

## GS02-4 がん転移における ASK ファミリーの機能解析

○布施 耕介<sup>1</sup>, 神山 美樹<sup>1</sup>, 名黒 功<sup>1</sup>, 一條 秀憲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東大院薬

Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) は MAPK 経路を構成する MAP3K 分子の一つであり、様々な刺激に応答して活性化し、リン酸化により JNK や p38 などの MAPK 分子の活性を制御する。また、JNK や p38 はその下流でアポトーシスやサイトカイン産生といった様々な生体応答を引き起こす。これまでに ASK1 は炎症を惹起することが報告されており、さらに近年、炎症ががん転移を制御する可能性が明らかになったことから、ASK1 とがん転移の関係に着目して解析を行った。ルシフェラーゼを発現させた 3LL-Luc2 細胞を尾静注する実験的肺転移モデルにおいて、ASK1 ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べてがん転移が顕著に減弱しており、また ASK1 ノックアウトマウスにおけるがん転移減弱は、がん細胞の尾静注 3 時間後の段階から観察された。この差が何に起因するかを明らかにするため、尾静注から 3 時間後の野生型および ASK1 ノックアウトマウスの肺から単離、合成した cDNA をマイクロアレイ解析に供した。すると ASK1 ノックアウトマウスにおいて 2 倍以上の発現亢進が認められた遺伝子の中に、抗腫瘍性のサイトカインである IFN- $\gamma$  が含まれていた。IFN- $\gamma$  は主に Th1 細胞、CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞などによって産生され、抗腫瘍免疫を活性化する。よって何らかの細胞種における ASK1 がこれらの免疫系細胞における IFN- $\gamma$  の発現を制御しており、ASK1 ノックアウトマウスにおけるがん転移減弱に寄与している可能性が考えられる。