

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19735

研究課題名（和文）スキンカラーと生活習慣病の関連性、介在因子としてのメラニンの可能性

研究課題名（英文）Skin colour and life-style related diseases: role of melanin.

研究代表者

永田 知里 (Nagata, Chisato)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30283295

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：自己申告用スキンカラースケールを作成、その妥当性を評価した。対象者101名に6段階の色からなるスケールより、日光暴露の影響を受ける手背と本来の肌の色を反映する上腕内側部について、それぞれ該当するカラーを選んでもらい、器機メグザメータによる測定値、メラニン指数と比較した。女性では良好な相関を示したが、男性では手背においてのみ良好であった。女性792名において上腕内側部のメラニン指数が高いとインスリン値、インスリン抵抗性、血中総コレステロール、中性脂肪、収縮期血圧、拡張期血圧が低かった。閉経前女性309名においてメラニン指数とレプチン値に負の関連性が認められたが、性ホルモン値との関連はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

概して対象者数の多い疫学的研究には、このスケールによるスキンカラーの自己申告は有用と示されたが、男性を対象とした場合は注意を要する。また、生活習慣病のバイオマーカーの中でも特に糖尿病、メタリックシンドローム、循環器疾患に関わるバイオマーカーがメラニン指数と関連を示したことから、スキンカラーがこれらの疾患に關与する可能性が認められた。この結果は、今後の疾患自体をアウトカムとした疫学研究、臨床研究への展開を促すものである。

研究成果の概要（英文）：A skin colour scale, consisting of six colours with gradation from very fair to dark brown tones, was created. Using this scale, study subject (n = 101) selected ones closest to the colours of the skin at the inner upper arm and the dorsal surface of the hand. The self-reported colour was well correlated with the objectively measured melanin index in women, suggesting a relatively good validity of this scale. Skin pigmentation at the inner upper arm in 792 women was inversely associated with insulin, insulin resistance, total cholesterol, triglyceride, and systolic and diastolic blood pressure in women. Leptin levels but not sex steroid hormone levels were associated with skin colour of at the inner upper arm in 309 premenopausal women. Skin colour may be associated with the development of diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

研究分野：疫学

キーワード：スキンカラー 生活習慣病 妥当性 メラニン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

実験研究ではメラニンの抗酸化、抗炎症や免疫促進作用が報告されつつあるが、人体におけるその機能はよくわかっていない(引用文献)。スキンカラーと疾患に関する研究は、多くは疾病の影響、合併症としての皮膚症状の研究である。皮膚がんの研究では、日光暴露の指標としてスキンカラーとの関連性が評価されてきたが、他の慢性疾患等で規定要因としてのスキンカラーとの関連を調べた研究は少ない。例えばスキンカラーと循環器疾患死亡や糖尿病の指標を評価した研究はあるものの、寧ろスキンカラーが濃いほど死亡率が高く糖尿病指標は悪く、これは人種民族の健康格差として捉えられている。日本で顔の色素沈着が強いと動脈硬化の進行がみられる報告があるが、この場合スキンカラーは日光暴露の影響を考慮した上での老化と解釈されており(引用文献)、申請者が知る限り、etiology の立場から皮膚の色と生活習慣病の関連を評価した研究はなかった。

応募者は一般人を対象とした研究で、日光暴露の少ない上腕及び前腕内側で皮膚の色がより白い、即ちメラニン量を反映するとされるメラニン指数が低いとインスリン抵抗性が高いことを見出した(引用文献)。ビタミンDがインスリン抵抗性低下に寄与した可能性もあるため、年齢、BMI、喫煙、日光暴露とともに補正に用いたが結果は変わらなかった。過去に1型糖尿病患者は皮膚がより白いという報告もある(引用文献)。この結果から、メラニンの生成、代謝は、インスリン抵抗性が関与する疾患、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、乳がん等の生活習慣病形成に関与する可能性があるかもしれないと考えた。

2. 研究の目的

皮膚の色(スキンカラーは)主に表皮のメラノサイトで産生されるメラニン粒子の量やサイズによるものとされる。本研究では、メラニンが様々な疾患形成に関わるかもしれないという観点にたつ。自らの研究で一般女性においてスキンカラーとインスリン抵抗性に負の関係が認められたことから、スキンカラーが、インスリン抵抗性が関与する糖尿病、メタボリックシンドローム、がんなど生活習慣病発症に関わるかもしれない。また、スキンカラーは遺伝的要因の影響も大きく、皮膚の色あるいはメラニン自体より、これに関連する遺伝的因子やホルモンがリスクに関与するかもしれない。本研究は、スキンカラーと生活習慣病の関連についてそのメカニズムの裏付けも含め評価することを目的とした疫学研究である。

具体的な目的を次に示す。

1) スキンカラーは、器機メグザメータ等を用いて測定し、メラニンの量を反映する生体指標値を用いるのが望ましいが、対象者数の多い疫学的研究により応用できるようスキンカラースケールを用いた自己申告あるいは観察者による回答が可能であるか、測定法を確立しその妥当性を評価する。

2) 生活習慣病に関与するバイオマーカーを各種疾患のサロゲートとして用い、スキンカラーとの関連性について横断的評価を行う。仮説性の高い研究であるため、複数のバイオマーカーとの関連性を評価する。また、この関連性は縦断的な評価も行うことで、スキンカラーは生活習慣病の規定因子というより結果である可能性も検討しておく。

3) スキンカラーと生活習慣病の関連の背景にはメラニンの関与があると思われる。メラニン形成促進として知られ、最近ではエネルギー代謝や肥満の関与も指摘されるメラノサイト刺激ホルモン(-MSH)については、疾患の関連を介在する因子の一候補と考える。そのため、血中濃度を測定し、スキンカラーおよび生活習慣病の各種バイオマーカーとの関連を評価し、メラニンの関与を評価する。

4) 以上の結果を踏まえ、前向きあるいは後ろ向き研究のデザインで、直接各疾患あるいは疾患のハイリスク該当とスキンカラーとの関連を評価する。メラノコルチン受容体の遺伝子多型MC1R、メラニン産生に関わるホルモン、-MSH、ACTH、コルチゾール、TNF、PGE2等測定に加えるメカニズムに関しても評価する。

期間中に3まで実施し、4につなげる。

3. 研究の方法

1) スキンカラーの測定法の確立と妥当性評価

皮膚の色は、主に表皮に存在するメラノサイトで産生されるメラニンという色素の量によって決まる。constitutive skin color といわれる日光暴露の影響が少ない本来の色の測定のため上腕内側を測定部位に選んだ。また、日光の暴露の影響を受ける部位として、手背を選んだ。測定者がメグザメーター(C + K Electronic GmbH, Cologne, Germany)を用い、メラニン指数を測定、この値をゴールドスタンダードとして用いた。値が高い程、スキンカラーが濃くなる。測定器のプロブを皮膚にあてるだけで約1秒で測定される。再現性も優れており、先行する研究のサブサンプルにて約1年後のメラニン指数の級内相関係数は上腕内側部において0.89と高い値が示されている(引用文献)。

自己申告用にカラースケールを用意するため、日本色彩研究所による肌色カラースケールや各化粧品メーカーによるカラーチャート、アジア人種用のカラースケールを参考にした。日本色彩研究所による肌色カラースケールは色相、明度、彩度の異なる75種の肌色のカードが用意されており、当初このうち幾種類かを選び用いる予定であったが、日光暴露の少ない上腕内側のいわゆる白い色はカバーされないことが判明した。また、アジア人種用のカラースケールも濃いス

キンカラーが多く適用は出来なかった。そこでカラースケール、6段階をパソコンにてパレットツール用いて独自に作成した。色を赤・緑・青の3つで表現するRGBシステムで規定する淡い色から1. R:251 B:237 U:221、2. R:237 B:208 U:177、3. R:237 B:208 U:177、4. R:222 B:176 U:143、5. R:215 B:143 U:100、6. R:156 B:90 U:54の順に6段階選定し表示した。対象者は学生101名で、最初にこのカラースケールから自分のスキンカラーに最も近いものを各部位について選んでもらった。その後、測定者がメラニン指数を測定した。測定時の室温、湿度も測定、記録した。

2) スキンカラーと生活習慣病に關与するバイオマーカーとの關連

インスリン抵抗性が關与する生活習慣病として、糖尿病、メタボリックシンドローム、乳がんなどが挙げられるが、これらのサロゲートマーカーとして空腹時血糖値、血中インスリン、HbA1c、血圧、血中脂質、血中エストロゲン値等用い、メラニン指数との關連性を評価した。年齢、喫煙、日光暴露歴、BMI、既往歴、薬剤使用歴の情報はアンケート調査から得、交絡因子として用いる。対象者は人間ドック受診者で、リピーターには、縦断研究として色の変化の大きさ、またバイオマーカーの変化との關連性を評価した。スキンカラーと生活習慣病のリンクがあるとしたら、メラニン生成、代謝が關わると考えているため、メラニン生成に作用する α -MSH を測定し、これが介在因子であるかどうかを確かめる

4. 研究成果

1) スキンカラーの測定法の確立と妥当性評価

対象者は男性52名、女性49名の計101名で、19-45歳の大学学部生および大学院生であった。自己申告のカラーとメラニン指数とのスピアマン順位相関係数は全体で、上腕内側において0.29、手背にて0.50であった。男女別では、男性：上腕内側0.13、手背0.57、女性：上腕内側0.50、手背0.45と、男性の上腕内側において相関が低かった。疫学研究ではカテゴリカルなアプローチもよく行われるため、自己申告のスキンカラーを2、3にグループ化し、その分布に合わせメラニン指数によるグループ化を行い、その一致度、即ちカッパー係数を算出した。女性では上腕内側の淡い2段階とそれ以外による分類は、メラニン指数による分類と一致度カッパー係数は0.49と比較的良好であったが、男性では0.03と低かった。手背における分類では、男女とも0.35であった。室温、湿度は關連性に影響を及ぼさなかった。

この視覚的なカラースケールは、女性においては妥当性は比較的良好なため有用と考えられるが、男性における使用には注意を要する。男女とも手背のスキンカラーについては良好な妥当性が得られたので、constitutive skin color といわれる本来の肌の色と疾病リスクとの関係の評価より、日光暴露量やビタミンDの指標として用いられる可能性もある。日光暴露量の把握は自記式の質問票では困難であり、またビタミンDの評価には血液サンプルを用いなければならぬことから、これらの簡易な把握方法としての利用価値があろう。

2) スキンカラーと生活習慣病に關与するバイオマーカーとの關連

人間ドック受診者女性792名を対象にメグザメーターによる右前上腕内側のメラニン指数を測定した。生活習慣病に關与するバイオマーカーとして、空腹時血糖値、インスリン値、インスリン抵抗性、ヘモグロビンA1c、血圧、血中コレステロール、中性脂肪、HDL、CRPを測定した。このうち、309名の閉経前女性においては血中エストロジオール、テストステロン、DHEAS、レプチンを測定した。メラニン指数とこれらのバイオマーカー値の關連は、多変量回帰モデルにて評価し、年齢、最近1年間の日光暴露量、体格指数 (body mass index)、喫煙状態、実施測定者、実施季節を補正因子として用いた。閉経前女性における解析では、さらに月経周期についても補正を行った。メラニン指数と有意な負の關連が認められたのは、インスリン値、インスリン抵抗性、収縮期血圧、拡張期血圧、血中コレステロール、中性脂肪であった。CRPはどの部位においてもメラニン指数との有意な關連性を認められなかった。これらの結果は血中ビタミンD値で補正しても同様であった。閉経前女性におけるホルモン値とメラニン指数に關する解析では、レプチンとは上腕内側のメラニン指数との間に有意な負の關連性が認められたが、他の性ホルモン値との關連性は示されなかった。

対象者のうち279名は1年後あるいは2年後に再受診し皮膚測定も行った。この間での、空腹時血糖値126mg/dl以上、または随時血糖値200mg/dl以上、HbA1c6.5%以上、3年以内に糖尿病治療薬使用により定義される糖尿病の発症は1名も認められなかった。縦断的に評価される血糖、インスリン値、インスリン抵抗性の変化は2回目測定のメラニン指数とは有意な關連性は認められなかった。また、メラニン指数の変化は2回目測定の血糖、インスリン値、インスリン抵抗性との關連性は認められなかった。

スキンカラーは糖尿病、メタボリックシンドロームあるいは循環器疾患に關するバイオマーカーとの關連が認められたことから、これらの疾患リスクに關与する可能性がある。この關係に介在する因子として α -MSH の測定を計画していたが、国内のコマーシャルラボでは測定可能な機関がなく、今後、共同研究としての展開する必要がある。

<引用文献>

- EIObeid AS, et al (2017) Pharmacological Properties of Melanin and Its Function in Health. Basic Clin Pharmacol Toxicol 120(6):515-522
- Miyawaki S, et al (2016) Facial Pigmentation as a Biomarker of Carotid

Atherosclerosis in Middle-Aged to Elderly Healthy Japanese Subjects. *Skin Res Technol* 22(1):20-4.

Nagata et al (2016) Skin pigmentation is inversely associated with insulin resistance in healthy Japanese women. *Diabetes Metab* 42:368-371.

Ziegler AG, et al (1990) Low-pigment skin type and predisposition for development of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 13:529-531.

Di Stasio E, et al (2011) Blue eyes as a risk factor for type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:609-613.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島佑麻、山川路代、和田恵子、小多沙知、水田文、宇治敬浩、永田知里
2. 発表標題 スキンカラー評価スケールの開発：自己申告による色の妥当性の検討
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----