

報道関係者各位

2025 年 10 月 17 日
国立成育医療研究センター

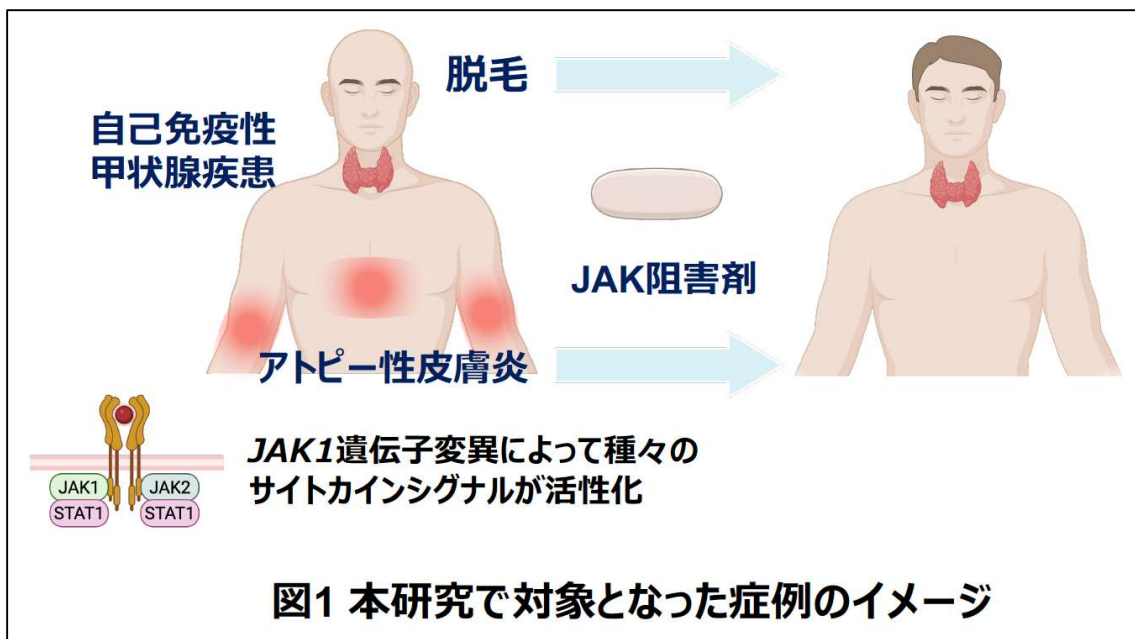
**アトピー性皮膚炎や脱毛症などの発症に関わる新しい *JAK1* 遺伝子変異を発見
～JAK の働きを妨げる薬による治療効果を確認～**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵 理事長：五十嵐隆）、免疫アレルギー・感染研究部/アレルギーセンターの森田英明、藤多慧、ゲノム医療研究部の要匡、柳久美子、アレルギーセンターの福家辰樹らの研究グループは、一般的な治療では改善が難しい重症アトピー性皮膚炎、脱毛症、自己免疫性甲状腺疾患を発症した患者において、新しい *JAK1* 遺伝子変異を発見し、この遺伝子変異により *JAK1*（ヤヌスキナーザ 1）が異常に活性化していることが疾患の原因であることを明らかにしました。また、*JAK* の働きを妨げる薬による治療で症状の改善することも確認しました。

JAK1 は、細胞内のシグナル伝達に重要な役割を果たす酵素で、さまざまなサイトカインの刺激により活性化され、*STAT* 分子をリン酸化することで遺伝子発現を調節します。

今回、研究グループは全エクソーム解析¹によって *JAK1* 遺伝子の新規変異 (p.Pro815Ser) を発見し、この変異により *JAK1* 分子が異常に活性化し、特にインターフェロン γ ²のシグナル伝達が増強されることで、治療抵抗性アトピー性皮膚炎、脱毛症、自己免疫性甲状腺疾患を発症することを明らかにしました。さらに、*JAK* 阻害剤による治療アトピー性皮膚炎や脱毛症の症状改善が確認され、新たな治療法の可能性を示しました。

本件に関する論文は、科学雑誌『*Journal of Allergy and Clinical Immunology*』に 2025 年 10 月 14 日付けで掲載されました。



1 全エクソーム解析：遺伝子の中でタンパク質をコードするエクソン領域を網羅的に解析する遺伝子解析手法です。
2 インターフェロン γ ：免疫系の調節に重要な役割を果たすサイトカインの一種で、炎症反応や自己免疫疾患の病態形成に深く関与しています。

【プレスリリースのポイント】

- 一般的な治療では改善が難しい重症アトピー性皮膚炎、脱毛症、自己免疫性甲状腺疾患を発症した症例に対して遺伝子解析を行い、JAK-STAT シグナル伝達経路^[3]の中心的役割を果たす *JAK1* の新規遺伝子変異 (p.Pro815Ser) を発見しました。
- 発見された変異型 *JAK1* では、特にインターフェロン γ シグナルが異常に増強されることで、複数の炎症性疾患の発症につながっていることが明らかになりました。
JAK の働きを抑制する薬による治療で脱毛症の症状が大きく改善し、*JAK1* 遺伝子変異による疾患への新たな治療戦略の可能性が示されました

【研究分野の背景】

一般的にアレルギー性疾患は、環境要因を含むさまざまな外的な要因と、遺伝的素因が複雑に絡み合って発症する多因子疾患と考えられています。一方で、近年の遺伝学研究の進歩により、早期から発症する重症、または一般的な治療が効かないアレルギー・自己免疫疾患のある患者の中には、JAK (ヤヌスキナーゼ) や STAT (シグナル伝達兼転写活性化因子) の機能獲得型 (遺伝子の変異によって、タンパク質の働きが通常よりも強くなる) または機能喪失型変異 (遺伝子の変異によって、タンパク質の働きが無くなる) による先天性免疫異常症が存在することが明らかになってきました。JAK1 は IL-4、インターフェロン α 、インターフェロン γ などさまざまなサイトカインの下流シグナル伝達に関与しており、その異常活性化は広範囲な炎症・自己免疫疾患を引き起こす可能性があります。

これまでに 27 例の *JAK1* 機能獲得型変異による症例が報告されており、自己免疫性甲状腺疾患、サルコイドーシス、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎などを発症することが知られています。しかし、*JAK1* 機能獲得型変異により脱毛症を発症した報告はこれまでありませんでした。

本研究では、重症アトピー性皮膚炎、脱毛症、自己免疫性甲状腺疾患を発症した男児を対象として、遺伝子解析を行い、原因遺伝子変異の同定とその機能解析を実施しました。

【研究内容・成果の要点】

患者とその両親のトリオ全エクソーム解析の結果、患者と父親に *JAK1* 遺伝子の変異 (p.Pro815Ser) を発見しました。この変異は JAK1 の Pseudokinase Domain に位置しており、これまでに報告されていない新しい変異でした。

患者由来の不死化リンパ芽球細胞株を用いた機能解析では、変異型 *JAK1* がインターフェロン γ 刺激に対して pSTAT1 シグナルを過剰に活性化することが明らかになりました。一方、IL-4 刺激による pSTAT6 シグナルやインターフェロン α 刺激による pSTAT1/pSTAT2 シグナルの増強は限定的でした。これらの結果から、本変異はすべての JAK 介在シグナルを均等に増強するのではなく、主にインターフェロン γ シグナルを選択的に増強することが示されました。

患者に対して JAK 阻害剤による治療を開始したところ、5 か月後に脱毛症の寛解が達成され、皮膚に関しても改善が認められました。父親においても治療により皮膚所見の改善と発毛が確認されました。

血清サイトカイン解析では、治療前に上昇していたインターフェロン γ およびインターフェロン関連分子が、JAK 阻害剤治療後に減少することが確認されました。また、患者リンパ芽球細胞株の RNA シーケンス解析では、インターフェロン刺激遺伝子群の発現上昇が認められ、本変異の機能獲得型の性質を裏付ける結果となりました。

【研究者のコメント】

本研究により、脱毛症を引き起こす新しい *JAK1* 機能獲得型変異が発見されました。JAK 阻害剤による治療効果が確認されたことで、従来の治療に抵抗性を示す重症例に対する新たな治療選択肢が提示されました。今後、さらなる症例の蓄積により、*JAK1* 遺伝子変異による疾患の診断基準や治療指針の確立が期待されます。

また、早期から重症のアレルギー・自己免疫症状を示す患者においては、このような単一遺伝子疾患の可能性を考慮し、遺伝子解析を行うことで、適切な診断による病態に応じた個別化治療の実現につながることが期待されます。

【特記事項】

本研究の一部は、日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（JP24ek0410106、JP25ek0410106）、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業、未診断疾患イニシアチブ（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD）：希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究（JP20ek0109301h、JP24ek0109760s）、成育医療研究開発費（2019A-3、2020B-10、2020B-2、2022B-11、2025A-4）、および厚生労働科学研究費補助金（24FE2002）の支援を受けて行われました。

【発表論文情報】

論文タイトル：*JAK1* gain-of-function variant causes alopecia areata, atopic dermatitis, and autoimmune thyroid disease

雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology

著者：藤多 慧^{1,2)}、樺島 重憲³⁾、柳 久美子⁴⁾、豊國 賢治³⁾、吉田 和恵^{3,5)}、宮地 裕美子³⁾、高田 修治⁶⁾、本村 健一郎¹⁾、溜 雅人¹⁾、中崎 寿隆¹⁾、林 優佳¹⁾、長野 直子¹⁾、内山 徹⁷⁾、大石 公彦²⁾、横谷 進⁸⁾、義岡 孝子⁹⁾、中尾 佳奈子¹⁰⁾、山本 貴和子³⁾、福家辰樹³⁾、堀川 玲子¹¹⁾、斎藤 博久¹⁾、松原 洋一¹²⁾、大矢 幸弘^{3,13,14)}、要 匡⁴⁾、松本 健治¹⁾、森田 英明^{1,3)}

所属：

- 1) 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部
- 2) 東京慈恵会医科大学 小児科学講座
- 3) 国立成育医療研究センター アレルギーセンター
- 4) 国立成育医療研究センター研究所 ゲノム医療研究部
- 5) 国立成育医療研究センター 皮膚科
- 6) 国立成育医療研究センター研究所 システム発生研究部
- 7) 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部
- 8) 福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター
- 9) 国立成育医療研究センター 病理診断部
- 10) 国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部
- 11) 国立成育医療研究センター 内分泌・代謝科
- 12) 国立成育医療研究センター研究所
- 13) 名古屋市立大学 環境労働衛生学
- 14) 藤田医科大学 医学部総合アレルギーセンター

DOI : 10.1016/j.jaci.2025.09.012

＜本リリースに関する連絡先＞

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
広報企画室 村上・神田
電話：03-3416-0181（代表） Email：koho@ncchd.go.jp