

は培養細胞と動物個体のどちらでも利用可能な近赤外線発光プローブである。現在、このFBPを他種の抗体へ応用できないかについても検討している。

## 5. 終わりに

以上二つの分泌型ウミホタルルシフェラーゼについて紹介した。一方、最近 *Conchoecia* 属の発光ウミホタルルシフェラーゼはウミホタルルシフェリンではなく、セレンテラジンを発光基質とする発光系であることが明らかになった<sup>17)</sup>。しかしこのルシフェラーゼ遺伝子はまだ単離されていないので、詳しいことは不明である。またウミホタルルシフェリンは三つのアミノ酸から生合成されることが推定されたが、ルシフェリンの生合成の酵素はまだ単離されていないので、より詳しい生合成経路の解明が期待されている。

## 謝辞

本稿で紹介したウミホタル発光系を活用した生体イメージングに関する内容は、北海道大学大学院医学研究科の尾崎倫孝教授と近江谷克裕教授ならびに両先生の研究室の方々との共同研究によってなされたものであり、この場を借りてお礼申し上げます。また、Dlk-1抗体をご供与いただきました株式会社リブテックの中村康司博士らに深謝申し上げます。

- 1) Kishi, T., Goto, T., Hirata, Y., Shimomura, O., & Johnson, F.H. (1966) *Tetrahedron Lett.*, **7**, 3427-3436.
- 2) Thompson, E.M., Nagata, S., & Tsuji, F.I. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **86**, 6567-6571.
- 3) Nakajima, Y., Kobayashi, K., Yamagishi, K., Enomoto, T., & Ohmiya, Y. (2004) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 565-570.
- 4) Kato, S., Oba, Y., Ojika, M., & Inouye, S. (2004) *Tetrahedron*, **60**, 11427-11434.
- 5) Shimomura, O. & Johnson, F.H. (1970) *Photochem. Photobiol.*, **12**, 291-295.
- 6) Shimomura, O., Johnson, F.H., & Masugi, T. (1969) *Science*, **164**, 1299-1300.
- 7) Shimomura, O. & Johnson, F.H. (1971) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **44**, 340-346.
- 8) Thompson, E.M., Nagata, S., & Tsuji, F.I. (1990) *Gene*, **96**, 257-262.
- 9) Inouye, S., Ohmiya, Y., Toya, Y., & Tsuji, F.I. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **89**, 9584-9587.
- 10) Miesenbock, G. & Rothman, J.E. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **94**, 3402-3407.
- 11) Otsuji, T., Okuda-Ashitaka, E., Kojima, S., Akiyama, H., Ito, S., & Ohmiya, Y. (2004) *Anal. Biochem.*, **329**, 230-237.
- 12) Yamagishi, K., Enomoto, T., & Ohmiya, Y. (2006) *Anal. Bio-*

*chem.*, **354**, 15-21.

- 13) Wu, C., Kawasaki, K., Ohgiya, S., & Ohmiya, Y. (2006) *Tetrahedron Lett.*, **47**, 753-756.
- 14) Wu, C., Suzuki-Ogoh, C., & Ohmiya, Y. (2007) *BioTechniques*, **42**, 290-291.
- 15) Wu, C., Kawasaki, K., Ogawa, Y., Yoshida, Y., Ohgiya, S., & Ohmiya, Y. (2007) *Anal. Chem.*, **79**, 1634-1638.
- 16) Wu, C., Mino, K., Akimoto, H., Kawabata, M., Nakamura, K., Ozaki, M., & Ohmiya, Y. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **106**, 15599-15603.
- 17) Oba, Y., Tsuduki, H., Kato, S., Ojika, M., & Inouye, S. (2004) *ChemBioChem*, **5**, 1495-1499.

呉 純

(産業技術総合研究所関西センター)

Development of the *Cypridina* bioluminescent system for bioluminescence imaging

Chun Wu (AIST, Kansai, Japan, 1-8-31 Midorigaoka, Ikeda, Osaka 563-8577, Japan)

## チオレドキシンドメインを持つプロスタグランジン合成酵素

### はじめに

プロスタグランジン (PG) は、1930年代に Kurzrok と Kieb や, Goldblatt, von Euler により、精液中や、前立腺および精嚢腺から抽出したものに降圧作用や平滑筋収縮作用がある新物質として発見され、prostaglandin と名付けられたものである。降圧作用を持つものは現在の PGE<sub>1</sub>、子宮筋の収縮など平滑筋収縮作用を示すものは PGF と考えられ、両物質は primary PG と呼ばれる。現在、PG は A から J まで 10 種類が生体に広く分布し、様々な生理活性を惹起することが、多く報告されている。不飽和脂肪酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) により PGH が合成され、さらにそれぞれ特異的酵素により各々の PG が生合成される。前駆体の不飽和脂肪酸がビスホモ- $\gamma$ -リノレン酸 (8, 11, 14-eicosatrienoic acid) の場合は PGE<sub>1</sub> や PGF<sub>1</sub> のような 1 系列の PG が、アラキドン酸 (5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid) の場合は PGE<sub>2</sub> や PGF<sub>2</sub> のように 2 系列の PG が、EPA (5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid) の場合は PGE<sub>3</sub> や PGF<sub>3</sub> のように 3 系列の PG が生合成される。本稿ではアラキドン酸から生合成される 2 系列の PG 合成酵素 (主に PGF 合成酵素) について述べるが、2 系列の酵素の多くは、

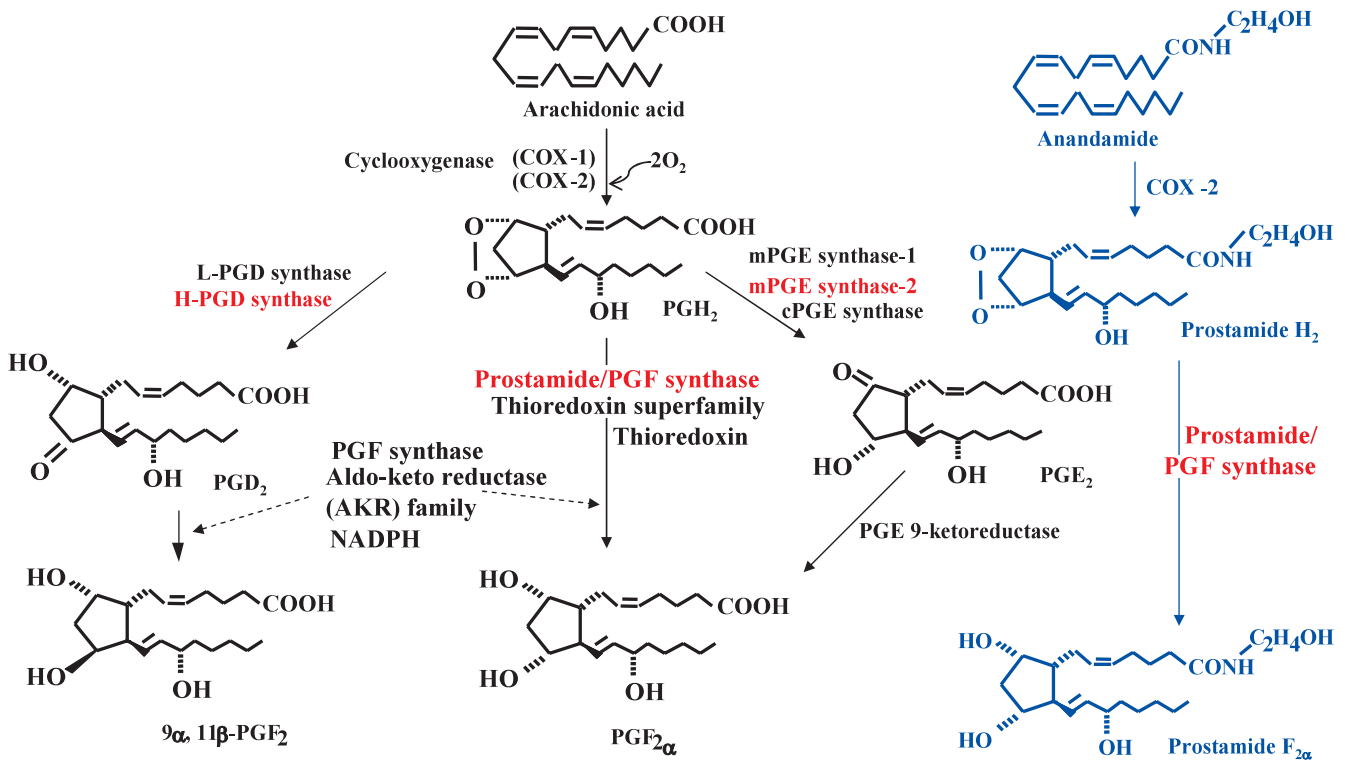
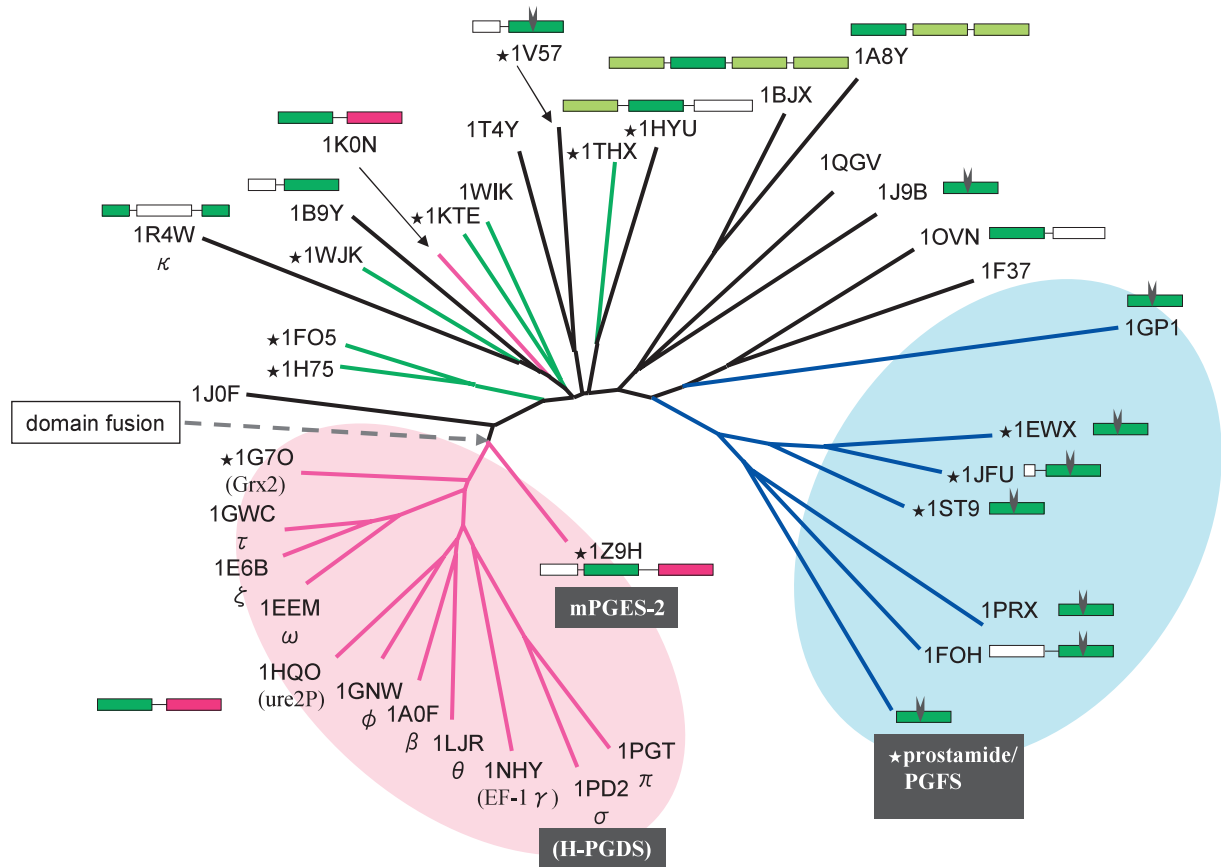


図1 アラキドン酸カスケード (左図) とアナンダミド (アラキドン酸エタノールアミド) 由来プロスタミド (プロスタグランジンエタノールアミド) H<sub>2</sub> および F<sub>2α</sub> 合成 (右図青) 赤字はチオレドキシンドメインを持つ酵素を示す。

表1 PGF を合成する酵素の比較

Family	Species & Tissue	Mr	amino acid residues	K <sub>m</sub>	K <sub>m</sub>	K <sub>m</sub>	K <sub>m</sub>
				PGH (μM)	PGD (μM)	PGE (μM)	NADPH (μM)
Trx superfamily	swine brain Prostamide/PGF synthase	21669	201	6.9			
Aldo-keto reductase family (AKR)							
AKRIC3	human PGF synthase	36842	323	10	3.4	n.d.	
AKRIC7	bovine lung PGF synthase	36666	323	10	120	n.d.	10
AKRIC11(native)	bovine liver PGF synthase	36742	323	25	10	n.d.	3
AKRIC11(expressed)	bovine liver PGF synthase	36742	323	25	15	n.d.	
AKRIC5	corpus luteum of pseudopregnant rabbit PGE 9-ketoreductase	36668	323			122	16.4
AKR1B1	human placental aldose reductase	35852	316	1.9			
AKR1B3	mouse kidney aldose reductase	35730	316	9.3			
AKR1B5	bovine edometrium PGF <sub>2α</sub> synthase	35917	315	7.1			
AKR1B7	mouse vas deferens protein PGF <sub>2α</sub> synthase	35987	316	3.8			
AKR5A2	Trypanosoma brucei PGF <sub>2α</sub> synthase	30991	276	1.3			

Trx スーパーファミリーに属するプロスタミド/PGF 合成酵素 (プロスタミド/PGFS) と AKR 群に属する PGF 合成酵素 (PGFS) の酵素的性質を表す。それぞれの値は右端文献による。空欄は活性が検出されないものと測定されていないものを含む。AKR 群内の分類はペンシルバニア大学 Hyndman D. と Penning T.M. 等により作成されたサイト (<http://www.med.upenn.edu/akr/>) による。



Daiyasu, H., Watanabe, K., Toh, H., (2008) Biochem.Biophys.Res.Commun. **369**, 281-286.

図2 チオレドキシンスーパーファミリーの分子系統樹 (文献 15 より)

各タンパク質は立体構造データベース (PDB) の ID で示す。緑、赤、青線は、それぞれ thioltransferase family, GSH-S-transferase (GST) N-terminal domain family, GSH peroxidase-like family を示す。緑、薄緑、赤の四角は Trx-like domain, Trx-like domain の duplicated copies, 細胞質型 GST に特異的な C-terminal helical domains を、白四角はその他のドメインを示す。星印は Cys-X-X-Cys モチーフを持つ Trx ドメインを示し、楔印は Trx ドメイン内に挿入部分があるものを示す。

$V_{max}$ PGH(nmol/min.mg)	$V_{max}$ PGD (nmol/min.mg)	$k_{cat}$ PGH (min <sup>-1</sup> )	$k_{cat}/K_m$ PGH(min <sup>-1</sup> /μM)	$k_{cat}$ PGD (min <sup>-1</sup> )	$k_{cat}/K_m$ PGD(min <sup>-1</sup> /μM)	$k_{cat}$ PGE (min <sup>-1</sup> )	$k_{cat}/K_m$ PGE(min <sup>-1</sup> /μM)	References
690		14.95	2.167					(10)
260	2000	9.58	0.958	73.68	21.67			(3)
57	130	2.09	0.209	4.77	0.04			(1)(2)
3	95	0.11	0.004	3.49	0.35			(4)
9	23	0.33	0.013	0.85	0.06			(5)
						4.80	0.04	(6)
26		0.93	0.491					(8)
53		1.89	0.204					(8)
24		0.86	0.121					(9)
44		1.58	0.417					(8)
2000		61.98	47.68					(7)

1系列および3系列のPGを基質にすることができる。

上述したようにPGFはPGEと共にPG発見の端緒ともなり、その生理活性は多く報告され、PGF受容体およびPGE受容体についても成宮周(京都大学医学部)らの発見をきっかけに多くの報告がある。PGFを合成する酵素について、著者らは1985年に、ウシ肺PGF合成酵素を単離精製し、さらにクローニングすることにより、この酵素がアルド・ケト還元酵素(AKR)群に属することを初めて明らかにした<sup>1)</sup>。その後も多数のPGFを合成する酵素が報告されてきたが、表1に示すようにそのほとんどはAKR群に属する酵素であった。PGFの合成には、図1に示したように3経路が考えられる。(1)PGDの11位のケト基が還元され、PGFが合成される経路、(2)PGEの9位のケト基が還元されPGFが合成される経路、(3)PGD、PGEの前駆体であるPGHの9、11位のエンドペルオキシド基が直接に還元されPGFが合成される経路である。著者等が見出した肺型<sup>1-3)</sup>および肝臓型<sup>4,5)</sup>PGF合成酵素は(1)の経路を触媒し、PGD<sub>2</sub>からPGF<sub>2α</sub>の立体異性体である9α, 11β-PGF<sub>2</sub>を生成すると共に同じ酵素が(3)の経路をも触媒し、PGH<sub>2</sub>からPGF<sub>2α</sub>を生成する二機能酵素であった。さらに、本酵素はPGD<sub>1</sub>およびPGD<sub>3</sub>も基質にしたことから、本酵素をPGF合成酵素と名付けた。(2)の経路を触媒するのはPGE 9-ケト還元酵素(PGE<sub>2</sub>からPGF<sub>2α</sub>を生成)として古くから報告されていたが、後にこの酵素もAKR群に属していることが明らかになり<sup>6)</sup>、さらに(3)の経路のみを触媒するAKR群に属するPGF<sub>2α</sub>合成酵素(PGH<sub>2</sub>からPGF<sub>2α</sub>を生成)と呼ばれるものも報告された<sup>7)</sup>。これまでPGF合成酵素として報告されているものは全てAKR群に属する酵素であった<sup>1-9)</sup>。AKR群の酵素は、サブファミリーとしてaldehyde reductase, aldose reductase hydroxysteroid dehydrogenase, Δ4-3-ketosteroid-5β-reductase等があり、基本的にNADPH存在下にフェナントレンキノン等、カルボニル基を有する化合物を還元する広い基質特異性を示す。図1に示すようにPGEおよびPGDは各々9位、11位にケト基を有する化合物である。PGHは9、11位にエンドペルオキシド基を有することから、AKR群の酵素の中にはケト基のみでなく、エンドペルオキシド基をも還元する酵素があることを示している(表1)。

### 1. チオレドキシンスーパーファミリーに属するPGF合成酵素

最近、著者等はチオレドキシン(Trx)スーパーファミリーに属する新しいタイプのPGF合成酵素を見出した<sup>10)</sup>。

本酵素は603塩基—201アミノ酸残基からなる分子量21,669のタンパク質で、AKR群に属するPGF合成酵素とは異なり、活性部位にCys-X-X-CysというTrxモチーフを持ち、しかも還元当量供与体(reducing equivalent donor)<sup>\*1</sup>としてTrx自身を用いる可能性が明らかになった。本酵素は、常時還元型Trxを生成するTrx generating system存在下に上記(3)の経路であるPGH<sub>2</sub>を基質としPGF<sub>2α</sub>を生成する。PGH<sub>2</sub>に対するK<sub>m</sub>値は約6.9 μM, V<sub>max</sub>値は0.69 μmol/min.mgタンパク質であった。この活性は、表1に示すようにAKR群に属する他のPGF合成酵素の触媒能に比べ、哺乳類のPGF合成酵素の中では最も高い値を示した。本酵素はPGH<sub>2</sub>のみならずカンナビノイド受容体の内因性リガンドであるアナンダミドからCOX-2により生成されるPGH<sub>2</sub>エタノールアミド(プロスタミドH<sub>2</sub>)をも基質とし、プロスタミドF<sub>2α</sub>を生成する(図1右)。プロスタミドH<sub>2</sub>に対するK<sub>m</sub>値は約7.6 μM, V<sub>max</sub>値は0.25 μmol/min.mgタンパク質であった。この結果から本酵素をプロスタミド/PGF合成酵素と名付けた。プロスタミドF<sub>2α</sub>は生理活性として眼圧を下げることが報告されており、生理活性の惹起にはPGF受容体を介さず、プロスタミドF<sub>2α</sub>に特異的な受容体を介するとの報告がある<sup>11)</sup>。プロスタミド/PGF合成酵素は生体内でPGF<sub>2α</sub>の生成と共にプロスタミドF<sub>2α</sub>の生成にも寄与していると思われる。

本酵素のノーザンブロット解析、ウェスタンブロット解析および酵素活性の臓器分布を調べた結果、本酵素は脳・脊髄に多く存在し、中枢神経系で重要な役割を果たしていると思われる<sup>10)</sup>。最近、島田厚良等(愛知県立心身障害者コロニー発達障害研究所)は、中枢神経系での本酵素に関する新知見を見出し、近く報告する予定である。(Yoshikawa, K. *et al.*, *Brain Res.*, 2010 in press)

### 2. チオレドキシンとチオレドキシンドメインを持つ他のPG合成酵素

Trxは分子量約12,000のタンパク質で、大腸菌のDNA合成に必須であるCDP-レダクターゼの水素供与体として

還元当量供与体(reducing equivalent donor)<sup>\*1</sup>: Trxによる還元について、Trxが高分子であることから低分子を対象とする補酵素という言葉は用いず、また想定される反応機構からこの表現を用いた。「レーニンジャーの新生化学」(廣川書店)によれば、「還元当量というやや曖昧な言葉は、通常、酸化還元反応に関与する1電子当量を表すのに用いられ、それが電子そのものであっても、水素原子であって、あるいはヒドリドイオンであってよく、また、酸素との反応で酸素化した生成物を生じる場合の電子の移動でもよい」とある。

見出された<sup>12)</sup>。その後、大腸菌だけでなく哺乳類<sup>13)</sup>にも、さらに植物<sup>14)</sup>にも広く存在し、生物の生命維持に重要なタンパク質であることが明らかになってきた。日本でも多くの研究者が活発に研究し多くの報告がなされている。Trxは活性部位にCys-X-X-Cysという特徴あるモチーフを持ち、生物に広く保存され、両Cys間でジスルフィド結合した酸化型とジチオールの還元型が存在している。このSH基が生体内の酸化還元反応に寄与していることから、生体が酸化ストレスに曝された時、グルタチオン(GSH)と共に、Trxは恒常性維持のためのレドックス制御の一つとして重要な役割を果たしていると考えられ、遺伝子の転写やタンパク質の合成・分解、細胞増殖や細胞死の制御などに関与している。また、植物では光合成の開始に関与しているという報告もある。

アラキドン酸カスケードに関する分野で、PG合成のみならずロイコトリエン合成においてGSHの関与は多く報告されているが、Trxの関与についての報告はこれまで全くなかった。著者等が先に見出した膜結合型PGE合成酵素(mPGE合成酵素)-2もCys-X-X-CysのTrxモチーフを持つ。PGEを合成する他の二つの酵素(mPGE合成酵素-1や細胞質型PGE合成酵素)が酵素活性発現にGSHを必須とする酵素であるのに対し、mPGE合成酵素-2はGSHを必須としない。続いて見出したプロスタミド/PGF合成酵素も、偶然にも上述したようにTrxモチーフを持ち、しかも還元当量供与体としてTrxを用いることが明らかになった。PGF合成は3経路とも還元反応であり、これまで還元剤はNAD(P)H(特にNADPH)と考えられてきた。他にGSH依存性のPGF合成活性を持つGSH S-トランスフェラーゼが報告されているが、PG関連の還元反応の補酵素はNADPHと考えられてきた。一方、PGHからPGEあるいはPGDを合成する反応は異性化反応であり、理論上は還元当量供与体を必要としないが、酵素活性発現には必要であり、反応メカニズムとして分子内で酸化還元反応が完結していると考えられる<sup>15)</sup>。今回、Trxドメインを有する二つのPG合成酵素が見つかったことから、共同研究者の大安裕美(大阪大学)と藤博幸(産総研・生命情報工学センター)は、PGに関与する酵素でアミノ酸配列や立体構造の視点から分子系統樹を検討した(図2)。その結果、驚いたことに既に報告されている脾臓型PGD合成酵素もTrx様ドメイン<sup>\*2)</sup>を持つ酵素であった<sup>15)</sup>。ただし、脾臓型PGD合成酵素はCys-X-X-Cys配列は保存されておらず、立体構造の解析から先のCysの代わりにGSHを必要とすると考えられる<sup>\*2)</sup>。

Trxの研究分野では既に、レドックス制御機構にGSHと共にTrxが関与していることがよく知られていることは先に述べたが、アラキドン酸カスケードの分野ではその関与は考えられてこなかった。著者等の報告でその関連が明らかになったことから、今後、GSHと同様にTrxに関連するアラキドン酸代謝物や他の不飽和脂肪酸代謝物および関連する代謝酵素が見出される可能性があり、それらが生命維持の制御機構へ寄与するなど、新しい生理作用が見出されることも期待される。

## おわりに

PG発見の端緒ともなったPGFの合成酵素を研究し始めて早30年近くになろうとしている。当初、PGの酸化還元酵素の補酵素は、当時報告されていたNAD(P)Hと考えられ、新規酵素を探索する時にもNADPHを用いてきた。今回、偶然にもTrxドメインを持つ2酵素を立て続けに見出したが、還元当量供与体としてのTrxの関与については、2004年生化学会中国四国支部会で、mPGE合成酵素-2について発表した時、Trxを専門とされる田村隆(岡山大学農学部)からの質問に端を発するものであった。TrxはmPGE合成酵素-2の特異的な還元当量供与体とはならなかったが、その後、見出したプロスタミド/PGF合成酵素の特異的な還元当量供与体となることが明らかになった。NADPHを補酵素とする場合、その酵素活性はTrxを用いた場合の約1/3であり、その臓器分布も異なる<sup>10)</sup>。著者等が見出したAKR群に属するPGF合成酵素について、発見当初以来、「他の酵素に比べ代謝回転数が低い」、「本来カルボニル基を持つ化合物を基質とするアルド・ケト還元酵素がエンドペルオキシド基を持つ化合物を基質にするのはおかしい」という意見をいただくことがあるが、最近、上述したようにPGHからPGFの合成活性を持つAKR群に

Trx様ドメイン<sup>\*2)</sup>:「Trxドメイン」、「Trx様ドメイン」は、活性などの生化学的な定義ではなく、立体構造に基づいた構造生物学的な定義である。Trxはβシートをαヘリックスで挟み込んだ100残基あまりのコンパクトな構造をしており、その中でCys-X-X-Cysモチーフは構造表面に露出するような位置に存在する。この構造的特徴を有するタンパク質は図2に示すように多く存在し、立体構造分類データベースSCOP(Structural Classification of Proteins)ではTrx-likeとして同じスーパーファミリーに分類されている。このスーパーファミリーに属するタンパク質では、Cysは必ずしも保存されていないが、Cys-X-X-Cysモチーフの有無にかかわらず全体の三次元構造は強く保存されている。ただし、酵素としての生化学的機能から見た場合、脾臓型PGD合成酵素は、Trx様ドメインという屋台骨だけでは反応できず、補酵素としてGSHを必要とする(大安裕美・藤博幸)。

属する酵素が複数報告されている。酵素を扱う以上、酵素学に基づいた考察は必要であり重要であるが、実験系において、正確に追試した場合の再現される実験結果が基本であり、限られた知識に基づいた先入観にとらわれない、実験事実に基づいた考察が重要と考える。このことは恩師である早石修先生が折にふれ、おっしゃっていたことであるが、還元当量供与体としての Trx の関与は、そのことを体現したことであった。限られた範囲での常識から外れることであっても、その事実を故意に消し去るのではなく、実験事実をもとに生体内での役割を考え、検討することが大事であると考え。

生体内での PGF は AKR 型酵素に加え、Trx 型酵素によって合成されると思われる。著者等が見出した AKR 型 PGF 合成酵素は肺や肝臓に高い活性があるが、Trx 型 PGF 合成酵素は中枢神経系に多く存在していることから、各 PGF 合成酵素の臓器分布や細胞内分布の違い、あるいは還元当量供与体の分布の違いにより、PGF 合成に寄与する酵素は異なるのかもしれない。今後の研究の進展により明らかになることを期待する。

最後に、上述したように AKR 群に属する PGF を合成する酵素が複数報告されてきており、それぞれの酵素名の扱いが混乱しつつあるように見受けられる。酵素学的結果に基づき名付けられた酵素名が、その時々論文に受理されやすいという理由で故意に、別の酵素名に変えられる場合もあると聞き、さらに混乱に拍車がかかる恐れがある。PGF を生成する酵素に関して、酵素名の整理が必要であるとともに、正確な酵素名の提示が求められる。

## 謝辞

東亜大学に在籍するようになって以来約 10 年間、偏見なく研究を支え、勇気づけていただいた David F. Woodward 博士 (Allergan 社)、ラジオアイソトープの使用実験を快く御許可いただいた伊藤誠二博士 (関西医科大学教授) に深く感謝申し上げます。プロスタミド/PGF 合成酵素の研究にポストドクとして従事していただいた幸田 (田中) 紀子博士、森内寛博士 (現武蔵野大学) をはじめ、mPGE 合成酵素-2 の研究を含め、多くの共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。最後に東亜大学大学院生、卒業研究生に感謝致します。

- 1) Watanabe, K., Yoshida, R., Shimizu, T., & Hayaishi, O. (1985) *J. Biol. Chem.*, 260, 7035-7041.
- 2) Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H.,

- Kuramitsu, S., Kagamiyama, H., Nakanishi, S., & Hayaishi, O. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 11-15.
- 3) Suzuki-Yamamoto, T., Nishizawa, M., Fukui, M., Okuda-Ashitaka, E., Nakajima, T., Ito, S., & Watanabe, K. (1999) *FEBS Lett.*, 462, 335-340.
- 4) Chen, L.Y., Watanabe, K., & Hayaishi, O. (1992) *Arch. Biochem. Biophys.*, 296, 17-26.
- 5) Suzuki, T., Fujii, Y., Miyano, M., Chen, L.Y., Takahashi, T., & Watanabe, K. (1999) *J. Biol. Chem.*, 274, 241-248.
- 6) Wintergalen, N., Thole, H.H., Galla, H.J., & Schlegel, W. (1995) *Eur. J. Biochem.*, 234, 264-270.
- 7) Kubata, B.K., Duszenko, M., Kabututu, Z., Rawer, M., Szalies, A., Fujimori, K., Inui, T., Nozaki, T., Yamashita, K., Horii, T., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2000) *J. Exp. Med.*, 192, 1327-1338.
- 8) Kabututu, Z., Manin, M., Pointud, J.C., Maruyama, T., Nagata, N., Lambert, S., Lefranc, A.M., Martinez, O., Martinez, A. & Urade, Y. (2009) *J. Biochem.*, 145, 161-168.
- 9) Madore, E., Harvey, N., Parent, J., Chapdelaine, P., Arosh, J. A., & Fortier, M.A. (2003) *J. Biol. Chem.*, 278, 11205-11212.
- 10) Moriuchi, H., Koda, N., Okuda-Ashitaka, E., Daiyasu, H., Ogasawara, K., Toh, H., Ito, S., Woodward, D.F., & Watanabe, K. (2008) *J. Biol. Chem.*, 283, 792-801.
- 11) Woodward, D.F., Liang, Y., & Krauss, A.H. (2008) *Br. J. Pharmacol.*, 153, 410-419.
- 12) Laurent, T.C., Moore, E.C., & Reichard, P. (1964) *J. Biol. Chem.*, 239, 3436-3444.
- 13) Kondo, N., Nakamura, H., Masutani, H., & Yodoi, J. (2006) *Antioxid. Redox. Signal.*, 8, 1881-1890.
- 14) Saze, H., Ueno, Y., Hisabori, T., Hayashi, H., & Izui, K. (2001) *Plant Cell Physiol.*, 42, 1295-3102.
- 15) Daiyasu, H., Watanabe, K., & Toh, H. (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 369, 281-286.

渡部 紀久子

(東亜大学医療学部医療工学科・  
東亜大学大学院生命科学専攻)

Prostaglandin synthases with thioredoxin domain  
Kikuko Watanabe (Division of Life Sciences, Graduate School of Integrated Sciences and Arts, University of East Asia, 2-1 Ichinomiyagakuen, Shimonoseki, Yamaguchi 751-8503, Japan)

## EGF ファミリー前駆体切断による心筋細胞の低酸素ストレス応答

### 1. はじめに

生物はその体内の恒常性を保つことによってその機能を安定させ、生命の営みを維持することができる。そのため