

総 説

ストレス蛋白質—医学における最近のトピックス—

東京女子医科大学 医学部 第二内科学

ノ 野 ムラ 村 カオル 馨

(受付 平成 11 年 1 月 22 日)

Stress Proteins : Current Topics in Medicine

Kaoru NOMURA

Department of Medicine, Institute of Clinical Endocrinology,
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Stress proteins, also known as heat shock proteins or molecular chaperones, are ubiquitous, and confer cells stress resistance and the maintenance of cellular homeostasis. Their functions, molecular structure, and their importance to current medical applications have been reviewed. Mutation in the genome coding of an $\alpha\beta$ -crystallin, small-stress protein specifically expressed in muscles has been found to cause desmin-related myopathy. Stress proteins are also involved in the pathogenesis of prion disease, ischemic disease, atherosclerosis and others. New drugs that induce or strengthen stress protein expression are being developed against a background of high expectations.

はじめに

ストレスは現代社会を代表するキーワードとして汎用されている。しかし、細胞レベルではストレスに応答する基本的骨組みは有史以前からほとんど変化していない。すなわちすべての細胞に豊富に出現するストレス蛋白質が主要なストレス防御系である。原核細胞から真核細胞まで、そして大腸菌からヒトを含む高等動物にいたるまで、ストレス蛋白質の遺伝子は進化の過程であまり変化を受けず、よく保持されている。このことはストレス蛋白質が生命維持にとり、非常に大切な蛋白質であることを示している。

ストレス蛋白質は熱ショック蛋白質とか分子シャペロンなどとも呼ばれ、混乱しやすくなじみにくい感がある。しかし名称の歴史的背景と原理と意味合いを理解することは、それほど難しいものではない。まず、ストレス蛋白質は細胞がスト

レスに曝されたときに誘導されるものだが、非ストレス下でも存在し機能しているものと認知されている。

ストレスとして高温(低温ストレスも存在する)を加えることがよく実験で行われ、熱による遺伝子調節の機構も解明されているため熱ショック蛋白質とも呼ばれる。英語の頭文字を取り、HSPと略され、更にその分子サイズからHSP 70, HSP 90とか分類される。HSP 70は70 kDaのHSPであることを示している。熱ショックによりさまざまな種類のHSPが誘導されることが明らかになり、それらを分類する際にこれらの物理的特性に基づいた命名法は有効であった。

最近HSPの作用が明らかになり、必ずしもストレス下でなくとも細胞内の蛋白質の機能維持に必須の働きをする介添え役として働いていることが判明し、分子シャペロンとの名称が生まれた。

シャペロンとは本来は社交界にデビューする令嬢の介添え役のことである。従って分子シャペロンとは生理作用から付けられた名称であり、シャペロン作用を有する一群の熱ショック蛋白質/ストレス蛋白質の総称である。

本論文中にストレス蛋白質、熱ショック蛋白質 (HSP)、分子シャペロンなど入り交じって用いられるが、上記の名称法の原理に基づいて用いられているものである。

本稿ではまずストレス蛋白質の基本的作用、分類を紹介し、さらに種々の疾患との関連を紹介する。できるだけ最近のトピックスをとりあげる。

1. 作用

1962年に Ritossa は、シヨウジョウバエの幼虫を高温にさらすと唾液腺染色体のパフ (puff) の出現のパターンが変化し、3つの新しいパフが現れることを見出した¹⁾。これが、現在の熱ショック蛋白質研究の幕開けとなる発見である。熱ショックによって発現するパフとそれらの部位にコードされている蛋白質 (熱ショック蛋白質) との対応がやがて明らかになる。

細胞は温度、圧力、放射線、紫外線、重金属、毒素、活性酸素、虚血、ブドウ糖飢餓、アミノ酸類似物質、細菌・ウイルス感染などさまざまな致死のストレスに囲まれている。非致死量のストレスを細胞に与えると多くの蛋白質の合成が停止するが、その一方で、一部の遺伝子が盛んに活動しその蛋白質合成が誘導される。これがストレス蛋白質/熱ショック蛋白質 (HSP) である。非致死的な熱ショックを加えられた細胞は、HSPが増加するとともに、致死的な熱ショックに対する耐性 (抵抗性) を獲得し、生存することができる。

例えば、培養細胞 (CHO 細胞) を致死的高温 (46°C, 14 分間) の状態におくと、ほとんどの細胞が死滅してしまう。しかし、非致死熱ストレス (40°C, 60 分間) によって前処置しておいた場合、生存率は大幅に改善する²⁾。ただし、熱ショック蛋白質が誘導されない突然変異の細胞は、こうした耐性を示さない。また、HSP に対する抗体を細胞内に微量投与した場合も同様に耐性獲得ができない。こうしたことから、HSP が細胞の生存を維持

するうえで、きわめて重要な役割を果たしていることがわかる。なお、40°C の熱ストレスの代わりに、エタノールによるストレスで前処置していても、40°C の致死的高温に対し耐性を示すようになるもので、各種ストレスに対する普遍的防御系としてのストレス蛋白質の働きを示している。

また、遺伝子操作により HSP 70 を過剰発現させた線維芽細胞では確かに紫外線ストレスに耐性を示す³⁾。これは、「交叉耐性」と呼ばれる。熱などによる細胞の障害は主に蛋白質の変性によるものである⁴⁾⁵⁾。ストレス蛋白質は蛋白質に結合し変性を予防し、修復することで細胞がストレス耐性を獲得するのを手伝っているのである。

さて、ストレス蛋白質の研究が進むと、非ストレス下でもストレス蛋白質が存在し働いていることが判明してきた。新しく合成された蛋白質は折り畳み (フォールディング) や会合 (アセンブリー) により安定した立体構造を得る。新生の蛋白は疎水性部分も露出していて凝固しやすい状態である。そのまま変性蛋白が蓄積すると細胞障害をおこす。そこで不安定な蛋白質にストレス蛋白質が結合し、安定的な高次構造への介添え (シャペロン機能) をする。また細胞内の移動または輸送にも手助けをしている。変性した蛋白質はまた分解処理される際にもシャペロンの助けを借りる。これらのシャペロンの機能と分子構造の関係も明らかにされている⁶⁾。

代表的シャペロンである HSP 70 を例にすると N 末端にある ATPase ドメイン、それに続くペプチド結合ドメイン、G/P リッチドメインなどで構成されている (図 1)。

新生または変性のため正常の折り畳みがなされていないペプチド鎖で露出した疎水性部分に HSP 70 が結合し、ペプチド鎖を安定化させる。そして両者はいずれ遊離する。この反応は ATP 依存性である (図 2)。

HSP 60 に代表されるシャペロニンはドーナツ状の形態をなし、内部に蛋白を入れ、その折り畳みなどを整える (図 3)。

2. 分類

代表的熱ショック蛋白質について、その細胞内

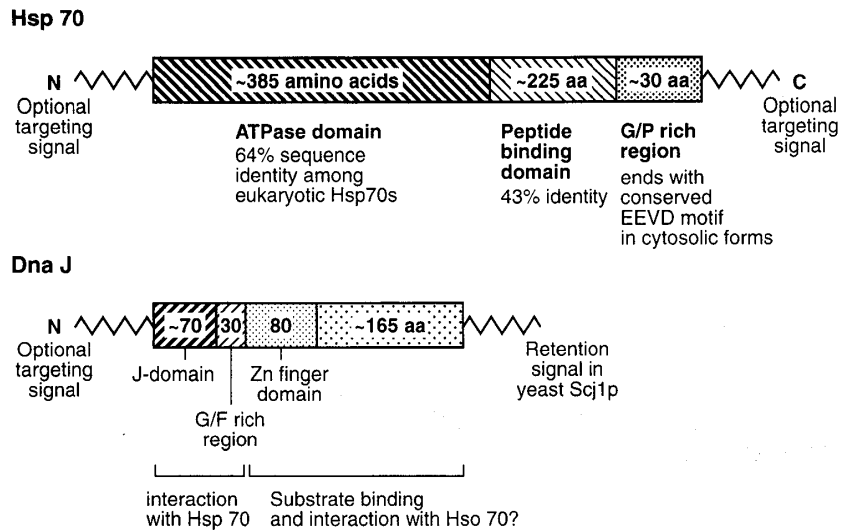


図1 HSP 70の機能に関する構造

45 KのATPase領域、ペプチド結合部分を含む18 Kの領域、比較的变化の多い10 K部分がある。N末端の標的シグナルはミトコンドリア、小胞体に向かうもの、C末端には停留シグナルがある。(文献6より引用)

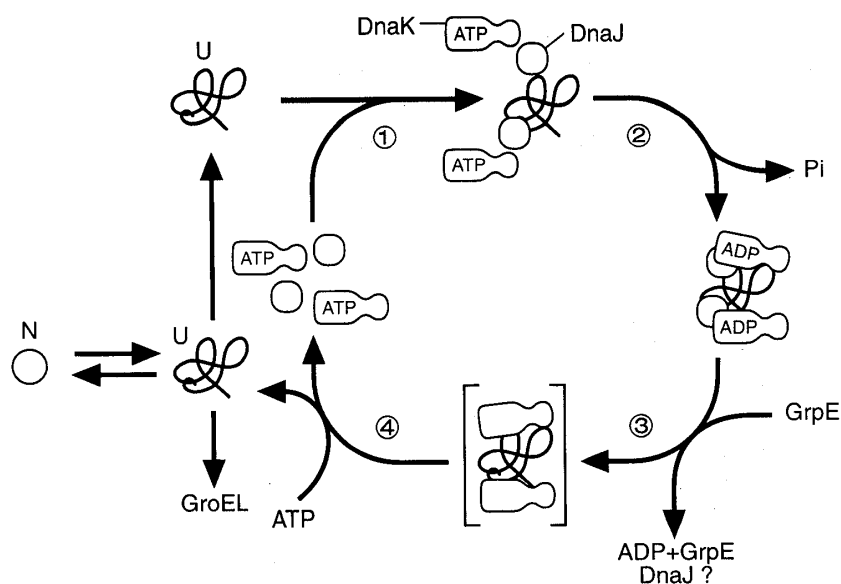


図2 分子シャペロンの作用

大腸菌のHSP 70ホモログであるDnaKとその補因子であるDnaJ, GrpEで説明。①DnaJが折り畳まれていないペプチド鎖に結合し、DnaKとも結合する。②DnaKはATP結合状態でペプチド鎖と結合する。DnaJの介在でDnaKによるATP加水分解がおきる。ADP結合型複合体は安定化する。③GrpEによりADPが分離し、複合体は不安定になる。そしてDnaJが分離する。④DnaKも分離し、ATPと結合する。遊離したペプチド鎖は折り畳まれるか、またはシャペロニン系で最終的折り畳みを完成させる。(文献6より引用)

局在部位、作用などを表に簡単にまとめた。これらのHSPは互いに相互作用を有している。例えば、細胞質内にあるステロイドレセプターにHSP

90が結合していることは有名であるが、HSP 70も結合している。これらHSPにより、ステロイドとレセプターが結合しやすくなっている。また最

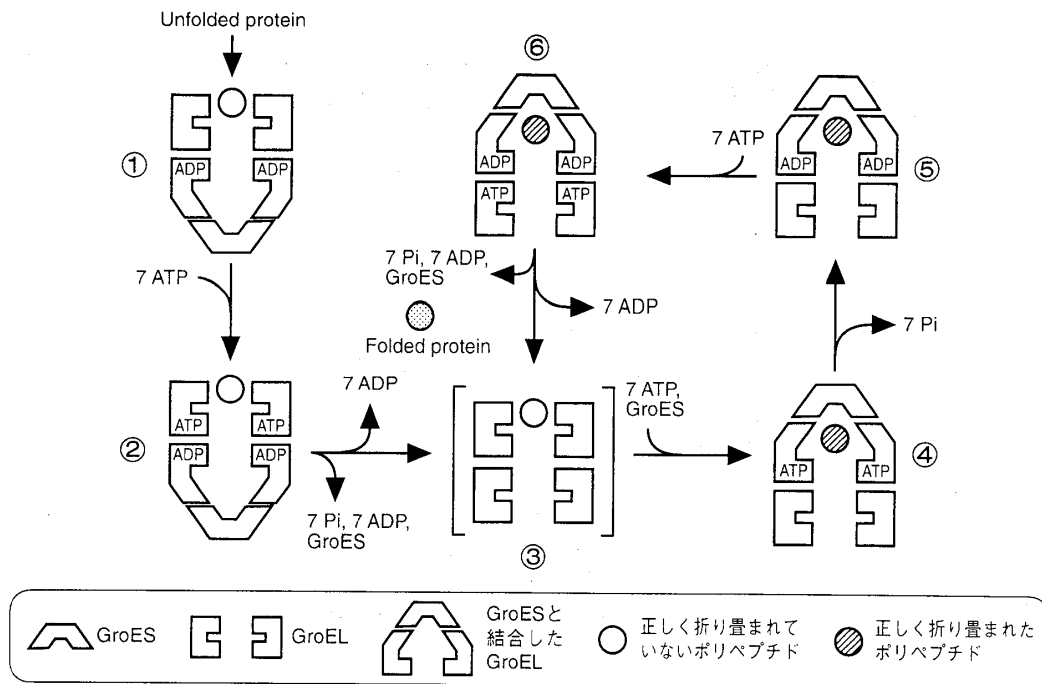


図3 シャペロニンの構造と働き

GroELは大腸菌のHSP 60である。①折り畳まれていないポリペプチド鎖はGroESと結合していないGroELの環構造に入る。②-③ATP結合と加水分解によりGroESとADPが離れる。④-⑤ATP加水分解によりGroELとGroESの結合が強まる。⑥残りのGroELにATPが結合、加水分解しGroESとADPが離れる。そして正しく折り畳まれたポリペプチド鎖が放出される。または充分折り畳まれていないポリペプチド鎖が再びこのシャペロニン系に入る。(文献6より改変)

表 代表的ストレス蛋白質

ストレス蛋白質	細胞内局在	特徴	
HSP 150	HSP 150 (ORP 150)	小胞体	低酸素で誘導
HSP 90	HSP 110 (GRP 95)	小胞体	分泌蛋白質の分子シャペロン?
	HSP 90 (α , β)	細胞質	ステロイドレセプターと結合
HSP 70	HSC 70 (HSP 73)	細胞質	構成的発現, 分子シャペロン
	HSP 70 (HSP 72)	細胞質	ストレス誘導性, 分子シャペロン
	mtHSP 70	ミトコンドリア	ミトコンドリア内への輸送, 折り畳み
	GRP 78 (Bip)	小胞体	小胞体蛋白質の分子シャペロン
HSP 60	HSP 60	ミトコンドリア	シャペロニン
	TRiC	細胞質	シャペロニン
HSP 47	HSP 47	小胞体	コラーゲン特異的分子シャペロン
Small HSP	Heme oxygenase (HO-1, HO-2, HSP 32)	小胞体	ヘム分解, 低酸素で誘導
	HSP 27	細胞質/核	アクチンに関係, 交叉耐性
	α -Crystallin	細胞質	細胞骨格に関与

近では熱ストレスにより活性化されるHSP 70転写因子のHSF 1は、非ストレス下ではHSP 90と結合していることで活動を抑えられていることが判明している⁷⁾。

個々のストレス蛋白質の作用などは次項以降で述べていきたい。また、他の総説も併せて参照していただきたい⁸⁾⁹⁾。

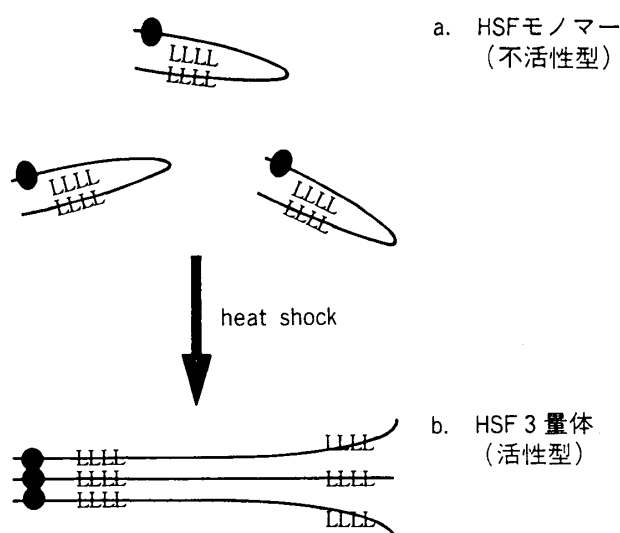


図4 HSFの活性化

DNA結合領域(N末端の黒い部分)と疎水性アミノ酸繰り返し領域(2カ所のジッパー部分, LLL...)がある。非ストレス状態ではHSP 70, HSC 70, HSP 90と結合しモノマーで存在する。この状態ではDNAには結合しない。ストレスによりストレス蛋白質と乖離し, トリマーとなり活性型となる。(文献9より引用)

3. ストレス蛋白質発現誘導の仕組み

ショウジョウバエの幼虫の遺伝子が熱により変化することから, ストレス蛋白質の遺伝子発現の研究が始まったのである。この熱ストレスにより, まず細胞内の転写因子HSF (heat shock transcription factor) が活性化される⁹⁾。非ストレス下でのHSFは一量体で存在し, HSP 70, HSC 70, HSP 90と結合し非活性状態にある。ストレスが加わると変性などを受けた蛋白質とHSP 70/HSC 70が結合する。HSFは非結合型となり, 三量体を形成する(図4)。この三量体は活性型であり核にあるHSE (heat shock element) に結合してその下流にあるHSP遺伝子の発現を誘導する。HSP 70が増加するとHSFと結合し, 非活性型の一量体が増加する。そしてストレス誘導は止まる。

このように負のフィードバック制御がHSP 70とHSFの間に認められる。HSFを活性化するのは熱のみでなく重金属, 酸化ストレスに伴うことが知られている。また発生, 分化に特異的HSFの存在も知られている。

浸透圧も細胞ストレスである。特に腎髄質では3,000 mosm/kgH₂Oにも達する高浸透圧が出現す

る。細胞はHSP 70誘導により, この厳しい条件下でも生存が保障されている。最近, この高浸透圧の情報はMAPキナーゼの一種であるp38により伝達されることが判明した¹⁰⁾。

HSP 70遺伝子上流のHSEよりさらに上流にHSP-MYCBがあり, 細胞周期(G1期)のHSP 70発現に関係する部位であることが同定されたが¹¹⁾, その転写因子は不明である。

副腎はストレス応答の中心をなし, ステロイドにより個体の生存の保障, 恒常性の維持に参与している。従って, ストレスに曝された個体は下垂体からのACTHにより副腎のステロイド(特に糖質コルチコイド)の分泌を亢進させる。このとき副腎皮質のHSP 70発現も誘導されることが報告され, 内分泌と細胞におけるストレス応答が関係していることが明らかとなった¹²⁾。

HSP遺伝子は進化の過程で良く保存されていることを始めに紹介したが, その調節機構は生物の進化に伴い多様性を獲得してきたものと思われる。

4. 疾患との関連

この1~2年の間に各種疾患におけるストレス蛋白質の意義についてめざましい成果が得られている。

1) ストレス蛋白質遺伝子変異による遺伝性疾患

HSPは個体の, あるいは細胞の生命に本質的な蛋白質であり, それゆえその異常は重大な結果, おそらく生存の危機, を招来することが予想される。自然淘汰のためか, いままでストレス蛋白質の遺伝子異常による遺伝性疾患は報告されていなかった。最近, 筋組織やレンズに局限して発現する小型ストレス蛋白質である $\alpha\beta$ -crystallinの遺伝子変異による遺伝性疾患が同定された。

この家系はフランスに認められるデスミン関連ミオパチーであり, 常染色体優性遺伝形式をとる。四肢筋の弱体化, 心筋症, 白内障を呈し, 病的には筋線維であるデスミンの凝集が認められる。この家系で $\alpha\beta$ -crystallinの遺伝子にミスセンス変異があり, アルギニンからグリシンへの置換が起きている¹³⁾。この変異遺伝子を筋細胞にトランス

フェクトするとデスミンと $\alpha\beta$ -crystallin を含む凝集が発生することも示された。

このことよりデスミンの生成、移動などに必要な分子シャペロンに異常がおきていることでデスミン関連ミオパチーが発症するものと考えられた。分子シャペロンの相手方の蛋白に異常があると分子シャペロンの働きも異なってくる。そのような例を次に示す。

2) 異常蛋白とシャペロン機能—嚢胞性線維症と先天性甲状腺機能低下症

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis : CF) は CF transmembrane conductance regulator (CFTR) をコードする遺伝子に変異がおきている致死的遺伝疾患である。

最も多いのは 508 アミノ酸残基のフェニルアラニンの欠失したもの (ΔF 508 CFTR) である。新生の CFTR は直ちに HSP 70 と結合しゴルジ体に輸送されるが、 ΔF 508 CFTR では HSP 70 と結合するものの、ゴルジ体に輸送されず、素早く分解処理される¹⁴⁾。この場合 HSP 70 は異常蛋白を認知して分解させる処理能力を有していることが判る。甲状腺におけるサイログロブリン (Tg) も小胞体で作られ、ゴルジ体に輸送され糖鎖の修飾を受ける。しかし、遺伝子変異により派生した変異 Tg は HSP 90 や HSP 70 と複合体を作るものの、ゴルジ体に輸送されない¹⁵⁾。すなわちシャペロン機能は発揮されず、変異 Tg は小胞体に蓄積され endoplasmic reticulum storage disease (ERSD) を形成する。この場合は甲状腺腫を伴った先天性甲状腺機能低下症を来す。

このようにストレス蛋白質のシャペロン機能は標的の蛋白構造に特異的である。

3) プリオン蛋白質の変化とシャペロン機能

プリオン蛋白質の変化により発症する病態 (狂牛病、スクラピーなど) でのストレス蛋白質の役割も当然、注目されている。

PrP^C はプロテアーゼ感受性、一量体、可溶性、 α ヘリカル構造を示すが、病原性を有する PrP^{Sc} となるとプロテアーゼ抵抗性、多量体、不溶性、 β シート豊富な構造である。両者の蛋白一次構造は同じであり、どのような機序で変換がおきるの

か不明である。しかし、何らかの分子シャペロンの介在が当然推測される。そして、GroEL と HSP 104 が PrP^C に結合し PrP^{Sc} への変換を促進させる作用があること¹⁶⁾、またプリオンには HSP 104 の ATPase 阻害作用のあること¹⁷⁾などが判明してきている。ストレス蛋白質の研究はプリオン病の解明に寄与するだろうと期待される。

4) アルツハイマー病

加齢に伴う変化には例えばフリーラジカル蓄積等と共に、抗酸化系因子、ストレス蛋白質の弱体化なども示唆されている¹⁸⁾。アルツハイマー病はアミロイド前駆蛋白 (APP) 由来のアミノペプチド (A β s) 沈着による神経変性疾患である。小型のストレス蛋白質である HSP 27 により A β ₁₋₄₂ ポリペプチドによるアミロイド形成が抑制される¹⁹⁾。ストレス蛋白質には加齢による変化を軽減させる働きが期待される (後述)。

5) 虚血性疾患

心筋梗塞、脳梗塞などが相当する。また実験的には虚血-再還流モデルがある。

心血管については多くの総説があり、最近では Circulation Research の総説²⁰⁾で最近の進歩がよくまとめられているので参考にさせていただきたい。軽度の虚血ストレスを与えておくことで、その後の強い虚血ストレスによる障害を軽減させられることはよく知られていて preconditioning と言われる。心筋では preconditioning により誘導されたストレス蛋白量と梗塞巣の大きさは逆比例する²¹⁾。HSP 70 のトランスジェニックマウスでは確かに虚血による障害が軽度である²²⁾。

脳においても虚血部分に HSP 70 などの発現が認められる²³⁾²⁴⁾。ヒト HSP 70 のトランスジェニックマウスの中大脳動脈を結紮したところ、梗塞部位に効果は認められないが、虚血に弱い海馬領域の神経細胞脱落が予防される効果が認められた²⁵⁾。マウスの脳虚血では星状細胞に ORP 150 が発現される²⁶⁾。ORP 150 は低酸素に特異的なストレス蛋白質である。不安定狭心症や一過性脳虚血発作は preconditioning をもたらしめているかもしれない。今後、ストレス蛋白質の治療への応用が期待される。

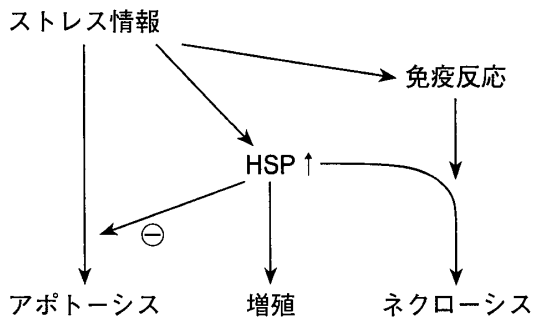


図5 細胞死とストレス蛋白質

細胞にストレスが加わると、SAPKs/JNKs, p38/HOG-1 kinase, ceramideなどの細胞情報系によりアポトーシスが誘導される。しかし、すでにストレス蛋白質が誘導されているとSAPKs/JNKsやceramideを抑制し、アポトーシスが抑制される³⁵⁾。細胞にとりストレス蛋白質が発現している状況は「危機」を反映している。このとき、免疫反応がおきる、そこにHSP 70などのストレス蛋白質が発現があると免疫反応が増強することでネクローシスが誘導される³⁶⁾。このようにストレス蛋白質は細胞の生死を振り分ける因子である。

6) 動脈硬化症

動脈硬化症, 粥状硬化は酸化LDLなどによる酸化ストレスが成因に関与している。酸化ストレスはストレス蛋白質を誘導するが、粥状硬化巣(プラーク)のマクロファージ, 平滑筋細胞に確かにHSP 70²⁷⁾²⁸⁾, ORP 150²⁹⁾の発現が認められる。更にHSP 60の粥状硬化巣のマクロファージでの発現と動脈硬化症患者の血中に抗HSP 60抗体が認められるとの報告が続いている³⁰⁾³¹⁾。

この抗HSP 60抗体の由来については細菌のHSP 60に対するものと推察され、結核菌³⁰⁾, クラミジア³¹⁾, ヘリコバクターピロリ³²⁾などが候補者として報告されている。抗菌剤によりヘリコバクターピロリの除菌をすると抗HSP 60抗体価が減少するとの報告もある³²⁾。細菌感染により免疫応答が宿主(ヒト)の動脈において炎症反応をおこし、動脈硬化に至ると推測される³³⁾。動脈硬化の予防, 治療に関連する興味ある仮説である。

7) 細胞死—アポトーシスとネクローシス

ストレス蛋白質は細胞の生存, 死と直接関連している。ストレス蛋白質を誘導した細胞ではアポトーシスが抑制される。さらにHSP 70のトランスジェニックマウスでは悪性リンパ腫が発現する

との報告もある³⁴⁾。そのためHSP 70はBcl-2などとならぶ、抗アポトーシス遺伝子であると位置付ける考えもある³⁵⁾。他方、ストレス蛋白質の発現は免疫反応を増強し、ネクローシスによる細胞死を誘導すると最近報告されている³⁶⁾。また酸化ストレスと熱ストレスにより内皮細胞はアポトーシスに陥る³⁷⁾。

細胞の種類や状況によりストレス蛋白質は異なる役割を果すことが推測される(図5)。

さらに軽度の熱ストレスを繰り返し、ストレス蛋白質の発現を増加させると、細胞の老化現象も軽減することより、ストレス蛋白質は抗老化因子であるとも考えられる³⁸⁾。

8) ストレス蛋白質誘導薬

アスピリンは解熱作用を有するが、HSF 1を活性化, DNA結合を促進させ、ストレス蛋白質の誘導を増強させる働きがある³⁹⁾。胃潰瘍や胃炎に対して粘膜保護作用を有するgeranylgeranyl acetone (GGA)はHSP 70を誘導することが明らかにされ、シャペロン誘導剤としての働きが注目された⁴⁰⁾。さらに、HSP 70を含む数種のストレス蛋白質誘導を増強させる新薬(bimoclomol)が治験段階にある。糖尿病ラットの外傷に塗布するとHSP 70の発現が増強し、治癒が早まるなど興味ある成績が報告されている⁴¹⁾。

これらは新しいジャンルの治療薬として今後さらに開発され、有効な治療薬となることが期待されている。

追記

本論文の原稿提出後に生物の進化に関する重要な論文が発表されたので追記する(Rutherford SL, Lindquist S: Nature 396: 336-342, 1998)。ショウジョウバエのHSP 90遺伝子にヘテロの変異があると、奇形が低頻度で発生する。熱などを加えると頻度が高くなる。HSP 90は通常は遺伝子の変異による奇形発生に干渉しこれを抑制している。しかしHSP 90に異常があったり、熱ストレスにより動員され手薄になると、抑制が解除されると考えられる。このことは進化の段階でのHSP 90の重要な役割を示している。

発表の機会を与えてくださった編集委員会に深謝します。デスミン関連ミオパチーについて教えてくださった脳神経センター内科堀場 恵先生に感謝します。

文 献

- 1) **Ritossa FM**: A new puffing pattern induced by temperature shock and DNA in *Drosophila*. *Experientia* **18**: 571-573, 1962
- 2) **矢原一郎**: 総説 ストレス応答とストレスタンパク質. *生化学* **64**(10): 1244-1261, 1992
- 3) **Simon MN, Reikerstorfen A, Schwartz A et al**: Heat shock protein 70 overexpression affects the response to ultraviolet light in murine fibroblasts. *J Clin Invest* **95**: 926-933, 1995
- 4) **McDuffee AT, Senisterra G, Huntley S et al**: Proteins containing non-native disulfide bonds generated by oxidative stress can act as signals for the induction of the heat shock response. *J Cell Physiol* **171**: 143-151, 1997
- 5) **Henle KJ, Jethmalani SM, Li L et al**: Protein glycosylation in a heat-resistant rat fibroblast cell model expressing human HSP 70. *Biochem Biophys Res Commun* **232**: 26-32, 1997
- 6) **Hartle FU**: Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature* **381**: 571-580, 1996
- 7) **Zou J, Guo Y, Guettouche T et al**: Repression of heat shock transcription factor HSF 1 activation by HSP 90 (HSP 90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF 1. *Cell* **94**: 471-480, 1998
- 8) **野村 馨**: 熱ショック蛋白質と疾患. *内分泌糖尿病* **7**: 179-186, 1998
- 9) **野村 馨**: ストレス蛋白質—最近の研究の進歩—. *脳と神経* **50**: 127-135, 1998
- 10) **Sheikh-Hamad D, Mari JD, Suki WN et al**: p 38 Kinase activity is essential for osmotic induction of mRNAs for HSP 70 and transporter for organic solute betaine in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem* **273**: 1832-1837, 1998
- 11) **Taira T, Narita T, Iguchi-Arigo SM et al**: A novel G1-specific enhancer identified in the human heat shock protein 70 gene. *Nucleic Acids Res* **25**: 1975-1983, 1997
- 12) **Blake MJ, Udelsman R, Feulner GJ et al**: Stress-induced heat shock protein 70 expression in adrenal cortex: An adrenocorticotrophic hormone-sensitive, age-dependent response. *Proc Natl Acad Sci USA* **88**: 9873-9877, 1991
- 13) **Vicard P, Caron A, Guicheney P et al**: A mis-sense mutation in the $\alpha\beta$ -crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet* **20**: 90-95, 1998
- 14) **Yang Y, Janich S, Cohn JA et al**: The common variant of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is recognized by hsp 70 and degraded in a pre-Golgi nonlysosomal compartment. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 9480-9484, 1993
- 15) **Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE et al**: Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. *J Clin Invest* **98**: 2838-2844, 1996
- 16) **DeBburman SK, Raymond GJ, Caughey B et al**: Chaperone-supervised conversion of prion protein to its protease-resistant form. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 13938-13943, 1997
- 17) **Schirmer EC, Lindquist S**: Interactions of the chaperone Hsp 104 with Sup 35 and mammalian PrP. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 13932-13937, 1997
- 18) **Drachman DA**: Aging and the brain: a new frontier. *Ann Neurol* **42**: 819-828, 1997
- 19) **Kudva YC, Hiddinga HJ, Butler PC et al**: Small heat shock proteins inhibit in vitro $A\beta_{1-42}$ amyloidogenesis. *FEBS Lett* **416**: 117-121, 1997
- 20) **Benjamin IJ, McMillan DR**: Stress (heat shock) proteins. Molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* **83**: 117-132, 1998
- 21) **Hutter MM, Sievers RE, Barbosa V et al**: Heat-shock protein induction in rat hearts: a direct correlation between the amount of heat-shock protein induced and the degree of myocardial protection. *Circulation* **89**: 355-360, 1994
- 22) **Plumier JL, Ross BM, Currie RW et al**: Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. *J Clin Invest* **85**: 1854-1860, 1995
- 23) **Vass K, Welsh WJ, Nowak TS**: Localization of 70-kDa stress protein induction in gerbil brain after ischemia. *Acta Neuropathol* **77**: 128-135, 1988
- 24) **Welsh FA, Moyer DJ, Harris VA**: Regional expression of heat shock protein-70 mRNA and c-fos mRNA following focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 204-212, 1992
- 25) **Plumier JCL, Krueger AM, Currie RW et al**: Transgenic mice expressing the human inducible Hsp 70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury. *Cell Stress Chaperones* **2**: 162-167, 1997
- 26) **Kuwabara K, Matsumoto M, Ikeda J**: Purification and characterization of a novel stress protein, the 150 kDa oxygen-regulated protein (ORP

- 150), from cultured rat astrocytes and its expression in ischemic mouse brain. *J Biol Chem* **271** : 5025-5032, 1996
- 27) **Berberian PA, Myers W, Tytell M et al** : Immunohisto-chemical localization of heat shock protein-70 in normal-appearing and atherosclerotic specimens of human arteries. *Am J Pathol* **136** : 71-80, 1990
- 28) **Johnson AD, Berberian PA, Tytell M et al** : Differential distribution of 70-kD heat shock protein in atherosclerosis. Its potential role in arterial SMC survival. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* **15** : 27-36, 1995
- 29) **Tsukamoto Y, Kuwabara K, Hirota S et al** : 150-kD Oxygen-regulated protein is expressed in human atherosclerotic plaques and allows mononuclear phagocytes to withstand cellular stress on exposure to hypoxia and modified low protein lipoprotein. *J Clin Invest* **98** : 1930-1941, 1996
- 30) **Schett G, Metzler B, Mayr M et al** : Macrophage-lysis mediated by autoantibodies to heat shock protein 65/60. *Atherosclerosis* **128** : 27-38, 1997
- 31) **Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH et al** : Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* **98** : 300-307, 1998
- 32) **Birnie DH, Holme ER, McKay IC et al** : Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infection in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* **19** : 387-394, 1998
- 33) **Frostegard J, Lemne C, Andersson B et al** : Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with borderline hypertension. *Hypertension* **29** : 40-44, 1997
- 34) **Seo JS, Park YM, Kim JI et al** : T cell lymphoma in transgenic mice expressing the human HSP 70 gene. *Biochem Biophys Res Commun* **218** : 582-587, 1996
- 35) **Buzzard KA, Giaccia AJ, Killender M et al** : Heat shock protein 72 modulates pathways of stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* **273** : 17147-17153, 1998
- 36) **Melcher A, Todryk S, Hardwick N et al** : Tumor immunogenicity is determined by the mechanism of cell death via induction of heat shock protein expression. *Nat Med* **4** : 581-587, 1998
- 37) **Wang JH, Redmond HP, Watson RW et al** : Induction of human endothelial cell apoptosis requires both heat shock and oxidative stress responses. *Am J Physiol* **252** : C1543-C1551, 1997
- 38) **Rattan SIS** : Repeated mild heat shock delays ageing in cultured human skin fibroblasts. *Biochem Mol Biol Int* **45** : 753-759, 1998
- 39) **Facett TW, Xu Q, Holbrook NJ** : Potentiation of heat stress-induced hsp 70 expression in vivo by aspirin. *Cell Stress Chaperones* **2** : 104-109, 1997
- 40) **六反一仁** : 胃粘膜病変とストレス蛋白質. *G. I. Res* **3** : 30-35, 1995
- 41) **Vigh L, Literati PN, Horvath I et al** : Bimocmol : A nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. *Nat Med* **3** : 1150-1154, 1997