

STAT シグナル伝達 30 年の常識を再考 :
STAT1 のスレオニン・スイッチが腸炎における新たな保護機構を明らかにする

キーワード : スレオニンリン酸化 | STAT1 | インターフェロン | インテグリン | 腸上皮

炎症は、身体を守り、治癒を促すために不可欠な一方で、制御を失うと有害にもなり得る「諸刃の剣」です。心疾患やがん、糖尿病、アルツハイマー病、そして炎症性腸疾患（IBD）などの腸の疾患に至るまで、制御不全の炎症は現代における多くの深刻な健康問題の根底にあります。炎症応答が細胞レベルでどのように精密に調整されているかを理解することは、よりの確で効果的な治療法を開発する上で極めて重要です。

STAT1 はこれまで 30 年以上にわたり、インターフェロン応答を介したチロシン 701 (Tyr701) のリン酸化によって活性化されることで知られ、主に抗ウイルス防御に関与していると考えられてきました。私たちの最近の PNAS 論文では、STAT1 において新規のリン酸化部位であるスレオニン 748 (Thr748) を同定しました。この部位は、進化的に選択された上皮細胞内の調節「スイッチ」として機能します。

私たちの研究は、Thr748 のリン酸化が従来型の Tyr701 とは独立して機能し、炎症ストレス（たとえば大腸炎による組織損傷）下での上皮のレジリエンス（回復力）を高めることを明らかにしました。腸上皮細胞およびマウス大腸炎モデルを用いた解析により、Thr748 のリン酸化が細胞骨格や細胞外マトリクスに関わる重要な遺伝子の発現を促進し、上皮バリアの安定性を高め、インターフェロンによる細胞傷害からの保護に寄与することを示しました。

この成果は、「STAT1 は JAK を介したチロシンリン酸化による単純なオン/オフスイッチである」という従来の概念に挑戦するものです。STAT1 は、Thr748 のような異なるリン酸化シグナルを統合し、状況に応じた細胞応答を調整する天然かつ人工的なモジュール性と可塑性を備えていることを示唆しています。この新たな STAT1 制御の層を明らかにすることで、本研究は、現在の治療に伴う広範な免疫抑制を避けつつ、上皮バリア機能を選択的に強化する新たな治療戦略への道を拓く可能性を示しています。

Journal: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)*. July 22, 2025, online

Title: “Threonine phosphorylation of STAT1 safeguards gut epithelial integrity and restricts interferon-mediated cytotoxicity.”

Authors: Hozaiifa Metwally*, Maha M. Elbrashy, Hisako Kayama, Kazuki Okuyama, Ichiro Taniuchi, Kiyoshi Takeda and Tadimitsu Kishimoto*. (*corresponding)

www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2511957122

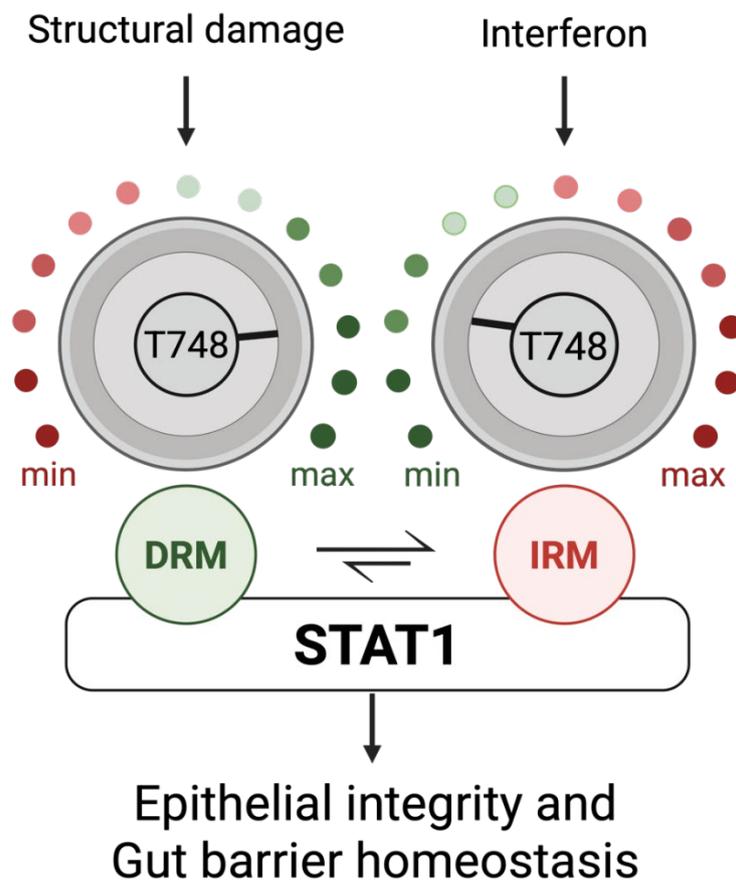


図. モジュラー型 STAT1 シグナル伝達の構造スキーム。Thr748 のリン酸化は損傷応答モジュール（DRM）を駆動し、一方 Tyr701 のリン酸化はインターフェロン応答モジュール（IRM）を活性化します。これら二つの経路の動的バランスが、リン酸化依存性のレオスタットとして機能し、上皮細胞の応答およびバリア機能を調節します。