

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

平成14年度採択研究代表者

一條 秀憲

(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

## 「ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構」

### 1. 研究実施の概要

本研究計画は、「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について解析するものであり、本年度はASK1-MAPキナーゼ系活性化機構の解明を中心に研究を行なった。本年度は特に、ストレス応答における一表現型としてのアポトーシスに注目し、そのシグナル伝達機構におけるASK1-MAPキナーゼ系の機能の解析を行い、以下に列挙する知見を得た。

- 1) 小胞体ストレスによるASK1制御機構として、アダプター分子TRAF2がストレス刺激依存性にASK1に直接結合することによってASK1ならびに下流のJNK/p38を活性化することを明らかにした。
- 2) ASK1ノックアウトマウスの解析から、ASK1-MAPキナーゼ系が小胞体ストレスによって誘導されるJNKとp38の活性化に必須であること、また小胞体ストレスによって誘導されるアポトーシスに必須の分子であることが明らかになった。
- 3) ASK1-MAPキナーゼ系がプロテアソーム活性抑制によって誘導されるJNKとp38の活性化ならびにアポトーシスに必須の分子であることが明らかになった。
- 4) ASK1活性化機構として、ASKファミリーのホモならびにヘテロオリゴマー形成に伴う活性化ループのリン酸化の重要性が明らかになった。
- 5) JSAP1はASK1-JNK経路においてスキャホールド蛋白質として働き、酸化ストレスによるJNKの活性化機構において、シグナルの増幅ならびに特異性決定に重要な働きを果たしていることが明らかになった。
- 6) ASK1-JNK経路によるアポトーシス誘導のメカニズムとして、抗アポトーシスBcl-2ファミリーメンバーの一員であるMc1-1/EATがJNKによって直接リン酸化されてその活性が低下することを明らかにした。

今後は、質量分析装置ならびに共焦点レーザー顕微鏡を駆使し、MAP3Kファミリー結合タンパク質のプロテオーム解析、網羅的two-hybridスクリーニング、細胞内局在解析ならびにノックアウトマウス作成を開始し、ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構の解明に迫りたい。

## 2. 研究実施体制

### 一條グループ

① 研究分担グループ長：一條 秀憲（東京大学大学院薬学系研究科、教授）

② 研究項目

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