

## ペルオキシソームの生合成機構と欠損症研究

兵庫県立大学理学研究科 特任教授

九州大学ーレオロジー機能食品研究所 共同研究プロジェクト 研究代表

藤木 幸夫

生命の基本単位は細胞です。我々の体を構成する真核細胞は内部に膜構造を発達させ、種々のオルガネラ (細胞小器官) によって区画化され、多様な機能分化を果たしています。ペルオキシソームは脂質代謝や過酸化水素の生成と消去など重要な代謝機能を担う直径 0.1~1  $\mu\text{m}$  のオルガネラです。私はオルガネラの形成機構の解明を目的として、ペルオキシソームの研究を一貫して進め、この分野の開拓者の一人として努めてきました。

私たちは、主として酵母を用いた遺伝学的な解析がなされていたペルオキシソームの生合成機構の解明研究において、初めにハムスターの培養細胞 (CHO) 系を用いてペルオキシソームの欠損変異株の確立に成功しました。ついで、哺乳動物細胞では極めて困難とされていた順行遺伝学 (Forward genetics) を用いて、ペルオキシソームの形成に必須な因子 (ペルオキシシン) とその遺伝子の同定、並びにゼルウェガー症候群 (Zellweger syndrome) として知られるヒトペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子の解明に世界で初めて成功しました。同様の手法により網羅的な解析を進め、14 種におよぶペルオキシシンを同定・単離することができました。これらはペルオキシソームの膜形成やマトリックス酵素群の輸送、ペルオキシソームの分裂・増殖を担っていることを分子レベルでも明らかにしました。さらには、ペルオキシシン Pex14 の変異モデルマウスを確立し、ペルオキシソーム欠損症病態の一つ小脳の形態形成異常について追究し、その障害は脳由来神経栄養因子 (BDNF) およびその不活性型受容体 TrkB-T1 の異常発現に起因することを発見、本症の病態発症機構として初めて明らかにしました。

また私たちは、ペルオキシソームの主要な酵素であるカタラーゼ (過酸化水素を酸素と水に分解する酵素) の細胞死促進因子 BAK による細胞質ゾルへの放出およびペルオキシソームの膜透過装置を構成する Pex14 のリン酸化を介したカタラーゼ輸送・取込みの抑制、結果として細胞質ゾル局在性カタラーゼの増大による酸化ストレス対処戦略、細胞生存機構を発見しました。すなわち、カタラーゼのペルオキシソームへの輸送と細胞質ゾルへの放出の制御は細胞の恒常性維持に重要であり、その破綻が細胞死に至ることを見出しました。

ペルオキシソームで生合成が開始され小胞体で完了するエーテルリン脂質、プラスマローゲンは脳や中枢神経系に多く存在します。近年、私たちはプラスマローゲンの細胞や個体での恒常性維持機構を明らかにするとともに、ペルオキシソームの破綻との関係、プラスマローゲンのアルツハイマー病、認知症などの神経疾患との関係についても、新規性の高い研究を展開しています。

<学歴・略歴>

- 1971年 3月 九州大学農学部農芸化学科 卒業
- 1976年 3月 九州大学大学院農学研究科博士課程修了、農学博士取得(7月)
- 1976年 7月 コーネル大学博士研究員
- 1979年 7月 ロックフェラー大学上級研究員, 助教授
- 1985年 7月 明治乳業(株)ヘルスサイエンス研究所主任研究員, 研究室長
- 1994年 4月 九州大学理学部生物学教室 教授;主幹教授
- 2010年 10月 九州大学 理事・副学長(担当:研究、国際);名誉教授
- 2015年 4月 九州大学 生体防御医学研究所 特任教授
- 2019年 4月 九州大学ーレオロジー機能食品研究所 共同研究プロジェクト 研究代表
- 2021年 9月 兵庫県立大学理学研究科 特任教授 現在に至る