

解 説 基 礎

衛生仮説

齋藤 博久

要 旨 多くの疫学調査により乳幼児期までの感染、非衛生的環境が、その後のアレルギー疾患の発症を低下させるということが判明している。新生児期のナイーブT細胞は生育期の環境において、抗原と接触し、徐々にTh1細胞やTh2細胞に分化していく。この過程において、細菌、ウイルス由来の分子が存在した場合、樹状細胞は強く刺激されTh1細胞へと分化する。しかし、無菌的環境の場合Th2細胞へと分化する。生育期を過ぎるとナイーブT細胞の比率は下がるので、Th1細胞とTh2細胞のバランスが大きく変化することがなくなる。以上が衛生仮説のメカニズムとして想定されている。しかし、最近では、Th1細胞とTh2細胞の両者の過剰な活性化を抑える抑制性T細胞の重要性が注目され、また衛生仮説と矛盾した現象、即ち衛生的な国々でTh1細胞の異常活性化によって起こる自己免疫疾患が増加していることも判明し、衛生仮説を巡る謎が深まっている。

齋藤 博久：衛生仮説，呼吸 25(4)：373-377，2006

キーワード：アレルギー特異的IgE抗体 衛生仮説 Th1/Th2パラダイム Toll様受容体 抑制性T細胞

I. アレルギー疾患・体質の増加は世代間で差がある

最近20～30年間のアレルギー疾患増加の最大の原因は環境の変化と考えられる。スギ花粉症増加の要因は戦後の植林政策の結果としてのスギ花粉飛散量の増加のためであり、冷暖房設備の完備や密閉式住宅の増加によりヒョウヒダニが年々増加し、喘息などのアレルギー疾患増加の原因の1つになっていることは周知の通りである。しかし、アレルギー疾患罹患率は個々のアレルギーの増加によるということだけでは説明がつかない。

筆者らは、都内の2つの会社に勤務する成人ボランティア346名(男性218名、女性128名、平均年齢37.8

歳)を対象として、ダニとスギ抗原によるプリックテストを行った。そして、その対象を10歳ごとの年齢別に5群に分類して解析した。その結果、ダニ、スギの両者、または、いずれかの抗原に対するプリックテスト陽性を示した率は、20～29歳では78%であったのに対し、50歳以上では40%以下であった(図1)¹⁾。この集団をとりまく現時点の環境として、ダニとスギの抗原量に大きな違いがあるとは考えにくく、アレルギーの増加ということでは、年代別のアレルギー特異的IgE抗体保有率の違いを説明することはできない。これと同じような研究は既に米国で行われている。Broadfieldら²⁾は1991年と2000年に年代別アレルギー特異的IgE抗体保有率の調査を行った結果、若い年齢層でアレルギー特異的IgE抗体保有率が高いというデータを得ている。さらに、中年以降のアレルギー感作率は10年後の調査でも低下せず、むしろ全年齢においてアレルギー特異的IgE抗体の保有率は増加していることが分った。このことから、加齢による抗体陽性率の低下

Hygiene hypothesis

国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部

Hirohisa Saito

Department of Allergy and Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

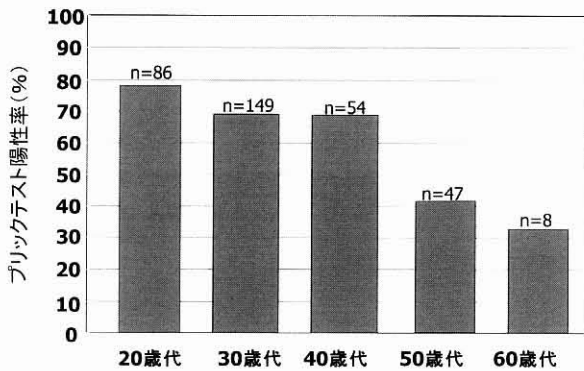


図1 年代別アレルギー体質保有率

若い年齢層ほどプリックテスト陽性者が多く、特に40歳代と50歳代の間で有意差が認められた。約50年前に急激な環境変化が起こり、乳幼児期に決定される免疫体質、アレルギー体質に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

はなく、一度アレルゲンで感作された状態は永續することが示された。若い世代ほどアレルゲン特異的 IgE 抗体保有率が高いという現象は、生育期に衛生的な環境で育った人はアレルギー疾患になりやすいという衛生仮説 (hygiene hypothesis) の一環として説明され得る。わが国で1950～1960年代以降に出生した人において、アレルゲン感作率が高いのは、その頃からわが国でみられた乳幼児期死亡率の急激な低下、つまり衛生環境の急激な改善と関連した事象であると解釈される。

II. Th 1/Th 2 パラダイムに基づく衛生仮説

衛生仮説という用語は1989年、Strachanの論文³⁾に始めて登場した。彼は1953年3月に生まれた英国人17,414名を調査し、アレルギー疾患の発症と関連する環境要因を調査した。その結果、花粉症や湿疹の保有や既往の割合は同胞の数に反比例しており、またその効果は年少の同胞の数よりも年長の同胞の数に大きく依存していることを見出した。そして、このことは生育時における感染曝露頻度の違いであると考え衛生仮説として提唱した。その後、同じ町に住んでいても、西ドイツ出身者は東ドイツ出身者に比べアレルギー疾患保有率が高い⁴⁾ことなど、同じ民族が、現時点で同じ環境に暮らしているにもかかわらず、アレルゲン特異的 IgE 抗体保有率に違いがみられたという例が報告された。なお、衛生仮説では感染によるアレルギー疾患発症の抑制は乳幼児期までの感染に限って効果があることも強調されている。つまり、衛生仮説は「乳幼児期までの感染、非衛生的環境が、その後のアレルギー疾患の発症を低下させる」ということがポイントである。

花粉症など全般的なアレルギー疾患発症に関して、多くの衛生仮説を支持する報告が提出された。しかし、喘息に関しては、米国都市部の非衛生的な区域に住むアフリカ系住民の貧困層では発症率が高いという報告があるなど、必ずしも衛生仮説と一致しない。しかし、これは喘息という診断に問題がある可能性がある。最も信頼し得る疫学研究の結果⁵⁾によれば、生後6カ月までに保育園に預けられた子どもは3歳までに、気道ウイルス感染により喘鳴を繰り返す、喘息と診断されることが多いが、6歳以降も持続するアレルギー性喘息の罹患率は低くなっていた。このことから、3歳までに一過性に喘鳴を繰り返す子どもたちと、6歳以降も持続して喘鳴を繰り返すアレルギー性喘息の子どもたちとは別な集団であることが示され、6歳以降のアレルギー性喘息の発症は衛生仮説に一致しているとされている。つまり、「乳幼児期の感染は乳幼児期の感染に伴う喘鳴の頻度を上げるが、Th 1細胞の増加を介して学童期以降では喘息を抑制する方向に作用する」と結論できる。

家畜を飼育している農家で生まれた、もしくは幼小児期を過ごした子どもはその後のアレルギー疾患の発症もアトピー体質の獲得も非常に少ないことも報告されている。このことは感染症の多寡だけでなく、他の因子もアトピー体質の獲得に大きく関与していることを示唆している。喘鳴を来した乳幼児を対象として、家庭内のほこりの中に含まれる細菌由来のエンドトキシン量(非常に安定な物質なので測定しやすい)と子どものIgE抗体やTh 1細胞について検討を行った結果、細菌由来のエンドトキシンの多い家(不潔な家)で生まれ育った子どもはアレルギーになりやすく、アレルゲン特異的 IgE 抗体が低く、Th 1細胞が多いことが示された⁶⁾。これらの事実から顕性感染症だけでなく、「乳幼児期の環境内に含まれる細菌由来のエンドトキシンに対する慢性的な曝露が何らかの免疫応答を介して強力にアレルギー疾患の発症を抑制する」ことが示唆された。ちょうどその頃、Th 1細胞が発達するためには感染、あるいは細菌由来のエンドトキシンなどにより Toll 様受容体 (TLR)⁷⁾ を刺激することも判明した。

つまり、新生児期の T 細胞はナイーブ T 細胞ばかりであるが、生育期の環境において、抗原、アレルゲンと接触し、徐々に Th 1細胞や Th 2細胞に分化していく。この過程において、細菌、ウイルス由来の分子が存在した場合、樹状細胞は TLR を介して強く刺激されインターロイキン 12 を分泌、ナイーブ T 細胞は Th 1細胞へと分化する。しかし、無菌的環境で TLR が強く刺激されない場合、ナイーブ T 細胞は Th 2細胞へと分化する。生育期を過ぎるとナイーブ T 細胞の比率は下がるので、Th 1細胞と Th 2細胞のバランスが大きく変化することがなくなる

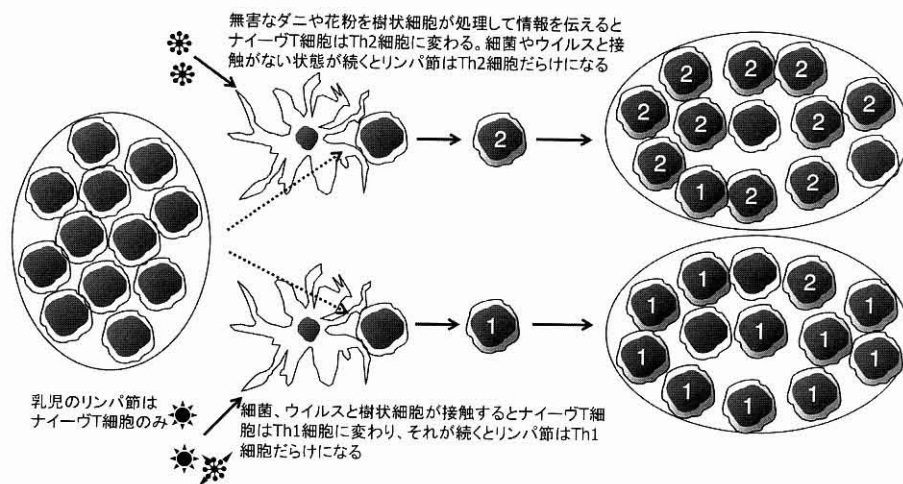


図2 子どものころ細菌やウイルスと接触する機会が少ないとリンパ節はTh2細胞だけになる。

(図2)。以上の説明が、衛生仮説において生育期の環境が重要であるとするメカニズムとなっている。TLRの発見と細菌由来のエンドトキシンのアレルギー疾患発症予防効果の発見により、衛生仮説は疫学研究の対象からメカニズムを追求する時代に入ったといえる。

III. Th1/Th2パラダイムで説明できない疫学調査結果

最近、Th1細胞の過剰な活性化によって発症すると考えられている自己免疫疾患とTh2細胞の過剰な活性化によって起こるアレルギー疾患の発症頻度を国別にみると、正の相関をとっていることが報告された⁸⁾。その後、衛生的な国、地域では、Th1細胞活性化によりもたらされる自己免疫疾患発症頻度が高いとの調査結果も多く報告されている。非衛生的な環境がTLRを刺激しTh1細胞を増やしアレルギーを抑制するという単純な図式の解釈が難しくなったわけである。

そこで、現在では、Th1細胞とTh2細胞の両者の過剰な活性化を抑える抑制性T細胞(調節性T細胞)の存在が注目され、アレルギー疾患の寛解や発症予防と関係しているという報告が相次いでいる。しかし、乳児期の感染症がどのように抑制性T細胞を増加させるか、TLR刺激で抑制性T細胞が増加するのかなど不明な点が多い。衛生的な国でTh1細胞の異常活性化によって起こる自己免疫疾患が増加している理由も不明で、衛生仮説とは矛盾している。

衛生仮説に話を戻すが、一連の報告のなかに、1歳以下のときに室内でイヌやネコを2匹以上飼育していた家で育った子どもはアレルギー発症頻度が有意に少ないという

調査がある⁹⁾。このことは、従来のアレルギー疾患における環境整備と矛盾するようみえ、患者教育に関して混乱もみられている。アレルゲンと多く接触したほうがよいのであろうか?もちろん乳児期を過ぎ、免疫体質がアレルギー体質に決定された後、ペットを飼育すると強いアレルギー反応を誘発する危険性があるので室内でペットを飼育することは推奨されない。しかし、メカニズムを考慮すると、乳児に対しアレルギーを予防する作用を示すペット由来物質は、排泄物に存在する細菌のもつエンドトキシン(糖脂質)や細菌やウイルスのDNAの断片であるCpGモチーフ(核酸)であり、たんぱく質ではない。ペットの糞や唾液に含まれる細菌やウイルス由来の糖脂質や核酸が免疫細胞のTLRを刺激し、アレルギー反応を抑制する細胞の増殖を促進しているわけである。しかし、アレルギー反応を誘発するのはTLRを刺激せず、Th2細胞のみを増殖させやすい構造をもつたんぱく質のアレルゲンである。アレルギー疾患の予防ということを考えた場合、ペットを飼育する代わりにペットの糞や唾液だけでも十分なアレルギー予防効果は期待できるわけである。

以上のこととは別に、室内のネコのアレルゲンFel d1のレベルとネコアレルギーの発症との関連を調べた報告¹⁰⁾がある。ある一定量までは、Fel d1濃度が高くなるほどネコに対するIgE抗体が多いという傾向が得られた。しかし、Fel d1濃度がそれ以上の高濃度になるとネコに対するIgE抗体は少なくなり、代わりにネコに対するIgG4抗体が多くなるという結果であった。IgG4抗体の分泌は抑制性T細胞により増加する。また、IgG4抗体は樹状細胞などに結合してIgE抗体を介した反応を遮断する。つまり、アレルゲン濃度が中程度まで増加するとア

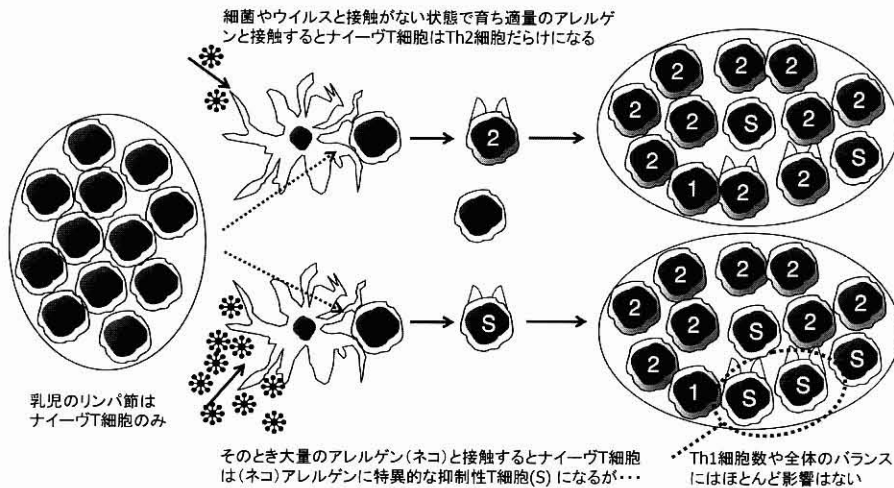


図3 アレルギー疾患増加に関連した抑制性 T 細胞機能低下で仮説は自己免疫疾患増加の原因を説明できない。

レルゲン特異的の Th 2 細胞が増加するが、もっと高濃度になると抑制性 T 細胞が増加するという可能性が示されたわけである。しかし、ダニアレルゲンの場合は高濃度になっても抑制性 T 細胞は増加しないという結果であった¹⁰⁾。ダニアレルゲンには気道粘膜上皮細胞のバリアーを破壊する酵素活性もあるのでこのような違いがあるのではないかと推測されているが、それ以上のことは分っていない。

IV. アレルゲン除去はアレルギー発症予防に有用か？有害か？

乳幼児期に細菌やウイルスと接触する機会が少ない、つまり清潔すぎると Th 1 細胞や抑制性の細胞が刺激されないためアレルギーが増えるという説は理解しやすく学会でも比較的受け入れられている。アレルゲンと接触する機会はどうであろうか。喘息など重症アレルギー疾患を発症した人では、アレルゲンへの曝露により、発作などのアレルギー反応以外にも、アレルギー炎症を増強し、疾患病態を増悪させることは周知の通りである。しかし、最近、周産期や授乳期においては、食物やダニなどのアレルゲン除去は無効で、ダニアレルゲンを除去した場合、子どものその後の気道過敏性は亢進していたことが報告された¹¹⁾。しかし、ダニが多いほうが将来喘息になりにくかったというこの統計結果は、ダニの場合はネコと異なりアレルゲン濃度を増やしても抑制性 T 細胞を誘導しないという報告¹⁰⁾と矛盾している。乳児期にダニや花粉と接触すればするほどアレルギー発症が予防できるという説明も、ダニやスギ花粉が増えているという事実と矛盾している。

なお、ネコや食物、花粉との接触により反応して増殖す

るのはそれぞれのアレルゲンに特異的な抑制性 T 細胞だけで、細菌やウイルスに対する反応のように全般的に Th 2 細胞が抑制されアレルギー体質が予防できるわけではないことも理解する必要がある。つまり、ネコアレルゲンが多い場所で育つとネコアレルギーにはなりにくいですが、ダニや花粉アレルギーになるリスクには変わりがないということである。抑制性 T 細胞が絡んだアレルギー発症予防に関する話は衛生仮説とは別の問題を論じている(図 3)。

V. 結 論

アレルギー発症予防のために妊娠中や乳児期から卵や牛乳を多くとったり、ネコや花粉あるいはダニと積極的に接触したりするのは、Th 1/Th 2 パラダイムに基づく衛生仮説や抑制性 T 細胞を介したアレルギー疾患予防の仮説を矛盾なく説明できる事実が発見されてからにすべきである。

文 献

- 1) Saito H. Translation of the human genome into clinical allergy. *Allergol Int* 52: 65-70, 2003
- 2) Broadfield E, McKeever TM, Scrivener S, Venn A, Lewis SA, Britton J. Increase in the prevalence of allergen skin sensitization in successive birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 109: 969-974, 2002
- 3) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299: 1259-1260, 1989
- 4) Renz H, Mutius E, Illi S, Wolkers F, Hirsch T, Weiland SK. T(H)1/T(H)2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany. *J Allergy Clin Immunol* 109: 338-342, 2002

- 5) Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 1253—1258, 2005
- 6) Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, *et al.* Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 355 : 1680—1683, 2000
- 7) Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21 : 335—376, 2003
- 8) Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 357 : 607—608, 2001
- 9) Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 288 : 963—972, 2002
- 10) Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Ripoza D, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. Multicentre Allergy Study Group. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood—report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 60 : 766—773, 2005
- 11) Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, *et al.* Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 433—439, 2004