

皮膚の栄養と健康に果たすカロテノイド類の役割を調査した主要な研究 [1994 年～]

研究者	対象/カロテノイド	試験方法	期間	主要評価項目	結果	注釈
Someya ら (1994 年) ¹	ヘアレスマウス palm fruit carotene, BC	・飲料水にパームフルーツ・カロテン(PC)、β-カロテン(BC)各 0.005%(w/w)添加、無添加(対照)のいずれかを経口投与[自由摂取] ・背側皮膚に UV 照射	15 週間	・皮膚のカロテン含量 ・カロテン含量回復速度 ・UV 照射前後脂質過酸化 [TBRAS で測定]	皮膚のカロテン含量: 両処置群で上昇 UV 照射前 TBRAS 含量: 処置群<対照群 照射直後 TBRAS 含量: 処置群<対照群 照射後 24 時間 TBRAS 含量: PC 群<BC 群 照射後カロテン含量回復速度: PC 群>BC 群	特にパームフルーツ・カロテンの経口摂取がヘアレスマウスの皮膚の脂質過酸化を防止することが示唆された。
Someya ら (1994 年) ²	モルモット palm fruit carotene, BC	・飲料水にパームフルーツ・カロテン(PC)、β-カロテン(BC)各 0.05%(w/w)添加、無添加(対照)のいずれかを経口投与[自由摂取] ・皮膚に UV 照射	12 週間	・皮膚中カロテン蓄積 ・UV 照射後脂質過酸化[スクアレン]の ¹ ルチン ² (SqOOH)/スクアレン(Sq)比で測定]	皮膚のカロテン含量: 両処置群で上昇 UV 照射直後脂質過酸化: PF 群<BC 群<対照群 皮膚カロテン含量・SqOOH/Sq 比: 逆相関関係あり	カロテンの経口摂取がモルモットの皮膚の脂質過酸化を防止することが示唆された。
Ribaya-Mercado ら (1995 年) ³	健常白人女性 (n=16; 66±4 歳) BC, LYC	・β-カロテン(BC; 120 mg)かプラセボ(ショ糖)を単回経口投与 ・掌側前腕部の小領域を最小紅斑線量の 3 倍の人工太陽光(UV 光)に単回曝露	9 日間	・血漿 BC 濃度 ・皮膚の BC 濃度 ・血漿リコピン(LYC)濃度 ・皮膚の LYC 濃度	BC 経口投与後血漿 BC 濃度: ベースライン時と比べ、1 日目で 127%、5 日目で 108%上昇 皮膚の BC 濃度: 6 日目に 23%上昇 血漿・皮膚の LYC 濃度: 変化認めず UV 光曝露後皮膚の LYC 濃度: 非曝露領域より 31~46%低下 皮膚の BC 濃度: 有意な変化認めず	皮膚が紫外線によるストレスに曝されると BC より LYC が多く破壊され、組織中の酸化損傷軽減に LYC が一定の役割を果たしていることが示唆された。
Postaire ら (1997 年) ⁴	健常人(n=20) BC, LYC	・1 カプセル中 β-カロテン(BC) 13 mg、リコピン(LYC) 2 mg、ビタミン E(VE) 5 mg、ビタミン C(VC) 30 mg を含むサプリメント[B13/L2]の補給 ・1 カプセル中 BC 3 mg、LYC 3 mg、VE 5 mg、VC 30 mg を含むサプリメント[B3/L3]の補給	8 週間	・UV 非照射の皮膚の色素沈着: メラニン色素濃度で評価 ・柑皮症(carotenodermia)の発生有無	B13/L2 補給: 検出可能な柑皮症を認める B3/L3 補給: 検出可能な柑皮症を認めず 皮膚のメラニン色素濃度: 両補給群で 4、5、6、8 週間後に有意な上昇(p<0.05)	チロシナーゼ活性を調節するメラノサイトのレドックス理論に関連してこれらの結果が検討された。
Stahl ら (1998 年) ⁵	健常女性 (n=12; 20~45 歳) BC, other CAR (AC, LUT, ZEA, CX)	1 日 24 mg の β-カロテン(BC; <i>Dunaliella salina</i> 由来[Betaten [®]]) を経口補給 *all-trans-β-carotene 13.0 mg, 9-cis-β-carotene 10.5 mg, other cis isomers of β-carotene 0.3 mg, α-carotene 0.75 mg, cryptoxanthin 0.18 mg, zeaxanthin 0.15 mg, lutein 0.12 mg	12 週間	・補給時・補給終了時の血清カロテノイド(CAR)濃度[HPLC] ・補給時・補給終了時の各皮膚領域の CAR 濃度[反射分光法]	補給時: 全ての皮膚領域で CAR 濃度上昇(前頭部 2.4 倍, 背部 0.7 倍, 手掌部 2.2 倍, 手背部 1.7 倍, 内腕部 1.7 倍) 補給終了時: 全ての皮膚領域で CAR 濃度低下 血清 BC 濃度: 補給時に上昇。皮膚 CAR 濃度との相関あり(血清対手掌部: r=0.94; 血清対前頭部: r=0.89)	・得られた相関関係から、血清中濃度は特定の皮膚領域におけるカロテノイド蓄積の適切な指標であると考えられた。 ・約 20~25 mg/日の用量のカロテノイドで皮膚のカロテノイド濃度を上昇させることが可能であることが明らかになった。
Wingerath ら (1998 年) ⁶	ヒト皮膚組織 carotenol fatty acid esters, LUT, ZEA, 2',3'-anhydrolutein, ACX, BCX	・ヒト皮膚の抽出物から逆相 HPLC を用いてカロテノール脂肪酸エステル(carotenol fatty acid esters)を単離 ・組織サンプルけん化後、主要な親化合物として主要なカロテノイド類を同定	N/A [*]	・カロテノール脂肪酸エステル ・カロテノイド類	ヒト皮膚抽出物から 18 種類のカロテノール脂肪酸エステルを単離 組織サンプルけん化後、LUT、ZEA、ACX、BCX、2',3'-anhydrolutein をカロテノイドとして同定	ヒトの皮膚に存在するカロテノールエステルは吸収後のキサントフィルの再エステル化により生成され、またごくわずかなエステル体が血流中で循環後、皮膚に蓄積する可能性が示された。
Taylor ら (1998 年) ⁷	雄 Wistar ラット (180 g; n=5×4) LUT	・紅斑を誘発するために、背側皮膚の 2 カ所の矩形領域に 2.4 J/cm の UVB を照射 ・被験部位にルテイン(LUT)を 100 μg/日、5 日間塗布 ・組織学的切片をヘマトキシリン・エオシン染色	5 日間	・表皮細胞層の数 ・表皮肥厚	UVB 照射群: 平均細胞数 1.82(対照群)から 3.54 へ 97%増加(p=0.0017) LUT 塗布 + UVB 照射群: UVB 照射群と比較して 52%減少(p=0.0185) LUT 塗布群: 対照群と比較してわずかに増加(有意差なし)	UVB はアラキドン酸放出、PGE2 産生、細胞増殖を刺激することが知られており、乾癬病巣に高濃度存在するアラキドン酸の蓄積にルテインが影響を及ぼしている可能性が示唆された。
Greenway ら (1999 年) ⁸	成人男女 (n=6; 68~80 歳) BC, LYC, LUT, ZEA	再建手術を受けた被験者から正常な皮膚試料を採取(6 人のうち 4 人の皮膚試料が顔面の皮膚) [*] [*] 背部(女性)、前頭(男性)、眉間(男性)、大腿(女	N/A	各皮膚試料中のビタミン A(レチノール; RE)、カロテノイド類 [β-カロテン(BC), リコピン(LYC), ルテイン(LUT), ゼアキ	試料 RE BC LYC LUT ZEA 単位: μg/g 背部 0.070 0.044 0.043 0.042 0.008 前頭 0.117 0.124 0.057 0.075 0.068	・鼻部から採取した皮膚試料のカロテノイド濃度は他の部位よりも高いことが明らかになった。 ・カロテノイドは顔面中央部をはじめとする

略語: carotenoids [CAR], α-carotene [AC], β-carotene [BC], γ-carotene [GC], lycopene [LYC], ζ-carotene [ZC], phytylofluene [PF], phytoene [PE], lutein [LUT], zeaxanthin [ZEA], α-cryptoxanthin [ACX], β-cryptoxanthin [BCX]

皮膚の栄養と健康に果たすカロテノイド類の役割を調査した主要な研究 [1994 年～]

研究者	対象/カロテノイド	試験方法	期間	主要評価項目	結果	注釈
		性、鼻部(男性)、頬部(男性)		サンチン(ZEA)の濃度	眉間 0.028 0.113 0.051 0.082 0.020 大腿 0.036 0.057 0.029 0.048 0.027 鼻部 0.160 0.584 0.218 0.383 0.261 頬部 0.092 0.020 0.032 0.064 0.020	皮膚を紫外線への曝露から防護している可能性が示唆された。
Hata ら-1 (2000 年) ⁹	腹部形成術後 4 時間以内に採取した女性の腹部皮膚 (n=3) carotenoids (AC, BC, GC, ZC), LYC, LUT, ZEA, PE, PT	腹部皮膚中のカロテノイド(CAR)濃度について高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、ラマン分光法との相関性を検討	N/A	皮膚組織 1 g あたり各種 CAR 濃度 (ng)	カロテノイド 平均値 標準偏差 LYC+Z 異性体 69 52 Carotenoids 53 44 LUT+ZEA 26 該当なし PE 65 24 PF 15 8 単位: ng/g	ラマン分光法によりヒト皮膚におけるカロテノイドの存在が示され、高い再現性が得られることが明らかになった。
Hata ら-2 (2000 年) ⁹	種々の解剖学的領域 (n=6) CAR	ラマン分光法により 5 か所の異なる領域のカロテノイド(CAR)濃度を測定	N/A	手掌、内腕、額、腕(掌側)、手背の CAR 濃度	各解剖学的領域間の CAR 濃度に差異存在 測定した領域のうち手掌に最高濃度の CAR 腕(掌側)および手背の CAR 濃度と手掌の CAR 濃度との間に有意差あり(p<0.05)	5 か所の解剖学的領域についての評価から、手掌で認められた最高濃度のカロテノイドをはじめ、身体部位ごとにカロテノイド濃度が有意に異なることが証明された。
Hata ら-3 (2000 年) ⁹	病変皮膚(n=14×2)、健全皮膚(n=6) CAR	ラマン分光法により測定した日光性角化症、基底細胞癌とそれらの病変周囲の皮膚のカロテノイド(CAR)濃度を健康人でマッチングした部位と比較	N/A	病変皮膚と健全皮膚におけるラマン強度	日光性角化症および基底細胞癌とそれらの病変周囲皮膚の CAR 濃度: 領域をマッチングした健全皮膚と比較して有意な低値を認める	前癌病変・腫瘍組織と周辺皮膚は健全皮膚とカロテノイド濃度が実際に異なり、皮膚癌と UV 損傷に果たすカロテノイドの重要な役割が示唆された。
Stahl ら (2000 年) ¹⁰	健康人(男性 6 人;女性 14 人; 20~57 歳; スキンタイプ I or II) BC, other CAR (AC, LUT, ZEA, CX) [Dunaliella salina]	・カロテノイド(CAR)を単独(総 CAR として 25 mg/日)、あるいはビタミン E [d-α-トコフェロール(α-T)として 335 mg]との組合せで経口補給 ・UV 照射による皮膚への紅斑誘発 ・補給開始 0、4、8、12 週目と終了後 2 週目に採血 *all-trans-β-carotene 13.0 mg, 9-cis-β-carotene 10.5 mg, other cis isomers of β-carotene 0.3 mg, α-carotene 0.75 mg, cryptoxanthin 0.18 mg, zeaxanthin 0.15 mg, lutein 0.12 mg	12 週間 + 2 週間	・血清中 BC 濃度[HPLC] ・血清中 α-T 濃度[HPLC] ・背部皮膚(肩甲骨部)の CAR 濃度[反射分光法] ・背部皮膚(肩甲骨部)の紅斑形成	血清 BC 濃度: 補給に伴い上昇 血清 α-T 濃度: 補給に伴い上昇 皮膚の紅斑: 試験開始 8 週間後に有意な減少(p<0.01) 紅斑抑制効果: CAR 単独<CAR+α-T (有意差なし)	本研究で用いた抗酸化剤(CAR、CAR+α-T)はヒトの皮膚における紅斑形成に対して防御作用をもたらす、紫外線に対する感受性の減少に有用となる可能性が示された。
Stahl ら (2001 年) ¹¹	健康男女(n=19; 26~67 歳; スキンタイプ II) LYC, other CAR (AC, BC, LUT, ZEA, CX)	・リコピン(LYC; 16 mg/日)を含むトマトペーストあるいはオリーブ油(対照)を経口補給 ・UV 照射による皮膚への紅斑誘発	10 週間	・背部皮膚(肩甲骨部)の紅斑強度(色覚検査法) ・UV 照射前後紅斑形成[A-value] ・血清 CAR 濃度[HPLC]	トマトペースト群の血清 LYC 濃度: 対照群と比較して 4、10 週目に有意な上昇(共に p=0.002) 他の血清 CAR 濃度: 群間・群内経時的変化に差を認めず 紅斑評価: 対照群と比較してトマトペースト群で 40%減少(10 週目; p=0.02)	一般に消費される食品に含まれる LYC の摂取により、UV 光誘発性紅斑の防御が実現可能であることが証明された。
Faulhaber ら-1 (2001 年) ¹²	C3H/HeJ マウス (n=10×3) LUT	・標準実験飼料、ルテイン(LUT)0.04%含有飼料、LUT 0.4%含有飼料を給餌 ・給餌開始 2 週間後マウスの耳に 2,000 J/m ² の UVB を照射[太陽光 FS40]	2 週間	UVB 照射前後 24 時間の耳肥厚[パネ式マイクロメーター]	UVB 照射に応じた耳の腫脹 対照飼料給餌群: 6.4 (×0.01 mm)±0.7 (SEM) LUT 0.04%含有飼料給餌群: 4.8±0.5 LUT 0.4%含有飼料給餌群: 4.3±0.4	UVB 照射による耳の腫脹は LUT 0.4%含有飼料群で有意に抑制され(p=0.025)、LUT 補給が皮膚の炎症反応を抑制することが明らかになった。
Faulhaber ら-2 (2001 年) ¹²	C3H/HeJ マウス (n=20×3) LUT	・標準実験飼料、ルテイン(LUT)0.04%含有飼料、LUT0.4%含有飼料を給餌 ・背部皮膚に 1,000 J/m ² の UVB を 4 日間連続照射	2 週間 + 11 日間	接触過敏症(CHS)反応	UVB 照射による免疫抑制作用 UVB 照射対照マウス: CHS 反応の有意な低下(p=0.015) LUT 0.04%含有飼料給餌マウス: CHS 反応の有意な抑制	UVB 照射による免疫抑制作用を調査した実験から、LUT の補充が UVB 照射による皮膚の局所免疫抑制反応を抑制することが証明された。

略語: carotenoids [CAR], α-carotene [AC], β-carotene [BC], γ-carotene [GC], lycopene [LYC], ζ-carotene [ZC], phytofluene [PF], phytoene [PE], lutein [LUT], zeaxanthin [ZEA], α-cryptoxanthin [ACX], β-cryptoxanthin [BCX]

皮膚の栄養と健康に果たすカロテノイド類の役割を調査した主要な研究 [1994 年～]

研究者	対象/カロテノイド	試験方法	期間	主要評価項目	結果	注釈
		・照射部位にジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を局所塗布し免疫する ・耳に DNFB を塗布して生じた腫脹の評価	24 時間		認めず LUT 0.004%含有飼料給餌マウス: CHS 反応の有意な抑制認めず	
Greul ら (2002 年) ¹³	若年健康常女性、スキンタイプ II BC, LYC	・Seresis [BC, LYC, ビタミン E (VE), ビタミン C (VC), セレニウム, プロアントシアニン]あるいはプラセボの経口補給 ・紫外線(UV)照射	2 週間 (照射)	マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)発現	UV 照射後の有効性評価基準(MMP 発現) MMP-1: Seresis 群で減少、対照群で僅増。群間に有意差あり(p<0.05) MMP-9: Seresis 群で減少傾向、対照群で増加傾向	Seresis の処方に見られるような抗酸化剤の組合せが紫外線照射から皮膚を選択的に防護することができるという結論に達した。
Morganti ら (2002 年) ¹⁴	中等度の乾皮症と光老化を認める高齢女性(n=30; 48~59 歳) LUT	・無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 ・α-リポ酸(0.5 mg)、メラトニン/Emblica (15 mg)を含有するナノコロイドジェルを顔と両腕に 1 日 2 回局所塗布 ・抗酸化剤[アスコルビン酸(45 mg), トコフェロール(5 mg), ルテイン(3 mg), α-リポ酸(2.5 mg)]を含有するカプセルを 1 日 2 カプセル経口補給	2 カ月間	・脂質過酸化 ・血清・皮膚から回収したフリーラジカル[in vivo] ・白血球の UVB 照射により生じた ROS [in vitro]	脂質過酸化: 局所塗布あるいは抗酸化剤経口補給を受けた参加者の血清中で 30~40%減少 血清・皮膚から回収したフリーラジカル: 局所塗布あるいは抗酸化剤経口補給を受けた参加者で有意な減少 白血球の UVB 照射により生じた ROS: 局所塗布あるいは抗酸化剤経口補給を受けた参加者で有意な減少	試験に用いたすべての化合物はそれらの抗酸化特性により、局所、全身性の光防護剤として重要な役割を果たしている可能性がある。 また、抗酸化剤による処置は、光老化の影響を受けるヒトの酸化ストレスを低減することからも、有望な治療的アプローチであると考えられる。
Heinrich ら (2003 年) ¹⁵	健康人(男性 12 人;女性 24 人; 22~55 歳; スキンタイプ II) BC, LYC, LUT, other CAR (AC, ZEA, CX)	・1 日 24 mg の天然 β-カロテン(BC 群; Betatene [®]) ・1 日 8 mg の BC [*] 、8 mg のリコピン(LYC; 4% tomato oleoresin, Cognis)、16 mg のルテイン・エステル(LUT ^{**} ; Xangold [®] Cognis)の組合せ(MC 群)、あるいは大豆油(対照群)を経口補給 ・最小紅斑量の 1.25 倍の UV 光を背部皮膚に照射 *all-trans-β-carotene 13.0 mg, 9-cis-β-carotene 10.5 mg, other cis isomers of β-carotene 0.3 mg, α-carotene 0.75 mg, cryptoxanthin 0.18 mg, zeaxanthin 0.15 mg, lutein 0.12 mg **8 mg のルテインに相当	12 週間	・UV 照射前後 24 時間の紅斑強度 ・UV 照射前後の血清中カロテノイド(CAR)濃度 ・UV 照射前後の手掌皮膚の CAR 濃度	<u>血清 CAR 濃度</u> BC 群: BC 濃度が 3~4 倍有意に上昇(p<0.001) MC 群: BC, LYC, LUT 濃度が有意に上昇(それぞれ、2 倍、2 倍、4 倍、p<0.001) 対照群: 変化認めず <u>手掌皮膚の総 CAR 濃度</u> BC 群、MC 群: 0~12 週目まで同程度の上昇 対照群: 変化認めず <u>照射後 24 時間の紅斑強度</u> BC 群、MC 群: ベースライン時と比較して有意な低下(p<0.001) 対照群: ベースライン時と比較して有意な増加(p<0.05)	1 日 24 mg のカロテノイド混合物 (同量の BC, LUT, LYC から構成される) の 12 週間の長期補給はヒトにおける UV 誘発性紅斑を軽減し、その効果は BC 単独で 24 mg/日補給した場合と同等であることが明らかになった。
Césarini ら (2003 年) ¹⁶	太陽光に対して異常反応を示さない白人志願者(n=25) AC, BC, LYC	・1 錠中に天然 α-, β-カロテン 3 mg (AC, BC; Betatene [®] , Cognis, Germany)、トマトリコピン 3 mg (LYC; Lyc-o-Mato, Israel)、天然 α-トコフェロール 5 mg (α-T; Covitol, Germany)、有機セレン 37.5 μg (Institut Lallemand-Rosell, France)を含有する複合抗酸化剤 (AOC) を 1 日 2 錠経口補給 ・UV 光照射	7 週間	・皮膚の色[色覚測定] ・最小紅斑量 ・日焼け細胞(SBC) [皮膚生検] ・p53[免疫組織化学] ・色素沈着指数 ・過酸化脂質レベル[チオバルビツール酸反応]	<u>AOC の経口投与後</u> 紅斑閾値量の有意な上昇(+20%; p=0.01) UV 誘発性紅斑の全体的な減少 UV 誘発性 p53 発現の有意な減少(p<0.05) SBC の有意な減少(p<0.01) 過酸化脂質レベルの有意な並列減少(p<0.01)	複合抗酸化剤の経口摂取後、UV 誘発性の損傷に対する表皮防御に関するパラメータの多くが有意に改善された。 AOC の経口摂取は、光防護の指標に一日中安全かつ有効な補完を提供し、皮膚の老化と癌を引き起す DNA 損傷の減少に寄与する可能性が示唆される。
González ら (2003 年) ¹⁷	雌 SKH-1 ヘアレスマウス(n=25; 6~8 週齢) LUT, ZEA	・0.04%、0.4%のルテイン/ゼアキササンチン (Crystalline FloraGLO [®] Lutein; LUT:ZEA ≐ 20:1)含有飼料給餌 ・UVB 単回照射[40, 160 mJ/cm ²] ・照射後 24 時間、48 時間に皮膚生検	2 週間	・耳肥厚減少程度[浮腫性の皮膚反応] ・アポトーシス細胞の有無 ・増殖性細胞の有無 ・増殖性細胞核抗原の有無	<u>0.4%飼料給餌群</u> 浮腫性の皮膚反応の有意な減少(p<0.01) UVB 誘発性の増殖性細胞核抗原(p<0.05)、プロモデオキシウリジン(p<0.05)、TUNEL 陽性細胞(p<0.01)の濃度上昇の有効な低下	得られたデータは、LUT と ZEA が急性炎症反応と紫外線により誘発される高増殖性の反跳現象を減少させ、UVB 照射の影響が軽減することを実証している。
Lee ら	雌 C3H/HeJ マウス(8	・0.04%、0.4%ルテイン(LUT; FloraGLO [®] Lutein	2 週間	・中波長域の UVR (UVB: 280	<u>LUT 含有飼料給餌群</u>	飼料に含まれる LUT はマウスの皮膚に蓄

略語: carotenoids [CAR], α-carotene [AC], β-carotene [BC], γ-carotene [GC], lycopene [LYC], ζ-carotene [ZC], phytyfluene [PF], phytoene [PE], lutein [LUT], zeaxanthin [ZEA], α-cryptoxanthin [ACX], β-cryptoxanthin [BCX]

皮膚の栄養と健康に果たすカロテノイド類の役割を調査した主要な研究 [1994 年～]

研究者	対象/カロテノイド	試験方法	期間	主要評価項目	結果	注釈
(2004 年) ¹⁸	～10 週齢 LUT, ZEA	5% beadlets; 微量のゼアキサンチンを含む飼料 あるいは標準飼料を給餌 ・UVB (1,700 J/m ²) 1 日 4 回照射 ・紫外線照射(UVR)部位をジシトロフルオロベンゼンにて感作させる ・接触過敏症 (CHS) の誘発を阻止するために 10,000 J/m ² の UVB を非照射部位に単回照射	↓ 3 週間	～320 nm)に反応した耳の腫脹[局所モデル] ・UVB による CHS の抑制[全身]	標準飼料を摂取させたマウスより UVB 照射による耳の腫脹の有意な抑制 攻撃誘発に対する CHS 反応低下の有意な阻止 CHS の誘発を抑制する非照射部位への UVB 単回照射 (10,000 J/m ²)で LUT の作用認めず	積し、UVR 曝露後の ROS 発生を減少させることが明らかになった。 従って、LUT は皮膚の UVR に対する反応を調節し、日光照射による幾つかの有害作用に対する防衛に寄与している可能性がある。
Dorgan ら (2004 年) ¹⁹	全米 8 カ所の医療施設の白人男女 (n=302; 40～75 歳)、二つ以上の基底細胞癌を認める AC, BC, LVC, LUT, ZEA, BCX	Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Prevention Trial の参加者のベースライン時で採取した血清を持用いて、カロテノイド(CAR)、α-トコフェロール(α-T)の濃度とメラノーマ以外の皮膚癌のリスクとの関連について前向きに評価	5 年 (追跡)	・非メラノーマ皮膚癌発症 ・基底細胞癌(BCC)発症 ・扁平上皮癌(SCC)発症	非メラノーマ皮膚癌非発症: 70 ; BCC 発症: 221 人 ; SCC 発症: 85 人 BCC リスク: 血清 CAR、α-T 濃度と関連認めず SCC リスク: 血清 AC、BC、LCY、α-T 濃度と関連認めず、LUT、ZEA、BCX 濃度と正の関係あり[最低三分位を最高三分位と比較したリスク比: 1.63 (p=0.01), 2.40 (p=0.01), 2.15 (p=0.09)]	一般人口集団と高リスクにある人口集団のサブセットにおける SCC リスクとカロテノイドの関係を調査するための追加研究が必要とされる。
Morganti ら (2004 年) ²⁰	乾皮症を認める健康喫煙者 (n=50: 女性 34 人, 男性 16 人; 25～36 歳; 喫煙本数 10 本/日) CAR, LVC, LUT	・A [ルテイン(LUT) 3 mg, L-アスコルビン酸(VC) 45 mg, dl-α-トコフェロール(VE) 5 mg, α-リポ酸 2.5 mg], B [カロテノイド(CAR) 13 mg, リコピン(LYC) 2 mg, VE 30 mg, VC 60 mg, ポリフェノール 10 mg]のいずれかを 1 日 2 カプセル経口補給、C [SPF20 のサンスクリーン剤]を局所塗布 ・対照群は C のみ局所塗布 ・1 日 2 時間、真昼の太陽光に曝露	8 週間	・酸化ストレス [ROS-Meter System] ・皮膚角質層の水和作用 [3C System] ・皮表脂質 [3C System]	日光照射による酸化ストレス A 群、B 群の血清中で 40%の酸化ストレス(ROS)減少 (p<0.005) 皮膚水和作用 局所塗布と栄養補給を受けた全群でベースライン時と比較して上昇: 2 週目 60%、8 週目 100%以上(共に p<0.005) 皮表脂質 45%～80%上昇(p<0.005)	試験に用いた抗酸化サプリメントは、皮膚と眼の両方で興味深い、独特の光防護的役割を果たしていると結論付けられようである。従って、このようなサプリメントは健康状態を改善するための特定の化粧品と一緒に用いるべきであろう。
Heinrich ら (2005 年) ²¹	健康成人 (n=36; BMI: 18～25 kg/m ² ; スキンタイプ II) CAR, BC, LVC, PT, PE	・試験開始 0、4、12 週目に最小紅斑量(MED)の 1.25 倍の MED を照射 ・合成リコピン(LYC)群 [LYC 10.2 mg/日]、Lyc-o-Mate 群[トマト抽出物として 1 日 LYC 9.8 mg, フィトフルエン 0.8 mg, フィトエン 1.0 mg, β-カロテン (BC) 0.4 mg を供給]、Lyc-o-Guard-Drink 群[1 日 LYC 8.2 mg, フィトフルエン 3.2 mg, フィトエン 4.6 mg, BC 0.4 mg を供給]のいずれかの群に 12 人ずつ無作為に割り当て経口補給	12 週間	・血清・皮膚中のカロテノイド(CAR)濃度 ・試験開始 0、4、12 週目における照射前、照射後 24 時間に chromametry で評価した皮膚の発赤[α 値] ・紅斑強度指数 Δα 値(照射前・後 24 時間の α 値の差): 紅斑形成の予防効果	12 週間後の血清・皮膚中カロテノイド濃度 LYC 群: 血清中 LYC、BC 上昇(p<0.001, p<0.05)、皮膚中総 CAR 上昇(p<0.05) Lyc-o-Mate 群: 血清 LYC、PF、PE 上昇 (p<0.001, p<0.05, p<0.05)、皮膚 CAR 上昇(p<0.05) Lyc-o-Guard-Drink 群: 血清 LYC、PF、PE 上昇(p<0.001, p<0.05, p<0.05)、皮膚 CAR 上昇(p<0.05) 紅斑形成(0 週と比較した 12 週における Δα 値) LYC 群: 25%減少(有差なし) Lyc-o-Mate 群、Lyc-o-Guard-Drink 群: より著明な保護効果(38%減, 48%減; p<0.001)	Lyc-o-Mate、Lyc-o-Guard-Drink の 2 群では補給による有意な UV 保護効果が示唆され、PF と PE が紅斑形成に対する保護効果に寄与している可能性がある。これら両方のカロテノイドとも UV 光の波長で最大吸収を示す。UV 光の吸収は皮膚を光損傷から保護し、群間で観察された差異を説明しているようである。
Heinrich ら (2006 年) ²²	健康成人 (n=39: 男性 10 人, 女性 29 人; 18～65 歳; BMI: 18～25 kg/m ² ; スキンタイプ II) BC, LVC, LUT	・Formula A [1 日リコピン(LYC) 3.0 mg, ルテイン(LUT) 3.0 mg, β-カロテン(BC) 4.8 mg, α-トコフェロール(α-T) 10.0 mg, セレン 75.0 μg を供給] ・Formula B [1 日 LYC 6.0 mg, BC 4.8 mg, α-T 10.0 mg, セレン 75.0 μg を供給] ・プラセボ[大豆油]のいずれかの群に 13 人ずつ割り当て経口補給 ・皮膚組織のパラメータの評価(試験開始 0, 6, 12 週目) ・一夜絶食後の血液の採取(試験開始 0, 6, 12	12 週間	・皮膚密度[超音波計測(B-走査)] ・皮膚厚[超音波計測(B-走査)] ・皮膚の 1)粗さ、2)落屑、3)滑らかさ、4)皺[SELS: Surface Evaluation of the Living Skin] ・血清中抗酸化物質濃度	皮膚密度(0 週と比較した 12 週における変化) Formula A、B の両処置群でそれぞれ 6.57%、7.01%有意な上昇(共に p<0.05)。対照群では統計的に有意な変化認めず。 皮膚厚(0 週と比較した 12 週における変化) Formula A、B 両群でそれぞれ 15.99%、14.09%有意な上昇(共に p<0.05)。対照群では有意な変化認めず。 1)皮膚の粗さ(0 週と比較した 12 週における変化) Formula A、B 両群でそれぞれ -37.78%、-32.71%減少(B 群のみ有意な減少: p<0.05)。	SELS の異なる 4 つのパラメータのうち、3)皮膚の滑らかさと 4)皮膚の皺については、補給による影響を受けず、どの群においても変化が認められなかった。

皮膚の栄養と健康に果たすカロテノイド類の役割を調査した主要な研究 [1994 年～]

研究者	対象/カロテノイド	試験方法	期間	主要評価項目	結果	注釈
		週目)			2)皮膚落屑(0 週と比較した 12 週における変化) Formula A、B 両群でそれぞれ 57.99%、44.22%有意な減少(共に p<0.05)。 1)、2)共に対照群では有意な変化認めず。 <u>血清中抗酸化物質(0 週と比較した 12 週目の濃度の変化)</u> 両処置群で有意な上昇(B 群: LUT、ZEA、α-T を除く; p<0.05)。対照群で有意な変化認めず	
Morganti ら (2007 年) ²³	早期皮膚老化の徴候を示す健康女性 (n=40; 25~50 歳) LUT, ZEA	・無作為化プラセボ対照臨床試験 ・A 群[経口: プラセボ×2 cap/日; 局所: プラセボ×2 回/日] ・B 群[経口: プラセボ×2 cap/日; 局所: FloraGLO® ルテイン(LUT) 50 ppm・ゼアキサントシン(ZEA) 3 ppm×2 回/日] ・C 群[経口: LUT 5 mg・ZEA 0.3 mg×2 cap/日; 局所: プラセボ×2 回/日] ・D 群[経口: LUT 5 mg・ZEA 0.3 mg×2 cap/日; 局所: LUT 50 ppm・ZEA 3 ppm×2 回/日] ・試験部位に UV 光照射	12 週間	・皮膚水和 ・表皮脂質 ・皮膚弾性 ・皮膚脂質過酸化 [マロンジアルデヒド] ・光防護活性 [処置した皮膚の最小紅斑量 (MED)/非処置の MED]	皮膚水和: 3 処置群(B、C、D)ともプラセボ(A)群と比較して統計上有意に上昇(p<0.05)。経口と局所の組合せで最も強い効果 表皮脂質: 3 処置群ともプラセボ群と比較して有意な正の効果。経口・局所の組合せ(D)は、経口(C)、局所(B)個別の場合の効果の和とほぼ同等 皮膚弾性: 局所、経口・局所の組合せの 2 群が前試験期間中プラセボと比較して上昇。上昇は特に B で顕著。各週の評価で 3 処置群ともプラセボと比較して有意に改善 皮膚過酸化脂質: 3 処置群ともプラセボ群と比較して有意に減少(p<0.05)。経口・局所の組合せが各評価時点で最大の減少 光防護活性: 経口・局所の組合せによる効果が最大で、経口と局所の処置の和より強い相乗効果が示唆された。	得られた結果は、LUT と ZEA の経口と局所の両方を組み合わせた投与が抗酸化剤による最高レベルの保護効果をもたらすことを示している。 しかしながら、これら抗酸化剤の経口、局所個々の投与も皮膚に顕著な作用を及ぼすことが明らかになった。 さらに、ルテインの経口投与は、UV 照射後の皮膚の脂質過酸化の変化および光防護活性を測定した時、この抗酸化剤の局所塗布より優れた保護作用をもたらすことが明らかになった。
González ら (2007 年) ²⁴	Skh-1 雌ヘアレスマウス (光老化試験: n=34; 光発癌試験: n=48) LUT, ZEA	光老化実験 I 群: 標準飼料、UVB 非照射 II 群: ルテイン(LUT)・ゼアキサントシン(ZEA)添加飼料、UVB 非照射 III 群: 標準飼料、背部皮膚に UVB 照射(16,000 mJ/cm ²) IV 群: LUT・ZEA 添加飼料、UVB 照射 光発癌実験 I 群: 標準飼料、UVB 非照射 II 群: LUT・ZEA 添加飼料、UVB 非照射 III 群: 標準飼料、UVB 照射(30,200 mJ/cm ²) IV 群: LUT・ZEA 添加飼料、UVB 照射(30,200 mJ/cm ²)	16 週間 22 週間	光老化 皮膚の皺襞(しゅうへき)の厚み、乳頭上板(SPP)の厚み、肥満細胞数、デスモンシ量 光発癌(2 mm より大きい腫瘍サンプルを対象) 平均腫瘍数、腫瘍が占有する皮膚表面の総面積、腫瘍量、無腫瘍状態での生存率 [Kaplan-Meier 法]、組織学的サブタイプによる腫瘍分析、増殖指数(PCNA)	光老化実験 皺襞(しゅうへき)厚: 全非照射群(III、IV)と比較して全照射群(I、II)で有意な増加。III 群と比較して IV 群で有意な減少(p<0.001) [平均値: I 群 790, II 群 600, III 群 1,553, IV 群 1,214 μm] SPP 厚: 全非照射群と比較して全照射群で有意な増加。III 群と比較して IV 群で有意な減少(p<0.0001) [平均値: I 群 46.3, II 群 44.2, III 群 148.7, IV 群 82 μm] 肥満細胞密度: 全非照射群と比較して全照射群で有意な増加。III 群と比較して IV 群で有意な減少(p<0.004) [平均細胞数: I 群 8, II 群 7, III 群 40, IV 群 16] デスモンシ量: 全非照射群と比較して照射群(I)で有意な増加(p<0.001)。III 群と比較して IV 群で有意な減少(p<0.048) [平均細胞数: I 群 58, III 群 87, IV 群 79] 光発癌実験 腫瘍数: III 群と比較して IV 群で有意な減少(p<0.001) [総腫瘍数: III 群 19, IV 群 17] 腫瘍占有総面積: III 群と比較して IV 群で有意な縮小(p<0.007) [III 群 4.8, IV 群 2.3 cm ²] 腫瘍量: III 群と比較して IV 群で有意な減少(p<0.007) 無腫瘍生存率: III 群(17.8%)と IV 群(20.11%)の間で有意差あり(p<0.04) 腫瘍分析: III 群の総腫瘍数 19 (うち浸潤性 SCC: 7)、IV 群の総腫瘍数 17 (うち浸潤性 SCC: 5) PCNA: 全ての UVB 誘発性皮膚癌の発現が III 群と比較して IV 群で有意に減少 これらのデータから、食事性 LUT・ZEA の補給は皮膚を UVB 誘導性光老化と光発癌から保護することが実証された。	
Green ら (2007 年) ²⁵	オーストラリアの地域住民から選択した成人 (n=1,001; 1992 年の時点で 25~75 歳)	・前向き調査 ・食物摂取頻度調査法による抗酸化物質摂取量の推定[1996 年実施] ・日光曝露、喫煙状況、皮膚癌既往歴など他の	8 年間	・抗酸化剤摂取量の三分位数でみた BCC 発症の相対危険度(RR) ・抗酸化剤摂取量の三分位	食事性 LUT・ZEA 摂取: 皮膚癌の既往歴のある参加者で SCC の発生低下と有意な逆相関関係あり[最高三分位数を最低三分位数と比較した多変数調整 RR: 0.47; 95% CI: 0.25~0.89; 傾向に対する p=0.02]	得られたデータから抗酸化栄養素の摂取量と SCC の関連が BCC の場合と比較して全く異なっていることが示唆され、これらの異なる因果経路を示す他の証拠と一

略語: carotenoids [CAR], α-carotene [AC], β-carotene [BC], γ-carotene [GC], lycopene [LYC], ζ-carotene [ZC], phytyluene [PF], phytoene [PE], lutein [LUT], zeaxanthin [ZEA], α-cryptoxanthin [ACX], β-cryptoxanthin [BCX]

皮膚の栄養と健康に果たすカロテノイド類の役割を調査した主要な研究 [1994 年～]

研究者	対象/カロテノイド	試験方法	期間	主要評価項目	結果	注釈
	BC, LUT, ZEA	特性に関する調査[1996 年実施] ・血液採取[1996 年実施] ・組織学的に確認された基底細胞癌(BCC)と扁平上皮癌(SCC)の発症例[1996～2004 年まで記録]		数でみた SCC 発症の RR ・皮膚癌の既往歴別に抗酸化剤摂取量の三分位数でみた BCC 発症の RR ・皮膚癌の既往歴別に抗酸化剤摂取量の三分位数でみた SCC 発症の RR	食品とサプリメント由来のビタミン C、E: 皮膚癌の既往歴のない参加者で BCC 発生と正の相関を認める[それぞれ、RR: 3.1, 95% CI: 1.1～8.6, p=0.03; RR: 2.6, 95% CI: 1.1～6.3, p=0.02] β-カロテン、ビタミン E: 皮膚癌の既往歴のある参加者で β-カロテンとビタミン E の第 2 三分位数における摂取量が BCC のリスク上昇と関連していたが、傾向は認めず[それぞれ、RR: 2.2, 95% CI: 1.2～4.1; RR: 2.1, 95% CI: 1.1～3.9]	致することが明らかになった。
Scarmo ら (2010 年) ²⁶	健常男女 (n=27; 平均年齢 33.3±10.6 歳; 非喫煙者&喫煙者) CAR, BC, LYC, LUT, ZEA, BCX	・皮膚生検(股関節後方領域)、血液標本[静脈切開術] ・共鳴ラマン分光法による皮膚カロテノイドの非侵襲的評価 ・HPLC による皮膚および血漿中カロテノイド濃度測定 ・皮膚・血漿データからの総カロテノイドおよび個々のカロテノイドに関する統計解析	N/A	対の皮膚・血漿サンプルで測定した総カロテノイドおよび個々のカロテノイド(LYC, BC, BCX, LUT, ZEA)についての相関関係[Pearson 相関係数]	LYC、BC: ヒトの皮膚と血漿の両方におけるカロテノイドの大部分を構成し、血漿より皮膚に多く存在した。 BCX: 皮膚、血漿とも同じ割合で存在した。 LUT、ZEA: 絶対的にも、相対的にも、皮膚より血漿に多く存在した。	本研究にはユタ大学 Moran Eye Center の P Bhosale と PS Bernstein の両博士も参加している。 本研究は米国国立癌研究所(NIH)、国立眼病研究所(NIH)および Research to Prevent Blindness の助成を受けて実施された。
Scarmo ら (2012 年) ²⁷	主として非ヒスパニック系黒人およびラテン・ヒスパニック系の民族的背景を有する未就学児童 (n=381; 3～5 歳) CAR	・被験者のベースライン特性(身長、体重、BMI 等)のデータ収集 ・手掌皮膚のカロテノイド状態の評価[共鳴ラマン分光法, RRS] ・野菜・果物の摂取状況の調査[両親・保護者が回答した食物摂取頻度と嗜好に関するアンケート]	N/A	手掌皮膚における総カロテノイドについての RRS 値、およびそのベースライン特性と野菜・果物の摂取量・嗜好性との関連	個人間の RRS 値の変動: ほぼ正常な分布を認めた。 多重回帰分析: RRS で測定したカロテノイド状態の高値は、野菜・果物の消費量 (p=0.02)、野菜・果物の嗜好度 (p<0.01) と正の関連を示した。 RRS で評価した手掌皮膚のカロテノイド: 広範囲の変動を認めた。 野菜・果物の摂取状況および何種類かの人口統計学的因子: RRS で測定した皮膚のカロテノイド状態と有意な関連を示した。	本研究にはユタ大学 Moran Eye Center の PS Bernstein 博士と同大学 Department of Physics and Astronomy の W Gellermann も参加している。 本研究は米国糖尿病学会(ADA)および Research to Prevent Blindness の助成を一部受けて実施された。

【参考文献】

1. Someya K, Totsuka Y, Murakoshi M, Kitano H, Miyazawa T. The effect of natural carotenoid (palm fruit carotene) intake on skin lipid peroxidation in hairless mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1994 Aug;40(4):303-14.
2. Someya K, Totsuka Y, Murakoshi M, Kitano H, Miyazawa T. The antioxidant effect of palm fruit carotene on skin lipid peroxidation in guinea pigs as estimated by chemiluminescence-HPLC method. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1994 Aug;40(4):315-24.
3. Ribaya-Mercado JD, Garmyn M, Gilchrist BA, Russell RM. Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J Nutr*. 1995 Jul;125(7):1854-9.
4. Postaire E, Jungmann H, Bejot M, Heinrich U, Tronnier H. Evidence for antioxidant nutrients-induced pigmentation in skin: results of a clinical trial. *Biochem Mol Biol Int*. 1997 Aug;42(5):1023-33.
5. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, von Laar J, Schietzel M, Sies H, Tronnier H. Increased dermal carotenoid levels assessed by noninvasive reflection spectrophotometry correlate with serum levels in women ingesting Betatene. *J Nutr*. 1998 May;128(5):903-7.
6. Wingerath T, Sies H, Stahl W. Xanthophyll esters in human skin. *Arch Biochem Biophys*. 1998 Jul 15;355(2):271-4.
7. Taylor EJ, Evans FJ. Anti-psoriatic action of lutein demonstrated by inhibition of rat photodermatitis. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50 Suppl:785.
8. Greenway HT, Pratt S, Craft N. Skin tissue levels of carotenoids, vitamin A, and antioxidants in photodamaged skin. Mohs Surgery Unit, Division of Dermatology and Cutaneous Surgery, Scripps Clinic, La Jolla, CA, 1999.
9. Hata TR, Scholz TA, Ermakov IV, McClane RW, Khachik F, Gellermann W, Pershing LK. Non-invasive Raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. *J Invest Dermatol*. 2000;115:441-8.
10. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000 Mar;71(3):795-8.
11. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. *J Nutr*. 2001 May;131(5):1449-51.
12. Faulhaber D, Ding W, Granstein RD. Lutein inhibits UVB radiation-induced tissue swelling and suppression of the induction of contact hypersensitivity (CHS) in the mouse (Abstract). The Society of Investigative Dermatology, 62nd Annual Meeting, Washington D.C., 2001, p. 497.
13. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pftzner I, Bernhardt J, Ambach A, Biesalski HK, Gollnick H. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Sep-Oct;15(5):307-15.
14. Morganti P, Bruno C, Guamen F, Cardillo A, Del Ciotto P, Valenzano F. Role of topical and nutritional supplement to modify the oxidative stress. *Intl J Cosmet Sci*. 2002 Dec;24(6):331-9.
15. Heinrich U, Gärtner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, Stahl W. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J Nutr*. 2003 Jan;133(1):98-101.
16. Césarini JP, Michel L, Maurette JM, Adhoute H, Béjot M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003 Aug;19(4):182-9.
17. González S, Astner S, An W, Goukassian D, Pathak MA. Dietary lutein/zeaxanthin decreases ultraviolet B-induced epidermal hyperproliferation and acute inflammation in hairless mice. *J Invest Dermatol*. 2003 Aug;121(2):399-405.
18. Lee EH, Faulhaber D, Hanson KM, Ding W, Peters S, Kodali S, Granstein RD. Dietary lutein reduces ultraviolet radiation-induced inflammation and immunosuppression. *J Invest Dermatol*. 2004 Feb;122(2):510-7.
19. Dorgan JF, Boakery NA, Fears TR, Schleicher RL, Helsel W, Anderson C, Robinson J, Guin JD, Lessin S, Ratnasingham LD, Tangrea JA. Serum carotenoids and alpha-tocopherol and risk of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Aug;13(8):1276-82.
20. Morganti P, Fabrizi G, Bruno C. Protective effects of oral antioxidants on skin and eye function. *Skinmed*. 2004 Nov-Dec;3(6):310-6.
21. Aust O, Stahl W, Sies H, Tronnier H, Heinrich U. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *Int J Vitam Nutr Res*. 2005 Jan;75(1):54-60.
22. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, Béjot M, Maurette JM. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(4):224-31. Epub 2006 May 4.
23. Palombo P, Fabrizi G, Ruocco V, Ruocco E, Fluhr J, Roberts R, Morganti P. Beneficial long-term effects of combined oral/topical antioxidant treatment with the carotenoids lutein and zeaxanthin on human skin: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20(4):199-210.
24. Astner S, Wu A, Chen J, Philips N, Rius-Diaz F, Parrado C, Mihm MC, Goukassian DA, Pathak MA, González S. Dietary Lutein/Zeaxanthin Partially Reduces Photoaging and Photocarcinogenesis in Chronically UVB-Irradiated Skh-1 Hairless Mice. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007 Aug 24;20(6):283-291.
25. Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC, van der Pols JC. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Dec;43(18):2707-16. Epub 2007 Nov 7.
26. Scarmo S, Cartmel B, Lin H, Lefell DJ, Welch E, Bhosale P, Bernstein PS, Mayne ST. Significant correlations of dermal total carotenoids and dermal lycopene with their respective plasma levels in healthy adults. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Dec 1;504(1):34-9.
27. Scarmo S, Henebery K, Peracchio H, Cartmel B, Lin H, Ermakov IV, Gellermann W, Bernstein PS, Duffy VB, Mayne ST. Skin carotenoid status measured by resonance Raman spectroscopy as a biomarker of fruit and vegetable intake in preschool children. *Eur J Clin Nutr*. 2012 May;66(5):555-60. doi: 10.1038/ejcn.2012.31.

ここに記載した情報につきましては、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。

株式会社 光洋商会

www.koyojapan.jp/

東京本社 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 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