

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2008～2013

課題番号：20229004

研究課題名(和文) ストレスシグナルの分子機構解明による創薬基盤の確立

研究課題名(英文) Drug development by the molecular mechanism-based analysis of stress signaling

研究代表者

一條 秀憲 (ICHIJO, Hidenori)

東京大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：00242206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 160,400,000円、(間接経費) 48,120,000円

研究成果の概要(和文)：細胞のストレス応答は最も基本的な生命現象であり、その破綻は様々な疾患の原因となる。我々はASKファミリータンパク質が物理化学的ストレス応答の重要な担い手であることを明らかにしてきた。ASK1複合体に関する本研究によって、さらなる制御機構が明らかになり、酸化ストレスによる細胞死の機構を解明した。また、ASK3の活性が浸透圧ストレスによって制御され、血圧制御に関与することも明らかになった。さらに、細胞が亜鉛の欠乏状態を感知して亜鉛濃度の恒常性を保つ機構としてSOD1タンパク質の関与を発見した。これらの成果は様々なストレスが惹起する疾患の診断予防治療法の開発に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The stress response is one of the most fundamental biological processes, and its disruption results in a wide variety of diseases. We demonstrated that ASK family kinases, including ASK1, ASK2 and ASK3, play pivotal roles in the recognition of physico-chemical stresses and induction of cellular stress responses. Here, we found through the analysis of ASK1 signalosome components that ASK1 activity is tightly regulated by ubiquitination by Roquin-2 E3 ligase and USP9X deubiquitinating enzyme. ASK3, a recently identified ASK family member, was found to exhibit a bidirectional change in its activity in response to osmotic stress. Furthermore, we have found the SOD1-Derlin-1 interaction functions as an intracellular zinc concentration sensor that converts zinc deficiency into mild ER stress and induces a physiological ER stress response to maintain zinc homeostasis. These findings will shed light on the development of diagnosis, prevention and treatment of various stress-related diseases.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：ストレス ASKファミリー MAPキナーゼ アポトーシス 浸透圧

## 1. 研究開始当初の背景

ASK ファミリーに代表される MAP キナーゼキナーゼキナーゼ (MAP3K) ファミリーは、ストレス応答性 MAP キナーゼシグナル伝達系の最上流に存在するタンパク質キナーゼである。我々はこれまでに、ASK ファミリーの一員である ASK1 が、酸化ストレスセンサーであるチオレドキシン (Trx) との結合・乖離を介して酸化ストレスシグナルの分子スイッチとして機能していることを解明し、MAP3K ファミリーが、多種多様なストレスに特異性をもって対処すべく産み出された「ストレスの受容・認識・変換機構の担い手」であることを世界で初めて実証してきた。しかしながら、ASK ファミリーならびにその活性制御タンパク質の構造的ならびに時空間的制御機構に関する知見は依然乏しく、ストレス応答の表現型としてのアポトーシス、細部増殖、細胞分化、サイトカイン産生等、極めて多彩な細胞機能に深く関与する ASK ファミリーの詳細な活性制御分子機構の早急な解明が期待されている。さらに ASK ファミリーは、酸化ストレスのみならず小胞体ストレスや浸透圧ストレス等、他の物理化学的ストレスにおいても重要な機能を持つことが判明しており、ASK ファミリーの活性制御機構を解明することによって、これまで未知であった様々な物理化学的ストレスの受容・認識・変換機構が全く新しい観点から解明されるとともに、その成果はストレス応答の新たな分子機構に基づく創薬基盤の開発に繋がることも期待される。事実、ASK ファミリーは後述の如く様々な疾患の発症・進行に関わることが示唆されており、疾患関連分子の重要ターゲットとしても極めて注目されている。

## 2. 研究の目的

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、炎症、がん、神経変性、自己免疫などをはじめとする多様な疾患の発症原因となる。シグナル伝達分子の多くは、ホルモンやサイトカインなどの生理活性物質のみならず物理化学的ストレスによってもその活性が制御されるが、ストレスセンサーの実体ならびにタンパク質によるストレス認識の構造的ならびに時空間的分子基盤については不明な点が多く残されている。本研究は、ストレス応答性 ASK ファミリーキナーゼならびにその活性制御タンパク質群の機能解析を中心テーマとして推進し、酸化ストレス、小胞体ストレス、浸透圧ストレスなどの物理化学的ストレスが如何にしてリン酸化シグナルに変換され、またストレスシグナルが如何にして細胞機能を司るかという、基本的な生命現象の分子実体の解明を目指す。その特徴は、研究代表者が世界に先駆けて明らかにしてきた ASK ファミリーとその活性制御タンパク質群を標的とし、最先端のシグナル伝達解析技術を用いて研究を進めることにある。また、ASK ファミリー阻害剤等の基盤開発も視野に入れ、ストレスの受容・認識・変換の分子機構の解明ならびにストレスシグナルと疾患との関わりを解明する事を目的としている。その成果は、ストレスシグナルの分子機構に立脚した全く新しい生命原理ならびに疾患治療法の発見へと繋がることを期待される。

## 3. 研究の方法

### 目標 1 ASK ファミリーシグナルソームの生化学的解明

これまでの予備的知見により、ASK ファミリーはそれぞれの分子が約 2,000kDa 程度の巨大複合体 (シグナルソーム) として細胞内に存在していることが明らかになっているが、その構成因子については、一部 Trx ならびに TRAFs を除き、不明である。本目標では、ASK ファミリーシグナルソームの構成因子を同定する。精製には抗 ASK ファミリー抗体をリガンドとした抗体カラムが必須であると考えており、すでに高い抗体価を有する各モノクローナル抗体を得ている。カラムスキームを構築し、ASK ファミリーシグナルソームを精製し、質量分析計を用いてその構成因子を同定し、解析を行う。

### 目標 2 遺伝学的アプローチ(スクリーニング)による ASK ファミリーシグナルの解明

ショウジョウバエの背側正中線上 (pannier 領域) に DASK1 の活性化型変異体 (DASK1DN) を発現させることにより、異所性のメラニン合成亢進が起こり、黒色の色素沈着が観察される。この表現型は野生型 DASK1 の発現では誘導されないことから、機能獲得変異体ライブラリーである GS 系統約 5,000 系統と野生型 DASK1 発現系統との交配実験を行い、黒色素沈着を示すクローンを選別することによって、DASK1 活性化因子をスクリーニングし、ASK ファミリー活性制御因子の解析を行う。

### 目標 3 ASK1 による小胞体ストレス依存性細胞死誘導機構の解明

最近我々は、家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一原因である変異型 SOD1 が、小胞体膜タンパク質であり ERAD 構成成分の一員である Derlin-1 との結合を介して小胞体ストレスを惹起すること、さらには、小胞体ストレス依存的 ASK1 経路の活性化が ALS における運動神経細胞死誘導の中心的メカニズムであることを明らかにした。本目標では、小胞体ストレス-ASK1-p38 経路の詳細な検討により、ALS における運動神経細胞死のさらなる分子機構解明に迫りたい。一方、野生型 SOD1 と Derlin-1 の生理的結合の意義についても解析を行う。加齢等に伴って運動神経にかかる何らかのストレスが、野生型 SOD1 の構造変化をもたらし、小胞体ストレス誘導性神経細胞死に関与している可能性が示唆されており、Derlin-1 との結合、小胞体ストレス誘導を指標に、野生型 SOD1 を構造変化させる様々な物理化学的ストレスについて検討する。

### 目標 4 ASK3 による浸透圧ストレス応答機構の解明

浸透圧刺激に対し両方向的に活性が制御される ASK3 に焦点を当て、それに関連する分子の同定から ASK3 の浸透圧ストレス伝達機構の全体像について解析する。関連分子の同定について: Yeast two-hybrid 法による結合分子スクリーニング、哺乳類培養細胞から ASK3 分子を pull-down、ASK3 ノックアウト細胞における浸透圧ストレス時の遺伝子発現プロファイルの変化のジーンチップ解析

等を行う。得られた関連分子に関して：大きく3つのカテゴリーに分けて解析を進める。(1) ASK3 活性制御因子。ASK3 分子はリン酸化活性が自身のリン酸化状態により制御されている。従って、結合分子がリン酸化/脱リン酸化反応に関与する分子であるなら ASK3 の活性制御因子である可能性を検討する。(2) ASK3 基質分子。ASK3 の浸透圧応答は数分以内と速く、浸透圧シグナル伝達経路のかなり上流に位置していると予想される。ASK3 によるリン酸化シグナルを下流に伝える基質分子やリン酸化により機能変化を示す分子に注目する。(3) 浸透圧センサー。ASK3 が独特な浸透圧応答を示すために浸透圧の増減を逆のシグナルとして変換する浸透圧センサー分子の存在が予想できる。細胞の体積変化を感知する細胞骨格系と相互作用するものや細胞膜領域に存在する分子に注目する。

#### 4. 研究成果

##### 目標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】

複合体構成因子の同定により、酸化ストレスによって活性化された ASK1 はユビキチン・プロテアソーム系によって分解されるが、脱ユビキチン化酵素 USP9X がそのユビキチンを外すことによって、ASK1 の活性化状態を持続させることを見出した(Nagai et al. Mol. Cell 2009)。さらに、ASK1 の活性化依存性の分解を担う E3 リガーゼの同定を目的として、蛍光イメージングによる ASK1 の分解検出系を用いた siRNA スクリーニングを行った結果、E3 リガーゼ Roquin-2 を同定することに成功した(Maruyama Sci. Signal. 2014)。一方、ASK2 は、上皮系細胞においては定常状態から発現が確認され、ASK1 と複合体を形成することで酸化ストレス依存性の細胞死に関与する。マクロファージにおいては、定常状態においてほとんど発現がみられないが、LPS 前処置によって ASK2 の mRNA およびタンパク質発現が誘導されることを見だし、現在この ASK2 誘導機構の解析と、誘導された ASK2 を含む ASK ファミリー複合体の酸化ストレス応答における役割の解析を行っている。

##### 目標2【ショウジョウバエを用いた遺伝学的機能解析】

活性化型ショウジョウバエ ASK1(DASK1)を、八工の背側正中線に発現させることで誘導される異所性の色素沈着を、DASK1 活性化の指標として、ASK ファミリーの上流・下流で機能する新たなシグナル制御因子探索のための遺伝学的スクリーニングを行った。活性化 DASK1 トランスジェニックフライと、一連の染色体欠失系統との掛け合わせによる、dominant modifier スクリーニングから、異所性の色素沈着がメラニン合成の亢進によるものであることが明らかとなり、さらにそのメカニズムが DASK1-p38 経路による核内受容体 NR4A ファミリー分子のリン酸化制御を介した、メラニン合成遺伝子の発現調節であることを見いだした。ショウジョウバエにおけるメラニン合成は、免疫応答とも深く関与することが知られており、自然免疫応答における ASK-p38 シグナルの下流ターゲットとして、NR4A ファミリー分子群が機能し

ていることが示唆された。一方、およそ 4,500 系統のショウジョウバエの遺伝子発現誘導システムを用いた背側正中線での強制発現スクリーニングから、活性化型 DASK1 と同様、色素沈着を示すシステムを9系統得た。そのうち少なくとも3系統の発現遺伝子が、ASK シグナルの新規活性化因子であることが明らかとなった。これらの分子がストレス刺激依存性の ASK ファミリーの活性化を制御するメカニズムを分子レベルで解析し、Kelch リピータンパク質 KLHDC10 が、ASK1 の不活性化に働くホスファターゼ PP5 と拮抗的に作用することで、酸化ストレス依存性の ASK1 の持続的活性化ならびに細胞死に寄与することを発見した(Sekine et al. Mol. Cell 2012)。

##### 目標3【小胞体ストレス ALS】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因として、これまで130種類を超える SOD1 遺伝子変異が報告されているが、変異型 SOD1 がどのようにして ALS を発症させるのかは全く不明であった。我々は、変異型 SOD1 による運動神経細胞死分子メカニズムとして、小胞体ストレス-ASK1 経路が関与することを明らかにした。すなわち、変異型 SOD1 が特異的に結合する標的タンパク質として、小胞体膜タンパク質 Derlin-1 を同定し、その結合が神経細胞の小胞体品質管理機構の破綻をきたし、小胞体ストレス依存性の運動神経細胞死を誘導することを見出した。さらに、この小胞体ストレス依存性の神経細胞死のメカニズムとして、ASK1 が重要であることを ASK<sup>-/-</sup>マウスを用いて明らかにした(Genes Dev. 2008)。

一方、132種類全ての変異型 SOD1 を解析した結果、Derlin-1 との結合はほぼ全てに共通することを明らかにし、同時に、SOD1 側の Derlin-1 結合領域のマッピングに成功した。さらに、この領域を抗原としたモノクローナル抗体の作成により、世界初の変異型 SOD1 の構造変化を特異的に認識する抗体の作成に成功した(特許出願済 2010-111375)。本抗体は、革新的な ALS 診断と治療法を開発するための重要なツールとなる。さらに、SOD1-Derlin-1 の結合様式として、野生型 SOD1 においては立体構造上内部に隠された14アミノ酸からなる Derlin-1 binding region(DBR)が、変異型 SOD1 では共通に外部に露出して、Derlin-1 に結合していることを明らかにした。さらに、亜鉛枯渇という環境要因によって野生型 SOD1 も変異型化して Derlin-1 に結合し、小胞体ストレスを惹起することを見いだした(Homma et al. Mol. Cell 2013)。この小胞体ストレス応答は、細胞内亜鉛濃度のホメオスタシスを維持する全く新しい分子機構であり、SOD1-Derlin-1 結合が亜鉛濃度センサーとして機能している可能性を提示した。これらの知見をもとに、SOD1-Derlin-1 結合による亜鉛枯渇認識機構と小胞体ストレス誘導機構の解明ならびに、その ALS 病態との関連を明らかにしたい。

##### 目標4【浸透圧ストレスと ASK3】

我々が同定した ASK3 は、浸透圧ストレスについて低浸透圧では活性化、高浸透圧では不活性化という非常に珍しい両方向性の活性変化を示すこ

とが明らかとなった(Naguro et al. Nat. Commun. 2012)。既知のキナーゼでこのような応答性は知られておらず、全く新しいキナーゼ活性制御メカニズムが背景にあると考えられる。また、ASK1でさえ両方向性の浸透圧ストレス応答を示さないため、ファミリー間での制御、役割の違いを解析する上でも興味深い。ASK3分子の活性制御機構の解析を通じて哺乳類細胞の浸透圧ストレスセンサーの分子実体ならびにASK3シグナルの生理的役割の解明を目指し、ASK3安定発現細胞株と抗リン酸化ASK抗体を用いた蛍光免疫染色によるASK3活性検出系を確立し、ここに全自動細胞イメージアナライザー(ArrayScan)を用いたハイスループットな画像解析系を組み合わせることによって、ゲノムワイドRNAiスクリーニングによるASK3活性制御因子の網羅的探索を可能にした。この系を用いて既に高浸透圧刺激依存的なASK3不活性化に関わる因子の探索を行い、ホスファターゼを含めたいくつかの制御因子の同定に成功している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計75件)

### 【original articles】

- 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). doi: 10.1126/scisignal.2004841
- Mizukami, J. Sato, T., Camps, M., Ji, H., Rueckle, T., Swinnen, D., Tsuboi, R., Takeda, K. and Ichijo, H. ASK1 promotes the contact hypersensitivity response through IL-17 production. **Sci. Rep.**, 4, 4714 (2014). doi:10.1038/srep04714
- 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). doi:10.1126/scisignal.2004822.
- 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). doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.038
- Yamaguchi, K., Takeda, K., Kadowaki, H., Ueda, I., Namba, Y., Ouchi, Y. Nishitoh, H. and Ichijo, H. Involvement of ASK1-p38 pathway in the pathogenesis of diabetes triggered by pancreatic  $\beta$  cell exhaustion. **Biochim. Biophys. Acta.**, 1830, 3656-3663 (2013). doi: 10.1016/j.bbagen.2013.01.029
- 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.**, 3, 1285 (2012). doi: 10.1038/ncomms2283
- 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). doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.018
- Sekine, S., Kanamaru, Y., Koike, M., Nishihara, A., Okada, M., Kinoshita, H., Kamiyama, M., Maruyama, J., Uchiyama, Y., Ishihara, N., Takeda, K. and Ichijo, H. Rhomboid protease PARL mediates the mitochondrial membrane potential loss-induced cleavage of PGAM5. **J. Biol. Chem.**, 287, 34635-34645 (2012). doi: 10.1074/jbc.M112.357509
- Fujisawa, T., Homma, K., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsuburaya, N., Naguro, I., Matsuzawa, A., Takeda, K., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H. and Ichijo, H. A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. **Ann. Neurol.**, 72, 739-749 (2012). doi:10.1002/ana.23668.
- Sekine, Y., Takagahara, S., Hatanaka, R., Watanabe, T., Oguchi, H., Noguchi, T., Naguro, I., Kobayashi, K., Tsunoda, M., Funatsu, T., Nomura, H., Toyoda, T., Matsuki, N., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K., and Ichijo, H. p38 MAP kinase regulates the expression of genes in the dopamine synthesis pathway through phosphorylation of NR4A nuclear receptors. **J. Cell Sci.**, 124, 3006-3016 (2011). doi: 10.1242/jcs.085902
- Hayakawa, T., Kato, K., Hayakawa, R., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Takeda, K. and Ichijo, H. Regulation of anoxic death in *Caenorhabditis elegans* by mammalian apoptosis signal-regulating kinase (ASK) family proteins. **Genetics**, 187, 785-792 (2011). doi: 10.1534/genetics.110.124883
- Maruyama, T., Kadowaki, H., Okamoto, N., Nagai, A., Naguro, I., Matsuzawa, A., Shibuya, H., Tanaka, K., Murata, S., Takeda, K., Nishitoh, H. and Ichijo, H. CHIP-dependent termination of MEKK2 regulates temporal ERK activation required for proper hyperosmotic response. **EMBO J.**, 4, 2501-2514 (2010). doi: 10.1038/emboj.2010.141
- Nagai, H., Noguchi, T., Homma, K., Katagiri, K., Takeda, K., Matsuzawa, A. and Ichijo, H. Ubiquitin-like sequence in ASK1 plays critical roles in the recognition and stabilization by USP9X and oxidative stress-induced cell death. **Mol. Cell**, 36, 805-818 (2009). doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.016
- Takeda, K., Komuro, Y., Hayakawa, T., Oguchi, H., Ishida, Y., Murakami, S., Noguchi, T., Kinoshita, H.,

- Sekine, Y., Iemura, S., Natsume, T., and **Ichijo, H.** Mitochondrial phosphoglycerate mutase 5 uses alternate catalytic activity as a protein serine/threonine phosphatase to activate ASK1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106, 12301-12305 (2009). doi: 10.1073/pnas.0901823106
15. Iriyama, T., Takeda, K., Nakamura, H., Morimoto, Y., Kuroiwa, T., Mizukami, J., Umeda, T., Noguchi, T., Naguro, I., Nishitoh, H., Saegusa, K., Tobiume, K., Homma, T., Shimada, Y., Tsuda, H., Aiko, S., Imoto, I., Inazawa, J., Chida, K., Kamei, Y., Kozuma, S., Taketani, Y., Matsuzawa, A. and **Ichijo, H.** ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J.*, 28, 843-853 (2009). doi: 10.1038/emboj.2009.32
16. Nagai, A., Kadowaki, H., Maruyama, T., Takeda, K., Nishitoh, H. and **Ichijo, H.** USP14 inhibits ER-associated degradation via interaction with IRE1alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379, 995-1000 (2009). doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.182
17. Nishitoh, H., Kadowaki, H., Nagai, A., Maruyama, T., Yokota, T., Fukutomi, H., Noguchi, T., Matsuzawa, A., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. *Genes Dev.*, 22, 1451-1464 (2008). doi: 10.1101/gad.1640108
7. Runchel, C., Matsuzawa, A., and **Ichijo, H.** MAPKs in mammalian oxidative stress responses. *Antioxid. Redox Signal.* 15, 205-218 (2011) doi: 10.1089/ars.2010.3733
8. Takeda, K., Naguro, I., Nishitoh, H., Matsuzawa, A. and **Ichijo, H.** Apoptosis signaling kinases: from stress response to health outcomes. *Antioxid. Redox Signal.* 15, 719-761 (2011). doi: 10.1089/ars.2010.3392
9. Matsuzawa, A., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ASK1: Molecule Pages, *UCSD-Nature Signaling Gateway* (2010). doi:10.1038/mp.a002816.01
10. Katagiri, K., Matsuzawa, A. and **Ichijo, H.** Regulation of Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 in redox signaling. *Methods in Enzymology*, 474, 277-288 (2010). doi: 10.1016/S0076-6879(10)74016-7
11. Hatanaka, R., Sekine, Y., Hayakawa, T., Takeda, K. and **Ichijo, H.** Signaling pathways in invertebrate immune and stress response. *Invertebrate Survival Journal*, 6, 32-43 (2009).
12. Hattori, K., Naguro, I., Runchel, C. and **Ichijo, H.** The roles of ASK family proteins in stress responses and diseases. *Cell Communication and Signaling*, 7, 9 (2009). doi: 10.1186/1478-811X-7-9
13. Maruyama, J., Naguro, I., Takeda, K. and **Ichijo, H.** Stress-Activated MAP Kinase Cascades in Cellular Senescence. *Curr. Med. Chem.*, 16, 1229-1235 (2009). doi: 10.2174/092986709787846613
14. Yamauchi, S., Noguchi, T. and **Ichijo, H.** Molecular Mechanism of Reactive Oxygen Species-dependent ASK1 Activation in Innate Immunity. *Immune Network*, 8, 1-6 (2008).
15. Matsuzawa, A. and **Ichijo, H.** Redox control of cell fate by MAP kinase: physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1780, 1325-1336 (2008). doi: 10.1016/j.bbagen.2007.12.011
16. Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I. and **Ichijo, H.** Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1) in stress and immune response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48, 199-225 (2008). doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094606

#### 【review articles】

1. Kawarazaki, Y., **Ichijo, H.** and Naguro, I. Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 (ASK1) as a therapeutic target. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18, 651-664 (2014). doi: 10.1517/14728222.2014.896903.
2. Shiizaki, S., Naguro, I. and **Ichijo, H.** Activation mechanisms of ASK1 in response to various stresses and its significance in intracellular signaling. *Adv. Biol. Regul.*, 53, 135-144 (2013). doi: 10.1016/j.jbior.2012.09.006
3. Soga, M., Matsuzawa, A., **Ichijo, H.** Oxidative Stress-Induced Diseases via the ASK1 Signaling Pathway. *Int. J. Cell Biol.*, 2012, 439587 (2012). doi:10.1155/2012/439587
4. Kamiyama, M., Sato, T., Takeda, K. and **Ichijo, H.** Roles for the stress-responsive kinase ASK1 and ASK2 in tumorigenesis. *Chemibiomolecular Science: At the Frontier of Chemistry and Biology*, Shibasaki, M., Iino, M. Osada, H.(Eds), Springer Japan KK, 145-153 (2012).
5. Hayakawa, R., Hayakawa, T., Takeda, K. and **Ichijo, H.** Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signalling pathways. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B: Phys. Biol. Sci.*, 88, 434-453 (2012). doi: 10.2183/pjab.88.434
6. Kanamaru, Y., Sekine, S., **Ichijo, H.** and Takeda, K. The Phosphorylation-Dependent Regulation of Mitochondrial Proteins in Stress Responses. *J. Signal Transduc.*, 2012, 12 (2012). doi:10.1155/2012/931215
- 【学会発表】(計 406 件)
- 【招待講演、特別講演】
1. 一條秀憲：ストレス応答の制御機構～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～、第6回幹細胞シンポジウム、2008.5.16、東京。
2. 一條秀憲：ストレスシグナルによるアポトーシスの制御機構～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～、第3回山陰先進医学研究会、2008年6月12日、鳥取。
3. 一條秀憲：筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレス、BMB2008、2008.12.9-12、神戸。
4. 一條秀憲：神経変性の治療標的としてのストレスシグナル、CBI 学会研究講演会「神経変性疾患の標的

- と創薬」, 2008.12.16, 東京 .
5. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答、薬理学セミナー、2009.1.6、熊本 .
  6. Hidenori Ichijo: Signaling through ASK1-JNK / p38 pathways、中国 Xiamen University セミナー、2009.1.17、中国 .
  7. Hidenori Ichijo: Stress Signaling in Cell Death, Inflammation and Disease、日米シンポジウム、2009.2.12-13、新潟 .
  8. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答機構 ~ 浸透圧ストレス応答と血圧制御 ~、第 8 回 Vascular and Brain Conference、2009.10.9、大阪 .
  9. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答機構と疾患、第 9 回細胞死研究会、2010.1.18-19、京都 .
  10. 一條秀憲 : ASK family signaling in stress and disease、第 15 回愛知県がん国際シンポジウム、2010.3.6、名古屋 .
  11. Hidenori Ichijo : ASK-dependent Stress Signaling in Cell Death, Inflammation and Disease、ISMCM2010、2010.9.5-9、ベルギー .
  12. 武田弘資、一條秀憲 : ミトコンドリア局在プロテインホスファターゼ PGM5 によるストレス応答制御、第 10 回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ、2010.6.16-18、札幌 .
  13. 一條秀憲 : 細胞がストレスを感じる仕組みと疾患、第 64 回日本口腔科学会学術集会 シンポジウム、2010.6.24-25、札幌 .
  14. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答 ~ 細胞がストレスを感じる仕組みと疾患 ~、第 29 回分子病理学研究会、2010.7.31、つくば .
  15. Hidenori Ichijo : ASK family signaling in Cancer and ALS、Biomedical Research Seminar LUMC (Liden University Medical Center)、2010.9.8、オランダ .
  16. 一條秀憲、武田弘資 : ASK ファミリーを介したストレスシグナルによる発がん制御、第 69 回日本癌学会学術総会 シンポジウム、2010.9.22-24、大阪 .
  17. Hidenori Ichijo: ASK family signaling in ER stress and ALS. APRU Research symposium on the Interface between Molecular Biology and Nano-Biology、2010.11.24-26、Kyoto .
  18. Hidenori Ichijo: ASK-Dependent Stress Signaling in Cell Death, Inflammation and Disease., The Uehara Memorial Foundation Symposium-2011、2011.6.8、Tokyo.
  19. Hidenori Ichijo: Stress signaling in cell death, inflammation and disease. The 23th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology、2011.10.6-7、Korea.
  20. 一條秀憲: ALS 発症のメカニズム、第 5 回東京アンチエイジングアカデミー、2012. 6.21、東京 .
  21. Hidenori Ichijo: SOD1 as a molecular switch to initiate homeostatic ER stress response under conditions of zinc deficiency. The 33rd Naito Conference: Oxygen Biology: Hypoxia, Oxidative Stress and Diseases、2012.6.26-29、Sapporo.
  22. 一條秀憲: ストレス応答の破綻と神経変性疾患、第 39 回日本脳科学会、2012.10.6-7、小倉 .
  23. Hidenori Ichijo: ASK Family Kinases in Stress Response and Disease. The 4th Takeda Science Foundation

Symposium on PharmaSciences "On the Frontiers of Chemical Biology", 2012. 12.3-4, Tokyo.

24. 一條秀憲: 細胞がストレスを感じる仕組みと疾患、第 37 回皮膚科免疫セミナー、2013. 3.2、東京 .
25. Ichijo, H.: Regulation of cell death signals by ubiquitination and deubiquitination, The 35th Naito Conference The Ubiquitin- proteasome system-, 2013.7.9-12, Sapporo.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称 : 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断のための抗体

発明者 : 西頭英起、一條秀憲

権利者 : 東京大学

番号 : 特願 2010-111375

出願年月日 : 2010 年 5 月 13 日

国内外の別 : 国内

〔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

### (2)研究分担者

名黒 功 (NAGURO Isao)

東京大学 大学院薬学系研究科・講師

研究者番号 : 80401223

### (3)研究分担者

西頭英起 (NISHITOH Hideki)

宮崎大学 医学部・教授

研究者番号 : 00332627