

アレルギーと抗アレルギー食品

久保 さつき

Allergy and Anti - allergic Foods

Satsuki KUBO

In this review, I summarized the mechanism of allergy and some anti-allergy foods and food compositions.

An allergy is a social concern in today's Japan.

It is mentioned about allergic disease mechanism, and about anti-allergy foods, lactic ferments, oligosaccharide, apple, tomato, carrot, etc.

The physiological function of food isn't strong like medicine for allergy. But, food is safe and there is no side effect and it can be taken every day. That is the factor that it pays attention to foods.

はじめに

アレルギーは過度の免疫反応の一つであり、原因物質である抗原（アレルゲン）に過剰反応し、免疫反応に関与する細胞が活性化され、その際作られ放出される生理活性物質により体内の組織が傷害を受けるものである。日本においては、約3分の1の人が何らかのアレルギー症状を自覚しているという調査結果が得られており、社会問題にもなっている。アレルギー反応を防ぐには、アレルゲンとの接触・摂取を避けることと、アレルギー作用を抑制することが有効である。

食物アレルギーにおいては、アレルゲンとの接触・摂取を避けるという視点から、低アレルゲン食品あるいは、完全にアレルゲンを除去した食品が多数開発されてきている。また、アレルゲンを含まない代替食品を使用することが行われている。

低アレルゲン化は個別のアレルゲンに特異的な制御といえる。これに対して、炎症を引き起こす化学伝達物質の産生抑制・作用抑制を行う抗アレルギー作用は、アレルゲンの種類に関係しない非特異的な作用である。アレルギー疾患の治療に有効な薬剤としてステロイド性抗炎症剤があるが、その副作用のため、頻繁に使用することは好ましくないとされている。従って、安全で日常的に使用できる抗アレルギー食品の開発が望まれている。ここでは、最近、抗アレルギー作用を有することが明らかとなってきた食品と、その有効成分について述べる。

1. 抗アレルギー成分のターゲット

アレルギー反応は、様々な過程を経て起こることが明らかとなっている。

アレルギーは、体内に侵入したアレルゲン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、一連の複雑な反応を経て感作が起こる。食品の場合は、摂取した食品が、十分に消化されないまま、小腸上皮粘膜から吸収される。これを感知したマクロファージなどの抗原提示細胞により異物として認識され、この情報がT細胞に提示される。T細胞はその刺激を受けて、別のT細胞、Th1細胞あるいはTh2細胞に分化する。Th2細胞は、細胞間情報伝達物質であるサイトカインのインターロイキン4、インターロイキン5などを分泌してB細胞に対してIgE抗体の産生を誘導する。一方、Th1細胞はインターフェロン- γ を産生し、Th2細胞の働きを抑える。産生された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に結合し、アレルゲンの再侵入に備える。これを感作という。IgE抗体はアレルゲンに反応し、肥満細胞にこれを伝達する。これにより細胞内顆粒からのヒスタミンやロイコトリエンなど起炎性物質の遊離が促され、アトピー性皮膚炎や喘息、アナフィラキシーなどの症状を引き起こす。

このように、アレルギー反応は、様々な段階を経て発症する。したがって、抗アレルギー成分のターゲットは、アレルギー発症メカニズムの各段階が対象となる。

1・1. アレルゲンの進入経路

花粉の場合、花粉が鼻や眼に入り、粘膜に付着すると花粉が割れ、アレルゲンが体内に侵入する。食物アレルギーの場合は、食物アレルゲンが腸管を通して侵入する。腸管は、細菌やウイルスなどの病原体が最も進入しやすい部位であるため、腸管粘膜には、有害物質の侵入を防ぐ機構が存在する。食物アレルゲンの場合98%以上が侵入阻止されるが、ごくわずか、未消化のアレルゲンが侵入することにより、免疫反応が始まる。食物アレルギーが乳幼児に多く認められるのは、乳幼児における粘膜による侵入阻止機構の未熟性が1つの要因と考えられている。ウイルス感染などの腸管感染症は、粘膜の障害が起こり、食物アレルギー発症の引き金となる。

腸管上皮細胞層からのたんぱく質等の吸収経路には、トランスサイトシスや細胞間隙輸送が知られており、これらの機構はホルモンやサイトカイン等様々な要因で制御されていることも明らかとなっている。食品成分の中には、腸管吸収調節作用を有するものが知られており、食物アレルゲン侵入阻止因子としての利用が可能である。

1・2. 脱顆粒の活性化機構

人体に侵入したアレルゲンは、マスト細胞や好塩基球表面に発現している高親和性IgE受容体に結合したIgEと結合し、受容体分子間に架橋を形成する。これが引き金となり、細胞内に充満しているヒスタミンやセロトニンが入った顆粒が放出される。これを脱顆粒という。脱顆粒は分単位で始まり、数十分で終了する。このように、脱顆粒の機構が分子レベルで解明され

つつあり、脱顆粒抑制活性を評価するためのヒト好塩基球細胞株の開発も行われている。この細胞株を用いることにより、ヒスタミン抑制成分の探索とその作用機構を明らかにすることが可能になった。

また、この機構は IgE と高親和性 IgE 受容体との結合から始まることから、IgE の産生機構、高親和性 IgE 受容体発現機構の抑制が、アレルギー発症の抑制にもつながることになる。

アレルギーに関与する IgE 抗体は免疫グロブリンの一種である。免疫グロブリンは重鎖と軽鎖から構成されており、アレルゲンはそれぞれの鎖の変領域である N 末端側で認識される。重鎖の定常領域の構造により、IgA・IgD・IgE・IgG・IgM の 5 つのクラスに分類されているが、これらのクラススイッチは、DNA の組み換えにより行われている。このクラススイッチの分子機構から、IgE 抗体産生には、サイトカイン IL-4、IL-13 や転写因子のリン酸化が関与していることが明らかとなっており、この調節機構を抑制することで、アレルギー発症を避けることができる。

高親和性 IgE 受容体は、 $\alpha\beta\gamma$ 2 型の 4 量体を形成している。 α 鎖が IgE と特異的に結合し、結合した IgE 抗体によるシグナル伝達は、 β 鎖と γ 鎖により行われることが明らかとなっている。高親和性 IgE 受容体の発現を低下させる成分の探索もアレルギー反応の抑制につながる。

1・3. Th1/Th2 のバランス

ヘルパー T 細胞には、サイトカイン IL-2・IFN- γ ・TNF- α ・TGF- β などを産生する Th 1 細胞と、サイトカイン IL-4・IL-5・IL-9・IL-13 を産生する Th2 細胞の 2 種類があることが 1986 年に明らかにされた。Th 1 細胞は細胞内に感染する病原菌を排除する細胞性免疫の調節、Th2 細胞は細胞外の感染性病原体を殺傷したり毒素を中和したりする体液性免疫の調節作用に重要な働きをしている。この両者のバランスによって免疫調節の恒常性が保たれている。アレルギー発症に重要な IgE の産生には IL-4 が不可欠であり、IgE 抗体の血中レベルが高いアレルギー患者では Th2 に免疫が偏っている。

Th1 細胞と Th2 細胞は、共通の T ヘルパー前駆細胞 ThP から分化した細胞であり、遺伝的背景、作用するサイトカイン、抗原とその性状などが関与していることが知られている。また、転写因子の活性バランスが Th1/Th2 バランスを決定することも知られている。

1・4. サイトカインのシグナル伝達

IgE 抗体の産生はサイトカイン IL-4、IL-13 により調節されている。マスト細胞や好塩基球の分化、増殖にも関与している。IL-4、IL-13 から細胞への刺激は、細胞膜の受容体に結合することにより細胞内に伝達される。このシグナル伝達経路のどこかを遮断することができれば、アレルギー反応の抑制が可能である。

2. 抗アレルギー食品について

2・1. 乳酸菌

人の腸内には、数 100 種、100 兆個の腸内細菌が存在する。近年になって、アレルギー患者と健常者は腸内細菌叢に違いがあることが報告された。アレルギー疾患を持つ子ども、あるいは後にアレルギーになる子どもの腸内細菌叢は、本来優勢菌であるはずのビフィズス菌が少なく、大腸菌などの好気性菌が多いなどの特徴があることや、抗生物質を 1~2 歳までに服用した経験があると、アレルギーを発症する危険度が高まると報告されている。生後早期からの乳酸菌摂取がアレルギー発症抑制に有効との成果が北欧での臨床試験で得られている。これらのことより、乳児に優勢菌であるビフィズス菌の早期定着と、ビフィズス菌の維持がアレルギーの軽減につながると期待されている。その手段として、プロ・プレバイオティクスの活用に注目が集まっている。体に有益な生きた微生物を積極的に摂取して腸内細菌叢を正常化し、アレルギー症状を改善する試みがされている。

乳酸菌は、抗原提示細胞に作用し、サイトカイン IL-12 を誘導することが知られている。IL-12 は、強力に Th1 細胞を誘導し、Th1 細胞は Th2 細胞の活性を弱めるために、Th2 細胞により引き起こされる一連のアレルギー反応が減少すると考えられている。

乳酸菌の Th1 細胞誘導能、Th2 細胞誘導能の指標として、IL-12 生産量と IL-4 生産量を測定した結果から、乳酸菌すべての菌株に抗アレルギー効果があるわけではないことが明らかとなっている。しかし、強い Th1 誘導能・Th2 抑制能を持つ株には実用レベルで効果が期待できることが示されている。

2・2・オリゴ糖

オリゴ糖は、単糖が 2~10 個結合した糖類の総称で、ビフィズス菌増殖効果のある代表的なオリゴ糖は、フラクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、ラクトスクロース、イソマルトオリゴ糖、ラフィノース等がある。オリゴ糖は、摂取した大部分が、小腸では消化吸収されずに大腸に達し、主にビフィズス菌の増殖に利用される。ビフィズス菌はオリゴ糖を酢酸や乳酸などの有機酸に代謝し、腸内の pH が低下し、有害菌の増殖を抑制する。

ラフィノースによる Th1/Th2 バランスの改善が報告されている。サイトカイン IL-4 産生能の低下、サイトカイン IL-12 産生が上昇し、Th1>Th2 になること、Th2 細胞応答の低下により、IgE 産生も低下することが、明らかとなっている。

オリゴ糖自体が、アレルギー反応のどの段階で機能しているかは、明らかとなっていないが、ビフィズス菌増殖による腸内細菌叢の改善を通して、アレルギー抑制効果が期待できる。

2・3・茶

茶は、抗酸化作用、抗腫瘍作用、血圧上昇抑制作用、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗う蝕作用、消臭作用、抗アレルギー作用、コレステロール上昇抑制作用、活性酸素抑制作用、血糖抑制作用、血小板凝集抑制作用、紫外線吸収作用等の生理機能が明らかとなっている嗜好飲料である。これらの生理機能の多くは、ポリフェノール類のカテキンによるものである。

緑茶に含まれるカテキンには、エピガロカテキンガレート(EGCG)、エピガロカテキン(EGC)、エピカテキンガレート(ECG)、エピカテキン(EC)、エピガロカテキン-3-O-(4-O-メチル)ガレート(EGCG4"Me)、エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート(EGCG3"Me)、紅茶には、テアフラビン、テアフラビン-3-ガレート (TF2A)、テアフラビン-3'-ガレート (TF2B)、テアフラビン・3・3'-ジガレート(TF3)、テアシネンシン類が含まれている。これらの中で、EGCG、ECG などのエステル型カテキン及びカフェインの抗アレルギー作用が多く報告されている。

ヒスタミン遊離抑制作用、リンパ球における IgE 抗体産生の濃度上昇の抑制作用、ロイコトリエン遊離抑制作用がラットで報告されている。特に、EGCG4"Me、EGCG3"Me のメチル化カテキンは、安定性が高く、吸収率が良く、強い抗アレルギー作用に関わっていることが報告されている。メチル化カテキンを豊富に含む茶の品種として、「べにふうき」が注目されている。メチル化カテキンの作用は、親和性 IgE 受容体発現を抑制することが明らかとなっている。また、緑茶中のストリクチニン（加水分解型タンニン）が、ヒト B 細胞の IgE クラススイッチを抑制することが明らかとなっている。

2・4. りんご

りんごから抽出したポリフェノールの抗アレルギー作用が報告されている。ヒスタミン遊離抑制作用である。りんごポリフェノール類の中でプロシアニジン類が強い抑制効果があり、主要活性成分であると考えられた。細胞内への Ca イオンの流入を抑制していたことから、情報伝達系の抑制に関与していることが推察されている。また、I 型アレルギーへの効果も確認されている。プロシアニジン摂取により、サイトカイン IL・5、IL・6、IL・10 産生が抑制され、Th2 細胞の分化の抑制を示唆する報告がされている。

りんごを含むバラ科の果実はシラカバ花粉症患者において過敏症が見られることから、表示推奨品目に含まれているが、報告されたポリフェノールは抽出過程で、アレルギーは除かれていることが確認されている。

2・5. トマト

トマトの果皮に強い抗アレルギー活性があることが報告されている。ヒスタミン遊離抑制試験で強い活性が認められた果皮の有効成分は、ポリフェノール「ナリングニンカルコン」であることが明らかとなった。この成分は、トマトジュース、トマトケチャップに使われる品種に多く含まれ、市販の生食用トマトには、ほとんど含まれていない。

スギ花粉症のボランティアによる臨床試験では、トマト抽出物に花粉症を緩和する効果が認められた。また、試験中、肝機能に悪影響は認められなかったことから、安全性が確認されている。トマト抽出物は、気道過敏症試験においても効果があることが報告されている。

2・6. しそ

しそは、「オオバ」と呼ばれ食生活に欠かせない植物である。青じそ、赤じそ、ちりめんじそが知られ、その利用方法は食用、梅干などの着色、食品腐敗防止、解毒等を目的としており、幅広い。古来から、医薬品（漢方薬）として「ソヨウ」と呼ばれ、鎮咳去痰薬、芳香健胃薬、風邪薬などの漢方処方に配合されている。

しそエキスのサイトカイン $\text{TNF}\cdot\alpha$ （腫瘍壊死因子）の産生抑制効果について調べた結果、 $\text{TNF}\cdot\alpha$ 産生抑制効果のある化合物が得られている。その中にアビゲニン・ルテオリン（フラボノイド配糖体）、ロスマリン酸（フェニルプロパノイド）が含まれていた。 $\text{TNF}\cdot\alpha$ は、主に、マクロファージにより炎症の比較的初期段階から産生され、アレルギーや炎症反応において重要な役割を担っている物資であり、Th1細胞が活性化されると産生される。細菌等による激しい刺激があると過剰に産生され、高熱、病的炎症、関節炎、血栓形成、ショックなどが起こる。しかし、緩和な刺激では、適度に産生され、食細胞活性化、異物排除、組織修復、抗炎症作用などが起こる。生産量を正常範囲に保つ働きを持つものは、副作用もない。しそエキスは、後者の刺激を行い、本来の機能を維持するために役立っていると考えられている。臨床応用もされており、しそエキスを塗布または飲用することでアレルギーや炎症の緩和が確認されている。

2・7. にんじん

ビタミンAの欠乏が細胞性免疫の低下を招くことが知られている。 β -カロテンはプロビタミンAとして免疫系に関与すると考えられる。 β -カロテンを多く含むにんじんの抗アレルギー作用を検討した結果が報告されている。にんじんジュースを継続的に摂取した場合、I型アレルギーの発症に対して抑制的に作用することが示された。免疫感作によりTh2側に偏ったTh1/Th2バランスをTh1側に調節することにより、I型アレルギーの発症を抑制すると考えられた。 β -カロテンそのものの摂取においても、にんじんジュースと同様の結果が得られた。活性型ビタミンAについての研究から、抗アレルギー活性を示すためには β -カロテンとして摂取することが重要であると推察されている。また、脾細胞からIL-12産生が増加したことから、Th1亢進は、IL-12の刺激による可能性が示唆されている。

2・8. ぶどう

ぶどう種子から抽出したプロアントシアニジンが、I型アレルギーである肥満細胞からの脱顆粒を抑制、ヒスタミン遊離を抑制する効果があることが報告されている。ラットへの急性毒性はなく、変異原性も認められなかった。

2・9. 香辛料

アレルゲンの腸管からの吸収と、肥満細胞の脱顆粒について、食品中の抗アレルギー因子の探索を行った報告がある。野菜、香辛料で行い、アレルゲン吸収抑制は、オールスパイス、タ

イム、コリアンダー、タラゴンの抽出物に強い活性が見られた。また、肥満細胞の脱顆粒抑制は、タイム、タラゴンの抽出物に強い活性が見られた。

2・10. n-3系高度不飽和脂肪酸

アレルギー反応の亢進には、環境因子と、脂肪酸の n-6/n-3 比などの食事因子と遺伝複合が推定されている。アレルゲンが体内に侵入すると抗体が産生され免疫担当細胞に接着するが、再度アレルゲンが侵入すると刺激を受けて好酸球と抗塩基球から炎症性メディエーターが多量に産生される。それらの中で、脂質系のものにロイコトリエン (LT) Cとロイコトリエン B、血小板活性化因子 (PAF)、トロンボキサンがあり、n-6 系のアラキドン酸から代謝されるものが非常に強いアレルギー症状を誘発する。α-リノレン酸 (ALA)、イコサペンタエン酸 (IPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) などの n-3 系列の脂肪酸を増加させると、同じ量のアレルゲンが侵入しても炎症性メディエーターの産生量が減少するためアレルギー反応が抑制される。

また、n-3 系リン脂質が直接抗アレルギー性を示し、n-6 系リン脂質が炎症性メディエーターの基質になることによって作用を発揮することが知られている。

n-3 系油脂には、ALA 含有量の多い植物油脂と、IPA/DHA を含む魚油に代表される水産動物油脂がある。ALA を 50%以上含む油脂にしそ油がある。しそ油は、炎症性メディエーターの産生を抑制する。しそ油で n-6/n-3 比を上げると抗原誘導 IgE 応答とアナフィラキシーショックを抑えるので、I 型アレルギー過敏症抑制に抑える有効である。

N-3 系リン脂質はアレルギー誘発物質の LT と PAF の産生を抑制することが期待されている。

3・11. 刮茶

バラ科の刮茶は、抗アレルギー活性が知られている。熱水抽出物が刮茶エキスとして市販されており、抗アレルギー素材としてもよく知られている。エラジタンニンが有効成分と考えられている。エラジタンニンは、ポリフェノールの 1 種で、タンニンに分類される。刮茶エキスは、スギ花粉症などの I 型アレルギー反応に対する効果が代表的である。その活性発現にはマスト細胞の脱顆粒抑制作用が主に寄与していると考えられている。

2・12. しょうゆ

しょうゆ醸造では麹菌の生産する各種酵素により、原料の大豆、小麦のたんぱく質はアレルゲン性を示さないアミノ酸やペプチドにまで低分子化され、しょうゆの重要な旨味成分となる。大豆多糖質は、分解されずに約 1%しょうゆ中に存在している。このしょうゆ多糖質に、抗アレルギー活性が見出された。通年性アレルギー、スギ花粉症に対するアレルギー症状改善効果が検討され、有意に低減されることが明らかとなっている。

アレルギー発症のどの段階で、作用しているかは、まだ不明であるが、抗アレルギー食品として、実用的素材の可能性があると思われる。

おわりに

食品の生理作用は薬のように強いわけではない。しかし、安全であること、副作用がないこと、日常的に無理なく摂取することができること、などが食品に期待が集まる要因となっている。食品に含まれる抗アレルギー成分の活性には強弱があり、品種や収穫時期などによっても活性が異なる事が知られている。また、複数の食品成分による抗アレルギー使用の相乗効果も知られている。従って、日常的に摂取する食品の抗アレルギー作用を有効に利用するためには、品種や収穫時期による抗アレルギー活性が異なることや加工処理による有効成分の含有量が変化することを踏まえて、適切な摂取量の調節や、複数の食品の相乗効果など、検討が必要である。

最近のアレルギーの研究では、Th1 /Th2 のバランスについて、新たな因子の発見がなされている。すなわち、単なる Th1 と Th2 のバランスだけで議論ができないことが明らかとなってきている。このように、現在アレルギー反応の分子レベルでの機構がすべて明らかとなっていないわけではなから、この方面の更なる研究解明が必要である。

また、効果的に抗アレルギー物質を見出していくためには、アレルギー発症の各ステップにターゲットを絞った解析方法の構築も必要である。

対象となるアレルゲンは増加の一途をたどり、個々のアレルゲンに対応していくのは大変である。アレルギーが、社会的に大変問題となっている今日、アレルギーに強い身体作り、アレルギー症状の改善のためにも、抗アレルギー食品の発見、開発が急務であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 上野川修一・近藤直実編 (1996) : 食品アレルギー対策ハンドブック, サイエンスフォーラム
- 2) 松田幹 (1998) : 食品とアレルギー—最近の研究動向と食品産業における諸問題, 食品工業, 41(24), 18-24
- 3) 小幡明雄他 (1998) : アレルギー患者用豆腐状食品の開発, 食品工業, 41 (24), 39-48
- 4) 高畑能久他 (1999) : 食物アレルギーを起こしにくい食肉加工品の開発, 食品工業, 42 (4), 22-28
- 5) 文部科学省 (2000) : 食に関する指導参考資料, 東山書房
- 6) 小川正 (2002) : 食品アレルギーを誘発する植物起源アレルゲン, 化学と生物, 40 (10), 643-652
- 7) 小川正 (2004) : 食物アレルギー—その実態と対策—, 日本調理科学会誌, 37(4), 401-409
- 8) 新本洋士 (2004) : 食物アレルギーの基本知識, 食の科学, 321, 4-10

- 9) 小侯貴嗣他 (2004) : 食物アレルギー疾患の現状と治療法, 食の科学, 321, 11-18
- 10) 小川正 (2004) : 日本型食生活とダイズアレルギー対策, 食の科学, 321, 20-29
- 11) 近藤康人 (2005) : 食物アレルギーのメカニズムと食物アレルギー, 臨床栄養, 106(4), 444-450
- 12) 今井孝成他 (2005) : 食物アレルギーの疫学と自然歴, 臨床栄養, 106(4), 451-455
- 13) 八村敏志 (2005) : 食品と免疫, 化学と生物, 43 (8), 509-515
- 14) 小川正他編 (2005) : 抗アレルギー食品開発ハンドブック, 11-64, サイエンスフォーラム
- 15) 古林万木夫 (2005) : 免疫学的研究からみた醤油の新しい機能性, 化学と生物, 43 (9), 561-563
- 16) 斎藤博久 (2009) : アレルギー疾患発症に関わる T 細胞サブセット, 化学と生物, 47 (3), 150-152
- 17) 渡会浩志 (2009) : アレルギー性喘息など気道過敏症をひき起こす細胞を発見, 化学と生物, 47 (9) 596-598
- 18) 山西倫太郎 (2009) : カロテノイドが免疫系に及ぼす影響, 化学と生物, 47 (11), 764-771
- 19) 平尾宜司 (2009) : PCR によるアレルギー原因食品の検出技術, 化学と生物, 47 (12), 853-860
- 20) 石井保之 (2009) : アレルギー疾患の予防・治療の展望, 生化学, 81 (3), 209-217

