

28PA-am083

メチル水銀による転写因子 SRF を介したケモカイン CCL4 発現誘導機構
○高橋 勉¹, 金 ミンソク¹, 黄 基旭¹, 永沼 章¹ (¹東北大院薬)

これまでに我々は、メチル水銀によって脳特異的に発現誘導される蛋白質としてケモカインの一種である CCL4 を同定している。また、マウス神経前駆細胞 (C17.2 細胞) を用いた検討により、転写因子 SRF のノックダウンがメチル水銀による CCL4 発現誘導を低下させることも見出している。本研究では、C17.2 細胞を用いてメチル水銀による CCL4 誘導機構における SRF の役割について検討した。

CCL4 のプロモーター上に存在する SRF の認識配列を含む DNA 断片を用いてゲルシフトアッセイを行ったところ、メチル水銀によってこの DNA 断片への SRF の結合量が増加することが確認された。メチル水銀によって SRF の核内レベルが増加したことから、メチル水銀は SRF の核内濃度を上昇させることによって SRF の CCL4 プロモーター上への結合を促進させ、その結果として CCL4 の発現を誘導すると考えられる。SRF を介した転写反応は Rho および MAPK シグナル経路の 2 つの経路によって活性化されることが知られている。メチル水銀による SRF 依存的な遺伝子発現誘導機構における Rho シグナル経路および MAPK (JNK、p38 および ERK) シグナル経路の関与を検討したところ、本誘導機構には Rho シグナル経路および JNK の活性化は関与せず、p38 および ERK の活性化が関与していることが判明した。したがって、メチル水銀は p38 および ERK 依存的な SRF 転写機構の活性化を介して CCL4 の発現を誘導している可能性が考えられる。今後、中枢神経系における SRF 依存的な転写活性化機構を明らかにすることによって、メチル水銀が示す脳選択的毒性の発現機構解明のための突破口が開かれるものと期待される。