

## OS04-4 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

○松沢 厚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東大院薬

ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1) は、酸化ストレスなど様々なストレスに応答する MAP3 キナーゼ分子であり、下流の JNK、p38 MAP キナーゼを活性化することで、アポトーシスや炎症応答など多彩な生理作用を誘導する。ASK1 欠損マウスでは、酸化ストレス誘導性の細胞死や活性酸素を介した炎症性サイトカイン産生が減弱しており、ASK1 シグナル経路の破綻が免疫疾患や癌、神経変性疾患などの病態の原因となることから、レドックスシグナルにおいて、ASK1 は多彩な細胞応答を制御する活性酸素の重要なエフェクター分子として機能している。最近我々は、活性酸素刺激により活性化された ASK1 がユビキチン化により分解されることを見出した。また、ASK1 の活性酸素刺激依存的な ASK1 結合分子として、脱ユビキチン化酵素 USP9X を同定し、ASK1 の活性化に伴うユビキチン化分解を抑制することによって、酸化ストレス誘導性の細胞死を促進する機能を持つことを明らかにした。さらに、siRNA スクリーニングにより探索を行うことで、活性酸素刺激依存的な ASK1 のユビキチン化酵素についても明らかとなってきた。本発表では、レドックスシグナルにおける ASK1 活性化のユビキチン化による新たな制御機構とその生理的意義について紹介したい。