

全体 2402検体		ブリックテスト				計
		陽性	陰性	判定不能	未実施	
ELISA	陽性	642	18	14	771	1445
	疑陽性	78	16	0	98	192
	陰性	166	146	12	441	765
	計	886	180	26	1310	2402

表3. グルパール 19S ELISA 法とブリックテストとの比較

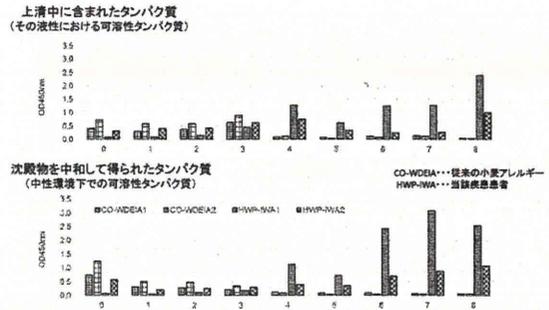


図7. ELISA 法による IgE 抗体の反応性評価

グルパール19S特異的IgE抗体価の経時的変化

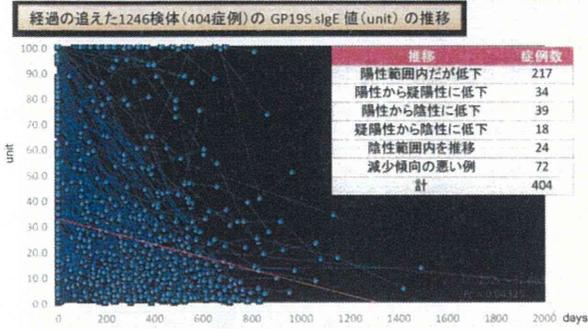


図5. GP19S 特異的 IgE 抗体価の経時的変化

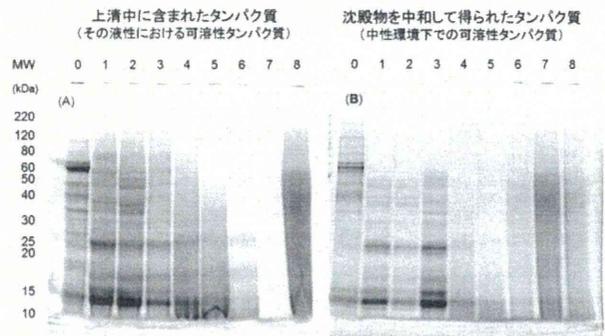


図8. SDS-PAGE の結果

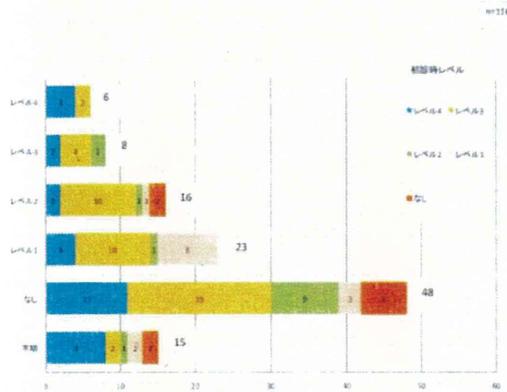


図6. 臨床症状重症度別再診時小麦摂取後臨床症状の変化

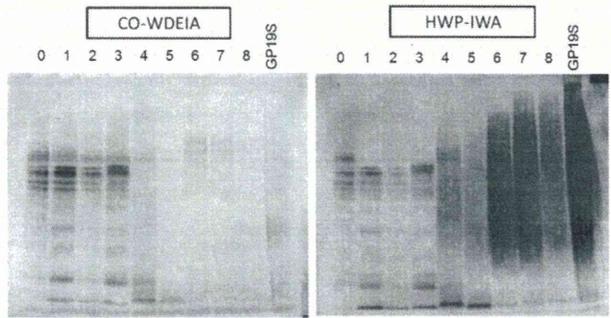


図9. 沈殿物の Western Blotting の結果

加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーの診断感度

	陽性判定率	疑陽性・class1も陽性とした場合
GP19S sigE	76%	84%
wheat sigE	43%	59%
gluten sigE	48%	61%
ω5-gliadin sigE	6%	11%

表4. グルパール 19S ELISA 法とその他のコムギ関連特異 IgE 抗体検査結果との比較

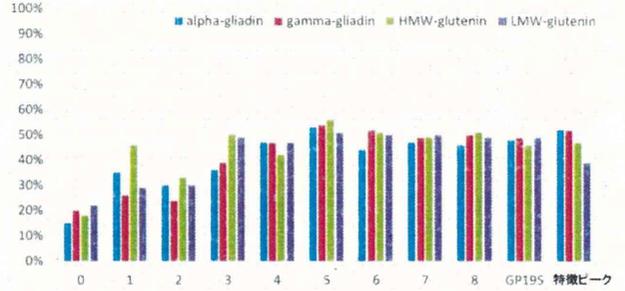


図1 2. グルタミンからグルタミン酸への変換率

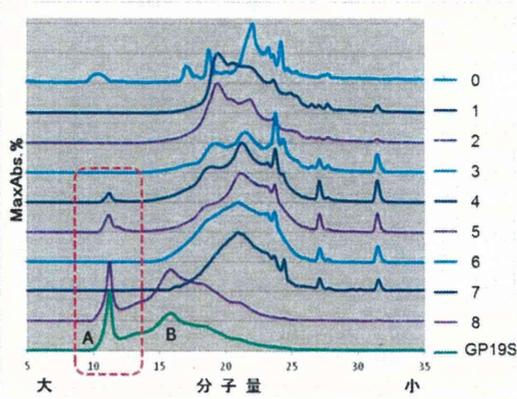


図1 0. サイズ排除クロマトグラフィーの結果

グルパール19S以外の加水分解コムギ末における健康被害の症例 詳細3例

患者ID	性別	年齢	アレルギー歴	症状	検査結果	治療	経過
001	男	25	小麦アレルギー	嘔吐、下痢	陽性	グルテン除去	症状改善
002	女	30	小麦アレルギー	発疹、腹痛	陽性	グルテン除去	症状改善
003	男	40	小麦アレルギー	頭痛、倦怠感	陽性	グルテン除去	症状改善

化粧品に含まれるたんぱく質(小麦タンパク以外)における健康被害の症例 詳細10例

患者ID	性別	年齢	アレルギー歴	症状	検査結果	治療	経過
004	女	20	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
005	男	25	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
006	女	30	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
007	男	35	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
008	女	40	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
009	男	45	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
010	女	50	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
011	男	55	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
012	女	60	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善
013	男	65	小麦アレルギー	皮膚発疹	陽性	化粧品回避	症状改善

表5. 詳細症例

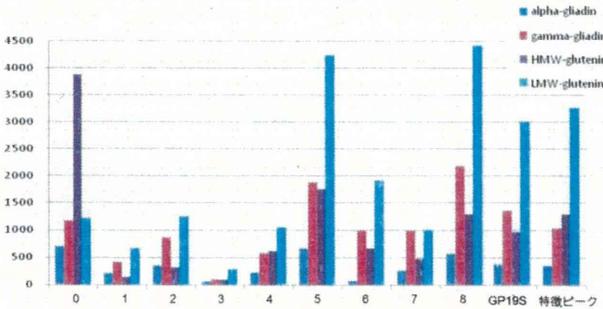


図1 1. LC-MS/MS による各サンプル評価

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」
分担研究報告書(平成25年度)

医薬部外品の物性を考慮した成分規格の検討

研究分担者 五十嵐 良明 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

研究要旨：

特定の洗顔石けんの使用者に、小麦摂取による即時型アレルギーを発症する症例が増加し、大きな社会問題となった。本アレルギーは、石鹼に配合されていたグルパール 19S という成分によって引き起こされた事がわかった。グルパール 19S は、医薬部外品原料規格で加水分解コムギ末として収載されており、製品にもその名称で記載される。製造会社によると、現在の医薬部外品原料規格の試験法で規定される品質に関して逸脱はなかったという。他の分担研究者による昨年度までの研究で、加水分解コムギ末の製造法によって強いアレルギー性物質が生成するような物性変化が生じていることがわかった。小麦のような食品成分が経皮、経粘膜的に感作すること自体、想定されなかったことではあるが、現状の規格ではこのような健康障害を防止できなかったことが明らかになった。本研究では、加水分解コムギ末によるこのような健康被害の再発防止のため、これまでの研究班の結果をもとに、医薬部外品原料規格の改訂案を策定することとした。原材料グルテンの加水分解により短時間で一時的に分子量が増加し強い感作性を引き起こすこと、加水分解時間を長くすると分子量が減少し約 10000 以下になったものでは感作性が認められなかったことから、この分子量をもとにした品質規格とその試験法を追加することとした。サイズ排除クロマトグラフィーを試験法として、分子量約 12000 のチトクロム C を指標に、これ以下の分子量のものが一定量以上含まれることとした規格と試験法案を追加することを提案した。

協力研究者

秋山卓美 国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部 室長

A. 研究目的

化粧品に保湿などの効果を持たせるための医薬部外品成分としては、小麦、米、コラーゲン、果物エキスといった食品あるいはアロエ、イチョウなどの植物由来成分が医薬部外品原料規格には収載されている。化粧品あるいは医薬部外品は人体に対する作用が緩和なものであり、日常的に接触するような植物あるいは食品由来の成分が使われていることから、このような成分が原因となって人体に大きな健康被害を及ぼすことはないと考えられてきた。しかし、近年、洗顔石けんの使用者にアナフィラキシーショックのような

重大な健康被害が発生し、大きな問題となった。ある特定の加水分解コムギ末が原因物質とされているが、この成分自体は医薬部外品原料規格に収載されており、製造会社によると、現在の医薬部外品原料規格の試験法で規定される品質に関して逸脱はなかったという。

他の分担研究者による昨年度までの研究で、加水分解コムギ末の製造法によって強いアレルギー性物質が生成するような物性変化が生じていることがわかった。小麦のような食品成分が経皮、経粘膜的に感作すること自体、想定されなかったことではあるが、現状の規格ではこのような健康障害を防止できなかったことが明らかになった。

本研究では、加水分解コムギ末によるこのような健康被害の再発防止のため、これまでの研究班で明らかになった研究結果をもとにして、加水分

解コムギ末に関する医薬部外品原料規格の改訂案を策定した。

B. 研究方法

昨年度の本研究事業報告書、及び今年度他の分担研究者によるグルテン加水分解物の物性変化と感作性に関する研究報告から、医薬部外品原料としての規格策定に必要な情報を取りまとめた。

医薬部外品原料規格 2006 及び第 16 改正日本薬局法から、タンパク質や分子量規定に関する成分を抽出し、その記載方法を参考にした。試薬試液、器具等については、研究に用いたもの、及び同等の市販製品について情報収集し、一般的かつ必要条件が満たされる記載文案を策定した。

分子量分布を指標として策定した規格案は、研究実施した分担研究者に回覧して、事実確認をとった。

C. 研究結果

1. 現規格の調査

医薬部外品原料規格において、加水分解コムギ末（英名 Hydrolyzed Wheat Powder）は以下のように規定されている。

本品は、コムギ *Triticum aestivum* Linné (Gramineae) の種子を加水分解して得られる水溶性成分の乾燥粉末である。本品は、定量するとき、窒素 (N:14.01) 8.0~18.0%を含む。

性状 本品は、白色~淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがある。

確認試験 (1) 本品の水溶液 (1→20) 1mL に水酸化ナトリウム溶液 (1→100) 5mL を加えて混和し、硫酸銅溶液 (1→20) 1 滴を加えるとき、液は、淡赤紫~赤紫色を呈する。

(2) 本品の水溶液 (1→20) 5mL にニンヒドリン試液 1mL を加えて混和し、水浴上で 3 分間加熱するとき、液は、青~青紫色を呈する。

純度試験 (1) 重金属 本品 1.0g をとり、第 3 法により操作し、試験を行うとき、その限度は、20ppm 以下である。ただし、比較液には、鉛標

準液 2.0mL をとる。

(2) ヒ素 本品 1.0g をとり、第 3 法により試料溶液を調製し、試験を行うとき、その限度は、2ppm 以下である。

乾燥減量 10.0%以下 (1g, 105℃, 4 時間)

強熱残分 12.0%以下 (第 3 法, 2g)

定量法 本品の約 0.02g を精密に量り、窒素定量法 (第 1 法) により試験を行う。

0.005mol/L 硫酸 1mL = 0.1401mg N

確認試験 (1) はビウレット反応 (Biuret test) で、タンパク質や、ポリペプチドを検出する方法の 1 つである。アミノ酸が 3 つ以上つながった (トリペプチド以上の) ペプチドは、アルカリ性溶液中で銅 (II) イオンに配位し、赤紫色から青紫色に呈色する。確認試験 (2) は、ニンヒドリン水溶液と α -アミノ酸によって起きる呈色反応で、アブデルハルデン (Abderhalden) 反応とも呼ばれる。タンパク質やペプチドなどの検出に利用される。反応はアミノ酸とニンヒドリン 2 分子が縮合してルーヘマン紫 (Ruhemann's purple) という青紫色の色素とアミノ酸が還元されてできるアルデヒドが生成するものである。純度試験は、一般的な不純物として重金属やヒ素を規定しており、タンパク質に関するものはない。成分の定量は窒素含有量からタンパク質量として推定しているが、いずれも現規格では特定の分子量のタンパク質を定性定量するような試験法は記載されていない。

2. これまでの研究班の検討結果概要

昨年度研究班は、グルパール 19S の製造方法にならひ、小麦グルテンを 1N 塩酸で 0~48 時間加水分解し、そのうち 0、0.5 および 9 時間処理したグルテン酸加水分解物について、マウスを用いた経皮感作性試験を行った。0.5 時間加水分解したものでは抗原特異的抗体価が上昇し、抗原の腹腔内投与によるアナフィラキシー反応が惹起されたが、9 時間処理したものではそうした反応は起こらなかった。この 0.5 時間酸加水分解物の SDS-PAGE 像は染色バンドがスミア状になり、

加水分解前より高分子量側に移行した。9時間酸分解処理したものは、分子量約 10000 以上の位置に染色バンドがほとんど認められなかった。サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) では、短時間の酸加水分解では高分子量のもの分布が多くなるようなクロマトグラムが得られ、グルテンの 0.5時間酸加水分解物はグルパール 19S と同等の分子量分布パターンを示した。3時間以上処理すると分布パターンが大きく変化し、低分子量化していることがわかった。また、グルタミンの脱アミド化反応が進んでいることがわかった。

以上のことから、加水分解コムギ末の感作能の上昇要因は、酸加水分解による脱アミド化、部分加水分解によって生成した高分子量タンパク質の混在によるもので、タンパク質の分子量が 10000 以下になると感作性リスクがかなり低下するとしている。

3. 改訂規格案の策定

1の記載内容及び2の研究結果より、同様のアナフィラキシー等の再発防止には、原料のタンパク質の分子量を定める規格と試験法の設定により品質管理することが重要である。ここでは 10000 の分子量を、分子量マーカーとしても使用されるチトクロム C (平均分子量約 12000) を基準に区別することにした。また、加水分解コムギ末は一定の分子量をもつものでなく、加水分解によって多様な分子量の混合物であることから、一定の分子量を規定するのではなく、分子量分布の割合を規定することにした。

SDS-PAGE は、分子量マーカーと比較することによって、試料の分子量分布を求める方法である。グルテン加水分解物の SDS-PAGE 像はスメア状で、染色の度合いによってバンドの見え方も変化することから、客観性に分子量の区別をすることが難しい。そこで、SEC を用い、分子量マーカーの保持時間から求めた検量線と比較し、得られたクロマトグラムから分子量分布を求めた。

カラムは高分子量のものから 10000 以下の

分子量のタンパク質を分離する性能が必要である。3種のカラムを検討した結果、GE社の Superdex 200 が最も良かった。これを一般化するため、カラム担体として高度架橋アガロース-デキストランゲルを充填するとし、カラム長等を示した。試料はトリス緩衝液に一晩放置して溶解させたが、一部溶解せず沈降したり、懸濁状態となったりした。ろ過では一定以上の大きさ、すなわち分子量を持つものが除去され、正確な分布が求められないことから、放置し上清を採取した。

加水分解コムギ末製造の原材料となるグルテンは、グルタミンを主とするタンパク質である。一般的にタンパク質の検出は 280nm で行うが、加水分解コムギに関してはこの波長での光吸収率が弱い。グルテン加水分解物の各波長の最大吸収率をプロットしたクロマトグラムは、280nm を検出波長としたクロマトグラムとは異なるが、210nm とほぼ一緒であった。280nm では試料中のタンパク質濃度に基づいた分子量分布を認めることは難しいこと、各波長での最大吸収率でクロマトグラムとする方法は一般的ではないことから、検出波長は 210nm とした。

設定した条件ではブロードのピークとなる吸収が 38 分まで続くことから、ピーク面積の測定範囲は 0~40 分間とした。グルパール 19S と 0.5 時間酸加水分解物では分子量 50 万程度のところに鋭いピークが認められるが、トリス緩衝液の添加に伴って凝集したペプチドであり、そのまま本成分として面積測定に含めることにした。

感作性の認められたグルテンの 0.5 時間酸加水分解処理試料のクロマトグラムにおいて、0 分から 24 分 (チトクロム C の保持時間) までの範囲のピーク面積と 24 分~40 分の範囲のピーク面積の比は 89 : 11、24 時間処理試料では 19 : 81 であった。感作性の弱かった 9 時間処理試料では 51 : 49 と、チトクロム C の前後のピーク面積は半量であった。ここでは安全側に

立ち、チトクロム C 以下の分子量の画分の割合が全体の 60%以上となるような規格とした。グルテンの加水分解はアルカリで行うこともある。本年度はこのグルテンのアルカリ加水分解物について感作性試験と分子量分布の分析を行っている。酸と同様に 0.5 時間処理した時には感作性が認められたが、12 時間処理したものではありません。チトクロム C 分子量以下の画分は全体の 62%を超えた、と報告を受けている。

以上の事から、基原には質量分子量 10000 という特定の数字を記載した。現規格によると、加水分解コムギ末は、コムギ種子を加水分解して得られる水溶性成分の乾燥粉末とあり、必ずしもタンパク質だけが含まれている必要はない。定量するとき、窒素 (N:14.01) 8.0~18.0% を含むとあるように、タンパク質含量約 50~100%のものが認められている。先の SEC クロマトグラムで認められたピークもタンパク質だけでなく、高分子のでんぷん等の可能性もあることから、基原では 60%以上が質量分子量 10000 以下である、とタンパク質に制限しなかった。

加水分解コムギ末はグルテンからの製造過程で生成した種々の分子量の混合成分であり、アレルギーを起こす高分子量タンパク質で基原の範囲外ではあるものの、不純物とは言えない。したがって、一定以上の分子量のタンパク質を項目とした純度試験で制限し規定するものではない。確認試験はあくまでも記載原料であることを定性するための試験であり、制限する試験ではない。第 17 改正日本薬局方原案作成要領では、「3.19 その他の試験」として、「消化力、制酸力、抗原性試験、異常毒性否定試験、チモール量、沈降試験、分子量、分子量分布、窒素含量、タンパク質量、比活性、異性体比、生化学的性能、生物学的性能など、品質評価や有効性及び安全性確保に直接関与する試験項目であって、ほかの項目の対象とならないものを規定するものであり、必要な場合に設

定する。」ことになっている。これに従って、本原料についても、純度試験や確認試験の中だけでなく、その他の試験として分子量分布を設定した。ここでは、第 16 改正日本薬局方収載の「パルナパリンナトリウム」を参考にして、規格案を作成した。「パルナパリンナトリウム」は一定の分子量を有する薬剤であることから、試験法としては分子量を測定し、これから分子量分布を求めることとしている。加水分解コムギ末は、先に述べたように加水分解によって生成させた様々な分子量のものであることから、分子量分布だけを測定し、分子量 10000 以下の相対的な割合を求めるよう規定した。

以下、加水分解コムギ末の現状規格からの変更部分を記す。なお、新たに設定する試薬、試液等は省略した。研究班で検討した試験条件や表現とは若干の違いがあること、今後の検討によって本案は修正されていくことを記しておく。

本品は、コムギ *Triticum aestivum* Linné (Gramineae)の種子を加水分解して得られる水溶性成分の乾燥粉末で、60%以上が質量分子量 10000 以下である。本品は、定量するとき、窒素 (N:14.01) 8.0~18.0%を含む。

分子量分布 本品は次の方法により測定するとき、全分子の 60%以上が分子量 10000 以下である。

本品 1.0g をとり、pH11.4 の加水分解コムギ末用 1mol/L トリス緩衝液 10mL を加えて振り混ぜた後、16 時間静置する。上澄液 1mL をとり、加水分解コムギ末用リン酸緩衝液 9mL を加え、試料溶液とする。別に、チトクロム C 1mg を移動相 1mL に溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液において、チトクロム C の保持時間以降に認められるピーク面積は、試料条件の面積測定範囲に認められるピークの合計面積の 60%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径 10mm、長さ 30cm のガラス管に 13 μ m の液体クロマトグラフィー用高度架橋アガロースーデキストランゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：トリスヒドロキシメチルアミノメタン 2.424g 及び塩化ナトリウム 11.7g に水を加えて溶かし、塩酸で pH 7.4 に調整した後、1000mL とする。

流量：毎分 0.75mL

面積測定範囲：試料注入後から 40 分の範囲
システム適合性

システムの性能：アプロチニン、チトクロム C 及びアデニル酸キナーゼそれぞれ 1mg を移動相 1mL に溶かし、システム性能用試料溶液とする。システム性能用試料溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アデニル酸キナーゼ、チトクロム C 及びアプロチニンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上であり、チトクロム C のピークの理論段数は 15000 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、チトクロム C のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

D. 考察

規格及び試験法案は、加水分解コムギ末のうち高分子量のタンパク質を含む品質成分のものを排除する目的で策定した。チトクロム C（分子量約 12000）を指標に、SEC でチトクロム C よりも遅く出てくるものについて、質量分子量 10000 以下という数字を規定した。用いたチトクロム C の分子量を規定するのも一案であるが、この数字の違いを示してもリスクの程度や区別に意味があるものか確認されていないことから、単純に切りのよい数字を示した。

原料の加水分解コムギ末は精製された成分ではない混合物であり、全てがタンパク質ではない

ことから、規格案の中にはタンパク質と制限をする記載をしなかった。アレルギーのリスク低減のためには理論的にはできるだけ分子量を小さくすることが望ましいとされている。しかし、分子量が極度に小さくなったとき、医薬部外品原料としての性能が発揮されるかどうか疑問である。また、動物実験での結果から考えると、必ずしも全てをチトクロム C 以下の分子量にすることはリスク回避としての必要性がないか、不可能である。よって、実験データを根拠に分子量 10000 以下の割合を全体の 60% 以上とした。今後、混在している分子量数万程度のタンパク質の動物試験等が進められるようになれば、区切りとした分子量の数値等は変更される可能性がある。

SEC で観察されている分子量分布は、必ずしも原料そのものの分子量分布を示しているのではないのかもしれない。原料をクロマトグラフィーに適用するため緩衝液で溶解するが、その際副次的に凝集して高分子量になっている懸念もある。あくまでも試験条件での相対的なもので感作の原因となったタンパク質の正確な分子量分布はわからない。SEC でそうした凝集ピークが出現したが、面積比の計算には影響なかった。一方で、この原料の凝集性が感作性強度に関連している可能性もある。分子量が大きなタンパク質、すなわち、分子サイズの大きな物質は皮膚透過しないとされている。しかし、加水分解コムギ末では高分子量の方が感作性を起こしやすかった。分子量だけでなく、タンパク質の化学修飾によって抗原性を発現したことも考えられている。特に、加水分解物ではグルタミン等の脱アミド化が進行しており、これも感作性獲得の原因となつたのではないかとの見方もされている。脱アミド化を規定できるような標準的な試験方法は未だ確立したものはなく開発途上である。今後、脱アミド化率と症例との関係についてさらに検討が望まれる。いずれにしても、医薬部外品原料規格の設定に当たっては、安全性確保に結び付く試験法が設定されることが望ましい。提示案は、今後医薬部外品原料規格策定に関する検討会で審議され、試験法の

実施可能性や市場調査を行った後、規格改訂するかどうか決定される。

E. 結論

加水分解コムギ末による健康被害の再発防止のため、これまでの研究班の結果をもとにして、医薬部外品原料規格の改訂案を策定した。原材料グルテンの加水分解により短時間で一時的に分子量が増加し強い感作性を引き起こすこと、加水分解時間を長くすると分子量が減少し、感作性が認められなかったことから、分子量をもとにした品質規格とその試験法を追加することとした。定量性のあるサイズ排除クロマトグラフィーを試験法とし、分子量約 12000 のチトクロム C を指標に、これ以下の分子量のものが一定量以上含まれるとする規格及び試験法を追加することを提案ができた。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H25研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社 名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R.	Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	132	1436-1438	2013
Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Teshima R.	Sen-sitization to Acid-Hydrolyzed Wheat Protein by Transdermal Administration.	Clinical Immunology & Allergology	59	598-602	2013
Muraoka, J., Kamiya, N. and Ito, Y.	Preparation and evaluation of cellulose-dissolving magnetic ionic liquid	Journal of Molecular Liquids	182	76-78	2013
Fukunaga, K., Hatanaka, T., Ito, Y. and Taki, M.	Gp10 based-thioetherification (1ONASEd-T) on a displaying library peptide of bacteriophage T7	Molecular BioSystems	9	2988-2991	2013
Inuo. C., Kondo, Y., Itagaki, Y., Kurihara, K., Tsuge, I., Yoshikawa, T., Urisu, A.	Anaphylactic reaction to dietary oats: The first case report.	Annals of Allergy, Asthma and Immunology.	110	305-306	2013
Nakagawara, R., Itagaki, Y., Kohno, M., Matsukura, S., Miyazawa, M., Kumasaka, K., Kojima, T., Ikezawa, Z., Aihara, M.	Analysis of Novel Soybean Allergens That Cause Food-Induced Anaphylaxis.	Food Sci. Technol. Res.	19	617-621	2013
Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K.	Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children.	J Allergy Clin Immunol.	132(4)	976-978	2013
Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M.	World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base.	Int Arch Allergy Immunol.	162(3)	193-204	2013
M Ebisawa, S Nishima, H Ohnishi, N Kondo.	Pediatric allergy and immunology in Japan.	Pediatric Allergy and Immunology	24(7)	704-14	2013
Ohta K, Jean Bousquet P, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Ni-shima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J.	Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan.	J Asthma.	50(5)	514-21	2013
Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki H.	Molecular and immunological characterization of β' -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe.	Int Immunol.		[Epub ahead of print]	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
G W Canonica, I J Ansotegui, R Pawankar, P Schmid-Grendelmeier, M van Hage, C E Bae-na-Cagnani, G Melioli, C Nunes, G Passalacqua, L Rosenwasser, H Sampson, J Sastre, J Bousquet, T Zuberbier and WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: K Allen, R Asero, B Bohle, L Cox, F de Blay, M Ebisawa, et al.	A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics.	World Allergy Organization Journal 2013		[Epub ahead of print]	2013
M Thokin, N Kaniwa, Y Saito, E Sugiyama, K Kurose, J Nishikawa, R Hasegawa, M Aihara, K Matsunaga, M Abe, H Furuya, Y Takahashi, H Ikeda, M Muramatsu, M Ueta, C Sotozono, S Kinoshita, Z Ikezawa.	A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients.	The Pharmacogenomics journal	2013(13)	60-69	2013
Masayuki Takahashi, Hirohiko Akamatsu, Akiko Yagami, Seiji Hasegawa, Shiroh Ohgo, Masamichi Abe, Yohei Iwata, Masaru Arima, Hiroshi Mizutani, Satoru Nakata, Kayoko Matsunaga.	Epithelial-mesenchymal transition of the eccrine glands is involved in skin fibrosis in morphea.	Journal of Dermatology	40	720-725	2013
Morita Y, Suzuki K, Yagami A, Isami M, Sano A, Yokoyama Y, Matsunaga K.	Allergic contact dermatitis caused by N,N-diethyl-p-phenylenediamine used in water quality analysis.	Contact Dermatitis	69(2)	118-119	2013
今井孝成, 海老澤元宏.	全国経口食物負荷試験実施状況 -平成23年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査から-	アレルギー	62(6)	681-8	2013
手島玲子	食物アレルギーの話	日本小児アレルギー学会誌	27(1)	15-19	2013
海老澤元宏, 伊藤浩明.	ピーナッツアレルギー診断におけるArah 2特異的IgE抗体測定の意義.	日本小児アレルギー学会誌	27(4)	621-8	2013
今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏.	アナフィラキシー症状におけるアドレナリン投与のタイミングに関する意識調査.	アレルギー	62(11)	1515-21	2013
福富 友馬	(旧) 茶のしずく石鹼による小麦アレルギー問題からの教訓	職業・環境アレルギー誌	20(2)	1-11	2013
松永佳世子, 矢上晶子, 中村政志, 佐野晶代, 小林東	(旧) 茶のしずくによる石鹼アレルギー	公衆衛生	77巻 10号	801-806	2013
矢上晶子, 松永佳世子.	加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義	アレルギー・免疫	20(2)	224-232	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
古田加奈子、伊佐見真実子、矢上晶子、鶴田京子、田中紅、美浦麻衣子、廣川景子、亀山梨奈、稲葉弥寿子、鈴木加余子、松永佳世子	化粧品パッチテスト2009年のまとめ	日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌	Vol. 7 No. 1	34-43	2013
西村 景子, 矢上 晶子, 佐野 晶代, 古田 加奈子, 伊佐見 真実子, 松永 佳世子.	化粧品パッチテスト2010年のまとめ	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	7巻 2号	78-86	2013
Teshima R	Food Allergen in Cosmetics	Yakugaku Zasshi	134(1)	33-38	2014
Muraoka, J., Ozawa, T., Enomoto, Y., Kiyose, N. Imamura, A., Arima, K. Nakayama, H. and Ito, Y.	Selection and characterization of human serum albumin-specific porcine scFv antibodies using a phage display library	Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	33	42-48	2014
Tokunaga, Y., Azetsu, Y., Fukunaga, Y., Hatanaka T., Ito, Y. and Taki, M.	Pharmacophore Generation from a Drug-like Core Molecule Surrounded by a Library Peptide via the 10BASEd-T on Bacteriophage T7	Molecules	19	2481-2496	2014
Imamura, A., Hatanaka, T., Ichizu, K., Kikuta, Y., Himeno, A. and Ito, Y.	Identification of Chicken IgY-Specific Binding Peptide from Random Peptide Library and its application for IgY Affinity Purification	Peptide Science 2013		in press	2014
Imakiire, A., Nakashimada, Y., Hatanaka, T. and Ito, Y.	Characterizations and Applications of Small Affinity Peptides Isolated from Disulfide-containing Random Peptide Library	Peptide Science 2013		in press	2014
Fukunaga, K., Hatanaka, T., Ito, Y., Minami, M., and Taki M.,	Construction of a crown ether-like supramolecular library by conjugation of genetically-encoded peptide linkers displayed on bacteriophage T7	Chemical Communications		accepted	2014
Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K.	Analysis of Facial Skin-Resident Microbiota in Japanese Acne Patients.	Dermatology	228	86-92	2014
Yokoyama Y, Akita H, Hasegawa S, Negishi K, Akamatsu H, Matsunaga K.	Histologic Study of Collagen and Stem Cells After Radiofrequency Treatment for Aging Skin.	the American Society of Dermatologic Surgery		[Epub ahead of print]	2014

