

研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 5 4	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Alcohol regulates gene expression in neurons via activation of heat shock factor 1. アルコールは熱ショック因子-1 (HSF-1) の活性化によって神経細胞の遺伝子発現を調節している</p>	
執筆者	
Pignataro L, Miller AN, Ma L, Midha S, Protiva P, Herrera DG, Harrison NL.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 27(47): 12957-12966 (2007)	
キーワード	
アルコール、胎児性アルコール症候群、熱ショック、HSF-1、Gabra-4、遺伝子発現、皮質神経細胞	
要 旨	
<p>アルコール飲酒は長期の生理的な変化をもたらす遺伝子発現の広範な変化を生じる。多くのアルコール応答遺伝子 (ARGs) が同定されているが、アルコールがそれらの転写を変える機序は十分に理解されていない。この機序について検討するため、本研究ではアルコール (10-60 mM) で急速に著しく活性化される神経細胞特異的遺伝子である Gabra4 について in vitro および in vivo で検討した。この論文で、アルコールはマウス大脳皮質神経細胞の熱ショック系を活性化し、Gabra4 や他の ARGs の発現を亢進することを示す。アルコールや高温度による Gabra4 の活性化はアルコール応答因子 (ARE) への熱ショック因子 1 (HSF1) の結合に依存している。アルコールや熱刺激は培養神経細胞とマウス大脳皮質の細胞質から核への HSF1 の移行を促進し、HSF1 依存性の遺伝子である Hsp70 や Hsp90 を誘導する。干渉 RNAi による HSF1 レベルの低下はアルコールと熱刺激による Gabra4 と Hsp70 の促進を抑制した。マイクロアレイ解析の結果は、多くの ARGs は ARE 様配列を含み、これらのうちのいくつかは熱刺激で活性化されることを示している。</p> <p>本研究の結果から、アルコールは熱ショック情報伝達を仲介する系統的に保存された経路を活性化し、ARE に類似した配列因子がアルコール摂取で引き起こされる遺伝子発現の変化のいくつかを仲介していることが示唆される。これらの変化がアルコールで生じるさまざまな病態生理的な応答で重要である。このことから、胎児性アルコール症候群で見られる脳発達の異常は熱ショック経路の不適当な活性化によって生じる可能性や、中等度のアルコールによる熱ショック経路の活性化が神経細胞の生存を亢進する可能性などが考えられる。</p>	