

日本語タイトル：ペルオキシソームにおける脂肪酸酸化の役割

氏名：森戸 克弥¹、田中 保²

所属：¹京都薬科大学衛生化学分野、²徳島大学大学院社会産業理工学研究部

住所：¹〒607-8414 京都府京都市山科区御陵中内町 5

²〒770-8513 徳島県徳島市南常三島町 2 丁目 1 番地

Tel：¹075-595-4648、²088-656-7256

Fax：¹075-595-4756、

E-mail：¹kmorito@mb.kyoto-phu.ac.jp、²tanaka.tamotsu@tokushima-u.ac.jp

英文タイトル：Roles of peroxisomal oxidation of fatty acids

英文氏名：¹Katsuya Morito, ²Tamotsu Tanaka

英文所属：¹Department of Environmental Biochemistry, Kyoto Pharmaceutical
University

²Graduate School of Technology, Industrial and Social Sciences,
Tokushima University

英文住所：¹5, Misasaginakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

²2-1, Minami-josanjima-cho, Tokushima, 770-8513, Japan

和文ダイジェスト：

ペルオキシソームにおける脂肪酸の β 酸化反応は多様な役割を担っている。本項ではペルオキシソームにおける脂肪酸酸化物を介したオルガネラ間での連携について紹介したい。

和文要約：

ミトコンドリアとペルオキシソームはいずれも脂肪酸酸化を司るオルガネラである。両オルガネラにおける脂肪酸 β 酸化で得られる産物はいずれもアセチル CoA であり、ミトコンドリアではそれが直接エネルギー産生に用いられることか

ら、ペルオキシソームはミトコンドリアのエネルギー産生を補助する役割を担うと考えられてきた。しかし、ペルオキシソーム病の解析から極長鎖脂肪酸やフィタン酸はペルオキシソームでのみ酸化されることが明らかになった。また、胆汁酸やドコサヘキサエン酸(DHA)はペルオキシソームで生合成されることなど、ペルオキシソームの脂肪酸酸化は独自の役割を担っており、脂質の分解と生合成および異物代謝に果たす役割が大きいことが明らかとなっている。本稿ではペルオキシソームにおける脂肪酸の酸化に焦点を当て、様々な脂質がペルオキシソームで酸化される意義や他のオルガネラとの連携について紹介したい。

図版（冊子体の場合）：モノクロ印刷希望

1. はじめに

ペルオキシソームは真核生物に広く保存されている、一重膜で囲まれた細胞内小器官（オルガネラ）である。細胞の種類によってその大きさや形は異なるが、多くは球形で直径はおおよそ $0.1\sim 1.5\ \mu\text{m}$ とされる。このオルガネラは 1954 年に Rhodin によってマウス腎尿細管細胞内に形態学的に発見されたが、その後しばらくは特記すべき代謝系が見出されず、進化の過程で取り残された化石顆粒と呼ばれた。1966 年に de Duve と Baudhuin は、ラット肝臓から分離したこのオルガネラに過酸化水素 (H_2O_2) を産生するオキシダーゼと H_2O_2 を分解するカタラーゼが局在することを明らかとした¹⁾。この時に彼らが提唱した機能的名称である“ペルオキシソーム”が広く普及し、今日も用いられている。

1973 年、脳や肝臓、腎臓の異常に加えて筋緊張低下や顔貌異常、精神運動発達遅延などの多発奇形を呈し、生後一年以内に死亡する Zellweger 症候群患者でペルオキシソームが欠損していることが報告され²⁾、ペルオキシソームがヒトの生命活動において必須のオルガネラであると考えられるようになった。そして 1976 年、Lazarow と de Duve がミトコンドリアのものとは異なる脂肪酸 β 酸化系がペルオキシソームに存在することを発見し³⁾、これを皮切りにペルオキシソームの生理的機能に関する研究が盛んになった。一方、Zellweger 症候群のようなペルオキシソーム形成異常症に加え、X 連鎖性副腎白質ジストロフィー (X-ALD) やアシル CoA オキシダーゼ (ACOX1) 欠損症、D-二頭酵素 (DBP) 欠損症などの単独酵素欠損症の解析も並行して進められてきた^{4) - 7)}。これらペルオキシソーム病の解析から、ペルオキシソームは脂肪酸の酸化に加え、胆汁酸やプラズマローゲンの生合成など、脂質代謝に必須のオルガネラであることが明らかとなっている。本稿ではペルオキシソームにおける脂肪酸酸化に焦点を当て、その役割や他のオルガネラとの連携について概説する。

2. ペルオキシソームにおける脂肪酸酸化の基質

2.1. 脂肪酸β酸化の基質

高等生物の細胞における脂肪酸β酸化は、ミトコンドリアとペルオキシソームという二つのオルガネラによって実行されている。図1に示すように、脂肪酸をβ酸化して鎖長短縮するという働きとしては両オルガネラで共通であり、いずれにおいても脂肪酸がカルボン酸側から2炭素分ずつ短縮されていく。しかし、それぞれで関与する酵素は全く異なる。また、ミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化の過程で得られるアセチル CoA や FADH_2 、および NADH は ATP 産生、すなわちエネルギー産生に利用されるのに対し、ペルオキシソームではアセチル CoA、 NADH および過酸化水素が産生される。しかし、それらは直接 ATP 産生に利用されることはない。ミトコンドリアでは短鎖 (C_4) から長鎖 (C_{20} 程度) の脂肪酸がβ酸化されるのに対して、ペルオキシソームでは C_{22} 以上の極長鎖脂肪酸や様々な脂溶性カルボン酸性物質もβ酸化の基質として認識される。以下にペルオキシソームのβ酸化基質を挙げ、図2にそのβ酸化物の行方を示す。

2.1.1. 極長鎖脂肪酸

C_{22} 以上の脂肪酸、いわゆる極長鎖脂肪酸は専らペルオキシソームでβ酸化される。この事実は Zellweger 症候群などのペルオキシソーム形成異常症患者や X-ALD、 ACOX1 欠損症、 DBP 欠損症のようなペルオキシソームでの脂肪酸β酸化に関与するタンパク質を欠損している患者が、 C_{24} や C_{26} といった極長鎖脂肪酸を顕著に蓄積することからも明らかである。

2.1.2. 2-メチル分枝脂肪酸 (プリスタン酸)

後述のように、 C_{20} のフィタン酸はα酸化されて C_{19} のプリスタン酸へと変換される。このプリスタン酸はさらにペルオキシソームで3サイクルのβ酸化を受

け、排出される⁸⁾。

2.1.3. 胆汁酸前駆体 (ジ/トリヒドロキシコレストン酸)

コール酸やケノデオキシコール酸は高等動物における代表的な一次胆汁酸であり、これらはいずれもコレステロールから合成される。まず、コレステロールに種々のシトクローム P450 が作用することで、中間体のジ/トリヒドロキシコレストン酸 (D/THCA) が産生される。この D/THCA はペルオキシソームに輸送され、25 位のメチル基が α -メチルアシル CoA ラセマーゼ (AMACR) によって *R* から *S* 配置へと変換される。そしてペルオキシソームの β 酸化 1 サイクルを受け、それぞれが対応する一次胆汁酸へと変換される⁹⁾。

2.1.4. テトラコサヘキサエン酸

ドコサヘキサエン酸 (DHA, $C_{22:6}$, Δ -4, 7, 10, 13, 16, 19) は脳や網膜などに多く存在する多価不飽和脂肪酸 (PUFA) で、これが欠乏することにより脳の発達障害、記憶や視覚に異常を来す。DHA は、 α -リノレン酸 ($C_{18:3}$, Δ -9, 12, 15) の伸長および不飽和化によって産生されたドコサペンタエン酸に Δ 4 不飽和化酵素が作用することで生合成されると考えられてきた。しかし、高等動物において Δ 4 不飽和化酵素の発現が認められないことから別の生合成経路の存在が予想された。現在、DHA はテトラコサヘキサエン酸 ($C_{24:6}$, Δ -6, 9, 12, 15, 18, 21) がペルオキシソームの β 酸化 1 サイクルを受けて鎖長短縮されることで生合成されることが明らかとなっている¹⁰⁾。また、ACOX1 欠損症患者由来線維芽細胞では DHA 含量が健常人のおよそ半分程度まで減少する¹¹⁾ことから、細胞中 DHA の約 50% がペルオキシソームの β 酸化を介して供給されると考えられる。

2.1.5. ジカルボン酸

ジカルボン酸は、生体内での脂肪酸の ω 酸化や、二重結合部分の酸化的開裂に伴って生成する。長鎖ジカルボン酸は専らペルオキシソームで β 酸化され、ミト

コンドリアでは代謝されない。ペルオキシソームにおいてジカルボン酸の分解を担う酵素の実態は不明であったが、2012年、L-二頭酵素（LBP）をコードする遺伝子 *EHHADH* (enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) ノックアウトマウスの解析から、LBP がジカルボン酸の β 酸化の第 2、3 ステップを担うことが、Wanders らによって明らかとされた¹²⁾。

2.1.6. アラキドン酸代謝物

膜リン脂質からホスホリパーゼ A₂によって切り出されたアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼなどの酵素によって様々な生理活性脂質へと変換される。シクロオキシゲナーゼが作用した下流で生成するプロスタグランジン^{13), 14)}やトロンボキサン類¹⁵⁾、リポキシゲナーゼによって産生されるロイコトリエン類^{16), 17)}やヒドロキシエイコサテトラエン酸 (HETE)¹⁸⁾もペルオキシソームの β 酸化の基質として認識される。これらは 1 または 2 サイクルの β 酸化により鎖長短縮され、尿中へと排泄される。

2.1.7. 腸内細菌が産生するヒドロキシ脂肪酸

腸内細菌はリノール酸などの二重結合を単結合へと変換、すなわち飽和化することが知られているが、この変換の過程で二重結合部分が水和されたヒドロキシ脂肪酸 (図 3A) を産生する¹⁹⁾。著者らは最近、チャイニーズハムスター卵巣細胞の野生型 (CHO-K1) とそのペルオキシソーム欠損型 (CHO-zp102) を用いた検討から、腸内細菌が産生するヒドロキシ脂肪酸がペルオキシソームで 1-2 サイクルの β 酸化を受け、その一部が細胞外へ放出されることを明らかとした。この代謝系はヒト消化管由来の株化細胞においても観察され、我々ヒトにおいてもヒドロキシ脂肪酸の代謝はペルオキシソームが担っていると考えられた²⁰⁾。この時、添加したヒドロキシ脂肪酸の約 50%が 24 時間で培養系から消失したが、驚くべきことに、このヒドロキシ脂肪酸消失量は細胞の総脂肪酸量とほぼ同じ

であった。一方、同様の実験をリノール酸を用いて行くと、細胞内への取り込み量はヒドロキシ脂肪酸と同程度だが、そのほとんどがトリアシルグリセロールとして貯蔵されており、培養系からの消失はほとんどなかった。すなわち、ヒドロキシ脂肪酸の代謝様式はリノール酸のそれとは明らかに異なっており、両者の違いは水酸基のみであることから、細胞内ではこの違いを特異的に見分ける機構が存在していると思われる。現在までに、このメカニズムの詳細については明らかとなっていないが、一つの可能性としては、脂肪酸結合タンパク質 (FABP) への親和性の違いが挙げられる。例えば肝臓型 FABP (L-FABP、FABP1 とも呼ばれる) は、アラキドン酸よりもそのリポキシゲナーゼ代謝物のヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸 (HPETE) や HETE への結合能が高いことが報告されている²¹⁾。興味深いことに、L-FABP はペルオキシソームの β 酸化に関与することが示唆されている²²⁾。

2.2. 脂肪酸 α 酸化の基質

脂肪酸を 1 炭素分鎖長短縮する代謝経路を α 酸化と呼び、動物細胞ではペルオキシソームで実行されている。脂肪酸の α 酸化は未解明の点も残されているが、現状、1) 脂肪酸の α 炭素の水酸化、2) 2-ヒドロキシアシル CoA リアーゼ (HACL1) によるカルボキシ基と α 炭素間での切断とそれに伴う長鎖アルデヒドの生成、そして 3) 長鎖アルデヒド脱水素酵素 (ALDH3A2) による長鎖アルデヒドの酸化、のように進行すると考えられている⁶⁾。以下に α 酸化によって代謝される基質を挙げる。

2.2.1. 3-メチル分枝脂肪酸 (フィタン酸)

C_{20} のフィタン酸は植物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酸である。このフィタン酸はペルオキシソームの α 酸化によって C_{19} のプリ

スタン酸に変換される。前述のように、このプリスタン酸は引き続きペルオキシソームで3サイクルの β 酸化を受け、排出される。なお、PHYHをコードする遺伝子は、ペルオキシソーム病の一つであるレフサム病の原因遺伝子として知られる。

2.2.2. 2-ヒドロキシ脂肪酸

ヒトを含む動物や植物、酵母などでは脂肪酸の2位を水酸化する酵素 fatty acid 2-hydroxylase (FA2H) が小胞体に発現しており、それによって産生される長鎖から極長鎖の2-ヒドロキシ脂肪酸の多くはスフィンゴ脂質の*N*-アシル鎖として存在する²³⁾。2-ヒドロキシ脂肪酸はペルオキシソームの HACL1 と ALDH3A2 によって1炭素短い(極)長鎖脂肪酸へと代謝される。動物では2-ヒドロキシ脂肪酸は脳や腎臓、および皮膚に多く含まれ、これらの組織にはC₂₃やC₂₅といった2-ヒドロキシ脂肪酸が代謝(α 酸化後に鎖長伸長)されてできた奇数鎖長の脂肪酸が存在する²⁴⁾。

3. ペルオキシソームにおける脂肪酸酸化の役割

ペルオキシソームによる脂肪酸 β 酸化活性は組織や細胞の種類によって異なり、例えばラット肝細胞の場合、トータルの脂肪酸 β 酸化活性のうちペルオキシソームに由来するものは5%未満²⁵⁾から約30%²⁶⁾まで様々な数値で報告されている。ただし、いずれにしても、定常状態において一般的な長鎖脂肪酸を β 酸化するのは主にミトコンドリアであり、ペルオキシソームはミトコンドリアの補助的な役割を担う程度に考えられてきた。しかし、ここまで紹介してきたように、ペルオキシソームはミトコンドリアでは酸化消去できない化合物も基質として認識している。また、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化はエネルギー産生の役割が強いのに対し、ペルオキシソームのそれはエネルギー産生と直接は共役し

ていない。つまり、脂肪酸を短縮することそれ自体が目的のように思われる。ここではペルオキシソームにおける脂肪酸酸化の役割について論じていきたい。

3.1. 異物・不要物の分解

前述のように、フィタン酸は我々が普段摂取している食物に含まれており、ペルオキシソームでの α 酸化によって分解されている。この α 酸化の初発酵素PHYHを遺伝的に欠損する疾患はレフサム病と呼ばれ、全身にフィタン酸を蓄積する。多くの場合、レフサム病患者の血中フィタン酸濃度は200 μ M以上を示し、網膜色素変性症や嗅覚・聴覚障害、多発ニューロパチー、心筋症などを呈する。また、各種脂肪酸 β 酸化酵素の欠損症では極長鎖脂肪酸が蓄積し、多くの場合中枢神経系に異常が現れ、生存期間は長くても10年程度である。すなわち、ペルオキシソームは生体にとっての脂溶性異物、あるいは不要となったものを消去していると考えられる。ペルオキシソーム病患者がいずれも重篤な症状を呈することから、この役割がいかに重要であるかが窺える。

著者らは最近、腸内細菌が産生するヒドロキシ脂肪酸がペルオキシソームの β 酸化によって活発に分解されることを示した²⁰⁾。このヒドロキシ脂肪酸も食事や腸管内で産生されることを考慮すれば、異物と捉えられるかもしれない。著者らはこの研究の過程で、ヒドロキシ脂肪酸の代謝が添加後6時間程度から加速するという現象を観察した。これは、ヒドロキシ脂肪酸がペルオキシソーム数の増大および脂肪酸 β 酸化酵素の誘導作用を示したことに起因した。そして興味深いことに、ヒドロキシ脂肪酸自身のみならず、外因的に加えた脂肪酸の分解活性も亢進させた(図3)。古くから、高脂肪食摂取時にペルオキシソーム数および脂肪酸酸化活性の顕著な増大が起こる²⁷⁾ことが知られていたが、腸内細菌が産生したヒドロキシ脂肪酸もペルオキシソームの数および機能を亢進させ、

過剰な脂肪酸を除去しているのかもしれない。

3.2. 脂質の合成

ペルオキシソームの脂肪酸 β 酸化は脂質の分解だけでなく生合成にも関与する。ジ/トリヒドロキシコレスタン酸 (D/THCA) からの一次胆汁酸産生やテトラコサヘキサエン酸からの DHA 産生がその良い例である。

胆汁酸は食事性に摂取された脂溶性栄養素などをミセル化し、吸収効率を高める役割を果たす。D/THCA をペルオキシソームで β 酸化可能な構造へと変換する α -メチルアシル CoA ラセマーゼ (AMACR) の欠損症患者では胆汁酸欠乏とともに脂溶性ビタミン異常を呈する。その症状としては新生児期からの重度の肝機能異常だけでなく、成人期における感覚運動性ニューロパチーや網膜色素変性症など多岐にわたる。

DHA はエイコサペンタエン酸 (EPA, $C_{20:5}$, $\Delta^{-5, 8, 11, 14, 17}$) とともに魚油に豊富に含まれる脂肪酸であるが、EPA は摂取に伴い血中濃度が上昇するのに対し、DHA はそこまで大きく変化しない²⁸⁾。前述のように、DHA の約 50%はペルオキシソームの β 酸化を介して供給されると推測されており¹¹⁾、DHA の体内濃度を維持する上でペルオキシソームが重要な役割を担っていることが分かる。なお、DHA の役割については本特集の守口らの項に詳しいので参照されたい。

4. ペルオキシソームのミトコンドリアおよび小胞体への繋ぎ止めと連携代謝

ペルオキシソームがどのように作られるのか?については昔から議論の的であった。既に存在するペルオキシソームから分裂増殖することは知られていたが、*de novo*のペルオキシソームはどのように形成されるのであろうか?最近、可視化したペルオキシソームタンパク質のタイムラプス観察から、哺乳類のペ

ルオキシソームがミトコンドリアと小胞体とのハイブリッドとして形成されるとの証拠が提出された²⁹⁾。ペルオキシソームはその出だけでなく、機能の上でもミトコンドリアおよび小胞体との関係が密接である(図2)。例えば、ペルオキシソームの β 酸化で生じるDHAの多くは小胞体におけるリン脂質合成に用いられなければならない。プラスマローゲン型リン脂質の生合成においても同様である。一方、ペルオキシソームでの脂肪酸 β 酸化は完全には進行せず中鎖脂肪酸で停止するため、鎖長短縮された脂肪酸を完全にアセチル CoA まで酸化するにはこれらをミトコンドリアに輸送する必要がある。このような代謝を効率的に遂行するにはペルオキシソームを小胞体やミトコンドリアに繋ぎ止めておけば都合がよい。その役割を担う分子が明らかになりつつある。ペルオキシソームのミトコンドリアへの繋ぎ止めに関わるタンパク質の1つとして、acyl-CoA-binding domain (ACBD) 2/enoyl-CoA δ isomerase 2が同定されている。この分子はそのN末にミトコンドリアターゲティングシグナルを、C末にペルオキシソームターゲティングシグナルを持っており、その発現が両オルガネラを近接させることから、繋ぎ止めタンパク質の可能性が提唱されている³⁰⁾。また、酵母において、PEX11はMdm34 (ER-Mt encountered structure, ERMESの成分)と直接的に相互作用することが知られている。ペルオキシソームの脂肪酸 β 酸化によって生じたアセチル CoA や短鎖および中鎖アシル CoA をミトコンドリアで利用するためにはアシルカルニチンへの変換が必要であるが、ペルオキシソームにはカルニチンアセチルトランスフェラーゼおよびカルニチンオクタノイルトランスフェラーゼが存在し、短鎖・中鎖アシル CoA をアシルカルニチンに変換後、隣接するミトコンドリアに送り出す³¹⁾。一方、ペルオキシソームで生じたアセチル CoA はミトコンドリアでのみ使われるのではなく、サイトゾルにプールされ、コレステロール²⁶⁾やマロニル CoA³²⁾合成に利用されることが知られ

ている。最近、ペルオキシソームを小胞体に繋ぎ止めるタンパク質として、ペルオキシソームの膜タンパク質の1つ ~~acyl-CoA-binding domain protein (ACBD)~~ の4と5が同定された。このタンパク質は小胞体側の vesicle-associated membrane protein B (VAPB) と結合することでペルオキシソームを小胞体に繋ぎ止めていると報告されている^{33), 34)}。ペルオキシソームのアセチル CoA 産生量はミトコンドリアのそれよりもかなり低い、サイトゾルにおけるマロニル CoA の50%以上がペルオキシソーム由来のアセチル CoA から成ると試算されている³²⁾。マロニル CoA はミトコンドリアにおけるアシル CoA の導入を阻止すると同時に、脂肪酸合成基質であるので、ペルオキシソームの脂肪酸β酸化がサイトゾルのマロニル CoA を増やすのであれば、この代謝はエネルギー産生よりもコレステロールや脂肪酸などの脂質合成のための素材供給に意味があることになる。脂肪酸を C₂ ユニットに分解し、その C₂ ユニットから脂肪酸をまた作るというのはエネルギーの無駄使いである。しかし、この脂肪酸の作り直しに意義があることもあるので紹介したい。

4.1. ペルオキシソームと小胞体の代謝連携による必須脂肪酸の産生

我々が普段口にする植物油は大豆や菜種の油脂であり、含まれる多価不飽和脂肪酸 (PUFA) はリノール酸やα-リノレン酸である。ヒトはこれらの脂肪酸を前駆体としてアラキドン酸や DHA を生合成する。本特集の守口らの項にあるように、アラキドン酸や DHA の欠乏はそれぞれ上皮組織の形成と精子形成の異常を招くので、アラキドン酸と DHA こそが摂取すべき必須の PUFA であるが、リノール酸やα-リノレン酸を摂取すればこれらの PUFA が生合成され、先の機能不全は回避されるので、リノール酸およびα-リノレン酸が必須脂肪酸と称されることが多い。これとは別に植物にはポリメチレン中断型 PUFA と呼ばれる脂肪酸

が存在する。主に裸子植物に含まれており、代表的なものはシアドン酸 ($C_{20:3}$, $\Delta-5, 11, 14$) およびジュニペロン酸 ($C_{20:4}$, $\Delta-5, 11, 14, 17$) である。これらはリノール酸および α -リノレン酸が C_2 ユニットの鎖長伸張を受けた後、 $\Delta 5$ 位に二重結合が導入されて作られるために、 $\Delta 5-6$ 位と $\Delta 11-12$ 位との間にメチレン4個を挟んだ二重結合配置となる³⁵⁾。著者らは C_{20} のシアドン酸を取り込んだSwiss3T3細胞で C_{18} のリノール酸が上昇する現象を不思議に思い、解析を行った。その結果、シアドン酸やジュニペロン酸は動物細胞に取り込まれ、ペルオキシソームで2回の β 酸化を受けることで C_{16} にまで鎖長短縮された後、ミクロソームで1回の鎖長伸張を受け、それぞれリノール酸と α -リノレン酸に変換されることがわかった³⁶⁾。アセチル CoA とマロニル CoA の縮合からはじまる脂肪酸合成を *de novo* 合成とすれば、カルボキシ末端数個分の鎖長の作り変えを行うこの代謝はペルオキシソームと小胞体の代謝連携による脂肪酸リモデリングと呼んでもいいのではないだろうか。このときのペルオキシソーム産物の $C_{16:2}$ は動植物を通じレアな脂肪酸であるが、 $C_{16:2}$ を $C_{18:2}$ に変換する代謝効率はアラキドン酸生合成の過程における $C_{18:3}$ を $C_{20:3}$ に変換する鎖長伸張の代謝効率と同等であった³⁶⁾。この代謝はマウス胎児由来 Swiss3T3 細胞だけでなく、ヒト胃由来の MKN74 細胞でも観察され、24 時間で取り込まれたシアドン酸の 50% はリノール酸に変換される³⁷⁾。これほど高効率でシアドン酸をリノール酸に変換するには、上述した小胞体への輸送の他に、PMI-PUFA をペルオキシソームに優先的に運ぶ仕組みや、 β 酸化を2サイクル (C_{16} の段階) で止める仕組みが必要であるが、その詳細は不明である。

5. おわりに

以上、ペルオキシソームにおける脂肪酸 β 酸化に関してこれまでに明らかと

なっていることを紹介してきたが、ペルオキシソームにおける脂肪酸 β 酸化系が発見されて50年が経とうとする今も多くのことが未解明である。例えば、ペルオキシソーム病患者、すなわちペルオキシソームでの脂肪酸 β 酸化が実行できない病態において中枢神経系が障害される理由などがその最たる例であろう。脂肪酸はオルガネラ間を輸送され、様々な脂質種やタンパク質に組み込まれるため、より網羅的・包括的な研究手法を通じてペルオキシソームの生理的・病態生理的な役割が明らかになるのを期待したい。

文献

- 1) De Duve, C. & Baudhuin, P. (1966) Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol. Rev.*, **46**, 323-357.
- 2) Goldfischer, S., Powers, J. M., Johnson, A. B., Axe, S., Brown, F. R., & Moser, H. W. (1983) Striated adrenocortical cells in cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, **401**, 355-361.
- 3) Lazarow, P. B., & de Duve, C. (1976) A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2043-2046.
- 4) Singh, I., Moser, A. E., Goldfischer, S., & Moser, H. W. (1984) Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 4203-4207.
- 5) Heymans, H. S. A., Schutgens, R. B. H., Tan, R., van den Bosch, H., & Borst, P. (1983) Severe plasmalogen deficiency in tissues of infants without peroxisomes (Zellweger syndrome). *Nature*, **306**, 69-70.
- 6) van Veldhoven, P. P. (2010) Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. *J. Lipid Res.*, **51**, 2863-2895.
- 7) Wanders, R. J. A. & Waterham, H. R. (2006) Peroxisomal disorders: The single peroxisomal enzyme deficiencies. *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**, 1707-1720.

- 8) Wong, D. A., Bassilian, S., Lim, S., & Lee, W. -N. P. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 41302-41309.
- 9) Ferdinandusse, S. & Houten, S. M. (2006) Peroxisomes and bile acid biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1763**, 1427-1440.
- 10) Voss, A., Reinhart, M., Sankarappa. S., & Sprecher, H. (1991) The metabolism of 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. *J. Biol. Chem.*, **266**, 19995-20000.
- 11) Itoyama, A., Honsho, M., Abe, Y., Moser, A. Yoshida, Y. & Fujiki, Y. (2012) Docosahexaenoic acid mediates peroxisomal elongation, a prerequisite for peroxisome division. *J. Cell Sci.*, **125**, 589-602.
- 12) Houten, S. M., Denis, S., Argmann, C. A., Jia, Y., Ferdinandusse, S., Reddy, J. K., & Wanders, J. A. (2012) Peroxisomal L-bifunctional Enzyme (Ehhadh) is essential for the production of medium-chain dicarboxylic acids. *J. Lipid Res.*, **53**, 1296-1303.
- 13) Fauler, J., Tsikas, D., Mayatepek, E., Keppler, D., & Frölich, J. C. (1994) Impaired degradation of prostaglandins and thromboxane in Zellweger syndrome. *Pediatr. Res.*, **36**, 449-455.
- 14) Diczfalusy, U. & Alexson, S. E. H. (1988) Peroxisomal chain-shortening of prostaglandin $F_2\alpha$. *J. lipid Res.*, **29**, 1629-1636.
- 15) Diczfalusy, U., Vesterqvist, O., Kase, B. F., Lund, E., & Alexson, S. E. H. (1993) Peroxisomal chain-shortening of thromboxane B_2 : evidence for impaired degradation of thromboxane B_2 in Zellweger syndrome. *J. lipid Res.*, **34**, 1107-1113.

- 16) Jedlitschky, G., Huber, M., Völkl, A., Müller, M., Leier, I., Müller, J., Lehmann, W. D., Fahimi, H. D., & Keppler, D. (1991) Peroxisomal degradation of leukotrienes by β -oxidation from the ω -end. *J. Biol. Chem.*, **266**, 24763-24772.
- 17) Mayatepek, E., Lehmann, W. D., Fauler, J., Tsikas, D., Frölich, J. C., Schutgens, R. B., Wanders, R. J., & Keppler, D. (1993) Impaired degradation of leukotrienes in patients with peroxisome deficiency disorders. *J. Clin. Invest.*, **91**, 881-888.
- 18) Gordon, J. A., Figard, P. H., & Spector, A. A. (1990) Hydroxyeicosatetraenoic acid metabolism in cultured human skin fibroblasts. Evidence for peroxisomal β -oxidation. *J. Clin. Invest.*, **85**, 1173-1181.
- 19) Kishino, S., Takeuchi, M., Park, S. B., Hirata, A., Kitamura, N., Kunisawa, J., Kiyono, H., Iwamoto, R., Isobe, Y., Arita, M., Arai, H., Ueda, K., Shima, J., Takahashi, S., Yokozeki, K., Shimizu, S., & Ogawa, J. (2013) Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 17808-17813.
- 20) Morito, K., Shimizu, R., Kitamura, N., Park, S.-B., Kishino, S., Ogawa, J., Fukuta, T., Kogure, K., & Tanaka, T. (2019) Gut microbial metabolites of linoleic acid are metabolized by accelerated peroxisomal β -oxidation in mammal cells. *Biochim. Biophys. Acta*, **1864**, 1619-1628.
- 21) Raza, H., Pongubala, J. R., & Sorof, S. (1989) Specific high affinity

- binding of lipoxygenase metabolites of arachidonic acid by liver fatty acid binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **161**, 448-455.
- 22) Antonenkov, V. D., Sormunen, R. T., Ohlmeier, S., Amery, L., Fransen, M., Mannaerts, G.P., & Hiltunen, J. K. (2006) Localization of a portion of the liver isoform of fatty-acid-binding protein (L-FABP) to peroxisomes. *Biochem. J.*, **394**, 475-484.
- 23) Alderson, N. L., Rembiesa, B. M., Walla, M. D., Bielawska, A., Bielawski, J., & Hama, H. (2004) The human FA2H gene encodes a fatty acid 2-hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, **279**, 48562-48568.
- 24) Kishimoto, Y., Akanuma, H., & Singh, I. (1979). Fatty acid α -hydroxylation and its relation to myelination. *Mol. Cell. Biochem.*, **28**, 93-105.
- 25) Thomas, J., Debeer, L. J., De Schepper, P. J., & Mannaerts, G. P. (1980) Factors influencing palmitoyl-CoA oxidation by rat liver peroxisomal fractions. Substrate concentration, organelle integrity and ATP. *Biochem. J.*, **190**, 485-494.
- 26) Kondrup, J., & Lazarow, P. B. (1985) Flux of palmitate through the peroxisomal and mitochondrial β -oxidation systems in isolated rat hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, **835**, 147-153.
- 27) Ishii, H., Fukumori, N., Horie, S., & Suga, T. (1980) Effects of fat content in the diet on hepatic peroxisomes of the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, **617**, 1-11.
- 28) Schuchardt, J. P., Schneider, I., Meyer, H., Neubronner, J., von

- Schacky, C., & Hahn, A. (2011) Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations - a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis.*, **10**, 145.
- 29) 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.
- 30) Fan, J., Li, X., Issop, L., Culty, M. & Papadopoulos, V. (2016) ACBD2/ECI2-mediated peroxisome-mitochondria interaction in Leydig cell steroid biosynthesis. *Mol. Endocrinol.*, **30**, 763-782.
- 31) Houten, S. M., Wanders, R. J. A. & Ranea-Robles, P. (2020) Metabolic interactions between peroxisomes and mitochondria with a special focus on acylcarnitine metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, **1866**, 165720.
- 32) Reszko, A. E., Kasumov, T., David, F., Jobbins, K. A., Thomas, K. R., Hoppel, C. L., Brunengraber, H. & Rosiers, C. D. (2004) Peroxisomal fatty acid oxidation is a substantial source of the acetyl moiety of malonyl-CoA in rat heart. *J. Biol. Chem.*, **279**, 19574-19579.
- 33) Costello, J. L., Castro, I. G., Hacker, C., Schrader, T. A., Mets, J., Zeuschner, D., Azadi, A. S., Godinho L. F., Costina, V., Findeisen P., Manner, A., Islinger, M., & Schrader, M. (2017) ACBD5 and VAPB mediate membrane associations between peroxisomes and the ER. *J. Cell Biol.*, **216**, 331-342.
- 34) Costello, J. L., Castro, I. G., Schrader, T. A. Islinger, M. &

- Schrader, M. (2017) Peroxisomal ACBD4 interacts with VAPB and promotes ER-peroxisome associations. *Cell Cycle*, **16**, 1039-1045.
- 35) Wolff, R. L., Christie, W. W., Pédrone, F. & Marpeau, A. M. (1999) Arachidonic, eicosapentaenoic, and biosynthetically related fatty acids in the seed lipids from a primitive gymnosperm. *Agathis robusta*. *Lipids*, **34**, 1083-1097.
- 36) Tanaka, T., Morishige, J., Iwawaki, D., Fukuhara, T., Hamamura, N., Hirano, K., Osumi, T., & Satouchi, K. (2007) Metabolic pathway that produces essential fatty acids from polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids in animal cells. *FEBS J.*, **274**, 2728-2737.
- 37) Tanaka, T., Uozumi, S., Morito, K., Osumi, T., & Tokumura, A. (2014) Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids*, **49**, 423-429.

図1 脂肪酸 β 酸化経路と関与する酵素

ペルオキシソーム (右) とミトコンドリア (左) で脂肪酸 β 酸化の各反応を触媒する酵素を記載している。ACAD-9; acyl-CoA dehydrogenase family member 9, ACOX; acyl-CoA oxidase, DBP; D-bifunctional protein, GOT; general (medium-chain) 3-oxoacyl-CoA thiolase, LBP; L-bifunctional protein, LCAD; long-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD; medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, pTH; peroxisomal thiolase, SCAD; short-chain acyl-CoA dehydrogenase, SCEH; short-chain 2-enoyl-CoA hydratase, SCHAD; short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, SCOT; short-chain 3-oxoacyl-CoA

thiolase, TFP; trifunctional protein, VLCAD; very long-chain acyl-CoA dehydrogenase。

図 2 ペルオキシソームにおける β 酸化産物の行方

ペルオキシソームの β 酸化反応により $C_6 \sim C_{10}$ にまで鎖長短縮されたアシル CoA はアシルカルニチンに変換され、ミトコンドリアで燃焼される。また、鎖長短縮されたポリメチレン中断型脂肪酸 (polymethylene-interrupted PUFA ; PMI-PUFA) や $C_{24:6}$ は小胞体に運ばれ、それぞれ鎖長伸張やグリセリドへのアシル化を受ける。フィタン酸 (Phytanic acid; PhytA)、エイコサノイド (eicosanoids)、腸内細菌由来のヒドロキシ脂肪酸 (hydroxy fatty acid ; HFA)、および di/trihydroxy cholestanoyl-CoA (D/THCA) は鎖長短縮を受け、細胞外に放出される。一方、ペルオキシソームの β 酸化反応によって生じるアセチル CoA はミトコンドリアで燃焼される他、小胞体におけるコレステロール合成や脂肪酸 de novo 合成の原料として利用される。

図 3 ヒドロキシ脂肪酸によるペルオキシソーム数増大および β 酸化機能増強作用

(A) 腸内細菌による脂肪酸の飽和化反応。リノール酸の $\Delta 9-10$ 位の水和反応に始まり、 $\Delta 12-13$ 位を飽和化した後、 $\Delta 9-10$ 位の脱水反応によりオレイン酸へと変換される。リノール酸の水和反応によって産生されるヒドロキシ脂肪酸は、動物細胞に取り込まれた後ペルオキシソームの β 酸化によって鎖長短縮される。

(B) ヒドロキシ脂肪酸はヒト腸由来 Caco-2 細胞のペルオキシソーム (緑) 数を増加させた。ペルオキシソームの増加は核 (青) の周辺において顕著である。(C) ヒドロキシ脂肪酸はペルオキシソームの β 酸化の初発酵素 ACOX1 量を増加させ

た。(D) ヒドロキシ脂肪酸またはリノール酸で処理した細胞に C_{17:0} を添加し、培養系中残存量を経時的に測定した。ヒドロキシ脂肪酸で処理した細胞において、より多くの C_{17:0} が消去されている。平均値±標準偏差 (n = 3)、**p*<0.05。

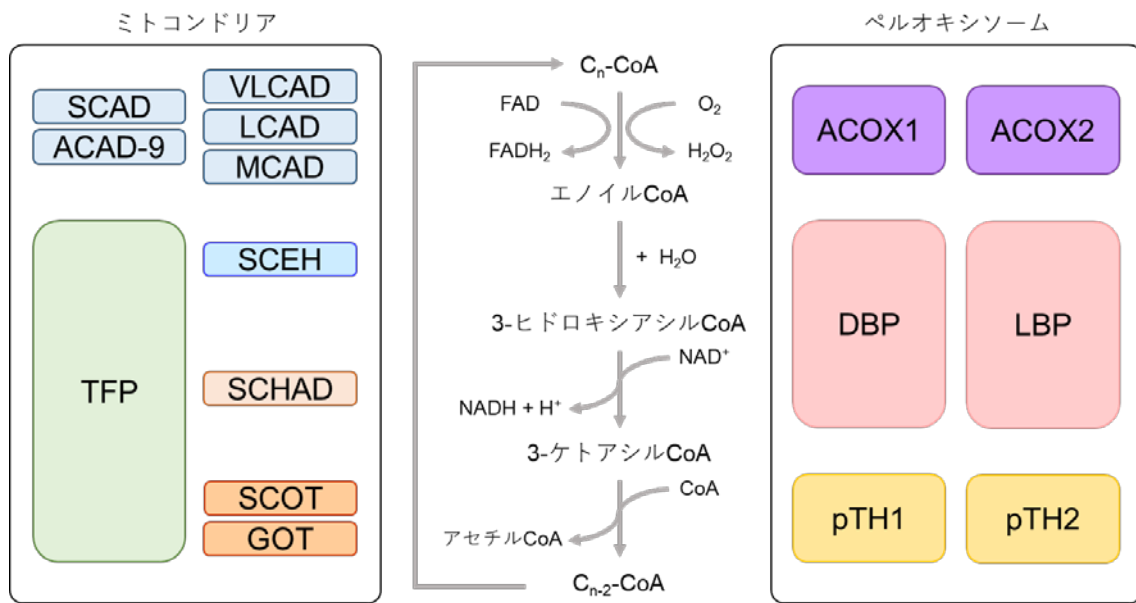


図 1

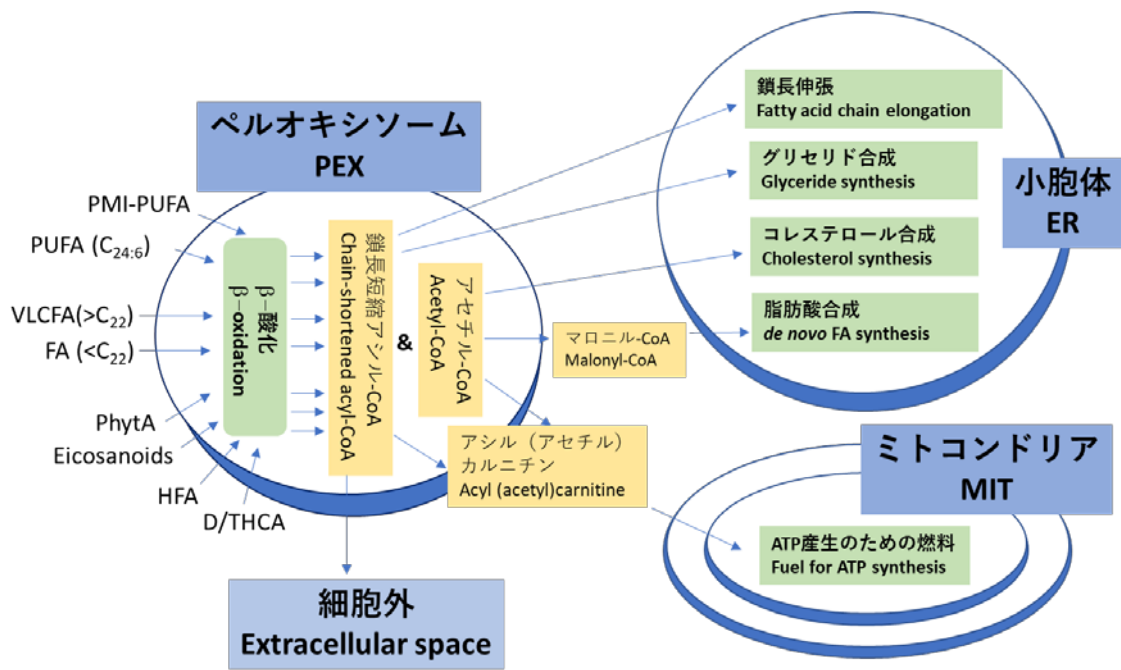


図 2

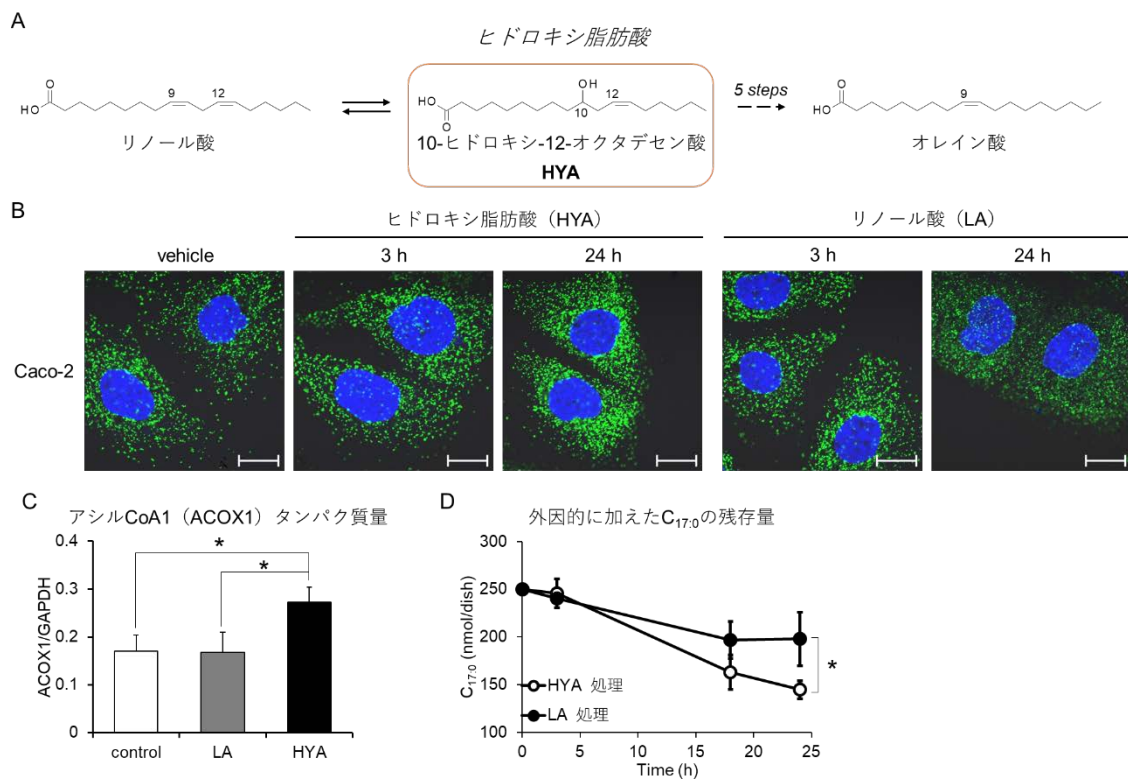


図 3