

総説

マスター転写制御因子としての HSF1 —がん, 老化寿命との関わり—

大塚 健三

中部大学 応用生物学部 細胞ストレス生物学教室

要 旨

熱などのストレスを受けたときに、細胞はその後にくる強いストレスから細胞を防護するために熱ショックタンパク質 (heat shock proteins, HSPs) を大量に合成する。HSPs は分子シャペロンとして細胞内のタンパク質恒常性維持に寄与する。この HSPs の合成過程で働く転写因子が HSF1 (heat shock transcription factor 1) である。HSF1 は当初熱ショックなどのストレスで活性化され HSPs などの特定の遺伝子を転写活性化するという事で、転写因子のモデルとして 1980 年代から盛んに研究されてきた。HSF1 は酵母からヒトまで進化的によく保存されている転写因子であり、哺乳類や鳥類では 4 種類の HSFs が同定されている (HSF1~HSF4)。そのなかで特に HSF1 は最近、HSPs だけでなく、細胞の重要な生理機能に関わる数百種類の遺伝子の転写促進並びに抑制に関与することが分かってきた。たとえば、代謝や発生、配偶子形成、老化寿命、またがん細胞の発生や進展、などに関わる遺伝子群である。本稿ではおもに哺乳類の HSF1 の構造と機能について、最近の研究の展開も含めて解説したい。

1. はじめに

熱ショックなどのストレスによって特定の遺伝子が転写発現する現象は 1960 年代初めに、ショウジョウバエを用いた研究で Ritossa らによって発見された (Ritossa, 1962; Ritossa, 1996)。その後この熱ショックストレス応答¹⁾はほとんどすべての生物に普遍的に見られることが分かった。また、この過程で働く転写因子として熱ショック転写因子 (heat shock transcription factor 1, HSF1) も 1980 年代に同定され、転写制御過程のモデルとしてその構造や機能などが盛んに研究された (Wu, 1995)。当初 HSF1 はストレスを受けたときに活性化され、おもに熱ショックタンパク質 (heat shock proteins, HSPs) の遺伝子の転写を活性化することに焦点が当てられてきたが、その後の研究において、HSF1 はストレス条件下の細胞では HSPs の遺伝子以外にも多くの遺伝子の発現を制御しており、また奇妙なことにストレスを受けていない状態の細胞でも、発生、代謝、老化寿命、がんの発

生や進展などのさまざまな生理機能に関連する遺伝子の転写制御にも関与することが分かってきた。このようなことから、HSF1 は多くの細胞機能を統括する基本的に重要なマスター転写制御因子の一つであると考えられるようになってきた。本稿では、4 種類の HSFs を概説し、その後 HSF1 について構造と活性化の過程、HSF1 の多様な機能などについて解説したい。執筆にあたっては、いくつかの総説を参考にした (Akerfelt et al., 2010a; Fujimoto and Nakai, 2010; Anckar and Sistonen, 2011; Vihervaara and Sistonen, 2014)。

2. 4 種類の HSFs について

HSF は最初ショウジョウバエにおいて、その後酵母や線虫、ニワトリ、マウス、ヒト、などでも同定単離され、表 1 に示すように、酵母、線虫、ショウジョウバエでは 1 種類の HSF、ニワトリとマウスでは 4 種類、ヒトでは 3 種類の HSFs が同定されている (ヒトの HSF3 は偽遺伝子となって

表1 4種類の熱ショック転写因子(HSFs)^a

生物	HSFs
酵母(<i>S. cerevisiae</i>)	ScHSF
線虫(<i>C. elegans</i>)	CeHSF1
ショウジョウバエ(<i>D. melanogaster</i>)	DmHSF
ニワトリ(chicken)	cHSF1 cHSF2 cHSF3 cHSF4
マウス(mouse)	mHSF1 mHSF2 mHSF3 mHSF4
ヒト(human)	hHSF1 hHSF2 (hHSF3) ^b hHSF4

^aFujimoto and Nakai (2010)より.^bヒトHSF3は偽遺伝子である.

いる). なお, 植物 (シロイヌナズナ) では全遺伝子配列の解析から, 20 種以上の HSFs が同定されているが, なぜこれほど多くの HSFs が存在するのかは現在のところ不明である (Nover, 2001).

脊椎動物の HSFs 遺伝子の塩基配列およびタンパク質のアミノ酸配列の比較検討してみると, HSF1 は HSF4 と, 一方 HSF2 は HSF3 と類似していた. また, 機能的にはマウスの HSF1 とニワトリの HSF3 が熱ショックなどのストレスで活性化されることが明らかになっている. これらのことから HSF 遺伝子は進化の過程で, 2 回の遺伝子重複が起こり, 鳥類と哺乳類では別々に進化してきたのではないかと考えられている (Fujimoto and Nakai, 2010) (図 1). HSF1~HSF4 はそれぞれ特有の機能を持っているが, その詳細については他の総説に記載されている (Akerfelt et al., 2010a; Fujimoto and Nakai, 2010; Anckar and Sistonen, 2011). なお, 哺乳類では HSF1, ニワトリでは HSF3 がストレス応答のマスター制御因子である. 以下では, 哺乳類 HSF1 の構造や多彩な機能について述べることにする.

3. HSF1 のドメイン構造

図 2A に示すように, ヒト HSF1 は 529 個アミノ酸残基からなる. N 末端から DNA 結合ドメイン (DNA binding domain, DBD), ヘプタッドリピート A および B (Heptad repeat A/B, HR-A/B), 抑制ドメイン (Regulatory domain, RD), ヘプタッドリピート C (HR-C), そして C 末端のトランス活性化ドメイン (trans-activation domain, TAD)

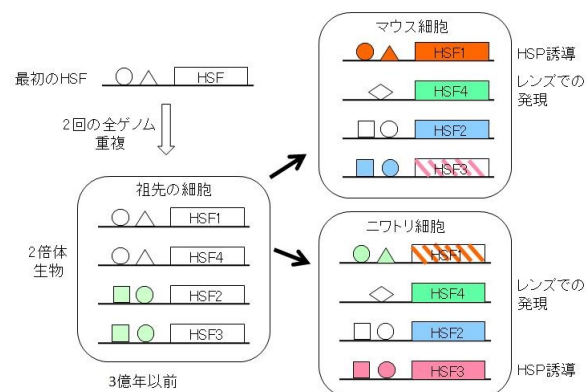


図 1. HSF 遺伝子の進化のモデル.

祖先型の HSF が 2 回の遺伝子重複により 4 種類となり, その後, 哺乳類と鳥類で独自に進化したと考えられる. 哺乳類では HSF1 が, 鳥類では HSF3 がストレス応答のマスター転写因子である. HSF4 はマウスでもニワトリでも目のレンズで発現している. ○, △, □, ◇: 異なる組織での発現にかかわる HSF 遺伝子プロモーターの制御領域 (DNA 塩基配列) を表す. (Fujimoto and Nakai, 2010 を参考にした)

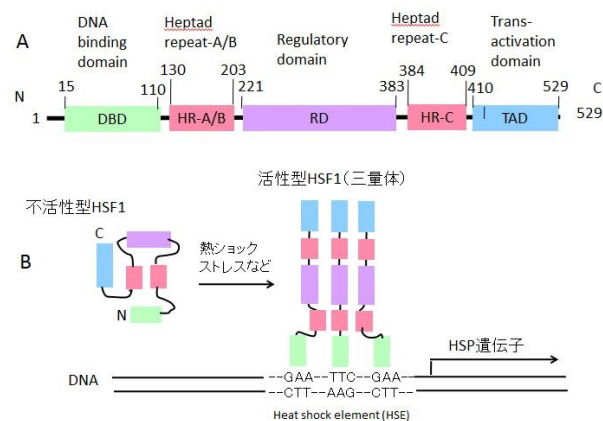


図 2 ヒト HSF1 のドメイン構造(A), および活性化(B).

数字はアミノ酸の番号を表す. 不活性型の HSF1 は単量体であるが, ストレスなどにより活性化されると三量体となり, DNA の HSE に結合する. HSE は $\langle nGAA \rangle$ が一つの単位となって, それが逆向きに 3 つ連結して一つの HSE を構成している. DBD: DNA binding domain; HR-A, HR-B, HR-C: heptad repeat A, B, C; RD: regulatory domain; TAD: transactivation domain. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変)

から構成されている (Anckar and Sistonen, 2011).

DBD は 4 つの HSFs のの中では最も相同性の高い配列であり, 活性化されたときに DNA の熱ショックエレメント (heat shock element, HSE) に結合する部位である. HSE は $\langle nGAA \rangle$ を単位としてその 3 つが逆向きに連結して 1 つの HSE を構成

し、それが数個、熱ショックタンパク質遺伝子のプロモーター領域に存在している。HSF1 が活性化されて三量体になると、それぞれのモノマーが1つずつ<nGAAn>に結合する (図 2B)。

HR-A/B および HR-C は、疎水性のアミノ酸が多くオリゴマー化に関与する領域である。不活性な状態では HSF1 分子内の HR-A/B と HR-C が互いに疎水的相互作用により結合している (Rabindran et al., 1993)。活性化すると HSF1 分子間の HR-A/B どうし、および HR-C どうしが結合して三量体を形成する (図 2B)。

RD は HR-A/B と HR-C の間にあって、ストレスのないときに HSF1 を不活性な状態に維持する役割を持っている。実際にこの RD 領域を他の転写因子と結合させてキメラタンパク質を作るとその転写因子の活性が抑制され、逆に RD 領域を欠損した HSF1 タンパク質は構成的に活性型となることが分かっている (Newton et al., 1996)。またこの RD 領域は、HSF1 の活性化に伴ってさまざまな翻訳後修飾 (リン酸化、アセチル化、スモイル化) を受ける部位でもある (図 4A 参照)。

TAD は転写開始や転写伸長に関与するさまざまなタンパク質と相互作用し HSP 遺伝子の転写を促進する。

4. HSF1 の活性化

HSF1 の活性化とは、単量体から三量体への変化、リン酸化、細胞質から核内への移行、HSE への結合、および HSP 遺伝子の転写促進、という一連の過程を含んでいる。この HSF1 の活性化は、他のタンパク質との相互作用や翻訳後修飾により厳密に制御されている。ストレスのないときには HSF1 は Hsp90 や Hsp70 などの HSPs と結合して不活性な状態に保たれている。細胞がタンパク質毒性 (熱ショックなど、タンパク質の構造を変化させて疎水性領域を露出させるような要因) などのストレスにさらされると、Hsp90 や Hsp70 は変性したタンパク質に結合するようになるので、HSF1 は遊離状態となって三量体を形成し、核へ

移行して HSP 遺伝子を転写活性化することになる (図 3A, シャペロンの配置転換モデル)。新たに合成された HSPs が細胞内に増えてくると、これらがふたたび HSF1 に結合して不活性化させる。この過程は「heat shock factor cycle」とも呼ばれており、熱ショック応答がネガティブフィードバック機構により制御されていることを示している (Morimoto et al., 1992)。

第 2 の HSF1 活性化機構は、翻訳伸長因子 1A (eukaryotic elongation factor 1A, eEF1A) と非コード RNA (heat shock RNA-1, HSR-1) との間の複合体形成による活性化である (Shamovsky et al., 2006)。詳しいメカニズムは不明であるが、HSR-1 自身が温度センサーになっているらしく、熱ショックを受けた HSR-1 が eEF1A と結合することで HSF1 が活性化される。試験管内で精製した HSF1 に HSR-1 と eEF1A を一緒に添加すると、HSF1 が活性化されて三量体となって DNA 結合能を獲得することが示されている (図 3B)。また、細胞を siRNA 法によって HSR-1 をノックダウンさせると細胞は熱に弱くなるという。

第 3 の活性化機構は、HSF1 自身が温度センサーになっているというモデルである。実際に精製した HSF1 は試験管内で熱ショックやカルシウム添加、また過酸化水素や低 pH などの処理によって三量体となって DNA 結合型となる (Mosser et al., 1990) (図 3C)。

第 4 の機構は線虫において見いだされたものであるが、熱感受性ニューロンが個体レベルの熱ショック応答を制御しているという (Prahla et al., 2008; Prahla and Morimoto, 2011)。確かに熱感受性ニューロンの伝達経路の欠損変異体は熱ショック応答が大幅に低下し、野生型個体に比べて熱ストレスに感受性となる (図 3D)。しかし熱感受性ニューロンによる熱ショック応答の制御機構が哺乳類などでも働いているかどうかは不明である。

このようにさまざまな HSF1 活性化機構が知られているが、主として第 1 のシャペロンによるネ

ガティブフィードバック系によって制御されていると考えられている。

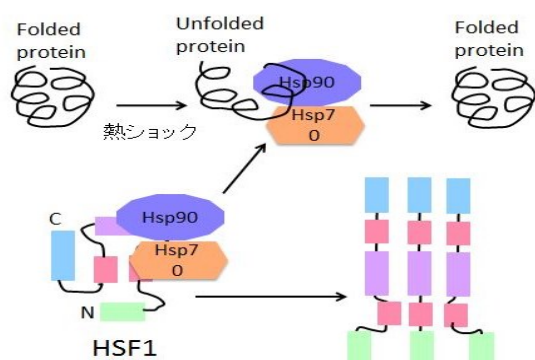


図 3A. HSF1 の活性化 1 :

シャペロンの配置転換モデル. シャペロンタイトレーションモデル (Chaperone titration model) ともいう. 分子シャペロン (Hsp90 や Hsp70) が HSF1 に結合して不活性な状態になっている. タンパク質の構造を変化させるようなストレスを受けると分子シャペロンがそれらの部分的に変性したタンパク質に結合するようになり, HSF1 は遊離状態となって活性化する. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変)

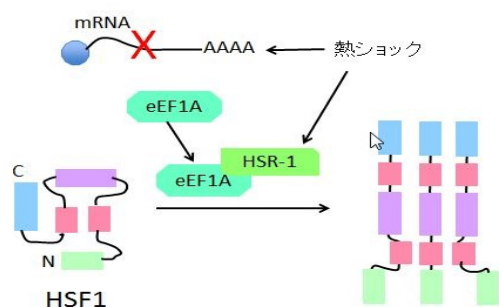


図 3B. HSF1 の活性化 2 :

RNA 温度計モデル. 熱ショックにより, mRNA の合成 (転写) は抑制されるが, HSR-1 (heat shock RNA-1) が合成され, eEF1A と結合する. この複合体が HSF1 の活性化を促進する. eEF1A: eukaryotic elongation factor 1A. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変)



図 3C HSF1 の活性化 3

HSF1 固有の反応モデル. 精製した HSF1 は試験管内で熱ショックなどのストレスで活性化される. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変)

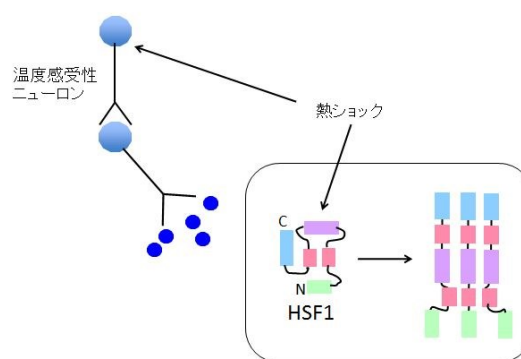


図 3D. HSF1 の活性化 4:

温度感受性ニューロンによる制御モデル. 線虫で見いだされた機構である. 線虫個体に熱ショックを与えると, 温度感受性ニューロン経由で HSF1 が活性化される. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変)

5. HSF1 の翻訳後修飾

ヒト HSF1 には 19 箇所のリン酸化サイト (ほとんどが Ser 残基で, Thr 残基は 4 箇所で, Tyr 残基はリン酸化されない), 9 箇所のアセチル化サイト (Lys 残基), および 1 箇所のスモイル化サイト (Lys298 残基) が存在する (図 4A). HSF1 はストレスのないときにもいくつかのサイトではリン酸化されており, ストレスによって多くのアミノ酸がリン酸化される (Hyperphosphorylation). このことは電気泳動後のウェスタンブロットによって, HSF1 のバンドが少しだけ上にシフトする (分子量が大きくなる) ことでも確かめられる (図 4B). しかし多くのリン酸化サイトのアミノ酸を Ala に変換してリン酸化できないようにしても HSF1 の活性化には影響を与えない (Guettouche et al., 2005). 現在では, Ser230 と Ser326 のリン酸化が HSF1 の活性化に必須であることが分かっている (Holmberg et al., 2001).

また, HSF1 の Lys298 がスモイル化 (Sumoylation)²⁾ されると HSF1 の活性化が阻害される (Hietakangas et al., 2003). このスモイル化は Ser303 のリン酸化が先行して起こることが必要なので, この領域はリン酸化依存スモイル化モチーフ (Phosphorylation-dependent sumoylation motif, PDSM) と呼ばれている.

さらに, アセチル化サイトのうち Lys80 は DNA

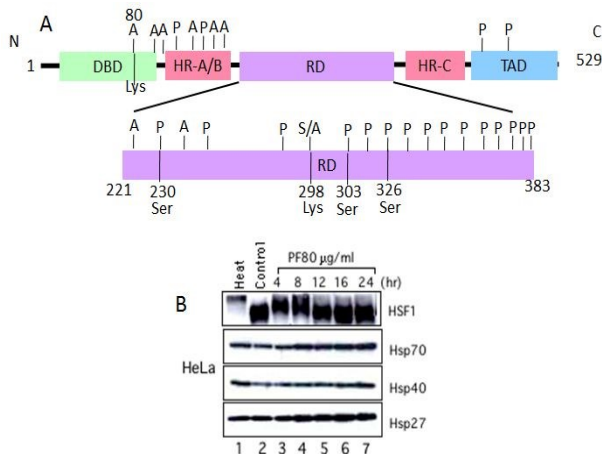


図 4 A: ヒト HSF1 の翻訳後修飾の部位.

A: アセチル化部位, P: リン酸化部位, S: スモイル化部位. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変).

B: HSF1 のリン酸化の検出.

HeLa 細胞を熱ショック (Heat, lane 1), またはペオニフロリン (PF) で 4~24 時間処理 (lane 3~7) したときの HSF1 および各 HSP のウェスタンブロット. コントロール (lane 2) と比較して, 熱ショックまたはペオニフロリン処理で, HSF1 が上にシフトしている. これはリン酸化によって分子量が大きくなったことを示している. (Yan et al., 2004 より)

との結合に必須のアミノ酸であり, ここがアセチル化されると DNA との結合ができなくなり, HSF1 の転写活性が阻害される. しかし長寿遺伝子といわれている sirtuin 1 (SIRT1, 脱アセチル化酵素) を過剰に発現させると Lys80 のアセチル基が脱離し, 熱ショックによる HSF1 の活性化状態が長く維持される. また, SIRT1 の阻害剤や siRNA による SIRT1 のノックダウンは HSPs の誘導を抑制するという (Westerheide et al., 2009). このことは, SIRT1 が部分的には HSF1 を介して寿命延長に寄与しているを示唆している (「8. HSF1 と老化寿命との関わり」参照).

6. HSF1 制御下にある下流遺伝子群

遺伝子の機能を調べるときには, その遺伝子を破壊 (ノックアウト) した生物個体や細胞を用いるのが常套手段である.

ショウジョウバエの HSF1 をノックアウトすると, 熱ストレスを与えなくても発生段階の一齢幼虫と二齢幼虫の時期

に死ぬ個体が多くなり, またメスの卵形成も異常になる (Jedlicka et al., 1997). HSF1 欠損 (ノックアウト) マウスは, 胎生期に死亡する個体も多く, 一応成体まで発生できたとしても, ストレスに弱く, 発生遅滞もみられ, メスは不妊となる (Xiao et al., 1999). また別の研究では, HSF1 欠損マウスのメスの生む卵には欠陥があり, 受精しても胚発生がうまくいかないという (Christians et al., 2000). さらに, HSF1 と HSF2 はオスの精子形成にも必須であることが報告されている (Wang et al., 2004; Salmand et al., 2008). このようなことから, HSF1 は古典的な HSPs の発現だけでなく, 発生などに関わる多くの遺伝子の発現を制御しているのではないかと考えられるようになってきた.

HSF1 が全体のゲノムのうちのどれだけの箇所に結合することができるかどうかについてのパイオニア的な研究では, 熱ショックを与えた三齢幼虫のショウジョウバエの多糸染色体を抗 HSF1 抗体で染色したところ, 染色体の 200 箇所以上で HSF1 の集積が見られた (Westwood et al., 1991). その後, 線虫, ショウジョウバエ, マウス, ヒトなどの細胞や個体で, ゲノム上の HSF1 の結合部位の探索が進められてきた. 最近の研究では, ショウジョウバエのゲノムで 430 箇所以上の HSF1 結合部位があることが示された (Gonsalves et al., 2011). その結合部位の下流にある遺伝子には, ストレス応答に関わる遺伝子はもちろんのこと, 発生や生殖, その他さまざまな細胞の生理機能に関わる遺伝子が存在するという.

ヒト HeLa 細胞において, 熱ショック時および正常温度で HSF1 の結合部位数を比較したところ, 熱ショック時では 567 カ所, 正常温度では 181 カ所の結合部位が認められた (Page et al., 2006). 両者に共通する結合部位は 9 箇所のみであった. ただし HSF1 が結合したからといってその下流の遺伝子が必ずしも発現することはなかったという. 熱ショック時に HSF1 が強く結合する部位の遺伝子はおもにタンパク質恒常性に関わる遺伝子 (分子シャペロンなど) であり, 正常温度で HSF1 が結合している遺伝子はタンパク質恒常性のみならず, 抗アポトーシスや RNA スプライシング, ユビキチン化に関連する遺伝子が多かった (Page et al., 2006).

また, ヒトの正常細胞と悪性度の高い乳がん細胞を用いて HSF1 の結合部位を検索したところ, 正常温度であ

ってもがん細胞で HSF1 が強く結合し、発現が増加または減少している遺伝子が 500 種類以上見つかった (Mendillo et al., 2012). それらの遺伝子群をグループ分けしてみると、悪性度の高いがん細胞で発現が増加しているのはタンパク質折りたたみ/ストレス応答, 翻訳, 細胞周期/シグナル伝達などに関連する遺伝子であり、一方、細胞死, DNA 修復, 細胞接着/細胞外マトリックス, エネルギー代謝, 免疫系などに関与する遺伝子群の発現は低下していた (図 5). これらはいずれもがん細胞の発生, 増殖, 浸潤転移を促進する遺伝子群の発現増加および低下である。

これらのことから、正常温度でも一部の HSF1 は活性化された状態にあって、種々の遺伝子の発現を制御していることが示唆される。今後は、HSF1 によって発現が制御されている個々の遺伝子について、その制御機構を詳しく調べる必要があるであろう。

ところで、細胞周期のうち M 期の細胞では DNA は染色体のなかにぎっしりと詰め込まれており、熱ショック時には HSF1 が DNA に結合できるのだろうか？M 期の細胞に熱ショックを与えたところ HSF1 結合部位はたったの 35 箇所しかなく、しかも HSPs は誘導されなかったという (Vihervaara et al., 2013). このことは、M 期の細胞は熱などのタンパク質毒性ストレスに高い感受性を示すことと関連していると思われる。

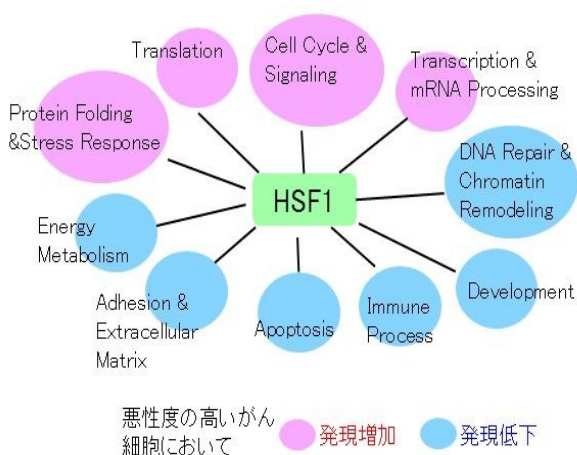


図 5 悪性度の高いがん細胞において、HSF1 が結合し発現が増加している (ピンク), または発現低下している (ブルー) 遺伝子群。これらの遺伝子の発現増加, または低下は、がん細胞の発生, 増殖, 浸潤転移に関与する。(Mendillo et al., 2012 を改変)

7. 発生過程における HSFs の役割

HSF1 の発生過程における役割に関する研究は、前項で述べたほかにもいくつかの報告がある。まず、HSF1 欠損マウスでは、生後 3 週目までは異常が見られないが、4 週目以降に嗅覚神経が細胞死を起こし嗅覚上皮組織が萎縮してしまうという。そこで嗅覚上皮の神経細胞に作用するいくつかのサイトカインの遺伝子発現を調べてみると、LIF (Leukemia inhibitory factor) という遺伝子の発現が生後 4 週目以降に異常に高くなっていた (Takaki et al., 2006). また LIF 遺伝子のプロモーター領域には HSE 配列があつて HSF1 が結合することが確かめられた。つまり HSF1 は LIF の発現を抑制していることになる。LIF はもともとマクロファージの増殖を抑制して分化を誘導する因子として見いだされたサイトカインであるが、その後嗅覚神経の発生を負に制御していることも報告された (Moon et al., 2002). したがって、HSF1 が欠損すると LIF が過剰に発現し、その結果嗅覚上皮の発生が阻害されることが示唆された (Takaki et al., 2006)。

また別の研究では、HSF1 は精子や卵子の形成における減数分裂の進行にも関与しており、HSF1 が欠損したマウスでは正常な配偶子が形成されない。また HSF1 は配偶子の減数分裂時に HSPs 以外の多くの遺伝子の発現を制御しているという (Akerfelt et al., 2010b; Le Masson et al., 2011)。

なお、HSF4 はマウスのレンズの発生に必須であることが報告された (Fujimoto et al., 2004). HSF4 欠損マウスのレンズの繊維細胞内にはタンパク質の凝集体が多く形成され、白内障のような症状がみられるという。これは HSF4 の下流遺伝子の 1 つである γ クリスタリン (これは分子シャペロン機能を持つ) の発現が HSF4 欠損によって低下したために、細胞内のタンパク質恒常性が破綻して凝集体が形成されたことを示唆している。

8. HSF1 の老化寿命との関わり

老化の原因の一つとして、遺伝子の変異や酸化ストレスなどで細胞内に異常なタンパク質が蓄積することで細胞機能が損なわれることが提唱されている (Kenyon, 2010; Kourtis and Tavernarakis, 2011). 分子シャペロン (HSPs) はタンパク質の品質を管理することで細胞内に

異常なタンパク質が蓄積しないように働いている。つまり分子シャペロンは細胞内のタンパク質恒常性維持 (protein homeostasis, または proteostasis) に重要な役割をもっている (Richter et al., 2010; Hartl et al., 2011)。したがって, HSF1 は基本的には細胞がストレスを受けたときに活性化されて HSPs を誘導し, 細胞内のタンパク質恒常性を維持するように働くことを考慮すると, HSF1 が老化予防や寿命延長に関与することが予想される。

たしかに線虫では, HSF1 を siRNA により発現低下させると, 寿命が 30-40% 短くなり, またヒトの病気に関連した異常なタンパク質 (ハンチントン病やアルツハイマー病の原因タンパク質) の凝集体形成が促進される (Hsu et al., 2003; Morley and Morimoto, 2004)。逆に, HSF1 遺伝子を 1 コピー余分に発現させると, 熱や酸化などのストレスに抵抗性となり, 寿命も 40% ほど延長するという (Hsu et al., 2003)。

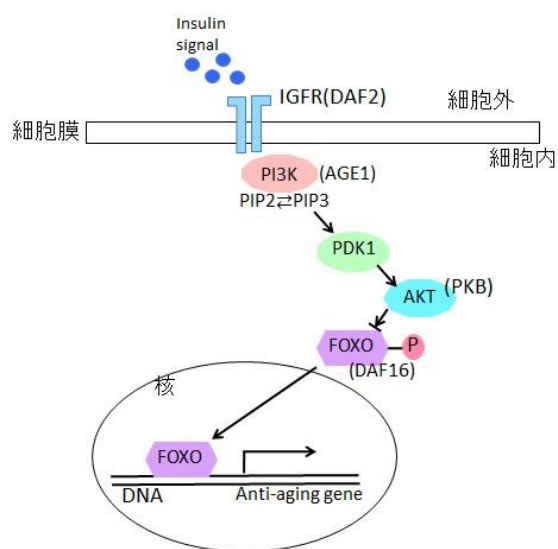


図6 インスリンシグナル経路の概略。

インスリンからのシグナルが伝わると, AKT によって FOXO(DAF16)がリン酸化されて核内に移行できなくなり, FOXO は転写因子として機能できなくなる。線虫におけるこの経路の変異体, たとえば, DAF2(IGFR) や AGE1(PI3K)などでは FOXO が活性化状態となり, 核内に移行してアンチエイジング遺伝子を転写促進して長寿命となる。このインスリンシグナル経路は線虫だけでなくショウジョウバエやマウスでも確認されている。IGFR: insulin-like growth factor receptor; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; PDK1: 3-phosphoinositide dependent protein kinase 1; AKT: serine/threonine protein kinase (別名 protein kinase B, PKB) ; FOXO: forkhead box protein O. (Anckar and Sistonen, 2011 を改変)

線虫における長寿命変異体(DAF2)の解析から, インスリンシグナル経路が寿命に関連することが分かってきた。つまりこの DAF2 の原因遺伝子がインスリン様成長因子の受容体 (Insulin-like growth factor receptor, IGFR) であることが判明したのである (Kenyon et al., 1993)。つまり DAF2 が変異し, インスリンからのシグナルが伝えられなくなると寿命が延長するということである。この IGFR (DAF2) の下流遺伝子も同定され, シグナルは IGFR (DAF2) → PI3K (AGE1) → PDK1 → AKT → FOXO (DAF16) と伝達される (Anckar and Sistonen, 2011, 図 6)。FOXO は転写因子でありアンチエイジング遺伝子 (寿命促進遺伝子) の転写を促進することが知られている。インスリンからのシグナルが伝えられて AKT により FOXO がリン酸化されると FOXO の核内移行が阻害され, FOXO が転写因子としての機能を発揮できなくなり, 寿命延長が見られなくなる。したがって, DAF2 だけでなくその下流遺伝子の変異によってシグナルが伝えられなくなると寿命が延びることになる。なお, IGFR (DAF2) が変異すると, 線虫だけでなくショウジョウバエやマウスでも寿命が延長することが報告されている (Cohen and Dillin, 2008)。

哺乳類ではグルコース摂取により血中インスリン濃度が上昇するが, これが慢性的に継続すると寿命が短縮すると考えられている。実際に最近の線虫での研究でも 2% のグルコースを含む培地で飼育すると FOXO (DAF16) や HSF1 の活性が低下し, その結果寿命が短くなることが報告されている (Lee et al., 2009)。このとき FOXO (DAF16) の下流遺伝子であるアクアポリン 1 (AQP1)³⁾ の発現低下が寿命短縮につながららしい。また線虫の IGFR (DAF2) 変異体は長寿命であるが, この変異体を 2% のグルコース存在下で飼育するとその長寿命は完全に抑制される。このことは高濃度グルコースが, IGFR (DAF2) より下流で作用することを示唆している (図 6 参照)。食品の炭水化物を摂取したときの血糖値上昇の度合いを表す数値をグリセミック指数というが, 先進諸国では高グリセミック指数の食品を多く摂取しているので, 肥満や 2 型糖尿病, 心臓血管系の病気が多いと考えられている (Aston, 2006; Venn and Green, 2007)。線虫での研究結果が哺乳類にも当てはまるかどうかはわからない

が、インスリンのシグナル伝達系は線虫からヒトまで普遍的であることを考慮すると、高グリセミック指数の食品をなるべく避けて低グリセミック指数の食品を適度に摂取することが現代人の生活習慣病の予防や寿命の延長に寄与することになるかもしれない。

線虫における寿命延長について、遺伝的な解析から HSF1 とインスリンシグナル経路が協調的に働いていることも分かってきた。つまり、HSF1 または FOXO (DAF16) 欠損変異体では IGFR (DAF2) 変異による寿命延長は見られず、また HSF1 を過剰発現しても FOXO (DAF16) が欠損していると寿命延長は見られない (Hsu et al., 2003)。さらにインスリン経路が HSF1 の活性化を阻害していることも判明した (Chiang et al., 2012)。「4. HSF1 の活性化」の項で述べたように、HSF1 は Hsp90 や Hsp70 を含む分子シャペロン複合体によって不活性な状態に保たれている。さらに HSF1 はこのほかにも、DDL1, DDL2, HSB1 といったタンパク質とも複合体を形成して不活性化されている。細胞がストレスを受けると DDL1 がリン酸化され、HSF1 から解離するので HSF1 が活性化される。DDL1 をリン酸化するキナーゼは不明だが、インスリンからのシグナルはこの DDL1 のリン酸化を阻害することで

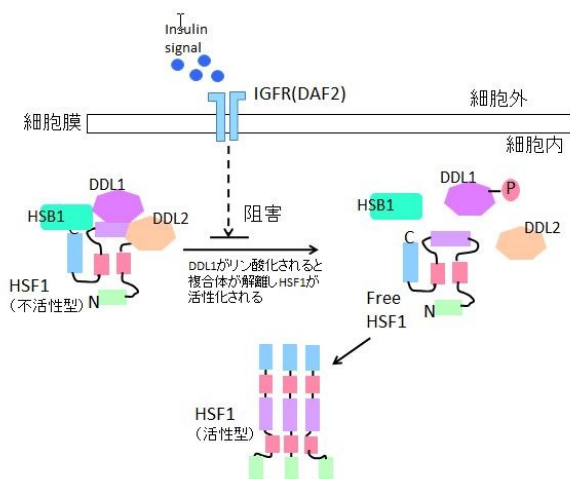


図7 HSF1 は、DDL1, DDL2, HSB1 などのタンパク質と複合体を形成して不活性化されている。細胞がストレスを受けると DDL1 がリン酸化されて複合体が解離し、遊離状態になった HSF1 は活性化される。しかし、インスリンシグナル経路が働いていると DDL1 のリン酸化が阻害されて HSF1 は不活性の状態に維持される。IGFR: insulin-like growth factor receptor; DDL1/2: daf-16-dependent longevity gene 1/2; HSB1: heat shock factor binding protein 1. (Chiang et al., 2012 より改変)

HSF1 の活性化を負に制御している (Chiang et al., 2012) (図7)。

マウスにおいてカロリー制限 (Calorie restriction, CR) が寿命を延長させることは古くから知られていたが、最近になってその分子レベルでのメカニズムが詳しく解明されてきた (Guarente, 2013)。簡単に説明すると、図8に示されているように、カロリー制限により補酵素である NAD^+/NADH 比が増加することで長寿遺伝子の SIRT1 が活性化される。カロリー制限はまた AMP/ATP 比を増加させることでメタボリックセンサーである AMP キナーゼを活性化する。この AMP キナーゼは NAD 合成酵素である NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase) を活性化し、結果として SIRT1 の活性化に寄与することになる。SIRT1 は脱アセチル化酵素であり、その標的タンパク質として HSF1, FOXO, LKB1, PGC1 α , p53 などが知られている (Sauve et al., 2006)。「5. HSF1 の翻訳後修飾」の項で記したように、SIRT1 は HSF1 の 80 番目の Lys 残基のアセチル基を脱離し、熱ショック時の HSF1 の活性化状態を長く維持してより大量の HSPs を合成するように作用する。結果としてタンパク質恒常性の維持を亢進して細胞の生存を促進することになる。また、FOXO は

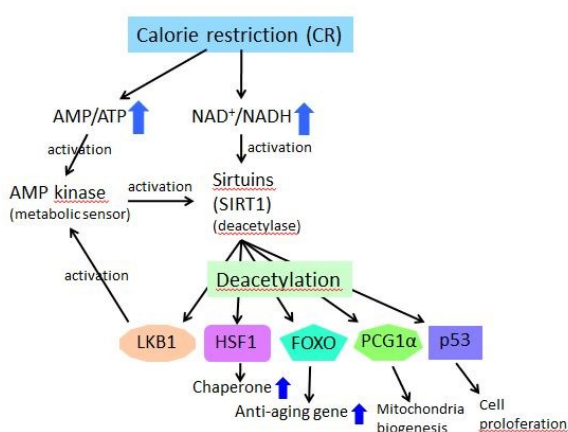


図8 カロリー制限 (calorie restriction, CR) による寿命延長の分子レベルでのメカニズムの概略。

CR により脱アセチル化酵素である SIRT1 が活性化される。SIRT1 はさまざまな転写因子を脱アセチル化することで活性化を維持し、抗老化、長寿命に関連する遺伝子の発現を促進する。AMP kinase: adenosine monophosphate dependent kinase; LKB1: liver kinase 1; FOXO: forkhead box protein O; PGC1 α : PPAR γ coactivator 1 α .

上で述べたようにインスリンシグナル経路の転写因子であり, 脱アセチル化されると活性化された状態となり, アンチエイジング遺伝子の転写を促進する(図6). さらに, SIRT1 は LKB1 を脱アセチル化して活性化し, この LKB1 が AMP キナーゼをリン酸化して活性化することも分かっている(van Veelen et al., 2011). そのほかに SIRT1 は PGC1 α , p53 などを標的として, 細胞の生存や寿命延長に貢献していると考えられている.

このように, HSF1 はいくつかの経路からのシグナルによって活性化され, おもには分子シャペロンの合成を介して細胞内のタンパク質品質管理を向上させ, ひいては老化遅延や寿命延長に貢献している. なお, HSF1 や FOXO によって転写促進されるアンチエイジング遺伝子(別名寿命促進遺伝子)としては, 分子シャペロンや, カタラーゼ, グルタチオン S-トランスフェラーゼ, アポリポタンパク質, リパーゼ, 抗微生物ペプチドなどが報告されている(Kenyon, 2010).

9. 病気における HSF1

HSF1 が分子シャペロンだけでなく, 細胞の重要な生理機能に関わるさまざまな遺伝子や, 図6に示すようにがんの発生や進展に関わる遺伝子の転写促進並びに抑制に関与することが分かってきたが, ここでは, HSF1 が多くのがん細胞で高発現していることが分かっているので, HSF1 によるがんの発生・進展に関連するいくつかの特定の遺伝子の転写制御について述べる.

固形腫瘍では一般的に, 解糖系を促進するのに必要な乳酸脱水素酵素 A (Lactate dehydrogenase A, LDHA) が高発現している. これは, 腫瘍内部は酸素濃度が低いのでがん細胞はもっぱら解糖系によりエネルギー(ATP)を得ているからであり, 古くから‘Warburg 効果’として知られている. 乳がん細胞などでは, しばしば Epidermal growth factor (EGF) の受容体である ErbB2 が高発現しており, HSF1 のみならず LDHA のタンパク質発現レベルも上昇している. ErbB2 の高発現は HSF1 の翻訳を促進しているらしい. さらに詳しく調べてみると, HSF1 は LDHA 遺伝子のプロモーター領域に結合しその転写を促進していることが判明した(Zao et al., 2009)(図9). このことは, HSF1 ががん細胞に特徴的なエネルギー代謝

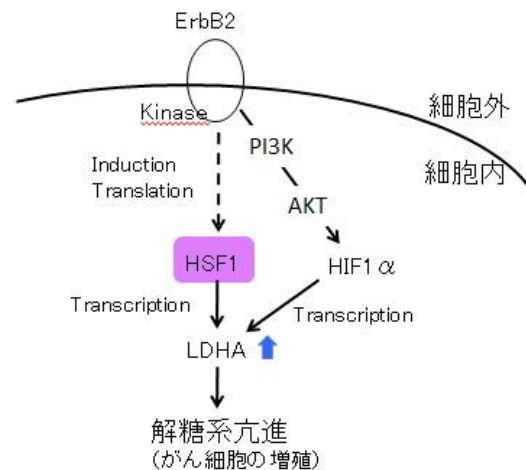


図9 HSF1によるLDHAの発現促進. ErbB2はEGFの受容体であり, 受容体チロシンキナーゼの一つ, 原がん遺伝子でもある. ErbB2を過剰発現している乳がん細胞では HSF1 の翻訳が促進されてタンパクレベルが上昇している. また, HSF1 は LDHA 遺伝子のプロモーター領域に結合しその転写を促進している. ErbB2からのシグナルはまた, PI3K/AKT 経路を介して HIF1 α を活性化し LDHA の転写を促進する. LDHA: lactate dehydrogenase A; HIF1 α : hypoxia-inducible factor 1 α . (Zao et al., 2009 を参考にした)

(解糖系)を活発にすることで, がん細胞の増殖を助けていることを示唆している. なお, ErbB2 は受容体チロシンキナーゼの一つであり, そのシグナルは PI3K(AKT) 経路を介して Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α , 低酸素で誘導される転写因子, がん細胞でしばしば高発現している)を活性化し, LDHA を転写誘導することも分かっている(Li et al., 2005).

がん遺伝子の一つである FOXM1 (Forkhead box M1) は細胞周期の進行に必須の転写因子である. FOXM1 は多くのがん細胞で高発現しており, がんの発生や血管新生, 浸潤, 転移, さらに薬剤耐性にも関与している. FOXM1 欠損マウスでは化学発がん剤によるがんの発生が抑制されるという(Kalin et al., 2011). この FOXM1 が熱ショックによって HSF1 依存的に発現誘導されることが最近分かった(Dai et al., 2013). 確かに, FOXM1 遺伝子のプロモーター領域には HSE 様配列があり, その部位に HSF1 が結合する. その HSE 配列を欠損させると熱ショックによる FOXM1 の誘導が見られなくなる. 熱ショックによって誘導された FOXM1 はその下流遺伝子である CDC2 などの細胞周期進行に必須の因子を発現させる.

FOXM1 はその他に、血管新生に関わる VEGF (Vascular endothelial growth factor), 浸潤転移に必要な MMP2 (Matrix metalloproteinase 2) などの遺伝子の転写を活性化し、またがん抑制遺伝子である p53 の発現を抑制するなど、多彩な機能を持っている。さらに、HSF1 は Hsp90 の合成を促進するが、Hsp90 は分子シャペロンとして HIF1 α を安定化し、その HIF1 α が FOXM1 の転写を促進することも報告されている (Issacs et al., 2002)。これらのことから、HSF1 は FOXM1 を介してがん細胞の増殖や浸潤転移を促進していることが示唆される (図 10)。

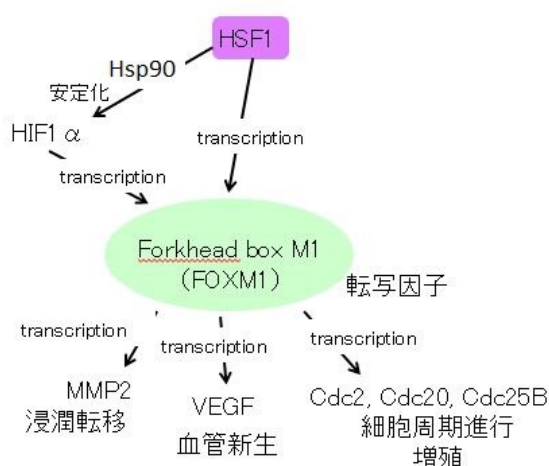


図 10 HSF1 による FOXM1 の発現促進。

FOXM1 は HSF1 依存的に発現する。FOXM1 は転写因子として、がん細胞の増殖や浸潤転移に関与するさまざまな遺伝子を誘導する。FOXM1: forkhead box M1; HIF1 α : hypoxia-inducible factor 1 α ; MMP2: matrix metalloproteinase 2; VEGF: vascular endothelial growth factor; Cdc: 細胞周期進行に関与するキナーゼやホスファターゼ。(Dai et al., 2013 を参考にした)

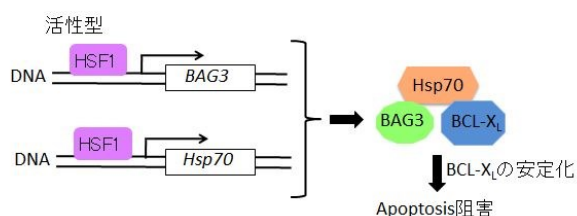


図 11 HSF1 によるアポトーシス阻害。

HSF1 は Hsp70 だけでなく抗アポトーシスタンパク質である BAG3 の発現を誘導する。Hsp70 と BAG3 は BCL-XL (BCL2 と MCL1 を含む) と結合して安定化し、アポトーシスを阻害する。(Jacobs and Marnett, 2009 を改変)

Hsp70 のコシャペロンである BAG3 (Bcl-2-associated athanogene domain 3) は HSF1 依存的に誘導されることが知られていたが、この BAG3 は抗アポトーシスタンパク質である BCL-XL (BCL2 および MCL1 の複合体) を安定化しアポトーシスを抑制することが分かった (Jacobs and Marnett, 2009)。たしかに、BAG3 を siRNA によりノックダウンすると、BCL2 を含む抗アポトーシスタンパク質レベルが低下し、細胞はアポトーシスを起こす。したがって、HSF1 は HSPs の発現を誘導してアポトーシスを抑制するとともに、その他に BAG3 の発現を介してもアポトーシスを抑制していることになる (図 11)。このことは、がん細胞の細胞死を抑制することになるので、がん細胞の増殖につながる。

このように、HSF1 は分子シャペロンなどのアンチエイジング遺伝子の発現を介して老化抑制や寿命延長に関与しているが、一方、がん細胞では HSF1 はむしろ細胞の増殖や浸潤転移などを促進することで宿主に対しては不利益になるように働いている。

10. タンパク質翻訳と HSF1 活性

最近、リボソームにおけるタンパク質翻訳の活発さと HSF1 の転写因子としての活性がリンクしているということが報告された (Santagata et al., 2013)。それによると、がん細胞では盛んに細胞分裂を繰り返しているため、その需要を満たすためにタンパク質合成も活発であるが、転写レベルでは正常温度にもかかわらず HSF1 が活性化されてがん細胞の増殖に必要な mRNA の合成が促進されているのではないかと、いうのである (図 12)。

実際に、シクロヘキシミドなどリボソームに作用するタンパク質翻訳阻害剤で細胞を処理すると、HSF1 の DNA への結合の多くが阻害される。なぜ、リボソームでのタンパク質翻訳の活発さが転写因子である HSF1 の活性に影響を与えるのか、そのメカニズムはまだ不明である。また、Santagata らは、シクロヘキシミドのような一般的なタンパク質翻訳阻害剤ではなく、HSF1 の活性を特異的に阻害する翻訳阻害剤を、30 万以上の化合物の中からスクリーニングして探索したところ、Rohinitib (RHT, Rocaglate の誘導体の一つ) という強力な阻害化合物を見いだした。Silvestrol などの Rocaglate の誘導体のいく

つかは、リボソームでの翻訳開始複合体のサブユニットの一つである eIF4A (eukaryotic initiation factor 4A) を阻害することで抗腫瘍活性を持つことが知られている。そこで、RHT の作用を詳しく調べたところ、ハウスキーピング遺伝子の発現や、HSF1 自身の mRNA やタンパク質の発現レベルには影響がない。しかし、RHT によって HSF1 依存的な分子シャペロンなどの発現が特異的に阻害された。つまり HSF1 の活性が抑制されたのである。がん細胞に対する RHT の効果では、グルコース取り込みの抑制因子である TXNIP (thioredoxin interacting protein) の発現が高くなってグルコース取り込みが阻害されるので、がん細胞に特有なグルコース取り込みや乳酸生成が低下する(図 12B)。さらに、RHT は、正常細胞に比べてがん細胞に対してより強い殺細胞効果があり、マウス移植腫瘍に対しても抗腫瘍効果が見られた (Santagata et al., 2013)。しかし、RHT は直接 HSF1 に結合するわけではないので、なぜ RHT による翻訳阻害が HSF1 の活性を阻害するのか、そのメカニズムの解明が待たれる。

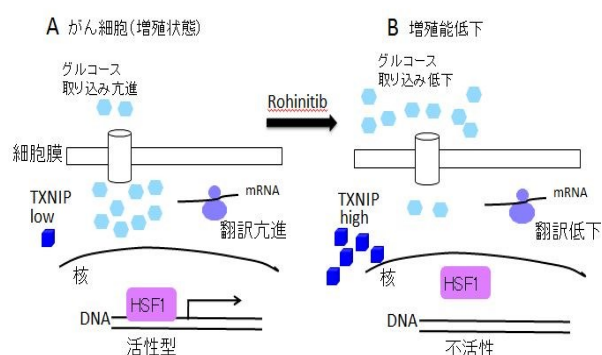


図 12 がん細胞における HSF1 の役割と, Rohinitib の作用機構.

A: 増殖の盛んながん細胞では HSF1 が活性化され翻訳も亢進している。グルコース取り込みの抑制因子である TXNIP も低いレベルなのでグルコースの取り込みも亢進している。B: ここに Rohinitib を添加すると、リボソームでの翻訳が低下し、それにともなって HSF1 が不活性になる。また TXNIP が発現増加することでグルコース取り込みが低下する。その結果、細胞の増殖能は抑制される。Rohinitib: rocaglate heat shock, initiation of translation inhibitor; TXNIP: thioredoxin-interacting protein (グルコース取り込み抑制因子)。(Santagata et al. 2014 を改変)

なお、これまで HSF1 の特異的阻害剤であるといわれてきた化合物(たとえば、Triptolide, Quercetin, KNK4378 など)は、RHT とは違って、HSF1 とは関係のない遺伝子の発現も抑制するようである。このように、HSF1 に対する直接的あるいは、間接的な阻害剤は有力な抗がん剤として検索が進められていくと思われる。

11. おわりに

HSF1 の機能については、ここ 10 年ほどで驚異的な研究の展開が見られる。その一つが、HSF1 とそれによって誘導される分子シャペロンは、もともとはタンパク質の恒常性を維持することで細胞をさまざまなストレスから防護する有益な機能をもつと考えられていたのが、がん細胞ではむしろこの HSF1-分子シャペロン系をうまく利用してがん細胞自身の増殖や浸潤転移を促進し、宿主に不利益になるように働いていることである (Dai et al., 2007)。このことは、HSF1 が 2 つの顔を持つヤヌス神のようだと評されるゆえんである。また、正常細胞での転写系全体 (Transcriptome) を、がん細胞は HSF1 を利用してがん細胞独自の転写系に再プログラム化しているのではない (Mendillo et al., 2012)、といわれたり、がん細胞は HSF1-分子シャペロン系を‘ハイジャック’しているのではない (Vihervaara and Sistonen, 2014)、という考え方もある。

生物学的観点からみると、HSF1-分子シャペロン系はその生物が若いときにはうまく機能して、細胞レベルで生体を防護し、生命が次世代にうまく伝えられていくように働いているが、その機能も加齢にともなって徐々に衰えていくことが知られている (Kregel, 2002)。したがって老齢期になると、さまざまな細胞機能が衰えて病的な状態となり最終的には死を迎えることになる。これが生命の原理である。老齢期に多く発症する病気が、がんを含む生活習慣病であり、また神経変性疾患も成人期以降に発症する場合が多い。20 世紀から 21 世紀にかけておもに先進諸国では寿命の延長が進んできた。これは食料事情や栄養状態の改善、衛生環境の改善、医学の進歩、健康教育の推進、などによるものであろう。寿命の延長はできるようになってきたが、しかしそれとともに、老齢期特有の病気の発症も多くなってきているのが現状である。

老化に伴う病気の予防や治療という観点から考えると、神経変性疾患については、HSF1-分子シャペロン系を活性化することによって神経細胞での変異タンパク質の凝集を防ぎそれらの分解を促進することで、病気の予防や治療の可能性があり、そのような研究も盛んに進められている(Neef et al., 2011)。一方、がんについてはその逆で、HSF1-分子シャペロン系を何らかの方法で不活性化することが求められる(Whitesell and Lindquist, 2009)。たとえば、siRNA や特異的な阻害剤の開発である。

ともあれ、HSF1-分子シャペロン系の研究は更なる展開が期待され、ますます目が離せない状況になってきた。

謝辞

中西一弘先生に批判的に読んでいただき貴重なコメントをいただきました。ここに感謝の意を表します。

引用文献

Akerfelt M, Morimoto RI, Sistonen L. (2010a) Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11: 545-555.

Akerfelt M, Vihervaara A, Laiho A. et al. (2010b) Heat shock transcription factor 1 localizes to sex chromatin during meiotic repression. *J. Biol. Chem.* 285: 34469-34476.

Anckar J, Sistonen L. (2011) Regulation of HSF1 function in the heat stress response: implications in aging and disease. *Annu. Rev. Biochem.* 80: 1089-1115.

Aston LM. (2006) Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc. Nutr. Soc.* 62: 125-134.

Chiang WC, Ching TT, Lee HC. et al. (2012) HSF-1 regulators DDL-1/2 link insulin-like signaling to heat-shock responses and modulation of longevity. *Cell* 148: 322-334.

Christians E, Davis AA, Thomas SD. et al. (2000) Maternal

effect of hsf1 on reproductive success. *Nature* 407: 693-694.

Cohen E, Dillin A. (2008) The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 9: 759-767.

Dai C, Whitesell L, Rogers AB. et al. (2007) Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell* 130: 1005-1018.

Dai B, Gong A, Jing Z. et al. (2013) Forkhead box M1 is regulated by heat shock factor 1 and promotes glioma cells survival under heat shock stress. *J. Biol. Chem.* 288: 1634-1642.

Fujimoto M, Nakai A. (2010) The heat shock factor family and adaptation to proteotoxic stress. *FEBS J.* 277: 4112-4125.

Fujimoto M, Izu H, Seki K. et al. (2004) HSF4 is required for normal cell growth and differentiation during mouse lens development. *EMBO J.* 23: 4297-4306.

Gonsalves SE, Moses AM, Razak Z. (2011) Whole-genome analysis reveals that active heat shock factor binding sites are mostly associated with non-heat shock genes in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE* 6: e15934.

Guarente L. (2013) Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev.* 27: 2072-2085.

Guettouche T, Boellmann F, Lane WS. et al. (2005) Analysis of phosphorylation of human heat shock factor 1 in cells experiencing a stress. *BMC Biochem.* 6: 4.

Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. (2011) Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 475: 324-332.

Hietakangas V, Ahlskog JK, Jakobsson AM. (2003) Phosphorylation of serine 303 is a prerequisite for the stress-inducible SUMO modification of heat shock factor 1. *Mol. Cell. Biol.* 23: 2953–2968.

Holmberg CI, Hietakangas V, Mikhailov AR. et al. (2001) Phosphorylation of serine 230 promotes inducible transcriptional activity of heat shock factor 1. *EMBO J.* 20: 3800–3810.

Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C. (2003) Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* 300: 1142–1145.

Isaacs JS, Jung YJ, Mimnaugh EG. et al. (2002) Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway. *J. Biol. Chem.* 277: 29936–29944.

Jacobs AT, Mamett LJ. (2009) HSF1-mediated BAG3 expression attenuates apoptosis in 4-hydroxynonenal-treated colon cancer cells via stabilization of anti-apoptotic Bcl-2 proteins. *J. Biol. Chem.* 284: 9176–9183.

Jedlicka P, Mortin MA, Wu C. (1997) Multiple functions of *Drosophila* heat shock transcription factor in vivo. *EMBO J.* 16: 2452–2462.

Kalin TV, Ustiyany V, Kalinichenko VV. (2011) Multiple faces of FoxM1 transcription factor: Lessons from transgenic mouse models. *Cell Cycle* 10: 396–405.

Kenyon CJ. (2010) The genetics of ageing. *Nature* 464: 504–512.

Kenyon C, Chang J, Gensch E. et al. (1993) A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366:

461–464.

Kourtis N, Tavernarakis N. (2011) Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships. *EMBO J.* 30: 2520–2531.

Kregel KC. (2002) Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J. Appl. Physiol.* 92: 2177–2186.

Lee SJ, Murphy CT, Kenyon C. (2009) Glucose shortens the life span of *C. elegans* by downregulating DAF-16/FOXO activity and aquaporin gene expression. *Cell Metab.* 10: 379–391.

Le Masson F, Razak Z, Kaigo M. et al. (2011) Identification of heat shock factor 1 molecular and cellular targets during embryonic and adult female meiosis. *Mol. Cell. Biol.* 31: 3410–3423.

Li YM, Zhou BP, Deng J. et al. (2005) A hypoxia-independent hypoxia-inducible factor-1 activation pathway induced by phosphatidylinositol-3 kinase/Akt in HER2 overexpressing cells. *Cancer Res.* 65: 3257–3263.

Mendillo ML, Santagata S, Koeva M. et al. (2012) HSF1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancers. *Cell* 150: 549–562.

Moon C, Yoo JY, Matarazzo V. et al. (2002) Leukemia inhibitory factor inhibits neuronal terminal differentiation through STAT3 activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 9015–9020.

Morimoto RI, Sarge KD, Abravaya K. (1992) Transcriptional regulation of heat shock genes. A paradigm for inducible genomic responses. *J. Biol. Chem.* 267: 21987–21990.

- Morley JF, Morimoto RI. (2004) Regulation of longevity in *Caenorhabditis elegans* by heat shock factor and molecular chaperones. *Mol. Biol. Cell* 15: 657–664.
- Mosser DD, Kotzbauer PT, Sarge KD, et al. (1990) In vitro activation of heat shock transcription factor DNA-binding by calcium and biochemical conditions that affect protein conformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 3748–3752.
- Neef DW, Jaeger AM, Thiele DJ. (2011) Heat shock transcription factor 1 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10: 930-944.
- Newton EM, Knauf U, Green M. et al. (1996) The regulatory domain of human heat shock factor 1 is sufficient to sense heat stress. *Mol. Cell. Biol.* 16: 839–846.
- Nover L, Bharti K, Doring P. et al. (2001) Arabidopsis and the heat stress transcription factor world: how many heat stress transcription factors do we need? *Cell Stress Chaperones* 6: 177-189.
- Page TJ, Sikder D, Yang L. et al. (2006) Genome-wide analysis of human HSF1 signaling reveals a transcriptional program linked to cellular adaptation and survival. *Mol. Biosyst.* 2: 627 -639.
- Prahlad V, Cornelius T, Morimoto RI. (2008) Regulation of the cellular heat shock response in *Caenorhabditis elegans* by thermosensory neurons. *Science* 320: 811-814.
- Prahlad V, Morimoto RI. (2011) Neuronal circuitry regulates the response of *Caenorhabditis elegans* to misfolded proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 14204-14209.
- Rabindran SK, Haroun RI, Clos J. et al. (1993) Regulation of heat shock factor trimer formation: role of a conserved leucine zipper. *Science* 259: 230–234.
- Richter K, Haslbeck M, Buchner J. (2010) The heat shock response: life on the verge of death. *Mol. Cell* 40: 253-266.
- Ritossa F. (1962) A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 18: 571-573.
- Ritossa F. (1996) Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones* 1: 97-98.
- Salmand PA, Jungas T, Fernandez M. et al. (2008) Mouse heat-shock factor 1 (HSF1) is involved in testicular response to genotoxic stress induced by doxorubicin. *Biol. Reprod.* 79: 1092–1101.
- Santagata S, Mendillo ML, Tang YC. et al. (2013) Tight coordination of protein translation and HSF1 activation supports the anabolic malignant state. *Science* 341: 1238303.
- Sauve AA, Wolberger C, Schramm. et al. (2006) The biochemistry of sirtuins. *Annu. Rev. Biochem.* 75: 435-465.
- Shamovsky I, Ivannikov M, Kandel ES. et al. (2006) RNA-mediated response to heat shock in mammalian cells. *Nature* 440: 556–560.
- Takaki E, Fujimoto M, Sugahara K. et al. (2006) Maintenance of olfactory neurogenesis requires HSF1, a major heat shock transcription factor in mice. *J. Biol. Chem.* 281: 4931–4937.
- van Veelen W, Korsse SE, van de Laar L. et al. (2011) The long and winding road to rational treatment of cancer

associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene* 30: 2289-2303.

Venn BJ, Green TJ. (2007) Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationship. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61: S122-S131.

Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. (2014) Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13: 259-277.

Vihervaara A, Sergelius C, Vasara J. et al. (2013) Transcriptional response to stress in the dynamic chromatin environment of cycling and mitotic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110: E3388-E3397.

Vihervaara A, Sistonen L. (2014) HSF1 at a glance. *J. Cell Sci.* 127: 261-266.

Wang G, Ying Z, Jin X. et al. (2004) Essential requirement for both hsf1 and hsf2 transcriptional activity in spermatogenesis and male fertility. *Genesis* 38: 66-80.

Westerheide SD, Anckar J, Stevens SM. Jr. et al. (2009) Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science* 323: 1063-1066.

Westwood JT, Clos J, Wu C (1991) Stress-induced oligomerization and chromosomal relocalization of heat-shock factor. *Nature* 353: 822-827.

Whitesell L, Lindquist S. (2009) Inhibiting the transcription factor HSF1 as an anticancer strategy. *Expert Opin. Ther. Targets* 13: 469-478.

Wu C. (1995) Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11: 441-469.

Xiao X, Zuo X, Davis AA. et al. (1999) HSF1 is required

for extra-embryonic development, postnatal growth and protection during inflammatory responses in mice. *EMBO J.* 18: 5943-5952.

Yan D, Saito K, Ohmi Y. et al. (2004) Paeoniflorin, novel heat shock protein-inducing compound. *Cell Stress & Chaperones* 9: 378-389.

Zhao YH, Zhou M, Liu H. et al. (2009) Upregulation of lactate dehydrogenase A by ErbB2 through heat shock factor 1 promotes breast cancer cell glycolysis and growth. *Oncogene* 28: 3689-3701.

Title : HSF1: A master stress transcription factor and its implication in cancer, aging, and longevity.

Author : Kenzo Ohtsuka

Address(es) : Laboratory of Cell & Stress Biology, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

Keywords : HSF1, heat shock protein, proteostasis, master transcription regulator, cancer, aging, life span, longevity, FOXO, AMP kinase, SIRT1, FOXM1, BAG3, rohitib.

注 1) 熱ショックストレス応答: 基本的には, 細胞や生物が正常生育温度より 5~10℃高い温度(熱ショック)にさらされたときに熱ショックタンパク質(HSPs)を合成する応答のことを意味する。しかし, HSPsは熱ショックだけでなくさまざまなストレスで誘導されることが分かってきた。たとえばエタノール, ヒ素やカドミウム, アミノ酸アナログなどの化学的ストレス, X線や紫外線, 浸透圧などの物理的ストレス, 過酸化水素などの酸化的ストレス, また個体レベルでは虚血や拘束などのストレスでも HSPs が誘導される。これらのストレスの多くはタンパク質の構造を変化させるタンパク質毒性 proteotoxicity をもっている。HSPs は分子量によっていくつかのファミリーに分類される。たとえば, HSP100, HSP90, HSP70, HSP60,

HSP40, Small HSPs, などである。それぞれのファミリーにはまた、数個から数十個のメンバーが属している。

注 2) Sumoylation: タンパク質の翻訳後修飾の一つ。

SUMOとは, small ubiquitin-related modifier のことで, ユビキチンと構造的に似た約 15kDa のタンパク質。この SUMO がユビキチンと同じように E1, E2, E3 酵素によって標的タンパク質の Lys 残基に結合する。この反応を SUMO 化(sumoylation)と呼ぶ。SUMO 化により, 標的タンパク質の細胞内局在, 機能, シグナル伝達, などを制御する。HSF1 は SUMO 化されると転写活性が阻害される(分子細胞生物学辞典 第2版, 東京化学同人より)。

注 3) アクアポリン(aquaporin): 細胞膜にあって水分子の

輸送を促進するチャネルタンパク質のこと。ヒトでは 13 種類のアクアポリン(AQP0～AQP12)が同定されており, ほとんどすべての臓器や組織に特有の AQP が分布している。特に腎臓では多くのアクアポリンが発現しており水の再吸収に関与している。これらのなかで AQP3, AQP7, AQP9 は水以外にグリセロールの輸送にも関与していることから, aquaglyceroporin とも呼ばれている。それぞれの AQP の変異は特有の病気を引き起こすことが知られている。たとえば, AQP0 が欠損すると白内障, AQP1 の欠損は腎性尿崩症となり, AQP7 は脂肪細胞で多く発現しているが欠損すると肥満やインスリン抵抗性になる(Verkman et al., 2014 参照)。