

穀物や果物等の農作物に含まれる食物アレルギー

衣笠芹菜^{a)*}・泉 愛理^{a)*}・福住綾乃^{a)*}・矢野えりか^{a)}・財満信宏^{a),b)}・森山達哉^{a),b)}

a) 近畿大学大学院・農学研究科・応用生命化学専攻

b) 近畿大学アグリ技術革新研究所

(*これらの著者は本稿に対して等しく寄与した。)

Studies on the allergens contained in crops and fruits.

Serina Kinugasa^{a)*}, Eri Izumi^{a)*}, Ayano Fukuzumi^{a)*}, Erika Yano^{a)}

Nobuhiro Zaima^{a),b)}, Tatsuya Moriyama^{a),b)}

a) *Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agriculture, Kindai University, 3327-204 Naka-machi, Nara 631-8505, Japan*

b) *Agricultural Technology and Innovation Research Institute, Kindai University, 3327-204 Naka-machi, Nara 631-8505, Japan*

Synopsis

Food allergy is a hypersensitivity reaction mediated by immunological mechanisms to foods. The causative components are mainly proteins. Foods responsible for causing food allergy include animal foods and plant-based foods, but this article focuses on plant foods and introduces allergens in vegetables, fruits, and crops. And, the diversity of the mechanism in which the food allergy is contracted has been noticed recently. Though the sensitization route has diversity, in recent years, "transdermal sensitization" has been noticed as a new sensitization route.

Transdermal sensitization is the invasion of allergen molecule from the skin, and the sensitization is established. There are many unclear points such as the characteristics of the allergen which is easy to be sensitized transdermally, and the elucidation of the details is required.

This review introduces the percutaneous sensitization potential of agricultural crops, mainly fruits and soybeans, including our research findings. And using specific antibodies against these allergens, we performed quantitative and qualitative risk variation analysis of allergens in plant food by various treatment, processing method, cultivation method, cultivar, etc. In this review, we also introduce our research findings on these fluctuation analyses.

Keywords : food allergen, risk analysis, PR-protein, crop allergen, fruit allergen, percutaneous sensitizing

1. 食物アレルギーとは

アレルギーとは、本来無害であるはずの、主にタンパク質に対して免疫学的機序を介し過敏反応を起こすことである。食物アレルギーは私たちの QOL(Quality Of Life)を大きく損なう、近年増加中の公衆衛生問題の1つであり、大人の約 5%、子供の約 8%が何らかの食物アレルギーを患っていると推定されている¹⁾。食物アレルギーの多くは、初めに原因アレルギーの侵入によって産生された IgE 抗体が、再度アレルギーが侵入した際に反応し、その結果、マスト細胞や好塩基球からヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質が放出されることで発症する²⁻⁴⁾。アレルギーに対する (IgE)抗体が産生されたのち、マスト細胞などの IgE レセプターに結合し、抗原刺激によるアレルギー反応の惹起の準備が整った状態になることを「感作 (sensitization)」という。

食物アレルギーはさらに、その感作・発症経路の違いから大きく 2 つのタイプ⁵⁻⁷⁾に分類する考え方もある(表 1)。このうちクラス 1 食物アレルギーは、いわゆる一般的な即時型のアレルギーで、

表1 クラス1食物アレルギーとクラス2食物アレルギーの比較

	クラス1食物アレルギー	クラス2食物アレルギー
感作経路	経腸管・経皮感作 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">食物抗原による感作</div>	経気道感作 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">花粉抗原による感作後、抗原の構造が似ている野菜果物の抗原が交差反応を起こす</div>
発症年齢	乳幼児	花粉症やラテックスアレルギーに罹っている成人
アレルギー	熱や消化酵素に耐性 卵、乳、小麦、大豆、米など	熱や消化酵素に不安定 野菜、果物
症状	主に全身症状 (即時型症状)	主にOAS (稀にアナフィラキシー)
対処法	原因食品除去など	加熱で摂取可能となる例がある

感作抗原と発症抗原が基本的に同一であり、症例としては蕁麻疹、下痢、嘔吐、アナフィラキシー、ショック等である。この場合、全身症状をきたす場合が多い。重篤な場合は死に至ることもある。一方、クラス 2 食物アレルギーでは、花粉抗原による経気道感作が先行し、花粉抗原に対する IgE 抗体が産生された後、これらの抗原と構造的

に類似の、交差反応を示す植物性食品中の類似分子がアレルギーとなって食物アレルギーを引き起こす。この場合は花粉症に罹っている人が発症するため、乳幼児よりも学童～成人で発症することが多い。臨床像としては口腔粘膜周辺での異常(口腔アレルギー症候群: oral allergy syndrome: OAS)が中心であり、口の中や喉が痒くなる例や、口腔内でのイガイガ感などが多いが、なかには顔面浮腫や気道狭窄、呼吸困難などのアナフィラキシー様の重篤な症例も少なくない。

このクラス 2 食物アレルギーは花粉抗原との交差反応を発症基盤とするため、植物性食品素材に特異的な新しいタイプの食物アレルギーである。しかし、花粉症が蔓延している現代では、今後増加する可能性がある。また実際に、このクラス 2 食物アレルギーの大豆での症例の増加に関し、2013 年 12 月に豆乳などの大豆食品による食物アレルギーに対して独立行政法人 国民生活センターより注意喚起が出された⁸⁾。

2. 穀類・果物などの農作物による食物アレルギーとアレルギー

穀類や果物、野菜などの植物性食品が原因となる食物アレルギーには、前述のクラス 1 食物アレ

ルギーと、クラス 2 食物アレルギーの 2 通り存在する。これらの 2 パターンでは原因となるアレルゲンも通常異なる。植物性食品アレルゲンは、構造的および機能的特性に基づいて大まかに分類、特徴付けることが可能で、いくつかのタンパク質（スーパー）ファミリーに大別される。これらのスーパーファミリーは、クーピン（ビシリンやレグミンなどのグロブリンタンパク質。貯蔵タンパク質を含む）、プロラミン（穀物のプロラミン、2S アルブミン、nsLTPs）および Profilin（すべての真核細胞の構造タンパク質）、これらのファミリーに加えて、いくつかのタイプの感染特異的（PR）タンパク質（Pathogenesis-related proteins）にも多くのアレルゲンが含まれる。PR タンパク質は、高等植物の防御システム全般に機能するタンパク質ファミリーであるが、お互いに構造的な類似性や関連性はない。また糖鎖結合タンパク質であるレクチン類の一部も、IgE 結合性を有し、アレルギーを引き起こす可能性も示唆されているが、確かなデータはなく、加熱するとその構造と生物学的活性を失うとされている⁹⁾。

2-1. 穀類に含まれるアレルゲン

穀類とは米、小麦、トウモロコシなどのイネ科に属する植物、そして大豆やピーナッツのマメ科や他科のソバなどがあげられる。これらの穀類に含まれる主なアレルゲン類を(表 2)にまとめた。

表2 穀類に含まれるアレルゲン

アレルゲンファミリー	アレルゲンを含む主な食品（穀類）
穀類のプロラミン	小麦(グリアジン,グルテニン)
α-アミラーゼ/トリプシンインヒビター	小麦(Tri a 28, Tri a 29) 大麦(Hor v 15)
2S アルブミン	ソバ(Fag e 2) ゴマ(Ses i 1,2) 大豆(Gly m 8) ピーナッツ(Ara h 2,6,7)
nsLTPs	トウモロコシ(Zea m 14) ピーナッツ(Ara h 9)
レグミン	大豆(Gly m 6)
ビシリン	大豆(Gly m 5) ソバ(Fag e 3) エンドウ(Pis s 1) ピーナッツ(Ara h 1) ゴマ(Ses i 3)
Bet v 1ホモログ (PR-10)	大豆(Gly m 4)
Profilin	大豆(Gly m 3) トウモロコシ(Zea m 12)

穀類による食物アレルギーの多くはいわゆるクラス 1 食物アレルギーであるが、古くは穀類アレルギーの症状は食物アレルギーの中では比較的穏やかなものが多く、蕁麻疹や皮膚炎を中心に発症するケースが多いとされていた¹⁰⁾。一方でソバアレルギーの場合は例外であり、上

記のような症状以外にも喘息発作や鼻炎、結膜充血、胃腸障害など症状を示し、重篤な場合には死に至ることがある¹¹⁾。また nsLTPs や 2S アルブミンなどのプロラミンスーパーファミリーの多くは重篤な反応を呈するとされている^{9),12)}。α-アミラーゼ/トリプシン・インヒビターは小麦を扱うパン職人にみられる喘息（baker's asthma）の主な原因アレルゲンである。

2-2. 果物に含まれるアレルゲン

一方、果物による食物アレルギーは、クラス 1 食物アレルギーのものとクラス 2 食物アレルギー

の2つに分けることができる。また、特殊な例として、ラテックス・フルーツシンドロームと呼ばれるパターンもある。これは、天然ゴム（ラテックス）タンパク質が経皮的に感作されたのち、果物に含まれる類似抗原を摂取した際に発症するもので、この場合は重篤な症例が多い。また近年、全身性アレルギー症状を引き起こす果物アレルギー症例に関する原因となるアレルギーの研究が進んでいる¹³⁾。特に、GRPと呼ばれる新たなアレルギーグループが、モモやウメ、リンゴなどの果物において重篤なアナフィラキシーを引き起こすことが明らかにされてきた¹⁴⁾。これまでに報告されている主な果物アレルギーについて(表3)にまとめた。

表3 果物に含まれるアレルギー

アレルギーファミリー	アレルギーを含む主な食品
2S アルブミン	グリーンキウイ(Act d 13)
nsLTPs	モモ(Pru p 3)
	グリーンキウイ(Act d 10)
	オレンジ(Cit s 3)
	イチゴ(Fra a 3)
	リンゴ(Mal d 3)
	バナナ(Mus a 3)
	ゴールドキウイ(Act c 10)
	サクランボ(Pru av 3)
ブドウ(Vit v 1)	
Bet v 1 ホモログ (PR-10)	ゴールドキウイ(Act c 8)
	グリーンキウイ(Act d 8)
	イチゴ(Fra a 1)
	リンゴ(Mal d 1)
	サクランボ(Pru av 1)
	モモ(Pru p 1)
ナシ(Pyr c 1)	
Profilin	オレンジ(Cit s 2)
	バナナ(Mus a 1)
	イチゴ(Fra a 4)
	リンゴ(Mal d 4)
	サクランボ(Pru av 4)
	モモ(Pru p 4)
	スイカ(Citrl l 2)
	マスクメロン(Cuc m 2)
	パイナップル(Ana c 1)
グリーンキウイ(Act d 9)	

3. 穀類・果物などの農作物に含まれる汎アレルギー

植物性食品による食物アレルギーの原因となるアレルギーは機能や構造が互いに類似しているアレルギータンパク質群「汎アレルギー(pan-allergen)」が関与しており、交差反応の原因となる。汎アレルギーには、前述のPRタンパク質¹⁵⁾やProfilin¹⁶⁾が含まれ、またそれ以外にも一部の貯蔵タンパク質も汎アレルギー

になりうると考えられている。このように交差性を有する汎アレルギーの中でも、PRタンパク質に属するBet v1 ホモログ (PR-10)¹⁷⁾、脂質輸送タンパク質 (LTP : Lipid Transfer Protein)(PR-14)¹⁸⁾、そしてProfilinなどは花粉抗原や食物抗原として多くの報告がある。他にもThaumatococcus-like protein (TLP:PR-5)も汎アレルギーとして重要である¹⁹⁾。近年では前述したように重篤な症例を引き起こす新規汎アレルギーとしてGRPが発見され²⁰⁾、いくつかの果物に対し交差反応性を有していることが報告されている²¹⁾。このような汎アレルギーを含む食品や植物を(表4)にまとめた。

表4 農作物における主要な汎アレルゲン

汎アレルゲン名	含まれる食品、植物	文献
Profilin	ウリ科、トマト、柑橘類など	Santosら(2011) ¹⁶⁾
Bet v1 ホモログ (PR-10)	白樺	Gaoら(2021) ¹⁷⁾
LTP	ピーナッツ、ベリー類、ラテックスなど	Wawrzęczykら(2020) ¹⁸⁾
Thaumatococcus protein	チェリー、キウイ、バナナなど	Palacínら(2012) ¹⁹⁾
ピマクレイン(GRP)	モモ、ブドウなど	Inomataら(2017) ²⁰⁾

4. 食物アレルギーの新たな感作経路としての経皮感作

近年、食物アレルゲンの新たな感作経路として、「経皮感作」が注目されている。経皮感作とは、皮膚からアレルゲンが侵入して感作が成立するというものである。

2003年、Lackらによりピーナッツの経皮感作の可能性を示す論文が発表された²²⁾。乳幼児期にピーナッツオイルを使用した子供は、使用していない子供達と比較して、ピーナッツアレルギーになる割合が約8倍に増加した。特に、アレルギーを発症した子供において、皮膚に湿疹などの炎症反応が見られた。その後2008年に彼は、皮膚を介して侵入したタンパク質に対してはアレルギーが誘導されるが、経口的に摂取した抗原(食物)に対しては免疫寛容が誘導されるという2重抗原曝露仮説(dual antigen exposure hypothesis)を提唱した²³⁾。現在では、この仮説が受け入れられつつあり、Lackらの報告以後、経皮感作に関する研究例は増加している。例えば、調理人の経皮感作臨床例では、原因食物は米、小麦、果物、野菜、魚介類など多様であった²⁴⁾。また、キュウリ成分含有のフェイスパックの利用後にキュウリアレルギーを発症した事例や大豆成分含有の化粧品を利用後に大豆アレルギーを発症した事例も報告されている²⁵⁾。また、日本では、2010年頃、加水分解小麦を含む石鹸の利用者が小麦アレルギーを発症した事例が相次ぎ、大きな社会問題となった。通常、タンパク質の抗原性(感作能)は、加水分解により低減化するが、分解が不十分の場合や、分解によって一部の構造の変化が生じることで抗原性が高くなると推察される。またこれらの分解タンパク質が経皮的に感作を引き起こし、小麦による食物アレルギー(このときは特に運動誘発性食物依存アナフィラキシー:FDEIA)が多発した。これらの経皮感作の要因に関しては、皮膚バリアの破壊や皮膚上皮細胞の炎症、アトピー性皮膚炎などが関与していることが示唆され、皮膚バリアの保護が食物アレルギーの予防に寄与しうることが示されつつある。

4-1. 経皮感作のメカニズム

近年、動物モデルを用いた経皮感作の研究が多く行われており、経皮感作の詳細なメカニズムが解明されつつある(図1)。上皮細胞が刺激を受けると炎症性サイトカインであるTSLPやIL-33などが産生される^{26,27)}。このTSLPが皮膚に存在する樹状細胞のランゲルハンス細胞や好塩基球を活性化し、Th2反応を促進し、形質細胞から抗原特異的なIgE抗体が産生される。

この時活性化されたランゲルハンス細胞は抗原の捕捉や提示を行っている^{28,29)}。また、好塩基球は

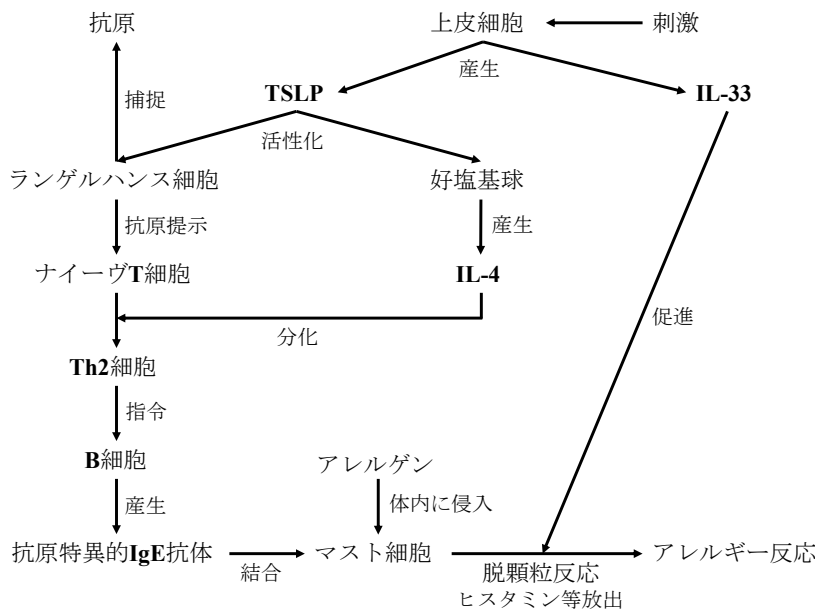


図1 経皮感作のメカニズム

IL-4 を産生し、Th2 細胞の分化を誘導する³⁰⁾。表皮は表面から順に角質層、顆粒層、有棘層、基底層に分かれており、顆粒層の中間にある細胞間にはタイトジャンクションが存在し、細胞間の物質移動を制限している³¹⁾。ランゲルハンス細胞は TSLP によって活性化されるとタイトジャンクションの外側にまで樹状突起を伸ばす³²⁾。このとき、タイトジャンクションは樹状突起と顆粒層の間に再構成され、ランゲルハンス細胞はタイトジャンクションの機能

を破壊せずに抗原を捕捉できる。このように、皮膚を透過できないような大きな分子量のタンパク質でさえ、抗原として取り込まれ、感作が成立する³¹⁾。IL-33 は皮膚で産生され血中をめぐり、マスト細胞に作用して IgE 介在性の脱顆粒反応を促進させる。その結果、ヒスタミンなどの炎症性物質が大量に放出される³³⁾。したがって、皮膚での感作段階では TSLP やランゲルハンス細胞、好塩基球が、アレルギー症状の惹起段階ではマスト細胞や IL-33 の作用が重要な役割を担っていると考えられている³⁴⁾。アトピー性皮膚炎患者では TSLP や IL-33 が増加し、それに伴い活性化されたランゲルハンス細胞も増加することが知られているため、食物アレルギーの経皮感作が成立しやすいということが考えられる。

5. 経皮感作しうる農作物アレルギー (大豆や果物を中心に)

これまでに経皮感作の関与が考えられる事例は数多く報告されている。しかしながら具体的にどのようなアレルギーが経皮感作しうるのかという経皮感作抗原の同定に関する報告はあまり多くない。現在までに報告されている経皮感作しうるアレルギーについての主な論文を(表 5)にまとめた。興味深い例としてマウスモデル系においてパパイン特異的 IgE 抗体および IgG1 抗体の産生が認められている。パパイヤアレルギーであるパパインは、強力なシステインプロテアーゼ活性を持ち、このシステインプロテアーゼが皮膚バリア機能を破壊すると示されている³⁵⁾。このプロテアーゼ活性を阻害すると特異的抗体産生の確認は見られなかったことから、食物アレルギーの構造ではなく、プロテアーゼ活性が原因で経皮感作が生じたと考察されている。

また卵白アレルギーである OVA およびパパインを同時にマウスに投与したところ、OVA 単独や、プロテアーゼ活性を阻害したパパインを同時に投与するよりも、高い特異的 IgE および IgG1 抗体が産生された³⁶⁾。これらのことから、食品自体に含まれる(システイン)プロテアーゼ活性によって経皮感作は促進されうる可能性が示唆される。

表5 経皮感作しうるアレルゲンに関する報告例

アレルゲン	アレルゲンを含む主な食品	参考文献
OVA	卵白	Hsiehら(2003) ³⁵⁾
プロヘベイン(Hev b 6.01)	天然ゴム	Lehtoら(2005) ³⁶⁾
パパイン	パイナップル、パパイヤ	Iidaら(2014)
パルブアルブミン	魚	Sanoら(2015)、Yagamiら(2015) ²⁵⁾
ファゼオリン	白インゲン豆	Yagamiら(2015) ²⁵⁾
7Sグロブリン、11Sグロブリン	大豆	Murakamiら(2018) ⁴⁸⁾

5-2. 果物の経皮感作抗原の探索

私たちの研究室では BALB/c マウスを用いてチェリー、グリーンキウイ抽出液をマウス背部の皮膚に塗布することで、チェリーおよびグリーンキウイについていくつかの経皮感作抗原候補を見いだしている。チェリーに対するアレルギーは多くはないが、いくつかの症例が報告されている^{37),38)}。主なチェリーアレルゲンには、Pru av 1 (PR-10)、Pru av 2 (Thaumatin-like proteins)、Pru av 3 (nsLTP)、Pru av 4 (Profilin)³⁹⁾などがあり、これらは花粉抗原や他の野菜・果物抗原との交差反応を引き起こす可能性がある。例えば、モモのアレルゲンである Pru p 3 と Pru p 2 は、それぞれ Pru av 3 と Pru av 2 と高い相同性を持つホモログ分子であり、またカバノキ花粉抗原 Bet v 1 とサクランボタンパク質 Pru av 1 との間に交差反応性があることが報告されている⁴⁰⁾。その中で汎アレルゲンである TLP を経皮感作抗原であることを報告した⁴¹⁾。一般的に TLP は 16 個の保存されたシステイン残基を含む⁴²⁾。これらの保存されたシステインによって形成されるジスルフィド結合は、分子の安定化を助け、正しい折り畳みと熱や pH 条件での高い安定性を可能にする。さらに、このタンパク質は、プロテアーゼによる分解に対しても耐性を発揮する。実際、チェリー TLP (Pru av2) は、*in vitro* でペプシンやトリプシン/キモトリプシンによって消化されないことを確認している。これらの特性は、このアレルゲンに感作された人に TLP を経口投与すると、消化酵素からの分解を免れインタクトに近い状態で吸収されてアレルギー反応を引き起こす可能性があることを示唆している。また同様にグリーンキウイについても研究を進め、経皮感作抗原を報告した⁴³⁾。グリーンキウイ (*Actinidia deliciosa*) は存在する 13 の主要なアレルゲンタンパク質が特定されている⁴⁴⁾。その中でも新たに生体防御タンパク質としての機能が注目されている Kiwellin と呼ばれるタンパク質が経皮感作抗原であることが判明した。Kiwellin は TLP 同様システイン残基を多く含み、キウイフルーツの食用部分に多量に含まれるタンパク質である⁴⁵⁾。またキウイフルーツでは Kiwellin の他にも Actinidin と呼ばれるタンパク質のアレルギーの発症率が増加している⁴⁶⁾。Actinidin は成熟したキウイフルーツの 50%以上を占めるタンパク質であり、小腸細胞のタイトジャンクションを分解することも示唆されているが⁴⁷⁾、マウスを用いた私たちの研究では Actinidin よりも Kiwellin に対して IgE および IgG 抗体が産生されたことからキウイフルーツの経皮感作しうる抗原は Kiwellin の可能性が高い可能性が考えられた。多くの植物アレルゲンは生体防御タンパク質であることが知られている。そしてチェリーおよびキウイの結果を踏まえると果物の生体防御関連タンパク質は動物に対して経皮感作抗原になりやすい可能性も示唆された。

5-3. 大豆の経皮感作抗原の探索

大豆においても実際のヒトでの症例が報告されており、その原因抗原として Gly m 6 (11S グロブリン) が報告されている²⁵⁾。本研究室では同様に大豆特異的 IgE や IgG1 (マウスにおいてはいずれもアレルギー発症に関わる Th2 関連抗体) の産生を確認した。これらの抗体の結合する大豆中のタンパク質を同定したところ、主要な大豆貯蔵タンパク質であり、すでに大豆アレルギーとして知られている 7S グロブリン (Gly m 5) と 11S グロブリン (Gly m 6) であることが判明した。特に 7S グロブリンの3つのサブユニットのうち、 β -サブユニットに特異的に反応する IgE 抗体が産生された。さらにその後の研究で、トリプシン・インヒビター (Gly m TI) も経皮感作抗原であることが判明した。大豆中の有名なアレルギーとしては上述のように Gly m 3 や Gly m 4 があり、それぞれシラカバ・ハンノキ属花粉抗原の Bet v 2 や Bet v 1 と交差反応することが知られている。しかしながら、大豆抽出液を用いた経皮感作実験において、大豆中のこれらのアレルギーに対する抗体は産生されず、感作されなかった。これらのことから、同一の食品に含まれるタンパク質でも、感作経路によってアレルギーとなるものが異なると考えられる^{48), 49)}。先に述べたように、これらのマウスモデルで明らかになった経皮感作抗原のうち、Gly m 6 に関してはヒトでの症例もあることから、本マウスモデル系はヒトでの経皮感作と類似の反応性を評価できる可能性が示唆される。

また、興味深いことに、このマウス経皮感作モデルでは、大豆タンパク質を飼料として摂取した場合は、経皮的に大豆の塗布を行っていても大豆特異的 IgE の産生が有意に抑制され、本マウスモデル系でも経口免疫寛容によって大豆による経皮感作が抑制されることが明らかとなった⁴⁹⁾ (図2)。

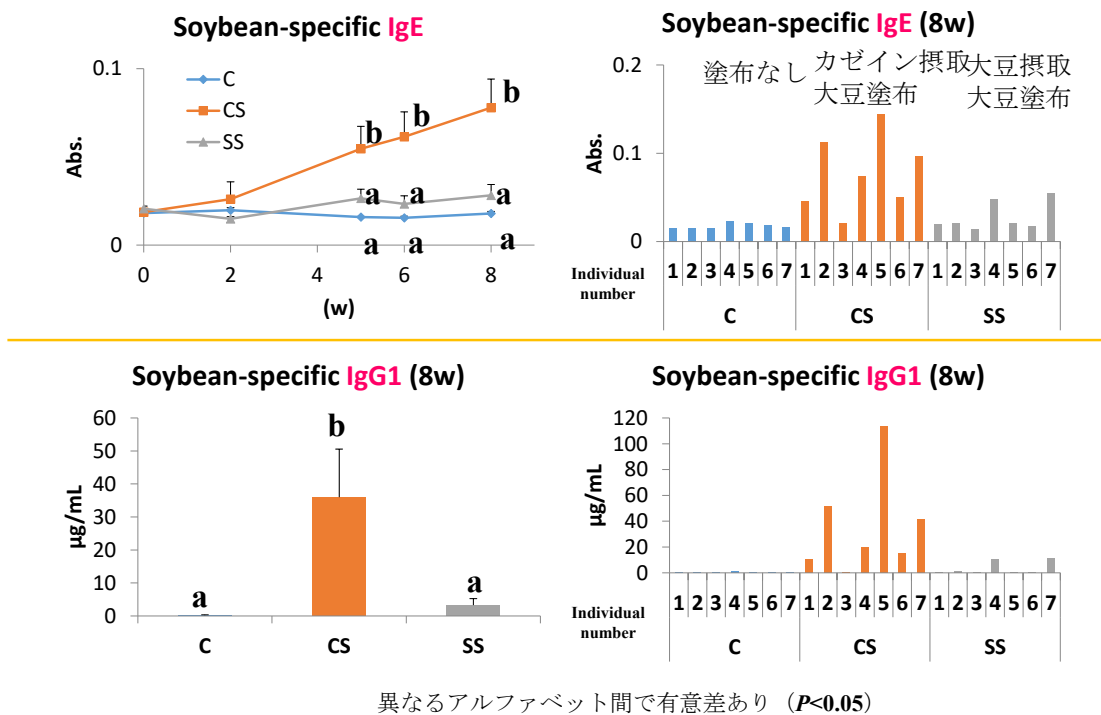


図2. 大豆を食べていると大豆による経皮感作が抑制された (経口免疫寛容)
(文献49より引用)

6. 農作物アレルゲンのリスク変動解析

6-1. 遺伝子組換え大豆における主要アレルゲンの変動解析

大豆は良質なタンパク質を豊富に含む優れた作物であるが、アレルゲンも含む。これまでに大豆のガンマ線照射処理によるアレルゲンの変動解析を行い、ガンマ線照射ではアレルゲンレベルは増加せず、むしろ一部のアレルゲンでは低下することを示した⁵⁰⁾。作物の安全性という観点では、遺伝子組換え (GM) 大豆のアレルゲン性に関する研究も重要で、実際いくつかの報告例がある。Lua らは、GM 大豆と密接に関連するさまざまな非組換え (nonGM) 大豆を使用して IgE 免疫プロットと IgE-ELISA を実施した。彼らは、GM 大豆が nonGM 大豆と同様のアレルギー誘発性を持っていることを発見し、遺伝子組み換えに起因するイムノプロットの結果に変化がないことを確認した⁵¹⁾。Kim らは、患者の血清を使用した IgE 阻害 ELISA は、nonGM 大豆と GM 大豆抽出物の両方で同等の阻害を示したと報告している。彼らはまた、大豆に遺伝的に組み込まれた組換えタンパク質 EPSPS (5-エノールピルビルシキミ酸-3-リン酸シンターゼ) に対して特異的な IgE 抗体が検出されなかったため、GM および nonGM 大豆のアレルゲンリスクは野生型大豆のアレルゲンリスクと同じであると主張した⁵²⁾。Tsai らはまた、nonGM 大豆栽培品種と GM 大豆 (EPSPS 遺伝子と CaMV 35S プロモーターで遺伝子導入されている) の Gly m4 レベルに有意差はないと報告している⁵³⁾。

私たちが、GM 大豆のアレルゲン性を、nonGM 大豆と比較することで検証した⁵⁴⁾。6 種類の主要な GM 大豆と、nonGM 大豆における主要大豆アレルゲンレベルを免疫化学的手法により網羅的に比較したところ、両者に有意な差は無かった (図 3)。また、市販大豆アレルギー患者血清による IgE 結合プロファイルも、両者間で差異は無く、GM によって新たな IgE 結合タンパク質の発生は確認出来なかった。これらの結果は、GM 大豆は nonGM 大豆と比べてアレルゲン性に差異は無く、実質的に同等であると見なすことができることを示唆した⁵⁴⁾。

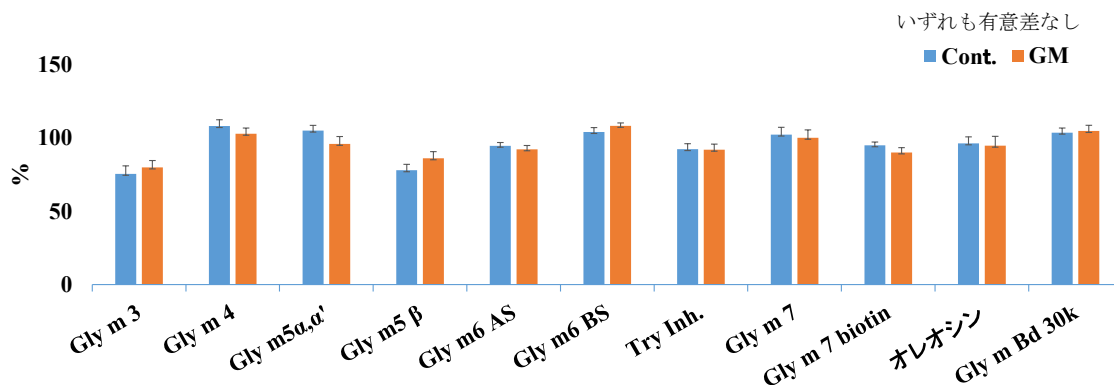


図3. 遺伝子組換え大豆 (GM大豆) と非組換え大豆 (nonGM大豆) におけるアレルゲンレベルの比較 (文献54より引用)

6-2. 病虫害被害による植物性食物アレルゲンの変動解析

上記で述べた汎アレルゲンの多くは PR-Ps に属することから、農作物が病害等のストレスを受けたときにこれらのアレルゲンが変動することが推察されるが、個々の汎アレルゲンの発現レベルを詳細に調べた例は少ない。

そこで本研究では、農作物の病虫害被害によって汎アレルゲンの発現量がどのように変動するのか解析した。大豆の栽培の際に、虫害被害を受けることで、主要な大豆アレルゲンがどのように変

農作物に含まれる食物アレルギー
衣笠・泉・福住・矢野・財満・森山

化するかという点について、枝豆と乾燥大豆種子を用いて検討した。その結果、Gly m 5、Gly m 6、トリプシン・インヒビター、Gly m Bd 30K などのアレルギー（いわゆるクラス 1 食物アレルギーの原因抗原）は、非被害と虫害被害の間で差異はなかったが、興味深いことに花粉症関連大豆アレルギーである Gly m 4、Gly m 3 の 2 つは、虫害被害によって有意に増加することが示された（図 4⁵⁵⁾。Gly m 4 に関しては、感染特異的タンパク質(PR-Ps)の一種の PR-10 であることから、虫害などのストレスを受けることで増加することは想像できるが、Profilin である Gly m 3 も増加したことは新たな知見である。本分子は細胞の修復の際の細胞骨格リモデリングに関わることから、虫害被害時に増加したものと考えるとリーズナブルである。いずれにしても、これらのアレルギーが栽培時の環境によって変動することは、作物の安全性を考える上で興味深い。

また、病害（カビ被害）を受けた農作物におけるアレルギーのリスク変動に関しても、サクランボを用いて検討した⁵⁶⁾。カビの被害を受けたサクランボでは、PR-10 に属するサクランボアレルギー抗原 Pru av1 に関しては、カビ被害で著しく発現が増加した。被害のない果実と比べるとデンストグラフィーの結果では約 6 倍の増加を示した。次に感染特異的タンパク質ファミリー PR-5 に属するサクランボアレルギー抗原 Pru av2 に関しては、イムノブロットングの結果でも ELISA の結果でも差はなかった。Profilin である Pru av4 もカビ被害の有無に関わらず有意な増加は見られなかった。Profilin がカビ被害で増加しなかった点は、大豆での虫害被害時の結果とは異なる。作物の違いや被害の種類の違い、変動するアレルギーコンポーネントの違いなど、病虫害被害を受けた際のアレルギーの変動にも多様性が存在する可能性が示唆される。

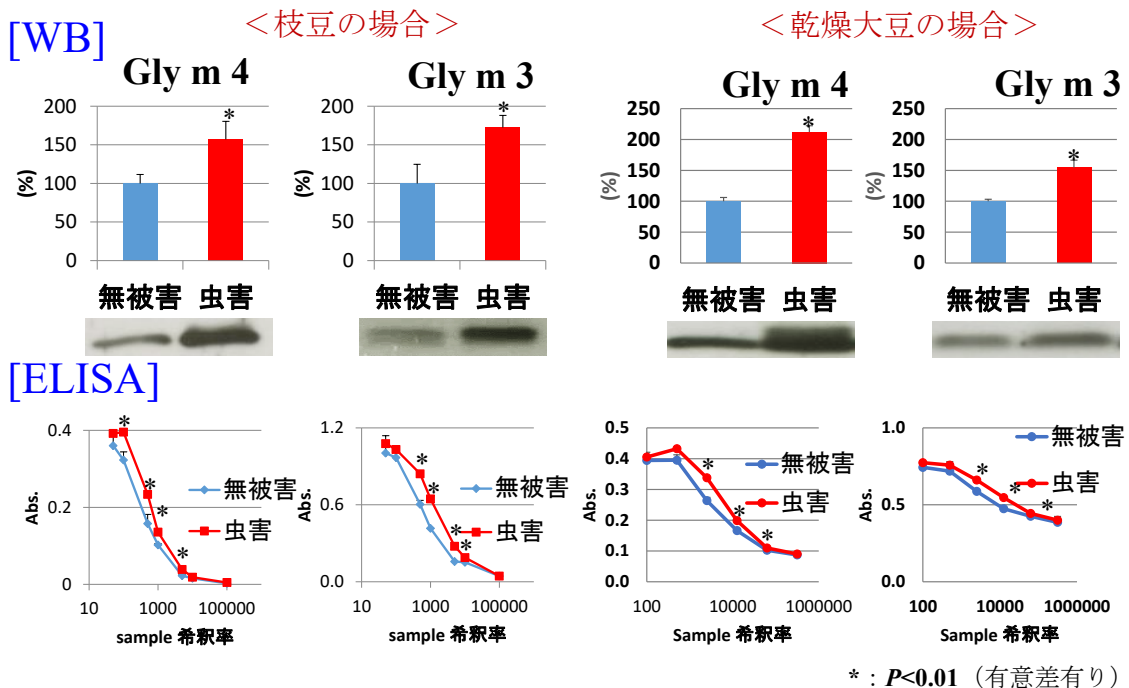


図 4. 大豆の虫害被害によって2つの花粉症関連アレルギーが有意に増加した。
(文献55より引用)

謝辞

本稿で紹介した著者らの研究成果は科研費（基盤研究(c)）等の支援を受けて行われた。

要約

食物アレルギーは、食品に対する免疫学的機序を介した過敏反応である。原因成分は主にタンパク質である。食物アレルギーを引き起こす原因となる食品には動物性食品、植物性食品などさまざまであるが、本稿では植物性食品に注目し、野菜や果物、穀類におけるアレルゲンを紹介する。また食物アレルギーが発症する機序の多様性が近年注目されている。感作・発症経路は多様であるが、近年、新たな感作経路として「経皮感作」が注目されている。経皮感作とは、皮膚から抗原アレルゲン分子が侵入し、感作が成立するというものである。経皮感作されやすいアレルゲンの特性など、不明な点が多く、その詳細の解明が求められている。本総説では、主に果物や大豆などの農作物の経皮感作能について、我々の研究成果も含めて紹介する。また農作物由来の各種アレルゲンの単離や抗体の作製を行い、これらを用いて各種処理や加工法、栽培法、品種等による植物性食品中のアレルゲンの量的・質的なリスク変動解析を進めている。本稿では、これらの変動解析についても我々の研究成果を紹介する。

引用文献

- 1). Sicherer SH, Sampson HA. (2018) Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 141:41-58.
- 2). 中村 晋、飯倉洋治 (2003) 最新食物アレルギー、永井書店
- 3). 岸野泰男、菅野道廣(編) (1995) 食物アレルギー、光生館
- 4). 伊藤武、杉山 純一、米谷 民雄、川本 伸一、西島 基弘(編) (2006) 食品検査とリスク回避のための防御技術、CMC出版
- 5). Yagami T, Haishima Y, Nakamura A, Osuna H, Ikezawa Z. (2000) Digestibility of allergens extracted from natural rubber latex and vegetable foods. *J allergy Clin Immunol.* 106:752-762.
- 6). Yagami T. (2002) Allergies to Cross-Reactive Plant Proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 128:271-279.
- 7). 近藤康人 (2005) *臨床栄養* 106(4):444-450.
- 8). 国民生活センターHP (http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20131205_1.html)
- 9). Luud J.W.J.G, Ingrid M.van der M, Marinus J.M.S. (2014) Reducing the incidence of allergy and intolerance to cereals. *Journal of Cereal Science.* 59(3):337-353.
- 10). 中村良 (1987) 食品に起因するアレルギー、*化学と生物* 25 (11) :739-741.
- 11). 中村晋,山口道也,大石光雄,葉山隆 (1974) そばアレルギー症の研究 : 第 1 報 そばアレルギー症の症例について、*アレルギー* 23(8):548-553,580.
- 12). 近藤康人 (2018) 食物アレルゲンコンポーネント、*アレルギー* 67(8):996-1002.
- 13). 福家辰樹 (2020) 野菜・果物アレルギー *日本小児アレルギー学会誌* 34(5):602-611.
- 14). Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, Picone D, Tamburrini M, Ferrara R, Petriccione M, Mangone I, Palazzo

- P, Liso M, Giangrieco I, Crescenzo R, Bernardi ML, Zennaro D, Helmer-Citterich M, Mari A, Ciardiello MA. Peamaclein--a new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy*. 2013 Jan;43(1):128-40.
- 15). Ebner C., Hoffmann-Sommergruber K., Breiteneder H. (2001) Plant food allergens homologous to pathogenesis-related proteins. *Allergy*. 56(67):43-44.
- 16). Santos A., Ree V R. (2011) Profilins mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 155(3):191-204.
- 17). Gao J., Cai R., Zhou N. (2021) Development of a sensitive and stable chemiluminescent immunoassay for detection of birch pollen allergic specific IgE based on recombinant Bet v1 protein. *J Immunol Methods*. 493:113040.
- 18). Wawrzęczyk A., Żbikowska-Gotz M., Bartuzi Z. (2020) Sensitisation to lipid transfer proteins in pollen - allergic adults with food allergy. *Postepy Dermatol Alergol*. 37(4):508-512.
- 19). Palacín A., Rivas A L., Gómez-Casado C., Aguirre J., Tordesillas L., Bartra J., Blanco C., Carrillo T., Cuesta-Herranz J., Bonny C A J., Flores E., García-Alvarez-Eire G M., García-Nuñez I., Fernández J F., Gamboa P., Muñoz R., Sánchez-Monge R., Torres M., Losada V S., Villalba M., Vega F., Parro V., Blanca M., Salcedo G., Díaz-Perales A. (2012) The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray. Multicenter Study *PLoS One*. 7(9):e44088.
- 20). Inomata N., Okazaki F., Moriyama T., Nomura Y., Yamaguchi Y., Honjoh T., Kawamura Y., Narita H., Aihara M. (2014) Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 112(2):175-177.
- 21). Inomata N., Miyakawa M., Aihara, M. (2017) High prevalence of sensitization to gibberellin-regulated protein (peamaclein) in fruit allergies with negative immunoglobulin E reactivity to Bet v 1 homologs and profilin: Clinical pattern, causative fruits and cofactor effect of gibberellin-regulated protein allergy. *J Dermatol*. 44(7):735-741.
- 22). Lack G, Fox, D., Northstone, K., Golding, J. (2003) Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood. *N. Engl. J. Med*. 348:977-985.
- 23). Lack, G. (2008) Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 121:1331-1336.
- 24). Inomata, N., Nagashima, M., Hakuta, A., Aihara, M. (2015) Food allergy preceded by contact urticaria due to the same food: Involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol. Int*. 64:73-78.
- 25). Yagami A., Suzuki K., Nakamura M., Sano A., Iwata Y., Kobayashi T., Suzuki M., Hara K., Teshima R., Matsunaga K. (2015) Case of anaphylactic reaction to soy following percutaneous sensitization by soy-based ingredients in cosmetic products. *J. Dermatol*. 42:917-918.
- 26). Corren, J., Ziegler, F S. (2019) TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol*. 12:1603-1609.
- 27). Cayrol, C., Girard J P. (2017) Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 281(1):154-168.
- 28). Kaplan, H D. (2017) Ontogeny and function of murine epidermal Langerhans cells. *Nat Immunol*. 18:1068-1075.
- 29). Humeniuk, P., Dubiela, P., Hoffmann-Sommergruber K. (2017) Dendritic Cells and Their Role in Allergy:

- Uptake, Proteolytic Processing and Presentation of Allergens. *Int J Mol Sci.* 18:1491.
- 30). Hussain, M., Borcard, L., Walsh, P K., Rodriguez, P M., Mueller, C., Kim, S B., Kubo, M., Artis, D., Noti, M. (2018) Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 141:223-234.
 - 31). 久保 亮治 (2011) 皮膚バリアとランゲルハンス細胞の動態、*日本臨床免疫学会誌* 34(2):76-84.
 - 32). Kubo A., Nagano K., Yokouchi M., Sasaki H., Amagai M.(2009) External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med.*206(13):2937-2946.
 - 33). 善本 知広 (2017) 経皮感作食物アレルギーの分子メカニズム:二重抗原暴露仮説の実験的エビデンス、*アレルギー* 66(10):1224-1229.
 - 34). Haenuki Y., Matsushita K., Yumikura SF., Ishi KJ., Kawagoe T., Imoto Y., Fujieda S., Yasuda M., Hisa Y., Akira S., Nakanishi K., Yoshimoto T. (2012) A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin. Immunol.*130(1):184-194.
 - 35). Hsieh, K. Y., Tsai, C. C., Herbert Wu, C. H. & Lin, R. H.(2003) Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 33:1067-1075.
 - 36). Lehto N., Koivuluhta M., Wang G., Amghaiab I., Majuri ML., Savolainen K., Turjanmaa K., Wolff H., Reunala T., Lauerma A., Palosuo T., Alenius H. (2003) Epicutaneous natural rubber latex sensitization induces T helper 2-type dermatitis and strong prohevein-specific IgE response. *J Invest Dermatol.* 120(4):633-640.
 - 37). Scheurer S., Pastorello EA., Wangorsch A., Kästner M., Haustein D., Vieths S. (2001) Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107:724-731.
 - 38). Fierens, E., Gebruers, K., Voet, A.R.D., Maeyer, M.D., Courtin, C.M., Delcour, J.A. (2009) Biochemical and structural characterization of TLXI, the *Triticum aestivum* L. thaumatin-like xylanase inhibitor. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 24:646-654.
 - 39). Smole, U., Bublin, M., Radauer, C., Ebner, C., Breiteneder, H. (2008) Mal d 2, the thaumatin-like allergen from apple, is highly resistant to gastrointestinal digestion and thermal processing. *Int Arch Allergy Immunol.* 147:289-298.
 - 40). Mastroianni, C., Cardinale, F., Giannetti, A., Caffarelli, C. (2019) Pollen-Food Allergy Syndrome: A not so Rare Disease in Childhood. *Medicina (Kaunas).* 55:641.
 - 41). Izumi E., Hiroi A., Kinugasa S., Yano E., Zaima N., Moriyama T. (2021) Thaumatin-Like Protein (Pru av 2) Is a Cherry Allergen That Triggers Percutaneous Sensitization in Mice *Foods.* 10(1):134.
 - 42). Liu, J., Sturrock, R., Ekramoddoullah, A.K.M. (2010) The superfamily of thaumatin-like proteins: its origin, evolution, and expression towards biological function. *Plant cell Reports.* 29:419-436.
 - 43). Kinugasa S., Hidaka S., Tanaka S., Izumi E., Zaima N., Moriyama T. Kiwifruit defense protein, kiwellin (Act d 5) percutaneously sensitizes mouse models through the epidermal application of crude kiwifruit extract. *Food & Nutr Res.* 65: 7610, 2021.
 - 44). Wang J, Vanga SK, McCusker C, Raghavan AV. (2019) Comprehensive Review on Kiwifruit Allergy: Pathogenesis, Diagnosis, Management, and Potential Modification of Allergens Through Processing. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 18(2): 500-513.

- 45). Hamiaux C, Maddumage R, Middleditch MJ, Prakash R, Brummell DA, Baker EN, Atkinson RG.(2014) Crystal structure of kiwellin, a major cell wall protein from kiwifruit. *Journal of Structural Biology*. 187(3): 276-281.
- 46). Maddumage R, Nieuwenhuizen NJ, Bulley SM, Cooney JM, Green SA, Atkinson RG.(2013) Diversity and Relative Levels of Actinidin, Kiwellin, and Thaumatin-Like Allergens in 15 Varieties of Kiwifruit (Actinidia). *J. Agric. Food Chem.* 61(3): 728-739.
- 47). Cavica M, Grozdanovic MM, Bajic A, Jankovic R, Andjus PR, Gavrovic-Jankulovic M.(2014) The effect of kiwifruit (Actinidia deliciosa) cysteine protease actinidin on the occludin tight junction network in T84 intestinal epithelial cells. *Food Chem. Toxicol.* 72: 61-68.
- 48). Murakami, H., Ogawa T., Takafuta A., Yano E., Zaima N., Moriyama T. (2018) Identification of the 7S and 11S globulins as percutaneously sensitizing soybean allergens as demonstrated through epidermal application of crude soybean extract. *Biosci. Biotech., Biochem.* 82:1408-1416.
- 49). Murakami H., Ogawa T., Takafuta A., Yano E., Zaima N., Moriyama T. (2018) Percutaneous Sensitization to Soybean Proteins Is Attenuated by Oral Tolerance. *J. Nutr. Sci. and Vitaminol.* 64(6):683-686.
- 50). Moriyama T., Yano E., Kitta K., Kawamoto S., Kawamura Y., Todoroki S. (2013) Effect of Gamma-Irradiation on Soybean Allergen Levels. *Biosci. Biotechnol. Biochem.,* 77:2371-2377.
- 51). Lua, M.; Jina, Y.; Weber, B.B.; Goodman, R.E. (2018) A comparative study of human IgE binding to proteins of a genetically modified (GM) soybean and six non-GM soybeans grown in multiple locations. *Food Chem. Toxicol.* 112:216–223.
- 52). Kim, S.H.; Kim, H.M.; Ye, Y.M.; Kim, S.H.; Nahm, D.H.; Park, H.S.; Ryu, S.R.; Lee, B.O.(2006) Evaluating the Allergic Risk of Genetically Modified Soybean. *Yonsei Med. J.* 47:505–512.
- 53). Tsai, J.J.; Chang, C.Y.; Liao, E.C.(2017) Comparison of Allergenicity at Gly m 4 and Gly m Bd 30K of Soybean after Genetic Modification. *J. Agric. Food Chem.* 65:1255–1262.
- 54). Matsuo A., Matsushita K., Fukuzumi A., Tokumasu N., Yano E., Zaima N., Moriyama T. (2020) Comparison of Various Soybean Allergen Levels in Genetically and Non-Genetically Modified Soybeans. *Foods*.9(4):522.
- 55). Hanafusa K., Murakami H., Ueda T., Yano E., Zaima N., Moriyama T. (2018) Worm wounding increases levels of pollen-related food allergens in soybean (*Glycine max*). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 82:1207-1215.
- 56). 三口志穂・森山達達哉,他 (2015) カビ被害による農作物汎アレルギー (PR-10, PR-5, プロフィリン) の変動解析、アレルギーの臨床 35(9):64-67.