

平成25年度 (基盤研究(S)) 研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



研究課題名 ストレスシグナルの動的制御機構解明による創薬基盤の確立

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

いちじょう ひでのり
一條 秀憲

研究分野: 生化学、分子生物学

キーワード: ストレス、シグナル伝達、創薬

【研究の背景・目的】

ストレス応答は細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、がん、神経変性疾患、自己免疫疾患、代謝性疾患などをはじめとする多様な疾患の発症原因となる。ホルモンやサイトカインなどの受容体を介したシグナル伝達機構と比して、物理化学ストレスによって活性化されるシグナルは、そのストレスセンサーの分子実体ならびにその動的制御機構について不明な点が多く残されている。本研究は、細胞の機能維持に深く関わる4つの根源的なストレス(酸化ストレス、浸透圧ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリアストレス)と、研究代表者が世界に先駆けて明らかにしてきたそれらストレスの受容・認識の鍵となる分子群に焦点を当てながら、ストレス受容から細胞応答に至る一連のストレスシグナル分子機構の解明とそれに基づいた新たな創薬基盤の創成を目指す。

【研究の方法】

本研究は上述の4つの目標を期間内に達成するために、研究代表者が最も得意とする【1】生化学・分子生物学的アプローチによる最先端のシグナル伝達分子機構解析、【2】各種ノックアウトマウスおよび病態モデルマウスを用いた病態生理学的解析を中心に据え、さらに共同研究も含めた【3】低分子化合物スクリーニングならびに阻害剤開発、【4】分子結晶構造解析を総動員して行われる。研究体制としては、研究代表者が全体を統括・運営し、目標ごとに設定された連携研究者が大学院生とともに共同で研究を進める。各目標の年次研究計画(平成25年度お

よび26年度以降)に関しては、表1にまとめて示す。

【期待される成果と意義】

本研究は、これまでの我々オリジナルの世界的にも高い評価を得た研究成果とそれを裏打ちする確固たる研究基盤をもとに、最新のハイスループット解析技術を組み合わせたゲノムワイドRNAiスクリーニング系や化合物スクリーニング系など、新たな研究手法を積極的に取り入れることで、ストレスシグナル研究の新たな局面を切り開くものであり、過去15年間にわたり一貫してこの分野の研究に従事してきた研究代表者を中心とする研究チームであるが故に、それが遂行可能であると確信している。複雑に絡み合ったストレスシグナル伝達機構を分子レベルで丁寧に解明することで、生命の機能維持の根幹に関わる重要な知見が得られるとともに、医学薬学分野における新たな疾患治療法・診断法の開発にも繋がることを期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Naguro, I., Umeda, T., Kobayashi, Y., Maruyama, J., Hattori, K., Shimizu, Y., Kataoka, K., Kim-Mitsuyama, S., Uchida, S., Vandewalle, A., Noguchi, T., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ASK3 responds to osmotic stress and regulates blood pressure by suppressing WNK1-SPAK/OSR1 signaling in the kidney. *Nat. Commun.*, 2012;3:1285 (2012).
- Sekine, Y., Hatanaka, R., Watanabe, T., Sono, N., Iemura, S., Natsume, T., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K. and **Ichijo, H.** The kelch repeat protein KLHDC10 regulates oxidative stress-induced ASK1 activation by suppressing PP5. *Mol. Cell*, 48, 692-704, (2012).

【研究期間と研究経費】

平成25年度ー平成29年度
164,600千円

【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/index.html>

	研究内容	平成25年度	平成26年度以降	
酸化ストレス	分子機構	ASK2の誘導機構とASK1-ASK2複合体の細胞応答誘導機構解析 EJ1ガザゼによるASK1キネシドドメインの機能解析	ASK1-ASK2複合体を用いた解析 ASK1-ASK2複合体を用いた解析	
	病態モデル	PP5, KLHDC10, USPK9, EJ1ガザゼによるASK1の持続的活性化誘導機構と細胞応答誘導機構の解析	ASK1阻害剤の検証 ASK1阻害剤の検証	
	化合物	ASK2プロモーターの阻害剤の開発	ASK1阻害剤の開発 ASK1阻害剤の開発	
	構造	ASK2プロモーターの構造解析	ASK1阻害剤の検証 ASK1阻害剤の検証	
	小胞体ストレス	RNAiスクリーニングによるASK3活性制御因子探索と機能解析 Halo TagプロシリンによるASK3結合因子探索と機能解析 ASK3のWNK1-SPAK経路抑制機構と細胞応答制御機構の解析	探索 探索 探索	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
小胞体ストレス	分子機構	RNAiスクリーニングによるASK3阻害剤探索と機能解析 ALS患者由来細胞におけるSOD1変異型によるASK3の活性化と機能解析	探索 探索	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
	病態モデル	ALS患者由来細胞におけるSOD1変異型によるASK3の活性化と機能解析 ALS患者由来細胞におけるSOD1変異型によるASK3の活性化と機能解析	探索 探索	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
	化合物	FRET法を用いたSOD1-Derlin-1 CTの共結晶構造	共結晶構造と構造解析による機序の決定 共結晶構造と構造解析による機序の決定	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
	構造	変異型SOD1と変異型SOD1-Derlin-1 CTの共結晶構造	共結晶構造と構造解析による機序の決定 共結晶構造と構造解析による機序の決定	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
	小胞体ストレス	RNAiスクリーニングによるASK3阻害剤探索と機能解析 Full down法によるASK3阻害剤探索と機能解析	探索 探索	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
ミトコンドリアストレス	分子機構	PGAM5のネクロシス誘導におけるASK3の役割の解析	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発	
	病態モデル	PGAM5 KOマウスを用いたネクロシス誘導モデルの検証	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発	
	化合物	PGAM5 KOマウスとPARL KOマウスの掛け合わせによる解析	探索 探索	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
	構造	PGAM5切断阻害剤・促進剤の探索	探索 探索	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発
	構造	PGAM5の構造解析	構造解析 構造解析	ASK3阻害剤の開発 ASK3阻害剤の開発