

## 山田養蜂場独自の機能性素材 “酵素分解ローヤルゼリー”の低アレルギー性を確認 ～ローヤルゼリーのアレルゲン物質は「アピシン」と特定～

株式会社山田養蜂場(本社:岡山県苫田郡鏡野町 代表・山田英生)は、このたび、**独自の特許技術(特許第 3994120号)で酵素分解したローヤルゼリー<sup>注1)</sup>では、ローヤルゼリーの摂取によりごく稀に発症する食物アレルギーのリスクが低減している**ことを、近畿大学農学部・森山<sup>もりやま</sup>達哉<sup>たつや</sup>准教授らとの共同研究にて明らかにしました。この成果が、学術誌“Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry”(2013)にて発表されました(詳細は4ページ目をご覧ください)。

### 試験概要

#### (1)ローヤルゼリーアレルギーの原因タンパク質(アレルゲン)はアピシン(MRJP1)およびMRJP2

ローヤルゼリーアレルギー患者の血清IgE<sup>注2)</sup>と反応したローヤルゼリータンパク質2種類のアミノ酸配列を解析。これらがMajor Royal Jelly Protein 1(MRJP1, 別名:アピシン)およびMajor Royal Jelly Protein 2(MRJP2)<sup>注3)</sup>であることを突きとめ、ローヤルゼリーの主要なアレルゲンがアピシンおよびMRJP2であるという知見を裏づけました。

#### (2)酵素分解によってローヤルゼリーのアレルゲンが分解され反応性が低下する

弊社が独自に開発した酵素分解ローヤルゼリーでは、アレルゲンであるアピシンおよびMRJP2が分解されていることがわかりました。さらに、ローヤルゼリーアレルギー患者の血清IgEとの反応性が低下したことから、酵素分解ローヤルゼリーが未酵素分解ローヤルゼリーよりもアレルギーを起こしにくくなっている可能性が示されました。

#### (3)酵素分解ローヤルゼリーはアレルギー症状を引き起こす“ヒスタミン”の分泌を誘導しにくい

ローヤルゼリーアレルギー患者から採取した免疫細胞に未酵素分解ローヤルゼリーまたは酵素分解ローヤルゼリーを添加し、アレルギー症状を引き起こすヒスタミンの分泌量を測定。酵素分解ローヤルゼリーの添加によるヒスタミンの分泌量が、未酵素分解ローヤルゼリーを添加したときよりも有意に低いことが確認でき、

**酵素分解ローヤルゼリーではアレルギーが起こりにくくなる可能性**がさらに裏づけられました(右図)。

#### (4)酵素分解ローヤルゼリーはアレルギー反応を起こしにくい

医療機関のご協力の下、ローヤルゼリーアレルギー患者でブリックテスト<sup>注4)</sup>を実施。未酵素分解ローヤルゼリーによって紅斑や腫れが見られたのに対し、酵素分解ローヤルゼリーではそれらの現れる割合が低下しました。**酵素分解ローヤルゼリーが低アレルギー性の食品素材であることが臨床でも確認できました。**

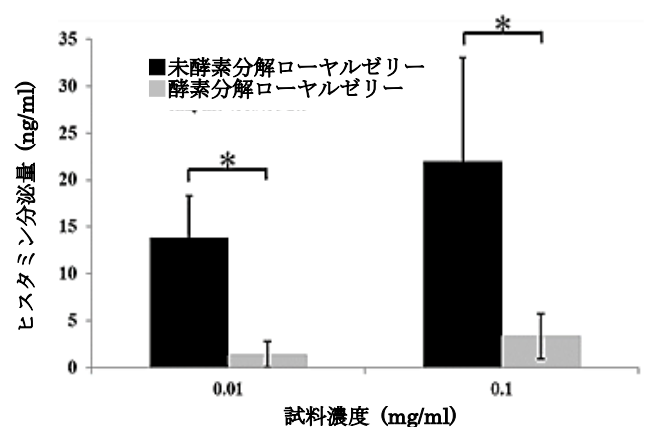


図:酵素分解ローヤルゼリーではヒスタミンの分泌量が低下する  
\*:  $p < 0.05$ ,  $n = 4$

### 日本アレルギー学会専門医・飯島<sup>いいじま</sup> 茂子<sup>しげるこ</sup>先生(水戸済生会総合病院副院長・皮膚科部長)のコメント

個人の体質、体調によって、成人になってからでもアレルギーを獲得してしまうことがあり、最近では梅干しやグレープフルーツなど、これまでにあり得なかった食材を原因として発症する例も見られることから、食物アレルギーは今後も多くの人を悩ませる問題になると考えられます。ローヤルゼリーについても、食物アレルギーの例はとて少ないものの、ゼロではありません。したがって、ローヤルゼリーの低アレルゲン化に成功したこの研究は、大変意義のあるものと思います。

本リリースに関するお問い合わせ) 株式会社山田養蜂場 文化広報室 関、寺田 〒708-0393 岡山県苫田郡鏡野町市場 194  
TEL:0868-54-1906 (月~金 9:00~17:30、土日祝除く) / FAX:0868-54-3346 / HP: <http://www.3838.com>  
みつばち健康科学研究所 HP: <http://www.bee-lab.jp> / Twitter: @yamadabelab / Facebook: <https://www.facebook.com/bee.lab.3838>

## 1. 研究の背景

### (1) 食物アレルギーの現状

食物アレルギーとは、特定の食物に対する過剰な免疫反応により、下痢やかゆみ、じんましんなどの軽度のものから、血圧低下や意識障害、呼吸困難などの重度のものまで様々な症状が引き起こされる病気で、最悪の場合には死に至ることもあります。子どもの食物アレルギーは適切な対応で自然に治まっていくこともありますが、大人の食物アレルギーは治りにくく、生涯にわたって続くこともあります。それだけに原因物質の特定と、アレルギーを起こさないための対策が重要です。

日本における全年齢を通してのアレルギー有病率は、平成14年・17年度厚生労働科学研究報告書によると1～2%程度と推定され、今後も増加する傾向にあると考えられています。アレルギーを引き起こす頻度の高い食物は、鶏卵、乳製品、小麦などのいわゆる「特定原材料」で、タンパク質を多く含んでいることが特徴であり、各々の食物におけるアレルゲンタンパク質についての研究も行われています。

### (2) ローヤルゼリーと食物アレルギー

ローヤルゼリーは世界中で古くから食されてきた安全性の高い健康食品素材であり、ローヤルゼリーを配合した食品や飲料は年々増加しています。一方で、特定原材料と比較すれば極めて低い頻度ではありますが、喘息や食物アレルギーを有する方が摂取された場合、じんましんや、ごく稀に急性喘息などの食物アレルギーが発症することがあります。しかし、ローヤルゼリーを配合した製品が市場に増加している現在でも、食物アレルギーへのリスク対策は充分に行われていない状況です。

### (3) ローヤルゼリーの安全性向上にむけて

弊社は、ミツバチ産品を製造・販売する企業の責任として、有用性の研究はもちろん、発症率としては極めて低いローヤルゼリーアレルギーの問題にも真正面から向き合い、ローヤルゼリー製品へのアレルギー表示の義務化の提言や、アレルギーリスクの減少を目的としたローヤルゼリーの研究・開発に取り組んで参りました。

ローヤルゼリーの成分は、水分60%、タンパク質12%、糖質10%、脂質3%であり、固形分の中ではタンパク質が最も高い割合を占めることから、特定原材料と同様、アレルギーの原因はタンパク質であると考えられます。これまでに、マレーシアの研究グループが、ローヤルゼリーの主要なアレルゲンをMRJP1およびMRJP2と特定していますが\*、マレーシア以外のアレルギー患者を対象とした幅広い研究による裏づけが求められていました。さらに、ローヤルゼリーのアレルギー性を低減するための技術については報告されていませんでした。

\* Rosmilah et al., *Tropical Biomedicine*, 25(3), 243–251, 2008.

## 2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、弊社は、近畿大学農学部<sup>もりやまたつや</sup>の森山 達哉准教授らと共同で、喘息や食物アレルギーをお持ちの方にごく稀に起こるローヤルゼリーアレルギーの原因タンパク質(アレルゲン)の特定を目的とした研究を行いました。さらに、ローヤルゼリーの摂取による食物アレルギーのリスクを低減するため、弊社独自の酵素分解技術によるローヤルゼリーの低アレルゲン化を試みました。

## 3. 研究概要

### (1) ローヤルゼリーの主要なアレルゲンタンパク質はアピシン(MRJP1)および MRJP2

日本人でローヤルゼリーにアレルギーのある患者(ローヤルゼリーアレルギー患者)からご提供いただいた血清IgEと、ローヤルゼリーに含まれる全タンパク質との反応性を調べました。その結果、2種類のローヤルゼリータンパク質が血清IgEと反応し、アミノ酸配列の解析により、これらが Major Royal Jelly Protein 1(MRJP1, 別名:アピシン)および Major Royal Jelly Protein 2(MRJP2)であることを突き止めました。ローヤルゼリーの主要なアレルゲンがアピシンおよ

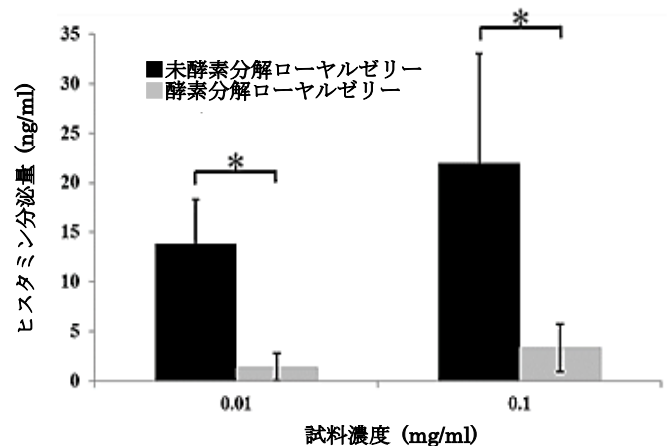
びMRJP2であることが裏づけられました。

## (2) 酵素分解によってローヤルゼリーのアレルギーが分解され反応性が低下する

弊社が独自に開発した酵素分解ローヤルゼリーに含まれるタンパク質を調べた結果、アレルギーであるアピシンおよびMRJP2が分解されていることがわかりました。さらに、酵素分解ローヤルゼリーではローヤルゼリーアレルギー患者の血清IgEとの反応性も低下していたことから、未酵素分解ローヤルゼリーよりもアレルギーを起こしにくくなる可能性が示されました。なお、ローヤルゼリーの特有成分であるデセン酸や、ビタミン、ミネラルなどの微量成分については、酵素分解ローヤルゼリーにも未酵素分解ローヤルゼリーと同程度含まれていました。

## (3) 酵素分解ローヤルゼリーはアレルギー発症を引き起こす“ヒスタミン”の分泌を誘導しにくい

食物アレルギーは、IgEとアレルギーの刺激を受けた免疫細胞から分泌されるヒスタミンなどの化学伝達物質の働きによって発症します。そこで、ローヤルゼリーアレルギー患者から提供された免疫細胞に未酵素分解ローヤルゼリーまたは酵素分解ローヤルゼリーを添加し、ヒスタミンの分泌量を測定しました。その結果、酵素分解ローヤルゼリーを添加したときに分泌されるヒスタミン量が、未酵素分解ローヤルゼリーを添加したときの量よりも有意に少ないことが確認できました(図)。酵素分解ローヤルゼリーではアレルギーが起こりにくくなる可能性がさらに裏づけられました。



図：酵素分解ローヤルゼリーではヒスタミンの分泌量が低下する

\*:  $p < 0.05$ ,  $n = 4$

## (4) 酵素分解ローヤルゼリーは臨床でもアレルギー反応を起こしにくい

試験管内試験で示された可能性を臨床試験で確認するため、医療機関のご協力の下、ローヤルゼリーアレルギー患者でブリックテストを行いました。実施にあたっては、事前に試験機関における倫理委員会の審査を受け、本試験が被験者の安全に対する十分な配慮のもとで行われるとの承認を得ました。

試験の結果、未酵素分解ローヤルゼリーを皮膚表面に浸透させた場合にはすべての患者で紅斑や腫れが見られたのに対して、酵素分解ローヤルゼリーを浸透させた場合にはアレルギー反応の現れる患者の割合が大幅に下がりました。以上の結果によって、酵素分解ローヤルゼリーが低アレルギー性の食品素材であることが臨床でも確認できました。なお、この酵素分解方法は特許第 3994120 号として、弊社独自の新技术であることが公的に認められています。

## 4. まとめ

今回の研究によって、ローヤルゼリーのアレルギータンパク質がアピシンおよびMRJP2であることが裏づけられました。さらに、山田養蜂場独自の酵素分解技術によって処理したローヤルゼリーではアレルギータンパク質が分解され、アレルギー性が低減されることが明らかとなりました。酵素分解ローヤルゼリーは、多くのお客様に安心して召し上がっていただき、健康効果を実感していただける機能性食品素材であることが期待できます。山田養蜂場はこれからも、食品素材の安全性と機能性のさらなる向上を目指した研究開発を続けてまいります。

## 5. 出典

本リリースでご報告した研究成果は、下記の論文で発表されています。

Moriyama T, Yanagihara M, Yano E, Kimura G, Seishima M, Tani H, Kanno T, Nakamura-Hirota T, Hashimoto K, Tatefuji T, Ogawa T, Kawamura Y. Hypoallergenicity and immunological characterization of enzyme-treated royal jelly from *Apis mellifera*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 77(4), 789-795, (2013).

## 6. 共同研究者紹介

### 森山 達哉 (もりやま たつや) 准教授のプロフィール

近畿大学農学部 応用生命化学科 応用細胞生物学研究室 准教授

1986年京都大学卒業。1991年～2005年、京都大学助手。その間、1993年、京都大学農学博士取得。1996年、米国スタンフォード大学生物科学部客員研究員。2005年、近畿大学農学部応用生命化学科 講師を経て、2008年4月より現職。研究テーマは、食品成分の生理機能性と安全性。主な所属学会は、日本農芸化学会、日本アレルギー学会、米国油化学会など。



## 7. 用語説明

注1) ローヤルゼリー・・・ミツバチの働きバチが花粉や蜂蜜を食べ、女王蜂の特別食として分泌するゼリー状の乳白色物質。特有成分であるデセン酸の他、アミノ酸、ビタミン、ミネラルなどを含み、健康食品や化粧品の原料として用いられている。

注2) IgE・・・イムノグロブリン E の略称で、体に侵入した細菌などの異物(抗原)を取り除く働きがあるイムノグロブリンの一種。食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などの即時型(I型、アナフィラキシー型)アレルギーに関与し、肥満細胞や好塩基球といった免疫細胞に結合し、そこに侵入したアレルゲンが結合することでヒスタミンなどの化学伝達物質の放出を促す。

注3) MRJP1, MRJP2・・・ローヤルゼリー特有のタンパク質 Major Royal Jelly Protein Family の一種。MRJP1(別名:アピシン)は分子量(相対質量)55 kDa で、ローヤルゼリーの総タンパク質に対する割合は31%と最も高い割合を占める。また、MRJP2は分子量49 kDa で、総タンパク質に対する割合は16%である。

注4) プリックテスト・・・即時型アレルギーの判定に用いる検査。皮膚表面に出血しない程度の軽い傷をつけて微量の抗原液を浸透させ、浮腫による腫れと毛細血管の拡張による紅斑の様子から、IgE 抗体の有無、皮膚の感受性、体全体のアレルギーの強さを推測する。

## 8. コメントをいただいた先生の紹介

### 飯島 茂子 (いじま しげるこ) 先生のプロフィール

1983年筑波大学卒業。現職は、水戸済生会総合病院副院長・皮膚科部長。日本アレルギー学会 専門医、日本皮膚科学会 専門医、日本がん治療認定医機構 がん治療認定医。

