

JNK阻害剤は薬になりえるのか？

Kai Yamamoto

JNK (c-Jun N-terminal kinase)は MAP キナーゼファミリーのメンバーであり、細胞外からの種々の環境ストレス（放射線や活性酸素、熱ショックなど）や炎症性サイトカイン（腫瘍壊死因子、IL-1 など）に応答して活性化するプロテインキナーゼである。

このJNKを介したJNK経路は遺伝子発現の調節や細胞増殖の促進、アポトーシス、免疫応答の制御に関与することが知られている。この様にJNK経路は生体の恒常性を担う重要な経路であるが、その制御異常はガンや神経変性疾患、糖尿病、自己免疫疾患といった疾病の発症に関与することが報告されている。JNK阻害剤はこれら疾病の治療薬として期待されているが、現在臨床開発に進んでいるものは少ない。今回のJCではJNK阻害剤が真菌感染症の治療薬にも成り得る可能性が報告された論文を紹介する。

紹介論文

JNK1 negatively controls antifungal innate immunity by suppressing CD23 expressionXueqiang Zhao, *et al.* & Xin Lin*Nature Medicine* 23, 337–346 (2017) doi:10.1038/nm.4260**Abstract**

Opportunistic fungal infections are a leading cause of death among immune-compromised patients, and there is a pressing need to develop new antifungal therapeutic agents because of toxicity and resistance to the antifungal drugs currently in use. Although C-type lectin receptor- and Toll-like receptor-induced signaling pathways are key activators of host antifungal immunity, little is known about the mechanisms that negatively regulate host immune responses to a fungal infection. Here we found that JNK1 activation suppresses antifungal immunity in mice. We showed that JNK1-deficient mice had a significantly higher survival rate than wild-type control mice in response to *Candida albicans* infection, and the expression of JNK1 in hematopoietic innate immune cells was critical for this effect. JNK1 deficiency leads to significantly higher induction of CD23, a novel C-type lectin receptor, through NFATc1-mediated regulation of the CD23 gene promoter. Blocking either CD23 upregulation or CD23-dependent nitric oxide production eliminated the enhanced antifungal response found in JNK1-deficient mice. Notably, JNK inhibitors exerted potent antifungal therapeutic effects in both mouse and human cells infected with *C. albicans*, indicating that JNK1 may be a therapeutic target for treating fungal infection.