

Phosphorylation of heat shock transcription factor in the stress response

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-05-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Sakurai, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00050741

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



ストレス応答における熱ショック転写因子のリン酸化制御

16570142

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成19年5月

研究代表者 桜井 博
金沢大学医学系研究科准教授

金沢大学附属図書館



0800-04430-4

はしがき

すべての細胞は外界からストレスを受けると、その恒常性を維持するために熱ショック応答を行なう。この生物に普遍的な応答機構は、熱ショックタンパク質 (HSP: Heat Shock Protein) に担われている。多くの HSP 遺伝子の発現 (転写) は、そのプロモーター領域にある特異的塩基配列 HSE (Heat Shock Element; “nGAAn” inverted repeat の連続 [n : 4 種ヌクレオチドのいずれか]) に結合する熱ショック転写因子 (HSF: Heat Shock Factor) により制御されている。

私達は最近、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) Hsf1 タンパクの C-末端部分に新たな機能領域 CTM (Carboxy-Terminal Modulator) を同定した。CTM にアミノ酸置換または欠失変異が生じると、多くの HSP 遺伝子の転写誘導は正常であるにも関わらず、酵母菌は高温致死となる。遺伝学および生化学的実験より、CTM は Hsf1 タンパク内の転写抑制領域と相互作用することが明らかになった。さらなる解析より、CTM の機能は、酵母属の HSF の間で保存されており、非典型的な HSE (inverted repeat が連続していない) を持つ少数の HSP 遺伝子の転写誘導、および、熱ショックに伴う Hsf1 のリン酸化に必須であることが示された。したがって、CTM により制御される HSE 塩基配列 (遺伝子) 特異的な転写誘導と Hsf1 のリン酸化には密接な関連があると考えられる。本研究では、この点について明らかにするため、「Hsf1 のリン酸化と脱リン酸化の制御機構」について解析した。さらにストレス応答全般における Hsf1 の役割について明らかにするため、「さまざまなストレス応答反応における Hsf1 の役割」について検討し、次のことを明らかにした。

1. DNA マイクロアレイ法により、酵母 Hsf1 は約 70 個の遺伝子の熱ショック転写に必要である (Yamamoto et al., 2005 にて発表)。
2. Hsf1 による遺伝子の転写は、熱ショック時の細胞壁の再構成や小胞体での S-S 結合の形成にも関与する (Imazu & Sakurai, 2005; Takemori et al., 2006 にて発表)。
3. Hsf1 のリン酸化は Hsf1 三量体が 1 つ結合するような HSE を持つ遺伝子の転写には必要だが、2 つ以上結合する場合は不要であることより、リン酸化は Hsf1 三量体間の相互作用と関連する (Hashikawa et al., 2006 にて発表)。
4. Hsf1 のリン酸化には三量体形成が必須であり、また、DNA 結合領域の構造変化と密接な関連がある (Hashikawa et al., 2006; 2007 にて発表)。
5. Hsf1 の DNA 結合領域の構造変化は転写活性化能力を調節する (Yamamoto & Sakurai, 2006 にて発表)。
6. ヒトの HSF1 は酵母の Hsf1 と異なる機構により HSE に結合する (Sakurai & Takemori, 2007 にて発表)。

これらの結果より、Hsf1 のリン酸化は転写活性化と密接な関係があり、活性化に伴う立体構造変化を制御していることが明らかになった。また、さまざまな HSE 配列は遺伝子特異的な転写調節、さらに、ストレス特異的な制御にも関与していることが示唆され、今後解析していく必要がある。最後に本研究成果は、さまざまな HSE 配列とヒト HSF との相互作用についても新たな知見を与え、新たな研究課題を提示した。

研究組織

研究代表者： 桜井 博（金沢大学・医学系研究科・准教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	1,300	0	1,300
平成 17 年度	1,200	0	1,200
平成 18 年度	1,100	0	1,100
総 計	3,600	0	3,600

研究発表

(1) 学会誌等

1. Hashikawa, N. and Sakurai, H.
Phosphorylation of the yeast heat shock transcription factor is implicated in gene-specific activation dependent on the architecture of the heat shock element.
Molecular and Cellular Biology 24, 3648-3659, 2004.
2. Yamamoto, A., Mizukami, Y. and Sakurai, H.
Identification of a novel class of target genes and a novel type of binding sequence of heat shock transcription factor in *Saccharomyces cerevisiae*.
Journal of Biological Chemistry 280, 11911-11919, 2005.
3. Imazu, H. and Sakurai, H.
Saccharomyces cerevisiae heat shock transcription factor regulates cell wall remodeling in response to heat shock.
Eukaryotic Cell 4, 1050-1056, 2005.
4. 桜井博
熱ショック転写因子によるストレス応答の制御
生化学 74, 347-350, 2005.

5. Takemori, Y., Sakaguchi, A., Matsuda, S., Mizukami, Y. and Sakurai, H.
Stress-induced transcription of the endoplasmic reticulum oxidoreductin gene *ERO1* in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*.
Molecular Genetics and Genomics **275**, 89-96, 2006.
6. Hashikawa, N., Mizukami, Y., Imazu, H. and Sakurai, H.
Mutated yeast heat shock transcription factor activates transcription independently of hyperphosphorylation.
Journal of Biological Chemistry **281**, 3936-3942, 2006.
7. Yamamoto, A. and Sakurai H.
The DNA-binding domain of yeast Hsf1 regulates both DNA binding and transcriptional activities.
Biochemical and Biophysical Research Communications **346**, 1324-1329, 2006.
8. Hashikawa, N., Yanamoto, N., and Sakurai, H.
Different mechanisms are involved in the transcriptional activation by heat shock transcription factor through different types of heat shock elements.
Journal of Biological Chemistry **282**, 10333-10340, 2007.
9. Sakurai, H. and Takemori, Y.
Interaction between heat shock transcription factors (HSFs) and divergent binding sequences: Binding specificities of yeast HSFs and human HSF1.
Journal of Biological Chemistry **282**, 13334-13341, 2007

(2) 口頭発表

1. 深沢俊夫、桜井博、禾泰寿
酵母の *GAL10* 遺伝子：その構造と機能と進化
第 37 回酵母遺伝学フォーラム 平成 16 年 8 月
2. Kasai, N., Sakurai, H. and Tate, S.
Solution structure of the Mediator binding domain of TFIIEb subunit. Significance of transient protein folding in protein recruitment.
第 77 回日本生化学会大会 平成 16 年 10 月
3. 橋川直也、桜井博
酵母熱ショック転写因子(Hsf1)のリン酸化による転写調節
第 27 回日本分子生物学会年会 平成 16 年 12 月

4. 山本絢子、水上悠、橋川直也、桜井博
酵母熱ショック転写因子により調節される遺伝子群の同定
第 27 回日本分子生物学会年会 平成 16 年 12 月
5. 水上悠、竹森優喜子、桜井博
熱ショック転写因子が認識する塩基配列の解析
第 28 回日本分子生物学会年会 平成 17 年 12 月
6. 竹森優喜子、阪口綾子、松田小百合、水上悠、桜井博
酵母熱ショック転写因子の標的遺伝子の機能
第 28 回日本分子生物学会年会 平成 17 年 12 月
7. 橋川直也、桜井博
酵母熱ショック転写因子 Hsf1 オリゴマーによる転写調節
第 28 回日本分子生物学会年会 平成 17 年 12 月
8. 山本絢子、上田順子、橋川直也、桜井博
酵母熱ショック転写因子は酸化ストレスに応答して転写を調節する
第 28 回日本分子生物学会年会 平成 17 年 12 月
9. Takemori, Y., Mizukami, Y., Sakurai, M., Sugiyama, K., and Sakurai, H.
Yeast and human heat shock transcription factors regulate transcription of genes containing divergent binding sequences.
20th IUBMB (International Congress of Biochemistry and Molecular Biology) and
11th FAOBMB Congress 平成 18 年 6 月
10. 橋川直也、山本慶隆、桜井博
酵母熱ショック転写因子のオリゴマー形成と転写活性化の関連
日本分子生物学会 2006 フォーラム「分子生物学の未来」 平成 18 年 12 月
11. 竹森優喜子、桜井博
ヒト熱ショック転写因子とさまざまな結合配列との相互作用
日本分子生物学会 2006 フォーラム「分子生物学の未来」 平成 18 年 12 月

研究成果

「はしがき」に記したように、おのおのの研究成果は学会誌等に発表した。その印刷物を以て報告とする。