

PRESS RELEASE (2020/09/02)

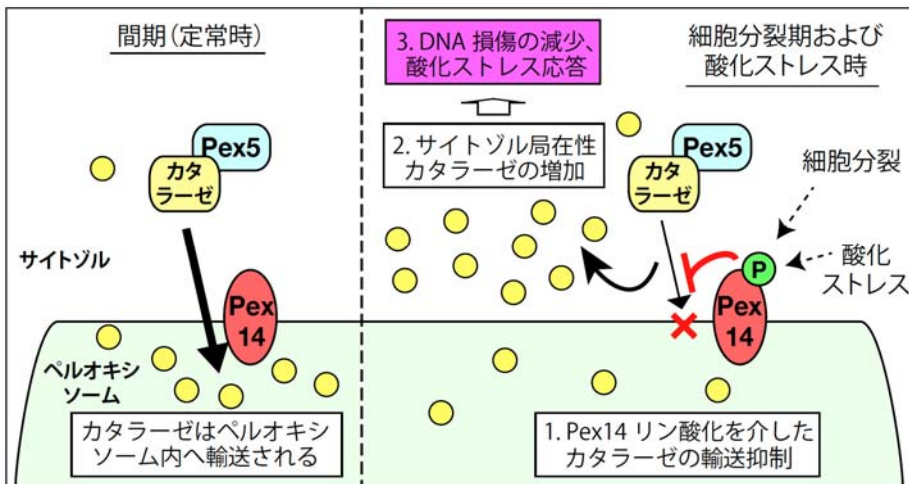
世界初、細胞内外の環境変化・酸化ストレスへの生体防御応答システムはペルオキシソーム形成因子 Pex14 のリン酸化が担うことを発見

細胞内小器官ペルオキシソーム（※1）の形成を担うペルオキシシン Pex14 がリン酸化による修飾を受けることは、酵母から哺乳動物細胞系において広く示されてきましたが、その生理的な役割は長年にわたり全く不明のままでした。

九州大学生体防御医学研究所の藤木幸夫特任教授（研究当時）と基幹教育院の田村茂彦教授らの研究グループは、細胞周期の中でも特に分裂期特異的にヒト Pex14 の Ser232 がリン酸化されることを見出し、このリン酸化によってペルオキシソーム移行シグナル 1 型受容体によるカタラーゼ輸送能が低下するとともに細胞質（サイトゾル）でのカタラーゼを増加させることで活性酸素種（※2）に対する防御メカニズムとして働くことを明らかにしました。すなわち、核膜が消失した分裂期ではカタラーゼを介した DNA の活性酸素種からの保護など、Pex14 のリン酸化修飾は他のオルガナと協調して細胞恒常性を維持するために重要な役割を果たすことを発見しました（図1）(Yamashita et al., *J. Cell Biol.*)。

また、上記の成果とほぼ同時に、藤木特任教授（研究当時）と大学院理学研究院の奥本寛治助教授らの研究グループは、過酸化水素などの酸化ストレスも Pex14 のリン酸化を誘導し、カタラーゼの輸送を選択的に抑制することを見出しました。つまり、Pex14 のリン酸化がサイトゾル局在性カタラーゼの増加をもたらすという細胞の酸化ストレス耐性戦略を発見しました（下図参照）(Okumoto et al., *eLife*)。

本研究の成果は、細胞のストレス毒性に対するペルオキシソームの抗ストレス機能の解明に繋がるだけでなく、活性酸素種が関与する病気や老化の進行等に対する今後の治療法開発や創薬研究への展開が大きく期待されます。



研究者からひとこと：
Pex14 がリン酸化修飾を受けることの役割と意義を2つの異なる研究アプローチからようやく解明することができ、カタラーゼによる細胞恒常性の維持メカニズムの解明に大きな一歩を踏み出すことができたと考えています。
(藤木)

【リン酸化修飾によるカタラーゼの輸送制御機構の概略図】

（左）間期（定常時）では、カタラーゼは Pex5 と Pex14 の働きによりペルオキシソーム内へ輸送される。（右）細胞分裂期や酸化ストレス時では Pex14 のリン酸化によりカタラーゼの輸送が抑制される。その結果、サイトゾル中のカタラーゼ量が増加することで、分裂期における酸化ストレスに伴う細胞の傷害を低減させる。同様の機構が酸化ストレスへの曝露によっても誘導される。

【お問い合わせ】 基幹教育院-レオロジー機能食品研究所共同研究 代表 藤木幸夫
TEL:092-642-4232 FAX:092-642-4233 Mail: yfujiki@kyudai.jp
基幹教育院 教授 田村茂彦
TEL:092-802-6013 Mail: stamura@artsci.kyushu-u.ac.jp
理学研究院 助教 奥本寛治
TEL:092-802-4269 Mail: okumoto.kanji.724@m.kyushu-u.ac.jp

【用語解説】

(※1) ペルオキシソーム

ペルオキシソームはほぼ全ての真核生物に存在する細胞内小器官（オルガネラ）である。ペルオキシソームは生体の生存に必須である。ペルオキシソーム形成に必須な因子（*PEX*遺伝子）の障害は、重篤な代謝異常症であるペルオキシソーム形成不全症を発症することが知られている。ペルオキシソームは極長鎖脂肪酸のβ酸化分解、エーテル型リン脂質やドコサヘキサエン酸（DHA）、胆汁酸の生合成など多様な代謝機能を有する。カタラーゼはペルオキシソーム内に存在する主要酵素であり、ペルオキシソーム内で産生される過酸化水素（Hydrogen peroxide: H₂O₂）を分解する。最近私たちは、カタラーゼの細胞内局在制御を介して細胞の抗酸化ストレス応答にも関与することを明らかにしている（Hosoi et al., *J. Cell Biol.* 2017; Dubreuil et al., *Cell Reports* 2020; Abe et al., *J. Biol. Chem.* 2020）。

(※2) 活性酸素種

活性酸素種（ROS: reactive oxygen species）は、反応性の高い酸素種の総称で、本研究で研究対象とした過酸化水素をはじめとして、スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、一重項酸素などが含まれる。生体内でのおもな活性酸素の発生源はミトコンドリアであり、酸素を消費してATPを産生する際に活性酸素種を副次的に産生する。生体内には活性酸素種を消去する抗酸化機構が存在するが、それらの抗酸化作用を上回った活性酸素種が“酸化ストレス”と総称されるストレス毒性を発揮する。過剰な活性酸素種はタンパク質や脂質、DNA、RNA、糖質などの生体成分を酸化修飾することで、様々な生理機能の低下、疾病の発症や進行、老化の亢進につながると考えられている。

【原著論文情報①】

Authors : Yamashita, K., Tamura, S., Honsho, S., Yada, H., Yagita, Y., Kosako, H., and Fujiki, Y*. (*, Corresponding author)

Title: Mitotic phosphorylation of Pex14p regulates peroxisomal import machinery

Journal: *Journal of Cell Biology* (2020) (2020年8月26日電子版)

D O I: 10.1083/jcb.202001003

【原著論文情報②】

Authors: Okumoto, K., El Shermely, M., Natsui, M., Kosako, H., Natsuyama, R., Marutani, T., and Fujiki, Y*. (*, Corresponding author)

Title: The peroxisome counteracts oxidative stresses by suppressing catalase import via Pex14 phosphorylation

Journal: *eLife* (2020年8月24日電子版)

D O I: 10.7554/eLife.55896

【研究助成情報】

本研究の一部は、JSPS 科研費 (JP24247038、JP25112518、JP25116717、JP26116007、JP26440032、JP15K14511、JP15K21743、JP17H03675: Y.F.へ; JP19K06567: S.T.へ; JP24770130、JP26440032、JP17K07310: K.O.へ)、武田科学振興財団 (Y.F.へ)、内藤財団 (Y.F.へ)、日本応用酵素学会 (Y.F., K.O.へ)、ノバルティス財団 (Y.F.へ)、および九州大学 QR プログラム (K.O.へ) から研究費の支援を受けたものです