

る 10 名の患者の好塩基球活性化マーカー CD203c の発現を、Allergenicity kit® および FACS を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

研究施行に際しては、対象者に、本研究の目的を説明して同意を得た上で行った。同意は対象患者の意思によりいつでも撤回することができることとした。検査データは他の研究に供することはなく、得られたデータの医学誌への掲載並びに学会での発表に際して個人名は公表しないこと、得られたデータは研究目的の他には使用しないこと、個人情報厳守することを説明し、かつ遵守した。

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. 研究結果

1. HWP 型 WDEIA 患者では、添加した HWP の濃度依存性に CD203c 発現の増強が認められたが、 ω -5 グリアジン添加では発現の増強は認められなかった。一方で、従来型 WDEIA 患者では、添加した ω -5 グリアジンの濃度依存性に CD203c 発現の増強が認められたが、HWP 添加では発現の増強は認められなかった（図 1）。

2. ω -5 グリアジン特異的 IgE 陽性であった一症例（HWP 型 WDEIA）において、精製 ω -5 グリアジンでは CD203c 発現の増強は認められず、HWP の濃度依存性に発現の増強を認めた。従って、本患者のアレルギー症状の原因が ω -5 グリアジンではなく HWP であることが確認出来た。

D. 考察

好塩基球はヒト末梢血白血球のわずか 1%前後を占めるに過ぎないが、特異的 IgE 抗体を結合しているという点では、感作個体において末梢血中最も多数を占める抗原特異的細胞といえる。好塩基球活性化試験は血清中抗原特異的 IgE 検査よりもより in vivo に近い in vitro 検査法であると考えられる。本研究において、好塩基球活性化マーカー CD203c 発現測定は小麦アレルギーの主要ア

ルゲン同定において有用であった。

E. 結論

IgE 依存性の食物アレルギーにおいて、好塩基球活性化マーカー CD203c 発現測定は負荷試験に代わる臨床検査として応用出来る可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Chinuki Y, Kaneko S, Dekio S, et al: CD203c expression-based basophil activation test for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 129: 1404-1406, 2012.
2. Chinuki Y, Morita E: Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int.* 529-537, 2012.
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. 角田孝彦, 吉澤秀華, 千貫祐子: 小麦アレルギー 9 例の小麦特異的 IgE と皮内テストの検討. *皮膚科の臨床.* 54: 841-844, 2012.
5. 相澤貴之, 角田孝彦, 日高高徳, 千貫祐子: お茶石鹼により感作された小麦アレルギーの 13 例. *山形済生館医誌.* 37: 64-67, 2012.
6. 山本祐理子, 服部淳子, 峠岡理沙, 益田浩司, 千貫祐子, 他: 茶のしずく石鹼以外の加水分解小麦含有石鹼を使用していた患者にみられた小麦アレルギーの 1 例. *臨床皮膚科.* 66: 940-943, 2012.
7. 土井直考, 稲葉 豊, 金澤伸雄, 古川福実, 千貫祐子, 他: 石鹼含有加水分解小麦と ω -5 グリアジン双方に血中 IgE の結合を認めた小麦依存性運動誘発性アナフィラキシーの 1 例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 6: 427-432, 2012.
8. 角田孝彦, 千貫祐子, 伊藤義彦, 他: お茶石鹼中の加水分解小麦に感作がみられた小麦アレルギーの 6 例. *アレルギーの臨床.* 32: 162-165, 2012.
9. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦成分入り化粧品による眼瞼浮腫. *Visual Dermatology.* 12: 140-141, 2013.
10. 千貫祐子, 松尾裕彰, 高橋 仁, 他: 小麦ア

レルギーの主要アレルゲンの同定. 臨床免疫・アレルギー科. 58: 63-71, 2012

11. 森田栄伸, 千貫祐子, 高橋 仁: 「茶のしずく石鹼」による WDEIA. Visual Dermatology. 11: 280-283, 2012.
12. 千貫祐子, 森田栄伸: 旧「茶のしずく石鹼」中の加水分解小麦により感作された FDEIA. 臨床皮膚科. 66: 8-11, 2012.
13. 千貫祐子: 加水分解小麦による FDEIA. 皮膚アレルギーフロンティア 10: 52-54, 2012
14. 森田栄伸, 千貫祐子: 茶のしずく石鹼による小麦アレルギー. 皮膚と美容. 144: 63-66, 2012.
15. 千貫祐子: 食物依存性運動誘発アナフィラキシー診断と生活指導. MB Derma. 194: 35-42, 2012.
16. 千貫祐子, 森田栄伸: 食物アレルギーと経皮膚感作—加水分解小麦含有石鹼を含めて—. 小児内科. 44: 2015-2018, 2012.
17. 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.

2. 学会発表

1. Chinuki Y, Kaneko S, Dekio I, et al: CD203c expression-based basophil activation test is useful in the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. 42nd Annual ESDR Meeting. Venice, 2012.
2. 千貫祐子: 食物アレルギーの診断における好塩基球活性化マーカーCD203c の有用性. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 シンポジウム 3, 北佐久郡, 2012.
3. 千貫祐子, 松尾裕彰, 新原邦江, 他: リコンビナント小麦蛋白特異的 IgE 測定の有用性. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 ミニシンポジウム, 北佐久郡, 2012.
4. 千貫祐子, 金子 栄, 出来尾 格, 他: 石鹼中の加水分解小麦で感作され小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症した 12 例の解析. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2011 年度 JEDCA 最優秀論文賞 受賞講演, 北佐久郡, 2012.
5. 田中 文, 糸井沙織, 寺尾美香, 松井佐起, 谷 守, 花房崇明, 井川 健, 片山一郎, 千貫祐子, 他: 茶のしずく使用後に発症した WDEIA と OAS を合併した 1 例: 石鹼の Inflammasome 刺激作用の検討, 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 2012.
6. 足立厚子, 西岡美南, 福田佳奈子, 一角直行, 佐々木祥人, 下浦真人, 井口佳代, 上田正登, 千貫祐子, 他: 加水分解小麦入り石鹼による

感作が推測される, ω -5 グリアジン特異 IgE 陽性の小麦依存性 FDEIA3 例, 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 2012.

7. 千貫祐子, 金子 栄, 高橋 仁, 他: 加水分解小麦型 WDEIA の予後, 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 2012.
8. 足立厚子, 西岡美南, 福田佳奈子, 一角直行, 佐々木祥人, 千貫祐子, 他: 加水分解小麦含有石鹼に起因する小麦アレルギーと通常的小麦アレルギー, 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 北佐久郡, 2012.
9. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 西間三馨, 嶋田清隆, 古江増隆, 田辺創一, 千貫祐子, 他: 加水分解コムギにより生じた WDEIA における負荷検査の結果と有用性, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪市, 2012.
10. 徳田玲子, 長尾みづほ, 杉本真弓, 細木興亜, 千貫祐子, 他: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーにおける好塩基球活性化マーカーCD203c 検査の意義, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪市, 2012.

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

表1. 患者背景

症例	年齢/性別	アトピー素因	HWP 含有石鹼使用歴	HWP への接触蕁麻疹	WDEIA 発症時の食品	WDEIA 発症時の二次的要因	症状
HWP 型 WDEIA							
1	51/ F	-	+	+	スパゲッティ	ウォーキング	A, U, S, NS, ND, P
2	49/ F	-	+	+	餃子	卓球	A, U, S, NS, C, D, AP, V
3	52/ F	-	+	+	蒸しパン	ジョギング	A, U
4	44/ F	-	+	+	パン, うどん	テニス	A, U, AP, Anaphylaxis
5	54/ F	-	+	+	うどん, 餃子	ウォーキング	A, U, S, ND, AP, L
従来型 WDEIA							
6	55/ F	-	-	-	焼きそば, ラーメン, パン, スパゲッティ	軽作業	U, Anaphylaxis
7	41/ F	-	-	-	パン, ケーキ, プリン	軽作業	U, D, Anaphylaxis
8	73/ M	-	-	-	パン, ラーメン	運転, 鎮痛薬	U, Anaphylaxis
9	39/ F	-	-	-	パン, クッキー	テニス	U, P
10	60/ M	-	-	-	唐揚げ, ラーメン, カレーライス	サッカー, ジョギング, 鎮痛薬	U, C, Anaphylaxis

HWP: 加水分解小麦, A: 血管浮腫, U: 蕁麻疹, S: くしゃみ, NS: 鼻閉, ND: 鼻汁, P: 咽頭違和感, C: 結膜充血, D: 呼吸困難, AP: 腹痛, V: 嘔吐, L: 流涙

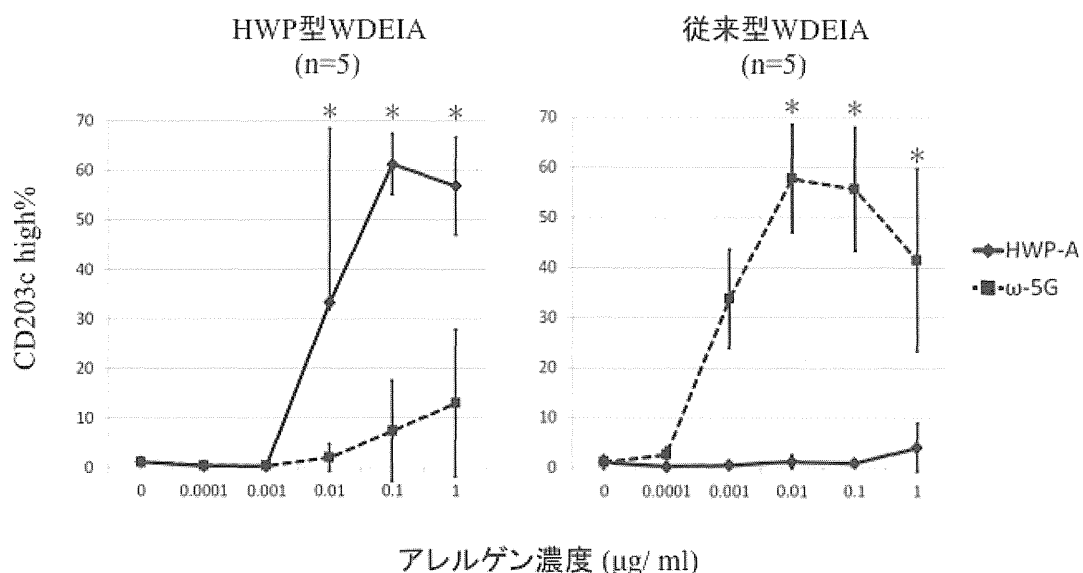


図1. 末梢血好塩基球 CD203c 測定を用いた小麦アレルギーの原因抗原検索
HWP 型 WDEIA 患者と従来型 WDEIA 患者における HWP-A と ω-5 グリアジン添加による好塩基球 CD203c の発現パターン。

茶のしずく石鹼で生じた小麦アレルギーの検査法確立および臨床性能試験

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
研究協力者 矢上 晶子 藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 准教授

研究要旨

背景: 近年本邦において、ある特定の加水分解コムギ末を含有した石鹼の使用者に小麦摂取による即時型アレルギーを呈する症例が爆発的に増え、疫学調査および診断法の確立が急務であった。**方法:** 日本アレルギー学会において「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」を設置し、グルパール 19S によるコムギアレルギーの実態調査、検査法の確立および予後調査を実施した。**結果:** 実態調査では、登録サイト (<http://www.allergy.go.jp/allergy/flour/index.html>) を作成し 1830 例に上る症例の登録を得た (2013 年 3 月 20 日現在)。診断法としては、患者の臨床症状と高い相関性を示し、施設内および施設間で再現性が高い ELISA 法を確立した。グルパール 19S 以外の加水分解コムギ間の交叉反応性としては、グルパール 19S 以外の一部の加水分解コムギ末に高い交叉反応性があるものの、必ずしも全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけではないことを明らかにした。また、個々の患者を継続評価したところ、茶のしずく石鹼の使用中止後、グルパール 19S 特異 IgE 抗体は約半年で半減する傾向にあった。**結論:** 患者登録システムを確立し、全国的な患者数の把握および実態調査を可能とした。また、施設間で再現性のある診断法を確立し、現在、全国の医療施設 244 施設、延べ 1800 件を超えるサンプルを測定し各施設での確定診断に寄与した。全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけではないこと、多くの患者は当該石鹼の使用中止後疾患が軽快化する傾向を示すことを明らかにした。

A. 研究目的

日本アレルギー学会「化粧品中の蛋白加水分解物の安全性に関する特別委員会」において、

- ① 茶のしずく石鹼に含まれた加水分解コムギ末 (グルパール 19S) によるコムギアレルギーの全国的な実態調査を行う。
- ② 当該症例に対する、臨床現場で有用な診断方法、他の加水分解コムギ末との交差反応性、予後因子の探索を行う。

B. 研究方法

1) グルパール 19S によるコムギアレルギーの実態調査

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」において患

者登録サイトを作成し、当該コムギアレルギーの疫学調査を実施する。

2) in vitro 法 (ドットプロット、ELISA 法) による特異 IgE 抗体の測定

加水分解コムギ末特異的 IgE 抗体測定を行う。加水分解コムギ末を PBS 等で溶解し、ドットプロット法においてはメンブレン、ELISA 法においてはプレートに吸着させる。洗浄後、上記血清サンプルの希釈物を添加し、さらに洗浄した後、HRP 結合抗ヒト IgE 抗体溶液を添加する。十分に洗浄した後、HRP の基質を添加し、基質の性質に合わせて、発光、蛍光、吸光を検出器で読みとった後、ソフトウェアにより数値情報に変換する。

3) 臨床症状の型および重症度と in vitro 診断法結

果を比較検討

小麦、グルテン、 ω -5 グリアジンの特異 IgE 検査結果 (Immuno-CAP™ system)、グルパール 19S 溶液を用いた皮膚プリックテストおよび ELISA 法の結果について、定性的、定量的な比較を行う。

4) *in vitro* 法 (ドットプロット、ELISA 法) の validation study

当科での *in vitro* 法での検査方法が確立した後、共同研究施設に当科で収集した血液サンプルを送付し、validation study を行い診断技術としての精度を評価する。

5) 国内の他施設から送付された血液サンプルの測定

診断技術を持たない他施設より血液サンプルを受注し測定試験を実施し、結果を報告する。

6) 当該石鹼以外の、香粧品含有加水分解コムギ末との交差反応性の検証

当該石鹼および当該石鹼以外に含有されている加水分解小麦末による交差反応性を確認し、加水分解小麦末含有石鹼の安全性を評価する。

7) 患者予後予測因子の探索

確定診断を下した患者に対し、定期的 (3~6 カ月ごと) に問診、皮膚テスト、血清学的検討を行い、経時的な特異 IgE 抗体の推移、治療方法の効果の評価等を検証する。

(倫理面への配慮)

本研究は、藤田保健衛生大学倫理委員会で承認を受けて実施した (倫理審査委員会承認番号 11-210)。

C. 結果

1) グルパール 19S によるコムギアレルギーの実態調査

2013 年 3 月 20 日時点において、確実例は 1830 例に上り、女性が 95.5% を占めること、年齢は 1 歳から 93 歳までで 40 歳代にピークがあること、眼瞼浮腫が特徴的な症状であり、約 50% がアナフィラキシー症状、その約半数 (全体の 25%) がショックに至っていることなどが明らかとなり、これらの情報を上記ウェブサイトより公表している (<http://www.allergy.go.jp/allergy/flour/index.html>)。

2) *in vitro* 法 (ドットプロット、ELISA 法) による特異 IgE 抗体の測定

同意が得られた本疾患確実例の数例より血清を取得し、グルパール 19S に対する血清中 IgE 抗体の存在をドットプロットにて評価したところ、顕著な特異 IgE 抗体の存在が認められた。定量性、スループロット性の向上を図り、検体数を増やして ELISA 法を用いた評価系の構築を試みた。その結果、血清濃度、抗体濃度、抗原濃度、等、本疾患確実例を的確に判定できる試験条件の設定、及び、判定基準 (陽性・疑陽性・陰性) の設定を完了する事ができた。

3) 臨床症状の型および重症度と *in vitro* 診断法結果を比較検討

定性的 (陽性、陰性の判定) には、皮膚プリックテストの感度が最も高く、それより僅かに低いもののほぼ同等で ELISA、Immuno-CAP™ system については症例により陰性と判定される場合がある事が確認された。各検査値 (プリックテストについては陽性濃度) と重症度の相関を評価した結果、ELISA 法の結果の相関性が最も高かった。

4) *in vitro* 法 (ドットプロット、ELISA 法) の validation study

2) で確立した ELISA 法を用い、上記特別委員会における協力施設 5 施設での validation study を実施した結果、いずれの施設においても、グルパール 19S に対する吸光度、UNIT とともに、コントロール群に比較し、本アレルギー群は明らかな高値を示した。全ての検体は N=2 で評価されたが、吸光度、UNIT とともに施設内再現性は非常に高かった。施設間再現性も比較的高い傾向であった。

5) 国内の他施設から送付された血液サンプルの測定

現在、全国の医療施設から依頼に対応し、244 施設、延べ 1800 件を超えるサンプルを測定し各施設に結果を報告した。

6) 当該石鹼以外の、香粧品含有加水分解コムギ末との交差反応性の検証

グルパール 19S 以外の一部の加水分解コムギ末に高い交叉反応性があるものの、必ずしも全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけでは

ないことが明らかとなった。

7) 患者予後予測因子の探索

茶のしづく石鹼の使用を中止することで、グルパール 19S 特異 IgE 抗体が約半年で半減する傾向にあることが明らかとなった。これは当該疾患が軽快化する可能性を示唆している。

D. 結論

ウェブサイト上で患者登録システムを確立し、全国的な患者数の把握および実態調査を可能とした。また、施設間で再現性のある診断法を確立し、現在までに、244 施設の医療施設、延べ 1800 件を超えるサンプルを測定し、各施設における確定診断に寄与した。グルパール 19S 以外の一部の加水分解コムギ末に高い交叉反応性があるものの、必ずしも全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけではないことを明らかとした。予後調査では、当該疾患が茶のしづく石鹼の使用を中止することにより軽快化する可能性を明らかとした。

以上、加水分解コムギ末を配合した石鹼が原因であるコムギアレルギーについて様々な面から検討した。今後は、未だ明らかにされていない原因抗原の探索および治療法の確立、また、加水分解コムギ末の他にアレルギーを誘発する物質について検討していきたい。

E. 研究発表

(1)論文発表

1. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. *Dermatitis* 2012. 22(6):348-9.
2. 西村 景子, 佐野 晶代, 松永 佳世子. 多種類の野菜・果物に症状を呈した花粉・食物アレルギー症候群の 1 例 . *Visual Dermatology* 2012. 11(3):300-301.
3. 松永 佳世子: 化粧品は安全か? -加水分解コムギ末含有石鹼によるコムギアレルギーに学ぶ-. *Aesthetic Dermatology* 2012. 22(3):163-168.
4. 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* 2013. 20(2): 224-232.

(2)学会発表

(2)-1 国際学会

1. Matsunaga K.: Immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in a soap. 11 th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Malmö, Sweden. 2012.6.15

(2)-2 国内学会

1. 松永佳世子: 思いもよらぬ接触皮膚炎の原因. 第 75 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2012.2.18
2. 中村政志, 矢上晶子, 太田理会, 松永佳世子: 加水分解コムギ末による小麦アレルギーの原因解析. 第 37 回日本香粧品学会. 2012.6.7
3. 小林東, 矢上晶子, 太田理会, 佐野晶代, 松永佳世子: グルパール 231 含有ハムにより症状が誘発された加水分解小麦末含有石鹼使用者の一例. 第 260 回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
4. 佐野昌代, 矢上晶子, 太田理会, 小林東, 西村景子, 有馬豪, 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼により感作された小麦アレルギー 103 例の経時的変化の検討. 第 260 回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
5. 中村政志, 矢上晶子, 原和宏, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの解析. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
6. 矢上晶子, 中村政志, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 茶のしづく石鹼に含まれる加水分解コムギ末感作により生じた経口小麦アレルギーにおいて重要なアレルゲンはグルパール 19S である. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
7. 中村政志, 矢上晶子, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの診断方法の構築と発症機序の解析. 藤田学園医学会 第 44 回総会. 2012.10.4
8. 矢上晶子, 松永佳世子: 意外と多いかぶれとアレルギー. 第 64 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2012.10.28
9. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 西間三馨, 島田清隆, 古江増隆, 田辺創一, 千貫祐子, 森田栄伸, 福富友馬,

中村政志、松永佳世子: 加水分解コムギにより生じた WDEIA における負荷検査の結果と有用性. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29

10. 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: 加水分解小麦末による全身感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29

(2)-3 国内講演会

1. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による即時型小麦アレルギー、接触皮膚炎 2010 の動向-. 第18回岐阜アレルギー疾患研究会. 2012.1.19
2. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か? 「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー」はなぜ起きたのか?. 第3回伊豆湘南皮膚免疫アレルギー懇話会. 2012.3.21
3. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による小麦アレルギーを含めて. 第24回北河内女医の会. 2012.3.24
4. 松永佳世子: 皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による小麦アレルギーと化粧品による接触皮膚炎. 第9回高皮膚疾患診療懇話会. 2012.4.12
5. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か~茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーからわかったこと~. 日本産業皮膚衛生協会 特別講演会. 2012.5.18
6. 松永佳世子: 皮膚アレルギーテストの実際. 第37回和歌山県皮膚科医会学術講演会. 2012.6.23
7. 松永佳世子: プリックテスト・パッチテストの実際とその適応となる疾患. 第6回相模原臨床アレルギーセミナー. 2012.8.4
8. 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼による小麦アレルギーから学んだこと. 第12回喘息 Early Intervention 研究会. 2012.11.10
9. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼による即時型小麦アレルギーから学んだこと. 皮膚アレルギーup date 2013. 2013.1.19

F. 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

G. 健康危険情報

なし

重篤な食物アレルギーの実態調査

研究分担者	秀 道広	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	教授
研究協力者	三原 祥嗣	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	准教授
	平郡 真記子	広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学	大学院生
	横林 ひとみ	広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学	大学院生

研究要旨

近年食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)、口腔アレルギー症候群 (OAS) が多く報告されるようになってきているが、本邦におけるそれらの概念はあいまいで診断基準や治療指針も存在しない。今後、診断基準や治療指針を検討する上で、まずは広島大学における FDEIA、OAS の実態について調査し検討した。過去 3 年間の FDEIA、OAS、その他の即時型食物アレルギーについて調査したところ、FDEIA においては加水分解コムギ含有石鹼使用後に発症したケースが 7 割を占めていた。それらのケースを除いて検討しても FDEIA、OAS ではその他の即時型アレルギーの患者と比較して平均年齢が高く、成人の食物アレルギーの原因として重要と考えられた。これらのデータをもとに、診断指針・治療法の早期確立望まれる。

A. 研究目的

本院を受診した食物アレルギー患者特に食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)、口腔アレルギー症候群 (OAS) について検討し、重篤な食物アレルギーの実態について把握する。さらに治療指針策定の際に役立てる。

B. 研究方法

2010 (平成 22) 年から 2012 (平成 24) 年に広島大学病院を受診した患者の診療情報を後ろ向きに調査し、FDEIA、OAS、その他の食物アレルギーについて、初診人数、性別、年齢、病型、原因食物、症状、加水分解コムギ含有石鹼との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は本学疫学研究倫理委員会の承認を得て行った。

C. 結果

2010 年 1 月から 2012 年 10 月までに当科を初診した食物アレルギー患者は 177 人であり、FDEIA、OAS、その他の即時型食物アレルギー患者数はそれぞれ 107、13、57 人であった。2010 年以降は茶のしずく等加水分解コムギ含有石鹼使用後に発症した即時型小麦アレルギー患者 (以後加水分解コムギ関連患者) が多く受診しているため、加水分解コムギ関連患者の割合を調べたところ、FDEIA で 71.0%、その他の即時型食物アレルギー患者において 36.8%であり、特に FDEIA で高い割合を占めていた。また、加水分解コムギ関連患者は 3 年間で 97 人受診していた。加水分解コムギ関連患者を除くと、FDEIA、OAS、その他の食物アレルギー患者数は 31、13、36 人であった。加水分解コムギ関連患者を除いた FDEIA 患者の原因食物の内訳は小麦 16 人 (51.6%)、えび 3 人 (9.7%)、そば・梅干し・オレンジが各 1 人 (3.2%)、不明が 9 人 (29.0%)であった。性別では男性 31 人、女性 13 人で男性に多く、

平均年齢は 29.2±19.4 歳 (±SD) であった。
OAS、その他の食物アレルギーの平均年齢はそれぞれ 28.1±19.1 歳、13.1±17.3 歳であった。

表 1

広島大学病院 皮膚科初診数	201 0	201 1	2012 (~10 月)	3 年間 の合計
FDEIA	22 (12)	44 (31)	41 (33)	107 (76)
OAS	1	5	7	13
その他の 食物アレルギー	8 (0)	21 (8)	28 (13)	57 (21)
合計	31 (12)	70 (39)	76 (46)	177 (97)

()内は茶のしずく等加水分解コムギ含有石鹸使用後に発症した即時型小麦アレルギー患者数

FDEIA患者(加水分解コムギ関連以外)の年齢層

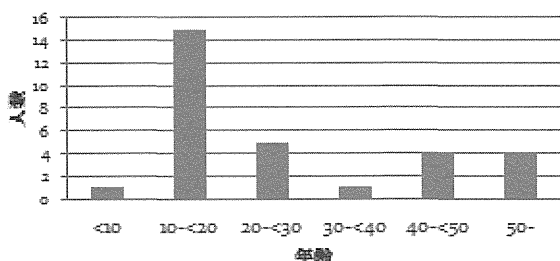


図 1

FDEIA(加水分解コムギ関連)の年齢層

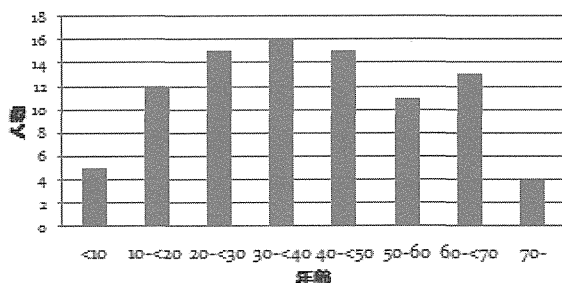


図 2

OAS患者の年齢層

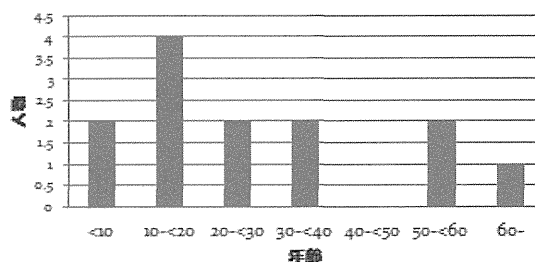


図 3

D. 考察

加水分解コムギ関連患者は、今回の統計では 97 人であったが、今回の解析対象外である接触蕁麻疹のみの病型を入れるとさらに多くの患者が受診していると思われる。加水分解コムギ関連の患者を除いても、FDEIA の原因食物として小麦は最も多かった。従来からの報告から我が国では小麦が原因食物として最も多いことは疑いが無いが、加水分解コムギ関連の FDEIA が認識されたことで、従来型の FDEIA 患者への啓蒙により特に小麦が原因の FDEIA 患者が多く受診している可能性も考えられる。FDEIA、OAS の初診平均年齢はその他の即時型アレルギーよりも高かった。

症例の中には当初口腔症状のみで OAS と診断されていたが、運動との組み合わせによりアナフィラキシーショックを起こした例もあり、OAS の中にも軽症のものからアナフィラキシーショックにいたるものがあること、また FDEIA および OAS の疾患は全く別ものではなく一連のもの可能性が示唆された。

E. 結論

FDEIA、OAS は成人の食物アレルギーとして重要であり、診断指針・治療法の早期の確立が望まれる。

F. 研究発表

(1) 論文発表

なし

(2) 学会発表

1. 平郡真記子、石井香、平郡隆明、信藤肇、三原祥嗣、秀道広、松尾裕彰:茶のしずく石鹼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患者における anti-IgE およびグルパール19S 刺激でのヒスタミン遊離率の経月的変化について, 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012年7月13-15日.
2. 松尾佳美、平郡真記子、信藤肇、高橋博之、秀道広: アニサキスによる即時型アレルギーの2例, 第65回広島医学界, 広島市, 2012年11月11日
3. 松尾佳美、平郡真記子、信藤肇、高橋博之: アニサキスによる即時型アレルギーの2例, 日本皮膚科学会第131回広島地方会, 広島市, 2012年9月9日
4. 平郡真記子: 茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー-広島大学病院受診者の特徴と動向, 第24回中国・四国臨床アレルギー研究会, 岡山市, 2012年9月2日.
5. 平郡真記子: 茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー-広島大学病院受診者の特徴と動向-, 第9回広島免疫アレルギー研究会, 広島市, 2012年6月8日.

G. 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

I. 健康危険情報

なし

頻度の高い原因食物をターゲットにした、原因食物スクリーニングのための

IgE 診断アレルゲンパネル項目の作成

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 診断・治療薬開発研究室
研究協力者 南 崇史 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人食物アレルギー患者の診療においては、症状の原因食物の適切な同定と除去が最も重要であるが、その原因食物は多岐にわたり、特に非専門医にとってはその原因診断は容易ではない。今回我々は非専門医にとっても利用しやすいような、保険診療内で利用できる原因食物アレルゲン同定のための血清学的検索のスクリーニング項目のパネルを作成し、その有効性を評価した。

当院の食物アレルギーの専門外来を 2009 年から 2011 年の 3 年間に初診で受診した、加水分解小麦アレルギー 46 例を除く即時型食物過敏症患者 176 例を対象としてカルテレビューを行い、その原因食物の頻度を算出した。症状の原因となる食物は、病歴、血液抗原特異的 IgE 抗体価、プリックテストの結果により同定した。さらに、文献的な考察によって個々の原因食物による臨床亜型をスクリーニングすることに適している特異的 IgE 抗体の項目を挙げ、全部で 13 項目以内になるように“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”を作成して、その感度を算出した。

頻度の高い原因食物・亜型の①果物野菜②小麦③甲殻類④スパイス⑤アニサキス⑥経口ダニ⑦ラテックスを血清学的に診断するための検査の項目としてそれぞれ、①花粉 4 種②小麦、グルテン、ω 5 グリアジン③エビ④花粉 4 種⑤アニサキス⑥ヤケヒョウヒダニ⑦ラテックスと、文献的な考察から定めて、これらのアレルゲン全 10 項目を“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”と定義した。このスクリーニングパネルで外来受診食物過敏症患者の 70%以上に関しては、適切なスクリーニングとその後の精査の方向付けが可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

成人食物アレルギー患者の診療においては、症状の原因食物の適切な同定と除去が最も重要であるが、その原因食物は多岐にわたり、特に非専門医にとってはその原因診断は容易ではない。今回我々は非専門医にとっても利用しやすいような、保険診療内で利用できる原因食物アレルゲン同定のための血清学的検索のスクリーニング項目のパネルを作成し、その有効性を評価した。

B. 研究方法

当院の食物アレルギーの専門外来を 2009 年か

ら 2011 年の 3 年間に初診で受診した、加水分解小麦アレルギー 46 例を除く即時型食物過敏症患者 176 例を対象としてカルテレビューを行い、その原因食物の頻度を算出した。症状の原因となる食物は、病歴、血液抗原特異的 IgE 抗体価、プリックテストの結果により同定した。さらに、文献的な考察によって個々の原因食物による臨床亜型をスクリーニングすることに適している特異的 IgE 抗体 (ImmunoCAP による) の項目を挙げ、全部で 13 項目以内になるように“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”を作成して、その

感度を算出した。

(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委員会の承認を得て行われた。

C. 結果

調査期間中 SPT まで行って、ある程度原因診断の精査を終えた症例は 166 例存在し、うち 139 例は IgE 機序による食物アレルギー、9 例は非 IgE 機序による食物過敏症、18 例は原因、病態が不明な症例であった (図 1)。IgE 機序による食物アレルギーの原因食物は、果物野菜、小麦、甲殻類が頻度が高かった (図 2)。頻度の高い原因食物・亜型の①果物野菜②小麦③甲殻類④スパイス⑤アニサキス⑥経口ダニ⑦ラテックスを血清学的に診断するための ImmunoCAP の項目としてそれぞれ、①花粉 4 種②小麦、グルテン、ω5 グリアジン③エビ④花粉 4 種⑤アニサキス⑥ヤケヒョウヒダニ⑦ラテックスと文献的な考察から定めて、これらのアレルゲン全 10 項目を“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”と定義した。これらの 10 項目のパネルによるスクリーニング検査により、上記①-⑦の食物アレルギー病態の診断における感度は 93%であった。原因不明であった患者も含む食物過敏症患者全体の症例 (n=166 例) を対象にしても、このスクリーニングパネルで全体の 71%を適切にスクリーニングできることが明らかになった。

D. 考察

我々の作成したスクリーニングパネルで外来受診食物過敏症患者の 70%以上に関しては、適切なスクリーニングとその後の精査の方向付けが可能であることが明らかになった。しかし、食物アレルギーの原因食物の日本国内での地域差に関しては不明な点が多く、地域的特性を考慮した modify も必要である。

E. 結論

実地診療で利用しやすい“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”は、食物アレルギー患者の系統的で効率的な診療に寄与するものと考えた。

図 1

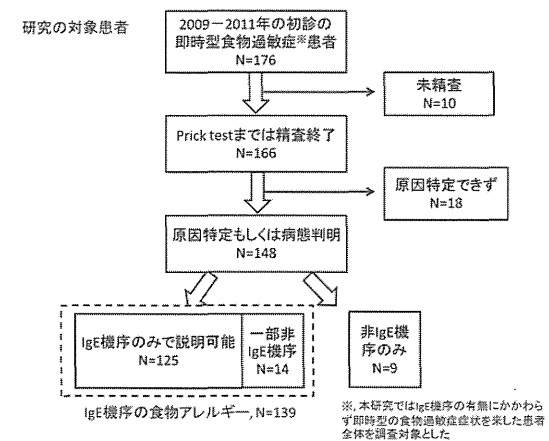
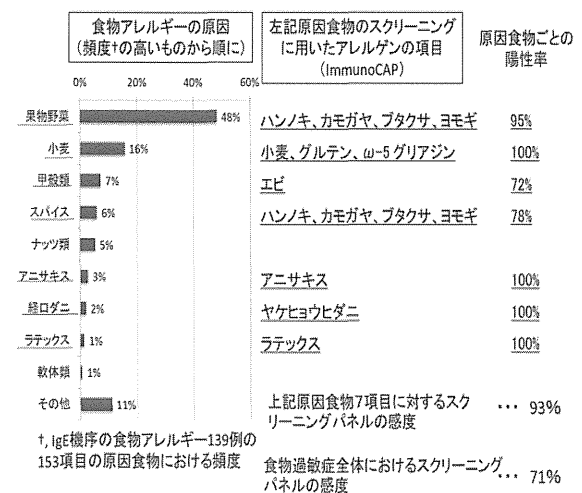


図 2



F. 研究発表

(1) 論文発表

1) Sekiya K, Fukutomi Y, Nakazawa T, Taniguchi M, Akiyama K. Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22(6): 446-7.

2) Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R. Evaluation of

- Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 Oct 17; 160(3): 259-264.
- 3) Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R. Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten. *Allergy.* 2012 Sep 21.
- 4) Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* on Leaky Walls. *Allergol Int.* 2012 Sep;61(3):501-2.
- 5) Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy.* 2012 May;67(5):653-60.
- 6) 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.* 2012 Mar; 129 (3): 860-863. E3
- 7) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K. Persistent airflow obstruction in young adult asthma patients. *Allergol Int.* 2012 Mar;61(1):143-8. Epub 2011 Dec 25.
- 8) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Allergenicity and Cross-Reactivity of Booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A Common Household Insect Pest in Japan.: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):339-348.
- 9) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women: *Clin Exp Allergy.* 2012 May; 42 (5): 738-746
- 10) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between Body Mass Index and Asthma among Japanese Adults: Risk within the Normal Weight Range: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):281-287.
- 11) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis; *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Feb;129 (2): 557-559
- 12) Tanaka T, Hitomi Y, Kambayashi Y, Hibino Y, Fukutomi Y, Shibata A, Sugimoto N, Hatta K, Eboshida A, Konoshita T, Nakamura H. The Differences in the Involvements of Loci of Promoter Region and Ile50Val in Interleukin-4 Receptor α Chain Gene between Atopic Dermatitis and Japanese Cedar Pollinosis; *Allergol Int.* 2012 Mar; 61 (1): 57-63
- 13) 福富友馬 食物関連化粧品添加成分により発症する経口食物アレルギー; *臨床免疫・アレルギー科* 2012 58(1): 57-6
- 14) 福富友馬、谷口正実、秋山一男. 喘息亜型と難治化因子：国内外の疫学研究からの知見; *IgE practice* 2012 15, 21-24
- 15) 福富友馬. 化粧品に含まれる食物アレルギーによる経皮感作; *Visual Dermatology* 2012 11 (3): 284-286
- 16) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 喘息亜型とのかかわりからみた難治性喘息; *呼吸器内科* 2012 21(1) 61-68
- 17) 福富友馬 秋山一男. ブナ目(カバノキ科・ブナ科)花粉症 -スギに隠れた花粉症-; *Pharma Media* 2012 30(2); 83-87
- 18) 福富友馬. 成人の食物アレルギー -発症の本当の原因は食物とは限らない-; *日本醫事新報* 2012 4580; 86-87
- 19) 福富友馬. ハチおよびその他の昆虫アレルギー アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン p121-124 2012 2012/4/11 (総合医学社 東京)
- (2) 学会発表
- 1) Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Akira Akasawa, Kazuo Akiyama. Association between

asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification: An internet-based survey; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012.6.17 Geneva, Switzerland (ポスター発表)

2) Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in skin and hair care products: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012.6.18 Geneva, Switzerland (ポスター発表)

3) 福富友馬 手島玲子 松永佳世子 板垣康治 谷口正実 秋山一男. グルパール 19S で感作された加水分解小麦アレルギー患者におけるその他の加水分解小麦への感作状況: 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5.12 大阪 (一般演題)

4) 福富友馬 南崇史 谷口正実 秋山一男. 通常の成人小麦アレルギーと加水分解小麦への経皮経粘膜感作により発症した小麦アレルギー患者の臨床像と臨床経過の差異: 第66回国立病院総合医学界 2012.11.16 神戸 (一般演題)

5) 福富友馬 谷口正実 粒来崇博 谷本英則 押方智也子 小野恵美子 関谷潔史 東憲孝 森晶夫 長谷川真紀 秋山一男. 成人喘息の難治化因子: 非アトピー型女性喘息における肥満とアスピリン不耐症: 第66回国立病院総合医学界 2012.11.17 神戸 (一般演題)

6) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 肥満と喘息: 第22回 国際喘息学会日本・北アジア部会 2012.7.7 福岡 (シンポジウム)

7) 福富友馬. 花粉症と P F A S における ImmunoCAP ISAC の使用経験: 第3回 Molluculler Allergology ワークショップ 2012.1.29 東京 (シンポジウム)

8) 福富友馬. アレルギー性鼻炎と喘息の疫学的な関係: 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.4.21 神戸 (イブニングシンポジウム)

9) 福富友馬. (旧)茶のしずく石けんによる小麦アレルギー問題からの教訓: 第43回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2012.6.15 東京(講演)

10) 福富友馬 川上裕司 谷口正実 斎藤明美 福田

安住 安枝 浩 中澤卓也 長谷川真紀 秋山一男. 室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性: 第37回 KRC 神奈川呼吸カンファレンス 2012.7.27 横浜 (シンポジウム)

G. 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

I. 健康危険情報

なし

口腔アレルギー症候群に関するアンケート調査

研究分担者	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
研究協力者	大澤陽子	公立丹南病院	耳鼻咽喉科 科長
	高橋 昇	福井総合病院	耳鼻咽喉科 医長
	杉本千鶴	社会保険福井病院	耳鼻咽喉科 医長
	河野陽子	この内科耳鼻咽喉科	副院長
	森 繁人	森クリニック	院長

研究要旨

(背景) 口腔アレルギー症候群(OAS)は食品が口腔粘膜に直接接触してアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。今回、福井県内の花粉症患者の OAS について調査した。

(方法) 福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上の患者を対象に、年齢、性別、OAS の有無、OAS の原因食物、花粉症の有無、その他アレルギーの既往歴に関するアンケート調査を行った。

(結果) 6833 名の有効回答を得た。結果、OAS は 10.9%の有病率であり、1:2 で女性に多く認められた。喘息の既往のある人で多く、薬剤アレルギーやラテックスアレルギーのある人でも多く認められた。OAS の原因としては、メロン・パイナップル・キウイフルーツ・モモ・リンゴの順に多かった。また、花粉症との関連では、OAS は花粉症の既往がある人、特にシラカバ花粉・イネ科花粉・キク科花粉の症状を持つ人に多く認められた。花粉症を合併する場合、OAS の発症が先行する人が多かった。

(結語) OAS の福井県における有病率は約 11%で女性に多く、花粉症との関連が強いことが判明した。

A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (OAS) は食品 (野菜・果物など) が口腔粘膜に直接接触してアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。原因食物摂取後、数分以内に口腔を中心とした掻痒感・しびれ・粘膜浮腫などが出現するが、まれに、喘鳴・嘔吐・皮疹などの症状が起こる場合もある。狭義の OAS では、原因抗原は花粉蛋白やラテックスとの交差反応を持つとされていたが、日本国内にある交差反応が関連している花粉としては、シラカバ花粉や草の花粉 (ブタクサ・ヨモギなど) が知られている。しかし、日本国内における OAS の花粉症との関連の大規模研究はほとんどない。そこで今回、OAS の有病率や性差、各花粉症との

関連、および原因食物について調査することにした。

B. 研究方法

福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上の患者 (受診疾患は問わない) を対象に、アンケート調査を実施した。アンケート内容としては、年齢、性別、OAS の有無、OAS の原因食物、OAS の発症時期、花粉症の有無、花粉症の症状発現部位、その他アレルギーの既往歴を調査した。

(倫理面への配慮)

アンケートは無記名方式で行い、アンケートを拒否しても診療に影響が無いことを説明した上に

実施した。福井大学医学部倫理委員会の承認を得て本研究を行った。

C. 研究結果

男性 2200 人（年齢 42.8±18.7 歳）、女性 4633 人（年齢 42.8±17.1 歳）、計 6833 名の有効回答を得た。その結果、OAS（広義）は 10.9%（743 名）の有病率であり、1:2 で女性に多く認められた。狭義の OAS（花粉症合併例）は 7.3%（500 名）であった。男性の年齢分布は、10 歳代から 30 歳代でやや多く 10%程度、女性は 20 歳代から 60 歳代まで 13~16%の頻度で男性の有病率と比較して有意 ($p<0.01$) に高かった。この分布はほぼ日本における花粉症の罹患率と一致していた。

アレルギー疾患の既往との関係では、喘息の既往のある人（既往なし、既往有り：11%, 17%; $p<0.0001$ ）、食物アレルギー（既往なし、既往有り：9.9%, 28%; $p<0.0001$ ）、薬剤アレルギーのある人（既往なし、既往有り：10%, 21%; $p<0.0001$ ）やラテックスアレルギーのある人（既往なし、既往有り：10%, 20%; $p<0.0001$ ）において有意に多く認められた。

OAS の原因としては、メロン（OAS 患者全体の 42%）・パイナップル（31%）・キウイフルーツ（25%）・モモ（15%）・リンゴ（9%）の順に多かった。すなわち、ウリ科、バラ科、パイナップル科、マタタビ科が多かった。どの原因食物においても 70~80%に花粉症の既往が認められた。

花粉症との関連では、花粉症無しの群（3804 名：全体の 56%）での OAS 発症 6.4%に比較すると、花粉症の既往がある人、特にシラカバ花粉症患者（636 名：全体の 9.3%）では 19% ($p<0.0001$)・イネ科花粉症（628 名：全体の 9.2%）23% ($p<0.0001$)・キク科花粉症（1048 名：全体の 15%）22% ($p<0.0001$)、スギ・ヒノキ花粉（2261 名：全体の 33%）の 17% ($p<0.0001$) に OAS が高率に存在した。スギ花粉症の既知の有病率が約 3 割であることと比較すると、このアンケート調査による花粉症の有病率はほぼ一致している。OAS が多いとされているシラカンバ花粉症の人数は予想通

り少なかった。これら OAS 患者における各花粉症の症状を聞くと、鼻症状以外に症状がある人において、鼻のみの症状を持つ花粉症患者（1430 名：花粉症患者全体の 47%）の有病率 11%と比較して OAS が有意に多かった。各々、喉症状（847 名、花粉症患者全体の 28%）の有病率 22% ($p<0.0001$)・下気道（295 名：花粉症患者全体の 9.7%）の有病率 21% ($p<0.0001$)・皮膚症状（471 名：花粉症患者全体の 16%）の有病率 26% ($p<0.0001$)・眼症状（476 名：花粉症患者全体の 16%）の有病率 16% ($p<0.01$) であった。また花粉飛散期には、OAS の症状悪化は認められなかった。花粉症を合併する場合、OAS の発症時期は花粉症の発症時期よりも早い人が有意に多く：OAS 先行（42%）、同時期（18%）、花粉症先行（23%）、不明（17%）であり、これはいずれの年代でも共通であった。

D. 考察

OAS の福井県における有病率は、シラカバがほとんどないこともあり、約 5%程度と予測していたが、約 11%と意外にも高かった。これまでの報告どおり、女性に多く、シラカバ花粉症との関連は高いが、他の花粉症との関連も強いことが判明した。しかし、欧米の報告では、grass pollen 花粉症患者の 60%~90%に OAS 症状が認められるという報告が多い中、今回のイネ・キク科花粉症患者の約 20% にしか OAS 症状が認められないことは、人種・地域・生活習慣等の違いから OAS の発症率が異なる可能性を示唆する。花粉症を合併する場合、鼻以外にも症状が発現する人において OAS が多いことは、OAS の発症機序に抗原暴露時の局所反応の過敏性の差が OAS 発症に影響する可能性が考えられた。また、OAS の発症が花粉症の発症よりも早いということは、大変興味深いことである。花粉感作後、抗原に多量に曝露される食物刺激（OAS）の方が、花粉症発症よりも先行して発症し得る可能性が示唆された。現在 OAS 患者血清中の抗原特異的 IgE を測定しており、感作との関連を検討する予定である。

E. 結論

シラカンバ樹木がほとんどなく、シラカバ花粉症が少ない福井県においても、OAS 発症者は 11% と予想よりも高値であった。また、花粉症の既往や症状との関連が強いことが判明した。

F. 健康危険情報

報告なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*. 2013;68(1):92-100.

2) Yamamoto H, Yamada T, et al. Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):e17-22.

3) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012 ;33(2):e9-16.

4) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and

Taiwanese populations. *PLoS One*. 2012; 7(1):e29387.

5) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet*. 2011 1;7(7):e1002170.

2. 学会発表

大澤陽子、森川太洋、小嶋章弘、加藤幸宣、伊藤有未、杉本千鶴、森繁人、藤枝重治: 福井県における口腔アレルギー症候群の調査報告. 第25回日本口腔咽頭学会学術大会 2012.09.13. 熊本

大澤陽子、小嶋章弘、加藤幸宣、伊藤有未、高橋昇、杉本千鶴、森繁人、藤枝重治: 口腔アレルギー症候群と花粉症との関連(アンケート調査から). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.11.29. 大阪

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。

食物アレルギーの病態に基づいた好塩基球を標的とした新規試験法の開発

研究分担者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院
生体応答学講座皮膚科学分野教授
研究協力者 宇賀神 つかさ 東京医科歯科大学大学院
生体応答学講座皮膚科学分野メディカルフェロー

研究要旨

皮膚科診療の場では、食物アレルギーを含む即時型アレルギーのアレルゲン検索を行うことが少なくない。アレルゲン検索では、好塩基球ヒスタミン遊離試験や活性化試験などの *in vitro* の検索が十分に機能しない症例もあり、実際にはプリックテストや経口誘発試験などのハイリスクな *in vivo* 検索に頼らざるをえない現状がある。これは、即時型アレルギーの発症メカニズムの多様性によるところが大きい。

近年、即時型アレルギーの分子メカニズムについては研究が進み、IgE 抗体を介して肥満細胞や好塩基球を活性化する IgE 依存型や、アレルゲンが直接細胞にヒスタミンの遊離を促す IgE 非依存型などの従来のサブタイプに加え、IgG 抗体を介し、血小板活性化因子 (PAF) をメディエーターとして誘発される IgG-PAF 型などが報告されている。

本研究は、こうした多様な発症メカニズムに対応する高精度の**新規好塩基球活性化試験の樹立**を目的とする。IgE シグナルだけではなく、IgG シグナルなどを含む多様な刺激による好塩基球活性化の制御分子の同定を目指した。近年マウス肥満細胞の活性化を制御することが報告された「**細胞内亜鉛シグナル**」に着目し、マウス・ヒト好塩基球を用いて、好塩基球活性化への細胞内亜鉛シグナルの関与を解析した。その結果、マウス好塩基球において、細胞内亜鉛シグナルを制御する亜鉛調節分子のうち一部の分子が、IgE・IgG シグナル依存性の刺激により著しく発現が誘導されることが明らかとなった。またヒト好塩基球において、この亜鉛調節分子とメディエーター遺伝子の発現は、高度の正の相関関係にあることがわかった。これらの結果は、**亜鉛調節分子が、好塩基球活性化の指標として極めて有用であることを示唆する。**

A. 研究目的

近年、食物アレルギーを含む即時型アレルギーは、多様な分子メカニズムにより発症することが明らかとなった。IgE 抗体を介して肥満細胞や好塩基球を活性化する IgE 依存型や、アレルゲンが直接細胞にヒスタミンの遊離を促す IgE 非依存型などの従来のサブタイプに加え、IgG 抗体を介し、血小板活性化因子 (PAF) をメディエーターとして誘発される IgG-PAF 型などが報告されている。また感作経路の多様性は昨今社会的な注目を集めるところである。本研究は、**食物アレルギーの新規動物モデルの樹立**

を行い、その発症メカニズムの多様性を検証すると共に、多様な発症メカニズムに対応する高精度の**新規好塩基球活性化試験の樹立**を目的とする。

B. 研究方法

[食物アレルギー新規動物モデルの樹立]

経皮感作型の食物アレルギーモデルマウスを樹立し、その病態を解析する。

[新規好塩基球活性化試験の樹立]

IgE・IgG シグナルなど多様な刺激による好塩基球活性化制御分子の同定を行う。近年、肥満細胞の活性化を制御することが報告された「**細胞内亜鉛シグナ**

ル」に着目する。解析は、まずマウスで、その後ヒトで行う。

C. 結果

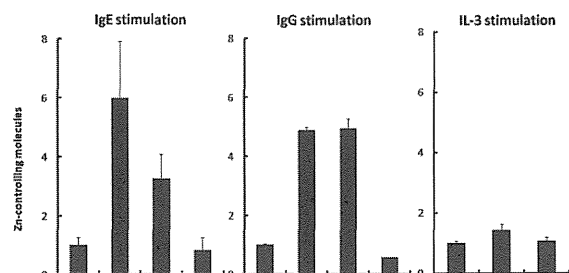
[食物アレルギー新規動物モデルの樹立]

解析中。

[新規好塩基球活性化試験の樹立]

細胞内亜鉛シグナルは、ZnT や Zip などの亜鉛トランスポーターと、Metallothionein を含む亜鉛結合タンパク質との2種類の **Zn-controlling molecules** (亜鉛調節分子) により制御される。そこでまず、マウス好塩基球におけるこれら亜鉛調節分子の遺伝子発現プロファイリングを行った。その結果、IgE・IgGシグナル依存性に、一部の亜鉛調節分子の遺伝子発現が顕著に誘導された(図1)。一方、同様に好塩基球を活性化することが知られる IL-3 刺激では、亜鉛調節分子の発現は誘導されなかった。

次に健常人の末梢血より分離したヒト好塩基球を用いて、これらの亜鉛調節分子とメディエーターの発現を検討したところ、両者の発現は高度の正の相関関係にあった。



(図1) 好塩基球における亜鉛調節分子遺伝子発現プロファイリング

D. 考察

マウス好塩基球において、IgE・IgGシグナルにより、亜鉛調節分子の発現の誘導が見られた。一方、IL-3シグナルではその発現の誘導は見られなかった。亜鉛調節分子が、即時型アレルギーの発症に関与するIgE・IgGシグナル依存性の好塩基球活性化を、特異的に制御する可能性が示唆された。またヒト好塩基球においては、この亜鉛調節分子とメディエーターの遺伝子発現に、高度の正の相関関係が認められ、

この亜鉛調節分子はマウスだけでなくヒト好塩基球においても活性化調節分子として機能する可能性が考えられた。

E. 結論

即時型アレルギーの発症に関与するIgE・IgGシグナルによる好塩基球活性化の制御分子として、新規に亜鉛調節分子を見出した。この結果は亜鉛調節分子が多様な発症メカニズムに対応し得る、より高精度な好塩基球活性化試験として機能する可能性を示唆する。

今後、食物アレルギー患者のサンプルを用いて、亜鉛調節分子の発現を検討するなど臨床応用を行い、亜鉛調節分子の新規好塩基球活性化試験としての妥当性を検証していきたい。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Ugajin T., Satoh T., Kanamori T., Aritake K., Urade Y., Yokozeki H.: FcεRI, but not FcγR signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils., *Am J Pathol*, 17: 775-82, 2011
2. Yamagishi H., Mochizuki Y., Hamakubo T., Obata K., Ugajin T., Sato S., Kawano Y., Minegishi Y., Karasuyama H.: Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner., *Biochem Biophys Res Commun*, 415: 709-13, 2011
3. 宇賀神つかさ、端本宇志：痒疹発症における好塩基球の役割、アレルギー・免疫、6月号2012

(2) 学会発表

1. 宇賀神つかさ、佐藤貴浩：ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化(シンポジウムI 好塩基球と皮膚アレルギー疾患)、日本皮膚アレルギー・接触皮膚学会総会学術大会、軽井沢 長野、2012.7.14
2. 宇賀神つかさ、西田圭吾、山崎哲、鈴木純子、三田征治、横関博雄、平野俊夫：メタロチオネイン(MT)による好塩基球のIL-4産生制御、第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪、2012.11.30
3. Ugajin T., Nishida K., Yamasaki S., Suzuki J., Mita M., Yokozeki H., Hirano T:

Metallothionein (MT) regulates IL-4 production by basophils, The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Kobe, 2012.12.06

G. 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