

卵アレルギーの小児における腸内細菌叢の検討

関西医科大学 小児科学講座¹、関西医科大学 法医学講座²

赤川 翔平¹ 山岸 満¹ 赤川 友布子¹ 中井 陽子¹

山口 正¹ 橋谷田 真樹² 辻 章志¹ 赤根 敦² 金子 一成¹

背景

- ▶ 1,000種類以上40兆個以上の細菌が腸内細菌叢を形成
- ▶ 腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) は生涯にわたり様々な疾患の発症に関与
- ▶ 腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸は免疫調整に重要な役割
- ▶ アレルギー患者において、抑制性の免疫調整機能を有する制御性T細胞 (regulatory T cell: Treg) が末梢血で減少
(Dang TD, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2016)
- ▶ Tregは胸腺Tregと誘導性Tregに大別されるが、後者の誘導には腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸である酪酸が必要
(Atarashi K, et al. Science. 2011) (Furusawa Y, et al. Nature. 2013)
- ⇒ 仮説「腸内細菌叢に占める酪酸産生菌の減少に特徴づけられるdysbiosisが、Tregの減少を招き、アレルギー疾患発症に関与する」

目的

卵アレルギーの小児の腸内細菌叢において酪酸産生菌が減少しているか否かを明らかにする

対象と方法

卵アレルギー患者 FA群 (n=18)	期間: 2019年8月~2020年3月 年齢: 1-8歳	健康小児 HC群 (n=22)
採便	<16S rRNA遺伝子解析> ▶ α多様性、β多様性 ▶ 目レベルでの腸内細菌叢の菌目構成 ▶ 腸内細菌叢に占める酪酸産生菌割合	採便
採血	<フローサイトメトリー解析> 末梢血リンパ球に占めるTreg割合 Treg: CD4+CD25+ FOXP3+	

<卵アレルギーの診断>
(1)医師の監督下で実施した卵の経口負荷試験が陽性 または
(2)卵摂取後に明らかなアレルギー症状出現の既往があり、かつ卵白特異的IgE値が0.35U_A/ml以上

結果

①対象の背景

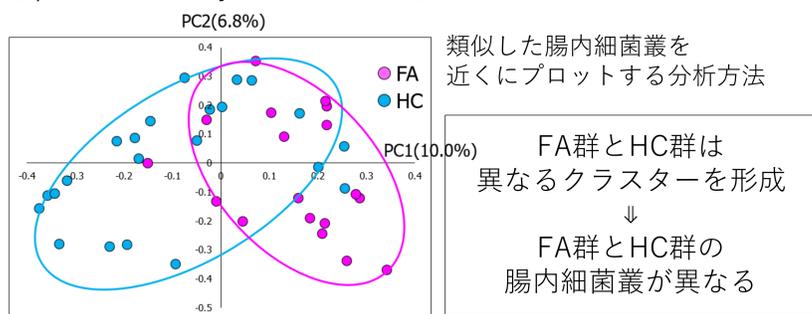
	FA群 (n=18)	HC群 (n=22)	p値
性別, 男性 (%)	13 (72%)	12 (55%)	0.38
年齢 (歳)	3.1 (1.5-5.5)	4.0 (2.9-6.1)	0.28
分娩様式, 帝王切開 (%)	9 (50%)	4 (18%)	0.045
便採取直前1か月以内の抗生薬使用 (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.00
総IgE (IU/mL)	126.6 (59.1-393.8)		
卵白特異的IgE (U _A /mL)	5.0 (2.9-20.2)		
オボムコイド特異的IgE (U _A /mL)	4.0 (1.5 - 15.9)		

②α多様性

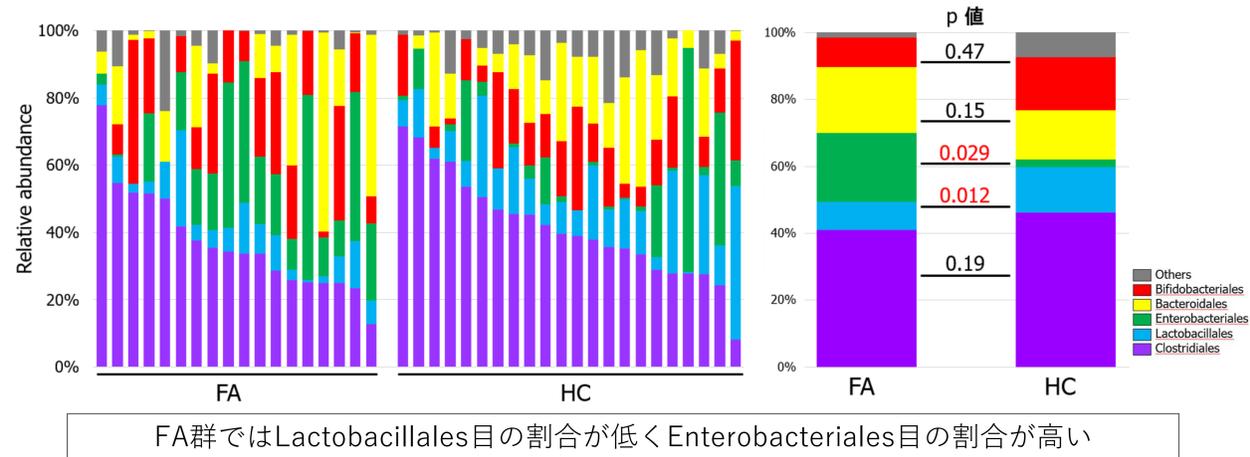
	FA群 (n=18)	HC群 (n=22)	p値
観察された菌種数 (種)	29 (19-31)	43 (32-61)	0.0011
Shannon Index	3.37 (2.76-3.90)	3.84 (3.54-4.37)	0.025
Simpson Index	0.87 (0.77-0.89)	0.90 (0.86-0.93)	0.013

FA群ではα多様性が有意に低い

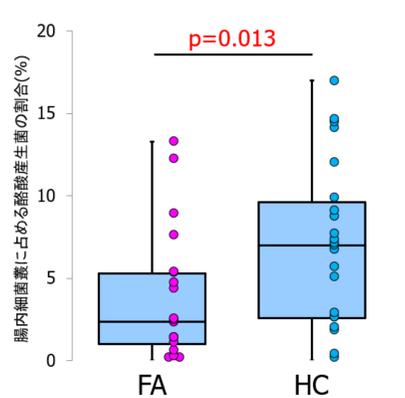
③β多様性 (Bray-Curtis 非類似度による主座標分析)



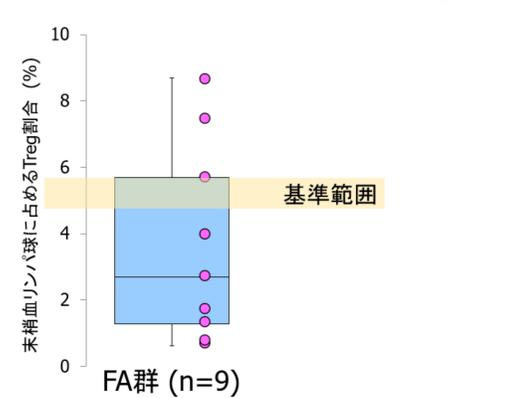
④腸内細菌叢の構成菌目 (左:個人別、右:群別)



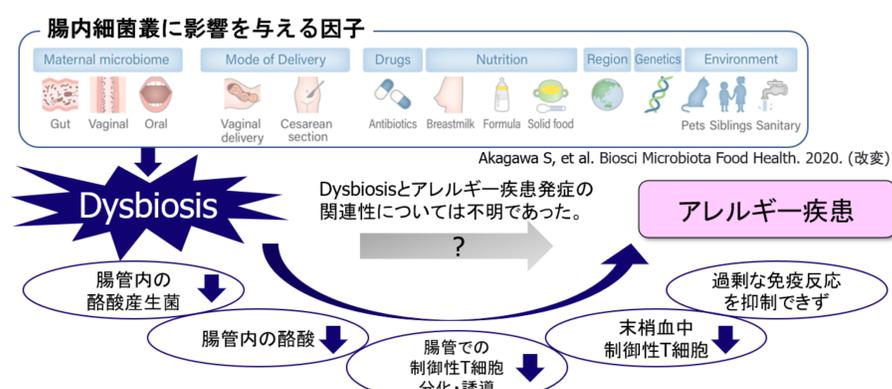
⑤腸内細菌叢に占める酪酸産生菌の割合



⑥FA群における末梢血リンパ球に占めるTreg割合



Dysbiosisによるアレルギー疾患発症仮説



腸内細菌叢に影響を与える様々な因子によって酪酸産生菌の減少に特徴づけられるdysbiosisを来すと、腸管内の酪酸が減少し、腸管でのTregの分化・誘導が抑制される。そのため、末梢血中のTregが減少し、過剰な免疫応答を抑制できずアレルギー疾患を発症する。

結語

- 卵アレルギーの小児の腸内細菌叢では、酪酸産生菌の減少に特徴づけられるdysbiosisが存在する。
- dysbiosisの是正が食物アレルギーの新たな予防法や治療法につながる可能性がある。