

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	20229004	研究期間	平成20年度～平成24年度
研究課題名	ストレスシグナルの分子機構解明による創薬基盤の確立	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	一條 秀憲（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

【平成23年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A 当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	B 当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C 当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
(意見等)	
<p>本研究は、ストレスシグナルという基本的な問題に、ASK family 分子を中心にした分子メカニズム解明を行う研究であり、幾つかの重要な進展があり研究は概ね順調である。</p> <p>ASK ファミリーシグナルソームの解明については、USP9X や Prx1 の発見、更にミトコンドリアストレス関連分子として PGAM5 という新たな分子の発見にも成功している。また、ショウジョウバエ、線虫などのモデル生物を用いた遺伝学的スクリーニング系の新たな制御因子探索系の構築に成功している。一方、自然免疫応答においても ASK1 が重要な役割をしていることを解明しつつあるものの、その関連分子の同定において若干難渋しているが、今後の進捗を期待したい。</p>	

【平成26年度 検証結果】

検証結果	研究進捗評価結果で見込まれたとおりの研究成果が達成された。
A	<p>本研究は、ストレス応答性 MAP3K 分子 ASK ファミリーの解析を通じてストレスシグナルの本質に迫ろうとするもので、研究は順調に達成された。</p> <p>研究進捗評価後に、ASK1 を基質とする E3 リガーゼ Roquin-2、ASK1 を制御する KLHDC10 を同定した。さらに、ASK1 を介して筋萎縮性側索硬化症 ALS を発症する小胞体ストレスの分子機構として変異 SOD1-Derlin1 経路を解明し、難病である ALS の新規治療法への基礎を築いた。また、浸透圧変化による ASK3 の活性調節現象を見だし、この経路に関わる因子を同定するなど、今後の研究の展開が期待される。</p>