

## *JAK1* 遺伝子の機能獲得変異による自己炎症性角化症を発見

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）皮膚科学の秋山 真志（あきやま まさし）教授、武市 拓也（たけいち たくや）講師、St John's Institute of Dermatology, King's College London, Guy's Hospital の John A. McGrath 教授、藤田医科大学医学部皮膚科の杉浦 一充（すぎうら かずみつ）教授らの研究グループは、*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異<sup>\*1</sup>による、新規の自己炎症性角化症<sup>\*2</sup>を発見しました。

本研究グループは、*JAK1* 遺伝子変異を持つ自己炎症性角化症の患者さんと、*Jak1* 遺伝子を人為的に編集したマウス（*Jak1* 遺伝子変異ノックインマウス）の皮膚、肝臓組織について、詳細な遺伝子・タンパクの発現の検討を行い、それぞれの対照コントロールの組織と比較して、JAK1 タンパク質と STAT ファミリーの活性化の亢進を証明しました。また、*Jak1* 遺伝子変異ノックインマウスの皮膚組織、肝臓組織、脳組織では、野生型マウスと比較して、チロシンキナーゼ活性の亢進と、その下流である NF-κB と呼ばれる転写因子の活性化に関連する遺伝子の発現上昇が見られました。さらに、野生型の *JAK1* 遺伝子と自己炎症性角化症の患者さんに見られる変異型 *JAK1* 遺伝子を培養細胞に形質導入し、JAK/STAT 経路の活性化レベルを解析しました。その結果、変異型 JAK1 タンパク質は、野生型 JAK1 タンパク質と比較して、JAK1 タンパク質と STAT ファミリータンパク質のリン酸化を増加させました。

*JAK1* 遺伝子によりコードされる JAK1 は、ヤヌスキナーゼと呼ばれるチロシンキナーゼの 1 つで、自然免疫をはじめ、様々な細胞のシグナル伝達機能に重要なタンパク質です。本研究の成果により、*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異が、自己炎症性角化症を引き起こすことが明らかとなりました。*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異を持つ自己炎症性角化症の患者さんには、JAK/STAT 経路や、NF-κB 経路を標的とした治療法の効果が期待されます。

本研究成果は 2022 年 1 月 3 日に「Frontiers in Immunology」に掲載されました。

## ポイント

○炎症性角化症の診療において自己炎症性角化症という疾患概念で病態を理解することは、患者さんの治療法を決定する上でとても重要です。

○*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異による、重度の肝機能異常と、自閉症スペクトラム障害を合併する新規の自己炎症性角化症を発見しました。

○*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異による自己炎症性角化症の病態には、JAK/STAT 経路、NF- $\kappa$ B 経路などが関与しており、これらの経路を標的とした治療法の効果が期待されます。

## 1. 背景

本研究グループは、2017 年に、自己炎症を発症機序として持つ炎症性角化症の新しい疾患概念として、自己炎症性角化症を提唱いたしました。近年、自己炎症性角化症に含まれる疾患は増えつつあります。自己炎症の性質を持つ炎症性角化症の病態を、全身性の自己炎症という遺伝学的背景を視野に入れて考えることは、患者さんの病態の把握や適切な治療法を選択する上で、とても重要です。したがって、自己炎症性角化症である患者さんを正確に診断し、適切な治療を行うことが求められています。

*JAK1* 遺伝子によりコードされる JAK1 は、ヤヌスキナーゼと呼ばれるチロシンキナーゼの 1 つで、自然免疫をはじめ、様々な細胞のシグナル伝達機能に重要なタンパク質です。STAT ファミリーは、シグナル伝達や転写因子として機能する分子で、JAK/STAT 経路は、細胞表面の受容体とインターフェロンやインターロイキンと呼ばれるサイトカインとの反応を中継することで、炎症プロセスの制御に不可欠な役割を果たしています。サイトカインが受容体に結合すると、STAT は JAK によりリン酸化されて細胞の核内に移行して、標的となる遺伝子の発現を誘導します。最近、*JAK1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が、多臓器の免疫機能障害を特徴とする常染色体優性疾患に関与していることが報告されましたが、その表現型については、まだ明らかになっていませんでした。今回の研究で、*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異による新規の自己炎症性角化症を発見しました。

## 2. 研究成果

最初に、既知の原因遺伝子に変異を認めない炎症性角化症患者さんの DNA を用いて全エクソームシーケンス解析を行い、未報告の *JAK1* 遺伝子変異を同定しました。この患者さんは、重度のアトピー性皮膚炎様の皮膚症状に加えて、重度の肝機能異常と、自閉症スペクトラム障害を合併していました。同患者さんの皮膚組織では、健常人に比較してリン酸化された JAK1 タンパク質の発現が増加し、さらに STAT ファミリータンパク質のリン酸化も増強されていました。

次に、ヒトの *JAK1* 遺伝子と相同の、マウスの *Jak1* 遺伝子に、この自己炎症性角化症の患者さんが持つ遺伝子変異に相当する部分の *Jak1* 遺伝子変異を持つマウス (*Jak1* 遺伝子変異ノックインマウス) を作成しました。そして *Jak1* 遺伝子変異ノックインマウスと野生型マウスの間で、タンパク質と遺伝子の発現の比較を行いました。その結果、*Jak1* 遺伝子変異ノックインマウスの皮膚組織と肝臓組織では、野生型マウスと比較して、JAK1 タンパク質と STAT ファミリータンパク質のリン酸化が増強されていました。また、*Jak1* 遺伝子変異ノックインマウスの皮膚組織、肝臓組織、脳組織では、野生型マウスと比較して、チロシンキナーゼ活性の亢進と、その下流の NF- $\kappa$ B

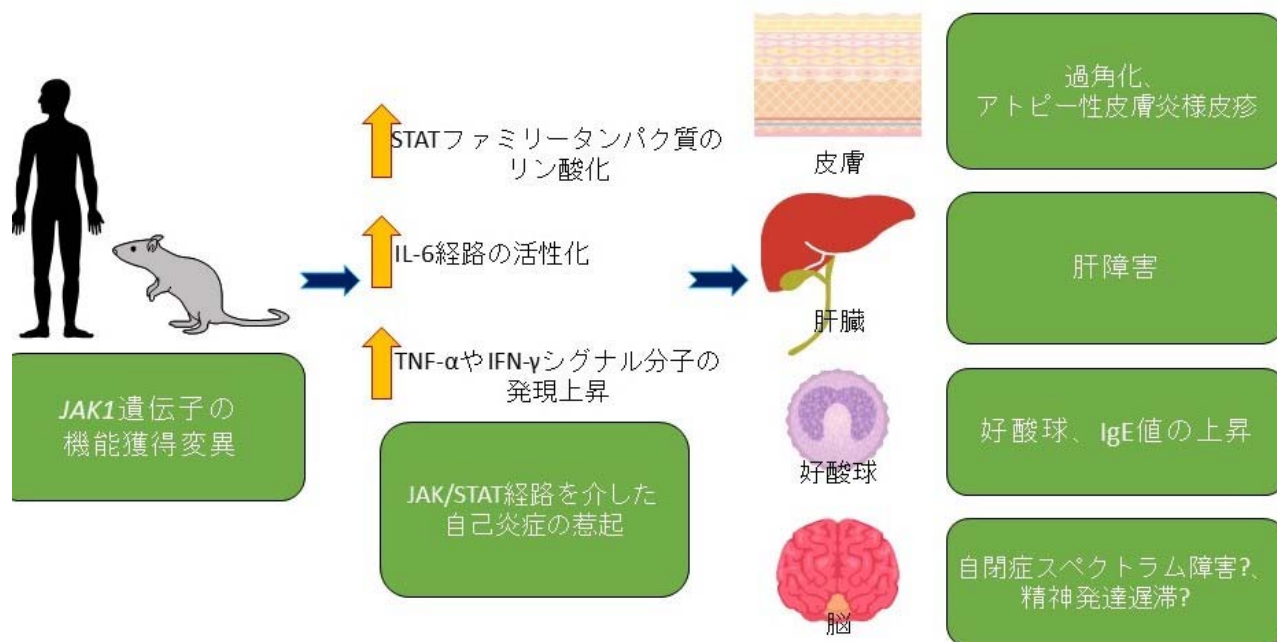
と呼ばれる転写因子の活性化に関連する遺伝子の発現上昇が見られました。

さらに、自己炎症性角化症患者さんの JAK1 の機能を調べるために、野生型の JAK1 タンパク質と患者さんに見られる変異型 JAK1 タンパク質を、ヒトの培養細胞に形質導入する実験を行いました。その結果、変異型 JAK1 タンパク質を発現させた培養細胞では、野生型 JAK1 タンパク質を発現させた細胞と比較して、JAK1 タンパク質と STAT ファミリータンパク質のリン酸化の増加が確認できました。

これらの結果より、今回解析を行った自己炎症性角化症患者さんの皮膚、肝臓、脳神経系で見られた症状は、患者さんが持つ *JAK1* 遺伝子の機能獲得変異により、JAK1 タンパク質と STAT ファミリーのリン酸化が過剰に誘導され、NF- $\kappa$ B 経路などの活性化を介した自己炎症機序で引き起こされていることが示唆されました。

### 3. 今後の展開

今回の研究から、*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異が、自己炎症性角化症を引き起こすことが明らかとなりました。本研究の成果により、*JAK1* 遺伝子変異に起因する表現型が拡大するとともに、合併しうる肝障害と自閉症スペクトラム障害の病態メカニズムが明らかになりました。*JAK1* 遺伝子の機能獲得変異を持つ自己炎症性角化症の患者さんには、JAK/STAT 経路や、NF- $\kappa$ B 経路を標的とした治療法の効果が期待されます。



### 4. 用語説明

※1 機能獲得変異：遺伝子の塩基配列が変化することで、その遺伝子から作られるタンパク質の本来の機能がさらに強くなる、または、新しい機能を獲得する遺伝子変異のことです。

※2 自己炎症<sup>※3</sup>性角化症：自己炎症性の発症機序を持つ、様々な炎症性角化症を包括する疾患概念です。厚生労働省の指定難病に指定されている疾患の一つである汎発性膿疱性乾癬や、角化異常症である毛孔性紅色皰糠疹などが含まれます。

※3 自己炎症：自然免疫にかかわる遺伝子の変化に関連して起こる炎症を表す用語です。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Frontiers in Immunology

論文タイトル：Autoinflammatory keratinization disease with hepatitis and autism reveals roles for JAK1 kinase hyperactivity in autoinflammation

著者：Takuya Takeichi<sup>1</sup>, John Y. W. Lee<sup>2</sup>, Yusuke Okuno<sup>3-5</sup>, Yuki Miyasaka<sup>6</sup>, Yuya Murase<sup>1</sup>, Takenori Yoshikawa<sup>1</sup>, Kana Tanahashi<sup>1</sup>, Emi Nishida<sup>7</sup>, Tatsuya Okamoto<sup>8</sup>, Komei Ito<sup>9</sup>, Yoshinao Muro<sup>1</sup>, Kazumitsu Sugiura<sup>10</sup>, Tamio Ohno<sup>6</sup>, John A. McGrath<sup>2</sup> and Masashi Akiyama<sup>1,\*</sup>

所属：<sup>1</sup>Department of Dermatology, <sup>6</sup>Division of Experimental Animals, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>2</sup>St John's Institute of Dermatology, King's College London (Guy's Campus), London, UK

<sup>3</sup>Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>5</sup>Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

<sup>7</sup>Department of Geriatric and Environmental Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

<sup>8</sup>Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>9</sup>Department of Allergology, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan

<sup>10</sup>Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

DOI : <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.737747>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Fro\\_in\\_Imm\\_20220103en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Fro_in_Imm_20220103en.pdf)