

総説

アトピー性皮膚炎でのIL-13の役割

本 田 哲 也¹
 松 尾 崇 史²
 蛭 子 はるか²
 板 倉 仁 枝²
 出 原 賢 治³

要 旨

アトピー性皮膚炎は痒みを伴う慢性炎症性皮膚疾患であり、2型免疫反応に基づく炎症、皮膚バリア機能障害、痒みが病態の中心をなす。本総説で着目するインターロイキン(interleukin : IL)-13は、2型免疫反応の中核をなすサイトカインの1つであり、IL-4やIL-31など他の因子とともに病態形成に関与することが明らかとなってきた。日本では、IL-13中和抗体のトラロキヌマブおよびレブリキズマブが承認され、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者で有効性が示されている。動物モデルや臨床研究から、IL-13は皮膚バリア蛋白やセラミド合成の抑制、線維化促進、末梢神経活性化による痒み誘発、2型炎症の増幅に関与することが報告されている。IL-13阻害により皮膚病変や関連バイオマーカーの正常化が可能であり、アトピー性皮膚炎治療におけるIL-13シグナルの重要性が示唆される。IL-13関連製剤は従来治療で効果不十分な患者に新たな選択肢を提供し、治療戦略に変革をもたらしている。今後もIL-13に関する研究の進展は、アトピー性皮膚炎治療の発展に寄与すると考えられる。

1 : 浜松医科大学 皮膚科学講座

2 : 日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

3 : 佐賀大学医学部 分子生命科学講座 アレルギー学分野

責任著者連絡先 : 日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 松尾崇史

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28

Tel : 078-242-9000 E-mail : matsuo_takashi@lilly.com

キーワード : アトピー性皮膚炎, IL-13, 生物学的製剤, 痒み, 2型免疫反応

はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD) は、増悪と軽快を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患である¹⁾。日本のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024では、治療の最終目標を「症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない状態に到達し、それを維持すること」であり、「このレベルに到達しない場合でも、症状が軽微ないし軽度で、日常生活に支障をきたすような急な悪化がおこらない状態を維持すること」としている¹⁾。

ADでは、2型免疫反応に基づく炎症、痒み、皮膚バリア機能障害が相互に関与すると考えられている (図1)²⁾³⁾。2型免疫反応では、インターロイキン (interleukin : IL)-4, IL-13, IL-31などの2型サイトカインがその中心的な役割を果たしていることが報告されている³⁾。ADには、年齢、人種、immunoglobulin E (IgE) のレベル、フィラグリニン (*FLG*) 遺伝子変異の有無、T-helper (Th) 1, Th2, Th17, Th22などの免疫細胞の活性化パターンの違いなどにより様々なサブタイプが存在し、複雑な疾患プロファイルを呈するが、Th2を中心とした2型免疫反応はいずれのサブタイプにおいても共通した特性である^{4)~6)}。

近年、ADの病態理解が進むとともに、ステロイド外用薬 (topical corticosteroids : TCS) などの抗炎症外用薬やシクロスポリンなどの免疫抑制薬などの従来の治療法では十分な効果が得られない中等症から重症のAD患者への治療薬が上市されている。特に、2018年以降、2型サイトカインを標的とし、炎症、痒み、皮膚バリア機能障害を同時に改善する生物学的製剤が上市されている。また、最近の研究から、2型サイトカインの中でもIL-4およびIL-13がADの炎症や痒みに重要な役割を果たすこと、特にIL-13は皮膚局所病変における病態形成に深く関与することが明らかになってきた⁷⁾。

本総説では、AD治療薬の開発の歴史、現在日本で使用可能なIL-13関連の生物学的製剤の概要とともに、ADにおけるIL-13の特徴、三位一体説の観点からみたIL-13の細胞・組織への影響など、ADにおけるIL-13の役割を概説する。

AD治療薬の開発の歴史

ADの治療選択肢には、大きく分けて外用療法と全身療法がある³⁾⁸⁾。

ADの抗炎症外用薬で、現在日本で承認されているものは、TCS、カルシニューリン阻害外用薬のタクロリムス軟膏、ヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 阻害外用薬のデルゴシチニブ軟膏、ホスホジエステラーゼ4阻害外用薬のジファミラスト軟膏、および芳香族炭化水素受容体調節薬のタピナロフクリームである¹⁾⁹⁾。1950年代に世界で初めて開発されたTCSは、強力な抗炎症作用と痒み抑制作用を持ち、ADの病勢コントロールに非常に有効であることから、抗炎症外用薬の第一選択薬として使用されることが多く、現在でも小児から成人までAD治療に不可欠な薬剤とされている¹⁾³⁾。しかしながら、長期使用には副作用が伴うこともあり、塗布部位での局所的な副作用 (皮膚萎縮、毛包炎、酒さ様皮膚炎など) が臨床的な課題で、特に皮膚萎縮は、皮膚の脆弱性を高め、軽微な外力で皮下出血や表皮剥離を引き起こすことがある³⁾。1999年に承認されたタクロリムス軟膏は、副作用への懸念などからTCSでは治療困難であったADの皮疹に対して使用される¹⁾。びらん、潰瘍には使用できないなどの制約はあるが、20年以上用いられている薬剤である¹⁾。2020年に入ってデルゴシチニブ軟膏が、2021年にはジファミラスト軟膏が相次いで承認された¹⁾。2024年にはタピナロフクリームも承認され⁹⁾、外用治療の選択肢が増加した。

外用薬に加えて、経口ステロイドや免疫抑

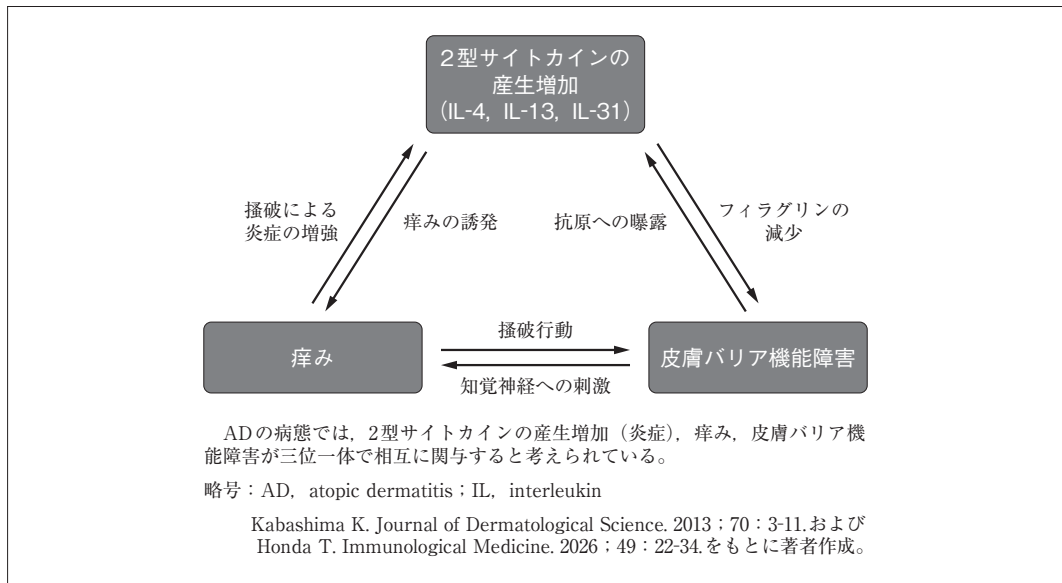


図1 ADの病態：三位一体説

制薬（シクロスポリン等）などの全身療法もAD治療に用いられてきた¹⁾。しかしながら、長期的な疾患コントロールのためには根気強く治療を継続する必要がある、副作用の適切な管理とともにアドヒアランスの維持が課題である。

ADに対する経口のJAK阻害薬や生物学的製剤の開発は、従来の治療法（外用薬や免疫抑制薬）では十分な効果が得られない中等症から重症の患者への治療薬として、近年急速に進展した。JAK阻害薬は、ADの発症に関与する複数のサイトカインのシグナル伝達にかかわる signal transducers and activator of transcription (STAT) シグナル伝達経路を阻害する⁸⁾。日本では2020年にバリシチニブが、2021年にはウパダシチニブ、アプロシチニブが「既存治療で効果不十分なAD」の適応を取得した^{10)~12)}。

生物学的製剤では、過去には、IL-4, IL-13, IL-17A, IL-17C, IL-18, IL-22, IL-23, IL-31, IL-33, 胸腺間質性リンパ球新生因子 (thymic stromal lymphopoietin：TSLP), IgEなどを

標的とした治療薬の開発が行われてきた⁸⁾。現在ADを効能・効果として承認されている生物学的製剤は、すべて標的としてIL-13を含む。日本では、ADの治療薬として、2018年にIL-4/IL-13受容体を標的としたデュピルマブが承認され、2022年にはIL-13を標的としたトラロキヌマブ、2024年にはIL-13を標的としたレプリキズマブが承認された（なお、IL-31を標的としたネモリズマブは、米国ではAD治療薬として承認されているが、日本では2022年にADに伴うそう痒のみを適応として承認されている）^{13)~16)}。

このように、2型サイトカインを標的とした治療法の開発の進展により、炎症、痒み、皮膚バリア機能障害を同時に改善可能な治療選択肢が増えている。

日本で使用可能なIL-13関連の生物学的製剤

2026年2月時点において、日本でADを効能・効果として承認された生物学的製剤は、デュ

ピルマブ、トラロキヌマブ、およびレプリキズマブの3剤である。これらはすべてIL-13のシグナル伝達を阻害する(表1)^{13)~15)}。

デュピルマブは、IL-4受容体複合体およびIL-13受容体複合体に共通のIL-4受容体 α サブユニット(IL-4R α)に特異的に結合することにより、IL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害する。1型(IL-4)受容体[IL-4R α と共通 γ 鎖(γ c)から構成]を介してIL-4シグナル伝達を阻害し、2型(IL-4)受容体[IL-4R α とIL-13受容体 α 1サブユニット(IL-13R α 1)から構成]を介してIL-4、IL-13、両方のシグナル伝達を阻害する¹³⁾。トラロキヌマブはIL-13と結合し、IL-13とIL-13R α 1の相互作用を阻害することで2型受容体を介したシグナル伝達を阻害し、さらにIL-13受容体 α 2サブユニット[IL-13R α 2(デコイ受容体)]を介したIL-13シグナル伝達も阻害する¹⁵⁾¹⁷⁾。レプリキズマブは、IL-13に結合し、IL-13受容体複合体(IL-4R α /IL-13R α 1)形成を阻害することで、IL-13シグナル伝達を特異的に阻害する¹⁴⁾。トラロキヌマブとは異なり、レプリキズマブはIL-13R α 2(デコイ受容体)を介したIL-13シグナル伝達は阻害しない¹⁴⁾。

結合親和性(解離定数, K_d)は抗体と抗原の結合親和性を示す指標で、小さいほど高親和性であることを意味する。IL-13の中和抗体であるトラロキヌマブおよびレプリキズマブのヒトIL-13に対する K_d は、それぞれ58 pmol/L, 31 pmol/Lであった(表1)¹⁴⁾¹⁵⁾。どちらも表面プラズモン共鳴法に基づく測定であり、測定条件は異なるため単純に比較することは難しいが¹⁸⁾、同一の試験条件下で測定されたOkraglyらの研究では、レプリキズマブの K_d は、糖鎖修飾されたヒトIL-13および非糖鎖修飾ヒトIL-13でそれぞれ187 pM, 63 pMで、トラロキヌマブ(それぞれ1804 pM, 904 pM)と比較して小さく、IL-13に対して高親和性であると報告されている¹⁹⁾。なお、標的が異なるため、トラロキヌマブやレプリキ

ズマブと直接比較することはできないが、デュピルマブのヒトIL-4R α 二量体での K_d は11.9 pmol/Lで、ヒトIL-4R α への親和性が高いと報告されている¹³⁾。

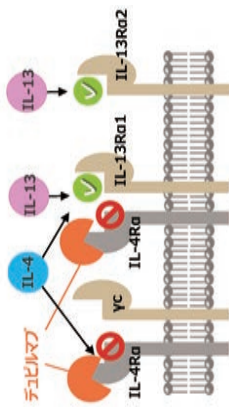
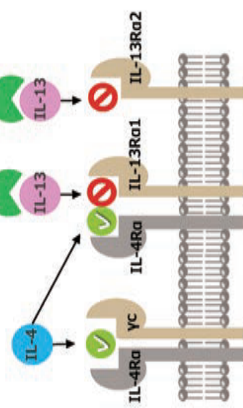
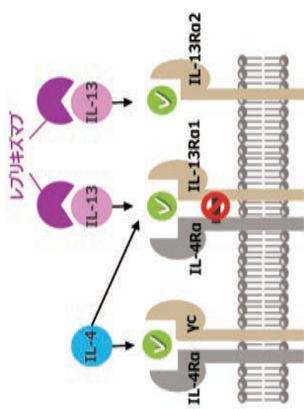
消失半減期の長さは、薬効の持続や投与頻度の低減に寄与するため、患者負担の軽減および治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。IL-13に対する中和抗体であるトラロキヌマブおよびレプリキズマブは、IL-4/IL-13受容体抗体であるデュピルマブよりも半減期が長い(表1)^{13)~15)}。日本ではいずれの薬剤も投与間隔は2週ごとであるが^{13)~15)}、レプリキズマブの添付文書では、患者の状態に応じて、4週以降、投与間隔の延長(4週ごと)が可能であることが示されている²⁰⁾。

デュピルマブ、トラロキヌマブ、およびレプリキズマブについて、中等症から重症のAD患者を対象とした主な臨床試験の一覧を表2に、単独療法試験での主な有効性の結果を表3に示す。各薬剤の臨床試験は、試験デザイン、対象患者、評価時点等が異なるため、有効性や安全性の数値を横断的に直接比較することには限界がある。3剤は共通してIL-13のシグナルを阻害するが、レプリキズマブが臨床試験で有効性を示したことで、ADでのIL-13シグナルの重要性が明確になったことは興味深い。

一方で、デュピルマブ、トラロキヌマブ、およびレプリキズマブに共通する安全性の課題として結膜炎が報告されており、まれに乾癬様皮疹や関節炎も認められる²¹⁾。

結膜炎は、AD患者に高頻度で認められる合併症で、2型サイトカイン(IL-4やIL-13)を標的とした生物学的製剤によるAD治療中にも、既存の結膜炎の悪化や新規発現が報告されている²¹⁾。IL-4やIL-13は、結膜杯細胞の分化・増殖を促し、ムチン産生を増加することで眼表面を保護する²²⁾。つまり、IL-4やIL-13は結膜杯細胞の機能を維持する側面があり、結膜の恒常性維持に関与している可能性が示

表1 日本でAD患者に使用可能な生物学的製剤（2026年2月現在）

薬剤名（一般名）	デュピルマブ ^{13/70}	トラロキヌマブ ¹⁵	レブリキズマブ ¹⁴
分類	ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体	ヒト抗ヒトIL-13モノクローナル抗体	抗ヒトIL-13モノクローナル抗体
効能・効果	既存治療で効果不十分なAD	既存治療で効果不十分なAD	既存治療で効果不十分なAD
承認年月	2018年1月	2022年12月	2024年1月
投与方法	皮下注射	皮下注射	皮下注射
投与間隔	2週	2週	2週 (4週以降患者の状態に応じて4週間隔も可)
作用機序	 - IL-4Rαに特異的に結合し、1型受容体を介したIL-4シグナルおよび2型受容体を介したIL-4・IL-13シグナルの伝達を阻害する。 - IL-13とIL-13Rα2との結合は阻害しない。	 - IL-13と結合し、IL-13とIL-13Rα1およびIL-13Rα2（デコイ受容体）との相互作用を抑制することでシグナル伝達を阻害する。 - IL-4とIL-4Rαとの結合は阻害しない。	 - IL-13と結合し、IL-13とIL-13Rα1との結合は阻害しない。 2型受容体のヘテロ二量体複合体形成を阻害することで、IL-13シグナルの伝達を阻害する。 - IL-13とIL-13Rα2との結合は阻害しない。 - IL-4とIL-4Rαとの結合は阻害しない。
結合親和性（解離定数）	11.9 pmol/L (IL-4Rα 二量体)	58 pmol/L (IL-13)	31 pmol/L (IL-13)
バイオアベイラビリティ	61～64%	76%	約86%
消失半減期	5.13日 (300mg 単回投与時) 8.77日 (600mg 単回投与時)	22日	21.3日 (250mg 単回投与時)

略号：AD, atopic dermatitis；IL, interleukin；IL-4Rα, IL-4受容体αサブユニット；IL-13Rα1, IL-13受容体α1サブユニット；IL-13Rα2, IL-13受容体α2サブユニット

表2 デュピルマブ, トラロキシマブ, レプリキズマブの主な臨床試験

試験名 ClinicalTrials.gov Identifier 試験デザイン 患者数	単独/ TCS 併用	投与群	文献
デュピルマブ			
LIBERTY AD CHRONOS NCT02260986 国際共同第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 740名	TCS 併用	300mg Q2W 300mg QW PBO	71)
LIBERTY AD SOLO-1/SOLO-2 NCT02277743/NCT02277769 国際共同第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 1379名	単独	300mg Q2W 300mg QW PBO	72)
LIBERTY AD SOLO-CONTINUE NCT02395133 国際共同第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 422名	単独	SOLO 試験でのレスポンドーは, 先行試験 (16週間)でのレジメンである300mg QW/ Q2W, 300mg Q4W, 300mg Q8W, または PBOに再無作為化 (36週間)	73)
トラロキシマブ			
ECZTRA1 NCT03131648 国際共同第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 802名	単独	導入期 (16週間) : 300mg Q2W, PBO 維持期 (36週間) : 16週時点でのレスポンドー (185名) は 300mg Q2W, 300mg Q4W, またはPBO に再無作為化	74)
ECZTRA2 NCT03160885 国際共同第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 794名	単独	導入期 (16週間) : 300mg Q2W, PBO 維持期 (36週間) : 16週時点でのレスポンドー (227名) は 300mg Q2W, 300mg Q4W, またはPBO に再無作為化	74)
ECZTRA3 NCT03363854 海外第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO対照, 並行群間 380名	TCS 併用	300mg Q2W PBO	75)
ECZTRA8 NCT04587453 国内第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO対照, 並行群間 106名	TCS 併用	300mg Q2W PBO	76)

(表つづく)

(表のつづき)

試験名 ClinicalTrials.gov Identifier 試験デザイン 患者数	単独/ TCS 併用	投与群	文献
レプリキズマブ			
ADhere-J NCT04760314 国内第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 286名	TCS 併用	導入期 (16週間) : 250mg Q2W, 250mg Q4W, PBO 維持期 (52週間) : 導入期 250mg Q2W でのレスポンスは 250mg Q2W または Q4W に再無作為化 導入期 250mg Q4W のレスポンスは Q4W を継続	77) 78)
ADhere NCT04250337 海外第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 211名	TCS 併用	250mg Q2W PBO	79)
ADvocate1/ADvocate2 NCT04146363/NCT04178967 海外第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, PBO 対照, 並行群間 424名/427名	単独	導入期 (16週間) : 250mg Q2W, PBO 維持期 (36週間) : 16週時点でのレスポンスは 250mg Q2W, 250mg Q4W, または PBO に再無作為化さ れ, 36週間投与継続	80) 81)

略号 : PBO, placebo ; QW, every week ; Q2W, every 2 weeks ; Q4W, every 4 weeks ; Q8W, every 8 weeks ; TCS, topical corticosteroids

唆されている²²⁾。そのため、IL-4やIL-13のシグナルが阻害されると、結膜杯細胞の機能の低下によりムチンが減少し、結膜炎の発現しやすさの一因になると考えられる²³⁾。

また、Th2経路を阻害すると相対的にTh1/Th17活性が高まり、乾癬様症状を含むパラドキシカルリアクションを引き起こす可能性がある²¹⁾。臨床試験での乾癬様症状の発現報告は少ないものの、症例報告やスコوپングレビューでは2型サイトカインを標的とする生物学的製剤の治療を受けたAD患者でパラドキシカルリアクションが認められたことが報告されており²¹⁾、今後実臨床下での情報の集積と病態理解が望まれる。これらの知見は、現時点では主に症例報告やスコوپングレビューに基づくものであり、その発現頻度や病態機序については今後さらなる検討が必要である。

ADにおけるIL-13の特徴

IL-13は、2型炎症の主要サイトカインであり、IL-4を含む他の2型サイトカインと密接に関連してアレルギー性炎症の主要な病態形成に重要な役割を果たす⁷⁾²⁴⁾。IL-4とIL-13は産生細胞や構造、生理活性が類似しており、機能的に重複する点もあるが^{25)~27)}、組織での発現量、受容体の細胞、発現する組織などに違いがある⁷⁾。IL-4は全身的な免疫応答の調節に関与し、IL-13は末梢組織において特異的な役割を果たしていると考えられる⁷⁾²⁴⁾。

IL-4およびIL-13はCD4 T細胞、好塩基球、好酸球、肥満細胞、2型自然リンパ球 (type 2 innate lymphoid cells : ILC2) などから産生されるが、IL-13は2型細胞傷害性T細胞 (type 2 cytotoxic T cell : Tc2) からも産生される⁷⁾²⁵⁾²⁷⁾。

表3 デュピルマブ、トラロキシマブ、レプリキズマブの臨床試験（単独投与）での有効性

有効性 評価項目 ^a	評価時	有効性評価項目の達成割合		
		デュピルマブ ⁷²⁾⁷³⁾ LIBERTY AD SOLO 1/2試験/ LIBERTY AD SOLO-CONTINUE試験	トラロキシマブ ⁷⁴⁾ ECZTRA1/2試験	レプリキズマブ ⁸⁰⁾⁸¹⁾ ADvocate1/2試験
IGA (0, 1)	16週	300mg Q2W : 37% 300mg QW : 37% PBO Q2W : 9%	300mg Q2W : 16~22% PBO Q2W : 7~11%	250mg Q2W : 33~43% PBO Q2W : 11~13%
	52週 ^b	300mg QW/Q2W : 54% 300mg Q4W : 44% 300mg Q8W : 33% PBO : 14%	Q2W/Q2W : 51~59% Q2W/Q4W : 39~45% Q2W/PBO : 25~47%	250mg Q2W : 71% 250mg Q4W : 77% PBO Q2W : 48%
EASI-75	16週	300mg Q2W : 48% 300mg QW : 50% PBO Q2W : 13%	300mg Q2W : 25~33% PBO Q2W : 11~13%	250mg Q2W : 52~59% PBO Q2W : 16~18%
	52週 ^b	300mg QW/Q2W : 72% 300mg Q4W : 58% 300mg Q8W : 55% PBO : 30%	Q2W/Q2W : 56~60% Q2W/Q4W : 49~51% Q2W/PBO : 21~33%	250mg Q2W : 78% 250mg Q4W : 82% PBO Q2W : 66%
痒みNRS 改善	16週	300mg Q2W : 38% 300mg QW : 40% PBO Q2W : 11%	300mg Q2W : 20~25% PBO Q2W : 10%	250mg Q2W : 40~46% PBO Q2W : 12~13%
	52週 ^b	300mg QW/Q2W : 49% ^c 300mg Q4W : 33% ^c 300mg Q8W : 27% ^c PBO : 13% ^c	NA	250mg Q2W : 85% 250mg Q4W : 85% PBO Q2W : 66%

a : 有効性評価項目の定義は以下のとおり :

IGA (0, 1) : IGAスコアが0または1。ただし、デュピルマブのLIBERTY AD SOLO 1/2試験およびレプリキズマブのADvocate1/2試験では、IGAスコアが0または1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善（減少）

EASI-75 : EASIスコアでベースラインから75%以上の改善

痒みNRS改善 : 痒みNRSスコアでベースラインから4ポイント以上の改善（ベースラインNRSが4ポイント超の患者が対象）

b : 16週時点でのレスポンスでの評価。レスポンスの定義は以下のとおり :

デュピルマブおよびトラロキシマブ : 先行試験の16週時にEASI-75またはIGA (0, 1) を達成した患者

レプリキズマブ : 先行試験の16週時にEASI-75またはIGA (0, 1) かつベースラインから2ポイント以上の改善（減少）を達成し、かつレスキュー薬を使用しなかった患者

c : 51週時

略号 : EASI, Eczema Area and Severity Index ; IGA, Investigator's Global Assessment ; NA, not available ; NRS, Numeric Rating Scale ; PBO, placebo ; QW, every week ; Q2W, every 2 weeks ; Q4W, every 4 weeks ; Q8W, every 8 weeks

IL-4は1型受容体および2型受容体を介して、IL-13は2型受容体を介してJAK-STAT6経路を活性化する⁷⁾。IL-13がAD皮膚病変で局所的に発現する主要な2型サイトカインであるのに対し、IL-4は主にリンパ組織で作用する

と考えられる⁷⁾²⁵⁾。

IL-13はAD病変部位で過剰発現しているが⁷⁾²⁴⁾、IL-13の上昇は病変部位のみならず非病変部位でも認められる²⁸⁾。皮膚局所における様々な炎症関連遺伝子の発現をみた研究で

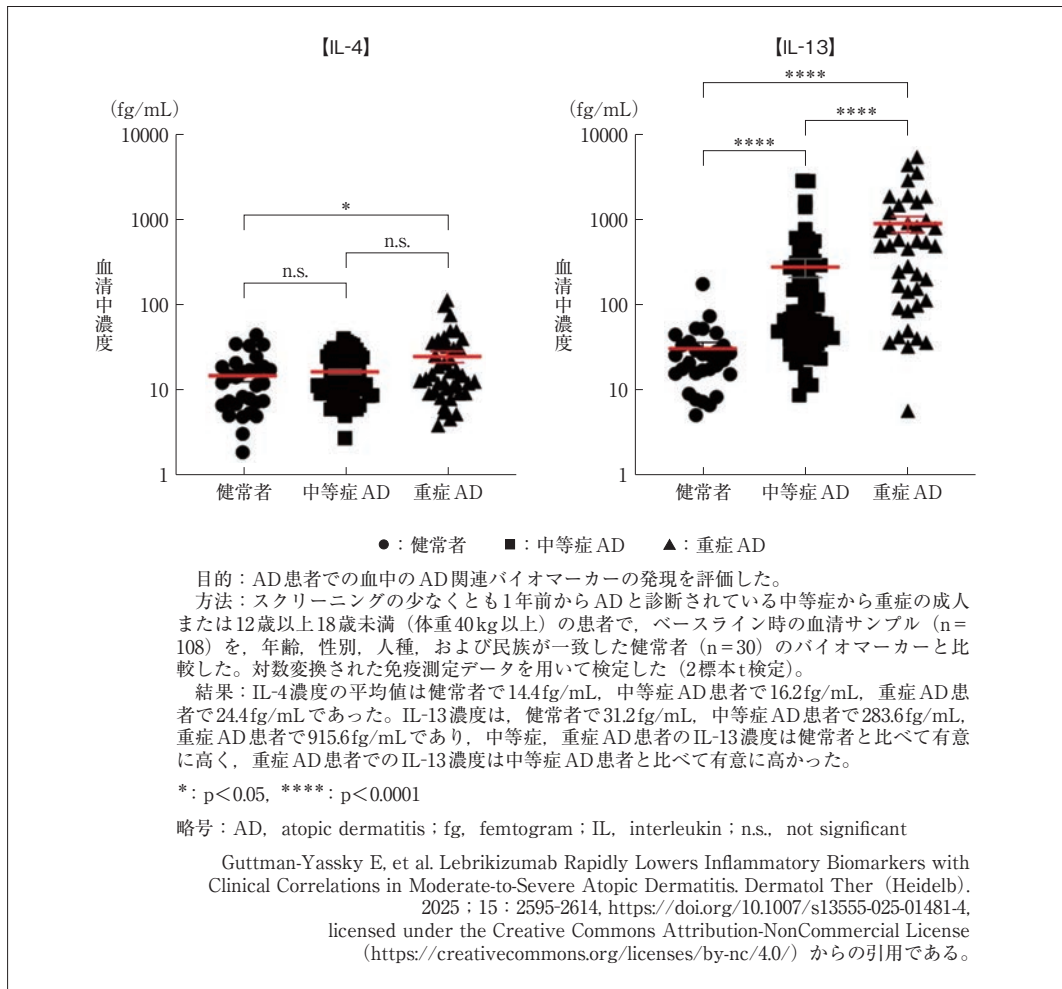


図2 疾患重症度別の血清中IL-4・IL-13濃度

は、病変部位および非病変部位の両方で *IL13* mRNA 発現上昇が認められた²⁹⁾。一方で、*IL4* は病変部位での発現は弱く、非病変部位で mRNA 発現の上昇は認められなかった²⁹⁾。

IL-13の発現量は、ADの病態では疾患重症度と相関する³⁰⁾。AD患者での血清中IL-13濃度は健康成人と比べて高値で、重症患者では中等症患者よりも有意に高値であった（図2）³⁰⁾。一方、IL-4濃度は中等症患者と重症患者の間で差が認められなかった（図2）³⁰⁾。

IL-13の細胞・組織への影響 —ADの三位一体説の観点から—

IL-13は、皮膚局所で痒み、組織の肥厚化、線維化、バリア機能の破綻を引き起こすだけでなく、全身に2型免疫優位の免疫環境をもたらす。近年、動物モデルを用いた研究でも、IL-13の作用メカニズムが明らかになってきた。本項では、三位一体説（図1）の観点ごとに、ADの病態形成におけるIL-13の役割を概説する（図3）。

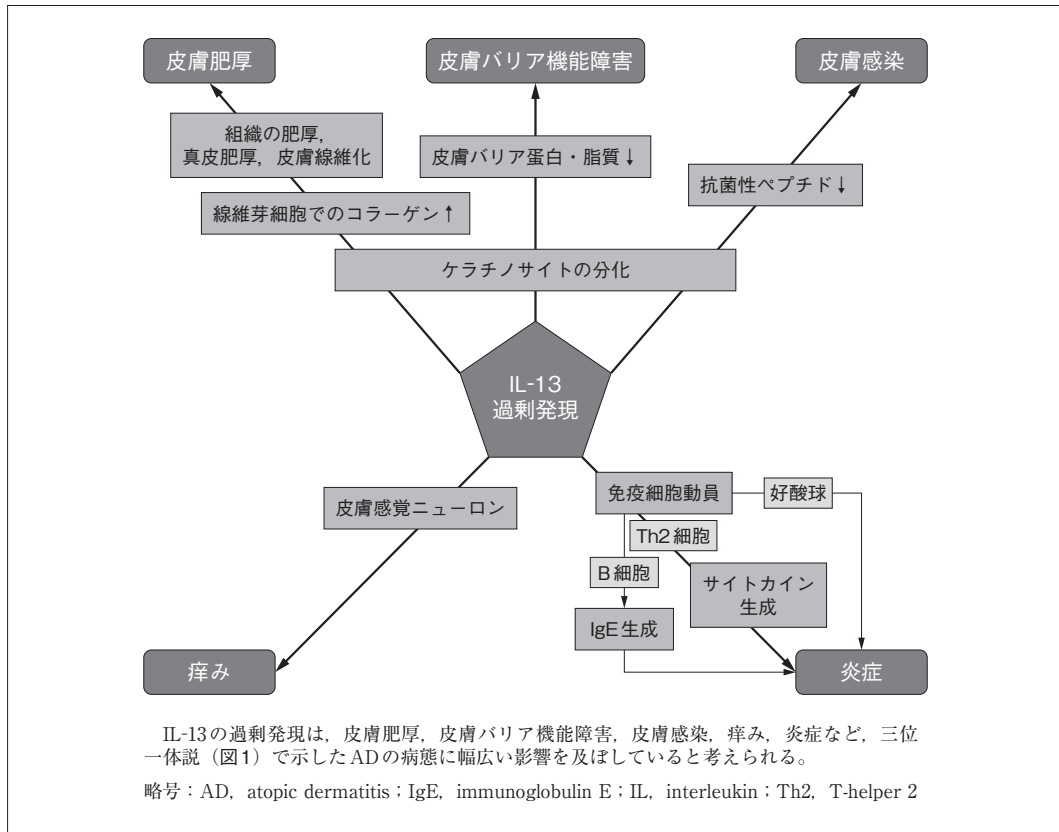


図3 AD病態形成におけるIL-13の役割

1. 皮膚バリア機能低下と皮膚肥厚の誘導

過剰なIL-13は、皮膚バリア機能を低下させる。これには複数の要因が関与している。フィラグリンなどの皮膚バリア蛋白の発現を抑制し、表皮バリア機能の低下を引き起こす²⁴⁾²⁵⁾。IL-13の活性化により脂肪酸伸長酵素の発現が低下し、正常皮膚に多く存在する長鎖セラミドやアシルセラミドが減少するため、短鎖セラミドが相対的に増加する。このセラミド組成の変化により皮膚の透過性が亢進する³¹⁾。また、IL-13は、抗菌性ペプチドの産生を抑制するため²⁵⁾、皮膚の抗菌バリア機能が低下し、黄色ブドウ球菌やウイルス感染が増加する。さらに、構造的バリアの弱化は皮膚の水分保持能力を低下させ、乾燥や外的刺激に対する感受性を亢進させることが知られている²⁵⁾。

昨今、AD関連遺伝子変異の特定を目的としたゲノムワイド関連解析（genome-wide association studies：GWAS）において、ADと関連する31のリスク遺伝子座が、皮膚バリア機能に重要なフィラグリン蛋白をコードする*FLG*遺伝子や2型免疫応答にかかわるIL-13をコードする*IL13*遺伝子に関連していること、また、皮膚バリアの維持に不可欠な*FLG*遺伝子を含む領域である染色体1q21.3で顕著な遺伝子シグナルが確認されたことなどが報告された³²⁾。日本人を対象としたGWASでも*IL13*遺伝子座が確認されており、*IL13*遺伝子領域での変異が皮膚バリア機能障害や免疫応答の過剰活性化に関与する可能性が示唆されている³³⁾。また、AD患者の皮膚ホーミングCD4⁺CLA⁺T細胞では*IL13*遺伝子プロモーターの

低メチル化が見られ、これがIL-13発現増加と関連し病態形成に関与している可能性も報告されている³⁴⁾。

IL-13は皮膚肥厚にも関与する。過剰なIL-13はケラチノサイトの分化障害を引き起こし²⁴⁾、線維芽細胞のコラーゲン産生を亢進し、表皮および真皮の肥厚、海綿状変化、好酸球ならびに単核球の浸潤、皮膚でのコラーゲン沈着を増加させる³⁵⁾³⁶⁾。皮膚肥厚に関連する形質転換成長因子 (transforming growth factor)- β 1 (TGF- β 1), matrix metalloproteinase (MMP)-9, MMP-2の発現亢進も観察されており、過剰なIL-13は皮膚でADに類似した組織学的変化を引き起こすと考えられる³⁵⁾。

2型受容体が欠損した *Il13ra1*^{-/-}マウスを用いたADモデルの研究では、表皮肥厚が2型受容体を介したIL-13シグナルによって媒介されることが示された³⁷⁾。これは、IL-13R α 1を薬理的に標的とすることの妥当性を示している³⁷⁾。また、IL-4, IL-13, および両欠損マウスを用いた研究報告では、炎症細胞動員にはIL-4とIL-13が関与するが、表皮過形成および炎症に関与するのは主にIL-13であることを示唆している³⁸⁾。

これらの組織学的変化に関連し、IL-13R α 1 (2型受容体) とIL-13R α 2 (デコイ受容体) の役割が議論されている。前述のとおり、動物モデルでは、組織の肥厚や免疫細胞浸潤がIL-13R α 1を介したIL-13シグナル依存であることが示されている³⁷⁾。IL-13R α 2に関してはIL-13R α 2 Activator Protein-1を介したTGF- β 活性化が報告されている³⁹⁾。一方で、炎症の緩和や水分保持能の改善に関するIL-13R α 2の保護的作用や線維化抑制の報告もあるが⁴⁰⁾⁴¹⁾、IL-13R α 2シグナルの保護的作用は現時点では確立されていない。さらに、IL-4R α を標的としIL-13とIL-4のシグナル伝達を阻害するデュピルマブ、IL-13R α 1およびIL-13R α 2の両方からIL-13のシグナル伝達を阻害するトラロキヌマブを投与したAD患者では、どち

らも表皮の肥厚、皮膚バリア機能、水分保持能の改善が報告されている⁴²⁾⁴³⁾。これらの結果から、AD患者の皮膚肥厚ではIL-13R α 1が主要な役割を果たしていることが示唆されるが、最終的な結論を得るにはさらなる研究が必要である。

2. 痒みの誘発

IL-13は末梢神経に直接作用し、痒みの調節因子として機能する⁴⁴⁾。過剰なIL-13は2型免疫優位の免疫環境をもたらし、感覚神経細胞を直接的に活性化し、痒み、そう痒行動を誘発する²⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾。Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) はADに多いヒスタミン非依存性の痒みを促進するシグナル経路に必須であるが、IL-13トランスジェニック (Tg) マウスを用いた研究で、IL-13は神経ペプチド分泌求心性神経線維の増殖を促進し、感覚神経および肥満細胞でのTRPA1発現を著しく増強した⁴⁷⁾。TRPA1阻害や肥満細胞欠損により搔破行動が減弱したことから、IL-13は2型免疫優位の炎症環境において、TRPA1陽性神経と肥満細胞の相互作用を介して慢性の痒みを誘導すると考えられる⁴⁷⁾。ヒト神経細胞の *in vitro* モデルを用いた研究で、皮膚の感覚情報を末梢から脊髄へ中継する後根神経節の神経細胞にIL-13を曝露させたところ、bovine adrenal medulla (BAM) 8-22, セロトニン、ヒスタミンなどの痒み誘発物質への神経細胞の反応が増強することが示された⁴⁸⁾。これらは、IL-13が、神経に発現している受容体を介して中枢に伝わる痒みのシグナルを増幅させ、神経細胞における痒みの感作に関与していることを示している。

3. 2型炎症の誘導

IL-13は、2型炎症を誘導する主要なサイトカインであり²⁴⁾²⁵⁾、炎症のポジティブフィードバックに関与して、ケラチノサイトによるケモカインの産生・分泌を誘導する。これにより、免疫細胞が皮膚に引き寄せられ、さらにIL-13が放出されることで炎症が増幅する⁴⁹⁾⁵⁰⁾。

すなわち、ADは、IL-13を含む2型サイトカインの相互作用による免疫調節異常が生じている状態と考えられ、その中でIL-13は皮膚局所での炎症増幅と、免疫反応が2型炎症に傾くことに関与していると考えられる。

皮膚で特異的にIL-13を発現したTg (+)マウスでは、肥満細胞が皮膚で増加し、ヒスタミンやアレルギー疾患の発症や増悪に関与するTSLPの発現レベルが上昇した。また、血中IgEレベルの上昇も認められ、皮膚上でのIL-13の過剰な発現は、2型免疫優位の免疫環境をもたらすことが示された³⁵⁾。

また、IL-13は単なるTh2サイトカインではなく、皮膚樹状細胞 (dendritic cell : DC) の分化や機能 (恒常性と免疫応答) を決定する重要因子である。IL-13は、皮膚DCに作用し、ナイーブT細胞のTh2分化に関与すると報告されている^{51)~53)}。健康皮膚では、IL-13は主にILC2から分泌され、皮膚DCの恒常性維持に寄与するとの報告もある⁵⁴⁾。IL-13により分化した2型DC (DC2) は2型免疫応答を誘導する能力が高く、IL-13が高い状態はさらなるDC2の活性化をもたらし、Th2による2型炎症を促進させる可能性がある。ADでは、過剰に存在するIL-13によって、皮膚DCは常に「警戒状態」にあり、アレルギー感作を起こしやすい環境を形成している可能性がある。そのため、IL-13を阻害することで、皮膚DCのTh2誘導能の低下、アレルギー応答の鎮静化が期待される^{51)~53)55)}。

今後も、IL-13阻害薬がDC機能やアレルギー疾患の免疫環境にどう影響するかが注目される。

ADのバイオマーカーとIL-13

トラロキヌマブによるIL-13の特異的阻害では、中等症から重症のAD患者の皮膚病変を改善し、2型炎症の全身マーカーだけでなく、皮膚病変での主要なバイオマーカーの発現を正常化したと報告されている⁵⁶⁾。これは、AD

の病態でIL-13が重要な役割を担っていることを支持するものであり、ADのフェノタイプの正常化に対するIL-13シグナル制御の寄与を示唆するものである⁵⁶⁾。

レブリキズマブ投与後の治療反応とバイオマーカーの関係の解析では、IL-13とその関連物質 [periostin, CCL13/monocyte chemoattractant protein-4, CCL17/thymus and activation-regulated chemokine, CCL22/macrophage-derived chemokine, CCL26/eotaxin-3] の低下と、治療反応 [Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator's Global Assessment (IGA), 痒み Numeric Rating Scale (NRS)] の改善に相関が認められた³⁰⁾。

ADに併存するアレルギー疾患へのIL-13の関与

AD患者では、喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーなどのアレルギー疾患が併存することが知られている⁵⁷⁾。各疾患の病態でもIL-13の関与、特に、気管支喘息の気道リモデリング⁵⁸⁾⁵⁹⁾、IgE依存性食物アレルギーのアナフィラキシー⁶⁰⁾⁶¹⁾などでIL-13も重要な役割を果たすことが報告されており、ADで適切な治療が行われない場合、他のアトピー性併存疾患の発症に影響を及ぼす可能性がある⁸⁾⁶²⁾⁶³⁾。

現状、デュピルマブは喘息に対する適応はあるが、食物アレルギーについての適応はない。デュピルマブの食物アレルギー (ピーナッツアレルギー) への効果を評価する第2相試験では、脱感作の改善は認められなかったと報告されている⁶⁴⁾。喘息患者を対象としたトラロキヌマブのSTRATOS 1/2試験 (ADの承認用量よりも低用量)⁶⁵⁾、レブリキズマブのLAVOLTA1/2試験 (ADの承認用量よりも低用量)⁶⁶⁾で、主要評価項目が達成されたのは1試験であった。LAVOLTA試験のサブ解析では、喘息増悪の減少および肺機能の改善が

示され⁶⁷⁾、青年期の喘息患者を対象としたレブリキズマブの試験（ACOUSTICS試験）では、治験依頼者の判断による試験の早期中止にもかかわらず主要評価項目（52週時の喘息増悪率の減少）は達成された⁶⁸⁾。また、レブリキズマブのADvocate1/2試験に参加していた安定治療下の喘息を併存するAD患者では、喘息悪化は認められなかった⁶⁹⁾。

ADの病態およびアトピー性併存疾患におけるIL-13の役割の理解は、これらの疾患のよりよい治療の開発を促進すると考えられる。

おわりに

近年の研究により、IL-13は、IL-4やIL-31をはじめとする2型サイトカインとともに、ADの病態で重要な役割を担うことが明らかとなってきた。今後、IL-13を含む2型免疫反応全体への理解が進むことで、ADの病態への理解が深まり、AD患者の有効な治療法の開発につながることを期待される。

<謝辞>

本総説の作成には日本イーライリリー株式会社が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。Good Publication Practiceを遵守の上、本総説のライティング・投稿サポートには、ProScribe株式会社（Envision Pharma Group）の海老名寛子および本間由紀子が関与した。

利益相反

著者である本田哲也は、日本イーライリリー株式会社、マルホ株式会社、サノフィ株式会社、アッヴィ合同会社、鳥居薬品株式会社、レオファーマ株式会社、サンファーマ株式会社、ファイザー株式会社、および大塚製薬株式会社から講演料を、日本イーライリリー株式会社から受託研究・共同研究費を受領している。出原賢治は、マルホ株式会社および鳥居薬品株式会社から受託研究・共同研究費を、株式会社シノテストから奨学寄附金を受領している。松尾

崇史、蛭子はるか、および板倉仁枝は日本イーライリリー株式会社の社員で、イーライリリー社の株式を保有している。

文 献

- 1) 日本皮膚科学会, 日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン策定委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024. 日皮会誌 2024 ; **134** : 2741-2843.
- 2) Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis : Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*. 2013 ; **70** : 3-11.
- 3) Honda T. A new era in atopic dermatitis treatment and evolving therapeutic strategies. *Immunol Med*. 2026 ; **49** : 22-34.
- 4) Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ; **143** : 1-11.
- 5) Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 ; **136** : 1254-1264.
- 6) Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010 ; **58** : 1-7.
- 7) Junttila IS. Tuning the cytokine responses : An update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front Immunol*. 2018 ; **9** : 888.
- 8) Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025 ; **405** : 583-596.
- 9) 塩野義製薬株式会社. ブイタマー® クリーム1% 医薬品インタビューフォーム, 2025年12月改訂 (第7版).
- 10) 日本イーライリリー株式会社. オルミエント®錠 4mg/2mg/1mg 医薬品インタビューフォーム,

- 2024年8月改訂（第17版）。
- 11) アッヴィ合同会社. リンヴォック[®]錠45mg/30mg/15mg/7.5mg 医薬品インタビューフォーム, 2025年6月改訂（第15版）。
 - 12) ファイザー株式会社. サイバインコ[®]錠50mg/100mg/200mg 医薬品インタビューフォーム, 2025年6月改訂（第8版）。
 - 13) サノフィ株式会社. デュピクセント[®]皮下注300mgペン/シリンジ, 皮下注200mgペン/シリンジ 医薬品インタビューフォーム, 2025年12月改訂（第19版）。
 - 14) 日本イーライリリー株式会社. イブグリース[®]皮下注250mgオートインジェクター/250mgシリンジ 医薬品インタビューフォーム, 2025年5月改訂（第3版）。
 - 15) レオファーマ株式会社. アドトラザーザ[®]皮下注150mgシリンジ/300mgペン 医薬品インタビューフォーム, 2024年12月改訂（第6版）。
 - 16) マルホ株式会社. ミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジ/30mgバイアル 医薬品インタビューフォーム, 2025年11月改訂（第15版）。
 - 17) Tollenare MAX, Mølck C, Henderson I, et al. Tralokinumab effectively disrupts the IL-13/IL-13R α 1/IL-4R α signaling complex but not the IL-13/IL-13R α 2 complex. *JID Innov.* 2023 ; **3** : 100214.
 - 18) Schuck P. Use of surface plasmon resonance to probe the equilibrium and dynamic aspects of interactions between biological macromolecules. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 1997 ; **26** : 541-566.
 - 19) Okragly AJ, Ryuzoji A, Wulur I, et al. Binding, Neutralization and Internalization of the Interleukin-13 Antibody, Lebrikizumab. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 ; **13** : 1535-1547.
 - 20) 日本イーライリリー株式会社. イブグリース[®]皮下注250mgオートインジェクター/皮下注250mgシリンジ 添付文書, 2025年5月改訂（第3版）。
 - 21) de Bruin-Weller MS, Boesjes CM, Achten RA, et al. Biologics to treat atopic dermatitis : Effectiveness, safety, and future directions. *Allergy*. 2026 ; **81** : 326-344.
 - 22) Hansen PM, Tollenare MAX, Hedengran A, et al. IL-4 and IL-13 both contribute to the homeostasis of human conjunctival goblet cells in vitro. *Allergy*. 2022 ; **77** : 2555-2558.
 - 23) 海老原伸行, 今福信一, 栗本沙里奈, 大槻マミ太郎. アトピー性皮膚炎患者への抗IL-4受容体 α 鎖抗体製剤, 抗IL-13抗体製剤使用時の眼科的注意点. *西日本皮膚科* 2024 ; **86** : 9-15.
 - 24) Bieber T. Interleukin-13 : Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020 ; **75** : 54-62.
 - 25) Napolitano M, di Vico F, Ruggiero A, et al. The hidden sentinel of the skin : An overview on the role of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 ; **10** : 1165098.
 - 26) Moy FJ, Diblasio E, Wilhelm J, Powers R. Solution structure of human IL-13 and implication for receptor binding. *J Mol Biol.* 2001 ; **310** : 219-230.
 - 27) Honda T. A reappraisal of type 2 cytokine-producing cells in atopic dermatitis : Spotlight on Tc2 cells. *J Dermatol Sci.* 2025 ; **120** : 81-87.
 - 28) Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ; **148** : 148-163.
 - 29) He H, Bissonnette R, Wu J, et al. Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ; **147** : 199-212.
 - 30) Guttman-Yassky E, Sun Z, Mena LR, et al. Lebrikizumab rapidly lowers inflammatory biomarkers with clinical correlations in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025 ; **15** : 2595-2614.

- 31) Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. 2018 ; **3** : e98006.
- 32) Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015 ; **47** : 1449-1456.
- 33) Tanaka N, Koido M, Suzuki A, et al. Eight novel susceptibility loci and putative causal variants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 ; **148** : 1293-1306.
- 34) Acevedo N, Benfeitas R, Katayama S, et al. Epigenetic alterations in skin homing CD4⁺ CLA⁺T cells of atopic dermatitis patients. *Sci Rep*. 2020 ; **10** : 18020.
- 35) Zheng T, Oh MH, Oh SY, et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol*. 2009 ; **129** : 742-751.
- 36) Purwar R, Kraus M, Werfel T, Wittmann M. Modulation of keratinocyte-derived MMP-9 by IL-13 : A possible role for the pathogenesis of epidermal inflammation. *J Invest Dermatol*. 2008 ; **128** : 59-66.
- 37) Bitton A, Avlas S, Reichman H, et al. A key role for IL-13 signaling via the type 2 IL-4 receptor in experimental atopic dermatitis. *Sci Immunol*. 2020 ; **5** : eaaw2938.
- 38) Nieuwenhuizen N, Herbert DR, Brombacher F, Lopata AL. Differential requirements for interleukin (IL)-4 and IL-13 in protein contact dermatitis induced by Anisakis. *Allergy*. 2009 ; **64** : 1309-1318.
- 39) Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, et al. IL-13 signaling through the IL-13 α 2 receptor is involved in induction of TGF- β 1 production and fibrosis. *Nat Med*. 2006 ; **12** : 99-106.
- 40) Lumsden RV, Worrell JC, Boylan D, et al. Modulation of pulmonary fibrosis by IL-13R α 2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 ; **308** : L710-L718.
- 41) Sivaprasad U, Warriar MR, Gibson AM, et al. IL-13R α 2 has a protective role in a mouse model of cutaneous inflammation. *J Immunol*. 2010 ; **185** : 6802-6808.
- 42) Berdyshev E, Goleva E, Bissonnette R, et al. Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2022 ; **77** : 3388-3397.
- 43) Sander N, Stölzl D, Fonfara M, et al. Blockade of interleukin-13 signalling improves skin barrier function and biology in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2024 ; **191** : 344-350.
- 44) Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017 ; **171** : 217-228. e13.
- 45) Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022 ; **71** : 265-277.
- 46) Campion M, Smith L, Gatault S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol*. 2019 ; **28** : 1501-1504.
- 47) Oh MH, Oh SY, Lu J, et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol*. 2013 ; **191** : 5371-5382.
- 48) Miron Y, Miller PE, Hughes C, et al. Mechanistic insights into the antipruritic effects of lebrikizumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 ; **150** : 690-700.
- 49) Purwar R, Werfel T, Wittmann M. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4⁺CCR4⁺T cells : possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006 ; **126** : 1043-1051.
- 50) Gorelick J, Nguyen A, Schneider SKR, et al.

- Biomarkers in atopic dermatitis : A review of the role of IL-13 and the impact of tralokinumab treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2025 ; **26** : 199-211.
- 51) Fernández-Santamaría R, Cañas JA, Aranda CJ. IL-13 : An essential cDC2s partner to maintain skin homeostasis. *Allergy*. 2022 ; **77** : 2869-2871.
 - 52) Ronchese F, Webb GR, Ochiai S, et al. How type-2 dendritic cells induce Th2 differentiation : Instruction, repression, or fostering T cell-T cell communication?. *Allergy*. 2025 ; **80** : 395-407.
 - 53) Mayer JU, Hilligan KL, Chandler JS, et al. Homeostatic IL-13 in healthy skin directs dendritic cell differentiation to promote T_H2 and inhibit T_H17 cell polarization. *Nature Immunology*. 2021 ; **22** : 1538-1550.
 - 54) Lamiable O, Brewerton M, Ronchese F. IL-13 in dermal type-2 dendritic cell specialization : From function to therapeutic targeting. *Eur J Immunol*. 2022 ; **52** : 1047-1057.
 - 55) Shin JY, Wang CY, Lin CC, Chu CL. A recently described type 2 conventional dendritic cell (cDC2) subset mediates inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2020 ; **17** : 1215-1217.
 - 56) Guttman-Yassky E, Kabashima K, Staumont-Salle D, et al. Targeting IL-13 with tralokinumab normalizes type 2 inflammation in atopic dermatitis both early and at 2 years. *Allergy*. 2024 ; **79** : 1560-1572.
 - 57) Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines : Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022 ; **86** : 1335-1336.e18.
 - 58) Sahnoun L, Bajbouj K, Mahboub B, et al. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma : Therapeutic implications on airway remodeling in severe asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025 ; **68** : 44.
 - 59) Pelaia C, Heffler E, Crimi C, et al. Interleukins 4 and 13 in asthma : Key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front Pharmacol*. 2022 ; **13** : 851940.
 - 60) Carnazza M, Werner R, Tiwari RK, et al. The etiology of IgE-mediated food allergy : Potential therapeutics and challenges. *Int J Mol Sci*. 2025 ; **26** : 1563.
 - 61) Noah TK, Knoop KA, McDonald KG, et al. IL-13-induced intestinal secretory epithelial cell antigen passages are required for IgE-mediated food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ; **144** : 1058-1073.e3.
 - 62) 日本小児皮膚科学会, 日本小児アレルギー学会. 小児のためのアトピー性皮膚炎の予防と治療の手引き〜小児アトピー性皮膚炎治療・管理ガイドライン2024〜. 協企画画 : 2024.
 - 63) Futamura M, Kang Y, Singh A, et al. Treatment Patterns and Healthcare Utilization on Pediatric Atopic Dermatitis With Allergic Comorbidities : A Japanese Claims-Based Study. *J Dermatol*. 2026 ; **53** : 437-446.
 - 64) Sindher SB, Nadeau KC, Chinthrajah RS, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Children With Peanut Allergy : A Multicenter, Open-Label, Phase II Study. *Allergy*. 2025 ; **80** : 227-237.
 - 65) Panettieri RA Jr., Sjöbring U, Péterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2) : two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018 ; **6** : 511-525.
 - 66) Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II) : replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016 ; **4** : 781-796.

- 67) Corren J, Szefer SJ, Sher E, et al. Lebrikizumab in Uncontrolled Asthma : Reanalysis in a Well-Defined Type 2 Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 ; **12** : 1215-1224.e3.
- 68) Szefer SJ, Roberts G, Rubin AS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma (ACOUSTICS). *Clin Transl Allergy.* 2022 ; **12** : e12176.
- 69) Sher ER, Golant A, de Bruin-Weller M, et al. Lebrikizumab is efficacious in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis regardless of atopic comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2026 ; **136** : 565-571.
- 70) サノフィ株式会社. デュピクセント®皮下注 300mgペン/シリンジ, 皮下注200mgペン/シリンジ 添付文書, 2025年12月改訂 (第13版).
- 71) Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS) : a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 ; **389** : 2287-2303.
- 72) Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis : a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* 2019 ; **94** : 266-275.
- 73) Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis : A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020 ; **156** : 131-143.
- 74) Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis : results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 ; **184** : 437-449.
- 75) Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis : results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021 ; **184** : 450-463.
- 76) A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with topical corticosteroids in Japanese subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy [Internet]. 2020. Available from : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04587453> (2026年2月3日閲覧).
- 77) Katoh N, Tanaka A, Takahashi H, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab combined with topical corticosteroids in Japanese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis : a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (ADhere-J). *Curr Med Res Opin.* 2025 ; **41** : 1-12.
- 78) Katoh N, Tanaka A, Takahashi H, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with lebrikizumab and concomitant topical corticosteroids : a 68-week randomized double-blind placebo-controlled phase III trial in Japan (ADhere-J). *Br J Dermatol.* 2025 ; **192** : 597-610.
- 79) Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis : A randomized clinical trial (ADhere). *JAMA Dermatol.* 2023 ; **159** :

- 182-191.
- 80) Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023 ; **388** : 1080-1091.
- 81) Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis : 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023 ; **188** : 740-748.

The Role of IL-13 in Atopic Dermatitis

Tetsuya Honda¹, Takashi Matsuo², Haruka Ebisu², Hitoe Torisu-Itakura² and Kenji Izuohara³

1 : Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

2 : Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan

3 : Division of Allergy, Department of Biomolecular Sciences, Saga Medical School, Saga, Japan

Corresponding author : Takashi Matsuo

Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.

5-1-28, Isogami-dori, Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan

Tel : +81-78-242-9000 E-mail : matsuo_takashi@lilly.com

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disorder characterized by type 2 immune-driven inflammation, skin barrier dysfunction, and itch central to its pathophysiology. In this review, we focus on interleukin (IL)-13, one of the key cytokines driving type 2 immune responses, and increasing evidence suggests that it contributes to disease pathogenesis in concert with other factors, including IL-4 and IL-31. In Japan, the IL-13-neutralizing antibodies tralokinumab and lebrikizumab are approved and have demonstrated efficacy in moderate-to-severe atopic dermatitis. Non-clinical and clinical studies indicate that IL-13 contributes to impaired skin barrier protein and ceramide synthesis, fibrosis, itch via peripheral nerve activation, and amplification of type 2 inflammation. IL-13 signalling blockade normalizes skin lesions and associated biomarkers, underscoring the pivotal role of IL-13 pathways in the treatment of atopic dermatitis. IL-13-targeted biologics offer new therapeutic options for patients inadequately controlled by conventional treatments and are reshaping treatment paradigms. Further advances in IL-13-related research are expected to contribute to the continued development of therapeutic strategies for atopic dermatitis.

(受理日 : 2026年5月14日)