

オルガネラ構築と細胞機能発現制御の分子機構：ペルオキシソームをモデル系とした解析  
九州大学大学院理学研究院生物科学部門 藤木幸夫

生命体の基本単位は細胞であり、真核細胞は非常に緻密に分化した膜構造に基づく生命活動を行っている。これら生体膜構造・オルガネラの形成と分化のプロセスは遺伝的に制御されていると考えられ、機能を担う実体すなわちタンパク質の選別輸送の問題やこれらの障害をもたらす病態の分子レベルでの解明も含めて、プロテインキネシス (Protein Kinesis) と呼ばれる。すなわち遺伝子が生体膜を隔てた場をも支配できる基本原理である。従って、そのメカニズムを解明することはゲノム遺伝子発現から細胞の機能発現と制御という一連の生命活動を理解するうえで極めて重要な研究課題である。

本戦略的基礎研究推進事業では、高等生物生命現象の基本体であり遺伝子の発現制御に基づいた細胞機能の担い手であるオルガネラという巨大かつ複雑な構造体の動的存在状態とその制御機構並びに種々の病態をもたらす障害機構を、主としてペルオキシソーム系をモデル細胞内オルガネラとして選定し明らかにすることにより「オルガネラ構築と細胞機能発現制御」の基本原理を導き出すことを目的とした。本研究課題は、実践的には「タンパク質の細胞内局在化によるオルガネラの形成と機能発現の分子機構」すなわちタンパク質のターゲティングと生体膜透過・組み込み機構、機能発現制御およびその障害機構ととらえることができ、4人の共同研究者の参画により異なるオルガネラに対する基本原理の解明も試みた。細胞質リボソームで合成される前駆体タンパク質は、ターゲティングシグナルに応じて各オルガネラに運ばれたのちそれぞれの膜系の持つタンパク質輸送装置の働きによりオルガネラ内のサブ・コンパートメントに送られ、機能を発現する。

細胞内小器官ペルオキシソームは、近年極長鎖脂肪酸の $\beta$ -酸化やプラスマローゲン型リン脂質の生合成をはじめ多くの重要な代謝機能を有し、その障害は致死疾患Zellweger症候群などの先天性代謝異常症をもたらすなど、生体機能にとって不可欠なオルガネラである。これら新しい研究の展開に伴い、ペルオキシソームはプロテントラフィック分子機構の解明を含めいわゆる「プロテインキネシス」研究の有用なモデル系として最近広く研究されている。しかしながら、本課題研究開始時においてはこれらの諸問題の対する分子レベルで解答はほとんど得られていなかった状況を踏まえ、ペルオキシソーム形成機構やその障害機構の全貌の解明を目指した。私たちは主としてペルオキシソーム欠損性 CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞変異株を用いてペルオキシソーム形成に必須な因子(PEX)の単離とその機能、さらにはペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子解明を行ってきた。その成果として、現在までに13の異なる相補性群に分類されるCHO変異細胞の分離に成功、さらに13種の相補性群が報告されているペルオキシソーム生合成異常症患者由来線維芽細胞に対し、これらCHO変異細胞のうち10種はヒト相補性群に対応することも明らかにした<sup>13)</sup>。この結果は哺乳動物のペルオキシソーム形成には16以上の遺伝子(産物)が関わっていることを意味している。これまでにCHO変異細胞を用いた遺伝学的相補活性検定法やEST法により約10種のPEX遺伝子をクローニング、ついでペルオキシソーム欠損症原因遺伝子の同定と解析など一連の研究を展開してきた。本シンポジウムでは、PEX1<sup>3,7)</sup>、PEX3<sup>12)</sup>、PEX5<sup>2,14,15)</sup>、PEX10<sup>6)</sup>、PEX12<sup>1,4)</sup>、PEX13<sup>11)</sup>、PEX14<sup>10)</sup>、PEX16<sup>8)</sup>、PEX19<sup>5,9)</sup>など新規なペルオキシソーム形成因子の同定とそれらのペルオキシソームタンパク質輸送や膜形成初期過程における役割<sup>14,16)</sup>に関する最新の成果を中心に、ペルオキシソーム形成機構と病態遺伝子研究の現状と動向<sup>13)</sup>について議論したい。

<文献(成果)>

- 1) Okumoto and Fujiki: *Nature Genet.* **17**, 265-266 (1997);
- 2) Otera et al.: *Mol. Cell. Biol.* **18**, 388-399 (1998);
- 3) Tamura et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 4350-4355 (1998);
- 4) Okumoto et al.: *Mol. Cell. Biol.* **18**, 4324-4336 (1998);
- 5) Kinoshita et al.: *J. Biol. Chem.* **273**, 24122-24130 (1998);
- 6) Okumoto et al.: *Hum. Mol. Genet.* **7**, 1399-1405 (1998);
- 7) Imamura et al.: *Hum. Mol. Genet.* **7**, 2089-2094 (1998);
- 8) Honsho et al.: *Am. J. Hum. Genet.* **63**, 1622-1630 (1998);
- 9) Matsuzono et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 2116-2121 (1999);
- 10) Shimizu, N., et al.: *J. Biol. Chem.* **274**, 12593-12604 (1999);
- 11) Toyama et al.: *Hum. Mol. Genet.* **8**, 1673-1681 (1999);
- 12) Ghaedi et al.: *Mol. Biol. Cell* **11**, 2085-2102 (2000);
- 13) Fujiki, Y.: *FEBS Lett.* **476**, 42-46 (2000);
- 14) Otera et al.: *J. Biol. Chem.* **275**, 21703-21714 (2000);
- 15) Matsumura et al.: *J. Biol. Chem.* **275**, 21715-21721 (2000);
- 16) Okumoto et al.: *J. Biol. Chem.* **275**, in press (2000).