

文部科学記者会・科学記者会
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ
同時発表

2026 年 10 月 13 日
横浜市立大学

熱ストレス応答時における 核内ストレス体の形成メカニズムの解明

MED26 が熱ストレス応答時に Pol II の転写及び核内ストレス体の形成を促進

横浜市立大学大学院医学研究科 分子生物学教室の李柯昕さん（博士課程 1 年）、古郡華月さん（博士課程 3 年）、鈴木秀文講師、高橋秀尚主任教授、ならびに同研究科 神経内科学教室の阿部竜太さん（博士課程 2 年）の研究グループは、熱ストレスを受けた細胞において、転写因子 HSF1^{*1} が MED15 を介して MED26 を含むメディエーター複合体^{*2} を核内ストレス体（nSB）^{*3} へ誘導することを明らかにしました。さらに、MED26 がメディエーター複合体と RNA ポリメラーゼ II（以下、Pol II）の複合体形成を促し、核内ストレス体の形成を促進することを示しました（図 1）。

本研究成果は、米科学誌「iScience」に掲載されました（日本時間 2026 年 9 月 23 日）。

研究成果のポイント

- 熱ストレス時、MED26 型メディエーターが核内ストレス体へ移動することを解明。
- MED26 型メディエーターのリクルートには、複合体内の因子 MED15 が必要であることを解明。
- MED26 がメディエーターと Pol II の複合体形成を促し、核内ストレス体の形成を支えることを解明。

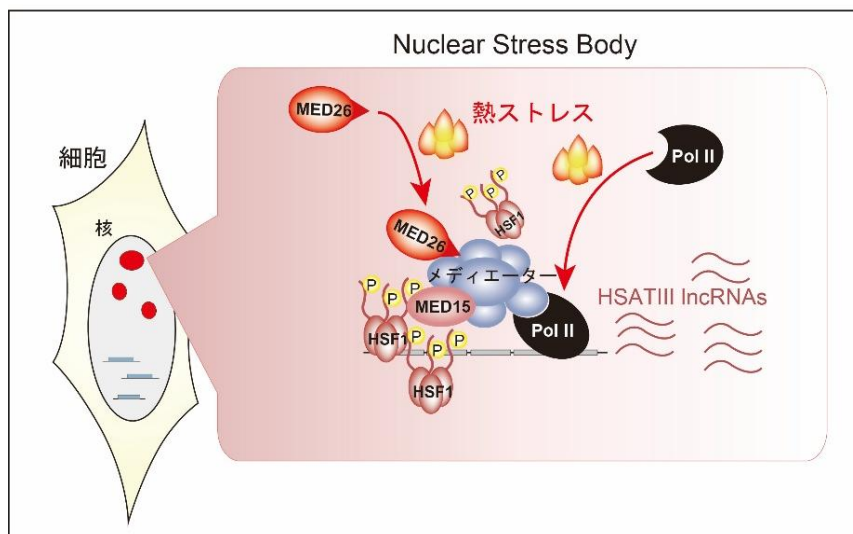


図 1 MED26 は熱ストレス時に nSB に存在するメディエーター複合体へと Pol II をリクルートする役割を果たす

熱ストレス応答時には、転写因子 HSF1 が、サブユニット MED15 を介してメディエーター複合体を核内ストレス体へ誘導する。また、HSF1 のリン酸化が、この集積を促進する可能性が示された。さらに、MED26 はメディエーター複合体と Pol II の複合体形成を促すことで、熱ストレス応答遺伝子の転写と核内ストレス体の形成を促進することを示した。

研究背景

細胞は外部環境から高温や低酸素、酸化などのさまざまなストレスにさらされると、細胞内の状態を保つため、遺伝子発現を変化させることで対応します。熱ストレスの場合には、細胞質に存在する転写因子 HSF1 が活性化し、核へと移行して熱ストレス応答性遺伝子^{*4}の転写を活性化させます。このような遺伝子から作られるタンパク質は、細胞が熱ストレスに適応する上で重要な役割を担っています。

熱ストレス時には、HSF1 によって熱ストレス応答に関わる遺伝子の転写活性化と並行して、HSATIII と呼ばれる lncRNA (long-non-coding RNA) ^{*5}の転写も活性化されます。この HSATIII RNA と HSF1 を足場として、タンパク質などの分子が細胞核内の特定の場所に集まり、「核内ストレス体 (nSB: nuclear stress body)」と呼ばれる非膜構造体が形成されます。これまでの研究により、核内ストレス体は、熱ストレス時やその後の回復過程において、遺伝子の働きや RNA のスプライシング^{*6}などの制御に関わることが示されていました。しかし、熱ストレスを受けた際に、具体的にどのような仕組みで HSATIII の転写が促進され、核内ストレス体が形成されるのかは、十分に分かっていませんでした。

熱ストレス応答遺伝子と HSATIII RNA は、いずれも Pol II によって転写されます。Pol II による転写を調節する重要な因子の一つが、メディエーター複合体と呼ばれる巨大な転写制御複合体です。メディエーター複合体はさまざまな転写制御因子と相互作用し、Pol II による遺伝子の転写を調節します。

これまでに高橋教授らの研究グループは、メディエーター複合体を構成する因子の一つである MED26 が、転写伸長複合体^{*7}と相互作用し、これを遺伝子領域へリクルートすることで転写の伸長を促進することを明らかにしてきました。一方で、ヒト細胞で熱ストレス応答時に HSF1 とメディエーター複合体がどのように相互作用するのか、核内ストレス体の形成にメディエーター複合体がどのように関わるのかについては解明されていませんでした。

研究内容

本研究では、熱ストレス応答時における HSF1 とメディエーター複合体の相互作用に着目し、MED26 を含むメディエーター複合体による遺伝子の転写制御と核内ストレス体形成のメカニズムを解析しました。

まず、熱ストレスを与えた細胞を観察したところ、通常時にはカハール体^{*8}に位置していた MED26 が、熱ストレス時には核内の大きな点状の構造体へ移動することを確認しました。さらに、この構造体が HSF1 と HSATIII RNA を含む核内ストレス体 (nSB) であること

がわかりました (図2)。

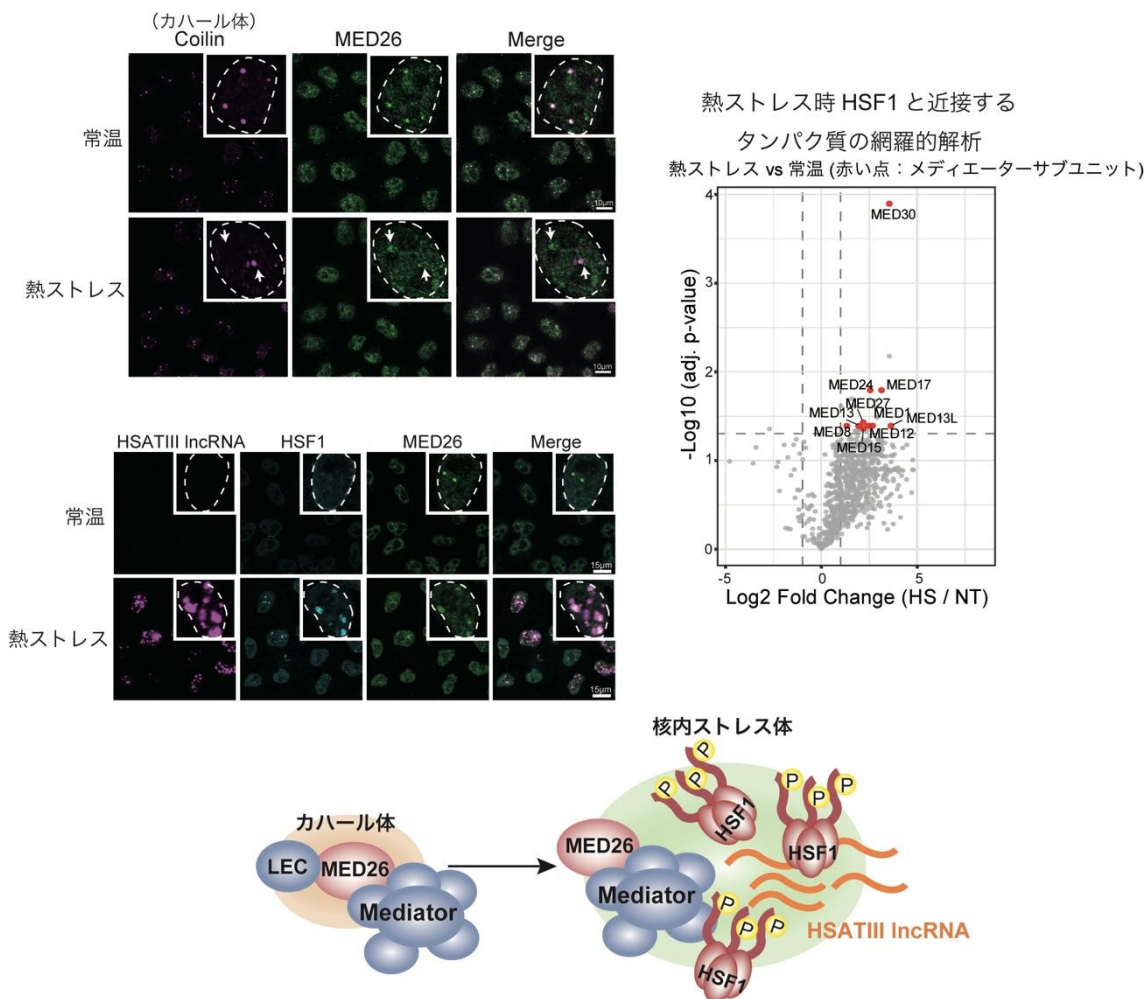


図2. 熱ストレス応答時に、MED26を含むメディエーター複合体が核内で再配置する

免疫染色法および RNA-FISH 法を用いて解析した結果、熱ストレス応答時に、サブユニット MED26 はカハール体から解離し、HSF1 と HSATIII lncRNA と核内ストレス体 (nSB) で共局在することが示唆されました。また、HSF1 近傍のタンパク質を網羅的に解析した結果、熱ストレス時には MED26 を含むメディエーター複合体のサブユニットが多く検出されました。

次に、核内ストレス体への集積に関わる因子を詳細に調べたところ、HSF1 が MED15 という因子を介して、MED26 を含むメディエーター複合体をリクルートすることが分かりました。細胞内で MED15 を急速分解すると、MED26 の集積および HSATIII RNA の転写が低下しました。また、HSF1 のリン酸化が、核内ストレス体へのメディエーター複合体の集積と HSATIII RNA の転写に不可欠であることも明らかになりました (図3)。

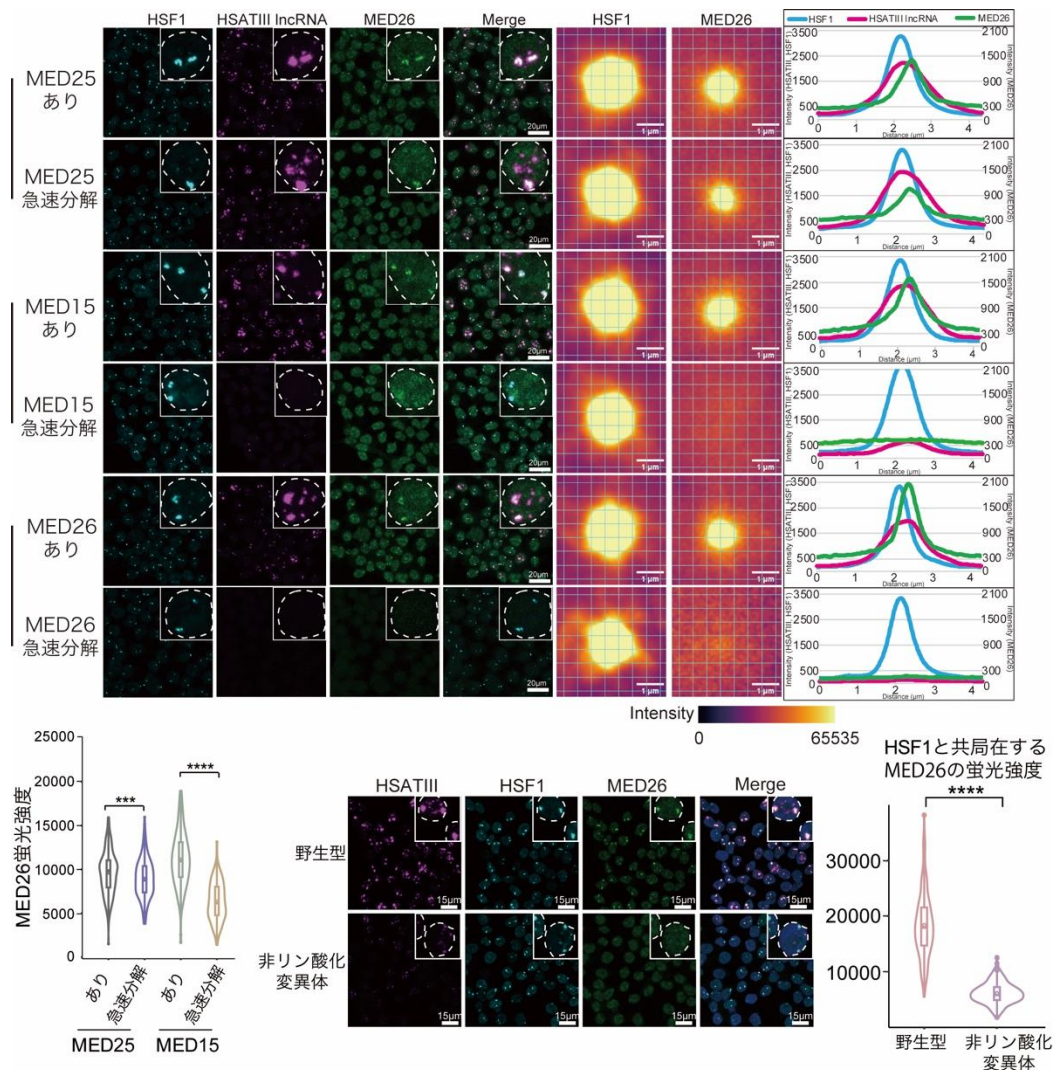


図 3. 核内ストレス体へのメディエーターリクルートには、MED15 が必要である

HSF1 と相互作用するサブユニットを調べるために、メディエーター複合体のサブユニットである MED15、MED25、MED26 をそれぞれ急速分解できる実験細胞を作成しました。これらの細胞を用いて RNA-FISH 解析などを行った結果、特に MED15 を急速分解した時に、MED26 と HSF1 との共局在が減弱し、HSATIII RNA の転写量も減少しました。また、MED26 を急速分解した時に、HSATIII RNA の転写も減少しました。さらに、HSF1 の非リン酸化変異体を安定発現する細胞株を作成し実験を行った結果、核内ストレス体への MED26 のリクルートには HSF1 のリン酸化が必要であることが明らかになりました。

さらに、MED26 を急速分解すると、熱ストレス応答性遺伝子の領域ではメディエーター複合体と Pol II の双方の集積が低下しました。一方で、HSATIII 遺伝子領域（核内ストレス体）では、メディエーター複合体が留まるにもかかわらず Pol II の集積が低下し、HSATIII RNA の転写も減少しました。これらの結果から、MED26 はメディエーター複合体と Pol II の複合体形成を助けることで、核内ストレス体における HSATIII RNA の転写を促進し、その形成を支えることが示されました（図 4、図 5）。

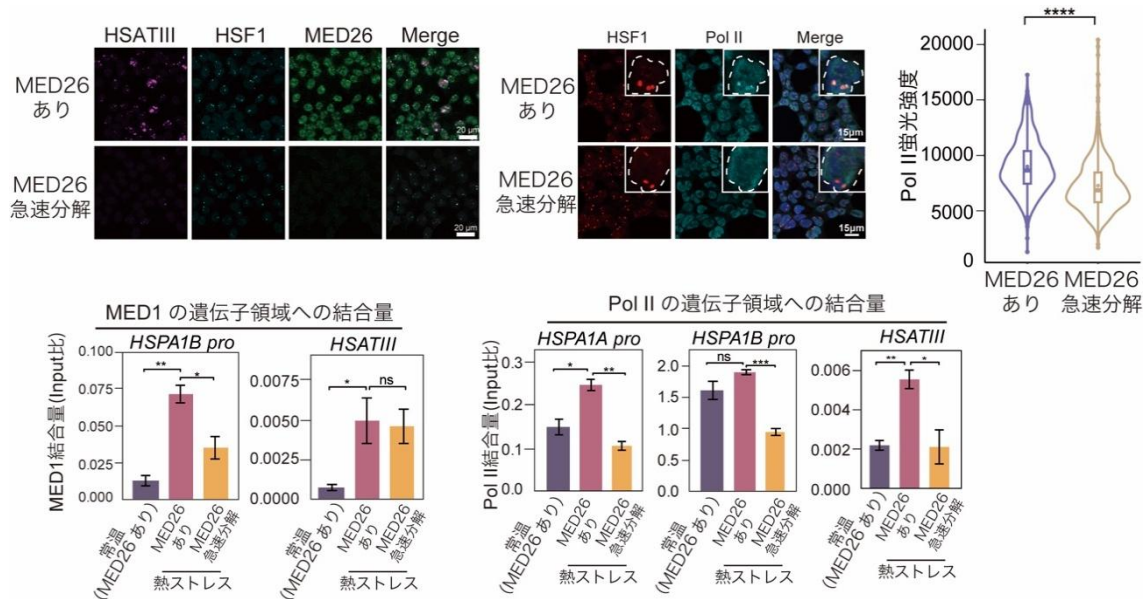


図4. MED26 は核内ストレス体における Pol II の集積を促進する

熱ストレス時に MED26 を急速分解すると、核内ストレス体にある HSATIII RNA と Pol II が減少しました。図は、メディエーターサブユニットである MED1 と Pol II が熱ストレス応答性遺伝子 (HSP 遺伝子) や HSATIII 領域にそれぞれどの程度集まるかを示しています。MED26 を急速分解しても、HSATIII 領域には MED1 が残る一方 Pol II の結合が減少しました。

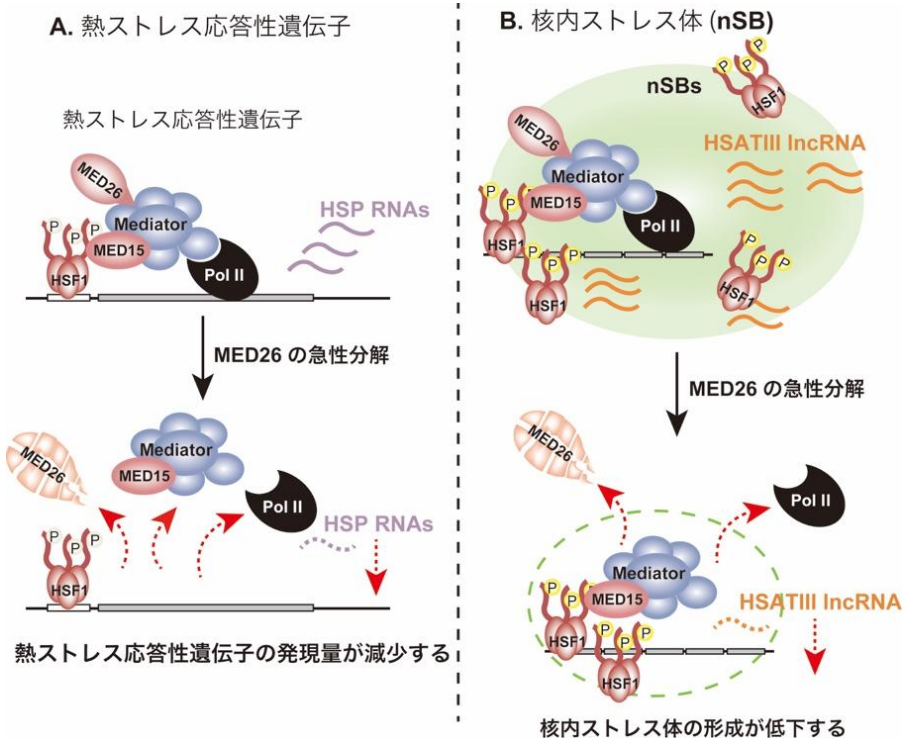


図5. 本研究のモデル図

熱ストレス時、HSF1 は MED15 を介して MED26 を含むメディエーター複合体を熱ストレス応答性遺伝子および HSATIII 遺伝子領域へリクルートします。MED15 を減らすと、この複合体の集積と HSATIII

RNA の産生が低下します。また、HSF1 のリン酸化は、特に核内ストレス体へのメディエーター複合体の集積を促します。

(A) 熱ストレス応答性遺伝子：MED26 を急速に分解すると、熱ストレス応答性遺伝子ではメディエーター複合体と Pol II の集積がともに低下し、HSP RNA の産生が減少します。

(B) 核内ストレス体(nSB)：MED26 を急速分解した場合でもメディエーター複合体が残るものの、Pol II の集積と HSATIII RNA の産生が低下し、核内ストレス体の形成も弱まります。

これらの結果から、MED26 は特に核内ストレス体において、メディエーター複合体と Pol II の複合体形成を助けると考えられます。

今後の展開

今後は、熱ストレス時にリン酸化された HSF1 と MED15 との相互作用が「メディエーター複合体の核内ストレス体への集積を調節する仕組み」や「MED26 がメディエーター複合体と Pol II の結合を促進する仕組み」、さらには「核内ストレス体が熱ストレス時やその後の回復過程において遺伝子発現を調節する仕組み」などを明らかにすることで、細胞がストレスに適応する機構の解明につながることを期待されます。また、がん細胞では熱ストレス応答が常に亢進状態であることが知られています。本研究で提示した熱ストレス応答機構を明らかにすることは、がんの発症機構を解明する上でも極めて重要であり、今後の研究が期待されます。

研究費

本研究は、AMED-PRIME（革新的先端研究開発支援事業「ストレス応答性液滴の構成因子同定法による新たな細胞ストレス応答機構の解明」：高橋秀尚）、JSPS 科研費（16H06279 および 221S0002〔PAGS〕）、科研費（24K01958 および 25K22456：高橋秀尚）、ならびに研究助成（武田科学振興財団、光科学技術研究振興財団：高橋秀尚）の支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル：MED26 facilitates Mediator-Pol II complex assembly and promotes nuclear stress body formation during heat stress

著者：Kexin Li, Kazuki Furugori, Hidefumi Suzuki, Ryota Abe, Shun Sawatsubashi, Nanami Yasui, Yoko Ike, Keiko Horiuchi, and Hidehisa Takahashi

掲載雑誌：iScience

DOI：10.1016/j.isci.2026.117557



用語説明

- * 1 HSF1 (Heat Shock Factor 1)：熱ストレスに応じて活性化する転写因子。核内で遺伝子の働きを調節し、熱ストレス応答を引き起こす。
- * 2 メディエーター複合体：31 種類のサブユニットからなる巨大な転写制御複合体。さまざまな調節因子と相互作用することで、遺伝子発現の制御に重要な役割を果たす。
- * 3 核内ストレス体 (nSB)：熱ストレス時に細胞核内に形成される、膜で囲まれていない構造体。HSATIII RNA や HSF1 などを足場として、さまざまな分子が集まる。
- * 4 熱ストレス応答性遺伝子：熱ストレスを受けた時に転写量が高まり、細胞が熱ストレスに対応するために必要なタンパク質を作る遺伝子。
- * 5 HSATIII lncRNA：熱ストレス時に作られる非コード RNA。HSF1 などとともに核内ストレス体を集まり、その形成に関わる。
- * 6 スプライシング：遺伝子から転写された未成熟な RNA から、不要な部分を取り除き、必要な部分をつなぎ合わせることで、成熟した mRNA (メッセンジャーRNA) を合成する過程のことを指す。
- * 7 転写伸長複合体：RNA ポリメラーゼ II (Pol II) が DNA 上を移動しながら RNA を合成する「伸長」の段階を、円滑かつ効率的に進めるために働く分子 (タンパク質) の集合体。
- * 8 カハール体：細胞核内に存在する、膜を持たない球状の構造体 (非膜構造体) の一つ。小分子核 RNA (snRNA) の成熟や、スプライシングに関わる因子の構築・集積の場として機能する。