

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390081

研究課題名(和文)熱ショック因子の活性調節による蛋白質ホメオスタシス容量の制御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of mechanisms by which proteostasis capacity is regulated through activation of heat shock factor

研究代表者

中井 彰 (NAKAI, Akira)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60252516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内蛋白質のミスフォールディングに対する緩衝作用の容量はプロテオスタシス容量とよばれ、その減少は老化と関連する神経変性疾患群やがんの発症と関連している。プロテオスタシス容量の主要な調節機構の一つが熱ショック応答であり、それを転写レベルで制御するのが一群の熱ショック因子(HSF)である。本研究では、常にDNAに結合するHSF4の活性がリン酸化によって調節される仕組みの一端を明らかにし、プロテオスタシス容量が生理的条件下でHSF4の化学修飾により調節されることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：Capacity of cellular protein homeostasis, known as proteostasis, is related with progression of age-related neurodegenerative disease and cancer. One of prominent mechanisms of the maintenance of proteostasis capacity is the heat shock response, which is regulated mainly at the level of transcription by heat shock factors (HSFs). Among mammalian HSFs, HSF4 constitutively binds to DNA under unstressed conditions. In this research project, we demonstrate a mechanism by which HSF4 activity is regulated through phosphorylation, and suggest that proteostasis capacity is regulated by a chemical modification of HSF4 under physiological conditions.

研究分野：医歯薬学、基礎医学、病態医化学、熱ショック応答と分子シャペロン

キーワード：神経変性疾患 熱ショック 転写 クロマチン プロテオスタシス リン酸化

1. 研究開始当初の背景

細胞内の蛋白質は、その量と質がほぼ一定に保たれている。この状態は、蛋白質ホメオスタシス(プロテオスタシス)(protein homeostasis, proteostasis)の維持とも呼ばれ、蛋白質の合成、フォールディング、分解等のバランスで成り立つ(総説: Balch et al, *Science* 2008)。蛋白質は熱ストレスにより容易にフォールディングに異常をきたし変性する。したがって、細胞は分子シャペロンとして働く熱ショック蛋白質(HSP)群を誘導してフォールディングを介助する。この応答は熱ショック応答と呼ばれ、熱ショック因子(HSF)によって転写のレベルで調節される(総説: Morimoto RI, *Genes Dev.* 2008)。このHSF-HSP経路を介するプロテオスタシスは、生理的そして外的環境変化から細胞を保護するために必要であり、その機能欠損は線虫の老化、あるいはポリグルタミン病などの蛋白質ミスフォールディング病モデル線虫の病態を進行させる(Hsu et al, *Science* 2003; Morley and Morimoto, *Mol. Biol. Cell* 2004)。さらに、生理的な老化の進行に伴って細胞内に異常蛋白質が蓄積することが示され(Ben-Zvi et al, *PNAS* 2009; David et al, *PLoS Biol.* 2010)。プロテオスタシスの容量が老化の進行とともに減少すること、その生理的な容量の減少に伴って蛋白質ミスフォールディング病の病態が進行することが線虫モデルで明らかとなっている。

高等動物細胞には4つのHSF(HSF1-4)が存在する。哺乳動物細胞ではHSF1が熱ストレスによるHSPの誘導を担い、それ以外はHSPの誘導にほとんど関与しない(総説: Fujimoto and Nakai, *FEBS J* 2010; Akerfelt et al, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010)。申請者らは、世界に先駆けて、哺乳動物細胞のHSF群が蛋白質ミスフォールディング病に及ぼす効果、ならびにその効果を生じるプロテオスタシス経路の解析を行ってきた。まず、HSF1の機能獲得がポリグルタミン病モデルマウスの病態を改善し寿命を伸長すること(Nakai et al, *EMBO J.* 2000; Fujimoto et al, *J. Biol. Chem.* 2005)、さらにHSF1欠損はその病態進行を促進し寿命を短縮することを示した(Hayashida et al, *EMBO J.* 2010)。その効果は、HSP経路だけでなく、蛋白質分解経路を含む複数のnon-HSP経路を作用させることによるものであることを初めて明らかにした。この発見は、HSPの発現に必要なHSF群の機能について再考を促すこととなった。その結果、申請者らは、HSF2も発熱レベルの生理的な熱ストレスで活性化されて耐性の獲得に必要であること、HSF2欠損はポリグルタミン病モデルマウスの病態進行を促進して寿命を短縮することを示した(Shinkawa et al, *Mol. Biol. Cell* 2011)。さらに、マウスHSF3もポリグルタミン蛋白質の凝集を抑制できることが分かった(Fujimoto et al, *Mol Biol.*

Cell 2010)。これらの独創的な研究から、HSF群がHSP経路とnon-HSP経路を介してプロテオスタシスを制御することが結論づけられ(総説: Hayashida et al, *Transcription* 2011)。未解明のHSF4のプロテオスタシスへの関与が推測された。

研究の進展とともに、HSF群の活性調節について新たな疑問が浮かび上がってきた。異常蛋白質の蓄積する病態進行の過程で、HSF1あるいはHSF2がDNA結合型へ移行することはなく、通常状態においてもプロテオスタシス容量を維持していた。一方、HSF4は通常状態で三量体として存在してDNA結合能を持つことから、申請者らが発見した当初から非ストレス条件下での役割を担うと考えられてきた(総説: Nakai A, *BMB reports* 2009)。従って、通常状態でのHSF4の活性調節機構を解明することは、生理的なプロテオスタシス容量の維持機構の解明に大きく貢献し、さらには神経変性疾患等に対する新たな治療のターゲットを提案できると考えた。

2. 研究の目的

まず、HSF4の活性調節の分子機構を明らかにする。HSF4と相互作用する蛋白質を網羅的に解析し、HSPプロモーターを含むレポーターを指標にしてHSF4の活性に影響を与える蛋白質のスクリーニングを行う。予備的な実験から、HSF4によるHSP70レポーター活性を高める蛋白質SDCCA3を同定しており、SDCCA3の生化学的性質とリン酸化を介するHSF4の活性調節の分子機構を解明する。次に、HSF4とSDCCAG3のプロテオスタシス容量における効果を細胞及びマウスで明らかにする。さらに、新たに同定したHSF4を介する分子機構が作用するプロテオスタシス経路を、DNAマイクロアレイ解析を糸口として明らかにする。

3. 研究の方法

(1) HSF4相互作用蛋白質の網羅的同定

Flag標識したHSF4蛋白質をHEK293細胞へ発現させ、Flag抗体を用いた免疫沈降実験で、HSF4とともに共沈降する蛋白質群を質量分析によりすべて同定する(産業技術総合研究所、夏目徹博士との共同研究)。

(2) HSF4結合蛋白質の機能スクリーニング

HSF4転写活性化能の測定には、HSPプロモーターで調節されるレポーターアッセイを行う。HSF4と相互作用蛋白質の発現ベクターを同時にレポーターアッセイ系に導入することで、ルシフェラーゼ活性の変動を調べる。

(3) HSF4とSDCCAG3の相互作用解析

予備実験に基づいて、HSF4-SDCCAG3複合体に焦点を絞って解析する。細胞内での複合体形成を調べるために、Flag標識したHSF4とMyc標識したSDCCAG3をHEK293細胞へ高発現する。細胞抽出液を、抗HSF4抗体(α -HSF4-3; 当教室で作成)あるいは抗SDCCAG3抗体

(α -SDCCAG3-2; 当教室で作成)を用いて免疫沈降し、それを SDS-PAGE で電気泳動して抗 Flag 抗体あるいは抗 Myc 抗体でブロッティングする。さらに、GST-HSF4 と His-HSF4、及び GST-SDCCAG3 と His-SDCCAG3 の標識されたリコンビナント蛋白質を精製し、GST-pull down assay により直接相互作用を確認する。

(4) SDCCAG3 による HSF4 のリン酸化制御

SDCCAG3 が HSF4 のリン酸化を調節していることを、それらの細胞への高発現、フォスファターゼ処理等で明らかにする。さらに、DNA 結合に影響を与えるかどうかをゲルシフトアッセイ法により調べる。SDCCAG3 はリン酸化酵素と基質との安定化に関わる scaffold protein と推測しており、どのような酵素及び基質と相互作用するかを明らかにする(上記の産業技術総合研究所との共同研究)。

(5) HSF4-SDCCAG3 の蛋白質ホメオスタシス容量における細胞での効果

マウス MEF 細胞に、ポリグルタミン蛋白質 GFP-polyQ81 を発現するアデノウイルスを感染させて凝集体形成を形態学的及び生化学的に調べる。

(6) HSF4-SDCCAG3 が作動する蛋白質ホメオスタシス経路の解明

野生型と HSF4 欠損マウスの細胞および組織の DNA マイクロアレイ解析(山口大学研究プロジェクト特命助教、高木栄一博士との共同研究)を行い、HSF4 欠損により遺伝子発現が大きく変化するものを同定する。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

HSF4 転写活性化能を調節する相互作用蛋白質 SDCCAG3 の同定

HSF4 と複合体を形成する蛋白質の網羅的な解析から 13 の蛋白質を同定した。HA 標識したそれらの蛋白質の発現ベクターを作成してヒト HEK293 で発現を確認した。これらの発現ベクターと HSP70 プロモーターを持つレポーターを HEK293 細胞へトランスフェクションし、レポーター活性に影響を与えるかどうかを指標として機能スクリーニングを行った。その結果、機能が未知の SDCCAG3 (Serologically defined colon cancer antigen 3) が HSF4 による HSP70 プロモーターの転写活性を顕著に亢進することを見いだした。HSF4 と SDCCAG3 は直接相互作用し、細胞内で複合体を形成していた。HSF4 の転写活性は、SDCCAG3 の発現量依存的に増加した。点変異体 HSF4-A20D は高い転写活性化能を持つが、SDCCAG3 はこの活性を逆に抑制した。さらに、各種レポーターを用いたアッセイにより、SDCCAG3 は HSP110、HSP90、HSP60、HSP40 のプロモーター活性をすべて抑制することが分った。以上の結果は、SDCCAG3 が HSF4 の転写活性化能を調節することを示す。

SDCCAG3 は HSF4 のリン酸化を促進して DNA 結合活性を亢進する

HSF4 を細胞へ高発現すると、SDS-PAGE による電気泳動で移動度の異なる 2 つのバンドが認められる。ラムダフォスファターゼ処理で、移動度の遅延するバンドが消失し、移動度の早いバンドが増加する。以上の結果は、リン酸化型と非リン酸化型の HSF4 が発現していることを示す。SDCCAG3 の高発現は移動度の遅延するバンドを増加させ、このバンドはやはりラムダフォスファターゼ処理で消失することから、SDCCAG3 は HSF4 のリン酸化を促進することが示された。さらに、ゲルシフトアッセイ法により、リン酸化の亢進に伴い、HSF4 の DNA 結合活性は増強することも分った。

SDCCAG3 自身には、リン酸化活性あるいは脱リン酸化活性を持つドメインはなく、むしろそれらの scaffold protein である可能性が高い。そこで、SDCCAG3 と相互作用する蛋白質群を網羅的に調べたところ、リン酸化酵素である CAMK2D、CDK1、CSNK1A1、そして PLK1 が同定された。SDCCAG3 は、これらのリン酸化酵素群と複合体を作ることによって HSF4 のリン酸化を促進することが示唆された。

HSF4 によるプロテオスタシスの調節

HSF4 欠損マウス MEF 細胞に、ポリグルタミン蛋白質 GFP-polyQ81 を発現するアデノウイルスを感染させて凝集体形成を調べたところ、凝集体形成が顕著に増加した。SDCCAG3 による HSF4 活性制御がタンパク質ホメオスタシスの調節に寄与することが示唆された。

HSF4 が作動する標的遺伝子群の解明

HSF4 をロックダウンした MEF 細胞を用いてマイクロアレイ解析を行い、HSF4 の新規標的遺伝子群を同定した。MEF 細胞における HSF4 蛋白質の発現量は、レンズと比較して低レベルであるにもかかわらず、ロックダウンにより予想以上に多くの遺伝子で有意な発現量の変化が認められた。同様にして HSF1 または HSF2 をロックダウンにより同定した遺伝子群と HSF4 の標的遺伝子群を比較したところ、HSF4 により制御を受けている遺伝子群の約 60%が HSF1 または HSF2 の標的遺伝子と共通の遺伝子であった。さらに、HSF1、HSF2、HSF4 のいずれの HSF から制御を受けている共通の標的遺伝子群も同定された。以上の結果から、HSF4 は正常な生育条件下の MEF 細胞においても、多くの標的遺伝子の転写調節に関わっていることが示された。SDCCAG3 がこれら遺伝子群の転写調節に関与していることが推測される。

HSF4 の組織特異的な発現

申請者らの作成した抗 HSF4 抗体(α -HSF4-3)を用いたウエスタンブロット法により、ほとんどのマウス組織で HSF4 の発現を蛋白質レベルではじめて検出した。HSF4 の発現はレンズとともに、脳、肺、肝臓で高かった。さらに、脳の中でも視床下部で HSF4 が mRNA レベルおよび蛋白質レベルでともに高い発現があった。この発現パターンは、小脳で高発現である HSF1 と HSF2 とは対照的

あった。次に、視床下部の核抽出液の DNA 結合活性を調べたところ、確かに HSF1 と HSF2 だけでなく HSF4 の結合活性もあることが分かった。HSF4 が視床下部で何らかの役割を担うことが推測される。

(2) 国内外における位置づけとインパクト
非ストレス条件下でのプロテオスタシス容量が HSF によって調節されるという概念

今回の結果は、構成的に DNA へ結合する HSF4 の活性がリン酸化で制御されることを示す。つまり、生理的条件下でのプロテオスタシス容量が HSF の化学修飾で制御されるという概念を支持している。

蛋白質ミスフォールディング病の治療のための新しいターゲット

マウス胎児線維芽細胞の解析から、HSF4 がプロテオスタシス容量調節に関与していることが示唆された。また、多くの遺伝子群の発現調節にも関わっていることから、新しいプロテオスタシス調節経路の存在も推測される。したがって、HSF4 および HSF4-SDCCAG3 相互作用が新しい治療ターゲットとなりうる可能性がある。

(3) 今後の展望

今後は、SDCCAG3 によってリクルートされ、HSF4 のリン酸化を担うリン酸化酵素を特定する。また、HSF4 が調節する経路のうち、HSF4-SDCCAG3 複合体によって制御されるプロテオスタシス容量の調節経路を明らかにする。一連の研究により、HSF4 におよぶプロテオスタシス容量調節の分子機構と役割を明らかにする。

HSF4 は mRNA のレベルでほとんど全ての組織で発現していることが示されているが、これまでに組織中の HSF4 を高感度に検出する抗体がなかったために蛋白質レベルでの発現については知られていなかった。HSF4 の様々な細胞や組織における機能の研究を発展させることで、プロテオスタシス経路とそれに関連する生理機構をさらに解明してゆく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件)

K. Tan, M. Fujimoto, R. Takii, E. Takaki, N. Hayashida, and A. Nakai. Mitochondrial SSBP1 protects cells from proteotoxic stresses by potentiating stress-induced HSF1 transcriptional activity. **Nat. Commun.** 6, 6580, 2015. DOI:10.1038/ncommons.7964 査読有

R. Takii, M. Fujimoto, N. Hayashida, and A. Nakai(他 4 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

Y. Nakamura, M. Fujimoto, N. Hayashida, R. Takii, A. Nakai, M. Muto. (他 3 名, 8 番目)

Heat shock factor 1 is required for migration and invasion of human melanoma in vitro and in vivo. **Cancer Lett.** 354, 329-335, 2014.

DOI:10.1016/j.canlet.2014.08.029 査読有

K. Hashimoto-Torii1, M. Fujimoto, A. Nakai, and P. Rakic. (他 8 名, 4 番目) Roles of heat shock factor 1 in neuronal response to fetal environmental risks and its relevance to brain disorders. **Neuron** 82, 560-572, 2014.

DOI:10.1016/j.neuron.2014.03.002 査読有

Y. Yamagata, A. Nakai, and N. Sugino. (他 4 名, 6 番目) Genome-wide DNA methylation profiling in cultured eutopic and ectopic endometrial stromal cells. **PLoS One** 9, 83612, 2014. DOI:10.1371/journal.pone.0083612 査読有

M. Chuma, A. Nakai, and M. Fujimoto. (他 16 名, 3 番目) Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor κ B/ mitogen-activated protein kinase. **Carcinogenesis** 35, 272-281, 2014. DOI:10.1093/carcin/bgt343 査読有

灌井良祐, 中井 彰 熱ショック因子によるプロテオスタシス制御と疾患 **細胞工学** 33(7):706-710, 2014. DOI:なし 査読なし

T. Koya and A. Nakai. (他 12 名, 9 番目) Heat shock transcription factor 1-deficiency attenuates overloading-associated hypertrophy of mouse soleus muscle. **PLoS One** 8, e77788, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0077788 査読有

R. Prakasam, M. Fujimoto, R. Takii, N. Hayashida, and A. Nakai. (他 4 名, 9 番目) Chicken *IL-6* is a heat-shock gene. **FEBS Lett.** 587, 3541-3547, 2013. DOI:10.1016/j.febslet.2013.09.012 査読有

C. Iwai, A. Nakai, and I. Hisatome(他 17 名, 15 番目) Hsp90 prevents interaction between CHIP and HERG proteins to facilitate maturation of wild-type and mutant HERG proteins. **Cardiovasc. Res.** 100, 520-528, 2013.

DOI: 10.1093/cvr/cvt200 査読有

S. Nishizawa, A. Nakai, and K. Goto. (他 11 名, 9 番目) Regeneration of injured skeletal muscle in heat shock transcriptional factor 1-null mice. **Physiol. Rep.** 1, e00071, 2013.

DIO:10.1002/phy2.71 査読有

R. Maekawa, A. Nakai, and N. Sugino. (他 8 名, 11 番目) Genome-wide DNA methylation analysis reveals a potential mechanism for the pathogenesis and development of uterine leiomyomas. **PLoS One** 8, e66632, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0066632 査読有

A. Lennikov, A. Nakai, and S. Ishida(他 5 名, 8 番目) Induction of heat shock protein 70 ameliorates ultraviolet-induced photokeratitis in mice. **Int. J. Mol. Sci.** 14, 2175-2189, 2013.

DOI:10.3390/ijms14012175 査読有

N. Kondo, A. Nakai, and G. Sobue(他 13 名, 15 番目) Heat shock factor-1 influences

pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration. **Nat. Commun.** 4, 1405, 2013. DOI:10.1038/ncomms2417 査読有

R. Akagi, M. Fujimoto, A. Nakai. (他 3 名、5 番目) Glutamine protects intestinal barrier function of colon epithelial cells from ethanol by modulating Hsp70 expression. **Pharmacology** 91, 104-111, 2013.

DOI:10.1159/000345930 査読有

M. Fujimoto, R. Takii, and A. Nakai. (他 6 名、9 番目) RPA assists HSF1 access to nucleosomal DNA by recruiting histone chaperone FACT. **Mol. Cell** 48, 182-194, 2012.

DOI:10.1016/j.molcel.2012.07.026 査読有

M. Kubo, M. Fujimoto, & A. Nakai (他 8 名、10 番目) Heat shock factor 1 contributes to ischemia-induced angiogenesis by regulating the mobilization and recruitment of bone marrow stem/progenitor cells. **PLoS One** 7, e37934, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0037934 査読有

H. Ma, A. Nakai, and Y. Zou. (他 10 名、10 番目) Association of Stat3 with HSF1 plays a critical role in G-CSF-induced cardio-protection against ischemia/reperfusion injury. **J. Mol. Cell. Cardiol.** 52, 1282-1290, 2012. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.02.011 査読有

T. Nakamoto, R. Takii, A. Nakai, and H. Yamashita. (他 5 名、8 番目) Geranylgeranyl-acetone suppresses noise-induced expression of proinflammatory cytokines in the cochlea. **Auris Nasus Larynx** 39, 270-274, 2012.

DOI:10.1016/j.anl.2011.06.001 査読有

藤本充章, 中井 彰 RPA はヒストンシャペロン FACT をリクルートしヌクレオソームを形成する DNA への HSF1 結合を介助する <http://first.lifesciencedb.jp/archives/5716#more-5716> (2012) 査読なし

[学会発表] (計 35 件)

Akira Nakai A mitochondrial protein accelerates the heat shock response. EMBO workshop: the regulation of aging and proteostasis, Feb. 15-20, 2015, Maale Hachamisha, Israel (招待講演)

藤本充章 熱ショック応答によるミトコンドリア膜電位の維持 第 37 回日本分子生物学会 2014 年 11 月 25 日~27 日、パシフィコ横浜、横浜

林田直樹 熱ショック因子 HSF2 は Set1/MLL 複合体と相互作用する 第 37 回日本分子生物学会 2014 年 11 月 25 日~27 日、パシフィコ横浜、横浜

中村好貴, 中井 彰 熱ショック転写因子は in vitro, in vivo でのヒトメラノーマ細胞の遊走能、浸潤能の維持に必要である 第 9 回臨床ストレス応答学会 2014 年 11 月 1 日~2 日、マスカットキューブ、岡山

譚克 ミトコンドリアタンパク質が熱ショック応答を促進する 第 87 回日本生化学

会大会 2014 年 10 月 15 日~18 日、国立京都国際会館、京都

藤本充章 HSF1-PARP 相互作用が HSP70 遺伝子座のクロマチン構成を調節する 第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 15 日~18 日、国立京都国際会館、京都

瀧井良祐 熱ショック応答とミトコンドリア 第 87 回日本生化学会大会シンポジウム「細胞ストレス応答の病態と治療の新基軸」2014 年 10 月 15 日~18 日、国立京都国際会館、京都

Akira Nakai Epigenomic regulation of the HSF-transcription complexes under physiological and stressed conditions. HSF Workshop April 22-24, 2014, Paris, France

藤本充章 HSF1-PARP13-PARP1 複合体は HSP70 誘導に必要である 転写研究会・転写サイクル・転写代謝システム共催「冬の若手ワークショップ 2014」2014 年 1 月 30~2 月 1 日、磯部ガーデン、安中

藤本充章 HSF1 依存的なミトコンドリア一本鎖 DNA 結合タンパク質の核移行 第 36 回日本分子生物学会 2013 年 12 月 3 日~6 日、神戸ポートアイランド、神戸

藤本充章 HSF1-PARP13-PARP1 複合体形成の熱ストレスによる制御 第 36 回日本分子生物学会 2013 年 12 月 3 日~6 日、神戸ポートアイランド、神戸

中井 彰 熱ショック応答の分子機構 第 8 回臨床ストレス応答学会 シンポジウム「細胞ストレス応答の分子機構と疾患病態」2013 年 11 月 15 日~16 日、信州大学、松本 (招待講演)

Ke Tan HSF1-dependent nuclear translocation of mitochondria single-strand DNA-binding protein. International Symposium on Transcription and Metabolism Nov. 11-13, 2013, Awaji Kokusaikaigijyo, Awaji

Ryosuke Takii ATF1/CREM/CREB modulates HSF1 activity during heat shock by regulating stress-inducible transcription complex formation. International Symposium on Transcription and Metabolism Nov. 11-13, 2013, Awaji Kokusaikaigijyo, Awaji

Akira Nakai The heat shock response is modulated by ATF1/CREB members. International Symposium on Transcription and Metabolism Nov. 11-13, 2013, Awaji Kokusaikaigijyo, Awaji

林田直樹 熱ショック因子 HSF2 はクロマチンを弛緩する 第 86 回日本生化学会大会 2013 年 9 月 11 日~13 日、パシフィコ横浜、横浜

高木栄一 熱ショック因子 HSF4 のターゲット遺伝子の同定 第 86 回日本生化学会大会 2013 年 9 月 11 日~13 日、パシフィコ横浜、横浜

瀧井良祐 p300/CBP は回復期における HSF1 活性を調節する 第 86 回日本生化学会大会 2013 年 9 月 11 日~13 日、パシフィコ

横浜、横浜

19 井上幸江 熱ショック因子 HSF1 によるヘムオキシゲナーゼ1の発現調節の修飾 第86回日本生化学会大会 2013年9月11日~13日、パシフィコ横浜、横浜

20 Ramachandran Prakasam Heat shock induces expression of pyrogenic cytokines in avian cells whereas it suppresses in mammalian cells. 第86回日本生化学会大会 2013年9月11日~13日、パシフィコ横浜、横浜

21 藤本充章 PARP13 は HSF1 を介する HSP70 誘導に必要である 第86回日本生化学会大会 2013年9月11日~13日、パシフィコ横浜、横浜

22 中井 彰 熱ショック応答におけるエピゲノム制御 シンポジウム「ストレス応答の破綻と病態の新機軸」 第86回日本生化学会大会 2013年9月11日~13日、パシフィコ横浜、横浜

23 譚克 ミトコンドリア一本鎖 DNA 結合タンパク質は熱ショック応答を促進する 新学術領域研究「転写代謝」若手ワークショップ 2013年1月24日~26日、ホテル鬼怒川御苑、日光

24 藤本充章 HSF1-RPA 複合体は腫瘍形成に必要である 第85回日本生化学会大会 2012年12月14日~16日、福岡国際会議場、福岡

25 瀧井良祐 HSF1-ATF1 を介する p300/CBP のリクルートはクロマチン弛緩に必要な 第85回日本生化学会大会 2012年12月14日~16日、福岡国際会議場、福岡

26 譚克 ミトコンドリア一本鎖 DNA 結合タンパク質は熱ショック応答を促進する 第85回日本生化学会大会 2012年12月14日~16日、福岡国際会議場、福岡

27 井上幸江 ムオキシゲナーゼ1の発現は熱ショック転写因子1によって巧妙に調節されている 第85回日本生化学会大会 2012年12月14日~16日、福岡国際会議場、福岡

28 松浦優基 アノールトカゲ HSF 遺伝子群の分子クローニングと機能進化 第35回日本分子生物学会 2012年12月11日~14日、福岡国際会議場、福岡

29 林田直樹 熱ショック因子 HSF2 は WD40 蛋白質と相互作用する 第35回日本分子生物学会 2012年12月11日~14日、福岡国際会議場、福岡

30 高木栄一 熱ショック因子 HSF4 のリン酸化を増強する因子の同定 第35回日本分子生物学会 2012年12月11日~14日、福岡国際会議場、福岡

31 中井 彰 温熱適応のしくみから迫る老化と病気 温泉療法医会中国四国地方会 2012年11月25日、サンポートホール高松、高松(招待講演)

32 Akira Nakai Constitutive heat shock factor access to nucleosomal DNA regulates proteostasis capacity and tumorigenesis. Mini-

symposium on "Stress Signals & Responses" Sept. 27, 2012, Turku, Finland (招待講演)

33 中井 彰 熱ショック応答とがん モーニングレクチャー(教育講演) 第71回日本癌学会総会 2012年9月19日~21日、ロイトン札幌、札幌

34 Akira Nakai Heat shock factors negatively regulate the inflammatory response. JSIR joint symposium: Heat stress and Inflammation/Regeneration. The 11th International Congress of Hyperthermic Oncology & The 29th Japanese Congress of Thermal Medicine Aug. 28-31, 2012, Hayatt Regency Kyoto, Kyoto (招待講演)

35 Akira Nakai Heat shock factors and cancer. ICHO-BSSR joint symposium: Heat shock factors, Heat shock proteins and Cancer. The 11th International Congress of Hyperthermic Oncology & The 29th Japanese Congress of Thermal Medicine Aug.28-31, 2012, Hayatt Regency Kyoto, Kyoto (招待講演)

〔図書〕(計 1件)

Fujimoto M, Takii R, Hayashida N, Nakai A Analysis of the heat shock factor complex in mammalian HSP70 promoter. **Methods Mol. Biol.** 1292, 53-65, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称: HSF1 と RPA1 との相互作用阻害ペプチド

発明者: 中井 彰、藤本充章

権利者: 山口大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-152395

出願年月日: 平成 24 年 7 月 6 日

国内外の別: 国内

〔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

林田 直樹 (HAYASHIDA, Naoki)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 40420517

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

(3) 連携研究者

なし