

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：82710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19611

研究課題名（和文）果物野菜アレルギーにおける果物野菜と花粉アレルゲンへの網羅的感作プロファイル解析

研究課題名（英文）Sensitization profiles to fruit, vegetable, and pollen allergens among patients with fruit and vegetable allergy

研究代表者

福富 友馬 (Fukutomi, Yuma)

独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・診断・治療薬開発研究室・室長

研究者番号：30463110

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）：果物野菜アレルギーは成人では頻度が高く、花粉アレルギーが原因となり発症することが多いと考えられている。しかし、果物野菜アレルギー患者の、原因花粉・症状誘発食物・誘発症状に関して多様性に富んでおり、さらに、その三者は関連も複雑である。この研究では、大規模な症例数の当該患者の臨床情報とアレルゲンコンポーネントに対する血液IgE抗体価検査の結果を解析することにより、PR-10、Profilin、GRPという三つのアレルゲンに対するIgE保有状況によりこの多様性が説明できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

果物野菜アレルギーの複雑性が、三つのアレルゲンコンポーネントへのIgE保有状況の評価を行うことにより、容易に理解できることが明らかになった。この知見は果物野菜アレルギー患者さんの生活指導や食事制限を行う上で極めて重要な情報である。また、本研究から三つのアレルゲンによる病態の原因となる花粉も明らかになったため、アレルゲン免疫療法などの当該疾患に対する根本的治療を行うときにも重要な情報も得られた。

研究成果の概要（英文）：Fruit and vegetable allergies, which are common in adults, are often caused by pollen allergy. However, there is a great diversity of causative pollen, the types of food that induces symptoms, and the allergic symptoms that are induced by food ingestion in patients with fruits and vegetables allergy.

In this study, we analyzed the clinical information of a large number of patients and the results of blood IgE antibody test to allergen components. We found that the diversity of clinical presentation of patients with fruit-vegetable allergies are well-explained by sensitization to three allergen components of PR-10, profilin, and GRP.

研究分野：アレルギー

キーワード：食物アレルギー

1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーは、重篤な場合はアナフィラキシーを来しうる潜在的に致死性の即時型アレルギー反応であり、死の恐怖と隣り合わせで日常生活を送る患者のみならず、患者を抱える社会に対しても多大な負担を強いる。その対策は本邦のみならず世界的な公衆衛生上の重大な課題のひとつである。

成人食物アレルギーの原因食物としては果物野菜によるアレルギーの頻度が極めて高い。果物野菜アレルギー発症の主要な原因は、それらの果物野菜を多量に経口摂取して経口感作されたことではなく、最初に花粉アレルギーに対するアレルギーがあり、そのアレルギーと交差反応性を示すタンパクアレルギーを含有する果物野菜に、交差反応の結果として食物アレルギー症状を来すことであることが明らかになっている。特に近年の分子生物学の進歩により、花粉や果物野菜中のアレルギータンパクが同定され、そのアミノ酸配列の互い相同性に基づき、アレルギーどうしの臨床的交差反応が説明できることが明確になっている。

果物野菜アレルギーの同定を目的にした研究報告は多くなされて発表されてきているが、多くの研究報告は、一つの食物を対象にしてアレルギーを同定するという各論的な研究報告である。しかしながら、実際の患者は通常は多種の食物に同時に反応し、その誘発症状も口腔粘膜に限局したもの(いわゆる口腔アレルギー症候群)からアナフィラキシーまで様々である。さらに、本邦で問題になる花粉種は主なものだけでもスギ(ヒノキ)、イネ科、カバノキ科、ブタクサ、ヨモギの5種が存在し、実地臨床では、個々の患者が異なった花粉種、食物種に対して反応し、その反応パターンは極めて多様である。しかしながら、これまでの研究報告はこのような果物野菜アレルギー患者集団の原因花粉 症状誘発食物 誘発症状 重症度の組み合わせの多様性を十分に記述できていなかった。このような多様性の理解は患者治療管理上極めて重要な情報である。

本研究は、多くの花粉・食物アレルギーへの IgE 抗体保有状況と抗体価を網羅的に同時に測定することにより、合併感作状況や臨床的反応性を互いとの関係を加味しながら総合的に評価し、クラスター解析など統計学的手法を用いることにより臨床疫学的観点から、果物野菜アレルギーの臨床的亜型を同定して記述することを目的とする。実地臨床ではこのようなマクロ視的な研究データこそが求められており、本研究は果物野菜アレルギーを対象に、網羅的解析を行うという点で新規性がある。

2. 研究の目的

果物野菜アレルギー患者における、果物野菜アレルギーとその関連花粉アレルギーへの網羅的感作プロファイル解析を行い、臨床疫学的なアプローチによってその病態を明らかにすることを目的とする。すなわち、大規模な症例数の成人果物野菜アレルギー患者における、多種の果物野菜、花粉アレルギータンパクへの IgE 抗体価を測定する。さらにその結果と、症状誘発食物、その重症度との関係を評価し、クラスター解析等の統計学的手法を用いて果物野菜アレルギー集団の亜型分類を行う。また、果物野菜アレルギーにおける既知の3大アレルギータンパクとして知られる PR-10、Profilin、LTP 以外の重要アレルギータンパクを同定する。このような研究によって、個々の果物野菜アレルギー症例の、原因花粉 誘発食物 誘発症状 疾患重症度の関係をより明瞭に理解できるようになる。

3. 研究の方法

対象：

2008-2015 年から国立病院機構相模原病院食物アレルギー専門外来を受診した連続した患者

網羅的血清 IgE 抗体測定：

以下の15種のアレルギーに対する特異的 IgE 抗体価を測定した (ImmunoCAP 法)

花粉由来アレルギーコンポーネント

オオアワガエリ (rPhl p 1, rPhl p 5, rPhl p 12)、ブタクサ (nAmb a 1) ヨモギ (nArt v 1) シラカンバ (rBet v 1, rBet v 2, rBer v 4)、スギ (Cry j 1)

食物由来アレルギーコンポーネント

モモ (rPru p 1, rPru p 3, rPru p 4, nPru p 7)

その他 (MUXF3-CCD, Hev b 6.02)

臨床情報データベース作成：

カルテレレビューにより、各種花粉や食物による Skin prick test 膨疹径、各種食物摂取時の誘発臨床症状や現在の摂取状況、喘息などのアレルギー疾患の合併状況、アレルギー性鼻炎の誘発症状季節などの情報を収集した。食物摂取時の症状は、食物ごとに、口腔に限局するアレルギー症状(いわゆる、口腔アレルギー症候群)、皮膚症状、消化器症状呼吸器症状、血圧低下とその関連症状、の有無について詳細に情報を得た。さらに症状が誘発される食品の形態(新鮮な食品か、加工した食品か)についても情報を得た。

統計解析：

上述の15種の抗原へのIgE抗体価結果と臨床データを用いて、解析を行った。

4. 研究成果

175例の果物野菜アレルギーが研究対象となった。平均年齢37歳(Range, 15-73歳)で女性が83%を占めた。喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の合併率はそれぞれ、19%、93%、22%であった。対象患者がアレルギー症状を有していた果物野菜の種類を図1に示した。モモに対して症状を有しているものが70%以上を占めて最も頻度が高かった。図2に花粉の粗抽出抗原に対するIgE抗体価の陽性率を示した。どの花粉に関しても一般集団より明らかに感作率が高く、この患者集団が花粉感作とよく関係した集団であることをうかがわせる。

図3に各種アレルゲンコンポーネントへのIgE陽性率を示す。花粉や食物中のPR-10に対しては陽性率は70%と極めて高く、Profilinは30%程度、Pru p 7(Gibberellin-regulated protein, GRP)は19%であった。PR-10, Profilin, GRPがわが国の果物野菜アレルギーにおける3大重要アレルゲンである実態が明らかになった。

感作状況と臨床症状の関係を解析する(表1)と、PR-10感作はカバノキ科花粉をベースにして発症しており、バラ科果物やマメ類への口腔症状(Oral allergy syndrome, OAS)に関連していた。Profilin感作はイネ科花粉症をベースにして発症しており、ウリ科果物等幅広い種の新鮮な果物野菜へのOASに関連していた。GRP感作はバラ科や柑橘系果物への眼瞼腫脹や食物依存性運動誘発アナフィラキシー(Food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)と関係していた。PR-10とProfilin間には重複感作の頻度が高かったが、GRPに関しては重複感作はさほど多くはなかった。

本研究により、わが国の果物野菜アレルギーの多様性が明らかになった。その多陽性の主な規定因子はPR-10, Profilin, GRPの三つのアレルゲンへの感作であることが明らかになった。これら三つのアレルゲンへの感作状況の把握により、果物野菜アレルギーの複雑な臨床像の理解が容易になる。

図1 対象患者がアレルギー症状を有していた果物野菜の種類

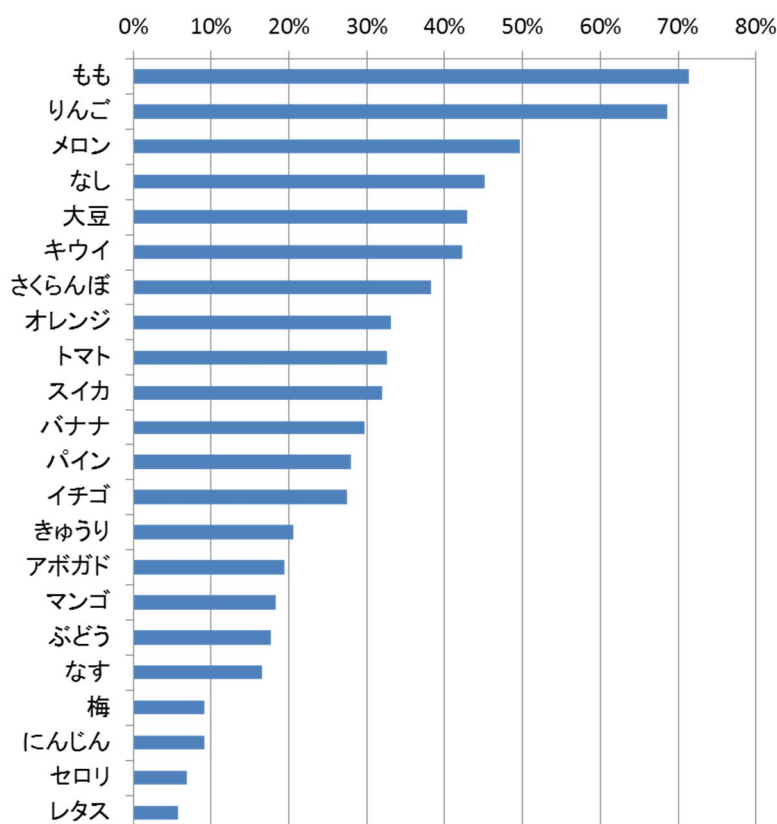


図2 花粉粗抽出抗原とモモに対する IgE 抗体価陽性率

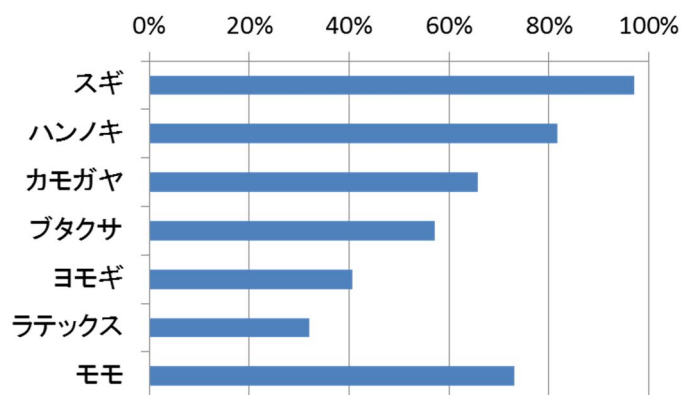


図3 花粉・食物由来アレルゲンコンポーネントへの IgE 抗体陽性率

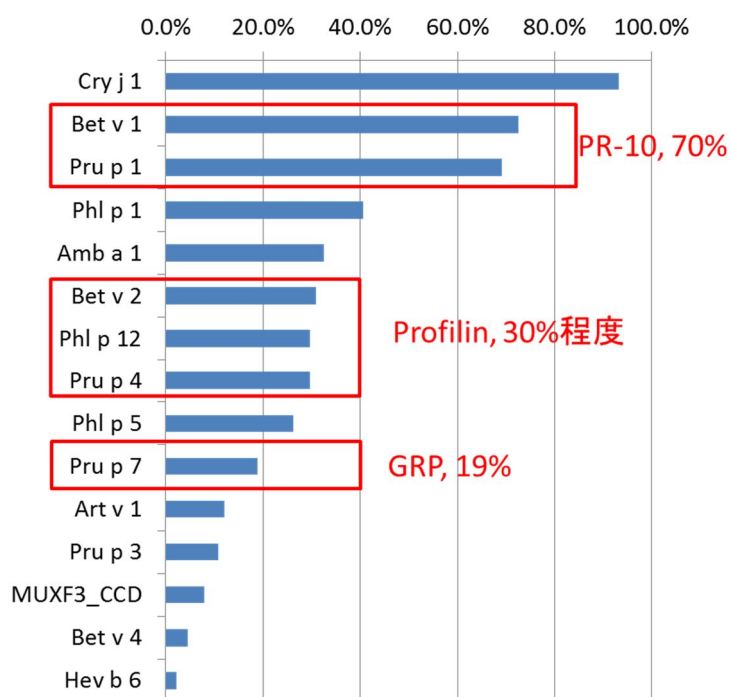


表1 アレルゲン感作と臨床像との関係

	Pru p 1	Pru p 4	Pru p 7
一般名称	PR-10	Profilin	GRP
陽性率	69%	30%	19%
抗体価	高い	低め	低い
原因花粉	カバノキ科	イネ科	ヒノキ科?
食物への反応	バラ科、キウイ、マメ	ウリ科、トマト、ナス、バナナ、キウイ、アボカド、パイナップル	モモ、リンゴ、梅干し、柑橘類
誘発症状	OAS	OAS+耳のかゆみ	眼瞼顔面の症状、鼻症状、呼吸困難
アナフィラキシーのリスク	±	±	+
特記事項		季節性消化器症状	FDEIAになりやすい加工食品へも反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukutomi Yuma, Teruuchi Yuya, Nakatani Eiji, Minami Takafumi, Sasagawa Yoshikiyo, Fukushima Masao, Kamide Yosuke, Sekiya Kiyoshi, Saito Hirohisa, Teshima Reiko, Adachi Reiko, Taniguchi Masami	4. 巻 74(8)
2. 論文標題 Allergen specific IgG4 over time: observation among adults with hydrolyzed wheat protein allergy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1584-1587.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13866	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 Minami Takafumi, Fukutomi Yuma, Inada Reiko, Tsuda Manabu, Sekiya Kiyoshi, Miyazaki Masaki, Tsuji Fumio, Taniguchi Masami	4. 巻 68(4)
2. 論文標題 Regional differences in the prevalence of sensitization to environmental allergens: Analysis on IgE antibody testing conducted at major clinical testing laboratories throughout Japan from 2002 to 2011	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 440-449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.03.008	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 Fukutomi Yuma	4. 巻 19
2. 論文標題 Occupational food allergy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 243~248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ACI.0000000000000530	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 Minami Takafumi, Fukutomi Yuma, Sekiya Kiyoshi, Akasawa Akira, Taniguchi Masami	4. 巻 67
2. 論文標題 Hand eczema as a risk factor for food allergy among occupational kitchen workers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 217~224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.08.005	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 Sekiya K, Nakatani E, Fukutomi Y, Kaneda H, Iikura M, Yoshida M, Takahashi K, Tomii K, Nishikawa M, Kaneko N, Sugino Y, Shinkai M, Ueda T, Tanikawa Y, Shirai T, Hirabayashi M, Aoki T, Kato T, Iizuka K, Homma S, Taniguchi M, Tanaka H	4. 巻 46 (8)
2. 論文標題 Severe or life-threatening asthma exacerbation: patient heterogeneity identified by cluster analysis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy	6. 最初と最後の頁 1043-1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.12738	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 Fukutomi Y, Tanimoto H, Yasueda H, Taniguchi M.	4. 巻 65 (1)
2. 論文標題 Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 30-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2015.08.004	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 Hamada Y, Chinuki Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Yagami A, Matsunaga K, Oda Y, Fukunaga A, Adachi A, Hiragun M, Hide M, Morita E.	4. 巻 8(3):
2. 論文標題 Long-term dynamics of omega-5 gliadin-specific IgE levels in patients with adult-onset wheat allergy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 1149-1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2019.10.008.	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yuma Fukutomi, Takafumi Minami, Jonas Lidholm, Akemi Saito, Kiyoshi Sekiya, Takahiro Tsuburai, Masami Taniguchi
2. 発表標題 3.Characteristics of the Pru p 7-sensitized fruit-allergic patients, A clinical investigation among Japanese adults
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福富友馬	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 142
3. 書名 成人食物アレルギー Q and A	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----