

腸内フローラと食物アレルギー：予防・治療への臨床的アプローチ

山本 貴和子¹、苛原 誠²

¹国立成育医療研究センター アレルギーセンター

²徳島大学大学院医歯薬学研究部

略歴

氏名

山本 貴和子 (Kiwako Yamamoto-Hanada, MD, PhD)

出生地

1978年 新潟県（転勤族のため、住居地、鹿児島県、山口県、千葉県、東京都など）

職歴

2003年 山口大学医学部医学科卒業

2008年 国立成育医療研究センター総合診療部 小児科後期研修修了

2011年 国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科フェロー修了

2012年 国立成育医療研究センターエコチル調査メディカルサポートセンター医師研究員

2016年 愛知医科大学医学部医学科衛生学講座博士課程早期修了（医学博士）

2019年 国立成育医療研究センター 研究所エコチル調査研究部チームリーダー

国立成育医療研究センター アレルギーセンター医員

2020年 国立成育医療研究センター アレルギーセンター医長

国立成育医療研究センター 研究所 エコチル調査研究部チームリーダー

2023年 国立成育医療研究センター アレルギーセンター 行動機能評価支援室 室長

国立成育医療研究センター アレルギーセンター 総合アレルギー科 診療部長

国立成育医療研究センター 研究所 エコチル調査研究部チームリーダー

専門資格・学会活動

日本小児科学会 指導医

日本アレルギー学会 指導医 代議員 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024作成委員会（委員）

日本小児アレルギー学会 代議員 疫学委員会・国際交流委員会・小児アトピー性皮膚炎ガイドライン委員会・システマティックレビュー WG（委員）

小児のためのアトピー性皮膚炎の予防と治療の手引き ～小児アトピー性皮膚炎治療・管理ガイドライン 2024～ 執筆委員

日本小児皮膚科学会 運営委員会（委員）、学術委員会（委員）

日本子ども健康科学会 理事 事務局長

World Allergy Organization allergy prevention committee（メンバー）

The Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI)
Educational Committee (メンバー)
The Asia Allergy Birth Cohort (A2BC) network project (メンバー)

研究テーマ

アレルギーに関するリスク因子や予防に関する臨床疫学研究

研究実績

PACI Study, DIFENSE Study などのランダム化比較試験、成育コホート研究やエコチル調査などの出生コホート研究、アレルギー予防オンラインマタニィクラスなど社会実装研究含む臨床疫学研究

受賞

2015年 9月 World Allergy Congress 2015 (WAC 2015) Travel Grant 受賞 (日本アレルギー学会)
2017年 6月 第54回日本小児アレルギー学会学術大会 優秀演題賞 受賞
2018年 2月 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting 2018 Travel Grant 受賞 (日本アレルギー学会)
2018年 10月 Oral Presentation Award (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology [APAAACI] and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology [APAPARI] 2018)
2022年 9月 Exchange Lectureship Program between KAPARD and JSPACI (日本小児アレルギー学会)
2024年 7月 第47回日本小児皮膚科学会学術大会 最優秀賞 受賞
2024年 12月 サノフィ 優秀論文賞 受賞 (日本アレルギー学会)
2025年 10月 第62回日本小児アレルギー学会 優秀演題賞 受賞
2025年 11月 Alain L. de Weck Travel Grant Award 受賞 (Collegium Internationale Allergologicum (CIA))

氏名

苛原 誠 (Makoto Irahara, MD, PhD)

出生年・地

1983年 徳島県徳島市

最終学歴

2008年 徳島大学医学部医学科 卒業
2020年 徳島大学大学院医科学教育部医学専攻・博士課程修了

主な職歴

2010年 4月 徳島大学医学部 小児科 医員
2017年 7月 国立成育医療研究センター アレルギーセンター フェロー
2019年 4月 国立成育医療研究センター エコチル事業部 研究員
2020年 10月 つるぎ町立半田病院 小児科 医長
2023年 4月 徳島県立中央病院 小児科 副部長
2026年 4月 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学分野 講師（現職）

主な研究テーマ

出生コホートをを用いた小児アレルギー疾患の発症要因に関する研究、免疫グロブリン抗体価の経時的変化とアレルギー疾患との関連

主な受賞

2018年 5月 韓国 KAAACI-KAPARD INTERASMA joint Congress トラベルグラント
2020年 9月 日本 JSA/WAO Joint Congress 2020 小児科 best speaker 賞

要旨

食物アレルギーは近年世界的に増加しており、とくにアジア地域では生活様式や食習慣の変化に伴い、今後さらなる患者数の増加が懸念されている。食物アレルギーは患者本人のみならず家族の生活の質にも大きな影響を与え、重症例ではアナフィラキシーによる生命リスクを伴うことから、公衆衛生上の重要な課題となっている。これまで食物アレルギー診療は発症後の管理に重点が置かれてきたが、近年では発症予防と根本的治療の両面から研究が進展している。

近年、食物アレルギーの発症や耐性獲得において腸内フローラが重要な役割を果たすことが明らかとなりつつあり、予防と治療の両面から注目されている。食物アレルギー発症には遺伝的背景に加え、乳児期早期の環境要因が重要な役割を果たしている。その中でも食事、腸内フローラおよび皮膚バリア機能は、免疫寛容形成を規定する主要な因子として注目されている。出生直後に形成される腸内フローラは、分娩様式、授乳方法、離乳食導入、抗菌薬曝露、生活環境など多様な因子の影響を受けながら発達する。近年、腸内細菌由来代謝産物である短鎖脂肪酸が制御性 T 細胞（regulatory T cells: Treg）の誘導を介して免疫寛容形成に寄与することが報告されており、腸内フローラはアレルギー発症や免疫寛容の獲得に深く関与していると考えられている。特に Clostridia 関連菌群はアレルギー抑制との関連が示されており、乳児期早期の腸内環境形成の重要性が注目されている。

一方、食物アレルギー発症には皮膚バリア機能も重要な役割を果たす。皮膚バリア障害を介した経皮感作が食物アレルギー発症につながるという Dual Allergen Exposure Hypothesis は広く受け入れられており、近年では腸管と皮膚の相互作用を示す「gut-skin axis」の概念が注目されている。われわれは乳児期早期の皮膚介入研究や出生コホート研究を通じて、皮膚バリア機能の維持がアレルギーマーチ予防に重要であることを報告してきた。食物アレルギー予防の実現には、経皮感作の抑制と経口免疫寛容の促進を統合的に

捉えることが重要である。

また、腸内フローラは予防のみならず治療の標的としても期待されている。われわれは牛乳アレルギー児を対象として、加熱殺菌した *Lactiplantibacillus plantarum* YIT0132 (LP0132) 摂取と牛乳経口免疫療法 (oral immunotherapy: OIT) を併用した無作為化比較試験 (TOY Study) を実施した。その結果、LP0132 介入群では腸内細菌叢の多様性 (α -diversity) の増加に加え、短鎖脂肪酸産生菌を含む Lachnospiraceae の増加が認められた。また、Th2型炎症に関連する IL-5 および IL-9 の低下が観察され、腸内フローラ修飾を介した免疫学的変化が示された。さらに免疫寛容誘導に関連する IgG4 にも好ましい変化が認められ、腸内フローラへの介入が食物アレルギー治療を補完する可能性が示唆された。

さらにわれわれは、TOY Study で得られた臨床情報、サイトカインおよび腸内フローラデータを用いた二次解析を実施し、生活環境・免疫・腸内フローラの相互作用について検討した。その結果、重症牛乳アレルギー児は腸内フローラ構成と免疫学的特徴に基づいて複数のクラスターに分類されることが明らかとなった。特に *Lachnospiraceae* や *Rikenellaceae* が豊富な集団ではアレルギー炎症を抑制する特徴が認められた一方で、TSLP や TARC などのアレルギー促進性サイトカインが高値を示す集団も存在した。また、離乳食導入時期や保護者の教育歴などの生活環境因子が腸内フローラや免疫指標と関連していることも示された。これらの結果は、食物アレルギーが単一の病態ではなく、生活環境、免疫応答および腸内フローラが複雑に相互作用する複数のエンドタイプから構成される可能性を示唆している。

近年の食物アレルギー研究は、予防と治療をそれぞれ独立して考えるのではなく、「免疫寛容形成」という共通基盤から理解されるようになってきている。乳児期早期における食事や皮膚への介入は発症予防につながり、一方で発症後においても腸内フローラを標的とした介入は経口免疫療法などの治療効果向上に寄与する可能性がある。本講演では、腸内フローラ研究の最新知見に加え、われわれが実施してきた食物アレルギー予防研究および治療研究の成果を紹介しながら、腸内フローラを基盤とした次世代の食物アレルギー予防・治療戦略について展望する。

Gut microbiota and food allergy: clinical approaches for prevention and treatment

Kiwako Yamamoto-Hanada¹, Makoto Irahara²

¹Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo

²Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima

Speaker 1

Kiwako Yamamoto-Hanada, MD, PhD

Biography

Dr. Kiwako Yamamoto-Hanada was born in Niigata Prefecture, Japan, in 1978. Due to her family's frequent relocations, she lived in various regions of Japan, including Kagoshima, Yamaguchi, Chiba, and Tokyo.

She graduated from the Yamaguchi University School of Medicine in 2003. In 2008, she completed her pediatric residency training in the Department of General Pediatrics at the National Center for Child Health and Development (NCCHD). She subsequently completed a fellowship in Allergy at NCCHD in 2011. In 2012, she joined the Japan Environment and Children's Study (JECS) Medical Support Center at NCCHD as a physician-scientist. She received her PhD in Medicine from the Department of Hygiene and Preventive Medicine, Aichi Medical University, in 2016.

In 2019, Dr. Yamamoto-Hanada became Team Leader of the JECS Research Office at the NCCHD Research Institute while also serving as a staff physician at the Allergy Center. She was appointed Chief of the Allergy Center in 2020. Since 2023, she has served as Director of the Behavioral Function Evaluation Support Unit and Director of the Department of General Allergy Medicine at the NCCHD Allergy Center, while continuing as Team Leader of the JECS Research Office.

Professional Activities

Dr. Yamamoto-Hanada is a board-certified instructor of the Japan Pediatric Society and the Japanese Society of Allergology. She serves as a councilor of both societies and is a member of the committee responsible for developing the Japanese Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2024.

She is also a councilor of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, serving on its Epidemiology Committee, International Affairs Committee, Pediatric Atopic Dermatitis Guideline Committee, and Systematic Review Working Group. In addition, she is a writing committee member for the Guidance on Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: Pediatric Atopic Dermatitis Treatment and Management Guidelines 2024.

Her other professional roles include serving on the Executive and Scientific Committees of the Japanese Society of Pediatric Dermatology, as Director and Secretary-General of the Japanese

Society of Child Health Sciences, a member of the World Allergy Organization (WAO) Allergy Prevention Committee, the Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology (APAPARI) Educational Committee, and the Asia Allergy Birth Cohort (A2BC) Network Project.

Research Interests

Dr. Yamamoto-Hanada's research focuses on clinical epidemiology of allergic diseases, particularly risk factors, prevention strategies, and early-life determinants of allergy development. Her work includes randomized controlled trials such as the PACI Study and DIFENSE Study, large-scale birth cohort studies including the Child Health Cohort Study and the Japan Environment and Children's Study (JECS), as well as implementation research such as online maternity education programs for allergy prevention.

Honors and Awards

- 2015 – Travel Grant Award, World Allergy Congress (WAC) 2015 (Japanese Society of Allergology)
- 2017 – Best Presentation Award, 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
- 2018 – Travel Grant Award, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting 2018 (Japanese Society of Allergology)
- 2018 – Oral Presentation Award, Joint Congress of the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and the Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology (APAPARI)
- 2022 – Exchange Lectureship Program Award between KAPARD and JSPACI
- 2024 – Best Paper/Presentation Award, 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Dermatology
- 2024 – Sanofi Outstanding Paper Award (Japanese Society of Allergology)
- 2025 – Best Presentation Award, 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
- 2025 – Alain L. de Weck Travel Grant Award, Collegium Internationale Allergologicum (CIA)

Research Areas

Clinical epidemiology of allergic diseases, allergy prevention, birth cohort studies, and implementation science.

Speaker 2

Makoto Irahara, MD, PhD

a. Year and Place of Birth

1983, Tokushima City, Tokushima, Japan

b. Education

2008 M.D. Faculty of Medicine, Tokushima University

2020 Ph.D. Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University

c. Major Professional Appointments

Apr 2010 Staff Physician, Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital

Jul 2017 Fellow, Allergy Center, National Center for Child Health and Development

Apr 2019 Research Fellow, Japan Environment and Children's Study (JECS), National Center for Child Health and Development

Oct 2020 Chief Physician, Department of Pediatrics, Tsurugi Municipal Handa Hospital

Apr 2023 Deputy Director, Department of Pediatrics, Tokushima Prefectural Central Hospital

Apr 2026 – present Lecturer, Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

d. Major Research Interests

- Risk factors for the development of pediatric allergic diseases using birth cohort studies
- Longitudinal changes in antibody levels and their associations with allergic diseases

e. Major Awards

May 2018 Travel Grant, KAAACI-KAPARD-INTERASMA Joint Congress, Korea

Sep 2020 Best Speaker Award (Pediatrics), JSA/WAO Joint Congress 2020, Japan

Abstract

Food allergy has become an increasingly important global health concern. In particular, further increases in the prevalence of food allergy are anticipated in Asia as lifestyles and dietary habits continue to change. Food allergy not only affects the quality of life of affected individuals but also places a substantial burden on their families. Furthermore, severe allergic reactions may result in life-threatening anaphylaxis, making food allergy a major public health issue. While clinical management has traditionally focused on treating established disease, recent advances have increasingly shifted attention toward both disease prevention and disease-modifying therapeutic approaches.

Accumulating evidence suggests that the gut microbiota plays a crucial role in both the development of food allergy and the acquisition of immune tolerance. In addition to genetic susceptibility, early-life environmental exposures significantly influence food allergy risk. Among these factors, diet, gut microbiota, and skin barrier function have emerged as key determinants of immune tolerance. The gut microbiota begins to establish immediately after birth and is shaped by multiple factors, including mode of delivery, infant feeding practices, complementary feeding,

antibiotic exposure, and lifestyle-related factors. Recent studies have demonstrated that microbiota-derived metabolites, particularly short-chain fatty acids, contribute to the induction of regulatory T cells (Tregs) and the establishment of immune tolerance. In particular, members of the Clostridia class have been associated with protection against allergic diseases, highlighting the importance of early-life microbial colonization.

Skin barrier function also plays a critical role in food allergy development. The Dual Allergen Exposure Hypothesis, which proposes that impaired skin barrier function promotes epicutaneous sensitization whereas oral exposure facilitates immune tolerance, is now widely accepted. Consequently, increasing attention has been paid to the concept of the “gut-skin axis,” reflecting interactions between intestinal and cutaneous immune responses. Through early-life skin intervention studies and birth cohort research, we have demonstrated the importance of maintaining skin barrier integrity during infancy for the prevention of the allergic march. Successful prevention of food allergy is likely to require an integrated strategy combining suppression of epicutaneous sensitization with promotion of oral immune tolerance.

Beyond prevention, the gut microbiota has also emerged as a promising therapeutic target. We conducted the TOY Study, a randomized controlled trial investigating the combination of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* YIT0132 (LP0132) and oral immunotherapy (OIT) in children with cow’s milk allergy. LP0132 supplementation was associated with increased gut microbial diversity and a higher abundance of Lachnospiraceae, a bacterial family that includes short-chain fatty acid-producing species. In addition, reductions in the Th2-associated cytokines IL-5 and IL-9 were observed, suggesting immunomodulatory effects mediated through alterations of the gut microbiota. Favorable changes in markers related to immune tolerance induction were also identified, indicating that microbiota-targeted interventions may complement existing therapeutic strategies for food allergy.

We subsequently performed a secondary analysis of the TOY Study dataset by integrating clinical information, cytokine profiles, and microbiome data to investigate interactions among lifestyle factors, immunity, and the gut microbiota. This analysis demonstrated that children with severe cow’s milk allergy could be classified into distinct clusters characterized by different immunological and microbial profiles. Clusters enriched with *Lachnospiraceae* and *Rikenellaceae* exhibited features associated with reduced allergic inflammation, whereas other clusters were characterized by elevated levels of pro-allergic cytokines such as thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and thymus- and activation-regulated chemokine (TARC). Lifestyle-related factors, including the timing of complementary food introduction and parental educational background, were also associated with both

microbial composition and immune parameters. These findings suggest that food allergy is not a single disease entity but rather comprises multiple endotypes shaped by complex interactions among environmental exposures, immunity, and the gut microbiota.

Recent advances in food allergy research indicate that prevention and treatment should not be viewed as separate concepts but rather as complementary approaches linked through the common mechanism of immune tolerance induction. Early-life interventions targeting diet and skin barrier function may contribute to disease prevention, whereas microbiota-targeted approaches may enhance treatment efficacy after disease onset. In this lecture, I will review recent advances in gut microbiota research and present findings from our studies on food allergy prevention and treatment, highlighting future opportunities for microbiota-based strategies for the prevention and management of food allergy.