

# 皮膚血管炎におけるヤヌスキナーゼ(JAK)の活性化

## ～血管炎治療に新たな選択肢～

### 【ポイント】

- ・IgA 血管炎(IgAV)<sup>※1</sup>、皮膚白血球破碎性血管炎(CLV)<sup>※2</sup> は皮膚の症状を主体とする血管炎であり、皮膚の壊死や潰瘍など、患者の QOL(Quality of life:生活の質)を著しく低下させる症状を長期にわたり呈することがあります。
- ・ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬<sup>※3</sup> は、近年様々な疾患に適応<sup>※4</sup> が通っており、皮膚科領域においてはアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬、乾癬性関節炎で使用されています
- ・本研究では、IgAV および CLV に罹患している患者さんの皮膚で JAK が活性化していることを明らかにし、JAK 阻害薬が新たな治療選択肢になりうることを示しました。

### 【要旨】

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学講座の江畑葵(えばた あおい)大学院生、桃原真理子(ももはら まりこ)助教、深浦遼(ふかうら りょう)大学院生、秋山真志(あきやま まさし)教授らの研究グループは、IgA 血管炎(IgAV)および皮膚白血球破碎性血管炎(CLV)の患者皮膚においてヤヌスキナーゼ(JAK)という酵素が活性化していることを明らかにしました。

IgAV と CLV は皮膚の症状を主体とする血管炎であり、皮膚の壊死や潰瘍など、患者の QOL を著しく低下させる症状を長期にわたり呈することがあります。ステロイドや免疫抑制剤の内服が全身療法として用いられますが、治療は十分には確立されていません。

JAK 阻害薬は近年様々な疾患に適応が通っており、皮膚科領域においてはアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬、乾癬性関節炎で使用されています。

本研究では、IgA 血管炎および皮膚白血球破碎性血管炎に罹患した患者さんの皮膚で JAK が活性化されていることを明らかにし、JAK 阻害薬が皮膚の血管炎に対する新たな治療選択肢になりうることを示しました。

本研究成果は「Journal of the American Academy of Dermatology」の 2023 年 11 月 3 日付オンライン版に掲載されました。

## 1. 背景

IgA 血管炎(IgAV)、皮膚白血球破碎性血管炎(CLV)は皮膚の症状を主体とする血管炎であり、皮膚の壊死や潰瘍など、患者の QOL を著しく低下させる症状を長期にわたり呈することがあります。一般的にステロイドや免疫抑制剤の内服が全身療法として用いられますが、治療は十分には確立されていません。

ヤヌスキナーゼ(JAK)は様々なサイトカインや増殖因子のシグナル伝達経路に関係する酵素であり、JAK1、JAK2、JAK 3 およびチロシンキナーゼ(TYK)2 という 4 種類が存在しています。JAK 阻害薬は、近年様々な疾患に適応が通っており、皮膚科領域においてはアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬、乾癬性関節炎の患者さんに使用されています。

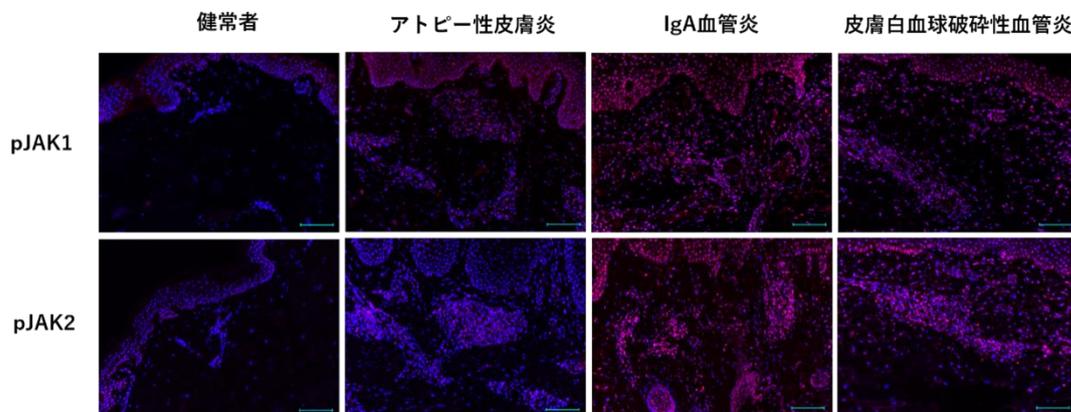
そこで、本研究では IgA 血管炎および皮膚白血球破碎性血管炎に罹患した患者さんの皮膚における JAK の活性を調べることで、JAK 阻害薬が血管炎の新たな治療選択肢となりうるかどうかを評価しました。

## 2. 研究成果

今回の研究では、2016 年 1 月から 2022 年 12 月の間に名古屋大学医学部附属病院で皮膚生検を行い、IgAV または CLV と診断された患者、それぞれ 7 名、6 名を対象としました。同時に重症のアトピー性皮膚炎(AD)に罹患しており、全身療法を行う前の患者 5 人と、健常者(HC)5 人も対照群として調査に組み入れました。

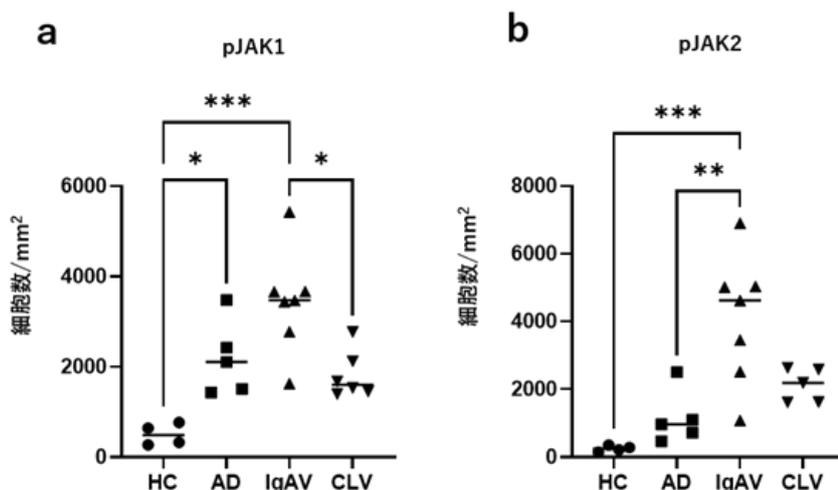
各患者さんと対照群より皮膚を採取し、パラフィン包埋切片を作成しました。活性化した JAK1 (pJAK1)および JAK2(pJAK2)にそれぞれ特異的に結合する抗体を使用し免疫組織染色<sup>※5</sup>を行いました(図 1)。解析の結果、IgAV 患者の皮膚では pJAK1 陽性細胞数が健常者および CLV 患者の皮膚と比較して有意に多いことがわかりました( $p<.001$ ,  $p<.05$ , 図 2a)。pJAK2 陽性細胞数についても、健常者および AD 患者と比較して有意に高いことが明らかになりました( $p<.001$ ,  $p<.01$ , 図 2b)。CLV 患者においては有意差が認められませんでした。CLV 患者においては有意差が認められませんでした。CLV 患者と比較して pJAK1 および pJAK2 陽性細胞数が多い傾向を示しました(図 2a,b)。

(図 1) 免疫組織染色



pJAK1 と pJAK2 はともに赤色で染色、核を青色で対比染色した。スケールバー:100 $\mu$ m.

(図 2) pJAK1 および pJAK2 の発現



### 3. 今後の展開

昨今、JAK 阻害薬の適応は次々と拡大されています。本研究成果で得られた新たな知見をもとに、血管炎治療の新たな選択肢としての JAK 阻害薬の可能性をこれからも検討していきます。

### 4. 用語説明

※1 IgA 血管炎(IgAV): 小型の血管に炎症がおき、発熱や発疹、関節痛、消化器症状、腎臓の機能の低下などが起こる。

※2 皮膚白血球破砕性血管炎(CLV): 皮膚に限局して小型の血管に炎症がおきる。皮膚症状が主体であり、発熱や関節痛を伴うこともある。

※3 ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬: JAK と呼ばれる酵素の働きを阻害する内服薬。

※4 適応: 効果が医学的に証明され、薬剤などが対象疾患に対して使用が認められること。

※5 免疫組織染色: 検出したい物質に特異的に結合する抗体を使用し、組織内の目的とする物質の分布や量を確認する方法。

### 【論文情報】

雑誌名: Journal of the American Academy of Dermatology

論文タイトル: Increased JAK activation in cutaneous vasculitis

著者名・所属名:

Aoi Ebata, Mariko Ogawa-Momohara\*, Ryo Fukaura, Yuta Yamashita, Haruka Koizumi, Takuya Takeichi, Yoshinao Muro, Masashi Akiyama  
Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan  
DOI: [10.1016/j.jaad.2023.10.056](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.056)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Jou\\_231121en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_231121en.pdf)