

令和 4 年 5 月 4 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08804

研究課題名(和文) 分子標的治療薬の重症アトピー性皮膚炎に伴う円形脱毛症への効果解析と病態解明

研究課題名(英文) The effect of anti IL-4,IL-13 receptor antibody on alopecia areata associated with atopic dermatitis

研究代表者

中村 元信 (Nakamura, Motonobu)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：30303837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：円形脱毛症の治療に外用療法、内服療法、紫外線療法などを用いているが、なかなか治らないことも多く新しい治療法の開発が必要である。アトピー性皮膚炎に合併した円形脱毛症患者に抗インターロイキン(IL-)4、IL-13受容体抗体を投与したところ円形脱毛症がそのまま軽快する第1群、円形脱毛症の部位から3-4か月発毛した後、脱毛する第2群、円形脱毛症の部位から全く発毛しない第3群に分かれた。アトピー性皮膚炎の改善度に各群の間に有意差はなく、アトピー性皮膚炎と円形脱毛症に対する抗IL-4、IL-13受容体抗体の作用機序が異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

円形脱毛症は既存の外用、内服、紫外線治療などで改善せず、難治な症例が多い。今回の研究で抗IL-4、IL-13受容体抗体が円形脱毛症に効果を示すことが明らかとなり、新しい治療法の1つとなる可能性が示された。また、アトピー性皮膚炎には抗IL-4、IL-13受容体抗体が奏効し、円形脱毛症には効果を示さなかった症例があることから円形脱毛症の病態、発症機序におけるIL-4、IL-13の役割についての新しい機序がある可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Currently topical therapies, ultraviolet irradiations and injection therapies are used for the patients with alopecia areata. However, some cases are refractory to all these treatments. We injected anti-interleukin (IL-)4 and IL-13 receptor antibody for the patients with alopecia areata associated with atopic dermatitis. There were three groups of patients. Group 1 patients responded well to the anti-IL-4,IL-13 antibody injections. Group 2 cases responded transiently well to the anti-IL-4,IL-13 antibody injections for 3-4 months and aftermath hair shafts disappeared. Group 3 patients did not show any hair growth after anti-IL-4,IL-13 antibody injections. There was no statistically significant difference in the effect of anti-IL-4,IL-13 antibody on the severity of the atopic dermatitis between each group.

研究分野：皮膚科学

キーワード：円形脱毛症 アトピー性皮膚炎 インターロイキン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 円形脱毛症は毛器官に対する自己免疫反応によって引き起こされると考えられている。単発の円形脱毛症は自然に軽快することが多いが、多発型や全頭型の円形脱毛症では治療をしないと悪化することが多い。円形脱毛症の治療にはこれまで副腎皮質ステロイドの外用、内服や紫外線療法、局所免疫療法などが用いられてきたが、これらの治療に反応しない症例も多く、新たな治療法の開発が望まれる。

(2) 最近アトピー性皮膚炎には抗インターロイキン(IL)-4、13 受容体抗体が用いられるようになり、アトピー性皮膚炎の紅斑やかゆみに効果を示すことが明らかになってきた。さらにアトピー性皮膚炎に伴った円形脱毛症も抗 IL-4/IL-13 受容体抗体投与により改善することを示した症例報告が出てきている。しかし長期的な経過観察がされておらず抗 IL-4/IL-13 受容体抗体投与の円形脱毛症に対する効果の長期的観察が必要である。

2. 研究の目的

(1) 倫理委員会で承認された文書に書面での説明を行い、署名同意が得られたアトピー性皮膚炎に伴った円形脱毛症患者に抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を投与し、円形脱毛症に対する効果を長期的に検討する。

(2) 倫理委員会で承認された文書に書面での説明を行い、署名同意が得られたアトピー性皮膚炎患者に伴った円形脱毛症に抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を投与し、円形脱毛症に対する効果とアトピー性皮膚炎に対する効果の相関を調べる。

3. 研究の方法

(1) アトピー性皮膚炎に合併した円形脱毛症患者の中、倫理委員会で承認された文書に書面での説明を行い、署名同意が得られた患者が対象になる。抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を用いるのは、適切な治療を一定期間行っても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹を伴うアトピー性皮膚炎患者で医師による全般評価 IGA (Investigator's Global Assessment) が 3 以上、Eczema Area and Severity Index (EASI) が 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上の患者が対象になる。

(2) 医師による円形脱毛症に対する臨床評価としては、すでに世界各地で用いられている Severity of Alopecia Tool (SALT) を用いる。抗 IL-4/IL-13 受容体抗体投与 0 週から 4 週間ごとに評価し、投与 24 週間後まで測定する。

(3) 医師によるアトピー性皮膚炎に対する臨床評価としては、IGA、EASI、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合を 4 週間ごとに評価し、投与 24 週間後まで測定する。

4. 研究成果

(1) 産業医科大学倫理委員会の承認を得た後、円形脱毛症を伴ったアトピー性皮膚炎患者の同意を取得し、抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を投与した。1 名の患者で抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を皮下注射を行った部位の周囲に多毛が生じ、抗 IL-4/IL-13 受容体抗体が局所の毛器官の毛周期に直接的な影響を示すことが示唆された。

(2) 産業医科大学倫理委員会の承認を得た後、円形脱毛症を伴ったアトピー性皮膚炎患者の同意を取得し、抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を投与した。円形脱毛症に対する抗 IL-4/IL-13 受容体抗体の効果は大きく 3 群に分かれ、円形脱毛症の部位から発毛し、そのまま軽快する第 1 群、円形脱毛症の部位から 3 - 4 か月発毛した後、脱毛する第 2 群、円形脱毛症の部位から全く発毛しない第 3 群があった。

(3) アトピー性皮膚炎に対する効果判定には Eczema Area and Severity Index (EASI) というアトピー性皮膚炎の重症度の指標を用いた。抗 IL-4/IL-13 受容体抗体 16 週投与継続できた症例で EASI が 75%以上減少した EASI-75 達成率は 80%であった。EASI-75 達成群と EASI-75 非達成群とを比較すると、EASI-75 達成群のほうが、有意に年齢が高かった。また、EASI-75 非達成群のほうが投与前の EASI-75 の値や血清 IgE 値が高い傾向にあった。

(4) 産業医科大学倫理委員会の承認を得た後、円形脱毛症を伴ったアトピー性皮膚炎患者の同意を取得し、抗 IL-4/IL-13 受容体抗体を投与した。円形脱毛症に対する抗 IL-4/IL-13 受容体抗体の効果は(2)で示したように軽快した第 1 群、一時的に軽快した第 2 群、軽快しなかった第 3 群に分かれたが、それぞれの群におけるアトピー性皮膚炎の改善度の間に統計学的に有意

な差はみられなかった。これらのことから他の因子が抗 IL-4/IL-13 受容体抗体の円形脱毛症に対する効果を規定していることが推測された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sawada Y, Mashima E, Saito-Sasaki N, Nakamura M	4. 巻 20
2. 論文標題 The Role of Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1) in Cutaneous Malignancies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 9732
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21249732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sawada Y, Honda T, Nakamizo S, Nakajima S, Nonomura Y, Otsuka A, Egawa G, Yoshimoto T, Nakamura M, Narumiya S, Kabashima K	4. 巻 144
2. 論文標題 Prostaglandin E2 (PGE2)-EP" signaling negatively regulates murine atopic dermatitis-like skin inflammation by suppressing thymic stromal lymphopoietin expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1265-1273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2019.06.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro T, Sasaki N, Yamamoto K, Yoshioka H, Omoto D, Ohmori S, Okada E, Nakamura M	4. 巻 29
2. 論文標題 The prevalence of urticaria, hand eczema, atopic dermatitis and asthma among bakers in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 663-664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1684/ejd.2019.3665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村元信
2. 発表標題 職業性皮膚疾患
3. 学会等名 第68回日本職業、災害医学改学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 佳世、岡田 悦子、中村 元信
2. 発表標題 当科におけるアトピー性皮膚炎に対するDupilumab使用23例のまとめ
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------