

Table 4 Use of the facial soap 'Cha no Shizuku' containing hydrolyzed wheat protein and the presentation of WA

	History of use			P-value
	Currently using (n = 17)	Ever used (n = 12)	Never used (n = 128)	
Onset age >12 years	17 (100)	11 (92)	102 (80)	0.079
WA diagnosed by doctor	13 (76)*	6 (50)	62 (48)	0.094
Exacerbation of WA symptoms by exercise	10 (59)	5 (42)	52 (41)	0.361
WDEIA diagnosed by doctor	8 (47)*	2 (17)	21 (16)	0.011
Frequency of episodes during the last 12 months				
0	3 (18)	2 (17)	23 (18)	0.679
1–2	3 (18)	4 (33)	39 (30)	
3–5	7 (41)	1 (8)	29 (23)	
6–10	2 (12)	2 (17)	12 (9)	
11–	2 (12)	3 (25)	25 (20)	
How much wheat have you eaten recently?				
No wheat	0 (0)	1 (8)	12 (9)	0.170
A small amount of wheat	9 (53)	2 (17)	34 (27)	
A usual amount of wheat	6 (35)	8 (67)	76 (59)	
Avoid eating only before the exercise	1 (12)*	1 (8)	6 (5)	
Self-reported symptoms of WA				
Swelling of the eyelid	9 (53)*	4 (33)	17 (13)	<0.001
Itchiness of the eyes	9 (53)*	4 (33)	25 (20)	0.008
Red swelling of the face	2 (12)	2 (17)	15 (12)	0.880
Itchiness of the face	6 (35)	2 (17)	31 (24)	0.484
Sneezing/runny nose/stuffy nose	5 (29)*	3 (25)	14 (11)	0.062
Swelling of the lips	2 (12)	2 (17)	20 (16)	0.909
Generalized itchiness	9 (53)	4 (33)	39 (30)	0.181
Generalized urticaria	8 (47)	3 (25)	32 (25)	0.157
Generalized redness	4 (24)	2 (17)	15 (12)	0.381
Discomfort or itchiness of the throat	6 (35)	3 (25)	31 (24)	0.615
Dyspnea	4 (24)	1 (8)	19 (15)	0.507
Cough	3 (18)	1 (8)	14 (11)	0.673
Wheeze/stridor	2 (12)	0 (0)	14 (11)	0.476
Abdominal pain	4 (24)*	1 (8)	8 (6)	0.052
Nausea and vomiting	3 (18)	1 (8)	9 (7)	0.328
Diarrhea	4 (24)	1 (8)	10 (8)	0.116
Blurring of vision	0 (0)	0 (0)	6 (5)	0.493
Weakness	0 (0)	0 (0)	8 (6)	0.385
Loss of consciousness	0 (0)	0 (0)	3 (2)	0.707
Palpitation	2 (12)	1 (8)	12 (9)	0.941
Headache	1 (6)	0 (0)	7 (5)	0.704
Feeling sluggish or drowsy	1 (6)	0 (0)	14 (11)	0.403

WA, wheat allergy; WDEIA, wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.

Data are expressed as number (%).

* $P < 0.05$ when compared with never used group.

allergenicity of acid-HWP (27–30). Additionally, the possibility remains that ingredients other than HWP in 'Cha no Shizuku' soap caused allergic contact dermatitis to disrupt the skin barrier and facilitated the penetration of higher molecular weight proteins of Glupearl 19S into an inflammatory milieu (31, 32). Indeed, the soap contained more than 10 kinds of ingredients including phenoxyethanol and 1,3-butylene glycol, which are known contact sensitizers (33, 34).

The main limitation of this study relates to the definition of WA, which was self-reported, not doctor-diagnosed. It is generally recognized that diagnosis by an allergist after provocation testing is more reliable than the definition of diseases by self-report. However, especially in the case of WDEIA, the sensitivity of the provocation test is not always very good. Using patients diagnosed by provocation test as cases may not be suitable for epidemiological studies that estimate the effect of exposure on the general population, because such patients are different from the general set of patients with WA. This study was a Web-based survey; such surveys have the advantage that both cases and controls can be recruited from the same cohort of the general population, and patients with rare diseases are identifiable in large-scale cohorts.

In conclusion, this Web-based case-control study documents an epidemiological relationship between WA and contact exposure to HWP in Japanese women. These findings imply a possible role of contact exposure to food-derived protein hydrolysates in skin and hair care products in the epidemic of adult-onset food allergy. We urge that more attention should be paid to the possible role of food-derived protein in skin and hair care products in the induction of food allergy.

Author contributions

YF designed the study and wrote the manuscript. MT, HN, and KA contributed to the critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. Distribution of the population of 20–54 year-old women in Japan according to the national population census (A), the number of women aged 20–54 years who were registered to MACROMILL research panel in 2011 (B), and number of studied subjects in the screening survey (C).

Appendix S1. Screening questionnaire.

Data S1. Characteristics of the studied internet research monitor population.

References

- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594–602.
- Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338–345.
- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91–96.
- Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331–1336.
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977–985.
- Asero R, Antonicelli L. Does sensitization to foods in adults occur always in the gut? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:6–14.
- Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007;62:3–10.
- Skypala JJ, Bull S, Deegan K, Gruffydd-Jones K, Holmes S, Small I et al. The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy; a survey of UK adults aged 18–75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2013;43:928–940.
- Fukutomi Y, Sjolander S, Nakazawa T, Borres MP, Ishii T, Nakayama S et al. Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:860–863.
- Cabanes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustin P, Blanco C, Dominguez J et al. Latex allergy: position paper. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:313–330.
- Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:47–53.
- Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:126–130.
- Niinimäki A, Niinimäki M, Mäkinen-Kiljunen S, Hannuksela M. Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. *Allergy* 1998;53:1078–1082.
- Pecquet C, Lauriere M, Huet S, Leynadier F. Is the application of cosmetics containing protein-derived products safe? *Contact Dermatitis* 2002;46:123.
- Lauriere M, Pecquet C, Bouchez-Mahiou I, Snegaroff J, Bayrou O, Raison-Peyron N et al. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006;54:283–289.
- Lauriere M, Pecquet C, Boulenc E, Bouchez-Mahiou I, Snegaroff J, Choudat D et al. Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat. *Allergy* 2007;62:890–896.
- Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T et al. Rhinconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:531–533.
- Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, Murata S, Yoshida Y, Morita E. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis* 2011;65:55–57.
- Sugiyama A, Kishikawa R, Nishie H, Takeuchi S, Shimoda T, Iwanaga T et al. [Wheat anaphylaxis or wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by use of a soap product which contains hydrolyzed wheat proteins. -a report of 12 cases-]. *Aerugi* 2011;60:1532–1542.
- Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, Shindo H, Mihara S, Matsuo H et al. The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap – secondary publication. *Allergol Int* 2013;62:351–358.
- Chinuki Y, Morita E. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int* 2012;61:529–537.
- Iwamoto S, Hagino N, Tanimoto T, Kusumi E. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis associated with a facial soap. *BMJ Case Rep* 2012. Available from: <http://case-reports.bmj.com/content/2012/bcr.01.2012.5641.full>. Last accessed 26 February 2014.
- Kobayashi M, Okura R, Yoshioka H, Hiro-masa K, Yoshioka M, Nakamura M. [Wheat dependent exercise induced anaphylaxis possibly sensitized by the hydrolyzed wheat proteins in a facial cleansing soap]. *J UOEH* 2012;34:85–89.
- 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;67:1392–1399.
- Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, Kaneko S, Tokuda R, Nagao M et al. Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis* 2013;68:86–93.
- 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* 2013;160:259–264.
- Denery-Papini S, Bodinier M, Larre C, Brossard C, Pineau F, Triballeau S et al. Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation. *Allergy* 2012;67:1023–1032.
- Gourbeyre P, Denery-Papini S, Larre C, Gaudin JC, Brossard C, Bodinier M. Wheat gliadins modified by deamidation are more efficient than native gliadins in inducing a Th2 response in Balb/c mice experimentally sensitized to wheat allergens. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:336–344.
- Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E et al. Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int* 2013;62:435–445.
- Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A et al. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1436–1438.
- Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol* 2004;34:2100–2109.
- Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:491–497.
- Uter W, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Liden C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: II. Preservatives. *Contact Dermatitis* 2014;70:219–226.
- Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Allergic contact dermatitis due to 1,3-butylene glycol and glycerol. *Contact Dermatitis* 2007;56:297–298.

日本小児アレルギー学会誌 第28巻第1号 18~24, 2014

シンポジウム3

Hot topics in 食物アレルギー

加水分解コムギアレルギー：最新の知見

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

日本小児アレルギー学会

Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology

加水分解コムギアレルギー：最新の知見

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

抄録：

近年、“(旧)茶のしずく石鹸”(悠香)に含有されていたグルパール19S(片山化学工業研究所)という加水分解コムギ(Hydrolyzed wheat protein, HWP)への経皮経粘膜感作が原因で、経口コムギアレルギー患者が多く発症し社会問題になっている。HWPによるアレルギーの報告は、文献上は2000年頃から主に欧州の医師から報告され始めており、決して日本に固有の問題ではない。本邦では2009年ごろからグルパール19Sにより本疾患の流行が始まり、2010-2011年に自己回収・社会問題化して現在に至る。なぜグルパール19Sを含有する洗顔石鹸でこのように多くの患者が出てしまったのかを明らかにするため、現在様々な研究が進行中である。本稿では、欧州、本邦からPublishされた加水分解コムギアレルギーに関する報告をレビューし最新の知見まで含めて概説したい。

キーワード：食物アレルギー、小麦アレルギー、加水分解コムギ、脱アミド化グルテン

略語：HWP；Hydrolyzed wheat protein, IHHWP；Immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat protein, WDEIA；Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

(日小ア誌 2014;28:18-24)

1. 加水分解コムギアレルギー問題の経緯

この問題は、2009年ごろから、これまでの臨床経験からすると非典型的な女性のWDEIA症例の発症が急に増加してきた、という臨床的観察から始まった¹⁾²⁾。それ以前、実地臨床で経験する成人発症小麦アレルギー症例は極めてhomogeneousな集団であった。すなわち、ほぼ全例がWheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA)として発症し、症例の約80%は ω 5-グリアジンに高いIgE反応性を示し³⁾、誘発される臨床症状は全身性の膨疹を主要症状とし、症状が進行したときにはショックに至るといった特徴的な臨床症状を呈する患者が多かった⁴⁾。しかしながら、2009年以降、眼瞼腫脹を主要症状とし、 ω 5-グリアジンへのIgE反応性は低い

という非典型的な女性のWDEIA症例の発症が急激に増加し、詳細な問診の結果、そのような非典型的な臨床症状を来す患者が皆同じ洗顔石鹸“(旧)茶のしずく石鹸”を使用しており、この石鹸の含有成分であるHydrolyzed wheat protein (HWP)の経皮・経粘膜の感作の結果として食物アレルギーが発症していることが臨床的に疑われた(図1)。

2010年秋ごろになって、このような症例の報告が、食物アレルギーを専門的に診療する3つの医療機関から合わせて20例近く報告されたため、2010年10月に厚生労働省から注意喚起がなされた。その後、同様の報告が全国の医療機関からなされ、2011年5月同商品の自主回収が始まった。

日本アレルギー学会はこの問題に対処するため、2011年7月に「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」(委員長 松永佳世子教授

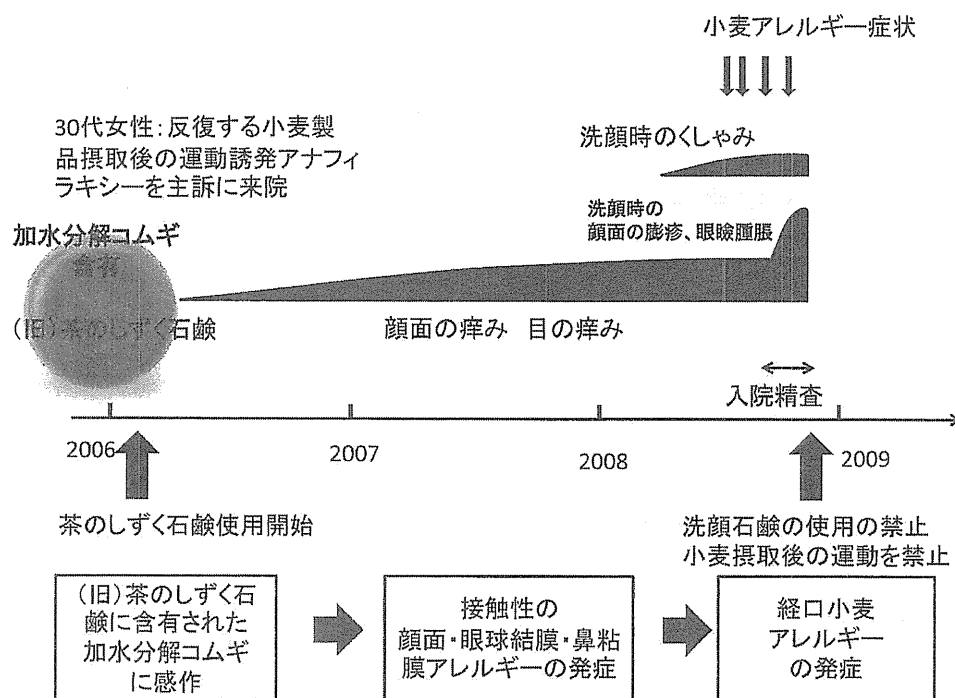


図1 洗顔石鹸中の加水分解コムギへの経皮経粘膜感作により発症する小麦アレルギー

(藤田保健衛生大学))を設立し、同委員会は2011年10月にこの病態に関する診断基準(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を定めた(<http://www.jsaweb.jp/>)。2014年1月の時点で、この診断基準に基づく確定診断例は全国で2000例を超え、本邦のアレルギー史上の大問題に発展した(<http://jsall-web.sharepoint.com/Pages/default.aspx>)。

2. グルパール19Sへの経皮経粘膜感作で発症した小麦アレルギー症例の臨床的特徴と感作プロフィール

前述のように、当該疾患(本稿ではHWP-WDEIAと称す)は、通常の成人発症のWDEIA(本稿ではConventional WDEIA(CO-WDEIA)と称す)と異なった臨床症状を持つ女性の小麦アレルギー患者群が、同一の洗顔石鹸を使用していたという臨床的観察から見出された疾患概念である。表1にHWP-WDEIAとCO-WDEIAの臨床的特徴の差異を再度まとめた。

また、両疾患群は、小麦アレルゲンに対する感作プロフィールも全く異なっており、HWP-WDEIA

群は、CO-WDEIAに特徴的な ω 5-グリアジンに対するIgE抗体価は、認められないか、極めて低値である(図2)。さらに、IgE抑制試験の結果から、HWP-WDEIAの患者群は天然小麦には存在しないHWPに固有のアレルゲンエピトープに対して非常に強いIgE反応性を有していることが明らかになっており、この現象はHWP-WDEIA症例が、間違いなくHWPで感作を受けていた証左となる。

3. グルパール19S以外の加水分解コムギによるアレルギー

HWPに対するアレルギーの問題は、決して“(旧)茶のしずく石鹸”で特異的に起こったわけではない。文献上は、本邦で“(旧)茶のしずく石鹸”が問題になる以前から、主に欧州からHWPに対するアレルギーの報告がなされてきた。グルパール19Sは日本国内で製造・販売された製品であるので、欧州のHWPアレルギーの報告はグルパール19Sによるものではない。グルパール19S以外のHWPによるアレルギーに関する文献を概説する。

a) 加水分解コムギとは何か?

HWPとは、酸・塩基・酵素等によって小麦や小麦グルテンを加水分解してその生化学的特性を修飾

表1 “(旧) 茶のしずく石鹸” により発症した小麦アレルギー (HWP-WDEIA) と通常型の WDEIA (CO-WDEIA) との臨床像の違い

	HWP-WDEIA	CO-WDEIA
男女比	女性>>>男性	男性>女性
年齢	20-60代に多い	若年~高齢
“茶のしずく石鹸” の使用歴	+	-
“茶のしずく石鹸” 使用時のアレルギー症状	眼の痒み くしゃみ 鼻みず 顔面皮膚の痒み	-
アナフィラキシーの初期症状	眼・顔面の痒み・腫脹	全身の痒みと膨疹
アナフィラキシーの進行症状	消化器・呼吸器症状 血圧低下	血圧低下

WDEIA : Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

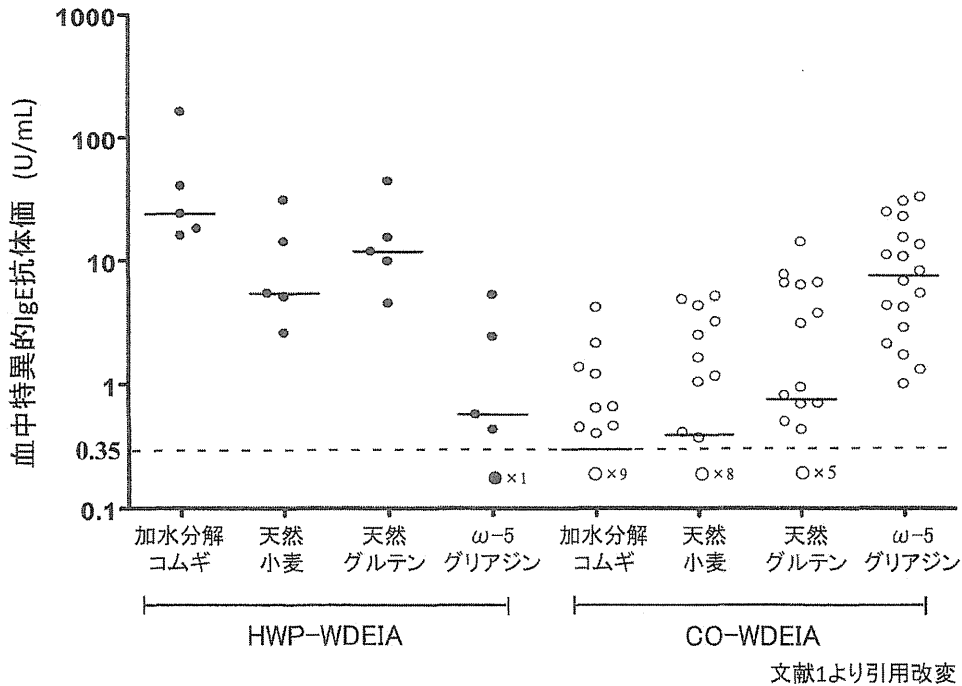


図2 “(旧) 茶のしずく石鹸” により発症した小麦アレルギー (HWP-WDEIA) と通常型の WDEIA (CO-WDEIA) との感作プロファイルの違い

し、食品や食品添加物、化粧品添加物として使用される物質の総称である。このような処理により、親水性や乳化性が向上し、天然の小麦やグルテンにはない性質が生まれる。工業的に大量生産され、国際的にも多くの食品や化粧品に、現在でも使用されている。

HWP は国内外の色々なメーカーから販売されており、その製造方法も使用用途も様々である。著者は、HWP の分類に関して、図3のような使用用途による分類が理解しやすいと考えている。グルパール

19S は用途からすると化粧品用の HWP であるが、その平均分子量は5万 Da 程度であり、他社製の化粧品添加用 HWP の多くが平均分子量が数千 Da 以下であったことを考えると、比較的高めであった。グルパール 19S は、その生化学特性は化粧品 HWP というより食品改質剤として使用される HWP に類似するものであった。

b) 欧州における加水分解小麦に対する即時型アレルギー

文献上、HWP への IgE 機序の即時型アレルギー

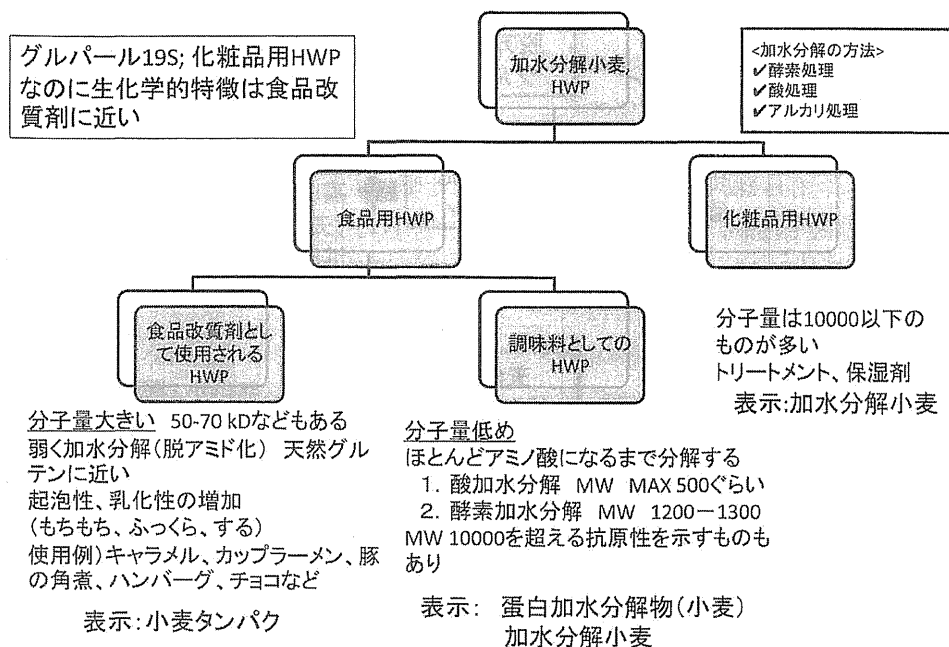


図3 加水分解コムギの用途による分類

を記した最初の報告は、Varjonen らの、化粧クリームに含有されていた HWP により接触蕁麻疹を発症した 27 歳女性例の報告である⁵⁾。このレポートには、当該患者の食物アレルギーに関しては記述されていない。2002 年には Pecquet らが、HWP 含有アイクリーム・保湿クリームで接触蕁麻疹を発症し、HWP 含有食品で食物アレルギーを発症した 46 歳女性例の症例を報告している⁶⁾。2006 年には Laurière らは 9 例の化粧品 HWP へ接触蕁麻疹をきたす患者のうち、6 例が食品用 HWP を経口摂取した場合に即時型アレルギー症状を来すことを報告し⁷⁾、後にこのような病態を Immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat protein (IHHWP) と称して、その患者群の感作プロファイルが通常的小麦アレルギーのそれと異なっていることを示している⁸⁾。注意すべきこととして、本邦のグルパール 19S で発症した症例 (HWP-WDEIA) は、食品中の通常的小麦製品でも食物アレルギー症状を来すが、IHHWP は通常的小麦は摂取できるが食品中の HWP にのみ特異的にアレルギー症状をきたす病態であるとされている。

4. グルパール 19S の生化学的特徴とその抗原性

a) グルパール 19S の製造法とその抗原性の獲得
このように欧州から、グルパール 19S 以外の HWP へのアレルギーの報告は少なからず存在する。しかしながら、その被害の規模は本邦におけるそれと大きく異なる。また、本邦でもグルパール 19S 以外の HWP でのアレルギー症例は少ない。したがって、グルパール 19S が HWP の中でも特に抗原性が高かった可能性や、“(旧) 茶のしずく石鹸” 固有の何らかの問題があった可能性も想定せざるを得ない。

グルパール 19S の抗原性を検討するにあたって、まずはその製造方法について確認する必要がある。グルパール 19S は生グルテンを原材料にして、酸加熱分解、等電点沈殿、脱塩、中和、粉末化という工程を経て製造されていた。この工程の中でも特に、塩酸により pH を 1 程度にし、95℃ で 40 分間という条件の酸加熱分解の工程がその抗原性の獲得に最も重要であったことが明らかになってきている。

酸加熱分解 HWP の抗原性について検討するために、中村らは天然グルテンを塩酸加熱処理しその分解の程度と抗原性の関係について、HWP-WDEIA 患者の血清を用いた培養細胞株活性化試験の系によ

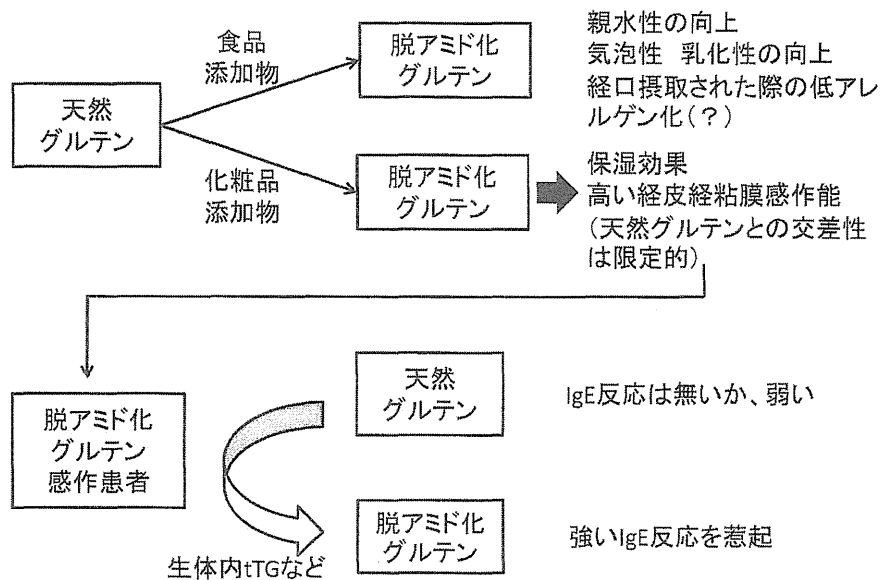


図4 加水分解コムギの抗原性

り検討している⁹⁾。天然のグルテンにはほとんどIgE反応の惹起能はなかったが、30分の酸加熱処理で強いIgE反応性を獲得し、12時間以上十分に酸加熱分解され低分子化すればIgE惹起能が減弱した。この知見はグルテンの酸加熱処理により新規の抗原が産生されていることを示しており、かつ、分解物の分子量もIgE惹起能に非常に重要な役割を果たしていることを示している。

b) グルパール19Sの新規感作能

安達らは食物タンパク成分の経皮感作のマウスモデルを確立し、グルパール19Sの経皮的感作能を検討し結果を報告している¹⁰⁾。グルパール19Sはグルテンと同等以上の経皮感作能を有し、グルテンよりも有意に高いアナフィラキシー惹起能を有していることが明らかになっている。

c) グルテンの脱アミド化と抗原性

近年、酸加熱分解の工程で起こるグルテンの脱アミド化がHWPの抗原性の獲得に重要である可能性が報告されてきている。グルテンは酸加熱処理で脱アミド化という現象が生じることは古くから記述されてきた。グルテンの構成蛋白のアミノ酸残基である、グルタミンやアスパラギンは酸加熱処理を受けてグルタミン酸、アスパラギン酸に変化し（脱アミド化）、これによりグルテンの親水性・乳化性が増す。グルパール19Sはグルテンを40分間の酸加熱処理したものであるが、実際は“加水分解”といっても実際は“分解（ペプチド結合の開裂）”すなわち、

低分子化、はほとんど進行しておらず、天然グルテンのバンドのスメア化（脱アミド化を反映）のみ生じていることが明らかになっている。すなわち、40分の酸加熱処理は、ペプチド結合の開裂は進行しないものの、脱アミド化のみ適度に進行した、グルテンの親水性・乳化性の向上に最も適した反応時間であった。グルパール19Sは加水分解コムギと称するより脱アミド化グルテンと称したほうがその生化学的特性をよく示している。

最近になって欧州から、グルテンの脱アミド化による抗原性の上昇を直接的に示す知見も報告されてきている。Denery-Papiniらは欧州のHWPアレルギー症例の血清学的検討にて、当該疾患患者は天然小麦のタンパクの中では γ -グリアジンと ω 2-グリアジンに最もIgE反応性が強く、それらのタンパクの脱アミド化によってIgE反応性が顕著に増加すること、さらには、天然グリアジン中に同定された感作IgEエピトープ中のグルタミンをグルタミン酸に置換（脱アミド化）することにより、IgE反応性が増強するとしている¹¹⁾。本邦からは、横大路らが“(旧)茶のしずく石鹸”でアレルギーになった患者の血清を用いた血清学的な検討により、天然小麦の中では γ -グリアジンに対して最もIgE反応性が高く、さらにその γ -グリアジンのIgEエピトープのグルタミン \rightarrow グルタミン酸置換によってIgE反応性が増強するとしている¹²⁾。興味深いことに、Denery-Papiniらによる欧州患者における血清学的検討に

よる IgE epitope と横大路らの本邦患者からの検討で同定された IgE epitope はほぼ同一のものである。さらに、Denery-Papini らの研究グループは、グルテンと脱アミド化グルテンのマウスの腹腔内投与による感作能を評価しており、脱アミド化グルテンの感作能が有意に増加していると報告している¹³⁾。この結果は上述の安達らのマウス経皮感作実験の結果と類似している。

しかしながら、このように脱アミド化グルテンに強い感作性があったとしても、天然小麦とグルパール 19S (脱アミド化グルテン) の交差抗原性は高くはないため、患者が経口摂取したグルテンで食物アレルギー症状が誘発される理由はこれまで明瞭ではなかった。最近になって中村らにより、経口摂取のされたグルテンタンパクは、体内の Tissue transglutaminase という酵素により脱アミド化をうけて脱アミド化グルテンに変化し、この脱アミド化グルテンがグルパール 19S と類似の抗原性を有し、より強い IgE 依存性の反応が惹起されている可能性が示されている (図 4)¹⁴⁾。

さいごに

これらの知見から考察すると、グルパール 19S 含有製品、特に「(旧) 茶のしずく石鹸」でこれだけ大きな事故になった原因には、含有されていたグルパール 19S の分子量の高さとその含有濃度の高さが関与していたと考えられる。さらに、グルテンの脱アミド化による抗原性の上昇が関与していた可能性が示唆されている。現在もグルパール 19S の抗原性に関してはさらに研究が進められており、その他のメカニズムが今後明らかになってくる可能性はある。

一方、洗顔石鹸として使用したための「眼球・鼻粘膜への大量暴露」が疾患の流行に強く関与していたと著者は考えている。化粧品添加物は、眼球・鼻粘膜等ヒトが最も免疫学的に敏感な組織に大量に接触するため、抗原性に関しては食品以上に注意を払う必要があると考える。

文 献

1) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Naka-

mura H, Akiyama K. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:531-533 e1-3.

2) Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, Murata S, Yoshida Y, Morita E. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis* 2011;65:55-57.

3) Matsuo H, Dahlstrom J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, Morita E. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:233-236.

4) Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, Mikkola J, Keskinen H, Kalkkinen N, Reunala T. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103:912-917.

5) Varjonen E, Petman L, Makinen-Kiljunen S. Immediate contact allergy from hydrolyzed wheat in a cosmetic cream. *Allergy* 2000;55:294-296.

6) Pecquet C, Lauriere M, Huet S, Leynadier F. Is the application of cosmetics containing protein-derived products safe? *Contact Dermatitis* 2002;46:123.

7) Lauriere M, Pecquet C, Bouchez-Mahiou I, Snegaroff J, Bayrou O, Raison-Peyron N, Vigan M. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006;54:283-289.

8) Lauriere M, Pecquet C, Boulenc E, Bouchez-Mahiou I, Snegaroff J, Choudat D, Raison-Peyron N, Vigan M, Branlard G. Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat. *Allergy* 2007;62:890-896.

9) Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R. Evaluation of allergenicity of acid-hydrolyzed wheat protein us-

- ing an in vitro elicitation test. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:259-264.
- 10) 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;67:1392-1399.
 - 11) Denery-Papini S, Bodinier M, Larre C, Brossard C, Pineau F, Triballeau S, Pietri M, Battais F, Mothes T, Paty E, Moneret-Vautrin DA. Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation. *Allergy* 2012;67:1023-1032.
 - 12) Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H. Characterization of Causative Allergens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Sensitized with Hydrolyzed Wheat Proteins in Facial Soap. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology* 2013;62:435-445.
 - 13) Gourbeyre P, Denery-Papini S, Larre C, Gaudin JC, Brossard C, Bodinier M. Wheat gliadins modified by deamidation are more efficient than native gliadins in inducing a Th2 response in Balb/c mice experimentally sensitized to wheat allergens. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:336-344.
 - 14) 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. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1436-1438.

Allergy to hydrolyzed wheat protein: an update

Yuma Fukutomi

*Department of Diagnostic and Therapeutic Research, Clinical Research Center
for Allergology and Rheumatology, Sagami National Hospital*

Summary:

The allergy induced by Glupearl 19S (Katayama Chemical, INC., Osaka, Japan) included in the facial soap Cha no Shizuku (Yuka, Fukuoka, Japan) has been recognized as a major public health problem in Japan. In the literature, cases of allergy to hydrolyzed wheat protein (HWP) started to be reported by European doctors from about 2000. In Japan, the outbreak of HWP-related wheat allergy began in about 2009, and the company started a voluntary recall of the HWP-containing soap on 25th May, 2011. After the voluntary recall, the allergy induced by this soap was widely reported by the media, and in the meantime the problem has come to be recognized by the general population. Studies are in progress to elucidate the reasons why the soap induced such a large-scale allergy problem. In this article, we will review the recent findings published in Europe and Japan regarding the allergy induced by HWP.

Key words: Food allergy, Wheat allergy, Hydrolyzed wheat protein, Deamidated gluten

(JJACI 2014;28:18-24)

