

ペルオキシソームにおける脂肪酸代謝と疾患

田中 保¹, 下澤 伸行²

ミトコンドリアとペルオキシソームはともに脂肪酸を酸化する機能を有している。ミトコンドリアの脂肪酸酸化がエネルギー産生に直結しているのに対し、ペルオキシソームのそれは胆汁酸合成、エーテル型リン脂質合成、脂肪酸の作り替えなど脂質合成との関連が深い。ペルオキシソームの脂質代謝が滞ると、神経組織の形成異常や変性が起こる。しかし、なぜ、そうなるのか？ という疑問は未解決のままである。最近、ノックアウトマウスの解析から、オリゴデンドロサイトのペルオキシソームが神経変性と密接に関連することが明らかとなった。ミエリン鞘を形成しているオリゴデンドロサイトにおいて、ペルオキシソームは軸索近くに集積している。このペルオキシソームがどのように軸索をサポートしているのか、提唱されている仮説を紹介する。

1. はじめに

ペルオキシソームは真核生物の細胞に存在する球状小器官である。直径0.2~0.5 μm 程度の一枚膜で形成されており、細胞あたり数百個（肝細胞）存在している。代表的ペルオキシソーム病であるZellweger症候群患者がペルオキシソームを欠損していることが報告されたのは1973年である¹⁾。その後、ペルオキシソーム機能の解明が進み、それまで一奇形症候群であったZellweger症候群はペルオキシソームに固有の代謝障害に起因すると理解されるようになった。さらに、副腎白質ジストロフィー（ALD）、アシルCoAオキシダーゼ（ACOX1）欠損症、二頭酵素（DBP）欠損症の解析から、ペルオキシソームの脂肪酸代謝が滞ると神経組織が正常に維持できないことが明らかとなった。

現在では遺伝子診断や極長鎖脂肪酸などのバイオマーカーにより診断の精度も向上した。また、ノックアウト動物による解析も進み、どの細胞のペルオキシソームが特に神経変性と密接なのか、の解答が得られつつある。しかし、いまだにペルオキシソームにおける脂肪酸 β 酸化が滞るとなぜ神経組織が変性するのか、明確な解答は得られていない。本稿ではペルオキシソームにおける脂肪酸 β 酸化と神経変性について最近の知見を紹介する。

2. ペルオキシソーム β 酸化の基質

我々の細胞にはミトコンドリアとペルオキシソームという二つの脂肪酸酸化に関わる小器官（オルガネラ）がある。脂肪酸を β 酸化するという働きにおいて両者は共通であるが、役割は異なる。たとえば、ミトコンドリアの場合、脂肪酸 β 酸化によって得られるアセチルCoA, FADH_2 およびNADHはミトコンドリアマトリックスのクエン酸回路と内膜上の電子伝達系に供され、ATP産生に利用される。ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化の一義的な役割はエネルギー産生である。一方、ペルオキシソームにはそのようなATP産生機能がなく、脂肪酸の酸化反応によって生じるアセチルCoAやNADHは直接ATP産生に利用されない。すなわち、ミトコンドリアほどエネルギー産生との関係を持たない。ペルオキシソームの脂肪酸 β 酸化は多種多様な脂溶性物質を酸化分解するので、不要な脂溶性物質の水溶性物質への変換といった薬物代謝的意義があるが、脂質合成の側面もある。ドコサヘキサエン酸（DHA）、ブ

¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部（〒770-8505 徳島市庄町1-78-1）

² 岐阜大学生命科学総合研究支援センター（〒501-1193 岐阜市柳戸1-1）

Dysfunction of peroxisomal β -oxidation and related diseases

Tamotsu Tanaka¹ and Nobuyuki Shimoza² (¹Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 1-78-1 Shomachi, Tokushima, Tokushima 770-8505, Japan, ²Division of Genome Research, Life Science Research Center, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, Gifu 501-1193, Japan)

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900014

© 2018 公益社団法人日本生化学会

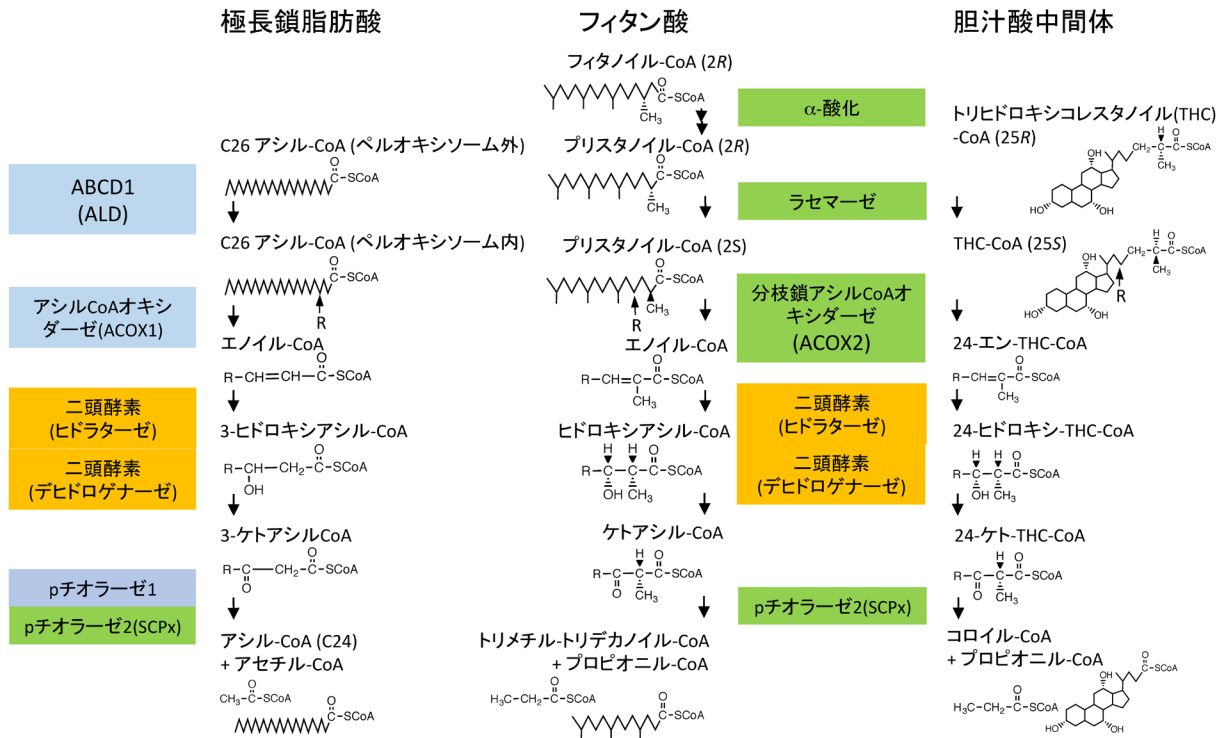


図1 ペルオキシソームで鎖長短縮される基質とその反応

ABCD1は極長鎖脂肪酸CoAのペルオキシソームへのエントリーを担う輸送タンパク質である。ACOX1およびACOX2はそれぞれ直鎖脂肪酸および分枝鎖脂肪酸のカルボニル基の隣のC (α 位) とその隣のC (β 位) 間で不飽和化反応を担う acyl-CoA oxidase (AOX) である。DBPは α - β 間の不飽和結合への水和反応と引き続く β -ヒドロキシ基のケト基への酸化反応を行う酵素 (bifunctional protein: DBP) で、二頭酵素と呼ばれる。pTH1およびpTH2は β -ケト直鎖 (peroxisomal thiolase 1: pTH1) および β -ケト分枝鎖 (peroxisomal thiolase 2: pTH2) 脂肪酸CoAからそれぞれアセチルCoAおよびプロピオニルCoAを遊離させる酵素である。pTH2はsterol carrier protein X (SCPx) と同一の酵素である。フィタン酸は α 酸化を経てプリスタン酸のCoAエステルに変換される。racemaseは分枝鎖脂肪酸の光学異性体を相互変換させる酵素で、たとえばトリヒドロキシコレスタノイルCoA (THC-CoA) の α 位炭素に結合しているメチル基のS体への変換を行う。

ラスマローゲンおよび胆汁酸の生合成にはペルオキシソームが関与している。また、後述するようにペルオキシソームは脂肪酸の作り替えに役割を果たしている可能性がある。以下にペルオキシソームで β 酸化を受ける代表的な基質について述べる (図1)。

1) 極長鎖脂肪酸

C24以上の脂肪酸はもっぱらペルオキシソームで酸化消去される。このことはZellweger症候群のようなペルオキシソーム形成異常症やALD, ACOX1欠損症, DBP欠損症のような脂肪酸 β 酸化反応に関わるタンパク質の欠損症でC24やC26といった極長鎖脂肪酸が全身性に蓄積することから明らかである。

2) 2-メチル分枝脂肪酸／プリスタン酸

フィトールおよびフィタン酸はそれぞれ植物性油脂や反芻動物の脂肪および乳製品に含まれる分枝脂肪アルコールおよび分枝脂肪酸である。C20のフィタン酸はCoA体となった後、ペルオキシソームでフィタノイルCoAヒドロキシラーゼ (PhyH) が関わる反応で α 酸化を受け、C19のプリスタン酸となる。その後、3サイクルの β 酸化を受け

る²⁾。PhyHはペルオキシソーム酵素でありこれをコードする遺伝子はレフサム病の原因遺伝子である。

3) 胆汁酸前駆体 (ジ／トリヒドロキシコレスタン酸)

代表的な一次胆汁酸であるコール酸やケノデオキシコール酸はコレステロールから合成されるが、直鎖状炭化水素鎖の鎖長短縮にはまず、ジ／トリヒドロキシコレスタン酸 (D/THCA) の25位のメチル基のRをSに変換する α -メチルアシルCoA ラセマーゼ (AMACR) が働き³⁾、次いで、ペルオキシソームの β 酸化1サイクルで鎖長短縮される。

4) ドコサヘキサエン酸 (DHA)

DHAの生合成には $\Delta 4$ 不飽和化酵素活性が関わりと考えられてきたが、長らくその実態は同定されなかった。現在、DHA ($\Delta 4,7,10,13,16,19$) は24:6 ($\Delta 6,9,12,15,18,21$) がペルオキシソームの β 酸化1サイクルによって鎖長短縮されることが生合成されることが明らかとされている⁴⁾ (図2)。

5) ポリメチレン中断型不飽和脂肪酸

植物にはポリメチレンで中断された二重結合を有する多価不飽和脂肪酸が存在する。ポリメチレン中断型不飽和脂

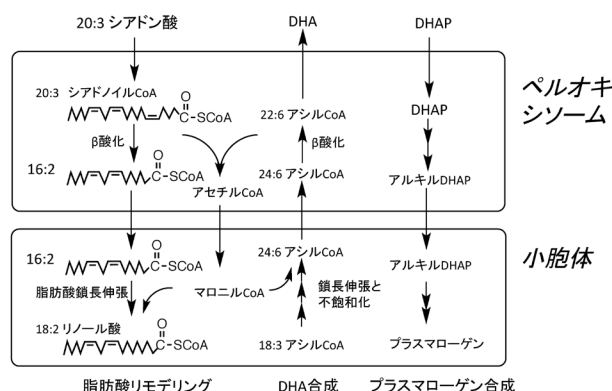


図2 ペルオキシソームと小胞体の連携で生成される脂質ポリメチレン中断型不飽和脂肪酸のシアドン酸 (C20) は動物細胞に取り込まれた後、ペルオキシソームの2サイクルの β 酸化によりC16にまで鎖長短縮され、小胞体の脂肪酸鎖長伸張系でリノール酸 (C18) に変換される。ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) は小胞体で作られたC24前駆体がペルオキシソームの1サイクルの β 酸化を受けることで生成する。ジヒドロキシアセトンリン酸 (dihydroxyacetone phosphate : DHAP) はペルオキシソームで1-アルキル DHAPに変換された後、小胞体でプラスマローゲンになる。

脂肪酸はペルオキシソームでの鎖長短縮とミクロソームでの鎖長伸張を受け、リノール酸やリノレン酸に変換される⁵⁾。

3. ペルオキシソーム β 酸化代謝物の脂肪酸合成への利用

哺乳類の持つ多価不飽和脂肪酸の二重結合配置はメチレン中断型である。これに対し、裸子植物にはポリメチレンで中断された二重結合配置を持つ多価不飽和脂肪酸が含まれている⁶⁾。代表的ポリメチレン中断型脂肪酸はシアドン酸20:3 (Δ -5,11,14) とジュニペロン酸20:4 (Δ -5,11,14,17) で、食事性に摂取している脂肪酸でもある。我々はシアドン酸が動物細胞内においてペルオキシソームの2サイクル β 酸化で16:2 (Δ -7,10) に鎖長短縮され、ミクロソームの鎖長伸張系にてリノール酸へと変換されることを見いだした (図2)。この代謝はペルオキシソーム欠損CHO細胞 (PEX5欠損) では起きない。また、n-3系列のC20ポリメチレン中断型不飽和脂肪酸であるジュニペロン酸、20:4 (Δ -8,11,14,17) はシアドン酸と同様に代謝され、 α -リノレン酸に変換されることも確認している⁵⁾。ポリメチレン中断型不飽和脂肪酸は高等動物の脂質ではみられない多価不飽和脂肪酸である。我々は食事性に摂取したポリメチレン中断型不飽和脂肪酸を排除するが、そのやり方はペルオキシソームとミトコンドリアで完全に酸化分解するのではない。ペルオキシソーム β 酸化系で部分的に鎖長短縮し、ミクロソームで鎖長伸張を行うことで、我々の細胞に適した必須脂肪酸に作り替えている。この脂肪酸リモデリング代謝系はヒトにも備わっている。たとえば、ヒト胃がん由来MKN74細胞では細胞内に取り込まれたシアドン酸の50%が24時間でリノール酸に変換されており⁷⁾、主要代謝経路として機能している。さらに、ペルオキシソームで生じ

るアセチル CoA はマロニル CoA に変換され、長鎖脂肪酸の鎖長伸張に利用されると報告されている^{8,9)}。すなわち、ペルオキシソームの脂肪酸酸化は長鎖脂肪酸生成のための材料供給を行っている可能性がある。ペルオキシソームは脂肪酸生成系に近いところに立ち位置があるのかもしれない。

最近、ペルオキシソーム内で生じた β 酸化産物をペルオキシソーム外に排出する様式がわかってきた。アセチル CoA や鎖長短縮されたアシル CoA は対応するアシル (アセチル) カルニチンに変換されるか、チオエステラーゼで遊離脂肪酸 (酢酸) に変換されることでペルオキシソーム膜を横切る可能性が提唱されている¹⁰⁾。

4. ペルオキシソームにおける脂肪酸酸化酵素の遺伝的欠損と疾患

1) ペルオキシソーム病の分類

ペルオキシソームの成熟にはペルオキシソームに局在する酵素やタンパク質を特異的に中に運び入れることが必要である。このプロセスにはペルオキシソームタンパク質の輸送シグナル配列を認識する受容体タンパク質、ペルオキシソームタンパク質とその受容体からなる複合体と結合するドッキングタンパク質、そのリサイクリングに関わるタンパク質など多くのタンパク質が関わっている。このようなタンパク質とこれをコードする遺伝子は PEX タンパク質/遺伝子と呼ばれ、ヒトでは14種が知られている¹¹⁾。このうちペルオキシソームの形成やタンパク質の輸送に関わる13種類の PEX 遺伝子がペルオキシソーム形成異常症として分類されている。著者らは最初に病因として報告された PEX2¹²⁾ をはじめとして、いくつかの PEX 遺伝子がヒトの病因であることを明らかにし、2004年には13番目の病因遺伝子として PEX14 遺伝子異常を報告している¹³⁾。その後、2012年にはペルオキシソームの分裂に関わる PEX11 β の遺伝子異常患者が報告されている¹⁴⁾。

ペルオキシソーム形成異常症の代表的疾患は Zellweger 症候群で、出生時の筋緊張低下、哺乳障害、痙攣、異常顔貌 (前額突出、鼻根部扁平)、脳室拡大、肝腫大を呈し、国内診断例の生存期間は2~14か月である¹¹⁾。この疾患の生化学的特徴としては先にあげたペルオキシソーム β 酸化の基質である極長鎖脂肪酸やプリスタン酸とその上流のフィタン酸、胆汁酸中間代謝物の蓄積を認め、さらにその合成にペルオキシソームが関わるプラスマローゲンの低下も認める¹¹⁾。ペルオキシソーム形成異常症には Zellweger 症候群以外に重症度の低い新生児型副腎白質ジストロフィーや乳児型レフサム病、骨系統疾患に属し受容体タンパク質の PEX7 や PEX5 long isoform の遺伝子異常が判明した根性点状軟骨異形成症1型や5型¹⁵⁾ が分類されている。生化学的には前者の患者では Zellweger 症候群に比べて軽度の異常がみられ、後者の PEX7 や PEX5 long isoform の遺伝子異常患者では認識するタンパク質の機能を反映して

フィタン酸の蓄積とプラスマローゲンの低下を認めるが、極長鎖脂肪酸の蓄積はみられない。一方、ペルオキシソームの分裂に関わる PEX11 β 遺伝子異常では、報告されているナンセンス変異をホモ接合で有する患者においては形態的にペルオキシソームの分裂異常を認めるものの、形成異常症患者でみられる代謝異常はみられない¹⁴⁾。

ペルオキシソームに局在する酵素やトランスポーター自体の遺伝子異常は単独酵素欠損症に分類される。ペルオキシソームに極長鎖脂肪酸 CoA を特異的に通過させる膜タンパク質 ABCD1 (ALD タンパク質) や、脂肪酸 β 酸化反応を遂行するアシル CoA オキシダーゼ (ACOX1) や二頭酵素 (DBP) など 10 種類以上の遺伝子異常症が知られ、中枢神経をはじめ多彩な臨床像を呈している。これらのペルオキシソーム病の病因、病態、治療と予後は参考文献¹¹⁾に詳しい。次項ではペルオキシソームにおける脂肪酸 β 酸化が滞るとなぜ予後不良の神経変性が起こるのか、ペルオキシソーム形成異常症の病因である PEX5 遺伝子や脂肪酸 β 酸化に関わる酵素遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスと生化学的異常から病態について文献的考察を加えた。

2) PEX5 欠損

PEX5 の重度の遺伝子異常によりその機能が失われると、ほとんどのペルオキシソームタンパク質はペルオキシソームに輸送されない。PEX5 の機能欠損マウスはペルオキシソーム機能を欠落した空のペルオキシソーム膜構造物 (ghost) しか持たない個体となり、ヒトでは最重症型の Zellweger 症候群を呈する¹¹⁾。

a. 全身 PEX5 欠損

PEX5 欠損マウスは胎仔の段階での成長が遅く神経細胞の移動異常のために、正常な脳組織が形成されない。また、重篤な筋緊張低下を起こしており、出生後 72 時間以内に死亡する¹⁶⁾。筋緊張低下や神経細胞の移動異常はヒトの Zellweger 症候群においてもみられる症状である。

b. 外胚葉由来神経系細胞の PEX5 欠損

神経組織を形成する外胚葉由来の細胞には神経細胞、アストログリア、オリゴデンドロサイトがある。Nestin-Pex5 欠損マウスは神経幹細胞特異的に PEX5 を欠損するのでこれら 3 種の外胚葉由来神経系細胞すべてでペルオキシソームが欠損した個体となるが、ミクログリアや内皮細胞、線維芽細胞には影響を与えない。この Nestin-Pex5 欠損マウスは正常に出生するが、1 週齢から成長の遅れが目立ち、ブルキンエ細胞の層構造異常や、樹状突起が少なく分子層が薄いなどの小脳の形成異常を起こす。運動能力と認識能力が低下し、生存期間は 6 か月未満である^{17, 18)}。また、ミエリン形成異常もミエリン変性も 2~3 週齢から脳のすべての部位で劇的に起こる。脱髄の進行とともにミクログリアの活性化が起こり神経炎症を呈する¹⁹⁾。

c. 神経細胞特異的 (NEX-Pex5^{-/-})、アストロサイト特異的 (Gfap-Pex5^{-/-}) およびオリゴデンドロサイト特異的 (Cnp-Pex5^{-/-}) PEX5 欠損

神経細胞特異的 PEX5 欠損マウスは特に異常を示さず、脱髄も起こらない。グリア細胞の活性化も起こらず、マウスの平均寿命の 2 年間生存する²⁰⁾。アストロサイト特異的 PEX5 欠損マウスも極長鎖脂肪酸の蓄積はみられるものの明らかな神経症状は現れない²¹⁾。これらに対し、オリゴデンドロサイト特異的 PEX5 欠損マウスは外胚葉由来神経細胞特異的 PEX5 欠損マウスと同様の神経症状を呈する^{22, 23)}。すなわち、マウスではオリゴデンドロサイトのペルオキシソームが神経組織の維持に最も重要な役割を果たしているということになる。神経症状を呈する PEX5 欠損マウスは軸索腫脹が先行して起こる^{21, 22)}。

3) ABCD1 (ALD) 欠損

ABCD1 は以前には ALD タンパク質とも呼ばれ、ペルオキシソーム病の中で最も患者数の多い副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy: ALD) の原因タンパク質である。ABCD1 は極長鎖脂肪酸 CoA のペルオキシソーム内への輸送をつかさどる ATP 依存性トランスポーターであり、このタンパク質を欠損すると極長鎖脂肪酸をペルオキシソームに輸送することができなくなるために、全身性に C24 や C26 といった極長鎖脂肪酸が蓄積する。このことは 1976 年、五十嵐らにより ALD 患者において発見され²³⁾、以後、血液中の極長鎖脂肪酸の蓄積がこの疾患の診断に利用されるようになった。ALD 患者ではペルオキシソームの β 酸化基質であるフィタン酸や胆汁酸中間体の蓄積は認められないことより、この疾患の ABCD1 遺伝子異常による生化学的異常は ABCD1 がエントリーに関わる極長鎖脂肪酸が酸化できないことにあって考えられる。ALD には中枢神経障害を呈する小児大脳型 (30~35%)、思春期大脳型 (4~9%)、成人期大脳型 (20%)、小脳脳幹型 (8%) の他、脊髄障害を呈する副腎脊髄ニューロパチー (adrenomyeloneuropathy: AMN) (25%) や副腎不全のみを来す Addison 型など多彩な臨床型がある¹¹⁾。ABCD1 遺伝子変異はすでに 732 種類がデータベースに掲載されている (<http://www.x-ald.nl>)。この遺伝子変異と臨床型との間には相関がなく、多彩な臨床型は ABCD1 の遺伝子変異型では説明できない¹¹⁾。また、極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床型の重症度も相関しないため、大脳型病変部で観察される脱髄に極長鎖脂肪酸がどのように関わっているかも明確ではない¹¹⁾。一方、ABCD1 の欠損マウスでは脳、脊髄、肺、腎での極長鎖脂肪酸の蓄積や線維芽細胞や肝細胞での極長鎖脂肪酸 β 酸化活性の低下は認めるものの、脳、脊髄、末梢神経での異常は認められなかった^{24, 25)}。しかし、その後 15 月齢以降に神経行動異常や神経伝達速度の遅延、脊髄や末梢神経の異常を起こすことが明らかとなった²⁶⁾。高齢期に出現するこの症状はヒト ALD の臨床型のうち AMN 症状と類似していることから、ヒトでもマウスでも ABCD1 欠

損の単独要因によって引き起こされる基本病態はAMNと考えられている²⁶⁾。

このABCD1欠損マウスはAMNの症状を呈する前に活性酸素ストレスにさらされていると報告されている²⁷⁾。また、C26極長鎖脂肪酸とともにインキュベートしたオリゴデンドロサイトはミトコンドリアが正常に機能せず活性酸素による細胞死が起こることも示されている²⁸⁾。これらを背景にAMN患者への補助療法として抗酸化剤の有効性を調べる臨床試験が行われている²⁹⁾。

4) アシルCoAオキシダーゼ (ACOX) と二頭酵素 (DBP) 欠損

ACOX1は脂肪酸 β 酸化の最初の反応を触媒する酵素である (図1)。ヒトで本酵素を欠損すると新生児期からの筋緊張低下、乳児期からの痙攣、視力・聴力障害となり2歳過ぎから退行して死亡する。生化学的特徴は飽和極長鎖脂肪酸の蓄積である。分枝鎖脂肪酸には別のACOX (ACOX2) が対応しているため、ACOX1欠損症ではフィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝物の蓄積はみられない¹¹⁾。ACOX1欠損マウスは成長の遅れ、ライディッヒ細胞の枯渇による不妊、極長鎖脂肪酸の蓄積を特徴とし、肝臓障害が顕著に観察されるものの重篤な神経変性には至らないようである³⁰⁾。

DBP欠損症はより重篤であり、ヒトもマウスも神経変性に至る。この酵素はACOXで生成したエノイル-CoAをD-3-ヒドロキシアシル-CoAに変換するヒドラターゼ活性、次いで、3-ケトアシル-CoAに酸化するデヒドロゲナーゼ活性の二つの反応を触媒する酵素で、二頭酵素 (d-bifunctional protein: DBP) と呼ばれている (図1)。この酵素は直鎖状の脂肪酸の酸化にも分枝脂肪酸の酸化にも関わるので、この酵素を欠損すると飽和極長鎖脂肪酸だけでなく、フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝物が蓄積する¹¹⁾。この酵素を欠損した患者の場合、ほとんどが新生児期からの筋緊張低下がみられ、Zellweger症候群類似の病態となり、髄鞘化遅延、脱髄、小脳や脳梁の低形成がみられ、多くは2歳までに死亡する。ALDでは臨床型の重症度と極長鎖脂肪酸の蓄積量が相関しないが、二頭酵素欠損症の場合はペルオキシソームにおける β 酸化基質の蓄積量と生存期間との明らかな相関がある。マウスでも二頭酵素を欠損すると極長鎖脂肪酸や分枝脂肪酸の蓄積が起こり重篤な症状を呈する。生まれた直後は異常を認めないものの、成長がひどく抑制され、1/3は離乳前に死亡し³¹⁾、残りも運動障害を起こし半年以内に死亡する。また、灰白質と脊髄にアストログリアや反応性ミクログリアの増殖がみられ、小脳と脳幹に脱髄がみられる。この欠損動物にフィトールを摂餌しても悪化しないことから、分枝脂肪酸の蓄積は直接の原因ではないと考えられる³²⁾。

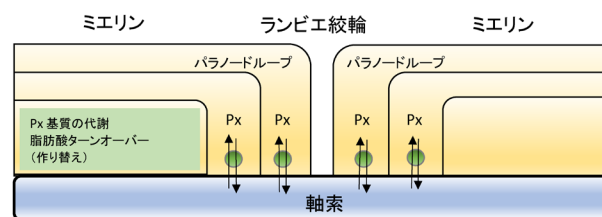


図3 軸索とミエリン接合部におけるペルオキシソームの役割
髄鞘で包まれていないランビエ絞輪部分において軸索はミエリンに多重的にパラノドルブに接触する。ここでは細部質成分が多く観察され、ペルオキシソーム (Px) はこの部位に多く観察される。

5. 神経細胞の軸索の健全性とミエリンのペルオキシソーム

以上述べたようにペルオキシソーム欠損マウスの解析により、ペルオキシソーム病に特徴的な中枢神経障害はオリゴデンドロサイトのペルオキシソームと密接に関連している可能性が濃厚となった。オリゴデンドロサイトのペルオキシソームは軸索を取り巻くミエリンの端、すなわちランビエ絞輪部分のパラノドルブと呼ばれる部分に集積している³³⁾。この軸索にミエリンが多重的に接触する部位では軸索とミエリンとの間で物質交換をしている可能性がある (図3)。すなわち、オルガネラをあまり持たない軸索³⁴⁾のためにミエリンのペルオキシソームがエネルギー分子 (アセチルCoAや鎖長短縮された脂肪酸CoA) や、軸索膜の作り替えに必要な脂質分子 (たとえばDHAなど) を供給し、軸索をサポートしているとの考え方である³⁵⁾。マウスのミエリン膜成分のセラプロシドやガングリオシドのターンオーバーは約100日と算出されている³⁶⁾。ヒト大脳型ALDは発症する年齢に偏りがあること (幼児期、思春期、成人期) や脳の神経変性が左右対称に起こることなどは、推測ではあるが周期的なミエリン膜のターンオーバーの破綻と考えると説明しやすいかもしれない。タンパク質の分解機構の破綻が疾患を引き起こすように脂肪酸の作り替え機構の破綻も疾患起因性なのかもしれない。ペルオキシソーム病のさらなる理解と治療薬の創製のためには、現在提唱されているこのような仮説の検証が必要である。

謝辞

本稿で紹介したペルオキシソームにおける脂肪酸代謝研究の遂行に際し、福山大学生命工学部名誉教授里内清先生、盛重純一博士 (現金沢大学医学部)、在籍した学生の皆様にご助言、ご協力いただきました。また、徳島大学名誉教授 (現安田女子大学薬学部教授) 徳村彰先生や在籍した学生の皆様にもご助言、ご協力いただきました。この場をお借りしてお礼申し上げます。

文 献

- 1) Goldfischer, S., Moore, C.L., Johnson, A.B., Spiro, A.J., Valsamis, M.P., Wisniewski, H.K., Ritch, R.H., Norton, W.T., Rapin, I., & Gartner, L.M. (1973) *Science*, **182**, 62–64.
- 2) Baes, M. & Van Veldhoven, P.P. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1822**, 1489–1500.
- 3) Ferdinandusse, S. & Houten, S.M. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**, 1427–1440.
- 4) Voss, A., Reinhart, M., Sankarappa, S., & Sprecher, H. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 19995–20000.
- 5) Tanaka, T., Morishige, J., Iwawaki, D., Fukuhara, T., Hamamura, N., Hirano, K., Osumi, T., & Satouchi, K. (2007) *FEBS J.*, **274**, 2728–2737.
- 6) Wolff, R.L., Deluc, L.G., & Marpeau, A.M. (1996) *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **73**, 765–771.
- 7) Tanaka, T., Uozumi, S., Morito, K., Osumi, T., & Tokumura, A. (2014) *Lipids*, **49**, 423–429.
- 8) Wong, D.A., Bassilian, S., Lim, S., & Lee, W.-N.P. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 41302–41309.
- 9) Reszko, A.E., Kasumov, T., David, F., Jobbins, K.A., Thomas, K.R., Hoppel, C.L., Brunengraber, H., & Rosiers, C.D. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 19574–19579.
- 10) Antonenkov, V.D. & Hiltunen, J.K. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1822**, 1374–1386.
- 11) 下澤伸行 (2013) ペルオキシソーム病ハンドブック2013, 日本臨牀社.
- 12) Shimozaawa, N., Tsukamoto, T., Suzuki, Y., Orii, T., Shirayosi, Y., Mori, T., & Fujilo, Y. (1992) *Science*, **255**, 1132–1134.
- 13) Shimozaawa, N., Tsukamoto, T., Nagase, T., Takemoto, Y., Koyama, N., Suzuki, Y., Komori, M., Osumi, T., Jeannette, G., Wanders, R.J.A., & Kondo, N. (2004) *Hum. Mutat.*, **23**, 552–558.
- 14) Ebberink, M.S., Koster, J., Visser, G., Spronsen, F., Stolte-Dijkstra, I., Smit, G.P., Fock, J.M., Kemp, S., Wanders, R.J.A., & Waterham, H.R. (2012) *J. Med. Genet.*, **49**, 307–313.
- 15) Barøy, T., Koster, J., Strømme, P., Ebberink, M.S., Misceo, D., Ferdinandusse, S., Holmgren, A., Hughes, T., Merckoll, E., Westvik, J., Woldseth, B., Walter, J., Wood, N., Tvedt, B., Stadskleiv, K., Wanders, R.J., Waterham, H.R., & Frengen, E. (2015) *Hum. Mol. Genet.*, **24**, 5845–5854.
- 16) Baes, M., Gressens, P., Baumgart, E., Carmeliet, P., Casteels, M., Fransen, M., Evrard, P., Fahimi, D., Declercq, P.E., Collen, D., Van Veldhoven, P., & Mannaerts, G.P. (1997) *Nat. Genet.*, **17**, 49–57.
- 17) Krysko, O., Hulshagen, L., Janssen, A., Schüts, G., Klein, R., De Bruycker, M., Espeel, M., Gressens, P., & Baes, M. (2007) *J. Neurosci. Res.*, **85**, 58–72.
- 18) Hulshagen, L., Krysko, O., Bottelbergs, A., Huyghe, S., Klein, R., Van Veldhoven, P.P., De Deyn, P.P., D’Hooge, R., Hartmann, D., & Baes, M. (2008) *J. Neurosci.*, **28**, 4015–4027.
- 19) Bottelbergs, A., Verheijden, S., Van Veldhoven, P.P., Just, W., Devos, R., & Baes, M. (2012) *J. Neuroinflammation*, **9**, 61.
- 20) Bottelbergs, A., Verheijden, S., Hulshagen, L., Gutmann, D.H., Goebbels, S., Nave, K.-A., Kassmann, C., & Baes, M. (2010) *Glia*, **58**, 1532–1543.
- 21) Kassmann, C.M., Lappe-Siefke, C., Baes, M., Brügger, B., Mildner, A., Werner, H.B., Natt, O., Michaelis, T., Prinz, M., Frahm, J., & Nave, K.-A. (2007) *Nat. Genet.*, **39**, 969–975.
- 22) Kassmann, C.M., Quinters, S., Rietdorf, J., Möbius, W., Sereda, M.W., Nientiedt, T., Saher, G., Baes, M., & Nave, K.-A. (2011) *FEBS Lett.*, **585**, 2205–2211.
- 23) Igarashi, M., Schaumburg, H.H., Powers, J., Kishimoto, Y., Kolodny, E., & Suzuki, K. (1976) *J. Neurochem.*, **26**, 851–860.
- 24) Kobayashi, T., Shinnoh, N., Kondo, A., & Yamada, T. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **232**, 631–636.
- 25) Lu, J.-F., Lawler, A.M., Watkins, P.A., Powers, J.M., Moser, A.B., Moser, H.W., & Smith, K.D. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 9366–9371.
- 26) Pujol, A., Hindelang, C., Callizot, N., Bartsch, U., Schachner, M., & Mandel, J.L. (2002) *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 499–505.
- 27) Fourcade, S., López-Erauskin, J., Galino, J., Duval, C., Naudi, A., Jove, M., Kemp, S., Villarroja, F., Ferrer, I., Pamplona, R., Portero-Otin, M., & Pujol, A. (2008) *Hum. Mol. Genet.*, **17**, 1762–1773.
- 28) López-Erauskin, J., Galino, J., Ruiz, M., Cuezva, J.M., Fabregat, I., Cacabelos, D., Boada, J., Martínez, J., Ferrer, I., Pamplona, R., Villarroja, F., Portero-Otin, M., Fourcade, S., & Pujol, A. (2013) *Hum. Mol. Genet.*, **22**, 3296–3305.
- 29) Deon, M., Marchetti, D.P., Donida, B., Wajner, M., & Vargas, C. (2016) *Cell. Mol. Neurobiol.*, **36**, 497–512.
- 30) Fan, C.-Y., Pan, J., Chu, R., Lee, D., Kluckman, K.D., Usuda, N., Singh, I., Yeldandi, A.V., Rao, M.S., Maeda, N., & Reddy, J.K. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 24698–24710.
- 31) Baes, M., Huyghe, S., Carmeliet, P., Declercq, P.E., Collen, D., Mannaerts, G.P., & Van Veldhoven, P.P. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 16329–16336.
- 32) Huyghe, S., Schmalbruch, H., Hulshagen, L., Van Veldhoven, P., Baes, M., & Hartmann, D. (2006) *Am. J. Pathol.*, **168**, 1321–1334.
- 33) Kassmann, C.M., Quintes, S., Rietdorf, J., Möbius, W., Sereda, M.W., Nientiedt, T., Saher, G., Baes, M., & Nave, K.-A. (2011) *FEBS Lett.*, **585**, 2205–2211.
- 34) Holzman, E., Teichberg, S., Abrahams, S.J., Citkowitz, E., Crain, S.M., Kawai, N., & Peterson, E.R. (1973) *J. Histochem. Cytochem.*, **21**, 349–385.
- 35) Kassmann, C.M. (2014) *Biochimie*, **98**, 111–118.
- 36) Ando, S., Tanaka, Y., Toyoda, Y., & Kon, K. (2003) *Neurochem. Res.*, **28**, 5–13.

著者寸描

●田中 保 (たなか たもつ)



徳島大学大学院医歯薬学研究部薬学域准教授。博士(薬学)。

■略歴 1964年島根県に生まれる。88年徳島大学薬学部卒業。93年より福山大学工学部助手。2005年よりMDアンダーソン癌センター博士研究員。06年より福山大学生命工学部助教授。08年より現職。

■研究テーマと抱負 脂質代謝と生理活性脂質の研究。脂質の質量分析から得ら

れる知見を疾患の理解や創薬に繋げたいと考えています。

■ウェブサイト <http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/esi/>

■趣味 硬式テニス。

●下澤 伸行 (しもざわ のぶゆき)



岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野、(併)岐阜大学医学部附属病院小児科教授。医学博士。

■略歴 1982年岐阜大学医学部卒業。84年東京都立豊島病院医員(小児科新生児)。85年鳥取大学医学部附属病院医員(脳神経小児科)。93年岐阜大学医学部附属病院講師(小児科)。2001年岐阜大学医学部助教授(小児病態学)。04年より現職。

■研究テーマと抱負 国内唯一の副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病の診断施設として、集積した患者リソースを用いて全てのペルオキシソーム病患者の迅速な診断、病態解明、治療法開発を目指している。

■ウェブサイト <https://www1.gifu-u.ac.jp/~lsrc/dgr/shimozawa-hp/index.html> (岐阜大学ALD&ペルオキシソーム病ホームページ)

■趣味 野球。