

内服についてもまもなくADへの適応拡大が認可されるであろう。

将来の治療として、遺伝子治療である核酸医薬の一つであるおとり型核酸医薬(デコイ)外用剤が期待されている。すなわち、デコイDNAは特定の蛋白質が結合するDNA配列を含む二本鎖DNAで、おとりとして標的蛋白質の機能を抑制する。ADモデルマウスにNF- κ BデコイDNA軟膏¹³⁾はADの顔面病変特に重度の湿潤局面に有用であることが判明しており、臨床試験が進行中である。またSTAT6デコイ軟膏がアトピー性皮膚炎のモデルマウスに対して皮膚炎の抑制に有効であることが報告されている¹⁴⁾。今後の実用化が期待される。

文 献

- 1) 厚生労働省科学研究、免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業：平成12年度～14年度総合研究報告書。2003, pp. 1-12
- 2) 厚生労働省：アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002、<http://www.kyudai-derm.org/atopy/atopy.html>
- 3) 日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」、日本皮膚科学会雑誌 **110**：1099-1104, 2000
- 4) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版、日本皮膚科学会雑誌 **114**：135-142, 2004
- 5) Kapsenberg ML, Wierenga EA, Bos JD, Jansen HM: *Immunol Today* **12**: 392-395, 1991
- 6) Thepen T, Langeveld-wildschut EG, Bihari IC et al.: *J Allergy Clin Immunol* **97**: 828-837, 1996
- 7) Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL: *Nat Rev Immunol* **1**: 69, 2001
- 8) Yamanaka K, Tanaka M, Tsutsui H, et al.: *J Immunol* **165**: 997, 2000
- 9) Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* **99**: 11340, 2002
- 10) Imokawa G, Abe A, Jin K, et al.: *J Invest Dermatol* **96**: 523, 1991
- 11) FK506研究会：アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏0.1%および0.03%の使用ガイダンス、臨床皮膚科 **57**: 1217-1234, 2003
- 12) Ellis C, Luger T, Abeck D et al.: International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol*, 148 Suppl **63**: 3-10, 2003
- 13) Nakamura H, Aoki M, Tamai K et al.: *Gene Therapy* **9**: 1221-1229, 2002
- 14) Yokozeki H, Wu MH, Sumi K et al.: *Gene Therapy* **11**: 1753-1762, 2004

7. JNKによるアレルギー疾患の制御

(免疫学講座)

○高田 栄子、秦 喜久美、水口純一郎
(動物実験センター)

須藤カツ子

はじめに

MAPK (Mitogen-activated protein kinase) は ERK1・ERK2, JNK1・JNK2・JNK3, p38MAPK に大別される。JNK (c-Jun NH2-terminal kinase) はさまざまなストレスによって活性化されることから SAPK とも呼ばれるが c-Jun の N 末端に結合しリン酸化することから JNK と呼ばれるセリン・スレオニンリン酸化酵素である。哺乳類の JNK は全組織に存在する JNK1, JNK2 と心臓、脳、精巣に特異的に存在する JNK3 に分類され、3つの遺伝子座で支配されているが、スプライシングによる10個のバリエーションが報告されている (Fig. 1)。JNK は MAPKKKK によってリン酸化された MAPKKK (ASK1・ASK2, MEKK1・MEKK2) が MAPKK (MKK4・MKK7) をリン酸化し、活性化 MAPKK が JNK をリン酸化するという MAP キナーゼカスケードによって活性化される。

JNK と喘息や種々の疾患との関連性が報告されているが、疾患によって JNK の役割が異なっている。これは JNK の役割が細胞の種類や分化段階によって異なるためと思われる。ここでは JNK の複雑な役割について我々の結果をあわせて報告する。

疾患における JNK の役割

JNK の活性を調整する方法にはデコイ JNK を用いる方法もあるが、ATP との結合部位をブロックして JNK 活性を阻害する JNK インヒビターが少なくとも40種類報告され、使用されている。最も一般的な SP-600125 と CEP-1347 を用いて JNK と種々の疾患との関係が報告されており、JNK インヒビターがアルツハイマー病などの神経系疾患、糖尿病などの代謝系疾患、心臓血管系疾患、腫瘍、喘息などの炎症性疾患を改善するとされているが、疾患によって JNK の役割は異なる。喘息のモデル実験では、卵白アルブミンを吸入させたマウスで好酸球やリンパ球などの細胞による炎症や気管支の過敏反応が誘導されると共に上気道の平滑筋の密度が高くなるが、JNK 活性を

抑えると平滑筋密度の増加が抑制される¹⁾。またヒトの末梢血B細胞を抗CD40抗体とIL-4で刺激するとIgE抗体が産生されるがJNKインヒビターで前処理すると抑制される²⁾。神経系疾患では脳虚血性貧血におけるJNK3やアルツハイマー病におけるJNKのようにJNKが細胞死を誘導する場合とJun-Dが活性化され細胞増殖が誘導される場合がある。さらに腫瘍で

もJNKが異なる役割を果たしていることが報告されている。これらはJNKがc-Junなどの転写因子を活性化することや核からミトコンドリアへ移行することによって細胞死を誘導する役割とJun-Dなどの転写因子を活性化することによって細胞増殖を誘導する役割を果たしているためと考えられている (Fig. 2)。

JNK と免疫応答

T細胞抗原受容体を介する刺激でT細胞を処理すると、細胞死・アポトーシスが誘導される。我々はB細胞抗原受容体を介する刺激 (抗IgM抗体) で未成熟B細胞を処理するとJNK1が活性化され、アポトーシスが誘導されること、さらに優性阻害型JNK1 (dnJNK1) を過剰発現させた細胞では抗IgM抗体誘導性アポトーシスが抑制されるのに対し、活性型JNK1 (MKK7/JNK1) を過剰発現させた細胞ではアポトーシスが増強される (Fig. 3) ことから、未成熟B細胞ではJNK1が細胞死の誘導に重要な役割を果たし

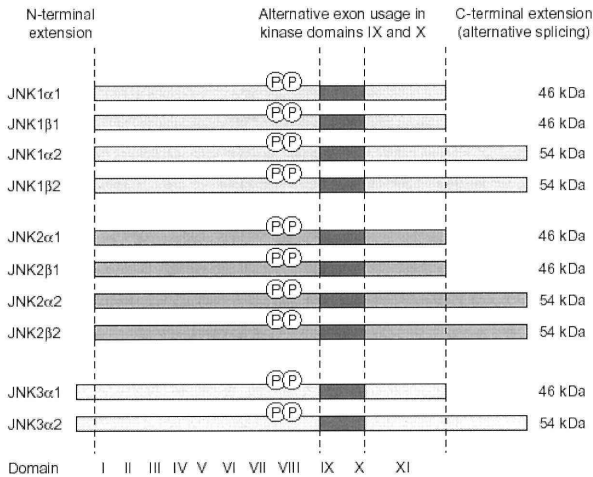


Fig. 1 The ten splice variant of JNK

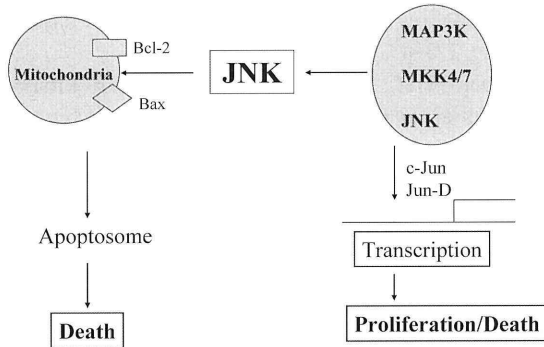


Fig. 2 Biological Functions of JNK

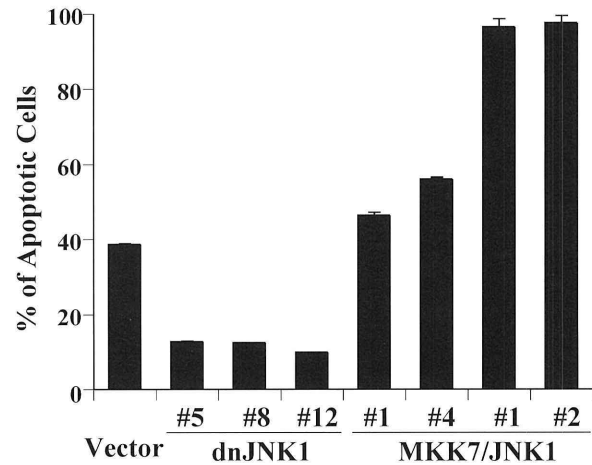


Fig. 3 Effect of JNK1 at Apoptosis by Anti-IgM

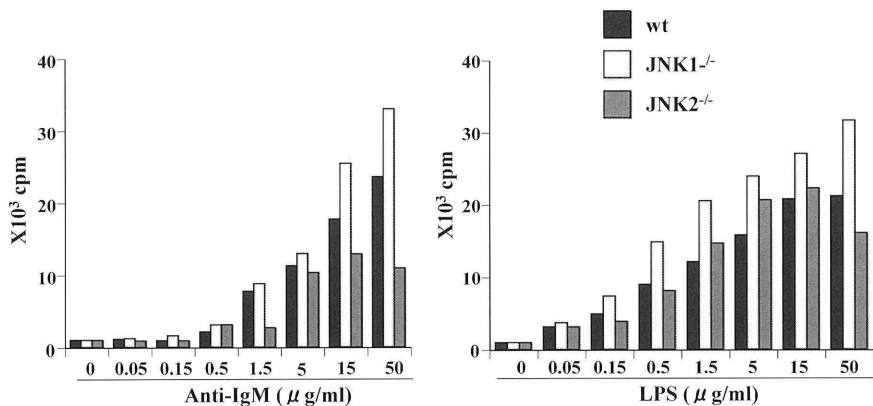


Fig. 4 Proliferative response against anti-IgM and LPS

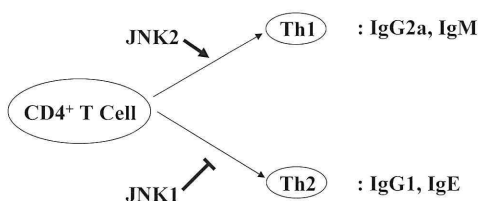


Fig. 5 Regulation of T cell differentiation by JNK1 and JNK2

ていること明らかにしてきた。今回は JNK1 あるいは JNK2 ノックアウトマウスを用いて実験を行った。

JNK1^{-/-} あるいは JNK2^{-/-} マウスの T 細胞を T 細胞抗原受容体を介する刺激で処理し、サイトカインを測定した結果から、T 細胞における JNK の役割が明らかにされ、JNK1 はナイーブ CD4⁺T 細胞の Th2 への分化を抑制するが、JNK2 は Th1 への分化を誘導することがわかった³⁾。我々はノックアウトマウスの脾臓 B 細胞を抗 IgM 抗体と LPS で刺激した。その結果 JNK1^{-/-} と JNK2^{-/-} の B 細胞でアポトーシスの誘導が抑制され、成熟 B 細胞でも JNK1 と JNK2 が細胞死を誘導する役割を果していることが分かった。しかし抗 IgM 抗体や LPS による増殖反応は JNK1^{-/-} マウスで増加するのに対し JNK2^{-/-} で抑制された (Fig. 4)。このことは JNK1 と JNK2 が増殖反応において異なる役割を果していることを示している。次に T 細胞依存性抗原 NP-OVA もしくは T 細胞非依存性抗原 NP-Ficoll をノックアウトマウス腹腔内に投与し、2 回免疫 2 週間後に採血して、血清中の抗体を酵素抗体法で測定した。JNK1 が Th2 の分化を抑制することから JNK1^{-/-} マウスでは IgE、IgG1 の産生が増加し、JNK2 が Th1 の分化を誘導することから JNK2^{-/-} マウスでは IgM、IgG2a の産生が低下することが期待される

(Fig. 5)。T 細胞依存性抗原に対して JNK1^{-/-} マウスでは IgE 抗体の増加が見られ、JNK2^{-/-} マウスでは IgM、IgG2a 抗体の減少が見られたことから、T 細胞分化における JNK の役割が抗体産生においても反映されていると思われるが、T 細胞非依存性抗原に対しては JNK2^{-/-} マウスで IgG 抗体が増加したが JNK1^{-/-} と JNK2^{-/-} のマウスで IgG1 抗体が減少し、IgM 抗体の産生では明らかな差を認めなかった。以上の結果は細胞死および細胞増殖や免疫応答において、JNK がそれぞれ異なる役割を果していることを示している。

ま と め

JNK は細胞の種類や分化段階、シグナルによって異なる役割を果す。したがって JNK インヒビターの短期間の使用は炎症性疾患などの治療に有効であるが、より効果的で副作用を防ぐためには選択性、特異性のある JNK インヒビターが必要とされ、JNK の標的分子の同定がその手掛かりになると考えられる。

文 献

- 1) Nath P, Eynott P, Leung SY, Adcock IM, Bennett BL, Chung KF: Potential role of c-Jun NH2-terminal kinase in allergic airway inflammation and remodelling: effects of SP600125. *Eur J Pharmacol* **506**: 273-83, 2005
- 2) Jabara HH, Geha RS: Jun N-terminal kinase is essential for CD40-mediated IgE class switching in B cells. *J Allergy Clin Immunol* **115**: 856-63, 2005
- 3) Rincon M, Pedraza-Alva G: JNK and p38 MAP kinases in CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Immunol Rev* **192**: 131-42, 2003