

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500973

研究課題名(和文)ペプチドミルクによる低アレルゲン経口免疫療法の確立

研究課題名(英文)Effect of oral immunotherapy with hypoallergenic formula for severe milk allergic patients

研究代表者

犬尾 千聡 (Inuo, Chisato)

藤田保健衛生大学・医学部・助教

研究者番号：30586780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：牛乳アレルギー患者に対して、牛乳を摂取して寛解を獲得する免疫療法の有用性が数多く報告されてきた。しかし、牛乳を用いた経口免疫治療中は皮膚症状、消化器症状、呼吸症状が頻繁に誘発される。本研究では、ペプチドミルクを使った免疫療法の安全性と効果を検討した。重症の牛乳アレルギー患者での検討では、血液中の末梢血好塩基球活性化はペプチドミルクが普通ミルクで低く、二重盲検食物負荷試験では、普通ミルクよりペプチドミルクの方が摂取可能量は多かった。ペプチドミルクを用いた経口免疫療法を行い、8割の患者で摂取可能量が増加したことを確認した。

研究成果の概要(英文)：To cow's milk allergy patients, the usefulness of immunotherapy to induce remission by taking milk have been reported. However, skin symptoms, gastrointestinal symptoms, and respiratory symptoms are induced frequently by the milk oral immunotherapy. In this study, we investigated the safety and efficacy of oral immunotherapy using peptide milk. The peripheral blood basophils activations in the blood of the severe milk allergy patients against peptides milk were lower than that of normal milk. In the double-blind food challenge test, the severe milk allergy patients can eat the larger amount of peptide milk than that of normal milk. The oral immunotherapy using peptides milk increased the durable amount of milk without any symptoms for the milk allergy patients in patients of 80%.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：低アレルゲン

1. 研究開始当初の背景

[1]食物アレルギー患者の現状(牛乳)

食物アレルギー患者は原因アレルゲンは一切摂取しない除去食を続け、自然寛解を期待するだけが唯一の対応だった。除去食対応は成長期の子供、家族にとって精神的な負担が大きい。牛乳アレルギーは、小児の食物アレルギーの原因としては鶏卵の次に多く、小中学校の給食における食物アレルギーの申請は、1.3%でそのうちの25%が乳製品に対するものと報告されている。

[2]経口免疫療法と副作用

近年、「Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions.」Longo G et al.J Allergy Clin Immunol.;121(2):343-7. 2008 などにおいて、原因食物そのものを積極的に摂取して、寛解を獲得する免疫療法の有用性が数多く報告されてきた。

これまで、対応がなかった食物アレルギー患者にとっては、非常に有益な治療法であるが、原因アレルゲン自体を経口摂取するため、経口免疫療法中は皮膚症状、消化器症状、呼吸症状が頻繁に誘発される。前述の Longo らの報告でも、17%が治療中にアドレナリンを注射され、57%が自宅で治療中にステロイドを内服している。

[3]低アレルゲン食品による経口免疫療法の効果と安全性(鶏卵)

我々グループは、卵白中のオボムコイドを減量することによって、卵白を低アレルゲン化することに成功した (Urisu A, et al.J. Allergy Clin. Immunol.100,171,1997.)。また、オボムコイドを減量した低アレルゲン化した鶏卵を1ヶ月摂取することで、50%以上の症例で、寛容誘導効果があることを証明した (徳田玲子、宇理須 厚雄;日小児アレルギー会誌、18,75,2004.)。低オボムコイド鶏卵は連日摂取でもほとんど副作用なく食物摂取寛解を誘導可能であった。

2. 研究の目的

重症ミルクアレルギー小児に対するペプチドミルクの安全性の評価を評価する。重症ミルクアレルギー小児のペプチドミルクによる経口免疫療法の効果を検討する。

3. 研究の方法

ペプチドミルクのアレルゲン性について以下のことで評価する。

重症ミルクアレルギー患者の患者血液で末梢血好塩基球活性化検査を行う。

二重盲検食物負荷試験で、ペプチドミルク、普通ミルクの摂取量を評価する。

ペプチドミルクを連日摂取することで、普通ミルクの摂取量が増加するかを検討する。

[1]患者血液の末梢血好塩基球活性化

極少量でアレルギー症状が誘発される重症牛乳アレルギー患児の末梢血で、スキムミルク、ペプチドミルクに対する好塩基球活性化を測定した。

方法は

スキムミルク、ペプチドミルク 10 µg/mL を患者全血と 37 度 15 分間反応させ、末梢血好塩基球活性化を好塩基球活性化マーカーである CD203c を用いて、Flowcytometry にて測定した。

[2]二重盲検食物負荷試験

極少量でアレルギー症状が誘発される重症牛乳アレルギー患児に対して、ペプチドミルク、普通ミルク、加水分解乳を用いて、目標摂取総量 20ml の二重盲検食物負荷試験を施行した。

[3]経口免疫療法

二重盲検食物負荷試験で普通ミルク 10ml 以下で症状が誘発される、重症牛乳アレルギーに対して、ペプチドミルクを2ヶ月以上摂取して、治療前と治療後での普通ミルクの摂取量可能量を評価した。

4. 研究成果

[1]患者血液の末梢血好塩基球活性化

ペプチドミルクに対する末梢血好塩基球活性化が、牛乳アレルギー患者の血液で低下していることを確認した。

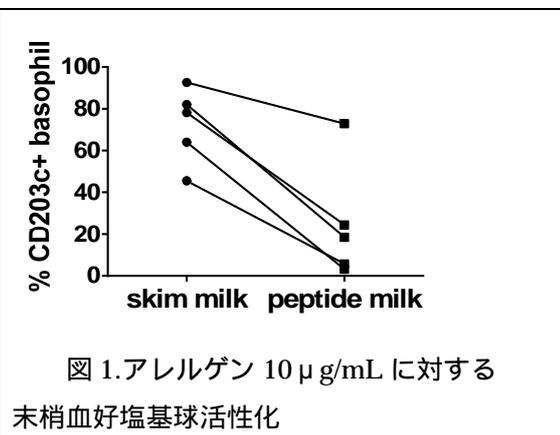


図1.アレルゲン 10 µg/mL に対する末梢血好塩基球活性化

[2]二重盲検食物負荷試験

加水分解乳では、いずれの患者でも症状は

誘発されなかった。表に示すように、多くの症例でペプチドミルクの方が摂取可能量が多いか、誘発症状が軽微であり、ペプチドミルクの普通ミルクに対する安全性を確認した。

年齢	性別	ペプチドミルク			普通ミルク				
		摂取可能量 (ml)	皮疹	咳嗽	喘鳴	摂取可能量 (ml)	皮疹	咳嗽	喘鳴
2	男	0.5	+	+	-	0.4	+	-	-
5	男	8.5	-	+	-	8.5	+	+	+
5	女	20	-	-	-	1.5	-	+	-
3	男	20	-	-	-	8.5	+	-	-
4	男	4	+	-	-	4	+	+	-
6	男	20	-	-	-	20	-	-	-
4	男	4	+	+	-	1.8	-	+	+
4	女	20	-	-	-	9	+	+	+
1	男	20	-	-	-	1.8	+	-	-

[3]経口免疫療法

治療を行った6例中4例でミルク摂取量が治療前に比べて治療後で増加した。

性別	年齢	ミルク摂取可能量(ml)	
		治療前	治療後
男	2	0.35	0.8
男	5	8.5	3.5
女	5	1.5	20
男	3	8.5	1.8
男	4	1.8	9
男	4	4	9

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

- Nomura T., Tsuge I., Inuo C., Nakajima Y., Kondo Y., Sugiura S., Murata H., Iguchi T., Terada A., Saitoh S., Hashimoto S., Urisu A.; Food sensitization in Japanese infants is associated with a common Filaggrin

variant, *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 110, 388-390 e1. 2013. (査読あり)

- Nakamura R., Nakamura R., Sakai S., Adachi R., Hachisuka A., Urisu A., Fukutomi Y., Teshima R.; Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE, *J. Allergy Immunol.*, 132, 1436-8. 2013. (査読あり)
- Inuo C., Kondo Y., Itagaki Y., Kurihara K., Tsuge I., Yoshikawa T., Urisu A.; Anaphylactic reaction to dietary oats, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 110, 305-6. 2013. (査読あり)
- Hirano K., Hino S., Oshima K., Okajima T., Nadano D., Urisu A., Takaiwa F., Matsuda T.; Allergenic potential of rice-pollen proteins: expression, immuno-cross reactivity and IgE-binding, *J. Biochem.*, 154, 195-205. 2013. (査読あり)
- Watanabe S., Taguchi H., Temmei Y., Hirao T., Akiyama H., Sakai S., Adachi R., Urisu A., Teshima R.; Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction, *J. Agric. Food Chem.*, 60, 2108-15. 2012. (査読あり)
- Urisu A., Tanaka K., Ogura K., Naruse N., Hirata N., Nakajima Y., Inuo C., Suzuki S., Ando H., Kondo Y., Tsuge I., Yamada K., Kimura M.; New approach for improving the safety of oral immunotherapy for food allergy, *Clinical & Experimental Allergy Reviews*, 12, 25-28. 2012. (査読あり)
- Nakamura R., Ishiwatari A., Higuchi M., Uchida Y., Nakamura R., Kawakami H., Urisu A., Teshima R.; Evaluation of the luciferase assay-based in vitro elicitation test for serum IgE, *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, 61, 431-7. 2012. (査読あり)
- Wakasa Y., Hirano K., Urisu A., Matsuda T., Takaiwa F.; Generation of transgenic rice lines with reduced contents of multiple potential allergens using a null mutant in combination with an RNA silencing method, *Plant Cell Physiol.*, 52, 2190-9. 2011. (査読あり)
- Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T.,

Morikawa A. , Kondo N.,Japanese Society of A.;Japanese guideline for food allergy,Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology,60,221-36.2011.(査読あり)

10. Torii S. , Torii A. , Itoh K. , Urisu A. , Terada A. , Fujisawa T. , Yamada K. , Suzuki H. , Ishida Y. , Nakamura F. , Kanzato H. , Sawada D. , Nonaka A. , Hatanaka M.,Fujiwara S.;Effects of oral administration of Lactobacillus acidophilus L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children,Int. Arch. Allergy Immunol.,154,236-45.2011.(査読あり)
11. Taguchi H. ,Watanabe S. ,Temmei Y. , Hirao T. ,Akiyama H. ,Sakai S. ,Adachi R. , Sakata K. , Urisu A.,Teshima R.;Differential detection of shrimp and crab for food labeling using polymerase chain reaction,J. Agric. Food Chem.,59,3510-9.2011.(査読あり)
12. Kondo Y. , Tanaka K. , Inuo C. , Tsuge I.,Urisu A.;A patient with salmon roe allergy showing taxonomy-unrelated cross-reactivity with sea urchin roe,Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology,107,283-4.2011.(査 読 あ り)
13. Caubet J.C. , Kondo Y. , Urisu A.,Nowak-Wegrzyn A.;Molecular diagnosis of egg allergy,Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.,11,210-5.2011.(査読あり)

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 山脇一夫, 柘植郁哉, 大久保悠里, 中島陽一, 犬尾千聡, 野村孝泰, 森雄司, 田中健一, 鈴木聖子, 近藤康人, 宇理須厚雄. ミルクアレルギー児における活性化マーカーCD154を用いた抗原特異的T細胞の解析. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都, 2014

〔その他〕

ホームページ等

「低アレルギー経口免疫療法」

<http://www.fujita-hu.ac.jp/~pedia/pg146.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

犬尾 千聡 (CHISATO INUO)

藤田保健衛生大学 医学部 小児科 助教

研究者番号 : 30586780

(2)研究分担者

宇理須 厚雄 (URISU ATSUO)

藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 小児科 客員教授

研究者番号 : 20193972