

20030653

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質

(アレルゲン)の確定、予防・予知法の確立に関する研究

平成15年度 研究報告書

平成16年3月

主任研究者 海老澤 元宏

—目次—

1. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究（研究総括） 海老澤 元宏	1
2. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究—乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査— 海老澤 元宏	4
3. 食物依存性運動誘発性アナフィラキシーに関する研究 相原 雄幸	7
4. 食物等によるアナフィラキシーによる死亡例に関する研究 玉置 淳子	10
5. 食物等によるアナフィラキシーの予防・寛解誘導に関する研究 —低アレルゲン化加熱脱オボムコイド卵白を用いた鶏卵アレルギー寛解導入の試み— 宇理須 厚雄	13
6. 食物アレルゲンの免疫応答および非即時型反応に関する研究 近藤 直実	16
7. 食物アレルギー実験モデルにおける予防・寛解誘導に関する研究 大嶋 勇成	19
8. 食物等によるアナフィラキシーの原因物質・予後に関する研究 柴田 瑠美子	22
9. 食物アレルゲンの抗原解析およびその低減化に関する研究 穂山 浩	25
10. 食物アレルゲンの抗原解析・交叉反応性に関する研究 赤澤 晃	28
11. アレルギー物質を含む食品表示制度の改正に関する提案 海老澤 元宏	31

食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究

主任研究者 海老澤元宏

国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長

研究要旨

今年度から始まった研究は、1) アナフィラキシー（食物依存性運動誘発性アナフィラキシーも含む）等の食物アレルギーの調査研究に基づいた適切な施策・対処法の確立と原因物質を確定する診断方法の確立、2) 食物アレルギーの発症・寛解機序の解明による予知・予防法の確立、3) 原因物質の抗原解析によるアレルゲンの交差抗原性の解明と原因物質の低減化に関する研究を主としている。今年度の主な成果は、1) 平成 13 年と 14 年に行った全国モニタリング調査の結果の解析、特にアナフィラキシー例の解析を行い食品表示の見直しの基礎データとして食品表示検討会に提供したこと、2) 相模原市での乳児期の食物アレルギーの疫学調査において 12 ヶ月の時点で食物除去をしている率が 13.1%、IgE 抗体レベルでの乳児期の陽性感作率が 5.5%であることを明らかにしたこと、3) 日本救急医学会の協力のもと過去 5 年間の食物アレルギーによる死亡例の調査を行い 4 例の死亡原因・状況の詳細が明らかにされたこと、4) 食物負荷試験のネットワーク研究において今年度 209 例の試験が 24 施設において行われ累積負荷試験症例が 733 例に到達したこと、5) 食物依存性運動誘発性アナフィラキシーのわが国での 163 例の報告の解析が行われたこと、6) 免疫学的抗原認識の解析・寛解機序の解析が進んだこと、7) 食物抗原解析が進んだことと、が上げられる。

分担研究者

相原 雄幸	横浜市立大市民総合医療センター 小児科 助教授
玉置 淳子	近畿大学医学部 公衆衛生学教室 講師
宇理須厚雄	藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院小児科 教授
近藤 直実	岐阜大学医学部小児病態学 教授
大嶋 勇成	福井大学医学部病態制御医学講座 小児科 助手
柴田瑠美子	国立療養所南福岡病院小児科 医長
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所 食品室長
赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部 小児期診療科 医長

1) 食物等によるアナフィラキシーの原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究（海老澤）

①アナフィラキシーに関する疫学研究：平成 13・14 年に行った全国モニタリング調査で 3882 名の即時型食物アレルギー患者のうちアナフィラキシー症状を呈した症例は 10.9%の 423 例であり、平均年齢は 9.5 ± 15.3 才 (mean \pm SD) であった。0 才 9.6% (122/1270)、1 才 8.4% (59/699)、2,3 才群 8.1% (48/594)、4-6 才群 12.3% (56/454)、7-19 才群 14.8% (74/499)、20 才以上群 17.4% (64/366) であった。年齢別の上位原因抗原は 0 才から 1 才が鶏卵、乳製品、小麦、2,3 才群が乳製品、鶏卵、小麦、ソバ、4-6 才群が鶏卵、乳製品、小麦、ピーナツ、ソバ、7-19 才群がソバ、小麦、乳製品、20 才以上群が小麦、甲殻類、ソバ、果物類であった。さらに意識障害と血圧低下を呈した症例は 3.8% (148/3882) 存在し、平均年齢は 20.1 ± 19.5 才であった。0 才 1.3% (16/1270)、1 才 1.2% (9/699)、2,3 才群 1.3% (8/594)、4-6 才群 4.1% (19/454)、7-19 才群 7.8% (39/499)、20 才以上群 15.5% (57/366) であった。年齢別の上位原因抗原は 0 才が鶏卵・乳製品 7 例、1 才が乳製品 3 例、鶏卵 2 例、2,3 才群がソバ・乳製品 3 例、

A. 研究目的

本研究の目的は、1) アナフィラキシー（食物依存性運動誘発性アナフィラキシーも含む）等の食物アレルギーの調査研究に基づいた適切な施策・対処法の確立と原因物質を確定する診断方法の確立、2) 食物アレルギーの発症・寛解機序の解明による予知・予防法の確立、3) 原因物質の抗原解析によるアレルゲンの交差抗原性の解明と原因物質の低減化に関する研究である。全体研究としては我が国におけるアナフィラキシーも含めた食物アレルギーの診療の手引きの作成を行う予定である。

B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察

4-6 才群が鶏卵 6 例、ソバ・乳製品 3 例、小麦 2 例、7-19 才群がソバ・乳製品 6 例、甲殻類 4 例、20 才以上群が小麦 28 例、甲殻類 9 例、ソバ 5 例であった。成人での意識消失を伴うアナフィラキシーは小麦・甲殻類による FEIAn の関与が類推された。このデータに基づきアレルギー物質を含む食品表示の検討会に改善案を答申した。

②食物負荷試験ネットワーク：食物負荷試験は平成 15 年度に全国 24 施設において施行され、合計 209 症例の実施報告を受けた。その抗原別内訳は、鶏卵（全卵）：81 例、鶏卵（卵黄）：22 例、牛乳：52 例、小麦：38 例、大豆：16 例であった。昨年度までのデータ 524 例と合わせた累計の食物負荷試験の 733 例のデータを以下の表にまとめた。

	食物負荷試験陽性率	IgE CAPRAST 陽性率
鶏卵（全卵）	179/301 (59%)	237/292 (81%)
鶏卵（卵黄）	10/43 (23%)	32/43 (74%)
牛乳	86/206 (42%)	145/199 (73%)
小麦	37/113 (33%)	96/113 (85%)
大豆	10/70 (14%)	53/69 (77%)
合計	322/733 (44%)	563/716 (79%)

③乳児期の食物アレルギーの有病率に関して：分担研究報告に詳細を記載したが、相模原市の 5247 名の乳児を対象とした調査から乳児期の食物アレルギーの有病率は 5.5~13.1%の間と推察された。

2) 食物依存性運動誘発性アナフィラキシーに関する研究（相原）

FEIAn の疫学調査については横浜市教育委員会の承諾が得られ、平成 15 年 12 月に横浜市立全小学校養護教諭宛にアンケート用紙を配付し H16 年 2 月末までにアンケートを回収予定である。本邦における FEIAn の全報告症例を集積し、誘発試験について解析した。163 症例の報告があり男性が女性の 1.5 倍で、平均年齢は 23.9 歳で 10 歳代が 83 例と比較的若年者に偏っていた。関連した食品は、小麦製品が 91 例、次いで甲殻類 41 例であった。運動は、球技 53 例、ランニング 40 例、歩行 25 例であった。発症は昼食後が 117 例と最も多く、意識消失は 76 例に認められ、死亡例も 1 例認めた。今後の標準化誘発試験における運動負荷はトレッドミルを用い、食事量は多くし、食事+運動で誘発されない場合にはアスピリンの前投与の有用性が示唆され

た。

3) 食物等によるアナフィラキシーによる死亡例に関する研究（玉置）

日本救急医学会の調査協力を得て、日本救急学会指定医、認定医、専門医 2391 名を対象に、過去 5 年間の死亡該当例の有無に関する調査を行った。回答者 1634 名中 4 名が死亡該当例ありと回答した。4 症例の原因食品と年齢・性別は、ソバ（56 才：女）、エビ（23 才：女）、マグロ（62 才：男）、チョコレート（4 才：男）であった。医療機関に搬送された時点でいづれも心肺機能停止の状態、アナフィラキシー発症からエピネフリン投与までの時間はいづれも 30 分以上経過していた。死亡診断書の直接死因が確認された 3 症例の死因は食物アレルギーによる死亡とされておらず、我が国での食物アレルギーによる死亡の状況と原因食品に関する情報を医療機関ベースで集積することが、今後とも重要と考えられた。

4) 食物等によるアナフィラキシーの予防・寛解誘導に関する研究（宇理須）

加熱脱オボムコイド（OVM）卵白含有クッキーの連日摂取によって、経口負荷試験が陰性化する率は 32 例中 17 例（53.1%）であり、卵白特異的抗体の中では IgG 4 抗体の有意な上昇が陰性化群で観察された。陰性化の背景因子としては連日投与前に行った経口負荷試験の誘発抗原量が陰性化群で有意に高値であったことから、寛解に近づいている患者の方が陰性化しやすいことが示唆された。非陰性化群でも連日摂取後に誘発症状が軽減したことから、陰性化できなくても寛解に近づけられることが示唆され、さらに摂取期間を延長すれば陰性化が可能であることが推測された。2週間、4週間では陰性化しなかった症例で、摂取期間を延長することによって陰性化できた 3 症例によって支持された。

5) 食物アレルギーの免疫応答および非即時型反応に関する研究（近藤）

牛乳の主要抗原の beta-lactoglobulin (BLG) を特異的に認識する T 細胞クローン (TCC) を用いて細胞増殖反応を検討した結果、BLG 特異的 TCC のコア配列は、p102-112 (YLLFCMENSEA E) であった。BLG を酵素 A (コア配列を切断する) で切断したペプチドでは TCC の増殖反応が減弱し、酵素 B (コア配列を残存させる) で切断したペプチドでは増殖反応が維持されていた。

阻害 ELISA にて各々の酵素処理したペプチドの IgG に対する反応が減弱しているのを確認した。免疫寛容を誘導する安全な治療用ミルクとしては、B 細胞エピトープの破壊と T 細胞エピトープの残存が必要であり、酵素 B で酵素処理したペプチドにより免疫寛容を誘導できる可能性が考えられた。

6) 食物アレルギー実験モデルにおける予防・寛解誘導に関する研究 (大嶋)

OVA 特異的 IgE と OVA 特異的 TCR の両者のトランスジェニックマウス (TCR/IgE-Tg 群) と OVA 特異的 TCR のトランスジェニックマウス (TCR-Tg 群) において、OVA の経口投与により脾細胞の OVA 特異的 T 細胞の割合が減少し、脾細胞の OVA 再刺激による細胞増殖や IL-4, IFN- γ 産生は OVA の経口投与により低下していたが、TGF- β 産生は逆に両群で増強していた。コントロールの PBS 投与では OVA 再刺激による TCR/IgE-Tg 群の IL-10 産生と細胞増殖は TCR-Tg 群より亢進していたが、OVA の経口投与により TCR/IgE-Tg 群では IL-10 産生が低下したのに対し、TCR-Tg 群では増強がみられた。抗原特異的 IgE の存在により、低濃度の抗原で抗原特異的細胞増殖が生じやすく IL-10 の産生が亢進しているが、中和抗体の実験から IL-10 は経口トレランス誘導には重要とは考えられなかった。既に特異 IgE 抗体の存在する食物アレルギー患者においては、少量の抗原により T 細胞反応が生じ易いが、大量の抗原の経口投与が可能であればトレランスを誘導しうることが示唆された。

7) 食物等によるアナフィラキシーの原因物質・予後に関する研究 (柴田)

牛肉アレルギーおよび牛肉アレルギー陽性幼児 18 例において牛肉による誘発症状のある例では、牛肉エキス加熱によるブリック反応の陰性化がみられず、BSA 以外に熱耐性のアレルギーがあると考えられた。イムノプロットによる牛肉蛋白に対する反応ではアレルギー児の有症例で牛肉 BSA バンドの強度の増加以外に 28 kDa, 15 kDa の蛋白バンドが認められた。IgE イムノプロットでの血清 BSA 反応の強い血清を用いた BSA アミノ酸合成ペプチドとの結合試験から、338-341 ペプチド EYAV がほとんどの症例で IgE 結合性を有しており、B 細胞エピトープと考えられた。

8) 食物アレルギーの抗原解析およびその低減化に関する研究 (滝山)

鶏肉に関しては Western Blotting 法、魚肉

(マサバ) に関しては阻害 ELISA 法にて交差抗原性を検討した。ホタテガイのトロポミオシン (TM) を還元性単糖類 (グルコース、リボース) と混合し、TM のアレルギー性に及ぼすメイラード反応の影響を患者血清を用いた Western Blotting 法と競合 ELISA 法にて解析した。果物蛋白の IgE 反応性に関して Western Blotting 法にて検討を加えた。鶏肉主要アレルギーとして CSA さらに GAPDH, FBPA など数本のアレルギーを確認した。マサバ rPA は魚類アレルギーの診断・治療に応用可能であることが確認された。ホタテガイ筋肉の主要アレルギーである TM は、メイラード反応によりアレルギー性が増大する可能性示唆された。スイカ、メロン、キウイ、バナナ、オレンジ、パイナップルから 18kDa~38kDa 付近に IgE 抗体と反応する複数の成分が観察された。

9) 食物アレルギーの抗原解析・交叉反応性に関する研究 (赤澤)

交差抗原性の解析は Inhibition ELISA とユニキャップを組み合わせて実施し、今年度は 6 名の牛乳アレルギー患者血清 (牛乳 IgE クラス 4 から 6) を用いて、山羊乳、綿羊乳との交差反応性を inhibition assay で検討し、山羊乳、綿羊乳ともに牛乳と高い交差反応性を示した。

E. 結論

乳児期の食物アレルギーの有病率が 5.5%~13.1% の間と推察され、調査研究に関しては食物依存性運動誘発性アナフィラキシーと食物によるアナフィラキシー死亡例調査を開始し、死亡例 4 例の原因物質および死亡状況の詳細を明らかにすることができた。原因物質の確定法としての食物負荷試験は全国 24 施設において 209 例が行われ累計で 733 例に到達した。発症寛解機序の解明や抗原解析に関しても興味ある知見が得られた。全体研究の食物アレルギー診療の手引きの作成に関して過去 3 年間の厚生労働科学研究と本研究班でのエビデンスに基づいたドラフトを作成し次年度以降に検討することとした。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表 分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究
 —乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査—

分担研究者 海老澤元宏 国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長
 研究協力者 杉崎 千鶴子 国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部
 池田 有希子 国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部
 田知本 寛 国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部
 神奈川県相模原市地域保健課

研究要旨

食物アレルギーの有病率を求めるために食物アレルギーの頻度が最も高かつ調査が可能な乳児期に対象を絞り、相模原市の協力のもとに平成 14 年 1 月～12 月に相模原市で 4 か月健診を受けた乳児 5932 名の保護者の中から同意を得た 5247 名を対象とし 8 か月・12 か月に往復はがきによる経時的調査を行った。8 か月の時点で調査対象 5247 名に往復はがきの調査票を送付し 4209 名の回答を得た（回答率 80.2%）。8 か月時に 2 か月以上継続する掻痒を伴った湿疹は 19.9%（837/4209）の児が有しており、乳児湿疹と診断されている例が 11.5%（484/4209）、アトピー性皮膚炎（107/4209）・アトピー性皮膚炎を伴った食物アレルギー（101/4209）は合計で 4.9%であった。食物除去を行っていたのは 17.8%（751/4209）であった。12 か月の時点での調査では 4068 名の回答が得られた（回答率 77.5%）。2 か月以上の掻痒を伴った湿疹は 14.4%（584/4068）の児が有しており、乳児湿疹と診断されている例が 9.8%（398/4068）と最も多く、アトピー性皮膚炎（140/4068）・アトピー性皮膚炎を伴った食物アレルギー（115/4068）は合計で 6.3%であった。336 名が特異的 IgE 抗体の検査を受けており卵に対する感作は 224 名（5.5%）に認められた。食物除去を行っていたのは 13.1%（532/4068）であったが、保護者の判断で行っている例が 49.3%ほど存在した。乳児期の鶏卵に対する陽性感作例はほとんどが有症状であることと 12 か月での食物除去施行率 13.1%が最も多く見積もった数字と考えると乳児期のわが国での食物アレルギーの有病率は 5.5～13.1%の間に存在すると推察された。

A.研究目的

小児から成人までの全年齢を通しての食物アレルギーの有病率の調査は不可能なので、最も食物アレルギーの頻度が高かつ調査が可能な乳児期に対象を絞り食物アレルギーの有病率を求めるための疫学調査を行った。

する感作状況である。12 か月時はこれらの項目に加えて喘息の診断の有無について調査した。

（倫理面への配慮）

4ヶ月健診の時点で調査の概要を説明した上で文書による調査協力の同意を頂いた児の保護者に対して調査を行った。

B.研究方法

相模原市地域保健課の協力のもとに平成 14 年 1 月から 12 月までの 1 年間に相模原市で 4 か月健診を受けた乳児 5932 名の保護者の中で文書同意が得られた 5247 名を対象として、8 か月さらに 12 か月の時点で往復はがきによる経時的な調査を行った（図 1）。乳児期発症の食物アレルギーのほとんどがアトピー性皮膚炎に伴って発症しているため、調査内容は①湿疹に関する調査（2ヶ月以上続く掻痒を伴う湿疹の有無、医療機関の受診の有無、アレルギー検査の有無、診断結果、受けた治療方法）、②食物除去の実施状況に関する調査、③アレルゲンに対

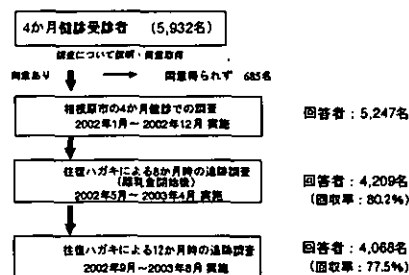


図 1：調査対象ならびに調査回収率

C.研究結果

（8 か月児）相模原市の 4 か月児健診時に同意が得られた 5247 名に、8 か月の時点で往復はがきの調査票を送付し 4209 名分の回答を得た

(回答率 80.2%) (図1)。調査期間は 2002 年 5 月～2003 年 4 月である。8 か月の時点で 2 か月以上継続する掻痒を伴った湿疹は 19.9% (837/4209) の児が有していた (図2)。出生月により湿疹の保有率に差を認め、最も少ない 3 月生の児は 11.2%、最も多い 9 月生の児では 31.2%で約 2.8 倍の差が認められた (図3)。診断結果は乳児湿疹と診断されている例が最も多く 11.5% (484/4209)、アトピー性皮膚炎 (107/4209)、およびアトピー性皮膚炎を伴った食物アレルギー (101/4209) は合計で 4.9%であった。食物除去を行っていたのは 17.8% (751/4209) で食物除去の判断を自分でやっている保護者の割合は 62.6% (470/751) であった。224 名が特異的 IgE 抗体の検査を受けており卵に対する感作は 136 名 (3.2%) に認められた。

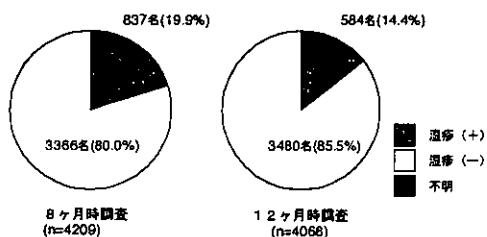


図2：2ヶ月以上の掻痒を伴う湿疹の保有率 (8ヶ月および12ヶ月)

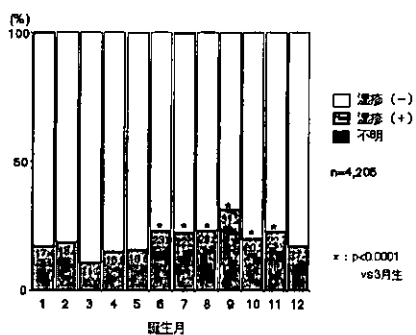


図3：出生月別湿疹保有率 (8か月)

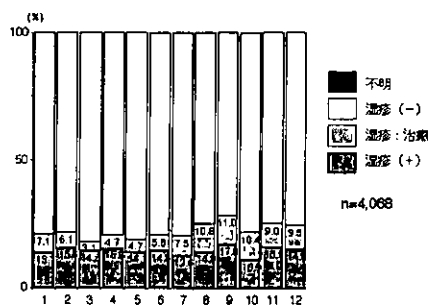


図4：出生月別湿疹保有率 (12か月)

(12 か月児) 8 か月時と同様に 12 か月の時点で往復はがきの調査票を送付し 4068 名分の回答が得られた (回答率 77.5%) (図1)。調査期間は 2002 年 9 月～2003 年 8 月である。2 か月以上の掻痒を伴った湿疹は 14.4% (584/4068) の児が有していたが、治った児も 7.6% (307/4068) 認められた。12 か月の時点で出生月別の湿疹保有率の状況はやはり 9 月生が最も多く 17.6%であったが、8 か月の時点で湿疹の保有率が高かった秋から冬にかけての出生の児では治っている児も多く認められた (図4)。診断結果は乳児湿疹と診断されている例が 9.8% (398/4068) と最も多く、アトピー性皮膚炎 (140/4068) およびアトピー性皮膚炎を伴った食物アレルギー (115/4068) は合計で 6.3%であった。336 名が特異的 IgE 抗体の検査を受けており卵に対する感作は 224 名 (5.5%) に認められた (図5)。食物除去を行っていたのは 13.1% (532/4068) であった (図6)。食物除去の判断が医師ではなく自己判断で行っている例が 49.3%に上っていた (図7)。喘息と診断されている児は 3.2% (131/4068) に認められた。

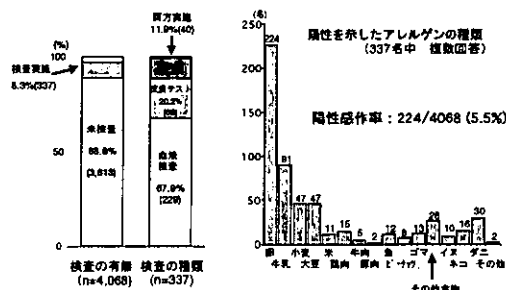


図5：12か月のアレルギー検査と感作状況

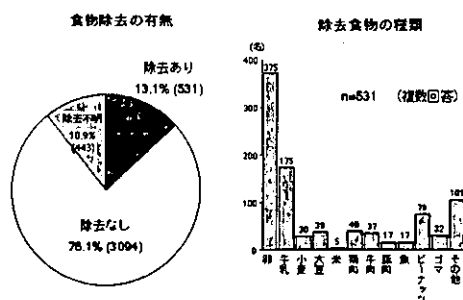


図6：食物除去率と除去品目 (12か月)

D. 考察
 今回の一連の調査結果をまとめると乳児期の 2 か月以上の痒みを伴う湿疹保有率は 8 か月児で 19.9%、12 か月児で 14.4%であった。乳児期の

湿疹保有状況に関しては出生月が関与するが、1年経過するとその差は小さくなる。食物除去を行っている患者は8か月で17.8%、12か月で13.1%であった。卵に対するIgEレベルの感作状況では8か月で3.2%、12か月で5.6%であった。

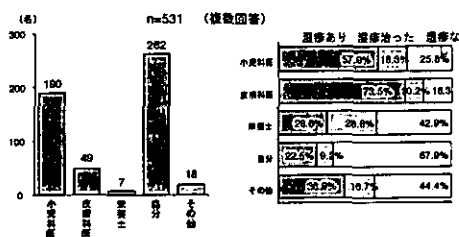


図7:食物除去の判断と湿疹の有無(12か月)

E. 結論

乳児期の鶏卵に対する陽性感作例はほとんどが有症状であることと12か月での食物除去の13.1%が最も多く見積もった数字と考えると乳児期の食物アレルギーの有病率は5.5~13.1%の間に存在すると推察された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Motohiro Ebisawa, Kaori Ikematsu, Takanori Imai, and Hiroshi Tachimoto: Food Allergy in Japan, Journal of the World Allergy Organization. 2003; Vol.15, No.5: 214-217
- 嶋倉邦嘉、長島裕二、塩見一雄、久能昌朗、海老澤元宏、赤澤晃、飯倉洋治: 食物負荷試験用に製造した乾燥食品粉末のアレルゲン性の in vitro による評価, アレルギー. 2003; Vol.52, No.6: 522-529
- 海老澤元宏: 第39回日本小児アレルギー学会シンポジウム2「食物アレルギーに対する新たな対策について」厚生科学研究における食物アレルギーに対する取り組み, 日本小児アレルギー学会誌. 2003; Vol.17, No.2: 8-12
- 海老澤元宏、有田昌彦、伊藤節子、宇理須厚雄、小倉英郎、河野陽一、近藤直実、柴田瑠美子、古庄巻史、眞弓光文、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告 第2報 食物アレルギーの定義と分類について, 日本小児アレルギー学会誌. 2003; Vol.17, No.5: 558-559
- 海老澤元宏: 食物アレルギー, 今日の小児治療指針第13版, 医学書院. 2003: 217-218
- 海老澤元宏: 第1章 食物アレルギーの最近の考え方, 食物アレルギーの手びき 改訂第2版 編集/馬場実・中川武正, 南江堂. 2003
- 海老澤元宏、田知本寛、今井孝成: 第2特集 アナフィラ

キシーの病態とその予防及び治療 食物アレルギーによるアナフィラキシーの予防と治療, アレルギー・免疫, 医薬ジャーナル社. 2003: Vol.10, No.9 102-107

- 海老澤元宏、井口正道、杉原桂、栗田富美子、鈴木誠、宿谷明紀、田知本寛: 特集 食物アレルギーの最新の動向 2. 食物アレルギーの診断法, アレルギーの臨床, 北隆館. 2003: Vol.23, No.312 23-27

2. 学会発表

- Motohiro Ebisawa: Food Allergy, World Allergy Organization Congress ~ XVIII ICACI (Breakfast Seminar). Vancouver, Canada. 2003.9.8
- M.Ebisawa, C.Sugizaki, K.Ikematsu, and H.Tachimoto: Population-based survey of eczema and food allergy during infancy in Japan I. Prevalence of infantile eczema at the age of 4 months, AAAAI 60th anniversary meeting. Denver, Colorado U.S.A. 2003.3.9
- 海老澤元宏: 食物アレルギーの現状とその対応について, 第106回日本小児科学会(市民公開講座2). 福岡市. 2003.4.27
- 海老澤元宏: 食物アレルギー即時型反応(アナフィラキシーを含む)の実際とその対応, 第106回日本小児科学会(ランチョンセミナー11). 福岡市. 2003.4.27
- 海老澤元宏: 食物アレルギーによるアナフィラキシー, 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会(イブニングシンポジウム8). 横浜市. 2003.5.12
- 海老澤元宏、池松かおり、田知本寛: 小児食物アレルギーの発症・寛解について, 第7回腸内細菌学会(シンポジウム1). 文京区. 2003.6.6
- 池田有希子、杉崎千鶴子、池松かおり、田知本寛、杉原桂、杉井京子、宿谷明紀、海老澤元宏: 食物アレルギー児の栄養評価および保護者のQOLについて, 第40回日本小児アレルギー学会. 岐阜市. 2003.10.3
- 海老澤元宏、池松かおり、池田有希子、杉井京子、田知本寛: 食物アレルギーに対する現在の対応について(食物負荷試験・OAS・将来の治療の展望), 第40回日本小児アレルギー学会(シンポジウム6-4). 岐阜市. 2003.10.4
- 海老澤元宏: 食物アレルギーの診断と治療の問題点, 第53回日本アレルギー学会総会(教育セミナー). 岐阜市. 2003.10.25
- 杉崎千鶴子、池田有希子、田知本寛、海老澤元宏: 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査-第1報, 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2003.5.12
- 杉井京子、海老澤元宏、宿谷明紀、池松かおり、杉原桂、田知本寛、鈴木誠: 小児の口腔アレルギー症候群(OAS)と花粉に対する感作状況について, 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2003.5.12
- 池松かおり、田知本寛、海老澤元宏: 乳児食物アレルギー合併アトピー性皮膚炎におけるBifurcated needleを用いた皮膚テストの有用性, 第40回日本小児アレルギー学会. 岐阜市. 2003.10.3
- 杉崎千鶴子、池田有希子、田知本寛、海老澤元宏: 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査-第2報 8か月時調査結果について, 第53回日本アレルギー学会総会. 岐阜市. 2003.10.25

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物依存性運動誘発性アナフィラキシーに関する研究

分担研究者 相原 雄幸 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター小児科
研究協力者 伊藤 玲子 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター小児科

研究要旨

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FEIAn) は、疾患の認識の高まりとともに報告数が増加している。しかしながら、いまだ一般医師や養護教諭などにおける認知度は高いとは言えない。そこで、以下のような FEIAn の疫学調査ならびに診断向上のための研究を実施している。

1. これまでの中学生、高校生についての疫学調査に引き続いて横浜市立全小学生を対象とした FEIAn の疫学調査を実施した。現在調査結果の解析を行っている。さらに同時に養護教諭に対してこの疾患の啓蒙を行っている。

2. FEIAn 診断のための誘発試験法の標準化のための基礎資料として、1984 年から 2003 年までのすべての本邦報告例 (82 論文、163 症例) を調査した。特に、誘発試験についての解析を実施した。その結果、負荷条件が一定でないことが明らかになった。今後、さらに検討し、最適な方法を確立する必要がある。

A. 研究目的

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FEIAn) については、近年疾患の認識が高まりつつあり、症例報告も増加してきている。しかしながら、一般医師や養護教諭などにおける認知度は高いとは言えない。そこで、FEIAn の疫学についての調査を行い、同時に養護教諭に対してこの疾患の啓蒙を行う。さらに、FEIAn 診断のための誘発試験法の標準化を確立する。

B. 研究方法

1) FEIAn の疫学調査

平成 15 年度：横浜市立全小学校生徒を対象とした養護教諭 (約 350 校) に対するアンケート調査を実施する。実施に向けた準備、特に、各関係機関との調整ならびにその了解を得る。同時にアンケート調査の方法ならびに調査内容について検討を行い、調査実施の準備を行う。準備が整い次第アンケート調査を実施する。調査に当たっては、養護教諭に対して FEIAn に関する情報を提供する。また、養護教諭におけるこの疾患の認知度についての調査も同時に実施する。

2) FEIAn 診断のための誘発試験の標準化

平成 15 年度：本邦における FEIAn の全報告症例を集積し、誘発試験について解析を実施する。さらに、誘発試験時の判定に有用なマーカーなどについても検討する。

(倫理面への配慮)

疫学調査にあたっては、該当症例の個人が特定されないように氏名の記載を行わないなどプライバシーに対する配慮を行った。

C. 研究結果

1) FEIAn の疫学調査については、横浜市教育委員会の承諾が得られ、実施の準備ならびに調査を開始した。すなわち、アンケート調査の実施時期と方法ならびに調査内容を決定し、FEIAn の説明用添付文書の作成を行った。さらに、アンケート用紙の印刷を終了し、封書にて平成 15 年 12 月に横浜市立全小学校養護教諭宛にアンケート用紙を配付した。回収は郵送にて行うこととした。現在調査を続行中であり、H16 年 2 月末までにアンケートを回収予定である。

2) FEIAn 診断のための誘発試験の標準化については、本年度は本邦における FEIAn の全報告症例を集積した。ただし、学術集会の抄録のみの症例については FEIAn 症例の情報が少ないために今回の検討から除外した。その結果、本邦では 1984 年に久志本が初めての FEIAn 症例 (FEIAn という病名は用いていない) を報告し、調べた範囲ではこれまでに重複例を除き、82 論文 163 症例の報告があった (図 1)。報告は小児科 38 論文、皮膚科 26、内科 15、その他 3 であった。症例の性別は男性 99 例、女性 64 例と男性が多く、女性の 1.5 倍であった。また、症例の平均年齢は 23.9±15.1 歳で、10 歳代が 83 例と最も多く、比較的若年者に偏っていた。

さらに、初発年齢の平均は 21.3 ± 14.5 歳であった(図2)。関連した食品は、小麦製品が 91 例(61.1%)と最も多く、次いでエビ・カニなどの甲殻類 41 例(27.5%)であった。その他ソバ 4 例、魚 3 例、果物 3 例、鶏卵 2 例などであった。

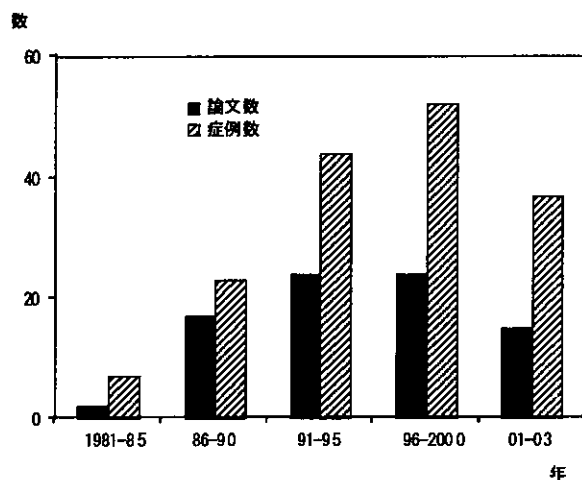


図1. 本邦FEIAN報告論文数と症例数の推移

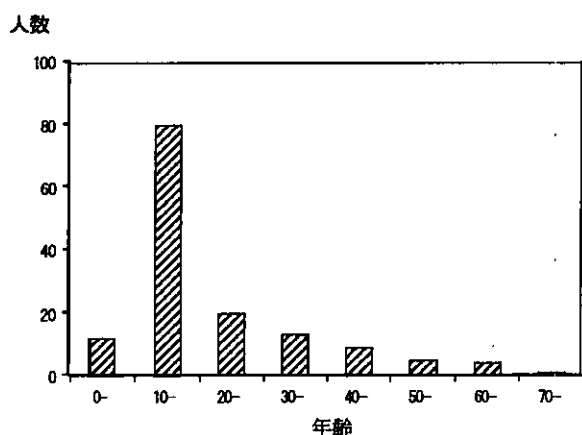


図2. 初発年齢

表1. FEIAN報告例の原因食物

n=149

食物	症例数	%
小麦製品	91	61.1
甲殻類	41	27.5
そば	4	2.7
魚類	3	2.0
果物	3	2.0
牛乳	2	1.3
その他	5	3.4

運動は、球技 53 例、ランニング 40 例、歩行(速歩を含め) 25 例と比較的運動量の多い種目であった。発症時間帯は、昼食後が 117 例(85.4%)と最も多かった。臨床症状は皮膚症状 155 例(98.1%)に認められ、呼吸器症状は 106 例(67.1%)、消化器症状は 18 例(11.4%)、粘膜症状は 16 例(10.1%)であった。意識消失は 76 例(48.1%)に認められた。死亡例は 1 例認められた。複数回の発作を 110 例(81.4%)に認めた。誘発試験は 118 例で実施され、98 例(83.1%)で陽性で、このうちヒスタミン上昇のみが 6 例であった。

表2. FEIAN症例の運動の種類

n=143

運動	症例数	%
球技	53	37.1
ランニング	40	28.0
歩行	25	17.5
自転車	5	3.5
水泳	4	2.8
ゴルフ	4	2.8
その他	12	8.4

D. 考察

FEIAN 論文の解析から、誘発試験の陽性率が高く陽性症例のみが報告された可能性が高いことが明らかになった。今後の標準化誘発試験における運動負荷はトレッドミルを用い、食事は多くし、食事+運動で誘発されない場合にはアスピリンの前投与の有用性が示唆された。今後原因食品別の試験法を含め、さらに誘発試験方法について検討を加える必要がある。

E. 結論

FEIAN の認識は高まりつつあるが、正しく診断されず、頻回発症例も少なくない。今後さらに FEIAN について一般医を含め養護教諭や保健体育教諭などへの啓蒙も必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Aihara Y, Ito R, Takahashi Y. Food allergy in school children in JAPAN. Food allergy and Intolerance, 4:49-58,2003
- 2) Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine- induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. Br J Dermatol. 149:165-169,2003.
- 3) Ito R, Mori M, Katakura S, Kobayashi N, Naruto T, Osamura Y, Aihara Y, Yokota S. Selective insufficiency of IFN- gamma secretion in patients with hyper-IgE syndrome. Allergy 58:329-336,2003.
- 4) 相原雄幸. 運動と食物アレルギー 特に食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FEIAn)について. 日本小児アレルギー学会誌 17:284-289,2003
- 5) 相原雄幸. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと運動誘発アナフィラキシーの予防と治療. アレルギー・免疫 10:1169-1175,2003
- 6) 相原雄幸. 運動誘発アナフィラキシーと食物依存性運動誘発アナフィラキシー. アレルギー科 16:530-536,2003

2.学会発表

- 1) 相原雄幸. イブニングシンポジウム8「アナフィラキシー・ショックの現状と新たな対策」2.「運動誘発アナフィラキシーと食物依存性運動誘発アナフィラキシー」第40回日本アレルギー学会総会、横浜、2003.5.12
- 2) 相原雄幸. シンポジウム6「食物アレルギーの発症機序からみた現在と将来の治療」3.「食物依存性運動誘発アナフィラキシーの発症機序と対応」第40回日本小児アレ

ルギー学会総会、岐阜、2003.10.4

- 3) 伊藤玲子、横田俊平、相原雄幸. 横浜市内幼稚園児における食物アレルギーの実態調査. 第40回日本小児アレルギー学会総会、岐阜、2003.10.4

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物等によるアナフィラキシーによる死亡例に関する研究

分担研究者 玉置 淳子 近畿大学医学部公衆衛生学教室講師
研究協力者 日本救急医学会の指定医・認定医・専門医の諸先生方

研究要旨

本年度の調査では、食物アレルギーもしくはそれが原因と推測された死亡の発生とその原因食品等を把握することを目的とした。日本救急医学会の調査協力を得て、日本救急学会指定医、認定医、専門医 2391 名を対象に、過去 5 年間の死亡該当例の有無に関する調査を行った。回答者 1634 名中、4 名が死亡該当例ありと回答した。4 症例の原因食品は、ソバ、エビ、マグロ、チョコレートであった。医療機関に搬送された時点でいずれも心肺機能停止の状態、アナフィラキシー発症からエピネフィリン投与までの時間はいずれも 30 分以上時間が経過していた。死亡診断書の直接死因が確認された 3 症例の死因は食物アレルギーによる死亡ではなく、我が国での食物アレルギーによる死亡の状況と原因食品に関する情報を医療機関ベースで集積することが、今後とも重要と考えられる。

A.研究目的

欧米の食物アナフィラキシーによる死亡例報告では、その多くが 5 歳以降で原因食品としてはピーナッツ、その他のナッツ類が約 6 割を占めている。しかし、食物アレルギーの原因食品はその国の食習慣に影響を受けるため、これらの結果が我が国にも当てはまるかは不明である。一方、我が国での有害食物反応によるアナフィラキシーショックによる死亡例は、人口動態統計によると 1995 年～2001 年の 7 年間で計 19 例となっているが、その原因食品等の詳細や、食物アレルギーが関与した死亡がもれなく死亡届に記載されているか、不明である。本年度調査では、食物アレルギーもしくはそれが原因と推測された死亡の発生とその原因食品等を把握することを目的とする。

B.研究方法

① 医師を対象とした該当症例の有無に関する調査

調査対象は、救急医学会の指定医、認定医、専門医とした。調査実施に際しては、救急医学会に本調査の協力をいただき、救急医学会の指定医、認定医、専門医として登録されている医師の名簿を使用させていただいた。対象者の医師に調査の協力依頼文と、「過去 5 年間に食物アレルギーによる、もしくはそれが原因と推測された死亡該当例の有無に関する」葉書による調査票を郵送した。返送は郵送にて行い該当症例ありと回答した医師には、死亡症例に関する調

査票を送付し、原因食品、合併症の有無などの情報を収集した。尚、倫理的配慮として、調査依頼文に、関連する情報の秘匿を明記し、死亡例に関する調査では、死亡症例の性、年齢、生年月日、死亡年月日の他は、個人を同定し得る情報は調査なかった。

② 人口動態統計の目的外申請による調査

申請対象死因は平成 7 年 1 月から平成 14 年 12 月までの「有害食物反応によりアナフィラキシーショック」(T78.0)とし、厚生労働省統計情報部に人口動態統計の目的外申請を行なった。

C.研究結果

① 日本救急医学会の指定医、認定医、専門医として登録されている計 2391 名に送付した。回答者 1634 名、住所の該当なしで返送されたものの 50 名で回収率は 68.0% (1634/2391) であった。送付した医療機関数で見ると、1110 箇所の医療機関のうち、931 施設(83.9%)から回答があったこととなる。食物アレルギーによるもしくはそれが原因と推測された死亡該当例ありと回答した医師が 4 名で、いずれも異なる施設であった。該当症例 4 例の調査結果を表に示す。男性 2 名、女性 2 名で年齢は、4 歳～62 歳であった。原因もしくはそれが推測された食品は、ソバ、エビ、マグロ、チョコレートであった。原因食品摂取からアナフィラキシー発症までの時間は、直後～2 時間であった。いずれも搬送された時点で心肺機能停止の状態、搬送されたから 20 分以内にエピネフィリンが投与され

表 食物アレルギーが原因もしくは原因として推定された症例（1999年～2004年1月）

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢/性別	4歳 男児	23歳 女性	56歳 女性	62歳 男性
原因食品	チョコレート	甘エビ	ソバ	ヨコワマグロのさしみ
初発症状	不詳	呼吸困難	呼吸困難	全身掻痒・皮疹・呼吸困難
受診時心肺機能停止	有り	有り	有り	有り
食物摂取からアナフィラキシー発現時間	10分	1時間	直後	2時間
アナフィラキシーから搬送までの時間	32分	1時間7分	25分	25分
アナフィラキシーからエピネフィリン投与までの時間	35分	1時間22分	45分	38分程度
アナフィラキシー発症から死亡までの期間	2時間30分	40日	1時間5分	約8日
直接死因（死亡診断書記載）	—*	敗血症	不詳の死	低酸素性脳障害
既往で原因食品アレルギーの診断の有無	診断あり	診断なし	診断なし	診断あり
原因食品によるアナフィラキシー既往有無	不明	不明	不明	あり（10回以上）
その他の食物アレルギー	あり（原因抗原不詳）	カニ（3.6UA/ml 正常値<0.35）	なし	サバ
気管支喘息（コントロール状態）	有り(不明)	有り(良好)	なし	なし
死亡年	2001年	2004年	2002年	2001年

*受診科で死亡診断書作成していないため、記載死因不明。

ていた。アナフィラキシー発症からエピネフィリン投与までの時間は35分～1時間22分であった。原因食品によるアレルギーについて、ソバが原因の症例では以前に診断はされていなかったが、本人は認識していた。その他の食品によるアレルギーについては、チョコレートが原因の症例では、多くの食品アレルギーがあり、エビが原因の症例では、カニによるアナフィラキシーの既往があった。ヨコワマグロが原因の症例では、以前より当該食品やサバ摂取後、蕁麻疹や呼吸困難の既往があった。

②厚生労働省統計情報部に人口動態統計の目的外申請を行なったが、該当症例の死亡票のみでは、原因食品を調査できず、個人情報に触れることで、現段階では許可が困難との回答であった。

D. 考察

日本救急医学会の指定医、認定医、専門医を対象に、過去5年間の食物アレルギーによるもしくはそれが原因と推測された症例の有無について調査したところ、4例の該当症例があった。原因抗原のうち、法令で規定されている特定原材料に該当するのはソバ、表示を奨励する特定原材料に該当するのはエビであった。医療機関に搬送された時点で4症例とも、心肺機能停止の状態であり、アナフィラキシー発症からエピネフィリン投与までの時間はいずれも30分以上時間が経過していた。死亡診断書に記載されていた直接死因で確認された3症例はいずれも食物アレルギーによるアナフィラキシーショックではなく、調査年の期間内で人口動態統計では1999年～2001年には計7例報告されているが、今回の症例は死因統計として含まれておらず、食物アレルギーによるもしくはそれが原因と推測される死亡の発生が、人口動態統計に報

告されている数より多い可能性が考えられる。
今後とも、我が国での食物アレルギーによる死亡の状況と原因食品に関する情報を医療機関ベースで集積することが、重要と考えられる。

E.結論

今回の調査で 4 症例の原因食品としてソバ、エビ、マグロ、チョコレートが推定され、いづれにも共通していたのは、医療機関に搬送された時点で心肺機能停止の状態であったことと、アナフィラキシー発症からエピネフィリン投与までの時間が 30 分以上時間が経過していたことであった。また、3 症例は「有害食物反応によるアナフィラキシーショック」として、人口動態統計では分類されておらず、医療機関ベースでの食物アレルギーによる死亡に関する情報を集積することが重要である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

特になし

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物等によるアナフィラキシーの予防・寛解誘導に関する研究
—低アレルゲン化加熱脱オボムコイド卵白を用いた鶏卵アレルギー寛解導入の試み—

分担研究者 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 教授

研究要旨

低アレルゲン化された加熱脱オボムコイド卵白は、2週間あるいは4週間の連日経口摂取しても安全であり、さらに、鶏卵アレルギー患児の過敏状態を約50%の率で改善する可能性が示された。経口負荷試験が陰性化する因子として、連日摂取開始時の年齢、症状点数には差がなかったが、陽性抗原点数が有意に陰性化群で低値であった。つまり、寛解に近い患者の方が陰性化しやすいことが示唆された。また、投与期間を延長することによって寛解率が向上することが期待された。

A.研究目的

鶏卵アレルギーは乳幼児期に好発し、加齢とともに寛解、すなわち、アウトグローしていく。鶏卵アレルギー患者を対象に、低アレルゲン化加熱脱オボムコイド卵白の連日経口摂取による鶏卵アレルギー寛解誘導における背景因子の検討を行った。

B.研究方法

1.経口負荷試験用抗原ならびに寛解導入用抗原

経口負荷試験用卵白抗原として①凍結乾燥卵白(8g=鶏卵白1個相当)、②90℃、60分間の加熱処理を施した卵白を含むクッキー(クッキー1枚で鶏卵約1/4個相当の卵白を含む)4枚、③加熱脱オボムコイド卵白を含むクッキー(卵白含有量は加熱卵白と同様)4枚、④プラセボは卵白を含まないクッキー4枚を用いた。寛解導入用抗原としては加熱脱オボムコイド卵白クッキー4枚を用い、14日間あるいは28日間連日経口摂取してもらった。終了後、再度、投与前と同じ抗原で負荷試験を実施し、陰性化するかどうかを検討した。

2.対象

凍結乾燥卵白あるいは加熱卵白経口負荷試験陽性でしかも加熱脱オボムコイド卵白による経口負荷試験が陰性の鶏卵アレルギー患児32例(男:女=17:15、年齢 4.5 ± 2.8 歳)。すべての患者あるいはその保護者から本研究の目的、方法、発生しうる副反応など説明した後、同意書を文書で得ている。

3.血清総IgE値

4.特異的IgE抗体価

卵白、オボムコイド、ヤケヒョウヒダニ、牛乳、小麦に対する特異的IgE抗体をCAP-FEIA

(ファルマシア)で測定。

5.特異的IgA、IgG、IgG4

卵白抗原を用いたELISA法で測定。

6.負荷試験点数を「陽性点数×症状点数」の計算式で求めた。なお、陽性点数は「鶏卵1個分量÷負荷試験が陽性となった最終負荷抗原量」で求め、症状点数はBockらの方法に準じて計算した。

C.研究結果

加熱脱オボムコイド卵白連日摂取後の経口負荷試験の結果は、凍結乾燥卵白陽性群は23例中12例(52.1%)、加熱卵白陽性群は9例中5例(55.6%)で陰性化した。全症例で検討すると、32例中17例(53.1%)で陰性化したことになる。しかも、負荷試験点数でみると非陰性化群でも有意に($p=0.045$)低下(改善)していた(表1)。

連日摂取前後で測定した種々のパラメーターをみると、血清総IgE値、特異的IgE抗体価(卵白、オボムコイド、ヤケヒョウヒダニ、牛乳、小麦)は有意な変動を示さなかった。

卵白特異的IgA、IgGも有意な変化はみられなかった。一方、卵白特異的IgG4は非陰性化群(負荷前; mean=12.3、m-SD=9.79、m+SD=14.8、負荷後 m=12.3、m-SD=9.76、m+SD=14.8; $p>0.05$)では変動はみられなかったが、陰性化群(負荷前; mean=12.1、m-SD=9.51、m+SD=14.8、負荷後 m=12.6、m-SD=10.2、m+SD=15.0; $p=0.044$)だけが、連日摂取後、有意に上昇した(図1)。

陰性化群と非陰性化群と間で背景因子を検討した結果、①年齢では差がみられなかった、②連日摂取前の経口負荷試験の症状点数には差が

なかった、③負荷試験が陽性となる最終抗原量が陰性化群は非陰性化群と比べると有意に高値 ($P=0.041$) であった (図2)、④2週間で陰性化しなかった1例に2週間、4週間で陰性化しなかった2例に8週間追加摂取した結果、陰性化した。

D. 考察

加熱脱オボムコイド卵白含有クッキーの連日摂取によって、経口負荷試験が陰性化する率は約50%であった。卵白特異的抗体の中ではIgG4抗体の有意な上昇が陰性化群で観察された。陰性化の背景因子としては連日投与前に行った経口負荷試験が陽性となる最終抗原量が陰性化群で有意に高値であったことから、寛解に近づいている患者の方が陰性化しやすいことが示唆された。

非陰性化群でも連日摂取後に負荷試験点数が有意に低下(改善)したことから、陰性化は達成できなくても寛解に近づけられることが示唆され、これらの症例でもさらに摂取期間を延長すれば陰性化が可能であることが推測された。

これは、2週間あるいは4週間では陰性化できなかった症例でも、摂取期間を延長することによって陰性化できた3症例によって支持された。

E. 結論

寛解に近い症例ほど陰性化しやすく、また、2~4週間連日摂取によって陰性化できない症例でも、摂取期間を延長することによって寛解誘導が可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宇理須厚雄; 食物抗原の診断と治療における修飾食物抗原の応用、日小児アレルギー会誌 16,2,154-158,2002.
- 2) Kondo Y, Tokuda R, Kakami M, Kawaguchi H, Urisu A; Oral allergy syndrome to tomato fruit: Identification of tomato allergens and demonstration of their cross-reactive with those from Japanese cedar pollen. Ed. By Akihiro Morikawa JOMO Newspaper Co., Ltd. Current advances in pediatric asthma and other allergic diseases. 71-80,2002.

- 3) 徳田玲子, 宇理須厚雄; アレルギー疾患と食物、アレルギーの臨床、22,11,865-870,2002.
- 4) 各務美智子, 河村牧子, 川口博史, 小山晴美, 徳田玲子, 近藤康人, 柘植郁哉, 安田俊隆, 宇理須厚雄; IgE結合能に基づいた魚類の関係と生物学的分類、日小児アレルギー会誌、17,2,180-189,2003.
- 5) 二村昌樹, 加藤久美子, 広瀬泉, 坂本龍雄, 森下雅史, 伊藤浩明, 各務美智子, 宇理須厚雄, 林久子; ビタミンD欠乏性くる病を来した魚肉アレルギーの1幼児例、アレルギー、52,6,530-533,2003.
- 6) 宇理須厚雄; バイオ食品とアレルギー、アレルギーの臨床、23,14,1092-1096,2003.
- 7) 徳田玲子, 藪田憲治, 各務美智子, 松山温子, 宇理須厚雄, 河村牧子, 川口博史, 近藤康人, 柘植郁哉, 山田一恵; 加熱脱オボムコイド卵白を用いた寛解導入の試み、日小児アレルギー会誌、18,1,75-79,2004.

2. 学会発表

- 1) 川口博史, 河村牧子, 各務美智子, 近藤康人, 柘植郁哉, 徳田玲子, 宇理須厚雄, 山田一恵; ミルクアレルギー児における乳清蛋白およびカゼイン刺激による末梢血単核球におサイトカイン産生能の検討、第15回、日本アレルギー学会春季臨床集会、横浜、2003、5月12日~14日.
- 2) 河村牧子, 川口博史, 各務美智子, 近藤康人, 柘植郁哉, 徳田玲子, 宇理須厚雄, 山田一恵; 鶏卵アレルギー児における ovomucoid 刺激による末梢血単核球の IL-4, IL-13, IFN- γ 産生能の意義、第15回、日本アレルギー学会春季臨床集会、平成15年、5月12日~14日.
- 3) 徳田玲子, 藪田憲治, 松山温子, 各務美智子, 宇理須厚雄, 河村牧子, 川口博史, 近藤康人, 柘植郁哉, 山田一恵, 木村 守, 食物アレルギーの発症機序からみた現在と将来のJ治療; 加熱脱オボムコイド卵白を用いた寛解導入の試み、第40回、日本小児アレルギー学会、岐阜、平成15、10月3日.
- 4) 徳田玲子, 藪田憲治, 河村牧子, 川口博史, 松山温子, 各務美智子, 近藤康人, 柘植郁哉, 山田一恵, 木村 守, 宇理須厚雄; 加熱脱オボムコイド卵白を用いた寛解導入の試み、第53回、日本アレルギー学会総会、岐阜、平成15年、10月23日.

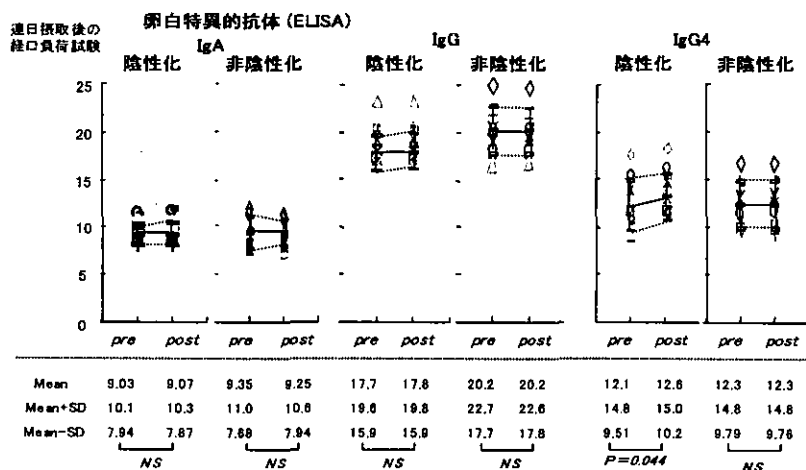
H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1: 経口負荷試験結果

		非陰性化群		陰性化群	
加熱脱OM卵白クッキー連日摂取 (n=32)	即時型反応	0		0	
	非即時型反応	0		0	
連日摂取直後に再度施行した負荷試験					
連日摂取前に陽性であった卵白					
	凍結乾燥卵白 (n=23)	11		12 (55.6%)	
	加熱卵白 (n=9)	4		5 (52.2%)	
	全例 (n=32)	15		17 (53.1%)	
試験前後での症状変化					
経口負荷試験点数		pre	post	pre	post
mean ± SD		26.2 ± 34.2	2.1 ± 2.3	11.2 ± 14.3	0.0
		p=0.045		p=0.015	

図1: 加熱脱オボムコイド卵白連日摂取前後での特異抗体の変化



負荷試験点数

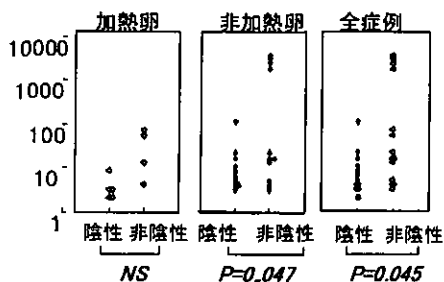
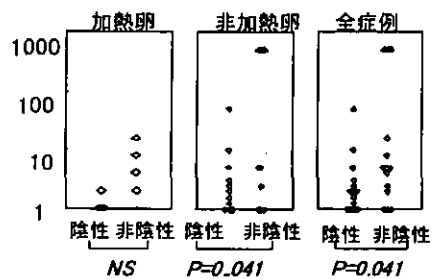


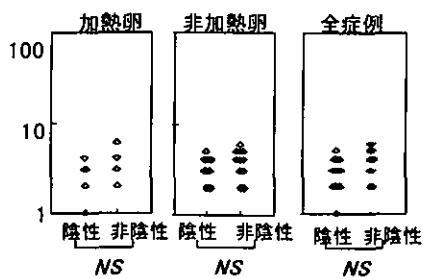
図2: 加熱脱オボムコイド卵白連日摂取前の陰性化群と非陰性化群の間での比較

負荷試験点数、
陽性抗原点数、
症状点数

最終陽性抗原点数



症状点数



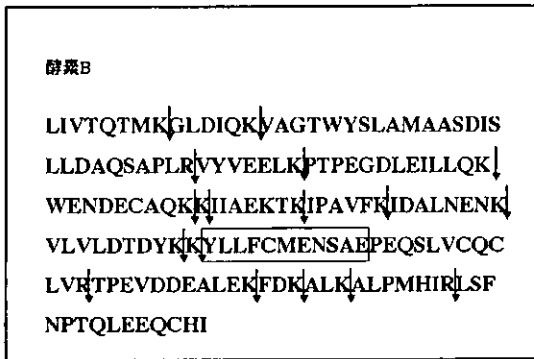


図3 酵素BによるBLGの切断部位

C. 研究結果

細胞増殖反応結果より, BLG 特異的 TCC (YA4 および HA5.7) は, BLGp97-117 (TDYKKYLLFCMENS|AEPEQSL) を HLA-DRB1*0405 による抗原提示で認識していた。またこれらの TCC は, 同ペプチドを認識しており, そのコア配列は BLGp102-112 (YLLFCMENS|AE) であった。また食品レベルでの BLG を各種の酵素処理を施したもののうち, 酵素 A で切断したペプチドでは, TCC の増殖反応が減弱し, 酵素 B で切断したペプチドでは, 増殖反応が維持されていた (図4)。

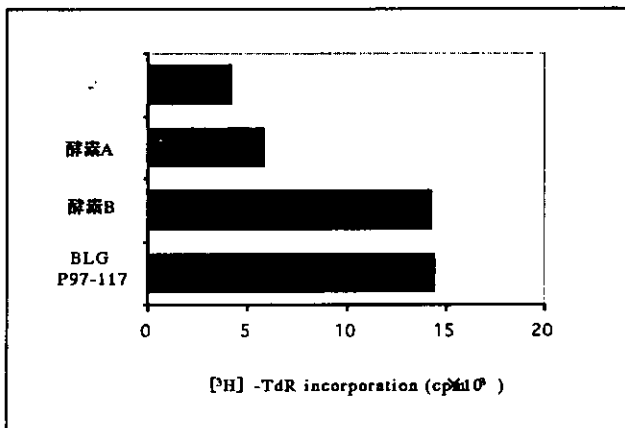


図4 BLG 酵素分解産物の HA5.7 との増殖反応

また, inhibition ELISA にて酵素処理したペプチドの IgG に対する反応が減弱しているのを確認した (図5)。

D. 考察

以前の実験結果より, BLG 特異的 TCC は HLA-DRB1*0405 で提示されたペプチドを認識するが, 今回同定されたコア配列 (YLLFCMENS|NSAE) は, この HLA 分子に結合する最小単位のペプチドであるものと考えられる。このコア配列を切断する酵素 A, 残存させる酵素 B にて

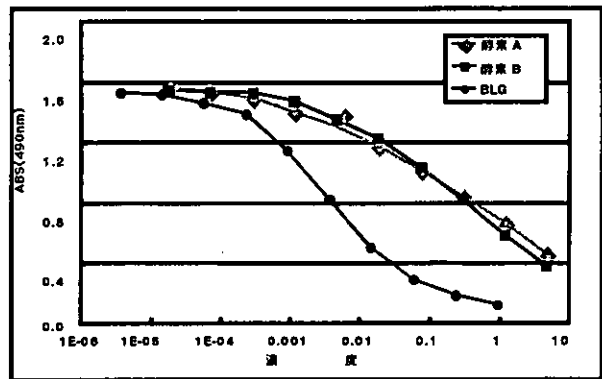


図5 inhibition ELISA

食品, 試薬レベルでの BLG を完全消化したペプチドを精製し, TCC の増殖反応を検討した結果, 酵素 A で処理したペプチドでは反応が減弱し, 酵素 B で処理したペプチドでは, 増殖反応が維持されていた。免疫寛容を誘導する安全な治療用ミルクとしては, B 細胞エピトープの破壊と T 細胞エピトープの残存が必要であり, inhibition ELISA にて酵素処理したペプチドの IgG に対する反応が減弱している点を考えると, これらの酵素処理したペプチドは免疫修飾をする可能性が示唆された。

E. 結論

- 1) BLG 特異的 TCC (YA4 および HA5.7) は, BLGp97-117 を HLA-DRB1*0405 による抗原提示で認識していた。またそれらのコア配列は, BLGp102-112 (YLLFCMENS|AE) であった。
- 2) 食品 BLG を各酵素により完全分解したペプチドと TCC との反応を検討したところ, 免疫寛容を誘導できるような B 細胞エピトープが破壊され, T 細胞エピトープが残存する可能性のあるペプチドをえることができた。
- 3) これらの結果を応用し, 立体構造学的解析, 患者投与への安全性等, さらなる分析をすすめ, 新たなアレルギー疾患治療に結びつくよう検討していきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) R.Inoue, S.Matsushita, H.Kaneko, S.Shinoda, H.Sakaguchi, Y.Nishimura, N.Kondo. Identification of β -lactoglobulin - derived peptides and class

II HLA molecules recognized by T cells from the patients with milk allergy. Clin Exp Allergy 31;1126-1134,2001.

- 2) H.Sakaguchi, R.Inoue, H.Kaneko, M.Watanabe, K.Suzuki, Z.Kato, S.Matsushita, N.Kondo. Interaction among HLA-peptide-TCR complexes in cow's milk allergy: significance of HLA and TCR-CDR3 loops. Clin Exp Allergy 32;762-770,2002.
- 3) K.Suzuki, R.Inoue, H.Sakaguchi, Z.Kato, H.Kaneko, S.Matsushita, N.Kondo. The correlation between ovomucoid-derived peptides, HLA class II molecules and TCR-CDR3 compositions in patients with egg-white allergy. Clin Exp Allergy 32;1223-1230,2002.

2.学会発表

- 1) 近藤 應, 鈴木清高, 加藤善一郎, 伊上良輔, 坂口平馬, 金子英雄, 篠田紳司, 近藤直実: BLG 特異的 T 細胞クローンの解析と治療戦略: 日本小児科学会学術集会 (2003 年 4 月 26 日, 福岡)
- 2) 近藤 應, 加藤善一郎, 鈴木清高, 篠田紳司, 近藤直実: ミルクアレルギーに対する新たな治療法開発の検討 (2003 年 10 月 25 日, 岐阜)

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし