

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月1日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390347

研究課題名（和文） 口腔発癌過程における ASK ファミリー分子によるアポトーシスと炎症の制御機構

研究課題名（英文） Regulatory mechanisms of apoptosis and inflammation by ASK family proteins in oral carcinogenesis

研究代表者

武田 弘資 (TAKEDA KOHSUKE)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：10313230

研究成果の概要（和文）：ストレス応答キナーゼ ASK1 および ASK2 から構成される ASK ファミリー分子の発癌過程における機能を解析した結果、ASK2 が癌発生組織や発癌誘導刺激などの状況に応じて、腫瘍形成の抑制にも促進にも働かざる分子であることが明らかとなった。また、ASK1 については癌の転移に対して促進的に働くことを示唆する結果も新たに得られた。さらに、個体レベルでの ASK1 のより詳細な機能解析を可能とする2つのマウス系統、ASK1<sup>ASKA</sup> マウスおよび ASK1<sup>lox/lox</sup> マウスの作製に成功した。ASK1<sup>ASKA</sup> マウスにおいては、ATP 類似薬 1Na-PP1 の投与によって内在性 ASK1 のキナーゼ活性を特異的に阻害することができ、ASK1<sup>lox/lox</sup> マウスを用いることにより組織特異的なノックアウトが可能となる。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we investigated the roles of ASK1 family proteins including the stress-activated kinases ASK1 and ASK2 in carcinogenesis. As a result, we found that ASK2 functions both as a tumor suppressor and a tumor promoter in a context-dependent manner, such as tissues and tumor-promoting stimuli, and that ASK1 is involved in the promotion of metastasis. Furthermore, we established two genetically modified mouse strains, ASK1<sup>ASKA</sup> mice and ASK1<sup>lox/lox</sup> mice, in which endogenous ASK1 activity can be specifically inhibited by an ATP analog compound, and ASK1 can be depleted in a tissue- or cell type-specific manner, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2011年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2012年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、機能系基礎歯科学

キーワード：発癌、アポトーシス、炎症、MAP キナーゼ、ストレス応答

## 1. 研究開始当初の背景

これまでにわれわれは、ストレス応答性 MAP3K 分子である ASK1 が、ストレスによるアポトーシスの誘導や炎症性サイトカインの産生誘導を介した免疫応答の制御において重要な役割を担うことを示してきた

(Matsuzawa et al., Nat. Immunol. 2005; Kundu et al., Nat. Immunol. 2009; Takeda et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2008)。このような研究結果は、慢性炎症が要因となる発癌系への ASK1 の関与を示唆するものであった。そのため、発癌性物質 DMBA

と炎症誘発物質 TPA の連続投与による二段階皮膚腫瘍形成モデルを用い、ASK1 欠損マウスの腫瘍の形成について検討したが、結果として野生型マウスの腫瘍形成と大きな差は認められず、一見すると ASK1 と腫瘍形成との関連は少ないと思われた。

一方、最近われわれは ASK1 の結合分子として新規 MAP3K 分子 ASK2 を見出し、その欠損マウスを作製して同様の皮膚腫瘍形成実験を行ったところ、形成された腫瘍数が明らかに野生型マウスより多く、ASK2 が腫瘍形成に対して抑制的に働くことが分かった。興味深いことに、ASK2 タンパク質が安定して細胞内に存在し、活性を発揮するためには ASK1 と複合体を形成することが必要であることが分かり、実際、ASK1 欠損マウスにおいては ASK2 の発現が著しく低下していることが確認された (Takeda et al., *J. Biol. Chem.* 2007)。この結果から、ASK1 欠損マウスにおいては ASK2 の発現低下に伴って腫瘍形成が亢進することが予想されるものの、実際には上述のように腫瘍形成は亢進しない。よって、ASK1 には腫瘍形成をむしろ促進する活性をもつことが強く示唆された (Iriyama et al., *EMBO J.* 2009)。

このようなマウスモデルでの結果に基づき、ASK ファミリー分子の機能解析を進めた結果、表皮角化細胞においては ASK2 が ASK1 と協調的に働き、発癌性物質によるアポトーシスを誘導することで障害を受けた細胞を排除し、腫瘍形成を抑制すること、その一方で ASK1 はマクロファージなどの免疫細胞において炎症性サイトカインの産生を亢進させることで慢性炎症を助長し、残存損傷細胞の腫瘍化を促進することが明らかとなった。さらに、ヒトの各種癌細胞あるいは組織において ASK2 の発現を検討したところ、消化器系の癌において ASK2 mRNA の発現が低下している細胞株を多く認め、中でも食道癌では、検討した 100 例中 46 例においてタンパク質レベルでの ASK2 の著しい発現低下を認めた (Iriyama et al., *EMBO J.* 2009)。以上の結果から、ASK2 がヒトにおいても癌抑制遺伝子として機能し、おそらくは ASK1 との相互作用を介してヒト癌の病態において重要な役割を担っていると考えられ、ASK ファミリー分子によるアポトーシスと炎症の制御機構のさらなる解明が、発癌機構ならびに癌の病態を理解する上で非常に重要な研究課題であるという結論に至った。

## 2. 研究の目的

生体は、常に降りかかるさまざまな種類や強さのストレスに対し、ある時は抵抗し、またある時は順応することでその恒常性を維持している。このような生体のストレス応答能は、一つ一つの細胞に付与された精緻なス

トレス感受機構ならびにシグナル伝達機構に依存している。MAP キナーゼ経路は、進化的に高度に保存された細胞内シグナル伝達経路であり、細胞のストレス応答において重要な役割を担っていることが示されていることから、ストレスによって引き起こされるさまざまな疾患にも深く関与していると考えられている。われわれは、このような MAP キナーゼ経路の上流の制御因子である MAP3K (MAP キナーゼキナーゼ)分子群の中で、ASK1 および ASK2 から構成される ASK ファミリー分子に注目して発癌との関連を探った結果、炎症を伴った発癌過程において ASK ファミリー分子が重要な役割を担っていることを見いだした。本研究では、腫瘍形成における ASK ファミリー分子の機能解析を通じて、さまざまなストレスと発癌との接点で働く細胞応答機構を明らかにすることで、口腔癌予防のあるいは抗癌へのアプローチに新たな分子基盤を提供することを目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1)  $ASK1^{ASKA}$  マウスの作製：通常のキナーゼ活性が維持される一方で、より低濃度の ATP アナログ 1Na-PP1 で活性が抑制される変異体の作製を行った。これまでに報告されている各種キナーゼの ASKA 変異体の情報を参考に、ASK1 のキナーゼドメインの各種点変異体を作製して検討した結果、V745L, M761A, S828A の 3ヶ所に点変異をもつ変異型 ASK1 が最も目的に近いものであることが明らかとなった。続いて、この 3つの変異を有するノックインマウス ( $ASK1^{ASKA}$  マウス) を通法により作製した。
- (2)  $ASK1^{lox/lox}$  マウスの作製：ASK1 キナーゼドメイン内の ATP 結合部位を含む領域をコードする ASK1 遺伝子 Exon15 を標的としたターゲティングベクターを構築し、通法により、C57BL/6 系統マウス由来 ES 細胞を用いてキメラマウスを作製した。同マウスを野生型 C57BL/6 系統マウスと交配させることによって得られた F1 マウスの遺伝子型を検討した結果、相同組換え遺伝子をヘテロに保持する系統 ( $ASK1^{neo/+}$ ) が作出されたことが確認された。続いて  $ASK1^{neo/+}$  マウスを B6-Tg(CAG-FLPe)36 マウスと交配させ、FRT 配列に挟まれたネオマイシン耐性遺伝子 (組換え ES 細胞樹立時の薬剤耐性マーカー) を除いた  $ASK1^{lox/+}$  マウスを作出し、 $ASK1^{lox/+}$  マウスどうしの交配によって  $ASK1^{lox/lox}$  マウス系統を樹立した。
- (3) マウス食道発癌モデル：propylene glycol に溶解した 4-Nitroquinoline 1-oxide (4-NQO; Sigma; 5 mg/mL) を水道水にて 50

倍に希釈したもの (100 µg/mL) を飲料水として、野生型マウス、ASK1<sup>-/-</sup>マウス、ASK2<sup>-/-</sup>マウスにそれぞれ 8 週間あるいは 13 週間与え、投与終了後、通常の水道を 12-13 週間与えた後に解剖し、食道の管腔側を実体顕微鏡で観察した。

(4) マウス肺転移モデル: B16-F10 細胞をトリプシンにより培養プレートから剥がし、 $5 \times 10^5$  cells/mL になるように PBS に懸濁し、8 週齢の雌のマウスに 200 µL/匹 ( $10^5$  cells/匹) を尾静脈投与した。2 週間後に肺を単離して表面から確認できる黒い小結節の数を顕微鏡下で計測した。3LL-Luc2 細胞 (富山大学・早川芳弘博士より供与) はピペッティングにより培養プレートから剥がし、 $5 \times 10^5$  cells/mL になるように PBS に懸濁し、8 週齢の雌のマウスに 200 µL/匹 ( $10^5$  cells/匹) を尾静脈投与した。肺を単離し、Luciferase Cell Culture Lysis 5×Reagent (Promega) 1mL 中でホモジナイズした後、遠心した。その上清中のルシフェラーゼ活性を Luciferase Assay System (Promega) を用いて、測定した。皮下移植腫瘍形成実験においては、ピペッティングによって培養プレートから剥がした 3LL-Luc2 細胞を  $4 \times 10^6$  cells/mL になるように PBS に懸濁した。7 週齢の雌のマウスの背部を剃毛し、50 µL/匹 ( $2 \times 10^5$  cells/匹) を皮下投与した。4 週間後に形成された腫瘍の体積を以下の式を用いて求めた。

$$\text{Tumor Volume (cm}^3\text{)} = \text{長径} \times (\text{短径})^2 \times \pi / 6$$

#### 4. 研究成果

(1) 野生型マウスにおいては、ASK2 は ASK1 と複合体を形成し、ASK1 に依存してその安定化と定常活性が維持されている。そのため、ASK1 欠損マウスでは ASK2 の発現も低下しており、通法によって作製したノックアウトマウスでは、ASK1 のみが欠損した状態での ASK2 単独の機能を解析することは困難である。そこで、ASK1 は不活性状態でも ASK2 を安定化させ、ASK2 の活性を維持する機能を持つことに注目し、通常は野生型 ASK1 と同じく機能するものの、ATP 類似薬 1Na-PP1 の投与によって活性が阻害される ASK1 変異体のノックインマウス (ASK1<sup>ASKA</sup> マウス) を作製した。この変異体は ASKA (ATP analog-sensitive allele) テクノロジーに基づいて設計したもので、ASK1 のキナーゼ領域への点変異の導入により ATP 結合部位を改変することで、天然型 ATP を用いたキナーゼ活性は野生型キナーゼと同等に維持されるが、1Na-PP1 によって選択的に活性阻害を受ける (1Na-PP1 は野生型のプロテインキナーゼは一切阻害しない)。このノックインマウスが正常に発生、発育し、個体レベルでの異常を認めないことを確認した後、骨髄より培養マクロファージを調製し、過酸化水素による

ASK1 変異体の活性化と 1Na-PP1 の効果を検討した。その結果、1Na-PP1 非存在下で観察される過酸化水素による ASK1 変異体の活性化が、1Na-PP1 の前投与によって消失することが確認された。よって、このマウスは、薬剤投与による時期特異的な制御が可能な ASK1 のみの機能欠損マウスと見なされ、ASK2 の機能のみならず、ASK1 のより詳細な機能の解析においても重要なモデルマウスとなる。

(2) DNA 障害性の発がん物質である 4-Nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) を含んだ水を長期間飲ませることで食道癌を誘導するモデルを用い、食道発癌における ASK2 の機能を解析した。その結果、ASK2<sup>-/-</sup>マウスでは、野生型マウスと比較して腫瘍形成が抑制されていた。消費された水の量は各遺伝型で差がなかったことから、ASK2 は腫瘍形成の促進に働くと考えられる。また、ASK1<sup>-/-</sup>マウスにおいても腫瘍数が減少していたことから、本実験系においては ASK1 と ASK2 が協調して働くことが示唆された。

また、ヒト家族性大腸腺腫症 (FAP) は、大腸に多数の腺腫が生じる遺伝性の疾患で、癌抑制遺伝子である Apc 遺伝子の変異によることが明らかとなっている。Apc<sup>Min/+</sup> マウスは、Apc 遺伝子にナンセンス変異を持ち、腸管に多数の腺腫を発症する。この腺腫形成への ASK ファミリー分子の関与を解析することを目的に、Apc<sup>Min/+</sup> マウスと ASK2<sup>-/-</sup> マウスとの交配実験を行ったところ、十二指腸における腫瘍形成が、Apc<sup>Min/+</sup>/ASK2<sup>+/+</sup> マウスより Apc<sup>Min/+</sup>/ASK2<sup>-/-</sup> マウスにおいて減少していることが分かった。よって、少なくとも食道および十二指腸における ASK2 は腫瘍形成の促進に働くことが示唆される。以前の我々の研究で、皮膚腫瘍形成実験では ASK2 は逆に腫瘍形成の抑制に働くことが示されていることから、ASK2 は、癌発生組織や発癌誘導刺激などの状況に応じて、腫瘍形成の抑制にも促進にも働きうる分子と考えられる。

(3) これまでの研究成果から、ASK1 はアポトーシスや炎症の制御を介して発癌に寄与することが明らかとなっている一方、多段階過程から成る癌転移における役割はほとんどわかっていなかった。そこで我々は、マウスの実験的肺転移モデルを用いて ASK1 の癌転移における役割を検討した。高転移性黒色腫細胞株 B16-F10 細胞をマウスに尾静注すると、野生型マウスに比べて ASK1 ノックアウトマウスでは肺表面の小結節の形成数が顕著に減少した。また、同じく高転移性のルイス肺癌細胞にホタルルシフェラーゼを恒常的に発現させた細胞 (3LL-Luc2 細胞) を用いて経時的にル

シフェラーゼ活性を測定したところ、ASK1 ノックアウトマウスでは野生型マウスよりも細胞移植 24 時間後における活性が顕著に減弱した。一方、3LL-Luc2 細胞を皮下に移植した場合は ASK1 ノックアウトマウスにおける増殖が抑制されなかった。よって、癌転移において ASK1 は、癌細胞が転移先組織に生着して増殖を始めるまでの Seeding 過程で何らかの役割を果たすことが示唆された。

一方で、発癌および転移過程における組織特異的な ASK1 の役割を明らかにすることを目的に、ASK1 コンディショナルノックアウトマウスの作製を行った。ASK1 キナーゼドメイン内の ATP 結合部位を含む Exon 15 を loxP 配列で挟んだアレルをホモに持つ *ASK1<sup>lox/lox</sup>* マウスを作製し、現在、マクロファージ特異的に Cre 遺伝子を発現する LysM-Cre ノックインマウスとの交配を行っている。

#### 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)

[雑誌論文] (計 21 件)

- 1 Kumakura, K., Nomura, H., Toyoda, T., Hashikawa, K., Noguchi, T., Takeda, K., Ichijo, H., Tsunoda, M., Funatsu, T., Ikegami, D., Narita, M., Suzuki, T. and Matsuki, N. Hyperactivity in novel environment with increased dopamine and impaired novelty preference in apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-deficient mice. **Neurosci. Res.** 66, 313-320 (2010) 査読有
- 2 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.** 29, 2501-2514 (2010) 査読有
- 3 Imai, Y., Kanao, T., Sawada, T., Kobayashi, Y., Moriwaki, Y., Ishida, Y., Takeda, K., Ichijo, H., Lu, B. and Takahashi, R. The loss of PGAM5 suppresses the mitochondrial degeneration caused by inactivation of PINK1 in *Drosophila*. **PLoS Genet.** 6, e1001229 (2010) 査読有
- 4 Matsuzawa, A., Takeda, K. and Ichijo, H. ASK1. **UCSD-Nature Molecule Pages** (2010) (doi:10.1038/mp.a002816.01) 査読有
- 5 Okamoto, M., Saito, N., Kojima, H., Okabe, T., Takeda, K., Ichijo, H., Furuya, T. and Nagano, T. Identification of novel ASK1 inhibitors using virtual screening.

**Bioorg. Med. Chem.** 19, 486-489 (2011) 査読有

- 6 Hayakawa, Y., Hirata, Y., Nakagawa, H., Sakamoto, K., Hikiba, Y., Kinoshita, H., Nakata, W., Takahashi, R., Tateishi, K., Tada, M., Akanuma, M., Yoshida, H., Takeda, K., Ichijo, H., Omata, M., Maeda, S. and Koike, K. Apoptosis signal-regulating kinase 1 and cyclin D1 compose a positive feedback loop contributing to tumor growth in gastric cancer. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 108, 780-785 (2011) 査読有
- 7 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) 査読有
- 8 Nakagawa, H., Hirata, Y., Takeda, K., Hayakawa, Y., Sato, T., Kinoshita, H., Sakamoto, K., Nakata, W., Hikiba, Y., Omata, M., Yoshida, H., Koike, K. Ichijo, H. and Maeda, S. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibits hepatocarcinogenesis by controlling the tumor-suppressing function of stress-activated MAPK. **Hepatology** 54, 185-195 (2011) 査読有
- 9 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) 査読有
- 10 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) 査読有
- 11 Takeda, K. PGAM5: a novel type of protein serine/threonine phosphatase that exists in the mitochondria. **J. Oral Biosci.** 53, 122-127 (2011) 査読有
- 12 Ishida, Y., Sekine, Y., Oguchi, H., Chihara, T., Miura, M., Ichijo, H. and Takeda, K. Prevention of apoptosis by mitochondrial phosphatase PGAM5 in the mushroom

- body is crucial for heat shock resistance in *Drosophila melanogaster*.  
**PLoS ONE** 7, e30265 (2012) 査読有
- 13 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) 査読有
- 14 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) 査読有
- 15 Hayakawa, Y., Hirata, Y., Sakitani, K., Nakagawa, H., Nakata, W., Kinoshita, H., Takahashi, R., Takeda, K., Ichijo, H., Maeda, S. and Koike, K. Apoptosis signal-regulating kinase -1 inhibitor as a potent therapeutic drug for the treatment of gastric cancer.  
**Cancer Sci.** 103, 2181-2185 (2012) 査読有
- 16 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) 査読有
- 17 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) 査読有
- 18 Kanamaru, Y., Sekine, S., Ichijo, H. and Takeda, K. The phosphorylation-dependent regulation of mitochondrial proteins in stress responses.  
**J. Signal Transduct.** 2012, 931215 (2012) 査読有
- 19 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) 査読有
- 20 Sadatomi, D., Tanimura, S., Ozaki, K. and Takeda, K. Atypical protein phosphatases: emerging players in cellular signaling.  
**Int. J. Mol. Sci.** 14, 4596-4612 (2013) 査読有
- 21 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** in press 査読有
- [学会発表] (計 17 件)
- ① 武田弘資 ASK ファミリー分子によるストレス応答の制御と疾患. 第 149 回日本獣医学会学術集会 2010.3.26 東京
- ② 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 PGAM5 によるストレス応答制御. 第 10 回日本蛋白質科学会年会 2010.6.16-18 札幌
- ③ 武田弘資 細胞のストレス応答を制御するシグナル伝達機構の解明. 第 52 回歯科基礎医学会学術大会 2010.9.20-22 東京
- ④ 武田弘資、永田剛裕、一條秀憲 ASK2 はマウス食道における 4-NQO 誘導性発がんを促進する. 第 69 回日本癌学会学術総会 2010.9.22-24 大阪
- ⑤ 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 PGAM5 によるストレス応答制御. BMB2010 2010.12.7-10 神戸
- ⑥ Takeda, K. Regulation of cellular stress response by mitochondrial protein phosphatase PGAM5. 9th International Conference on Protein Phosphatase. 2011.2.1-3 東京
- ⑦ 武田弘資 アティピカル・プロテインホスファターゼ PGAM5 によるストレス応答制御. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.9.21-24 京都
- ⑧ Takeda, K. Regulation of cellular stress response by an atypical protein phosphatase PGAM5. The First Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatases. 2011.12.2 岡崎
- ⑨ 武田弘資、関根悠介、一條秀憲 KLHDC10 による PP5 の活性制御と酸化ストレス応答. 2011.1.19-20 大阪
- ⑩ Takeda, K., Mizukami, J., Tsuboi, R., Ichijo H. Analysis of ASK1 in contact hypersensitivity using a chemical genetic approach. The 4th Global COE Retreat in Oiso. 2012.2.4-5. 大磯
- ⑪ Takeda, K. Role of mitochondrial phosphatase PGAM5 in inflammation. The 12th Biennial International Endotoxin &

Innate Immunity Society Meeting  
(IEIS2012) 2012.10.24 東京

- ⑫ 武田弘資 ミトコンドリア局在プロテインホスファターゼ PGAM5 によるストレス応答制御。第 85 回日本生化学会大会 2012.12.7 福岡
- ⑬ Takeda, K. Regulation of cellular stress response by mitochondrial protein phosphatase PGAM5. 1st International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling. 2013.2.1 東京
- ⑭ 貞富大地、武田弘資 Role of mitochondrial protein phosphatase PGAM5 in inflammation. 10th International Conference on Protein Phosphatase. 2013.2.8 東京
- ⑮ Takeda, K. Role of mitochondrial phosphatase PGAM5 in inflammation. JST-CREST International Symposium, Frontiers in Immunology and Inflammation: From Molecules to Disease. 2013.2.12 東京
- ⑯ 武田弘資 ミトコンドリアのストレス受容・応答機構と炎症制御。創薬シンポジウム：アカデミア創薬と探索医療 2013.3.19 長崎
- ⑰ 武田弘資 ミトコンドリア機能低下の感知システムとしてのプロテインホスファターゼ PGAM5 の膜内切断。日本薬学会第 133 年会 2013.3.28 横浜

[図書] (計 2 件)

- ① 武田弘資, 一條秀憲 ストレス応答シグナルと創薬。「創薬科学の魅力 —東京大学大学院薬学系研究科からの発信—」廣川書店, pp 317-330 (2010)
- ② Kamiyama, M., Sato, T., Takeda, K. and Ichijo, H. Roles for the stress-responsive kinases ASK1 and ASK2 in tumorigenesis. *Chembiomolecular Science: At the Frontier of Chemistry and Biology*, eds Shibasaki, M., Iino, M. and Osada, H. (Springer Japan) pp145-154 (2012)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/cell/index-j.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

武田 弘資 (TAKEDA KOHSUKE)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：10313230