

医薬部外品等によるアレルギー発症例の診断法に関する研究

研究分担者 松永 佳世子 藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 教授

研究要旨：

加水分解コムギ末グルパール 19S(GP19S)含有石鹼使用による即時型コムギアレルギーの健康被害は、化粧品に含まれる加水分解タンパク質が、経皮感作食物アレルギーを発生させるリスクがあることを示した。緊急疫学調査で GP19S 以外の加水分解コムギ末による健康被害が疑われた症例 34 例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分による健康被害が疑われた症例 33 例の報告を得た。H25 年度は 3 つの研究結果を得た。1) GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価と臨床症状の経時的推移について全国追跡調査を行い、GP19S に対する特異的 IgE 抗体価は減少しており、コムギ摂取もおおむね可能な症例が多くなっていった。2) GP19S の抗原性は、グルテンから GP19S に至る酸加熱処理の工程以降で顕著に認められ、グルテン中の LMW-グルテニン、及び、 γ -グリアジンが酸加熱処理によって脱アミド化され、ここで生じた新規のアミノ酸配列が GP19S のエピトープであると考えられた。3) GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーについて、その後の詳細な症例情報の現時点における登録数は、GP19S 以外の加水分解コムギ末における健康被害が疑われる症例は 3 例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分における健康被害が疑われる症例は 10 例であった。一方、日本化粧品工業連合会より、加水分解豆乳タンパクや加水分解コラーゲン等、17 種類の化粧品原料の提供を受け、リスト化し、希望する施設へ配布できる準備を整えた。

協力研究者

矢上 晶子

藤田保健衛生大学 医学部
皮膚科学 准教授

佐野 晶代

藤田保健衛生大学 医学部
皮膚科学 助教

小林 束

藤田保健衛生大学 大学院
医学研究科 大学院生 皮膚科学専攻

中村 政志

藤田保健衛生大学 大学院
医学研究科 研究生 皮膚科学専攻

杉浦 伸一

名古屋大学医学系研究科
医療システム管理学寄附講座 准教授

佐々木和実

独立行政法人 製品評価技術基盤機構
バイオテクノロジーセンター 情報解析課
生体分子解析室 室長

西嶋 桂子

独立行政法人 製品評価技術基盤機構
バイオテクノロジーセンター 情報解析課
生体分子解析室 主査

安宅 花子

独立行政法人 製品評価技術基盤機構
バイオテクノロジーセンター 情報解析課
生体分子解析室 主任

A. 研究目的

近年、加水分解コムギ、グルパール 19S (GP19S) を含有した石鹸使用者に即時型のコムギアレルギー患者が多発し、症例の約半数がコムギ製品摂取後にアナフィラキシー症状を示す重症例であったことから、おおきな社会問題となった。加水分解コムギは医薬部外品や化粧品の汎用原料として利用されてきたものの、これまでに大規模なアレルギー発症事例の報告はなかった。この事例は化粧品に含まれる加水分解タンパク質が、経皮感作食物アレルギーを発生させるリスクがあることを示した。また、GP19S 以外の加水分解コムギならびにその他のタンパク質も経皮感作食物アレルギーを起こし得ることが我々の緊急疫学調査 (H24-特別-指定-027; 代表研究者: 松永佳世子; 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査) で明らかになった。

この事は、GP19S の抗原を明らかにすることが、医薬部外品・化粧品への使用を避けるべき加水分解コムギの規格設定に繋がることを示唆している。そこで、GP19S の製造工程中のどこで、どの様な変化があり当該副作用事例の抗原となり得たのか、その詳細について分析した。また、GP19S 以外の化粧品原料による経皮感作により誘発された食物アレルギーの存在を明らかにすることを目的に化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査後の詳細調査を継続して施行した。

B. 研究方法

1. GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価の推移と臨床症状の全国追跡調査

1-1) GP19S による即時型コムギアレルギーと考えられる症例を、医師の症例情報登録、患者問診票、および追加調査票により、全国より収集した。

1-2) 診断は日本アレルギー学会化粧品中のタンパク加水分解物に関する特別委員会の診断基準 (表 1) により確実例と診断できる症例を登録した。

1-3) 藤田保健衛生大学において、各施設より送付された血清を ELISA 法により GPS 特異的 IgE 抗体価を測定した。GP19S は 2013 年 11 月現在 255 施設より 1,526 例の血清送付症例があった。

1-4) 症例は施設内登録番号を付し連結可能匿名化し、個人情報管理を行った。可能な症例においては、

経時的に GP19S 特異的 IgE 抗体価を測定した。

1-5) 血清送付時にコムギ、グルテン、5 に対する特異的 IgE 抗体価の検査結果、GP19S によるプリックテスト結果の情報を得た。これらの陽性判定率を求め比較した。

1-6) コムギ摂取時の臨床症状の有無を確認できた症例 116 例について、コムギ摂取による最も重症な臨床症状と最終再診時点のコムギ摂取による症状を比較した。臨床症状の重症度は、レベル 1: 目の周りの痒み・腫れ、鼻水、レベル 2: 全身の蕁麻疹、レベル 3: 呼吸困難、下痢・嘔吐、レベル 4: 血圧低下、意識消失 (ショック) とした。

2. GP19S の抗原性の解析

2-1) 製造工程、及びその工程中サンプルを、片山化学工業研究所より入手した (表 2)。各製造工程サンプルと血清中 IgE 抗体の反応性を、ELISA 法、及び Western Blotting 法により評価した。

2-2) 各試料をサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) に供した。

2-3) 各試料を SDS-PAGE で分離し、ゲル内トリプシン消化後、質量分析装置

(LC/MS/MS) に供し、アミノ酸配列を分析した。グルテン構成タンパク質の、 α -グリアジン、 β -グリアジン、LMW-グルテニン、HMW-グルテニンについての、含有比、及び、グルタミンからグルタミン酸への変換率について評価した。

3. GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーの詳細調査

3-1) 日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」の症例登録サイトに既に登録されている医療施設 (244 施設) および、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会会員 (1582 施設) を対象施設とし郵送によるアンケート調査を実施した。

3-2) 緊急調査期間は平成 25 年 1 月 31 日 ~ 2 月 15 日とした。グルパール 19S 以外の加水分解コムギ末による、接触蕁麻疹や摂取後の即時型アレルギーなどの健康被害が疑われる症例もしくはコムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分による健康被害が疑

われる症例の有無について郵送による調査を行った。3-3)さらに、詳細な症例情報を収集するシステムをウェブサイトで(<https://jsall.sharepoint.com/化粧品アレルギー情報/kinkyuekigaku/SitePages/Home.aspx>)(図1,図2)上に確立し、個々の症例の詳細情報を収集した。3-4)同時に、日本化粧品工業連合会に化粧品中に含まれる成分のうちタンパク質を原料とする試料の提供を依頼した。

C. 研究結果

1. GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価の推移と臨床症状の全国追跡調査

1-1) 2014年2月までの確実症例全国調査の結果、女性2,020例(96%)、男性87例(4%)、平均45.8歳(1歳男児~93歳女性)が登録された。30~60代の女性に多かった(図3)。

1-2) 全国都道府県別登録数では福岡県296例、北海道123例、東京都123例、大阪府118例、広島県109例であった。福井県が3例と最も低かった(図4)。

1-3) GP19Sは2013年11月現在255施設より1,526例に施行できた。プリックテスト陽性、陰性とELISA法の陽性、疑陽性、陰性の比較を表

で示す。プリックテストの陽性886例中ELISA法陽性は642例(72.4%)、疑陽性78例を入れた720例(81.3%)であり、ELISA法陽性の771例中プリックテスト陽性は642例(83.3%)であった(表3)。

1-4) GP19S、コムギ、グルテン、 γ -グリアジンに対する特異IgE抗体がすべて施行されたGP19Sによるコムギアレルギー症例の597検体の陽性判定率はGP19Sが76%、と最も高く、コムギ43%、グルテン48%、 γ -グリアジンは6%であった(表4)。

1-5) 経過の追えた404例(1246検体)の初回検査より経時的な特異的IgE抗体の価の推移を示した。減少傾向の悪い72例(17.8%)を除き多くの症例で抗体は減少していた(図5)。

1-6) コムギ摂取時の臨床症状の有無を確認できた症例116例について、コムギ摂取による最も重症な臨床症状と最終再診時点のコムギ摂取による症状では、当初レベル3,4の症例が、摂取時症状がない、あるいは、目が腫れるなどの軽度の症状に移行していることが判明した(図6)。

2. GP19S の抗原性の解析

2-1) 製造工程中サンプルの抗原性評価

ELISAの結果、酸添加後、95に加熱した段階で従来の小麦アレルギー患者(CO-WDEIA)の血清中IgE抗体の反応はほぼ消失し、当該疾患患者(HWP-IWA)の反応が顕著になった(図7)。

2-2) SDS-PAGE の結果

酸添加直後の分解、95に加熱した際のスメア状分布などが確認されるとともに、中性での可溶性が増すなどの物性変化も確認された(図8)。Western Blottingの結果、(酸添加後)95に加熱した時点において、CO-WDEIAの反応性が大きく減弱するとともに、HWP-IWAにおいて低分子量から高分子量に分布する特徴的な反応が確認された(図9)。

2-3) 各サンプルのサイズ排除クロマトグラフィーによる分子量分布の評価

酸添加直後、加熱時、中和時に特に大きな変化が生じ、2-1の実験において抗原性が顕著に増した段階(表4)にて、高分子量側に新たなピークの誕生が確認された(図10)。

2-4) アミノ酸配列の分析

初期原料であるグルテンで多く存在するHMW-グルテニンは酸添加直後に即座に減少し、工程を経る毎にLMW-グルテニンの存在比が多くなっていった。また、上記実験にて新たに生じたピークについても、LMW-グルテニンが多く検出された(図11)。

2-5) 酸添加後、高温に加熱することでグルテンからグルタミン酸への変換率は増加した(図12)。

3. GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーの詳細調査

3-1) グルパール19S以外の加水分解コムギ末による健康被害が疑われた症例34例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分による健康被害が疑われた症例33例の報告を得た。

3-2) その後の詳細な症例情報の、現時点における登録数は、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が疑われる症例は3例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分における健康被害が疑われる症例は10例であった(表5)。

3-3) 一方、日本化粧品工業联合会より、加水分解豆乳タンパクや加水分解コラーゲン等、17種類の化粧品原料の提供を受け、リスト化し、希望する施設へ配布できる準備を整えた。

D. 考察

1. GP19Sによる即時型コムギアレルギー症例は2014年2月の時点で2102例となり、登録症例の増加は、少なくなっている。本症は女性が96%と圧倒的に多く、また、年齢も30~60歳代に多くなっていた。出荷石鹼個数と報告症例数をみるとなお、登録されていない症例もあることが推測される。

本症の診断にはGP19S 0.1%溶液にプリックテスト陽性であることを診断基準に明記した。このプリックテストが最も感度が高い。コムギを摂取できいてもプリックテストは陽性の症例もあるために、コムギ製品の摂取可否をプリックテストでは判定しがたい。これには、好塩基球活性化試験、グルテニに対する特異抗体価がより有用であるとの、日本アレルギー特別委員会での報告もあり、今後の検討を要する点である。GP19Sの抗体は多くの症例で減少しており、やがて陰性化することが推測される。

また、コムギ摂取時の惹起症状も軽症となっており、症状の出現しない症例の数も多く認められた。

2. 加水分解コムギは、医薬部外品・化粧品の汎用原料である。これまでにグルパール19S以外の甚大な副作用事例は無く、この抗原を詳細に解析することは、安全な医薬部外品・化粧品成分の規格設定において非常に重要であると考えられる。よって本研究では、グルパール19Sの製造工程サンプルの抗原性とタンパク質組成の特徴についての検討を行った。

グルパール19Sはグルテンに酸を添加し、加熱、pH4での等電点沈殿、中和、フリーズドライ、を主な工程としている。ELISA法、及びWestern Blotting法による血清中IgE抗体の反応性評価から、塩酸添加後に95に加熱する工程で当該疾患に関する抗原が誕生すること、その際にCO-WDEIAの抗原は消失することが分かった。

また、SDS-PAGEの結果から、酸加熱処理の工程を経ることで、スミア状を呈する様な分子量分布、pH4

で不溶・中性で可溶という元来のグルテンから大きな物性の変化が起きていることも確認された。これらの結果から、グルパール19Sの抗原は、この物性変化に寄与した部分であると考えられた。

サイズ排除クロマトグラフィーの結果は、当該疾患に関する抗原の誕生と同時に、超巨大分子の形成を示していた。その成分は、LMW-グルテニンがリッチな、元来のグルテンとは大きく異なる組成であり、約50%のグルタミンがグルタミン酸に変化したものであった。一方で、SDS-PAGEの結果では、超巨大分子の存在が認められず、グルタミン酸への変化によって生じた電荷が作用点となった、電気的な結合による巨大分子様凝集体であると考えられた。よって、グルパール19Sの主要抗原はLMW-グルテニンの脱アミド化物であると考えられた。

S. Denery-Papiniらは、食品添加物の加水分解コムギで生じたアレルギーについて、 γ -グリアジンの繰り返し配列の脱アミド化が原因であったことを報告している。グルパール19S中の γ -グリアジンの検出率が決して低いものでは無い事も考慮すると、 γ -グリアジンについても検討が必要であると考えられる。

3. グルパール19Sの事例ほど症例数は多くないが、グルパール19S以外の成分が含まれた化粧品原料による経皮感作が疑われる食物アレルギーの症例が存在することを明らかにし、さらに、それらの症例の詳細情報を収集し得た。今後、皮膚テストや血清学的検討を実施することにより原因抗原および病態の解明が可能となることが予想される。また、得られた知見を公表することにより、化粧品等に含まれる原料による経皮感作による食物アレルギーの危険性、また、化粧品成分の安全性評価基準および新規有害事象発生時の迅速な症例情報収集システムの確立の必要性を広く啓発し得ると考える。

E. 結論

1. GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的IgE抗体価と臨床症状の経時的推移について全国追跡調査を行い、GP19Sに対する特異的IgE抗体価は減少しており、コムギ摂取もおおむね可能な症例が多くなっていた。

2. GP19S の抗原性は、グルテンから GP19S に至る酸加熱処理の工程以降で顕著に認められ、グルテン中の LMW-グルテニン、及び、 γ -グリアジンが酸加熱処理によって脱アミド化され、ここで生じた新規のアミノ酸配列が GP19S のエピトープであると考えられた。

3. GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーについて、その後の詳細な症例情報の現時点における登録数は、GP19S 以外の加水分解コムギ末における健康被害が疑われる症例は 3 例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分における健康被害が疑われる症例は 10 例であった。一方、日本化粧品工業連合会より、加水分解豆乳タンパクや加水分解コラーゲン等、17 種類の化粧品原料の提供を受け、リスト化し、希望する施設へ配布できる準備を整えた。

F. 健康危険情報

化粧品に含まれた加水分解コムギにより 2102 例の全身性の即時型コムギアレルギーが発症したことは重大な健康危険情報である。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 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.
2. 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* 2013; 40: 720-725

3. 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*. 2013 .69(2):118-9.
4. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of Facial Skin-Resident Microbiota in Japanese Acne Patients. *Dermatology* 2014; 228:86-92.
5. 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*. 2014; 1-8.
6. 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鹸アレルギー. *公衆衛生* 2013. 77 巻, 10 号; 801-806.
7. 矢上晶子, 松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹸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*. 2013. VOL.20, No.2.
8. 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*. 2013. Vol.7 No.1:34-43.
9. 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*. 2013.7 巻 2 号 P.78-86.

2) 学会発表

2-1) 国際学会

1. Kayoko Matsunaga; Occupational contact dermatoses in asia-pacific 12th ASIA-PASIFIC environmental and occupational dermatology symposium(APEODS). 2013.10.21-22 .Yogyakarta Indonesia.

2-2) 国内学会

1. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤松眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討 第 112 回日本皮膚科学会総会 2013.6.14-16. 神奈川
2. 安藤亜紀、矢上晶子、佐野晶代、高橋正幸、沼田茂樹、岩田洋平、有馬豪、松永佳世子 . コチニール色素によるアナフィラキシーの 1 例. 第 264 回日本皮膚科学会東海地方会. 2013.6.23. 愛知.
3. 松永佳世子. 美肌を目的とした食品成分の利用における安全性と効果の実際. 第 13 回日本抗加齢医学会総会. 2013.6.29. 神奈川.
4. 松永佳世子. アレルギー性疾患等 第 37 回日本小児皮膚科学会. 2013.7.14. 東京
5. 杉浦伸一、郷間宏史、浅野美香. クラウドコンピュータを利用した症例集積システムの構築-グルパール 19S によるコムギアレルギー症例の疫学調査 -第 51 回日本医療・病院管理学会. 2013.09.28. 京都
6. 矢上晶子、松永佳世子. 食物アレルギーの最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 2013.11.2-3. 名古屋.
7. 松永佳世子. グルパール 19S による経皮感作コムギアレルギー全国疫学調査結果からみえてきたこと. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
8. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸. 加水分解コムギによる経皮感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
9. 中村政志、矢上晶子、相原道子、森田栄伸、秀道広、手島玲子、松永佳世子. ELISA 法によるグルパール 19S 特異 IgE 抗体評価の有用性評価. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
10. 佐野晶代、矢上晶子、小林東、中村政志、有馬豪、岩田洋平、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 57 例の予後調査. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
11. 矢上晶子、松永佳世子、杉浦伸一. 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30 東京.
12. 中村政志、矢上晶子、佐野晶代、佐々木和実、西嶋桂子、安宅花子、松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼により生じた即時型コムギアレルギーの抗原解析. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
13. 中村亮介、中村政志、矢上晶子、酒井信夫、中村里香、安達玲子、斎藤嘉朗、相原道子、秀道広、千貫祐子、森田栄伸、松永佳世子、手島玲子. 加水分解コムギ感作血清中 IgE の EXILE 法による検出とその有用性評価. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
14. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸. 加水分解コムギにより経皮感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京
15. 松永佳世子. グルパール 19S による経皮感作コムギアレルギー全国疫学調査結果からみえてきたこと. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
16. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤町眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
17. 鈴木加余子、高橋正幸、森田雄介、田中紅、佐野晶代、岩田洋平、有馬豪、矢上晶子、松永佳世子. 化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを施行した症例 2012 年のまとめ. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
18. 中村政志、矢上晶子、相原道子、森田栄伸、秀道広、手島玲子、松永佳世子. ELISA 法によるグルパール 19S 特異 IgE 抗体評価を施行した全症例のまとめ. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
19. 佐々木和実、西嶋桂子、安宅花子、中村政志、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子. 加水分解コムギグルパール 19S の製造工程中試料の分子量分布変化と脱アミド化の確認. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.

20. 矢上晶子、松永佳世子、杉浦伸一.化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査.第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会.2013.11.29-12.1.石川.
21. 松永佳世子.パッチテストで確定できたアレルギー性接触皮膚炎2012年度の疫学調査結果.第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会.2013.11.29-12.1.石川.
22. 矢上晶子、鈴木加余子、中村政志、佐野晶代、岩田洋平、小林東、有馬豪、松永佳世子.経皮感作に基づく魚類(Parvalbumin)と豆類(Phaseolin)による食物アレルギー.第266回日本皮膚科学会東海地方会.2013.12.8.愛知.

2-3) 講演会

1. 松永佳世子.成人発症の食物アレルギー：旧茶のしずく石鹸使用者のコムギアレルギーから学んだこと.エピペン Web シンポジウム.2013.6.7.東京.
2. 松永佳世子.接触皮膚炎を楽しく診るコツ.長野県中北信皮膚科女性の会.2013.7.20.長野県.
3. 松永佳世子.食物アレルギーのNew face：経皮感作・経粘膜感作食物アレルギー.第18回那須ティーチン学術集会.2013.7.27.東京.
4. 松永佳世子.接触皮膚炎を楽しく診るコツ.第8回東京感染症アレルギーフォーラム.2013.7.11.東京.
5. 松永佳世子.経皮感作による食物アレルギー.第13回皮膚疾患治療セミナー.2013.9.12.愛知.
6. 松永佳世子.パッチテスト・プリックテストのすすめ.秋田県皮膚科談話会.2013.9.28.秋田.

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

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実態調査

茶のしずく石鹸等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準

【調査目的】
以下の1, 2, 3をすべて満たす。
1. 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹸等を使用したことがある。
2. 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
2-1) 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹸等を使用して数分後から30分以内に、痒み、眼結膜浮腫、鼻汁、膨疹などが出現した。
2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼結膜浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状があった。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す(備考参照)。
3-1) グルパール19S 0.1%溶液、あるいは、それより濃い溶液でブリックテストが陽性を示す。
3-2) シットプロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
3-3) グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

グルパール19S含有化粧品の使用経緯

即時型小麦アレルギー症状

グルパール19Sへの特異性

【測定できる基準】
4. グルパール19S 0.1%溶液でブリックテスト陰性
【問い合わせ】
1, 2を満たすが3を満たさない場合は疑い例となる。
*ただし、2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体種検査やブリックテストでコムギまたはグルテンに対する陽性が証明され、かつ、小麦グルテンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏性よりも低い場合は強く疑われる例として扱い。



図2. 症例登録サイト アンケート2

表1. グルパール19Sによる即時型コムギアレルギーの診断基準

グルパール19Sの製造工程とID

ID	工程	概要
0	出発原料	生グルテン
1		塩酸投入後すぐ
2		40℃に加熱
3	酸分解	塩酸を追加しつつ50℃に加熱 (pH 0.7)
4		95℃に加熱 (pH 0.6)
5		95℃で40分間保持
6		50℃まで低下したらNaOHを添加 (pH 4.14)
7	等電点沈殿	冷却
8	中和	遠心し、上澄みを除去 NaOH添加 (pH 7)
GP19S	粉末化	フリーズドライ後、微細化

サンプルの状態



表2. 製造工程とサンプル ID

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実態調査

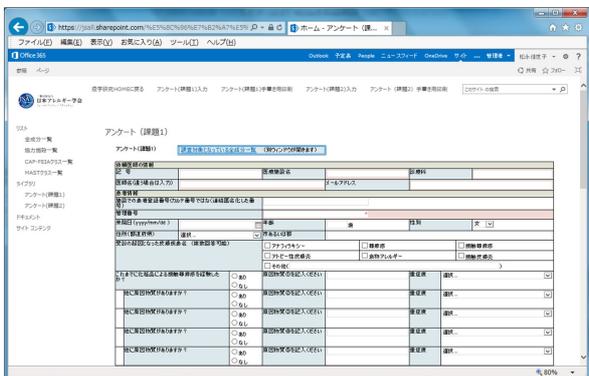


図1. 症例登録サイト アンケート1

年齢・性別 確定症例数 2014.2.20

年齢	性別	確定症例数
9歳以下	男性	4
10代	女性	23
20代	男性	148
30代	女性	17
40代	男性	421
50代	女性	17
60代	男性	617
70代	女性	9
80代	男性	382
90代	女性	5
合計		2827

男性 4.1%
女性 95.9%

最少年齢 1歳(男性)
最高年齢 93歳(女性)

平均 45.8歳

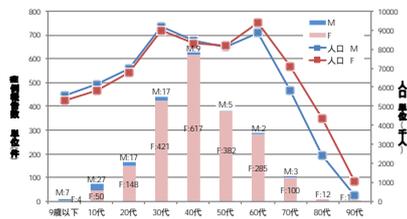


図3. 2014年2月現在の症例登録数・年齢・性別

都道府県別の出荷石鹸個数と報告症例数 2014.2.20

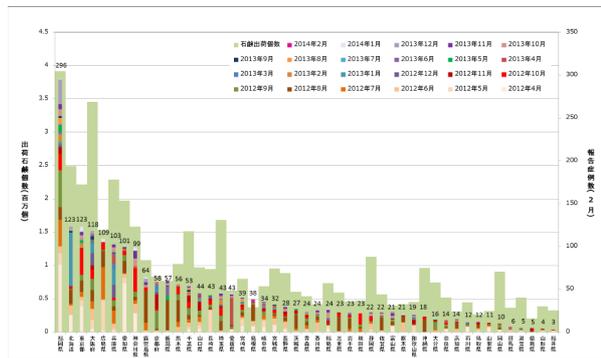


図4. 2014年2月現在の都道府県別石鹸販売個数と症例数

全体 2402検体		ブリックテスト				
		陽性	陰性	判定不能	未実施	計
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

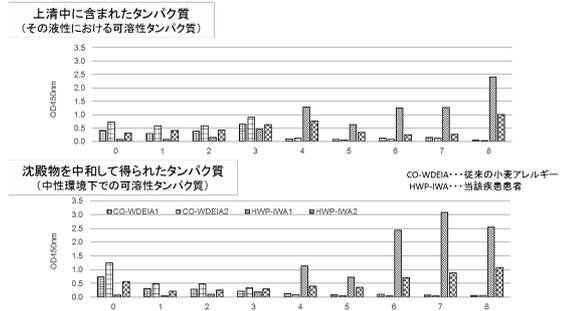


図7. ELISA 法による IgE 抗体の反応性評価

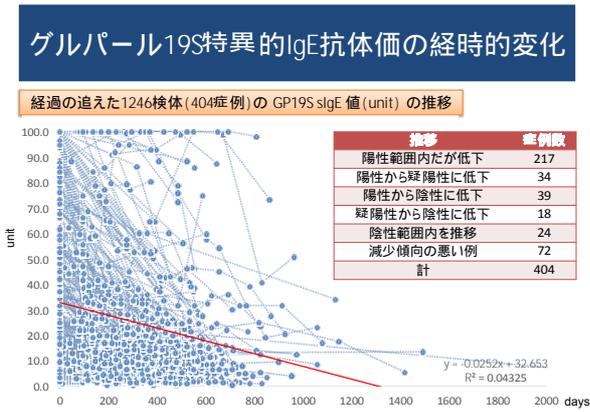


図5. GP19S 特異的 IgE 抗体価の経時的変化

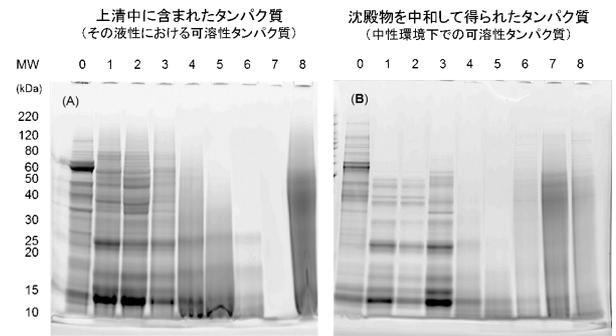


図8. SDS-PAGE の結果

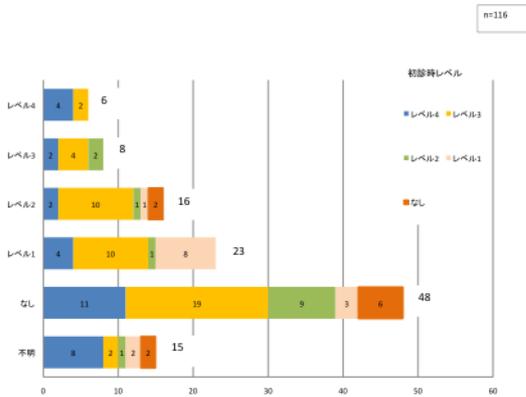


図6. 臨床症状重症度別再診時小麦摂取後臨床症状の変化

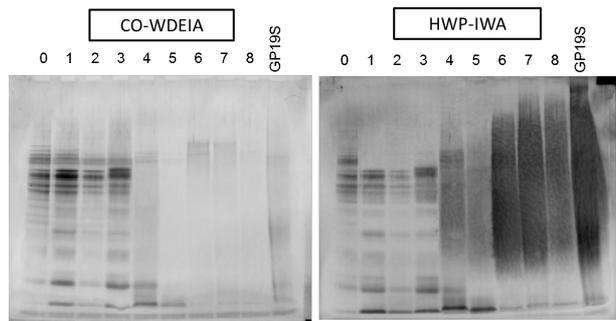


図9. 沈殿物の Western Blotting の結果

