

## アトピー性皮膚炎治療の新時代：病態解明の進歩と 新規治療薬の開発

中原, 剛士  
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

<https://doi.org/10.15017/6770310>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 113 (3), pp.45-52, 2022-09-25. Fukuoka Medical Association  
バージョン：  
権利関係：

---



---

 総 説
 

---



---

## アトピー性皮膚炎治療の新時代 ～病態解明の進歩と新規治療薬の開発～

九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

中 原 剛 士

### はじめに

アトピー性皮膚炎は、比較的ありふれた慢性の皮膚疾患である。病態はまだ未解明な部分があるものの、皮膚バリア機能異常、炎症・免疫応答異常、かゆみの3要素が病態形成に重要なことがわかっており、特にかゆみは患者 QOL を著しく障害する。治療の基本は保湿スキンケア、抗炎症外用薬の外用、悪化因子の検索とその対策であるが、治療抵抗性の症例も少なくない。近年、そのような患者を対象とした多くの新薬が開発され、それらの新規薬剤の治療効果を基にしたさらなる病態の解明も進んできている。そこで本稿では、アトピー性皮膚炎診療の進歩、特に病態解明や新薬開発について、我々の教室での研究成果も交えながら解説していきたい。

### 1) アトピー性皮膚炎の病態はどこまで明らかになったか？

#### アトピー性皮膚炎病態の基本 (図 1)

アトピー性皮膚炎は皮膚の生理学的異常 (バリア機能異常・乾燥) と炎症・免疫応答異常, さらにはか

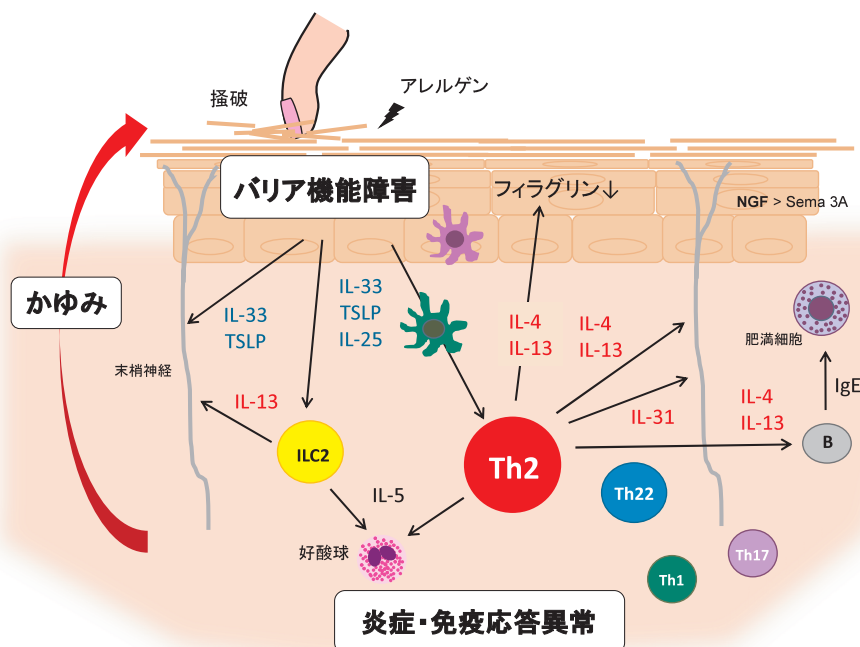


図 1 アトピー性皮膚炎の病態の基本

ゆみと搔破が複雑に絡み合って発症する。最近、アトピー性皮膚炎の病態の理解はさらに進んできており、「バリア機能障害」「炎症」「かゆみ」がより密接に制御されていることがわかってきている<sup>1)</sup>。表皮ケラチノサイトから産生・放出される TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) や IL-33 は、2 型自然リンパ球や Th2 細胞・樹状細胞の相互作用に働きかけ、2 型自然リンパ球や Th2 細胞からの IL-4 や IL-13 の産生を促し 2 型炎症を引き起こす。それらの IL-4 や IL-13 は逆に、表皮ケラチノサイトに働きかけてフィラグリンの発現を低下させて皮膚バリア機能を障害し、さらに末梢神経に働きかけてかゆみを誘発する。主に Th2 細胞から産生される IL-31 はアトピー性皮膚炎のかゆみを引き起こす主要なサイトカインということがわかってきたが、この IL-31 も表皮ケラチノサイトのフィラグリン発現を低下させバリア機能を低下させる。また、前述した 2 型炎症の引き金になる表皮からの TSLP や IL-33 も、直接末梢神経に作用してかゆみを引き起こすことが知られている。すなわち、これらはアトピー性皮膚炎の病態の中心である炎症、バリア機能障害、およびかゆみを同時に制御することがわかってきている。

### アトピー性皮膚炎のかゆみの特徴

アトピー性皮膚炎において、かゆみは患者 QOL を障害する一番の症状であるが、その特徴も明らかになってきている。以前より、アトピー性皮膚炎のかゆみには、抗ヒスタミン薬の効果が限定的であり、ヒスタミンはあまり関与しないことが知られていた。そして実際に、ヒスタミン以外の多くの起痒物質 (IL-4/13, IL-31, TSLP などのサイトカイン, エンドセリン-1, ペリオスチン) がアトピー性皮膚炎のかゆみに関与することが報告されている。その中でも IL-31 は主要な起痒物質であると考えられている。また、アトピー性皮膚炎では通常かゆみが生じない刺激でもかゆみが引き起こされる「かゆみ過敏」を生じている。アトピー性皮膚炎患者皮膚では、表皮の上層・角層直下まで末梢知覚神経線維が枝を伸ばしており、このことがかゆみの閾値を低下させ、かゆみ過敏状態に関与する可能性が考えられている。神経の伸長は、NGF (Nerve Growth Factor) などの神経伸長を促す因子とセマフォリン 3A などの神経反発因子との発現のバランスにより調節されているが、アトピー性皮膚炎の表皮では NGF の発現が増加する一方、セマフォリン 3A の発現が減弱している<sup>2)</sup>。

近年のかゆみ研究の進歩としては、マウス後根神経節の感覚神経、1 細胞トランスクリプトーム解析により 4 つのクラスター、11 のサブセットに分類し、かゆみ伝達に関与する神経の特性の解析が示されている<sup>3)</sup>。また、神経周囲のグリア細胞の一つであるアストロサイトがアトピー性皮膚炎においてかゆみを増強させていることが明らかにされた。湿疹部位の神経支配領域となる脊髄後角ではアストロサイトが活性化していること、STAT3 依存性にアストロサイトにより産生されるリポカリン 2 がかゆみを増強していることが報告され<sup>4)</sup>、アストロサイトなどの神経周囲に存在する細胞によっても慢性のかゆみは修飾されている。さらに、皮膚を繰り返し引っ掻くことで、皮膚と脊髄をつなぐ感覚神経で NPTX2 というタンパク質が増え、これが脊髄のかゆみ伝達神経に作用すると、その神経の活動が高まることも報告されている<sup>5)</sup>。このようなかゆみ研究の進歩は、今まで皮膚科領域で非常に重要な症状であったにもかかわらず、なかなか制御が難しかったかゆみ治療への応用が期待される領域といえる。

## 2. アトピー性皮膚炎病態の疑問とその解明

### アトピー性皮膚炎における Th1, Th17, Th22 細胞浸潤はいかに引き起こされるか？

アトピー性皮膚炎の炎症は、前述のごとく 2 型炎症、T 細胞サブセットでいえば Th2 細胞がその主体である。一方、それ以外の T 細胞サブセット、Th1, Th17, Th22 細胞も様々な程度で病変皮膚に浸潤し、アトピー性皮膚炎の病態に関与することが知られるようになってきている。しかし、表皮からの TSLP や IL-33 が皮膚での Th2 細胞反応を引き起こすことは広く知られていたものの、それ以外の Th1, Th17, Th22 細胞が浸潤する機序は明らかにはされていなかった。そこで我々は、起痒物質エンドセリン-1 に着目し研究を行った。以前より、エンドセリン-1 はヒトやマウスに投与するとかゆみを惹起する起痒物質であることが知られていた。さらに、血中のエンドセリン-1 濃度は、アトピー性皮膚炎患者の皮疹の重症度

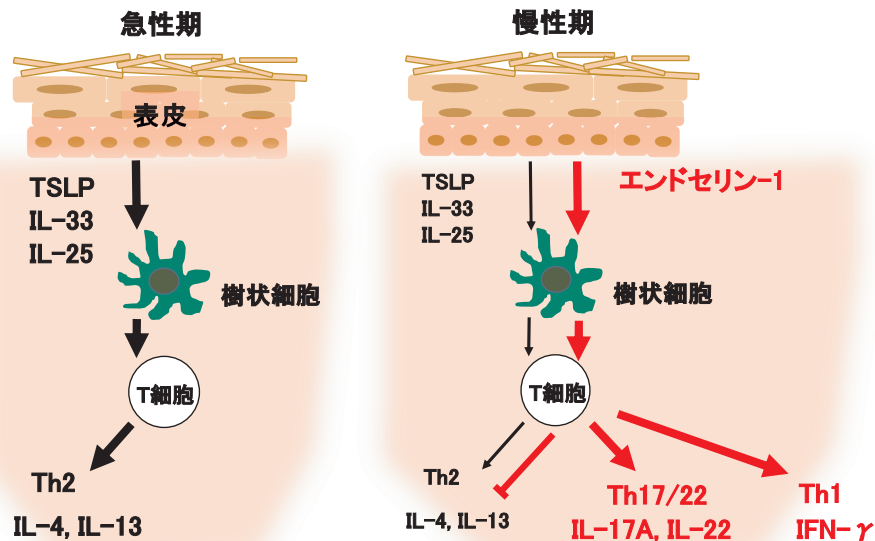


図2 アトピー性皮膚炎での免疫応答におけるエンドセリン-1

やかゆみの強さ、血中 IgE 濃度と相関していることも報告されている<sup>6)</sup>。そこで、エンドセリン-1 の皮膚での発現を調べたところ、アトピー性皮膚炎皮膚表皮に発現していることが分かった<sup>7)</sup>。さらに、表皮からのエンドセリン-1 が免疫応答を制御できるかどうか実験を進めたところ、エンドセリン-1 が①直接樹状細胞を活性化し、②エンドセリン-1 で刺激した樹状細胞は、T 細胞からの IFN- $\gamma$ 、IL-17、IL-22 産生を誘導することが明らかになった<sup>8)</sup>。アトピー性皮膚炎皮膚でのエンドセリン-1 発現を詳細に解析したところ、急性期の皮疹よりも慢性期の病変皮膚において強く発現していた。すなわち我々の研究成果から、急性期のアトピー性皮膚炎皮膚では TSLP や IL-33 による Th2 細胞反応が中心であるが、慢性期にはエンドセリン-1 の発現が増加し、樹状細胞を介して Th1、Th17、Th22 細胞の反応を引き起こしている可能性が示唆された (図 2)。

次に、エンドセリン-1 がアトピー性皮膚炎の治療ターゲットとなりうるかどうかを確認するために、ダニ抗原誘発性アトピー性皮膚炎マウスモデルの皮膚炎部位にエンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタン) を連日塗布し、その作用を検討した。すると、エンドセリン受容体拮抗薬の塗布により、皮膚炎スコアや病変部の炎症細胞浸潤、病変部局所の IL-13、IL-17、IFN- $\gamma$  の mRNA 発現は有意に抑制された。また、搔破行動や表皮内の神経線維伸長もエンドセリン受容体拮抗薬外用群ではアトピー性皮膚炎群と比べて有意に抑制されていた。さらに、マウスの後根神経節細胞 (末梢神経) を採取し、エンドセリン-1 で刺激すると、エンドセリン-1 は小型の後根神経節からの神経伸長を有意に促進させ、それらはエンドセリン受容体阻害薬にて有意に抑制された<sup>9)</sup>。以上より、エンドセリン受容体拮抗薬の外用は、アトピー性皮膚炎マウスモデルの皮膚炎とかゆみを有意に抑制し、エンドセリン-1 が有力な治療ターゲットとなりうることを示唆された。

#### アトピー性皮膚炎におけるバリア機能の恒常性はどのように保たれるか？

アトピー性皮膚炎において、IL-4/13 などの 2 型サイトカインが JAK-STAT 経路を介して表皮ケラチノサイトのフィラグリン発現を低下させ、皮膚バリア機能を障害することはすでに多くの研究により明らかになっている。一方、フィラグリンの発現を増加させ、皮膚バリア機能を増強するメカニズムはほとんど知られていなかった。我々は以前より、油症研究を通してダイオキシンの受容体である Aryl hydrocarbon receptor (AHR) の表皮細胞を介した皮膚での機能解析を行ってきた。そして、AHR は結合するリガンドによって異なる反応を引き起こすこと、AHR のいくつかのリガンドが表皮細胞における皮膚バリア

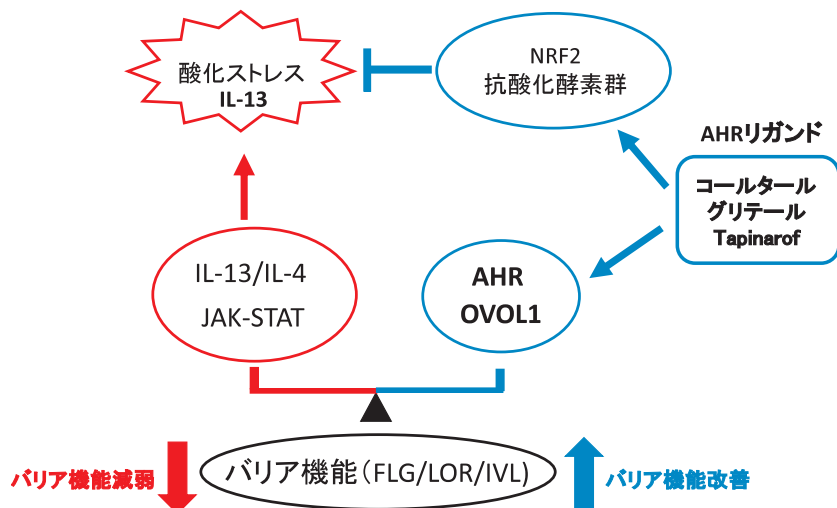


図3 2型サイトカイン・AHRのバランスによる皮膚バリア調節機構

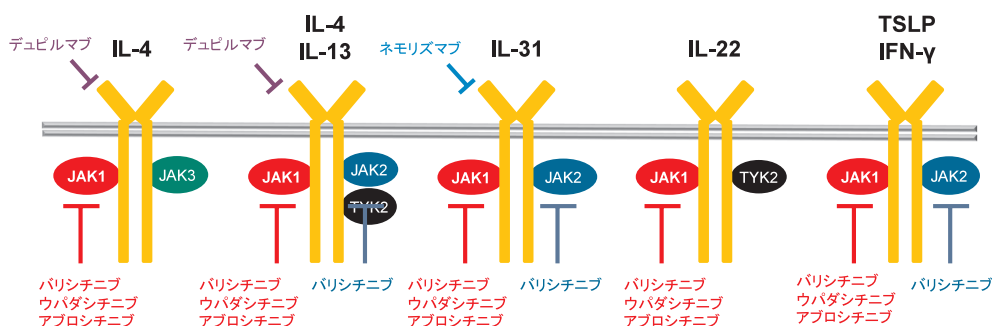


図4 主な新規薬剤の作用ターゲット

機能を改善させることを示してきた<sup>10)11)</sup>。それらのリガンドの中でも、抗酸化作用に関与する転写因子 Nrf2を活性化できるグリテール、ケトコナゾールなどのリガンドは同時に抗酸化作用を示すことも示した。そしてこのバリア機能の改善は、AHRリガンドが転写因子OVOL1の活性化を介して、フィラグリンを増加させることで制御されていた。逆に、アトピー性皮膚炎の病態に重要なIL-4はフィラグリンの発現を低下させ皮膚バリア機能を障害するが、その機序として、IL-4が転写因子OVOL1の核内移行を阻害することで皮膚バリア機能を障害していることも明らかにした<sup>12)</sup>。すなわち皮膚バリア機能の恒常性は、IL-4-JAK軸とAHR-OVOL1軸のバランスで制御されている可能性を明らかにしたわけである(図3)。

現在われわれの今までの研究をもとに、AHRに働きかけて治療効果を期待する薬剤 therapeutic AHR modulating agent (TAMA) という概念が確立された<sup>13)</sup>。そして実際にAHRアゴニストであるタピナロフという物質のアトピー性皮膚炎に対する治験が実施され、良好な治療成績が得られている。

### 3. アトピー性皮膚炎の病態解明に基づく新規治療薬の開発状況

前述の通り、アトピー性皮膚炎の病態が徐々に明らかになるにつれ、新規薬剤の開発も進んできた。サイトカインをターゲットにした生物学的製剤としては、IL-4/13をターゲットにした抗IL-4受容体抗体デュピルマブ、IL-31をターゲットにした抗IL-31受容体抗体ネモリズマブがすでに実臨床で使えるようになってきている(図4)。さらに、低分子化合物としては、様々なアトピー性皮膚炎に関与するサイトカインの主要なシグナル伝達経路JAK-STAT経路を標的とした経口JAK阻害薬が3剤使用できる。また、新規外用薬も、外用JAK阻害薬や外用PDE4阻害薬が発売されている。



JAK-STAT 経路は、多くのサイトカインのシグナル伝達に関わっていることが知られている。アトピー性皮膚炎において重要な役割を果たす IL-4、IL-13 は JAK-STAT6 経路を介して、炎症、T 細胞の Th2 細胞への分化、皮膚バリア機能障害、かゆみなどを引き起こす。また、IL-31 は JAK1/2-STAT1/3/5 経路を介して、表皮のバリア機能障害、かゆみを引き起こしている。それ以外にも、アトピー性皮膚炎の病態に関わる TSLP、IFN- $\gamma$ 、IL-22 など JAK-STAT 経路を介して機能を発揮するため、JAK-STAT 経路はアトピー性皮膚炎の非常に有効な治療ターゲットであり、実際に多くの薬剤が開発されている（図 4）。また、PDE（Phosphodiesterase）は細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP や cGMP を加水分解する酵素であり、中でも PDE4 は、炎症・免疫に関わる多くの細胞に分布している。PDE4 の活性が亢進すると細胞内 cAMP 濃度の低下を介して炎症性メディエーターの産生を引き起こし、炎症が増悪する。実際にアトピー性皮膚炎で様々な免疫細胞に PDE4 の発現がみられ、病変部において PDE4 活性が亢進していることが報告されていることから、PDE4 も治療ターゲットになりうるということが考えられ、実際に外用薬が開発された。

それでは各新規薬剤の特徴を簡単に紹介したい。

## 全身療法

### ① 抗 IL-4 受容体抗体（デュピルマブ）

アトピー性皮膚炎に対する初の生物学的製剤として、2018 年 5 月より使用可能になった。IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4、IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害することで効果を発揮する。国際共同第 3 相試験においてアトピー性皮膚炎の皮疹・かゆみに対して有意な臨床的効果を示し、実臨床においても中等症以上のアトピー性皮膚炎の皮疹・かゆみに非常に優れた効果を発揮する。我々も実臨床におけるデュピルマブの効果を①経過別、②臨床病型別にわけて多施設で検討し、経過や病型によらず非常に良好な治療成績を示すことを報告した<sup>14</sup>。デュピルマブの安全性は非常に高いが、時に結膜炎を生じることがあり、注意が必要である。なお、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインにおいては、寛解導入・寛解維持に適した薬剤と位置づけられている。

### ② 抗 IL-31 受容体抗体（ネモリズマブ）

ネモリズマブは IL-31 受容体 A に対する抗体であり、アトピー性皮膚炎のかゆみの主な原因とされる IL-31 の機能を阻害する。アトピー性皮膚炎患者のかゆみへの有効性が期待される薬剤であり、第 3 相試験において、プラセボと比較してかゆみを素早く有意に改善し、皮疹の重症度も徐々に改善した。特にかゆみに対する早くて高い効果が期待できる薬剤である。

### ③ 経口 JAK 阻害薬（バリシチニブ、ウパダシチニブ、アプロシチニブ）

現在 3 種類の経口 JAK 阻害薬（バリシチニブ、ウパダシチニブ、アプロシチニブ）が使用できる。対象となる用法及び用量および主要な阻害ターゲットは表のとおりである（表 1）。

表 1 アトピー性皮膚炎に対する各経口 JAK 阻害薬

薬剤名 (商品名)	バリシチニブ (オルミエント <sup>®</sup> )	ウパダシチニブ (リンヴォック <sup>®</sup> )	アプロシチニブ (サイバインコ <sup>®</sup> )
主要な標的	JAK1/2	JAK1	JAK1
用法・用量	成人には 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。 患者の状態に応じて 2 mg に減量する。	成人には 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児には 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。	成人および 12 歳以上の小児には 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。 患者の状態に応じて 200 mg を 1 日 1 回投与することができる。

前述のごとく、アトピー性皮膚炎に関与する IL-4, IL-13, IL-31, TSLP, IFN- $\gamma$ , IL-22 など多くのサイトカインは JAK-STAT 経路を介して機能を発揮するため、JAK 阻害薬は非常に効果が期待できる。一方、アトピー性皮膚炎にあまり関与しないサイトカインもその機能発現に JAK-STAT 経路を介していることには注意が必要である。その中には、造血機能に関わるサイトカイン、感染制御に関わるサイトカインもあるため、副作用としての血球減少や感染症が起りうることには注意が必要である。実際の効果としては、皮疹にもかゆみにも効果がみられるが、特にかゆみに対する即効性はその特徴である。実際の使用にあたっては、事前の血液検査、胸部 X 線などで投与可能なことを確認するとともに、使用開始後も定期的に検査を実施する必要がある。なお、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインにおいては、寛解導入に適した薬剤と位置づけられている。

## 外用薬

### ①外用 JAK 阻害薬 (デルゴシチブ軟膏)

デルゴシチブ軟膏は、すべての JAK ファミリー (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) のキナーゼ活性を阻害することで、様々なサイトカインのシグナル伝達・機能を阻害することができる。実際に臨床試験においては、強力なステロイドよりは抗炎症効果が弱いことが考えられるものの、皮疹を有意に改善させ、さらにかゆみに関しては効果とともに即効性も期待できる結果が報告されている。

### ② PDE4 阻害薬 (ジファミラスト軟膏)

PDE4 を阻害し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで、多くの炎症性サイトカイン産生を低下させて抗炎症効果を示す。

これらの外用 JAK 阻害薬や外用 PDE4 阻害薬は、ステロイドの局所副作用である皮膚の菲薄化を引き起こさない、タクロリムス軟膏の副作用であるひりつきが少ないなどの特徴がある。これらの特徴や、抗炎症効果は強力なステロイド外用薬よりは劣ることを考えると、ある程度炎症がステロイド外用薬により落ち着いた皮疹に対しての効果が期待でき、寛解維持期には利用価値が高いと考えられる。さらに、ステロイド外用薬による皮膚菲薄化などの局所副作用がみられる部位、タクロリムス軟膏によるひりつきが気になる患者には、積極的な切り替えを考慮する。

## おわりに アトピー性皮膚炎診療のこれから

アトピー性皮膚炎の病態は複雑であり、経過や年齢、人種や患者間で様々な多様性があることが報告されている。多くの新規薬剤が開発されることで、より多くの患者の疾患コントロールが可能になってきているものの、個々の患者にどのように最適な薬剤を選択するかについては、まだまだ確立した方法やバイオマーカーは解明されていない。これからは病態解明と新規薬剤開発に加え、それらを実臨床にどのように生かしていくかが大きな課題となる。

## 参 考 文 献

- 1) Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G and Furue M: Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 48: 130-139, 2021.
- 2) Tominaga M, Ogawa H and Takamori K: Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 158: 842-844, 2008.
- 3) Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haeggström J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S and Ernfors P: Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci.* 18: 145-153, 2015.
- 4) Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K and Tsuda M: STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med.* 21: 927-931, 2015.
- 5) Kanehisa K, Koga K, Maejima S, Shiraishi Y, Asai K, Shiratori-Hayashi M, Xiao MF, Sakamoto H, Worley PF and Tsuda M: Neuronal pentraxin 2 is required for facilitating excitatory synaptic inputs onto spinal neurons

- involved in pruriceptive transmission in a model of chronic itch. *Nat Commun.* 13 : 2367, 2022.
- 6) Tsybikov NN, Petrisheva IV, Kuznik BI and Magen E : Plasma endothelin-1 levels during exacerbation of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 36 : 320-324, 2015.
  - 7) 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.
  - 8) Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ohno F, Ulzii D, Chiba T, Tsuji G and Furue M : The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. *Allergy.* 73 : 511-515, 2018.
  - 9) Kido-Nakahara M, Wang B, Ohno F, Tsuji G, Ulzii D, Takemura M, Furue M and Nakahara T : Inhibition of mite-induced dermatitis, pruritus, and nerve sprouting in mice by the endothelin receptor antagonist bosentan. *Allergy.* 76 : 291-301, 2021.
  - 10) Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Chiba T, Ito T, Nakahara T and Tsuji G : Antioxidants for Healthy Skin : The Emerging Role of Aryl Hydrocarbon Receptors and Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor-2. *Nutrients.* 9 : 223, 2017.
  - 11) Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S and Uchi H : Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci.* 80 : 83-88, 2015.
  - 12) 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.
  - 13) Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM and Armstrong A : Tapinarof in the treatment of psoriasis : A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol.* 84 : 1059-1067, 2021.
  - 14) Nakahara T, Kido-Nakahara M, Onozuka D, Sakai S, Hirose T, Take N, Sugiyama A, Harada K, Tsuji G, Kikuchi S and Kohda F : Efficacy of Dupilumab for Atopic Dermatitis According to Clinical Course and Clinical Findings : A Multicentre Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 101 : adv00586, 2021.

(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.)

#### 著者プロフィール

中原 剛士 (なかはら たけし)

九州大学教授 (大学院医学研究院皮膚科学分野), 医学博士

◆**略歴** 1974年福岡県久留米市に生まれる。1999年九州大学医学部卒業。2005年同大学院博士課程修了。2005~2008年米国スローンケタリング記念がんセンター研究員。2008年九州大学皮膚科助教, 2013年同講師, 2020年同診療准教授。2022年4月より現職。

◆**研究テーマと抱負** アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の病態解明と新規治療薬の開発および診療の均てん化。基礎研究, 臨床研究に基づく患者ごとの質が高く最適な医療の提供。次世代の皮膚科学をけん引する若手皮膚科医の育成を目指していきたいです。

◆**趣味** スポーツ鑑賞 (野球, サッカー), 読書



## New Era of Therapeutics in Atopic Dermatitis

Takeshi NAKAHARA

*Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

### **Abstract**

Atopic dermatitis is a common, chronic inflammatory skin disease that is characterized by skin barrier dysfunction, inflammation and intense itch. Although the exact mechanisms behind its pathogenesis remain unclear, it is evident that the complex interplay among barrier dysfunction, inflammation and itch are critical in its development, progression and chronicity. Barrier-disrupted skin produces thymic stromal lymphopoietin and interleukin (IL)-33 ; these in turn promote skin inflammation characterized by type 2 immune deviation. This inflammation then downregulates the expression of filaggrin in keratinocytes and exacerbates epidermal barrier dysfunction. Furthermore, various itch mediators/pruritogens produced during this inflammatory process can act directly on sensory nerves and cause itch.

Based on this understanding of the pathophysiology, many new drugs are being developed, and a new era of treatment is underway. Specifically, anti-IL-4 receptor antibody, anti-IL-31 receptor antibody, and JAK inhibitors are already available for use in clinical practice. Still, however, how to select the optimal drug remains a major challenge.

In this review, we summarize the basics and recent advances in our understanding of the pathophysiology of atopic dermatitis, including our recent research findings. In addition, the status of development of new drugs is also outlined.

**Key words** : atopic dermatitis, itch, endothelin-1, AHR