

低分子化合物の食物アレルギー

穂山 浩¹⁾ 海老澤元宏²⁾¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部²⁾ 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

抄録：

コチニール色素とはサポテンに寄生するカイガラムシ科エンジムシの雌の乾燥虫体を、水あるいはエタノールで抽出して得られる天然の赤色色素である。また、コチニール色素の主色素成分であるカルミン酸のアルミニウム結合物やアルミニウム・カルシウム結合物等による不溶化したものをカルミンという。コチニール色素・カルミンが使われている食品による症例が報告されている。

エリスリトールは、ブドウ糖を原料とし酵母によって発酵させる事により作られる四炭酸の糖アルコールである。全国調査から甘味料等による即時型アレルギーと確定したケースがこれまで15例あることが報告され、そのうち8例がエリスリトールであった。上記低分子化合物のアレルギーに関して最近の知見を含めて概説する。

キーワード：エリスリトール、コチニール色素、カルミン、食物アレルギー

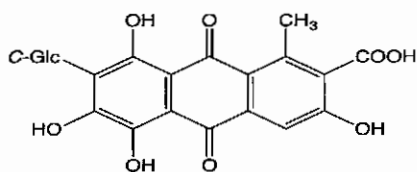
略語：BAT：Basophil Activation Test, BSA：Bovine Serum Albumin, EU：European Union, JECFA：The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, KLH：Key-hole Limpet Hemocyanin

(日小ア誌 2014;28:25-30)

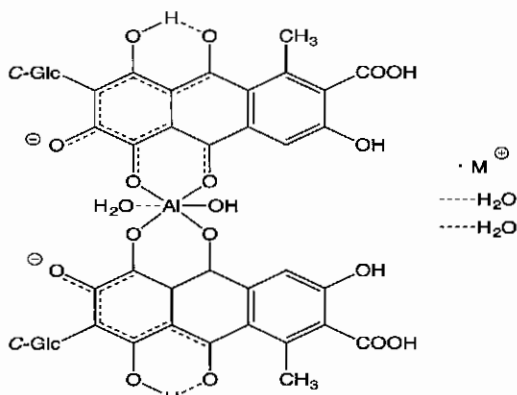
はじめに

食品添加物であるコチニール色素あるいは食品成分であるエリスリトール等の低分子化合物の摂取による食物アレルギーが報告されている。2012年5月に消費者庁から「コチニール色素に関する注意喚起」として、コチニール色素が添加された食品を摂取したとき、アナフィラキシーを引き起こした症例研究情報の提供が報告された。アナフィラキシーを発症した場合、蕁麻疹、血管性の浮腫、呼吸困難などが同時に起こり重篤な症状となる場合もあるため注意を必要とされる。コチニール色素は、赤色の着色を目的として食品添加物だけでなく、医薬品添加物、医薬部外品や化粧品など様々な用途で使用され

ている。消費者庁の注意喚起を受けて、コチニール色素によって引き起こされるアレルギーの実態把握、並びに原因解明が急務となっている。またエリスリトールによるアナフィラキシーを含む即時型アレルギーの症例が国内外の学会や論文で報告されていることから、2013年の第25回日本アレルギー学会において、全国の甘味料等の摂取による即時型アレルギーの健康被害状況を把握するため調査され報告された。エリスリトール等の甘味料の一部は原因不明の食品摂取後の蕁麻疹、アナフィラキシー等の即時型アレルギー反応の原因の可能性があると判明された。本稿においては、最近の知見を交えながらコチニール色素及びエリスリトールによる食物アレルギーの実態及び原因解明について解説する。



カルミン酸 (carminic acid)

M⁺: cation 1/2 Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺

カルミン (carmine)

図1 カルミン酸とカルミンの構造

I コチニール色素のアレルギー

コチニール色素は、中南米の砂漠地帯を主要産地とし、その他に西インド、カナリア諸島、スペイン等の地域でも産するが、ペルーで世界の90%以上が算出される。南米ではインカ帝国の時代から衣服や装飾を赤色に染める目的で使用されてきたもので、サボテンに生息する雌のエンジムシ(別名:コチニールカイガラムシ)(学名:*Dactylopus coccus* Costa (*Coccus cacti* Linnaeus))を収穫期に刷毛で落として収穫される。熱湯で殺した虫を天日で乾かしたものが黒色コチニールで、貯蔵している間にコチニール・グランコ(銀色コチニール)に変わるとされている¹⁾。この乾燥体より、温時~熱時水で、又は温時含水エタノールで抽出して得られたものがコチニール色素である。コチニール色素の赤色の主色素成分はカルミン酸(carminic acid)であり、水溶性、耐熱性、耐光性に優れていることから、天然由来の赤色の着色料として古来より使用されている。カルミン酸の化学構造を図1に示したが、アントラキノ

ン骨格を有する化合物であり、コチニール色素にはこのカルミン酸が数%程度含まれている。

また、コチニール色素の主色素成分であるカルミン酸にアルミニウム等を加えて不溶化(レーキ化)したものを、すなわち、カルミン酸のアルミニウムレーキやアルミニウム・カルシウムレーキをカルミン(carmine)という。FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: JECFA) 及び欧州連合 (European Union: EU) の成分規格によれば、図1に示すカルミンの推定化学構造が示されており、アルミニウムとカルミン酸の推定比率1:2の水酸化アルミニウムレーキとされており、カルシウム、ナトリウム、カリウム、アンモニウム等の複合塩として存在するとされている²⁾。カルミンには約20~50%のカルミン酸が含まれるとされている。JECFAは、カルミンの一日摂取許容量を体重1kg当たり5mgと評価している。

我が国では、化学合成による色素(タール色素)の安全性が過去に問題視されたこともあり、国民の天然指向は強く、天然由来の色素としてpHによって多彩な赤色を示すコチニール色素は合成赤色素の代わりに用いられることが多い。ただし、我が国の規制上、コチニール色素とカルミンの用途は大きく異なる。

コチニール色素は食品衛生法の既存添加物名簿に収載されており、食品添加物として使用することが認められている。しかし、カルミンはコチニール色素を化学反応によりレーキ化させたものであるため、天然物としてみなされず、我が国では、現時点では食品添加物としての使用は許可されていない。これに対して、多くの諸外国では法規制が異なり、コチニール色素及びカルミンは共に食品添加物だけでなく医薬品添加物、医薬部外品や化粧品等への使用が許可されている。実際、欧米諸国等において、カルミンはハムやソーセージ等の食品をはじめ医薬品添加物、医薬部外品、化粧品等の着色料として広く使用されている。

コチニール色素による即時型アレルギーは、3タイプに分けられると考えられている。1つ目のタイプは、職業性吸入曝露のタイプである。このタイプは、コチニールカイガラムシより色素を抽出に従事したり、化粧品工場でカルミンを取り扱うなど、職業的にコチニール色素やカルミンに吸入曝露する労

働者がアレルギーを発症するものであり、多くは男性症例である。発症する症状は喘息、鼻炎～結膜炎等といった気道症状が多い。2つ目のタイプはコチニール色素及びカルミンを含んだ化粧品による皮膚症状を呈するタイプである。3つ目のタイプは、コチニール色素を含んだ食品の経口摂取により生じるタイプである。この経口摂取によるタイプは、呼吸器症状、蕁麻疹・血管性浮腫などの皮膚症状、消化器症状などいろいろな症状を引き起こし、その多くは多臓器が同時に発症する重篤なアナフィラキシー症状を起こす。豊永らはコチニール色素の経口摂取による即時型アレルギー症例に関して、2011年に既報告症例19例を集計しており、全例が23～52歳の成人女性の症例であったと報告している²⁾。Kägiら³⁾は、E120(コチニール色素とカルミンの総称)で着色したカンパリオレンジを摂取して重篤なアナフィラキシー症状を起こした例を報告している。この例ではカンパリオレンジを用いた皮膚プリックテストで陽性を示し、また、カルミンが配合された口紅、マスカラ、アイシャドー等の化粧品にも陽性反応を示したとしている。また、近年にはフランスへの旅行先で購入した焼き菓子を摂取してアナフィラキシーを誘発する症例が数例報告されている⁴⁾。誘発された焼き菓子からカルミン酸が検出されたことから、EUでは使用が認められているカルミンの添加が考えられた。このことはコチニール色素を不溶化したカルミンにおいてもアナフィラキシーを誘発する可能性があることを示唆している。その他、女性症例が多く報告されていることから、コチニール色素が配合された化粧品を使用することによって、経皮的あるいは経粘膜的にコチニール色素に対するアレルギー感作が成立し、カルミンあるいはコチニール色素を添加した食品を摂取して、アナフィラキシー症状を生じるといふ仮説が有力視されている³⁾⁵⁾。

図1に、コチニール色素の主色素成分のカルミン酸の構造式を示したが、分子量492であり、低分子量の化合物である。食物による即時型アレルギーの場合、一般に低分子化合物が発症の原因となることは希である。Chungら⁶⁾はカルミン摂取後と、アレルギー症状発現の関連性を解析し、市販カルミンにはコチニールカイガラムシ由来のタンパク質が残存し、これらのタンパク質がIgEを介するアレルギー症状の発現に関与していると考察している。その他にもコチニール色素又はカルミン中の夾雑タンパク

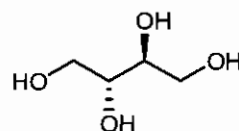


図2 エリスリトールの構造

質が原因であると考察する報告もある。

また、著者らは、コチニール色素により着色されたカンパリオレンジまたはイチゴジュースを飲用後、発症した3名の患者の血清を用いて、ウエスタンブロットにより、エンジムシ抽出液中のタンパク質との免疫反応性を調べ、患者血清全てと免疫反応性を示す約40kDaのタンパク質が見い出した⁷⁾。またこのタンパク質の推定アミノ酸配列を、NCBI BLAST-Pで同源性検索した結果、昆虫ではハチのホスホリパーゼA₁関連タンパク質と高い相同性が認められた。よって、コチニール色素のアレルギー発症は、主色素成分のカルミン酸によるものではなく、製造工程で取り除くことができないコチニールカイガラムシ由来のタンパク質が原因の一つと考えられた。しかしながら、一方で2012年にSugimotoら⁸⁾は、本邦のコチニール色素に対する食物アレルギー患者の好塩基球細胞を用いたヒスタミン遊離試験において、タンパク質が殆ど含まれていない高純度のカルミン酸でもヒスタミン遊離が起こることを報告している。したがって、カルミン酸をハプテン抗原としたアレルギー発症も考えられ、コチニール色素のアレルギー発症には複数の原因が存在する可能性も示唆されている。2012年の消費者庁のコチニール色素に関する注意喚起により、国内の食品用に用いられるコチニール色素は、「低アレルギーコチニール色素」に切り替えられる方向になると予想される。しかし、医薬部外品や化粧品等に用いられるコチニール色素やカルミンの場合は、医薬部外品原料規格にタンパク質の規格が現時点で定められていないため、不純物やタンパク質の除去が十分でない製品の流通は否定できない。また、海外の化粧品等についても同様な問題が懸念される。従って、医薬部外品や化粧品等においてもタンパク質純度規格の改定の検討が今後必要となると考えられる。

II エリスリトールの食物アレルギー

エリスリトールは、ブドウ糖を原料とし酵母によって発酵させる事により作られる四炭素の糖アルコールである(図2)。果物やキノコ類の他、ワインや洋酒・醤油などの発酵食品に含まれており、自然な食生活の中で摂取されているため、安全な食品素材と考えられている。カロリーは0 kcal/gで、砂糖の60~80%の甘味度を有しているため、近年急速に需要拡大し、ノンカロリー食品への応用が広がっている。特にエリスリトールの用途の中で最も需要が高いのは飲料への利用であり、低カロリー飲料・野菜飲料・栄養ドリンクなどに多く含まれている。

著者の海老澤らは、甘味料等の食物アレルギーの全国調査を行った⁹⁾。全国調査の1次調査において、877名の医師のうち、21名の医師から33例(確定15例・疑い18例)の症例報告があり(確定8例、疑い7例)、エリスリトールが最も多い原因成分であった。さらに2次調査において、1次調査で回答された医師の中11名の医師から、1次調査33例のうち、14例(確定11例、疑い3例)の詳細な症例の報告があった。報告された症例は、男性4例・女性10例で、年齢は4歳から64歳までであり、性別に関係なく幅広い年齢層で発生していることが判明した。症状としては皮膚症状のみが5例、皮膚・呼吸器症状が2例、皮膚・呼吸器・粘膜症状が2例、皮膚・呼吸器・消化器が1例、皮膚・呼吸器・消化器・粘膜が1例、皮膚・粘膜が1例、皮膚・頭痛が1例、消化器症状のみが1例であった。従って2臓器以上の症状を示すアナフィラキシーは14例中8例であった。ブリックテスト陰性、皮内テスト陽性であることが多く、典型的な薬物アレルギーと類似性がある。年齢と性別も共通性があまり見られていないことから、食品あるいは家庭用品による感作経路の可能性が考えられた。

エリスリトール摂取による食物アレルギーは以前から報告されているが、2013年にエリスリトール摂取による食物アレルギーの重要な症例報告が2例報告された¹⁰⁾¹¹⁾。Sugiuraらは、8歳の女性がエリスリトールを含む食品の摂取による即時型アナフィラキシー(全身性蕁麻疹 呼吸器症状)の症例を報告した¹⁰⁾。ブリックテスト及び皮内テストが両方とも陽性で、好塩基球活性化試験(basophil activation

test: BAT)においても陽性であることから、本症例のエリスリトールを含んだ食品摂取のアレルギー反応はIgE抗体依存的であることが示唆した。またShiraoらは、11歳の男性がエリスリトールを含む食品の摂取で即時型アナフィラキシー(蕁麻疹、喘鳴、気管支喘息、アレルギー性結膜炎)の症状を呈した症例を報告した¹¹⁾。その患者は二重盲検プラセボ対照食物負荷試験で陽性、皮膚ブリックテストが陽性、BATも陽性であることから、本症例のエリスリトールを含む食品摂取によるアレルギー反応はIgE抗体依存的あるいは肥満細胞への直接刺激による脱顆粒を示唆した。上記の2症例は、患者血清中のエリスリトールに対するIgE抗体を検出されていないが、エリスリトール摂取の即時型アレルギー反応がIgE抗体依存的な反応であることを示唆する初めての報告である。

薬剤などの低分子物質の薬疹誘発性のメカニズムとして、生体中のタンパク質を結合して抗原性を示すハプテン仮説とT細胞に直接認識するp-i仮説が考えられている。p-i仮説は、主にIgE抗体に非依存的にT細胞を直接活性化し、主として遅延型が多い。エリスリトール摂取による食物アレルギー反応は前述したように、即時型であり、IgE抗体依存的な反応であることが示唆されていること、また単純な構造の低分子物質であることから、p-i仮説とは考えにくい。

しかしながら、エリスリトールは炭素4つの糖アルコールであり、還元性のない物質である。ハプテン仮説では、低分子物質が生体内あるいは食品中タンパク質と反応するためには、その物質は還元性を有することが多く、還元性の有していない糖アルコールのエリスリトールが生体内タンパク質と結合することは困難と考えられる。

エリスリトールを含む食品による食物アレルギー発症原因として、エリスリトールの製造過程で混在する不純物のタンパク質による可能性が考えられるが、筆者らが調査したエリスリトール原材料の分析では、タンパク質の混入は検出されなかった。Sreenathらは還元性を有するD-エリスロースを牛血清アルブミン(BSA; Bovine Serum Albumin)と結合させた抗原が免疫原性を有することから、エリスリトールとタンパク質が結合することで抗原性を獲得する可能性を示した¹²⁾。またHegdeらは、同じようにマンノースをBSAあるいはスカシ貝ヘモシア

ニン (KLH: Keyhole Limpet Hemocyanin) で結合されタンパク質複合体を作成し、糖アルコールであるマンニトールのアレルギー患者血清と強く反応することを示している¹⁹⁾。以上のことから、エリスリトールを含んだ食品の摂取によるアレルギーは、エリスリトールがハプテン抗原として、食品製造中あるいは生体内においてタンパク質と結合し、抗原性を示すことによるものと推察される。エリスリトールのタンパク質結合機序の解明が望まれる。

文 献

- 1) 食品添加物活用ハンドブック企画編集委員会. 日本食品化学学会編. 一食品添加物活用ハンドブック—II 食品添加物実用必須データ編. 東京: 産業調査会事典出版センター; 2009. p. 94-95.
- 2) 豊永三恵子, 加藤典子, 上野麻衣, 水野可魚, 是枝 哲, 岡本祐之. 皮膚病診療 2011;33:515-518.
- 3) Kägi M.K., Wüthrich B., Johansson S.G.D., Lancet 1994;344:60-61.
- 4) 原田 晋, 山川有子, 杉本直樹, 穠山 浩. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪: 2012年10月.
- 5) Wüthrich B., Kägi M.K., Stucker W., Allergy 1997;52:1133-1137.
- 6) Chung K., Baker J.R. Jr., Baldwin J.L., Chou A., Allergy 2001;56:73-77.
- 7) Ohgiya Y., Arakawa F., Akiyama H., Yoshioka Y., Hayashi Y., Sakai S., Ito S., Yamakawa Y., Ohgiya S., Ikezawa Z., Teshima R., Molecular cloning, expression and characterization of a major 38kDa cochineal allergen. J. Allergy Clin. Immunol 2009;123:1157-1162.
- 8) Sugimoto N., Yamaguchi M., Tanaka Y., Nakase Y., Nagase H., Akiyama H., Ohta K. J. Allergy Clin. Immunol. in practice 2013;1:197-199.
- 9) 海老澤元宏, 林 典子, 飯倉克人, 杉崎千鶴子, 原田 晋. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013年5月.
- 10) Sugiura S., Kondo Y., Ito K., Hashiguchi A., Takeuchi M., Koyama N. A case of anaphylaxis to erythritol diagnosed by CD203c expression-based basophil activation test. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:222-223.
- 11) Shirao K., Inoue M., Tokuda R., Nagao M., Yamaguchi M., Okahata H., Fujisawa T. "Bitter sweet": a child case of erythritol-induced anaphylaxis. Allergol Int 2013;62:269-271.
- 12) Sreenath K., Prabhasankar P., Venkatesh Y.P., Generation of an antibody specific to erythritol, a non-immunogenic food additive. Food Addit. Contam 2006;23:861-869.
- 13) Hegde V.L., Venkatesh Y.P., Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. Clin. Exp. Allergy 2004;34:1602-1609.

Food Allergy to the substances with low molecular weight

Hiroshi Akiyama¹⁾ and Motohiro Ebisawa²⁾

¹⁾*Division of Food Additives, National Institute of Health Science, Tokyo, Japan*

²⁾*Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergology and Rheumatology,
Sagamihara National Hospital, Kanagawa, Japan*

Summary:

Cochineal extract is a natural red dye produced from the bodies of female insects (*Dactilopius coccus* or *Coccus cacti*). The colored principle in this extract is carminic acid. Carmine is a dye of a bright-red color obtained from the aluminium salt of carminic acid. These dyes have been widely used in the manufacture of food (drinks, meat products, dairy products, milk derivatives and confectionery), medicines, and cosmetics as a safe coloring agent. However, several cases of occupational asthma, cheilitis, and food allergy implicating cochineal extract and carmine have been reported. Erythritol is widely used as a food ingredient due to the chemical inertness, sweetness and non-toxicity. The substance is a self-affirmed generally recognized as safe. Some cases of allergic reaction to foods containing erythritol have been reported. The factors and mechanisms of allergic reaction to carminic acid and erythritol, which are substances with low molecular weight, are discussed.

Key words: cochineal extract, erythritol, carmine, food allergy

(JJACI 2014;28:25-30)