
トピックス

新生ペルオキシソームはミトコンドリア由来前駆ペルオキシソームと 小胞体由来前駆ペルオキシソームが融合して形成される

Newly born peroxisomes are assembled by fusion of mitochondrial pre-peroxisomes and ER-derived pre-peroxisomes

ペルオキシソームは膜で囲まれた細胞小器官であり、さまざまな酸化酵素やカタラーゼなど、40種類を超える酵素を含んでいる¹⁾。ペルオキシソームの酸化反応により、アミノ酸や尿酸、脂肪酸が分解される。過酸化水素が、これらの酸化反応の一部の副産物として産生される。カタラーゼは過酸化水素を水と酸素に速やかに分解し、それにより過酸化水素によってもたらされる可能性のある細胞障害を回避している。このような重要な機能を担うペルオキシソームは細胞内で成長し、分裂することでその数を増やすことができるが、細胞内で新規に形成されることもあり、新規に形成されるペルオキシソームは新生ペルオキシソームと呼ばれる。細胞内のペルオキシソームの大きさと数を増やす作用を持つ薬剤があり、その薬剤はペルオキシソーム増殖剤と呼ばれる²⁾。ペルオキシソーム増殖剤は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) に結合し、脂質代謝関連遺伝子の転写を制御することで高脂血症を改善することが知られている。

新生ペルオキシソームが細胞内でどのように生じるかについてはよく分かっていないが、小胞体に由来すると考えられてきた³⁾。その一方で、ペルオキシソーム膜タンパク質のいくつかがミトコンドリアに局在することが知られていたが、その生理的意義はこれまであまり強調されていなかった。最近、新生ペルオキシソームがミトコンドリア由来前駆ペルオキシソームと小胞体由来前駆ペルオキシソームの融合により形成されるとの報告⁴⁾がなされたので、そのことを紹介する。

Sugiura ら⁴⁾は、ツェルヴェーガー症候群患者から取り出した線維芽細胞を用いて実験を行った。ツェルヴェーガー症候群はペルオキシソームの発生異常によって起こる常染色体劣性遺伝の代謝性疾患であり、ペルオキシシン (Pex) 遺伝子異常が原因であることが知ら

れている⁵⁾。Sugiura らは、Pex3 遺伝子異常のツェルヴェーガー症候群患者から取り出した線維芽細胞 (ペルオキシソームを持たない) に正常な Pex3 を導入することで新生ペルオキシソームを誘導することに成功した。導入した Pex3 タンパク質の C 末側は黄色蛍光タンパク質 (YFP) で標識されており、この蛍光シグナルを指標にして新生ペルオキシソームの発生過程を観察したところ、Pex3 は始めミトコンドリア外膜に局在した (ステージ 0)。その後、Pex3-YFP はミトコンドリア外膜上で濃縮され、前駆ペルオキシソーム小胞を形成した (ステージ I)。これらの小胞はペルオキシソーム膜タンパク質 PMP70 を取り込み (ステージ II)、その後カタラーゼなどのマトリックスタンパク質を取り込んだ成熟ペルオキシソームが形成された (ステージ III)。成熟ペルオキシソームが形成されると、Pex3 はもっぱらペルオキシソームに局在しており、ミトコンドリアへの局在はみられなくなった。ステージ I でミトコンドリアからくびり切られて遊離する前駆ペルオキシソーム小胞は、Pex3-YFP とともに Pex14 も保持していた。

Sugiura らは、前駆ペルオキシソーム小胞のミトコンドリアからの遊離と細胞骨格との関連をさらに調べた。アクチン重合阻害剤であるサイトカラシン D 処理は、前駆ペルオキシソーム小胞の遊離に影響しなかった。ノコダゾールで細胞を処理すると、Pex3-YFP のミトコンドリアからの遊離が阻害された。しかしながら、Rho キナーゼ阻害剤 Y-27632 の共存下でノコダゾールの作用がキャンセルされたことから、Sugiura らはノコダゾールの微小管重合阻害作用でなく、ノコダゾールの Rho キナーゼ活性化作用が Pex3-YFP のミトコンドリアからの遊離を阻害した原因なのではないかと述べている。

前駆ミトコンドリア小胞は、リソソームとは共局在

していなかった。また、液胞型プロトン ATPase 阻害剤 bafilomycin A でリソソームの酸性化を抑制しても、その抑制は新生ペルオキシソームの形成には影響を及ぼさなかった。しかしながら、プロテアソーム阻害剤 MG132 で細胞を処理すると、Pex3-YFP がミトコンドリアに蓄積し、新生ペルオキシソームの形成が阻害された。さらに、シクロヘキシミドでタンパク質合成を止めると、3 時間以内に細胞内の Pex3-YFP が消失した。以上のことから、ユビキチン-プロテアソーム系を介した Pex3-YFP タンパク質の迅速なターンオーバーが、新生ペルオキシソームの形成に関与していることが示唆された。

新生ペルオキシソームが小胞体に由来するという説の根拠となったのは、ペルオキシソーム欠損細胞で Pex16 が小胞体に局在するという観察結果である。そこで、Sugiura らは Pex16 遺伝子異常のツェルヴェーガー症候群患者から取り出した線維芽細胞(やはりペルオキシソームを持たない)に Pex16-YFP を導入した。その結果、新生ペルオキシソームが誘導された。観察初期には、Pex16-YFP は小胞体と細胞質の小胞に局在していた。一方、Pex14 はミトコンドリア外膜に局在しており、Pex16-YFP とは共局在していなかった。観察を続けると、Pex14 が Pex16 陽性の小胞の中に濃縮されて行き、両者が共局在を示すようになった。この Pex14 と Pex16-YFP が共局在している構造はミトコンドリアに近接していた。

以上の結果は、小胞体に由来する Pex16 含有小胞とミトコンドリアに由来する Pex3 (および Pex14) 含有小胞が癒合する可能性を示唆している。そこで、Sugiura らは Pex3-YFP を発現させた Pex16 変異細胞と Pex16-mRFP (単量体赤色蛍光タンパク質) を発現させた Pex3 変異細胞をポリエチレングリコールで細胞融合させ、Pex3-YFP と Pex16-mRFP の局在を観察した。その結果、Pex16 陽性の小胞がミトコンドリアの管状構造に沿って存在する Pex3 濃縮領域に移行していく様子が観察された。Pex3-YFP と Pex16-mRFP の蛍光シグナルは

30 秒以内に癒合し、癒合した構造がひとつになってミトコンドリアから離れていく様子が観察された。

この研究により、新生ペルオキシソーム形成においてミトコンドリアが重要な役割を果たしていることが示された。現在の進化生物学の知見では、ミトコンドリアの祖先が古細菌に入ったのちにペルオキシソームが進化したとの説が提唱されており、今回の発見は、このようなペルオキシソームの進化の道筋とも合致するものである。ペルオキシソームの多彩な機能とその調節メカニズムが今後明らかになっていくと期待される。

(2019.12.27 受付)

Key words : peroxisomes, mitochondria, endoplasmic reticulum, Zellweger syndrome, peroxins, catalase

Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine 3-25-8, Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461, Japan

Yoshihiro Mezaki

東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

目崎 喜弘

文 献

- 1) Ross MH, Pawlina W (2006) *Histology: A Text and Atlas*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA
- 2) Forman BM, Chen J, Evans RM (1996) The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators. *Ann N Y Acad Sci* **804**, 266-275
- 3) Novikoff AB, Novikoff PM (1973) Microperoxisomes. *J Histochem Cytochem* **21**, 963-966
- 4) Sugiura A, Mattie S, Prudent J, McBride HM (2017) Newly born peroxisomes are a hybrid of mitochondrial and ER-derived preperoxisomes. *Nature* **542**, 251-254
- 5) Fujiki Y, Okumoto K, Mukai S, Honsho M, Tamura S (2014) Peroxisome biogenesis in mammalian cells. *Front Physiol* **5**, 307.