

アレルギーに関する 新しい知識 No.1

本書の前編として、イラストや図解を交えてアレルギーのしくみを解説した第1編をご用意しております。
ホームページに掲載していますので、是非ご覧下さい。

【発行日】

平成23年4月

【発行】

千葉県アレルギー相談センター

技監 永山 洋子

電話：043-223-2677

【ホームページURL】

<http://www.pref.chiba.lg.jp/shippei/allen-an/allergy/>

はじめに

この冊子では、最近、解明されてきたアレルギーに関する知見を紹介します。個人差が大きく、知識の変化が大きい、アレルギーの病気についての理解を深めましょう。

腸内細菌は、腸管免疫細胞を教育している

私たちの腸内には、培養ができない、菌の名前がわからない名無しの常在菌がいることをお話ししました。

わたしたちは、培養できない菌を調べたい時、遺伝子検索をすることになります。遺伝子検査で、新しい菌であるかどうかを調べます。方法は、それぞれの菌に特異的な構造部分である16S リボゾーム RNA を調べます。こうした遺伝子検査により、未知の菌の存在を、私たちは知ることができます。

同じ遺伝子検索の方法を用いて、池や川の水、土に、どんな種類の細菌がいるかを調べることができます。池や川の水、土から得た検体を用いて、細菌由来の遺伝子断片の混合状態を調べ、繁殖している細菌の状態を推定します。興味深いことに、腸内から取り出した物には、池にも土にもいない、まだ見たこともない菌が多数繁殖していることがわかりました。

腸内細菌は、ただ、そこに住み着いているのでなく、腸内細菌は、人と共生関係にあります。共生とは、互いに栄養などを分け合って生命を維持する相互協力関係です。人は、腸内の共生細菌に安定した住み場所を提供してきました。

では、共生細菌は、人に何をしてくれているのでしょうか？それは、腸管の免疫細胞を教育していることがわかってきました。こうした知識は、動物モデルを用いて、わかりました。

動物モデルとして、無菌 (GF)マウスを作ることができます。無菌的に胎児を取り出して、無菌食を与え無菌の生育環境で育て続けると無菌マウスが作れます。このマウスでは、腸管にマクロファージ、樹状細胞が増えてきません。このマウスに、他のマウスの腸内細菌を移すと、マクロファージ、樹状細胞が増えてきます。腸内細菌は、腸管のリンパ球を教育して、戦う能力を獲得させることができます。腸内細菌がいることで、腸内のリンパ球が成熟することができます。

腸管の成熟とは、リンパ球が病原体と戦うさまざまな能力を獲得することで、腸内に炎症物質を増やして、病原体を退治できるようになることです。腸内細菌により教育を受けたリンパ球は、精鋭隊を編成することができます。

さらに、腸内細菌は、リンパ球に対し、調節する能力を教え込むことができます。腸管の免疫細胞 (リンパ球) が働きすぎて、腸管を攻撃しないように、腸内細菌がリンパ球を教育します。腸管リンパ球が、調節能力をうまく獲得しないと、慢性の腸炎がおきてしまいます。

腸内常在菌

腸の中には、まだ人類がみたことがないような名無しの菌が多数いることを紹介しました。さらに、これらの菌が腸管のリンパ球を教育していることがわかってきました。

免疫細胞を教育できる能力を持つ腸内細菌には、いくつかの特徴があります。外部から体内に侵入した菌は、免疫細胞によって排除されてしまうのですが、教育係の腸内細菌は、免疫細胞から排除されず腸内にとどまることができます。そして、常在菌と病原菌の見分けを、免疫細胞に教えこむ能力を持ちます。

最近、新しい発見がありました。以前から研究されてきたいくつかの常在菌の役割が見えてきたのです。そのひとつが、腸内セグメント菌です。セグメント菌と呼ばれる奇怪な姿をした菌は、腸管免疫の最近の話題です。この菌は、とても細いフィラメント様の構造をとり、長さがまちまちでユニークな形になっています。この菌が多数、小腸の細胞に突き刺さるように存在しています。このセグメント菌の研究には、日本人の研究者も多く貢献しています。セグメント菌は小腸において、IL17 という炎症を起こす物質を調節することができます。

IL17 は、腸の炎症を起こすサイトカインです。この菌は、私たちが病原菌と戦う力を高めてくれるのです。炎症が起きると、熱が出る、痛くなるなど、マイナスのイメージがありますが、炎症は、病原体から身を守るためには、大事な体の反応なのです。

その他にも、腸の免疫細胞の能力を高めることができる菌があります。バクテロイデス フラジリスと呼ばれる腸内細菌由来のポリサッカライド A が、IL-17 の産生を抑えることが示されています。

動物モデルからわかってきたこと

どの種類の動物が、どの程度に免疫能力を保持しているかを調べるために、一方のマウスから、他方のマウスに細胞を移して研究する方法

があります。遺伝子異常のある SCID マウス (T および B リンパ球を欠損するマウスで免疫機能が全く無い)は、他の動物のリンパ球でも排除せず、受け入れてしまいます。

この排除機能の無いマウスに、別のマウスから取ったリンパ球を入れて研究します。正常マウス由来の腸管リンパ球を移入した場合とくらべて、GF マウス (無菌マウス)由来腸管リンパ球をいれると、早期にかつ強い腸炎が起きてしまいます。この結果から、GF マウスには、腸炎を調節する能力がないと判断できます。そうして腸炎を起こした SCID マウスに、正常に飼育したマウスのリンパ球を入れると、炎症が治まります。

正常に飼育されたマウスのリンパ球は、炎症を起こすインターフェロン INF を作れるし、炎症を抑える IL-10 も作れる能力を持ちます。正常マウス由来細胞には、炎症を起こし、かつ、炎症を抑える成分を作り出すことができます。正常が維持されるためには、裏では、いろいろな炎症が起き、そして静められているのです。

次の実験も、T リンパ球の一部成分を、SCID マウスに入れての検討です。正常マウスの CD4+CD62L⁻ 分画には、炎症を調節する物質である Foc3 蛋白の発現もあり、調節性 T 細胞 (Treg) が含まれています。この細胞 (Treg) は、炎症を起こさないように調節することができます。

GF マウス由来の特定の分画のリンパ球 (CD4+CD62L⁺) は、INF や IL-10 を作れる能力が低く、正常細菌層にも反応してしまい腸炎をおこしてしまいます。ここに正常マウスの CD4+CD62L⁻ を注入すると、炎症が治まりますが、GF マウス由来の CD4+CD62L⁻ では炎症が治まりません。正常マウスの CD4+CD62L⁻ には、Foc3 蛋白の発現する

調節性 T 細胞 (Treg) 機能があるが、GF マスス由来の CD4+CD62L⁻ には、調節性 T 細胞 (Treg) 機能がないのです。難しくりましたが、要約すると、正常マウスの腸管の細胞は、炎症を起こすこともできるし、抑え込むこともできるということを説明しています。

こうした特殊な動物モデルを用いて、食物と反応するリンパ球を入れて、食物アレルギーを持つ動物を作ることができます。この動物モデルを用いて、腸内免疫細胞の働きを研究することができます。

たとえば、卵アレルギーの動物モデルをつくり、卵を餌に与えると、腸炎が起きてきますが、そのまま、与え続けると、症状が軽くなっていきます。その理由は、腸管のリンパ球が変化していくからです。生体 (この場合はマウス) を守るために、腸内細胞は、炎症が行き過ぎないように、卵を排除しないように妥協していくのです。

慢性の腸炎

現代病といわれる慢性の腸炎として、過敏性腸炎、クローン病、潰瘍性腸炎などがあります。腸炎が治まらない理由は、解明されていませんが、IL17 の関与が指摘されています。IL17 は、腸に炎症を起こすサイトカインですが、腸管のリンパ球 (IL17 細胞) から分泌されます。腸管の免疫細胞にとっては、腸管内に排除すべきと判断した物があるわけです。

正常人は、病原菌、病原ウイルスに反応しますが、慢性腸炎の人では、腸内常在する物質に反応している可能性があります。免疫細胞の攻撃ターゲットは、腸内に常在している細菌です。排除しようとする結果、慢性の腸炎が治まりません。

正常人は、腸内常在菌に対して、免疫反応を起こさなくて良いと判断しています (免疫寛容と呼ばれる)。しかし、その判断を間違ってしまう人では、腸内常在菌に対して免疫反応をしていると推定されています。個々の人で起きているトラブルは、かなり多様であろうと思われます。

慢性の腸炎では、デフェンシン蛋白という自然免疫系に属する物質の働きの低下なども指摘されています。胃腸は、脳や自律神経から強く影響を受けますので、慢性の腸炎には、メンタルストレスなどが、悪化因子として働くことも考えられます。

乳児の免疫研究の変遷

オーストラリアの離乳ガイドラインの著者プレスコットらは、離乳食のガイドラインの見直しを提唱しました。このオーストラリアの研究グループが離乳食のガイドラインを改訂した根拠は、乳児の免疫が、成長と共に、変化していく様子を知ったからです。彼らは、生後、外来抗原に対し、乳児の免疫が変化していく様子が観察しました。

その先駆けとなった研究は、ワクチンに対する反応が、乳児の年齢により異なるという所見でした。プレスコットらは、乳児の免疫の変化について、ワクチンに対する反応や、外来抗原に応答する単核球の動向を観察しました。新生児のダニに対する反応 (1998 年プレスコットら) は、非アトピー児では、Th2 反応が高まり、その後低下するのに対し、アトピー児では、生下時は Th2 反応が低下しているが、その後増加するパターンでした。Th2 反応が高まると、アレルギーが起きやすくなります。

1999 年、18 人のアトピー児と、13 人の非アトピー児を新生児から追

跡し、抗原と破傷風トキソイドへの反応を見ました。両者とも、生下時には弱いTh2型に偏向しており、IFN γ の反応は弱く見られました。しかし、1年後には、非アトピー児では、Th2が抑制されるが、アトピー児ではTh2が増強したままでした(Lancet1999)。

感染症関連物質からの刺激により、乳児の免疫は形成されていきます。感染症が起きると、乳児の免疫は、強く刺激されます。例えば、麻疹にかかった小児では、その後にアレルギーの発症が少なくなるとのデータがあります。アレルギーを発症する乳児は、感染症の防御免疫の機能がうまくいかない子供に多いようです。免疫のアンバランスは、アレルギー発症のみならず、いろいろな病気が起きやすくなります。

妊娠中の母親の生育環境と、子どもの成育環境にギャップがある場合は、トラブルが起きやすいようです。例えば、妊娠中の母は、感染症の多い地域ですごし、生後に小児は感染症の少ない地域で育つ、あるいはその逆に、妊娠中の母は、感染症の少ない地域ですごし、小児は感染症の多い地域で育つなどは、小児の免疫はうまく発達しない可能性がでてきます。

日本のアレルギー病の将来

欧米では、学童期になると、卵やミルクのアレルギーは少なくなるのに対し、日本では、学校での卵、ミルクアレルギーの持ち越しがみられています。学童期の、卵、牛乳のアレルギーが多いのは、日本の食物アレルギーの特徴です。小児診療の場で、食物負荷試験は一般的でなく、その結果、食物負荷試験が無いまま、年長児まで卵やミルクの厳密制限が長引いてしまう傾向があります。

乳児期にアナフィラキシーが起きても、その後に継続的にアナフィラキシーが続くわけではないのですが、親は除去解除に慎重になります。年長児では、アナフィラキシーは減りますが、一旦、起きると重症化することがあります。アナフィラキシー再発を恐れるあまり、除去食が継続されてしまうことが多いのです。さらに、RAST検査が容易である日本では、その結果により、除去すべきと判断されてしまう問題点があります。

保育所や幼稚園学校でも、アレルギー反応を恐れるあまり、完全除去食になってしまうことがあります。しかし、今後、負荷テスト導入へ、人々の理解が進めば、食物制限の期間は限定的になると考えられます。食物アレルギーは、小児の免疫の成熟を考える上で、とても大事な病気であり、考え方を間違えると、病気を悪化させてしまいます。子どもの心身の発達を考える時、多くの職種がかかわりあい、食物アレルギーを改善に向けて治療効果を高めていきたいです。