

令和8年4月24日

鼻ポリープの悪化を引き起こす新たな免疫細胞のタイプを発見

本研究成果のポイント

- ◆鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（注1）において、炎症を引き起こす主要な細胞が2型自然リンパ球（ILC2）（注2）であることを突き止めました。
- ◆最新の1細胞遺伝子解析技術により、鼻茸内の ILC2 が活性化状態に応じて4つの異なるタイプ（サブセット）に分けられることを世界で初めて発見しました。
- ◆これらの細胞タイプの割合が、患者のCT画像スコアや臨床症状の重症度と関連していることがわかり、難治性である慢性副鼻腔炎の個別化医療への応用が期待されます。

概要

鼻茸（鼻ポリープ）を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）は、鼻づまりや嗅覚障害などを引き起こし、手術後も再発しやすい難治性の疾患です。これまで、その炎症の主な原因となる細胞は十分に解明されていませんでした。

今回、福井大学医学部の木戸口正典助教、藤枝重治教授および米国ノースウェスタン大学の Atsushi Kato 准教授らの国際共同研究グループは、最新のシングルセル RNA シーケンス（注3）解析（1細胞ごとの遺伝子解析）を用いて、患者の鼻茸組織を詳細に調べました。その結果、2型自然リンパ球（ILC2）という免疫細胞が、炎症を引き起こす主要な原因であることを突き止めました。さらに、この ILC2 は活性化の度合いによって「遊走型（migratory）」「移行型（transitional）」「炎症型（inflammatory）」「疲弊様（exhausted-like）」という4つの異なるタイプに分類できることを世界で初めて発見しました。また、これらのタイプの割合が、患者の重症度や自覚症状と強く関連していることも明らかになりました。

本研究成果は、難治性の慢性副鼻腔炎に対する、患者一人ひとりの病態に合わせた個別化医療（精密医療）の実現に向けた重要な一歩となるものです。

〈研究の背景と経緯〉

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）は、鼻腔内にポリープ（鼻茸）が多発し、重度の鼻づまりや嗅覚障害をもたらす難治性の疾患です。この病気の多くは、インターロイキン（IL）-5 や IL-13 といったタンパク質（サイトカイン）が過剰に産生される「タイプ 2（T2）炎症」によって引き起こされます。近年、ステロイド薬や特定の分子を標的とする生物学的製剤が治療に用いられていますが、治療に抵抗性を示す患者や手術後に再発する患者も多く、大きな臨床的課題となっています。これまで、これらの炎症性サイトカインを分泌する主な細胞は Th2 細胞などの免疫細胞であると考えられてきましたが、鼻茸の内部で実際にどの細胞が最も重要な役割を果たしているのかは明確ではありませんでした。また、近年注目されている 2 型自然リンパ球（ILC2）の鼻茸内での役割や、細胞ごとの性質の違い（不均一性）についても解明が求められていました。

〈研究の内容〉

研究グループは、手術で採取した患者の鼻茸組織と末梢血から免疫細胞（ILC2 および Th2 細胞など）を精密に単離し、生体外でサイトカインの産生量を比較しました。その結果、鼻茸内の ILC2 は、Th2 細胞と比較してより多くの IL-5 および IL-13 を産生しており、鼻茸局所における T2 炎症の極めて重要な駆動役（エフェクター細胞）であることが証明されました（図 1）。さらに、約 11,000 個の ILC2 を対象に、細胞一つひとつの遺伝子の働きを網羅的に調べるシングルセル RNA シーケンス（scRNA-seq）を実施しました。解析の結果、鼻茸内の ILC2 は末梢血の ILC2 とは異なり全体的に活性化をきたし、単に炎症を引き起こすだけでなく、組織のリモデリング（構造変化）やバリア機能の低下に関与する特有の遺伝子群を強く発現していることがわかりました。詳細な解析を進めると、鼻茸内の ILC2 は、その活性化状態に応じて以下の 4 つの異なるタイプ（サブセット）に分類できることを世界で初めて明らかにしました（図 2）。

1. **遊走型（Migratory ILC2）**：組織移行に関する受容体を発現し、比較的活性化が低い状態。
2. **移行型（Transitional ILC2）**：中等度の活性化を示し、特徴的な免疫調節分子を発現する状態。
3. **炎症型（Inflammatory ILC2）**：高度に活性化しており、IL-5 や IL-13 などの炎症性サイトカインを大量に産生する状態。
4. **疲弊様（Exhausted-like ILC2）**：持続的な炎症刺激を受けた結果、細胞の働きを抑える「抑制性受容体（TIGIT など）」を発現するようになった状態。

加えて、これらの ILC2 サブセットの数と、患者の臨床データとの関連を調べました。その結果、「移行型」「炎症型」「疲弊様」の ILC2 の合計数が多い患者ほど、CT 画像における病変の重症度スコア（Lund-Mackay スコア）が高いことが判明しました。さらに、患者の鼻の症状や睡眠障害、心理的負担などの主観的な重症度スコア（SNOT-22 スコア、注 4）の悪化には、「炎症型」および「疲弊様」の ILC2 が強く関連していることを見出しました。

〈今後の展開〉

本研究により、これまで単一の集団と考えられていた ILC2 が、鼻茸の内部で状態を変化させながら複数のサブセットとして存在し、それぞれが異なる形で病気の悪化や症状に関与していることが明らかになりました。この発見は、慢性副鼻腔炎の新たな治療戦略に直結するものです。患者ごとに鼻茸内の ILC2 サブセットの割合を調べるこ

とで、どの患者にどの生物学的製剤が最も有効かを予測するバイオマーカーとなる可能性があります。将来的には、特定の ILC2 サブセットをピンポイントで標的とする新規治療薬の開発に繋がり、患者一人ひとりの病態に最適な「個別化医療」の実現に大きく貢献することが期待されます。

〈参考図〉

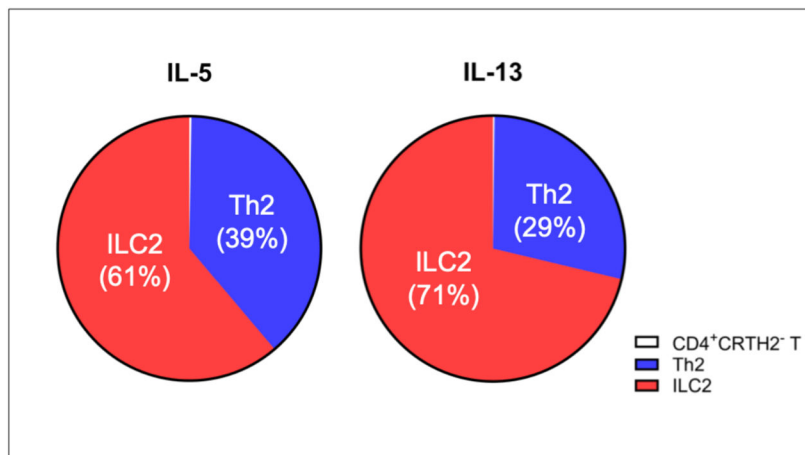


図 1 : 鼻茸内の 2 型サイトカイン産生細胞 (論文内図を引用)

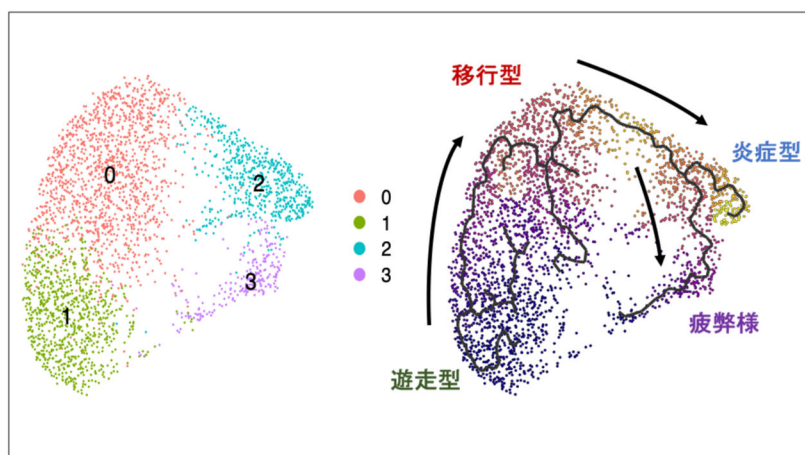


図 2 : 鼻茸内に存在する 4 つの ILC2 サブセット (論文内図を引用し日本語追記)

〈用語解説〉

(注1) 慢性副鼻腔炎 (CRSwNP : Chronic rhinosinusitis with nasal polyps)
副鼻腔の粘膜に慢性の炎症が起こる病気の中で、鼻腔内にポリープ (鼻茸) ができるタイプのもの。嗅覚障害や鼻づまりが強く、再発しやすい特徴があります。

(注2) 2 型自然リンパ球 (ILC2)
アレルギー疾患などにおいて重要な役割を果たす新しいタイプのリンパ球。特定の抗原 (アレルゲン) がなくても、上皮細胞からの刺激などに素早く反応して、アレルギー性の炎症を引き起こすサイトカインを大量に放出します。

(注3) シングルセル RNA シーケンス (scRNA-seq)
組織を構成する細胞を一つひとつバラバラにし、それぞれの細胞内でどのような遺伝子が働いているか (発現しているか) を網羅的に読み取る最新の解析技術。細胞の多様性や新たな細胞のタイプを発見するのに適しています。

(注4) SNOT-22 スコア

慢性副鼻腔炎の患者の生活の質 (QOL) や症状の重さを客観的に評価するための国際的な質問票。鼻の症状だけでなく、睡眠や心理的な影響も評価します。

〈論文タイトル〉

Heterogeneity and Clinical Relevance of Group 2 Innate Lymphoid Cells Subsets in Nasal Polyps

(日本語タイトル: 鼻茸における 2 型自然リンパ球サブセットの不均一性と臨床的関連性)

〈著者〉

Masanori Kidoguchi, Naruhito Iwasaki, Julie A. Poposki, Noriko Ogasawara, Aiko Oka, Aiko I. Klingler, Lydia Suh, Aditi Agrwal, Junqin Bai, Whitney W. Stevens, Anju T. Peters, Leslie C. Grammer, Kevin C. Welch, Stephanie S. Smith, Micah Johnson, Amr Radwan, David B. Conley, Robert P. Schleimer, Robert C. Kern, Bruce K. Tan, Mitsuhiro Okano, Shigeharu Fujieda, Atsushi Kato

木戸口 正典 (福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教)

藤枝 重治 (福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授)

〈発表雑誌〉

「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」

(ザ ジャーナル オブ アレルギー アンド クリニカル イムノロジー)

(2026 年 4 月 7 日にオンライン掲載)

ウェブ URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674926002526?via%3Dihub>

DOI 番号 : 10.1016/j.jaci.2026.03.021

〈研究支援〉

医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 (先端国際共同研究推進プログラム ASPIRE) 「日米の慢性鼻副鼻腔炎患者の発症・難治化メカニズムに基づく新規治療ターゲットの探索と個別化医療戦略の基盤構築」、日本学術振興会科学研究費助成事業、上原記念生命科学財団、国際耳鼻咽喉科学振興会 (SPIO)、持田記念医学薬学振興財団、Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi、NIH/NIAID、Ernest S. Bazley Foundation