

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24247038

研究課題名(和文)ペルオキシソーム形成障害の発症機構の解明

研究課題名(英文)Pathogenic mechanism of peroxisome biogenesis disorder

研究代表者

藤木 幸夫(Fujiki, Yukio)

九州大学・生体防御医学研究所・特任教授

研究者番号：70261237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000 円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系に障害を呈するペルオキシソーム病に関して、ペルオキシソーム代謝産物の恒常性の破綻が病態発症を導くと推察されるが、その詳細な分子機構は未解明であった。我々は病態モデルマウスを用いた解析により、脳形態形成に関わる分泌性因子の異常を見出すとともに、中枢神経系維持におけるペルオキシソーム代謝機能の重要性を示し、ペルオキシソーム代謝産物と病態との関連性を提唱している。また、エーテルリン脂質プラスマローゲン依存的なコレステロール生合成調節やカタラーゼのサイトゾルへの放出を介した抗酸化ストレス応答など、ペルオキシソーム機能による細胞内代謝調節の恒常性維持に関わる重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Peroxisomal disorders caused by defects in peroxisome biogenesis, peroxisomal β -oxidation, or biosynthesis of plasmalogens manifest severe neural disorders of the central nervous system (CNS). Their molecular pathogenesis remains to be elucidated. In this research, we showed that peroxisomal metabolism was essential for not only the morphogenesis but also the integrity of CNS. The impairment of a secretory factor essential for the morphogenesis of CNS was found in the mouse defective in peroxisome biogenesis. We also proposed the relationship between pathological phenotype and defect of peroxisomal metabolisms using fibroblasts from the patients with peroxisomal biogenesis disorders and peroxisomal single enzyme deficiency diseases. Furthermore, we also reported that the plasmalogen-dependent regulation of cholesterol biosynthesis and release of catalase, a peroxisomal matrix enzyme, from peroxisomes to the cytosol upon the oxidative stress.

研究分野：分子細胞生物学, 生化学

キーワード：ペルオキシソーム ペルオキシソーム欠損症 Zellweger症候群 中枢神経系障害 代謝調節 プラスマ
ローゲン コレステロール リピドーム解析

1. 研究開始当初の背景

細胞内小器官ペルオキシソーム(Peroxisome) は脂質代謝をはじめ多くの重要な代謝機能を有し、その障害は遺伝性の致死的疾患をもたらす。先天性代謝異常症ペルオキシソーム病の病因遺伝子を含め、多くの遺伝子に支配されたペルオキシソームの形成・制御・分解とその障害の分子機構の全貌はまだ明らかにされておらず、それらの解明は急務の課題であり、プロテインキネシスの課題解明へのモデルオルガネラとしても期待されている。

現在までに本課題研究者らは 13 種の相補性群に分類されるペルオキシソーム欠損性 CHO 細胞変異株を分離、ついでそれらの相補遺伝子すなわちペルオキシソーム形成に必須な一連のペルオキシシン遺伝子 (PEX) の単離に成功、Zellweger 症候群など先天性代謝異常症であるヒトペルオキシソーム欠損症の 10 以上の病因遺伝子を解明した。

2. 研究の目的

ペルオキシソーム欠損症の発症機構とくに胎生期における脳・神経形成や器官形成異常、神経障害性病態発症のメカニズム解明からペルオキシソームの高次生命機能解明に研究の重点を置き、以下の研究項目を遂行した。

A) 高次生命機能におけるペルオキシソームの役割とその異常を起因とする障害メカニズムの解明

B) ペルオキシソームにおける代謝機能調節とその障害の分子機構の解明

3. 研究の方法

A) ペルオキシソーム欠損症の病態発症機構解明

A-1) ペルオキシソーム病の主要症状である神経形成・機能障害機構

初代培養神経細胞を用いた共培養系を確立し、グリア細胞ペルオキシソーム機能について検証を行う。また、PEX14 ノックアウトマウスの詳細な病態解析を行う。

A-2) 病態モデルマウスとして PEX2 ナンセンス変異 (R119stop) を導入したノックインマウスを確立する。ナンセンス変異抑制剤を妊娠マウスに投与し、代謝障害の回復ならびに神経回路障害の抑制を検証する。また、薬剤誘導型コンディショナル PEX2 遺伝子ノックアウトマウスを確立する。薬剤投与マウスにおける学習行動への影響を解析する。

B) ペルオキシソームにおける代謝機能調節とその障害：

B-1) ペルオキシソーム形成因子 peroxin や プラスマローゲンの生合成、極長鎖脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子を欠損した患者由来線維芽細胞において、LC-MS/MS を用いたリピドーム解析を行った。また、プラスマローゲン生合成の律速酵素である Fatty acyl-CoA reductase 1 (Far1) の恒常性維持機構に関し、詳細な解析を行う。

B-2) ペルオキシソーム代謝産物による細胞機能制御について、プラスマローゲンのコレステロール生合成への影響を検討する。また、網膜障害患者由来線維芽細胞を用いた病因

遺伝子 ACBD5 の確定および脂質代謝機能を検証する。

4. 研究成果

A-1) ペルオキシソーム欠損症モデルマウスにおける神経系形成障害機構の解明

ペルオキシソーム欠損症は発生期において神経細胞遊走障害や神経細胞形態異常など中枢神経系障害を呈するが、その詳細な分子機構は明らかとなっていない。本課題研究者らは培養グリア細胞とラット海馬由来神経初代培養細胞との共培養系を確立し、グリア細胞のペルオキシソーム機能障害は軸索形成異常を導くことを見出し、ペルオキシソーム機能欠損グリア細胞における神経成長因子の分泌異常を見出した。ペルオキシソーム欠損症モデルマウス脳の神経形態異常が観察される小脳において、この因子の発現異常が観察された。同時にこの因子の受容体の発現異常も認められたため、神経形態の障害はこれらの因子の異常に起因するものと推察された。(投稿論文、改定中)。

A-2-1) 病態モデルマウスにおけるナンセンス変異抑制の効果とペルオキシソーム代謝

ホモノックインマウスの胎仔についてプラスマローゲン PE 合成量を測定したところ、野生型マウスに対して顕著な低下が認められた。また、このマウスの線維芽細胞に対し、ナンセンス変異抑制剤処理によってペルオキシソーム形成が回復することを細胞レベルで明らかにした。個体レベルでのこの薬剤による抑制を検証するために、妊娠マウスへ腹腔内投与し、代謝障害の回復を検証した。これまでのところペルオキシソーム代謝の顕著な回復は認められないものの、薬剤投与条件検討を継続して行っている。

A-2-2) ペルオキシソーム機能障害が高次生命現象に及ぼす影響

タモキシフェン誘導型のコンディショナル PEX2 遺伝子ノックアウトマウスを確立した。薬剤によるノックアウトが誘導されていることを遺伝子型解析から明らかにし、さらにペルオキシソームによる脂質代謝に障害が生じていることも確認された。これらのマウスについて恐怖条件付けテストを行ったところ、コンディショナル PEX2 遺伝子ノックアウトマウスでは記憶障害を呈することを見出した。つまり、中枢神経系の発達段階においてだけでなく、その恒常性維持においてもペルオキシソーム代謝機能の重要性を示唆するものと推察している。

B-1-1) ペルオキシソーム病患者由来線維芽細胞のリピドーム解析

Zellweger 症候群患者由来線維芽細胞およびペルオキシソーム系脂肪酸 β 酸化障害患者由来線維芽細胞におけるリン脂質組成・分子種を LC-MS/MS を用いて網羅的に解析した。その結果、Zellweger 症候群患者由来細胞においてプラスマローゲン PE や DHA 含有リン脂質の著減、および極長鎖脂肪酸の蓄積を見出した。特に病態重篤度の高い患者由来細胞において、高度不飽和極長鎖脂肪酸がホスファチジルコリンに蓄積していることを明らかにし、これら代謝産物の異常が病態悪化に

関連することを提唱した (Abe 2014, *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipids*)。

斑状軟骨形成不全症 (RCDP) はプラスマローゲンをはじめとするエーテルリン脂質合成不全を呈する。RCDP3 型患者由来線維芽細胞の詳細な解析の結果、プラスマローゲン生合成経路における 2 番目の反応を触媒する alkylglycerone phosphate synthase (Agps) の 511 番目のイソロイシンがメチオニンに変異しており、軽度のプラスマローゲン減少が見出された。Agps の立体構造予測から、変異アミノ酸は活性部位トンネルの表面に存在し、プラスマローゲン生合成の軽度の障害をもたらしていると推察された。これらの結果は、軽度のプラスマローゲン減少であっても病態発症を引き起こすこと示し、脳の機能発現におけるプラスマローゲンの重要性を強く示唆している (Noguchi 2014, *J. Hum. Genet.*)。

B-1-2) プラスマローゲンの生合成制御

エーテルリン脂質プラスマローゲン合成不全症やプラスマローゲン欠損性マウスで見られる脳機能障害などは、プラスマローゲンの恒常性が多様な生理機能と関連することを示唆している。しかしながら、プラスマローゲンの恒常性の主要な機構であるプラスマローゲン生合成制御の分子機構は不明な点が多い。プラスマローゲンの恒常性維持の主要な機構と想定されるプラスマローゲンの細胞内センシングに関して追究した。その結果、細胞膜の inner leaflet に存在するプラスマローゲンがセンシングされ、ペルオキシソームへと伝達された細胞内プラスマローゲン量の情報依存的に Far1 の分解が調節されると推察された。すなわち、プラスマローゲンの生合成は、時空間的に高度な機構で制御されることを見出した。(図 1、Honsho 2017, *Sci. Rep.*)

B-2-1) プラスマローゲン依存的なコレステロール生合成制御

プラスマローゲンの新たな生理機能を種々検討した。プラスマローゲンは、セルトリ細胞のギャップジャンクション構成タンパク質であるコネキシン 43 の発現や、上皮細胞様の形態を示すヒト乳腺癌由来培養細胞 MCF7 細胞のアドヘレンスジャンクションの構成タンパク質である E-カドヘリンの細胞間接着構造への局在性に必要であることを明らかにした。さらに、プラスマローゲンはコレステロール生合成を調節すること、その制御機構はコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の活性調節ではなく、スクアレンのエポキシ化を触媒する squalene monooxygenase (SM) の分解速度の調節によることを見出した(図 1、Honsho 2015, *J. Biol. Chem.*)。

B-2-2) 新規 C 末アンカー型ペルオキシソーム膜タンパク質 ACBD5 の機能とその欠損

Acyl-CoA binding domain-containing 5 (ACBD5) は、分子内 N 末領域に位置する acyl-CoA 結合ドメインをサイトゾルに配向した機能未知の C 末アンカー型ペルオキシソーム膜タンパク質で、これが欠損すると網膜変性や白質病を伴う神経疾患を惹起する

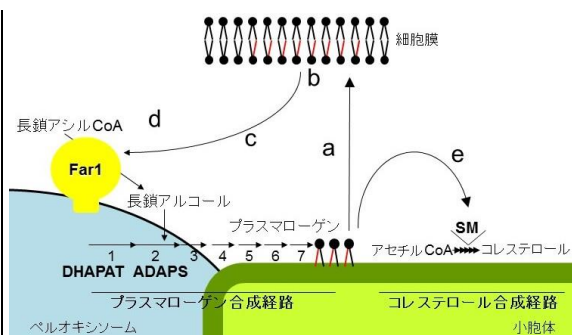


図 1. プラスマローゲンの生合成制御機構

プラスマローゲンの合成はペルオキシソームで開始され、7 段階の反応を経て小胞体で合成が完了した後、細胞膜へと輸送される(a)。プラスマローゲンは細胞膜の内葉でセンシングされ(b)、その情報に基づきペルオキシソーム膜に局在する Far1 の安定性が制御される(c, d)。プラスマローゲンは、コレステロール合成を担う SM の分解を調節し、コレステロールの生合成量を制御する(e)。

ことが示唆されていた。本研究では、ACBD5 欠損患者由来線維芽細胞および ACBD5 ノックアウト HeLa 細胞において、極長鎖脂肪酸を含むリン脂質の蓄積ならびにペルオキシソーム極長鎖脂肪酸β酸化(分解)活性の減弱を見いだした。一方、ペルオキシソームの生合成やペルオキシソームが介在する他の代謝機能は正常であった。また、ACBD5 は、ペルオキシソーム膜上で acyl-CoA 結合ドメインを介して極長鎖脂肪酸のβ酸化に介在すること、さらには極長鎖 acyl-CoA と高い結合活性を有することも明らかにした。以上の結果から、ACBD5 はサイトゾル中の極長鎖 acyl-CoA を捕捉することで、それらのトランスポーターを介したペルオキシソーム内への取り込みとその後のβ酸化の効率を上げていると推察した。また、他のペルオキシソーム病患者の臨床症状やリポドーム解析結果の比較から、ACBD5 欠損患者における網膜変性は、極長鎖脂肪酸、なかでも多価不飽和極長鎖脂肪酸の蓄積に起因することを提唱した (Yagita 2017, *J. Biol. Chem.*)。

B-2-3) カタラーゼのサイトゾル放出による新規ストレス応答機構

過酸化水素分解酵素カタラーゼのペルオキシソーム局在に障害を示す新規 CHO 変異細胞 ZP114 の原因遺伝子として、ミトコンドリア外膜タンパク質 (ポリン) をコードする VDAC2 遺伝子を同定した。これを発端に、ミトコンドリア上でアポトーシス促進因子として機能する BAK がペルオキシソームにも一部局在化し、ペルオキシソームからサイトゾルへのカタラーゼ放出を介在することを発見した。さらに、広く知られたミトコンドリアでの BAK による細胞死亢進とは逆に、ペルオキシソーム局在性 BAK の活性化はカタラーゼの放出を介して抗酸化ストレス反応として作用するという世界初のアポトーシス制御機構を明らかにし、これらの成果を国際誌 *J. Cell Biol.* に発表した (図 2、*J. Cell Biol.* 216: 709-721, 2017; Spotlight article として掲載; 同誌に spotlight review 記事も掲載された)。この極めて重要な知見は、*Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA や *Mol. Cell. Oncol.* 誌などで大きく上げられた。

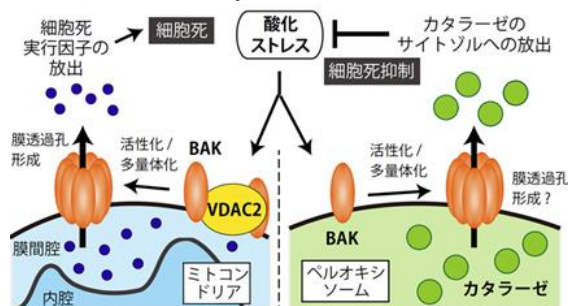


図 2. カタラーゼのサイトゾル放出による新規ストレス応答機構

(右) 酸化ストレスによりペルオキシソームに一部局在化する BAK が活性化される。ペルオキシソーム内の過酸化水素分解酵素カタラーゼがペルオキシソームからサイトゾルへ移行することで、酸化ストレス抵抗性および抗細胞死作用を呈する。

(左) VDAC2 と共にミトコンドリア上で細胞死促進因子として働く BAK を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 全て査読有り。(計 33 件)

- Honsho, M. and *Fujiki, Y.: "Focus on Plasmalogens" issue: Plasmalogen homeostasis: regulation of plasmalogen biosynthesis and its physiological consequence in mammals. *FEBS Lett.* in press (2017).
- *Fujiki, Y., Miyata, N., Mukai, S., Okumoto, K., Cheng, E. H.: BAK regulates catalase release from peroxisomes. *Mol. Cell. Oncol.*: e1306610 (2017). doi: 10.1080/23723556.2017.1306610
- Hossain, Md. S., Abe, Y., Ali, F., Youssef, M., Honsho, M., Fujiki, Y., and *Katafuchi, T.: Reduction of ether-type glycerophospholipids, plasmalogens, by NF- κ B signal leading to microglial activation. *J. Neurosci.* 37: 4074-4092 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3941-15.2017
- Honsho, M., Abe, Y., and *Fujiki, Y.: Plasmalogen synthesis is spatiotemporally regulated by sensing plasmalogens in the inner leaflet of plasma membrane. *Sci. Rep.* 7: article 43936 (2017). doi: 10.1038/srep43936
- Abe, S., Nagai, T., Masukawa, M., Okumoto, K., Homma, Y., Fujiki, Y., and *Mizuno, K.: Localization of NDR2 to peroxisomes and its role in ciliogenesis. *J. Biol. Chem.* 292: 4089-4098 (2017). doi: 10.1074/jbc.M117.775916
- Imoto, Y., Abe, Y., Okumoto, K., Honsho, M., Kuroiwa, H., Kuroiwa, T., and *Fujiki, Y.: Defining dynamin-based ring organizing center on the peroxisome-dividing machinery isolated from *Cyanidioschyzon merolae*. *J. Cell Sci.* 130: 853-867 (2017). doi:10.1242/jcs.199182
- Hosoi, K., Miyata, N., Mukai, S., Furuki, S., Okumoto, K., Cheng, E. H., and *Fujiki, Y.: The VDAC2-BAK axis regulates peroxisomal membrane permeability. *J. Cell Biol.* 216: 709-722 (2017). doi: 10.1083/jcb.201605002
- Yagita, Y., Shinohara, K., Abe, Y., Nakagawa, K., Al-Owain, M., Alkuraya, F. S., and *Fujiki, Y.: Deficiency of a retinal dystrophy protein, Acyl-CoA Binding Domain-containing 5 (ACBD5), impairs peroxisomal β -oxidation of very-long-chain fatty acids. *J. Biol. Chem.* 292: 691-705 (2017). doi: 10.1074/jbc.M116.760090
- Kinoshita, N., Matsuura, A., and *Fujiki, Y.: Peroxisome biogenesis: a novel inducible *PEX19* splicing variant is involved in early stages of peroxisome proliferation. *J. Biochem.* 161: 297-308 (2017). doi: 10.1093/jb/mvw075
- *Fujiki, Y.: Peroxisome biogenesis and human peroxisome-deficiency disorders. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 92: 463-477 (2016). doi: 10.2183/pjab.92.463
- Liu, Y., Yagita, Y., and *Fujiki, Y.: Assembly of peroxisomal membrane proteins via the direct Pex19p-Pex3p pathway. *Traffic* 17: 433-455 (2016). doi: 10.1111/tra.12376
- Honsho, M., Yamashita, S., and *Fujiki, Y.: Peroxisome homeostasis: mechanisms of division and selective degradation of peroxisomes in mammals. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.* 1863: 984-991 (2016). doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.09.032
- Honsho, M., Abe, Y., and *Fujiki, Y.: Dysregulation of plasmalogen homeostasis impairs cholesterol biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 290: 28822-28833 (2015). doi: 10.1074/jbc.M115.656983
- Yoshida, Y., Niwa, H., Honsho, M., Itoyama, A., and *Fujiki, Y.: Pex11p mediates peroxisomal proliferation by promoting deformation of the lipid membrane. *Biology Open* 4: 710-721 (2015). doi: 10.1242/bio.201410801
- Jiang, L., Hara-Kuge, S., Yamashita, S., and *Fujiki, Y.: The peroxin Pex14p is the key component for coordinated autophagic degradation of mammalian peroxisomes by direct binding to LC3-II. *Genes Cells* 20: 36-49 (2015). doi: 10.1111/gtc.12198
- Tamura, S., Matsumoto, N., Takeba, R., and *Fujiki, Y.: AAA peroxins and their recruiter Pex26p modulate the interactions of peroxins involved in peroxisomal protein import. *J. Biol. Chem.* 289: 24336-24346 (2014). doi: 10.1074/jbc.M114.588038
- Miyauchi-Nanri, Y., Mukai, S., Kuroda, K., and *Fujiki, Y.: Cul4A-DDB1-Rbx1 E3 ligase controls the quality of the PTS2 receptor Pex7p. *Biochem. J.* 463: 65-74 (2014). doi:10.1042/BJ20130861
- *Fujiki, Y., Okumoto, K., Mukai, S., Honsho, M., and Tamura, S.: Peroxisome biogenesis in mammalian cells. *Front. Physiol.* 5: article 307 (2014). doi: 10.3389/fphys.2014.00307
- Yamashita, S., Abe, K., Tatemichi, Y., and *Fujiki, Y.: The membrane peroxin PEX3 induces peroxisome-ubiquitination-linked pexophagy. *Autophagy* 10: 1549-1564 (2014). doi: 10.4161/auto.29329
- Noguchi, M., Honsho, M., Abe, Y., Toyama,

- R., Niwa, H., Sato, Y., Ghaedi, K., Rahmanifar, A., Shafeghati, Y., and *Fujiki, Y.: Mild reduction of plasmalogens causes rhizomelic chondrodysplasia punctata: Functional characterization of a novel mutation. *J. Hum. Genet.* **59**: 387-392 (2014). doi: 10.1038/jhg.2014.39
21. Okumoto, K., Noda, H., and *Fujiki, Y.: Distinct modes of ubiquitination of peroxisome-targeting signal type 1 (PTS1)-receptor Pex5p regulate PTS1 protein import. *J. Biol. Chem.* **289**: 14089-14108 (2014). doi: 10.1074/jbc.M113.527937
 22. Abe, Y., Honsho, M., Nakanishi, H., Taguchi, R., and *Fujiki, Y.: Very-long-chain polyunsaturated fatty acids accumulate in phosphatidylcholine of fibroblasts from patients with Zellweger syndrome and acyl-CoA oxidase1 deficiency. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipids* **1841**: 610-619 (2014). doi:10.1016/j.bbalip.2014.01.001
 23. *Fujiki, Y., Itoyama, A., Abe, Y., and Honsho, M.: Molecular complex coordinating peroxisome morphogenesis. In: Brocard, C. and Hartig, A. (eds) Molecular machines involved in peroxisome biogenesis and maintenance, *Springer-Verlag*, Wien, Austria. pp. 391-401 (2014). doi: 10.1007/978-3-7091-1788-0
 24. *Fujiki, Y., Okumoto, K., Mukai, S., and Tamura, S.: Molecular basis for peroxisome biogenesis disorders. In: Brocard, C. and Hartig, A. (eds) Molecular machines involved in peroxisome biogenesis and maintenance, *Springer-Verlag*, Wien, Austria. pp. 91-110 (2014). doi: 10.1007/978-3-7091-1788-0
 25. Honsho, M., Asaoku, S., Fukumoto, K., and *Fujiki, Y.: Topogenesis and homeostasis of fatty acyl-CoA reductase 1. *J. Biol. Chem.* **288**: 34588-34598 (2013). doi: 10.1074/jbc.M113.498345
 26. Itoyama, A., Michiyuki, S., Honsho, M., Yamamoto, T., Moser, A., Yoshida, Y., and *Fujiki, Y.: Mff functions with Pex11p β and DLP1 in peroxisomal fission. *Biology Open* **2**: 998-1006 (2013). doi: 10.1242/bio.20135298
 27. Noguchi, M., Okumoto, K., and *Fujiki, Y.: System to quantify the import of peroxisomal matrix proteins by fluorescence intensity. *Genes Cells* **18**: 476-492 (2013). doi: 10.1111/gtc.12051
 28. Yagita, Y., Hiromasa, T., and *Fujiki, Y.: Tail-anchored PEX26 targets peroxisomes via a PEX19-dependent and TRC40-independent class I pathway. *J. Cell Biol.* **200**: 651-666 (2013). doi: 10.1083/jcb.201211077.
 29. Natsuyama, R., Okumoto, K., and *Fujiki, Y.: Peroxisome targeting signal type-I receptor, Pex5p, stabilizes Pex14p: Study using a newly isolated *pex5* CHO cell mutant, ZPEG101. *Biochem. J.* **449**: 195-207 (2013). doi: 10.1042/BJ20120911.
 30. Otera, H., and *Fujiki, Y.: Pex5p imports folded tetrameric catalase by interaction with Pex13p. *Traffic* **13**: 1364-1377 (2012). doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01391.x.
 31. *Fujiki, Y., Yagita, Y., and Matsuzaki, T.: Peroxisome biogenesis disorders: molecular basis for impaired peroxisomal membrane assembly. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Basis Dis.* **1822**: 1337-1342 (2012). doi: 10.1016/j.bbadis.2012.06.004.
 32. Umemoto, T., and *Fujiki, Y.: Ligand-dependent nucleo-cytoplasmic shuttling of peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR α and PPAR γ . *Genes Cells* **17**: 576-596 (2012). doi: 10.1111/j.1365-2443.2012.01607.x.
 33. Kanzawa, N., Shimozawa, N., Wanders, R.J.A., Ikeda, K., Murakami, Y., Waterham, H.R., Mukai, S., Fujita, M., Maeda, Y., Taguchi, R., Fujiki, Y., and *Kinoshita, T.: Defective lipid remodeling of GPI anchors in peroxisomal disorders, Zellweger syndrome and rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J. Lipid Res.* **53**: 653-663 (2012). doi: 10.1194/jlr.M021204
- 〔学会発表〕 計 88 件中、代表的 17 件
1. Fujiki, Y., et al. Peroxisomal matrix protein transport requires a series of constitutional changes of Pex14p homo-oligomers. EMBO Conference: Protein translocation and cellular homeostasis, (2017.3.18-22). Dubrovnik (Croatia).
 2. Liu, Y., Fujiki, Y., et al. Biogenesis of peroxisome: assembly of nascent membrane proteins. 2016 ASCB Annual Meeting, (2016.12.3-6). San Francisco (USA).
 3. Fujiki, Y. Peroxisome Homeostasis, Dysfunctions, and Disorders. (2016.11.7-8). The 1st INTERNATIONAL PLASMALOGEN SYMPOSIUM. 九州大学医学部百年講堂 (福岡市).
 4. 藤木幸夫, 柿内三郎記念賞受賞特別講演オルガネラ恒常性とその障害の分子基盤. (2016.5.14-15). H28 年度日本生化学会九州支部例会. 鹿児島大学 (鹿児島市).
 5. Fujiki, Y., et al. Homeostasis of peroxisome biogenesis and functions. (2016.2.22-25). PEROXISYSTEM: Understanding peroxisomes as a complete biological system. Rehovot (Israel).
 6. Fujiki, Y. et al. Regulation of peroxisome biogenesis by mitochondrial proteins. (2015.12.12-16). 2015 ASCB Annual Meeting. San Diego (USA).
 7. Fujiki, Y. et al. Plasmalogen homeostasis and peroxisomal disorders. (2015.7.15-17). 2015 GFPD & ULF International Peroxisome and Leukodystrophy Meeting. Omaha (USA).
 8. Fujiki, Y. et al. Mechanistic insight into peroxisomal protein import. (2015.3.21-25). EMBO Conference: Mechanisms and regulation of protein translocation. Dubrovnik (Croatia).
 9. Fujiki, Y. et al. The role of peroxisomes in lipid metabolism. (2015.2.10-12). The 6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (PLM2015). Keio Plaza Hotel (Tokyo).

10. Fujiki, Y. et al. Molecular complex coordinating peroxisome morphogenesis in mammalian cells. (2014.10.15-18). 第 87 回日本生化学会大会. 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都 (京都市).
11. 藤木幸夫. 私の人生ベクトル—オルガネラとの出会い— A Vector of My Life— Encounter with Organelles—. (2014.6.11-13). 第 66 回日本細胞生物学会大会. 奈良県新公会堂・東大寺総合文化センター (奈良市).
12. Fujiki, Y. et al. RING peroxin complexes comprising Pex10p and Pex12p ubiquitinate the PTS1 receptor Pex5p and regulate its shuttling between peroxisomes and the cytosol. (2013.12.1-4). PerFuMe Kick-Off Conference on peroxisome biology. Groningen (The Netherlands).
13. Fujiki, Y. et al. Dynamic and functional assembly of the AAA peroxins, Pex1p and Pex6p, and their membrane receptor Pex26p in shuttling of PTS1-receptor Pex5p during peroxisome biogenesis. (2013.9.15-19). 10th International Conference on AAA+ Proteins From mechanisms and disease to targets. Neuss (Germany).
14. Fujiki, Y. Peroxisome Membrane Biogenesis in Mammals. (2013.5.1-3). ASBMB Special Symposia: The Multitasking Endoplasmic Reticulum in Health and Disease. Warrenton (USA).
15. Fujiki, Y. Biogenesis and assembly of peroxisomal proteins. (2013.4.13-17). EMBO conference: Protein transport systems: From Structure to Function of Translocation Machines. Dubrovnik (Croatia).
16. Fujiki, Y. Peroxisome Homeostasis: Regulation of Matrix Enzyme Import and Quality Control. (2012.7.5-6). Open European Peroxisome Meeting Dijon 2012. Dijon (France).
17. 藤木幸夫. 細胞小器官ペルオキシソームと脂質代謝およびその障害. (2012.6.7-8). 第 54 回日本脂質生化学会. 九州大学医学部百年講堂 (福岡市).

〔図書〕 計 16 件中、代表的 9 件

＜英文図書＞ 計 9 件中、代表的 4 件

1. Honsho, M., and *Fujiki, Y.: Analysis of plasmalogen synthesis in cultured cells. In: Schrader, M. (ed.) Peroxisomes: Methods and Protocols, **Methods in Molecular Biology** (Series Ed.: Walker, J.M.), Springer, Humana Press, New York, USA. 1595: pp. 55-61 (2017). doi: 10.1007/978-1-4939-6937-1_6
2. Yamashita, S., and *Fujiki, Y.: Assessing pexophagy in mammalian cells. In: Schrader, M. (ed.) Peroxisomes: Methods and Protocols, **Methods in Molecular Biology** (Series Ed.: Walker, J.M.), Springer, Humana Press, New York, USA. 1595: pp. 243-248 (2017). doi: 10.1007/978-1-4939-6937-1_23
3. *Fujiki, Y., Okumoto, K., and Honsho, M.: Protein Import into Peroxisomes: the principles and methods of studying (version

2.0). **Encyclopedia of Life Sciences**, John Wiley & Sons, Chichester, UK, Published online: April 14, (2015). 7 pages doi: 10.1002/9780470015902.a0002618.pub2

4. *Fujiki, Y.: Functional complementation. In: **Encyclopedia of Life Sciences**, John Wiley & Sons, Chichester, UK, Published online: November 15, (2013). 5 pages doi: 10.1002/9780470015902.a0005676.pub2

＜和文総説＞ 計 7 件中、代表的 5 件

1. 藤木幸夫, 奥本寛治, 本庄雅則. 医歯薬出版. ペルオキシソーム形成異常と疾患. 別冊・医学のあゆみ特集『ストレスシグナルと疾患—細胞恒常性維持機構の破綻と病態』 2016. pp. 75-79.
2. 藤木幸夫. 診断と治療社. Zellweger 症候群. 小児科診療. 2016. 第 79 巻増刊号 pp.287-288.
3. 藤木幸夫, 奥本寛治, 本庄雅則. 医歯薬出版. ペルオキシソーム形成異常と疾患. 医学のあゆみ 特集: ストレスシグナルと疾患—細胞恒常性維持機構の破綻と病態. 2015. Vol. 254, pp. 397-401.
4. 八木田悠一, 藤木幸夫. 秀潤社. テイルアンカー型ペルオキシソームタンパク質の輸送機構. 細胞工学 8 月号特集『テイルアンカー型タンパク質の細胞内輸送と膜挿入機構』 2013. Vol. 32, pp. 857-862.
5. 藤木幸夫. 秀潤社. 特集: テイルアンカー型タンパク質の細胞内輸送と膜挿入機構—現代生物学に残された謎の一つがいま解かれる—Overview. 細胞工学 8 月号特集『テイルアンカー型タンパク質の細胞内輸送と膜挿入機構』 2013. Vol. 32, pp. 834-836.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ: <http://www.organelle.kyushu-u.ac.jp/lab/organellestasis/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤木 幸夫 (FUJIKI, YUKIO)

九州大学生体防御医学研究所・特任教授

研究者番号: 70261237

(2) 研究分担者

田村 茂彦 (TAMURA, SHIGEHICO)

九州大学基幹教育院・教授

研究者番号: 90236753

(3) 連携研究者

本庄 雅則 (HONSHO, MASANORI)

九州大学生体防御医学研究所・特任准教授

研究者番号: 90372747

奥本 寛治 (OKUMOTO, KANJI)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号: 20303319

山下 俊英 (YAMASHITA, TOSHIHIDE)

大阪大学医学系研究科・教授

研究者番号: 10301269

山本 宣彦 (YAMAMOTO, NOBUHIKO)

大阪大学大学院生命機能研究科・教授

研究者番号: 00191429

(4) 研究協力者 なし