

皮膚障害によるQOLの低下を防ぐための食事内容

Dietary Details to Avoid Loss of Quality of Life Due to Skin Damage

木村 公喜[※]
Koki Kimura[※]

Abstract

Skin diseases are associated with itching, which can significantly reduce quality of life (hereafter, QOL). Itching can induce further itching and scratching, which can delay complete healing and impair concentration. In addition, skin diseases can be perceived as infectious due to the appearance of their symptoms, which can cause a significant psychological burden. On the other hand, the relationship between skin and nutrients is becoming clearer. This study examined nutritional approaches to avoid the effects of reduced QOL due to skin diseases. The efficacy of atopic dermatitis and vitamin D and contact dermatitis and the EPA metabolite 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid have been reported. As for evidence on itch and nutrients, novel metabolites such as resolvins, protectins, and maresins, which are metabolically produced using EPA and DHA as substrates, have been shown to be actively involved in the suppression and convergence of inflammation. Flavonoids have also been shown to prevent or alleviate the onset of various allergic diseases such as atopic dermatitis in animal models. Retinol, the main component of vitamin A, helps maintain healthy mucous membranes in the eyes and skin and strengthens resistance.

Keywords : skin, dietary content, immunology, allergy

1. 緒言

皮膚の特徴には、体を守るバリア機能としての側面と、肌が他者から見える箇所の視的イメージなどがある。前者では、バリア機能の低下から炎症やかゆみを伴うことがあり、後者では、皮膚疾患に罹患すると、病態の実態としての感染の有無に関わらず、感染するイメージを視覚的に感じてしまいがちになるなどが考えられる。いずれにおいても当人にとってQOLに悪影響を及ぼす負の側面がある。

ビタミンAは皮膚のノマライザーのビタミンといわれ、皮膚表皮細胞中の代謝酵素の発現調節により、皮膚のバリア機能維持による皮膚の恒常性維持や保湿性維持作用を発揮するなど、角層機能との関連が深い栄養素である（末木, 2004）。

また、脂肪酸の中には多価不飽和脂肪酸やn-3系脂肪酸など肌への効果が報告されているものがある（Boelsma et al., 2003）。

セラミドは、角層のケラチノサイト間の細胞間物質をつくり、細胞の凝集力を高めることにより表皮バリアを強化することが知られているが、経口摂取の効果も報告されている（ラティ, 1995）。

そこで、栄養学的観点より皮膚に関連する問題解決について貢献できるのではと考えるに至った。本研究の目的は、皮膚と食事内容の関係を主として検討することである。

※日本経済大学経済学部健康スポーツ経営学科

2. 皮膚疾患：アトピー性皮膚炎・接触性皮膚炎と栄養素

主な皮膚疾患として、アトピー性皮膚炎、および接触性皮膚炎を取り上げる。アトピー性皮膚炎は、皮膚の乾燥からかゆみを伴う特徴がある慢性炎症性皮膚疾患といわれている。アトピー性皮膚炎は、ビタミンD欠乏がこの疾病の発症および/または重篤度に寄与しているかもしれない (Lee et al., 2013)。

一方でビタミンDは、局所的な炎症反応を調整し皮膚の抗菌作用を刺激することで、この疾病の治療に有効な付加的手段になるかもしれないことが示唆されている。さらに、アトピー性皮膚炎の特定のケースに見られる光療法の有効性にも、ビタミンDの作用が部分的に介在している可能性がある (Mesquita et al., 2013)。

アトピー性皮膚炎でビタミンD濃度が低い45人の患者（被験者の70%が血清25-ヒドロキシビタミンD濃度が20ng/ml未満）による小規模無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、600 IUのビタミンEと一緒にもしくは単体で1,600 IUのビタミンD₃を60日間毎日経口投与したところ、アトピー性皮膚炎のスコアであるSCORADによって評価された湿疹の広がりやひどさが大きく減少したとの報告がある (Mohammad Hassan Javanbakht et al., 2011)。また、湿疹面積と重症度指数 (EASI)、および包括的重症度評価 (IGA) のスコア変化で示されたモンゴル人の子どもの冬季性アトピー性皮膚炎の重症度が、ビタミンD₃ (1,000 IU/日を1ヶ月) によって改善したことが認められている (Camargo et al., 2014)。

アトピー性皮膚炎の特定のケースに見られる光療法の有効性にも、ビタミンDの作用が部分的に介在しているかもしれない (Mesquita et al., 2013)。

VDRを介して作用する1 α ,25-ジヒドロキシビタミンDは、免疫系の強力な調整役である。VDRは、樹状細胞やマクロファージといった制御性T細胞や抗原提示細胞などの免疫系のほとんどの細胞で発現する (Lin & White, 2004)。特定の状況では、単球、マクロファージ、およびT細胞は25-ヒドロキシビタミンD₃-1 α -ヒドロキシラーゼ酵素を発現させて、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンDを生成し、局所的に免疫反応の調整作用をする (Edfeldt et al., 2010; Smolders et al., 2011)。1 α ,25-ジヒドロキシビタミンDが免疫系の機能に様々な効果をもたらし、免疫を強化したり自己免疫の発生を抑制しているのかもしれない (Aranow, 2011)。皮膚疾患の要因には、アレルギー性のケースもあるため、免疫系の適度な調整による栄養学的アプローチも有効になるのではと考える。

接触性皮膚炎は、外来性の刺激物質や抗原が皮膚に接触することで発症する湿疹性の炎症反応をさし、外的、内的刺激に対する表皮・真皮上層を場とし、かゆみやヒリヒリ感を伴う可逆性の炎症反応である (高山ら, 2020)。

また、17,18-エポキシエイコサテトラエン酸 (17,18-EpETE) は、EPA代謝物である。この17,18-EpETEが、接触皮膚炎の抑制にも有効であることがマウスやカンクイザルを用いた試験により明らかにされている (Nagatake et al., 2018)。

また、マウス飼料にココナッツ油を使用することで接触性皮膚炎に対する抑制効果が得られることを見いだしている (Tiwari et al., 2019)。

3. かゆみのメカニズム

慢性的なかゆみは、アトピー性皮膚炎をはじめ様々な病気で起こることが知られている。アトピー性皮膚炎の病態として、免疫応答の破綻、バリア機能の異常、およびかゆみが大きく関与している (Kabashima, 2013)。

かゆみのメカニズムは、STAT3活性化因子として知られていたIL-6の発現が皮膚炎マウスの末梢神経で増加し、それが脊髄後角アストロサイトに作用して1型IP3受容体やTRPCチャネルを介する細胞内カルシウム上昇を起し、長期的なSTAT3活性化を誘導することが明らかになった。さらに、末梢神経のIL-6、アストロサイトの1型IP3受容体やTRPCの発現あるいは活動を抑制することで、皮膚炎マウスで見られる脊髄後角アストロサイトの活性化、LCN2発現、および引っ掻き行動が抑えられることも報告されている (Shiratori et al., 2021)。

また、2007年にガストリン放出ペプチド (gastrin-releasing peptide : GRP) とその受容体 (GRP receptor : GRPR) が脊髄後角でかゆみ情報を選択的に伝達することが示された (Sun & Chen, 2007; Sun et al., 2009)。

さらにドライスキンモデルの脊髄後角でToll様受容体TLR4の発現がアストロサイト選択的に増加し、TLR4の遺伝学的欠損や薬理的阻害によってかゆみ行動が抑制されることが報告されている (Smolders et al., 2011)。

4. かゆみと栄養素

かゆみと栄養素に関するエビデンスには、EPAやDHAを基質として代謝産生されるレゾルビンやプロテクチン、およびマレシンに代表される新規代謝物の同定があり、これら代謝物が炎症の抑制や収束に積極的にかかわることが判明してきている (Nagatake & Kunisawa, 2019; Ishihara et al., 2019; Serhan, 2014)。

フラボノイドの、喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、およびアナフィラキシー等の様々なアレルギー疾患動物モデルにおける発症予防や症状軽減効果も確認されている (Kotani et al., 2000; Tanaka, 2011; Tanaka et al., 2011)。

フラボノイドの適切な摂取が、アレルギー疾患に対する補完医療となるか、酵素処理イソケルシトリン (ケルセチンの配糖体) を用いて、スギ花粉症に対する有効性を検証したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験により2007年度においては、一日量100mgで治療効果を、2008年度においては一日量 100mg で予防効果を検証した結果、いずれの試験においても、鼻炎症状+結膜炎症状+薬物使用スコアはフラボノイド摂取群で低値であり、最大33-48%の症状の軽減が観察された (Hirano et al., 2009; Kawai et al., 2009)。

また、アレルギー性鼻炎に対する機能性食品のRCTにおいて、フラボノイドを含むポリフェノール (Mehdi Bakhshae et al., 2011; Maeda et al., 2009; Wilson et al., 2010) とプロバイオティクス (Kawase et al., 2009; Tamura et al., 2007; Yonekura et al., 2009) が有効であったとする報告がされている。

その他、ビタミンAの主要な成分であるレチノールには、目や皮膚の粘膜を健康に保ったり、抵抗

力を強めたりする働きがある（健康長寿ネット, 2022）。

5. ストレス・湿度・温度の影響

皮膚に及ぼすストレスの影響について、医・歯・薬学部学生の皮膚角層をテープストリッピング法で一時的に壊す試験を行い、ストレスの大きい定期試験期間中では、試験の前後と比べて皮膚角層バリア回復が遅延したことが報告されている（Garg et al., 2001）。心的ストレスがストレスホルモン（グルココルチコイド）を介して皮膚角層のバリア機能に影響することが動物実験で確かめられている（Choi et al., 2006）。

また、皮膚と湿度については、角層機能が環境湿度の変化に順応するには約1週間かかることが知られており、急性的な湿度の低下は皮膚バリアの恒常性を損なうことが報告されている（Sato et al., 2002）。テープストリッピング法で角層をはがした前腕にヒーターで皮膚表面温を一定に保ち回復を調べた結果、34℃よりも36-40℃で角層バリア機能の回復が促進されていた（Denda et al., 2007）。

その他レチノールは、視細胞での光刺激反応に関与するロドプシンという物資の合成に必要なため、薄暗いところで視力を保つ働きがある。レチノールが上皮細胞で発癌物質の効果を軽減するといわれている（高橋ら, 2014）。

6. まとめ

本稿では、皮膚疾患のかゆみなどによるQOL低下の影響を回避するための栄養学的アプローチを検討した。アトピー性皮膚炎とビタミンD、接触性皮膚炎とEPA代謝物である17,18-エポキシエイコサテトラエン酸の有効性が報告されている。

かゆみと栄養素に関するエビデンスには、EPAやDHAを基質として代謝産生されるレゾルビンやプロテクチン、およびマレシンに代表される新規代謝物が炎症の抑制や収束に積極的にかかわることが判明してきている。

フラボノイドの、アトピー性皮膚炎等の様々なアレルギー疾患動物モデルにおける発症予防や症状軽減効果も確認されている。

ビタミンAの主要な成分であるレチノールには、目や皮膚の粘膜を健康に保ったり、抵抗力を強めたりする働きがある。

さらに、ストレス、湿度、および温度が皮膚環境に影響している。

文献一覧

- 健康長寿ネット (2022). 「ビタミンAの働きと1日の摂取量」, 公益財団法人長寿科学振興財団, <https://www.tyojyu.or.jp/net/kenkou-tyoju/eiyousu/vitamin-a.html>, 2022年9月1日.
- 末木一夫(2004). 「脂溶性ビタミン」, 猪居 武 (監修), 『美容食品の開発と展望』, シーエムシー出版, 80-84頁.
- 高橋典子・今井正彦・李 川 (2014). 「ビタミンAと β -カロテンによる疾病の予防と治療」, オレオサイエンス, 14(12), 523-530頁.
- 高山かおる・横関博雄・松永佳世子・片山一郎・相場節也・池澤善郎・足立厚子・戸倉新樹・夏秋 優・古川福実・矢上晶子・乾 重樹・池澤優子・相原道子 (2020). 「接触皮膚炎診療ガイドライン2020」, 日本皮膚科学会雑誌, 130(4), 523-567頁.
- ラティ, E. (1995). 「植物性セラミドとその応用の現状」, *Fragrance Journal*, 23, 81-89頁.
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), pp. 881-886.
- Boelsma, E., Hendriks, H.F.J., & Roza, L. (2003). Nutritional skin care: Health effects of micronutrients and fatty acids. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73, pp. 853-864.
- Camargo, C.A., Jr., Ganmaa, D., Sidbury, R., Erdenedelger, K., Radnaakhand, N., & Khandsuren, B. (2014). Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(4), pp. 831-835.e1
- Choi, E.H., Demerjian, M., Crumrine, D., Brown, B.E., Mauro, T., Elias, P.M., & Feingold, K.R. (2006). Glucocorticoid blockade reverses psychological stress-induced abnormalities in epidermal structure and function. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 291, pp. R1657-1662.
- Denda, M., Sokabe, T., Fukumi-Tominaga, T., & Tominaga, M. (2007). Effects of skin temperature on epidermal permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, pp. 654-659.
- Edfeldt, K., Liu, P.T., Chun, R., Fabri, M., Schenk, M., Wheelwright, M., Keegan, C., Krutzyk, S.R., Adams, J.S., Hewison, M., & Modlin, R.L. (2010). T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 107(52), pp. 22593-22598.
- Garg A., Chren, M.M., Sands, L.P., Matsui, M.S., Marenus, K.D., Feingold, K.R., & Elias, P.M. (2001). Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: Implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Archives of dermatology*, 137, pp. 53-59.
- Hirano, T., Kawai, M., Arimitsu, J., Ogawa, M., Kuwahara, Y., Hagihara, K., Shima, Y., Narazaki, M., Ogata, A., Koyanagi, M., Kai, T., Shimizu, R., Moriwaki, M., Suzuki, Y., Ogino, S., Kawase, I., Tanaka, T. (2009). Preventative effect of a flavonoid, enzymatically modified isquercitrin on ocular symptoms of Japanese cedar pollinosis. *Allergy International*, 58(3), pp. 373-382.
- Ishihara, T., Yoshida, M., Arita, M. (2019). Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. *International Immunology*, 31(9), pp. 559-567.
- Kabashima, K. (2013). New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of Dermatological Science*, 70(1), pp. 3-11.
- Kawai, M., Hirano, T., Arimitsu, J., Higa, S., Kuwahara, Y., Hagihara, K., Shima, Y., Narazaki, M., Ogata, A., Koyanagi, M., Kai, T., Shimizu, R., Moriwaki, M., Suzuki, Y., Ogino, S., Kawase, I., & Tanaka, T. (2009). Effect of enzymatically modified isquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *International Archives of Allergy and Immunology*, 149(4), pp.359-368.
- Kawase, M., He, F., Kubota, A., Hiramatsu, M., Saito, H., Ishii, T., Yasueda, H. & Akiyama, K. (2009). Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. *International Journal of Food Microbiology*, 128, pp. 429-434.
- Kotani, M., Matsumoto, M., Fujita, A., Higa, S., Wang, W., Suemura, M. Kishimoto, T., & Tanaka, T. (2000). Persimmon leaf extract and astragaloside inhibit development of dermatitis and IgE elevation in NC/Nga mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106, pp.159-166.
- Lee S.A., Hong, S., Kim, H.J., Lee, S.H., & Yum, H.Y. (2013). Correlation between serum vitamin D level and the

- severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 5(4), pp. 207-210.
- Lin, R., & White, J.H. (2004). The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*, 26(1), pp. 21-28.
- Maeda-Yamamoto, M., Ema, K., Monobe, M., Shibuichi, I., Shinoda, Y., Yamamoto, T., & Fujisawa, F. (2009). The efficacy of early treatment of seasonal allergic rhinitis with benifuuki green tea containing O-methylated catechin before pollen exposure: An open randomized study. *Allergology International*, 58(3), pp. 437-444.
- Mehdi Bakhshae, Farahzad Jabbari, Saeed Hoseini, Reza Farid, Mohammad Hadi Sadeghian, Mohsen Rajati, Amir Houshang Mohamadpoor, Rahman Movahhed, & Mohammad Ali Zamani (2011). Effect of silymarin in the treatment of allergic rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 145, pp.904-909.
- Mesquita, K.D.C., Igreja A.C., & Costa, I.M.C. (2013). Atopic dermatitis and vitamin D: Facts and controversies. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(6), pp. 945-953.
- Mohammad Hassan Javanbakht, Seyed Ali Keshavarz, Mahmoud Djalali, Fereydoun Siassi, Mohammad Reza Eshraghian, Alireza Firooz, Hassan Seirafi, Amir Hooshang Ehsani, Maryam Chamari, & Abbas Mirshafiey. (2011). Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*.22(3), pp. 144-150.
- Nagatake, T., & Kunisawa, J. (2019). Emerging roles of metabolites of ω 3 and ω 6 essential fatty acids in the control of intestinal inflammation. *International Immunology*, 31(9), pp. 569-577.
- Nagatake, T., Shioyama, Y., Inoue, A., Kikuta, J., Honda, T., Tiwari, P., Kishi, T., Yanagisawa, A., Isobe, Y., Matsumoto, N., Shimojoui, M., Morimoto, S., Suzukim H., Hirata, S., Steneberg, P., Edlund, H., Aoki, J., Arita, M., Kiyono, H., Yasutomi, Y., Ishii, M., Kabashima, K., & Kunisawa, J. (2018). The 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid-G protein-coupled receptor 40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(2), pp. 470-484.
- Sato, J., Denda, M., Chang, S., Elias, P.M., Feingold, K.R. (2002). Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 119, pp. 900-904.
- Serhan, C.N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510, pp. 92-101.
- Shiratori-Hayashi, M., Yamaguchi, C., Eguchi, K., Shiraishi Y, Kohno, K., Mikoshiba, K., Inoue, K., Nishida, M., Tsuda, M. (2021). Astrocytic STAT3 activation and chronic itch require IP₃R1/TRPC-dependent Ca²⁺ signals in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, pp. 1341-1353.
- Smolders, J., Thewissen, M., & Damoiseaux, J. (2011). Control of T cell activation by vitamin D. *Nature Immunology*, 12(3), pp. 3-4.
- Sun, Y.G. & Chen, Z.F. (2007). A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*, 448, pp. 700-703.
- Sun, Y.G., Zhao, Z.Q., Meng, X.L., Yin, J., Liu, X.Y., & Chen, Z.F. (2009). Cellular basis of itch sensation. *Science*, 325(5947), 1531-1534.
- Tamura, M., Shikina, T., Morihana, T., Hayama, M., Kajimoto, O., Sakamoto, A., Kajimoto, A., Watanabe, O., Nonaka, C., Shida, K., & Nanno, M. (2007). Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: Randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Archives of Allergy and Immunology*, 143(1), pp. 75-82.
- Tanaka, T. (2011). The effect of flavonoids on allergic diseases. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* ,10(5), pp. 374-381.
- Tanaka, T., Hirano, T., Kawai, M., Arimitsu, J., Hagihara, K., Ogawa, M., Kuwahara, Y., Shima, Y., Narazaki, M., Ogata, A., & Kawase, I. (2011). Flavonoids, natural inhibitors of basophil activation. In Vellis, P.K. (Ed.), *Basophil Granulocytes*. New York, NY: Nova Science Publishers, pp. 61-72.
- Tiwari, P., Nagatake, T., Hirata, S., Sawane, K., Saika, A., Shibata, Y., Morimoto, S., Honda, T., Adachi, J., Abe, J., Isoyama, J., Tomonaga, T., Kiyono, K., Kabashima, K., & Kunisawa, J. (2019). Dietary coconut oil ameliorates skin contact hypersensitivity through mead acid production in mice. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(8), pp. 1522-1532.
- Wilson, D., Evans, M., Guthrie, N., Sharma, P., Baisley, J., Schonlau, F., & Burki, C. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study to evaluate the potential of pycnogenol for improving allergic rhinitis symptoms. *Phytotherapy Research*, 24, pp. 1115-1119.

Yonekura, S., Okamoto, Y., Okawa, T., Hisamitsu, M., Chazonom H., Kobayashi, K., Sakurai, D., Horiguchi, S., Hanazawa, T. (2009). Effects of daily intake of *Lactobacillus paracasei* strain KW3110 on Japanese cedar pollinosis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 30(4), pp.397-405.

