

平成 21 年 6 月 9 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390088
 研究課題名 (和文) 熱ショック転写因子による炎症反応のネガティブフィードバック機構
 研究課題名 (英文) NEGATIVE REGULATION OF INFLAMMATORY RESPONSE BY HEAT SHOCK
 TRANSCRIPTION 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：細菌感染や様々な病気は炎症性遺伝子群の誘導と体温上昇からなる発熱反応をひき起こす。発熱は予後を良くする因子であるがその分子機構は十分に明らかにされていない。本研究では、温熱ストレスに対する細胞の主要な応答機構である熱ショック応答と炎症反応の接点について解析を行った。炎症性遺伝子群の誘導は主に IL-6 遺伝子の働きによって発熱をひき起こすが、温熱ストレスを感知する熱ショック転写因子が大多数の炎症性遺伝子群の発現誘導を負に制御する分子機構を明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2008 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
年度			
年度			
年度			
総計	12,000,000	3,600,000	15,600,000

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、タンパク質、転写、クロマチン、炎症、サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

細菌などの感染により Toll 様受容体を介したシグナル経路を介して IL-1、IL-6、そして TNF α などの炎症性サイトカインが誘導される。それらは個体レベルで発熱を誘導する発熱性サイトカインとしてよく知られている。発熱は細菌感染による敗血症などの予後を良くする因子であることが臨床的に知られており (Bryant et al, Arch Intern Med, 1971; Mackowiak et al, Am J Med Sci, 1980)、さらに LPS 投与のモデル動物において、あらかじめ温熱処理をすることで生存率

が上がるということが知られている (Hotchkiss et al, Am J Physiol, 1993; Chu et al, Crit Care Med, 1997)。さらに、発熱は炎症性サイトカインの発現を負に制御することで、炎症を終結させる方向に働くことが細胞 (Kappel et al, Immunology, 1991; Fouqueray et al, Eur J Immunol, 1992; Ensor et al, Am J Physiol, 1994)、そして個体のレベルで示唆されている (Chu et al, Crit Care Med, 1997; Kluger et al, Am J Physiol, 1997)。

熱ショック転写因子 HSF1 は温度ストレスを感知することで、熱ショック遺伝子群を誘導して細胞死を防ぎ (Inouye et al, Mol Cell

Biol, 2003; Fujimoto et al, J Biol Chem, 2005)、時には障害を受けた細胞の排除を促す (Hayashida et al, EMBO J, 2006) ことが我々の研究から明らかとなった。一方で、発熱による炎症性サイトカイン遺伝子発現の負の制御に HSF1 が関与していることが推測されてきた。実際に、HSF1 欠損マウスに LPS を投与すると血中 TNF α が増え、死亡率が増加する (Xiao et al, EMBO J, 1999)。その分子機構として、HSF1 が TNF α の上流配列に直接結合すること (Singh et al, J Biol Chem, 2002)、また NF-IL6 との相互作用を介して IL-1 の遺伝子発現を負に制御すること (Xie et al, J Biol Chem, 2002) などが示唆されている。しかしながら、通常は HSF1 が強力な転写活性化因子であることから、遺伝子発現を抑制する分子機構については十分に明らかにされていない。

HSF 転写因子群は個体発生の過程で多くの役割も担っている。特に、生殖器や脳の発生 (Christians et al, Nature, 2000; Kallio et al, EMBO J, 2002; Chang et al, Genes Dev, 2006)、我々の解析から明らかになったレンズや嗅上皮などの感覚器の維持 (Fujimoto et al, EMBO J, 2004; Takaki et al, J Biol Chem, 2006) に必須である。興味深いことに、それらの組織において、HSF 群が熱ショック遺伝子以外にもサイトカイン遺伝子などを協調的に、あるいは拮抗的に制御することで細胞の増殖や分化に関与している。

我々は、さらに、HSF1 が免疫応答、特に T 細胞依存性の IgG 産生に必須であることを見いだした。その分子機構の少なくとも一部は、HSF1 による IL-6 遺伝子の制御を介している (Inouye et al, J Biol Chem, 2004)。今回、HSF1 による IL-6 発現制御の分子機構を明らかにするとともに、熱ショック応答と炎症反応の協調制御の全貌を解明したいと考えた。

2. 研究の目的

(1) HSF1 が IL-6 遺伝子に結合することでクロマチン構造に与える影響を明らかにする。予備的な実験から、HSF1 が転写活性化因子として直接転写反応の効率を上げているのではないことが示唆されてきた。クロマチン免疫沈降法により HSF1 は構成的に IL-6 遺伝子に直接結合していることが分かっている。HSF1 が存在することで、IL-6 プロモーター上流のヌクレオソーム構造が開いた状態にあることも明らかになりつつある。HSF1 が、クロマチンをあらかじめ開くことで、刺激に対する遺伝子発現を迅速に行う役割を担っていることを明らかにする。

(2) 次に、HSF1 のターゲット遺伝子とし

て ATF3 の同定に成功した。この ATF3 が IL-6 遺伝子の負の制御に直接関わっていることを明らかにする。さらに、これらのシグナル経路の個体レベルでの生物学的意義を明らかにするために、HSF1 欠損マウスと ATF3 欠損マウスに LPS 処理や熱ショックを与えて、HSF1 の IL-6 の発現や発熱反応における役割を明らかにする。

(3) さらに、HSF1 がクロマチンを開く分子機構を明らかにする。予備的な実験で、HSF1 はヒストンアセチル化酵素である CBP/p300 複合体と相互作用していることが明らかになった。HSF1 と相互作用する因子を生化学的に精製することで、この新しい過程での分子機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) HSF1 による IL-6 遺伝子クロマチン構造に与える影響の解明

① HSF1 は様々な刺激による IL-6 誘導に必要であることを野生型と HSF1 欠損マウス胎児繊維芽細胞 (MEF) を用いて調べる。予備的な実験から、HSF1 欠損細胞では IL-6 の構成的発現も LPS による誘導性の発現もともに減弱している。この発現の減弱が HSF1 によるものであることを証明するために、アデノウイルスを用いて HSF1 を再導入する。クロマチン免疫沈降法により HSF1 が IL-6 プロモーターに結合していることを示す。また、HSF1 の DNA 結合を介した効果であることを示すために、DNA に結合できない点変異体を導入して IL-6 発現の回復を調べる。

② HSF1 がクロマチンのヌクレオソーム構造を開く活性があることを示す。HSF1 欠損細胞をヒストンアセチル化酵素の阻害剤であるトリコスタチンあるいは DNA メチル化抑制剤で処理し、構成的ならびに LPS 誘導的な IL-6 の発現を調べる。また、アセチル化ヒストン H3 に対する抗体を用いてクロマチン免疫沈降を行うことでアセチル化ヒストンが増加しているかどうか分かる。さらに、ヒストンアセチル化活性を持つ CBP/p300 等の抗体を用いて、それらの因子が HSF1 とともにリクルートされるかどうか示す。HSF1 と直接相互作用して複合体形成できるかについても生化学的に明らかにする。実際に、HSF1 がヌクレオソーム構造をほどこかについては、制限酵素のアクセスビリティで調べる。

③ 熱ショックによる HSF1 を介したクロマチンの制御の解析。HSF1 は熱ショックにより DNA 結合型の 3 量体に転換される。したがって、温熱ストレスが HSF1 を介してクロマチ

ン構造を制御する可能性を調べる。クロマチン構造変化についても制限酵素のアクセスピリティーで調べる。また、なぜそのような挙動を示すのかを、IL-6 遺伝子上の HSF1 結合配列との結合の解離常数等を明らかにし、熱ショック応答遺伝子と HSF1 の結合との差異を明らかにする。HSF1 によりクロマチン構造制御を受けるシスエレメントの特徴が明らかになる可能性がある。

④ 本研究では、HSF1 がヌクレオソーム構造を開く活性を初めて同定した。HSF1 のどの領域にこの活性があるかを調べる。HSF1 の様々な変異体を発現するアデノウイルスを作成して、ATF3 発現ベクターとともに MEF 細胞へ感染させる。この活性を持つ領域が、熱ショック遺伝子の転写活性化に必要な領域、あるいは転写の伸長に必要な領域と一致するかどうかを明らかにする。

(2) HSF1 のターゲット遺伝子 ATF3 による炎症性遺伝子群の負の制御経路の解明

① HSF1 のターゲット遺伝子 ATF3 の同定とその IL-6 発現制御の解析。温熱ストレスは IL-6 遺伝子のクロマチン構造を変えないことから、温熱ストレスを受けても細胞の LPS 誘導性 IL-6 発現に変化がないことが推測される。ところが、温熱処理により LPS 誘導性 IL-6 発現の抑制を認めた。DNA マイクロアレイによる網羅的スクリーニングにより、転写因子 ATF3 が HSF1 のターゲット遺伝子であり、熱ショックにより発現誘導されることが分かってきた。最近、ATF3 は IL-6 のフィードバック抑制に関わっていることが示唆されており、予備的な実験から、細胞に温熱刺激を加えると LPS による IL-6 の発現が抑制されることが分かった。HSF1 による ATF3 の制御機構の解析をおこなう。さらに、ATF3^{-/-} MEF 細胞を用いて、ATF3 が存在しないと温熱ストレスによる IL-6 発現抑制の活性がないことを明らかにする。

② ATF3 機能発現における HSF1 の役割の解明。先に、HSF1 はクロマチンを開く活性があることを示した。そこで、HSF1 が存在しないと ATF3 が働くことができないかを調べる。予備的な実験から、HSF1^{-/-} MEF 細胞に ATF3 を高発現しても IL-6 の発現に影響がないことが分かっている。HSF1^{-/-}細胞に LPS 処理を行うと ATF3 の結合が減弱していることも分かっていた。驚くべきことに、HSF1^{-/-}細胞に ATF3 を高発現してもクロマチンへ結合しない。これらの結果をさらに注意深く解析するとともに、HSF1 の導入による相補実験を行う。

③ 個体の発熱反応における HSF1 の役割の

解明。個体レベルにおいても HSF1-ATF3 による IL-6 の抑制が重要な役割を演じているかどうかを明らかにするために、HSF1^{-/-}マウスと ATF3^{-/-}マウスを用いた実験を行う。それぞれ、腹腔内に LPS を投与して血清 IL-6 濃度を測定する。また、各組織から RNA を抽出し IL-6 のノーザンブロットを行う。さらに、IL-6 の高発現が体温上昇を導くのかについても明らかにする。これらの実験により、個体レベルでの炎症性・発熱性サイトカインのネガティブフィードバック機構が明らかになる可能性がある。

(3) HSF1 と相互作用する蛋白質の同定と機能解析

① HSF1 がどのような因子と複合体を形成してヌクレオソーム構造を開くのか明らかではない。ヒストンアセチル化酵素や DNA 脱メチル化酵素と相互作用している可能性がある。そこで、HSF1 に Myc と HA の標識をつけた蛋白質を高発現する細胞を作製する。この細胞抽出液から免疫沈降法により HSF1 を沈降したときに共沈降してくる蛋白質を MAS により同定する。同定ができれば、その因子の存在下でのクロマチンの制御を *in vitro*、あるいは *in vivo* で明らかにしてゆく。

4. 研究成果

(1) HSF1 による IL-6 遺伝子クロマチン構造に与える影響の解明

HSF1 による重要な炎症性サイトカイン IL-6 遺伝子の発現調節の分子機構をマウス胎仔繊維芽細胞 MEF と腹腔マクロファージを用いて解析した。HSF1 は IL-6 遺伝子プロモーター上流にある熱ショックエレメント HSE2 (-827 から -565 の領域) に構成的に結合しており、この結合が LPS 刺激による最大の発現誘導には必要であった。この結合の解離常数 K_d は古典的 HSE への K_d と比較して約 10 倍高く、結合は構成的で熱ショックや LPS 刺激で大きな変化はなかった。また、HSF1 は通常は DNA に結合できない単量体で存在し、熱ショックによって DNA 結合型の三量体へ転換することが知られている。しかし、構成的に存在する三量体が構成的に IL-6 プロモーターへ結合することが示唆された。

LPS 刺激による IL-6 遺伝子の転写は、転写活性化因子 NF- κ B によって促進され、逆に抑制因子 ATF3 によって抑制を受ける。ところが、HSF1 欠損細胞ではそれら転写因子の IL-6 プロモーターへの結合が顕著に低下した。つまり、HSF1 は、転写因子が結合しやすいクロマチンの状態を保っていると考えられた。

HSF1 欠損細胞に、ヒストン脱アセチル化阻害剤や DNA メチル化阻害剤を処理すると、IL-6 遺伝子発現の LPS 刺激による誘導が回復した。また、クロマチン免疫沈降法 (ChIP) によって、HSF1 がヒストン修飾酵素 CBP やクロマチンリモデリング因子 BRG1 を IL-6 プロモーター上へリクルートすることが分かった。さらに、制限酵素切断解析から、HSF1 があることによってクロマチン構造が開いていることが明らかになった。

以上の結果から、HSF1 は IL-6 遺伝子のプロモーター上流に構成的に結合することによって、クロマチン構造を変化させ、転写活性化因子や転写抑制因子の結合に影響を与えていることが明らかとなった。

(2) HSF1 のターゲット遺伝子 ATF3 による炎症性遺伝子群の負の制御経路の解明

我々は、細胞を発熱レベルの温熱にさらすと、HSF1 を介する IL-6 誘導の顕著な抑制がみられること、その効果が HSF1 を介するものであることを明らかにした。そこで、HSF1 ターゲット遺伝子群を DNA マイクロアレイにより検索した所、IL-6 の転写を抑制する ATF3 を同定した。ATF3 遺伝子はストレス誘導性遺伝子として様々な刺激で誘導されることが知られている。温熱ストレスと LPS 刺激は ATF3 の発現誘導に関して相乗的な効果があることが分かった。ATF3 欠損 MEF 細胞と腹腔マクロファージでは、LPS による IL-6 誘導は亢進し、さらにあらかじめ温熱ストレスを与えても発現誘導の抑制をまったく認めなかった。この結果は、HSF1-ATF3 経路が、温熱による IL-6 誘導に必要であることを示している。

温熱ストレスによる炎症性遺伝子群の全貌を明らかにするために、DNA マイクロアレイ解析を行った。LPS 刺激により誘導を受ける 100 遺伝子を同定し、そのうち約 90% の遺伝子の発現誘導が温熱処理により抑制された。その多くの誘導が ATF3 を介して抑制されることが分かった。そのうちの半数は、LPS 刺激による誘導に HSF1 を必要としており、IL-6 の発現同様に HSF1 のクロマチンへの関与が示唆された。一方、ATF3 非依存性に発現誘導が温熱処理により抑制された遺伝子群の中には、すでに HSF1 により直接抑制されることが知られている TNF α と IL-1 β が含まれていた。HSF1 は、温熱による遺伝子発現の抑制に複数の役割を担っていることが示唆された。

個体レベルでは、IL-6 は主要な発熱性サイトカインであり、LPS 刺激により IL-6 の産生亢進とともに発熱が引き起こされる。HSF1 欠損マウスでは、LPS 刺激後の血清 IL-6 濃度が亢進し、その全身性効果である発熱反応や急

性期反応蛋白質群の産生も亢進した。さらに、発熱反応のない IL-6 欠損マウスに LPS 刺激を行うと、HSF1 の ATF3 プロモーターへの結合とその誘導、そして ATF3 の IL-6 プロモーターへの結合が減弱することが分かった。

今回、炎症性遺伝子群の発現に関して、発熱を含む遺伝子発現の負のループを明らか① 1 にした。

(3) HSF1 と相互作用する蛋白質の同定と機能解析

HSF1 に標識をつけた蛋白質を高発現する実験系を作成し、HSF1 と共沈降してくるタンパク質群の同定に成功した。今後、それらの機能解析を行ってゆく予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 1 件) (全て査読有り)

- ① Y. Tateishi, M. Ariyoshi, R. Igarashi, H. Hara, K. Mizuguchi, A. Seto, A. Nakai, T. Kokubo, H. Tochio, and M. Shirakawa. Molecular basis for SUMOylation-dependent regulation of DNA binding activity of Heat Shock Factor 2. **J. Biol. Chem.** 284, 2435-2447, 2009.
- ② M. Fujimoto, K. Oshima, T. Shinkawa, B. Wang, S. Inouye, N. Hayashida, R. Takii, and A. Nakai. Analysis of HSF4 binding regions reveals its necessity for gene regulation during development and heat shock response in mouse lenses. **J. Biol. Chem.** 283, 29961-29970, 2008.
- ③ Y. Hirota, M. Kato, T. Notsu, S. Koshida, T. Inoue, Y. Kawata, J. Miake, U. Bahrudin, P. Li, Y. Hoshikawa, Y. Yamamoto, O. Igawa, Y. Shirayoshi, A. Nakai, H. Ninomiya, K. Higaki, M. Hiraoka, and I. Hisatome. Functional stabilization of Kv1.5 protein by Hsp70 in mammalian cell lines. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 372, 469-474, 2008.
- ④ T. Mikuriya, K. Sugahara, K. Sugimoto, M. Fujimoto, T. Takemoto, M. Hashimoto, Y. Hirose, H. Shimogori, N. Hayashida, S. Inouye, A. Nakai, H. Yamashita. Attenuation of progressive hearing loss in a model of age-related hearing loss by a heat shock protein inducer, Geranylgeranylacetone. **Brain Research**, 1212:9-17, 2008.
- ⑤ E. Takaki, M. Fujimoto, T. Nakahari, S. Yonemura, Y. Miyata, N. Hayashida, K. Yamamoto, R. B. Vallee, T. Mikuriya, K. Sugahara, H. Yamashita, S. Inouye, and A. Nakai. Heat shock transcription factor 1 is required for maintenance of ciliary beating in mice. **J. Biol. Chem.** 282, 37285-37292, 2007.
- ⑥ S. Inouye, M. Fujimoto, T. Nakamura, E. Takaki, N. Hayashida, T. Hai, and A. Nakai.

HSF1 opens chromatin structure of IL-6 promoter to facilitate binding of an activator or a repressor. **J. Biol. Chem.** 282, 33210-33217, 2007.

⑦K. Tanaka, T. Namba, Y. Arai, M. Fujimoto, H. Adachi, G. Sobue, K. Takeuchi, A. Nakai, and T. Mizushima. Genetic evidence for a protective role for heat shock factor 1 and heat shock protein 70 against colitis. **J. Biol. Chem.** 282, 23240-23252, 2007.

⑧H. Kitamei, N. Kitaichi, K. Yoshida, A. Nakai, M. Fujimoto, M. Kitamura, K. Iwabuchi, A. Miyazaki, K. Namba, S. Ohno, and K. Onoé. Association of heat shock protein 70 induction and the amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. **Immunobiology** 212: 11-18, 2007.

⑨K. Tanaka, S. Tsutsumi, Y. Arai, T. Hoshino, K. Suzuki, E. Takai, T. Itoh, K. Takeuchi, A. Nakai, and T. Mizushima. Genetic evidence for a protective role of heat shock factor 1 against irritant-induced gastric lesions. **Mol. Pharmacol.** 71: 985-993, 2007.

⑩M. Otaka, S. Yamamoto, K. Ogasawara, Y. Takaoka, S. Noguchi, T. Miyazaki, A. Nakai, M. Odashima, T. Matsuhashi, S. Watanabe, and H. Itoh. The induction mechanism of the molecular chaperone HSP70 in the gastric mucosa by Geranylgeranylacetone (HSP-inducer). **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 353: 399-404, 2007.

⑪T. Uchiyama, H. Atsuta, T. Utsugi, M. Oguro, A. Hasegawa, T. Nakamura, A. Nakai, M. Nakata, I. Maruyama, H. Tomura, F. Okajima, S. Tomono, S. Kawazu, R. Nagai, M. Kurabayashi. HSF1 and constitutively active HSF1 improve vascular endothelial function (heat shock proteins improve vascular endothelial function). **Atherosclerosis** 190: 321-329, 2007.

[学会発表] (計23件)

①井上幸江、瀧井良祐、藤本充章、林田直樹、市川仁、中井彰 熱ショック転写因子HSF1による発熱・炎症反応の抑制的制御 日本薬学会第129年会 (2009年3月26~28日、京都)

②林田直樹、藤本充章、王倍倍、大島功司、新川豊英、市川仁、井上幸江、瀧井良祐、中井彰 HSF1による新しい蛋白質ホメオスターシスの維持機 09' 遺伝情報 DECODE・冬のワークショップ (2009年1月19~21日、越後湯沢) (口演)

③K. Hashimoto-Torii, M. Torii, X. Liu, M. Fujimoto, A. Nakai, and P. Rakic. Adverse effects of HSF1 activation during feral brain development. 第31回分子生物学会・第81回日本生化学会 (2008年12月9日-11日、神戸)

④大島功司、藤本充章、永瀬隆、林田直樹、

瀧井良祐、中井彰 遺伝性白内障と関連した熱ショック転写因子 HSF4 変異体の解析 第31回日本分子生物学会大会・第81回日本生化学会 (2008年12月9日~11日、神戸)

⑤林田直樹、藤本充章、王倍倍、大島功司、新川豊英、市川仁、井上幸江、瀧井良祐、中井彰 熱ショック転写因子 HSF1 の新たなターゲット遺伝子群による蛋白質ホメオスターシスの調節 第31回日本分子生物学会大会・第81回日本生化学会 (2008年12月9日~11日、神戸)

⑥瀧井良祐、井上幸江、藤本充章、大島功司、王倍倍、新川豊英、市川仁、林田直樹、中井彰 温熱ストレスによる炎症性サイトカイン発現の抑制機構 第31回日本分子生物学会大会・第81回日本生化学会 (2008年12月9日~11日、神戸)

⑦藤本充章、大島功司、新川豊英、王倍倍、林田直樹、瀧井良祐、井上幸江、中井彰 熱ショック転写因子 HSF4 の発生過程と熱ショック応答での役割 第31回日本分子生物学会大会・第81回日本生化学会 (2008年12月9日~11日、神戸)

⑧ K. Ohshima, M. Fujimoto, T. Nagase, T. Shinkawa, B. B. Oh, H. Naoki, R. Takii, and A. Nakai. Analysis of products of *HSF4* genes mutated in patients of hereditary cataract. Jacques Monod Conference; New ideas for an old family: Heat Shock Factors at crossroads between stress, epigenetics and development. (Roscoff, France, September 17-21, 2008)

⑨M. Fujimoto, T. Katoh, H. Naoki, R. Takii, I. Ohshima, T. Shinkawa, B. B. Oh, S. Inouye, and A. Nakai. Mouse HSF3 can protect cells against detrimental stresses. Jacques Monod Conference; New ideas for an old family: Heat Shock Factors at crossroads between stress, epigenetics and development. (Roscoff, France, September 17-21, 2008) トピックス口演

⑩A. Nakai. HSF interplay during sensory placode development. Jacques Monod Conference; New ideas for an old family: Heat Shock Factors at crossroads between stress, epigenetics and development. (Roscoff, France, September 17-21, 2008) 招待講演

⑪中井彰 熱ショック応答と免疫・炎症反応の協調制御 第25回日本ハイパーサーミア学会 (2008.9.12-13、名古屋) 特別講演

⑫藤本充章、大島功、新川豊英、王倍倍、井上幸江、林田直樹、瀧井良祐、中井彰 熱ショック転写因子によるレンズの恒常性維持機構 大学共同利用機関法人・自然科学研究機構 (生理学研究所) 研究会「上皮膜輸送制御の分子機構：体内環境恒常性維持機構解明を目指して」(2008.7.16-17、岡崎)

⑬A. Nakai Coordinate regulation of heat shock and inflammatory responses by HSF1. **6th**

International Workshop on the Molecular Biology of Stress Responses (Bangkok, Thailand, 2008.3.25-29) (招待講演)

⑭藤本充章、大島功司、新川豊英、王倍倍、林田直樹、井上幸江、中井彰 レンズ発生過程における HSF 群による転写制御の機構 08' 遺伝情報 DECODE・冬のワークショップ (1月21-23日、越後湯沢) (口演)

⑮林田直樹、藤本充章、王倍倍、市川仁、井上幸江、中井彰 熱ショック転写因子 HSF1 のターゲット遺伝子の網羅的解析 第80回日本生化学会大会・第30回日本分子生物学会年会合同大会 2007年12月11日-15日 (横浜)

⑯藤本充章、大島功司、林田直樹、井上幸江、中井彰 熱ショック転写因子 HSF4 が認識する DNA 結合配列の同定 第80回日本生化学会大会・第30回日本分子生物学会年会合同大会 2007年12月11日-15日 (横浜)

⑰井上幸江、藤本充章、高木栄一、林田直樹、中井彰 熱ショック転写因子 HSF1 は IL-6 遺伝子のクロマチンを開くことによって転写制御に関与する 第80回日本生化学会大会・第30回日本分子生物学会年会合同大会 2007年12月11日-15日 (横浜) (口演)

⑱林田直樹、藤本充章、高木栄一、大島功、王倍倍、井上幸江、中井彰 熱ショック転写因子による細胞の生と死の決定の機構 大学共同利用機関法人・自然科学研究機構 (生理学研究所) 研究会「上皮膜機能活性化物質と上皮膜防御の最前線」(2007.11.1-2、岡崎)

⑲中井彰 熱ショック転写因子群の生理機能 第11回 Molecular Cardiovascular Conference (2007.9.14-16 北海道余市)

⑳中井彰 熱ショック転写因子群による恒常性の維持 GGA-HSP 勉強会 2007 (2007.9.8 東京) 特別講演

(21) M. Fujimoto, E. Takaki, N. Hayashida, S. Inouye, and A. Nakai Characterization of the DNA-binding sites of HSF4 that constitutively forms a timer. **Third International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine** (2007.9.23-26 Budapest, Hungary). ポスター

(22) A. Nakai Roles of HSF1 in inflammatory and immune response. **Third International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine** (2007.9.23-26 Budapest, Hungary). 招待講演

(23) A. Nakai HSF1 plays a role in feedback regulation of the febrile response. **Gordon Research Conference** on "Stress Proteins in Growth, Development & Disease" (2007.8.19-24, Oxford, UK). 招待講演

[図書] (計2件)

① 中井彰、藤本充章、井上幸江 熱シヨ

ック転写因子 HSF と高次生命現象 実験医学 25 (10) : 1547-1553, 2007.

② 藤本充章、中井彰 キーワード: タンパク質の一生 蛋白質酵素核酸、共立出版、p978、2008

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ:

<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

(2007年度)

井上幸江 (INOUE SACHIYE)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 60159978

(3) 連携研究者

(2008年度)

井上幸江 (INOUE SACHIYE)

安田女子大学・薬学部・教授

研究者番号: 60159978