

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報告

第5回(第9回) 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

日時: 2013年8月31日(土) 10:00~15:00

場所: 日本アレルギー学会事務局 会議室

出席者: 委員・理事 13名、陪席 3名

松永佳世子委員長、委員: 相原道子、池澤善郎、板垣康治、田中宏幸、
千貫祐子、手島玲子、野口恵美子、福富友馬、森田栄伸、矢上晶子 各委員、
齋藤博久 担当理事、岩本逸夫 学術担当常務理事
オブザーバー: 中村政志(藤田保健衛生大学)、平郡真記子(広島大学)、
佐々木和実(製品評価技術基盤機構)

欠席者: 宇理須厚雄、加藤善一郎、岸川禮子、澤 充、杉浦伸一、秀 道広、
福島敦樹 各委員、大久保公裕 常務理事

議事概要

【報告事項】

本委員会の目的と活動経緯について、松永委員長より説明がなされた。

「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、大きな社会的問題となっており、学会としての責任ある立場として、本件に対しての正確な情報提供を行うとともに、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2011年7月特別委員会を発足、積極的に活動を行っている。当初定めた到達目標(実態把握、診療施設の情報提供、患者の抗原性の分析、交差反応性の検討等)はかなり達成できたがまだ研究途上のものもあり、現在2期目に入っている。最終目標は、治療方法を開発することであり、なかなか治らない症例の治療方法の開発・提案が課題である。本委員会は残された課題に取り組み、今期をもって活動を完遂する予定であるとの説明がなされた。

【審議事項】

【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. グルパール19S以外の加水分解蛋白含有化粧品の障害実態の把握

疫学調査、抗原解析の進捗状況(担当: 矢上委員)

配付資料に従い、矢上委員から報告された。本特別委員会症例登録サイトに登録されている医療施設(244施設)および日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会員の医療施設(1582施設)に化粧品中のたんぱく質等の安全性に関する緊急疫学調査(アンケート調査)を実施、速報が報告された。送付総数 1826 返信数 580(症例あり: 28施設)

調査1. 化粧品に含まれるG19S以外の高リスク加水分解コムギ末による健康被害: コムギアレルギー34例

調査2. 化粧品に含まれる加水分解コムギ以外の成分における健康被害: 食物アレルギー33例

殆どが成人女性で、赤色色素コチニールが含まれた食材により症状が誘発されていた。今後製品の成分や加水分解物入手し、安全性の検討を行う。

豆乳混入化粧品使用、豆乳製品食物摂取によりアレルギーが発生。

2. 茶のしずく石鹼の障害実態の把握

- 1) 事務局で把握している疫学データの up-to-date (担当：松永委員) 8月23日付の報告
- 2) グルパール 19Sによるコムギアレルギー症例の経過の解析 (まとめ役担当：秀(平郡)委員)

テーマ：本疾患は治るのか？ コムギ摂取と治癒・改善への影響、難治例の有無
各施設から症例の経過を報告 (コムギ摂取状況、症状の出現と検査データの推移、困った症例、問題症例の呈示)

島根大学病院(千貫委員)：病歴上の疑い症例46例、診断基準による確定診断症例36例(経過観察可能33例、経過不明3例)。33名中コムギ摂取16例(症状あり3、なし13：略治)、条件付きコムギ摂取8例(症状あり3、なし5)、摂取なし9例(症状あり3、なし6)、難治症例(使用を中止し2年以上経って特異的IgEが下がっているが症状が出現、初期コムギ、グルテン、特異的IgEが高い人 4、5例)。

相模原病院(福富委員)：確定診断例99例中 経過観察64例(食べていない22例、夕食時摂取15例、軽い運動11例、中等度4例、15-30%が略治) 全く食べられない人もいる。多くの患者でIgE抗体価は減少している。

NHO 福岡病院(岸川委員)：H25.5調査183名中58名回答：コムギ摂取67%(従来の摂取量の70%以上26%、50%以下56%)、摂取していない33%。略治20名位。38%が恐怖心をもっている。

藤田保健衛生大学病院(矢上委員)：81例中経過観察57例、コムギ摂取42例(73.6%)・2例(症状あり)、32例が陰性、難治3例(2例コムギ摂取)

広島大学病院(秀(平郡)委員)：運動誘発あり 92、なし12、接触蕁麻疹 4、治癒例はWDEIA 92例中10。

WDEIAタイプでの治癒10例について：HRT(末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験)は、グルテニン8例で陰性、グルパール19Sは2例で陰性、小麦特異的IgEは8例で陰性。若年層が多い。HRT 1年後 陰性2.4%、3年位 48%。治癒率は1年で1.2%、3年で25%。患者自身がコムギを摂取せず、治ったか判断できない例も多い。

大まかに3割ぐらいが食べられるようになり、7割は工夫しながら食べている。食べている方が食べられるようになっている。

食べられているもの 1割位(ただし全量を摂取しているとは限らない)。

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(まとめ：手島委員)

抗原解析の研究を行っている施設の発表：板垣委員、手島委員、田中委員、中村氏、秀(平郡)委員、森田委員、福富委員他

中村研究員から、グルパール19Sの抗原解析について、製造工程のどこで抗原が生じ、それはどのようなであったか配付資料に基づき報告が行われた。確実例のIgE抗体はグルテンの酸分解95°C(pH1.06)の工程でGP19Sと類似の反応性を示し、マウスを用いた実験でも同工程で感作性が認められた。酸加熱処理の工程で抗原性が生まれたと思われる、LMWグルテニンとγ-グリアジンのQE変換物が主要抗原であろうと説明された。

森田委員から、通常的小麦アレルギー患者は ω -5 グリアジンに反応する割合が高いが、加水分解コムギによる小麦アレルギー患者は γ -グリアジンに反応する割合が高い。 γ -グリアジンペプチドアレイを利用してマッピングによるエピトープ解析を行い QPQQFPFQ が主要なエピトープであることを明らかにした。通常的小麦アレルギー患者の血清を用いた ω -5 グリアジンの主要 IgE 結合エピトープが QQXPQQQ であるのとは大きく異なっている。さらに加水分解コムギの IgE 結合エピトープは PEEFPFQ であることを明らかにした。

手島委員から、グルテンの加水分解処理に伴う感作性の上昇が、処理方法によるものか、分子量変化によるものか、医薬部外品原料規格に反映するときに考慮すべき点について報告された。

1) マウス経皮感作モデルを用いる感作性試験

経皮感作のマウスモデル実験系を用いて、小麦タンパク質の経皮感作能に対する酸加水分解の効果について検討した。その結果、小麦タンパク質の経皮感作能は酸加水分解により一旦増大し、その後分解の進行とともに減弱することが示された。現在、アルカリ処理をしたグルテンについても動物経皮感作能の変化を検討中。

2) ヒト型マスト細胞を用いる惹起能の検討

グルパール 19S を 10kDa、3-10kDa、<3kDa の 3 分画に分け HWP 患者血清で感作した RS-ATL8 細胞の応答性を調べた。10kDa 以上の画分は、分画前のグルパール 19S とほぼ同等の IgE 応答活性が認められ、3-10kDa の画分にも弱いながら活性が認められた。一方、3kDa 以下の画分には活性は認められなかった。

3) グルテン酸加水分解物の SEC 分析並びに Gln 及び Asn の脱アミド化解析。0.5-1 時間では高分子タンパク質の残存が観察されたが、3 時間から低分子化が進み、6 時間を超えると明らかに低分子が増えた。脱アミド化反応は、0.5 時間でかなり進み、6 時間でほぼ一定となった。小麦加水分解により天然の小麦グルテンより感作性、惹起性の上昇した要因として、酸処理による脱アミド化、部分加水分解による高分子タンパク (分子量 10kDa 以上) の残存の 2 つの要因が考えられ、両者が同時に機能する要因を避ける必要があると思われる。分子量 1 万以下ではかなりリスクが減少する。

4. ホームページでの施設情報の収集と広報

前回の委員会で合意した「アレルギー情報センター」の茶のしづくに関する情報を見直し、学会 Web サイトに移行する件について、「患者への FAQ」については、委員間で議論のあるところがあるため、どのように進めるか担当を付託されている福富委員から確認が出された。議長より、「FAQ」改訂については本委員会で明らかになったことで情報公開すべき事項を追加してたたき台を福富委員が作成、委員の意見を求めた上、福富委員がまとめ、松永委員長が最終決定、委員会承認をもって学会 Web サイトの特別委員会の情報ページに掲載することで了承された。「診療可能施設リスト」は現状のまま電子データで事務局に提供、PDF で掲載する。

特別委員会への質問はこれまで通り事務局に寄せられたものは委員長判断を受け、委員または委員長が回答する。

ゲノム研究は、学会特別委員会の研究としてではなく、構成委員の個別研究として主任研究者が責任を持って実施する。その結果を受け、本特別委員会で学会としての活動を協議する。学会 Web で研究協力等は行わない。

5. 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（担当：杉浦委員）

6. 治療方法の開発

茶のしずく石鹼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。

森田委員より、なかなか治らない症例の治療経過が報告された。オマリズマブ投与(150mg)により症状が緩和された。コストがかかる点が難点である。(3回投与10万~120万) 2000例に1例位アナフィラキシーを起こす可能性がある。基礎疾患にアナフィラキシーを持っている患者は特に頻度が高い。初回投与時にも起こり、投与後24時間を経てから発生する場合もある。注意を要する。

個別研究として取り組むのは良いが、委員会方針としてまとめるものではない

7. その他

1) プリックテストで感作した症例の有無 プリックテストの手技と標準化の問題

(担当：千貫委員)

2) ゲノム解析の症例収集の進捗状況と今後の対策 (担当：野口委員)

3) 悠香への今年度の診断書の書式の提案 (担当：松永委員)

ゲノム解析の症例収集の進捗状況と今後の対策について、矢上委員から背景、現状、野口委員から実施に関する説明がなされた。

ゲノム研究については、先の委員会で説明のように藤田保健衛生大学の倫理委員会の承認を得ている。検体収集には共同研究者の各倫理委員会を経て、開業医等は藤田保健衛生大学の共同研究施設として倫理委員会を通す方針。

患者の個人情報を守るため、連結不可能匿名化(患者と新たに付けた番号の対応表を残さない)で行う。

〔ゲノム研究の流れ〕各施設で採血 → 全ての血液を藤田保健衛生大学へ送付(連結不可能特定化) → 血液からDNA検出(理研) → DNA解析装置で解析ゲノム解析(理研・筑波大)。

〔ゲノム解析の意義〕今回の症例群は、使用した人のごくわずか(0.1%以下)が発症していることから疾患発症に与える影響が強い。アレルギーに関連する新規の遺伝子の同定が期待され、治療や予防につながる可能性がある。

先に委員会で承認したゲノム解析のための症例の血液収集について、目標症例数は500~1000例、研究費の関係で10月迄に行う必要がある。症例の実態調査のため先に実施した医師による症例登録は匿名で行われたため、解析に必要な症例数を得るため矢上委員から諮られた。ゲノム研究と臨床対応については切り離して考える事とし、ゲノム研究は出来る範囲から進め、10月一杯で困難であれば、その後は新たに厚労科研費取得に学会が尽力することで合意した。

コムギアレルギー診断書フォームについては、医師から特別委員会に寄せられた意見が背景にあり、特別委員会はフォームにアドバイスをするスタンスとする(医師、患者のためにも要点項目の例示は有益)。特別委員会としては企業活動には関知しない。