

重症 COVID-19 の回復期における NK 細胞の多様化メカニズムを解明

【研究成果のポイント】

- 重症 COVID-19 患者（急性期および回復期）、mRNA ワクチン接種者、健康人の検体について末梢血ナチュラルキラー（NK）^{*1}細胞のシングルセル解析を実施。
- 重症 COVID-19 からの回復期において、過去の感染を記憶する「適応型 NK 細胞（Adaptive NK cells）^{*2}」が増加することを発見。
- 一方、mRNA ワクチン接種後には、未熟な NK 細胞や増殖性 NK 細胞が増加するものの、適応型 NK 細胞の誘導は見られないことを解明。
- 軌跡解析により、NK 細胞が未熟な状態から「適応型」と「通常型」へ分化する分岐点を特定。適応型への分化には T 細胞活性化に似たシグナルや代謝変化が関与していることを明らかにした。
- 本成果は、感染症やがんに対する NK 細胞を用いた免疫療法の開発やワクチン戦略への応用が期待される。

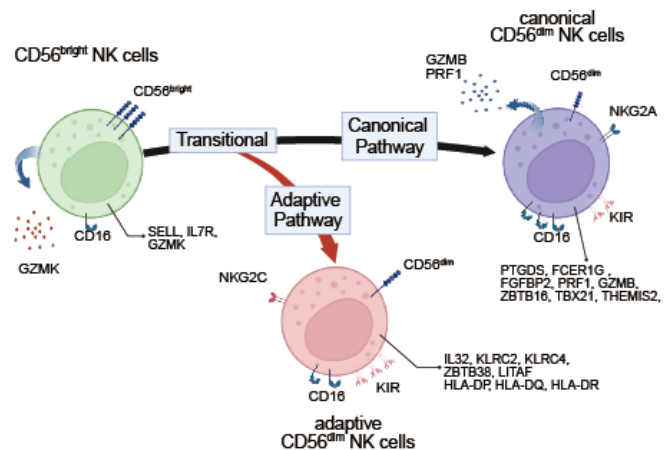
概要

大阪大学 免疫学フロンティア研究センターの榊原修平 招へい准教授、奥崎大介 特任准教授らの研究グループは大阪大学医学部 4 年生（MD プログラム）の岸 陽介さんと、重症 COVID-19 患者および mRNA ワクチン接種者の血液に含まれるナチュラルキラー（NK）細胞を 1 細胞レベルで解析し、COVID-19 感染とワクチン接種という異なる免疫刺激下での NK 細胞の多様化メカニズムを解明しました。NK 細胞はウイルス感染やがんに対する初期防御に重要ですが、その多様性がどのように形成されるのかは十分に

分かっていませんでした。本研究では、重症 COVID-19 からの回復期において、強力な細胞傷害活性を持つ「適応型 NK 細胞」が増加することを発見しました。一方、mRNA ワクチン接種後にはこのような適応型への分化は誘導されず、未熟な細胞の増加といった異なる応答を示すことが分かりました。さらに、遺伝子発現の軌跡解析により、NK 細胞が成熟する過程で、特定のシグナルにより適応型へと運命決定される分岐点が存在することを突き止めました。本研究成果は、英科学誌「Scientific Reports」に 2025 年 10 月 28 日に公開されました。

研究の背景

NK 細胞は、自然免疫の主要因子としてウイルス感染細胞やがん細胞を攻撃できる免疫細胞です。近年、NK 細胞の中には、過去の感染を記憶したかのように振る舞う「適応型 NK 細胞」が存在し、サイトメガロウイルス（HCMV）感染などで誘導



されることが知られていました。しかし、COVID-19 のような急性ウイルス感染症や、mRNA ワクチンが、ヒトの NK 細胞の多様性や適応型への分化にどのような影響を与えるのか、その詳細は不明でした。

研究の内容

研究グループは、シングルセル RNA シークエンス解析^{*3} (scRNA-seq) を用い、健康者、mRNA ワクチン (BNT162b2) 接種者、および重症 COVID-19 患者 (急性期および回復期) の末梢血 NK 細胞を網羅的に解析しました。

その結果、以下の点が明らかになりました：

1. ワクチン接種後の変化：ワクチン接種者では、未熟な CD56^{bright} ^{*4} NK 細胞や増殖中の NK 細胞の割合が増加していましたが、適応型 NK 細胞 (CD56^{dim} ^{*4} adaptive) の増加は見られませんでした。
2. 重症 COVID-19 回復期の特徴：重症 COVID-19 から回復しつつある患者 (ICU 入室から 6-19 日後) において、適応型 NK 細胞が顕著に増加していました。これらではミトコンドリアの機能が高まり、特定のクローンが増殖していることが確認されました。
3. 分化経路の分岐：軌跡解析 (Trajectory analysis) により、未熟な CD56^{bright} 細胞から、通常の NK 細胞へ分化する経路と、適応型 NK 細胞へ分化する経路の「分岐」が存在することが示されました。適応型への分化経路では、T 細胞受容体シグナルに関連する遺伝子の発現や代謝のリプログラミングが起きていることが判明しました。

本研究成果が社会に与える影響

本研究は、末梢のヒト NK 細胞が環境に応じてどのように多様化し、機能的なサブセットを形成するのかという基本的なメカニズムを解明しました。特に、重症感染症の回復過程で誘導される「適応型 NK 細胞」の分化経路が明らかになったことで、この強力な抗ウイルス機能を持つ細胞を人為的に誘導・制御する新たな免疫療法の開発につながる可能性があります。さらに、NK 細胞にも T 細胞と同様の適応性が備わっていることが示唆され、免疫系の進化の理解にも貢献し得る成果となりました。

特記事項

掲載誌：Scientific Reports (2025)

タイトル

Mapping NK cell diversity in response to COVID-19 and mRNA vaccination

(COVID-19 および mRNA ワクチン接種に対する NK 細胞の多様性マッピング)

著者名

Yosuke Kishi^{1,2}, Yu-Chen Liu¹, Masakazu Ishikawa¹, Maika Yamashita¹, Hisatake Matsumoto^{3,4}, Hiroshi Ogura^{3,4}, Shuhei Sakakibara^{5,6*}, and Daisuke Okuzaki^{1,4,7,8*}

所属

¹Laboratory for Human Immunology (Single Cell Genomics), Immunology Frontier Research Center,

Osaka University, Osaka, Japan.

²Faculty of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan.

³Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

⁴Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University, Osaka, Japan.

⁵Laboratory of Systems Immunology, Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan.

⁶Graduate School of Medical Safety Management, Jikei University of Health Care Sciences, Osaka, Japan.

⁷Center for Infectious Disease Education and Research, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, Osaka University, Osaka, Japan.

⁸Japan Agency for Medical Research and Development - Core Research for Evolutional Science and Technology (AMED-CREST), Osaka University, Osaka, Japan.

DOI : 10.1038/s41598-025-11575-w

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）、大阪大学先導的学際研究機構、大阪大学感染症総合教育研究拠点（CiDER）、三菱財団、日本財団より支援を受けて行われました。

用語の説明

*1 ナチュラルキラー（NK）細胞

リンパ球の一種で、ウイルス感染細胞やがん細胞を早期に認識し攻撃する自然免疫の要となる細胞。

*2 適応型 NK 細胞（Adaptive NK cells）

特定のウイルス（サイトメガロウイルス等）感染後に増加し、T 細胞のような記憶（メモリー）様の性質や高い細胞傷害活性を持つ NK 細胞の集団。

*3 シングルセル RNA シークエンス（scRNA-seq）

1 つ 1 つの細胞に含まれる RNA の種類と量を網羅的に解析する技術。細胞ごとの個性を詳細に調べることができる。

*4 CD56^{bright} / CD56^{dim}

NK 細胞の分類。CD56^{bright} は未熟でサイトカイン産生能が高く、CD56^{dim} は成熟しており細胞傷害活性が高いとされる。