熱ストレス蛋白ファミリーの生物学的機能 —その臨床における意義—

松本 昌泰 堀 正二

〈要 約〉 生命は、その誕生以来様々な外部環境の変化に曝されながら、その変化に適応する戦略と戦術を構築してきた。前者は個を越えた環境適応のための遺伝子変異を伴う多種多様な生命体への進化で代表されるが、後者は有限の命を有する個のレベルでの応答現象であり通常大きな遺伝子変異は伴うことなく実践されなければならない。1962年にショウジョウバエの熱ショック負荷時に初めて見いだされた熱ショック蛋白は、その後の研究の進展により原核生物から真核生物に至るまで見いだされるストレス蛋白として、まさに後者の遺伝子レベルでの発現調節によるストレス応答現象を担う中心的存在であることが明らかになった。なかでも画期的なことは、このストレス蛋白にはストレス負荷時のみならず正常状態においても、「分子シャペロン」という言葉で表現される重要な機能を担っていることが明らかとなったことである。シャペロン(chaperone)には介添役の意味があり、分子シャペロンとは未成熟な合成直後の蛋白が正しく折りたたまれることを介助する機能を表わす用語として Ellis らにより提唱されたものである。すなわち、ストレス蛋白には分子シャペロンとして「蛋白質の揺りかごから墓場まで」を介添する機能があり、このような作用を通じて、蛋白質に変異をもたらすような様々な細胞内外のストレスにも応答してその機能維持に努めているものと想定されている。多くの疾病は、細胞レベルでの異種蛋白や異常蛋白の生成を通じてホメオスタシスの破綻をもたらすものと考えられており、その意味でも臨床病態を細胞レベルで理解するためには、細胞応答現象を担うストレス蛋白の動態に関する知識が必須となってきた。本展望では、まず主なストレス蛋白の機能を解説し、次に臨床との関わりについては、ダイナミックな細胞応答現象が見いだされその役割が注目されている脳虚血病態における研究を中心に紹介する。

Key words : ストレス蛋白, 分子シャペロン, 細胞応答, 脳虚血

(日老医誌 1998 ; 35 : 521—529)

1. はじめに

一般に、あらゆる生命体は動的平衡状態を保っていると考えられ、環境変化に対して巧みに応答、適応しその恒常性を維持している。この応答現象を引き起こす環境変化には、温度、光、放射線、音などの物理的变化、酸素、重金属イオン、有害化学物質などの化学的变化があり、それぞれ物理的ストレス、化学的ストレスと呼ばれている。一方、感染、炎症、加齢や虚血などは物理的变化や化学的变化の複合した変化であり、複合的ストレスと考えられている。これらの環境要因の変化が引き起こす生体の応答現象をストレス応答と呼ぶが、この細胞レベルでのストレス応答に際して誘導される一群の蛋白質をス

トレス蛋白と呼んでいる。

分子生物学的手法の導入とともに、このストレス蛋白の研究も急速な進展を見せており、各種のストレス蛋白のアミノ酸配列が決定され、そのストレスによる誘導機構やストレス応答における役割も解明されつつある。筆者は専門とする脳血管障害に関する基礎的研究として、脳虚血に対する細胞応答現象を究明する過程でストレス蛋白の存在を知り、その脳虚血病態時における役割の究明に努めてきた^{1)~3)}。しかしながら、ストレス蛋白は上述のごとく虚血ストレスのみならず各種の病的ストレス時の細胞レベルでの応答現象を理解する上でも欠かせない要因といえる。

本稿では、ストレス蛋白研究の進展を概観し、基本的事項を整理するとともに、脳虚血病態を中心にその臨床病態における意義についての展望を試みる。

Stress Proteins : Biological Function and Clinical Significance

Masayasu Matumoto, Masatsugu Hori : 大阪大学医学部
第一内科

2. ストレス蛋白の分類と機能

ストレス蛋白は当初ショウジョウバエの熱ショックストレスによるパフ形成の研究により見いだされたため熱ショック蛋白質 (heat shock proteins; HSPs) と命名された⁴⁾。一方、低酸素や低グルコースなどにより誘導されるストレス蛋白はそれぞれ oxygen regulated proteins⁵⁾ (ORPs), glucose regulated proteins⁶⁾ (GRPs) と呼称され、また浸透圧変化により誘導される osmotic stress protein⁷⁾ (OSP) など負荷するストレスに応じて異なる名称が用いられている。これらのストレス蛋白には互いに独立して誘導される場合と異なるストレスで同じ蛋白が誘導される場合があり、HSP であるが ORP や GRP でもあるストレス蛋白も存在する。また、cDNA クローニングなどを通じてこれらのストレス蛋白のアミノ酸配列が決定されると、別の分野で研究されていた蛋白質とストレス蛋白が同じものであることが判明したり、ストレス蛋白と非常によく似たアミノ酸配列を示すが構成的に発現している蛋白の存在も知られるようになってきている。

一方、ストレス蛋白と密接な関連を有する用語として分子シャペロンという概念がある。分子シャペロンは「ポリペプチドの正しい折りたたみや会合を媒介する蛋白質であるが、形成される蛋白質自体の成分ではない蛋白質」と定義されている⁸⁾。もともとこの用語は5種類のヒストンが集まってヌクレオソームを形成する際に、それを介助する蛋白質として見いだされたヌクレオプラスミンに名付けられたものであり⁹⁾、シャペロン (Chaperone) とは若い未婚の婦人が社交場などに出る際の付添い人のことを意味している。主要なストレス蛋白が分子シャペロンとしての機能を示すことが明らかになるにつれ、最近ではストレス蛋白を機能的側面から分子シャペロンとしてまとめる傾向にある⁸⁾。

ストレス蛋白は発見当初その機能が不明であったため、その分子量をキロダルトン (kDa) 表示した数字をつけて HSP70 とか HSP60 などと表記された。その後、その機能や構造上の類似性からいくつかのファミリーとしてまとめられるようになってきている (Table 1)。また、ストレス蛋白には原核生物から真核生物までよく保存されているものがあり、大腸菌や酵母、高等植物な

Table 1 Classification and main features of stress proteins

Name and Family	Localization	Cofactors and Remarks
HSP60 Family		
mtHSP60	Mitochondria	HSP10 as a cofactor
TCP-1	Cytosol/nucleus	Molecular chaperone
HSP70 Family		
HSP70	Cytosol/nucleus	HSP40 as a cofactor
HSC70	Cytosol/nucleus	Molecular chaperone
GRP78 (BiP)	Endoplasmic ret.	Molecular chaperone
GRP75 (mtHSP70)	Mitochondria	Molecular chaperone
HSP90 Family		
HSP90	Cytosol/nucleus	FKBP52 (p59/HSP56), Cdc37/p50
GRP94 (HSP100)	Endoplasmic ret.	Molecular chaperone (?)
HSP110 Family		
HSP110	Cytosol/nucleus	Molecular chaperone (?)
HSP105	Cytosol/nucleus	
OSP94 (APG-1)		
HSP70RY (APG-2)	Cytosol (?)	
HSP20 Family		
HSP27	Cytosol/nucleus	Polymerized and free forms
α -crystallin	Cytosol/nucleus	
p20	Cytosol/nucleus	Polymerized and free forms
Miscellaneous		
ORP150	Endoplasmic ret.	Molecular chaperone (?)
HSP47	Endoplasmic ret.	Collagen chaperone
HSP32 (ORP33)	Endoplasmic ret.	Heme oxygenase (HO-1)
Ubiquitin	Cytosol	Involved in protein degradation
GLUT (GRPs)	Cell membrane	Glucose transporter

Endoplasmic ret. = Endoplasmic reticulum

Fig. 1 Structure of HSP70 family proteins. A linear diagram of a generalized HSP70 protein indicating two major domains: a highly conserved N-terminal domain that has ATPase activity and a less conserved C-terminal peptide-binding domain. Some HSP70 family proteins also contain short N-terminal expressions required for targeting to the endoplasmic reticulum (ER) or mitochondria. GRP78 also contains a C-terminal tetrapeptide involved in retention of the protein in the ER.

Fig. 2 Illustration of the proposed roles of HSP70 family proteins in eukaryotic cells during the folding and membrane translocation of nascent polypeptides, during molecular rearrangements or disassembly, in protection from stress and in protein turnover (Reproduced with permission from Ref. 10).

どを用いた研究ではそれぞれ別の用語が用いられてきているが、ここでは混乱を避けるため哺乳類で見いだされたストレス蛋白のみを記載することとする。以下には、

紙面の制限もあり主要なストレス蛋白ファミリーの機能を中心に概説し、その遺伝子発現機構については他の文献³⁾にゆずることとする。

1) HSP70ファミリー蛋白 (HSP70s)

HSP70sは特徴的な構造を有しており、N末端側にATPaseドメインとC末端側に基質認識ドメインを有しており (Fig. 1), 後述の分子シャペロン機能の発現に必須の構造と言える¹⁰⁾。熱ショックストレスで最も強く誘導されるのはHSP70であり、通常その遺伝子にはイントロンが存在しないのに対し、他のHSP70sは構成的に発現しておりイントロンを有している。HSP70とHSC70はヘテロダイマーを形成して働くとしており、ストレス時にはその多くが核及び核小体へ移行する。GRP78はもともと免疫グロブリン重鎖に結合する蛋白として同定されたためBiP (immunoglobulin heavy-chain binding protein) と名づけられていた¹¹⁾。C末端には小胞体残留シグナルとしてKDEL配列を有している¹²⁾。また、GRP75はミトコンドリアに局在している¹³⁾。HSP70sの機能はFig. 2のごとくまとめられ以下の分子シャペロン機能を担っているものと想定されている¹⁰⁾。

①合成直後のポリペプチドの正しい折りたたみ (folding) の介助: リボソーム上で合成される途上の全てのポリペプチドにはHSP70やHSC70が一過性に結合し、合成が完了するまでunfoldingの状態に保つ。また、合成完了後はfoldingの進行とともにATP依存性に解離していくと考えられている¹⁰⁾。②蛋白質局在化の介助: 細胞質で合成された蛋白質は細胞質以外にそれぞれの機能発現部位である核、小胞体、ミトコンドリアなどの膜で囲まれた主要な細胞内小器官に輸送される必要がある。この際、合成されるポリペプチドは膜透過可能なunfolding状態に保たれる必要があり、細胞質側ではHSP70/HSC70がこの役割を担い、小胞体やミトコンドリアへの膜透過に際して、それぞれGRP78やGRP75(mtHSP70)が共同して介助機能を果たすことが明らかとなっている¹⁰⁾。③蛋白質構造の再構築の介助: 細胞の代謝過程でfoldingとunfoldingを繰り返しているような蛋白の再構築に際して、その過程を介助する。例えば、HSC70はclathrin-uncoating ATPase活性を有しており¹⁴⁾、coated vesicleのエンドサイトーシス過程でのクラスリンサイクルを介助している。④蛋白質分解の介助: HSC70にはRNaseのリソソーム分解へのターゲティングに関わるペプチド領域への結合能とその分解促進効果が知られており¹⁵⁾、分解を受ける運命にある蛋白質をリソソーム膜透過可能な状態に保つ働きがあるものと想定されている。⑤蛋白質間相互作用の介助: HSP70sはステロイドホルモン受容体やpp60^{src}、p53など各種の活性蛋白と特異的に結合して、その調節蛋白との相互作用に際して見られる結合や解離を介助する¹⁶⁾。例えば、ステロ

イドホルモン受容体とHSP90の複合体形成にはHSP70/HSC70の存在が必須である¹⁷⁾。⑥ストレス時の変性蛋白質の凝集、不溶化の阻止機能: HSP70/HSC70は各種ストレス時に形成される変性蛋白質に結合することが知られており¹⁸⁾、これらの蛋白質が不可逆的凝集や不溶化することにより細胞機能を障害することから防いでいるものと想定されている。また、ストレス時に核に移動したHSP70/HSC70にはtopoisomerase I活性を保つ効果も報告されており、ストレス後のDNA複製や転写の回復にもきわめて重要な役割を果たしているものと想定されている¹⁹⁾。

2) HSP90ファミリー蛋白 (HSP90s)

HSP90sには細胞質に局在するHSP90と小胞体に局在するGRP94がある。HSP90sは構成的に発現しており、細胞内含量も全可溶性蛋白の1~2%ときわめて多い。HSP90には α 、 β のイソ型の存在が知られている。HSP90は細胞質では殆どホモダイマーの形(α/α または β/β)で存在しており、プロテインキナーゼ (カゼインキナーゼII, Raf, eIF-2 α , Srcファミリーチロシンキナーゼなど)、転写因子 (ステロイド受容体, ダイオキシン受容体, MyoDなど)、細胞骨格蛋白質 (アクチン, チュブリンなど)、ウイルス蛋白質 (pp60^{v-src}など) など多くの蛋白質と結合し、その機能を制御しているものと考えられている²⁰⁾²¹⁾。HSP90sにはATPase活性が見られるが、通常その機能の発現にはATPは必要とせず、HSP70/HSC70やプロリルイソメラーゼ (p50, FKBP52) などのコシャペロンやアクセサリーシャペロンと協同で“general cytosolic chaperone machine”を形成して作用しているものと考えられている²¹⁾。ストレス時にはHSP90sの合成は増加するが、その主な作用点については、eIF-2 α キナーゼ系を介した蛋白合成抑制への関与などが想定されたが²²⁾、反論もあり、その子細は明らかとはなっていない²³⁾。しかしながら、HSP90sが結合する蛋白はいずれも細胞の生存維持に重要な蛋白であり、ストレス時におけるこれらの蛋白の機能調節に他のシャペロンとも協同して働いているものと想定される。また、GRP94もHSP90との構造上の類似性や同様の蛋白などとの結合性を有することから、小胞体において機能的にも同様の作用をするものと考えられている¹⁰⁾¹⁶⁾²⁰⁾。

3) HSP60ファミリー蛋白 (HSP60s)

このファミリーの蛋白は解析の最も進んだ分子シャペロンである。特に、しばしばシャペロニン (chaperonin; Cpn) と呼ばれるバクテリアのGroEL/GroES複合体 (GroELはCpn60, GroESはCpn10とも呼ばれ、それぞれmtHSP60及びHSP10に相当する) の作用の解析は最

Fig. 3 Illustration of the proposed roles of HSP70 family proteins and chaperonin molecules during the import of mitochondrial precursors, their subsequent folding in the mitochondrial matrix and their reexport to the intermembrane space (Reproduced with permission from Ref. 10).

も進んでおり、この研究が分子シャペロンの概念の確立に大きく寄与したと言える²⁴⁾。このストレス蛋白は真核細胞ではミトコンドリアに局在しており、HSC70やmtHSP70によりミトコンドリア膜を透過してきたポリペプチドが凝集することなく、正確に折りたたまれ、会合する過程 (folding & assembly) を介助している¹⁰⁾ (Fig. 3)。この際、mtHSP60は7量体のドーナツ様構造をとっているが²⁵⁾、細胞質でmtHSP60と同様な役割を果たすと考えられている TCP-1 (cytosolic t-complex polypeptide 1) も TRiC (TCP-1 ring complex) と呼ばれるドーナツ様構造の複合体を形成することが明らかとされている^{26) 27)}。

4) その他のストレス蛋白

以上のストレス蛋白に加え、HSP110, HSP20などのFamilyを形成するストレス蛋白やHSP47, HSP32, ユビキチン, ORP150などの各種のストレス蛋白の存在が知られている。この内、HSP27には重合型 (L-HSP27) と解離型 (S-HSP27) が存在し、ストレス時にはセリン残基のリン酸化に伴いL-HSP27からS-HSP27への解離の進行により応答することが明らかとなっている²⁸⁾。一方、HSP47はコラーゲンの生合成に際してシャペロンとして働いていることが明らかとなっている²⁹⁾。また、

HSP32はヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) であることが判明している³⁰⁾。ユビキチンには一連の酵素による蛋白質のユビキチン化により、プロテアソームでの分解のシグナルとなる作用がよく知られているが³¹⁾、その他に蛋白質の構造や機能制御のためのユビキチン化の存在も想定されている³²⁾。教室の桑原らによりアストロサイトから精製されたORP150については、その構造上の特徴や小胞体に局在することからシャペロン機能を有することが想定されているが^{33) 34)}、詳細は未だ明らかではない。

3. ストレス蛋白と臨床病態

では、上述のごとく今日その存在を知られるようになった多種・多様なストレス蛋白は臨床病態と如何なる関連を有するのだろうか。以下には、脳虚血病態におけるストレス蛋白に関する研究を中心に紹介し、病態解明やその診断、治療におけるストレス蛋白研究の意義について触れることとする。

1) 脳虚血と細胞応答

脳は諸臓器の内でも最も虚血に弱い臓器とされ、つい最近まで虚血による急速なエネルギー不全のために容易に不可逆的な傷害を被る臓器とされてきた。しかしながら、その後再現性良好な各種の脳虚血モデルが確立さ

Fig. 4 Temporal profile of some of the cellular and molecular changes that occur in the rat brain following occlusion of the middle cerebral artery. Immediate-early genes are expressed shortly after induction of ischemia followed by the expression of heat shock proteins. Genes encoding for cytokines and adhesion molecules are then expressed. At this time, neutrophils start to invade the ischemic brain. Other inflammatory genes expressed around this time include inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2. Between two and three days after ischemia macrophages accumulate in the ischemic or infarcted region. In areas surrounding the infarct astrocytes become reactive and start the formation of the glial scar. Abbreviations: ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; ELAM-1, endothelial-leukocyte adhesion molecule; TNF α , tumor necrosis factor- α ; IL1, interleukin-1; IL6, interleukin-6. (Reproduced with permission from Ref. 42)

れ³⁵⁾³⁶⁾、これらの虚血病態モデルを用いた詳細な研究を通して、脳組織を構成する細胞群が虚血に対してダイナミックな細胞応答現象を示すことが次々と明らかとなってきた^{1)~3)37)}。なかでも、教室の北川らによる虚血耐性現象の発見³⁸⁾は、脳虚血病態における細胞応答現象究明の重要性を再認識させる契機となった³⁹⁾⁴⁰⁾。今日では、脳虚血における細胞応答現象の究明は、感染症、癌、移植などにおける免疫応答の究明の重要性と同様に、その最適治療法を確立する上でも既に必須事項となっている³⁷⁾⁴¹⁾。

脳組織はきわめて多様な細胞により構成されており、虚血ストレスに対する細胞応答現象も一様では有り得ない。

すなわち、虚血ストレスの程度（主として虚血の程度と持続時間により決定される）や細胞種に応じて、時間的、空間的に異なる細胞応答現象が出現することが明らかとなっている。虚血中心部のごとく重度の虚血が持続する領域では、脳を構成する全ての細胞がネクロシス（pan-necrosis）に陥り、殆ど何等の細胞応答を示すことなく梗塞巣が形成される。この際には、続発する脳浮腫や梗塞巣周囲の修復機転の発現、梗塞領域と連絡するニューラルネットワークを介した他領域への影響のみが問題となる。一方、虚血中心の周りの中等度から軽度の虚血に曝されるペナンプラ領域と呼ばれる領域では、細胞種に応じた様々な遺伝子の発現を伴う細胞応答カスケードとも言える現象が見られ、その発現順に大きく3つの相に分けることができる⁴²⁾（Fig. 4）。すなわち、第1相は c-fos, c-jun などの immediate early genes (IEGs) の発現であり、第2相はこれより少し遅れたピークを示すストレス蛋白遺伝子群の発現である。また、第3相は一種の類炎症相とも言えるものであり、各種のサイトカインやこれらにより誘導される接着因子、iNOS などの遺伝子発現、さらにはアポトーシス関連遺伝子の発現などきわめて多様な遺伝子発現の見られる相である。以下にはこれらの虚血に対する脳の細胞応答現象の内、ストレス蛋白の発現にしばって述べることにする。

虚血ストレスは本来低酸素ストレス、低グルコースストレス、ラジカルストレスなどよりなる複合ストレスであり、これらのストレスは細胞のエネルギー代謝や酸化還元反応の変化をもたらし、ストレス応答現象を誘導する。一過性脳虚血に際して、代表的なストレス蛋白である HSP70 の発現が見られることが Nowak により報告⁴³⁾されて以来、脳虚血病態において各種のストレス蛋白が発現することが明らかとされている（Table 2）。これらのストレス蛋白の遺伝子発現は虚血ストレスに対する細胞の脆弱性や耐性と密接に関わっており、その発現は当該細胞の生存を保証する訳ではないが、細胞レベルでのストレスの種類や多寡を知る良い指標となり得る。この内最も良く研究されているのが HSP70 であり、通常は当該細胞にエネルギー代謝、蛋白質合成系、細胞内カルシウムホメオスターシスなどの障害を来すレベルの可逆的ストレスが加わった時に誘導されることが明らかとされてきている。また、脳虚血モデルでの検討では、虚血侵襲が強くなれば、神経細胞のみならず虚血抵抗性のあるグリア細胞や血管内皮細胞にも発現が認められることが報告されている。すなわち、より軽度の虚血（脳血流が正常の50%未満に低下しているが細胞死を来さないレベル）では虚血領域の神経細胞に発現するのに対し、

Table 2 A variety of stress proteins induced by brain ischemia/reperfusion

Classification of stress proteins	Experimental animals used	The first report		
		Authors	Year	Ref.
HSP70 family proteins (HSC70, GRP78, etc.)	Gerbil	Nowak	1985	(43)
Ubiquitin	Gerbil	Magnusson & Wieloch	1989	(44)
HSP90 family proteins (GRP94, etc.)	Gerbil	Kawagoe et al.	1993	(45)
HSP60	Gerbil	Abe et al.	1993	(46)
Glucose transporters (a kind of GRPs; GLUT)	Rat	Lee & Bondy	1993	(47)
Heme oxygenase (HO-1; HSP32, ORP33)	Rat	Takeda et al.	1994	(48)
HSP20 family proteins (HSP27, α -crystallin, etc.)	Rat	Higashi et al.	1994	(49)
HSP47	Rat	Higashi et al.	1994	(49)
ORP150	Mouse	Kuwabara et al.	1996	(33)
HSP110 family proteins (HSP110, HSP105, OSP94, etc.)	Rat	Yagita et al.	1997	(50)

Fig. 5 The penumbra and distributions of hsp70 mRNA and protein induction following ischemia. (Reproduced with permission from Ref. 41)

より重度の虚血ではHSP70の発現は虚血辺縁部の神経細胞に見られるようになり、梗塞巣では血管内皮細胞に主としてその発現が見られるようになる⁴¹⁾ (Fig. 5)。しかしながら、これらの脳虚血により誘導されるストレス蛋白が個々の細胞において如何なる役割を担っているかの詳細については、未だ殆ど明らかとはなっていない。上述のごとく、今後各種ストレス蛋白の分子シャペロンとしての詳細な機能やその発現調節機構が明らかになるにつれ、脳虚血病態時におけるストレス蛋白の役割もより明らかとなるものと思われる。教室の検討でも、虚血

負荷によりアストロサイトに大量に誘導されるGRP78がIL6の分子シャペロンとして実際に機能していることが明らかとなっている⁵¹⁾⁵²⁾。

2) その他の病態

脳虚血病態以外にも心、腎、肝臓などの虚血性傷害が問題となる臓器に関する研究も進展しつつある¹⁾。また、動脈硬化⁵³⁾、高血圧⁵⁴⁾、老化⁵⁴⁾、ウイルス感染症⁵⁵⁾、心肥大症⁵⁶⁾、プリオン病⁵⁷⁾など、異種蛋白や異常蛋白質に関わる病態には、分子シャペロン機能を有するストレス蛋白が密接に関わっていることが次々と明らかとされてきている。また、ストレス蛋白には免疫原性が高いという特徴があり、細菌感染症における免疫応答⁵⁸⁾のみならず、自己免疫疾患における重要性も明らかとなっている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。

4. おわりに

生命現象は、太古より綿々と引き継がれてきた遺伝子上にコードされ発現される蛋白質の多彩な機能に依存していると言っても過言ではない。分子シャペロンとしての機能を果たすストレス蛋白は、平時における細胞機能発現の主役を果たす蛋白質ではなかったため、これまで見逃されてきた。しかしながら、危機に際してこそ真の友人が明らかとなるごとく、ストレス応答を担う蛋白として見いだされてきた各種のストレス蛋白は、まさに欠くことのできない名わき役として、ストレス負荷時のみならず平時においても、主役となる蛋白質の誕生から死までをも介添している重要な存在であることが明らかとなっている。特に多細胞生物では、個々の細胞は各々の持ち場において特有の細胞内外のストレスに曝されながらその役割を果たしており、その意味でも環境要因の変化と細胞応答現象が大きく関わる慢性病態や老化

現象におけるストレス蛋白の意義はきわめて重要と思われる。一般に平穏な時には知識が、そして波乱に際しては知恵が必要とされるが、細胞に生き抜く知恵を与える存在とも言えるストレス蛋白は、まさに次世代の医療に必要な知恵を授けてくれる存在のように思えてならない。

文 献

- 1) 松本昌泰, 北川一夫, 鎌田武信: 虚血とシャペロン. 蛋白質・核酸・酵素 1994: 39: 846—854.
- 2) 松本昌泰: 脳虚血・再灌流と細胞応答. 神経進歩 1996: 40: 597—610.
- 3) 桑原敬介, 松本昌泰, 堀 正二: 脳虚血と脳循環障害のメディエータ: ストレス蛋白. 1998: 30: 1111—1119.
- 4) Ritossa F: A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 1962: 18: 571—573, 1962.
- 5) Heacock CS, Sutherland RM: Induction characteristics of oxygen regulated protein. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986: 12: 1287—1290.
- 6) Shiu RP, Pouyssegur J, Pastan I: Glucose depletion accounts for the induction of two transformation-sensitive membrane proteins in Rous sarcoma virus-transformed chick embryo fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977: 74: 3840—3844.
- 7) Kojima R, Randall J, Brenner BM, Gullans SR: Osmotic stress protein 94 (OSP94): A new member of the Hsp110/SSE gene subfamily. *J Biol Chem* 1996: 271: 12327—12332.
- 8) Ellis RJ, van der Vies SM: Molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 1991: 60: 321—347.
- 9) Ellis J: Proteins as molecular chaperones. *Nature* 1987: 328: 378—379.
- 10) Gething M-J, Sambrook J: Protein folding in the cell. *Nature* 1992: 355: 33—45.
- 11) Munro S, Pelham HRB: An hsp 70-like protein in the ER: identity with the 78kd glucose-regulated protein and immunoglobulin heavy chain binding protein. *Cell* 1986: 46: 291—300.
- 12) Munro S, Pelham HRB: A C-terminal signal prevents secretion of luminal ER proteins. *Cell* 1987: 48: 899—907.
- 13) Mizzen LA, Chang C, Garrels JI, Welch WJ: Identification, characterization, and purification of two mammalian stress proteins present in mitochondria, grp75, a member of the hsp70 family and hsp58, a homolog of the bacterial groEL protein. *J Biol Chem* 1989: 264: 20664—20675.
- 14) Chappell TG, Welch WJ, Schlossman DM, Palter KB, Schlesinger MJ, Rothman JE: Uncoating ATPase is a member of the 70 kilodalton family of stress proteins. *Cell* 1986: 45: 3—13.
- 15) Chiang H, Terlecky SR, Plant CP, Dice JF: A role for a 70-kilodalton heat shock protein in lysosomal degradation of intracellular proteins. *Science* 1989: 246: 382—385.
- 16) Hendrick JP, Hartl FU: Molecular chaperone functions of heat shock proteins. *Annu Rev Biochem* 1993: 62: 349—384.
- 17) Smith DF, Stensgard BA, Welch WJ, Toft DO: Assembly of progesterone receptor with heat shock proteins and receptor activation are ATP mediated events. *J Biol Chem* 1992: 267: 1350—1356.
- 18) Beckmann RP, Lovett M, Welch WJ: Examining the function and regulation of hsp 70 in cells subjected to metabolic stress. *J Cell Biol* 1992: 117: 1137—1150.
- 19) Ciavarrà RP, Goldman C, Wen K-K, Tedeschi B, Castora FJ: Heat stress induces hsc70/nuclear topoisomerase I complex formation in vivo: evidence for hsc70-mediated, ATP-independent reactivation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994: 91: 1751—1755.
- 20) Wiech H, Buchner J, Zimmermann R, Jakob U: Hsp90 chaperones protein folding in vivo. *Nature* 1992: 358: 169—170.
- 21) Jakob U, Buchner J: Assisting spontaneity: the role of Hsp90 and small Hsps as molecular chaperones. *Trends Biochem Sci* 1994: 19: 205—211.
- 22) Mendez R, de Haro C: Casein kinase II is implicated in the regulation of heme-controlled translational inhibitor of reticulocyte lysates. *J Biol Chem* 1994: 269: 6170—6176.
- 23) Hu BR, Wieloch T: Stress-induced inhibition of protein synthesis initiation: modulation of initiation factor 2 and guanine nucleotide exchange factor activities following transient cerebral ischemia in the rat. *J Neurosci* 1993: 13: 1830—1838.
- 24) Ellis RJ: Molecular chaperones: the plant connection. *Science* 1990: 250: 954—959.
- 25) Viitanen PV, Lorimer GH, Seetharam R, Gupta RS, Oppenheim J, Thomas JO et al: Mammalian mitochondrial chaperonin 60 functions as a single toroidal ring. *J Biol Chem* 1992: 267: 695—698.
- 26) Gao Y, Thomas JO, Chow RL, Lee G-H, Cowan NJ: A cytoplasmic chaperonin that catalyzes β -actin folding. *Cell* 1992: 69: 1043—1050.
- 27) Yaffe MB, Farr GW, Miklos D, Horwich AL, Sternlicht ML, Sternlicht H: TCP1 complex is a molecular chaperone in tubulin biogenesis. *Nature* 1992: 358: 245—248.
- 28) Lavoie JN, Lambert H, Hickey E, Weber LA, Landry J: Modulation of cellular thermoresistance and actin filament stability accompanies phosphorylation-induced changes in the oligomeric structure of heat shock protein 27. *Mol Cell Biol* 1995: 15: 505—516.
- 29) Nakai A, Satoh M, Hirayoshi K, Nagata K: Involvement of the stress protein hsp 47 in procollagen processing in

- the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 1992; 117: 903—914.
- 30) Zimmerman LH, Levine RA, Farber HW: Hypoxia induces a specific set of stress proteins in cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 908—914.
- 31) Tanaka K, Tamura T, Yoshimura T, Ichihara A: Proteasomes: protein and gene structures. *New Biol* 1992; 4: 173—187.
- 32) Ciechanover A: The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway. *Cell* 1994; 79: 13—21.
- 33) Kuwabara K, Matsumoto M, Ikeda J, Hori O, Ogawa S, Maeda Y, et al: Purification and characterization of a novel stress protein, the 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes and its expression in ischemic mouse brain. *J Biol Chem* 1996; 271: 5025—5032.
- 34) Ikeda J, Kaneda S, Kuwabara K, Ogawa S, Kobayashi T, Matsumoto M, et al: Cloning and expression of cDNA encoding the human 150 kDa oxygen-regulated protein, ORP150. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230: 94—99.
- 35) 松本昌泰: 脳血管障害の病態モデル. Annual Review 神経1993 (後藤文男, 高倉 公朋, 木下真男, 柳澤信夫, 清水輝夫編). 中外医学社, 東京, 1993, pp112—118.
- 36) 松本昌泰, 鎌田武信: 遺伝子変異マウスを用いた脳卒中の病態解析. *病態生理* 1995; 14: 967—976.
- 37) 松本昌泰: 脳虚血・再灌流と脳細胞応答. *日薬理誌* 1998; 111: 3—12.
- 38) Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, et al: "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990; 528: 21—24.
- 39) 松本昌泰, 鎌田武信, 柳原武彦: 虚血性神経細胞障害と細胞応答—虚血耐性現象を中心に—. *最新医学* 1994; 49: 1522—1530.
- 40) Chen J, Simon R: Ischemic tolerance in the brain. *Neurology* 1997; 48: 306—311.
- 41) Massa SM, Swanson RA, Sharp FR: The stress gene response in brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8: 95—158.
- 42) Iadecola C: Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurol Sci* 1997; 20: 132—139.
- 43) Nowak TS Jr: Synthesis of a stress protein following transient ischemia in the gerbil. *J Neurochem* 1985; 45: 1635—1641.
- 44) Magnusson K, Wieloch T: Impairment of protein ubiquitination may cause delayed neuronal death. *Neurosci Lett* 1989; 96: 264—270.
- 45) Kawagoe J, Abe K, Aoki M, Kogure K: Induction of HSP 90 alpha heat shock mRNA after transient global ischemia in gerbil hippocampus. *Brain Res* 1993; 621: 121—125.
- 46) Abe K, Kawagoe J, Aoki M, Kogure K: Changes of mitochondrial DNA and heat shock protein gene expression in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 773—780.
- 47) Lee WH, Bondy CA: Ischemic injury induces brain glucose transporter gene expression. *Endocrinology* 1993; 133: 2540—2544.
- 48) Takeda A, Onodera H, Sugimoto A, Itoyama Y, Kogure K, Shibahara S: Increased expression of heme oxygenase mRNA in rat brain following transient forebrain ischemia. *Brain Res* 1994; 666: 120—124.
- 49) Higashi T, Takechi H, Uemura Y, Kikuchi H, Nagata K: Differential induction of mRNA species encoding several classes of stress proteins following focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1994; 650: 239—248.
- 50) 八木田佳樹, 松本昌泰, 北川一夫, 田口明彦, 馬淵卓真, 桑原敬介ほか: Differential Display 法によるラット一過性前脳虚血後海馬に発現する遺伝子の検索. *脳循環代謝* 1998; 9: 印刷中
- 51) Maeda Y, Matsumoto M, Hori O, Kuwabara K, Ogawa S, Yan SD, et al: Hypoxia/reoxygenation-mediated induction of astrocyte interleukin 6: A paracrine mechanism potentially enhancing neuron survival. *J Exp Med* 1994; 180: 2297—2308.
- 52) Hori O, Matsumoto M, Kuwabara K, Maeda Y, Ueda H, Ohtsuki T, et al: Exposure of astrocytes to hypoxia/reoxygenation enhances expression of glucose-regulated protein 78 facilitating astrocyte release of the neuroprotective cytokine interleukin 6. *J Neurochem* 1996; 66: 973—979.
- 53) Roma P, Catapano AL: Stress proteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 127: 147—154.
- 54) Bongrazio M, Comini L, Gaia G, Bachetti T, Ferrari R: Hypertension, aging and myocardial synthesis of heat-shock protein 72. *Hypertension* 1994; 24: 620—624.
- 55) Garry RF, Ulug ET, Bose HR Jr: Stress protein induction occurs in eukaryotic cells following infection by diverse viruses in vitro. *Virology* 1983; 129: 319—332.
- 56) Hammond GL, Lai YK, Markert CL: Diverse forms of stress lead to new patterns of gene expression through a common and essential metabolic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3485—3488.
- 57) Chernoff YO, Lindquist SL, Ono B, Inge-Vechtomov SG, Lieberman SW: Role of the chaperone protein Hsp104 in propagation of the yeast prion-like factor [psi+]. *Science* 1995; 268: 880—884.
- 58) De Nagel DC, Pierce SK: Heat shock proteins implicated in antigen processing and presentation. *Semin Immunol* 1991; 3: 65—71.
- 59) Kaufmann SHE: Heat shock proteins and the immune response. *Immunol Today* 1990; 11: 129—136.
- 60) Kaufmann SHE: Heat shock proteins and autoimmunity: fact or fiction? *Curr Biol* 1991; 1: 129—136.