

戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

研究課題

「ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構」

研究終了報告書

研究期間 平成14年11月～平成20年3月

研究代表者：一條 秀憲

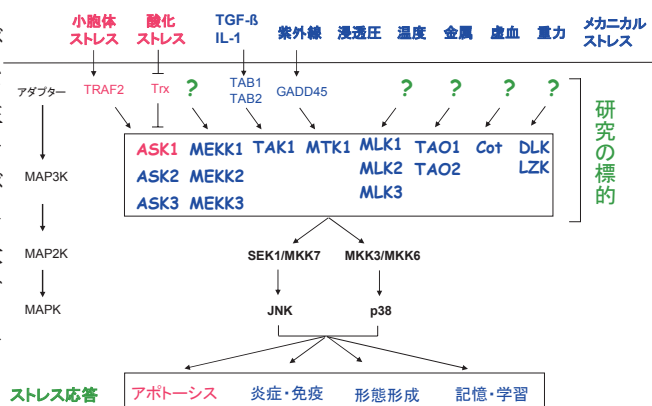
(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

1 研究実施の概要

①研究のねらい

ストレス応答機構の破綻は様々な疾患の発症原因となるが、多様な環境ストレスに対するセンサーの実体ならびにシグナル伝達機構については不明な点が多い。本研究は、ストレス応答性 MAP キナーゼタンパク質群の解析を通じて、ストレスの受容・認識ならびにシグナル伝達機構を解明することを目的として研究を推進してきた。具体的には、「ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構」を明らかにするために、物理化学的ストレスによる MAP3K ファミリー活性化機構 (図 1) について解析を行った。

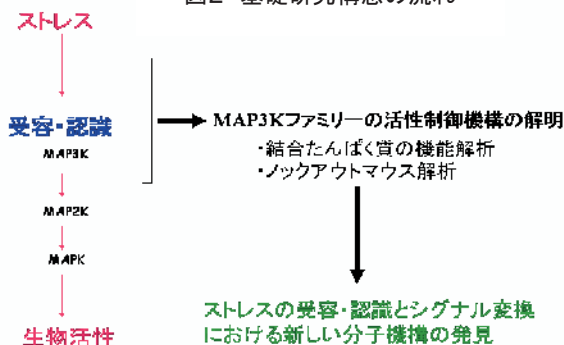
図1 ストレスの受容・認識・変換点(分子スイッチ)としての MAP3K



②研究実施方法

当研究グループの先進性ならびに独自性が高い ASK1-MAP キナーゼ系ならびに ASK ファミリー分子群の解析を軸に据え、two-hybrid スクリーニング、プロテオーム解析ならびにノックアウトマウス作成を主な手法として、MAP3K ファミリー結合タンパク質の機能解析を行い (図 2)、細胞のストレス応答分子機構の解明を目指し、研究を進めた。

図2 基礎研究構想の流れ



③研究進捗、研究発表の経過

ほぼ当初の予定通り、下記研究スケジュール (下表) に基づいて各プロジェクトが円滑に進行してきた。研究成果の報告も順調に行われており、これまでに下記研究結果の一部が *Nature Immunol.* (1 報), *Nature Med.* (1 報), *Nature Cell Biol.* (1 報), *Mol. Cell* (2 報), *J. Cell Biol.* (2 報), *Genes Dev.* (1 報), *EMBO J.* (1 報), *EMBO rep.* (1 報), *Mol. Cell. Biol.* (2 報), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2 報), *J. Biol. Chem.* (8 報) 等の一流誌に掲載された。

項目	平成14年度 (5ヶ月)	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度 (7ヶ月)
設備の整備	←→					
ASK1 ファミリー結合分子の単離		←→				
ASK1 ファミリー結合分子の機能解析		←→				
MAP3K ファミリーの活性制御分子機構解析		←→				
ノックアウトマウスを用いたストレスシグナルの分子特異性解析		←→				
まとめ						←→

④研究成果

MAP3K ファミリーの活性制御分子機構解析： MAP3K ファミリー活性化の分子機構として MAP3K ファミリー結合たんぱく質の存在を想定し、ASK ファミリーならびに ASK ファミリー以外の MAP3K ファミリーをベイトとする two-hybrid 法ならびに Pull-down 法等によって結合分子の同定を網羅的に進めた (図 3)。これまでに 50 種類以上の結合タンパク質の解析を行い、PGLM, WNK 等、MAP3K ファミリーを介する新たなストレス応答機構を発見する契機となる重要な知見が得られた。さらに ASK1、ASK2、ASK3 の各ノックアウトマウスの作成、掛け合わせ、ならびに MEKK1 等、ASK ファミリー以外の MAP3K ファミリーノックアウトマウスとの掛け合わせを行い、MAP3K ファミリーのストレスシグナル伝達機構における特異性ならびに必要性の分子遺伝学的解析を行うことによって、ASK1、ASK2、ASK3 の新たな機能として、それぞれ病原体ストレス応答、紫外線誘導性アポトーシス応答、浸透圧ストレス応答における役割を明らかにすることが出来た。

中でも、活性酸素依存的な ASK1 活性化におけるシグナルソームの役割の解明に大きな進捗が得られた (図 4)。ASK1 の活性化機構に

において ASK1 自身のホモオリゴマー形成が重要な因子であると示唆されてきたが、その詳細は明らかではなかった。そこで細胞内における ASK1 複合体の解析をその結合タンパク質解析を軸に試みたところ、ASK1 は定常状態においてすでにホモオリゴマー形成しており、ASK1 の抑制因子であるチオレドキシン(Trx)とともに 2,000kDa に達するシグナルソームを形成していることが明らかとなった。さらに過酸化水素存在下では、この ASK1 シグナルソームから Trx が解離し、相反して TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2)や TRAF6 がリクルートされることでさらに高分子量化することも明らかとなった。また、TRAF2^{-/-} および TRAF6^{-/-} MEF を用いた解析より、TRAF2 や TRAF6 が ASK1 シグナルソームにリクルートされることが ROS 依存的な ASK1 の活性化および細胞死に必須であるということが明らかとなった。一方、ASK1 は TNF や LPS (lipopolysaccharide)によっても TRAF 依存的かつ ROS 依存的に活性化される。活性酸素高感度プローブ HPF を用いた解析から、この活性化が TNF や LPS 特異的に産生された ROS によるものであることが示唆された。

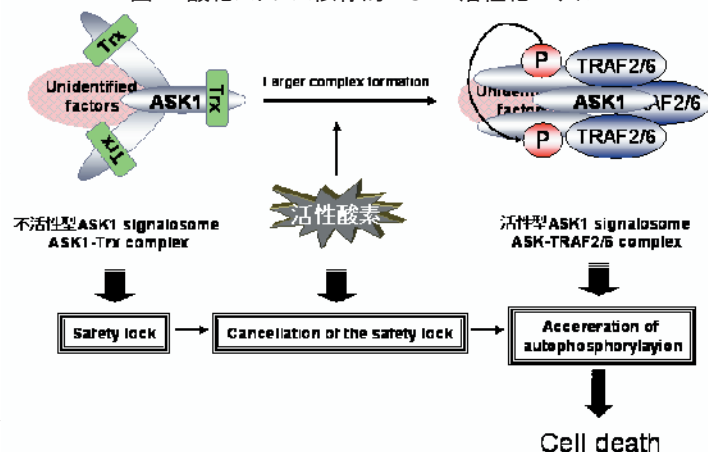
一方、新規 ASK ファミリー分子 ASK2 の同定と活性化機構の解明にも大きな進捗が得られた (図 5)。このプロジェクトでは、ASK1 の結合分子として同定した新規 MAP3K 分子 ASK2 が、どのような機構で活性化されるのかを検討した。ASK1 との複合体形成による ASK2 の安定化機構については、これまでに ASK2 は少なくとも強制発現系において、ASK1

図 3

bait	Yeast Two-hybrid			Pull-down		
				Stress-dependent		
ASK1	N16208 ASK2	N6186 N17987		TRX	N4652 PGLM	N2473 N4738 N1011 N18188
ASK2	B38264 B4664	B10716 N11903	N14911			N2574
ASK3	WNK1 N904	WNK3 N003257	WNK4	N6429	N14412 N6704	N2574
MEKK2	A33401	N2829			N2401	N2574
MEKK3	N8409	B26214	B23205			
MLK3						
DLK				N454 N15640 N2014	N22778	N2574
TAO1	N16666	N7668	N30714		N7187	
TAO2					N16666 N14225	N4450 N2574
Cot		N146 N6793	N1320 N12155			

■ : protein kinase ■ : protein phosphatase ■ : redox protein

図4 酸化ストレス依存的 ASK1 活性化モデル



と同様に JNK、p38 両経路を活性化
する能力を持つこと、また細胞内
において ASK1 と複合体を形成す
ることが分かっていた。しかし、定常
状態でのキナーゼ活性が ASK1 と
比較して非常に低く保たれている
ことなどから、ASK1 と異なった独
自の活性制御機構を持つと考えら
れる。内在性 ASK2 の発現や局在変
化を解析するために ASK2 特異的
モノクローナル抗体を作製したと
ころ、野生型細胞内での ASK1 と

ASK2 の内在性分子どうしの複合体形成が確認された。一方、ASK1 ノックアウトマウス由
来の細胞においては、ASK2 mRNA の発現には野生型細胞との大きな差は認められないのに
対し、ASK2 タンパク質の発現が野生型に比べ 1/10 程度にまで減弱していることが明らか
となった。また、ASK1 欠損細胞に野生型 ASK1 を導入することで ASK2 の発現が回復する
が、ASK2 との結合部位を持たない ASK1 変異体を ASK1 欠損細胞に導入しても ASK2 の発
現は回復しなかった。これらの結果から、ASK2 タンパク質の安定化には ASK1 との複合体
形成が必要であることが強く示唆された。本研究の結果から、ASK1 シグナルソームには、
おそらく ASK2 の発現レベルなどの細胞の状況に応じて、ASK1 ホモ

複合体をベースにするものと、
ASK1-ASK2 ヘテロ複合体をベース
にするものが存在すると予想され
ることから、両者の機能的な相違を
明らかにすることで、ASK1 の活性
制御機構をさらに詳細に明らかにで
きるものと考えている。

さらに、浸透圧ストレス応答にお
ける ASK3 シグナル伝達経路の解析
にも大きな進捗が得られた (図 6)。
本研究の過程で新規 MAP3K を同定

することに成功し、ASK1、ASK2 と相同性が高いことから ASK3 と名付けた。本研究では、
生体が物理化学ストレスに応答するメカニズムの解明を目的に、一つのモデルとして ASK3
のシグナル伝達経路と浸透圧ストレス応答における役割について解析を行った。その結果、
ASK3 は浸透圧ストレスに対して活性が両方向性に変化することが明らかになり、MAPK 経
路のみならず WNK-SPAK/OSR1 経路というイオン輸送に関与するシグナル伝達を調節する
ことが示唆された。この経路は浸透圧ストレス時の急激な細胞の体積調節などに重要な役
割を果たしていると考えられる。また、ASK3 結合分子のスクリーニングの結果から WNK
キナーゼの他にも多くの分子が得られている。今後は、これらの知見を利用し、
WNK-SPAK/OSR1 経路以外で ASK3 が関与するシグナル伝達経路の探索を行うと同時に、
ASK3 がどのようにして浸透圧ストレスをキナーゼ活性の変化に変換しているのかを明ら
かにすることによって、生体が浸透圧ストレスをどのように受容し、適応・応答反応につ
なげているのかについて、その一端を明らかにできるものと考えている。

以上のように、ASK ファミリーの解析を軸として、MAP3K ファミリー分子群についても
その結合タンパク質解析を行った結果、酸化ストレス、浸透圧ストレス、細菌感染等に対
する新たなストレス応答機構の発見に至った。またこれらのシグナル系が、炎症、がん、
神経変性などの発症に深く関与することも明らかになり、本研究の成果が全く新しい創薬
基盤の開発へと発展しつつある。

図5 ASK1によるASK2の活性制御機構

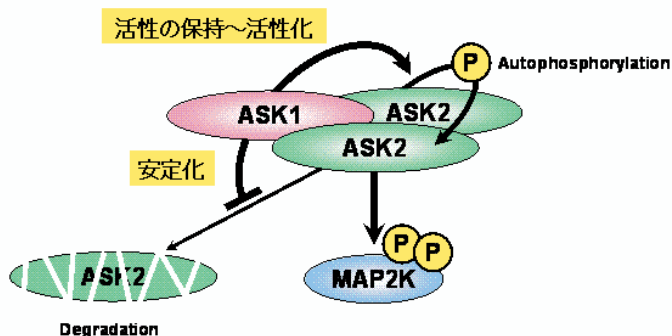
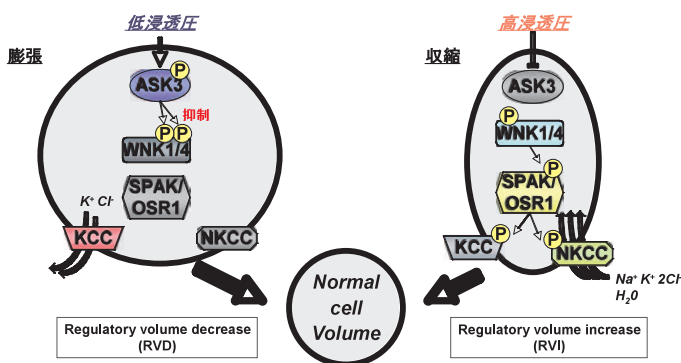


図6 ASK3によるWNK-SPAK/OSR1経路の制御モデル



2 研究構想及び実施体制

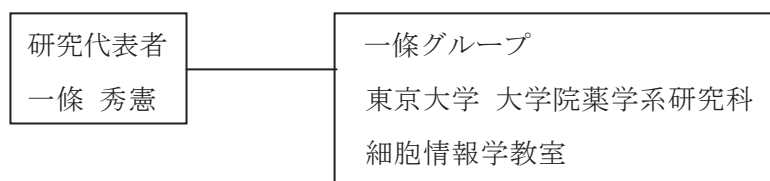
(1) 研究構想

研究開始時には、本研究は以下のような研究構想の下に開始された。

～我々はアポトーシスシグナル伝達分子としての Apoptosis Signal-regulating Kinase (ASK) 1 の一次構造を明らかにするとともに (Ichijo, H., *Science*, 1997)、ASK1 結合タンパク質の解析から、酸化ストレスが細胞内シグナル分子に受容・認識される分子機構を世界で初めて明らかにした (Saitoh, M., *EMBO J.*, 1998)。換言すれば、ASK1 は、酸化ストレスをアポトーシスシグナルへと変換する分子スイッチとして機能することが分子間相互作用を基盤として証明された唯一のストレス応答プロテインキナーゼである。さらに最近、我々は ASK1 ノックアウトマウスを作製し、ASK1 が酸化ストレスのみならず、小胞体ストレスによるアポトーシスにも必須のシグナル伝達分子であることを明らかにしつつある。すなわち、ASK1-MAP キナーゼ系は細胞内ストレスシグナル伝達機構のプロトタイプとして世界で最も解析の進んでいる分子のひとつであり、ASK1 の活性制御機構の全容解明は、ストレスシグナルの受容・変換機構の普遍的概念の構築に極めて大きな役割を果たすことが期待されている。一方、ASK1、MEKK1、TAK1、MTK1 などに代表されるほ乳類のストレス応答性 MAP キナーゼキナーゼキナーゼ (MAP3K) ファミリーは、現在までに 14 種類の分子から構成されることが知られており、MAP キナーゼキナーゼ (MAP2K) ファミリーならびに MAP キナーゼ (MAPK) ファミリーがそれぞれ数種類の分子から構成されていることに比べて明らかに大きなファミリーを形成している。MAP3K ファミリーが MAP キナーゼシグナル伝達系の最上流に存在するキナーゼであること、ならびに ASK1 が酸化ストレスの分子スイッチとして機能するという研究成果から、我々は、MAP3K ファミリーこそが、多種多様なストレスに特異性をもって対処する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という仮説を提唱している。この仮説が正しいとすれば、ストレス応答性 MAP3K ファミリーの構造・機能解析を推進することによって、熱ストレス、虚血ストレス、塩ストレス、メカニカルストレスなど、これまで未解明であった様々な物理化学的ストレスのシグナル伝達機構が全く新しい観点から解明されるであろうという発想に至った。～

すなわち、本研究計画では、ストレス応答性 MAP3K ファミリーの構造・機能解析を推進することによって解明されるであろう、新規のストレスシグナル伝達機構の情報を元に、ストレスシグナルの異常と疾患との関連性を明らかにすることも計画したわけであるが、研究実施の概要の項目ならびに後述の詳細な研究実施内容に示すとおり、研究構想の大きな変更を余儀なくされることもなく、研究全体がほぼ順調に遂行されてきたものと考えている。一方で、中間評価時には、総合的評価において研究全般が極めて高く評価された反面、手法がオーソドックスで新規性に乏しいという批判もあった。確かに手法技術の開発という点に於いて、我々が用いている方法はパラダイム転換を期待できるものではなかったと考えられるが、実際に（網羅的とはいっても総計 10 種類程の）MAP3K ファミリーに特化して Two-hybrid 法と 2 種類のプルダウン法を組み合わせる結合タンパク質を解析することにより、各手法の長所を生かした確実なスクリーニング法が確立できたと考えている。10 年以上行ってきた Two-hybrid 法においてすら、同じライブラリーを使って異なるベイトでスクリーニングを同時に行うという本研究計画を遂行できたが故に、本法がオーソドックスとはいっても決して簡単ではなく、むしろかなりの熟練が必要な技術であることを再認識した。この認識と得られたノウハウを今後の本研究計画の遂行に活かしていきたいと考えている。

(2) 実施体制



本研究チームは研究代表者である一條秀憲をグループヘッドとする 1 グループのみによって構成されており、研究実施体制は研究実施項目ごとのグループに細分化されることなく、すべて研究代表者の直轄指導の下に行った。

3 研究実施内容及び成果

以下のプロジェクトに関し、各プロジェクトのタイトル、目的ならびに成果について個々に記載する。

I. 結合タンパク質解析による MAP3K ファミリー活性制御機構の解明

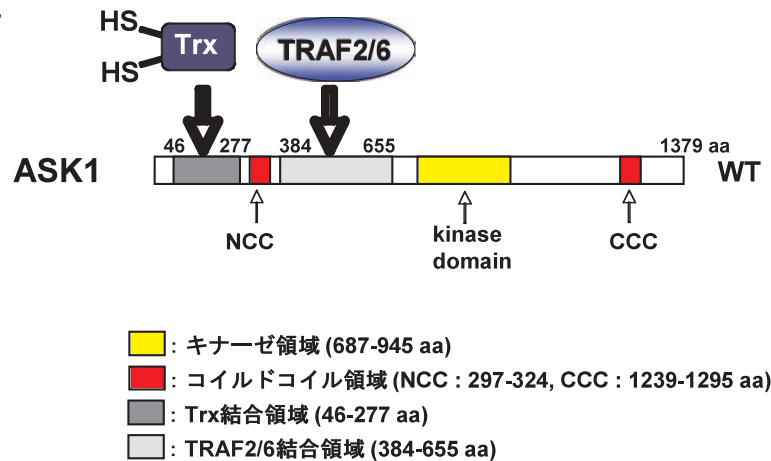
I-1. 酸化ストレス依存的な ASK1 活性制御機構の解明

【目的】ASK1 は MAPKKK ファミリーに属するセリン／スレオニンプロテインキナーゼであり、様々なストレスで活性化され、JNK 経路および p38 経路を選択的に活性化し、細胞死をはじめとする生理応答を誘導することが明らかにされている。特に ASK1 を介した酸化ストレス応答は詳細に解析されており、酸化ストレスの受容機構において ASK1 が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。ASK1 の N 末端領域には ASK1 の抑制因子として同定されたチオレドキシン (Trx) が直接結合しており、ASK1 の活性化を負に制御している。この Trx の酸化ストレス依存的な解離が ASK1 活性化に必要であることがわかっている。一方で、ASK1 自身のホモオリゴマー形成も ASK1 の活性化に必要であることが示唆されていた。しかしながら、ASK1 の活性化におけるホモオリゴマー形成の制御機構は明らかでなかった。そこで、本プロジェクトでは細胞内における ASK1 の複合体形成について検討を行うことにした。【結果と考察】ゲル濾過クロマトグラフィーを用いて ASK1 複合体の解析を試みたところ、ASK1 は定常状態においてすでにホモオリゴマー形成しており、ASK1 の抑制因子である Trx とともに 2,000kDa にも達するシグナルソームを形成していることが明らかとなった。さらに過酸化水素刺激下では、ASK1 シグナルソームがさらに高分子量化することが明らかとなった。このことは酸化ストレスによる ASK1 の活性化に伴う分子メカニズムに関して、ASK1 の抑制因子である Trx の解離だけではなく、他の制御因子との新たな複合体形成が生じていることを示唆している。そこで我々は酸化ストレス依存的に ASK1 と複合体形成する因子を検討した。その結果、酸化ストレス依存的に ASK1 シグナルソームから Trx が解離し、相反して TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2)ならびに TRAF6 がリクルートされることが明らかとなった。また、TRAF2^{-/-} および TRAF6^{-/-} MEF では酸化ストレス依存的な ASK1 の活性化が大きく減弱し、酸化ストレス誘導性細胞死に抵抗を示したことから、TRAF2 や TRAF6 が酸化ストレス依存的に ASK1 シグナルソームにリクルートされることが酸化ストレス依存的な ASK1 の活性化および細胞死に必須であるということが示唆された (図 4)。

I-2. Thioredoxin および TRAF ファミリー分子による ASK1 活性制御機構の解明

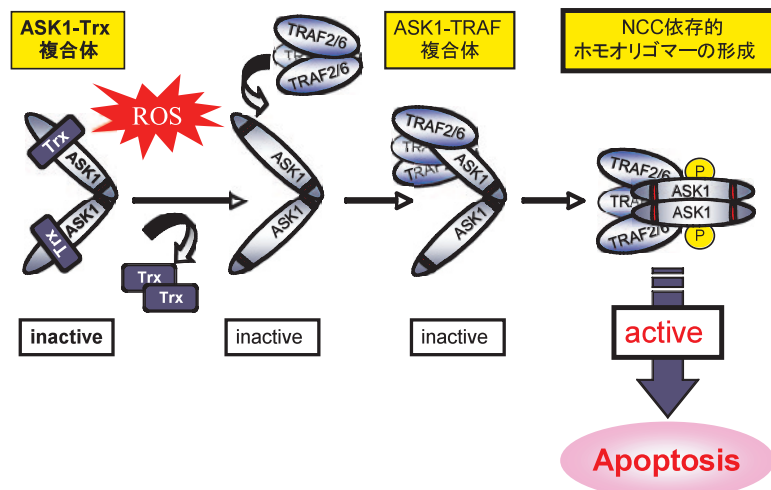
【目的】これまでに我々は、(1) ASK1 は定常状態で C 末端のコイルドコイル領域を介して静的オリゴマーを形成しているが、ROS により ASK1 活性阻害因子である Thioredoxin (Trx) が解離し、(2) 相反して ASK1 活性化因子である TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2)および TRAF6 が ASK1 へリクルートされることで ASK1 が活性化されるという、レドックスシグナルの分子スイッチとして機能する ASK1 複合体 (ASK1 signalosome) の役割を明らかにしてきた。しかしながら、Trx および TRAF2 ならびに TRAF6 が ROS 依存的に ASK1 の活性を調節する詳細な分子機構は明らかとなっていない。そこで、本プロジェクトでは ROS により活性化される ASK1 の詳細な分子機構を明らかにすることを目的として研究を行った。【結果と考察】これまで機能未知であった ASK1 の N 末端側に存在するコイルドコイル領域 (NCC) が ROS 刺激依存的な自身の分子間相互作用 (ホモオリゴマー化) と活性化に重要であることを明らかにした。ASK1 の Trx との結合に必要な最小領域および TRAF2/6 に対する最も親和性が高い領域を探索したところ、両者は NCC の両側に隣接するように位置していた (図 7)。

図 7



Trx は ASK1 の活性を抑制するという我々のこれまでの知見に一致するように、Trx 結合領域を欠損した ASK1 変異体 (ASK1 Δ 277) は、野生型 ASK1 と比較して TRAF2 および TRAF6 との結合や自己リン酸化による活性化が著しく増強していた。一方、N 末端コイルドコイル領域まで同時に欠損した変異体 (ASK1 Δ 384) では ASK1 Δ 277 に比べ活性が減弱していた。このことから、ASK1 は Trx および TRAF2/6 により厳密に制御され、N 末端側のコイルドコイル領域がその活性制御に重要であることが明らかとなった。興味深いことに、Trx を過剰発現すると ASK1 同士の N 末端領域を介した相互作用が阻害される一方で、TRAF2 および TRAF6 の過剰発現や過酸化水素刺激では相互作用が促進された。さらに TRAF2 および TRAF6 の両者をノックダウンすると、過酸化水素刺激による ASK1 同士の N 末端領域を介した相互作用は抑制された。これらの結果から、Trx は ASK1 の N 末端領域を介したホモオリゴマー形成を阻害することでその活性を負に制御し、TRAF2 および TRAF6 はホモオリゴマー化を促進させることで ASK1 の活性化に関与することが示唆された (図 8)。

図 8



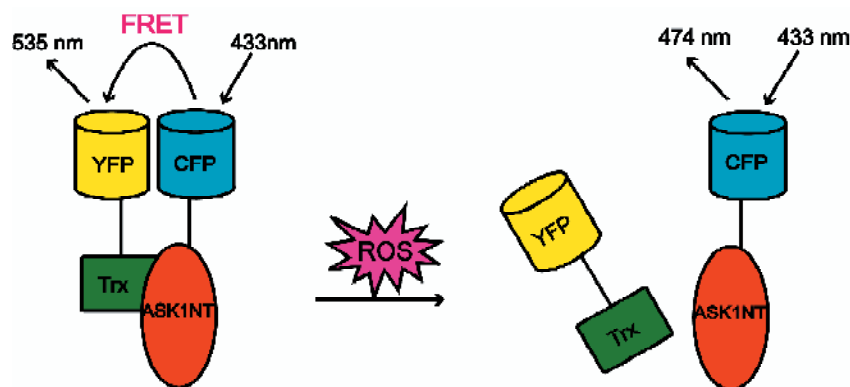
本研究から得られた知見は、ASK1 におけるレドックスセンシングというストレス受容とシグナル伝達の分子メカニズムの理解に大きな進捗をもたらした。

I - 3. ASK1-Trx 相互作用の時空間的制御機構

【目的】 ASK1 は、Trx が直接結合することでその活性を負に制御されているが、Trx は活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) により酸化されると ASK1 から解離し、ASK1 の活性化が引き起こされる。ASK1 と様々な疾患との関連が報告されているが、両者の相互作用の詳細を知ることによって、ASK1 の活性制御、そして ASK1 関連疾患の治療へつながっ

ていくと考えられる。本研究では、蛍光共鳴エネルギー移動 (Fluorescence resonance energy transfer; FRET) 法を用い、細胞内における ASK1 と Trx の相互作用の時空間的制御機構を明らかにすることを目的とした。【結果と考察】我々は、黄色蛍光タンパク質 (YFP) と Trx, シアン蛍光タンパク質 (CFP) と Trx 結合領域を含む ASK1 の欠損変異体 (ASK1NT) をそれぞれ繋げた融合タンパク質を用い、FRET 法を利用して、ASK1 と Trx の相互作用が ROS 刺激に呼応してどのような時間経過で細胞内のどの領域で変化するかをライブセルイメージングを試みた (図 9)。

図9 FRET 法を用いた ASK1-Trx 相互作用のイメージング解析



蛍光タンパク質を繋ぐ位置や様々な長さのリンカーを検討した結果、Trx の N 末端に YFP を繋いだ YFP-Trx と、ASK1NT の C 末端に CFP を繋いだ ASK1NT-CFP を用いることとした。まず、両者を共発現させた HEK293 細胞に、ASK1 と Trx の解離を促す ROS として知られる H_2O_2 で刺激を加え、FRET シグナルの変化が起こるかどうか解析を行った。その結果、 H_2O_2 刺激直後に FRET シグナルの減少が観察された。この結果は、ASK1 と Trx が H_2O_2 刺激直後に解離することを示唆している。この 2 分子 FRET 系が他の ROS 産生刺激による ASK1 と Trx の相互作用の変化をモニターできるかどうかを確認するために、ミトコンドリアからの ROS 産生を促す刺激として使用される rotenone 刺激を行った。その結果、刺激をしてから約 3 分後に FRET シグナルの減少が観察された。また、rotenone 刺激によって FRET シグナルの減少が見られたところで還元剤である dithiothreitol を加えると、FRET シグナルの増加が観察された。これらの結果は、rotenone による ASK1 と Trx の解離が ROS 依存的なものであり、さらにこの系が可逆性をもっていることを示唆している。以上のように、現在までに、YFP-Trx と ASK1NT-CFP を用いた 2 分子 FRET 系を構築し、この系を用いて ASK1 と Trx の相互作用をライブセルイメージングできることを確認している。今後は、この 2 分子 FRET 系の高感度化を進めつつ、細胞内における ASK1 と Trx との相互作用の時空間的制御機構についてさらに詳細な解析を進めていく。また我々は、この 2 分子 FRET 系の *in vitro* および 1 分子系への応用も進めている。*in vitro* の系では、ASK1 と Trx の相互作用制御に関わる新規因子を探索するためのハイスループットスクリーニング系を構築することを目指している。また 1 分子 FRET の系では、局所での ROS 産生を可逆的に検出可能な新規 FRET 型 ROS プロブの開発を目指している。これらの系を利用して得られた情報も、ASK1 と Trx の相互作用の詳細な理解に還元して行こうと考えている。

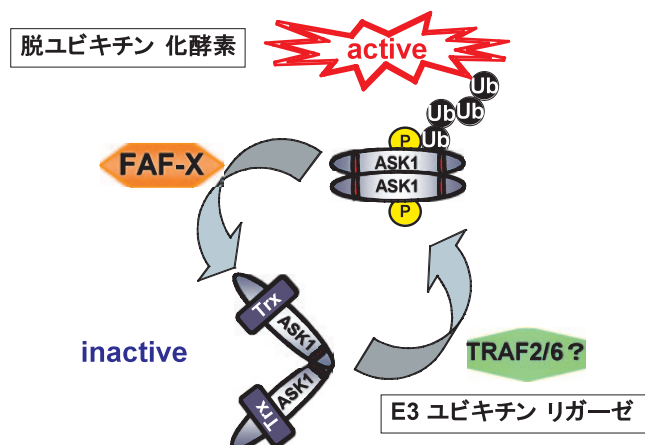
I - 4. 脱ユビキチン化酵素 FAF-X による ASK1 活性制御機構

【目的】内在性 ASK1 は定常状態において、ホモオリゴマーを中心とする約 2,000kDa の高分子量複合体を形成しており (I - 1 参照)、酸化ストレス存在下でさらに高分子量化することが明らかとなっている。この高分子量化は、ASK1 の活性化に必須である TRAF2 および TRAF6 との相互作用が一因であり、ASK1 の活性化は様々な結合タンパク質との相互作用によって制御されることが考えられる。また、分子量を考慮すると、ASK1 複体内に

はさらなる未知相互作用因子が含まれている可能性も考えられた。そこで、酸化ストレス依存的に形成される ASK1 複合体の構成因子の同定を試み、その機能解析を行った。【結果と考察】Flag-ASK1 を恒常発現する HEK293 細胞を過酸化水素で刺激後、ASK1 複合体を抗 Flag 抗体での免疫沈降法により精製した。約 300kDa の結合タンパク質を質量分析計にて解析したところ、脱ユビキチン化酵素 FAF-X を同定した。FAF-X は、 β -catenin、AF-6、epsin、Survivin など基質とし、細胞接着やエンドサイトーシス、細胞分裂などの様々な細胞機能を制御することが示唆されている脱ユビキチン化酵素であるが、酸化ストレスにおける役割は報告されていない。また、最近になってユビキチン化や脱ユビキチン化による NF- κ B 経路の分解依存的・分解非依存的な制御が明らかになってきており、酸化ストレス-ASK1 経路においてもユビキチン化や脱ユビキチン化による制御が存在することが想定される。

FAF-X と他の MAPKKK の過酸化水素依存的な結合を検討したところ、ASK1 のみが顕著に結合増強することを見出したことから、FAF-X が酸化ストレスにおいて ASK1 を特異的に制御し得ることが示唆された。また、FAF-X が実際に脱ユビキチン化酵素活性を有するか検討したところ、*in vitro* において K48 型および K63 型ポリユビキチン鎖の両者を、さらには ASK1 に対しても脱ユビキチン化することを今回明らかにした (図 10)。

図 10 ユビキチン化、脱ユビキチン化による ASK1 活性化制御機構のモデル



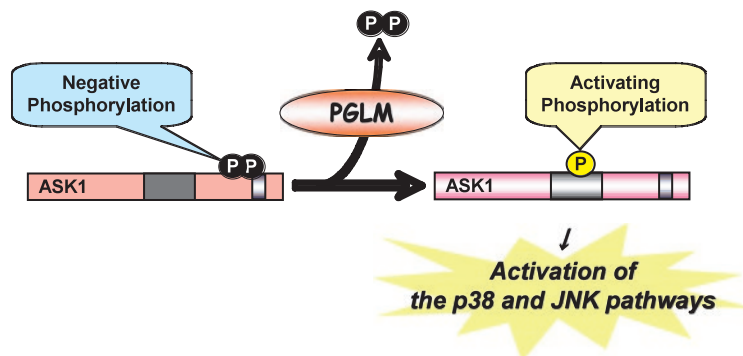
前述の通り、FAF-X のシグナル伝達における役割について報告はなく、ASK1 活性化制御における FAF-X の基質や役割は現在解析中である。ASK1 活性化因子である TRAF2 及び TRAF6 は、ユビキチンリガーゼ E3 として機能することが知られており、それらの E3 活性が ASK1 の活性化に関与している可能性が考えられる。これらのことなどから、本研究により、ASK1 の活性化制御がリン酸化・脱リン酸化のみならずユビキチン化・脱ユビキチン化によっても制御されている可能性が強く示唆され、新たな ASK1 活性制御機構の解明に繋がる結果が得られた。

I-5. 新規 ASK1 活性化因子としての PGLM の同定

【目的】ASK1 の活性化機構を明らかにすることを目的に、ASK1 結合タンパク質の探索を行った。【結果と考察】HEK293 細胞に発現させた Flag-ASK1 と相互作用する分子のプロテオミクス解析により、新たな ASK1 結合分子として PGLM (phosphoglycerate mutase (PGAM)-like protein containing a putative trans-membrane domain) と命名を同定した。PGLM は

HEK293 細胞内で ASK1 と結合し、そのキナーゼ活性を上昇させた。PGLM の His105 (PGAM においてリン酸基を転移させる活性に必須である His8 に相当する) に変異を導入すると ASK1 に対する結合能は保持されたが、活性化能は消失した。ASK1 と共発現させた PGLM は、定常状態でリン酸化されている ASK1 のカルボキシル末端領域の脱リン酸化を引き起こすことから、ASK1 のキナーゼ活性に対して抑制的に働くリン酸化部位を PGLM が脱リン酸化することによって ASK1 を活性化していると考えられる (図 11)。

図 11 PGLM による ASK1 活性化機構



ASK1 に対する脱リン酸化は、大腸菌で作製したリコンビナント PGLM によっても観察され、His105 変異体のリコンビナントタンパク質では認められなかったことから、PGLM 自身が protein phosphatase としての活性をもつことが強く示唆された。実際、リン酸化ペプチドを用いた *in vitro* 実験により、PGLM は His105 に依存して serine/threonine phosphatase 活性をもつことが明らかとなった。よって PGLM は新規の protein phosphatase として機能し、新たな機構で ASK1 の活性を制御する分子であることが示唆される。

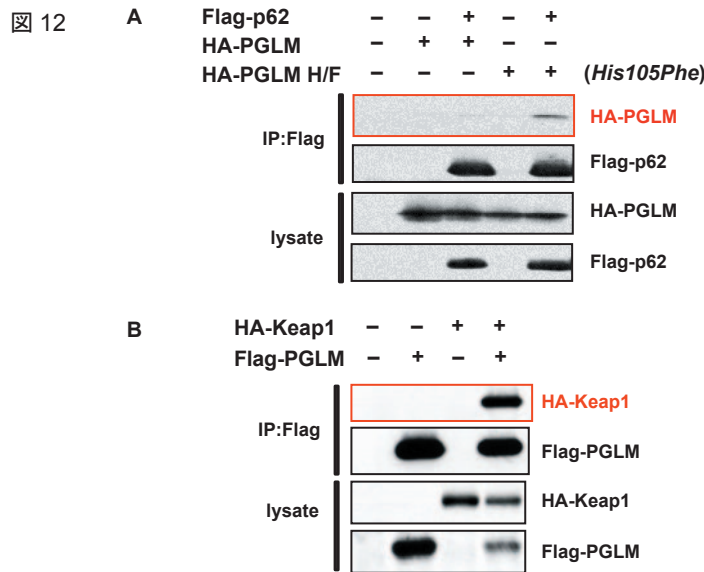
I-6. 新規プロテインホスファターゼ PGLM のストレス応答における機能

【目的】新規プロテインホスファターゼ PGLM の結合分子の探索やノックアウトマウスの解析により、PGLM の生理機能を解明することを目的とした。【結果と考察】PGLM は、His105 を活性中心とするセリン・スレオニン特異的プロテインホスファターゼとして機能し、これまで、定常状態でリン酸化されている ASK1 の C 末端領域を脱リン酸化することが示されている。しかし、PGLM の基質となる分子は多岐にわたることが予想される。結合分子を探索し、それらとの関係を検討することは、ひいては未解明であるシグナル伝達経路の解明につながることを期待されることから、まず PGLM の結合分子の探索を行った。

新規プロテインホスファターゼ PGLM の結合分子の探索

PGLM の結合分子を探索するために酵母ツーハイブリッドスクリーニングを行った。そのスクリーニングにより、結合分子として様々な分子を同定した。それらの結合分子の中で重要性が高いと考えられる p62 と Keap1 に注目した。まず、p62 と Keap1 の cDNA をクローニングし、免疫沈降法により PGLM と両者との結合を、哺乳類細胞を用いて確認した (図 12)。さらに p62 に関しては、定常状態でリン酸化されていること、さらにそのリン酸化が PGLM との共発現によって減弱することが分かり、p62 は PGLM の脱リン酸化基質であることが示唆された。近年、p62 は Autophagosome の隔離膜形成の際に重要であると考えられている LC-3 と相互作用することが示されており、Autophagy の基質選択性への関与が注目されている分子である。よって、この p62 を脱リン酸化する PGLM も Autophagy に対する何らかの関与を有している可能性があることが示唆され、非常に興味深い。一方、酸化ストレス応答の遺伝子発現をつかさどるタンパク質である Nrf2 と相互作用することで知られる Keap1 との関係についても解析を進めている。Keap1 と PGLM は共発現することで、両者のタンパク量が変化するという結果も得ている。このことから、両者は互いに制御しあっている可能性も考えられ、PGLM は酸化ストレス応答における Keap1-Nrf2 システムにも関与していることが示唆される。現在、これらの二分子についてさらなる検討を行って

いる。



PGLM ノックアウトマウスの作製と解析

PGLM は強制発現の系では ASK、p38、JNK を活性化するものの、どのような刺激によるシグナル伝達経路に関与しているかなど未解明な部分が多い。そこで、次に、PGLM の生理機能を解明するために、PGLM ノックアウトマウスを作製した。現在のところ、PGLM ノックアウトマウスの形態や行動には明確な表現型は認められず、野生型マウス由来細胞と PGLM ノックアウトマウス由来細胞の各種ストレスに対する ASK、p38、JNK の応答性の差について検討している段階である。

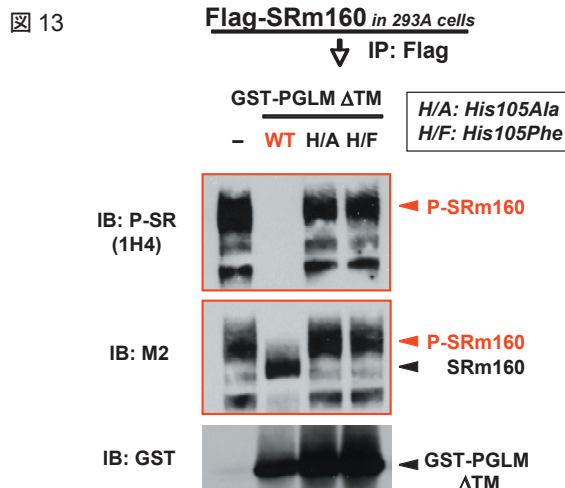
I-7. 新規プロテインホスファターゼ PGLM による選択的 pre-mRNA スプライシングの制御

【目的】本研究は、新規プロテインホスファターゼ PGLM の生理機能の解明を目的とする。とくに選択的 pre-mRNA スプライシングの制御における PGLM の役割を、PGLM 結合タンパク質の一つである SRm160 との相互作用に着目して解析した。【結果と考察】PGLM 結合分子、SRm160 の同定：JNK ならびに p38 MAP キナーゼ経路の制御因子 ASK1 の活性化を促す分子として同定した PGLM (phosphoglycerate mutase-like membrane protein)は、線虫やショウジョウバエから哺乳類まで高度に保存されたタンパク質で、ヒスチジン残基を活性中心とするユニークな構造をもつセリン・スレオニン特異的プロテインホスファターゼである。PGLM の機能を解明するため、PGLM の結合分子を探索した結果、複数の PGLM 結合タンパク質が得られた。それらの分子の中で、選択的 pre-mRNA スプライシングにおいて機能することが知られている SRm160 および SRm300 を同定した。

PGLM は SRm160 を直接脱リン酸化する：SRm160 がホスファターゼである PGLM の基質として機能するかを検討したところ、SRm160 が定常状態で高度にリン酸化されており、PGLM により直接脱リン酸化されることが、ウェスタンブロットにおけるリン酸化抗体および SDS-PAGE 上の泳動度の変化により分かった (図 13)。SRm160 はそのリン酸化レベルによりスプライシング能が調節されていると考えられており、PGLM による脱リン酸化が選択的スプライシングの調節に関与する可能性が示唆された。

PGLM は CD44 の選択的 pre-mRNA スプライシングを制御する：SRm160 は Ras が活性化した状況下で、膜貫通糖タンパク質 CD44 の可変エクソンの一つ(V5 エクソン)の成熟 mRNA への取り込みを促進することが知られている。そこで PGLM が SRm160 の脱リン酸化を介して、CD44 の選択的スプライシングを調節するというモデルを立ててこれを検証した。選択的 pre-mRNA スプライシングのモデルとして汎用されている CD44 mini-gene reporter と

PGLM を HEK293 細胞に共発現させ、V5 エクソンの成熟 mRNA への取込みを RT-PCR で検討した。その結果、定常状態での V5 エクソンの取り込みが PGLM の発現によって抑制され、その作用はホスファターゼ活性をもたない変異型 PGLM では認められなかった。また Ras を活性化する刺激として知られる TPA の HEK293 細胞への添加でも同様な結果が得られた。よって、PGLM は SRm160 の脱リン酸化を介して CD44 の選択的 pre-mRNA スプライシングの制御に関わることが示唆された。今後は、PGLM がどのように SRm160 の機能を制御しているか、脱リン酸化による分子的性質や細胞内局在の変化に注目してより詳細に検証したい。また、細胞のどのような特異的状況下で、PGLM による SRm160 の制御および CD44 のスプライシング調節がなされるのか明らかにし、いまだ不明な点も多い選択的 pre-mRNA スプライシングの制御を司るシグナル応答に関して解明したい。



I - 8. TPL2/Cot-NF-kB 経路に対する選択的抑制機構

【目的】MAP3K の一員である TPL2 の結合分子による活性制御機構解明を行った。【結果と考察】TAO2/MAP3K17 の結合分子として同定した AIP (arylhydrocarbon receptor-interacting protein) は、ペプチジルプロリル-シス/トランス-イソメラーゼ (PPIase) ファミリーに属するシャペロン様分子で、過剰発現系において TAO2 以外の多くの MAP3K とも結合することが分かった。AIP との結合能をもつ MAP3K の各々の MAP キナーゼ活性化能に対する AIP の作用を検討したものの、明らかな促進や抑制の傾向は認められなかった。そこで TAK1 や TPL2/Cot などの NF-kB 活性化能を有する MAP3K に対する AIP の作用を検討したところ、AIP は TAK1 による NF-kB の活性化に対してはほとんど影響を及ぼさないのに対して、TPL2 による NF-kB の活性化を著しく抑制することが分かった。TPL2 の 400 番目のセリン残基 (Ser400) のリン酸化は、TPL2 による MAP キナーゼの活性化には影響せず、NF-kB 活性化に必須であることが報告されているが、AIP との共発現によって Ser400 のリン酸化が抑制された。よって、AIP は TPL2 による MAP キナーゼ経路の活性化には影響を与えず、NF-kB 経路のみを選択的に抑制する因子であることが示唆された。現在、AIP が TPL2 による NF-kB の活性化をどのように抑制するかを解析するとともに、その生理的意義についても検討を進めている。

I - 9. 新規 DLK 結合分子 DICC1 を介した JNK シグナル伝達機構の解明

【目的】DLK (dual-leucine-zipper-bearing kinase) は、MAPK カスケードにおいて最上流を担う MAP3K ファミリーに属し、進化的に良く保存されている分子である。DLK は JNK 経路を特異的に活性化し、アポトーシスをはじめとする様々な細胞応答を引き起こす活性を持つことが知られている。他の多くの MAP3K ファミリー分子については活性化刺激となる物理化学的ストレスの同定が進んでいる一方で、DLK の生理的な活性化刺激は未だ知られていない。そのため、DLK の活性化機構についてもあまり解析が進んでいないのが現状

である。本研究において我々は、まず生理的な DLK 活性化刺激の同定を試みた。さらに、DLK は分子間相互作用を担うロイシンジッパーモチーフを2箇所を持つことから(図 14)、

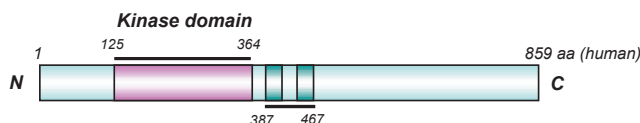
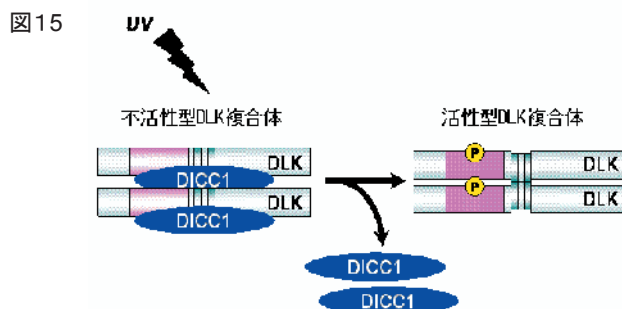


図 14 DLK の構造

結合分子の解析から得られる DLK 活性制御機構についての情報は非常に多いと考え、DLK の活性に影響を与える結合分子の同定を行った。これらの情報をもとに DLK の活性制御機構を明らかにし、JNK 経路を介した新たなストレス応答機構を解明することが本研究の目的である。【結果と考察】本研究において DLK の Ser269 リン酸化が DLK 活性を司る分子メカニズムであることを明らかにし、このリン酸化を指標とした解析から DLK の生理的な活性化刺激として UV を同定した。また、DLK の新規結合分子として DICCI を同定し、DICCI が定常状態および UV 刺激時に DLK の活性抑制因子として機能することを示した。更に、DLK と DICCI の複合体形成が、UV 刺激による JNK 活性化の重要な制御機構の一つであることを見出した。DICCI は UV 刺激依存的に DLK より解離することを合わせ、図 15 に示す DICCI を介した新たな DLK のシグナル伝達メカニズムを提示した。UV 刺激は、DNA 傷害や酸化ストレスなどの様々な物理化学的ストレスを介して細胞に傷害を与えると考えられている。よって、DLK-DICCI 複合体が UV 以外のどのような刺激に応答するかを検討することによって、両者の解離機構の詳細が明らかになるものと考えている。



UV によって活性化された JNK はアポトーシスの誘導に深く関わっていることが知られていることから、JNK の活性を厳密に制御することは細胞のストレス応答において非常に重要な機構である。DICCI は UV に対する細胞応答において、JNK 経路の活性化の程度とタイミングを調節する分子としてその機構に寄与しているのではないかと考えられる。よって、本研究を端緒とする DLK-DICCI 複合体を介した UV 応答メカニズムの更なる解析は、物理化学的ストレスに対する細胞応答を担うシグナル伝達の解明に大きく寄与することが期待される。

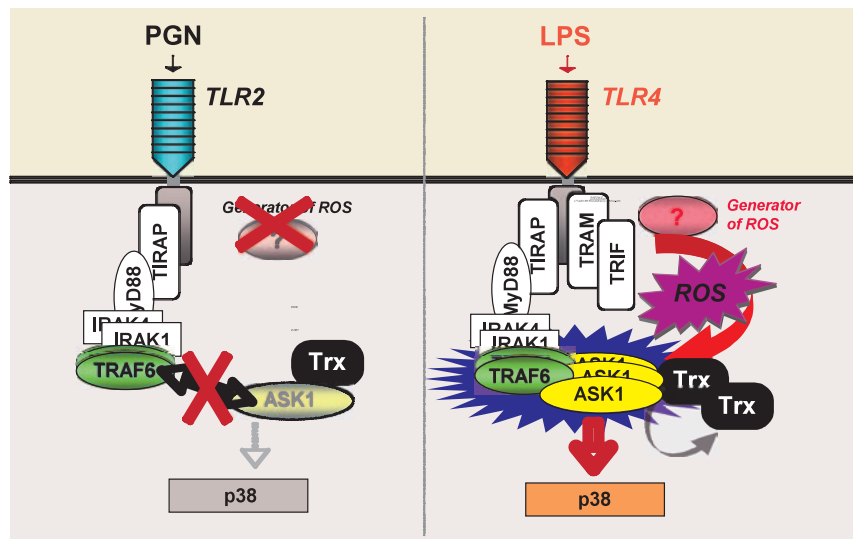
II. ASK ファミリーの機能解析によるストレス応答機構の解明

II-1. 自然免疫応答における ASK1-p38 系シグナルの解析 (図 16)

【目的】自然免疫は進化的に保存された病原体感染初期の迅速な生体防御反応に不可欠であり、近年、病原体成分のパターン識別受容体である TLR 及び結合アダプター分子群の多様性によってその特異性が決定されることが明らかとなってきた。しかしながら、それらの下流シグナル因子及びその特異性については不明である。最近、ASK1 が線虫の自然免疫応答に必須な分子であることが遺伝学的解析により報告された (Kim, H. D., et al.: *Science*,

297: 623-626, 2002)。我々はこれまで、ASK1 欠損マウスが敗血症モデルに対して耐性であることなどから、LPS (lipopolysaccharide) シグナルにおける ASK1-p38 経路の重要性を明らかにしてきた。本プロジェクトにおいて、TLR 下流シグナルにおける ASK1-p38 経路の特異性と、その活性化メカニズムについて検討した。【結果と考察】マクロファージ培養細胞系において、ASK1 は TLR4 リガンドの LPS によって強く活性化され、TLR2 リガンドである PGN (peptidoglycan) などでの活性化は非常に弱かった。ASK1 欠損マウス由来の樹状細胞や脾細胞では、各種リガンド刺激の中で、LPS 刺激によるサイトカイン産生が特異的に抑制され、同時に p38 の活性化が消失していた。PGN などによる p38 の活性化はほぼ正常に認められたことから、ASK1-p38 経路は TLR4 シグナルに特異性を持つことが示唆された。この LPS 刺激特異的な ASK1-p38 経路の活性化メカニズムを検討したところ、PGN 刺激などと比較して、LPS による ASK1 及び p38 の活性化、また TLR 下流のアダプター分子である TRAF6 と ASK1 との結合は、各種抗酸化剤によって著しく抑制されたことから、TLR4 シグナルの下流において、おそらく活性酸素種を介して ASK1-p38 経路の活性化が増強されているものと考えられた。以上の結果は、TLR 下流において選択的シグナル伝達機構が MAPKKK レベルで存在することを示すものである。

図 16 LPS-TLR4 下流シグナルに特異的な ASK1-p38 経路の活性化メカニズム



II-2. 新規 ASK ファミリー分子 ASK2 の同定と活性化機構の解明

【目的】ASK1 の結合分子として同定した新規 MAP3K 分子 ASK2 が、どのような機構で活性化されるかを検討した。【結果と考察】ASK1 を bait とした酵母 two-hybrid スクリーニングによって同定した ASK2 は、アミノ酸配列の特徴から ASK1 と非常に相同性の高い新規 MAP3K と考えられた。しかし、ASK2 の定常活性は ASK1 より著しく低く、ASK1 とはまったく異なる活性維持・活性化機構をもつことが予想された。

まず、内在性 ASK2 を容易に検出できる感度をもつ ASK2 モノクローナル抗体を作製し、ASK1 と ASK2 が定常状態の細胞内で複合体を形成していることを確認した。さらにこの抗体を用いて、ASK1 ノックアウトマウス由来細胞において内在性 ASK2 の発現が著しく低下していることを見出した。ASK1 ノックアウトマウス由来細胞に、プロテアソーム阻害剤を投与することで内在性 ASK2 の発現が回復してくること、さらに ASK1 発現ベクターをトランスフェクションすることでも ASK2 の発現が回復してくることから、ASK2 単独ではタンパク質として不安定で、常に分解されているのに対し、ASK1 と複合体を形成することで ASK2 は安定して発現できるものと考えられた。興味深いことに、キナーゼ不活性型 ASK1

でも ASK2 を安定化させることができることから、ASK2 を安定化させるためには ASK1 のキナーゼ活性は必要ないことも分かった。

続いて、ASK1 によって安定化された ASK2 のキナーゼ活性を検討した。前述のように ASK2 単独ではほとんどキナーゼ活性を示さないのに対し、キナーゼ不活性型 ASK1 と共発現させた ASK2 は強いキナーゼ活性を示し、内在性の JNK ならびに p38 経路を強く活性化するとともに、アポトーシス誘導活性も示した。さらに、ASK2 単独では酸化ストレスに対してほとんど活性の変化を示さないが、キナーゼ不活性型 ASK1 と共発現させた ASK2 は酸化ストレスに応答して強く活性化されることが分かった。このような結果から、ASK2 は ASK1 と複合体を形成することで分解から免れて安定化するとともに、定常活性とストレスに対する応答性を獲得するものと考えられる (図 5)。実際、ASK2 ノックダウン細胞において酸化ストレスによる JNK の活性化が減弱していることが分かり、ASK2 が ASK1 とともに酸化ストレス応答において重要な役割を担っていることも示された。

一方で、ASK2 は ASK1 の活性化に必要な 838 番目のスレオニン残基をリン酸化することが分かり、ASK1-ASK2 複体内において、ASK1 はリン酸化非依存的に ASK2 を活性化し、ASK2 はリン酸化依存的に ASK1 を活性化するというように、互いに異なった様式で活性化し合う機構が存在することが示唆される。

本研究の結果から、ASK1 シグナルソームには、おそらくは ASK2 の発現レベルなどの細胞の状況に応じて、ASK1 ホモ複合体をベースにするものと、ASK1-ASK2 ヘテロ複合体をベースにするものが存在すると予想されることから、両者の機能的な相違を明らかにすることで、ASK1 の活性制御機構をさらに詳細に明らかにできるものと考えている。

II-3. 新規がん抑制遺伝子 ASK2 による腫瘍形成抑制機構の解析

【目的】ASK2 は ASK1 と複合体を形成することにより酸化ストレス応答を担う分子であることが明らかとされたが (II-2 参照)、その生理的機能については不明な点が多い。ASK2 の組織発現はユビキタスであるが、特に皮膚、消化管、肺などの外界に接する上皮組織において発現量が高い。本研究では二段階皮膚腫瘍形成モデルを用い、ASK2 ノックアウト(KO)マウスにおける皮膚腫瘍の形成について検討した。【結果と考察】ASK2KO マウスおよび野生型マウスの背部にイニシエーターとして DMBA を塗布後、プロモーターとして TPA を継続塗布して経過を比較したところ、ASK2KO マウスにおいては、野生型マウスに比べて形成された腫瘍数が顕著に増加していた。ASK2KO マウスにおいて、DMBA 処理後の皮膚表皮層におけるアポトーシス細胞数が減少しており、また ASK2KO マウス由来の初代培養ケラチノサイトにおいては、DMBA 刺激による JNK、p38 MAPK の活性化およびアポトーシスが野生型由来細胞より減弱していた。さらに、この DMBA 刺激による ASK2-JNK/p38 MAPK 経路の活性化およびアポトーシスは主に細胞内での活性酸素種の発生を介していることを明らかとした。また、環境中の代表的な変異原である紫外線の照射によるアポトーシスの誘導にも ASK2 は同様の機構で関与していることを確認した。以上の結果より ASK2 は、イニシエーション時におけるアポトーシスの誘導に関与し、皮膚腫瘍形成に対して抑制的に機能することが判明した。

また、ASK1KO マウス由来のケラチノサイトにおいても ASK2 由来のものと同程度にアポトーシスが減弱していた。しかし興味深いことに、ASK1KO マウスにおいては 2 段階皮膚腫瘍形成モデルにおける腫瘍形成の亢進は認めなかった。そこで、皮膚における TPA 刺激による反応性を野生型、ASK2KO、ASK1KO マウスで比較したところ、ASK1KO マウスにおいてのみ TPA 刺激による p38MAPK の活性化及び炎症反応の誘導が著しく減弱していた。これまでに ASK1 は、LPS 刺激による活性酸素種を介した活性化と炎症反応の誘導、マウスへの創傷刺激によるマクロファージの遊走と活性化に関与していることが明らかとされてきた (II-1 参照)。また、ASK2 のマクロファージにおける発現は、ケラチノサイトに比較して著しく少ない。これに対応し、ASK1KO マウス由来のマクロファージにおいてのみ、活性酸素種による p38MAPK の活性化の減弱がみられ、ASK2KO マウス由来のマクロファージにおいては野生型と差を認めなかった。以上の結果より、ASK1 も ASK2 と同様に

イニシエーション時のアポトーシス誘導に関与し、腫瘍形成に抑制的に機能しうるが、プロモーション時の炎症反応誘導、腫瘍形成促進にも関与しうるため、ASK1KO マウスにおける腫瘍形成の表現型は認められないものと考えられた (図 17)。

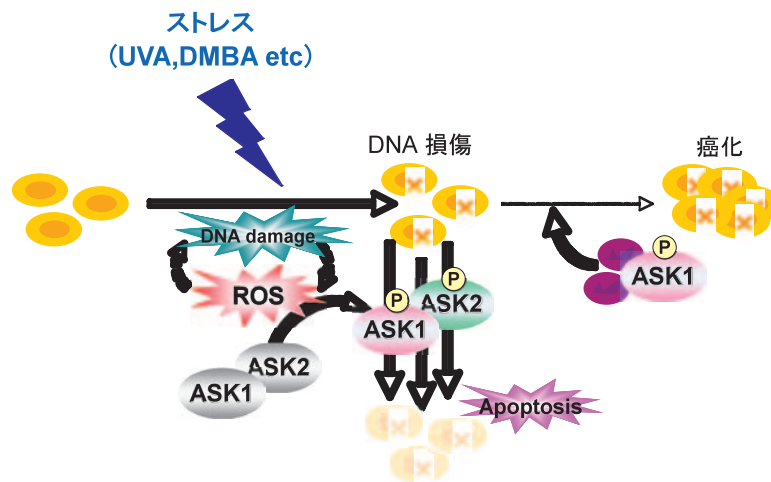


図 17 ASK2 による腫瘍形成抑制機構

さらに我々は、ヒト癌細胞株での ASK2 の発現解析を行ったところ、特に消化器癌由来の細胞株での顕著な ASK2 の発現低下を認めた。このことは、ASK2 が新規の癌抑制遺伝子として機能している可能性を示唆している。

II-4. ショウジョウバエを用いた ASK1 活性化因子の探索と同定

【目的】本研究は、ショウジョウバエを用いた遺伝学的アプローチから、ASK1 の上流で機能する新たな活性化因子の探索・同定を行い、ストレス応答における ASK1 活性制御機構のさらなる解明を目的とした。【結果と考察】ASK1 活性化因子探索のための遺伝学的スクリーニング系の確立：*Drosophila* ASK1 (DASK1) は、ほ乳類 ASK1 のオルソログであり、ショウジョウバエにおける JNK (DJNK) 経路、p38 (Dp38) 経路を活性化する。ハエの組織特異的に目的遺伝子を発現できる GAL4/UAS システムを用いて、DASK1 をハエ個体に異所性に発現させ、その結果観察される表現型の変化を探索した。野生型 DASK1 をショウジョウバエの各組織に異所性に発現させても顕著な表現型の変化は観察されなかったが、DASK1 の N 末端 558 アミノ酸を欠損させた変異体 (DASK1ΔN) を、ハエの背側正中線領域で目的遺伝子を発現できる *pannier(pnr)* プロモーター依存的に発現させると、ハエの胸部背側の正中線領域でメラニンの蓄積が観察された (図 18)。DASK1ΔN は野生型に比べて Dp38 経路を強く活性化できる変異体であること、またこの表現型は Dp38 のドミナントネガティブ体の共発現によって完全に消失することから、DASK1-Dp38 経路依存的であることが示唆された。

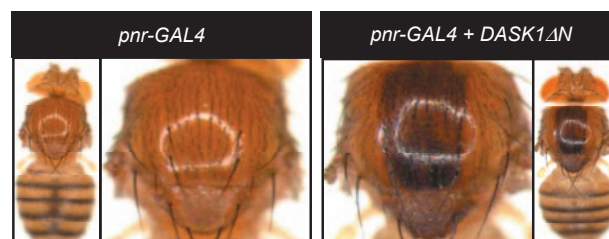


図 18 DASK1ΔN によって誘導されるメラニン蓄積の表現型

我々は、DASK1-Dp38 経路を活性化し得る分子であれば、ハエ個体に pnr-GAL4 依存的に強制発現させることで DASK1ΔN と同様にメラニン蓄積の表現型を誘導できると考え、強制発現ベクター挿入系統を用いた遺伝学的スクリーニング系を確立した。GS 系統のハエは、ゲノム上にランダムにひとつ挿入された GS ベクターによって、近接する内在性の遺伝子を GAL4 依存的に強制発現できる。この GS 系統ライブラリーを用いて、メラニン蓄積の表現型を誘導できる系統の探索を行った。現在までに約 2000 系統のスクリーニングを行い、メラニン蓄積の表現型を示す系統 (*kuma*; *key upswing in melanin accumulation*) を 4 系統 (*kuma1* ~4) 同定した。

新規 ASK1 活性化因子の同定：スクリーニングで得られた各 *kuma* 系統について、メラニン蓄積の表現型を指標として DASK1-Dp38 経路との遺伝学的相互作用を検討するとともに、各系統の表現型に対する原因遺伝子を同定し、その遺伝子が DASK1 を活性化するか否かをショウジョウバエ S2 細胞を用いたウェスタンブロット法によって検討した。*kuma1* 系統について遺伝学的相互作用を検討したところ、DASK1 のノックダウンや Dp38 のドミナントネガティブ体の共発現によってメラニン化の抑制が観察された (図 19)。よって *kuma1* 系統の原因遺伝子は、遺伝学的に DASK1-Dp38 経路の上流に位置することが示唆された。*kuma1* 系統の GS ベクターに近接する遺伝子の発現を定量的 RT-PCR によって確認した結果、機能未知遺伝子 (*KUMA1* とする) の顕著な発現亢進が認められたことから、*kuma1* 系統の原因遺伝子は *KUMA1* であると考えられた。*KUMA1* の cDNA をクローニングし、S2 細胞で発現させウェスタンブロット法を行ったところ、*KUMA1* は共発現させた DASK1 及び内在性の Dp38/DJNK を強く活性化した。これらの結果は、*KUMA1* が DASK1 の新規活性化因子であることを示すものである。また、*kuma2* 系統の原因遺伝子についても同様に同定し (*KUMA2* とする)、S2 細胞において DASK1 と共発現させたところ、*KUMA2* も DASK1 を活性化し得ることが明らかとなった。

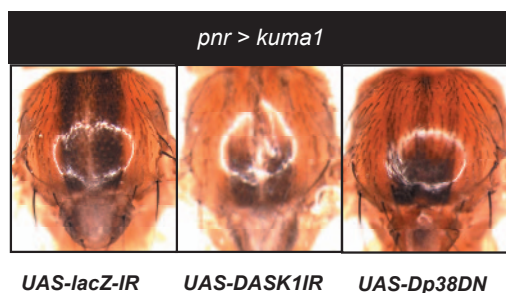
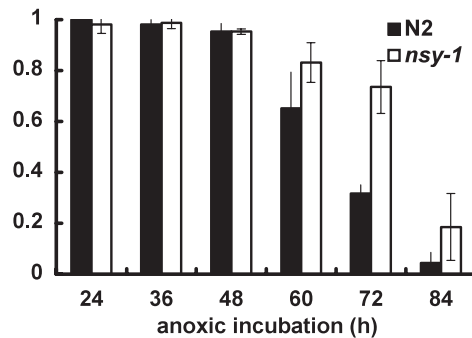


図 19 *kuma1* 系統で pnr-GAL4 依存的に誘導されるメラニン蓄積に DASK1-p38 経路は必要である

さらに、これら新規 DASK1 活性化因子のヒトオルソログについて human ASK1 (hASK1) に対する活性化能を調べた。*KUMA1* のヒトオルソログ (h*KUMA1* とする) の cDNA をクローニングし、HEK293 細胞で発現させウェスタンブロット法を行ったところ、h*KUMA1* は共発現させた hASK1 及び内在性の p38/JNK を活性化した。この結果から、*KUMA1* が種を越えた ASK1 活性化分子として機能していることが示唆された。今後は、本研究によって明らかとなった新規 ASK1 活性化因子による ASK1 活性化の分子機構を、生化学的手法を用いてより詳細に検討していくとともに、その生理的役割について変異体ショウジョウバエを用いた個体レベルの解析を通じて明らかにしたいと考えている。*kuma1*、*kuma2* 系統の解析から、メラニン蓄積の表現型を指標とした本スクリーニング系は、ASK1 活性化因子の探索に非常に有効な系であることが明らかとなった。既に得られた他の *kuma* 系統についても現在解析を進めているが、今後さらにスクリーニングの規模を広げていくことで、ASK1 の活性化に重要な役割を果たす候補遺伝子群を効果的に獲得できるものと期待される。

II-5 線虫 *C. elegans* を用いたストレス応答における ASK1 の生理機能解析

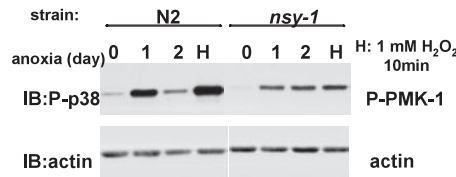
【目的】線虫 *Caenorhabditis elegans* における ASK ファミリー遺伝子である *nsy-1* (neuronal symmetry) の機能を欠損する変異体 (*nsy-1* 変異体) の表現型解析を行うことにより, ASK ファミリー分子のストレス応答における新たな生理機能を見出すことを目的とした。【結果と考察】本研究では, 迅速なアッセイおよびスクリーニングが可能である線虫 *Caenorhabditis elegans* をモデル生物として用いた。野生型および *nsy-1* 変異体の線虫に対して種々のストレスを負荷し, 生存率に差があるかを検討した結果, 無酸素状態に対して異なる生存率を示すことが分かった。野生型および *nsy-1* 変異体の線虫を無酸素状態でインキュベートし, その後 24 時間大気条件下に置いた後の生存率を検討した。野生型線虫 N2 は 60 時間以降無酸素状態に置くことで個体死が観察されるが, *nsy-1* 変異体では死亡数が減少していた (図 20)。



上記の時間酸素条件下でインキュベートし, 24 時間大気条件下においた後, 生存している虫の数を数えた。

図 20 *nsy-1* 変異体は無酸素状態に対して抵抗性を示す

さらに, この表現型が MAP キナーゼ経路に依存するかを検討するため, NSY-1 の下流に位置するストレス応答性 MAP2K である SEK-1 および MAPK である PMK-1 の各変異体でも感受性を検討したところ, これらの変異体は *nsy-1* 変異体と同様に無酸素による個体死が遅延していた。このことから, NSY-1-SEK-1-PMK-1 から構成されるシグナル伝達経路が無酸素による個体死に関与することが示された。また野生型および *nsy-1* 変異体における PMK-1 の活性をウェスタンブロットにより検討したところ, 野生型では無酸素状態により NSY-1 および PMK-1 の活性化が認められたが, *nsy-1* 変異体では PMK-1 の活性化が減弱していた (図 21)。このことから, NSY-1 が無酸素応答における PMK-1 の上流因子として機能している可能性が強く示唆された。



線虫個体のウェスタンブロットにより PMK-1 の活性を測定した。

図 21 NSY-1 は無酸素刺激による PMK-1 の活性化に必要である

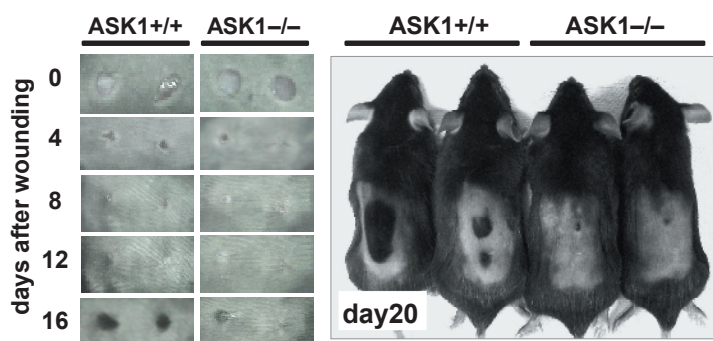
無酸素状態に抵抗性を示す他の変異体として, Insulin/insulin-like growth factor (IGF) 経路の変異体である *daf-2* (*dauer formation*) 変異体が報告されている。Insulin/IGF 経路と NSY-1 経路との関係を調べるため, *nsy-1*; *daf-2* 二重変異体を作製して無酸素に対する感受性を評価したところ, *nsy-1*, *daf-2* いずれの単独変異体よりも強い抵抗性を示した。また, Insulin/IGF 経路の下流転写因子である *daf-16* の *daf-2* との二重変異体 (*daf-16*; *daf-2*) は無酸素への抵抗性を示

さないが, *daf-16;nsy-1* 二重変異体は依然として無酸素への抵抗性を示した。このことから, NSY-1 経路と Insulin/IGF 経路は無酸素応答において互いに独立したシグナル伝達経路を構成することが示された。今後は, *nsy-1* 変異体が無酸素に抵抗性を示すメカニズムを, 組織特異的レスキュー実験や細胞死の検出などにより検討する。また, NSY-1 経路が従来の無酸素応答に寄与する経路とは独立したものであることが分かったので, *nsy-1* 変異体と同様の表現型を示す新たな変異体を単離することにより, NSY-1 による無酸素に応答するシグナル伝達経路を順遺伝学的に探索したい。

II-6. マクロファージ依存的創傷誘導性発毛における ASK1 の役割

【目的】ASK1 ノックアウトマウスの背部皮膚に創傷を与えたところ ASK1 ノックアウトマウスでは創傷治癒後の発毛が顕著に遅延することが明らかとなった (図 22)。創傷誘導性発毛という現象は古くから知られているがそのメカニズムおよび意義はわかっていない。

図 22 ASK1 ノックアウトマウスにおける創傷誘導性発毛の遅延

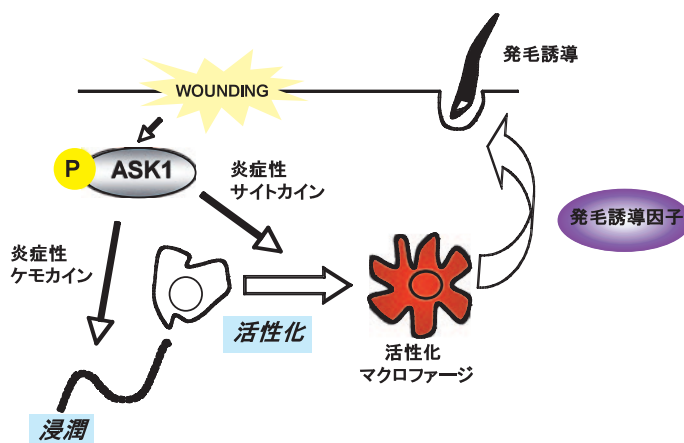


本研究は、創傷誘導性発毛における ASK1 の役割の解析を糸口として、創傷誘導性発毛の機構を解明することを目的としている。【結果と考察】ASK1 ノックアウトマウスに創傷を与えると、ASK1 ノックアウトマウスでは創傷後の皮膚の再上皮化には差がないものの、創傷治癒後の発毛が顕著に遅延するという興味深い表現型が発見された。ASK1 ノックアウトマウスは毛包発生および自発的な毛周期制御は正常であり、この表現型は創傷というストレスに ASK1 が応答してはじめて発毛が誘導されることを示唆している。我々は、まず、Gene Chip 解析により、創傷により、ASK1 依存的に発現が亢進する遺伝子の探索を行った。その結果、創傷後皮膚において ASK1 依存的に炎症性ケモカイン、サイトカインの産生が誘導されており、ASK1 が創傷部位の炎症反応を制御することが示唆された。中でも、我々は ASK1 依存的にマクロファージの遊走および活性化に関わる因子、またマクロファージのマーカー分子が含まれていることに着目し、ASK1 が創傷部位におけるマクロファージの浸潤・活性化を制御する可能性を検討した。創傷後の皮膚切片を用い、免疫組織染色を行ったところ、ASK1 ノックアウトマウスの創傷部位ではマクロファージの浸潤数および活性化程度が減弱していることが確かめられた。我々は、これらの結果から、マクロファージが創傷誘導性発毛へ関わる可能性を予想した。実際に、マウス背部皮膚へ骨髓由来マクロファージを移植したところ、発毛誘導が確認され、かつ、この発毛誘導はマクロファージの数依存的、マクロファージの活性化依存的に増強された。以上の結果を総合して、我々は、創傷誘導性発毛における ASK1 の役割について図 2 に示すモデルを論文発表するに至った。(図 23) すなわち、創傷部位で活性化した ASK1 は、炎症性ケモカインならびに炎症性サイトカインの産生を通じ、マクロファージの浸潤および活性化を担い、これらのマクロファージによって発毛が誘導されると考えている。

マクロファージの打ち込みにより発毛が誘導されたことは、マクロファージに由来する発毛因子は、創傷誘導性発毛に限らず、一般的な毛周期をも制御する可能性を示唆し

ている。毛包は大きく分けて休止期→成長期→退行期の3つからなる毛周期によって厳密に制御されているが、休止期から成長期への移行を制御する因子の実体は明らかとなっていない。そこで、我々は、現在、マクロファージから発毛因子の精製・同定を試みている。マクロファージに由来する発毛因子とその作用メカニズムを明らかにすることは、今まで未知であった毛周期制御機構の解明につながると期待され、今後の研究課題として発展させたいと考えている。

図 23 ASK1 依存的創傷誘導性発毛のモデル



II-7. ASK ファミリー分子に対する新規阻害化合物の探索と阻害機構の解析

【目的】ASK1 は炎症、神経変性疾患、虚血性疾患などに関与することが示されており、創薬ターゲットとしても有望である。また、特異的なキナーゼ阻害剤はその分子の機能解析を行うための強力なツールとなる。現在 ASK1 をはじめとする ASK ファミリー分子に対する特異的な阻害剤は報告されていない。そこで、本研究では低分子化合物ライブラリーを用いて ASK ファミリー分子に対する新規阻害化合物の探索を行い、得られた阻害化合物について選択性および詳細な阻害機構を解析した。【結果・考察】ASK ファミリー分子の阻害化合物を探索する上で、はじめにキナーゼ活性を感度よく簡便に測定する系の確立を目指した。ASK1 は自己リン酸化によって活性化し、下流の MAP キナーゼ経路を活性化することが知られている。よって、ASK1 の自己リン酸化を指標とした *in vitro* kinase assay のスクリーニング系を構築した。この系を用いて、天然物をはじめとする各種化合物の合成中間体などで構成された低分子化合物ライブラリーをスクリーニングしたところ、722 化合物中 1 化合物が ASK1 の自己リン酸化を抑制した (図 24-1)。我々はこの化合物を AI465 と呼び、以降詳細な解析を進めた。

まず、AI465 が濃度依存的に ASK1 へ作用するかを *in vitro* kinase assay で検討した。その結果、AI465 濃度と ASK1 活性においてシグモイド様の相関が見られ、 IC_{50} は $12.7\mu M$ となった (図 24-2)。広範な選択性を持つキナーゼ阻害剤であり、ASK1 に対しても作用することの知られている staurosporine は同様の実験系で $0.5\mu M$ の IC_{50} を示した。

次に、AI465 が ASK2 および ASK3 に対しても阻害作用を示すか否かを検討した。ASK2 は ASK1 や ASK3 と異なり単独発現系では活性を測定するのが困難であった。そこで、最近我々が明らかにした、ASK1 とのヘテロ複合体形成が ASK2 の安定化ならびに活性保持に重要であるという知見に基づき、キナーゼ不活性型の ASK1 (ASK1-KN) と複合体を形成させることで、ASK2 の活性およびストレス刺激に対する応答性を検出することに成功した。この共発現系を用いて ASK1、ASK2、ASK3 それぞれに対する AI465 の阻害作用を比較したところ、3 分子とも同程度に活性が阻害されることが分かった。一方で、ASK ファミリー以外の MAP3K 分子や、下流の MAPKK 分子の多くには弱い阻害活性しか示さないことが

分かった。以上から AI465 は比較的弱い阻害活性ながらも ASK ファミリー分子に対して選択的な作用を有することが示唆された。

図 24-1 ASK1 の阻害化合物スクリーニング

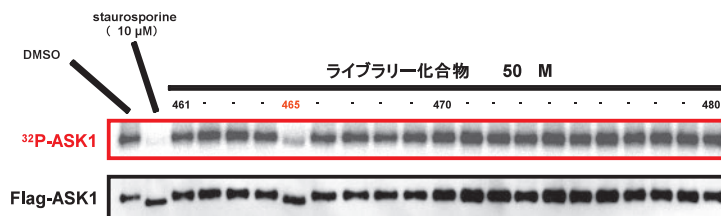
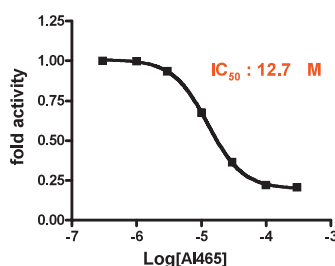


図 24-2 AI465 による ASK1 阻害作用



さらに、AI465 の阻害様式および ASK1 に対する作用部位の検討を行った。既存のキナーゼ阻害剤の多くは、キナーゼの ATP 結合領域に相互作用して ATP の取り込みを競合的に阻害することが知られている。そこで AI465 と ATP との競合性を検討した。In vitro kinase assay の系で ATP 濃度と AI465 濃度を变化させて反応速度を測定し、Lineweaver-Burk plot を行った結果、競合阻害と考えられる挙動を示していた。また、表面プラズモン共鳴を利用した Biacore システムにより、リアルタイムでの結合解離を測定したところ、同様に AI465 が ATP と競合的に ASK1 へ作用することが示唆された。これらの結果より、AI465 は ASK1 の ATP 結合領域へ結合することで、ATP 競合的に阻害作用を及ぼしていることが予想された。

今後は、AI465 から得られた情報を生かして、より強力で特異的な ASK ファミリー分子阻害剤の開発につなげていきたい。

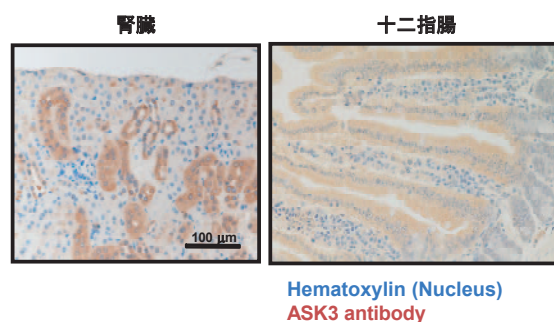
II-8. 浸透圧ストレス応答における ASK3 シグナル伝達経路の解析

【目的】我々は物理化学ストレスの一つである浸透圧ストレスに応答する新規 MAP3K を同定することに成功し、ASK1、ASK2 と相同性が高いことから ASK3 と名付けた。本研究では、生体が物理化学ストレスに応答するメカニズムの解明を目的に、一つのモデルとして ASK3 のシグナル伝達経路と浸透圧ストレス応答における役割について解析を行った。

【結果と考察】ASK3 はゲノムのデータベースより、MAP3K である ASK1 とアミノ酸レベルで 57% の相同性を持つ分子として同定した。ASK1 が自己リン酸化能を持つ MAP3K であることから ASK3 も同様の性質をもつ可能性を考え、生化学的手法および培養細胞系を用いて解析したところ、ASK3 もキナーゼ活性を持ち、MAPK 経路のうち JNK、p38 経路を活性化することが分かった。これらのことから ASK3 は実際に新規の MAP3K であることが明らかになった。マウスにおける発現組織を検討したところ、mRNA レベル、タンパクレベルともに、胃などの消化管、および腎臓に多く発現していた。また、消化管では粘膜上皮細胞、腎臓では尿細管の上皮細胞という大きな浸透圧変化にさらされる部位に発現していた (図 25)。そこで、ASK3 を発現させた培養細胞に浸透圧ストレスをかけたところ、ASK3 のキナーゼ活性が浸透圧依存的に変化することを見いだした。非常に興味深いことに、ASK3 は低浸透圧では活性化、高浸透圧では不活性化するという両方向性のキナーゼ活性変化を示した。どちら側の変化も数分以内という早い応答で、可逆的であることから浸透圧

ストレスに対して積極的に ASK3 の活性を制御するメカニズムが存在することが示唆される。また、HEK293 細胞の内在性の ASK3 に関しても、浸透圧依存的な両方向性の活性変化が観察された。これらの結果から ASK3 は細胞の浸透圧ストレス応答において重要なリン酸化シグナル伝達を担う分子であることが強く示唆される。さらに、ASK3 は異なる方向の浸透圧ストレスを逆方向の活性制御につなげることで、等浸透圧を中心としたホメオスタシスを保つためのランサーとして働くことができると考えられる。このような性質を持つ分子はこれまでに報告が無く、高浸透圧、低浸透圧に分けて解析されてきた生体の浸透圧応答が一つの分子で両方制御されうること示す初めての例である。

図 25 組織における ASK3 の発現



ASK3 のシグナル伝達経路を明らかにする目的で、酵母ツーハイブリッド法により ASK3 の結合分子を探索した結果、WNK キナーゼファミリーを同定した。WNK1/4 はリン酸化シグナル伝達により SPAK/OSR1 を介して、イオンチャネルやトランスポーターの活性を制御し、細胞体積や細胞内イオン濃度の調節に関わることが示唆されている。また、WNK1/4 は腎臓における水とイオンの再吸収に関与することから、遺伝性高血圧症 (PHAII) の原因遺伝子であることが明らかになっている分子である。WNK4 は ASK3 と共発現させると、HEK293 細胞内で相互作用して共局在し、リン酸化されることが明らかになった。また、ASK3 の共発現により基質である SPAK に対する WNK4 のキナーゼ活性が抑制された。このことから ASK3 は WNK-SPAK/OSR1 経路に対して抑制的に働くことが示唆された。このことを確かめるため、ASK3 を siRNA によりノックダウンしたところ、HEK293 細胞の内在性 SPAK/OSR1 の活性化に必要なリン酸化が亢進することが確かめられた。

以上の結果から、ASK3 は浸透圧ストレスに対して活性が両方向性に变化することが明らかになり、MAPK 経路のみならず WNK-SPAK/OSR1 経路というイオン輸送に関与するシグナル伝達を調節することが示唆された。この経路は浸透圧ストレス時の急激な細胞の体積調節などに重要な役割を果たしていると考えられる (図 6)。現在、ASK3 のノックアウトマウスがほぼ完成した状態にあり、今後個体レベルで ASK3 の重要性を解析していく予定である。高食塩食での飼育や水負荷などを行うことで、イオンや水の関係するストレス応答について特に注目して解析する。遺伝性高血圧に関わる WNK キナーゼとの関与が示唆されていることから血圧に影響がある可能性も考えられる。WNK キナーゼの活性制御は ASK3 によるリン酸化を介していることが示唆されているため、ASK3 によるリン酸化部位の同定を行い、制御メカニズムの解明を試みたい。また、ASK3 結合分子のスクリーニングの結果から WNK キナーゼの他にも多くの分子が得られている。この知見を利用し、WNK-SPAK/OSR1 経路以外で ASK3 が関与するシグナル伝達経路の探索を行うと同時に、ASK3 がどのようにして浸透圧ストレスをキナーゼ活性の変化に変換しているのか、ストレス受容の分子メカニズム解明を試みる。これらの研究を通じて、生体が浸透圧ストレスをどのように受容し、適応・応答反応につなげているのかについて、その一端を明らかにできるものと考えている。

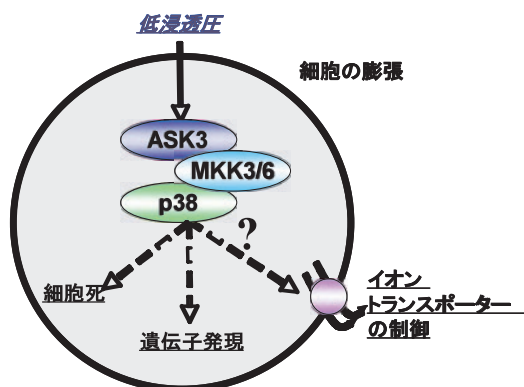
II-9. 低浸透圧ストレス応答における新規 MAP3K、ASK3 の機能解析

【目的】本研究は ASK3 が MAP3K として果たす役割および ASK3 が低浸透圧ストレス応答に対する関与を解明することを目的とした。【結果と考察】ウエスタンブロッティングによる解析により、過剰発現させた ASK3 は、MAPK である p38 および JNK を活性化した。In vitro kinase assay により、ASK3 は MKK3/6 および MKK4 を活性化した。これらの結果から、ASK3 は MKK3/6 を介して p38 経路を、MKK4 を介して JNK 経路を活性化する MAP3K であることが示唆された。

ASK3 のキナーゼ活性を活性化する刺激を探索した結果、ASK3 は低浸透圧ストレスによって素早く活性化することが明らかになった。下流と考えられる JNK、p38 も同様に解析したところ、低浸透圧ストレスによる早いタイムコースでの JNK の活性化は見られず、p38 が ASK3 と同様のタイムコースで活性化していた。そこで、低浸透圧ストレス下では ASK3 が MAP3K として働き p38 経路を活性化しているのではないかと考え、HEK293 細胞において ASK3 をノックダウンしたところ、低浸透圧ストレスによる p38 の活性化は著しく減弱した。この結果から、ASK3 は低浸透圧ストレス下における p38 活性化に必要であることが示唆された。このとき p38 と同様に低浸透圧ストレスによって活性化する MAPK である ERK の活性化はほとんど影響がなかった。このことから ASK3 は低浸透圧ストレスに反応して活性化する MAPK の中で p38 を特異的に制御していることが示唆された。さらに、ASK3 をノックダウンしても高浸透圧ストレス下における p38 活性化にはほとんど影響がなかったことから、ASK3 は低浸透圧ストレスによる p38 経路活性化というコンテキストで働く MAP3K であることが示唆された。

次に ASK3 の相同分子である ASK1、ASK2 の浸透圧応答性および低浸透圧による p38 活性化に対する必要性を検討した。HEK293 細胞に過剰発現させた ASK1、ASK2 も ASK3 同様、低浸透圧ストレスにより活性化したが、ASK1、ASK2 をノックダウンしても低浸透圧ストレスによる p38 活性化にはほとんど影響しなかった。以上のことから、ASK3 は MAP3K のうち最も近縁の ASK ファミリー内でも特殊な役割を担っていると考えられる。これまでに高浸透圧ストレスによる p38 の活性化に必要な MAP3K は MEKK3 であるという報告はあったが、低浸透圧ストレス側についての報告はなかった。我々は今回初めて ASK3 が低浸透圧ストレスによる p38 の活性化を担う MAP3K であることを明らかにした。活性化した p38 は様々な分子を制御し、遺伝子発現、アポトーシスなどの生理反応を制御することが知られている。今後は、低浸透圧ストレス応答において、今回明らかにした ASK3-p38 経路が果たす生理機能（遺伝子発現、細胞内イオン濃度制御、細胞死など）の解明を目指していく（図 26）。

図 26 ASK3-p38 経路の低浸透圧ストレス応答のモデル



4 研究参加者

①一條グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
一條 秀憲	東京大学大学院 薬学系研究科	教授	グループの総括	H14.11～H20.3
武田 弘資	東京大学	准教授	ASK1 ファミリー結合分子の単離	H14.11～H20.3
西頭 英起	東京医科歯科大学大学 院医歯学総合研究科	COE 准教授	ノックアウトマウスの作製・解析	H14.11～H20.3
松沢 厚	東京大学大学院 薬学系研究科	助教 (海外研修中)	ASK ファミリー阻害剤探索	H14.11～H20.3
名黒 功	〃	助教	MAP3K ファミリーの活性制御 分子機構解析	H14.11～H20.3
野口 拓也	〃	助教	〃	H14.11～H20.3
門脇 寿枝	〃	学振特別研究員	〃	H14.11～H20.3
巽 圭子	〃	CREST 技術員	ノックアウトマウスの作製・解析	H14.11～H20.3
藤野 悟央	〃	D3	MAP3K ファミリーの活性制御 分子機構解析	H15.4～H20.3
入山 高行	〃	D3(医学部)	〃	H18.4～H20.3
永井 宏彰	〃	D2	〃	H16.4～H20.3
梅田 剛	〃	D1	〃	H17.4～H20.3
関根 悠介	〃	D1	〃	H17.4～H20.3
早河 輝幸	〃	D1	〃	H17.4～H20.3
小口 遥	〃	M2 (研究補助員)	〃	H18.4～H20.3
木下 英幸	〃	〃	〃	H18.4～H20.3
高木 美穂	〃	〃	〃	H18.4～H20.3
藤澤 貴央	〃	〃	〃	H18.4～H20.3
村上 史織	〃	〃	〃	H18.4～H20.3
石倉 聖子	〃	M1 (研究補助員)	〃	H19.4～H20.3
寺田 優美	〃	〃	〃	H19.4～H20.3
福富 尚	〃	〃	〃	H19.4～H20.3
丸山 順一	〃	〃	〃	H19.4～H20.3
山内 翔太	〃	M1	〃	H19.4～H20.3
漆谷 徹郎	〃	助教授	ノックアウトマウスの作製・解析	H14.11～H15.3
赤羽 悟美	〃	助手	〃	H14.11～H17.3
畑井 多喜子	〃	学振特別研究員	MAP3K ファミリーの構造解析	H14.11～H16.3
三枝 かおる	〃	学振特別研究員	〃	H14.11～H16.3
貞光 千春	〃	COE 研究員	〃	H14.11～H17.3

阿曾 紀久子	〃	研究補助員	ノックアウトマウスの作製・解析	H14.11～H18.5
Karolina Björklund	〃	外国人研究員	〃	H14.11～H16.1
飯塚 秀治	〃	院生(博士)	MAP3K ファミリーの活性制御分子機構解析	H14.11～H15.3
水村 賢司	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H16.3
水川 裕美子	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H15.3
山口 真司	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H15.3
高松 肇	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H16.3
丸山 芳子	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H16.3
大森 聡子	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H17.3
田邊 思帆里	〃	CREST 研究員	〃	H14.11～H18.1
松川 純	〃	院生(博士)	〃	H14.11～H17.3
谷本 佳奈美	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科	院生(修士) (研究補助員)	〃	H14.11～H15.3
田代 啓一郎	東京大学大学院薬学系研究科	院生(博士)	〃	H14.11～H16.3
坂入 久美	〃	院生(修士) (研究補助員)	〃	H14.11～H15.3
上田 郁美	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科	〃	〃	H14.11～H16.3
長井 敦史	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科	〃	〃	H14.11～H16.3
岡本 憲明	東京大学大学院薬学系研究科	〃	〃	H14.11～H16.3
坂本 直弘	〃	〃	〃	H14.11～H16.3
吉岡 克郎	〃	〃	〃	H14.11～H16.3
小林 夕美恵	〃	〃	〃	H15.4～H17.3
須田 将吉	〃	〃	〃	H15.4～H17.3
森本 恵史	〃	〃	〃	H15.4～H17.3
石井 絢	〃	院生(博士)	〃	H16.4～H18.3
高河原 周一	〃	院生(博士)	〃	H16.4～H18.3
小室 美子	〃	院生(博士)	〃	H16.4～H18.3
櫻井 友子	〃	院生(修士) (研究補助員)	〃	H16.4～H18.3
下藺 利恵子	〃	〃	〃	H16.4～H18.3
中村 ひろみ	〃	〃	〃	H16.4～H18.3
大坂 直生	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科	院生(博士)	〃	H14.11～H19.3
三輪 崇志	東京大学大学院薬学系研究科	院生(博士)	〃	H14.11～H19.3
河野 泰秀	〃	院生(修士) (研究補助員)	〃	H17.4～H19.3

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 0 件、国際誌 59 件)

1. Galvan, V., Logvinova, A., Sperandio, S., Ichijo, H. and Bredesen, D.E. Type I insulin-like growth factor receptor (IGF-IR) signaling inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1). **J. Biol. Chem.**, 278, 13325-13332 (2003).
2. Yamagishi, S., Yamada, M., Koshimizu, H., Takai, S., Hatanaka, H., Takeda, K., Ichijo, H., Shimoke, K. and Ikeuchi, T. Apoptosis-Signal Regulating Kinase-1 Is Involved in Low Potassium-Induced Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and c-Jun in Cultured Cerebellar Granule Neurons. **J. Biochem.**, 133 719-724 (2003).
3. Huang, H., Shj, L., Dilling, M.B, Easton, J., Harwood, F.C., Ichijo, H. and Houghton, P.J. Sustained activation of the JNK cascade and rapamycin-induced apoptosis are suppressed by p53/ p21^{Cip1}. **Mol. Cell**, 11, 1491-1501 (2003).
4. Machino, T., Hashimoto, S., Maruoka, S., Gon, Y., Hayashi, S., Nishitoh, H., Ichijo, H. and Horie, T. Apoptosis signal-regulating kinase 1-mediated signaling pathway regulates hydrogen peroxide -induced apoptosis in human pulmonary vascular endothelial cells. **Cri. Care Med.**, 31, 2776-2781 (2003).
5. Takeda, K., Matsuzawa, A., Nishitoh, H. and Ichijo, H. Roles of MAPKKK ASK1 in Stress-Induced Cell Death. **Cell Struct. Funct.** (review article), 28, 23-29 (2003).
6. Oberst, A., Baehrecke, E., Mehmet, H., Ichijo, H. and Gupta, S. A place to die for: apoptosis in cancer and infection, Capri 2002. **Cell Death Differ.** (review article), 10, 393-395 (2003).
7. Tashiro, K., Nagao, T., Kurose, H., Ichijo, H. and Urushidani, T. Role of Rho in Rabbit Parietal Cell. **J. Cell. Physiol.**, 197, 409-17 (2003).
8. Hashimoto, Y., Niikura, T., Chiba, T., Tsukamoto, E., Kadowaki, H., Nishitoh, H., Yamaguchi, Y., Ishizaka, M., Yamada, M., Nawa, M., Terashita, K., Aiso, S., Ichijo, H. and Nishimoto, I. The cytoplasmic domain of Alzheimer's amyloid-beta protein precursor causes sustained ASK1/JNK mediated neurotoxic signal via dimerization **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 306, 889-902 (2003).
9. Yamaguchi, S., Zhorov, B.S., Yoshioka, K., Nagao, T., Ichijo, H., and Adachi-Akahane, S. Key roles of Phe¹¹¹² and Ser¹¹¹⁵ in the pore-forming IIIS5-S6 linker of L-type Ca²⁺ channel α_1C subunit (CaV1.2) in binding of dihydropyridines and action of Ca²⁺ channel agonists. **Mol. Pharmacol.**, 64, 235-248 (2003).
10. Maruoka, S., Hashimoto, S., Gon, Y., Nishitoh, H., Takeshita, I., Asai, Y., Mizumura, K., Shimizu, K., Ichijo, H. and Horie, T. ASK1 regulates influenza virus infection-induced apoptotic cell death. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 307, 870-876 (2003).
11. Matuskawa, J., Nakayama, K., Nagao, T., Ichijo, H. and Urushidani, T. Role of ADP-ribosylation factor 6 (ARF6) in gastric acid secretion. **J. Biol. Chem.**, 278, 36470-36475 (2003).
12. Izumi, Y., Kim, S., Yoshiyama, M., Izumiya, Y., Yoshida, K., Matsuzawa, A., Koyama, H., Nishizawa, Y., Ichijo, H., Yoshikawa, J. and Iwao, H. Activation of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 in Injured Artery And Its Critical Role in Neointimal Hyperplasia. **Circulation**, 108, 2812-2818 (2003).

13. Cho, S.-G., Kim, J.W., Lee, Y.H., Hwang, H.S., Kim, M.-S., Ryoo, K., Kim, M.J., Noh K.T., Kim, E.K. Cho, J.-H., Yoon, K.W., Cho, E.-G., Park, H.-S., Chi, S.W., Lee, M.-J., Kang, S.S., Ichijo, H., and Choi, E.-J. Identification of a novel antiapoptotic protein that antagonizes ASK1 and CAD activities.
J. Cell Biol., 163, 71-81 (2003).
14. Izumiya, Y., Kim, S., Izumi, Y., Yoshida, K., Yoshiyama, M., Matsuzawa, A., Ichijo, H., Iwao, H. Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Plays a Pivotal Role in Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy and Remodeling.
Circulation Res., 93, 874-883 (2003).
15. Song, S., Kim, S.Y., Hong, Y.M., Jo, D.G., Lee, J.Y., Shim, S.M., Chung, C.W., Seo, S.J., Yoo, Y.J., Koh, J.Y., Lee, M.C., Yates, A.J., Ichijo, H. and Jung, Y.K. Essential role of E2-25K/Hip-2 in mediating amyloid-beta neurotoxicity.
Mol. Cell, 12, 553-563 (2003).
16. Takamatsu, H., Nagao, T., Ichijo, H. and Adachi-Akahane, S. L-type Ca^{2+} channels serve as a sensor of the SR Ca^{2+} for tuning the efficacy of Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release in rat ventricular myocytes.
J. Physiol., 552, 415-424 (2003).
17. Yamaguchi, O., Higuchi, Y., Hirotani, S., Kashiwase, K., Nakayama, H., Hikoso, S., Takeda, T., Watanabe, T., Asahi, M., Taniike, M., Matsumura, Y., Tsujimoto, I., Hongo, K., Kusakari, Y., Kurihara, S., Nishida, K., Ichijo, H., Hori, M. and Otsu, K. Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 100, 15883-15888 (2003).
18. Omura, T., Yoshiyama, M., Kim, S., Matsumoto, R., Nakamura, Y., Izumi, Y., Ichijo, H., Sudo, T., Akioka, K., Iwao, H., Takeuchi, K. and Yoshikawa, J. Involvement of Apoptosis Signal-Regulating Kinase-1 on Angiotensin II-Induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression.
Arterioscler Thromb Vasc Biol., 24, 1-6 (2004).
19. Takeda, K., Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Tobiume, K., Kishida, S., Ninomiya-Tsuji, J., Matsumoto, K. and Ichijo, H. Involvement of ASK1 in Ca^{2+} -induced p38 MAP kinase activation.
EMBO rep., 5, 161-166 (2004).
20. Subramanian RR, Zhang H, Wang H, Ichijo H, Miyashita T, Fu H. Interaction of apoptosis signal-regulating kinase 1 with isoforms of 14-3-3 proteins.
Exp. Cell Res., 29, 581-591 (2004).
21. Huang, S., Shu, L., Easton, J., Harwood, F. C., Germain, G. S., Ichijo, H. and Houghton, P. J. Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin Activates Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Signaling by Suppressing Protein Phosphatase 5 Activity.
J. Biol. Chem., 279, 36490-36496 (2004).
22. Yamaguchi, O., Watanabe, T., Nishida, K., Kashiwase, K., Higuchi, Y., Takeda, T., Hikoso, S., Hirotani, S., Asahi, M., Taniike, M., Nakai, A., Tsujimoto, I., Matsumura, Y., Miyazaki, J., Chien, K.R., Matsuzawa, A., Sadamitsu, C., Ichijo, H., Baccarini, M., Hori, M. and Otsu, K. Cardiac-specific Disruption of *c-rag-1* Gene Induces Cardiac Dysfunction and Apoptosis.
J. Clin. Invest., 114, 937-943 (2004).
23. Kaneto, H., Nakatani, Y., Miyatsuka, T., Kawamori, D., Matsuoka, T.A., Matsuhisa, M., Kajimoto, Y., Ichijo, H., Yamasaki, Y. and Hori, M. Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK-inhibitory peptide.
Nature Med., 10, 1128-1132 (2004).

24. Kadowaki, H., Nishitoh, H., Urano, F., Sadamitsu, C., Matsuzawa, A., Takeda, K., Masutani, H., Yodoi, J., Urano, Y., Nagano, T. and Ichijo, H. Amyloid β induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation.
Cell Death Differ., 12, 19-24 (2005).
25. Dersch, K., Ichijo, H., Bhakdi, S. and Husmann, M. Fatty acids liberated from low density lipoprotein trigger endothelial apoptosis *via* mitogen activated protein kinases.
Cell Death Differ., 12, 1107-1114 (2005).
26. Matsuzawa, A., Saegusa, K., Noguchi, T., Sadamitsu, C., Nishitoh, H., Nagai, S., Koyasu, S., Matsumoto, K., Takeda, K. and Ichijo, H. ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR-4 mediated innate immunity.
Nature Immunology, 6, 587-592 (2005).
27. Sayama, K., Komatsuzawa, H., Yamasaki, K., Shirakata, Y., Hanakawa, Y., Ouhara, K., Tokumaru, S., Dai, X., Tohyama, M., ten Dijke, P., Sugai, M., Ichijo, H. and Hashimoto, K. New mechanisms of skin innate immunity: ASK1-mediated keratinocyte differentiation regulates the expression of *b*-defensins, LL37, and TLR2.
Eur. J. Immunol., 35, 1886-1895 (2005).
28. Bijangi-Vishehsaraei, K., Saadatzaheh, M.R., Werne, A., McKenzie, K.A., Kapur, R., Ichijo, H. and Haneline, L.S. Enhanced TNF- α induced apoptosis in fanconi anemia type C deficient cells is dependent on Apoptosis Signal-regulating Kinase 1.
Blood, 106, 4124-4130 (2005).
29. Junn, E., Taniguchi, H., Jeong, B.S., Zhao, X., Ichijo, H. and Mouradian, M.,M. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits ASK1 activity and cell death.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 102, 9691-9696 (2005).
30. Omura, T., Yoshiyama, M., Matsumoto, R., Kusuyama, T., Enomoto, S., Nishiya, D., Izumi, Y., Kim, S., Ichijo, H., Motojima, M., Akioka, K., Iwao, H., Takeuchi, K. and Yoshikawa, J. Role of c-Jun NH2-terminal kinase in G-protein-coupled receptor agonist-induced cardiac plasminogen activator inhibitor-1 expression.
J. Mol. Cell Cardiol., 38, 583-92 (2005).
31. Kumasawa, F., Hashimoto, S., Onose, A., Jibiki, I., Mizumura, K., Matsumoto, M., Maruoka, S., Gon, Y., Kobayashi, T., Takahashi, N., Ichijo, H. and Horie, T. Apoptosis signal- regulating kinase 1 in leukotriene D4-induced activator protein-1 in airway smooth muscle cells.
Eur. J. Pharmacol., 517, 11-16 (2005).
32. Izumi, Y., Kim-Mitsuyama, S., Yoshiyama, M., Omura, T., Shiota, M., Matsuzawa, A., Yukimura, T., Murohara, T., Takeya, M., Ichijo, H., Yoshikawa, J. and Iwao, H. Important Role of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 in Ischemia-induced Angiogenesis.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 1877-1883 (2005).
33. Watanabe, T., Otsu, K., Takeda, T., Yamaguchi, O., Hikoso, S., Kashiwase, K., Higuchi, Y., Taniike, M., Nakai, A., Matsumura, Y., Nishida, K., Ichijo, H. and Hori, M. Apoptosis signal-regulating kinase 1 is involved not only in apoptosis but also in non-apoptotic cardiomyocyte death.
Biochem Biophys Res Commun., 333, 562-567 (2005).
34. Noguchi, T., Takeda, K., Matsuzawa, A., Saegusa, K., Nakano, H., Gohda, J., Inoue, J. and Ichijo, H. Recruitment of TRAF family proteins to the ASK1 signalosome is essential for oxidative stress-induced cell death.
J. Biol. Chem., 280, 37033-37040 (2005).

35. Mizumura, K., Takeda, K., Hashimoto, S., Horie, T. and Ichijo, H. Identification of Op18/stathmin as a potential target of ASK1-p38 MAP kinase cascade.
J. Cell. Physiol., 206, 363-370 (2006).
36. Harada, C., Nakamura, K., Namekata, K., Okumura, A., Mitamura, Y., Iizuka, Y., Kashiwagi, K., Yoshida, K., Ohno, S., Matsuzawa, A., Tanaka, K., Ichijo, H. and Harada, T. Role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in stress-induced neural cell apoptosis in vivo.
Am. J. Pathol., 168, 261-269 (2006).
37. Lee, KH., Nishimura, S., Matsunaga, S., Fusetani, N., Ichijo, H., Horinouchi, S. and Yoshida, M. Induction of a ribotoxic stress response that stimulates stress-activated protein kinases by 13-deoxytendanolide, an antitumor marine macrolide.
Biosci. Biotechnol. Biochem., 70, 161-171 (2006).
38. Liu, Q., Wilkins, B.J., Lee, Y.J., Ichijo, H. and Molkenstein, J.D. Direct interaction and reciprocal regulation between ASK1 and calcineurin-NFAT control cardiomyocyte death and growth.
Mol. Cell. Biol., 26, 3785-3797 (2006).
39. Imoto, K., Kukidome, D., Nishikawa, T., Matsuhisa, T., Sonoda, K., Fujisawa, K., Yano, M., Motoshima, H., Taguchi, T., Tsuruzoe, K., Matsumura, T., Ichijo, H. and Araki, E. Impact of mitochondrial reactive oxygen species and apoptosis signal-regulating kinase 1 on insulin. Signaling.
Diabetes, 55, 1197-1204 (2006).
40. Chiang, E., Dang, O., Anderson, K., Matsuzawa, A., Ichijo, H. and David, M. Apoptosis-regulating signal kinase 1 is required for reactive oxygen species-mediated activation of IFN regulatory factor 3 by lipopolysaccharide.
J. Immunol., 176, 5720-5724 (2006).
41. Kitagawa, D., Kajiho, H., Negishi, T., Ura, S., Watanabe, T., Wada, T., Ichijo, H., Katada, T. and Nishina, H. Release of RASSF1C from the nucleus by Daxx degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation.
EMBO J., 25, 3286-3297 (2006).
42. Yokoi, T., Fukuo, K., Yasuda, O., Hotta, M., Miyazaki, J., Takemura, Y., Kawamoto, H., Ichijo, H., Ogihara T. Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 mediates cellular senescence induced by high glucose in endothelial cells.
Diabetes, 55, 1660-1665 (2006).
43. Van Laethem, A., Nys, K., Van Kelst, S., Claerhout, S., Ichijo, H., Vandenheede, J.R., Garmyn, M., Agostinis, P. Apoptosis signal regulating kinase-1 connects reactive oxygen species to p38 MAPK-induced mitochondrial apoptosis in UVB-irradiated human keratinocytes.
Free Radic. Biol. Med., 41, 1361-1371 (2006).
44. Takeda, K., Shimozone, R., Noguchi, T., Umeda, T., Morimoto, Y., Naguro, I., Tobiume, K., Saitoh, M., Matsuzawa, A. and Ichijo, H. Apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) functions as a MAP3K in a heteromeric complex with ASK1.
J. Biol. Chem., 282, 7522-7531 (2007).
45. Osaka, N., Takahashi, T., Murakami, S., Matsuzawa, A., Noguchi, T., Fujiwara, T., Aburatani, H., Moriyama, K., Takeda, K. and Ichijo, H. ASK1-dependent recruitment and activation of macrophages induce hair growth in skin wounds.
J. Cell Biol., 176, 903-909 (2007).

46. Ito, G., Okai, T., Fujino, G., Takeda, K., Ichijo, H., Katada, T. and Iwatsubo, T. GTP binding is essential to the protein kinase activity of LRRK2, a causative gene product for familial parkinson's disease.
Biochemistry, 46, 1380-1388 (2007).
47. Kuwamura, H., Tominaga, K., Shiota, M., Ashida, R., Nakao, T., Sasaki, E., Watanabe, T., Fujiwara, Y., Oshitani, N., Higuchi, K., Ichijo, H., Arakawa, T. and Iwao, H. Growth inhibition of colon cancer cells by transfection of dominant-negative apoptosis signal-regulating kinase-1.
Oncol Rep., 2007 17, 781-786 (2007).
48. Yan, W., Arai, A., Aoki, M., Ichijo, H. and Miura, O. ASK1 is activated by arsenic trioxide in leukemic cells through accumulation of reactive oxygen species and may play a egative role in induction of apoptosis.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 355, 1038-1044 (2007).
49. Saito, J., Toriumi, S., Awano, K., Ichijo, H., Sasaki, K., Kobayashi, T. and Tamura, S. Regulation of Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 by Protein Phosphatase 2Cε.
Biochem. J., 405, 591-596 (2007).
50. Kani, S., Nakayama, E., Yoda, A., Onishi, N., Sougawa, N., Hazaka, Y., Umeda, T., Takeda, K., Ichijo, H., Hamada, Y. and Minami, Y. Chk2 kinase is required for methylglyoxal-induced G2/M cell-cycle checkpoint arrest: implication of cell-cycle checkpoint regulation in diabetic oxidative stress signaling.
Genes Cells, 12, 919-928 (2007).
51. Yamashita, T., Yamamoto, E., Kataoka, K., Nakamura, T., Matsuba, S., Tokutomi, Y., Dong, Y-F, Ichijo, H., Ogawa, H. and Kim-Mitsuyama, S. Apoptosis Signal-regulating Kinase-1 is involved in vascular endothelial and cardiac remodeling caused by nitric oxide deficiency.
Hypertension. 50, 519-524 (2007).
52. Fujino, G., Noguchi, T., Matsuzawa, A., Yamauchi, S., Saitoh, M., Takeda, K. and Ichijo, H. Thioredoxin and TRAF family proteins regulate ROS-dependent activation of ASK1 through reciprocal modulation of the N-terminal homophilic interaction of ASK1.
Mol. Cell. Biol., 27, 8152-8163 (2007).
53. Galvan V, Banwait S, Spilman P, Gorostiza OF, Peel A, Ataie M, Crippen D, Huang W, Sidhu G, Ichijo H, Bredesen DE. Interaction of ASK1 and the beta-amyloid precursor protein in a stress-signaling complex.
Neurobiol Dis., 28, 65-75 (2007).
54. Yamamoto, E., Kataoka, K., Shintaku, H., Yamashita, T., Tokutomi, Y., Dong, Y. F., Matsuba, S., Ichijo, H., Ogawa, H., Kim-Mitsuyama, S. Novel mechanism and role of angiotensin II-induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27, 2569-2575, 2007.
55. Yang, C.-S., Shin, D.-M., Lee, H.-M., Chang, M., Son, J. W., Lee, S. J., Akira, S., El-Benna, J., Ichijo, H. and Jo, E.-K. Critical roles of the apoptosis signal-regulating kinase 1 and NADPH oxidase subunit p47phox for tuberculin PPD/Toll-like receptor 2-mediated inflammatory signaling during human tuberculosis.
Cell. Microbiol., in press.
56. Taniike, M., Yamaguchi, O., Tsujimoto, I., Hikoso, S., Takeda, T., Nakai, A., Omiya, S., Mizote, I., Nakano, Y., Higuchi, Y., Matsumura, Y., Nishida, K., Ichijo, H., Hori, M. and Otsu, K. Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)/p38 signaling pathway negatively regulates physiological hypertrophy.
Circulation, in press.

57. Wu, Y. T., Zhang, S., Kim, Y. S., Tan, H. L., Whiteman, M., Ong, C. N., Liu, Z. G., Ichijo, H., Shen, H. M. Signaling pathways from membrane lipid rafts to JNK1 activation in reactive nitrogen species-induced non-apoptotic cell death.
Cell Death Differ., 15, 386-397, 2008.
 58. Terada, Y., Inoshita, S., Kuwana, H., Kobayashi, T., Okado, T., Ichijo, H., Sasaki, S. Important role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in ischemic acute kidney injury.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 364, 1043-1049, 2007.
 59. Noguchi, T., Ishii, K., Fukutomi, H., Naguro, I., Matsuzawa, A., Takeda, K. and Ichijo, H. Requirement of reactive oxygen species-dependent activation of ASK1-p38 MAP kinase pathway for extracellular ATP-induced apoptosis in macrophage.
J. Biol. Chem., in press.
- (2) その他の著作物(総説、書籍などを記載してください。)
1. Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Takeda, K. and Ichijo, H. "MAP Kinases in Redox Signaling" in "**Signal Transduction by Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Pathways and Chemical Principles**" ed. by Forman, HJ., Kluwer Academic (review article), 223-236 (2003).
 2. Kadowaki, H., Nishitoh, H. and Ichijo, H. Survival and apoptosis signals in ER stress: the role of protein kinases.
J. Chem. Neuroanat. (review article), 28, 93-100 (2004).
 3. Naguro, I., Adachi-Akahane, S. and Ichijo, H. Calcium signaling *via* voltage-dependent L-type Ca^{2+} channels.
Signal Transduction (review article), 4, 195-205 (2004).
 4. Matsukawa, J., Matsuzawa, A., Takeda, K. and Ichijo, H. Functions of MAP Kinase cascades: The ASK1-MAP Kinase cascades in mammalian stress response.
J. Biochem. (review article), 136, 261-265 (2004).
 5. Matsuzawa, A. and Ichijo, H. Stress-responsive protein kinases in redox-regulated apoptosis signaling.
Antioxid. Redox Signal. (review article), 7, 472-481 (2005).
 6. Hayakawa, T., Matsuzawa, A., Noguchi, T., Takeda, K. and Ichijo, H. The ASK1-MAP kinase pathways in the immune and stress responses.
Microbes Infect., (review article), 8, 1098-1107 (2006).
 7. Sekine, Y., Takeda, K. and Ichijo, H. The ASK1-MAP kinase signaling in ER stress and neurodegenerative diseases.
Curr. Mol. Med., (review article), 6, 87-97 (2006).
 8. Takeda, K., Noguchi, T. and Ichijo, H. ASK1 Signalingosome: a Signaling Complex Essential for Cellular Stress Responses.
J. Oral Biosci., (review article), 48, 7-11 (2006).
 9. Fujino, G., Noguchi, T., Takeda, K. and Ichijo, H. Thioredoxin and protein kinases in redox signaling.
Semin. Cancer Biol., (review article), 16, 427-435 (2006).
 10. Nagai, H., Noguchi, T., Takeda, K. and Ichijo, H. Pathophysiological Roles of ASK1-MAP Kinase Signaling Pathways.
J. Biochem. Mol. Biol., (review article), 40, 1-6 (2007).

11. Murakami, S., Noguchi, T., Takeda, K. and Ichijo, H. Stress signaling in cancer. **Cancer Sci.**, (review article), 98, 1521-1527, 2007.
12. Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I. and Ichijo, H. Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1) in stress and immune response. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, (review article), 48, 199-225, 2008.
13. 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.**, special issue *Redox Control of Cell Function* (review article), in press.
14. 三枝かおる, 一條秀憲: アポトーシスと癌, 遺伝子医学別冊「これだけは知っておきたい遺伝子医学の基礎知識」, (株)メデイカルドウ, 64-70, 2003.
15. 丸山芳子, 一條秀憲: ストレス誘導性アポトーシスと MAP キナーゼカスケード, 実験医学 増刊号「シグナル伝達研究」, 羊土社, 21(2), 299-304, 2003.
16. 門脇寿枝, 西頭英起, 一條秀憲: アポトーシスとシグナル伝達, 現代医療, 35(12), 2835-2843, 2003.
17. 田代啓一郎, 一條秀憲: ER ストレス, 分子細胞治療, 3(2), 254-255, 2004.
18. 一條秀憲: (概論)細胞死研究の新たな展開と挑戦, 実験医学 増刊号「成熟・展開するアポトーシス研究」 羊土社, 22(11), 1470-1474, 2004.
19. 高河原周一, 武田弘資, 一條秀憲: ASK1 の活性化機構とアポトーシスの制御, 実験医学 増刊号「成熟・展開するアポトーシス研究」 羊土社, 22(11), 1543-1550, 2004.
20. 一條秀憲: ストレス応答の分子機構—MAP キナーゼ系によるストレスの受容・認識とシグナル変換—, ファルマシア, 40(8), 729-734, 2004.
21. 西頭英起, 一條秀憲: 小胞体ストレス誘導性アポトーシスの分子機構, 蛋白質核酸酵素, 49(7), 1006-1009, 2004.
22. 貞光千春, 一條秀憲: ASK1—生と死のストレス応答性分子—, 生体の科学, 55(5), 442-443, 2004.
23. 小室美子, 武田弘資, 一條秀憲: ASK1 による細胞死の制御機構, 生化学, 76(11), 1458-1462, 2004.
24. 松沢厚, 三枝かおる, 一條秀憲: ストレス応答キナーゼ ASK1 による自然免疫シグナルの制御機構, Annual Review 免疫 2005, 奥村康、平野俊夫、佐藤昇志 編, 中外医学社, 70-80, 2004.
25. 三輪崇志, 松沢 厚, 一條秀憲: アポトーシス, 酸化ストレスナビゲーター, 倉林正彦 監修, 山岸昌一 編, メディカルビュー社, 112-113, 2005.
26. 野口拓也, 武田弘資, 一條秀憲: プロテインキナーゼによる酸化ストレス応答, 酸化ストレスマーカー, 二木鋭雄, 野口範子, 内田浩二編, 学会出版センター, 166-170, 2005.
27. 松沢厚, 三枝かおる, 一條秀憲: ストレス応答キナーゼ ASK1 による新たな自然免疫シグナル制御機構の発見: 活性酸素が自然免疫応答に果たす役割, 細胞工学, 24(7), 706-707, 2005.

- 28.石井絢, 一條秀憲:MAP キナーゼカスケードによるストレス誘導性アポトーシスの制御,
(別冊・医学のあゆみ) レドックス・ストレス防御の医学, 淀井淳司, 松尾禎之 編, 医
歯薬出版, 36-41, 2005.
- 29.藤野悟央, 一條秀憲:用語解説 ASK1, 分子細胞治療, 4(5), 446-447, 2005.
- 30.野口拓也, 武田弘資, 一條秀憲:活性酸素とリン酸化シグナルとの関わり:ASK1 の活
性化機構, 細胞工学 25(2), 149-152, 2006.
- 31.松沢厚, 一條秀憲:ストレス応答キナーゼ ASK1 による自然免疫シグナルの制御機構—
活性酸素を介した TRAF6-ASK1-p38 経路の TLR4 下流特異的活性化—, 臨床免疫 45(1),
79-84, 2006.
- 32.永井宏彰, 武田弘資, 一條秀憲:病態におけるストレス応答性 MAP キナーゼ経路の役
割—ASK1 は疾患治療のターゲットとなるか?—, 化学と生物 44(3), 144-146, 2006.
- 33.門脇寿枝, 西頭英起, 一條秀憲:異常タンパク質蓄積が発信する神経細胞死シグナル伝
達, 一疾患のサイエンス, 実験医学 24(10)(増刊)深水昭吉 編, 羊土社, 1553-1560, 2006.
- 34.山口潔, 武田弘資, 一條秀憲:酸化ストレスと細胞内情報伝達異常, 肝胆膵, 52(6), 843-851,
2006.
- 35.武田弘資, 一條秀憲:ストレスキナーゼによる細胞死制御 (MAP キナーゼ:JNK,p38),
細胞死・アポトーシス集中マスター, 辻本賀英 編, 羊土社, 51-59, 2006.
- 36.梅田剛, 一條秀憲:アポトーシス ASK1 と酸化ストレス・ストレス応答シグナルから
疾患へのアプローチ, 別冊医学のあゆみ 酸化ストレス Ver.2—フリーラジカル医学生物
学の最前線—, 吉川敏一 編, 医歯薬出版(株), 106-110, 2006.
- 37.小口 遥, 一條秀憲:活性酸素とストレス応答性 MAP キナーゼ経路, 分子細胞治療, 5(6),
477-482, 2006.
- 38.名黒 功, 松沢 厚, 藤野悟央, 一條秀憲:ASK1 シグナリングの Redox による制御と
自然免疫応答への関与, Annual Review 免疫 2007, 奥村康他編, 中外医学社, 73-84, 2006.
- 39.河野泰秀, 名黒功, 一條秀憲:癌としぐなる—ストレス応答シグナル (JNK 経路) と癌,
遺伝子医学 MOOK 6—シグナル伝達病を知る—, 菅村和夫他 編, メディカルドゥ,
192-197, 2006.
- 40.松沢厚, 一條秀憲:ストレス応答キナーゼ ASK1 による新たな自然免疫シグナルの制御
機構—活性酸素を介した ASK1-p38 経路の TLR4 下流特異的活性化—, エンドトキシン研
究 9, 9-17, 2006.
- 41.一條秀憲: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
—, 日薬誌, 129, 89-93, 2007.
- 42.入山高行, 武田弘資, 一條秀憲:ストレスシグナルによるアポトーシス制御, Bionics,
28, 32-35, 2007.

(3) 学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

①招待講演 (国内会議 33 件、国際会議 21 件)

1. Adachi-Akahane, S. : Molecular calcium channel gating and pharmacology, カルガリー大学医学部 Gerald Zamponi Lab 招待講演, 2003. 4.10, Canada.
2. Hidenori Ichijo: Stress Responses mediated by the ASK1-SA PK Signals, 2003 Gordon Research Conferences "Molecular Therapeutics of Cancer", 2003.7.16, UK.
3. Hidenori Ichijo: Apoptosis and innate immunity regulated by the ASK1-MAP kinase signal, MRC Toxicology Unit, 2003.7.18, UK.
4. Hidenori Ichijo: Stress responses by the ASK1-MAP kinase S ignals, Quebec Satellite Meeting "Stress Signaling inCancer", 2003.7.27, Canada.
5. Hidenori Ichijo : From receptors to stress-activated MAPkinases, Nobel Conference No46 "Redox Signaling and Cellular Function", 2004.6.6-9, Sweden.
6. Hidenori Ichijo: ASK1-MAP kinase signaling in apoptosis and immunity, The 8th International Symposium on Life Science, 2004.11.23, 韓国.
7. 一條秀憲 : (シンポジウム「シグナル伝達研究のフロンティア」)ストレスシグナルによるアポトーシスと自然免疫の制御, 59 回日本口腔科学会総会, 2005.4.21-22, 徳島.
8. 一條秀憲 : LPS シグナルにおける活性酸素依存的 TRAF6-ASK1-p38 経路の解析, 第 14 回内毒素・LPS 研究会, 2005.6.25, 東京.
9. 一條秀憲 : 創薬ターゲットとしてのストレス応答と ASK1-MAP キナーゼ系, 第 6 回長井長義記念シンポジウム, 2005.7.7-8, 徳島.
10. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答機構, 第 3 回循環器薬理セミナー, 2005.7.11, 熊本.
11. Hidenori Ichijo: ASK1-MAP kinase signaling in apoptosis and immunity, International Workshop on Gene Expression and Apoptosis-Associated Signal Transduction in Cancer Cell, 2005.8.20, 高知.
12. 一條秀憲 : ストレス応答のシグナル伝達と疾患, 平成 17 年度先端歯学国際教育研究ネットワークサマースクール (教育講演), 2005.9.2-4, 三浦.
13. Hidenori Ichijo : Redox controls of ASK1-MAP kinase signaling pathway in apoptosis and immunity, Oxidants and antioxidants in biology, 2005.9.7-10, University of Turin ALBA, Italy.
14. 一條秀憲 : ストレス応答シグナルのレドックス制御, 第 5 回 Cardio-Vaxcular Protection Club, 2005.10.1, 東京.
15. 一條秀憲 : ストレス応答シグナルによる細胞機能の制御, 細胞内シグナル伝達機構の 21 世紀フロンティア (第 9 回大学院医歯学総合研究科 大学院セミナー), 2005.10.3, 東京.
16. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答機構細胞死とストレス応答の制御, 2005 年度 生理学研究所 研究会, 2005.10.17-18, 岡崎.
17. Hidenori Ichijo, Atsushimatsuzawa, Takuya Noguchi, Kaoru Saegusa, Isao Naguro and Kohsuke Takeda : ROS-dependent ASK1-MAP kinase signaling in apoptosis and immunity, 第 18 回内藤カンファレンス, 2005.10.25-28, 千葉.

18. Hidenori Ichijo: ER stress, レドックス生命科学に関する国際会議 (IRN2005), 2005.11.9-11, 京都.
19. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレス応答シグナルと疾患, 第1回加齢研ゲノムリサーチセンターワークショップ, 2006.1.20, 仙台.
20. 一條秀憲: ストレス応答の新たな世界: 細胞がストレスを感じる仕組みと疾患, 科学技術振興機構: 基礎研究報告会, 2006.2.14, 東京.
21. 一條秀憲: 創薬標的としての ASK ファミリーとそのストレス応答機構, 創薬薬理フォーラム第39回談話会, 2006.3.14, 東京.
22. Hidenori Ichijo: ASK family proteins in stress response and disease, International Symposium on Regulation of Protein Function through Post-translational Modifications. 2006.3.16-17, 札幌.
23. 一條秀憲: 創薬標的としての ASK ファミリーとそのストレス応答, 東京理科大学ゲノム創薬研究センター第5回シンポジウム. 2006.3.18, 東京
24. Hidenori Ichijo: Stress responses by ASK1: A protein kinase born in Sweden and kept in Tokyo, LICR Alumni Meeting in Uppsala, 2006.5.12, Uppsala, Sweden.
25. Hidenori Ichijo: ASK family proteins in stress response and disease, 63rd KSBMB Annual Meeting in 2006, 2006.5.25-26, Korea.
26. Hidenori Ichijo: ASK family proteins in stress response and disease, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
27. Hidenori Ichijo: Signaling through stress-activated ASK1 JNK/p38 pathways and their therapeutic implications for human diseases, The 15th World Congress of Pharmacology (IUPHAR-2006), 2006.7.2-7, China.
28. Hidenori Ichijo: ASK family proteins in stress response and disease, Serono Pharmaceutical Research Seminar, 2006.9.18, Switzerland.
29. Hidenori Ichijo: ASK family proteins in stress response and disease, University of Leuven Seminar, 2006.9.19, Belgium.
30. Hidenori Ichijo: ASK family proteins in stress response and disease, The International Conference on Free Radicals in Biosystems, 2006.3.18-21, Kuwait.
31. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレス応答シグナル～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患, 第2回血液免疫ネットワーク in 金沢, 2006.9.23, 金沢.
32. 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9回若手研究者のための生命科学セミナー, 2006.10.13, 東京.
33. 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6回循環器薬理セミナー, 2006.10.25, 熊本.
34. 一條秀憲: ストレス応答シグナルの分子生物学～酸化ストレスから浸透圧応答まで～, フォーラム 2006: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2006.10.31, 東京.

35. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレス応答と細胞死制御, 岡崎生理学研究所研究会, 2006.10.31-11.1, 岡崎.
36. 一條秀憲: 創薬標的としてのストレス応答～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～, 第 8 回愛媛オンコロジーフォーラム, 2006.12.1, 愛媛.
37. 一條秀憲: ストレス応答の分子生物空く～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～, 先端創薬科学講座セミナー, 2007.1.22, 東京.
38. 一條秀憲: 創薬標的としての ASK ファミリーとそのストレス応答機構, 東北大学 21 世紀 COE 生活習慣フォーラム, 2007.2.13, 仙台.
39. 一條秀憲: ストレス応答の科学～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～, 産業医大第 1 回大学院シンポジウム, 2007.3.3, 福岡.
40. 一條秀憲: 歯科医に転身を決意させた”分子生物学”のダイナミズム, 平成 19 年度教養学部進学情報センター主催 シンポジウム, 2007.4.27, 東京.
41. 一條秀憲: 創薬標的としての ASK ファミリーとそのストレス応答機構, マンダム教育セミナー, 2007.5.8, 大阪.
42. 一條秀憲: ストレス応答の分子メカニズム～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～, 第 4 回リン酸化ネットワーク研究会, 2007.5.12, 福岡.
43. 一條秀憲: ストレス応答のメカニズム～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～, 第 12 回シェーグレン症候群セミナー, 2007.5.26, 東京.
44. 一條秀憲: 細胞のストレス対処法, 第 40 回日本発生生物学会・第 59 回日本細胞生物学会合同大会「市民公開講座」 生命科学研究事始めー未来の科学者のためにー, 2007.5.27, 福岡.
45. 一條秀憲: ストレス応答のメカニズム～細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～, 第 77 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会(特別講演), 2007.6.25, 東京.
46. 一條秀憲: ストレス応答のシグナル伝達, Nuclear Signaling Japan 2007, 2007.7.13, 東京.
47. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレス応答と細胞死の制御, 平成 19 年度生理学研究so研究会ー細胞死研究の新たな潮流と疾患研究への展開ー, 2007.8.15-16, 岡崎.
48. Ichijo, H. and Nishitoh, H.: ASK family proteins in stress-induced apoptosis and disease, FASEB Summer Research Conferences - From unfolded proteins in the endoplasmic reticulum to disease, 2007.7.28-8.2, USA.
49. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレス応答の制御と疾患, 熊本大学 Global COE-IMEG Joint Summer Retreat Seminar in Aso, 2007.9.28-29, 熊本.
50. Hidenori Ichijo: ASK family kinases in stress response and disease, The First International Symposium of Medical Research Center in Chungnam National University -Redox Signaling and Human Diseases-, 2007.11.7, Seoul, Korea.

51. Hidenori Ichijo : ASK family kinases in stress response and disease, The 55th Fall Conference of The Korean Association of Immunobiologists, 2007.11.8-9, Korea.
52. Kohsuke Takeda and Hidenori Ichijo : Stress response by the ASK family kinases and their roles in tumorigenesis, CNU symposium on Microbiology and Molecular Genetics, 2008.2.14-15, Korea.
53. 一條秀憲 : ASK ファミリーによるストレス応答と細胞死の制御、神奈川歯科大学学会研究談話会, 2008.1.11, 神奈川.
54. 一條秀憲 : ストレスシグナルによる発がんの制御ー新規がん抑制遺伝子 ASK2 による腫瘍形成抑制機構の解析ー, 産業医科大学大学院イニシアティブワークショップ, 2008. 3. 14, 福岡.

②口頭講演 (国内会議 86 件、国際会議 10 件)

1. Saegusa, K., Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Takeda, K. and Ichijo, H. Roles of ASK1-p38 MAPK cascade in mammalian innate immunity., Keystone Symposia "Linking Innate with Adaptive Immune Responses (J4), 2003.1.30, USA.
2. 一條秀憲: ストレス応答のシグナル伝達～ASK1-MAPキナーゼ系によるアポトーシスと自然免疫の制御機構, 神戸大学, 2003.2.20, 神戸.
3. Adachi-Akahane, S.: Molecular mechanism underlying modulation of gating properties of L-type Ca^{2+} channels., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
4. 一條秀憲 : ASK1-MAP キナーゼ系による細胞死のシグナル伝達, 108 回日本解剖学会総会シンポジウム, 2003. 4.1-3, 福岡.
5. Ichijo, H. : Stress-induced apoptosis by the ASK1-MAP Kinase signal, 第 20 回熊本医学生物科学国際シンポジウム「レドックス応答と生体ストレス」, 2003.5.27-28, 熊本.
6. 一條秀憲: ストレス応答の細胞内シグナル伝達, 日本基礎老化学会, 2003.6.20, 名古屋.
7. 西頭英起, 一條秀憲: ASK1 を介した小胞体ストレス誘導性アポトーシスの分子機構, 第 26 回日本神経科学大会, 2003.7.25, 名古屋.
8. 一條秀憲: ASK1-MAP キナーゼ系によるストレス応答とアポトーシス, 第 12 回日本アポトーシス研究会, 2003.8.22, 東京. .
9. 三枝かおる, 松沢厚, 西頭英起, 武田弘資, 一條秀憲: ASK1-p38 MAP キナーゼ系の自然免疫機構への関与, 第 12 回日本アポトーシス研究会, 2003.8.22, 東京.
10. 門脇寿枝, 西頭英起, 一條秀憲: ASK1 は $\text{A}\beta$ 誘導性神経細胞死に必須である, 第 12 回日本アポトーシス研究会, 2003.8.22, 東京.
11. Hidenori Ichijo: Stress-induced apoptosis by the ASK1-MAP Kinase signal, 第 46 回日本神経化学会 (シンポジウム) , 2003.9.24, 新潟.
12. 三枝かおる, 一條秀憲: ASK1-p38 MAP キナーゼ系の自然免疫機構への関与, 第 62 回日本癌学会総会, 2003.9.26, 名古屋.

13. 一條秀憲: ストレス応答としての ASK1 経路, 平成 15 年度生理学研究所研究会, 2003.9.29, 岡崎.
14. 一條秀憲: ストレス応答シグナルとしての ASK1-MAP キナーゼ系 ～神経変性・癌・自然免疫における多彩な役割～, 2003 GGA-HSP 勉強会, 2003.10.4, 東京.
15. Ichijo, H.: Stress responses by the ASK1-MAP kinase signals., 第 76 回日本生化学会大会 (シンポジウム), 2003.10.15-18, 横浜.
16. Hatai, T., Takeda, K., Noguchi, T., Ohyama, K. and Ichijo, H., Identification of Fastk as a novel interacting protein of ASK1. 第 76 回日本生化学会大会, 2003.10.15-18, 横浜.
17. 一條秀憲: ASK1-MAP キナーゼ系活性化機構と酸化ストレス, 生体プローブ研究会シンポジウム, 2003.11.10, 東京.
18. 一條秀憲: 「ASK1-MAP キナーゼ系によるアポトーシスの制御機構」～酸化ストレス、小胞体ストレスの分子機構解析から神経変性疾患治療へ～, 長崎大学大学院講義, 2003.11.19, 長崎.
19. 一條秀憲: ストレス応答の分子機構, 長崎大学大学院セミナー, 2003.11.19, 長崎.
20. 武田弘資, 畑井多喜子, 野口拓也, 一條秀憲: ASK1-MAP キナーゼ経路によるストレス応答の制御機構, 第 2 回口腔医科学フロンティア, 2003.11.22, 東京.
21. 一條秀憲: ストレス応答シグナルと疾患, 神戸大学 21 世紀 COE プログラム「糖尿病をモデルとしたシグナル伝達病拠点」第 3 回 COE 講演会, 2003.12.1, 神戸.
22. 一條秀憲: ASK1 によるストレス応答の分子機構, 第 13 回日本循環薬理学会 特別講演, 2003.12.5, 大阪.
23. 一條秀憲: ストレス応答のシグナル伝達と疾患, 「東京大学の生命科学」シンポジウム, 2003.12.6, 東京.
24. 一條秀憲: ASK ファミリータンパク質によるストレス応答の分子機構, 第 26 回日本分子生物学会年会 シンポジウム, 2003.12.6, 神戸.
25. 一條秀憲: ASK ファミリータンパク質によるストレス応答の分子機構, 生体調節研究所特別セミナー, 2004.3.8, 東京.
26. 赤羽悟美: 電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネルの開閉制御機構に関する薬理学的研究, 第 77 回日本薬理学会年会, 2004.3.8-10, 大阪.
27. 吉岡克郎, 山口真司, 長尾拓, 一條秀憲, 赤羽悟美: システイン置換法による L 型カルシウムチャンネル IIIS5-S6 リンカーの解析, 第 77 回日本薬理学会年会, 2004.3.8-10, 大阪.
28. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレス応答の分子機構と疾患, 先進口腔科学シンポジウム in 福岡, 2004.3.15, 福岡.
29. 赤羽悟美: 電位依存性 L 型カルシウムチャンネルの開閉制御機構, 日本薬学会第 124 回年会, 2004.3.29-31, 大阪.

30. 松川 純：ADP-ribosylation factor 6 (ARF6)の胃酸分泌への関与，COE「戦略的基礎創薬科学」第1回若手研究者研究発表会，2004.4.28，東京.
31. 貞光千春：バイオイメーjingによるASK1のストレス受容伝達機構の時空間的解析，COE「戦略的基礎創薬科学」第1回若手研究者研究発表会，2004.4.28，東京.
32. 赤羽悟美,高松肇,喜多紗斗美,角田誠,名黒功,一條秀憲,岩本隆宏：心筋特異的 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交換体(NCX1.1)4012過剰発現マウスにおける興奮収縮連関の異常，第81回日本生理学会大会，2004.6.2-4，札幌.
33. 武田弘資：小胞体ストレス応答とASK1を介した細胞変性，第93回日本病理学会総会，2004.6-9-11，札幌.
34. 松沢 厚：ASK1-p38 MAPキナーゼ系を介する免疫監視シグナル伝達機構の解明，特定領域研究「免疫監視の基盤とその維持・制御」総合班会議，2004.6.11-12，福岡.
35. 一條秀憲：ストレス応答の分子機構とアポトーシス，東京医科歯科大学セミナー，2004.6.30，東京.
36. 一條秀憲：ASKファミリーによるストレス応答とアポトーシス制御，第13回日本アポトーシス研究会，2004.7.30-31，名古屋.
37. Takuya Noguchi, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo：Activation of ASK1 in a high molecular weight signaling complex，第5回文部科学省特定研究「がん」6領域 若手研究者ワークショップ，2004.8.25-28，蓼科.
38. 武田弘資：カルシウムシグナルによるASK1-p38 MAPキナーゼ系の制御，第5回神経芽腫（基礎）研究会，2004.9.11，東京.
39. Takiko Hatai, Kohsuke Takeda, Takuya Noguchi and Hidenori Ichijo：Identification of Fastk as a novel interacting protein of ASK1, European Cell Death Organisation (ECDO) - 12th Euroconference on Apoptosis, 2004.9.17-20, Chania, Crete, Greece.
40. Matsuzawa, A., Saegusa, K., Nishitoh, H., Takeda, K. and Ichijo, H.：Activation mechanisms and roles of ASK1-p38 MAPK pathway in innate immune signaling，第77回 日本生化学会大会，2004.10.13-16，横浜.
41. 一條秀憲：Stress signaling in apoptosis and immunity，東京大学21世紀COEプログラム「戦略的基礎創薬科学」第2回国際シンポジウム「生命科学の新展開と創薬」，2004.11.10-11，東京.
42. 一條秀憲：ASK1-MAP kinase signaling in apoptosis and immunity，特定領域「細胞周期制御」国際シンポジウム”Cell Death, Cell Cycling and Cell Senescence”—細胞死、細胞周期と細胞老化—，2004.11.17-19，千葉.
43. 一條秀憲：ASKファミリーによるストレス応答機構，平成16年度岡崎生理学研究所研究会，2004.11.28-29，岡崎.
44. 一條秀憲：ASKファミリーによるストレス応答と疾患，第7回 Cardiovascular Research Forum (CVRF)，2004.12.11-12，大坂.

45. 一條秀憲：ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構，2004 年度”たんぱく質関連領域”合同シンポジウム，2004.12.22-23，東京.
46. 名黒功、一條秀憲、赤羽悟美：新規の L 型 Ca^{2+} チャネル $\text{Ca}_v1.2$ 特異的制御分子 PCTP-L の解析，筋生理の集い，2004.12.25，東京.
47. 野口拓也、武田弘資、一條秀憲：酸化ストレスによる ASK1 活性化の分子メカニズム，第 3 回口腔医科学フロンティア，2005.2.12，東京.
48. 一條秀憲：Signaling through stress-activated ASK1-JNK/p38 pathways and their therapeutic implications, Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen, 2005.3.10-12, つくば.
49. 一條秀憲：ASK1-MAPキナーゼ系によるストレス応答の分子機構，第2回steoimmunology Forum, 2005.3.12, 東京.
50. 赤羽悟美：Molecular mechanism for the regulation of Ca^{2+} signaling and its failure in the heart, 薬理学会年会，2005.3.22-24，横浜.
51. 赤羽悟美：Signaling mechanism underlying the positive modulation of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger via angiotensin II receptor stimulation in mouse ventricular myocytes, 薬理学会年会，2005.3.22-24，横浜.
52. 山口潔，梅田祐美，難波吉雄，大内尉義，一條秀憲：小胞体ストレス誘導性 β 細胞死における ASK1 の関与，第 24 回日本老年学会総会・第 47 回日本老年医学会学術集会，2005.6.15-17，東京.
53. Noguchi, T., Takeda, K., Ichijo, H. : Recruitment of TRAF6 to the ASK1 signalosome is essential for ROS-induced cell death, 日韓若手交流セミナー，2005.7.12-13，福岡.
54. 山口潔，松沢厚，西頭英起，武田弘資，大内尉義，一條秀憲：小胞体ストレス誘導性 β 細胞死における ASK1 の関与，第 14 回日本アポトーシス研究会学術集会，2005.7.29-30，倉敷.
55. 武田弘資：(シンポジウム) ASK ファミリー分子による新たなストレス応答制御機構，第 47 回歯科基礎医学会学術大会，2005.9.29-30，仙台.
56. 西頭英起、武田弘資、一條秀憲：異常タンパク質蓄積による細胞死分子機構の解明とコンフォメーションナル病，第 47 回歯科基礎医学会学術大会，2005.9.29-30，仙台.
57. 西頭英起、門脇寿枝、長井敦史、横田隆徳、松沢厚、武田弘資、一條秀憲：ALS における変異型 SOD1 による運動神経細胞死分子機構の解明，第 78 回日本生化学会大会，2005.10.19-22，神戸.
58. 大坂直生、松沢厚、高橋巧、森山啓司、油谷浩幸、武田弘資、一條秀憲：マクロファージ依存的な発毛誘導におけるストレス応答性 MAP3 キナーゼ ASK1 の役割，第 78 回日本生化学会大会，2005.10.19-22，神戸.
59. 小室美子、武田弘資、家村俊一郎、夏目徹、一條秀憲：新規 ASK1 結合タンパク質 PGLM の機能解析，第 78 回日本生化学会大会，2005.10.19-22，神戸.
60. 工藤忠明、小林孝安、逸見健明、伊藤道彦、喜岡克次、松本邦宏、一條秀憲、宮園浩平、田村眞理：BMP 依存性 ASK1/JNK シグナルによる BMPRII 機能制御機構の解析，第 78 回日本生化学会大会，2005.10.19-22，神戸.

61. 一條秀憲：ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構，2005 年度”たんぱく質関連領域合同シンポジウム”，2005.11.15-16，大阪.
62. 松沢厚，一條秀憲：TLR4 シグナルにおける ASK1-MAP キナーゼ系の役割，第 11 回エンドトキシン研究会（シンポジウム），2005.11.25-26，東京.
63. 西頭英起，一條秀憲：ALS における変異型 SOD1 による小胞体ストレス誘導性神経細胞死分子機構，第 28 回日本分子生物学会年会（シンポジウム），2005.12.7-10，福岡.
64. 松沢厚，野口拓也，名黒功，武田弘資，一條秀憲：ストレス応答キナーゼ ASK1 によるレドックスシグナリング-活性酸素による自然免疫シグナルの新たな制御機構-，第 28 回日本分子生物学会年会（ワークショップ），2005.12.7-10，福岡.
65. 松沢厚：異常蛋白質蓄積による ASK1 シグナルを介した神経変性細胞死の分子病態の解明，特定領域研究「統合脳」「脳の病態解明」領域会議，2005.12.21-23，東京.
66. 大坂直生，松沢 厚，高橋 巧，森山啓司，油谷浩幸， 武田弘資，一條 秀憲：マクロファージ依存的な発毛誘導における ASK1 の役割，第 4 回口腔医学科学フロンティア，2006.2.4，東京.
67. 武田弘資，一條秀憲：カルシウムによる ASK1-p38MAP キナーゼ系の制御と神経疾患，第 79 回日本薬理学会年会（シンポジウム），2006.3.8-10，横浜.
68. 中瀬古寛子，坂入久美，一條秀憲，水流弘通，赤羽悟美：L 型 Ca^{2+} チャネル $\text{Ca}_v1.3$ の膜電位依存性特性の差異を決定する分子機構，第 79 回日本薬理学会年会，2006.3.8-10，横浜.
69. 永井宏彰，野口拓也，松沢厚，武田弘資，一條秀憲：酸化ストレスによる ASK1 活性化制御機構，第 126 年会日本薬学会，2006.3.28-30，仙台.
70. Go Fujino: Thioredoxin inhibits ASK1 through disruption of N-terminal homophilic interaction, 戦略的基礎創薬科学 第 3 回 若手研究者研究発表会，2006.5.16，東京.
71. 武田弘資，一條秀憲：新規プロテインホスファターゼ PGLM のストレス応答における機能，第 48 回歯科基礎医学会学術退会ならびに総会，2006.9.21-23，鶴見.
72. 野口拓也，武田弘資，一條秀憲：TPL2/Cot-NF- κ B 経路に対する選択的抑制機構，第 48 回歯科基礎医学会学術退会ならびに総会，2006.9.21-23，鶴見.
73. 西頭英起，一條秀憲：ALS における変異型 SOD1 による小胞体ストレス誘導性神経細胞死分子機構，第 1 回臨床ストレス応答学会，2006.11.22-23，京都.
74. 野口拓也，藤野悟央，永井宏彰，村上史織，武田弘資，一條秀憲：酸化ストレスによる ASK1 活性化の分子機構，第 1 回臨床ストレス応答学会，2006.11.22-23，京都.
75. 一條秀憲：ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構，2006 年度”たんぱく質関連領域”合同シンポジウム，2006.12.5-7，東京.
76. 武田弘資，一條秀憲：ASK ファミリーによる新たなストレス応答機構，日本分子生物学会 2006 フォーラム，2006.12.6-8，名古屋.

77. 藤野悟央、野口拓也、松沢厚、斎藤正夫、武田弘資、一條秀憲: Thioredoxin による ASK1 活性制御機構の解明, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
78. 一條秀憲: ストレス応答異常に起因する疾患克服への基盤研究, タンパク 3000 プロジェクト 網羅的解析プログラム, 2006.12.18-19, 東京.
79. Oguchi, H., Sekine, Y., Hayakawa, Y., Takeda, K. and Ichijo, H. : Genetic analysis of evolutionarily conserved protein phosphatase PGLM using *Drosophila melanogaster*, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007.7.9-11, Korea.
80. Kinoshita, H., Hayakawa, T., Takeda, K. and Ichijo, H. : PGLM, a novel serine/ threonine phosphatase with unique structural features, activates ASK1, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007.7.9-11, Korea.
81. Takaki, M., Naguro, I., Takeda, K. and Ichijo, H. : Identification and characterization of ASK3 as a novel kinase for osmotic stress response, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007.7.9-11, Korea.
82. Fujisawa, T., Takeda, K. and Ichijo, H. : Development of in vivo visualization systems for stress signals, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007.7.9-11, Korea.
83. Murakami, H., Noguchi, T., Osaka, N., Takeda, K. and Ichijo, H. : ASK1-dependent hair growth in skin wounds, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007.7.9-11, Korea.
84. 武田弘資: ASK ファミリー分子によるストレス応答と発癌機構, 第 49 回歯科基礎医学学会学術大会・総会, 2007.8.29-31, 北海道.
85. 野口拓也、武田弘資、一條秀憲: (歯科基礎医学会賞受賞講演) 活性酸素種による ASK1 活性化の分子機構, 第 49 回歯科基礎医学学会学術大会・総会, 2007.8.29-31, 北海道.
86. 野口拓也、福富尚、武田弘資、一條秀憲: ATP 誘導性アポトーシスにおける ASK1 の役割, 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2007, 2007.9.15, 東京.
87. 入山高行、武田弘資、一條秀憲: ASK2 による腫瘍形成抑制機構の解析, 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2007, 2007.9.15, 東京.
88. 一條秀憲: がんとストレスシグナル, 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007.10.3-5, 横浜.
89. 一條秀憲: ストレスの受容・認識とシグナル」変換の分子機構, 「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」平成 14 年度採択課題修了シンポジウム, 2007.11.15, 東京.
90. 一條秀憲: ASK ファミリーによるストレスシグナルの制御と疾患, 第 8 回循環器薬理セミナー, 2007.11.19, 熊本.
91. 野口拓也、武田弘資、一條秀憲: ATP 誘導性アポトーシスにおける ASK1 の役割, 第 2 回臨床ストレス応答学会, 2007.11.30-12.1, 九州.
92. 西頭英起、門脇寿枝、長井敦史、一條秀憲: 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスを介した運動神経細胞死分子メカニズムの解明, 第 2 回臨床ストレス応答学会, 2007.11.30-12.1, 九州.

93. 丸山剛、西頭英起、一條秀憲：MEKK2 活性抑制機構の解明，第2回臨床ストレス応答学会，2007.11.30-12.1，九州。
94. Hidenori Ichijo：ASK family kinases and disease，第4回武田科学振興財団薬科学シンポジウムーケミカルバイオロジー研究最前線ー，2007.12.3-4，東京。
95. 一條秀憲：ASK ファミリーによるストレス応答の制御，第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
96. 藤倉大輔、一條秀憲、上出利光、宮崎忠昭：CLIPR-59 の Death receptor を介した細胞死誘導における機能と役割，第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。

③ポスター発表（国内会議 105 件、国際会議 35 件）

1. Takamatsu, H., Ohtsuka, M., Akazawa, H., Ichijo, H., Komuro, I., Adachi-Akahane, S.: Enhanced SR Ca^{2+} content in $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (+/-) mouse heart., Biophysical Society 47th Annual Meeting, 2003.3.1-5, USA.
2. Nishitoh, H., Kadowaki, H., Ichijo, H.: Molecular mechanism of ER stress-induced JNK activation and apoptosis through ASK1., Keystone Symposia "Conformational Diseases of the Secretory Pathway", 2003.3.1-6, USA.
3. Yamaguchi, T., Nagao, T., Ichijo, H. and Adachi-Akahane, S.: Role of Phe1112 in the IIIS5-S6 linker of L-type Ca^{2+} channel $\alpha 1\text{C}$ subunit (Cav1.2) for the action of Ca^{2+} channel agonists., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
4. Mizukawa, Y., Ichijo, H., Nagao, T. and Urushidani, T.: Membrane translocation of pargolisin, a chloride intracellular channel-related protein, in MDCK cell., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
5. Takamatsu, H., Ohtsuka, M., Akazawa, H., Nagao, T., Ichijo, H., Komuro, I. and Adachi-Akahane, S.: Enhanced SR Ca^{2+} content in $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (+/-) mouse heart., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
6. Sakairi, K., Nagao, T., Ichijo, H. and Adachi-Akahane, S.: Biophysical and pharmacological properties of the voltage-dependent Ca^{2+} channel $\alpha 1\text{D}$ (Cav1.3)., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
7. Komuro, Y., Nagao, T., Ichijo, H. and Adachi-Akahane, S.: Role of carboxyl terminal region of L-type Ca^{2+} channel $\alpha 1\text{C}$ subunit (Cav1.2) in the Ca^{2+} channel inactivation., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
8. Izumiya, Y., Kim, S., Izumiya, Y., Yoshida, K., Ichijo, H. and Iwao, H.: Novel strategy for prevention of vascular remodeling by gene transfer of dominant-negative mutant of ASK1., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
9. Izumiya, Y., Kim, S., Izumiya, Y., Yoshida, K., Ichijo, H. and Iwao, H.: Role of ASK1 in angiotensin II-induced cardiac remodeling., 第76回日本薬理学会年会, 2003.3.24-26, 福岡.
10. Kadowaki, H., Nishitoh, H., Urano, Y., Nagano, T. and Ichijo, H.: The role of ASK1 for $\text{A}\beta$ -induced neuronal cell death, Fifth AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2003.10.14-17, Kyoto.

11. Noguchi, T., Takeda, K. And Ichijo, H.: Activation of ASK1 in a high molecular weight signaling complex. 第 76 回日本生化学会大会, 2003.10.15-18, 横浜.
12. Saegusa, K., Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Takeda, K. and Ichijo, H.: Roles of ASK1-p38 MAPK cascade in mammalian innate immunity, The 16th Naito Conference on Innate Immunity in Medicine and Biology, 2003.10.28-31, 神奈川.
13. 高松肇, 一條秀憲, 赤羽悟美, アンジオテンシン α 刺激による Na^+ - Ca^{2+} 交換体の活性化機構, 第 13 回日本循環薬理学会, 2003.12.5, 大阪.
14. 門脇寿枝, 西頭英起, 一條秀憲: 活性酸素依存的 ASK1 活性化を介したアミロイド β 誘導性神経細胞死, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
15. Kwon, Y., Mochizuki, M., Kondo, N., Nishitoh, H., Ichijo, H., Ishii, Y., Yodoi, J. and Masutani, H., ASK1 and Thioredoxin regulate p53-mediated apoptosis induced by 3-methylcholanthrene, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
16. 野口拓也, 武田弘資, 一條秀憲: 高分子複合体における ASK1 の活性化, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
17. 高松肇, 赤羽悟美, 一條秀憲: アンジオテンシン II 刺激による Na^+ - Ca^{2+} 交換体の活性化機構, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
18. 松沢厚, 大坂直生, 一條秀憲: ASK2 ノックアウトマウスの樹立とその生理的機能の解析, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
19. 水村賢司, 武田弘資, 橋本修, 堀江孝至, 一條秀憲: プロテオーム解析法を用いた ASK1-p38 MAP キナーゼ経路のリン酸化標的分子の同定, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
20. 丸山芳子, 西頭英起, 一條秀憲: 変質 SOD1 誘導性家族性筋萎縮生側索硬化症 (ALS) における ASK1 の関与について, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
21. 畑井多喜子, 武田弘資, 野口拓也, 大山紀美栄, 一條秀憲: 新規 ASK1 結合タンパク質 FastK の機能解析, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
22. 三枝かおる, 松沢厚, 一條秀憲: ASK1-p38 MAP キナーゼ経路の自然免疫における役割, 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003.12.6, 神戸.
23. Nishitoh, H., Kadowaki, H. and Ichijo, H.: Molecular mechanism of ER stress-induced JNK activation and apoptosis through ASK1, Keystone Symposia, Apoptosis in Development J5), 2004.2.3-8, Colorado, USA.
24. Kadowaki, H., Nishitoh, H. and Ichijo, H.: Molecular mechanism of ER stress-induced JNK activation and apoptosis through ASK1, Keystone Symposia, Apoptosis in Development J5), 2004.2.3-8, Colorado, USA.
25. Takamatsu, H., Ichijo, H., Adachi-Akahane, S.: Signaling mechanism underlying the positive modulation of Na^+ - Ca^{2+} exchanger via angiotensin II receptor stimulation in mouse ventricular myocytes, Biophysical Society, 48th Annual Meeting, 2004.2.14-18, Maryland, USA.

26. Naguro, I., Sakairi, K., Yoshioka, K., Ichijo, H., Adachi-Akahane, S.: Determinant of the negative shift of voltage-dependence of the L-type Ca^{2+} channel $\alpha_1\text{D}$ subunit (Cav 1.3), 48th Annual Meeting, 2004.2.14-18, Maryland, USA.
27. 高松肇, 長尾拓, 一條秀憲, 赤羽悟美: アンジオテンシンII刺激による Na^+ - Ca^{2+} 交換体の活性化機構, 第77回日本薬理学会年会, 2004.3.8-10, 大阪.
28. 浅田穰, 水谷修紀, 一條秀憲, 鈴木秀典: 細胞質 p21 によるストレス応答キナーゼ阻害機構, 第77回日本薬理学会年会, 2004.3.8-10, 大阪.
29. Atsushi Matsuzawa, Kaoru Saegusa, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo : Activation mechanisms and roles of ASK1-p38 MAPK pathway in innate immune signaling, 第4回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2004.8.29-9.2, 淡路島.
30. 坂入久美, 吉岡克郎, 一條秀憲, 赤羽悟美: 心筋 L 型 Ca^{2+} チャネル Cav1.2 および Cav1.3 の機能的役割, 日本薬学会生物系薬学部「生体機能と創薬シンポジウム 2004」、2004.9.10-11, 名古屋.
31. Takuya Noguchi, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo: Activation of ASK1 in a high molecular weight signaling complex, European Cell Death Organisation (ECDO) - 12th Euroconference on Apoptosis, 2004.9.17-20, Chania, Crete, Greece.
32. 野口拓也, 武田弘資, 一條秀憲: 高分子複合体における ASK1 の活性化, 第46回 歯科基礎医学会学術大会, 2004.9.24-25, 広島.
33. 武田 弘資, 野口 拓也, 一條 秀憲: 新規 ASK1 結合タンパク質 FAST の機能解析, 第63回 日本癌学会学術総会, 2004.9.29-10.1, 福岡.
34. 野口拓也, 武田弘資, 一條秀憲: 高分子複合体における ASK1 の活性化, 第63回 日本癌学会学術総会, 2004.9.29-10.1, 福岡.
35. 工藤忠明, 小林孝安, 一條秀憲, 宮園浩平, 田村眞理: BMP レセプターII による JNK シグナル伝達経路の空間的制御, 第63回 日本癌学会学術総会, 2004.9.29-10.1, 福岡.
36. 赤羽悟美, 高松肇, 一條秀憲: Signaling mechanism underlying the up-regulation of cardiac Na^+ - Ca^{2+} exchange activity by angiotensin II, The 21st Annual Meeting of the Japanese Section, 2004.11.23-25, 山梨.
37. 西頭英起, 門脇寿枝, 一條秀憲: 家族性筋萎縮性側索硬化症における ASK1 の関与について, 第27回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
38. 門脇寿枝, 西頭英起, 一條秀憲: 活性酸素依存的 ASK1 活性化を介したアミロイド β 誘導性神経細胞死, 第27回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
39. 松沢 厚, 三枝かおる, 武田弘資, 一條秀憲: 自然免疫シグナルにおける ASK1-p38 MAPキナーゼ経路の活性化メカニズムと生理機能, 第27回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
40. 野口拓也, 武田弘資, 一條秀憲: 酸化ストレスによる ASK1 活性化の分子メカニズム, 第27回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.

41. 高河原周一, 倉永英里奈, 三浦正幸, 武田弘資, 一條秀憲: ASK1 を介した新たなストレス応答シグナル伝達経路の探索, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
42. 小室美子, 武田弘資, 家村俊一郎, 夏目徹, 一條秀憲: 新規 ASK1 結合タンパク質 MGC5352 の機能解析, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
43. 大坂直生, 松沢 厚, 武田弘資, 油谷浩幸, 一條秀憲: ASK1 による毛の誘導機構の解析, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
44. 小林夕美恵, 武田弘資, 一條秀憲: 新規 ASK1 相同分子の機能解析, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
45. 須田将吉, 松沢 厚, 武田弘資, 一條秀憲: ASK1-MEKK1 ダブルノックアウトマウスの作製およびその解析, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
46. 森本恵史, 松沢 厚, 武田弘資, 一條秀憲: ノックアウトマウスを用いた ASK2 の機能解析, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
47. 藤野悟央, 松沢 厚, 武田弘資, 一條秀憲: ストレス刺激による ASK1 活性制御機構の解明, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
48. 貞光千春, 野口拓也, 松沢 厚, 武田弘資, 一條秀憲: TRAF2 による活性酸素種依存的 ASK1 の活性化機構, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
49. 石井 絢, 武田弘資, 松沢 厚, 一條秀憲: マクロファージ系細胞における ASK1 の生理機能の解析, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
50. 田辺思帆里, Barry Kreutz, 鈴木信周, 小笹 徹: PDZ-RhoGEF のリン酸化及び G12/13 経路の制御におけるその役割, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
51. 齋藤淳一, 鳥海晋之介, 佐々木雅人, 栗の健二郎, 草野理恵, 一條秀憲, 佐々木啓一, 田村真理, 小林孝安: PP2Cε による ASK1 シグナル伝達経路の制御機構, 第 27 回 日本分子生物学会年会, 2004.12.8-11, 神戸.
52. 大坂 直生, 松沢 厚, 高橋 巧, 森山 啓司, 油谷 浩幸, 武田 弘資, 一條 秀憲: クロファージ依存性発毛誘導機構における ASK1 の役割, インターフェイス口腔健康科学国際シンポジウム, 2005.2.2-3, 仙台.
53. 名黒 功, 南沢 享, 西宗義武, 一條秀憲, 赤羽悟美: Phosphatidylcholine transfer protein-like protein (PCTP-L) is a novel specific modulator of the L-type Ca^{2+} channel $\text{Ca}_v1.2$., Biophysical Society 49th Annual Meeting, 2005.2.12-16, CA, USA.
54. 名黒 功, 南沢 享, 西宗義武, 一條秀憲, 赤羽悟美: Identification of a novel specific modulator of the L-type Ca^{2+} channel $\text{Ca}_v1.2$., 2005.3.22-24, 横浜.
55. Go Fujino, Atsushi Matsuzawa, Kohsuke Takeda and Hidenori Ichijo: Regulatory mechanisms of ASK1 by thioredoxin, CNIO Cancer Conferences -MAP Kinases and Cancer-, 2005.5.30-6.1, Spain.
56. Atsushi Matsuzawa, Kaoru Saegusa, Takuya Noguchi, Kohsuke Takeda and Hidenori Ichijo: Roles of TRAF6-ASK1-p38 pathway in ROS-dependent innate immunity, 13th Gordon Research Conference on Phagocytes, 2005.6.12-17, USA.

57. 高河原周一，倉永英里奈，三浦正幸，関根悠介，武田弘資，一條秀憲：ASK1 を介した新たなストレス応答シグナル伝達経路の探索，第 6 回長井長義記念シンポジウム，2005.7.7-8，徳島.
58. 石井 絢，松沢 厚，武田弘資，一條秀憲：マクロファージにおける ASK1 の機能解明，第 6 回長井長義記念シンポジウム，2005.7.7-8，徳島.
59. Sekine, Y. : Genetic analysis of stress-responsive ASK1 signaling, The 7th Meeting of the Japanese Drosophila Research Conference, 2005.7.7-9，淡路島.
60. Takuya Noguchi, Kohsuke Takeda, Atsushi Matsuzawa, Kaoru Saegusa, and Hidenori Ichijo : Recruitment of TRAF family proteins to the ASK1 signalosome is essential for oxidative stress-induced cell death, Gordon Conference -Stress Proteins in Growth, Development & Disease-, 2005.7.17-22, RI, USA.
61. Nao Osaka, Atsushi Matsuzawa, Takumi Takahashi, Keiji Moriyama, Hiroyuki Aburatani , Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo : Roles of ASK1 in Macrophage-dependent hair regeneration, がん・若手ワークショップ，2005.8.31-9.3，蓼科.
62. 武田弘資：新規 MAPKKK ASK2 の機能解析，第 64 回日本癌学会学術総会，2005.9.14-16，札幌.
63. 野口拓也、武田弘資、一條秀憲：活性酸素種による ASK1 活性化の分子メカニズム，第 64 回日本癌学会学術総会，2005.9.14-16，札幌.
64. 鳥海晋之介、小林孝安、一條秀憲、田村眞理：プロテインホスファターゼ 2C8 による SAPK シグナル伝達路の制御，第 64 回日本癌学会学術総会，2005.9.14-16，札幌.
65. 野口拓也、武田弘資、一條秀憲：活性酸素種による ASK1 活性化の分子メカニズム，第 47 回歯科基礎医学会学術大会，2005.9.29-30，仙台.
66. 野口拓也、松沢厚、武田弘資、一條秀憲：活性酸素種依存的な ASK1 活性化における TRAF ファミリー分子の役割，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡.
67. 櫻井友子、野口拓也、家村俊一郎、夏目徹、武田弘資、一條秀憲：TPL2/Cot-NF- κ B 経路に対する選択的抑制機構，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡.
68. 永井宏彰、野口拓也、武田弘資、一條秀憲：酸化ストレス依存的な ASK1 結合分子の同定と機能解析，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡.
69. 大坂直生、松沢厚、高橋巧、森山啓司、油谷浩幸、武田弘資、一條秀憲：ASK1 を介したマクロファージ依存的な発毛誘導機構の解析，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡.
70. 石井絢、松沢厚、武田弘資、一條秀憲：ATP 誘導性マクロファージ細胞死における ASK1 の機能解明，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡.
71. 小室美子、武田弘資、家村俊一郎、夏目徹、一條秀憲：新規 ASK1 結合タンパク質 PGLM の機能解析，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡.

72. 高河原周一、倉永英里奈、三浦正幸、関根悠介、武田弘資、一條秀憲：ASK1-p38 MAPキナーゼ経路による tyrosine hydroxylase の発現制御，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡。
73. 藤野悟央、松沢厚、武田弘資、一條秀憲：Thioredoxin による ASK1 活性制御機構の解明，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡。
74. 下菌利恵子、武田弘資、一條秀憲：ASK1 との複合体形成による ASK2 の安定化機構，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡。
75. 中村ひろみ、松沢厚、武田弘資、一條秀憲：2 段階皮膚発癌モデルを用いた ASK2 ノックアウトマウスの解析，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡。
76. 水越栄一、阿部友照、一條秀憲、前田達哉：PP2C β X 相互作用するアンキリンリピートタンパク質の機能解析，第 28 回日本分子生物学会年会，2005.12.7-10，福岡。
77. Nishitoh, H., Kadowaki, H., Nagai, A. and Ichijo, H.: The molecular mechanism of mutant SOD1-induced motor neuron death in familial ALS. Keystone Symposia: Protein misfolding diseases, 2006.2.21-26, USA.
78. Kohsuke Takeda, Yoshiko Komuro, Teruyuki Hayakawa, Shun-ichiro Iemura, Tohru Natsume, Hidenori Ichijo: PGLM, a novel serine/threonine phosphatase with unique structural features, activates ASK1, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
79. Hideki Nishitoh, Kisae Kadowaki, Atsushi Nagai, Hidenori Ichijo: The molecular mechanism of mutant SOD1-induced motor neuron death in familial ALS, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
80. Isao Naguro, Yasuhide Kohno, Atsushi Matsuzawa, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo: A novel MAP3 kinase ASK3 is the bidirectional signal transducer for the osmotic stress response, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
81. Go Fujino, Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo: Thioredoxin inhibits ASK1 through disruption of N-terminal homophilic interaction, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
82. Yusuke Sekine, Shuichi Takagahara, Haruka Oguchi, Erina Kuranaga, Masayuki Miura, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo: Genetic analysis of stress-responsive ASK1-MAPK signaling, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
83. Shihori Tannabe, Tomoyo Nakano, Yasuhiko Bando, Barry Kreutz, Nobuchika Suzuki, Seisuke Hattori, Hidenori Ichijo, Tohru Kozasa: Tyrosine phosphorylation of RGS-RhoGEF by Src kinase and its regulation through Galpha 12/13, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
84. Akinori Yoda, Nobuyuki Onishi, Kyoko Toyoshima, Naoko Kato, Isao Oishi, Takeshi Kondo, Hidenori Ichijo, Yasuhiro Minami: Intrinsic kinase activity and SQ/TQ domain of Chk2 kinase as well as N-terminal domain of Wip1 phosph, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.

85. Tada-aki Kudo, Takayasu Kobayashi, Ming Guang Li, Michihiko Ito, Katsuji Yoshioka, Kunihiro Matsumoto, Hidenori Ichijo, Kohei Miyazono, Shinri Tamura: JNK regulates the BMP-Smad signaling pathway by binding to and phosphorylating the BMP receptor, BMPRII, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.6.18-23, Kyoto.
86. Isao Naguro, Yasuhide Kohno, Atsushi Matsuzawa, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo: A novel MAP3 kinase ASK3 is the bidirectional signal transducer for the osmotic stress response, 第七回文部科学省特定領域研究「がん」5領域 若手研究者ワークショップ, 2006.8.30-9.2, 蓼科.
87. 野口拓也、武田弘資、一條秀憲: TPL2/Cot-NF- κ B 経路に対する選択的抑制機構, 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006.9.28-30, 横浜.
88. 入山高行、武田弘資、一條秀憲: 二段階皮膚発癌における ASK2 の機能解析, 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006.9.28-30, 横浜.
89. 西頭英起、一條秀憲: MEKK2 活性制御因子の同定と機能解析, 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006.9.28-30, 横浜.
90. 依田成玄、大西伸幸、近藤健、一條秀憲、南康博: Chk2 キナーゼと Wip1 ホスファターゼの構造機能連関, 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006.9.28-30, 横浜.
91. 名黒功、河野泰秀、高木美穂、松沢厚、武田弘資、一條秀憲: 新規の MAP3K 分子 ASK3 の浸透圧ストレス応答における役割の解析, 東京大学 生命科学研究ネットワークシンポジウム, 2006.11.25, 東京.
92. 永井宏彰、野口拓也、武田弘資、一條秀憲: 脱ユビキチン化酵素 FAF-X による ASK1 活性制御機構, 東京大学 生命科学研究ネットワークシンポジウム, 2006.11.25, 東京.
93. 名黒功、河野泰秀、高木美穂、松沢厚、武田弘資、一條秀憲: 新規の MAP3K 分子 ASK3 の浸透圧ストレス応答における役割の解析, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
94. 西頭英起、門脇寿枝、長井敦史、一條秀憲: コンフォメーション病における細胞内異常タンパク質蓄積による小胞体ストレス誘導と細胞死分子機構, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
95. 野口拓也、櫻井友子、家村俊一郎、夏目徹、武田弘資、一條秀憲: TPL2/Cot-NF- κ B 経路に対する選択的抑制機構, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
96. 三輪崇志、武田弘資、家村俊一郎、夏目徹、一條秀憲: 新規結合分子 DIC1 による DLK の活性制御, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
97. 永井宏彰、野口拓也、武田弘資、一條秀憲: 脱ユビキチン化酵素 FAF-X による ASK1 活性制御機構, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
98. 梅田剛、武田弘資、横島聡、福山透、一條秀憲: ASK1 阻害低分子化合物の探索と阻害機構の解析, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
99. 山口潔、武田弘資、松沢厚、西頭英起、大内尉義、一條秀憲: 小胞体ストレス誘導性 β 細胞アポトーシスにおける ASK1 の関与, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.

- 100.村上史織、野口拓也、大坂直生、松沢厚、武田弘資、油谷浩幸、一條秀憲: マクロファージ依存的創傷誘導性発毛における ASK1 の役割, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
- 101.関根悠介、小口遥、倉永英里奈、三浦正幸、武田弘資、一條秀憲: ショウジョウバエを用いた ASK1 活性化因子の探索と同定, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
- 102.早河輝幸、武田弘資、家村俊一郎、夏目徹、一條秀憲: 新規プロテインホスファターゼ PGLM のストレス応答における機能, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
- 103.入山高行、武田弘資、一條秀憲: 二段階皮膚発癌における ASK2 の機能解析, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
- 104.丸山剛、西頭英起、長井敦史、門脇寿枝、一條秀憲: MEKK2 活性制御因子の同定と機能解析, 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 2006.12.6-8, 名古屋.
- 105.Kohsuke Takeda, Haruka Oguchi, Yusuke Sekine, and Hidenori Ichijo: An evolutionarily conserved role for p38 MAP kinase in the regulation of NR4A nuclear receptors, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 106.Hideki Nishitoh, Hisae Kadowaki, Atsushi Nagai, Hidenori Ichijo: ASK1 is essential for the mutant SOD1-induced motor neuron death in familial ALS, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 107.Isao Naguro, Miho Takaki, Tsuyoshi Umeda, Takuya Noguchi, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo: Apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) functions as a MAP3K in a heteromeric complex with ASK1, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 108.Takuya Noguchi, Shiori Murakami, Hisashi Fukutomi, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo: Involvement of ROS-dependent activation of ASK1-p38 pathway in ATP-induced apoptosis in macrophage, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 109.Takashi Miwa, Takao Fujisawa, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo: Regulation of DLK activity by a novel interacting protein DICC1, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 110.Takayuki Iriyama, Hideyuki Kinoshita, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo: Functional analysis of ASK2 in two-stage skin carcinogenesis, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 111.Go Fujino, Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa, Kohsuke Takeda, and Hidenori Ichijo: Thioredoxin inhibits ASK1 through disruption of N-terminal homophilic interaction, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 112.Hiroaki Nagai, Takuya Noguchi, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo: Regulatory mechanisms of ASK1 activation by ubiquitination, Keyston Symposium, 2007.3.18-21, USA.
- 113.Sekine, Y., Oguchi, H., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K. and Ichijo, H. : Search and identification of activators of ASK1 using drosophila genetics, The 8th Japanese Drosophila Research Conference, 2007.7.2-4, 淡路島.
- 114.Takeda, K., Iriyama, T., Umeda, T. and Ichijo, H. : Roles of apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) in skin tumorigenesis, FASEB Summer Research Conferences - Protein Kinases and Protein Phosphorylation-, 2007.7.7-12, USA.

- 115.Umeda, T., Takeda, K. and Ichijo, H. : Identification and characterization of a novel ASK1 inhibitory compound, FASEB Summer Research Conferences - Protein Kinases and Protein Phosphorylation-, 2007.7.7-12, USA.
- 116.Nishitoh, H., Kadowaki, H., Nagai, A., Maruyama, T. and Ichijo, H.: ALS-linked mutant sod1 induces er stress-dependent motor neuron death by targeting derlin-1, FASEB Summer Research Conferences-From unfolded proteins in the endoplasmic reticulum to disease, 2007.7.28-8.2, USA.
- 117.Sekine, Y., Oguchi, H., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K. and Ichijo, H. : Search and identification of activators of ASK1 using drosophila genetics, FASEB Summer Research Conferences-From unfolded proteins in the endoplasmic reticulum to disease, 2007.7.28-8.2, USA.
- 118.野口拓也、武田弘資、一條秀憲：ATP 誘導性アポトーシスにおける ASK1 の役割, 第 49 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2007.8.29-31, 北海道.
- 119.名黒功、梅田剛、野口拓也、武田弘資、一條秀憲：Apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) functions as a MAP3K in a heteromeric complex with ASK1, 第八回文部科学省特定領域研究「がん」 5 領域 若手研究者ワークショップ, 2007.8.29-9.1, 蓼科.
- 120.入山高行、武田弘資、一條秀憲：Tumor suppressive roles of ASK2 in skin tumorigenesis., 第八回文部科学省特定領域研究「がん」 5 領域 若手研究者ワークショップ, 2007.8.29-9.1, 蓼科.
- 121.野口拓也、武田弘資、一條秀憲：ASK1-p38 pathway activated by NOX2-derived ROS is required for extracellular ATP-induced apoptosis in macroph, 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007.10.3-5, 横浜.
- 122.入山高行、武田弘資、一條秀憲：二段階皮膚腫瘍形成モデルにおける ASK2 の機能解析, 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007.10.3-5, 横浜.
- 123.Chikako Harada, Kazuaki Nakamura, Kazuhiko Namekata, Xiaoli Guo, Kohichi Tanaka, Hidenori Ichijo, Takayuki Harada : Role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in stress-induced neural cell apoptosis, Neuroscience meeting 2007, California, USA.
- 124.Jibin Zhou, Zhili Shao, Risto Kerkela, Hidenori Ichijo, Anthony J. Muslin and Thomas Force : Phosphorylation status of Ser 58 of 14-3-3 proteins is a novel molecular switch regulating oxidant stress-induced death via ASK-1 , 2007 American Heart Association -Scientific Sessions-, 11.4-7, Florida, USA.
- 125.藤野悟央、野口拓也、松沢厚、山内翔太、斉藤正夫、武田弘資、一條秀憲：Thioredoxin および TRAF ファミリー分子による ASK1 活性制御機構の解明, 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007), 2007.12.11-15, 横浜.
- 126.藤澤貴央、武田弘資、一條秀憲：ASK1-Thioredoxin 相互作用の時空間的制御機構, 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007), 2007.12.11-15, 横浜.
- 127.村上史織、野口拓也、大坂直生、松沢厚、武田弘資、油谷浩幸、一條秀憲：マクロファージ依存的創傷誘導性発毛における ASK1 の役割, 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007), 2007.12.11-15, 横浜.

- 128.野口拓也、福富尚、武田弘資、一條秀憲：ATP 誘導性アポトーシスにおける ASK1 の役割，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 129.入山高行、武田弘資、一條秀憲：新規がん抑制遺伝子 ASK2 による腫瘍形成抑制機構の解析，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 130.名黒功、高木美穂、松沢厚、武田弘資、一條秀憲：浸透圧ストレス応答における ASK3 シグナル伝達経路の解析，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 131.高木美穂、名黒功、武田弘資、一條秀憲：低浸透圧ストレス応答における新規 MAP3K, ASK3 の機能解析，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 132.木下英幸、武田弘資、早河輝幸、小口遥、家村俊一郎、夏目徹、一條秀憲：新規プロテインホスファターゼ PGLM のストレス応答における機能，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 133.小口遥、武田弘資、早河輝幸、木下英幸、家村俊一郎、夏目徹、一條秀憲：新規プロテインホスファターゼ PGLM による選択的 pre-mRNA スプライシングの制御，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 134.丸山剛、西頭英起、長井敦史、門脇寿枝、一條秀憲：CHIP による MEKK2 活性抑制機構の解明，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 135.西頭英起、門脇寿枝、長井敦史、一條秀憲：筋萎縮性側索硬化症における ASK1 を介した運動神経細胞死分子メカニズムの解明，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 136.門脇寿枝、一條秀憲、西頭英起：筋萎縮性側索硬化症における変異型 SOD1 による小胞体ストレス誘導のメカニズム，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 137.岡崎朋彦、武田弘資、宮岸真、藤田尚志、一條秀憲、後藤由季子：dsRNA 刺激時における MAPK 経路の活性化メカニズムについての解析，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 138.天野一字、永浦裕子、逸見健明、草野理恵、小関健由、一條秀憲、小林孝安、田村眞理：PP2C δ および PP2C ϵ による ROS 誘導性アポトーシスの制御，第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会（BMB2007），2007.12.11-15，横浜。
- 139.野口拓也、福富尚、武田弘資、一條秀憲：ATP 誘導性アポトーシスにおける ASK1 の役割，第 81 回日本薬理学会年会，2008.3.17-19，横浜。
- 140.Isao Naguro, Yasuhide Kohno, Atsushi Matsuzawa, Kohsuke Takeda and Hidenori Ichijo, A novel MAP3 kinase ASK3 is the bidirectional signal transducer for the osmotic stress response., 第 81 回日本薬理学会年会，2008.3.17-19，横浜。

(4) 特許出願

①国内出願（6件）

1. 発明者：一條秀憲、松沢厚
発明の名称：小胞体ストレス関連疾患の予防又は治療剤
出願人：株式会社東京大学 TLO
出願日：2003/5/9
2. 発明者：一條秀憲、橋本公二、松沢厚
発明の名称：免疫疾患の予防又は治療剤
出願人：株式会社東京大学 TLO
出願日：2004/7/30
3. 発明者：一條秀憲
発明の名称：新規 MAP キナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK）
出願人：国立大学法人東京大学
出願日：2004/11/22
4. 発明者：一條秀憲
発明の名称：新規 ASK ファミリーの同定と結合タンパク質の機能
出願人：一條秀憲（東京大学へ譲渡予定）
出願日：2005/2/14
5. 発明者：一條秀憲（東京大学）、西頭英起（東京医科歯科大学）
発明の名称：神経変性疾患の治療のための化合物
出願人：国立大学法人東京大学、国立大学法人東京医科歯科大学
出願日：2005/12/6
6. 発明者：一條秀憲、武田弘資、野口拓也、村上史織（東京大学）
発明の名称：マクロファージによる毛髪成長誘導
出願人：国立大学法人東京大学
出願日：2006/11/17

②海外出願（1件）

1. 発明者：一條秀憲（東京大学）
発明の名称：新規 MAP キナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK）
出願人：国立大学法人東京大学
出願日：2005/11/22

(5) 受賞等

②新聞報道等

natureimmunology に関して

2005.5.2 日刊工業新聞

「炎症やアレルギー反応促進 活性酸素の役割解明」

2005.5.11 朝日新聞

「アレルギー促す「仕組み」を解明 新治療法に期待」

2005.5.27 科学新聞

「活性酸素の良い面」

2006.1.27 科学新聞 CREST 研究成果から(77)

Matsuzawa et al. **Nature Immunol.**, 6, 587-592 (2005)の紹介

Linking stress to immunity, **Nature Immunol.**, 6, 541-542, 2005.

Osaka et al. *J. Cell Biol.*, 176, 903-909 (2007)の紹介

Macrophages boost hair growth, *J. Cell Biol.*, 176, 891, 2007.

8 結び

本研究は、1) ASK ファミリー結合タンパク質の単離と機能解析、2) ノックアウトマウスならびに個体を用いたストレスシグナルの分子特異性解析、3) MAP3K ファミリーの活性制御分子機構解析を3本の軸として進めてきた。それぞれのプロジェクトについて、大島統括を始め、各評価委員、同じクレストメンバーの先生方、科学技術振興機構の皆様の深い理解と励ましによって当初の予想を大きく上回る成果に結びつけることが出来たと思っている。特に研究開始当初は、現所属への移動が決まったばかりであり、新たな研究室の立ち上げが極めてスムーズに行えたのは、クレストの支援の賜物である。

中間評価結果として、総合的評価において研究全般を極めて高く評価して頂いたことは、その後のプロジェクトを継続するに当たって、大きな自信になったことを覚えている。一方で、その後の研究に向けてのアドバイスとしての「立体構造解析の推進」については、未だ十分な成果まで到達しておらず、今後は是非挑戦したいと考えている。また、「病態・疾患との関係」については、ノックアウトマウスの解析を中心に進めてきたが、今後はこの成果を元に出来る限りヒト疾患における直接的な関与の証明にまでもっていきたいと思っている。ノックアウトマウスならびに細胞レベルのデータはASK ファミリー分子が、がん、神経変性、免疫、高血圧などの疾患に直接関わっている可能性を強く示唆しており、これらを中心に今後明らかにしていきたい。

本タンパククレスト領域は、極めて基礎的な研究を自由度高く推進することのできる素晴らしいテーマ領域であったと思う。最近のクレストのテーマが少なくとも生命科学領域に限っては、先鋭的ではあるがかなり特殊なテーマ領域に限られていることが気がかりである。今後も、本タンパク領域のように幅広く基礎的な研究を推進できるテーマがクレストの新領域として設定されることを願いたい。

最後に、足かけ6年にわたりご指導、ご支援くださった大島統括ならびにクレストたんぱく事務所の皆様にこころから御礼申し上げ、最終報告書の結びとしたい。



2007年5月 研究室旅行にて(修善寺)