

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03995

研究課題名(和文) 浸透圧ストレスの受容・認識から応答に至る分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular understanding of osmotic stress sensing and response

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) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞は、内外の浸透圧差によって強制的に体積を変化させられるストレス(=浸透圧ストレス)に常に曝されており、浸透圧変化を感知して適切に応答することで体積を一定に保っています。これまで細胞外環境と接する細胞膜上の変化などを介して物理的実体のない浸透圧変化を感知するという考えに基づいた研究が主流でした。

我々は、ASK3というタンパク質を研究モデルに分子生物学・生化学的手法と計算機シミュレーションを用いて、細胞が液-液相分離という物理現象を「引き金」として浸透圧ストレスを細胞内部で感知していることを解明しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はいわゆる基礎研究に相当しますが、本研究成果によってASK3の役割から期待される高血圧疾患や浮腫などに対する新規治療薬の開発に向けて前進しました。さらに本研究成果によって得られた知見を活かして液-液相分離を積極的に操作することで、神経変性疾患など多くの疾患に対する新規治療戦略の開発に発展することも期待されます。

研究成果の概要(英文)：Cells are constantly exposed to osmotic stress that forces them to change their volume due to osmotic pressure differences between the inside and outside of the cell, so called osmotic stress, and they maintain a constant volume by sensing osmotic pressure changes and responding appropriately. Until now, most studies have been based on the idea that osmotic changes without physical substance are sensed through changes in the cell membrane, which is in contact with the extracellular environment.

Using the ASK3 protein as a research model, we have elucidated that cells sense osmotic stress internally using the physical phenomenon of liquid-liquid phase separation as a "trigger". These are the results of taking advantage of molecular biological and biochemical methods and computer simulations.

研究分野：生化学、分子生物学、特に細胞のストレス応答の分子メカニズムとその解明に立脚した創薬基盤形成

キーワード：ASK3 浸透圧ストレス受容 浸透圧ストレス応答 細胞体積制御 VRAC/LRRC8 アポトーシス 液-液相分離 ポリADPリボース

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

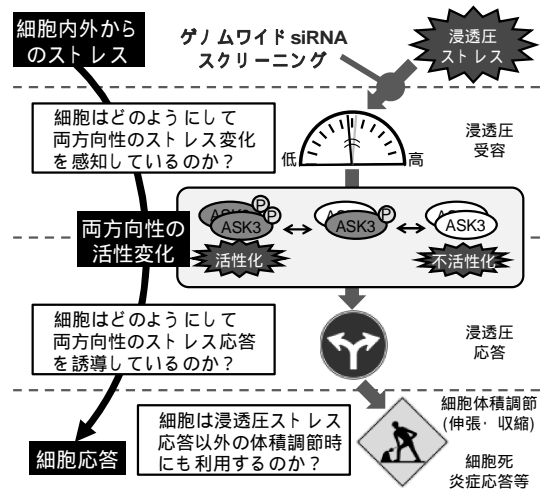
細胞は、イオンやタンパク質など様々な溶質を含み、定常状態の細胞内浸透圧は約 300 mOsm である。浸透圧ストレスは、細胞内外液の浸透圧の相対関係で決まり、細胞外が低浸透圧 (< 300 mOsm) の場合、水の流入によって膨張圧を、逆に高浸透圧 (> 300 mOsm) の場合、水の流出によって収縮圧を細胞に与える。浸透圧変化は、熱中症での脱水、心・腎疾患に伴う浮腫など、細胞外液の溶質濃度変化時のみならず、イオンの流出入、代謝変化に伴うマクロ分子の増減など、細胞内液の溶質濃度の変化時にも生じ、細胞活動に常に関与していると言っても過言ではない。その上、腎臓では浸透圧差を積極的に利用して原尿から水を再吸収しているように、浸透圧変化は、受動的なストレスファクターだけでなく、個体の様々な組織や細胞において能動的に活用される極めて重要なメカニカルファクターでもある。しかし、浸透圧変化に応答するキナーゼやイオンチャネル、転写因子などは散発的に報告されているものの、特に哺乳類細胞において、直接浸透圧変化を感知するセンサー分子や、感知からシグナル伝達に至る分子メカニズムの体系的な理解は十分に進んでいなかった。

一方、非常に興味深いことに、浸透圧ストレスに応答するタンパク質が多様な病態と関連する事例が近年相次いで報告されている。例えば、浸透圧変化により活性化する WNK1 というキナーゼの遺伝子変異が、腎臓のイオン輸送の破綻を介して家族性高血圧症を引き起こす [Kahle et al. *Annu. Rev. Physiol.*, 2008]。また、高浸透圧ストレス適応に必要な遺伝子群の発現を担う転写因子 NFAT5 は、高食塩食で活性化し Th17 細胞の分化亢進を介してマウスの自己免疫疾患症状を増悪する [Kleinewietgeld et al. *Nature*, 2013]。そして、長年不明であった低浸透圧時に細胞体積回復を担うイオンチャネルの分子実体が近年 LRRC8A だと同定されたが [Qiu et al. *Cell*, 2014]、元々 LRRC8A は  $\gamma$  グロブリン欠損症となる遺伝病の原因遺伝子として報告されていた。よって、免疫系細胞の成熟の場である胸腺、脾臓などが他の臓器に比べて高浸透圧状態にあることなども考慮すると、生体は浸透圧応答を利用して免疫反応や炎症を調節している可能性が想定される。他にも、細胞遊走やインシュリン分泌に関する報告もあるが、いずれの場合も浸透圧ストレス応答タンパク質との関係が示されているだけで、浸透圧ストレス応答システム自体との関係は不明である。従って、浸透圧の受容・応答を担う分子基盤の解明は、全く新たな視点から、血圧、炎症・免疫系疾患、がん、糖尿病などに対する新規治療法や新薬開発に繋がることが期待された。

申請者はこれまで、ストレス応答性 MAPK 経路の最上流に位置する、ASK1 [Ichijo et al. *Science*, 1997] を中心に、細胞のストレス応答機構の解明に取り組んできた。その中で、ASK1 と同源性の高い ASK3 が、定常的にある程度リン酸化されており、低浸透圧ストレスによってリン酸化が亢進して活性化、高浸透圧ストレスによって脱リン酸化されて不活性化するという両方向性の活性変化を示すことを見出した [Naguro et al. *Nat. Commun.*, 2012]。この非常に特徴的な ASK3 の活性変化は、迅速かつ鋭敏、可逆的に生じ、最近、浸透圧ストレス時の細胞体積の回復に必要なことが明らかになった。その上、ASK3 ノックアウトマウスは、上述した WNK1 の制御不全を介して高血圧症状を呈する。よって、ASK3 は、浸透圧変化の受容から細胞応答に至る過程で働く極めてユニークかつ重要なシグナル伝達分子であると考えられ、細胞の浸透圧ストレス応答の分子基盤を理解する上で刮目すべき対象となった。

## 2. 研究の目的

近年、浸透圧ストレス応答分子が生体の恒常性維持に重要であることが明らかになりつつあるが、浸透圧変化を受容し、細胞内シグナル伝達を担う分子実体については、特に哺乳類細胞で未解明の部分が多い。本研究の主要な目的は、細胞が常に曝され、かつ、特定の物質の実体を持たない浸透圧を対象に、哺乳類細胞における受容・応答の分子メカニズムを明らかにすることである(右図)。そして本研究から発展して、浸透圧ストレス応答の破綻が要因の疾患に対し、発症原因の分子基盤に基づいた、独創的かつ革新的な疾患治療法の創出ならびに創薬標的の解明に繋がることを究極的な目標として設定した。



## 3. 研究の方法

本研究では、ASK3 の解析を中心に据え、浸透圧ストレスの 受容と 応答、他の細胞機能への関連性の大きく3つのパートに分けて進めた。

### 浸透圧ストレスの受容機構の解明

・これまでに ASK3 の低浸透圧でのリン酸化,高浸透圧での脱リン酸化を高感度で定量する方法を確立し,低・高浸透圧のそれぞれにおいてゲノムワイド siRNA スクリーニングを行った結果,ASK3 の活性制御分子候補を網羅的に同定してきた。そこで本研究では,スクリーニングで得た候補分子を詳細に解析することから開始した。

・ASK3 から上流に遡って浸透圧ストレスの受容機構の解明を目指した。

・リガンド結合型の GPCR であるが、物理的な構造変化によって直接活性化される浸透圧センサー分子である可能性を視野に入れ、詳細に解析した。

### 浸透圧ストレスの応答機構の解明

・p38MAPK 経路や WNK-SPAK/OSR1 経路といった既知の ASK3 下流のリン酸化シグナル伝達経路の関与をはじめ,LRRC8 自体のリン酸化の可能性を検証することで,ASK3 による LRRC8 ファミリーの活性調節機構の解明を目指した。

・細胞体積の回復時に VRAC、NKCC、KCC 等のイオントランスポーターがエフェクター分子として働くが、エフェクター分子への ASK3 関与を確認することで,ASK3 を起点とする多様なエフェクター分子制御を介した浸透圧ストレス応答機構の体系的な理解に迫った。

### 他の細胞機能との関連性の検証

・浸透圧応答システム自体と他の生理機能の関連性について,これまでよりも踏み込んだレベルでの検証が可能状況にあり,細胞死,炎症,細胞移動への関与を検証した。

・浸透圧応答に限らず,広く一般のアポトーシスにおいて,上流分子や ASK3 が細胞体積収縮に関与する可能性を検証した。

・細胞死と同様に,上流分子や ASK3 が細胞体積調節を介して炎症応答に関与している可能性を検証した。

以上のように,ASK3 を中心として浸透圧の受容・応答機構で得た知見を活かし,細胞体積制御という全く新たな視点から,血压,炎症・免疫系疾患,がん,糖尿病等の制御を可能にする治

療法や新薬開発の分子基盤の提唱を目指した。

#### 4. 研究成果

##### ① 浸透圧ストレス受容機構

浸透圧ストレスの受容パートにおいては、ポリADPリボースがASK3凝集体の液性を保つことでASK3不活性化を可能にしていることを明らかにした。ポリADPリボースと物理化学的性質の類似するRNAは様々なタンパク質の液液相分離の制御における重要性が報告されていることを踏まえ、検証前はポリADPリボースがASK3凝集体形成に必要であると予想していた。しかし予想に反して、ポリADPリボースはASK3凝集体形成には関わらず、その物性を制御することでASK3不活性化に関与することを発見し、ポリADPリボースの新たな液液相分離制御機構の側面を見出した。ポリADPリボースはRNAと異なり枝分かれする多様性を有していることも踏まえると、本研究成果は近年精力的に行われている生体高分子の相分離研究分野において重要な知見をもたらしたことになる。

② 浸透圧ストレス応答機構：低浸透圧ストレス時の体積回復に必要なイオンチャネルVRACの必須構成分子LRRC8AがASK3によってリン酸化されることを明らかにし、そのリン酸化部位の候補を得た。作製したツールを用いて、同定したリン酸化部位が浸透圧ストレスで変化するか、リン酸化部位の変異体でVRAC活性に影響があるかなどを検証することで、将来的にASK3によるVRAC制御機構の全容解明に迫る基盤構築に成功した。

他の細胞機能との関連性：酸化ストレスにおけるアポトーシス時の細胞収縮にASK3やVRACが必要であることを明らかにした。作製したツールを用いてASK3によるVRAC制御機構を酸化ストレスの場合においても検証することで、ASK3-VRACが共通モジュールであるという独創的な仮説を提唱するに至り、将来的な実証のための基盤構築に成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Watanabe Kengo, Morishita Kazuhiro, Zhou Xiangyu, Shiizaki Shigeru, Uchiyama Yasuo, Koike Masato, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 12
2. 論文標題 Cells recognize osmotic stress through liquid-liquid phase separation lubricated with poly(ADP-ribose)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-21614-5	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 Ishihara, S., Ichijo, H., Watanabe, K.	4. 巻 55
2. 論文標題 A Novel Lens for Cell Volume Regulation: Liquid-Liquid Phase Separation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 135 ~ 160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33594/000000357	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 Nakamura Toshitaka, Ogawa Motoyuki, Kojima Kazuki, Takayanagi Saki, Ishihara Shunya, Hattori Kazuki, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 22
2. 論文標題 The mitochondrial Ca <sup>2+</sup> uptake regulator, MICU1, is involved in cold stress induced ferroptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e51532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.202051532	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 Fujimoto Makoto, Kamiyama Miki, Fuse Kosuke, Ryuno Hiroki, Odawara Takeru, Furukawa Natsuki, Yoshimatsu Yasuhiro, Watabe Tetsuro, Prchal Murphy Michaela, Sexl Veronika, Tahara Hideaki, Hayakawa Yoshihiro, Sato Takehiro, Takeda Kohsuke, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 112
2. 論文標題 ASK1 suppresses NK cell mediated intravascular tumor cell clearance in lung metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1633 ~ 1643
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14842	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 Ogawa Motoyuki, Kawarazaki Yosuke, Fujita Yasuyuki, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 31
2. 論文標題 FGF21 Induced by the ASK1-p38 Pathway Promotes Mechanical Cell Competition by Attracting Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1057.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.11.052	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 Kojima Kazuki, Ichijo Hidenori, Naguro Isao	4. 巻 169
2. 論文標題 Molecular functions of ASK family in diseases caused by stress-induced inflammation and apoptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 395 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa145	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 Ito-Kureha Taku, Miyao Takahisa, Nishijima Saori, Suzuki Toru, Koizumi Shin-ichi, Villar-Briones Alejandro, Takahashi Akinori, Akiyama Nobuko, Morita Masahiro, Naguro Isao, Ishikawa Hiroki, Ichijo Hidenori, Akiyama Taishin, Yamamoto Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 The CCR4?NOT deadenylase complex safeguards thymic positive selection by down-regulating aberrant pro-apoptotic gene expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19975-4	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 -

1. 著者名 Hattori Kazuki, Wakatsuki Hiroaki, Sakauchi Chihiro, Furutani Shotaro, Sugawara Sho, Hatta Tomohisa, Natsume Tohru, Ichijo Hidenori	4. 巻 15
2. 論文標題 -adrenergic receptor signaling evokes the PKA-ASK axis in mature brown adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232645	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 Takenaka Satoshi、Fujisawa Takao、Ichijo Hidenori	4. 巻 24
2. 論文標題 Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) as a therapeutic target for neurological diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Therapeutic Targets	6. 最初と最後の頁 1061 ~ 1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14728222.2020.1821648	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 Ryoki、Numata Tomohiro、Kasuya Go、Yokoyama Takeshi、Nishizawa Tomohiro、Kusakizako Tsukasa、Kato Takafumi、Hagino Tatsuya、Dohmae Naoshi、Inoue Masato、Watanabe Kengo、Ichijo Hidenori、Kikkawa Masahide、Shirouzu Mikako、Jentsch Thomas J.、Ishitani Ryuichiro、Okada Yasunobu、Nureki Osamu	4. 巻 3
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the volume-regulated anion channel LRRC8D isoform identifies features important for substrate permeation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0951-z	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 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 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) 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) 10.3233/JAD-170645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森下和浩、渡邊謙吾、名黒功、一條秀憲
2. 発表標題 TRPM4は細胞内液滴の流動性制御を介してASK3不活性化に寄与する
3. 学会等名 若手ファーマバイオフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上雅斗、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 浸透圧ストレス応答と細胞死制御における体積調節の共通性
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊謙吾、名黒功、一條秀憲
2. 発表標題 相分離が高浸透圧ストレス下でのPP6によるASK3不活性化を制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳早希、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK1はNOD-RIPK2経路を抑制し脂肪細胞での炎症応答を制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下和浩、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3不活性化における高浸透圧ストレスセンサー候補分子TRPM4の機能解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊謙吾、森下和浩、一條秀憲
2. 発表標題 ポリADPリボースは液-液相分離を介して浸透圧ストレス応答キナーゼASK3を制御する
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳早希、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK1はNOD-RIPK2経路を抑制し脂肪細胞での炎症応答を制御する
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下和浩、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3不活性化における高浸透圧ストレスセンサー候補分子TRPM4の機能解析
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳早希、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK1はNOD-RIPK2経路を抑制し褐色脂肪細胞での炎症応答を制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下和浩、渡邊謙吾、石原駿弥、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3不活性化における高浸透圧ストレスセンサー候補分子TRPM4の機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3 modulates cell volume under osmotic stress and beyond.
3. 学会等名 第10回シグナルネットワーク研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 一條秀憲
2. 発表標題 ストレスシグナルによる神経変性制御
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上雅斗、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3による体積調節を介した細胞死制御
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 高柳早希、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK1はNOD-RIPK2経路を制御する
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 周翔宇、渡邊謙吾、森下和浩、名黒功、一條秀憲
2. 発表標題 プロテアソーム依存的なASK3の不活性化による高浸透圧ストレス応答の制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上雅斗、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3による体積調節を介した細胞死制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森下和浩、渡邊謙吾、一條秀憲
2. 発表標題 ASK3不活性化における高浸透圧ストレスセンサー候補分子TRPML1の機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------