信州医誌，34(3)：201～212，1986

綜　説

ペルオキシゾームの腎臓組織内分布と機能

大　野　伸　一
信州大学医学部第1解剖学教室

Peroxisomal Distribution and Function in the Kidney

Shinichi OHNO
Department of Anatomy, Shinshu University School of Medicine

Key words: kidney, peroxisome, catalase, fatty acid β oxidation
腎臓，ペルオキシゾーム，カタラーゼ，脂肪酸β酸化

I　はじめに

ペルオキシゾーム（同義語，マイクロボディ）は，最初電子顕微鏡観察により，マウス腎臓尿細管上皮細胞内で単位膜に囲まれた顆粒状細胞小器官として発見されたが[1]，現在では真核細胞すべてに共通する細胞小器官と考えられている。種々の動物組織より得られたペルオキシゾームは，形態学的に類似しているが，含まれている酵素は各組織により異なっている[2)-4)]。一般的にペルオキシゾームには，過酸化水素を分解するカタラーゼと，尿酸オキシダーゼ，L-α-オキシ酸オキシダーゼ，D-アミノ酸オキシダーゼなどの酸化酵素が含まれている[2)4)-10)]。

1954年にRhodinによる発見以来[1]，ペルオキシゾームに関する知見は着実に増えているが，主要な生理学的意義は不明であった。しかし，最近になりペルオキシゾームが，ミトコンドリア同様脂肪酸代謝に深く関与することが示唆された[11)-17)]。しかも新しく発見されたペルオキシゾーム内脂肪酸β酸化系酵素は，従来より知られているミトコンドリア内のものとは異なることが言われている[18)]。とにかく，動物細胞ペルオキシゾーム内での脂肪酸β酸化系の発見は，脂質代謝研究分野での過去10年間における最大の出来事であり，1つの主要な生理機能が明らかになったと言える。しかし，このような脂肪酸代謝に関する新しい知見にもかかわらず，他の細胞内生理機能に関しての解明は不十分である。そこでペルオキシゾームが，動物組織内に広く分布することを考慮すると，各組織における形態学的あるいは生化学的特徴を明らかにすることは有益であると考えられる。すでに，肝臓ペルオキシゾームについては，形態学，生化学，生理学など多方面から研究され，多くの論文が発表されている。ところが肝臓とともに生体内で主要な器官である腎臓ペルオキシゾームについての報告は少ない。おそらく腎臓組織は不均一で，尿細管各部位の形態学的および生化学的同定が困難であるためであろう。そこで本稿では，腎臓組織内の尿細管各部位におけるペルオキシゾームの形態学的特徴，および酵素学的分布と機能を概説してみたい。

II　ネフロンにおけるペルオキシゾーム分布

腎臓組織は，図1に示すように皮質（cortex），外髄質（outer medulla），内髄質（inner medulla）の3部に大きく分けられる。皮質には，主に糸球体（glomerulus），近位および遠位尿細管曲部（pars convoluta of proximal or distal tubule）がある。外髄質には，近位および遠位尿細管直部（pars recta of proximal or distal tubule）と集合管（collecting duct）があり，内髄質には，ヘンレ係蹄細脚（thin segment of Henle's loop）と集合管がある。ネフロ

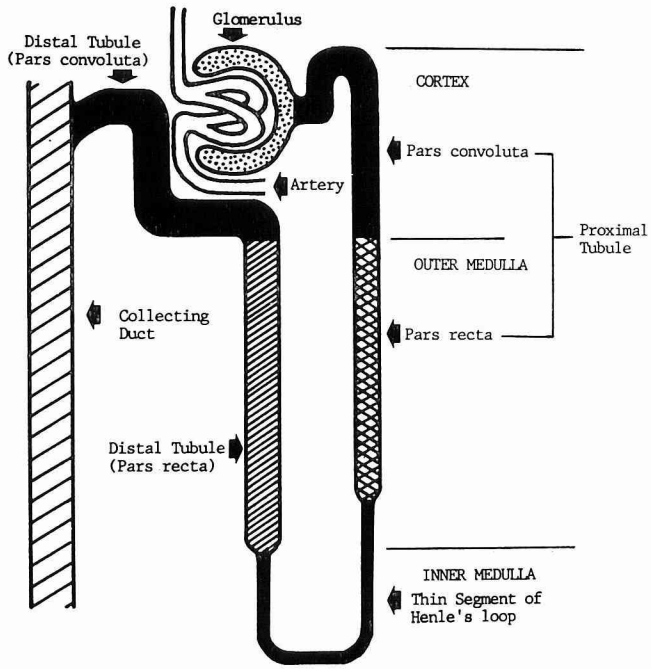

図1　集合管とネフロン各部位の名称と分布

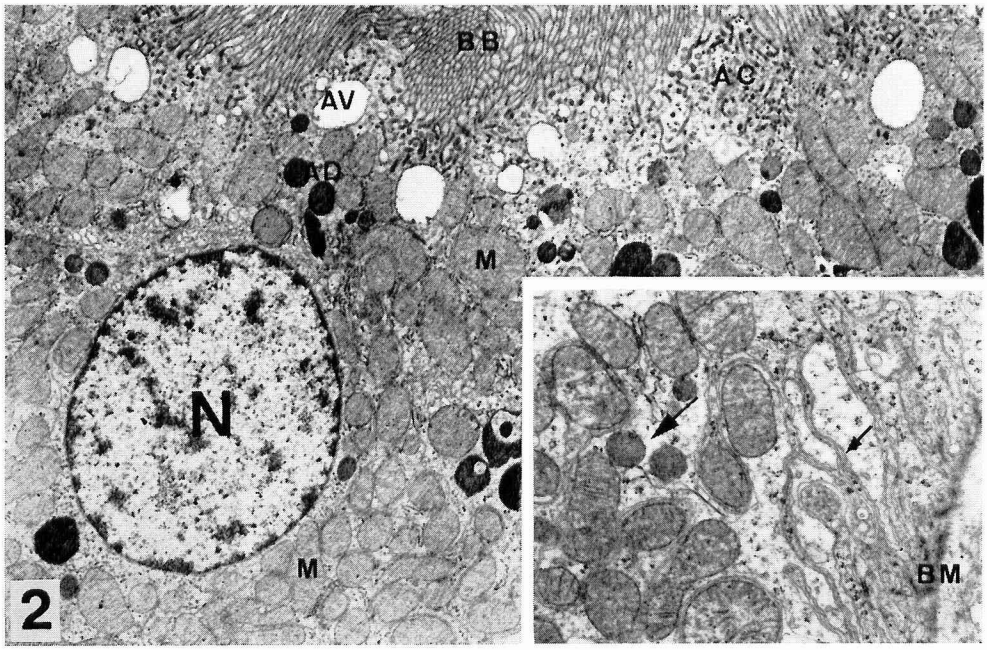

図2　近位尿細管上皮細胞の電顕写真。N：核，M：ミトコンドリア，BB：刷子縁，AC：頂上細管，AV：頂上空胞，AD：吸収小滴。倍率4,800。挿入図，上皮細胞基底部の高倍率電顕写真。ペルオキシゾーム（大矢印）と基底陥入（小矢印）が明瞭に認められる。BM：基底膜。倍率8,300。

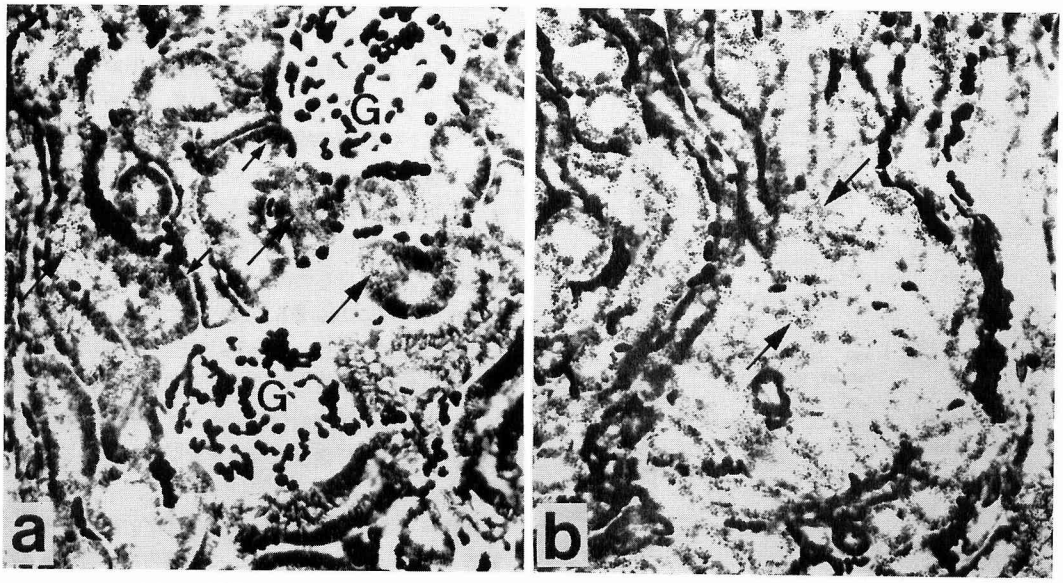

図3　通常のカタラーゼ DAB 反応処理したラット腎臓切片の光顕写真。(a)図1に示した皮質部より得られた組織では、近位尿細管曲部に多数のペルオキシゾーム（大矢印）が認められる。ミトコンドリアもチトクロームオキシダーゼのため陽性にみえる（小矢印）。糸球体内赤血球(G)も DAB 反応陽性となる。(b)図1に示した外髄質部より得られた近位尿細管直部にも多数のペルオキシゾーム（矢印）が認められる。倍率200。

ンの構造では，複雑な糸球体から単純な集合管接合部までの各部位に，種々の形態と機能を有する尿細管上皮細胞が存在している[19]。形態学的にペルオキシゾームは，尿細管上皮細胞内で通常の超薄切片の電顕観察により同定できる（図2）。それによると腎臓ペルオキシゾームは、局在部位による形態学的差異があるといわれるが[20]，通常は単位膜に囲まれた直径1 μm 前後の細胞小器官である。またグルタールアルデヒド固定した組織をアルカリ性の 3,3'-diaminobenzidine と過酸化水素を含む溶液でカタラーゼ酵素細胞化学的反応（DAB反応）をさせることにより，暗褐色の顆粒状DAB 反応産物として光学顕微鏡により同定が可能である[21][22]（図3）。

A　糸球体

糸球体には，血管内皮細胞，上皮細胞（別名，足細胞）とメサンギウム細胞などの3種類の細胞が存在する。電顕レベルのカタラーゼ酵素細胞化学的処理により，ラット糸球体では，マイクロペルオキシゾームが，上記3種類の細胞に局在するといわれている[23]。このマイクロペルオキシゾームという名称は，直径が0.1 μm 前後と小さく，基質に核様体構造を含まないペルオキシゾームについて名付けられたものである。一方，カタラーゼに対する光顕的免疫細胞化学的処理によると，ウシ糸球体では，上皮細胞内にのみ顆粒状の特異的反応螢光が認められる[24]。この所見の相異は，おそらくラットとウシの種差によるものか，あるいは光顕レベルでの糸球体解析が不十分であるためと考えられる。

B　近位尿細管

近位尿細管に局在するペルオキシゾームについては，ネフロンの他の部位よりも比較的多くの論文が発表されている。それらは，種々の動物の近位尿細管上皮細胞内ペルオキシゾームについて形態学的，生化学的，酵素細胞化学的および免疫細胞化学的に検索したものである（図4）。なかでもげっ歯類の腎臓ペルオキシゾームは良く検索されているので，最初にそれについて述べてみたい。ラットペルオキシゾームは，図3で示したように，カタラーゼ酵素細胞化学的処理により近位尿細管曲部と直部に局在することが示される。また電顕観察によると，ラット近位尿細管直部には，ペルオキシゾーム内に周辺管状構造物[20]と棍棒状突出構造物[20][25]が認められる。しかし，腎臓ペルオキシゾームの形態は，固定法により変化することも指摘され

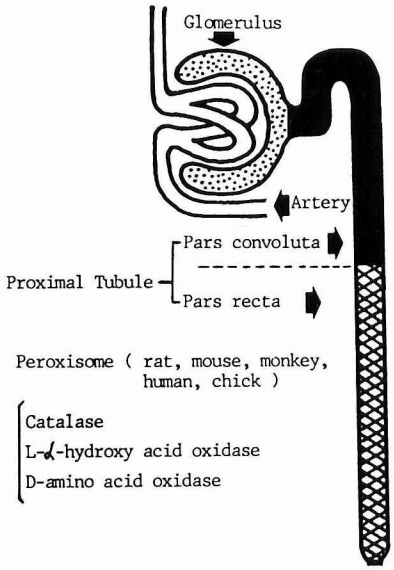

図4　種々の動物近位尿細管に局在するペルオキシゾーム酵素の模式図。

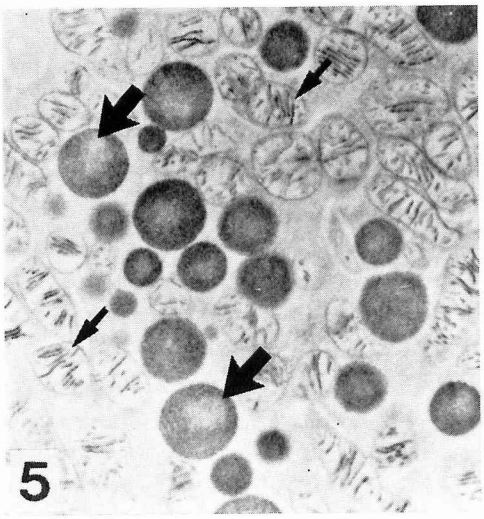

図5　近位尿細管直部の上皮細胞に認められたDAB 反応陽性ペルオキシゾームの高倍率電顕写真。DAB 反応性の減少した中心部を有するペルオキシゾーム（大矢印）が認められる。ミトコンドリアクリスタのチトクロームオキシダーゼも陽性である（小矢印）。倍率11,500。

ており[26]，灌流固定をした腎臓組織では，棍棒状突出構造物は認められない。もう1つの腎臓ペルオキシゾームの特徴的構造物は，辺縁板である[26]。これは，周辺部に限局し，時には周期的内部構造を示す電子密度の高い直線的構造物である。しかし，現在までのところ，これらの構造物の生理学的意義は不明である。

尿酸オキシダーゼは，ラット肝臓ペルオキシゾーム内に存在し，形態学的に結晶状の核様体を形成するが[6]，腎臓ペルオキシゾーム内にはないと言われている。しかし，近位尿細管に局在するペルオキシゾームは，核様体に類似する無定形中心構造物を有することがある[27]。その構造物は，しばしばカタラーゼ酵素細胞化学的処理によるDAB 反応陰性領域として明らかとされる[28]（図5）。したがってその領域には，カタラーゼ以外の酵素蛋白の局在が示唆される。このようなラット肝臓と腎臓のペルオキシゾームの形態学的差異は，おそらく酵素組成の相異を反映しているものであろう。

肝臓ペルオキシゾーム酵素の生化学的検索は多いが，腎臓ペルオキシゾームについての報告は少ない。しかし，ラット腎臓ペルオキシゾームは，カタラーゼ，D-アミノ酸オキシダーゼ，L-α-オキシ酸オキシダーゼなどを含有することが知られている[4)29)]。不均一な組

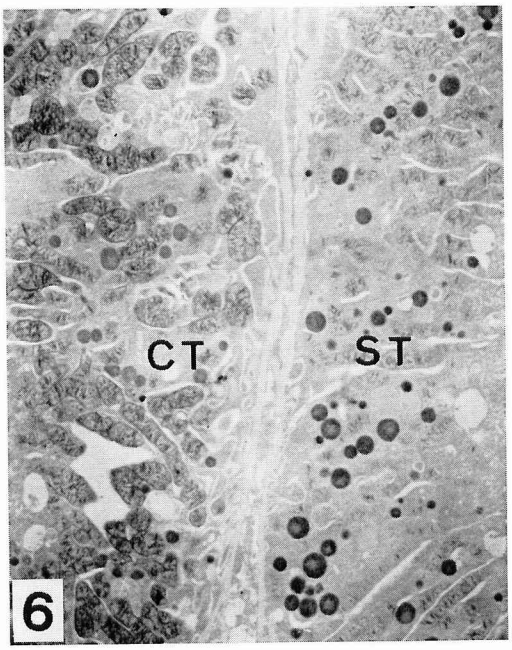

図6　図1で示した皮質と外髄質境界部より得られた組織で，図5同様のDAB反応による電顕写真。近位尿細管直部（ST）と曲部（CT）に局在するペルオキシゾームとミトコンドリアの DAB 染色性に相異が認められる。倍率3,600。

織の場合には，一般的に酵素細胞化学的方法が，酵素局在や機能解明に有効である場合が多い。カタラーゼは，動物組織に広く分布するために，ペルオキシゾームの酵素細胞化学的同定に使用されてきた。ラット近位尿細管では，図3に示したように，カタラーゼDAB反応産物が光顕的に認められる[21]。同じ試料の電顕観察によると，近位尿細管直部のペルオキシゾームは，大型で高濃度のカタラーゼを含有する[30](図6)。しかし，直部のミトコンドリアは小さく，チトクロムオキシダーゼ活性は曲部に比べて低い。一方，生化学的分析によると，直部のミトコンドリアは，低濃度のコハク酸デヒドロゲナーゼと$NADH_2$チトクロムCリダクテースを含有すると言われている[28]。以上より，近位尿細管直部の上皮細胞において，ペルオキシゾームが重要な役割を持つミトコンドリア外酸化系の存在が示唆される。おそらく，ミトコンドリアとペルオキシゾームの両代謝系が，近位尿細管の再吸収や細胞内輸送に必要なエネルギーの産生系として相補的に働いているであろう。

ラット腎臓におけるL-α-オキシ酸オキシダーゼの役割についての知見は，現在までのところ乏しいが，肝臓と腎臓から基質特異性の異なる2種類のアイソザイムが精製されている[2)31]。しかも生化学的分析によると，ラット腎臓では，ペルオキシゾーム内と可溶性分画に存在する[32]。Allenらは，L-α-オキシ酸オキシダーゼを酵素細胞化学的に証明するtetrazolium法を開発した[33]。それによると，酵素反応産物は，主に近位尿細管直部に局在する。この所見は，後にBeardとNovikoffにより確認され[28]，さらに直部での反応性が，曲部よりも強いと指摘された。なお，このtetrazolium法は，光顕観察は可能だが，電顕観察は不可能であった。後に光顕と電顕に使用可能なferricyanide法が開発され[34]，光顕的染色性はAllenらの報告と同様であるといわれている。電顕観察によると，濃く染色されたペルオキシゾーム内では，基質全体に反応産物が認められるが，染色性の薄いものでは，基質周辺部と，時に中心部に認められる。一方，L-α-オキシ酸オキシダーゼ活性をネフロン各部位ごとに分離して生化学的に分析した結果によると，近位尿細管直部に最大活性が認められた[35]。なお最近では，腎臓組織をcerium chrolide含有溶液に浸漬する酵素細胞化学的方法により，L-α-オキシ酸オキシダーゼが近位尿細管曲部にも確認されている[36]。

D-アミノ酸オキシダーゼ活性は，生化学的分析によると，ネフロン各部位の中では，近位尿細管直部に最大活性を示す[35]。また酵素細胞化学的に，ラット近位尿細管上皮細胞内に，カタラーゼ反応産物と同じように認められる[31)37]。最近，Na^+摂取制限により，ラット腎臓カタラーゼとD-アミノ酸オキシダーゼ活性が増加するといわれている[38)39]。今後，このような酵素の形態学的分布と機能の解明が期待される。

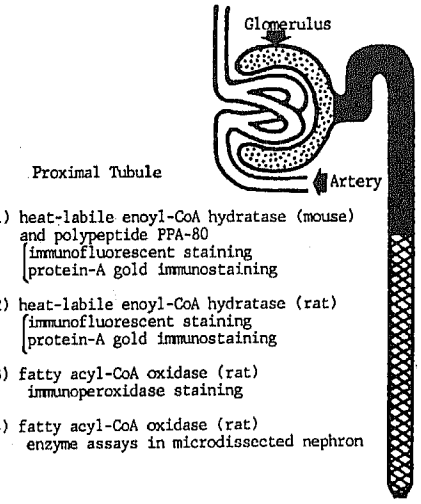

図7　脂肪酸代謝に関与するペルオキシゾーム内酵素の近位尿細管局在の模式図

次に，近位尿細管における脂肪酸β酸化系酵素の局在について述べてみたい(図7)。脂肪酸アシルCoAオキシダーゼは，光顕免疫細胞化学的染色により，ラット近位尿細管上皮細胞内に同定されている[40]。電顕レベルの検索では，免疫反応産物は，ペルオキシゾーム基質内で均一に認められる。また，生化学的にネフロン各部位の酵素活性を分析すると，近位尿細管に最大活性が認められる[41]。一方，易熱性エノイルCoAヒドラターゼは，マウスとラットの近位尿細管上皮細胞に局在するペルオキシゾーム基質に同定されているが[42)-44]，遠位尿細管には認められない。近位尿細管内での分布は，D-アミノ酸オキシダーゼ，L-α-オキシ酸オキシダーゼやカタラーゼと同様である。しかし，ミトコンドリア由来の耐熱性エノイルCoAヒドラターゼは，近位尿細管と遠位尿細管の両方に局在する[44]。また，ネフロン各部位の生化学的酵素測定法により，3-ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ活性は，近位尿細管に認められている[41]。このように，近位尿細管では肝臓同様にペルオキシゾーム内で

脂肪酸β酸化が行われているようである。したがって，脂肪酸β酸化が，近位尿細管での重要なペルオキシゾーム機能であるといえる。

マウス近位尿細管ペルオキシゾームは，ラットの場合と同様の分布を示す[42)45)46)]。しかし，ラットペルオキシゾームでは，無定形中心構造物がしばしば認められたが，マウスでは，そのような内部構造が認められない。無カタラーゼ血症マウスの DAB 反応によるペルオキシゾーム内のカタラーゼ染色性は，近位尿細管直部が曲部より強い[47)48)]。しかし，カタラーゼの分解速度は，正常マウスに比べてはるかに速いと言われている。

赤毛ザルの腎臓近位尿細管にもペルオキシゾームが存在し[49)50)]，内部に結晶状核様体を認めることができる。しかし，尿酸オキシダーゼ活性は，赤毛ザルの腎臓ホモジネートからは検出されていない。この場合は，核様体の形成と尿酸オキシダーゼの存在には，相関性がないことを意味する。また，このような形態学的所見と生化学的分析の非相関性は，ラット腎臓では，尿酸オキシダーゼ活性がなくても，核様体類似の無定形中心構造物をもつことでも示される[28)]。

C ヘンレ係蹄細脚

ラット腎臓ヘンレ係蹄細脚には，近位尿細管のペルオキシゾームに類似する少数のマイクロペルオキシゾームが同定されている[23)51)]（図８）。

D 遠位尿細管

最初，Allen と Beard によりラット遠位尿細管上皮細胞内に L-α-オキシ酸オキシダーゼが局在していることが酵素細胞化学的に証明された[52)]。一方，カタラーゼ酵素細胞化学的方法によると，遠位尿細管には，DAB 反応産物が光顕的には認められない。しかし，電顕レベルの検索では，DAB 反応陽性のマイクロペルオキシゾームが，ラットとヒト（？）の遠位尿細管に局在することが明らかとなった[51)53)]（図８）。

モルモットの遠位尿細管では，カタラーゼ DAB 反応産物は，ラットと非常に異なっている[54)]。遠位尿細管曲部には，光顕的に確認できるほど多数のマイクロペルオキシゾームを含有する上皮細胞が存在する。また電顕観察によると，遠位尿細管直部にも，曲部より小型のマイクロペルオキシゾームが認められる。

Ⅲ 集合管におけるペルオキシゾーム分布

一般的に集合管は，糸球体や尿細管各部とは発生学的に異なるために，ネフロンとは別に分類されている。しかも，集合管上皮は，主に明調細胞と暗調細胞により構成されている。モルモットやヒトの集合管には，小型の DAB 反応陽性顆粒が観察される[23)53)]。それら

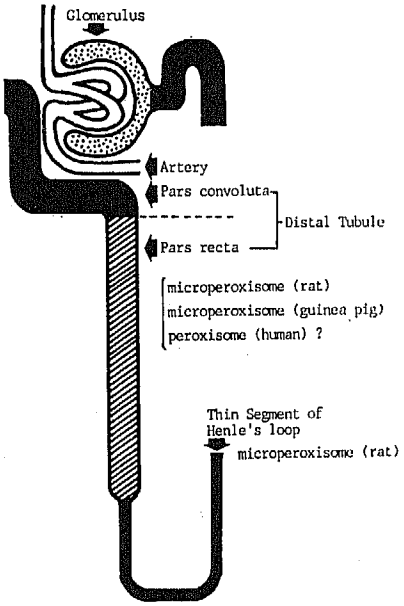

図８ ヘンレ係蹄細脚と遠位尿細管における
マイクロペルオキシゾーム局在の模式図

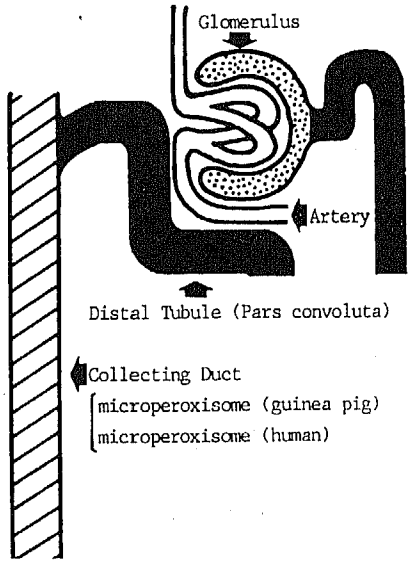

図９ 集合管におけるマイクロペルオキシゾーム局在の模式図

は，電顕レベルの検索により，マイクロペルオキシゾームと同定されている（図９）。

Ⅳ　ネフロンにおけるペルオキシゾームの実験的および病的変化

ペルオキシゾームの生理学的機能を検索するためには，ペルオキシゾーム形成を誘導する抗脂血剤を使用することが有益である。すでに，誘導された肝臓ペルオキシゾームについては，数多くの論文があるが[55)-63)]，腎臓ペルオキシゾームに対する抗脂血剤の作用についての報告は少ない。Svoboda によると，抗脂血剤のクロフィブレートは，ラット腎臓近位尿細管上皮細胞のペルオキシゾーム数を増加させるが，肝臓の場合のような著明な増加は認められない[27)]。アスピリン含有食によっても，ラット腎臓ペルオキシゾーム数と大きさが増加する[64)]。また他のメチルクロフェナペート，BR-931，Wy-14，643，フェノフィブレートでも，マウス腎臓近位尿細管のペルオキシゾーム数が増加する[42)43)]。RMI 14,514による検索では，誘導されたペルオキシゾームの heterogeneity が形態学的および生化学的に指摘されている[65)]。最近，クロフィブレート投与により，マウス腎臓のパルミトイル CoA オキシダーゼ活性が，有意に増加するといわれている[66)]。また易熱性エノイル CoA ヒドラターゼの光顕免疫染色によると，螢光反応産物は，近位尿細管上皮細胞内に認められる[42)]。正常マウス腎臓の螢光免疫反応性は，近位尿細管曲部よりも直部が強く，糸球体や遠位尿細管には認められない。しかも，抗脂血剤投与により，近位尿細管の螢光反応産物は増加する[42)]。以上の結果より，抗脂血剤投与により脂肪酸β酸化系酵素が誘導され，ペルオキシゾーム内に局在することが示された。しかし，ミトコンドリア由来耐熱性エノイル CoA ヒドラターゼ活性の変化はないといわれている。このことは，ペルオキシゾームが，マウス腎臓近位尿細管上皮細胞内で脂質代謝の変化に積極的に関与していることを示している。

次にプラスチック可塑剤として広く使用されているジエチルヘキシルフタル酸（以下DEHP と略す）のラット腎臓ペルオキシゾームに対する作用について述べてみたい。すでに DEHP 投与により肝臓ペルオキシゾーム数と大きさが増加するとともに[67)]，脂肪酸β酸化系酵素が誘導されることがいわれている[12)68)69)]。一方，DEHP 投与に対する尿細管上皮細胞の反応性は，肝細胞とは異なるようである[30)70)-72)]。近位尿細管直部と曲部のペルオキシゾームは，低濃度（１％）の DEHP を短期間（１週間）投与した場合に著明に増

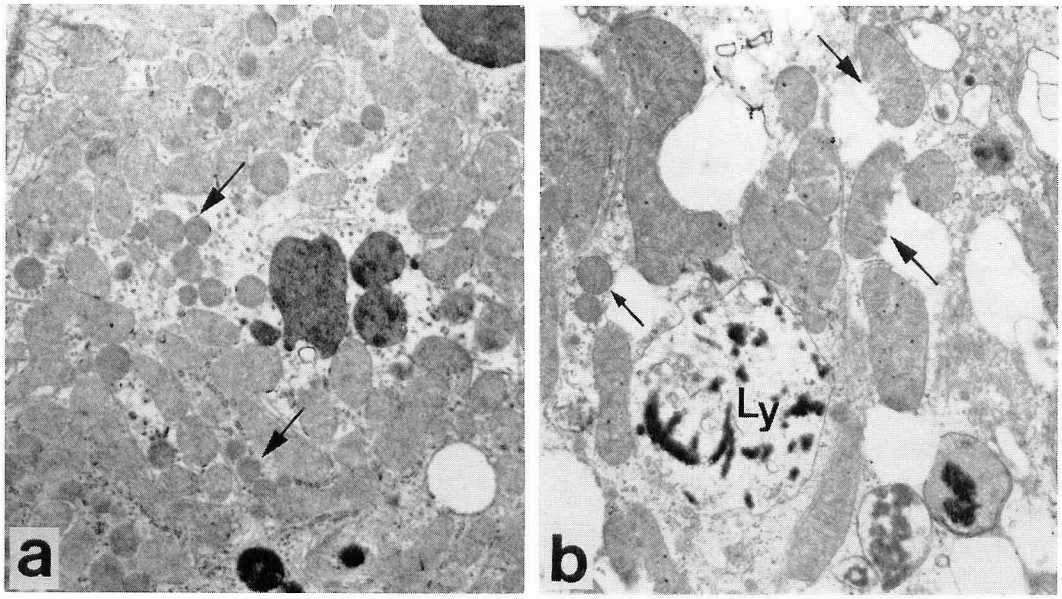

図10　２％ DEHP を１週間(a)と４週間(b)投与したラット近位尿細管上皮細胞の電顕写真。(a)ペルオキシゾームの増加が認められる（矢印）。倍率9,300。(b)ペルオキシゾーム（小矢印）や二次水解小体（Ly）とともにミトコンドリアの変性を示す微細構造（大矢印）が認められる。倍率10,600。

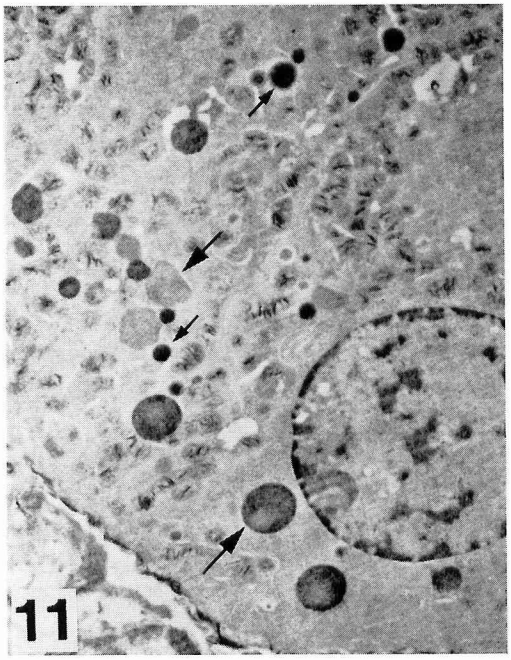

図11　2％ DEHP を3日間投与したラット近位尿細管直部の上皮細胞の DAB 反応・ウラン単染色後の電顕写真。2種類の DAB 反応性と大きさの異なるペルオキシゾームが認められる。一方は，小型で DAB 反応強陽性（小矢印），他方は，大型で DAB 反応弱陽性（大矢印）である。倍率6,000。

加し，大きさは小型化する[73]（図10ａ）。また長期間（4週間）投与すると，ペルオキシゾームは減少し，ミトコンドリアの微細構造が変化する[74]（図10ｂ）。DEHP の2～3日間投与では，近位尿細管直部上皮細胞内に DAB 反応性と大きさが異なる2種類のペルオキシゾームが出現する[75]（図11）。しかし，現在までのところ DEHP の腎臓に対する作用の詳細は不明である。

サイクロフォスファマイド投与による腎臓ペルオキシゾームの変化は，近位尿細管曲部に著明に認められ，尿細管上皮細胞内ペルオキシゾームは強大化する[76]。これはサイクロフォスファマイドの代謝産物による細胞毒性の影響であると考えられているが，ペルオキシゾーム内酵素蛋白が新しく誘導された可能性も否定はできない。また d-serine をラット腹腔内投与すると近位尿細管直部は壊死に陥り，再生上皮細胞内にペルオキシゾームが出現する[77]。このように，d-serine アミノ酸オキシダーゼに富む上皮細胞が障害を受け，ペルオキシゾームが増加する機序は不明であるが，再生上皮細胞でのペルオキシゾームの出現は，腎機能回復に関係しているようである。

リボフラビン欠乏マウスの近位尿細管上皮細胞内ではペルオキシゾーム基質にグリコーゲン顆粒が出現する[78]。しかし，動物細胞のペルオキシゾームには，グリコーゲン合成酵素は同定されておらず，グリコーゲン代謝に直接に関与しているか不明である。リボフラビン欠乏状態の進展とともに，上皮細胞内に大型の空胞が出現するが，DAB 反応陽性のためにペルオキシゾーム由来と考えられる[79]。また，腎臓でのリボフラビンの分布は，髄質よりも皮質に高く[80]，リボフラビン細胞内摂取率では，近位尿細管が他の部位よりもはるかに高い[81]。この生化学的知見は，リボフラビン欠乏マウス腎臓の超微形態学的変化が近位尿細管に限局することと一致する。

ヒト腎臓近位尿細管にもペルオキシゾームが存在するが，ペルオキシゾーム数は，ラットと異なり直部より曲部に多い[53]。また先天性大脳肝腎症候群 Zellweger 病）では，近位尿細管のペルオキシゾームは欠損しているが[48][82]，今後の検討が期待される。

V　おわりに

ペルオキシゾームに存在する酵素蛋白の細胞内合成系は，各組織間で共通するかもしれない。しかし，おのおのの組織での主要なペルオキシゾーム機能は異なる可能性があり，それらの機能を解明するには，なお時間がかかると思われる。本稿では，腎臓ペルオキシゾームについて概説してみたが，さらに詳しくは別稿[73]を参照していただければ幸いである。なお一般的なペルオキシゾームの構造，形成，酵素，機能については他の綜説を御一読下さい[4)5)8)-10)29)83)84]。

文　献

1) Rhodin, J. : Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed proximal convoluted tubule cells of the mouse kidney. Ph. D. Thesis, Karolinska Institute, Stockholm, 1954
2) McGroarty, E., Hsieh, B., Wied, D. M., Gee, R. and Tolbert, N. E. : Alpha hydroxy acid

oxidation by peroxisomes. Arch Biochem Biophys, 161 : 194-210, 1974

3) Markwell, M. A. K., Tolbert, N. E. and Bieber, L. L. : Comparison of the carnitine acyltransferase activities from rat liver peroxisomes and microsomes. Arch Biochem Biophys, 176 : 479-488, 1976

4) Tolbert, N. E. : Peroxisomal redox enzymes. Method Enzymol, 52 : 493-505, 1978

5) Hruban, Z. and Rechcigl, M., Jr. : Microbodies and related particles. Int Rev Cytol [Suppl], 1, 1969

6) Lata, G. F., Mamrak, F., Bloch, P. and Baker, B. : An electron microscopic and enzymic study of rat liver peroxisomal nucleoid core and its association with urate oxidase. J Supramole Struct, 7 : 419-434, 1977

7) Veenhuis, M. and Wendelaar Bonga, S. E. : Cytochemical localization of catalase and several hydrogen peroxide-producing oxidases in the nucleoids and matrix of rat liver peroxisomes. Histochem J, 11 : 561-572, 1979

8) Tolbert, N. E. and Essner, E. : Microbodies ; Peroxisomes and glyoxysomes. J Cell Biol, 91 : 271s-283s, 1981

9) Leighton, F. and Lazo, O. : Function of peroxisomes in animal cells. Arch Biol Med Exp (Santiago), 15 : 447-456, 1982

10) Lord, J. M. and Roberts, L. M. : Formation of glyoxysomes. Int Rev Cytol [Suppl], 15 : 115-156, 1983

11) Lazarow, P. B. and De Duve, C. : A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes ; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. Proc Natl Acad Sci (USA), 73 : 2043-2046, 1976

12) Osumi, T. and Hashimoto, T. : Enhancement of fatty acyl-CoA oxidizing activity in rat liver peroxisomes by di-(2-ethylhexyl) phthalate. Biochemistry, 83 : 1361-1365, 1978

13) Lazarow, P. B. : Rat liver peroxisomes catalyze the β oxidation of fatty acids. J Biol Chem, 253 : 1522-1528, 1978

14) Lazarow, P. B. : Rat liver peroxisomal system of fatty acid β-oxidation : Elevation by clofibrate and other hypolipidemic drugs. In: Carlson, L. A. et al. (ed.), In : Int conf atherosclerosis, pp. 15-17, Raven Press, New York, 1978

15) Mannaerts, G. P., Debeer, L. J., Thomas, J. and De Schepper, P. J. : Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in liver homogenates and isolated hepatocytes from control and clofibrate-treated rats. J Biol Chem, 254 : 4585-4595, 1979

16) Lazarow, P. B. : Different chain length specificities of peroxisomal and mitochondrial enoyl-CoA hydratases. Arch Biochem Biophys, 206 : 342-345, 1981

17) Debeer, L. J. and Mannaerts, G. P. : The mitochondrial and peroxisomal pathways of fatty acid oxidation in rat liver. Diabete Metab, 9 : 134-140, 1983

18) Hashimoto, T. : Individual peroxisomal β-oxidation enzymes. Ann N Y Acad Sci, 386 : 5-12, 1982

19) Rhodin, J. : Symposium on renal physiology ; Electron microscopy of the kidney. Am J Med 24 : 661-675, 1958

20) Ericsson, J. L. E. and Trump, B. F. : Electron microscopic studies of the epithelium of the proximal tubule of the rat kidney. III. Microbodies, multivesicular bodies, and the Golgi apparatus. Lab Invest, 15 : 1610-1633, 1966

21) Goldfischer, S. : Further observations on the peroxidatic activities of microbodies (peroxisomes). J Histochem Cytochem, 17 : 681-685, 1969

22) Novikoff, A. B. and Goldfischer, S. : Visualization of peroxisomes (microbodies) and mitochondria with diaminobenzidine. J Histochem Cytochem, 17 : 675-680, 1969

23) Novikoff, A. B., Novikoff, P. M., Davis, C. and Quintana, N. : Studies on microperoxi-

somes : V. Are microperoxisomes ubiquitous in mammalian cells? J Histochem Cytochem, 21 : 737-755, 1973

24) Morikawa, S. and Harada, T. : Immunohistochemical localization of catalase in mammalian tissues. J Histochem Cytochem, 17 : 30-35, 1969

25) Maunsbach, A. B. : Observations on the ultrastructure and acid phosphatase activity of the cytoplasmic bodies in rat kidney proximal tubule cells. J Ultrastruct Res, 16 : 197-238, 1966

26) Barrett, J. M. and Heidger, P. M., Jr. : Microbodies of the rat renal proximal tubule ; Ultrastructural and cytochemical investigations. Cell Tissue Res, 157 : 283-305, 1975

27) Svoboda, D. J., Grady, H. and Azarnoff, D. : Microbodies in experimentally altered cells. J Cell Biol, 35 : 127-152, 1967

28) Beard, M. E. and Novikoff, A. B. : Distribution of peroxisomes (microbodies) in the nephron of the rat. J Cell Biol, 42 : 501-518, 1969

29) De Duve, C. : Evolution of the peroxisome. Ann N Y Acad Sci, 168 : 369-381, 1969

30) Ohno, S., Fujii, Y., Usuda, N., Murata, F. and Nagata, T. : Peroxisomal proliferation in rat kidney induced with DEHP I. numerical change by light microscopic morphometry. Acta Histochem Cytochem, 15 : 40-57, 1982

31) Hand, A. R. : Cytochemical detection of peroxisomal oxidases. J Histochem Cytochem, 27 : 1367-1370, 1979

32) Nakano, M., Saga, M. and Tsutsumi, Y. : Distribution and immunochemical properties of rat kidney L-amino-acid oxidase, with a note on peroxisomes. Biochem Biophys Acta, 185 : 19-30, 1969

33) Allen, J. M., Beard, M. E. and Kleinbergs, S. : The localization of α-hydroxy acid oxidase in renal microbodies. J Exp Zool, 160 : 329-344, 1965

34) Shnitka, T. K. and Talibi, G. G. : Cytochemical localization by ferricyanide reduction of α-hydroxy acid oxidase activity in peroxisomes of rat kidney. Histochemistry, 27 : 137-158, 1971

35) Le Hir, M. and Dubach, U. C. : The activity pattern of two peroxisomal oxidases in the rat nephron. FEBS Lett, 127 : 250-252, 1981

36) Arnold, G. and Holtzman, E. : Ultrastructural localization of α-OH acid oxidase in peroxisomes with the $CeCl_3$ technique. J Histochem Cytochem, 28 : 1025-1028, 1980

37) Arnold, G., Liscum, L. and Holtzman, E. : Ultrastructural localization of D-amino acid oxidase in microperoxisomes of the rat nervous system. J Histochem Cytochem, 27 : 735-745, 1979

38) Morimoto, S., Matsumura, Y., Abe, R. and Fukuhara, A. : Effects of 3-amino-1, 2, 4-triazole on plasma renin activity and renal peroxisomal enzymes in rats. Jpn J Pharmacol, 28 : 793-796, 1978

39) Morimoto, S. and Abe, R. : Effects of actinomycin D and cycloheximide on the activities of catalase and D-amino acid oxidase in the rat kidney cortex during sodium restriction. Chem Pharm Bull (Tokyo), 31 : 2917-2919, 1983

40) Yokota, S. and Fahimi, H. D. : Immunoelectron microscopic localization of acyl-CoA oxidase in rat liver and kidney. Ann N Y Acad Sci, 386 : 491-494, 1982

41) Le Hir, M. and Dubach, U. C. : Peroxisomal and mitochondrial beta-oxidation in the rat kidney ; Distribution of fatty acyl-coenzyme A oxidase and 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase activities along the nephron. J Histochem Cytochem, 30 : 441-444, 1982

42) Lalwani, N. D., Reddy, M. K., Mangkornkanok-Mark, M. and Reddy, J. K. : Induction, immunochemical identity and immunofluorescence localization of an 80000-molecular-weight peroxisome-proliferation-associated polypeptide (polypeptide PPA-80) and peroxisomal enoyl-CoA hydratase of mouse liver and renal cortex. Biochem J, 198 : 177-186, 1981

43) Reddy, J. K., Warren, J. R., Reddy, M. K. and Lalwani, N. D. : Hepatic and renal effects of peroxisome proliferators ; Biological implications. Ann N Y Acad Sci, 386 : 81-110, 1982

44) Bendayan, M., Reddy, M.K., Hashimoto, T. and Reddy J.K. : Immunocytochemical localization of fatty acid metabolizing heat-stable and heat-labile enoyl-coenzyme A (CoA) hydratases in liver and renal cortex. J Histochem Cytochem, 31 : 509-516, 1983
45) Pipan, N. and Psenicnik, M. : The development of microperoxisomes in the cells of the proximal tubules of the kidney and epithelium of the small intestine during the embryonic development and postnatal period. Histochemistry, 44 : 13-21, 1975
46) Goeckermann, J.A. and Vigil, E. : Peroxisome development in the metanephric kidney of mouse. J Histochem Cytochem, 23 : 957-973, 1975
47) Goldfischer, S. and Essner, E. : Peroxidase activity in peroxisomes (microbodies) of acatalasemic mice. J Histochem Cytochem, 18 : 482-489, 1970
48) Goldfischer, S., Johnson, A.B., Essner, E., Moore, C. and Ritch, R.H. : Peroxisomal abnormalities in metabolic diseases. J Histochem Cytochem, 21 : 972-977, 1973
49) Tisher, C.C., Finkel, R.M., Rosen, S. and Kendig, E.M. : Renal microbodies in the rhesus monkey. Lab Invest, 19 : 1-6, 1968
50) Tisher, C.C., Rosen, S. and Osborne, G.B. : Ultrastructure of the proximal tubule of the rhesus monkey kidney. Am J Pathol, 56 : 469-517, 1969
51) Chang, C., Schiller, B. and Goldfischer, S. : Small cytoplasmic bodies in the loop of Henle and distal convoluted tubule that resemble peroxisomes. J Histochem Cytochem, 19 : 56-62, 1971
52) Allen, J.M. and Beard, M.E. : α-hydroxy acid oxidase ; Localization in renal microbodies. Science, 149 : 1507-1509, 1965
53) Roels, F. and Goldfischer, S. : Cytochemistry of human catalase ; The demonstration of hepatic and renal peroxisomes by a high temperature procedure. J Histochem Cytochem, 27 : 1471-1477, 1979
54) Novikoff, A.B., Novikoff, P.M., Davis, C. and Quintana, N. : Studies on microperoxisomes; II. A cytochemical method for light and electron microscopy. J Histochem Cytochem, 20 : 1006-1023, 1972
55) Svoboda, D.J. and Azarnoff, D.L. : Response of hepatic microbodies to a hypolipidemic agent, ethyl chlorophenoxyisobutyrate (CPIB). J Cell Biol, 27 : 442-450, 1966
56) Reddy, J.K. : Hepatic microbody proliferation and catalase synthesis induced by methyl clofenapate, a hypolipidemic analog of CPIB. Am J Pathol, 75 : 103-118, 1974
57) Reddy, J.K., Tewari, J.P., Svoboda, D.J. and Malhotra, S.K. : Identification of the hepatic microbody membrane in freeze-fracture replicas. Lab Invest, 31 : 268-275, 1974
58) Reddy, J.K. and Krishnakantha, T.P. : Hepatic peroxisome proliferation : Induction by two novel compounds structurally unrelated to clofibrate. Science, 190 : 787-789, 1975
59) Leighton, F., Coloma, L. and Koenig, C. : Structure, composition, physical properties, and turnover of proliferated peroxisomes ; A study of the trophic effects of su-13437 on rat liver. J Cell Biol, 67 : 281-309, 1975
60) Kolde, G., Roessner, A. and Themann, H. : Effects of clofibrate (alpha-p-chlorophenoxyisobutyryl-ethyl-ester) on male rat liver. Virchows Archiv [Cell Pathol], 22 : 73-87, 1976
61) Goldenberg, H., Hüttinger, M., Kampfer, P., Kramar, R. and Pavelka, M. : Effect of clofibrate application on morphology and enzyme content of liver peroxisomes. Histochemistry, 46 : 189-196, 1976
62) Stäubli, W., Schweizer, W., Suter, J. and Weibel E.R. : The proliferative response of hepatic peroxisomes of neonatal rats to treatment with su-13437 (nafenopin). J Cell Biol, 74 : 665-689, 1977
63) Reddy, J.K., Azarnoff, D.L. and Sirtori, C.R. : Hepatic peroxisome proliferation ; Induction by BR-931, a hypolipidemic analog of WY-14,643. Arch Int Pharmacodyn Ther, 234 : 4-14, 1978
64) Hruban, Z., Swift, H. and Slesers, A. : Ultrastructural alterations of hepatic microbodies.

Lab Invest, 15 : 1884-1901, 1966

65) Svoboda, D. J. : Unusual responses of rat hepatic and renal peroxisomes to RMI 14,514, a new hypolipidemic agent. J Cell Biol, 78 : 810-822, 1978

66) Small, G. M., Hocking, T. J., Sturdee, A. P., Burdett, K. and Connock, M. J. : Enhancement by dietary clofibrate of peroxisomal palmityl-CoA oxidase in kidney and small intestine of albino mice and liver of genetically lean and obese mice. Life Sci, 28 : 1875-1882, 1981

67) Ohno, S., Ohtake, N., Fujii, Y., Yamabayashi, S., Usuda, N. and Nagata, T. : Histochemical studies on peroxisomes of rat livers during DEHP administration and after withdrawal on thick sections by means of light microscopy and high voltage electron microscopy. Acta Histochem Cytochem, 14 : 126-142, 1981

68) Moody, D. E. and Reddy, J. K. : Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. Toxicol Appl Pharmacol, 45 : 497-504, 1978

69) Miyazawa, S., Furuta, S., Osumi, T. and Hashimoto, T. : Turnover of enzymes of peroxisomal β-oxidation in rat liver. Biochem Biophys Acta, 630 : 367-374, 1980

70) Ohno, S., Yoshida, K., Murata, F. and Nagata, T. : Morphometry of cell organelles on thick sections by high voltage electron microscopy. Proc 9th Int Cong Electron Microsc, 2 : 14-15, 1978

71) Ohno, S. : Stereological application of thick sections to determination of size distribution of spherical cell organelles by high-voltage electron microscopy. J Electron Microsc (Tokyo), 29 : 98-105, 1980

72) Ohno, S. : Morphometry for determination of size distribution of peroxisomes in thick sections by high-voltage electron microscopy ; I. Studies on section thickness. J Electron Microsc (Tokyo), 29 : 230-235, 1980

73) Ohno, S. : Peroxisomes of the kidney. Int Rev Cytol, 95 : 131-162, 1985

74) Ohno, S., Murata, F., Yoshida, K., Tei, I. and Nagata, T. : Ultrastructural changes of rat kidneys treated with DEHP. J Clin Electron Microsc, 11 : 841-842, 1978

75) Ohno, S., Yamabayashi, S., Fujii, Y., Kawahara, I., Murata, F. and Nagata, T. : Ultrastructural and histochemical changes of peroxisomes of rat livers and kidneys shortly treated with DEHP. J Clin Electron Microsc, 12 : 621-622, 1979

76) Lavin, P. and Koss, L. G. : Effects of a single dose of cyclophosphamide on various organs in the rat ; IV. Electron microscopic study of the renal tubules. Am J Pathol, 62 : 169-180, 1971

77) Reddy, J. K., Rao, M. S., Moody, D. E. and Qureshi, S. A. : Peroxisome development in the regenerating pars recta (P_3 segment) of proximal tubules of the rat kidney. J Histochem Cytochem, 24 : 1239-1248, 1976

78) Kobayashi, K. and Yamamoto, T. : Evidence for glycogen particles in the peroxisome of riboflavin deficient mouse kidney. J Histochem Cytochem, 26 : 434-440, 1978

79) Kobayashi, K., Yamamoto, T. and Omae, T. : Ultrastructural changes of renal tubules in the riboflavin deficient mouse. Virchows Arch [Cell Pathol], 34 : 99-109, 1980

80) Hara, I. : Studies on riboflavin metabolism in the rabbit with damaged kidney. Teishin Igaku, 10 : 1-20, 1958

81) Chin, S. : Microautoradiogram of riboflavin ; On the uptake of riboflavin-^{14}C and riboflavin tetrabutylate-^{14}C in the organs of the mice with oral administration. J Vitaminol, 38 : 283-292, 1968

82) Goldfischer, S., Moore, C. L., Johnson, A. B., Spiro, A. J., Valsamis, M. P., Wisniewski, H. K., Ritch, R. H., Norton, W. T., Rapin, I. and Gartner, L. M. : Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. Science, 182 : 62-64, 1973

83) De Duve, C. and Baudhuin, P. : Peroxisomes (Microbodies and related particles). Physiol Rev, 46 : 323-357, 1966

84) Kindl, H. : The biosynthesis of microbodies (peroxisomes, glyoxysomes). Int Rev Cytol, 80 : 193-229, 1982

(61. 1. 20 受稿)