

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02625

研究課題名(和文) HSF1による新規転写調節機構を介したプロテオスタシス維持機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of regulatory mechanisms of proteostasis by novel HSF1 transcription complexes

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：熱ショック応答を制御する転写因子HSF1は、熱ショックタンパク質HSP70などの発現調節を介してプロテオスタシス容量を維持する鍵因子であり、その調節異常は神経変性疾患やがんに関連する。本研究により、熱ストレスでリン酸化されたHSF1がシュゴシンSGO2を介してRNAポリメラーゼIIと相互作用することで転写開始前複合体形成を促進し、HSP70転写誘導を引き起こすことが明らかとなった。また、同時にリクルートされるメディエーターMED12-CDK8はこのHSF1リン酸化と転写開始前複合体形成を促進していた。これらの新規機構はプロテオスタシス容量の維持に寄与していることも分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、HSF1のいくつかのアミノ酸のリン酸化と転写誘導能に相関関係があることは知られていたが、本研究によってはじめてHSF1の単一アミノ酸のリン酸化による転写誘導機構が明らかとなった。その機構は、細胞分裂期のセントロメア結合を保護するSGO2を介した転写開始前複合体形成の促進であった。SGO2が間期の転写誘導とプロテオスタシス容量の維持に寄与することの発見は、分子生物学領域で大きなインパクトを与えた。さらに、MED12-CDK8によるHSF1リン酸化を介した転写開始前複合体形成の促進も明らかとなり、がんの治療ターゲットの可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：HSF1 is a pivotal transcriptional factor that maintains proteostasis capacity by regulating the expression of heat shock proteins including HSP70, and dysregulation of its activity is related with progression of neurodegenerative disease and cancer. We here showed that upon heat shock phosphorylated HSF1 interacted with shugoshin SGO2 and RNA polymerase II and facilitated assembly of the preinitiation complex (PIC) in HSP70 promoter. Simultaneously, Mediator MED12-CDK8 was recruited to the promoter, and promoted HSP70 transcription by enhancing HSF1 phosphorylation and PIC formation. Furthermore, these mechanisms promoted maintenance of proteostasis capacity during heat shock.

研究分野：熱ショック応答と分子シャペロン

キーワード：熱ショック応答 熱ショックタンパク質 転写因子 RNAポリメラーゼ シュゴシン メディエーター  
リン酸化 プロテオスタシス

## 1. 研究開始当初の背景

細胞は、外的環境や代謝の変化によって生じたミスフォールディングタンパク質に対処できる容量(プロテオスタシス容量)を遺伝子発現により調節する仕組みを備える[1]。その中で、生物に普遍的な仕組みの一つが熱ショック応答であり、タンパク質フォールディングを介助する熱ショックタンパク質群(HSP70他)や分解に関連する因子群が急速に、なおかつ顕著に誘導される。哺乳動物細胞において、この応答を転写レベルで制御するのが熱ショック転写因子 HSF1 であり、HSF1 はプロテオスタシス容量調節の鍵因子と言える[2]。HSF1 活性は老化とともに低下し、その活性の増強は老化と関連するタンパク質ミスフォールディング病(アルツハイマー病などの神経変性疾患群)の進行を抑制する[3]。一方、がんの発症や進展は HSF1 依存性であり、HSF1 が神経変性疾患やがんの治療ターゲットとして注目されている。

HSF1 は不活性型としてあらかじめ細胞内に存在するが、一部は DNA 結合型となって調節 DNA 配列(HSE)へ結合し、転写開始前複合体(Pre-initiation complex、PIC)形成を経てプロモーター周辺への RNA ポリメラーゼ II(Pol II)停止と一定量の転写を導く[4]。この構成的な HSF1 結合と Pol II 停止はプロモーター領域のクロマチン構造を弛緩させ、ストレス刺激に対する迅速な応答のための準備となる[5]。熱ストレスにより HSF1 は三量体へと転換し、調節 DNA 配列へ急激に集積する。この活性化 HSF1 は、クロマチン再構成複合体(BRG1 を含む複合体)、アセチル化酵素群や転写伸長因子 P-TEFb をリクルートすることで、プロモーターや遺伝子領域のヌクレオソームの移動や除去、および Pol II 停止の解除を導くことが知られている[6,7](図1を参照)。しかし、HSF1 によって Pol II や基本転写因子群(GTF)を含む PIC が高効率にリクルートされる機構については未だ不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、第一に、HSF1 による Pol II を含む PIC 形成の新規の調節機構を明らかにする。我々は、新しい HSF1 複合体解析の予備的な実験から、HSF1 が熱ストレス時に染色体関連因子シユゴシン 2(SG02)と結合することで Pol II を直接リクルートすることを示唆するデータを得ている(図1)。また、メディエーターの調節性サブユニットの一つである MED12 も HSF1 転写複合体の構成因子として転写誘導を担うことも示唆されている。従って、具体的には、HSF1-SG02 複合体および HSF1-MED12 複合体による PIC 形成の調節機構を明らかにする。第二として、これらの新規の転写調節機構がプロテオスタシス容量、および神経変性疾患モデルやがんモデルに与える効果を明らかにする。

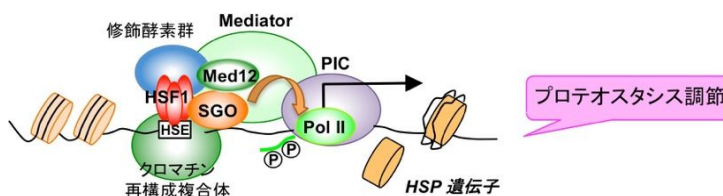


図1 HSF1-SG02 複合体による転写調節機構の当初のモデル

## 3. 研究の方法

ヒト HSF1 は HSP 誘導を引き起こすが、ニワトリ HSF1 はその誘導を起こさない[8]。我々は最近、ニワトリと近縁のトカゲ HSF1 は HSP 誘導活性を持つことを明らかにした[9]。それらの比較から、トカゲ HSF1 の1つのアミノ酸(Pro17)と1カ所(site-d)をともにニワトリ型に置換した変異体は、マウス MEF 細胞での HSP70 を転写誘導しないことを見出した。そこで、これら活性変異型 HSF1 あるいは野生型 HSF1 を HSF1 欠損 MEF 細胞へ発現させて熱ストレス後に核画分を抽出し、この核抽出液と HSP70 プロモーター-DNA を in vitro で混合し、DNA プルダウン法により主要な転写装置を含む多くの HSE 依存性因子群(676 因子)を同定した。その中から、HSF1 転写活性と比例して顕著に HSF1 転写複合体に集積する 10 の因子群に絞った。さらに、遺伝子ノックダウンにより HSP70 転写誘導に影響ある SG02 と MED12 をつきとめた[10]。そこでまず、HSF1 とこれらの因子による PIC 形成の新規調節機構を解明し、その後これら新規機構の生理および病理過程における効果を明らかにする。

### (1) HSF1-SG02 複合体による PIC 形成の調節機構とプロテオスタシス容量等に与える効果

SG02 の HSP70 転写誘導における効果：マウス胎児線維芽細胞(MEF)等の内在性 SG02 を、short hairpin RNA を発現するアデノウイルスを感染させてノックダウン(KD)する。この細胞を温熱、プロテアソーム阻害剤、アミノ酸アナログなどのタンパク質毒性ストレスに曝した際の HSP70 を含む HSP 群の発現を定量的 RT-qPCR とウエスタンブロット法を用いて調べる。対照として、類似の SG01 の KD の効果についても同様に調べる。

SG02 の HSP70 プロモーターへの HSF1 依存的なリクルートの解析：HSF1 と SG02 の相互作用及び結合部位を、MEF 細胞抽出液を用いた免疫沈降法で示す。熱ストレスに伴って HSF1 および

SG02 が *HSP70* プロモーターへ集積することをクロマチン免疫沈降 (ChIP) 法により示す。そして、アデノウイルスを用いて内在性 HSF1 を SG02 と相互作用しない変異 HSF1 に置換して HSF1 依存的な SG02 のリクルートを明らかにする。

SG02 の既知の機能と *HSP70* 転写誘導との関連：SG02 はオーロラ B キナーゼ依存的に細胞分裂期のセントロメアに局在し、タンパク質脱リン酸化酵素 PP2A のリクルートを介してコヒーシンの分解を抑制する因子で、均等な染色体分配到に欠かせない。そこで、オーロラ B キナーゼおよび PP2A と相互作用しない変異 SG02 に置換した際の熱ストレスによる *HSP70* 転写誘導への効果を調べ、影響がないことを確認する。さらに、HSF1 との相互作用に必要な領域あるいはアミノ酸を同定し、それが上記因子との相互作用部位でないことを確認する。HSF1 と相互作用しない変異 SG02 に置換した際の熱ストレスによる *HSP70* 転写誘導が減弱するかどうか調べる。

SG02 が転写を誘導する機構の解明：プロモーターに集積した SG02 がどのように転写を誘導するかを知るために SG02 と相互作用するタンパク質の解析を行う。まず、MEF 細胞にアデノウイルスを用いて SG02 を高発現させ、熱処理後に核抽出液を作製する。抗 SG02 血清を用いて免疫沈降を行い、共沈降タンパク質を質量分析で同定する。予備的な実験から、共沈降タンパク質の中で、Pol II の主要な構成因子である Rpb1 と Rpb2 が顕著に同定ペプチド数が多いことをつきとめている。そこで、HSF1-SG02-Pol II の相互作用を共免疫沈降法で確認する。さらに、細胞内の内在性 HSF1 および SG02 をそれぞれと相互作用しない変異体に置換した後の相互作用を共免疫沈降法で調べ、同時に *HSP70* プロモーター上への Pol II のリクルートを ChIP 法で調べる。また、Pol II と結合しない変異 SG02 を同定し、この変異体に置換した場合の *HSP70* プロモーター上への Pol II のリクルートを調べることで、HSF1 が SG02 を介して Pol II と複合体を形成することを確認する。MED12 を含むメディエーター等のリクルートについても同様に調べる。

内在性 HSF1 および SG02 をそれぞれと相互作用しない変異体に置換した際に、熱ストレス時を含むタンパク質毒性ストレス条件下で一群の HSP 誘導が低下し、不溶性ユビキチン化タンパクが蓄積し (プロテオスタシス容量低下のマーカー)、細胞生存率が低下することを確認する。次に、高発現させたルシフェラーゼをプロテオスタシス容量マーカーとすることで、温熱ストレス後のプロテオスタシス容量の回復を調べる。さらに、凝集体を形成しやすい GFP 融合ポリグルタミンタンパク質 (GFP-polyQ81) を発現させて温熱ストレス処理することで凝集体形成の変化を調べる (神経変性疾患モデル)。

## (2) HSF1-MED12 複合体による PIC 形成の調節機構とプロテオスタシス容量等に与える効果

MED12 の *HSP70* 転写誘導における効果：メディエーターキナーゼモジュール (CKM) を構成する 4 つの因子群 (CDK8、CCNC、MED12、MED13) の遺伝子 KD によって MED12 が特異的に *HSP70* 転写誘導に重要であるか、あるいは CDK8 酵素活性が重要である可能性が高いかを調べる。

MED12 の *HSP70* プロモーターへのリクルートの解析：HSF1 および MED12 の相互作用を示し、その相互作用部位を同定する。さらに、MED12 などのプロモーターへのリクルートを ChIP 法で明らかにする。

MED12 が転写を誘導する機構の解明：コアなメディエーター複合体、クロマチン再構成因子 (BRG1 を含む)、SG02 や Pol II のリクルートに MED12 が必要かどうかを ChIP 法などで調べる。また、CDK8 リン酸化酵素のターゲットを探索する。

HSF1-SG02 複合体のプロテオスタシスや神経変性疾患モデル等に与える効果を (1) と同様に調べる。

## 4. 研究成果

### (1) 研究の主な成果

#### HSF1-SG02 複合体による転写調節機構とプロテオスタシス維持機構

MEF 等の内在性 SG02 を KD することで温熱、プロテアソーム阻害剤、アミノ酸アナログなどのタンパク質毒性ストレスに曝した際の *HSP70* mRNA の誘導が減弱することが分かった。さらに、トカゲ HSF1 へ置換した細胞の *HSP70* 誘導は、SG02 KD によって全く認めなかった。次に免疫沈降法によって、熱ストレス条件下で HSF1 と SG02 が相互作用することが確認できた。ChIP 法により熱ストレスに伴って HSF1-SG02 複合体が *HSP70* プロモーターへ集積することが分かった。さらに、内在性 HSF1 を SG02 と相互作用しないリン酸化部位変異 HSF1 (HSF1-S326A) に置換すると、SG02 の集積が見られないこと、そして熱ストレスによる *HSP70* mRNA 誘導が低下することが分かった。つまり、HSF1 依存的な SG02 の *HSP70* プロモーターへのリクルートにより *HSP70* 転写が促進されることが示された (図 2)。

SG02 はオーロラ B キナーゼやタンパク質脱リン酸化酵素 PP2A によって調節を受けている。そこで、これらと相互作用しない変異 SG02 に置換した際の熱ストレスによる *HSP70* 転写誘導への効果を調べたところ影響がなかった。SG02 が転写を誘導する機構を解明するために、SG02 と相互作用するタンパク質の質量分析による同定を試みたところ、Pol II の主要な構成因子である

Rpb1 と Rpb2 が顕著に同定ペプチド数が多かった。また、HSF1-SG02-Pol II の相互作用を共免疫沈降法で確認できた。Pol II と相互作用しない SG02 変異体を作成し、細胞の内在性 SG02 を相互作用変異体に置換して、*HSP70* プロモーター上への HSF1、SG02、および Pol II のリクルートを調べた。その結果、変異 SG02 に置換することで、HSF1 と SG02 自身のリクルートの減少はなかったが、Pol II リクルートは顕著に低下した。同時に、*HSP70* の転写量も減少した。つまり、HSF1-SG02-Pol II 相互作用を介する *HSP70* 転写誘導の分子機構が明らかとなった (図 2)。

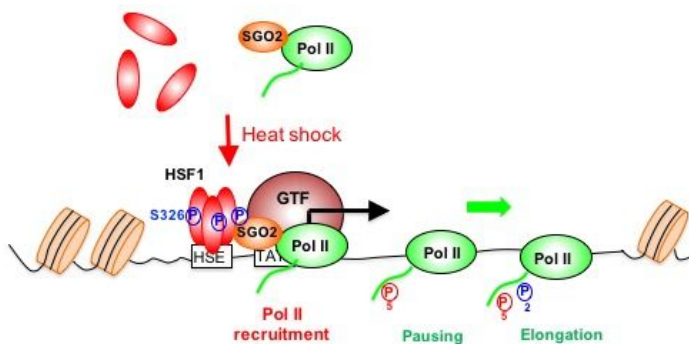


図 2 HSF1-SG02 複合体による *HSP70* 転写調節機構

次に、HSF1-SG02 複合体のプロテオスタシス容量や細胞生存に与える効果を調べた。MEF 細胞の内在性 HSF1 および SG02 をそれぞれと相互作用しない変異体に置換すると、熱ストレス条件下で不溶性ユビキチン化タンパク質がより蓄積し、細胞生存率が低下した。さらに、プロテオスタシス容量のレポーターとしてルシフェラーゼを用いることで、変異 HSF1 あるいは変異 SG02 への置換は、熱ストレス後のプロテオスタシス容量の回復を顕著に遅延させること、そして病気と関連するポリグルタミンタンパク質 (GFP-polyQ81) の凝集体形成を促進させることが分かった。したがって、HSF1-SG02 複合体はプロテオスタシス容量の維持を介して細胞生存に働くことが示唆された [10]。

#### HSF1-MED12 複合体による転写調節機構とプロテオスタシス維持機構

メディエーターの役割を明らかにするために、上記 DNA プルダウン法により同定された HSE 依存性因子群の中から 33 のメディエーターサブユニットに焦点を絞った。メディエーターは、コアメディエーター (Head、Middle、Tail モジュール) とキナーゼモジュール (CKM) で構成される。本解析により Head と Tail モジュールのサブユニットは多く同定された一方で、Middle モジュールと CKM はわずかに 1 つずつが同定された。CKM は CDK8、CCNC、MED12、MED13 から成るが、その中で同定されたのは MED12 であった。マウス MEF 細胞において、まずは CKM サブユニットの 4 因子の遺伝子 KD を行ったところ、それら全てが熱ストレス誘導性 *HSP70* mRNA 発現を抑制した。次に、HSF1 との相互作用が示唆される MED12 に絞って解析したところ、MED12 KD は主要な HSP 群のタンパク質毒性誘導性 *HSP70* mRNA 発現を抑制した。DNA プルダウン法の結果から予想されるように、HSF1 は MED12 と熱ストレス条件下で相互作用することを細胞抽出液を用いた免疫沈降法で示した。HSF1 は特に、MED12 の一部領域 (アミノ酸 1401-1821) へ結合した。ChIP アッセイにより、HSF1、MED12、CDK8、そしてコアメディエーターサブユニット MED1 が熱ストレス誘導性に *HSP70* プロモーターへ集積することが分かった。HSF1 KD によって MED12 と CDK8 が集積しないこと、そして MED12 KD によって CDK8 が集積しないことも明らかとなった。また、MED12 KD によって MED1 の集積も顕著に減少することも分かり興味深い。

MED12 は CDK8 と相互作用することでリン酸化活性を促進することから、そのリン酸化活性が転写を促進することが推測される。実際に、CDK8 (及びそのパラログ CDK19) 阻害剤で細胞を処理すると熱ストレス誘導性 *HSP70* mRNA 発現が抑制された。CDK8/19 のターゲットとしては基本転写因子、メディエーター、いくつかの転写因子が知られている。驚いたことに、CDK8 KD は転写活性化能と関連する HSF1-S326 リン酸化を低下させた。CDK19 の KD でも同様の結果であった。さらに、MED12 KD でも HSF1-S326 リン酸化は低下した。つまり、CDK8/19 が HSF1-S326 リン酸化を介して転写を誘導することが示された。CDK8/19 阻害剤で処理された細胞は、熱ストレス条件下での細胞生存が低下し、プロテオスタシス容量の回復が遅延することも明らかとなった (図 3) [11]。

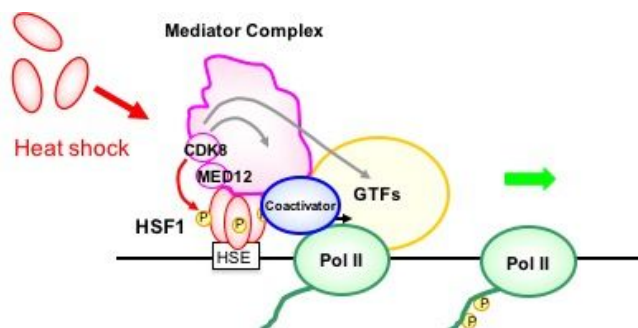


図 3 HSF1-MED12 複合体による *HSP70* 転写調節機構

#### (2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

熱ショック応答の制御は主に、HSF1 による Pol II リクルートと Pol II 停止の解除で調節される [12]。しかし、前者の過程に關与する特異的な因子は知られていなかった。我々は本研究で、進化的アプローチと DNA プルダウン法を用いた世界的にも独創的な方法を用いて、マウス細胞において *HSP70* プロモーターへ集積する因子群の網羅的解析を行った。その結果、既知の HSF1 相互作用因子群や転写装置群の他にセントロメア周辺因子 SG02 を同定した。熱ストレス条件下で、HSF1-Ser326 のリン酸化に伴って SG02、さらにそれと相互作用する Pol II がリクルートさ

れることで *HSP70* 転写が誘導されることが分かった。これまでに、HSF1 の Ser230、Ser326、そして Ser419 と転写誘導活性に相関関係があることは知られていたが、本研究によってはじめて HSF1 の単一アミノ酸のリン酸化による転写誘導機構が明らかとなった。

シュゴシンタンパク質の SG01 と SG02 は、細胞分裂期のセントロメア結合を保護する因子群として同定されたものである [ 13 ]。その他に、ヒト SG01 は細胞分裂期に Pol II と相互作用してそれをセントロメア領域ヘリクルートし、セントロメア領域の転写を促進することが知られているが、シュゴシンタンパク質の間期における転写機構への関与については知られていなかった。本研究により、SG02 が間期のタンパク質毒性誘導性の転写を促進し、プロテオスタシス容量の維持に寄与することを示した。この成果は、分子生物学領域に大きなインパクトを与え、当該領域で権威ある欧州分子生物学機構の雑誌 *EMBO J.* に掲載されるとともに、その雑誌の Cover にも選ばれた。さらに後日、本研究が *News & Views* でも紹介された [ 14 ]。

一般にメディエーターは、転写因子と Pol II 及び GTF の間をつなぐ橋渡しとして働いて PIC 形成を促進する。さらに、転写因子の情報を Pol II や GTF へ伝え、Pol II 停止と伸長を調節する [ 15 ]。HSF1 がコアメディエーターや GTF と直接あるいは間接的に相互作用し、それらをリクルートすることはショウジョウバエや酵母の研究から明らかにされている [ 16-18 ]。一方で、酵母を用いた研究から、メディエーターの CKM モジュールは熱ストレス時に *HSP70* プロモーターへ集積するが、それは熱誘導性の *HSP70* mRNA 発現に関与しないことが知られている [ 19 ]。今回、DNA プルダウン法を用いた網羅的解析から HSF1-MED12 複合体に焦点を絞ることで、哺乳動物細胞において CKM サブユニットの MED12-CDK8/19 複合体が熱誘導性 *HSP70* mRNA 発現を促進することを明らかにした。驚いたことに、CDK8 及びそのパラログ CDK19 は HSF1-S326 をリン酸化することで *HSP70* 遺伝子の転写を促進していた。HSF1-S326 リン酸化による転写制御機構は高等動物細胞では保存されているが、酵母にはない。これが、酵母と哺乳動物細胞の熱ショック応答における CKM の役割に違いがある理由かもしれない。SG02 と MED12 の一連の解析から、高等動物細胞では、調節モジュールである CKM が、HSF1 転写複合体とコアメディエーターの *HSP70* プロモーター上での安定化、そしてそれに伴う PIC の形成を促進していることが示唆される。

### ( 3 ) 今後の展望

本研究では、HSF1-MED12 複合体の解析はヒトとマウスの細胞を用いて行われたが、HSF1-SG02 複合体の熱ショック応答における解析はマウス細胞で行われた。ヒト細胞でもシュゴシンの転写における関与が示唆されるが、SG01 と SG02 のアミノ酸の種間の相同性は低い [ 20 ]。今後は、ヒト細胞での熱ショック応答におけるシュゴシンの役割を解明する。そして、ヒトがん細胞の増殖やがんの進展における HSF1-SG0 複合体及び HSF1-MED12/CDK8 複合体の役割を明らかにすることで、がんの新たな治療ターゲットを提案する。

### < 引用文献 >

- Wolff S, Weissman JS, Dillin A. *Cell* 157, 52-64, 2014.
- Gomez-Pastor R, Burchfiel ET, Thiele DJ. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 4-19, 2018.
- Labbadia J, Morimoto RI. *Annu Rev Biochem* 84, 435-464, 2015.
- Adelman K, Lis JT. *Nat Rev Genet* 13, 720-731, 2012.
- Fujimoto M, Takaki E, Takii R, Prakasam R, Hayashida N, Lemura S, Natsume T, Nakai A. *Mol Cell* 48,182-194, 2012.
- Miozzo F, Sabéran-Djoneidi D, Mezger V. *J Mol Biol* 427, 3793-816, 2015.
- Nakai A. (ed) *Heat Shock Factor, Springer Japan* 2016.
- Nakai A, Ishikawa T. *EMBO J* 20, 2885-2895, 2001.
- Takii R, Fujimoto M, Matsuura Y, Wu F, Oshibe N, Takaki E, Katiyar A, Akashi H, Makino T, Kawata M, Nakai A. *PLoS One*. 12, e0180776, 2017.
- Takii R, Fujimoto M, Matsumoto M, Srivastava P, Katiyar A, Nakayama KI, Nakai A. *EMBO J* 38, e102566, 2019.
- Srivastava P, Takii R, Okada M, Fujimoto M, Nakai A. *FEBS Lett*, in press, 2021.
- Jonkers I, Lis JT. *Nat Rev Mol Cell Biol* 16, 167-177, 2015.
- Watanabe Y. *Trends Genet* 21, 405-412, 2005.
- Kainth AS, Meduri R, Pandit V, Rubio LS, Gross DS. *EMBO J* 39, e104077, 2020.
- Soutourina J. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 262-274, 2018.
- Mason PB Jr, Lis JT *J Biol Chem* 272 33227-33233, 1997.
- Park JM, Werner J, Kim JM, Lis JT, Kim YJ. *Mol Cell*. 8, 9-19, 2001.
- Kim S, Gross DS. *J Biol Chem* 288, 12197-12213, 2013.
- Anandhakumar J, Moustafa YW, Chowdhary S, Kainth AS, Gross DS. *Mol Cell Biol* 36, 1943-1960, 2016.
- Gutiérrez-Caballero C, Cebollero LR, Pendás AM. *Trends Genet*. 28: 351-360, 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Liu M, Fan Y, Li D, Han B, Meng Y, Chen F, Liu T, Song Z, Han Y, Huang L, Chang Y, Cao P, Nakai A, Tan K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Ferroptosis inducer erastin sensitizes NSCLC cells to celastrol through activation of the ROS-mitochondrial fission-mitophagy axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12936	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 該当する
1. 著者名 Tabara M, Shiraiishi K, Takii R, Fujimoto M, Nakai A, Matsuyama H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Testicular localization of activating transcription factor 1 and its potential function during spermatogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioab099	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 Srivastava P, Takii R, Okada M, Fujimoto M, and Nakai A.	4. 巻 -
2. 論文標題 MED12-CDK8 promotes the heat shock response in mammalian cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Katiyar A, Fujimoto M, Tan K, Kurashima A, Srivastava P, Okada M, Takii, Nakai A	4. 巻 10
2. 論文標題 HSF1 is required for induction of mitochondrial chaperones during the mitochondrial unfolded protein response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1135-1148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12863	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 Taufiq F, Maharani N, Li P, Kurata Y, Ikeda N, Kuwabara M, Otani N, Miake J, Hasegawa A, Tsuneto M, Shirayoshi Y, Ninomiya H, Saitoh T, Nakai A, Yamamoto K, Hisatome I	4. 巻 83
2. 論文標題 Uric Acid-Induced Enhancements of Kv1.5 Protein Expression and Channel Activity via the Akt-HSF1-Hsp70 Pathway in HL-1 Atrial Myocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 718-726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-1088	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 Shao J, Han B, Cao P, Zhang B, Liu M, Li D, Zhou N, Hao Q, Duan X, Chang Y, Nakai A, Fan Y, Tan K	4. 巻 1862
2. 論文標題 HSF1 phosphorylation by cyclosporin A confers hyperthermia sensitivity through suppression of HSP expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms	6. 最初と最後の頁 846-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagr.2019.04.009	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 該当する

1. 著者名 Takii R, Fujimoto M, Matsumoto M, Srivastava P, Katiyar A, Nakayama KI, Nakai A	4. 巻 38
2. 論文標題 The pericentromeric protein shugoshin 2 cooperates with HSF1 in heat shock response and RNA Pol II recruitment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e102566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2019102566	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 Fujimoto M, Takii R, Katiyar A, Srivastava P, and Nakai A	4. 巻 38
2. 論文標題 Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 Promotes the Human Heat Shock Response by Facilitating Heat Shock Transcription Factor 1 Binding to DNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00051-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00051-18	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 Oda T, Sekimoto T, Kurashima K, Fujimoto M, Nakai A, and Yamashita T	4. 巻 131
2. 論文標題 Acute HSF1 depletion induces cellular senescence through the MDM2-p53-p21 pathway in human diploid fibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs210724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.210724	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 藤本充章、中井 彰	4. 巻 267
2. 論文標題 熱ショック応答によるプロテオスタシス制御と老化関連疾患	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 919-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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19件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瀧井良祐、Pratibha Srivastava、藤本充章、Arpit Katiyar、岡田真理子、中井 彰
2. 発表標題 MED12による熱ショック応答の制御機構の解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中井 彰
2. 発表標題 熱ストレス応答の分子機構とプロテオスタシス制御
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会シンポジウム「ストレス応答による生体防御の分子機構」(招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 中井 彰
2. 発表標題 リン酸化によるHSF1転写複合体とプロテオスタシスの制御
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会ワークショップ「ストレス応答性シグナル伝達の新天地」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤本充章、瀧井良祐、Pratibha Srivastava、岡田真理子、中井 彰
2. 発表標題 HSF1-S419リン酸化による熱ショック応答の調節
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pratibha Srivastava, Ryosuke Takii, Mariko Okada, Mitsuaki Fujimoto, Akira Nakai
2. 発表標題 MED12-CDK8 promotes the heat shock response in mammalian cells
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤本充章、瀧井良祐、Katiyar Arpit、Srivastava Pratibha、岡田真理子、中井彰
2. 発表標題 HSF1-PARP複合体のPAR化とリン酸化による熱ショック応答の調節
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 カティヤール・アルピット、藤本充章、瀧井良祐、シュリバスタバ・プラティバ、岡田真理子、中井 彰
2. 発表標題 HSF1を介するミトコンドリア不良タンパク質応答の分子機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧井良祐、藤本充章、Pratibha Srivastava、Arpit Katiyar、岡田真理子、中井 彰
2. 発表標題 染色体関連因子SG02は熱ストレス時の転写促進因子として働く
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 Arpit Katiyar, Mitsuaki Fujimoto, Ryosuke Takii, Pratibha Srivastava, Mariko Okada, and Akira Nakai
2. 発表標題 HSF1 regulates the mitochondrial UPR response in mammals
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 藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 HSF1-TRRAP複合体によるプロテオスタシス容量の制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧井良祐、藤本充章、Arpit Katiyar、Pratibha Srivastava、岡田真理子、中井 彰
2. 発表標題 染色体関連因子SGO2が熱ショック応答を促進する機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井 彰
2. 発表標題 熱ショック応答の制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会シンポジウム「ストレス応答によるプロテオスタシス制御の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧井良祐、藤本充章、Arpit Katiyar、Pratibha Srivastava、中井 彰
2. 発表標題 トカゲHSF1とHSF3は熱ショック応答を協調的に制御する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 譚 克、邵 静宇、韓 貝貝、段 相林、中井 彰、樊 玉梅
2. 発表標題 Cyclosporin A suppresses heat shock response through regulating HSF1 activity during proteotoxic stresses.
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中井 彰
2. 発表標題 熱ショック遺伝子の転写調節機構
3. 学会等名 第13回臨床ストレス応答学会大会シンポジウム「細胞ストレスと細胞老化」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下孝之、小田司、関本隆志、倉島公憲、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 熱ショック転写因子HSF1はMDM2-p53-p21経路を介して細胞老化を制御する
3. 学会等名 第13回臨床ストレス応答学会大会シンポジウム「細胞ストレスと細胞老化」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本充章、瀧井良祐、Arpit Katiyar、Pratibha Srivastava、中井 彰
2. 発表標題 HSF1-PARP複合体の PAR化とリン酸化による制御
3. 学会等名 第13回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧井 良祐、藤本 充章、Katiyar Arpit、Srivastava Pratibha、中井 彰
2. 発表標題 染色体関連因子による熱ショック遺伝子の転写誘導機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年ワークショップ「シグナル伝達から転写、RNAプロセシングが連携したRNA合成メカニズムの新展開に迫る」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Arpit Katiyar, Mitsuaki Fujimoto, Ryosuke Takii, Pratibha Srivastava, Akira Nakai
2. 発表標題 HSF1 is required for mitochondrial proteotoxic stress response in mammals
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>タンパク質修復のための遺伝子誘導メカニズムを解明  <a href="http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/Takii%202019%20EMBO%20J/Takii%202019%20EMBO%20J.html">http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/Takii%202019%20EMBO%20J/Takii%202019%20EMBO%20J.html</a>          免疫抑制剤であるシクロスポリンAが熱ショック応答を抑制する  <a href="http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/Jingyu%2020190513.html">http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/Jingyu%2020190513.html</a>          山口大学大学院医学系研究科医化学講座ホームページ  <a href="http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/">http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/</a></p>
---

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	藤本 充章  (Fujimoto Mitsuaki)  (80359900)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授    (15501)	

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
---------	---------