

報道関係各位

令和5年12月28日

## アトピー性皮膚炎の新規抗体療法の開発 —皮膚炎症と痒みの同時制御に成功—

和歌山県立医科大学 記者発表（本学とWeb上で同時開催）

日時：令和6年1月5日（金）13時30分～

場所：和歌山県立医科大学紀三井寺キャンパス 図書館棟3階 研修室  
（和歌山県和歌山市紀三井寺811-1）

オンライン（ZOOM）参加申込方法：

事前にメールにて「件名：1/5 記者発表 参加申込」「本文：報道機関名、氏名」を記載  
のうえ、以下のメールアドレスまで送信ください。（発表5分前まで受付）

参加に必要なURLを返信いたします。

メールアドレス：kouhou@wakayama-med.ac.jp

### ポイント

- アトピー性皮膚炎は増悪と緩解を繰り返す搔痒を伴う湿疹病変であり、搔痒はしばしば激烈となり、睡眠が妨げられるなどquality of life (QOL)を著しく損なうのみならず、顔面や頸部に好発する湿疹は社会生活に支障をきたすことも少なくない。
- アトピー性皮膚炎の有効な治療薬として用いられるステロイドは、皮膚の炎症には効果を発揮するが、搔痒には直接的な抑制効果はなく、搔痒軽減のために用いられる抗ヒスタミン剤や抗アレルギー薬は重症患者の激しい搔痒にはほとんど効果がない。
- アトピー性皮膚炎関連のサイトカインであるオンコスタチンMは、IL-31と同様にアトピー性皮膚炎を増悪させた。
- オンコスタチンMとIL-31の共通の受容体サブユニットであるオンコスタチンM受容体βに対する抗体は両方のシグナル伝達をブロックした。
- アトピー性皮膚炎モデルマウスに抗オンコスタチンM受容体β抗体を投与すると、皮膚の炎症と搔痒の同時抑制により、著明な治療効果が明らかとなった。

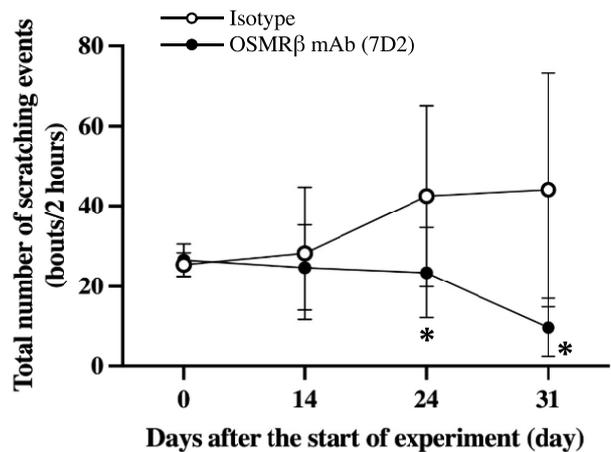
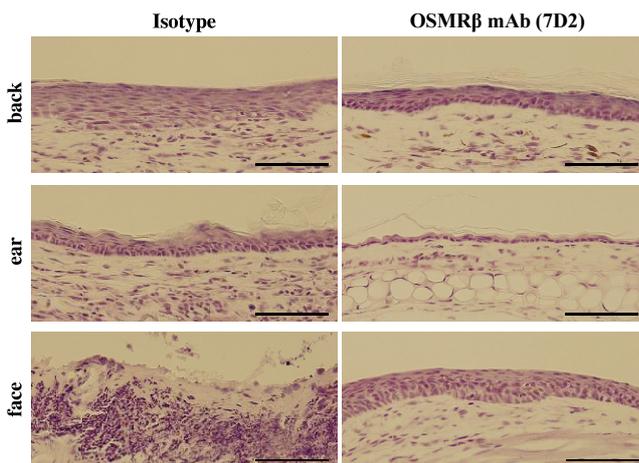
### 1. 背景

アトピー性皮膚炎は、激しい痒みと湿疹性皮膚病変を特徴とする。激しい痒みに反応して搔く行動は皮膚病変を悪化させ、それがさらなる痒みと掻きたくなる衝動を誘発する（「痒み-搔破サイクル」）。また、激しい搔痒のために睡眠が妨げられるなどquality of life (QOL)を著しく損なうのみならず、顔面や頸部に好発する湿疹は社会生活に支障をきたすことも少なくない。抗ヒスタミン薬は「痒み-搔破サイクル」を断ち切るために一般的に処方されているが、搔痒症の緩和やアトピー性皮膚炎の臨床症状および徴候の改善に有効であるという確かな証拠はない。アトピー性皮膚炎の皮膚病変に対する従来の抗炎症療法としては、コルチコステロイドおよびシクロスポリンが有効であると報告されている。

しかし、副作用や長期使用に伴う潜在的な毒性から、アトピー性皮膚炎の病態に特定の経路を標的とした代替療法の開発が必要である。アトピー性皮膚炎関連サイトカインの1つであるインターロイキン-31 (IL-31) は、アトピー性皮膚炎の掻痒症や皮膚病変の発症に重要であるが、IL-31シグナルを遮断してもアトピー性皮膚炎の皮膚病変は改善しない。IL-6ファミリーのサイトカインであるオンコスタチンM (OSM) は、OSMとIL-31の共通受容体サブユニットであるOSM受容体βサブユニット (OSMRβ) を介して、様々な炎症反応の制御に重要な役割を果たしており、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変では、OSMとOSMRβの発現が増加しているが、アトピー性皮膚炎の病態におけるそれらの役割については不明である。今回、我々はアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて、アトピー性皮膚炎の病態に対するOSMの役割を検討し、OSMRβに対するモノクローナル抗体が著名な治療効果をもつことを見出した。

## 2. 研究成果

今回の研究では、アトピー性皮膚炎モデルマウスにOSMを投与すると、皮膚病変が増悪し、リンパ節でのIL-4産生が増加した。次に、OSMRβに対するモノクローナル抗体 (mAb) がアトピー性皮膚炎の病態に及ぼす影響を調べた。抗OSMRβ mAb (7D2) を投与すると、アトピー性皮膚炎モデルマウスの背中(back)、耳介(ear)、および顔(face)の皮膚炎が改善した(下図左)。皮膚病変に加えて、アトピー性皮膚炎モデルマウスの後根神経節におけるOSMRβ陽性ニューロン数の減少に伴い、掻破行動も7D2 mAbによって減少した(下図右)。また、7D2 mAbは、アトピー性皮膚炎モデルマウスのリンパ節におけるIL-4、IL-13、IgEの血清濃度とIL-4、IL-13の遺伝子発現を低下させた。IL-31とOSMシグナルの両方を遮断することで、掻痒症とTh2反応の両方が抑制され、その結果、アトピー性皮膚炎の皮膚病変が改善することが示唆された。これらの結果から、抗OSMRβ mAbはアトピー性皮膚炎治療の新たな候補となりうるという知見を得た。



The FASEB Journal. 2024, 38(1):e23359より引用

(本資料に掲載する著作物の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、John Wiley & Sons, Inc. が保有します。本誌を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。)

### 3. 今後の展開

今回の研究で、抗OSMR $\beta$ 抗体はアトピー性皮膚炎の治療に非常に有効であることが判明した。したがって、本抗OSMR $\beta$ 抗体と同様のエピトープ特異性を有するヒト用抗体が今後の研究により開発されれば、治療的および予防的な臨床応用が大いに期待される。

### 4. 用語説明

- サイトカイン：サイトカインは、種々の細胞から分泌される低分子のタンパク質で、生理活性物質の総称。種々の細胞間の相互作用に関与し、周囲の細胞に影響を与える。
- インターロイキン：主に白血球間の相互作用に関与するサイトカインで、現在インターロイキン-1からインターロイキン 41 まで報告されている。その中で、インターロイキン-4、-13、-31 は特にアトピー性皮膚炎の発症・増悪に関連していると考えられている。
- オンコスタチン M：インターロイキン-6 ファミリーのサイトカインの一つで、種々の炎症性疾患や癌などの病態に関与する。
- IgE：免疫グロブリン（抗体）の一種。原因物質（アレルゲン）と結合し、I型アレルギーを起こす。正常では、血中には微量にしか存在せず、アトピー性疾患では上昇する。

### 5. 発表雑誌

Tadasuke Komori, Tomoko Hisaoka, Ayumi Kotaki, Miki Iwamoto, Atsushi Miyajima, Eiji Esashi, Yoshihiro Morikawa.

“Blockade of OSMR $\beta$  signaling ameliorates skin lesions in a mouse model of human atopic dermatitis”  
*The FASEB Journal*. 2024, 38(1): e23359; <https://doi.org/10.1096/fj.202301529R>

### 6. 本論文著者

和歌山県立医科大学 医学部 解剖学第二講座 小森忠祐, 久岡朋子, 森川吉博  
海南医療センター 小児科 岩本美紀  
ギンコバイオメディカル研究所 小瀧歩、江指永二  
東京大学 定量生命科学研究所 宮島篤

### 7. お問い合わせ先

<研究に関すること>

和歌山県立医科大学 医学部 解剖学第二講座 教授 森川吉博（モリカワヨシヒロ）  
TEL & FAX: 073-441-0617  
Mail: yoshim@wakayama-med.ac.jp

<取材に関すること>

和歌山県立医科大学 事務局広報室  
TEL: 073-447-2300（大学代表）内線5731 FAX: 073-441-0713  
Mail: kouhou@wakayama-med.ac.jp