

【学研究論文】

日本人の食物アレルギーの現状と対策

—大豆アレルギーに対する研究の歩み—

小川 正

Recent Situation of Food Allergy in Japan and Measures for patients –Progress in research on soybean allergy –

Tadashi Ogawa



2010年3月

総合福祉科学研究

Journal of Comprehensive Welfare Sciences

【学術研究論文】

日本人の食物アレルギーの現状と対策

—大豆アレルギーに対する研究の歩み—

小川 正*

Recent Situation of Food Allergy in Japan and Measures for patients –Progress in research on soybean allergy –

Tadashi Ogawa

要 旨

日本人の食生活は、戦後の極端な食糧不足の時代から充足の時代を経て、そして飽食の時代へと急速な変遷を遂げてきた。さらに劇的な経済発展に伴って先進国入りした我が国にとって、近年、花粉症をはじめとするアレルギー疾患と診断される患者の増加が危惧されている。食品の成分が原因となり、アトピー性皮膚炎、鼻炎や喘息、時にはアナフィラキシーといった重篤な臨床症状を伴う食物アレルギーの発症要因については未だ十分解明されたとは言えず有効な治療法や対処方法が確立されていない。このようなアレルギー発症に、学校や施設など集団給食の現場や、臨床の現場で直接患者の処置にあたる医師、管理栄養士・栄養士にあっては除去食などの対症療法で対応に当たっているのが現状である。食物アレルギーの発症リスクを低減化させるためには、多面的な取り組みが必要である。すでに、著者らはさまざまな低アレルゲン化食品の開発を試みてきた。本総説では、食物アレルギーの仕組みと現状およびアレルゲンの探索、その対策について、著者らが日本人の主要食品素材である大豆を中心に行ってきた研究の成果をもとに、近年問題となっている花粉症などとの交差反応にも関わる研究の新しい知見も含め、分子育種学的手法による低アレルゲン大豆の創出とこれを用いた食品加工学的手法による低アレルゲン化食品の製造、流通システムの構築、さらにその後の展開などについて紹介する。

Abstract

The increase in allergic patients in the developed countries, including Japan, becomes a serious social problem. Of many foods that elicit adverse reactions, soybean and soybean products are known as one of the major allergenic foodstuffs for Japanese, while they have been recognized as an important protein source. However, the effective cure for allergic patients has not been established. Therefore, a strict elimination of offending foods from diets is generally adopted as a prophylactic method in food allergies, but may, if nutritional-fundamental foods are withdrawn for extended periods, lead to malnutrition for young patients. Accordingly, there is an urgent demand for food scientists to identify the proteins responsible for the allergic manifestation following ingestion of foods and to reduce the allergenicity to enable the healthy use of soybean products. The present paper reviews recent information on the major

* 関西福祉科学大学 健康福祉学部 教授

allergens in soybean and development of hypoallergenic soybean products. Further information on soybean allergens, sensitization to soybean allergens, persistence and symptoms of soybean allergy, and diagnostic features are available in a data base at the Internet Symposium on Food Allergens, <http://www.food-allergens.de>.

● ● ○ **Key words** 食物アレルギー food allergy / アレルゲン allergen / 大豆 soybean / 低アレルゲン化製品 hypoallergenic product / 交差反応 cross-reaction / 花粉症 pollinosis

はじめに

日本人の食生活は、戦後の極端な食糧不足の時代から充足の時代を経て、そして飽食の時代へと急速な変遷を遂げてきた。さらに劇的な経済発展に伴って先進国入りした我が国にとって、近年、花粉症をはじめとするアレルギー疾患と診断される患者の増加が危惧されている。図1は東北・宮城県の坂総合病院から出され

が見られることも示されている。

摂取した食品の成分が原因となり、アトピー性皮膚炎、鼻炎や喘息、時にはアナフィラキシーといった重篤な臨床症状を伴う食物アレルギーの発症要因については、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立に向けた研究が活発に行われているが、未だ十分解明されたとは言えず有効な治療法や対処方法が確立されておらず、学校や施設など集団給食の現場や、臨床の現場で直接患者の処置にあたる医師、管理栄養士・栄養士にとっては除去食などの対症療法で対応に当たっているのが現状である。

食物アレルギーの増加は、日本固有の問題でなく、先進国に共通する深刻な社会問題であり、その増加の要因は国民の栄養状態の向上（高タンパク質、高脂肪摂取など）や衛生状態の改善（感染症の減少、寄生虫の完全駆除など）、それと同時に進行した生活環境、自然環境の汚染（ジーゼル排気による炭素微粒子汚染など）が共通の背景にある（衛生仮説：Hygiene hypothesis¹⁾）。本来、食物に関しては、消化管を経由することから消化管免疫系が関与し、食品成分に対する抗体産生を抑える免疫寛容と呼ばれる制御機構が働く仕組みが機能している（経口免疫寛容）。これが何らかの理由で破綻することによってIgE産生を伴ったアレルギーが発症する。現在の日本人の食生活の実体を把握しうる唯一の資料である国民健康・栄養調査の結果から、食物アレルギーの増加原因を推測するのは乱暴なことではあるが、飽食の中での栄養バランスの歪みも一つの要因として把握しておくことは大切である。食物アレルギーを惹起する主要原因物質（アレルゲン）はたんぱく質である。近年の日本人一人当たりの平均1日摂取たんぱく質摂取量の変遷をみると、アレルギー疾患の増加が顕在化してくる1970年以降は約70g/日/人程度と高値で遷移している。その内訳は、

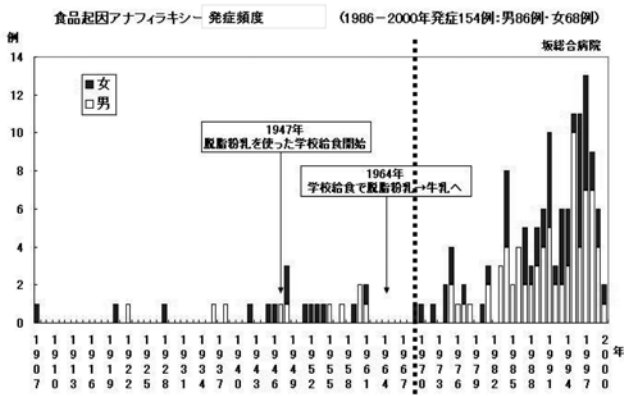


図1 坂総合病院における食品起因アナフィラキシーの発症頻度の推移

た報告であるが、1970年以降急に食品起因のアナフィラキシー発症若年患者の救急搬送が増加してきた実態が示されている。当時は学校給食の内容の変化などにその要因を探索する動きが見られた。また、表1にあるように、国立成育医療センターの調査結果で、1970年以降の成人の血液中のIgE抗体保有率に大きな変化

環境アレルゲンに対するIgE抗体保有率	
学生	
1971/1-1980/3 生まれ	86%
(その内都会生まれの人 92%)	
職業人	
1970 - 1980 生まれ	88%
1950 - 1960 生まれ	44%

表1 アレルギーを起こしやすい人
国立成育医療センター・齋藤他

主要な魚、肉、卵、牛乳等の動物性食品素材の増加は勿論のこと、日本型食生活の基本である米、小麦・小麦加工食品、大豆・大豆加工食品など植物性食品素材を中心にそれぞれにおいて約8から10%前後ずつを摂取しており、米の摂取量が大幅に減少している現在においても依然日本人の主要たんぱく質供給源となっていることが示されている（表2）。若年層におけるア

タンパク質摂取量(g) / 日 / 人			
魚介類	18.9	米	13.2
肉類	14.0	大豆製品	10.0
乳製品	6.6	小麦製品	9.0
鶏卵	5.5	その他	7.0
総量		84.2	

表2 日本人のタンパク質供給量
食料需給表（2000～2005平均）より

レルギー患者の増加は、動物性タンパク質の増加、特に牛肉、牛乳・乳製品などの摂取増加が動物性脂肪の摂取増加につながっており、日々の摂取脂肪エネルギー比率を約30%以上へと引き上げる高たんぱく質・高脂肪食の食生活が主要な原因ともなっていると考えられている。このような現状を反映して患者血清中の食品特異的IgE抗体の保有率からも牛乳、卵、大豆、米、小麦などのたんぱく質供給食品素材が日本人の5大アレルギー食品となっていることは良く知られている事実である（表3）。日本人の食生活は、米を主食

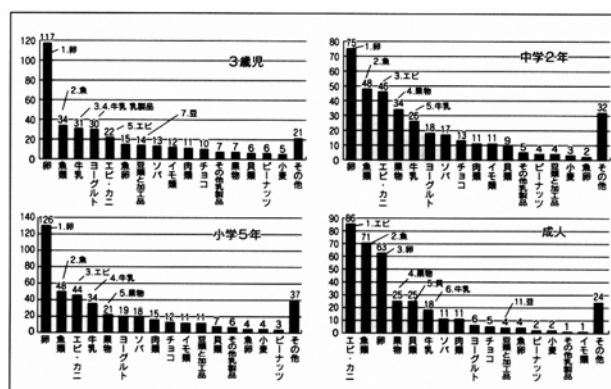
食品素材	患者検出率 (%)
1. 卵	27.0
2. 大豆	19.1
3. 小麦	13.0
4. 牛乳	11.6
5. 米	8.2

表3 アトピー性皮膚炎患者の主要アレルギー食品 (RAST)⁸⁾
n = 361人, 年齢 3ヶ月～21歳

のエネルギー源とし、大豆、魚介類を中心に多彩な植物性食品素材を副業に取り入れ、旨味・塩味を調味の基盤とするいわゆる「日本型食生活」と称される食文化を基盤としているが、これらのバランスの歪みや食物繊維摂取の減少などが食物アレルギー疾患の増加の要因、脂肪酸バランスの歪み (n-6 ≧ n-3) が臨床症状の悪化の原因となっていることなどを認識する必要がある²⁾。

1 食物アレルギーの現状と実態

食品成分が原因物質で感作経路が消化管である食物アレルギーは乳幼児をはじめ若年層において、また気道や皮膚粘膜を感作経路とする花粉、ダニ、ペットの毛、ラテックス由来の環境アレルゲンを原因とするアレルギー疾患が比較的高年齢層において増加の傾向にある。特に花粉症は成人において突然に発症するケースが多く、花粉アレルゲンと相同性の高いたんぱく質分子（同一たんぱく質ファミリーに属す）の生物界における広範な分布から、気道や消化管などの感作経路に関係なく思わぬ食品素材との交差反応が口腔アレルギー症候群 (Oral Allergy Syndrome: OAS) の原因になっていることは周知の事実である。近年継続的に行われている厚生労働省の調査によれば、えび・かに類に代表されるように食物アレルギーの原因食品素材も飽食・グルメ嗜好を反映した食生活の変化に対応して変化してきている（図2）。これらのアレルギー誘発食品



注：【受診者中のアレルギー発症人数】：3歳児（3036人中260人）、小学5年生（4775人中297人）、中学2年生（4234人中265人）、成人（3132人中290人）。
平成9年度厚生労働省食物アレルギー対策委員会報告（昭和大学医学部・飯倉ら）より筆者が整理し直したもの。

図2 平成9年度 厚生労働省食物アレルギー対策委員会報告

は調査結果をもとに、国連のWHO / FAOのCODEX委員会の勧告に基づいて食品衛生法により加工食品に含まれるアレルギー食品（物質あるいは覆面アレルゲン）の表示が義務化（平成13年4月制定）された。2010年現在、表示義務化されているアレルギー食品素材7品目（卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、そば、えび、かに）の選定根拠は、患者が死に直面するような重篤なアナフィラキシーを惹起する食品を優先的に取り上げることで、前述の日本人の5大アレルギー食品の順位（患者数）とは調査方法やアレルギーの定義の仕方ですら異にしている（表4）。厚生労働省が行って

1) 表示義務特定原材料(7品目)
卵 牛乳 小麦 そば ピーナッツ
エビ カニ(H20. 6追加)
2) 表示推奨原材料(18品目)
大豆 キウイ 牛肉 チーズ イクラ
さば いか 豚肉 鶏肉 さけ 桃
オレンジ くるみ 山芋 りんご 松茸 アワビ
バナナ(H16. 6追加)

表4 加工食品中のアレルギー食品(物質)の表示義務化(平成13年4月制定)

いる経年調査(乳幼児から成人まで全世代(調査対象総数約1万人))では人口の約8~10%前後の割合で何らかの食品による食物アレルギーを経験している人が存在する事実が明らかにされている(図3)。このような現状を考えると、食物アレルギーは食の安全性の面からも無視できない重要な問題の一つである。

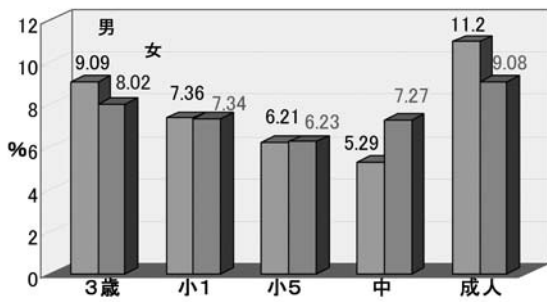


図3 世代別男女別食物アレルギー罹患状況(平成9年度厚生労働省調査報告)

本総説では、食物アレルギーの仕組みと現状およびその対策を著者らが日本人の主要食品素材としての大豆を中心に行ってきた研究の成果をもとに解説する。尚、食物アレルギーに関する一般的な解説、詳細については文献欄に掲げた成書^{3,4,5,6)}を参考にされたい。

1-1 食物アレルギーの発症メカニズム

ここでは食物アレルギーを論じる場合、IgE抗体が関与するI型(即時型)アレルギーに限定して取り上げることとする。体外環境から体内に侵入した異物(抗原と呼ばれる)が生体防御機構としての免疫系において異物と認識されると一連の反応(図4参照)を経て感作が成立する。摂取した食品成分が消化管を通過する過程で十分低分子に分解されないまま小腸上皮粘膜から吸収される結果、免疫系を刺激し、これを異物と

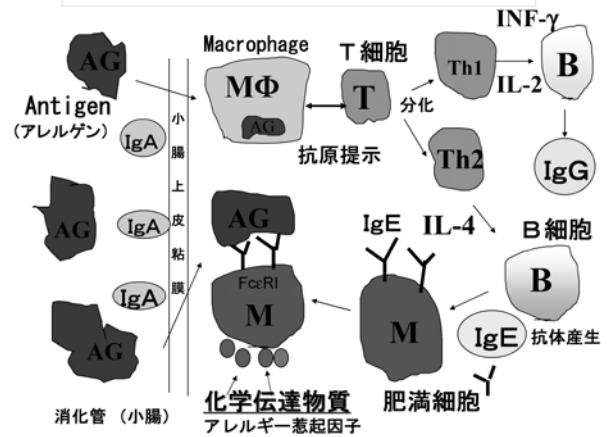


図4 食物アレルギーの発症機序

して感知したマクロファージなどの抗原提示細胞と呼ばれる細胞により情報が最初にT細胞に提示される。T細胞はその情報に従って、機能を異にするTh1あるいはTh2に分化するが、Th2に分化した細胞はインターロイキン4(IL4)などを分泌し、B細胞に対して異物に特異的なIgE抗体の産生を促す情報を伝達する。IgE抗体は、肥満細胞や好酸球などのリンパ球膜上のレセプター(FcεRI)に付着し、異物の再侵入に備える。このIgE抗体の産生誘導過程の成立を感作と呼び、この特異的IgE抗体の産生を誘導する抗原(アンチゲン)を特にアレルギーと呼ぶ。再度異物が侵入すると複数の特異的IgE抗体が抗原(アレルギー)に結合(架橋)し、肥満細胞に情報を伝達することにより肥満細胞中の顆粒から化学伝達物質(例えばヒスタミン)や細胞膜リン脂質からロイコトリエンなどの起炎性の物質の遊離を促すことにより、アトピー性皮膚炎や喘息などの臨床症状を惹起する。一般に細菌やウイルスその他の抗原による感作ではTh1への分化が優先し特異的IgG抗体の産生誘導によりアレルギーの臨床症状は惹起されない。環境アレルギーとしてのハウスダスト、花粉などは呼吸器・気道の上皮粘膜を介して、あるいは医療・食品加工従事者の着用するゴム手袋(ラテックス)に含まれるたんぱく質などによる皮膚を介したアレルギーの感作も頻繁に起こっている。

1-2 食物アレルギーを誘発する食品成分(アレルギー)

現在までに数多くの食品たんぱく質成分がアレルギーとして同定され、バイオインフォマティクス分野における多くのアレルギーデータベースを介して紹介

されている。特に、WHO によるアレルゲンの公式ホームページは WHO/International Union of Immunological Society; Allergen Nomenclature Subcommittee (IUNS) によって管理され、<http://www.allergen.org> から検索可能である。アレルゲンは IUNS の規定する命名法によって命名されている（生物の分類学上の学名の属の頭3文字と種の頭1文字及び整理番号よりなり、例えばダイズのアレルゲンはダイズの分類学上の学名 *Glycine max*, と登録順により Gly m 1,2,3・・・）。また、最新の情報を入手したい場合には <http://www.allergome.org> や Internet Symposium on Food Allergens-Research and Data Collection (<http://www.food-allergens.de/>) などが参考になる。近年、これらのアレルゲンたんぱく質間に存在する構造や性質の共通性に注目してアレルゲンのグループ化（例えば感染特異的たんぱく質など）が行われ、治療のための除去食指導における食材のアレルゲン情報として役立っている。残念ながら、現在のアレルゲンたんぱく質に関する構造上の生化学データからは、アレルギー感作（IgE 産生誘導）に必要な共通の分子構造（T 細胞エピトープ）は見つかっていない。アレルゲンに関する情報は、感作メカニズムの解明、アレルギーの予防や治療法の開発、また遺伝子組換え作物に導入されるターゲット遺伝子の発現するたんぱく質の安全性、ひいては健全な食生活を念頭に置いた食料生産、アレルギー患者の QOL (quality of life) を考える上で重要である。本総説では、多くの食物アレルギー情報の中から、特に著者らの研究によって明らかにされた大豆のアレルギー、アレルゲンに関し、最近問題となっている花粉症や OAS の話題も含めて、その実態、対策としての低アレルゲン食品の開発に関する研究の一端を紹介する。

II 大豆アレルギーとアレルゲン

大豆は我が国における主要たんぱく質供給源の一つとして重要な位置を占めており、その加工特性や栄養性、生理機能性など多くの観点から優れた食品素材として認識されている。また豆腐、納豆、醤油、味噌など伝統的加工食品は「日本型食生活」の構築に大きく寄与し、食卓になくってはならない素材である。

II-1 大豆アレルギーの分類

アレルギーやアレルゲンをアレルギー感作経路や惹起される臨床症状などの特徴で分類する場合がある。表5は主として植物性食品素材に特徴的である感作経路や臨床症状の現れ方によって食物アレルギーをクラス1およびクラス2に分類した例である。

	クラス1食物アレルギー	クラス2食物アレルギー
感作経路	経腸管感作 食物抗原による感作	経気道・経皮感作 花粉抗原やラテックスによる感作後、抗原の構造が似ている野菜果実の抗原が交差反応を起こす
発症年齢	乳幼児	花粉症やラテックスアレルギーに罹っている成人
アレルゲン	熱や消化酵素に耐性 卵、乳、小麦、大豆、米など	熱や消化酵素に不安定 野菜、果物
症状	主に全身症状	主にOAS
対処法	原因食品除去など	加熱で摂取可能となる例がある

表5 クラス1食物アレルギーとクラス2食物アレルギー

クラス1に分類される食物アレルギーは消化管感作が中心で、アレルゲンは特異的 IgE 抗体産生を誘導して感作を成立させると同時に臨床症状の発症を惹起するたんぱく質であることが基本である。臨床症状としては蕁麻疹、下痢、嘔吐などが一般的であるが、アナフィラキシーショックなどの全身症状に至る場合も多い。このクラス1アレルゲンによるアレルギーは大部分が成長(10歳前後)とともに自然治癒(アウトグロー)する場合が多い。

一方、クラス2アレルギーは、花粉あるいはラテックス由来のアレルゲンたんぱく質による気道(経粘膜)・皮膚感作が先行し、ポリクローナル IgE 抗体(一種類のアレルゲンたんぱく質に対して結合部位(B細胞エピトープ)を異にする複数の IgE 抗体が産生される)の産生が誘導された患者において、食事摂取時に体内に侵入した食物由来のたんぱく質の内、花粉やラテックス由来のたんぱく質に一次構造上相同性の高いもの(同一ファミリーに属するタンパク質群)がポリクローナル抗体中の複数の IgE 抗体と交差反応をすることで臨床症状を惹起するケースである。この場合は花粉症やラテックスアレルギーに罹患した成人で発症し、アウトグローする例は少ない。臨床像としては口腔粘膜、咽頭周辺での異常(口腔アレルギー症候群)が中心であるが、顔面浮腫や気道狭窄、呼吸困難

などの重篤なアナフィラキシー様の症例も少なくない。クラス1アレルゲンを完全アレルゲン (complete allergen)、クラス2アレルゲンを不完全アレルゲン (incomplete allergen) と呼ぶ場合もある。しかしながら、全ての花粉症患者がOASを発症するとは限らない。この仕組みをシラカバ花粉症患者でリンゴを食べるとOASを発症する場合を示した(図5)。花粉症によって体内に産生されるIgE抗体は、アレルゲンたんぱく質の複数のB細胞エピトープに対して産生されるいわゆる複数のポリクローナル抗体 (e-1 ~ e-n) である。産生されるポリクローナル抗体の種類は人によって異なり、花粉抗体がリンゴたんぱく質の相同性の高い部位に複数産生される場合は、交差反応が成立する。しかし、相同性がない部位上の抗体、あるいは一ヶ所の場合のみは、アレルギー反応を惹起しない。従って、花粉症の患者が常にOASを発症するとは限らない。発症するケースは確率的にはそれほど高くはないと言える。

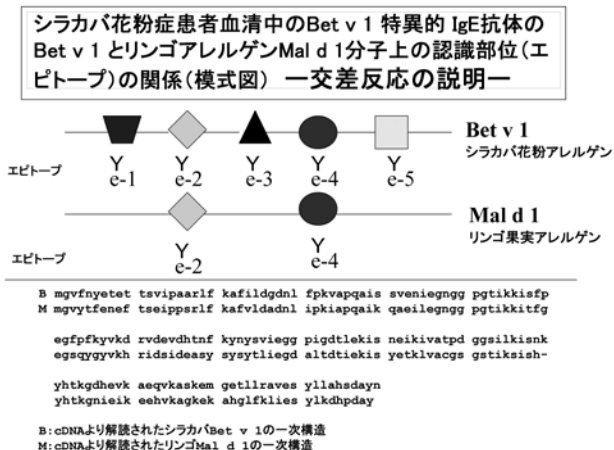


図5 クラス1アレルゲンとクラス2アレルゲンの交差反応メカニズム

II-2 大豆アレルゲン

II-2-1 クラス1アレルゲン

1980年 Moroz ら⁷⁾ は大豆製品摂取後アナフィラキシーショックを繰り返す女性の主要抗原がクニッツ型ダイズトリプシンインヒビター (KSTI) であることを、プリックテスト IgE-RAST (ラジオアレルゴソルベントテスト: アレルギー感作食品の臨床検査法) および RAST 拮抗試験で証明したのが最初の大豆アレルゲン

アレルゲン候補分子名	分子サイズ	性質・帰属など	クラス分類
大豆7Sグロブリン (別名: β -コングリシニン) (α , α , β subunit)	68kDa (α subunit) 66kDa (α' subunit) 59kDa (β subunit)	主要貯蔵タンパク質、糖鎖結合タンパク質	クラス1関連抗原
グリシニンA3サブユニット	43kDa	主要貯蔵タンパク質	クラス1関連抗原
Gly mB30K	30kDa (SDS-PAGEでは34kDa)	チオールプロテアーゼ様構造 (酵素活性なし)	クラス1関連抗原
Gly mB28K	28kDa	ビシリンファミリーに属する貯蔵タンパク質	クラス1関連抗原
オレオン	23-24kDa	オイルボディ-結合タンパク質	クラス2関連抗原?
クニッツ型大豆トリプシンインヒビター (KSTI)	18-20kDa	トリプシンインヒビター (酵素阻害タンパク質)	クラス1関連抗原 吸入抗原
SAMM 22 (別名: Gly m4)	16-17kDa	Betv1ホモログ、PR-10ファミリー	クラス2関連抗原
プロフィリン(別名: Gly m3)	13-14kDa	Pan-allergen、アクチン調節タンパク質	クラス2関連抗原
Gly m1	7.5kDa	パルセロナ喘息の原因抗原として報告	吸入抗原
Gly m2	8kDa	パルセロナ喘息の原因抗原として報告	吸入抗原
2Sアルブミン	9kDa (large subunit) 5kDa (small subunit)	プロミンスーパーファミリー、果糖ナッツ、ゴマにも類似タンパク質が存在	クラス1関連抗原?

表6 主要な大豆アレルゲン

の報告例である。その後、我が国の研究者らによって、多くの大豆のアレルゲンたんぱく質が同定されてきた。これまでに明らかにされた大豆中の主要なアレルゲン (候補) 分子については表6にまとめた。1993年に著者ら⁸⁾ は大豆摂取でアトピー性皮膚炎を発症する患者の血清を用い、患者が高頻度 (約60%) に保有するIgE抗体の認識たんぱく質として約30kDaのたんぱく質分子を大豆の主要クラス1アレルゲンとして同定した。また、このものはアミノ酸配列の解析から Kalinsky ら⁹⁾ はよって oil-body associated protein あるいは P34として報告されているたんぱく質で、WHOによるアレルゲンの命名法に則り、Gly m Bd 30Kと命名された。興味深いことにこのたんぱく質はハウスダスト中のダニアレルゲン (Der p1) と一次構造上高い相同性を示し、分類上はパパインスーパーファミリーに属するチオールプロテアーゼの一種であるが、触媒中心のシステイン残基がグリシンに変異しておりプロテアーゼ活性は示さない。Helm ら¹⁰⁾ は複数のアメリカ人の大豆アレルギー患者の血清を用いて、アレルゲンたんぱく質に対して産生された患者の特異的ポリクローナル抗体の認識 (結合) 部位 (B細胞エピトープと呼んでいる) を決定した (図6)。図には大豆とダニのアレルゲンの一次構造が示されているが、両者間には約35%の相同性 (54%の類似性) があるが、エピトープ間には共通な部分はない。

その他、約15種類のIgE結合たんぱく質が存在することを見出しているが⁸⁾、その中で約25%の患者が保有するIgE抗体によって認識される主要たんぱく質が2種類ある。一つは大豆の主要貯蔵たんぱく質の7Sグロブリン (β -コングリシニン) である。報告では、 β -コングリシニンを構成する3つのサブユニッ

大豆アレルゲン(S)とダニアレルゲン(D)のエピトープ部位の比較

S KMKKEQYSCDHPPASWDWRKGVITQVKYQGGCGWAFS -SHプロテアーゼ
 D TNACSSINGNAPAEIDLRLQMRVTPIRMQGGCGSCWAFS としての活性中心
 S ATGAIEPAHAIAATGDLVLSLSEQLVDCVESEGCYNGWHY
 D GVAATESAYLAHRNQSLLDLAEQELVDCASQ-HGCHGDTIP
 S QFSEWVLEHGGAITDDDYPYRAKEGRCKANKIQDKVTIDG
 D RGIETI-QHNGVVQESYRYVAREGSCRRPNAQ-RFGISN
 S YETVIMSEDESETEQAFLSAILEQPIVSIDAKDFHLY
 D YCQIYPPNANKIREALAQ--PQRYCRHYWTIKDLDAFRHY
 S TG-GIYDGENCTSPYGINHEVLLVGYGSADGVDYWIAKNS
 D DGRTIIQGDNGYQP--NYHAVNIVGYSNAQGVYWIVRNS
 S WGEDWGEDGYIWIQRNTGNLLGVCGMNYFASYPYTKESSE
 D WDTNMGDNGYGYFAANIDLMMIEEYPIYVVIL
 S LVSARVKGHRVDSHPSL

BoId(S): Gly m Bd 30K上のエピトープ存在部位 6ヶ所
 BoId(D): Der p 1上のエピトープ存在部位 4ヶ所
 N ← CHO: Gly m Bd 30K上のアスパラギンN-結合糖鎖エピトープ部位
 : 両アレルゲンの相同アミノ酸配列

図6 大豆アレルゲン (Gly m Bd 30K) と
 ダニアレルゲン (Der p 1) のエピトープの比較

ト (α , α' , β) のうち、 α サブユニットのみ反応する特異抗体を保有する患者が見出されたが¹¹⁾、最近の研究によって、 α' 、 β サブユニットにも有意な IgE 結合性が認められ、これら3つのサブユニットすべてがアレルゲン性を有することが示唆される。この事実は、これら3つのサブユニットの一次構造上の相同性が高いことから支持される。また本アレルゲンは興味深いことに、豆腐特異的に発症する食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (FDEIA) において、その原因アレルゲンとして発症に関与していることが報告された¹²⁾。食物依存性運動誘発性アナフィラキシーでは、豆乳では発症せず、豆腐特異的に発症することが明らかにされているが、その原因として、ゲル化食品である豆腐の消化管内での消化抵抗性が寄与している可能性が示され、大豆加工食品の様々な加工形態がアレルギー発症の症状の多様性に直接的に関与していることを示す興味深い例といえる。もう一つがビシリン様貯蔵たんぱく質 Gly m Bd 28K アレルゲンが同定されている¹³⁾。これもクラス1アレルゲンであり、カボチャやニンジンに存在する MP27/MP32 と呼ばれるグロブリンたんぱく質と関連がある。一方、7S グロブリンと同様に大豆主要貯蔵たんぱく質である 11S グロブリン (グリシニン) は抗原性が低いことが知られている。グリシニンの酸性サブユニットである A3 サブユニットに関してのみ IgE 抗体結合性が報告されている¹⁴⁾。

II-2-(2) クラス2アレルゲン

このクラス2アレルギーを引き起こすアレルゲンを含む原因食品は一般に果実や野菜などが多いが、大豆などの豆類にも存在する。原因アレルゲンは比較的分子量のたんぱく質が多い。これは、口腔内での粘膜を介した吸収効率が OAS 発症と深く関連していると考えられる。この場合はクラス1アレルゲンと異なり、消化管内に移行するまでに吸収され発症するため、消化酵素による消化抵抗性には関係ない。また、このクラス2では、花粉症やラテックスアレルギーとの交差反応を発症基盤としているため、広く植物界で普遍的に存在し、相同性の高いたんぱく質がターゲットとなることが多い。また、これらのたんぱく質は、前述の植物が病害虫や環境ストレスに晒された際に発現・増加する一群のたんぱく質 (感染特異的たんぱく質あるいはストレスたんぱく質: pathogenesis-related proteins: PR-Ps) に属するものが多いことが知られている¹⁵⁾。大豆クラス2アレルギーが疑われる患者の多くは、花粉症に罹っている成人、特に中高年の女性に見られ、豆乳や高濃度の手作り豆腐、ゆば、枝豆などの摂取で発症するケースが多い^{16,17,18)}。

逆に、醤油や納豆、みそなどの発酵食品やたんぱく質が十分に凝固した市販豆腐などは反応を示さない場合が多い。前述した通り、この症例ではクラス2の特徴として花粉アレルゲンと交差反応する大豆中のたんぱく質が発症の原因となっていると考えられている。

また、豆乳に反応する成人大豆アレルギー患者の保有する IgE 抗体が結合するアレルゲン候補として 20kDa 以下の低質量域において、複数のたんぱく質が見出されおり、これらは後述するプロフィリン (Gly m 3) や大豆の Betv1 ホモログ (SAM22: Glym4)、LTP (lipid transfer protein)、2S アルブミンなどである可能性がある。このようにクラス2関連と思われる患者が反応する大豆アレルゲンはクラス1抗原とは異なり、花粉抗原や他の植物との交差反応性を有する凡アレルゲンがその原因抗原であると考えられる。ただしこれらの低分子量抗原のうち、プロラミンスーパーファミリーと呼ばれる含硫アミノ酸に富む一群のたんぱく質群に属する LTP、2S アルブミンの2つに関してはともにクラス1アレルギーの感作抗原となっている場合もある。

欧米では大豆たんぱく質をそれほど頻繁に摂取する食習慣がなく、大豆アレルギーの研究は主として喘息を惹起する環境アレルゲンとして取り扱われてきた。バルセロナ港に入港したばら積みコンテナ船から大豆がベルトコンベアで荷揚げされる際に、風によって市街地に飛散した大豆微粉末によって惹起される喘息の主要原因アレルゲンが、大豆種子薄皮に存在する7.5kDaのたんぱく質 Gly m 1 もしくは hydrophobic protein from soybean (HPS) として報告されている8kDaのたんぱく質 Gly m 2 と同定されている^{19,20,21)}。1981年から1987年にかけて688人が延べ958回喘息のため入院し、20人以上が死亡したことからバルセロナ喘息と呼ばれている²²⁾。大豆耕作地帯でも、特に収穫期の10月～12月に空气中に大豆たんぱく質抗原が検出されることが知られている。

1999年 Rihs ら²³⁾ は病歴から大豆アレルギーを疑われる患者の血液から、組換え体 (recombinant) 大豆プロフィリン (rGly m 3) を用いて、これと反応する特異的 IgE 抗体を検出し、これらの患者が rGly m 3 の立体構造的エピトープを認識していることを報告している。

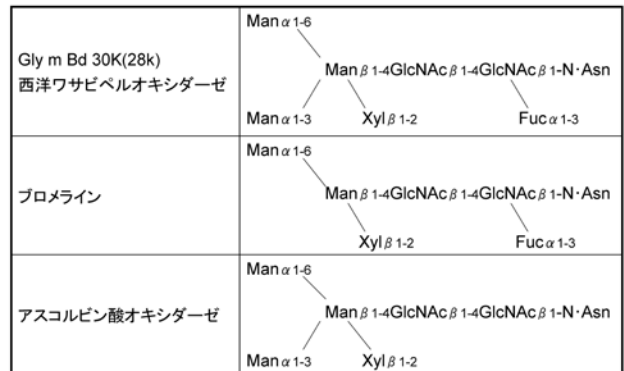
2002年 Kleine-Tebbe ら²⁴⁾ は花粉症に罹患している患者が大豆製品を摂取後に OAS を呈した症例を報告している。殆どの患者がシラカバ花粉症を発症しており、大豆製品を摂取した20分以内に顔面・咽喉頭浮腫・全身アナフィラキシー症状など典型的 I 型アレルギーを発症し、リンゴに対しても OAS を発症する。20例中15例の患者血清中 IgE 抗体が大豆17kDa タンパク質 (Glym4) に反応し、この結合反応は組換え体 Bet v1 (rBet v 1: 別名 rSAM22) によって拮抗的に阻害された。上述したように、豆乳におけるクラス2アレルギーによる口腔アレルギー症候群では、同様に花粉症や果実 OAS を併発している例が多く、プロフィリンホモログ (Gly m 3) やダイズ Bet v 1 ホモログ (SAM22, Glym4) が関与していることは疑いのない事実である。また、シラカバ・ハンノキ花粉症においては、リンゴやモモなどバラ科の果物とも反応することがあり、実際にシラカバ花粉抗原 Bet v1 のホモログはバラ科種間でホモロジーも高く、大豆の Glym4 に反応する患者はリンゴ中の Bet v1 のホモログである Mal d1 にも反応する例が多い (図5)。

II-2-(3) 糖鎖をエピトープとするアレルゲン

最近、大豆アレルギー患者血清中の IgE 抗体が種々の植物性食品素材抽出たんぱく質を認識する、いわゆる抗原交差性が広く認められるようになった。その原因として、著者らは植物性タンパク質に特有のアスパラギン-N結合型糖鎖を認識する特異 IgE 抗体が患者において産生されていることを、大豆アレルゲン Gly m Bd2 8K の糖鎖をマスクする糖鎖特異的 IgG 抗体を用いて立証した²⁵⁾。

IgE 産生誘導能を有する糖鎖はフコース又はキシロース (あるいは両方) の分枝を持つアスパラギン-N結合高マンノース型糖鎖であることが特徴である (図7)。患者血清はこの糖鎖部分を抗体でマスクする

IgE産生を誘導する植物由来糖タンパク質糖鎖



Man: マンノース, Xyl: キシロース, Fuc: フコース, GlcNAc: N-アセチルグルコサミン
(小川 正: 化学と生物Vol.40.No.10.(2002)より著者一部改変)

図7 IgE 産生誘導糖たんぱく質糖鎖

事で反応しなくなる。ある大豆アレルギー患者の血清は Gly m Bd 28K の糖鎖がマスクされることによって反応性が大きく減少するが他の植物由来糖たんぱく質への反応は完全に消滅する。この事実から、患者血清中には Gly m Bd 28K アレルゲンたんぱく質のペプチド鎖をエピトープとする IgE 抗体が3割程度と糖鎖認識抗体が7割程度存在することを示した²⁵⁾。この現象は多種類の植物由来の同一糖たんぱく質糖鎖を持つたんぱく質が共通抗原として作用し、いわゆる RAST 法による大豆特異的アレルギー患者をスクリーニングするのに誤った判定 (擬陽性) を与える可能性を示すものとして注目された。この糖鎖特異的 IgE 抗体が関与する免疫反応ではアナフラキシーやアトピー性皮膚炎などの臨床症状が現れないか、あるいは極弱い反応

と考えられているが、その詳細はまだ明らかになっていない。しかしながら、本アスパラギン-N結合型糖鎖はほとんどの植物由来の糖タンパク質の糖鎖に共通する構造であり、植物（食品素材）の分類学上の近縁関係に関わらず広範な素材間の無差別の交差反応は避けられないと思われる。大豆アレルギー患者においては本糖鎖は特異抗体の存在にもかかわらず臨床症状を伴わないことが特徴である。大豆アレルギー患者の多くは本糖鎖認識IgE抗体を有しており、血清を用いるアレルギー食品特定のための臨床検査試験（RAST法）において陽性反応を与え、擬陽性患者を選択してしまう原因となっている。有田ら²⁶⁾はアスパラギン-N結合高マンノース型糖鎖特異的マウスIgG抗体を用いて本糖鎖をブロックする改良RAST（ラジオアレルゴソルベントテスト）法を実施することによって、アレルゲンたんぱく質部位（糖鎖以外ペプチド部位）をエピトープとするIgE抗体のみを検出して真のアレルギー患者を疑陽性患者から分別して、正確な診断が可能

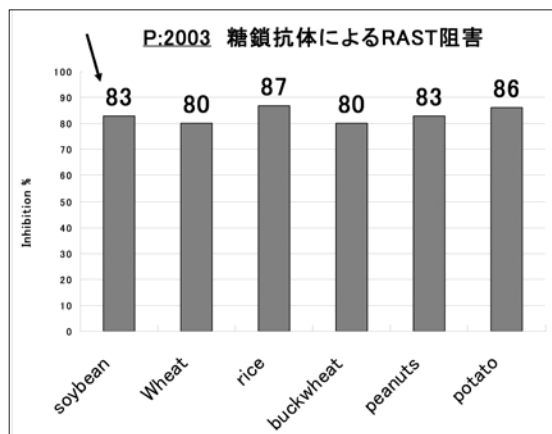


図8 患者2003における植物性食品素材 RAST 値の抗糖鎖抗体による阻害

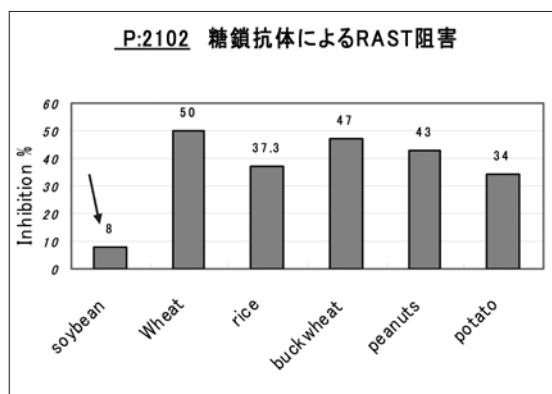


図9 患者2102における植物性食品素材 RAST 値の抗糖鎖抗体による阻害

能となることを示唆している。患者（2003）は図8に示されるとおり、全てのRAST値が糖鎖マスクで阻害されたが、図9の患者（2102）の場合は、大豆以外は阻害されるが、大豆の阻害比率が小さく、大半は大豆たんぱく質IgE抗体であることを示し、この患者が真の大豆アレルギー患者であることを証明している（図8、9）。

II-2-(4) 大豆油のアレルゲン性

一般に大豆アレルギー患者が大豆油に反応するとの報告があるが、Bushら²⁷⁾による精製大豆油のDBPCT（二重盲検法）による被検者試験で陰性が立証されている。Dokeら²⁸⁾の報告では大豆の酸化分解物（アルデヒド類）によるたんぱく質の修飾がアレルゲン性（患者IgE抗体との反応性）を増すとされているが、全ての植物油に共通の反応であり、大豆に特異的とするのは無理がある。菅野の総説²⁹⁾における詳細な検証の結果からは大豆油そのもののアレルゲン性については否定的である。

III 大豆アレルギー対策

III-1 低アレルゲン化食品の開発と流通システムの構築

食物アレルギーの発症リスクを低減化させるためには、多面的な取り組みが必要である。すでに、著者ら^{30,31)}はさまざまな低アレルゲン化食品の開発を試みてきたが、ここでは著者らによって試みられた新しい知見も含め、分子育種学的手法による低アレルゲン大豆の創出とこれを用いた食品加工学的手法による低アレルゲン化食品の製造についてその後の展開を紹介する。

大豆食品のアレルゲン性を低減化するための戦略は1、アレルゲン成分（たんぱく質）の正確な情報把握、2、アレルゲンたんぱく質の除去法の確立、3、アレルゲン性の評価法の確立、4、低減化素材の調製、5、食品化、6、チャレンジテストによる有効性評価、7、商品化、8、流通システムの構築、の手順を踏むことが必須である。以下にそのポイントの部分の詳細を述べる。

Ⅲ-2 アレルゲン性の評価法の確立

大豆および大豆製品のアレルゲン性を簡便かつ選択的に、又半定量的に検定する方法を確立することは低アレルゲン化大豆・大豆製品を開発する上で重要である。低アレルゲン化は、本来個々のアレルゲンの低減化を評価する必要があるが非常に困難である。従って、15種以上のアレルゲン候補たんぱく質の中から主要な大豆アレルゲン（Gly m Bd 30K、28K、60K）をターゲットとしてその低減化の割合を目安として評価する方法を採用した。特に大豆アレルギー患者の約6割がその特異的IgE抗体を保有する主要アレルゲン Gly m Bd 30K に対して調製されたモノクローナル抗体（F5mAb）を用いたELISA法による定量・免疫染色法³²⁾を併用し、食品中の1ppm程度の存在を検出限界とする判定法が確立された。一方、Gly m Bd 30K に対して調製されたポリクローナル抗体を用いた特異性の高いアレルゲン検出キット（アレルギー食品検出キット・大豆用）が開発された³³⁾。このGly m Bd 30Kをターゲットとした評価法の優位性は、米国においては約1万種に及ぶ大豆品種コレクションのスクリーニングの結果、1品種³⁴⁾にのみGly m Bd 30K超低濃度種が発見されている以外は、わが国の保存品種約5000種の中からは発見されていないことによる。一般的には食用として栽培されている大豆（*Glycine max*）の品種の差に関係なく本アレルゲンが普遍的に分布すること、また、常に種々の加工処理を経ても他の主要大豆タンパク質と挙動をともにし、加工された製品中に必ず検出される事実に立脚している³³⁾。

Ⅲ-3-1 低アレルゲン大豆の創出

主要アレルゲンのうち Gly m Bd 60K（ β -コングリシニンの α サブユニット）は、大豆種子中における量的にも主要な成分であり、欠失品種創出のための成分育種（特定のたんぱく質や低分子化合物をターゲットした品種改良）のターゲットでもある。旧東北農業試験場において刈系434の交配・放射線育種の組み合わせで開発された東北124号（ β -コングリシニン α' 、 α サブユニット・Gly m Bd 28K欠失品種：登録品種名：ゆめみのり³⁵⁾）、さらに農業技術研究センター・豆類育種研において改良されたた関東125

（ β -コングリシニン α 、 α' 、 β サブユニットおよび Gly m Bd 28Kを欠失品種：登録品種名：なごみまる）は、低アレルゲン化大豆加工食品の調製に際してアレルゲン性のリスクを最大限減少させる点で優れている（図10）。現在、上述の米国で発見された Gly m Bd

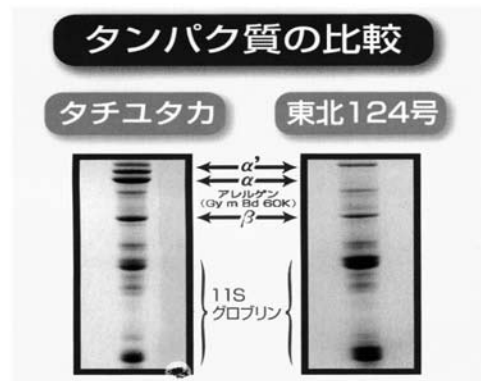


図10 大豆品種・東北124号（ゆめみのり）と在来種・タチユタカのたんぱく質 SDS-PAGE パターンの比較

30K超低濃度品種となごみまるの交配による3種の主要アレルゲン（Gly m Bd 30K、28K、60K）低減化品種の創出が進められている。

Ⅲ-3-2 遺伝子組換えによる低減化

Hermanら³⁶⁾は遺伝子組換え手法により Gly m Bd 30Kの発現を抑えた品種を創出し、ハワイの隔離農場において栽培に成功している。

Ⅲ-3-3 発酵食品のアレルゲン性

米麴味噌、麦麴味噌、豆麴味噌ともに製造過程における十分な醗酵、熟成に伴ってたんぱく質は十分分解されることにより、アレルゲン性が減少することは、患者血清中のIgE抗体およびF5mAbに対する反応性の減少によって立証されており³⁷⁾、特に後述する低アレルゲン大豆品種（ゆめみのり、なごみまる）を用い、熟成処理を施した製品に関しては、大豆アレルギー患者にとって問題なく有効に利用可能な製品を調製可能である（図11）。しかし、熟成工程が短い市販味噌の場合（例えば、白味噌・甘味噌、短期間熟成味噌など）にはかなりのアレルゲンたんぱく質の残存が認められ、低アレルゲン食品と看做すことは難しい。納豆に関しては、通常の製法（30℃、20時間程度の醗酵）によっ

研究体制と研究成果の概略

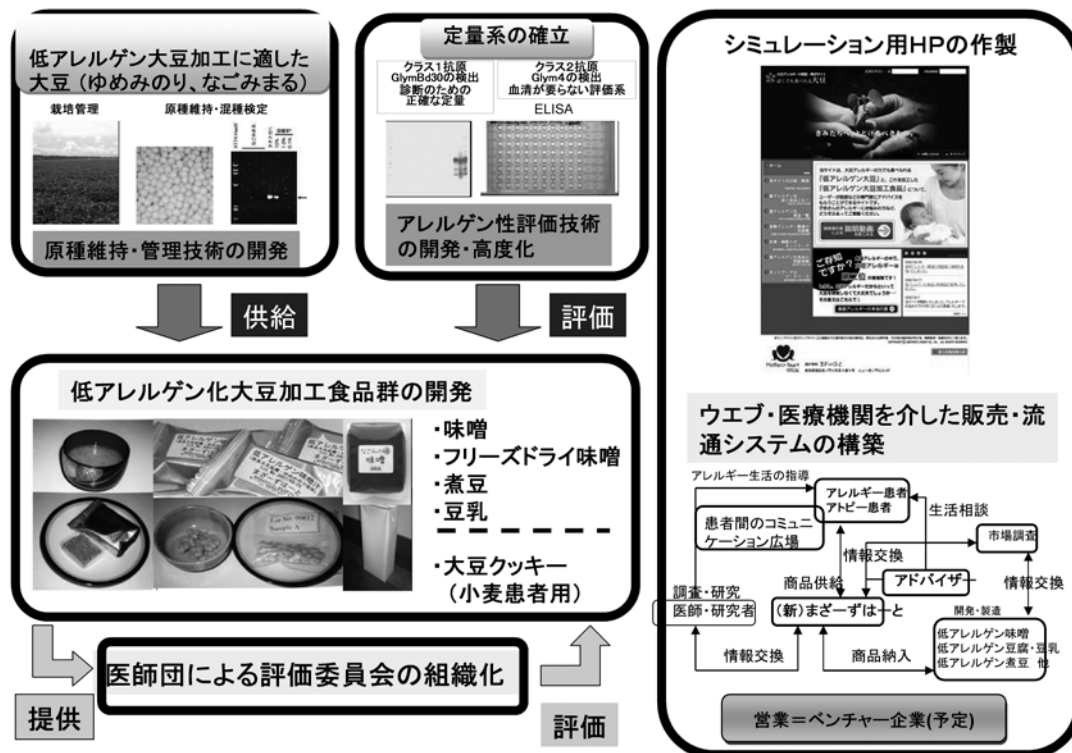


図11 大豆アレルギー低減化プロジェクトの成果の概略

てほぼ完全に大豆たんぱく質特異抗体反応性が消失することから、市販納豆は大豆アレルギー患者にとっては低アレルギー食品として利用可能である³⁸⁾。

Ⅲ-3-(4) 物理化学的手法による低減化

Gly m Bd 30K をターゲットとしたアレルギー低減化分離大豆タンパク質調製法(特許)が確立されている。脱脂大豆粉末より調製した分離大豆タンパク質(SPI)を1M sodium sulfate および還元剤(10mM sodium bisulfite)を含むpH 4.5の溶液に溶解することによって、7S、11S-グロブリンを溶解させたまま Gly m Bd 30K を特異的に沈殿として除去(97-99%)でする方法である³⁹⁾。このSPIにパーム油を再添加して調製した豆腐、その豆腐を用いた加工品(油揚げ、がんもどき等)の製法が特許として登録されている。この操作を新品種ゆめみのり・なごみまるに応用することで3種のアレルギー(Gly m Bd 30K, 28K, 60K)を低減化した加工食品の調製が可能となる。

Ⅲ-3-(5) 酵素利用による低減化食品

上述した発酵食品においてたんぱく質は分子量1万以下の低分子ペプチドにまで分解される。一方、納豆菌の産生するプロテアーゼ類(プロテアーゼN、プロレザン:天野エンザイム製)は大豆たんぱく質を分解するのに適した酵素である。著者らは、納豆菌を使用する代わりに酵素処理のみで、患者血清中の大豆特異的IgE抗体およびF5mAbに対する反応性を消失した煮豆風製品を調製した(図11)。大豆アレルギー患者によるチャレンジテストにおいて約8割の患者に有効性および良好な嗜好性を認めている。AFT(アレルギーフリーテクノロジー研究所)の開発した豆乳を酵素分解し、多糖類凝固剤で固化したプリン風豆腐(図11)製品はチャレンジテストによる有効性は上記に煮豆風食品よりは劣るが約6割の患者には有効に利用可能とされている⁴⁰⁾。

Ⅲ-3-(6) 化学的修飾による低減化

大豆分離タンパク質(SPI)を多糖ガラクトマンナ

ンで処理しメイラード反応を利用してアレルゲンエピトープ部（近傍のリジン残基）を修飾したものは患者血清 IgE 抗体・F5mAb に対する反応性を消失し、低アレルゲン大豆食品加工素材として注目されている⁴¹⁾。

Ⅲ-3- (7) エクストルージョンクッキング

加圧・加熱・混捏処理（エクストルーディング）によって大豆たんぱく質の抗原性（大豆たんぱく質特異的 IgG 抗体および F5mAb に対する特異的反応性が抑制される⁴²⁾。

Ⅳ 低アレルゲン化加工食品の流通システムの構築

低アレルゲン化した各種加工食品は通常の食品とは異なる特別な用途を目指したものである。従って、安全性を充分考慮した流通形態が必要である。そのためインターネットや医師のアドバイスを介した提供・流通システムの可能性について検討した。現在、その運用の準備段階にある（図11）。これは、患者がカウンセリングを受けながら個々に適した低減化食品を見極め、申し込みをして商品を購入するというシステムを想定しており、テラーメード型の加工食品販売流通モデルといえる。図中の「(新) まごーずはーと」がこのシステムの中核的な存在（ネットショップ基地）となり、インターネットのホームページ（図11）を媒体にして運営され、関係各者とのネットワークを管理する。また実際に、試作した低減化製品の評価を目的に患者へのチャレンジテストに向けて、医師団（評価委員会）、患者、研究者、製造業者を加えた開発チームを常設し、ベンチャーの立ち上げに向けて事業展開をおこなっている。

このようなシステムは低アレルゲン化食品だけでなく、メタボリックシンドロームや腎臓病食、糖尿病食などの病者用特別用途食品の流通モデルとしても適用できる可能性を秘めており、今後の展開が期待されている。

V 今後の食物アレルギー対策

免疫疾患としてのアレルギーの基礎的側面、臨床対策などについては多くの解説もあるが^{3,4,5)}、現在のところ有効な治療法は確立されていない。対症療法的に原因食品の除去が指導されているが、乳幼児においては栄養摂取上の問題が指摘されている。これに代わって、低（脱）アレルゲン食品の開発も活発に行われており、健康増進法（旧栄養改善法）中に規定されている特別用途食品中に多くのアレルゲン低減化食品（例えば乳児用低アレルゲン化調製粉乳や低アレルゲン化米など）として実用化された加工食品が認可されている。また、食物アレルギーが日常の食生活の歪みに起因するとの見方から、抗アレルギーを目指したあるいはアレルギー症状の抑制・緩和を指向した食生活の構築も考えられる。例えば、食後の消化管における消化促進、高分子量タンパク質の吸収阻止対策、経口免疫寛容力の向上、肥満細胞などからの化学伝達物質の遊離（脱顆粒現象）などの抑制、抗炎症、T細胞分化（Th1/Th2）・サイトカイン分泌制御などをターゲットとした有効食品成分の探索（例えば茶葉有効成分、乳酸菌プロバイオティクスなど活用、食事中的 n-3/n-6 脂肪酸バランスの改善によるイコサノイド・PAF 起因炎症の抑制）、これらを組み合わせた食事・献立の構築、抗アレルギー食品の開発が期待される。さらに、加工食品中の加工助剤、添加物質などのアジュバンド効果の解析、自然環境におけるアレルギー感作助長物質の探索、低減化など今後の研究に期待される課題は多い。

むすび

本総説に紹介した低アレルゲン大豆食品の開発は、主として農林水産省・生研センター研究プロジェクト；生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業（起業化促進型）「低アレルゲン大豆加工食品の開発と製造・流通システムの構築」（参画機関・組織：関西福祉科学大学、近畿大学、農水省・作物研究所、(株)タスク、天野実業(株)、(株)椿き家、まごーずはーと、四国小児アレルギー研究会・低アレルゲン大豆食品評価委員会）の研究助成を受けて実施されたものである。

引用文献

1. 中川武正, 石田明 総論 :Hygiene hypothesis とは (特集 Hygiene hypothesis (衛生仮説)) アレルギー・免疫 11, 455-460 (2004)
2. 小川正, 栄養とアレルギー 日本栄養・食糧学会誌 55, 227-229 (2002)
3. 上野川修一, 近藤直実 編「食品のアレルギー対策ハンドブック」サイエンスフォーラム (1996)
4. 中村晋, 飯倉洋治 編 「最新 食物アレルギー」永井書店 (2002)
5. 小川正, 篠原和毅, 新本洋士 編「抗アレルギー食品開発ハンドブック」サイエンスフォーラム (2005)
6. T. Ogawa: Soy in Health and Disease Prevention, ed by M. Sugano, CRC Press (2005)
7. Moroz LA, Yang WH. Kunitz soybean trypsin inhibitor: a specific allergen in food anaphylaxis, *New Eng J Med*; 302: 1126-1128 (1980)
8. Ogawa T. Bando N. Tsuji H. Okajima H. Sasaoka K. Investigation of the IgE-binding proteins in soybeans by immunoblotting with the sera of the soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *J. Nutr.Sci. Vitaminol.*, 37, 555-565 (1991)
9. Kalinski A, Melroy DL, Dwivedi RS, Herman EM. A soybean vacuolar protein (P34) related to thiol proteases is synthesized as a glycoprotein precursor during seed maturation. *J Biol Chem.* 267, 12068-76 (1992)
10. Helm RM, Cockrell G, Connaughton C, West CM, Herman E, Sampson HA, Bannon GA, Burks AW. Mutational analysis of the IgE-binding epitopes of P34/Gly m Bd 30K. *J Allergy Clin Immunol.* 105, 378-384 (2000)
11. Ogawa T. Bando N. Tsuji H. Nishikawa K. Kitamura K. α Subunit of β -conglycinin, an allergenic protein recognized by IgE antibodies of soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 59, 831-833 (1995)
12. Adachi A, Horikawa T, Shimizu H, Sarayama Y, Ogawa T, Sjolander S, Tanaka A, Moriyama T. Soybean beta-conglycinin as the main allergen in a patient with food-dependent exercise-induced anaphylaxis by tofu: food processing alters pepsin resistance. *Clin Exp Allergy.* 39, 167-173. (2009)
13. Tsuji H, Hiemori M, Kimoto M, Yamashita H, Kobatake R, Adachi M, Fukuda T, Bando N, Okita M, Utsumi S, Cloning of cDNA encoding a soybean allergen, Gly m Bd 28K. *Biochim Biophys Acta* 1518, 178-182 (2001)
14. Djurtoft R, Pedersen HS, Aabin B, Barkholt V. Studies of food allergens: soybean and egg proteins. *Adv Exp Med Biol.* 289:281-93 (1991)
15. Yagami T, Haishima Y, Nakamura A, Osuna H, Ikezawa Z. Digestibility of allergens extracted from natural rubber latex and vegetable foods. *J Allergy Clin Immunol.* 106, 752-62 (2000)
16. Iijima S, Moriyama T, Ogawa T. A Case of Anaphylaxis Due to Soy Milk ; Trial of Detection of IgE-binding Soybean Proteins. *Journal of Environmental Dermatology* 12, 184-191 (2005)
17. 井戸敏子, 若原真美, 徳力篤. 症例 豆乳摂取後にアナフィラキシーを生じた2例 皮膚科の臨床 48, 777-780, (2006)
18. 原田晋, 中村晶子, 松永亜紀子, 飯島麻耶, 吉崎仁胤, 斎藤研二, 足立厚子, 森山達哉. 豆乳アレルギーの3例 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 1, 31-38 (2007)
19. González R, Varela J, Garreira J, Polo F. Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet*, 346, 48-49 (1995)
20. Gijzen M. Hydrophobic protein synthesized in the pod endocarp adheres to the seed surface. *Plant Physiol* 120, 951-959 (1999)
21. Codina R. Purification and characterization of a soybean hull allergen responsible for the Barcelona asthma outbreaks. II. Purification and sequencing of the Gly m 2 allergen. *Clin Exp Allergy* 27, 424-430 (1997)
22. Rodrigo MJ. Identification and partial characterization of the soybean-dust allergens involved in the Barcelona asthma epidemic *J Allergy Clin Immunol* 85, 778-784 (1990)
23. Rihs HP. IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 104, 1293-1301 (1999)
24. Kleine-Tebbe J. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol.* 110, 797 (2002)
25. Hiemori M. Occurrence of IgE antibody-recognizing N-linked glycan moiety of a soybean allergen, Gly m Bd 28, *Int Arch Allergy Immunol.* 122, 238-245 (2000)
26. 有田孝司, 高松伸枝. IgE産生を誘導する植物由来糖タンパク質糖鎖 (学会講演要旨) 日本小児アレルギー学会誌, 19, 632 (2005)
27. Bush RK, Taylor SL, Nordlee JA, Busse WW. Soybean oil is not allergenic to soybean-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 76, 242-245 (1985)
28. Doke S. Allergenicity of food proteins interacted with oxidized lipids in soybean sensitive individuals. *Agric. Biol. Chem.*, 53, 1231 (1989)
29. 菅野道廣 大豆油はアレルギー反応を引き起こすか? 日本栄養・食糧学会誌 59, 313 (2006)
30. 小川正. 低アレルゲン大豆品種 (ゆめみのり) の創出と加工食品の開発. *食品工業* 45, 1-10 (2002)

- 31, Ogawa T. Samoto M. Takahashi K. Soybean allergen and hypoallergenic soybean products. *J. Nutr. Sci. Vitaminol* 46, 271-278 (2000)
- 32, Tsuji H. Okada R. Yamanishi R. Bando N. Kimoto M. Ogawa T. Measurement of Gly m Bd 30K, a major allergen in soybean products by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Biosci. Biotech. Biochem.* 59, 150-151 (1995)
- 33, Morishita N, Kamiya K, Matsumoto T, Sakai S, Teshima R, Urisu A, Moriyama T, Ogawa T, Akiyama H, Morimatsu F. Reliable enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of soybean proteins in processed foods. *J Agric Food Chem.* 56, 6818-24. (2008)
- 34, 農水省・豆育研 高橋浩司 私信
- 35, Takahashi K. An induced mutant line lacking the α subunit of β -conglycinin in soybean (*Glycine max* (L) merril). *Breed. Sci.* 44, 65-66 (1994)
- 36, Herman EM. Genetic modification removes an immunodominant allergen from soybean *Plant Physiol.*, 132, 36-43 (2003)
- 37, Tsuji H. Okada N. Yamanishi R. Bando N. Ogawa T. Fate of major soybean allergen, Gly m Bd 30K, in rice-, barley-, and soybean-koji miso (fermented soybean paste) during fermentation. *Food Sci Technol Int Tokyo* 3, 145-149 (1997)
- 38, Yamanishi R. Hung T. Tsuji H. Nishikawa K. Ogawa T. Reduction of the soybean allergenicity by the fermentation with *Bacillus natto*. *Food Sci. Technol. Int.*, 1, 14-17 (1995)
- 39, Samoto M. Fukuda Y. Takahashi K. Tabuchi K. Hiemori M. Tsuji H. Ogawa T. Kawamura Y. Substantially Complete Removal of Three Major Allergenic Soybean Proteins (Gly m Bd 30K, Gly m Bd 28K, and the α Subunit of β -Conglycinin) from Soy Protein by Using a Mutant Soybean, *Tohoku 124 Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 60, 1911 (1996)
- 40, 小幡明雄、細山浩、小川正、アレルギー患者用豆腐状食品の開発(特集:食物アレルギーを防ぐ) *食品工業* 41, 39-48 (1998)
- 41, Babikwer EE. Azakami H. Matsudomi N. Iwata H. Ogawa T. Effect of polysaccharide conjugation or transglutaminase treatment on the allergenicity and functional properties of soybean proteins. *J. Agric. Food Chem.*, 46, 866-871 (1998)
- 42, Satoh S. Antigenicity in soybean hypocotyls and its reduction by twin-screw extrusion. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 77, 419-424 (2000)