

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02697

研究課題名（和文）クロマチン制御による熱ショック応答の調節機構の解明

研究課題名（英文）Studies of regulatory mechanisms of the heat shock response through controlling chromatin structure

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）：熱ショック遺伝子の転写は熱ショック転写因子HSF1によって制御され、その制御はがんなどの病態進行と関連する。本研究では、HSF1転写複合体の同定と解析を基盤として熱ショック遺伝子のクロマチン構造と転写の調節機構を解明した。特に、HSF1のリン酸化依存的に熱ショック遺伝子プロモーターへ引き寄せられるヒストンアセチル化酵素TRRAP/TIP60複合体とユビキチン化酵素TRIM33/24を介した調節機構を示した。さらに、このHSF1リン酸化が悪性黒色腫の治療ターゲットとなることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

熱ストレスによる熱ショック遺伝子の転写誘導は、誘導性遺伝子発現のモデルとして研究されてきた。本研究により、HSF1リン酸化によって誘導される新規のヒストンアセチル化依存的なヒストンユビキチン化の分子機構を明らかにし、一連のヒストン化学修飾がクロマチン構造と転写を制御することを示した。また、HSF1リン酸化とそのリン酸化酵素PLK1を抑制することが悪性黒色腫の治療法の開発に役立つことも示した。

研究成果の概要（英文）：Transcription of heat shock genes is regulated by heat shock transcription factor and is related with progression of diseases including cancer. In this research, based on identification and analysis of HSF1 transcriptional complexes, we investigated chromatin structure and transcription of heat shock genes, and showed regulatory mechanisms involving the histone acetyltransferase TRRAP/TIP60 complex and TRIM33/24 ubiquitin ligases, which were recruited to the heat shock gene promoters in a manner dependent on HSF1 phosphorylation. Furthermore, we showed that this HSF1 phosphorylation could be a target for therapeutic strategies of melanoma patients.

研究分野：医化学

キーワード：熱ショック応答 熱ショック転写因子 プロテオスタシス 転写 クロマチン がん 悪性黒色腫

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異常タンパク質に対処できる能力(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ている。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、シャペロンとして働く熱ショックタンパク質群(HSP70他)の急速で顕著な誘導を特徴とする[1]。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 は細胞内でおおよそ不活性型として存在するが、その一部は活性型 3 量体となって HSP プロモーターへ結合し、HSP 群の発現を介して通常状態でのプロテオスタシス容量の維持に寄与する[3]。HSF1 活性とプロテオスタシス容量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神経変性疾患の進行を抑制する[4]。一方、がん細胞はタンパク質凝集体やアミロイド線維を形成しやすい環境にあるが、HSF1 活性化によって細胞毒性のあるそれら異常タンパク質構造の形成を抑制している[5]。したがって、HSF1 の活性制御機構の解明は、がんなどの新規治療法の開発に結びつく。

熱ストレスによる HSF1 活性化と HSP70 の転写誘導機構は古くからショウジョウバエで精力的に研究が進められてきた。哺乳動物細胞においては、以下の熱ショック応答の準備及び誘導機構の一端が明らかにされてきた(図1)。非ストレス状態で、HSF1 の一部は RPA と複合体を形成することで HSP70 プロモーターへ結合し[6]、同時に PARP13-PARP1 複合体を引き寄せている[7,8]。この複合体は RNA ポリメラーゼ II (Pol II) の転写開始点下流での停止とある程度オープンなクロマチン構造を維持する。熱ストレス条件下で HSF1 は、PARP1 によるポリ ADP リボシル化によってさらに弛緩された HSP70 プロモーターへ速やかに結合できる。HSP70 プロモーターへ結合した大量の HSF1 は、一般的な転写装置である基本転写因子群(GTFs)及びメディエーター(Mediator)と相互作用することで Pol II リクルートを促進する[9,10]。さらに、HSF1 が SGO2 を介して Pol II リクルートを促進する[11](図1)。以上のように、HSP70 プロモーターへの HSF1 結合と Pol II リクルートの機構が明らかになってきた。

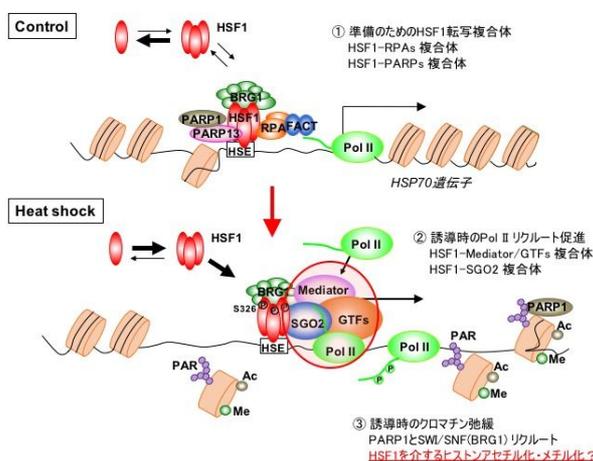


図1 HSF1 転写複合体による HSP70 転写調節機構

一方で、熱ストレス条件下では HSP70 領域のヒストンは顕著にアセチル化とメチル化修飾の調節を受け、クロマチンが弛緩されることが知られている[12,13]。クロマチン構造制御の基盤となるこれらの分子機構は、上記の HSF1 結合と Pol II リクルート、及び転写伸長の調節に必須となる[14](図1)。しかし、熱ショック応答におけるヒストンのアセチル化とメチル化を介したクロマチン弛緩の分子機構については、その重要性が認められているにも関わらず未だ不明である。

2. 研究の目的

熱ショック応答の分子機構に関しては、これまでに HSP70 遺伝子をモデルとして転写機構の解明がなされ、HSF1 を介した RNA ポリメラーゼ (Pol II) のリクルートと Pol II による転写伸長の調節機構が明らかにされてきた。しかし、これらの調節の基盤となるヒストンアセチル化とメチル化によるクロマチン構造の調節機構は不明のままである。本研究では、新しい ChIP-MS 法を用いた HSF1 転写複合体の同定と解析を基盤として、HSP70 遺伝子のクロマチン弛緩と転写の調節機構を解明する。特に、ヒストン修飾と関連する HSF1-TRRAP/TIP60 複合体と HSF1-CBFA2T2 複合体を介したヒストンアセチル化およびメチル化による調節機構を明らかにする。さらに、これら新規の転写調節機構がプロテオスタシス容量およびがんのモデルに与える効果について明らかにする。

3. 研究の方法

我々は、HSF1 がクロマチン上で相互作用するタンパク質をクロマチン免疫沈降法 (ChIP) で精製し、それを質量分析 (MS) で網羅的に同定 (ChIP-MS 法) することで、クロマチン構造の調節に関連することが推測される HSF1-TRRAP/TIP60 複合体と HSF1-CBFA2T2 複合体を同定している。

(1) HSF1-TRRAP/TIP60 複合体を介したクロマチン構造と転写の調節機構

HSF1 リン酸化を介する TRRAP のリクルートと転写促進: HSF1 の TRRAP 結合部位を同定するために一連のヒト HSF1 (hHSF1) 変異体を細胞に発現させ、TRRAP を免疫沈降する。予備実験に

より、熱ストレスによりリン酸化を受ける hHSF1-Ser419 の変異体が共沈降しないことが分かった。Ser419 リン酸化特異抗体を用いて、Ser419 リン酸化を受けた HSF1 のみが TRRAP と相互作用することを示す。内在性 HSF1 を hHSF1-Ser419 変異体に置換した細胞では TRRAP が *HSP70* プロモーターにリクルートされないこと、*HSP70* mRNA 発現の熱誘導が低下することも示す。

HSF1-TRRAP/TIP60 複合体によるクロマチン構造の調節機構の解明：熱ストレス条件下での TRRAP の複合体解析から、TRRAP/TIP60 複合体を同定している。そこで、熱ストレスによる *HSP70* 遺伝子のヒストン H3K9、K18、K23、K27 などのアセチル化の変化を調べる。これらのアセチル化が TRRAP/TIP60 を介するか、あるいは p300 を介するかをロックダウンや相互作用変異体への置換を行って調べる。予備実験から、TRRAP/TIP60 は H3K18ac、p300 は H3K23ac に主に関与することが分かった。これらのアセチル化によってそれぞれの読み取りタンパク質である TRIM33 と TRIM24 がリクルートされることを ChIP 法で示す。次に、TRIM33 (及び TRIM24) が転写を促進する機構を、特にヒストン H2B K120 の Ub 化の関与を中心として調べる。

HSF1-TRRAP/TIP60 複合体のターゲット遺伝子群の網羅的解析：熱ストレス処理したヒト子宮頸がん HeLa 細胞と未処理のもので TRRAP、TRIM33、TRIM24 の結合部位を解析し、それらが HSF1 と同様に熱ストレス依存的に一群の *HSP* プロモーターに集積するか、あるいはそれ以外の遺伝子にも集積するか調べる。

HSF1-TRRAP による熱ストレス条件下でのプロテオスタシス容量の調節：HeLa 細胞の HSF1 と TRRAP をロックダウンした細胞、そして相互作用変異体へ置換した細胞を用いて、熱ストレス条件下での細胞死と不溶性 Ub 化タンパク質の蓄積を調べる。プロテオスタシス容量を調べるために、ルシフェラーゼの活性を指標とした熱ストレス後の再活性化を定量化する。

HSF1-TRRAP によるがん細胞のプロテオスタシス容量調節と腫瘍形成：がん細胞は HSF1 が活性化しており、ほとんどのがん細胞の増殖は HSF1 依存性である。そこで、様々な種類のヒトがん細胞と正常細胞を用いて、変異体 HSF1-S419A への置換がその増殖に大きく影響する細胞を明らかにする。予備実験から、悪性黒色腫細胞の増殖が変異体への置換に最も感受性があることが示唆された。この悪性黒色腫細胞を用いて、変異体 HSF1-S419A への単独の置換、及び HSF1-S326A/S419A への両置換の細胞増殖やヌードマウスでの腫瘍形成における効果を明らかにする。

(2) HSF1-CBFA2T2 複合体を介したクロマチン構造と転写の調節機構

HSF1 と CBFA2T2 の相互作用：熱ストレス前後でのヒト HeLa 細胞や悪性黒色腫 MeWo 細胞の抽出液を作成し、これらの因子群の相互作用を免疫沈降法で調べる。さらに、HSF1 と CBFA2T2 のそれぞれの相互作用部位を同定する。

CBFA2T2 の *HSP70* 転写誘導における効果：CBFA2T2 ロックダウン及び HSF1 (あるいは CBFA2T2) 相互作用変異体への置換によって CBFA2T2 が特異的に *HSP70* 誘導に重要であることを明らかにする。

CBFA2T2 の *HSP70* プロモーターへのリクルートの解析：熱ストレス前後での CBFA2T2 の *HSP70* プロモーターへのリクルートを ChIP 法で調べる。HSF1 (あるいは CBFA2T2) 相互作用変異体への置換によって CBFA2T2 がリクルートされなくなるか調べる。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

HSF1-TRRAP/TIP60 複合体を介したクロマチン構造と転写の調節機構

我々は、ChIP-MS 法によって HSF1 と相互作用する TRRAP を同定した。HSF1 の結合部位を同定するために各種 HSF1 変異体と共免疫沈降法を行ったところ、HSF1 は熱ストレス後に TRRAP と結合するが、リン酸化部位である HSF1-S419 の変異体はそれと相互作用しなかった。内在性の HSF1 を HSF1-S419 変異体に置換したところ、熱ストレス後に *HSP70* プロモーターへの TRRAP のリクルートがなく、*HSP70* mRNA の誘導は減弱した。

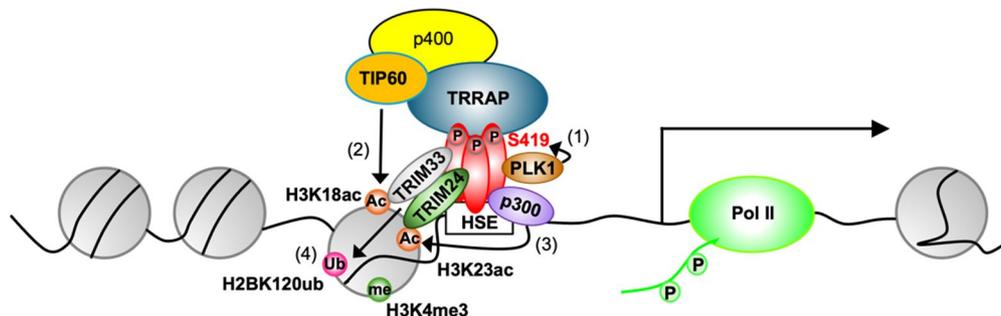


図2 熱ショック応答における *HSP* 遺伝子のクロマチンの調節機構

TRRAP はヒストンアセチル化酵素 TIP60 あるいは GCN5 を含む複合体を形成することが知られている。熱ストレス条件下での TRRAP と相互作用する因子群を質量分析で解析したところ、TRRAP/TIP60 (NuA4) 複合体を同定した(図2)。実際に、HSF1 は TRRAP を介して TIP60 を *HSP70*

プロモーターへリクルートした。次に、熱ストレスによる *HSP70* 遺伝子のヒストン H3 の K9、K18、K23、K27、及びヒストン H4 の K16 アセチル化の変化を調べた。遺伝子ノックダウンや相互作用変異体への置換を行うことで、TRRAP/TIP60 は H3K18ac と H4K16ac に必要であることが明らかとなった。また、同時にリクルートすることが知られている p300 は H3K23ac と H3K27ac に必要であった。以上の結果は、HSF1-S419 のリン酸化が TRRAP-TIP60 複合体をリクルートし、ヒストンアセチル化を介して *HSP70* 転写を促進することを示唆している。

ヒト HeLa 細胞での TRRAP、TRIM33、TRIM24 の結合部位を ChIP-seq により解析し、それらが HSF1 と同様に熱ストレス依存的に一群の *HSP* プロモーターに集積することを示した。TRIM33 の *HSP70* プロモーターへの結合には TRRAP/TIP60 による H3K18 アセチル化、TRIM24 の結合には p300 による H3K23 アセチル化が必要であった。これらの結合は、H2BK120 のモノユビキチン化を導いてクロマチンを弛緩させた。さらに、これら一連の機構には PLK1 による HSF1-S419 リン酸化が必須であった(図 2)。

HSF1 と TRRAP をノックダウンした細胞あるいは HSF1-S419 変異体へ置換した細胞を用意し、熱ストレス条件下での不溶性 Ub 化タンパク質の蓄積およびプロテオスタシス容量モニターのためのルシフェラーゼ活性を調べた。その結果、この新規機構がプロテオスタシス容量の維持に重要であることが分かった。

変異体 HSF1-S419A への置換が細胞増殖に大きく影響するがん細胞株を調べ、悪性黒色腫細胞株への影響が著しく大きいことを見出した。悪性黒色腫細胞 MeWo の HSF1 を変異体 HSF1-S419 変異体へ置換すると、マウスでの腫瘍形成がほとんど阻止された(図 3)。以上の結果は、HSF1-TRRAP/TIP60 複合体形成が悪性黒色腫細胞の腫瘍形成に必須であり、これを導くリン酸化がメラノーマの治療ターゲットとなることを示唆している[15]。

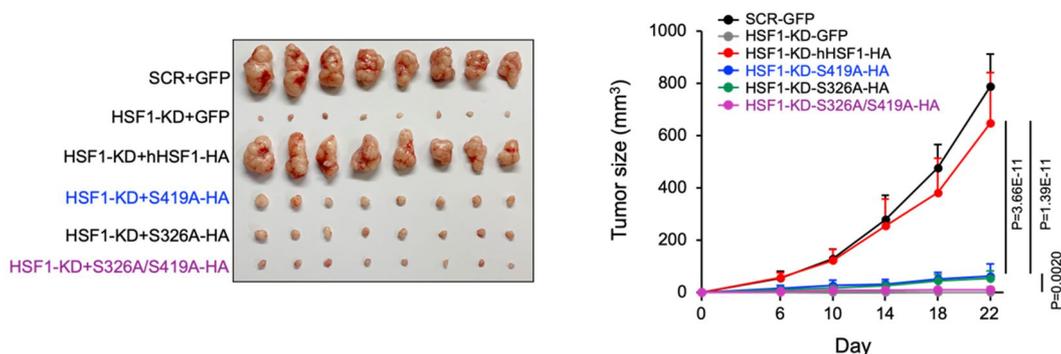


図 3 HSF1 リン酸化が腫瘍形成を促進する

HSF1-CBFA2T2 複合体を介したクロマチン構造と転写の調節機構

まず、熱ストレス前後での子宮頸がん HeLa 細胞の細胞質と核の抽出液を作成し、これらの因子群の相互作用を免疫共沈降実験で調べた。その結果、非ストレス条件下の核内で、わずかに存在する HSF1 と共沈降する CBFA2T2 を認めた。熱ストレス条件下で HSF1 は核内へ移行するが、それと共沈降する CBFA2T2 の量に変化はなかった。

この CBFA2T2 はコレプレッサーとして知られている。そこで、CBFA2T2 の *HSP70* 転写誘導における効果を調べた。CBFA2T2 をノックダウンした細胞に熱ストレス処理(42 °C、30 分)を行い、*HSP70* mRNA の発現を RT-qPCR 法で調べた。その結果、*HSP70* mRNA の熱ストレスによる誘導レベルが約 50%に低下した。また、その構成的な発現も 80%程度のレベルまで減少していた。さらに、CBFA2T2 の *HSP70* プロモーターへの結合を ChIP アッセイで調べたところ、熱ストレス処理の有無に関係なく、一定のレベルで結合していた。興味深いことに、熱ストレス処理による HSF1 の結合量は、CBFA2T2 のノックダウンにより半減することが分かった。以上の結果は、CBFA2T2 の *HSP70* 転写のコアクチベーターとしての役割を明らかにした。CBFA2T2 は熱ストレスによる HSF1 結合を促進することから、*HSP* 遺伝子群のクロマチン制御に寄与することが示唆される(未発表)。

(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

熱ショック応答の分子機構は、ショウジョウバエによる *HSP70* 転写調節機構をモデルとして古くから研究されてきた。通常、*HSP70* 遺伝子の転写開始点周辺はヌクレオソームを形成しておらず、その下流で Pol II が停止している。熱ショック後、HSF 依存的に *HSP70* 遺伝子のヌクレオソームの除去と転写誘導を認める。この過程で、PARP による *HSP70* 遺伝子のポリ ADP リボシル化[16]、ヒストンバリエーション H3.3 の入替え、及びヒストン修飾(H3K4me3、H3K9ac、H3K27ac、H3K18ac など)によってクロマチンが弛緩される[12]。一部の修飾は H3K4 メチル化酵素とヒストンアセチル化酵素 CBP からなる TAC1 複合体によって触媒される[17]。しかし、HSF と相互作用するヒストン修飾酵素群については不明である。哺乳動物細胞においても、*HSP70* 遺伝子のヒストンはヒストンアセチル化とメチル化を顕著に受けるが、その修飾を担う酵素群については

p300 を除いて長い間明らかにされていなかった[18]。本研究により、新規に同定された熱ストレス誘導性の HSF1-TRRAP 複合体がヒストンアセチル化を介してクロマチン弛緩を導く機構を示した。この複合体形成は HSF1-S419 リン酸化が引き金となる。さらに、TRIM33 と TRIM24 を介してアセチル化依存的なユビキチン化がクロマチン弛緩に寄与することも示した。

これまでに調べられたすべてのがん細胞の増殖は HSF1 依存的で、特に悪性黒色腫細胞の増殖には HSF1 が必須である。そこで、HSF1-S419 リン酸化を引き金として形成される HSF1-TRRAP 複合体が悪性黒色腫細胞の増殖にどの程度関与するかの興味を持たれた。我々は、悪性黒色腫細胞で HSF1-S419 リン酸化が亢進すること、そして HSF1-S419 リン酸化変異体に置換することで細胞増殖が半減することを示した。さらにこの変異体への置換は、悪性黒色腫細胞のマウスでの腫瘍形成を著しく阻害することを明らかにした。つまり、HSF1-S419 をリン酸化するリン酸化酵素 PLK1 が悪性黒色腫の治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

(3) 今後の展望

本研究に基づいて、がんの治療に関連する申請を行った(特願 2022-091044「ポロ様キナーゼ 1 (PLK1) 阻害剤を有効成分とするがんの治療剤」)。HSF1-S419 あるいは PLK1 阻害と既知の分子標的薬との併用によるがん細胞の増殖に対する効果を将来的に検討する。また、熱ショック応答における HSF1-CBFA2T2 複合体の役割を引き続き解析することで、HSP 遺伝子のクロマチン構造と転写の調節機構の全貌を解明したい。

<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.
- Nakai A. (ed) *Heat Shock Factor, Springer Japan* 2016.
- Labbadia J, Morimoto RI. *Annu Rev Biochem* 84, 435-464, 2015.
- Tang Z, Dai S, He Y, Doty RA, Shultz LD, Sampson SB, Dai C. *Cell* 160, 729-744, 2015.
- Fujimoto M, Takaki E, Takii R, Prakasam R, Hayashida N, Iemura S, Natsume T, Nakai A. *Mol Cell* 48,182-194, 2012.
- Fujimoto M, Takii R, Takaki E, Katiyar A, Nakato R, Shirahige K, Nakai A. *Nat Commun* 8, 1638, 2017.
- Fujimoto M, Takii R, Katiyar A, Srivastava P, Nakai A. *Mol Cell Biol* 38, e00051-18, 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.
- Takii R, Fujimoto M, Matsumoto M, Srivastava P, Katiyar A, Nakayama KI, Nakai A. *EMBO J* 38, e102566, 2019.
- Guertin MJ, Lis JT. *PLoS Genet* 6, e1001114, 2010.
- Takii R, Fujimoto M, Tan K, Takaki E, Hayashida N, Nakato R, Shirahige K, Nakai A. *Mol Cell Biol* 35, 11-25, 2015.
- Jonkers I, Lis JT. *Nat Rev Mol Cell Biol* 16, 167-177, 2015.
- Fujimoto M, Takii R, Matsumoto M, Okada M, Nakayama KI, Nakato R, Fujiki K, Shirahige K, Nakai A. *Nat Commun* 13, 4355, 2022.
- Petesich SJ, Lis JT. *Mol Cell* 45, 64-74, 2012.
- Smith ST, Petruk S, Sedkov Y, Cho E, Tillib S, Canaani E, Mazo A. *Nat Cell Biol* 6, 162-167, 2004.
- Fujimoto M, Takii R, Nakai A. *BioEssays* 45, e2300036, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujimoto M, Takii R, Nakai A.	4. 巻 45
2. 論文標題 Share Regulation of HSF1 transcriptional complexes under proteotoxic stress	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioessays	6. 最初と最後の頁 e2300036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bies.202300036.	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 Okada M, Fujimoto M, Srivastava P, Pandey A, Takii R, Nakai A.	4. 巻 597
2. 論文標題 The Mediator subunit MED12 promotes formation of HSF1 condensates on heat shock response element arrays in heat-shocked cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1702-1717
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14617.	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 Fujimoto M, Takii R, Matsumoto M, Okada M, Nakayama KI, Nakato R, Fujiki K, Shirahige K, Nakai A.	4. 巻 13
2. 論文標題 HSF1 phosphorylation establishes an active chromatin state via the TRRAP-TIP60 complex and promotes tumorigenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4355
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-32034-4	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 Kose S, Imai K, Watanabe A, Nakai A, Suzuki Y, Imamoto N.	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 Sci Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101241
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Srivastava P, Takii R, Okada M, Fujimoto M, and Nakai A.	4. 巻 595
2. 論文標題 MED12 interacts with the heat shock transcription factor HSF1 and recruits CDK8 to promote 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 1933-1948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14139	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 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, and Tan K.	4. 巻 15
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 2084-2105
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, and Matsuyama H.	4. 巻 105
2. 論文標題 Testicular localization of ATF1 and 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 976-986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaab099	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 瀧井 良祐、中井 彰	4. 巻 94
2. 論文標題 熱ショック応答における転写開始前複合体形成の調節機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 102 ~ 107
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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中井 彰
2. 発表標題 熱ショック応答における転写と生体分子凝縮体形成の制御
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会シンポジウム「ストレス応答と制御メカニズム」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀧井良祐、Pandey Akanksha、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 熱ショックタンパク質に依存しない日周温度変動に対する細胞の耐性機構
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Pandey Akanksha、藤本充章、瀧井良祐、中井 彰
2. 発表標題 Regulation of HSF1 condensate formation by TRIM proteins
3. 学会等名 第17回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 熱ショック応答におけるHSF1凝縮体形成の制御
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会大会シンポジウム「生体分子凝縮体を介するストレスへの適応機構」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀧井良祐、Pandey Akanksha、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 HSF1を介した日周温度変動に対する細胞の耐性機構の獲得
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Katiyar A, Fujimoto M, Takii R, Srivastava A, and Nakai A.
2. 発表標題 HSF1 regulates mitochondrial proteotoxic stress response in mammals
3. 学会等名 The 46th FEBS Congress. (Lisbon, Portugal) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧井良祐、Pandey Akanksha、岡田真理子、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 生理的溫度変化に適応するための熱ショック転写因子群の機能進化
3. 学会等名 第16回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田真理子、藤本充章、Pandey Akanksha、瀧井良祐、中井 彰
2. 発表標題 メディエーターキナーゼモジュールのMED12はHSF1凝縮物の形成を促進する
3. 学会等名 第16回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田真理子、藤本充章、Pandey Akanksha、瀧井良祐、中井 彰
2. 発表標題 熱ストレス誘導性のHSF1凝縮物はメディエーターの天然変性領域を集積させる
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本充章、瀧井良祐、岡田真理子、Pandey Akanksha、中井 彰
2. 発表標題 PLKを介したHSF1リン酸化はメラノーマ細胞の増殖と腫瘍形成を促進する
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧井良祐、Pandey Akanksha、岡田真理子、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 生理的溫度変化における熱ショック転写因子HSF1とHSF3の役割
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 HSF1のリン酸化は活性クロマチン状態を促してがん細胞のプロテオスタシスを維持する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会シンポジウム「プロテオスタシスを維持するネットワーク経路」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧井良祐、Pratibha Srivastava、岡田真理子、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 CDK8によるHSF1-S326のリン酸化は熱ショック応答を促進する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本充章、瀧井良祐、岡田真理子、中井 彰
2. 発表標題 HSF1-TRRAP複合体よるエピゲノムとプロテオスタシス容量の制御
3. 学会等名 第15回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田真理子、藤本充章、瀧井良祐、中井 彰
2. 発表標題 液相分離を介したHSF1転写複体の解析
3. 学会等名 第15回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田真理子、藤本充章、Pratibha Srivastava、瀧井良祐、中井 彰
2. 発表標題 熱ショック転写因子HSF1の液滴形成の解析
3. 学会等名 第44回分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧井良祐、Pratibha Srivastava、岡田真理子、藤本充章、中井 彰
2. 発表標題 脊椎動物の熱ショック転写因子遺伝子HSF1とHSF3の機能進化
3. 学会等名 第44回分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中井彰、瀧井良祐、藤本充章	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 458
3. 書名 ミトコンドリアダイナミクス(プロテオスタシスを維持するためのミトコンドリア不良タンパク質応答)	

1. 著者名 中井 彰	4. 発行年 2021年
2. 出版社 一色出版	5. 総ページ数 448
3. 書名 ヒトゲノム事典(細胞質シャペロンと調節因子、ミトコンドリアシャペロンと調節因子)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ボロ様キナーゼ1(PLK1)阻害剤を有効成分とするがんの治療剤	発明者 中井 彰、藤本充章	権利者 国立大学法人山口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-091044	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

山口大学医学部医化学講座ホームページ
<http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~seika2/>

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	瀧井 良祐 (Taki i Ryosuke) (00419558)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (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
---------	---------