

## 2. 腸管粘膜免疫とアレルギーの制御

石川 博通\*

近年になって粘膜免疫の特殊性解明が一躍注目を集めており、中でも最大の粘膜を形成する腸管粘膜免疫防御機構の研究が急進展している。食餌由来の雑多な外来抗原やアレルギー起因物質、トキシン、病原微生物などが続々と流入する腸管粘膜は、最も危険な生体局所であるがゆえに、全末梢リンパ球の60%が集結する腸管リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue; GALT) で防御されている。一方、腸管腔に流入する外来物質には、免疫防御をできるだけ差し控えて生体内へ取り込むべき“食物質”と排除すべき危険物が混在しており、GALT は常に相反する対応を迫られている。

Specific pathogen free (SPF) 条件下で飼育しているマウスやラットにおいても、GALT に集積する B/T 細胞は常に活性化されており、パイエル板やリンパ小節にはふだんから胚中心形成がみられる。しかしながら、活動的免疫応答の場であるにもかかわらず、腸管は“disease free”に保たれ病態形成や病変がみられないことから、そのありさまは生理的炎症 (physiological inflammation) と捉えられている。このような腸管粘膜特有の免疫システムが存在する基盤として、われわれと片利・相利共生の関係にある約 100 兆個にも達する腸内常在細菌叢 (腸内フローラ) の重要性がみえてきた。

腸内フローラの定住によって、腸管上皮細胞のさまざまな生理的機能が変化することや特異的に病原微生物を排除する分子機能を誘導すること、これらに加え NF- $\kappa$ B pathway にブレーキをかけて“生理的炎症”を保つ操りなども明らかにされつつある。炎症性腸疾患の発生に腸内フローラが関与する事実や、アトピー性皮膚炎が腸管フローラの変異によってもたらされるシナリオなども特記すべき新知見といえよう。また、前述の食物質などに対する免疫応答抑制現象 (経口寛容) に腸内フローラが関与することもみえてきた。さらに経口寛容現象を利用した各種自己免疫疾患や、アレルギーの制御及び治療法開発も射程距離に入った可能性がある。

### Distinctiveness of intestinal immune responses and its implication in allergic diseases

HIROMICHI ISHIKAWA Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine



\*いしかわ・ひろみち：慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教授。昭和49年慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了。昭和56年慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学専任講師。昭和62年同助教授。平成13年現職。主研究領域/免疫遺伝学・粘膜免疫学。

#### Key words

腸内フローラ  
日和見免疫  
プロバイオティクス  
食品アレルギー

はじめに

動植物はウイルス，細菌，カビ，原虫，寄生虫などの病原微生物感染に対して多種多様な感染防御手段を備えている．動物には大別すると，抗原非特異的な感染防御機構（自然免疫；innate immunity）と，われわれ哺乳類などの脊椎動物だけに進化・発達した抗原特異的な感染防御機構（獲得免疫；acquired immunity）がみられる．近年の研究進展によって，自然免疫にも抗原特異的な感染防御機構の存在することが明らかにされた．すなわち，各種病原微生物の異なった分子（pathogen-associated molecular pattern；PAMP）を個別に識別する一連の toll-like receptor（TLR）ファミリー分子の同定がそれである<sup>1)</sup>．

種々のアレルギー・アトピー性疾患はわれわれにとって都合の悪い，いわゆる“負の免疫応答”と捉えられているが，そのほとんどすべては獲得免疫の主役である抗原特異的な抗体（主として IgE 抗体）や T 細胞によって引き起こされる．はじめに，これらが本質的に避けることのできない疾患（事象）であることを概説したい．抗体や T 細胞抗原受容体（T cell receptor；TCR）が認識するペプチド抗原を考えてみよう．ペプチド抗原は，5 個から十数個のアミノ酸配列で決定される三次元構造（エピトープ）である．したがって 20 種類あるといわれているアミノ酸によって作り出されるエピトープは，理論上途方もない天文学的な数（10 個のアミノ酸からなるペプチドの種類は 20<sup>10</sup> 個）となる．一方，B 細胞と T 細胞は，遺伝子再構成という極めてランダムな仕掛けによって無数ともいえる抗体や TCR を作り出す．その結果，抗体や TCR の中には少なくとも 1) われわれが生涯遭遇することのないエピトープに対するもの，2) 特に益も害もない非自己抗原特有のエピトープに対するもの，3) われわれにとって有益な

非自己抗原（例：食物質）由来のエピトープに対するもの，4) われわれにとって極めて重要で生体防御に必須の病原微生物特有のエピトープに対するもの，5) われわれにとって不必要で，かえってあっては困る自己抗原由来のエピトープに対するものなどが含まれる．

この中で，5) に挙げた自己反応性の抗体や TCR を発現する B 細胞や T 細胞は常に厳しくチェックされ，ブレーキ（抑制）がかかっている（免疫学的自己不応答性〔自己寛容〕）．しかしながら，しばしばこのブレーキが効かなくなることによって，やっかいな各種自己免疫疾患が引き起こされる．さらに，3) に挙げた抗体や TCR が“食品アレルギー”の起因となることや，2) に挙げた抗体や TCR によって“花粉症”や“アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）”が引き起こされることも明らかである．次に，昨今の先進国においてアレルギー・アトピー性疾患が増加傾向にある理由を考察したい．

## 1．Hygiene hypothesis

西欧や日本などの先進国では，近年になって乳児期における AD の発症が増加するとともに，その後小児期になると気管支喘息やアレルギー性鼻炎を患う，いわゆる“アレルギーマーチ（allergic march）”が多くみられるようになった．1989 年に Strachan<sup>2)</sup> は，これら一連の疾患は生活環境が著しく衛生的になったために引き起こされることを提唱した（hygiene hypothesis）．これは，乳児期から小児期にかけて多種多様な外来抗原や微生物（病原微生物を含む）に身を曝す機会が著しく少なくなったことをアレルギー・アトピー性疾患増加の原因とする説である．さらに，家族数（family size）の減少（核家族化）がこれを助長することや，特に兄弟間でみられる微生物の

水平伝播が減少したことを強調している。

事実、現代日本人を取り巻く衛生環境から想像することははなはだ困難ではあるが、太古の昔よりわれわれを含めた動物は誕生するやいなや、膨大な数と量の外来抗原や微生物に曝され、否応無しに病原微生物の侵入に脅かされる。抗体やT細胞は、これらの病原微生物を迎え撃つハイテク兵器として、獲得免疫防御力の中核をなす。衛生環境の著しい改善によってハイテク兵器本来の出番が著しく少なくなったために、見当違いのB細胞やT細胞の活性化が引き起こされるであろうか？いささか漠然とした理論であり、相容れない知見<sup>3)</sup>もみられるが、大筋においてhygiene hypothesisは評価されている。

## 2. 外来抗原とそのエピトープ

前述の通り、膨大な数のエピトープ特異的抗体やTCRのレパートリーは抗原とは無関係に一生を通して作りだされており、われわれが遭遇する外来抗原に対しては、用意されたこれらのレパートリーの中から外来抗原が保持するエピトープに合致するB細胞やT細胞が応答増殖し、機能的リンパ球へと発達分化する。同時にエピトープ特異的なCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>抑制性T細胞<sup>4)</sup>も活性化される。このことから分かる通り、獲得免疫応答はアクセルとブレーキが併行して始動する複雑系生体防御システムといえる。

われわれは外部へ向うB/T細胞応答を理解するにあたって、ある種の錯覚を抱いている。その第一は、外部へ向かう免疫応答が常に有益と考える点である。多くの感染症や伝染病が獲得免疫（例：ワクチンや抗血清）によって予防/治療可能である事実から有益と考えることは至極当然ではあるが、常に有益とはかぎらない。自己免疫疾患やアレルギー・アトピー性疾患は無数のこと、昨今で

は原因不明の数々の難病が獲得免疫の破綻によって発症することが提唱されている。これらの事実は、基本的に獲得免疫がわれわれにとって有害な抗原と無害な抗原を見分けて、有害な抗原に対してのみ応答するような器用なシステムでないことを物語っている。

次に抗体をヒトの大きさまで拡大すると、直径1μmの病原細菌は直径100nm(10<sup>8</sup>倍)の化け物となる。抗体が病原細菌の一つのエピトープに結合しているさまは“象に取りつく一粒の砂”よりはるかに小さい。したがって、抗体は自分が取りついた巨大な相手が病原細菌“A”であるか“B”であるかなど知る由もない。さらに、一個の病原細菌は抗原性の強いエピトープや比較的弱いエピトープなどを含めて、膨大な数のエピトープを保持すると考えられる。

代表的な臓器特異的自己免疫疾患である甲状腺のグレース病は*Yersinia enterocolitica*という細菌感染が起因として想定されている。グレース病は、感染によって作り出されたエルシニア特有のエピトープに対する抗体の一つが甲状腺刺激ホルモン(TSH)のレセプターに結合し、甲状腺を常に刺激することで発症するらしい。ふだんでは、このエピトープに対する抗体産生は自己反応性であるために常に統制抑制(自己寛容)されているが、エルシニアの大量感染に加えて、エルシニアが保持する免疫応答促進物質(アジュバンド)や強い免疫原性を発揮するその他のエピトープによって寛容が破綻し、いわゆる抗自己抗体が産生されることとなる。すなわち、さまざまな自己免疫疾患やアレルギー・アトピー性疾患発症の土台に微生物感染があることは十分考えられる。

## 3. Hygiene hypothesis を考える

先進国では明らかにアレルギー・アトピー

性疾患が増加傾向にある。一方、発展途上国の多い東南アジアでは乳幼児死亡率が10%を超える国もあり、その国の小さな町の周辺では毎日4人の子供が下痢やかぜをこじらただけで命を落としているとの報告もある。この事実は、途上国の大多数の乳幼児や小児が病原微生物との凄惨で情け容赦のない戦いに巻き込まれながら成長することを意味する。前項で述べたように、抗体やTCRの特異性は極めてランダムに作り出されており、外から侵入する抗原のエピトープに対しては、用意されたレパートリーの中から特異性の合致するB/T細胞が選択されて応答増殖する。したがって、先進国と途上国の乳幼児や小児において、後天的に発達分化(学習)するB/T細胞の構成は質的にも量的にも著しく異なっている。途上国では乳幼児期から生命を脅かすウイルスや細菌などの病原微生物(多くは細胞内感染症)に立ち向かう結果、T細胞にはTh1シフト(Th1>Th2)がみられるであろう。これに対し、極めて良好な衛生環境に加えてなにかにつけ“抗菌グッズ”がもてはやされるような昨今のわが国では、病原微生物特異的B/T細胞の出番は少なくなるとともに、生理的機能も極めて脆弱と考えられる。

病原微生物との生存を賭けた戦いが獲得免疫機構(B/T細胞)進化・発達の強力な選択圧であったことや、これからもあり続けることはまちがいない。通常、動物のB/T細胞の相対する最も重要な抗原が病原微生物とすれば、後天的に獲得する抗体やTCRのレパートリーは無論のこと、機能的B/T細胞の構成にも病原微生物に対峙するものを頂点としたヒエラルキーが形成されることは疑う余地もない。したがって、病原微生物と接する機会が著しく少なくなった、先進国の乳幼児や小児に形成されるB/T細胞のヒエラルキーは、途上国のそれとは大きく異なることは至極当然

であり、T細胞はTh2(Th1<Th2)へとシフトしている可能性がある。しからば、先進国における乳幼児や小児のB/T細胞のヒエラルキー形成を扇動する外来抗原の正体は何であろうか。

#### 4. 日和見免疫 (opportunistic immunity)

本来非病原性とみなされる微生物でも、宿主の抵抗力(免疫防御力)が著しく低下しているときは感染症を引き起こすことはよく知られており、これは日和見感染と呼ばれる。アレルギー・アトピー性疾患増加の起因として著者は“日和見免疫 (opportunistic immunity)”という概念を提唱したい。免疫力が著しく低下すると、病原性の極めて弱い微生物に加えて常在菌(フローラ)でさえ生命を脅かす敵となる(日和見感染)。事実、抗体やTCRを作り出せない重症複合型免疫不全症の患者は、無菌生活をしないかぎり確実に感染死することはよく知られている。これに対して、病原微生物との熾烈なせめぎ合いによって進化・発達した抗体やTCRなどのハイテク兵器は、当面の敵と遭遇する機会が稀になると、われわれの体表面(皮膚や粘膜)に常在する commensal (偏共生菌) や symbiote (共生菌) などのフローラや、本来病原性の弱いウイルスに向けられることが十分考えられる。実に多種多様な菌種で構成されるフローラの総数は、われわれの体細胞数の数十倍、優に100兆個以上に達する。これらに対する獲得免疫応答(日和見免疫)が、各種アレルギー・アトピー性疾患を引き起こすのではなかろうか(図)。

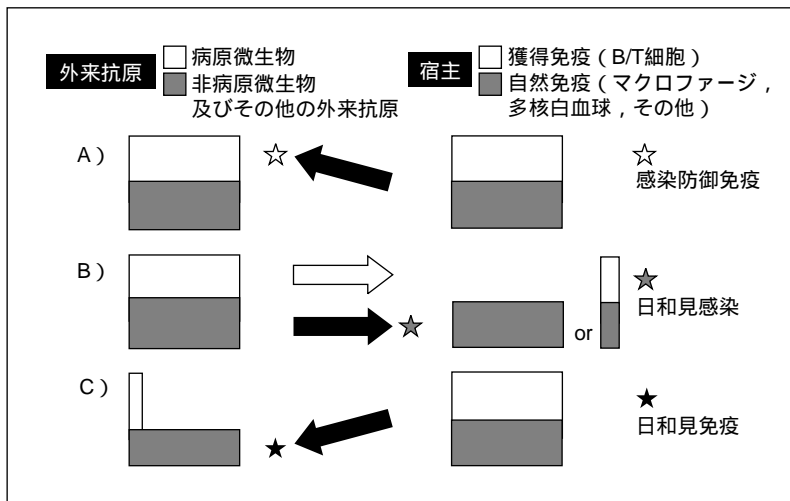


図 アレルギー・アトピー性疾患増加の基盤となる“日和見免疫”

A)は免疫力が堅固な個体による病原微生物に対する感染防御を示す(感染防御免疫；印)．  
 B)は免疫力(主として獲得免疫)が著しく低下した個体では本来非病原性である常在菌(フローラ)などによる感染症が引き起こされる(日和見感染；★印)．C)は衛生環境などの著しい改善によって、病原微生物感染の機会が著しく減少したために、免疫応答(抗体やT細胞)が常在菌(フローラ)やその他の非病原微生物にシフトし、アレルギー・アトピー性疾患が増加することを示す(日和見免疫；印)．

## 5. 腸内フローラとアレルギー・アトピー性疾患

ヒトで最大のフローラは腸管腔に生息する偏性および通性嫌気性菌であり(腸内フローラ), 成人の腸内フローラの総菌数は約100兆個ともいわれている．腸内フローラの菌種は現時点で約500種とされているが, 今後さらに増える可能性もある．腸内フローラは極めて動物種特異的であり, 宿主との驚嘆すべき共進化を反映しており, 動物種間ではまったく異なった菌種による腸内フローラ構成がみられる．さらにヒト腸内フローラ構成にも顕著な個人差がみられることや, 同一人物でも日々変動することが知られている．また, 腸内フローラが腸管機能や免疫機能をさまざまに修飾/統御することは“要旨”で述べた．

この30年間で, 先進国の腸管感染症によ

る乳幼児死亡率は激減した．併行して, 乳幼児に形成される腸内フローラ構成も著しく変異したことが報告されている．胎児や新生児のT細胞は明らかにTh2優勢(Th1 < Th2)のパターンを示す<sup>5)</sup>．生後のさまざまな呼吸器/消化器感染症によってTh1優勢(Th1 > Th2)へとシフトすることが, 健勝な免疫防御機能の発達分化に重要と考えられている<sup>5)</sup>．これが十分でないと, いつまでもTh2優勢が持続することとなり, その結果IgE抗体を主体としたアレルギー・アトピー性疾患発症へとつながることが提唱された<sup>6)</sup>．フィンランドの13~14歳児を対象とした調査では, ~20%に気管支喘息, アレルギー性鼻炎, ADがみられるという．さらに, これらの疾患発症に腸内フローラが関与していること<sup>7,8)</sup>や, プロバイオティクス(probiotics)で発症を制御することが可能であること<sup>9)</sup>も報告されている．Kalliomakiら<sup>9)</sup>は,  $1 \times 10^{10}$  CFUの*Lac-*

*tobacillus* GG を本人または近親者にアレルギー素因のある妊娠後期の母親と出生後の乳児に6カ月間経口投与することで、placebo投与のコントロールに比較して、その後のAD発症が有意に低下することを示した。ADの患者の腸内フローラでは、*Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*などが減少し、逆に*Clostridium*, *Staphylococcus aureus*などの増加傾向がみられる<sup>7-9)</sup>。ADや食品アレルギー患者では、腸内フローラの*Bifidobacterium*/*Clostridium*比率が下がり、*Staphylococcus aureus*が増加するとともに糞便中の分泌型IgA抗体量や上皮(皮膚)内のIgA抗体量が減少する。その結果、感染症やトキシンに対する免疫防御力が減弱するらしい<sup>8)</sup>。総じて、乳酸(lactic acid)産生菌の減少がADや食品アレルギーの乳幼児腸内フローラにみられる共通点<sup>9)</sup>であることも示されている。

出生後の腸内フローラ形成はパイオニアとなる菌の定着から始まって、順次整然と動物種特異的フローラのcommunityが形成される。さらに、この正常な腸内フローラの形成が腸管上皮細胞膜上の糖鎖構造の変異という分子機構に基づいて進行する可能性も明らかにされつつある<sup>10)</sup>。少なくとも500種あるといわれる(実際は、これを一桁も二桁も凌駕する種類が生息する可能性を否定できない)腸内フローラの変動(個々の菌種の数の増減や消失、さらにふだんではほとんどみられない菌種の著しい増加)が宿主免疫応答に異変をもたらすこと(日和見免疫?)によって、アレルギー・アトピー疾患が発症するのではなからうか。検出可能な腸内フローラの変異<sup>7,8)</sup>から推察するに、現時点では検証不可能な変動も数多く引き起こされていると思われる。ふだんの成人腸内フローラcommunityではほとんどみられないある菌種が増加して $10^7$ (1,000万)個に達したとしても、 $10^{14}$ (100

兆)個の腸内フローラ中では1,000万個に1個を占めるにすぎない。したがって、たとえpopulation sizeが増大したとしても、この菌種を同定することは至難のわざであるが、 $10^7$ 個に達したふだんではみられない菌種に対してB/T細胞応答が始動し、炎症性腸疾患などが引き起こされる可能性は十分考えられる。

## 6. 経口寛容と食品アレルギー

日々摂取する雑多な“食物質”も外来抗原であることはまちがいない。また、これらにいちいち免疫応答を行使してはたまらない。これら食物質に対しては、できるだけ免疫応答を差し控える機構がみられる(経口寛容)。経口寛容機構の存在は、抗原をあらかじめ経口的に投与しておく同一抗原の非経口ルート投与、たとえば皮膚からの投与に対する抗原特異的免疫応答が著しく抑制されることから明らかであり、TGF $\beta$ (代表的な抑制性サイトカイン)の役割が重要視されている。Sudoら<sup>11)</sup>は、無菌マウスに経口寛容を誘導することが極めて困難であること、無菌マウスに代表的な腸内フローラである*Bifidobacterium infantis*だけを定着させる(gnotobionte)ことで、経口寛容の誘導が可能になることを示した。この新知見によって、腸管免疫の特殊性の一つとして注目されている経口寛容誘導にも腸内フローラが重要な役割を演じることが立証された。

元来食物質に対する免疫応答にはブレーキをかける仕組み(経口寛容)が備わっているにもかかわらず、さまざまな食品アレルギーがみられ、しかもこれらは増える傾向にある。食品アレルギー発症のメカニズムや増加傾向にある今日的な理由については他書<sup>12)</sup>に譲るが、ここでは別の視点からこれを考えてみたい。第一に、実にさまざまな食べ物が食品アレルギーを引き起こすが、これらは主として

IgE 抗体（主としてと断っておく．なぜならば、近年になって IgE 抗体が関与しない AD や IL-18 による AD 発症が報告されている）による即時型アレルギー反応である．筆者の知る 2 人の成人男性に“海老”はだめだが“蟹”は大丈夫な A 氏と、逆に“蟹”はだめだが“海老”は大丈夫な B 氏がいる．しかもこれらの“食品アレルギー”は成人になってからはじまったという．本当に経口的に摂取した“海老”や“蟹”が A 氏と B 氏に抗原特異的な免疫応答（例：IgE 抗体産生）をもたらしたのであろうか？第二に、わが国や米国の乳幼児における食品アレルギーは卵や牛乳による AD が主であるのに対して、スイスではセロリ、イスラエルでは桃による食品アレルギーが主であるという<sup>12)</sup>．このような、国によって食品アレルギーの起因物質が異なる本当の理由は何であろうか？

食品アレルギーに加えて花粉、ハウスダスト等、身の回りにある諸々の物質（アレルゲン）に対するアレルギー反応はよく知られているにもかかわらず、これらの物質が即時型アレルギー反応の責任分子である IgE 抗体の産生を引き起こした“真の抗原”である証拠や実験的証明はないに等しい．すなわち、変異した腸内フローラや呼吸器などの粘膜をはじめ体内に常在する弱病原性のウイルス、カビ、フローラなどに対する“日和見免疫”によって産生された IgE 抗体中に種々アレルゲンに対する特異的抗体が含まれる可能性がある．黒澤映画“椿三十郎”の中での名せりふ“危ない危ない、第一本当に悪い奴はとんでもないところにいる、危ない危ない”であろうか．各種アレルギー・アトピー性疾患の病理・病態学、すなわち“真の感作抗原”同定に基づいた発症機序説明が待たれる．

おわりに

粘膜防御の中でも、特殊性のみられる腸管

粘膜の免疫機能や生理的機能の発達分化に膨大な数の腸内フローラが深く関与することはまちがいない．近年の先進国にみられるアレルギー・アトピー性疾患の増加原因を、hygiene hypothesis を中心に解説した．さらに、なぜ衛生環境の著しい改善が疾患発症につながるかについて、腸内フローラの変異などに重点を置き“日和見免疫（opportunistic immunity）”という概念を提唱した．もとより、疾患関連遺伝子や、乳幼児期における上気道/下気道のウイルスや細菌感染が疾患発症に関与するか否かの研究も残された重要課題である．さらに、昨今では *Candida albicans* などの常在性真菌が AD や気管支喘息のアレルゲンとして注目を集めている．本稿では腸内フローラの関与が明らかな“経口寛容”現象に基づいたアレルギー・アトピー性疾患制御法の詳細については触れなかったが、腸内フローラ研究の飛躍的な進展に基づいたアレルギー・アトピー性疾患の予防法や治療法開発が期待される．

〔文献〕

- 1) Takeda K, Kaisho T, Akira S : Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003 ; 21 : 335 - 376.
- 2) Strachan DP : Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 ; 299 : 1259 - 1260.
- 3) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, *et al.* : Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999 ; 354 : 541 - 545.
- 4) Sakaguchi S : Control of immune responses by naturally arising CD 4<sup>+</sup> regulatory T cells that express toll-like receptor. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 397 - 401.
- 5) Martinez FD, Holt PG : Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999 ; 354 (suppl II) : 12 - 15.
- 6) Ili S, vonMutius E, Lau S, *et al.* : Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age : a birth cohort study. *BMJ* 2001 ; 322 : 390 - 395.
- 7) Bjorksten B, Sepp E, Julge K, *et al.* : Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 516 - 520.

- 8) Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, *et al.* : Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 587 - 591.
- 9) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, *et al.* : Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1076 - 1079.
- 10) Hooper LV, Gordon JI : Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001 ; 292 : 1115 - 1118.
- 11) Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, *et al.* : The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997 ; 159 : 1739 - 1745.
- 12) 上野川修一：からだのアレルギーのしくみ，日本実業出版社，東京，1998.

---

## 質 疑 応 答

---

**座長** (小川) どうもありがとうございます。  
た。

**玉谷卓也** (東大先端科学技術研セ) 面白いお話をありがとうございました。いわゆる germ free の動物の場合，oral tolerance が成立しない一番の原因は，本質的に腸管において TLR からの刺激が入らず，免疫が賦活化されていないために起こらない，と考えてよろしいのでしょうか。

**石川** 腸管ではふだんから T 細胞，B 細胞はすべて活性化されています。それはさながら活火山のように，活性化マーカーも持っていますし，さまざまなサイトカインやケモカインがつくられているにもかかわらず，病気が起きないように保たれているわけです。それにはさまざまなからくりがあるのですが，たとえば TGF- $\beta$  や Th3 などの関与がいわれ

ています。活性化されていないながら病気が起きない，つまり physiological inflammation (生理的炎症) という考え方が提唱されています。今おっしゃいました通り，そのような腸管独特の免疫環境が，oral tolerance の誘導にも，根底では重要であることは間違いないと思います。Germ free では，いわゆる食物抗原以外の龐大な数の生きた菌はいないわけです。少々死んだ菌体成分は食餌から入ってきますが，これらでは oral tolerance 誘導の条件が満たされないと考えられます。

**玉谷** 今のお話に関連しますが，菌がいな  
いといっても，現代人にも腸内細菌はいるわけですね。にもかかわらずアレルギーが増えている原因は，腸内フローラの質が変わったためなのか，それとも量的に減ったために不完全になったと考えてよいのでしょうか。

**石川** 質が変わったということはあると思います。先ほどのお話のように，お母さんと赤ちゃんに乳酸産生菌を与えると，アレルギー体質の家系でもある程度抑えることができますので，やはり質が変わったということはあると思います。

しかし私はそれ以外にも要因があると思います。今日の最初のほうの演題で，最近寄生虫も病原菌も減っているというお話がありましたが，食物と一緒に入ってくる病原菌や不潔なものが非常に減ったことも大きな理由かと思います。いままではどんどん入ってくる病原菌と大いに戦っていたわけですが，その機会が非常に少なくなるとこれらに対する学習ができなくなることも，一つの大きな原因だと思います。

**座長** ありがとうございました。