

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293444

研究課題名(和文) 看護工学手法によるアドバンススキンケアの開発 減量後の皮膚特性追跡

研究課題名(英文) Development of Advanced Skin Care through Engineering Nursing Approach -A longitudinal observational study for skin properties of overweight or obese males participated in the body weight loss program

研究代表者

須釜 淳子 (SUGAMA, JUNKO)

金沢大学・新学術創成研究機構・教授

研究者番号：00203307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、BMI25以上の肥満者を対象に運動・栄養指導による減量プログラムを実施し、皮膚内部の酸化ストレスと真皮層の構造と体重・皮下脂肪量変動との関係を明らかにすることである。初回149名のうち1年後も調査できた対象者は51名であった。減量しBMI25未満となった者は11名であった。腹部真皮厚みは4名で減少し、輝度は4名で増加した。また大腿部真皮厚みは7名で減少し、輝度は7名で増加した。皮膚酸化ストレスを反映する毛根部のHO-1mRNA発現は腹部3名、大腿部3名が減少した。減量しても皮膚が標準体型群様に変化しない者もいることが明らかとなり、今後のスキンケア開発には要因の探索が必要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the skin changes in overweight and obese Japanese males participated in the 1-year walking program. This study was approved by the Medical Ethics Committee of Kanazawa University (No.430). Subcutaneous thickness was assessed by using the ultrasound device with the 18-MHz frequency and dermal echogenicity was also assessed by ultrasound device with the 20-MHz frequency. Moreover, skin oxidative stress was assessed by measuring the mRNA expression level of heme oxygenase-1 (HO-1) in hair follicles. There were 18 males who successfully lost body weight and 11 of their BMI were equal or less 25. Dermal echogenicity increase was found in 38.8% (7/18) lose weight males' abdomen images and in 61.1% (11/18) thigh images. HO-1 expression level decrease was found in 66.7% (6/9) lose weight males' abdomen samples and in 50% (4/8) thigh samples.

研究分野：基礎看護学

キーワード：肥満 皮膚 超音波診断装置 酸化ストレス 前向き観察研究 スキンケア 男性 運動教室

1. 研究開始当初の背景

肥満は脂肪細胞が肥大し、そして数を増す現象である。肥満、特に内臓脂肪の蓄積は、心疾患、糖尿病等のリスクを高めることは明らかにされている。WHO では BMI30 以上を肥満と定義しているが、本邦では日常生活習慣病の発症リスクが BMI 25 以上から高まるという特異性があり、BMI25 以上を肥満として早期対策を提唱している。一方、皮下脂肪の蓄積によっておこる皮膚の健康障害について、海外では BMI30 以上の肥満者を対象に、皮膚真皮層の膠原線維の不可逆的な断裂、慢性皮膚炎の発症、術後の創傷治癒遅延が報告されている。内臓脂肪の蓄積同様に、皮膚においても BMI25 以上から何らかの影響が発生していると考えられるが、いまだ明らかにされていない。

これまで研究代表者らは、2008 年から肥満者の皮膚についてのトランスレーショナルリサーチ、すなわち肥満動物モデルを用いた基礎的研究とヒトを対象とした臨床研究を円環させながら行ってきた。基礎的研究では、肥満マウスを用い皮膚内部の構造や生理反応に対する実験を行い、表皮の潜在的炎症、真皮におけるコラーゲン線維の減少・断裂や皮下組織の線維化 (Akase, Sugama, Sanada et al., 2011)、皮膚酸化ストレスマーカー値の上昇、外力に関する抵抗力の低下 (Ibuki, Sugama, Sanada et al., 2011) について報告してきた。これらの基礎的研究から肥満では、表皮および真皮において構造と機能に障害が起こり、皮膚が脆弱化していることが示唆された。この成果をもとに、臨床研究において、肥満者の皮膚の脆弱化に関して、20 歳代から 50 歳代成人における肥満度と皮膚との関係 (須釜, 2010)、肥満者の皮膚生理機能 (飯坂, 須釜, 真田 他, 2011) について報告してきた。これらにより、皮膚のきめの乱れや乾燥が生じることを明らかにした。さらに、皮膚深部に焦点をあて 2010-2011 年に

かけてヒト肥満者の真皮および皮下組織の構造変化、酸化ストレスについて横断研究を行った (堀井, 須釜, 真田, 2013)。真皮および皮下組織の構造変化は非侵襲的に超音波画像診断装置を用いて測定した。また酸化ストレスは毛根における HMOX1 遺伝子の発現を RT-PCR 法により解析した。その結果、肥満に伴い<真皮領域の輝度の低下>、<真皮層の厚みの増加>、<真皮深層の高エコー斑点の凝集域の消失>を認めた。また、HMOX1 遺伝子の発現が肥満者に有意に増加していた。

以上から、BMI25 以上から皮膚脆弱化は起きていることが明らかとなった。内臓脂肪の蓄積による健康障害は、3~5kg の減量で改善するとされており、皮膚においても脆弱化が改善すると期待される。しかし、これまで述べてきた調査は横断的な調査であったことから、体重の変動による構造変化などは明らかにすることができず、減量により皮膚深部の構造や生理反応がどのように変化するかは明らかでない。減量後の皮膚の変化については正常化すると報告する論文 (飯坂, 真田, 2011) や、皮膚の脆弱化が持続すると報告する論文 (Light D et al. 2010・D' Ettore M et al., 2010) とがあり、その結果は一致していない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでの研究成果をもとに、BMI25 以上の肥満者を対象に運動・栄養指導による減量プログラムを毎月 1 回実施し、経時的に皮膚内部の酸化ストレスと真皮層の構造と体重・皮下脂肪量変動との関係を明らかにすることである

3. 研究の方法

(1) 調査対象者

BMI25 以上で減量意思のある 20 歳から 64 歳までの男性 30 名である。BMI25 以上の肥満者には、男性の割合が高いこと、体毛採取が容易であること、以上 2 点の理由から本研究では対象を男性に限定した。循環器疾患または整形外科疾患等で医師から運動制限が判

断された者は除外した。対象者は、金沢大学医薬保健研究域附属健康増進科学センターを通じて公募した。当研究グループではこれまでも、ウォーキングによる健康増進の研究のため地域住民を対象に公募を行い、対象者を集めた実績がある。

(2)調査対象部位

腸骨棘と膝蓋骨中央の点を結ぶ直線の 1/2 の高さに相当する大腿部後面と腹部（臍横）とした。この部位は、皮下脂肪が蓄積しやすく、先行研究（堀井，須釜，真田，2013・松本，須釜，2013 未発表）において、体毛採取が容易かつ画像獲得が容易であると判明している。計測時期は、プログラム実施前、6 ヶ月、12 ヶ月後の 3 回とした。

(3)減量プログラム

理学療法士（連携研究者）の指導により有酸素運動と筋肉運動を実施した。有酸素運動にはインターバル速歩を取り入れる。インターバル速歩は、熟年体育大学（長野県松本市）の取り組みから生まれたトレーニング方法である（能勢 他，2010）。個人にとって最適な運動強度（ややきつと感じる程度の速歩）と通常歩行（ゆっくり歩き）を交互に数分間隔で繰り返す。速歩の週合計 60 分以上が目安とされている。これを 5 か月間行くと、筋力向上、血圧コントロール、体脂肪率低下などの効果があることが 3000 名規模の実験で証明されている（能勢 他，2009）。本調査では 1 回/月の頻度でウォーキング教室を開催した。目標達成のため、教室では専用機器（熟大メイト）を携帯した。ウォーキングが全身、特に循環器系に過負荷でないかを、看護師が毎回のウォーキング教室で血圧・脈拍・問診（動悸、息切れ等）を行い、ウォーキングの適否をアセスメントした。

管理栄養士（研究協力者）が、対象者の栄養調査結果をもとに紙面による個別指導を調査期間中に 1 回行った。

(4)各変数の測定法

酸化ストレス

近年肥満の脂肪組織が炎症の場で、肥満脂肪組織の酸化ストレス産生亢進が報告されている。この現象を人の皮膚から低侵襲に検体を採取し、測定する。酸化ストレス *Hmox1* の mRNA 発現を酸化ストレスの指標とする。mRNA サンプルは低侵襲的に採取できる体毛を毛根より抽出した。この方法は、組織採取が可能な動物実験と異なり、健常人の局所を解析できる研究代表者らの独自の手法である（堀井，峰松，須釜，真田，2013）。毛根は真皮深層および脂肪組織に位置するため、毛根における *Hmox1* 発現は皮膚および脂肪組織の酸化ストレス状態を反映すると考えられる。

肥満者の皮膚において *Hmox1* 発現が上昇することを、研究代表者らは明らかにした。肥満者の減量による *Hmox1* 発現の経時的変化を観察するため、6 ヶ月ごとに体毛を採取し測定した。

採取した毛根を 1mL の RNA 抽出液に浸し、RNA 抽出までマイナス 80 で保存する。トータル RNA は、グアニジン・チオシアネート法により抽出し、エタノール沈殿法により精製する。続いて QuatiTect reverse transcription Kit を用いて、cDNA を合成し、RT-PCR に供した。比較 Ct 法にて *Hmox1* 遺伝子の発現レベルを解析した。

真皮構造

研究代表者らのこれまでの研究で肥満者の真皮では、コラーゲン線維の減少と断裂が生じていることがわかっている。肥満者の減量による真皮構造の経時的変化を観察するため、6 ヶ月ごとに撮影した。

20MHz のリニアプローブを備えた超音波画像診断装置 DermaScan C を用い、撮影した。測定部において長軸方向に 10mm ずつ撮影部位をずらしながら、各人に 3 画像取得する。撮影はすべてゲインキー3、ゲインレベル 10 の固定値で行った。DermaScan C は 60×130

μm の分解能であり、表層より約 10mm 深度まで到達する。20MHz のリニアプローブは、真皮コラーゲンの状態の評価に優れている（堀井，須釜，真田，2013）。

脂肪組織の構造

肥満者の皮下脂肪の厚みは健常者のそれより厚いことがわかっている。肥満者の減量による皮下組織の厚みの経時的变化を観察するため、6ヶ月ごとに撮影した。

18MHz のリニアプローブを備えた超音波画像診断装置 Mylab Five を用い、真皮と同様の調査部位において、長軸方向に 10mm ずつ撮影部位をずらしながら、各人に 3 画像取得する。18MHz のリニアプローブは、表層から 20 - 30mm の深さまでの組織の評価に優れている。

体重・体脂肪

マルチ周波数体組成計 MC190 を用い、3 か月ごとに測定した。

本研究は金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て実施した（#430）。

4. 研究成果

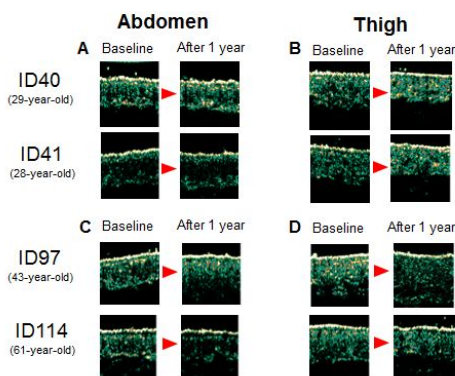
健康教室に参加した 149 名のうち、80 名は BMI25 以下であり、そのうち 1 名は皮膚疾患ありで研究対象者から除外した。適格者 68 名全員が研究参加に同意したが、42 名（61.8%）が 1 年後のデータ収集に参加しなかった。残り 26 名中 18 名が減量に成功した。最終的に 18 名を分析対象とした。

減量した 18 名の内訳は、3 名の過体重（BMI25 以上 30 未満） 過体重、11 名の過体重 標準（BMI18.5 以上 25 未満） 2 名の肥満（BMI30 以上） 肥満、2 名の肥満 過体重であった。うち BMI25 未満となった者は 11 名であった。18 名の平均年齢は 38.5 ± 11.7 歳、平均 BMI は $27.7 \pm 3.7 \text{kg/m}^2$ 、平均体重減少率は $7.0 \pm 6.2\%$ であった。

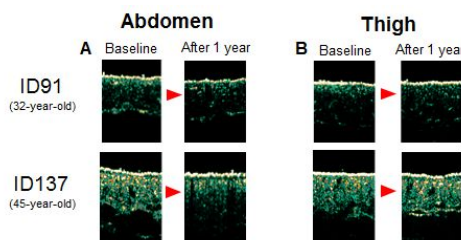
BMI25 未満となった 11 名の腹部の真皮の厚みは、4 名（36.4%）で減少し、輝度は 4 名で増加した。また、大腿部の真皮の厚みは、7

名（63.6%）で減少し、輝度は 7 名で増加した。減量したが BMI25 未満に至らなかった 7 名の腹部の真皮の厚みは、4 名（57.1%）で減少し、輝度は 3 名（42.9%）で増加した。また、大腿部の真皮の厚みは、4 名（57.1%）で減少し、輝度は 4 名で増加した。皮膚の酸化ストレスを反映する毛根から採取した検体の H0-1mRNA 発現は、BMI25 未満となった者の腹部で 3 名（60%：定量可 5 名）、大腿部 3 名（37.5%：定量可 5 名）が減少であった。一方、減量したが BMI25 未満に至らなかった者の腹部で 3 名（75%：定量可 4 名）、大腿部 1 名（33.3%：定量可 3 名）が減少であった。

下図は BMI25 未満となった対象者の真皮構造変化例として ID40,41,97,114 の腹部および大腿後面のエコー画像を示した。ベースラインと比較し ID40 は腹部、大腿部ともに輝度が上昇した。ID41 は大腿部の輝度が上昇した。ID97,114 は腹部、大腿部ともに輝度が低下した。



減量したが BMI25 未満に至らなかった対象者の真皮構造変化例として ID91,137 の腹部および大腿後面のエコー画像を示した。



ベースラインと比較し ID91 は腹部、大腿部ともに輝度が低下した。ID137 は大腿部の輝度が上昇した。

以上の結果は、減量後の皮膚は、減量後にBMI25 未満になるか否かに関係なく、同様の変化がおこることを示唆していた。その一方で、減量しても皮膚が標準体型群様に変化しない者もいることが明らかとなり、今後のスキンケア開発には、要因の探索が必要である。

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 2 件)

1. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Yokogawa M, Tawara M, Sugama J, Minematsu T, Nakagami G, Dai M, Sanada H. Relationship between dermal structural changes on ultrasonographic images and skin viscoelasticity in overweight and obese Japanese males. Health, 2016, 8, 1029-1039.

<http://dx.doi.org/10.4236/health.2016.811106> 査読有

2. Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Minematsu T, Kitamura K, Kobayashi M, Sanada H, Sugama J. Increased level of tumor necrosis factor-alpha (TNF-) on the skin of Japanese obese males: measured by quantitative skin blotting. Int J Cosmet Sci. 2016 Oct; 38(5):462-469.

doi: 10.1111/ics.12312 査読有

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

須釜 淳子 (SUGAMA, Junko)

金沢大学・新学術創成研究機構・教授

研究者番号：00203307

(2)研究分担者

真田 弘美 (SANADA, Hiromi)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50143920

(3)連携研究者

横川 正美 (YOKOGAWA, Masami)

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：80303288

(4)研究協力者

俵 万里子 (TAWARA, Mariko)

北陸学院大学短期大学部・食物栄養学科・助教