

氏名	高松伸枝
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1100号
学位授与の日付	平成28年3月10日
学位論文題名	A Study of Cross-Reactivity Between Citrus Fruit and Pollen Allergens in Oral Allergy Syndrome and Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis in Japan 「日本における柑橘類の食物依存性運動誘発アナフィラキシー及び口腔アレルギー症候群と花粉抗原との交差反応に関する研究」 Fujita Medical Journal(in press)
指導教授	吉川哲史
論文審査委員	主査 教授 松永佳世子 副査 教授 堀口高彦 教授 原田信広 教授 近藤康人

論文内容の要旨

【目的】

柑橘類による食物アレルギーは、これまで欧州を中心に研究されており、日本における報告は非常に少ない。これまでの柑橘類アレルギーの症状は、口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome: OAS)の報告が多いが、最近では小児期の食物依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA)も散見されてきた。また、OASは、花粉感作後に花粉抗原との交差反応による発症が指摘されている。欧米では原因にイネ科花粉、オリーブ花粉もしくはシラカンバ花粉が挙げられているが、日本における原因花粉は明らかでない。本研究は、日本における柑橘類アレルギー患者を症状別に分類して原因抗原を明らかにし、柑橘類OASの感作源となりうる花粉抗原との交差反応性を検討することを目的とした。

【方法】

対象患者は、柑橘類の摂取後に明らかな症状を呈する患者で、オレンジ特異的IgE抗体価が陽性と判定された12例(中央値11歳)とした。確定診断は、問診内容に応じて食物経口負荷試験及び運動負荷試験、及び皮膚試験を行った。また、他の柑橘類及び花粉の感作状況は、特異的IgE抗体価(グレープフルーツ、スギ花粉(JCP)、カモガヤ花粉(OGP)、シラカンバ花粉(WBP))を測定し、オレンジとの関連性を検討した。原因抗原の検出はimmunoblot法を用いた。また、オレンジと花粉との交差反応性は、immunoblot inhibition法により、JCP、OGP、WBPを添加した血清のバレンシアオレンジに対する結合能により検討した。

【結果】

症例12名は、問診及び同意のあった患者に対する検査結果から、OAS群(8例)とFDEIA群(4例)に大別された。特異的IgE抗体価では、グレープフルーツは12例中11例が陽性であった。花粉感作では、JCPは全例で陽性であったが、FDEIA群は、OGPの陽性率が有意に低かった($p=0.006$)。さらに、OAS群でオレンジ特異的IgE抗体価と花粉間の関連を検討したところ、オレンジとOGP及びWBPに相関がみられ、(OGP: $p=0.044$, WBP: $p=0.049$) JCPには有意な相関は認められなかった。

Immunoblotは、OAS群8例中7例に14-kDaタンパク質、3例に24-kDaタンパク質の反応がみられた。14-kDaタンパク質は、リコンビナントrCit s 2とのimmunoblot inhibitionによりprofilinと考えられ、24-kDaタンパク質はその分子量から既知のCit s 1と推測された。一方、FDEIA群は、54-kDaタンパク質に全例が反応していた。この54-kDaタンパク質は、OAS群の3例にも反応がみられた。さらに、OAS群に検出されたバレンシアオレンジ14-kDaタンパク質のIgE結合は、OGPもしくはWBPのimmunoblot inhibitionによって抑制された。

【考察】

今回の患者群は、血液及び皮膚試験で温州ミカン、グレープフルーツにも陽性を示したことから、柑橘類間の共通抗原が予想された。また、海外のいくつかの報告におけるCit s 1への感作率は62%以上であるが、自験例では42%で、海外報告とは異なる感作状況が考えられた。さらに、OAS群はprofilinに感作され、かつ抗体価でオレンジとOGP、WBPで関連がみられたことから、海外の報告と類似した交差反応が推測された。一方、FDEIA群は、profilin感作がなく、OGP、WBPの感作率も低かった。交差反応の影響は少なく、未知の54-kDaタンパク質がアレルゲンの一つとなる可能性が示唆された。

【結論】

日本における柑橘類によるFDEIA症例は、これまでに報告のないタンパク質に感作されていた。OAS症例は、profilinに感作され、OGPあるいはWBPとの交差反応性が示唆された。自験例では、10歳前後の患児が花粉感作後にOASあるいはFDEIAを呈しており、学童期以降の新規発症、交差反応を考慮に入れた生活指導が必要と考えられた。

論文審査結果の要旨

野菜や果物を摂取後口腔内に痒みや浮腫を生じ、特異的IgE抗体の関与が証明できる疾患は「口腔アレルギー症候群(OAS)」と呼ばれている。柑橘類のOAS及び「食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)」の報告は日本では稀である。申請者は柑橘類摂取後に明らかな症状を呈する患者で、バレンシアオレンジまたはグレープフルーツ特異的IgE抗体及び、柑橘類(バレンシアオレンジ、グレープフルーツ、温州ミカン)に対する皮膚ブリックテストが陽性と判定されたOAS群(8例)とFDEIA群(4例)合計12例の臨床情報と血清を集積し、両群での柑橘類抗原への反応性をイムノプロット法、イムノプロットインヒビション法により検討し、日本においては、柑橘類によるOAS患者の主要アレルゲンは、Cit s 2(プロフィリン)であること、オレンジとカモガヤ花粉あるいはシラカンバ花粉は、プロフィリンを介して交差反応が生じていることを明らかにした。一方、FDEIA群の患者は別の54-kDaタンパク質がアレルゲンとなる可能性を示した。柑橘類間での皮膚試験の結果から共通抗原性が示唆されるために、アレルゲン表示には温州みかん等摂取機会の多い柑橘類も表示推奨品目にする重要性を示唆している。

以上より、本論文は学位論文として十分な独創性と社会的な意義を有するものと評価した。