

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

いちじょう ひでのり
一條 秀憲

（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

【研究の概要等】

ストレス応答は、細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、炎症、がん、神経変性、自己免疫などをはじめとする多様な疾患の発症原因となる。一方、ストレスセンサーの実体ならびにタンパク質によるストレス認識の構造的ならびに時空間的分子基盤については不明な点が多く残されている。本研究は、ストレス応答性ASKファミリーキナーゼならびにその活性制御タンパク質群の機能解析を中心テーマとして推進し、酸化ストレス、小胞体ストレス、浸透圧ストレスなどの物理化学的ストレスが如何にしてリン酸化シグナルに変換され、またストレスシグナルが如何にして細胞機能を司るかという、基本的な生命現象の分子の実体の解明を目指す。その特徴は、研究代表者が世界に先駆けて明らかにしてきたASKファミリーとその活性制御タンパク質群を標的とし、最先端のシグナル伝達解析技術を用いて研究を進めることにある。

【当該研究から期待される成果】

本研究では、ASKファミリー活性制御薬の基盤開発も視野に入れ、ストレスの受容・認識・変換の分子機構の解明ならびにストレスシグナルと疾患との関わりを解明する事を目的としている。その成果は、ストレスシグナルの分子機構に立脚した全く新しい生命原理ならびにストレス応答の異常・破綻に起因する疾患に対する新たな診断・治療・予防法の発見へと繋がることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I. and Ichijo, H. Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1) in stress and immune response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48, 199-225 (2008).
- Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., ten Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K. and Gotoh, Y. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science*, 275, 90-94 (1997).

【研究期間】 平成20年度－平成24年度

【研究期間の配分（予定）額】

160,400,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/index.html>