

**DEPARTMENT OF BIOLOGICAL RESPONSES
LABORATORY OF INFECTION AND PREVENTION**

1) The role of Thioredoxin1 (TRX) and Thioredoxin2 (TRX2) : (M. Kobayashi-Miura, M. Mochizuki, M. Onishi, H. Masutani, and J. Yodoi)

Thioredoxin is an oxidoreductase and an essential component of redox regulation. TRX is protective against intracellular hydrogen peroxide in collaboration with a family of TRX dependent peroxidase, peroxiredoxin. TRX overexpression was often shown in some cancer cells, tissues, and virus infected cells. TRX transgenic mice display resistance against various oxidative stress-associated diseases. Homozygous targeted mutants of TRX die shortly after implantation. When preimplantation embryos were placed in culture, the inner cell mass cells of the homozygous embryos failed to proliferate. TRX seemed to be an essential gene for cell survival. However little has been known about the role of TRX, thus we investigated the physiological role of TRX using siRNA. TRX knock down induced cell growth arrest, while TRX knock down enhanced oxidative-induced cell death. These results suggest that TRX seems to regulate cell survival and cell death.

TRX2 is a small redox protein containing the thioredoxin-active site, and located in mitochondria. We showed that disruption of TRX2 results in apoptosis in chicken DT40 cells, and TRX2 maintains the mitochondrial outer membrane permeabilization, and the Bcl-xL protein level in a redox active site cystein-independent manner.

2) The analysis of Thioredoxin Binding Protein-2 (TBP-2): (E. Yoshihara, S. Masaki, H. Suwa, A. Son, T. Yoshida, J. Yodoi, and H.Masutani)

TBP-2 is identical to vitamin D3 up-regulated protein-1 (VDUP-1) and also referred as TRX interacting protein (Txnip). TBP-2 has an arrestin-like domain and showed remote homology to beta-arrestin, a scaffold regulatory protein for G-protein coupled receptor signaling. There are three highly homologous genes of TBP-2/VDUP1 in humans. TBP-2 interacts with TRX *in vitro* and *in vivo*. TBP-2 binds to the wild type TRX but not to the mutant TRX in which active site cysteines are mutated. Overexpression of TBP-2 inhibited the reducing activity of TRX. Therefore, we reported TBP-2 as a negative regulator of TRX. We found that TBP-2 is localized predominantly in the nucleus exhibiting growth suppressive activity. The nuclear accumulation of endogenous TBP-2 protein was also demonstrated when the cells were treated with suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA). TBP-2 is reported to be involved in a wide variety of functions such as cancer suppression, regulation of immunity and glucose and lipid metabolism. TBP-2 knock out mice are fertile and had normal appearances. TBP-2 expression is markedly up-regulated during fasting in

wild type mice, while TBP-2^{-/-} mice were predisposed to death with bleeding tendency, and hepatic and renal dysfunction as a result of 48 hours fasting. The fasting-induced death was rescued by supplementation of glucose but not by that of oleic acid, suggesting that inability of fatty acid utilization plays an important role in the anomaly of TBP-2^{-/-} mice. In these mice, plasma free fatty acids levels are higher, whereas glucose levels are lower than those of wild type mice. Compared to wild type mice, TBP-2^{-/-} mice showed increased levels of plasma ketone bodies, pyruvate and lactate, indicating that Krebs cycle-mediated fatty acid utilization is impaired. TBP-2^{-/-} mouse may represent a novel model for investigating integrated metabolic control.

3) The analysis of Transmembrane Thioredoxin-related protein (TMX): (Y. Matsuo, K. Suzuki, A. Son, H. Masutani, and J. Yodoi)

The formation of disulfide bonds in the endoplasmic reticulum (ER) is critical for the correct folding and assembly of newly synthesized proteins. The ER contains a number of oxidoreductases with thioredoxin-like domains that are responsible for the formation and rearrangement of disulfide bonds. TMX was originally identified as a transforming growth factor (TGF)-beta-responsive gene by a gene trap screening method. The TMX protein possesses an N-terminal signal peptide followed by one thioredoxin (Trx)-like domain with a unique active site sequence, Cys-Pro-Ala-Cys, and a potential transmembrane domain. Apart from PDI and its homologue ERp57 with broader substrate specificities, less is known about interacting partners for other oxidoreductases in the mammalian ER. To clarify the specific function of TMX, we performed coimmunoprecipitation experiments for the identification of proteins interacting with this membrane-bound oxidoreductase. We found that calnexin, a membrane-bound chaperone in the ER, was coprecipitated with TMX, and the transmembrane domain is responsible for the binding of TMX to calnexin. Thus, TMX specifically interacts with CNX despite the lack of N-linked glycans, suggesting their cooperative behavior in the protein folding process in the ER.

LIST OF PUBLICATIONS

Department of Biological Responses

Laboratory of Infection and Prevention

- Bai, J., Nakamura, H., Kwon, Y.W., Tanito, M., Ueda, S., Tanaka, T., Hattori, I., Ban, S., Momoi, T., Kitao, Y., Ogawa, S. and Yodoi, J. (2007) Does thioredoxin-1 prevent mitochondria- and endoplasmic reticulum-mediated neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine? *Antioxid Redox Signal*, **9**, 603-608.
- Hamada, Y., Miyata, S., Nii-Kono, T., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Higo, S., Fukunaga, M., Ueyama, S., Nakamura, H., Yodoi, J., Fukagawa, M. and Kasuga, M. (2007)

Overexpression of thioredoxin1 in transgenic mice suppresses development of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, **22**, 1547-1557.

- Hara, T., Kondo, N., Nakamura, H., Okuyama, H., Mitsui, A., Hoshino, Y. and Yodoi, J. (2007) Cell-surface thioredoxin-1: possible involvement in thiol-mediated leukocyte-endothelial cell interaction through lipid rafts. *Antioxid Redox Signal*, **9**, 1427-1437.
- Hoshino, Y., Nakamura, T., Sato, A., Mishima, M., Yodoi, J. and Nakamura, H. (2007a) Neurotrophin demonstrates cytoprotective effects in lung cells through the induction of thioredoxin-1. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **37**, 438-446.
- Imaoka, H., Hoshino, T., Takei, S., Sakazaki, Y., Kinoshita, T., Okamoto, M., Kawayama, T., Yodoi, J., Kato, S., Iwanaga, T. and Aizawa, H. (2007) Effects of thioredoxin on established airway remodeling in a chronic antigen exposure asthma model. *Biochem Biophys Res Commun*, **360**, 525-530.
- Inoue, Y., Nomura, W., Takeuchi, Y., Ohdate, T., Tamasu, S., Kitaoka, A., Kiyokawa, Y., Masutani, H., Murata, K., Wakai, Y., Izawa, S. and Yodoi, J. (2007) Efficient extraction of thioredoxin from *Saccharomyces cerevisiae* by ethanol. *Appl Environ Microbiol*, **73**, 1672-1675.
- Kinoshita, T., Hoshino, T., Imaoka, H., Ichiki, H., Okamoto, M., Kawayama, T., Yodoi, J., Kato, S. and Aizawa, H. (2007) Thioredoxin prevents the development and progression of elastase-induced emphysema. *Biochem Biophys Res Commun*, **354**, 712-719.
- Kondo, N., Ishii, Y., Kwon, Y.W., Tanito, M., Sakakura-Nishiyama, J., Mochizuki, M., Maeda, M., Suzuki, S., Kojima, M., Kim, Y.C., Son, A., Nakamura, H. and Yodoi, J. (2007) Lipid raft-mediated uptake of cysteine-modified thioredoxin-1: apoptosis enhancement by inhibiting the endogenous thioredoxin-1. *Antioxid Redox Signal*, **9**, 1439-1448.
- Kong, L., Tanito, M., Huang, Z., Li, F., Zhou, X., Zaharia, A., Yodoi, J., McGinnis, J.F. and Cao, W. (2007) Delay of photoreceptor degeneration in tubby mouse by sulforaphane. *J Neurochem*, **101**, 1041-1052.
- Kurimoto, C., Kawano, S., Tsuji, G., Hatachi, S., Jikimoto, T., Sugiyama, D., Kasagi, S., Komori, T., Nakamura, H., Yodoi, J. and Kumagai, S. (2007) Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of Patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*, **34**, 2035-2043.
- Miyazaki, Y., Kawano, H., Yoshida, T., Miyamoto, S., Hokamaki, J., Nagayoshi, Y., Yamabe, H., Nakamura, H., Yodoi, J. and Ogawa, H. (2007) Pancreatic B-cell function is altered by oxidative stress induced by acute hyperglycaemia. *Diabet Med*, **24**, 154-160.
- Murawaki, Y., Tsuchiya, H., Kanbe, T., Harada, K., Yashima, K., Nozaka, K., Tanida, O., Kohno, M., Mukoyama, T., Nishimuki, E., Kojo, H., Matura, T., Takahashi, K., Osaki, M., Ito, H., Yodoi, J., Murawaki, Y. and Shiota, G. (2007) Aberrant expression of selenoproteins in the progression of colorectal cancer. *Cancer Lett*.

- Nakamura, T., Hoshino, Y., Yamada, A., Teratani, A., Furukawa, S., Okuyama, H., Ueda, S., Wada, H., Yodoi, J. and Nakamura, H. (2007) Recombinant human thioredoxin-1 becomes oxidized in circulation and suppresses bleomycin-induced neutrophil recruitment in the rat airway. *Free Radic Res*, **41**, 1089-1098.
- Sakuma, K., Nakamura, H., Nakamura, T., Hoshino, Y., Ueda, S., Ichikawa, M., Tabata, C., Fujita, S., Masago, K., Yodoi, J., Mishima, M. and Mio, T. (2007) Elevation of serum thioredoxin in patients with gefitinib-induced interstitial lung disease. *Intern Med*, **46**, 1905-1909.
- Takeuchi, Y., Nomura, W., Ohdate, T., Tamasu, S., Masutani, H., Murata, K., Izawa, S., Yodoi, J. and Inoue, Y. (2007) Release of thioredoxin from *Saccharomyces cerevisiae* with environmental stimuli: solubilization of thioredoxin with ethanol. *Appl Microbiol Biotechnol*, **75**, 1393-1399.
- Tan, A., Nakamura, H., Kondo, N., Tanito, M., Kwon, Y.W., Ahsan, M.K., Matsui, H., Narita, M. and Yodoi, J. (2007) Thioredoxin-1 attenuates indomethacin-induced gastric mucosal injury in mice. *Free Radic Res*, **41**, 861-869.
- Ueno, H., Kajihara, H., Nakamura, H., Yodoi, J. and Nakamuro, K. (2007) Contribution of thioredoxin reductase to T-cell mitogenesis and NF-kappaB DNA-binding promoted by selenite. *Antioxid Redox Signal*, **9**, 115-121.
- Yamada, T., Iwasaki, Y., Nagata, K., Fushiki, S., Nakamura, H., Marunaka, Y. and Yodoi, J. (2007) Thioredoxin-1 protects against hyperoxia-induced apoptosis in cells of the alveolar walls. *Pulm Pharmacol Ther*, **20**, 650-659.
- Yamamoto, M., Yamato, E., Toyoda, S.I., Tashiro, F., Ikegami, H., Yodoi, J. and Miyazaki, J.I. (2007) Transgenic Expression of Antioxidant Protein Thioredoxin in Pancreatic beta Cells Prevents Progression of Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*.
- Hoshino, Y., Shioji, K., Nakamura, H., Masutani, H. and Yodoi, J. (2007b) From oxygen sensing to heart failure: role of thioredoxin. *Antioxid Redox Signal*, **9**, 689-699.
- Kaimul, A.M., Nakamura, H., Masutani, H. and Yodoi, J. (2007) Thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in cancer and metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*, **43**, 861-868.
- Kobayashi-Miura, M., Shioji, K., Hoshino, Y., Masutani, H., Nakamura, H. and Yodoi, J. (2007) Oxygen sensing and redox signaling: the role of thioredoxin in embryonic development and cardiac diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **292**, H2040-2050.
- Yodoi, J. : The discovery of ATL and the expansion of the field. Retrovirus Biology, Pathogenic Mechanisms and Treatment 17 seminar style audio visual talks presented by leading world experts. HENRY STEWART TALKS (2007),
- 松尾禎之：小胞体のチオレドキシソファミリー タンパク質の可逆的酸化還元に基づく機能制御システム、医学のあゆみ 医歯薬出版 (2007)

- 正木 聡、増谷 弘、奥山 裕照、吉原 栄治、淀井 淳司：肝疾患における thioredoxin、thioredoxin binding protein-2. 細胞 The CELL (2007)
- 吉原栄治、正木聡、増谷弘、淀井淳司：レドックス調節と難病治療、癌と臨床 (2007)
- 鈴木佳奈、中村肇、淀井淳司：抗酸化物質としてのチオレドキシニン、酸化ストレスと心血管病 日本医学出版 (2007)
- 鈴木佳奈、増谷弘、淀井淳司：チオレドキシニンフェミリーのレドックス制御機構酸化ストレスと心血管病、日本医学出版 (2007)
- Mochizuki, M., Okuyama, H., Hara, T., Kato, N., Son, A., Yoshida, T., Yodoi, J. : Redox Control of Inflammation by Thioredoxin and its Family Proteins, 2nd Congress of Molecular Medicine, Istanbul, 2007, Mar.
- Yodoi, J., Masaki, S., Hara, T., Nakamura, H., Masutani, H. : Adult T cell leukemia and the thioredoxin system, The XXIII Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Freiburg, Germany, 2007, Sep.
- Yodoi, J., Hara, T., Kondo, N., Nakamura, H.: Cell surface thioredoxin; possible target of redox mediated signal transduction, 14th Symposium on Signal and Signal Processing in the Immune System, Lake Balaton, Hungary, 2007, Sep.
- Yodoi, J., Masutani, H. : Thioredoxin inducers: Molecular mechanism and Application, 2nd Verona Meeting Phytotherapy Food & Health, Verona, Italy, 2007, Sep.
- Yodoi, J. : Role of TBP-2 and Thioredoxin in the Regulation of Energy Metabolism, Immune Deviation and Aging, 13th Samsung International Symposium on Molecular Medicine, Seoul, Korea, 2007, Oct.
- Yodoi, J., Son, A., Mitsui, A., Oka, S., Liu, W., Kato, N., Yoshida, T., Okuyama, H., and Masutani H. : Redox regulation of inflammation and metabolic stress by TRX/ TBP-2 system, SFRR Europa 2007 Meeting, Vilamoura, Portugal, 2007, October
- Yodoi, J. : Anti-Inflammatory role of Thioredoxin as a Natural MIF/GIF Inhibitor, The 4th Meeting of International Redox Network, Korea, 2007, Nov.
- Masutani, H., Mochizuki, M., Oka, S., Yoshihara, E., Onishi, M., Yodoi, J. : Redox control of cell growth and metabolism by thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 (TBP-2)/VDUP1/ Txnip, The 4th Meeting of International Redox Network, Cheju, Korea, Nov, 2007
- Yoshihara, E., Oka, S., Yodoi, J., Masutani, H. : Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) is a critical regulator of PPAR α and SREBP signaling in fasting response. The 4th Meeting of International Redox Network, Korea, 2007, Nov.
- Mochizuki, M., Kwon, Y.-W., Onishi, M., Yodoi, J., Masutani, H. : Redox regulation of cell cycle by Thioredoxin. The 4th Meeting of International Redox Network, Korea, 2007, Nov.
- Yodoi, J. : Novel Role of Thioredoxin and Its Receptors in Cardiovascular Disease, American Heart Association Scientific Sessions, Orland, USA , 2007, Nov.
- Masutani, H., Mochizuki, M., Oka, S., Yoshihara, E., Onishi, M., Yodoi, J. : Redox regulation of

cell survival and metabolism by thioredoxin and TBP-2. The 4th Joint Meeting of the Society for Free Radical Research Austrasia and Japan, Kyoto, 7007, Dec.

Yoshihara, E., Oka, S., Yodoi, J., Masutani, H. : Thioredoxin Binding Protein-2 (TBP-2) is a Critical Regulator of PPAR/PGC-1 α Signaling and Insulin Secretion in the Feeding-Fasting Metabolic Response. The 4th Joint Meeting of the Society for Free Radical Research Australasia and Japan, Kyoto, 2007, Dec.

Mochizuki, M., Kwon, Y.-W., Yodoi, J., Masutani, H. : Redox regulation of cyclin D1 by Thioredoxin. The 4th Joint Meeting of the Society for Free Radical Research Australasia and Japan, Kyoto, 2007, Dec.

小林-三浦美樹子、中村肇、淀井淳司：胎内炎症反応症候群 (FIRS)の病態解析と治療への展望チオレドキシニンによる抗酸化 大阪府立母子保健総合医療センターシンポジウム 大阪、2007年3月

淀井淳司、加藤紀子、井上善晴、増谷弘：レドックスとストレスの予防医学 第61回日本栄養・食糧学会 京都、2007年5月

淀井淳司、増谷弘：チオレドキシニンファミリーによる酸化ストレス・発ガンのレドックス制御日本環境変異原学会公開シンポジウム 東京 2007年5月

淀井淳司、原富次郎、望月芳香、王冬梅、増谷弘：レドックス制御と疾病治療 第37回放射線による制癌シンポジウム つくば、2007年7月

Mochizuki, M., Onishi, M., Kwon, Y.-W., Yodoi, J., Masutani, H. : Redox regulation of cyclin D1 by Thioredoxin. 第66回日本学術集会、横浜、2007年10月

増谷弘、淀井淳司：チオレドキシニンによるストレス防御の医学 2007 衛生薬学・環境トキシコロジー 大阪、2007年11月

SUWA, H., YOSIDA, T., SON, A., NAKAMURA, H., OKUYAMA, H., MASUTANI, H., YODOI, J. : Thioredoxin Binding Protein-2 (TBP-2) regulates dendritic cells, NK cells, and allergic responses. 第37回日本免疫学会・学術集会 東京、2007年11月

松尾禎之、鈴木佳奈、孫安生、堀修、小川智、奥山裕照、中村肇、近藤科江、増谷弘、淀井淳司：膜結合型チオレドキシニンファミリー分子 TMX によるレドックス制御機構 第80回日本生化学学会大会合同学会 横浜、2007年12月

鈴木佳奈、松尾禎之、竹中真弘、奥山裕照、寺谷明恵、古川鈴代、中村肇、増谷弘、淀井淳司：ノックアウトマウスを用いた小胞体レドックス制御タンパク Transmembrane thioredoxin-related protein (TMX)の機能解析 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会合同学会 横浜、2007年12月

吉原栄治、岡新一、淀井淳司、増谷弘：メタボリズム調節因子 TBP-2 による PPAR シグナルとインスリン分泌制御 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会合同学会 横浜、2007年12月

増谷弘、大槻涼子、山口佳美、叶順江、國本祐二、竹中真弘、淀井淳司：Identification and molecular analyses of a novel thioredoxin (TRX) and antioxidant responsive

element (ARE) induces from *Perilla frutescens* 第 30 回日本分子生物学会年会・
第 80 回日本生化学学会大会合同学会 横浜、2007 年 12 月

2007年は4月から医学研究科博士課程に Zhe Chen、生命科学修士課程に諏訪秀行、大西雅子が参加した。また吉田徹研究員が武庫川女子大学の准教授へ栄転した。現在、感染防御分野では教授、准教授、助教以外に研究員3名、技術補佐員2名、大学院生8名、共同研究員2名、秘書2名の総勢20名で研究を行っている。

感染防御分野では、1980年代にヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-I)感染細胞株から単離したチオレドキシン (Thioredoxin; TRX)、およびそのファミリー分子、関連分子を中心とした酸化還元 (レドックス) 制御機構とストレスシグナルについて研究を行っている。特に、酸化ストレスと深く関係のあるウイルス感染症、発ガン、動脈硬化、メタボリックシンドローム、個体発生異常などを含めた病態においても解析を行っている。

1) TRX1 と TRX2 の機能解析(小林-三浦、望月、大西、増谷、淀井)

TRX は生体内のレドックス環境を維持するタンパク質である。TRX 過剰発現マウスは脳梗塞、ウイルス感染症、糖尿病、急性肺傷害などに耐性を示す事が知られている。一方、TRX ノックアウトマウスは胎性致死である。またアポトーシス実行因子の一つであるカスパーゼや Apoptosis signal-regulating kinase-1 (ASK1) 等の細胞死制御因子を調節している事が報告されており、TRX が細胞の生存にとって必須である事が予想されていた。しかしその詳細な機構は不明である事から RNAi 法を用いて解析を行った。TRX ノックダウンによって細胞増殖の遅延が起これ、殆ど細胞死は起こらなかった。抗ガン剤シスプラチンや過酸化水素などの酸化的ストレス試薬の添加によって TRX ノックダウン細胞では有意な細胞死が起きた。現在 TRX による細胞増殖および細胞死の制御機構について解析を行っている。

TRX2 はミトコンドリア特異的に発現している。これまで我々は、トリ B 細胞株である DT40 細胞においてノックアウト細胞を樹立して、解析を行って来た。TRX2 欠損により、ミトコンドリア依存的なアポトーシスが引き起こされ、ミトコンドリア外膜透過性の亢進と Bcl-xL の蛋白レベルの発現低下が起きた。またこの制御機構は TRX 2 の活性中心であるシステイン残基非依存的である事を明らかにした。以上の結果より Trx2 は活性中心非依存的な作用機構により細胞死を制御している事が明らかとなった。

2) Thioredoxin Binding Protein-2 (TBP-2) (孫、吉田、吉原、正木、Chen、諏訪、増谷、淀井)

我々は 1999 年に TRX と相互作用する分子としてチオレドキシシン結合蛋白質 (TBP-2) を同定し、TRX の negative regulator として報告した。TBP-2 は、癌抑制因子的性格を持つ。TBP-2 は、アダプター蛋白でありシグナル制御に関わっているアレスチンに似たドメインを持ち TLIMP (TBP-2-like inducible membrane protein) などの分子と高いホモロジーを示す遺伝子ファミリーを形成している。また、TBP-2 遺伝子のノックアウトマウスは絶食時に高脂血症、低血糖、肝障害、腎障害、出血傾向を呈し、死に至る形質を示すことを明らかにした。今年度はさらに TBP-2 ノックアウトマウスの DNA アレイ解析により、TBP-2 が糖脂質の統合的な代謝調節に関わる遺伝子群の制御に関わっていることを明らかにした。さらに、TBP-2 ノックアウトマウスの免疫応答を特に樹状細胞を中心に解析を行ったところ、TBP-2 ノックアウトマウス由来の樹状細胞は Th1 型免疫応答を誘導しにくいことがわかった。アロリンパ球混合培養反応においては TBP-2 ノックアウトマウス由来樹状細胞で活性化された T 細胞は増殖能が低く、またその時の培養上清中の IL-2, IFN- γ , IL-12 量もコントロールマウスに比べて低かった。また、遅延型過敏反応の応答性は TBP-2 ノックアウトマウスの方がコントロールマウスに比べて低かった。以上のことより TBP-2 は樹状細胞の T 細胞活性化機能において重要な役割を担っていると考えられる。また、我々は TBP-2 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、このマウスが TBP-2 ノックアウトマウスと代謝において鏡像関係を示し、また免疫細胞の活性化異常を呈することを示した。こうした知見から、TBP-2 は癌抑制、代謝制御、免疫応答調節などの多彩な機能を持つ分子であることが示唆される。

3) Transmembrane Thioredoxin-related Protein (TMX) (松尾、鈴木、孫、増谷、淀井)

近年、細胞内小器官の小胞体において、数多くの TRX ファミリー分子の存在が報告されており、分泌タンパク質は膜タンパク質のレドックス制御因子として働くと考えられている。我々が同定した transmembrane thioredoxin-related protein (TMX) は小胞体膜上に存在する膜貫通型のチオレドキシシンファミリー分子である。タンパク質相互作用解析の結果、TMX は主に膜タンパク質を標的とした酸化還元酵素として働く可能性が示唆された。現在 TMX 遺伝子欠損マウスを作成し、小胞体の機能不全が原因とされる病態生理において、レドックス制御因子の果たす役割について解析を行なっている。