

平成 21 年 3 月 10 日現在

研究種目：若手研究 B
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19770154
 研究課題名（和文） 熱ショック転写因子による *HSP* 遺伝子転写制御機序と動脈硬化発症に関する研究
 研究課題名（英文） The role of HSP in arteriosclerosis and the regulation of HSP by HSF1.
 研究代表者
 橋川 直也 (HASHIKAWA NAOYA)
 岡山理科大学・理学部・助教
 研究者番号：60434982

研究成果の概要：

熱ショック応答では高温などのストレスにより、熱ショック転写因子（HSF）が *HSP* 遺伝子の転写を誘導する。HSF は三量体を形成し、標的遺伝子の HSE に結合する。今回の研究により、HSE タイプ 1 を持つ *HSP* では HSF の三量体形成能を必要とし、タイプ 2 を持つ *HSP* では必要でないことが明らかとなった。

また、動脈硬化症の進行に伴い、動脈起始部の *HSP25* 発現が変化した。血漿中も同様の変化を見せたことから、*HSP25* は粥状動脈硬化症の進行を推定することができる特異的のマーカになりうる可能性が考えられた。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 2,100,000 | 0 | 2,100,000 |
| 2008 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 390,000 | 3,790,000 |

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：HSF、HSP、転写、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

(1) 転写調節因子の 1 つとして熱ショック転写因子（HSF）がある。すべての細胞は外界からストレスを受けると、その恒常性を維持するために熱ショック応答を行う。HSF は、この応答で中心的に働く熱ショックタンパク質群（HSP）の発現を制御している。HSP にはたくさんの種類が存在するが、必要なときに必要な HSP を合成する為のシステムの詳細は明らかになっていない。*HSP* 遺伝子の

プロモーター領域には HSF が結合する HSE 配列が存在し、それがそれぞれの *HSP* 遺伝子転写調節の鍵となると考えられる。

(2) 近年、ラットを用いた研究によりアテローム硬化症病変で HSF1 および HSP が過剰に発現していることが明らかにされた。しかし動脈硬化症と HSP の関係については全く明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) HSE 配列特異性による転写調節がどのように転写装置に伝達されるかということをも明らかにする。

(2) 動脈硬化症における HSP の役割について検討する。

3. 研究の方法

(1) Hsf1 三量体形成領域のアミノ酸変異および欠失変異株を作製し、それぞれの HSP の転写量を測定する。

(2) 動脈硬化症自然発症マウス (ApoE KO マウス) を用い、動脈硬化症の進行と HSP の発現の関係を免疫学および生化学的に解析する。

4. 研究成果

(1) 生物に普遍的な熱ショック応答では、高温などのストレスにより、熱ショック転写因子 (HSF) が熱ショックタンパク (HSP) 遺伝子の転写を誘導する。HSF は三量体を形成し、標的遺伝子の HSE (Heat Shock Element) に結合する。酵母 Hsf1 の転写活性化能力は、熱ショックにより引き起こされるリン酸化、および、これに伴う何らかの構造変化により制御されていると考えられている。

三量体形成領域に変異を持つ Hsf1 タンパクは、酵母菌内においてタイプ 1 の HSE にはほとんど結合できないが、タイプ 2 の HSE には結合能力を示した。これにより、変異酵母株は致死にはならないが、熱ショック応答においていくつかの標的遺伝子の転写を誘導できず高温感受性になることが示された。さらなる解析より、オリゴマー形成は Hsf1 のリン酸化にも必須であることが明らかになった。

(2) 粥状動脈硬化症は酸化 LDL、高コレステロール血症、ずり応力などの血行力学的作用、化学的損傷、感染症などから生じる血管内皮細胞障害と炎症によって特徴付けられる多因子疾患である。それらはストレス応答を活性化させ、HSP を誘導すると考えられている。

動脈硬化症の進行と HSP の関係を明らかにする為に、動脈硬化自然発症モデルマウスである ApoE KO マウスの大動脈起始部を用い、HSP の局在、タンパク質発現量、および血漿中 HSP のタンパク量を解析した。

HSP25、HSP70 の発現は大動脈組織では血管平滑筋細胞及びマクロファージの発現量に依存していた。また大動脈起始部での HSP25 および HSP70 タンパク量は、動脈硬

化症の進行により変化した。HSP25 の組織化学的所見および生化学的所見が同様の傾向をとったことから、血漿における HSP25 の濃度が粥状動脈硬化症の進行の特異的マーカーとなりうる可能性が示唆された。それに対し HSP70 においては、組織化学的所見と生化学的所見が一致せず、血漿中の HSP70 は他の臓器からの HSP70 であり、血管組織からの HSP70 でないことが考えられた。血漿中の HSP70 は粥状動脈硬化症の特異的マーカーとはならないものの、血漿中の HSP25 および HSP70 のタンパク量を比較することで、粥状動脈硬化症などの血管障害と他の疾患を見分ける指標になると示唆された。血管特異的に発現している HSP25 を中心に HSP の動脈硬化発症における役割を明らかにすることで、動脈硬化症の予防および治療につながると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Hashikawa N, Yamamoto N, Sakurai H. Different mechanisms are involved in the transcriptional activation by yeast heat shock transcription factor through two different types of heat shock elements. J Biol Chem. 査読有り
2007 年 282 巻 10333-10340

② Yamamoto A, Ueda J, Yamamoto N, Hashikawa N, Sakurai H. Role of heat shock transcription factor in *Saccharomyces cerevisiae* oxidative stress response. Eukaryot Cell. 査読有り
2007 年 6 巻 1373-1379.

[学会発表] (計 2 件)

① 橋川 直也、桜井 博
酵母熱ショック転写因子 (Hsf1) による遺伝子特異的なメディエーターのリクルートメント
日本分子生物学会年会
2008 年 12 月 9 日 神戸ポートアイランド

② Taniguchi S, Hashikawa N, Murakami H, Doi, S, Kihara Y, Yamaguchi H, Imamura K, Yutani C. Molecular histopathological study of HSP25 and HSP72 on atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice. 国際病理学会 (IAP)
2008 年 10 月 14 日 ギリシャ・アテネ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋川 直也 (HASHIKAWA NAOYA)

岡山理科大学・理学部・助教

研究者番号：60434982

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：