

「サイトカインシグナル伝達の新規制御タンパク質の探索と機能解析」

研究者名：室本 竜太

所属・役職：北海道大学大学院薬学研究院 助教

共同研究者：

研究分野	研究キーワード
医学系研究領域	TYK2, サイトカイン, JAK-STAT伝達系

背景・目的

サイトカインIL-6の作用は主に転写因子STAT3によって仲介され、その制御の破綻はがんや自己免疫疾患発症に直結する。本研究ではSTAT3活性化に関与するJAKチロシンキナーゼTYK2の新規結合タンパクを同定し、その機能解析を行い、STAT3活性化制御機構の詳細と疾患発症機序の解明を目的とした。

研究の成果

Yeast two-hybrid法によるスクリーニングを行いTYK2のキナーゼドメインに会合する分子を探索し、候補タンパク質の同定に成功した。哺乳動物細胞内においてTYK2と会合することを免疫沈降実験により確認を行い、実際にTYK2との会合が認められたタンパク質Jab1について機能解析に着手した。ヒト子宮頸がん由来HeLa細胞にsiRNAを導入しJab1タンパクを減少させ、サイトカイン刺激によるSTAT3転写活性化をルシフェラーゼアッセイで評価した結果、Jab1ノックダウンによってレポーター活性が有意に抑制された。この結果を含め本研究で得られた結果から、Jab1がJAK-STAT伝達経路を促進的に制御する役割をもつことが初めて示唆された(下図)。

将来展望

TYK2の新規結合タンパク質の同定及びSTAT3シグナル伝達制御における役割の解明により、それらのタンパク-タンパク相互作用の情報をもとに、TYK2-STAT3が関与する様々なサイトカインシグナル伝達を人為的に調節できる分子標的ペプチドや低分子化学物質の開発へと展開することが可能となると考えられる。

図 | JAK-STATシグナル伝達系の概略と
TYK2結合タンパク質JAB1によるシグナル伝達の促進

