

## カロテノイドおよびフラボノイドが UV 照射による皮膚のダメージに及ぼす影響につて：スコーピングレビューの結果から



画像[1]はイメージです

紫外線（ultraviolet ray）の皮膚への過剰な曝露はフリーラジカルを発生させ、酸化ストレスを引き起こすことから、皮膚の老化ひいては皮膚がんの素因となる可能性があると考えられています。フラボノイドやカロテノイドといった植物性栄養素にそのような酸化ストレスや光損傷を防ぐ可能性のあることを示唆する報告が増加の一途をたどるなか、マレーシア国民大学（Universiti Kebangsaan Malaysia : UKM）医学部 [2] の研究グループは、特定の植物性食品（お茶、ニンジン、ブルーベリー、レモン、ブドウ、トマトなど）に由来する栄養素が皮膚の光損傷を予防する効果を探るために実施したスコーピングレビュー [3] の結果を2022年12月の *Nutrients* 誌に発表しました [4]。

今回のシステマティックレビューで同グループは、スコーピングレビューに関する PRISMA（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses）の基準に従いながら、PubMed（2002年から2022年までの間に出版されたもの）と Ovid Medline 経由の Medline（1946年から2022年10月第4週までの間に出版されたもの）を用いて、ヘルスサイエンス関連雑誌の徹底的な検索を実施しました。検索戦略には、次の2セットのキーワードの組み合わせが含まれました。

1. お茶 (tea) OR ブルーベリー\* (blueberr\*) OR レモン (lemon) OR ニンジン (carrot) OR トマト\* (tomato\*) OR ブドウ\* (grape\*)

AND

2. 皮膚 (skin) OR 老化 (ageing) OR 老化 (aging) OR 光老化\* (photoag) \*OR UV\* OR 紫外線\* (ultraviolet\*) OR 太陽\* (sun\*) OR シワ\* (wrinkl\*)

結果は英語で書かれた研究に限定され、次のような特徴を有する研究が組み込まれました。(1) 紫外線照射による皮膚損傷に及ぼすフラボノイドおよびカロテノイド含有植物の影響、(2) 皮膚損傷もしくはしわが日光曝露に関連しているか、または紫外線の影響下で実験的に誘発されたものであること。なお、総説、ニュース記事、短報、論説およびケーススタディーはレビューに含まれませんでした。

文献検索の結果、該当する可能性のある論文が 40 報あることがわかりました。タイトルと抄録に基づいて、2 人の査読者が各論文の組み入れ・除外を個別に決定し、最終的に 9 報の論文がレビュー対象となりました。これらの研究はすべて 2002 年から 2022 年までの間に発表され、その内訳は動物実験と *in vitro* を組み合わせた研究が 3 件、ヒトを対象とした研究が 4 件、*in vitro* での研究が 1 件、*in vitro* とヒトを組み合わせた研究が 1 件でした。

動物実験では、マウスがすべての実験で用いられており、その皮膚は 7 週間から 15 週間まで UVB 照射の曝露を受けました。*in vitro* 研究では、ヒト線維芽細胞 HS68、ヒト皮膚線維芽細胞、ヒト角化細胞、HaCaT ヒト角化細胞などが培養されました。ヒトを対象とした研究では、健常人の様々なフォトタイプ of 皮膚を対象に 3 日から 12 週間までそれらの皮膚を UVB 照射に曝露させました。すべての研究で果実抽出物投与群と対照群もしくは偽薬群の UVB 曝露後の結果を比較する実験計画が用いられていました。

### *in vitro* での研究から得られたこと

HS68 細胞の UVB 処理はタンパク質の大幅な酸化を示したのに対し、**緑茶ポリフェノール** (green tea polyphenols : GTP) は用量依存的に同細胞の UVB 誘発タンパク質酸化を阻害しました (Vayalil *et al.* 2004)。

線維芽細胞を用いた別の研究では、UV-B 照射 (100 mJ/cm<sup>2</sup>) が細胞生存率の 30%低下と細胞死を引き起こした一方で、アントシアニン豊富**ボグブルーベリー抽出物** (anthocyanin-rich extract from bog blueberry : ATH-BBe) による処理 (1~10 mg/L) で細胞生存率が用量依存的に上昇することが明らかとなりました。

線維芽細胞の ATH-BBe 処理はまた、UVB 照射により減少したプロコラーゲン発現の上昇、UVB 照射により増加した酵素 (MMP-1, MMP-8, MMP-13) の産生阻害、UVB 照射により増加したサイトカイン (IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a など) の分泌抑制、UVB 照射により活性化されたヒト皮膚線維芽細胞における IκB のリン酸化減少などをもたらすことが注目されました (Bae *et al.* 2009)。

Perez-Sanchez ら (2014) は、フラボノイドに富む**ローズマリー抽出物と柑橘類**の混合物の投与後に UVB 照射を実施した HaCaT 細胞の生存率上昇を認め、それらの相乗効果の可能性を示唆しました。この抽出物の組み合わせはまた、HaCaT 細胞における染色体異常、細胞内活性酸素種 (ROS) および DNA 損傷を有意に減少させることが明らかとなりました。

ニンジンに含まれる天然フラボノイドの**ルテオリン** (luteolin) による前処理は UVB 誘発 MMP-1 発現を用量依存的に有意に低下させたものの、UVB 曝露による JNK、ERK および p90RSK の活性化は防ぎませんでした。ルテオリン前処理はまた、UVB 誘発 AP-1 転写活性化を抑制し、HaCaT 細胞における UVB 誘発 c-Fos 遺伝子発現を減少させ、JNK1 と p90RSK の活性を有意に低下させました。JNK2 と ERK2 の活性が低下しなかったのは、ルテオリンは p90RSK2 には ATP 非依存的に、JNK1 には ATP 競合的に結合したためと考えられました (Lim *et al.* 2013)。

Kimら (2019) が UVB 照射 HaCaT 細胞を対象に**ブドウ果皮抽出物** (grape peel extract : GPE) を用いて実施した研究では、GPE 前処理が HaCaT 細胞において細胞内 Nrf2 を介した抗酸化防御系を

活性化し、UV 誘発細胞損傷から細胞を保護する可能性のあることが示唆されました。

### in vivo での研究から得られたこと

SKH-1ヘアレスマウスを用いた Vayalil ら (2004) の研究では、健康で UV の曝露を受けていない皮膚の表皮は薄く、細胞層の厚さは 2~3 層でした。2 ヶ月間繰り返し UVB 曝露を受けたマウスの皮膚は細胞層が 6 層から 8 層と厚く、過形成反応を示しました。これらの UVB 曝露マウスに**緑茶ポリフェノール** (GTP) を経口投与したところ、表皮の過形成反応が 67% 減少した。また、UVB 曝露後の皮膚タンパク質のカルボニル化も有意に減少した (50%)。さらに、マウスの皮膚に UVB を慢性的に曝露させると、MMP-2 (3 倍)、MMP3 (10 倍)、MMP-7 (2 倍)、MMP-9 (2 倍) のレベルが上昇しました。GTP の補充は MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9 の発現をそれぞれ 67%、62%、63%、60% 減少させました。加えて、表皮に比べて真皮では、UVB への連続的な曝露によるタンパク質の酸化量が多かったですが、UVB によって引き起こされる真皮のタンパク質酸化は飲料水中の GTP の経口摂取によって防止されました。

Lim ら (2013) は、UVB 曝露の 1 時間前に SKH-1 マウスの皮膚に**ルテオリン**の局所投与を実施し、ルテオリンが UVB によるシワの発生を予防し、SKH-1 マウスの MMP-13 の過剰発現を減少させたことを報告しました。一方、別の研究では、GPE を週 3 回、7 週間経口投与した結果、UVB を曝露した対照群と比較して、マウス皮膚のシワの数と全体のシワの長さが減少しました。その上、**GPE とレスベラトロール** (レスベラトロール、resveratrol) の前処理により、UVB による表皮の肥厚が有意に抑制されました。Nrf2 の核内レベルは、UVB 照射を受けたマウスの表皮および肝組織においてかなり低下していました。GPE またはレスベラトロールいずれかの同時投与は核内の Nrf2 レベルを用量依存的に有意に上昇させました。加えて、GPE とレスベラトロールは、核内の Nrf2 レベル上昇と同様に、Nrf2 の重要な下流抗酸化酵素 (downstream antioxidant enzyme) である HO-1 の細胞質レベルを上昇させました (Kim et al. 2019)。

### ヒトでの研究から得られたこと

Heinrich ら (2011) は、60 人の女性ボランティアを対象に、**緑茶ポリフェノール**を含む飲料を 12 週間使用したランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施しました。UV 曝露にもかかわらず GTP の摂取を受けた被験者では、対照群と比較して、6 週目と 12 週目の血清 EGCG (エピガロカテキンガレート、epigallocatechin gallate)、ECG (epicatechin gallate)、エピカテキン、カテキンのレベルが有意に高いことが明らかとなりました。介入群の女性の皮膚は、6 週目と 12 週目に紅斑が少なくなりました。12 週目には、粘弾性が低下した一方で生物学的弾性と皮膚密度が上昇しました。皮膚の菲薄化は影響を受けませんでした。12 週目における皮膚表面の評価では、対照群と比較して、皮膚の粗さ、ボリュームおよび鱗屑が有意に減少しました。皮膚の水和、真皮血流および酸素飽和度は GTP 群で上昇しましたが、対照群では顕著な変化は認められませんでした。

**ローズマリーと柑橘類**を組み合わせた抽出物を 250 mg の用量で 8 週間毎日経口投与したところ、最小紅斑量 (MED) がかなりの増加を示し、このフラボノイドが豊富な混合物の光保護作用が 12 週間の経口摂取によって増強されることが明らかとなりました (Pérez-Sánchez et al. 2014)。

カロテノイドに富む**トマト栄養素複合体** (TNC : tomato nutrient complex) を用いた別のランダム化二重盲検プラセボ対照試験で Groten ら (2019) は、介入群ではプラセボ群と比べて UVB 誘発紅斑形成が有意に少なかったことを観察しました。アクティブサプリメント群ではまた、IL6 と TNF レベルが低下し、血漿カロテノイドレベルがかなり上昇しました。

トマトの同様の光保護効果は、20 人の白人女性ボランティアを対象に単盲検ランダム化比較試験を実施した Rizwan ら (2010) の研究でも認められました。介入群は白パンに塗った 55 g のトマトペーストの摂取を

毎日 12 週間受けた一方、対照群は 10 mg のオリーブオイルの摂取を受けました。介入群は、治療開始前と比較して、治療後の紅斑メーターで測定された発赤の程度が有意に少なくなりました。MMP-1 は上昇し、フィブリンは紫外線照射前に減少していました。補給後、トマトペーストは紫外線照射（UVR）誘発フィブリン-1 減少を抑制しながら、対照群と比べて UVR 誘発 MMP-1 を減少させました。トマトペーストはまた、プロコラーゲン沈着の増加にも関連していることが明らかとなりました。

Yuan ら（2012）は、**ブドウ種子プロアントシアニジンエキス**（grape seed proanthocyanidin extract : GSPE）を局所塗布し、皮膚生検を実施しました。UV 群と比較して、GSPE 群では変異型 p53 陽性細胞の数が少なくなりました。GSPE の存在下では、ほとんどのランゲルハンス細胞でより長い樹状突起が多数認められたことから、免疫学的活性化を示している可能性が示唆されました。

## まとめ

フラボノイドとカロテノイドは、UV 曝露による皮膚損傷の軽減と予防にポジティブな結果を示した植物栄養素です。皮膚保護におけるフラボノイドとカロテノイドの役割はいくつかのメカニズム——主として、酸化ストレスと炎症反応の原因となる MAPK、Nrf2、NF- $\kappa$ B 経路——を介していることが推定されます。これらの植物栄養素の光保護の細胞および分子メカニズムを理解することは、研究者が UV に関連する皮膚疾患、とりわけ悪性腫瘍に対する治療薬を開発することを可能にしますと論文の著者は結論づけました。

## 抄 録

紫外線 (ultraviolet ray) の皮膚への曝露は皮膚の老化を早め、また、皮膚がんの素因となる可能性がある。UV 照射は過剰なフリーラジカル種を発生させ、酸化ストレスを引き起こし、細胞や DNA に損傷を及ぼす原因となる。フラボノイドやカロテノイドなどのような植物性栄養素が酸化ストレスを妨げ、光損傷を防ぐ可能性があることを示す証拠が増えつつある。

我々は、特定の植物栄養素が皮膚の光損傷を予防する効果を探るために、文献の系統的レビューを実施した。2002 年から 2022 年までの間に発表された関連研究について、電子版の Medline (Ovid) と PubMed のデータベースで検索した。主な組み入れ基準は、英語で書かれた論文であり、UV 照射に曝された皮膚または皮膚細胞に対して興味のある植物栄養素含有植物の効果を報告する研究であった。我々はフラボノイドとカロテノイドの両方またはいずれか一方を豊富に含む茶類、ブルーベリー、レモン、ニンジン、トマト、ブドウに焦点を合わせた。

検索した 434 報の論文のうち 40 報が潜在的に関連していると同定された。組み入れ基準に基づいて、9 報の論文をレビューに含んだ。レビューは、*in vitro* と動物実験を組み合わせた研究が 3 件、ヒトを対象とした研究が 4 件、*in vitro* 研究が 1 件、*in vitro* とヒトを対象とした混合研究が 1 件で構成された。すべての研究が UV 誘発性皮膚損傷に及ぼすフラボノイドおよびカロテノイド含有植物抽出物のポジティブな作用を報告していた。

このエビデンスベースのレビューは、UV 照射が皮膚にもたらす有害作用を防ぐために、植物に含まれるフラボノイドとカロテノイドの潜在的な利用に光を当てている。これらの化合物は、日焼けや光老化の予防と治療のための臨床的および審美的応用において役割を果たす可能性があり、また、UV 関連皮膚がんに対して使用される可能性もある。

**Keywords :** phytonutrients; ultraviolet; photodamage; carotenoids; flavonoids; ageing

### 出典

Anbualakan K, Tajul Urus NQ, Makpol S, Jamil A, Mohd Ramli ES, Md Pauzi SH, Muhammad N. A Scoping Review on the Effects of Carotenoids and Flavonoids on Skin Damage Due to Ultraviolet Radiation. *Nutrients*. 2022 Dec 24;15(1):92. doi: 10.3390/nu15010092. PMID: 36615749; PMCID: PMC9824837.

### 参考 URLs

1. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Raisin> [2024 年 1 月 12 日最終閲覧]
2. <https://www.ukm.my/studyukm/faculty-of-medicine/> [2024 年 1 月 12 日最終閲覧]
3. <https://www.jrc-cpr.org/scr-and-evup/> [2024 年 1 月 29 日最終閲覧]
4. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/92> [2024 年 2 月 7 日最終閲覧]

### 免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2024 年 2 月 7 日 作成

株式会社 光洋商会 [www.koyojapan.jp/](http://www.koyojapan.jp/)

〈東京本社〉 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 JRE銀座一丁目イーストビル3F Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

〈大阪支店〉 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732

