

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25221302

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Homeostasis Regulation via Stress Signaling and its Molecular Basis for Drug Development

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) 171,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、(1)ASKファミリー複合体による酸化ストレス応答機構の解明、(2)ASK3による浸透圧ストレス依存的両方向性細胞応答機構の解明、(3)SOD1/Derlin-1結合による小胞体ストレスならびに亜鉛ホメオスタシス機構の解明、(4)PGAM5切断制御を介したミトコンドリアストレス応答機構の解明。という研究代表者が独自に見出したストレス応答機構について分子レベルから個体レベルまでの解析を行い、ストレス応答の新たな分子基盤の解明と、創薬応用への基盤作りを行った。

研究成果の概要(英文)：In this project, we focused on 4 themes, (1) Oxidative stress response regulated with ASK family complexes, (2) Bidirectional osmotic stress response regulated by ASK3, (3) ER stress response and Zn homeostasis regulated by SOD1/Derlin-1 interaction, (4) Mitochondria stress response through cleavage of PGAM5. All of themes are originated from our previous findings, and we have further promoted the knowledge of these stress response in molecular and in vivo level, clarifying novel molecular mechanisms and providing foundation of drug discovery.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：ASK1 ASKファミリー 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

## 1. 研究開始当初の背景

ストレス応答は細胞が持つ最も基本的な生命現象の一つであり、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。ストレスに対する応答機構はシグナル伝達の活性化から転写誘導や細胞死などの細胞応答に至るまで、大枠として理解されつつあるが、個々のストレスに対して最前線でストレスを受容するストレスセンサーの実体並びにその動的なシグナル伝達制御機構は未だ多くの謎が残されている。様々な生理的リガンドに対する受容体が創薬の優れた標的であるように、ストレスセンサーとそのシグナル伝達の解明はストレスが関与する病態に対して新たな治療戦略の提示につながる重要な研究課題である。

研究代表者は、ストレス応答性 MAP キナーゼシグナル伝達系の最上流に位置する ASK ファミリーキナーゼの先駆的研究から、ASK ファミリーを含めた MAP3K ファミリーが多種多様なストレス特異性を持って対処すべく生み出された「ストレスの受容・認識・変換機構の担い手」であることを実証してきた。特に、酸化ストレスにおける ASK1 の機能や、ASK1 と複合体を形成して働く ASK2 の役割、浸透圧ストレスにおける ASK3 の役割などの解析は世界においてもトップランナーとして研究を展開していた。さらに、ASK ファミリーとその制御因子の解析を通じて、小胞体及びミトコンドリアという細胞内小器官に存在する新しいストレス応答機構を発見していた。小胞体においては、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の発症原因となる変異型 SOD1 が小胞体膜上の Derlin-1 と結合し、小胞体ストレスを引き起こすこと、さらには野生型 SOD1 も亜鉛枯渇状態において同様のストレス誘導を起こすことを明らかにしていた。また、ミトコンドリアにおいては、ミトコンドリア内膜局在分子 PGAM5 がミトコンドリア膜電位の低下を引き起こすストレスに伴って迅速に切断制御を受けることを見出していた。

以上のように研究代表者は4つストレス応答機構と鍵分子（酸化ストレスにおける ASK1、ASK2、浸透圧ストレスにおける ASK3、小胞体ストレスにおける SOD1/Derlin-1、ミトコンドリアストレスにおける PGAM5）を独自に見出しており、これらの分子とその制御因子の解析をさらに発展させることで、ストレス応答の理解の深化、ひいてはこれらのストレスが関与する病態の治療戦略への貢献を目指した。

## 2. 研究の目的

研究代表者がこれまでに独自に見出している上述の4つのストレスとそのストレス応答において中心的な役割を担う分子群を標的として4つの目標を設定した。(1) ASK ファミリー複合体による酸化ストレス応答機構の解明、(2) ASK3 による浸透圧ストレス依存

的両方向性細胞応答機構の解明、(3) SOD1/Derlin-1 結合による小胞体ストレスならびに亜鉛ホメオスタシス機構の解明、(4) PGAM5 切断制御を介したミトコンドリアストレス応答機構の解明。

本研究の目的はこれらの研究を同時並行的に進めて個々のテーマにおける進展を目指すと同時に、後述するように汎用性の高い解析技術はテーマをまたいで共有することで飛躍的に解析の効率を高めた研究を展開し、生体の新たなストレスシグナル伝達機構の解明、及びその関わる病態の理解と治療に貢献することである。

## 3. 研究の方法

本研究では、上記(1)-(4)のテーマに対して、【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】、【各種ノックアウトマウス及び病態モデルマウスを用いた病態生理学的解析】、【低分子化合物スクリーニングならびに阻害剤開発】などの技術を用いて解析した。ゲノムワイド siRNA スクリーニングなど汎用性の高い解析技術は複数のテーマをまたいで情報を共有し効率化を図った。その他にも研究代表者の得意とする生化学・分子生物学的アプローチを基本に、病態モデルマウスなど個体レベルまでの生命現象や創薬につながることを共通する基本姿勢としてシグナル伝達機構の意義の解明を行った。

## 4. 研究成果

(1) ASK ファミリー複合体による酸化ストレス応答機構の解明

酸化ストレスにおいて ASK1 と ASK2 は分子複合体を形成して協調的に働くこと、さらに ASK1、ASK2 はリン酸化制御の他にユビキチン化による分解制御を受けることが分かっていたため、結合分子解析や分解を制御するユビキチンリガーゼの探索を行った。その結果、これまで酸化ストレスにおいて関与することが明らかになっていた PP5、KLHDC10、USP9X、に加えて新たに Roquin-2 と TRIM48、さらに別の E3 基質認識分子が ASK ファミリーの酸化ストレスにおける機能制御に関与することを明らかにし報告した。これにより、酸化ストレス応答において ASK ファミリー分子はリン酸化修飾に加えて複雑なユビキチン化状態の変化を介して厳密に制御され、適切な細胞応答を引き起こしていることを明らかにした。

酸化ストレスにおいて観察される ASK1 を介する細胞死についても解析を進め、ASK1 が NR4A2 という分子を p38 依存的に制御して特殊なネクローシスを引き起こすことを明らかにし論文で報告した。酸化ストレスに起因する細胞死を制御する新たなターゲットを提示できたと考えている。

研究を進める過程で、低温ストレスが過酸化脂質を介して ASK1 を活性化しフェルトー

シス様の細胞死を誘導することを見出し論文で報告した。低温ストレスにおける酸化ストレスの役割は、計画時点では予想されていなかったものであり、当初の想定を超えて ASK1 が酸化ストレスを介して様々な場面でストレス応答に関与することが明らかになった。

個体レベルでは、酸化ストレス応答において ASK1 を制御する KLHDC10 のノックアウトマウスについて、TNF $\alpha$ 誘導性全身性炎症モデルを検討したところ、このノックアウトマウスにおいて症状の緩和が観察され論文にて報告した。KLHDC10 を欠損すると TNF $\alpha$  処置時に炎症性細胞の細胞死が亢進していることを発見し、全身炎症の緩和はこれが原因であると考えられる。

さらに、ASK1 ノックアウトマウスでは、血行性のがん肺転移モデルにおいて著しく転移が低下することを見出した。様々な組織のコンディショナルノックアウトマウスの解析から複数の組織における ASK1 ががん転移を促進させる働きを持つことを明らかにした。そのうち、血小板における ASK1 は ADP 受容体である P2Y<sub>12</sub> 受容体のリン酸化を介して血小板の凝集能を正に制御し、がん転移と止血に関与することを論文として報告した。今後、他の組織における ASK1 のがん転移への関与の解析も進めることで、がん転移を抑制する創薬ターゲットとして ASK1 を提示できる可能性がある。

## (2) ASK3 による浸透圧ストレス依存的両方向性細胞応答機構の解明

低浸透圧ストレスに対して活性化（リン酸化）、高浸透圧ストレスに対して不活性化（脱リン酸化）される ASK3 の活性制御機構及び、浸透圧受容の分子メカニズムを明らかにする目的で、ASK3 リン酸化を指標としたゲノムワイド siRNA スクリーニングの構築と実施を行った。ハイコンテントイメージアナライザーを用いて、リン酸化特異的抗体による免疫染色画像を定量化し、ハイスループットかつ感度の高いスクリーニング系の構築に成功した。このスクリーニング系を用いて、低・高の両浸透圧ストレスに対するスクリーニングを個別に行い ASK3 の両方向性の応答に関与する遺伝子群の同定を実施した。得られた候補遺伝子群に対して 2 次スクリーニングによる妥当性の検証、オントロジー解析やパスウェイ解析などバイオインフォマティクスを用いた解析を行い、候補遺伝子群の分類を行うとともに、真の ASK3 制御因子の絞り込みを行った。特に、高浸透圧ストレスに関するスクリーニングでは、プロテインフォスファターゼ 6 (PP6) に注目して解析を進めた結果、PP6 が実際に高浸透圧依存的な ASK3 の脱リン酸化を担う分子であること、高浸透圧依存的な原因は ASK3 と PP6 の結合が浸透圧の上昇に従って増強されるためであることを明らかにし論文で報告した。本研究過程において、

ASK3 の活性変化は低・高の両浸透圧ストレスにおける細胞体積の回復に必要であることを見出し、PP6 を欠損させると ASK3 の制御不全によりやはり体積回復が破綻をきたすことも報告した。ASK3 のように細胞体積の膨張と収縮を 1 つの分子で制御する報告はなく、今後、細胞体積の変化に関与する生命現象と ASK3 との関係が注目される。PP6 以外にも、全く想像していなかった代謝物の合成経路に含まれる遺伝子が ASK3 の脱リン酸化に関与することが明らかになるとともに、この代謝物もまた ASK3 の脱リン酸化に関与することも明らかになり、今後この代謝物の浸透圧ストレス応答への関与の解析が進むと考えられる。低浸透圧ストレスにおけるスクリーニング結果についても解析を進めており、これらの情報から浸透圧ストレスにおける ASK3 の制御機構の全貌を明らかにできると考えている。

浸透圧ストレス応答における ASK3 の役割の解析も進めた。ASK3 が MAP3K として低浸透圧依存的な p38 の活性化に必要であることを見出し、この p38 活性化は MAPKAPK の活性化を介して WNK4 をリン酸化することを明らかにして論文で報告した。すでに報告していた WNK1 と ASK3 の関係に加えて、浸透圧ストレス応答における ASK3 と WNK ファミリー分子の新たな関係が明らかとなった。

さらに、共同研究により浸透圧ストレスが ASK ファミリー分子を介して細胞内の時計遺伝子のリセットや周期の変化に関与することも明らかにし、ASK ファミリーノックアウトマウスが体内時計の調節不全をきたすことを含めて論文発表した。浸透圧ストレス及び ASK 分子が時計遺伝子に影響を与えることは全く想定外の結果で、今後どのような分子メカニズムで ASK 分子が時計遺伝子に影響を与えるか解析することで、ストレス応答と体内時計の新たな関係を提示できる可能性がある。

## (3) SOD1/Derlin-1 結合による小胞体ストレスならびに亜鉛ホメオスタシス機構の解明

我々が明らかにした小胞体ストレスを引き起こす SOD1/Derlin-1 結合は ALS の原因となる SOD1 変異体に共通して観察されるのに加えて、WT の SOD1 でも亜鉛欠乏時に誘導される構造変化でこの結合が惹起されることがわかっていた。この SOD1/Derlin-1 結合の分子基盤の解析、およびその結合を阻害する低分子化合物の探索のために、TR-FRET を利用して SOD1/Derlin-1 結合をハイスループットに検出できるシステムを構築した。このシステムと、ゲノムワイド siRNA スクリーニングを組み合わせて亜鉛枯渇認識機構と小胞体ストレス誘導機構の解明を行った。スクリーニングとその後の解析から、亜鉛枯渇による SOD1 の構造変化には、ある種の亜鉛トランスポーターが関与すること、変異型化した SOD1 はこれまで報告されていないユビキチ

ンリガーゼの働きにより分解されることが明らかになり、SOD1 による亜鉛濃度認識機構及び SOD1 の品質管理機構の一端が明らかになった。今後、この解析を進めることで ALS 発症機構に関与する遺伝子の情報が得られると期待される。

同じハイスループット検出システムを用いて、東大の創薬機構が所持する約 20 万の低分子化合物を対象に SOD1/Derlin-1 結合の阻害剤の探索を行った。オフターゲットの除外、*in vitro* 系での阻害確認、細胞透過性の検証を経て、培養細胞内における SOD1/Derlin-1 結合を阻害する化合物の同定に至った。この化合物を元に共同研究による合成展開を行い、より効力の高い化合物を得た。同定した阻害剤を SOD1 変異体を過剰発現する ALS モデルマウスに投与したところ、発症の遅延及び寿命の延長が観察され、ALS 病態における SOD1/Derlin-1 結合の重要性が示唆されると同時にこの結合の阻害剤が ALS 治療薬として有望であることが明らかになった。

SOD1/Derlin-1 結合の引き起こす小胞体ストレスは ASK1 を介して神経細胞死を引き起こすことを以前に報告していたが、生体内で機能する ASK 阻害剤である K811、K812 を SOD1 変異体を過剰発現する ALS モデルマウスに投与したところ、やはり寿命の延長が観察されたため、論文にて報告した。これらの結果は SOD1 変異により発症する ALS においては、SOD1/Derlin-1 結合を介する ASK の活性化が病態進行に重要であることを示唆しており、この経路が有望な創薬ターゲットであると考えられる。また、今後 SOD1 変異以外を原因とする ALS においてもこの経路の関与を検討することで、ALS 病態全体における SOD1/Derlin-1 結合や ASK の活性化の重要性を提唱できる可能性がある。

(4) PGAM5 切断制御を介したミトコンドリアストレス応答機構の解明。

PGAM5 はミトコンドリアの膜電位低下に伴ってミトコンドリア局在のプロテアーゼによって切断制御を受けることを見出していたため、ゲノムワイド siRNA スクリーニングにより、膜電位低下依存性の PGAM5 切断制御に関与する遺伝子群の探索を行った。その結果、すでに明らかにしていたプロテアーゼが検出されると共に、ミトコンドリアにおけるリン脂質代謝に関与する遺伝子が得られた。この分子の役割の解析を進めた結果、PGAM5 の切断にはミトコンドリア脂質環境が関与することを示唆する結果を得た。

PGAM5 がミトコンドリア局在という観点から代謝に関わるストレスを PGAM5 ノックアウトマウスにかけたところ、WT マウスと比べて脂肪細胞における Fgf21 の発現が亢進しており、褐色脂肪組織の重量が軽いことを見出した。さらに、WT マウスに比べて高脂肪食による体重増加が抑制されることや、絶食低温条件下で体温をより維持できるなど、

全体的に代謝が亢進していることが示唆された。PGAM5 欠損による褐色脂肪細胞における代謝亢進の表現型は初代培養褐色脂肪細胞でも観察されており、褐色脂肪細胞の PGAM5 が関与することが明らかになった。今後、ストレス依存的な PGAM5 の切断に耐性の変異体の解析等を進めることで、PGAM5 を中心とした褐色脂肪細胞の代謝の制御を明らかにできると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線) (○は、添付の主要 3 論文)

[雑誌論文] (計 50 件、内 21 件記載)

1. Watanabe, K., Umeda, T., Niwa, K., Naguro, I. and Ichijo, H. A PP6-ASK3 module coordinates the bidirectional cell volume regulation under osmotic stress. **Cell Rep.**, 22, 2809-2817 (2018).
2. Imamura, K., Yoshitane, H., Hattori, K., Yamaguchi, M., Yoshida, K., Okubo, T., Naguro, I., Ichijo, H. and Fukada, Y. ASK family kinases mediate cellular stress and redox signaling to circadian clock. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 115, 3646-3651 (2018).
3. Hirata, Y., Katagiri, K., Nagaoka, K., Morishita, T., Kudoh, Y., Hatta, T., Naguro, I., Kano, K., Udagawa, T., Natsume, T., Aoki, J., Inada, T., Noguchi, T., Ichijo, H. and Matsuzawa, A. TRIM48 promotes ASK1 activation and cell death through ubiquitination-dependent degradation of the ASK1 negative regulator PRMT1. **Cell Rep.**, 21, 2447-2457 (2017).
4. Hattori, K., Ishikawa, H., Sakauchi, C., Takayanagi, S., Naguro, I., Ichijo, H. Cold stress-induced ferroptosis involves the ASK1-p38 pathway. **EMBO Rep.**, 18, 2067-2078 (2017).
5. Kamiyama, M., Shirai, T., Tamura, S., Suzuki-Inoue, K., Ehata, S., Takahashi, K., Miyazono, K., Hayakawa, Y., Sato, T., Takeda, K., Naguro, I. and Ichijo, H. ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y12 in platelets. **Cell Death Differ.**, 24, 2066-2076 (2017).
6. Chaikuad, A., Chaikuad, A., Filippakopoulos, P., Marcisin, S. R., Picaud, S., Sekine, S., Ichijo, H., Engen, J. R., Takeda, K. and Knapp, S. Structures of PGAM5 provide insight into active site dynamics and multimeric assembly. **Structure**, 25, 1089-1099.e3 (2017).
7. Naik, M.-U. Patel, P., Derstine, R., Turaga, R., Chen, X., Golla, K., Neeves, K.-B., Ichijo, H. and Naik, U.-K. Apoptosis signal-regulating

- kinase 1 regulates platelet granule secretion, thromboxane A2 generation, and thrombus formation in mice.  
**Blood**, 29, 1197-1209 (2017).
8. Imamura, K., Izumi, Y., Watanabe, A., Tsukita, K., Woltjen, K., Yamamoto, T., Hotta, A., Kondo, T., Kitaoka, S., Ohta, A., Tanaka, A., Watanabe, D., Morita, M., Takuma, H., Tamaoka, A., Kunath, T., Wray, S., Furuya, H., Era, T., Makioka, K., Okamoto, K., Fujisawa, T., Nishitoh, H., Homma, K., Ichijo, H., Julien, J.-P., Obata, N., Hosokawa, M., Akiyama, H., Kaneko, S., Ayaki, T., Ito, H., Kaji, R., Takahashi, R., Yamanaka, S. and Inoue, H. iPSC-based drug repositioning identifies the Src/c-Abl pathway as a therapeutic target for ALS motor neurons.  
**Sci. Transl. Med.**, 9, pii: eaaf3962 (2017).
  9. Koizumi, S., Irie, T., Hirayama, S., Sakurai, Y., Yashiroda, H., Naguro, I., Ichijo, H., Hamazaki, J. and Murata, S. The aspartyl protease DD12 activates Nrfl to compensate for proteasome dysfunction.  
**eLIFE**, 5, pii: e18357 (2016).
  10. Hattori, K., Naguro, I., Okabe, K., Funatsu, T., Furutani, S., Takeda, K. and Ichijo, H. ASK1 signaling regulates brown and beige adipocyte function.  
**Nat. Commun.**, 7:11158 (2016).
  11. Sekine, S., Yao, A., Hattori, K., Sugawara, S., Naguro, I., Koike, M., Uchiyama, Y., Takeda, K. and Ichijo, H. The ablation of mitochondrial protein phosphatase Pgam5 confers resistance against metabolic stress.  
**EBioMedicine**, 5,82-92 (2016).
  12. Maruyama, J., Kobayashi, Y., Umeda, T., Vandewalle, A., Takeda, K., Ichijo, H. and Naguro, I. Osmotic stress induces the phosphorylation of WNK4 Ser575 via the p38MAPK-MK pathway.  
**Sci. Rep.**, 60, 95-104 (2016).
  13. Fujisawa, T., Takahashi, M., Tsukamoto, Y., Yamaguchi, N., Nakoji, M., Endo, M., Kodaira, H., Hayashi, Y., Nishitoh, H., Naguro, I., Homma, K. and Ichijo, H. The ASK1-specific inhibitors K811 and K812 prolong survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.  
**Hum. Mol. Genet.**, 25, 245-253 (2016).
  14. Kadowaki, H., Nagai, A., Maruyama, T., Takami, Y., Fitrah, P.S., Kato, H., Honda, A., Hatta, T., Natsume, T., Sato, T., Kai, H., Ichijo, H. and Nishitoh, H. Preemptive quality control protects the ER from protein overload via the proximity of ERAD components and SRP.  
**Cell Rep.**, 13, 944-956 (2015).
  15. Fujisawa, T., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsukamoto, Y., Tsuburaya, N., Tsubota, A., Takahashi, H., Naguro, I., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., Homma, K. and Ichijo, H. A systematic immunoprecipitation approach reinforces the concept of common conformational alterations in amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants.  
**Neurobiol.Dis.**, 82, 478-486 (2015).
  16. Okazaki, T., Higuchi, M., Takeda, K., Iwatsuki-Horimoto, K., Kiso, M., Miyagishi, M., Yanai, H., Kato, A., Yoneyama, M., Fujita, T., Taniguchi, T., Kawaoka, Y., Ichijo, H. and Gotoh, Y. The ASK family kinases differentially mediate induction of type I interferon and apoptosis during the antiviral response.  
**Sci. Signal.**, 8, ra78 (2015).
  17. Miyakawa, K., Matsunaga, S., Kanou, K., Matsuzawa, A., Morishita, R., Kudoh, A., Shindo, K., Yokoyama, M., Sato, H., Kimura, H., Tamura, T., Yamamoto, N., Ichijo, H., Takaori-Kondo, A. and Ryo, A. ASK1 restores the antiviral activity of APOBEC3G by disrupting HIV-1 Vif-mediated counteraction.  
**Nat. Commun.**, 6, 6945 (2015).
  18. Watanabe, T., Sekine, S., Naguro, I., Sekine, Y. and Ichijo, H. Apoptosis Signal-regulating Kinase 1(ASK1)-p38 pathway-dependent cytoplasmic translocation of the orphan nuclear receptor NR4A2 is required for oxidative stress-induced necrosis.  
**J. Biol. Chem.**, 290, 10791-10803 (2015).
  19. Mosallanejad, K., Sekine, Y., Ishikura-Kinoshita, S., Kumagai, K., Nagano, T., Matsuzawa, A., Takeda, K., Naguro, I. and Ichijo, H. The DEAH-Box RNA Helicase DHX15 activates NF- $\kappa$ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses.  
**Sci. Signal.**, 7, ra40 (2014).
  20. Maruyama, T., Araki, T., Kawarazaki, Y., Naguro, I., Heynen, S., Aza-Blanc, P., Ronai, Z., Matsuzawa, A. and Ichijo, H. Roquin-2 promotes ubiquitin-mediated degradation of ASK1 to regulate stress responses.  
**Sci. Signal.**, 7, ra8 (2014).
  21. Homma, K., Fujisawa, T., Tsuburaya, N., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Takeda, K., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Naguro, I. and Ichijo, H. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency.  
**Mol. Cell**, 52, 75-86 (2013).

〔学会発表〕(計280件,内招待講演のみ記載)

1. Ichijo, H., Tsubota, A., Homma, K., Fujisawa, T., Physiological and pathophysiological roles of SOD1 under Zinc deficiency, ISZB 5th meeting, in collaboration with Zinc-Net, 2017.6.18-22, Pyla, Cyprus.
2. 一條秀憲, ストレスシグナルのメカニズム解明から創薬へ, 日本薬学会第137年会, 2017年3月24-27日, 福島県仙台市.
3. Ichijo, H, ASK family kinases in Stress Signaling and Cancer, The 15th KICancer Retreat, 2016.9.26-27, Stockholm, Sweden.
4. 一條秀憲, 小胞体ストレスと神経細胞死, 第67回日本細胞生物学会大会, 2015年6月30日-7月2日, 東京都江戸川区.
5. 一條秀憲, ストレスシグナルのリン酸化シグナル伝達系の解明, 第15回日本蛋白質科学会年会, 2015年6月24-26日, 徳島県徳島市.
6. Ichijo, H, Ubiquitin-dependent degradation of ASK1 signaling pathway, International Symposium on Ubiquitin and Diseases, 2015年6月14-19日, Hunan, China.
7. 一條秀憲, ASK1はADPシグナルへの作用を介して血小板の機能を制御する, 日本薬学会九州支部特別講演会, 2015年5月22日, 長崎県長崎市.
8. Ichijo, H, Ubiquitin-dependent regulation of ASK1 stress signaling in cell death, 2014 KSBMB Annual Meeting, 2014.5.14-16, Seoul, Korea.
9. Ichijo, H, Stress Signaling in Cell Death and Disease, The 8th Japan-Korea conference on cellular signalling for young scientists, 2013.11.6-7, 福岡県福岡市.
10. 一條秀憲, レドックス場としてのASK1シグナル複合体と細胞死, 第86回日本生化学会大会, 2013年9月11-13日, 神奈川県横浜市.
11. Ichijo, H, Regulation of cell death signals by ubiquitination and deubiquitination, The 35th Naito Conference The Ubiquitin-proteasome system-, 2013.7.9-12, 北海道札幌市.

〔図書〕(計1件)

Ichijo, H. and Naguro, I. (Guest Editors),  
Advances in Biological Regulation “ASK family kinases and stress response in physiology and pathology” Elsevier, 総ページ数90 (2017).

〔その他〕

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

一條 秀憲 (ICHIJO, Hidenori)  
東京大学・大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号: 00242206

### (3) 連携研究者

名黒 功 (NAGURO, Isao)  
東京大学・大学院薬学系研究科・准教授  
研究者番号: 80401222

藤澤 貴央 (FUJISAWA, Takao)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号: 50636644

関根 史織 (SEKINE, Shiori)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号: 70612654