

腸内フローラとアレルギー、消化管で何がおきているのか？

野村 伊知郎

国立成育医療研究センター 研究所

好酸球性消化管疾患研究室／病院アレルギーセンター

略歴

a. 出生年・地

1962年・高知県高知市

b. 最終学歴

1991年 高知医科大学大学院医学研究科 修了（医学博士）

c. 主な職歴

1986年 高知医科大学医学部 卒業

1991年 室戸中央病院 小児科医長

1997年 国立小児病院 アレルギー科レジデント

2000年 National Jewish Medical and Research Center（米国）Research Scholar

2003年～以後現在まで 国立成育医療研究センター アレルギー科 医員

2007年 国立病院機構神奈川病院 小児科医長

2010年 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部 上級研究員

2018年以降 国立成育医療研究センター研究所 好酸球性消化管疾患研究室 室長、アレルギーセンター医師（併任）

d. 主な研究テーマ

新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸炎を中心とする非IgE依存性消化管食物アレルギーおよび好酸球性消化管疾患（EGID）の疾患概念確立・病態解明・診断治療法の開発

e. 主な受賞

2003年 AAAAI/Sepracor Excellent Research Award（米国アレルギー喘息免疫学会）

2011年 優秀演題賞（日本小児栄養消化器肝臓学会）

2018年 優秀口演賞（米国好酸球性消化管疾患家族団体・米国アレルギー喘息免疫学会）

2025年 優秀演題賞（日本小児アレルギー学会）

2010年～2028年 厚生労働省 難治性疾患好酸球性消化管疾患研究班代表

2012年～2027年 Best Doctor in Japan

要旨

腸内フローラの乱れが様々な既知の疾患を悪化させることがわかってきた

近年、腸内フローラは消化器疾患のみならず、動脈硬化、肥満、2型糖尿病、がん免疫療法の治療効果など、多くの疾患に深く関与することが明らかとなってきた。再発性 *Clostridioides difficile* 感染症に対する糞便微生物移植（FMT）の成功は、「腸内細菌を治療標的とする医療」が現実となったことを示しています。また、腸内フローラと脳疾患の gut-brain axis も急速に研究が進み、うつ病、自閉スペクトラム症、パーキンソン病などとの関連が報告されています。これらの多くは相関関係が証明された段階にあります。

アレルギー疾患と腸内フローラ

アレルギー疾患においても、発見が続いています。最大の発見は、「生後早期の腸内フローラ形成が、その後のアレルギー疾患発症を大きく左右する」という概念です。農場環境で育つ子どものアレルギー発症率が低いことを説明する「ファームエフェクト」、生後3か月の腸内細菌叢によって、将来の喘息発症を予測できるという研究、Clostridiales 菌による制御性 T 細胞の誘導、食物アレルギー抑制機構、生後1年間の腸内フローラ成熟遅延がアトピー性皮膚炎・喘息・食物アレルギー・アレルギー性鼻炎の共通危険因子となることなど、動物実験と出生コホート研究の双方から因果関係を支持するエビデンスが蓄積されています。

何が腸内フローラを傷つけるのか

このように大切な腸内フローラを傷つけるものとしては、①抗生物質の使用、②超加工食品に含まれる、乳化剤・人工甘味料・精製糖・トランス脂肪酸・保存料、③プロトンポンプ阻害薬、④慢性的ストレス、⑤睡眠障害、⑥帝王切開、⑦環境中の界面活性剤や PFAS など、現代社会には腸内フローラを攪乱する要因が数多く存在します。これらの環境変化が免疫系に長期的な影響を及ぼしている可能性があります。

急激に増加してきた新たなアレルギー疾患群：消化管アレルギー

このような環境の中で、2000年以降、3つの消化管アレルギー疾患が急激に増加してきました。すなわち新生児・乳児早期発症の慢性型消化管アレルギー、Acute FPIES（急性エフパイズ）、好酸球性胃腸炎です。これらは従来の IgE 依存性食物アレルギーとは異なる病態を示し、T 細胞が病態の主体と考えられており、診断・治療ともに未解決の課題が多く残されています。

新生児乳児消化管アレルギーは、0.2%程度が発症しますが、1/4が早期新生児期の発症です。アレルギーの感作が成立するためには、2週間程度かかると考えられていますが、母胎内で既に感作が成立して、生後数日で発症すると考えられています。一部の胎児 MRI で出生前の腸管の異常が見られています。命に係わる壊死性腸炎、体重増加不良なども見られるため、注意が必要な疾患です。

Acute FPIES は、2016年頃から急激に増加しつつあり、出生児の1-2%が罹患すると考えられています。なぜか卵黄というほとんどが脂質で構成された食物で起きることが

多いのが不思議です。最近、成人発症の急激な腹痛、腹部膨満の患者さん、Adult-onset FPIES も多いことがわかってきました。

好酸球性消化管疾患は、欧米の白人男性に多い、好酸球性食道炎と、日本などに多い、男女差はない好酸球性胃腸炎があります。65%を占める持続型は、生涯にわたって QOL が低下するため、副作用のない治療法開発が重要です。私たちが開発した Rainbow 食事療法によってほとんどが改善すること、しかし、表示義務がないとされている食品中の加水分解タンパク質が治療の大きな妨げとなっている現状も紹介します。

腸内フローラの乱れが消化管アレルギーの発症と関わっているだろうことは、想像できると思います。消化管アレルギーの治療戦略にどのような可能性をもたらすのかについて考察します。

Gut flora and allergies: What's happening in the gastrointestinal tract?

Ichiro Nomura

National Center for Child Health and Development,
Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, Allergy Center, Tokyo

Biography

a. Year and Place of Birth

1962, Kochi City, Kochi Prefecture, Japan

b. Education

1991: Ph.D. (Medicine), Graduate School of Medicine, Kochi Medical University, Japan

c. Professional Experience

1986: Graduated from Kochi Medical University School of Medicine

1991: Chief Pediatrician, Muroto Central Hospital

1997: Resident in Allergy, National Children's Hospital, Japan

2000: Research Scholar, National Jewish Medical and Research Center, USA

2003-Present: Staff Physician, Department of Allergy, National Center for Child Health and Development (NCCHD), Japan

2007: Chief Pediatrician, National Hospital Organization Kanagawa Hospital, Japan

2010: Senior Research Scientist, Department of Allergy and Clinical Immunology, Research Institute, NCCHD

2018-Present: Director, Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, Research Institute, NCCHD; Physician, Allergy Center (concurrent appointment)

d. Major Research Interests

Establishment of disease concepts, elucidation of pathophysiology, and development of diagnostic and therapeutic approaches for non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies, particularly food protein-induced enterocolitis in neonates and infants, as well as eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs).

e. Honors and Awards

2003: AAAAI/Sepracor Excellent Research Award, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)

2011: Outstanding Presentation Award, Japanese Society of Pediatric Nutrition, Gastroenterology and Hepatology

2018: Outstanding Oral Presentation Award, American Partnership for Eosinophilic Disorders (APFED) / American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)

2025: Outstanding Presentation Award, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology

2010-2028: Principal Investigator, Ministry of Health, Labour and Welfare Research Program on Intractable Eosinophilic Gastrointestinal Disorders

2012-2027: Best Doctors in Japan

Abstract

Disruption of the gut microbiota can exacerbate a variety of known diseases.

In recent years, it has become evident that the gut microbiota is deeply involved not only in gastrointestinal diseases but also in a wide range of conditions, including atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes, and the efficacy of cancer immunotherapy. The success of fecal microbiota transplantation (FMT) for recurrent *Clostridioides difficile* infection demonstrates that "medicine targeting gut bacteria as a therapeutic target" has become a reality.

Research into the gut-brain axis—the relationship between the gut microbiota and brain disorders—has also progressed rapidly, with associations reported for depression, autism spectrum disorder, and Parkinson's disease. However, most of these findings remain at the stage of demonstrated correlation rather than established causation.

Allergic Diseases and the Gut Microbiota

Discoveries continue to accumulate in the field of allergic diseases as well. The most significant finding is the concept that "gut microbiota formation in early infancy substantially determines the subsequent development of allergic diseases." Evidence supporting a causal relationship has accumulated from both animal experiments and birth cohort studies, including: the "farm effect," which explains the lower incidence of allergic disease among children raised in farm environments; research showing that the gut microbiota composition at 3 months of age can predict future asthma development; the induction of regulatory T cells by *Clostridiales* species and the mechanisms by which they suppress food allergy; and the finding that delayed maturation of the gut microbiota during the first year of life serves as a common risk factor for atopic dermatitis, asthma, food allergy, and allergic rhinitis.

What Damages the Gut Microbiota

Given how important the gut microbiota is, modern society is replete with factors that disrupt it, including: ① antibiotic use; ② emulsifiers, artificial sweeteners, refined sugars, trans fats, and preservatives contained in ultra-processed foods; ③

proton pump inhibitors; ④ chronic stress; ⑤ sleep disturbances; ⑥ cesarean section; and ⑦ environmental surfactants and PFAS. These environmental changes may be exerting long-term effects on the immune system.

A Rapidly Increasing Group of New Allergic Diseases: Gastrointestinal Food Allergy

Against this environmental backdrop, three gastrointestinal allergic diseases have increased rapidly since 2000: chronic-type gastrointestinal food allergy with onset in the neonatal/early infantile period, Acute FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome), and eosinophilic gastrointestinal disorders. These conditions present with a pathophysiology distinct from conventional IgE-dependent food allergy, are thought to be primarily T-cell-mediated, and many challenges remain unresolved in both diagnosis and treatment.

Neonatal/infantile gastrointestinal food allergy affects approximately 0.2% of infants, with about one-quarter presenting during the early neonatal period. Sensitization is generally thought to require approximately two weeks to establish; however, in these cases, sensitization appears to occur in utero, with disease onset within days after birth. Some fetal MRI studies have revealed prenatal intestinal abnormalities. Because this disease can present with life-threatening necrotizing enterocolitis and poor weight gain, it requires careful clinical attention.

Acute FPIES has been increasing sharply since around 2016, with an estimated incidence of 1-2% among newborns. It is curious that this condition is often triggered by egg yolk—a food composed almost entirely of lipids. Recently, it has also become apparent that adult-onset FPIES, presenting with sudden abdominal pain and abdominal distension, is more common than previously recognized.

Eosinophilic gastrointestinal disorders include eosinophilic esophagitis, which is more common among white males in Western countries, and eosinophilic gastroenteritis, which is more prevalent in countries such as Japan and shows no sex difference. The persistent form, which accounts for 65% of cases, causes lifelong impairment of quality of life, making the development of treatments without adverse effects an important priority. I will present data showing that most patients improve with the Rainbow diet therapy that we developed, while also discussing how hydrolyzed proteins in foods—which are currently not subject to mandatory labeling requirements—pose a major obstacle to treatment.

It is reasonable to imagine that disruption of the gut microbiota is involved in the development of gastrointestinal food allergy. I will discuss the possibilities this raises for therapeutic strategies targeting gastrointestinal food allergy.