

消化管型グルタチオンペルオキシダーゼの生物学的特徴と C型肝炎ウイルス感染における臨床的意義（総説）

小松 博義

文京学院大学 保健医療技術学部 臨床検査学科

要旨

グルタチオン・ペルオキシダーゼ (GPx) ファミリーは、生体内でグルタチオンによる過酸化水素の還元を触媒する酵素群である。哺乳類のGPxは、セレノプロテインのプロテオミクスにより5種類が同定されている：それらは、全身の細胞の細胞質に存在する細胞質型GPx (cGPx, GPx1) と精巣に存在する過酸化リン脂質に作用するGPx (PHGPx, GPx4)、血漿中に存在するプラズマ型GPx (eGPx, GPx3)、消化器に存在する消化管型GPx (giGPx, GPx2) および嗅覚器に存在するGPx6である。ヒトgiGPxは消化管のcrypt-villus axisの増殖性領域、および肝臓で非常に強く発現している。したがってgiGPxは、経口摂取された過酸化水素の吸収に対して最初のバリアとして機能するものと考えられている。

本総説は、giGPxの分子生物学的および生化学的特性について解説したものである。さらに本総説では、giGPx由来の部分合成ペプチドに対して誘導された4種のマウスモノクローナル抗体を使用したウェスタンブロット法と免疫組織染色法により、ヒトgiGPxの全身における局在性を議論した。加えて、肝でのgiGPx発現とC型肝炎ウイルス (HCV) 感染との関係についても考察を加えた。

キーワード

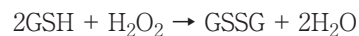
消化管型グルタチオンペルオキシダーゼ, 転写, モノクローナル抗体, HCV

1. はじめに

生体内で酸素 (O₂) が活動に使われると、電子が一個余分についたスーパーオキシドが発生する。これはスーパーオキシド・ディスムターゼ (SOD) により過酸化水素 (H₂O₂) に変換され、さらにカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) によって水と酸素に分解・無毒化される。

一方、細胞内の主要な抗酸化成分であるグルタチオンはグルタミン酸、システインおよびグリシンの3つのアミノ酸から成るチオールで、細胞内では還元型グルタチオン (GSH) として存在し、活性酸素種に電子を与えたあとは2量体 (GSSG:酸化型グルタチオン) に変化し、フリーラジカルを消去している。酸化型グルタチオンはグルタチオンレダクターゼによりNADPHの電子を供与されるこ

とにより還元型グルタチオンに戻る¹⁻³⁾。その反応を示すと以下ようになる。



この還元型グルタチオンから酸化型グルタチオン、さらに還元型グルタチオンに戻るグルタチオンサイクルに関与しているのがGPxであり、このサイクルをとおして過酸化水素を水と酸素に分解したり脂質過酸化物を還元して無毒化している。

GPxは、1984年の時点では多くの細胞中に存在する細胞内型GPx (cGPx) 1種類しかその存在が知られていなかった⁴⁾。その後、高橋らにより血漿中に多く存在する細胞外型GPx (eGPx) や胃、腸管および肝臓等に存在する消化管型GPx (giGPx) の遺伝子がクローニングされ、さらにイタリアのグループにより発見されたリン脂質過酸化物を

分解し、精巢に多く存在する GPx (PHGPx) を含めた 4 つのタイプの GPx からなる酵素ファミリーを形成していることが明らかになっている⁵⁻⁷⁾。これらのうち giGPx は 2001 年の著者らの報告までそのタンパク質としての存在が確認されておらず、それを機に giGPx の生物学的役割や臨床的意義が明らかにされてきた^{8,9)}。

本総説は、giGPx の生物学的性状と臨床的意義について著者の論文、解説書および学会発表を中心に現在までに得られた成績をまとめたものである。

2. GPx の転写機構と生化学的性状

2.1 翻訳制御

GPx はその分子中にセレノシステイン (Sec: selenocysteine) を有している。Sec はアミノ酸の一種で 3 文字表記では Sec, 1 文字表記では U で示される。システインに似た構造を持っており、システインの硫黄 (S) がセレン (Se) に置き換わっている。giGPx を含めた真核生物の Sec 含有タンパク質中の Sec では、mRNA 上では終止コドン (UGA) としてコードされている。近年の研究によりこの終止コドンが Sec に置き換わり、本来の終止コドンまで翻訳されるメカニズムが少しずつ明らかにされた。真核生物では mRNA の翻訳領域の下流に特殊な stem loop 構造を有する領域 (SECIS: selenocysteine insertion

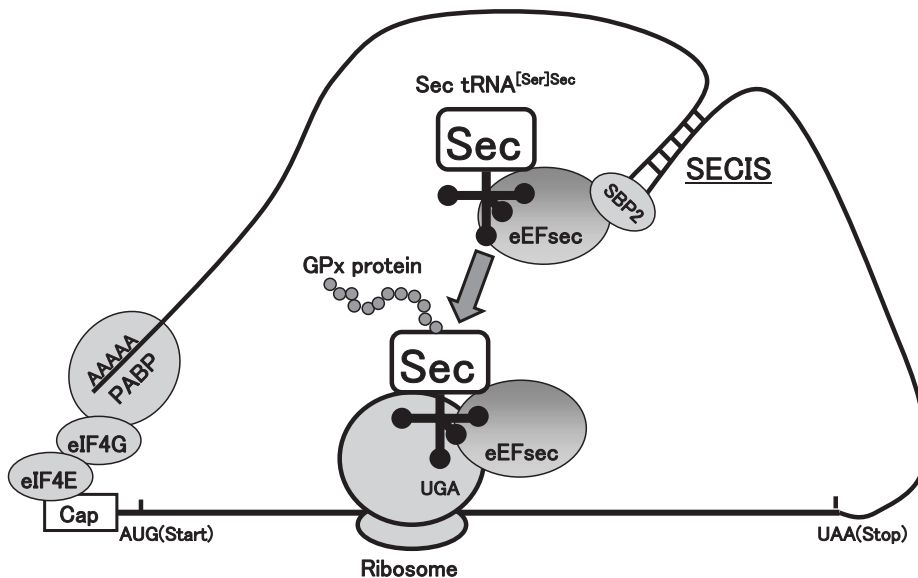
sequence) があり、これが SBP2 や eEFsec と呼ばれる因子等による制御を受け終止コドンが Sec に翻訳される (FIG.1)^{10,11)}。

2.2 生化学的性状

giGPx は他の GPx ファミリーと同様に 4 つの同一のサブユニットから構成されており、各サブユニットの活性中心には Sec が存在し、還元型グルタチオン存在下で基質としての過酸化物を 2 電子還元し、水やアルコールに変換する。Sec はこの過酸化物への電子供与に直接関与している。giGPx は過酸化水素、ペルオキシド及びリノール酸ヒドロペルオキシドを還元するが、ホスファチジルコリン・ヒドロペルオキシドなどのリン脂質過酸化物に対する還元作用は有していない。

3. 抗消化管型 GPx モノクローナル抗体による生体内分布と局在性の検討

ヒト giGPx は当初、肝臓や消化管に mRNA レベルでのみ認められていた。近年になりタンパク質レベルでの生体内分布状況が、著者らが作製した giGPx 由来の合成ペプチドに対する 4 種のモノクローナル抗体 (mAb: FEG-1, -2, -3 and -4) を用いてウェスタンブロット法および免疫組織染色法により詳細に検討された¹²⁾。その結果、ウエ



SBP2: Selenocysteine Binding Protein 2
 mSelB/eEFsec: selenoprotein-specialized elongation translation factor
 eIF4E: eukaryotic initiation factor 4E/mRNA cap-binding protein
 eIF4G: eukaryotic initiation factor 4G
 PABP: poly(A)-binding proteins

FIG.1 Mechanism of Sec insertion in eukaryote.

スタンプロット法ではヒト胃ガン細胞株 (KATO-III) 可溶画分に存在する約 25 kDa の単一のバンドが検出された。一方, giGPx-mRNA の発現の認められなかったヒト B 細胞腫瘍細胞株 (TAB 089) では mAb との反応性は認められなかった (FIG.2)。ヒト正常組織においては胃, 十二指腸, 小腸, 大腸, 肝臓および胆嚢に KATO-III と同様の位置にバンドを認めた (TABLE 1)。このことから giGPx のモノマーの分子量が約 25 kDa であることが明らかとなった。免疫組織染色法によるヒト正常組織の検討では, ウェスタンブロット法陽性の組織に加えて, 顎下腺, 回腸, 脾臓, 下垂体及び胸腺に弱く発現していることが確認された (TABLE 1)。さらに組織中の局在としては胃小窩, 腸陰窩, 胆管に陽性の染色像を認めた。また, 肝臓については中程度陽性のびまん性像が観察された (FIG.3)。また, 消化管細胞において, しばしば細胞質以外に核にも giGPx の発現が認められた。

4. giGPx の役割と臨床的意義の探索

赤血球, 腎臓及び肝臓など種々の細胞中に存在し, 最も主要な GPx とされる細胞質型 GPx (cGPx) ではセレン

欠乏状態でその合成が低下し, セレンの再補給でゆっくりその合成量が上昇する。それに対し, giGPx ではセレン欠乏状態でむしろその合成量が上昇し, セレンを補給すると更に著しい合成量の上昇が認められる。このように giGPx 発現量は体内のセレン量を反映しておらず, giGPx の役割が細胞質型 GPx とは基本的に異なり, 細胞内の酸化ストレス消去以外にも何らかの役割を有しているのではないかと指摘する研究者もいる¹³⁾。

また, giGPx のプロモーター上には細胞の分化・増殖に関連する転写因子である GATA ファミリー結合部位が存在するため, 細胞の分化・増殖との関連性も指摘されている。さらに癌化による細胞内の giGPx の増加や giGPx を本来発現していないはずの細胞が癌化に伴って giGPx を発現するようになることから癌化との関連性も注目されている¹⁴⁾。

一方, ドイツ Axxima Pharmaceuticals AG 社より一つの興味ある報告がなされた¹⁵⁾。その要旨を以下に示す。

1. C 型肝炎ウイルス (HCV) -レプリコンをヒト肝細胞株へ導入し細胞中の宿主遺伝子の発現を解析したところ, giGPx-mRNA 発現が劇的に低下していた。
2. 同肝細胞株は活性酸素種を誘導する薬剤に対する抵抗

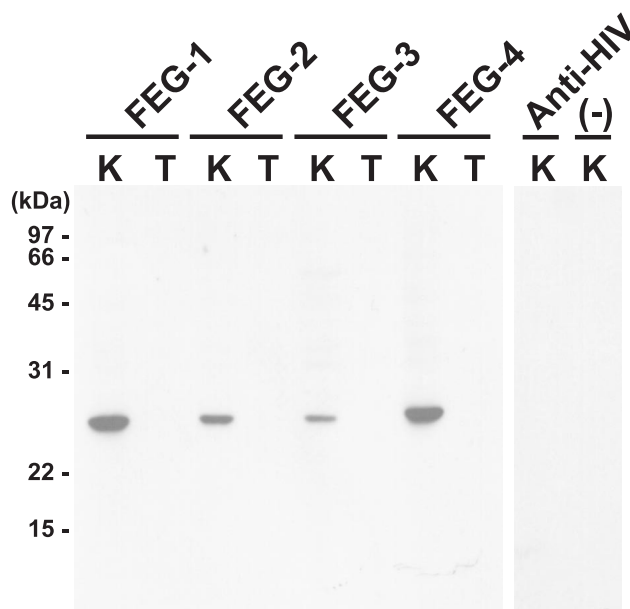


FIG.2 Reactivity of anti-human giGPx mAbs in Western blot assays.

KATO-III (K) and TAB089 (T) cell lysates were separated electrophoretically and blotted onto PVDF membrane as described in Materials and Methods¹²⁾. The membrane was incubated with anti-human giGPx mAbs (FEG-1, -2, -3 and -4) and anti-HIV transmembrane protein mAb (Anti-HIV mAb)¹⁸⁾. As a negative control for non-specific binding of secondary antibody (-), KATO-III cell lysate was treated with POD-conjugated anti-mouse IgG antibody without primary antibody. Cell lysate loading for SDS-PAGE was adjusted to the concentration of β -actin in KATO-III cells (5×10^5 cells/lane).

TABLE 1 Reactivity of FEG-1 mAb with human tissues by Western blotting and immuno- histochemical staining.

| Tissue | Reactivity | | |
|-------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Western blotting* | Immunohistochemical staining | |
| Submandibular gland | - | 1+ | Duct |
| Esophagus | - | - | |
| Stomach | 1+ ~ 2+ | 2+ | |
| Duodenum | 1+ | 3+ | |
| Ileum | ND | 3+ | |
| Large intestine | 2+ | 1+ ~ 2+ | |
| Liver | 3+ | 1+ ~ 3+ | Bile duct 3+; Liver cells 1+ |
| Gallbladder | 3+ | 2+ | |
| Pancreas | ND | 1+ | Small duct |
| Cerebrum | - | - | |
| Cerebellum | - | - | |
| Lung | - | - | |
| Heart muscle | - | - | |
| Aorta | - | - | |
| Spleen | - | - | |
| Bone marrow | - | - | |
| Fatty tissue | - | - | |
| Pituitary gland | ND | 1+ | Intermediate lobe, focal |
| Thyroid gland | - | - | |
| Thymus | ND | 1+ | Hassal body, slightly positive |
| Adrenal cortex | - | - | |
| Adrenal medulla | - | - | |
| Kidney | - | - | |
| Testis | - | - | |
| Prostate gland | - | - | |
| Ovary | ND | - | |
| Endometrium | ND | - | |
| Uterine cervix (ecto-, endo-) | ND | - | |
| Breast | ND | - | |
| KATO-III | 3+ | 3+ | |
| TAB 089 | - | - | |

* Tissue extract loading for SDS-PAGE was adjusted for the concentration of β -actin in KATO-III cells (5×10^5 cells/lane). Intensity of positivity; -, not detectable; 1+, low; 2+, medium; 3+, high. ND: not determined.

性が著しく低下し、容易に死滅した。
 この報告は次のことを示唆している。(1) HCV 感染との関係から肝細胞の giGPx 発現に注目した初めての報告である。(2) 上記現象は HCV- レプリコンで観察されたのみで、HCV 感染では同様な現象は報告されていない。(3) giGPx-タンパク質発現の低下が活性酸素種による核内 DNA の損傷を増加させ、結果として HCV 感染慢性肝炎を肝細胞癌に移行させている可能性がある。(4) HCV 感染肝細胞中の giGPx 発現量をタンパク質として検討し、giGPx 発現が低下しているかを確認する必要がある。我々はこれらのうち(4)に注目し、HCV 感染で肝細胞中の giGPx 発現量の低下があるかどうかを明らかにする目的で

臨床材料を用いて検討した。加えて、血清 AST 異常値の HCV 感染者血清中の giGPx 量が肝細胞中の giGPx 発現量を反映するかどうかを検討した。

4.1 HCV 感染患者肝組織中の giGPx の検出

癌発生を伴う HCV 感染肝組織 (5 検体: Pc-1 から -5), HBV 感染肝組織 (2 検体: Pb-1 から -2) 及び正常肝組織 (3 検体: Pn-1 から -3) の可溶化抽出液について、抗 giGPx モノクローナル抗体を用いたウェスタンブロット法で giGPx の検出を行った (FIG.4A)。さらにその giGPx のバンドを定量してグラフ化した (FIG.4B)。HCV 感染肝組織中の giGPx 量は、全例がその正常肝組織に比べて低下

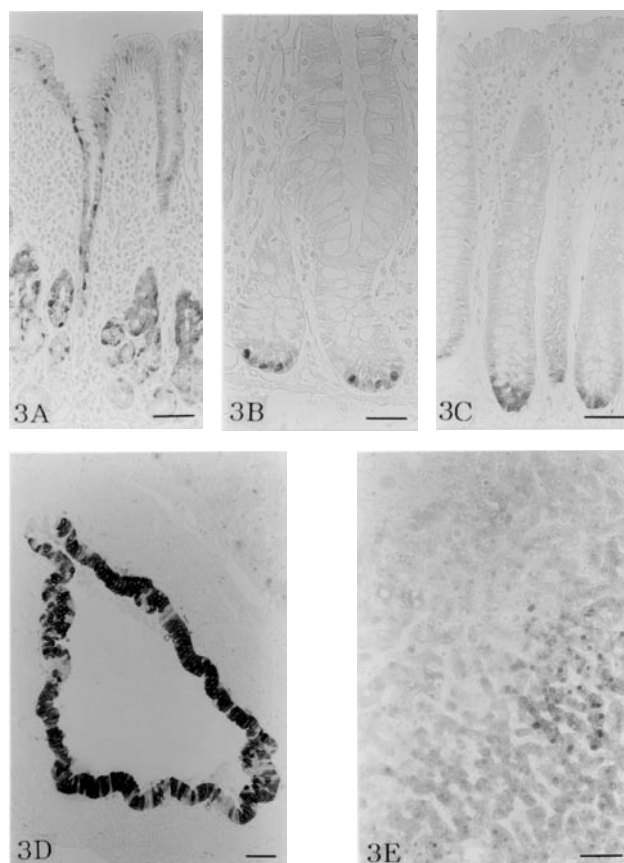


FIG.3 Immunohistochemical detection of giGPx in normal human tissues.

Stomach, ileum, ascending colon and liver tissue were stained with FEG-1 mAb as described in Materials and Methods. giGPx stained positive in the nuclei and cytoplasm of cells at the neck of gastric pits in pyloric gland mucosa (A), at the cryptduct epithelia in the liver (D). Hepatocytes showed low interaction in the centrilobular area (arrows) (E). In generalists of ileal (B) and colonic mucosa (C) as well as of bile, the intensity of staining is rather stronger in nucleus than in cytoplasm. Bar = 50 μm in A, C, D, E, 25 μm in B.

している傾向にあった。しかし、一例に関しては非癌部(N)では低下しているものの癌部(T)でかなりの giGPx 発現が認められた。これは、癌化により細胞内の giGPx 産生の亢進が起きているのかもしれない。また、HCV 感染肝組織の giGPx 発現量は細胞に感染している HCV 量に依存している可能性もあり、giGPx 発現量とともに HCV のウイルス RNA の測定をする必要があると考えられる。

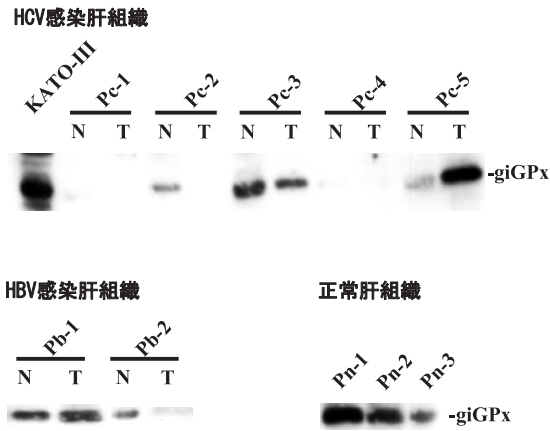
DNA マイクロアレーを用いた HCV 感染肝組織中の giGPx-mRNA 発現量は、正常肝組織と同じかやや増加しているという報告がある。この報告と今回の結果から、HCV 感染肝細胞では giGPx-mRNA から giGPx-タンパク質への翻訳過程が何らかの抑制を受けている可能性が示唆された。では、なぜ HCV-レプリコンでは giGPx-mRNA の翻訳課程が抑制されたのであろう。Floresce らは HCV ゲノムにコードされている非構造タンパク質分子の NS4A

がタンパク質発現を抑制することを報告している¹⁶⁾。

4.2 高感度ウェスタンブロット法による HCV 感染患者血清中の giGPx の検出

AST 値を指標とした肝機能検査で AST 高値の血清では逸脱酵素として giGPx が血清中に検出されると考えられる。上述の肝組織でのウェスタンブロット法で明らかにされたように、HCV 感染により肝細胞中の giGPx 産生が抑制されているのであれば、血清中への giGPx 逸脱量は低下する可能性がある。しかし、一般的に血清中の酵素を抗原活性として検出することは感度の点から困難を伴うことが多い。そこで、アマシャム・バイオサイエンス社の ECL Advance Western Blotting Detection Kit と抗 giGPx モノクローナル抗体を用いた高感度ウェスタンブロット法で血清 giGPx の検出を試みた。FIG.5 に示すように高感度

4A



4B

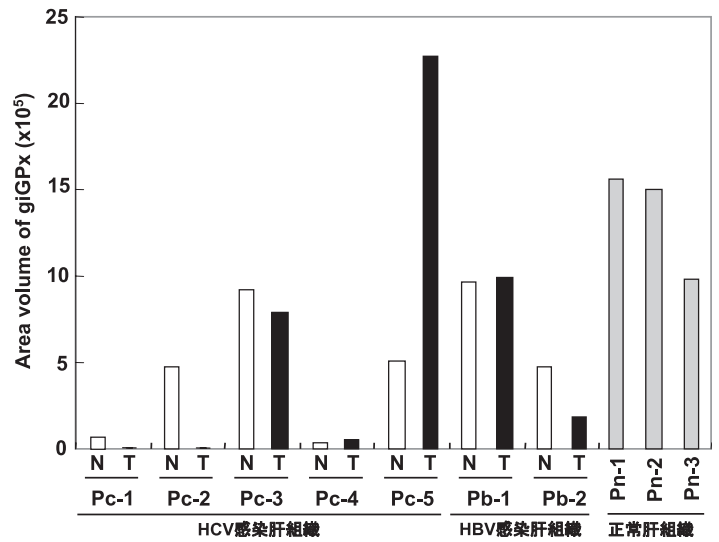


FIG.4 HCV, HBV 陽性患者肝組織中の giGPx の検出

HCV, HBV 抗原陽性患者肝組織での giGPx 発現量を検討した. 同一肝組織について非癌部 (N) と癌部 (T) に分けて WB 法で検出し (4A), その giGPx のバンドを定量してグラフ化した (4B). HCV 感染肝組織中の giGPx 量は, 正常肝組織中の giGPx 発現量に比べて著しく低値を示した. また, HCV 感染肝組織では同じ手術材料でありながら癌部 (T) の giGPx は, 非癌部 (N) のそれよりも更に低い発現量を示す検体が 5 検体中 3 例認められた. HBV 感染肝組織についても同様の傾向が観察されたが, 少ない例数のため明らかではなかった.

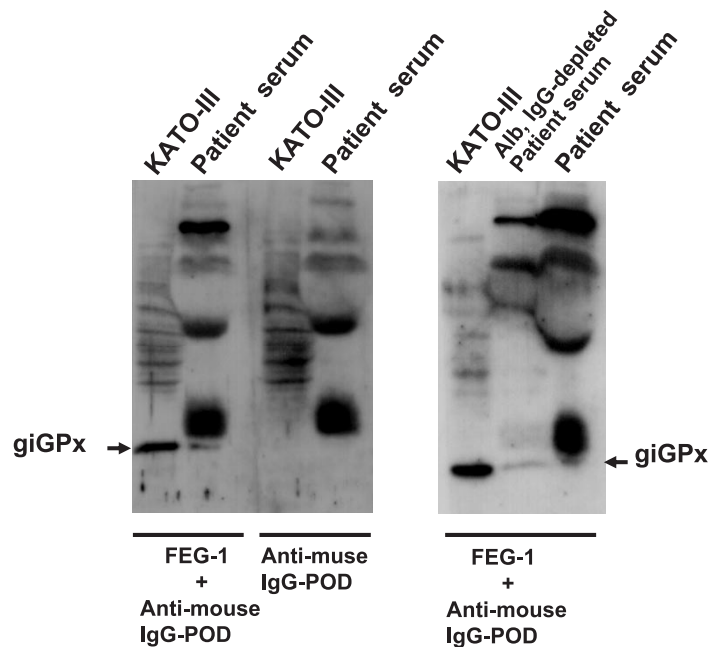


FIG.5 高感度 WB 法による HCV 陽性患者血清中の giGPx の検出

抗 giGPx-mAb は非変性状態の giGPx との反応性が十分ではないため高感度 WB 法で患者血清中の giGPx の検出を試みた. 高感度法のため giGPx 以外のバンドも検出されているが, それらバンドは 2 次抗体 (POD 標識抗マウス IgG: Anti-mouse IgG-POD) によることがわかる (左). また, 検体として血清を用いることからアルブミンや IgG の影響による泳動度の変化や非特異的の反応が懸念されるため, アルブミンと IgG を除いた血清試料についても検討した (右).

法のため giGPx 以外のバンドも検出されているが、それらバンドは 2 次抗体 (POD 標識抗マウス IgG: Anti-mouse IgG-POD) によることがわかる (FIG.5 左)。また、検体として血清を用いることからアルブミンや IgG の影響による giGPx の移動度の変化や非特異的反応が懸念されるため、アルブミンと IgG を除いた血清試料についても検

討した (FIG.5 右)。これら検討により、今回の高感度検出法は血清中に giGPx を検出できることが確認された。次にこの方法を用いて肝機能正常者血清 (10 検体) 及び HCV 抗原陽性, HBV 抗原陽性を含む肝機能異常者血清 (26 検体, AST 値: 112 ~ 2,222 単位) について, giGPx の検出を試みた (TABLE 2)。その結果, 肝機能正常者血清中

TABLE 2 肝機能異常者血清中からの giGPx の検出

| AST 値 | giGPx (WB) | HCV-Ag | HBV-Ag/Ab | 病名 |
|-------------------|------------|--------|-----------|-----------|
| HCV 抗原陽性グループ | | | | |
| 126 | + | + | - | 肝硬変 |
| 144 | + | + | Ab (+) | 肝硬変 |
| 183 | + | + | - | 肝癌, 肝硬変 |
| 187 | - | + | - | 肝癌, 肝硬変 |
| 219 | + | + | - | 肝硬変 |
| HBV 抗原陽性グループ | | | | |
| 465 | - | - | Ag (+) | 黄疸 |
| 983 | - | - | Ag (+) | 黄疸 |
| 1774 | - | - | Ag (+) | 黄疸 |
| 1884 | ± | - | Ag (+) | 黄疸 |
| 1975 | + | - | Ag (+) | 黄疸 |
| 2222 | - | - | Ag (+) | 黄疸 |
| HCV, HBV 抗原陰性グループ | | | | |
| 112 | - | - | - | 急性膵炎 |
| 112 | - | - | - | |
| 128 | - | - | - | |
| 138 | ± | - | - | 肺癌, 左胃癌 |
| 144 | - | - | - | 胆石 |
| 183 | - | - | - | 胃癌 (肝転移) |
| 254 | ± | - | - | 左室肥大 |
| 327 | - | - | - | |
| 349 | + | - | - | 膵癌 |
| 368 | - | - | - | 胆管結石 |
| 393 | - | - | - | 胃癌, 閉塞性黄疸 |
| 420 | - | - | - | 肝硬変, 胃癌 |
| 424 | - | - | - | 閉塞性胆管炎 |
| 442 | - | - | - | 急性膵炎 |
| 816 | - | - | - | 胃癌 |
| 正常グループ | | | | |
| 12 | ± | - | - | 十二指腸潰瘍 |
| 13 | - | - | - | 胆石 |
| 14 | ± | - | - | 潰瘍性大腸炎 |
| 14 | - | - | - | 胃癌 |
| 15 | - | - | - | |
| 16 | - | - | - | 急性膵炎 |
| 17 | - | - | - | 上行結腸癌 |
| 17 | - | - | - | 胃癌 |
| 18 | - | - | - | 脳性小児麻痺 |
| 18 | - | - | - | 胃癌 |

WB, Western blotting; HCV-Ag, HCV 抗原検査; HBV-Ag/Ab, HBV 抗原 / 抗体検査

には明らかな giGPx のバンドは検出されなかったのに対し、肝機能異常者血清では6検体について giGPx のバンドを認めた。giGPx は、予想とは異なりむしろ HCV 抗原陽性血清に検出され、レプリコンや HCV 感染肝組織で見られたような肝細胞中の giGPx 発現量の低下をうかがわせる結果は認められなかった。血清と肝組織による結果の違いから、逸脱酵素として血清中に存在する giGPx を検出する方法は、肝細胞内での giGPx 発現量を必ずしも反映しない可能性があることを示唆している。

5. おわりに

giGPx はここに示した HCV 感染以外に消化器疾患、肺疾患や乳癌での関連性が報告されている^{9, 17)}。正常では消化管に限局して発現している giGPx が、異所性に発現することは何らかの細胞内の変化が giGPx 遺伝子の転写・発現に影響を及ぼしていることを示唆している。今後さらに多くの疾患で giGPx の臨床的意義が明らかにされ、臨床検査への導入も期待される。

6. 謝辞

本研究は、北里大学医学部・岡安勲教授、同医療衛生学部・小幡文弥教授、内山幸信教授らとの共同研究である。この場を借りて御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Esworthy RS, Chu FF, Paxton RJ, Akman S, Doroshow JH. Characterization and partial amino acid sequence of human plasma glutathione peroxidase. *Arch Biochem Biophys* 1991; 286: 330-336.
- 2) Thomas JP, Maiorino M, Ursini F, Girotti AW. Protective action of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase against membrane-damaging lipid peroxidation. In situ reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides. *J Biol Chem* 1990; 265: 454-461.
- 3) Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohe R, Aumann KD, Roveri A, Schomburg D, Flohe L. Diversity of glutathione peroxidases. *Methods Enzymol* 1995; 252: 38-53.
- 4) Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590.
- 5) Maddipati KR, Gaspars C, Marnett LJ. Characterization of the hydro-peroxide-reducing activity of human plasma. *Arch Biochem Biophys* 1987; 245: 9-17.
- 6) Takahashi K, Avissar N, Whitin J, Cohen H. Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase: a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256: 677-686.
- 7) Maiorino M, Gregolin C, Ursini F. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1990; 186: 448-457.
- 8) Wingler K, Müller C, Schmehl K, Florian S, Brigelius-Flohe R. Gastrointestinal glutathione peroxidase prevents transport of lipid hydroperoxides in CaCo-2 cells. *Gastroenterology* 2000; 119: 420-430.
- 9) Singh A, Rangasamy T, Thimmulappa RK, Lee H, Osburn WO, Brigelius-Flohe R, Kensler TW, Yamamoto M, Biswal S. Glutathione peroxidase 2, the major cigarette smoke-inducible isoform of GPX in lungs, is regulated by Nrf2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 639-650.
- 10) Mix H, Lobanov AV, Gladyshev VN. SECIS elements in the coding regions of selenoprotein transcripts are functional in higher eukaryotes. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 414-423.
- 11) 小松博義. 消化管型グルタチオンペルオキシダーゼ. “荒川哲男, 菅野健太郎, 吉川敏一編. TECHNICAL TERM・消化管” 東京: 先端医学社, 2002. p.72-73.
- 12) Komatsu H, Okayasu I, Mitomi H, Imai H, Nakagawa Y, Obata F. Immunohistochemical detection of human gastrointestinal glutathione peroxidase in normal tissues and cultured cells with novel mouse monoclonal antibodies. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 759-766.
- 13) Wingler K, BoÈcher M, Flohe L, Kollmus H, Brigelius-Flohe R. mRNA stability and selenocysteine insertion sequence efficiency rank gastrointestinal glutathione peroxidase high in the hierarchy of selenoproteins. *Eur. J. Biochem* 1999; 259: 149-157.
- 14) Kelner MJ, Bagnell RD, Montoya MA, Lanham KA. Structural organization of the human gastrointestinal

- glutathione peroxidase (GPX2) promoter and 3'-nontranscribed region: transcriptional response to exogenous redox agents. *Gene* 2000; 248: 109-116.
- 15) Morbitzer M, Herget T. Expression of Gastrointestinal Glutathione Peroxidase is inversely correlated to the Presence of Hepatitis C Virus Subgenomic RNA in Human Liver Cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 8831-8841.
- 16) Florese RH, Nagano-Fujii M, Iwanaga Y, Hidajat R, Hotta H. Inhibition of protein synthesis by the nonstructural proteins NS4A and NS4B of hepatitis C virus. *Virus Res* 2002; 90: 119-131.
- 17) Chu FF, Esworthy RS, Lee L, Wilczynski S. Retinoic acid induces Gpx2 gene expression in MCF-7 human breast cancer cells. *J Nutr* 1999; 129: 1846-1854.
- 18) Komatsu H, Yamashita A, Tozawa H, Mizutani Y, Honda M, Kawamura M, Hayami M. Production and characterization of mouse monoclonal antibodies against the transmembrane protein of a human immunodeficiency virus type 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991; 7: 999-1005.

Biological Characteristics and Clinical Significance of Gastrointestinal Glutathione Peroxidase in Hepatitis C virus infection (Review)

Hiroyoshi Komatsu

Department of Clinical Laboratory Medicine, Faculty of Health Science Technology,
Bunkyo Gakuin University

Abstract

The glutathione peroxidase (GPx) family reduces hydroperoxides by means of glutathione (GSH). Analysis of the selenoproteome identified five glutathione peroxidases (GPxs) in mammals: cytosolic GPx (cGPx, GPx 1), phospholipid hydroperoxide GPx (PHGPx, GPx 4), plasma GPx (eGPx, GPx 3), gastrointestinal GPx (giGPx, GPx 2) and, in humans, GPx 6, which is restricted to the olfactory system. In humans, giGPx is highly expressed in the proliferative area of the intestinal crypt-to-villus axis, also in liver. It has, therefore, been discussed to function as a primary barrier against the absorption of ingested hydroperoxides. This is a review to describe the molecular biological and biochemical characteristics of giGPx. Moreover, the localization of human giGPx by Western blotting and immunohistochemical staining techniques using four monoclonal antibodies against the giGPx-derived peptide is discussed. Additionally, the relationship between expression of giGPx in liver tissue and Hepatitis C virus (HCV) infection is discussed.

Key words ——— gastrointestinal glutathione peroxidase; transcription; monoclonal antibody; HCV

Bunkyo Journal of Health Science Technology vol.1: 1-9