



Title	Augmented expression of peroxiredoxin VI in rat lung and Kidney after birth implies an antioxidative role
Author(s)	藤井, 恒子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42600">https://hdl.handle.net/11094/42600</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	藤井恒子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第16030号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Augmented expression of peroxiredoxin VI in rat lung and Kidney after birth implies an antioxidative role (ラット肺及び腎臓におけるペルオキシレドキシンVIの抗酸化酵素としての役割)
論文審査委員	(主査) 教授 谷口直之
	(副査) 教授 高井義美 教授 中村敏一

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

活性酸素は生体にとってしばしば有害なため、その消去を行う各種抗酸化酵素、ならびに細胞内のレドックスバランスを保つチオレドキシン(Trx)/Trx還元酵素系とグルタチオン(GSH)/GSH還元酵素系は、酸化的ストレスに曝された際に生体の恒常性を維持する上で重要な役割を担っている。

ペルオキシレドキシン(Prx)は、Trxやチオール化合物に依存したペルオキシダーゼ活性を示す新しい抗酸化酵素であり、一群のファミリーを形成している。構造上の特徴として、全てのPrxはN末端側に保存されたシステイン(Cys)を有するが、さらにC末端側にもう1つ保存されたCysを有するタイプとそうでないタイプの2つのグループに分類される。本研究では、1つのCysのみが保存されたタイプであるPrx VIについて、そのペルオキシダーゼ活性の特性と生体内での役割を明らかにするために以下のようない解釈を行った。

#### 【方法ならびに成績】

ラットPrx VI cDNAをクローニングし、バキュロウイルス/昆虫細胞系でのタンパク質の大量発現とその精製を行った。精製したPrx VIはTrx依存性のペルオキシダーゼ活性は持たないが、GSH依存性のペルオキシダーゼ活性を有していた。これは、Prx VIがシステインを1つしか持たないことが理由のひとつと考えられる。Prx VIの持つペルオキシダーゼ活性はセレノシステインを含むGPx活性の1/660に相当し、また、セレノシステインをシステインに置換した変異GPxの約4倍高かった。また、Prx VIの活性中心と考えられるシステインをセリンに置換すると、ペルオキシダーゼ活性は顕著に減少した。また、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>だけでなく有機ヒドロペルオキシドであるtert-ブチルヒドロペルオキシドやクメンヒドロペルオキシドも基質とすること、さらにpH8.0付近で高い活性を示すことが明らかとなった。

一方、*in vivo*におけるPrx VIの抗酸化酵素としての役割を明らかにするために、ポリクローナル抗体を作製し、組織分布及び免疫組織学的検討を行った。組織分布においては、肺で最も発現が高く、次いで脳、腎臓、心臓、精巣等の発現が高かった。免疫組織学的検討では、肺と腎臓においては上皮細胞が強く染まり、脾臓ではランゲルハンス島、精巣ではセルトリ細胞に発現していることが明らかとなった。上皮系に発現の高かった肺と腎臓について、発生過程における発現の変化を検討したところ、特に肺において、発生前は著しく発現量が低かったが、発生後経時的に増加した。これらの部位は、酸化的ストレスに曝されやすく、発生後曝露される酸素量が増加されると考えられるこ

とから、Prx VIはこのようなストレスから生体を防御する役割を担っている可能性が示唆された。

#### 【総括】

本研究により、Prx VIはGSH依存性のペルオキシダーゼ活性を有していることが明らかとなった。また、酸化的ストレスに曝されやすい肺や腎臓の上皮細胞に高い発現がみられ、各種ペルオキシドを消去することにより、生体を防御している可能性が考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

活性酵素は生体にとってしばしば有害なため、その消去を行う各種抗酸化酵素について明らかにすることは医学的見地からも非常に重要である。ペルオキシレドキシン(Prx)ファミリーは新規抗酸化酵素として最近注目されているが、そのなかでもPrx VIは保存されたシステインを一つだけ有するという、他のメンバーとは異なった特徴がある。本論文では、Prx VIがペルオキシダーゼ活性を発揮する際には、チオレドキシンではなくグルタチオンが電子供与体として働くことを明らかにしている。また、免疫組織染色から、Prx VIは肺と腎臓においては上皮細胞に存在すること、また、肺においては、発生前は著しく発現量が低いが、発生後経時に増加することなどが示されている。上皮細胞は酸素に非常に曝露されやすいことから、Prx VIはこのようなストレスから生体を防御する役割を担っている可能性が示唆された。本論文は、酸化ストレスに対する防御系を考えるうえで、新しい概念を生み出すものであり、学位の授与に値すると考えられる。