

複雑な病気セリアック病 1

瀬口 正晴 (SEGUCHI Masaharu)^{1,2} 吉野 精一 (YOSHINO Seiichi)³

Key Words: セリアック病、歴史、遺伝学

本論文「複雑な病気セリアック病 1」は“Celiac Disease and Gluten” (by Herbert Wieser, Peter Koehler and Katharina Konitzer) 2014 の第 1 章 Celiac Disease-A Complex Disorder の一部を翻訳紹介するものである

1. 歴史

人類は新石器時代までの何十万年の間はグルテンに晒されていなかった。わずか 1 万年前、穀物農業はチグリス、ユーフラテス、アッパーナイル地域を含む中東で始まり、小麦と大麦が主要作物として徐々にヨーロッパ全体に広がった。製パンの加工法は、約 5000 年前にエジプトで開発され、ギリシャを經由してローマ人に、そして他のヨーロッパ地域に広がった。小麦とライ麦パンが西洋人の主食になった。その結果、グルテン消費量が大幅に増加した。多くの人々がこの「新しい」食品に適応できず、免疫寛容を発達させられなかったようだ¹⁾。

1 世紀から 2 世紀にかけてローマとアレクサンドリアで活躍したギリシャの医師であるカップドキアのアレタエウスは、今日のセリアック病 (CD) に似た腸の障害を記述した最初の人物である。それは慢性下痢患者に関する一般的な報告だが、CD 患者がその中に含まれていることを示唆する文章である。彼は次のように書いている：「下痢が 1～2 日間、わずかな原因で進行したのでないならば場合、さらに、全身の萎縮により全身が衰弱したならば、慢性のセリアックスプルー（下痢）が形成される。」彼はこれらの患者を、単に腹部を意味するギリシャ語の「koilia」に従って「koiliakos」と呼んだ。彼は病気が食物の部分的な消化不良によって引き起こされると信じた。そして、それは休息と断食によってス

トレスから腸を解放ことによって治療されると信じていた。考古学的な場所 Cosa で見つかった紀元 1 世紀の若い女性のケースは、CD のような障害が古代に存在したことを印象的に実証した^{2,3)}。彼女は、身長が低い、骨粗鬆症、歯のエナメル質形成不全、および貧血の間接的な兆候などの栄養失調の臨床徴候を特徴としており、これらはすべて CD を強く示唆している。骨および歯からのデオキシリボ核酸 (DNA) に続いてヒト白血球抗原 (HLA) を入力すると、CD のリスクが最も高いハプロタイプである HLA-DQ2.5 が示された。

イギリスの小児科医 Samuel Gee が、CD の臨床症候群の最初の正確な説明を発表したのは 1888 年で、それまではみられなかった。彼は「セリアック病」という用語を使用し、この病気は「あらゆる年齢の人がおこす一種の慢性消化不良であるが、特に 1 歳から 5 歳までの子供におこる」と定義した。

彼は沈殿要因 (precipitating factors) を知らずに食物による治療を薦めた：「食物を調節することが治療の主要部分である」および「患者が完全に治癒できる場合、それは食事によるために違いない」⁴⁾。その後の数十年間にさまざまな食事療法が推奨された。たとえば、1908 年、Christian Herter は、脂肪は炭水化物よりも許容性が高いと述べた。1918 年、George F. Still はパンの許容度が低いことに注意をひいた。1921 年、John Howland は炭水化物に対す

¹⁾ 神戸女子大学, ²⁾ 日本穀物科学研究会前会長, ³⁾ 辻調理専門学校

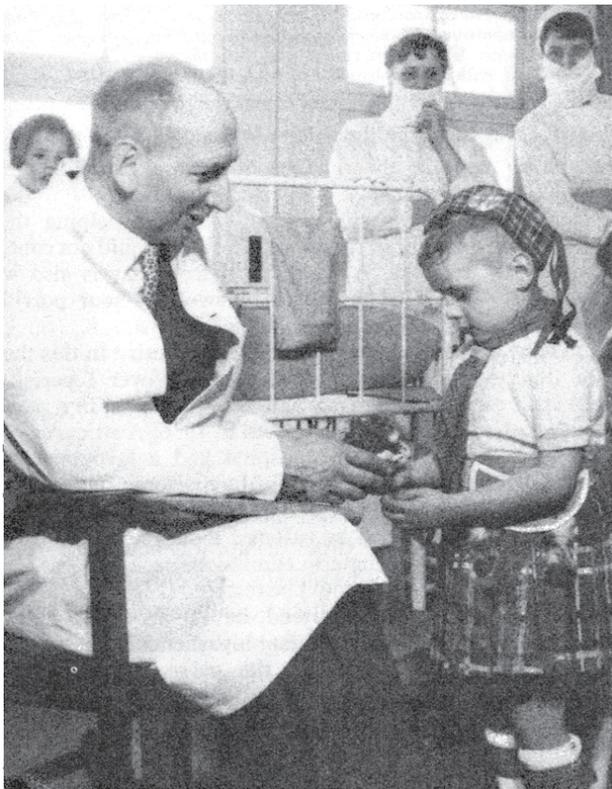


図 1.1 Willem Karel Dicke (1905-1962)

る不耐性を認めた。1924年、Sidney V. Haasは、バナナを除くすべての炭水化物源（パン、シリアル、ジャガイモ）を除外することを推奨した⁵⁾。それにもかかわらず、ほとんどのCD患者は深刻な臨床的特徴をもち、15-20%の子供たちは急性下痢、代謝異常および電解質異常、および体重減少を特徴とするいわゆるセリアック病で死亡した。

オランダの小児科医 Willem K. Dicke (図 1.1) は、第二次世界大戦中に穀物とパンが不足したオランダでCDの減少を観察した。彼の論文中、Dickeは、小麦、ライムギ、およびオートムギ粉が食事から除外されたとき、CDの子供たちが劇的に回復すると述べた⁶⁾。その後、小麦の有害な影響が胃腸の研究によって明らかになった^{7,8)}。小麦ドゥを水溶性アルブミン、グルテン、デンプンに分画し、これらの画分の生体内試験により、小麦ドゥのゴム状タンパク質塊であるグルテン (図 1.2) は有毒であるのに対し、デンプンとアルブミンは毒性がないという結論に至った⁹⁾。それ以来、CDの引き金となるすべての穀物タンパク質はCDの分野で「グルテン」または「グルテンタンパク質」と呼ばれ、無グルテン食がCDの従来の治療として成功した。同時に、John W. Paullly は、CD患者の小腸から得られた粘

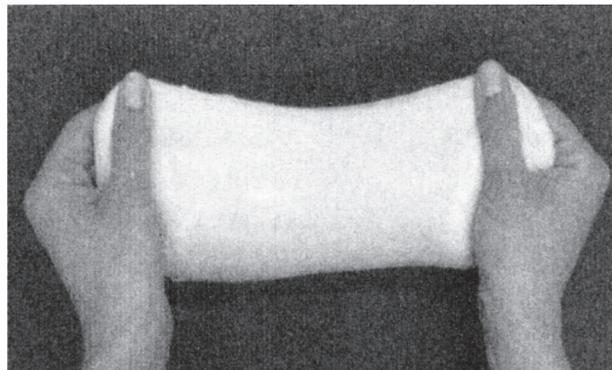


図 1.2 小麦グルテン、セリアック病 (CD) 認知最初の穀物成分

膜組織の異常を確実に実証した最初の人だった¹⁰⁾。この発見は、今日までの診断基準である Margot Shiner と William H. Crosby^{11,12)} による小腸の経口生検の導入によって確認された。このように、環境的沈殿要因 (precipitating factor) グルテンの検出と腸粘膜萎縮の証拠は、CDの研究活動の出発点となった。

2. 疫学

これまでCDは乳児期のまれな疾患であると考えられていた。1950年に発表された初期の疫学研究により、イギリスでのCD様スプルー（下痢）症候群の有病率は1:10,000から1:5000の間であることが確立された¹³⁾。当時、診断は主に下痢や脂肪便などの典型的な症状の検出に基づいていた。その後、腸生検などの特定の診断ツールにより、CDの診断が改善された。1970年代には、ヨーロッパでの有病率は約1:500から1:1000までになり、以前よりもかなり高いと推定された。ヨーロッパで最も高い割合がアイルランドで発見され、ゴールウェイ地域の一般人口で1:300から1:450であった¹⁴⁾。1975年から1989年に生まれた子供に対して1990年から1992年に実施された多施設研究では、ヨーロッパのさまざまな地域で1:3200（コペンハーゲン、デンマーク）から1:239（ノルコエピン、スウェーデン）の大きな変動率が見つかった¹⁵⁾。ヨーロッパ以外では、CDの認識と診断の可能性は低く、この病気はまれであると考えられていた。しかし、過去数十年の間に、CDの認識はかなり珍しい腸疾患から一般的な多臓器疾患に変化した。

1992年、Loganは頻繁に引用される「セリアッ

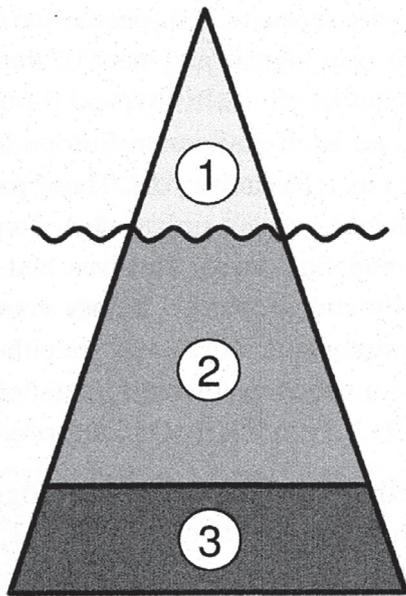


図 1.3 セリアック病 (CD) の冰山モデル
①=診断された患者, ②=未診断の沈黙する患者, ③=未診断の沈黙する可能性ある CD 患者。Ref. 17

「ク冰山」モデルを発表した。これは、古典的な症状の CD 患者（無症候性 CD）が無症候性患者と比較してごく少数であることを示すためである¹⁶⁾。

それ以来、3、4、または5つのコンパートメントを持つさまざまな冰山モデルが提案されており、コンパートメントのさまざまな定義が含まれている。図 1.3 は、最も単純な3セクションモデルを示している¹⁷⁾。したがって、氷山の先端は、生検で診断され、現在グルテンを含まずに生きており、正常な粘膜を示す患者によって形成される。

境界線の下には、不規則な、最小限の、または不足している不満のために診断されない無症候性のケースの2つの大きなグループがある。これらの個人は、平らな粘膜（「沈黙」；氷山の中央部）を持っているか、または免疫学的異常（増加した上皮内リンパ球 IELs）または抗トランスグルタミナーゼ血清抗体 TGAs)) を持っているか、あるいは正常な粘膜（「潜在的」；氷山の下部）を持っているかである。潜在的な CD は、CD のまれな形式ではない。レトロスペクティブ（後ろ向き）研究では、すべての評価されたセリアック患者の 18.3% の有病率が明らかにされ¹⁸⁾、正常な絨毛形態を有する 62 人の子供（19%）が別の研究によって血清学陽性の 320 人の子供の中から特定された¹⁹⁾。

粘膜生検と組織学的判断が続く非常に高感度で特

異的な血清学的検査の開発は、臨床的に非定型の CD の予期せぬ高頻度をもたらした。

ヨーロッパで診断された成人患者と未だ診断されていない成人患者の比率は、およそ 1:3（フィンランド）から 1:16（イタリア）であると推定されている²⁰⁾。これらの患者は通常、医師によって認識されないままであり、第一度近親者や自己免疫疾患患者を含むリスクの高い個人のスクリーニングによってのみ検出されるか、または他の理由で行われた内視鏡検査および生検によって識別された場合である。

診断されず無症候性の人々は、骨粗鬆症などの長期合併症のリスクにさらされるか（サイレント型）、後期に典型的な CD を発症するリスクがある（潜在型）。血清学的検査と腸生検の両方を含む現代の診断方法は、ほとんどの西洋人集団で 1:70 から 1:200 の間の有病率を明らかにし、平均有病率は約 1% に相当した^{20, 21)}。5.6% に達する世界で最も高い頻度の 1 つは、北アフリカのベルベルアラビア起源のサハラ難民の間で報告されている²²⁾。黒人のアフリカ人では CD は報告されていない。世界的な有病率の正確な数値は、人口、年齢、測定年、および CD の定義方法によって異なる。

CD の世界的な罹患率についての知識は不完全だが、民族グループ間で違いがあるようだ。この病気は明らかに白人で特によく見られる。過去数十年間に大幅な増加が提案されている²³⁾。これは、意識の向上と診断技術の向上に一部起因する可能性があるが、小麦とグルテンの消費量の増加と環境の変化も主要な原因と考えられている²⁴⁾。さらに、現代の小麦の育種も、有病率の増加に寄与している可能性がある²⁵⁾。しかし、米国の 20 世紀と 21 世紀のデータの調査は、小麦の育種がグルテン含有量に比例してタンパク質含有量も増加させた可能性を支持しない²⁶⁾。

対照的に、1995 年から 2010 年の間に発表された 500 以上の関連論文の統計的評価により、一般集団における CD の平均有病率は一定のままであることが明らかになった（ $\approx 1:160$ ）。それは過去数十年にわたって安定していたようで、地理的な地域によって大きく変化しない²⁷⁾。したがって、一般集団における CD の有病率は近年過大評価されているようであり、これは主に唯一の診断ツールとし

での血清学的検査の使用によるものである²⁷⁾。それでも、CDは最も頻繁に見られる食べ物不耐性の1つである。

それはもはや小児期疾患ではなく、あらゆる年齢で発症する可能性がある。新しい症例の半数以上は、50歳以上の個人で発生する²⁸⁾。ほとんどの自己免疫疾患と同様に、この疾患は男性よりも女性に多く見られる(2:1~3:1の比率)。おそらく、必要なHLA-DQ2/8対立遺伝子が男性患者よりも女性に多いためであろう²⁹⁾。一等親血縁者の有病率は非常に高いと報告されており(約10~20%)、一卵性双生児の割合は約75~80%であり、CDにおける強い遺伝的影響を示している。CDの有病率は、1型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患、およびダウン症候群などの遺伝的に関連する疾患で顕著に増加する。伝統的な米を食べるアジア諸国でも、小麦が主食になりつつある。これらの栄養の傾向により、アジアの人口におけるCDの有病率の増加が近い将来に予想される可能性がある。

環境(グルテン)および遺伝(HLA-DQ2/8)要因の重要な役割を考慮して、Abadieと同僚は、CDの有病率、小麦消費量、および地球のさまざまな地域の対立遺伝子に対するHLA-DQ2/8の頻度をまとめた³⁰⁾。驚くべきことに、これら3つのパラメーター間の有意な相関性は観察されなかった。ただし、アウトライナーの国々(アルジェリア、フィンランド、メキシコ、北インド、およびチュニジア)が排除された後、CDの有病率は小麦消費、HLA-DQ2/8の頻度、および両方のリスク要因の組み合わせとは有意に相関した。明確な異常値の存在と相関係数がかなり低いという事実は、他の環境的および遺伝的要因がCDの発症に寄与していることを示唆する。

3. 遺伝学および環境要因

CDは多因子の病気であり、その発生は遺伝的および環境的危険因子の組み合わせによって制御される。CDの遺伝的素因は複雑であり、HLA-DQ2/8遺伝子を主要な要因として含んでいる。これらは、CDの遺伝的感受性の約40%を説明すると推定される。他の60%は、未知の数の非HLA遺伝子間で共有されており、各遺伝子はわずかなリスク効果のみ

に寄与すると推定されている。遺伝的感受性と食事性グルテンは必要だが、病気の発症には十分ではない。したがって、グルテン摂取に加えて環境要因が病気の発症に寄与する。たとえば、感染症、微生物叢、グルテン導入年齢、グルテンの初期投与量、母乳育児が重要であると考えられてきた。

3-1. 遺伝学

CDなどの複雑な疾患には、それぞれ固有の遺伝的構造がある。今日知られているCDの主な遺伝因子はHLA遺伝子である。CDのHLA対立遺伝子へのリンクに関する最初の洞察は、1973年に発表された^{31,32)}。その時以来、CDは他の多くの一般的な複雑な病気よりも強い遺伝的要素を持っていることが明らかになった。一卵性双生児間の一致率は75~80%であり、第一度近親者間の一致率は約10%であるため、CDに対する顕著な遺伝的素因は明らかである。後者は一般人口の約10倍である。HLAクラスII対立遺伝子HLA-DQ2およびHLA-DQ8は、染色体座位6p21の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)にあり、CDと最も強い関連性がある。

実際、ほぼすべてのCD患者がこれらのHLA分子の少なくとも1つを発現している。HLA-DQタンパク質は、抗原提示細胞(APC)によるグルテンペプチドのCD特異的結合の原因となる α および β 鎖を持つヘテロダイマーである。CD患者の大部分(約90~95%)はDQ2陽性である。残りはDQ8が陽性である。一般的なDQ2アイソフォームには、2つのDQ2.5およびDQ2.2が見つかった。ほとんどのDQ2患者は、DQA1*05(α -鎖)およびDQB1*02(β -鎖)によってコードされるDQ2.5アイソフォームを持ち、これら2つの遺伝子(DQA1*0501,DQB1*0201)は、同じDR3-DQ2ハプロタイプ(1つの親染色体上)のシス(cis)位置にあり、あるいはトランス(trans)位置にあり、ここでは α 鎖(DQA1*0501, DQB1*0201)は1つの染色体上のDR5-DQ7ハプロイドにコードされており、および β -鎖上(DQB1*0202)は他方の染色体(各親の1染色体の)DR7-DQ2ハプロタイプ上にコードされている³⁰⁾(図1.4)。

DQ2.2ヘテロダイマーは、DR7-DQ2ハプロタイプのDQA1*0201およびDQB1*0202対立遺伝子によってエンコードされる。DQ8ヘテロダイマーは、

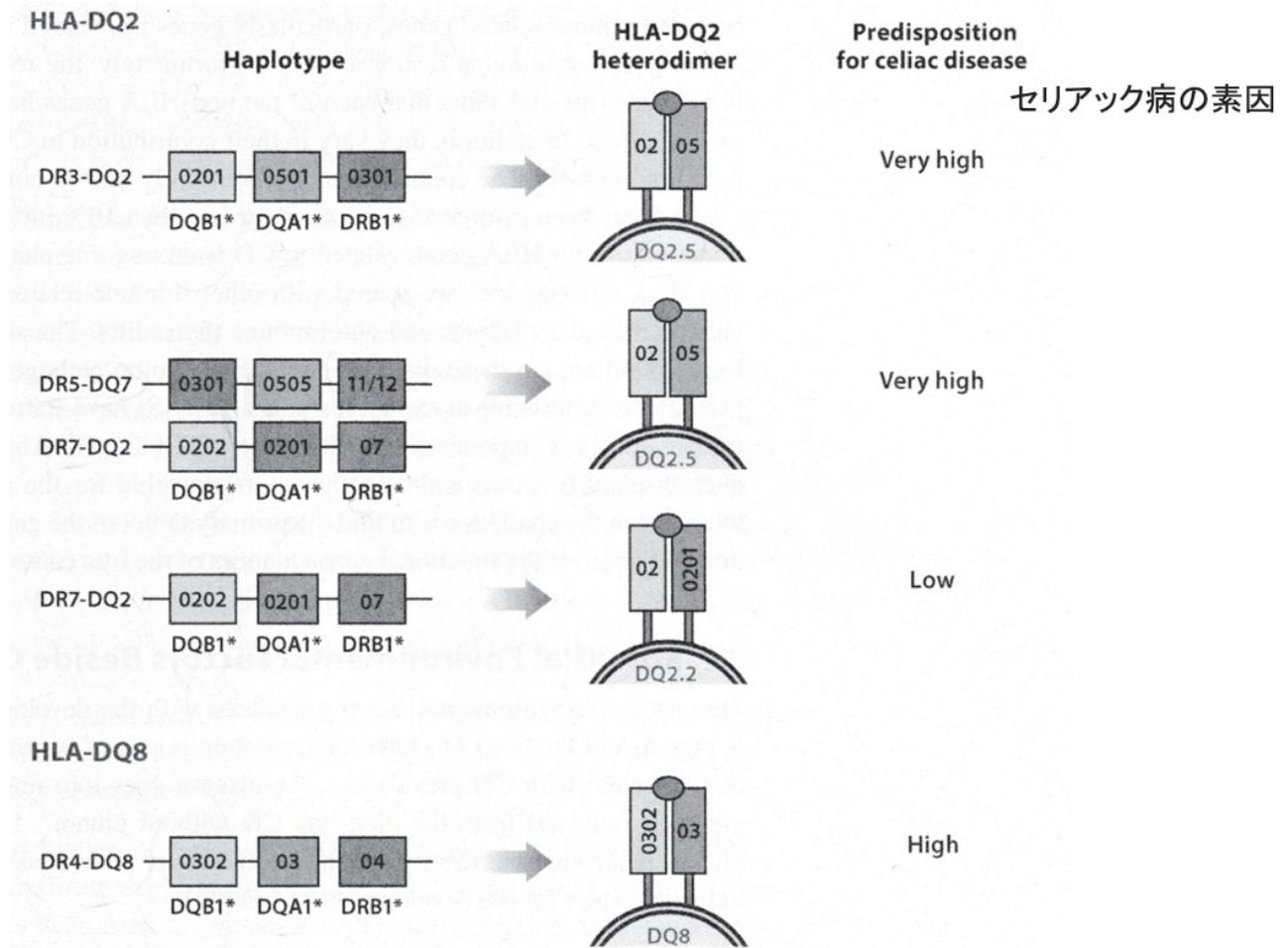


図 1.4 セリアック病 (CD) の関係するヒト白血球抗原 (HLA)。

大多数の (CD) 患者は、HLA-DQ2.5 ヘテロダイマーを発現。HLA-DQ2.5 ヘテロダイマーは、DQ8 および DQ2.2 ヘテロダイマーよりも CD と強く関連。Ref.30

DR4-DQ8 ハプロタイプ上で、それぞれ DQA1*03 および DQB1*0302 によってコードされる α 鎖および β 鎖によって形成される。患者の少数のサブセットは、DQ2 と DQ8 の両方の対立遺伝子を保有している。その結果、これらの患者は、DQ2 および DQ8 に加えて、2 種類の混合 DQ2/8 トランスダイマー (DQA1*05/DQB1*03 および DQA1*03/DQB1*02 でエンコード) を発現する可能性がある³³⁾。DQ2 も DQ8 も陽性ではない (約 6%) 患者が DQ2 ヘテロダイマーの α -鎖、 β -鎖の両方をもつ³⁴⁾。

HLA-DQ2.5 遺伝子型は CD のリスクが非常に高く、続いて DQ8 (高) および DQ2.2 (低) と関連する³⁰⁾。この疾患の感受性は、ヘテロ二量体の異なる用量効果によって説明されている³⁵⁾。さらに、DQ2.2 よりも DQ2.5 のリスクが高いことは、2 つの HLA 分子が異なるグルテンペプチドと安定した複合体を形成する能力の違いと相関している³⁶⁾。さらに、Fabris と同僚は、HLA-GI 対立遺伝子を保有

する HLA-DQ2 陽性個体で CD を発症するリスクが高いことを説明した³⁷⁾。

CD 患者のほぼ 97% は HLA-DQ マーカーをもつが、これらの対立遺伝子はまた一般のヒトの約 30% にもある；結果、殆どのヒトは DQ2 あるいは DQ8 をもつが決して CD を起こさない。したがって、HLA-DQ2 または -DQ8 は CD になるのに必要であると考えられているが、十分ではない。ただし、これらの遺伝子が存在しないことは、CD の信頼できる負の予測因子である。個人が DQ2/8 対立遺伝子を持っていない場合、CD を持っている可能性は低い。HLA-DQ 対立遺伝子は CD に対する遺伝的感受性の約 40 ~ 50% のみを占めると考えられているという事実により、主に非 HLA 遺伝子に焦点を当てたリスク因子を特定するためのさらなるゲノム研究が行われた。多くの免疫候補を含む、多くの新しい遺伝子座 (2q33, 5q31-33, 19p13.1 など) が特定されている³⁸⁻⁴⁰⁾。現在までに、60 を超える候補遺伝

子を含む約 40 のそのようなゲノム領域が報告されている。これらの遺伝子座のほとんどは、免疫関連遺伝子、特に適応免疫応答の制御に関与する遺伝子を含んでいる⁴¹⁾。残念ながら、結果はほとんど同意を得ておらず、非 HLA 遺伝子のそれぞれが比較的控えめな効果を持っていることを示しているだけである。さらに、CD に対する貢献度は個人によって異なる。現在知られているすべての非 HLA 遺伝子の寄与は、10% 未満を占めると推定されている⁴⁰⁾。したがって、CD に関連する非 HLA 遺伝子の同定は継続的な課題である。多くの非 HLA CD リスク遺伝子座は、他の免疫関連疾患、特に 1 型糖尿病および自己免疫性甲状腺炎と共有されている。これらの疾患間で共有されている遺伝的背景は、共通の病原性経路を指し示している^{41,42)}。ゲノムワイド関連研究 (GWAS) は、CD に寄与するさらなる遺伝的要素を明らかにし始めている⁴³⁾。GWAS の結果は、対象の表現型の原因となる遺伝子および/または経路を頻繁に特定するが、課題は、遺伝的関連の主要なターゲットを見つけ、真の因果リスクバリエーションの機能的結果を明らかにすることである。

3-2. グルテン以外の潜在的な環境要因

CD の発症に関連する主な環境要因はグルテンであり、グルテン消費量は CD の有病率と相関するいくつかのパラメーターの 1 つである。グルテンが食事から取り除かれると、病気は寛解する：「グルテンなしの CD なし」。グルテンに加えて、他の環境的トリガー（「二次ヒット」）が CD の進行に重要であると考えられている⁴⁴⁾。

アデノウイルス 12 および C 型肝炎ウイルスを含むさまざまな病原体による感染は CD と関連しており、小児胃腸炎の最も一般的な原因であるロタウイルス感染後の CD 発症の増加に関する記述がある⁴⁵⁾。後続の CD 進行リスクの増加は、おそらく腸の障壁の破壊とグルテンペプチドの浸透の促進によるものである。実際、二本鎖リボ核酸 (RNA) ウイルスは、CD 病因の重要なプレーヤーであるインターフェロン- γ (IFN- γ) およびインターロイキン (IL) -15 の強力な誘導因子である⁴⁶⁾。驚くべきことに、夏に生まれた素因がある人は、冬に生まれた人よりも CD を取得するリスクが高いと提案された。感染症と CD の因果関係は実証されていないが、

ロタウイルスや他の腸内病原体は、食餌性グルテンに対する免疫応答を開始および促進する炎症誘発性環境を作り出す可能性がある。

29,000 人以上の CD 患者と 140,000 人以上のコントロールに関する全国調査では、夏の出産（3 月～8 月）とその後の CD 診断との関連性が調査された⁴⁸⁾。この結果は、CD の夏の出産の小さなリスクを示しており、リスク因子は 2 歳未満の CD の子供で最も顕著だった。著者らは、感染症などの幼少期の季節性暴露が CD の主な原因になる可能性は低いと結論づけた。別の多施設研究では、特に 15 歳未満で診断された男児において、出生時期も CD の環境リスクである可能性のあることが提案された⁴⁹⁾。

同様に、健常者と比較して、CD 患者では腸内微生物叢の不均衡が報告されている⁵⁰⁾。腸内微生物叢は、調節性免疫応答を促進する細菌と炎症性免疫応答を促進する細菌で構成されている^{51,52)}。

CD 患者では、規制細菌 *Faecalibacteriumprausnitzii* および *Bifidobacterium* 属の減少が報告され^{50,53)}、大腸菌やブドウ球菌などの潜在的に病原性の細菌集団が拡大した⁵⁴⁾。2 つのプロバイオティクス株、*Bifidobacteriumlongum* および *Bifidobacteriumbifidum* は、炎症性環境の有害な影響を逆転させることが示された⁵⁵⁾。これらの調査結果は、CD 療法への関心の将来の展望を保持する可能性がある。新生児の細菌定着は将来の CD のリスクと関連しているが、すべての研究で確認されたわけではない⁵⁶⁾。帝王切開で生まれた子供は、後の CD のリスクがわずかに高く、皮膚細菌群集に似た植物相を抱えているが、膣から生まれた子供には、母親の膣内細菌叢に似た微生物叢がある⁵⁷⁾。

先進工業国での高い衛生レベルがアレルギーや自己免疫疾患の増加につながったと仮定する、いわゆる衛生仮説は、フィンランドの CD (1.0%) と隣接するロシアのカレリア (0.2%) での大きく異なった広がりを説明するのに使われて来た。両方の集団の小麦消費レベルは類似しており、HLA ハプロタイプの頻度は同等だが、カレリアは衛生基準が低いという特徴がある⁵⁸⁾。しかし、ドイツで見つかった低い有病率 (0.3～0.5%)²⁰⁾ は、この仮説と矛盾している。

CD を発症するリスクの低下は、グルテン導入時の母乳育児とグルテン曝露の量とタイミングの両方

に関連している⁵⁹⁻⁶¹⁾。グルテンへの最初の暴露時に母乳で育てられた子供は、たとえ高用量であっても、粉ミルクで育てられた子供よりも CD を発症するリスクが低いことを示した。この影響の原因は不明である。栄養同様微生物叢、そして母乳の免疫システムを支える要因は、胃腸の病気の減少に寄与する可能性があり、この感染の減少は母乳育児の時間を超えて広がる。

1980年代半ばに観察されたスウェーデンの子供の間での CD の流行は、離乳中のグルテンの量が CD の発症に極めて重要な役割を果たすことを示唆している⁶²⁾。後の発見は、離乳中に導入されたグルテンの量が症候性 CD の発症に影響する可能性があることを示したが、無症状または無症候性の CD の影響から子供を保護するものではない⁶³⁾。グルテン導入のタイミングも関連しているようである。グルテンへの最初の CD 曝露で 4 ヶ月未満および 7 ヶ月以上の子供は、4-7 ヶ月の子供と比較して CD のリスクが高くなる⁶⁴⁾。したがって、ESPGHAN 委員会と国際プロジェクト PREVENTCD は、子供がまだ母乳で育てられている間にグルテンの早期 (4 か月未満) および遅い (7 か月超) 導入と少量のグルテンの漸進的導入の両方を避けることを推奨している^{65, 66)}。しかし、症状の発症が遅れているのか、CD に対する永続的な保護が提供されているのかは明らかではない。グルテン導入、母乳育児期間、および感染に関する親から報告されたデータを含む、スウェーデンの 9408 人の子供に関する研究では、母乳育児、グルテン導入年齢、および将来の CD の間に関連性は認められなかった⁶⁷⁾。

グルテン導入時の感染は、CD の主要な危険因子ではなかった。82,167 人の子供のコホートで 324 人のノルウェーの子供を対象とした研究では、6 か月後にグルテンを導入された子供のリスクがより高

く、12 か月後に母乳で育てられた子供のリスクがより高いことが示された⁶⁸⁾。

進行中の研究により、最適な実践が決定されることが期待された。特に、グルテンの遅い導入 (> 7 ヶ月) に関連する可能性のあるリスクは、さらなる確認に値する。人生の最初の段階での CD 予防のための新しい戦略を探すために、現在いくつかの集団研究が実施されている⁶⁹⁾。重要な問題は、以下を決定することである。

1. 母乳育児の長期的な影響と保護効果の分子論的基盤;
2. 導入中のグルテンのタイミングと用量の役割。
3. プロバイオティクスとプレバイオティクスの役割。

3-3. 遺伝学と環境の相互作用

Abadie と共同研究者は、CD 感受性のスペクトルを、遺伝子と環境の間の複雑な相互作用として説明した³⁰⁾。HLA-DQ2/8 対立遺伝子の一方では、多数の非 HLA 遺伝子、および環境へのヒットが必要な限られている個人がいる。このグループの患者は、グルテンが食事に取り入れられるとすぐに CD を受け取るかもしれない。一方、遺伝的危険因子の数が限られている人 (例: 正しい HLA 遺伝子であるが、非 HLA 遺伝子の数は限られている) は、CD をおこすために複数の環境ヒットを必要とする。このグループは、CD をおこすことは決してないかもしれないし、人生の後半におこすかもしれない。グルテンが病気の発症にどのように影響するかは、グルテンの量と食事に摂取される時期によって異なる。これはさらに、遺伝的危険因子と環境の間の複雑な相互作用を示唆する。

References

1. Feldman M., Sears E.R.: The wild gene resources of wheat. *Sci Am.* **1981**: 98-109.
2. Gasbarrini G., Miele L., Corazza G.R., Gasbarrini A.: When was celiac disease born? The Italian case from the archeological site of Cosa. *J Clin Gastroenterol.* 2010; **44**: 502-503.
3. Gasbarrini G., Rickards O., Martínez-Labarga C., Pacciani E., Chilleri F., Laterza L. *et al.*: Origin of celiac disease: how old are predisposing haplotypes? *World J Gastroenterol.* 2012; **18**: 5003-5004.
4. Gee S. On the coeliac affection. *St Bart's Hosp Rep.* 1888; **24**: 17-20.
5. Losowsky M.S.: A history of coeliac disease. *Dig Dis.* 2008; **26**: 112-120.
6. Dicke W.K.: Investigation of the harmful effects of certain types of cereals on patients with coeliac disease [Ph.D. thesis]. University of Utrecht; 1950.
7. Anderson C.M., French J.M., Sammons H.G., Frazer A.C., Gerrard J.W., Smellie J.M. Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet.* 1952; **1**: 836-842.
8. Dicke W.K., Weijers H.A., van de Kamer J.H.: Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953; **42**: 34-42.
9. van de Kamer J.H., Weijers H.A., Dicke W.K. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with celiac disease. *Acta Paediatr.* 1953; **42**: 223-231.
10. Paulley J.W. Observations of the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J.* 1954; **2**: 1318-1321.
11. Shiner M. Duodenal biopsy. *Lancet.* 1956; **270**: 17-19.
12. Crosby W.H., Kugler H.W. Intraluminal biopsy of the small intestine; the intestinal biopsy capsule. *Am J Dig Dis.* 1957; **2**: 336-341.
13. Davidson L.S.P., Fountain J.R. Incidence of the sprue syndrome; with some observation on the natural history. *Br Med J.* 1950; **1**: 1157-1161.
14. McCarthy C.F. Coeliac disease: its Irish dimensions. *Ir J Med Sci.* 1975; **144**: 1-13.
15. Greco L., Maeki M., di Donato F., Visakorpi J.K. Epidemiology of coeliac disease in Europe and the mediterranean area. In: Auricchio S., Visakorpi J.K., eds.: Common food intolerances 1: epidemiology of coeliac disease. Basel (Switzerland): Karger; 1992: 25-44.
16. Logan R.A.F. Problems and pitfalls in epidemiological studies on coeliac disease. In: Auricchio S., Visakorpi J.K., eds.: Common food intolerances 1: epidemiology of coeliac disease. Basel (Switzerland): Karger; 1992: 14-24.
17. Feighery C. Fortnightly review: coeliac disease. *Br Med J.* 1999; **319**: 236-239.
18. Biagi F., Trotta L., Alfano C., Balduzzi D., Staffieri V., Bianchi P.I. *et al.*: Prevalence and natural history of potential celiac disease in adult patients. *Scand J Gastroenterol.* 2013; **48**: 537-542.
19. Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A.J., Camargo Jr C.A.: Characteristics of children with positive coeliac serology and normal villous morphology: potential coeliac disease. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2013; **121**: 266-271.
20. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., Fabiani E., Heier M., McMillan S. *et al.*: The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; **42**: 587-595.
21. Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009; **137**: 1912-1933.
22. Catassi C., Ratsch I.M., Gandolfi L., Pratesi R., Fabiani E., El Asmar R. *et al.*: Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet.* 1999; **354**: 647-648.
23. Ludvigsson J.F., Rubio-Tapia A., van Dyke C.T., Melton III L.J., Zinsmeister A.R., Lahr B.D. *et al.*: Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol.* 2013; **108**: 818-824.
24. Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K., Laurila K., Collin P., Rissanen H. *et al.*: Increasing prevalence of coeliac disease overtime. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; **26**: 1217-1225.
25. van den Broeck H.C., de Jong H.C., Salentijn E.M.J., Dekking L., Bosch D., Hamer R.J. *et al.*: Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theor Appl Genet.* 2010; **121**: 1527-1539.
26. Kasarda D.D.: Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding? *J Agric Food Chem.* 2013; **61**: 1155-1159.
27. Biagi F., Klersy C., Balduzzi D., Corazza G.R.: Are we over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med.* 2010; **42**: 557-561.
28. Goddard C.J.R., Gillett H.R. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J.* 2006; **82**: 705-712.
29. Megiorni F., Mora B., Bonamico M., Barbato M., Montuori M., Viola F. *et al.*: HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin in effects. *Am J Gastroenterol.* 2008; **103**: 997-1003.
30. Abadie V., Sollid L.M., Barreiro L.B., Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* **2011**: 29493-29525.
31. Falchuk Z.M., Rogentine G.N., Strober W.: Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1972; **51**: 1602-1605.
32. Stokes P.L., Asquith P., Holmes G.K., Mackintosh P., Cooke W.T.: Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet.* 1972; **2**: 162-164.
33. Kooy-Winkelaar Y., van Lummel M., Moustakas A.K., Schweizer J., Mearin M.L., Mulder C.J. *et al.*: Gluten-specific T cells cross-react between HLA-DQ8 and the HLA-DQ2 α /DQ8 β transdimer. *J Immunol.* 2011; **187**: 5123-5129.
34. Karell K., Louka A.S., Moodie S.J., Ascher H., Clot F., Greco L. *et al.*: HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol.* 2003; **64**: 469-477.
35. Vader W., Stepniak D., Kooy Y., Mearin L., Thompson A., van Rood J.J. *et al.*: The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; **100**: 12390-12395.
36. Fallang L.E., Bergseng E., Hotta K., Berg-Larsen A., Kim C.Y., Sollid L.M.: Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol.* 2009; **10**: 1096-1101.
37. Fabris A., Segat L., Catamo E., Morgutti M., Vendramin A., Crovella S.H.L.A.-G.: 14bp deletion/insertion polymorphism in celiac

- disease. *Am J Gastroenterol.* 2011; **106**: 139-144.
38. Tjon J.M.L., Bergen J., Koning F.: Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics.* 2010; **62**: 641-651.
 39. Hunt K.A., Zernakova A., Turner G., Heap G.A.R., Franke L., Bruinenberg M. *et al.*: Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet.* 2008; **40**: 395-402.
 40. Trynka G., Wijmenga C., van Heel D.A.: A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med.* 2010; **16**: 537-550.
 41. Gutierrez-Achury J., Coutinho de Almeida R., Wijmenga C.: Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases. *J Intern Med.* 2011; **269**: 591-603.
 42. Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E., Lage K., Neale B.M., Wallace C. *et al.*: Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet.* 2011; **7**: e1002254.
 43. Kumar V., Wijmenga C., Withoff S.: From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2012; **34**: 567-580.
 44. Ivarsson A., Myleus A., Wall S.: Towards preventing celiac disease - an epidemiological approach. In: Fasano A., Troncone R., Branski D., eds. *Frontiers in celiac disease.* Basel (Switzerland): Pediatric and Adolescence Medicine; 2008:198-209.
 45. Stene L.C., Honeyman M.C., Hoffenberg E.J., Haas J.E., Sokol R.J., Emery L. *et al.*: Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006; **101**: 2333-2340.
 46. Meresse B., Ripoche J., Heyman M., Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol.* 2009; **2**: 8-23.
 47. Ivarsson A., Hernell O., Nystrom L., Persson L.A. Child ren born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health.* 2003; **57**: 36-39.
 48. Lebwohl B., Green P.H.R., Murray J.A., Ludvigsson J.F. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch Dis Child.* 2013; **98**: 48-51.
 49. Tanpowpong P., Obuch J.C., Jiang H., McCarty C.E., Katz A.J., Leffler D.A. *et al.*: Multicenter study on season of birth and celiac disease: evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *J Pediatr.* 2013; **162**: 501-504.
 50. Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y.: Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2009; **62**: 264-269.
 51. Hooper L.V., Littman D.R., MacPherson A.J.: Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012; **336**: 1268-1273.
 52. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T.: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012; **489**: 231-241.
 53. de Palma G., Nadal I., Medina M., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M. *et al.*: Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol.* 2010; **10**.
 54. Sanchez E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y.: Intestinal Staphylococcus spp. and virulent features associated with coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2012; **65**: 830-834.
 55. Medina M., de Palma G., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y.: Bifidobact triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. *J Inflamm.* 2008; **5**: 19.
 56. Roberts S.E., Williams J.G., Meddings D., Davidson R., Goldacre M.J.: Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; **29**: 222-231.
 57. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. *et al.*: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; **107**: 11971-11975.
 58. Kondrashova A., Mustalahti K., Kaukinen K., Viskari H., Volodicheva V., Haapala A.M. *et al.*: Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med.* 2008; **40**: 223-231.
 59. Silano M., Agostini C., Guandalini S.: Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010; **16**: 1939-1942.
 60. Akobeng A.K., Ramanan A.V., Buchan I., Heller R.F.: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006; **91**: 39-43.
 61. Henriksson C., Bostrom A.M., Wiklund I.E.: What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med.* 2013; **18**: 98-103.
 62. Ivarsson A., Persson L.A., Nystrom L., Ascher H., Cavell B., Danielsson L. *et al.*: Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000; **89**: 165-171.
 63. Carlsson A., Agardh D., Borulf S., Grodzinsky E., Axels son I., Ivarsson S.A.: Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol.* 2006; **41**: 553-558.
 64. Norris J.M., Barriga K., Hoffenberg E.J., Taki I., Miao D., Haas J.E. *et al.*: Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *J Am Med Assoc.* 2005; **293**: 2343-2351.
 65. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B. *et al.*: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; **46**: 99-110.
 66. Szajewska H., Chmielewska A., Piescik-Lech M., Ivarsson A., Kolacek S., Koletzko S. *et al.*: Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; **36**: 607-618.
 67. Welander A., Tjernberg A.R., Montgomery S.M., Ludvigsson J., Ludvigsson J.F.: Infections disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2010; **125**: e530-e536.
 68. Stoerdal K., White R.A., Eggesboe M.: Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013; **132**: e1201-e1209.
 69. Nova E., Pozo T., Sanz Y., Marcos A. Dietary strategies of immunomodulation in infants at risk for celiac disease. *Proc Nutr Soc.* 2010; **69**: 347-353.