

PRESS RELEASE (2017/02/08)

**過酸化水素分解酵素カタラーゼが活性酸素などのストレス毒性を防御する事を発見
- 細胞小器官ペルオキシソームの新規生理的機能の解明に期待 -**

九州大学生体防御医学研究所の藤木幸夫特任教授、ニューヨーク市スローンケタリングがんセンターの Emily Cheng 教授らの研究グループは、過酸化水素分解酵素として知られるカタラーゼ（※1）が細胞小器官ペルオキシソーム（※2）内から細胞質（サイトゾル）へ放出される現象を世界で初めて発見し、新たな酸化ストレス応答反応として機能することを明らかにしました。

ヒトをはじめ高等生物の細胞内では、膜構造で仕切られた細胞小器官（オルガネラ）が非常に発達しています。ペルオキシソームは、種々の酸化酵素ならびにそれら酸化反応に伴って生成する過酸化水素を代謝（消去）するカタラーゼ等、多くの重要な酵素群を含む生命維持に必須の細胞小器官です。藤木らの研究グループは、これまでに哺乳動物のペルオキシソーム形成に必要なペルオキシシン（*PEX*）遺伝子を数多くクローニングしており、これらがヒトにおける致死性の遺伝病であるペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子であることも明らかにしてきました。今回、本研究グループは、カタラーゼのペルオキシソームへの輸送に異常を持つ新たな動物培養細胞変異株を用いてその原因遺伝子の探索を行い、驚くべきことにミトコンドリア外膜タンパク質（ポリン）遺伝子 *VDAC2* を同定しました（図1）。結果として、*VDAC2* を受容体としてミトコンドリアに輸送され、細胞死（アポトーシス）の促進因子の一つとして働く *BAK* が、*VDAC2* 欠損によりペルオキシソームにも一部局在化し、カタラーゼのペルオキシソームからサイトゾルへの放出を介在することを発見しました（図2）。さらに、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世界で初めての細胞死制御機構を明らかにしました。

今後は、このカタラーゼ放出機構を解明することにより、細胞死や神経変性等におけるペルオキシソームの生理的機能・重要性が明らかになるものと期待されます。

本研究成果は、2017年2月7日（火）午前9時（米国東部時間）に「Journal of Cell Biology」電子版に公開されました。

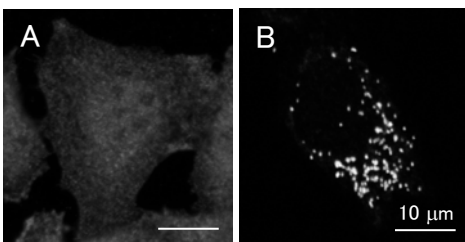


図 1. カタラーゼ輸送障害性 CHO 細胞 ZP114 の原因遺伝子は *VDAC2* である。

(A) ZP114 細胞中のカタラーゼは細胞全体に散在している。

(B) ZP114 細胞に *VDAC2* 遺伝子を導入すると、カタラーゼのペルオキシソーム（顆粒状構造）への輸送が回復する。

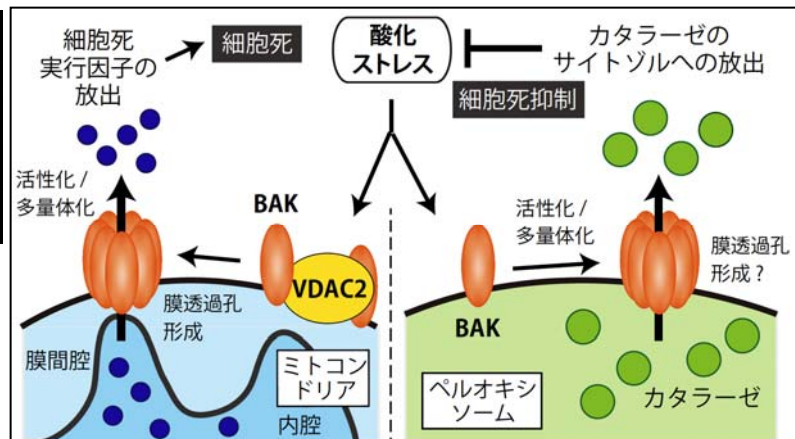


図 2. カタラーゼのサイトゾル放出による新規ストレス応答機構。酸化ストレスによりペルオキシソームに一部局在化する *BAK* が活性化される。ペルオキシソーム内の過酸化水素分解酵素カタラーゼがペルオキシソームからサイトゾルへ移行することで、酸化ストレス抵抗性および抗細胞死作用を呈する（右）。左は、*VDAC2* と共にミトコンドリア上で細胞死促進因子として働く *BAK* を示す。

【用語解説】

(※1)カタラーゼ：過酸化水素分解酵素。ヘムタンパク質の一種であり、過酸化水素を酸素と水に変える反応を触媒する酵素 ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$)。細胞内のペルオキシソームに存在し、過酸化水素を使って酸化・解毒をおこなう。

(※2)ペルオキシソーム：ほぼ全ての真核細胞が持つ直径0.1~2マイクロメートルの細胞小器官で、哺乳類の細胞では数百が一細胞内に存在する。ペルオキシソームの関わる代謝経路には、長鎖脂肪酸のベータ酸化(分解)、コレステロールや胆汁酸の合成、アミノ酸やプリン代謝などが知られ、これらは内腔に含まれるオキシダーゼ(酸化酵素)によって行われる。オキシダーゼの働きによって活性酸素の一種である過酸化水素が発生するが、カタラーゼによって分解される。ペルオキシソームの機能異常を引き起こす多くの遺伝病が知られている。これらは大きく2種類に分類され、一つはZellweger症候群に代表されるペルオキシソームの生合成過程に異常が起きるもの、もう一つは副腎白質ジストロフィー(ALD)などペルオキシソームに含まれる酵素の機能障害によるものである。