アレルギー学からみた内科疾患： 病態解明から新規治療の開発へ

5) 腸管免疫からみたアレルギー疾患

竹田 潔¹⁾ 前田 悠一²⁾

Key words microbiota, dysbiosis, asthma, allergic disease

はじめに

これまで培養困難であった腸内細菌叢の実態が、次世代シーケンサー（NGS）を用いた網羅的DNA（deoxyribonucleic acid）シークエンス解析により明らかになりつつある。さらに、腸内細菌叢は腸管の獲得免疫細胞等の分化や活性化に関与し、腸管の恒常性を維持している。この腸内細菌叢の組成が何らかのきっかけにより異常を来すと、菌種構成や菌種数・菌数の異常（dysbiosis）が生じ、腸管の免疫異常を介して、宿主の全身の免疫異常に発展すると考えられる。近年増加している潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患においてdysbiosisの報告がされている。また、関節リウマチや多発性硬化症、気管支喘息、アレルギー疾患等の腸管以外に異常を来す疾患においても、dysbiosisとの関連について多くの報告が認められる^{1,2)}。本稿では、腸内細菌

叢・腸管免疫系と気管支喘息・アレルギー疾患との関わりについて、最近の知見を含めて概説する。

1. 衛生仮説

先進国の乳児では、抗生物質の使用や、細菌への暴露の低下により不十分なTh1型の免疫反応、それに伴うTh2型の反応の増加によりアレルギー疾患を発症しやすくなる、という衛生仮説が提唱されている（図）。

最初に、この衛生仮説を提唱したのは、1989年のイギリスの小児の研究で、17,414人の小児を大人になるまで観察し、アレルギー発症に関与する環境要因について質問紙により集計した³⁾。その結果、アレルギー発症に寄与した最大の因子は、年長の兄弟の人数であることが判明した。年長の兄弟が多ければ多いほど、アレ

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学、²⁾同 医学系研究科呼吸器・免疫内科学

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 2. Allergology and internal medicine : from elucidation of pathogenesis to development of novel treatment ; 5) Gut microbiota and allergic diseases.

Kiyoshi Takeda¹⁾ and Yuichi Maeda²⁾ ; ¹⁾Laboratory of Immune Regulation, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan and ²⁾Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan.

本講演は、平成29年4月15日（土）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図 衛生仮説

表 アレルギー疾患発症児における出生直後の環境暴露と腸内細菌叢の変化 (文献5より引用改変)

環境の違い	増加している菌	減少している菌
動物暴露の減少	<i>Clostridiace</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Enterococci</i>
帝王切開	<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridiace</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Escherichia coli</i>
兄弟数減少	<i>Clostridiace</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i>
周産期抗生物質使用	<i>Proteobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus</i>

ルギーの発症頻度が低下することが疫学的に示された。また、ヨーロッパの農場で育った子どもと都市部で育った子どもの気管支喘息・アトピーへの罹患頻度を調べたところ、農場で育った子どもにおいて有意に気管支喘息・アトピーの発症頻度が低下していた⁴⁾。培養やグラム染色等により、部屋のマットレスの細菌及び真菌を調べたところ、農場の子どものマットレスにおいて有意に増加が認められた。これらの疫学的な調査により、微生物に対する小児期の暴露がその後のアレルギー疾患の発症に関与していることが示唆された。

2. 出生直後の腸内細菌叢

出生直後の腸内細菌叢の変化が、その後の獲

得免疫系や疾患の発症に関与することが明らかになりつつある(表)⁵⁾。乳児の腸内細菌叢の発達には、母親の腸内細菌叢、経膾分娩か帝王切開か、母乳栄養か人工栄養か、抗生物質の使用等の因子が関わりとされている。

オランダの生後1カ月の1,032人の乳児を対象としたコホート研究では、帝王切開で生まれた児は、経膾分娩で生まれた児と比較して、有意に便中の*Bifidobacteria*, *Bacteroides*が減少し、*Clostridium difficile*が増加していた。人工乳で育てられた児は、母乳栄養の児と比較して、*Escherichia coli*, *C. difficile*, *Bacteroides*, *Lactobacilli*が増加していた。これらより、研究者らは、経膾分娩で産まれ、母乳栄養で育てられた児が理想的な細菌叢を持つのではないかと推測した⁶⁾。

また、スウェーデンにおける乳児の腸内細菌

叢（生後1日，4カ月，12カ月）とその母親の腸内細菌叢をメタゲノムショットガンシーケンシング法にて調べた結果，生後12カ月後の細菌叢やその多様性が最も母親の細菌叢に近づくことが判明した．さらに，研究者らは，帝王切開で生まれた児（15名）と経膣分娩で生まれた児（83名）の細菌叢を調べた．特に，出生直後において，経膣分娩で生まれた児は母親の細菌叢と類似していたが，帝王切開で生まれた児は母親の細菌叢の影響を受けにくく，*Bacteroides*が減少していることが明らかとなった⁷⁾．

3. アレルギー疾患と腸内細菌叢

出生直後だけではなく，乳幼児のアトピーや喘息の患者で，dysbiosisが認められることを示す報告がされている．北ヨーロッパの2歳のアレルギー児と健常児の腸内細菌叢を比較したところ，アレルギー児では，健常児に比較して，*Lactobacillus*，*Bacteroides*の検出率が低いことが示された⁸⁾．さらに，著者らは，アレルギー発症児は，生後1カ月及び3カ月においての*Bifidobacterium*の検出率が低いことを前向き調査で解析し，確認した．このことより，腸内細菌叢の変化はアレルギー発症に先行して起こっている可能性が示唆された．

4. 腸内細菌叢と気管支喘息

気管支喘息発症の環境因子としてのマイクロバイオームの重要性，冒頭で述べた衛生仮説の関与が示唆されている．気管支喘息の発症頻度は近年増加傾向であり，発展途上国と比較して先進国において高いことも報告されている⁹⁾．また，帝王切開で生まれた小児の喘息発症のリスクが高いこと，母乳栄養で育った小児の喘息発症のリスクが低下することが報告されている¹⁰⁾．他に，喘息発症に影響を与える因子として，乳幼児期の抗生物質の内服が知られている．

渋谷らは，マウスに広域の抗生物質加療をした後にアレルゲンを吸入させると，通常飲水の群と比較して有意に気道炎症が増加することを発見した¹¹⁾．広域の抗生物質投与により消化管内のカンジダが増殖し，それにより血清中のPGE2（prostaglandin E2，プロスタグランジンE2）が上昇し，肺内のM2マクロファージを活性化させる．その結果，アレルギー性の気道炎症が悪化することを明らかにした．抗生物質の使用による腸内細菌叢の変化に伴う腸内真菌の増加が喘息発症に関与することをマウスのモデルで明らかにした．さらに，カンジダを殺菌する抗真菌薬，PGE2の産生阻害薬，M2マクロファージの活性阻害薬が，マウスの喘息を改善させることを示し，新しい治療法の可能性を示唆した．

5. ENPP3と気管支喘息

最後に，アレルギー疾患の病態に関わる我々の研究について紹介したい¹²⁾．好塩基球と肥満細胞は，気管支喘息をはじめとする，慢性アレルギー疾患の病態に関与することが知られているが，どのように好塩基球や肥満細胞の活性がコントロールされているかは明らかではない．我々は，ATP（adenosine triphosphate）等のヌクレオチドを分解する活性を持つENPP3（ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3）に着目した．ENPP3は活性化した好塩基球に高発現しているが，機能に関しては不明な点が多い．CD203cとも呼ばれているENPP3は，アレルギー疾患の診断に役立つバイオマーカーとなり得る可能性が示唆されている．我々は，ENPP3がATPの量を減少させることで，好塩基球やマスト細胞の活性化を抑え，アレルギーを抑制していることを，ENPP3欠損マウス（以下，KOマウス）を用いて明らかにした．まず，TNP（trinitrophenyl）によって誘導される好塩基球依存的な慢性皮膚炎症モデルを用いて，KOマウス

に皮膚炎症を誘導したところ、KOマウスにおいて耳の皮膚の腫脹、好酸球、好塩基球等の炎症細胞の浸潤を認めた。また、アレルギー性腸管炎症モデルでは、KOマウスにおいて体重減少及び大腸の長さが短くなり、血清中のIgE及びATP濃度の上昇を認めた。それに加え、慢性気道炎症モデルにおいても、末梢血、肺の好塩基球の上昇、血清中のIgE、ATP濃度の上昇を認めた。ENPP3とP2X7の両方を欠損させたマウスにおいては、ENPP3欠損マウスで上昇していたサイトカイン産生が正常化し、血液や脾臓の好塩基球数が減少していた。よって、ENPP3が制御する好塩基球の活性化はP2X7受容体依存的であることがわかった。ENPP3を標的としたアプローチがアレルギー疾患の新たな治療標的とな

るよう、今後の研究が必要である。

おわりに

本稿では、アレルギー疾患・気管支喘息の発症における腸内細菌叢の役割について主に概説した。出生直後の腸内細菌叢の変化が免疫系の発達やアレルギー疾患の発症に関わるとの報告が多く認められる。プロバイオティクスやプレバイオティクス等によるアレルギー疾患の予防や治療についてはさまざまな報告があり、今後のさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Maeda Y, et al : Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol* 68 : 2646–2661, 2016.
- 2) Miyake S, et al : Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to *Clostridia* XIVa and IV clusters. *PLOS ONE* 10 : e0137429, 2015.
- 3) Strachan DP : Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299 : 1259–1260, 1989.
- 4) Ege MJ, et al : Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 364 : 701–709, 2011.
- 5) 成田雅美：第3編 疾病のマイクロバイオーーム 第8章 腸内細菌叢とアレルギー，ヒトマイクロバイオーーム研究最前線。服部正平 監修。エヌ・ティー・エス，2016，265–276.
- 6) Penders J, et al : Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118 : 511–521, 2006.
- 7) Backhed F, et al : Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17 : 852, 2015.
- 8) Björkstén B, et al : The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 29 : 342–346, 1999.
- 9) Masoli M, et al : The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59 : 469–478, 2004.
- 10) Thavagnanam S, et al : A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 38 : 629–633, 2008.
- 11) Kim YG, et al : Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE₂. *Cell Host Microbe* 15 : 95–102, 2014.
- 12) Tsai SH, et al : The ectoenzyme E-NPP3 negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. *Immunity* 42 : 279–293, 2015.