

令和8年6月9日



国立大学法人

福井大学
UNIVERSITY OF FUKUI



筑波大学
University of Tsukuba

国立大学法人福井大学

国立大学法人筑波大学

術後再発をきたす「真菌潜在型の好酸球性副鼻腔炎」を新たに発見

本研究成果のポイント

- ◆好酸球性副鼻腔炎（ECRS）（注1）は真菌感染を伴わない疾患と考えられてきましたが、次世代シーケンサー（注2）を用いた高感度の解析により、ECRS 患者の鼻腔内に多様な真菌が常に存在することを初めて明らかにしました。
- ◆ECRS 患者において、*Alternaria*（アルテルナリア）（注3）が検出された場合、検出されなかった場合と比較して、内視鏡下鼻副鼻腔手術後の再発リスクが有意に高く、独立した術後再発の予測因子であることが明らかになりました。
- ◆*Alternaria* が検出された ECRS 患者の鼻ポリープ組織では IL-33（注4）の発現が亢進しており、*Alternaria* が上皮サイトカインを介した 2 型炎症を増悪させ、再発に寄与する可能性が示唆されました。

概要

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）は鼻づまりや嗅覚障害をきたす難治性の疾患であり、内視鏡下副鼻腔手術（ESS）後も再発率が高いことが課題となっています。これまで ECRS は真菌感染を伴わない疾患として分類されており、鼻腔内の真菌と術後再発との関連は明らかにされていませんでした。

今回、福井大学医学部の足立直人特命助教、木戸口正典助教、藤枝重治教授および筑波大学医学医療系の野口恵美子教授らの研究グループは、次世代シーケンサー（NGS）を用いた真菌内部転写スペーサー（ITS）領域の解析により、134 名の慢性副鼻腔炎患者（ECRS 81 例、非 ECRS 53 例）および対照群 34 名を対象に鼻腔内真菌叢を網羅的に解析しました。

その結果、ECRS を含むほぼ全群において真菌が常在することが示され、*Malassezia*・*Candida*・*Cladosporium*・*Aspergillus*・*Alternaria*・*Trametes*・*Schizophyllum* の 7 属が主要真菌として同定されました。また、ECRS 患者において *Alternaria* 検出例では術後無再発生存率が有意に低く（ $P < 0.001$ ）、多変量解析でも *Alternaria* のみが術後再発の独立した予測因子（ハザード比 2.81）であることが判明しました。さらに、*Alternaria* 検出例では鼻ポリープ内の IL-33 発現が有意に高く、*Alternaria* が上皮サイトカイン IL-33 を介して 2 型炎症を増悪させ、鼻ポリープの再発を引き起こす可能性が示唆されました。

本研究成果は、難治性の ECRS の術後再発に対する新たな診断戦略の確立および個別化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〉

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 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。インターロイキン (IL)-5 や IL-13 などのサイトカインが過剰に産生される 2 型炎症が原因とされており、内視鏡下鼻副鼻腔手術による治療後も高率に再発します。近年、生物学的製剤などが治療に用いられていますが、術後再発を予測するバイオマーカーは十分に確立されていませんでした。

一方、ECRS は従来より真菌が関与しない疾患として分類されてきました。しかし、真菌は上気道粘膜において T2 炎症を誘発することが知られており、ECRS の病態への関与が疑われていました。従来の培養法では感度に限界があり、鼻腔内に真菌が常在するか否か、また真菌と ECRS 術後再発との関連は未解明のままでした。

〈研究の内容〉

研究グループは、福井大学・筑波大学・獨協医科大学埼玉医療センターにおいて、ECRS 81 例・非 ECRS 53 例・対照群 34 名の計 168 名を対象に、中鼻道スワブサンプルから次世代シーケンサーを用いた ITS 領域の解析 (真菌メタゲノミクス) を実施しました。

【真菌叢の解析結果】

ECRS・非 ECRS を問わずほぼ全対象者において真菌が検出され、*Malassezia*・*Candida*・*Cladosporium*・*Aspergillus*・*Alternaria*・*Trametes*・*Schizophyllum* の 7 属がコア真菌叢として同定されました (図 1)。なお、ECRS 群と非 ECRS 群の間で真菌叢の多様性や菌属構成に有意差は認められませんでした。

【術後再発との関連】

ECRS 患者において Kaplan-Meier 法を用いた術後無再発生存率の解析を行ったところ、*Alternaria* 検出例 (約 20%) では非検出例と比較して有意に再発率が高く ($P < 0.001$)、*Candida* 検出例でも有意な再発傾向が認められました ($P = 0.015$)。さらに多変量 Cox 回帰分析では、*Alternaria* のみが ECRS の術後再発における独立した予測因子 (ハザード比 2.81、 $P = 0.002$) であることが示されました (図 2)。

【*Alternaria* 検出群における真菌叢と炎症応答の変化】

Alternaria 検出 ECRS 群では非検出群と比較して真菌多様性、真菌叢の構成も有意に異なることが示されました。また *Candida*・*Aspergillus*・*Cladosporium* の有意な増加が認められ、*Alternaria* が真菌叢の構成を変化させるドライバーとして機能する可能性が示唆されました。さらに、*Alternaria* 検出患者の鼻ポリープ組織では IL-33 の遺伝子発現が非検出群と比較して有意に高く ($P = 0.037$)、*Alternaria* が IL-33 シグナルを介して T2 炎症を増悪させる可能性が示唆されました (図 2)。

〈今後の展開〉

本研究により、ECRS の術後再発において *Alternaria* が重要な役割を果たすことが明らかになりました。今後は、術前に *Alternaria* 検出を評価することで ECRS 術後再発ハイリスク患者を事前に同定し、個々の患者の病態に応じた治療戦略 (個別化医療) を立案できる可能性があります。また、*Alternaria* 潜在型 ECRS という新たな臨床表現型の確立に向けた診断基準や治療管理方法の検討が期待されます。将来的には、*Alternaria* が誘発する炎症を標的とした新規治療薬の開発にもつながることが期待されます。

〈参考図〉

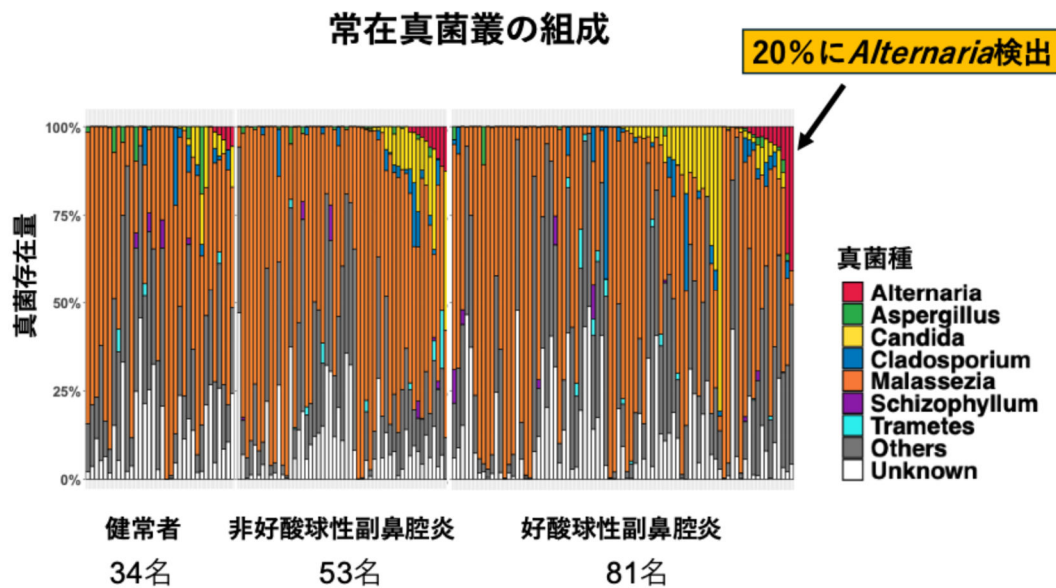


図1: 各群における鼻腔内真菌叢の相対存在量(論文内図を引用し日本語追記)

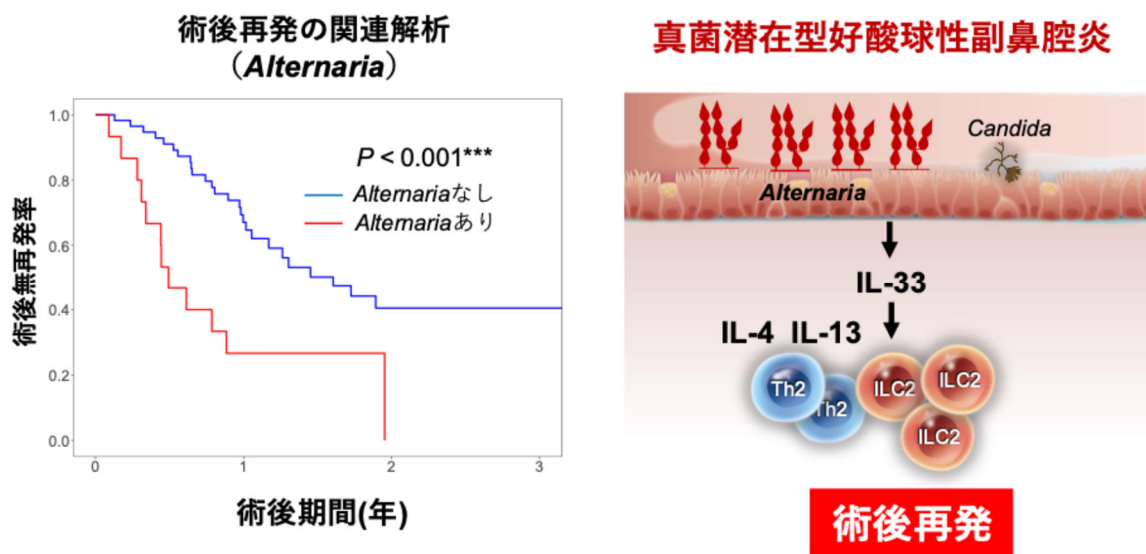


図2: 術後再発との関連

〈用語解説〉

(注1) 好酸球性副鼻腔炎 (E CRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis)

副鼻腔の粘膜に慢性の炎症が起こる病気の中で、鼻腔内に著明な好酸球浸潤を伴うタイプのもの。鼻茸(鼻ポリープ)を伴い、嗅覚障害や鼻づまりが強く、手術後も再発しやすい特徴があります。

(注2) 次世代シーケンサー(NGS)／真菌メタゲノミクス

組織・スワブサンプルから微生物由来 DNA を抽出し、真菌特有の ITS (内部転写スペーサー) 領域を標的として次世代シーケンサーで大量に塩基配列を読み取ることで、培養によらず鼻腔内に存在する真菌の種類や量を網羅的に解析する技術です。

(注3) *Alternaria*(アルテルナリア)

環境中に広く分布する糸状菌(カビ)の一種。アレルギー性疾患の原因抗原として知られており、気管支喘息の増悪との関連が報告されています。気道上皮細胞を刺激して IL-33 などの炎症性サイトカインの産生を誘導し、2 型炎症を促進することが知られています。

(注4) IL-33(インターロイキン 33)

上皮細胞や間質細胞から産生されるサイトカイン(タンパク質)。2 型自然リンパ球(ILC2)などの免疫細胞を活性化し、アレルギー性・好酸球性炎症を促進します。

〈論文タイトル〉

Association Between Fungi and Postoperative Recurrence in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis

(日本語タイトル: 好酸球性副鼻腔炎における術後再発と真菌の関連)

〈著者〉

Naoto Adachi[†], Masanori Kidoguchi[†], Rieko Ii, Yoshimasa Imoto, Keisuke Koyama, Satoshi Aoki, Kazuhiro Omura, Atsushi Kato, Emiko Noguchi*, Shigeharu Fujieda

(†: 共同筆頭著者 * : Corresponding Author)

足立 直人 (福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域 特命助教)

木戸口 正典(福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域 助教)

井伊 里恵子(筑波大学 医学医療系 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 特任講師)

研究当時: 筑波大学 医学医療系 遺伝医学)

意元 義政 (福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

小山 佳祐 (福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

青木 聡 (獨協医科大学埼玉医療センター 耳鼻咽喉・頭頸部外科)

大村 和弘 (獨協医科大学埼玉医療センター 耳鼻咽喉・頭頸部外科)

加藤 厚 (Northwestern University Feinberg School of Medicine)

藤枝 重治 (福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域 教授)

野口 恵美子(筑波大学 医学医療系 遺伝医学 教授)

〈発表雑誌〉

「American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine」

(アメリカンジャーナルオブレスピラトリーアンドクリティカルケアメディスン)

(2026年5月27日にオンライン掲載)

アブストラクト URL: <https://academic.oup.com/ajrccm/advance-article/doi/10.1093/ajrccm/aamag254/8696429>

DOI 番号 : 10.1093/ajrccm/aamag254

〈研究支援〉

日本医療研究開発機構 (AMED) 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