

グルテンフリー穀物 食品と飲料, セリアック病-1

瀬口 正晴 (SEGUCHI Masaharu)^{1,2} 竹内 美貴 (TAKEUCHI miki)³
中村 智恵子 (NAKAMURA chieko)³ 田原 彩 (TABARA aya)⁴

¹ 神戸女子大学, ² 日本穀物科学研究会会長, ³ 神戸女子短期大学, ⁴ 大阪成蹊短期大学

Key Words : グルテンフリー セリアック病

本論文「グルテンフリー穀物 食品と飲料, セリアック病-1」は, “Gluten-Free Cereal Foods and Beverages” (Edited by E. K. Arendt and F. D. Ballo) 2008 by Academic Press (ELSEVIER), の第1章 Celica disesse by Carlo Catassi and Alessio Fasano の一部を翻訳し紹介するものである。

セリアック病は, グルテンを食することで遺伝的に起こる免疫関与の腸疾患である。ほとんどの素因となる遺伝子はクロモソーム6上のHLAシステムであり, *HLA-DQ2* と *DQ8* 遺伝子は少なくとも95%の患者に認められる。グルテンは小麦と他の穀物(ライ麦, 大麦)中にあり, 世界中のほとんどのヒトの重要な食料の中の貯蔵タンパク質で, 複雑な混合物である。グルテンタンパク質にはいくつかのユニークな特徴があり, それらが免疫の性質に関与している。それらはアミノ酸のうちプロリンとグルタミンが極端に多い。高プロリン含量のため, グルテンは消化器管中でタンパク質分解酵素活性による分解を受けにくい。それは, 胃, 膵臓酵素が post-proline 分解活性を欠いているためである。さらに高グルタミン含量はグルテンを酵素 tissue transglutaminase (tTG) の良い基質とする。現在, グルテンタンパク質には多くのペプチドがエンコードされていることが知られ, それらはT細胞媒介性及び生来の応答性の両方に刺激を与えることができる。33-mer は33残基($\alpha 2$ -gliadin56-88) グリアジンペプチドで正常の胃腸プロテアーゼ分解によってでき, ここに

は3個のT cell epitope (エピトープ)のオーバーラップコピーされた6個の部分がある。33-merは免疫優勢ペプチドであり, 明らかに強力なT細胞刺激物でtTGによって脱アミド後にそうなる (Shan *et al.*, 2002)。セリアック病は, 世界的基準の最も一般的ライフロング病気(一生続く病気)の1つである。この病気はこれまで予期できない範囲の臨床的症候であらわれ, 典型的な吸収不良症候群(慢性下痢, 体重減少, 腹部膨満), 及び臓器または身体系に潜在的に影響を及ぼす症状のスペクトル(範囲)があらわれる。セリアック病はしばしば非定または動きがない(silent)ため, 多くの症例は未診断のままであり, 骨粗鬆症, 不妊症, 又は癌などの長期間の合併症のリスクをもたらし (Fasano and Catassi 2001)。セリアック病に対する社会的な関心は大きくなり, これまで考えられていたよりもこの病気の負担は大きい (American Gastroenterological Association, 2001)。セリアック病は如何なる年齢にも, 年配者になってからも現れるが, 典型的なのは初期の子供時代に現れる。Samuel Geeはこの病気に関心をもった人だが, 1887年10月5日 Great Ormond Street,

London の子供病院で講義をし、1888年に彼の古典的論文、“セリアック病に関して”(Gee, 1890)を書いた。Dr.Geeはセリアック病を次のように述べている；

一種の慢性胃弱（消化不良）であり、全ての年齢のヒトがかかるものであるが、特に1～5歳の子供がかかりやすい。——この病気の徴候は排泄物によってわかり、それは緩く、形ならず、だが水っぽくはない：摂取した食品よりはかさばって(bulky)いるもので、それが原因となり——

明らかに彼は既に食品が病気のトリガーであると考えている；

病気の原因は不明だ。それにかかった子供は全く体質的には弱くはない。多分食事が原因だろう、しかし何が原因なのか？なぜ家族全員同じ様に摂取しているのに、一人だけが苦しんでいるのか？食事を考えることが主なこの病気の治療法である——。

デンプン性食品の原因である可能性が高い。高デンプン質食品、米、サゴ、コーンフラワーは不適切だ。

彼の臨床上のするどい洞察力にも関わらず、Dr. Geeはグルテン消化とセリアック病の最終的な関係にまではいたらなかった。彼は結論として以下のように言っている；

“麦芽入り食品ならいい。あるいはラスクあるいはパンを薄く切って、両サイドを十分焼いて——”。

疫学

一般的な病気

過去においてセリアック病はほとんどヨーロッパの子供に影響するまれな病気であると考えられていた。事実この考えはまだ広くあり、そのため多くのヨーロッパ諸国ではセリアック

病が“健康管理サービスシステムの特例の配慮によって守ることの出来るまれな病気”のリストに含まれている。一方、最近非常に多くの研究がセリアック病は世界の多くの地域において人類に最も影響を与える病気の1つであると示した。ほとんど未治療で残されているのは、典型的な徴候の欠落のために、最近では血清的な方法でスクリーニングされるのみである(例えば serum IgA クラス、抗トランスグルタミナーゼと抗 endomysial 抗体決定法)(Catassi *et al.*,1996; Catassi,2005)。一般のサンプルで行なわれる血清学的スクリーニング法からは、ヨーロッパではセリアック病の流行が非常に高いことを示しており(Catassi *et al.*, 1994, Csizmadia *et al.*, 1999; Catassi, 2005)、そこでは一般人口の0.75～0.4%の範囲で、その傾向は若いグループで高くなり(1%あるいはそれ以上)、より遺伝的に離れた人でも高くなる(例えば北アイルランド、フィンランド、サルジニアで)(Johnston *et al.*, 1998, Meloni *et al.*, 1999, Maki *et al.*, 2003)。最近までセリアック病は一般にヨーロッパより北アメリカの方が低いと思われていた(Green *et al.* 2001)。米国ではセリアック病は頻度が低いようであり、何か防衛環境要因があると仮定されるが、アメリカ、ヨーロッパは、概して共通の遺伝的バックグラウンドがあるはずである。この疫病的な“ジレンマ”は、最近我々が行なった一般人4126人による大きなUS prevalence 研究によって答えられた(Fasano *et al.*, 2003)。本研究でのセリアック病の有病率は1:133であり、実際にはヨーロッパの数値にオーバーラップする。同様の病気の頻度は、各ヨーロッパ起源の国々でも報告された(例えばオーストラリア、ニュージーランド、アルゼンチン)(Cook *et al.* 2000; Hovell *et al.*; 2001; Gomez *et al.* 2001)。

セリアック病は、発展国にのみ特によく起こるといふ病気ではなく、新興国地域でも次第に見つかっている病気であり、例えば北アフリカ(Bdioui *et al.*, 2006)、中東(Sahabzakhani *et al.*, 2003)、インド(Sood *et al.*, 2006)である。本

質的には開発国で、子供の病気、死亡に至る。世界中で最も高いセリアック病罹患はサハラの人々と言われており、それは Arab-Berber 起源のアフリカ人である。990 のサハラの子供をサンプルとして endomysial 抗体 (EMA) 試薬でスクリーニングし、そして腸の生体組織検査すると、我々はセリアック病の蔓延が 5.6% におよび、それはほとんどのヨーロッパの国々の 5-10 倍高い数値であることがわかる (Catassi ら, 1999)。この著しいセリアック病頻度の理由は不明だが、おそらく第 1 に遺伝子の要因と関係あり、親族関係によるものであろう。主な感受性の高い遺伝子タイプは *HLA-DQ2* と *HLA-DQ8* であり、サハラの人口の一般的バックグラウンド中で最も頻度が高いものの 1 つである (Catassi *et al.*, 2001)。グルテン消費が同様に非常に高く、小麦粉はこの地域の人々にとり十分にある食料である。セリアック病はサハラの子供ではひどい病気であり、慢性下痢、発作、貧血、死亡率の増加は特徴的である (Ratsch と Catassi, 2001) (Fig. 1-1)。他の貧困な国と同様、治療は診断施設の欠乏と、一般に利用されるグルテンフリー食品の不足で遅れている。

中東はセリアック病の歴史の中で特別の地域



Fig.1-1 サハラの子供 (a) 5 歳の子供で成長阻害、腹部膨張、栄養失調 (b) 17 歳少年でひどい成熟遅れ、てんかん。

をもつ。新石器時代の開拓地、ワイルド先祖 *Triticum monococcum bocoticum* と北東域 (トルコ, イラン, イラク) の *T.monococcum uratru* と南西域 (イスラエル/パレスチナ, シリア, レバノン) の *Triticum turgidum dicoccoides* のいわゆる“肥沃な三日月”の地域で古代穀物の定着は始まる。これは最も西の端、地中海海岸から、東のチグリスユーフラテス地域間に広がる (Lewin, 1988)。小麦、大麦の栽培はまず Levant と西 Zagros (イラン) で、数 10000-12000 年前に作られ大きく進歩した。肥沃な三日月地域から、農業の広がりをみせ 6000 年頃前、西ヨーロッパの端にまで達した。1980 年代、Simoons は農業のこの広がりのパターンが西部のある国々、特にアイルランドにより高いセリアック病発生の原因となるのではないかと考えた。*HLA-B8* 抗原 (はじめて HLA 抗原がセリアック病と結びついていると知られたが) のヨーロッパ中の蔓延マッピングと、農業が行なわれて以来、東西のグラジエントと、時間の長さの減少にともなって抗原頻度の増加と一致することに気付いた。Simoons がそのとき考えたのは、*HLA-B8* 抗原は恐らく農業前のヨーロッパ中に一時広がったのであろうという事だ。この理論によると、小麦消費の広がり、セリアック病と結びつく遺伝子、例えば *HLA-B8* と負の選択圧力が働いた。北西ヨーロッパにより高い *HLA-B8* 頻度があり、その結果セリアック病の頻度がより高く、多分それはかなり最近まで穀物にさらされる事がなかったためであろう (Simoons, 1981)。

この理論は、明らかに最近のセリアック病遺伝子と疫学の両方の進歩を前には進めなかった。一方、現在はつきりしている事は、セリアック病に対する主な遺伝子的傾向は *HLA-B8* ではなく、ある DQ 遺伝子タイプ (*DQ2* と *DQ8*) にむすびついており、それらは B8 とリンケージ不均衡の関係である。*DQ2* も *DQ8* もクリアカットに東西の広がりとの傾向がない。一方、全体的なセリアック病の蔓延が今やヨーロッパよりは中東の国々の方がより低いということ

はなく、それはあたかも長い農業の歴史がセリアック病にかかりやす遺伝的バックボーンを除去するような傾向にあるようである。

リスクのあるグループ

世界中の研究は、セリアック病の蔓延が明らかに特別な人々のグループで増加することを示した (Fig. 1-2)。セリアック病の第1段階親類 (最近親者 (父母, 兄弟, 姉妹, 子)) のリスクは平均で6-7%と報告され、ほぼ3-10%の範囲である (Maki at ak1991; Corazza *et al.*, 1992; Vitoria *et al.* 1994)。フィンランドの研究では、セリアック病をもつ380患者数と皮膚炎疱疹の281患者数の平均病気蔓延は5.5%、その分布は以下のものである; 7%は兄弟, 4.5%両親, 3.5%は子供であった (Hervonen *et al.*, 2002)。セリアック病の蔓延はまた第2段階親類でも増加している (Fasano *et al.* 2003), ここでは危険要因として遺伝的に病気になりやすい素質の重要性が強調されている。セリアック病蔓延は、自己免疫病の増加であり、特にタイプ1型糖尿病, 甲状腺機能低下症が増加する。しかしまた一般的障害の低下もある (例えばアジソン病, 自己免疫性の心筋炎の低下)。セリアック病の子供でタイプ1型糖尿病の平均的蔓延は4.5% (0.97-16.4%) である (Holmes, 2002)。一

般に糖尿病はまずはじめに診断され、一方セリアック病はしばしば無症状であるが血清学的スクリーニングで検知できる。いくつかの甲状腺機能低下症 (Hashimoto's 甲状腺機能低下症, Graves's 病, それと原発性甲状腺機能低下症) でセリアック病頻度の増加がよく見られている (Sategna-Guidetti *et al.*, 2001)。3-5倍ほどのセリアック病の増加が自己免疫甲状腺病の患者で報告されている (Valentino *et al.*, 1999; Hakanen *et al.*, 2001)。一方、セリアック病と関係ある甲状腺機能低下は時に自己免疫プロセスの様相を欠く。興味深いのはグルテンをやめるセリアック病の治療は、潜在性甲状腺低下を正常化に導く (Sategna-Guidetti *et al.*, 2001)。セリアック病と他の自己免疫病の間の因果関係の論争は重要である。最も信用のおける2つの理論は; (1) この関連は二次的にセリアック病と関連免疫病の両方に素因のある一般的な遺伝的バックグラウンドの存在に関係する、あるいは (2) 未治療セリアック病は各々の遺伝的にかかりやすい他の自己免疫疾患の発病に結びつくというものである。この2番目の考えは、tTGが自己抗体の唯一のグルテン-依存性自己免疫反応に関係するものと思われる証拠によってサポートされている。他の自己抗原でマスクがはずれ、自己会合免疫反応をひきおこし、さらにグ

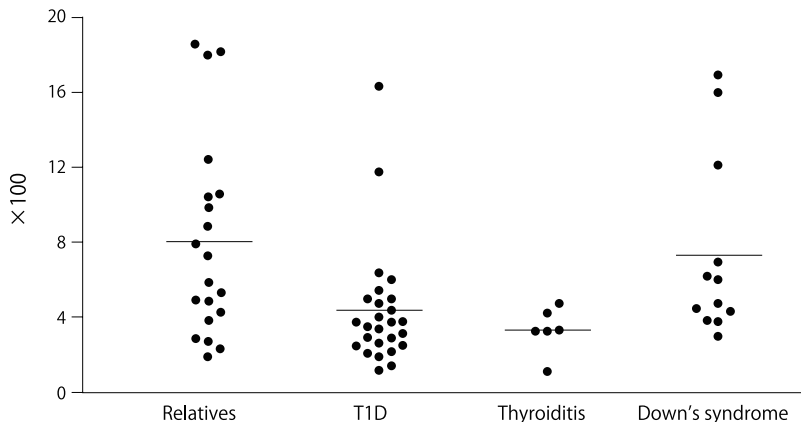


Fig.1-2 はっきりしたリスクある病気でのセリアック病の蔓延。
各ドットは結果、各ラインはグループの平均値 (T1D=1型糖尿病)

リアジンにより炎症性進行に進む (Fasano and Catassi, 2001)。

抗原の蔓延の現象は、よく定義された天然のモデル、例えばタイプ1型糖尿病に述べられているが、この病気のあらわれは患者がいろいろな自己抗原(例えば抗インシュリン, 抗ペーパーセル等) に対し自己免疫反応をした後で現れるもので、さらにセリアック病でも多分存在するだろう。これは自己免疫疾患の高発生、さらにグルテン含有食品で起こるセリアック問題で多数の臓器特異的の自己抗体の存在を説明する事になるであろう。しかしながら明らかでないのは、初期のセリアック病の治療が他の自己免疫病の進行を阻止したのかどうか明らかにされていない点である。

セリアック病の頻度の増加はある遺伝病でみられ、それは特に Down's, Turner's, William's シンドローム (病的現象) である。イタリアの共同研究によると、1202 例の Down's シンドロームで 55 セリアック病がみつきり、この病気の 4.6% であった (Bonamico *et al.*, 2001)。Down's シンドロームをもつ子供のうち、セリアック病は臨床の発見ベースだけでは検知できず、そのため探せない。徴候があったときですらそれらは臨床的にはつきりしないか、あるいは Down's シンドロームと認知する事が可能であるかである。それにも関わらずグルテンフリー食 (GFD) を徴候の見られる全ての患者に与え、胃腸の訴えの変更に関する報告では、これらの子供たちの生命の質の改良と治療効果を示した (Book *et al.* 2001)。選択的 IgA 欠乏 (5mg% 以下の全血清 IgA) はセリアック病にかかりやすくするもので、このことはプライマリー免疫疾患でセリアック病をもつ患者が一般的人口よりも 10-16 倍も多い (Cataldo *et al.*, 1998)。選択的 IgA 欠乏患者およびセリアック病患者は、スクリーニングの目的でクラス A anti-tTG テスト (あるいは他の IgA- 基本テスト、例えば EMA) を利用しても見逃す。このため、もし全 IgA が正常より低いときは、(1) 患者の IgA の全血清レベルをセリアック病のために調べ、さらに (2)

IgG- ベース試験 (例えば IgG-anti-tTG あるいは IgG-anti-gliadin) を調べるのが適当である。

氷山モデル

セリアック病の流行病は氷山モデルによってうまく概念化された (Fasano and Catassi, 2001)。セリアック病の蔓延は、氷山全体として受け止め、単に人口中の遺伝子タイプの傾向による病気であるのみならず、グルテン摂取が原因である。ヨーロッパ起源の国々で相当多数のセリアック病の蔓延があり人口の 0.5-1.0% の範囲である。これらの病気のかなりの部分は、セリアック病氷山で言えばほんの目に見える部分で診断されている部分であり、具体的には暗示的な訴え (例えば慢性下痢, 不明鉄欠乏症) あるいは危険な状態の状況 (例えばセリアック病の家族歴, あるいは連動する自己免疫病) である。発展国では各セリアック病患者の診察状況は平均 5-10 件は未診断 (氷山の水中部) である (Fig. 1-3)。これらの未診療のケースは未治療であり長期の合併症 (併発症) の危険がある。“水際”, 即ち未診療に対する診療の比率であるが、医師が血清学的セリアック病マーカーを希望するかどうかによる。多くの患者は、ある与えられた時間に診療を受けない (例えば徴候がないため) が、後になって現れることがあるが、それは臨床悪化の時で、そのことを理解することが重要である (Maki *et al.*, 2003)。

セリアック氷山の扱いをどうするかは最近化学的な論争的になっている。(1) セリアック病は普通一般の人の中で顕著な病的状態を起こす病気である; (2) 初期の検査はしばしば臨床を基礎にするため困難である; (3) もし認められないときでも、この病気はそれ自身処理できないひどい合併症 (例えば不妊, 骨粗鬆症, リンパ腫) を示す; (4) 効果的処置, GFD がある; (5) 感受性ある簡単なスクリーニング法がある (即ち anti-tTG 試験である)。

未治療のセリアック病患者が合併症を起こすことはつきりしている事実だが、セリアック病の歴史では特に“Silent”型といわれ、その実

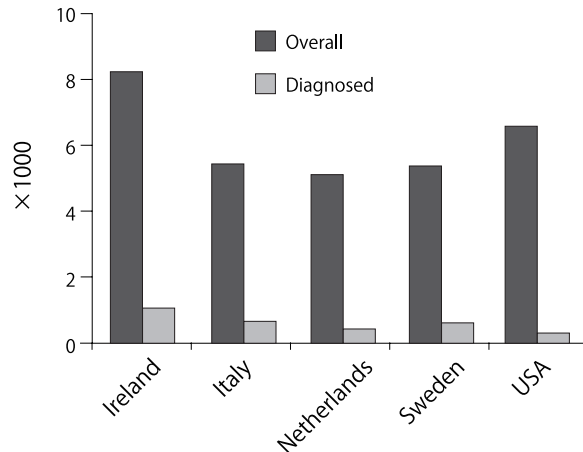


Fig.1-3 各国のセリアック病の蔓延。各国, セリアック氷山

態は不明にとどまっている。

これには強い制限があり, GFDで治療すると特に成人ではそれが生命の質にひどく関連してくる。セリアック病血清マーカーは高い感受性があるにもかかわらず, 一般の人々に用いるとこれらのポジティブな値が低下する。さらにセリアック病スクリーニングの適切な年齢の解明が残っている。これら全ての理由で未診療のセリアック病の氷山に最も近づくのは, 危険グループの血清学的試験であり, それが最小コストで患者を発見する方法で, 倫理的にも適当である。

第1番目の治療 (care practice) は, セリアック病の危険にあり, はっきりした治療を付託する必要のある人を同定する最初の機会である。

我々は最近, 米国やカナダでの初期ケアの医師から成人の血清試験 (IgA クラス抗-tTG 抗体測定) を使って, 多施設のケーススタディ研究を行なった (Catassi *et al.*, 2007a)。簡単でよくできたセリアック病の成人用の発見基準を用いることで, 我々は32~43倍ほどこの病気の診断スピードを上げることができた。最も多くの未診療セリアック病の危険要因は: (a) 甲状腺病, (b) セリアック病の家庭歴, (c) 胃腸障害, そして (d) 貧血有無の鉄欠乏症である。さらに多くの新たなセリアック病の診療ケースで報告されるものに, 長期の徴候履歴 (普通数年) のあるものは, 以前にセリアック病の疑いが十分にあったものである。

参考文献

1. Akoben. A. K., Ramanan, A. V., Buchan, I., and Heller, R. F.: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch. Dis. Child.* **91**: 39-43, 2006.
2. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: celiac sprue. *Gastroenterology* **120**: 1522-1525, 2001.
3. Amundsen. S. S., Monsuur, A.J., Wapenaar, M. C. *et al.*: Association analysis of MY09B gene polymorphisms with celiac disease in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum. Immunol.* **67**: 341-345, 2006.
4. Ascher H., Holm. K., Kristiansson, B., and Maki, M.: Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch. Dis. Child* **69**: 375-380, 1993.
5. Barera, G., Mora, S., and Brambilla. P. *et al.*, Body composition in children with celiac disease and the effects of

- a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**: 71-75, 2000.
6. Bdioui, F., Sakly, N., Hassine, M, and Saffar, H.: Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **30**: 33-36, 2006.
 7. Bonamico, M, Mariani, P., and Danesi H. M. et al.: Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* **33**: 139-143, 2001.
 8. Book, L., Hart, A., Black, J., Feolo, M., Zone, J. J., and Neuhausen, S. L.: Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a U.S. study. *Am. J. Med. Genet.* **98**: 70-74, 2001.
 9. Branski, D., Fasano, A., and Troncone, R.: Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J. Pediatr.* **149**: 295-300, 2006.
 10. Cataldo, F., Marino, V., and Ventura, A. et al.: Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* **42**: 362-365, 1998.
 11. Catassi, C.: The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* **35**: 37-55, 2005.
 12. Catassi, C., Rossini, M., Ratsch, I. M. et al.: Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* **34**: 1515-1519, 1993.
 13. Catassi, C., Ratsch, I. M., Fabiani, E. et al.: Coeliac disease in the year 2000, exploring the iceberg. *Lancet* **343**: 200-203, 1994.
 14. Catassi, C., Fabiani, E., Ratsch, I. M., et al.: The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr. Suppl.* **412**: 29-35, 1996.
 15. Catassi, C., Ratsch, I. M., Gandolfi, L. et al.: Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* **354**: 647-648, 1999.
 16. Catassi, C., Doloretta, Macis, M., Ratsch, I. M., De Virgilis, S., and Cucca, F.: The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* **58**: 402-406, 2001.
 17. Catassi, C., Bearzi, I., and Holmes, G. K.: Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterol.* **102** (4 Suppl 1) :S79-86, 2005.
 18. Catassi, C., Kryszak, D., Jacques, O. L. et al.: Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am. J. Gastroenterol.* **102**: 1454-1460, 2007a.
 19. Catassi, C., Fabiani, E., Iacono, G. et al.: A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**: 160-166, 2007b.
 20. Ciclitira, P. J., Evans, D. J., Fagg, N. L. K., Lennox, E.S., and Dowling, R. H.: Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin. Sci.* **66**: 357-364, 1984.
 21. Ciclitira, P. J., Cerio, R., Ellis, H. J., Maxton, D., Nelufer, J. M., and Macartney, J. M.: Evaluation of a gliadin-containing gluten-free products in coeliac patients. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* **39C**: 303-308, 1985.
 22. Clemente, M. G., Musu, M. P., Troncone, R. et al.: Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **99**: 1551-1556, 2004.
 23. Collin, P., Thorell, L., Kaukinen, K., and Maki, M.: The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of celiac disease? *Aliment. Pharmacol. Ther.* **19**: 1277-1283, 2004.
 24. Cook, H. B., Burt, M. J., Collett, J. A., Whitehead, M. R., Frampton, C.M., and Chapman, B. A.: Adult celiac disease: prevalence and clinical significance. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**: 1032-1036, 2000.
 25. Corazza, G., Valentini, R. A., Frisoni, M. et al.: Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. *Gastroenterology* **103**: 1517-1522, 1992.
 26. Csizmadia, C. G. D. S., Mearin, M. L., von Blomberg, B. M. E., Brand, R., and Verloove-Vanhorick, S. P.: An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* **353**: 813-814, 1999.
 27. Daum, S., Cellier, C. and Mulder, C. J.: Refractory coeliac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **19**: 413-424, 2005.
 28. Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M. R. et al.: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* **41**: 408-419, 2006.
 29. Ejderhamn, J., Veress, B., and Strandvik, B.: The long term effect of continual ingestion of wheat starch-

- containing gluten-free products in celiac patients. In: Kumar, P. J. ed. *Coeliac Disease: One Hundred Years*. Leeds: Leeds University Press, pp. 294-297, 1988.
30. Fasano, A. and Catassi, C.: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* **120**: 636-651, 2001.
 31. Fasano, A. Berti, I., and Gerarduzzi, T. *et al.*: A multicenter study on the seroprevalence of celiac disease in the United States among both at risk and not at risk groups. *Arch. Intern. Med.* **163**: 286-292, 2003.
 32. Gee, S.: On the coeliac affection. *St Bart. Hosp. Rep.* **24**: 17-20, 1890.
 33. Gibert, A., Espadaler, M., Angel Canela, M., Sanchez, A., Vaque, C., and Rafecas, M.: Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 p.p.m.? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **18**: 1187-1195, 2006.
 34. Gobbi, G., Bouquet, F., Greco, L. *et al.*: Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* **340**: 439-443, 1992.
 35. Gomez, J. C., Selvaggio, G. S., Viola, M., Pizarro, B., la Motta, G., and de Barrio, S.: Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 2700-2704, 2001.
 36. Greco, L., Romino, R., Coto, I. *et al.*: The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* **50**: 624-628, 2002.
 37. Green, P. H. R., Stavropoulos, S. N., Panagi, S. *et al.*: Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 126-131, 2001.
 38. Haboubi, N. Y., Taylor, S., and Jones, S.: Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad. Med. J.* **82**: 672-678, 2006.
 39. Hadjivassiliou, M., Grunewald, R., Sharrack, B. *et al.*: Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* **126**: 685-691, 2003.
 40. Hakanen, M., Luotola, K., Salmi, J. *et al.*: Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* **46**: 2631-2635, 2001.
 41. Hernandez, L. and Green, P. H.: Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **8**: 383-389, 2006.
 42. Hervonen, Hakanen, M., Kaukinen, K., Collin, P., and Reunala, T.: First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand. J. Gastroenterol.* **37**: 51-55, 2002.
 43. Hill, I., Dirks, M. H., Liptak, G. S. *et al.*: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **40**: 1-19, 2005.
 44. Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B. *et al.*: Review article: Safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**: 559-575, 2006.
 45. Holmes, G. K. T.: Screening for coeliac disease in type I diabetes. *Arch. Dis. Child.* **87**: 495-499, 2002.
 46. Holmes, G. K. T. and Catassi, C.: *Coeliac Disease*. Oxford: Health Press.
 47. Hovell, C. J., Collett, J. A., Vautier, G. *et al.*: High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med. J. Aust.* **175**: 247-250, 2001.
 48. Hunt, K. A., Monsuur, A. J., McArdle, W. L. *et al.*: Lack of association of MY09B genetic variants with coeliac disease in a British cohort. *Gut* **55**: 969-972, 2006.
 49. Ivarsson, A., Hornell, O., Stenlund, H., and Persson, A.: Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **75**: 914-921, 2002.
 50. Jansson, U. H. G., Gudjonsdottir, A. H., Ryd, W., and Kristiansson, B.: Two different doses of gluten show a dose-dependent response of enteropathy, but not of serological markers during gluten challenge in children with celiac disease. *Acta Paediatr.* **90**: 255-259, 2001.
 51. Johnston, S. D., Watson, R. G. P., McMillan, S. A., Sloan, J., and Love, A. H. G.: Coeliac disease detected by screening is not silent—simply unrecognized. *Q. J. Med.* **91**: 853-860, 1998.
 52. Kaukinen, K., Collin, P., Holm, K. *et al.*: Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.* **34**: 909-914, 1999.
 53. Lewin, R.: A revolution of ideas in agriculture origins. *Science* **240**: 984-986, 1988.

54. Londei, M., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Quaratino, S., and Maiuri, L.: Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol. Immunol.* **42**: 913-918, 2005.
55. Louka, A. S. and Sollid, L. M.: HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* **61**: 105-117, 2003.
56. Maki, M., Holm, K., and Lipsanen, V. *et al.*: Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. *Lancet* **338**: 1350-1353, 1991.
57. Maki, M., Mustalahti, K., Kokkonen, J. *et al.*: Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N. Engl. J. Med.* **348**: 2517-2524, 2003.
58. Meloni, G., Dore, A., Fanciulli, G., Tanda, F., and Bottazzo, G. F.: Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* **353**: 37, 1999.
59. Monsuur, A. J., Bakker, P. I., Alizadeh, B. Z. *et al.*: Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat. Genet* **37**: 1341-1344, 2005.
60. Norris, J. M., Barriga, K., Klingensmith, G. *et al.*: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* **290**: 1713-1720, 2003.
61. Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J. *et al.*: Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* **293**: 2343-2351, 2005.
62. Oberhuber, G., Granditsch, G., and Vogelsang, H.: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **11**: 1185-1194, 1999.
63. Peraaho, M., Kaukinen, K., Paasikivi, K. *et al.*: Wheat-starch based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease. Prospective and randomised study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **17**: 587-594, 2003.
64. Ratsch, I. M. and Catassi, C.: Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull. World Health Organ.* **79**: 541-545, 2001.
65. Sategna-Guidetti, C., Volta, U., Ciacci, C. *et al.*: Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 751-757, 2001.
66. Shahbakhani, B., Malekzadeh, R., and Sotoudeh, M., *et al.*: High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**: 475-478, 2003.
67. Shan, L., Molberg, O., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., and Gray, G. M.: Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* **247**: 2275-2279, 2002.
68. Simoons, F. J.: Celiac disease as a geographic problem. In: Walcher, D. N. and Kretchmer, N. eds. *Food, Nutrition and Evolution*. Masson: New York. pp. 179-199, 1981.
69. Sollid, L. M. and Lie, B. A.: Celiac disease genetics current concepts and practical applications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **3**: 843-851, 2005.
70. Sood, A., Midha, V., Sood, N., Avasthi, G., and Sehgal, A.: Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21**: 1622-1625, 2006.
71. Stepniak, D. and Koning, F.: Celiac disease — sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.* **67**: 460-468, 2006a.
72. Stepniak, D. and Koning, F.: Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating! *Trends Biotechnol.* **24**: 433-434, 2006b.
73. Valentino, R., Savastano, S., Tommaselli, A. P. *et al.*: Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm. Res.* **51**: 124-127, 1999.
74. Vitoria, J. C., Arreita, A., Astigarraga, I., Garcia-Masdevall, D., and Rodriguez-Soriano, J.: Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **19**: 304-309, 1994.
75. Zanone, G., Navone, R., Lunardi, C. *et al.*: In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* **3**: e358, 2006.