

総説

分子シャペロンのタンパク質品質管理機能と老化・寿命

曾我実¹⁾, 川島大介¹⁾, 竹内理香¹⁾, 大塚健三²⁾

¹⁾中部大学院応用生物学研究科, ²⁾中部大学応用生物学部

要旨

熱ショックタンパク質 (Heat shock proteins Hsps) は、大腸菌からヒトまで、ほとんどすべての生物が持っている。HSPs は分子シャペロンとしておもに細胞内でのタンパク質の品質管理を担っている。しかし老化した細胞においては HSPs 誘導能力が弱くなり、ニューロン組織、骨格筋、心筋、肝臓などさまざまな組織においてその影響が見られる。ニューロン組織においては、神経変性疾患であるアルツハイマー病やハンチントン病の原因タンパク質の凝集体に対する分解活性が減少する。また、筋組織の退化にも HSPs が関与しているといわれている。HSPs の誘導は熱ショック転写因子 (Heat shock factor 1: HSF1) の活性化が基点となる。現在寿命延長において、その HSF1 の活性化を手助けするタンパク質である Sirtuin ファミリーに注目が集まっている。HSF1 の活性化は HSPs の誘導を促す。HSPs の増加はタンパク質品質管理能力を維持し、その結果としてさまざまな組織で老化による影響を軽減して、寿命延長を促すのかもしれない。

1. はじめに

寿命や老化に関する研究は古くから多くの研究者がおこなってきた。最近ではカロリー制限や、赤ワインに含まれるポリフェノールの成分であるレスベラトロール (resveratrol) によって寿命が延びるという報告も出てくるようになった。また、老化にともなって、細胞内でのストレス応答が弱くなるということもわかってきた。ストレス応答の代表例として熱ショックタンパク質 HSPs (Heat shock proteins) の誘導が挙げられる。熱ショックタンパク質は分子シャペロンの代表的なもので、タンパク質の分解や品質管理、新生ポリペプチド鎖のフォールディングなどさまざまな細胞内の機能を制御している。それ以外にも寿命や老化に関わっていることも明らかになってきた。そこで本稿では分子シャペロンのタンパク質品質管理機能と寿命・老化との関係について現在までにわかっていることについてまとめてみたい。

2. 熱ショック応答

HSPs は進化的によく保存されており、大腸菌

から哺乳類まで存在していることがわかっている (Schlesinger, 1990)。また熱ショックだけでなく、虚血や放射線、重金属、アミノ酸類似体、エタノールなど、タンパク質構造を不安定にさせるようなさまざまな環境ストレス条件下で誘導されることが知られている。

HSPs は平常時にはリボソームから合成されてくる新生ポリペプチドに結合して、その折りたたみを助ける働きがある。またストレスによって発生した変性タンパク質に結合して、そのリフォールディングを行ったり、修復が不可能な場合には分解を促進したりする (Bukau et al., 2000)。また、タンパク質の細胞内小器官への膜輸送や (Deshaies et al., 1988; Chirico et al., 1988)、品質管理など、その機能は多岐にわたる。

細胞を高温にさらした時に誘導される HSPs の多くは分子シャペロンとしての機能を持っている。HSPs にはさまざまな種類があり、代表的なものとして sHsp, Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp100 といったファミリーがある。HSPs の研究は、1962 年、ショウジョウバエを熱ショックにさ

らすと唾液腺染色体において、特異的なパフが形成されるという発見から始まった(Rittossa, 1962), その後 1974 年にショウジョウバエの幼虫を高温にさらすとすばやく発現上昇するタンパク質が報告され, それが HSPs と呼ばれるようになった (Tissieres et al., 1974).

3. 老化の分子メカニズム～タンパク質恒常性の破綻～

老化とは生物学的には生きている間に細胞や組織が死んだり退化したりする複雑なプロセスである。そして、その複雑なプロセスは日々の生活の中で、どの程度本来備わった老化プログラムの影響なのか、はっきりしていない。遺伝学的研究ではモデル動物において、長寿に著しく影響している二つのシグナル経路が関係していることが判明してきた。一つは Sir2 経路の活性化, もう一つはインスリン/IGF1/mTOR 経路の活性の低下である(Ueki, 2009)。Sir2 は酵母において長寿遺伝子として発見された遺伝子であるが、その産物は NAD⁺ 依存的に、ヒストンを脱アセチル化する酵素である(Imai et al., 2000)。そして、線虫やショウジョウバエにおいては、Sir2 の相同体である Sirt1 を過剰発現させると、寿命を延長させることができる。また、これらの動物において、カロリー制限すると Sirt1 が活性化され、同様の効果が得られる(Westphal et al., 2007)。

老化や組織の変性は細胞内のさまざまな高分子がダメージを受け、それらが蓄積することで起こる。酸化ストレスや、糖化のような化学的变化は DNA やタンパク質に不可逆的なダメージを与える。しかし細胞の全体としての活動の低下や寿命の短縮に関連した正確な細胞内の傷害はまだ不明な点が多い。最近の研究では、老化の過程で細胞内に損傷を受けたタンパク質が増加することが知られているが、これは熱ショック応答の低下、つまり HSPs が減少し、その結果タンパク質の品質管理能力が減少したことが原因の一つではないとも考えられている。言い換えると、細胞

内のタンパク質恒常性 (protein homeostasis, proteostasis) の破綻が、老化などさまざまな病的な状態を促進させる、という考え方である (Balch et al., 2008)。

4. タンパク質の機能障害と老化

老化細胞では熱ショック応答が弱くなっていることが報告されている (Fagnoli et al., 1990; Heydari et al., 1993)。加齢にともなって熱ショック応答が弱くなると、一般的にニューロン組織 (Sherman et al., 2001 ; Winklhofer et al., 2008 ; Hands et al., 2008) , 骨格筋や心筋 (Kayani et al., 2008), 肝臓 (Gagliano et al., 2007) で影響が見られる。老化するにしたがって細胞は HSPs 合成に関連した転写経路の活性能力を失ってしまう。ニューロン組織においてタンパク質の品質管理能力の低下は、凝集体を作りやすいタンパク質を含んだ多くの病気の原因となりうる。その病気とは神経変性疾患で、アミロイド β ペプチドや細胞骨格タンパク質 tau の凝集により起きるとされるアルツハイマー病や、 α -synuclein タンパク質の凝集体が原因とされるパーキンソン病などがある (Winklhofer et al., 2008)。また別の例として、ハンチンチン遺伝子に存在する CAG リピートの異常伸長を原因として起きるハンチントン病のようなものもある。このような異常タンパク質が原因となる病気は神経細胞死を誘導する。また、これらは年齢が若い時には異常なタンパク質が合成されても分解され蓄積しないが、年老いた組織では分解能力が弱くなり異常なタンパク質が神経細胞内に蓄積することで発症してしまう (Sherman et al., 2001)。このようなことから、中枢神経系や他の組織において老化するにしたがってタンパク質品質管理能力が減少していくのではないかと考えられている (Winklhofer et al., 2008)。なぜ中枢神経系でタンパク質凝集体や封入体が顕著に存在しているかまだ不明であるが、これらの病的な細胞では熱ショック応答が弱くなっている傾向がある。

熱ショック応答が年齢に依存して弱くなることは筋肉組織でも認められる。これらの組織では HSPs を誘導することで、筋収縮によるストレスに対して抵抗性になる (Kayani et al., 2008)。しかし年老いた動物や人の筋肉ではその誘導は著しく鈍くなる。筋肉組織の重量や力が衰えることは HSPs 発現の低下に関係しているかもしれない。実際マウスで Hsp70 を過剰発現させると筋肉の衰えが若干改善する (Kayani et al., 2008)。熱ショック応答はアルコールや重金属、酸化作用などの毒性の影響に対しても細胞を防護することが知られている (Lindquist and Craig, 1988)。この HSPs によるタンパク質恒常性を維持する能力は肝臓の機能においても重要である。実際、年をとった肝臓において熱ショック応答が減少することは一般的に確認され、そして四塩化炭素のような肝臓の毒素に対して感受性が高くなる (Gagliano et al., 2007)。

5. 脱アセチル化酵素と老化

ミスフォールドしたタンパク質をリフォールドしたり、分解したりするための細胞の能力が限界になったとき、別の経路が働く。つまり、細胞質でつくられる微小凝集体は微小管に沿って中心体に能動的に輸送され、アグリソーム (aggresome) として蓄積する (Rujano et al., 2006)。そのようなアグリソームはマクロオートファジー経路や不等細胞分裂の際に処理される。細胞分裂時にアグリソームは片方の娘細胞に受け継がれる。受け継いだ娘細胞は、おそらくもう片方の細胞の健康を維持するために犠牲となるのであろう (Rujano et al., 2006)。この経路はヒストン脱アセチル化酵素 6 (HDAC6) によって制御される。HDAC6 は哺乳類の細胞ではポリユビキチン化されたタンパク質と微小管、両方に結合することのできる酵素である (Boyault et al., 2007)。HDAC6 の標的タンパク質はヒストンだけではない。HDAC6 は Hsp90 と結合して、Hsp90 の脱アセチル化を行うことで、そのシャペロン機能を調節する

(Kovacs et al., 2005)。また HDAC6 はプロテアソーム活性を抑制することで、HSF1 を活性化して HSPs を誘導する。ポリユビキチンに結合している HDAC6 は HSF1-Hsp90 複合体から Hsp90 を分離するトリガーの役割を持っている。このように HDAC6 は、分子シャペロン複合体の形成やその機能の制御にも関与している (Boyault et al., 2007)。同じヒストン脱アセチル化酵素で、Sir2 の相同体でもある Sirt1 も HSF1 を活性化して寿命を延長する。細胞に熱ショックを与えると HSF1 が活性化し DNA に結合するが、通常は 4 時間ほどで DNA から解離する。しかし、Sirt1 を過剰発現した状態で熱ショックを与えると 8 時間経過してもまだ結合したままであり、また DNA への結合量も過剰発現していない状態に比べ 3 倍ほど高くなる。つまり Sirt1 は HSF1 の活性化状態を延長し、その結果 HSPs の誘導を強めるのである (Westerheide et al., 2009)。このように HDAC6 や Sirt1 の脱アセチル化活性は HSPs の持つタンパク質の品質管理能力を長寿経路に結び付けているのかもしれない。

6. 老化における熱ショック応答とタンパク質品質管理の減少

HSF1 活性の上昇はショウジョウバエや線虫において長寿とよく関連している。そして、線虫において、HSF1 の発現や機能を阻害すると、その寿命は減少する。一方で HSF1 を過剰発現すると寿命は延びる (Hsu et al., 2003)。HSF1 は熱ショックや酸化ストレスへの応答と同様にカロリー制限によって誘発される長寿に必要な不可欠であると思われる (Steinkraus et al., 2008)。哺乳類の Sirt1 は HSF1 を活性化するということが最近報告された。また線虫において飢餓が Sirt1 や HSF1 の活性を起動させる (Westerheide et al., 2009)。つまり、飢餓によってメタボリックセンサーと呼ばれる AMP キナーゼが活性化され、これが Sirt1 を活性化し、その結果 HSF1 が活性化されることが判明したのである (Canto et al., 2009)。また、カロリー制限によってインスリン/IGF-1 シグナル経路が減弱することも知られている (Longo et al., 2003)。哺乳類の組織における老化とは、線虫やショウジョウバエの研究で示す

ように、加齢によって細胞の抗酸化能力が低下し、また HSPs の発現が減少することである(Hsu et al., 2003). 線虫において老化による熱ショック応答の低下は sHsp の転写活性を減少させる(Hsu et al., 2003). 実際、高発現した sHsp はニューロンの機能や運動神経機能を保護し、その固体の長命に寄与している。そして、RNAi によって HSF1 の発現を抑制すると、線虫においてポリグルタミン凝集体の形成を早める(Hsu et al., 2003). Hsp70 と同様に sHsp にはショウジョウバエにおいて長命を促進する役割がある(Kurapati et al 2000). ショウジョウバエの sHsp ファミリーの Hsp22 遺伝子の不活性化は著しく寿命を減少させる。ショウジョウバエの運動ニューロンにおいて、Hsp22 を過剰発現すると平均寿命が約 30%上昇し、また自発性運動活性の上昇や、酸化ダメージへの抵抗性を高める。つまりショウジョウバエにおいて、HSPs は組織の細胞保護機能を高め、老化を遅らせる効果がある(Morrow et al., 2004). 長命に関与している HSPs は酸化的ストレスによる毒性に対する抵抗性を強化するとも考えられている(Arrigo, 2007). sHsp はヒトにおいても似たような役割をもち、最近の研究ではハンチントン病において Hsp27 は防護的な影響を持つことが報告された(Wyttenbach et al., 2002). Hsp22 や Hsp27 における突然変異は、パーキンソン病、アルツハイマー病、アレキサンダー病、多発性硬化症などといった神経障害の発症を促進する(Benndorf and Welsh, 2004). さらに、Hsp27 の突然変異はシャルコー・マリー・トゥース病(Charcot-Marie-Tooth disease)や遺伝性の抹消運動神経系障害を持つ患者で見られる(Evgrafov et al., 2004).

HSF ファミリーメンバーは全ての真核生物で見られる。哺乳類の細胞には少なくとも HSF1, HSF2, HSF4 といった 3 つのメンバーが存在している(Wu, 1995). HSF1 は無ストレス状況下で Hsp90 を含むシャペロン複合体によって不活性化されている。不活性の状態では HSF1 は単量体で、HSP 遺伝子のプロモーターの熱ショックエレメント(heat shock element: HSE)に結合できない。ストレスがかかると HSF1 は不活性の単量体から、DNA に結合活性のある三量体に形を変える(Wu, 1995). 熱ショックによる HSF1 の活性は多くの段階を経る。リン酸化、脱リン酸化、アセチル化、脱アセチル化と段階を経て、最終的に、

HSP 遺伝子が転写される。一般的にがん細胞では、HSPs が高発現しているが、これは、Heregulin- β 1(HRG β 1)という悪性因子が HSF1 を活性化することが原因と考えられている(Khaleque et al., 2005). HRG β 1 が細胞表面の c-erbB レセプターに結合すると、phosphoinositide-3-kinase (PI-3-k), serine/threonine protein kinase (Akt)が活性化され、その活性化された Aktが、HSF1 をリン酸化することで活性化させる(Khaleque et al., 2005). HSF1 はプロテインキナーゼの extracellular signal regulated kinase(ERK)や glycogen synthase kinase 3 (GSK3)によって抑制されているが (Wang et al., 2003), Akt は少なくとも GSK3 の抑制を解除できる(図1).

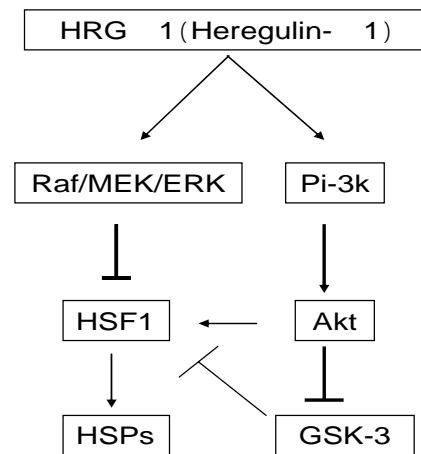


図 1 HSF1 活性化, 抑制経路

HRG β 1 はそれぞれの経路に関与する。一つは HSF1 を抑制する経路、もう一つは HSF1 を活性化する経路である(Khaleque et al., 2005)。

前述したように、HSF1 活性は脱アセチル化酵素である HDAC6 や Sirt1 によっても促進される。HSF1 活性化のためのもう一つの経路がリボゾームの機能にリンクしていることもわかってきた。翻訳伸張因子 translation elongation factor(eEF1A)に結合すると HSF1 は 3 量体を形成し、活性化する。しかし eEF1A による HSF1 の活性化には、熱ショック RNA-1 (HSR1) と名付けられた non-coding RNA も必要であることが明らかとなった(Shamovsky et al., 2006). eEF1A は筋肉や神経組織において酸化ストレスによる細胞死への抵抗性を高め、長寿に関連していると考えられている(Chang and Wang, 2007). HSR-1 と eEF1A の役割を解明することは、HSF1 によって調節される長寿に結び付くかもしれない。

老化が進行すると、多くの組織で HSPs の発現や HSF1 活性の割合は減少する (Kayani et al., 2008; Gagliano et al., 2007). 神経組織において老化と共に熱ショック応答が弱くなるのは、HSF1 発現の減少や HSF1 の 3 量体形成能力の減少によって起こる DNA 結合活性の減少のためである (Morimoto, 2008). または、老化によって蓄積した異常なタンパク質が HSF1 を活性化するのを妨げているのかもしれない (図 2) (Batulan et al., 2003). 先に述べたように、ERK1 は HSF1 のセリン残基をリン酸化して Hsp70 プロモーターへの結合を抑制する。また、GSK3 は HSF1 の別のセリン残基をリン酸化することで、同様に HSF1 を抑制する (Wang et al., 2003; Chu et al., 1996). HSF1 のセリン残基がリン酸化されると、シグナルタンパク質の一つである 14-3-3 が HSF1 と結合する。すると、HSF1 が核内へ移行できなくなり、HSPs の転写が抑制される (Wang et al., 2003). また、GSK3 の増加はアルツハイマー病に関係している tau 凝集体に関係していて、HSF1 の活性化を阻害するのかもしれない (Bhat et al., 2004). 14-3-3 ϵ のタンパク質レベルもまたプリオン病を示す脳の領域で高くなっている。14-3-3 ϵ タンパク質は細胞質アンカーであり、HSF1 に結合している。そして、脳脊髄液中の 14-3-3 ϵ タンパク質の発現はさまざまな神経変性疾患の特徴である。この様に、GSK3 や 14-3-3 ϵ の発現量や活性化は年齢によって減少する熱ショック応答に関連していることが示唆される。さらに HSF1 は CHIP (C terminus of Hsp70-interacting protein) でも調節される (Marques et al., 2006). パーキンソン病は Parkin 遺伝子の突然変異が原因となる神経変性病の一つである。Parkin は E3 ユビキチンリガーゼで、神経毒性を持つ Pael receptor (Pael-R) に結合しこれを分解する。Pael-R はレセプタータンパク質で、細胞で過剰発現されると、アンフォールドされ分解されなくなり蓄積する。その Pael-R は小胞体に蓄積し、それがストレスとなって細胞死を誘発してしまう。CHIP はやはりユビキチンリガーゼ E3 の一つであり、Hsp70 のコシャペロンでもある。CHIP は Parkin による Pael-R のユビキチン化を促進し、Hsp70 と共同して細胞死を防ぐことができる (Takahashi and Imai, 2003). さらに、TPR ドメインを通して CHIP が Hsp90 と Hsp70 と複合体を形成し、異常伸長しているポリグルタミンタンパク質のポリユビキチ

ン化を手助けして、分解を導く。HSP-CHIP 複合体の不活性化や HSPs による分解補助能力の減少もまた老化に伴ういくつかの変化の基礎をなすかもしれない。CHIP もまた老化にともなう異常伸長したポリグルタミンリピートの凝集体形成に関連している。そして、老化によるポリグルタミンリピートの凝集体は CHIP を不活性化し、その結果 HSF1 を抑制しているかもしれない (Jana et al., 2005).

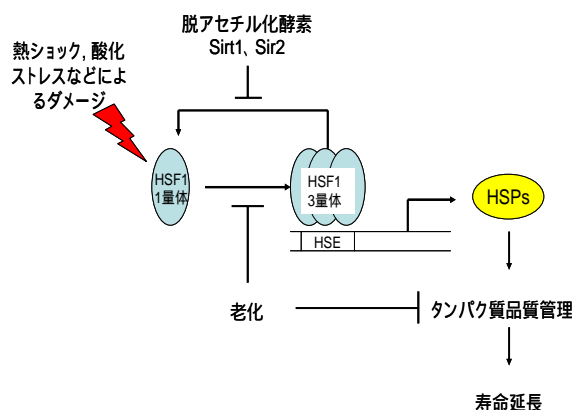


図 2 老化による HSPs の誘導阻害

細胞が熱ショック、酸化ストレスなどでダメージを受けると、HSF1 が活性化して 3 量体となる。活性化した HSF1 は HSE に結合して HSPs を誘導する。しかし老化によって HSF1 の 3 量体形成が弱くなる。脱アセチル化酵素である Sirt1 や Sir2 は HSF1 の 3 量体から 1 量体になる過程を阻害し HSF1 を常に活性化した状態にする。そうして HSPs 誘導の手助けをし、長寿へと導くと考えられている (Morimoto 2008; Westerheide et al 2009. を改変)..

7. 老化の回復のための薬剤としての HSP 誘導

分子シャペロン発現の減少は老化に関係しているので、化学的に HSPs を誘導することは年齢と共に衰えてくる組織の回復や寿命の延長に繋がるかもしれない。HSF1 の活性化や HSPs 誘導は熱ショック、重金属、プロテアソーム阻害、亜硫酸塩、エタノール、Hsp90 阻害などのタンパク質にダメージを与えるもので誘導される (Lindquist et al., 1988; Gagliano et al., 2007; Boyault et al., 2007; Kovacs et al., 2005). 現在抗癌剤として用いられる Hsp90 阻害剤は HSF1-Hsp90 複合体から HSF1 を解離することで、HSPs 誘導を導く (Li et al., 2009). しかしながら、Hsp70 誘導に加えて、現在の Hsp90 阻害剤はレセプター、キナー

ぜ、転写因子といったものを広範囲に減少させ、その結果起きる合併症を引き起こしてしまう(Mahalingam et al., 2009). このため、新しい薬剤が求められている。HSF1 が Sirt1 によって活性化されるという報告があった。これは HSF1 を活性化させる Sirt1 を誘導するレスベラトロールなどの化合物を用いることで寿命を延長する経路の一部を担うことができることを示唆している(Westphal et al., 2007; Westerheide et al., 2009). そのため、将来は HSPs 誘導剤の探索において、これらに分類される化合物を探索する必要があるように思われる。HSPs 誘導剤による HSF1 の活性化はまだ一部分しかわかっていない。そして、そのシグナリングや調節メカニズムの特徴を解明することは新規の薬剤探索の方向性を導くかもしれない。がんや老化における HSPs の役割が解明されてきている現在、HSF1/HSP システムを増強する薬剤を探す方向に今変わってきている。そしてその急速な進歩が期待されている。

8. おわりに

HSPs のシャペロン能力は昔からがん細胞で研究されてきた。その過程で発見されてきた事の多くが寿命を研究するときに見直され、応用されている。寿命に関しての分子メカニズムはまだ十分に解明されていないが、少なくとも分子シャペロンはその一端を担っているといえる。このことは分子シャペロンの新たな方向性を導くことに繋がるだろう。

引用文献

- Arrigo, A. P. 2007. The cellular 'networking' of mammalian Hsp27 and its functions in the control of protein folding, redox state and apoptosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 594: 14–26.
- Balch, W., Morimoto, R. I., Dillin, A. and Kelly, J. W. 2008. Adapting proteostasis for disease intervention. *Science* 319: 916-919.
- Batulan, Z., Shinder, G. A., Minotti, S., He, B. P., Doroudchi, M. M., Nalbantoglu, J., Strong, M. J. and Durham, H. D. 2003. High threshold for induction of the stress response in motor neurons is associated with failure to activate HSF1. *J. Neurosci.* 23: 5789-98.
- Benndorf, R. and Welsh, M. J. 2004. Shocking degeneration. *Nat. Gene.* 36: 547–548.
- Bhat, R. V., Budd, Haeberlein, S. L. and Avila, J. 2004. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *J. Neurochem.* 89: 1313–1317.
- Boyault, C., Zhang, Y., Fritah, S., Caron, C., Gilquin, B., Kwon, S. H., Garrido, C., Yao, T. P., Vourc'h, C., Matthias, P. and Khochbin, S. 2007. HDAC6 controls major cell response pathways to cytotoxic accumulation of protein aggregates. *Genes Dev.* 21: 2172–2181.
- Bukau, B., Deuring, E., Pfund, C. and Craig, E. A. 2000. Getting newly synthesized proteins into shape. *Cell* 101: 119-122.
- Canto, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J. N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J. C., Elliott, P. J., Puigserver, P. and Auwerx, J. 2009. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 458: 1056-1060.
- Chang, R. and Wang, E. 2007. Mouse translation elongation factor eEF1A-2 interacts with Prdx-I to protect cells against apoptotic death induced by oxidative stress. *J. Cell Biochem.* 100: 267–278.
- Chirico, W. J., Weters, M. G. and Blobel, G. 1988. 70K heat shock related proteins stimulate protein translocation into microsomes. *Nature* 332: 805-810
- Chu, B., Soncin, F., Price, B. D., Stevenson, M. A. and Calderwood, S. K. 1996. Sequential phosphorylation by mitogen-activated protein kinase and glycogen synthase kinase 3 represses transcriptional activation by heat shock factor-1. *J. Biol. Chem.* 271: 30847–30857.
- Deshaies, R. J., Koch, B. D., Washburne, M. W., Craig, E. A. and Schekman, R. 1988. A subfamily of stress proteins facilitates translocation of secretory and mitochondrial precursor polypeptides. *Nature* 332: 800-805.
- Evgrafov, O. V., Mersyanova, I., Irobi, J., Van, D. B. L., Dierick, I., Leung, C. L., Schagina, O., Verpoorten, N.,

- Van, I. K., Fedotov, V., Dadali, E., Auer-Grumbach, M., Windpassinger, C., Wagner, K., Mitrovic, Z., Hilton-Jones, D., Talbot, K., Martin, J. J., Vasserman, N., Tverskaya, S., Polyakov, A., Liem, R. K., Gettemans, J., Robberecht, W., De, J. P. and Timmerman, V. 2004. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat. Genet.* 36: 602–606.
- Fagnoli, J., Kunisada, T., Fornace, A. J., Jr Schneider, E. L. and Holbrook, N. J. 1990. Decreased expression of heat shock protein 70 mRNA and protein after heat treatment in cells of aged rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 846-850.
- Gagliano, N., Grizzi, F. and Annoni, G. 2007. Mechanisms of aging and liver functions. *Dig. Dis.* 25: 118–123.
- Goldberg, A. L. 2003. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature* 426: 895-899.
- Hands, S., Sinadinos, C. and Wytenbach, A. 2008. Polyglutamine gene function and dysfunction in the ageing brain. *Biochim. Biophys. Acta.* 1779: 507–521.
- Heydari, A. R., Wu, B., Takahashi, R., Strong, R. and Richardson, A. 1993. Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription. *Mol. Cell Biol.* 13: 2909-2918.
- Hsu, A. L., Murphy, C. T. and Kenyon, C. 2003. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* 300: 1142–1145.
- Imai, S., Armstrong, C. M., Kaeberlein, M. and Guarente, L. 2000. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 403: 795-800.
- Jana, N. R., Dikshit, P., Goswami, A., Kotliarova, S., Murata, S., Tanaka, K. and Nukina, N. 2005. Co-chaperone CHIP associates with expanded polyglutamine protein and promotes their degradation by proteasomes. *J. Biol. Chem.* 280: 11635–11640.
- Kayani, A. C., Morton, J. P. and McArdle, A. 2008. The exercise-induced stress response in skeletal muscle: failure during aging. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33: 1033–1041.
- Khaleque, M. A., Bharti, A., Sawyer, D., Gong, J., Benjamin, I. J., Stevenson, M. A. and Calderwood, S. K. 2005. Induction of heat shock proteins by heregulin β 1 leads to protection from apoptosis and anchorage-independent growth. *Oncogene* 24: 6564–6573.
- Kovacs, J. J., Murphy, P. J., Gaillard, S., Zhao, X., Wu, J. T., Nicchitta, C. V., Yoshida, M., Toft, D. O., Pratt, W. B. and Yao, T. P. 2005. HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor. *Mol. Cell* 18: 601–607.
- Kurapati, R., Passananti, H. B., Rose, M. R. and Tower, J. 2000. Increased hsp22 RNA levels in Drosophila lines genetically selected for increased longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 55: B552–559.
- Li, Y., Zhanga, T. and Suna, D. 2009. New developments in Hsp90 inhibitors as anti-cancer therapeutics: mechanisms, clinical perspective and more potential. *Drug Resist. Updat.* 12: 17-27.
- Lindquist, S. and Craig, E. A. 1988. The heat shock proteins. *Annu. Rev. Genet.* 22: 631–637.
- Longo, V. D., and Finch, C. E., 2003. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science* 299: 1342-1346.
- Mahalingam, D., Swords, R., Carew, J. S., Nawrocki, S. T., Bhalla, K. and Giles, F. J. 2009. Targeting HSP90 for cancers therapy. *British J. Cancer.* 100: 1523 – 1529.
- Marques, C., Guo, W., Pereira, P., Taylor, A., Patterson, C., Evans, P. C. and Shang, F. 2006. The triage of damaged proteins: degradation by the ubiquitin-proteasome B37 B13 pathway or repair by molecular chaperones. *FASEB J.* 20: 741– 743.
- Morimoto, R. I. 2008. Proteotoxic stress and inducible chaperone networks in neurodegenerative disease and aging. *Genes Dev.* 22: 1427-38.
- Morrow, G., Samson, M., Michaud, S. and Tanguay, R. M. 2004. Overexpression of the small mitochondrial

- Hsp22 extends *Drosophila* life span and increases resistance to oxidative stress. *FASEB J.* 18: 598–599.
- Schlesinger, M. J. 1990. Heat shock proteins. *J. Biol. Chem.* 265: 12111–12114.
- Ritossa, F. 1962. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia.* 18: 571–573
- Rujano, M. A., Bosveld, F., Salomons, F. A., Dijk, F., van Waarde, M. A., van der Want, J. J. L., de Vos, R. A., Brunt, E. R., Sibon, O. C. and Kampinga, H. H. 2006. Polarised asymmetric inheritance of accumulated protein damage in higher eukaryotes. *PLoS Biol.* 4: e417.
- Shamovsky, I., Ivannikov, M., Kandel, E. S., Gershon, D. and Nudler, E. 2006. RNA-mediated response to heat shock in mammalian cells. *Nature* 440: 556–560.
- Sherman, M. Y. and Goldberg, A. L. 2001. Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative diseases. *Neuron* 29: 15–32.
- Steinkraus, K. A., Smith, E. D., Davis, C., Carr, D., Pendergrass, W. R., Sutphin, G. L., Kennedy, B. K. and Kaerberlein, M. 2008. Dietary restriction suppresses proteotoxicity and enhances longevity by an hsf-1-dependent mechanism in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 7: 394–404.
- Takahashi, R. and Imai, Y. 2003. Pael receptor, endoplasmic reticulum stress, and Parkinson's disease. *J. Neurol.* 250(suppl 3): III25–III29.
- Tissires, A., Mitchell, H. K. and Tracy, U. M. 1974. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J. Mol. Biol.* 84: 389–98.
- Ueki, K. 2009. The mechanisms whereby insulin/IGF-1 signaling regulates aging and longevity. *Nippon Rinsho.* 67: 1315–1320
- Wang, X., Grammatikakis, N., Siganou, A. and Calderwood, S. K. 2003. Regulation of molecular chaperone gene transcription involves the serine phosphorylation, 14-3-3ε epsilon binding, and cytoplasmic sequestration of heat shock factor 1. *Mol. Cell Biol.* 23: 6013–6026.
- Westerheide, S. D., Anckar, J., Stevens, S. M. Jr., Sistonen, L. and Morimoto, R. I. 2009. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science* 323: 1063–1066.
- Westphal, C. H., Dipp, M. A. and Guarente, L. 2007. A therapeutic role for sirtuins in diseases of aging? *Trends Biochem. Sci.* 32: 555–560.
- Winklhofer, K. F., Tatzelt, J. and Haass, C. 2008. The two faces of protein misfolding: gain- and loss of-function in neurodegenerative diseases. *EMBO J.* 27: 336–349.
- Wu, C. 1995. Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11: 441–469.
- Wytenbach, A., Sauvageot, O., Carmichael, J., Diaz-Latoud, C., Arrigo, A. P. and Rubinsztein, D. C. 2002. Heat shock protein 27 prevents cellular polyglutamine toxicity and suppresses the increase of reactive oxygen species caused by huntingtin. *Hum. Mol. Genet.* 11: 1137–1151.
- Title** : Involvement of protein quality control mechanism of molecular chaperones in aging and life span.
- Author(s)** : Minoru Soga, Daisuke Kawashima, Rika Takeuchi, Kenzo Ohtsuka.
- Address(es)** : Department of Environmental Biology, Chubu University College of Bioscience and Biotechnology.
- Keywords** : molecular chaperones, protein quality control, HSF1, protein homeostasis, Sirt1, neurodegenerative disease, chaperone inducer.