

京都大学	博士（ 医科学）	氏 名	白川 貴詩
論文題目	Deactivation of STAT6 through serine 707 phosphorylation by JNK （JNK を介した転写因子 STAT6 の 7 0 7 番目セリンのリン酸化による STAT6 の転写不活性化）		
（論文内容の要旨）			
タンパク質は、細胞内で様々な修飾を受けて、その機能を調節し生命を維持している。特に転写因子への修飾は、遺伝子の発現を制御するので重要である。様々な化合物を用いて生命現象を解明するという学問を、ケミカルバイオロジーと呼ぶ。これまで行ってきたケミカルバイオロジー研究の過程で、異なる薬効を有するいくつかの薬剤でヒト培養細胞を処理したとき、転写因子である Signal Transducers and Activation of Transcription 6（STAT6） に、ウェスタンブロットでバンドシフトの誘導が発見された。このことは、薬剤ストレスによって STAT6 になんらかの翻訳後修飾が誘導されたことを示唆する。STAT6 は、免疫応答に深く関わる転写因子であるため、STAT6 における翻訳後修飾には重要な生物学的意味があると推察された。そこで本研究では、いくつかの薬剤ストレスで誘導される STAT6 の翻訳後修飾およびその機能について検証した。			
結果			
本研究では以下のことを明らかにした。			
①薬剤ストレスによって誘導される STAT6 の翻訳後修飾はリン酸化である。			
②リン酸化部位は 707 番目セリン残基である。			
③ 707 番目セリン残基は、ストレス活性化キナーゼの 1 つ c-Jun N-terminal kinases（JNK） によってリン酸化される。			
④ 707 番目セリン残基のリン酸化は、 STAT6 の活性を負に制御する。			
⑤ 707 番目セリン残基のリン酸化は、 STAT6 の DNA への結合能を減少させることで、活性を負に制御する。			
⑥いくつかの液性因子は JNK を活性化する。実際、インターロイキン 1 β (IL-1β) による刺激は、 STAT6 の 707 番目セリン残基にリン酸化を誘導し、 STAT6 の活性を負に制御した。			
考察			
STAT6 は、サイトカインの一つであるインターロイキン 4 (IL-4) により活性化される。本研究は、IL-4 刺激による STAT6 の活性化が、JNK 化により阻害されることを明らかにした。JNK は薬剤ストレス以外にも、いくつかの液性因子により活性化されることが知られている。実際、JNK を活性化する代表的サイトカインの 1 つである IL-1β 刺激により、STAT6 の 707 番目セリン残基のリン酸化と転写不活性化が観察された。このことは、JNK による STAT6 の 707 番目セリン残基のリン酸化が、IL-4 と IL-1β シグナルのクロストーク阻害機構としての役割を持つことを示唆する。これまで、STAT6 におけるクロストーク阻害機構は、Suppressor of Cytokine Signal(SOCS) タンパク質を介した機構が知られていた。本研究結果は、SOCS を介した機構とは異なる、新しいクロストーク阻害機構の存在を示唆するものであると考える。			

(論文審査の結果の要旨) タンパク質は、細胞内で様々な修飾を受けて、その機能を調節し生命を維持している。特に転写因子への修飾は、遺伝子の発現を制御するので重要である。転写因子 Signal Transducers and Activation of Transcription 6 (STAT6) も、サイトカインのインターロイキン 4 刺激により 6 4 1 番目チロシン残基がリン酸化され、活性化することが知られている。本研究では、薬剤ストレスにより誘導される STAT6 の翻訳後修飾とその役割を検証した。 生化学的実験により、薬剤ストレスにより誘導された STAT6 の翻訳後修飾はリン酸化であり、リン酸化部位は 707 番目のセリン残基、キナーゼは c-Jun N-terminal kinases であることが明らかにされた。また、707 番目セリン残基のリン酸化は、STAT6 の DNA への結合能を抑制することで、その活性を負に制御することも明らかにされた。同様の現象は、JNK を活性化することが知られているサイトカインの一つのインターロイキン 1 β (IL-1β) 刺激によっても得られた。この結果は、707 番目セリン残基のリン酸化による STAT6 の不活性化が、新しいクロストーク阻害機構であることを示唆するものである。以上の研究結果は、STAT6 の活性制御機構の解明に貢献し、STAT6 が関わる生命現象研究の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 3 年 2 月 2 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			