

# 町医者だより

<発行・お問合せ先>

## おおわだ内科呼吸器内科

院長 大和田 明彦

市川市南八幡4-7-13

シャポール本八幡2階

JR本八幡駅南口(シャポール改札口)

2分ミスタードーナツ並び

ヘアサロンAsh向かいビル2階

電話 047-379-6661

おおわだ  
内科  
呼吸器内科

令和04年05月号

## JAK阻害剤—喘息治療の可能性

JAK (ジャック) 阻害剤という薬剤があります。日本でも2013年に関節リウマチの、2018年から潰瘍性大腸炎の治療薬として認可されています。またアトピー性皮膚炎でも最近使用できるようになりました。今回はJAK阻害剤の喘息治療への応用の可能性についてです。

### JAK阻害剤とは

JAK、すなわちヤヌスキナーゼはサイトカインや増殖因子のシグナル伝達経路を制御する細胞内チロシンキナーゼです。炎症性サイトカインがサイトカイン受容体に結合した後、JAKにATPが結合し、サイトカイン受容体の細胞内ドメインがリン酸化されます。リン酸化された細胞内ドメインにSTAT (スタット) が会合しリン酸化されて二量体を形成します。この二量体を形成したSTATが細胞核に移行しターゲット遺伝子の発現を上昇させます。喘息では気管支上皮や気道平滑筋でアレルギーのマスタースイッチと言われているTSLP (thymic stromal lymphopoietin)などの発現を促進すると考えられています。JAKには、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2の4つのアイソフォームがありますが、製剤によって抑制できるアイソフォームが異なります。

### JAK阻害剤の喘息でのターゲットはIL-13とIL-4

すでに先行して臨床現場で使われている関節リウマチの病態に深く関与するIL (インターロイキン) -6 やIFN- $\gamma$ などのサイトカインは、主にJAK1介してシグナルを伝達します。潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、TNF (tumor necrosis factor) - $\alpha$ が関与しています。また、IL-12/23は、抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) によって産生されるサイトカインですが、Crohn病腸管内に存在する樹状細胞、マクロファージからのp35及びp40サブユニットからなるIL-12 とIL-12 p40サブユニットとp19サブユニットからなるIL-23の産生が、疾患活動性にかかわらず増強していると言われていて、2018年からおもにJAK1阻害剤が使用されている。気管支喘息ではアレルギー性炎症に関与するIL-13とIL-4がターゲットになります。造血細胞やリンパ球と気道上皮や皮膚の外層のケラチノサイトなどの非造血細胞ではこれらのサイトカインの活性化の経路が異なります。造血細胞やリンパ球ではIL-4はIL4Raと $\gamma$ Cからなる複合体受容体に接着します。それによってJAK1とJAK3が活性化されSTAT6を介する遺伝子の活性化が起こります。一方、気管支上皮などの非造血細胞ではIL-4 $\alpha$ とIL13Ra1の複合体からなる受容体がありIL-4とIL13が結合できます。IL-13側の受容体はJAK2とTYK2の活性化を、IL-4側の受容体はJAK1の活性化を起こし、STAT3とSTAT6を介する遺伝子発現を引き起こします。不思議なことにIL-13受容体は他にもあって、IL13Ra2と言いますがここにもIL-13は結合しますが、結合しても刺激のシグナルが出ません。

### 臨床への応用

吸入薬として使えるような分子量の小さいJAK阻害剤が開発されています。R526という化合物で製薬会社のアストラゼネカがその臨床治験 (AZD0449という名前) を行っています。臨床治験としては初期の第1相試験が2021年6月に完了しており、その結果が待たれます。