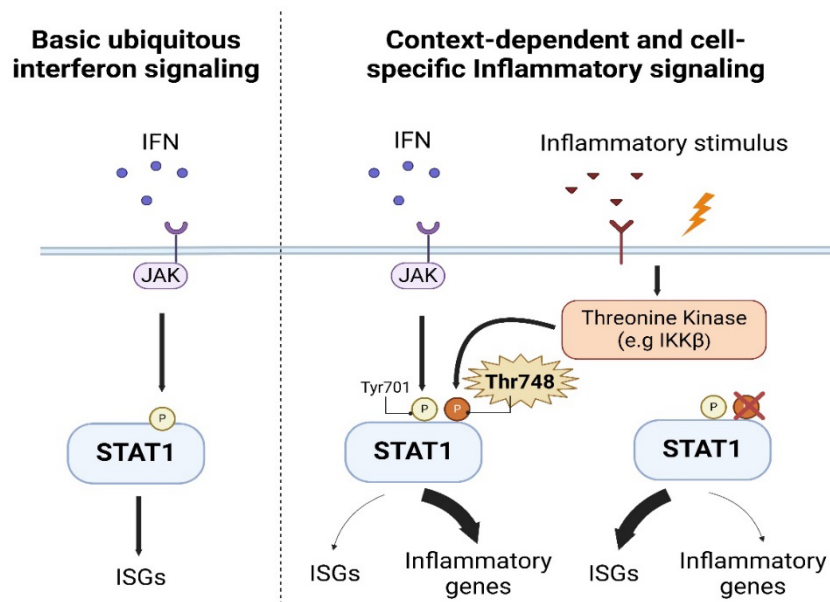


# JAK-STAT の 30 年を超えて: 炎症反応におけるスレオニンリン酸化と STAT1 の陰と陽

キーワード：スレオニン、リン酸化、STAT1、サイトカイン、敗血症

インターフェロン (IFN)<sup>\*1</sup> は 70 年以上前に発見され、その後、JAK-STAT シグナル伝達経路<sup>\*2</sup> が明らかにされました。JAK 媒介ホスホチロシン STAT1<sup>\*3</sup> は、IFN シグナル伝達と抗ウイルス防御の中心です。STAT1 に関する数十年に及ぶ研究はチロシンおよびセリンのリン酸化、その他の翻訳後修飾を明らかにしましたが、炎症反応における STAT1 機能については未解決な部分があります。

Hozaiifa Metwally 博士、岸本忠三特任教授 (WPI-IFReC 免疫機能統御学) らは、遺伝的および生化学的アッセイによって、STAT1 に保存された Thr748 が IFN 非依存性リン酸化スイッチであり、IFN シグナル伝達を制限し、LPS (細菌由来の毒素リポ多糖) 認識後の自然炎症反応を促進することを明らかにしました。



## STAT1 のスレオニンリン酸化は、宿主の炎症反応を調節する。

STAT1 は、自然免疫応答においてリン酸化依存性のモジュール機能を示す。IFN：インターフェロン、JAK：ヤヌスキナーゼ、ISG：インターフェロン刺激遺伝子。

同研究グループによる発見は、自然免疫応答における STAT1 のリン酸化依存性モジュール機能、つまり IFN リン酸化依存性と炎症性リン酸化スレオニン依存性を示しています。STAT1 の Thr748 リン酸化をより深く理解することで、JAK-STAT シグナル伝達や STAT1 タンパク質の標的化に伴うリスクなしに、敗血症<sup>\*4</sup> などのさまざまな炎症性疾患に対するより適切で特異的な治療法の開発が期待されます。

## 用語解説

### \*1 インターフェロン (IFN)

動物体内で病原体（特にウイルス）や腫瘍細胞などに反応して細胞が分泌するサイトカイン。ウイルス増殖の阻止や炎症の調節などの働きをする。

### \*2 JAK-STAT シグナル伝達経路

細胞外からの化学シグナルを、細胞核に伝え、DNA の 転写と発現を起こす情報伝達系。このシグナルカスケードは、細胞表面の受容体、Janus kinase (JAK)、シグナルトランスデューサーおよび転写活性化 (STAT)タンパク質からなる。JAK-STAT 機能が損なわれるか制御できないと、自己免疫疾患や悪性腫瘍などを引き起こすことがある。

### \*3 STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1)

転写因子タンパク質であり、STAT タンパク質ファミリーの一員。I 型、II 型、または III 型インターフェロンのいずれかのシグナル伝達カスケード遺伝子の上方調節に関与している。

### \*4 敗血症 (sepsis)

細菌感染に起因する制御不能な生体反応（免疫の暴走）によって起きる重篤な臓器障害。マウスに LPS を投与するのは敗血症のモデルとされる。

**Journal:** *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)*. April. 15, 2024 online

**Title:** “Threonine Phosphorylation of STAT1 Restricts Interferon Signaling and Promotes Innate Inflammatory Responses.”

「STAT1 のスレオニンリン酸化はインターフェロンシグナル伝達を制限し、自然炎症反応を促進する」

**Authors:** Hozaifa Metwally\*, Maha M. Elbrashy, Tatsuhiko Ozawa, Kazuki Okuyama, Jason T. White, Janyerkye Tulyeu, Jonas Nørskov Søndergaard, James Badger Wing, Arisa Muratsu, Hisatake Matsumoto, Masahito Ikawa, Hiroyuki Kishi, Ichiro Taniuchi and Tadimitsu Kishimoto\*. (\*corresponding)

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2402226121>