

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05463

研究課題名(和文) GRPが関与する果物アレルギーの病態解析

研究課題名(英文) A study on fruits allergy due to Gibberellin-Regulated Protein (GRP)

研究代表者

二村 恭子 (Futamura, Kyoko)

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：60596956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：最終年度までに原因果物とモモ抽出GRPに陽性反応を呈する果物アレルギー症例を36例まで解析することが可能になり、これらの症例はより重症で発症時に運動などの副因子を要するケースが多いことが確認された。発症の原因となる果物はモモが最多、次にオレンジが多く15種類にもわたり、さまざまな果物間におけるGRPの交差反応性が示唆された。全例でスギ・ヒノキ花粉の感作を認める一方でそれ以外の花粉感作は比較的少なく、モモ抽出GRP感作例ではスギ花粉GRPに対するIgE抗体の反応性が高く、スギ花粉GRPと果物由来GRPの交差反応によってこの果物アレルギーが発症したという仮説の確からしさをさらに高める結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに果物アレルギーは口腔アレルギー症状が主体であり、症状は軽微なものと考えられていたが、重症な果物アレルギーの症例を集積することで世間一般に広く啓発活動を実施できるようになった。重症果物アレルギーの起こりやすい果物などを提示、注意喚起を行うことが可能になった。スギ花粉感作と重症果物アレルギーとの関係性をより明らかにしたことから、これらのアレルギーがスギ花粉症に対する免疫療法で改善する可能性を示すことができたが、これについては今後更なる解析が必要と考えている。

研究成果の概要(英文)：By the final year of the study, it was possible to analyze up to 36 fruits allergy cases that tested positive for the causative fruit and peach-extracted GRP, confirming that these cases were more severe and often required exercise or other co-factors at onset. Peaches were the most common cause of allergy, followed by oranges, and a total of 15 different fruits and vegetables. Cross-reactivity of GRP among various fruits was suggested. All cases showed sensitization to cedar and cypress pollen, while sensitization to other pollens was less common. Reactivity of IgE antibodies to cedar pollen GRP was higher in cases of peach extract GRP sensitization. Our results further support the hypothesis that cedar pollen GRPs cross-react with fruit-derived GRPs to induce this fruits allergy.

研究分野：アレルギー

キーワード：GRP PFAS(花粉-食物アレルギー症候群) 重症果物アレルギー スギ・ヒノキ花粉症

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで果物アレルギーの臨床型は、ハンノキ・シラカンバ花粉感作との交差反応によって、モモなどの主としてバラ科に属する果実摂取時に引き起こされる口腔内での刺激感を主とした口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome; OAS)が主体とされてきた (Amlot PL et al, Clin Allergy.1987;17:33-42.)。この際の責任コンポーネントはシラカンバの Bet v 1 (PR-10)および Bet v 2 (Profilin)で、これらの蛋白は加熱や消化酵素への耐性が低く摂食後には分解されてしまうことから、果物に対するアレルギー反応は一般的に全身症状を来さず軽微なものとされてきた (Ma S et al, J Allergy Clin Immunol. 2003;112:784-8)。しかし近年重症モモアレルギーのアレルゲンコンポーネントとして熱や消化酵素に対する耐性が強い Pru p 7; gibberellin-regulated protein (GRP)が同定された (Tuppo L et al. Clin Exp Allergy. 2013; 43:128-40, Inomata N et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112:175-177.)。

GRPは当初、PR-10や profilin とは異なり、もう一つのモモ重症アレルギーのコンポーネントである non-specific lipid transfer protein (LTP)と同様に花粉症と関係なく経口感作によってアレルゲンとなると考えられていたが、西洋ヒノキ (Tuppo L et al. Mol Immunol. 2019;114:189-195)、マウンテンシダーやスギ花粉 (Ehrenberg AE et al. Clin Exp Allergy. 2020 in press)などでも GRP が同定され、モモ GRP との近似性が明らかとなり、重篤な症状をきたす「新たな PFAS」の原因アレルゲンである可能性が示唆されるようになってきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全身症状を来す果物アレルギーの病態を解明と治療法の開発である。GRP 関連アレルギーでは全身症状が高頻度に認められるが、原因果物の特異的 IgE 陽性率が低く、皮膚テストを実施しなければ確定診断に至らず、重篤なアレルギー症状を再燃させる恐れがある。本研究で果物間の GRP の交差反応が解明されれば、患者に適切な食事指導を行うことが可能になり、大幅な QOL の改善につながる事が期待される。

また GRP 関連果物アレルギーと花粉感作との解析を行い、PFAS と同様の感作経路が判明すれば、花粉の免疫療法によって比較的 safely に食物アレルギーの寛解に繋がる可能性がある。一般に成人食物アレルギーは寛解に至りにくい疾患であるが、PFAS 発症の機序を利用することで治療法開発のパラダイムシフトとなりうる。モモ GRP との相関が想定されているスギ花粉は、本邦において感作率が高く、標準化されたアレルゲンによる免疫療法が保険収載されており、その実施によって花粉症症状の緩和だけでなく食物アレルギー症状の改善も望める可能性が示唆される。

3. 研究の方法

(1) GRP が関与する果物アレルギーの症例集積研究

診療時に前向きに症例集積を行い、ハンノキ・シラカンバ感作による典型的な PFAS などの症例と比較検討し、原因果物との交差性や重症度に関与する因子を評価する。

(2) 果物間の GRP の交差反応の検討

GRP の抗原性には蛋白の立体構造が重要であり、合成蛋白では十分な抗原活性が認められない。本研究では各種果物から GRP を抽出精製し、患者由来の血清学的検討 (ELISA を行う。次に原因果物と抽出した GRP を用いた皮膚テストで患者にとっての食材の安全閾値を推定する。比較的安全性が高いと判断され患者自身が希望すれば、経口負荷試験にて摂取可否を判断する。

(3) GRP 関連果物アレルギーと花粉感作の関係に対する検討

スギやヒノキ花粉由来 GRP とモモ由来 GRP の蛋白レベルでの相同性を報告した文献はあるが、両者の感作レベルを報告したものはない。本研究では患者血清を用いた ELISA 法で、モモ GRP に対する反応がスギやヒノキ花粉の添加によって阻害されるか検討する。

4. 研究成果

(1) GRP が関与する果物アレルギーの症例集積研究

最終年度までにプリックテストで原因果物とモモ抽出 GRP に陽性反応を呈した症例は 36 例にまで達した。このうち全例がスギ・ヒノキ特異的 IgE 抗体クラス 2 以上で感作が成立していたが、ハンノキ・シラカンバ、イネ科、ヨモギ・ブタクサなどの本邦における他の花粉感作陽性症例は比較的少数であった。発症時の症状は食物アレルギー診療ガイドラインで提唱された重症度分類ではグレード 2 以上であった症例が 80%以上と比較的重症であり、運動や鎮痛剤内服などの発症の二次的要因は 2/3 以上の症例で認められたが、運動は軽作業程度の場合からランニングなど症例によって様々な強度であった。

(2) 果物間の GRP の交差反応の検討

GRP は植物間で高い相同性があり、GRP のアミノ酸配列は果物・野菜間では 80-100%、ヒノキ科花粉とも 60-70%など、植物間では非常に高い相同性を持つ。現在までに WHO IUIS には花粉樹木由来 3 種 (Cup s 7, Jun a 7, Cry j 7)、果実由来 5 種 (Pru p 7, Pru m 7, Pru av 7, Cit

s 7, Pun g 7) 、野菜由来1種 (Cap a 7) の計9種がアレルゲンとして登録されている。しかし果物間における GRP の交差反応には不明な点が残されており、現実には果物除去を指導する際に苦慮することが多い。本研究の対象者では、アレルギー症状を誘発した果物・野菜は15種にわたり、モモやそれに近いバラ科果物に加えて、オレンジなどの柑橘系の果物が原因となった症例が多く報告された (図1)。そこで我々は研究対象症例において、モモ由来 GRP と同様の方法で抽出された他の果物(ウメ、リンゴ、ナシ、ブドウ)由来GRPでのプリックテストとELISAで反応を検討した。

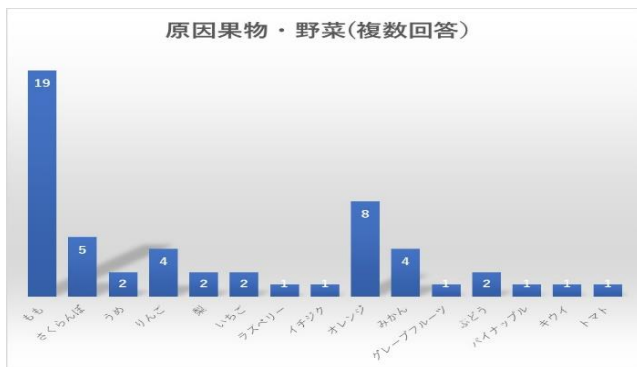


図1 発症原因となった果物・野菜

その結果、症例によっては検討した5種全てのGRPで陰性対照と比較してIgE抗体が陽性の結果であり(図2)、そのような場合にはプリックテストにおいてもモモ以外の果物由来GRPに対して陽性となる傾向を認めた。一方、モモ以外の果物GRPにはELISAでIgE抗体を認めなかった症例もあり、それぞれの患者によって、原因と考えられる果物、果物由来GRPに対するプリックテストやELISAの結果を加味して摂食可能か否かを判断する必要のあることを明らかにした。

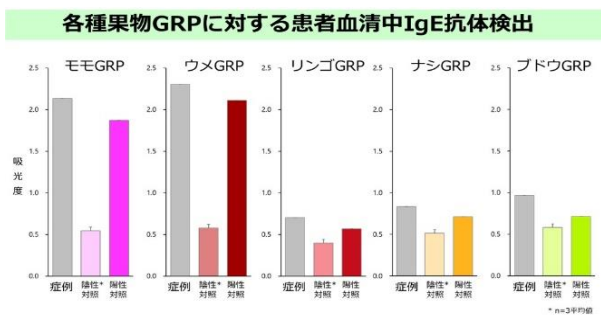


図2 患者血清中のIgE抗体検出(ELISA)

また、GRP自体が果物の種類はもちろんのこと、品種や成熟度などによって含有量が大きく異なることが判明し、患者の病歴聴取や今後の食事指導の参考となる検討結果を得られた。

(3) GRP関連果物アレルギーと花粉感作の関係に対する検討

前述したように、モモGRP感作陽性の果物アレルギー症例は、すべての症例でスギ花粉に対する特異的IgE抗体が陽性であったことから、スギ花粉と果物GRPとの関係が示唆された。本研究開始後に報告された本邦におけるスギ花粉症とGRP感作との報告は、小児果物アレルギー患者22名(うち全身症状があった症例は13名)のうち10名がスギGRPに感作されていたという報告(Iizuka et al. Allergy. 2021)と小児スギ花粉症患者の20%がモモGRPに感作されていたが、果物アレルギー発症との関係は不明であるという報告(Mori et al. Allergol Immunopathol. 2022)の2報があった。本研究ではより直接的にモモGRP陽性の果物アレルギー症例におけるスギ花粉GRP特異的IgE抗体をELISAにて解析した。その結果、モモGRP感作群では、スギ花粉症も果物アレルギーもない健常群、およびスギ花粉症はあるが果物アレルギーのない花粉症群と比較して有意にスギ花粉GRP特異的IgE抗体の反応を認め(図3)、スギ花粉GRPと果物GRP感作との関係性をより強く示唆する結果を得られた。興味深いことに、スギ花粉症あり果物アレルギーなしの花粉症群とモモGRP感作群間でスギ花粉特異的IgE抗体値を比較しても有意差は認めず(図4)、スギ花粉特異的IgE抗体が高い場合にGRPへの感作も成立するという単純な機構による事象ではないことも示唆され、そのメカニズムの解明には今後更なる検討が必要と考えた。

スギ花粉GRP特異的IgE抗体

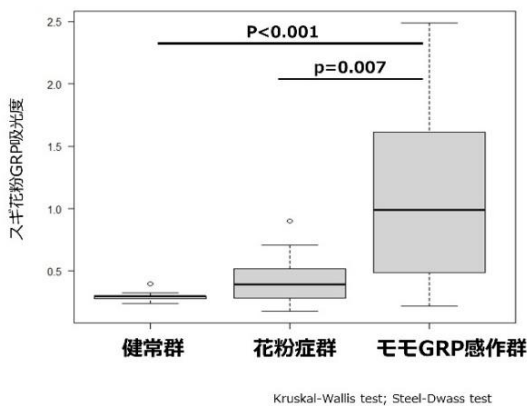


図3 スギ花粉特異的IgE抗体(ELISA)

スギ花粉特異的IgE抗体値

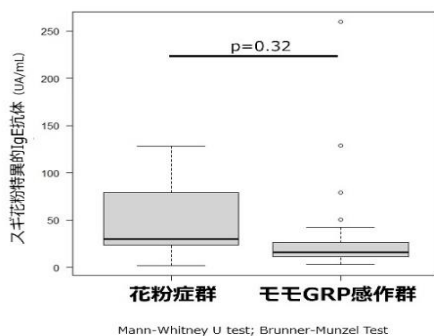


図4 スギ花粉特異的IgE抗体値の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Kayoko, Nakamura Masashi, Sato Nayu, Futamura Kyoko, Matsunaga Kayoko, Yagami Akiko	4. 巻 72
2. 論文標題 Nattokinase (Bac s 1), a subtilisin family serine protease, is a novel allergen contained in the traditional Japanese fermented food natto	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 279 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Kayoko, Futamura Kyoko, Nishimura Asako, Matsunaga Kayoko, Yagami Akiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Seven cases of allergic contact dermatitis caused by cosmetics containing ethyl L</scp> ascorbic acid <sc>3 0	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Contact Dermatitis	6. 最初と最後の頁 421 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cod.14040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimojo Naoshi, Yagami Akiko, Ohno Fumiaki, Tsurumi Yuta, Nakamura Masashi, Suzuki Kayoko, Kuwabara Kazunobu, Futamura Kyoko, Ohno Satoshi, Yokogawa Takashi, Horiguchi Takahiko, Matsunaga Kayoko	4. 巻 52
2. 論文標題 Fish collagen as a potential indicator of severe allergic reactions among patients with fish allergies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 183 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.14028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Kayoko, Futamura Kyoko, Kawakami Tsuyoshi, Numata Mitsuru, Sasaki Kazumi, Matsunaga Kayoko, Yagami Akiko	4. 巻 85
2. 論文標題 Contact dermatitis caused by a disposable paper napkin containing colophonium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Contact Dermatitis	6. 最初と最後の頁 377 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cod.13864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 二村 恭子、矢上晶子	4. 巻 21
2. 論文標題 【食物アレルギー:診療の基本と最新情報】(Part3.)食物アレルギーの診断法(解説2) 皮膚テスト	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Visual Dermatology	6. 最初と最後の頁 66-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 二村 恭子、矢上晶子	4. 巻 21
2. 論文標題 【食物アレルギー:診療の基本と最新情報】(Part2.)成人の食物アレルギー(topics 1) 花粉-食物アレルギー-症候群(PFAS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Visual Dermatology	6. 最初と最後の頁 53-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村 政志, 佐藤 奈由, 鈴木 加余子, 二村 恭子, 鷲尾 健, 平瀬 敏志, 鈴木 慎太郎, 松本 崇直, 杉浦 真理子, 山元 純子, 矢上 晶子, 松永 佳世子
2. 発表標題 2016年以降に確認されたコチニールアレルギー11例の解析
3. 学会等名 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二村 恭子, 鈴木 加余子, 下條 尚志, 佐藤 美希, 青木 祐治, 伊藤 裕安, 中村 政志, 松永 佳世子, 矢上 晶子
2. 発表標題 牛肉アレルギー症例の検討
3. 学会等名 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 加余子, 下條 尚志, 中村 政志, 二村 恭子, 松永 佳世子, 矢上 晶子
2. 発表標題 原因食材の確定に苦慮した食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (FDEIA) の2例
3. 学会等名 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 奈由, 岩脇 由希子, 二村 恭子, 高岡 有理, 下條 尚志, 中村 政志, 鈴木 加余子, 松井 照明, 亀田 誠, 矢上 晶子, 伊藤 浩明, 松永 佳世子
2. 発表標題 スパイスアレルギー7例の検討
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木 祐治, 矢上 晶子, 酒井 智美, 大野 敏, 佐藤 奈由, 中村 政志, 二村 恭子, 鈴木 加余子, 堀口 高彦, 中田 誠一, 松永 佳世子
2. 発表標題 Alpha/beta gliadin MM1は小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの診断感度を向上する
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 政志, 佐藤 奈由, 辻 元基, 松井 照明, 鈴木 加余子, 二村 恭子, 大野 敏, 矢上 晶子, 伊藤 浩明, 松永 佳世子
2. 発表標題 ソバアレルギー診断に有用なアレルギーコンポーネントの検討
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下條 尚志, 矢上 晶子, 大野 史晃, 鶴見 侑大, 二村 恭子, 鈴木 加余子, 中村 政志, 大野 敏, 桑原 和伸, 横川 隆志, 堀口 高彦, 松永 佳世子
2. 発表標題 重症魚アレルギーにおけるコラーゲン特異的IgEの有用性について
3. 学会等名 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二村 恭子, 鈴木 加余子, 中村 政志, 下條 尚志, 成田 宏史, 門間 敬子, 松永 佳世子, 矢上 晶子
2. 発表標題 モモGRPブリックテスト陽性果物アレルギー症例の検討
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下條 尚志, 矢上 晶子, 大野 史晃, 鶴見 侑大, 二村 恭子, 鈴木 加余子, 中村 政志, 大野 敏, 成田 宏史, 門間 敬子, 松永 佳世子
2. 発表標題 桃アレルギーにおける新規抗原FKBPの有用性について
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 加余子, 佐藤 奈由, 中村 政志, 二村 恭子, 松永 佳世子, 矢上 晶子
2. 発表標題 納豆アレルギーにおけるポリガンマグルタミン酸(PGA)以外の抗原についての検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二村 恭子,鈴木 加余子,下條 尚志,大野史晃,中村 政志, 成田 宏史, 門間 敬子, 松永 佳世子,矢上 晶子
2. 発表標題 モモ・サクランボによる小児FDEIAの一例
3. 学会等名 第45回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	下條 尚志 (Shimojou Naoshi) (70410751)	藤田医科大学・医学部・客員准教授 (33916)	
研究分担者	中村 政志 (Nakamura Masashi) (30449467)	藤田医科大学・医学部・客員准教授 (33916)	
研究分担者	鈴木 加余子 (Suzuki Kayoko) (90814369)	藤田医科大学・医学部・准教授 (33916)	
研究分担者	松永 佳世子 (Matsunaga Kayoko) (80131192)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	矢上 晶子 (Akiko Yagami) (90367699)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	成田 宏史 (Narita Hiroshi)		
研究協力者	門間 敬子 (Monma Keiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関