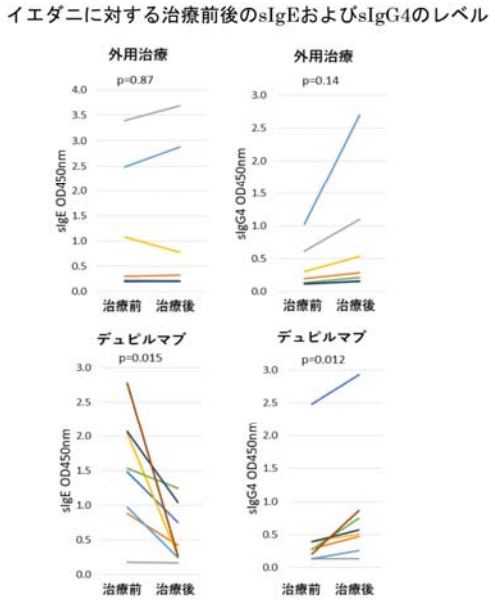
デュピルマブの長期使用によるアトピー性皮膚炎における
アレルゲン特異的 IgG4 の増加
～デュピルマブの新たな抗アレルギー効果の可能性について～

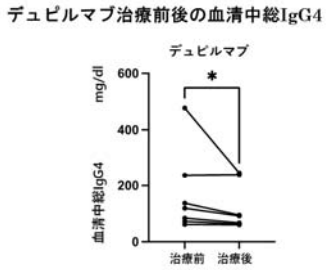
【ポイント】

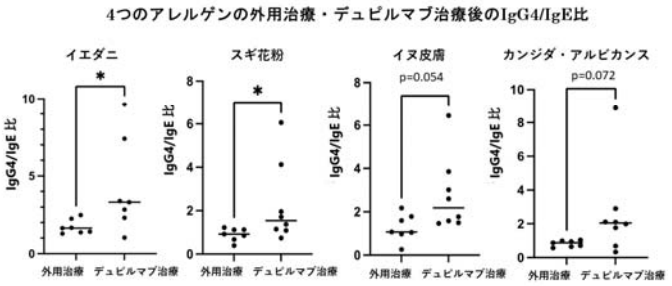
・デュピルマブの新たな抗アレルギー効果の測定につき、コナヒョウヒダニ（イエダニ）、スギ花粉、イヌ皮膚、およびカンジダ・アルビカンスの 4 つのアレルゲンにおいて、sIgE および sIgG4 を測定するためのアレルゲン特異的 ELISA を確立した。

・本研究で測定をした 4 つのアレルゲンにおいて、アトピー性皮膚炎患者のデュピルマブ治療前後の sIgG4/sIgE 増加率が外用治療と比較して優位に高い傾向があった。

・sIgG4 の増加を介したデュピルマブ治療は、さまざまなアレルゲンをもつアトピー性皮膚炎患者に合わせた至適な治療の選択肢の一つとしての可能性が示唆された。







【要旨】

スギ花粉舌下投与などのアレルゲン免疫療法中においては、アレルゲン中和抗体であるアレルゲン特異的 IgG4（sIgG4）が増加することが知られており、sIgG4 産生レベルはアレルゲンに対する脱感作[*1]と相関関係があります。sIgG4 は、アレルゲン特異的 IgE（sIgE）結合部位に競合的に結合することにより、B 細胞と好塩基球の活性化を阻害する能力を持っています。名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野の桃原真理子助教らの研究グループは、sIgG4 が抗 IL4/IL13 受容体モノクローナル抗体デュピルマブの治療効果による B 細胞抑制によって減少するかどうか検討し、アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象とした前向き研究を実施しました。この研究では 15 人が追跡調査され、最初の来院時と約 3 年（31.5±0.98 か月）後に再度血清が採取されました。対象者 15 人中 7 人が外用治療を受け、それ以外の 8 人がデュピルマブと外用治療の両方を受けました。

本研究グループは、今回の研究において 4 つのアレルゲン（コナヒョウヒダニ（イエダニ）、スギ花粉、イヌ皮膚、カンジダ・アルビカンス）の sIgE および sIgG4 を測定するためのアレルゲン特異的 ELISA[*2]を確立しました。調査の結果、驚くべきことに、デュピルマブ治療は IgE や IgG4 を産生する B 細胞の成熟を抑制し、血液中の総 IgE と IgG4 を低下させましたが、アレルゲン特異的 IgG4（中和抗体）のみ増加傾向を示しました。

デュピルマブは今まで報告していた抗炎症作用やかゆみに関する神経興奮抑制作用だけではなく、IgE 産生を抑えて IgG4 産生を増加させることによってアレルゲンに対する反応そのものを軽減している可能性が示されました。

本研究成果は、2023 年 6 月27日付「British Journal of Dermatology」オンライン版に掲載されました。

1. 背景

アトピー性皮膚炎は皮膚のバリア異常によって外部からのアレルゲンが皮膚内に入ることにより、カビやダニ、ハウスダスト、ネコ皮膚、イヌ皮膚、真菌類などの様々な環境物質に対してアレルギーを持つことが知られています。アレルゲンとなった環境物質に暴露されるとアレルゲンに対する免疫細胞の活動が活性化しアトピー性皮膚炎も悪化します。アレルゲンを認識してアレルギー反応を誘導するアレルゲン特異的 IgE をブロックする IgG4 は中和抗体として働き、抗アレルギー効果があります。

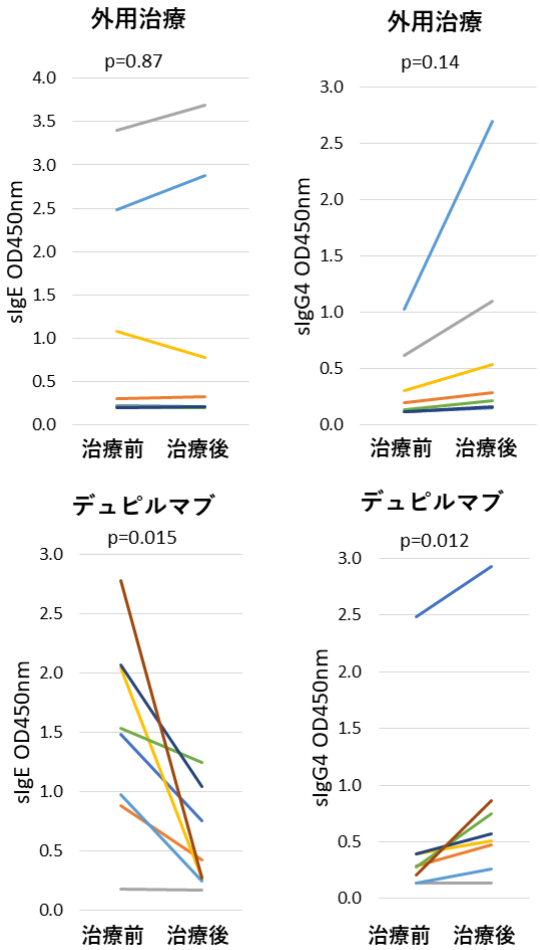
デュピルマブの作用機序と動物実験の結果からアレルゲン特異的 IgG4（中和抗体）産生が抑制されていることが懸念されたため、長期使用後の影響について検討しました。

2. 研究成果

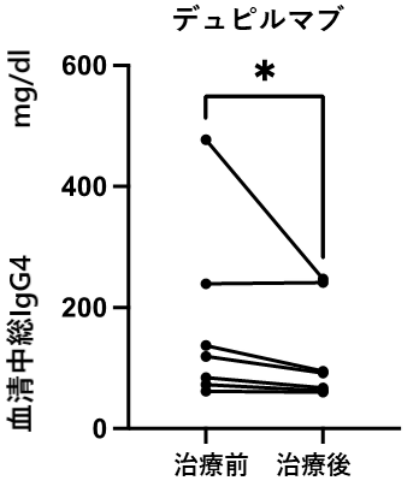
本研究グループは、今回の研究において 4 つのアレルゲン（コナヒョウヒダニ（イエダニ）、スギ花粉、イヌ皮膚、カンジダ・アルビカンス）の sIgE および sIgG4 を測定するためのアレルゲン特異的 ELISA を確立しました。調査の結果、デュピルマブ治療後、血清総 IgE およびイエダニの sIgE は有意に減少し、血清総 IgG4 は低下しましたが（$p<0.05$）、イエダニの sIgG4 は有意に増加しました（$p<0.05$）。（図 a,b）局所治療群のイエダニの sIgE または sIgG4 には有意な変化はありませんでした（$p=0.87$, $p=0.14$）。（図 a）sIgG4/sIgE の治療前後の増加率は、4 つのアレルゲンにおい

てデュピルマブ群が外用群と比較して優位に高い傾向がありました。(図 c)本研究グループの検討は sIgG4 の増加を介したデュピルマブ長期治療の新たな抗アレルギー効果の可能性について示しました。

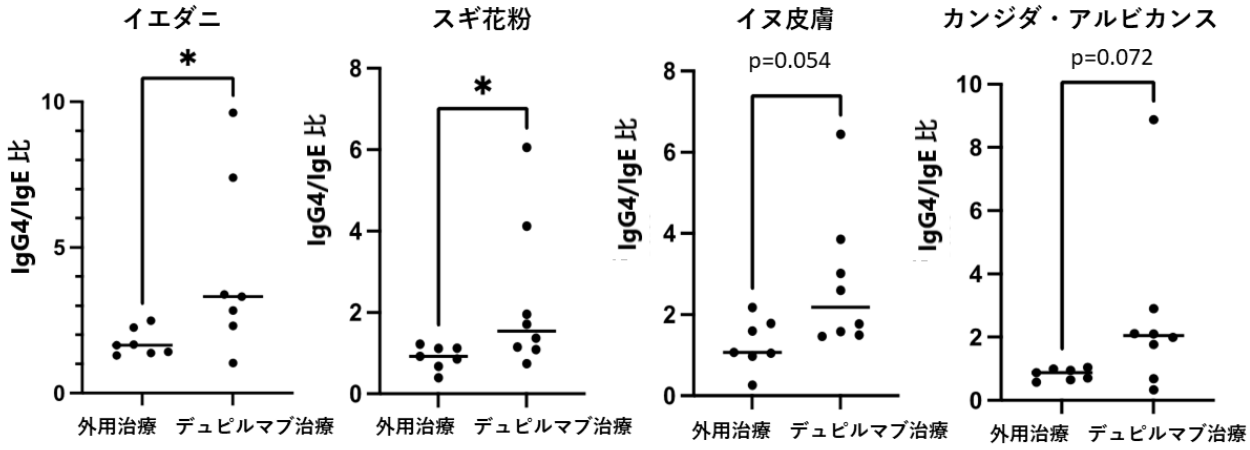
(図 a)イエダニに対する治療前後の sIgE および sIgG4 のレベル



(図 b)デュピルマブ治療前後の血清中総 IgG4



（図 c）4 つのアレルゲンの外用治療・デュピルマブ治療後の IgG4/IgE 比



3. 今後の展開

昨今アトピー性皮膚炎に対する新しい治療が次々に実用化されています。本研究成果で得られた新たな知見をもとに、多数のアレルゲンに強く反応を持っている患者に対して、より適切な治療としてのデュピルマブの可能性をこれからも検討していきます。

本研究は JSPS 科研費 JP016215640 の助成を受けたものです。

4. 用語説明

＊1 脱感作;繰り返しアレルゲンに暴露されることによってアレルギー反応を起こさなくなる現象。

＊2 ELISA; 酵素を用いた免疫吸着体測定法で、様々な物質や抗体を定量するために使用されている。

5. 発表論文

掲雑誌名：British Journal of Dermatology

論文タイトル：Allergen-specific IgG4 increase in atopic dermatitis with long-term dupilumab use

著者・所属：

Mariko Ogawa-Momohara*, Yoshinao Muro, Chiaki Murase, Tomoki Taki, Kana Tanahashi, Yuta Yamashita, Haruka Koizumi, Ryo Fukaura, Takuya Takeichi, Masashi Akiyama

Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI：10.1093/bjd/ljad207

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Bri 230707en.pdf