

2 型気道炎症を引き起こす新原因を解明

【本件のポイント】

- 難治性 2 型気道炎症の悪化に $\alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 4nAChR$) が関わることを発見
- 生体内において $\alpha 4nAChR$ の発現をなくすことで、気道炎症と過敏性が改善することが明らかに
- $\alpha 4nAChR$ 遮断により、ステロイド剤や生物学製剤に抵抗性を示す 2 型気道炎症の新治療法開発に期待

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属病院臨床検査医学センターの神田晃センター教授（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座兼務）と医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座（教授・八木正夫）の Le Thi Kieu Nhi 大学院生は、附属生命医学研究所ゲノム編集部門の徳弘圭造学長特命准教授、同分子遺伝学部門の上岡裕治講師、フランスパスツール研究所の David DOMBROWICZ 教授と共に、アセチルコリン受容体の一種である $\alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 4nAChR$) が、2 型気道炎症の増悪に寄与することを明らかにしました。本成果は、これまで不明であった $\alpha 4nAChR$ の役割を解明するとともに、2 型気道炎症においてアセチルコリンが寄与する新しい経路が存在することを示すものです。この新しい発見により、ステロイド剤や生物学製剤に抵抗性を示す 2 型気道炎症に対して、同受容体を標的とした新たな治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果をまとめた論文が、アレルギー領域の最高峰とされる国際学術誌「Allergy 誌」（インパクトファクター：11.3）に 2026 年 7 月 14 日（火）付で掲載されました。なお Le Thi Kieu Nhi 大学院生は国際大学院（アジアやアフリカなど各国協定大学から推薦された留学生を、本学医学研究科で医学・医療分野における国際的リーダーを育成するプログラム）の第 1 期生です。

■ 書誌情報	
掲 載 誌	『Allergy』 DOI: https://doi.org/10.1111/all.70444
論文タイトル	$\alpha 4$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling Exacerbates Type 2 Airway Inflammation
筆 者	Nhi Kieu Thi Le, Akira Kanda, Yuji Kamioka, Keizo Tokuhira, Yoshiki Kobayashi, Yasutaka Yun, Dan Van Bui, Linh Manh Nguyen, Linh Tai Thi Khuc, Quan Dang Ho, Akihiro Shimamura, Kensuke Suzuki, Akitoshi Mitani, Kenta Fukui, Risaki Kawachi, Mizuki Morita, Hiroshi Iwai, David Dombrowicz, Masao Yagi

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



<本研究の背景>

2 型気道炎症とは、IL-4・IL-5・IL-13 といった「2 型サイトカイン※1」と呼ばれる物質が中心となって気道に起こす炎症のことです。代表的な疾患には、国民の 2 人に 1 人が罹患するアレルギー性鼻炎や喘息のほか、難病指定の好酸球性副鼻腔炎※2 も含まれ、社会問題となっています。この病態形成において、好酸球や 2 型ヘルパー T リンパ球 (Th2) ※3、2 型自然リンパ球 (ILC2) ※4 などの「2 型」に関わる免疫細胞が深く影響していることから、この名称で呼ばれています。アレルギーや病原体、化学物質などの刺激によって、炎症局所に集積した好酸球が中心となり、気道炎症の増悪、気道過敏性の亢進、気道の構造変化（リモデリング）を引き起こします。好酸球が炎症局所に集まる仕組みに関しては、獲得免疫と自然免疫という 2 つの経路があることが分かっています。

治療法に関しては、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の内服、ステロイド薬の吸入・点鼻といった局所療法が行われています。一方、難病である好酸球性副鼻腔炎に対しては、手術やステロイド薬・生物学的製剤の全身投与（内服や注射）によって、治療成績は向上していますが、一部にはこうした治療が効きにくい（治療抵抗性の）患者さんも存在します。このことは、従来の獲得免疫や自然免疫とは異なる「好酸球が集まる新たな仕組み」の存在を示唆しており、その解明と新しい治療法の開発が期待されています。

また、最新の研究報告では、アレルギーに暴露した気道上皮細胞からアセチルコリン (ACh) が放出されること (*J Allergy Clin Immunol.* 2024 doi:10.1016/j.jaci.2023.10.031) や、好酸球性副鼻腔炎において神経以外の細胞から分泌される ACh が 2 型気道炎症の悪化に関与することも明らかになっています (*Allergy.* 2026. doi: 10.1111/all.70048)。当研究チームも好酸球性副鼻腔炎の鼻茸組織において、ACh を合成する酵素が増加していることを明らかにし、着目してきました。ACh は従来、神経から出てシグナルを伝える物質として知られていますが、神経以外の細胞から分泌される ACh が 2 型気道炎症の病態形成に関与することが明らかになりつつあります。この知見は、2 型気道炎症において、「ACh を介した新たな誘導経路」の存在を示唆する重要な手がかりになると考えられます。しかし、ACh が 2 型気道炎症を悪化させる詳しい仕組みはこれまで不明でした。

<本研究の問いと検討事項>

2 型気道炎症における「ACh が関与する新しい経路」を解明するためには、炎症が起きている場所に、ACh を受け取る構造（受容体：AChR）がどの程度存在し、どのような役割を果たしているかを詳細に検討する必要があります。ACh が結合する受容体には「ムスカリン受容体 (mAChR)」と「ニコチン受容体 (nAChR)」の 2 種類があり、それぞれいくつかのタイプで構成されており、結合する受容体の種類によって異なる作用が現れます。

例えば、ムスカリン受容体の一種である「M3 受容体」は気道を収縮させたり粘液の分泌を促したりします。一方、ニコチン受容体の一種である「 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR)」は炎症を抑える働きを持つことが知られています (*Science.* 2011. doi:10.1126/science.1209985)。また、同じ nAChR でも「 $\alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 4$ nAChR)」については、炎症を促進するという報告がされていますが、その機能的役割に関しては十分にわかっていませんでした。そこで、本

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



研究では、炎症を促進するカギとなる $\alpha 4nAChR$ に注目し、生体内および細胞レベルでの役割を明らかにするため、以下について検討を行いました。

- 2型気道炎症における $\alpha 4nAChR$ の発現：
患者さんの鼻茸組織や、ハウスダスト（HDM：House dust mite）で誘導した2型気道炎症を発症させたマウス（HDM誘導性2型気道炎症モデルマウス）の肺において、 $\alpha 4nAChR$ が増えているかどうかを調べました。
- 2型気道炎症モデルマウスを用いた $\alpha 4nAChR$ の機能的な役割：
生体内での $\alpha 4nAChR$ の詳しい働きを調べるため、 $\alpha 4nAChR$ を持たないマウス（ $\alpha 4nAChR$ 欠損マウス）を独自に作製しました。HDM 誘発性 2 型気道炎症モデルマウスを用いて、 $\alpha 4nAChR$ 欠損マウスにおいて、「アレルギー炎症の程度」、「気道の過敏さ」、「炎症性伝達物質（サイトカイン）の種類や量」がどのように変化するかを評価しました。
- HDM 刺激における炎症細胞の $\alpha 4nAChR$ の発現：
2 型気道炎症で中心的な役割を果たす炎症細胞において、 $\alpha 4nAChR$ が HDM 刺激によってどの細胞で増大しているかを解析しました。
- 好酸球と気道上皮細胞に発現する $\alpha 4nAChR$ の作用の解明：
細胞レベルにおいて、この受容体を刺激する試薬（作動薬）やブロックする試薬（拮抗薬）を用いて、好酸球と気道上皮細胞に発現している $\alpha 4nAChR$ の機能的役割について調べました。あわせて、炎症を抑えるブレーキ役とされる $\alpha 7nAChR$ についても検討を行いました。

3

<本研究の成果>

2 型気道炎症において「 $\alpha 4nAChR$ 」が増加していることを発見：

好酸球性副鼻腔炎患者さんの鼻茸組織において、 $\alpha 4nAChR$ のメッセンジャーRNA（mRNA）発現量は、非好酸球性副鼻腔炎および対照組織に比べて有意に高値でした。また、HDM 誘発性 2 型気道炎症モデルマウスの肺における $\alpha 4nAChR$ の mRNA 発現量も、対照群（PBS）と比較して同様に高く、遺伝子レベルだけでなくタンパク質レベルでも増加していることを明らかにしました。つまり、2 型気道炎症では、シグナル伝達物質である ACh だけでなく、その受け手である $\alpha 4nAChR$ も同様に増加していることが明らかになりました。

$\alpha 4nAChR$ が、2 型気道炎症の病態形成に関与していることを解明：

HDM 誘発性 2 型気道炎症モデルマウスを用いて、 $\alpha 4nAChR$ 欠損マウスの評価を行ったところ、対照群と比べて気管支肺胞洗浄液^{※5}中の炎症細胞の集積（遊走数）や肺組織の炎症所見が抑えられ、気道過敏性検査^{※6}においても有意に低下していました。

また、肺に含まれる炎症伝達物質の解析では、Th2 型サイトカイン（IL-4, IL-5, IL-13）、上皮性アラミン（IL-25, IL-33, TSLP）^{※7}、および血清 IgE 抗体の値が、 $\alpha 4nAChR$ 欠損マウスで有意に減少していました。以上のことから、 $\alpha 4nAChR$ は、これら伝達物質の分泌を促すことで、気道炎症と気道過敏性の悪化に寄与していることが明らかになりました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

HDM 刺激によって、好酸球の $\alpha 4nAChR$ が著しく増加することを発見：

HDM 刺激によって各炎症細胞の $\alpha 4nAChR$ がどのように変化するかを調べたところ、好酸球における発現量が顕著に増加していました。一方、リンパ球やマクロファージでの増加はわずかに留まりました。この結果は、炎症に伴い「好酸球上で増えた $\alpha 4nAChR$ 」が、2 型気道炎症の悪化に深く関与していることを示唆しています。

好酸球および気道上皮細胞の $\alpha 4nAChR$ を刺激によって、Th2 サイトカインや上皮性アラームの産生が増大することを解明：

細胞レベルでの実験では、好酸球や気道上皮細胞の $\alpha 4nAChR$ を刺激することで、それぞれ、2 型気道炎症を引き起こす伝達物質（Th2 サイトカインやアラーム）が産生されることが分かりました。逆に、この受容体の働きを止める阻害剤を投与すると、これら伝達物質の産生は、抑制されることが明らかにしました。

$\alpha 4nAChR$ をピンポイントに遮断することで、Th2 サイトカインが効率的に抑制されることが明らかに：

さらに、炎症を「悪化させる $\alpha 4nAChR$ 」と「抑える $\alpha 7nAChR$ 」という 2 つの受容体の関係性を解明するため、両方の受容体に作用する「ニコチン」を用いて比較検証を行いました。結果、 $\alpha 4nAChR$ 阻害剤のみ使用した場合は Th2 サイトカインが強力に抑制され、 $\alpha 7nAChR$ 阻害剤のみ使用した場合は Th2 サイトカインが増加しました。なお、両方の阻害剤を併用した場合は、大きな変化は見られませんでした。

つまり、ブレーキ役である $\alpha 7nAChR$ の作用を邪魔せず、悪化スイッチである $\alpha 4nAChR$ だけをピンポイントで阻害した時に、最も効率よく 2 型気道炎症の病態形成において重要な Th2 サイトカインが抑えられることを突き止めました。

<本研究の総括>

今回の研究成果から、重症喘息や好酸球性副鼻腔炎などに代表される 2 型気道炎症の悪化において、神経伝達受容体の一種である $\alpha 4nAChR$ の発現が増強していること、ならびに本受容体が生体内の病態形成で重要な役割を果たしていることが明らかになりました。これにより、私たちは、「アセチルコリンを介した新たな 2 型気道炎症誘導メカニズム」が存在しているのではないかと考えています（仮説を図 1 に示す）。

さらに細胞レベルの検討では、 $\alpha 4nAChR$ だけを選択的に阻害することで、病態形成に不可欠な「Th2 サイトカイン」や「上皮性アラーム」を効率的に抑制できることを明らかにしています。本研究成果は、既存治療が奏効しにくい難治性 2 型気道炎症に対して、M3 受容体阻害にとどまらず $\alpha 4nAChR$ も標的とする、新たな治療戦略の確立につながることを期待されます（図 2）。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

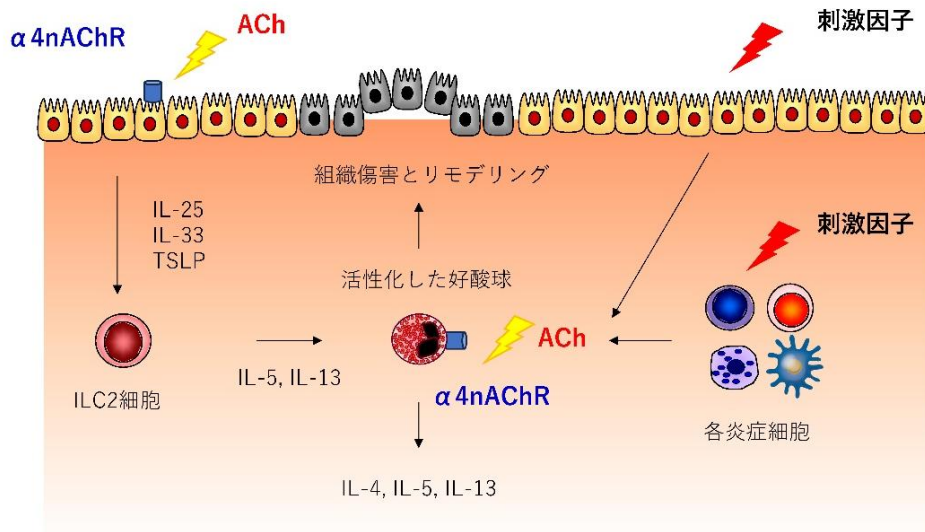


図1. 本研究の成果に基づく、「アセチルコリンを介した新たな2型気道炎症誘導メカニズム」の仮説
α4nAChR: α4ニコチン性アセチルコリン受容体、ACh: アセチルコリン、
刺激因子: ハウスダスト、細菌由来 (LPS,フラジェリン) プロスタグランジン類、脂質代謝物、コハク酸、ジアシルグリセロール、植物由来苦味物質、キニーネなど

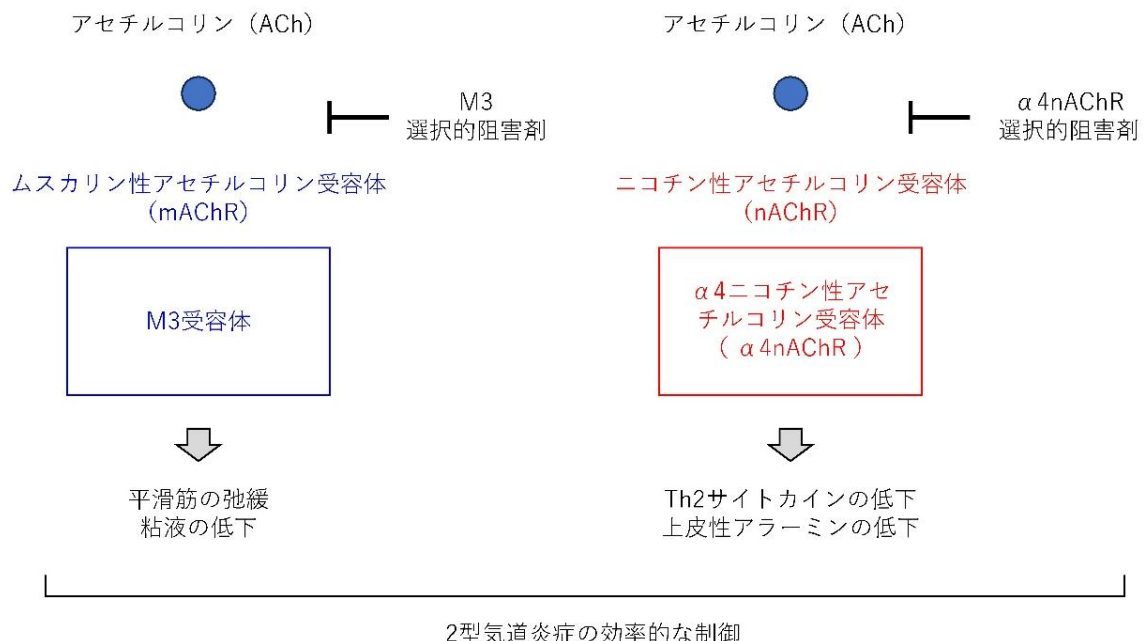


図2. アセチルコリン受容体を標的とした2型気道炎症への新しい治療戦略

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角・林・村田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

用語解説

※1 **2型サイトカイン**： 細胞間の情報伝達を担うタンパク質（サイトカイン）のうち、主に2型ヘルパーT（Th2）細胞や2型自然免疫（ILC2）細胞などの2型免疫細胞から産生されるものの総称。IL-4、IL-5、IL-13などが含まれ、アレルギー反応や2型免疫応答において中心的な役割を果たします。

※2 **好酸球性副鼻腔炎**： 鼻や副鼻腔に好酸球が集積し、嗅覚障害、気管支喘息の高頻度な合併、および手術後の再発を特徴とする病気です。2015年に指定難病（告示番号306）に指定されています。

※3 **2型ヘルパーTリンパ球（Th2）**： 白血球の一種です。T細胞には、主にウイルスやガンに対する免疫反応を担う1型ヘルパーT（Th1）細胞と、寄生虫感染防御やアレルギー反応に関与する2型ヘルパーT（Th2）細胞などが存在します。Th2細胞は、2型サイトカインを産生し、獲得免疫において重要な働きを担っています。

※4 **2型自然リンパ球（ILC2）**： 自然免疫系のリンパ球の一種です。上皮由来サイトカイン（IL-25、IL-33、TSLPなど）に反応してIL-5やIL-13などの2型サイトカインを産生し、好酸球の動員や粘液分泌を介してアレルギー炎症や寄生虫防御に重要な役割を担う細胞です。

※5 **気管支肺泡洗浄液**： 気道内に注入した生理食塩水を回収し、細胞数・細胞分画などを調べる検査に用いられています。

※6 **気道過敏性検査**： 気道がどれくらい刺激に反応しやすいかを調べる検査です。喘息の診断などで行われています。

※7 **上皮性アラミン**： 上皮細胞が傷害を受けた時に「危険信号」として、上皮細胞から放出されるサイトカインを指します。代表例はTSLP、IL-33、IL-25などです。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学
附属病院 臨床検査医学センター
医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座（兼務）
神田 晃 センター教授
大阪府枚方市新町2-5-1
TEL：072-804-0101（代表） E-mail：kanda.aki@kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp