

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 Srivastava Pratibha

〔題名〕

The role of Mediator kinase module in the heat shock response.

(熱ショック応答におけるメディエーターキナーゼモジュールの役割)

要旨

Heat shock response, an adaptive and evolutionary conserved mechanism, plays a pivotal role in balancing proteostasis capacity via induction of heat shock proteins (HSPs) and non-HSPs that help in coping up the stress alterations by facilitating the correct folding of misfolded proteins. At the transcriptional level, activated and promoter-bound heat shock transcription factor 1 (HSF1) induces RNA polymerase II recruitment upon heat shock, and this is facilitated by the core Mediator in *Drosophila* and yeast. Another Mediator module, CDK8 kinase module (CKM), consisting of four subunits including MED12 and CDK8, plays a negative or positive role in the regulation of transcription; however, its involvement in HSF1-mediated transcription remains unclear. We herein demonstrated that HSF1 interacted with MED12, and recruited MED12 and CDK8 to the *HSP70* promoter during heat shock in mammalian cells. CDK8 (and its paralog CDK19) kinase activity promoted *HSP70* expression partly by phosphorylating HSF1-S326 and maintained proteostasis capacity. These results indicate an important role for CKM in the protection of cells against proteotoxic stress.

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 3年 6月15日

報告番号	甲 第 <b>1621</b> 号	氏 名	Srivastava Pratibha
論文審査担当者	主査教授	玉田 耕治	
	副査教授	池田 栄二	
	副査教授	中井 章彰	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) The role of Mediator kinase module in the heat shock response (熱ショック応答におけるメディエーターキナーゼモジュールの役割)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) MED12 interacts with the heat shock transcription factor HSF1 and recruits CDK8 to promote the heat shock response in mammalian cells (MED12 は HSF1 と相互作用して CDK8 をリクルートすることで哺乳動物細胞の熱ショック応答を促進する) 掲載雑誌名 FEBS Letters 第 巻 第 号 P. ~ (2021年 月 掲載予定, 2021 May 31 doi: 10.1002/1873-3468.14139. [Online ahead of print]) (論文審査の要旨)			
<p>熱ショック応答は熱ショックタンパク質 (HSP) などの発現を介してプロテオスタシスを維持するための進化的に保存された重要な適応機構であり、神経変性疾患やがんの病態進行と密接に関連する。この応答を制御するのが転写因子 HSF1 である。熱ストレス条件下で活性化されて <i>HSP70</i> プロモーターへ結合した HSF1 は、RNA ポリメラーゼ II の集積を促進する。ショウジョウバエや酵母において、この過程はコアメディエーターによって促進されることが知られている。もう一つの CDK8 キナーゼモジュール (CKM) (MED12 と CDK8 キナーゼを含む 4 量体) は、一般に転写を正にあるいは負に調節することが知られている。しかし、HSF1 を介する転写過程で CKM モジュールがどのような役割を担うかは不明である。我々は本研究で、哺乳動物細胞においては、HSF1 が熱ストレス条件下で MED12 と相互作用し、<i>HSP70</i> プロモーター上へ MED12 と CDK8 をリクルートすることを明らかにした。CDK8 とそのオルソログである CDK19 のキナーゼ活性は少なくとも転写活性と関連する HSF1-S326 をリン酸化することで <i>HSP70</i> 発現を促進した。さらに、この CDK8/19 キナーゼ活性は熱ストレス条件下での細胞生存とプロテオスタシス容量の維持に寄与していた。これらの結果は、タンパク質毒性ストレスに対してメディエーターの CKM モジュールが重要な防御機能を担うことを示唆する。</p> <p>本研究は、メディエーターの CKM モジュールが HSF1 のリン酸化を介して熱ショック応答を促進することを明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			