

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月27日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390095

研究課題名（和文）熱ショック転写因子を介した蛋白質ホメオスタシスの維持機構の解明

研究課題名（英文）MAINTENANCE OF PROTEIN HOMEOSTASIS REGULATED BY HEAT SHOCK FACTOR

研究代表者

中井 彰 (NAKAI AKIRA)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60252516

研究成果の概要（和文）：細胞内蛋白質のミスフォールディングに対する緩衝作用の容量は蛋白質ホメオスタシス容量とよばれ、その減少は老化や老化と関連する蛋白質ミスフォールディング病の発症と関連している。蛋白質ホメオスタシス容量の重要な調節機構の一つが熱ショック応答であり、それを転写のレベルで制御するのが熱ショック因子（HSF）である。本研究では、HSF1 が蛋白質フォールディングを介助する熱ショック蛋白質（HSP）の経路だけでなく、蛋白質分解等に関連する非 HSP 経路を介して蛋白質ホメオスタシス容量を調節することを初めて明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Cellular protein homeostasis (proteostasis) capacity, or buffering capacity of protein misfolding, is related with aging and aging-associated protein misfolding diseases. One of prominent mechanisms of the maintenance of proteostasis capacity is the heat shock response, which is regulated mainly at the level of transcription by heat shock factor (HSF). In this research project, we first demonstrate that HSF1 controls proteostasis capacity by regulating not only heat shock proteins (HSPs), which facilitate protein folding, but also non-HSP proteins with diverse function including protein degradation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：熱ショック、蛋白質、ホメオスタシス、転写、フォールディング、分解、ポリグルタミン、マウス

## 1. 研究開始当初の背景

熱ショック応答を制御するのが熱ショック転写因子 (HSF) であり、主に HSF1 が温熱ストレスによる熱ショック蛋白質群 (HSPs) の誘導を担う。熱ショック蛋白質は、分子シャペロンとして働き、蛋白質のフォールディングやリフォールディングを促進する。したがって、HSF1 は HSPs を誘導することで細胞内のシャペロン活性を増加させ、蛋白質の変性や凝集体形成を抑制するための蛋白質ホメオスタシスの鍵分子と考えられている (総説: Morimoto *Genes Dev.* 2008)。近年、蛋白質ホメオスタシスの破綻がアルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症、そしてクロイツフェルト・ヤコブ病などの神経変性疾患の重要な病態であることが明らかになってきた (総説: Balch et al. *Science* 2008)。実際に、凝集体を形成することで蛋白質毒性を発揮するポリグルタミン蛋白質を強制発現させる線虫の実験系を用いて、HSF1 が凝集体形成を著しく抑制し、寿命を伸長することが明らかとなった (Hsu et al. *Science* 2003; Morley and Morimoto *Mol. Biol. Cell* 2004)。したがって、マウスをはじめとする哺乳動物での HSF1 の効果が期待された。

申請者らは、世界に先駆けて HSF1 トランスジェニックマウスの作成に成功した (Nakai et al. *EMBO J.* 2000)。このマウスは、HSPs を高発現し、予想どおり心筋虚血や腸の炎症に耐性を示した (Zuo et al. *Circulation* 2003; Tanaka et al. *J. Biol. Chem.* 2007)。そこで、ポリグルタミン蛋白質を発現するポリグルタミン病 R6/2 モデルマウスと掛け合わせることで蛋白質ミスフォールディング病における HSF1 の効果を調べた。この R6/2 モデルマウスは HSP70 トランスジェニックマウスと掛け合わせても明らかな病態の改善を認めていない (Hay et al. *Hum. Mol. Genet.* 2004)。驚いたことに、HSF1 を高発現する R6/2 モデルマウスは骨格筋と心筋での顕著な凝集体形成の抑制、さらに寿命の伸長を認めた (Fujimoto et al. *J. Biol. Chem.* 2005)。この結果は、上に述べた線虫における HSF1 の結果を支持しており、マウスにおいても HSF1 が蛋白質凝集体形成の抑制に強いインパクトを持つことを初めて示した。しかしながら、HSF1 欠損マウスを用いた個体レベルの解析はない。一方、細胞レベルの実験により、HSF1 が HSP 以外の遺伝子発現を介して凝集体抑制に大きく関わっていること (Fujimoto et al. *J. Biol. Chem.* 2005)、そして温熱に対する細胞の生存も HSP 以外の遺伝子発現が重要である (Inouye et al. *Mol. Cell. Biol.* 2003) という予想外な事実が明らかになってきた。したがって、HSF1 を介する新しい蛋白質ホメオスタシス

経路とその経路を調節する分子機構を解明することで、蛋白質ホメオスタシスの維持機構の解明に大きく貢献すると考えた。

## 2. 研究の目的

HSF1 ターゲット遺伝子群の網羅的解析、さらに蛋白質の凝集体形成を抑制する活性を指標にしてそれらの機能スクリーニングを行う。そして、HSF1 欠損細胞とマウスを用いて、蛋白質凝集体形成における HSF1 及び新規ターゲット遺伝子群のインパクトを明らかにする。さらに、HSF1 によるそれらターゲットの転写制御機構を解明する。また、HSF2 と HSF4 についても同定されたターゲット遺伝子発現への効果や、蛋白質凝集体への抑制効果を調べる。

## 3. 研究の方法

### (1) HSF1 ターゲット遺伝子の網羅的解析

活性型 HSF1 変異体を安定に発現する HeLa 細胞を用いて DNA マイクロアレイ解析を行い 2 倍以上高発現する遺伝子群を網羅的に同定する (国立がんセンター研究所、市川仁博士との共同研究)。テトラサイクリンによる活性型 HSF1 を発現する系においても発現を調べる。さらに、細胞への熱ショックにより誘導されるかを調べる。

### (2) 細胞内凝集体形成の抑制活性の解析

HA 標識した HSF1 ターゲット遺伝子を発現するレトロウイルスベクターを作成する。ポリグルタミン蛋白質の細胞への導入には、GFP-Q19 (正常の長さの polyQ) または GFP-Q81 (病的な長さの polyQ) の発現ベクターをアデノウイルスベクター等にて導入する。マウス胎児線維芽細胞 (MEF) へ HSF1 ターゲット遺伝子及び GFP-Q81 を発現させて凝集体形成の抑制活性のスクリーニングを行う。

HSF1 遺伝子欠損 MEF は熱ストレスに感受性が高い。そこで、この MEF 細胞に様々な組み合わせのレトロウイルス発現ベクターを導入して熱ストレス条件下での細胞生存を調べる。さらに、GFP-polyQ81 蛋白質を発現するアデノベクターを感染させて HSF1 欠損による凝集体形成への影響を調べる。そして、その影響が同定した HSF1 ターゲット遺伝子の発現低下によるものかを調べ、それらの高発現で補うことができるか明らかにする。さらに、HSF2 と HSF4 による凝集体形成の抑制効果、ならびにターゲット遺伝子の発現を HSF2 欠損 MEF 細胞 (フランス CNRS、Dr. Valerie Mezger 博士との共同研究) や HSF4 欠損 MEF 細胞を用いて調べる。

HSF1 ターゲット遺伝子産物の一つである NFATc2 の解析のために、NFATc2 欠損 MEF 細胞に GFP-polyQ81 を発現させ、凝集体形成における NFATc2 の効果を明らかにする。逆に、

HeLa 細胞にアデノウイルスを用いて NFATc2 を発現させる系、そしてテトラサイクリンにより NFATc2 を発現させる系を作成して凝集体形成におけるインパクトを明らかにする。

### (3) マウス個体レベルでの解析

HSF1 欠損マウスの各組織における HSF1 ターゲット遺伝子群の発現レベルを調べる。また、HSF1 トランスジェニックマウス (HSF1Tg) においてもその発現に変動があるか調べる。次に、HSF1 欠損マウスとポリグルタミン病の 1 つであるハンチントン病モデルマウス R6/2 との掛け合わせにより、HSF1 欠損によって凝集体形成が増強されるか、そして寿命の短縮が生じるかを調べる。さらに、このマウスの脳神経細胞や筋細胞における凝集体形成や細胞の変性過程を形態学的に、そして生化学的に明らかにする。

NFATc2 欠損マウス (米国エモリー大学、Dr. Grace Pavlath との共同研究) とハンチントン病モデルマウス R6/2 との掛け合わせにより、NFATc2 欠損によって凝集体形成が増強されるか、そして寿命の短縮が生じるかなどについて上記同様に調べる。

### (4) 遺伝子発現制御機構の解明

NFATc2 に焦点を絞ってその発現制御機構を明らかにする。レポーターアッセイによって構成的発現に必要な上流配列、そして熱ショック応答に必要な配列を明らかにする。NFATc2 遺伝子上流には、熱ショックエレメント (HSE) 配列が複数存在するので、クロマチン免疫沈降法 (ChIP) によって結合領域を同定する。

### (5) HSF 群の活性制御機構あるいは構造転換機構の解析

HSF1 の N 末端あるいは C 末端に Flag 標識した発現ベクターを作成し、HEK293 に一過性に発現させる。抗 Flag 抗体を用いて免疫沈降を行い、沈降してくる蛋白質群を高感度のマスペクトロメトリーを用いて同定する

(産業技術総合研究所、夏目徹博士との共同研究)。同定された HSF1 結合蛋白質をコードする遺伝子に対する shRNA 発現アデノウイルスベクターを全て作成する。このウイルスを MEF 細胞へ感染させて熱ストレスによる HSP70 の発現を調べる。この解析で HSP70 発現に影響を与える蛋白質についてさらに詳細な解析を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 研究の主な成果

#### ① HSF1-NFATc2 経路の解明

HSF1 を高発現する細胞の DNA マイクロアレイ解析から 29 個の新たな HSF1 のターゲット遺伝子を同定し、レトロウイルスを用いて

マウス胎児線維芽細胞 (MEF) に発現させた。異常に伸長されたポリグルタミン蛋白質

(PolyQ) の凝集体形成に対する抑制能を形態学的、そして生化学的に調べたところ、8 個の遺伝子群が単独で強い凝集体抑制活性を持つことが分かった。HSF1 欠損 MEF は野生型細胞に比較して polyQ 凝集体形成が 2 倍に増強されるが、新たに同定したいくつかのターゲット遺伝子群の発現が減少していた。これらの遺伝子群を HSF1 欠損 MEF で発現させると、polyQ の凝集体は野生型と同程度に抑制された。その中で、転写因子 NFATc2 に焦点を絞って解析したところ、HSF1 はその遺伝子発現を直接制御すること、HSF1 の凝集体抑制活性には NFATc2 が必要であることがわかった。さらに、ハンチントン病モデルマウス R6/2 を HSF1 欠損マウス、あるいは NFATc2 欠損マウスと交配させると神経細胞の凝集体形成が亢進し、寿命が劇的に短縮することがわかった。以上の結果から、HSF1-NFATc2 経路が蛋白質ホメオスタシスに重要であることが明らかとなった。

#### ② HSF1-NFATc2 経路は蛋白質分解を制御

HSF1 のターゲットで、なおかつ蛋白質凝集体形成の抑制効果を認める 7 つの遺伝子のうち、PDZK3 と CRYAB 遺伝子は NFATc2 のターゲット遺伝子でもあることを明らかにした。それらの発現は、NFATc2 高発現 HeLa 細胞で増加し、HSF1 欠損 MEF 細胞で低下しており、HSF1 と NFATc2 の両方が存在することが誘導に必要であることが分った。PDZ ドメインを持つ蛋白質は、蛋白質分解の足場になりうること、CRYAB はユビキチンリガーゼ複合体の 1 つであることなどが知られているが、PDZK3 あるいは CRYAB のノックダウンは、凝集体を形成する polyQ 蛋白質の分解を抑制することが分った。以上の結果は、HSF1-NFATc2 経路が異常な構造をもつ蛋白質の分解を介して蛋白質ホメオスタシスを維持することを初めて示した。

#### ③ HSF1 による転写制御に関わる因子の同定

HSF1 による NFATc2 経路の調節機構を明らかにするために HSF1 結合蛋白質の同定を行った。HSF1 の N 末端あるいは C 末端に Flag 標識をつけた発現ベクターを作成し、HEK293 に一過性に発現させた。抗 Flag 抗体を用いて免疫沈降を行い、沈降してくる蛋白質群を高感度のマスペクトロメトリーを用いて同定した。非ストレス条件下だけでなく熱ストレス刺激時と回復期を含めて網羅的に相互作用蛋白質の解析を行い、30 種類の蛋白質を同定した。これらの蛋白質が HSF1 による転写制御に寄与するかどうかを明らかにするために機能スクリーニングを行った。具体的には、同定された蛋白質をコードする遺伝

子に対して、ショートヘアピン RNA をデザインし、それを発現するアデノウイルスベクターを構築した。マウス胎児線維芽細胞へこれらのウイルスをそれぞれ感染させ、熱ストレスによる HSP70 蛋白質の発現を調べた。その結果、9 つの遺伝子ノックダウンによって HSP70 の発現が低下し、2 つの遺伝子ノックダウンではそれが上昇した。つまり、同定された 30 種類の HSF1 結合蛋白質のうち、少なくとも 11 種類 (37%) が HSF1 を介する転写制御に関与していることが明らかとなった。

## (2) 国内外における位置づけとインパクト

### ① 熱ショック応答の新しい概念

酵母や動物細胞を用いた HSF1 ターゲット遺伝子の網羅的解析から、HSF1 は HSPs の発現制御だけでなく実に多くの遺伝子発現に関わっていることが明らかになっている (Hahn et al. *Mol. Cell. Biol.* 2004; Trinklein et al. *Mol. Biol. Cell* 2004)。それにもかかわらず、HSF1 は数少ない古典的な HSPs の誘導を介して蛋白質ホメオスタシスを維持していると信じられている (Morimoto *Genes Dev.* 2008)。一方、申請者らのこれまでの一連の研究は、HSPs の誘導は重要であるが、それ以外の経路も同様に重要であることを強く示唆している (Inouye et al. *Mol. Cell. Biol.* 2003; Fujimoto et al. *J. Biol. Chem.* 2005)。本研究により、HSF1 を介する予想外の新しい経路の蛋白質凝集体形成におけるインパクトを示すことで、申請者らの独自の主張が証明され、新しい概念が確立できたと考えている。今後も、この研究を足がかりとして、蛋白質ホメオスタシスに関わる多くの多様な経路が見いだされるきっかけとなるであろう。

### ② タンパク質ミスフォールド病の治療のための新しいターゲット

蛋白質ホメオスタシスに関連する分子の網羅的解析が行われており、分子シャペロン、タンパク質合成や分解に関連するものをはじめとして様々なカテゴリーに属するものが同定されている (Gidalevitz et al. *Science* 2006)。そのなかでも、蛋白質変性を感知する鍵分子である HSF1 をターゲットとして熱ショック応答を導くシャペロン療法の有効性が指摘され (総説: Landles and Bates *EMBO Rep.* 2004)、実際に有効性も示されている (Kieran et al. *Nature Med.* 2004; Katsuno et al. *PNAS* 2006)。しかしながら、過剰な HSF1 活性化は細胞毒性があることも我々の研究から明らかである (Nakai et al. *EMBO J.* 2000; Hayashida et al. *EMBO J.* 2006)。本研究により、HSF1 だけでなく、カルシウムで制御できる NFATc2などを分子標的としたコンフォメーション病の治療の可

能性が示された。

## (3) 今後の展望

本研究では、HSF1 による HSP 及び non-HSP 経路の意義を示した。今後は、HSP 経路の制御にほとんど関与しない HSF2 と HSF4 の蛋白質ホメオスタシスにおける役割を解明する。

本研究により、HSF1 と相互作用して転写制御に関わる因子の同定に成功した。この研究を発展させて、蛋白質ホメオスタシス経路の制御機構をさらに解明してゆく。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

① H. Ma, A. Nakai (他 16 名、14 番目)

Heat shock transcription factor 1 protects heart after pressure overload through promoting myocardial angiogenesis in male mice.

**J. Mol. Cell. Cardiol.**, 51, 821-829, 2011, 査読有

② M. Fujimoto, A. Nakai (他 9 名、8 番目)

Absence of heat shock transcription factor 1 retards the regrowth of atrophied soleus muscle in mice. **J. Applied Physiol.**, 111, 1142-1149, 2011, 査読有

③ T. Shinkawa, M. Fujimoto, R. Takii, A. Nakai (他 7 名、11 番目)

Heat shock factor 2 is required for maintaining proteostasis against febrile range thermal stress and polyglutamine aggregation.

**Mol. Biol. Cell.**, 22, 3571-3583, 2011, 査読有

④ T. Nakamoto, R. Takii, A. Nakai (他 6 名、8 番目)

Geranylgeranylacetone suppresses noise-induced expression of proinflammatory cytokines in the cochlea.

**Auris Nasus Larynx**, 39, 270-274, 2011, 査読有

⑤ M. Hatori, A. Nakai (他 9 名、8 番目)

Light-dependent and circadian clock-regulated activation of SREBP, XBP1 and HSF pathways in the pineal gland. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 108, 4864-4869, 2011, 査読有

⑥ Y.K. Ting, A. Nakai (他 15 名、12 番目)

Transcriptional activation of SAP97 by HSF-1 stabilizes Kv1.5 in HL-1 cells. **Brit. J. Pharmacol.** 162, 1832-1842, 2011, 査読有

⑦ P. Li, A. Nakai (他 15 名、8 番目)

Reciprocal control of hERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability. **Circ. Res.** 108, 458-468, 2011, 査読有

⑧ M. Fujimoto, A. Nakai (他 12 名、13 番目)

Impaired hippocampal spinogenesis and neurogenesis and altered affective behavior in

mice lacking heat shock factor 1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 1681-1686, 2011, 査読有

⑨N. Hayashida, M. Fujimoto, A. Nakai  
Transcription factor cooperativity with heat shock factor 1. **Transcription** 2, 91-94, 2011, 査読有

⑩S. He, A. Nakai (他 11 名、10 番目)  
Chromatin remodeling enzyme Brg1 is required for mouse lens fiber cell terminal differentiation and its denucleation. **Epigenetics Chromatin** 3, 21, 2010, 査読有

⑪Y. Nakamura, M. Fujimoto, N. Hayashida, A. Nakai (他 2 名、5 番目)  
Silencing HSF1 by short hairpin RNA decreases cell proliferation and enhances sensitivity to hyperthermia in human melanoma cell line. **J. Dermatol. Sci.** 60, 187-192, 2010, 査読有

⑫N. Hayashida, M. Fujimoto, K. Tan, R. Takii, and A. Nakai (他 4 名、9 番目)  
Heat shock factor 1 ameliorates proteotoxicity in cooperation with the transcription factor NFAT. **EMBO J.** 29, 3459-3469, 2010, 査読有

⑬T. Ichiyangi, A. Nakai (他 5 名、5 番目)  
Essential role of endogenous heat shock protein 90 of dendritic cells in antigen cross-presentation. **J. Immunol.** 185, 2693-2700, 2010, 査読有

⑭R. Takii, S. Inouye, M. Fujimoto, N. Hayashida, and A. Nakai (他 6 名、11 番目)  
Heat shock transcription factor 1 inhibits induction of IL-6 through inducing activation transcription factor 3. **J. Immunol.** 184, 1041-1048, 2010, 査読有

⑮M. Fujimoto, N. Hayashida, S. Inouye, R. Takii, and A. Nakai (他 5 名、10 番目)  
A novel mouse HSF3 has the potential to activate non-classical heat shock genes during heat shock. **Mol. Biol. Cell** 20, 106-116, 2010, 査読有

⑯A. Nakai  
Novel aspects of heat shock factors. **FEBS J.** 277, 4111, 2010, 査読有

⑰M. Fujimoto, A. Nakai  
Novel aspects of heat shock factors: the heat shock factor family and adaptation to proteotoxic stress. **FEBS J.** 277, 4112-4125, 2010, 査読有

⑱M. Adachi, A. Nakai (他 5 名、5 番目)  
Oxidative stress impairs the heat stress response and delays unfolded protein recovery. **PLoS One** 4, e7719, 2009, 査読有

⑲M. Fujimoto and A. Nakai (他 9 名、10 番目)  
Role for HSP70 in protecting against indomethacin-induced gastric lesions. **J. Biol. Chem.** 284, 19705-19715, 2009, 査読有

⑳Y. Tateishi, A. Nakai (他 8 名、7 番目)  
Molecular basis for SUMOylation-dependent regulation of DNA binding activity of Heat Shock Factor 2. **J. Biol. Chem.** 284, 2435-2447, 2009, 査読有

㉑A. Nakai

Heat shock transcription factors and sensory placode development. **BMB reports** 42: 631-635, 2009, 査読有

[学会発表] (計 50 件)

①Mitsuaki Fujimoto Heat shock factor 1 determines proteostasis capacity before stress-mediated activation. Yamaguchi International Symposium on STRESS, Dec. 19, 2011, Ube Yamaguchi University

②中井 彰 タンパク質ホメオスタシス容量の制御機構 生理学研究所研究会「上皮細胞の恒常性維持機構におけるイオン・物質輸送の新しい分子生理」  
2011 年 11 月 21 日～22 日、岡崎 生理学研究所

③藤本充章 HSF1-RPA 複合体は HSP70 遺伝子への RNA ポリメラーゼのプリロードに必要である 第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 21 日～24 日、京都 国立京都国際会館

④瀧井良祐 ATF1 は熱ショック蛋白質の誘導に必要である 第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 21 日～24 日、京都 国立京都国際会館

⑤Akira Nakai Regulation of mammalian HSP expression by HSF1. The 5th international congress on stress response in biology and medicine, August 21-25, 2011, Quebec, Canada

⑥Mitsuaki Fujimoto HSF1-RPA complex is required for the preloading of RNA polymerase II on HSP70 promoter in mammalian cells. Gordon Research Conference on "Stress Proteins in Growth, Development & Disease" July 17-22, 2011, Lucca, Italy

⑦Naoki Hayashida  
Loss of HSF2 function accelerates the accumulation of misfolded proteins upon proteotoxic stress.

Gordon Research Conference on "Stress Proteins in Growth, Development & Disease" July 17-22, 2011, Lucca, Italy

⑧Akira Nakai A new mechanism of mammalian HSF1-mediated chromatin opening. Gordon Research Conference on "Stress Proteins in Growth, Development & Disease" July 17-22, 2011, Lucca, Italy

⑨ Ramachandran Prakasam Nucleotide metabolic enzyme PRPS1 regulates heat shock factor 1 第 33 回日本分子生物学会大会・第 83 回日本生化学会大会 2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸 神戸ポートアイランド

⑩譚 克 熱ショック転写因子 HSF2 はタンパク質ホメオスタシスに必要である 第 33 回日本分子生物学会大会・第 83 回日本生化学会大会 2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸 神戸ポートアイランド

⑪藤本充章 DNA 修復因子 RPA は HSF1 による Hsp70 の転写誘導に必要である 第 33 回日本分子生物学会大会・第 83 回日本生化学会大会 2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸 神戸ポートアイランド

⑫譚 克 熱ショック転写因子群による細胞内タンパク質恒常性の維持 生理学研究所研究会「極性細胞の病態生理解明に向けた多角的アプローチ」 2010 年 11 月 4 日～5 日、岡崎 生理学研究所

⑬譚 克 熱ショック転写因子 HSF2 はタンパク質ホメオスタシスに必要である 第 51 回日本生化学会中国四国支部例会 2010 年 5 月 14 日～15 日、山口 山口大学大学会館

⑭中井 彰 熱ショック応答システムによるタンパク質ホメオスタシスの維持機構 第 51 回日本生化学会中国四国支部例会 シンポジウム：環境ストレス応答から見えてくる「生体恒常性の維持と破綻のメカニズム」 2010 年 5 月 14 日～15 日、山口 山口大学大学会館

⑮中井 彰 水晶体形成と維持における熱ショック転写因子群の役割 第 14 回日本眼科学会総会 シンポジウム 5 「白内障・水晶体研究の最前線」 2010 年 4 月 15 日～18 日、名古屋 名古屋国際会議場

⑯譚 克 HSF2 欠損細胞は温熱ストレスに対する感受性が高い 第 32 回日本分子生物学会大会 2009 年 12 月 9 日～12 日、横浜 パシフィコ横浜

⑰瀧井良祐 熱ショック転写因子 HSF1 による炎症性サイトカイン発現の制御機構 第 32 回日本分子生物学会大会 2009 年 12 月 9 日～12 日、横浜 パシフィコ横浜

⑱林田直樹 熱ショック転写因子による NFATc2 を介した蛋白質ホメオスタシス制御 第 32 回日本分子生物学会大会 2009 年 12 月 9 日～12 日、横浜 パシフィコ横浜

⑲藤本充章 新規マウス HSF3 は非古典的熱ショック遺伝子を誘導できる 第 32 回日本分子生物学会大会 2009 年 12 月 9 日～12 日、横浜 パシフィコ横浜

⑳林田直樹 熱ショック転写因子 HSF1 は転写因子 NFAT を介して蛋白質ホメオスタシスを調節する 第 82 回日本生化学会大会 2009 年 10 月 21 日～24 日、神戸 神戸ポートアイランド

㉑藤本充章 新規マウス HSF3 は熱ショック蛋白質の誘導なしに細胞防御に働く 第 82 回日本生化学会大会 2009 年 10 月 21 日～24 日、神戸 神戸ポートアイランド

㉒Akira Nakai A new mechanism of HSF-mediated protein homeostasis. The 4th international congress on stress response in biology and medicine October 6-9, 2009, Sapporo, Japan Gateaux Kingdom Sapporo Hotel & Spa Resort

㉓Akira Nakai New paradigm for heat shock response. The 4th international congress on stress response in biology and medicine October 6-9, 2009, Sapporo, Japan Gateaux Kingdom Sapporo Hotel & Spa Resort

㉔Kazue Hashimoto-Torii Heterogenous activation of HSF1 in developmental cerebral cortex is a pathogenic factor for focal cortical malformation under fetal alcohol exposure. Gordon Research Conference on “Stress Proteins in Growth, Development & Disease”, June 28-July 3, 2009, Andover, NH, USA

㉕Mitsuaki Fujimoto Mouse HSF3 can protect cells against detrimental stresses without induction of classical heat shock genes. Gordon Research Conference on “Stress Proteins in Growth, Development & Disease” June 28-July 3, 2009, Andover, NH, USA

㉖Akira Nakai A new mechanism of HSF-mediated protein homeostasis. Gordon Research Conference on “Stress Proteins in Growth, Development & Disease” June 28-July 3, 2009, Andover, NH, USA

〔図書〕(計 2 件)

①中井 彰  
丸善、ストレス百科事典 (ストレス百科事典  
翻訳刊行委員会編)、2010、p3, 500

②中井 彰  
化学同人、ベーシック生化学 (畑山巧編著)、  
2009、p338

〔その他〕

ホームページ等

<http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中井 彰 (NAKAI AKIRA)

山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：60252516

### (2) 研究分担者

藤本 充章 (FUJIMOTO MITSUAKI)

山口大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：80359900

瀧井 良祐 (TAKII RYOUSUKE)

山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：00419558