

総説**分子シャペロンを用いた胃粘膜障害の予防・治療**浅井みどり¹⁾, 川島大介¹⁾, 大塚健三^{1, 2)}¹⁾中部大学応用生物学部, ²⁾中部大学生物機能開発研究所**要 旨**

熱ショックタンパク質(heat shock proteins ; HSPs)は、種々のストレスに対して細胞内で誘導される一群のタンパク質であり、ストレスによる障害から細胞を防護・修復する働きなど、多様な作用を持つ。また、adaptive cytoprotection 現象という適応現象の本態は HSPs であり、あらかじめ HSPs を誘導させておくことにより胃粘膜障害の程度を軽減すること、つまり、HSPs によって細胞を保護できることが知られている。

現在用いられている胃潰瘍や胃粘膜障害などの治療薬には HSP 誘導効果を持つものが多く知られており、HSPs と胃粘膜障害軽減効果のメカニズムや治療薬の開発が盛んに研究されている。本稿では、胃粘膜障害を防護することが知られている HSP 誘導剤について、これまでの知見を述べると共に、有効性や可能性について概説し、我々の検討について解説した。

はじめに

熱ショックタンパク質(heat shock proteins ; HSPs)は熱・重金属などの環境ストレス、生理学的、化学的および生物学的なストレス状況下により誘導、合成されるタンパク質である(Morimoto et al, 1990; Hightower, 1991)。また、HSPs はストレスによる障害から細胞を防護・修復する働きや、タンパク質の凝集を抑制し、リフォールディング(再折りたたみ)を行う働き、アポトーシスやネクローシスなどから細胞を防護し、生存率を向上させる働きなど、様々な機能を持つ(Parsell et al, 1993; Hartl, 1996; Hartl et al, 2002; Ohtsuka et al, 2000)。そして、タンパク質合成の多くの過程に関与するなど分子シャペロンとしての働きを持つことが明らかにされている(Hartl et al, 2002; Young et al, 2004)。しかし、HSPs の重要な役割は、細胞内だけにとどまらない。最近、哺乳類では、わずかながら細胞外にも存在し、免疫系を活性化することも報告されている(Asea et al, 2000; Srivastava, 2002)。また、障害を受けた細胞から放出された HSPs が、危険信号(danger signal)として自然免疫系を活性化することも明らかとなっている(Matzinger, 2002)。

1983 年、Robart らはラットの胃粘膜において adaptive cytoprotection 現象を発見した。adaptive cytoprotection

現象とは、あらかじめ弱いストレスを加えることによってストレス耐性を獲得する適応現象である(Robert et al, 1983)。当時、この現象は内因性のプロスタグランジン産生によるものであると考えられていたが、adaptive cytoprotection の本態は HSPs であることがその後の研究で明らかになってきた。本来、ストレスによる障害を受けやすい臓器である胃粘膜にみられたこの現象は、胃粘膜細胞がストレスに対する自己防衛システムを先天的に保持していることを示しており、胃粘膜においてあらかじめ HSPs を誘導させておくことにより胃粘膜障害の程度の軽減、つまり HSPs によって細胞の保護ができることを示唆している。Otani らはこのことに着目し、ラット結腸粘膜において、細胞内の HSPs を増加させることが酢酸による障害の程度に影響を与えるか否かを検討したところ、加温によって HSP72 や HSP90 を前もって増加させておくと粘膜細胞が保護されることを明らかにした(Otani et al, 1997)。

HSPs において代表的な HSP70 ファミリーは分子シャペロンとして、細胞内の変性タンパク質の修復、集合体を防ぐ働きを持ち、細胞死を防ぐ細胞保護因子として考えられている。したがって、小分子化合物で生体に毒性のない HSP 誘導剤であれば、種々の病態、例えばストレ

ス性潰瘍, 虚血再環流による障害, タンパク質の折りたたみが異常で発症する病気(神経変性疾患)などの予防や治療に役立つものと期待される(Rokutan et al, 1998; Ohtsuka et al, 2005; Soti et al, 2005; Westerheide & Morimoto, 2005).

本稿では, 主に胃粘膜において HSPs を誘導し, 胃粘膜障害を防護することが知られている HSP 誘導剤について, これまでの知見を述べると共に, 有効性や可能性について概説する.

ゲラニルゲラニルアセトン (Geranylgeranylacetone : GGA)

現在用いられている胃潰瘍や胃粘膜障害などの治療薬には HSP 誘導効果を持つものが多く知られている. その中のひとつがセルベックス(エーザイ株式会社)の主成分である非環状イソプレノイド化合物, GGA (Geranylgeranylacetone)である. GGAは胃炎・胃潰瘍治療剤として知られ, 薬剤を用いて胃粘膜に HSPs の誘導効果を確認した初めての医薬品であり(Hirakawa et al, 1996), HSPs と胃粘膜障害軽減効果のメカニズムなどについて研究されている. 最近, 胃粘膜細胞に対しては, GGA 自体が Hsp70 の C 末端と結合することでそのシャペロン活性を不活性化し, その結果, 熱ショック転写因子(HSF1)を活性化させて, Hsp70, Hsp90 および Hsp60 を誘導することが報告された(Otaka et al, 2007). また, GGA はアスピリンやインドメタシンに代表される非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による胃粘膜障害を抑制することが知られている(Ushijima et al, 2005). さらに胃粘膜細胞だけではなく, 脳, 心臓, 肝臓, 小腸, 網膜など, 様々な臓器で HSPs の誘導効果が確認されている(Katsuno et al, 2005; Ooie et al, 2001; Fan et al, 2005; Ohkawara et al, 2006; Ishii et al, 2003). このことは, 胃以外の臓器におけるいくつかの疾患(例えば, 虚血再還流障害, 外傷, 炎症, 感染, ストレス潰瘍および臓器移植など)に対しても治療や予防の可能性を持つことが示唆される(Rokutan et al, 1998). また, ハンチントン舞踏病などに代表されるポリグルタミン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患に対しても GGA の Hsp70 誘導

作用によって, タンパク質のミスフォールディングとそれに伴った凝集体の形成を抑制し, 症状を発生遅延, 改善するとの報告がある(Katsuno et al, 2005).

このように, GGA は多くの研究において in vivo, in vitro で各種のストレス要因から細胞を保護することが示されている. しかし, GGA を経口投与したラットでは熱ショックと併用することで肝臓に HSPs を誘導するが, GGA 単独では肝細胞において HSPs を誘導しないことや(Ikeyama et al, 2001), ウサギ胃粘膜細胞においてエタノールで誘導される傷害を防ぐことができないこと(Takahashi et al, 1996)から, GGA による HSPs の誘導効果は細胞特異性があるのかもしれない.

ポラプレジンク (zinc L-carnosine or polaprezinc)

亜鉛が in vitro, in vivo において HSPs を誘導することはよく知られている. 亜鉛と L-カルノシンの錯化合物であるポラプレジンク(ゼリア新薬)は抗酸化効果を通して胃粘膜などに保護効果を持つ抗潰瘍薬である. また, 抗ヘリコバクターピロリ活性を持ち, 亜鉛を含むことから亜鉛欠乏症(舌の感覚異常, 味覚障害, 臭覚障害など)の治療にも利用されている. ポラプレジンクは胃粘膜において Hsp70 を誘導し cytoprotective な効果を持つことが報告されており(Odashima et al, 2002), 水浸拘束ストレス, 虚血再環流, アスピリン, エタノール, ヒスタミンによる実験的なモデルで胃病変を防ぐことができる(Tons et al, 1997). また, 口腔内の炎症に対しても同様な細胞保護・治癒効果を持ち, ポラプレジンクは通常粘膜に癒着しないが, 酢酸で障害されたハムスターの頬袋の粘膜に直接癒着し, 損傷組織の治癒・粘膜再生に効果的であることが確認されている(Katayama et al, 2000).

最近では DSS(硫酸デキストラン)による大腸炎を惹起させたマウスの結腸にポラプレジンクによって Hsp70 を誘導しておくこと, 障害抑制効果を持つことや, 炎症性サイトカインの抑制をすること(Ohkawara et al, 2005)など, 各種の炎症性疾患で抗炎症性作用を持つことが示されており, 今後多くの炎症性疾患に対して有用な薬剤となる可能性がある.

レバミピド (Rebamipide)

レバミピドは大塚製薬で合成された新規化合物であり、1990年にムコスタ錠(大塚製薬株式会社)として発売されている。レバミピドは胃粘膜防御因子を増強する胃炎・胃潰瘍治療剤であり、RGM-1細胞(ラット胃粘膜細胞)においてHsp70を誘導し、活性酵素や軽度の熱ショックによる細胞死を抑制することが知られている(Hahm et al, 1997; Tsukimi et al, 2002)。また、レバミピドはCOX-2(cyclooxygenase-2)発現を誘導し、プロスタグランジンE2(prostaglandin E2: PGE2)レベルを増大させることでCOX-2依存的に胃粘膜防御を高めることが示されている(Sun et al, 2000)。レバミピドは胃粘膜障害に対して、ラジカル産生抑制作用、好中球活性化抑制作用(Arakawa et al, 1998)、ヘリコバクターピロリに対する治療効果を持っている(Nebiki et al, 1998)。さらに、レバミピドは胃粘膜だけではなく、結膜と角膜を被覆している涙液中のムチンを増加させるという全く新しい機序を持つ。そのため、涙液の安定化を図り角結膜上皮障害を改善することによりドライアイの治療に有効であると考えられており、2005年時には点眼薬として米国において第Ⅲ相試験が進められているようである。

カルベノキシロン (Carbenoxolone: CBx)

カルベノキシロンは生薬である甘草(*Glycyrrhiza uralensis* または *G. glabra*)成分中のグリチルリチンの加水分解物であるグリチルレチン酸およびその誘導体である。甘草の抽出物およびその成分は、鎮痛鎮痙作用・鎮咳作用・抗消化性潰瘍作用・胆汁排泄促進作用・肝保護作用・抗炎症作用・抗アレルギー作用・ステロイドホルモン様作用・抗変異原性作用など様々な薬理作用を持っている。カルベノキシロンはPGE2量を増加させ(Franco et al, 1993; Rask-Madsen et al, 1983)、また、胃粘液の分泌を増加させることで4°Cという低温ストレスによる胃潰瘍の発症を防ぐことが知られている(Koo et al, 1986)。これまでの研究ではHeLa細胞において、カルベノキシロン(100 μ M, 24h)処理によりHsp70のみが誘導され、Hsp90やHsp40は誘導されないという報告がある(Nagayama et al, 2001)。しかし、我々の研究室で再検

討したところ、同じくHeLa細胞に対してカルベノキシロン400 μ M, 16h処理においてHsp70だけではなく、Hsp40やHsp27も顕著に誘導された。また、その誘導メカニズムはHSF1のHSE結合によることも確認されている(Kawashima et al, in preparation)。しかし、カルベノキシロンは400 μ M処理の後12hから細胞形態に変化が現れ、添加24h後は丸く変化し生存率も約78%と、細胞毒性がみられるようである(未発表データ)。甘草は古くから漢方薬として処方されており、毒性については今後十分に検討しなければならない。また、主成分のひとつであるグリチルリチン自体もHSP誘導補助剤である(Yan et al, 2004)。

ペオニフロリン (Paeoniflorin: PF)

ペオニフロリンは、中国・日本・朝鮮などで利用されている生薬の芍薬(*Paeonia lactiflora*)の主成分のひとつであり、芍薬の抽出物およびその成分は鎮静作用・鎮痙作用・鎮痛作用・末梢血管拡張作用・抗炎症作用・抗アレルギー作用・胃腸運動促進作用・抗胃潰瘍作用・血液凝固抑制作用・記憶学習障害改善作用などの様々な薬理作用を持っている。我々の研究室では、主に分子シャペロンの機能に注目した研究を行っており、シャペロン誘導物質を探索しているなか、芍薬の根から抽出されたペオニフロリンがHeLa細胞に対して80 μ MでHSPs(Hsp70, Hsp40, Hsp27)を誘導することを発見した(Yan et al, 2004)。また、in vivoでもマウスに対して6.7mg/kg(i.p.)の投与で胃にHsp70を誘導することが確認された(Fig 1)。ペオニフロリン2回投与により、1回投与よりも多くのHsp70が誘導された。さらに、塩酸で惹起された胃粘膜障害に対して、ペオニフロリン前投与により、防護効果を持つことが明らかとなった(Fig 2)。Fig 2はペオニフロリンの防護効果持続時間を示しており、防護効果はペオニフロリン投与後48~60時間まで持続し、その後徐々に効果が減少する傾向が見られ、この時間経過は、Hsp70発現量のそれとよく相関していた。この投与量では死亡例や運動機能異常などの副作用は見られず(未発表データ)、HSP誘導剤であるペオニフロリンが、胃における抗潰瘍及び抗炎症薬として有効であると考えられ

る。また、予備的な実験ではあるが、同様の投与によって脳、心臓、肝臓でも Hsp70 の誘導が確認されている。しかし、ペオニフロリンの具体的な作用機構はまだ明らかになっていない。胃粘膜細胞に種々の刺激が与えられた際に、粘膜細胞がどのように反応するか、細胞内の情報伝達系がどのように動くか、という問題は防御機構を理解する上で極めて重要な問題である。今後、*in vitro* 実験系も含めた更なる追加実験・検討が必要であると考えられる。

最近では、ペオニフロリンは血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を急速に通過すること(He et al, 2004)、ラットの学習機能障害抑制効果(Liu et al, 2006a)、ドーパミン作用性神経変性の減少(Liu et al, 2006b)や、Bacillus Calmette Guérin (BCG)とリポ多糖類による肝臓傷害からの保護(Liu et al, 2006c)、紫外線によるDNA損傷からの防護とアンチエイジング効果(Lee et al, 2006)などが報告されている。これらの報告はいずれも HSPs の発現を検討していないが、それらの効果の一部は Hsp70 の発現によるタンパク質のミスフォールディングとそれに伴った凝集体の形成を抑制する作用、アポトーシスやネクローシスなどの細胞死抑制作用などによる可能性があり、今後の検討が望まれる。

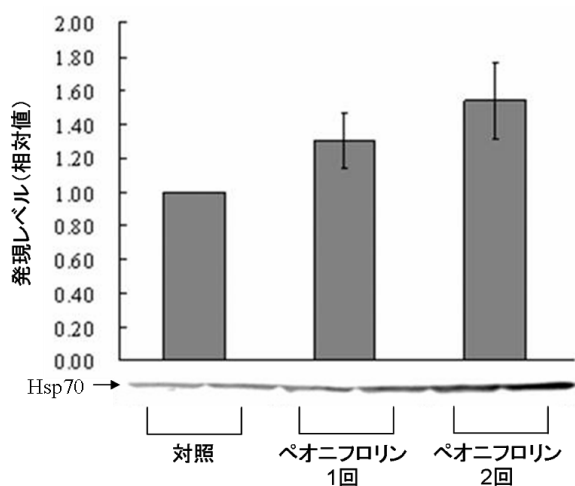


Fig 1. ペオニフロリンのマウス胃における Hsp70 誘導効果.

6 週齢の ICR マウスにペオニフロリン (6.7mg/kg i.p.) を 0 時間 (1 回目) および 24 時間 (2 回目) に投与し、48 時間目に胃を摘出し、Western Blot 法を用いて胃における Hsp70 の発現を確認した。なお、対照群には生理食塩水を投与した。



Fig 2. ペオニフロリンの胃粘膜障害防護効果の持続時間.

6 週齢の ICR マウスにペオニフロリン (6.7mg/kg i.p.) を 2 回 (0 時間と 24 時間目) 投与し、それぞれ各時間に解剖を行った。解剖の 3 時間前に 0.6N 塩酸を経口投与し、胃粘膜障害の確認を行った。なお、Sham Control 群には生理食塩水を投与した。

おわりに

アラキドン酸やその代謝産物のひとつであるプロスタグランジン (prostaglandin: PGs) は胃粘膜に対して炎症又は消炎の効果を持ち、HSF1 を活性化し、HSPs を誘導することがわかっている。胃粘膜障害・潰瘍組織修復・保護剤は粘膜 PGs 量増加作用を持つものがあり、ゲファルナート (gefarnate) やトロキシピド (troxipide) などの粘膜 PGs 量増加作用による胃粘膜保護・胃粘膜血流増加・胃粘膜代謝促進・胃粘膜組織修復の効果を持った防御因子増強型抗潰瘍薬は、プロスタグランジンを介して HSPs を誘導し、HSPs のシャペロン機能によって胃粘膜を保護しているのかもしれない。さらに、分子シャペロンはタンパク質の変性を妨げ、リフォールディングや変性タンパク質の凝集を防ぐという内因性防御因子としての機能だ

けではなく、細胞外では危険信号として免疫系を活性化
するなどの多様な作用を持つ(Ohtsuka et al, 2007)。

このようなことから、毒性のない分子シャペロン誘導剤
の探索は、胃粘膜障害のみならず様々な疾患・病的状
態などに対する治療薬・予防薬の開発のために、今後の
課題となるだろう。

<謝辞>

本研究の一部は、文部科学省ハイテク・リサーチ・セン
ター整備事業(平成 14-18 年度)の援助を受けた。記し
て謝意を表します。

引用文献

- Arakawa, T., Kobayashi, K., Yoshikawa, T., Tarnawski, A.
1998. Rebamipide: overview of its mechanisms of
action and efficacy in mucosal protection and ulcer
healing. *Dig. Dis. Sci.* 9: 5S-13S.
- Asea, A., Kraeft, S. K., Kurt-Jones, E.A., Stevenson, M. A.,
Chen, L. B., Finberg, R. W., Koo, G. C., Calderwood,
S.K. 2000. HSP70 stimulates cytokine production
through a CD14-dependant pathway, demonstrating its
dual role as a chaperone and cytokine. *Nat. Med.* 6:
435-442.
- Fan, N., Yang, G. S., Lu, J. H., Yang, N., Zhang, H. B. 2005.
Oral administration of geranylgeranylacetone plus
local somatothermal stimulation: A simple, effective,
safe and operable preconditioning combination for
conferring tolerance against ischemia-reperfusion
injury in rat livers. *World J. Gastroenterol.* 11:
5725-5731.
- Franco, L., Manara, P., Erbeti, I., Velo, G. P. 1993.
Anti-ulcer activity of carbenoxolone and ISF 3401 on
PGE2 release in rat gastric mucosa. *Pharmacol. Res.*
27: 141-150.
- Hahm, K. B., Park, I. S., Kim, Y. S., Kim, J. H., Cho, S. W.,
Lee, S. I., Youn, J. K. 1997. Role of rebamipide on
induction of heat-shock proteins and protection against
reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in
cultured gastric mucosal cells. *Free. Radic. Biol. Med.*
22: 711-716.
- Hartl, F. U. 1996. Molecular chaperones in cellular protein
folding. *Nature* 381: 571-579.
- Hartl, F. U., Hartl, M. H. 2002. Molecular chaperones in the
cytosol: From nascent chain to folded protein. *Science.*
295: 1852-1858.
- He, X., Xing, D., Ding, Y., Li, Y., Xiang, L., Wang, W., Du,
L. 2004. Determination of paeoniflorin in rat
hippocampus by high-performance liquid
chromatography after intravenous administration of
Paeoniae Radix extract. *J. Chromatogr. B.* 802:
277-281.
- Hightower, L. E. 1991. Heat shock , stress proteins,
chaperones, and proteotoxicity. *Cell* 66: 191-197.
- Hirakawa, T., Rokutan, K., Nikawa, T., Kishi, K. 1996.
Geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in
cultured guinea pig gastric mucosal cells and rat gastric
mucosa. *Gastroenterol.* 111: 345-357.
- Ikeyama, S., Kusumoto, K., Miyake, H., Rokutan, K.,
Tashiro, S. 2001. A non-toxic heat shock protein 70
inducer, geranylgeranylacetone, suppresses apoptosis
of cultured rat hepatocytes caused by hydrogen
peroxide and ethanol. *J. Hepatol.* 35: 53-61.
- Ishii, Y., Kwong, J. M. K., Caprioli, J. 2003. Retinal
ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a
heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model.

- Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44: 1982-1992.
- Katayama, S., Nisizawa, K., Hirano, M. 2000. Effect of polaprezinc on healing of acetic acid-induced stomatitis in hamsters. *J. Phaem. Pharm. Sci.* 3: 114-117.
- Katsuno, M., Sang, C., Adachi, H., Minamiyama, M., Waza, M., Tanaka, F., Doyu, M., Sobue, G. 2005. Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102: 16801-16806.
- Koo, M. W., Ogle, C. W., Cho, C. H. 1986. Effects of verapamil, carbenoxolone and N-acetylcysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats. *Pharmacol.* 32: 326-334.
- Lee, S., Lim, J. M., Jin, M. H., Park, H. K., Lee, E. J., Kang, S., Kim, Y. S., Cho, W. G. 2006. Partially purified paeoniflorin exerts protective effects on UV-induced DNA damage and reduces facial wrinkles in human skin. *J. Cosmet. Sci.* 57: 57-64.
- Liu, D. F., Wei, W., Song, L. H. 2006a. Protective effect of paroniflorin on immunological liver injury induced by bacillus calmette-guerin plus lipopolysaccharide: modulation of tumour necrosis factor- α and interlekin-6 mRNA. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 33: 332-339.
- Liu, H. Q., Zhang, W. Y., Luo, X. T., Ye, Y., Zhu, X. Z. 2006b. Paeoniflorin attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease by activation of adenosine A₁ receptor. *Br. J. Pharmacol.* 148: 314-325.
- Liu, J., Jin, D. Z., Xiao, L., Zhu, X. Z. 2006c. Paeoniflorin attenuates chronic cerebral hypoperfusion-induced learning dysfunction and brain damage in rats. *Brain Res.* 1089: 162-170.
- Matzinger, P. 2002. The danger model: A renewed sense of self. *Science* 296: 301-305.
- Morimoto, R. I., Tissieres, C. G. 1990. The stress response, function of the proteins, and perspectives, in; R. I. Morimoto, A. Tissieres, C. Georgopoulos(Eds.), *Stress Proteins in Biology and Medicine*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York. pp. 1-36
- Nagayama, S., Jono, H., Suzaki, H., Sakai, K., Tsuruya, E., Yamatsu, I., Isohama, Y., Miyata, T., Kai, H. 2001. Carbenoxolone, a new inducer of heat shock protein 70. *Life. Sci.* 69: 2867-2873.
- Nebiki, H., Higuchi, K., Arakawa, T., Ando, K., Uchida, T., Ito, H., Harihara, S., Kuroki, T., Kobayashi, K. 1998. Effect of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 43: 203S-206S.
- Odashima, M., Otaka, M., Jin, M., Konishi, N., Sato, T., Kato, S., Matsuhashi, T., Nakamura, C., Watanabe, S. 2002. Induction of a 72-kDa heat-shock protein in cultured rat gastric mucosal cells and rat gastric mucosa by zinc L-carnosine. *Dig. Dis. Sci.* 47: 2799-2804.
- Ohkawara, T., Takeda, H., Kato, K., Miyashita, K., Kato, M., Iwanaga, T., Asaka, M. 2005. Polaprezinc (N-(3-aminopropionyl)-L-histidinato zinc) ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Scand. J. Gastroenterol.* 40: 1321-1327.
- Ohkawara, T., Nishihira, J., Takeda, H., Kathurada, T., Kato,

- K., Yoshiki, T., Sugiyama, T., Asaka, M. 2006. Protective effect of geranylgeranylacetone on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Int. J. Mol. Med.* 17: 229-234.
- Ohtsuka, K., and Hata, M. 2000. Molecular chaperone function of mammalian Hsp70 and Hsp40-a review. *Int. J. Hyperthermia.* 16: 231-245.
- Ohtsuka, K., Kawashima, D., Gu, Y., Saito, K. 2005. Inducers and co-inducers of molecular chaperones. *Int. J. Hyperthermia.* 21: 703-711.
- Ohtsuka, K., Kawashima, D., Asai, M. 2007. Dual functions of heat shock proteins: Molecular chaperones inside of cells and danger signals outside of cells. *Thermal Med.* in press.
- Ooie, T., Takahashi, N., Saikawa, T., Nawata, T., Arikawa, M., Yamanaka, K., Hara, M., Shimada, T., Sakata, T. 2001. Single oral dose of geranylgeranylacetone induces heat-shock protein 72 and renders protection against ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Circulation.*104: 1837-1843.
- Otani, S., Otaka, M., Jin, M., Okuyama, A., Itoh, S., Iwabuchi, A., Sasahara, H., Itoh, H., Tashima, Y., Masamune, O. 1997. Effect of preinduction of heat shock proteins on acetic acid-induced colitis in rats. *Dig. Dis. Sci.* 42: 833-846.
- Otaka, M., Yamamoto, S., Ogasawara, K., Takaoka, Y., Noguchi, S., Miyazaki, T., Nakai, A., Odashima, M., Matsubashi, T., Watanabe, S., Itoh, H. 2007. The induction mechanism of molecular chaperone HSP70 in the gastric mucosa by Geranylgeranylacetone (HSP-inducer). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353: 399-404.
- Pasrell, D. A., Lindquist, S. 1993. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. *Annu. Rev. Genet.* 27: 437-496.
- Rask-Madsen, J., Bukhave, J., Madsen, P. E., Bekker, C. 1983. Effect of carbenoxolone on gastric prostaglandin E2 levels in patients with peptic ulcer disease following vagal and pentagastrin stimulation. *Eur. J. Clin. Invest.* 13: 351-356.
- Rokutan, K., Hirakawa, T., Teshima, S., Nakano, Y., Miyoshi, M., Kawai, T., Konda, E., Morinaga, H., Nikawa, T., Kishi, K. 1998. Implications of heat shock / stress proteins for medicine and disease. *J. Med. Invest.* 44: 137-147.
- Robert, A., Nezamis, J. E., Lancaster, C., Davis, J. P., Field, S. O., Hanchar, A. J. 1983. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 245: 113-121.
- Srivastava, P. 2002. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2: 185-194.
- Sun, W-H., Tsuji, S., Tsujii, M., Gunawan, E. S., Kawai, N., Kimura, A., Kakiuchi, Y., Yasumaru, M., Iijima, H., Okuda, Y., Sasaki, Y., Hori, M., Kawano, S. 2000. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295: 447-452.
- Takahashi, S., Yamazaki, T., Okabe, S. 1996. Effects of heat shock and teprenone on ethanol-induced damage to cultured rabbit gastric mucosal cells. *J. Physiol.*

Pharmacol. 47:433-441.

Tons, C., Klosterhalfen, B., Klein, H. M., Rau, H. M., Anurov, M., Oettinger, A., Schumpelick, V. 1997. Induction of heat shock protein 70 (HSP70) by zinc bis (DL-hydrogen aspartate) reduces ischemic small-bowel tissue damage in rats. *Langenbecks. Arch. Chir.* 382: 43-48.

Soti, C., Nagy, E., Giricz, Z., Vigh, L., Csermely, P., Ferdinandy, P. 2005. Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. *Br. J. Pharmacol.* 146: 769-780.

Tsukimi, Y., Fujishita, T., Nakajima, K., Okabe, S. 2002. Effect of rebamipide on cell death induced by combined treatment of mild heat shock and quercetin in RGM-1 cells: A role for HSP70 induction. *Pharmacol.* 64: 28-35.

Ushijima, H., Tanaka, K., Takeda, M., Katsu, T., Mima, S., Mizushima, T. 2005. Geranylgeranylacetone protects membranes against nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mol. Pharmacol.* 68: 1156-1161.

Westerheide, S. D., Morimoto, R. I. 2005. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J. Biol. Chem.* 280: 33097-33100.

Yan, D., Saito, K., Ohmi, Y., Fujie, N., Ohtsuka, K. 2004. Paeoniflorin, a novel heat shock protein-inducing compound. *Cell Stress Chaperones* 9: 378-389.

Young, J. C., Agashe, V. R., Siegers, K., Hartl, F. U. 2004. Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 781-791.

Title : Prevention and amelioration of gastric mucosal injury by molecular chaperones.

Author(s) : Midori Asai¹⁾, Daisuke Kawashima¹⁾, Kenzo Ohtsuka^{1,2)}

Address(es) : ¹⁾Department of Environmental Biology, Chubu University College of Bioscience and Biotechnology,

²⁾Chubu University Institute for Biological Function

Keywords : HSP inducers, Gastric mucosal injury, Paeoniflorin

Summary

Prevention and amelioration of gastric mucosal injury by molecular chaperones.

Midori Asai¹⁾, Daisuke Kawashima¹⁾, and Kenzo Ohtsuka^{1,2)}

1) College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

2) Institute for Biological Function, Chubu University.

Heat shock proteins (HSPs) are a set of proteins induced in cells by various environmental stresses, and they work as molecular chaperones in refolding and degradation of damaged proteins and in protecting cells from deleterious stress. The phenomenon of adaptive cytoprotection is that mild stress makes cells resistant against subsequent otherwise lethal stresses. It is now generally accepted that the entity of the adaptive cytoprotection is HSPs. There is growing evidence that moderate overexpression of HSPs in stomach have protective effect against various stress-induced ulcers.

Some anti-ulcer drugs are known to be able to induce HSPs. Recently, we found a novel HSP-inducer, paeoniflorin, one of the major constituents of a herbal medicine derived from *Paeonia lactiflora* Pall. In this review, we summarize several anti-ulcer drugs that can induce HSPs and our recent works on the protective effect of paeoniflorin on the HCl-induced stomach injury.