

マルホ皮膚科セミナー

2021年10月18日放送

「第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ⑤ 特別講演3

食物アレルギーの暗闇にひとすじの光を探せ！」

島根大学 皮膚科
教授 森田 栄伸

はじめに

食物アレルギーは、とても複雑な病態を示すアレルギーです。これまで、食物アレルギー一患者の診療に際して、多くの不可解な現象が経験されてきました。このような不可解な現象を、私は「食物アレルギーの暗闇」と感じてきました。この講演では、こうした「食物アレルギーの暗闇」を解明すべく、私たちが取り組んできた臨床研究の成果を中心に、食物アレルギー研究の進歩についてご紹介させていただきます。

小麦アレルギーの診断

成人に見られる食物アレルギーは小麦が原因となる場合が多く、私たちが行った2012年の島根県の住民検診では、成人の約0.2%、500人に1人が小麦アレルギーであることが分かっています。小麦アレルギーは多くの場合、食物依存性運動誘発アナフィラキシーと呼ばれる病型を示します。これは、小麦製品を摂取しただけではアレルギー症状を示しませんが、小麦製品を摂取した後に運動をする、あるいは消炎薬などの薬剤を服用するとアレルギー症状を示すものです。このため、小麦アレルギーの患者さんは、小麦が原因と認識していない場合も少なくありません。ま

小麦によるFDEIA (WDEIA) 症例における抗原特異的IgE検査の年齢別陽性率 (%)

CAP-FEIA	WDEIA (n=54)	WDEIA 20歳以上 (n=38)	WDEIA 20歳未満 (n=16)	AD (n=16)	健常者 (n=12)
小麦	31.4	31.5	31.2	87.5	0
グルテン	37.0	39.4	31.2	18.7	0
ω-5グリアジン	79.6	94.7	43.7	0.0	0
高分子量グルテニン	18.5	7.8	43.7	12.5	0
ω-5グリアジン and/or 高分子量グルテニン	94.4	97.3	87.5	12.5	0

WDEIA: 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー患者

AD: 小麦特異的IgE検査陽性であるが小麦アレルギー症状のないアトピー性皮膚炎患者

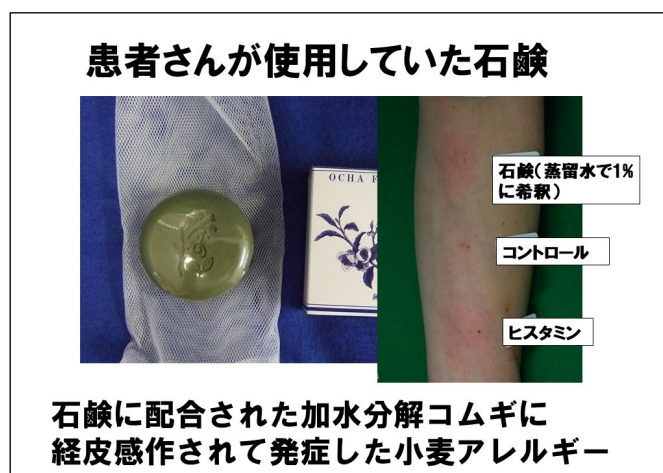
Matsuo H et al. J Immunol 2005; 175: 8116-22
Morita E, et al. Allergol Int 2009; 58: 493-8

た、食物アレルギーの診断には血液検査が使用されており、小麦アレルギーの診断には小麦 IgE 検査やグルテン IgE 検査を行います。しかし、小麦アレルギー患者ではこれらの検査が陰性となる場合が半数以上あるため、小麦アレルギーが見逃され正確に診断されない場合もありました。私が小麦負荷試験で小麦アレルギーと診断した患者さんも、小麦 IgE 検査やグルテン IgE 検査が陰性となる症例を経験しました。この事例は、私が「食物アレルギーの暗闇」と感じた最初の例です。

この血液検査の精度が低いという問題を解決すべく、私たちは 2000 年頃から成人小麦アレルギーの原因アレルゲンの解析を開始しました。そして 2005 年にオメガ 5-グリアジンという微量なタンパク質が小麦アレルギーを引き起こす主要なアレルゲンであることを突き止めました。オメガ 5-グリアジンは水にほとんど解けないために、従来使用されていた小麦 IgE 検査やグルテン IgE 検査にはごく微量しか含まれていませんでした。そこでこの研究成果を元に、遺伝子組換え型オメガ 5-グリアジンタンパク質を作製し、このタンパク質を利用した小麦アレルギー診断キットを開発しました。このキットにより成人の小麦アレルギーを 90%以上という高い精度で診断できるようになりました。こうして、私たちは第一の暗闇を明るくすることができました。この診断法はスウェーデンのファディア社（現サーモフィッシャーダイアグノスティクス社）から製品化され、国内では 2010 年に保険適用されました。現在では世界中で利用され、成人の小麦アレルギーはオメガ 5-グリアジンアレルギーとも呼ばれるようになりました。

加水分解コムギアレルギー

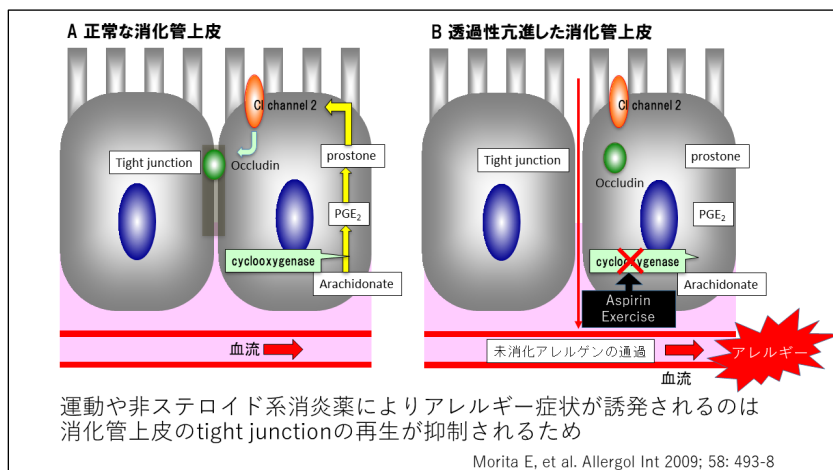
ところが、オメガ 5-グリアジン診断キットが臨床使用できるようになった 2010 年頃に、国内でオメガ 5-グリアジンアレルギー検査が陰性となる小麦アレルギーの患者が多発いたしました。これは私が感じた「食物アレルギーの第二の暗闇」です。私たちのオメガ 5-グリアジン診断キットの精度を疑問視する向きもありましたが、その後の研究により、この 2010 年頃に多発した小麦アレルギーは、加水分解コムギアレルギーであることが判明しました。小麦グルテンを酸処理して水溶性を高めた加水分解コムギを含有する石鹸を使用しているうちに、皮膚を通じて加水分解コムギに感作され、摂取した小麦製品にアレルギーを起こすことが判明しました。従来、食物アレルギーの成立は、口から摂取した食物アレルゲンに感作され、再び同じ食物を摂取すると蕁麻疹や腹痛、気分不良やショックなどのアナフィラキシー症状をきたすと考えられてきました。しかし、この加水分解コムギアレルギーの例を通して、皮膚から



のアレルゲンの侵入により、食物アレルギーになる場合もあることが、注目され、広く認知されるようになりました。第二の暗闇は、こうして晴らすことができました。

食物依存性運動誘発アナフィラキシー

また、小麦アレルギーが、小麦製品を食べただけではアレルギー症状を起こさず、食物依存性運動誘発アナフィラキシーという病型を取ることも「食物アレルギーの暗闇」でした。食物を摂取いたしますと、食物の成分は消化管で酵素による消化を受け、低分子の成分に分解されて、体内へ吸収されます。このように低分子に分解されて、吸収されます

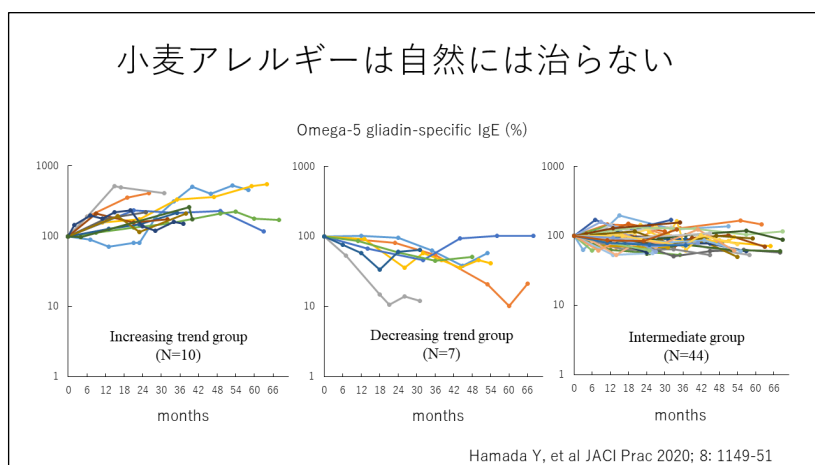


と、アレルゲンとしては機能しません。しかし、大きな分子のまま体内へ吸収され、組織に運ばれると組織の肥満細胞を活性化して、アレルギー症状を起こすと考えました。この仮説を証明するため、私たちは、小麦の主要アレルゲンであるグリアジンを微量で検出可能な高感度 ELISA 法を開発し、小麦摂取時の血中のグリアジン濃度を測定してみました。その結果、小麦摂取しただけで、アレルギー症状を起こさない場合には、血液中にグリアジンは検出されませんが、小麦を摂取して運動負荷し、アレルギー症状が誘発できた場合には、血液中にグリアジンが検出されることを証明したのです。さらに、小麦摂取後に非ステロイド性抗炎症薬を服用してアレルギー症状が誘発された場合にも、血液中にグリアジンが検出されました。これは、非ステロイド性抗炎症薬の服用により、消化管上皮細胞中のシクロオキシゲナーゼが阻害され、プロスタグランジンやその代謝産物であるプロストンが十分産生されないため、消化管上皮細胞のタイトジャンクションが緩んで、未消化なグルアジンが吸収されてしまうためと推測されます。こうして第三の暗闇も明らかにすることができたのです。

オメガ5-グリアジンを含まない

小麦の開発

第4の暗闇は、小麦アレルギーは自然には治らない、ということです。私たちの疫学調査では、オメガ5-グリアジンに感作された小麦アレルギー患者の血清中オメガ5-グリアジン特異的 IgE の数値は、年余に亘



って持続することがわかりました。これは、先にお話しした加水分解コムギアレルギーが、石鹼の使用を中止すると数年でほとんどが完治するという事実と極めて対照的です。また、血液中のIgE抗体を中和するオマリズマブの臨床研究では、投与中は、小麦アレルギー患者は問題なく小麦を摂取できるようになるのですが、オマリズマブ投与を中止するとまた再燃することがわかりました。

そこで、私たちは、オメガ5-グリアジンを含まない小麦を作製する研究を進めました。小麦に関する情報を収集すると、京都大学農学部の遠藤教授が、小麦品種の膨大なコレクションをお持ちであることがわかりました。遠藤教授の助けを借りて、12,000種の小麦の品種の中から、オメガ5-グリアジンの遺伝子が載って

ω-5グリアジン欠失小麦「1BS-18小麦系統」の発見（龍谷大学 遠藤教授）



ナショナルバイオリソースプロジェクトKOMUGI 12,000株からω-5グリアジン遺伝子欠失1BS-18小麦系統を見出した

引用文献 Endo and Gill 1996
Chinese Spring 1BS-18 × ホクシン

↓
F₁ × ホクシン

↓
BC₁ × ホクシン


↓
BC₂ × ホクシン

↓
BC₂ 自家受精

↓
BC₃F₁ 自家受精

↓
BC₃F₂ 自家受精

固定完了 BC₃F₃ 1BS-18ホクシン*



龍谷大学農園での1BS-18実用小麦系統の維持と多品種化交配育成（ホクシン、ミナミノカオリ、ハルユタカ、はるぎり、春よ恋）

IBS-18形質を維持した実用小麦系統の交配育成法

いる1B染色体短腕を欠失している品種を数種類見出しました。これらのうちオメガ5-グリアジンの遺伝子がなく、かつ欠失領域が最も小さい、1BS-18小麦系統を選別しました。この小麦を島根県中山間地域研究センターで栽培していただきました。1BS-18小麦系統から作製した小麦は、モルモットの試験で小麦に感作されにくいことがわかりました。また、マウスの試験で、オメガ5-グリアジンに感作されたマウスは、1BS-18小麦にはアレルギー症状を起こしにくいこともわかりました。しかし1BS-18小麦系統は実験用小麦であるため、食用には適しません。そこで、遠藤教授に1BS-18小麦系統を数種の食用品種に交配していただきました。このうち、中力粉用の1BS-18ホクシンと強力粉用の1BS-18ミナミノカオリを主力品種として栽培することにいたしました。現在、島根県西部の耕作放棄地となった棚田を利用して栽培しています。1BS-18小麦系統から作製した小麦粉は「しまね夢こむぎ」という商標登録にて販売予定です。

遺伝子の関与の研究

最後の暗闇は、小麦はほとんどの人が摂取しているので、どうして一部の方が小麦アレルギーになるのか、という疑問です。この暗闇を明らかにする一端として、私たちは多施設共同研究にてオメガ5-グリアジンアレルギー患者170名から血液をいただき、小麦アレルギーのない健常人と遺伝子比較を行いました。その結果、オメガ5-グリアジンアレルギー患者はHLA-DPB1*02:01:02という遺伝子タイプを持っている方が多いことがわかりました。HLAは抗原提示に必須の分子ですので、このHLAタイプがオメガ5-グリアジ

ンの抗原提示に関与しているのかもしれませんが。私たちの開発したオメガ5-グリアジンを含まない「しまね夢こむぎ」が広く普及することにより、小麦アレルギー患者が減少することを期待しています。今日お話した内容は、多くの共同研究者のご協力によるものであることを付け加えて終わりいたします。