

■ 食物アレルギーの基礎と対応

名古屋学芸大学管理栄養学部 和泉 秀彦・山田 千佳子

はじめに

人の体には、外敵より身を守るために免疫という機能が備わっている。体内に外敵（細菌やウイルス）が侵入すると、その外敵に対して抗体が作られ、再度同じ外敵が侵入した際には、その抗体によって外敵から自身を防衛する。このように外敵に対する免疫反応は、動物が自分の体と異なる物質を認識したときに起こる。アレルギーは、この免疫反応が過剰に起こっている状態であり、食物アレルギーは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義されている。本来なら、人にとって体の栄養となるはずの食物に対して、過剰に免疫反応が起きていることになる。

特定の食物が、人に対して不利益な反応を起こすことがしばしばみられる（図1）¹⁾。毒性物質による反応は、細菌、フグ、キノコに含まれる毒によって誰にでも起

る。食物不耐症は、特定の人に対して起こり、乳糖を分解する酵素が弱いため牛乳を飲むと下痢などの症状がでる乳糖不耐症はその代表である。薬理的活性物質（仮性アレルゲン）は、食品に含まれるヒスタミンなどに反応して起こる症状で、食物アレルギーとは別に考えたほうがよい。

アレルギーの有病率は増加傾向にある。アレルギーが誘発される理由の一つに「衛生仮説」²⁾がある。これは、結核菌などの感染症が減ったため免疫力が低下し、免疫バランスが崩れアレルギーを抑制する力が弱くなったという考え方である。発展途上国や農村の子どもにはアレルギーが少なく、先進国や都会にはアレルギーが多いことも疫学調査などで明らかになっている³⁾。経済的に豊かになると、アレルギーが増加したり、抗生物質を多く使用している子どもはアレルギーが多かったりと、この「衛生仮説」を裏付ける報告も多い。

腸内細菌叢もアレルギーに影響を及ぼしているといわ

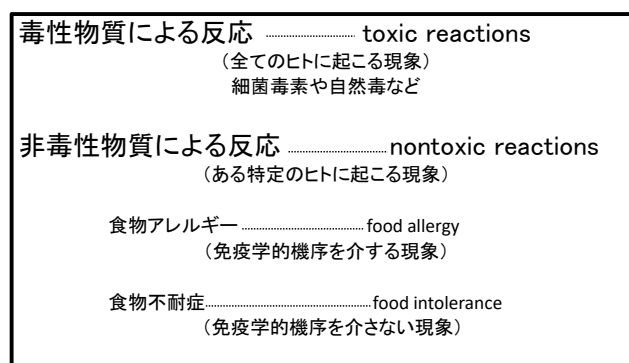


図1. 食物による不利益な反応

Hidehiko IZUMI

名古屋学芸大学管理栄養学部

〔著者紹介〕(略歴) 名古屋大学大学院農学研究科博士課程後期単位取得退学、博士(農学)

〔専門分野〕食品化学、食品機能学、食物アレルギー

Chikako YAMADA

〔著者紹介〕(略歴) 名古屋大学大学院生命農学研究科博士課程前期終了、博士(健康科学)

〔専門分野〕食品化学、食品機能学、食物アレルギー

れている。人が接触する最大の細菌集団は、環境中のものではなく腸内にある細菌叢である。この細菌叢のバランスが悪い子どもは、アレルギー疾患が多いことが知られている⁴⁾。特に、善玉菌といわれる乳酸菌やビフィズス菌が乳幼児期より腸内でしっかり発育していることがアレルギーの予防には重要であるといわれている。乳酸菌飲料や発酵食品を摂取することは、腸内細菌叢の改善を促進し、アレルギーの予防や治療に有効であると考えられている。

1. 食物アレルギーの発症機構

アレルギー反応は大別して4つの型に分類される。これはその発症形態や発症機構の違いによる分類であり、I型・II型・III型およびIV型と呼ばれている⁵⁾。

食物アレルギーは主にI型アレルギー反応によって惹起される。この反応は、IgE抗体によって起こるアレルギー反応である。IgEは血清中に存在する抗体の中では、最も微量であるが、アレルギー反応のメカニズムでは最も大きな役割を担っており、抗原と結びつくことで様々なアレルギー性疾患を引き起こす。また、この反応は場合によってアナフィラキシーショック反応を起こし、死に至ることさえある。そのためアナフィラキシー型ともいわれる。

I型アレルギー反応に基づく食物アレルギーの発症機構を図2に示した。①腸管を通過したアレルギーは②抗原提示細胞により取り込まれ(エンドサイトーシス)、③ペプチドに分解された後、④MHCクラスII分子と複合体を形成する(MHC/抗原ペプチド複合体)。抗原提示細胞の表面上に提示された抗原ペプチドはアレルギー特異的なT細胞により認識され、⑤アレルギーを認識したT細胞は活性化し、増殖するとともに、サイトカインを作り出し、B細胞へのシグナルを発信する。⑥これらの

過程でB細胞が活性化され、抗体(IgE)を産生する。粘膜・皮膚・腸管などのからだの表面に近い部分には、このIgE抗体と結合できるレセプターをもつ肥満細胞が多く存在する。⑦産生されたIgEが肥満細胞表面上のレセプターと強力に結合し、再度侵入したアレルギーと反応することにより、⑧ヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質が“過剰に”生産される。これにより、肥満細胞の存在する粘膜・皮膚・腸管などの局所でさまざまなアレルギー症状が起こる。

2. 食物アレルギーの種類¹⁾

典型的な食物アレルギーの症状は、皮膚粘膜での症状、消化器症状、呼吸器症状および全身性の症状といったように多岐にわたり、その大部分は、食後、1～2時間以内に症状が出現する。これらは、特定の食品中のタンパク質がアレルギーとなり、それに対するIgE抗体が反応して起こる即時型アレルギーである。

アレルギー症状が口腔や咽頭・喉頭の粘膜にあらわれる状態は、口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome, OAS)と呼ばれる。果物の摂取によって起こることが多いが、最近では、大豆などの豆類でも確認されている。その原因は、花粉に感作された(花粉のIgE抗体をもった)人が果物中のタンパク質とも反応して症状が現れることによる。これは、交差反応といい、花粉と果物のタンパク質の構造が一部似ており、花粉に対するIgE抗体が果物のタンパク質にも結合してしまうために起こる。

少し特殊な食物アレルギーとして、食物依存性運動誘発アナフィラキシー(Food-dependent Exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)がある。これは、特定の食物(小麦や甲殻類が多い)を摂取した後2時間以内に、運動をした場合のみに起きるアナフィラキシー症状である。中

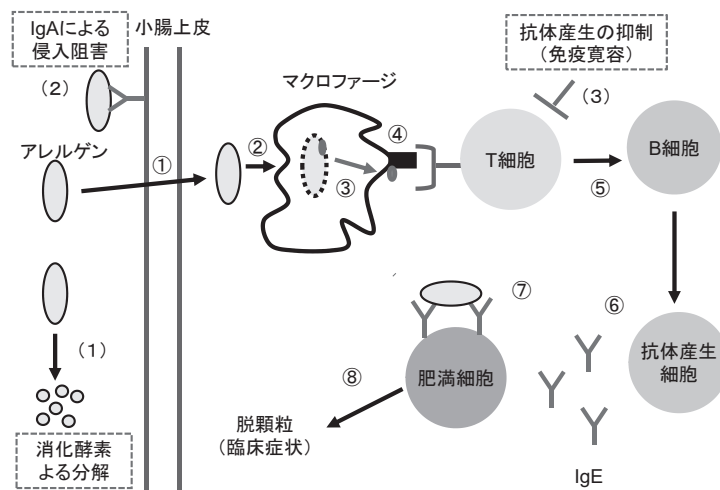


図2. 食物アレルギーの発症機構および抑制機構

学生から成人に発症例が多く、1万人に1～2人程度の有病率と推定されている。食物を摂取しただけ、あるいは運動をしただけでは、症状が誘発されないのが特徴である。運動により小腸壁が損傷し、アレルゲンとなるタンパク質が体内に移行しやすくなることが原因の一つとして考えられている。

3. アレルゲンになりやすいタンパク質と低アレルゲン化

食品中で特にアレルゲンになりやすく、ある食品に対する患者の50%以上で血清中のIgEと反応するタンパク質をその食品の主要アレルゲンという。主要アレルゲンには、これまでにいくつか共通した性質があることが明らかになっている⁶⁾。

第一に、分子量が1万～10万と、比較的分子量が低く、アレルゲンとして体内で作用するためには、抗原性が破壊されずに小腸粘膜を通過する必要がある。

第二に、加熱に対して比較的安定であることがあげられる。卵白の主要アレルゲンであるオボムコイドは、100℃、60分加熱処理をしても抗原性に変化が認められないことが明らかになっている。米の主要アレルゲンもまた、同様の処理をしても約60%の活性が残存することが知られている。

第三に、酵素処理に対して抵抗性を示すことがあげられる。つまり、消化酵素（ペプシン、トリプシン、キモトリプシンなど）をアレルゲンに作用させても、分解されにくいことが知られている。

さらに、一部のアレルゲン（卵白のオボムコイド、タラのアレルゲンM、小麦の ω -5グリアジン）は、分子内に繰り返し構造をもっており、この構造が肥満細胞上でIgEとの架橋に有利であろうと考えられている。しかし、これまでに報告されている繰り返し構造をもつものは上記3つ以外にはなく、繰り返し構造がアレルゲンとして働くことに必須かは疑問である。

また、ある食品に含まれるタンパク質のなかで、大部分を占めるタンパク質（卵白のオボアルブミン、牛乳のカゼインなど）は、消化性はある程度よいにも関わらずアレルゲンとなることが多い。これらは、食品中にもともと多いので消化管内で抗原性を保持した状態で存在する割合が多くなり、体内に移行する量も多くなるため、アレルゲンとなりうると考えられる。実際には、タンパク質であればアレルゲンになる可能性は秘めていると考えてよく、すべての食品がアレルギーを引き起こす可能性はあると考えてよいと思われる。

現在、これらのアレルゲンとなるようなタンパク質の含量を、その食品中から低減化した食品が作られている。

表1. 食品の低アレルゲン化手法の例

塩溶液の利用 (塩析・塩洗)	大豆 Gly m Bd 30K の塩析による除去 小麦粉の塩洗
加熱処理の応用	加熱脱オボムコイド卵白
酵素分解	加水分解乳 低アレルゲン化米 (ファインライス) 酵素処理小麦粉
高压処理	低アレルゲン化米 (Aカット米)
育種	アレルゲン欠失大豆品種 (ゆめみのり)
発酵	納豆・醤油

いわゆる低アレルゲン食品である。低アレルゲン化には塩溶液による塩析、酵素処理、高压処理など様々な手法が使われている。表1に低アレルゲン化手法例とそれにより作られた食品を示した。これらの食品は、食品中のアレルゲンが低減化されているため、重症患者や経口免疫療法の際の導入に有効とされている。

4. 食物アレルギーの抑制機構

生体には、2で述べたアレルギー反応を抑制する機構が3つ備わっている(図1)。まず1つめは、通常、摂取されたタンパク質は、消化管内でプロテアーゼにより、抗原性を持たないペプチドあるいはアミノ酸にまで分解された後に体内に吸収されるため免疫系を刺激しないことである。またもう1つの機能としては、消化管は微生物、アレルゲン、および炎症性因子などの危険物が体内に侵入するのを防ぐためのバリア機能があげられる。これには消化管免疫系により産生された分泌型IgAや貪食細胞による異物の排除、消化管上皮細胞の選択的透過性などが重要な役割を果たしている。しかし、特定のタンパク質は微量ではあるが、消化酵素による分解を逃れ、さらに分泌型IgAによる捕獲からも逃れ、免疫学的に活性を保持した状態で消化管上皮細胞を通過することがある。このようなタンパク質に対しては、経口免疫寛容が3つめの抑制機構として働く。経口的に摂取したタンパク質に対して全身性の免疫応答が特異的に不応答化することである。

以上3つの抑制機構が上手く機能しなかった場合に、経口的に摂取したタンパク質は免疫系を刺激するアレルゲンとなり、食物アレルギーが発症することになる。

5. 食物アレルギーの耐性獲得と予防

乳幼児期の鶏卵、牛乳、小麦、大豆に対する食物アレルギーは、成長とともに治ることが期待できる。1年でおおよそ3割の患者が除去を解除できたり、少しずつ摂取できるようになったりする。血清中のIgE抗体価が陰性にならなくても除去が解除できることはよくある現象で

ある。IgE 抗体価を参考にし、症状誘発の観察をしながら、およそ1年ごとに食物経口負荷試験を繰り返して、耐性獲得の確認をしていく。

しかし、年長児になってソバやピーナッツ、果物アレルギーを有している場合には、除去を継続しても耐性獲得はほとんど期待できない場合が多い。特に、アナフィラキシーショックを起こす場合には、除去を一生継続することになることが多い。

最近では、経口免疫療法が臨床の現場でよく使われている。症状が出る食物に対して完全除去を行い治るのを待つのでなく、症状を観察しながら計画的に摂取することで早く食べられるようにする治療法である。このように現在では、「避ける治療から食べて治す治療」へと変化している。この経口免疫療法は、世界中の国々である程度の成果が確認されているが、積極的に摂取を促すため、症状を引き起こす危険性は避けられず、安全な方法やこの治療法が適応できる患者の選択方法を見つけるための研究段階の治療法である。

また、アレルギー発症予防の観点より、日本小児アレルギー学会から「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」が2017年6月に発表された。食物アレルギーの感作は、アレルゲンが体内に侵入することで始まる。口から食べた場合には、4の食物アレルギーの抑制機構でも述べたように経口免疫寛容が誘導されて、ほとんどの人がアレルギーになることはない。では、どのように侵入したらアレルゲンに感作 (IgE 抗体が産生) されてしまうのか? 現在では、経皮感作が主流ではないかと考えられている。つまり、食品 (ヒトにとっては異物) が皮膚から入って感作され、その食品を経口的に摂取した場合に症状が誘発されると考えられる。例えば、料理をしていると空气中にその食品が散乱し、皮膚が荒れていれば、皮膚からその食品が侵入することがあるし、乳児の口の周りの皮膚が荒れていれば、母乳中に存在する食品タンバ

ク質 (母親が摂取した食品タンパク質のほとんどは母乳中に分泌される) が皮膚から侵入することもある。このように皮膚が荒れている場合 (アトピー性皮膚炎など) は、食物アレルギーを引き起こしやすい可能性がある。したがって、上記提言では、アトピー性皮膚炎に罹患した乳児では、アトピー性皮膚炎を寛解させたのち、医師の管理のもと生後6ヶ月から鶏卵の摂取が望ましいとしている。この提言は、なるべく早く食品を経口的に摂取することで発症を予防しようとするものである。

おわりに

食物アレルギーに関しては、経口免疫療法をはじめまだまだ未解明な部分が多いと思われる。今後、医学的な分野のみならず食品学、調理学の分野の研究が進み、食物アレルギーの予防・治療のガイドラインが完成することが望まれる。

参 考 文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン2016. 協和企画, 2016
- 2) Strachan, D.P. Hay fever, Hygiene and Household size. *BMJ*. 1989, **299**, 1259-1260
- 3) Markus, J.E.; Melanie, M.; Anne-Cecile, N.; Jon, G.; William, O.C.M.C.; Charlotte, B.; Dick, H.; Renaud, P.; Erika, M. Exposure to Environmental microorganism and Children Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011, **364**, 701-709
- 4) Yuzaburo, I.; Naoki, S. Microbiome/microbiota and allergies. *Semin. Immunopathol.* 2015, **37**, 57-64
- 5) Gell, P.G.H.; Coombs, R.R.A. The classification of allergic reaction underlying disease. *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell Science, 1963
- 6) Matsuda, T.; Sugiyama, M.; Nakamura, R.; Torii, S. Purification and properties of an allergenic protein in rice grain. *Agric. Biol. Chem.* 1988, **52**, 1465-1470