

食とアレルギーを巡る話題 最前線

公益社団法人 日本技術士会 登録 食品産業関連技術懇話会 会員

技術士（生物工学）元生物工学部会長、元理事 池田 友久

（専門は免疫学、アレルギー学、病原微生物学、薬理学、医薬品研究）

1 はじめに

スギ花粉が飛散する季節は、ひな祭りの頃からゴールデンウィークの頃です。この季節、スギ花粉症の人は、スギ花粉を防ぐためにマスクをして外出し、アレルギー症状を緩和するために抗アレルギー薬を内服します。我が国において、アレルギーは国民病であると言われ、季節を問わず、国民の二人に一人が何らかのアレルギー症状に悩んでいます¹⁾。その代表的な例は食物によるアレルギーで、特に乳幼児の食物アレルギーは増えています。

この食物アレルギーのしくみの解明および治療への応用は進歩しています。食物アレルギー研究について、以下、その現状と課題および展望について紹介します。

2 食物アレルギーとその原因食品

食物アレルギーとは、原因食物を摂取した後、免疫学的機序により、皮膚・粘膜・消化器・呼吸器などのアナフィラキシー反応など生体に不利益な症状が惹起される現象である。我が国における食物アレルギーの有病率は、乳児で1~10%、幼児で約5%、学童期以降が1.5%程度であることが報告されている。我が

国における食物アレルギーの主な原因食品として、乳幼児において、鶏卵、牛乳および小麦が多く、学童期から成人で新たに発症する食物アレルギーは、甲殻類・果物類・魚類・ソバ・ピーナッツが多い²⁾。

3 食物アレルギーの病態生理

食物アレルギーは IgE 抗体を介する免疫反応（IgE 依存性食物アレルギー）と IgE 抗体を介さない（非 IgE 依存性食物アレルギー）に大別される。

IgE 依存性食物アレルギーにおいて、生体が原因となる食物抗原に感作されると、抗原特異的反応する IgE 抗体が産生され、その一部は肥満細胞表面上の高親和性 IgE 受容体に結合した状態で存在する。再び、抗原が体内に入ると、肥満細胞表面に発現した抗原特異的 IgE 抗体が抗原を認識する。抗原を介して、複数の IgE が架橋されることにより肥満細胞から脱顆粒が起こり、ヒスタミン、プロスタグランジンおよびロイコトリエンなどさまざまな化学伝達物質やサイトカイン（IL-3、IL-4、IL-5、IL-13 および TNF- α など）が産生・放出される。これらの物質が血管透過性の亢進や気管支平滑筋の収縮による呼吸困難などのア

アレルギー症状を生じる。この一連の反応は即時型アレルギー（I型アレルギー）に分類されている³⁾。

4 口腔アレルギー、果物アレルギーおよび交差反応によるアレルギー

口腔アレルギー症候群とは、「即時型アレルギーの特殊型で、食物摂取に口腔・咽頭の過敏症状をきたすもので、重篤な場合はアナフィラキシーショックをきたす」と定義されている。アレルギー抗原としては、食物（リンゴ、モモ、メロン、スイカ、バナナなど）や花粉（シラカンバ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギなど）に共通して存在する抗原で、幅広い交差反応性がある。原因食品のほとんどは生野菜や果物であるが、甲殻類や魚介類などの動物性食品が抗原となる口腔アレルギーもある。

5 二重アレルゲン暴露説の実証

これまで食物アレルギーの発症は食物の経口摂取による消化管での感作が主体であると考えられて来た。2003年、イギリスのLackらは、ピーナッツオイルを塗った子はそれ以外のオイルを塗った子より6~8倍ピーナッツアレルギーになり易いなどの疫学的調査などから、抗原が皮膚で感作された場合、その後、その抗原が経口摂取されてもアレルギーを発症する「二重アレルゲン暴露説（Dual allergen exposure hypothesis）」を提唱した⁴⁾。

我が国において、2012年1月の時点で1000件を超える「加水分解小麦タンパク質（ω-グリアジン）を含有する化粧品（石鹸）を使用することによる小麦アレルギーの発症」の症例が報告された⁵⁾。このことは食物アレルギーの発症において、皮膚からの感作の重要性を証明する疫学的根拠となった⁶⁾。

その後、製品の使用でアレルギーを起こす

可能性についての表示が不十分などの欠陥が指摘され、集団訴訟へ発展した。

6 経皮抗原による感作、最近の進歩

我が国における牛肉アレルギーの主要な原因となる抗原は、従来から知られている様に非霊長哺乳類に広く含まれる糖鎖ガラクトース α -1,3-ガラクトース（ α ガラクトース）である。この α ガラクトースは吸血マダニ咬傷によって、マダニ唾液中の α ガラクトース含有タンパク質に対するIgE抗体が産生されて感作が成立して、牛肉アレルギーが発症することが示唆された。なお、ABO式血液型は糖鎖で決定することに基づいていることから、ABO獣肉アレルギーは血液型Aで54%、血液型Bで40%が発症していたとの報告がある。特に、牛肉アレルギーの患者は里山などで作業する際、マダニの咬傷を回避するための留意が必要である⁷⁾。

7 腸内環境と免疫寛容

からだに摂取された食物は胃・腸を経て排泄される。正常なからだは抗原としての食物に対するアレルギー反応を誘導されないのは、抗原特異的抑制T細胞（Treg）が働いているからである。このTregの誘導には腸内細菌の乳酸菌群ではなく、Clostridia群が産生する短鎖脂肪酸が関与することが示唆されている。このことから腸内に生息している腸内細菌叢の多様性により経口免疫寛容が誘導されると考えられている。その理由として、①妊娠中から生後1か月以内の抗菌薬の使用はミルクアレルギーを増加させる。②生後3か月児において、Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae比が高値、Ruminococcaceae減少の場合は12か月児において1種類以上の食物感作が多い。③IgE依存性食物アレルギー児の腸内細菌叢の多様性は正常児と同じであったが、BacteroidesとClostridium SSp.

XVIIIが少なかったなどとの根拠が指摘されている⁸⁾。

8 衛生仮説から古い友人仮説へ

生物は、環境に適応しながら、生存に必要な食べ物の確保と外敵から身を守るため、より優れた生体防御システムの進化の歴史を繰り返してきた。たとえば、中国で発掘された恐竜の化石「シノサウルス」は、脊椎動物の進化において、鳥類の先祖であると言われている。この恐竜の羽毛からダニの化石の痕跡が発見された。皮膚に寄生するダニなどを排除するために、アレルギーのしくみが出来た。さらに、体内に生育した寄生虫（回虫、線虫など）を排除するため、IgE抗体産生系が出現したと考えられる。

一方、食物は外来物質で異物であるが、生命維持のため摂取が必要である。外来物質（異物）である食物に対するアレルギーを回避するために免疫寛容系が出現したと考えられる。

1989年、疫学者である英国のStrachanは、花粉症や湿疹の保有と既往の割合を調査した結果、兄弟姉妹の数が多ほど、特に年長者の同胞が多い程、アレルギー症状の出現が少ないと報告した。このことから、アレルギー疾患増加の背景は、世帯規模の縮小や衛生状態の改善があるとして、生育時の感染暴露頻度の減少に関連していると論じた。これらの疫学研究結果から食物アレルギーなどが増加した理由として、衛生環境が改善した結果食物アレルギーなどが増加したという「衛生仮説」を提唱した⁹⁾。この衛生仮説を裏付ける免疫学的機序の研究も行われていて注目されている。

2010年、Rookは「古い友人仮説（Old Friend Hypothesis）」を次のように提唱している¹⁰⁾。「私たち生物が進化してきたのは無害の微生物およびある種の寄生虫と長く付合わなくてはならなかった。」前述した様に、食物アレルギーに対する免疫寛容システムが維

持されるために、腸内における細菌叢（善玉菌、日和見菌および悪玉菌）との共存共生関係は重要である。

古い友人である共生微生物は、ヒトの免疫システムに働きかけて過剰な免疫反応を抑えバランスのとれた調節性の免疫システムを誘導していると考えられている。抗生物質の使用、食習慣の変化そして帝王切開などにより、からだの各臓器における共生微生物の多様性が低下すると彼らによって維持されてきた免疫制御機構は破綻し、アレルギーのみならず炎症性腸疾患やリウマチ・膠原病、2型糖尿病さらに肥満や循環器系疾患などの慢性疾患の発症につながる可能性があることを示唆した。このことから、食物アレルギーを回避するためには腸内環境を整えることが重要であると考えられる。

9 新しい免疫のしくみ、デンジャーモデルの提唱

1994年、Polly Matzingerは火傷などにより生体が危機に晒された場合、免疫応答が開始する前に、まず、からだの細胞内にある免疫始動物質、アラーム（alarm）を発信する物質）が働き、抗原をキャッチする抗原提示細胞（APC）に警報の信号を送るという「デンジャーモデル」提唱した¹¹⁾。アラームとしては、熱ショックタンパク質（HSPs）、抗菌ペプチドのデフェンシン（defensins）、IL-1 α などを候補物質として挙げている。

10 おわりに

映画会社のソニー・ピクチャーズは、人気絵本の実写とCGアニメーション化をした「ピーター ラビット」を映画化された。そして、今年の2月に世界各地で公開された（日本公開は5月予定）。公開後、その一場面について、「食物アレルギーに苦しむ人々からの批判を受け、会社側は謝罪をした」とのニュースが

飛び込んだ。映画の中の問題場面とは、アレルギーを持つマクレガーさんがラピッドたちからブラックベリーを投げつけられるシーンである。その後、マクレガーさんはアレルギー反応を起こし、緊急治療の投与を余儀なくされたのである。

我が国では、2012年、東京都調布市立小学校でチーズアレルギーの児童が給食を食べた後、アナフィラキシーショックを発症し、残念ながら亡くなられた事故についての報道があった¹²⁾。この様に、現在、食物アレルギーについては、日常的に遭遇する機会があり不幸にも死を招く危険性のある現代病の一つである。ちなみに、筆者がマウス・モルモット・サルなどの動物モデル実験およびヒトのアレ

ルギー・アナフィラキシーの研究に従事し、アレルギー学会に参加していた1970～1980年代の研究の現状と比較すると、近年の学会における食物アレルギーの講演¹³⁾の際、会場は超満員で、注目されつつあることに隔世の感を思う。

また、2017年3月、政府指導による「アレルギー対策基本法に基づく基本指針」が策定された。今後、食物アレルギーの予防・治療・対策のさらなる進展を期待したい。

本稿では、食物アレルギーの治療法としての舌下免疫療法についての記載は省略しました。引用文献を参照いただければ幸いです^{14、15)}。

<引用文献>

- 1) 池田友久:アレルギーの不思議、斉藤日向監修 森明彦編集代表「バイオの扉」(株)裳華房、p. 56～65、2000. 5. 30
- 2) 宇理須厚雄 他監修:食物アレルギー診療ガイドライン2016、(株)共和企画、2016. 10. 17
- 3) 熊ノ郷淳 編集:9食物アレルギー、免疫ペディア、(株)羊土社、p. 203、2017. 7. 1 発行
- 4) Lack G et.al:Epidemiologic risks for food allergy. Allergy Clin Immunol. 121:1331-1336、2008
- 5) 厚生労働省ホームページ薬食安発1015第2号ほか:「加水分解小麦末を含有する医薬部外品・化粧品の使用上の注意事項について」、平成22年10月15日
- 6) Chinuki Yet al :Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein I soap. Allergol Int 61:529-537、2012
- 7) 千貫裕子ら:「マダニ咬傷、 α -Gal 感作に関連するアレルギー病態」、アレルギー・免疫24.1.94-100、2017
- 8) Chinthrajah RS :J Allergy Clin Immunol 2016、137、984-1712
- 9) Strachan DP et al :BMJ、299、1259-1260、1989
- 10) Rook GA :「A Darwinian View of the Hygiene or old Friend Hypothesis」、Microbe、vol.7、4、173-180、2012
- 11) Polly Matzinger :「Tolerance、Danger and the Extended Family」、Annu. Rev. Immunol.1994.12.991-1045.
- 12) 調布市立学校児童死亡報告検証委員会:調布市立学校児童死亡報告検証報告書概要版、2013年3月
- 13) 第66回アレルギー学会学術大会:アレルギー、166、2017
- 14) 池田友久:「微生物、食、健康および病気をめぐる話題～ヒトと微生物、共利のバイオサイエンス事始め～」、JAS 情報、2016.11、P.1～4
- 15) 池田友久:「食品とアレルギーをめぐる現状と課題」、JAS 情報、2015.11、P.1～4