

令和7年10月7日
学校法人獨協学園
獨協医科大学

「慢性鼻副鼻腔炎における免疫・上皮細胞のクロストークをシングルセル・空間的遺伝子解析で解明 ―上皮基底細胞の異常分化と免疫リモデリング―」

獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座の中山次久教授は、スタンフォード大学、ハーバード大学、国立台湾大学らとの国際共同研究により、上気道の慢性炎症疾患である慢性鼻副鼻腔炎における病態メカニズムを、シングルセル RNA シークエンス (RNA-seq) 注1) と空間トランスクリプトミクス 注2) を統合して解析しました (図1)。その結果、免疫細胞と上皮細胞のクロストークが病態進展において中心的役割を果たすとともに、上皮細胞の中でも基底細胞 注3) の異常分化経路と上皮細胞の希少細胞であるタフト細胞 注4) を介した免疫応答が、鼻茸形成を含む慢性炎症の維持に重要であることを解明しました。

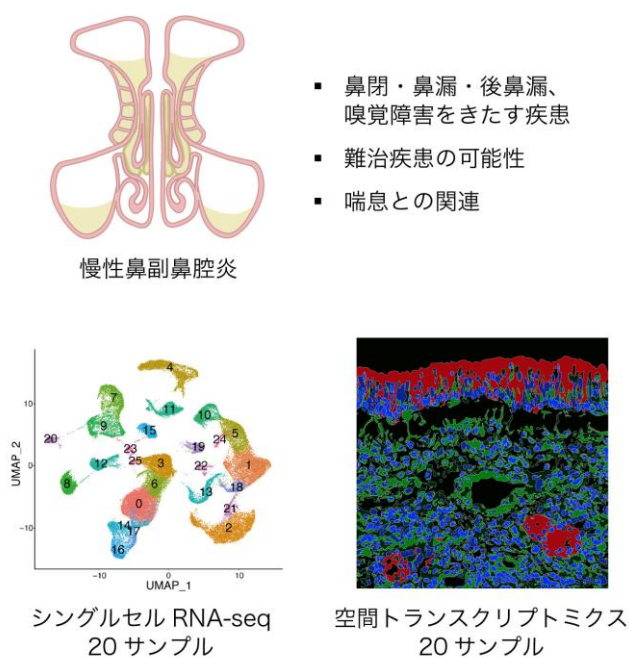


図1 慢性鼻副鼻腔炎のシングルセル・空間遺伝子解析

(発表のポイント)

- ・シングルセル RNA-seq と大規模空間トランスクリプトミクスを統合し、正常鼻副鼻腔粘膜および慢性鼻副鼻腔炎における病的粘膜の細胞構成と空間情報を含む遺伝子プロファイルを明らかにしました。
- ・鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎において、KLF4 により制御される基底細胞の異常分化経路が病態形成に中心的な役割を担うとともに、生物学的製剤の使用が基底細胞の異常分化を正常化することを明らかにしました。また、鼻茸の上皮を構成する細胞の一つであるタフト細胞が、非常に数の

少ない希少細胞であるにもかかわらず、2 型炎症の形成に重要な役割を果たしていることを解明しました。

- ・ CD4+ T 細胞による 2 型炎症の活性化に加え、肥満細胞の増加と IL-4/IL-13 を介した CD4+ T 細胞との相互作用による炎症増悪機構、マクロファージ由来 CCL13/CCL18 による好酸球のリクルート機構が鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎における 2 型炎症に関与していることを明らかにしました。

(研究成果の意義)

慢性鼻副鼻腔炎は、代表的な上気道の慢性炎症性疾患であり、鼻閉・鼻汁などとともに嗅覚障害などを引き起こすことから、生活の質を著しく低下させる疾患です。特に、鼻茸を伴うタイプの中で、好酸球が鼻茸中に多く存在し、従来の内服治療や内視鏡による手術に抵抗性である鼻副鼻腔炎は、本邦においては好酸球性鼻副鼻腔炎として知られ、難病指定を受けています。このような背景から難治性の慢性鼻副鼻腔炎に対して、新規治療標的の探索は喫緊の課題です。今回の解析により、これまでに研究対象とされていた免疫細胞だけでなく、上皮細胞も病態形成に深く関わることが明らかになりました。構築された免疫・上皮細胞クロストークの包括的データリソースは、慢性鼻副鼻腔炎にとどまらず、喘息など他の上気道炎症性疾患の病態解明や新規治療法の開発にも大きく寄与すると期待されます。

本研究成果は、2025 年 9 月 12 日に国際科学誌 Immunity のオンライン版に掲載されました。

(用語解説)

- 注 1) シングルセル RNA シークエンス：組織を構成する一つの細胞ごとに遺伝子発現を取得し、細胞間の遺伝子発現の違いを把握する方法。
- 注 2) 空間トランスクリプトミクス：組織を構成する細胞の位置情報を保ったまま、遺伝子発現を取得する方法。
- 注 3) 基底細胞：鼻副鼻腔を覆う粘膜上皮の最下層に位置する細胞で、上皮のもととなる幹細胞を含んでいることが知られている。
- 注 4) タフト細胞：刷子細胞とも呼ばれ、上・下気道や小腸などの上皮細胞に存在する希少細胞であり、化学感覚細胞の一種。

(論文情報)

掲載誌：Immunity

論文タイトル：Multi-scaled transcriptomics of chronically inflamed nasal epithelium reveals immune-epithelial dynamics and tissue remodeling in nasal polyp formation

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.08.009>

本件に関するお問い合わせ先

獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座 中山 次久（なかやま つぐひさ）

e-mail: jibika@dokkyomed.ac.jp

（概 要）

慢性副鼻腔炎（Chronic rhinosinusitis; CRS）は、全世界で数百万人が罹患する鼻副鼻腔の一般的な慢性炎症性疾患である。その複雑な病態生理は十分に解明されておらず、近年では多様な免疫細胞と上皮細胞の相互作用が疾患進展に関与することが示唆されている。我々は、鼻茸の有無による CRS 患者および健常対照者から得られたヒト組織を対象に、シングルセル RNA シーケンス（scRNA-seq）および空間トランスクリプトミクスを用いて解析を行った。その結果、マクロファージと好酸球のリクルート機構、CD4⁺および CD8⁺ T 細胞の制御異常、肥満細胞の増加を明らかにした。

また、特に基底前駆細胞や Tuft 細胞を介した組織リモデリングにおける重要な免疫・上皮相互作用を同定した。基底細胞の特異的な分化経路が鼻茸形成に関与することが示唆された。さらに 100 例以上の CRS 患者由来検体を対象とした空間トランスクリプトミクスによる検証では、組織リモデリングに共通する特徴が確認された。本研究は CRS の病態生理に関する理解を深め、慢性炎症における免疫・上皮相互作用を新たな治療標的として提示するとともに、免疫疾患のメカニズム解明に資するリソースを提供する。

慢性副鼻腔炎（CRS）は鼻腔および副鼻腔の不均一な炎症性疾患であり、その世界的有病率は約 12%と推定されている。症状の重症度は心疾患や慢性腰痛に匹敵するとされる。CRS は鼻茸（nasal polyps; NPs）の有無によって、鼻茸を伴う CRS（CRSwNP）と鼻茸を伴わない CRS（CRSSNP）に分類される。CRSSNP は全症例の 75~80%を占め、CRSwNP は 20~25%程度であるが、地域差が存在する。CRSwNP は好酸球浸潤を伴う鼻茸および炎症のために疾患負荷が大きく、頭痛、嗅覚障害、反復性副鼻腔炎など治療抵抗性の症状を引き起こす。自然免疫および Th2 細胞を中心とする獲得免疫が病態に関与する一方で、免疫細胞（IMM）と上皮細胞（EPI）の相互作用が鼻茸形成をどのように駆動するかは依然として不明である。

IMM-EPI クロストークは、CRS を含む多くの疾患や組織再生の病態形成において重要な役割を果たす。鼻上皮は、病原体、大気汚染物質、アレルゲンなどの環境因子に対する応答性の物理的バリアとして機能する。T 細胞、B 細胞、樹状細胞（DCs）、肥満細胞（MCs）などの免疫細胞は、外的刺激を認識して免疫応答を調節する。EPI 細胞と IMM 細胞の相互作用は自己分泌・傍分泌因子、サイトカイン、ケモカインを介して複雑かつ動的に展開される。例えば、EPI 細胞はサイトカインを分泌し、自然免疫および獲得免疫を介して白血球をリクルートする。一方、IMM 細胞もサイトカインを産生し、EPI 細胞機能を刺激または抑制し、さらなる免疫経路を制御する。この双方向性の相互作用が、CRS における組織リモデリング理解の大きな障壁となっている。

T 細胞、MCs を含む多様な IMM 細胞は、シグナル伝達およびエフェクター機能を介して CRS 病態に大きく寄与する。CD4⁺ T 細胞は Th2 細胞へ分化し、IL-4、IL-5、IL-13 を産生して好酸球および MCs をリクルートする。これらは CRSwNP の主要な病態形成因子である。CD8⁺ T 細胞は感染細胞や損傷細胞を排除する役割を担うが、CRS における役割は十分に解明されていない。MCs はヒスタミン、プロスタグランジン、ロイコトリエンを介して炎症を増幅させ、CRSwNP においてその浸潤および活性化が亢進しており、好酸球性炎症との関連が報告されている。さらに基底上皮細胞も CRS 組織リモデリングに中心的役割を担う。基底膜に沿って存在するこれらの前駆細胞は線毛細胞や杯細胞へ分化する。基底細胞の過形成は CRSwNP の特徴であるが、その病的意義は不明瞭である。環境ストレスは基底細胞分化を促進し、IMM-EPI クロストークを誘導する可能性がある。我々の先行研究では、マクロファージおよび EPI 細胞サブセットにおける 2 型炎症が CRSwNP の免疫ランドスケープに寄与することを示した。

これらの相互作用をさらに解明するために、本研究では探索的 CRS コホートに対して scRNA-seq を適用し、北米およびアジアの二大規模多施設コホートにおける空間トランスクリプトミクスで所見を検証した。本統合解析により、IMM 細胞リクルート、鼻茸形成、組織リモデリングの中心に位置する基底細胞状態などの IMM-EPI クロストークが明らかとなり、CRSwNP 病態解明に資する重要なリソースを提供するものである。