

研究課題名	ω-5 グリアジン欠損食用小麦の開発：ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギーの根絶に向けて		
フリガナ	モリタ エイシン		
代表者名	森田 栄伸		
所属機関（機関名） （役職名）	島根大学医学部皮膚科学講座 教授		
共同研究	氏 名（フリガナ）	所属機関・役職名	役割分担
	遠藤 隆 （エンドウタカシ）	龍谷大学農学部教授	ω-5 グリアジン欠損小麦新品種の開発
	松尾裕彰 （マツオヒロアキ）	広島大学薬学部教授	ω-5 グリアジン欠損小麦の動物モデルによる評価
	籠橋有紀子 （カゴハシユキコ）	島根県立大学准教授	ω-5 グリアジン欠損小麦の食品開発
	松本正人 （マツモトマサト）	株式会社メディカル工笑	ω-5 グリアジン欠損小麦の実用化栽培および食品加工
本助成金による発表論文，学会発表	1. Yamada Y, Yokooji T, Ninomiya N, Taogoshi T, Morita E, Matsuo H. Evaluation of the allergenicity of ω5-gliadin-deficient Hokushin wheat (1BS-18) in a wheat allergy rat model. Biochem Biophys Rep. 2019 Nov 1;20:100702. 2. 河野邦江，塩飽邦憲：低アレルゲン化小麦 1BS-18 を用いた ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギー対策．第 68 回日本農村医学会学術総会．北海道，2019 年 10 月 18 日		

研究結果要約

食物アレルギーの対策は感作予防と感作後の治療である。本共同研究では、小麦アレルギーの主要抗原である ω-5 グリアジンの遺伝子座を欠損した 1BS-18 小麦系統を活用して、小麦アレルギーの感作予防と感作後の治療の 2 つの観点から、根本的な小麦アレルギー対策を講じることを試みた。1BS-18 食用小麦系統（1BS-18 ホクシン）の感作予防効果をアレルギーモデルラットを用いて評価し、感作予防法の確立に資するエビデンスを得た。また、1BS-18 系統小麦の社会実装を視野に入れ、継続的に 1BS-18 系統小麦を市場流通させるために、顕微鏡下戻し交配技術（特許出願中）を用いて様々な栽培特性を有する数種の新規 1BS-18 食用小麦系統の育成を行った。そして、島根県西部にて新規 1BS-18 系統小麦の栽培実験を行うとともに、収穫した小麦の加工特性を継続的に評価した。さらに、既存小麦品種との差別化を行うため、「小麦アレルギーの主要抗原である ω-5 グリアジンを遺伝子的に含まない」という 1BS-18 小麦系統の付加価値を前面に押し出し、「しまね夢こむぎ」と命名し登録商標を申請、6 次産業化に向けたブランド戦略を構築した。治療法の確立に関しては、小麦アレルギー患者を対象とした「低アレルゲン化小麦 1BS-18 ホクシンの臨床応用に関する多施設共同第 II 相臨床試験」を実施した（UMIN: UMIN000024951）。

研究目的

小麦は世界各国で主食とされ、本邦でも多くの市場流通食品に含まれる。小麦アレルギー患者は、日常の食事に常に気を配る必要があるため QOL が低下する。新生児から乳幼児期に発症する小麦アレルギーの多くは学童期までに治癒するが、成人の小麦アレルギーは比較的治癒しにくい¹⁾。成人期以降の小麦アレルギーは、摂食に加えて運動や薬剤、アルコール、ストレス等の二次的要因が組み合わさることで症状をきたす、食物依存性運動誘発アナフィラキシーとして発症する。申請者らはこれまで、成人小麦アレルギー患者の約 95% は主として小麦 ω-5 グリアジンに感作されており、ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギーの有病率は国内成人で約 0.2% であることを明らかにしてきた^{2,3)}。国内では数万人の小麦アレルギー患者が存在すると推定される。また、小麦 1B 染色体上の ω-5 グリアジン遺伝子座を部分欠損した 1BS-18 小麦系統を見出し、モルモットアレルギーモデルで経口摂取による感作が成立しにくいことを証明してきた⁴⁾。このことは、1BS-18 小麦系統を普及させることにより、小麦アレルギーの発症予防が可能であることを示唆している。さらに、1BS-18 小麦系統を食用小麦系統ホクシンと戻し交配して 1BS-18 食用小麦系統(1BS-18 ホクシン)を樹立した。1BS-18 ホクシンは、ω-5 グリアジンを含有しないことから、小麦アレルギー患者でも摂取できる可能性がある。また、小麦アレルギー患者が 1BS-18 ホクシンを継続摂取することで、減感作が成立する可能性もある。さらに 1BS-18 小麦系統が市場に流通すれば、小麦ア

レルギー患者の数が激減すると考えられる。

目的 1. 感作予防

本研究は、アレルギーモデルラットを用いて 1BS-18 ホクシンの感作能を評価する事を目的とした。また、市場流通を前提として実用品種に戻し交配することにより、様々な栽培・加工特性を有する ω-5 グリアジン欠損食用小麦系統を確立することを目的とした。

目的 2. 治療法の確立（医師主導の臨床研究）

ω-5 グリアジン感作型成人小麦アレルギー患者に対して、ω-5 グリアジン欠損小麦系統 1BS-18 ホクシンから作製したパン（1BS-18 ホクシンパン）の摂取可能量を確認すること、1BS-18 ホクシンパンの継続摂取による減感作療法の有効性を確認することを目的とした。

研究計画及び研究手法

本共同研究は、成人小麦アレルギーの病態解析、疫学調査、予防法・治療法の確立を目的として 2007 年に発足し、島根大学を中心とした共同研究により小麦アレルギーに関する多くの研究成果を発表して現在に至っている。2019 年度は、医学・薬学（島根大学、広島大学）、農学（龍谷大学）、食品科学（島根県立大学）、産業（メディカル工笑）が共同連携して ω-5 グリアジン欠損食用小麦系統の特性の検証と 6 次化産業化を行い、本小麦系統を広く流通させることで小麦アレルギーの根絶化を目指すものである。

島根大学

研究統括機関として研究会の開催、研究進捗の管理、共同研究機関および連携機関との連絡調整

を行った。具体的には、2019 年度は年 3 回の研究会の開催を予定し、研究目的の共有と意見交換の場の提供を通して共同研究が円滑に推進されるよう努めた。「しまね夢こむぎ」の継続的な市場流通を通じて、自治体や地域事業者らの目標に沿った仕組みづくりを行い、尚且つ、持続可能な開発目標（SDGs）の実現が可能となるよう社会貢献を行うことを目指した。具体的には、地域事業者や食品改善推進員等に対して「しまね夢こむぎ」の試食会や食物アレルギーの勉強会を行い、本取り組みの認知度を高める試みを行った。さらに、ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者に

おける ω-5 グリアジン欠損小麦の摂取可能量の判定、治療可能性を明らかにするために次に示す臨床研究を継続した（表 1）。なお、本研究では臨床研究に用いる小麦の確保が最優先課題であり、小規模環境での製粉方法・製パン性の検討、1BS-18 ホクシンパンを継続的に提供できる体制準備も併せて行った。島根大学地域未来協創本部との連携により、ω-5 グリアジン欠損小麦シリーズを「しまね夢こむぎ」と命名して商標登録手続きを行い、実用化に向けたブランド戦略により付加価値の明確化と価値の創出を図った。

表 1. 低アレルギー化小麦 1BS-18 ホクシンの臨床応用に関する多施設共同第 II 相臨床試験の概要

研究対象：ω-5 グリアジン感作型の成人小麦アレルギー患者 20 名
研究形態：多施設共同研究（研究代表機関：島根大学、共同研究機関：国立病院機構福岡病院、広島大学、神戸大学、大阪大学等）
島根大学医の倫理委員会承認番号：20160823-3
UMIN 登録番号：UMIN000024951
本研究で明らかにすること 1. 1BS-18 ホクシンパンの摂取可能量 2. 1BS-18 ホクシンパンを継続摂取することにより減感作療法が成立するか否か 3. 治療前後の、通常のパン小麦および 1BS-18 ホクシン由来のグルテンに対する患者由来の末梢血好塩基球の反応性
研究方法：ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者に対して 1BS-18 ホクシンパンの摂取の安全性および継続摂取による減感作療法の有用性を確認する臨床研究を実施する。ステップ 1 では、摂取可能量を評価するために 1BS-18 ホクシンパンの段階的摂取（1BS-18 ホクシンパンの摂取を 10 グラムより開始し、段階的に 60 グラムまで摂取）を行い、アレルギー症状の有無にて評価する。ステップ 2 では、ステップ 1 の摂取可能量の評価に基づいて安全な摂取量を定め、3 カ月継続して摂取し、開始前後の好塩基球活性化試験により判定する。

龍谷大学

1BS-18 ホクシンに日本の春まき小麦 4 品種（ミナミノカオリ、ハルユタカ、はるきらり、春よ恋）を交配して得た F1 雑種を制御植物培養室で世代促進栽培し、それぞれの品種について 1 回の戻し交配と自家受精 1 回を行った。各交配の自家受精子孫から 1BS-18 がホモ接合になった個体を選抜・栽培し、出穂が早く、稔性の良い系統を 2~4 個体選び、それらの自家受精子孫合計 14 系統（ミナミノカオリ 1BS-18 :2 系統、春よ恋 1BS-18 :4 系統、はるきらり 1BS-18 :4 系統、ハルユタカ 1BS-18 :4 系統）を 12 個体ずつ圃場で栽培し形質調査を行った。さらに、これら 14 系統から最も優良な個体を 1 個体ずつ選び、それぞれの自家受精子孫 160 個体ずつを圃場に栽培した。2020 年夏にこれらの系統の収量調査を行う予定である。

広島大学

1BS-18 ホクシンの小麦タンパク質に対する感作予防効果を経口免疫寛容の点から評価する動物モデルの作製を目的に、通常小麦グルテンを用いた経口免疫寛容モデルラットを作製した。経口免疫寛容モデルは、あらかじめ溶媒または通常小麦グルテン（東京化成）を 5 日間経口摂取させた 4 週齢の Brown Norway ラットに、同グルテンを単回皮下感作することで作製した。経口免疫寛容の誘導は、血清中のグルテンおよびグリアジン特異 IgE 抗体価やグルテンを静脈内投与した際の直腸温の低下を指標として評価した。

中山間地域研究センター

2018 年度および 2019 年度に収穫された 1BS-

18 ホクシンを用いた食品の開発を産学連携により試みた。開発した食品については、アンケートを用いて、風味・甘味・硬さ・舌ざわり・外観・総合点について評価をまとめるとともに、嗜好意欲尺度にて試食品の評価を行い、開発者に対するフィードバックを行った。さらに、島根県内の食品改善推進員を対象とした勉強および試食会において、1BS-18 ホクシン小麦粉の活用方法に関する提案を行うとともに、試食会にて全粒粉うどんの新たな魅力について評価を行った。

メディカル工笑

2018 年 11 月に播種した 1BS-18 ホクシンおよび 2019 年 7 月に収穫し、脱穀・乾燥・異物除去を行い専用の保冷库に保存して実用化検討に向けて準備を行った。製粉は用事調製とした。2019 年 6 月には、2018 年度産の 1BS-18 ホクシンを用いた全粒粉うどんの試作および試食会を担当した。2019 年度産の 1BS-18 ホクシンについては、地域事業者と連携して、食パンおよびサンドイッチの試作を行った。2019 年 11 月に 1BS-18 ホクシンおよび新たに 1BS-18 ミナミノカオリを播種し、試験栽培を開始した。その際、積極的に地元企業と連携して「しまね夢こむぎ」の付加価値を高めるため、中山間地域の棚田を活用することを発案した。

結果と考察

島根大学

2019 年度は、2019 年 6 月 21 日（島根県出雲市@島根大学）、2019 年 12 月 6 日（島根県出雲市@島根大学）に 2 回の低アレルギー化小麦研究

会を開催し、2020年3月14日（島根県出雲市@島根大学）に小麦アレルギー研究会を開催して1BS-18 ホクシンに関する多施設共同臨床研究に関する討議を行った。また、低アレルギー化小麦の事業化を念頭に、島根県西部の浜田市役所三隅支所長および益田市長と意見交換を行った（2019年2月10日及び2月11日）。さらに、低アレルギー化小麦事業の地域への浸透を目的として食品改善推進員を対象とした勉強会兼試食会を主催した〔2019年6月28日@益田市（山陰中央新報掲載、資料1）、2020年1月10日@雲南市〕。

臨床研究は、全体で成人患者20例の登録を予定した中で、2020年3月1日時点で14例が臨床研究に登録して試験を実施しており、概ね所期の計画通り実施出来ている。課題として、本臨床研究の評価は、20症例全員の試験が終了した後に、1BS-18 ホクシンパンの摂取可能量、臨床的なアレルギー症状、好塩基球活性化試験の結果を総合的に解釈して行う予定である。本研究に使用する1BS-18 ホクシンは、小麦アレルギーの主要抗原であるω-5 グリアジンを遺伝的に欠損するという特徴を持つ。由来は、1BS-18(ナショナルバイオリソースプロジェクト KOMUGI が保有する約12,000種類の小麦系統より選抜した研究用小麦品種チャイニーズスプリングの染色体部分欠損系統)3) とホクシン（一般流通小麦品種）の交配によるものである。1BS-18 ホクシンは、ω-5 グリアジン遺伝子を欠損したことでアレルギー症状発症に強く寄与する主要抗原が除去されたが、その類似タンパク質が残存するため抗原性

は保持しており、減感作療法に有用な小麦系統であると考えている（2019年10月17日、第68回農村医学会にて発表、日本農業新聞一面記事、資料2）。

1BS-18 ホクシンパンについては、パンのふくらみに影響するグルテンの性質が気候条件の影響を受けて年度ごとに異なるものの、安定的な膨らみは維持されている。また、各年度におけるグルテンの抗原性についてもウエスタンブロット法を用いて確認し、変化が無いことを証明している。一方で、気候条件によりグルテンの粘弾性が変化したり、梅雨時期の穂発芽の影響により澱粉質の変化が生じたりすることが課題であるが、龍谷大学での出穂期と収穫期がより早期で稔性の良い系統の育成により対処する予定である。

資料1. 山陰中央新報掲載記事（2019年7月25日）



資料2. 日本農業新聞一面掲載（2019年10月17日）



龍谷大学（新規 1BS-18 品種の開発）

1BS-18 ホクシンと春まき小麦 4 品種（ミナミノカオリ、ハルユタカ、はるきらり、春よ恋）との交配および戻し交配子孫を 3 回の自家受精と選抜で 14 系統を得た。現在これら 14 系統を 160 個体ずつ（合計 2240 個体）を収量調査のため圃場で栽培している（写真 1）。これらの系統の中から農業形質が純系品種と同等に近い 1BS-18 品種が育成されることを確信している。



写真1 1BS-18ホモ接合系統の栽培状況（龍谷大学 2020年3月撮影）

広島大学（ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギーの感作と症状惹起予防に対する 1BS-18 の有用性の検討）

昨年度までの解析により、1BS-18 ホクシンは通常ホクシンよりも ω-5 グリアジンに対する感作能やアレルギー症状の惹起能が低いことを明らかにした（Yamada Y et al, Biochem Biophys Rep. 2019, 図 1）。これらの結果から、1BS-18 ホクシンは通常小麦よりも安全に ω-5 グリアジン感作型小麦アレルギーの発症予防と減感作の誘導に利用できる可能性が示唆された。

本年度は、1BS-18 ホクシンの小麦タンパク質に対する感作予防効果を経口免疫寛容の点から評価する動物モデルの作製を目的に、小麦グルテ

ンを用いた経口免疫寛容モデルラットの作製を試みた。グルテンの感作のみを行った群では感作開始 2 週間後よりグルテンおよびグリアジン特異 IgE 抗体価の上昇が確認された。一方、あらかじめグルテンを連日経口投与した群の両抗体価は、4 週目で感作のみを行った群よりも有意に低い値を示した。さらに各群にグルテンを負荷した際のアナフィラキシー症状の惹起を確認するため、感作開始 5 週目のラットにグルテンを静脈内負荷して直腸温度の変化を測定した。その結果、グルテン感作群ではグルテン負荷により体温が有意に低下したが、感作前にグルテンを経口投与した群においてはグルテン負荷を行っても体温の変化が認められなかった。以上の結果から小麦グルテンを感作前に連日経口投与することにより免疫寛容が誘導できた。これらの結果は、本手法にて小麦の免疫寛容を評価することが可能であることを示すものであり、今後、同手法にて 1BS-18 ホクシンによる経口免疫寛容モデルラットを作製し、1BS-18 ホクシンの免疫寛容における有用性を評価することを予定している。

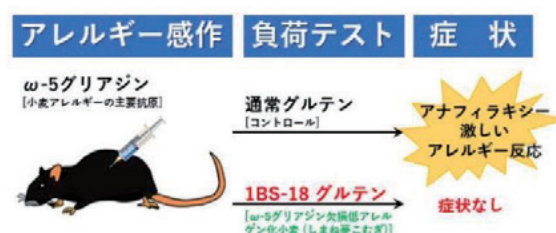


図1 1BS-18ホクシンより抽出したグルテンの低アレルギー性の評価（広島大学）

島根県立大学（商品化検討）

2018 年度および 2019 年度に収穫された 1BS-18 ホクシンを用いた食品の開発を試みた。県内企業プチレストランクルトン等との共同開発に

より、シフォンケーキ、パンおよびクッキー5種類を作成し、1BS-18 ホクシン小麦粉の活用において、その可能性を検討した（写真 2）。また、1BS-18 ホクシンの生産量が十分ではないことや、販売商品の価格帯の検討の一環で、酒米の精米時にでて廃棄されることの多い未利用素材（酒米粉）を活用したクッキーの作成を行った。米粉の配合割合により、様々な食感の展開が可能となることが示唆された。メディカル工笑より、評価依頼を受けた試作クッキーについて、食味試験による評価を行い、結果に関するフィードバックを行った。今後は、商品化に向けた試作品の官能評価および物性評価を予定している。



写真2 試作クッキー（島根県立大学）

メディカル工笑（島根県西部におけるホクシン1BS-18 の栽培適性の検討と6次化アイテムの開発）

2019年7月に収穫した2019年度産1BS-18ホクシン（浜田市）は、2か所合計13.5aの畑より約200kg収量が得られた。昨年度課題であった、野鳥被害対策として、耕作農地を変更することにより被害の軽減を試みた。2019年度には、収穫時期に気候条件に恵まれてグルテンの粘弾性が高く、製パン性に優れた1BS-18ホクシンが収穫された。地域事業者（益田市）と連携して試作した食パンは膨らみも良くサンドイッチにも加工

可能であり、また、クリームパン等の菓子パンの製造も可能であった（写真3）。しかし、費用の面でネックが残り、打開策として栽培面積を増やすこと、ブランド戦略により低アレルゲン化による付加価値ついて認知度を十分に高めることなど、ビジネスを行う上での工夫が求められる。2019年9月より、新たな打開策として、地域事業者や行政と協力して棚田を活用した小麦栽培の検討を行っている（写真4）。近年、棚田における稲作は、収入の低迷により後継者が不足し、年々耕作放棄地が増している。島根県中山間地域では、全国第一位の面積を誇る室谷の棚田（島根県浜田市）が存在したが、現在そのほとんどが耕作放棄地となっているのが現状である。本事業では、こうした地域の課題解決を率先して行いたいと考える地元事業者と連携し、行政を巻き込みながら、「しまね夢こむぎ」栽培から6次産業化までを視野に入れた地産地消低アレルゲン化小麦ビジネスモデル考案の試みを続けている。

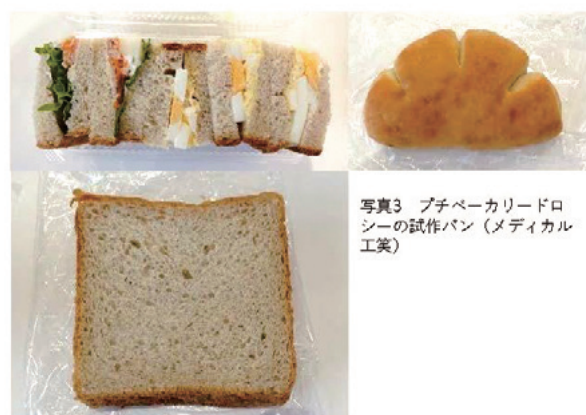


写真3 プチベーカリードロシーの試作パン（メディカル工笑）

今後の研究活動について

申請者らの研究グループは2007年に共同研究体制を確立して、低アレルゲン化小麦の研究事業

を推進してきた。2017 年度、研究の節目を迎え、本研究の将来的なアウトカムを研究成果の社会実装（事業化）に定めた。2018 年度はこれに加え、島根県中山間地域の活性化に資する仕組みづくりに関する基礎的検討を開始した。2019 年度は、引き続き小麦アレルギー治療法の確立のため、「低アレルゲン化小麦 1BS-18 ホクシンの臨床応用に関する多施設共同第 II 相臨床試験」を実施し、小麦アレルギー患者の低アレルゲン化小麦 1BS-18 ホクシンパンの摂取量の確認および継続摂取による減感作療法の確立の可能性を評価している段階にある。今後は、治療法の確立のため、大規模臨床試験も必要と考えている。また、小麦アレルギー予防法の確立のため、アレルギーモデルラットを用いて経口免疫寛容の評価系を完成させた。今後は、予防法について得られた評価系を活用して詳細な検討を進めたいと考えている。

低アレルゲン化小麦 1BS-18 系統小麦の普及により新たな小麦アレルギー患者の発症が抑制される可能性が高いことから、1BS-18 系統小麦製品販売の実現準備、製粉、保管施設の設立が必要と考え、準備を進めている。今年度は、島根県益田市および浜田市において、新たに地域事業者からの協力と行政の参画が得られつつある。今後は、さらにこの体制を柔軟に促進させ、キラリと光る

地方大学の試みとして、多くの購買層、特に小麦アレルギー患者および関心を持つ層の目に留まるよう努力していきたい。

参考文献

- 1) Hamada Y, Chinuki Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Yagami A, Matsunaga K, Oda Y, Fukunaga A, Adachi A, Hiragun M, Hide M, Morita E. Long-term dynamics of omega-5 gliadin-specific IgE levels in patients with adult-onset wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(3): 1149-1151.
- 2) Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-Importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis- *Allergol Int.* 2009 ; 58(4): 493-498.
- 3) Morita E, Chinuki Y, Takahashi H, Nabika T, Yamasaki M, Shiwaku K. Prevalence of wheat allergy in Japanese adults. *Allergol Int.* 2012; 61(1): 101-105.
- 4) Kohno K, Takahashi H, Endo T, Matsuo H, Shiwaku K, Morita E. Characterization of a hypoallergenic wheat line lacking ω-5 gliadin. *Allergol Int.* 2016; 65(4): 400-405.