

令和元年6月20日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10157

研究課題名(和文) 生物種を超えて交差するIgE依存性I型アレルギーの発症機序とCCDの関与の解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenesis of IgE-dependent type I allergy which crosses species and involvement of CCD

研究代表者

千貫 祐子 (Chinuki, Yuko)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師

研究者番号：00294380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまで、本邦における獣肉アレルギー患者が交差反応のために抗癌剤のセツキシマブ、カレイ魚卵にアレルギー症状を示すことを報告した。獣肉とセツキシマブの原因アレルゲンは糖鎖galactose-1,3-galactose (-Gal)である。獣肉アレルギー患者の多くがアニサキスやハチ毒アレルギーを発症しており、これらの交差反応について検討したが証明はできなかった。しかしながら、本研究にて獣肉アレルギーに交差反応するカレイ魚卵アレルギーの原因アレルゲンを同定した。-Galそのものではなかったが、交差する糖鎖の関与が明らかとなった。これは、生物種を超えた交差アレルギー反応と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においてカレイ魚卵アレルギーの原因となるアレルゲンの主な構造がタンパク質に結合する糖鎖であることを証明し、哺乳類肉の原因アレルゲンの糖鎖と交差反応することが判明した。つまり、類似した構造のアレルゲンが生物種を超えて存在することがわかった。これまで、食物アレルギーの原因の主なものはタンパク質であると考えられてきたが、本研究によって、食物アレルギー発症における糖鎖の関与の重要性が判明し、今後の食物アレルギーの発症機序の解明に新たな知見を与えるものと期待される。

研究成果の概要(英文)： We have previously reported that patients with red meat allergy in Japan show allergic symptoms to the antibody biologic cetuximab, flounder roe, due to cross-reactivity. The causative allergen of red meat and cetuximab is sugar chain galactose-1,3-galactose (-Gal). According to our clinical analysis, many of the patients with red meat allergy developed anisakis allergy and bee venom allergy. Therefore, we examined cross-reaction, but could not prove. However, in this study, we identified the causative allergen of flounder roe allergy that cross-reacts with red meat allergy. Although it was not -Gal itself, the involvement of intersecting sugar chains became clear. This is considered to be a cross allergic reaction across species.

研究分野：食物アレルギー

キーワード：糖鎖 獣肉アレルギー カレイ魚卵アレルギー セツキシマブ 交差反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1981年にAalberseらは、多種のアレルゲン特異的 IgE を保有する患者において、糖鎖が野菜、果実、花粉、ハチ毒間の共通抗原となり得ることを明らかにし、これらの糖鎖を Cross-reactive Carbohydrate Determinant (CCD) として in vitro 抗原特異的 IgE 検査の臨床的偽陽性の原因となることを報告した(Aalberse RC et al. J Allergy Clin Immunol. 1981)。その後、in vitro 特異的 IgE 検査の臨床的偽陽性の原因は CCD であるとする報告が多数出された。一方、トマト、セロリ、ズッキーニ、アメリカイトスギ花粉、オリーブ花粉などのアレルギーに CCD が関与することが報告され、近年では CCD はアレルゲンコンポーネント上のエピトープの一つと考えられるようになった。

近年、米国において抗悪性腫瘍薬であるセツキシマブによるアナフィラキシーの原因が、哺乳類の CCD である galactose-1,3-galactose (-Gal) に対する抗糖鎖抗体であること (Chung et al. N Engl J Med. 2008)、-Gal は牛、豚、羊などの哺乳類肉に豊富に存在するため、セツキシマブアレルギー患者はこれらの肉を摂取するとアナフィラキシーを生じることが報告された(Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2009)。その後、このアナフィラキシーは吸血ダニ咬傷が原因である可能性が報告された(Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2011)。スウェーデンから、吸血ダニの Ixodes ricinus の消化管中に -Gal を免疫染色にて証明した報告が出され、吸血による感作の可能性を支持している(Hamsten C et al. Allergy. 2013)。申請者は、本邦において獣肉アレルギー患者の血清 IgE はセツキシマブに交差反応すること、セツキシマブアナフィラキシー患者は獣肉に対する特異的 IgE を保有していることを報告している(千貫祐子ほか. 日皮会誌 124:179-183, 2014、森田栄伸、千貫祐子ほか. アレルギー・免疫 21:81-85, 2014.)。

2. 研究の目的

CCD は抗原特異的 IgE 検査の非特異的陽性の原因として認識されているが、哺乳類の CCD である galactose-1,3-galactose (-Gal) がセツキシマブアレルギーの主要抗原エピトープと同定され、獣肉、吸血ダニに広く交差反応することが明らかにされた。申請者は獣肉アレルギー患者がカレイ魚卵、ハチおよびアニサキスアレルギーを合併することを報告しており、本研究ではこれら生物種を超えた交差アレルギー反応の原因となる CCD の分子構造とその臨床的意義を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

獣肉アレルギーに合併するカレイ魚卵、ハチやアニサキスアレルギーの合併機序を明らかにするため、抗 -Gal 抗体を用いてカレイ魚卵、ハチやアニサキスの抽出物中に獣肉アレルギーの原因エピトープとされる -Gal が存在するか否かを検討する。さらに IgE 免疫プロット法にてこれらのアレルギーに関する交差試験を行い、過ヨウ素酸処理を行うことによって交差反応における CCD の関与の有無を検討する。次いで、蛋白質に結合している糖鎖を酵素で切り出した後に、HPLC、質量分析による糖鎖構造解析を行い、解析情報をデータベースにて検索して最終的な糖鎖構造を同定し、生物種を超えた I 型アレルギーの交差反応の機序と CCD の関与を明らかにする。

4. 研究成果

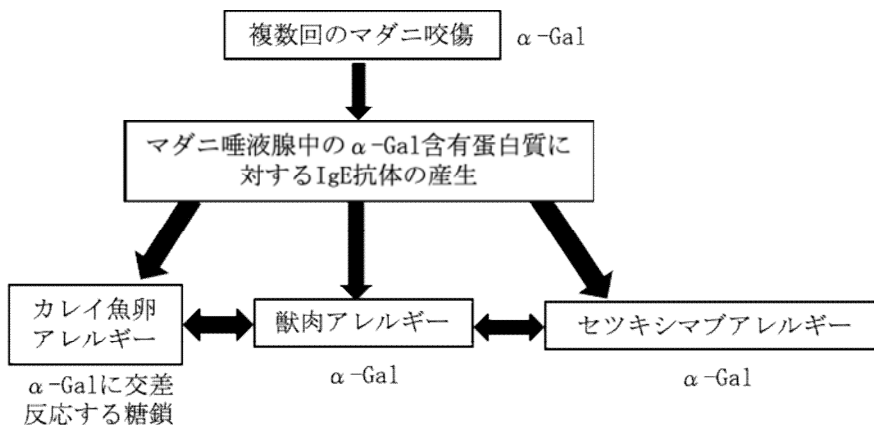


図1. 本邦における獣肉・セツキシマブ・カレイ魚卵アレルギーの推定発症機序と交差反応

ウェスタンブロット法による交差試験や、過ヨウ素酸処理による糖鎖構造の関与についての検討を行った結果、獣肉とアニサキス、ハチ毒に交差反応を証明することはできなかった。つまり、交差試験によって獣肉アレルゲンとアニサキスやハチ毒のタンパク質(糖鎖を含む)の交差反応を証明することはできなかった。また、アニサキスアレルギー、ハチ毒アレルギー患者の血清中 IgE のこれらのタンパク質(糖鎖を含む)への結合は、過ヨウ素酸処理によって減弱、消

失しなかった。しかしながら、本研究にて、獣肉アレルギーに交差反応するカレイ魚卵アレルギーの原因アレルゲンを同定した。カレイ魚卵のアレルゲンは、獣肉アレルギーの主要アレルゲンである α -Gal そのものではなかったが、やはり交差する構造を有する糖鎖の関与が明らかとなった(図1)。これは、生物種を超えた交差アレルギー反応と考えられる。

現在、カレイ魚卵のアレルゲンの同定についての論文を投稿予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

- 1) Yuko Chinuki, Eishin Morita. Alpha-Gal-containing biologics and anaphylaxis. *Allergology International* 2019, epub ahead of print.
- 2) 千貫祐子. 経皮感作と食物アレルギー. *西日本皮膚科* 2018, 別冊 85; 419-424.
- 3) 千貫祐子. galactose- α -1,3-galactose (α -gal). *アレルギー* 2018, 67: 72-73.
- 4) 千貫祐子. 生物製剤. *アレルギー・免疫* 2018, 25: 42-49.
- 5) 千貫祐子, 森田栄伸. マダニ咬傷と食肉アレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* 2017, 68: 72-78.
- 6) 千貫祐子. 肉のアレルギー 最近の話題~マダニ咬傷から始まる牛肉アレルギー(α -Gal story)とネコ感作から始まる豚肉アレルギー(Pork-cat syndrome)~. *アレルギー・免疫* 2017, 25: 48-53.
- 7) 千貫祐子, 森田栄伸. 2つの美食(牛肉・カレイの魚卵)に惹起されるアレルギーとマダニ咬傷. *Visual Dermatology* 2017, 16: 320-323.
- 8) 千貫祐子. セツキシマブによるアナフィラキシー. *Derma* 2017, 264: 69-75.
- 9) 千貫祐子, 森田栄伸. マダニ咬傷, α -Gal 感作に関するアレルギー病態. *アレルギー・免疫* 2017, 24: 94-99.
- 10) 千貫祐子, 森田栄伸. マダニ咬傷と牛肉アレルギー. *Derma* 2016, 245: 40-48.
- 11) 千貫祐子, 森田栄伸. セツキシマブによる薬剤アレルギー. *Derma* 2016, 247: 15-21.
- 12) 千貫祐子, 森田栄伸. 成人の食物アレルギー - 旧茶のしずく石鯛のその後. α -gal - . *喘息・アレルギー* 2016, 29: 39-43.
- 13) 千貫祐子, 森田栄伸. 本邦における獣肉アレルギー~感作原因と多彩な交差反応~. *アレルギーの臨床* 2016, 36: 84-87.

〔学会発表〕(計 3 件)

- 1) Chinuki Y, Ito K, Ueda K, Morita E. Incidence of an anaphylaxis significantly decreased by avoiding cetuximab administration for the subjects sensitized against galactose- α -1,3-galactose (α -Gal). *International Investigative Dermatology* 2018. Orlando, May 17, 2018
- 2) 千貫祐子, 伊藤和行, 森田栄伸. セツキシマブによるアナフィラキシーショックの10例と頭頸部癌患者198例における予知予防の取り組み. 第460回大阪地方会. 和歌山市, 2017年3月11日
- 3) 千貫祐子, 高橋仁, 白築理恵, 福代新治, 森田栄伸. 本邦における獣肉アレルギーの解析~ α -Gal storyとPork-cat syndrome~. 第65回日本アレルギー学会学術大会. 東京都, 2016年6月18日.

〔図書〕(計 5 件)

- 1) 千貫祐子. 牛肉アレルギー(α -gal). 症例を通して学ぶ年代別食物アレルギーのすべて改訂2版. 海老澤元宏編. 南山堂. pp294-295, 2018.
- 2) 千貫祐子. 食物アレルギー. 耳鼻咽喉科 標準治療のためのガイドライン活用術. 小林俊光, 高橋晴雄, 浦野正美 編. 中山書店. pp241-245, 2017.
- 3) 千貫祐子, 森田栄伸. セツキシマブと α -Gal IgE. 実臨床に役立つ薬物アレルギーの対処法と考え方. 山口正雄 編. 医薬ジャーナル社. pp146-151, 2016.
- 4) 千貫祐子, 森田栄伸. 日本紅斑熱と牛肉アレルギーの接点. そこが知りたい 達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ. 宮地良樹 編. 全日本病院出版会. pp168-175, 2016.
- 5) 千貫祐子, 森田栄伸. その他の食物アレルギー. 食物アレルギーのすべて 基礎から臨床・社会的対応まで. 伊藤浩明 編. 診断と治療社. pp196-202, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。