

ストレス蛋白質 (hsp 70) 発現に及ぼす和漢生薬の影響

渡邊 賀子*, 矢部 武士, 糸原 京子, 鳥居塚和生, 丁 宗鐵

北里研究所東洋医学総合研究所臨床研究部

Effects of traditional herbal medicines on the expression of 70-kd heat shock protein (hsp 70) on IMR-32 cells

Kako WATANABE*, Takeshi YABE, Kyoko ITOHARA, Kazuo TORIIZUKA and Jong-Chol CYONG

Oriental Medicine Research Center of the Kitasato Institute

(Received December 24, 1996. Accepted March 21, 1997.)

Abstract

Heat shock proteins are synthesized in cells when exposed to severe stress, including hyperthermia, ischemia and other toxic agents. The most prominent and highly conserve heat shock protein (hsp) is a hsp 70 which acts to protect the cells from the stress. In the present study, we examined the effects of 230 extracts of traditional herbal medicines on the induction of thermal induced hsp 70 using Western blot analysis in IMR-32 cells. Thirty extracts showed enhancing effects on hsp 70 expression. Of them, Indo-jaboku (*Rauwolfiae Radix*), U-yaku (*Linderae Radix*), Wogon (*Scutellariae Radix*) and Kou-ka (*Carthami Flos*) specifically enhanced the synthesis of thermal induced hsp 70. However, these extracts showed no enhancing activity of the hsp 70 expression without thermal stress.

Key words heat stress, hsp 70, IMR-32, traditional herbal medicine.

緒 言

熱ショックや重金属・放射線などの環境に由来するストレスや虚血・感染などのストレスが生体に加わると、一群の特異的な蛋白質の誘導を引き起こす反応が認められる。この時誘導される一群の蛋白質はストレス蛋白質 (hsp) と呼ばれる。生物の生存に有害な要因が加わった場合、それらの細胞障害を軽減するための防御機構を形づくる因子だと考えられている。また、ストレス蛋白質は、ストレス負荷時ばかりでなく、正常細胞においても、細胞周期や細胞分化に関与し、蛋白質の生合成過程や膜系を介した蛋白質の細胞内輸送などで必須の役割を担っていることが明らかになってきている^{1, 2)}。

hsp 70 は、あらゆる生物に存在し普遍的に保存されたストレス蛋白質のひとつである。ストレスにより変性した蛋白質を正常化し、細胞の生理機能維持のために重要

な役割をはたしている。³⁻⁶⁾ hsp 70 の誘導は老化により低下することや、癌や自己免疫疾患などの病態に関与することが報告されている¹⁾。

これらのことから、hsp の発現に影響を与えることができれば、環境あるいは生理的ストレスに起因する病的状態を改善することができ、疾患や高齢者の生活の質 (QOL) の改善に応用することが可能と考えられる。

著者らは、hsp 70 の発現量に影響を及ぼす天然物を見い出すことを目的として、230 種類の生薬についてスクリーニングを行ったので報告する。

材料と方法

(1) 培養細胞

ヒト神経芽細胞腫 IMR-32 を用いた。IMR-32 は 10 % FBS, NaHCO₃, Hepes, Penicillin-Streptomycin, Amphotericin B を含む MEM Hank's で継代培養した。

* 〒108 東京都港区白金5-9-1
5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

(2) 被験生薬と生薬エキスの調製

1 次スクリーニング用：北里研究所東洋医学総合研究所薬剤部で収載している 230 種類の生薬(ウチダ和漢薬、栃本天海堂、ツムラより購入した市販品)を被験対象とした (Table I)。各生薬 10 g を蒸留水 1000 ml より 250 ml になるまで煎出し、熱水抽出液を凍結乾燥させた。凍結乾燥エキスは適量の水に溶解し、Sephadex LH-20 により Poly phenol 類を除去して、再度凍結乾燥させたものを 1 次スクリーニング用エキスとした。

2 次スクリーニング用：1 次スクリーニングで hsp 70 の発現量の増加が観察された生薬について再現性を確認するため、新たに熱水エキスを作成した。生薬 10 g を計り取り蒸留水 600 ml で 300 ml になるまで煎出した後、1 次スクリーニングの時と同様に凍結乾燥エキスを得て用時溶解し使用した。但し、Poly phenol 類除去には、ポリクラール AT を用い同様の操作を行った。

(3) hsp 70 の測定

ヒト神経芽細胞腫 IMR-32 を細胞数が、 1×10^6 個/dish となるように 6 穴プレートに播種した。37°C, 5% CO₂ 下で培養し、6 時間後に生理食塩液に溶解した生薬エキスを終濃度 10 µg/ml となるように添加して 18 時間培養した。その後、42°C の恒温器 (TOMY) にて 40 分間熱ストレスを負荷し、一定時間後に細胞を集めた。超音波により細胞膜を破壊し、溶液中の蛋白濃度を合わせたのち、anti-72kd heat shock protein monoclonal antibody (Amersham 社) を用いた Western blot 法により hsp 70 の発現を測定した。タンパク濃度の測定は Bio-rad 社のキットを用いた。Western blot 法による hsp 70 の発現は、NIH の Image analyzer によりバンド強度を測定することで求めた。

結 果

1. スクリーニングによる成績

スクリーニングに先立ち、IMR-32 細胞において熱ストレス (42°C, 40 分) 負荷後の hsp 70 発現の時間的変化を検討した。HSP 発現量を 4, 8, 24, 48, 72, 96 時間後で比較したところ、hsp 70 の発現を示す分子量・約 70kd 付近のバンドは、24 時間以降で認められ、24 時間をピークに以降漸次低下した。hsp 70 の発現は熱ストレス負荷 24 時間後に最も強く誘導されたことから、以下の検討は 42°C, 40 分の熱ストレス負荷、24 時間後という条件で行った。

230 種類の生薬エキスを終濃度で 10 µg/ml となるように添加して、熱ストレス負荷による hsp 70 の発現をスクリーニングした結果を Table I に示した。hsp 70 発現

Table I Effects of crude drug extracts on hsp 70 expression in IMR-32 cells.

Crude drugs		Activity
Achyranthis Radix	牛 膝	
Aconiti Tuber	附 子	
Adenophorae Radix	北 沙 参	
Agrimoniae Herba	仙 鶴 草	
Akebiae Caulis	通 草	
Alismatis Rhizoma	沢 瀉	
Allii Folium	薤 白	
Alpiniae Katsumadaii Semen	草 豆 蔻	
Alpiniae Officinarum Rhizoma	良 姜	*
Alpiniae oxphyllae Fructus	益 知	*
Amomi Rotundi Fructus	白 豆 蔻	
Amomi Semen	縮 砂	
Amomi Tsao-ko Fructus	草 果	
Amygdali Carapax	別 甲	
Anemarrhenae Rhizoma	知 母	
Angelicae Dahuricae Radix	白 芷	
Aquilariae Lignum	沈 香	
Araliae Cardatae Rhizoma	独 活	
Arctii Fructus	牛 蒡 子	
Arecae Pericarpium	大 腹 皮	
Arecae Semen	檳 榔 子	
Arisaematis Tuber	天 南 星	*
Armeniacae Semen	杏 仁	
Artemisiae Annuae Herba	青 蒿	
Artemisiae Folium	艾 葉	
Artemisiae Capillaris Spicab	茵 陳 蒿	*
Asiasari Radix	細 辛	
Asini Corii Collas	阿 膠	
Asparagi Radix	天 門 冬	
Asteris Radix Et Rhizoma	紫 苑	
Astragali Radix	黃 耆	
Atractylodis Lanceae Rhizoma	蒼 朮	
Atractylodis Rhizoma	白 朮	
Aurantii Fructus Immaturus	枳 實	
Aurantii Nobilis Pericarpium	陳 皮	
Bambusae Caulis	竹 筴	
Belamcandae Rhizoma	射 干	
Benincasae Semen	冬 瓜 子	
Biotae Orientalis Cacumen	側 柏 葉	
Bletillae Tuber	白 芨	
Bombyx Batryticatus	白 姜 蜜	
Bupleuri Radix	柴 胡	
Cannabis Fructus	麻 子 仁	
Carthami Flos	紅 花	**
Caryophylli Flos	丁 香	

Cassiae Torae Semen	決明子	*
Chaenomelis Fructus	木瓜	
Chebulae Semen	訶子	
Chrysanthemi Flos	菊花	
Cibotii Rhizoma	狗脊	
Cicadae Periostracum	蟬退	
Cimicifugae Rhizoma	升麻	
Cinnamomi Cortex	桂皮	
Cirsium japonica DC.	大小薊	
Cistanchis Herba	肉從蓉	
Clematidis Radix	威靈仙	
Cnidii Monnieri Fructus	蛇床子	
Cnidii Rhizoma	川芎	
Codonopsis pilosula Nannf	党参	
Coicis Semen	薏苡仁	*
Corni Fructus	山茱萸	
Cortidis Rhizoma	黃連	
Corydalis Tuber	延胡索	
Crataegi Fructus	山楂子	
Crotonis Semen	巴豆	
Curcuma rhizoma	宇金	
Cuscuta chinensis Lam	兔絲子	
Cynanchi Atrati Radix	白薇	
Cynomorii Herba	鎖陽	
Cyperis Rhizoma	香附子	
Dendrobii Herba	石斛	
Desmodii Herba	金錢草	
Dianthi Herba	瞿麥	
Dioscoreae Rhizoma	山藥	
Dipsaci Radix	統斷	
Dolichoris Semen	白扁豆	
Elsholtziae Herba	香薷	
Ephedrae Herba	麻黃	
Epimedii Herba	淫羊藿	*
Equiseti Herba	木賊	
Eucommiae Cortex	杜仲	
Eupatori Herba	蘭草	
Euphorbiae Kansui Radix	甘遂	
Eupolyphaga	廣蟲	
Euryales Semen	芡實	
Evodiae Fructus	吳茱萸	
Farfarae Flos	款冬花	
Foeniculi Fructus	小茴香	
Forsythiae Fructus	連翹	*
Fossilia Ossis Mastodi	龍骨	
Fritillariae Bulbus	貝母	
Galla Rhois	五倍子	
Gambir Extractum	阿仙藥	

Ganoderma	靈芝	*
Gardeniae Fructus	山梔子	*
Gastrodiae Tuber	天麻	
Gentianae Macrophyllae Radix	秦艽	
Gentianae Scabrae Radix	龍胆	*
Ginseng Radix	御種人參	
Gleditsiae Semen	皂角子	
Gleditsiae Spina	皂角刺	
Glycyrrhizae Radix	甘草	
Grechomae Herba	連錢草	
Gypsum Fibrosum	石膏	
Haliotis gigantea discus Reeve	石決明	
Hirudo	水蛭	
Hoelen	茯苓	
Hordei Fructus Germinatus	麥芽	
Houttuyniae Herba	魚腥草	
Imperatae Rhizoma	茅根	
Inulae Flos	旋覆花	
Ipomoea hederacea Jacq	牽牛子	*
Junci Caulis Medulla	燈心草	
Kaki Calyx	柿蒂	
Kochiae Fructus	地膚子	
Leonuri Herba	益母草	
Lepidii Semen	亭蕪子	
Ligustri Semen	女貞子	
Lilli Bulbus	白合	
Linderae Radix	烏藥	**
Lingustici Sinensis Rhizoma Et Radix	蘘本	
Lini Semen	苧麻仁	
Lithospermi Radix	紫根	
Longan Arillus	龍眼肉	*
Lonicerae Flos	金銀花	
Lonicerae Folium Cum Caulis	忍冬	
Lophatheri Herba	竹葉	
Loranthi Ramulus	寄生	
Lumbricus	地龍	
Lycii Radicis Cortex	地骨皮	
Lycii Fructus	枸杞子	
Magnoliae Cortex	厚朴	
Magnoliae Flos	辛夷	
Mantidis	桑螵蛸	
Massa Medicate Fermentata	神麴	
Meliae Toosendan Semen	川楝子	
Menthae Herba	薄荷	
Mori Cortex	桑白皮	
Mori Folium	桑葉	
Morindae Radix	巴戟天	
Moutan Cortex	牡丹皮	

Mume Fructus	烏梅	
Myrrha Resina	沒藥	
Natril Sulfus	芒硝	
Nelumbis Semen	蓮肉	*
Notopterygii Rhizoma	羌活	
Nupharis Rhizoma	川骨	
Olibanum Resina	乳香	
Ophiopogonis Tuber	麦門冬	
Oryzae Semen	粳米	
Ostreae Testa	牡蠣	
Paeoniae Radix	芍藥	*
Panacis Japonici Rhizoma	竹節人參	
Patriniae Herba	敗醬草	
Perillae Folium	紫蘇葉	
Perillae Semen	紫蘇子	
Persicae Semen	桃仁	
Peucedani Radix	前胡	
Pharagmitis Rhizoma	芦根	*
Phaseoli Semen	赤小豆	*
Phellodendri Cortex	黃柏	
Phytolaccae Radix	商陸	
Picrorrhizae Rhizoma	胡黃連	
Pinctada martensii Duker	珍珠母	
Pinelliae Tuber	半夏	
Plataginis Herba	車前草	
Plataginis Semen	車前子	
Pogostemi Herba	霍香	
Polygalae Radix	遠志	*
Polygoni Multiflori Radix	何首烏	
Polyporus	猪苓	
Porites nigrescens Dany	海浮石	
Prunellae Spica	夏枯草	**
Psoraleae Semen	破胡紙	
Puerariae Radix	葛根	
Pulsatillae Radix	白頭翁	
Quercus Cortex	土骨皮	
Quercus salicina Blume	裏白櫟	
Rauwolfiae Radix	印度蛇木	**
Rehmanniae Radix	地黃	*
Rhei Rhizoma	大黃	
Rhus verniciflua Stokes	乾漆	
Rosae Laevigatae Semen	金櫻子	*
Rubi Fructus	覆盆子	
Rubiae Radix	茜草根	
Salviae Miltiorrhizae Radix	丹參	
Sanguisorbae Radix	地榆	
Saposhnikoviae Radix	防風	
Sappan Lignum	蘇木	

Sargassum	海藻	
Saussureae Radix	木香	
Schisandrae Fructus	五味子	
Schizonepetae Spica	荊芥	
Scrophulariae Rasix	玄參	*
Scutellariae Herba	半枝蓮	
Scutellariae Radix	黃芩	**
Sepiae Os	烏賊骨	
Sesami Semen	胡麻	
Sinapis Semen	白芥子	
Sinomeni Caulis et Rhizoma	防己	
Smilacis Glabrae Rhizoma	山婦米	
Sojae Semen Praeparatum	香鼓	
Sophorae Flos	槐花	*
Sophorae Radix	苦參	
Sophorae Subprostratae Radix	山豆根	
Sparganii Rhizoma	三稜	**
Stellariae Dichotomae Radix	銀柴胡	
Tabanus	虻虫	
Talcum Crystallinum	滑石	
Testudinis Plastrum	龜板	
Thea sinensis	細茶	
Thujae orientalis Semen	柏子仁	
Trachycarpi Folium et Petiolus	棕呂葉	
Tribuli Fructus	疾莉子	
Trichosanthis Fructus	瓜呂実	
Trichosanthis Radix	瓜呂根	
Trichosanthis Semen	瓜呂仁	
Triticici Semen	小麥	
Trogopterorum Faeces	五靈脂	
Typhae Pollen	蒲黃	
Uncariae Uncis Cum Ramulus	釣藤鈎	
Vespa Nidus	露蜂房	*
Vitexro tundifolia L.	蔓荊子	
Xanthii Fructus	蒼耳子	
Zanthoxyli Fructus	山椒	
Zedoariae Rhizoma	莪朮	*
Zingiberis Rhizoma	生薑	
Zingiberis Siccatur Rhizoma	乾姜	
Zizyphi Fructus	大棗	
Zizyphi Spinosi Semen	酸棗仁	

IMR - 32 cells were cultured for 18 hrs with crude drug extracts (10 μ g/ml) and then treated with heat stress (42°C, 40 min). Hsp 70 expressions were analyzed by Western-blot methods. The band images were processed using an Image scanner (NIH). The asterisks mean the enhancing activity of crude drugs on hsp 70 expression more than 150 % (*) and 200 % (**) compared to the control (100 %).

量を生薬エキス無添加のコントロールよりも1.5倍以上増加させた生薬を(*), (**)でTable Iに示した。このうち、印度蛇木・烏薬・黄芩・夏枯草・紅花および三稜エキスでは、対照群の2倍以上(**)のhsp 70発現が観察された。

2. 2次スクリーニング

1次スクリーニングにおいてhsp 70発現量を2倍以上増加させた6種類の生薬(印度蛇木・烏薬・黄芩・夏枯草・紅花・三稜)について、再現性を検討した。生薬は、原産地や収穫年度の違いによって構成成分や含有量が異なる可能性が考えられるが、1次スクリーニングで用いたエキスおよび同じロットの生薬を必要量確保できなかったため新たに生薬エキスを調製した。印度蛇木・烏薬・黄芩・夏枯草・紅花および三稜の凍結乾燥エキスは終濃度1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ となるように添加し、1次スクリーニングと同様の条件でhsp 70の発現量を測定した。その結果、印度蛇木エキスを添加した細胞のhsp 70発現量はコントロールと比較して濃度依存性(1 $\mu\text{g/ml}$ で約2倍, 10 $\mu\text{g/ml}$ で約3倍, 100 $\mu\text{g/ml}$ で約5倍)に増加した(Fig. 1)。また、Fig. 2に示すように烏薬エキスを添加した細胞では1 $\mu\text{g/ml}$ で約7倍, 10 $\mu\text{g/ml}$ で約3倍に増加したが, 100 $\mu\text{g/ml}$ では変化が見られなかった。黄芩エキスを添加した細胞では1 $\mu\text{g/ml}$ で約2.5倍, 10 $\mu\text{g/ml}$ で約1.5倍に増加したが, 100 $\mu\text{g/ml}$ では減少した。紅花エキスを添加した細胞では1 $\mu\text{g/ml}$ で約2.3倍に増加したが10 $\mu\text{g/ml}$ では変化が見られず, 100 $\mu\text{g/ml}$ では減

少した。また、夏枯草エキス・三稜エキスを添加した細胞のhsp 70発現量はコントロール細胞と比較し、変化が認められなかった。

生薬エキスの添加のみでhsp 70の発現を誘導する可能性について検討するため、印度蛇木・烏薬・黄芩及び

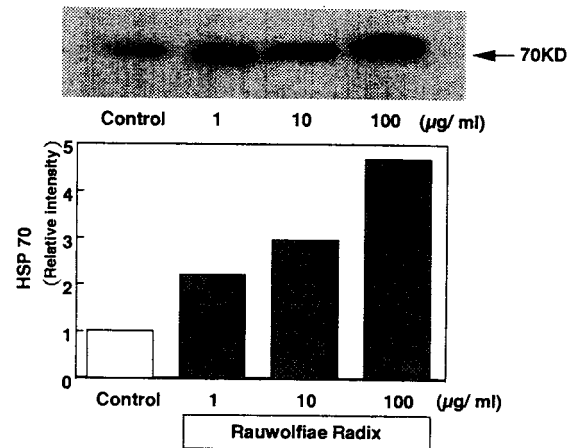


Fig. 1 Effect of Rauwolfiae Radix on hsp 70 expression in IMR-32 cells. IMR-32 cells were cultured for 18 hrs with the extract (1, 10 and 100 $\mu\text{g/ml}$, final concentration), and then heat stressed (42°C, 40 min). Hsp 70 expressions were analyzed by Western-blot method using anti-72 kd heat shock protein monoclonal antibody. The bands shown in gel (upper) and measured by NIH image (lower).

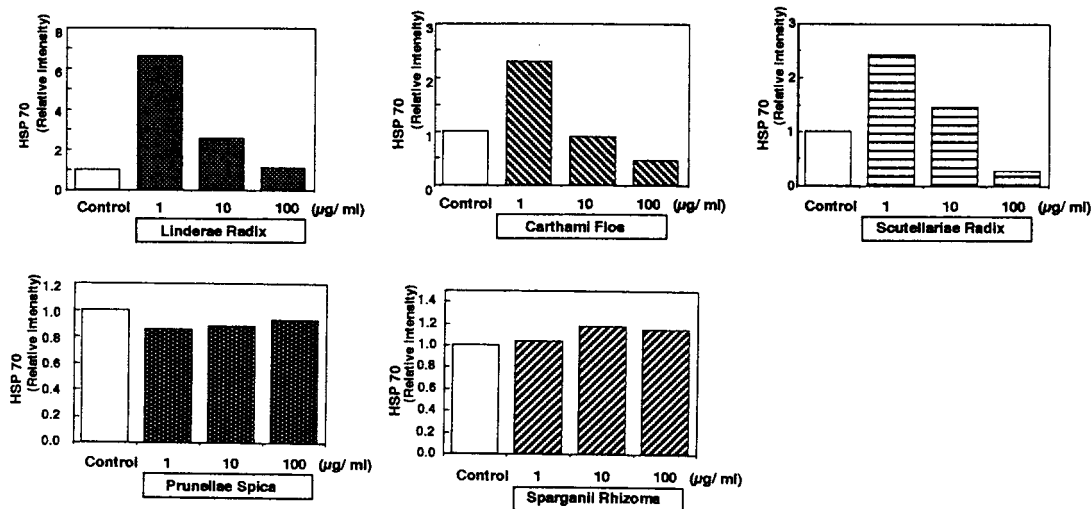


Fig. 2 Effects of crude drug extracts which represented the activity in the screening test (Table I) on hsp 70 expression in IMR-32 cells. IMR-32 cells were incubated with the extracts (1, 10 and 100 $\mu\text{g/ml}$, final concentration) for 18 hrs prior to heat treatment (42°C, 40 min). Hsp 70 expressions were analyzed by Western-blot method. The bands shown in the gels were measured by NIH image.

紅花の凍結乾燥エキスを終濃度 1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ となるように添加し, 18 時間後に採取した細胞について hsp 70 の発現量を測定した。その結果, いずれの生薬においても生薬エキス添加のみでは, hsp 70 の発現の誘導は観察されなかった。(data not shown)

考 察

熱ショック蛋白 (hsp) の誘導は老齢動物で低下する他, 癌や自己免疫疾患・脳虚血などの病因及び病態への関与が報告されている。すなわち hsp は, 細胞が障害を受ける際に発現し, その障害による損傷を回復する機能をもっている。このことから, hsp 発現量をコントロールすることができれば様々な疾患の治療や老齢者の QOL の向上などに応用できる可能性が考えられる。そこで, hsp 70 の発現に影響を与える天然物を見い出すことを目的として, 230 種類の和漢生薬エキスについてスクリーニングを行った。その結果, 30 種類の生薬に hsp 70 発現量の増加が見られ, そのうちコントロールの 2 倍以上の hsp 70 を誘導した印度蛇木・烏薬・黄芩・夏枯草・紅花および三稜の 6 種類について, 再現性の検討を行った。印度蛇木を添加した細胞では, 濃度依存性に hsp 70 発現量も増加したのに対して, 烏薬・黄芩及び紅花を添加した細胞では, 濃度が高くなると逆に hsp 70 発現量は減少した。これは, 烏薬・黄芩・紅花による細胞毒性によるものと考えられた。また, 夏枯草・三稜を添加した細胞では, 1 次スクリーニングで hsp 70 発現量の増加が見られたものの, 2 次スクリーニングでは hsp 70 発現量の増加は見られず再現性は得られなかった。エキス調製方法を変更したためと考えられるが, 2 次スクリーニングで用いた抽出法は一般に臨床的に用いられている常煎法であり, 1 次スクリーニングに比べ揮発成分の損失などは少ないと考えられる。生薬は天然物であるためロットの違いなどによって生薬に含まれる構成成分やその含有量が異なる可能性もあり, 再度検討中である。

hsp の誘導合成は, 主に RNA 合成転写段階の活性化により起こる。^{7,8)} これまで, 細胞レベルでの hsp 70 の誘導を抑制する物質として植物フラボノイドであるケルセチンなどが知られているが, ケルセチンは heat shock transcription factor (hsf) の活性を阻害して hsp 70 mRNA の転写活性を阻害する。⁹⁾ また, hsp 70 の誘導を促進する物質としてアラキドン酸などが知られており, そのメカニズムにアラキドン酸カスケードの代謝回転促進による hsf の持続的活性化などが考えられている。¹⁰⁾ このように, その分子機構の細部は異なっても, 特異的な

転写因子が中心的な役割を演じることが解明されているが, 細胞内情報伝達系の多くがストレス応答に関与しており, どのステップにどの因子が関与しているのか等の詳細は明らかではない。今回, hsp 70 を再現性よく発現させた 4 種の生薬の作用メカニズムとしても, 熱ショック転写因子の活性化, 翻訳の活性化, 蛋白合成能の上昇などが考えられる。また生薬の毒性がストレスとなり発現させた可能性も考えられるため, 熱ストレスを負荷せず生薬添加のみを行ったところ, 生薬添加のみの細胞においては hsp 発現が認められなかった。従って, ここの生薬エキスによる hsp 70 発現量の増加は, 生薬エキスの添加が細胞に対してストレスとなったためではなく, hsp 70 の誘導合成の過程を活性化した結果であると考えられた。

今回活性の見られた印度蛇木・烏薬・黄芩・紅花は, 臨床的に高血圧などの循環器系疾患の治療に用いられることが多い。高血圧の原因にストレスが関与すると指摘されていることから, 高血圧の発症機序に hsp が関与している可能性や, 生薬の薬効発現に関連していることが推定できる。現在, 活性成分の解明および in vitro だけでなく in vivo におけるこれらの生薬の hsp 70 発現量に関する作用を検討中である。

References

- 1) Schlesinger, M.J.: Heat Shock Proteins. *J. Biol. Chem.* **265**, 12111-12114, 1990.
- 2) Pelham, H.R.B.: Speculations on the Functions of the Major Heat Shock and Glucose-Regulated Proteins. *Cell* **46**, 959-961, 1986.
- 3) Beckmann, R.P., Mizzen, L.A., Welch, W.J.: Interaction of Hsp 70 with Newly Synthesized Proteins: Implications for Protein Folding and Assembly. *Science* **248**, 850-854, 1990.
- 4) Chiang, H.L., Terlecky, S.R., Plant, C.P., Dice J.F.: A Role for a 70-Kilodalton Heat Shock Protein. *Science* **246**, 382-385, 1989.
- 5) Chirico, W.J., Waters, M.G., Blobel G.: 70K heat shock related proteins stimulate protein translocation into microsomes. *Nature* **332**, 805-810, 1988.
- 6) Lewis, M.J., Pelham, H.R.B.: Involvement of ATP in the nuclear and nucleolar functions of the 70 kd heat shock protein. *EMBO J.* **4**, 3137-3143, 1985.
- 7) Gething, M.J., Sambrook, J.: Protein folding in the cell. *Nature* **355**, 33-45, 1992.
- 8) Ellis, J.: Proteins as molecular chaperones. *Nature* **328**, 378-379, 1987.
- 9) Kioka, N., et al.: Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the increase of human multidrug resistance gene (MDRI) expression caused by arsenite. *FEBS Lett* **301**, 307-309, 1992.
- 10) Jurivich, D.A., Sistonen, L., Sarge, C.A., Morimoto, R.I.: Arachidonate is a potent modulator of human heat shock gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 2280-2284, 1994.