F., Perry, E.A.,

- Balsa, E., Tavares, C.D.J., Jedrychowski, M., Gygi, S.P., & Puigserver, P. (2021) A cold-stress-inducible PERK/OGT axis controls TOM70-assisted mitochondrial protein import and cristae formation. *Cell Metab.*, **33**, 598–614.e597.
- 55) Vanhoutte, D., Schips, T.G., Vo, A., Grimes, K.M., Baldwin, T.A., Brody, M.J., Accornero, F., Sargent, M.A., & Molkentin, J.D. (2021) Thbs1 induces lethal cardiac atrophy through PERK-ATF4 regulated autophagy. *Nat. Commun.*, **12**, 3928.
- 56) Do, M., Park, J., Chen, Y., Rah, S.Y., Nghiem, T.T., Gong, J.H., Ju, S.A., Kim, B.S., Yu, R., Park, J.W., et al. (2022) PERK activation by SB202190 ameliorates amyloidogenesis via the TFEB-induced autophagy-lysosomal pathway. *Aging (Albany NY)*, **14**, 1233–1252.
- 57) Karali, E., Bellou, S., Stellas, D., Klinakis, A., Murphy, C., & Fotsis, T. (2014) VEGF Signals through ATF6 and PERK to promote endothelial cell survival and angiogenesis in the absence of ER stress. *Mol. Cell*, **54**, 559–572.
- 58) Zhang, D., Liu, Y., Zhu, Y., Zhang, Q., Guan, H., Liu, S., Chen, S., Mei, C., Chen, C., Liao, Z., et al. (2022) A non-canonical cGAS-STING-PERK pathway facilitates the translational program critical for senescence and organ fibrosis. *Nat. Cell Biol.*, **24**, 766–782.
- 59) Raines, L.N., Zhao, H., Wang, Y., Chen, H.Y., Gallart-Ayala, H., Hsueh, P.C., Cao, W., Koh, Y., Alamonte-Loya, A., Liu, P.S., et al. (2022) PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages. *Nat. Immunol.*, **23**, 431–445.
- 60) Miyake, M., Nomura, A., Ogura, A., Takehana, K., Kitahara, Y., Takahara, K., Tsugawa, K., Miyamoto, C., Miura, N., Sato, R., et al. (2016) Skeletal muscle-specific eukaryotic translation initiation factor 2 α phosphorylation controls amino acid metabolism and fibroblast growth factor 21-mediated non-cell-autonomous energy metabolism. *FASEB J.*, **30**, 798–812.
- 61) Miyake, M., Zhang, J., Yasue, A., Hisanaga, S., Tsugawa, K., Sakaue, H., Oyadomari, M., Kiyonari, H., & Oyadomari, S. (2021) Integrated stress response regulates GDF15 secretion from adipocytes, preferentially suppresses appetite for a high-fat diet and improves obesity. *iScience*, **24**, 103448.
- 62) Boyle, S.T., Poltavets, V., Kular, J., Pyne, N.T., Sandow, J.J., Lewis, A.C., Murphy, K.J., Kolesnikoff, N., Moretti, P.A.B., Tea, M.N., et al. (2020) ROCK-mediated selective activation of PERK signalling causes fibroblast reprogramming and tumour progression through a CRELD2-dependent mechanism. *Nat. Cell Biol.*, **22**, 882–895.
- 63) Kovaleva, I.E., Garaeva, A.A., Chumakov, P.M., & Evstafieva, A.G. (2016) Intermedin/adrenomedullin 2 is a stress-inducible gene controlled by activating transcription factor 4. *Gene*, **590**, 177–185.
- 64) Ito, D., Walker, J.R., Thompson, C.S., Moroz, I., Lin, W., Veselits, M.L., Hakim, A.M., Fienberg, A.A., & Thinakaran, G. (2004) Characterization of stanniocalcin 2, a novel target of the mammalian unfolded protein response with cytoprotective properties. *Mol. Cell Biol.*, **24**, 9456–9469.
- 65) Chen, S., Henderson, A., Petriello, M.C., Romano, K.A., Gearing, M., Miao, J., Schell, M., Sandoval-Espinola, W.J., Tao, J., Sha, B., et al. (2019) Trimethylamine N-oxide binds and activates PERK to promote metabolic dysfunction. *Cell Metab.*, **30**, 1141–1151.e1145.
- 66) Liang, W., Qi, W., Geng, Y., Wang, L., Zhao, J., Zhu, K., Wu, G., Zhang, Z., Pan, H., Qian, L., et al. (2021) Necroptosis activates UPR sensors without disrupting their binding with GRP78. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2110476118.
- 67) Cagnetta, R., Wong, H.H., Frese, C.K., Mallucci, G.R., Krijgsveld, J., & Holt, C.E. (2019) Noncanonical modulation of the eIF2 pathway controls an increase in local translation during neural wiring. *Mol. Cell*, **73**, 474–489.e475.

著者寸描

●三宅 雅人 (みやけ まさと)



徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野准教授。博士 (農学)。

■略歴 2005年東北大学農学部卒業。10年同大学院農学研究科博士課程修了。東北大学博士研究員、徳島大学疾患ゲノム研究センター特任助教、徳島大学プロテオゲノム研究センター助教などを経て22年より現職。

■研究テーマと抱負 細胞内におけるタンパク質恒常性 (プロテオスタシス) を保つためのストレス応答機構の理解と代謝疾患における役割の解明に取り組んでいる。

■ウェブサイト <https://dmb.iams.tokushima-u.ac.jp>

■趣味 馬スポーツ。

●親泊 政一 (おやどまり せいいち)



徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野教授。博士 (医学)。

■略歴 1995年熊本大学医学部卒業、97年内科研修修了、2001年熊本大学大学院医学研究科博士課程修了。ニューヨーク大学スカボール研究所研究員を経て、08年より現職。

■研究テーマと抱負 小胞体ストレスが糖尿病発症に関与することを最初に見出してから、小胞体ストレス応答さらに統合的ストレス応答による生体機能調節とその破綻による疾患発症機構解明に取り組んでいる。

■ウェブサイト <https://dmb.iams.tokushima-u.ac.jp>

■趣味 読書。