

そばアレルギーの概要

低アレルギー食品開発研究所代表社員
京都大学名誉教授(農学博士)

小川 正

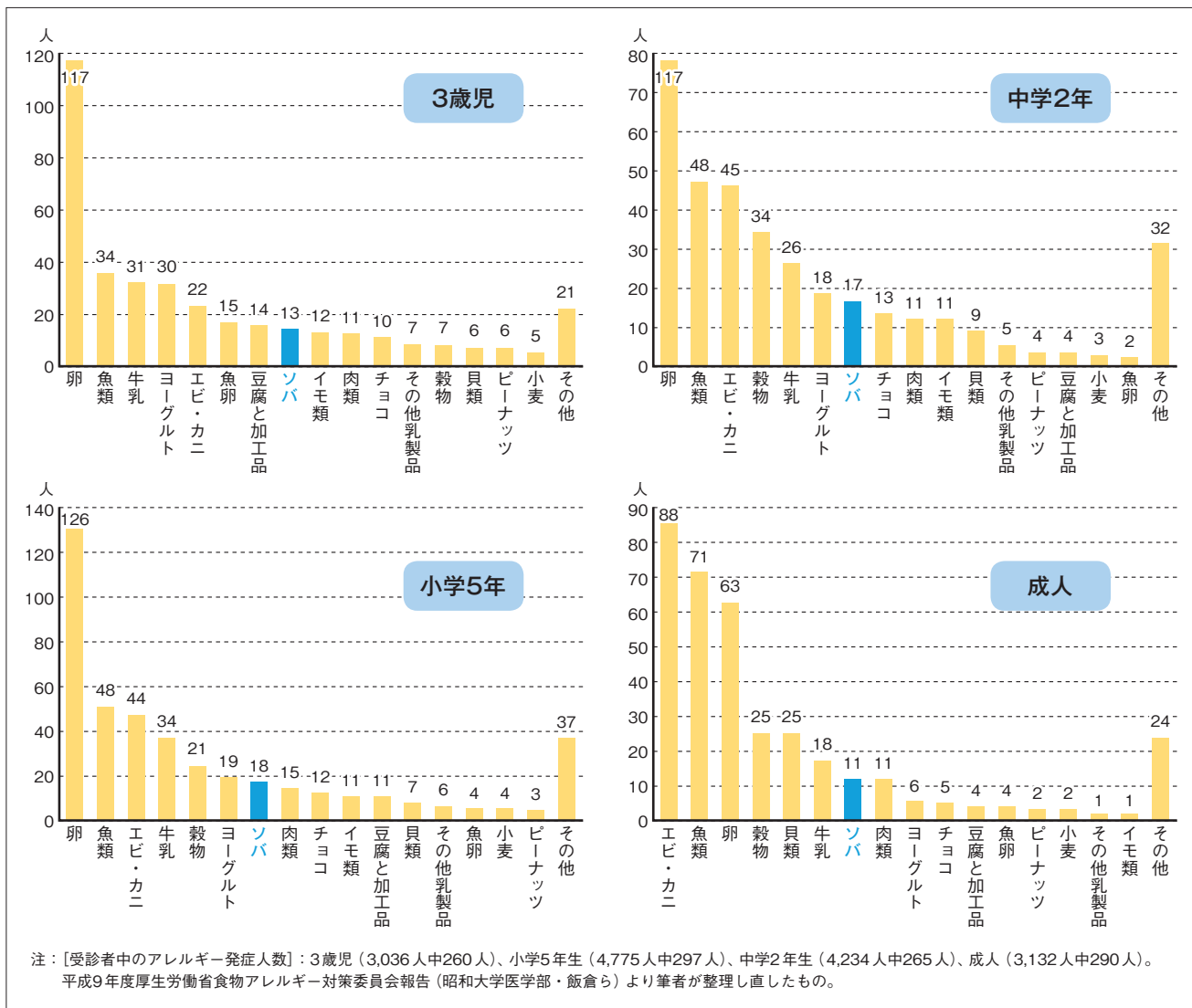
1 はじめに

そばアレルギーは、そばを常食として利用する国、地域において古くから患者の存在が知られていました。日本においてそばアレルギーをはじめとして食物アレルギーが顕在化するのには、戦後の復興を経た1970年代以降、先進国入りを実感されだしてからです（アレルギー疾患の増加はその国の衛生状態、栄養状態、生活環境の改善・向上と近代化による自然環境の変化（悪化）を背景として出現します。この現象は例えば「衛生仮説」などとして説明がされています¹⁾）。

加工食品や外食サービスにおいて「覆面アレルギー」による事故が増加しつつあることに対応して、WHO（世界保健機関）／FAO（国際連合食糧農業機関）合同食品規格委員会（Codex委員会）は、アレルギー食品の表示を実施することを勧告しました。日本は世界に先駆けて表示を実施した国です。表示が必要な原材料を決定するための事前調査（小学生から成人まで約1万人を対象にした聞き取り調査、1997年）では、各年代層平均約7%の食物アレルギー罹患率^{りかん}を示し、そばに関しては0.4%であることが報告されています（図1）²⁾。また、（一社）日本アレルギー学会が横浜市の小学生（約9万人）を対象に実施したアンケート調査の結果（2000年）からは、食物アレルギー罹患率1.3%、そばのみでは0.22%という数値が示されています。問題になるのはそばアレルギー患者において現れるアナフィラキシーショックの出現率が3.9%を示し、2008年国立病院機構相模原病院のImamuraらの調査報告でも3.4%（11人/319人中）の出現率と他の食品をはるかに上回るという事実です^{3),4)}。

日本人に食物アレルギーを引き起こすとされる食品7品目が食品衛生法において表示を義務付けられ、さらに20品目の食品が表示を推奨されています。表示義務食品中に3種類の植物性食品素材、

図1 年齢層別アレルギー食品の発症頻度(患者数)



そば・小麦・ピーナッツが含まれています。

一方、外食産業や給食における調理済み食品においてもそのメニュー（レシピ）に原材料としてアレルギー食品が含まれることを注意喚起することが推奨され、将来的には表示を義務付ける方向で検討されています。

表示が義務付けられるアレルギー食品の指定は、その食品を摂取した時、何らかのアレルギー反応を示す患者の数が「多い」ということと、患者数は少なくとも惹起（症状が引き起こされること）されたアレルギーの臨床症状が「全身性アナフィラキシー」と呼ばれる死をも招きかねない重篤な症状を惹起するという事実に基づいていま

す。特に、そばの特徴はピーナッツと共に、摂取された量が極微量であっても重篤な症状が惹起される点にあり、閾値（症状を惹起する最少の量）が数 μg （ μg =マイクログラム=1gの100万分の1）と極端に低いことが示唆されています。

2 そばアレルギーの基礎

そばアレルギー患者の全身性アナフィラキシーショックにみられる臨床症状は、食品の成分に対して作られた（アレルギーの原因となる）IgE抗

体が関与する典型的な免疫疾患としてのI型アレルギー（即時型）に分類されものです。消化管や気管、皮膚などより体内に侵入し、アレルギーに関与するIgE抗体の産生を誘導する抗原を特にアレルゲンと呼び、この抗体とアレルゲンが結合することでアレルギーの臨床症状が惹起されます。この一連の過程を「感作」と呼んでいます。食物アレルギーにおいては食品中のタンパク質が主なアレルゲンとなっています。このアレルゲン物質を特定し性質を明らかにすることは、そばアレルギーが特に強く表れる現象を理解するためにも大切な作業です。食品由来の個々のアレルゲンには研究の便宜上名前が付けられています。アレルゲンの命名にはWHOとIUIS（国際免疫学会連合）が組織するアレルゲン命名委員会によって公式な名前が付けられデータベース（<http://www.allergen.org>）に登録されています。アレルゲンは、由来する食品（生物）の学名（普通そば：属名 *Fagopyrum* 種名 *exclentum*）の属名部分の3文字、種名部分の1文字をとり、登録された順番に1,2,3…と番号を付し、Fag e 1, Fag e 2…として登録されています。研究中的アレルゲンも報告の内容を基に学術団体が管理するデータベース上に、Fag e 16kDa（kDa=キロダルトン、分子量16,000のそばアレルギーを意味する）などとして記載されます。例えば学術団体のデータベース（<http://www.allergome.org>）はアレルゲンの最新の情報を知るうえで大変参考になります。

3 そばアレルギーの発症に関与するアレルゲン

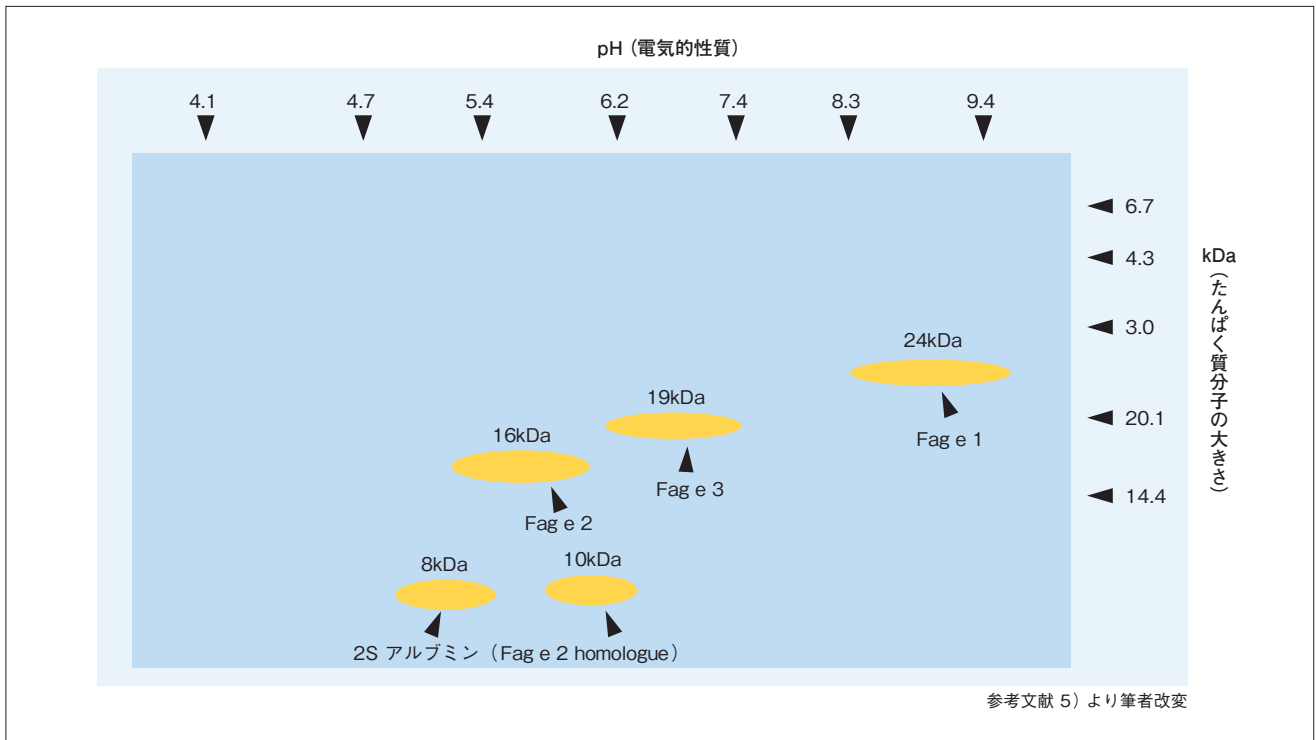
そばアレルギーは、そばの種子タンパク質成分が、経口的あるいは気道を介して体内に侵入して感作が成立することにより発症します。そばは食品としての摂取形態から小麦や米などのイネ科植物の穀類と混同されがちですが、植物分類学的にはタデ科に属する植物です。種子以外の植物体

（葉、茎、根、もやし）や花粉等のアレルゲンが含まれるか、アレルギー発症の可能性があるかについては目下研究中であり、28ページ以降を参照してください。多くの植物性食品により発症する食物アレルギーの大半は穀類、豆類、ナッツやゴマ、ピーナッツなどの種実類、そばなどに見られるように種子が中心であり、従って、アレルゲンは種子に含まれるタンパク質が主な原因物質となっています。一般に植物の種子は次世代の植物体が発芽・成長するのに必要な栄養素の貯蔵組織です。窒素源としての貯蔵タンパク質成分間には進化の過程を経ても、生存に必須の成分として高い類似性（相同性）を保って異種植物間に保存されてきました。種子に存在する主要アレルゲン成分は（1）プロラミン・スーパーファミリー（プロラミン類および2Sアルブミンタンパク質）と（2）クピン・スーパーファミリー（7/8Sグロブリンおよび11Sグロブリン・レグミンタンパク質）の2つのグループに大きく分類され、これらのグループは広く植物の種子中に分布し、貯蔵タンパク質成分としてお互いに相同性を有する兄弟や、親戚といった関係にあります。

普通そば (*Fagopyrum exclentum*) のアレルゲン

そばアレルギーについては精力的な探索により多くの事実が明らかにされてきましたが、なぜそばは重篤なアナフィラキシーを惹起するのかなどの疑問は未解決のまま残されています。アレルゲン（タンパク質）を識別するには、基本的にはアレルギー患者の血清を用いて、感作によって作られたIgE抗体が結合する食品中のタンパク質を特殊な方法で検出します。2000年に出された「そばの主要アレルゲンの同定と性質に関する研究」（Park, JW他；図2）⁵⁾ および2011年の「イムノプロテオミクス手法を用いたソバIgE結合タンパク質の網羅的検出」（Sato, S他）⁶⁾ で明らかにされた患者のIgE抗体が認識するタンパク質が、概ね現在知られているそばアレルギー類を網羅していると考えられます。

図2 2次元電気泳動によるそばアレルギーの分割と検出



①Fag e 1：本アレルギーはそばのアレルギーとして最初に見いだされたタンパク質で、ほとんどの患者がこのアレルギーを認識する特異的IgE抗体を保有している事実から主要アレルギーの1つとされています⁷⁾。貯蔵タンパク質（13Sグロブリン）の構成単位で、豆類では大豆のグリシニン（11Sグロブリン）やえんどうのレグミンなどと相同性を示すレグミン・グループに属するタンパク質です。13Sグロブリンタンパク質は種子の登熟期にペプチド部の修飾を受け α -および β -サブユニット部分に切断された後、6量体の形で液胞に蓄積・貯蔵されます。アレルギーに関与するのは質量24kDaの β -サブユニット部分であることが明らかにされ、Fag e 1と名付けられました（IUIS未登録）。このFag e 1は胃液中のタンパク質分解酵素・ペプシンで容易に消化されることが知られています（消化酵素抵抗性はアレルギーの強さの指標とされています）。

②Fag e 2：本アレルギーはそば主要アレルギーの1つであり、その性質から広く植物の種子（貯蔵組織）に含まれる2Sアルブミンタンパク質グ

ループに分類されています⁸⁾。質量16-18kDa（BWp16）のアレルギーとして報告されているのもFag e 2と同類と考えられています。これ等のアレルギーは胃液中のペプシンによる消化に対して抵抗性を示します。そばと同様にアナフィラキシーを伴う強いアレルギー性を示すピーナッツのアレルギーのAra h 2とも類似のたんぱく質であることが知られています。

③Fag e 3：本アレルギーもそばの主要アレルギーの一つに数えられています。カシューナッツのアレルギー（Ana o 1）やクルミのアレルギー（Jug r 2）あるいはゴマの7Sビシリン様グロブリンタンパク質に部分的な相同性を示す部分が存在しています⁹⁾。アレルギー検出方法には患者血清中のIgEに反応するタンパク質をその候補（陽性）とする非侵襲性の臨床検査法（RAST法）が用いられています。しかし、①で述べたFag e 1の抗体を保有する患者では、本法で陽性と出ても実際にはアレルギーの臨床症状発症に結びつかない例も多く報告されています。これに反し、Fag e 3（19kDa）は的確に真のアレルギー患者を判別で

きるとの報告もあり、アナフィラキシーなどを惹起する因子としての可能性も示唆されています。

④ その他のアレルゲン

Fag e 10kDaとして報告されたアレルゲンと結合するIgE抗体は、そばアレルギー患者血清中に60%の高頻度で検出されます。Fag e 10kDaのアミノ酸配列は既知の質量8kDaのアレルゲンと相同であること、また他の16kDaあるいは18kDaアレルゲンとして報告されていたタンパク質とも部分的な相同性が明らかにされています¹⁰⁾。現在、これらは全て2Sアルブミンタンパク質のグループに属し、アレルギー発症にも強く関与していることが示唆されています。また、ピーナッツのアレルゲン・オレオシン (Ara h 10) によるアレルギー患者のIgE抗体が認識するこの分子上のエピトープと同じ構造を持つタンパク質がそば種子中に存在することも示唆され、そばが示す強いアレルギー反応の秘密を解く上で種子2Sアルブミンタンパク質は注目されています。

⑤ ダツタンそば (*Fagopyrum tataricum*) のアレルゲン

ダツタンそばの種子タンパク質は普通そばものと高い相同性を示しています。従って、既に普通そばで報告されているFag e 1, Fag e 2と相同なアレルゲンがダツタンそば主要アレルゲンFag t 1, およびFag t 2と命名されています。Fag t 1¹¹⁾は13Sグロブリン (レグミン様タンパク質) の24kDa β-サブユニット部であり、Fag t 2¹²⁾は16kDaのアレルゲンで2Sアルブミンに属するたんぱく質です。また、Fag t 10kDaアレルゲンもダツタンソバに報告されています。普通そばアレルギーの患者は当然ダツタンそばにおいてもアレルギーを発症することになります。

ことにあります。また、ごく微量の経口摂取、気道吸入、皮膚接触でも同様に発症する (閾値が低い) 事実は、アレルギーリスクの回避法として厳密な原因食品の除去・隔離処置が唯一の方法であると言えます。そのためにも加工、調理において原材料として利用されている場合の徹底した表示、周知の必要性、また、同一製造ラインでの食材の処理、それに伴う汚染、混入には最善の注意を払うことが必要となります。また同時に、そば米、そば粉の製造に関わる職場においても感作、発症の回避に万全の注意が必要と言えます。近年、先進諸外国においてそばが小麦アレルギー患者向けのグルテンフリー代替食品素材として、ピザ、パスタ、ミックスシリアルパンに利用されるようになり、そばアレルギー患者の間に「覆面アレルギー」事故の増加が懸念されています。特にそばアレルギー患者は、万全を期している日本のアレルギーリスク管理システムに甘んじることなく、海外旅行での食事や輸入食品の利用においても気を配る必要があると言えます¹³⁾。

4 そばアレルギーの リスク回避と対策

そばアレルギーの特徴は、他の食品素材には希なアナフィラキシーショックを高頻度で惹起する

参考文献

- 1) 中川 武正・石田 明(2004)「Hygiene hypothesis とは」『アレルギー・免疫』, 11(4), pp.455-460.
- 2) 厚生省(1998)「食物アレルギー対策検討委員会報告」平成9年.
- 3) 日本アレルギー学会(1998)「横浜市の小学生9万人を対象としたそばアレルギー罹患率調査：養護教諭へのアンケートから」『アレルギー』, 47(1), pp.26-33.
- 4) Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M (2008) A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan, *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(3), pp.270-274.
- 5) Park JW, Kang DB, Kim CW, Koh SH, Yum HY, Kim KE, Hong CS, Lee KY. (2000) Identification and characterization of the major allergens of buckwheat, *Allergy*, 55(11), pp.1035-1041.
- 6) 佐藤理絵、中村里香、手島玲子(2011)「イムノプロテオミクス手法を用いたソバIgE結合タンパク質の網羅的検出」『食品化学学会誌』, 18(2), pp.103-109.
- 7) Yoshioka H, Ohmoto T, Urisu A, Mine Y, Adachi T(2004)Expression and epitope analysis of the major allergenic protein Fag e 1 from buckwheat, *Journal of Plant Physiology*, 161(7), pp.761-767.
- 8) Satoh R, Koyano S, Takagi K, Nakamura R, Teshima R(2010)Identification of an IgE-Binding Epitope of a Major Buckwheat Allergens, BWp16, by SPOTs Assay and Mimotope Screening, *International Archives of Allergy and Immunology*, 153(2), pp.133-140.
- 9) Choi S.-Y., Sohn J.-H., Lee Y.-W., Lee E.-K., Hong C.-S., Park J.-W. (2007) Characterization of Buckwheat 19-KD Allergen and Its Application for Diagnosing Clinical Reactivity, *International Archives of Allergy and Immunology*, 144(4), pp.267-274.
- 10) Matsumoto R, Fujino K, Nagata Y, Hashiguchi S, Ito Y, Aihara Y, Takahashi Y, Maeda K, Sugimura K(2004)Molecular characterization of a 10-kDa buckwheat molecule reactive to allergic patients'IgE, *Allergy*, 59(5), pp.533-538.
- 11) Zhuanhua Wang, Zheng Zhang, Zhuohui Zhao, Gunilla Wieslander, Dan Norbäck, Ivan Kreft (2004)Purification and Characterization of a 24kDa Protein from Tartary Buckwheat Seeds, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 68(7), pp.1409-1413.
- 12) P. Chen, Y. F. Guo, Q. Yan, Y. H. Li (2011) Molecular cloning and characterization of Fag t 2;a 16-kDa major allergen from Tartary buckwheat seeds, *Allergy*, 66(10), pp.1393-1395.
- 13) Sammut D, Dennison P, Venter C, Kurukulaaratchy RJ(2011)Buckwheat allergy; a potential problem in 21st century Britain, *BMJ Case Reports 2011*, (doi:10.1136/bcr.09.2011.4882).