

5～7本程度の主要なバンドが確認された。その中で両画分に共通するバンドとして、30 kD付近に2本、存在していることが明らかとなつた。

E. 結論

- ・当該小麦タンパク加水分解物の中に存在する抗原は单一物質ではなく、低分子から高分子領域まで広く分布している。
- ・本症例における抗原は、単純な小麦タンパク質の加水分解物ではなく、脱アミド化、アミノカルボニル反応などによる修飾を受けて変性している可能性が示唆された。
- ・今後は、これまでの結果を踏まえて、以下の項目について検討する。

- 1)逆相クロマトグラフィ陽性画分の LC/MS 等による解析
- 2)グルテン、および分解物にグルコースなどの還元糖を添加して、加熱処理することにより、アミノカルボニル反応をおこし、抗原性に変化がないかを調べる。
- 3)抗原となっているタンパク質、およびエピトープの特定
- 4)抗原ペプチドが、どのような修飾、変性を受けているかについて明らかにする。

以上により、抗原となっている物質の構造を明らかにする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

加水分解小麦を含有する石鹼・シャンプーその他の化粧品の使用と
成人小麦アレルギーとの疫学的な関係

研究分担者 中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学 教授
研究協力者 福富 友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 研究員
谷口 正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病態総合研究部部長

研究要旨：

化粧品中の加水分解小麦に対する経皮経粘膜感作より発症する経口小麦アレルギーが社会問題となっている。特に、「(旧) 茶のしづく石鹼® (悠香)」中の加水分解小麦に感作されて発症する症例の大発生が問題視されているが、これが小麦アレルギー全体の発生にどの程度の疫学的インパクトを与えていているかは明らかになっていない。加水分解小麦を含有する石鹼・シャンプーその他の化粧品の使用と成人小麦アレルギーとの疫学的な関係を明らかにするために、マクロミル社のネットリサーチモニタを対象に調査を行った。全国の 20-54 歳の女性 20 万人を対象にウェブ上で調査を依頼した。スクリーニング質問票で見出した自己申告による症例 157 例とその年齢をマッチした対照群 449 例を研究の対象とし、症例対照研究を行った。両群における、各種石鹼、シャンプー、化粧品の使用率を比較した。現在「(旧) 茶のしづく石鹼」を使用している者の割合は有意差に小麦アレルギー群（症例群）で高かった（表 1、症例群 11%、対照群 6%）。多重ロジスティック回帰分析でも「(旧) 茶のしづく石鹼」の使用は小麦アレルギーの有意な危険因子となっていた（OR, 2.40; 95%; CI, 1.19-4.82）。特に最近 3 年以内に小麦アレルギーを発症したものにおいて使用頻度が高かった。本研究から、「(旧) 茶のしづく石鹼」の使用が、成人小麦アレルギーの流行に関与していたことが示された。

A. 研究目的

化粧品中の加水分解小麦に対する経皮経粘膜感作より発症する経口小麦アレルギーが社会問題となっている。特に、「(旧) 茶のしづく石鹼® (悠香)」中の加水分解小麦に感作されて発症する症例の大発生が問題視されているが、これが小麦アレルギー全体の発生にどの程度の疫学的インパクトを与えていているかは明らかになっていない。また、加水分解小麦を含有する石鹼、シャンプーその他の化粧品は他にも多くあり、これらの製品が小麦アレルギーの発

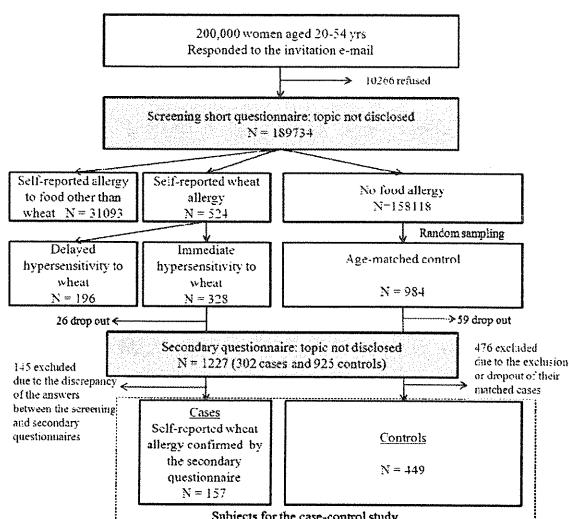
生に疫学的な関連しているかどうかも不明である。本研究では、加水分解小麦を含有する石鹼・シャンプーその他の化粧品の使用と成人小麦アレルギーとの疫学的な関係を明らかにする。

B. 研究方法

マクロミル社のネットリサーチモニタを対象に調査を行った。全国の 20-54 歳の女性 20 万人を対象にウェブ上で調査を依頼し、スクリ

一ニング質問票で見出した自己申告による症例 157 例とその年齢をマッチした対照群 449 例を研究の対象とし、症例対照研究を行った（図 1）。両群における、各種石鹼、シャンプー、化粧品の使用率を比較した。

図 1 研究デザイン



(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構相模原病院における倫理委員会の承認の元行われた。

C. 研究結果

現在「(旧) 茶のしずく石鹼」を使用している者の割合は有意差に小麦アレルギー群（症例群）で高かった（表 1、症例群 11%、対照群 6%）。多重ロジスティック回帰分析にても「(旧) 茶のしずく石鹼」の使用は小麦アレルギーの有意な危険因子となっていた（OR, 2.40; 95%; CI, 1.19-4.82）。

表 1. 茶のしずく石鹼の使用と小麦アレルギーの関係：多重ロジスティック回帰分析

小麥 アレルギー群 (n=157)	対照群 (n=449)		Adjusted OR† (95%CI)
	No. (%)	No. (%)	
茶のしずく			
使用したことない	128 (82)	383 (85)	1
使ったことがある	12 (8)	40 (9)	0.93 (0.45-1.92)
現在使用している	17 (11)	26 (6)	2.40 (1.19-4.82)

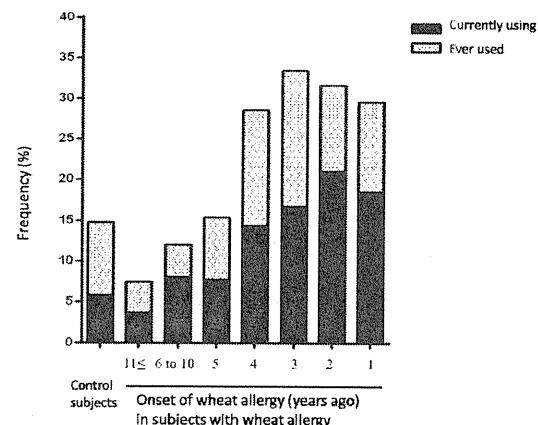
OR: odds ratio

95%CI: 95% confidence interval

† Adjusted for allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma

当該石鹼は、特に最近 3 年以内に小麦アレルギーを発症したものにおいて使用頻度が高かった（図 2）。その他の化粧品では、加水分解小麦を含有する物であっても、小麦アレルギーと有意な関連を示すものは認めなかった。

図 2 小麦アレルギー発症のタイミングと、茶のしずく石鹼使用状況の関係



D. 考察

本検討では、「(旧)茶のしずく石鹼」の使用と、小麦アレルギーの関係に強い疫学的な関係が示された。さらに、「(旧)茶のしずく石鹼」の使用は最近3年的小麦アレルギーの発症に特に関与しており、これは、この石鹼が最近の小麦アレルギーの流行に関与していることを示している。その他の石鹼・シャンプー・化粧品などの製品は、疫学的に小麦アレルギーとの関連は認めなかつたが、この結果は必ずしも「(旧)茶のしずく石鹼」以外の加水分解小麦含有製品が小麦アレルギーと症例レベルで関与していないことを示すものではない。「(旧)茶のしずく石鹼」以外に含有されている加水分解小麦で、小麦アレルギーが発症することがないかどうかに関しては、今後の十分な検討が必要である。

E. 結論

本研究から、「(旧)茶のしずく石鹼」の使用が、成人小麦アレルギーの流行に関与していたことが示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照のこと

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

福富友馬、中村裕之、谷口正実、千貫祐子、森田栄伸、岸川禮子、西間三馨、松永佳代子、秋山一男. 加水分解小麦を含有する石鹼・シャンプーその他の化粧品の使用と成人小麦アレルギーとの疫学的な関係: 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11.10 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

洗顔石鹼中の加水分解小麦による接触感作が発症要因と考えられた
小麦アナフィラキシーと小麦運動誘発アナフィラキシーの成人例の臨床的検討

研究分担者 相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
研究協力者 松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 皮膚科 講師
池澤優子 茅ヶ崎市立病院 皮膚科部長
池澤善郎 国際医療福祉大学熱海病院 皮膚科 教授

研究要旨：

横浜市立大学付属市民総合医療センター皮膚科にて経験した洗顔石鹼中の加水分解小麦による接触感作が原因と思われた小麦アレルギーの成人 6 例（小麦運動誘発アナフィラキシー（WDEIA）5 例と小麦アレルギー 1 例）について、臨床症状、血液検査、皮膚プリックテスト、食物運動負荷試験を施行し、臨床症状の特徴、検査所見の傾向を分析し、通常の経消化管感作によると思われる WDEIA との差異を検討した。加水分解小麦による接触感作が原因と思われた小麦アレルギーでは通常の WDEIA と異なり、呼吸困難や血圧低下などのショック症状を呈する患者はほとんどなく、顔面の浮腫や鼻、眼などの粘膜部の症状（鼻閉、鼻汁、流涙、充血）が強くでる特徴を認め、また花粉症の家族歴、既往歴をもつ例が多いことから、粘膜からの感作の可能性も考えられた。通常の WDEIA の主な原因抗原と考えられる ω -5 グリアジンに特異的な IgE 抗体は今回調査した症例では全例陰性であった。一方、通常の WDEIA において陰性である加水分解小麦のプリックテストでは全例陽性であったことから、両者の間でアレルゲンが異なることが示唆された。

A. 研究目的

2009 年 1 月以降、横浜市立大学付属市民総合医療センターおよび協力病院皮膚科にて経験した洗顔石鹼中の加水分解小麦による接触感作が原因と思われた小麦アレルギーの成人 6 例について、臨床症状、血液検査、皮膚プリックテスト、食物運動負荷試験を施行し、臨床症状の特徴、検査所見の傾向を分析し、通常の WDEIA との差異を検討した。

アジン、石鹼成分中の加水分解小麦）、小麦による食物運動負荷試験を行った。

血液検査と皮膚プリックテスト(SPT)は皮膚科外来にて全例に行い、プリックテストについては小麦、グルテンについては必要に応じてアスピリン内服後に、通常の行い増強効果を調べた。また通常の WDEIA 患者で同意を得られた 3 例について加水分解小麦のプリックテストを行った。

負荷試験については同意の得られた 3 例について入院の上、施行した。

これらの結果について、石鹼中の加水分解小麦により発症したと考えられる小麦アレルギー、特に小麦依存性運動誘発アナフィラキシー（WDEIA）の特徴について検討した。

B. 研究方法

上記症例において血液中特異的 IgE 抗体（小麦、グルテン、 ω 5 グリアジン）測定、皮膚プリックテスト（小麦、グルテン、 ω 5 グリ

(倫理面への配慮)

通常に従い、患者全員に来院時研究協力の同意を得た。

また、本研究は当 2 病院における研究倫理委員会の承認を得て、患者の同意を得て、検査を施行した。

C. 研究結果

臨床症状

顔面・眼瞼周囲の発赤・腫脹、流涙など顔面を中心とする症状が強く、次に鼻閉や鼻汁が多くなった。

呼吸困難感は鼻閉や気道閉塞によるものが多く、血圧低下を伴うショックに至るもの少なく、軽症の場合が多くみられた。

血清特異的 IgE 抗体価と皮膚プリックテスト結果

小麦特異的抗体価 (CAP system) および小麦による SPT は弱陽性が多く、前者では陰性も 2 例認めた。一方、グルテンについてはすべての症例において陽性であり CAP system で class2 以上、SPT で 2+ 以上であったことから、小麦よりもグルテンで陽性となりやすい傾向が見られた。一方、 ω -5gliadin 特異的 IgE 抗体価はすべて陰性であり、SPT も弱陽性であった。

当該石鹼に含有されていた加水分解小麦 (グルパール 19S) による SPT は、経皮感作が疑われる 6 例すべてにおいて 2+ 以上であった。一方通常の WDEIA の患者 3 例ではすべて陰性であった。

当該石鹼の使用中止、小麦摂取の制限により RAST 値は低下或いは陰性化したものがみら

れた。花粉症については 6 例中 3 例でスギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性であった。

負荷試験結果

同意の得られた 3 例について負荷試験を行った。小麦単独負荷、運動単独負荷、アスピリン負荷を施行し陰性を確認したのちに、アスピリンおよび小麦負荷、小麦および運動負荷、アスピリン前投与 + 小麦および運動負荷を行った。症例 3 は小麦 20g 摂取にて鼻汁、眼瞼周囲・頸部に膨疹を認め、小麦アレルギーと診断した。症例 4 は小麦 50g + 運動にて下眼瞼腫脹を、症例 5 は小麦 100g + 運動、Asp + 小麦 100g にて下口唇腫脹・手掌紅斑を認め、WDEIA と診断した。

負荷試験を施行しなかった 3 症例については、血清特異的 IgE、皮膚プリックテストの結果と合わせて、現病歴にて小麦摂取と運動の組み合わせで症状発現が複数回見られたことから WDEIA と診断した。

以上より、本 6 症例は、加水分解小麦含有石鹼による経皮または経粘膜感作が要因と考えられた小麦運動誘発アナフィラキシー (WDEIA) 5 例と小麦アレルギー 1 例と診断した。

石鹼使用中止後、小麦摂取制限後の血清特異的 IgE 抗体価の変化

2 症例について、石鹼中止 2 年後、小麦およびグルテンの RAST 値は低下或いは陰性化した。小麦の除去を行っていたが、患者の希望により、運動をしないときを選んで小麦の摂取を少量より開始しており、今のところ症状発現はない。

D. 考察

通常の WDEIA と異なり、呼吸困難や血圧低下などのショック症状を呈する患者はほとんどなく、顔面の浮腫や鼻、眼などの粘膜部の症状（鼻閉、鼻汁、流涙、充血）が強くなる特徴を認めた。また花粉症の家族歴、既往歴をもつ例が多いことから、皮膚のみでなく粘膜からの感作の可能性も考えられた。すなわち、花粉により障害された皮膚または粘膜のバリアー異常により、通常は通過不可能な加水分解小麦蛋白が皮膚または粘膜を通過し、感作が成立したと考えられた。

通常の WDEIA の原因抗原と考えられている ω -5 グリアジン特異的 IgE 抗体は加水分解小麦による感作が疑われる患者では全例陰性であり、一方通常の WDEIA において陰性であった加水分解小麦のプリックテストでは全例陽性であったことから、両者の間で感作アレルゲンが異なることが示唆された。

小麦アレルギー、WDEIA の診断確定後、加水分解小麦含有石鹼中止と小麦摂取制限により、小麦とグルテンの血清 IgE 抗体値は低下傾向がみられ、経皮または経粘膜からの加水分解小麦の暴露がなくなったことで小麦アレルギーまたは WDEIA の反応性も減弱する可能性が示唆された。

E. 結論

加水分解小麦による接触感作が考えられる WDEIA は、通常の腸管感作が主体と考えられる WDEIA と異なる感作抗原である加水分解小麦（グルパール 19S）が原因となっていることが示唆された。感作経路が皮膚または粘膜であることから、当該石鹼を中止して一定期間

経過したのちに小麦摂取を少量より再開し、経口的小麦投与にて免疫寛容が再成立するかを今後慎重に観察していくことが、今後の検討課題と思われた。

F. 健康危険情報

加水分解小麦含有石鹼の使用により経皮的または経粘膜的な経路により小麦成分に感作され、小麦による WDEIA または小麦アレルギーを発症、顔面症状、蕁麻疹、呼吸苦、最重症ではアナフィラキシーなどの症状を認めた。発症後は基本的に小麦の除去食が必要となり生活の QOL を著しく損なう結果となった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松倉節子、板垣康治、石村満ちる、前田修子、中河原怜子、池澤優子、相原道子、蒲原毅、池澤善郎：パパイン酵素入り洗顔料による接触蕁麻疹とワサビによるアナフィラキシーの合併例. 皮膚病診療, 33:503-506, 2011.

2) 松倉節子、相原道子、池澤善郎：特集アレルギー疾患～感作と発症のからくり～ II. 臨床現場からとらえた感作と発症 1. 食物アレルギーの発症と経皮感作. アレルギー・免疫, 19:46-68, 2011, 12.

2. 学会発表

1) 猪又直子、陳慧芝、長島真由美、廣田理映、野村有希、池澤善郎、相原道子：納豆による遲発性アナフィラキシーにおける、ポリガムマグルタミン酸のアレルゲン性についての検討.

第 61 回 日本アレルギー学会秋季学術大会,
東京, 2011,11,12.

2) 池澤優子, 松倉節子, 相原道子, 高村直子, 向所純子, 佐藤麻起, 三津山信治, 中河原怜子, 松山阿美子, 松木美和, 内田敬久, 小島 尚, 板垣康治, 池澤善郎, 蒲原 肇 : 洗顔石鹼中の加水分解小麦による接触感作が発症要因と考えられた, 小麦アナフィラキシーと小麦依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA)の成人例. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 甲府, 2011,7,16.

3) 守田亜希子, 大野真梨恵, 久田恭子, 磯田祐士, 渡邊裕子, 池澤優子, 松倉節, 蒲原 肇, 相原道子 : 当科における小麦アレルギー14 症例の検討. 第 61 回 日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011,11,12.

4) 池田信昭, 伊藤香世子, 小林彩華, 相原道子 : オレンジアレルギーの 1 例. 日本皮膚科学会第 840 回東京地方会, 横浜, 2011,12,17.

5) 高村直子, 松倉節子, 池澤優子, 佐藤麻起,

向所純子, 三津山信治, 森下恵里, 三谷直子, 相原道子, 蒲原 肇, 池澤善郎 : 皮膚アレルギー疾患患者における食物アレルギーの実態についてのアンケート調査. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 幕張, 2011,5,14.

6) 岡田里佳, 猪又直子, 種子島智彦, 生長奈緒子, 白田阿美子, 野村有希, 池田信昭, 相原道子 : 加水分解コムギの経皮感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシー8 例 加水分解シルクへの反応性を含め. 第 61 回 日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011,11,10.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 加水分解小麦(グルパール19S)によるWDEIAと通常のWDEIAとの比較

	加水分解小麦によるWDEIA	これまでのWDEIA
皮疹	顔面・眼瞼周囲の発赤・腫脹、流涙など、顔面を中心とする症状が強い	皮疹（膨疹・浮腫性紅斑）
症状	呼吸困難感は鼻閉や気道閉塞によるものが多く、軽症の場合も多い。 血圧低下は伴わないことが多い。	呼吸困難あり。（喘息様） 血圧低下・意識消失を伴い、重症となることが多い。
検査	同一患者において、小麦よりもグルテンのRAST値が高い傾向にある。 RASTでω-5グリアジン陰性が多い。	同一患者において、小麦とグルテンはRAST値が同程度の傾向にある。 RASTでω-5グリアジン陽性が多い
加水分解小麦はPTで陽性 (6/6)		加水分解小麦はPTで陰性(3/3)

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

加水分解小麦含有洗顔石鹼に関連した経口小麦アレルギー症例における石鹼使用中止後の
小麦タンパク特異的 IgE 抗体価の経年変化

研究代表者 福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 研究員

研究協力者 森 田 栄 伸 島根大学医学部皮膚科学教室 教授

千 貫 祐 子 島根大学医学部皮膚科学教室 助教

研究要旨：

我々は成人経口小麦アレルギーの一部の症例の発症原因に、患者が使用していた洗顔石鹼「(旧)茶のしずく石鹼」中の添加物・加水分解小麦に対する経皮経粘膜感作があることを見出しすでに報告した。このような症例の経口小麦アレルギーの長期予後に関心が寄せられているため、小麦タンパク特異的 IgE 抗体価の経年変化を検討した。島根大学皮膚科、相模原病院アレルギー科通院中の患者で、石鹼中止後 1 年以上の経過を観察できている茶のしずく関連経口小麦アレルギー 11 例を検討の対象とした。対照群として、 ω -5 グリアジン-IgE 陽性の通常の WDEIA 10 例の ω -5 グリアジン-IgE 抗体価の変化を用いた。

ω -5 グリアジン-IgE 陽性の通常の WDEIA 症例に関しては、 ω -5 グリアジン-IgE の経年変化は認められなかった。茶のしずく石鹼関連の経口小麦アレルギー症例においては石鹼使用中止後 11 例全例で小麦、グルテン特異的 IgE 抗体価の減少傾向をみとめ、10 例は指數関数的な急峻な抗体価の減少（半減期 7-8 ヶ月程度）を認めたが、抗体価減少のスピードが極めて緩徐な（半減期 24 ヶ月程度）症例も 1 例存在した。小麦、グルテン特異的 IgE 抗体価が陰性化する症例も認めた。

経年的な IgE 抗体価の減少が観察されたが、経口小麦アレルギーの臨床的な長期予後に関しては今後の検討が必要である。

A. 研究目的

我々は成人経口小麦アレルギーの一部の症例の発症原因に、患者が使用していた洗顔石鹼「(旧)茶のしずく石鹼」中の添加物・加水分解小麦に対する経皮経粘膜感作があることを見出しすでに報告した。このような症例の経口小麦アレルギーの長期予後に関心が寄せられているため、小麦タンパク特異的 IgE 抗体価の経年変化を検討した。

B. 研究方法

島根大学皮膚科、相模原病院アレルギー科通院中の患者で、石鹼中止後 1 年以上の経過を観察できている茶のしずく関連経口小麦アレルギー 11 例を検討の対象とした。対照群として、 ω -5 グリアジン-IgE 陽性の通常の WDEIA 10 例の ω -5 グリアジン-IgE 抗体価の変化を用いた。

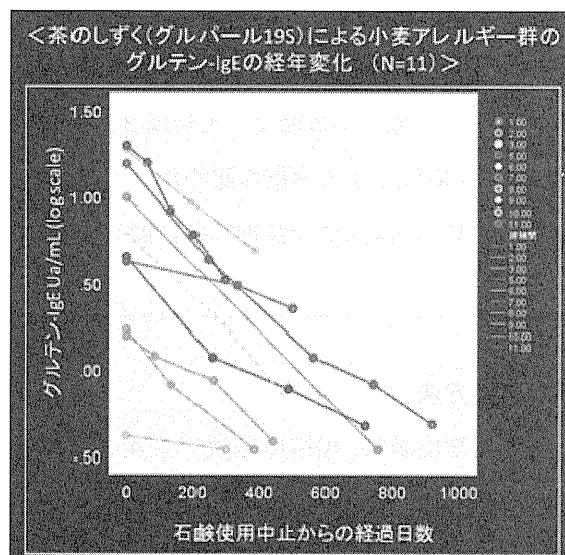
(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構相模原病院の倫理委

員会の承認のもと、患者からの文書による同意を得て行われている。

C. 研究結果

ω -5 グリアジン-IgE 陽性の通常の WDEIA 症例に関しては、 ω -5 グリアジン-IgE の経年変化は認められなかった。茶のしづく石鹼関連の経口小麦アレルギー症例においては石鹼使用中止後 11 例全例で小麦、グルテン特異的 IgE 抗体価の減少傾向をみとめ、10 例は指数関数的な急峻な抗体価の減少（半減期 7–8 ヶ月程度）を認めたが、抗体価減少のスピードが極めて緩徐な（半減期 24 ヶ月程度）症例も 1 例存在した。小麦、グルテン特異的 IgE 抗体価が陰性化する症例も認めた。



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

ピーナッツアレルギー診断におけるアレルゲンコンポーネントの有用性に関する研究

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構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 小俣貴嗣 国立病院機構相模原病院小児科
佐藤さくら 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
アレルギー性疾患研究部

研究要旨：

本研究では本邦の小児ピーナッツアレルギーの診断においてピーナッツアレルゲンコンポーネント測定の有用性を検討した。ピーナッツ負荷試験を行った患者 57 例を対象とし、陽性・陰性の 2 群間で比較検討を行った。陽性群では陰性群と比較しピーナッツ、rAra h 1 及び rAra h 2 特異的 IgE 抗体値が有意に高い結果となった。rAra h 3、rAra h 5、rAra h 8、rAra h 9 及び CCD 特異的 IgE 抗体値では 2 群間で有意差を認めなかった。また陽性群における症状の重症度と各アレルゲンコンポーネントの抗体値の間に有意な相関関係はなかった。ROC 解析からピーナッツ負荷試験陽性予測因子として rAra h 2 特異的 IgE 抗体が最も有用であると考えられた。特にピーナッツ特異的 IgE 抗体値が低いレンジにおいては rAra h 2 特異的 IgE 抗体値の陽性は診断確率の向上につながると考えられた。

A. 研究目的

ピーナッツアレルギーは欧米とくに英国・米国などにおいて食物アレルギーの原因食物として頻度が高く、また症状も重篤になりやすいことが報告されている。また以前よりピーナッツアレルギー診断の評価としてピーナッツ特異的 IgE 抗体値高値はピーナッツ負荷試験陽性予測因子になり得ることが報告されている。ピーナッツを含め食物アレルギーの分野では粗抗原による診断に加え、症状発現に強く関与するアレルゲンコンポーネントの IgE 抗体を測定することで臨床的特異度が向上することが期待されている。ピーナッツでは Ara h 1、Ara h 2、Ara h 3 が major allergen であり、その他 minor allergen として Ara h 4 から Ara h 11 まで同定されている。

今年度我々はピーナッツアレルギー診断におけるアレルゲンコンポーネントの有用性を検討することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

当科通院中のピーナッツ負荷試験を行った患者 57 例を対象とした（中央値 6 歳、年齢幅 2-13 歳、男児 41 例、女児 16 例）（表 1）。ピーナッツ負荷試験は全例オープン負荷試験にて行われた。総摂取量（3g あるいは 10g）の 1/16 から 15 分間隔にて增量、客観的症状が出現した段階で速やかに負荷試験終了とし、症状に対する治療を行った。ハイリスク群（ピーナッツ特異的 IgE 抗体値高値、あるいは 1 年以内のピーナッツによるアナフィラキシー歴が

ある者)に対しては総摂取量を3gとし、3gの陰性が確認されたのち、希望者に10gの負荷試験を行った。ピーナッツ負荷試験結果により陽性群、陰性群の2群間においてピーナッツ、recombinant(r)Ara h 1、rAra h 2、rAra h 3、rAra h 8、rAra h 9、cross-reactive carbohydrate determinant (CCD)特異的IgE抗体価を測定した。それに加え24例の患者は、rAra h 5も測定した。

統計学的解析はGraphPad Prism (version 4.03)を用いて分析を行った。

表1 患者背景

Parameter	Allergic group	Tolerant group	P value
Number of children	26	31	
Dose at reaction, gram, median (range)	3 (0.19-10)	No reaction	
Sex, no of boys (%)	22 (85%)	19 (61%)	NS
Age, years, median (range)	6 (3-13)	6 (2-13)	NS
Total IgE, kU/l, median (range)	1,225 (32-13,300)	679 (50-4,730)	NS
Eosinophils, count, median (range)	300 (130-1,220) ^a	400 (30-1,650)	NS
Allergic heredity, no (%)			
Mother allergic	15 (46%)	18 (55%)	NS
Father allergic	12 (58%)	17 (58%)	NS
Both parents allergic	18 (69%)	23 (74%)	NS
Allergic complications, no (%)			
Bronchial asthma	14 (52%)	14 (45%)	NS
Atopic dermatitis	20 (74%)	20 (65%)	NS
Allergic Rhinitis	13 (48%)	13 (42%)	NS
Allergic Conjunctivitis	5 (19%)	9 (29%)	NS
Oral allergy syndrome	1 (3.7%)	2 (6.5%)	NS
Anaphylaxis to any food	18 (67%)	14 (45%)	NS
Anaphylaxis to peanut	8 (30%)	1 (3.2%)	<0.01

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構相模原病院における倫理委員会において承認のもと、対象患者・保護者から文書同意を得て研究を遂行した。

C. 研究結果

ピーナッツ負荷試験結果は陽性26例、陰性31例であった。陽性群の症状の内訳は蕁麻疹68%、紅斑32%、腹痛40%、嘔吐32%、下痢4%、咳嗽53%、喘鳴20%、口腔粘膜腫脹36%、アナフィラキシー32%であった。陽性群では陰性群と比較し、ピーナッツ、rAra h 1及びrAra

h 2特異的IgE抗体価で有意に高い結果となった(ピーナッツ:陽性群 6.3UA/ml 陰性群1.4UA/ml、p<0.0001、rAra h 1:陽性群0.26UA/ml 陰性群0.14UA/ml、p<0.05、rAra h 2:陽性群 3.2UA/ml 陰性群<0.10UA/ml、p<0.0001いずれも中央値)。またrAra h 3、rAra h 5(陽性14例、陰性10例)、rAra h 8、rAra h 9及びCCD特異的IgE抗体価では陽性群、陰性群の2群間で有意な差は認めなかつた。陽性群における症状の重症度と各アレルゲンコンポーネントの抗体価の間に有意な相関関係はなかった(表2)。

表2 陽性・陰性2群間における

Serological data

Test	Specific IgE data	Allergic group n=26	Tolerant group n=31	P value
Peanut	>0.10 kU/L, no. (%)	26 (100%)	27 (87%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	26 (100%)	24 (77%)	<0.05
	Level (kU/L), median (range)	6.3 (1.4-100)	1.4 (<0.10-13.4)	<0.0001
rAra h 1	>0.10 kU/L, no. (%)	19 (73%)	16 (55%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	10 (38%)	7 (23%)	NS
	Level (kU/L), median (range)	0.26 (<0.10-43.4)	0.14 (<0.10-6.0)	<0.05
rAra h 2	>0.10 kU/L, no. (%)	24 (92%)	14 (45%)	<0.001
	>0.35 kU/L, no. (%)	23 (88%)	5 (16%)	<0.0001
	Level (kU/L), median (range)	3.2 (<0.10-100)	<0.10 (<0.10-4.0)	<0.0001
rAra h 3	>0.10 kU/L, no. (%)	17 (65%)	18 (61%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	11 (42%)	6 (19%)	NS
	Level (kU/L), median (range)	0.34 (<0.10-21.6)	0.14 (<0.10-2.4)	NS
rAra h 5*	>0.10 kU/L, no. (%)	12 (36%)	3 (8%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	9 (24%)	7 (70%)	NS
	Level (kU/L), median (range)	0.45 (<0.10-23.9)	1.1 (<0.10-26.7)	NS
rAra h 8	>0.10 kU/L, no. (%)	17 (65%)	14 (52%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	11 (42%)	6 (19%)	NS
	Level (kU/L), median (range)	0.22 (<0.10-33.9)	0.10 (<0.10-12.3)	NS
rAra h 9	>0.10 kU/L, no. (%)	15 (58%)	6 (35%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	4 (15%)	4 (13%)	NS
	Level (kU/L), median (range)	0.16 (<0.10-4.3)	<0.10 (<0.10-3.0)	NS
CCD*	>0.10 kU/L, no. (%)	16 (62%)	15 (50%)	NS
	>0.35 kU/L, no. (%)	7 (27%)	6 (20%)	NS
	Level (kU/L), median (range)	0.17 (<0.10-2.1)	0.10 (<0.10-9.1)	NS

ピーナッツ及びrAra h 2特異的IgE抗体検査の有効性を求めるピーナッツ:感度100%、特異度23%、陽性的中率52%、陰性的中率100%、rAra h 2:感度88%、特異度84%、陽性的中率82%、陰性的中率90%であり、ピーナッツで低い特異度、陽性的中率がrAra h 2では高い結果となった(cut off 0.35UA/ml)。また特異度に関してはcut off値を0.35UA/ml

とした場合、rAra h 2 単独では 84% であったのに対し、rAra h 1、rAra h 2、rAra h 3 のコンビネーションでの検討では 94% であった(表 3)。ピーナッツ負荷試験でアナフィラキシー症状を呈した 8 例は全例 rAra h 2 特異的 IgE 抗体が検出されていた (0.35UA/ml 以上)。各アレルゲンコンポーネントによる ROC 解析の結果を図 1 に示す。rAra h 2 特異的 IgE 抗体価は他のアレルゲンコンポーネントよりもすぐれた AUC を示した (AUC 0.91、95% CI: 0.82-1.00、p<0.0001)。

表 3 感度、特異度、陽性・陰性的中率

	Peanut	rAra h 2	Any of 1+2+3*	All of 1+2+3†
Sensitivity (95% CI)	100% (87%-100%)	88% (70%-98%)	96% (80%-100%)	31% (14%-52%)
Specificity (95% CI)	23% (9.6%-41%)	84% (66%-95%)	65% (45%-81%)	94% (79%-99%)
PPV (95% CI)	52% (37%-66%)	82% (63%-94%)	69% (52%-84%)	80% (44%-97%)
NPV (95% CI)	100% (59%-100%)	90% (73%-98%)	95% (76%-100%)	62% (46%-75%)
Likelihood Ratio	1.29	5.48	2.71	4.77
Odds Ratio (95% CI)	16.22 (0.88-300)	39.87 (8.57-185)*	45.45 (5.40-383)*	6.44 (1.23-33.8)*

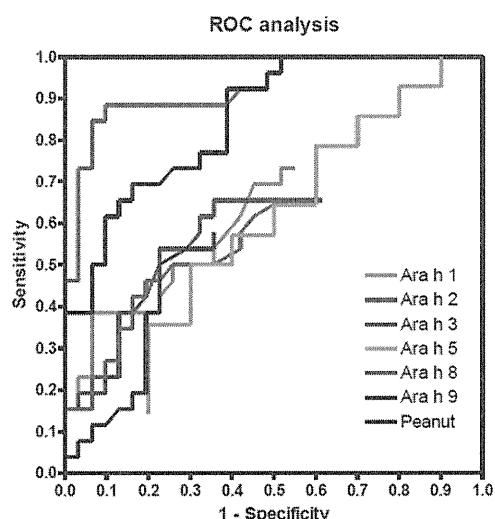


図 1 ROC 曲線

D. 考察

従来から診断に用いられている粗抗原のピーナッツ特異的 IgE は感度が高く特異度は低く、すでにプロバビリティカーブは米国の患者を対象に確立されている。それに比較し rAra h 2 特異的 IgE 抗体価は優れた感度、特異度を示した (cut off 0.35UA/ml)。また他のピーナッツアレルゲンコンポーネントと比較しても明らかな結果であった。特に低抗体価のレンジで Ara h 2 は有用である結果がえられた。ピーナッツの粗抗原に対するプロバビリティーに加え Ara h 2 を測定することで診断精度が向上し、診断・耐性化の判断のための食物経口負荷試験を減らせると考えられた。

E. 結論

ピーナッツ負荷試験陽性予測因子としてコンポーネントの中で rAra h 2 特異的 IgE 抗体が最も有用であると考えられた。特にピーナッツ特異的 IgE 抗体価が低値の患者においては rAra h 2 特異的 IgE 抗体価の陽性は診断決め手になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K: Clinical Utility of IgE Antibodies to α -Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study, Int Arch Allergy

Immunol. 2012;158:71-76 .

2) Ebisawa M: Chapter 9 Food-induced Anaphylaxis and Food Associated Exercise-induced Anaphylaxis: Food Allergy: Expert Consult Basic (editorial supervisor: Drs. John M. James, Wesley Burks, and Philippe Eigenmann), 2011 ; 113-127. Elsevier

3) Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA.: Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology, Pediatr Allergy Immunol. 2011 Aug;22(5):454-61.

4) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Ogata M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M.: Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children, Int Arch Allergy Immunol. 2011;155 Suppl 1:96-103.

5) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N; Japanese Society of Allergology: Japanese guideline for food allergy, Allergol Int. 2011 Mar;60(2):221-36.

6) Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, Borres M, Poorafshar M, Ebisawa M.: IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children, J Allergy Clin Immunol. 2011 Sep;128(3):673-5.

7) Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, Ebisawa M, Fiocchi A, Heine RG, Von Berg A, Kalayci O.: Cow's milk allergy as a global challenge,

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011

Jun;11(3):243-8.

8) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M.: Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation, Adv Food Nutr Res. 2011;62:139-71.

2.学会発表

1) T. Utsunomiya, T. Imai, N. Yanagida, S. Sato, T. Komata, M. Tomikawa, A. Shukuya, M. Ebisawa : Effect Of Oral Anti-histamines On The Thresholds Of Hen'S Egg- And Cow's Milk-induced Anaphylactic Patients, 2011 AAAAI Annual Meeting. San Francisco, USA. 2011/3/20

2) Ebisawa, M; Sato, S; Utsunomiya, T; Imai, T; Mita, H; Kajiwara, K; Taniguchi, M; Akiyama, ; Higashi,N : Urinary leukotriene E4 levels and effect of leukotriene modifier during rush oral immunotherapy for food-induced anaphylaxis, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15

3) Hayashi, N; Yanagida, N1; Goto, M; Imai, T; Utsunomiya, T; Sato, S; Ogata, M2; Ebisawa, M : Improvement of quality of life of food-induced anaphylactic children after rush oral immunotherapy, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15

4) Goto, M; Sato, S; Imai, T; Yanagida,N1; Iikura, K; Utsunomiya, T; Komata, T; Tomikawa, M; Shukuya, A; Ebisawa, M : One year follow up after

rush oral immunotherapy in cow's milk-induced anaphylaxis, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15

5) Iikura, K; Sato, S; Yanagida, N1; Utsunomiya, T; Goto, M; Sugizaki, C; Hayashi, N; Imai, T; Ebisawa, M : One year follow up after rush oral immunotherapy in hen's egg-induced anaphylactic children, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15

6) Sato, S; Yanagida, Imai, T; Iikura, K; Goto, M; Utsunomiya, T; Shgukuya, A; Ebisawa, M : Underlying mechanisms of oral immunotherapy against hen's egg and cow's milk anaphylaxis, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15

7) Katsuhito Iikura, Takanori Imai, Motohiro Ebisawa : Correlation between levels of TARC and number of food antigen sensitization in infantile atopic dermatitis, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respirology and Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/28

8) Tomohiro Utsunomiya, Takanori Imai, Kiyotake Ogura, Makiko Goto, Katsuhito Iikura, Sakura Sato, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Efficacy of oral immunotherapy for anaphylactic type of wheat allergy in Japanese children, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respirology and

Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/28

9) Makiko Goto, Sakura Sato, Takanori Imai, Tomohiro Utsunomiya, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Rush oral imuunotherapy(ROIT) for anaphylactic type of peanut allergy in Japanese children, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respirology and Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/28

10) Takanori Imai, Chizuko Sugizaki, Motohiro Ebisawa : Food Allergy in Japan, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respirology and Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/29

11) Takanori Imai, Chizuko Sugizaki, Motohiro Ebisawa : Ten Years Follow up of Japanere Survey on Immediate Type Food Allergy, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/5

12) Takatsugu Komata, Miho Hasegwa, Kiyotake Ogura, Katsuhito Iikura, Makiko Goto, Tomohiro Utsunomiya, Sakura Sato, Takanori Imai, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Cross Sectional Study of 1822 Pediatric Food Allergy Patients, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/5

13) Miho Hasegawa, Takatsugu Komata, Takanori Imai, Kiyotake Ogura, Makiko goto, Katsuhito Iikura, Tomohiro Utsunomiya, Sakura Sato, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Natural History of Food Allergy in Childhood -3 Years' Follow uo of Pediatric Food

Allergy Patients, XXII World Allergy Congress.

Cancun, Mexico. 2011/12/6

14) Motohiro Ebisawa : Allergen Component and

Cross Reactivity, XXII World Allergy Congress.

Cancun, Mexico. 2011/12/8

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

成人大豆アレルギーにおける感作アレルゲンコンポーネント：
カバノキ科花粉症との関連性

研究代表者 福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 研究員
研究協力者 中 澤 卓 也 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
石 井 豊 太 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
谷 口 正 実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
斎 藤 明 美 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
安 枝 浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨：

近年、欧州の研究から、欧州のカバノキ科花粉症患者に合併する成人大豆アレルギーは、カバノキ科花粉由来 PR-10 感作に伴う、大豆の PR-10、Gly m 4 への交叉反応性により引き起こされるということが明らかになってきた。しかしながら、大豆摂取量の多い本邦における成人大豆アレルギーに関して、このようなメカニズムで発症している患者が多いのかどうかは明らかになってはいない。本研究の目的は成人大豆アレルギーの実態を感作アレルゲンコンポーネントの点から明らかにすることである。さらに rGly m 4-IgE 測定の大豆アレルギー診断能力を ROC 解析を用いて明らかにした。

2009 年 1-12 月の間に相模原病院アレルギー科を受診した成人大豆アレルギー患者 21 例の、臨床像を集積し、rGly m 4 (PR-10 タンパク) , nGly m 5(貯蔵蛋白) , nGly m 6 (貯蔵蛋白) 、大豆、ハンノキに対する特異的 IgE 抗体価測定を行った。対照群として同期間に相模原病院アレルギー科、耳鼻咽喉科を受診したハンノキ感作上下気道アレルギー患者 93 例と比較した。

大豆アレルギー患者は全例でカバノキ科花粉に感作を認め、86% の症例は大豆以外の果物野菜に口腔アレルギー症候群を認める明らかな臨床的 pollen-food allergy syndrome (PFAS) の患者であった。大豆アレルギー群の Gly m 4, 5, 6 に対する感作率それぞれ、100%、5%、5% であった。rGly m 4-IgE は対照群に比べて大豆アレルギー群で有意に高値であった。大豆アレルギー診断における AUC は rGly m 4-IgE で 0.87 であり、大豆-IgE の 0.59 に比べて有意に高値であった。rGly m 4-IgE の cutoff を 4.0 Ua/mL とすると感度 81%、特異度 78% であった。

成人の大豆アレルギーは、経口感作ではなく、花粉症患者の花粉アレルゲン感作にともなう交差反応性により発症している症例が圧倒的に多いことが明らかになった。

A. 研究目的

我々にとって大豆はタンパク質摂取源として重要な食物のなかの一つである。大豆アレルギーは小児の食物アレルギーの原因食物として頻度の高いものである。一方、成人における

大豆アレルギーの実態は不明な点が多い。

近年、欧州の研究から、欧州のカバノキ科花粉症患者に合併する成人大豆アレルギーは、カバノキ科花粉由来 PR-10 感作に伴う、大豆の PR-10、Gly m 4 への交叉反応性により引き起

こされるということが明らかになってきた。しかししながら、大豆摂取量の多い本邦における成人大豆アレルギーに関して、このようなメカニズムで発症している患者が多いのかどうかは明らかになってはいない。本研究の目的は成人大豆アレルギーの実態を感作アレルゲンコンポーネントの点から明らかにすることである。さらに rGly m 4-IgE 測定の大豆アレルギー診断能力を ROC 解析を用いて明らかにした。

B. 研究方法

2009 年 1-12 月の間に相模原病院アレルギー科を受診した成人大豆アレルギー患者 21 例の、臨床像を集積し、rGly m 4 (PR-10 タンパク)、nGly m 5(貯蔵蛋白)、nGly m 6 (貯蔵蛋白)、大豆、ハンノキに対する特異的 IgE 抗体価測定を行った。対照群として同期間に相模原病院アレルギー科、耳鼻咽喉科を受診したハンノキ感作上下気道アレルギー患者 93 例においても rGly m 4、大豆、ハンノキに対する IgE 抗体価を測定した。大豆と rGly m 4 の IgE 抗体価の大豆アレルギー診断能力を ROC 曲線下面積 (AUC) にて比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構相模原病院の倫理員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

大豆アレルギー患者は全例でカバノキ科花粉に感作を認め、86%の症例は大豆以外の果物野菜に口腔アレルギー症候群を認める明らかな pollen-food allergy syndrome (PFAS)

の患者であった。大豆アレルギー群の Gly m 4, 5, 6 に対する感作率それぞれ、100%、5%、5% であった。rGly m 4-IgE は対照群に比べて大豆アレルギー群で有意に高値であった。大豆アレルギー群は症例群に比べて、優位に、ハンノキ、シラカンバ、Bet v 1, Gly m 4 特異的 IgE 抗体価が高値であった。大豆アレルギー診断における AUC は rGly m 4-IgE で 0.87 であり、大豆-IgE の 0.59 に比べて有意に高値であった。rGly m 4-IgE の cutoff を 4.0 Ua/mL とすると感度 81%、特異度 78% であった（図 2）。

表 1 研究対象患者の背景因子と感作大豆アレルゲンコンポーネント

	Soybean-allergic patients (n=21)	Alder-pollen-sensitized control patients (n=93)	p
Comorbidity, n (%)			
Allergic rhinitis	21 (100%)	93 (100%)	n.s.
OAS	18 (86%)	17 (18%)	<0.01
感作率(CAP-FEIA)			
Alder pollen	21 (100%)	93 (100%)	n.s.
Birch pollen	21 (100%)	93 (100%)	n.s.
rBet v 1	21 (100%)	66 (71%)	<0.01
Soybean PR-10 蛋白	10 (48%)	30 (32%)	n.s.
rGly m 4	21 (100%)	53 (57%)	<0.01
nGly m 5 貯蔵蛋白	1 (5%)	ND	
nGly m 6	1 (5%)	ND	

OAS, oral allergy syndrome; ND, not done

図1 症例群対象群それぞれにおける特異的 IgE 抗体価の分布

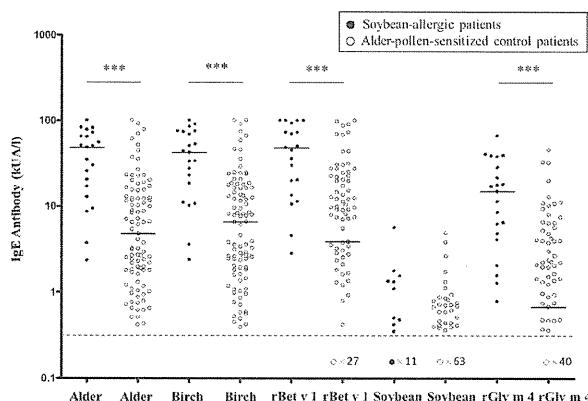
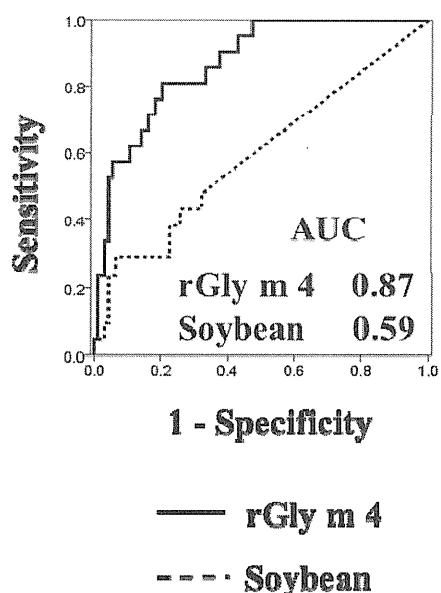


図2 成人大豆アレルギーの診断における rGly m 4 と大豆特異的 IgE 抗体価による ROC 曲線



D. 考察

本邦の小児の大豆アレルギー患者は、全例が大豆の貯蔵蛋白である Gly m 5/6 に感作されており、それらへの IgE 抗体価は大豆アレルギーの重症化に関与しているとされるが、本邦の成人大豆アレルギー患者に関しては、それに

感作されているものは 21 例中 1 例のみであり、むしろ全例が大豆 PR-10 である Gly m 4 に感作されていた。さらに、21 例中 18 例は明らかな花粉症関連の PFAS の患者であり、成人大豆アレルギーの多くは PFAS の部分症状として発症していることが明らかになった。これは、成人の大豆アレルギーでは、大豆を経口摂取して発症することは稀でカバノキ科花粉症による PR-10 感作の交差反応性により引き起こされていることを示している。この知見は、成人食物アレルギーにおいては、経腸管的な抗原曝露よりも粘膜などの腸管外ルートによる感作のほうがその発症に重要である可能性を示唆している。

成人において、大豆アレルギーを診断するためには大豆に対する血液特異的 IgE 抗体価測定を行うよりも Gly m 4 に対する特異的 IgE 抗体価測定を行うほうが有用であることが明らかになった。

E. 結論

成人の大豆アレルギーは、経口感作ではなく、花粉症患者の花粉アレルゲン感作にともなう交差反応性により発症している症例が圧倒的に多いことが明らかになった。これは小児大豆アレルギーとは明らかに異なる特徴である。従って、成人大豆アレルギーの治療、管理方法においても小児とは異なった方法が要求される可能性があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T,
Borres P M, Ishii T, Nakayama S, Tanaka S,
Taniguchi M, Saito A, Yasueda H,
Nakamura H, Akiyama K. Clinical relevance
of IgE to rGly m 4 in diagnosis of adult
soybean allergy: J Allergy Clin Immunol.[in
press]

その他については、

総括研究報告書

G 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

総括研究報告書

G 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし