



專攻學科目 生化学・細胞生物学
生年 月 昭和三年 八月
略 歴 昭和四六年 三月

生化学・細胞生物学
昭和二十三年 八月
昭和四十六年 三月
同 五一年 三月
同 五一年 七月
同 五一年 七月
同 五四年 七月
同 六〇年 七月
平成 六年 四月
同 一一年 四月
同 二二年 一〇月
同 二六年 一〇月
同 二六年 一〇月
同 二六年 一〇月
同 二七年 四月
同 三一年 四月
令和 三年 九月
九州大学農学部農芸化学科卒業
九州大学大学院農学研究科博士課程修了
農学博士（九州大学）
米国コーネル大学博士研究員
米国ロッキーフエラー大学上級研究員・助教授
明治乳業（株）ヘルスサイエンス研究所主任研究員・研究室長
九州大学理学部教授
九州大学大学院理学研究院教授
九州大学稲盛フロンティア研究センター長
九州大学カーボンニュートラル・エネルギー研究所（WPIプログラム）支援部門長
九州大学特任教授
九州大学名誉教授
九州大学生体防御医学研究所特任教授
九州大学「レオロジー」機能食品研究所共同研究プロジェクト研究代表（現在に至る）
兵庫県立大学大学院理学研究科特任教授（現在に至る）

農学博士藤木幸夫氏の「ペルオキシソームの創生機構と欠損症研究によるオルガネラ病概念の確立」に対する授賞審査要旨

藤木幸夫氏は、昭和五十一年（一九七六年）に学位を取得後、米国コーネル大学医学部に博士研究員として留学、ペプチドホルモンの一つ性腺濾胞刺激ホルモン FSH の構造と機能に関する研究に従事した。ついで、オルガネラの形成機構の解明を目的として、昭和五十四年（一九七九年）ロックフェラー大学のノーベル生理学・医学賞受賞者 C. de Duve 教授研究室に移籍し、脂質代謝等に必須な細胞小器官ペルオキシソームの研究に取り組んだ。昭和六〇年（一九八五年）までに細胞膜やオルガネラ膜単離法（炭酸ナトリウム法）の確立、ペルオキシソームの生合成機構（ペルオキシソームの構成タンパク質の遊離型ポリソーム上での生合成と翻訳後輸送機構の発見、ついで形成機構モデルの提唱）など優れた研究成果を発表し、自身の研究の方向性を確固たるものにした。

藤木氏の最大の貢献は、ペルオキシソーム形成に必須な多くの因

子（ペルオキシシン）を発見し、致死性かつ原因不明の先天性代謝異常症として知られていたペルオキシソーム欠損症の原因遺伝子を網羅的に解明したことである。同氏は独自の解析系を確立し、哺乳動物細胞系へ遺伝学的アプローチを適用するという卓越した研究成果を発信し、この分野を牽引してきている。同氏は、帰国後の明治乳業ヘルスサイエンス研究所「昭和六〇年（一九八五年）～平成六年（一九九四年）」から九州大学（平成六年（一九九四年）～現在）に至るまで、ペルオキシソームに関する包括的な研究に邁進してきた。まず最初に、ペルオキシソーム欠損性哺乳動物変異細胞モデル系を確立し、それらの変異細胞に対し、哺乳動物細胞では極めて困難とされていた順行遺伝学（Forward genetics）を用いてペルオキシソーム形成に必須なペルオキシシン遺伝子 PEX2 (cDNA) をはじめ一連の PEX 遺伝子クローニングに成功した。ついで、Zellweger 症候群などペルオキシソーム形成異常症のうち相補性 F(10) 群の病因遺伝子 (PEX3) を世界で初めて単離、続いて多くの相補性群（遺伝子型群）に分類される本症に対し遺伝子レベルでの解明に成功した。これら一四種におよぶペルオキシシンのペルオキシソーム創成過程における細胞生化学的機能の研究により、ペルオキシソームの膜形成とマトリックス酵素群輸送機構および分裂・増殖の分子機構の解明、次いで哺乳類ペキソファジー（ペルオキシソームの分解機構）

の解明など、世界的競争のもと独創的研究成果を発信してきた。

細胞は、酸化ストレス下では BAK が受容体 VDAC2 を介してミトコンドリアに輸送され、細胞死促進因子の一つとして稼働させることが広く知られている。藤木氏は最近、この BAK のペルオキシソーム局在化によるペルオキシソーム酵素カタラーゼのサイトゾルへの放出を介した酸化ストレス抵抗性および抗細胞死戦略を発見し、高い評価を受けている。ついで、ペルオキシソームの膜透過装置構成因子 *Pex14* のリン酸化を介したカタラーゼ輸送・取込みの抑制、結果としてサイトゾル局在性カタラーゼの増大による酸化ストレス対処機構を実証した。これと並行して、ヒト遺伝子の網羅的ノックアウト解析法により、活性酸素種対処戦略としてサイトゾル局在化カタラーゼの重要性を確認している。また、細胞周期において中期特異的な *Pex14* リン酸化によるカタラーゼ輸送抑制とカタラーゼのサイトゾル局在化の必須性も見出した。すなわち、これらはカタラーゼのオルガネラとサイトゾルの両局在性を基軸とした極めて重要な生理作用調節の発見であり、カタラーゼ研究のパラダイムシフトとして位置づけられている。

さらに藤木氏は、ペルオキシソーム欠損症における病態の一つ小脳形態異常を呈するペルオキシソーム欠損性 (*Pex14* 欠損) マウスを確立し、脳由来神経栄養因子 (BDNF) およびその不活性型受容

体 TrkB-T1 の異常発現がプルキンエ細胞の形態形成障害を起こすことを発見した。また、ペルオキシソーム欠損による全カタラーゼのサイトゾル局在化は NADH やグルタチオン等の還元性代謝産物を顕著に増加させてサイトゾルを還元状態化し、BDNF の発現上昇を誘導していることも明らかにしている。ついで、コンディショナル *Pex2* 遺伝子ノックアウト成体マウスでは、記憶障害を呈することも一昨年見出した。すなわち、個体レベルでの両成果は初めての本病態発症分子機構の解明として広く評価されている。また、*PEX* 遺伝子ノックアウトおよび変異 *Pex* 遺伝子ノックインマウス等を用いたペルオキシソーム形成異常症とその病態発症機構の解明、加えて遺伝子翻訳停止コドン回避剤等を用いた治療へ向けた研究も進めている。一方、ペルオキシソームで生合成が開始され小胞体で完了するエーテルリン脂質、プラスマローゲンの機能としては生体膜抗酸化作用のほか、脳・神経や免疫など高次生命機構を維持するため極めて重要な役割を持つと考えられている。現代超高齢化社会においては、とくに加齢による脳機能障害は克服すべき喫緊の重要な課題の一つであり、藤木氏らは最近、プラスマローゲンの恒常性維持機構に関するユニークな研究も展開、重要な成果を発信している。

以上のように、藤木氏の四〇年にわたるペルオキシソーム研究の

一連の研究成果は、このオルガネラの生理的重要性を確立したものであり、この分野にパラダイムシフトをきたすと共に、教科書を書き換えるような卓越した貢献をしてきた。ペルオキシソームをモデルとしたオルガネラ恒常性（オルガネラスタシス）とオルガネラ欠損病の解析、すなわちペルオキシソームの創成遺伝子の大部分を同定し、その機能を解明、加えて *PEX* 遺伝子異常によるヒト疾患の病態生理を明らかにし、これらを通してペルオキシソームの細胞および生命に対する役割を解明したことは国際的に大変高く評価されており、世界を牽引している。これらの研究成果と概念の確立は、細胞生化学のみならず医学を含め他の研究領域にも大きな波及効果が期待されている。

主要な著書・論文の目録 (*, Corresponding author)

1. Fujiki, Y., Hubbard, A. L., Fowler, S., and Lazarow, P. B.: Isolation of intracellular membranes by means of sodium carbonate treatment. Application to endoplasmic reticulum. *J. Cell. Biol.*, 93: 97–102, 1982.
2. Fujiki, Y., Fowler, S., Shio, H., Hubbard, A. L., and Lazarow, P. B.: Polypeptide and phospholipid composition of the membrane of rat liver peroxisomes. Comparison with endoplasmic reticulum and mitochondrial membranes. *J. Cell. Biol.*, 93: 103–110, 1982.
3. Fujiki, Y., Rachubinski, R. A., and Lazarow, P. B.: Synthesis of a major mem-

- brane polypeptide of rat liver peroxisomes on free polysomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81: 7127–7131, 1984.
4. Rachubinski, R. A., Fujiki, Y., Mortensen, R. M., and Lazarow, P. B.: Acyl-CoA oxidase and hydratase-dehydrogenase, two enzymes of the peroxisomal β -oxidation, system are synthesized on free polysomes of Clofibrate-treated rat liver. *J. Cell. Biol.*, 99: 2241–2246, 1984.
5. Fujiki, Y. and Lazarow, P. B.: Post-translational import of fatty acyl-CoA oxidase and catalase into peroxisomes of rat liver *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 260: 5603–5609, 1985.
6. Lazarow, P. B. and Fujiki, Y.: Biogenesis of peroxisomes. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 1: 489–530, 1985.
7. Tsukamoto, T., Yokota, S., and Fujiki, Y.: Isolation and characterization of Chinese hamster ovary cell mutants defective in assembly of peroxisomes. *J. Cell. Biol.*, 110: 651–660, 1990.
8. Tsukamoto, T., Miura, S., and Fujiki, Y.: Restoration by a 35K membrane protein of peroxisome assembly in a peroxisome-deficient mammalian cell mutant. *Nature*, 350: 77–81, 1991.
9. Shimozawa, N., Tsukamoto, T., Suzuki, Y., Orii, T., Shirayoshi, Y., Mori, T., and Fujiki, Y.: A human gene responsible for Zellweger syndrome that affects peroxisome assembly. *Science*, 255: 1132–1134, 1992.
10. Shimozawa, N., Tsukamoto, T., Suzuki, Y., Orii, T., and Fujiki, Y.: Animal cell mutants represent two complementation groups of peroxisome-defective Zellweger syndrome. *J. Clin. Invest.*, 90: 1864–1870, 1992.
11. Okumoto, K., and Fujiki, Y.: *PEX12* encodes an integral membrane protein of peroxisomes. *Nat. Genet.*, 17: 265–266, 1997.
12. Honsho, M., Tamura, S., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Kondo, N., and Fujiki, Y.: Mutation in *PEX16* is causal in the peroxisome-deficient Zellweger syndrome of complementation group D. *Am. J. Hum. Genet.*, 63: 1622–1630, 1998.

13. Matsuzono, Y., Kinoshita, N., Tamura, S., Shinozawa, N., Hamasaki, M., Ghaedi, K., Wanders, R. J. A., Suzuki, Y., Kondo, N., and *Fujiki, Y.: Human *PEX19*: cDNA cloning by functional complementation, mutation analysis in a patient with Zellweger syndrome and potential role in peroxisomal membrane assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96; 2116–2121, 1999.
14. Shimizu, N., Itoh, R., Hirono, H., Otera, H., Ghaedi, K., Tateishi, K., Tamura, S., Okumoto, K., Harano, T., Mukai, S., and *Fujiki, Y.: The Peroxin Pex14p: cDNA cloning by functional complementation on a Chinese hamster ovary cell mutant, characterization, and functional analysis. *J. Biol. Chem.*, 274; 12593–12604, 1999.
15. Ghaedi, K., Honsho, M., Shinozawa, N., Suzuki, Y., Kondo, N., and *Fujiki, Y.: *PEX3* is the causal gene responsible for peroxisome membrane assembly-defective Zellweger syndrome of complementation group G. *Am. J. Hum. Genet.*, 67; 976–981, 2000.
16. Matsumoto, N., Tamura, S., and *Fujiki, Y.: The pathogenic peroxin Pex26p recruits the Pex1p-Pex6p AAA-ATPase complexes to peroxisomes. *Nat. Cell Biol.*, 5; 454–460, 2003.
17. Matsuzono, Y. and *Fujiki, Y.: *In vitro* transport of membrane proteins to peroxisomes by shuttling receptor Pex19p. *J. Biol. Chem.*, 281; 36–42, 2006.
18. Matsuzaki, T. and *Fujiki, Y.: The peroxisomal membrane protein import receptor Pex3p is directly transported to peroxisomes by a novel Pex19p- and Pex16p-dependent pathway. *J. Cell Biol.*, 183; 1275–1286, 2008.
19. Miyata, N., Okumoto, K., Mukai, S., Noguchi, M., and *Fujiki, Y.: A novel function of AWP1/ZFAND6: regulation of Pex5p export by interacting with Cys-monoubiquitinated Pex5p and AAA Pex6p. *Traffic*, 13; 168–183, 2012.
20. Itoyama, A., Honsho, M., Abe, Y., Moser, A., Yoshida, Y., and *Fujiki, Y.: Docosahexaenoic acid mediates peroxisomal elongation, a prerequisite for division of peroxisomes. *J. Cell Sci.*, 125; 589–602, 2012.
21. 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.
22. Yamashita, S., Abe, K., Tateuchi, Y., and *Fujiki, Y.: The membrane peroxin PEX3 induces peroxisome-ubiquitination-linked pexophagy. *Autophagy*, 10; 1549–1564, 2014.
23. Honsho, M., Abe, Y., and *Fujiki, Y.: Dysregulation of plasmalogen homeostasis impairs cholesterol biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, 290; 28822–28833, 2015.
24. *Fujiki, Y.: Peroxisome biogenesis and human peroxisome-deficiency disorders. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 92; 463–477, 2016.
25. 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; 709–721, 2017.
26. Imoto, Y., Abe, Y., Honsho, M., Okumoto, K., Ohnuma, M., Kuroiwa, H., Kuroiwa, T., and *Fujiki, Y.: Onsite GTP fueling via DYNAMOI drives division of mitochondrion and peroxisome. *Nat. Commun.*, 9; article 4634, 2018.
27. Abe, Y., Honsho, M., Kawaguchi, R., Itoh, R., Fujitani, M., Fujiwara, K., Hirokane, M., Matsuzaki, T., Nakayama, K., Marutani, T., Nakayama, K. I., Yamashita, T., and *Fujiki, Y.: Peroxisome biogenesis deficiency attenuates the BDNF-TrkB pathway-mediated development of cerebellum. *Life Sci. Alliance*, 1; e201800062, 2018.
28. Abe, Y., Honsho, M., Kawaguchi, R., Matsuzaki, T., Ichiki, Y., Fujitani, M., Fujiwara, K., Hirokane, M., Oku, M., Sakai, Y., Yamashita, T., and *Fujiki, Y.: Reductive cytosol state by peroxisome deficiency up-regulates brain-derived neurotrophic factor pathway. *J. Biol. Chem.*, 295; 5321–5334, 2020.
29. Yamashita, K., Tamura, S., Honsho, M., Yada, H., Yagita, Y., Kosako, H., and *Fujiki, Y.: Mitotic phosphorylation of Pex14p regulates peroxisomal import machinery. *J. Cell Biol.*, 219; e202001003, 2020.

30. Okumoto, K., El Shernely, M., Natsui, M., Kosako, H., Natsuyama, R., Maruani, T., and *Fujiki, Y.: Peroxisome counteracts oxidative stresses by suppressing catalase import via phosphorylation of Pex14 in the import machinery. *eLife*, 9, e55896, 2020.
31. Abe, Y., Nishimura, Y., Nakamura, K., Tamura, S., Honsho, M., Udo, H., Yamashita, T., and *Fujiki, Y.: Peroxisome deficiency impairs BDNF signaling and memory. *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 567017, 2020.
32. *Fujiki, Y. and Bassik, M. C.: A new paradigm in catalase research. *Trends Cell Biol.*, 31, 148–151, 2021.
33. Yagita, Y., Abe, Y., and *Fujiki, Y.: *De novo* formation and maintenance of mammalian peroxisomes in cultured PEX16-knockout cells by CRISPR/Cas9. *J. Cell Sci.*, 135, jcs258377, 2022.
34. *Fujiki, Y., Okumoto, K., Honsho, M., and Abe, Y.: Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, 1869, 119330, 2022.

(論文総数：一二五篇)