九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

アトピー性皮膚炎の発症機序2020

古江, 増隆
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

https://doi.org/10.15017/4371064

出版情報：福岡醫學雜誌. 111 (4), pp.151-165, 2020-12-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：The pictures in this paper are hided because of privacy protection.

KYUSHU UNIVERSITY

総　　説

アトピー性皮膚炎の発症機序 2020

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

古　江　増　隆

はじめに

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis；AD）は日常よく遭遇する湿疹性皮膚疾患である．5歳未満の幼児の発症頻度は10%～16.5%で，1980年代から2000年代初期までは世界的に増加傾向にあった[1)2)]．ADは，皮膚の炎症，皮膚バリア機能障害，慢性瘙痒を臨床的特徴とする（図1）[3)]．血中IgE値も顕著に増加することが多く，ADの重症度と相関する[3)]．皮膚バリア機能障害に付随して黄色ブドウ球菌の皮膚定着が起こりやすくさらにバリアは障害される[4)]．ADでは自己免疫性疾患もやや高頻度に併発しやすいことも指摘されている[5)6)]．Mosmannらが2型ヘルパーT（T helper 2；Th2）細胞を発見して以来[7)]，Th2サイトカインであるinterleukin（IL）-13やIL-4がADの発症に深く関与していることが想定されてきた[8)~11)]．それが決定的な事実として科学的に認識されたのは，IL-4とIL-13を阻害する抗IL-4 receptor α（IL-4Rα）抗体であるdupilumabがADに対して高い治療効果を発揮することが証明されたからである[12)]．

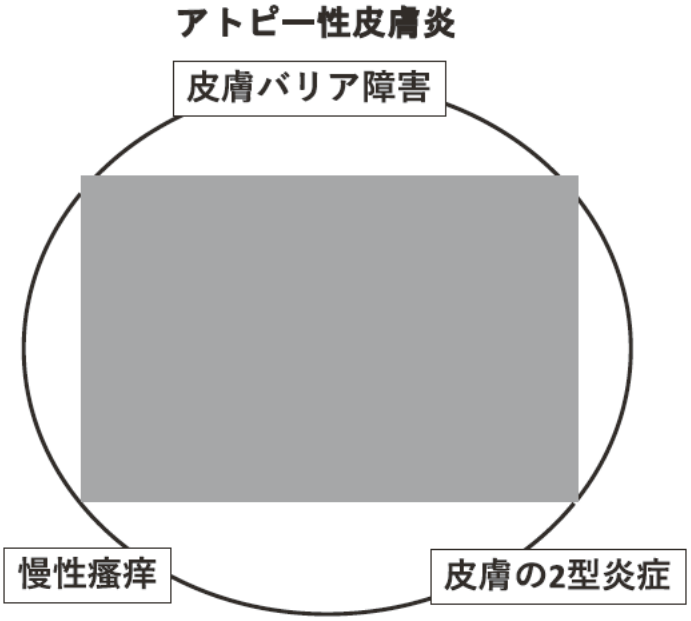

図1　アトピー性皮膚炎の特徴
アトピー性皮膚炎は，皮膚バリア障害，皮膚の2型炎症（interleukin 4（IL 4）やIL 13の発現が優勢になる炎症），慢性の瘙痒を特徴とする疾患である．

Corresponding author : Masutaka Furue
Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashiku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : + 81-92-642-6896　Fax : + 81-92-642-5600
E-mail : furue@dermatol.med.kyushu-u.ac.jp

ADでみられる皮膚バリア障害の発症病態の全容は未解明であるが，バリア関連蛋白であるフィラグリン（filaggrin, FLG）の機能消失型遺伝子変異やTh2サイトカインであるIL-13/IL-4によるFLGの産生抑制が重要視されている[13)~18)]．バリア障害部位の表皮細胞はthymic stromal lymphopoietin（TSLP），IL-25やIL-33を過剰に産生し，これらのサイトカインによってTh2細胞が誘導されやすい免疫環境になってしまい，Th2細胞が増数しバリア障害がさらに引き起こされてしまうという悪循環が形成されてしまう[19)]．

ADでは慢性の瘙痒と夜間の瘙痒による睡眠障害のために患者の生活の質は著しく低下する[20)~26)]．さまざまな起痒物質がある中で，Th2細胞が産生するIL-31がADの瘙痒に深く関与することが知られており[27)]，実際に抗IL-31 receptor A（IL-31RA）抗体であるnemolizumabは投与1週間後にはADの瘙痒を有意に軽快させることが報告されている[28)29)]．新規治療薬の高い臨床効果を背景に，過剰な2型免疫反応への偏移がADを発症させることが明らかになってきたというわけである．

1. IL-4Rシグナルと AD

IL-4Rα抗体であるdupilumabはIL-4とIL-13のシグナルをともに阻害する[12)]．中等度から重症のAD患者に対する2つの2重盲検プラセボコントロール比較試験で，dupilumabは皮疹の程度や瘙痒を有意に抑制した[12)]．ADの皮疹は通常Eczema Area and Severity Index（EASI）で評価される．EASIが少なくとも75%以上低下した患者の割合すなわちEASI75を投与16週後に比較すると，dupilumab単独投与群では51%と44%であり，プラセボ投与群では15%と12%であった[12)]．またdupilumabは患者による自覚的治療効果も有意に改善することが分かった[30)]．

ADの発症病態におけるIL-13/IL-4の重要性はこれまで様々な臨床研究によって示唆されてきた．小児および成人AD患者の皮膚病変部では健常人皮膚に比べ，IL-13/IL-4のmRNA発現が亢進している[9)~11)]．この2型免疫反応への偏移は，ADの非病変部よりも病変部で強く，急性期病変よりも慢性病変でより強く観察される[9)10)]．2型免疫反応への偏移は末梢血Th細胞でも確認されている[31)]．皮膚にホームイングしやすいTh細胞はcutaneous lymphocyte antigen（CLA）を発現しているが，CLA陽性のTh細胞中のIL-13産生細胞数は小児および成人ADともに増数している[31)]．IL-4依存性T細胞増殖反応は健常人に比べAD患者で亢進している[32)]．

2型ケモカインと呼ばれるCCL17，CCL18，CCL22およびCCL26の発現はADの病変部位で亢進している[8)33)]．CCL17，CCL18およびCCL22はIL-13/IL-4で刺激された樹状細胞や真皮間質細胞から分泌されTh2細胞を遊走させる[8)33)~35)]．CCL17は血小板に貯留されている可能性が高く[36)]，そのためidiopathic thrombocytopenic purpuraを合併しているAD患者ではCCL17は検出されがたくなる[37)]．CCL26は好酸球遊走因子として機能するが，IL-13/IL-4刺激によって血管内皮細胞から産生分泌される[8)33)38)]．これらの2型ケモカインの発現亢進はdupilumabによってIL-4Rαを阻害したり，外用ステロイドによってIL-13/IL-4の産生が抑制されると正常化する[33)39)]．

ADでは血清中CCL17やCCL22濃度は上昇し，ADの重症度と相関することが知られている[40)41)]．真皮間質内蛋白濃度を測定すると，AD皮膚病変部では健常人コントロールに比べ，IL-13とCCL17濃度が有意に上昇している[42)]．またスコッチテープで剥離した角層内のCCL17やCCL22濃度もAD病変部では有意に上昇している[43)44)]．

IL-5もTh2サイトカインの一つであり，好酸球の増殖，分化，遊走に関与している[45)]．IL-5のmRNA発現も小児および成人AD患者の皮膚病変部で健常人皮膚に比べると亢進している[9)~11)]．しかし，抗IL-5抗体であるmepolizumabを投与すると血中好酸球数は有意に低下するが，ADの皮疹や瘙痒に対する治療効果は得られていない[45)]．これらのことから，IL-5は好酸球の増加や病変部への遊走には関与しているが，ADの発症病態の根幹ではないことが示唆される[45)]．

Guttman-Yasskyら[33)]，プラセボ群およびdupilumab群の皮膚病変部の網羅的遺伝子発現を投与前，投与4週後および投与16週後で比較している．IL-13/IL-4の受容体であるIL-4Rαをdupilumabで阻害

するだけで，皮疹や痒みが有意に軽快するとともに，*IL13*，*IL31*，*CCL17*，*CCL18*，*CCL22* および *CCL26* の発現亢進は正常化し，後述するような *IL22* の発現亢進，*FLG* 発現低下も正常化する[33]．IL-13/IL-4 シグナルは AD の発症病態の要である．

2. IL-22 と AD の慢性化

IL-13/IL-4 シグナル過剰は AD の発症病態の根幹であるが，IL-22 も AD の慢性期に増加しその増悪に関与すると報告されている[9)10)]．実際，IL-22 の発現は AD の非病変部よりも病変部で，また急性病変部よりも慢性病変部でその発現が亢進している[9)10)]．血中 IL-22 濃度は血中 CCL17 濃度と相関する[46)]．IL-22 を産生する CLA 陽性 Th 細胞数は小児よりも成人 AD 患者で増加している[31)]．IL-22 は表皮細胞の増殖を促し慢性化に関与すると考えられる[47)]．抗 IL-22 抗体である fezakinumab は軽症の AD よりも重症の AD でより有効であり[48)]，血中 IL-22 が高値である群では fezakinumab が有効であるとされる[49)]．ステロイド外用やタクロリムス外用によって IL-13 や IL-22 の発現は減少し AD は軽快する[39)50)51)]．これらの結果は特に AD の慢性期での IL-22 の病態形成への関与を示唆している[48)]．一方，dupilumab によって IL-13/IL-4 シグナルを抑制するだけで IL-22 の発現は正常化してしまう[33)]．表皮細胞は IL-22 産生細胞を遊走させる CCL20 を産生するが，表皮細胞の CCL20 産生は IL-13/IL-4 の影響はまったく受けず[52)]，掻破行為によって著明に誘導されることから，瘙痒による慢性の掻破行動が表皮に CCL20 を産生させ，IL-22 産生細胞を 2 次的に遊走させているだけかもしれない[52)~54)]．いずれにしても，IL-22 が AD の病態形成にどこまで関与するのかの結論はまだ得られていない．

3. IL4R シグナルと皮膚バリア障害

正常な皮膚バリア機能は，FLG などの皮膚バリア関連蛋白群の協調的発現，角質細胞間脂質の発現分泌，角質細胞間接着が協働してその恒常性が担われている[14)]．AD 病変部では健常皮膚に比べ FLG の発現は低下している[13)16)]．Genome-wide association study のメタ解析の結果，AD の疾患責任遺伝子として少なくとも 31 の感受性遺伝子が報告されている[15)]．最も有意差の高いトップ 3 の疾患責任遺伝子は，*FLG*，*OVOL1* および *IL13* である[15)]．なかでも機能欠失型 FLG 遺伝子変異は AD 患者に合併しやすい[14)15)]．しかしながら，機能欠失型 *FLG* 遺伝子変異がすべての AD 患者にみられるわけではなく，南ヨーロッパでの頻度は低く[55)]，アフリカではまったく見受けられない地域もある[56)57)]．

やはり機能欠失型 *FLG* 遺伝子変異よりも，IL-13/IL-4 が FLG などのバリア関連蛋白群の発現を強く抑制することが AD の発症に深く関与していると考えられる[13)16)~18)58)59)]（図 2）．IL-13/IL-4 シグナルによる FLG 発現抑制を論ずるためには，IL-13/IL-4 の受容体とそのシグナル伝達経路を知る必要がある．まずリンパ球などの血液系細胞と表皮細胞などの非血液系末梢組織細胞では発現している受容体が異なる（図 3）．リンパ球は IL-4Rα/γC 受容体を発現し IL-4 が結合する．IL-4 によって IL-4Rα/γC が活性化されると，その下流の Janus kinase 1（JAK1）/JAK3 ついで signal transducer and activator of transcription（STAT）6 が活性化され，Th2 細胞への分化誘導や IgE 産生誘導が起こる[60)]．表皮細胞は IL-4Rα/IL-13Rα1 を発現する．この受容体には IL-4 も IL-13 も結合し，その下流の JAK1/TYK2/JAK2，ついで STAT6/STAT3 が活性化し，FLG の発現を低下させる[60)]．IL-13 と IL-4 を産生する細胞は必ずしも同一ではない．B 細胞の機能を制御するリンパ節 T follicular helper cell は IL-4 は産生するが IL-13 は産生しない[61)]．最近では T follicular helper cell が IgE の産生に深くかかわっていると考えられている[62)]．逆に group 2 innate lymphoid cell（ILC2）は IL-13 は産生するが IL-4 はほとんど産生しない[63)64)]．興味深いことに，AD の皮膚病変部では IL-13 の発現が上昇し病勢を反映しており，IL-4 の有意な発現増加はほとんど認められないという[33)65)]．

OVOL1 は FLG の上流に位置する転写因子で細胞質内から核内に移行し FLG の発現を亢進させるが[16)58)]，IL-13/IL-4 によって IL-4Rα/IL-13Rα1 が活性化されると，OVOL1 の核内移行が阻害され FLG の発現は低下する[13)16)~18)58)59)]．また IL-4 を表皮細胞に作用させると，表皮細胞シートの透過性バリア

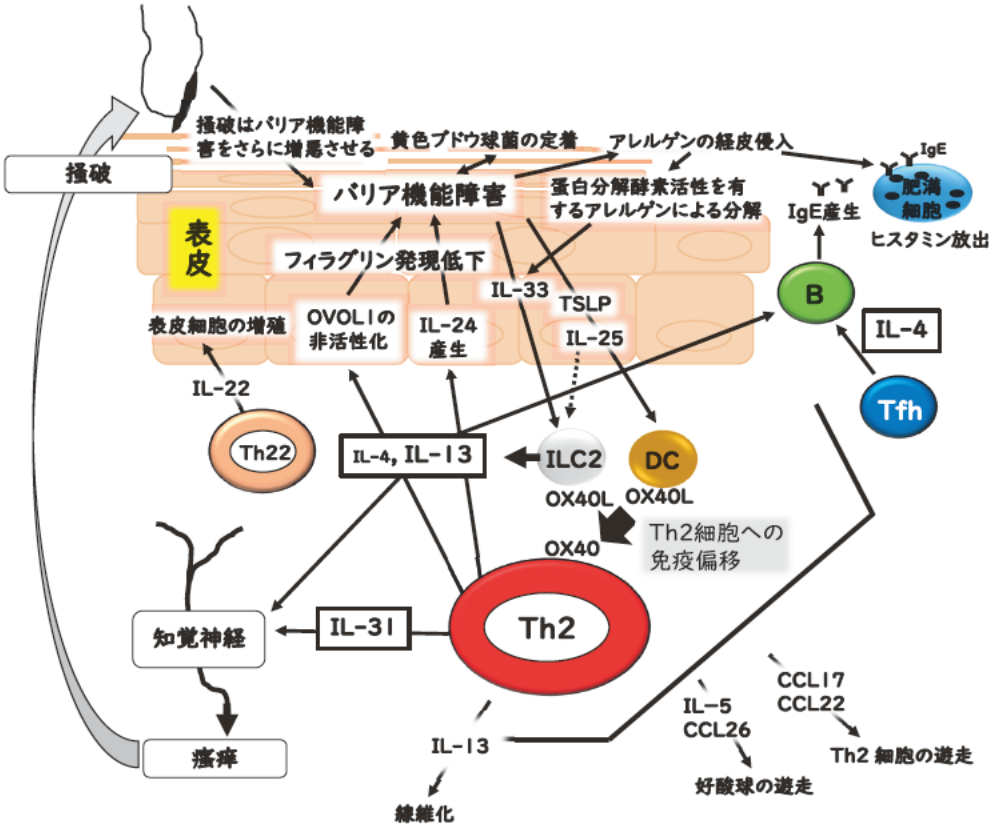

図 2 アトピー性皮膚炎の病態

IL 13/IL 4 を阻害する抗 IL 4 receptor α抗体 dupilumab の高い臨床効果から，アトピー性皮膚炎の発症病態に IL 13/IL 4（特に IL 13）が深く関与することが明らかとなった．T helper 2（Th2）細胞や group 2 innate lymphoid cell（ILC2）細胞から産生された IL 4 や IL 13 は，OVOL1 の非活性化や IL 24 産生を介して表皮細胞のフィラグリン発現を低下させバリア機能障害を引き起こす．バリア機能が障害されると表皮細胞は thymic stromal lymphopoietin（TSLP），IL 25，IL 33 を放出する．TSLP，IL 25 は樹状細胞（dendritic cell；DC）に，そして IL 33 は（IL 25 も弱く）ILC2 に OX40L を発現させ，T 細胞の OX40 を刺激し Th2 細胞への免疫偏移を促す．バリア障害があると黄色ブドウ球菌などが定着しやすくなりさらにバリア機能障害が助長される．またアレルゲンの経皮侵入も容易となる．ヒトのアレルゲンの多くは蛋白分解酵素活性を有し，アレルゲンの蛋白分解酵素活性で IL 33 が切断されるとより生物学的活性の高い IL 33 となる．IL 4 は B 細胞に作用し IgE を産生させ，IgE が結合した肥満細胞にアレルゲンが結合するとヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され瘙痒の一部を伝達する．IgE 産生には T follicular helper（Tfh）細胞から産生される IL 4 が特に重要であるとされる．DC，ILC2 および Th2 細胞は CCL17 や CCL22 を産生し Th2 細胞の遊走を促す．また Th2 細胞からは IL 5 が，そして IL 13/IL 4 で刺激された血管内皮細胞からは CCL26 が産生され好酸球の遊走を誘導する．また IL 13 は線維化を引き起こし皮疹の苔癬化や慢性化にも関与すると考えられる．

Th2 細胞から産生された IL 31 は知覚神経に作用し瘙痒を惹起する．IL 13/IL 4 も瘙痒を誘発し，IL 31 による瘙痒をさらに助長させる．アトピー性皮膚炎では強い瘙痒のために激しい掻破が引き起こされ，掻破はバリア機能障害をさらに増悪させる．アトピー性皮膚炎病変部では Th22 細胞も増数している．Th22 細胞が産生する IL 22 の病態形成における役割は未解明であるが，IL 22 は表皮細胞の増殖を促し表皮肥厚を誘導し皮疹の慢性化に関与するのではないかと想定されている．

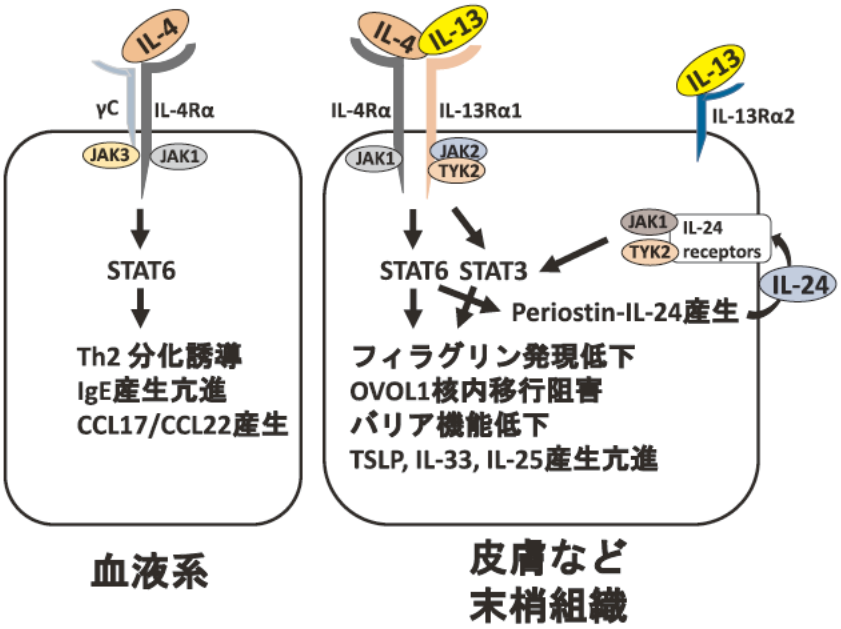

図 3　IL 13 および IL 4 の受容体
リンパ球などの血液系細胞は IL 4Rα/γC 受容体を発現し IL 4 と結合し，JAK1/JAK3 STAT6 を活性化させ，Th2 分化誘導，IgE 産生亢進，CCL17/CCL22 産生などを誘導する．表皮細胞などの末梢組織細胞は，IL 4Rα/IL 13Rα1 受容体を発現し IL 13 および IL 4 と結合し，JAK1/JAK2/TYK2 STAT6/STAT3 を活性化させ，フィラグリン発現低下，OVOL1 核内移行阻害，バリア機能低下，TSLP，IL 33，IL 25 産生亢進などを誘導する．また IL 4Rα/IL 13Rα1 活性化は STAT6 を介して表皮細胞に periostin そして IL 24 を産生させ，IL 24 はその受容体に結合して JAK1/TYK2 STAT3 を活性化してフィラグリン発現低下を助長する．一方，IL 13 は IL 13Rα2 にも結合するが，IL 13Rα2 はデコイ受容体でシグナルを伝えない．

は阻害され[66]，E-cadherin の細胞膜分布も乱される[67]．

OVOL1 の核内移行阻害に加え，IL-13 は IL-4Rα/IL-13Rα1 に結合し STAT6 を介して periostin を産生させ，periostin が IL-24 を産生させ，IL-24 が STAT3 を介して FLG の発現を抑制するという系も存在することから[68]，IL-13/IL-4 による FLG 発現抑制は複数の経路によって強い制御を受けていると思われる（図 2）．表皮細胞が産生する IL-20，IL-22，IL-25，IL-31 および IL-33 も FLG の発現を抑制することが知られているが[69)~73)]，その作用機序はまだ未解明である．IL-31 による FLG 発現低下には IL-20 や IL-24 が一部関与しているとされる[70]．

ちなみに表皮細胞は IL-13Rα2 も発現する[74]（図 3）．IL-13Rα2 は高親和性に IL-13 に結合するが，シグナルは伝えずいわゆるデコイ受容体として機能し，微小環境中の IL-13 の総量を低減する作用がある[74)75)]．IL-13 は表皮細胞の IL-4Rα，IL-13Rα1 の発現にはまったく関与しないが，IL-13Rα2 の発現は増加させる[74]．表皮細胞に対する掻破刺激も IL-4Rα，IL-13Rα1 の発現にはまったく関与しないが，IL-13Rα2 の発現は増加させる[74]．こうして IL-13 は IL-4Rα/IL-13Rα1 を介して AD の病態を形成させながらも，一方で IL-13Rα2 を発現させ過剰な IL-13 の働きを抑制する negative feed back 機構も稼働させている[75]．また瘙痒に伴う掻破は明らかに皮膚炎を増悪させるが[76]，一方で IL-13Rα2 を発現させ過剰な IL-13 の働きを抑制する negative feed back 機構も稼働させていることになる[74)75)]．

4. 皮膚バリア障害は表皮細胞による TSLP，IL-25，IL-33 産生を誘導し，2 型免疫偏移を助長する

IL-13/IL-4 は FLG の発現低下を誘導し皮膚バリア障害を引き起こすが，皮膚バリア障害が起こると表皮細胞から 2 型免疫偏移を助長するようなサイトカイン群が産生放出されることも明らかになってきた．皮膚バリア障害を起こさせた皮膚に picryl chloride などのハプテンやダニ抗原を塗布し経皮感作させると，皮膚バリア障害のない正常皮膚に経皮感作させた場合に比べ，所属リンパ節での IL-4 産生や IgE 産生が亢進する[77]．角層を tape stripping してバリア障害を起こさせた表皮細胞は CCL17，CCL22，CCL5 を産生し IL-4 産生細胞や好酸球の遊走を助長する[78]．

皮膚バリア障害が Th2 偏移を誘導しやすくする理由の一つとして，表皮細胞から TSLP，IL-25 および IL-33 が産生されることがあげられる[9)79)~82)]（図 2）．Tape stripping された皮膚では TSLP の発現が亢進する[83]．TSLP はマウスの樹状細胞に OX40L を発現させ，OX40L 陽性の樹状細胞は OX40 陽性の T 細胞の分化誘導を促進する[84)~86)]．OX40 陽性の T 細胞は IL-4，IL-5 および IL-13 を産生する Th2 細胞を多く含むことがわかっている[84)~86)]．すなわち OX40L/OX40 は Th2 分化誘導の重要なチェックポイントである[85)~87)]．TSLP を添加したヒトの樹状細胞も IL-4，IL-5 および IL-13 を産生する Th2 細胞を誘導しやすくすることが報告されている[82]．また TSLP はヒト樹状細胞の CCL17 と CCL22 産生も亢進させる[82]．

IL-25 は IL-17E ともよばれ IL-17 ファミリーに属する[88]．IL-25 トランスジェニックマウスでは血中好酸球増多，血中 IgE 値増多，IL-4，IL-5 および IL-13 の産生亢進が認められ，IL-25 は Th2 免疫偏移を誘導することが知られている[89]．IL-25 を鼻腔内投与すると，肺の好酸球増多とともに IL-4，IL-5，IL-13 および eotaxin の発現亢進が認められる[90]．IL-25 も樹状細胞の OX40L の発現を亢進させ T 細胞による IL-4 および IL-13 の産生を亢進させる[91]．抗 IL-17C 抗体の投与が AD にもある程度有効ではないかという報告もある[92]．IL-17C は表皮細胞を増殖させ表皮の肥厚に関与しているのではないかと推察されている[93]．一方，IL-17A 経路の阻害は AD に対しては無効あるいはむしろ増悪させる可能性が指摘されている[94)95)]．

IL-33 は末梢組織から産生される IL-1 ファミリーのサイトカインで，2 型免疫偏移を誘導する作用がある[96]．Tape stripping によるバリア障害部皮膚の表皮細胞の IL-33 の産生は亢進する[97]．表皮細胞による IL-33 発現はヘルペスウイルス感染で亢進する[98]．Kaposi 水痘様発疹症が合併すると AD が急激に増悪する要因の一つは IL-33 の発現増加によるのかもしれない[98]．ヒョウヒダニは toll-like receptor 6 を介して表皮細胞からの IL-25 や IL-33 の産生を増強させる[99]．ヒトに対してアレルゲンとなりうるヒョウヒダニ，真菌，花粉抗原の多くは蛋白分解酵素活性を有している[96)100)101)]．表皮細胞から産生される長鎖の IL-33 の生物学的活性は弱いが，これらの蛋白分解酵素活性を有するアレルゲンによって切断され，短鎖になると IL-33 の生物学的活性は格段に強くなる[96]．IL-33 は ILC2 に作用して OX40L を発現させ OX40 陽性の T 細胞を Th2 細胞に分化誘導する[87]．IL-25 も ILC2 の OX40L 発現を誘導するがその能力は IL-33 に比べると低い[87]．TSLP は樹状細胞の OX40L 発現は亢進させるが ILC2 には作用しない[84)~87)]．

Schistosoma mansoni マウス感染症モデルでは，TSLP，IL-25 および IL-33 を個別にノックアウトしても IL-13/IL-4 発現亢進や線維化を制御できなかったが，TSLP，IL-25，IL-33 を同時にノックアウトしてはじめて IL-13/IL-4 発現亢進や線維化を抑制することが可能であったことから，これら 3 サイトカインには重複性があることが考えられる[102]．

一方，最近の臨床試験の結果では，抗 TSLP 抗体 tezepelumab の投与は AD への臨床効果が得られなかったが[103]，抗 IL-33 抗体 ANB020 の 1 回投与によって 12 人の AD 患者全員の皮疹がある程度改善することが報告されている[104]．

5. IL-31，IL-13/IL-4 と瘙痒

瘙痒は AD の重要な症状である[24]．蕁麻疹の瘙痒は抗ヒスタミン剤が著効するが，AD の瘙痒に対する抗ヒスタミン剤の臨床効果はきわめて限定的であることから，ヒスタミンは明らかに AD の瘙痒の主たる起痒物質ではない．そのため抗ヒスタミン剤の内服はステロイド剤外用に上乗せして用いられることが多い[105]．

IL-31 は Th2 細胞から産生される Th2 サイトカインの一つである[27)106]．AD の皮膚病変部では IL-31 の発現が亢進している[33]．IL-31 は神経線維の伸長や分枝を助長させる[107]．IL-31 をマウス，イヌ，サルそしてヒトに投与すると痒みを惹起し掻破行動を引き起こす[27]．抗 IL-31RA 抗体である nemolizumab を 1 回投与すると AD 患者の痒みを有意に抑制する[28)29)]．Nemolizumab を月 1 回 52 週間投与すると AD の瘙痒を持続的に抑制できる[108]．ステロイド外用によって瘙痒は抑制されるが nemolizumab を併用すると抗瘙痒効果が上乗せされることも明らかになっている[109]．イヌ AD に対して抗 IL-31 抗体 lokivetmab がすでに市販されている[110]．これらの報告は IL-31 が AD における主たる起痒物質であることを示唆している．

マウスおよびヒトの知覚神経は IL-4 および IL-13 に対する受容体を有しているが，IL-13/IL-4 を注射しても急性の痒みは誘発しないとされた[111]．しかしその後の研究では，IL-13/IL-4 自身がマウスに起痒物質として作用し掻破行動を惹起することが報告された[112]．また IL-13/IL-4 にはヒスタミンや IL-31 による瘙痒を助長する作用がある[111]．IL-31 は IL-31RA と oncostatin M receptor（OSMR）の 2 量体に結合し，JAK1/JAK2 ついで STAT3（STAT1 と STAT5 も弱く）を活性化させる[27]．IL-4Rα は上述のごとく JAK1/JAK3-STAT6 軸を活性化させるので，知覚神経における JAK1 発現を選択的に阻害すると慢性瘙痒は消失する[111]．

最近，汎 JAK 阻害剤である delgocitinib の外用剤も上市された．Delgocitinib は IL-4 や IL-13 の受容体である IL-4Rα/γC や IL-4Rα/IL-13Rα1 下流の JAK を阻害し，IL-31 の受容体である IL-31RA/OSMR 下流の JAK も阻害するので，外用剤ではあるが，AD の皮膚バリア障害や皮疹を改善し，瘙痒も抑制する効果がある[113)~116)]．

おわりに

AD の発症病態に Th2 サイトカインである IL-13/IL-4 が関与するであろうことは以前から想定されてはいた．しかし IL-13/IL-4 の作用を阻害する抗 IL-4Rα 抗体 dupilumab が臨床試験そして実臨床の場で高い有効性を示したことで，その仮説は決定的な事実となった．IL-13 と IL-4 は同じような生物学的活性を有するが，最近の研究は IL-4 よりも IL-13 が AD の病態形成に深く関与していることを示唆している．IL-13 は線維化を促進するサイトカインとしても知られており，AD における苔癬化や喘息での気道リモデリングを惹起する可能性が指摘されている[117)~119)]（図 2）．アトピー疾患に伴う線維化も IL-4 よりも IL-13 の方が重要であることが報告されている[120]．加えて，同じく Th2 サイトカインの一員である IL-31 が起痒物質であり，その作用を阻害する抗 IL-31RA 抗体 nemolizumab が AD の瘙痒を抑制することが臨床試験で示されたことで，AD の発症病態は一挙に明らかになってきたと言わざるを得ない．同時に，TSLP，IL-33 および OX40 などの新たな治療ターゲットも急速に模索されつつある．つい 5 年ほど前まで，アレルギー疾患の治療薬はなかなか進歩しないのではないかと懸念された．その懸念はあっという間に払拭され，アレルギー疾患は治すことのできる疾患になりつつあると思う．

謝辞

本総説は著者の定年退職に際しその研究総括の一部として執筆した．本稿を終えるにあたり，九州大学皮膚科医局の全医局員，研究補助員，秘書の皆さんに深く感謝申し上げたい．また数々の共同研究にお声がけいただいた学内外の多くの研究室の皆様にも心より厚く御礼を申し上げたい．なお，執筆時の研究費

として厚生労働省科学研究費（H30-食品指定-005）および文部科学省科学研究費（基盤C，FAG0K08692）の援助を受けている．

参 考 文 献

1） Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W and Anderson HR : Is eczema really on the increase worldwide? J. Allergy Clin. Immunol. 121 : 947–954, 2008.
2） Furue M, Chiba T and Takeuchi S : Current status of atopic dermatitis in Japan. Asia Pac. Allergy. 1 : 64–72, 2011.
3) Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Kadono T : Atopic dermatitis : immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. Allergol Int. 66 : 398–403, 2017.
4） Furue M, Iida K, Imaji M and Nakahara T : Microbiome analysis of forehead skin in patients with atopic dermatitis and healthy subjects : Implication of *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. J. Dermatol. 45 : 876–877, 2018.
5） Cipriani F, Marzatico A and Ricci G : Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis. J. Dermatol. 44 : 1341–1348, 2017.
6） Furue M and Kadono T : “Inflammatory skin march” in atopic dermatitis and psoriasis. Inflamm. Res. 66 : 833–842, 2017.
7） Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA and Coffman RL : Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J. Immunol. 136 : 2348–2357, 1986.
8） Esaki H, Ewald DA, Ungar B, Rozenblit M, Zheng X, Xu H, Estrada YD, Peng X, Mitsui H, Litman T, Suárez-Fariñas M, Krueger JG and Guttman-Yassky E : Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. J. Allergy Clin. Immunol. 135 : 153–163, 2015.
9） Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, Lyon S, Rodriguez G, Immaneni S, Johnson DB, Bauer B, Fuentes-Duculan J, Zheng X, Peng X, Estrada YD, Xu H, de Guzman Strong C, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Paller AS and Guttman-Yassky E : Early-onset pediatric atopic dermatitis is T (H)2 but also T (H)17 polarized in skin. J. Allergy Clin. Immunol. 138 : 1639–1651, 2016.
10） Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG and Guttman-Yassky E : Progressive activation of T (H)2/T (H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 130 : 1344–1354, 2012.
11） Hamid Q, Boguniewicz M and Leung DY : Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. J. Clin. Invest. 94 : 870–876, 1994.
12) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NMH, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD and Ardeleanu M : Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N. Engl. J. Med. 375 : 2335–2348, 2016.
13） van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, Schröder JM, Joosten I, Zeeuwen PL and Schalkwijk J : Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. J. Clin. Invest. 123 : 917–927, 2013.
14） Egawa G and Kabashima K : Barrier dysfunction in the skin allergy. Allergol. Int. 67 : 3–11, 2018.
15） Paternoster L, et al. (151authors) : Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat. Genet. 47 : 1449–1456, 2015.
16) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. Cell Death Dis. 8 : e2931, 2017.
17） Hirano A, Goto M, Mitsui T, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G and Furue M : Antioxidant Artemisia princeps extract enhances the expression of filaggrin and loricrin via the AHR/OVOL1 pathway. Int. J. Mol. Sci. 18 : E1948, 2017.
18） Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Furue M : Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. J. Dermatol. 42 : 171–180, 2015.

19) Han H, Roan F and Ziegler SF : The atopic march : current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. Immunol. Rev. 278 : 116-130, 2017
20) Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, Demiya S and Eckert L : Burden of atopic dermatitis in Japanese adults : Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. J. Dermatol. 45 : 390-396, 2018.
21) Cai L, Kaneko S and Morita E : Changes in salivary chromogranin A levels in adults with atopic dermatitis are correlated with changes in their condition. J. Dermatol. 45 : 554-559, 2018.
22) Chang YS and Chiang BL : Sleep disorders and atopic dermatitis : a two-way street? J. Allergy Clin. Immunol. 142 : 1033-1040, 2018.
23) Jung HJ, Bae JY, Kim JE, Na CH, Park GH, Bae YI, Shin MK, Lee YB, Lee UH, Jang YH, Han TY and Ahn JY : Survey of disease awareness, treatment behavior and treatment satisfaction in patients with atopic dermatitis in Korea : A multicenter study. J. Dermatol. 45 : 1172-1180, 2018.
24) Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D and Nakahara T : Itch in Atopic Dermatitis. Immunol. Allergy Clin. North Am. 37 : 113-122, 2017.
25) Takeuchi S, Oba J, Esaki H and Furue M : Non-corticosteroid adherence and itch severity influence perception of itch in atopic dermatitis. J. Dermatol. 45 : 158-164, 2018.
26) Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, Shinde S, Gomez J and Ghorayeb E : Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. J. Dermatol. 45 : 150-157, 2018.
27) Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Fukui Y : Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. Allergy. 73 : 29-36, 2018.
28) Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, Imayama S, Kato M, Hasebe I, Taira K, Yamamoto M, Mihara R, Kabashima K, Ruzicka T, Hanifin J and Kumagai Y : The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br. J. Dermatol. 174 : 296-304, 2016.
29) Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J and Kabashima K : Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. N. Engl. J. Med. 376 : 826-835, 2017.
30) Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, Pirozzi G, Sutherland ER and Mastey V : Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs) : A phase Ⅱb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). J. Am. Acad. Dermatol. 75 : 506-515, 2016.
31) Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, Malajian D, Shemer A, Noda S, Talasila S, Berry A, Gray J, Becker L, Estrada Y, Xu H, Zheng X, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Paller AS and Guttman-Yassky E : Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA) (+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA (+) TH22/TC22 cell subsets. J. Allergy Clin. Immunol. 136 : 941-951, 2015.
32) Furue M, Ohtsuki M, Ogata F and Ishibashi Y : Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 96 : 468-472, 1991.
33) Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, and Hamilton JD : Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 143 : 155-172, 2019.
34) Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K and Matsuda A : Expression of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) by human dermal cells, but not epidermal keratinocytes. J. Dermatol. Sci. 76 : 90-95, 2014.
35) Takemura M, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Furue M and Tsuji G : Glyteer, soybean tar, impairs IL-4/Stat6 signaling in murine bone marrow-derived dendritic cells : The basis of its therapeutic effect on atopic dermatitis. Int. J. Mol. Sci. 19 : E1169, 2018.
36) Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y, Nakayama T, Morita A, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K, Kamiya H, Gray PW, Chantry D, Suzuki R and Yoshie O : Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 110 : 139-146,

2002.
37) Ozawa M, Sasahara Y and Aiba S : Case of atopic dermatitis concurrent with idiopathic thrombocytopenic purpura, whose serum thymus and activation-regulated chemokine level remained undetectable. J. Dermatol. 45 : 606-608, 2018.
38) Shinkai A, Yoshisue H, Koike M, Shoji E, Nakagawa S, Saito A, Takeda T, Imabeppu S, Kato Y, Hanai N, Anazawa H, Kuga T and Nishi T : A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. J. Immunol. 163 : 1602-1610, 1999.
39) Guttman-Yassky E, Ungar B, Malik K, Dickstein D, Suprun M, Estrada YD, Xu H, Peng X, Oliva M, Todd D, Labuda T, Suarez-Farinas M and Bissonnette R : Molecular signatures order the potency of topically applied anti-inflammatory drugs in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 140 : 1032-1042, 2017.
40) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Torii H, Asahina A, Onai N, Matsushima K and Tamaki K : Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis : Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. J. Allergy Clin. Immunol. 107 : 535-541, 2001.
41) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Torii H, Komine M, Asahina A and Tamaki K : Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. Clin. Exp. Immunol. 127 : 270-273, 2002.
42) Szegedi K, Lutter R, Res PC, Bos JD, Luiten RM, Kezic S and Middelkamp-Hup MA : Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 29 : 2136-2144, 2015.
43) Morita E, Takahashi H, Niihara H, Dekio I, Sumikawa Y, Murakami Y and Matsunaka H : Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. Allergy. 65 : 1166-1172, 2010.
44) Hulshof L, Hack DP, Hasnoe QCJ, Dontje B, Jakasa I, Riethmüller C, McLean WHI, van Aalderen WMC, Van't Land B, Kezic S, Sprikkelman AB and Middelkamp-Hup MA : Stratum corneum analysis provide a minimal invasive tool to study immune response and skin barrier in atopic dermatitis children. Br. J. Dermatol. 180 : 621-630, 2019.
45) Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, Hijnen DJ, Plötz S, Knol EF, Kapp A, Bruijnzeel-Koomen CA, Ring J and de Bruin-Weller MS : Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. Allergy. 60 : 693-696, 2005.
46) Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y and Furue M : Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. J. Dermatol. Sci. 61 : 78-79, 2011.
47) Mitra A, Raychaudhuri SK and Raychaudhuri SP : IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. Cytokine. 60 : 38-42, 2012.
48) Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, Singer GK, Baum D, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Rose S, Jim On S, Li X, Fuentes-Duculan J, Estrada Y, Garcet S, Traidl-Hoffmann C, Krueger JG and Lebwohl MG : Efficacy and safety of fezakinumab *(a*n IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments : A randomized, double-blind, phase 2a trial. J. Am. Acad. Dermatol. 78 : 872-881, 2018.
49) Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, On SJ, Vekaria AS, Traidl-Hoffmann C, Singer GK, Baum D, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Fuentes-Duculan J, Li X, Zheng X, Estrada Y, Garcet S, Wen HC, Gonzalez J, Coats I, Cueto I, Neumann AU, Lebwohl MG, Krueger JG and Guttman-Yassky E : Baseline IL22 expression in atopic dermatitis patients stratifies tissue responses to fezakinumab. J. Allergy Clin. Immunol. 143 : 142-154, 2019.
50) Nakahara T, Morimoto H, Murakami N and Furue M : Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. Pediatr. Allergy Immunol. 29 : 233-238, 2018.
51) Ohtsuki M, Morimoto H and Nakagawa H : Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis : Review on safety and benefits. J. Dermatol. 45 : 936-942, 2018.
52) 古江和久，古江増隆：アトピー性皮膚炎における IL-17 産生細胞浸潤の新しい視点：*In vitro* 表皮細胞掻破モデルによる表皮細胞由来 CCL20 の役割．日皮会誌 130：1645-1652，2020.
53) Furue K, Ito T, Tsuji G, Esaki H, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Furue M : Does mechanical scratching cause the recruitment of T-helper 17 cells in atopic dermatitis? J. Dermatol. 46 : e436-e437, 2019.
54) Furue K, Ulzii D, Tanaka Y, Ito T, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, and Furue M : Pathogenic implication of epidermal scratch injury in psoriasis and atopic dermatitis. J. Dermatol. 2020 Jul 16. doi : 10.

1111/1346-8138.15507.
55) Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, Galli E, Moschese V, Chini L, Mazzanti C, Fortugno P, Novelli G and Giardina E : Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema : evidence of new mutations, but lack of an association. J. Invest. Dermatol. 131 : 982-984, 2011.
56) Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, Wen Y, Brown SJ, Kroboth K, Campbell LE, O'Regan GM, McLean WH, Irvine AD, Kezic S and Sandilands A : South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. J. Allergy Clin. Immunol. 133 : 280-282, 2014.
57) Winge MC, Bilcha KD, Liedén A, Shibeshi D, Sandilands A, Wahlgren CF, McLean WH, Nordenskjöld M and Bradley M : Novel filaggrin mutation but no other loss-of-function variants found in Ethiopian patients with atopic dermatitis. Br. J. Dermatol. 165 : 1074-1080, 2011.
58) Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Murai M, Yan X and Furue M : Upregulation of FLG, LOR, and IVL expression by Rhodiola crenulata root extract via aryl hydrocarbon receptor : Differential involvement of OVOL1. Int. J. Mol. Sci. 19 : E1654, 2018.
59) Tsuji G, Ito T, Chiba T, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : The role of the OVOL1-OVOL2 axis in normal and diseased human skin. J. Dermatol. Sci. 90 : 227-231, 2018.
60) Furue M : Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2 : Pathogenic implications in atopic dermatitis. Int J Mol Sci. 21 : 5382, 2020.
61) Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, Sullivan BM, Ho IC and Locksley RM : Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity. Nat. Immunol.13 : 58-66, 2011.
62) Meli AP, Fontés G, Leung Soo C and King IL : T follicular helper cell-derived IL-4 is required for IgE production during intestinal helminth infection. J. Immunol. 199 : 244-252, 2017.
63) Hurrell BP, Shafiei Jahani P and Akbari O : Social networking of group two innate lymphoid cells in allergy and asthma. Front. Immunol. 9 : 2694, 2018.
64) Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, Huang LC, Johnson D, Scanlon ST, McKenzie AN, Fallon PG and Ogg GS : A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. J. Exp. Med. 210 : 2939-2950, 2013.
65) Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, Szymczak S, Swindell WR, Sarkar MK, Raja K, Shao S, Patrick M, Gao Y, Uppala R, Perez White BE, Getsios S, Harms PW, Maverakis E, Elder JT, Franke A, Gudjonsson JE and Weidinger S : Atopic dermatitis is an IL-13-dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. J. Invest. Dermatol. 139 : 1480-1489, 2019.
66) Kobayashi J, Inai T, Morita K, Moroi Y, Urabe K, Shibata Y and Furue M : Reciprocal regulation of permeability through a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4. Cytokine. 28 : 186-189, 2004.
67) Fujii-Maeda S, Kajiwara K, Ikizawa K, Shinazawa M, Yu B, Koga T, Furue M and Yanagihara Y : Reciprocal regulation of thymus and activation-regulated chemokine/macrophage-derived chemokine production by interleukin (IL)-4/IL-13 and interferon-gamma in HaCaT keratinocytes is mediated by alternations in E-cadherin distribution. J. Invest. Dermatol. 122 : 20-28, 2004.
68) Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, Tsuji G, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Conway SJ, Furue M and Izuhara K : The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. Allergy. 73 : 1881-1891, 2018.
69) Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S and Ogg GS : Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. Br. J. Dermatol. 165 : 492-498, 2011.
70) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, Lüscher B and Baron JM : IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J. Allergy Clin. Immunol. 129 : 426-433, 2012.
71) Gutowska-Owsiak D and Ogg GS : Cytokine regulation of the epidermal barrier. Clin. Exp. Allergy. 43 : 586-598, 2013.
72) Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, Christensen GB, Deleuran B and Deleuran M : IL-25 in atopic dermatitis : a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? J. Invest. Dermatol. 131 : 150-157, 2011.
73) Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M and Werfel T : IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. J. Allergy Clin. Immunol. 135 : 1659-1661, 2015.
74) Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A and Furue M : Scratching counteracts IL-13 signaling by upregulating the decoy receptor IL-13Rα2 in keratinocytes. Int. J. Mol. Sci. 20 :

3324, 2019.
75) Furue M, Ulzii D, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A and Kido-Nakahara M : Implications of IL-13Rα2 in atopic skin inflammation. Allergol. Int. 69 : 412-416, 2020.
76) Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M and Katz SI : Collared mice : a model to assess the effects of scratching. J. Dermatol. Sci. 57 : 44-50, 2010.
77) Kondo H, Ichikawa Y and Imokawa G : Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. Eur. J. Immunol. 28 : 769-779, 1998.
78) Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T and Tokura Y : Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. Exp. Dermatol. 18 : 1036-1043, 2009.
79) Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Kaplan DH and Kabashima K : The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. Nat Immunol. 19 : 1286-1298, 2018.
80) Hammad H and Lambrecht BN : Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity. 43 : 29-40, 2015.
81) Aktar MK, Kido-Nakahara M, Furue M and Nakahara T : Mutual upregulation of endothelin-1 and IL-25 in atopic dermatitis. Allergy. 70 : 846-854, 2015.
82) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerma A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA and Liu YJ : Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol. 3 : 673-680, 2002.
83) Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF and Geha RS : Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T (H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. J. Allergy Clin. Immunol. 126 : 976-984, 2010.
84) Gilliet M, Soumelis V, Watanabe N, Hanabuchi S, Antonenko S, de Waal-Malefyt R and Liu YJ : Human dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells. J. Exp. Med. 197 : 1059-1063, 2003.
85) Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, Qin FX, Yao Z, Cao W and Liu YJ : TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. J. Exp. Med. 202 : 1213-1223, 2005.
86) Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang YH, Malefyt Rde W, Omori M, Zhou B and Ziegler SF : TSLP : an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. Annu. Rev. Immunol. 25 : 193-219, 2007.
87) Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, Kerscher B, Knolle MD, Jolin HE, Serrao EM, Haim-Vilmovsky L, Teichmann SA, Rodewald HR, Botto M, Vyse TJ, Fallon PG, Li Z, Withers DR and McKenzie ANJ : Tissue-restricted adaptive Type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. Immunity. 48 : 1195-1207, 2018.
88) Kolls JK and Lindén A : Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 21 : 467-476, 2004.
89) Pan G, French D, Mao W, Maruoka M, Risser P, Lee J, Foster J, Aggarwal S, Nicholes K, Guillet S, Schow P and Gurney AL : Forced expression of murine IL-17E induces growth retardation, jaundice, a Th2-biased response, and multiorgan inflammation in mice. J. Immunol. 167 : 6559-6567, 2001.
90) Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, Menon S, Seymour B, Jackson C, Kung TT, Brieland JK, Zurawski SM, Chapman RW, Zurawski G and Coffman RL : New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung : in vivo function of the novel cytokine IL-25. J. Immunol. 169 : 443-453, 2002.
91) Zheng R, Chen FH, Gao WX, Wang D, Yang QT, Wang K, Lai YY, Deng J, Jiang LJ, Sun YQ and Shi JB : The T (H) 2-polarizing function of atopic interleukin 17 receptor B-positive dendritic cells up-regulated by lipopolysaccharide. Ann. Allergy Asthma Immunol. 118 : 474-482, 2017.
92) Guttman-Yassky E and Krueger JG : IL-17C : A unique epithelial cytokine with potential for targeting across the spectrum of atopic dermatitis and psoriasis. J. Invest. Dermatol. 138 : 1467-1469, 2018.
93) Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, Hackney J, Kim J, Zhou M, Lai J, Modrusan Z, Sai T, Lee W, Xu M, Caplazi P, Diehl L, de Voss J, Balazs M, Gonzalez L Jr, Singh H, Ouyang W and Pappu R : IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. Nat. Immunol. 12 : 1159-1166, 2011.

94） https : //clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02594098?term=atopic&cond=secukinumab&draw=2&rank=1
95） Ishiuji Y, Umezawa Y, Asahina A, Fukuta H, Aizawa N, Yanaba K and Nakagawa H : Exacerbation of atopic dermatitis symptoms by ustekinumab in psoriatic patients with elevated serum immunoglobulin E levels : Report of two cases. J. Dermatol. 45 : 732–734, 2018.
96） Cayrol C, Duval A, Schmitt P, Roga S, Camus M, Stella A, Burlet-Schiltz O, Gonzalez-de-Peredo A and Girard JP : Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. Nat. Immunol. 19 : 375–385, 2018.
97） Dickel H, Gambichler T, Kamphowe J, Altmeyer P and Skrygan M : Standardized tape stripping prior to patch testing induces upregulation of Hsp90, Hsp70, IL-33, TNF-α and IL-8/CXCL8 mRNA : new insights into the involvement of 'alarmins'. Contact Dermatitis. 63 : 215–222, 2010.
98） Jin M, Komine M, Tsuda H, Oshio T and Ohtsuki M : Interleukin-33 is expressed in the lesional epidermis in herpes virus infection but not in verruca vulgaris. J. Dermatol. 45 : 855–857, 2018.
99） Jang YH, Choi JK, Jin M, Choi YA, Ryoo ZY, Lee HS, Park PH, Kim SU, Kwon TK, Jang MH, Im SH, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW and Kim SH : House dust mite increases pro-Th2 cytokines IL-25 and IL-33 via the activation of TLR1/6 signaling. J. Invest. Dermatol. 137 : 2354–2361, 2017.
100） Palm NW, Rosenstein RK and Medzhitov R : Allergic host defences. Nature. 484 : 465–472, 2012.
101） Sokol CL, Barton GM, Farr AG and Medzhitov R : A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. Nat. Immunol. 9 : 310–318, 2008.
102） Vannella KM, Ramalingam TR, Borthwick LA, Barron L, Hart KM, Thompson RW, Kindrachuk KN, Cheever AW, White S, Budelsky AL, Comeau MR, Smith DE and Wynn TA : Combinatorial targeting of TSLP, IL-25, and IL-33 in type 2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. Sci Transl. Med. 8 : 337ra65, 2016.
103） https : //www. fiercebiotech. com/biotech/after-asthma-success-astrazeneca-and-amgen-s-tezepelumab-misses-atopic-dermatitis?utm source=internal&utm medium=rss
104） Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, Waithe D, Lloyd-Lavery A, Marquette A, Londei M and Ogg G : Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. Sci. Transl. Med. 11 : eaax2945, 2019.
105） Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H and Harada S : Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Br. J. Dermatol. 148 : 1212–1221, 2003.
106） Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, Tanaka Y, Ushijima M, Nakahara T, Watanabe M, Kido-Nakahara M, Tsuge I, Furue M and Fukui Y : The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. Nat. Commun. 8 : 13946, 2017.
107） Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, Hevezi P, Plesser K, Schrumpf H, Krjutskov K, Sergeeva O, Müller HW, Tsoka S, Kere J, Dillon SR, Steinhoff M and Homey B : The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J. Allergy Clin. Immunol. 138 : 500–508, 2016.
108） Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Nakano M and Ruzicka T : Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis : Randomized, phase Ⅱ, long-term extension study. J. Allergy Clin. Immunol. 142 : 1121–1130, 2018.
109) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H and Kawashima M : Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. N. Engl. J. Med. 383 : 141–150, 2020.
110） Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR and Simpson AC : A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. Vet. Dermatol. 29 : 489–e164, 2018.
111) Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, Chen S, Trier AM, Xu AZ, Tripathi SV, Luo J, Gao X, Yang L, Hamilton SL, Wang PL, Brestoff JR, Council ML, Brasington R, Schaffer A, Brombacher F, Hsieh CS, Gereau RW 4th, Miller MJ, Chen ZF, Hu H, Davidson S, Liu Q and Kim BS : Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell. 171 : 217–228, 2017.
112） Campion M, Smith L, Gatault S, Métais C, Buddenkotte J and Steinhoff M : Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behaviour in mice. Exp. Dermatol. 28 : 1501–1504, 2019.
113） Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T and Ninomiya N : Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy

volunteers and patients with atopic dermatitis. J. Dermatol. 45 : 701–709, 2018.
114） Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, Dainichi T, Honda T, Otsuka A, Kimoto Y, Yamamoto Y, Tanimoto A, Matsushita M, Miyachi Y and Kabashima K : The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. J. Allergy Clin. Immunol. 136 : 667–677, 2015.
115） Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H and Nagata T : Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis : A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. J. Am. Acad. Dermatol. 82 : 823–831, 2020.
116） Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, Ishida Y, Honda T, Egawa G, Amano W, Usui K, Hamada Y, Wada M, Tanimoto A, Konishi N, Hayashi M, Matsushita M and Kabashima K : Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model. J. Dermatol. Sci. 97 : 161–164, 2020.
117） Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Arima K, Yoshihara T, Komiya K, Fukuda S, Takatori H, Nakajima H, Furue M and Izuhara K : Hierarchical control of interleukin 13 (IL-13) signals in lung fibroblasts by STAT6 and SOX11. J. Biol. Chem. 293 : 14646–14658, 2018.
118） Mitamura Y, Murai M, Mitoma C and Furue M : NRF2 activation inhibits both TGFb1- and IL-13-mediated periostin expression in fibroblasts : benefit of cinnamaldehyde for antifibrotic treatment. Oxid Med Cel Longev 2018 : 2475047, 2018.
119） Lumsden RV, Worrell JC, Boylan D, Walsh SM, Cramton J, Counihan I, O'Beirne S, Medina MF, Gauldie J, Fabre A, Donnelly SC, Kane R and Keane MP : Modulation of pulmonary fibrosis by IL-13Rα2. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 308 : L710–718, 2015.
120） Kolodsick JE, Toews GB, Jakubzick C, Hogaboam C, Moore TA, McKenzie A, Wilke CA, Chrisman CJ and Moore BB : Protection from fluorescein isothiocyanate-induced fibrosis in IL-13-deficient, but not IL-4-deficient, mice results from impaired collagen synthesis by fibroblasts. J. Immunol. 172 : 4068–4076, 2004.

(Received for publication September 4, 2020)

（特に重要な文献については，番号をゴシック体で表記している.）

Pathogenesis of Atopic Dermatitis 2020

Masutaka Furue

Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812 8582, Japan
Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812 8582, Japan

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is characterized by skin inflammation, barrier dysfunction and chronic pruritus. Excellent clinical efficacy of the anti-interleukin-4 (IL-4) receptor α antibody dupilumab underpins the pivotal roles of T helper type 2 (Th2) cytokines IL-13 and IL-4 in the pathogenesis of AD. Th2 cells also produce IL-31 which is the most important pruritogenic cytokine in AD. IL-13 and IL-4 downregulate the expression of filaggrin in keratinocytes and exacerbate epidermal barrier dysfunction. Keratinocytes in barrier-disrupted epidermis produce large amounts of thymic stromal lymphopoietin, IL-25 and IL-33, which contribute to Th2 immune deviation via OX40L/OX40 signaling. IL-13 and IL-4 also amplify the IL-31-mediated pruritus. In this review, I summarize recent advances in the pathogenesis of AD.

Key Words : atopic dermatitis, IL-4, IL-13, IL-31, OX40, IL-33, thymic stromal lymphopoietin