

第69回 藤田医科大学アレルギー勉強会  
2021年5月13日（木）19:00～20:30 （WEB開催）

加水分解小麦末グルパール19Sによる小麦アレルギー  
10年後のまとめ；  
化粧品に含まれたタンパク質成分による  
経皮感作食物アレルギー

藤田医科大学医学部アレルギー疾患対策医療学  
教授 松永佳世子





# COI開示

寄附講座：ホーユ一株式会社

奨学寄付金：株式会社 悠香

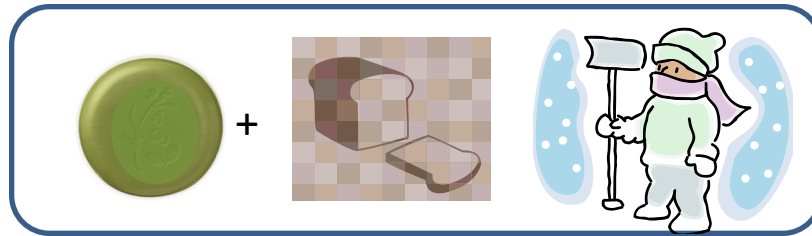




## 加水分解小麦末グルパール19Sによる小麦アレルギー

東日本大震災の混乱が残る2011年5月14日・15日、私は千葉幕張メッセで開催されました第23回日本アレルギー学会春季臨床大会のポスター会場で、複数の施設から加水分解コムギ末（グルパール19S）が含まれた「茶のしずく石鹸」を使った女性がコムギ製品摂取後重篤なアレルギー症状をきたした報告がされていることに衝撃を受けました。

# *Our case 1 : 47-year-old female teacher*



**[Chief complaint]** Urticaria, dyspnea, and anaphylactic shock after meals

**[Past history]** Pollinosis since 20 years ago

**[Present illness]**

- She had been emergency transported 4 times since one year ago when she first developed urticaria, dyspnea, and hypotension after meals. She had 2 episodes of anaphylaxis when she was shoveling snow.

- She started to use the soap 3 years ago and had noticed irritation on her face at the use of the soap since 6 months ago.



Itchy wheals on the face and edema on the eyelids after using the soap  
(Photo offered by the patient)



# そして、自主回収へ

- ・石鹼に含まれる加水分解コムギ末が、毎日、皮膚に使用され、皮膚（粘膜）から吸収され感作が続き、食べているコムギ製品に反応する特異的IgE抗体を作っている。
  - ・今、使われている石鹼・未使用の石鹼を回収しなければ、この危険なアレルギーは増え続ける。
- と思いました。

そこで、5月16日（月）製造販売元の株式会社悠香へ電話連絡し、5月17日（火）に株式会社悠香 竹田典雄さんに面会し、この二つのことを、丁寧にお話ししました。5月20日（金）悠香とフェニックスはグルパール19Sを含む石鹼の自主回収に踏み切りました。

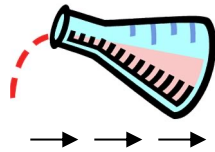
# 本疾患の概要

- ① 石鹸にしっとり感を加えるための添加物である加水分解コムギを作製



加水分解コムギの原料  
グルテン

酸加水分解  
等電点沈殿



天然の小麦を人工的に  
加工した加水分解コムギ  
グルパール19S

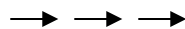


- ② 界面活性剤などと混合され石鹸が誕生！



本来少ないはずの抗原が加水分解で生成？  
等電点沈殿で濃縮？→人工的なアレルギー性  
を持つことになった。

経皮感作  
経粘膜感作



血液中にグルパール19S  
特異的IgE抗体  
の産生



- ③-1 洗顔後の接触蕁麻疹等の  
グルパール19Sに対する反応

- ③-2 小麦蛋白質への交差反応  
経口摂取⇒アナフィラキシー

皮膚の薄い部分・粘膜への適用  
“あきらめないで”という訴求

天然に存在する小麦成分と、グルパール19Sの人工的なアレルギー性を示す部分の両方にアレルギー反応を呈するようになった。

# 問題を解決するための組織づくり



# 日本アレルギー学会 秋山一男理事長 の対応は迅速・精緻であった

化粧中のタンパク加水分解物の安全性に  
関する特別委員会

（日本アレルギー学会 2011-2015）  
の活動とその後の発展



# 日本アレルギー学会 化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会 委員会の使命 と 任期

- 「茶のしずく」石鹼による皮膚アレルギーおよび小麦関連アレルギー疾患発症 に関しては、今や大きな社会的問題となっており、日本アレルギー学会は、学会としての責任ある立場として、本件に対しての患者向け、医療従事者向け、一般国民向けの正確な情報提供を行うとともに、診療可能施設についての適切な選定と情報提供、さらには今後の同様な問題の発生防止のための調査研究実施等を行うため本特別委員会を発足した。
- 委員会は日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会と密接な連携のもと活動する。
- 任期 2011年7月4日から2013年5月11日

## 化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会

一般社団法人 日本アレルギー学会

理事長 秋山一男

委員長 松永佳世子 (藤田保健衛生大)

委員： 相原道子 (横浜市立大)

池澤善郎 (横浜市立大)

板垣康治 (北海道文教大)

宇理須厚雄 (藤田保健衛生大)

加藤善一郎 (岐阜大学)

岸川豊子 (国立病院機構福岡病院)

杉浦伸一 (名古屋大)

田中宏幸 (岐阜薬科大)

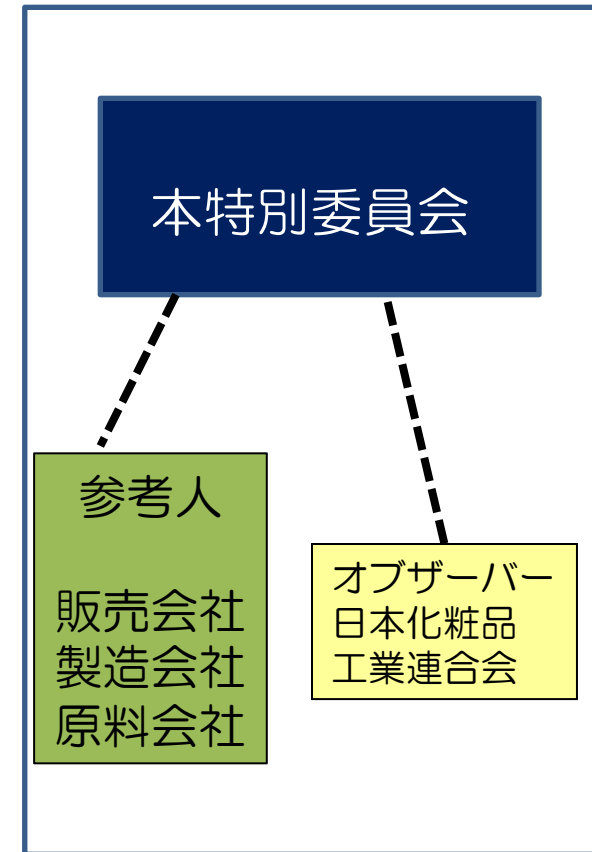
手嶋玲子 (国立医薬品食品衛生研究所)

秀 道広 (広島大)

福富友馬 (国立病院機構相模原病院)

森田栄伸 (島根大 皮膚科)

矢上晶子 (藤田保健衛生大)



## 特別委員会のメンバー・役職の変更・開催日

⇒理事長:担当理事 斎藤博久(2013/5/10~2015/5/31)

相原道子 ➡副委員長 (2013/11/18~2015/5/31)

### 委員追加

澤 充 (日本大)  
福島敦樹(高知大)  
千貫 祐子 (島根大)  
(2012/11/9~2015/5/31)  
  
野口恵美子 (筑波大)  
(2013/11/18~2015/5/31)

### 委員会開催日

#### 第一期

- 1)2011/7/17
- 2)2011/9/3
- 3)2011/11/12
- 4)2012/3/1
- 5)2012/5/13
- 6)2012/10/8
- 7)2012/12/1

#### 第二期

- 8)2013/5/10
- 9)2013/8/31
- 10)2013/11/28
- 11)2014/5/9
- 12)2015/4/11
- 13)2015/5/28

# 委員会の到達目標

第1回委員会で合意

## 【加水分解蛋白含有化粧品の障害実態の把握と抗原分析】

1. 加水分解蛋白含有化粧品の障害実態の把握
2. 茶のしずく石鹸の障害実態の把握
3. グルパール19Sの感作抗原性の分析と交叉反応性の検討
4. ホームページでの施設情報の収集と広報

## 【システムの構築について】

悠香の事例を受け化粧品等の副作用情報を日常的に収集する仕組みの必要性から、有害事象収集システムの構築を行う。

## 【治療方法開発】

茶のしずく石鹸の障害症例の治療と経過を把握し、抗原解析をすすめ、最終目標は患者さんの治療方法を開発すること。



# 茶のしずく石鹸等に含まれた加水分解コムギ（グルパール19S）による即時型コムギアレルギーの診断基準

## 化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会作成

2011.10.11

### 【確実例】

以下の1, 2, 3をすべて満たす。

1.加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしずく石鹸等を使用したことがある。

2.以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。

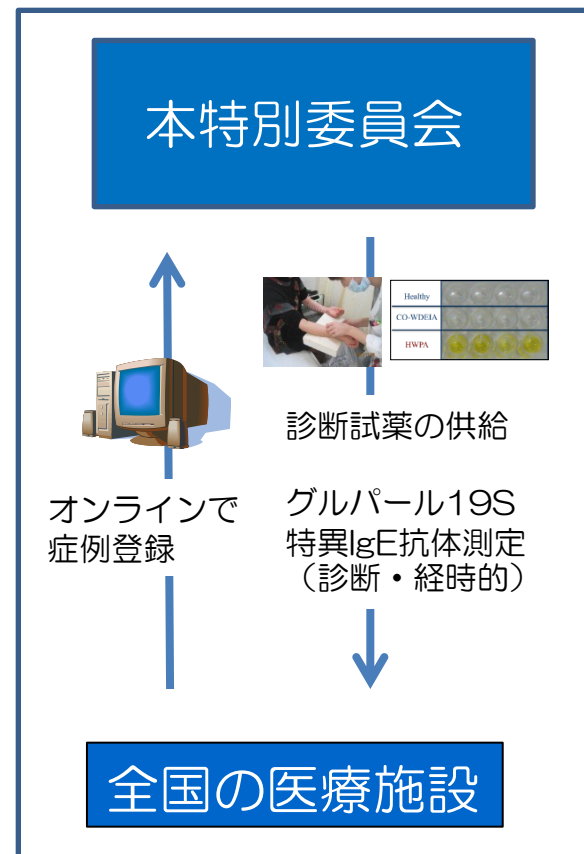
- 2-1) 加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしずく石鹸等を使用して数分後から30分以内に、痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹などが出現した。
- 2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。

3.以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す（備考参照）。

- 3-1) グルパール19S 0.1%溶液、あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。
- 3-2) ドットブロット、ELISA、ウェスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
- 3-3) グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

### 【否定できる基準】

4.グルパール19S 0.1%溶液でプリックテスト陰性



茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ（グルパール19S）による即時型コムギアレルギーの確定診断と除外診断ができたことは、研究班の第一の業績でした





一般社団法人

日本アレルギー学会

Japanese Society of Allergology

日程：6月17日（土）

時間：13:30～15:00

場所：東京国際フォーラム  
（ガラス棟4F【G407】）

## PRESS RELEASE

# Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan

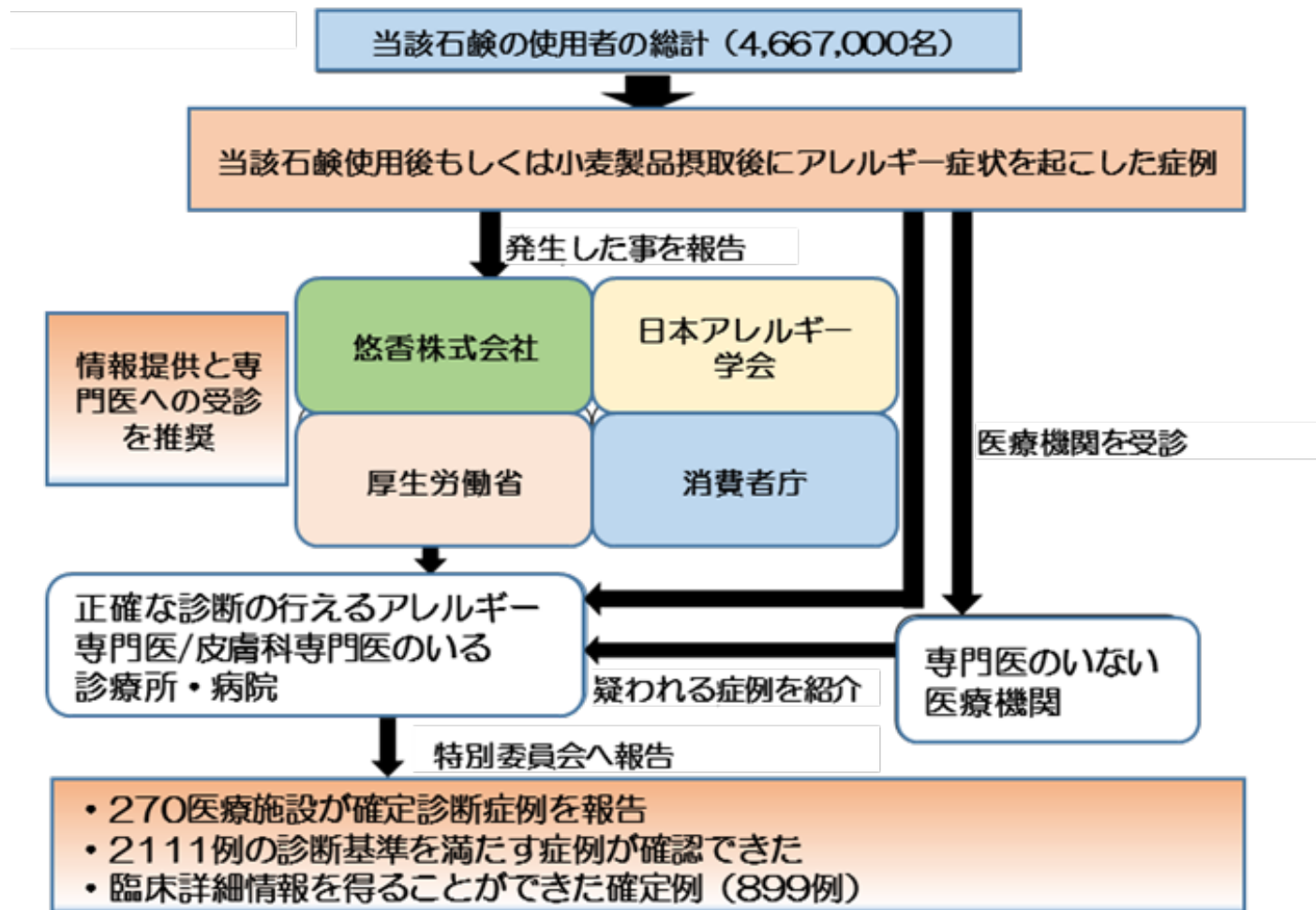
- 本日、13時30分、免疫アレルギー分野で世界最高峰の臨床医学雑誌の一つである『Journal of Allergy and Clinical Immunology』に公開されました。

*Yagami A, Nakamura M, ……Matsunaga K. Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):879-881*

# 【背景】

- グルパール19Sを含有した（旧）茶のしずく石鹼
  - 2004年3月から2010年12月まで、約4,650万個が、約467万人に販売（日本人の成人女性の12人に1人が使用と推定）
- 2009年秋のアレルギー学会で最初の症例報告
  - 福富らが、当該石鹼を使っているうちに小麦を食べるとショックになるという重篤なアレルギーを発症した例を報告
  - その後、症例は増え続け、大きな社会問題に発展した
- 日本アレルギー学会は「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会（委員長 松永佳世子）」を設置
  - 診断基準の策定、検査法の構築、発症機序の解明、障害実態の把握、症例集積方法の確立などを実施
  - 適切な医療提供のため、メーカーや関連学会、官公庁協力のもと、診療可能施設一覧などの情報提供
- 厚生労働省より、消費者に対して加水分解コムギを使った石鹼全般に対する注意を発表（2010年10月）
- （旧）茶のしずく石鹼は、2011年5月に自主回収を開始した

# 【症例集積のフローチャート】



関係各所が一丸となって活動したため、当該事例の国内全体の実態が把握できたものと思います。

# 【確実例の特徴】

- 調査期間：2012年4月～2014年10月
- 確実例：2,111例
  - 性別：女性 2,025例, 男性 86例
  - 年齢：1歳～93歳  
(平均45.8±14.5歳)
- 症状：（詳細な症状が確認できた899例）
  - 石鹼使用時
    - 27%に皮膚症状が無く、発症原因に気づくのが遅れた要因と推察
  - 小麦摂取後
    - 25%にアナフィラキシーショック、43%に呼吸困難の経験など、重篤な例が多かった
    - 本疾患に特徴的な症状として、眼瞼の腫脹が77%にあった
- その他：
  - 当該石鹼の使用前に、小麦アレルギーの明らかな既往はなかった

## 石鹼使用中または使用後の皮膚症状

・ 皮膚症状あり	640 (71%)
瞼の腫れ	360 (40%)
蕁麻疹、痒み、発赤	280 (31%)
・ 皮膚症状なし	246 (27%)
不明	13 (2%)

## 小麦摂取後の症状

瞼の腫れ	694 (77%)
蕁麻疹	537 (60%)
呼吸困難	385 (43%)
紅斑	344 (38%)
痒み	278 (31%)
アナフィラキシーショック	227 (25%)
下痢	148 (16%)
吐き気	122 (14%)
鼻汁	117 (13%)
嘔吐	103 (11%)
鼻づまり	95 (11%)

当該石鹼を使用したことにより、新たに小麦アレルギーを発症し、多くの方が生命のリスクにさらされた実態が把握できました。

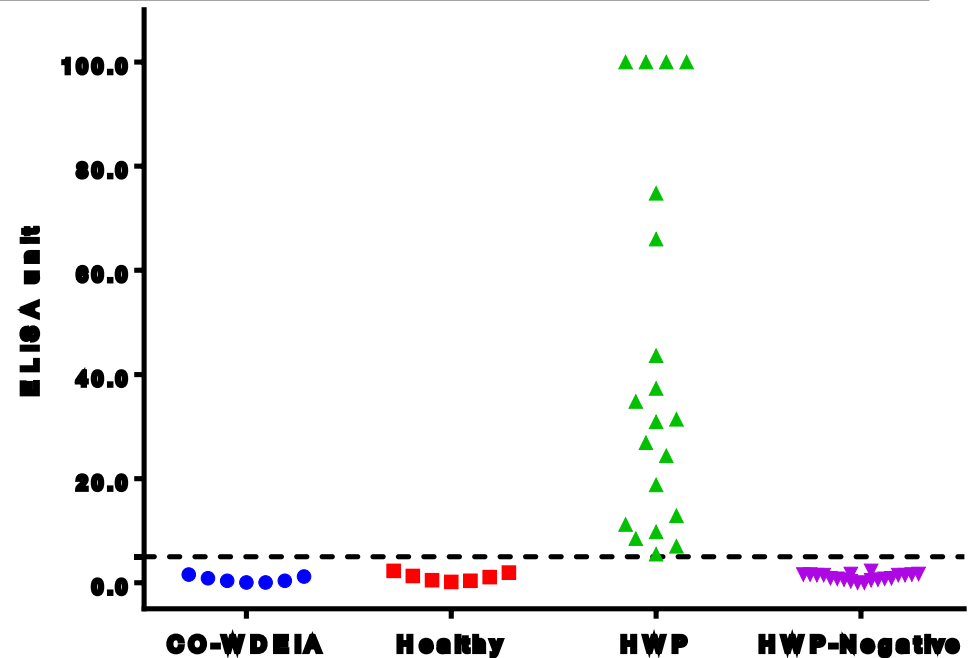
## 臨床的な特徴

- 1.小麦摂取後の**著明な眼瞼浮腫**。石鹸使用時に症状が無い症例が約3割存在していた。
- 2.52%で小麦摂取後にアナフィラキシー症状を経験していた。
3. 従来的小麦依存性運動誘発アナフィラキシー（CO-WDEIA）と比べ、運動依存性が低い。



# 発症機序（個体）

- 確実例の血液中のIgE抗体は、グルパール19Sと結合する。
- 一方、従来型の小麦依存性運動誘発アナフィラキシーのIgE抗体は、グルパール19Sに結合しない。
- 確実例の血液中のIgE抗体は、多くの症例で、小麦グルテンに対しても結合する。
- つまり、グルパール19Sに感作し、体内に作られたIgE抗体が、食事中小麦に対して交差反応した結果、アレルギー症状が誘発された、と考えられる。



CO-WDEIA：従来型の小麦依存性運動誘発アナフィラキシー，  
Healthy：健康コントロール，HWP：診断基準を満たした確実例，  
HWP-negative：診断基準の否定例

## グルパール19S特異的IgE抗体の評価

この結果は、当該石臼に使用されたグルパール19Sが、当該疾患の発症原因であることを示唆しています。



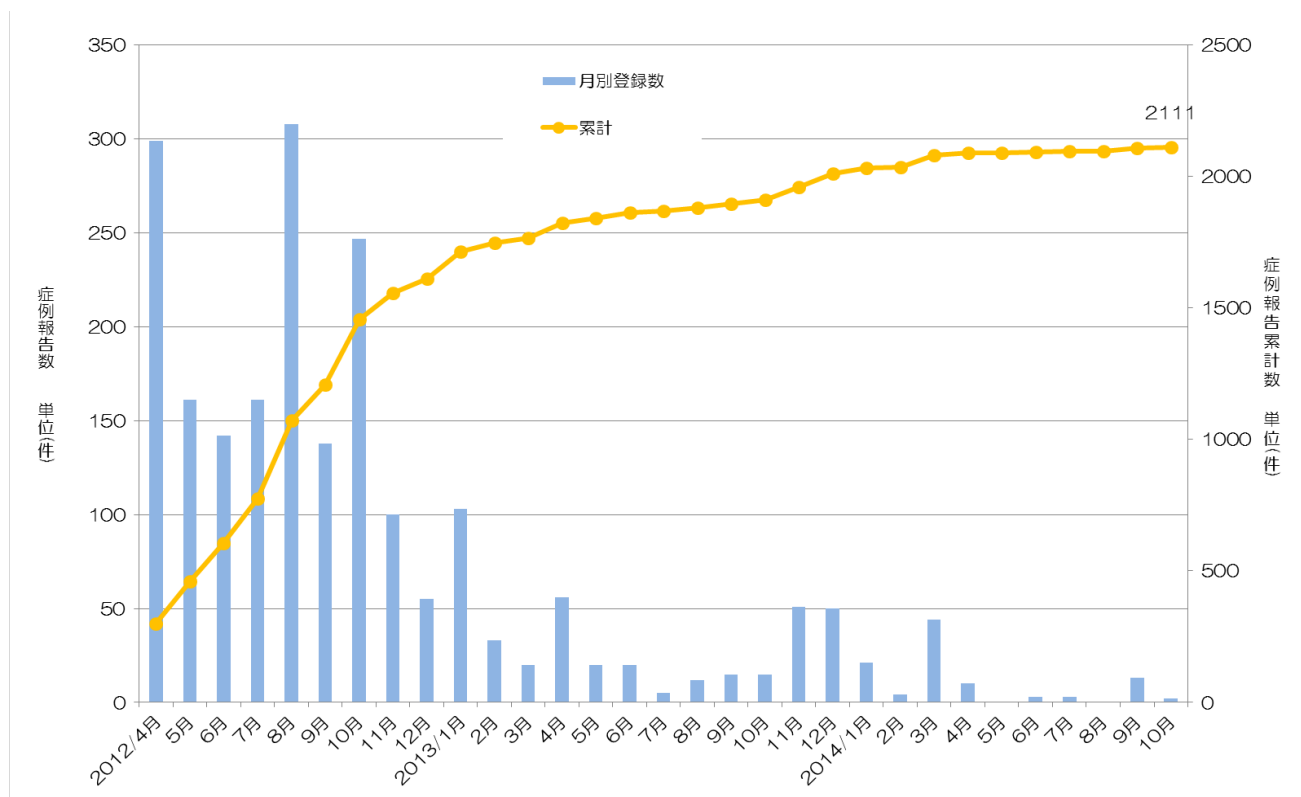
# 発症機序（原料）

- 小麦グルテンは、グルタミンが多く含まれ、水溶性が低いことが特徴。加水分解処理により、水溶性が増し、保湿効果などの機能性のため、様々な化粧品の原料として使用されている。
- グルパール19Sは、小麦グルテンを“酸加熱処理”により加水分解することで作られる。酸加熱処理により、分解だけでなく、グルタミンがグルタミン酸になるような、脱アミド化反応も起きていることが分かった。
- 他の研究により、
  - 小麦グルテンは、酸加熱処理により抗原性が増すこと
  - 当該症例のIgE抗体は、小麦タンパク質の脱アミド化されたアミノ酸配列に強く結合することなども分かった。

小麦グルテンの脱アミド化されたタンパク質が、経皮・経粘膜的に感作し、発症したと考えられます。

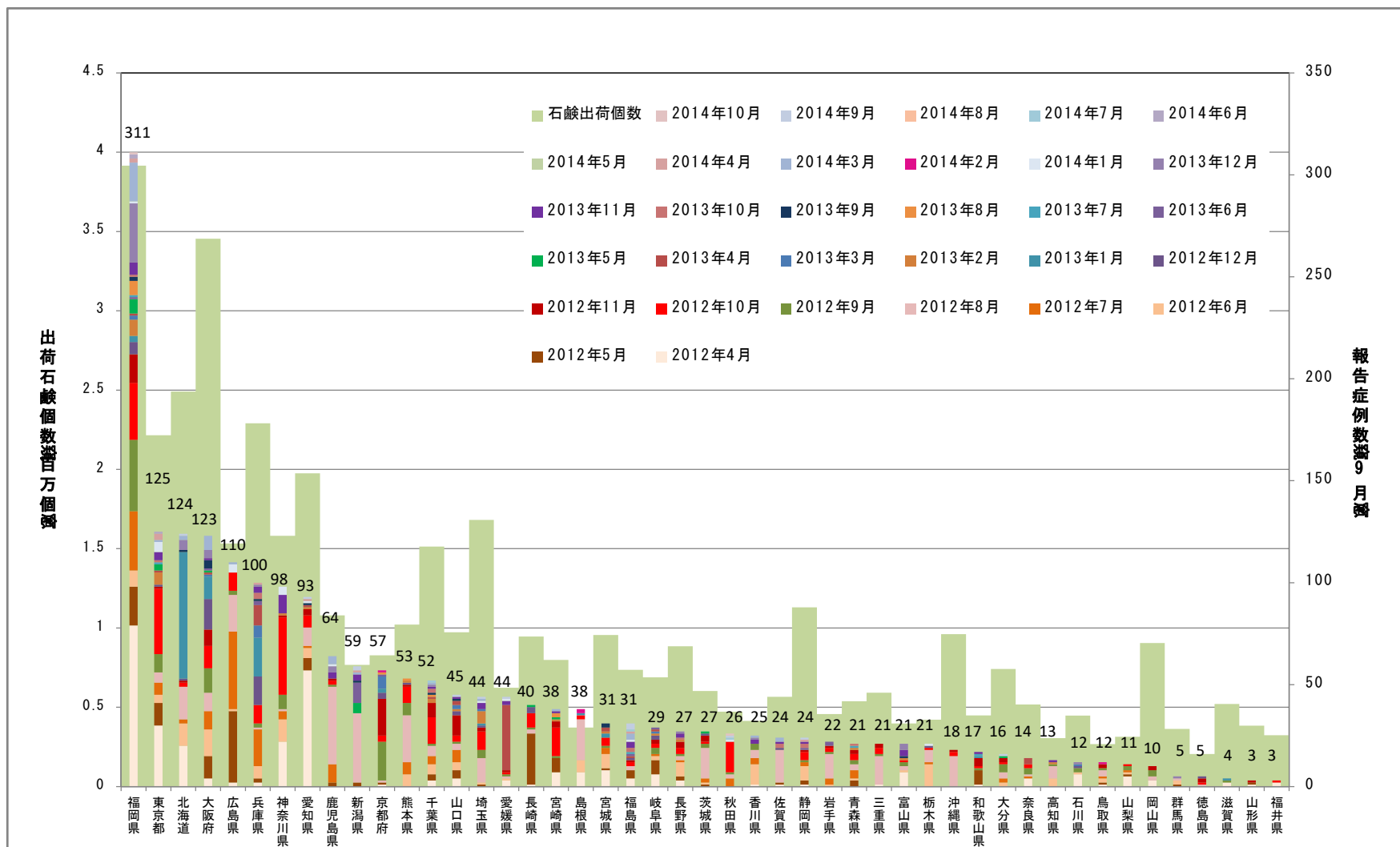
# 【確実例数の推移・予後】

当該石鹼の販売終了・自主回収、様々な注意喚起などの結果、経時的に確実例と診断される症例は減少していった。



感作源との接触を断った結果、経時的にグルパール19S特異的IgE抗体は減少し、症状も緩和、小麦摂取可能にまで回復した症例も多く見られるようになってきています。

# Appendix：都道府県別症例数



全症例をリアルタイムで収集しようと考え、また、全国の施設から協力を得られたことは、第二の業績でした



# 【今後の展望】

- 特別委員会は 2015年5月末日に解散しましたが、本疾患の疫学調査は、日本医療研究開発機構（AMED）の「医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究（研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 安達玲子）」として継続しています。
- 当該石鹼の使用を中止したこと（原因物質からの回避）で、多くの症例は小麦摂取を再開できるようになっており、今後もその割合は増えていくことが予想されます。
- 一方、現在も小麦の摂取を回避している、制限のある状況で小麦を摂取している症例もいることから、治療法に関する研究AMEDの「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの新規治療法・予防法の開発（研究代表者：島根大学医学部皮膚科 森田栄伸）」も行われています。
- グルパール19Sの様々な解析結果を参考に、国内外で“加水分解コムギ末”（及び、類似の原料）の安全性に関する規格（国内では医薬部外品原料規格）の見直しが行われています。

化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会は、その使命を終え、2015年5月末日に終了しました。

# 市民公開講座

## 化粧品を安全に使うには ～ 2つの化粧品健康被害から学んだこと～

日時 2015年5月31日(日)  
開場時間 13:00～16:30  
※13:00の開場時間に合わせてご来場ください。

会場 パシフィコ横浜 メインホール  
横浜西区みなとみらい1-1-1

主催 会 員 古川 福実  
(和歌山県立医科大学皮膚科学教室 教授)  
事務局: 和歌山県立医科大学皮膚科学教室



みなとみらい線 みなとみらい駅より徒歩3分  
JR線・市営地下鉄 根木町駅より徒歩12分、バスで7分、タクシーで5分  
横浜駅よりタクシー7分、シーバス(船)で10分

事前登録不要  
**入場無料**  
定員 600名  
お誘い合わせの上  
ご参加ください。



### 講演内容

#### 第一部 加水分解コムギ末による経皮感作 コムギアレルギーから学んだこと

座長: 斎藤 博久 (日本アレルギー学会理事)  
松永佳世子 (日本アレルギー学会特別委員会委員長)

1. 加水分解コムギ末によるアレルギーはどんな特徴があったの?
2. 加水分解コムギ末によるコムギアレルギーの経過 全国の調査からわかったこと
3. 治りにくい患者さんのために
4. 加水分解コムギ末の抗原解析からわかったこと: 今後の対策

主催: 一般社団法人 日本アレルギー学会 / 第114回日本皮膚科学会総会

#### 第二部 ロドデノール誘発性脱色素斑から 学んだこと

座長: 島田 眞路 (日本皮膚科学会理事)  
松永 佳世子 (日本皮膚科学会特別委員会委員長)

1. 白斑とはどんな病気? そのなかでロドデノール誘発性脱色素斑はどんな特徴があったのか?
2. どうして白斑になったの? これまでわかったこと、そして今後の展望
3. どうすれば治るの? 患者さんの声を聞いて、そして、治りにくい患者さんのために

主催: 公益社団法人 日本皮膚科学会 / 第114回日本皮膚科学会総会

#### ◆お問合せ先

第114回日本皮膚科学会総会 運営事務局  
公益社団法人日本皮膚科学会内 総会・学術大会チーム  
〒113-0033 東京都文京区本郷4-1-4  
TEL: 03-3811-5079 / FAX: 03-3812-6790  
E-mail: jda2015@dermatol.or.jp





# 加水分解コムギ末による 即時型コムギアレルギーの 遺伝子解析

*Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K.*

*HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy,  
J Allergy Clin Immunol, 144(5):1354–1363, 2019*





筑波大学  
University of Tsukuba



藤田医科大学  
FUJITA HEALTH UNIVERSITY



THE JOURNAL OF  
**Allergy AND Clinical  
Immunology**

JACI: In Practice | [f](#) | [t](#)

[Login](#) | [Register](#) | [Claim Sub](#)

Articles & Issues ▾ Collections ▾ Shared Science Multimedia ▾ Online CME News & Blogs ▾ For Authors ▾ About JACI ▾ AAAA

All Content ▾  [Advanced Search](#) [Submit your manuscript](#)

[< Previous Article](#)

[Articles in Press](#)

[Next Article >](#)

Access this article on  
[ScienceDirect](#)

Article in Press

## HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy

Emiko Noguchi, MD, PhD<sup>a,\*,</sup>  , Masato Akiyama, MD, PhD<sup>b,c,\*</sup>, Akiko Yagami, MD, PhD<sup>d,\*</sup>, Tomomitsu Hirota, DDS, PhD<sup>e,f</sup>, Yukinori Okada, MD, PhD<sup>g,h</sup>, Zenichiro Kato, MD, PhD<sup>j</sup>, Reiko Kishikawa, MD, PhD<sup>k</sup>, Yuma Fukutomi, MD, PhD<sup>l</sup>, Michihiro Hide, MD, PhD<sup>m</sup>, Eishin Morita, MD, PhD<sup>n</sup>, Michiko Aihara, MD, PhD<sup>o</sup>, Makiko Hiragun, MD, PhD<sup>m</sup>, Yuko Chinuki, MD, PhD<sup>n</sup>, Takahiro Okabe, MD<sup>p</sup>, Akiko Ito, MD, PhD<sup>q</sup>, Atsuko Adachi, MD<sup>r</sup>, Atsushi Fukunaga, MD, PhD<sup>s</sup>, Yumiko Kubota, MD, PhD<sup>t</sup>, Toshiyuki Aoki, MD, PhD<sup>u</sup>, Youko Aoki, MD<sup>v</sup>, Kazue Nishioka, MD, PhD<sup>w</sup>, Tetsuya Adachi, MD<sup>x</sup>, Nobuo Kanazawa, MD, PhD<sup>y</sup>, Hitoshi Miyazawa, MD<sup>z</sup>, Hiroyuki Sakai, MD, PhD<sup>aa</sup>, Takehito Kozuka, MD<sup>ab</sup>, Hideo Kitamura, MD, PhD<sup>ac</sup>, Hideo Hashizume, MD, PhD<sup>ad</sup>, Chiharu Kanegane, MD, PhD<sup>ae</sup>, Koji Masuda, MD, PhD<sup>af</sup>, Kumiya Sugiyama, MD<sup>ag</sup>, Reiko Tokuda, MD, PhD<sup>ah</sup>, Junichi Furuta, MD, PhD<sup>ai</sup>, Ikkou Higashimoto, MD, PhD<sup>aj</sup>, Atsuko Kato, MD<sup>ak</sup>, Mariko Seishima, MD, PhD<sup>al</sup>, Akihiko Tajiri, MD<sup>am</sup>, Atsuko Tomura, MD, PhD<sup>an</sup>, Hiroko Taniguchi, MD, PhD<sup>ao</sup>, Hiroto Kojima, MD<sup>ap</sup>, Hidenori Tanaka, B.Pharm<sup>ap</sup>, Aiko Sakai, MD, PhD<sup>aq</sup>, Wataru Morii, M.Med.Sc<sup>a</sup>, Masashi Nakamura, PhD<sup>ar</sup>, Yoichiro Kamatani, MD, PhD<sup>as</sup>, Atsushi Takahashi, PhD<sup>b,at</sup>, Michiaki Kubo, MD, PhD<sup>au</sup>, Mayumi Tamari, MD, PhD<sup>af</sup>, Hirohisa Saito, MD, PhD<sup>av</sup>, Kayoko Matsunaga, MD, PhD<sup>ar</sup>

### Article Tools

-  [PDF \(14 MB\)](#)
-  [Download Images\(.ppt\)](#)  
[About Images & Usage](#)
-  [Email Article](#)
-  [Add to My Reading List](#)
-  [Export Citation](#)
-  [Create Citation Alert](#)
-  [Cited in by Scopus \(0\)](#)



# 小麦に対する不耐性：小麦アレルギー、セリアック病、グルテン不耐症

小麦に含まれるたんぱく質であるグルテンに対する不適切な免疫応答により症状が誘発される

病気	症状	遺伝的要因
小麦アレルギー	蕁麻疹、鼻水、呼吸困難、下痢、重症例ではアナフィラキシーショック	不明
セリアック病	グルテンの摂取後に、腸の粘膜に炎症が生じ、下痢、低栄養や体重減少がおこる	強い：HLA-DQ（DQ2が90-95%、DQ8が5-10%） 欧米人の～1% 日本人には極めて少ない
非セリアック・グルテン過敏症	小麦アレルギーやセリアック病には該当しないが、小麦を食べることにより消化器症状や疲労感が起こり、小麦摂取を控えることにより症状が改善する。	不明

*Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, J Allergy Clin Immunol, 144(5):1354–1363, 2019*

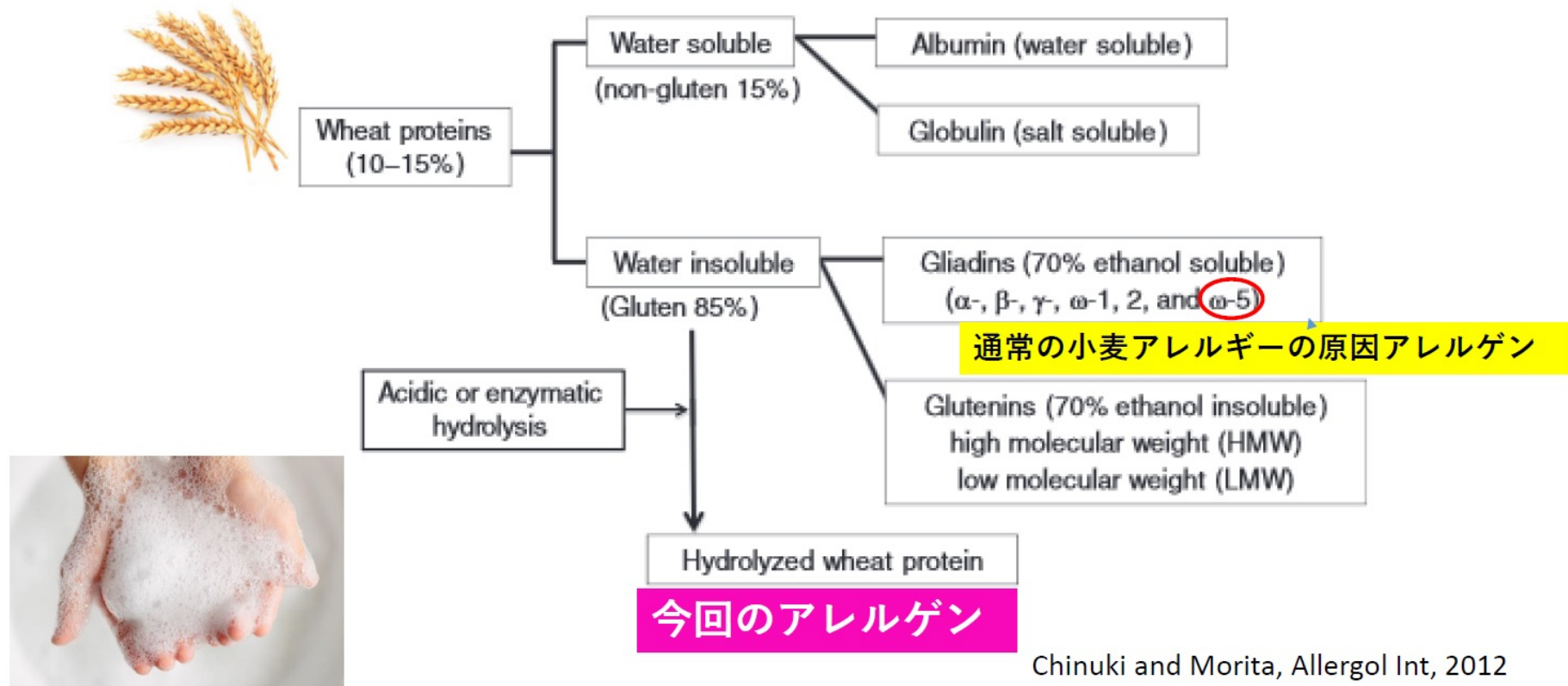
## 皮膚から入るアレルギー物質

- ピーナツオイルを含むスキンケア用品を使用した子供がピーナツアレルギーを発症するリスクが高いことが報告→皮膚から入るアレルゲンの重要性  
(Lack et al, New Engl J Med, 2003)
- 体質的に肌の弱い体質の子供は食物アレルギーになるリスクが上昇する  
(Irvine AD et al., N Engl J Med, 2011)
- 子供のベッドシーツから収集されたほこりサンプルの解析では卵由来のタンパク質はダニ由来物よりも多く検出される (Kitazawa et al., Allergol Int, 2019)



Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 144(5):1354–1363, 2019

# 石鹼に含まれていたのはどのようなアレルギーか？



Chinuki and Morita, Allergol Int, 2012

グルテンを酸性の状態で加熱してある⇒様々なサイズで一部が脱アミド化している

Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 144(5):1354–1363, 2019

## 本疾患の特徴

- 経皮、経粘膜感作が確実な、日本にのみ存在する小麦アレルギー患者
- 使用者のごく一部が発症している⇒遺伝的素因？

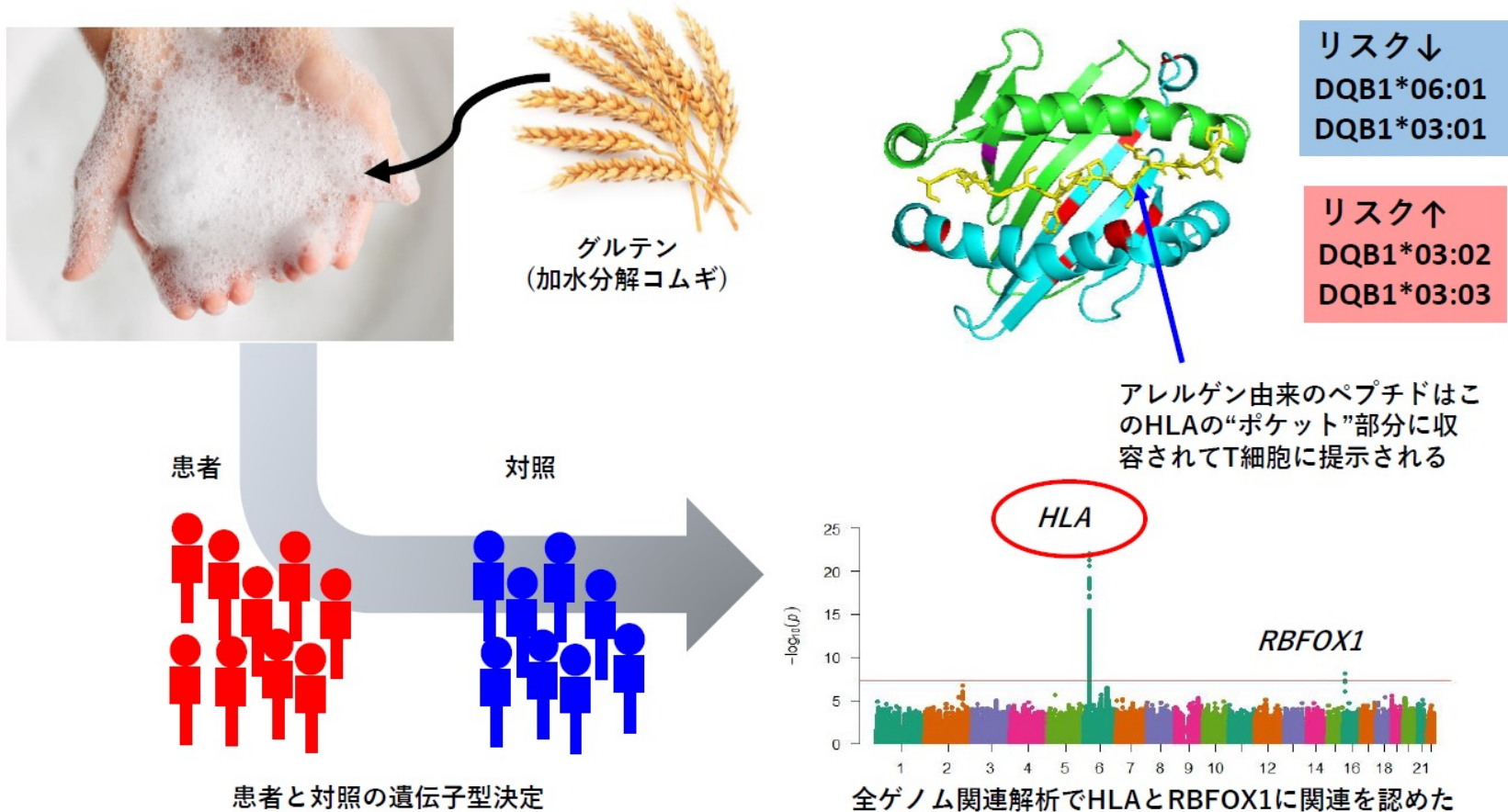


病態解明のための全ゲノム関連解析を行う

*Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, J Allergy Clin Immunol, 144(5):1354–1363, 2019*

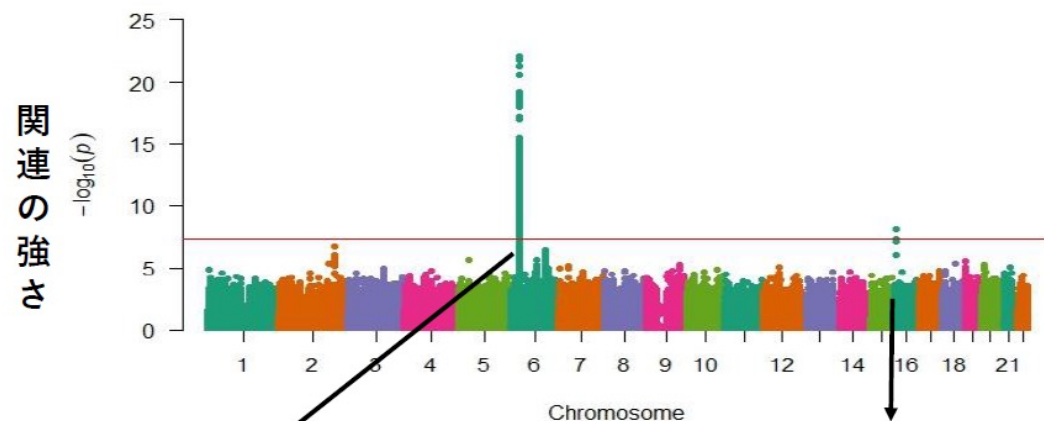


# HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy (*J Allergy Clin Immunol*, 2019)

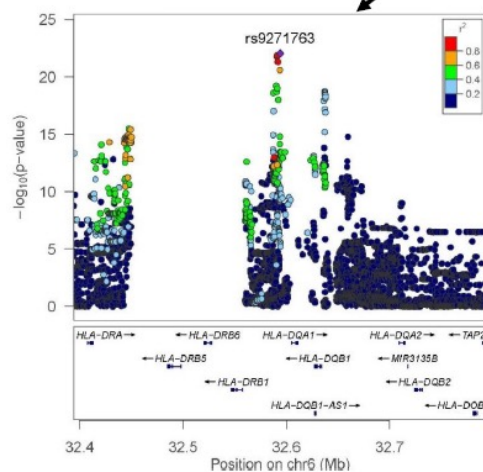


Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 144(5):1354–1363, 2019

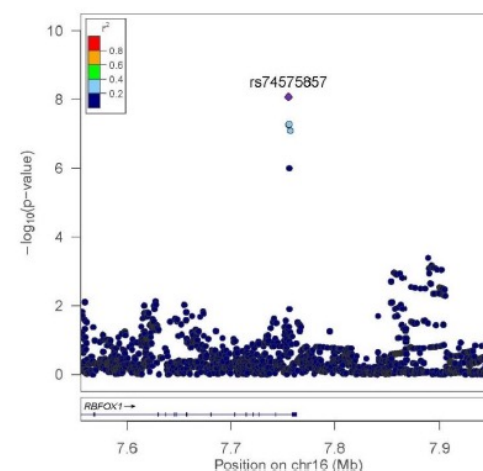
## 加水分解コムギアレルギーの全ゲノム関連解析により2領域に関連を検出



HLA領域



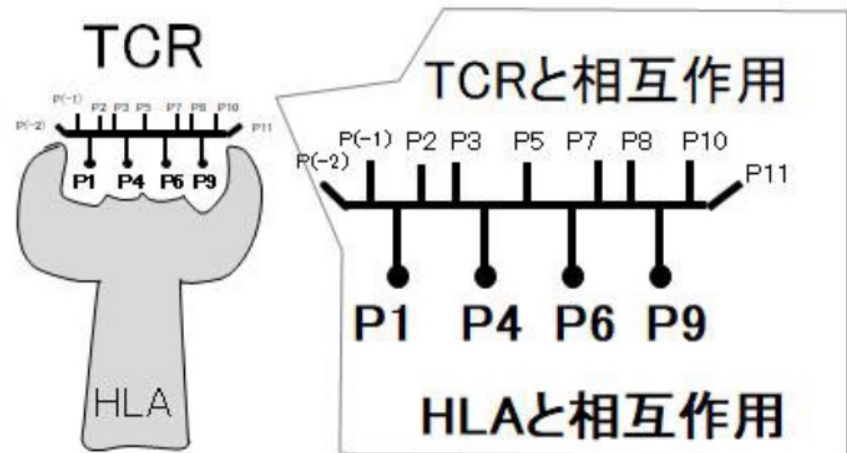
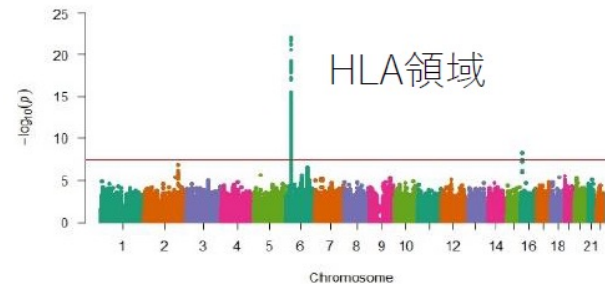
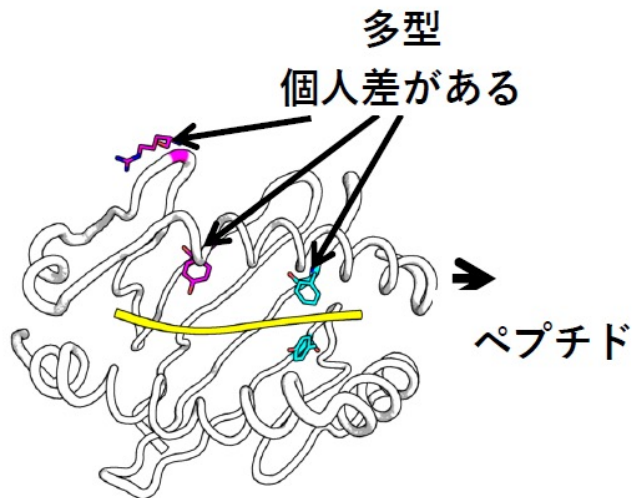
RBFOX1  
領域



Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 144(5):1354–1363, 2019

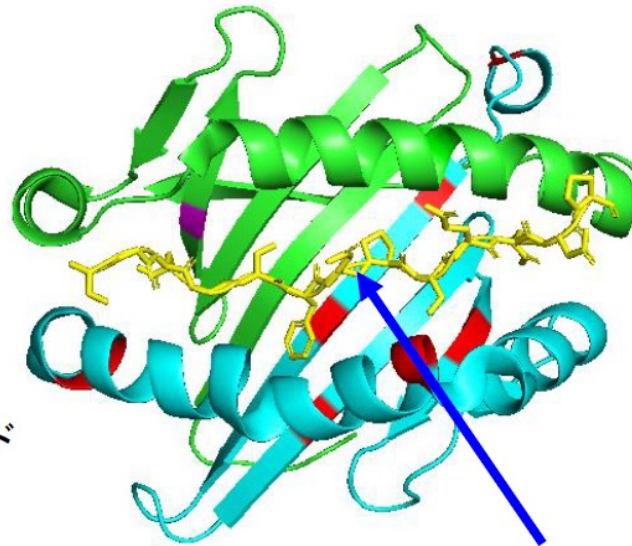
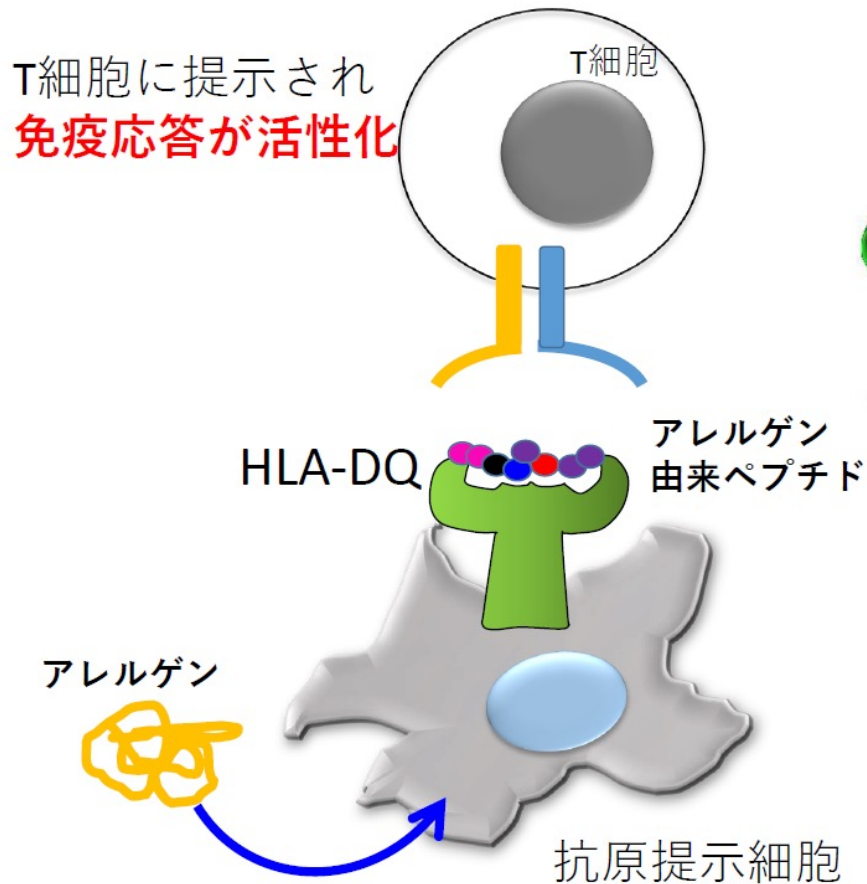
## HLA class IIの分子構造

HLAの多型はペプチドと相互作用する領域に集中しているため、異なるHLA型は提示するペプチドのレパートアが異なる。



Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 144(5):1354–1363, 2019

## HLAは自分と他を認識するためのマーカーである



リスク↓  
DQB1\*06:01  
DQB1\*03:01

リスク↑  
DQB1\*03:02  
DQB1\*03:03

アレルゲン由来のペプチドはこのHLAの“ポケット”部分に収容されてT細胞に提示される



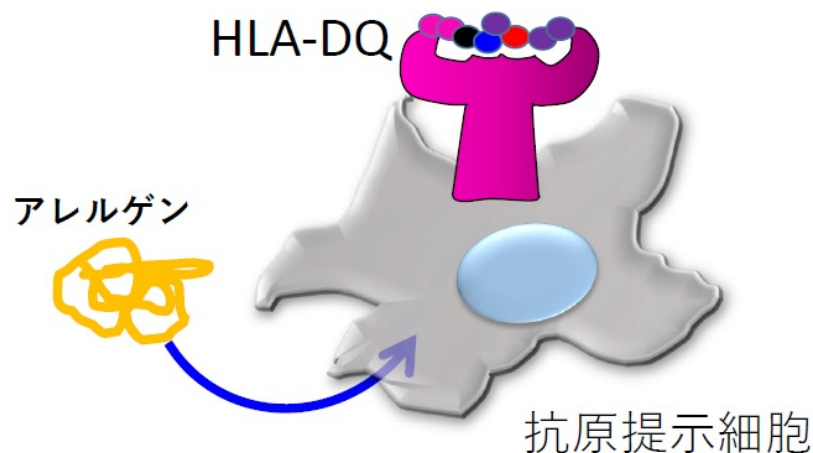
# HLA-DQ型により加水分解小麦アレルギーのへリスクが異なる

HLA型の個人差により提示しやすい・提示しにくいペプチドが決定される

リスク↑

DQB1\*03:02

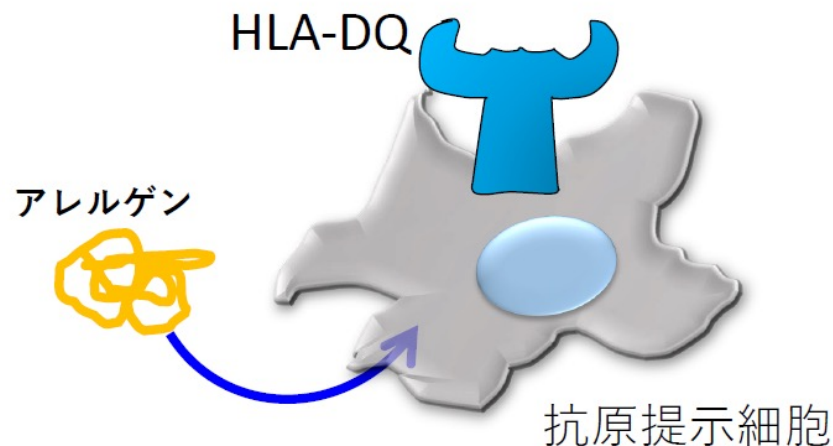
DQB1\*03:03



リスク↓

DQB1\*06:01

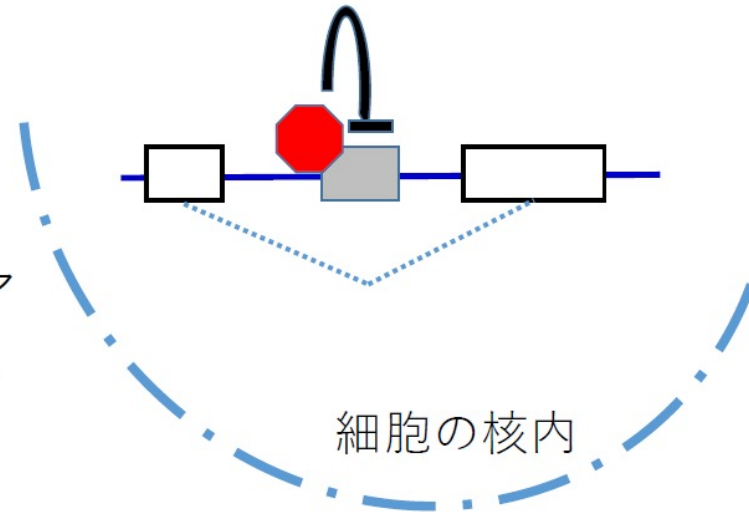
DQB1\*03:01



Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 144(5):1354–1363, 2019

## RBFOX1 (RNA binding protein, fox-1 homolog)

- RNAに結合するタンパク質でスプライシングを制御する。
- RBFOX1のcopy number variationが食物アレルギーと関連していることが米国人集団で報告されている (Li et al., J Immunol, 2015)
- 主に神経系の細胞の制御に関わる研究が行われているが、免疫系疾患としては関節リウマチとの関連が報告されている (Laufer et al., Hum Mol Genet, 2019)。



Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, J Allergy Clin Immunol, 144(5):1354–1363, 2019

# 研究支援

- 本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の免疫アレルギー疾患等実用化研究事業「経皮感作による重篤な小麦アレルギーの病態解明ならびに予防法の確立」（研究開発代表者：松永佳世子）ならびにバイオバンクジャパンプロジェクト、文部科学省新学術領域研究「ネオ・セルフの生成・機能・構造」の公募研究「HLA型に基づく経皮感作小麦アレルギー関連ペプチドの同定」（研究代表者：野口恵美子）による支援を受けて行われました。

*Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, ...Matsuaga K. HLA-DQ and RBFox1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy, J Allergy Clin Immunol, 144(5):1354–1363, 2019*



# 加水分解コムギ末による 即時型コムギアレルギーの 予後と予後に関係した因子



## MS2-4

# 2018年度 （旧）茶のしずく石鹼による 即時型コムギアレルギーの予後調査結果

中村政志<sup>1,3)</sup> 矢上晶子<sup>2,4)</sup> 佐藤奈由<sup>1,3)</sup> 鈴木加余子<sup>2,4)</sup> 松永佳世子<sup>1,2)</sup>

- 1) 藤田医科大学 医学部 アレルギー疾患対策医療学
- 2) 藤田医科大学 医学部 総合アレルギー科
- 3) ホーユー株式会社 総合研究所
- 4) 藤田医科大学 総合アレルギーセンター

「（旧）茶のしずく石鹼による即時型コムギアレルギーの予後調査研究」  
藤田医科大学医学研究倫理審査委員会 承認番号：HM17-401

## 研究項目①

# 予後に関するアンケート調査結果

日本アレルギー学会 タンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会による疫学調査で確認された確実例2,111例を対象に、各医療施設に対して“**2019年1月末日現在の状況**”についてアンケート調査を実施した。

調査期間：2019年1月31日～2019年3月31日

※ 本報告には、正式な調査期間終了後に回収されたアンケート結果も含まれます。

藤田医科大学 事務局

2,111例の確実例を診察した医療施設



アンケート調査票の送付と集計





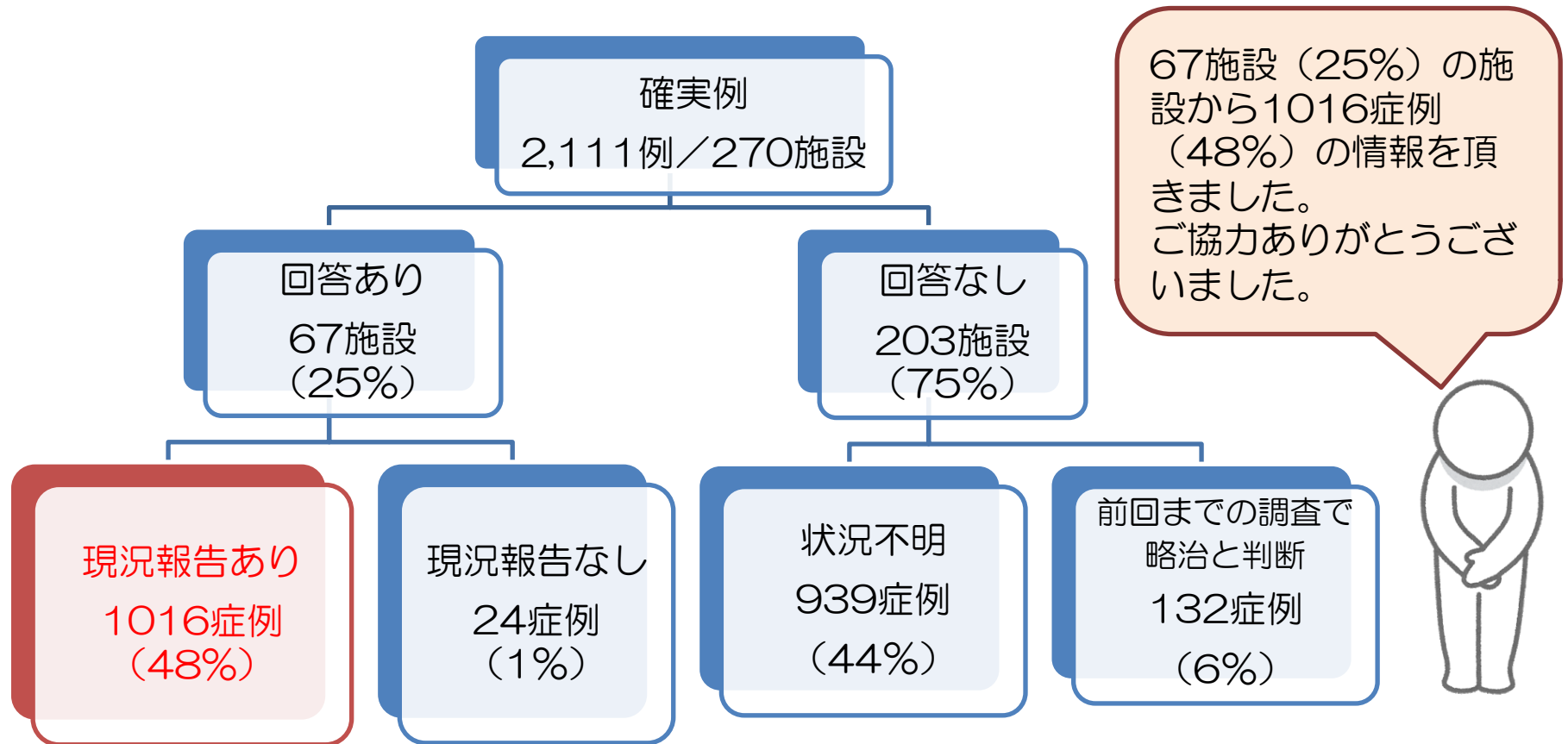
# 調査内容

- 略治状況の確認
  - 通院終了の場合
    - 略治 or 自己中断
  - 通院継続の場合
    - 略治
    - 略治で無ければ小麦の摂取状況 ↓
- 過去3か月の小麦摂取後の症状の有無
  - 有りの場合
    - 出現した具体的な症状

“略治”は  
「通常の食事、日常生活を行い、  
3カ月以上症状がないもの」  
と定義しました。



# 回答率



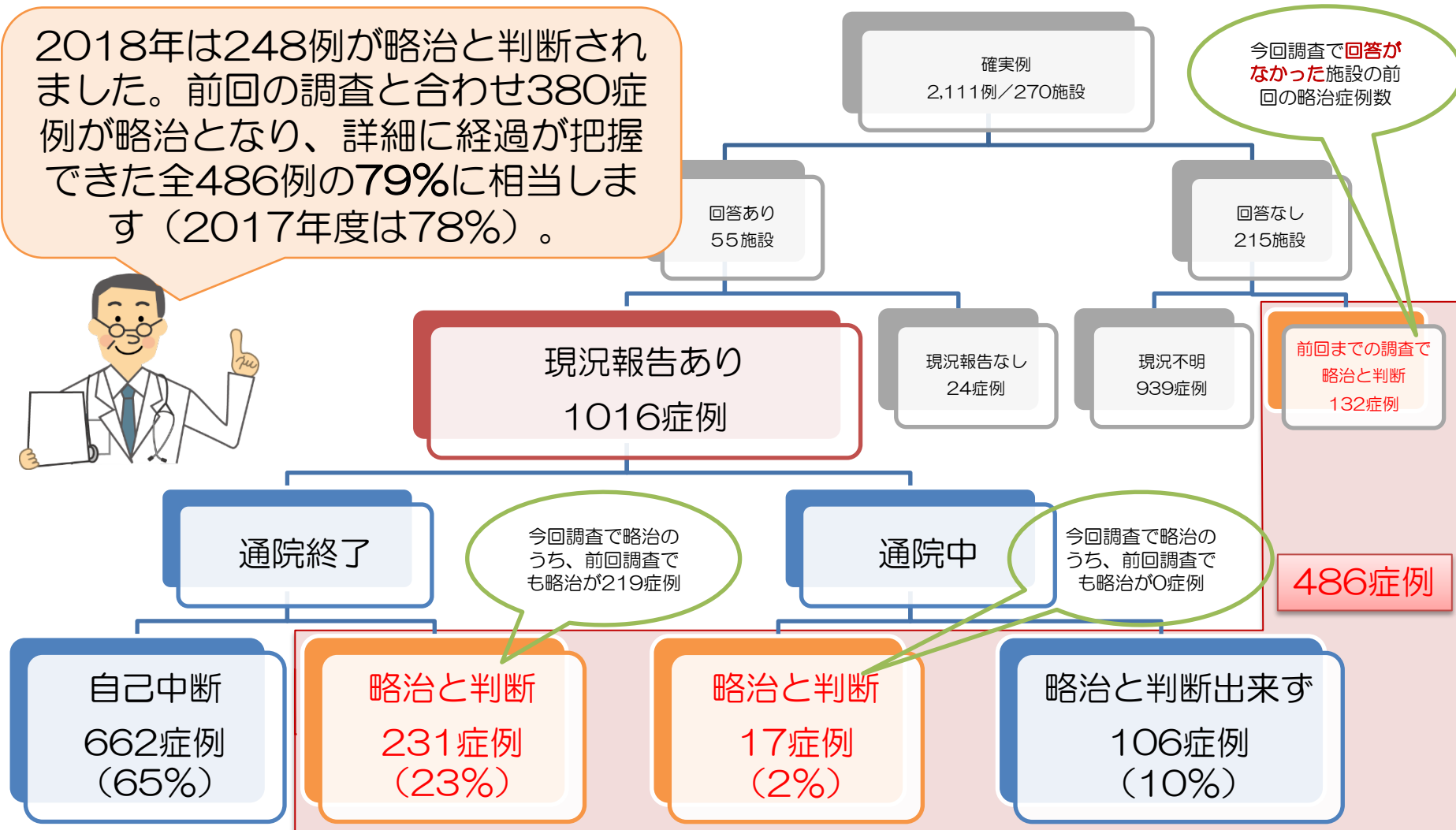




加水分解コムギ末による  
即時型コムギアレルギーの  
予後は？

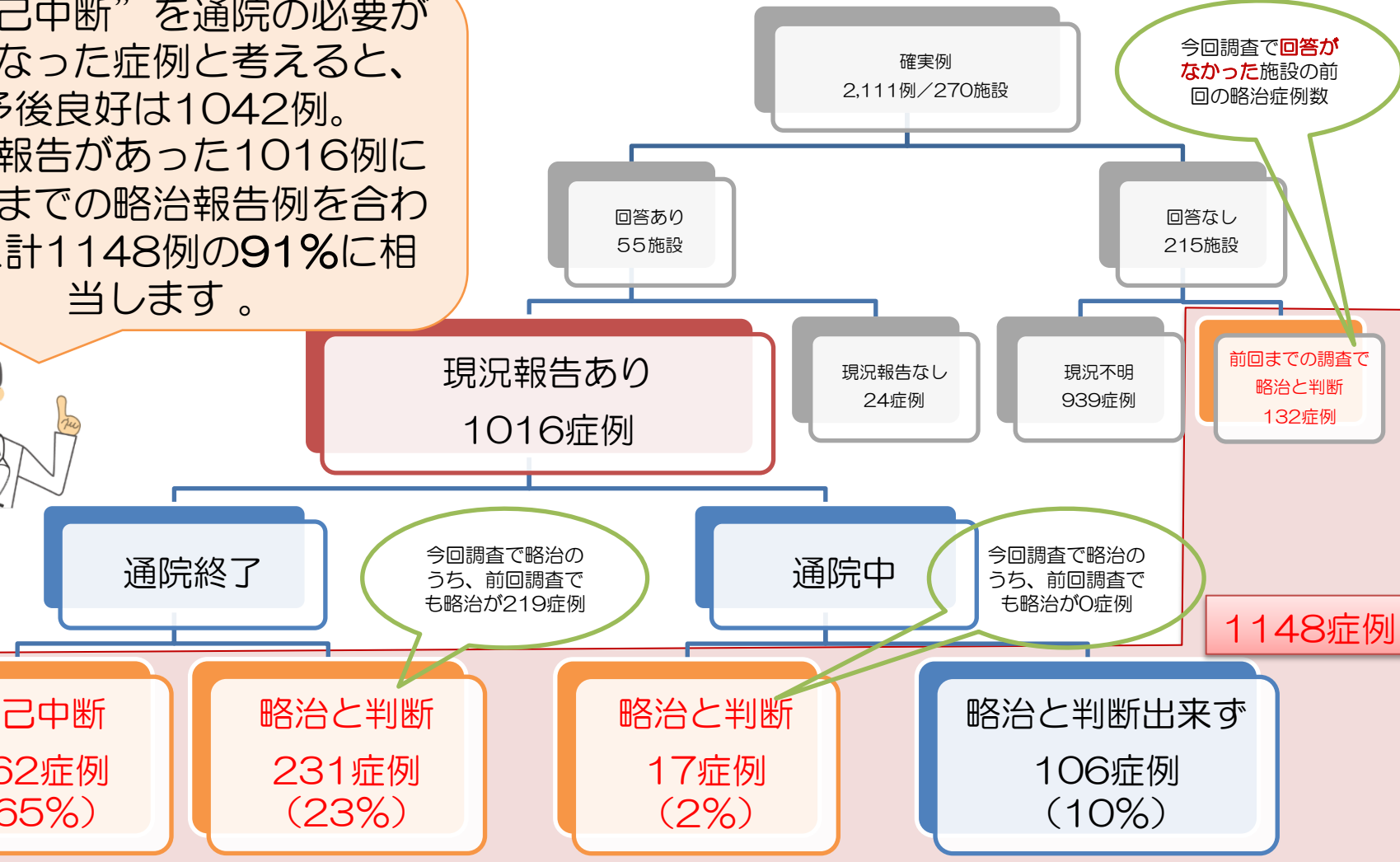
# 略治と判断された症例

2018年は248例が略治と判断されました。前回の調査と合わせ380症例が略治となり、詳細に経過が把握できた全486例の79%に相当します（2017年度は78%）。

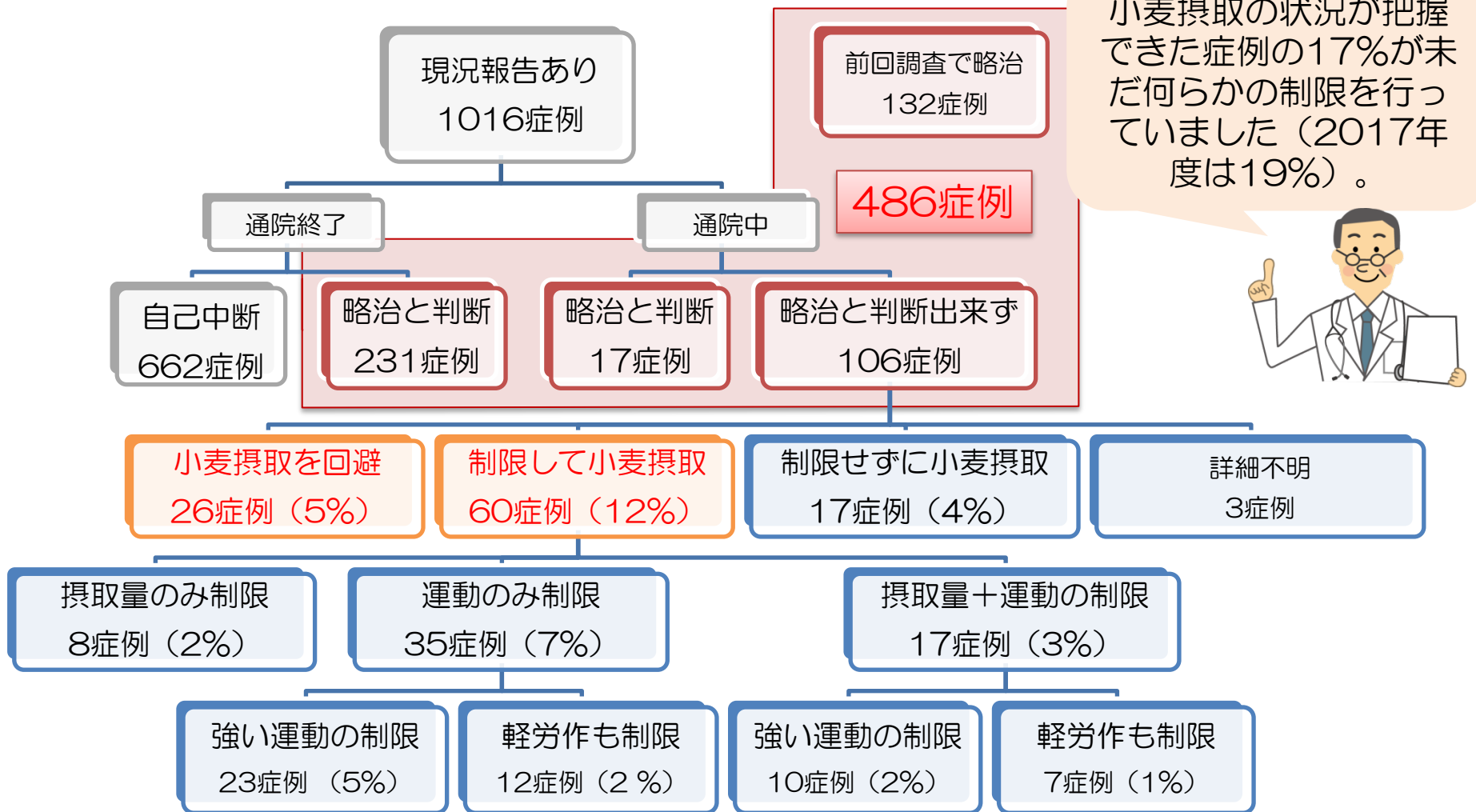


# 略治と判断された症例

“自己中断”を通院の必要がなくなった症例と考えると、  
予後良好は1042例。  
現況報告があった1016例に  
前回までの略治報告例を合わせ  
た計1148例の91%に相  
当します。



# 小麦の摂取状況



小麦摂取の状況が把握できた症例の17%が未だ何らかの制限を行っていました（2017年度は19%）。



# まとめ

- 詳細に経過が把握できた486例を母数とすると、**略治率は79%**であった。
- **予後良好例**として通院の必要がなくなった自己中断を略治例に加えると**1042例**となり、経過が把握できた（現況報告あり1016例＋前回までの略治報告例）計1148例を母数として、**予後良好率は91%**であった。
- 略治と判断できない**106例の81%**（小麦摂取の状況が把握できた例の**17%**）は小麦摂取時に制限があり、過去3か月以内に**48例（45%）**は小麦アレルギー症状の出現があったが、**45例（42%）**は症状がなかった。
- 過去のトラウマなどが原因で小麦完全除去が25例あったが、グルパール19Sや小麦関連の抗体価が陰性化している例も多く、心身医学的なアプローチや負荷試験による寛解の確認も必要と思われた。
- 予後に関連する因子は、グルパール19Sの初期値で、その他の背景因子には関連を認めなかった。

# 化粧中のタンパク加水分解物の安全性 化粧品を開発する側からの視点



# Safety information about hydrolyzed wheat proteins from Japan

At the CIR Expert Panel Meeting, Washington DC  
March 17, 2014

***Kayoko Matsunaga, Akiko Yagami,  
and Masashi Nakamura***

*Department of Dermatology,  
Fujita Health University School of Medicine,  
Toyoake Japan*

*The Japanese Society of Allergology ‘The Special Committee for the Safety  
of Protein Hydrolysates in Cosmetics’*

# 130th CIR Expert Panel Meeting

Mar 17, 2014 - Mar 18, 2014 Washington Court Hotel 525 New Jersey Avenue, NW Washington, DC 20001



## Safety Assessment of Hydrolyzed Wheat Protein and Hydrolyzed Wheat Gluten as Used in Cosmetics

Research on Type 1 hypersensitivity reactions in Japan to products containing HWP is ongoing, as reported by the Japanese Society of Allergology's Special Committee for the Safety of Protein Hydolysates in Cosmetics. Current developments are available at: [http://www.jsaweb.jp/modules/en/index.php?content\\_id=11](http://www.jsaweb.jp/modules/en/index.php?content_id=11).

The outbreak in Japan of Type 1 immediate hypersensitivity reactions to a HWG in facial soaps and other products was attributed mainly to the use of a popular soap product (*Cha no shizuku*) containing 0.3% of a HWG called Glupearl 19S (trade name Tritizol). Glupearl 19S has an average MW of about 50,000 Da.<sup>38</sup> There are presently more than 2100 registered cases of this type of sensitivity across Japan. The signs of sensitization typically appeared 1 to 1½ years after starting to use the soap. The clinical manifestations of sensitization to Glupearl 19S include eyelid edema and contact urticaria during or after using the soap in many, but not all, of the patients. Eating foods containing wheat ingredients caused anaphylactic reactions in about 55% of the patients, including anaphylactic shock in about 25%. Clinical and experimental evidence indicates that the patients have systemic reactions to ingested wheat products because they have been sensitized through percutaneous or mucous-membrane exposures to Glupearl 19S.

Wheat gluten hydrolsates prepared by acid hydrolysis at high temperatures (95°C or 100 °C) for 0 to 48 hours have weight-average MWs ranging from < 3000 Da to > 10,000 Da, depending on the duration of the hydrolysis.<sup>38</sup> Regardless of the duration, all of the hydrolsates are about 50% deamidated by the treatment. However, hydrolsates with weight-average MWs < 3000 exhibit no potential to elicit hypersensitivity reactions in sensitized individuals, in contrast to hydrolsates with weight-average MWs >30,000 Da.<sup>15,38</sup>

The experimental results support the hypothesis that a polypeptide must be at least 30 amino acids long to have the two IgE-binding epitopes required to elicit Type 1 hypersensitivity reactions.<sup>38</sup> The weight-average MW of the amino acids of wheat protein and wheat gluten is about 117 Da. Thus, polypeptides from wheat protein or wheat gluten that are 30 amino acids long will have a weight-average MW of about 3500 Da.<sup>15</sup> It follows that polypeptides with weight-average MWs of 3500 Da or less do not have the potency required to induce Type I hypersensitivity.

### **CONCLUSION**

The CIR Expert Panel concluded that hydrolyzed wheat gluten and hydrolyzed wheat protein are safe for use in cosmetics when formulated to restrict peptides to a weight-average MW of 3500 Da or less.



# 医薬部外品原料規格の改定

平成29年3月30日薬生発0330第2号【医薬部外品】

医薬部外品原料規格各条別記Ⅱの部加水分解コムギ末の条強熱残分の項の次に**分子量分布の項を加え**、次のように定める。

## 加水分解コムギ末 Hydrolyzed Wheat Powder

**分子量分布** 本品 0.1g をとり、加水分解コムギ末用 0.02mol/L トリス試液 5 mL を加えて振り混ぜた後、1 時間静置する。これに加水分解コムギ末用酸性 0.02mol/L トリス・塩化ナトリウム試液 5 mL を加えて振り混ぜた後、メンブランフィルター（0.22 $\mu$ m）でろ過したものを試料溶液とする。別に、チトクロム c 1 mg を移動相 1 mL に溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ L ずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液において、チトクロム c の保持時間以降に認められるピーク面積は、試験条件の面積測定範囲に認められるピークの合計面積の 75% 以上である。

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径 10mm、長さ 30cm のガラス管に 8～13 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用高度架橋アガロースーデキストランゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：トリスヒドロキシメチルアミノメタン 2.42g 及び塩化ナトリウム 11.7g に水 1000mL を加えて溶かし、塩酸 1.5mL を加える。

流量：チトクロム c の保持時間が約 23 分となるように調整する。

面積測定範囲：試料注入後約 35 分間

### システム適合性

システムの性能：ウシ肺由来アプロチニン、チトクロム c 及び酵母由来ミオキナーゼそれぞれ 0.2mg を移動相 1 mL に溶かし、システム性能用試料溶液とする。システム性能用試料溶液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ミオキナーゼ、チトクロム c 及びアプロチニンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上である。

# 加水分解小麦末グルパール19Sによる 小麦アレルギーに関する英文論文業績



1: Nakamura M, Yagami A, ……Matsunaga K. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: correlation of its titer and clinical severity. Allergol Int. 2014 Jun;63(2):243-9.

(GP19SのELISA法を確立し重症度との相関性を明らかにした)

2: Matsunaga K, Kuroda Y, Sakai S, Adachi R, Teshima R, Yagami A, Itagaki H. Anaphylactic augmentation by epicutaneous sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein in a guinea pig model. J Toxicol Sci. 2015 Dec;40(6):745-52.

(モルモットを酸加水分解コムギタンパク質で経皮感作するとアラフィラキシー反応は増強する)

3: Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano-Nagai A, Kobayashi T, Matsunaga K. Evaluation of the cross-reactivity of antigens in Glupear19S and other hydrolysed wheat proteins in cosmetics. Contact Dermatitis. 2016 Jun;74(6):346-52.

(GP19S抗原と他の化粧品使用加水分解コムギタンパク質の交叉反応性を評価)

4: Yagami A, Nakamura M, ……Matsunaga K. Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):879-881

(加水分解コムギ末GP19Sによるコムギアレルギー疫学研究)

5: Tranquet O, …Matsunaga K, …Denery-Papini S. A chimeric IgE that mimics IgE from patients allergic to acid-hydrolyzed wheat proteins is a novel tool for in vitro allergenicity assessment of functionalized glutens. PLoS One. 2017 Nov 8;12(11):e0187415.

(患者IgE模倣キメラIgEは、機能化グルテンin vitro アレルギー誘発性評価の新ツール)

6. Kuroda Y, …, Matsunaga K, Itagaki H. Long form of thymic stromal lymphopoietin of keratinocytes is induced by protein allergens. J Immunotoxicol. 2017 Dec;14(1):178-187.

(角化細胞L型TSLPはタンパク抗原により誘導される：*in vitro* 即時型感作性検査開発)

7: Noguchi E, Yagami A, …Matsunaga K. HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. J Allergy Clin Immunol. 2019 Nov;144(5):1354-1363.

(加水分解コムギアレルギーなりやすさとなりにくさの遺伝子同定：HLA-DQ & RBFOX1)

8: Chinuki Y, Yagami A, …Matsunaga K, …Morita E. In vitro basophil activation is reduced by short-term omalizumab treatment in hydrolyzed wheat protein allergy. Allergol Int. 2020 Apr;69(2):284-286.

(加水分解コムギタンパク質アレルギーのオマリズマブ短期治療で好塩基球活性化が減少する)

9: Kuroda Y, …, Matsunaga K, Itagaki H. An acid-hydrolyzed wheat protein activates the inflammatory and NF- $\kappa$ B pathways leading to long TSLP transcription in human keratinocytes. J Toxicol Sci. 2020;45(6):327-337.

(酸加水分解コムギタンパク質は、炎症経路とNF- $\kappa$ B経路を活性化し、ヒトケラチノサイトでL型TSLP転写を引き起こす：酸加水分解タンパク質が角化細胞 1-TSLPを誘導する機序解明)



# 化粧品や医薬部外品に含まれる 蛋白質とその安全性について

○中村政志, 矢上晶子, 松永佳世子：化粧品に含まれた蛋白質 による経皮感作食物アレルギーの最新情報、エキスパートミーティングより

[http://fujita-hu.ac.jp/~allergy/files/amed\\_guidance/1-2.pdf](http://fujita-hu.ac.jp/~allergy/files/amed_guidance/1-2.pdf)

# 化粧品/医薬部外品の 主な構成と蛋白質を含む成分

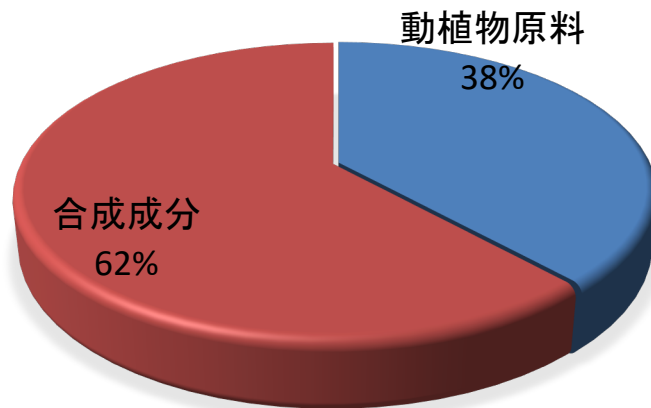
- **油性成分**
  - 植物油（例：オリーブ油）
  - 動物油（例：ラノリン）
- **界面活性剤**
  - 非イオン系（例：ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド）
- **保湿成分**
  - 生体高分子（例：コラーゲン）
- **高分子物質**
  - 生体高分子（例：コラーゲン）
- 増粘剤
- 溶剤
- **色材**
  - 天然色素（例：コチニール）
- **香料**
  - 天然香料（例：天然エキス）
- 紫外線防止剤
- 抗菌剤
- 酸化防止剤
- キレート剤
- pH調整剤
- 酸化剤
- 還元剤
- 浸透剤
- **生理活性成分**
  - 美白剤（例：植物エキス）
  - 血行促進剤（例：トウガラシエキス）
  - 抗酸化剤（例：カロテン）
  - 抗炎症剤（例：リゾチーム）

参考：身の回りの製品に含まれる化学物質シリーズ  
化粧品（（独）製品評価技術基盤機構）

# 頻回に摂取する食品由来も多い

- 日本化粧品工業連合会作成の「化粧品の成分表示名称リスト」において、2012年度調査時には11,082成分（現時点では13,624成分）が掲載。

## 動植物由来成分 vs 合成成分



何由来？



由来
コムギ
エビ・カニ(甲殻類)
カラスムギ
牛乳
ダイズ
コラーゲン
シルク
カイガラムシ
タマゴ
ハトムギ
アーモンド
コメ
オレンジ
魚卵
...

# 化粧品は配合成分の全てが表示されている

- “化粧品”は「医薬品医療機器等法」で“全成分表示を行う”と定められており、『成分の名称は、“日本化粧品工業連合会作成の「化粧品の成分表示名称リスト」等を使用する”ことにより、消費者における混乱を防ぐよう留意すること』と、厚生労働省から通知が発出されている（平成13年3月6日付厚生労働省医薬局審査管理課長、厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）。
- “薬用化粧品（医薬部外品）”は、日本化粧品工業連合会の“自主基準として全成分表示”を行っている。



# 加工の仕方で表示名称は異なる

日本化粧品工業連合会 Japan Cosmetic Industry Association

HOME 粧工連とは 一般の皆さまへ 事業者の皆さまへ 化粧品統計 サイトマップ

全成分表示名称作成業務

化粧品の成分表示名称リスト

全成分表示名称検索

キーワード  検索

## 検索結果

検索キーワード：コムギ  
件数：86

加水分解  
発酵  
カチオン化  
アシル化  
エチルエステル化  
シリル化  
サクシニル化  
etc



- 加水分解コムギ Hydrolyzed Wheat Flour
  - 定義 本品は、小麦粉（＊）を酸、酵素又はその他の方法で加水分解して得られるものである。
- 加水分解コムギグルテン Hydrolyzed Wheat Gluten
  - 定義 本品は、コムギグルテンを酸、酵素又は他の方法により加水分解して得られたものである。
- 加水分解コムギタンパク Hydrolyzed Wheat Protein
  - 定義 本品は、小麦たん白を酸、酵素又は他の方法で加水分解して得られるものである。
- 加水分解コムギタンパクコムギ胚芽油脂脂肪酸アミドプロピルジメチルアミン Wheatgermamidopropyl Dimethylamine Hydrolyzed Wheat Protein
  - 定義 本品は、加水分解コムギタンパク（＊）のコムギ胚芽油脂脂肪酸アミドプロピルジメチルアミン塩である。
- 加水分解コムギタンパク／酢酸PEG-7ジメチコン Hydrolyzed Wheat Protein/Dimethicone PEG-7 Acetate
  - 定義 本品は、PEG-7ジメチコン（＊）の酢酸エステルと加水分解コムギタンパク（＊）の反応生成物である。
- 加水分解コムギデンプン Hydrolyzed Wheat Starch
  - 定義 本品は、コムギデンプン（＊）を酸、酵素又は他の方法によって加水分解したものである。
- カチオン化加水分解コムギタンパク-1 Steardimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Wheat Protein
  - 定義 本品は、次の化学式で表される4級アンモニウム塩である。
- クオタニウム-79加水分解コムギタンパク Quaternium-79 Hydrolyzed Wheat Protein
  - 定義 本品は、次の化学式で表される4級アンモニウム塩である。
- ココイル加水分解コムギタンパクグルタミン酸Na Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein Glutamate
  - 定義 本品は、ココイル加水分解コムギタンパクNa（＊）とグルタミン酸（＊）の反応物のナトリウム塩である。
- コムギグルテン Triticum Vulgare (Wheat) Gluten
  - 定義 本品は、コムギ Triticum vulgare より得られるグルテンである。

86種類！



加水分解コムギ  
同じ/類似の表示であったとしても原料毎に安全性は異なる

# 個々の原料で物性は様々

サンプル	加水分解方法	平均分子量	性状
GP19S	acid	55,000 Da	powder
HWP-1	alkali and enzyme	数100 Da	powder
HWP-2	enzyme	80,000 Da	powder
HWP-3	enzyme	500 Da	solution
HWP-4	enzyme	2,500–5,000 Da	solution
HWP-5	enzyme	2,500–5,000 Da	solution
HWP-6	enzyme	3,000 Da	powder
HWP-7	enzyme	1,000 Da	solution
HWP-8	enzyme	3,500 Da	solution
HWP-9	alkali	100,000 Da	solution

検討に用いた試料

# (旧) 茶のしずく石蝕患者の反応

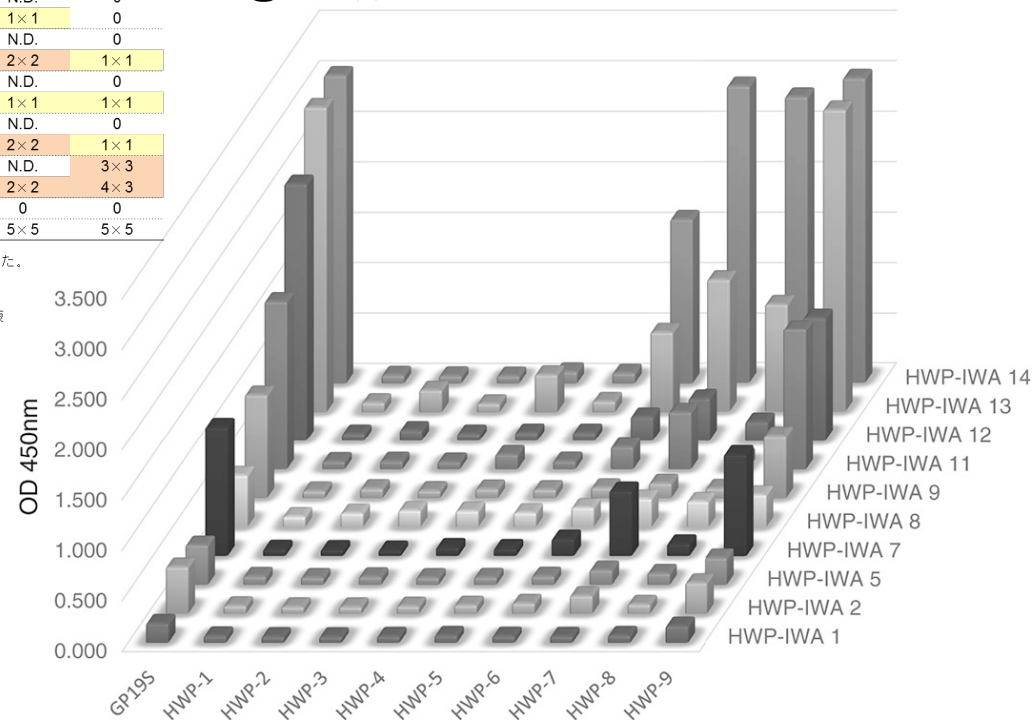
## 茶のしずく石蝕患者のプリックテスト結果

Sample	conc.	GP19S-IWA 8	GP19S-IWA 10	GP19S-IWA 11	GP19S-IWA 12	GP19S-IWA 13	GP19S-IWA 14	GP19S-IWA 15	GP19S-IWA 16
GP19S	0.01%	5×6	5×5	4×4	4×4	3×3	5×5	N.D.	3×3
	0.10%	6×4	11×8	6×6	N.D.	5×3	N.D.	5×5	3×3
HWP-1	0.01%	3×3	3×3	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	3×3	3×3	0	1×1	2×2	0	0	0
HWP-2	0.01%	2×2	2×2	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×3	2×2	0	0	0	0	2×2	0
HWP-3	0.01%	2×2	2×2	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×2	2×2	0	0	0	0	0	0
HWP-4	0.01%	2×2	1×1	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×2	1×1	0	0	0	0	0	0
HWP-5	0.01%	2×2	1×1	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×2	1×1	0	1×1	0	0	1×1	0
HWP-6	0.01%	4×4	5×5	N.D.	N.D.	3×3	N.D.	N.D.	0
	0.10%	5×5	8×8	3×3	2×3	5×3	3×3	2×2	1×1
HWP-7	0.01%	4×4	4×4	N.D.	N.D.	2×2	N.D.	N.D.	0
	0.10%	6×6	5×5	3×3	2×2	2×3	0	1×1	1×1
HWP-8	0.01%	4×4	4×4	N.D.	N.D.	2×2	N.D.	N.D.	0
	0.10%	5×4	6×6	3×3	2×2	3×3	3×3	2×2	1×1
HWP-9	0.01%	5×5	5×5	N.D.	N.D.	5×4	N.D.	N.D.	3×3
	0.10%	10×6	8×8	3×3	5×3	4×4	3×3	2×2	4×3
PS		0	0	0	0	0	2×2	0	0
Histamin		5×5	4×4	4×4	5×4	5×5	5×5	5×5	5×5

各HWPを用いたプリックテストの結果

膨疹の長径×短径(mm)を示した。  
N.D., Not Done  
PS: 生理食塩水  
Histamine: 1%ヒスタミン溶液

## ELISA法による 茶のしずく石蝕患者 IgE抗体の結合性 評価結果



Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano-Nagai A, Kobayashi T, Matsunaga K. Evaluation of the cross-reactivity of antigens in Glupearl 19S and other hydrolysed wheat proteins in cosmetics. Contact Dermatitis. 2016 Jun;74(6):346-52.

# まとめ



1. 全成分表示を参考に“**どんな食物**”由来原料が使用されているか確認する。
2. “**原料毎に安全性は異なる**”ため、実際に症状が出現した製品、それに配合された原料で、皮膚テストなどを行い原因を特定する必要がある。
  - 製造時期により使用原料が変わる可能性もあるため、ロット情報なども重要。
3. 原因物質との接触を断つことで、重篤化を抑制、食物摂取を再開できるまで回復する場合もあるため、迅速な対処が望ましい。

# 医薬部外品・化粧品等（含医薬品）の関連が疑われる事例（2017年度から2020年度のMINERVA解析）

品目	概要	例数
染毛剤・脱色剤・染毛料	製品使用後の接触蕁麻疹・即時型アレルギー症状	21
納豆（PGA、納豆菌）	摂取後の遅発性アナフィラキシーや即時型アレルギー（クラゲ刺傷のない例は化粧品感作か？）	11
カルミン・コチニール色素	製品使用時の接触蕁麻疹、食品摂取後のアナフィラキシー症状	9
天然ゴム（ラテックス）手袋	接触蕁麻疹、LFSに関する食物アレルギー	4
コラーゲン	化粧品中のコラーゲンに感作、食品中のコラーゲンで即時型アレルギー症状	3
ユズ入浴剤	ナッツアレルギー症例がユズ入浴剤に含まれるユズ由来のペクチンやタンパク質の交差抗原性でアナフィラキシー	1
ラミナリア桿	製品使用時のアナフィラキシー	1
坐剤	製品使用時のアナフィラキシー	1
デオドラントスプレー	スプレーに含有した卵成分によって、卵アレルギー症状を誘発	1
オート麦含有石鹸	オート麦による経皮感作食物アレルギー	1
歯磨き粉	歯磨き粉による接触蕁麻疹疑い	1

# “症例の診断と集積”のまとめ

- コチニール関連成分（コチニール色素、カルミン）の報告例は多く、潜在的な症例も多いと推定されるなど、特に注意が必要な成分と考えられる。
- コラーゲンでは複数の報告例があり、また職業性に（経皮感作で）魚アレルギーを発症した例も多かったため、魚コラーゲンにも注意が必要である。
- 加水分解コムギ（グルパール19S）、オート麦（カラスムギ）の報告例の他、ビール（大麦）や小麦に関する職業性の（経皮感作の）食物アレルギー発症例は多く、麦類タンパク質の使用には注意が必要である。
- ユズ入浴剤やデオドラントスプレーの事例のように、既往として食物アレルギーがある場合は、交差抗原性を含め、（消費者は）使用前に含有成分を確認する必要がある。





委員会の到達目標は達成できたのか？

# 委員会の到達目標は達成できた

## 【加水分解蛋白含有化粧品の障害実態の把握と抗原分析】

1. 加水分解蛋白含有化粧品の障害実態の把握
2. 茶のしずく石鹸の障害実態の把握
3. グルパール19Sの感作抗原性の分析と交叉反応性の検討
4. ホームページでの施設情報の収集と広報

## 【システムの構築について】

悠香の事例を受け化粧品等の副作用情報を日常的に収集する仕組みの必要性から、有害事象収集システムの構築を行う。

## 【治療方法開発】

茶のしずく石鹸の障害症例の治療と経過を把握し、抗原解析をすすめ、最終目標は患者さんの治療方法を開発すること。

わかりやすくQ&Aでまとめております

私の講座のQ&Aを見て下さい！



## Q：化粧品が原因で食物アレルギーを発症することがあるのですか？

- あります。  
近年、特定の化粧品を使用する前は食物アレルギーの既往が無かったのに、化粧品使用後に、含有成分に関連した食物アレルギーを新たに発症された方が散見されています。
- 代表的な事例は、2,000例以上の(旧)茶のしずく石鹸の使用者が発症した小麦アレルギーです。当該石鹸に含有された加水分解コムギ（グルパール19S）に経皮的に感作し、小麦を含む食品を摂取した際に食物アレルギーの症状が誘発されるようになりまし



# Q：(旧)茶のしずく石鹼による小麦アレルギーとはどんな疾患でしたか？

- 日本アレルギー学会に設置された「タンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」の調査結果では、全国に2,111例の小麦アレルギーの発症者が確認されました。
- この患者さんたちは、当該石鹼を使用する以前には、小麦アレルギーの既往はありませんでした。
- 特別委員会の調査では、小麦摂取後に患者さんの約半数でアナフィラキシー症状が確認され、多くの患者さんが重篤な症状を訴えました。
- (旧)茶のしずく石鹼の使用を中止することで、多くの患者さんは小麦摂取後の症状は改善し、現在では症状なく摂取できるまでに回復した方が大多数になっています。

- 調査期間：2012年4月～2014年10月
- 確実例：2,111例
  - 性別：女性 2,025例, 男性 86例
  - 年齢：1歳～93歳  
(平均45.8±14.5歳)
- 症状：（詳細な症状が確認できた899例）
  - 石鹼使用時
    - 27%に皮膚症状が無く、発症原因に気づくのが遅れた要因と推察
  - 小麦摂取後
    - 25%にアナフィラキシーショック、43%に呼吸困難の経験など、重篤な例が多かった
    - 本疾患に特徴的な症状として、眼瞼の腫脹が77%にあった

石鹼使用中または使用後の皮膚症状	
・皮膚症状あり	640 (71%)
瞼の腫れ	360 (40%)
蕁麻疹、痒み、発赤	280 (31%)
・皮膚症状なし	246 (27%)
不明	13 (2%)
小麦摂取後の症状	
瞼の腫れ	694 (77%)
蕁麻疹	537 (60%)
呼吸困難	385 (43%)
紅斑	344 (38%)
痒み	278 (31%)
アナフィラキシーショック	227 (25%)
下痢	148 (16%)
吐き気	122 (14%)
鼻汁	117 (13%)
嘔吐	103 (11%)
鼻づまり	95 (11%)

## Q：(旧)茶のしずく石鹼以外にどのような化粧品で食物アレルギーを発症していますか？

- カルミン（赤色の色素成分）を配合した口紅などの化粧品で食物アレルギーを発症された方が比較的多くみられます。
  - カルミンとは、コチニールカイガラムシから抽出される色素成分を加工したもので、類似の加工品（コチニール色素など）が食品にも使用されています。
  - カルミン含有化粧品で感作した患者が、コチニール色素の配合された飲料や食品を摂取し、アナフィラキシーなどを起こすことがあります。
- 
- カルミン以外では、トウモロコシ、大豆、オートムギ（＝カラスムギ）由来の成分を含有した化粧品の使用者に、化粧品成分に関連した食物アレルギーの発症事例が報告されています。



# Q：化粧品による経皮感作食物アレルギーの特徴を教えてください

- 化粧品を頻繁に使用される方、つまり成人女性に偏った疾患になります。
- 多くの患者さんは、化粧品使用時に接触部位の痒みや蕁麻疹が出現しています（全身症状が出る方は少ないです）。
- (旧)茶のしずく石鹸の事例では、3割もの患者さんが石鹸の使用部位（顔）に何も症状がなかったと報告されており、化粧品による皮膚の症状ではなく、突然の重篤な食物アレルギー症状がきっかけで初めて受診される方も少なくありません。
- このように、化粧品による経皮感作食物アレルギーは、食物アレルギーの症状の方が化粧品使用時の皮膚症状よりも目立つため、原因である化粧品との関連に気づきにくく、重篤化・大規模化しやすい点が特徴です。



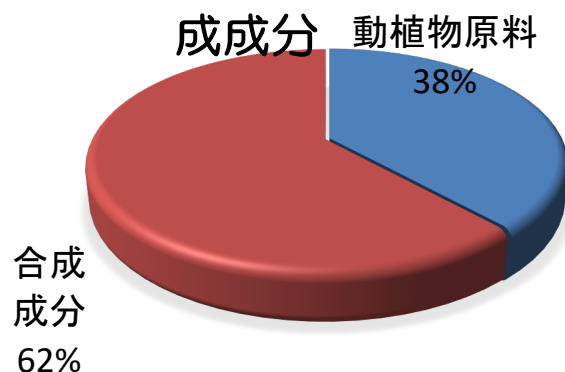
FUJITA HEALTH UNIVERSITY



# Q：化粧品にはどのような食物由来成分が使用されているのですか

- （旧）茶のしずく石鹼が問題となった2012年頃の調査では、小麦や甲殻類、牛乳や大豆など、頻繁に摂取する食物由来成分が使用されていました。

## 動植物由来成分 vs 合成成分



何由来？



引用：化粧品の成分表示名称リスト（日本化粧品工業連合会作成）  
2012年度調査時

計11,082成分

由来
コムギ
エビ・カニ（甲殻類）
カラスムギ
牛乳
ダイズ
コラーゲン
シルク
カイガラムシ
タマゴ
ハトムギ
アーモンド
コメ
オレンジ
魚卵
...

# Q：化粧品の成分はどうやったら確認できますか

- 化粧品は必ず内容成分が記載されていますので、パッケージ等を確認すれば分かります。
- 化粧品は「医薬品医療機器等法」で“全成分表示を行う”と定められており、記載する成分の名称は、日本化粧品工業連合会作成の「化粧品の成分表示名称リスト」等を使用すること、となっています（平成13年3月6日付厚生労働省医薬局審査管理課長、厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）。
- 薬用化粧品（医薬部外品）というカテゴリーもありますが、日本化粧品工業連合会の“自主基準として”全成分表示となっていますので、多くの製品で全成分が記載されています。



FUJITA HEALTH UNIVERSITY

# 謝 辞



研究開発課題名「医薬部外品及び化粧品に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究」

研究開発責任者：

国立医薬品食品衛生研究所生化学部 **安達玲子室長**

医薬部外品等のタンパク質性成分によるアレルギー発症に関する

臨床的情報収集 及び解析松永佳世子研究分担開発：研究共同  
藤田医科大学医学部アレルギー疾患対策医療学 客員准教授

ホーユー総合研究所 **中村政志先生**

藤田医科大学医学部・ばんだね病院 総合アレルギー科

**矢上晶子教授 鈴木加余子准教授**



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

国立医薬品食品衛生研究所

National Institute of Health Sciences

# 謝 辞



一般社団法人 日本アレルギー学会 特別委員会

元理事長 秋山一男 先生（故人）

元理事長 斎藤博久 先生

相原道子	（横浜市立大）
池澤善郎	（横浜市立大）
板垣康治	（北海道文教大）
宇理須厚雄	（藤田保健衛生大）
加藤善一郎	（岐阜大学）
岸川豊子	（国立病院機構福岡病院）
杉浦伸一	（名古屋大）
田中宏幸	（岐阜薬科大）
手嶋玲子	（国立医薬品食品衛生研究所）
秀 道広	（広島大）
福富友馬	（国立病院機構相模原病院）
森田栄伸	（島根大 皮膚科）
矢上晶子	（藤田保健衛生大）

澤 充	（日本大）
福島敦樹	（高知大）
千貫 祐子	（島根大）
野口恵美子	（筑波大）

# 謝辞



- 本研究の一部は、株式会社悠香からの奨学寄附金により行われました。
- 長期間に渡り本研究にご協力いただいた270施設の先生方に感謝いたします。

あおきクリニック	熊本労災病院	日高クリニック
青森県立中央病院 皮膚科	甲南回生松本クリニック	日野クリニック 皮膚科・アレルギー科
尼崎医療生協病院 皮膚科	小金平医院 皮膚科	兵庫県立加古川医療センター 皮膚科
牛田病院附属牛田クリニック内科	斎藤医院	広島赤十字・原爆病院 皮膚科
うつみレディスクリニック	佐賀大学医学部内科学皮膚科	広島大学病院
梅野小児科内科医院	下関市立中央病院 皮膚科	福岡山王病院
愛媛大学医学部付属病院	ジョイ皮膚科クリニック	国立病院機構福岡病院
江別皮膚科クリニック	昭和大学病院附属東病院 皮膚科	藤田医科大学 総合アレルギー科・皮膚科
大阪回生病院 皮膚科	すぎやまこどもクリニック	フタバ皮膚科形成外科医院
大阪はびきの医療センター 皮膚科	たじり皮膚科医院	松阪市民病院 皮膚科
医療法人大坪医院	医療法人社団ディーオーアイ 土居内科医院	医療法人三河台内科
尾崎病院	東京医科大学 皮膚科	医療法人みぎわ会高坂皮膚科
金沢大学附属病院皮膚科	東邦大学医療センター佐倉病院 皮膚科	水越医院内科呼吸器科アレルギー科小児科
刈谷整形外科	とむら皮膚科	水戸赤十字病院 皮膚科
北九州市おかべアレルギークリニック	国立病院機構富山病院	南豊崎ひふ科診療所
北里大学病院 皮膚科	富山大学 医学部 小児科	杵保小児科医院
九州大学病院 皮膚科	町立中標津病院 皮膚科	国立病院機構盛岡病院 呼吸器・アレルギー科
京都大学医学部附属病院 皮膚科	中谷病院	雄勝中央病院
京都府立医科大学 皮膚科学教室	新潟大学医歯学総合病院	若津内科皮膚科医院
医療法人同友会共和病院 小児科	西さっぽろ皮フ科・アレルギー科	和歌山県立医科大学付属病院 皮膚科
清音クリニック 小児科・アレルギー科	萩市民病院 小児科	渡辺医院
九段坂病院 皮膚科	服部皮膚科アレルギー科	
熊本大学医学部附属病院 皮膚科形成再建科	原皮フ科	

【2018年度アンケート回答施設一覧】

# 謝 辞



藤田医科大学医学部皮膚科学  
杉浦一充教授（講座責任者）  
永井晶代講師

総合アレルギーセンター  
の先生方

NITE 佐々木和実先生

ホーユー株式会社  
総合研究所 先端技術研究室

- 中村政志 客員准教授
- 下條尚志 客員准教授
- 佐藤奈由 客員助教
- 青木祐治 客員助教
- 北野宏樹様



アレルギー疾患対策医療学  
久野千枝さん 枝松栄子さん  
荒川智美さん 石川東詩子さん