

ニッポンハム食の未来財団 平成 30 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	低アレルギー化食品を用いた魚アレルギーに対する新規治療法の開発
フリガナ	ナカジマ ヨウイチ
代表者名	中島 陽一
所属機関（機関名） （役職名）	藤田医科大学医学部小児科学 講師
本助成金による 発表論文，学会発表	未

研究結果要約

多魚種に対する魚アレルギー患者は魚全般の除去を指示される場合もある。魚はビタミン D の主要な供給源であり、魚全般の除去によりビタミン D 欠乏性くる病を発症した報告もあるため、魚アレルギー患者が摂取できる魚を増やすことは栄養面でも重要と考えられる。魚アレルギーは卵や小麦、乳などと比べて自然耐性獲得しにくいとされており、多魚種にアレルギーがある重症な患者では治療的介入が必要と考えている。

食物アレルギーの治療として経口免疫療法の有効性が報告されているが、安全面の課題が多く、研究段階の治療と位置づけられている。経口免疫療法の安全面での問題を改善するための手法として、我々は以前から鶏卵にて低アレルギー化食品を用いた治療を行ってきた。本研究では、多魚種にアレルギーがある患者に対する治療として、一般に市販されている食品酵素を用いてサケを低アレルギー化処理した粉末を作成した。7名の患者での Pilot study にて有効性と安全性が確認されている。この低アレルギー化食品での治療の有効性と安全性を確認するため多施設共同ダブルブラインドランダム化プラセボ比較試験を行うこととした。全国の 7 施設での患者登録をすすめている段階である。

研究目的

魚アレルギーは 2016 年の疫学調査で¹⁾、原因食品の 10 番目と少なくはない。魚の主要アレルゲンであるパルブアルブミンは共通抗原性を有するため、魚アレルギー患者は複数の魚種でアレルギー症状をきたし、魚全般の除去を指示される場合もある。魚はビタミン D や多価不飽和脂肪酸の主要な供給源である。魚の完全除去によるビタミン D 欠乏性くる病をきたした症例の報告²⁾もあり、魚アレルギーを治す治療を行い、摂取可能な魚種を増やすことは、特に小児での栄養面で重要である。

魚アレルギーは鶏卵、牛乳、小麦などと比べると自然耐性を獲得しにくいとされており³⁾、何らかの治療的介入が必要な症例もみられる。食物アレルギーに対する根本的な治療法として経口免疫療法の有効性が鶏卵⁴⁾、乳⁵⁾、小麦⁶⁾、ピーナッツ⁷⁾などで報告されている。経口免疫療法の問題点として、アレルギーのある食品を摂取させていく治療であるため、治療中にアレルギー症状を誘発することがほぼ必発であり、時に集中治療室での管理が必要な重篤な副反応をきたす例もあり、安全性の面で大きな課題がある。より安全で有効な治療法の開発が望まれている。

経口免疫療法の安全性を高める方法として、低アレルゲン化処理をして副反応を出にくくする手法が考えられる。低アレルゲン化食品の問題点としてはアレルゲン性が下がり過ぎたことによる治療効果の減弱という懸念がある。我々は、既に市販されている食品酵素を用いてサケを低アレルゲン化した粉末を作成した。IgE 結合能は減弱していることを ELISA で、T 細胞刺激能を有していることは Flow cytometry で確認している。これまでに多魚種アレルギー患者 7 名での pilot study では、6 ヶ月から 1 年ほど治療により、5 名がサケの摂取可能量が増加し、その後にサケが摂取可能となっている。治療中にアレルギー症状は一度も誘発されておらず、安全かつ有効な治療であることが示唆されている。

この治療法の有効性と安全性を証明するために、多施設共同、ダブルブラインド無作為化プラセボコントロール試験を行うことを計画した。この治療にてサケの摂取可能な量が増加し、その後に自由なサケの摂取が可能となり、副反応なく安全に治療できることを評価する。

このような手法での低アレルゲン化食品による治療法が成功すれば、ほかの食品にも同様の手法が応用することで、安全で有効な食物アレルギー治療の一つとなりうる。

研究計画及び研究手法

(1) 低アレルゲン化サケ粉末の開発

食品酵素処理を用いてサケ魚肉を処理することで低アレルゲン化を行った。低アレルゲン化の証明は、ELISA と Immunoblotting にて患者血清の反応性の低下を確認している。また患者のリンパ球刺激能は有していることも確認している。B 細胞刺激能はなくし、T 細胞刺激能は有しているた

め安全に免疫療法を行うことができると考えている。

(2) 多施設共同プラセボを用いたランダム化比較試験

対象：サケを含む複数の魚種にアレルギーを有する 5 歳以上とする。

治療群は低アレルゲン化サケ粉末を、プラセボ群は鶏肉だしを用いる。サケの負荷試験は常に統一した食品で行うようにするためサケソーセージを作成して用いる。また対照としてアジのソーセージでの負荷試験も行う。サケ負荷試験で誘発閾値が 20g 未満の症例を登録しランダム化を行う。患者は、低アレルゲン化サケ粉末または鶏肉だしを 1g/日、連日摂取し、6 ヶ月後に負荷試験でサケとアジの摂取量の増加の有無を確認する。20g 以上摂取可能となった場合には治療終了とする。20g 未満で症状がでた場合には治療を続けることができ、またプラセボ群はその後に治療群に入ることを可としている。

- ・ 主要評価項目は、最初の 6 ヶ月間でサケの摂取可能量の変化。
- ・ 副次評価項目は、アジの摂取可能量の変化、血液検査での IgG4、や特異的 IgE 抗体価、好塩基球活性化試験などの免疫学的な変化。
- ・ 安全性評価は、治療に伴う副反応の有無。

(3) 計画通りには実施できなかった内容

2018 年 4 月に臨床研究法が施行され、当初は本研究に使用するものが食品であるために、特定臨床研究法の医薬品等の範囲には含まれないとの判断をしていたが、2019 年 7 月 30 日付に厚労省からの事務連絡として臨床研究法の施行等に関する Q&A の中で、食品として販売されているものであっても、疾病の治療を目的としている場合には医薬品に該当し、それを用いた研究は特定臨床研究に該当する可能性があるとして示された。それにより、本研究は臨床研究法に該当するため、特定臨床研究として、新たに臨床研究審査委員会での審査が必要となった。我々は新しい法制度に適合した形で承認されてから研究を開始すべきと考え、治療のエントリーを一時休止とした。2019 年 2 月 26 日に、認定臨床研究審査委員会にて承認され、東海北陸厚生局に書類を提出し、研究開始の許可がおりた。

こうした倫理審査上の問題が生じたため、2018 年度に十分な数の患者エントリーを行うことができなかった。

結果と考察

・ 結果

全国の各病院において、魚アレルギー患者で、本研究にエントリー可能かどうかサケの負荷試験を行った数と、そのうち研究にエントリーできた症例登録数は以下の通りである。

	負荷試験数	症例登録数
中通総合病院（秋田県）	9	1
千葉市立海浜病院（千葉県）	5	2
国立病院機構福岡病院（福岡県）	4	0
東邦大学医療センター大森病院（東京都）	2	0
藤田医科大学（愛知県）	2	0
計	20	3

方法で述べた事情により、研究開始されてまだ間もないため、エントリー症例は6ヵ月のランダム化プラセボ比較試験を開始したばかりである。そのため、プラセボか治療薬かの開示もされていないため、結果についてはまだ出ていない。

・所期の結果が得られたか

倫理審査上の問題があったために、2018年8月以降に研究を休止したため、症例エントリーを増やすことができなかった。問題点として、各施設にてこれまで治療困難であった魚アレルギー症例での負荷試験を施行しているが、予想に反してエントリー患者が少なかった点である。重症な魚アレルギー患者を対象としているため、サケのソーセージでの負荷試験にて計20g未滿で客観的なアレルギー症状が誘発される患者をエントリー基準として決めたが、今のままでは研究期間内に症例数を集めることが難しいと考えられる。エントリー基準について、研究分担施設の担当医師と会議を行い、計20gで症状が出ない患者については、さらに20g追加し計40g摂取して客観的な症状が出た場合にエントリーとなるプロトコールに変更することとした。

・助成期間後に残された課題

治療効果を見るための目標症例数をいかに確保するかが最大の問題となる。魚アレルギー患者の一部には、口腔内のかゆみ、痛みなどの主観的な症状が出現するため、多くの魚種を除去している場合もある。こうした治療法の効果を示す論文化のためには客観的な症状が出現する魚アレルギー患者を対象とすべきと考えている。しかし、臨床的には、そのような口腔症状のみの魚アレルギー患者が治療により症状軽減し、魚の摂取が可能となるかをみることもサブグループ解析としてできるとよいと考えている。

Pilot studyにおいて、低アレルゲン化粉末を長期に使用しても治療効果が少ない例も存在している。比較試験を行うことで、この低アレルゲン化食品での治療に反応する患者と反応しない患者がわかり、両者の血清を使用して、Immunoblottingを行い反応する蛋白の解析を行うことで、治療法

の問題点を検討し、効果がなかった患者では別の手法での治療法を考慮する。

・学会や論文発表の予定

正式な論文発表は治療のエントリーが目標症例数に達した場合か、研究期間である 2023 年 3 月を終了した後に行う。学会発表についても、研究期間が終了してからでないと難しいと考える。

今後の研究活動について

今回の研究の結果、同定された抗原刺激により消化管アレルギー患児特異的に変化する遺伝子が、どの細胞から発現されているか確認する必要があると思われる。

また、候補マーカーを詳細に解析し、各マーカーと消化管アレルギーの重症度³⁾との関連や、フェノタイプ^{7), 8)}との関連等も検討することで、病態解明に寄与すると考えている。

今後の研究活動について

低アレルゲン化サケ粉末での治療が、ランダム化負荷試験で効果と安全性を証明できたならば、これらを商品として広く提供することで、これまで魚全般の除去が必要であった全国の重症な魚アレルギー患者の治療が安全に行うことが可能となる。効果がなかった例を解析することで治療食品の問題点を検討して、別の酵素処理にて新たな低アレルゲン化サケ粉末の開発も可能となる。また、治療開始前に、現在の低アレルゲン化食品での効果があるのかも前もって解析できるとよい。

低アレルゲン化の手法が確立できれば、同様の手法での他の食品への応用を行うことで、安全で有効な食物アレルギー治療の開発を進めることができる。

参考文献

- 1) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏. 消費者庁「食品アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」平成 23 年 即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告. アレルギー. 2016; 65:942-6
- 2) 二村昌樹, 加藤久美子, 広瀬泉, 坂本龍雄, 森下雅史, 伊藤浩明, 各務美智子, 宇理須厚雄, 林久子. ビタミン D 欠乏性くる病をきたした魚肉アレルギーの 1 幼児例. アレルギー. 2003; 52:530-3
- 3) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫 監. 食物アレルギー診療ガイドライン 2016. 協和企画, 2016
- 4) Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N Engl J Med. 2012;367:233-43
- 5) Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe

- cow' s milk-induced reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:343-7
- 6) Sato S, Utsunomiya T, Imai T, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1131-3.
 - 7) Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:286-91

以上