

## ペルオキシソームの動態と機能制御研究の新展開

奥本 寛治<sup>1</sup>，阿部 雄一<sup>2</sup>，藤木 幸夫<sup>3,4,5</sup>

ペルオキシソームは極長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化をはじめとした多様かつ重要な代謝機能を有する細胞小器官（オルガネラ）である。ペルオキシソーム形成に必須な多数のペルオキシシン遺伝子（*PEX*）の同定，およびその翻訳産物であるペルオキシシンの機能解析が大きく進展し，ペルオキシソーム欠損症の全病因*PEX*遺伝子の解明に続いてペルオキシソームの形成機構が明らかとなってきた。ここでは，ペルオキシソーム構成タンパク質の輸送局在化やペルオキシソームの分裂，形態制御，分解などの統合的制御によるペルオキシソーム形成機構を概説し，ペルオキシソームタンパク質の輸送局在化機構や酸化ストレス応答におけるペルオキシソームの役割に関する最新の知見について，哺乳類ペルオキシソームを中心に我々の成果を紹介する。

### 1. はじめに

ペルオキシソームは一重の単位膜に囲われた細胞小器官（オルガネラ）の一つであり，真核生物に広く存在する。ペルオキシソームは過酸化水素を産生する複数の酸化

酵素と，過酸化水素の分解酵素であるカタラーゼを有するオルガネラとして同定されたが<sup>1</sup>，極長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化や種々の物質の酸化などの異化反応，およびエーテルリン脂質プラスマローゲンや胆汁酸，ドコサヘキサエン酸の生合成反応などを含む多様な代謝機能が明らかにされている<sup>2</sup>。ヒトにおけるペルオキシソームの生合成や代謝機能の障害は，中枢神経系の機能異常を含む種々の重篤な症状を呈する致死性劣性遺伝病であるペルオキシソーム欠損・形成異常症〔Zellwegerスペクトラム症候群（Zellweger spectrum disorders）〕を発症することからも，生体でのペルオキシソームの重要性が示されている<sup>3,4</sup>。現在までに酵母系で30種以上，哺乳類で14種のペルオキシソーム形成因子（*PEX*遺伝子，翻訳産物をペルオキシシンと呼称）が同定されており，ヒトペルオキシソーム欠損症患者の全病因*PEX*遺伝子の解明に至っている<sup>4,5</sup>（表1）。ミトコンドリア，葉緑体とは異なり独自のDNAを持たないペルオキシソームであるが，成長，分裂を経て増殖する生合成過程とペルオキシソーム特異的オートファジー（ペキソファジー）による分解機構が統合的に制御され，自身の恒常性が維持されると考えられている。

本稿ではペルオキシソーム形成機構を概説し，哺乳動物を中心としたペルオキシソームタンパク質の輸送局在化機構や酸化ストレス応答におけるペルオキシソームの役割について，我々の成果を中心に最近の研究の進展を解説する。

<sup>1</sup>九州大学理学研究院生物科学部門（〒819-0053 福岡市西区元岡744）

<sup>2</sup>崇城大学生物生命学部生物生命学科（〒860-0082 熊本市西区池田4-22-1）

<sup>3</sup>九州大学基幹教育院（〒819-0053 福岡市西区元岡744）

<sup>4</sup>レオロジー機能食品研究所（〒811-2501 福岡県糟屋郡久山町久原2241-1）

<sup>5</sup>兵庫県立大学理学研究院生命科学専攻（〒678-1297 兵庫県赤穂郡上郡町光都3-2-1）

#### Recent advances in research on the dynamics and functional regulation of peroxisome

Kanji Okumoto<sup>1</sup>, Yuichi Abe<sup>2</sup> and Yukio Fujiki<sup>3,4,5</sup> (<sup>1</sup>Department of of Biology, Graduate School of Sciences, Kyushu University, 744 Motoooka, Nishi-ku, Fukuoka 819-0053, Japan, <sup>2</sup>Department of Biotechnology and Life Sciences, Faculty of Biotechnology and Life Sciences, Sojo University, 4-22-1 Ikeda, Nishi-ku, Kumamoto 860-0082, Japan, <sup>3</sup>Faculty of Arts and Sciences, Kyushu University, 744 Motoooka, Nishi-ku, Fukuoka 819-0053, Japan, <sup>4</sup>Institute of Rheological Functions of Food, 2241-1 Kuhara, Hisayama-cho, Fukuoka 811-2501, Japan, <sup>5</sup>School of Sciences, University of Hyogo, 3-2-1 Koto, Kamigori-cho, Hyogo 678-1297, 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.2024.950719

© 2024 公益社団法人日本生化学会

表1 ペルオキシシンとその機能, およびヒトペルオキシソーム欠損症

機能	役割	ヒト	病態	酵母	タンパク質の特徴
ペルオキシソーム膜タンパク質 (PMP) 輸送					
	PMPのシャペロン, 受容体	Pex19	ZSD	Pex19	CaaXモチーフ
	Pex19の受容体	Pex3	ZSD	Pex3	PMP
	Pex3の受容体	Pex16	ZSD	Pex16*, Pex36*	PMP
ペルオキシソームマトリクスタンパク質輸送					
マトリクスタンパク質受容体	PTS1受容体	Pex5S/L	ZSD	Pex5, Pex9	TPRドメイン
	PTS2受容体	Pex7	RCDP	Pex7	WDドメイン
	Pex7共受容体	Pex5L	RCDP	Pex20, Pex18**, Pex21**	TPRドメイン (Pex5L)
タンパク質膜透過装置	Pex5と結合, 膜透過複合体	Pex14	ZSD	Pex14	PMP
		Pex13	ZSD	Pex13	PMP, SH3
				Pex17	PMP
				Pex8	IPO
	ユビキチンリガーゼ複合体	Pex2	ZSD	Pex2	PMP, RING
		Pex10	ZSD	Pex10	PMP, RING
		Pex12	ZSD	Pex12	PMP, RING
	E2			Pex4	E2 (UbcH5a/b/c)
	Pex4の膜アンカー			Pex22	PMP
PTS受容体のエクスポート複合体	PTS受容体のエクスポート	Pex1	ZSD	Pex1	AAA-ATPase
		Pex6	ZSD	Pex6	AAA-ATPase
	Pex1-Pex6複合体の膜アンカー	Pex26	ZSD	Pex15	PMP
ペルオキシソームの分裂					
	Pex11ファミリー	Pex11 $\alpha/\beta/\gamma$	ZSD***	Pex11, 25, 27, 34 Pex23, 28, 29, 30, 31, 32	PMP

ZSD: Zellweger spectrum disorders, RCDP: rhizomelic chondrodysplasia punctata. \*PEX16とPEX36はそれぞれ酵母 *Yarrowia lipolytica* と *Pichia pastoris* のみに存在. \*\**Saccharomyces cerevisiae* 由来 (*P. pastoris* Pex20と相同). \*\*\*ヒト患者はPEX11 $\beta$ 欠損のみが同定されている. TPR: tetratricopeptide repeat, SH3: Src homology-3, RING: really interesting new gene, AAA-ATPase: ATPases associated with diverse cellular activities, CaaX: フェルネシル化モチーフ, IPO: intraperoxisomal organizer of the protein import machinery, PMP: peroxisomal membrane protein, WD: Trp-Aspモチーフ.

## 2. ペルオキシソーム形成因子 (ペルオキシシン) の機能

ペルオキシソームの形成は一般的には“growth and division model”<sup>6)</sup>が受け入れられており, サイトゾルの遊離型ポリソームで新規合成された構成タンパク質が既存のペルオキシソームに局在化し, その結果ペルオキシソームが成長, 分裂して増殖していくと考えられている<sup>5, 7, 8)</sup>. PEX遺伝子の同定に続いて進展したペルオキシシンの機能解析により, ペルオキシシンの機能は, 1) 膜タンパク質輸送と初期膜の形成, 2) マトリクスタンパク質輸送, 3) 分裂と形態制御, の三つに大別されている<sup>5, 7, 8)</sup> (図1).

## 3. 膜タンパク質輸送と初期膜の形成

主にサイトゾルに局在するPex19, およびペルオキシソーム膜タンパク質であるPex3とPex16はペルオキシソーム膜タンパク質 (PMP) 輸送に必須である (表1). PMPは遊離リボソームで全長タンパク質として合成されサイ

トゾルへ放出された後, 直接ペルオキシソームへと翻訳後輸送される (図1). PMP受容体として機能するPex19はPex3を除くほとんどのPMPとサイトゾル中で複合体を形成, 安定化し, ペルオキシソーム膜上のPex3に結合することでPMPを標的化させる (クラスI経路)<sup>9, 10)</sup>. 小胞体への膜タンパク質輸送にはトランスロコンを介した翻訳共輸送やC末端に1回の膜貫通領域を持つテイルアンカー型膜タンパク質の輸送を担うGET経路など複数の輸送機構が存在するが<sup>11)</sup>, ペルオキシソーム局在性テイルアンカー型膜タンパク質 (Pex26<sup>12)</sup> やACBD5<sup>13)</sup> や複数膜貫通型タンパク質 (PMP22<sup>14)</sup>) をはじめ, さまざまなタイプのPMPがPex19に認識されてクラスI経路を介して輸送される. 一方, 哺乳動物においてPex3はPex19依存的にペルオキシソーム膜上のPex16へと標的化される (クラスII経路)<sup>10)</sup>. サイトゾルで形成されたPMP-Pex19複合体がペルオキシソーム膜上のPex3と結合すると, Pex19はPMPから解離してサイトゾルに戻るとともに, PMPが膜へ挿入される. しかし, PMPのタイプを問わない膜挿入能を持つ点を含

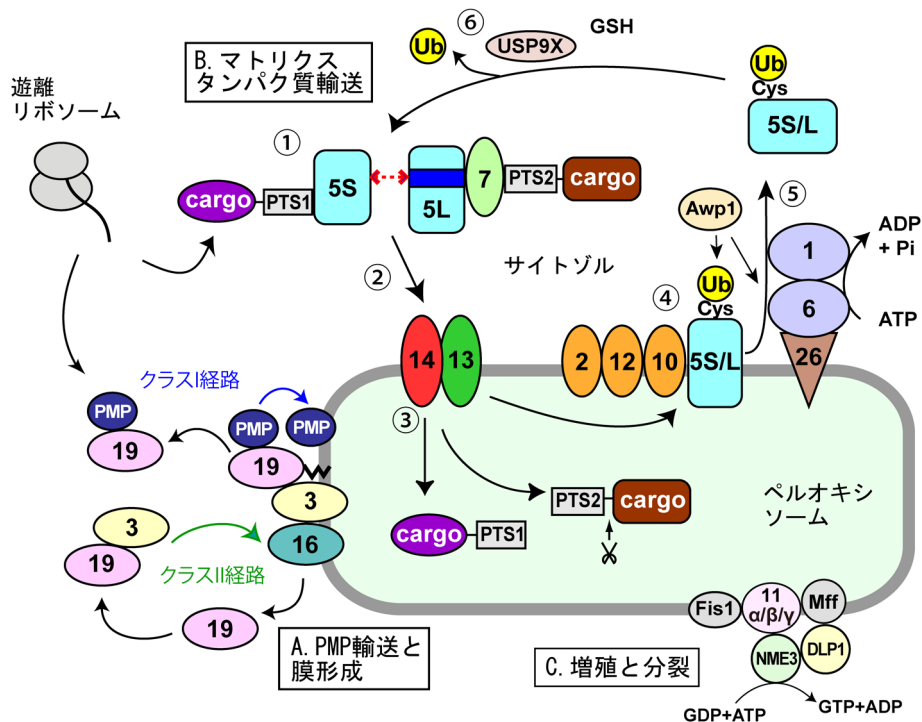


図1 哺乳類ペルオキシソムの細胞内局在と機能

ペルオキシソム中の数字はPEX遺伝子産物固有の番号(発見順)を示す。(A) Pex3, Pex16, Pex19はペルオキシソム膜タンパク質の輸送と膜形成に必須である。(B) 哺乳動物ペルオキシソム14種のうち、10種はペルオキシソムマトリクスタンパク質輸送を担う。PTS1タンパク質は、①PTS1受容体Pex5(2種のアイソフォーム、S型とL型)とサイトゾルで結合、②Pex14との結合を介してペルオキシソム膜へ標的化、③主にPex14とPex13から構成される膜透過複合体による膜透過、を経てPex5とともにマトリクスへ移行する。その後Pex5は、④RINGフィンガーを持つ3種のペルオキシソムPex2, Pex10, Pex12からなるユビキチン(Ub)リガーゼ複合体によりシステイン残基(Cys)にモノUb化修飾を受け、⑤AAA-ATPaseであるPex1およびPex6の働きによりサイトゾルへとエクスポートされる。放出されたCys-Ub化Pex5は脱Ub化酵素USP9Xあるいはグルタチオン(GSH)による還元化により脱Ub化され、次の基質輸送へ再利用される(⑥)。一方、PTS2タンパク質はPex5L-Pex7-PTS2タンパク質複合体としてPex14と結合後に輸送される。(C) 3種のPex11アイソフォーム、ダイナミン様タンパク質1(DLP1)およびFis1, Mffはペルオキシソムの増殖・分裂制御に関わる。NME3はDLP1にGTPを供給し、ペルオキシソムの分裂を制御する。図は文献8を改変、作製した。

めて、Pex19とPex3によるPMPの膜挿入過程の詳細は明らかとなっていない。

Pex19とPex16に依存したサイトゾルからペルオキシソムへ直接PMPが輸送される経路に加えて、特に酵母系では小胞体を経由した間接的なPMPの輸送経路が議論となっている。ペルオキシソムの新規(*de novo*)合成はPex3とPex16を持つ小胞体の“seed”から開始するというモデルが提唱されており、酵母においてはPMPが小胞体に輸送されてからペルオキシソムに至る複数の様式が示唆されている<sup>15-17)</sup>。哺乳動物では、Pex3とPex14がまずミトコンドリアに標的化し、両タンパク質を含むペルオキシソム前駆体小胞がミトコンドリアから放出される。これが小胞体由来のPex16を含む小胞と融合することで、マトリクスタンパク質輸送が可能となる初期ペルオキシソムが形成され成熟化する、という報告がなされた<sup>18)</sup>。一方で、これらの結果はペルオキシソムを完全に欠失した変異体に相補PEX遺伝子を導入することでペルオキシソムの初期形成を解析したもので、ほとんどが“growth and division”で形成される通常時におけるペルオキシソムの

新規合成および小胞体の関与の生理的意義ははっきりしていない。

Pex16は上述のとおり哺乳動物ではクラスII経路を介してPex3をペルオキシソムに輸送するのに必須であり<sup>10)</sup>、ヒトペルオキシソム欠損症患者由来のPEX16欠損性線維芽細胞ではペルオキシソムを完全に欠落している<sup>19)</sup>。一方、酵母*Yarrowia lipolytica*などいくつかの生物種のPex16欠損変異株では機能を持つペルオキシソムが少量残存している<sup>20,21)</sup>。我々は最近、CRISPR-Cas9法によりPEX16をノックアウトした動物培養細胞(PEX16-KO細胞)を樹立し、哺乳動物におけるPex16の役割を詳細に解析した<sup>22)</sup>。複数の培養細胞種で樹立したPEX16-KO細胞はいずれも、数は少ないが大きいペルオキシソムを持つ細胞と、完全にペルオキシソムを欠落した細胞を含んでいた。詳細な解析から、Pex16はペルオキシソム初期膜の形成に重要なタンパク質ではあるが、必ずしも必須ではないこと、ヒトペルオキシソム欠損症患者由来のPEX16欠損性ヒト線維芽細胞でペルオキシソムが完全に欠損している<sup>19)</sup>のは、この患者由来細胞では変異型Pex16(アミ



ノ酸配列R176stop)が初期膜形成を阻害している結果であることが明らかとなった<sup>22)</sup>。種間を超えたPex16の生理的な役割が明らかになることが期待される。

#### 4. マトリクスタンパク質輸送

ペルオキシソームのマトリクスに局在する可溶性タンパク質(マトリクスタンパク質)の大部分には、輸送シグナルとしてC末端3アミノ酸配列Ser-Lys-Leu(SKLモチーフ)およびその類似配列が存在し、非切断型のペルオキシソーム移行シグナル-1(PTS1)として機能する<sup>23,24)</sup>。また、一部のマトリクスタンパク質はN末端切断型延長ペプチド配列であるPTS2(nonapeptide:R/K-L/V/I-X<sub>3</sub>-H/Q-L/A)を持つ<sup>25,26)</sup>。哺乳動物ペルオキシシン14種のなかで10種がマトリクスタンパク質輸送に必須であり、そのうちPex5とPex7はそれぞれPTS1とPTS2の特異的受容体である(表1,図1)。Pex5はC末端領域のTPRドメインを介してPTS1タンパク質を認識、結合する一方で、N末端領域にはペルオキシソーム膜上のPex14およびPex13との結合部位であるpentapeptideモチーフ(WxxxF/Y)を複数有している<sup>27)</sup>(図2A)。以下に哺乳類におけるPTS1を有するタンパク質(PTS1タンパク質と呼称)のペルオキシソームへの輸送とこれに関与するペルオキシシンについて説明する(図1参照)。遊離型リボソームで合成されたPTS1タンパク質は、①サイトゾルでPex5と結合、②Pex5とペルオキシソーム膜上のPex14との結合を介してペルオキシソームに標的化、③Pex14とPex13を含む複数の膜局在性ペルオキシシンからなる膜透過複合体による膜透過、の過程を経てマトリクスへ移行する。その後Pex5は、④C末端にRINGフィンガーを持つ3種のRINGペルオキシシンPex2, Pex10, Pex12で構成されるペルオキシソーム膜上のユビキチン(Ub)リガーゼ複合体により、Pex5のN末端領域に保存されたCys残基がチオエステル結合を介したモノUb化修飾を受け<sup>28-30)</sup>、⑤Cys-Ub化されたPex5がUb結合タンパク質Awp1/ZFAND6<sup>31)</sup>およびAAA-ATPaseであるペルオキシシンPex1-Pex6複合体によりATP加水分解依存的にサイトゾルにエクスポートされる<sup>32,33)</sup>(図1)。Pex5は積荷であるPTS1タンパク質と複合体を形成したまま膜透過するが、Pex5がどのようにしてPTS1タンパク質と解離して自身のみがエクスポートされるのかはわかっていない。サイトゾルにエクスポートされたCys-Ub化Pex5は、USP9Xおよびグルタチオンによりそれぞれ酵素的、非酵素的に脱Ub化され、再びPTS1タンパク質の輸送に利用される(総説<sup>5,7,8,34)</sup>を参照)。哺乳動物Pex5にはS型と37アミノ酸の挿入配列を持つL型の二つのアイソフォームが存在し、Pex5LはPTS2受容体であるPex7と結合してPex5L-Pex7-PTS2タンパク質複合体を形成し、Pex14を介してPTS2タンパク質をマトリクスへ輸送する(図1)<sup>27,35)</sup>。

ペルオキシソームへのタンパク質輸送では、基質であるPTS1タンパク質がフォールディングを維持して多量体を

形成した状態で膜透過可能である<sup>36)</sup>。この点で、膜透過に基質タンパク質のアンフォールディングが不可欠な小胞体やミトコンドリアへのタンパク質輸送とは大きく異なっている。実際、マトリクスタンパク質輸送に必須なペルオキシシン群は、他オルガネラへのタンパク質輸送装置との相性はみられない。ごく最近、Pex5のエクスポート(上記ステップ④と⑤)、およびPex5-PTS1タンパク質のインポートと膜透過(ステップ②と③)に関する複数の報告があり、マトリクスタンパク質のペルオキシソームへの輸送機構の新たな輸送モデルが提唱されている。以下に記す。

Rapoportらは、好熱性真菌*Thermothelomyces thermophilus*由来のRINGペルオキシシンからなるUbリガーゼ複合体の立体構造をクライオ電子顕微鏡観察により明らかにした<sup>37)</sup>(図2B)。1分子ずつのPex2, Pex10, Pex12で構成されたUbリガーゼ複合体は、それぞれのサブユニットの5回膜貫通領域が組み合わさってマトリクスからサイトゾルへ貫通した直径10.3 Åの孔(aqueous pore)を形成しており、サイトゾル側には三つのRINGフィンガーからなる“RINGタワー”が位置していた。酵母系を用いたUbリガーゼ複合体への変異導入によるPTS1タンパク質の輸送活性の解析から、実際にこの孔がPex5エクスポート時の通路となっていることが示された。さらに同グループはアフリカツメガエル卵抽出液を用いた*in vitro*輸送アッセイ系による詳細な解析を行い、Pex5のN末端領域に新規に見いだした短い両親媒性ヘリックスがUbリガーゼ複合体の孔内部と相互作用し、Pex5のCys-Ub化が可能となる配置をとるのに必須であることを示した<sup>38)</sup>。これらの結果から、彼らはこのUbリガーゼ複合体がPex5のretro-translocationチャネルとして機能すると結論づけ、Pex5のN末端がマトリクス側からUbリガーゼ複合体の孔に侵入すると、孔のサイトゾル側開口部に近接したPex2のRINGフィンガーが適正に位置したPex5のN末端のCys残基をモノUb化し、Cys-Ub化されたPex5がPex1-Pex6によりサイトゾルへと引き出される、というモデルを提唱した<sup>39)</sup>(図2B)。以前から、Pex5のUb化修飾とAAA-ATPase(Pex1-Pex6複合体)によるサイトゾルへのエクスポート機構は、ミスフォールドした小胞体タンパク質がポリUb化されp97/VCPによりサイトゾルへ放出、分解される小胞体関連分解(endoplasmic reticulum-associated degradation: ERAD)との類似性が議論されていた。ERADにおけるUbリガーゼHrd1とその結合タンパク質であるDer1からなるレトロトランスロコン複合体が“half-channel”型である<sup>40)</sup>のに対し、ペルオキシソームUbリガーゼ複合体はaqueous poreを有しており、膜透過装置の構造の観点からはSec61/SecYトランスロコンに近く、その進化的由来にも興味を持たれる。

一方、Pex5がどのようにしてPTS1タンパク質とともにフォールディングを維持したままペルオキシソーム内へと膜透過するのか(前述ステップ③)、その分子機構は長らく議論されてきた。酵母ペルオキシソーム膜から精製分離

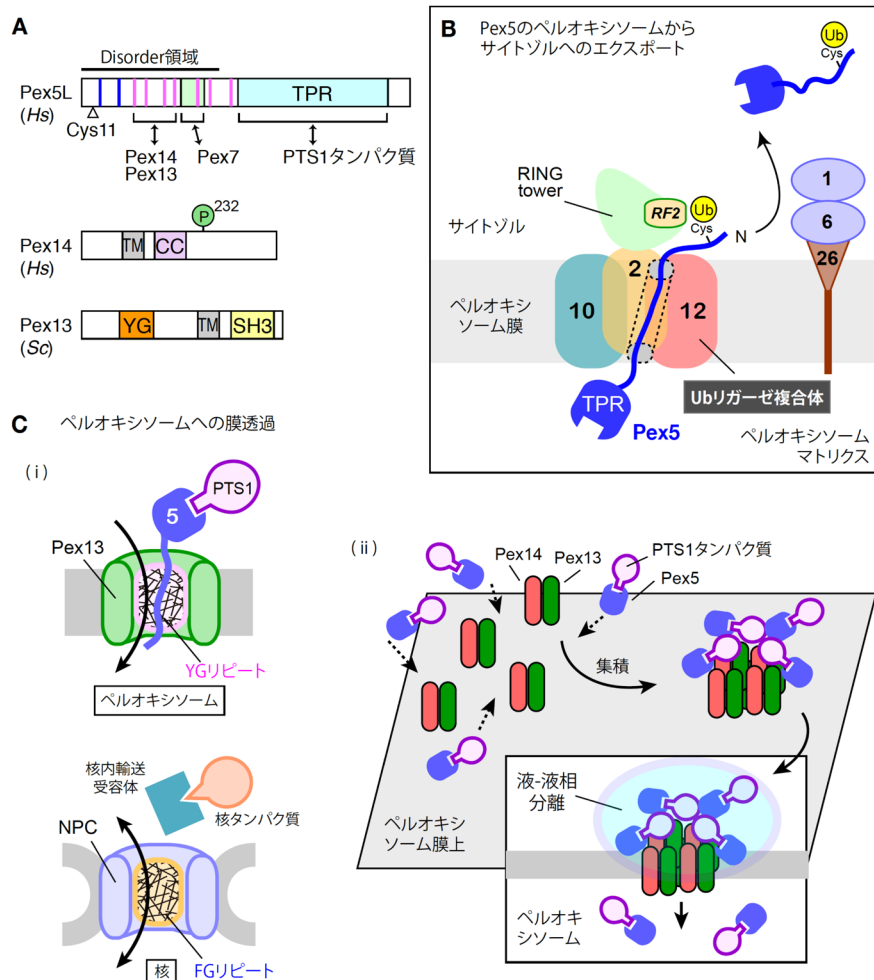


図2 ペルオキシソームマトリクスタンパク質輸送のモデル図

(A) Pex5L (ヒト: *Hs*), Pex14 (ヒト: *Hs*), Pex13 (酵母 *S. cerevisiae*: *Sc*) のドメイン構造の模式図。Pex5L 分子内のマゼンダは WxxxY/F モチーフを、青は両親媒性ヘリックスを、緑と水色の box はそれぞれ Pex5L 特異的な 37 アミノ酸の挿入と tetratricopeptide リピード (TPR) 領域を示す。Pex14 内の「P」はリン酸化を受けるセリン 232 を示す。TM: 推定膜貫通領域, CC: coiled-coil, SH3: Src homology-3. Pex13 が有する YG リピード領域 (オレンジ) は相分離を担う。(B) ペルオキシソーム Ub リガーゼ複合体の構造と機能のモデル図。Pex2, Pex10, Pex12 はペルオキシソーム膜を貫通した直径 10.3 Å の open pore を形成し、サイトゾル側には RING tower (緑) が位置する。アンフォールド状態の Pex5 の N 末端がマトリクス側から孔に入り、pore の開口部から一部露出した Pex5 N 末端の Cys 残基がサイトゾル側開口部に近接する Pex2 の RING フィンガー (RF2) によりモノ Ub 化される。その後 Cys-Ub 化 Pex5 が Pex1-Pex6 によりサイトゾルへと引き出される。数字はペルオキシソームの番号を示す。(C) ペルオキシソームへのマトリクスタンパク質の膜透過モデル。(i) Pex13 多量体の YG リピードによってペルオキシソーム膜内に高密度構造体が形成され、これを通り道として Pex5 が PTS1 タンパク質をペルオキシソーム内に輸送する (上段)。FG リピードに富む核膜孔複合体 (nuclear pore complex: NPC) 内部を核輸送受容体とともに行き来する核タンパク質の輸送 (下段) と類似したモデルである。(ii) ペルオキシソーム膜上に散在した Pex14/Pex13 が Pex5-PTS1 タンパク質を捕捉すると、天然変性領域を介して集積、液-液相分離することで膜透過装置が形成され、PTS1 タンパク質が輸送される。(i) では膜透過装置において Pex13 が優勢かつ安定であるのに対し、(ii) では膜透過装置の形成そのものが動的、という点で異なっている。(B) は文献 37, (C) は文献 39 と 42 を参考に改変、作製した。

した Pex14 と Pex13 を主とする膜透過装置複合体を脂質二重膜に再構成した電気生理学的な実験から、Pex5 と PTS1 タンパク質に依存した“transient pore”の形成を示唆する報告があるが<sup>41)</sup>、これまでペルオキシソームのタンパク質膜透過装置においては他のオルガネラのタンパク質膜透過装置が有するような明確な“孔構造”は観察されていない。

Rapoport ら<sup>39)</sup> および Michnick ら<sup>42)</sup> は、膜透過装置複合体の構成因子である Pex13 のアミノ酸配列中に、配列そのものの保存度は低いもののチロシン (Y) とグリシン (G) に

富む領域 (YG リピード) が種間で保存されていることに着目し (図 2A)、核タンパク質輸送との類似性を考えた。核膜孔複合体の内側では、多数の核膜孔タンパク質が有するフェニルアラニン (F) とグリシン (G) に富む FG リピード配列が多価の分子間相互作用を介してメッシュ状のハイドロゲル様構造を形づくり、これが核輸送受容体とその積荷タンパク質のみを選択的に透過させる「分子ふるい」の役割を持つ<sup>43)</sup> (図 2C-i, 下段)。Rapoport らは、酵母 Pex13 の YG リピードが Pex13 独自の高次オリゴマー形成および

PTS1 タンパク質輸送に必須であること、精製 YG リピー トタンパク質が FG リピー トと同様のハイドロゲルを形成 することを見いだした。さらに Pex5-PTS1 タンパク質複合 体が YG リピー トのハイドロゲルに Pex13 との相互作用依 存的に高次構造を維持したまま浸潤できることを明らかに した。これらの結果から、ペルオキシソーム膜上で Pex13 は内部に YG リピー トからなる高密度構造を含む多量体 を形成し、Pex5-PTS1 タンパク質を選択的に通過させる、と いう核タンパク質輸送と類似したモデルを提唱した<sup>39)</sup> (図 2C-i, 上段)。

一方 Michnick らは、酵母 Pex13 の YG リピー トを天然変 性領域 (intrinsically disordered region : IDR) と液-液相分 離 (liquid-liquid phase separation : LLPS) の観点から研究 し、Pex13 YG リピー トが *in vitro* で液滴を形成すること、 PTS1 タンパク質が Pex5 依存的に Pex13 YG リピー ト液滴 に侵入できることを示した。さらに、蛍光相互相関分光 法を用いた酵母ペルオキシソーム膜上での Pex13 の動態観 察の結果を基にして、Pex13/Pex14 複合体がサイトゾルか ら Pex5-PTS1 タンパク質複合体を捕獲し、これらが天然変 性領域を介して一体となり集積することでペルオキシソ ーム膜上において液-液相分離と膜透過装置が一過的に形成 され、PTS1 タンパク質が輸送される、というモデルを提 唱した<sup>42)</sup> (図 2C-ii)。前者ではハイドロゲル形成、後者で は液-液相分離と Pex13 YG リピー トの性質の解釈は異なる が、タンパク質の相分離性がペルオキシソームタンパク質 の輸送に関与することは確かであろう。なぜ PTS1 タンパ ク質が Pex5 とともにフォールディングを維持したままペ ルオキシソーム内へと膜透過できるのかを説明可能なモデ ルであり、今後の研究のさらなる進展が待たれる。また、 どちらの報告も酵母ペルオキシソームでの解析であり、 Pex13 の役割や他ペルオキシソームとの相互作用様式が異なる 哺乳動物においても同様の輸送機構が保存されているのか は興味深い。

## 5. 酸化ストレス応答とレドックス制御におけるペルオ キシソームの新たな機能

### 1) ペルオキシソームはカタラーゼの局在変化を介して酸 化ストレスと細胞死に対抗する

酸素呼吸等の生命活動に伴い産生される活性酸素種は、 生体が持つ酸化システムの許容量を超えると酸化ストレ スを引き起こし、核酸、タンパク質、脂質などの酸化を介 して細胞に毒性を及ぼす。一方で、低濃度の活性酸素種は 細胞の運命や機能を調節するシグナル分子として働くこと も示されている<sup>44)</sup>。活性酸素種の一つである過酸化水素 のほとんどはミトコンドリアで産生されるが、極長鎖脂 肪酸のβ酸化の律速酵素であるアシル CoA オキシダーゼや 種々の酸化酵素を有するペルオキシソームも過酸化水素の 産生の場の一つである<sup>45)</sup>。過酸化水素分解酵素カタラー ゼは、哺乳類においては Pex5 に依存した輸送により主に

ペルオキシソーム内に局在している。このようにペルオキ シソームは過酸化水素の産生と分解を担うが、細胞レベル での過酸化水素の恒常性におけるカタラーゼおよびペルオ キシソームの役割は不明であった。

カタラーゼ/ペルオキシソームと細胞死の関連性は思い がけない実験結果から示された。我々は、カタラーゼをは じめとするペルオキシソームマトリクスタンパク質の輸 送障害性の CHO 変異細胞 ZP114 の原因 (相補) 遺伝子と して、ミトコンドリア外膜タンパク質 (ポリン) をコード する *VDAC2* (*voltage-dependent anion channel 2*) を同定し た<sup>46)</sup>。詳細な解析の結果、通常 *VDAC2* を受容体としてミ トコンドリアにアンカーされ細胞死促進因子として機能す る BAK が、ZP114 変異細胞では *VDAC2* 欠損によりペルオ キシソームにも一部局在化し、これがカタラーゼをペルオ キシソームからサイトゾルへ放出させることが判明した。 サイトゾル局在性のカタラーゼは、過酸化水素処理に対し て高い細胞死抵抗性をもたらした。正常細胞でも BAK の 一部がペルオキシソームに標的化されていることを踏ま え、広く知られたミトコンドリアでの BAK による細胞死 亢進とは逆に、ペルオキシソーム局在性 BAK の活性化は、 カタラーゼの放出を介して抗酸化ストレス反応として作用 するという新規の細胞死調節機構を明らかにした<sup>46, 47)</sup> (図 3A)。

続いて、我々はカタラーゼのペルオキシソームへの輸 送の抑制的制御による酸化ストレス応答機構を見いだした。 カタラーゼはヘムを含む四量体タンパク質であり、哺乳 動物は一つの遺伝子のみを持つ。哺乳動物カタラーゼは Pex5 との親和性が低い非典型的 PTS1 (ヒトでは-KANL) を有しており、典型的 PTS1 タンパク質と同様に Pex5 およ び Pex14 を含む膜透過装置を介してペルオキシソームへ輸 送される<sup>36)</sup>。我々は動物培養細胞において、過酸化水素 等の酸化ストレス依存的に Pex14 のセリン 232 が一過的に リン酸化されることを見いだした。Pex14 のセリン 232 の リン酸化は典型的 PTS1 タンパク質の輸送には影響しない が、カタラーゼのペルオキシソームへの輸送を特異的に抑 制し、サイトゾル局在性カタラーゼの増加を介して細胞 の酸化ストレス耐性を亢進させることを明らかにした<sup>48)</sup> (図 3B)。過酸化水素は MAP キナーゼの一つ p38 によるシ グナル伝達経路を介して Pex14 のリン酸化を制御すること も判明してきた (未発表)。さらに我々は、Pex14 が分裂 期の動物培養細胞においても Cdk1 によるリン酸化が亢進 し、これが分裂期におけるペルオキシソームへのカタラー ゼ輸送を減弱させることを見いだした<sup>49)</sup> (図 3B)。分裂期 においては核膜が崩壊し酸化ストレスに対する DNA 損傷 のリスクが高まるため、サイトゾル局在性カタラーゼ量を 増加させて対抗すべく機能する細胞の生存戦略の一つと 考えられる。酵母 *Saccharomyces cerevisiae* がサイトゾル型 CTT1 とペルオキシソーム局在性 CTA1 の二つのカタラー ゼ遺伝子を持つように<sup>50)</sup>、他の生物種は通常複数のカタ ラーゼ遺伝子を有しており、ペルオキシソーム局在型カタ





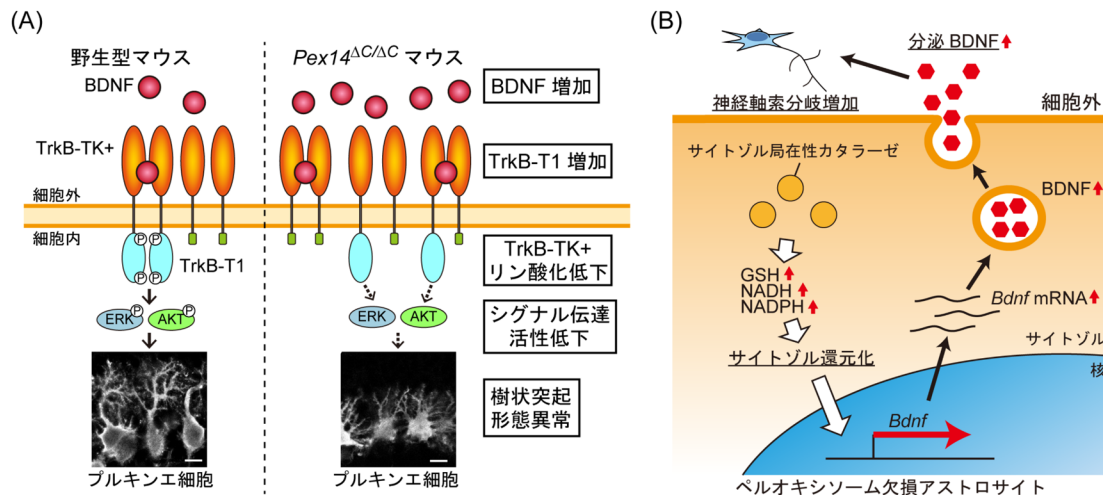


図4 サイトゾル局在化カタラーゼとレドックス制御

(A)野生型マウスでは、プルキンエ細胞表面にTrkB-TK+が発現しており、BDNFが結合することでホモ二量体を形成する。細胞質側に露出するチロシンキナーゼ (TK) ドメインの自己リン酸化および下流のシグナル伝達系の活性化により樹状突起が発達する(左)。 *Pex14<sup>ΔC/ΔC</sup>* マウスではBDNFおよびTKドメインを欠失した不活性型TrkB-T1の発現量が増大している。 TrkB-T1がTrkB-TK+に対してドミナントネガティブに作用し、TKドメインの自己リン酸化が阻害されるため、シグナル伝達系の活性が低下し、プルキンエ細胞の樹状突起の形態形成異常が起きる(右)。 (B)ペルオキシソーム欠損アストロサイトにおいて、カタラーゼはサイトゾルに安定的に誤局在する。 サイトゾル局在性カタラーゼの作用により、還元性グルタチオン (GSH) やNADH, NADPHなどが増加し、サイトゾルの還元性が増大する。 これにより *Bdnf* mRNAの発現が増大し、細胞外へのBDNFの分泌が増加することで、神経細胞の軸索分岐増加を導く。 図は文献57, 62を改変、作製した。

る<sup>4, 55</sup>。 これまでにさまざまなPEX遺伝子ノックアウトマウスが作製されてきたが<sup>56</sup>、ペルオキシソーム形成障害がどのようにしてこれらの病態発症を引き起こすのか、その分子機構は不明であった。我々は *Pex14* のC末端領域を欠失した *Pex14<sup>ΔC/ΔC</sup>* マウスを作製し、小脳の形態形成に関する因子について詳細に解析したところ、神経栄養因子 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、およびその不活性型受容体TrkB-T1が *Pex14<sup>ΔC/ΔC</sup>* マウスで増加していることを見いだした<sup>57</sup>。 TrkB-T1は活性型受容体TrkB-TK+のリン酸化活性に対して阻害的に作用することが知られている。 *Pex14<sup>ΔC/ΔC</sup>* マウスでは小脳形態形成に必須な活性型BDNF受容体であるTrkB-TK+の自己リン酸化、およびその下流シグナル伝達活性の低下が観察された。以上のことから、BDNF-TrkBを介した細胞シグナル応答の障害がペルオキシソーム形成異常症におけるプルキンエ細胞の未発達など小脳形態異常の主たる原因であることを発見した(図4A)。

ペルオキシソームの形成障害による小脳形成異常の一因がBDNF量の増大であることが明らかとなった一方で、ペルオキシソーム形成障害においては極長鎖脂肪酸のβ酸化やエーテルリン脂質プラスマローゲンの生合成をはじめとするペルオキシソームが有する多様な代謝機能が喪失しており、いずれの要因がBDNF量の増大に関与するのかわからない。これまでの研究で、ペルオキシソーム欠損変異細胞 (*S. cerevisiae*, 動物培養細胞)の細胞内、特にサイトゾルは誤局在したカタラーゼに依存して野生型細胞より還元性であることが示されていた<sup>58, 59</sup>。我々は最近、サ

イトゾル局在性カタラーゼと、分子メカニズムは不明であるがそれに伴う細胞内還元性代謝物質であるグルタチオン、NADH, NADPHの上昇が、ペルオキシソーム欠損変異細胞のサイトゾルのレドックス状態をより還元性とすることを示した<sup>60</sup>。さらに、ラットアストロサイト由来細胞 RCR-1のペルオキシソームを欠損させるとBDNFの分泌が増加し、非接触系で共培養したラット海馬初代培養神経細胞の軸索の分岐を誘導することを見いだした。このペルオキシソーム欠損性RCR-1のBDNF増大は、極長鎖脂肪酸のβ酸化およびプラスマローゲンの生合成の不全ではなく、カタラーゼのサイトゾル局在化に伴う細胞内の還元性増大に起因していた。以上の結果から、 *Pex14<sup>ΔC/ΔC</sup>* マウスの小脳でのBDNF量の増加は、ペルオキシソーム形成障害によるカタラーゼのサイトゾル誤局在がもたらすサイトゾルの還元性増大に起因することが示唆された(図4B)。さらに、タモキシフェン誘導性コンディショナル *Pex2* ノックアウトマウスの解析により、成体マウス海馬におけるペルオキシソームの障害がBDNFシグナリングの異常を介して恐怖刺激記憶の低下をもたらすことも明らかとなった<sup>61</sup>。カタラーゼの一過的なサイトゾル局在化は酸化ストレスの解消と細胞死抵抗性をもたらすが、恒常的なサイトゾル局在化はサイトゾルの還元性増大を介して“レドックスストレス”を誘発し、細胞に大きな影響を及ぼす、というカタラーゼとペルオキシソームの新たな機能<sup>62</sup>の解明と新規研究展開が可能になったといえる。



## 6. まとめ

ペルオキシソームの生合成およびカタラーゼとペルオキシソームの新たな機能について概説した。特にマトリクスタンパク質輸送に関しては相分離という新たな概念が導入され、タンパク質の膜透過という基本原理に新たな知見が加えられようとしている。Pex13のYGリピートを介した相分離がペルオキシソーム膜のどこで形成されているのか、1回膜貫通型タンパク質であるPex13が相分離時にペルオキシソーム膜上でどのようなトポロジーと高次構造をとっているのか、Pex13のYGリピート構造からどのようにしてPex5がレトロトランスロコンとして機能するUbリガーゼ複合体のaqueous poreにアクセスするのかなど、解決すべき課題は多い。Pex14リン酸化によるカタラーゼ特異的な輸送抑制とPex13の相分離との関連性も興味深い。酵母Pex14/Pex17複合体のクライオ電子顕微鏡観察から、Pex14はペルオキシソーム膜上からサイトゾル側にcoiled-coilからなる棒状構造とそれに続く非構造領域を露出しており<sup>37)</sup>、哺乳動物Pex14でリン酸化を受けるセリン232はcoiled-coilにごく近傍の非構造領域に位置すると推察された(図2A)。我々はリン酸化Pex14がより多くPex13と結合することを免疫沈降実験で観察しており<sup>48)</sup>、Pex14のリン酸化がPex13の相分離に影響してカタラーゼの特異的輸送を協調して抑制する可能性が考えられる。

ペルオキシソームの形成障害に由来するヒト病態の研究は、本稿で紹介したノックアウトマウスの解析に加えて、全ゲノムシーケンシング技術の普及によりますます発展している。これまでペルオキシソームの関与が知られていなかったHeimler症候群の原因遺伝子としてPEX1とPEX6が同定されたほか<sup>63)</sup>、難聴の患者家系でPEX26の変異が発見される<sup>64)</sup>など、ペルオキシソームが関与する新たな疾患や病態の報告が蓄積すると思われる。また本稿では紹介できなかったが、他のオルガネラとの協調によるペルオキシソームの機能発現や制御はhot topicの一つである。一例をあげると、ペルオキシソーム欠損症患者由来線維芽細胞ではミトコンドリアの形態や代謝の異常が観察されるが、これはいくつかのPMPがミトコンドリアへと誤局在することが原因であるとわかった。ミトコンドリア外膜のタンパク質品質管理に関与するATAD1の過剰発現でミトコンドリアの異常は改善されたことから、ペルオキシソーム欠損症患者の病態緩和につながることを期待されている<sup>65)</sup>。ペルオキシソームはミトコンドリアなど他のオルガネラに比べて構成タンパク質の種類が少ないことから、生合成や分解、増殖などの基本原理を探究するのに適したモデルオルガネラであり、今後のさらなる研究の進展が期待される。

## 文 献

1) de Duve, C. & Baudhuin, P. (1966) Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol. Rev.*, **46**, 323–357.

2) Waterham, H.R., Ferdinandusse, S., & Wanders, R.J.A. (2016) Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1863**, 922–933.

3) 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) Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science*, **182**, 62–64.

4) Weller, S., Gould, S.J., & Valle, D. (2003) Peroxisome biogenesis disorders. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **4**, 165–211.

5) Fujiki, Y., Okumoto, K., Mukai, S., Honsho, M., & Tamura, S. (2014) Peroxisome biogenesis in mammalian cells. *Front. Physiol.*, **5**, 307.

6) Lazarow, P.B. & Fujiki, Y. (1985) Biogenesis of peroxisomes. *Annu. Rev. Cell Biol.*, **1**, 489–530.

7) Farré, J.-C., Mahalingam, S.S., Proietto, M., & Subramani, S. (2019) Peroxisome biogenesis, membrane contact sites, and quality control. *EMBO Rep.*, **20**, e46864.

8) Fujiki, Y., Okumoto, K., Honsho, M., & Abe, Y. (2022) Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. *Biochim. Biophys. Acta*, **1869**, 119330.

9) Fang, Y., Morrell, J.C., Jones, J.M., & Gould, S.J. (2004) PEX3 functions as a PEX19 docking factor in the import of class I peroxisomal membrane proteins. *J. Cell Biol.*, **164**, 863–875.

10) Matsuzaki, T. & Fujiki, Y. (2008) The peroxisomal membrane protein import receptor Pex3p is directly transported to peroxisomes by a novel Pex19p- and Pex16p-dependent pathway. *J. Cell Biol.*, **183**, 1275–1286.

11) Hegde, R.S. & Keenan, R.J. (2022) The mechanisms of integral membrane protein biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 107–124.

12) Yagita, Y., Hiromasa, T., & Fujiki, Y. (2013) Tail-anchored PEX26 targets peroxisomes via a PEX19-dependent and TRC40-independent class I pathway. *J. Cell Biol.*, **200**, 651–666.

13) Yagita, Y., Shinohara, K., Abe, Y., Nakagawa, K., Al-Owain, M., Alkuraya, F.S., & Fujiki, Y. (2017) Deficiency of a retinal dystrophy protein, Acyl-CoA binding domain-containing 5 (ACBD5), impairs peroxisomal  $\beta$ -oxidation of very-long-chain fatty acids. *J. Biol. Chem.*, **292**, 691–705.

14) Liu, Y., Yagita, Y., & Fujiki, Y. (2016) Assembly of Peroxisomal Membrane Proteins via the Direct Pex19p-Pex3p Pathway. *Traffic*, **17**, 433–455.

15) Kim, P.K., Mullen, R.T., Schumann, U., & Lippincott-Schwartz, J. (2006) The origin and maintenance of mammalian peroxisomes involves a de novo PEX16-dependent pathway from the ER. *J. Cell Biol.*, **173**, 521–532.

16) Ma, C., Agrawal, G., & Subramani, S. (2011) Peroxisome assembly: Matrix and membrane protein biogenesis. *J. Cell Biol.*, **193**, 7–16.

17) Tabak, H.F., Braakman, I., & van der Zand, A. (2013) Peroxisome formation and maintenance are dependent on the endoplasmic reticulum. *Annu. Rev. Biochem.*, **82**, 723–744.

18) Sugiura, A., Mattie, S., Prudent, J., & McBride, H.M. (2017) Newly born peroxisomes are a hybrid of mitochondrial and ER-derived pre-peroxisomes. *Nature*, **542**, 251–254.

19) Honsho, M., Tamura, S., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Kondo, N., & Fujiki, Y. (1998) Mutation in *PEX16* is causal in the peroxisome-deficient Zellweger syndrome of complementation group D. *Am. J. Hum. Genet.*, **63**, 1622–1630.

20) Eitzen, G.A., Szilard, R.K., & Rachubinski, R.A. (1997) Enlarged peroxisomes are present in oleic acid-grown *Yarrowia lipolytica* overexpressing the *PEX16* gene encoding an intra-peroxisomal peripheral membrane peroxin. *J. Cell Biol.*, **137**,

- 1265–1278.
- 21) Opaliński, L., Bartoszewska, M., Fekken, S., Liu, H., de Boer, R., van der Klei, I., Veenhuis, M., & Kiel, J.A.K.W. (2012) *De novo* peroxisome biogenesis in *Penicillium chrysogenum* is not dependent on the Pex11 family members or Pex16. *PLoS One*, **7**, e35490.
  - 22) Yagita, Y., Abe, Y., & Fujiki, Y. (2022) *De novo* formation and maintenance of mammalian peroxisomes in cultured PEX16-knockout cells generated by CRISPR/Cas9. *J. Cell Sci.*, **135**, jcs258377.
  - 23) Gould, S.J., Keller, G.-A., & Subramani, S. (1987) Identification of a peroxisomal targeting signal at the carboxy terminus of firefly luciferase. *J. Cell Biol.*, **105**, 2923–2931.
  - 24) Miura, S., Kasuya-Arai, I., Mori, H., Miyazawa, S., Osumi, T., Hashimoto, T., & Fujiki, Y. (1992) Carboxyl-terminal consensus Ser-Lys-Leu-related tripeptide of peroxisomal proteins functions *in vitro* as a minimal peroxisome-targeting signal. *J. Biol. Chem.*, **267**, 14405–14411.
  - 25) Osumi, T., Tsukamoto, T., Hata, S., Yokota, S., Miura, S., Fujiki, Y., Hijikata, M., Miyazawa, S., & Hashimoto, T. (1991) Amino-terminal presequence of the precursor of peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase is a cleavable signal peptide for peroxisomal targeting. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **181**, 947–954.
  - 26) Swinkels, B.W., Gould, S.J., Bodnar, A.G., Rachubinski, R.A., & Subramani, S. (1991) A novel, cleavable peroxisomal targeting signal at the amino-terminus of the rat 3-ketoacyl-CoA thiolase. *EMBO J.*, **10**, 3255–3262.
  - 27) Otera, H., Setoguchi, K., Hamasaki, M., Kumashiro, T., Shimizu, N., & Fujiki, Y. (2002) Peroxisomal targeting signal receptor Pex5p interacts with cargoes and import machinery components in a spatiotemporally differentiated manner: conserved Pex5p WXXXF/Y motifs are critical for matrix protein import. *Mol. Cell Biol.*, **22**, 1639–1655.
  - 28) Carvalho, A.F., Pinto, M.P., Grou, C.P., Alencastre, I.S., Franssen, M., Sá-Miranda, C., & Azevedo, J.E. (2007) Ubiquitination of mammalian Pex5p, the peroxisomal import receptor. *J. Biol. Chem.*, **282**, 31267–31272.
  - 29) Okumoto, K., Misono, S., Miyata, N., Matsumoto, Y., Mukai, S., & Fujiki, Y. (2011) Cysteine ubiquitination of PTS1 receptor Pex5p regulates Pex5p recycling. *Traffic*, **12**, 1067–1083.
  - 30) Okumoto, K., Noda, H., & Fujiki, Y. (2014) Distinct modes of ubiquitination of peroxisome-targeting signal type 1 (PTS1) receptor Pex5p regulate PTS1 protein import. *J. Biol. Chem.*, **289**, 14089–14108.
  - 31) Miyata, N., Okumoto, K., Mukai, S., Noguchi, M., & Fujiki, Y. (2012) AWP1/ZFAND6 functions in Pex5 export by interacting with cys-monoubiquitinated Pex5 and Pex6 AAA ATPase. *Traffic*, **13**, 168–183.
  - 32) Platta, H.W., Grunau, S., Rosenkranz, K., Girzalsky, W., & Erdmann, R. (2005) Functional role of the AAA peroxins in dislocation of the cycling PTS1 receptor back to the cytosol. *Nat. Cell Biol.*, **7**, 817–822.
  - 33) Miyata, N. & Fujiki, Y. (2005) Shuttling mechanism of peroxisome targeting signal type 1 receptor Pex5: ATP-independent import and ATP-dependent export. *Mol. Cell Biol.*, **25**, 10822–10832.
  - 34) Platta, H.W., Brinkmeier, R., Reidick, C., Galiani, S., Clausen, M.P., & Eggeling, C. (2016) Regulation of peroxisomal matrix protein import by ubiquitination. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1863**, 838–849.
  - 35) Kunze, M. (2020) The type-2 peroxisomal targeting signal. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1867**, 118609.
  - 36) Otera, H. & Fujiki, Y. (2012) Pex5p imports folded tetrameric catalase by interaction with Pex13p. *Traffic*, **13**, 1364–1377.
  - 37) Feng, P., Wu, X., Erramilli, S.K., Paulo, J.A., Knejski, P., Gygi, S.P., Kossiakoff, A.A., & Rapoport, T.A. (2022) A peroxisomal ubiquitin ligase complex forms a retrotranslocation channel. *Nature*, **607**, 374–380.
  - 38) Skowyrza, M.L. & Rapoport, T.A. (2022) PEX5 translocation into and out of peroxisomes drives matrix protein import. *Mol. Cell*, **82**, 3209–3225.
  - 39) Gao, Y., Skowyrza, M.L., Feng, P., & Rapoport, T.A. (2022) Protein import into peroxisomes occurs through a nuclear pore-like phase. *Science*, **378**, eadf3971.
  - 40) Wu, X., Siggel, M., Ovchinnikov, S., Mi, W., Svetlov, V., Nudler, E., Liao, M., Hummer, G., & Rapoport, T.A. (2020) Structural basis of ER-associated protein degradation mediated by the Hrd1 ubiquitin ligase complex. *Science*, **368**, eaaz2449.
  - 41) Meinecke, M., Cizmowski, C., Schliebs, W., Krüger, V., Beck, S., Wagner, R., & Erdmann, R. (2010) The peroxisomal importomer constitutes a large and highly dynamic pore. *Nat. Cell Biol.*, **12**, 273–277.
  - 42) Ravindran, R., Bacellar, I.O.L., Castellanos-Girouard, X., Wahba, H.M., Zhang, Z., Omichinski, J.G., Kiskey, L., & Michnick, S.W. (2023) Peroxisome biogenesis initiated by protein phase separation. *Nature*, **617**, 608–615.
  - 43) Frey, S., Richter, R.P., & Görlich, D. (2006) FG-rich repeats of nuclear pore proteins form a three-dimensional meshwork with hydrogel-like properties. *Science*, **314**, 815–817.
  - 44) Sies, H. (2017) Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.*, **11**, 613–619.
  - 45) Franssen, M., Nordgren, M., Wang, B., & Apanasets, O. (2012) Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1822**, 1363–1373.
  - 46) Hosoi, K., Miyata, N., Mukai, S., Furuki, S., Okumoto, K., Cheng, E.H., & Fujiki, Y. (2017) The VDAC2-BAK axis regulates peroxisomal membrane permeability. *J. Cell Biol.*, **216**, 709–722.
  - 47) Fujiki, Y., Miyata, N., Mukai, S., Okumoto, K., & Cheng, E.H. (2017) BAK regulates catalase release from peroxisomes. *Mol. Cell Oncol.*, **4**, e1306610.
  - 48) Okumoto, K., Shermely, M.E., Natsui, M., Kosako, H., Natsuyama, R., Marutani, T., & Fujiki, Y. (2020) The peroxisome counteracts oxidative stresses by suppressing catalase import via Pex14 phosphorylation. *eLife*, **9**, e55896.
  - 49) Yamashita, K., Tamura, S., Honsho, M., Yada, H., Yagita, Y., Kosako, H., & Fujiki, Y. (2020) Mitotic phosphorylation of Pex14p regulates peroxisomal import machinery. *J. Cell Biol.*, **219**, e202001003.
  - 50) Hörtnner, H., Ammerer, G., Hartter, E., Hamilton, B., Rytka, J., Bilinski, T., & Ruis, H. (1982) Regulation of synthesis of catalases and iso-1-cytochrome *c* in *Saccharomyces cerevisiae* by glucose, oxygen and heme. *Eur. J. Biochem.*, **128**, 179–184.
  - 51) Schummer, A., Maier, R., Gabay-Maskit, S., Hansen, T., Mühlhäuser, W.W.D., Suppanz, I., Fadel, A., Schuldiner, M., Girzalsky, W., Oeljeklaus, S., et al. (2020) Pex14p phosphorylation modulates import of citrate synthase 2 into Peroxisomes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 549451.
  - 52) Dubreuil, M.M., Morgens, D.W., Okumoto, K., Honsho, M., Contrepois, K., Lee-McMullen, B., Traber, G.M., Sood, R.S., Dixon, S.J., Snyder, M.P., et al. (2020) Systematic identification

- of regulators of oxidative stress reveals non-canonical roles for Peroxisomal import and the pentose phosphate pathway. *Cell Rep.*, **30**, 1417–1433.
- 53) Legakis, J.E., Koepke, J.I., Jedeszko, C., Barlaskar, F., Terlecky, L.J., Edwards, H.J., Walton, P.A., & Terlecky, S.R. (2002) Peroxisome senescence in human fibroblasts. *Mol. Biol. Cell*, **13**, 4243–4255.
- 54) Narayan, V., Ly, T., Pourkarimi, E., Murillo, A.B., Gartner, A., Lamond, A.I., & Kenyon, C. (2016) Deep proteome analysis identifies age-related processes in *C. elegans*. *Cell Syst.*, **3**, 144–159.
- 55) Steinberg, S.J., Dodt, G., Raymond, G.V., Braverman, N.E., Moser, A.B., & Moser, H.W. (2006) Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1763**, 1733–1748.
- 56) Abe, Y., Tamura, S., Honsho, M., & Fujiki, Y. (2020) A mouse model system to study peroxisomal roles in neurodegeneration of peroxisome biogenesis disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1299**, 119–143.
- 57) Abe, Y., Honsho, M., Itoh, R., Kawaguchi, R., Fujitani, M., Fujiwara, K., Hirokane, M., Matsuzaki, T., Nakayama, K., Ohgi, R., et al. (2018) Peroxisome biogenesis deficiency attenuates the BDNF-TrkB pathway-mediated development of the cerebellum. *Life Sci. Alliance*, **1**, e201800062.
- 58) Yano, T., Oku, M., Akeyama, N., Itoyama, A., Yurimoto, H., Kuge, S., Fujiki, Y., & Sakai, Y. (2010) A novel fluorescent sensor protein for visualization of redox states in the cytoplasm and in peroxisomes. *Mol. Cell. Biol.*, **30**, 3758–3766.
- 59) Walton, P.A., Brees, C., Lismont, C., Apanasets, O., & Fransen, M. (2017) The peroxisomal import receptor PEX5 functions as a stress sensor, retaining catalase in the cytosol in times of oxidative stress. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1864**, 1833–1843.
- 60) Abe, Y., Honsho, M., Kawaguchi, R., Matsuzaki, T., Ichiki, Y., Fujitani, M., Fujiwara, K., Hirokane, M., Oku, M., Sakai, Y., et al. (2020) A peroxisome deficiency-induced reductive cytosol state up-regulates the brain-derived neurotrophic factor pathway. *J. Biol. Chem.*, **295**, 5321–5334.
- 61) Abe, Y., Nishimura, Y., Nakamura, K., Tamura, S., Honsho, M., Udo, H., Yamashita, T., & Fujiki, Y. (2020) Peroxisome deficiency impairs BDNF signaling and memory. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 567017.
- 62) Fujiki, Y. & Bassik, M.C. (2021) A new paradigm in catalase research. *Trends Cell Biol.*, **31**, 148–151.
- 63) Ratbi, I., Falkenberg, K.D., Sommen, M., Al-Sheqaih, N., Gouaou, S., Vandeweyer, G., Urquhart, J.E., Chandler, K.E., Williams, S.G., Roberts, N.A., et al. (2015) Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome-biogenesis genes *PEX1* and *PEX6*. *Am. J. Hum. Genet.*, **97**, 535–545.
- 64) Tanaka, A.J., Okumoto, K., Tamura, S., Abe, Y., Hirsch, Y., Deng, L., Ekstein, J., Chung, W.K., & Fujiki, Y. (2019) A newly identified mutation in the *PEX26* gene is associated with a milder form of Zellweger spectrum disorder. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.*, **5**, a003483.
- 65) Nuebel, E., Morgan, J.T., Fogarty, S., Winter, J.M., Lettlova, S., Berg, J.A., Chen, Y.C., Kidwell, C.U., Maschek, J.A., Clowers, K.J., et al. (2021) The biochemical basis of mitochondrial dysfunction in Zellweger Spectrum Disorder. *EMBO Rep.*, **22**, e51991.

## 著者寸描

### ●奥本 寛治 (おくもと かんじ)



九州大学大学院理学研究院生物科学部門助教。博士 (理学)。

■略歴 1995年九州大学理学部生物学科卒業。2000年同大学院理学研究院生物科学部門学位取得 (理学)。日本学術振興会特別研究員 (PD) を経て、03年より現職。

■研究テーマ オルガネラの恒常性、動態の制御機構。

■ウェブサイト <https://www.biology.kyushu-u.ac.jp/~funcell/>

■趣味 テニス、釣り。

### ●阿部 雄一 (あべ ゆういち)



崇城大学生物生命学部生物生命学科准教授。博士 (理学)。

■略歴 1979年長野県に生る。2003年九州大学理学部卒業。08年同大学院理学府博士後期課程修了。九州大学理学研究院でのポスドク、同生体防御医学研究所特任助教、同基幹教育院特任助教を経て、22年より現職。

■研究テーマと抱負 中枢神経系障害を呈するペルオキシソーム形成異常症の病態発症機構解明。

■趣味 自作PC、登山。

### ●藤木 幸夫 (ふじき ゆきお)

九州大学名誉教授、兵庫県立大学特任教授、九州大学-レオロジー機能食品研究所共同プロジェクト研究代表。農学博士。その他については本誌90巻1号 (2018)、p. 13をご参照ください。