

セリアック病とグルテンフリー食品

星野 浩子*・田所 忠弘*

Celiac Disease and Gluten-Free Foods

Hiroko HOSHINO* and Tadahiro TADOKORO*

Celiac disease (CD) is a digestive systemic disorder that damages the small intestine and interferes with absorption of nutrients from food. People who have CD cannot tolerate wheat, a result of an immune reaction to gluten which are found in all forms of wheat (including durum, semolina, spelt) and related grains rye, barley and triticale and must be eliminated. Recognition for CD is an important issue in Japan based on the point of internationalization view. CD affects people in all parts of the world. In Western countries, it is said that the incidence of more than 2 million people in the United States and approximately 1 in every 100 people in the UK have the disease, or approximately 1 in 133 people. Concerning the research of CD have the long history, while promoting the sharing of original information of mutual cooperation of many CD centers and foundations which contributes to many studies and collaborates in the world.

Epidemiological study of CD in earnest for the first time in 2006 was conducted by 2nd Internal Medicine team of Shinshu University in Japan. In this study, Nakazawa H., Makishima H. and Ishida F. (the Japan CD Research Association) reported that the prevalence of CD in Japan was 0.7% at present. Thereafter, unfortunately CD knowledge has not yet been spread through nationwide expansion to date except the immunology in medical field. At present there is no cure, but CD is readily treated by following the gluten-free diet. In this paper, the authors want to explore the approach from the food field research and also support to wheat allergy in Japan with the basic knowledge for CD. The purpose of this review is to extent the knowledge of CD for more matured development in near future Japan with the need for dissemination efforts of gluten-free foods. Trend to making gluten-free foods in Japan, as more food manufacturers will have to join and try to produce safe, tasteful and nice color products. It is also an opportunity for a new type of gluten-free food birth utilizing the Maillard reaction to be. And understanding the basics of CD to help students in registered dietitian training course education through awareness and research.

Keywords: Celiac disease, CD, Wheat allergy, Gluten-Free Food, Maillard reaction

* 東京聖栄大学健康栄養学部

はじめに

セリアック病 (Celiac disease(CD))¹⁾はアメリカやヨーロッパでは広く知れ渡っているが、日本を含むアジアなどでは未だによく知られていない。小麦や大麦、ライ麦などに含まれるタンパク質の一種であるグルテンに対する免疫反応が引き金になって起こる自己免疫疾患²⁾とされ、小腸栄養素吸収の場である上皮細胞の損傷、脱落を伴うことから栄養素の欠乏症³⁾とも密接に関連している。CDは今や世界的な問題に発展しつつあり、欧米での研究者も医学分野を中心に精力的な追究がなされている。

米を主要穀物とするわが国においても2001年においてはすでに小麦アレルギーへの関心から一部の研究者⁴⁾が注目していた。その後、日本の国際化を踏まえ、ようやく最近になってCD認識に対する社会的機運が高まって来ている。

しかし、CDの原因と発症との因果関係についての生体内機構解明は、自己免疫疾患の機構が複雑ゆえに未だ不明な点も多く、大部分のCD患者に対する具体的な根治方法もなく、グルテンを含まない(グルテンフリー)の食事療法が効果的かつ日常的にも実行可能な対処方法として推奨されている。すなわちグルテンフリー食品を摂る事でCDの症状悪化を防ぎ、かつ小腸機能の回復を図ろうとするものであるが、食生活実践の場である市販食品の購入にあたっては、小麦を主体に麦類を含んだ加工食品が多数存在することから栄養士や管理栄養士の的確な助言を受ける必要がある。小麦、ライ麦や大麦など麦類全般に渡る除去食以外の対処方法は現在ない¹⁾ことからCD患者においてはまず回避すべき食品のリストアップを行う必要性がある。現時点では完治させる方法が無いが故に、グルテンフリーの食生活は継続的にしかも生涯続けなければならない^{5,6)}。一般的にCDはコーカシアン(白人種)にみられる(Table 1)もので、130~300人(西ヨーロッパ)に1人の頻度¹⁰⁾で、世界的にも100~300人に1人の頻度¹¹⁾とされている。米国やオーストラレーシアでも人口に対して約1%^{12,13)}と見積もられている。また、中近東からインドへかけても近年増加の一途を辿っているとも報告^{14,15)}されている。最近の総説では、条件によっては70~200人に1人¹⁶⁾の頻度との報告もある。一方、有色人種には極めてまれであり、マイナー感が強いため一般的な認知度は極端に低い。しかし、インターネット情報整備が急速に展開されている現在においては、最近CDに関する情報が日本においても飛び交うようになりつつある。

Table 1 Prevalence of CD in Europeans and people of European ancestry based on unselected population serological screenings.

Europe	
Czechoslovakia	1: 218
Estonia	1: 88
Finland	1: 99
Hungary	1: 85
Ireland	1: 122
Italy	1: 106
Norway	1: 262
Portugal	1: 134
Spain	1: 118
Sweden	1: 190
Switzerland	1: 132
Netherlands	1: 198
United Kingdom	1: 100
United States	1: 133
Australia	1: 251

1)Francesco Cataldo, Giuseppe Montalto; World Gastroenterol 2117 April 21; 13 (15) :2153-2159. より転写

CD患者にとってはグルテンフリー食品が食生活上必須¹⁷⁾となるため、日本人の海外在住者あるいは、海外旅行者を含めてグルテンフリー食品に関する様々な外国の現地情報は重要となる。一方、個人あるいは企業体のインターネット情報共有化の進展を受け、日本でも海外輸入グルテンフリー食品依存型とも呼べる状況から少しずつ脱却し、国内産グルテンフリー食品開発と販売の機運も高まりつつある。

他方、平成23年度日本政府観光局報告によると国際化を踏まえた訪日者数は3月期で約90万人が訪日、年間で約1000万人、国土交通省観光白書によれば外国人延べ宿泊者数は1756万人¹⁸⁾にも及ぶことから、日本でも数年先には、小麦アレルギー問題と相まってグルテンフリー食事メニューの提供環境整備も必要と予想され、国際社会の一翼を担う日本にとっては新たに食環境の整備に、改めてアレルギーに関する国際化も視野に入れなければならないであろう。

よって、CDに対する知識情報の整理と社会生活上重要となる日本におけるグルテンフリー食品市場のグルテンフリー食環境の普遍化に向けてもその基礎構築を早急に試みる必要がある。

本論文はCDを惹起する原因麦類やトリガーとなって

いる含有たんぱく質でもあるグルテン摂取後の免疫機構に対するこれまで発表されてきたCDに関する文献を機軸とした。一方、グルテンフリー食品に対する日本独自の視点からの開発促進を促す礎あるいは国際化社会を踏まえた食品市場への普遍化を図る視点も含め、今後大いに本論文が参考となることを期待して以下CDとその関連研究状況を紹介する。

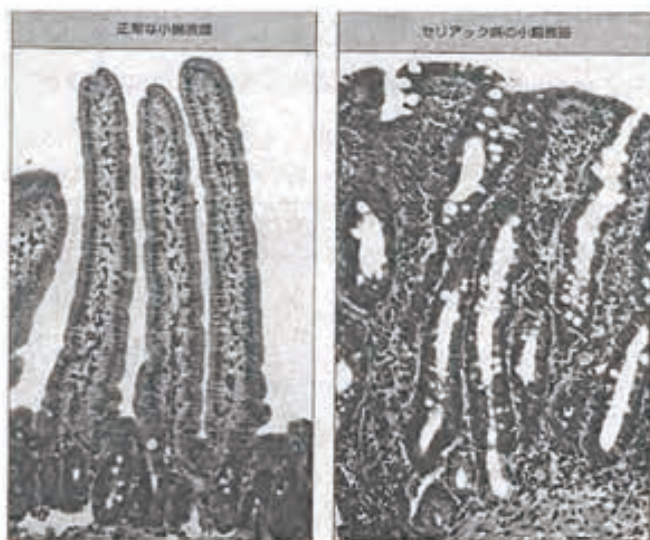
セリアック病の理解と取り組み現状

セリアック病 (CD, Celiac disease または Coeliac disease) の語源は、ギリシャ語由来の「腹腔」を意味するとされ、古代ギリシャ時代に本疾患を記述したとされるカッパドキアのアレタイオス (Aretaeus of Cappadocia) 著作の翻訳¹⁸から、ギリシャ語の「koeliakos」すなわち「suffering of the bowels」を意味することを見出したイギリス医師のサミュエル・ジー (Samuel Gee) が文献¹⁹としたことが発端で、19世紀にセリアック病として記載されるに至っている^{20, 21}。民間伝承的に知られていたこのCDも1952年に至り、ようやく英国バーミンガムの内科医チームによって明確にその存在が発見²²されたものである。一方、CDの症状が穀類の中でもとくに小麦グルテン摂取と密接な関係にあったこともすでに示唆⁴されてはいたが、1950年にオランダの小児科医 Willen Dicke²³により、小麦デンプンではなく、グルテン、

すなわちグリアジン²⁴を含む小麦粉を利用することによると、また、さらに小麦の他、ライ麦やオーツ麦などの麦類を利用、食した場合でも引き起こされるものであるとし、セリアック病と麦類摂取との因果関係をより明らかにした。現在、CDは小麦加工食品の消化過程で生じるグルテン派生ペプチドを主な抗原とし、その他大麦、ライ麦、オーツ麦などに含まれるプロラミン類のタンパク質でも引き金となって起こる免疫反応の亢進であり、さらに栄養素の吸収を担う小腸の上皮細胞が損傷、脱落 (Photo 1.2) するに至るまで波及することで様々な症状を呈すると理解されている。

CDの人の約10%は、肘、膝、臀部、肩、頭皮の伸筋領域に対称的に分布する強いかゆみを伴う丘疹小水疱性発疹である疱疹状皮膚炎を起こす。この発疹は、高グルテン食によって引き起こされることがある。CDは、糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、ダウン症候群にも関連しているとされている。なお、吸収系そのものの欠損によって吸収不良症候群に至るものが原発性吸収不良症候群 (primary malabsorption syndrome) であるが、さらにその中でも、吸収障害が全栄養素に及ぶものをスプルー症候群 (sprue-syndrome) と呼び、celiac disease (celiac sprue, グルテン腸症) と熱帯性スプルーがこれに該当するとされている。

歴史上のCDは古く、治療方法もないまま現在に至っているものであるが、新たな科学的技術や解析法が導入され半世紀以上を経た今、ようやくこれまでの研究集積から主にグルテンによる自己免疫疾患で、その体内機構についても詳細な研究が報告^{25, 26}されている。欧米諸国では人口の約1%の有病率で免疫を介した腸症の人がいる²⁷と、また、米国では1980年代以降倍増したともいわれ、CDが今や世界的な問題に発展してきている。これと並行してCD患者に対して欧米社会では早期より様々な組織的取り組みが行われている。米を主要穀物とする日本においてCDは、小麦アレルギーの一環としてアトピー性皮膚炎やbake's asthmaが主流となり、第三番目としてグルテン感受性腸炎、すなわちCDが位置づけられ²⁷ている。欧米人との関連遺伝子の違いや米を中心とした日本の食生活の影響なども考慮に入れるとその明確な発症には欧米と異なる差異もあると推察されるが、日本の食生活と発症の関連性を研究したものは見あたらない。また、小麦グルテン摂取により腹痛等が起こっても食物それらも麦類アレルギーにその原因の可能性を知っている人はほとんどなく、ましてや病院で検査と診断を仰ぐまでも至っていない。現状の日本では、2006年初めての本格的なCDの疫学調査が



正常小腸上皮組織

セリアック病

Photo 1.2

エッセンス免疫学 (第2版) Peter Parham, 監修 笹月健彦
 メディカル・サイエンス・インターナショナル, p389
 ~391 (2012年3月) より 転載

実施され、その罹患率は0.7%であったと信州大学第2内科中澤英之、牧島秀樹、石田文宏ら（日本セリアック病研究会）が報告²³⁾している。しかし、一般的認知度は低いまま推移している。学会レベルでは第302回日本内科学会九州地方会例会を見ても、CDに関する事例²⁴⁾も報告されている。また、CDに関するネット上の情報がこれまで以上に増加しており、食物アレルギー診断ガイドライン2012²⁵⁾の中にもCDの記載があり、徐々に社会的認知度は高まってきている。

一方、近年における小麦摂取量との関連性を考究した研究報告はまだなく、国内消費仕向量²⁶⁾は600万～640万トンで推移、このうち、食パン、中華めん、うどん、ビスケット、スバゲッティ等の食料仕向量は550万～590万トンで1人当たり消費量は31～33kgで全体的な量的推移について近年さしたる変化はない。2011年の総務省「家計調査」の結果では、一般家庭におけるパンの消費額がコメを上回ってきたことが報告されており、うどん文化も含め、小麦食品類を摂取する機会²⁷⁾は日本では多い。他方、実際に小麦類を食することが出来ずに、グルテンフリー食品を入手することに大きな精力を傾けて食生活を送っている人の中にも単なるグルテンアレルギーではなく、遺伝的素因とも絡まってより重篤性の高いCDの存在も否定できない。今後とくに栄養士や管理栄養士の立場を踏まえるとこのCDに対する知識的情報の整理は重要であろう。また、国際化、異文化交流の視点もわきまえ、食品学や調理学的見地からもCD患者に対する日本独自のグルテンフリー食品開発の要求度は高いと考えられ、とくにグルテンフリー食品を基本にした食事メニューの積極的な取り組みと提示の普及が重要である。

CDの遺伝的素因^{28), 29), 30)}

患者の近親者にもCD患者が見られる事から遺伝的要因も大きいと考えられている。遺伝子からのアプローチでは、多くの研究報告から、白人および西アジア人種の約4人に1人が、HLA(ヒト白血球型抗原:human leukocyte antigen)-DQ8または-DQ2対立遺伝子を有する³¹⁾としているが、これらの対立遺伝子を有する人々の約20人に1人のみがCDを発症する。HLA-DQ2またはHLA-DQ8をコードする遺伝子は、一般的な白人集団のおよそ40%に認められ、CDを有する個体の99%超に存在するが、なぜ発症は1%に留まるのかについては不明である。セリアック病にはHLA-DQ2またはHLA-DQ8をコードする遺伝子は必須の決定因子ではあるが、十分な決定因子ではないとされ、環境的素因を考

慮する必要が示唆されている。CDが特定のヒト白血球抗原(HLA)クラスII遺伝子と強く関連していることはよく知られ、その遺伝子は6番染色体短腕21領域(6p21)に位置するHLA-DQ2とHLA-DQ8として知られている。ほとんどのCD患者(約95%)は、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIタンパク質であるHLA-DQ2をコード(暗号)化した遺伝子を発現している。残り5%の患者は普通HLA-DQ8が陽性であるとされている。

CD自己免疫疾患の推定機構

自己免疫疾患の機構については、グリアジン特異的なT細胞の応答が、腸管の組織トランスグルタミナーゼ(tTG)の作用により促進されると報告^{32), 33)}されている。抗原提示分子であるHLA-DQ2を介する抗原認識によりIL2レセプターの発現が促進され、IFN- γ などの免疫細胞を増殖、活性化するサイトカインが放出されるためであると報告されている³⁴⁾。すなわちHLA-DQ2またはHLA-DQ8と結合したグルテン由来ペプチド(エピトープ)が、特異的なT細胞を刺激することに起因するものと考えられている。

CD素因タンパク質

CDは、小麦に含まれるグルテンタンパク質の構成成分であるグリアジンに対する感受性が主原因となって起こる遺伝性疾患と考えられているが、ライ麦や大麦中のプロラミンに属するタンパク質(Table 2)が存在する¹²⁾ことでも発症する。遺伝的な感受性を受け継いだ者にグルテン由来ペプチドのエピトープ部位により、グルテン感受性T細胞が活性化され、過剰な反応亢進により小腸粘膜絨毛萎縮や損傷、脱落を引き起こすと考えられているが、詳細は不明な点が多い。一般的な症状としては、下痢および腹部の不快感を伴うが、典型的な症状はないとされる。

治療と食事

CD患者に対する食事対応による治療として、小麦、ライ麦、大麦を含む食品を避けるグルテン除去食療法を行うとある。グルテンは市販のスープやソースを始め、アイスクリームやホットドッグ等にも使用されており、患者は管理栄養士あるいは栄養士の的確な助言に従い、慎重に食生活の組み立てを実施することが求められる。助言に従った実施により、その効果は迅速に現れ、症状は1～2週間で消失するとされている。なお、グルテンを含む食品を摂取すると寛解が妨げられ、再発する可能性も高い。しかし、グルテン除去食を実行しても症状が

Table 2 穀類のタンパク質のプロラミン画分

Grain	Prolamine	%Total Protein
Wheat	Gliadin	69
Barley	Hordein	46-52
Rye	Secalinin	30-50
Oats	Avenin	16
Corn	Zein	55
Millet	Panicin	40
Rice	Orzenin	5
Sorghum	Kafirin	52

Gluten Sensitivity Vs. Celiac Disease**) Vs. Gluten Intolerance

**) Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem; Francesco Cataldo, Giuseppe Montalto ; World Gastroenterol April 21, 13 (15), 2153-2159 (2007).

継続する場合もあり、この場合には難治性セリアック病と呼ばれる状態に進行したと考えられている。

グルテン含有の小麦の歴史の理解^{35) 36)}

麦類を代表する小麦の世界総生産量は、おおよそ6億5000万トンと米の世界総生産量に匹敵する。日本での生産量は、おおよそ80~90万トンであり、総需要量は、過去の総需要量の平均に基づき561万トンの見通しとなっている。日本で1年間に消費される小麦の量は、約635万トンであり、世界でも有数の消費国となっている。わが国における小麦消費量のうち、国内生産小麦は約14%であり、大半は輸入でまかなわれている。

現在、小麦は米とならび世界の食文化を二分する穀類の代表ではあるが、CD患者にとっては、小麦、ライ麦や大麦中に存在するたんぱく質によって引き起こされる自己免疫疾患でもあることから食事療法に関わる問題として麦類への理解を深めることも重要であり、主にグルテンフリー食品の基礎理解に必要とされる情報についても整理した。

先ず小麦の原産地は、現在のカスピ海南岸地域、アフガニスタンからイラン、イラクにかけての地帯だと言われている。栽培の歴史はきわめて古く、最も原始的なヒトツブコムギの栽培は1万5年前から始まっていた。パン用の小麦(バンコムギ)は6000~7000年ほど前に、

多粒系小麦とタルホコムギの混交によって生まれたとされている。このバンコムギは、まずメソポタミア(現在のイラク)で栽培が始まり、紀元前3500~2600年頃の新石器時代に、フランスやスペインに伝えられ、次第に他のヨーロッパの地域でも栽培されるようになっていった。中国への伝来は数千年前に北方の新疆、蒙古と、南方のインド、ビルマからの二つと推定されており日本へは紀元前1世紀頃と考えられている。始めは粒として食用に供していたが、粉にすると美味しくなることを発見してから、人類の食生活は大きく変化していった。製粉の技術はローマ時代から次第に発達し、現在ではほとんどオートメーション化した無人装置で多様なタイプの小麦粉が生産されている。3000年前にはパスタの原料として使われているデュラム小麦(マカロニ小麦)の栽培も始まっている。古代エジプト人はサドルカーンと呼ばれる石皿の上で小麦をすり潰す道具を使っていたが、その後、ロータリーカーンという回転式の石臼を考案したとされる。彼らは製粉した小麦粉に水分を加えて練り上げると弾力性、粘着性が生まれるという特性(グルテンの性質)を知っており、紀元前1500年ごろに発酵パンを発明することとなる。このパンは紀元前800年頃にはギリシャに、その後ローマに伝わったとされ、そして現在に至っている。この間、先に記述した古代ギリシャローマの医師、カッパドキアのアレタイオス(Aretaeus)は、病気をよく認識し、coeliacとしてすでに今でいうCDの記述をしており、穀物との関係まで洞察していたと思われる。小麦パン食文化圏ではCDの付随は当然と考えられる。しかし、その原因の考究については科学、すなわち医学を始め、植物学、食品化学、生化学等々、とくに遺伝学やバイオテクノロジーの発展を待たざるを得ず、近年に至ってようやくグルテンは、小麦、ライ麦、大麦から成る穀類の内胚乳に存在するタンパク質から成り立っていること、また、グルテン形成タンパク質は胚芽を成長させるための窒素源として植物内で機能しており、麦類には必須の成分であることが分かかって来た。さらに食品化学的にも小麦、ライ麦及び大麦、並びに場合によってはオーツ麦中のタンパク質は、CDにおいてリスク因子とされている。

グルテンは、 α , β , γ 及び ω グリアジン、ならびに低分子量及び高分子量(LMW及びHMW)のグルテニン(小麦中)、ホルデイン(大麦中)、セカリン(ライ麦中)及びアベニン(オーツ麦中)等の各種タンパク質から構成¹⁰⁾されている。ホルデイン及びセカリンは、 γ 及び ω グリアジンならびに低分子量及び高分子量グルテニン(小麦中)と相同性である。アベニンは、ホルデイン及びセ

Table 3 グルテンタンパク質の分類と特徴 (Wrigleyら)

New classification (Prolamin)	S-poor	S-rich			HMW
Old classification	ω -gliadin	α -gliadin	γ -gliadin	Glutenin LMW subunit	Glutenin HMW subunit
Amount of amino-acid composition(mol%)					
Glx (Almost Gln)	14~53	36~42	39~40	38	34~39
Pro	20~30	15~16	18~19	15	13~16
Gly	0.9~1.4	1.9~2.7	2.7	3.3	14~20
Phe	8.1~9.0	3.7~3.9	1.4~1.7	4.7	0.3~1.1
Lys	0.3~0.5	0.5	0.5~1.1	0.7~0.8	0.9~1.1
Cys	0	1.8~1.9	1.9~2.0	2.7	0.4~1.5
Met	0~0.1	0.9~1.2	0.9~1.7	0.6	trace~0.4
M.W. (kDa)	44~78	32	38~42	36~44	95~136

Wrigley CW. And Bietz JA. Wheatechemistry and technology(Pomeranz Y.ed)American Association of cereal chemists 159(1988)

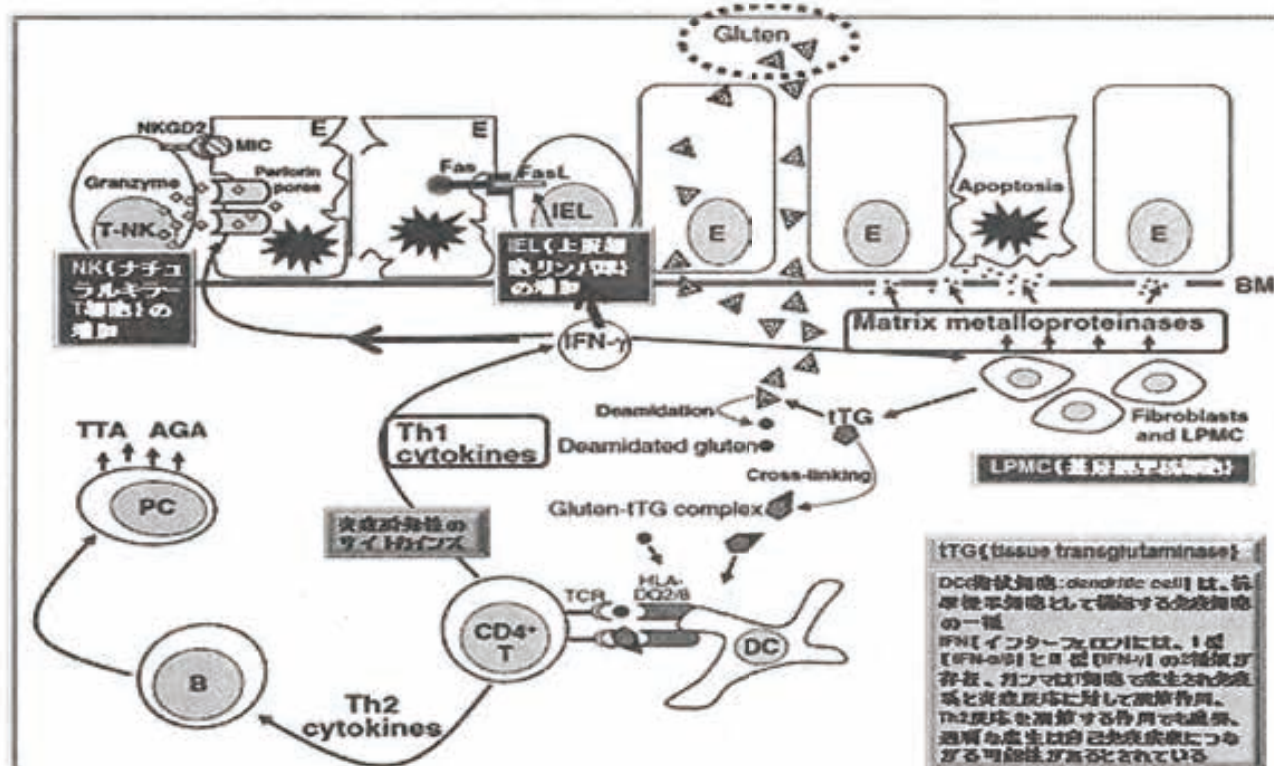


Figure 1 CDにおける小腸上皮細胞のダメージの機構 (A.Di Sabatino et al. Autoimmunity Review 11 (2012) p746-753) に加筆

カリンよりも、系統的に小麦グルテンから違い。食品化学分野においてグルテンは、グリアジン（分子量 16~40kDa, 1本のポリペプチド鎖から構成される単量体タンパク質）とグルテニン（いくつものポリペプチド鎖がジスルフィド結合を介して重合したものを主体として形成され、グリアジンは、グルテン画分の約半分を占

め、 α -グリアジンは、グリアジンの50%を超える^{37,38}。さらにグリアジンは電気泳動上4つの主要分画（ α 、 β 、 γ 、 ω -グリアジン）に分離（Table 3）され、この内 α -グリアジンの1成分A-グリアジンが100アミノ酸残基当り32のグルタミン（Q）および15のプロリン（P）を含むのが抗原となるのではないかと推察（Figure 1）

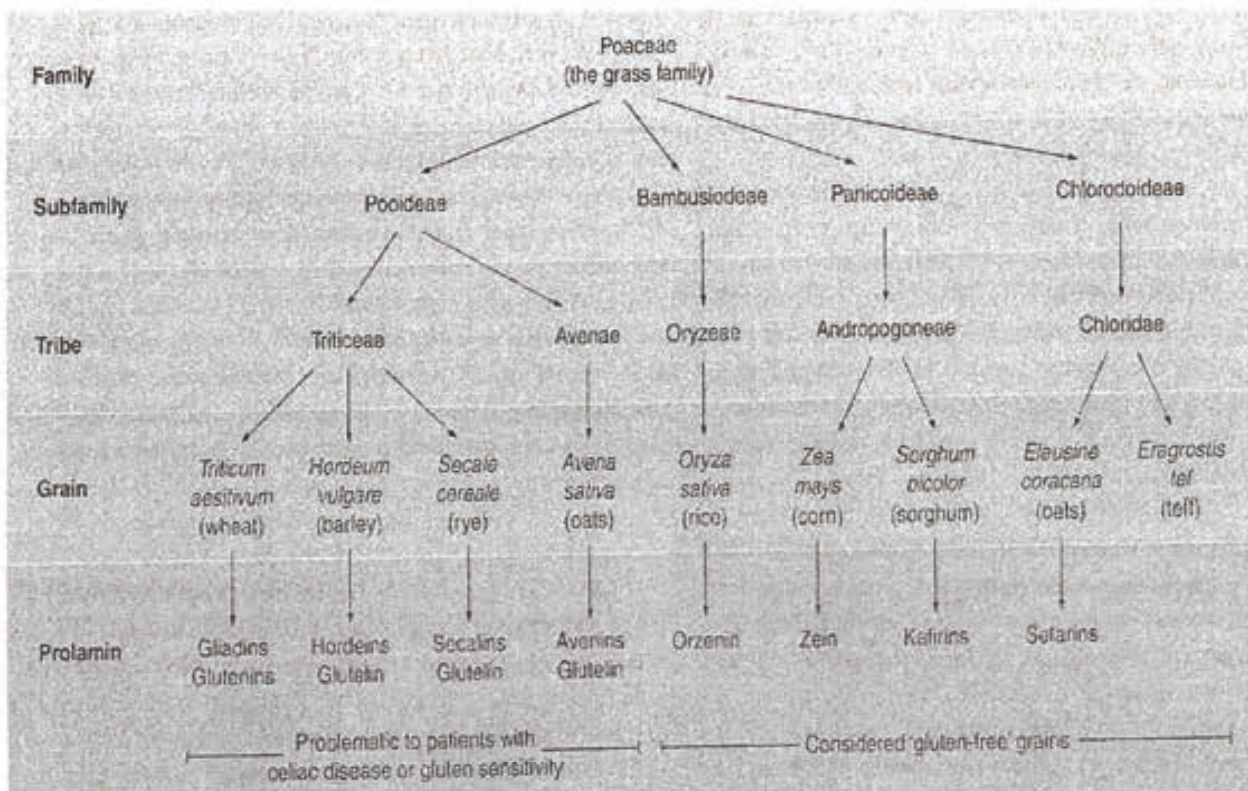


Figure 2 グルテンタンパク質の分類

Celiac disease and gluten sensitivity patients react to the toxic peptides produced by members of the Triticeae tribe, including the grains of wheat, barley and rye. Some patients also react to the prolamins in oats. Adapted with permission from (39).

文献 42) Amy C Brown : Gluten Sensitivity ; problems of an emerging condition separate from celiac disease, Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 6(1), 43-55 (2012).

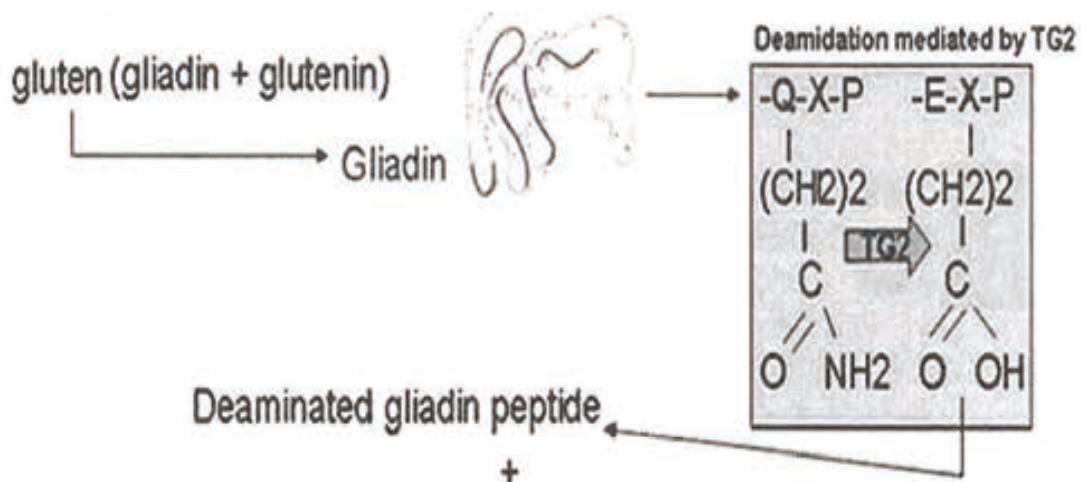


Figure 3 グリアジンタンパク質の脱アミノ化

文献 Valli De Re. et al., Clinical Biochemistry 2012

されるに至っている。一方、これらに共通するアミノ酸配列はPSQQ及びQQQPであると報告³⁹⁾されている。

また、最近の報告⁴⁰⁾では、CDと関連するT細胞エピトープ部位と結合するグルテンペプチドのアミノ酸組

成もわかってきた。グルテニンはそのままの形ではアルコールに溶けないが、ジスルフィド結合を切断し単量体の形(サブユニット)に解離させるとアルコールにも溶けるようになる。したがって最近ではグルテニンサブユ

ニットも基本的にはプロラミン類⁴⁰⁾として分類(Figure 1)⁴²⁾しようという考え方が定着しつつある⁴³⁾⁴⁴⁾。なお、オーツ麦のプロラミン(アベニン)は、大部分のセリアック病にとっては許容されるが⁴⁵⁾⁴⁶⁾、少数のセリアック病においては陽性の反応を誘導⁴⁷⁾し得ることも分かっている。1日当たりわずか10mgのグルテンの摂取でも、症状が誘導され得るので、現在のところ、唯一の治療は、小麦、大麦およびライ麦を完全に回避すること⁴⁸⁾であることから当然のごとくグルテンフリー食品開発へと繋がったものと理解できる。

Figure 2,3にそれぞれグルテンタンパク質の系統的分類⁴⁹⁾と発症機構に関与する酵素反応⁵⁰⁾について、さらにFigure 4にグルテン摂取後の小腸上皮細胞内で引き起こされる推定一般的機構を示した。

グルテンフリー食品

グルテンフリー食品とは、一般的に主に小麦中に含まれるグリアジンとグルテニンたんぱく質の複合体で粘弾性を有した物性を持つものがグルテンと称されている。よって、グルテンフリーはグルテンを全く含まないかあるいは20ppm以下のグルテン含有量であれば、グルテンフリーと、食品表示の立場を踏まえて米国FDAが定義している。これを受け、グルテンフリー食品の開発やグルテンフリー献立も報告^{47), 48)}されている。しかし、アレルギー患者にとっては、微量のグルテン残存問題や継続的な摂取による影響も見逃せなく、多くの疑問も残ると報告⁵¹⁾されている。また、「グルテンを含まない free of gluten」「グルテン無し without gluten」「ノーグルテン no gluten」が同義語となっているので食品表示

における用語の統一も今後の課題である。国連の食品安全委員会における新安全基準(2008/7/4)では、グルテンなしとラベルを貼られた食品は、小麦、ライ麦、大麦、あるいはオーツ麦を含んではいけないとあり、また、グルテンのレベルは1kgにつき20mgを超えてはならないとしている。現在EU27か国もこの基準を採用しているとある。

グルテンフリー食品の基本となっている食品素材については、アマランサス、ソバ、キノア、テフ、ワイルドライス、コーン、ミレット、米、ソルガムなど様々なグルテンタンパク質を含まないとされている素材のより有効的利用方法が報告⁵²⁾されている。

現在グルテンフリー食品市場は不況知らずで、急激に伸びている。アメリカ合衆国のマーケティングリサーチ会社である「ニールセン」の市場調査によれば、2008年9月までの12か月間のグルテンフリー食品の売り上げは13億ドルであり、前年同期間に比べて21%アップしたとの報告がある。

また、アメリカ合衆国カリフォルニア州・ロサンゼルスで発行されている「ロサンゼルス・タイムズ」によると、日用品の市場調査会社「パッケージド・ファクト」の調査ではグルテンフリー市場は2008年以降、年28%の成長率で拡大しているという。2012年は42億ドル、2018年までには62億ドル⁵³⁾を超えると予想されていたが、実際2012年の報告⁵⁴⁾で市場規模は124億ドル、今後年率18%の伸張と想定している。主力商品はスナックやグラノーラ・バーで、業界総売上高の15%を占めている。国内の成人のうち、グルテンを避ける人は2010年の15%から今年は18%に増えたという結果となってい

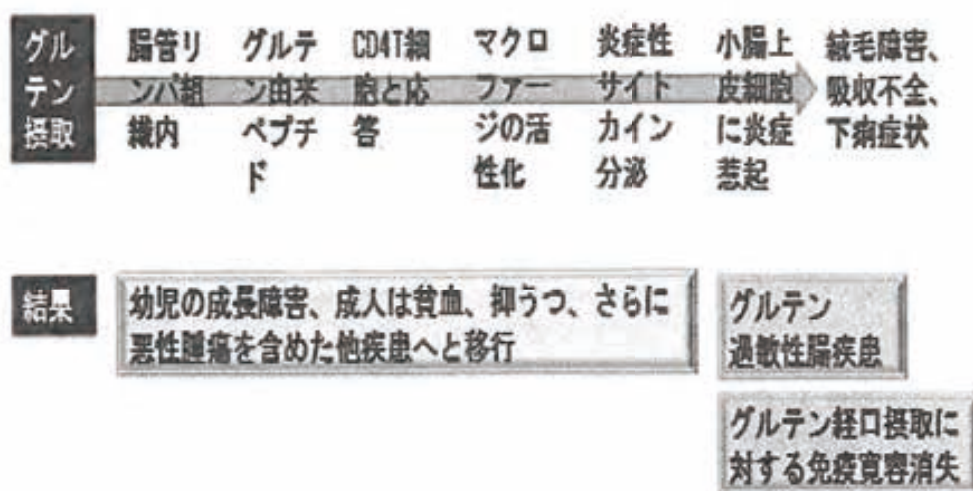


Figure 4 グルテン摂取後のCD発症に至る推定機構概略

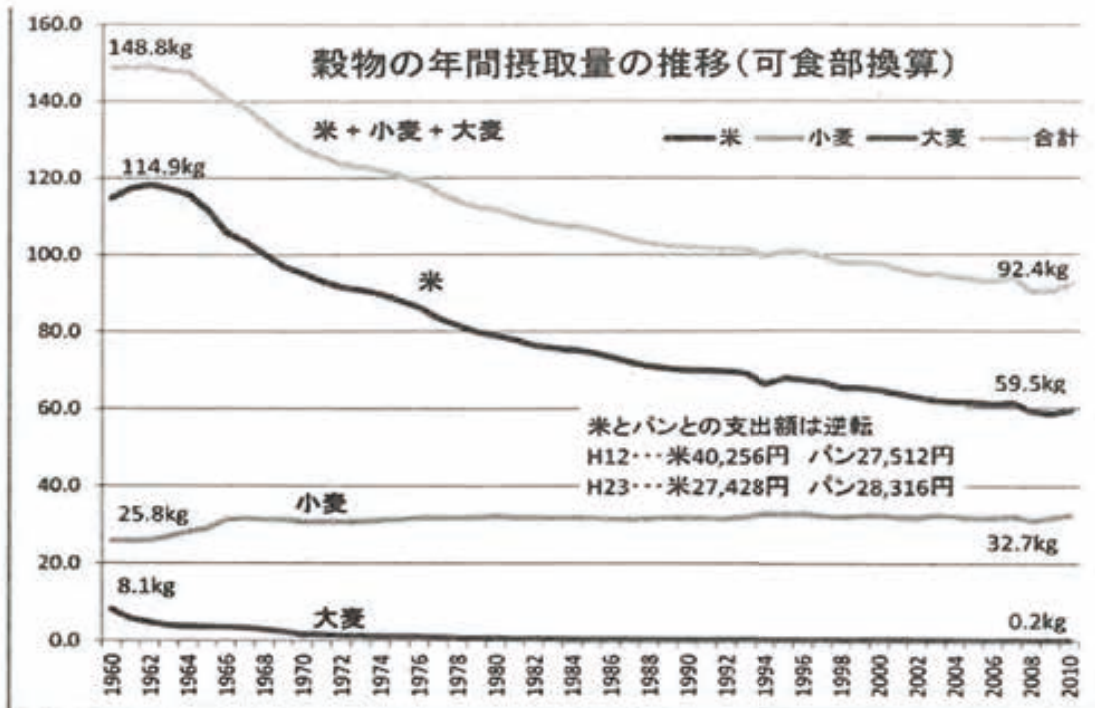


Figure 5 日本人が摂取している穀類(米、小麦、大麦)年間摂取量

る。

CDになると、グルテンフリー食品利用の食生活が必要となってくる。CDの患者は、少量のグルテンでも小腸粘膜に特徴的な変化を起こし吸収不良を起こす。そのため、グルテンを含むすべての食品を避けなければならない。グルテン除去食療法を行わなければ、死亡率は10~30%となる。適切なグルテン除去食療法を行えば、死亡率は1%未満で、主に最初に重症であった成人が死亡することが多い。合併症として、難治性スプルー、膠原性スプルー、腸管リンパ腫発生がある。セリアックスブルー患者の6~8%が通常50歳代で腸管リンパ腫に罹患する。他の消化管悪性腫瘍(例、食道癌、中咽頭癌、小腸腺癌)の発生率は上昇する。グルテン除去食療法の遵守によって悪性腫瘍のリスクは有意に減少するとも考えられるが、グルテン除去食がこれらリスクを減少させるかどうかはわかっていない。また、グルテンを長期に渡り除去した後、食事に再導入することに耐えうる患者もいると言われている。グルテン摂取をいったん中止すると、小腸の絨毛組織表面とその吸収機能は正常に戻る。グルテンはさまざまな食品中に広く含まれるため、セリアック病の人は避けるべき食品の詳細なリストと病人食の情報⁵⁵⁾に関して栄養士の助言が必要になってくる。グルテンを避ければ、CDのほとんどの患者は良い状態を保てるが、長期間CDが継続すると、わずかな

割合だが腸にリンパ腫を形成し、死に至る患者もいるという。グルテン除去食を厳格に守ることで、腸の癌やリンパ腫などの長期間にわたる合併症のリスクを減少させられるかは不明である。一方、グルテンフリー食品の開発にあたって今後の研究では、メイラード反応を利用し小麦アレルゲンを不活性化し、低アレルゲン化小麦の創作⁵⁶⁾を計る段階にも突入しており、食品開発の新たな技術にも大いに期待できる。

考察

CDの患者は、治療・症状を改善するためにグルテンフリーである食事を摂取しなければならないが、小麦粉やライ麦粉の入った食品、麦芽・大麦・ビール・その他インスタント食品はグルテンを含む危険性があるので、食品表示頼りでの購入となる。しかし、外食、とくにレストラン等における食事の場合には把握しきれない現状であるが故に困難さがある。とくに日本では、セリアック病に対する認知度が低いため、小麦をはじめとした麦類を食材として使用する場合、グルテンフリーの調理場としての確立は程遠い現状と思われる。しかし、米と大豆を主体とした日本食文化が定着していることから米、大豆、そば、とうもろこし、いもなどを原料とした食事や食品類の製造が多いことからグルテンフリー食や食品の開発を比較的簡単に行うことが出来る可能性

が高い。CD は白人種に多く、日本人を含むアジアなど有色人種にはまれな疾患であるとされている。このことから、その食事療法に必要なグルテンフリー食品は白人種の住むヨーロッパやアメリカなどの地域に広く用いられている。小麦を主体としたグルテン食中心の食習慣が少ないと考えられているアジアなどでは、CD を発症することも少なく、グルテンフリー食品を使用することもまれということとなる。それぞれの地域で長年の食習慣による遺伝的影響なども考え合わせれば、CD 発症が単なる遺伝子の問題に帰結するだけでは解決しえない問題も多く提示されている。すなわち、CD の発症原因として環境的因子を加味しながら考えなければならない。グルテンに対するアレルギー反応を起こす人が年々増えている。白人に CD の患者が多い理由の一つとして考えられることは、2010 年度の統計 (Figure5) によると、日本人が 1 年に食べた小麦粉の量 (可食部換算) は平均で 32.7kg であり、1 日に平均約 89g 食べた計算になる。アメリカ人の小麦摂取量が約 3~4 倍量と考えると、CD 発症のリスクは小麦グルテン摂取量とも比例して考えることも出来る。逆に日本人やアフリカ人に患者数が少ないと考えられる理由の一つは、主食の違い、すなわち小麦を主食とした欧米食に比較して米と大豆を主体とした日本食にその要因をうかがうことができる。

日本の場合、ここ数年とくに小麦の摂取量に増加は認められてはいないが、グルテンアレルギーの増加に伴ってグルテンフリー市場性はその要求度を増している。小麦アレルギーであれば免疫グロブリン (IgE) に白血球中の好塩基球、肥満細胞が反応して放出するヒスタミンによる症状がでるが、CD では小腸の絨毛が萎縮し、各種栄養素の吸収障害をきたすことで重篤性が増す。胃腸症状や全身症状は人によって様々であるが、場合によっては死に至ることもある。いずれの場合でもグルテン

感受性であることには変わりなく、自己免疫不全を踏まえグルテンを含まない食品を摂取することが重要となる。グルテンアレルギーを持つ人は、料理を作る際や食品を購入するときにグルテンが含まれていないかを確認することが必須となってくるため、欧米同様、日本でも消費者に対する安全性を高める意味からも食品としてのグルテンフリー表示は必要と考える。FAO/WHO コーデックス委員会では「グルテン不耐症患者のための特殊用途食品の規格」の改訂がステップ 8 (第 31 回総会 (2008 年) に提出 (Table 4) され、日本も参加していることから今後、グルテンフリー食品の規準作りが促進されて行くことが期待できる。

日本においては米粉や玄米・とうもろこしを原料とした麺類などのグルテンを含まない商品もすでに製造され、多種類の食品が存在するので、食べ物の選択には、以外と困らないものと考えられるが、少量ながら小麦を使用している食品も多く、厳密さを求める CD 患者には、その選択は困難といえ、やはり厳格なグルテンフリー食品の表示制度の早期確立が求められるところである。しかし、通常、グルテンが含まれる小麦やライ麦、大麦などの穀物には繊維や鉄分、亜鉛、ビタミン B 群などの大切な栄養素が含まれているため、これらの穀物を摂取しないグルテンフリー・ダイエットを行うと、大切な栄養素が不足することも起こり得るので、注意を要し、高度な医療と対応できる管理栄養士が果たす役割は重要かつ大きいと考えられる。また、市販されているグルテンフリー食品を摂取すると、砂糖や脂肪、炭水化物、塩分などの摂取量も高くなりがちなので減量目的で行う食事療法としては適切さを欠くものであることも認識しておく必要がある。近年、過度な減量に伴う食事療法は不適切かつ科学性に乏しい健康志向傾向であるとの指摘を受け、CD に対する食事療法と減量目的の療法を混

Table 4 FAO/WHO 合同食品規格計画 第31回コーデックス総会資料 (農林水産省)

<栄養・特殊用途食品部会 (CCNFSDU) >

事項	概要	審議結果
グルテン不耐症患者のための特別用途食品のコーデックス規格改訂案	小麦不耐症患者及びセリアック病患者の為に病者用食品に関して、グルテンフリー食品、低グルテン食品等、表示するための規準を定めるもの。	セリアック病患者によって低グルテン食品が適切に使用されるよう、広報キャンペーンに力を入れるとともに、小麦不耐症患者のオート麦摂取に関するリスク評価を推し進めるべきとの EC の意見に留意した上で、原案どおり採択された。
乳児及び年少幼児向け特別用途食品に使用される栄養素配合物の推奨リスト改訂案	乳児及び年少幼児向けの特別用途食品に使用される栄養素の純度条件及び用途についてのリスト改訂案。	修辭上の修正を加えた上で、採択された。

同しないよう「小麦恐怖症：小麦を避けることが本当にあなたの健康を改善するか？」と科学的な前提条件をわきまえた上での各食事療法や食事指導となっている点の認識を深めるよう Wellness Letter では、注意を喚起している。

要約

セリアック病 (CD) は食物中の栄養素の吸収を担う小腸がダメージを受ける消化器系の疾病である。CD を持っている人は小麦、ライ麦や大麦中に存在するグルテンに対して許容性がない。CD に対する認識は、国際化を踏まえ今後の日本に重要な課題である。欧米諸国においては、100~300 人に一人の発症率といわれ、すでに社会的な取り組み対応も研究ベースの学会組織から食生活の実践活動に至るまで相互連携のもと情報の共有化を図りながら行われている。しかし、日本においては 2006 年初めてセリアック病の疫学調査が実施され、その罹患率は 0.7%と信州大学第 2 内科、中澤、牧島、石田らが発表しているにも関わらず、今日まで CD はほとんど知られていないのが現状である。

本論文では、CD に対する基礎的知見を基に国際化を踏まえた今後の日本における小麦アレルギー対策への一助ともなすべく食品分野における研究、技術的側面からのアプローチを探りたい。その主な視点は、グルテンフリー食品の普及取り組みの必要性と今後の日本における展開についてで、これまでの研究関連論文や報告も整理しながら今後のグルテンフリー食品開発の参考となるであろうにおいても食品の色調や美味しさの要ともなるメイラード反応を生かした新たな食品誕生の契機ともなるよう最近の研究の一端を織り交ぜながら纏めを試みたい。CD を的確に把握、受け止めながら今後の管理栄養士養成課程教育にも役立つよう CD の基本的事項とその理解、さらに食の側面からの CD に対する支援を目的に全体的な把握ができるよう心がけた。

謝辞

本稿は、著者らの研究内容に東京農業大学 鈴木 司氏に文献の一部を、また平成 24 年東京聖栄大学管理栄養学科食品学研究室後期ゼミに参加した塩田 愛、荒城知世、梅津淳大、大内雄貴、鈴木 梓の 4 年生の協力が得られたことで作成、投稿できたものです。この場を借りて鈴木 司氏並びに 5 名の卒業生に対し感謝と御礼を申し上げます。

参考文献、図書他

- 1) Gee S : On the celiac affection, St Bartholomew Hospital Rep.24:17-20(1988).
- 2) Thomas C.: On the coeliac affection. : Major RH,ed. Classic Descriptions of Disease Springfield, IL: 600-601 (1945).
- 3) Alvaro Garcia-Manzanares, MD; and Alfredo J.Lucendo,MD,PhD, FEBG; Nutritional and Dietary Aspects of Celiac Disease. Nutrition in Clinical Practice .26,No.2:163-173(2011).
- 4) Alessio Fasano Pediatrics :Celiac disease, The Past ,the Present, the Future,107-768(2001).
- 5) 笹月健彦, Peter Parham, 監修 エッセンシャル免疫学 (第 2 版) , p389~391,メディカル・サイエンス・インターナショナル、(2012)
- 6) Susan H.Barton, MD, Darlene G.Kelly,MD, PhD, Nutritional Deficiencies in Celiac Disease. Joseph A.Murray,MD: Gastroenterol Clin N Am 36,93-108 (2007).
- 7) 田辺創一、渡辺純、園山慶、渡辺道子: 難治性の小麦アレルギーに挑む; 化学と生物、39(7),p440-447 (2001).
- 8) ALESSIO FASANO and CARLO CATASS: Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease, An Evolving Spectrum; Gastroenterology. 120, 636-651(2001).
- 9) Susan H. Barton, MD, Joseph A., Murray, MD: Celiac Disease and Autoimmunity in the Gut and Elsewhere, Gastroenterol Clin N Am ,37, 411-428 (2008).
- 10) Mart Maria Pereira da Silva Neves, Maria Begona Gonzalez-Garcia, Hendrikus Petrus Antonius Nouws, Cristina Delerue-Matos, Alice Santos-Silva, Agustin Costa-Garcia, Celiac disease diagnosis and gluten-free food analytical control; Anal Bional Chem. 397, 1743-1753(2010).
- 11) Julio C.Bai,MD,et.al : World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease, J Clin Gastrcenterol,47 (2) , 121-126 (2013).
- 12) Best Pract .Res. Clin.Gastroenrerol : Coeliac disease: is time for mass screening? 19,441-452(2005).
- 13) William Dickey: Diagnostic immunology in celiac disease; Expert Rev. Clin. Immunol.5(4) , 471-479 (2009).
- 14) Shamir R, Lerner A, shinar E *et al.* : The use of a

- single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel, a study of blood donors, *Am. J. Gastroenterol.* 97, 2589-2597(2002).
- 15) Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India; *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21, 1622-1625 (2006).
- 16) Ivana Caputo, Marilena Lepretti, Stefania Martucciello, and Carla Esposito : Enzymatic Strategies to Detoxify Gluten, Implications for Celiac Disease, *Enzyme Research* .2010, Article ID174354, 1-9 (2010) .
- 17) Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH : Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 42:34-42(1953).
- 18) 平成23年度日本政府観光局 : 国土交通省観光白書
- 19) Adams F : The extant works of Aretaeus, the Cappodocian ; *Trans London, Sydenham Society* (1956).
- 20) Valli De Re , Laura Caggiari , Maria Tabuso Renato Cannizzaro : The versatile role of gliadin peptides in celiac disease. *Clinical Biochemistry*, p 1-9 october (2012).
- 21) Valerie Abadie, Valentina Discepolo, Bana Jabri : Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology, *Semin Immunopathol* 34, 551-566. (2012)
- 22) Gianna Ferretti, Tiziana Bacchetti, Simona Masciangelo and Letizia Saturni : Celiac Disease, Inflammation and Oxidative Damage , *A Nutrigenetic Approach; Nutrients* 4(2012),243-257. (2012)
- 23) 中澤 英之 1、牧島 秀樹 2、石田 文宏 3、信州大学医学部 内科第二 血液内科 2 信州大学 医学部 内科第二 血液内科 3 信州大学 医学部 内科第二 血液内科 アレルギー (Japanese Journal of Allergology) 55 (8-9) 1116 , Sep (2006).
- 24) 産業医科大学第三内科 荻野学芳, 渡邊龍之, 田口雅史, 山本光勝, 久米恵一郎, 原田 大, 同 内視鏡部 芳川一郎 : 無グルテン食を開始後に低血糖症状が顕在化したセリアック病の1例 第302回日本内科学会九州地方会例会
- 25) 宇理須厚雄/近藤直実監修 : 食物アレルギー診断ガイドライン 2012、p 45、協和企画、(2011.10)
- 26) 資料 : 農林水産省「作物統計」、「食料需給表」
- 27) 平成24年度総務省家計調査結果
- 28) Fabienne Clot and Marie-Claude Babron : Genetics of Celiac Disease, *Molecular Genetics and Metabolism* 71, 76-80 (2000).
- 29) Darren Craig, Gerry Robins and Peter D. Howdle: Advances in celiac disease , *Current Opinion in Gastroenterology*, 23:142-148(2007).
- 30) Hugh James Freeman, Angeli Chopra, Michael Tom Clandinin, Alan BR Thomson : Recent advances in celiac disease, *J. of Gastroenterology*, 17(18) : 2259-2272,(2011).
- 31) William R. Treem : Emerging concepts in celiac disease, *Current Opinion in Pediatrics*, 16,552-559 (2004).
- 32) Caputo, A. D'Amato, R. Troncone, S. Auricchio, and C. Esposito : Transglutaminase 2 in celiac disease, *Minireview article; Amino Acids* 26,381-386 (2004) .
- 33) Carla Esposito, Ivana Caputo, Salvatore Auricchio, Riccardo Troncone, Mehta K, Eckert R(eds): *Tissue Transglutaminase and Celiac Disease , Transglutaminases. Prog Exp Tum Res. Basel, Karger , 38,158-173(2005).*
- 34) Antonio Di Sabatino, Alessandro Vanoli, Paolo Giuffrida, Ombretta Luinetti, Enrico Solcia, Gino Roberto Corazza : The function of tissue transeglutaminase in celiac disease; *Autoimmunity Reviews* 11, 746-753(2012).
- 35) <http://homepage3.nifty.com/onion/labo/wheat.htm>
- 36) <http://www.ngn.janis.or.jp/~shokuhin/Mill/page3.html>
- 37) Herbert Wieser : Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology* . 24, 2, P115-119,(April 2007).
- 38) Gellrich C, Schieberle P, Weiser H,; Biochemical characterization and quantification of the storage protein (secalin) types in rye flour *Cereal Chemistry*. 80, p102-109,(2003).
- 39) Sturgess R, Day P, Ellis HJ, Lundin KE, Gjertsen HA, Kontakou M and Ciclitira PJ: Wheat peptide challenge in celiac disease. *Lancet*. 343,758-761(1994).
- 40) Frits Koning,; Celiac disease: quantity matters; *Semin Immunopathol.*34: 541-549(2012).
- 41) Susan H.,Barton, MD, Joseph A., Murray, MD: Celiac Disease and Autoimmunity in the Gut and Elsewhere; *Gastroenterol Clin N Am* 37.411-428 (2008).
- 42) Amy C Brown : Gluten Sensitivity ; problems of an

- emerging condition separate from celiac disease, *Expert Rev. Gastroenterol.Hepatal.*6(1),43-55 (2012).
- 43) Wrigly CW. And Bietz JA. : Wheat chemistry and technology (Pomeranz Y. ed) American Association of cereal chemists 159(1988).
- 44) 香西はな, 矢野博己,加藤保子: 小麦タンパク質とアレルギー～小麦依存性運動誘発アナフィラキシーに注目して～;川崎医療福祉学会誌 ,16,No 1, 11-19 (2006).
- 45) Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. : Oats to children with newly diagnosed coeliac disease , A randomised double blind study. *Gut*,53, 649- 654 (2004).
- 46) Peräaho, M, Kaukinen, K., Mustalahti, K., Vuolteenaho, N., Mäki, M., Laippala, P., Collin, P. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study , p27-31(5) , 39, No.1, (January 2004).
- 47) K E A Lundin, E M Nilsen, H G Scott, E M Löberg, A Gjøen, J Bratlie, V Skar, E Mendez, A Løvik, and K Kett: Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Jan; 57(1), 163-9, (2003).
- 48) Federico Biagi, Joria Campanella, Gino Roberto Corazza: Follow-up on Celiac Disease and the Communion Wafer ,*Nutrition Reviews* ,62, 12, p491 (2004).
- 49) Mcevoy J.Hugy : Opportunities and Challenges of Gluten-free Products *Prep Foods*, 176 No.8, p57- 63 (2007).
- 50) Roberts William A.Jr. : Warning Signals, *Prep Foods* , 176 ,No.9, p11-17(2007).
- 51) Frits Koning, Marieke Mol, and M Luisa Mearin : The million-dollar question:is “gluten-free”food safe for patients with celiac disease?; *Clinical Nutrition*, 97, No.1, p3-4 (2013).
- 52) Maria Botero Omary, Christina Fong, Jeffrey Rothschild, and Patrick Finney : Effect of Germination on the Nutritional Profile of Gluten-free Cereals and Pseudocereals; A Review; *Cereal Chemistry* ,89, No.1, p1-14, (2012).
- 53) 米国大使館・アメリカ農産物貿易事務所 (ATO) : フード・トレンド from アメリカ -Food Trend from the U.S.A. アメリカン・フード・E-ニュースレター , 11, (2013).
- 54) Grace Thomas A : Gluten-Free Certification in North America , *Manuf Confect*, 93 No.6, p59-67 (2013).
- 55) Yuerueker B, Windemann H, Luethy J, Mitt : Wie glutenfrei ist eine glutenfreie Diaet ? *Geb Lebensmittelunters Hyg*, 80, No.1, p72-76 (1989).
- 56) 赤川 貢:メイラード反応による小麦アレルギーの不活化に関する研究,飯島記念食品科学財団年,2006, p70-75 (2008).