

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593252

研究課題名(和文)肥満皮膚障害における薬理的アプローチからの適正な与薬方法の確立

研究課題名(英文) Establishing Suitable Nursing Care from a Pharmacological Approach for Skin Disorders Due to Obesity

研究代表者

赤瀬 智子 (AKASE, Tomoko)

横浜市立大学・医学部・教授

研究者番号：50276630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は肥満者に潜在的に多い炎症性皮膚障害の予防及び適切な看護ケア方法を確立することを目標としている。動物実験にて抗酸化効果および抗肥満効果を伏せ持つKaempferia parviflora(KP)による全身的アプローチが有効であることがわかった。また、KPの複合的作用により、体重増加抑制、肥満皮膚の脆弱化を抑制、コラーゲン線維による立体的な組織構造を保持を示すことが示唆された。また、8週間の減量療法によって皮下脂肪における炎症所見や真皮の膠原繊維の蛇行性の低下に対して予防的に効果は認められた。今後KPを含む食事療法やサプリメント摂取によって肥満皮膚障害を有効に予防できるであろう。

研究成果の概要(英文)：This study aims to establish preventative measures and suitable nursing care for inflammation skin disorders that many obese people are thought to be at risk of. Animal experiments showed that a systemic approach through Kaempferia parviflora (KP), which has anti-oxidizing and anti-obesity effects, was effective. The combined effects of KP also suggested that increase in body weight and weakening of the skin could be inhibited and a three-dimensional system structure could be maintained. Furthermore, a weight loss treatment that lasted for a period of eight weeks showed a decrease in signs of inflammation from subcutaneous fat and serpiginous nature of collagen of the dermis. We should be able to effectively prevent skin disorders due to obesity in the future through dietary management that includes KP and the intake of supplements.

研究分野：基礎看護学

キーワード：肥満 皮膚障害 皮下脂肪 与薬

1. 研究開始当初の背景

近年先進国では食生活の欧米化に伴い、小児から高齢者まで肥満者が増加している(厚生労働省:2009 国民健康栄養調査,文部科学省:2006 学校保健統計調査)。また肥満を基盤に高血圧、糖尿病、脂質異常などを伴うメタボリックシンドローム(MS)患者も増加し、MSへの進展予防が叫ばれている。それは、虚血性心血管障害の危険性がすでに報告されているからである(Grundy et al.,2004)。このような致命的疾患の発症の予防が優先されているが、近年肥満者やMS患者における慢性皮膚障害についても徐々に解明が進んでいる。即ち、乾癬などの慢性皮膚炎症疾患が肥満者に多い(Cohen et al.,2008)、細菌その他の皮膚感染リスクが肥満者に多い(Guida et al.,2010)、皮膚の生理機能(バリア機能など)の低下が肥満者に多い(Guida et al.,2010)などの報告である。これらの知見は、必ずしも明瞭な皮膚科学的疾患の形でなくとも、皮膚の非健康的状態(慢性障害)が肥満に合併しやすいことを示唆するものであり、何らかのケアの介入が必要である。

これまでの我々の研究においては、肥満皮膚は、潜在的な炎症状態にあること(Akase et al.,2012)、紫外線に感受性が高いこと(Akase et al.,2012)、肥満皮膚の炎症状態には酸化ストレスが関与していること(Akase et al.,2013)、肥満皮膚の酸化ストレスには皮下脂肪の酸化が関与していること⁷⁾、肥満皮膚の酸化ストレス防止にはビタミンE投与が効果がある可能性(Ibuki et al.,2012)などである。特に先行研究から、肥満の皮膚酸化ストレスには直近の臓器である皮下脂肪が大きく影響する可能性、また、肥満による皮膚障害は直接的な皮膚へのアプローチだけで予防、治療できるのか。減量により肥満が改善すれば、皮膚障害も改善するのではないかと考

えた。

2. 研究の目的

本研究は、肥満者に潜在的に多いと考えられる炎症性皮膚障害の予防および適正な与薬方法を確立することを目標としている。肥満による炎症性皮膚障害の1つの機序として、皮膚および皮下脂肪の酸化ストレスの関与が申請者の研究により初めて明らかになったことを背景とし、肥満皮膚障害に対する抗酸化効果による全身のアプローチが有効か、局所的アプローチが効果的か、そもそも減量により肥満が改善すれば、肥満皮膚の酸化ストレスが正常化し、皮膚障害が予防もしくは改善できるのかを検証する。最終的には、肥満皮膚障害の予防および適正な看護ケアの構築をめざす。

3. 研究の方法

(1) 減量による肥満病態の全体的な改善で皮膚障害も改善するのかを明らかにする。

【研究1】TSOD肥満マウス(12週齢)にてカロリー制限による40%、20%セルロス餌、対照群として普通餌を8週間投与し、減量による肥満性の皮膚障害の予防効果について検討する。経時的な体重測定その他、0、4、8週後において、血液および背部皮膚組織を採取する。血液は生化学検査値を確認、皮膚は、HE染色およびEVG染色し組織学的に評価する。

(2) 肥満皮膚の酸化ストレスによる障害は皮膚への直接的(局所的)なアプローチでよいか、全身的なアプローチによる予防、治療か、その効果について検討する。

【研究2】抗酸化効果の高い日常摂取可能な素材「フコイダン」「ホップ」「ケルセチン」「マグネシウム」「ショウガオール」「五苓散」「柴苓湯」を選択し、抗酸化能測定を行い肥満皮膚障害に効果のある可能性の高い素材を評価する。また、選択した素材を肥満マウスの皮膚に紫外線照射をし炎症を惹起させその前後3回に素材を塗布し局所への効果を組織学的に評価する。

(3) 全身のアプローチとして経口投与方法

の検討を行い、どのような投与アプローチが皮膚酸化障害に対し効果的かを明らかにする。

【研究 3】全身的效果を期待する素材として抗炎症効果および抗肥満効果を伏せ持つ *Kaempferia parviflora* (以下 KP) に着目し、TSOD 肥満マウスを用い 8 週間 0.3%、1% の濃度別に投与し肥満皮膚に対して効果があるのか検討、さらに KP を 3 種類の成分別にわけた。KP の抽出画分 (KPE)、抗肥満効果の非常に高い 5,7-dimethoxyflavone、3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone、3,5,7,4'-tetramethoxyflavone の 3 種類が豊富なポリメトキシフラボノイド画分 (PMF)、この 3 種類がほとんど含まれない画分 (X) の 3 種類である。その効果的な方法について TSOD 肥満マウスを用い 12 週間投与し検討、生化学的、分子生物学的、組織学的な評価から、肥満皮膚障害 (炎症、組織学的構造) の KP の効果について検証する。

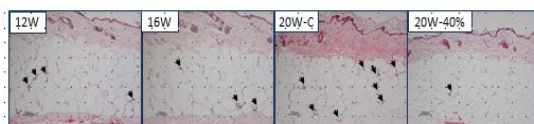
4. 研究成果

(1) 研究 1: 減量による肥満皮膚障害に対する予防効果について

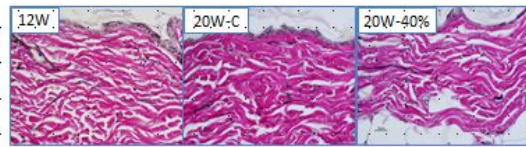
肥満の進行に伴い、表皮では角化物の蓄積、真皮では膠原繊維の蛇行性の低下や弾性繊維の増加・断片化の傾向、皮下組織では脂肪層の肥厚、マクロファージ花冠状配列様の組織像の増加が認められた。

40% セルロース混合飼料を 8 週間摂取することにより、摂取カロリーと体重増加が有意に抑制され、血漿中の糖・脂質のパラメータが改善された。

40% セルロース混餌による肥満予防は、皮下組織のマクロファージ花冠状配列様組織像や膠原繊維の変化に抑制的に作用した。



40%セルロース混餌による肥満予防は、膠原繊維の蛇行性の低下に関して抑制傾向を示した。

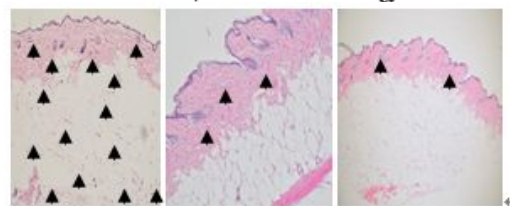
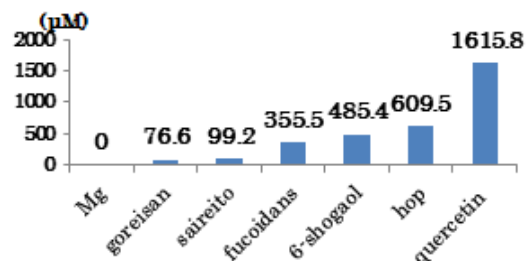


【総括】

セルロースを用いた食餌減量は、肥満の進行を抑制し、皮下脂肪における炎症所見や真皮の膠原繊維の蛇行性の低下に対し、予防的に作用することが示唆された。

(2) 研究 2: 抗酸化効果の高い日常摂取可能な素材の検討、皮膚への直接的アプローチの検討

1mg/ml 濃度の 7 つの素材について抗酸化能測定を行った結果、「ケルセチン」「ホップ」の 2 成分がこの中では抗酸化能の高い素材であった。

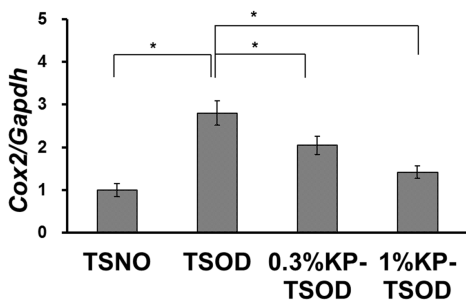


【コントロール】【ケルセチン塗布】【ホップ塗布】
40mg/ml を塗布濃度として肥満皮膚障害への塗布効果を検討した結果、肥満皮膚障害を引き起こすため、紫外線照射を行ったところ、表皮層、真皮層、皮下脂肪層、筋層の深部に至るまで炎症性細胞が確認された。しかし、ケルセチン、ホップを塗布した皮膚は、炎症はほぼ真皮層までに留まり、深部までは到達していない傾向が観察された。高濃度のため、効果は認められたものの、期待する効果は局所的アプローチでは

難しいと評価した。

(3) 研究3: 全身的アプローチの検討

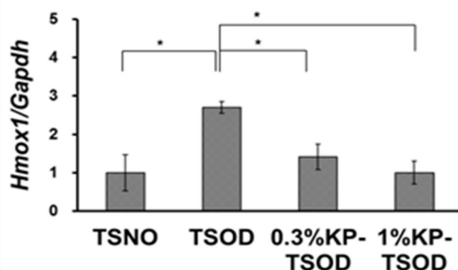
TSOD 肥満マウスに対し、KP 投与したマウスでは HE 染色による著明な炎症性細胞の減少は認められなかったが、炎症性マーカーである *Cox2* は、有意に低下していた。また皮下脂肪の菲薄化が観察された。



組織学的所見から皮下脂肪組織の長さを測定し平均化したところ KP の投与をするると有意な減少が観察された。

皮下脂肪 厚さ(μm)	
TSNO	46.9 ± 4.6 *
TSOD	275.1 ± 10.2
0.3%KP-TSOD	187.7 ± 4.3 *
1%KP-TSOD	127.9 ± 4.2 *
TSOD vs TSNO	*P<0.05
TSOD vs 0.3%KP, 1%KP	

80HdG 免疫染色により TSOD マウスの表皮及び真皮の酸化が確認されたが 1.0%KP 投与群では観察されなかった。また酸化ストレスマーカーである *Hmox1* を測定したところ KP 投与により減少したことが示唆された。



[総括]

・肥満状態における皮膚の酸化を予防的に 0.3%KP 経口投与により抑制できることが

明らかになった。

・KP は皮下脂肪を減少させ、皮膚において低濃度で抗酸化効果を示す有用な素材であることも確認された。

(4) 研究3: 肥満皮膚障害に対する効果的方法の検証

KPE、PMF および X は、それぞれ単独で、内臓脂肪ならびに皮下脂肪の蓄積を抑制することがわかった。また、KPE の体重増加抑制効果が最も大きかったことから、PMF とその他の成分の複合的な作用として発揮されると示唆された。

KPE、PMF ならびに X は、それぞれ単独で、UVB に対する肥満皮膚の脆弱化を抑え、それは、皮下脂肪の肥厚ならびに脂肪細胞の肥大や真皮層への浸潤を抑制することで発揮されると示唆された。

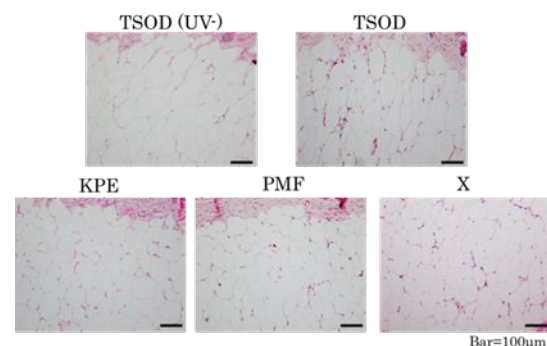


Figure 6. Hematoxylin and eosin staining of subcutaneous adipose cells

KPE、PMF ならびに X の皮下脂肪層の肥厚や皮下脂肪の肥大抑制効果が、どのような機序で生じているか否かを脂質関連遺伝子の発現を解析したところ、脂肪酸合成酵素、トリグリセリドの分解酵素、脂質の取り込みに働く酵素、脂肪細胞分化誘導酵素の発現を介して発揮されるのではなく、褐色脂肪細胞の熱産生による余剰エネルギーの消費による可能性が新たに推測された。

真皮層の内部構造を走査型電子顕微鏡でイメージングし、真皮コラーゲン線維の形態的变化を解析することで、KPE、PMF および X の肥満皮膚障害に対する有効性を評価したところ、3 群ともに

UVB に対する皮膚の脆弱化を抑制し、コラーゲン線維による立体的な組織構造を保持することが新たにわかった。そして KPE のコラーゲン線維は、PMF や X よりも、太い繊維束を形成しており、高密度であった。

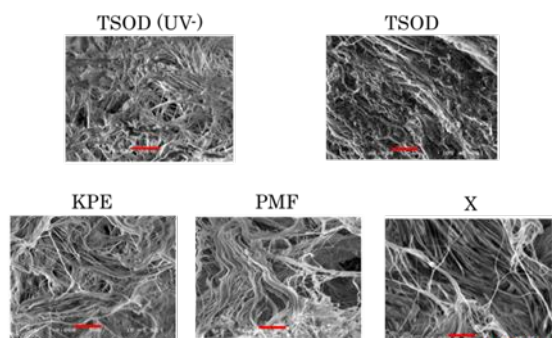


Figure 9. Scanning electron microscope figures of dermal collagen fibers of the lower layer

[総括]

・ KP を 3 種類 (KPE、PMF、X) 経口摂取させたところ、肥満による皮下脂肪層の肥厚、皮下脂肪細胞の肥大、真皮コラーゲン線維の減少は KP の摂取によって予防の可能性が示唆された。そして有効な投与法は PMF、X などの有効成分のみの投与でなく KP そのものの複合的な作用が重要であり最大効果を発揮するものであることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

豊崎由紀子, 相羽実咲, 伊吹愛, 赤瀬智子, 2 型糖尿病患者の皮膚の加齢性変化に対する肥重症度の影響, 9(1), 19-24, 2016. (査読有)

Ibuki A, Inoue A, Matsumoto Y, Horie Y, Akase T, Evaluation of Epidermal barrier function in the Skin of Japanese Obese Women: a Pilot Study, *Yokohama Journal of Nursing*, 8(1), 28-32. 2015. (査読有) doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01409.x.

赤瀬智子, 看護学におけるトランスレショナルリサーチ-肥満の皮膚障害に対するスキンケア方法の確立を目指

して- , Co-Medical 研究会雑誌, 3(1), 13-15. 2015. (査読有)

Akase T, Inoue S, Koyama H, Makihara H: Education for translational nursing between basic science and clinical practices, *Yokohama Journal of Nursing*, 7(1), 47-52, 2014. (査読有)

Akase T*, Nagase T*, Sanada H, Minematsu T, Ibuki A, Huang L, Asada M, Yoshimura K, Nagase M, Shimada T, Aburada M, Nakagami G, Sugama J, Aging-Like Skin Changes in Metabolic Syndrome Model Mice Are Mediated by Mineralocorticoid Receptor Signaling, *AgingCell*, 12(1), 50-57, 2013. (査読有) doi: 10.1111/accel.12017

[学会発表](計 19 件)

伊吹愛, 堀川和政, 前澤美佳, 松本裕, 赤瀬智子, 肥満による創傷治癒遅延への影響 皮下脂肪組織の低酸素に着目して, 第 25 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 「金沢歌劇座 (石川県・金沢市)」, 2016.6.11.

日高萌子, 堀川和政, 伊吹愛, 松本裕, 榎原弘子, 袴田仁人, 赤瀬智子, 肥満マウスの紫外線照射による炎症性皮膚障害に対する *Kaempferia Parviflora* の有効成分の検討, 第 3 回看護理工学会学術集会, 「立命館大学朱雀キャンパス (京都府・京都市)」, 2015.10.10.

堀江良子, 堀川和政, 伊吹愛, 松本裕, 赤瀬智子, 肥満者における皮膚バリア機能に関連する因子の評価, 第 36 回日本肥満学会, 「名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)」, 2015.10.3.

堀江良子, 伊吹愛, 赤瀬智子, 肥満による表皮の組織学的変化, 第 24 回日本創傷オストミー失禁管理学会, 「幕張メッセ (千葉県・千葉市)」, 2015.5.30.

赤瀬智子, 看護学におけるトランスレショナルリサーチ-肥満の皮膚障害に対するスキンケア方法の確立を目指して-Co-Medical 研究会, 「山形大学 (山形県・山形市)」, 2014.11.8.

赤瀬智子, 伊吹愛, 榎原弘子, 松本裕, 井上聡, 肥満による炎症性皮膚障害に対する生姜成分の抗炎症・抗酸化効果, 第 21 回日本未病システム学会, 「千里ライフサイエンスセンター (大阪府・豊中市)」, 2014.11.2.

赤瀬智子, 伊吹愛, 堀江良子, 松本裕, 榎原弘子, 井上聡, 肥満によるヒト皮膚組織の変化, 第 35 回日本肥満学会,

「シーガイアコンベンションセンター（宮崎県・宮崎市）」, 2014.10.25 .
伊吹愛, 赤瀬智子, 井上聡, 堀江良子, 肥満女性の皮膚組織における経度炎症とヒスタミンの評価, 第2回看護理工学学会, 「大阪大学豊中キャンパス（大阪府・豊中市）」, 2014.10.4 .
赤瀬智子, 伊吹愛, 松本裕, 井上聡, 肥満マウスの炎症性皮膚障害に対する生姜成分の抗炎症・抗酸化作用の検討, 第2回看護理工学学会, 「大阪大学豊中キャンパス（大阪府・豊中市）」, 2014.10.4 .
榎原弘子, 日高萌子, 坂井佑衣, 堀江良子, 井上聡, 大橋健一, 赤瀬智子, 肥満皮膚障害の病態メカニズム解析 肥満モデルマウスを使用した皮膚の組織学的検討, 日本薬学会第134回年会「熊本大学（熊本県・熊本市）」, 2014.3.29 .
赤瀬智子, 竹内星爾, 榎原弘子, 井上聡, 肥満における皮膚障害に対するKP(Kaempferia parviflora)の予防効果の検討, 第20回日本未病システム学会学術総会, 「一橋大学一橋講堂学術総合センター（東京都・国立市）」, 2013.11.10 .
榎原弘子, 古田明子, 大橋健一, 井上聡, 堀江良子, 大門伶子, 鈴木亘, 鈴木祥太, 下島千明, 赤瀬智子, 食餌減量の肥満皮膚障害に対する予防効果の検討, 第20回日本未病システム学会, 「一橋大学一橋講堂学術総合センター（東京都・国立市）」, 2013.11.9 .
Akase T, Ibuki A, Sanada H, Makiyama H, Inoue S, Aging-like skin changes occurred through mineralocorticoid receptor signaling pathway in a mouse model for metabolic syndrome. Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group Symposium, 「Tokyo International Forum(Tokyo・Cuiyoda)」, 2013.11.13 .
赤瀬智子, 伊吹愛, 真田弘美, Metabolic syndrome モデルマウスの加齢性皮膚変化に対するミネラルコルチコイド受容体の関与, 第34回日本肥満学会, 「東京国際フォーラム（東京都・千代田区）」, 2013.10.11 .
赤瀬智子, 長瀬敬, 伊吹愛, 須釜淳子, 真田弘美, 経時的紫外線照射によるmetabolic syndrome(MS)モデルマウスの皮膚変化, 第33回日本肥満学会, 「ホテルグランヴィア京都（京都府・京都市）」, 2012.10.11 .

Ibuki A, Akase T, Nagase T, Minematsu T, Nakagami G, Horii M, Sugama J, Sanada H, Oxidative stress mediates skin fragility in metabolic syndrome mice, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 「Pacifico Yokohama (Kanagawa ・ Yokohama)」, 2012.9.5 .
Horii M, Sugama J, Minematsu T, Oe M, Nagase T, Yabunaka K, Akase T, Ibuki A, Miyanaga A, Sanada H, Ultrasonography reveals structural changes associated with increased oxidative stress in dermis of obese patients, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 「Pacifico Yokohama (Kanagawa ・ Yokohama)」, 2012.9.5 .
Akase T, Nagase T, Ibuki A, Huang L, Horii M, Sugama J, Sanada H, Latent inflammation and oxidative stress in the skin of metabolic syndrome mice, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 「Pacifico Yokohama (Kanagawa ・ Yokohama)」, 2012.9.4 .
堀井素子, 須釜淳子, 大江真琴, 峰松健夫, 長瀬敬, 赤瀬智子, 仲上豪二朗, 伊吹愛, 真田弘美, 超音波画像による肥満者の真皮と皮下脂肪組織の構造変化の抽出ならびに酸化ストレスとの関連性の検討, 第21回日本創傷・オストミー・失禁管理学会, 「神戸国際会議場（兵庫県・神戸市）」, 2012.5.11 .

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤瀬 智子 (AKASE, Tomoko)

横浜市立大学・医学部・教授

研究者番号：50276630

(2) 研究分担者

真田 弘美 (SANADA, Hiromi)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50143920

(3) 研究分担者

長瀬 敬 (NAGASE, Takashi)

東京大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：00359613

(平成24年度まで研究分担者)