

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04706

研究課題名(和文)ミトコンドリアシグナルによる熱ショック応答の制御機構

研究課題名(英文)Regulation of the heat shock response by mitochondrial signals

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞は、熱ストレスなどのタンパク質ミスフォールディングを引き起こすストレスに対して、熱ショック応答によりタンパク質恒常性を維持する仕組みを持つ。この応答を制御するのが熱ショック転写因子HSF1である。本研究により、ストレス条件下で、ミトコンドリアDNAの複製や代謝に関与するSSBP1がHSF1と相互作用して核へ移行し、タンパク質フォールディングを介助するミトコンドリアおよび細胞質シャペロンの遺伝子発現を誘導することが明らかとなった。その結果、HSF1-SSBP1はストレス条件下でのミトコンドリア機能の維持に関与していた。

研究成果の概要(英文)：In response to proteotoxic stresses including heat shock, cells maintain protein homeostasis through an adaptive response called the heat shock response. This response is regulated at a level of transcription by heat shock transcription factor 1 (HSF1). We here show that HSF1 interacts with SSBP1, which is involved in replication and metabolism of mitochondrial DNA. Furthermore, HSF1-SSBP1 accumulates in the nucleus and maintains mitochondrial function during proteotoxic stress.

研究分野：医化学

キーワード：protein homeostasis heat shock chaperone transcription mitochondria HSF1 SSBP1

1. 研究開始当初の背景

細胞は膨大な数の多様なタンパク質を各種の細胞内小器官に携えている。それらタンパク質の正しい構造や生理的濃度は、様々な環境条件や代謝状態においても一定に保たなければならない。近年、このタンパク質ホメオスタシス (protein homeostasis) の重要性が明らかにされることで、プロテオスタシス (proteostasis) という用語も造られた (総説: Balch et al, *Science* 2008)。タンパク質の異常を導くストレス、いわゆるタンパク質毒性ストレスに対応するために、細胞は、遺伝子発現によるタンパク質合成、フォールディング、分解の調節を介してタンパク質ミスフォールディングを緩衝する作用 (プロテオスタシス容量とよばれる) を増強する仕組みを持つ。それらは、細胞質・核の熱ショック応答 (HSR; Heat Shock Response)、小胞体ストレス応答 (小胞体 UPR; Unfolded Protein Response)、ミトコンドリアストレス応答 (ミトコンドリア UPR) などで、細胞内小器官ごとに備わる精巧な機構である (総説: Wolff & Dillin, *Cell* 2014)。

哺乳動物細胞の熱ショック応答を制御するのが熱ショック転写因子 HSF1 (Heat shock transcription factor 1) である (総説: Fujimoto & Nakai, *FEBS J.* 2010)。通常、HSF1 は、細胞質および核で負の制御因子である熱ショックタンパク質 (HSP; Heat shock protein) 複合体と相互作用し、非活性型の単量体として存在する。熱ストレスなどによりミスフォールディングタンパク質が蓄積すると、そこへ HSP 群が集積するために HSF1 への負の制御が解除される。その結果、HSF1 は核へ移行し、DNA 結合型の三量体を形成し、ターゲット遺伝子の制御配列へ結合する。さらに、クロマチン再構成複合体や修飾酵素群を呼び込んで HSP 群の転写を誘導し、細胞内のプロテオスタシス容量を増強する (総説: Akerfelt et al, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010)。

熱ストレスなどのタンパク質毒性ストレスは、すべての細胞内小器官のタンパク質ミスフォールディングを導く。エネルギー産生および細胞死を制御するミトコンドリアも、ミスフォールディングタンパク質の蓄積に対して、その情報を核へ伝達して、ミトコンドリアに局在するシャペロン (mtHSP70、HSP60、HSP10) とタンパク質分解酵素 (Lon、ClpP) の発現を誘導して適応する機構を持つ (Zhao et al, *EMBO J.* 2002; Yoneda et al, *J. Cell Science* 2004)。これがミトコンドリア UPR であり、線虫では転写因子 ATFS-1 によって制御されている (総説: Haynes et al, *Trends Cell Biol.* 2013)。しかし、ATFS-1 経路は進化の過程で保存されておらず、哺乳動物細胞のミトコンドリア UPR 経路については明らかとなっていない。

一方、哺乳動物細胞の熱ショック応答は細胞質・核のシャペロンだけでなく、HSP60 や

HSP10 などのミトコンドリアシャペロンも誘導する (Mizzen et al, *J. Biol. Chem.* 1989)。また、各種のミトコンドリア機能阻害剤はシヨウジョウバエの熱ショック応答の誘導剤であることも古くから知られていた (総説: Ashburner & Bonner, *Cell* 1979)。したがって、熱ショック応答は、ミトコンドリアからの情報伝達によって制御されている可能性が極めて高い。申請者は、これまでに熱ショック応答の分子機構を明らかにするためにヒト HSF 相互作用タンパク質の同定と解析を行ってきた。すでに、HSF1 が構成的にゲノムへ結合して遺伝子発現を調節する複合体を同定し、それによるプロテオスタシス容量調節ががん等で重要であることを明らかにした (Fujimoto et al, *Mol. Cell* 2012)。さらに、ストレス誘導性の HSF1 転写複合体を明らかにし、代謝調節とプロテオスタシス容量調節が密接に関連していることを示した (Takii et al, *Mol. Cell. Biol.* 2014)。これらの熱ショック応答の鍵因子 HSF1 を中心とする一連の研究を進展させることで、ミトコンドリア UPR 経路と関連する新たなミトコンドリアと核の情報伝達機構を解明できると考えた。さらにその機構のプロテオスタシス容量調節における効果を明らかにすることで、タンパク質ミスフォールディング病やがんに対する治療ターゲットを提案できる可能性がある。

2. 研究の目的

第一に、HSF1 と相互作用するミトコンドリア SSBP1 による熱ショック応答の制御機構および病態生理機能を明らかにする。予備実験により、ヒト HSF1 相互作用タンパク質の解析と機能スクリーニングを基に、ミトコンドリアマトリックスに局在し、ミトコンドリア DNA 複製に関連する SSBP1 (mtSSB) が熱ショック応答を促進することが示唆されている。この HSF1-SSBP1 複合体による HSP70 転写誘導の促進効果を明らかにする。さらに SSBP1 がミトコンドリアから核へ移行する機構を解明する。また、HSF1-SSBP1 複合体のターゲット遺伝子群を明らかにし、その複合体のタンパク質毒性ストレスによる細胞死抑制効果、ミトコンドリア機能の維持効果、タンパク質凝集体形成とその毒性の軽減効果、がん細胞増殖への効果等を、細胞およびマウスモデルを用いて明らかにする。

第二に、HSF1-SSBP1 複合体による転写制御機構を明らかにする。HSF1 転写複合体の構成因子である SSBP1、ATF1 および HSF1 と共沈降するタンパク質群に焦点を絞り、機能スクリーニングを行う。予備実験により、RNA 結合タンパク質であり、RNA プロセッシングに関連する HNRNPK (ヘテロリボ核タンパク質 K) 等が熱ショック応答を促進することが示唆された。この複合体のクロマチン構造や転写に及ぼす効果を調べる。

3. 研究の方法

(1) HSF1 と SSBP1 の相互作用の解析

マウス胎児線維芽細胞(MEF 細胞)の細胞抽出液を用いて、内在性の HSF1 と SSBP1 が相互作用することを免疫沈降法で調べる。HSF1 が SSBP1 と直接に相互作用するかどうかを、それぞれ精製した SSBP1-His および GST-hHSF1(GST タンパク質と融合した hHSF1)を混合し、GST pull-down assay で調べる。この方法を用いて、相互作用に必要な hHSF1 の領域、さらにアミノ酸変異を同定する。予備実験から、hHSF1-K188 をアラニンまたはグリシンに置換した変異体は相互作用しないことが示唆されている。

(2) SSBP1 の HSP70 発現誘導効果

mSSBP1 に対する干渉 RNA (shRNA)を発現するアデノウイルスベクターを作製する。このウイルスを2時間感染させた後に3日間培養して mSSBP1 をノックダウンし、細胞に熱ストレス処理を行って HSP70 mRNA の誘導を定量 PCR 法で調べる。プロテアソーム阻害剤を含む各種のタンパク質毒性誘導剤による HSP70 発現への影響も調べる。

(3) SSBP1 の熱ストレスによる核移行

蛍光タンパク質 GFP を融合させた mSSBP1 または mSSBP1 MTS (ミトコンドリア移行シグナルを欠くもの)を HeLa 細胞へ発現させて、MitoTracker Red (ミトコンドリア染色) および DAPI (核染色) で共染色し、蛍光顕微鏡で示す。さらに、共焦点レーザー走査型顕微鏡で横断面、縦断面の蛍光シグナルを定量して SSBP1 シグナルの一部が熱ストレス処理した細胞の核内に集積することを確認する。

(4) ミトコンドリア permeability transition pore (PTP) の開口

開口阻害するシクロスポリン A 処理、そして PTP 複合体構成因子 VDAC 群のノックダウンによる SSBP1 の核移行を調べる。PTP 開口を阻害し、さらに mSSBP1 MTS を高発現させて HSP70 発現を調べることで、PTP 開口による SSBP1 核移行が転写誘導と関連することを結論づける。

(5) HSP70 プロモーター上での HSF1-SSBP1 転写複合体解析

HSF1-SSBP1 転写複合体が、HSP70 プロモーター上に形成されることをクロマチン免疫沈降(ChIP)によって調べる。まず、SSBP1 がマウス HSP70.3 遺伝子上流域(1,000bp 以内)のどこに結合しているかを、いくつかのプライマーセットを用いて ChIP-PCR で調べる。次に、定量的 ChIP-qPCR 解析によって、HSF1 の有無による結合の影響、および hHSF1 の相互作用変異体へ置換した場合の結合を明らかにする。さらに、HSF1-SSBP1 複合体形成によるクロマチン再構成複合体 (BRG1 など) および RNA ポリメラーゼ II のリクルートも同様に調べる。

(6) ターゲット遺伝子群の解析

HSF1 と SSBP1 のそれぞれをノックダウンした細胞の熱ショック誘導性遺伝子を DNA マイク

ロアレイ解析により網羅的に同定する。ターゲット遺伝子候補遺伝子群のプロモーターに HSF1-SSBP1 複合体が存在することを ChIP-qPCR 解析等により確かめる。

(7) 細胞死およびミトコンドリア機能

MEF 細胞に内在する HSF1 を野生型、あるいは相互作用変異体の hHSF1K188A または hHSF1K188G に置換し、タンパク質毒性ストレスによる細胞死抑制効果、ミトコンドリア機能と関連する膜電位維持効果、タンパク質凝集体による毒性の軽減効果、がん細胞増殖への効果等を調べる。

(8) 新しい HSF1 転写複合体の同定

これまでの研究から、ストレス誘導性 HSF1 転写複合体に転写因子 ATF1 が含まれることを明らかにしている(Takii et al, *Mol Cell Biol.* 2015)。そこで、SSBP1、HSF1、ATF1 と共沈降するタンパク質群を上述の方法で同定し、それらの遺伝子ノックダウンを行って HSP70 発現を指標とする機能スクリーニングを行う。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

熱ショック応答における HSF1-SSBP1 の役割の解明

HSF1 と相互作用するミトコンドリア SSBP1 による熱ショック応答の制御機構を明らかにした。まず、SSBP1 が直接、HSF1 の三量体形成ドメインへ結合することを示した。その結合には、K188 が必要であった。次に、MEF 細胞の SSBP1 をノックダウンすることで、熱ストレス等による HSP70 mRNA の誘導が低下することを示した。内在性 HSF1 を相互作用変異体 (hHSF1-K188A、hHSF1-K188G) へ置換した場合も同様であった。

SSBP1 の熱ストレスによる核移行を共焦点レーザー顕微鏡で解析したところ、内在性 SSBP1 および細胞へ導入した GFP-mSSBP1 が熱ストレス処理により核内へ集積することが分った。HSF1 の核移行にともなって SSBP1 が核へ運ばれることを示した。さらに、PTP 開口を阻害するシクロスポリン A 処理、そして PTP 複合体構成因子 VDAC 群のノックダウンによって SSBP1 の核移行は抑制された。つまり、SSBP1 核移行とミトコンドリア PTP が関連していることが分った。

HSF1-SSBP1 複合体の網羅的なターゲット遺伝子解析から、SSBP1 は全てのシャペロンの誘導に関与していることが分った。また、それらのプロモーター上には SSBP1 が集積し、クロマチン再構成因子 BRG1 の集積を促進していた。

最後に、HSF1-SSBP1 の生物学的意義を調べたところ、熱ショック条件下での細胞死を抑制すること、ミトコンドリア機能と関連する膜電位の維持に寄与することも明らかとなった (Tan et al, *Nat. Commun.* 2015)。

ミトコンドリア特異的ストレスに対する

HSF1-SSBP1 の役割の解明

ミトコンドリアに特異的なタンパク質毒性ストレス条件下でのシャペロン群の誘導の HSF1-SSBP1 依存性を調べた。まず、野生型 MEF 細胞をミトコンドリア電子伝達複合体 I 阻害剤であるロテノン、ミトコンドリア LON プロテアーゼ阻害剤の CDDO、ミトコンドリア HSP90 阻害剤の GTTP で処理することで、細胞質 HSP70 とミトコンドリアシャペロン (mtHSP70、HSP60、HSP10) が誘導されることを確認した。一方、HSF1 欠損細胞では HSP70 およびミトコンドリアシャペロン群の誘導を全く認めなかった。また、ロックダウン実験により、これら細胞質とミトコンドリアのシャペロンの誘導には HSF1 が必要であること、SSBP1 は遺伝子の種類と刺激によって依存性が異なることが分った。次に、HSF1 と SSBP1 の活性化について調べた。HSF1 はもともと核に存在するが、ミトコンドリア特異的なタンパク質毒性ストレス条件下で SSBP1 が核へより蓄積することが明らかとなった。転写活性と関連する HSF1-Ser326 のリン酸化が亢進することも分った。さらに、これらの遺伝子発現誘導の一部は、活性酸素種を介することも示唆された (Katiyar et al, 論文投稿準備中)。

一方、SSBP1 と相互作用しない HSF1-K188A を発現するマウスを CRISPR/Cas9 技術を用いて作製した。しかし、変異部位がプライミング部位に近いために HSF1 の発現が抑制され、マウスの解析には至らなかった。

新しい HSF1 転写複合体の解析

HSF1 転写複合体の構成因子である mSSBP1、hHSF1、hATF1 と共沈降するタンパク質群を同定した。その中で共通に含まれる因子として、既知の FACT が含まれていた。それ以外に一定の頻度で共通に含まれる因子として RNA プロセッシングに関連する RNA 結合タンパク質 HNRNPK を見いだした。そして、HNRNPK をロックダウンすると熱ショック条件下で HSP70 の発現が上昇、あるいは条件によっては低下することを明らかにした。しかし、ハウスキーピング遺伝子である アクチン遺伝子の発現も顕著に低下しており、HNRNPK は遺伝子発現に関与しているがその作用は HSP70 あるいは熱ショック応答に特異的ではないと結論づけた (未発表)。

(2) 国内外における位置づけとインパクト

ミトコンドリアシグナルが熱ショック応答を促進するという新しい概念の提唱
熱ショック応答は、もともとショウジョウバエに熱ストレスあるいは呼吸阻害剤を処理することで発見された (Ritossa, *Experientia* 1962)。その後も多くのミトコンドリア機能阻害剤が熱ショック応答を誘導することから、古くからミトコンドリアシグナルがこの応答を制御すると推測されていた (Ashburner and Bonner, *Cell* 1979)。

本研究によりはじめて、ミトコンドリア因子が、予想外に核へ移行し、熱ショック応答の鍵因子 HSF1 と協調的に熱ショック応答を誘導することを示す。哺乳動物細胞では、最近、転写因子 ATF5 がその制御に関与することが示唆された (Fiorese et al, *Curr. Biol.* 2016)。本研究によって、それ以外にも HSF1 がミトコンドリア UPR に必須であり、SSBP1 もその制御に重要な役割を担うことが明らかとなった。

タンパク質ミスフォールディング病やがんの治療のための新しいターゲットの提案
線虫を用いた研究により、HSF1 がタンパク質凝集を抑制し、寿命を伸長することが明らかとなっている (総説: Morimoto, *Genes Dev.* 2008)。申請者らは、HSF1 の機能獲得がポリグルタミン病モデルマウスの寿命を伸長し (Fujimoto et al, *J. Biol. Chem.* 2005)、HSF1 欠損は寿命を短縮することを示した (Hayashida et al, *EMBO J.* 2010)。一方、ミトコンドリア UPR の誘導は線虫やショウジョウバエで寿命の延長を導く (Houtkooper et al, *Nature* 2013; Owusu-Ansah et al, *Cell* 2013)。したがって、本研究は、HSF1 の老化、タンパク質ミスフォールディング病、あるいはがんへの効果の一部はミトコンドリアプロテオスタシスを介する可能性を示唆し、HSF1-SSBP1 が新たな治療ターゲットとなりうる可能性を示唆する。

(3) 今後の展望

ミトコンドリアの不良タンパク質の蓄積に対する適応機構について、HSF1-SSBP1 の担う役割と分子機構をより詳細に解明する。さらに、新しい HSF1 転写複合体解析法を確立することで、その複合体の新規構成因子と転写制御機構、および神経変性疾患やがんなどにおける役割の解明をめざす。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

Fujimoto M, Takii R, and Nakai A. (他 4 名, 7 番目) The HSF1-PARP13-PARP1 complex facilitates DNA repair and promotes mammary tumorigenesis. *Nat. Commun.* 8, 1638, 2017. DOI: 10.1038/s41467-017-01807-7. 査読有

Takii R, Fujimoto M, and Nakai A. (他 8 名, 11 番目) HSF1 and HSF3 cooperatively regulate the heat shock response in lizards. *PLoS One* 12, e0180776, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0180776. 査読有

Oka S, Fujimoto M, Takii R, and Nakai A. (他 3 名, 6 番目) Role of HSF1 in conserving cholesterol transportation in Leydig cell steroidogenesis via steroidogenic acute regulatory protein. *Endocrinology* 158, 2648–2658, 2017. DOI: 10.1210/en.2017-00132. 査読有

Ishii S, Fujimoto M, and Nakai A. (他 11 名, 10 番目) Variations in brain defects result from cellular mosaicism in the activation of heat shock

signalling. **Nat. Commun.** 8, 15157, 2017. DOI: 10.1038/ncomms15157. 査読有

Tamura H and Nakai A. (他 9 名、9 番目) Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. **J. Pineal Res.** 62, e12381, 2017. DOI: 10.1111/jpi.12381. 査読有

Tsuda J, Fujimoto M, and Nakai A. (他 5 名、7 番目) A study of hearing function and histopathologic changes in the cochlea of the type 2 diabetes model Tsumura Suzuki obese diabetes mouse. **Acta Otolaryngol.** 136, 1097-1106, 2016. DOI: 10.1080/00016489.2016.1195012. 査読有

Mahati E and Nakai A. (他 15 名、15 番目) M3 muscarinic receptor signaling stabilizes a novel mutant human ether-a-go-go-related gene channel protein via phosphorylation of heat shock factor 1 in transfected cells. **Circ. J.** 80, 2443-2452, 2016. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0712. 査読有

Kondo T and Nakai A. (他 20 名、17 番目) Characterization of the novel mutant A78T-HERG from a long QT syndrome type 2 patient: Instability of the mutant protein and stabilization by heat shock factor 1. **J. Arrhythm.** 32, 433-440, 2016. DOI: 10.1016/j.joa.2015.10.005. 査読有

Yokoyama S and Nakai A. (他 9 名、5 番目) Heat shock transcription factor 1-associated expression of slow myosin heavy chain in mouse soleus muscle in response to unloading with or without reloading. **Acta Physiol.** 217, 325-337, 2016. DOI: 10.1111/apha.12692. 査読有

Nagata Y, Fujimoto M, Takii R, and Nakai A. (他 7 名、9 番目) Anti-TNF- α agent infliximab and splenectomy are protective against renal ischemia-reperfusion injury. **Transplantation** 100, 1675-1682, 2016. DOI: 10.1097/TP.0000000000001222. 査読有

Nakai A. Molecular basis of HSF1 regulation. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 23, 93-95, 2016. DOI: 10.1038/nsmb.3165 査読無

Ohno Y and Nakai A. (他 6 名、4 番目) Deficiency of heat shock transcription factor 1 suppresses heat stress-associated increase in slow soleus muscle mass of mice. **Acta Physiol.** 215, 191-203, 2015. DOI: 10.1111/apha.12600. 査読有

Yamagata Y and Nakai A. (他 11 名、12 番目) Retinoic acid has the potential to suppress endometriosis development. **J. Ovarian Res.** 8, 49, 2015. DOI: 10.1186/s13048-015-0179-6. 査読有

Saito K and Nakai A. (他 13 名、11 番目) Heat shock protein 90 associates with Toll-like receptors 7/9 and mediates self-nucleic acid recognition in SLE. **Eur. J. Immunol.** 45, 2028-2041, 2015. DOI: 10.1002/eji.201445293. 査読有

Kagawa Y and Nakai A. (他 15 名、14 番目)

Fatty acid-binding protein 7 regulates lipid raft formation in astrocytes through expression of caveolin-1. **Glia** 63, 780-794, 2015. DOI: 10.1002/glia.22784. 査読有

Tan K, Fujimoto M, Takii R, and Nakai A. (他 2 名、6 番目) Mitochondrial SSBP1 protects cells from proteotoxic stresses by potentiating stress-induced HSF1 transcriptional activity. **Nat. Commun.** 6, 6580, 2015. DOI: 10.1038/ncomms7580. 査読有

Takii R, Fujimoto M, and Nakai A. (他 5 名、8 番目) ATF1 modulates the heat shock response by regulating the stress-inducible HSF1-transcription complex. **Mol. Cell. Biol.** 35, 11-25, 2015. DOI: 10.1128/MCB.00754-14. 査読有

譚克、中井 彰 ミトコンドリアのプロテオスタシス制御 生化学 87,758-761, 2015. 査読有

〔学会発表〕(計 30 件)

中井 彰 熱ショック応答と神経疾患およびがん 理研セミナー(2018年1月23日、和光市) 招待講演

瀧井良祐 染色体関連因子による熱ショック応答の制御 ワークショップ「プロテオスタシス制御の新展開と疾患」2017年度生命科学系学会合同年次大会(2017年12月6~9日、神戸) 講演

藤本充章 HSF1-PARP 複合体による熱ショック応答の調節 2017年度生命科学系学会合同年次大会(2017年12月6~9日、神戸)

Katiyar Arpit. HSF1 in co-operation with SSBP1 regulates mitochondrial proteotoxic stress response in mammals. 2017年度生命科学系学会合同年次大会(2017年12月6~9日、神戸)

瀧井良祐 HSF1 の活性調節に働くリン酸化部位 Ser326 は進化的に保存されている第12回臨床ストレス応答学会大会(2017年11月4~5日、東京女子医大、東京) 口演

藤本充章 HSF1 の新たな機能とがん 第34回日本ハイパーサーミア学会(2017年9月15~16日、京都) 招待講演

Akira Nakai. HSF1 mediates DNA damage response by assisting with the redistribution of PARP1. 8th International Congress on Stress Responses in Biology & Medicine (August 13-17, 2017, Turku, Finland) 招待講演

Mitsuaki Fujimoto. Regulation of heat shock response by HSF1-PARP complex in mammalian cells. 8th International Congress on Stress Responses in Biology & Medicine (August 13-17, 2017, Turku, Finland)

Ryosuke Takii. HSF1 and HSF3 cooperatively regulate the heat shock response in lizards. 8th International Congress on Stress Responses in Biology & Medicine (August 13-17, 2017, Turku, Finland)

Akira Nakai. HSF1 in Stress and Health. TARA seminar, Life Science Center of Tsukuba Advanced Research Alliance, University of

Tsukuba (2017年5月25日、つくば市) 招待講演

瀧井良祐 HSF1 転写複合体解析による熱ショック応答機構の解明 冬の若手ワークショップ (転写サイクル&転写研究会共催) (2017年1月30日~2月1日、千葉) 口演

瀧井良祐 HSF1 転写複合体の同定と機能解析 第39回日本分子生物学会年会 (2016年11月30日~12月2日、横浜)

Arpit Katiyar. HSF1 is a common regulator of cytoplasmic and mitochondria-specific proteotoxic stress responses in mammals. 第39回日本分子生物学会年会 (2016年11月30日~12月2日、横浜)

永田雄大 Anti-TNF α agent Infliximab and splenectomy are protective against renal ischemia-reperfusion injury. 第68回西日本泌尿器科学会総会 (2016年11月24~27日、下関) 口演

藤本 充章 熱ショック応答におけるポリ ADP リボシル化酵素の役割 第11回臨床ストレス応答学会大会 シンポジウム「核を介するストレス適応機構」(2016年11月11~12日、宇部) 講演

Arpit Katiyar. HSF1 is a regulator of mitochondrial HSP genes in mammals. 第11回臨床ストレス応答学会大会 (2016年11月11~12日、宇部) 口演

岡 真太郎 マウス Leydig 細胞でのステロイド合成における HSF1 の役割 第11回臨床ストレス応答学会大会 (2016年11月11~12日、宇部) 口演

Ke Tan. HSF1-SSBP1 complex maintains mitochondrial function via upregulation of NRF1 expression during heat shock. 第11回臨床ストレス応答学会大会 (2016年11月11~12日、宇部) 口演

Akira Nakai. Regulation of proteostasis and the heat shock response. Lecture, College of Life Science, Hebei Normal University (河北師範大学生命科学学院) (2016.10.27, Shijiazhuang, China) 招待講演

中井 彰 HSF1 転写複合体による細胞の恒常性維持機構 シンポジウム「プロテオスタシスと老化関連疾患」第89回日本生化学会大会 (2016年9月25~27日、仙台) 講演

21 藤本充章 HSF1-PARP 複合体は DNA 損傷応答に関与する 第89回日本生化学会大会 (2016年9月25~27日、仙台)

22 瀧井良祐 進化的アプローチによる熱ショック因子 HSF1 転写複合体の同定 第89回日本生化学会大会 (2016年9月25~27日、仙台)

23 中井 彰 熱ショック応答によるミトコンドリアのプロテオスタシス制御 第12回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム (日本学術振興会産学協力研究委員会主催、2016.8.18-19、熊本) 招待講演

24 藤本充章 タンパク質毒性ストレス応答と DNA 損傷ストレス応答の接点 ワークシ

ョップ「プロテオスタシス制御と疾患」第88回日本生化学会大会・第38回日本分子生物学会大会 (2015年12月1~4日、神戸) 講演

25 瀧井良祐 進化的アプローチによる熱ショック因子 HSF1 の転写関連領域の解析 第88回日本生化学会大会・第38回日本分子生物学会大会 (2015年12月1~4日、神戸)

26 高木栄一 マウス視床下部における熱ショック因子 HSF4 の解析 第88回日本生化学会大会・第38回日本分子生物学会大会 (2015年12月1~4日、神戸)

27 Seiji Ishii. Pathological brain development elicited heterogenous activation of stress responsive signaling under exposure to environmental stress. 第88回日本生化学会大会・第38回日本分子生物学会大会 (2015年12月1日~4日、神戸) 口頭発表

28 永田雄大 腎虚血再灌流障害における脾臓摘出および抗 TNF- α 製剤の効果 臨床ストレス応答学会 (2015年11月6-7日、東京) 口頭発表

29 Akira Nakai. Heat shock response is modulated by poly(ADP-ribose) polymerases in mammalian cells. The 7th international congress on stress response in biology and medicine (September 15-19, 2015, Huangshan, China) 招待講演

30 Ke Tan. Mitochondrial SSBP1 protects cells from proteotoxic stresses by potentiating stress-induced HSF1 transcriptional activity. The 7th international congress on stress response in biology and medicine (September 15-19, 2015, Huangshan, China)

〔図書〕(計3件)

Nakai A ed. Heat Shock Factor. Springer, Japan. 301.2016.

Nakai A 他. Analysis of the heat shock factor complex in mammalian HSP70 promoter. *Methods Mol. Biol.* 1292, 53-65, 2015.

中井 彰 南山堂医学大事典、南山堂、共著、3101(1085, 1879)、2015

〔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・准教授

研究者番号：80359900

瀧井 良祐 (TAKII, Ryosuke)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00419558