

日本学士院賞 受賞者

いちじょうひでのり
一條秀憲



専攻学科学目 生化学・分子生物学

生年 昭和三十三年 九月

略歴 昭和六〇年 三月

平成 二年 三月

同 二年 三月

同 二年 四月

同 四年 四月

同 七年 四月

同 九年 五月

同 一〇年 二月

同 一二年 四月

同 一四年 九月

同 二四年一〇月

同 二七年 四月

同 三〇年 四月

東京医科歯科大学歯学部卒業

東京医科歯科大学大学院歯学研究科博士課程修了

歯学博士

スウェーデン・Ludwig 癌研究所 Uppsala Branch 留学

東京医科歯科大学歯学部助手

(財) 癌研究会癌研究所生化学部研究員

(財) 癌研究会癌研究所生化学部主任研究員

東京医科歯科大学歯学部教授

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授

東京大学大学院薬学系研究科教授(現在に至る)

東京大学創薬オープンイノベーションセンター長(平成二七年三月まで)

東京大学創薬機構長(現在に至る)

東京大学大学院薬学系研究科長・薬学部長(令和二年三月まで)

歯学博士一條秀憲氏の「ASKファミリーを基軸としたストレス応答機構の解明」に対する授賞審査要旨

生体は、その構成単位である細胞レベルにおいて、内因性あるいは外因性のストレスに対し適切な応答を示すことで個体の恒常性を維持している。このストレス応答機構は、細胞の増殖、分化、生死といった様々な機能を制御し、その異常は炎症、がん、神経変性、糖尿病などの多様な病態の原因となっている。つまり、細胞のストレス認識から応答に至るまでの分子機構を解明することは、基礎生命科学の進歩のみならず、新たな創薬基盤ならびに治療戦略を創成する上で重要な研究課題である。

一條秀憲氏は、細胞死を誘導するタンパク質リン酸化酵素として Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1) を発見して以来、一貫してASKファミリー (ASK1, ASK2, ASK3) を中心とするストレスシグナルの研究に従事し、生命科学の基礎研究において優れた研究成果を提示してきた。また、その成果に基づいて創薬応用研究へと展開し、革新的な創薬医療科学技術の基盤形成に貢献した。

(1) 細胞死(アポトーシス)誘導シグナル分子としてのASK1の発見
一條氏は、一九九七年に、ERK経路には働かず、JNK経路ならびにp38経路を特異的に活性化する初めてのMAP3KとしてASK1遺伝子をcDNAクローニングした。ASK1はTNF α や酸化ストレスによって活性化され、ストレスによる細胞死誘導を担うMAP3Kであった。哺乳類において、ASK1はASK2ならびにASK3とともにASKファミリーを形成しているが、一條氏はASKファミリー全体の一次構造を同定するとともに、ASKファミリーの解析を遂行することで、多様なストレスに対する細胞応答の分子実体ならびに分子機構を解明した。

(2) 酸化ストレスを感知する普遍的分子機構の発見

主要なサイトカインや増殖因子のシグナル伝達経路の基本的なメカニズムがほぼ解明されつつあった一九九〇年代後半において、酸化ストレスに代表される物理化学的ストレスを細胞がどのようにして感知・認識するかは、細胞生物学に残された大きな問題であった。一條氏は、ASK1に直接酸化ストレスを与えてもキナーゼ活性が上昇しないことから、ASK1には酸化ストレスの受容器となる別のタンパク質が結合しているのではないかと考え、酵母 two-hybrid法を用いて、レドックスタンパク質であるチオレドキシニン (Thioredoxin:

Trx)を同定した。Trxは、その酸化還元活性に必須の二つのシステイン残基がジスルフィド結合した酸化型と、チオール状態である還元型の二つの酸化還元状態をとる。一條氏は、ASK1と結合できるのは還元型のTrxのみであり、活性酸素等の酸化ストレスによってTrxが酸化型に変換されるとASK1から解離することを見出した。定常状態では、ASK1のN末端領域にTrxが結合し、ASK1のキナーゼ活性を不活性化状態にしていた。さらにTrxが解離することによってTNF receptor-associated factor (TRAF) ファミリー分子がASK1に結合可能となり、ASK1が活性化されることを明らかにした。すなわち、Trx-ASK1複合体は酸化ストレスを感知する分子センサー複合体であり、また、酸化ストレスをタンパク質リン酸化シグナルへと化学変換する分子スイッチとして機能していたのである。この発見は「システインの酸化による分子間相互作用制御を介するシグナル伝達」という、酸化ストレスを感知・伝達する普遍的な分子機構として世界で初めて提唱された概念となった。

(3) 新たなストレスシグナルの解明とその成果に基づいた創薬研究の展開

さらに一條氏は、浸透圧ストレス応答を可能にするASK3の発見やSOD1とDerlin-1の相互作用による小胞体ストレス応答など、細

胞のストレス応答に関与する多くの鍵分子の同定と先駆的解析を行ってきた。

現在は、その創薬医療応用として新規筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療薬の開発研究を展開している。ALSは運動神経細胞が選択的に障害を受ける神経変性疾患であるが、一條氏はALSを引き起こす原因としてSOD1遺伝子変異に着目し、一〇〇種類を超える変異型SOD1が正常のSOD1とは異なる共通の高次構造をとることを見出した。さらに変異型SOD1がその共通構造を介して小胞体中存在するDerlin-1タンパク質と結合することで小胞体ストレスを誘導すること、ならびに、小胞体ストレス依存的にASK1の活性化を惹起し、最終的に神経変性を引き起こすことを明らかにした。さらに、ALS病態の改善を目指して、低分子化合物の探索を行い、最適化したASK1阻害剤ならびにSOD1-Derlin-1結合阻害剤がALS病態改善効果を示すことを明らかにした。

以上のように、一條氏は生化学・分子生物学領域における世界の最先端研究者として、ストレス応答の理解とその創薬医療応用の発展に貢献し、この研究分野に大きなインパクトを与えた。これらの業績に対し、一條氏はJCA-Mauvernay Award、持田記念学術賞、高峰記念第一三共賞、上原賞、紫綬褒章、武田医学賞などを受けてい

者に相応じう。

以上、一條秀憲氏の卓越した業績は、本年度の日本学士院賞授賞者に相応じう。

牛豚な雑書・鑑文の田鱈

1. **Ichijo, H.**, Nishida, E., Irie, K., ten Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K. and Gotoh, Y. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science*, 275, 90–94 (1997).
2. Chang, HY, Nishitoh, H., Yang, X., **Ichijo, H.** and Baltimore, D. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) by the adapter protein Daxx. *Science*, 281, 1860–1863 (1998).
3. Saitoh, M, Nishitoh, H., Fujii, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono K. and **Ichijo, H.** Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1. *EMBO J.*, 17, 2596–2606 (1998).
4. Nishitoh, H, Saitoh, M., Mochida, Y., Takeda, K., Nakano, H., Rothe, M., Miyazono, K. and **Ichijo, H.** ASK1 is essential for JNK/SAPK activation by TRAF2. *Mol Cell*, 2, 389–395 (1998).
5. Tobiume, K., Matsuzawa, A., Takahashi, T., Nishitoh, H., Morita, K., Takeda, K., Minowa, O., Miyazono, K., Noda, T. and **Ichijo, H.** ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis. *EMBO Rep.*, 2, 222–228 (2001).
6. Gelezianas, R., Xu, W., Takeda, K., **Ichijo, H.** and Greene WC. HIV-1 Nef inhibits ASK1-dependent death signaling providing a potential mechanism for protecting the infected host cell. *Nature*, 410, 834–838 (2001).
7. Morita, K., Saitoh, M., Tobiume, K., Matsuura, H., Enomoto, S., Nishitoh, H. and **Ichijo, H.** Negative feedback regulation of ASK1 by protein phosphatase 5 (PP5) in response to oxidative stress. *EMBO J.*, 20, 6028–6036 (2001).
8. Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Tobiume, K., Saegusa, K., Takeda, K., Inoue, K., Hori, S., Kakizuka, A. and **Ichijo, H.** ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev.*, 16, 1345–1355 (2002).
9. Takeda, K., Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Tobiume, K., Kishida, S., Nimomiya, T., Tsuji, J., Matsumoto, K., and **Ichijo, H.** Involvement of ASK1 in Ca²⁺-induced p38 MAP kinase activation. *EMBO Rep.*, 5, 161–166 (2004).
10. Matsuzawa, A., Saegusa, K., Noguchi, T., Sadamitsu, C., Nishitoh, H., Nagai, S., Koyasu, S., Matsumoto, K., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ROS-dependent activation of TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR-4 mediated innate immunity. *Nat. Immunol.*, 6, 587–592 (2005).
11. Kadowaki, H, Nishitoh, H., Urano, F., Sadamitsu, C., Matsuzawa, A., Takeda, K., Masutani, H., Yodoi, J., Urano, Y., Nagano, T. and **Ichijo, H.** Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ.*, 12, 19–24 (2005).
12. Osaka, N., Takahashi, T., Murakami, S., Matsuzawa, A., Noguchi, T., Fujiwara, T., Aburatani, H., Moriyama, K., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ASK1-dependent recruitment and activation of macrophages induce hair growth in skin wounds. *J. Cell Biol.*, 176, 903–909 (2007).
13. Fujino, G., Noguchi, T., Matsuzawa, A., Yamachi, S., Saitoh, M., Takeda, K. and **Ichijo, H.** Thioredoxin and TRAF family proteins regulate ROS-dependent activation of ASK1 through reciprocal modulation of the N-terminal homophilic interaction of ASK1. *Mol. Cell Biol.*, 27, 8152–8163 (2007).
14. Nishitoh, H., Kadowaki, H., Nagai, A., Maruyama, T., Yokota, T., Fukutomi, H., Noguchi, T., Matsuzawa, A., Takeda, K. and **Ichijo, H.** AL-S-linked mu-

- tant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. *Genes Dev*, 22, 1451–1464 (2008).
15. Hirayama, T., Takeda, K., Nakamura, H., Morimoto, Y., Kuroiwa, T., Mizukami, J., Umeda, T., Noguchi, T., Naguro, I., Nishitoh, H., Saegusa, K., Tobiume, K., Homma, T., Shimada, Y., Tsuda, H., Aiko, S., Imoto, I., Inazawa, J., Chida, K., Kamei, Y., Kozuma, S., Taketani, Y., Matsuzawa, A. and **Ichijo, H.** ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J*, 28, 843–853 (2009).
 16. Takeda, K., Komuro, Y., Hayakawa, T., Oguchi, H., Ishida, Y., Murakami, S., Noguchi, T., Kinoshita, H., Sekine, Y., Iemura, S., Natsume, T., and **Ichijo, H.** Mitochondrial Phosphoglycerate mutase 5 uses alternate catalytic activity as a protein serine/threonine phosphatase to activate ASK1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 12301–12305 (2009).
 17. Nagai, H., Noguchi, T., Homma, K., Katagiri, K., Takeda, K., Matsuzawa, A. and **Ichijo, H.** Ubiquitin-like sequence in ASK1 plays critical roles in the recognition and stabilization by USP9X and oxidative stress-induced cell death. *Mol. Cell*, 36, 805–818 (2009).
 18. Maruyama, T., Kadowaki, H., Okamoto, N., Nagai, A., Naguro, I., Matsuzawa, A., Shibuya, H., Tanaka, K., Murata, S., Takeda, K., Nishitoh, H. and **Ichijo, H.** CHIP-dependent termination of MEKK2 regulates temporal ERK activation required for proper hyperosmotic response. *EMBO J*, 29, 2501–2514 (2010).
 19. Sekine, Y., Takagahara, S., Hananaka, R., Watanabe, T., Oguchi, H., Noguchi, T., Naguro, I., Kobayashi, K., Tsunoda, M., Funatsu, T., Nomura, H., Toyoda, T., Matsuki, N., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K. and **Ichijo, H.** p38 MAP kinase regulates the expression of genes in the dopamine synthesis pathway through phosphorylation of NR4A nuclear receptors. *J. Cell Sci.*, 124, 3006–3016 (2011).
 20. Fujisawa, T., Homma, K., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsuburaya, N., Naguro, I., Matsuzawa, A., Takeda, K., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H. and **Ichijo, H.** A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Ann. Neurol.*, 72, 739–749 (2012).
 21. Sekine, Y., Hananaka, R., Watanabe, T., Sono, N., Iemura, S., Natsume, T., Kuranaga, E., Miura, M., Takeda, K. and **Ichijo, H.** The kelch repeat protein KLHDC10 regulates oxidative stress-induced ASK1 activation by suppressing PP5. *Mol. Cell*, 48, 692–704 (2012).
 22. Naguro, I., Umeda, T., Kobayashi, Y., Maruyama, J., Hattori, K., Shimizu, Y., Katoaka, K., Kim-Mitsuyama, S., Uchida, S., Vandewalle, A., Noguchi, T., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ASK3 responds to osmotic stress and regulates blood pressure by suppressing WNK1-SPAK/OSR1 signaling in the kidney. *Nat. Commun.*, 3, 1285 (2012).
 23. Homma, K., Fujisawa, T., Tsuburaya, N., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Takeda, K., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Naguro, I., and **Ichijo, H.** SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency. *Mol. Cell*, 52, 75–86 (2013).
 24. 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. *Sci. Signal*, 7, ra8 (2014).
 25. Mossallanajad, K., Sekine, Y., Ishikura-Kinoshita, S., Kumagai, K., Nagano, T., Matsuzawa, A., Takeda, K., Naguro, I. and **Ichijo, H.** The DEAH-Box RNA helicase DHX15 activates NF- κ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses. *Sci. Signal*, 7, ra40 (2014).
 26. Fujisawa, T., Takahashi, M., Tsukamoto, Y., Yamaguchi, N., Nakoji, M., Endo, M., Kodaira, H., Hayashi, Y., Nishitoh, H., Naguro, I., Homma, K. and **Ichijo, H.** The ASK1-specific inhibitors K811 and K812 prolong survival in a

- mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.*, 25, 245–253 (2016).
27. Hattori, K., Naguro, I., Okabe, K., Funatsu, T., Furutani, S., Takeda, K. and **Ichijo, H.** ASK1 signaling regulates brown and beige adipocyte function. *Nat. Commun.*, 7, 11158 (2016).
 28. Kamiyama, M., Shirai, T., Tamura, S., Suzuki-Inoue, K., Ehata, S., Takahashi, K., Miyazono, K., Hayakawa, Y., Sato, T., Takeda, K., Naguro, I. and **Ichijo, H.** ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y12 in platelets. *Cell Death Differ.*, 24, 2066–2076 (2017).
 29. Hattori, K., Ishikawa, H., Sakauchi, C., Takayanagi, S., Naguro, I. and **Ichijo, H.** Cold stress-induced ferroptosis involves the ASK1-p38 pathway. *EMBO Rep.*, 18, 2067–2078 (2017).
 30. Watanabe, K., Umeda, T., Niwa, K., Naguro, I. and **Ichijo, H.** A PP6-ASK3 module coordinates the bidirectional cell volume regulation under osmotic stress. *Cell Rep.*, 22, 2809–2817 (2018).
 31. Tsuburaya, N., Homma, K., Higuchi, T., Balia, A., Yamakoshi, H., Shibata, N., Nakamura, S., Nakagawa, H., Ikeda, S., Umezawa, N., Kato, N., Yokoshima, S., Shibuya, M., Shimonishi, M., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Naguro, I., Inamura, K., Inoue, H., Fujisawa, T., and **Ichijo, H.** A small-molecule inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model. *Nat. Commun.*, 9, 2668 (2018).
 32. Ogawa, M., Kawarazaki, Y., Fujita, Y., Naguro, I. and **Ichijo, H.** FGF21 induced by the ASK1-p38 pathway promotes mechanical cell competition by attracting cells. *Curr. Biol.*, 31, 1–10 (2021).
 33. Watanabe, K., Morishita, K., Zhou, X., Shirizaki, S., Uehiyama, Y., Kotke, M., Naguro, I. and **Ichijo, H.** Cells recognize osmotic stress through liquid–liquid phase separation lubricated with poly(ADP-ribose). *Nat. Commun.*, 12, 1353 (2021).