

1. 研究領域名：ストレス応答シグナル伝達経路の制御機構
2. 研究期間：平成 14 年度～平成 18 年度
3. 領域代表者：斎藤 春雄（東京大学・医科学研究所・教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### (1) 研究領域の目的及び意義

ストレス応答シグナル伝達経路は、生物の自己防御システム、生存戦略として、重大な役割を担っている。その中核となるのが、三段階のプロテインキナーゼ反応(MAP3K-MAP2K-MAPK)を介して下流の転写因子やキナーゼなどをリン酸化する「ストレス応答 MAP キナーゼカスケード (SAPK カスケード)」である。SAPK が環境ストレスによって活性化されると、ストレスの種類、強度、期間に応じて、ある細胞では生存のための適応反応が、またある細胞では細胞死 (アポトーシス) が引き起こされる。

哺乳類の SAPK 経路は、細胞レベルでのストレスのみならず個体レベルでのストレス (例えば細菌感染など) にもサイトカインを介して応答する。したがって、その異常は、分子・細胞レベルでの現象に止まらず、自己免疫疾患や癌などの疾病をも引き起こすことになり、その解明を通じて創薬、新規治療への応用などが期待される。

本領域は、ストレス応答シグナル伝達経路の制御機構にまつわる重要課題に焦点を当てて難治疾患治療への道を拓くことを目的に、以下のテーマを軸として研究を展開した。

- ストレス検出因子 (ストレスセンサー) の分子機構
- SAPK 経路の正の (上流からの) 制御機構
- SAPK 経路の負の (フィードバック) 制御機構
- 足場タンパク質による SAPK 経路の特異性維持機構
- 個体レベルでの SAPK 経路の機能解析

##### (2) 研究成果の概要

SAPK 経路の活性化制御において中心的な役割を果たすのは、様々な MAP3K であるが、領域発足時には、それらの活性化機構はほとんど不明であった。本領域の研究によってほ乳類の MTK1 および ASK1/2、酵母の Ssk2、Ste11 など、重要な MAP3K の活性化機構が明らかになり、古典的 MAPK 経路の Raf も含めて、多様な MAP3K の類似点・相違点の比較検討が可能になった。また、ホスファターゼ、結合タンパク質、ドッキング相互作用などによる SAPK 経路の正・負制御機構についても新たな知見が豊富に得られた。さらに、線虫や遺伝子破壊マウスを用いた研究によって、自然免疫、酸化ストレス耐性、重金属ストレス耐性、胎発生など、個体レベルでの SAPK 経路の機能を明らかにした。酵母の HOG 高浸透圧ストレス経路におけるムチン様浸透圧センサーの発見は、多糖タンパク質研究分野に新たな視点を与えるものである。

これらの成果は、単に当該学問分野の学術的向上に寄与したのみにとどまらず、難治疾病の病因解明や治療にも繋がると期待される。ほ乳類の MAPK・SAPK 経路にはガン、自己免疫、感染などのさまざまな疾病に関わる機能があり、その阻害剤は治療薬の有望な分子標的と目されている。本領域で得られた成果は、有効性が高く、かつ副作用が少ない治療薬を開発するための基盤となるであろう。

#### 5. 審査部会における所見

##### B (期待したほどではなかったが一応の進展があった)

「ストレス応答 MAP キナーゼカスケード (SAPK カスケード)」の正と負の制御機構については、ラン藻・酵母・線虫・哺乳類という幅広い材料を用いて、高いレベルの研究成果が生み出されている。中でもストレスセンサーの分子機構においては、ラン藻や酵母のヒスチジンキナーゼの網羅的な解析によって浸透圧センサーが同定されるなど、興味深い結果が得られている。総じて計画研究はレベルが高いものがあり、扱う生物種の多様性やストレスの多様性から多くの知見が得られ、本領域研究のレベルアップに貢献したと評価する。しかしながら、特定領域研究の特性を生かして、ストレスセンサーやその応答シグナルの「種」を超えた共通原理やパラダイムが、異なる分野間の相互連携によって生み出されるまでには到達していないと判断した。