

## 加水分解コムギアレルギーの予後調査と抗原性に関する検討

研究分担者	千貫 祐子	島根大学医学部皮膚科 講師
	福富 友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室長
	岸川 禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長
	松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 教授
	秀 道広	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 教授
研究協力者	高橋 仁	島根大学医学部皮膚科 助教

### 研究要旨

近年、国内で多発した加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの予後を検討する目的で、分担研究者の所属する5施設で経過観察をした患者260例の予後調査を行った。小麦製品摂取制限解除をして3ヶ月以上アレルギー症状のない場合を略治とすると69例(26.5%)が略治と判定された。また、加水分解コムギの抗原性を検討する目的で、国内で販売されている6種の加水分解コムギのアレルゲン性をゲル濾過クロマトグラフィーおよび患者血清を用いた免疫ブロット法にて解析した。その結果、当該石鹼に含有されていたグルパール19Sは分子量1万以上の高分子蛋白質を多く含むことが特性で、患者血清中のIgEは50kDa付近の加水分解コムギ蛋白質に強く結合することから、グルパール19Sのアレルゲン性には分子量の大きさが関与している可能性が考えられた。

### A. 研究目的

近年、石鹼中の加水分解コムギで経皮感作されて小麦アレルギーを発症したと思われる患者が多発した。2011年5月以降販売メーカーが製品の自主回収を開始してから、2年以上が経過している。自主回収以後、新規の患者の発生は激減したが、日本アレルギー学会の特別委員会の調査では2014年2月時点で2000名を超える患者が確認されている。本研究では、加水分解コムギアレルギー患者の予後を調査する目的で、分担研究者の所属する5施設を受診した患者のうち経過を観察できた260例の小麦製品摂取状況と症状の有無を調査した。

また、これらの患者の多くが成人小麦アレルギーの主要アレルゲンである $\omega$ -5グリアジンに対する特異的IgEを有しておらず、従来的小麦依存性運動誘発アナフィラキシーとは異なるア

レルゲンにて発症している可能性がある。本研究では併せて、国内で販売されている6種の加水分解コムギのアレルゲン性をゲル濾過クロマトグラフィーおよび患者血清を用いた免疫ブロット法にて解析した。

### B. 研究方法

【対象】分担研究者の所属する5施設(国立病院機構相模原病院、国立病院機構福岡病院、藤田保健衛生大学病院、広島大学病院、島根大学病院)を受診した患者のうち経過を観察できた260例を対象とした。加水分解コムギアレルギーは日本アレルギー学会の特別委員会の診断基準により診断した。

【方法】加水分解コムギアレルギー患者の小麦製品摂取状況およびアレルギー症状の有無、程度を問診にて調査し、小麦製品摂取制限なしで3ヶ月以上アレルギー症状のない場合を略治、

アレルギー症状がある場合、条件付き小麦製品摂取の場合を未治癒、小麦製品未摂取の場合を未摂取と区分した。また、国内で販売されている6種の加水分解コムギのアレルゲン性をゲル濾過クロマトグラフィーおよび患者血清を用いた免疫ブロット法にて解析した。

### (倫理面への配慮)

本研究は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:469,703)。

## C. 結果

### 1. 加水分解コムギアレルギー患者の予後調査結果

260例中、略治例69例(26.5%)、未治癒例122例(47%)、未摂取例69例(26.5%)であった。

### 2. グルパール19Sのアレルゲン性の検討

ゲル濾過クロマトグラフィーによる分析では、当該石鹼に含有されていたグルパール19Sおよびもう一つのグルパールは分子量1万以上の高分子蛋白質を多く含んでいたが、他の4製品は分子量1万以下の蛋白質を多く含んでいた。また、患者血清中のIgEはグルパール19Sの50kDa付近の加水分解コムギ蛋白質に強く結合した。

## D. 考察

今回の予後調査により、加水分解コムギ含有石鹼の自己回収後2年以上経過した時点では、患者の約4分の1が略治の状態であることが明らかになった。これは、患者血清中の小麦抗原特異的IgEがほとんどの症例で低下していること、患者の末梢血好塩基球の小麦抗原に対する反応性が著しく低下していることと考え併せて、経皮感作による加水分解コムギアレルギーの場合、抗原を完全に排除すると比較的短期間で感作が低下することを示唆している。これは通常型の成人小麦アレルギーが難治性であることと対照的である。これらの治癒遷延例に対しては、

抗IgE抗体療法の有用性を調査する医師主導臨床研究が行われる予定である。

加水分解コムギの感作能に関しては、当該石鹼に含有されたグルパール19Sは比較的大きな分子量の成分を含有しており、このことが感作をおこす大きな要因となったことが考えられた。また、患者血清を用いたエピトープ解析結果から酸による加水分解中に生じた脱アミノ化も感作能に関与していると思われる。

## E. 結論

近年、国内で多発した加水分解コムギアレルギー患者の約4分の1は略治の状態である。加水分解コムギグルパール19Sは分子量1万以上の蛋白質を多く含んでおり、分子量の大きさがアレルゲン性に影響している可能性がある。

## F. 研究発表

- 論文発表
1. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, et al: Laminin  $\gamma$ -1 and collagen  $\alpha$ -1 (VI) chain are galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 69: 199-207, 2014.
2. Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, Chinuki Y, et al: Chronic headaches and sleepiness caused by facial soap (containing hydrolyzed wheat proteins)-induced wheat allergy. *Intern Med*. 53: 151-154, 2014.
3. Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, et al: Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis*. 68: 86-93, 2013.
4. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H: Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 71: 155-159, 2013.
5. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, et al: Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 62: 229-238, 2013.

6. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, et al: Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. Allergol Int. 62: 435-445, 2013.
  7. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 他: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの4例. 日皮会誌. 124: 179-183, 2014
  8. 千貫祐子, 森田栄伸: CD203c 測定の実際と蕁麻疹診療における位置づけ. アレルギー・免疫. 20: 234-235, 2013.
  9. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブと  $\gamma$ -gal IgE. アレルギー・免疫. 20: 1838-1842, 2013.
  10. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦による小麦アレルギー. MB Derma. 205: 53-59, 2013.
  11. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解コムギ含有石鹼による全身性小麦アレルギー. アレルギー・免疫. 20: 884-891, 2013.
  12. 千貫祐子, 森田栄伸: 食物アレルギーに対する低アレルゲン食とオマリズマブの試み. 日皮会誌. 123: 2603-2605, 2013.
  13. 千貫祐子, 森田栄伸: 抗 EGFR 抗体製剤等による副作用～多様なアレルギー反応～. 日皮会誌. 123: 2693-2695, 2013.
  14. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 20 例の臨床的および血清学的解析. 日皮会誌. 123: 1807-1814, 2013.
  15. 松木真吾, 千貫祐子, 新原寛之, 他: 診断に好塩基球活性化マーカーCD203c が有用であった豆乳アナフィラキシーの 1 例. 75: 496-498, 2013.
  16. 千貫祐子: 肉アレルギー ( $\gamma$ -gal). 症例を通して学ぶ食物アレルギーのすべて. 224-225, 海老澤元宏編, 2013.
  17. 千貫祐子, 森田栄伸: 皮膚即時型アレルギー疾患の診断に必要な基礎知識. 日皮会誌. 123: 2219-2225, 2013.
  18. 足立厚子, 田中昭, 千貫祐子, 他: エピアレルギーにおける 70kDa 蛋白質の新規アレルゲンとしての可能性について. アレルギー. 62: 960-967, 2013.
  19. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: がん治療薬と食物アレルギー. 静脈経腸栄養. 28: 615-618, 2013.
2. 学会発表
1. 千貫祐子, 井上政弥, 川上耕史, 他: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの 1 例, 第 137 回日本皮膚科学会宮崎地方会 宮崎市, 2014.
  2. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与, 第 25 回日本アレルギー学会春季学術大会, 横浜市, 2013.
  3. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与, 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 2013.
  4. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギー患者 28 例の発症原因と交差反応に関する検討, 第 77 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, さいたま市, 2013.
  5. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギーの発症原因と交差反応性に関する検討(続報), 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 鹿児島市, 2013.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
- なし
- H. 健康危険情報**
- 高分子量の加水分解コムギ含有石鹼の継続的な使用により、経皮的に加水分解コムギに感作され、小麦製品の摂取による即時型アレルギー症状をきたすことがある。