

食品アレルギーと経口免疫寛容

上野川 修 一

東京大学大学院農学生命科学研究科

食品の摂取を原因とするアレルギーは、0～4才の乳幼児の14%で発症している。この割合は、年々増加傾向にあり、単に健康の問題にとどまらず、大きな社会的問題に発展している。その大きな理由は、食品アレルギーは乳幼児に集中して発症していることと、食品アレルギーの原因となる食品素材としては、卵や牛乳などの乳幼児の生長に欠くことのできない栄養価の高いものが多い点である。すなわち、最もこれらの食品を必要としている乳幼児で最も起こりやすい病気なのである。その結果、乳幼児をかかえる親たちに大きな不安をあたえることとなっている。

食品アレルギーとともに、本稿題名に記載されている経口免疫寛容とは、食品アレルギーを抑制する免疫機構と考えられている。経口免疫寛容には、腸管免疫系が関与すると考えられているが、その機構はまだ充分には解明されていない。しかし、この免疫抑制機構の破綻が食品によるアレルギーを引き起こすことは間違いない。したがって、食品アレルギーの発症機構や予防・治療法などを考える場合には、常に考慮が必要な生理的現象である。

食品アレルギーの特徴

アレルギーを起こす食品には特定の傾向がある。大まかに言って全食品アレルギー患者のうち、卵が5割、牛乳2割、肉が1割5分、以下米穀、豆、魚、果実類がこれらに続いて原因食物となっている(図1)。いずれも栄養価の高い乳幼児期や少年期の成長に必須の食品であり、また成人してからも健康的で、活動的な生活を送るのになくはならない食品群ばかりである。したがって、よく食べられるから、アレルギーを起こす頻度が高いのもいえるが、現在のところ、はっきりとした原因は明らかとなっていない。

食品アレルギーを起こしやすい食品には、以上のような傾向がみられるが、食品アレルギーの場合、発症年齢にも特徴的な傾向が認められている。たとえば、卵や牛乳などでアレルギーを起こす患者は0～2才に集中している。それ以上の年齢になると減少する(図2)。

これに対して、アレルギーの中で最も多いとされているダニアレルギーは2才以上になっても減少することなく上昇する。この発症における年齢の特徴は、おそらく食品アレルギーが、腸管免疫系の影響を受けやすいことと大きく関係しているものと思われる。少なくとも、後述する経口免疫寛容とは大き

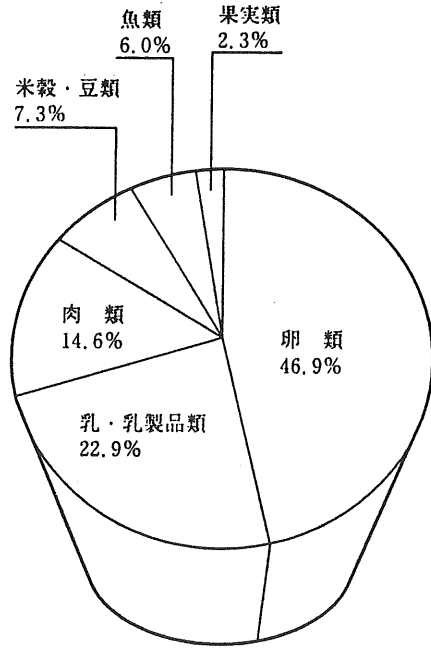


図1 アレルギーの原因となる食品とその発症の割合 (同愛記念病因のデータをもとに作成)

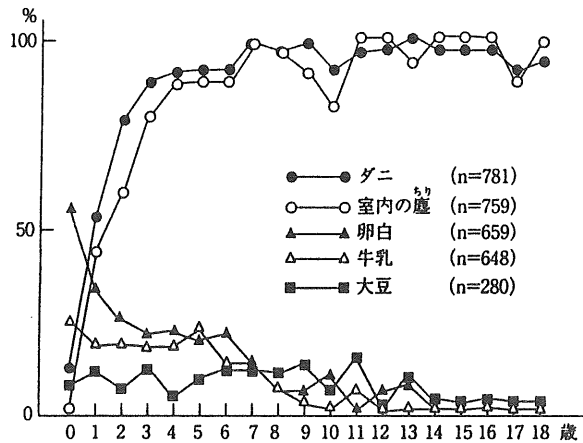


図2 年齢別にみた RAST 陽性率 (n: 検査した患者数。馬場実監修「アレルギーマーチの臨床」1992年, メディカルビュー社)

な関係があると考えられている。すなわち0～2才の間は、免疫系を抑制しアレルギー発症を抑える経口免疫寛容を誘導する能力が腸管免疫系において低いことが食品アレルギーの原因となっているのではないかと推定される。

アレルギーを起こすのは、食品中のたんぱく質であるが、このたんぱく質の腸管から血管への透過性

が0～2才では高いことと前述の経口免疫寛容の低下が重なって、この時期に食品アレルギーが集中すると考えられる。

以上のように述べてくると、食品アレルギーは乳幼児だけのもので、成人になれば全く心配ないと考えられがちである。しかし乳幼児期の食品アレルギーとダニアレルギーなどの吸入性アレルギーとの間には、関係があるとされているから、食品アレルギーをあなどることはできないのである。すなわち、食品アレルギーを発症してしまった子供は、たとえ食品アレルギーが治癒したとしても、重篤なダニを原因とするアレルギーを発症しやすいといわれている。食品アレルギーが他のアレルギーの引き金となってしまうのである。

食品アレルギー発症の機構

食品アレルギーの原因たんぱく質が腸管を越え吸収され、また経口免疫寛容などの腸管の免疫抑制機構を乗り越え、さらにこれに生体の遺伝的な要因が重なった場合に食品アレルギーが発症する。以下に一般的なアレルギーの発症機構を述べる。アレルギーの発症機構には4種類のもの（I型～IV型）が提唱されているが、食品アレルギーの場合I型のものが圧倒的に多い。

I型アレルギー発症に関与する細胞は抗原提示細胞、T細胞、B細胞、マスト細胞などである。アレルゲンは抗原提示細胞に取り込まれ、プロテアーゼにより分解され、生成したペプチドのうち主要組織適合抗原クラスII分子（MHCクラスII分子）と結合したものが抗原提示細胞の表面に提示される。このペプチドとMHCクラスII分子との複合体をT細胞がその抗原レセプター（TCR）を通じて認識する。その結果、T細胞は活性化される。T細胞は細胞表面抗原の種類や機能の違いからCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞に分類され、さらにCD4⁺T細胞は産生するサイトカインの差からTh1、Th2に分類される。アレルゲン発症に関与するのはこのうちインターロイキン4や5を産生するTh2である。

抗原提示細胞により活性化されたTh2細胞はB細胞と抗原レセプターを通じて相互作用するとインターロイキン4を産生し、B細胞を免疫グロブリンE（IgE）産生細胞へと誘導する。産生されたIgEはマスト細胞表面のFcεレセプターIと結合し、これにアレルゲンがブリッジ状に結合すると、マスト細胞からロイコトリエンやヒスタミンなどの炎症に関与する化学物質が放出される。この物質がアレルギーの症状を誘起する。以上をまとめたものを図3 a、bに示した。

経口免疫寛容について

経口免疫寛容とは、経口的に入ってきた食品（特にたんぱく質）に対しては免疫系が働かないようにすることである。研究が開始されたのはごく最近であるが、この現象は2000年も前から知られていた。たとえば、中国のうるしを使う職人は、子供の時にうるしを食べさせていた記録がある。うるしに触れると皮膚に症状がでることはよく知られているが、これは現代でいうアレルギーである。経口的にうるしを体内に入れて経口免疫寛容を誘導し、アレルギーすなわち過敏な免疫反応を起こすのを防ごうという智慧である。

この経口免疫現象は次のような方法で確かめることができる（図4）。マウスにたとえばミルクアレ

食品工業における科学・技術の進歩(VII)

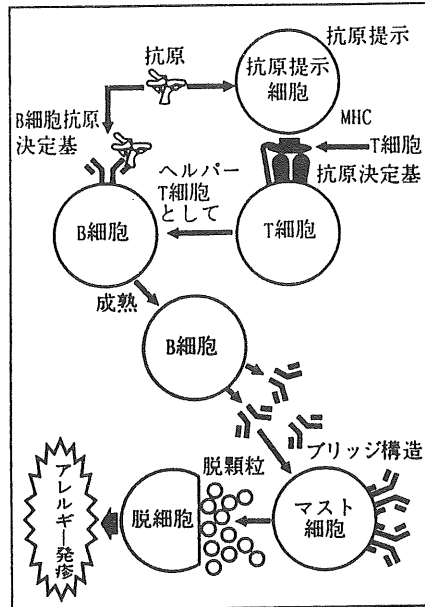


図3 a I型アレルギー発症のメカニズム

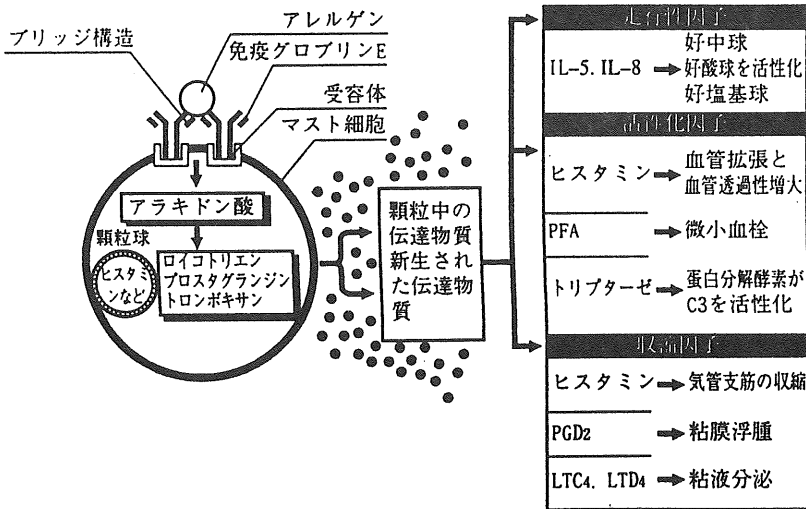


図3 b マスト細胞からの化学伝達物質の遊離

ルゲンの一種であるカゼインを経口投与する。1～2週間ほど飼育した後、腹腔にカゼインを注射するが、カゼインに対する抗体やカゼインに特異的に応答するT細胞は長い間出現しない。すなわち、あらかじめ経口的に抗原が与えられると、その抗原に対して免疫応答は著しく減じる。このような経口免疫寛容の誘導は条件によって変化する。例えば、抗原の分子量、抗原の投与量、動物の系統、動物の成

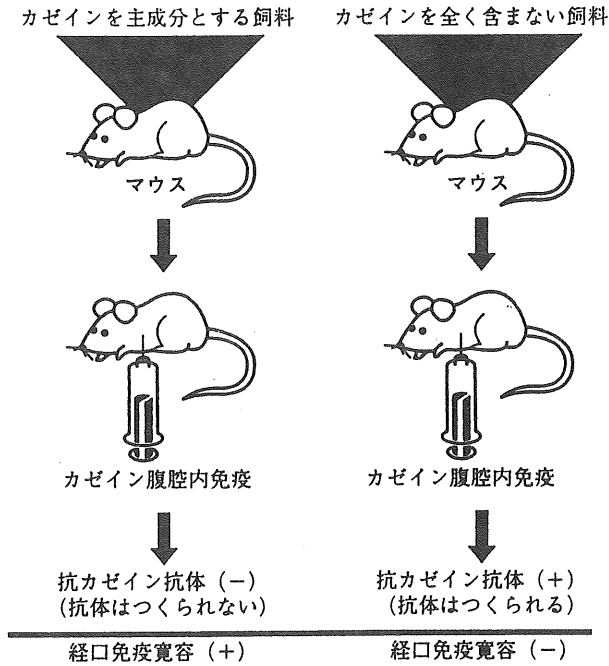


図4 経口免疫寛容現象 (カゼイン)

熟状態、腸内フローラなどである。

経口免疫寛容に關与する器官は腸管免疫系であろうと考えられているが、これがどのように全身の免疫系を不応答に誘導するかは未だ明らかではない。そこで著者らは経口寛容現象の誘導に關与するリンパ球集団 (B細胞, $CD4^+$ T細胞, あるいは $CD8^+$ T細胞) を特定し、これらの作用機構を明らかにするために、SCIDマウス (B細胞とT細胞が欠落した変異マウス) あるいはヌードマウス (T細胞のみが欠落した変異マウス) を用いて実験を行った。その結果T細胞が關与していることが示された。さらにこれを $CD4^+$ T細胞と $CD8^+$ T細胞に分離し、それらの活性を検討した。その結果、おもに $CD4^+$ T細胞が経口免疫寛容の抑制状態の維持に深く關与していることを明らかにした。

以上の結果は、経口免疫寛容は、著者らの実験系では $CD4^+$ T細胞において最も誘導され易いことを示したものである。

またさらに、SCIDマウスのなかに経口抗原による刺激を受けていない各リンパ球を移入し、どのリンパ球が経口免疫寛容に關与するかを調べた。その結果も、 $CD4^+$ T細胞の關与を強く示していた。

最近になってこの経口免疫寛容を、アレルギーや自己免疫疾患の治療に用いることが世界的に試みられている。アレルギーでは、スギ花粉症、ダニアレルギーなどで、自己免疫疾患では慢性関節炎などで有効であったとの報告がなされた。この方法の大きな特色は、病因となるたんぱく質の過敏な免疫反応を抑制すること、さらに経口的に投与するのみで安全性が高い点にある。今後どのように治療法として確立するのか楽しみである。