

ペルオキシソームの機能(2) プリン、アミノ酸、グリオキシル酸の代謝

野口知雄・藤原智子・林 寿恵子・櫻庭春彦

1976年、ラット肝臓のペルオキシソームに脂肪酸の β 酸化系が存在し、その活性が抗脂血剤の投与により著しく上昇することが報告され、永く不明であった動物のペルオキシソームの機能が脚光を浴びた。その後、このオルガネラの機能研究はおもに脂質代謝との関連で進められてきた。しかし、動物のペルオキシソームはこのほかに、プリン、アミノ酸、グリオキシル酸などの代謝にも重要な役割を演じている。にもかかわらず、脂質代謝との関連が強調され、これらの機能に関してはあまり注目されていない。多方向からのアプローチが望まれる。

はじめに ペルオキシソームは、ラット肝臓では一群の抗脂血剤を投与すると著しく増殖するという興味深い性質をもつにもかかわらず^{1,2)}、比較的最近まで、生理的に意義のないオルガネラであり、遠い過去において原子呼吸に寄与していた酵素群が、そのまま化石のようにペルオキシソームの中に残存しているのだと考えられていた³⁾。ところが、1976年、Lazarowとde Duve^{4,5)}によって、ミトコンドリアのみ存在すると信じられていた脂肪酸の β 酸化系が、ラット肝臓のペルオキシソームにも存在し、その活性が脂質低下薬の投与により著しく上昇することが報告され、これを契機としてペルオキシソームの機能が脚光を浴びるに至った。その後、ラット肝臓のペルオキシソームの脂肪酸の β 酸化系の酵素群が単離され、これらが、それぞれ対応するミトコンドリアの酵素群と蛋白質化学的・免疫化学的に異なることが明らかにされた^{6,7)}。

これらを含めて、動物のペルオキシソームの機能研究は、おもに脂質代謝との関連で進められてきた^{8~14)}。しかし、動物のペルオキシソームは脂質代謝のほかに、アミノ酸、グリオキシル酸、プリン塩基、アルコール、アセトアルデヒド¹²⁾、ピペコリン酸^{15,16)}、フィタン酸^{17,18)}

などの代謝にも重要な役割を演じていることが明らかにされてきた。にもかかわらず脂質代謝との関連が強調されるあまり、脂質代謝以外の機能に関してはあまり注目されていないのが現状である。

筆者らは Lazarowら^{4,5)}と時を同じくして、この14年間で動物のペルオキシソームがプリン塩基の分解、アミノ酸の代謝、グリオキシル酸の解毒にも重要な役割を演じていることを明らかにしてきた。そこで、これらの成果を中心にまとめ、今後のペルオキシソームの代謝および機能研究の動向を探りたい。

I. プリン塩基の分解

尿酸を分解する尿酸オキシダーゼ(ウリカーゼ)がヒト上科および新世界のサル以外の動物のペルオキシソームに存在することから、ペルオキシソームがプリン塩基の分解に寄与していることは古くから知られていた^{19~23)}。図1に示すように、プリン塩基の分解過程において、尿酸までの経路は全動物種に共通して存在するが、尿酸以降の分解は種によって異なる。たとえば、ヒト上科および新世界のサルは尿酸以降の分解酵素群が欠

Tomoo Noguchi, Satoko Fujiwara, Sueko Hayashi, Haruhiko Sakuraba, 九州歯科大学学生化学教室 (〒803 北九州市小倉北区真鶴 2-6-1) [Department of Biochemistry, Kyushu Dental College, Kokura, Kitakyushu 803, Japan]

Function of Animal Peroxisomes—Metabolism of Purines, Amino Acids and Glyoxylate

[Key word] 【ペルオキシソーム】【プリン】【アミノ酸】【グリオキシル酸】【尿酸】

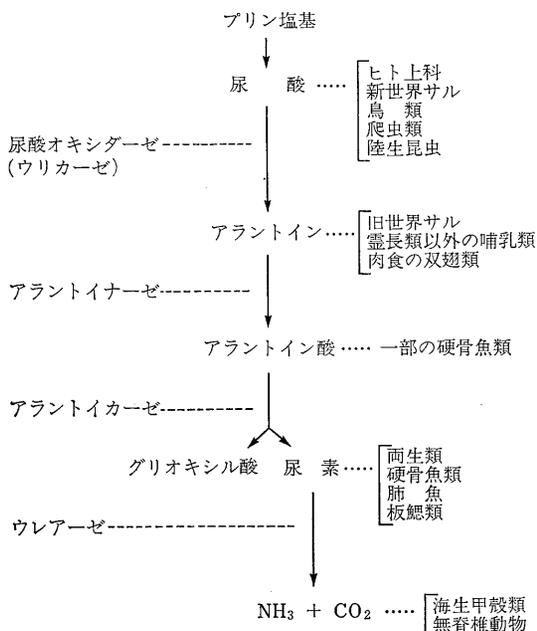


図 1. 各種動物のプリン塩基分解最終産物

落しているため、分解の最終産物は尿酸である。旧世界のサル、上記霊長類以外の哺乳動物では尿酸は尿酸オキシダーゼによってアラントインに分解されるが、アラントインの分解酵素が欠落しているため、分解最終産物はアラントインである。多くの魚類や両生類ではアラントインはアラントイナーゼ、アラントイカーゼによって尿素とグリオキシル酸にまで分解される。また、多くの無脊椎動物やある種の海生甲殻類ではウレアーゼにより、尿素がアンモニアと炭酸ガスにまで分解される。以上のように、プリン塩基の分解は高等動物ほど不完全であること、いいかえれば下等ほど完全であり、動物進化の過程で尿酸の分解に関与する酵素群が脱落している^{19,23)}。

筆者らは 1979 年に全動物種に共通のプリン塩基から尿酸までの分解は、動物種に限らず、肝臓のシトゾール(細胞礎質)で進行するのに対し、ある種の魚類(サバ、イワシ)では、尿酸からグリオキシル酸と尿素までの分解が肝臓のペルオキシソームで進行することから、動物進化の過程でペルオキシソームの酵素が

選択的に脱落したことを示唆してきた²⁴⁾。

ところが、多くの動物の肝臓を用いて尿酸以降の分解酵素群の細胞内存在様式を調べてみると、種間・同一種間で驚くほどの多様性を示すのである²⁵⁻³⁰⁾。

尿酸オキシダーゼはヒト上科および新世界のサルには存在しないが²²⁾、これら以外では鳥類、爬虫類を除いて、どの動物でも肝臓のペルオキシソームに存在する。ヒト上科、新世界のサル以外のアラントインをプリン分解の最終産物とする哺乳類では、尿酸オキシダーゼは旧世界のサル²⁷⁾を含めて、いずれもペルオキシソーム内にコア(core)と結合して不溶型として存在している。ラット肝臓において、コアが尿酸オキシダーゼそのものという報告³¹⁾とコアが尿酸オキシダーゼと他の蛋白質からなるという報告³²⁾がある。ところが、アラントインの分解系をもつ種(魚類、両生類)ではペルオキシソーム内分布が哺乳類とは異なり、いずれもペルオキシソームのマトリックスに可溶型として存在している²⁷⁾。ところが、尿酸オキシダーゼを単離すると、魚類のものは可溶型であるが、両生類のものは哺乳類の尿酸オキシダーゼと同様、不溶型に変わる²⁷⁾。両生類の尿酸オキシダーゼの分子量(30,000×4)は魚類のものと同じであり、哺乳類のものの分子量(32,000×4)より小さい。以上は両生類の尿酸オキシダーゼが魚類から哺乳類への進化における移行型であることを示唆している²⁷⁾。

一方、アラントイナーゼ(ALN)とアラントイカーゼ(ALC)の肝臓の細胞内分布やペルオキシソーム内存在様式は、動物種間および同一種間で多様性を示す^{25,26)}。ALNとALCをもつ種で進化上最高位にある両生類では、おもしろいことに、ALNとALCは複合体(ALNC)を形成している(図 2)²⁵⁾。この複合体(ALNC)のサブ

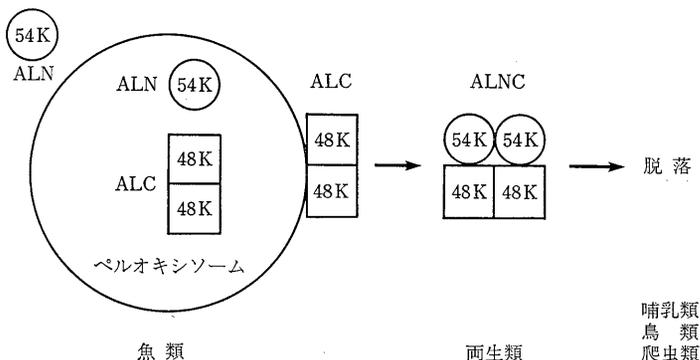


図 2. 動物進化に伴うプリン分解酵素群の細胞内存在様式の変化
ALN: アラントイナーゼ, ALC: アラントイカーゼ, ALNC: アラントイナーゼ-アラントイカーゼ複合体。

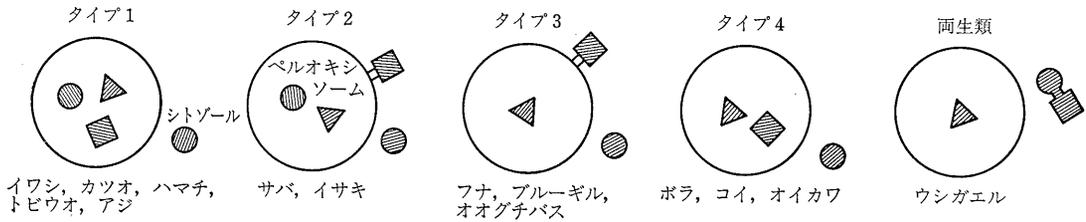


図 3. 魚類および両生類のプリン分解酵素群の細胞内存在様式
[斜線] △:尿酸オキシダーゼ, ○:アラントイナーゼ, □:アラントイカーゼ。

ユニットは分子量 54,000 と 48,000 からなる。そして、それぞれ 2 個の計 4 個のサブユニットからなり、ALN 活性は大サブユニット (54 K) に、ALC 活性は小サブユニット (48 K) に由来する²⁶⁾。この ALNC はペルオキシソーム外に分布している。この複合体は生体膜と強い結合性を示すため、細胞内オルガネラ膜あるいは細胞内骨格など細胞内成分の外表面に付着しているものと考えられる³³⁾。

他方、魚類、海生甲殻類、海生無脊椎動物では、両生類の ALNC とは異なり、ALN と ALC は複合体を形成せず、異種蛋白質として存在する²⁵⁾。魚類の ALN は分子量 54,000 の単一ペプチドであり、ALC は分子量 48,000 の 2 個のサブユニットからなる。おもしろいことに、両生類の ALN、ALC 複合体 (ALNC) の ALN サブユニットは魚類の ALN と、また ALNC の ALC サブユニットは魚類の ALC サブユニットと分子量が同じである²⁹⁾。

他方、魚類の ALN と ALC の肝臓の細胞内存在様式は、魚類間で驚くほどの違いがみられる (図 3)^{29,30)}。

ALN はペルオキシソームの可溶性マトリックスかシトゾールに分布する。海水魚 (イワシ、カツオ、ハマチ、トビウオ、アジ、サバ、イサキ) ではペルオキシソームの可溶性マトリックスとシトゾールの両画分に分布しているが、おもしろいことに淡水魚 (フナ、ブルーギル、オオグチバス、ボラ、オイカワ、コイ) ではシトゾールにのみ分布する³⁰⁾。

ALC はペルオキシソーム内存在様式が魚類で異なり、ペルオキシソームの可溶性マトリックス (イワシ、カツオ、ハマチ、トビウオ、アジ、ボラ、コイ、オイカワ) か、ペルオキシソーム膜の外表面 (サバ、イサキ、フナ、ブルーギル、オオグチバス) に分布する³⁰⁾。

なお、Tolbert ら³⁴⁾は魚類の肝臓では ALN はシトゾールにあり、ペルオキシソームに存在しないと報告しているが、論文に魚名が記載されていない。彼の所属する大学がミシガン湖近くであることから、おそらくは淡水

魚を使用したものと思われる。たしかに淡水魚 (コイ、オイカワ、フナ、オオグチバス、ブルーギル) では、ALN はシトゾールにのみ存在するのである³⁰⁾。

以上述べてきたように、ペルオキシソームの尿酸オキシダーゼは動物進化に伴って可溶性から不溶性に変わり、最後 (ヒト上科) に脱落してしまう。ALN と ALC は魚類以下では異種蛋白質として存在しているのに対し、両生類になると ALN と ALC のサブユニットが複合体 (ALNC) を形成するようになり、さらに進化するとこれを失う。これが生理的・進化的にどのような意味をもつか興味深い。

他方、プリン塩基より尿酸を経て産生されたグリオキシル酸は、そのままあるいはシュウ酸として排泄されるか、グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼによりグリシンに変化し、利用されるものと思われる (図 4)。グリオキシル酸のグリシンへの変換を触媒するグリオキシル酸アミノトランスフェラーゼはすべての動物種の肝臓と腎臓に分布しており、このうちアラニン・グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼがとくに高い活性を示し、生理的に最も重要な酵素と考えられる³⁵⁾。最近、魚類 (サバ、イワシ、メバル、アジ) の肝臓および海生甲殻類の肝臓 (キノコエビ、クルマエビ) あるいは肝膵腺 (シャコ) にも非常に高い活性が認められている³⁵⁾。これらにおいて、アラニン:グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼはミトコンドリアとシトゾールに存在している。また、アラントイン酸の分解によって生成する尿素の分解酵素であるウレアーゼは、海生無脊椎動物の肝臓ではシトゾールにのみ存在する。以上のことから、海生の魚類、甲殻類および無脊椎動物の肝臓はプリン塩基の窒素の排泄とプリン塩基の炭素骨格の一部の再利用という両機能を演じていると思われる。

II. アミノ酸代謝

動物のペルオキシソームには、1種類だけアミノト

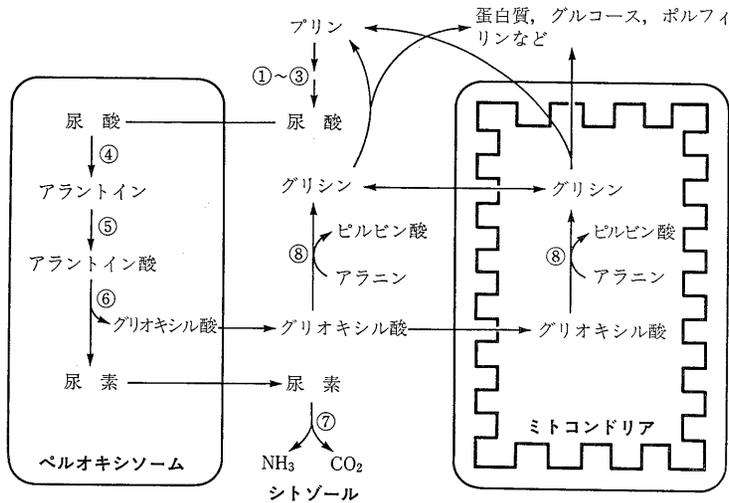
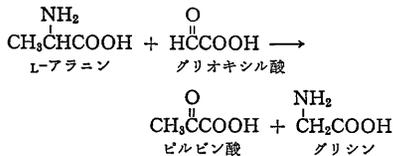


図 4. プリン窒素の排出と炭素の再利用

①アデナーゼ, ②グアナーゼ, ③キサンチンオキシダーゼ, ④尿酸オキシダーゼ, ⑤アラントイナーゼ, ⑥アラントイカーゼ, ⑦ウレアーゼ, ⑧アラニン: グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ。

ランスフェラーゼの存在が確認されている。それは、アラニン: グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (AGT) で、L-アラニンの α-アミノ基をグリオキシル酸に転移するビタミン B₆ 酵素であり、反応は非可逆的である。



ラット肝臓には AGT が 2 種類 (それぞれを AGT 1, AGT 2 とする) 存在する³⁶⁻⁴⁰。AGT 1 は分子量 40,000 の 2 個の同一サブユニットからなっており、これはセリン: ピルビン酸アミノトランスフェラーゼと同一酵素であり、シ₃糖密度勾配遠心による細胞分画法により、ペルオキシソームとミトコンドリアにほぼ均等に分布することが明らかにされている。これはプロテイン A-金コロイドを用いる免疫組織化学的手法によっても確認されている⁴¹。両オルガネラの AGT 1 は蛋白質化学的・免疫化学的にまったく区別できないが^{38,42}、ホルモンや抗脂血剤に対して異なった応答性を示す。すなわち、グルカゴンあるいは cAMP^{37,43,44} の投与により、ミトコンドリア型のみが著しく誘導されるのに対し、ペルオキシソームの増殖剤 (クロフィブレート) では、ペルオキシソーム型のみが誘導を受ける⁴⁵。同じ酵素がどの

ようにして認識され、異なったオルガネラに配置されるのか、また、異種オルガネラに分布する同一酵素がホルモンや抗脂血剤に対して、なぜ異なった応答性を示すのか興味深い。この問題に関しては、市山らにより研究が進められている⁴⁶⁻⁵⁰。それによると、AGT 1 はミトコンドリア型もペルオキシソーム型も、ともに生合成部位は遊離のリボソームであり、ミトコンドリア型は分子量が AGT 1 のサブユニットよりも、約 2,000 大きい前駆体として合成され、*in vitro*, *in vivo* でプロセッシングを伴ってミトコンドリアに取り込まれるのに対し、ペルオキシソーム型の翻訳産物はその分子量が AGT 1 のサブユニットと等しい。また、ラットの肝臓には 2 種の AGT 1 mRNA が存在し、グルカゴン誘導型の 1,900 塩基の mRNA はミトコンドリアの AGT 1 に対応する。これに対し誘導を受けない 1,700 塩基の mRNA はペルオキシソームの AGT 1 に対応し、両 mRNA の大部分が共通の構造をもっているらしい。ゲノム DNA のプロット解析の結果から、AGT 1 の遺伝子は 1 種類と推定されている⁵⁰。

他方、両オルガネラの AGT 1 は驚くほど幅広い基質特異性を示す^{36,38,42,44} (表 1)。アミノ基受容体として、グリオキシル酸、ピルビン酸、フェニルピルビン酸などを利用し、一般のアミノトランスフェラーゼのアミノ基受容体である α-ケトグルタル酸には作用しない。アミノ基供与体としてアラニン、セリン、グルタミン、アスパ

表 1. ラット肝臓のアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ1 (AGT1) の基質特異性
[A] L-アミノ酸特異性

L-アミノ酸	相 対 活 性	
	ピルビン酸	グリオキシル酸
ア ラ ニ ン	—	4.3
セ リ ン	1	1
グ ル タ ミ ン 酸	0.02	0.03
イ ソ ロ イ シ ン	0.21	0.18
メ チ オ ニ ン	3.0	2.6
グ ル タ ミ ン	2.6	2.5
ア ス パ ラ ギ ン	4.7	4.2
バ リ ン	0.25	0.23
ア ス パ ラ ギ ン 酸	ND	ND
ロ イ シ ン	3.0	2.7
フェニルアラニン	5.3	4.8
チ ロ シ ン	2.5	2.3
ヒ ス チ ジ ン	3.2	2.9

基質濃度：チロシン (6.5mM) 以外の L-アミノ酸 40mM, ピルビン酸 10mM, グリオキシル酸 2mM. ND: not detected.

[B] α -ケト酸特異性

α -ケト酸	相 対 活 性	
	セリン	アラニン
ピ ル ビ ン 酸	1.6	—
グ リ オ キ シ ル 酸	1	1
フェニルピルビン酸	2.1	1.8
α -ケトグルタル酸	ND	ND

基質濃度：ケト酸 2mM, L-アミノ酸 100mM (ただしチロシンのみ 6mM)。

ラギン, フェニルアラニン, ヒスチジン, ロイシンなどを利用する。同じげっ歯類のマウス, ハムスターの肝臓の AGT1 は上記の性質に関してラットの AGT1 と同じである。他方, げっ歯類以外の動物 (ヒト, サル, イヌ, ネコ, ウサギ) の肝臓も, ラットの AGT1 と免疫学的に交叉し, 分子量, サブユニット数が同じ AGT1 が存在する³⁹⁾。しかし, AGT1 の基質特異性と細胞内分布は動物種によって異なる^{39,51)}。げっ歯類 (ラット, マウス, ハムスター) の AGT1 が広い基質特異性を示すのに対し, その他の動物種の肝臓の AGT1 はすべて, AGT とセリン:ピルビン酸アミノトランスフェラーゼの2種の活性のみをもつ。AG1 は草食のウサギ, モルモットおよび霊長類のサル, ヒトではペルオキシソームに, 肉食のイヌ, ネコではミトコンドリアに局在する。ウシ, ブタには AGT1 は検出されない。このように AGT1 の細胞内分布は食性と深い関係があるようである。

抗ラット AGT1 を用いて, 各種哺乳動物の AGT1

間のアミノ酸配列の類似性を免疫学的距離 (immunological distance) から推定すると, 次のようなことが考えられる⁵²⁾。

(1) 同一種 (ラット, マウス) のペルオキシソームとミトコンドリアの AGT1 はおそらく同じアミノ酸配列をもつ。

(2) 異なる動物種のミトコンドリアあるいはペルオキシソームの AGT1 は, 正統的 (orthologous) な蛋白質である。

(3) AGT1 の単位進化所要年数は約 2.2×10^6 年である。

これらのことは, 動物種によって細胞内分布や基質特異性の異なる AGT1 は急速な分子進化によりできたものであり, ミトコンドリアとシトゾールのグルタミン酸:オキサロ酢酸アミノトランスフェラーゼに見られるような遺伝子重複による進化⁵³⁾によるものではないことを示唆している。

他方, ラットの好酸球中にペルオキシソームとリソソームの酵素学的性質をかねそなえた顆粒が存在することが報告されている⁵⁴⁻⁵⁶⁾。この顆粒は, ペルオキシソームの酵素であるカタラーゼ, 脂肪酸の β 酸化系の酵素 (アシル-CoA オキシダーゼ, エノイル-CoA ヒドラーゼ, 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ) と AGT1 (セリン:ピルビン酸アミノトランスフェラーゼ) とともに, リソソームの酵素 (β -グルクロニダーゼ, カテプシンD) をも含む。この顆粒がどのような生理的意義をもつかは現在不明である。

他方, 肝臓の AGT2 については, この酵素をもつ動物種 (ラット, マウス, ハムスター, ウサギ, サル, モルモット, ウシ, ブタ) では, いずれもミトコンドリアに存在する³⁹⁾。ヒト肝臓には AGT2 はない。AGT2 はどの種のものも, アラニンとグリオキシル酸に高い特異性を示し, 分子量が 220,000 で, 4個の同一サブユニットからなり, 免疫学的に交叉するが, AGT1 とは交叉しない。最近, AGT2 が弱いながらもアラニン:4,5-ジオキソ吉草酸アミノトランスフェラーゼ活性をもつことが明らかにされた⁵⁷⁾。

III. グリオキシル酸の解毒

植物では, グリオキシル酸の生合成部位はペルオキシソームとグリオキシソームである。すなわち, 脂肪性の発芽種子ではグリオキシソームで, イソクエン酸リアーゼによりイソクエン酸から, また緑葉ではペルオキシソ

脾臓において、 α -ケトグルタル酸：グリオキシル酸カルポリマーゼのシトゾール型の活性が著しく低下しているのに対し、ミトコンドリア型の活性が正常であるといわれている⁷²⁾。ところが、この活性は正常のラットやウサギの組織において、ミトコンドリアにしか検出されないこと、また、この酵素はミトコンドリアに局在する α -ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体の α -ケトグルタル酸デカルボキシラーゼと同一酵素であることから⁷³⁻⁷⁵⁾、I型の存在は再検討の必要がある。II型はD-グリセリン酸デヒドロゲナーゼが欠損しているため、ヒドロキシピルビン酸が乳酸デヒドロゲナーゼによりD-グリセリン酸になり、尿中に排泄される⁷⁶⁾。D-グリセリン酸デヒドロゲナーゼがグリオキシル酸のグリコール酸への還元も触媒するため、グリオキシル酸が蓄積し、シュウ酸が多量に排泄されるのであろう。

原発性高シュウ酸血症I型のもうひとつの原因としてグリオキシル酸のアミノ基転移反応の障害が考えられる⁷⁶⁾。哺乳動物では、この反応はおもに肝臓、腎臓のアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (AGT) によって触媒される⁷⁷⁾。動物をビタミンB₆ 欠乏食で飼育すると、シュウ酸が尿中に多量に排泄される^{78,79)}。また、高シュウ酸血症の患者に、ビタミンB₆ を投与すると、シュウ酸の排泄量が正常値に戻るという報告がある⁸⁰⁾。ラット肝臓のアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (ACT 1) はペルオキシソームとミトコンドリアにほぼ均一に分布しており、ビタミンB₆ 欠乏に対して、ペルオキシソーム型のほうが感受性が高く、活性が急速に減少する⁸¹⁾。ヒトでは、このアミノトランスフェラーゼは肝臓のペルオキシソームに局在する^{86,87)}。このようなことから、原発性高シュウ酸血症の原因のひとつとしてグリオキシル酸のアミノ基転移反応の障害、ひいてはペルオキシソームの機能障害が考えられる。

最近、Danpure ら^{82,83)}により、原発性高シュウ酸血症I型の患者において、肝臓のペルオキシソームのAGT 1 が欠損していることが明らかにされた。なお、肝臓の α -ケトグルタル酸/グリオキシル酸カルポリマーゼは正常値を示すことも明らかにされた⁸⁴⁾。他方、ペルオキシソーム欠損症の Zellweger 症候群 (cerebro-hepato-renal syndrome) では、肝臓のAGT 1 は正常値を示す⁸⁵⁾。したがって、Zellweger 症候群では、肝臓のAGT 1 はおそらくはシトゾールに存在するものと思われる。以上の報告は、原発性高シュウ酸血症I型はペルオキシソームの欠損によるものではなく、ペルオキシソームの

AGT 1 の欠損であることを示している。最近、AGT 1 がミトコンドリアに誤って局在しているI型原発性高シュウ酸血症亜型の存在が報告された⁸⁶⁾。

鶏胚肝にはグリオキシル酸が蓄積する⁸⁷⁾。そこで、鶏胚肝のAGTの細胞内分布と性質を調べたところ、鶏胚初期において、AGTのほとんどがペルオキシソームの中にアポ (apo) 型として存在しており、鶏胚の成長に伴ってペルオキシソームのアポ型が徐々に減少し、これに伴って、ミトコンドリアにホロ (holo) 型が徐々に出現し、孵化後はほとんどがミトコンドリアのホロAGTによって占められるようになる⁸⁷⁾。以上の結果から、鳥類においても、ペルオキシソームの機能の1つはグリオキシル酸の解毒であるといえる。ところが、多くの鳥類を用いてAGTの細胞内分布と性質を調べたところ、鳥類によってAGTがペルオキシソームの中に、アポ型として存在するグループと、ホロ型として存在するグループがあることが明らかになった⁸⁸⁾。このことは、鳥類によってグリオキシル酸の解毒能力が異なることを示唆している。

おわりに 脂肪酸の β 酸化系が動物のペルオキシソームに発見されてから、14年が過ぎようとしている。その間、動物のペルオキシソームが極長鎖の脂肪酸、不飽和長鎖脂肪酸やプロスタグランジンなどの酸化、さらにエーテルリン脂質、コレステロール、ドリコール、胆汁酸などの生合成にも寄与していることが明らかにされてきた。しかし、動物のペルオキシソームは脂質以外の代謝にも重要な役割を演じている。本稿では、プリン塩基、アミノ酸、グリオキシル酸の代謝に焦点を置き、筆者らの研究を中心として、動物のペルオキシソームの機能について論じた。これ以外に、このオルガネラはアルコール、アセトアルデヒド、フィタン酸、ピペコリン酸、ポリアミンなどの代謝にも重要な役割を演じている。しかし動物のペルオキシソームはまだ一部の機能しか知られていない未知のオルガネラであり、その代謝、機能の研究は他のオルガネラに比べてあまりにも不充分である。今後は脂質代謝との関連だけでなく、他の方向からのアプローチがさかんに試みられ、新たな機能が明るみに出るものと考えられる。

文 献

- 1) Reddy, J. K., Krishnakantha, T. P.: *Science*, **190**, 787-789 (1955)

- 2) Reddy, J. K., Warren, J. R., Reddy, M. K. L., Lalwani, N. D.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **386**, 81-110 (1982)
- 3) de Duve, C., Baudhuin, P.: *Physiol. Rev.*, **46**, 323-357 (1956)
- 4) Lazarow, P. B., de Duve, C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2043-2046 (1976)
- 5) Lazarow, P. B.: *J. Biol. Chem.*, **253**, 1522-1528 (1978)
- 6) 橋本 隆: 生化学, **52**, 1216-1219 (1980)
- 7) 橋本 隆: 細胞工学, **3**, 213-220 (1984)
- 8) Osumi, T., Hashimoto, T.: *Trends Biochem. Sci.*, **9**, 317-320 (1984)
- 9) Tolbert, N. E.: *Ann. Rev. Biochem.*, **50**, 133-157 (1981)
- 10) 東 憲彦: 代謝, **20**, 1075-1127 (1983)
- 11) 野口知雄(編著): ペルオキシソーム, pp. 1-262, 講談社 (1985)
- 12) Noguchi, T.: *Peroxisomes in Biology and Medicine* (eds. Fahimi, H. D., Sies, H.), pp. 234-243, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1987)
- 13) Borst, P.: *Biochim. Biophys. Acta*, **866**, 179-203 (1986)
- 14) Wanders, R. J. A., Heymans, H. S. A., Schutgens, R. B. H., Barth, P. G., van den Bosch, H., Tager, J. M.: *J. Neuro. Sci.*, **88**, 1-39 (1988)
- 15) Wanders, R. J. A., Romeyn, G. J., van Roermund, C. W. T., Schutgens, R. B. H., van den Bosch, H., Tager, J. M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **154**, 33-38 (1988)
- 16) Mihalik, S. J., Rhead, W. J.: *Trans. Am. Soc. Neurochem.*, **19**, 72 (Abstr.) (1988)
- 17) Poulos, A., Sharp, P., Whiting, M.: *Clin. Genet.*, **25**, 579-586 (1984)
- 18) Skjeldal, O. H., Stokke, O.: *Biochim. Biophys. Acta*, **921**, 38-42 (1987)
- 19) Florkin, M.: *Biochemical Evolution* (ed. Morgulis, S.), Academic Press (1949)
- 20) Scott, P. J., Visentin, L. P., Allen, M.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **168**, 244-265 (1969)
- 21) Visentin, C. P., Allen, J. M.: *Science*, **163**, 1463-1464 (1969)
- 22) Christen, P., Peacock, W. C., Christen, A. E., Wacker, W. E. C.: *Eur. J. Biochem.*, **12**, 3-5 (1970)
- 23) White, A., Handler, P., Smith, E. L.: *Principles of Biochemistry*, McGraw-Hill (1973)
- 24) Noguchi, T., Takada, Y., Fujiwara, S.: *J. Biol. Chem.*, **254**, 5272-5275 (1979)
- 25) Takada, Y., Noguchi, T.: *J. Biol. Chem.*, **258**, 4762-4764 (1983)
- 26) Noguchi, T., Fujiwara, S., Hayashi, S.: *J. Biol. Chem.*, **261**, 4221-4223 (1986)
- 27) Fujiwara, S., Ohashi, H., Noguchi, T.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **86 B**, 23-26 (1987)
- 28) Fujiwara, S., Nakashima, K., Noguchi, T.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **88 B**, 467-469 (1987)
- 29) Hayashi, S., Fujiwara, S., Noguchi, T.: *J. Biol. Chem.*, **264**, 3211-3215 (1989)
- 30) Fujiwara, S., Hayashi, S., Noguchi, T., Hanada, N., Takehara, T.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **93 B**, 213-215 (1989)
- 31) Antonenkov, V. D., Panchenko, L. F.: *FEBS Lett.*, **88**, 151-154 (1978)
- 32) Watanabe, T., Suga, T., Hayashi, H.: *J. Biochem.*, **82**, 607-609 (1977)
- 33) 藤原智子: 九州歯科学会誌, **38**, 384-407 (1984)
- 34) Hanks, J., Tolbert, N. E.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **386**, 420-421 (1982)
- 35) Noguchi, T., Fujiwara, S., Takada, Y., Mori, T., Nagano, M.: *J. Biochem.*, **92**, 525-529 (1982)
- 36) Noguchi, T., Okuno, E., Takada, Y., Minatogawa, Y., Okai, K., Kido, R.: *Biochem. J.*, **169**, 113-122 (1978)
- 37) Noguchi, T., Minatogawa, Y., Takada, Y., Okuno, E., Kido, R.: *Biochem. J.*, **170**, 173-175 (1978)
- 38) Noguchi, T., Takada, Y.: *Biochem. J.*, **175**, 765-768 (1978)
- 39) Takada, Y., Noguchi, T.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **72 B**, 597-604 (1982)
- 40) 野口知雄: 化学と生物, **27**, 73-74 (1989)
- 41) Yokota, S., Oda, T.: *Histochemistry*, **80**, 591-595 (1984)
- 42) Noguchi, T., Fujiwara, S.: *J. Biol. Chem.*, **263**, 182-186 (1988)
- 43) Hayashi, S., Sakuraba, H., Noguchi, T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **165**, 372-376 (1989)
- 44) Fukushima, M., Aihara, Y., Ichiyama, A.: *J. Biol. Chem.*, **253**, 1187-1194 (1978)
- 45) Takada, Y., Noguchi, T.: *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 393-394 (1981)
- 46) Oda, T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **102**, 568-573 (1981)
- 47) Oda, T.: *J. Biochem.*, **95**, 815-824 (1984)
- 48) Oda, T., Kitamura, N., Nakanishi, S., Ichiyama, A.: *Eur. J. Biochem.*, **150**, 415-421 (1985)
- 49) Oda, T., Miyajima, H., Suzuki, Y., Ichiyama, A.: *Eur. J. Biochem.*, **168**, 537-542 (1987)
- 50) 市山 新・小田敏明・宮嶋裕明・船中恒嘉・伊藤武司・西山孝三: 生化学, **60**, 1253-1266 (1988)
- 51) Noguchi, T., Takada, T.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **196**, 645-647 (1979)
- 52) Takada, T., Noguchi, T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **108**, 153-157 (1982)
- 53) Wilson, A. C., Carson, S. S., White, T. J.: *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 573-639 (1977)
- 54) Yokota, S., Deimann, W., Hashimoto, T., Fahimi, H. D.: *Histochemistry*, **78**, 425-433 (1983)

- 55) Yokota, S., Oda, T.: *Histochemistry*, **78**, 417-424 (1983)
- 56) Yokota, S., Tsuji, H., Kato, K.: *J. Histochem. Cytochem.*, **32**, 267-274 (1984)
- 57) Noguchi, T., Mori, R.: *J. Biol. Chem.*, **256**, 10335-10339 (1981)
- 58) Williams, H. E., Smith, L. H.: The Metabolic Basis of Inherited Disease (eds. Stanbury, J. B., et al.), pp. 182-204, McGraw-Hill (1978)
- 59) Leighton, F., Lazo, O.: *Arch. Biol. Med. Exp.*, **15**, 447-456 (1982)
- 60) Varalakshmi, P., Richardson, K. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, **753**, 8-14 (1983)
- 61) Farniell, M. P., Richardson, K. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, **757**, 1-7 (1983)
- 62) 野口知雄: 化学と生物, **22**, 398-405 (1984)
- 63) Hodgkinson, A.: Oxalic Acid in Biology and Medicine, Academic Press (1977)
- 64) Brush, E. J., Hamilton, G. A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **103**, 1194-1200 (1981)
- 65) Buc, H. A., Demaugre, F., Moncion, A., Leroux, J. P.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **104**, 1107-1113 (1982)
- 66) Noguchi, T., Takada, Y.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **196**, 645-647 (1979)
- 67) Noguchi, T., Takada, Y.: *J. Biol. Chem.*, **253**, 7598-7600 (1978)
- 68) Archer, H. E., Dormer, A. E., Scowen, E. F., Watts, R. W. E.: *Lancet*, **ii**, 320-322 (1957)
- 69) Wyngaarden, J. B., Elder, T. D.: The Metabolic Basis of Inherited Disease (eds. Stanbury, J. B., et al.), pp. 182-204, McGraw-Hill (1966)
- 70) Hockaday, T. D. R., Clayton, J. E., Frederick, E. W., Smith, L. H., Jr.: *Medicine*, **43**, 315-345 (1964)
- 71) Williams, H. E., Smith, L. H., Jr.: *Am. J. Med.*, **45**, 715-735 (1968)
- 72) Koch, J., Stokstad, E. L. R., Williams, H. E., Smith, L. H., Jr.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **57**, 1123-1130 (1967)
- 73) Schlossberg, M. A., Bloom, R. T., Richert, D. A.: *Biochemistry*, **9**, 1148-1153 (1970)
- 74) Saito, T., Tuboi, S., Nishimura, Y., Kikuchi, G.: *J. Biochem.*, **69**, 265-274 (1971)
- 75) O'Fallon, J. V., Brosemer, R. W.: *Biochim. Biophys. Acta*, **499**, 321-328 (1979)
- 76) Williams, H. E., Smith, L. H., Jr.: *New Engl. J. Med.*, **278**, 233-238 (1968)
- 77) Rowsell, E. V., Snell, K., Carnie, T. A., Rowsell, K. V.: *Biochem. J.*, **127**, 155-165 (1972)
- 78) Gershof, S. N., Faragalla, F. F.: *J. Biol. Chem.*, **234**, 2391-2393 (1959)
- 79) Runyan, T. J., Gershof, N.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 1889-1892 (1965)
- 80) Beher, W. T., Morfey, S. P., Anthony, W. I., Gaebler, O. H.: *J. Biol. Chem.*, **205**, 521-525 (1953)

- 81) Takada, Y., Mori, T., Noguchi, T.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **229**, 1-6 (1984)
- 82) Danpure, C. J., Jennings, P. R.: *FEBS Lett.*, **201**, 20-24 (1986)
- 83) Danpure, C. J., Jennings, P. R., Watts, R. W. E.: *Lancet*, **i**, 289-291 (1987)
- 84) Danpure, C. J., Purkiss, P., Jennings, P. R., Watts, R. W. E.: *Clin. Sci.*, **70**, 417-425 (1986)
- 85) Wanders, R. J. A., van Roermund, C. W. T., van Wijland, M. J. A., Nijenhais, A. A., et al.: *Clin. Chem. Acta*, **165**, 321-329 (1987)
- 86) Danpure, C. J., Cooper, P. J., Wise, P. J., Jennings, P. R.: *J. Cell. Biol.*, **108**, 1345-1352 (1989)
- 87) Noguchi, T., Fujiwara, S.: *J. Biol. Chem.*, **259**, 14498-14504 (1984)
- 88) Sakuraba, H., Fujiwara, S., Noguchi, T.: 投稿中

● お知らせ ●

**1st Human Frontier Science Program Workshop
Regulatory mechanisms of DNA replication**

Co-sponsorship (pending) FEBS
17-23 March 1991

Les Arcs (Olympic Games Ski Station)-France

Topics: Initiator Proteins, Origin and *ars* Sequences, Membranes, Telomeres, Heat Shock Proteins, Global Controls, Cell Cycle...

Expected Participants: Drs. A. Kornberg, J. Tomizawa, E. Boye, E. Fanning, P. Hughes, J. Campbell, C. Georgopoulos, Bik-Kwoon Tye, W. Messer, H. Yoshikawa, R. Diaz, M. Salas, R. Knippers, W. L. Fangman, P. Plevani, J. A. Huberman, G. Faye, D. Lane, F. Cuzin, R. T. Hay, M. Zannis-Hadjopoulos, P. C. Van der Vliet, J. A. Engler, U. Wintersberger, S. Kearsey, V. A. Zakian, T. J. Kelly, S. M. Gasser, C. S. Newlon, P. M. J. Burgers, F. G. Hansen, S. Wickner.

About 35 additional participants will be chosen among candidates who want to present a paper. Young scientists are strongly encouraged to participate! Most (at least 70%) of travel (Apex or other non-open return flights) and living expenses will be paid by the organizers, depending on FEBS financial support. Candidates should send a CV (with publication list) and a summary (1 page) of presentation before August 31st 1990 to M. Kohiyama (Institut Jacques Monod-Université Paris 7-2 place Jussieu-75251 Paris Cédex 05 - Tel. (33)-1-46339421 - FAX: (33)-1-46332305).