

マルホ皮膚科セミナー

2010年9月2日放送

第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会
シンポジウム2「食物アレルギーの全貌に迫る」より

「皮膚科における食物アレルギー診療の将来的展望」

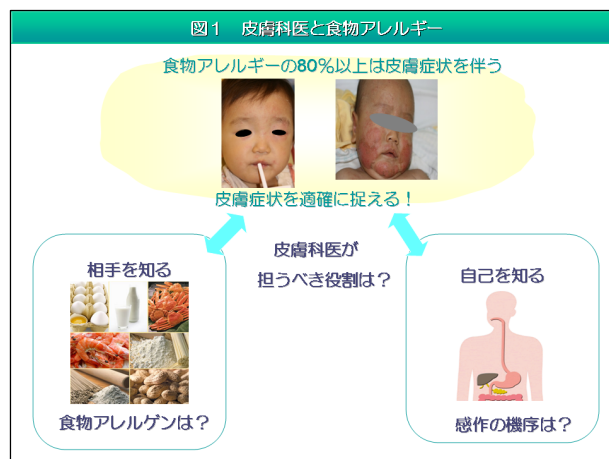
横浜市立大学大学院 医学研究科 環境免疫病態皮膚科学准教授
猪又 直子

はじめに

食物アレルギーは世界的に増加していると報告されています。確かに、最近、皮膚科でも食物アレルギーの患者さんを診る機会が増えたように感じます。

ただ、食物アレルギーの診療という、非常に曖昧で、経験に頼らざるを得ない領域とされている方もいらっしゃるでしょう。しかし、ここ数十年でこの分野は目覚ましい発展を遂げました。数多くの知見をもとに診療指針も策定され、誰でも標準的な治療ができるようになったのです。

そこで、今日は、最近の知見を、原因となる食物アレルギーと、その受け手である私達の免疫反応という視点で整理し、食物アレルギーの全体像を俯瞰してみたいと思います(図1)。その上で、今後、私たち皮膚科医が担うべき役割について考えてみましょう。



相手を知る：食物アレルギーとは

では、まず食物アレルギーについてお話しします。

近年、アミノ酸配列や構造解析を駆使してアレルゲンが次々と同定されました。2007年までに同定された数は、アミノ酸配列にして、実に847にも及びます。

海外では、これを機能や構造ごとに分類し、データベース化しました。その結果、アレルゲンは、ある一定の性質をもつタンパク質に集中することがわかりました。構造や機能が類似するタンパク質の一群をプロテインファミリーといいます。9000以上もあるプロテインファミリーのうち、わずか2%に集中していたのです。

食物アレルゲンが数多く属す、プロテインファミリーは、植物性ですと、1位がプロラミンスーパーファミリー、2位がプロフィリン、3位がクピンスーパーファミリー、4位がBet v 1関連蛋白でした(表1)。プロラミンスーパーファミリーには、ナッツなどの種子、

表1 多くの食物アレルゲンが所属するプロテインファミリー

植物性アレルゲン		機能	
1位	プロラミンスーパーファミリー	栄養貯蔵活性、生体防御	
2位	プロフィリン	細胞骨格成分	
3位	クピンスーパーファミリー	栄養貯蔵活性	
4位	PR-10 (Bet v 1関連タンパク)	生体防御、脂質結合	

動物性アレルゲン		機能	
1位	トロポミオシン	細胞骨格	
2位	EF-hand domain	金属イオン結合	Ca
3位	カゼイン	輸送担体	Ca, Na etc

Radauer C et al. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(6) :847-52

果実、穀類のアレルゲンが含まれます。3位のクピンスーパーファミリーにも種子のアレルゲンが多く属します。2位のプロフィリンや4位のBet v 1関連蛋白はいずれも、口腔アレルギー症候群の代表的な交差抗原です。これらは、植物界に広く分布し、果物や野菜といった食べ物だけでなく、花粉にも含まれています。そのため、花粉アレルゲンとして気道で感作された場合、それと相同性の高い食物アレルゲンを食べたときにも、口腔粘膜にアレルギー反応が生じます。

一方、動物性では、1位がトロポミオシン、2位がEF-hand domain、3位がカゼインでした。1位のトロポミオシンはエビ、カニなどの甲殻類やイカ、タコなどの頭足綱動物、寄生虫のアニサキス、ダニなどの共通抗原です。2位のEF-hand domainには、魚の共通抗原であるパルブアルブミンが属します。

では、このようなアレルゲンはこういった機能をもつのでしょうか？すべて、生物の生存に欠かせないものばかりです。例えば、栄養貯蔵活性や、病原体や害虫から身を守る生体防御活性、細胞骨格の構成成分、CaやNaなどの輸送担体などにあたります。

このように、食物アレルゲンは沢山同定されていますが、その多くは、生物の生存に必須のタンパク質に集中し、生物学的近縁、ないし、それを超えて広く分布する場合には広範な交差反応につながるということがわかります。

自己を知る：感作のメカニズムとは

では、次に食物アレルギーがどのように成立するのか考えてみましょう。

通常、体内に、病原体などの外来物質が侵入すると、身を守るための免疫反応が生じます(図2)。ところが、食べ物についてはこの反応が起こりません。腸管粘膜には、抗原を、無害なものとして認識し、全身的な免疫反応を抑制する機構が備わっているのです。それが、経口トレランスです。

これは、1940年代にマウスの実験で証明されました。抗原を皮下注射すると感作が成立し、再び同じ抗原を注射すると免疫反応が起こります。ところが、前もって抗原を食べさせておくと、免疫反応が起こりません。そして、経口トレランスはT細胞依存性であることもわかりました。

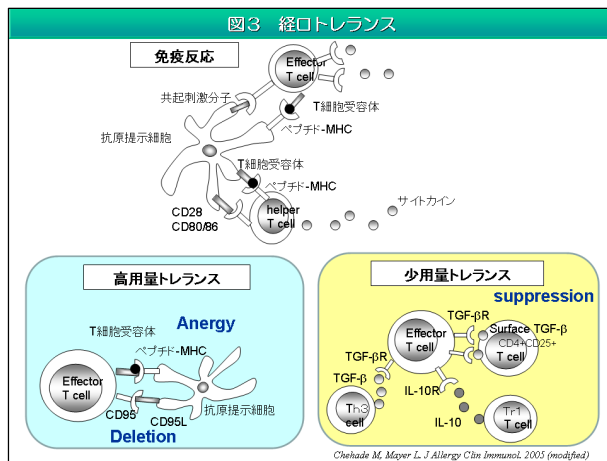
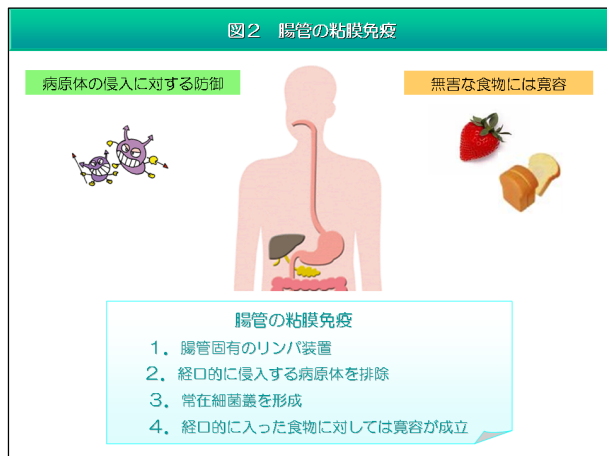
トレランスを誘導する方法には、高用量と低用量の2種類があります(図3)。

一回にたくさんの抗原を食べる、高用量トレランスでは、抗原特異的 effector T 細胞の不応答化や消失がおこります。反対に、少しずつ食べる、少用量トレランスでは、制御性 T 細胞から産生される抑制性サイトカイン、TGF- β や IL-10 によって effector T 細胞が抑制されます。

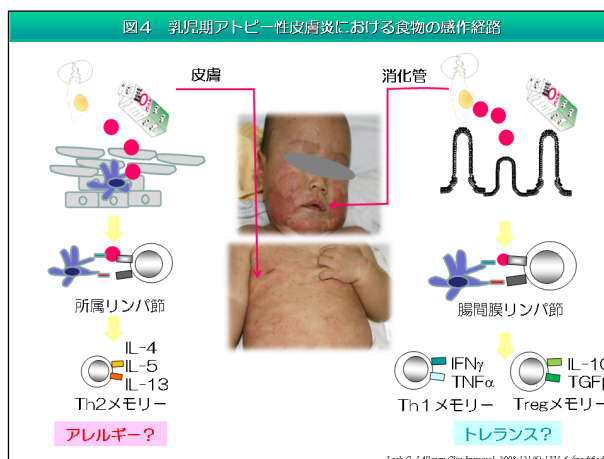
乳児期に食物アレルギー患者が多いのは、こういった消化管機能や免疫機構が未熟なためと考えられてきました。そのため、欧米の小児科学会は、アトピー素因の強い子どもに対し、妊娠中、授乳中、乳児期に特定の食物の除去を推奨してきました。ところが、2008年に、この推奨は撤回されました。発症予防として食物制限を行うことには十分な根拠がないというのです。

では、どのように乳児期の食物アレルギーは起こるのでしょうか？

そこに浮上したのが経皮的感作という説です(図4)。すなわち、食べることはあくまでもトレランスを導くのであって、感作は皮膚で起こる、というのです。



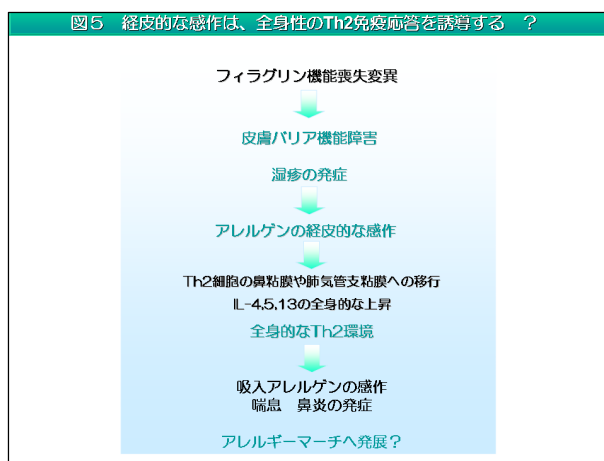
確かに、そのことを示唆するピーナッツアレルギーの報告があります。例えば、マウスにピーナッツを経口感作する実験で、前もってピーナッツの液を皮膚に塗っておくと、特異的 IgE 抗体の産生が増強します。また、ヒトの研究では、家庭内のピーナッツ消費量が多いことが、危険因子になるとも報告されています。



しかし、1つの疑問が浮かびます。健全な皮膚では、1kd未満の小さな分子しか通すことができません。食物アレルゲンは10-70kdもあるので皮膚を透過できないはずで

す。そこで、ピンと閃くのが、食物アレルギーに高率に合併する、アトピー性皮膚炎の存在です。乳児期アトピー性皮膚炎のおよそ30-80%に食物アレルギーを合併し、湿疹が重症であったり、早期に発症するほど、食物アレルギーの発症も増えるといわれています。

さらに、この仮説を後押ししたのが、アトピー性皮膚炎におけるフィラグリン遺伝子変異の発見でした。フィラグリンは、皮膚バリア機能に重要な役割を果たすタンパク質です。角層細胞の細胞質内でケラチンを凝集させ、さらに上層にいくと自らが天然保湿因子に変わります。すなわち、フィラグリン遺伝子変異などが原因で皮膚バリア障害が起こると、大きな食物アレルゲンでも皮膚から侵入し、皮膚で感作が成立します



(図5)。さらに、Th2細胞の誘導や、IL-4, 5, 13の産生が生じ、全身性のTh2環境が整うと、のちに曝露された吸入抗原の感作もおこりやすくなり、延いてはアレルギーマーチにつながる、というストーリーが推察されています。

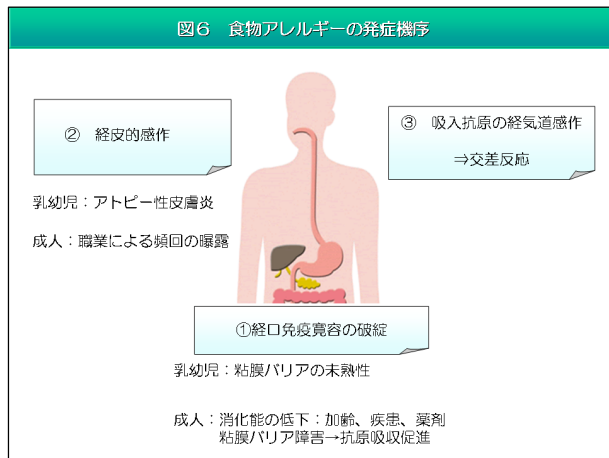
では、経皮的感作は、乳児期だけに起こるのでしょうか？

私のこれまでの経験を振り返ると、成人食物アレルギーでも経皮的感作で発症したと

考えられる患者さんがいます。

例えば、調理師や主婦のように、職業的に食べ物に頻繁に触れる場合、また、食物成分を含む美容品を皮膚に繰り返し塗った場合などです。はじめは、接触蕁麻疹として現われますが、抗原曝露が持続すると経口トレランスが破綻し、食べても症状が現れるようになります。

このように、経皮的感作という新しいメカニズムが登場したことで、食物アレルギーの感作のメカニズムは3種類になりました(図6)。1. 食物による経消化管感作、2. 花粉などの環境抗原による経気道・経皮的感作後の交差反応、そして3. 経皮的感作です。

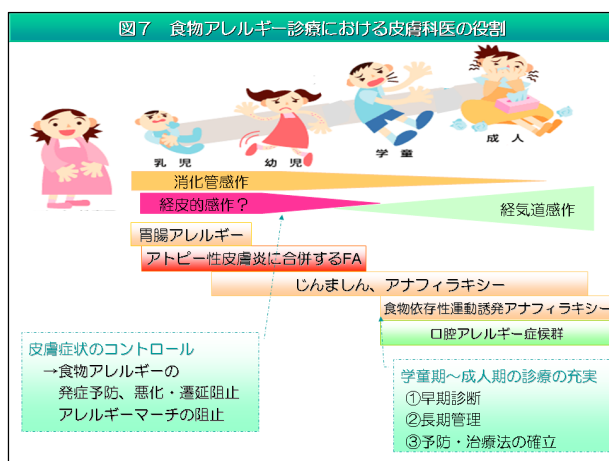


皮膚科医が担うべき役割は？

では、皮膚科医は食物アレルギー診療において、今後どのような役割を担うことができるのでしょうか？

食物アレルギーの治療といえば、原因食物の除去が基本でした。しかし近年、根治療法の確立が試みられています。抗原特異的な治療として減感作療法、抗原非特異的なものとして生物学的製剤である抗IgE抗体療法などがあります。

今日、お話したように、皮膚は、誘発相だけでなく、感作相においても大切な舞台です。経皮的感作という視点から考えると、アトピー性皮膚炎や湿疹などのスキンバリア障害を引き起こす皮膚疾患の治療や管理は、食物アレルギーの発症予防や治療につながると期待されます(図7)。皮膚科医は、患者さんのすべてのライフステージで、



治療や予防の導入者になる可能性を秘めています。これからも、皮膚科医が食物アレルギー診療の重要なポジションにいることを意識しながら診療してゆきましょう。

参考文献

1. 猪又直子：食物アレルギー 皮膚科領域, 総合アレルギー学 福田健監修, 南山堂, 2010
2. Radauer C Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121 : 847-52.
3. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005, 115: 3-12.
4. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008, 121:1331-6
5. 猪又直子：口腔アレルギー症候群, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2010, 4:125-36.
6. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009, 9:238-43.
7. 守田亜希子, 猪又直子, 近藤恵, 他. アナフィラキシーまでに至ったレタス、チコリによる職業性接触蕁麻疹症候群の1例 日本皮膚アレルギー学会総会・日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会プログラム・抄録集 36回・31回 2006,90.
8. 山口絢子, 猪又直子, 広門未知子, 他. シーフードによる職業性の接触蕁麻疹と口腔アレルギー症候群の1例. *アレルギー*2007,56: 49-53.