

[総説] 食物アレルギー：食物のアレルゲン性について

河野陽一

(1998年8月31日受理)

要 旨

食物には、多種類のタンパク質が含まれているが、すべてのタンパク質が食物アレルゲンとして働くわけではない。そこで、既知の食物アレルゲンの物理化学的性状をまとめると、分子量は10-70kDaであり、加熱、酸、そしてタンパク加水分解酵素処理に耐性を示す傾向が認められる。また、IgE抗体あるいはT細胞が認識するアレルゲンのエピトープをみると、ミルクの主要アレルゲンである α s1-カゼインに対するIgE抗体は、 α s1-カゼインのC末端側のきわめて限局した部位に結合する。また、 α s1-カゼイン特異的T細胞が認識する部位には、特徴のあるアミノ酸配列が認められた。これは、IgE抗体およびT細胞により特定のエピトープが認識される可能性を示しており、食物アレルゲンの構造解析から、食物のアレルゲン性低減化および食物アレルギーの治療に新たな展開が期待される。

Key words: 食物アレルギー, 食物アレルゲン, IgE抗体, T細胞, エピトープ

略語一覧: OVA: オボアルブミン

OVM: オボムコイド

IL-4: インターロイキン-4

I. はじめに

食物アレルギーは、特定の食物に対するアレルギー反応により引き起こされ、非常に多彩な臨床症状を呈する疾患である。近年、食物アレルギーの患者数が増加しているが、これは食物アレルギーに対する理解が深まり、その診断率が上昇してきたことが1つの要因であろう。これに加えて、気管支喘息など呼吸器アレルギー疾患と同様に環境要因、食環境の短期間における変化が、患者数の増加に関わっていると考えられる。例えば、近年は食物の流通システムの改善にともない、諸外国からの食物も含めて、今まで食経験のない食物が容易に入手できるようになった。また、バイオテクノロジーの手技を用いて、食経験のないタンパ

ク質をコードする遺伝子を作物に導入し、新たな形質を持った食物が作られている[1]。

このような食経験のない食物を摂取する機会が今後増えてくると考えられるが、食物のアレルゲン性という機能的な側面を評価する分子レベルでの情報は限られており、食物のアレルゲン性を予測することは容易ではない。また、食物アレルギーの治療は、原因となる食物を摂取しない除去食療法が基本であるが、除去食療法には栄養障害などの問題があり、代替え食としての低アレルゲン性食物の開発の重要性が強調されている。本稿では、食物アレルゲンの物理化学的性状などの基礎的知見から、食物のアレルゲン性、そして低アレルゲン性食物の開発について述べる。

II. 食物アレルギーとして知られるタンパク質

食物アレルギーの発症に関わる食物をみると、食習慣により異なるが、本邦の小児では鶏卵、ミルク、ダイズが3大アレルギーと言われる。欧米ではダイズアレルギーの頻度は本邦より少なく、ピーナッツアレルギーの頻度が高い。北欧では魚に対するアレルギーも多い。従来、このようにアレルギーは食物のレベルで把握されてきたが、食物アレルギーが分子レベルで明らかにされるようになり、表1に示すようなタンパク質が食物アレルギーとして知られている。

表1 食物アレルギー

卵白	オボアルブミン, オボムコイド, オボトランスフェリン, オボムチン, リゾチーム
卵黄	リボビテリン(α , β), ホスビチン(α , β), アポビテリンI, アポビテリンIV, リベチン(α , β , γ)
ミルク	カゼイン(α s, β , κ , γ), α -ラクトアルブミン, β -ラクトグロブリン, 血清アルブミン, 免疫グロブリン
大豆	β -コングリシニン, グリシニン, Kunitz トリプシンインヒビター
米	グルテリン, グロブリン, アルブミン
小麦	アルブミン, 小麦胚芽アグルチニン, トリプシンインヒビター, グロブリン, グリアジン(α , β , γ , ω), グルテン
ソバ	トリプシンインヒビター
タラ	アレルギーM(<i>Gad c I</i>)
エビ	アンチゲンI, アンチゲンII(<i>Pen i I</i>)
ピーナッツ	<i>Ara h I</i> , <i>Ara h II</i>

III. 食物アレルギーの物理化学的性状

1. 加熱処理に対する耐性

一般的に抗体は、主としてタンパク高次構造よりなるエピトープ(抗原決定基)に結合し、T細胞はタンパク一次構造よりなるエピトープを認識している。そこで、タンパク高次構造よりなるエピトープが加熱などにより変性すると、多くの抗体は抗原に結合することができなくなる。食物は

加熱し調理したものを食べる事が多く、未処理のタンパク質を摂取することは少ない。そこで、食物アレルギーとなるタンパク質の多くは熱処理に安定しており、アレルギー性を加熱により失わない。例えば、ミルクの主要アレルギーであるカゼインは熱に安定しており[2, 3], またタラの主要アレルギーである *Gad c I* やピーナッツの主要アレルギーである *Ara h 1*, *Ara h 2*, コンカナバリン反応性糖タンパクなども加熱処理によってもIgE抗体との結合能に変わりはない[4-6]。これは、食物アレルギーのタンパク高次構造が、加熱処理により変性を受けることが少ないか、あるいはIgE抗体が結合する主なエピトープがタンパク一次構造より構成されていることを意味している。

しかし、ミルクに含まれる β -ラクトグロブリンやウシ血清アルブミンなどの乳清タンパク質は、加熱処理によりそのアレルギー性が低下することが知られている[2]。鶏卵の主要アレルギーであるオボアルブミン(OVA)とオボムコイド(OVM)については、OVMは熱に安定しているが、OVAは加熱処理によりIgE抗体との結合能が低下する[7]。このように食物アレルギーを加熱処理に対する感受性から定義することは困難であり、タンパク高次構造を認識するIgE抗体が産生されるということは、日常の食物摂取において未変性タンパク分子の混入が避けられないことを示唆している。

2. タンパク加水分解に対する耐性

食物アレルギーの分子量をみると、10-70kDaの範囲のものが多く、低分子化すると、アレルギー性が失われることが知られている。例えば、ミルクの乳清タンパク質をアルカリプロテアーゼで加水分解し、分子量に従ってゲル濾過により分画すると、6kD以下の分子量のペプチドはマウスに局所的な過敏反応を引き起こさないが、これより大きなペプチドでは、過敏反応を引き起こす[8]。ミルクのカゼインについても、分子量3,500-5,000のカゼインペプチドは完全なタンパク分子と同様の抗原性を示す[9]。また、用いる加水分解酵素の反応特異性も残される抗原性に影響を与え、トリプシン処理の小麦タンパクでは皮膚反応

が減弱するが、ペプシン処理では減弱しない[10, 11]。トリプシンとペプシンの処理により作成されるペプチドの大きさはほぼ同様であるが、明らかにトリプシン処理とペプシン処理では、IgE抗体結合エピトープに対する作用が異なる。このように、完全な加水分解はタンパク分子のアレルゲン性を消失させるが、加水分解の程度、あるいは加水分解酵素の反応部位の違いによっては、アレルゲン性が残される。

3. 酸処理に対する耐性

ピーナッツの主要アレルゲンの一つである65kDコンカナバリンA反応性糖タンパクは、pH2.8の条件で安定であり[6]、鶏卵アレルゲンであるOVAもpH3.0の条件下で安定している[7]。このように、食物アレルゲンは、果実に含まれるアレルゲンを除いて、酸に対して耐性を示すものが多い。

食物アレルゲンは、加熱処理などの物理化学的処理に安定したタンパク質が多く、また酵素による消化能力もアレルゲン性を決定する大切な要因になる。そこで、新生児のように消化酵素が十分に働かず吸収が亢進している時期は、食物アレルゲンに感作されやすいと言える。

IV. 食物の摂取量とアレルゲン性

食物は、比較的多く摂取するものと、稀にしか摂取しないものに分けられる。そこで、摂取量からアレルゲンをまとめると、一般的には食物の主要アレルゲンは食物の主要構成成分であることが多く、ある程度の摂取量が生体の感作には必要であると言われている[12]。しかし、一旦感作された生体にアレルギー反応を引き起こすには、微量のアレルゲンで十分であり、魚を揚げた油で作られたフレンチフライで、魚アレルギー患者に致死的なアナフィラキシーショックが認められることがある[13]。また、母親がピーナッツを摂取するとピーナッツアレルゲンが母乳を介して乳児に吸収され、乳児にピーナッツアレルギーが引き起こされる[14]。さらに、含有が標示されていないカゼインを含んだソーセージを摂取してアナフィラキシーを呈したミルクアレルギーの症例も報告さ

れている[15]。このように、食物に含まれる微量のタンパク質もアレルゲンとして働く。

V. 交差抗原性からみた食物アレルゲン

食物アレルゲンを考える上で興味深い問題の一つとして、食物タンパク分子間での交差抗原性がある。例えば、ピーナッツ、大豆、エンドウマメ、リママメなどの間に交差抗原性が指摘されている。しかし、これらのマメ類に対する皮膚試験が陽性の症例に、同じマメ類を経口的に負荷をすると、反応を認めた症例は59%であった。また、マメ類間の交差抗原性を経口負荷試験でみると、2.8%の症例が1つ以上のマメ類に反応を示したにすぎなかった[16]。すなわち、*in vitro*で交差抗原性が認められたからといって、臨床症状の発現が相関するとは限らない。しかし、ピーナッツに感受性のある症例が、ルピナスを含んだパスタを摂取して臨床症状を発現したことが報告されており[17]、食物のアレルゲン性を考えるときに、交差抗原性を考慮して、原因となる食物を同定する必要がある。

さらに、食物アレルゲンと吸入アレルゲンとの交差抗原性も指摘されており、カバ花粉の主要アレルゲンであるBet v Iとリンゴ、ナシ、モモなどに含まれるタンパク質[18]、花粉とニンジン、セロリ、ジャガイモのprofilin [19]、エビとダニのtropomyosin [20]などの間の交差抗原性が示されている。カバ花粉に対するIgE抗体を有する患者の一部に、リンゴを食べて口腔内や口周囲に紅斑や膨疹などが現れるoral allergy syndromeが起こる。このカバ花粉とリンゴ果肉との交差反応性については、カバ花粉アレルゲンはリンゴアレルゲンに対するIgE抗体の結合をほぼ完全に抑制するが、リンゴアレルゲンはカバ花粉アレルゲンに対するIgE抗体の結合を部分的にしか抑制しない[21]。すなわち、リンゴアレルゲンに対するIgE抗体の特異性が、カバ花粉アレルゲンに対するIgE抗体の特異性に含まれる。この事実は、消化酵素により変性し消化管から吸収されたリンゴアレルゲンにより感作されたのではなく、呼吸器より吸入されたカバ花粉アレルゲンにより感作されたことを示唆している。このような食物アレル

ゲンと吸入アレルゲンとの間の交差抗原性は、近年の食物アレルギーの罹患率の上昇の要因として考慮する必要があるだろう。

VI. エピトープからみた食物アレルゲン

特定のタンパク質がアレルゲンとして働くことを先に指摘したが、それでは蛋白質のエピトープから食物アレルギーを捉えると、特定のアレルゲンエピトープをIgE抗体やT細胞は認識するのだろうか。

IgE抗体のエピトープについては、卵アレルゲンであるOVAに対するIgE抗体とIgG抗体が、異なった特異性を持つことが示されている[7]。また、ミルクアレルギー患者のIgE抗体は、ミルクの主要アレルゲンであるカゼインのきわめて限られた部位を認識するが、IgE抗体と同様にインターロイキン-4 (IL-4) によりそのクラススイッチが促進されるIgG4抗体の結合するエピトープの分布は、IgE抗体結合部位のように限局していない[22] (図1, 図2)。機序は現在のところ明かでないが、この結果は、アレルギー反応の発現に限局したエピトープが関与している可能性が考えられる。

T細胞の抗原認識については、抗体と異なり主要組織適合抗原 (MHC: ヒトのHLA抗原) と抗原ペプチドとの複合体をT細胞が抗原レセプターを介して認識するが、食物アレルゲンのT細胞エピトープについての報告はきわめて少ない。筆者らの解析によると、ミルクアレルギー患者のカゼイン特異的T細胞は、特徴のあるアミノ酸配列を含む部位を認識しており[22] (図3), アレルギー反応の発現に食物アレルゲンの特定のエピトープを認識するT細胞が関わっていることが示唆される。

VII. 食物のアレルゲン性低減化

以上述べたような特徴が、アレルゲンとして知られている食物タンパク分子には認められる。一方、既知の食物アレルゲンの多くが食生活において基本的な食物であることから、食生活から原因アレルゲンである食物を完全に除去することは困

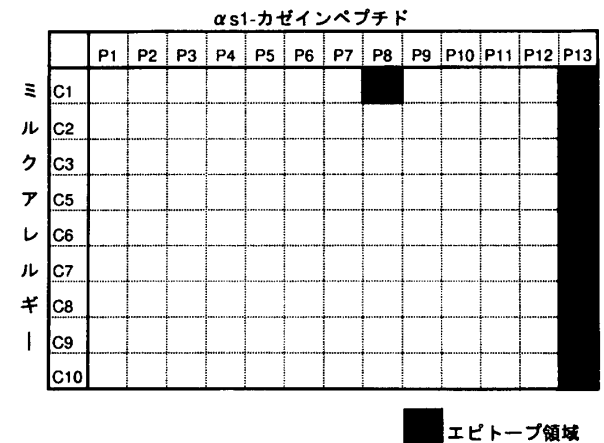


図1 ミルクアレルギー患者のIgE抗αs1-カゼイン抗体の結合部位

αs1-カゼインの全配列に対応する合成ペプチド(P1-P13: それぞれ19-20残基)に対するミルクアレルギー患者9例(A-I)のIgE抗体の結合能をELISAにより測定した。

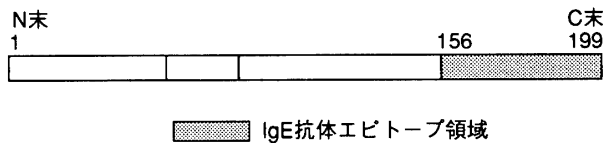


図2 ミルクアレルギー患者IgE抗体のαs1-カゼイン・エピトープ領域

図1の結果をまとめたものである。C末端側156-199残基の限局した部位にIgE抗体が結合する。カゼインは、物理化学的処理によりタンパク高次構造を変化させてもIgE抗体の結合能に変化なく、IgE抗体はタンパク一次構造よりなるエピトープを選択的に認識していると考えられる。

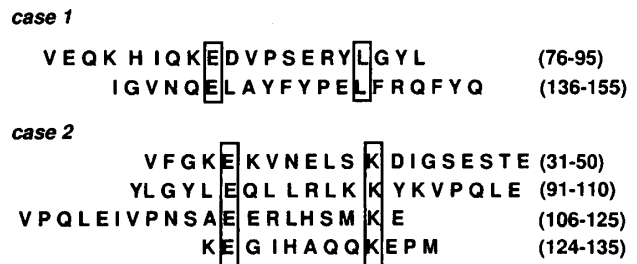


図3 ミルクアレルギー患者T細胞が認識するαs1-カゼイン・エピトープ

症例1および症例2において、αs1-カゼインに特異的なT細胞の認識部位を解析したところ、それぞれの症例に共通の構造が認められた。すなわち、症例1は、グルタミン酸とロイシンの間に7つの他のアミノ酸配列を含む構造[-E-(X)-L-], 症例2は、グルタミン酸とリジンの間に6つの他のアミノ酸配列を含む構造[-E-(X)-K-]が認められた。

難なことが多い。そこで、既知の食物アレルゲンのアレルゲン性を低くした食品の開発が試みられている。すでに市販されている代表的な低アレルゲン性食品としては、ミルクアレルギーの治療乳であるカゼイン加水分解乳がある。これは、ミルクの主要タンパク質であるカゼインを酵素処理により低分子化したものであり、さらにアレルゲン性を低くしたミルクアレルギー治療乳としては、合成ペプチドによるアミノ酸乳が用いられている。

これらは、抗体あるいはT細胞が認識するエピトープとは関係なく、アレルゲン分子を物理化学的に処理することによりアレルゲン性を低減化したものである。前述したカゼインのIgE抗体エピトープのように限局したIgE抗体結合部位が明らかになれば、この領域の構造を選択的に変えることによりカゼインのアレルゲン性（IgE抗体結合能）を低くすることができる。また、IgE抗体がマスト細胞や好塩基球を刺激し、化学的伝達物質の遊離を引き起こすには、レセプター（FcεRI）を介して細胞表面に結合しているIgE抗体をアレルゲンが架橋する必要がある。そこで、IgE抗体に結合するエピトープを単一に含む合成ペプチドを用いることにより、アレルゲン分子によるIgE抗体の架橋を阻止し、アレルギーのエフェクター相を抑制することも可能である[23]（図4）。

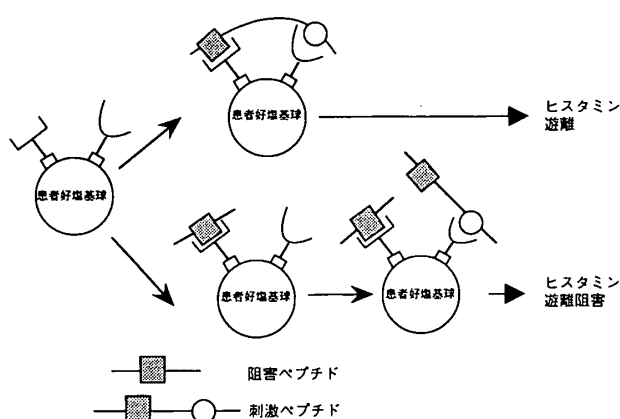


図4 ハプテン・ペプチドによるIgE抗体刺激ヒスタミン遊離の抑制

図上段に示すように、好塩基球やマスト細胞表面にレセプター（FcεRI）を介して結合したIgE抗体を、アレルゲンが架橋することによりヒスタミンなどの化学的伝達物質が遊離される。そこで、このアレルゲンによるIgE抗体の架橋を、単一のIgE抗体エピトープを持つハプテン・ペプチドで阻害すると、ヒスタミンの遊離は抑制される。

T細胞の抗原決定基については、特定のT細胞抗原決定基の一部のアミノ酸を別のアミノ酸に置換したアナログペプチドにより、T細胞の抗原認識を阻害したり、T細胞にアネルギーを誘導するなど積極的にT細胞機能を変換させる研究も進められている[24, 25]。

VIII. おわりに

食物アレルゲンの物理化学的な性状については、本稿で述べたような一定の傾向は認められるが、すべての食物アレルゲンに普遍化することはできない。一方、IgE抗体あるいはT細胞が認識するエピトープからアレルゲンを見直すと、特定の分子構造がアレルギー反応の誘導に関与していることが推測される。そこで、このようなアレルゲンの分子構造の情報を基に、食物アレルゲンの特定のタンパク構造を修飾することによる低アレルゲン性食品の開発が考えられる。さらに、アレルゲン・エピトープに対応するアナログペプチドなどを用いた食物アレルギーの新たな治療戦略が、この一連の研究から確立されることが期待されている。

SUMMARY

The present paper reviewed the characteristics of food proteins related to food allergy. Allergenic food proteins must retain their allergenicity through various food processing treatments and the digestive process. In general, food allergens are comparatively stable to heat and acid treatment and peptic-tryptic digestion. The molecular weight for allergens appears to range from 10,000 to 70,000 daltons. By using ELISA for epitope mapping, a C-terminal region of αs1-casein, a major allergen in cow's milk, was identical as a common binding site for IgE from all patients with milk allergy involved in the study, whereas those for anti-αs1-casein IgG4 were located in multiple regions of αs1-casein. Moreover, a common amino acid residue used among the determinants of T-cells was found in each patient with milk allergy. These findings allow us to establish the treatment of food allergy based on the new concept.

文 献

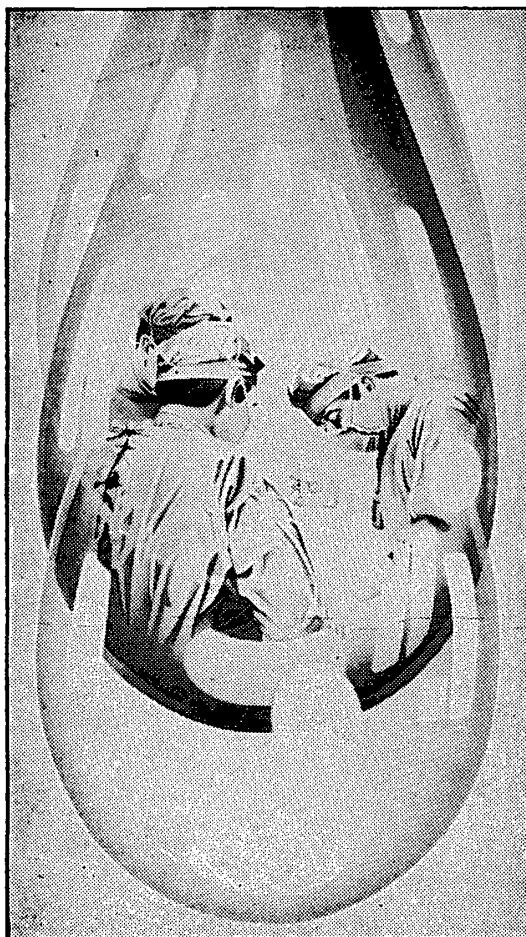
- 1) Sheehy RE, Kramer M and Hiatt WR: Reduction of polygalacturonase activity in tomato fruit by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**: 8805-8809, 1988.
- 2) Lee Y-H: Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatr* **121**: S47-S50, 1992.
- 3) Kohno Y, Honma K, Saito K, Shimojo N, Tsunoo H, Kaminogawa S and Niimi H: Preferential recognition of primary protein structures of α -casein by IgG and IgE antibodies of patients with milk allergy. *Ann Allergy* **73**: 419-422, 1994.
- 4) Elsayed S and Aas K: Characterization of a major allergen (cod). Observations on effect of denaturation on the allergenic activity. *J Allergy* **47**: 283-291, 1971.
- 5) Burks AW, Williams LW, Thresher W, Connaughton C, Cockrell G and Helm RM: Allergenicity of peanut and soybean extracts altered by chemical and thermal denaturation in patients with atopic dermatitis and positive food challenges. *J Allergy Clin Immunol* **90**: 889-897, 1992.
- 6) Barnett D and Howden MEH: Partial characterization of an allergenic glycoprotein from peanut (*Arachis hypogaea* L.). *Biochim Biophys Acta* **882**: 97-105, 1986.
- 7) Honma K, Kohno Y, Saito K, Shimojo N, Tsunoo H and Niimi H: Specificities of IgE, IgG and IgA antibodies to ovalbumin. Comparison of binding activities to denatured ovalbumin or ovalbumin fragments of IgE antibodies with those of IgG or IgA antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* **103**: 28-35, 1994.
- 8) Poulsen OM and Hau J: Murine passive cutaneous anaphylaxis test (PCA) for the "all-or-none" determination of allergenicity of bovine whey proteins and peptides. *Clin Allergy* **17**: 75-83, 1987.
- 9) Otani H, Dong XY and Hosono A: Preparation of low-immunogenic peptide fragments from cow milk casein. *Milchwissenschaft* **45**: 217-220, 1990.
- 10) Nakamura T, Syukunobe Y, Sakurai T and Idota T: Enzymatic production of hypoallergenic peptides from casein. *Milchwissenschaft* **48**: 11-14, 1993.
- 11) Kushimoto H and Aoki T: Masked type I wheat allergy. Relation to exercise-induced anaphylaxis. *Arch Dermatol* **121**: 355-360, 1985.
- 12) Taylor SL: Chemistry and detection of food allergens. *Food Technol* **46**: 146-152, 1992.
- 13) Yunginger JW, Stweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, Benson PA, York JA, Biedrzycki L, Squillace DL and Helm RM: Fatal food-induced anaphylaxis. *J Am Med Assoc* **260**: 1450-1452, 1988.
- 14) Van Asperen PP, Kemp AS and Mellis CM: Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to food. *Arch Dis Child* **58**: 253-256, 1983.
- 15) Gern JE, Yang E, Evrard HM and Sampson HA: Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. *New Engl J Med* **324**: 976-979, 1991.
- 16) Bernhisel-Broadbent J, Taylor S and Sampson HA: Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. II. Laboratory correlates. *J Allergy Clin Immunol* **84**: 701-709, 1989.
- 17) Hefle SL, Lemanske RF and Bush RK: Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *J Allergy Clin Immunol* **94**: 167-172, 1994.
- 18) Bjorksten F, Halmepuro L, Hannuksela M and Lahti A: Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* **35**: 671-677, 1980.
- 19) Calkhoven PG, Aalberse M, Koshte VI, Pos O, Oei HD and Aalberse RC: Cross-reactivity among birch pollen, vegetables and fruits as detected by IgE antibodies is due to at least three distinct cross-reactive structures. *Allergy* **42**: 382-390, 1987.
- 20) Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS and Aalberse RC: Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Immunol* **105**: 56-61, 1994.
- 21) Ebner C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O and Kraft D: Common epitopes of birch pollen and apple: studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* **88**: 588-594, 1991.
- 22) Nakajima-Adachi H, Hachimura S, Ise W, Honma K, Nishiwaki S, Hirota M, Shimojo N, Katsuki T, Ametani A, Kohno, Y and Kaminogawa S: Determinant analysis of IgE and IgG4 antibodies and T cells specific for bovine α s1-casein from the same patients allergic to cow's milk: Existence of α s1-casein-specific B cells and T cells characteristic in cow's-milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* **101**: 660-671, 1998.
- 23) Honma K, Kohno Y, Saito K, Shimojo N, Horiuchi T, Hayashi H, Suzuki N, Hosoya T, Tsunoo H and Niimi H: Allergenic epitopes of ovalbumin (OVA) in patients with hen's egg allergy: Inhibition of

basophil histamine release by haptenic ovalbumin peptide. Clin Exp Immunol 103: 446-453, 1996.

- 24) Shimojo N, Katsuki T, Coligan JE, Nishimura Y, Sasazuki T, Tsunoo H, Sakamaki T, Kohno Y and Niimi H: Identification of the disease-related T cell epitope of ovalbumin and epitope-targeted T cell inactivation in egg allergy. Int Arch

Allergy Immunol 105: 155-161, 1994.

- 25) Muller U, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Blesken T, Bettens F and Blaser K: Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. J Allergy Clin Immunol 101: 747-754, 1998.



手術時の血圧管理に

速効性 確実性 調節性 安全性

にすぐれた

ニトログリセリン注射液

ミリスロール[®]注 新発売

- 特 性**
1. 速やかに血圧を低下させる。
 2. 血圧の調節が容易である。
 3. 過剰な血圧低下がおこらない。
 4. 安全性にすぐれている。
 5. 虚血性心疾患患者の血圧調節に有用である。
 6. 安定な水溶液の注射剤である。

- 効能・効果**
- 手術時の低血圧維持
 - 手術時の異常高血圧の救急処置

- 包 装**
- 2ml: 10、50アンプル
 - 10ml: 10、50アンプル

詳細: 添付文書参照、または弊社医薬情報担当者面談。

健保適用

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号(東京富士見ビル)
TEL. 03(237)5111(代)