

耳介の神経が肺炎症に関わる仕組みを発見

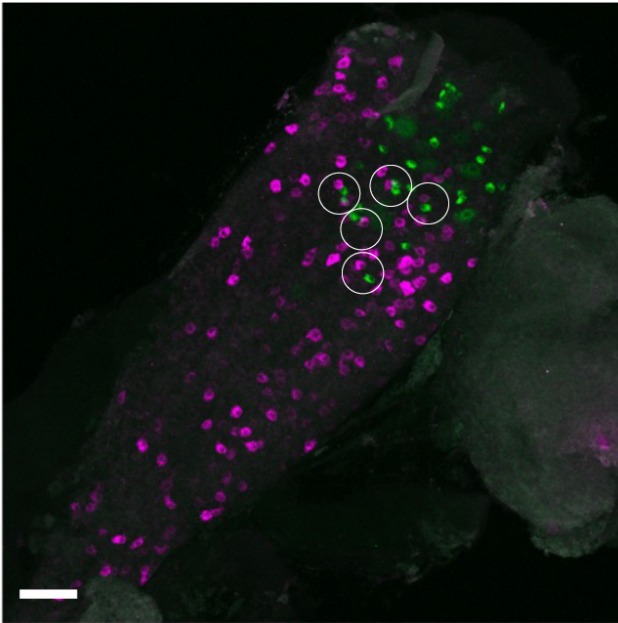
—迷走神経耳介枝を介した炎症調節—

概要

渋谷倫太郎 医学研究科助教、梶島健治 同教授、Brian S. Kim マウントサイナイ医科大学 (Icahn School of Medicine at Mount Sinai) 教授らの研究グループは、耳介皮膚に分布する迷走神経の感覚入力、肺のアレルギー性炎症を抑える神経免疫機構に関与することをマウスで明らかにしました。

迷走神経は内臓の状態を脳に伝え、内臓機能や炎症を調節する神経として知られています。一方で、迷走神経は、例外的に耳介の皮膚にも枝を伸ばしていますが、その生理的役割は十分に分かっていませんでした。本研究では、神経トレーシング、薬理学的操作、化学遺伝学、光遺伝学を組み合わせ、迷走神経に含まれる TRPV1 陽性感覚神経を耳介皮膚から刺激すると、肺の2型炎症に関わる免疫細胞やサイトカインが低下することを示しました。この抑制効果には、神経ペプチドである CGRP β が必要でした。本成果は、皮膚からの外界刺激が内臓の免疫応答に影響する仕組みを示すもので、経皮的神経刺激が免疫応答に及ぼす影響を理解する基礎的知見となることが期待されます。

本研究成果は、2026年7月15日に、国際学術誌「*Immunity*」にオンライン掲載されました。



マウスの迷走神経節では、耳介皮膚へつながる感覚神経細胞（緑）と、肺へつながる感覚神経細胞（マゼンタ）が認められ、一部の細胞は互いに近接している（白丸）。

作成・撮影者：渋谷倫太郎（Brian Kim 研究室）

1. 背景

迷走神経は、脳と内臓をつなぐ主要な神経であり、心拍、呼吸、消化などの内臓機能に加えて、炎症や免疫応答の調節にも関与することが知られています。近年、迷走神経を電氣的に刺激することで炎症性疾患を制御しようとする研究が進められており、なかでも体表から刺激できる耳介の迷走神経枝が注目されています。

迷走神経耳介枝は、迷走神経が体表の皮膚に到達する数少ない経路として知られています。しかし、耳介皮膚に分布するこの神経が、どのような生理学的役割をもつのか、また内臓の炎症や免疫応答に影響しうるのかについては十分に分かっていませんでした。そこで本研究では、耳介皮膚の感覚神経と肺のアレルギー性炎症との関係を、マウスモデルを用いて調べました。

2. 研究手法・成果

本研究では、耳介皮膚と迷走神経節をつなぐ神経を可視化するために、ウイルスベクターや神経トレーサーを用いた神経追跡を行いました。その結果、耳介皮膚に由来する感覚神経が迷走神経節に存在することを確認しました。次に、ハウスダストやカビなどに関連するアレルギー性炎症を再現するため、*Alternaria alternata* を用いたマウスの気道炎症モデルを使用しました。耳介の TRPV1 陽性感覚神経を薬理学、化学遺伝学、光遺伝学操作により活性化すると、肺の2型炎症に関わる2型自然リンパ球、好酸球、2型サイトカイン反応が低下しました。反対に、これらの感覚神経を抑制すると、肺の炎症は増悪しました。さらに、この炎症抑制効果には、感覚神経から放出される神経ペプチド CGRP β が必要であることを示しました。これらの結果から、耳介皮膚への外界入力が肺の免疫反応を調節する、皮膚と肺をつなぐ神経反射の存在が示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、耳介皮膚から入る感覚刺激が、離れた内臓である肺の炎症に影響しうることを示した点に意義があります。これにより、神経刺激を用いて炎症を調節する Bioelectric medicine の経皮的アプローチについて、基礎的理解が進む可能性があります。一方で、本研究は主にマウスを用いた基礎研究であり、ヒトの喘息やその他の炎症性疾患に直ちに治療効果を示すものではありません。今後は、ヒトにおいて同様の神経経路がどの程度働きうるのか、どのような刺激条件が安全かつ有効なのかを、慎重に検証する必要があります。また、耳介迷走神経が肺以外の臓器炎症にも影響しうるかどうかを調べることで、神経と免疫の臓器間連関について理解が深まると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、渋谷倫太郎助教が博士研究員として Icahn School of Medicine at Mount Sinai 在籍中に、Brian S. Kim 教授の研究室で実施した研究を基盤として、医学研究科皮膚科学を含む共同研究として実施されました。本研究は、Allen Discovery Center program、米国国立衛生研究所 National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases、National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID: AI167933、AI167047、AI176660)、National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK: DK141106、DK103901、DK134773)、日本皮膚科学会海外留学支援制度、日本学術振興会海外特別研究員制度(202560622)、institutional training grant (T32 AR082315) の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

1. 迷走神経：脳から首、胸、腹部の臓器へ広く分布する神経です。内臓の状態を伝え、心拍や消化、炎症反応などにも関わります。

2. 迷走神経耳介枝：耳の一部に分布する迷走神経の枝です。迷走神経の中では例外的に、体の外からの刺激を受け取る領域に分布します。
3. TRPV1 陽性感覚神経：熱や痛み、刺激性物質などを感じる分子 TRPV1 を持つ感覚神経です。神経ペプチドを放出して周囲の細胞に影響することがあります。
4. 2 型炎症：アレルギーや寄生虫感染などに関わる免疫反応です。喘息やアトピー性皮膚炎などでも重要な役割を果たします。
5. 2 型自然リンパ球 (ILC2)：抗原を認識する受容体を持たずに、サイトカイン刺激に反応して 2 型炎症を起こす免疫細胞です。
6. CGRP β ：感覚神経から放出される神経ペプチドの一種です。本研究では、耳介神経刺激による肺炎症抑制に必要であることが示されました。
7. 化学遺伝学・光遺伝学：特定の細胞を、薬剤や光によって人工的に活性化または抑制する研究手法です。

<研究者のコメント（助教：渋谷倫太郎）>

本研究は、皮膚に入る外界からの刺激が、離れた内臓の炎症にどう影響するのかという素朴な疑問から始まりました。そこで、迷走神経耳介枝という生理的役割がよく分かっていない神経に着目し、マウスでの検証を開始しました。耳介皮膚と肺をつなぐ神経免疫の仕組みを示せたことは大きな一歩ですが、ヒトの病気に応用するには慎重な検証が必要です。今後も基礎研究を通じて、炎症を制御する新しい考え方を育てていきたいと思っています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Activation of an Auricular Vagus Nerve Reflex Suppresses Airway Inflammation（耳介迷走神経反射の活性化は気道炎症を抑制する）

著者：Rintaro Shibuya, Nobuya Abe, Keaton Song, Nathan D. Rossen, Masato Tamari, Zhen Wang, Zili Xie, Yuki Abe, Hisato Iriki, Ayana Iijima, Lydia Zamidar, Xu Li, Xia Meng, Andras Bimbo-Szuhai, Veronica Burstein, Jill K. Gregory, Natalia P. Biscola, Karen Anthony, Michel Enamorado, Steven J. Van Dyken, Kenji Kabashima, Hongzhen Hu, Brian S. Kim

掲載誌：*Immunity* DOI：10.1016/j.immuni.2026.06.005