

【目的】細胞が高温に曝されると一群の熱ショックタンパク質（HSP）が合成される。この応答は熱ショック応答と呼ばれ、主に熱ショック転写因子（HSF）によって制御される。熱ショック応答は、ストレスから自身を守るための基本的な生体防御機構である。HSFによる *HSP70* 遺伝子の転写制御機構はショウジョウバエで良く研究されている。ショウジョウバエではショック後、すみやかに *HSP70* 遺伝子のヌクレオソームの除去と転写誘導が起こる。しかしながら、高等動物の HSF1 結合タンパク質であるエピジェネティック関連因子が熱ショック蛋白質群の遺伝子発現をどのように制御するかは不明である。本研究の目的は、クロマチン修飾などの分子メカニズムをクロマチン免疫沈降法などの分子生物学的手法を用いて HSF1 に結合するエピジェネティック関連因子を同定し、さらにその複合体による HSP 群の転写制御がタンパク質ホメオスタシスへの関与、タンパク質凝集病に対する治療のターゲットになる可能性を明らかにすることである。

【方法】我々は、ゲノム DNA に結合した HSF1 複合体を網羅的に同定するために ChIP-mass 解析を行った。同定した HSF1 結合タンパク質の TRRAP との相互作用、さらに HSF1-TRRAP 複合体形成に必須な HSF1 領域を免疫沈降法で同定した。また、この複合体が *HSP70* 誘導に必要であることをリアルタイム PCR 法で、さらに *HSP70* プロモーター領域へのリクルート、そしてクロマチン弛緩への関与を ChIP アッセイで明らかにした。HeLa 細胞で HSF1-TRRAP 複合体がプロテオスタシス容量の調節への関与を明らかにするため、HeLa 細胞に PolyQ81-GFP を高発現させ、HSF1-TRRAP 複合体が PolyQ81-GFP 凝集体形成に及ぼす影響を調べた。

【結果】ChIP-mass 解析から、新たにヒストン修飾に関与する TRRAP、TRIM24 や TRIM33 を同定し、熱ストレスで TRRAP が *HSP70* 誘導を促進するために必要であることを見出した。HSF1-TRRAP 複合体の形成は熱ストレス条件下で増加し、この複合体の相互作用は熱ストレスで起こる HSF1-S419 のリン酸化に依存していた。TRRAP は *HSP70* プロモーター領域に熱ストレスによりリクルートされ、HSF1-TRRAP 複合体がプロモーター領域のヒストン H3 と H4 のアセチル化の亢進に必要であった。HSF1-TRRAP 複合体は、少なくとも p400/TIP60 複合体 *HSP70* プロモーターにリクルートすることでクロマチン弛緩および HSF1 結合の促進に働いていた。さらに、HSF1-TRRAP 複合体は PolyQ81-GFP 凝集体形成を抑制することが分かった。以上のことから、HSF1-TRRAP 複合体がプロテオスタシス容量の調節に関与することが明らかになった。

HSF1-TRRAP 複合体によるプロテオスタシス容量の調節

