

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02442

研究課題名（和文）抗癌作用に貢献するHikeshiの細胞機能の解析

研究課題名（英文）Analysis of function of Hikeshi affecting cellular homeostasis

研究代表者

今本 尚子（Imamoto, Naoko）

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

研究者番号：20202145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 15,840,000円

研究成果の概要（和文）：真核細胞の最大の特徴は、細胞内が核と細胞に分かれていることである。その維持に重要なのが核-細胞質間輸送である。私たちは、分子シャペロンHsp70を核に運ぶ運搬体Hikeshiを同定した。これまで、Hsp70の細胞質における機能は良く解析されているが、Hsp70の核内機能はわかっていない。本研究では、Hikeshiの解析を通して、核内Hsp70が核内タンパク質の恒常性維持に必要であることを明らかにした。Hikeshiの機能を損なうとヒト遺伝子疾患誘発や抗癌作用に類似した効果を示すが、これらは核内Hsp70の枯渇によるものであると考えられ、生体におけるHsp70の核内局在の重要性が理解できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核-細胞質間輸送という、生体にとって基本的な細胞内反応の生理的重要性の一例を分子のレベルで具体的に明らかにすることができた意義は大きい。Hsp70はタンパク質の折りたたみや凝集阻止を担う分子シャペロンとして細胞質における機能が有名である。このHsp70を核に輸送する運搬体Hikeshiを同定したが、Hsp70の核内機能が不明であった。Hikeshiの解析から、核内Hsp70が、転写因子HSF1の活性を制御することで核内タンパク質の恒常性維持を担うことが明らかになった。その破綻は生体に重篤な作用を示す。核と細胞質という、真核生物の基本となる分子の細胞内局在の重要性が改めて示された。

研究成果の概要（英文）：The prime feature of eukaryotic cells is the separation of the intracellular space into two compartments, the nucleus and the cytoplasm. Active nuclear transport is crucial for the maintenance of this separation. In this study, we focus on a nuclear transport receptor named Hikeshi, which mediates the heat stress-induced nuclear import of Hsp70s. The cytoplasmic function of Hsp70 is well studied, but its nuclear roles remain obscure. We found Hikeshi regulates the nucleocytoplasmic distribution of Hsp70 not only under heat shock conditions but also under nonstressed conditions. Nuclear Hsp70 affects the transcriptional activity of HSF1 and nuclear proteostasis under nonstressed conditions. Depletion of Hikeshi induces a reduction in nuclear Hsp70 and activate HSF1 under nonstressed conditions, and impair the heat shock response. Thus, proper nucleocytoplasmic distribution of Hsp70, mediated by Hikeshi, is required for nuclear proteostasis and adaptive response to heat shock.

研究分野：細胞生物学

キーワード：核-細胞質間輸送 分子シャペロンHsp70 HSF1 タンパク質毒性ストレス Hikeshi タンパク質の恒常性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

分子シャペロン Hsp70 を熱ストレス時に核に運ぶ運搬体分子を同定して、その分子を Hikeshi と名付けた。Hsp70 の分子シャペロン機能は良く解析されているが、細胞質における機能の報告が殆どであり、Hsp70 の核内機能については知られていなかった。Hikeshi の機能が損なわれると、高等生物では生体に様々な影響が現れることがわかっていた。例えば、Hikeshi をノックアウトするとマウスは生後直後に致死になり、Hikeshi の変異は、致死的なヒト遺伝性疾患を誘発する。Hikeshi ノックアウト MEF (mouse embryonic fibroblast) 細胞は酸化ストレスに感受性になり、Hikeshi ノックアウト子宮頸がん HeLa 細胞はタンパク質毒性ストレスに感受性になる。一方で、Hikeshi ノックアウト hTERT-RPE1 細胞や MEF 細胞などの正常 2 倍体細胞はタンパク質毒性ストレスに耐性になる。Hikeshi の結晶構造解析から、Hikeshi と Hsp70 の結合がユニークであることと、Hikeshi が Hsp70 の部分配列を認識するのではないことがわかった。このことから、Hsp70 は Hikeshi の唯一の基質であると考えられる。Hikeshi の欠損やその機能が損なわれると様々な表現系が誘因されるが、これらの表現系は、これまで知られていなかった Hsp70 の核内機能と深く関係すると考えることができる。

2. 研究の目的

Hikeshi の機能解析を通して Hsp70 の核内機能を明らかにすることが第一の目的である。当初、Hikeshi をノックアウトした子宮頸がん HeLa 細胞は、タンパク質毒性ストレスを受けると生存率が下がってストレス感受性になる一方で、Hikeshi をノックアウトした hTERT-RPE1 細胞や MEF 細胞などの正常細胞に近い細胞はタンパク質毒性ストレスを受けると生存率が上がってストレス耐性になることがわかっていた。Hikeshi をノックアウトすると発現変動する癌抑制遺伝子 p53 に着目したが、核内 Hsp70 とは簡単には繋がらないことがわかった。そこで、Hikeshi の機能を知る情報を得るために、Hikeshi ノックアウト HeLa 細胞と hTERT-RPE 細胞の遺伝子発現プロファイルを RNAseq で解析した。その結果、Hikeshi が欠損すると、正常時で転写因子 HSF1 のターゲット遺伝子群の発現が緩やかに上昇して、プロテオスタシス (protein homeostasis) が崩れることがわかった。この影響により p53 の活性変化があり、p53 が癌細胞で変異するために抗癌効果のような作用が現れるのかもしれない。本研究では、Hikeshi が核内 Hsp70 を介して、HSF1 の転写活性制御に寄与することを明らかにする。そのことが、生体にとって極めて重要であることは、Hikeshi の機能欠損で見られる様々な表現系からも想像できる。

3. 研究の方法

(1) Hikeshi と核内 Hsp70 機能の重要性を示唆

まず、Hikeshi のオルソログの有無を指標に進化プロファイルを解析した。Hikeshi のオルソログは Ortholog Group OG6_102809 in OrthoMCL DB version 6.5 (PubMed ID: 21901743) から取得し、OrthoMCL DB に含まれない生物については、UniProt (PMID: 33237286) の参照プロテオームに対して HMMER 3.3.2 (PubMed ID: 2990587) の jackhammer を用いて Hikeshi のホモログを検索した (産業総合研究所 今井賢一郎博士との共同研究)。また、Hikeshi が欠損することで、Hsp70 の細胞局在がどのように変化するかを、様々な細胞状態で詳細に解析した。Hikeshi 欠損で誘導される細胞死が、核内 Hsp70 でレスキューされることを改めて確認した。

(2) RNAseq による、Hikeshi ノックアウト細胞の遺伝子発現プロファイル解析

Hikeshi ノックアウト HeLa 細胞と hTERT-RPE 細胞を CRISPR/Cas9 システムで作製した。培養細胞から TRIzol reagent (Invitrogen) で Total RNA を抽出し、さらに RNeasy Mini Kit と RNase-Free DNase Set (QIAGEN) で精製した。poly-A を選択した後、SureSelect Strand-Specific RNA Library Preparation Kits (Agilent) で cDNA ライブラリを作成し、HiSeq 2500 system (Illumina) で 36bp シングルエンドシーケンスを行った。Gene Ontology および遺伝子エンリッチメント解析は、Metascape オンラインサイト (<http://metascape.org/gp/index.html>) を用いて実施した。

また、RNAseq の結果を確認するため、重要なものについてはリアルタイム PCR で確認した：RNA は TRIzol reagent (Invitrogen) で培養細胞から抽出し、RNeasy Mini Kit と RNase-Free DNase Set (QIAGEN) で精製。cDNA は PrimeScript RT Master Mix (Takara) で合成し、TB Green Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus) (Takara) とともに Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System で解析。Hikeshi ノックアウトで発現変化する遺伝子が核内 Hsp70 の枯渇によるものかを知るため、塩基性 NLS を付加した Hsp70 を細胞に導入して、Hikeshi ノックアウトで発現変化した遺伝子群の発現を調べた。

(3) Hikeshi による核内プロテオスタシス制御と核内 Hsp70 役割の解析

Hikeshi をノックアウトすると核内 Hsp70 が枯渇する。それが細胞機能にどのような影響を及ぼすかについて、a) 核内タンパク質の安定性と b) 核内 polyQ の影響、という 2 つの観点で解析した。a) は、塩基性 NLS をホタルルシフェラーゼ (Firefly luciferase: Fluc) に付加して細胞核に発現させた。Fluc は Hsp70 の基質として知られており、Fluc の活性はタンパク質安定性の指標になると考えられている。b) については、伸長したポリグルタミン酸リピート配列 (polyQ) に塩

基性 NLS を付加して細胞核に発現し、発現細胞に与える影響（細胞死）を調べた。polyQ タンパク質はミスフォールディングや凝集を引き起こし、遺伝性の神経変性疾患の原因となる。Hsp70 は分子シャペロンとして、polyQ の凝集や細胞死を抑制することが知られている。

(4) ストレス応答に与える Hikeshi 欠損の影響

上の RNAseq の解析より、Hikeshi が欠損すると HSF1 ターゲット遺伝子群が正常時で緩やかに上昇することがわかった。一方で、本助成前の解析から、Hikeshi が欠損すると、熱ストレス回復時に起こる HSF1 の活性抑制や核内ストレス顆粒の消失が遅延することがわかっており、正常時における影響との関係が不明であった。そこで、RNAseq を利用して、Hikeshi 欠損がストレス応答に与える影響を調べた。

(5) 分裂酵母を利用した、Hikeshi と合成致死になる遺伝子のスクリーニング

Hikeshi の機能（Hsp70 の核内機能）を包括的に理解するため、分裂酵母ににおけるハイスループレット遺伝子相互作用マッピング (PEM) システム (Roguev 他、Cold Spring Harb. Protoc. 2018) を使うことで、Hikeshi との合成致死因子群を同定した。

4. 研究成果

(1) Hikeshi と核内 Hsp70 機能の重要性を示唆

Hikeshi の進化系統を探索した結果、Hikeshi のオルソログは真核生物に広く分布しているが、原核生物には分布していないことが判明した (図 1)。Importin ファミリーと同様に、真核生物の共通祖先 (LECA) が出現した後のほとんどの真核細胞に存在する。それに対して、Hsp70 は原核生物と真核生物の両方に存在する最も進化的に保存されているタンパク質の一つである。真核生物が出現して初めて Hikeshi が獲得されたことから、Hikeshi の機能が細胞核と関連していることが示唆される。また、Hikeshi をノックアウトすると、HeLa 細胞も hTERT-RPE 細胞も、タンパク質毒性ストレス時に Hsp70 の核内集積が阻害されるだけでなく、正常時の細胞においても、Hsp70 の核内集積が阻害されることがわかった (図 2)。このことから、ストレスをかけなくても Hikeshi 欠損の影響が現れることが考えられる。

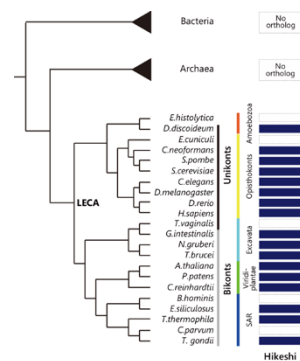


図 1 Hikeshi の進化系統

また、Hikeshi をノックアウトしてストレスをかけた HeLa 細胞の多くは死ぬが、塩基性 NLS を付加した Hsp70 を細胞に導入して Hsp70 を人為的に核に送り込むと細胞の死がレスキューされる。これは、Hikeshi 欠損の影響が核内 Hsp70 の枯渇によるものであることの傍証の一つである。

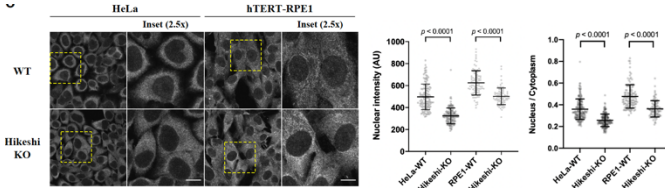


図 2 正常時における Hsp70 の細胞内局在 (右図は核内輝度の定量)

(2) RNAseq による、Hikeshi ノックアウト細胞の遺伝子発現プロファイル解析

Hikeshi ノックアウト HeLa 細胞 (2 クローン) の遺伝子発現プロファイルを RNAseq で解析すると、野生株 HeLa 細胞に比べて 140 の遺伝子群が緩やかに発現上昇 (fold change > 1.5) して、155 遺伝子群が緩やかに発現低下 (fold change > 0.7) することがわかった。Gene Ontology および遺伝子エンリッチメント解析では、発現上昇した中で protein folding 遺伝子群が、特に強く濃縮されていることがわかった。今回はそれらの解析を行った。発現上昇した protein folding 遺伝子群の中には HSF1 ターゲット遺伝子群が含まれており、顕著な 9 遺伝子に注目した。この 9 遺伝子については、Hikeshi ノックアウト、ノックダウン、いずれも同様に発現上昇すること、また、リアルタイム PCR の解析においても発現上昇することが確認された (図 3)。塩基性 NLS を付加した Hsp70 や Hikeshi を Hikeshi ノックアウト細胞に導入すると、HSE でドライブされるルシフェラーゼ遺伝子の発現活性を指標にした HSF1 の活性が、明確に抑制されることがわかった (図 4)。

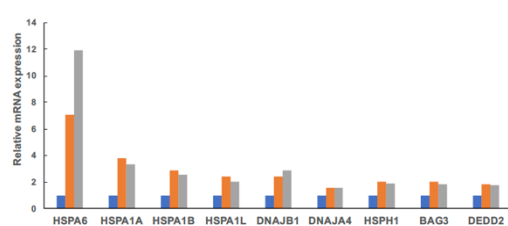


図 3 HSF1 ターゲット 9 遺伝子の mRNA 発現 (RNAseq 解析データ)

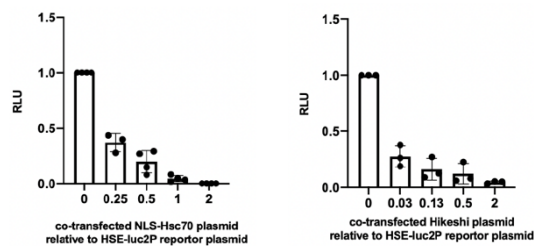


図 4 Hikeshi ノックアウト細胞に核内 Hsp70 (左) と Hikeshi (右) を発現すると HSF1 の活性が抑制される

このことから、HSF1 ターゲット遺伝子群が Hikeshi の欠損で発現上昇するのは、Hikeshi が欠損することで、核内 Hsp70 が枯渇するためであることがわかった。核内 Hsp70 機能の新たな証明である。

(3) Hikeshi による核内プロテオスタシス制御と核内 Hsp70 役割の解析

a) 核内タンパク質の安定性

野生型 HeLa 細胞と Hikeshi ノックアウト HeLa 細胞のそれぞれについて、Hsp70 の基質であるホタルルシフェラーゼ (Fluc) に塩基性 NLS を付加して細胞に発現させて、発現細胞のルシフェラーゼ活性を測定した。野生型ルシフェラーゼ (FlucWT) とより不安定な点変異ルシフェラーゼ (FlucSM) を用いた。その結果、Hikeshi ノックアウト HeLa 細胞では、NLS-FlucWT と NLS-FlucSM とともに、野生型 HeLa 細胞に比べてルシフェラーゼ活性が低下することがわかった(図5左)。この時、塩基性 NLS を付加した Hsp70 を細胞に導入すると、ルシフェラーゼ活性が上昇した(図5中央)。しかし、塩基性 NLS を付加せずに細胞質

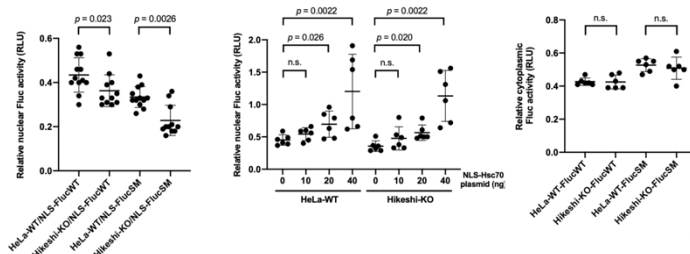


図5 核内ホタルルシフェラーゼ(Fluc)活性は Hikeshi ノックアウト細胞で減少する(左)。その時、核内 Hsp70 を発現すると核内 Fluc の活性が上昇する(中央)。細胞質 Fluc 活性は Hikeshi をノックアウトしても影響を受けない。

に局在させたルシフェラーゼの活性は、Hikeshi をノックアウトしても野生型 HeLa 細胞と同じであることがわかった(図5右)。このことから、Hikeshi をノックアウトすると、核の中のルシフェラーゼ活性が低下するが、細胞質のルシフェラーゼ活性には影響しないことがわかった。核内ルシフェラーゼ活性の低下は、核内 Hsp70 が枯渇するためである。つまり、Hikeshi は核内 Hsp70 を介して核内タンパク質の安定性を制御していると考えられる。

b)核内 polyQ の影響

PolyQ の凝集は、細胞にダメージを与えて神経疾患などを誘因することが知られている。PolyQ は分子シャペロン Hsp70 の基質の一つである。塩基性 NLS を付加した伸長ポリグルタミン酸リピート配列 (polyQ; ここでは polyQ81 を使用) を細胞に発現させて、発現細胞の細胞毒性をアポトーシス活性を指標に調べた。その結果、塩基性 NLS をつけた polyQ81 を発現すると、Hikeshi ノックアウト細胞では、野生型に比べてアポトーシス活性が上昇することがわかった。この時、Hikeshi を発現したり、塩基性 NLS を付加した Hsp70 を発現すると、アポトーシス活性が低下する(図6)。このことから、核内 Hsp70 が枯渇すると polyQ81 の細胞毒性が増加することがわかる。

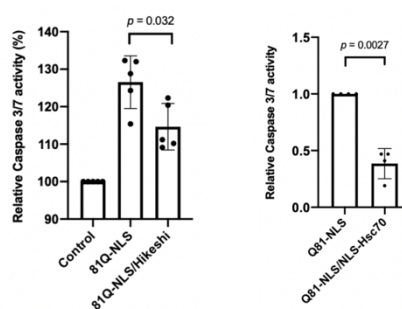


図6 Hikeshi ノックアウト細胞に PolyQ81 を核で発現させるとアポトーシス活性が上昇する。この時 Hikeshi (左)や核内 Hsp70(右)発現するとアポトーシス活性が下がる。

(4) ストレス応答に与える Hikeshi 欠損の影響

野生型 HeLa 細胞と Hikeshi ノックアウト HeLa 細胞を1時間熱ストレスにさらした(HS)のち、1.5時間(R1.5h)または3時間(R3h)常温に戻した。それぞれの時点で RNA-seq 解析を行った。熱ストレスをかけた時に発現上昇する遺伝子群を「熱ストレス応答遺伝子(HSR genes)」とカテゴライズした。今回の解析ではそのような遺伝子は162存在した。図7に示すように、Hikeshi をノックアウトすると、これらの遺伝子のストレス応答が遅延するとともに、ストレスを解除して常温に戻しても熱ストレス応答が解除され

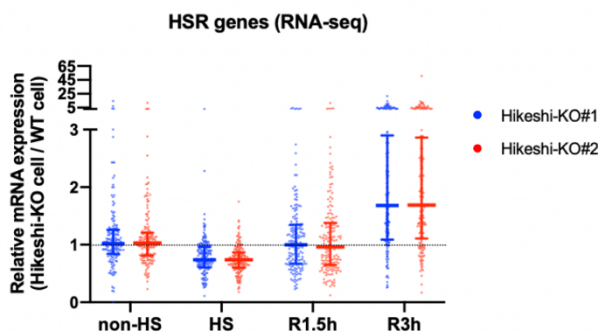


図7 熱ストレスをかけた時に発現上昇する遺伝子群 (HSR genes)は、Hikeshi ノックアウト細胞では熱ストレス応答が遅延するとともに、ストレスを解除して熱ストレス応答は保持される。図は HS、R1.5h、R3h のそれぞれのタイムポイントで RNAseq 解析で得たそれぞれの HSRgene の発現をプロットしたもの。

ずに保持される傾向のあることがわかった。

(5) 分裂酵母を利用した、Hikeshi と合成致死になる遺伝子のスクリーニング
分裂酵母を用いた、Hikeshi と合成致死になる遺伝子は予想に反して多かった。一通りの解析を終えたのちに、ピックアップした合成致死候補遺伝子が、確かにライブラリーに記載された遺伝子であるかを確認した上で、その遺伝子が合成致死になることの再現性を確認した。その結果、

238 合成致死遺伝子を同定した。

その多くはヒトホモログが存在することも確認した。GO 解析を行うと、RNA メタボリズム関連遺伝子が濃縮されており(図8)、今後はヒト細胞で解析を進める予定である。

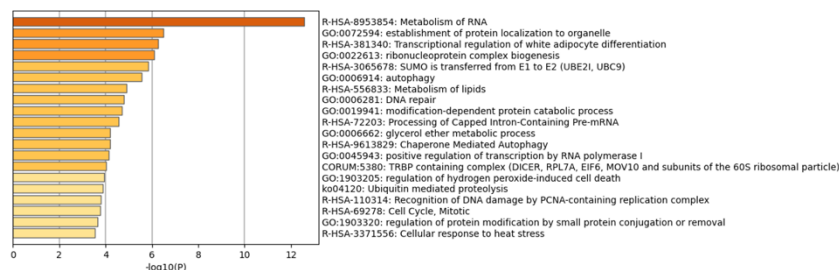


図8 同定した 238 遺伝子の GO 解析結果
Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html>)

参考文献

Kose, S., Furuta, M., Imamoto, N. (2012). Hikeshi, a nuclear import carrier for Hsp70s, protects cells from heat-shock induced nuclear damage. *Cell* 149, 578-589.

Song, J., *Kose, S., Watanabe, A., Son, S.Y., Choi, S., Hong, H., Yamashita, E., Park, I.Y., *Imamoto, N., *Lee, S.J. (2015). Structural and functional analysis of Hikeshi, a new nuclear transport receptor of Hsp70s. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr* 71, 473-483. *equal correspondenc

Edvardson, S., Kose, S., Jalas, C., Fattal-Valevski, A., Watanabe, A., Ogawa, Y., Mamada, H., Fedick, A.M., Ben-Shachar, S., Treff, N.R., Shaag, A., Bale, S., Gärtner, J., *Imamoto, N., *Elpeleg, O. (2016). Leukoencephalopathy and early death associated with an Ashkenazi-Jewish founder mutation in the Hikeshi gene. *J. Med. Genet.* 53, 132-137. *equal correspondence

Rahman, K.M.Z., Mamada, H., Takagi, M., Kose, S., Imamoto, N. (2017). Hikeshi modulates the proteotoxic stress response in human cells: implication for the importance of the nuclear function of HSP70s. *Genes Cells*, 22 968-976.

Imamoto, N. (2018) Heat stress-induced nuclear transport mediated by Hikeshi confers nuclear function of Hsp70s. *Curr. Opin. Cell Biol.* 52, 82-87.

Ogawa, Y. Imamoto, N. (2018) Nuclear transport adapts to varying heat stress in a multistep mechanism. *J. Cell Biol.* 217, 2341-2352.

Kose, S., Imai, K., Watanabe, A., Nakai, A., Suzuki, Y., Imamoto, N. (2022) Lack of Hikeshi activates HSF1 activity under normal conditions and disturbs the heat shock response. *Life Science Alliance* Published 17 May 2022 DOI: <https://doi.org/10.26508/lsa.202101241>

Kose, S., Ogawa, Y., Imamoto, N. Thermal Stress and Nuclear Transport” *Springer Nature*, in press

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shingo Kose, Kenichiro Imai, Ai Watanabe, Akira Nakai, Yutaka Suzuki, Naoko Imamoto	4. 巻 5
2. 論文標題 Lack of Hikeshi activates HSF1 activity under normal conditions and disturbs the heat shock response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26508/lisa.202101241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogawa Yutaka, Imamoto Naoko	4. 巻 24
2. 論文標題 Methods to separate nuclear soluble fractions reflecting localizations in living cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103503 - 103503
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.103503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sung Daeho, Lim Chan, Takagi Masatoshi, Jung Chulho, Lee Heemin, Cho Do Hyung, Shin Jae-Yong, Ahn Kangwoo, Hwang Junha, Nam Daewoong, Kohmura Yoshiki, Ishikawa Tetsuya, Noh Do Young, Imamoto Naoko, Jeon Jae-Hyung, Song Changyong	4. 巻 118
2. 論文標題 Stochastic chromatin packing of 3D mitotic chromosomes revealed by coherent X-rays	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2109921118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2109921118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kimura Makoto, Imai Kenichiro, Morinaka Yuriko, Hosono-Sakuma Yoshiko, Horton Paul, Imamoto Naoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct mutations in importin- family nucleocytoplasmic transport receptors transportin-SR and importin-13 affect specific cargo binding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15649
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-94948-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizuno Takeshi, Hirabayashi Kei, Miyazawa Sae, Kobayashi Yurika, Shoji Kenta, Kobayashi Masakazu, Hanaoka Fumio, Imamoto Naoko, Torigoe Hidetaka	4. 巻 26
2. 論文標題 The intrinsically disordered N terminal region of mouse DNA polymerase alpha mediates its interaction with POT1a/b at telomeres	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 360 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamano Shotaro, Kimura Makoto, Chen Yu, Imamoto Naoko, Ohki Rieko	4. 巻 386
2. 論文標題 Nuclear import of IER5 is mediated by a classical bipartite nuclear localization signal and is required for HSF1 full activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 111686 ~ 111686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2019.111686	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imamoto Naoko, Larson Daniel	4. 巻 58
2. 論文標題 Editorial overview: Cell nucleus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 iii ~ iv
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2019.06.004	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ogawa Yutaka, Imamoto Naoko	4. 巻 217
2. 論文標題 Nuclear transport adapts to varying heat stress in a multistep mechanism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 2341 ~ 2352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201712042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Ken, Kose Shingo, Kuwahara Iku, Yoshimura Mami, Imamoto Naoko, Yoshida Minoru	4. 巻 8
2. 論文標題 Y-box protein-associated acidic protein (YBAP1/C1QB) affects the localization and cytoplasmic functions of YB-1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24401-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Masatoshi, Ono Takao, Natsume Toyoaki, Sakamoto Chiyomi, Nakao Mitsuyoshi, Saitoh Noriko, Kanemaki Masato T., Hirano Tatsuya, Imamoto Naoko	4. 巻 131(6)
2. 論文標題 Ki-67 and condensins support the integrity of mitotic chromosomes through distinct mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.212092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imamoto Naoko	4. 巻 52
2. 論文標題 Heat stress-induced nuclear transport mediated by Hikeshi confers nuclear function of Hsp70s	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 82 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2018.02.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imamoto Naoko	4. 巻 44
2. 論文標題 Regulating β -Catenin Nuclear Import with the Small GTPase Rap	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 135 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 今本尚子
2. 発表標題 核-細胞質間輸送経路の多様性と細胞機能
3. 学会等名 生化学会関東支部会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今本尚子, 木村誠, 今井賢一郎
2. 発表標題 核-細胞質間輸送の多様性と役割分担
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shingo Kose, Naoko Imamoto
2. 発表標題 Analysis of physiological functions of Hikeshi, a nuclear import factor of HSP70
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Imamoto
2. 発表標題 Understanding aging through nuclear transport studies
3. 学会等名 RIKEN Aging Project Annual Meeting（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Imamoto
2. 発表標題 Analysis of Function of Hikeshi
3. 学会等名 NT Nucleocytoplasmic Transport “Airlie” meeting. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今本尚子、小瀬真吾
2. 発表標題 Hikeshiが担うHsp70の核内機能の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 泰、今本尚子
2. 発表標題 Importin ファミリーによる温度依存的な核-細胞質間輸送制御
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今本尚子、小瀬真吾、小川泰
2. 発表標題 細胞核・細胞質の温度センシング機構の解明
3. 学会等名 新学術領域研究「温度生物学」 2019年 夏の班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小瀬真吾
2. 発表標題 Hikeshiによる分子シャペロンHSP70核輸送とその機能
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今本尚子、小瀬真吾、小川泰
2. 発表標題 熱ショックタンパク質Hsp70の核内輸送を担うHikeshiの機能 細胞質の温度センシング機構の解明」
3. 学会等名 新学術領域研究「温度生物学」 2019年 冬の班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今本尚子
2. 発表標題 今本細胞核機能研究室
3. 学会等名 埼玉大学彩の国女性研究者ネットワーク訪問セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今本尚子
2. 発表標題 今本細胞核機能研究室
3. 学会等名 埼玉県立総合教育センター（埼玉県高校理科教員研修研修）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今本 尚子
2. 発表標題 熱ショックタンパク質Hsp70の核内輸送を担う輸送運搬体Hikeshiの機能
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 " ストレス応答によるプロテオスタシス制御の新展開 " シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今本 尚子
2. 発表標題 細胞質・温度センシング機構 (ImportinとHikehiが担う核-細胞質間輸送)
3. 学会等名 新学術領域研究「温度生物学」平成30年度夏の班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今本 尚子
2. 発表標題 核内輸送運搬体 Hikeshiの機能解析から見えてきた Hsp70 の核内機能
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「細胞核とクロマチン構造が操る高次生命現象」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今本 尚子
2. 発表標題 核内輸送運搬体 Hikeshi の機能解析から見えてきた Hsp70 の核内機能
3. 学会等名 新学術領域研究「温度生物学」平成30年度冬の班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今本 尚子
2. 発表標題 核-細胞質間運搬体Hikeshiの機能
3. 学会等名 「エピゲノム解析を基盤とするがんと老化関連疾患の治療戦略」 山口大学（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今本尚子
2. 発表標題 核-細胞質間輸送：多様な輸送経路
3. 学会等名 新領域開拓課題「細胞進化」交流会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今本尚子
2. 発表標題 核-細胞質間輸送運搬体Hikeshi の機能
3. 学会等名 第4回 Integrated Lipidology領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小瀬真吾
2. 発表標題 分子シャペロンHSP70の核内輸送運搬体Hikeshi：その輸送機構と生理機能について
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川泰
2. 発表標題 核-細胞質間輸送の温度依存性
3. 学会等名 Biothermology Workshop 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川泰
2. 発表標題 Nuclear transport system responds in a multistep mechanism depending on temperature rises
3. 学会等名 第70回細胞生物第51回発生生物合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	小瀬 真吾 (Kose Shingo) (90333278)	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員 (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------