

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	山田 行徳
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
ω5-グリアジン欠損小麦を用いた小麦アレルギー発症予防に関する研究			
論文審査担当者			
主査	教授	小澤 孝一郎	印
審査委員	教授	森川 則文	
審査委員	准教授	山野 幸子	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>幼児期の積極的な食物摂取は，経口免疫寛容（OT）を誘導し食物アレルギーの発症を予防する。一方，生後間もない児においても食物アレルギーを発症している症例が報告されており，安易な食物摂取はアナフィラキシー症状を惹起する危険性がある。また，アトピー素因を有する児においては，積極的な食物摂取により経口感作が誘導され，食物アレルギーを発症するリスクもある。したがって，アレルギー症状の惹起や経口感作を誘導することなく OT を誘導するためには，主要アレルゲン含有量が少ない，かつ OT 誘導能を有する低アレルゲン化食物を摂取することが望ましいと考えられる。著者らは，小麦アレルギーの主要抗原の一つである ω5-グリアジンを欠失した食用小麦（1BS-18H）を作出した。本研究では，1BS-18H のアレルギー症状惹起能と感作能，OT 誘導能を評価し，小麦アレルギーの発症予防における 1BS-18H の有用性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>はじめに 1BS-18H のアレルギー症状惹起能について，ω5-グリアジン感作ラットに Hokushin 又は 1BS-18H グルテンを静脈内負荷した際の直腸温を測定する方法で評価した。ω5-グリアジン感作ラットに Hokushin グルテンを負荷した結果，アレルギー症状に伴う直腸温の低下が認められた。一方，1BS-18H グルテンを負荷した場合には直腸温は変化しなかった。これらの結果は，ω5-グリアジン感作ラットにおいて，1BS-18H は Hokushin よりもアレルギー症状惹起能が低いことを示している。この知見は，1BS-18H が ω5-グリアジンに感作された小麦アレルギー患者の代替食として有用であることを示唆している。</p> <p>次に，ω5-グリアジンに対する 1BS-18H の感作能について，Hokushin 又は 1BS-18H グルテンを免疫処置したラットに ω5-グリアジンを静脈内負荷した際の直腸温を測定する方法で評価した。1BS-18H グルテンを免疫処置したラットで ω5-グリアジンの負荷による直腸温の低下が認められたが，その程度は Hokushin グルテン感作したラットよりも軽度であった。これらの結果は，正常ラットにおいて，1BS-18H は Hokushin よりも ω5-グリアジンに対する感作能が低いことを示している。</p>			

この知見は、アトピー素因を有する児が 1BS-18H を摂取しても、 ω 5-グリアジンに感作される危険性が低いことを示唆している。

さらに、1BS-18H の市販グルテンや ω 5-グリアジンに対する OT 誘導能について、Hokushin 又は 1BS-18H グルテンを 5 日間連日経口投与し、グルテン又は ω 5-グリアジンを皮下免疫処置した際の各グルテンコンポーネントに対する血漿中特異抗体価と各コンポーネントを静脈内負荷した後の直腸温を測定する方法で評価した。その結果、溶媒のみを経口投与した非 OT ラットではグルテン特異 IgE や IgG₁ 抗体価の上昇が確認されグルテン負荷により直腸温の低下が観察されたが、Hokushin や 1BS-18H グルテンによる OT 誘導ラットではグルテン特異抗体価の上昇やグルテン負荷による直腸温の低下が観察されなかった。同様に、 ω 5-グリアジンに対する OT 誘導能を評価した結果、Hokushin や 1BS-18H を 5 日間経口投与したラットでは、 ω 5-グリアジン特異抗体価の上昇や ω 5-グリアジン負荷による直腸温の低下が抑制された。1BS-18H グルテンが ω 5-グリアジンに対する OT を誘導できた一因として、1BS-18H 中の ω 5-グリアジンに類似したアミノ酸配列を有するグルテンコンポーネントが、交差反応により ω 5-グリアジンに対する OT を誘導したと考えられる。これらの結果は、1BS-18H が市販グルテンや ω 5-グリアジンに対する OT 誘導能を有していることを示している。

以上、本研究では、1BS-18H の ω 5-グリアジン感作ラットにおけるアレルギー症状惹起能と ω 5-グリアジンに対する感作能が一般的な食用小麦である Hokushin よりも低いこと、1BS-18H がグルテンや ω 5-グリアジンに対して、Hokushin と同程度の OT 誘導能を有していることを明らかにした。本研究で得られた知見は、小麦アレルギー予防法開発の一助となる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。