



| | |
|--------------|---|
| Title | Novel evolutionary-engineered threonine phosphorylation of STAT1 shields the host against intestinal inflammation |
| Author(s) | Elbrashy, Maha Mohammed Hosny |
| Citation | 大阪大学, 2024, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/98696 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

| | |
|--|---|
| Name (MAHA MOHAMMED HOSNY ELBRASHY) | |
| Title | Novel evolutionary-engineered threonine phosphorylation of STAT1 shields the host against intestinal inflammation (宿主を腸炎から保護する進化的に設計された新しいSTAT1のスレオニンリン酸化) |
| Abstract of Thesis <p>Stat1, a signal transducer and activator of transcription, is important for maintaining intestinal homeostasis, yet the mechanisms remain not fully characterized. Here, I uncovered that the novel Thr748 phosphorylation is fundamental for Stat1 protective functionality against intestinal inflammation. Cross-species analysis shows that the Thr748 phosphorylation of Stat1 has been evolutionary acquired by mice and is highly conserved in humans. Genetically-engineered mice expressing threonine748-to-alanine (T748A) mutant Stat1 mice exhibited severe inflammation in Dextran Sodium Sulfate (DSS)-induced colitis model. Remarkably, Stat1T748A point mutation phenocopied the detrimental pathology of the genetic ablation of Stat1 following DSS-induced colitis. Bone marrow chimerism experiments showed that non-hematopoietic cells, mainly epithelial cells, are the target cells for the protective effect of the Thr748 phosphorylation of Stat1 against intestinal inflammation. My comprehensive genetic and biochemical analysis complemented with my <i>in vivo</i>, <i>ex vivo</i> and <i>in vitro</i> assays indicate that the Thr748 phosphorylation of Stat1 promotes the expression of antimicrobial defense peptides and intestinal barrier integrity proteins in intestinal epithelial cells following DSS treatment. Furthermore, the Thr748 phosphorylation of Stat1 is important to maintain probiotic gut microbiota such as <i>lactobacillus reuteri</i>. Collectively, my study unveils novel protective roles of the Thr748 phosphorylation of Stat1 in maintaining intestinal barrier and homeostasis. My findings provide insights into the evolution of the host defense and how cells, using limited signaling cassettes, interpret and respond to different signals to regulate inflammatory responses and maintain homeostasis.</p> | |

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 (MAHA MOHAMMED HOSNY ELBRASHY) | | |
|------------------------------------|-----|------------|
| | (職) | 氏 名 |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 特任教授 岸本 忠三 |
| | 副 査 | 教授 石井 優 |
| | 副 査 | 教授 山崎 晶 |
| | 副 査 | 教授 鈴木 一博 |

論文審査の結果の要旨

インターフェロン (IFN) は、約70年前に最初に記載され、その後、ヤヌスキナーゼ (JAK) および転写因子のシグナル伝達と活性化 (STAT) タンパク質が発見されました。これらは、免疫および細胞シグナル伝達の理解において中心的な役割を果たしてきました。JAKによるSTAT1のチロシンリン酸化は、IFNシグナル伝達と抗ウイルス防御に不可欠です。STAT1に関する数十年にわたる研究は、チロシンとセリンのリン酸化やその他の翻訳後修飾を明らかにしてきましたが、これらの研究は炎症反応におけるSTAT1の役割については限られた知見しか提供していません。最近、私たちのグループは、STAT1上のThr748がIFNに依存しないリン酸化スイッチとして機能し、リポ多糖などの細菌由来の毒素を認識した後、マクロファージで炎症性免疫応答を媒介するための基本的なIFNシグナル伝達を制限することを明らかにしました。この発見は、STATタンパク質の転写活性化ドメイン内のスレオニンリン酸化の初めての特定を示しており、従来のJAK経路を超えたSTATタンパク質の機能についての新たな知見を提供しています。

この研究では、MahaはSTAT1のThr748リン酸化が、上皮バリアの完全性を促進し、健康な腸内細菌叢のバランスを維持することによって、腸内恒常性において重要な役割を果たしていることを明らかにしました。デキストラン硫酸ナトリウムを用いた腸炎のゴールドスタンダードマウスマodelを使用して、Mahaは、リン酸化欠損型のStat1T748A点変異を持つマウスが、腸炎後のStat1遺伝子除去と同様の重篤な病態を示すことを実証しました。最先端の遺伝子および生化学的アッセイ（骨髄キメラ、プロテオミクス、遺伝子発現解析、クロマチン、DNAおよびRNAシーケンシングなど）を駆使して、Mahaは、STAT1のThr748リン酸化が、上皮細胞の接着に重要なインテグリンの転写調節に不可欠であることを明らかにしました。さらに、STAT1のThr748リン酸化は、腸内細菌叢のバランスを維持するために重要な上皮抗菌ペプチドの発現を促進し、Lactobacillus reuteriのような有益な腸内細菌の増加が見られました。さらに、Mahaは、Thr748リン酸化部位が高等哺乳類において進化的に取得されており、人間にも保存されていることを実証し、特に炎症の文脈でSTATタンパク質が複雑な機能を達成するための分子進化に関するさらなる知見を提供しました。

総じて、Mahaの研究は、STAT1のThr748リン酸化が腸のバリアの完全性と恒常性を維持する上での新しい保護的役割を明らかにしています。より広い視点で見ると、この研究は、宿主防御機構の進化、および細胞が限られたシグナル伝達経路を使用して多様なシグナルにどのように解釈し、反応して炎症反応を調節し、恒常性を維持するかについての洞察を提供しています。

以上より、博士の学位を授与するに値するものと認めます。なお、チェックツール “iThenticate” を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。