

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19469

研究課題名（和文）ASKファミリーによるがん転移制御機構の解明と阻害剤探索

研究課題名（英文）Elucidation of the ASK family-regulated mechanism of cancer metastasis and search for inhibitors

研究代表者

一條 秀憲 (Ichijo, Hidenori)

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：00242206

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：（A）に関しては単独KOマウスの実験的肺転移モデルにおける表現型を解析し、がん転移の減弱はASK1欠損マウス特異的に観察されることを明らかにした。（B）に関してはECでASKファミリーを阻害することによる弊害を予め検証し、*in vivo*と*in vitro*で表現型と相反する結果が得られ、ECでASK1を阻害する際には慎重な判断を要すると結論づけた。（C）についてはASK1 KOマウスの詳細な解析から、抗腫瘍性のNK細胞特異的にcreリコンビナーゼを発現するマウスを*in vivo*スクリーニング系に用いることとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らはASKファミリーの長年の解析を通して得た知見を元に、ASK1ががん転移を多面的に制御することを明らかにしてきた。本研究はASKファミリーの阻害標的としての有用性の網羅的かつ統合的な解析と、*in vitro*と*in vivo*双方の阻害剤スクリーニングを提案した。がん転移治療法確立や阻害剤の開発が進まない一因として、がん細胞が最終的に転移巣を形成する確率が低く、*in vivo*での阻害剤の評価が困難であることが挙げられる。本研究はASKファミリー分子に焦点を当て、新規がん転移阻害剤の探索を目的としており、がん転移の治療法確立に向けた基礎的研究として学術的及び社会的に大きな意義を持つ。

研究成果の概要（英文）： For project (A), we analyzed the phenotypes of knockout (KO) mice of Apoptosis signal-regulating kinase (ASK) family in the experimental metastasis model and revealed that attenuation of lung metastasis is specific to ASK1 KO mice, but not ASK2 KO or ASK3 KO mice. For project (B), we examined the side effects of inhibiting ASK family in endothelial cells (ECs) and revealed that ASK1 inhibition in ECs leads to contradictory phenotypes between *in vivo* and *in vitro*. Thus we concluded that ASK1 inhibition in ECs needs cautious investigation. For project (C), we decided to use anti-tumor natural killer (NK) cell-specific cre-expressing mice for *in vivo* screening of ASK family inhibitors.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：ASKファミリー がん転移 阻害剤スクリーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らは血小板と内皮細胞 (EC) における Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) が肺転移を正に制御することを明らかにした。一方申請者らは、ASK1 遺伝子欠損 (KO) マウスで肺転移が有意に減弱し始める、がん細胞尾静脈投与 3 時間後の肺での遺伝子発現変化を網羅的に検証する目的で、マイクロアレイ解析を行った。すると抗腫瘍性サイトカインである IFN γ の発現が ASK1 KO マウスで亢進しており、ASK1 がナチュラルキラー (NK) 細胞の抗腫瘍活性を抑制している可能性を見出した。即ち ASK ファミリー阻害剤のがん転移阻害剤としての有望性はより一層高くなったと言える。特に EC については特異的な siRNA 輸送体が既に開発されているため、ASK ファミリー阻害の手法の 1 つとして活用したいと考えた。一方 ASK ファミリーのがん転移制御機構の解析は現在までは ASK1 KO マウスを用いた解析に留まっており、ASK2 や ASK3 の阻害によってがん転移の相乗的な阻害効果が見られるか等の情報は不十分なため、ASK ファミリー分子の多重 KO 及び cKO マウスを用いた解析は不可欠である。また ASK 阻害剤の探索に向けては臨床への応用性を高めるため、*in vitro* と *in vivo* の双方での ASK 阻害剤探索が必須であると考えた。*in vitro* ではキナーゼ活性を指標とした大規模化合物スクリーニングを、また *in vivo* では現状の継時的ながんの病態進行を追跡する手法の短所を補うために、申請者らがこれまで活用してきた *in vivo bioluminescence imaging* と、最近開発されたマウスモデルを応用した positron emission tomography (PET) 検出系を組み合わせるのがより適切だと考えた。

2. 研究の目的

日本人の死因第一位の疾患であるがんにおいて、転移はがん関連死の 9 割を占めており、その制御機構の解明と治療法の開発は急務である。転移に限らず一般的にがん病巣内では、がん細胞以外に正常な宿主の細胞種ががん微小環境を構成しており、相対的な遺伝学的安定性から薬剤耐性が比較的発生しづらく、阻害剤標的として有望視されている。申請者が同定した ASK1 を中心とする ASK ファミリーは、細胞が受容したストレスをアポトーシス、炎症、細胞周期等の様々な生理的応答へと変換するストレス応答性シグナル経路を構成しており、その破綻は細胞の異常な表現型を誘発する。ASK ファミリーの腫瘍形成における役割は KO マウスを用いた解析から、腫瘍形成の促進と抑制に複雑に関与することが明らかになっている。一方がん転移における役割は不明であったが、申請者らは最近実験的肺転移モデルを用いて、がん転移が ASK1 KO マウスで極端に抑制されることを発見した。また組織特異的な KO (cKO) マウスを用いて、血小板の ASK1 が ADP 受容体の P2Y₁₂ の新規リン酸化部位をリン酸化して受容体の応答性と血小板の凝集能を正に制御し、止血応答とがん転移を亢進させることを突き止めた。さらに、EC 特異的な ASK1 cKO マウスでも肺転移の減弱を認めた (投稿準備中)。即ち ASK ファミリーはがん転移を複数の細胞種において制御する、がん転移の格好の新規治療標的であると言える。そこで本研究では以下の 3 つの研究目的を設定して統合的な研究を展開し、ASK1, ASK2, ASK3 から成る ASK ファミリーのがん転移制御機構を解明すると同時に、ASK ファミリーを標的としたがん転移阻害剤の *in vitro* 大規模化合物スクリーニングの遂行と *in vivo* スクリーニング系の構築を目指した。

(A) 高感度微小転移検出系を用いた ASK ファミリー分子の欠損マウスの複合的な解析

肺高転移性を示すルシフェラーゼ発現がん細胞をマウスに尾静脈投与すると、肺に転移して転移結節を形成する。これらの細胞のルシフェラーゼ活性を測定すると少ない細胞数でも定量的に検出できる特徴を利用し、申請者らは肺溶解液のルシフェラーゼ活性を測定することで微小転移を検出できる系を確立した。この検出系を用いて申請者らは、ASK1 KO マウスや血小板、並びに EC cKO マウスでの肺転移の有意な減弱を認めた。しかし ASK ファミリーは様々な細胞種において相互作用を示すことから、ASK ファミリーのがん転移制御機構を包括的に理解するためには、ASK ファミリー各分子の単独 KO マウスだけでなく多重 KO 及び cKO マウスを用いた解析が必須である。申請者らは ASK1, ASK2, ASK3 をあらゆるパターンで欠損した double KO、triple KO マウスを既に所持しており、作出予定の ASK2 及び ASK3^{fllox/fllox} マウスを用いた cKO マウスも合わせて、肺転移の表現型解析を通して ASK ファミリーのがん微小環境における詳細な機能解析と創薬基盤としての可能性の検討を行う。

(B) EC 特異的な siRNA 輸送体を用いた、がん転移に対する ASK ファミリー阻害効果の検証

申請者らは既に EC 特異的な ASK1 cKO マウスでの肺転移の減弱を認めており、ASK1 を EC で阻害できれば新規がん転移治療法の確立に繋がりが得る。そこで EC 特異的な siRNA 運搬システムを用いて ASK ファミリーを EC 特異的に発現抑制し、がん転移を抑制できるかを検証する。

(C) ASK ファミリーを標的としたがん転移阻害剤の *in vitro*, *in vivo* スクリーニング

本研究では *in vitro* での ASK ファミリーのキナーゼ活性を指標とした大規模化合物スクリーニングを実施し、*in vivo* でのがん転移抑制の複合的な検出系の構築を試みる。

3. 研究の方法

本研究は 2 年間で、表に記載した年次計画に則って遂行する予定を立てた。

(A) 高感度微小転移検出系を用いた ASK ファミリー分子の欠損マウスの複合的な解析

ASK1以外のASKファミリー分子、ASK2とASK3のKOマウス、及びASK1を含めた多重KOマウスと、ASK2及びASK3^{flox/flox}マウスを用いたがん転移関連細胞種特異的なcKOマウスの表現型を、前述の肺転移モデルを活用して解析する。

研究目的	研究内容	1年目	2年目
ASKファミリー分子KOマウスの複合的な解析	多重KOマウスの表現型解析 cKOマウスの表現型解析	肺転移表現型解析 ASK2, ASK3 ^{flox/flox} マウスの作出	組織特異的cre発現マウスとの掛け合わせ 肺転移表現型解析
EC特異的なASKファミリー阻害	siRNA輸送体投与	siRNA運搬効率の確認と系の最適化	肺転移表現型解析
ASKファミリーを標的とした阻害剤スクリーニング	キナーゼ活性を指標とした <i>in vitro</i> スクリーニング	ADPの生成量を指標としたスクリーニング系の構築と実施	候補化合物の構造展開
	PETによる <i>in vivo</i> スクリーニング <i>bioluminescence imaging</i> による <i>in vivo</i> スクリーニング	R26-mT/sr39tkマウスとCd8a-creマウス、Ncr1-creマウスの掛け合わせ	スクリーニング系構築(肺転移モデルにおける病態進行の長期間追跡)

(B) EC 特異的な siRNA 輸送体を用いた、がん転移に対する ASK ファミリー阻害効果の検証

EC 特異的な siRNA 運搬システムを用いて、ASK ファミリー分子を発現抑制可能なことを確認する。その後 ASK ファミリー分子を発現抑制した状態で、前述の肺転移モデルにおけるがん転移が減弱するかを検証する。

(C) ASK ファミリーを標的としたがん転移阻害剤の *in vitro*, *in vivo* スクリーニング

in vitro の大規模化合物スクリーニングでは、ASK ファミリーと基質の下流分子の精製タンパク質を用いて、リン酸化反応で生じる ADP を酵素カップリング反応によって蛍光物質のレゾルフィンに変換し、測定した蛍光値を指標に ASK ファミリー分子によるリン酸化反応の阻害効率をハイスループットかつ定量的に評価する。また可能であれば、化合物の構造展開を開始する。一方 *in vivo* スクリーニングにおいては軸となる PET 検出系を立ち上げ、*in vivo bioluminescence imaging* との複合的ながん転移検出系を構築する。まず cre リコンビナーゼ発現細胞特異的に PET のシグナルを発する R26-mT/sr39tk マウス と抗腫瘍性免疫細胞特異的に cre リコンビナーゼを発現するマウス (CD8⁺T 細胞や NK 細胞特異的に発現する Cd8a-cre や Ncr1-cre マウス) を掛け合わせる。続いて作出したマウスを肺転移モデルに供し、*in vivo bioluminescence imaging* の系と同時に PET の検出系で CD8⁺T 細胞や NK 細胞の集積の程度を継時的に追跡できるかを検証する。

4. 研究成果

研究成果は 2. の研究の目的で述べた 3 つの研究目的別に記載した。

(A) 高感度微小転移検出系を用いた ASK ファミリー分子の欠損マウスの複合的な解析

ASK ファミリー各分子の単独 KO マウスの解析を進め、マウスの尾静脈からがん細胞を移入して肺へと転移させる実験的肺転移モデルにおいて、ASK2 欠損マウスや ASK3 欠損マウスでは肺転移の減弱が見られないことを明らかにした。一方既に報告した通り、ASK1 欠損マウスでは劇的な肺転移減弱が観察されるため、少なくとも実験的肺転移モデルにおいては ASK ファミリーの中でも ASK1 が主にごん転移を制御すると考えられる。よって本研究の研究目的に照らし合わせ、がん転移阻害剤の標的を ASK1 に絞ることとした。

しかし一方で ASK ファミリー分子を複数阻害することによる弊害は本研究では検証できていないため、多重 KO マウスのがん転移における表現型解析は今後遂行予定である。

(B) EC 特異的な siRNA 輸送体を用いた、がん転移に対する ASK ファミリー阻害効果の検証

申請者らは EC における ASK1 が肺転移を正に制御することを EC 特異的な ASK1 cKO マウスを用いて明らかにしたが、その制御メカニズムは不明であった。EC は創傷治癒時の血管新生など、通常の生理応答においても重要な役割を担うため、EC での ASK ファミリー分子阻害が影響を与えないかどうかを検討することをまず行うこととした。

そこで EC で ASK1 を *in vitro* でノックダウンして見られる表現型の解析を進め、通常の生理応答で EC が果たす役割のうち一部に欠陥が生じることを明らかにした。しかし EC 特異的な ASK1 欠損マウスでは、上記と同等の *in vivo* での生理応答時の表現型は正常であった (投稿準備中)。よって今後 EC 特異的な siRNA 輸送体の *in vitro* 及び *in vivo* での ASK1 のノックダウン効率の検証を進めるが、輸送体処置時に何らかの生理応答に異常が現れないかを慎重に見極めたい。問題がないようであればがん転移の表現型に与える影響を検証する予定である。

(C) ASK ファミリーを標的としたがん転移阻害剤の *in vitro*, *in vivo* スクリーニング

現在はスクリーニングの条件検討及びマウスの手配を進めており、今後のスクリーニング遂行に向けての準備段階にある。(A) での研究成果を踏まえ、ASK ファミリーの中でも ASK1 への阻害効果が高い阻害剤を優先して探索する予定である。但し ASK2 欠損マウスや ASK3 欠損マウスではがん転移の亢進も観察されないため、阻害することによる弊害は大きくないと考えられる。よって阻害剤の ASK1 特異性は、可能な限り考慮する程度に留めたい。

一方申請者らは ASK1 が NK 細胞の抗腫瘍活性を抑制している可能性を見出したが、*in vivo* スクリーニングで CD8⁺細胞もしくは NK 細胞の集積程度を評価する予定であったため、ASK1 の NK 細胞に与える影響を先に詳細に解析することとした。すると NK 細胞特異的な ASK1 cKO マウスではがん転移が減弱しなかったため、NK 細胞内在性の ASK1 はがん転移に影響を与えないことが判明した。一方 ASK1 KO マウスでは、がん細胞が血中にあるがん転移の早い段階での NK 細胞の肺への遊走が亢進しており、かつ単離 NK 細胞の活性が亢進していた (投稿準備中)。よって ASK ファミリーが阻害されると NK 細胞の肺への遊走が亢進すると予想され、*in vivo* スクリーニングで優先して評価するべきだと判断した。

< 引用文献 >

- Kamiyama, M., Shirai, T., Tamura, S., Suzuki-Inoue, K., Ehata, S., Takahashi, K., Miyazono, K., Hayakawa, Y., Sato, T., Takeda, K., et al. (2017). ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y₁₂ in platelets. *Cell Death and Differentiation* *24*, 2066–2076.
- Dahlman, J.E., Barnes, C., Khan, O.F., Thiriot, A., Jhunjunwala, S., Shaw, T.E., Xing, Y., Sager, H.B., Sahay, G., Speciner, L., et al. (2014). In vivo endothelial siRNA delivery using polymeric nanoparticles with low molecular weight. *Nat Nano* *9*, 648–655.
- Thunemann, M., Schörg, B.F., Feil, S., Lin, Y., Voelkl, J., Golla, M., Vachaviolos, A., Kohlhofer, U., Quintanilla-Martinez, L., Olbrich, M., et al. (2017). Cre/lox-assisted non-invasive in vivo tracking of specific cell populations by positron emission tomography. *Nature Communications* *8*, 444.
- Quail, D.F., and Joyce, J.A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* *19*, 1423–1437.
- Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. ten, Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K., and Gotoh, Y. (1997). Induction of Apoptosis by ASK1, a Mammalian MAPKKK That Activates SAPK/JNK and p38 Signaling Pathways. *Science* *275*, 90–94.
- Kamiyama, M., Naguro, I., and Ichijo, H. (2015). In vivo gene manipulation reveals the impact of stress-responsive MAPK pathways on tumor progression. *Cancer Science* *106*, 785–796.
- Ryuno, H., Naguro, I., and Kamiyama, M. (2017). ASK family and cancer. *Advances in Biological Regulation* *66*, 72–84.
- Kumagai, K., Kojima, H., Okabe, T., and Nagano, T. (2014). Development of a highly sensitive, high-throughput assay for glycosyltransferases using enzyme-coupled fluorescence detection. *Analytical Biochemistry* *447*, 146–155.
- Thunemann, M., Schörg, B.F., Feil, S., Lin, Y., Voelkl, J., Golla, M., Vachaviolos, A., Kohlhofer, U., Quintanilla-Martinez, L., Olbrich, M., et al. (2017). Cre/lox-assisted non-invasive in vivo tracking of specific cell populations by positron emission tomography. *Nature Communications* *8*, 1–12.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Cheng Ran, Takeda Kohsuke, Naguro Isao, Hatta Tomohisa, Iemura Shun-ichiro, Natsume Tohru, Ichijo Hidenori, Hattori Kazuki	4. 巻 1862
2. 論文標題 -TrCP-dependent degradation of ASK1 suppresses the induction of the apoptotic response by oxidative stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 2271 ~ 2280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2018.07.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuburaya, N., Homma, K., Higuchi, T., Balia, A., Yamakoshi, H., Shibata, N., Nakamura, S., Nakagawa, H., Ikeda, S., Umezawa, N., Kato, N., Yokoshima, S., Shibuya, M., Shimonishi, M., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Naguro, I., Imamura, K., Inoue, H., Fujisawa, T., and Ichijo, H.	4. 巻 9
2. 論文標題 A small-molecule inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05127-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kasuya Go, Nakane Takanori, Yokoyama Takeshi, Jia Yanyan, Inoue Masato, Watanabe Kengo, Nakamura Ryoki, Nishizawa Tomohiro, Kusakizako Tsukasa, Tsutsumi Akihisa, Yanagisawa Haruaki, Dohmae Naoshi, Hattori Motoyuki, Ichijo Hidenori, Yan Zhiqiang, Kikkawa Masahide, Shirouzu Mikako, Ishitani Ryuichiro, Nureki Osamu	4. 巻 25
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the volume-regulated anion channel LRRC8	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Struct. Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 797-804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1101/331207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imamura Kiyomichi, Yoshitane Hikari, Hattori Kazuki, Yamaguchi Mitsuo, Yoshida Kento, Okubo Takenori, Naguro Isao, Ichijo Hidenori, Fukada Yoshitaka	4. 巻 115
2. 論文標題 ASK family kinases mediate cellular stress and redox signaling to circadian clock	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 3646 ~ 3651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1719298115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Kengo, Umeda Tsuyoshi, Niwa Kuniyoshi, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 22
2. 論文標題 A PP6-ASK3 Module Coordinates the Bidirectional Cell Volume Regulation under Osmotic Stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2809 ~ 2817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.02.045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Galluzzi Lorenzo, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Differentiation	6. 最初と最後の頁 486 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-017-0012-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasegawa Yu, Toyama Kensuke, Uekawa Ken, Ichijo Hidenori, Kim-Mitsuyama Shohei	4. 巻 61
2. 論文標題 Role of ASK1/p38 Cascade in a Mouse Model of Alzheimer ' s Disease and Brain Aging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 259 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3233/JAD-170645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamiyama Miki, Naguro, Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 17
2. 論文標題 mASKing cancer cells in a tumor microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 139 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2017.1407402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Kazuki, Ichijo Hidenori	4. 巻 17
2. 論文標題 Apoptosis signal-regulating kinase 1 in regulated necrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 5~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2017.1397330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Toshitaka, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 1863
2. 論文標題 Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 1398 ~ 1409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2019.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morishita Kazuhiro, Watanabe Kengo, Ichijo Hidenori	4. 巻 110
2. 論文標題 Cell volume regulation in cancer cell migration driven by osmotic water flow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2337 ~ 2347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Homma Kengo, Takahashi Hiromitsu, Tsuburaya Naomi, Naguro Isao, Fujisawa Takao, Ichijo Hidenori	4. 巻 295
2. 論文標題 Genome-wide siRNA screening reveals that DCAF4-mediated ubiquitination of optineurin stimulates autophagic degradation of Cu,Zn-superoxide dismutase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3148 ~ 3158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hironori, Okabe Kohki, Miyake Masato, Hattori Kazuki, Fukaya Tomohiro, Tanimoto Kousuke, Beini Shi, Mizuguchi Mariko, Torii Satoru, Arakawa Satoko, Ono Masaya, Saito Yusuke, Sugiyama Takashi, Funatsu Takashi, Sato Katsuaki, Shimizu Shigeomi, Oyadomari Seiichi, Ichijo Hidenori, Kadowaki Hisae, Nishitoh Hideki	4. 巻 3
2. 論文標題 ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e201900576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Midori, Iriyama Takayuki, Suzuki Kensuke, Sayama Seisuke, Tsuruga Tetsushi, Kumasawa Keiichi, Nagamatsu Takeshi, Homma Kengo, Naguro Isao, Osuga Yutaka, Ichijo Hidenori, Fujii Tomoyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 ASK1 promotes uterine inflammation leading to pathological preterm birth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58653-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara Sho, Kanamaru Yusuke, Sekine Shiori, Maekawa Lila, Takahashi Akinori, Yamamoto Tadashi, Watanabe Kengo, Fujisawa Takao, Hattori Kazuki, Ichijo Hidenori	4. 巻 295
2. 論文標題 The mitochondrial protein PGAM5 suppresses energy consumption in brown adipocytes by repressing expression of uncoupling protein 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 5588 ~ 5601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.011508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神山美樹, 大亀美桜, 名黒功, 一條秀憲
2. 発表標題 血小板におけるASK1がADP受容体P2Y12のリン酸化を介して肺へのがん転移を制御する
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川夏輝, 神山美樹, 名黒功, 一條秀憲
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるASK1が肺へのがん転移を制御する
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本磨琴, 神山美樹, 名黒功, 一條秀憲,
2. 発表標題 抗腫瘍性免疫におけるASK1の機能解析,
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kamiyama, M., Naguro, I., Ichijo, H.
2. 発表標題 Functional analysis of ASK family in hemostasis and tumor metastasis
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神山美樹
2. 発表標題 マウスを用いたがん転移におけるASKファミリーの機能解析
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川夏輝, 神山美樹, 名黒功, 一條秀憲
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるASK1が肺へのがん転移を制御する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本磨琴, 神山美樹, 名黒功, 一條秀憲
2. 発表標題 抗腫瘍性免疫におけるASK1の機能解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本磨琴, 神山美樹, 名黒功, 一條秀憲
2. 発表標題 ASK1はアシアロGM1陽性細胞を介してがん転移を負に制御する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本磨琴, 神山美樹, 名黒功, 一條秀憲
2. 発表標題 ASK1はNK細胞依存的にがん転移を制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----