

## 衛生仮説と運動

### — 運動はアレルギーを抑制できるのか —

矢野博己<sup>\*1</sup> 椎葉大輔<sup>\*2</sup> 香西はな<sup>\*3</sup> 加藤保子<sup>\*2</sup>

#### 要 約

疫学的エビデンスは、アレルギー疾患の増加には衛生環境の向上が影響しているとする「衛生仮説」を支持している。「衛生仮説」では、アレルゲン曝露に対するエンドトキシン曝露の減少がアレルギー疾患を誘発すると考えられる。一方、運動は消化管からのエンドトキシン吸収を強化し、その後のアレルギー発症を抑制する可能性がある。しかしながら一方で、食餌依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) 疾患では、運動がアレルゲンの吸収を促進する可能性も示唆されている。運動がアレルギーを予防できるのかどうかという明確な解答を得るためには、更なる知見の蓄積が必要であろう。

#### はじめに

近年増加傾向にあるアレルギー疾患に対して、疫学的エビデンスは衛生環境の向上が影響しているとする「衛生仮説」<sup>1)</sup>を支持している。この「衛生仮説」の示唆する内容は、アレルギー疾患はアレルゲンへの曝露と感染症原因菌などへの曝露とのアンバランスが招いているとするものである。一方、運動は様々な免疫学的効果を期待させるものの<sup>2)</sup>、アレルギー疾患の予防に対して効果的であるかどうかについては議論の余地がある。「衛生仮説」とともに、運動がアレルギー疾患に及ぼす影響について検討する。

#### 「衛生仮説」

英国の David P. Strachan<sup>1)</sup> は1989年「Hygiene Hypothesis (衛生仮説)」を提唱した。すなわち、生活水準や衛生環境の向上による幼少期の感染症の減少が、アレルギー疾患の原因であるとする説である。その後、多くの疫学研究や実験研究がこの仮説を支持する成果を発表している。表1に「衛生仮説」に関する近年の主な研究報告をまとめた<sup>1,3-38)</sup>。

先進国では子どものアレルギー疾患が多く、生活水準に関係することが示唆された<sup>4)</sup>。また、兄弟・姉妹の多い子ども<sup>1,11,13,20)</sup> や、集団生活経験を持つ子ども<sup>10,20,28)</sup> にはアレルギー症状が少ないとする報告がなされてきた。さらに、幼少期に麻疹や結

核などへの感染、あるいは予防接種を経験した子どもに、アレルギーが少ないこと<sup>5,6,14,17,31)</sup> から、感染症との関係も明らかにされている。そして、農場育ちの子どもにはアレルギーが少ないこと<sup>11,23,29)</sup> や、生活環境中のエンドトキシン [グラム陰性菌の細胞外膜を構成するリポ多糖体 (lipopolysaccharide: LPS): 菌体内毒素] 濃度が高いほどアレルギーが少ないこと<sup>19,29,30,35)</sup> などから、生活環境における衛生状態がアレルギー疾患に影響することが示唆されている。

また、動物実験や細胞培養実験でも、「衛生仮説」を部分的に支持する結果が報告されてきた<sup>3,26,32,34)</sup>。このように、「衛生仮説」は、現代のアレルギー疾患の増加と、生活環境の著しい変化とが密接に関係していることを示唆する非常に興味深い説として多くの研究者の興味を引いている。

通常、アレルギーは、「感作相」、「アレルゲン吸収相」、「症状の惹起相」の3段階を経て発症すると考えられるが、この「衛生仮説」は、アレルゲンによる「感作相」において、細菌由来の毒素、免疫賦活作用を有するエンドトキシンなどの接触機会を得ることによってアレルギー発症を抑制できるというものである。アレルギー疾患の発症は  $T_H1/T_H2$  (helper T cell 1/helper T cell 2) のアンバランスが原因と考えられている ( $T_H1/T_H2$  paradigm)。すなわち、幼少期に感染の機会が減少したことによって  $T_H2$  細胞優位の状態となり、アレルギーを

\*1 川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科 \*2 川崎医療福祉大学大学院 医療技術学研究所 健康科学専攻

\*3 大阪府立大学 栄養療法学専攻

(連絡先) 矢野博己 〒701-0193 倉敷市松島288 川崎医療福祉大学

表1 衛生仮説を支持する主な研究報告

著者	年	調節因子	影響	調査方法
Strachan	1989	兄弟・姉妹数とその順番	花粉症、アトピー	疫学
Hsieh et al.	1993	リステリア菌	Th1細胞分化亢進	実験
von Mutius et al.	1994	西ドイツ・東ドイツ	子どものアレルギー疾患	疫学
Shaheen et al.	1996	麻疹感染者	ダニ皮膚ブリックテスト	疫学
Matricardi et al.	1997	A型肝炎	IgE抗体価	疫学
Shirakawa et al.	1997	ツベルクリン反応	アトピー	疫学
Taki et al.	1997	IRF-1欠損マウス	Th2細胞分化亢進	実験
Farooqi et al.	1998	母親からの遺伝、百日咳ワクチン、抗生物質摂取	アトピー	疫学
Kramer et al.	1999	保育園、感染機会	アレルギー発症率	疫学
Braun-Fahrlander et al.	1999	農家育ち、兄弟・姉妹の順番	アレルギー疾患の発症、アトピー素因、喘息	疫学
Bjorksten et al.	1999	腸内細菌	アレルギー児	疫学
Hesselmar et al.	1999	ペット、兄弟・姉妹の数	アレルギー性鼻炎、喘息	疫学
Matricardi et al.	2000	トキソプラズマ、ヘリコバクターピロリA型肝炎ウイルス抗体陽性	IgE抗体価	疫学
Mao et al.	2000	寄生虫	アトピー	総説
von Mutius et al.	2000	結核の罹患頻度	喘息	疫学
Aaby et al.	2000	BCG	アトピー素因	疫学
Ernst et al.	2000	大家族	アレルギー発症率	疫学
Gereda et al.	2000	家庭内エンドトキシン量	IgE抗体陽性児	疫学
Ball	2000	兄弟・姉妹数、託児所入居年齢	喘息、IgE抗体価	疫学
Bjorksten et al.	2001	腸内細菌	アレルギー児	疫学
Kalliomaki et al.	2001	腸内細菌	アトピー	疫学
Riedler et al.	2001	農家育ち、牛乳の消費量	喘息、花粉症、アトピー	疫学
Illi et al.	2001	上気道感染症	気管支喘息	疫学
Schulze-Koops and Kalden	2001	リュウマチによるTh1優位	アレルギー性疾患	総説
Akira et al.	2001	エンドトキシン	Th2細胞分化抑制	実験
Oyama et al.	2001	カナマイシン	マウスTh1/Th2バランス、IgE産生	実験
Yazdanbakhsh et al.	2002	保育園などの集団生活開始時期	アレルギー発症率	疫学
Braun-Fahrlander et al.	2002	農場のエンドトキシン量	花粉症、アレルギー性喘息、アレルギー感作	疫学
Gehring et al.	2002	ハウスダスト中のエンドトキシン	アレルギー感作	疫学
Matricardi et al.	2002	A型肝炎ウイルス抗体陽性	花粉症、喘息、アレルギー感作	疫学
Gerhold et al.	2002	エンドトキシン	OVA特異IgE抗体価抑制、Th2 サイトカイン産生抑制	実験
Litonjua et al.	2002	ペット	小児喘息	疫学
Tsuji et al.	2003	カラギーナ	OVA特異IgE抗体価抑制	実験
Phipatanakul et al.	2004	ハウスダスト中のエンドトキシン	生後数ヶ月の湿疹	疫学
Romagnani	2004	疫学調査、実験研究	Th1/Th2バランス、調節性T細胞	総説
Mangan et al.	2004	腸内寄生虫	アナフィラキシー	実験
Gehring et al.	2004	西ドイツ・東ドイツ	マットレスのエンドトキシン量	調査

発症しやすくなるためである。したがって、前述の衛生状態がなぜ  $T_H 2$  細胞優位を抑制できるのかということになる。

そのメカニズムの1つについて図1に示した。アレルギーをとりこんだ抗原提示細胞 (antigen-

presenting cell: APC) は、ナイーブ T 細胞への抗原提示を行う。その際、インターロイキン (interleukin: IL)-12及び IL-18の作用を受けることによって、ナイーブ T 細胞の  $T_H 2$  細胞への分化が抑制され、 $T_H 1$  細胞優位な状態へと誘導される。その結果、

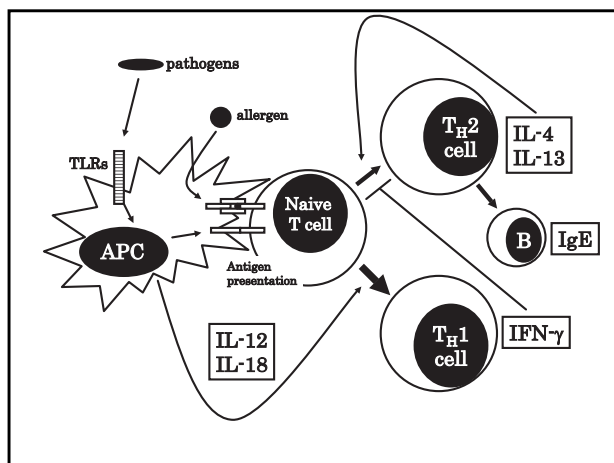


図1 Scheme of mechanism in the "hygiene hypothesis"

Through the recognition of pathogens or their products, toll-like receptors (TLRs) can induce the production of cytokines such as interleukin (IL) -12 and IL-18 in APCs (antigen-presenting cells). These cytokines function drive naive T cells to differentiate into  $T_H1$  cells. Allergens are captured and then are presented from APCs to naive T cell. TLR-stimulated APCs mainly induce  $T_H1$  development. In addition, interferon (IFN)- $\gamma$  is produced by  $T_H1$  cell, inhibits  $T_H2$  cells differentiation. As the result, the exposure to pathogens or their products immediately before or shortly after primary allergen sensitization inhibits of allergen-specific IgE production in B cells.

$T_H2$  細胞誘導によるB細胞由来の抗原特異的 IgE 抗体産生が抑制される。すなわち、アレルギー発症の引き金となる抗原特異的な IgE 抗体価そのものの抑制が生じると考えられている。通常 IL-12 は、APC (マクロファージや樹状細胞) が病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs, 例えば LPS, リボタイコ酸, リボタンパク質, フラジェリン, CpG DNA など) を認識することによって産生・分泌されるため、衛生環境が劣悪な場合のほうが、IL-12 の誘導は行われやすいと考えられるのである<sup>39)</sup>。APC の IL-12 産生機構には、PAMPs を認識する toll 様受容体 (toll-like receptor: TLR) ファミリーが APC 細胞膜表面に発現していることが重要であることも明らかとなっている<sup>26)</sup>。現在、TLRs のリガンドを免疫アジュバントとしてアレルギー予防へ応用しようとする試みも見られる<sup>40)</sup>。

また、「衛生仮説」を支持する寄生虫によるアレルギー抑制のメカニズムに関しては<sup>15,37)</sup>、前述とは異なる指摘がなされている。すなわち、寄生虫感染によって非特異的 IgE 抗体価が高くなり、マスト細胞上の IgE 受容体 (FcεRI) が占拠されるというものである。結果として、アレルギー特異的 IgE 依存性のマスト細胞の活性化が抑制され、アレルギーの発症が抑制されると考えられている<sup>41)</sup>。

このように、疫学的研究からも、細胞分子レベルの研究成果からも「衛生仮説」の信頼性は示されて

きた。しかしながら、一方で否定的な報告を散見することもできる<sup>42-45)</sup>。例えば、van Schayck and Knottnerus<sup>45)</sup> は横断的研究やコホート研究の問題点を指摘した上で、第1子、第2子が喘息児であれば、親は子育ての苦勞からそれ以上子どもを産まなくなるのではないかと指摘する。その結果、兄弟・姉妹が多い子どもに喘息児が少なくなってしまう。また、喘息児の親は、わが子の病状の悪化をおそれ、わが子が感染など健康を悪化させる環境へ曝露されることを、極端にきらうであろう。当然アレルギー疾患を有する親は自分自身や子どもからペットを避けるであろう。こうした親の行動様式が「衛生仮説」の背景にある可能性を指摘する。さらに、炎症性疾患と自己免疫疾患は同じ  $T_H1$  細胞由来の疾患であるにもかかわらず、先進国と、発展途上国とで同じように深刻な問題であるとの指摘である。すなわち「衛生仮説」が示唆するように、単純に衛生環境の良い先進国は  $T_H2$  細胞優位で、発展途上国は  $T_H1$  細胞優位であるとは説明できない点である。こうした点に対して、Romagnani<sup>36)</sup> は、 $T_H1/T_H2$  バランスは、制御性T細胞群 (T regulatory cells: Treg) の活性化のレベルによってさらに調節されていることに起因するとしている。この Treg は胸腺由来の内在型 ( $CD4^+CD25^+$  Treg)、抗原により誘導され IL-10 や TGF- $\beta$  などの抑制性サイトカインを産生する誘導型 ( $Tr1$  と  $T_H3$ ) が存在する。

また、実験的研究成果の中にも否定的な報告は

ある。IgE ノックアウトマウスにも卵白 OVA 依存性のアナフィラキシーが観察されるとの報告である<sup>46)</sup>。あるいは、エンドトキシンは確かに抗原特異的な IgE 産生は抑制する(図 1)けれども、実際の呼吸器疾患を予防できる効果は期待できないとの動物実験結果も報告されている<sup>32)</sup>。

このように、「衛生仮説」をオールラウンドな概念と捕らえる段階から、第二世代として個々の問題にフォーカスを絞った研究成果を蓄積していく段階にさしかかっているとの指摘もある<sup>45)</sup>。

### 「衛生仮説」と運動

運動とアレルギーとの関連性について検討する上で、運動が消化管に及ぼす影響について明らかにすることは、1) 運動がエンドトキシンなどのアレルギー抑制要因の吸収に及ぼす作用、2) 運動がアレルギーの消化管での消化・吸収に及ぼす作用の 2 点から大変重要となる。

運動負荷は、その強度に依存した消化管血流量の低下を引き起こす<sup>47-49)</sup>。その結果、酸化ストレスの増大<sup>50)</sup>、細胞透過性の亢進<sup>51)</sup>、そして腸管上皮細胞の部分的傷害<sup>52,53)</sup>を誘発する。それらは結果として、エンドトキシン、あるいはバクテリアやウイルスそのものの侵入を容易にする可能性がある<sup>54)</sup>。さらにアレルギーの吸収促進に対しても影響する可能性が考えられる。

#### 1. 運動とエンドトキシン吸収

腸管からのバクテリアの侵入 (bacterial translocation: BT) は、外傷や、熱傷、出血性ショックなどで観察される<sup>54,55)</sup>。運動による BT の報告はまだなされていないが、少なくともバクテリアの細胞膜を構成しているエンドトキシンは、急性運動によって腸管から吸収されやすくなると考えられている<sup>53,56,57)</sup>。実際に、トライアスロン競技後に血中エンドトキシン濃度が上昇すること<sup>48,58)</sup>、またこれらの競技選手には、消化管傷害が観察されることが明らかにされている<sup>54,59)</sup>。したがって運動によって、エンドトキシン刺激を受けることが、その後のアレルギー発症を抑制できる可能性があるのかもしれない。長時間高強度の運動負荷によっても敗血症などの重篤な感染症を引き起こすような高濃度のエンドトキシンは報告されておらず<sup>54,55)</sup>、むしろ免疫機能の賦活化に加えて、抗アレルギー反応を誘導するような  $T_H 1$  細胞優位を引き起こす有効な手段となる可能性もあると思われる。

このように、運動時には腸管由来のエンドトキシ

ンが生体を刺激している可能性を示唆したが、肝常在性マクロファージであるクッパー細胞は、総マクロファージの 80% を占める生体内最大のマクロファージであり、そして活発な貪食能の結果、生体内に侵入してきた異物のほとんどを取りこむという特徴を有している<sup>56)</sup>。腸管膜静脈-門脈を介した腸管由来の抗原や異物の流入、感染等に対する防御機構がいかに重要かを示しているとともに、運動負荷にともなって感染源や異物の循環血中への吸収を容易にさせ、生体内免疫機能を刺激する重要な要因とも考えられる。生後短期間で大腸菌との共存がスタートすることを何世代も繰り返してきた我々動物が獲得してきた巧妙な生体防御システムを、運動は常に刺激し続けてくれるものと考えられる。

しかし、果たして運動が  $T_H 1 / T_H 2$  バランスを  $T_H 1$  細胞優位に誘導すると考えられるのであろうか。Sugiura ら<sup>60)</sup> や、Woods ら<sup>61)</sup> は、運動習慣によるマクロファージの一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 産生亢進を示唆している。さらに、脾臓リンパ球の  $T_H 1$  応答性 (IFN- $\gamma$  産生亢進) が運動トレーニングで強化されるものと考えられる<sup>60)</sup>。永富<sup>62)</sup> の高齢者を対象とした長期運動実験が示すツベルクリン反応 ( $T_H 1$  応答) の亢進も、運動が  $T_H 1$  細胞優位に作用する可能性を示唆している。このように非特異的な免疫応答、しかも初期感染など即効性の効果のある免疫応答こそが、運動という活発な身体活動に要求される生体防御機能と考えられる。その結果  $T_H 1$  細胞優位が誘導されるものと考えられる。しかしながら、これらの変化が、消化管由来のエンドトキシンによるものかどうかはまだ明らかではない。

#### 2. 運動とアレルギー吸収

「食餌依存性運動誘発アナフィラキシー (food dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA)」と呼ばれる、ある特定の食物摂取後に運動負荷が加わった場合に限り発症するという特異なアレルギー疾患が存在する<sup>63-65)</sup>。1979年に Maulits ら<sup>66)</sup> が甲殻類を摂取した後に発症した 31 歳の男性例を報告したことに始まり。その後、1983年に Kidd ら<sup>67)</sup> によって FDEIA という名称が提唱された。本邦においても、Dohi ら<sup>68)</sup> の FDEIA 患者 11 人の症例報告、さらに原田ら<sup>69)</sup> の 16 年間で 167 例の FDEIA 症例報告がある。その臨床的特徴として、1) 10 歳代の男性に好発すること、2) 原因食品としては小麦が最多で、次いでエビであること、3) 原因食品に対する即時性アレルギー反応検査は大部分陽性を示し、基本的に I 型アレルギーに基づく反応と考えら

れること、4)本症の報告は年次毎に増加傾向を認めていること等を報告している。このアナフィラキシーショックを誘発する運動には、種目や運動の強さなどの特異性が見られない<sup>69)</sup>。

我々は、卵白に含まれるアレルギーの1つであるリゾチームを用いた、FDEIAモデルを提示した<sup>52,70)</sup>。リゾチームの複数回投与によって感作されたマウスに、リゾチームを経口投与し、さらに走運動を負荷すると、走行不能な状態、すなわちアナフィラキシー症状が観察される。FDEIAも、他のアレルギー疾患と同様に、「感作相」、「アレルギー吸収相」、「アナフィラキシー症状の惹起相」の3段階を経ることによって発症すると考えられる<sup>70)</sup>が(図2)、「アレルギー吸収相」が、FDEIAの特徴と考えられる。すなわち、アレルギーの摂取後に、運動を負荷するという物理的、生理的刺激が生体へ負荷された結果、アレルギーの消化・吸収に何らかの変化が生じる可能性である。運動そのものが血清IgE濃度を増加させることはなく<sup>71)</sup>、すでに感作された状態では、アレルギーの動向そのものが、最終的な「アナフィラキシー症状の惹起相」を左右する重要な要因となる

ものと考えられる<sup>72)</sup>。我々も運動負荷によってより多くの抗原が体内に吸収されることを観察した<sup>52)</sup>。

前述のように、運動は腸管の透過性を亢進させる<sup>51)</sup>。また、運動をとまわらない食物アレルギー性のアナフィラキシー発症時においても、消化管の粘膜浮腫、リンパ管の拡張、マスト細胞などの細胞浸潤が確認されている<sup>73,74)</sup>。この要因は、マスト細胞由来のヒスタミンやロイコトリエンの他にも、PAF (platelet-activating factor) や TNF (tumor necrosis factor) - $\alpha$ <sup>74,75)</sup> の作用が示唆されている。リゾチーム感作マウスの場合、リゾチーム経口投与後、強制的にランニングを負荷すると初めは順調に走っていたマウスが、非感作マウスと比較して平均して約60%程度の時間で走行を中止してしまう。その際、小腸粘膜上皮細胞傷害が観察され、経口投与したリゾチームが肝臓で検出された<sup>52)</sup>。このことから、腸管から吸収されたアレルギーは、腸間膜静脈-門脈系を経て、少なくとも肝臓にまで達するものと考えられる。感作マウスは、リゾチーム経口投与後安静にさせた場合でも、小腸粘膜上皮の糜爛が観察される。さらに、非感作マウスに運動を負荷した場合

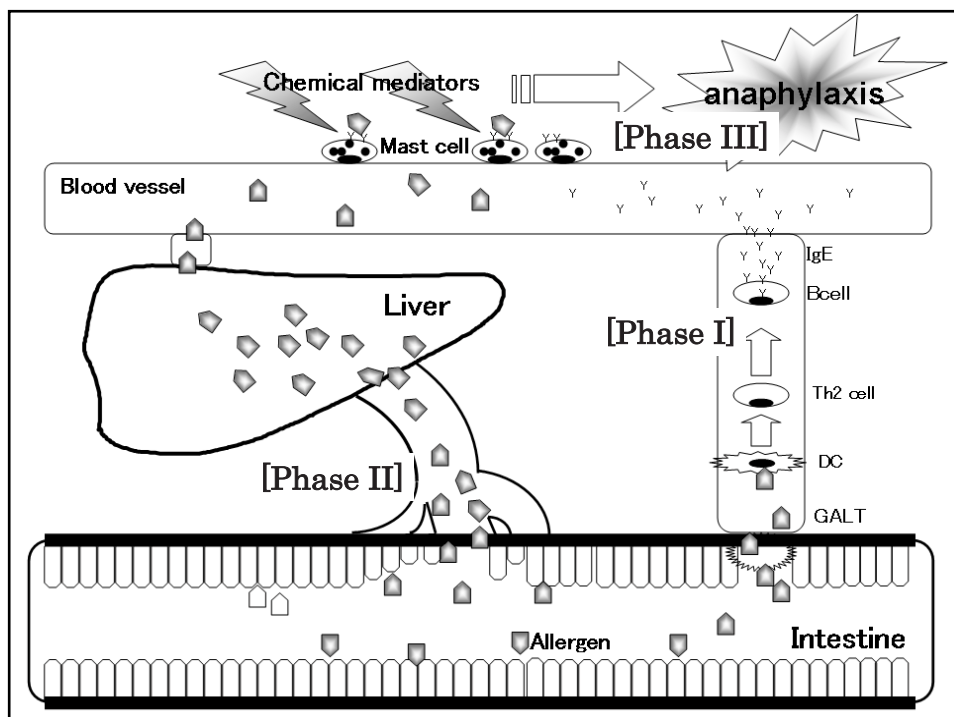


図2 Scheme of mechanism in food dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) Firstly, allergens are presented from dendritic cells (DCs) to T cell in the gut-associated lymphoid tissues (GALT). The sensitization lead to increase of specific IgE production [Phase of sensitization: Phase I]. Secondly, after ingestion of allergen, exercise induces mucosal lesions of small intestine relate to cause of gastrointestinal leakage of allergen in sensitized mouse [Phase of absorption: Phase II]. Finly, anaphylaxis shock is induced when mast cells occur degradation by bind to IgE and allergen [Phase of anaphylaxis shock: Phase III].

でも同様に観察される。しかし、いずれの場合もその症状は感作マウスにリゾチーム投与後運動を負荷した場合ほど顕著ではないことから、感作マウスでは、経口リゾチーム投与および疲労困憊運動が小腸粘膜に対する相乗的なダメージを与え、その結果、生体内へのリゾチームの吸収が容易となり、通常安静にしていれば生じにくいはずのアナフィラキシー症状が、特定の食物と運動負荷とによって発症してしまうものと考えられる。また、FDEIA 疾患は、アスピリンを前投与してアレルギーのみを摂取させた場合でもアナフィラキシー症状が観察される<sup>69)</sup>。アスピリンは、腸管傷害を誘発させる引き金になっている<sup>51)</sup>と推察されることから、やはり腸管からのアレルギーの過剰吸収が FDEIA 発症に関与している可能性は高い。したがって、アレルギー非摂取状態での運動であれば、このアナフィラキシーショックの発症は抑制できることになる。

### 3. 運動と $T_H 1 / T_H 2$ バランス

適度な(中等度)運動習慣は上気道感染症(Upper respiratory tract infection: URTI)のリスクを軽減させる一方で、過度な(高強度)運動はそのリスクを増大させる<sup>2)</sup>。急性運動は、分泌型 IgA (sIgA) 濃度の低下<sup>76)</sup>、マクロファージの抗原提示機能の抑制<sup>61)</sup>、血中プロスタグランジン(prostaglandin: PG)E<sub>2</sub> 濃度の増加<sup>57)</sup>、TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインの抑制<sup>57,77)</sup>、さらにはカテコラミンや副腎皮質ホルモンなどの炎症性サイトカイン抑制ホルモンと抗炎症性サイトカインである IL-1ra, IL-4, IL-10 の血中濃度の増加<sup>78)</sup>といった多くの  $T_H 2$  細胞優位を示唆する反応を示すとされている。また APC から抗原提示を受けたナイーブ T 細胞を  $T_H 1$  細胞へ分化させる際、PAMPs を介して誘導される IL-12 産生亢進(図 1)に対しても運動はネガティブに反応する<sup>79)</sup>。このように  $T_H 1 / T_H 2$  バランスに及ぼす運動の影響について、さらに検討する必要はあるものの、興味深い視点は、血中では  $T_H 2$  細胞優位に見える現象であっても、局所では  $T_H 1$  応答性が増強している場合があり、固体全体として  $T_H 1$  細胞が優位になっている可能性があるという永富<sup>62)</sup>の指摘である。また、Abo は、運動不足による副交感神経優位がリンパ球過剰を引き起

こし、アレルギー疾患を助長すると指摘しており、運動が自律神経系のバランスの面からもアレルギー抑制にとって有効なのかもしれない<sup>80)</sup>。ただし、アレルギーへの感作時期が極めて幼少の時期に生じることを考慮するならば、アレルギーとの接触時期に運動を実践できるかどうかという現実的な問題があるのかもしれない。

### ま と め

運動はアレルギーを抑制できるのかについて検討を試みた。アレルギー抑制因子であるエンドトキシンの腸管からの吸収に対して運動は貢献する一方で、アレルギーの吸収も促進する可能性が示されている。そしてその機序は、ともに腸管上皮の透過性を運動が直接的に刺激しているためである。したがって、腸管内の環境によって、運動のアレルギー抑制効果は左右されるのかもしれない。

### 終わりに

我々は人類の歴史上、まれにみるアレルギーの攻撃に疲弊を訴えている。それは単なるアレルギーの増加に加え、生体内アンバランスがもたらす身体不適状態といえる。この不適状態の克服に対して、運動習慣がもたらす意義は大きいのかもしれない。単に運動は、骨や骨格筋あるいは呼吸循環器系や代謝に及ぼす効果に加え、免疫系の賦活化に大きく関与する。そしてそれは、我々人類が常に細菌やウイルスと向き合い、時に戦い、時に共存する生活を続けてきたことを物語るものであり、決して清潔ではない生活環境の中で、ヒトはどのように生体防御を維持しながら運動を続けてきたのか、その結果どのような免疫機能を獲得してきたのかについて深く考えなくてはならない。

本研究は平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C-2)16500433)、および川崎医療福祉大学平成16年度総合研究費(課題:若年期の生活習慣とアレルギー予防に関する総合研究、代表:矢野博己)の助成を受けて行われた。

### 文 献

- 1) Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *British Medical Journal*, **299**, 1259-1260, 1989.
- 2) Nieman DC: Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **26**, 128-139, 1994.

- 3) Hsieh CS , Macatonia SE , Tripp CS , Wolf SF , O'Garra A and Murphy KM : Development of TH1 CD4<sup>+</sup> T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages . *Science* , **260** , 547-549 , 1993 .
- 4) von Mutius E , Martinez FD , Fritzsche C , Nicolai T , Roell G and Thiemann HH : Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany . *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* , **149** , 358-364 , 1994 .
- 5) Shaheen SO , Aaby P , Hall AJ , Barker DJ , Heyes CB , Shiell AW and Goudiaby A : Measles and atopy in Guinea-Bissau . *Lancet* , **347** , 1792-1796 , 1996 .
- 6) Matricardi PM , Rosmini F , Ferrigno L , Nisini R , Rapicetta M , Chionne P , Stroffolini T , Pasquini P and D'Amelio R : Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy Italian military students with antibodies against hepatitis A virus . *British Medical Journal* , **314** , 999-1003 , 1997 .
- 7) Shirakawa T , Enomoto T , Shimazu S and Hopkin JM : The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder . *Science* , **257** , 77-79 , 1997 .
- 8) Taki S , Sato T , Ogasawara K , Fukuda T , Sato M , Hida S , Suzuki G , Mitsuyama M , Shin EH , Kojima S , Taniguchi T and Asano Y : Multistage regulation of Th1-type immune responses by the transcription factor IRF-1 . *Immunity* , **6** , 673-679 , 1997 .
- 9) Farooqi IS and Hopkin JM : Early childhood infection and atopic disorder . *Thorax* , **53** , 927-932 , 1998 .
- 10) Kramer U , Heinrich J , Wjst M and Wichmann HE : Age of entry to day nursery and allergy in later childhood . *Lancet* , **353** , 450-454 , 1999 .
- 11) Braun-Fahrlander C , Gassner M , Grize L , Neu U , Sennhauser FH , Varonier HS , Vuille JC and Wuthrich B : Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community . SCARPOL team . Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution . *Clinical and Experimental Allergy* , **29** , 28-34 , 1999 .
- 12) Bjorksten B , Naaber P , Sepp E and Mikelsaar M : The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children . *Clinical and Experimental Allergy* , **29** , 342-346 , 1999 .
- 13) Hesselmar B , Aberg N , Aberg B , Eriksson B and Bjorksten B : Dose early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clinical and Experimental Allergy* , **29** , 611-617 , 1999 .
- 14) Matricardi PM , Rosmini F , Riondino S , Fortini M , Ferrigno L , Rapicetta M and Bonini S : Exposure to food-borne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study . *British Medical Journal* , **320** , 412-417 , 2000 .
- 15) Mao XQ , Sun DJ , Miyoshi A , Feng Z , Handzel ZT , Hopkin JM and Shirakawa , T : The link between helminthic infection and atopy . *Parasitology Today* , **16** , 186-188 , 2000 .
- 16) von Mutius E , Pearce N , Beasley R , Cheng S , von Ehrenstein O , Bjorksten B and Weiland S : International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma , rhinitis , and eczema . *Thorax* , **55** , 449-453 , 2000 .
- 17) Aaby P , Shaheen SO , Heyes CB , Goudiaby A , Hall AJ , Shiell AW , Jensen H and Marchant A : Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau . *Clinical and Experimental Allergy* , **30** , 644-650 , 2000 .
- 18) Ernst P and Cormier Y : Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm . *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* , **161** , 1563-1566 , 2000 .
- 19) Gereda JE , Leung DY , Thatayatikom A , Streib JE , Price MR , Klinnert MD and Liu AH : Relation between house-dust endotoxin exposure , type 1 T-cell development , and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma . *Lancet* , **355** , 1680-1683 , 2000 .
- 20) Ball TM , Castro-Rodriguez JA , Griffith KA , Holberg CJ , Martinez FD and Wright AL : Siblings , day-care attendance , and the risk of asthma and wheezing during childhood . *New England Journal of Medicine* , **343** , 538-543 , 2000 .
- 21) Bjorksten B , Sepp E , Julge K , Voor T and Mikelsaar M : Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **108** , 516-520 , 2001 .
- 22) Kalliomaki M , Kirjavainen P , Eerola E , Kero P , Salminen S and Isolauri E : Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing . *Journal of Allergy and Clinical*

- Immunology* , **107** , 129–134 , 2001 .
- 23 ) Riedler J , Braun-Fahrlander C , Eder W , Schreuer M , Waser M , Maisch S , Carr D , Schier R , Nowak D , von Mutius E and ALEX Study Team : Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey . *Lancet* , **358** , 1129–1133 , 2001 .
- 24 ) Illi S , von Mutius E , Lau S , Bergmann R , Niggemann B , Sommerfeld C and Wahn U : Early childhood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study . *British Medical Journal* , **322** , 390–395 , 2001 .
- 25 ) Schulze-Koops H and Kalden JR : The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis . *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* , **15** , 677–691 , 2001 .
- 26 ) Akira S , Takeda K and Kaisho T : Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity . *Nature Immunology* , **2** , 675–680 , 2001 .
- 27 ) Oyama N , Sudo N , Sogawa H and Kubo C : Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T ( H ) 1 / T ( H ) 2 balance toward T ( H ) 2-dominant immunity in mice . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **107** , 153–159 , 2001 .
- 28 ) Yazdanbakhsh M , Kreamsner PG and van Ree R : Allergy , parasites , and the hygiene hypothesis . *Science* , **296** , 490–494 , 2002 .
- 29 ) Braun-Fahrlander C , Riedler J , Herz U , Eder W , Waser M , Grize L , Maisch S , Carr D , Gerlach F , Bufe A , Lauener RP , Schierl R , Renz H , Nowak D , von Mutius E and Allergy and Endotoxin Study Team : Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school age children . *New England Journal of Medicine* , **347** , 869–877 , 2002 .
- 30 ) Gehring U , Bischof W , Fahlbusch B , Wichmann HE and Heinrich J : House dust endotoxin and allergic sensitization in children . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* , **166** , 939–944 , 2002 .
- 31 ) Matricardi PM , Rosmini F , Panetta V , Ferrigno L and Bonini S : Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **110** , 381–387 , 2002 .
- 32 ) Gerhold K , Blumchen K , Bock A , Seib C , Stock P , Kallinich T , Lohning M , Wahn U and Hamelmann E : Endotoxins prevent murine IgE production , T ( H ) 2 immune responses , and development of airway eosinophilia but not airway hyperreactivity . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **110** , 110–116 , 2002 .
- 33 ) Litonjua AA , Milton DK , Celedon JD , Ryan L , Weiss ST and Gold DR : A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin , allergens , and pets . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **110** , 736–742 , 2002 .
- 34 ) Tsuji RF , Hoshino K , Noro Y , Tsuji NM , Kurokawa T , Masuda T , Akira S and Nowak B : Suppression of allergic reaction by lambda-carrageenan: toll-like receptor 4/MyD88-dependent and -independent modulation of immunity . *Clinical and Experimental Allergy* , **33** , 249–258 , 2003 .
- 35 ) Phipatanakul W , Celedon JC , Raby BA , Litonjua AA , Milton DK , Sredl D , Weiss ST and Gold DR : Endotoxin exposure and eczema in the first year of life . *Pediatrics* , **114** , 13–18 , 2004 .
- 36 ) Romagnani S : The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation , reduced immune suppression , or both? *Immunology* , **112** , 352–363 , 2004 .
- 37 ) Mangan NE , Fallon RE , Smith P , van Rooijen N , McKenzie AN and Fallon PG : Helminth infection protects mice from anaphylaxis via IL-10-producing B cells . *Journal of Immunology* , **173** , 6346–6356 , 2004 .
- 38 ) Gehring U , Bischof W , Borte M , Herbarth O , Wichmann HE , Heinrich J and LISA study group: Levels and predictors of endotoxin in mattress dust samples from East and West German homes . *Indoor Air* , **14** , 284–292 , 2004 .
- 39 ) Watford WT , Moriguchi M , Morinobu A and O'Shea JJ : The biology of IL-12 : coordinating innate and adaptive immune responses . *Cytokine & Growth Factor Reviews* , **14** , 361b–368 , 2003 .
- 40 ) Krieg AM : CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects . *Annual Review of Immunology* , **20** , 709–760 , 2002 .
- 41 ) 太田伸生 : 寄生虫感染とアレルギー疾患 . *アレルギー・免疫* , **11** , 508–513 , 2004 .



- 42) Gereda JE ,Klennert MD ,Price MR ,Leung DY and Liu AH : Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **107** , 790-796 , 2001 .
- 43) Reed CE and Milton DK : Endotoxin-stimulated innate immunity: a contributing factor for asthma . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **108** , 157-166 , 2001 .
- 44) Koppen S , de Groot R , Neijens HJ , Nagelkerke N , van Eden and Rumke HC : No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease . *Vaccine* , **22** , 3375-3385 , 2004 .
- 45) van Schayck CP and Knottnerus JA : Can the 'hygiene hypothesis' be explained by confounding by behavior? *Journal of Clinical Epidemiology* , **57** , 435-437 , 2004 .
- 46) Oettgen HC , Martin TR , Wynshaw-Boris A , Deng C , Drazen JM and Leder P : Active anaphylaxis in IgE-deficient mice . *Nature* , **370** , 367-370 , 1994 .
- 47) Bortoff A : Influence of exercise on gastrointestinal function . In Horton ES and Terjung RL Eds , *Exercise , nutrition , and energy metabolism* , McMillan , New York , 159-171 , 1988 .
- 48) 矢野博己 , 矢野里佐 : 食餌直後に運動を控えるべきか —腹部内蔵への血液循環— . *体育の科学* , **46** , 812-817 , 1996 .
- 49) Yano L , Yano H and Taketa K : Portal blood flow during and after high-intensity physical exercise in rats: response of plasma endothelin-1 and catecholamine . *Hepatology Research* , **11** , 1-11 , 1998 .
- 50) Kinoshita S , Yano H and Tsuji E : An increase in damaged hepatocytes in rats after high intensity exercise . *Acta Physiologica Scandinavica* , **178** , 225-230 , 2003 .
- 51) Lambert GP , Broussard LJ , Mason BL , Mauermann WJ and Gisolfi CV : Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages . *Journal of Applied Physiology* , **90** , 2075-2080 , 2001 .
- 52) Yano H , Matsuda T and Kato Y : Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice . *European Journal of Applied Physiology* , **187** , 358-364 , 2002 .
- 53) Yano H , Kinoshita S and Kira S : The effects of acute moderate exercise on the phagocytosis of Kupffer cells in rats . *Acta Physiologica Scandinavica* , **182** , 151-160 , 2004 .
- 54) Marshall JC : The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses . *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* , **76** , 479-484 , 1998 .
- 55) Tokyay R , Zeigler ST , Traber DL , Stothert JCJ , Loick HM , Hegggers JP and Herndon DN : Postburn gastrointestinal vasoconstriction increases bacterial and endotoxin translocation . *Journal of Applied Physiology* , **74** , 1521-1527 , 1993 .
- 56) 矢野博己 : 運動と Kupffer 細胞機能 . *体育の科学* , **51** , 124-133 , 2001 .
- 57) 松崎裕美 , 矢野博己 : ラット肝腫瘍壊死因子 ( TNF ) $\alpha$  発現におよぼす急性運動の影響 . *体力科学* , **51** , 203-210 , 2002 .
- 58) Bosenberg AT , Brock-Utne JG , Gaffin SL , Wells MTB and Blake TW : Strenuous exercise causes systemic endotoxemia . *Journal of Applied Physiology* , **65** , 106-108 , 1988 .
- 59) Moses FM : Gastrointestinal bleeding and the athlete . *American Journal of Gastroenterology* , **88** , 1157-1159 , 1993 .
- 60) Sugiura H , Nishida H , Sugiura H and Mirbod SM : Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice . *Acta Physiologica Scandinavica* . **174** , 247-256 , 2002 .
- 61) Woods JA , Lu Q , Cedia MA and Lowder T : Exercise-induced modulation of macrophage function . *Immunology and Cell Biology* , **78** , 545-553 , 2000 .
- 62) 永富良一 : 個人の免疫機能の評価に関する問題点 . *体育の科学* , **51** , 105-112 , 2001 .
- 63) Kemp SF , Lockey RF , Wolf BL and Lieberman P : Anaphylaxis a review of 266 cases . *Archives of Internal Medicine* , **155** , 1749-1754 , 1995 .
- 64) Castells MC , Horan RF and Sheffer AL : Exercise-induced anaphylaxis ( EIA ) . *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* , **17** , 413-424 , 1999 .
- 65) Flannagan LM and Wolf BC : Sudden death associated with food and exercise . *Journal of Forensic Sciences* , **49** , 543-545 , 2004 .

- 66) Maulits RM , Pratt DS and Schoaket AL : Exercise-induced anaphylactic reaction to Shell-fish . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **63** , 433-434 , 1979 .
- 67) Kidd JM , Cohen SH , Sosman AJ and Fink JN : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **17** , 407-411 , 1983 .
- 68) Dohi M , Suko M , Sugiyama H , Yamashita M , Tadokoro K , Juji F , Okudaira H , Sano Y , Ito K and Miyamoto T : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **87** , 34-40 , 1991 .
- 69) 原田晋 , 堀川達弥 , 市橋正光 : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis の本邦報告集計による考察 . *アレルギー* , **49** , 1066-1073 , 2000 .
- 70) 矢野博己 , 加藤保子 : 運動はアレルギーを吸収しやすくさせる? —実験動物モデル系を確立し食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの解明に期待— . *化学と生物* , **41** , 637-639 , 2003 .
- 71) Eliakim A , Wolach B , Kodesh E , Gavrieli R , Radnay J , Ben-Tovim T , Yarom Y and Falk B : Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls . *International Journal of Sports Medicine* , **18** , 208-212 , 1997 .
- 72) Hanakawa Y , Tohyama M , Shirakata Y , Murakami S and Hashimoto K : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested . *British Journal of Dermatology* , **138** , 898-900 , 1998 .
- 73) Levine S and Saltzman A : Distributions of small intestinal lesions in anaphylaxis of rats . *International Archives of Allergy and Immunology* , **115** , 312-315 , 1998 .
- 74) Li X , Schofield BH , Huang C , Kleiner GI and Sampson HA : A murine model of IgE-mediated cow 's milk hypersensitivity . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **103** , 206-214 , 1999 .
- 75) Pellon MI , Steil AA , Furio V and Crespo MS : Study of the effector mechanism involved in the production of haemorrhagic necrosis of the small intestine in rat passive anaphylaxis . *British Journal of Pharmacology* , **112** , 1101-1108 , 1994 .
- 76) McDowell SL , Hughes RA , Hughes RJ , Housh DJ , Housh TJ and Johnson GO : The effect of exhaustive exercise on salivary immunoglobulin A . *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* , **32** , 412-415 , 1992 .
- 77) Bagby GJ , Sawaya DE , Crouch LD and Shepherd RE : Prior exercise suppresses the plasma tumor necrosis factor response to bacterial Lipopolysaccharide . *Journal of Applied Physiology* , **77** , 1542-1547 , 1994 .
- 78) Suzuki K , Nakaji S , Yamada M , Totsuka M , Sato K and Sugawara K : Systemic inflammatory response to exhaustive exercise . Cytokine kinetics . *Exercise immunology Review* , **8** , 6-48 , 2002 .
- 79) Suzuki K , Nakaji S , Kurakake S , Totsuka M , Sato K , Kuriyama T , Fujimoto H , Shibusawa K , Machida K and Sugawara K : Exhaustive exercise and type-1/type-2 cytokine balance with special focus on interleukin-12 p40/p70 . *Exercise Immunology Review* , **9** , 48-57 , 2003 .
- 80) Abo T and Kawamura T : Immunomodulation by the autonomic nervous system : therapeutic approach for cancer , collagen diseases , and inflammatory bowel diseases . *Therapeutic Apheresis and Dialysis* , **6** , 348-357 , 2002 .

(平成17年5月10日受理)

## The “Hygiene Hypothesis” and Exercise: Does Exercise Prevent Allergic Disorders?

Hiromi YANO, Daisuke SHIVA, Hana KOZAI and Yasuko KATO

(Accepted May 10, 2005)

Key words : hygiene hypothesis, exercise,  $T_H1/T_H2$  paradigm, endotoxin

### Abstract

A number of epidemiological studies have suggested that the increase in prevalence of allergic disorders that has occurred over the past few decades is attributable to a reduced bacterial endotoxin, the “hygiene hypothesis”. A higher exposure to endotoxin was hypothesized to contribute to a lower prevalence of allergic disorders. Although exercise has various useful effects, its impact on allergic disorders is unknown. Exercise results in impairment of the normal gut barrier to luminal microorganisms and also elevated circulating levels of endotoxin. In the case of food dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA), however, exercise induces allergen absorption from the intestinal tract into the circulation. The experimental evidence presently available suggests that the effect of exercise requires much more investigation.

Correspondence to : Hiromi YANO

Department of Health and Sports Science, Faculty of Health  
Science and Technology, Kawasaki University of Medical Welfare  
Kurashiki, 701-0193, Japan  
(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.15, No.1, 2005 1–11)