総説

食物とアレルギー

後藤 真生* 戸塚 護* 上野川修一*

Food Allergy

Masao Goro, Mamoru Totsuka and Shuichi Kaminogawa

(Department of Applied Biological Chemistry, The University of Tokyo:
1-1-1, Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan)

はじめに

近年、我が国で成人のアトピー性皮膚炎や花粉症などアレルギー疾患の罹患率が急激に高まっている。一説によれば国民の1/3が何らかのアレルギー疾患を抱えているという。原因としては排気ガスなどに代表される環境の悪化、社会の複雑化によるストレスの増大、欧米型の栄養過多の食事などが考えられる。それらの成人のアレルギー疾患とともにその増加が懸念されているアレルギー疾患がある。それは食物アレルギーである。乳幼児に発症するものが多いのが特徴で、多くは成長とともに治癒するが、ダニ抗原など食品以外の抗原に対するアレルギー反応を誘発し、喘息などに移行することも多く（これをアレルギーマーチという）、多くのアレルギー疾患の端緒となっていると考えられる。

食物アレルギーには多くのアレルギー疾患と同様に、現在のところ抜本的な治療法はなく、成長してアレルギー症状を発症しなくなる年齢までアレルギーを起こす食品を極力避けるというアレルギー除去療法が多く採られている。しかし、アレルギーを引き起こしやすい食品には鶏卵や牛乳など、乳幼児の生育に栄養学的に非常に重要なものも多く含まれ、更にそれらの多くは加工食品の形で非常に幅広く流通しているため、それらを避けて日常生活を維持するには非常に困難を伴うことが多い。更に、そばアレルギーなど一度発症するとアレルギー除去によっても治癒せず、一生持続するものもある。日本人の食生活の変化、ストレスの上昇、食品添加物、遺伝子組み換え食物が示す可能性があるアレルギー性などから考えて、食物アレルギーの研究の重要性は今後ますます増していくと予想される。ここではさまざまな食物アレルギーについて免疫学的、生化学的に現在までに

解明されたことについて言及していきたい。

1. 食物アレルギーとは

食物アレルギーとは食物摂取の形で生体に取り込まれた特定のタンパク質（アレルギー）に対して免疫系が過剰に反応し、さまざまな症状を引き起こすことを指す。喘息・痒みを伴う発疹・発熱などの全身症状、アレルギー性緊張弛緩症候群に代表される神経症状、下痢・腹痛・嘔吐などの消化器症状などが挙げられる。これらの症状はアレルギーの種類によってそれぞれ異なる傾向が見られる。

我々は食品を摂取するにあたってさしたる困難は通常感じないが、食品は生体にとって異物でもあり、食事とは異物と接触し、それを取り込む作業でもある。よって食品は異物排除をその目的とする免疫系の標的に本来なりうる。しかしながら健康な状態では物理的、免疫学的バリアーが食品に対して過剰な免疫応答が起きるのを防いでいる。まず、食品中に含まれる異物タンパク質の多くは消化管を通過する間に多くの種類の消化酵素によって、抗原性を持ち得ないほど小さいペプチドに分解されてしまう。また小腸の吸収面はムチンなどの糖タンパク質を主成分とする粘液を分泌し、更に小腸自身が蠕動することで常に生体に害となる可能性のある異物を外界に送り出している。加えて小腸上皮細胞の表面には粘膜に特異的な免疫グロブリンであるIgAが存在し、異種タンパク質に結合することで生体への侵入を阻んでいる。IgA欠損症の患者において有意に食物アレルギーの発症率が高いことから、IgAが食物アレルギーの防御において非常に重要な役割を果たすことが推測される¹⁾。それらの生化学的/物理的/免疫学的バリアーのすべてを突破して侵入したタンパク質に対しては、全身の免疫系はその応答を特異的に止める機構を有している。これは経口免疫寛容と呼ばれる現象として知られている²⁾。これらの複合した防御システムのどこかに綻びが生じる

* 東京大学大学院農学生命科学研究科: 〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1

図1. タイプIアレルギー発症の機構

体内に取り込まれたアレルゲンタンパク質は抗原提示細胞に取り込まれてプロテアーゼなどによりペプチドに分解され、主要組織適合抗原クラスII (MHCクラスII) 分子上に提示される。このペプチドを抗原決定基とするTヘルパー2 (Th2) 細胞がこの抗原ペプチドとMHCクラスII分子との複合体をT細胞レセプター (TCR) を通じて認識すると活性化し、細胞表面上にCD40リガンドを発現し、更にサイトカインIL-4やIL-13を産生し、このTh2細胞とCD40を通じて相互作用したB細胞をIgEを産生するように分化させる。産生されたアレルゲン特異的なIgEはマスト細胞上のFcεレセプターに結合し、これにアレルゲン分子がブリッジ状に結合し、Fcεレセプター同士を会合させるとマスト細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどの炎症メディエーターが放出され、炎症を誘起する。また活性化したTh2細胞やマスト細胞から放出されたIL-3やIL-5は好酸球などに作用し、これも組織に浸潤するなど炎症症状を形成する。

ことにより食物アレルギーが発症すると考えられている。

2. その免疫学的な背景

一般にアレルギーのタイプには4種類あるといわれている。食物アレルギーは次に述べるタイプIとタイプIVの混合であることが多い。タイプIは血中に存在するアレルゲン特異的なIgE抗体が発症の基盤になっており、アレルゲンの接触から極めて短時間で反応が起きる即時型反応の形をとる (図1)。アレルギー患者には

アレルゲン特異的なT細胞が多く存在し、これらがB細胞にアレルゲン特異的なIgE抗体を産生させる。そのため、アレルゲンに対する特異的なIgE抗体が血中に大量に存在しており、マスト細胞の表面に発現しているIgEレセプター (FcεRI) に多く結合している。そこにアレルゲンが侵入し、マスト細胞上の特異的なIgE抗体に結合するとアレルゲン分子を介してIgEレセプター分子同士が会合する。この刺激が細胞内シグナルとしてマスト細胞に伝えられると、蓄積されたヒスタミンやロイコトリエンなどの炎症メディエーターが放出される。我々がアレルギー性の応答と見ている喘息や血管拡張、発熱などの炎症反応は炎症メディエーターによって直接引き起こされた結果である。

急激な血圧低下によるショック症状を示すアナフィラキシーショックはタイプIの反応である。したがって、誘起された急性のアレルギー症状には対症療法的には抗ヒスタミン剤などが有効となる。タイプIVは炎症を起こしている組織に主にアレルゲン特異的なT細胞や好塩基球、好酸球、好中球などの免疫担当細胞が浸潤していく症状と定義されている。一般に抗原との接触から24~48時間経ってから起きる遅延型アレルギーとして分類されている。慢性炎症反応、例えばアトピー性皮膚炎などが代表的な症状である。食物アレルギーにおいてはタイプIのアレルギー症状の他に下痢など腸炎の症状が併発することが多いが、これらは腸管の絨毛構造がこれらの免疫細胞の浸潤、活性化によって破壊 (具体的には絨毛の縮退、腺窩の深化、上皮細胞の剝離など) されることで引き起こされると考えられている。

3. 各種食物抗原に対するアレルギー

(1) 卵アレルギー

卵アレルギーは小児において最も発症頻度の高い代表的な食物アレルギーの一つである。牛乳アレルギーと異なり成人でも認められることに特徴がある。鶏卵アレルギーに関しては生化学的解析はかなり進んでおり、その主なものは卵の全重量の60%以上を占める卵白に存在し、卵黄のタンパク質はほとんどアレルギーに関与しないことが知られている。卵白には20種類以上のタンパク質が確認されているが (性質が明らかでない微量なものまで含めれば40種類以上と言われる)、このうち代表的なアレルゲンはオボアルブミン (OVA)、オボムコイド (OM)、鶏卵リゾチーム (HEL) である。血清中の抗原特異的なIgE抗体を放射性物質を用いて高感度で検出するRASTテストを卵アレルギー患者に行うと、卵白タンパク質に対する応答とOVAに対する応答には強い相関が見られるが、その他のタンパク質に対しては応答に個体差が大きい。更にOVAは全卵白タンパク質の54%を占め、その量が多いことから最も主要なアレルゲンであると考えられている。しかし卵白タンパク質特異的なIgE抗体は持ちながら、OM特異的なIgE抗体

を持たない患者の中には卵白を摂取してもアレルギー反応を起こさないケースもあることから、OM も重要な卵アレルギーとして大きく関与していると考えられる³⁾。OM は全卵白タンパク質中 11% を占め、OVA よりは量的に少ない。しかしながら、分子内に S-S 結合を各 3 個ずつ持つ 3 つのサブユニット（この内の 2 つは互いに高い相同性を示す）とそれらをつなぐ短いペプチドで構成される高次構造は熱や化学処理でも非常に壊れ難く、またプロテアーゼインヒビター活性を持つため、消化酵素にも非常に分解されにくいことから^{4), 5)}、OVA などに較べてアレルギー性を維持しやすいと考えられている。腸管免疫系が未成熟であり、消化酵素の分泌能力が弱い乳幼児に卵アレルギーが多く、加齢とともに消化管の機能が成熟し、治癒していくという事実から考えて、消化耐性の高い OM が実は主要卵アレルギーであるという説を唱える人もいる。

(2) 牛乳アレルギー

牛乳アレルギーは乳幼児に多く成人にはほとんど見られない。しかし他の食品に較べて、腸管に症状が出やすいことに特徴がある。牛乳アレルギーにおける T 細胞の働きを解明するために牛乳アレルギー患者の末梢血から代表的牛乳アレルギーである α_{S1} -カゼインに特異的な T 細胞株を樹立したところ、CD4 陽性 T 細胞の他、CD8 陽性 T 細胞が高頻度で誘導されてくることが明らかになった^{6), 7)}。一般にアレルギーは、細胞外由来タンパク質の認識を主に担当するヘルパー CD4 陽性 T 細胞によってアレルギーが認識されて、発症すると考えられている。T 細胞のもう一つの大きな集団である CD8 陽性 T 細胞は主に細胞内で合成された抗原を認識し、アレルギーなど細胞外由来タンパク質は認識しにくいと考えられてきた。これは細胞外由来タンパク質を CD8 陽性 T 細胞が認識するという非常に興味深いケースであり、この特殊性が牛乳アレルギーに関わる可能性も考えられる。

牛乳のタンパク質は主にその脱脂乳画分に含まれており、脱脂乳は更に乳清タンパク質とカゼインに分画される。乳清タンパク質には β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン、血清アルブミン、免疫グロブリンなど、カゼインには α_{S1} -カゼイン、 α_{S2} -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼインなどがそれぞれ代表的タンパク質として含まれる。アレルギーとなる牛乳タンパク質には個人差があり、複数のアレルギーが複雑に絡み合うケースも非常に多く、20 種類以上のアレルギーが確認されている。また消化吸収される過程で新たにアレルギー性を獲得していく可能性があるタンパク質もある。例えば牛乳加熱時に起きるメイラード反応により β -ラクトグロブリンが乳糖と結合するとそのアレルギー性が増大するという報告がある⁸⁾。しかし最も主要なアレルギーは α_{S1} -カゼインと β -ラクトグロブリンであると考えられている⁹⁾。こ

れら牛乳中に大量に存在する 2 種類のタンパク質にはこれらに類似するものはヒトの母乳には通常含まれず、ヒトにとって異種性が高いため、アレルギー性が高いと考えられる¹⁰⁾。

(3) そばアレルギー

そばアレルギーはほとんどが即時型として発症し、またその応答はしばしば非常に激烈で、最悪の場合、死に至ることもある。更に、食品としてそばを摂取するときのみならず、そば粉として経気道的に吸入しても発症する。症状的には口内違和感、喘息発作、蕁麻疹、嘔吐に代表される胃腸症状、血圧低下、意識消失などのアナフィラキシーショックである¹¹⁾。やはり幼児期の発症が最も多いが、他の食物アレルギーと異なり、そば除去を行い成人に達しても再びそばに接触すると症状が誘発されることが多い。またそば打ち職人のように日常的にそばを扱う環境で、絶えずそば感作が行われることによって、アレルギーが成立しやすいのも特徴である。そばの主要アレルギーについてはそれぞれ結果が若干異なるいくつかの報告が存在する。中西らは分子量 14~73 kD に抗原性のあるタンパク質を複数認めており、そのうち約 20 kD のものを主要抗原と同定している¹²⁾。矢野らは分子量 8~9 kD に属する 3 種類のタンパク質を見だし、それらがすべて患者血清中の IgE 抗体と反応し、熱に安定で、そのうち 1 種がトリプシンインヒビター活性を有すると報告している¹³⁾。そばに限らず穀物のアレルギー探索はかなり難航しているが、それは夾雑物が卵や牛乳に較べて非常に多く、患者によって IgE 抗体が応答するタンパク質画分もまちまちであることが原因であると考えられている。

(4) 米アレルギー

さまざまな米アレルギータンパク質が報告されているが、加熱処理やタンパク質分解酵素に対して強い抵抗性を持ち、患者の特異的 IgE 抗体に反応する分子量約 16,000 の米タンパク質が主要アレルギーとして同定されている。このタンパク質は分子内にそのすべてが S-S 結合を形成している 10 個のシステイン残基を有しており、これがアレルギー性を安定化させていると考えられる¹⁴⁾。またこのタンパク質は α -アミラーゼの活性を阻害することが確かめられている¹⁵⁾。

(5) 小麦アレルギー

小麦アレルギーは気道経由の抗原取り込みによって発症する喘息や鼻炎が良く知られており、 α -アミラーゼインヒビターがその主要アレルギーとして同定されているが^{16)~18)}、経口摂取では小麦の主要タンパク質である小麦グルテンもアレルギー症状を引き起こすことが証明された¹⁹⁾。 α -アミラーゼインヒビターと異なり、小麦グルテンは非常に水に溶け難く、アレルギーとして認識されるためには消化酵素で可溶性のペプチドに適度に分解される必要がある。一方、気道粘膜ではそうした分解が起

きないため、小麦グルテンがアレルゲンになりにくいと考えられている。

また、古来から celiac 病という激しい胃腸症状を特徴とする疾患が知られている。小麦類（小麦、大麦、ライ麦など）を摂取すると発症し、特に小腸における炎症、全般的な吸収不良を特徴とする疾患であるが、その主たる発症例はもっぱら欧米人であり、日本では症例報告はほとんど見られない。小麦グルテン、特にグリアディンが責任タンパク質と考えられている^{20), 21)}。小麦類を除去することで症状は緩解するが、自己反応性の抗体が作られる自己免疫疾患の様相を呈しており、通常食物アレルギーとは異なると考えられてきた。外来の異物であるグリアディンがなぜ自己抗体の産生を誘導するのかなど、その発症機序については謎が多かったが、ごく最近、大きな進展があった²²⁾。患者がグリアディンを摂取すると炎症の進展とともに粘膜におけるトランスグルタミナーゼの活性が増大することが知られていた。一方、トランスグルタミナーゼはグリアディンをその基質の一つとしており、この病気の特徴的な自己抗体の標的でもある²³⁾。これらの事実の相互関係は永らく不明であったが、Molberg らはトランスグルタミナーゼによって脱アミノ化されたグリアディンに患者の末梢血の T 細胞は反応しないが、腸管 T 細胞は強く反応することを見いだした。更にトランスグルタミナーゼはトランスグルタミナーゼ自身とグリアディンの T 細胞エпитープとの複合体の形成を促進した。これらのことから自己抗原であるトランスグルタミナーゼに特異的な B 細胞はトランスグルタミナーゼ-グリアディン複合体を取り込み、グリアディン T 細胞エпитープを提示し、グリアディン応答性腸管 T 細胞を活性化し、その刺激を受けることにより、自己抗体を産生すると考察された。トランスグルタミナーゼは腸管の上皮細胞を維持するのに重要な酵素であり、これが自己抗体で阻害されることで特徴的な腸管組織の破壊が起きると推測された。これは従来のアレルギーの認識とは全く異なったメカニズムであり、アレルギーというものの枠を大きく再検討する必要があると考えられる。

4. 食物アレルギーの場としての腸管免疫系

経口摂取したアレルゲンはいかなる機序で食物アレルギーを引き起こすのであろうか。アレルゲンが腸管に侵入するまでさまざまな障害を乗り越える必要があることは先述した。しかし、生体は病原菌など有害な抗原に対して強固に防御するだけでなく、侵入した食餌抗原には全身性の免疫応答を抑制する（経口免疫寛容）など非常に柔軟な対応を示す。そのために腸管免疫系がとるバランスは非常に複雑である。食物アレルギーはこのバランスが破綻したものと考えることができる。この節ではこのように複雑に機能し続けている腸管免疫系の構造に関して解説する。

図2. 腸管粘膜免疫系の構造、及び小腸上皮細胞、粘膜固有層、IEL の位置関係

腸管免疫系は gut associated lymphatic tissue, 略して GALT と呼ばれる。GALT はパイエル板、上皮細胞層、小腸上皮内リンパ球 (intestinal intraepithelial lymphocytes; IEL), 粘膜固有層 (lamina propria) など構成されている。

パイエル板は腸管に点在しているリンパ節様の器官であり、それを覆う上皮層が物質取り込みに非常に特化されているため、腸管における抗原の取り込み口になっていると考えられている^{24), 25)}。取り込まれた抗原で活性化されたパイエル板内のヘルパー T 細胞は、その抗原に特異的な IgA 抗体を産生するように B 細胞を誘導する。誘導された B 細胞は粘膜固有層に移動し、腸管腔内に分泌される IgA を大量に産生するようになると考えられている。一方でパイエル板 T 細胞は抗原刺激により通常の末梢 T 細胞とは異なるサイトカイン産生パターンを示し、これが経口免疫寛容を誘導しているという説もある²⁶⁾。

小腸上皮細胞は一般の意味では免疫担当細胞ではないが、抗原を T 細胞に提示できることが確認されており²⁷⁾、細菌感染を受けてサイトカイン類を産生し、粘膜固有層で産生された IgA を管腔まで輸送するなど、GALT において重要な働きを担っていると考えられる。

IEL は小腸上皮層に小腸上皮細胞に挟み込まれるように存在している T 細胞群である (図2)。小腸の内腔は完全に広げるとヒトの場合テニスコート一面分になるとも言われており、それを被覆している小腸上皮細胞 3~5 個に 1 個の割合で存在するため、IEL の総数は膨大なものになる。IEL は GALT の中においても非常にユ

ニークな存在である。通常末梢の T 細胞は胸腺において抗原に対して適切な応答ができるもののみ選択されているが、IEL は胸腺での選択は受けず、腸管で独自の発達を遂げると考えられている²⁹⁾。IEL の生体における機能的な位置づけに関する理解は未だ進んでいない。上皮層のメンテナンスに関係するとの説^{29), 30)} などがあるが定説はない。何を認識しているかも不明確である。しかしながら celiac 病や牛乳アレルギーなど腸管炎症症状を特徴とする疾患において IEL の数が増大するという報告が多数あり^{31), 32)} 食物アレルギーの発症機序にも大きく関与していると考えられる。事実、著者らの OVA に特異的な T 細胞のみを持つ T 細胞レセプタートランスジェニックマウスを用いた実験において、IEL が食餌抗原として摂取した OVA によって抗原に対する応答性を増大させていることが明らかになっている（投稿中）。粘膜固有層は小腸上皮層の直下、コラーゲンを主成分とする基底膜を隔てて存在する組織であり、腸管の主な免疫応答の場であると考えられており、ヘルパー T 細胞や抗体産生細胞、マクロファージ、樹状細胞など抗原提示細胞群、更にアレルギーの発症において最終的に炎症を引き起こす役割を持つマスト細胞や好酸球、好中球など多種類の細胞群によって構成されている。ここで IgA は作られ、上皮層まで運搬される。粘膜固有層は常に活性化状態にあり、腸管内部の異物（食品や腸内細菌など）に応答していると考えられる。

胸腺外分化する細胞が大量に存在し、IgA を産生するなど非常に独自性が高い GALT であるが、リンパ節や脾臓などの全身の免疫系とはいかなる関係にあるのだろうか。食物アレルギーにおいて全身に症状が出るためには食餌抗原がまず GALT に入ることが必要であるから食餌抗原に感作された GALT の細胞が全身免疫系に移行していく（ホーミングする）可能性はあると考えられる。

また逆に全身系の T 細胞が GALT にホーミングしていく可能性も考えられる。なぜなら食物アレルギーにおいてアレルギーが同じでありながら腸管症状が出る場合と出ない場合が存在するからである。牛乳の主要アレルギーである α_{S1} -カゼインをアレルギーとする 2 種類の患者（一方は皮膚症状のみのアトピー性皮膚炎患者、もう一方は皮膚症状に加えて腸管症状を伴う患者）の末梢血の T 細胞をそれぞれアレルギーである α_{S1} -カゼインで刺激し、活性化したところ、腸管症状を伴う患者の末梢 T 細胞には $\beta 7$ インテグリンと呼ばれる接着分子の発現が観察されたが、アトピー性皮膚炎の患者では観察されなかったのである³³⁾。 $\beta 7$ インテグリンは腸管へのホーミングに大きく関与するとされている分子である。つまりアレルギーによって活性化された全身免疫系の T 細胞が腸管までホーミングしていき、GALT に侵入し、そこで腸管症状を引き起こす原因になっている可能性があ

る。今後の研究の進展が待たれる。

5. 治療法について

食物アレルギーの予防は食生活上の配慮によりある程度可能であると考えられている。例えばアレルギー家系の子供はある程度成長するまで高アレルギーの可能性がある食物の摂取を控えたり、また偏った食事で食餌抗原に感作しないようにバランスの良い食事をとることなどが考えられる。食物アレルギーに罹患したら、その症状を抑えるためにはアレルギー除去を施すのが一般的である。多くの食物アレルギーは幼児期に発症し、成長して消化管機能が成熟するにつれ概ね快方に向かうので、その時期が来るまで原因アレルギーを除去するのである。アレルギー除去によってアレルギーマーチへの移行が食い止められるという報告もある。しかしながらアレルギーは牛乳や卵など身体の発育に非常に重要な食物に含まれていることが多く、且つ加工食品などに幅広く用いられているため、それらの除去は栄養学的にも現実的にも非常に困難を伴う。そこでそれらの食品から酵素処理などでアレルギー性を除去したり、低下させた低アレルギー化食品が開発されている。食味において元の食品より劣る、コスト高であるなどと解決すべき問題も多いが今後アレルギー除去療法において低アレルギー食品は重要な位置を占めると予測される。

しかしながら食物アレルギーにはそばアレルギーなど一度発症すると一生持続し、原因食物の除去をやめられないものや、アレルギー除去を行ったにも関わらずアレルギーマーチに移行する例も少なくない。アレルギー除去療法以外には、抗炎症剤を用いた対症療法的な方法、免疫抑制剤などが多く用いられているが、抗炎症剤はステロイドなどのように正常な代謝系にも作用するものが多く、また免疫抑制剤はアレルギーに対する応答以外の通常の免疫反応をも抑制してしまうため、どちらも副作用が大きという問題がある。しかしながら近年免疫系の機構が分子レベルで飛躍的に解明されるに当たって、免疫反応を安全かつ効果的に制御することが可能となりつつある。現在のところ、まだ実用化のレベルには達していないものの、アレルギーに対する感受性そのものを低下させる「根本的な治療」を可能にすると考えられる方法がいくつか提案されている。

一つには経口免疫寛容、すなわち経口投与された抗原に対しては全身の免疫応答がその抗原に特異的に抑制される現象を利用するものである。この現象は抗原に対する T 細胞応答の低下によって誘導されると考えられている。食物アレルギーは経口摂取されたアレルギーが IgE 抗体に結合することでアレルギー反応がおきるため、そのままアレルギーを経口投与して、寛容を誘導する方法は使用できないが、T 細胞はアレルギーに対して反応する際、アレルギー分子のごく一部の領域（T 細胞抗原決定基）だけを認識しており、更に T 細胞の免疫

寛容を誘導するのも、この T 細胞抗原決定基だけである。そこで、T 細胞に対して免疫寛容を強く誘導する能力をもち、一方 IgE 抗体とは結合せず、したがって抗体を介したアレルギー反応を起こさないような、T 細胞抗原決定基を含むペプチドを経口投与すれば、安全な経口免疫寛容の誘導が可能になると考えられる。

もう一つの方法として、アレルゲン分子の T 細胞抗原決定基を含むペプチドの 1 アミノ酸残基置換体（アナログペプチド）を用いる方法が検討されている。最近の研究から、T 細胞が本来の抗原とわずかに異なる構造をもつアナログペプチドを認識した場合、麻痺状態（アナジー）になり、本来の抗原に対して反応できなくなる場合があることが報告されている³⁴⁾。アレルギーを誘導する T 細胞をこのようなアナログペプチドで麻痺状態にしてしまえば、アレルギー症状を抑制することが可能であろう。また、アナログペプチドの中には、本来の抗原と同時に T 細胞に認識されると、本来の抗原に対する T 細胞応答を抑制してしまうもの（T 細胞レセプター (TCR) アンタゴニスト）も報告されている³⁵⁾。このような活性をもつアナログペプチドは、自己免疫疾患モデルマウスで実際にその疾患の発症を抑制できることも明らかにされている³⁶⁾。著者らの研究から、TCR アンタゴニストは特異 IgE 抗体産生に対しても抑制効果をもつことが認められた（投稿中）。しかしながらこの二つの方法ともに、患者各人によって異なるであろう有効なペプチドを効率よく設計し、大量生産するのはかなり困難であることが予想されるため、現在のところ、実用化のめどは立っていない。しかしながら原理的には実現可能な方法であるため、今後の研究の進展によって、実際のアレルギーの治療に対しても有効な方法になると期待される。

おわりに

食生活の変化や公害、食品添加物などわれわれをとりまく社会環境は食物アレルギーになりやすくなる方向にますます進みつつあるようである。現在のところ、低アレルゲン化食品などによるアレルゲン除去や対症療法的な抗アレルギー薬が一定の成果を上げてはいるが、今後は近年の免疫学の著しい発達を背景に、より根本的な治療法を確立することが急務であると考ええる。

文 献

- 1) Challacombe, S. J. *et al.*: J. Exp. Med. **152**, 1,459 ~ 1,472 (1980).
- 2) Kaminogawa, S.: Biosci. Biotechnol. Biochem. **60**, 1,749 ~ 1,756 (1996).
- 3) 山田一恵, 他: アレルギー **43**, 1,201 (1994).
- 4) Matsuda, T. *et al.*: Biochem. Biophys. Acta **669**, 109 ~ 112 (1981).
- 5) Kurisakli, J. *et al.*: Agric. Biol. Chem. **45**, 879 (1981).
- 6) Ito, Y. *et al.*: J. Immunol. **151**, 5,570 ~ 5,576 (1993).
- 7) Nakajima, H. *et al.*: Journal of Allergy & Clinical Immunology **97**, 1,342 ~ 1,349 (1996).
- 8) Anderson, M. *et al.*: J. Dairy Res. **53**, 585 (1986).
- 9) Lebenthal, E. *et al.*: Pediatr. Clin. North Am. **22**, 827 (1975).
- 10) 上野川修一: 化学と生物 **22**, 33 (1984).
- 11) 中村 晋: アレルギー **23**, 554 (1974).
- 12) 中西和夫: アレルギーの臨床 **6**, 468 (1986).
- 13) Yano, M. *et al.*: Agric. Biol. Chem. **53**, 2,387 (1989).
- 14) Izumi, H. *et al.*: FEBS Lett. **302**, 213 ~ 216 (1992).
- 15) Nakamura, R. *et al.*: Biosci. Biotechnol. Biochem. **60**, 1,215 ~ 1,221 (1996).
- 16) Walsh, B. *et al.*: J. Immunol. Methods **121**, 275 ~ 280 (1989).
- 17) Sanchez-Monge, R. *et al.*: Biochem. J. **281**, 401 ~ 405 (1992).
- 18) Amano, M. *et al.*: Biochem. J. **330**, 1,229 ~ 1,234 (1998).
- 19) Watanabe, M. *et al.*: Biosci. Biotechnol. Biochem. **59**, 1,596 ~ 1,597 (1995).
- 20) Barbeau, W. E. *et al.*: Mol. Immunol. **34**, 535 ~ 541 (1997).
- 21) Rossi, T. M. *et al.*: J. Pediatr. Gastr. Nutr. **26**, 205 ~ 210 (1998).
- 22) Molberg, Ø. *et al.*: Nature Med. **4**, 713 ~ 717 (1998).
- 23) Dieterich, W. *et al.*: Nature Med. **3**, 797 ~ 801 (1997).
- 24) Ogra, O. L. *et al.* ed.: "Handbook of Mucosal Immunology" p. 141 ~ 148 (1994) Oxford Univ. Press, San Diego.
- 25) Owen, R. L. *et al.*: J. Infect. Dis. **153**, 1,108 ~ 1,118 (1986).
- 26) Phillips, J. O. *et al.*: J. Immunol. **145**, 1,740 ~ 1,744 (1990).
- 27) Barclay, A. N. *et al.*: J. Exp. Med. **156**, 1,665 ~ 1,676 (1982).
- 28) Guy-Grand, D. *et al.*: Eur. J. Immunol. **22**, 505 (1992).
- 29) Boismenu, R. *et al.*: Science **266**, 1,253 ~ 1,255 (1994).
- 30) Komano, H. *et al.*: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **92**, 6,147 ~ 6,151 (1995).
- 31) Halstensen, T. S. *et al.*: Eur. J. Immunol. **23**, 505 ~ 510 (1993).
- 32) Phillips, A. *et al.*: Gut **20**, 509 (1979).
- 33) 下条直樹他: 医学の歩み **183**, 782 (1997).
- 34) Sloan-Lancaster, J. *et al.*: Nature **363**, 156 ~ 159 (1993).
- 35) Sette, A.: Annu. Rev. Immunol. **12**, 413 ~ 431 (1994).
- 36) Franco, A. *et al.*: Eur. J. Immunol. **24**, 940 ~ 946 (1994).