

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実績報告書**

本様式の内容は一般に公表されませ

研究課題名	シグナルの新たな作動原理とその異常による炎症・自己免疫疾患発症メカニズムの解明
研究機関・ 部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・特任准教授
氏名	松沢 厚

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	119,000,000	119,000,000	0	119,000,000	119,000,000	0	
間接経費	35,700,000	35,700,000	0	35,700,000	35,700,000	0	
合計	154,700,000	154,700,000	0	154,700,000	154,700,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	9,200,685	16,175,262	35,220,186	34,186,845	94,782,978
旅費	0	1,042,129	1,367,880	1,226,110	3,636,119
謝金・人件費等	0	4,933,861	0	6,478,001	11,411,862
その他	45,000	3,115,153	545,600	5,463,288	9,169,041
直接経費計	9,245,685	25,266,405	37,133,666	47,354,244	119,000,000
間接経費計	0	12,420,000	5,820,000	17,460,000	35,700,000
合計	9,245,685	37,686,405	42,953,666	64,814,244	154,700,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
微量高速冷却遠心機	トミー精工 MX-105	1	645,540	645,540	2011/2/22	東京大学
微量高速冷却遠心機	トミー精工 MX-105	1	645,540	645,540	2011/3/17	東京大学
マイクロプレートウォッシャー	AquaMax200 0/モレキュ ラーデバイス 社製	1	2,415,000	2,415,000	2012/4/2	東京大学
プリズム分光型共焦点レーザー顕微鏡	TCS SP5DS_Conv /ライカマイクロ システムズ 社製	1	24,990,000	24,990,000	2012/8/10	東京大学
オートクレーブ	LSX-700 /トミー精工 社製	1	696,150	696,150	2013/6/12	東京大学
バイオクリーンベンチ	MCV-B13 1F-PJ/パ ナソニックヘル ルスケア(株)	1	1,333,500	1,333,500	2013/5/13	東京大学
セーフティラック	SCL-1(20 ヶージ収容)	1	1,554,000	1,554,000	2013/5/28	東京大学
超低温フリーザー	MDF-C21 56VA-PJ (貯蔵ラック・ 貯蔵ボックス フルセット)/ パナソニック ヘルルスケア (株)	1	3,391,500	3,391,500	2013/4/12	東京大学

ベックマン DTCSクイックス スタートキット(消耗品)		1	756,000	756,000	2017/5/3	東京大学
小動物用代謝計測4chシステム	MK-5000 RQ/室町機 械社製	1	9,187,500	9,187,500	2013/12/25	東京大学
CellInsight Personal Cell Imager	NX11110 /サーモ フィッシャー サイエンティ フィック社製	1	11,930,100	11,930,100	2013/12/10	東京大学

5. 研究成果の概要

複雑で多様な免疫応答は、キナーゼなどのシグナル分子の分子間相互作用の場であるイムノシグナロソーム(免疫シグナル複合体)での、多彩な複合体構成因子間の相互の調節によって生み出される。本研究では、これらの多彩なシグナル複合体構成因子の同定と機能解析によって、多様な免疫シグナル制御の仕組みを理解することで、その破綻による免疫疾患の原因を分子レベルで解明し、創薬や疾患治療法開発に繋げることを目標としている。

本研究で独自に確立したスクリーニング系・実験系を用いて、シグナル複合体構成因子の網羅的な同定を試みた結果、幾つかの構成因子を同定することができた。それら構成因子の機能解析を行うことで、シグナル伝達における生理機能を解明すると共に、ノックダウン、ノックアウトを行った細胞やモデル動物を用いて、免疫疾患の創薬ターゲットとしての可能性についても検証した。特に、解析が先行しているASK1キナーゼの複合体構成因子として、幾つかのユビキチン化酵素を同定し、解析の結果、そのうちの一つRoquin-2(RC3H2)が、これまで未同定であったASK1に特異的なユビキチン化酵素であり、実際に刺激依存的にASK1のユビキチン化分解を促進し、ASK1の持続的活性化を抑制することで、ASK1誘導性の細胞死を抑える働きがあることを証明した。また、本酵素を欠損した線虫は緑膿菌感染に対して脆弱であることを見出し、本酵素がASK1活性化を介した免疫応答を制御できる創薬標的としての可能性も示唆された。これとは別に、DNAヘリカーゼであるDHX15がASK1活性化因子であることを見出し、そのノックダウンによって炎症シグナルやサイトカイン産生が抑制されたことから、DHX15も免疫疾患の治療標的分子となる可能性がある。さらに、上記のスクリーニングの過程で同定したTRIM48という別なユビキチン化酵素はASK1活性化促進因子として機能することを見出し、この酵素の生理機能を解析することで、免疫シグナルの制御機構の詳細な解明を現在進めている。また、ASK1の創薬標的としての妥当性についても、キナーゼのATP結合部位に変異を入れたキナーゼ変異体のノックインマウスである、ASKAマウスを用いて検討を進めた。ASKAマウスにおいては、ATPアナログを阻害剤として用いることができ、そのATPアナログをASKAマウスに投与することにより、接触性皮膚炎のような免疫疾患モデルでの症状が軽減すること、その作用が主に炎症性のT細胞の抑制などを介するものである可能性を見出し、このようなASKAマウスを用いた薬理的解析結果から、さらに、作用メカニズムの解析や予防・治療効果の評価や、ASK1およびASK1複合体構成因子の創薬標的としての妥当性を明らかにできると考え、今後も解析を進める予定である。

課題番号	LS036
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	シグナルの新たな作動原理とその異常による炎症・自己免疫疾患発症メカニズムの解明
	Elucidation of novel machinery for signal transduction and mechanisms underlying inflammation and autoimmune diseases due to impairment of the machinery.
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学・大学院薬学系研究科・特任准教授
	The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	松沢 厚
	Atsushi Matsuzawa

研究成果の概要

(和文):

本研究では、免疫・炎症がシグナル複合体という新たなシグナル伝達システムによって制御されており、その構成因子の異常が免疫疾患に繋がる可能性を明らかにした。実際に、独自に開発した技術を用いて、リン酸化酵素の活性を厳密に制御するユビキチン化関連酵素等、複合体の新規構成因子を同定し、その機能の解明により、これらの分子が、これまでには無い、免疫疾患の新たな治療標的となることを見出した。本成果は、過剰な炎症のみを抑制でき、副作用の無い、新しいタイプの免疫・炎症抑制薬の開発等、関連研究分野の進展や社会的波及効果に結び付き、花粉症や癌等の国民病に対する画期的な治療薬のターゲットを提案するものである。

(英文):

In this project, we revealed that immunity and inflammation are regulated by the signaling complex as a novel signal transduction system, and that the abnormality of complex components is associated with various immune diseases. Actually, by using our originally developed techniques, we identified new complex components, including ubiquitination-related enzymes that fine-tune

the activity of phosphoenzymes, and by the elucidation of their functions, we found that these components are novel therapeutic targets of immune diseases. Our results lead to the development of new types of therapeutic drugs for immune diseases and inflammation, which suppress only excessive inflammation and anybody can take safely without side effects, and we propose the targets of epoch-making therapeutic drugs for pollen allergy and cancer as national maladies, resulting in the progress of the related research field and the social ripple effects.

1. 執行金額 154,700,000 円
(うち、直接経費 119,000,000 円、間接経費 35,700,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

感染症は、肺炎および癌や心・脳血管疾患の経過中の感染症も含め、最も重大な死亡原因の一つである。国民病である花粉症等のアレルギー疾患も考えると、感染症と炎症・免疫疾患の克服は、国民の生活向上のための喫緊の課題であり、ライフ・イノベーションの重要なテーマとなっている。炎症の増悪化や過剰な免疫応答を厳密に制御できれば、自己免疫疾患や炎症性発癌等、多くの疾患への新たな治療戦略開発に繋がるが、これまで、そのシグナルの厳密な制御の仕組みは不明であった。最近我々は、様々なシグナル分子が免疫受容体等に集積した“イムノシグナロソーム(免疫シグナル複合体)”が、感染ストレスの感知や免疫シグナルの増幅・分岐等、高度な情報処理装置として機能し、複体内でのキナーゼ(リン酸化酵素)とユビキチン化酵素といったシグナル制御因子の相互作用を介して、免疫・ストレス応答シグナルの活性化の強度や持続時間の制御を行っていることを見出した(Matsuzawa, *Science*, 2008) (Matsuzawa, *Nature Immunology*, 2010)。従って、複合体構成因子の機能欠損等、シグナル制御の破綻は、免疫応答の持続時間・強度の異常による炎症・自己免疫疾患の原因となる。そこで本研究では、この複合体を構成するキナーゼやユビキチン化酵素といった構成因子を同定し、その生理機能と複雑なシグナル制御機構を詳細に解析することで、免疫シグナルの厳密な制御を可能とする新しいタイプの炎症・免疫疾患に対する治療標的分子の同定や治療戦略開発に繋げることを目的とする。

具体的な課題は大別して以下の2つである。

(1) 免疫シグナル複合体の構成因子であるキナーゼやユビキチン化酵素、その制御因子等を網羅的に同定し、生理機能を解析することで、それらの相互作用による新たな免疫シグナルの制御機構を解明することである。キナーゼに対する特異的な pull-down 法や、タンパク質分解の蛍光イメージング検出系を用いたユビキチン化酵素の siRNA スクリーニングにより、キナーゼに対する結合分子や活性制御分子、ユビキチン化関連酵素の同定を試みる。

(2) 同定した構成因子に対して、遺伝子ノックダウンや欠損動物等を用い、感染や炎症・免疫疾

患モデルでの実際の病態生理機能・役割について薬理的解析等を含めて明確にし、新たな治療戦略の妥当性を検討する。目的の分子の分子レベルでの機能・作用点を細胞・個体レベルで検証し、その分子の制御異常による炎症増悪化や免疫疾患の発症メカニズムを解明したい。

4. 研究計画・方法

(1) 研究計画・方法の概要

本研究計画は大別して以下の2つであり、研究期間の前期では主に①の方法の確立、後期では②の分子機能解析を進める。研究体制としては、研究代表者が実質的研究を実施・統括し、博士研究員・大学院生らと協力し、海外研究者との情報共有等の連携を図って研究を遂行する。

① シグナロソームによるシグナル伝達の中心的分子はキナーゼであり、その制御因子としてのユビキチン化関連酵素や、病原体や活性酸素等の外的情報を感知するセンサー分子を網羅的に同定・機能解析することで、炎症増悪化や自己免疫疾患の原因因子を探索できる。本研究では、それらのキナーゼ活性制御因子や複合体構成因子を網羅的に同定するために、特定のキナーゼに結合する低分子化合物を用いたケミカルバイオロジー的手法の開発、および、活性化に伴ってユビキチン化分解されるキナーゼを対象に、その分解抑制を指標とした siRNA ライブラリーによるスクリーニングにより、目的のキナーゼの分解や活性調節に関わるユビキチン化関連酵素等を同定する方法を独自に開発する。

② このような独自に開発した技術を用いて同定した複合体構成分子について、遺伝子ノックダウンや欠損動物等の手法を用い、シグナル伝達における生理的役割やキナーゼの制御機構の解明、また、感染や炎症・免疫疾患モデルでの実際の病態生理機能や免疫担当細胞での役割について薬理的解析等も含めて明確にし、新たな治療戦略の開発や創薬標的としての可能性を明らかにする。

(2) 各年度での研究計画

① 平成22・23年度：新規複合体構成因子やキナーゼ活性制御因子の網羅的な同定を行うために必要な手法・スクリーニング系を独自に確立し、それらの技術を用いて実際に同定する。具体的には、まず、感染や酸化ストレスを感知する MAP3 キナーゼである ASK1 に焦点を絞り、ATP 結合サイトに変異を入れたキナーゼ変異体に特異的に結合する ATP アナログで複合体を沈降させるケミカルバイオロジー的な新規手法の樹立や、細胞イメージングアナライザーと siRNA ライブラリーを用いた、キナーゼ分解を指標としたスクリーニング系を確立し、目的の因子を同定する。

② 平成24年度：新規同定した ASK1 複合体構成因子や活性制御因子について、生化学的・分子生物学的解析から生理機能を解明する。具体的には、ASK1 のユビキチン化酵素として同定した Roquin-2、活性制御因子として同定した TRIM48、DHX15、Prx1 等の生理機能およびシグナル制御メカニズムの解明を進めた。

③ 平成25年度：遺伝子ノックダウン等による遺伝子の欠損細胞・動物等を用い、感染や炎症・免疫疾患モデルでの実際の病態生理機能や T 細胞等の免疫担当細胞での役割について薬理的解析等も含めて細胞・個体レベルで明確にし、新たな治療戦略の妥当性を検討する。

5. 研究成果・波及効果

(1) 免疫シグナル複合体の構成因子の同定手法の確立

炎症・免疫疾患の治療標的分子としての免疫シグナル複合体(イムノシグナロソーム)の構成因子を網羅的に同定するために、以下の2つの手法を独自に確立した。これらは、他の様々な蛋白質やキナーゼを対象としたケースにも汎用可能な手法である【図1】。

① 蛍光イメージングを用いた ASK1 特異的なユビキチン化酵素の siRNA スクリーニング系の樹立

ASK1 が活性化依存的にユビキチン化分解されることを見出していたが、複合体構成因子としての ASK1 特異的なユビキチン化酵素は不明だった。そこで、本酵素の同定のため、蛍光蛋白を融合させた ASK1 のユビキチン化分解を細胞イメージングアナライザーにて検出・定量する方法を樹立し、それを用いた siRNA スクリーニング系を構築した。

② ケミカルバイオロジー的手法を用いたキナーゼ複合体の pull-down 系の確立

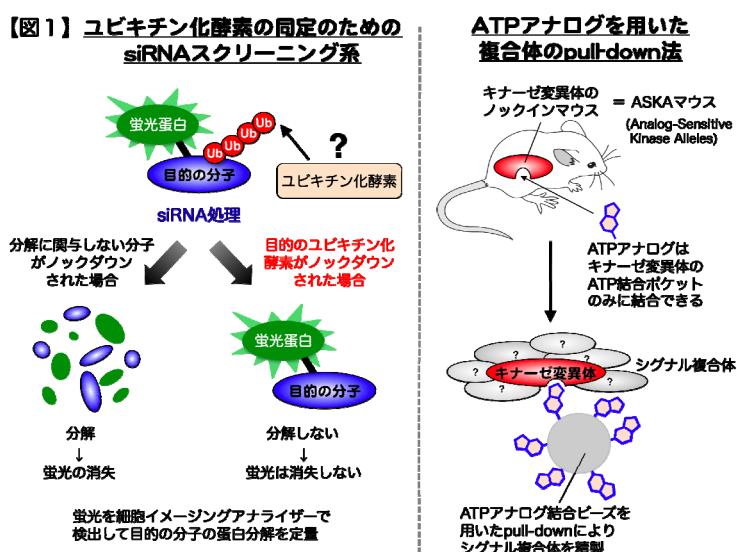
キナーゼを中心に形成される免疫シグナル複合体に対して、キナーゼの ATP 結合部位に変異を入れたキナーゼ変異体のノックインマウスの細胞・臓器から、その ATP 結合部位に特異的に結合できる ATP アナログを固定したビーズで pull-down して、目的の複合体を精製するケミカルバイオロジー的手法を確立した。ATP アナログを最適化し、実際に幾つかの ASK1 の複合体構成因子を同定した。

(2) 免疫シグナル複合体の構成因子の同定

上記の独自の系を用いて、実際に幾つかの複合体構成因子、特に ASK1 に対して、新たに4つのユビキチン化酵素の同定に成功した。また、ASK1 の活性化因子として DNA ヘリカーゼやレドックスセンサー分子等も見出しており、それぞれの機能解析も完了した。

(3) ASK1 特異的ユビキチン化酵素 Roquin-2 の機能解析

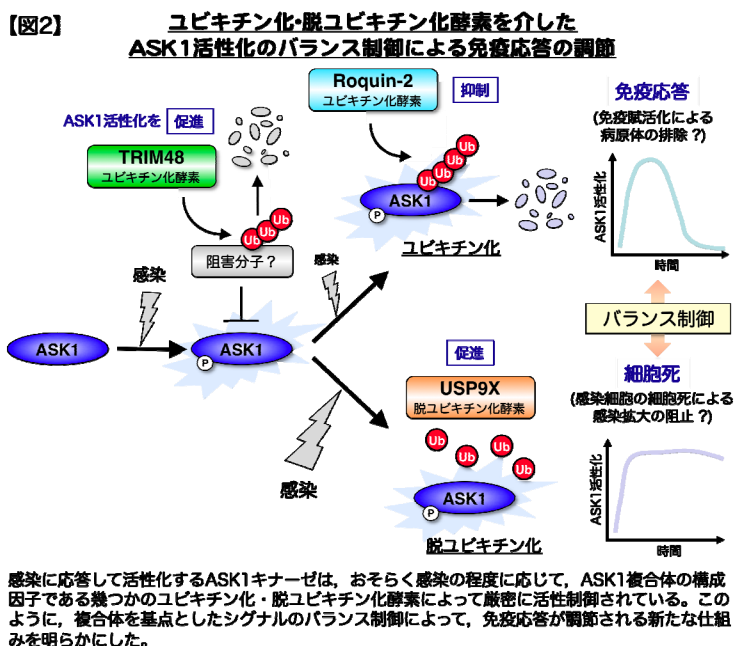
上記4つのユビキチン化酵素のうち、Roquin-2 と TRIM48 は ASK1 の制御因子であることを見出した。Roquin-2 は、活性酸素刺激によって活性化した ASK1 に結合してユビキチン化することで、ASK1 の分解を促進し、その活性化を抑制する分子であった(Maruyama, *Science Signaling*, 2014)。Roquin-2 は線虫でも保存されており、Roquin-2 を欠損させた線虫を用いて、緑膿菌感染モデルを検討したところ、Roquin-2 欠損線虫では、ASK1 は分解されずに活性化が増強して、緑膿菌感染に対して強くなっており、免疫に重要な分子であることが明らかとなった【図2】。



様々な分子に汎用できる、蛍光イメージングを用いたユビキチン化酵素同定のための siRNA スクリーニング系と、特別な ATP アナログが結合できるキナーゼ変異体のノックインマウスを用いたケミカルバイオロジー的手法による複合体の pull-down 法を確立し、目的のキナーゼに対する幾つかのシグナル複合体構成因子や活性制御因子等の同定に成功した。

(4) ASK1 活性化促進因子としてのユビキチン化酵素 TRIM48 の機能解析

TRIM48 は ASK1 の活性化を促進させることで、間接的に ASK1 のユビキチン化を亢進させることが判明し、そのメカニズムや炎症・免疫応答への関与も明らかにした。このように ASK1 は、Roquin-2 や TRIM48、および USP9X といったユビキチン化・脱ユビキチン化酵素によって厳密に活性制御を受けることが分かり、本研究で、研究代表者が提案する、シグナル複合体を基点としたユビキチン化関連酵素によるキナーゼシグナルのバランス制御の仕組みが実証できた【図2】。



(5) ASK1 活性化促進因子としての DNA ヘリカーゼ DHX15 の機能解析

DNA ヘリカーゼファミリー分子である DHX15 が ASK1 活性化促進因子であり、ウイルス感染刺激に伴って ASK1 と複合体を形成することを見出した。DHX15 の欠損によって炎症応答シグナルや炎症性サイトカイン産生が抑制されたことから(Mosallanejad, *Science Signaling*, 2014)、DHX15 は免疫疾患の治療標的分子の候補である。さらに、ウイルスのセンサー分子としての個体レベルでの機能の検討を目的として、DHX15 遺伝子欠損マウスも樹立した。

(6) ASK1 活性化促進因子としてのレドックスセンサー分子 Prx1 の機能解析

Prx1 は、炎症等で産生される活性酸素刺激依存的に ASK1 と結合し、その活性化を増強する。この Prx1 の共存下で初めて、活性酸素刺激によって、ASK1 の阻害分子である Trx が ASK1 から解離することから、Prx1 は活性酸素のセンサー分子として機能する可能性が示唆された。

(7) ASK2 欠損マウスの免疫応答における機能

ASK1 複合体構成因子である ASK2 キナーゼの炎症・免疫機能について探るため、ASK2 欠損マウスを用いて幾つかの炎症モデルを検討したところ、炎症が悪化することを見出し、ASK2 が炎症の収束に機能していることを明らかにした。

(8) ASK1 キナーゼ変異体ノックインマウスを用いた免疫疾患に対する薬理的解析

ASK1 キナーゼ変異体ノックインマウスに ATP アナログを阻害剤として用いることで、生体内での ASK1 の免疫疾患治療標的としての妥当性が薬理的に評価できる。実際に、代表的な免疫疾患モデルである接触性皮膚炎モデルの症状が、ATP アナログ投与で軽減すること、その作用が主に炎症性 T 細胞の抑制によるものであることを見出している。また、これとは別に、幾つかのストレス応答キナーゼの阻害剤を用いて炎症惹起に重要なインフラマソームの活性化が抑制できることも見出しており、このような薬理的解析結果によって、ASK1 等のキナーゼやその複合体構

成因子の創薬標的としての妥当性を明らかにすることができた。

本研究では、キナーゼの複合体構成因子としてユビキチン化酵素やストレスのセンサー分子を幾つか網羅的に同定し、いずれも炎症・免疫応答に重要な機能を持つことを明らかにした。本成果における学術的な先進性は、免疫シグナル複合体が感染の感知や応答機構の制御にとって重要な基点となることを示した点、またリン酸化・ユビキチン化の相互作用による新たなシグナル制御の仕組みを明らかにした点である。さらに、複合体構成因子の遺伝子欠損・改変動物を用いた解析や薬理的解析等から、複合体構成因子が実際に免疫疾患の治療標的となることを初めて明らかにし、シグナル複合体を解析対象とすることが免疫疾患等の創薬標的を効率良く見出す優れた研究手法であることを実証できた点で、医学・薬学研究分野への波及効果もある。

本研究においては、炎症・免疫応答に関わる分子と活性制御因子を数多く同定し、それらの分子の免疫制御における機能を解明してきた。国民病である花粉症等のアレルギー性疾患や自己免疫疾患に対する治療法開発の重要性や、癌・動脈硬化・アルツハイマー病にも慢性炎症が関わっていることを考慮すれば、これらの疾患に対して様々な治療標的・候補分子を発見した本研究成果は、国民の健康増進や医療費軽減等の社会的・経済的課題の解決を目的としたライフ・イノベーションの推進に十分に寄与することができ、当初の研究目的を達成できたと考えられる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 9 件	(掲載済み—査読有り) 計 9 件 Mosallanejad K, Sekine Y, Ishikura-Kinoshita S, Kumagai K, Nagano T, Matsuzawa, A. , Takeda K, Naguro I, Ichijo H. The DEAH-Box RNA helicase DHX15 activates NF- κ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses. Science Signaling , 7, ra40 (2014) (ISSN: 1937-9145, 1945-0877) Maruyama, T., Araki, T., Kawarazaki, Y., Naguro, I., Heynen, S., Aza-Blanc, P., Ronai, Z., Matsuzawa, A. , Ichijo, H. Roquin-2 promotes ubiquitin-mediated degradation of ASK1 to regulate stress responses. Science Signaling , 7, ra8 (2014) (ISSN: 1937-9145, 1945-0877) Homma, K., Fujisawa, T., Tsuburaya, N., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Takeda, K., Nishitoh, H., Matsuzawa, A. , Naguro, I., Ichijo, H. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency. Molecular Cell , 52, 75-86 (2013) (ISSN: 1097-2765) 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. ASK3 responds to osmotic stress and regulates blood pressure by suppressing WNK1-SPAK/OSR1 signaling in the kidney. Nature Communications , 3, 1285, (2012) (ISSN: 2041-1723) Lin, F. R., Huang, S. Y., Hung, K. H., Su, S. T., Chung, C. H., Matsuzawa, A. , Hsiao, M., Ichijo, H., Lin, K. I. ASK1 promotes apoptosis of normal and malignant plasma cells. Blood , 120, 1039-1047, (2012) (ISSN: 0006-4971) Fujisawa, T., Kengo, H., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsuburaya, N., Naguro, I., Matsuzawa, A. , Takeda, K., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., Ichijo, H. A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. Annals of Neurology , 72, 739-749 (2012) (ISSN: 0364-5134) Soga, M., Matsuzawa, A. , Ichijo, H. Oxidative stress-induced diseases via the ASK1 signaling pathway. International Journal of Cell Biology , 2012, 439587 (2012) (ISSN: 1687-8876) Runchel, C., Matsuzawa, A. , Ichijo, H. Mitogen-Activated Protein Kinases in Mammalian Oxidative Stress Responses. Antioxidants & Redox Signaling , 15(1), 205-218, (2011) (ISSN: 1523-0864) Takeda, K., Naguro, I., Nishitoh, H., Matsuzawa, A. , Ichijo, H. Apoptosis Signaling Kinases: From Stress Response to Health Outcomes. Antioxidants & Redox Signaling , 15(3), 719-761, (2011) (ISSN: 1523-0864) (掲載済み—査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件
-------------------	--

<p>会議発表</p> <p>計 29 件</p>	<p>専門家向け 計 29 件</p> <p>●招待講演</p> <p>松沢厚, 一條秀憲:酸化ストレス応答キナーゼ ASK1 の活性制御機構と生理機能, 第 66 回日本酸化ストレス学会(シンポジウム), 2013.6.13-14, 名古屋</p> <p>松沢厚, 一條秀憲:レドックス応答キナーゼ ASK1 のユビキチン化による活性制御と細胞死, 第 85 回日本生化学会(シンポジウム), 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>松沢厚:ストレス応答キナーゼ ASK1 の活性酸素による活性制御機構と生理機能, 第 56 回 日本薬学会関東支部大会(若手シンポジウム), 2012.10.13, 東京</p> <p>松沢厚:酸化ストレス応答キナーゼ ASK1 のユビキチン化による活性制御, 日本薬学会第 132 年会(シンポジウム), 2012.3.28-31, 札幌</p> <p>松沢厚, 一條秀憲:ユビキチン化によるリン酸化シグナルの新たな制御機構, 第 84 回日本生化学会(シンポジウム), 2011.9.21-24, 京都</p> <p>松沢厚:活性酸素シグナルによる ASK1 キナーゼの活性制御機構, 第 2 回日本学術振興会レドックス・ライフイノベーション第 170 委員会 “Redox Signal Forum”, 2011.7.8-9, 小樽</p> <p>松沢厚, 一條秀憲:活性酸素依存的な結合分子による ASK1 キナーゼ活性制御, 日本薬学会第 131 年会(シンポジウム), 2011.3.28-31, 静岡</p> <p>●国内学会</p> <p>松沢厚, 片桐一美, 一條秀憲:新規ユビキチンリガーゼによるストレス応答キナーゼ ASK1 の制御と生理機能の解明, 第 36 回日本分子生物学会大会, 2013.12.3-6, 神戸</p> <p>岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲:リソソーム破裂によって活性化するキナーゼは NLRP3 インフラマソームの活性化を制御する, 第 12 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォラム 2013, 2013.9.14-15, 東京</p> <p>松沢厚, 片桐一美, 一條秀憲:新規ユビキチンリガーゼによるストレス応答キナーゼ ASK1 の活性化と生理機能の解明, 第 86 回日本生化学会大会, 2013.9.11-13, 横浜</p> <p>岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲:リソソーム破裂によって活性化するキナーゼは NLRP3 インフラマソームの活性化を制御する, 第 86 回日本生化学会大会, 2013.9.11-13, 横浜</p> <p>曾我真弓, 服部一輝, 丸山剛, 松沢厚, 一條秀憲:炎症応答における ASK2 の機能解析, 第 86 回日本生化学会大会, 2013.9.11-13, 横浜</p> <p>岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲:リソソーム破裂によって活性化するキナーゼは NLRP3 インフラマソームの活性化を制御する, 第 5 回シグナルネットワーク研究会, 2013.8.30-31, 札幌</p> <p>松沢厚:活性酸素の濃度変化の感知・応答システムと制御機構の解明, 平成 24 年度長瀬科学技術振興財団受賞者研究成果発表会, 2013.4.25, 大阪</p> <p>岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲:リソソームの破裂によって活性化するキナーゼ X は NLRP3 インフラマソームの活性化を促進する, The 5th Global COE Retreat in Oiso, 2013.1.19-20, 大磯</p>
---------------------------	--

	<p>丸山剛, 松沢厚, 一條秀憲: 蛍光イメージングを用いた siRNA スクリーニングによる ROS 依存的 ASK1 分解に関わるユビキチン E3 リガーゼの同定, 第 85 回日本生化学会, 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>曾我真弓, 丸山剛, 松沢厚, 一條秀憲: マクロファージにおける Apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) 蛋白質誘導の生理的役割, 第 85 回日本生化学会, 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲: ストレス応答キナーゼ ASK1 によるマクロファージの自然免疫機能の制御, 第 85 回日本生化学会, 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>松沢厚: 細胞死を特異的に抑制するユビキチン化酵素の同定, 第 43 回アステラス病態代謝研究会研究報告会, 2012.10.20, 東京</p> <p>荒木利博, 丸山剛, 松沢厚, 一條秀憲: ASK1 活性制御に関わる新規 E3 ユビキチンリガーゼの同定, 第 34 回日本分子生物学会, 2011.12.13-16, 横浜</p> <p>岡田匡央, 一條秀憲, 松沢厚: ストレス応答キナーゼ ASK1 によるマクロファージの自然免疫機能の制御, 第 40 回日本免疫学会総会, 2011.11.27-29, 千葉</p> <p>丸山剛, 荒木利博, 松沢厚, 一條秀憲: siRNA ライブラリーを用いた蛍光イメージングによる ASK1 分解関連ユビキチンリガーゼの同定法の確立, 第 84 回日本生化学会, 2011.9.21-24, 京都</p> <p>片桐一美, 松沢厚, 一條秀憲: 過酸化水素依存的な ASK1 活性化機構における Peroxiredoxin 1 の役割, 第 84 回日本生化学会, 2011.9.21-24, 京都</p> <p>丸山剛, 荒木利博, 松沢厚, 一條秀憲: siRNA ライブラリーを用いた蛍光イメージングによる ASK1 分解関連ユビキチンリガーゼ同定法の確立, 第 11 回東京大学生命科学シンポジウム, 2011.6.4, 東京</p> <p>●国際学会</p> <p>Mayumi Soga, Takeshi Maruyama, Atsushi Matsuzawa, Physiological role of the induction of apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) in activated macrophages, Keystone Symposia "Cell Death Pathways: Beyond Apoptosis", 2012.3.19-24, Banff, Alberta, Canada</p> <p>Toshihiro Araki, Takeshi Maruyama, Atsushi Matsuzawa, Hidenori Ichijo: Identification of novel E3 ubiquitin ligase for regulation of ASK1 activity, The 7th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2012.2.17-18, Ulsan, Korea.</p> <p>Atsushi Matsuzawa, Toshihiro Araki, Takeshi Maruyama, Hidenori Ichijo: Regulatory mechanisms of the stress-responsive kinase ASK1 by ubiquitination in response to oxidative stress, Cell Signaling Networks 2011 and 13th IUBMB Conference, 2011.10.22-27, Merida, Yucatan, Mexico.</p> <p>Masahiro Okada, Atsushi Matsuzawa, Hidenori Ichijo: Regulation of innate immune functions in macrophages by the stress-responsive kinase ASK1, Cell Signaling Networks 2011 and 13th IUBMB Conference, 2011.10.22-27, Merida, Yucatan, Mexico.</p>
--	--

	<p>Masahiro Okada, Atsushi Matsuzawa, Hidenori Ichijo: Regulation of innate immune functions in macrophages by the stress-responsive kinase ASK1, 13th International TNF Conference TNF2011, 2011.5.15-18, Awaji, Hyogo, Japan.</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計2件</p>	<p>松沢厚, 一條秀憲:シグナル伝達系, 新臨床腫瘍学〜がん薬物療法専門医のために〜(改訂第3版), 日本臨床腫瘍学会 編, 南江堂, 14-21, (2012) (ISBN:978-4-524-26967-9)</p> <p>松沢厚, 一條秀憲:ストレス応答キナーゼシグナルの破綻と疾患, 細胞工学, 秀潤社, 31(2), 138-143, (2012) (ISBN:978-4-7809-0127-6)</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>(・研究室ウェブページに、最先端・次世代研究開発支援プログラムにおける本研究の研究目的・研究方針・研究成果等を掲載。 URL: http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/previous/saisentan-matsuzawa.html)</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>●2013年8月8日 12:45~13:15, 13:20~13:50, 東京大学大学院薬学系研究科にて, 高校生(10名程度, 2班):薬学研究の説明と実際の現場を見学(オープンキャンパス開催時に集まってもらった高校生を対象に、自分が行っている現在の具体的な研究内容について説明を行い、実際の研究室での研究の様子や研究データの一部、そして実習の現場を体験してもらった)</p> <p>●ポスター展示「未来からの招待状」と題して、以下の日程・場所にて、最先端・次世代研究開発支援プログラムの自身の研究内容について一般の方々への展示とアンケートを行った(東京大学研究推進部外部資金課企画チーム主催)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2012年8月7日9時~16時「オープンキャンパス」東京大学安田講堂2階通路(来場者数:442名) 2012年9月14日~9月20日 東京大学医学部附属病院外来棟ロビー 2012年10月20日9時~15時「第11回東京大学ホームカミングデー」東京大学安田講堂2階通路(来場者数:約150名) 2013年1月16日~1月17日 東京都文京シビックセンター区民ひろば <p>●2012年7月23日 11:00~11:30, 東京大学大学院薬学系研究科にて, 高校生(3名):薬学研究の実際の現場を見学(キャリア研修のプログラムの一環として集まってもらった三重県の高校1年生を対象に、薬学で自分が現在行っている具体的な研究内容の説明の後、実際の研究室での研究の様子や実習の現場を体験してもらった)</p> <p>●2012年7月23日 14:00~15:30, 東京大学大学院薬学系研究科にて, 高校生(17名):薬学研究の説明と実際の現場を見学(栃木県の現役高校生を対象に、薬学で自分が現在行っている具体的な研究内容について講義・説明・質疑応答を行った後、実際の研究室での研究の様子や実習の現場を体験してもらった)</p> <p>●2011年11月8日 13:00~15:00, 東京大学大学院薬学系研究科, 高校1年生(10名):薬学研究の実際の現場を見学(将来の職業を決めるプログラムの一環として集まってもらった高校生を対象に、自分が現在行っている具体的な研究について説明し、実際の研究室での研究の様子や実習の現場を体験してもらった)</p>

様式21

<p>新聞・一般雑誌等掲載 計2件</p>	<p>2014.1.23 マイナビニュースにて掲載「東大、シグナル伝達分子ASK1の分解を促進するタンパク質「Roquin-2」を発見」(URL: http://news.mynavi.jp/news/2014/01/23/094/) (他に幾つかのオンラインニュースにも掲載)</p> <p>2012.12.19 日経プレスリリースにて掲載「東大、血圧コントロールの体内機構を解明」(URL: http://release.nikkei.co.jp/detail.cfm?relID=326672&lindID=5) 2012.12.20 マイナビニュースにて掲載「東大、タンパク質“ASK3”が体内の浸透圧変化の情報伝達を担うことを発見」(URL: http://news.mynavi.jp/news/2012/12/20/170/index.html) (他に幾つかのオンラインニュースにも掲載)</p>
<p>その他</p>	<p>2012.8.22 TBS News(TBS の動画ニュース)にて掲載「“遺伝性 ALS”のメカニズム解明」(URL: http://news.tbs.co.jp/newseye/tbs_newseye5113502.html)</p>

7. その他特記事項