

サイエンスカフェ

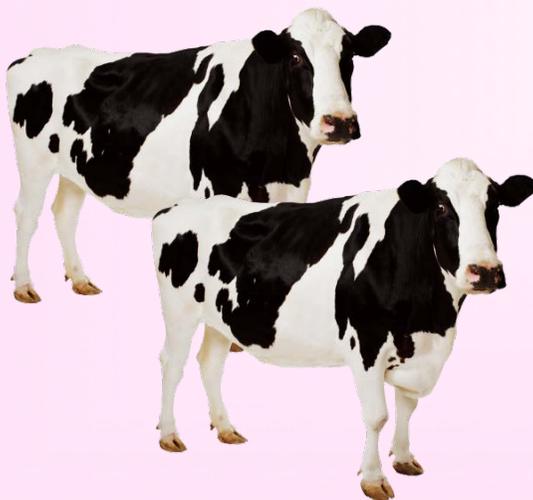
「食物アレルギーー 適切な情報を適切な人へ」 ーアレルギーの基本的理解ー

東京大学大学院農学生命科学研究科
食の安全研究センター

足立（中嶋）はるよ

於 東京大学大学院農学生命科学研究科
食の安全研究センター

2017年 9月7日



考えよう！チャレンジ



だれでしょう？

- 1、ガリレオ
- 2、カント
- 3、コペルニクス
- 4、ニュートン
- 5、ケプラー

食物アレルギーの治療は

コペルニクスの転回*状態にある！

*物事の見方が180度変わってしまうこと

転回 1

<はじまり = 感作>
「食品を食べること」から
薬に入っている
皮膚に触れる（化粧品）
気管に吸い込む（粉）
食品以外の動植物と触れ合う
（交差反応）ことで
食物アレルギーは発症するへ

ガイドラインを比べよう！

原因となる**食物を摂取**することにより**免疫学的機序**を介して生体にとり不利益な症状が惹起される現象（2005年）



化粧品を原因とする
小麦アレルギーが！

食物によって引き起こされる**抗原特異的な免疫機序**を介して生体にとって不利益な症状が誘起される現象（2016年）

転回 2

治療一原因食品は
食べてはいけない（除去）

から

少しでも食べようへ

食べないから食べるへ

日本小児アレルギー学会の食物アレルギー委員会は6月16日、医療関係者を対象として「**鶏卵アレルギー発症予防に関する提言**」を発表した。

Lancet 2017;389(10066):276-286

同提言では、食物アレルギーに特になりやすいとされる「**アトピー性皮膚炎**」の乳児に**生後半年**から、医師の監督下で**卵を微量**ずつ与えること

摂取させる量は、国立成育医療研究センターの試験では**1日50ミリグラム程度**からだったが、すべての乳児に画一的に当てはめるのではなく、個別の状況に合わせて専門医の監督のもと摂取させ、

1歳を迎えた頃に、「**固茹で卵半分を食べられるか**」などの試験を検討するよう提言している。

赤ちゃんの体内で卵白に反応する抗体がつくられることが検査で分かっただけで、安易に鶏卵を避けるような指導をしないことなどを推奨。

治療方針の変化（コペルニクスの展開）
→患者さんの不安を大きくする



**科学的バックグラウンドを
理解しておくことが不安を軽くする
生活しやすくする**

本日の話ーアレルギーについての基本的理解

- 1、アレルギーを知ろう
- 2、なぜアレルギーは起こるのか
メカニズムを少し知ろう
- 3、低アレルギー化食品の開発原理を知ろう
- 4、交差反応について知ろう

考えよう！ その1

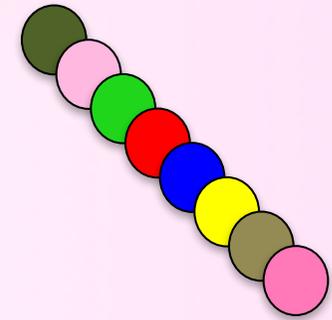
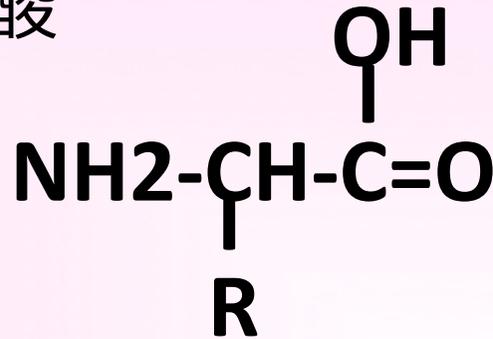
主なアレルゲンの主体となる成分は何か？

- 1、タンパク質
- 2、脂質
- 3、ビタミン
- 4、ミネラル
- 5、糖質

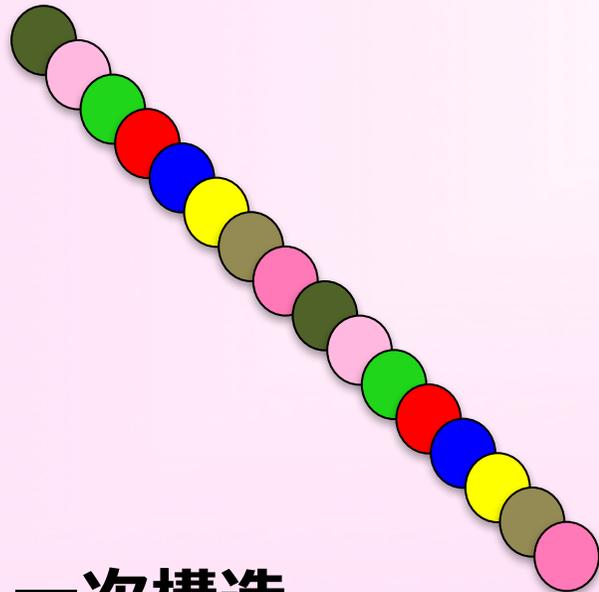
主なアレルゲンは食品に含まれる
タンパク質です

● アミノ酸

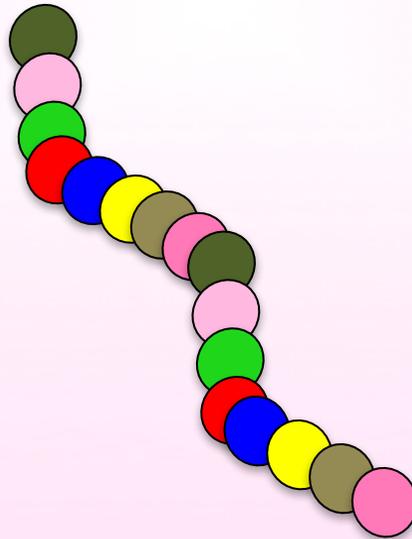
ペプチド



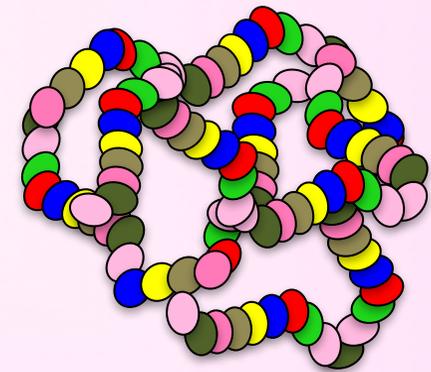
タンパク質



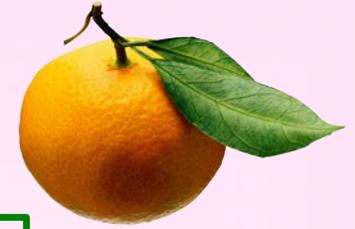
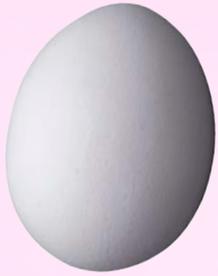
一次構造



二次構造



三次構造



考えよう！ その2

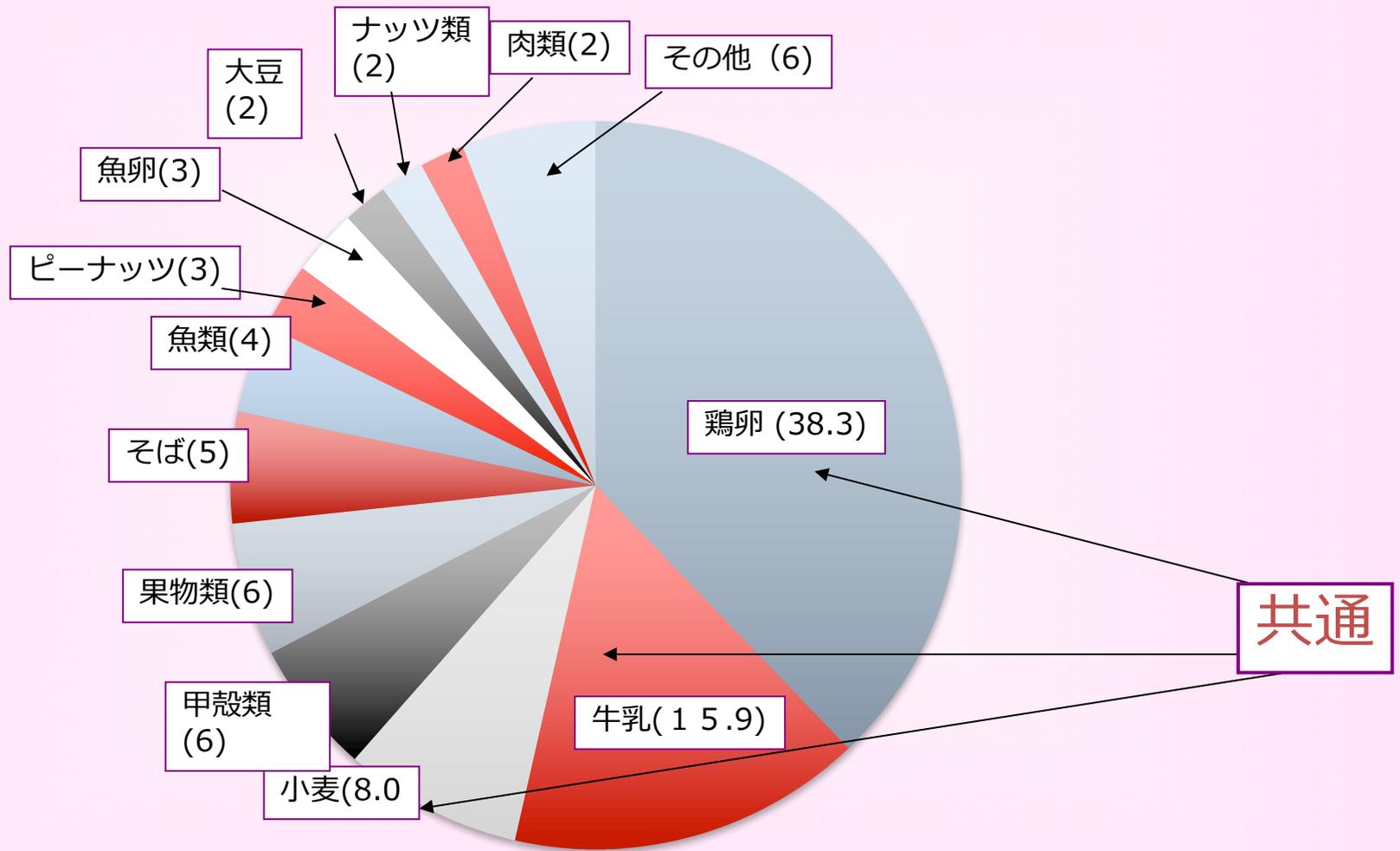
アレルギーを含まない食品はどれか？

- 1、鶏卵
- 2、牛乳
- 3、バナナ
- 4、マカデミアナッツ
- 5、いくら
- 6、うどん
- 7、えび

どの食品もアレルギーとなるタンパク質
を含みます

年齢により食物アレルギーの主な原因食品は異なる

アレルギーーアレルゲンを含む食品



食物アレルギー診療ガイドライン2014 より 全年齢(食物摂取後60分以内に症状出現・医療機関を受信した患者(総症例数 = 3882)

新規発症原因食物（2016 食物アレルギー診療ガイドライン）

	0歳 884	1歳 317	2~3歳 173	4~6歳 109	7~19歳 123	20歳≤ 100
1	鶏卵 57.6	鶏卵 39.1	魚卵 20.2	果物 16.5	甲殻類 17.1	小麦 38.0
2	牛乳 24.3	魚卵 12.9	鶏卵 13.9	鶏卵 15.6	果物 13.0	魚類 13.0
3	小麦 12.7	牛乳 10.1	ピーナツ 11.6	ピーナツ 11.0	鶏卵 小麦	甲殻類 10.0
4		ピーナツ 10.1	ナッツ類 11.0	そば 魚卵	9.8	果物 7.0
5		果物 6.0	果物 8.7	9.2	そば 8.9	

n=1706名

乳児期： 鶏卵、牛乳／魚卵
幼児期： 鶏卵、ピーナツ、果物
学童期以上： 甲殻類、果物、小麦

鶏卵・牛乳から

果物、小麦、ピーナツ、甲殻類へ

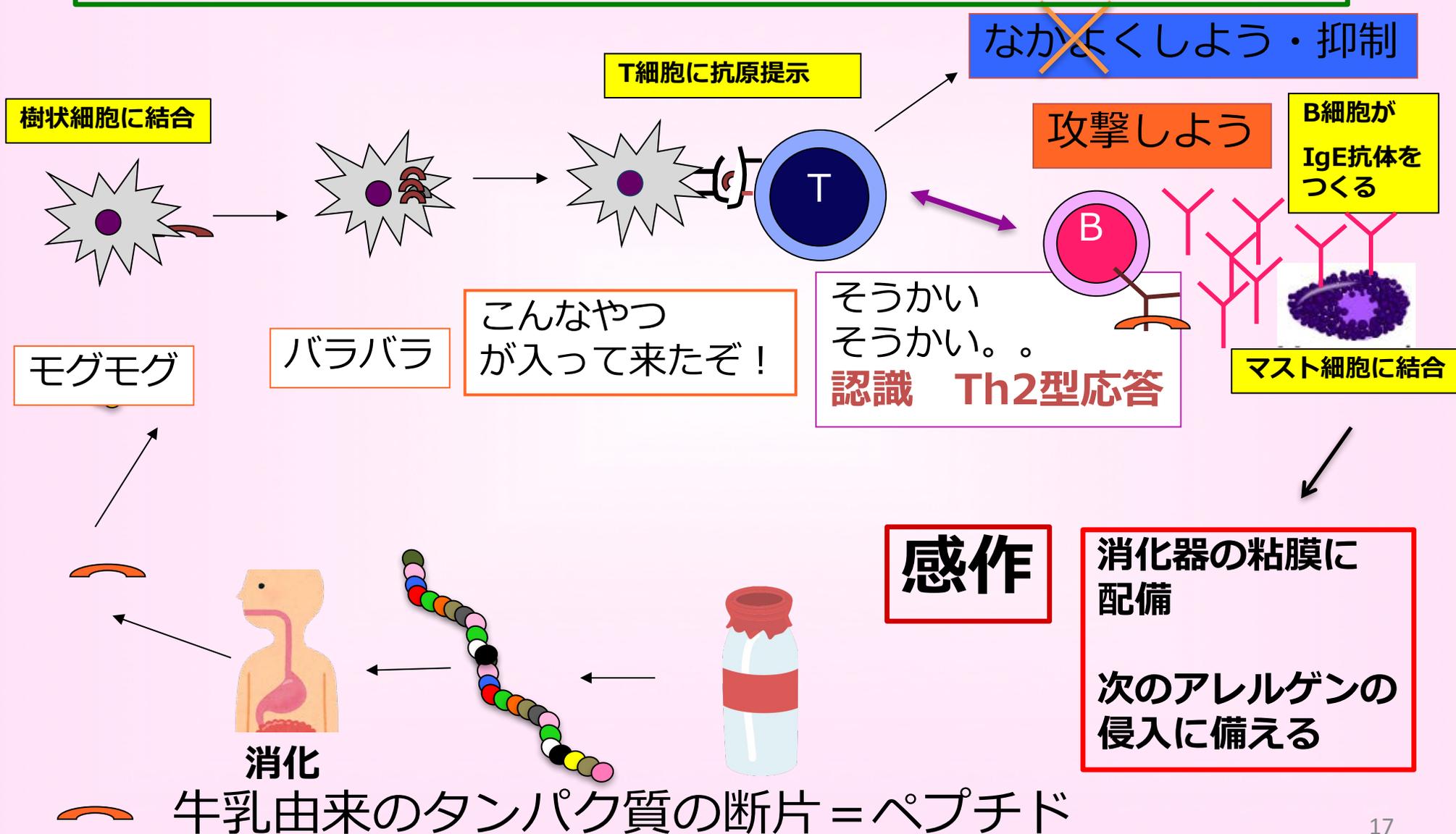
どうやって食品中のタンパク質が
食物アレルギーを起こすの？



メカニズムを知ろう
* 食物アレルギーがおきる仕組み

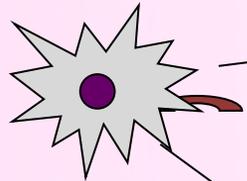
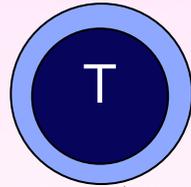
免疫・アレルギー食物アレルギーが起こるメカニズム

—本来なら外敵ではないアレルゲンに向けて免疫系が攻撃してしまう反応



IgEが関わらないアレルギー：遅延型

樹状細胞に結合



モグモグ

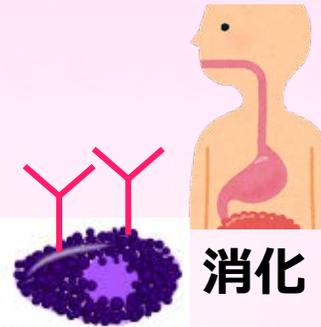


好酸球

腸管組織
傷害など

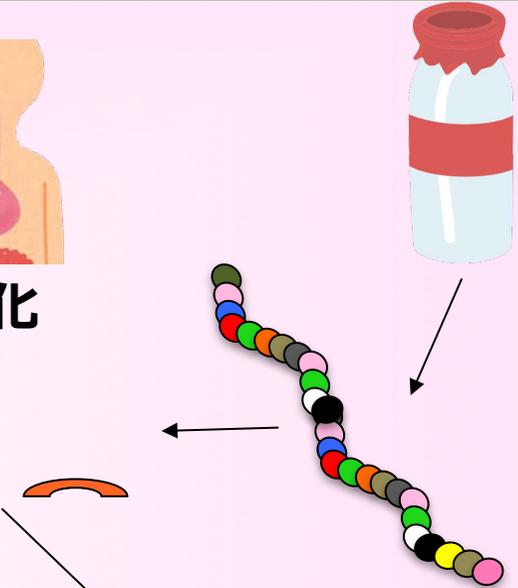


IgEが関わるアレルギー：即時型

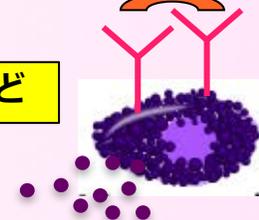


消化

マスト細胞に結合



ヒスタミンなど

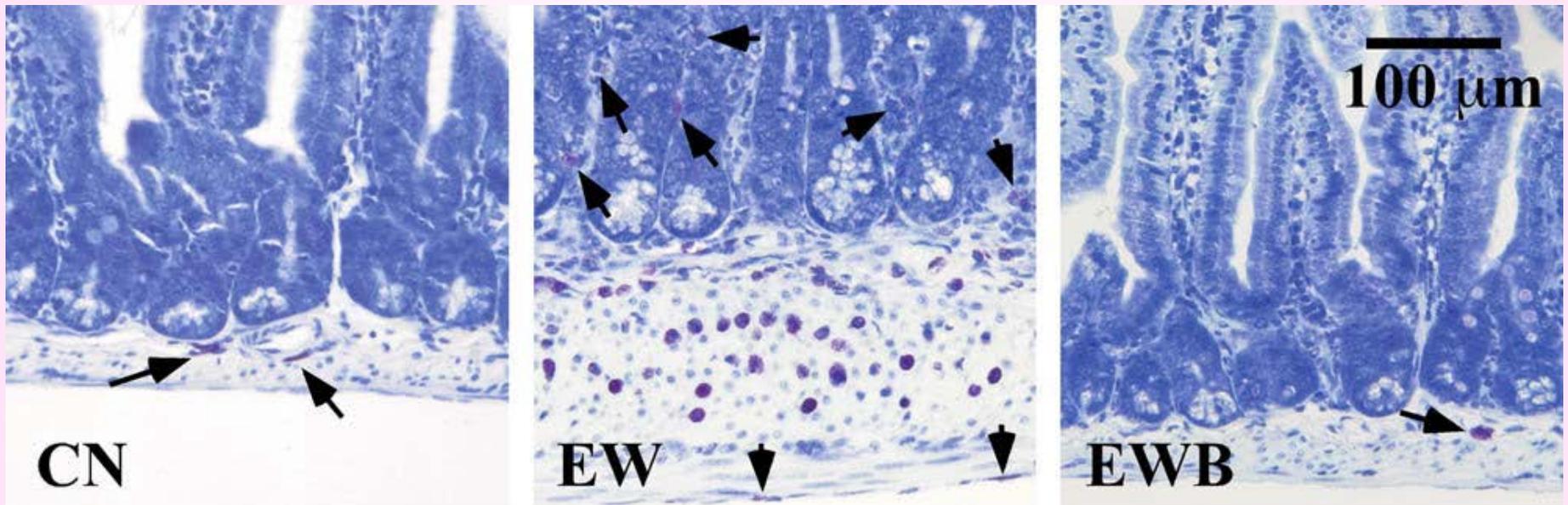


IgE性（即時型）
下痢・じんましん
アナフィラキシー
など



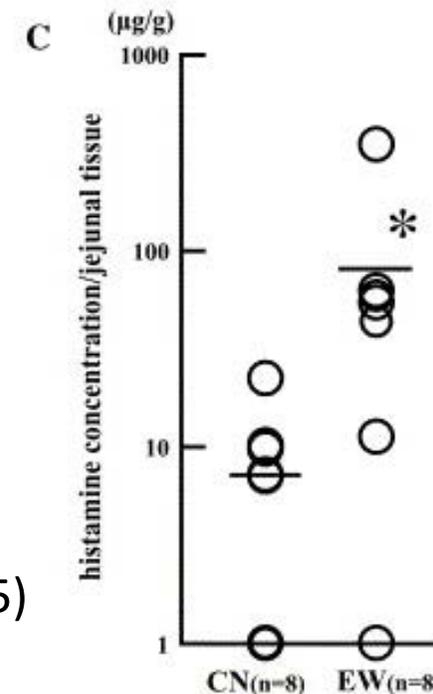
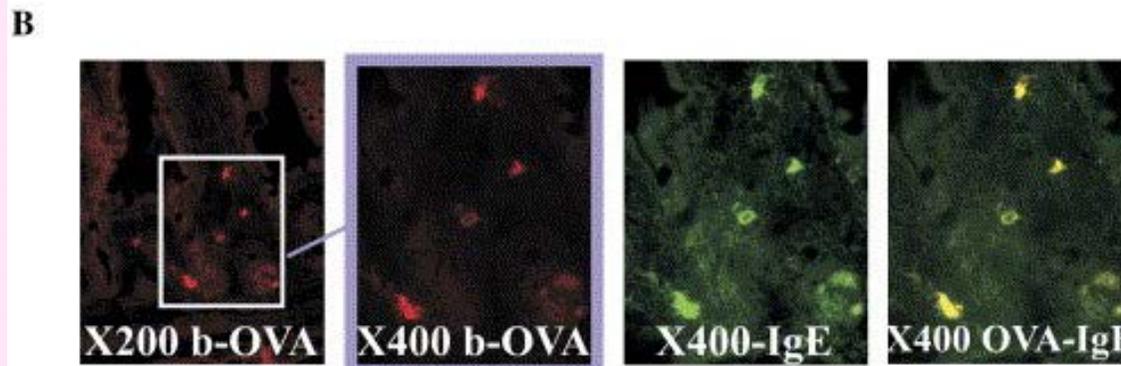
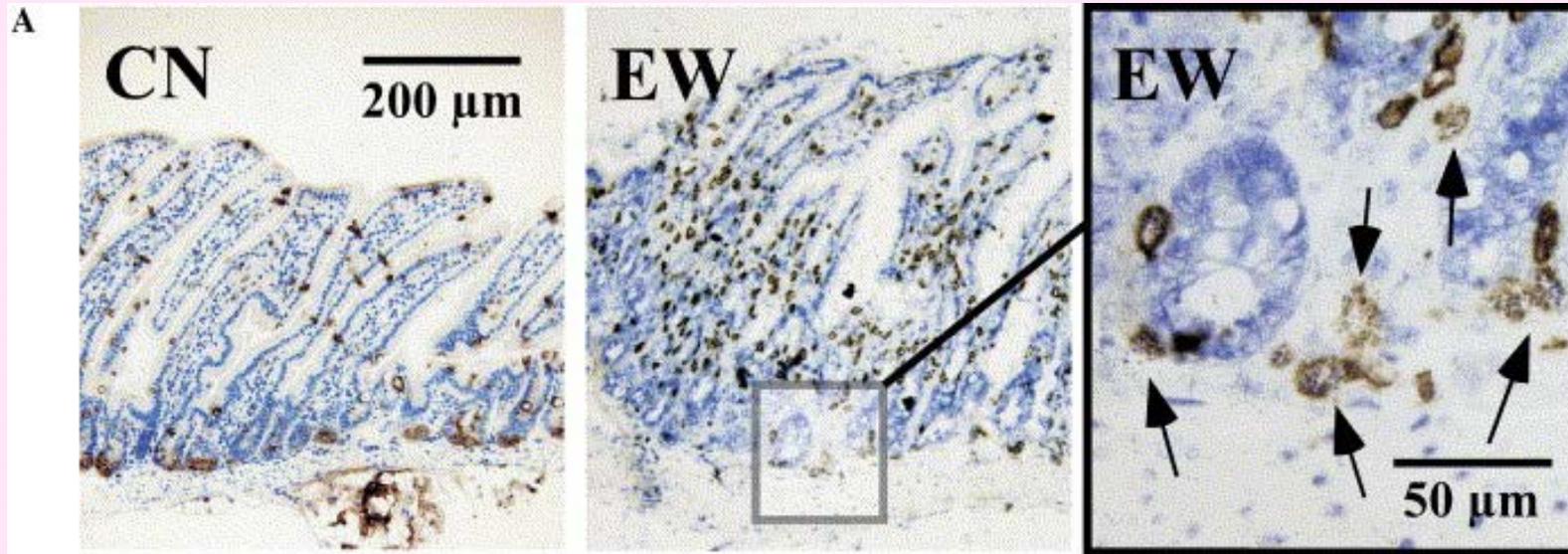
炎症を起こした腸管には マスト細胞が粘膜に 検出される

コントロール1マウス 食物アレルギーマウス コントロール2マウス



Nakajima-Adachi et.al., J. Allergy Clin. Immunol 2006;117:1125

炎症を起こした腸管には IgE抗体を結合したマスト細胞がいる



Nakajima-Adachi et.al., J. Allergy Clin. Immunol 2006;117:1125)

* IgE抗体は患者さんの血液にあってアレルギーを起こすもととなる。健常な人にはない。

* 免疫系の攻撃の対象となったアレルゲンに対するIgE抗体ができる

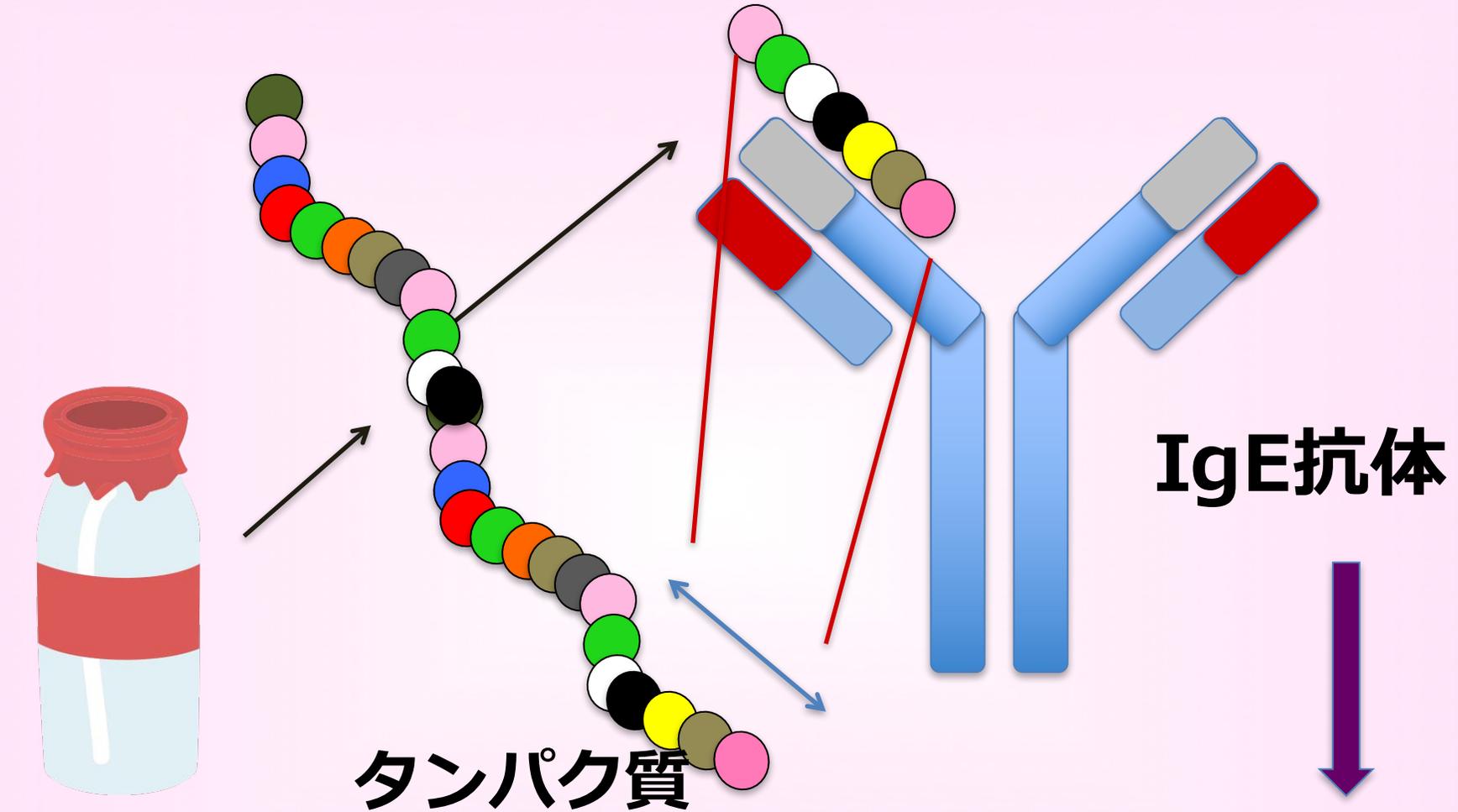
— 抗原特異性 = 患者さんのアレルゲンの特定

* 即時型アレルギーではIgE抗体が重要。

食物アレルギーのメカニズム

IgE抗体とアレルゲンの関係を知ろう

ペプチド (6~8個のアミノ酸が結合)



牛乳

タンパク質

IgE抗体

アレルギーはアレルギーを認識するIgE抗体と結合することができる

抗原特異性—食物アレルギーは抗原（アレルゲン）特異的な免疫機序によっておこる(2016年ガイドライン)

IgE抗体と結合するペプチドの関係 = 1対1対応



沢山あるアミノ酸のつながり（ペプチド）のなかで、あるペプチドと結合するIgE抗体は1つ



抗原特異性

* あるIgE抗体が認識（結合）するアレルゲンは
厳密に**決まっている**



IgE抗体に何のアレルゲンが結合するかを調べることは患者さんのアレルゲンの**特定**につながる

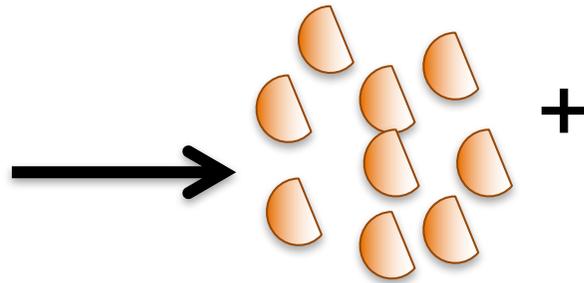
IgE抗体が結合するアレルゲン？



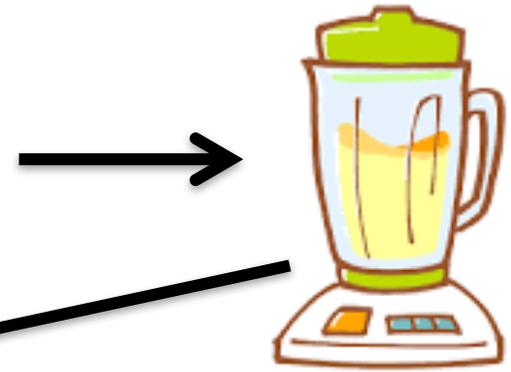
アレルゲンを見よう

アレルギーの取り出し方

—マカデミアナッツにもタンパク質があります—

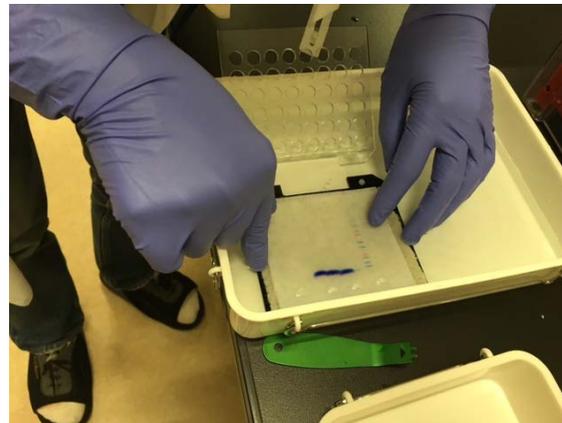


+



様々な実験によりタンパク質が目に見えるようにします

電気泳動／ウエスタンブロットーPVDF膜に転写する



IgE抗体が結合するアレルゲン
(アミノ酸の配列がきまったもの)
= アレルゲンコンポーネント



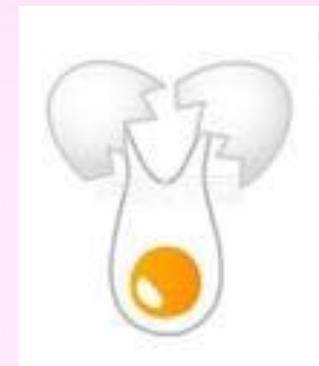
診断—病態の予測→例えば。。。。

小麦依存性運動誘発性アナフィラキシー(ω -5グリアジン)
豆乳アレルギー (交差抗原反応) の診断 (Gly m 4)
ピーナツアレルギー (臨床と相関) (Ara h 2)

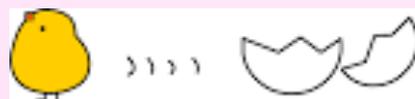
治療—特異的免疫療法

卵白の主なアレルゲン

学名 (*Gallus*)
 種名 (*domesticus*)
 通し番号 1~



タンパク質	アレルゲン	含有量(%)	アレルゲン性
オボムコイド	Gal d 1	11	かなり高い
オボアルブミン	Gal d 2	54	高い
オボトランスフェリン	Gal d 3	12	低い
リゾチーム	Gal d 4	3~4	低い



症例を通して学ぶ食物アレルギーのすべて (南山堂)
 食物アレルギー診療ガイドライン (2012)

牛乳中のタンパクと主なアレルゲン

タンパク質	アレルゲン	含有量(%)	アレルゲン性
カゼイン	Bos d 8	80	かなり高い
αS1-カゼイン	Bos d 9	30	高い
α S2-カゼイン	Bos d 10	9	
β -カゼイン	Bos d 11	29	
κ -カゼイン	Bos d 12	10	新生児乳児消化管 アレルギー？
乳清タンパク質		20	
α -ラクトグロブリン	Bos d 4	4	低い
β-ラクトグロブリン	Bos d 5	10	高い
血清アルブミン	Bos d 6	1	低い
免疫グロブリン	Bos d 7	2	低い

まめ知識！ 酸で固まるーカゼイン（チーズ）
その上澄みー 乳清たんぱく質（ヤクルト）

IgE抗体がアレルゲンに結合する
だけではアレルギーにはならない



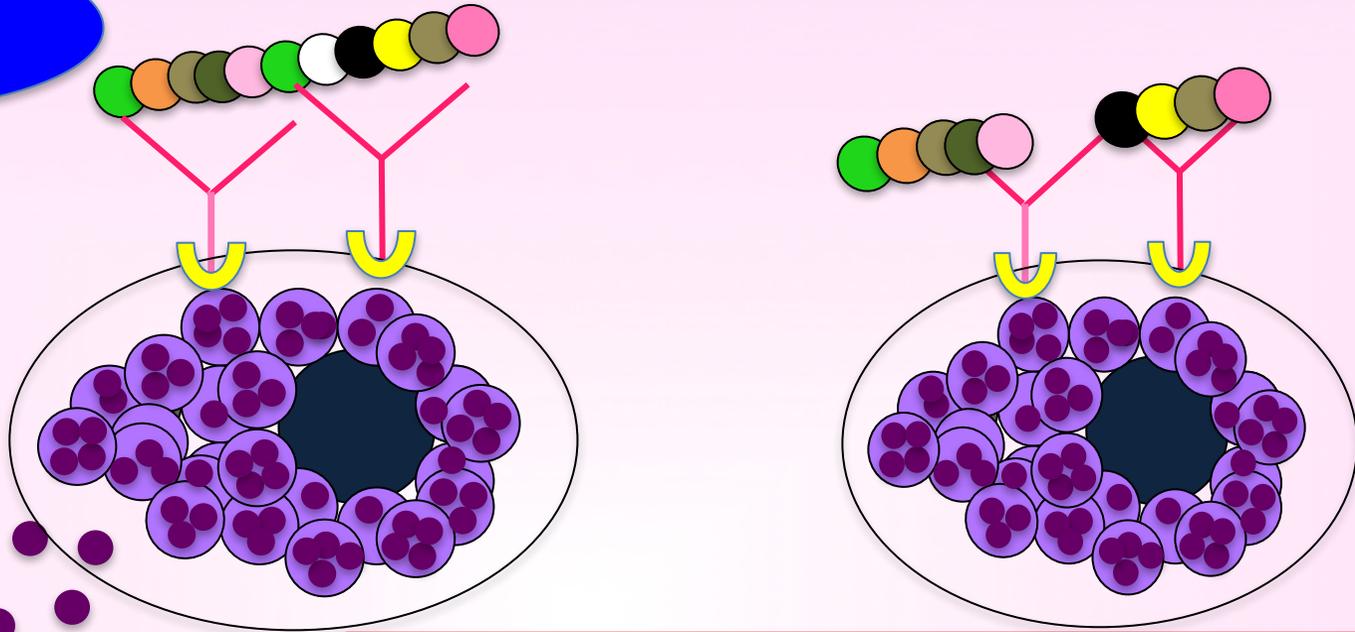
スライド17/18を思い出そう

発症するために何が必要か

IgE抗体 の橋渡し

架橋

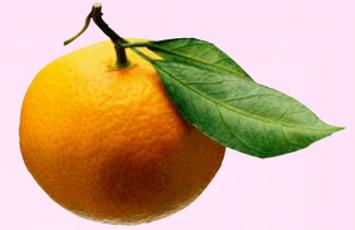
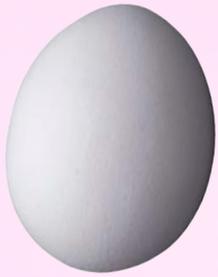
ヒスタミン



タンパク質が切断されたり構造がほどけるとIgE抗体の架橋ができず**攻撃の指令**がマスト細胞に入らない。

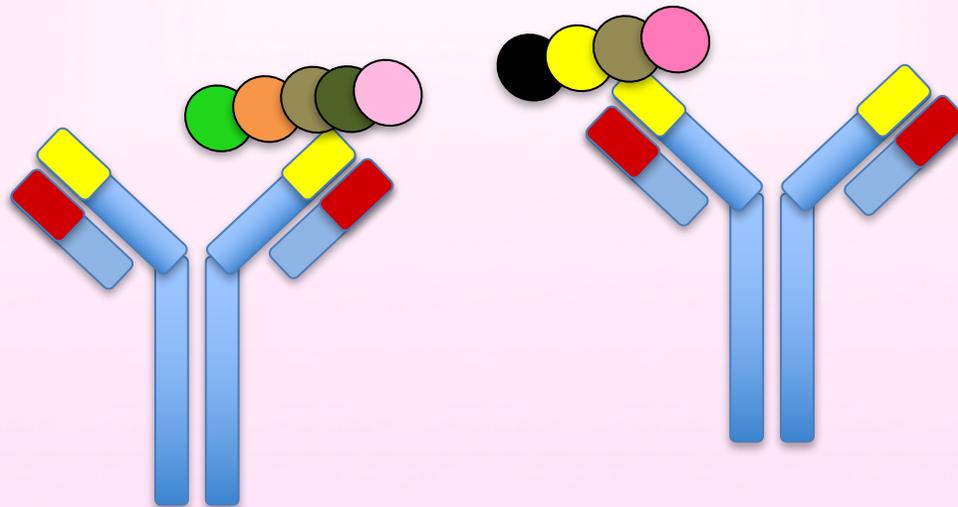
まとめ知識！ **スライド17/18**を思い出そう。

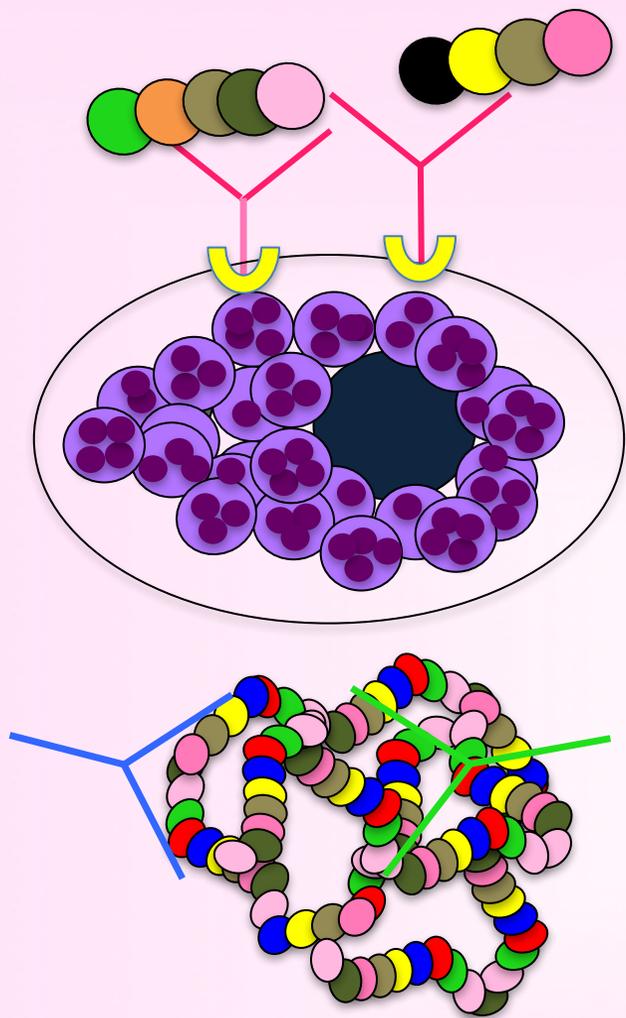
アレルギーは粘膜組織にいるマスト細胞や好塩基球に結合したアレルゲン特異的なIgE抗体が**ペプチド**により架橋されると化学物質（ヒスタミン、ロイコトリエン）が放出され起こる。



考えよう！ その4

架橋できないとどうなるの？





アレルギーが起こりません！

→アレルゲンとなるタンパク質を
壊すと架橋できず**指令が入らず**
ヒスタミンがでないんだね



アレルギー患者さん用の
低アレルゲン化食品開発
の基本的原理

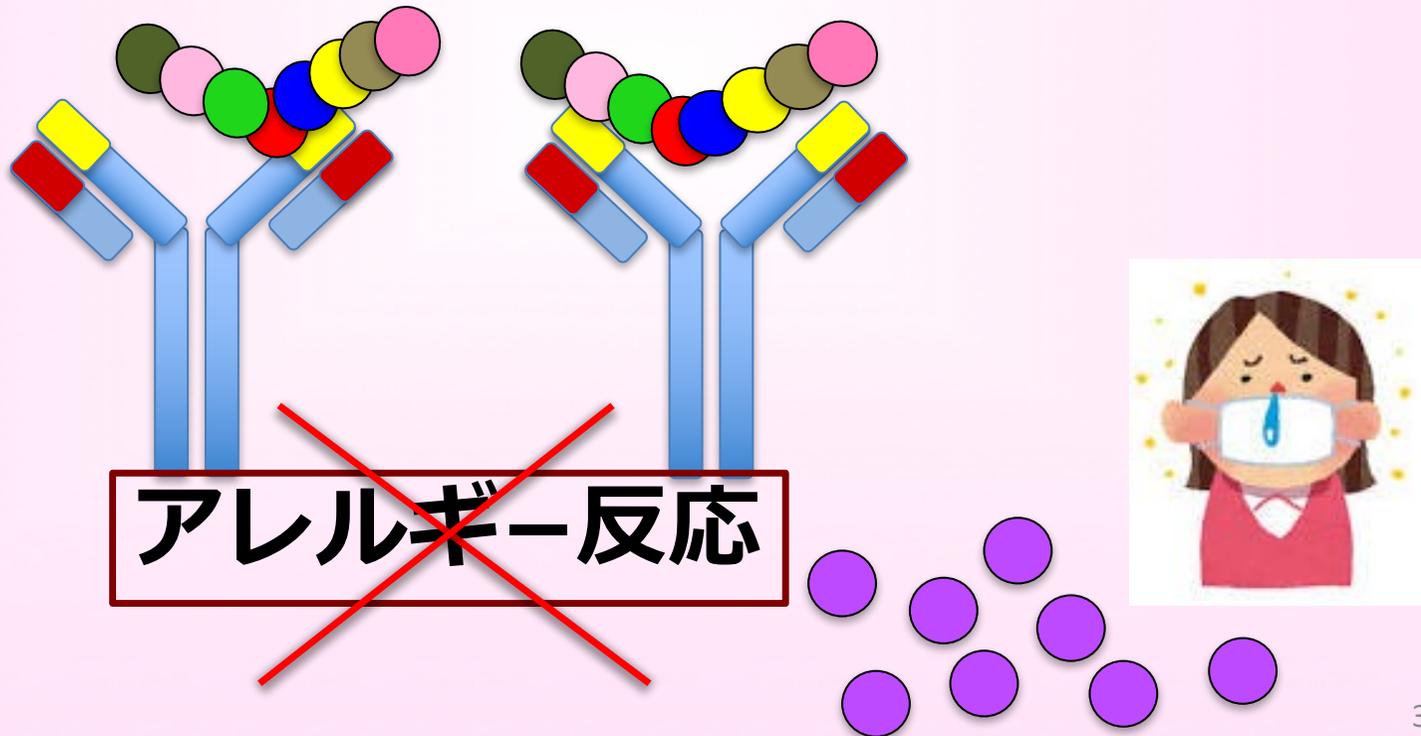
IgE抗体はタンパク質の複雑な構造（三次構造）を認識するものもある！

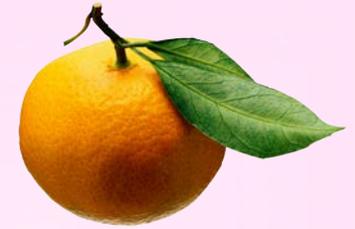
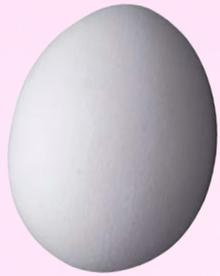
この構造を壊す→ **タンパク質を変性させる**という

→複雑な構造に結合するIgE抗体も結合できなくなる

低アレルゲン化の方法ータンパク質の構造を変化させ

- 1、IgE抗体が結合できないようにする
- 2、IgE抗体が架橋できないようにする





考えよう！ その5

どの食品の加工方法でIgE抗体は
卵タンパク質に結合しにくくなるか

低アレルゲン化食品の考え方良い例 1

- 1、発酵たまご
- 2、酢たまご
- 3、皮蛋
- 4、ゆでたまご
- 5、ねるねるねるね

発酵ー酵素分解
酢メー酸変性
皮蛋ーアルカリ変性
ゆでるー加熱変性



ねるねるねるねースプレードライ法*



*** 液体を気体中に噴霧、
瞬間的（1秒）に熱をかけて乾燥させる方法**

卵の主要アレルゲン

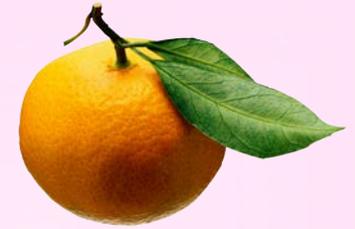
タンパク質	アレルゲン	含有
オボムコイド	Gal d 1	
オボアルブミン		
オボトラン	Gal d 3	
リゾチ	Gal d 4	

オボアルブミン 含有量が多いが
加熱による変性を受けやすい
IgE結合能が低下

オボアルブミン特異的IgE値だけが高い
ときは加熱卵が食べられる可能性
が高い

オボムコイド

- * 水溶性タンパク質でゆで卵を放置すると～
- * 熱やアルカリ処理に安定
 - ーアレルゲン性が高い
- * 加熱卵を食べられるかどうか分かる



考えよう！ その5

低アレルギー化食品の良い例 2

調整粉乳の原料は牛乳です。

—牛乳アレルギーのお子さんが飲む調整粉乳は？

アレルギー患者用ミルクのいろいろ

アミノ酸=分子量 120
抗体につくペプチドの
アミノ酸数=6~10個

乳たんぱく質消化調整粉末MA-mi
(森永乳業)



カゼイン/乳清—高度の酵素消化と膜ろ過
(乳糖若干、大豆なし、分子量2000(16))

乳たんぱく質消化調整粉末ニューMA-1
(森永乳業)



カゼイン—高度の酵素消化と膜ろ過
(乳糖なし、大豆なし、分子量1000(8))

ペプディエット
(ビーンスターク・スノー)

カゼイン分解物酵素処理
(乳糖なし、大豆レシチン、
分子量約1500(12.5))

明治ミルフィーHP



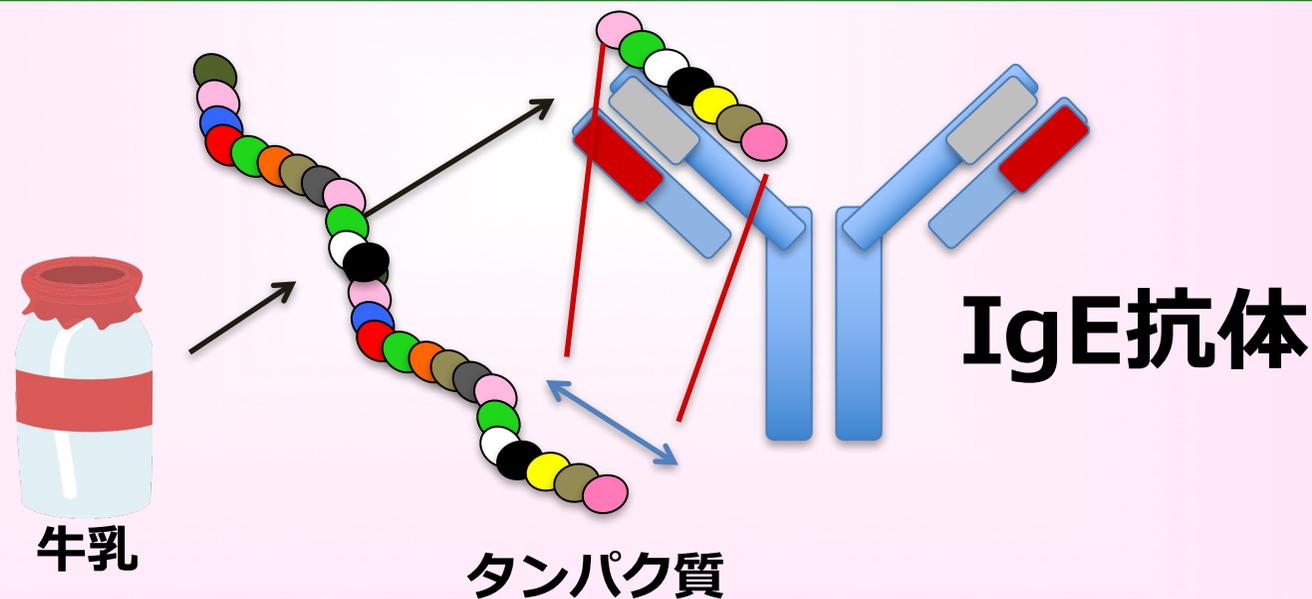
牛乳乳清タンパクの酵素による加水分解
(乳糖なし、大豆なし、分子量3500 (30))
* 比較的飲みやすい方。

明治エレメンタルフォーミュラ



精製アミノ酸乳
(乳糖なし、大豆なし * 飲みにくい)

- 牛乳アレルギーのお子さん用の調整粉乳は
- * 乳タンパク質を原料として分解されている
 - * 分解されるすぎると独特の風味が強くなり飲めない
よい免疫反応も誘導できない
 - * 分解レベルが調整されている



IgE抗体に結合するペプチド

(6~8個のアミノ酸がつながったものが結合)

確認！牛乳中の主なアレルゲンの性質と調整粉乳

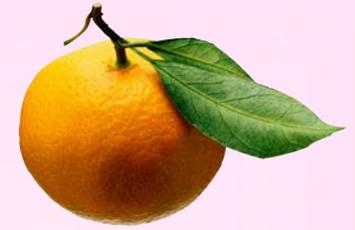
タンパク質	アレルゲン	含有率
カゼイン	Bos d 8	
αs1-カゼイン	Bos d 8	
αs2-カゼイン	Bos d 10	
β-カゼイン	Bos d 11	
κ-カゼイン	Bos d 12	
乳清タンパク質		
α-ラクトグロブリン	Bos d 4	高い
β-ラクトグロブリン	Bos d 6	高い
血清アルブミン	Bos d 9	低い
免疫グロブリン	Bos d 1	低い

* 異種タンパク性が高い
 * 加熱による変性を受けにくい
 * IgE抗体の結合部位がたくさんある
 * 治療用粉ミルクでは分解されている

* β-ラクトグロブリンは異種タンパク性が高い
 アレルゲン性が高い
 * 粉ミルクから除かれている

本日の話題

- 1、アレルゲンを知ろう
- 2、なぜアレルギーは起こるのか
メカニズムを少し知ろう
- 3、低アレルゲン化食品の開発原理を知ろう
- 4、**交差反応について知ろう**



考えよう！ その5

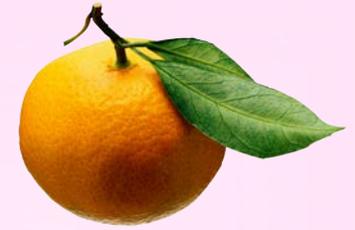
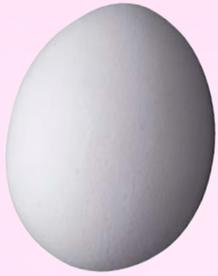
おたふく風邪にかかったら
水疱瘡にはかからない？

- 1、正しい
- 2、間違い
- 3、どちらともいえない

おたふく風邪にかかっても
水疱瘡にはかかりません

***ウイルスの種類が　ムンプスとヘルペスで異なるので
身体は別の種類の抗体を作って反応します。**

→ **抗原特異性と言いましたね！**



考えよう！ その7

卵アレルギーになったら
牛乳アレルギーになる？

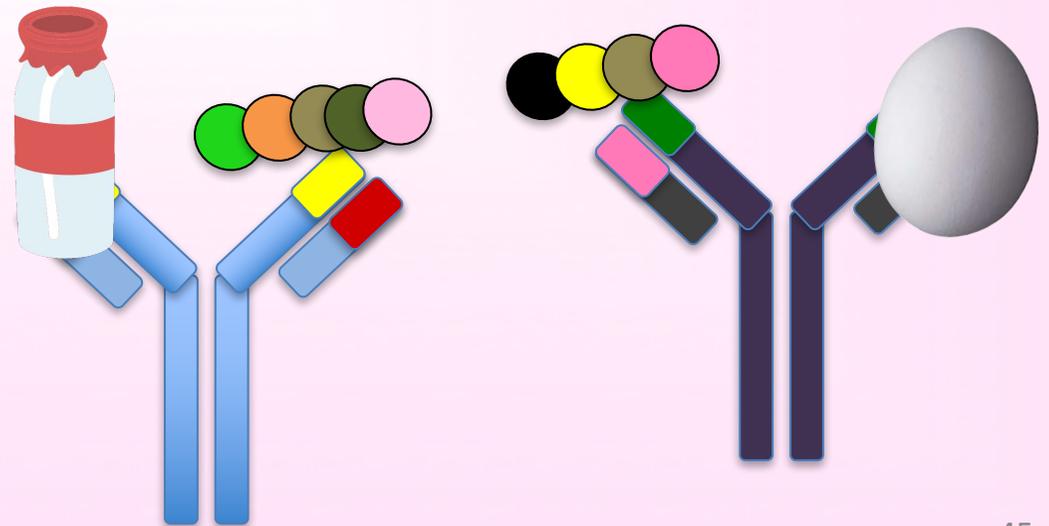
- 1、なる
- 2、ならない
- 3、どちらともいえない

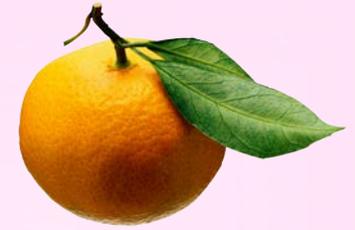
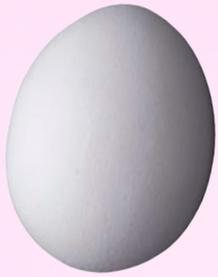
卵アレルギーになったからといって
牛乳アレルギーになるとは限りません。

が、同時になることもあります。

ただし、これは違う抗体が
卵と牛乳の違うアレルギーに
結合する抗体を2種類持っている

つまり **2つのアレルギーに**
アレルギーのある患者さんです





考えよう！ その7

花粉症になったら
果物アレルギーになる？

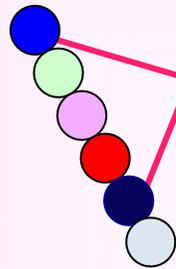
- 1、正しい
- 2、間違い
- 3、どちらともいえない

花粉症になったからといって
果物アレルギーになるとは限りません。

が、**同時になることもあります。**

こちらは牛乳と卵の場合とは異なって。。。。

IgE抗体の認識の間違いによるアレルギー（交差抗原性）

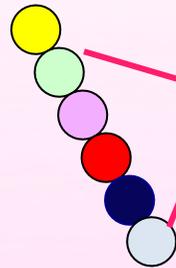


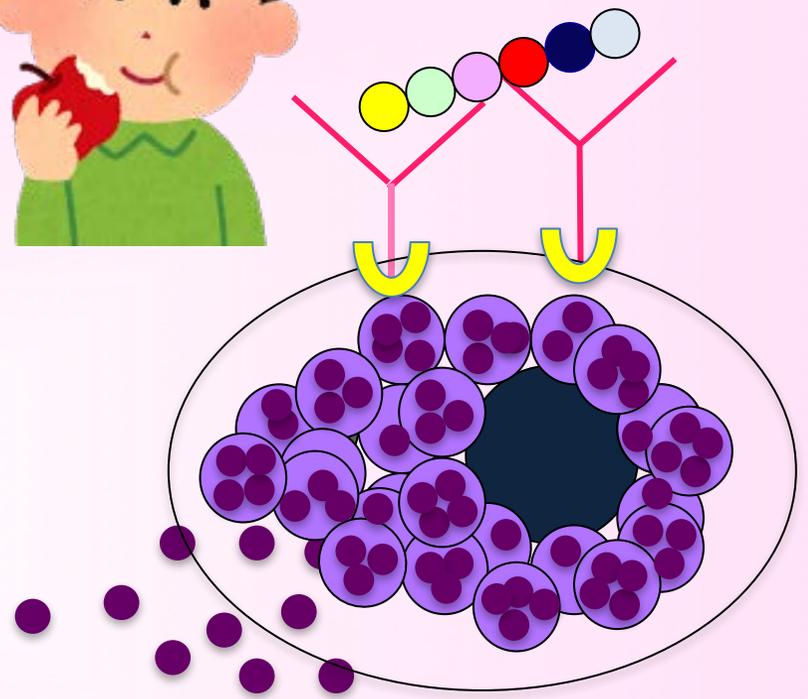
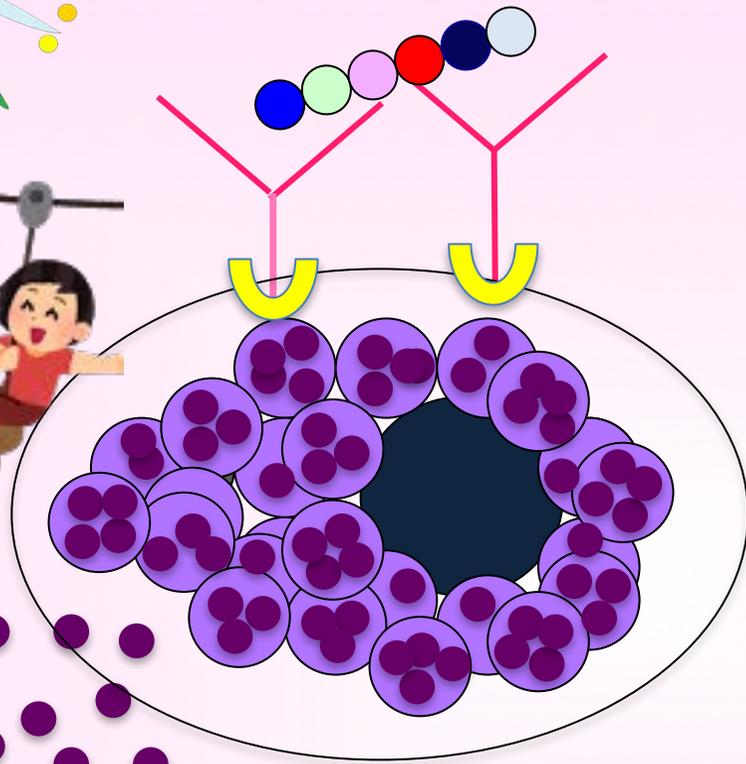
もともとは
はんのみ花粉に対するIgE抗体
を持っている花粉症患者さん

花粉のタンパク質と似た配列
りんごのタンパク質にもある。
花粉に結合する抗体が
りんごにも結合する



口腔アレルギー症候群
りんごを食べると
口に違和感、腫れる





ヒスタミン

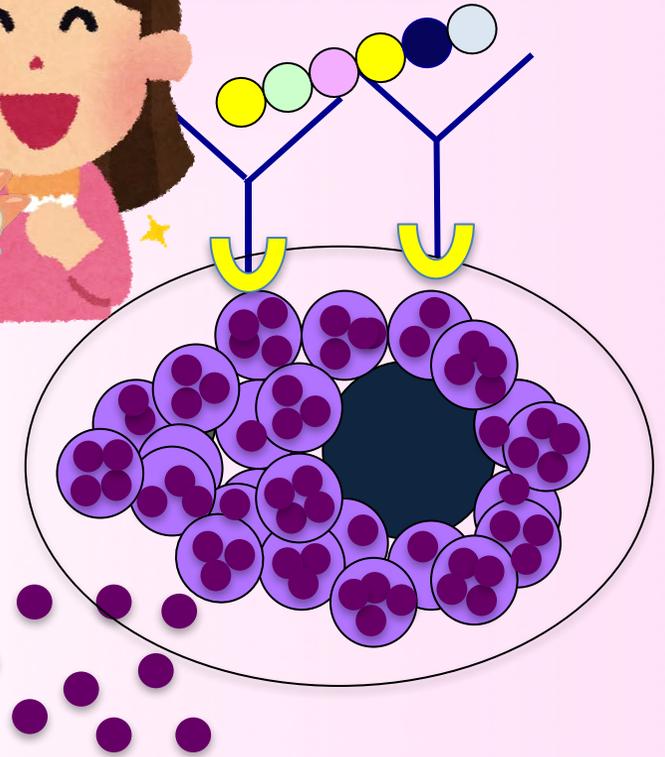
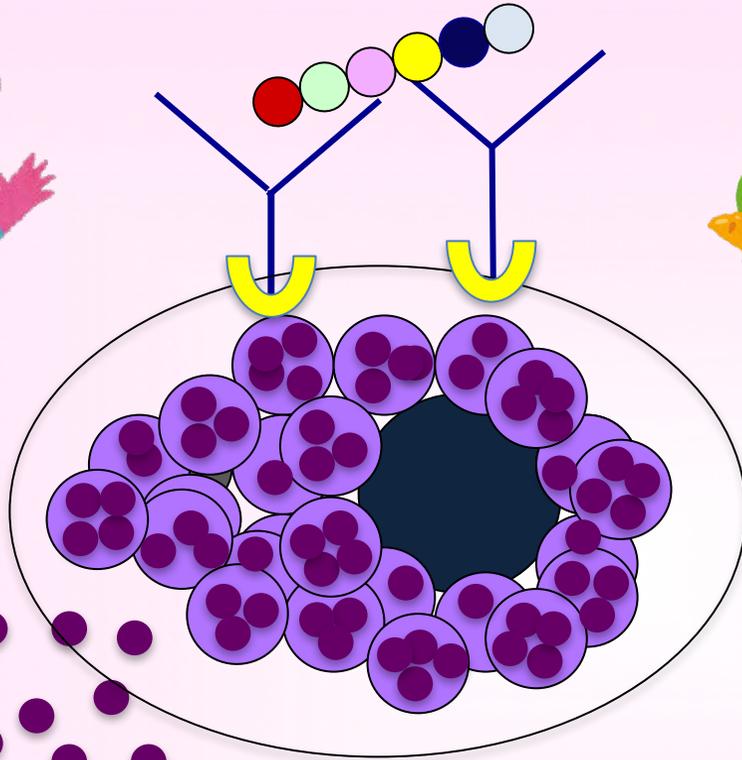
花粉症

口腔アレルギー症候群



ゴム手袋

キウイ、バナナ

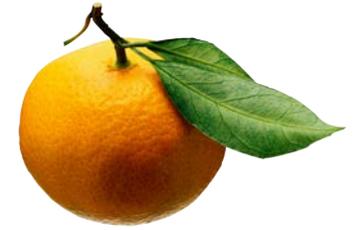
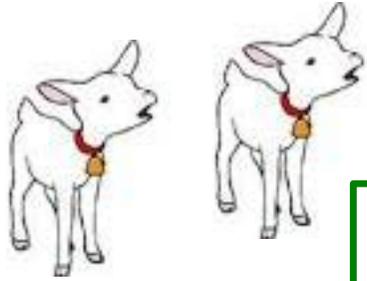


ヒスタミン

ラテックスアレルギー
じんましん、かゆみ
アナフィラキシー

ラテックス・フルーツ
症候群





考えよう！ その10

ハイジは牛乳アレルギーでしょうか。

- 1、はい
- 2、いいえ
- 3、どちらともいえない



牛乳アレルギーではない可能性が
極めて高いです。

以下の食物などにアレルギーがあると	以下の食物などのどれかに	反応する危険率は
豆類 ビーナッツ	他の豆類 えんどう豆 レンズ豆	5%
木の实 クルミ	他の木の实 カシューナッツ ヘーゼルナッツ ブラジルナッツ	37%
魚類 さけ	他の魚類 カジキ ひらめ	50%
甲殻類 エビ	他の甲殻類 カニ ロブスター	75%
穀類 小麦	他の穀類 大麦 ライ麦	20%
牛乳	牛肉	10%
	山羊乳	92%
	馬乳	4%
花粉 カバノキ ブタクサ	果物・野菜 リンゴ モモ メロン	55%
モモ	他のバラ科の果物 リンゴ プラム ナシ	55%
メロン カンタローフ	他の果物 スイカ バナナ アボカド	92%
ゴム ゴム手袋	果物 キウイフルーツ バナナ アボカド	35%
果物 キウイフルーツ バナナ アボカド	ゴム ゴム手袋	11%

交差抗原性

* パルブアルブミン/コラーゲン
魚間交差反応あり

* エビアレルギーの方の65%はカニに
反応

よくわかる食物アレルギーの基礎知識
独立行政法人 環境再生保全機構

出典：Sicherer SH,らのデータを引用

本日の話題のまとめ

-コペルニクスの転回の中で

適切な情報を選択する力をつけようー

どの食品のなんのタンパク質がアレルゲンか
IgE抗体・抗原特異性・アレルゲンコンポーネント
架橋（橋渡し）・アレルゲンの特性
かがわかると。。

診断と治療がわかる。

調理加工の工夫で食べられるものがわかる。
交差反応を予測して発症を防ぐことができる。