

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-226	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Heat shock factor 2 is a stress-responsive mediator of neuronal migration defects in models of fetal alcohol syndrome. 熱ショック因子 2 は胎児性アルコール症候群モデル動物での神経移動障害におけるストレス応答性媒介因子である			
執筆者			
El Fatimy R, Miozzo F, Le Mouël A, Abane R, Schwendimann L, Sabéran-Djoneidi D, de Thonel A, Massaoudi I, Paslaru L, Hashimoto-Torii K, Christians E, Rakic P, Gressens P, Mezger V.			
掲載誌			
EMBO Mol Med. 2014; 6(8):1043-61. doi: 10.15252/emmm.201303311.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコール症候群、熱ショック因子、微小管関連タンパク質、神経細胞移動、転写			25027850
要旨			
<p>目的:胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) は、しばしば、非遺伝子的な先天異常や精神遅滞の原因となる。しかし、妊娠期間中の母親のアルコール摂取によって生じる脳の発達障害の分子基盤は不明である。熱ショック因子 (HSF) は、環境由来のタンパク質毒性ストレスに対する細胞応答での感受因子と調節因子である。哺乳動物での熱ショック応答 (HSR) は、潜在性転写因子である HSF1 の一過性の活性化によって特徴付けられ、HSF1 は熱ショック遺伝子 (<i>Hsp</i>) の調節領域に保存されている熱ショックエレメントに結合し、その転写を生じる。HSF2 は脳で HSF1 と共発現していて、HSF1 との生理的、機能的相互作用を通じて、HSR を微調整し、HSF1 依存性の <i>Hsp</i> 遺伝子発現を正や負に制御している。急性アルコール曝露や胎生期アルコール曝露で、動物の出生後の神経細胞やヒト胎児皮質で HSR が誘導されることが示されていることから、本研究は、慢性アルコール曝露の発達中の神経組織における HSF 活性への影響:胎仔のアルコール曝露の特徴である大脳皮質の神経細胞移動障害における熱ショック因子 2 (HSF2) の中心的な役割について検証した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスと <i>Hsf2</i>-欠損マウスを使用した。C57BL/6J マウスへの慢性エタノールストレスは、妊娠雌性マウス(2-4 ヶ月齢)の胎生 7.5-18.5 日で種々の濃度のエタノールを投与して行った。タンパク質発現は免疫組織学的に解析し、mRNA 発現は定量 RT-PCR 法で測定した。転写活性は電気泳動移動度シフト解析、Chip アッセイで測定した。</p> <p>結果:胎仔のアルコール曝露で、HSF2 は HSF1 を活性化することで必須な役割を果たしていることが示され、これには特徴的な転写後修飾が伴っていた。HSF2 は非定型的なアルコール特異的 HSF1-HSF2 ヘテロ複合体を形成を導いた。このことは、通常の状態では神経細胞の移動を調節している <i>p35</i> や <i>Dclk1</i>, <i>Dcx</i> のような微小管関連タンパク質遺伝子の熱ショックエレメント (HSFs) への HSF2 の <i>in vivo</i> での結合を混乱させ、それらの発現を変化させた。また、HSF2 の欠損 (<i>Hsf2</i>-欠損マウス) で、神経細胞移動障害と遺伝子発現での変化は抑制された。</p> <p>結論:これらの結果は、HSF2 は胎仔脳でのアルコールストレスの感受因子であり、FASD に関連する神経移動障害の媒介因子として働いていることを示している。胎児での慢性アルコール曝露による分子および遺伝子変化は HSF1 と HSF2 の活性を通じて FASD の脳構造の異常を生じる。</p>			