

## 文献紹介

### JAK3 の阻害が CD18 突然変異 PL/J マウスの乾癬様皮膚炎症を著明に弱める

ヤヌスキナーゼファミリーの一種である JAK3 は、主に造血系細胞に発現しており、IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 を含むサイトカインレセプターのサブファミリーの共通  $\gamma$  鎖に特異的に結合する。従来の研究では、切歯動物モデルにおいて、このチロシンキナーゼは T 細胞の機能を媒介するのに重要な役割を担い、JAK3 の阻害は移植片拒絶を避け、関節炎を改善することが示されている。しかしながら、乾癬のような皮膚の免疫反応の進展における JAK3 の機能は確定されていなかった。CD18 ミュータント PL/J マウスは生来 T 細胞依存性の乾癬様皮膚病を呈しており、ヒトの乾癬とも類似点を持つ。この研究においては、JAK3 の分子標的薬である R348 を用いてこの乾癬モデルマウスを取り扱い、6 週間で著明な皮膚病変の減少を見た。また、組織学的分析により、無投与コントロール群に比べ R348 治療群では、表皮・真皮における重症度スコアが大きく減ったことが明らかになった。これは R348 による CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>T 細胞の

減少、さらに特に活性化された T 細胞の抑制によるものと考えられた。加えて、全身レベルでの Th17 関連サイトカイン (IL-17, IL-22, IL-23 など) は、治療を受けたマウスでは著明に減少しており、それらのマウスから抽出された T 細胞は、IL-2 による刺激後の Stat5 のリン酸化反応を減ずることもまた示された。これらの発見は、JAK3 の分子阻害薬が、乾癬のような炎症性皮膚疾患の治療に役立ち、JAK のシグナルが乾癬の発症機序に強く関わっていることを示すものである。

Chang BY, et al: JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasiform skin inflammation in CD18 mutant PL/J mice J Immunol. **183**:2183-2192, 2009

(慶應義塾大学 星野 洋良)