

アレルギー低減化食品の開発と展望

旭電化工業株式会社 基礎研究所 杉山 宏

はじめに

食品の一部については食物アレルギーの原因物質が明らかにされつつあるものの、体内のアレルギー発症メカニズムは未だ解明されていない部分が多い。医師の治療も確立された方法があるわけではなく、現場の医師が最良と思う処置を施しているに過ぎないのが現状である。もちろん、アレルギー患者を持つ親が組織する団体も各地にあり、医師、栄養士、患者、親達が一体になって治療や学習に取り組んでいるところも多い。

しかし、重症の食物アレルギー患者を子供に持つ親の中には、医師によって違う治療法に戸惑い、また、ある時には絶望的になりながらもアワ、ヒエ、キビを米の代替食とし、牛肉、豚肉アレルギーがあればウサギ肉、カンガルー肉を食べるなど、ワラにもすがる思いでアレルギーの起りにくいといわれる食品、食材を求める努力をしている。食物アレルギー患者を持つ家庭には程度の差こそあれこのような状況が取り巻いている。

厚生省をはじめとする食物アレルギーの実態調査などにより、食物アレルギーが社会に及ぼす影響は国民全体にとって軽視出来ないものとなって来ている。

我が国では昭和30年代頃からアレルギー患者が増加し始めたため大気汚染や生活環境の変化がアレルギーと関係しているのではないかとの見方がある。気密性が高く年間を通して適温の保たれる最近の住宅環境はアレルギー症状を起こすダニやカビの繁殖を促進し易い環境にあり、また食生活の洋風化により肉、卵、牛乳など大量の蛋白質を摂取するようになると日本人の胃腸には負担となり過ぎ、一種の消化不良を起こしアミノ酸まで完全に消化されず高分子のまま吸収されてアレルギーを起こすのではないかという推測もある。

いずれにせよ、厚生省が1992年5月に発表した「保健福祉動向調査」のなかで全国300地区の約4万5千人を対象にしたアレルギー調査によれば、国民の3人に1人がアレルギー症状を有し、都市部の乳幼児に至っては約半数が何らかのアレルギーであることが明らかとなった。

また、同じく厚生省が1993年6月に発表した乳幼児1万5千3百人を対象の「アトピー性疾患実態調査」でも調査時点でアトピー性皮膚炎と診断された3歳児が8.0%、過去にアトピーと診断されたケースが23.9%あり、合わせて31.9%がアレルギー疾患を経験していた。また、母親がアレルギーを気にして食事制限をしていたケースは乳児で12.8%、1歳6ヶ月児では13.2%あり、その8割は自己流の食事制限であったという。

食品業界に携わる者として、食物アレルギー対策の重要性を認識し、安心して摂取できる食品の供給に少しでも貢献出来ることを願っている。

食品の低アレルギー化は牛乳、とりわけ育児粉乳において活発に進められてきた。更には卵、大豆、米、小麦など食生活における主要な素材でも成果が報告されている。

ここでは、当社の食物アレルギーに関する研究について、具体的にはアレルギー患者用マーガリン、アレルギー低減化小麦について述べ、低アレルギー化の考え方の一端を示す。更には、1993年3月に設立した研究会社「(株)アレルギーフリー・テクノロジー研究所」(略称：AFT研究所)の概要について述べてみたい。

I. 低アレルギー化の考え方

1. アレルゲンを消失させる

低アレルギー化の第一にあげられるのが食物中のアレルゲンを除去、消失させる試みである。

牛乳蛋白のプロテアーゼによる加水分解、米粒を破壊することなく米アレルゲン蛋白質を酵素的に分解し除去する方法、遺伝子工学的アレルゲン蛋白の低減化、ガンマ線照射によるアレルゲン蛋白質含量の低減化などを例としてあげることが出来る。

何れにせよ、栄養学的、あるいは食味・食感の見地から、アレルゲン性の強い分子を選択的に除去することが重要である

2. アレルゲンを入れない、加えない

除去食、代替食、制限食、無添加食などといわれる考え方であり、市販されている食物アレルギー患者用食品の多くがこの範疇にはいる。

食物アレルギー治療のため原因となる食物を除去する際には、何らかの代替食物を用意しなければ取り組み難いといわれており、米、小麦の代替食としてヒエ、アワ、キビなどの利用は古くから試みられている。しかし、これら穀類にも米、小麦と共通もしくは類似するアレルゲン蛋白質を含むことが明らかになっている。(後述)

従って、代替食は系統の異なる数種類を用意すること、出来るかぎり生物学的に遠い系統の素材を組み合わせることがポイントとなる。

3. アレルゲン存在下でのアレルギー発症抑制

「アレルゲンを除去、消失させる方法」と並び検討されているのが食品素材、あるいは他の天然物からアレルギー抑制物質などを探索する方法である。

フラボノイドを使用した花粉アレルギー抑制食品、脂肪酸組成バランスを整えてアレルギー体質を改善するなどの例がある。

アレルギー発症は体質的要素も強く、改善には長期的対応が必要であり、しかも発症予防の観点からすれば日常、摂取する食事で体質改善、症状の軽減化ができれば望ましい方法と言える。今後の低アレルギー食品開発の柱の一つとなる可能性を秘めている。

4. アレルゲンを作らない (アレルゲンとしない)

前述の如く、十分消化されなかった蛋白質がアレルギー発症に影響を及ぼしているといわれているが、健康な人にはたとえ消化されなかったアレルゲンが腸管を通過しようとしてもその侵入に対する防御機構が備わっている。

その一つが消化管免疫系である。健常人の消化管には全身の免疫系とは別の独立した免疫機構が存在し、外来性抗原の生体内への侵入阻止や抗体産生量の調節をしている。

消化管から分泌される抗体は免疫グロブリンAが大部分を占めている。免疫グロブリンAの産生能力の欠損者や産生能力の低い人に食物アレルギーが多いことから、免疫グロブリンAはアレルギーを抑制する作用があると考えられている。

また、腸内細菌の影響も見逃せない。

腸内細菌ビフィドバクテリウム菌はヒトの腸管に常在する嫌気性グラム陽性桿菌で大腸

菌感染の阻止、抗生剤誘発下痢の改善作用などを示し有用菌とされているが、ビフィドバクテリウム・ブレーベはパイエル板（消化管粘膜免疫系の主要な組織であり分泌抗体産生細胞の前駆細胞を有する）の細胞の抗体産生を増強させ、骨髄由来細胞（Bセル）の増殖を促進する作用があり、アレルギーの防御に役立つという。

胃腸を丈夫にし、健康体を保つことがアレルギー発症防止の重要な要素であるが、食物の消化作用、消化管免疫機構、腸内細菌の働きを円滑にさせる食品があればこれも低アレルギー食品の一つといえるであろう。

5.成分表示の情報提供

アレルギーに関する情報を提供し低アレルゲン食品を求める人の選択を容易にし購入し易くすることも低アレルギー食品開発では重要なことである。

まずは原料の起源、生産方法、加工法、含有成分、添加物、アレルゲンに関する性質などは提供すべき情報となろう。

一方、例えば、ジアミン酸化酵素欠損者はヒスタミン濃度の上昇によりアレルゲン様の症状を示すことがあるが、ヒスタミン、セロトニン、トリメチルアミン、フェニルエチルアミンなどの物質は通常の食品の中にも含まれており、このような仮性アレルゲンを含む食品の情報提供も大切である。

II. アレルギー疾患用食品（リス印「青空」マーガリン）の開発

1)20数年前より、群馬大医学部、松村先生（現・名誉教授）、館野先生（現・タテノこどもクリニック）により卵、牛乳、大豆製品を使用しない、且つ混入させないマーガリンの製造を要請されボランティアとして提供したのに始まる。

2)その後、その他の患者、病院等からも要望あり、もう少し広く患者に提供出来るようにするため「青空」のブランドで厚生省特殊栄養食品の許可を得てアレルギー患者用マーガリンとして製造し今日に至る。

3)このマーガリンの開発は前述の低アレルギー化の考え方にある「アレルゲンを入れない、加えない」に属する。

即ち、乳、大豆、卵、小麦、米を起源とする原料を厳密に除去し、含有しないマーガリンの開発である。

4)ポイントは完全に独立した製造設備と厳選した原料で製造することに尽きる。

5)最近、注目の物質に $\omega 3$ 系脂肪酸の α -リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸がある。これら $\omega 3$ 系脂肪酸は喘息発作の原因ともなるアラキドン酸由来のロイコトリエンの抑制効果を有するといわれている。

アレルギー抑制メカニズムの解明など学問的にはまだ課題が残されてはいるものの今後、これらのアレルギー抑制作用物質の低アレルギー食品への積極的活用が期待される。

III. 穀物アレルギー

中島らがアトピー性皮膚炎患者1000人の食物アレルゲンに対する陽性率を調査した。その結果によれば、卵や牛乳アレルギーは年令の上昇とともに減少していくのに対し、米、

小麦アレルギーの患者は加齢により増加している。食物アレルギー治療のため原因となる食物を除去する際には、代替食物を何種類か用意して、一種類に偏らないようにすべきことも重要であるが、米、小麦の代替食として有効とされているアワ、ヒエ、キビなどの雑穀類にもアレルゲンの共通性（交差反応性）についての検討したところ米、小麦と共通するアレルゲン蛋白質を含むことが明らかになってきた。

アレルゲンの共通性（交差反応性）は多重アレルギーの誘導を容易にしアトピー性皮膚炎の重症化をもたらす重要な要因と考えられ、アワ、ヒエ、キビなどの雑穀類でさえ代替食として常食すれば有効でない場合もあることを示唆している。

この点からも、それぞれの穀類からアレルゲン性の強い蛋白質のみを選択的に除去することの重要性は高まってくる。

IV. アレルゲン低減化小麦について

1. 小麦により引き起こされるアレルギーは多彩である。欧米では製粉・製パン業者の中に小麦粉を吸入することで喘息を起こす例があり、Baker's Asthmaとしてよく知られている。また、セリアック病と呼ばれる患者が存在し、下痢を中心とした消化器障害をもたらす。いずれも欧米においてよく見られる疾患であり、日本ではなじみは薄いだが、近年、我が国においてアトピー性皮膚炎の増悪因子として、あるいは運動誘発性喘息の原因としての関心が高まっている。小麦は吸入性・食餌性の両アレルゲンとしてアレルギー疾患に関わっている。

我々はアトピー性皮膚炎の増悪に関わる因子としての小麦に着目し、小麦の摂取によって症状の増悪が認められるアトピー性皮膚炎患者血清を用いた小麦アレルゲンの解析を進め、アレルゲン低減化小麦の調製方法を検討してきた。ここではこれらの結果について述べる。

2. 小麦アレルゲンの解析

既に、アルブミン画分が特に重要なアレルゲンであるとの報告や小麦アレルゲン成分が気道粘膜から体内に進入するため、水あるいは液体に容易に溶解するような分子がアレルゲンになりやすいとの報告、あるいはグロブリン及び水・塩不溶性のグルテニン、グリアジンがアレルゲンであるとの報告もある。

一方、小麦の抗原性は個人差が著しく特定の画分を主要抗原として同定できないとの報告もある。

我々は池澤及び横田らと共同で、アトピー性皮膚炎における小麦アレルギーの解明について検討しており、アトピー性皮膚炎における主要なアレルゲン分子が、小麦蛋白質の水・塩可溶性画分に存在することを報告した。

即ち、小麦の摂取によりアトピー性皮膚炎が増悪する患者血清を用いて小麦抗原の解析を行ったところ、分子量14~98kDにわたる数種のタンパク質が患者血清と特異的に反応し、アレルゲン分子が複数あることが推測された。また、これらの成分のほとんどが塩可溶性タンパク質であることを明らかにした。

一方、塩可溶性成分を抽出した残渣、すなわち塩不溶性画分の反応性についても検討した結果、塩不溶性画分と反応するアトピー性皮膚炎患者血清も多くはないが存在した。

3. 小麦のアレルゲン低減化技術

小麦の摂取によってアトピー性皮膚炎を主体とするアレルギーが増悪する患者を対象に、アレルゲン解析の結果で示したような小麦の塩可溶性アレルゲンを除去すれば、効果的なアレルゲン低減化小麦粉が調製できると考えらる。こうして調整したのがアレルゲン低減化小麦粉HAW-A1 (Hypoallergenic Wheat-A1) である。

4 HAW-A1 の調製

小麦粉の塩可溶性タンパク質を抽出・除去することを基本としている。尚、グルテンは食品素材としての機能を残存させるためグルテンの抽出は目的としなかった。

HAW-A1のタンパク質をSDS-PAGEで分析した結果、塩可溶性タンパク質は効率よく低減化されていた。

5. HAW-A1の血清学的評価と臨床評価

小麦食品の除去と経口負荷試験で小麦アレルギーの関与があると診断されたアトピー性皮膚炎患者を対象にしてHAW-A1の評価試験を行っているが、これらの患者血清中のIgE抗体とHAW-A1との反応性は、ほとんどが消失または顕著に低下しており、HAW-A1は、塩可溶性画分に高いIgE抗体活性を示す多くのアトピー性皮膚炎患者にとり有用であることが推測された。そこで患者への試食試験を実施している。中間結果として、患者18名を対象としたところ、15症例(83%)が陰性で、3例(17%)が陽性であった。

V. (株)アレルゲンフリー・テクノロジー研究所(略称AFT研究所)について

いままで述べてきたように、動物性食品のアレルゲンのみならず植物性アレルゲンの影響がクローズアップされてきている。とりわけ米、小麦、大豆などの穀物は主食もしくはそれに近い食品であり、しかも難治性の例が多いことから食物アレルギーのなかでも重視されるべき課題といえよう。

このような現状に鑑み、農水省の特別法人・生物系特定産業技術研究推進機構(略称:生研機構)と民間4社(旭電化工業株式会社、キッコーマン株式会社、明治製菓株式会社、全国農業協同組合連合会)は「機能性農作物開発およびその利用」を研究課題として、アレルゲンフリーの穀物の創製を主たる業務目的とする研究会社、(株)AFT研究所を平成5年3月に設立した。

主な研究内容

- A. 穀物アレルゲン、特に米、大豆などに含まれるアレルゲンの解明と特性の研究
- B. 稲、小麦、大豆遺伝資源をスクリーニングし、アレルゲン低減化に有望な系統種を選抜して育種開発に活用する。
- C. 加工処理法を組み合わせたアレルギー患者用食品素材(穀類)開発の総合的研究