

特集：ストレス応答分子：分子メカニズムの解明と病態の理解

ASK ファミリーによるストレスシグナル制御と疾患

関根 悠介, 一條 秀憲

ASK ファミリーは、さまざまな物理化学ストレスに応答して活性化するキナーゼファミリーである。ASK1 は酸化ストレスやいくつかの受容体刺激によって生じる活性酸素種によって活性化し、細胞死や免疫応答など多様なシグナルを伝達する。ASK2 は ASK1 と複合体を形成することで酸化ストレス依存的な細胞死に寄与することが明らかとなっている。また ASK3 は浸透圧変化に対して鋭敏に反応するユニークな性質をもち、浸透圧ストレス応答に重要な役割を果たすことがわかってきた。本稿では、ASK ファミリーのストレス依存的な活性制御機構とその生理・病理的な役割、およびそれらの解析の過程で見いだされた、神経変性疾患における新規小胞体ストレス誘導機構ならびにミトコンドリア局在型ホスファターゼ PGAM5 のミトコンドリア膜電位低下に対する応答機構を紹介する。

1. はじめに

細胞に酸化ストレスや浸透圧ストレスなどのいわゆる物理化学ストレスを負荷すると、多様なシグナル伝達系の活性化が検出される。ストレスの発生からシグナルの活性化を介して、転写誘導や細胞死誘導などの細胞レベルでのストレス応答に至る一連の流れは、昨今の生化学・遺伝学・分子生物学的手法を駆使した研究成果の集積により、大枠としての理解が深まっている。しかしながら視点をより細部に移してみると、まだまだわからないことも多い。とりわけ、物理化学ストレスによるシグナルの活性化の分子機構、すなわち酸化ストレスセンサーや浸透圧ストレスセンサーといった細胞がストレスを感知する分子機構の実体や、感知したストレスをシグナル伝達の活性化へと変換する分子機構など、ストレスとシグナルを結びつける接点の部分は、その詳細が少しずつ明らかとなってきたばかりである。ホルモンやサイトカインのようにリガンドと受容体

の構造的対応関係がある場合に比べて、物理化学ストレスの作用点は対象が広範であるだけにその実体をとらえるのが難しい。

MAP キナーゼ経路は、さまざまなストレスによって活性化するシグナル伝達経路の一つである。MAP キナーゼ (MAPK), MAPK キナーゼ (MAPKK/MAP2K), MAPKK キナーゼ (MAPKKK/MAP3K) の三階層のキナーゼによって構成され、MAPK の種類によって、ERK (extracellular signal-regulated kinase) 経路, JNK (c-Jun N-terminal kinase) 経路, p38 経路の三つの経路に大別される。主に増殖因子によって活性化する ERK 経路を古典的 MAPK 経路、広範なストレス刺激によって活性化する JNK ならびに p38 経路をストレス応答性 MAPK 経路と呼んで区別する場合もある (図 1A)。このシグナルはストレスによって活性化した MAP3K が MAP2K をリン酸化して活性化し、続いて MAP2K が MAPK をリン酸化して活性化するというリン酸化 (=活性化) のリレーによって伝達される。活性化した MAPK は転写因子や他のキナーゼなど、細胞応答を誘導するエフェクター因子をリン酸化してその機能を調節する。

ストレスとシグナルの接点を明らかにしていくために、ストレスによって活性化するシグナル伝達経路を上へ上へとたどっていくのは一つの道筋である。筆者らは、ストレス応答性 MAPK 経路の最上流に位置する MAP3K ファミ

東京大学大学院薬学系研究科細胞情報学教室 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

Stress signaling and diseases via the ASK family kinases
Yusuke Sekine and Hidenori Ichijo (Laboratory of Cell Signaling, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

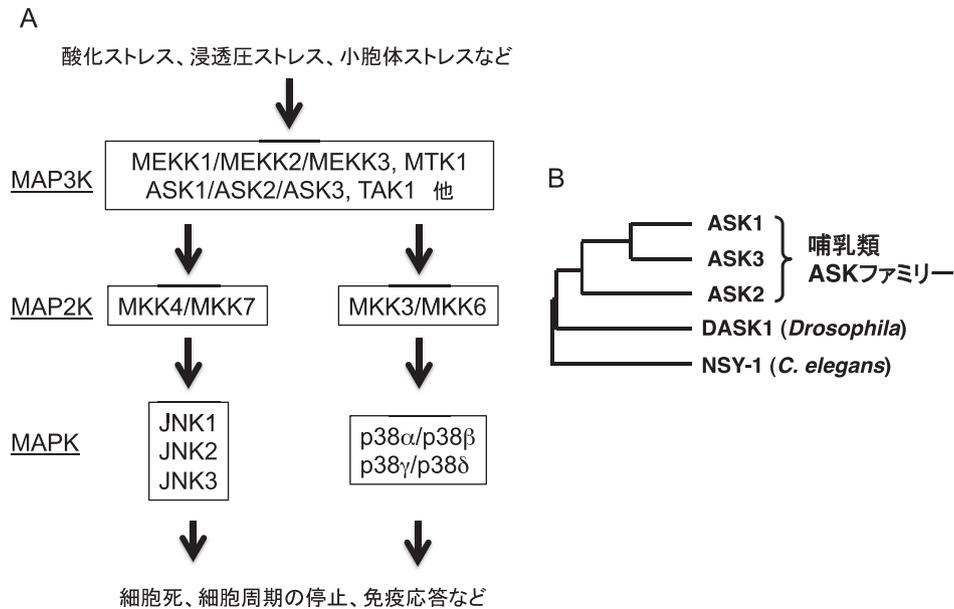


図1 MAP3KとしてのASKファミリー

(A) ストレス応答性MAPキナーゼ経路。ストレスによって活性化されたMAP3Kから、MAP2K、MAPKへとリン酸化シグナルが伝えられ、さまざまなストレス応答が誘導される。

(B) 種を超えて保存されたASKファミリー。哺乳類では3種類、ショウジョウバエや線虫では1種類のASK分子が存在する。

りに属する、ASK (apoptosis signal-regulating kinase) ファミリー分子の活性制御機構ならびにその生理機能の解析を通じて、細胞が多種多様なストレスに対してどのように応答しているのかを明らかにしてきた。本稿では、ASKファミリー分子によるストレスの受容とシグナル伝達の制御機構を、最新の研究成果を踏まえて概説する。

2. ASKファミリー分子による ストレスシグナル制御

1) 種を超えて保存されたASKファミリー

ストレス応答性MAPK経路のMAP3Kファミリーに属する17種のMAP3Kのうち、ASK1 (MAP3K5)、ASK2 (MAP3K6)ならびにASK3 (MAP3K15)が哺乳類におけるASKファミリーを形成する(図1B)。ASK1はその名の通り当初アポトーシスを誘導するキナーゼとして同定されたが¹⁾、その後の研究により細胞死のみならず分化や炎症反応などさまざまな細胞応答に寄与することが明らかになってきた²⁾。ASK1は広範な組織に発現するのに対し、ASK2は皮膚をはじめ、食道、消化管などの上皮組織に³⁾、ASK3は特に腎臓に発現が多い⁴⁾。また、後述するように、ASKファミリー分子はいずれもMAP3KとしてMAPK経路を活性化する機能を有しながらも、ストレスの種類によってはそれぞれ独自の応答性を示し、哺乳類細胞のストレス応答に多様性を持たせていることが明らかになってきた。

ASKファミリー分子のオルソログは、線虫やショウ

ジョウバエといった無脊椎動物にもそれぞれ1種類ずつ存在し(NSY-1およびDASK1)、細胞死や自然免疫応答に関与することが明らかとなっている⁵⁻⁷⁾。なかでも線虫のASK-p38経路に相当するNSY-1-PMK-1経路は、緑膿菌などの細菌感染やさまざまなストレス刺激に対する線虫個体の生存に必須の経路であることが示されており、ASKを介したシグナルが、生物種を超えて保存された主要なストレスシグナルであることが示唆されている。

2) 酸化ストレスに対するASK1の活性化制御機構

ミトコンドリアの電子伝達系など細胞内のさまざまな代謝過程から付随的に生じる活性酸素種は、酸化ストレスの要因となる。通常、活性酸素種は抗酸化タンパク質によって速やかに除去されるが、レドックスバランスが崩れ、活性酸素種による酸化作用が細胞内の抗酸化システムを上回った状態が酸化ストレス状態である。細胞に過酸化水素などの酸化ストレス誘導剤を処置するとASK1の活性化が検出される。筆者らのグループがこれまで精力的に取り組んできた酸化ストレス誘導性のASK1活性化の分子機構の解析を通じて、酸化ストレスとシグナルをつなぐ一つのメカニズムが明らかになってきた。

ASK1は定常状態においては、抗酸化タンパク質であるチオレドキシン(thioredoxin: Trx)と複合体を形成している⁸⁾。TrxはASK1のN末端領域に結合し、ASK1のN末端領域のcoiled-coilドメインを介したホモオリゴマー化を阻害する⁹⁾。酸化ストレス下においてTrxが酸化される

と、酸化型 Trx は ASK1 から解離する。Trx の解離と相反して、TRAF (TNF receptor-associated factor) ファミリー分子である TRAF2 や TRAF6 が ASK1 に結合すると、ASK1 のホモオリゴマー化が増強し、活性に必須のリン酸化部位である Thr838 (ヒト ASK1 の場合) の自己リン酸化による ASK1 の活性化が起こる⁹⁻¹¹⁾。この ASK1-Trx 複合体は、酸化ストレスセンサーの一つとして、酸化ストレスの発生をシグナルの活性化に変換する役割を果たしていると考えられている (図 2)。

さらに最近の研究より、ASK1 活性化状態の持続時間の制御が酸化ストレス依存的な細胞死誘導に重要であることが明らかとなってきた。酸化ストレスによって活性化した ASK1 は、脱リン酸化酵素 PP5 (protein phosphatase 5) によって、Thr838 を脱リン酸化され不活性化する¹²⁾。筆者らは、ショウジョウバエを用いた遺伝子発現スクリーニングにより、ASK1 の新たな活性化因子として、kelch リピートタンパク質 KLHDC10 (kelch domain containing 10) を同定した¹³⁾。KLHDC10 は機能未知のタンパク質であったが、プルダウンスクリーニングにより KLHDC10 の結合因子として PP5 を同定した。KLHDC10 と PP5 の結合は酸化ストレス依存的に増強し、また KLHDC10 は PP5 のホスファターゼ活性を抑制した。KLHDC10 をノックダウンした細胞では、酸化ストレス依存的な ASK1 の持続的な活性化および細胞死が抑制され、これらの抑制は PP5 をさらにノックダウンすることによって回復することから、

KLHDC10 は PP5 の抑制を介して ASK1 の活性化および細胞死に寄与していることが示唆された。

一方で、ASK1 はユビキチン-プロテアソーム系を介した分解系によっても負に制御されている。酸化ストレス依存的に ASK1 に結合する分子として、脱ユビキチン化酵素 USP9X を同定した¹⁴⁾。興味深いことに ASK1 の C 末端領域には、ユビキチンの最 C 末端と同一の“LRLRGG”という 6 アミノ酸の配列が存在することを見いだした。この配列中の最後の GG の部分はいくつかの脱ユビキチン化酵素によるユビキチンの認識に必要であることが知られている。この GG モチーフを欠損させた ASK1 変異体では、USP9X との相互作用が減弱することから、USP9X は酸化ストレス依存的に ASK1 の GG モチーフを認識して結合していることが示唆された。さらに USP9X は ASK1 に酸化ストレス依存的に付加されるユビキチン鎖を外すことによって、活性化型 ASK1 の安定化を誘導し、ASK1 活性化の持続と細胞死の誘導に寄与していることが明らかとなった。これらの知見から、USP9X や KLHDC10 といった ASK1 の抑制機構に拮抗する因子は、ASK1 の持続的な活性化をもたらし、酸化ストレス依存的な細胞死に重要な役割を果たしていることが示唆された。

3) 活性酸素種依存的な ASK1 活性化の多彩な機能

酸化ストレスによる ASK1 の活性化を介して誘導される細胞死は、神経変性疾患や虚血性心疾患など、さまざまな

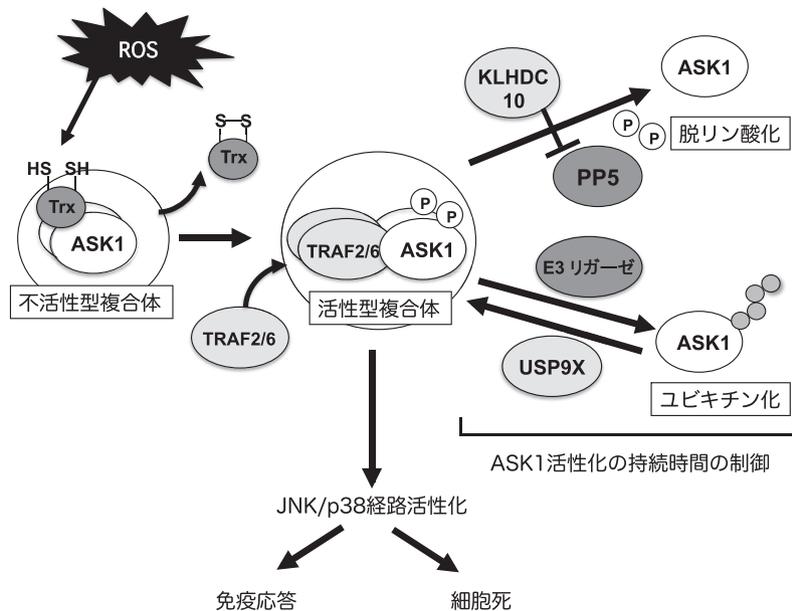


図 2 活性酸素種依存的な ASK1 活性化制御機構の模式図

活性酸素種 (ROS) によって Trx の解離と TRAF 分子の結合が起こり、ASK1 の自己リン酸化による活性化が誘導される。活性化した ASK1 は、PP5 による脱リン酸化やユビキチン-プロテアソーム系を介した分解によって不活性化されるが、KLHDC10 や USP9X など、これらの機構に拮抗する因子によって ASK1 の活性化が持続すると、細胞死が誘導される。

疾患の病態に関与することが、ASK1 ノックアウトマウスを用いた病態モデル解析などから示唆されている³⁾。さらに、活性酸素種によるASK1の活性化は、酸化ストレスとしての活性酸素種だけでなく、TNF (tumor necrosis factor) 受容体やLPS (lipopolysaccharide) の受容体であるTLR4 (Toll like receptor 4)、細胞外ATPの受容体であるP2X₇受容体など、さまざまな受容体下流において受容体刺激依存的に発生する活性酸素種によっても誘導されることが明らかとなっている¹⁵⁻¹⁷⁾。このようなセカンドメッセンジャーとしての活性酸素種によって活性化したASK1は、自然免疫応答やマクロファージにおけるアポトーシスなど、生体のさまざまな局面で機能していることが示されている。活性酸素依存的なASK1シグナルの多彩な機能が細胞環境によってどのように使い分けられているのかは、今後の興味深い検討課題である。

4) 酸化ストレス依存的な細胞死と腫瘍形成におけるASK2の役割

酵母ツーハイブリッドスクリーニングよりASK1の結合因子としてASK2が同定された¹⁸⁾。ASK2はプロテアソームによる分解を受ける非常に不安定な分子であるが、ASK1と複合体を形成することで安定化し、MAP3Kとしての活性やアポトーシス誘導能をもつようになることを見いだした。ASK2の発現が上皮系細胞に多いことから、発がんイニシエーターであるDMBA (7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene) と炎症誘発性物質であるTPA (12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate) を用いた2段階皮膚腫瘍形成モデルを用いて、ASK2の腫瘍形成における役割を検討した³⁾。その結果、ASK2 ノックアウトマウスでは皮膚の腫瘍形成の亢進が認められた。ASK2 ノックアウトマウス由来のケラチノサイトでは、DMBAや長波長紫外線 (UV-A) 照射によって誘発される酸化ストレス依存的なアポトーシスが抑制されたことから、ASK2は酸化ストレス依存的なアポトーシスを誘導することで腫瘍形成に対して抑制的に働くことが示唆された。さらに、いくつかのヒト消化管由来のがん細胞株において、ASK2のmRNAの発現低下が認められ、ASK2がヒトの腫瘍形成過程においてもがん抑制遺伝子として機能している可能性も示されている。一方でASK1 ノックアウトマウスの場合には同モデルでの皮膚腫瘍形成の亢進は認められなかった。ASK1はASK2とともにアポトーシス誘導によって抗腫瘍効果に寄与する一方、マクロファージなどにおいては炎症応答を誘導することで腫瘍形成に対して促進的に働く機能もあわせ持つことから、この表現型はその両効果が打ち消し合った結果であると考えられる。ASK1複合体においてASK2の存在の有無が、伝達されるシグナルに質的变化をもたらしているかどうかはまだ不明であるが、そのような機構が明

らかになればおもしろいと考えている。

5) ASK3による浸透圧応答制御

ASK3はASK1のホモロジー検索から発見した3番目のASKファミリー分子である¹⁾。ASK1同様、ASK3の過剰発現はJNKならびにp38経路を活性化する。しかし、ASK3が浸透圧ストレスにさらされる臓器である腎臓に高発現するという事実から、ASK3の浸透圧変化に対する応答を検討した結果、ASK1と異なる非常にユニークな応答を示すことを見いだした。ASK1は低浸透圧、高浸透圧いずれの条件下でも活性化するのに対し、ASK3は低浸透圧側では活性化するが、高浸透圧側では速やかに脱リン酸化され不活性化されるという両方向性の活性変化を示した (図3A)。さらに低、等、高と連続的に変化させた浸透圧に対して、ASK3の活性も活性化から不活性化状態へと連続的かつ迅速に変化し、またこの変化は可逆的であった。このような浸透圧変化に対するフレキシブルな応答は、ASK3が浸透圧ストレスを感知する機構に深く関与している可能性を示しており、ASK3活性制御機構のさらなる解析が、哺乳類細胞ではいまだ実体の明らかになっていない浸透圧ストレスセンサー機構の解明の足がかりになるので

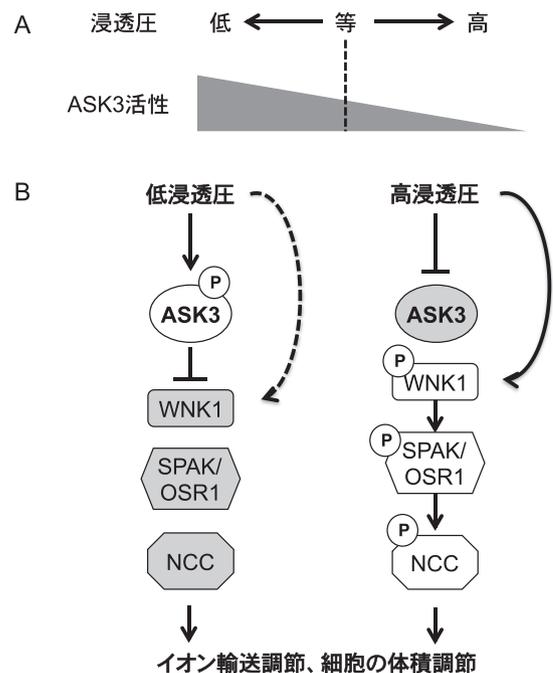


図3 ASK3の活性変化による浸透圧ストレス応答

(A) 浸透圧変化に対するASK3の両方向性の活性変化。ASK3は等浸透圧下での活性を基準として、低浸透圧側では活性化、高浸透圧側では不活性化される。(B) ASK3による浸透圧ストレス応答制御の模式図。低浸透圧によって活性化したASK3はWNK1を抑制する。高浸透圧下では、ASK3が不活性化し、WNK1-SPAK/OSR1経路依存的なNCCのリン酸化制御が起こる。これらの機構が、浸透圧ストレス応答としてのイオン輸送調節や細胞の体積調節に寄与すると考えられる。

はないかと期待している。

腎臓における ASK3 の機能を明らかにするため、腎由来の cDNA ライブラリーを用いた酵母ツーハイブリッドスクリーニングを行った結果、ASK3 の結合因子として Ser/Thr キナーゼ WNK1 を同定した。WNK1 は下流の SPAK や OSR1 といったキナーゼの活性化を介してイオントランスポーターなどの機能を制御し、細胞体積や血圧の調節に関与していることが知られている。ASK3 をノックダウンした細胞では、低浸透圧条件下での WNK1 ならびに OSR1 の活性の亢進がみられた。一方、ASK3 を過剰発現させた細胞では、ASK3 のキナーゼ活性依存的に OSR1 の活性の抑制が検出された。ASK3 が不活性化する高浸透圧下においては WNK1 ならびに SPAK/OSR1 の活性化が顕著に検出されることも併せて考えると、ASK3 はキナーゼ活性依存的に WNK1-SPAK/OSR1 経路の活性を抑制していることが示唆された。さらに ASK3 のノックアウトマウスの腎臓においては、SPAK/OSR1 や、それらがリン酸化によって制御していることが知られているナトリウムイオンと塩化物イオンの共輸送体 ($\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter: NCC) のリン酸化が亢進していた。加えて、ASK3 ノックアウトマウスが加齢や高食塩食負荷に伴い高血圧症状を呈することも明らかとなり、ASK3 が腎臓における WNK1-SPAK/OSR1 経路の活性制御を介してイオンの取り込みなどを調節し、個体の血圧維持機構に関与していることが示

唆された (図 3B)。

3. オルガネラにおける新たなストレス応答機構

以下の項では、ASK ファミリー分子の活性制御機構の解析の過程で明らかとなってきた、小胞体やミトコンドリアといったオルガネラにおける新たなストレス応答機構について紹介する。

1) 神経変性疾患における小胞体ストレス誘導機構

小胞体では膜タンパク質や分泌タンパク質のフォールディングが行われる。さまざまな要因によって、小胞体内腔にフォールディング異常タンパク質が蓄積すると、ATF6, PERK, IRE1 などの小胞体膜上に存在する小胞体ストレスセンサーが活性化し、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response: UPR) が誘導される¹⁹⁾。UPR は翻訳の停止や小胞体シャペロンの誘導など、小胞体の負荷を軽減して恒常性を維持しようとする応答であるが、小胞体ストレスの強度が強い場合やストレスが持続化した場合には細胞死が誘導される。筆者らのグループは、ポリグルタミン病や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) などの神経変性疾患の病態において、小胞体関連分解 (ER-associated degradation: ERAD) と呼ばれる小胞体品質管理機構が阻害されることで惹起される小胞体ストレスが関与することを報告してきた (図 4)。小胞体ス

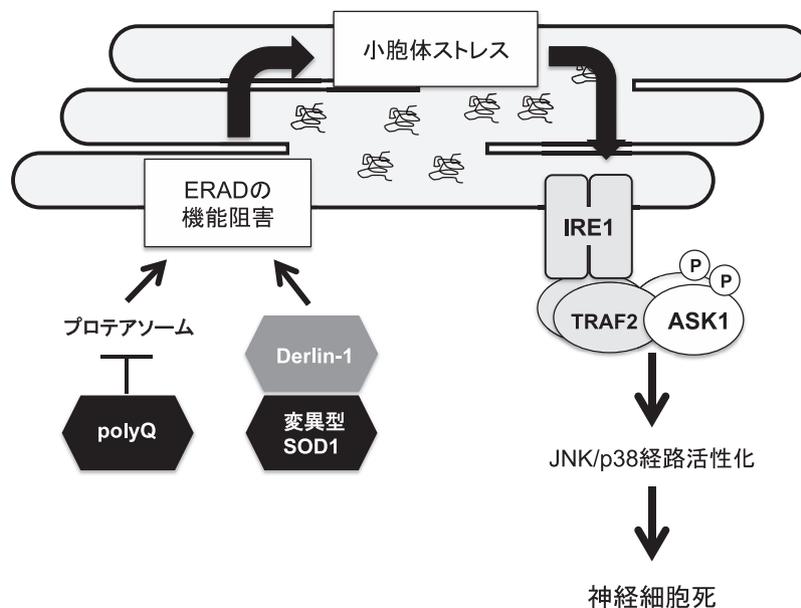


図 4 神経変性疾患における小胞体ストレスならびに神経細胞死誘導機構の模式図

種々のポリグルタミン病の原因となるポリグルタミンタンパク質 (polyQ) はプロテアソーム活性の阻害によって、また ALS の原因遺伝子である変異型 SOD1 は ERAD の構成因子である Derlin-1 と結合することによって、それぞれ ERAD の機能阻害を起こし、小胞体ストレスを誘導する。小胞体ストレスによって活性化した IRE1-TRAF2-ASK1 経路を介して神経細胞死が誘導される。

トレスによって活性化した IRE1 下流においては, TRAF2 と ASK1 が IRE1 とともに複合体を形成して活性化し, MAPK 経路の活性化を介して神経細胞死を誘導した²⁰⁾. さらにポリグルタミン病の原因遺伝子に共通してみられるグルタミンの繰り返し配列がプロテアソーム活性を阻害することを見だし, これが結果として ERAD を介した折りたたみ異常タンパク質の分解を阻害することで小胞体ストレスを惹起し, ASK1 を介した細胞死を誘導していることを明らかにした.

筆者らのグループはさらに, 家族性 ALS の原因遺伝子である SOD1 (Cu/Zn-superoxide dismutase) の神経毒性発揮機構の解析を行い, 変異型 SOD1 が ERAD において機能する小胞体膜タンパク質である Derlin-1 に結合し, ERAD を阻害することで小胞体ストレスを惹起し, ASK1 依存的な運動神経細胞死を誘導することを報告した²¹⁾. さらにその発展研究から, 130 種類に及ぶ変異型 SOD1 のほぼ全てが Derlin-1 に結合することを見だし, その共通の結合様式として, 野生型 SOD1 においては立体構造上内部に隠された 14 アミノ酸からなる配列 (Derlin-1 binding region: DBR) が, 変異型 SOD1 では共通に外部に露出して, Derlin-1 に結合していることを明らかにした²²⁾. この機構は, 100 種類を超える変異型 SOD1 の毒性発揮機構を共通に説明し得る世界初の機構として注目を集めている. 筆者らはさらに, 野生型 SOD1 が構造変化を起こして DBR を露出するようになる条件をつきとめており (未発表データ), 野生型の SOD1 の DBR 露出による Derlin-1 との結合を介した小胞体ストレスの誘導機構が, 家族性だけでなく弧発性 ALS を含めた運動神経細胞死の原因となっている可能性も考え, 検討を進めている.

2) ミトコンドリア膜電位低下に応答する PGAM5

ミトコンドリアは呼吸鎖複合体によって活性酸素種が産生されるため, 酸化ストレスの発生源としても知られるが, さまざまなストレス刺激に対して, シグナル伝達の経路地もしくは発信地としても機能する. また近年, ミトコンドリア自身の機能異常を感知して, ミトコンドリアの品質管理を行う機構が注目されている. 正常なミトコンドリアでは呼吸鎖複合体の活性によって内膜を隔てた膜電位が維持されているが, 傷害を受けたミトコンドリアでは膜電位の低下が起こり, これが引き金となってさまざまなミトコンドリアストレス応答機構が誘導されることが明らかとなりつつある.

筆者らのグループは, ASK1 の結合因子として, PGAM5 (phosphoglycerate mutase 5) を同定した²³⁾. PGAM5 は一次配列情報から解糖系に関わる酵素群である PGAM ファミリーに属する. しかしながらおもしろいことに, PGAM5 はその活性中心に他のファミリー分子と同様, ム

ターゼ活性に必須のヒスチジン残基を有しながらもムターゼ活性を持たず, 代わりにセリン・トレオニンペプチドの脱リン酸化活性を有することを見いだした. よって PGAM5 はヒスチジンを活性中心としてもつ全く新しいタイプのプロテインホスファターゼであることが明らかとなった. さらに PGAM5 は ASK1 を脱リン酸化してその活性を正に制御していることが示唆された.

PGAM5 の N 末端領域には膜貫通ドメインが存在し, PGAM5 はミトコンドリアの内膜に局在する分子であることが明らかとなった²⁴⁾. さらに CCCP (carbonylcyanide *m*-chlorophenylhydrazone) などの脱共役剤によって膜電位を低下させると, PGAM5 の N 末端膜貫通ドメイン内での切断が起こることを見だし, この切断はミトコンドリア内膜局在のプロテアーゼである PARL (presenilin-associated rhomboid-like) によって担われていることをつきとめた. PARL は膜電位が保たれた状態では, パーキンソン病の原因遺伝子の一つである PINK1 を恒常的に切断していることが報告されている²⁵⁾. 興味深いことに, ショウジョウバエの *pink1* 欠失変異体におけるミトコンドリアの変性やドーパミンニューロンの変性などの表現型が PGAM5 も欠失した二重変異体にするによって回復することから, PINK1 が何らかの形で PGAM5 の機能を抑制している可能性が示唆されている²⁶⁾. また最近になって, PGAM5 が細胞死の一形態であるネクロシスの誘導に重要な役割を担っているという報告もなされ, 細胞死における PGAM5 の役割も注目を集めている²⁷⁾. 筆者らはショウジョウバエ PGAM5 欠失変異体の解析から, PGAM5 が熱ショックストレス下においてハエの脳組織の一部であるキノコ体のアポトーシスを抑制することで, 個体の熱ショック抵抗性に寄与していることを明らかにした²⁸⁾. 今後, PGAM5 が細胞死にどのように関与しているのか, ストレスや細胞環境依存性も含めたさらなる検討が必要である. また, 膜電位低下というミトコンドリアのストレス状況を感知する機構は依然不明な点が多く, 膜電位低下依存的な PARL による PGAM5 の切断制御機構とその生理的役割の解析が, ミトコンドリアにおける新たなストレス応答機構の解明につながると考えられる.

4. おわりに

ストレスシグナルを上にとどめていくことで, ASK1-Trx 複合体のようにシグナルの最前線で働く分子群がストレスとシグナルの橋渡しに直接的な役割を担っていることが明らかとなってきた. 今後, 浸透圧変化依存的な ASK3 の活性変化や, ミトコンドリア膜電位低下依存的な PGAM5 の切断制御などを指標に, さらに上流の制御因子を探っていくことで, それらのストレス受容機構の実体にも迫れるかもしれない. また, ASK1 活性制御機構の解析

から、シグナル複合体の構成因子の変化やシグナル活性化の持続時間の変化が、最終的に誘導される細胞応答の違いを生み出している可能性も示唆されてきた。このような機構が、細胞内で時空間的にどのように制御されているのかは、その検出法も含めて解明していかなければならない課題である。ASKファミリーやその関連因子の解析を通じて、ストレスの作用点ならびにシグナル制御の作用点を詳細に明らかにしていくことで、ストレスシグナルの活性調節を標的とした新たな創薬基盤の開発につながる可能性にも期待して、研究を進めている。

文 献

- 1) Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., ten Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K., & Gotoh, Y. (1997) *Science*, **275**, 90–94.
- 2) Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I., & Ichijo, H. (2008) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **48**, 199–225.
- 3) Iriyama, T., Takeda, K., Nakamura, H., Morimoto, Y., Kuroiwa, T., Mizukami, J., Umeda, T., Noguchi, T., Naguro, I., Nishitoh, H., Saegusa, K., Tobiume, K., Homma, T., Shimada, Y., Tsuda, H., Aiko, S., Imoto, I., Inazawa, J., Chida, K., Kamei, Y., Kozuma, S., Taketani, Y., Matsuzawa, A., & Ichijo, H. (2009) *EMBO J.*, **28**, 843–853.
- 4) Naguro, I., Umeda, T., Kobayashi, Y., Maruyama, J., Hattori, K., Shimizu, Y., Kataoka, K., Kim-Mitsuyama, S., Uchida, S., Vandewalle, A., Noguchi, T., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Takeda, K., & Ichijo, H. (2012) *Nat. Commun.*, **3**, 1285.
- 5) Kuranaga, E., Kanuka, H., Igaki, T., Sawamoto, K., Ichijo, H., Okano, H., & Miura, M. (2002) *Nat. Cell Biol.*, **4**, 705–710.
- 6) Kim, D.M., Feinbaum, R., Alloing, G., Emerson, F.E., Garsin, D.A., Inoue, H., Tanaka-Hino, M., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Tan, M., & Ausubel, F.M. (2002) *Science*, **297**, 623–626.
- 7) Hayakawa, T., Kato, K., Hayakawa, R., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Takeda, K., & Ichijo, H. (2011) *Genetics*, **187**, 785–792.
- 8) Saitoh, M., Nishitoh, H., Fujii, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono, K., & Ichijo, H. (1998) *EMBO J.*, **17**, 2596–2606.
- 9) Fujino, G., Noguchi, T., Matsuzawa, A., Yamauchi, S., Saitoh, M., Takeda, K., & Ichijo, H. (2007) *Mol. Cell Biol.*, **27**, 8152–8163.
- 10) Nishitoh, H., Saitoh, M., Mochida, Y., Takeda, K., Nakano, H., Rothe, M., Miyazono, K., & Ichijo, H. (1998) *Mol. Cell*, **2**, 389–395.
- 11) Noguchi, T., Takeda, K., Matsuzawa, A., Saegusa, K., Nakano, H., Gohda, J., Inoue, J., & Ichijo, H. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 37033–37040.
- 12) Morita, K., Saitoh, M., Tobiume, K., Matsuura, H., Enomoto, S., Nishitoh, H., & Ichijo, H. (2001) *EMBO J.*, **20**, 6028–6036.
- 13) Sekine, Y., Hatanaka, R., Watanabe, T., Sono, N., Iemura, S., Natsume, T., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K., & Ichijo, H. (2011) *Mol. Cell*, **48**, 692–704.
- 14) Nagai, H., Noguchi, T., Homma, K., Katagiri, K., Takeda, K., Matsuzawa, A., & Ichijo, H. (2009) *Mol. Cell*, **36**, 805–818.
- 15) Liu, H., Nishitoh, H., Ichijo, H., & Kyriakis, J. (2000) *Mol. Cell Biol.*, **20**, 2198–2208.
- 16) Matsuzawa, A., Saegusa, K., Noguchi, T., Sadamitsu, C., Nishitoh, H., Nagai, S., Koyasu, S., Matsumoto, K., Takeda, K., & Ichijo, H. (2005) *Nat. Immunol.*, **6**, 587–592.
- 17) Noguchi, T., Ishii, K., Fukutomi, H., Naguro, I., Matsuzawa, A., Takeda, K., & Ichijo, H. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 7657–7665.
- 18) Takeda, K., Shimozone, R., Noguchi, T., Umeda, T., Morimoto, Y., Naguro, I., Tobiume, K., Saitoh, M., Matsuzawa, A., & Ichijo, H. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 7522–7531.
- 19) Walter, P. & Ron, D. (2011) *Science*, **334**, 1081–1086.
- 20) Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Tobiume, K., Saegusa, K., Takeda, K., Inoue, K., Hori, S., Kakizuka, A., & Ichijo, H. (2002) *Genes Dev.*, **16**, 1345–1355.
- 21) Nishitoh, H., Kadowaki, H., Nagai, A., Maruyama, T., Yokota, T., Fukutomi, H., Noguchi, T., Matsuzawa, A., Takeda, K., & Ichijo, H. (2008) *Genes Dev.*, **22**, 1451–1464.
- 22) Fujisawa, T., Homma, K., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsuburaya, N., Naguro, I., Matsuzawa, A., Takeda, K., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., & Ichijo, H. (2012) *Ann. Neurol.*, **72**, 739–749.
- 23) Takeda, K., Komuro, Y., Hayakawa, T., Oguchi, H., Ishida, Y., Murakami, S., Noguchi, T., Kinoshita, H., Sekine, Y., Iemura, S., Natsume, T., & Ichijo, H. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 12301–12305.
- 24) Sekine, S., Kanamaru, Y., Koike, M., Nishihara, A., Okada, M., Kinoshita, H., Kamiyama, M., Maruyama, J., Uchida, Y., Ishihara, N., Takeda, K., & Ichijo, H. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**, 34635–34645.
- 25) Jin, S.M., Lazarou, M., Wang, C., Kane, L.A., Narendra, D.P., & Youle, R.J. (2010) *J. Cell Biol.*, **191**, 933–942.
- 26) Imai, Y., Kanao, T., Sawada, T., Kobayashi, Y., Moriwaki, Y., Ishida, Y., Takeda, K., Ichijo, H., Lu, V., & Takahashi, R. (2011) *PLoS Genet.*, **6**, e1001229.
- 27) Wang, Z., Jiang, H., Chen, S., Du, F., & Wang, X. (2012) *Cell*, **148**, 228–243.
- 28) Ishida, Y., Sekine, Y., Oguchi, H., Chihara, T., Miura, M., Ichijo, H., & Takeda, K. (2012) *PLoS ONE*, **7**, e30265.