

SEPTEMBER 2012  
VOLUME 22  
NUMBER 1



# 太陽紫外線防御研究委員会 学術報告

第 22 卷 第 1 号

Proceedings  
of the  
Japanese Committee for  
Sunlight Protection

太陽紫外線防御研究委員会



# 太陽紫外線防御研究委員会 學術報告

第22卷 第1号

Proceedings  
of the  
Japanese Committee for  
Sunlight Protection

太陽紫外線防御研究委員会

## 巻 頭 言

昨年の本太陽紫外線防護研究委員会シンポジウムが京都駅近くで、2011年3月11日に開催された。座長を務めていた最中に、緩やかな揺れを数度にわたり感じた。シンポジウムを中断し、しばらく様子を見ることにした。その間に震源地が東北太平洋沖であることを知った。東北方面からの出席者を求め、家族に連絡を取るようにしたことを覚えている。研究会の終了前に、すでに新幹線が不通になったことを知った。新幹線利用者が乗車できなくなり、多くの出席者が急遽京都に滞在せざるを得ないことになった。その日の大地震とその約1時間後の大津波のニュースは、その日の夕刻からテレビ放映され、全国の視聴者が釘付けとなった。震度がマグニチュード9.0で、1900年以来世界で4番目の大きさであったのはその後を知るようになった。当日、首都東京の交通機関が完全に麻痺し、歩いて帰宅している様子、都内の多くの公共施設や企業が帰宅難民を受け入れている様子もテレビ放映で知った。東北地方から関東地方におよぶ広い範囲で、大津波が多くを流して行く今回の被災の映像が日本国民のみならず世界の人々を震撼させ、恐怖と悲しみにくれさせた。その上、福島第一原子力発電所（原発）で大事故が起り、放射性物質の汚染の拡大で日本・世界をこれ程までに驚かせようとは、津波のニュースを聞いた時は想像すらできなかった。政府は原発近くの方々を地震の当日の夜から避難させた。翌日午後原発の水素爆発が起こった後は、放射線影響の研究をつづけてきた私にはこの原発事故は世界でも最大級の事故になるかも知れないと感じた。現在もなお避難されている方々は必死の思いで避難されたに違いない。その後の日本には思いもよらない多くの出来事が走馬灯のごとく過ぎて行った。放射線研究の国際会議ワルシャワにおいて、この福島原発事故の現状を基調講演で紹介した。アジアの国々へも紹介した。国際学会誌Radiation Researchにも事故報告を出版した。当然、国内の多くの学会での現状紹介や公開講座での放射線・放射性物質の人体影響研究の紹介などを何度も行ってきた。

本研究委員会の誕生も遺伝子DNAの損傷についてからの研究の歴史の上に立っている。紫外線、特に太陽紫外線によってもたらされる遺伝子損傷からの分子レベルへの研究への発展は、セトローとキャリヤー先生らによるピリミジンダイマーと除去修復のしくみの発見からおおよそ半世紀になる。今回のシンポジウムでその発展ぶりが紹介された。太陽紫外線研究は医学にも大きく貢献するとともに、生活にも深く根ざしてきている感がある。実に感慨深いシンポジウムであった。しかしながら、この分野における医学・生物学分野ではいまだノーベル賞がないことが、世界でこの分野の科学者は残念でたまらないという声を聞く。どのような切り口で今後の研究が進められていくことが、新領域への道なのかを考えながらの勉強であったし、次世代にとってもさらに魅力的な分野へと成長させること、多くの次世代の研究者育成も極めて重要であることを認識させられた。

平成24年9月10日

太陽紫外線防御研究委員会会長

大西 武雄

## 2012年度太陽紫外線防御研究委員会委員会組織

(敬称略)

理事長(委員長)	大西 武雄	(奈良県立医科放射線腫瘍医学講座特任教授)
副理事長(副委員長) 事務局長	宮地 良樹	(京都大学大学院医学研究科皮膚科教授)
		(以下アイウエオ順)
顧問	石橋 康正	(東京大学名誉教授・東京通信病院名誉病院長)
	二階堂 修	(金沢大学名誉教授)
	吉川 邦彦	(大阪大学名誉教授)
理事	打和 秀世	(株式会社カネボウ化粧品価値創成研究所所長)
	大塚 藤男	(筑波大学臨床医学系皮膚科教授)
	大平 明弘	(島根大学医学部眼科学教授)
	岡本 祐之	(関西医科大学皮膚科教授)
	奥村 秀信	(常盤薬品工業株式会社執行役員開発研究所所長)
	小野 雅司	(国立環境研究所)
	上出 良一	(東京慈恵会医科大学皮膚科教授)
	川田 暁	(近畿大学医学部皮膚科教授)
	武馬 吉則	(花王株式会社ビューティケア研究センタースキンケアビューティ研究所所長)
	藤堂 剛	(大阪大学医学部放射線基礎医学講座教授)
	戸倉 新樹	(浜松医科大学皮膚科教授)
	内藤 昇	(株式会社コーセー研究所所長)
	中田 悟	(日本メナード化粧品株式会社専務取締役研究技術部門部門長総合研究所研究所所長)
	中山 泰一	(株式会社資生堂品質保証センター学術室室長)

理事	錦織千佳子	(神戸大学大学院医学系研究科皮膚科教授)
	原野 史樹	(大塚製薬(株)大津スキンケア研究所所長)
	森田 明理	(名古屋市立大学医学部皮膚科教授)
	森脇 真一	(大阪医科大学皮膚科教授)
参与	市橋 正光	(神戸大学名誉教授・同志社大学教授)
	岡本暉公彦	(御木本製薬株式会社)
	佐々木政子	(東海大学総合科学技術研究所名誉教授)
	鈴木 一成	(株式会社ノエビア名誉研究所長相談役最高顧問)
	田上 八朗	(東北大学名誉教授)
	富田 靖	(名古屋大学名誉教授)
	花田 勝美	(青森中央学院大学学長)
	平光 忠久	(浜松医科大学名誉教授)
	堀尾 武	(関西医科大学名誉教授)
委員	佐藤 健二	(阪南中央病院皮膚科部長)
	野中 薫雄	(琉球大学名誉教授)
	古澤 佳也	(放射線医学総合研究所重粒子医科学センター)
	松永 司	(金沢大学医薬保健研究域薬学系遺伝情報制御学研究室)
	松本 義也	(愛知医科大学名誉教授)
	森 俊雄	(奈良県立医科大学ラジオアイソトープ実験施設)

# 「光と共に生きる」

## 目 次

### Session 1 「光と生活」

1. 布による紫外線防御……………1  
竹下 秀：東海大学 総合科学技術研究所
2. 光と食生活……………7  
矢澤 一良：東京海洋大学大学院 ヘルスフード科学講座  
(現在：東京海洋大学 ヘルスフード科学プロジェクト)
3. 日焼けを防ぐ日除け……………13  
川西 利昌：日本大学理工学部海洋建築工学科

### 「特別講演」

1. 日本で唯一の宇宙天気予報機関：情報通信研究機構……………19  
村田 健史：独立行政法人 情報通信研究機構  
電磁波計測研究所 宇宙環境インフォマティクス研究室

## Session 2 「光と生体反応」

1. 光免疫反応…………… 23  
相場 節也：東北大学大学院医学系研究科皮膚科学講座
2. 紫外線誘発突然変異の波長依存性…………… 25  
池畑 広伸：東北大学大学院医学系研究科ゲノム生物学分野
3. 光線とミトコンドリア…………… 31  
市橋 正光：再生未来クリニック神戸

## Session 3 「光と身体」

1. 光線過敏症の診断と患者ケア…………… 39  
森脇 真一：大阪医科大学皮膚科
2. ビタミンDと健康…………… 43  
細井 孝之：国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部
3. 皮膚の紫外線ダメージと防御…………… 45  
笠 明美：株式会社コーセー 研究所

## 【1-1】

# 布による紫外線防御

竹下 秀

東海大学 総合科学技術研究所

### 1. はじめに

成層圏オゾン破壊に伴う太陽 UV-B 紫外線 (Ultraviolet-B、波長 280 nm - 315 nm) の増加による健康問題が国際社会でクローズアップされたのは、今から 20 年以上前の 1980 年代後半の話である。1985 年に春の南極上空で大規模なオゾンホールが発生していることが発見され<sup>1)</sup>、国際的に大問題となった。1987 年にオゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書が採択され、成層圏オゾン破壊物質の排出規制等の国際的な政策が実施されている。近年では成層圏オゾン破壊に関連するニュースは、あまり聞かれなくなった。しかし、成層圏オゾンが破壊以前の状態に戻るのには、40 年から 50 年かかると推定されている。さらに、国立環境研究所らの研究グループは、2011 年 10 月、これまで顕著な成層圏オゾン破壊が認められなかった北極上空でも、春に大規模な成層圏オゾン破壊が発生していると発表した<sup>2)</sup>。このように、成層圏オゾン破壊に伴う太陽紫外線増加、そして、太陽紫外線増加による健康問題は、大問題となった 1980 年代後半から 1990 年代と同様に継続している。太陽紫外線から我々の皮膚を守る手段は、サンスクリーンと布が一般的である。本報では、最も身近で、比較的安全な布による紫外線防御を取り上げる。

### 2. 布による紫外線防御特性の考え方の基本

布による紫外線防御という、その紫外線防御特性は、特別な考え方が必要と考えがちである。しかし、布は物質の一種であり、一般的な光化学でその紫外線防御特性を説明することができる。

光が物質に当たると物質表面において反射が発生する。また、反射されなかった光は物質内部に侵入し、物質との相互作用によって吸収されたり透過したりする。物質による光の吸収特性は、ランバートベールの法則によって説明することができる。

$$I = I_0 e^{-\epsilon c l}$$

ここで、 $I$ : 透過光強度、 $I_0$ : 入射光強度、 $\epsilon$ : モル吸光係数、 $c$ : モル濃度、 $l$ : 光路長である。これを布に当てはめると、光路長  $l$  は布の厚さ、モル吸光係数  $\epsilon$  とモル濃度  $c$  は布の素材である。すなわち、布の紫外線防御特性は、布表面での反射率、布の厚さと



布の素材とによって、その特性を光化学的に説明することができる。さらに、布の場合は、織っている糸と糸の間隙がある場合がある。この隙間を空隙率  $p$  と呼ぶ。よって、布を透過する光の強さは、次の式で表記することができる。

$$I = rpI_0e^{-aci}$$

なお、上記の式は、実際には波長関数となる。

### 3. 布による紫外線防御特性の実際

#### 3.1 素材別の紫外線防御特性<sup>3)</sup>

様々な素材の布が存在するが、UV-B 紫外線に対する防御に有効に機能するのは人工素材であるポリエステルである。図1に綿、ナイロン、ポリエステル白布の透過特性を示す。この図より、ポリエステル以外の素材は、UV-B 紫外線に対して防御機能を有しないと考察される。なお、ポリエステル布も波長 300 nm 以下の透過率は 3 % 弱程度で波長依存性が認められない。これは糸と糸の間隙である空隙のためである。

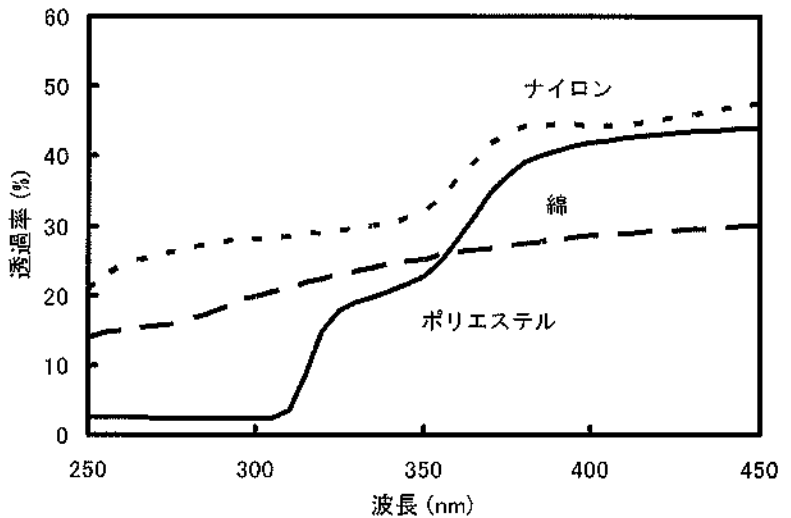


図1 綿、ナイロン、ポリエステル白布の透過率

太陽紫外線防御を考えた場合、UV-B 紫外線よりも圧倒的に地上到達量が多く<sup>4)</sup>、薬剤性光線過敏症を惹起する UV-A 紫外線 (Ultraviolet-A、波長 315 nm - 400 nm) に対する防御機能も無視することはできない。図1に示すように、UV-B 紫外線に対する防御機能を有するポリエステル布も、UV-A 紫外線に対しては有効な防御機能を有しない。このため、UV-A 紫外線に対する防御機能を持たせるためには、染色や UV カット加工が必要である。染色による紫外線防御特性は 3.3 で説明する。

### 3.2 布の織による紫外線防御特性<sup>3)</sup>

布の織は、紫外線防御特性を評価する際の大変重要なファクターである。織は大別して、平織りと凹凸織に区分されるが、紫外線防御機能は平織りよりも凹凸織のほうが優れている。比較の一例として、ポリエステル白布のオーガンジー（平織、厚さ0.10

mm、面積重27g/m<sup>2</sup>）とツイルA（凹凸織、厚さ0.62mm、面積重245g/m<sup>2</sup>）の透過特性を図2に示す。この図から、明らかにツイルAのほうが紫外線防御特性に優れることが分かる。この理由は、凹凸織のツイルAは、平織りのオーガンジーよりも布が厚く紫外線を吸収する光路長が短いこと、さらに、写真にあるように空隙率が小さいためである。

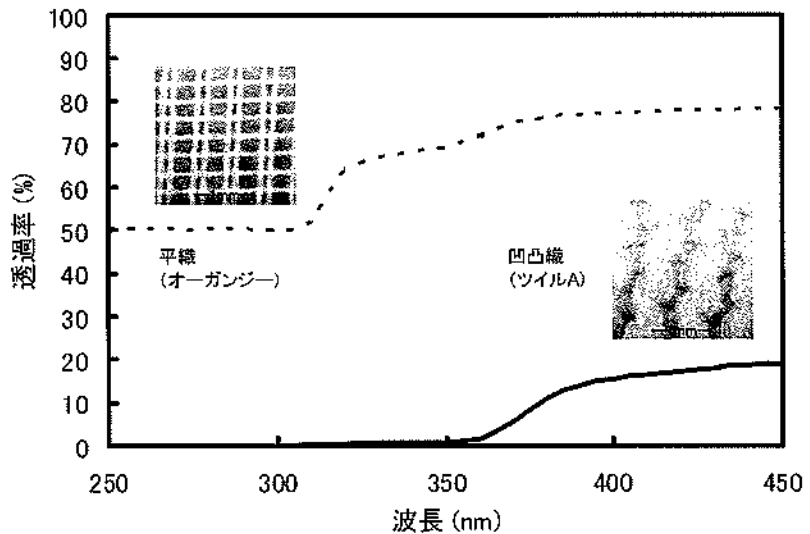


図2 織の違いによる白色ポリエステル布の透過特性の相違

### 3.3 染色等による紫外線防御特性<sup>5) 6)</sup>

3.1で述べたように、UV-A紫外線に対する防御機能を持たせるためには、染色が有効である。これは、染色に使用した染料が紫外線を吸収するためである。基本的に、色が濃いほど吸収能力が高い。このため、黒は紫外線防御だけを考えた場合には大変有効な色である。しかし、黒という色は、目に見える可視光を全て吸収することを意味する。地上に到達する太陽光には防御したい紫外線は、地上に到達する全太陽光のたった6%程度しかない。地上に到達する太陽光の実に52%が可視光なのである。このため、黒い布は他の色の布と比較すると、光を吸収することによって著しく温度が上昇する。この温度上昇は、体温の上昇を招き、熱中症の原因となる。このため、太陽紫外線の防御を考えた場合、黒布は不適當である。我々の研究では、薄い黄色で十分紫外線防御能を高めることができることが明らかになっている。綿布を黄色く染色した時の透過率の変化を図3に示す。染色濃度が上昇するに従い、UV-B、UV-A領域ともに透過率が減少することがわかる。

なお、布の反対側が透けて見えるような薄い布に対しては、染色しても十分な紫外線防御機能を持たせることはできない。これは、光路長が短く（布が薄く）、空隙率が大きいためである。

染色と同様の効果は、蛍光増白剤やUV吸収剤が配合された洗剤で洗濯することでも得られる。白布は、長年の

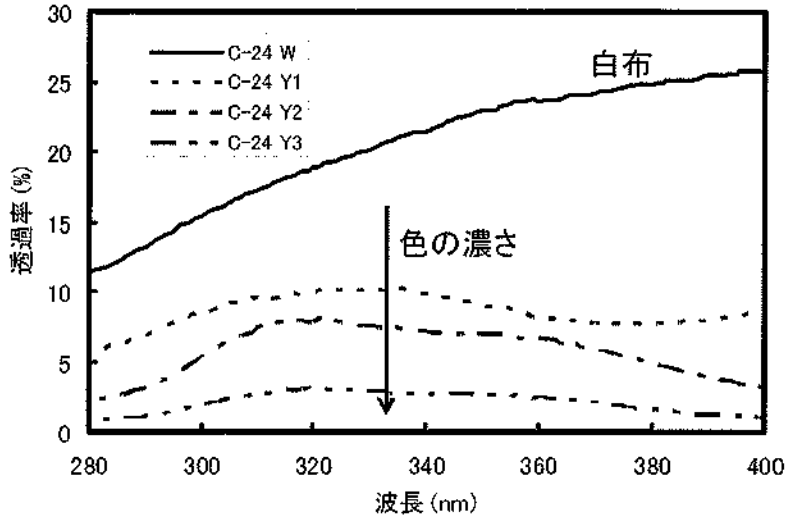


図3 染色による紫外線防御特性の改善効果

使用により白から黄色っぽく変色する。蛍光増白剤は、光源に含まれるUV-A紫外線によって青色の蛍光を発生し、これによって黄ばみを抑える効果を示す。また、UV吸収剤は、主にUV-B紫外線を吸収する働きをする。これらの洗濯洗剤の効果は、洗濯によってこれらの成分が繊維に絡みつくことで実現される。このため蛍光増白剤やUV吸収剤の効果は、ポリエステル布よりも綿布のほうが高い。

#### 4. 布の紫外線防御特性の製品表記

日本国内では、2種類の製品表記が使用されている。第1は、1993年にアパレル対策協議会が制定したUV遮蔽率である<sup>7)</sup>。これは、UVカット加工布の加工後の効果を評価する基準である。波長280 nm から400 nmにおける布の透過率を測定し、この波長域の透過率の平均値をUV遮蔽率として次式で定義されている。

$$\text{UV 遮蔽率 (\%)} = 100 - \text{UV 平均透過率 (\%)}$$

第2は、ニュージーランドとオーストラリアの布のUVカット規格であるUPF (Ultraviolet Protection Factor) であり<sup>8)</sup>、国際照明委員会 (CIE) によってUV防御指標として提唱されている<sup>9)</sup>。布による紅斑反応を防御する効率を数値化したものであり、紅斑作用スペクトル  $S_{er}(\lambda)$ 、太陽スペクトル  $E_{\lambda}$  および布の透過率  $T(\lambda)$  を用いて次式で算出される。

$$UPF = \frac{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} S_{er}(\lambda) \Delta \lambda}{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} S_{er}(\lambda) T(\lambda) \Delta \lambda}$$

UV 遮蔽率は単に UV 透過率であること、また、UPF は UV-B 紫外線に対する効率であることから、筆者らは UV-A 紫外線に対する指標も必要であるとして APE (Ultraviolet-A Protection Efficiency) を提案している<sup>10)</sup>。

## 5. まとめ

布は、文明社会に住む我々人間が必ず身につけているものであり、サンスクリーン剤と比較する安価で、かつ、安全な紫外線防御手段である。さらに、サンスクリーン剤と比較すると、その効果が長持ちするという長所を有する。この布の紫外線防御能力は、光化学で単純に説明することができる。しかし、その防御能力は、素材や織、色によって異なる。このため、用途に応じて最適な衣服を選択する必要がある。たとえば、紫外線だけしか放射していない光源からの紫外線防御を考えた場合は、黒く染色された厚手のポリエステル布は優れた特性を示ため有効である。しかし、紫外線以外にも可視光や赤外線も放射する太陽光のような光源からの紫外線防御を考えた場合は、黒いポリエステル布は体温上昇をもたらすため不適當である。また、状況によっては、布だけでは紫外線を防御できない場面もあり得る。サンスクリーン剤など他の防御方法を併用することも重要である。

## 参考文献

- 1) J. C. Farman, B. G. Gardiner and J. D. Shanklin: Large losses of total ozone in Antarctica reveal season ClO<sub>x</sub>/NO<sub>x</sub> interaction, *Nature*, **315**, 207 (1985) .
- 2) Gloria L. Manney et al.: Unprecedented Arctic ozone loss in 2011, *Nature*, **478**, 469-475 (2011) .
- 3) 佐々木政子, 竹下秀, 塩原みゆき, 齊藤昌子他: 白布の紫外線防御効果への素材と織の影響—透過率・反射率・空隙率およびUPFによる評価—, *繊維学会誌*, **64**(7), 163 - 170, (2008) .
- 4) Masako Sasaki, S. Takeshita et al.: Ground-based observation of biologically active solar ultraviolet-B irradiance at 35° N latitude in Japan, *J. Geomag. Geoelectr.*, **45**, 473-485 (1993) .
- 5) 塩原みゆき, 齊藤昌子, 佐々木政子, 竹下秀: 布の紫外線防御に与える染色の効果, *繊維学会誌*, **65** (9), 229 - 235, (2009) .
- 6) 塩原みゆき, 竹下秀, 佐々木政子, 齊藤昌子: 洗濯による布の紫外線防御能の変化—洗剤中の蛍光増白剤の効果—, *繊維製品消費科学*, **50**(12), 1080 - 1088, (2009).
- 7) 紫外線遮蔽加工製品分科会報告概要および紫外線遮蔽加工製品分科会報告書, アパレル製品等品質性能対策協議会, (1993) .

- 8) Australian/New Zealand Standard, AS/NSS 4399-1996: Sun protective clothing-evaluation and classification.
- 9) CIE 172-2006: UV Protection and Clothing.
- 10) 佐々木政子, 塩原みゆき, 竹下秀, 齊藤昌子: DNA 鎖切断効率を利用する布の UV-A 防御指標 APE の提案, 照明学会誌, 93 (5), 300 - 306, (2009) .

【1-2】

## 光と食生活

矢澤 一良

東京海洋大学大学院 ヘルスフード科学講座

(現在：東京海洋大学 ヘルスフード科学プロジェクト)

紫外線の生命体における功罪は共に評価すべきものであるが、ともするとそのエネルギーの高さから人への障害にフォーカスが当てられている。紫外線の直接的なDNA損傷や発生する高エネルギー活性酸素種（ROS）による細胞障害などから始まる生体機能障害は、環境変化の過激な現在ではますます緊急かつ重要な問題である。

生体の恒常性を維持するには、紫外線などの物理的障害、化学物質の影響や生体内で自然発生的に生じる障害などから身を守る機能を発揮させる必要がある。ヒトは全て食したのから出来上がっている事を考えると、食品や栄養素をどのように選ぶかが、ヒトの恒常性維持に大きな影響を及ぼすものであることも理解できる。諸条件により生体内に発生するROSが加齢現象、生活習慣病や遺伝子疾患、さらにはスポーツ機能や美容など広くヒトのQOLに直接的に関わる事は良く知られるところである。

一方食品や栄養素においては、必須成分として脂質・糖質・蛋白質の三大栄養素、ビタミン・ミネラルを入れて五大栄養素、さらに食物繊維を加えて六大栄養素が栄養学上必須として提案されてきている。しかしながらこれだけでは現在社会を生き抜いてゆくには十分とは言えない。ヒトが遺伝子を変化させて（reproduction）、適応して進化することで身を守るには、あまりにも環境の変化は激しすぎる。ヒトが恒常性維持（あるいは疾病予防やアンチエイジングと言い換えても良いが）を目的とするならば、第七番目の栄養素を必要とする。それが活性酸素種をいち早く消去する能力を有する「抗酸化成分」である。

本シンポジウムにおいては、食品成分におけるカロテノイドの役割、特に海洋に広く分布するアスタキサンチンの抗酸化作用とそれに付随する生理活性に関する最近の知見を概説した。

アスタキサンチンは他のカロテノイドに比較して、その化学構造と細胞内局在性からラジカルスカベンジャーとしての機能性は高く、特に抗酸化作用においては、一重項酸素（ $^1O_2$ ）消去能と脂質過酸化抑制作用の2種類が特徴的なものとしてあげられ、その結果、細胞壁障害による各種疾患の抑制や美肌効果も期待される。

以下スライド図表を参考とされたい。

太陽紫外線防御研究委員会  
第12回シンポジウム「光と共に生きる」  
**光と食生活**

東京海洋大学大学院  
ヘルスフード科学(中島重一郎記念)寄附講座  
矢澤 一良

### 活性酸素が発生する原因

太陽の紫外線、酸性的雨	環境ホルモン、重金属など
過多飲食、喫煙、激しい運動	洗剤、柔軟剤
過酸化脂質	殺虫剤、除草剤、残留農薬など
細菌、ウイルス	食品の防腐剤、化学薬品、接着剤
車の排気ガス(特にディーゼル車)	電子レンジなどから出る電磁波
化学工場やごみ焼却場から出る排煙、ダイオキシン	X線撮影、放射線治療
光化学スモッグ、シックハウスなど	ストレス(テクノストレス、精神的ストレスなど)

### 活性酸素が関与する病気

老化	虚血性腸炎	虚血性心疾患
胃粘膜障害	脳虚血	パーキンソン病
動脈硬化	アルツハイマー病	パラコート中毒
ポルフィリン血症	肺炎腫	がん
多臓器不全	糖尿病	白内障
放射線障害	未熟児網膜症	薬物中毒
潰瘍性大腸炎	炎症	アトピー性皮膚炎

【活性酸素】日本化学会

脂溶性物質		代表的食品	水溶性物質	代表的食品	
カロチノイド類	ベータカロチン	ニンジン、カボチャ	フラボノイド	ケルセチン	カマキリ、オレガノ、リンゴ
	リコペン	トマト、スイカ		イソフラボン	大豆
	ルテイン	トウモロコシ、卵黄、ホウレンソウ		ルテオリン	ミント、セージ、タイム、ハイボス菜
	フコキサンチン	ワカメ、ヒジキなどの海藻	アントラquin	フラボノール	狭葉ハチマキ、ナス、ブルーベリー、黒豆、赤シジ、黒キヤベツ
	カプタニン	トウガラシ、パプリカ		カテキン	緑茶
	アスタキサンチン	カニ、エビ、サケ、マグロ、イクラ、オキアミ	キサントフラボン	紅茶、ウーロン茶	
香気化合物	ニンニク、キャベツ、カリフラワー	リグナン	セサミノール	ゴマ	
ペーカ、ジグモン類	クルクミン				カレー粉、ショウガ

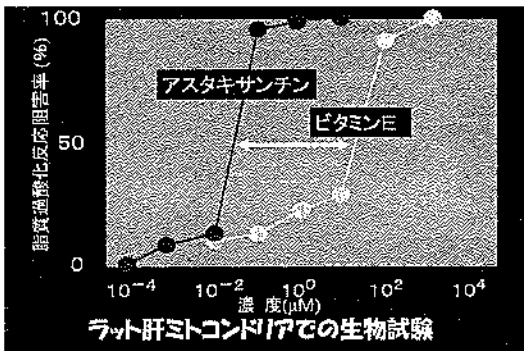
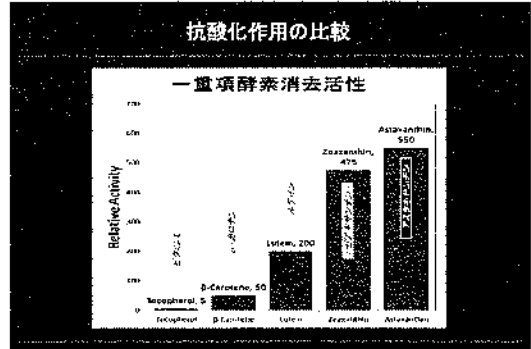
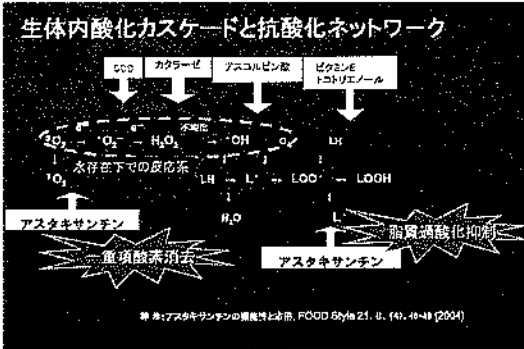
### 天然におけるアスタキサンチン

ベータカロチンと同じカロチノイドの一種で、エビ、カニなどの甲殻類、サケ、タイなどの魚類など特に海洋に広く分布する赤褐色の色素

### アスタキサンチンの生理機能

- 抗酸化作用
- 糖尿病に対する作用
- 抗動脈硬化作用
- 抗高血圧作用
- 免疫賦活作用
- 筋肉に対する作用
- 抗ストレス作用
- 抗炎症作用
- 目に対する作用
- 皮膚に対する作用
- 肝臓に対する作用
- 発がん抑制作用
- 脳に対する作用
- 精子の質向上作用

(PubMed引文文献数: 約600件, 特許文献数: 約100件)

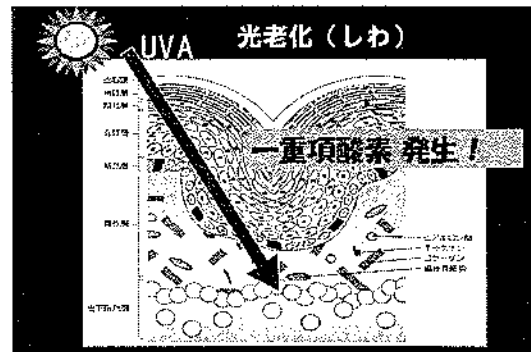
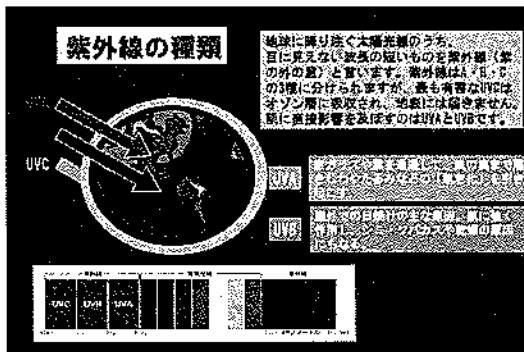


### アスタキサンチンは最も強力な安全な天然抗酸化物質

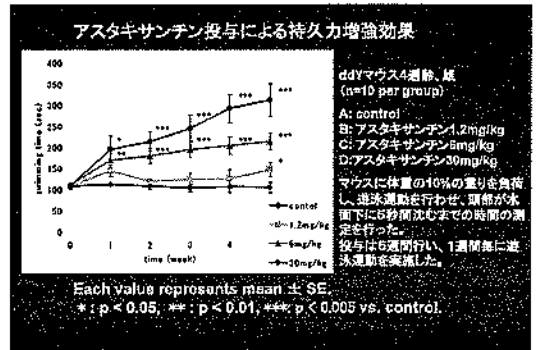
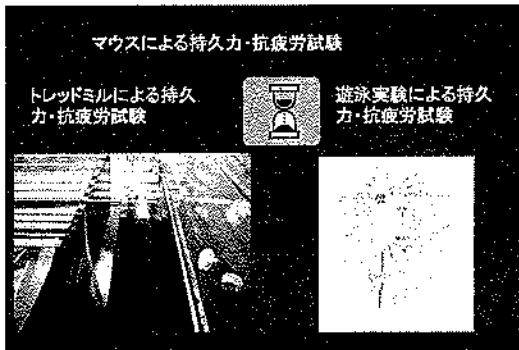
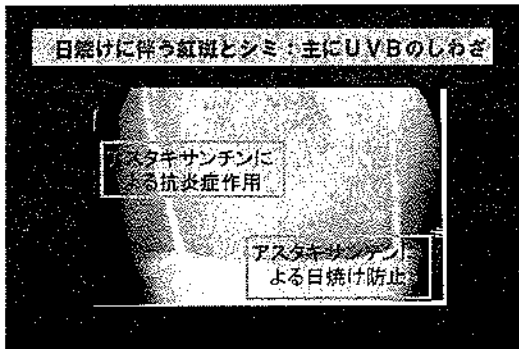
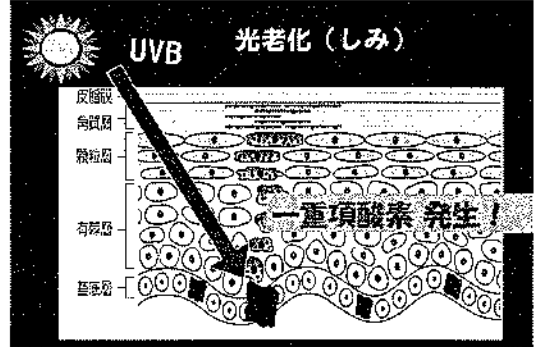
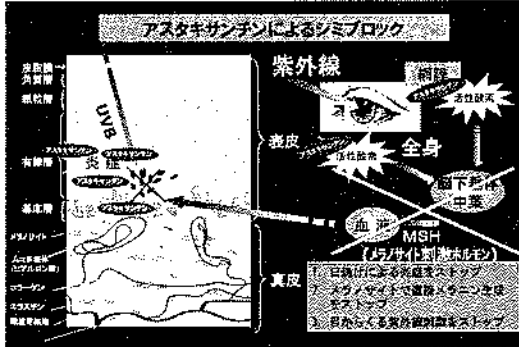
- 化学反応 (Chemical Reaction)**  
 $O_2 + \text{Carotenoid} \rightarrow \text{Carotenoid 酸化物} \rightarrow \text{分解物}$   
 生体に有害なプロキシダントを生成
- 物理的消去 (Physical Quenching)**  
 $^1O_2 + ^1\text{Carotenoid} \rightarrow ^3O_2 + ^3\text{Carotenoid}^*$   
 $^3\text{Carotenoid}^* \rightarrow ^3\text{Carotenoid} + \text{thermal energy}$

寿命はアスタキサンチンが最も長い  
 アスタキサンチンが最も消去活性高い！  
 β-カロテンの2倍、ビタミンEの100倍  
 (R. R. Nilsson, et al., J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 112, 127-133, 1998)

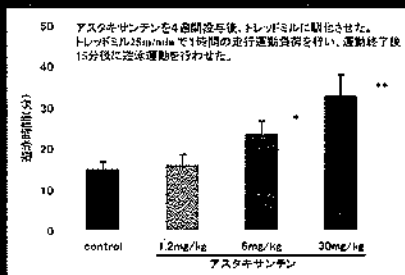
**物理的消去能の強いものが最も優れた抗酸化物質！**  
 (日本化粧品工業会誌, 2004年12月号)



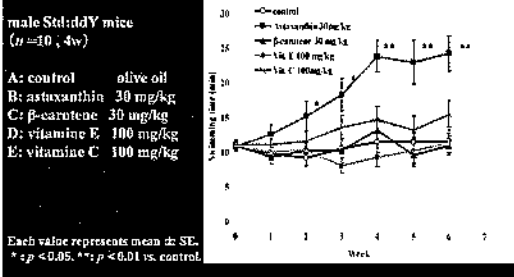




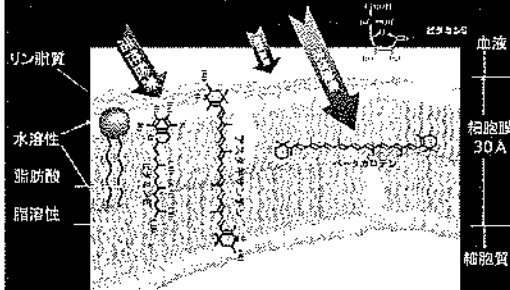
トレッドミルによる運動負荷後の遊泳運動への効果



持久力向上作用における抗酸化成分の比較  
(アスタキサンチン・βカロテン・VE・VC)



生体内でのアスタキサンチンの局在性

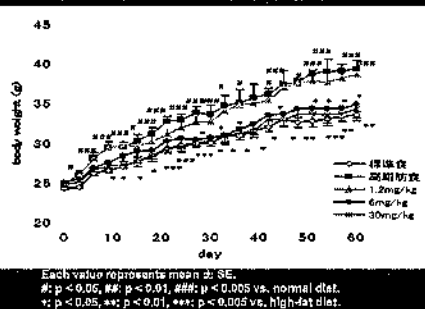


高脂肪食肥満モデルマウス

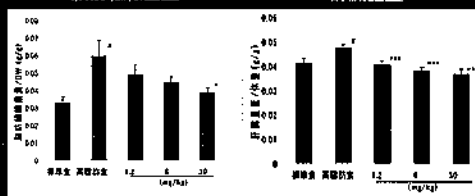
成分	低脂肪飼料	高脂肪飼料
牛脂	5(%)	40(%)
カゼイン	20	20
β-コウステアチ	21	21
スクロース	9	9
セルロース	40	5
ビタミンミックス	1	1
ミネラルミックス	4	4

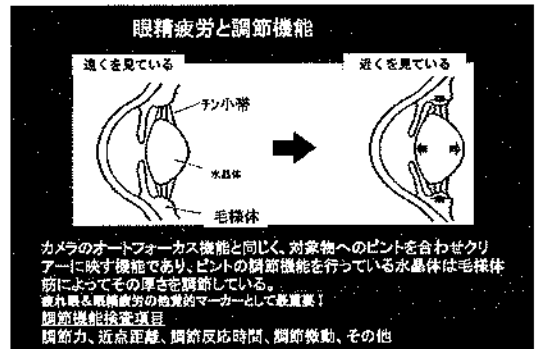
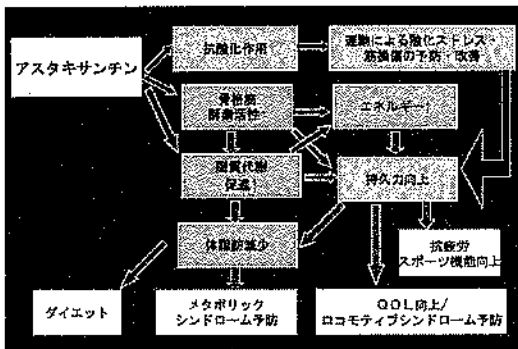
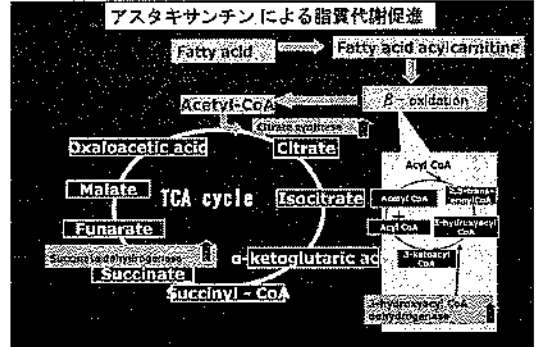
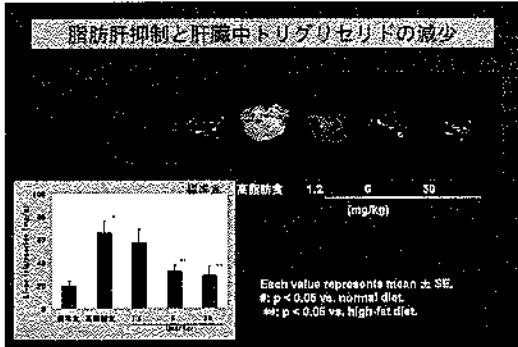
高脂肪食肥満モデルの例  
(3食ハンバーガー+ポテトフライ+ジュース+ドリンク)

アスタキサンチンの抗肥満作用



アスタキサンチンは  
脂肪組織を減らし脂肪肝を予防する

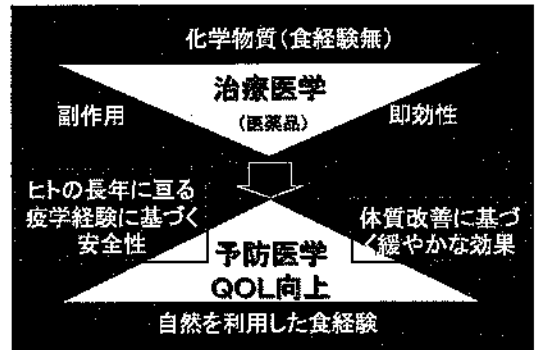




### アスタキサンチンの眼精疲労改善作用(臨床メタ解析)

試験施設	用量 (mg/日)	試験種	結果
大岡山学総科	0, 5mg 1ヵ月	二重盲検	5mgで調節機能改善
藤田医科大学総科	0, 2, 4, 12mg 1ヵ月	二重盲検	4, 12mgで調節機能改善
北海道大学眼科 (1)	0, 5, 12mg 1ヵ月	二重盲検	6, 12mgで調節機能改善
北海道大学眼科 (2)	0, 6mg 1ヵ月	二重盲検	6mgで調節機能改善
新田眼科	6mg 2週間	オープン	6mgで調節機能回復促進
一宮西病院眼科	0, 6mg 1ヵ月	二重盲検	6mgで調節機能改善
産業医科大学眼科	0, 6mg 2週間	二重盲検	6mgで調節機能改善

アスタキサンチン6mg/日、4週間摂取で眼精疲労改善効果



## 【1-3】

# 日焼けを防ぐ日除け

川西 利昌

日本大学理工学部海洋建築工学科

### 1. まえがき

病院には様々な日除けがある。患者が散歩する庭園にある休憩所を兼ねた日除け、光線に過敏な患者用の日除け、院内保育所の砂場の日除け、屋外車椅子の待機場所の日除け雨避け、病院周囲の日除け雨避け、などである。これらの日除けを合理的に設計する方法、さらに日除けの紫外線防御に対する性能評価について述べる。日除け計画にはシステムの発想が必要である。施設内の人間行動を分析し、移動経路、滞留場所に日除けが要る。人々が日射を避けたいと考えたとき、いつでもどこでも日射を避けられる日除けが配置され



図1 日傘による紫外線防御日傘は紫外線防御に有効である

ていなくてはならない。一般的な紫外線を減少させる手段は風土、気候、目的、環境などにより様々である。これらの手段は併用して利用されることが多い。日除けは樹木による日除けと人工日除けに分けられる。人工日除けは図1のようなアンブレラや、パラソル、テント、パーゴラ、膜構造物、タープ、建物の付属物として庇、軒、オーニング、簾、シート、ルーバー、ブラインド、蔭、カーテン、ガラス、建物の日影等がある。

### 2. 日除けの計画

アセスメントでは、まず利用者から紫外線被曝防御に関して聴取し、計画の重要な情報を得ることが目的である。アセスメントする内容は下記の通りであり、答えを考えていく内に必要な日除けのイメージが明確になる。

- ① 主な屋外行動は何か？ 運動、食事、リハビリ、リフレッシュ、バス待ちなど。
- ② どこで①の行動を行うか？
- ③ 行動を行う時期と時間帯は？ 頻度は？
- ④ 何人くらいが行動するか？ 日による違いは？
- ⑤ 利用者の年齢は？ 机・椅子は必要か？
- ⑥ 既存日除けを最大に生かすには？ 改良が必要か？ 移設の可能性は？
- ⑦ 日除けを増やす必要があるか？ 大きさ、形状、位置は？ 利用者の要望は？

- ⑧風の強さ、降雨、降雪の有無。雨避けにも使うか？
- ⑨病院の長期計画は？
- ⑩利用する月日、時刻帯の太陽方位、高度による日除けの日影を推定する。

### 3. 紫外線防御と日除け

紫外線防御の方法には個人的防御と集団的防御がある。個人的防御はサンスクリーン・日傘や、帽子など個人が行える防御方法で、遮光指導として皮膚科の医師によって患者に説明されている。また環境省紫外線健康マニュアルなどにも詳しく記載されている<sup>1)</sup>。一方、集団的制御とは多数の人が集合する商店街、イベント会場、公園、スポーツ、海浜などの防御で、日除けが最も効果的である。しかしながら日除けの紫外線防止効果は従来定量的に説明されてこなかった。紫外線カット99%などの表示があるが、それは生地についての特性を述べているだけで、日除けのように開放部分が大きく、空からの紫外線が入る場合紫外線防御指標にはならない。ここでは日除けの紫外線防御性能を表す建築的太陽紫外線防御指標 ASPF (Architectural Sun Protection Factor) について述べる。

### 4. 日射日除けと紫外線日除けの違い

日射に対する日除けと、紫外線を防ぐための日除けは大きく異なる。その理由は太陽からと天空からの放射の割合が図2のように異なるからである。日射は夏季太陽南中、晴天時に太陽直射が9割、天空は1割程度である。したがって太陽直射を

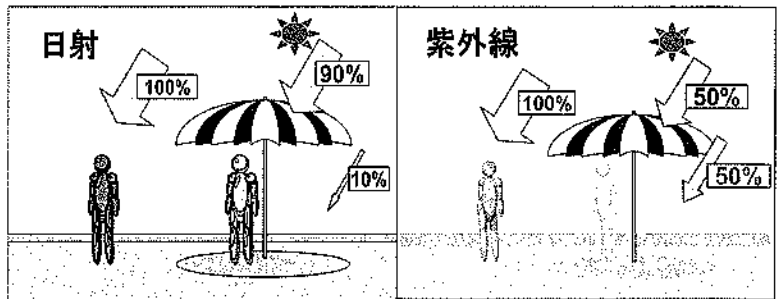


図2 日射と紫外線の放射量の違い (昆野氏作図)  
日射は太陽直射を避ければ涼しいが、紫外線は日除けの影に入っても被曝する。

防ぐように製作すれば、暑い日差しやまぶしさから身を守れる。紫外線の場合、夏季太陽南中、晴天時に太陽直射が約5割、天空が約5割であり、太陽直射を遮断しても半分近くの紫外線が空のあらゆる方向から降り注ぐので被曝する。しかも紫外線は目に見えないので、その大きさや来る方向を知ることは出来ない。太陽直射のみを遮断しても屋外の倍の時間留まれるに過ぎない。

## 5. 紫外線日除けチャートと ASPF

紫外線日除けチャート (UV Shade Chart) <sup>2) 3)</sup> とは空から来る紫外線の強さを高度・方位別に図化したもので、強さは点の面積密度で表現されている。夏季、晴天、太陽南中時が最も紫外線が強く人間にとって厳しい条件である。そのような最も厳しい条件下の日除けを設計しておけば、他の緩やかな条件では十分役立つ。

図3は天空の魚眼写真である。円の中心が天頂、円周が地平線である。天空の紫外線放射輝度の強さを点描したのが図4左のチャートである。太陽高度により ASPF は異なるので、ASPF<sub>70</sub> のように添え字を付けて太陽高度を表す。紫外線は見ることができないが、このようなチャートで天空のどの高度・方位から紫外線が入ってくるかが判る。次に日除けを使用することにより日焼けが、どの程度防げるかを表現する ASPF について触れる。

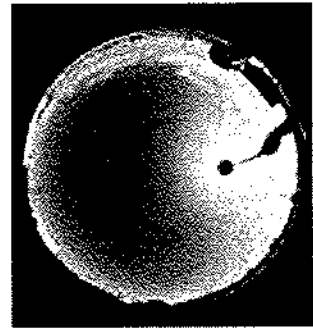


図3 天空の魚眼写真

### 建築的太陽防御指数 ASPF

$$\begin{aligned}
 &= (\text{日除け下で皮膚にサンバーンを起こすのに必要な最小の紫外線量 (時間)}) \\
 &\div (\text{日除けを使用しなかった皮膚にサンバーンを起こすのに必要な最小の紫外線量 (時間)}) \\
 &= \text{チャート全点数} \div \text{日除け下から見た空の部分の点数}
 \end{aligned}$$

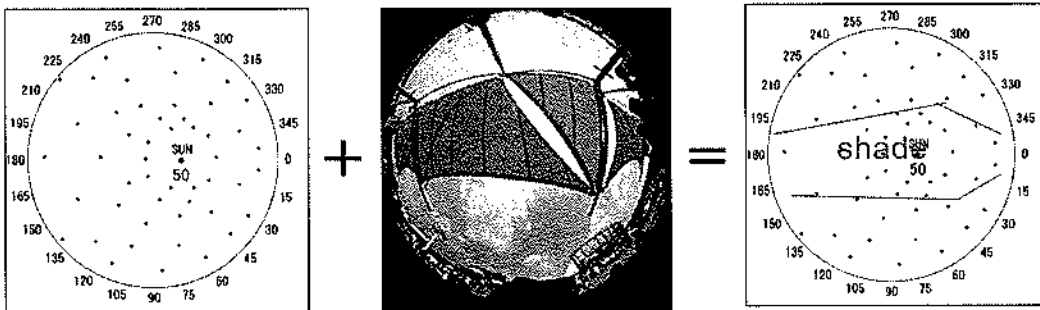


図4 紫外線日除けチャートの使い方

左図は夏季快晴太陽南中時の天空の紅斑紫外放射輝度の大きさを点描したチャートである。円中心は天頂、円周は地平線、0は太陽方位で、SUN50とは太陽及び近傍の点数を意味する。チャートに魚眼写真を重ねて右図を作り、天空の点数をPsを数える。建築的太陽防御指標 ASPF はチャートの全点数100をPsで割って得る。

チャートに日除けの魚眼写真を図4のように重ねて、日除け外の天空部分の点を数える。チャートの天空全体の点数を日除け下から見た天空の点で除すと、日除けが低減さ

せた紫外線を定量的に算定できる。例えば日除け下から見た天空部分の点数を 25、天空全体の点数を 100 とすると  $25 \div 100=0.25$  で紫外線は 2.5 割に下がったことになる。この逆数 4 が ASPF となり、日除け下にいると屋外で被曝したときに比較して皮膚の紅斑発生をおおよそ何倍遅らせることが出来るかを意味する。表 1 のように ASPF が 1～2 は bad、3～5 は good、6～9 は good protection、10 以上は excellent protection と評価できる。図 5 は遊び場やイベント会場の日除けの ASPF で空が見えるほど ASPF は低い。

建築的太陽紫外線防御指標	紫外線減少	日除け性能評価	用途例
1～2	1～1/2	不十分	
3～5	1/5～1/3	良い	昼食、喫茶
6～9	1/9～1/6	十分な防御	スポーツ
10以上	1/10以上	優れた防御	労働

表 1 日除けの紫外線防御性



図 5 豪州ブリスベン市児童公園の日除け (ASPF=9)  
天空部分は僅かで紫外線は少ししか入らない

## 6. 日除けと机・椅子の位置

通常、日除けの下、中央に机、椅子を配置することが多い。しかし、日本の場合、夏の南中時の太陽高度は 70 度前後なので、南側の椅子は太陽直射に曝される。北側の椅子のみが使用されていることが多い。図 6 のように椅子を南側から北側に移動させる。そうすると南中時でも太陽直射が椅子にあたらない。もし北側に移動できない場合は、屋根南側はを数 m 延長するか、すだれやネットを屋根の南端から吊り下げる。また午前早く、午後遅くの太陽高度は低く、日除けの奥まで太陽直射が入り込む。それを防ぐには東西側にネット、すだれや植物などを設ける。



図 6 椅子は北側へ

## 7. 患者さんへ伝えること

患者に紫外線防御を伝える場合、サンスクリーン、日傘、長袖長ズボン、サングラス、短時間外出、などのほか、①休憩は大きな樹木や日除けが多い公園を選び、日除け・樹木・建物などの日陰に入る、②日除けの下でも見上げて空の範囲が少ない場所を選ぶ、それには日除けや樹木の端部から 2m 以上奥に入る、③日除けは通常より一回り大きく側部がネットなどで通風を確保しながら側面からの紫外線を防げるものを選ぶ、④地面

からの反射はコンクリートや白砂の場合大きいので、そのような場所は避ける、なお茶・黒色の砂は紫外線反射率が小さくそれほど気にしなくて良い。⑤ビルの谷間でも太陽直射が入る場所、また周囲の建物表面から太陽が反射する場所は避ける、⑥建物の日陰の多い道路南側を歩く、⑦海浜は既設日除けを利用するのが最も望ましいが、少ないのでビーチパラソルやテントなどの日除けを持参する、などを勧める。

## 8. まとめ

紫外線を防ぐ日除けの性能評価法である紫外線日除けチャートと建築的太陽紫外線防御指標 ASPF について記した。日除けの計画全般については豪州のガイドラインが参考になる<sup>4) 5) 6)</sup>。日除けの評価指標は ASPF の他に、経路上の日除けの割合を表す線日除け率、活動面積中の日除け面積の割合を表す面日除け率<sup>7)</sup> などがあるが詳しくは参考文献をあたっていただきたい。

## 参考文献

- 1) 環境省「紫外線環境保健マニュアル 2008」環境省 2008年6月
- 2) Toshimasa Kawanishi "UV Shade Chart" Proceeding of UV Conference, PP.157,158,Davos, Switzerland, Sep.07
- 3) 川西利昌、向山達哉「紅斑作用紫外放射量と海浜日除けに関する研究」建築学会環境系論文集、第73巻、第623号、pp.131-137、2008年1月
- 4) Under Cover -Guidelines for shade planning and design- [http://www.cancersa.org.au/cms\\_resources/documents/Resources/sunsmart/Undercover03update.pdf](http://www.cancersa.org.au/cms_resources/documents/Resources/sunsmart/Undercover03update.pdf)
- 5) Australian Institute of Environmental Health "Creating Shade at Public Facilities" Queensland Health
- 6) Department of Architecture University of Queensland "Shade for Sports Fields" Queensland Health 1995
- 7) 川西利昌、橋口真奈美「ビーチバレー会場の日除けに関する研究」日本沿岸域学会研究討論会講演概要集、第23号、CD、2010年7月



【特別講演】

日本で唯一の宇宙天気予報機関：情報通信研究機構

村田 健史

独立行政法人 情報通信研究機構

電磁波計測研究所 宇宙環境インフォマティクス研究室

今世紀の人類の宇宙空間の利用や宇宙空間での活動の幅はますます広がり、我々の日常生活が直接的・間接的に宇宙に依存する度合いは高くなる一方である。IGY（国際地球観測年）が始まった約50年前と比べ、日常的な通信衛星・放送衛星の利活用や国際宇宙ステーション等の人類活動、GPS衛星による地上での測位など、宇宙空間の利活用は我々の生活に完全に根付いており、これらの安定運用は社会生活の視点から必須であると言える。しかし、人工衛星や国際宇宙ステーションが飛翔する宇宙環境は、太陽活動の影響によって大きく変化することがある。宇宙環境の擾乱によって、衛星障害や通信障害、測位誤差の増大などが生じた場合には、我々の日常生活への影響も大きい（図1）。その中でも、通信・測位環境に関しては特に電離圏変動の影響が大きく、詳細な研究が求められている（図2）。

これらを背景に、宇宙環境の現況の把握と将来の推移を予測するのが宇宙天気予報の役割である。情報通信研究機構（NICT）は、1965年以来、国連の下部機関のISES（国際宇宙環境情報サービス）の宇宙天気予報センター（RWC：Regional Warning Center）として活動し、定常的に宇宙環境情報を提供している（図3）。具体的には、13の加盟国間（2011年に韓国が14番目のRWCに認められた）でデータ・情報交換を行い、NICT独自の宇宙天気観測ネットワークによる観測データに基づいた太陽活動、地磁気活動、太陽放射線活動、電波伝搬に関する予報を日々実施し、Web（図4）やインターネット

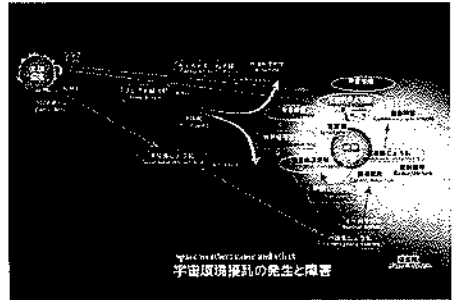


図1 宇宙環境擾乱の発生と障害

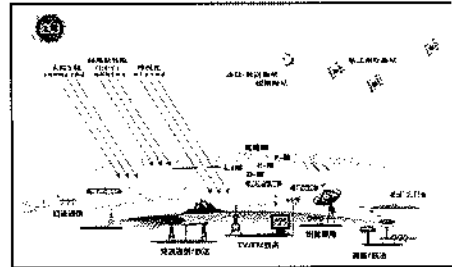


図2 電離圏の電波伝搬障害

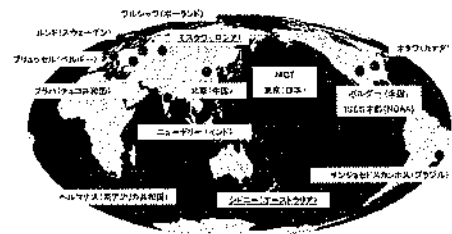


図3 ISES（国際宇宙環境サービス）：2011年に韓国が加盟し14か国となった

番組「週刊宇宙天気ニュース」(図5)、電子メールなどにより国内外に情報配信している。また、TwitterやFacebookなどのSNS(Social Network Service)での情報公開も検討中である。)最近では、ISESの中の4か国で予報精度向上を目指した予報の中率Webの公開も開始した。

前述のとおり、NICTは、宇宙環境の情報配信を目的とした観測ネットワークを国内外に展開し、宇宙天気研究と予報業務に活用している。国内においては、宇宙天気現象の源である太陽の活動(フレアやCME現象など)のモニターを目的として、H $\alpha$ 線による太陽光学観測および広帯域の電波スペクトル観測、太陽活動のF10.7指数の観測を実施している。さらに、GPS信号を用いた測位の誤差要因や電波伝搬障害の要因となる電離圏擾乱をモニターすることを目的として、国内4か所でイオノゾンデを用いた電離圏の観測を長期間実施している。

また、海外においては、放射線帯変動や中低緯度電離圏擾乱の要因となる極域の地磁気やプラズマ変動のモニタリングのため、国際協力の元で、極東シベリア域を中心とした地磁気(10箇所)・HFレーダ(1箇所)の観測網を展開している。さらに、GPSの測位誤差の要因となるプラズマバブルのモニターと、発生・伝搬メカニズムの解明を目的として、国際協力の元で東南アジア域に8箇所にイオノゾンデ、GPSシンチレーション・GPS-TEC(全電子数)モニター、磁力計による電離圏観測ネットワークを展開している。

一方、これらの観測データを補い、または観測データを利用した宇宙環境予測を目的として、NICTではスーパーコンピュータによる数値予報を行ってきた。太陽と太陽風、地球磁気圏および地球電離圏・熱圏をそれぞれリアルタイムにシミュレーション計算し、数日から数週間後の宇宙環境の予測に利用している。それぞれのシミュレーションコードは入力パラメータとして太陽、太陽風の観測データや上流となる磁気圏シミュレーションの内部境界データを入力パラメータとしている。このような実観測または他のシ



図4 NICTの宇宙環境情報センターWeb  
<http://swc.nict.go.jp/>

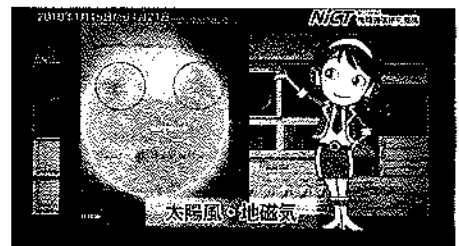


図5 NICT 週刊宇宙天気ニュース  
<http://www.seg.nict.go.jp/wsw>

ミュレーション結果をもとにしたシミュレーションを行うことで、実用性の高い予測が可能となる。

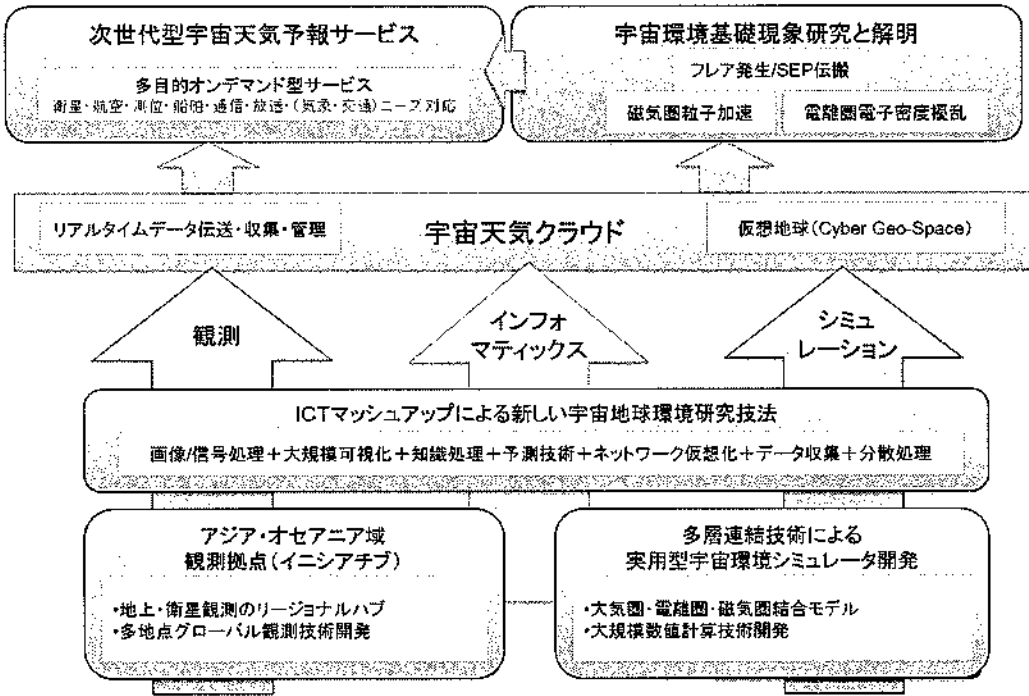


図6 NICTの宇宙天気研究戦略

さらに、近年、NICTでは情報通信技術（ICT）を活用したインフォマティクスによる宇宙天気の研究を開始した（図6）。これは、JGN-Xなどの高速ネットワークやGPGPUなどによる高速数値計算・データ処理、大規模分散データストレージを活用し、上記の観測データやシミュレーションデータを統合的に処理することで、これまではない手法による宇宙環境予測・予報を行う試みである。データの標準化、クラウドコンピューティングの利活用、セマンティック Web データベースの導入などにより、これまでは困難であった数値データのデータ統合化を進め、過去の事例から様々な因果関係を学習し、より高い精度での宇宙環境予測が達成されることが期待されている（図7）。

本発表では、NICTがこれまでに取り組んできた、または今後も試みを進めていく観測・シミュレーション・インフォマティクスによる宇宙環境研究および宇宙天気研究の成果をまとめ、報告するものである。NICT宇宙天気研究では、観測技術、数値計算技術、および情報通信・情報処理技術においてさまざまな発展がある一方で、残念なが

ら、これまでの成果をもってしても、実用性の高い宇宙天気予報が実現したとは言い難い。本稿での我々の取り組みが今後発展し、真の宇宙天気予報の実現に結びつくことを願ってやまない。

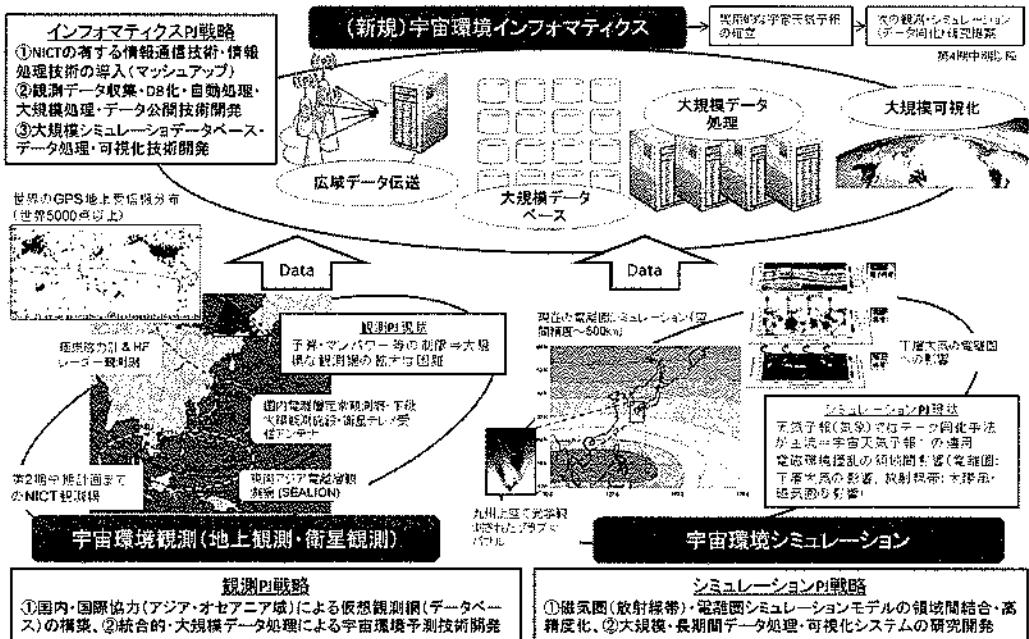


図7 BigData 処理によるこれからの宇宙天気研究

【2-1】

## 光免疫反応

相場 節也

東北大学大学院医学系研究科皮膚科学講座

皮膚科医は、すでに1950年代にはゲッケルマン療法というUVBを用いた光線療法で尋常性乾癬を治療していた。その後、光線療法には、PUVA療法、narrow band UVB療法、UVA1療法、最近ではエキシマライトと次々と新しいコンセプトに基づいた手法が開発され、それに伴い適応疾患も大きく広がった。治療の選択肢が増えることは患者、医師にとって好ましい事であることはいうまでもないが、その一方、医師には疾患ごとに、時には、それぞれの患者ごとに最適な治療方法を選択するという極めて困難な課題に答える責務が生じる。その際、臨床的経験を積み重ね良質のEBMを作成することが重要であることは言うまでもないが、必ずしもそれらが十分では無い現状では、紫外線による免疫抑制作用のメカニズム、個々の光線療法の特性、治療対象としている炎症性皮膚疾患の病態を理解し適切な治療方法を選択することが求められる。紫外線の免疫抑制作用は、紫外線照射後に皮膚癌が生じること、また、その皮膚癌の移植は免疫系が正常に保たれている同系マウスでは拒絶されることから広く知られるようになった現象であるが、近年、その標的細胞、また、分子メカニズムが明らかになってきた。以前は、接触皮膚炎感作に不可欠であると考えられていたランゲルハンス細胞は、いまでは、従来の想定とは異なり、むしろ免疫寛容に重要な役割をはたすことが明らかにされた。特に、紫外線照射後には、周囲の表皮ケラチノサイトが発現するRNAKLにより刺激され免疫寛容を誘導するランゲルハンス細胞へと変化し、所属リンパ節へ遊走し制御性T細胞を誘導する。この一連の反応におけるランゲルハンス細胞の重要性は、種々の方法で表皮からランゲルハンス細胞を欠失させた皮膚においては、紫外線による免疫寛容が生立しないことにより示されている。最近、接触皮膚炎をはじめ多くの炎症性皮膚疾患における肥満細胞の重要性が明らかとなり、PUVA療法、UVA1療法など真皮にまで到達する光線療法においては、それらの肥満細胞への影響も考慮する必要がある。一方、分子レベルの作用メカニズムとしては、これまでのセントラルドグマであった紫外線によるDNA障害に加えて、aryl hydrocarbon receptor (AhR)を介する作用の存在が明らかにされた。紫外線照射により表皮ケラチノサイトで活性化された受容体の下流には、AhRによる直接の転写調節と細胞膜EGF受容体を介するERK1/2からCOX2誘導にいたるシグナルが存在する。本講演では、紫外線による免疫制御研究の現状を皮膚科医の立場から考察する。

## 【2-2】

### 紫外線誘発突然変異の波長依存性

池畑 広伸

東北大学大学院医学系研究科ゲノム生物学分野

#### はじめに

紫外線は強い変異原性を示すが、その主な原因はDNAによく吸収され光化学反応を起こし損傷を生成することにある。紫外線には活性酸素を生成する作用もあり、これも変異原性の一因に挙げられている。こうした紫外線のゲノム毒性はその波長に大きく依存することが知られており、260 nmを極大とするゲノム毒性作用スペクトルがバクテリアや培養細胞を用いた研究でDNA損傷生成・致死・変異誘発等を指標に報告されている<sup>1)</sup>。しかしながらこれらの作用スペクトルは波長による選択透過性を示す皮膚には直接適用できない。また複数種の細胞群や線維質で構成された複雑な構造を有する皮膚組織が、紫外線に対しどのような反応を示すかは培養細胞を用いた研究だけでは予測できず、皮膚で直接解析することが必要である。

#### 紫外線波長と突然変異の塩基配列変化パターン

我々は、紫外線による皮膚ゲノム毒性の波長依存性を解明するため、変異マーカとして大腸菌 lacZ 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用い、皮膚で直接突然変異を解析する研究を行っている。こうした研究の一環として紫外線誘発突然変異の塩基配列変化パターンについて波長依存性を解析し、日光に含まれる紫外線波長域 (290-400 nm) では紫外線特異的変異 (UV signature 変異: dipyrimidine 部位での C → T 塩基置換) が、特に DNA メチル化配列である CpG を含む部位に高頻度に発生することを示し、このタイプの変異を solar-UV signature と呼ぶことを提唱してきた<sup>2-4)</sup>。この変異特性は、長波長紫外線でメチル化 CpG 部位にシクロブタン型ピリミジンダイマー (CPD) が生成しやすくなることに起因している<sup>5) 6)</sup>。また活性酸素の影響が予想されてきた UVA 領域 (320-400 nm) でも、皮膚では solar-UV signature が主要変異型であり、酸化型変異の誘発は認められなかった<sup>7)</sup>。

#### 紫外線皮膚ゲノム毒性の作用スペクトル

この研究と平行して、紫外線の皮膚ゲノム毒性に関する作用スペクトルの研究も行っている。紫外線による変異誘発の線量効果関係の波長依存性について大型のモノクロメータ等を光源に用いて解析し、単位線量あたりの変異頻度上昇率を「変異原性」を表

す指標として、その作用スペクトルを表皮と真皮で別々に明らかにした。また皮膚における突然変異誘発を紫外線量と変異頻度上昇の関係で示したグラフは表皮で特徴的なパターンを示し、一定線量までは変異頻度が直線的に上昇するものの、その線量を超えると頻度上昇が抑えられ一定値（プラトー変異頻度）になる（図）。この表皮特異的応答現象を「変異誘発抑制」（mutation induction suppression, MIS）と名付け、MIS 応答を発動する最小線量（最小 MIS 線量：minimum MIS dose, MMISD; 図の a 値）も作用スペクトル解析の指標として利用した。この他紫外線照射で出現する炎症（浮腫・発赤）についてもその最小誘発線量（最小炎症線量：minimum inflammation dose, MID）を指標に利用し、皮膚に関して紫外線による変異原性、MIS、炎症の3種の作用スペクトルを明らかにした<sup>8)</sup>。

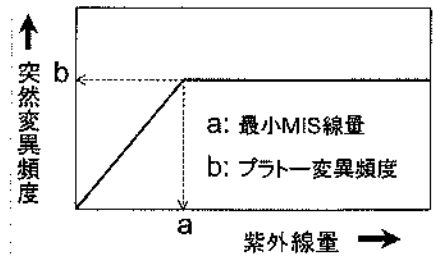


図 線量効果曲線グラフに現れる MIS 対応

紫外線による皮膚表皮での突然変異誘発動態を模式的に示す。突然変異頻度は紫外線量 a までは線量に依存して直線的に増加するが、それを超えると一定値 b になり上昇しなくなる。この突然変異誘発の抑制が MIS 応答である。グラフに示された最小 MIS 線量 (a) とプラトー変異頻度 (b) は MIS 応答を特徴付ける重要指標になる。

### 紅斑反応と MIS 応答の関連性

得られた変異原性作用スペクトルは表皮・真皮ともに 295 nm で極大となるよく似たパターンを示した。これは過去に報告されているヒト皮膚における CPD 生成やマウス皮膚癌誘発の作用スペクトルとよく似ており<sup>9) 10)</sup>、皮膚における DNA 損傷生成・突然変異誘発・発癌が密接に関係していることを強く示唆している。一方、炎症作用スペクトルはヒトの紅斑スペクトル (CIE スペクトル) とよく一致し、マウス皮膚炎症とヒト紅斑の反応機構の共通性を示唆している。MIS 作用スペクトルはこれら炎症・紅斑の作用スペクトルと、300 nm より短い波長側を除いてほぼ一致し、MIS 応答と炎症発生に共通機構がはたらいていることがうかがわれた。我々は MIS 応答を紫外線に対する皮膚の組織防衛応答にとらえ、自らの実験データに基づきその発生機構として apoptosis と hyperplasia が関わるモデルを提案している<sup>11)</sup> (紫外線により誘発される apoptosis や hyperplasia はしばしば炎症を伴うことが報告されている<sup>12) 13)</sup>)。ある一定以上のゲノム障害を受けた表皮細胞は組織ごと集団的 apoptosis により除去され、より深層に存在する比較的障害の軽い表皮 (幹) 細胞が hyperplasia によって表皮層を更新するというモデルであるが、これにより MIS 応答が変異誘発を抑える機構を説明できる。これは夏の海水浴の日焼け後に肌がむける我々の子供時代の体験を科学的に意味づけるものでも

ある。この MIS 応答とヒト紅斑の作用スペクトルの類似性は、これまで明確でなかった紅斑の生物学的意義が、紫外線に対する皮膚の組織レベルの防衛にあることを示唆している<sup>8)</sup>。

#### 作用スペクトルに基づく太陽紫外線誘発変異頻度の予測

ある効果に関して作用スペクトルが得られれば、既知の出力波長分布を有する紫外線源によるその効果を予測することができる。そこで日光紫外線によって皮膚に誘発される突然変異頻度を得られた変異原性と MIS の作用スペクトルに基づき予測してみた。日光紫外線の分光分布は気象庁が筑波で夏の晴れの日に測定したものを利用した。結果は表皮における変異頻度誘発が午前 9 時台から午後 2 時台にかけて、MIS 応答により一定値に抑制されるという予測になった。我々は過去に仙台で夏の晴れの日マウスを直接日光にさらして皮膚に誘発される変異頻度を実測したデータを持っている<sup>14)</sup>。筑波と仙台は緯度にして約 2 度の違いしかなく比較的接近しているので、予測値とこれらの実測値を比較した。その結果、両値は表皮・真皮とも比較的よく近似したが、正午前後の紫外線量が高くなる時間帯では表皮での予測値が実測値よりやや小さくなった。この差の原因は MIS 作用スペクトルに基づく変異誘発抑制効果の評価が過大になるため、変異原性作用スペクトルに基づく部分の予測値評価は実測値とよく一致していた。この結果から MIS 応答は波長間で相互作用し変異抑制効果が弱まるのであろうと推測している。予測に MMISD として仙台での実測値を利用すると予測値が実測値に一致するようになる。MMISD を実測することは現実的には困難なので、日光紫外線波長域では炎症や紅斑の作用スペクトルが MIS と一致することを利用し、比較的簡単に評価できる MID や最小紅斑線量 (MED) の実測値で MMISD を代用して日光により誘発される皮膚突然変異を予測することを提案したい<sup>15)</sup>。

#### MIS によるプラトー変異頻度の波長依存性

変異誘発の波長依存性解析で最も注目すべき結果は、MIS 応答で認められた表皮のプラトー変異頻度 (図の b 値) の波長依存性である。プラトー変異頻度は 290 nm 以下と 330 nm 以上では強く低値に抑えられるが、その間の波長域では 315 nm 付近を極大として最大 18 倍も高い値を示す。これは UVB と UVA の境界波長付近では表皮における MIS による変異抑制効果が弱まることを示しており、この波長域の紫外線のゲノム毒性について注意する必要があることを示唆する<sup>8)</sup>。太陽紫外線の中で UVA-UVB 境界域はオゾン層に完全には吸収されずに地表に届くが、この波長域が皮膚に最も変異をもたらすことになる。これまで UVB 領域では短波長側ほど危険と考えられてきたが、紫外線防護を考える際にはこの波長域の強い皮膚変異誘発作用をどう扱うかも今後の課題にな



ると考えている。しかし 290 nm 以下と 330 nm 以上で MIS 応答が強く発動されること自体は、これら両波長域でより緊急に対応する必要性の高いゲノム障害が生じることを意味しており、プラトー変異頻度の波長依存性データを手がかりとして、MIS 応答の発動因子を解明していきたい。

本研究の一部は基礎生物学研究所大型スペクトログラフ共同利用実験（1-503, 2-503, 3-503, 4-507, 5-507, 6-511, 7-509, 8-501, 9-501, 10-501）として実施された。

### 参考文献

- 1) Setlow RB (1974) The wavelengths in sunlight effective in producing skin cancer : a theoretical analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 71 : 3363-3366.
- 2) Ikehata H and Ono T (2007) Significance of CpG methylation for solar UV-induced mutagenesis and carcinogenesis in skin. *Photochem Photobiol* 83 : 196-204.
- 3) Ikehata H and Ono T (2011) The mechanisms of UV mutagenesis. *J Radiat Res* 52 : 115-125.
- 4) 池畑広伸 (2009) 紫外線誘発突然変異の波長依存性. *放射線生物研究* 44 : 19-36.
- 5) Drouin R and Therrien J-P (1997) UVB-induced cyclobutane pyrimidine dimer frequency correlates with skin cancer mutational hotspots in *p53*. *Photochem Photobiol* 66 : 719-726.
- 6) Tommasi S, Denissenko MF and Pfeifer GP (1997) Sunlight induces pyrimidine dimers preferentially at 5-methylcytosine bases. *Cancer Res* 57 : 4727-4730.
- 7) Ikehata, H., *et al.* (2008) UVA1 genotoxicity is mediated not by oxidative damage but by cyclobutane pyrimidine dimers in normal mouse skin. *J Invest Dermatol* 128 : 2289-2296.
- 8) Ikehata H, *et al.* (2012) Action spectrum analysis of UV genotoxicity for skin : the border wavelengths between UVA and UVB can bring serious mutation loads to skin. in preparation.
- 9) Freeman SE, *et al.* (1989) Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated *in situ* with ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 5605-5609.
- 10) De Gruijl FR, *et al.* (1993) Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. *Cancer Res* 53 : 53-60.

- 11) Ikehata H, *et al.* (2010) Influences of p53 deficiency on the apoptotic response, DNA damage removal and mutagenesis in UVB-exposed mouse skin. *Mutagenesis* **25** : 397–405.
- 12) Caricchio R, McPhie L and Cohen PL (2003) Ultraviolet B radiation-induced cell death : critical role of ultraviolet dose in inflammation and lupus autoantigen redistribution. *J Immunol* **171** : 5778–5786.
- 13) Tsaalbi-Shtylik A, *et al.* (2009) Error-prone translesion replication of damaged DNA suppresses skin carcinogenesis by controlling inflammatory hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* **106** : 21836–21841.
- 14) Ikehata H, *et al.* (2004) Mutation spectrum in sunlight-exposed skin epidermis : small but appreciable contribution of oxidative stress-induced mutagenesis. *Mutat Res* **556** : 11–24.
- 15) Ikehata H, *et al.* in preparation.

## 【2-3】

# 光線とミトコンドリア

市橋 正光

再生未来クリニック神戸

### 1. はじめに

高齢社会日本では抗加齢医学・医療の果たす役割が益々重要になってきている。加齢に伴う多くの疾病は生活習慣が誘因となり発症することから、小児期からの健康に良い生活スタイルの実践が、抗加齢医学、つまり予防医学にとって重要といえる。全身の若さと健康を維持するには、見た目の若さと健康が大切なことがサイエンスとして証明されてきている。皮膚の老化は「見た目のエイジング」として捉えられ、また、皮膚以外にも容貌や体型も見た目のアンチエイジングの対象となっている。見た目の若さは全身のアンチエイジングに欠かせない研究分野となっている。

細胞、組織と個体の老化の機序を説明する多くの説がある。近年、その中でも特に活性酸素説、テロメア短縮説と並んでミトコンドリア説が注目されている。テロメアDNAが短縮あるいは障害されるとミトコンドリアの機能が低下し、活性酸素生成量が多くなり老化が促進するとの、3原因説を統合した考え方が報告され注目されている。

一方で、可視光線と赤外線はミトコンドリアの電子伝達系の複合体Ⅳの cytochrome c oxidase (CCO) に吸収されミトコンドリアのATP合成活性を亢進させることを示唆する報告がある<sup>1) 2) 3)</sup>。今回、皮膚の老化・光老化に関連して、光とミトコンドリアの関わりについて考察する。

### 2. ミトコンドリアと老化

ミトコンドリア説ではミトコンドリアの数の減少と機能低下が老化の原因と考えられているが、詳細な機序はまだ不明である。1998年 Ishii ら<sup>4)</sup>は *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) を用いてミトコンドリアの電子伝達系(複合体Ⅱ)の構成タンパク質の一つである遺伝子 *Mev-1* の変異が活性酸素の生成を高め、短命の原因と考えられることを示した。しかし2009年、Perez ら<sup>5)</sup>はマウスで抗酸化酵素を過剰発現させても寿命は伸びないこと、さらに同年 Van Raamsdonk ら<sup>6)</sup>は *C.elegance* ではミトコンドリアの SOD 活性を抑えると寿命が延びたとの報告もあり、ミトコンドリアと活性酸素が寿命や老化に与える影響に関しては依然として多くの矛盾と疑問点が残されている。

一方、紫外線がミトコンドリアに与える影響に関しては、光老化皮膚細胞(線維芽細胞)で mtDNA の 4977 base-pair の large deletion が common deletion として認められ

ている。この変異は加齢による皮膚老化とは相関しないといわれている。したがって、4977 欠失は紫外線による皮膚細胞老化のマーカーとしての意義はある<sup>7)</sup>。最近、細胞核遺伝子テロメアの短縮及び損傷が引き金となり、SOS 反応で p53 遺伝子の活性化が起き、細胞増殖が止まり、PGC-1 の発現が低下するためミトコンドリアの機能が障害され活性酸素生成が高まる結果、mtDNA の変異が増加、さらにミトコンドリアの活性が低下し老化につながると考えられている<sup>8) 9)</sup> (図 1)。

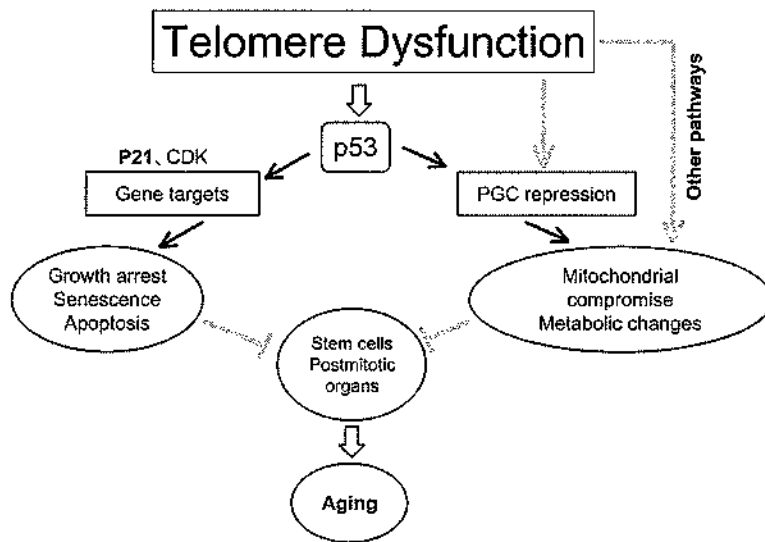


図 1 老化説の統合

老化機序の説明には、①テロメア短縮説、②活性酸素による酸化説、③ミトコンドリア機能低下などが一般によく知られている。テロメアに傷がつくか短縮すると、細胞は p53 を活性化し細胞増殖を停止させる。その間、DNA 修復がうまくいかないと細胞はアポトーシスで自殺する。一方、p53 の活性化により、PGC-1  $\alpha$  と PGC-1  $\beta$  の蛋白量が減少し、ミトコンドリアの機能が低下する。その結果、ミトコンドリアの生成する活性酸素量が増加しミトコンドリアの DNA の酸化損傷が増え、エネルギー代謝が障害されるため細胞は死滅する。その結果組織は老化する。Sahin らは従来の説を統合する考えを提示した (文献 9 より)

### 3. 紫外線とミトコンドリア

ミトコンドリアの遺伝子にも当然紫外線 B (UVB) による CPD は生じると考えられるが、多くの研究は活性酸素による損傷と変異に集中している。特に、4977-bp と 3895-bp 欠失に関する論文が多い。UVA による mtDNA の deletion は活性酸素  $^1\text{O}_2$  と云われている<sup>10)</sup>。また、UVA (340-450 nm, 45mW/cm<sup>2</sup> x 3 times/day x 5days/W x 2W、15-30J/cm<sup>2</sup>、北半球での 2 週間のバカンスで浴びる量) 照射で真皮線維芽細胞に高率に

4977common deletion がみられ、さらにその変異は照射終了16ヵ月後に32倍の高い変異を認めるヒトもいた<sup>11)</sup>。一方、表皮細胞の変異は増加しなかった。2007年にはT414G変異が65歳以上の高齢者の日光暴露皮膚で高率におきていることが見出された。しかし、この変異が光老化や皮膚がん発症にどのようにかかわっているかは不明であるが、光老化マーカーとしては有用と考えられる<sup>12)</sup>。

#### 4. 可視光線とミトコンドリア

可視光線の細胞障害性や疾病との関係はすでに1980年代から報告がある<sup>13)</sup>。最近高齢者の失明の大きな原因となっている加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration:AMD) の発症に関連する光として可視光線が注目されている。特に400nm-500nmのblue lightが網膜色素上皮細胞 (retinal pigment epithelial cell:RPE) の光受容体の構成成分であるA2E蛋白質に吸収され、活性酸素 (ROS) を生成し細胞障害性に働くと考えられている<sup>14)</sup>。また、2009年blue lightはミトコンドリアに直接吸収され、ROSを生成し細胞にアポトーシスを誘導すると報告されている (図2)。

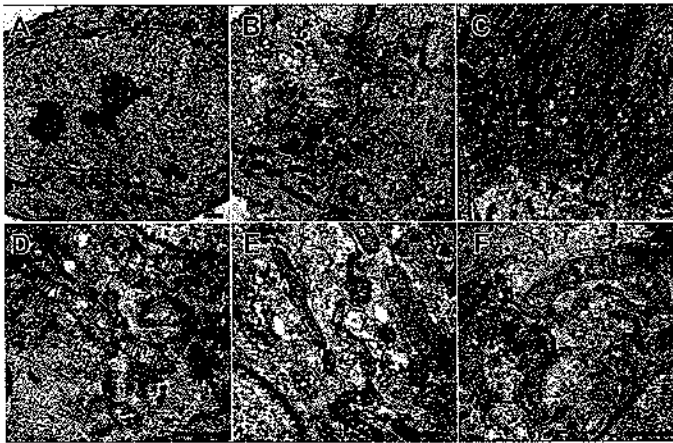


図2 ブルーライトを浴びたARPE-19 (成人ヒト網膜色素上皮細胞) のミトコンドリア

ブルーライトを浴びていない細胞のミトコンドリア (A, D) に比べ、ブルーライトをそれぞれ0.3mW/cm<sup>2</sup>と1.0mW/cm<sup>2</sup>の強度で72時間浴びた細胞のミトコンドリアの形態は著しく長くなっている。これはミトコンドリアの膜電位が低下していることを示唆している (文献15)

さらに、blue lightによりRPEに最終糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs) が生じることからAGEがADMの発症に関与する可能性が指摘されている。これらの変化はミトコンドリアの電子伝達系を介して生じるROSの生成を抑えると阻止されることも示されている<sup>15)</sup>。

一方、可視光線が生体にとって有用であることを示す報告がある。632.8nmのHe-Ne laser光線がミトコンドリアの合成を亢進させることは1979年に報告されている<sup>16)</sup>。その機序として、熱効果ではなく、光線を吸収した分子ないしは原子の電子軌道状態の変化が考えられている。その光受容体分子はミトコンドリアの電子伝達系の複合体

IV cytochrome c oxidase (CCO) であり、光を吸収した結果 ATP 合成を促進すると考えられている。Karu らは、404-420nm, 680nm は酸化型の CCO に吸収され、450nm, 620nm, と 760nm 光は還元型の CCO に吸収されるとの考えを提示している<sup>1)</sup> (図 3)。

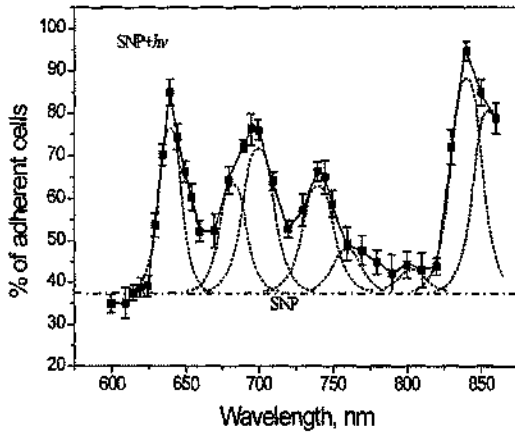


図 3 ミトコンドリアのチトクローム c オキシダーゼ (cytochrome-c oxidase) は可視光線や赤外線を吸収する

ミトコンドリアの ATP 合成が低下すると、in vitro 培養系では、浮遊細胞のシャーレへの接着能は低下する。逆にミトコンドリアの膜電位が高くなると細胞は効率よく接着する。Sodium nitropruside (SNP)  $5 \times 10^{-5}$  で処理された細胞の接着能は約 38% であるが、642nm, 685nm, 700nm, 742nm, 842nm, 865nm の可視光線または赤外線を照射すると接着率は著しく高まる。つまり、可視光とせきが高いある波長は特異的のミトコンドリアの ATP 合成能を高めると考えられる。

Karu TI et al : Photochem Photobiol 80 : 366-372, 2004

### 5. 赤外線・LLLT とミトコンドリア

LLLT の抗炎症効果や鎮痛効果は臨床で確認されながら長きにわたり詳しい分子レベルでの機序は不明であった。しかし、1980 年後半から Karu ら<sup>17) 18)</sup> により可視部から

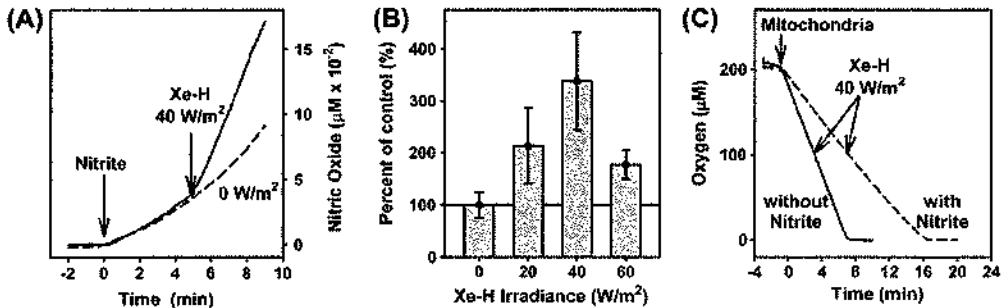


図 4 低エネルギー光線 (LLL) によるミトコンドリアの活性化と NO

ミトコンドリアのチトクローム c オキシダーゼに吸収された LLL は一酸化窒素 (NO) を合成し、組織の創傷治癒や虚血状態からの回復有用と考えられる。Xe-H (450-850nm) を  $40 \text{ W/m}^2$  強度を照射すると NO の合成能が急に上昇する (A)。それは光線の強さ  $40 \text{ W/m}^2$  までは強さに比例する (B)。しかし、その増加は  $\text{NO}_2$  の存在に影響されるが酸素消費には無関係 (C)。つまり、Xe-H 光はチトクローム c オキシダーゼに吸収され NO を合成し細胞を保護すると考えられる。

Ball KA et al : J Photochem Photobiol B 102 : 182-191, 2011

近赤外光線の光生物効果は、それらの光がミトコンドリアのCCOによって吸収されることにより生じることが強く示唆する結果が報告され今日に至っている。2007年にはSchroederら<sup>19)</sup>により赤外線(760-1440nm)がミトコンドリアを介するretrograde signalingで線維芽細胞の遺伝子発現(MMPs)を調節していることが示された。これはUVBやUVA1照射では観察されない結果であった。2011年にはIRAの生物作用はIRAを吸収するCCOにはHNO<sub>2</sub>をNOに還元するNO reductase活性と同時に、NOを合成するNOS活性もあることが明らかにされた。おそらくLLLTの光を吸収し生じるNOが細胞内外のシグナル伝達の役割を演じていると考えられている<sup>20)</sup>(図4)。

## 6. ミトコンドリアの活性化とアンチエイジング

すでに美容皮膚科学領域ではシミ、しわの治療やくすみの改善あるいはニキビ跡の癬痕の治療目的でIPL(intense pulsed light)が用いられている。IPLは560nm-1200nmの幅広い可視部と赤外線Aの領域の光を皮膚に照射する治療である。特にしわ治療には可視部と赤外部の光がミトコンドリアに吸収されてコラーゲンやヒアルロン酸の合成が高まる結果と考えられるが、まだ十分な基礎データは乏しい。先に述べたHe-Neレーザーの効果も同様の結果と考えられる。皮膚科医師は円形脱毛症の治療に赤外線を繰り返し照射する方法が有効であると考え実践してきた。今後、可視光線と赤外線がミトコンドリアを活性化する特性を利用したLLLTやIPLなどの光を用いた機器の基礎・臨床データの集積により、医学や美容部門での応用が広がるものと期待される。

## 文献

- 1) Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible-to-near IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B Biol* 49 : 1-17, 1999
- 2) Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy : Reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B Biol* 81 : 98-106, 2005
- 3) Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann T, Kane M, Whelen HT. Photomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins : Role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem* 280 : 4761-4771, 2005
- 4) Ishii N, Fujii M, Hartman PS, Tsuda M, Yasuda K, Senoo-Matsuda M, Yanase S, Ayusawa D, Suzuki K. A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome *b* causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature* 394 : 694-697, 1999

- 5) Peretz VI, Van Remmen H, Bokov A, Epstein CJ, Vijg J, Richardson A. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell* 8 : 73-75, 2009
- 6) Van Raamsdonk JM, Hekimi S. Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase sod-2 extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet* 5 : e1000361 (1-13) , 2009
- 7) Birch-Machin MA, Tindall M, Turner R, Haldane F, Rees JL. Mitochondrial DNA deletions in human skin reflect photo-rather than chronologic aging. *J Invest Dermatol* 110 : 149-152, 1998
- 8) Sahin E, DePinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during aging. *Nature* 464 : 520-528, 2010
- 9) Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi J, Muller FL et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature* 470 : 359-365, 2011
- 10) Berneburg M, Grether-Beck S, Kurten V, Ruzicka T, Brivibas K, Sies H, Krutmann J. Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem* 274 : 15345-15349, 1999
- 11) Berneburg M, Plettenberg H, Medve-Konig K, Pfahlberg A, Gers-Barlag H, Gefeller O, Krutmann J. Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion in vivo in normal human skin. *J Invest Dermatol* 122 : 1277-1283, 2004
- 12) Birket MJ, Birch-Machin MA. Ultraviolet radiation exposure accelerates the accumulation of the aging-dependent T414G mitochondrial DNA mutation in human skin. *Aging Cell* 6 : 557-564, 2007
- 13) Cunningham ML, Krinsky NI, Giovanazzi SM, Peak M. Superoxide anion is generated from cellular metabolites by solar radiation and its components. *J Free Radic Biol Med* 1 : 381-385, 1985
- 14) Godley BF, Shamsi FA, Liang F-Q, Jarrett SG, Davies S, Boulton M. Blue light induces mitochondrial DNA damage and free radical production in epithelial cells. *J Biol Chem* 280 : 21061-21066, 2005
- 15) Roehlecke C, Schaller A, Knels L, Funk RHW. The influence of sublethal blue light exposure on human RPE cells. *Mol Vis* 15 : 1929-1939, 2009
- 16) Salet C, Passarella S, Guagliariello E. Effects of selective irradiation on mammalian mitochondria. *Photochem Photobiol* 45 : 433-438, 1987



- 17) Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg* 23 : 355-361, 2005
- 18) Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol* 84 : 1091-1099, 2008
- 19) Schroeder P, Pohl C, Calles C, Marks C, Wild S, Krutmann J. Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. *Free Radic Biol Med* 43 : 128-135, 2007
- 20) Poyton RO. Therapeutic photobiomodulation : Nitric oxide and a novel function of mitochondrial cytochrome c oxidase. *J Photochem Photobiol B* 102 : 182-191, 2011

【3-1】

## 光線過敏症の診断と患者ケア

森脇 真一

大阪医科大学皮膚科

### 光線過敏症の分類 (図1)

光線(紫外線、可視光線、赤外線)の作用より皮膚に様々な異常が出現する変化あるいは疾病を光線性皮膚症と定義する。その中で光毒性反応、光老化、皮膚腫瘍(良性、悪性)の発生は若干の個体差はあるものの誰にでも起こりうる変化である。一方、健常人が照射されても何ら皮膚に異常をきたさない程度の光線の暴露で、露光部位に異常な皮膚反応を呈する疾患を光線過敏症と呼ぶ。光線過敏症は外因、内因、遺伝的異常など様々な要因で発症するが、外因性のもでは光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症、内因性のもでは日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性日光性皮膚炎、遺伝性のもでは色素性乾皮症、骨髄性プロトポルフィリン症が代表的疾患で、その他EBウイルス関連の種痘様水痘症も時に経験する。

その他、光線曝露によりしばしば皮疹が増悪するアトピー性皮膚炎やエリテマトーデ

○誰にでも起こり得る変化(個人差あり)	
日光皮膚炎、光接触皮膚炎(光毒性)	
薬剤性光線過敏症(光毒性)	
光老化、皮膚腫瘍(良性、悪性)	
○光線過敏症	
・外因性	光アレルギー性接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症(光アレルギー性)
・内因性	
特発性	日光じんましん、多形日光疹、慢性日光性皮膚炎
遺伝性	DNA修復異常:色素性乾皮症、コケイン症候群、トリコチオディストロフィ 紫外線高感受性症候群、ブルーム症候群など DNA修復正常:骨髄性プロトポルフィリン症、その他の先天性ポルフィリン症 ロスマン・トムソン症候群など
代謝性	晩発性皮膚ポルフィリン症、ペラグラ
EBウイルス関連	種痘様水痘症
○他疾患の増悪	アトピー性皮膚炎、単純ヘルペス感染症、エリテマトーデスなど
○他疾患に合併	眼皮膚型白皮症

図1 光線過敏症の分類と代表的疾患

ス、紫外線による一過性の免疫低下により再燃することのある単純ヘルペス感染症は時に光線過敏症との鑑別が必要となる。先天性にメラニンが欠損する眼皮膚型白皮症では「天然のサンスクリーン」と呼ばれるメラニン色素が皮膚や眼内に産生されないことにより皮膚や眼が紫外線に過敏となる。

### 光線過敏症診断へのアプローチ

光線過敏症を疑った場合の確定診断へのアプローチを図2に示す。皮疹の分布（皮疹が顔面、項部、手背、耳介、四肢伸側など日光露光部に限局している）、光線の皮疹の因果関係（光線曝露後に皮膚症状、痒み、違和感が出現する）などから「光線過敏症を疑う」ことがまず重要である。光線過敏症患者は春先から夏前にその症状を訴えることが多く、職業、趣味、生活習慣についての問診、詳しい皮膚の診察、皮膚外症状（肝機能障害、神経学的異常、腹部症状など）の有無のチェックも必ず行う。その後人工光源（UVA、UVB、可視光線）を用いた光線照射試験、光貼付試験など各種検査を駆使して外因の同定、診断、原因波長領域の確定を目指す。必要があれば血液・尿からのポルフィリン体の検出、DNA修復能の測定、病理組織学的的解析を試みる。

<p><b>受診時期</b> 春～夏</p> <p><b>問診(既往歴)</b> 光線過敏状態の発症年齢、光線に対する感受性、職業(光線曝露、光感受性物質との接触) 趣味、薬剤摂取歴、アルコール摂取歴、局所薬摂取歴(外用剤、化粧品、サンスクリーン) 眼疾患・肝臓疾患・皮膚腫瘍の有無、スキンタイプ</p> <p><b>家族歴</b> 光線過敏の有無、類似疾患の有無</p> <p><b>現病歴</b> 光線と皮疹の関係、光線曝露後皮疹が生じるまでの時間、季節的変動、皮疹の経過 ガラス越しあるいは衣服をとおしての光線曝露に対する反応</p> <p><b>皮疹の観察</b> 皮疹の分布と性状、被覆部と非被覆部との比較、色素沈着・脱失の有無、爪の変化 毛髪の変化</p> <p><b>その他の理学的所見</b> 神経症状・精神症状、眼症状、腹部症状(下痢など)、精神運動発達障害、身長・体重</p> <p><b>光線テスト</b> 光線照射テスト、光貼付テスト、内服照射テスト、皮疹誘発テスト</p> <p><b>生化学検査、免疫学的検査</b> 血液・尿一般検査、肝機能検査、自己抗体、ポルフィリン体、DNA修復能測定、遺伝子検査 EBウイルス検査(抗体、EBER)</p> <p><b>皮膚組織検査</b> HE染色、PAS染色、蛍光抗体法</p>
---

図2 光線過敏症(疑)患者に対するアプローチ

### 遮光指導と患者ケア (図3)

個々の患者に対する正確な診断を元に、薬剤や化粧品など外因があればそれらを回避させ、内因性、遺伝性の場合には防御すべき光線の波長領域を説明し、ライフスタイルの見直しを指導する。

どの光線過敏症であっても光線曝露で皮疹が生じた場合、通常はステロイド外用剤の塗布により対応可能である。疾患によっては日光過敏以外の皮膚症状(例:色素性乾皮症では皮膚悪性腫瘍、眼病変、神経学的異常)、皮膚外合併症(例:骨髄性プロトポルフィリン症では肝障害)にも留意する。

光線過敏症状を起こさないための予防(遮光)は、まず数ある光線過敏症の中での正しい確定診断、皮疹を誘発させる原因波長の同定より始まる。その後個々の症例毎に光線からの直接曝露を避けるための物理的遮光法(衣服、帽子、眼鏡、カーテン、遮光フィルムなど)、化学的遮光法(サンスクリーン)を適切に指導する。日常生活環境中での光線の存在を知らせることも必要で、そのためには気象庁からの紫外線情報や紫外線強度型での測定が有用である。患者が小児の場合には遮光指導は両親や教育現場での担任教師にも行う。長期にわたる屋外活動の制限や連日のサンスクリーンの使用は多大なストレスである(QOLが著明に低下する)ことから、時に精神的ケアも必要になる。

- ・正しい診断(光線によって発症する病態、光線過敏症)
- ・皮膚症状を増悪させる光線(波長領域)、光線以外の外因(薬剤、化粧品など)の同定と回避
- ・光線からの直接曝露を避ける
  - 物理的遮光
    - 光線を知る
      - 生活環境中での光線(紫外線)の存在を意識し、その強さを認識させる
        - 紫外線情報、紫外線強度計
        - 季節、時間、緯度、スポーツ(海水浴、スキー)
      - 日中の外出制限、室内灯への配慮
      - 紫外線遮光フィルム、衣服、帽子、手袋、カーテン、光線防御服
    - 化学的遮光
      - サンスクリーン
- ・患者(小児の場合、両親や担任教師へも)に光線により疾病が発症していること、遮光の重要性を認識させる
- ・家庭、学校、職場への日常生活上のアドバイス
- ・長期にわたる屋外活動の制限やサンスクリーンの使用が大変なストレスである(QOLが著しく低下すること)のよき理解者となる(慢性、難治性、遺伝性、内因性) 家族会活動の紹介
- ・合併症の精査、評価、対策

図3 光線過敏症の遮光指導と患者ケア

[3-2]

## ビタミンDと健康

細井 孝之

国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部

ビタミンDは脂溶性ビタミンの一つであり、細胞の分化や増殖の根幹にもかかわるプロセスなどでも多彩な作用を発揮している。ビタミンDはそれを含む食品から摂取されるとともに、皮膚組織内で合成される。この生合成の初期段階には紫外線が必要である。ビタミンDは肝臓における25位の水酸化と腎臓における $1\alpha$ 位の水酸化によって活性化されることが標的細胞における核内受容体に結合し、標的遺伝子に対して転写因子として作用するために必要である。ビタミンDは小腸や腎臓に作用しカルシウムの恒常性維持に深く関与するのみならず、骨芽細胞や破骨細胞前駆細胞といった骨組織の細胞にも直接作用する。その不足は骨粗鬆症の発症要因にもなるのみならず、「老年症候群」の一角をなす転倒・転落の要因にもなる。高齢者においては脂質の吸収低下やプロビタミンDの減少や日光暴露の減少による皮膚でのビタミンD生合成の低下などによって、ビタミンD不足状態に陥りやすい。超高齢社会に突入し、健康長寿を達成するための多角的な取り組みが益々求められる中で、栄養学的なアプローチもその一つであり、ビタミンD不足の解消は大きなテーマである。また、ビタミンDは転倒予防効果をもち、それを介して骨折予防に寄与していることが疫学的研究や介入試験で示されている。骨粗鬆症治療薬としてのビタミンD製剤はカルシウムホメオスターシスの正常化を通じて骨代謝を「改善」して骨強度を維持・向上させる以外にも、筋力や平衡感覚の改善や転倒抑制効果を介して骨折予防効果を発揮するの可能性が示唆されている。「日本人の食事摂取基準」によると、1日 $4\sim 5\mu\text{g}$ がビタミンD摂取の目安量となっているが、2011年に改訂された「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」では、骨粗鬆症の予防と治療にはそれよりも多い一日あたり $10\sim 20\mu\text{g}$  ( $400\sim 800$ 国際単位)の摂取が薦められている。

活性型ビタミンD3製剤はわが国の骨粗鬆症診療において汎用され、単剤で用いられるのみならずビスホスホネート製剤との併用も行われている。日本骨粗鬆症学会の下部組織であるA-TOP研究会で行われた医師主導型臨床研究の一つであるJOINT-02では高齢者の骨粗鬆症薬物治療における活性型ビタミンD3製剤の意義が確認された。

【3-3】

## 皮膚の紫外線ダメージと防御

笠 明美

株式会社コーセー 研究所

### 1. はじめに

紫外線は、その直接作用に加え活性酸素の発生源として様々な皮膚障害に関与する。280-320nmの中波長紫外線 UVB は、直接 DNA に傷をつけるため発がんとの関連で重視されるほか急性の日焼けによる紅斑形成と色素沈着に関わる。一方、320-400nmの長波長紫外線 UVA は、太陽光紫外線に占める割合が9割以上であること、長波長であるため真皮の奥まで到達することから慢性的な皮膚障害への関与、特に老化の原因として注目されている<sup>1) 2)</sup>。紫外線によって加速される老化は光老化といわれ、加齢による自然老化とは異なった症状を伴い、その原因として活性酸素の関与が示唆されてきた<sup>3)</sup>。今日、オゾン層破壊により紫外線の害が増大することに加え高齢化社会が進んでいる中、いつまでも健康な皮膚を維持するためには、活性酸素をはじめとする酸化ストレスによる皮膚障害を理解し、その防御策を提案することが重要であると考えられる。ここでは、UVAによる皮膚ダメージと活性酸素の関わりおよびその防御について述べる。

### 2. UVAにより発生する一重項酸素と表皮ダメージ

活性酸素の一種である一重項酸素は、以前はポルフィリアなど特殊な例においてしか生体への関与が報告されていなかったが、特異的で高感度な一重項酸素由来の1268nmの発光を検出する方法により、健常人の皮膚表面で一重項酸素が発生することを見出した。すなわち、にきびの発症と深い関わりのあるアクネ菌が代謝産物として菌体外に排出したコプロポルフィリンが皮脂とともに皮膚表面に分泌され、UVA照射時に光増感反応により一重

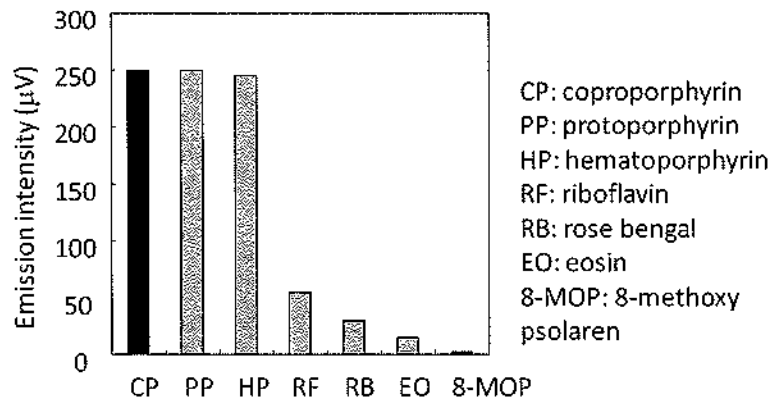


図1 コプロポルフィリンの一重項酸素発生能

項酸素を発生することを明らかにした<sup>4)</sup>。また、コプロポルフィリンの一重項酸素発生能は、プロトポルフィリン、ヘマトポルフィリンなどのポルフィリン類と同等であり、リボフラビン、ローズベンガル、エオシン、および8-メトキシソラレンより極めて高かった(図1)。このことは、にきびの患者に限らず健常人も一重項酸素の害に常に曝されていることを意味する。

ヒトの皮膚表面は脂質膜で覆われており、その約90%が皮脂腺から分泌される脂質に由来する。脂質は、外界からの物理的および化学的刺激から皮膚を守るためのバリア機能を果たす一方で、直接紫外線を浴びるため紫外線により発生した種々の活性酸素による酸化障害を受けやすいと考えられる。皮膚表面で一重項酸素が発生することが明らかになったことから、コプロポルフィリン存在下UVA照射により発生させた一重項酸素と皮脂構成成分との反応を調べたところ、スクワレンはオレイン酸やリノール酸などの不飽和脂肪酸およびコレステロールなどより極めて多くの過酸化物を生成することが明らかになった<sup>5)</sup>(表1)。しかし、このUVAにより促進されるスクワレンの過酸化反応は、UVBではほとんど起こらなかった。すなわち、太陽光紫外線に占めるUVAが皮脂中

脂質	$\Delta$ POV (nmol lipid peroxide / $\mu$ mol lipid)
スクワレン	350.93 $\pm$ 69.49
コレステロール	9.80 $\pm$ 6.00
オレイン酸	10.64 $\pm$ 7.05
リノール酸	9.48 $\pm$ 4.52
ドコサヘキサエン酸	22.09 $\pm$ 7.57

表1 スクワレン過酸化物の生成

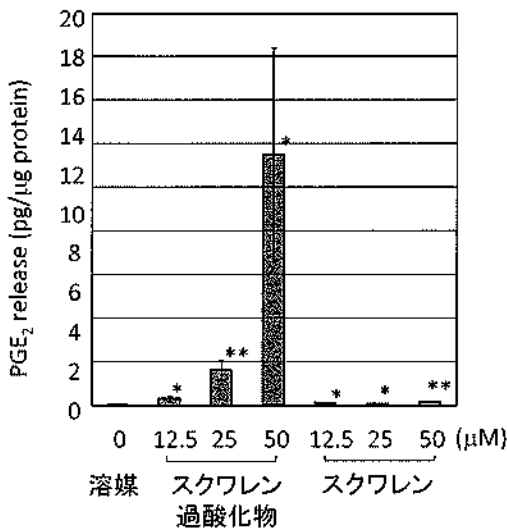


図2 スクワレン過酸化物によるPGE<sub>2</sub>放出

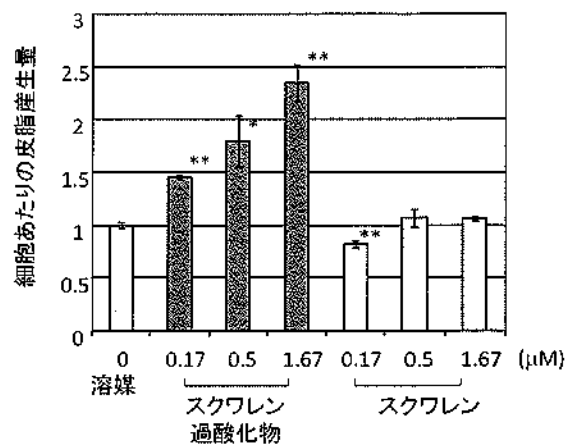


図3 スクワレン過酸化物による皮脂産生亢進

のコプロポルフィリンに作用し、そこから発生する一重項酸素が皮脂成分の一つであるスクワレンを効率良く酸化させるといえる。

一方、スクワレン過酸化物は表皮の肥厚や色素沈着を引き起こすことがこれまでに報告されている。そこで、そのメカニズムを探るためにスクワレン過酸化物を培養ケラチノサイト加えたところ、スクワレン過酸化物はケラチノサイトのPGE<sub>2</sub>産生を濃度依存的に亢進させた(図2)。このことから、スクワレン過酸化物の色素沈着メカニズムのひとつとして、ケラチノサイトからのPGE<sub>2</sub>分泌を亢進させ、それがメラノサイトのメラニン産生を亢進させることが示唆された<sup>5)</sup>。また、ハムスター耳介から単離した脂腺細胞を培養し、スクワレン過酸化物を培地中に加えたときの細胞内の脂質量を測定したところ、スクワレン過酸化物は濃度依存的に脂質産生量を増大させることが明らかになった(図3)。スクワレン過酸化物がニキビの原因となることは皮膚に塗布した実験から報告されているが、スクワレン過酸化物による皮脂分泌の亢進やPGE<sub>2</sub>を介した表皮の肥厚がその原因のひとつであることが示唆された。

### 3. UVAによる光老化

光老化皮膚の代表的変化のひとつにコラーゲンの架橋形成による高分子量化がある。コラーゲンは、真皮結合組織の主要な成分であり皮膚の柔軟性や水分保持に関わっている。もともとコラーゲンは高分子であるために酸や高塩濃度溶液にしか溶解しないが、老化に伴いそれらにも溶解しない不溶性コラーゲンが増大する。そして、その原因は、コラーゲンの分子内あ

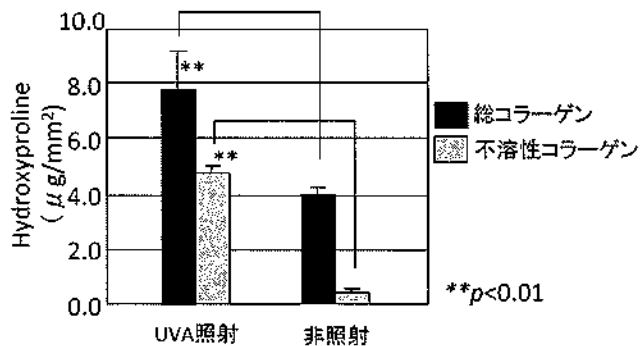


図4 UVAによる不溶性コラーゲンの増大

るいは分子間、さらには周囲の組織タンパクと架橋を形成しさらに高分子量化するためであると言われている。Kligmanらは、UVAとUVBとではこのコラーゲンの構造に及ぼす影響が異なることを研究し、UVAはUVBにはみられない不溶性コラーゲンを増加させることを報告している。実際にUVAを15週照射した皮膚では未照射と比較して、総コラーゲン量および不溶性コラーゲン量のいずれも増加した(図4)。また、総コラーゲン量の増大分は、不溶性コラーゲン量の増大分とほぼ等しかった。このことからUVA照射皮膚のコラーゲン増大分のほとんどは不溶性コラーゲンであるといえる。



このようなUVAによる起こるコラーゲンの架橋形成への活性酸素の関与を調べた。ヘマトポルフィリンにUVAを照射し、光増感反応により発生させた一重項酸素をコラーゲンに作用させると、ヘマトポルフィリンの量すなわち発生した一重項酸素の量に応じて高分子量化したコラーゲンが増えた<sup>6)</sup>(図5)。一重項酸素以外の活性酸素を同様にコラーゲンに作用させても、コラーゲンに架橋は形成されなかった。

コラーゲンの構造変化はこのような直接的酸化ダメージに加え、コラゲナーゼによるコラーゲンの分解によっても調整される。そこで、光老化に伴うコラゲナーゼの変化を*in vitro*加齢系を用いて解析した。*in vitro*加齢系は、細胞の継代を繰り返していくとそれ以上分裂しない点すなわち細胞寿命に到達するという現象に基づく加齢モデルである。細胞加齢が進むにつれMMP-1の発現が増大したが、UVAを連続照射した細胞ではさらにそれが亢進した。この時、阻害因子であるTIMPの発現量は変化していなかった<sup>7)</sup>(図6)。すなわち、UVAの慢性的照射は加齢によるコラーゲンの分解亢進をさらに増大するといえる。このことは、UVAを慢性的に浴びた光老化皮膚においてMMP-1の誘導により組織が破壊されることを示唆するが、先に述べたように架橋したコラーゲンが増大していることから、架橋して変性したコラーゲンはMMPにより分解されずに蓄積すると考えられる。

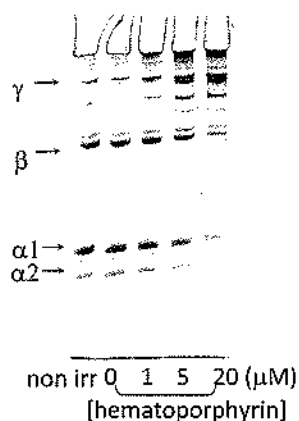


図5 一重項酸素によるコラーゲンの架橋形成

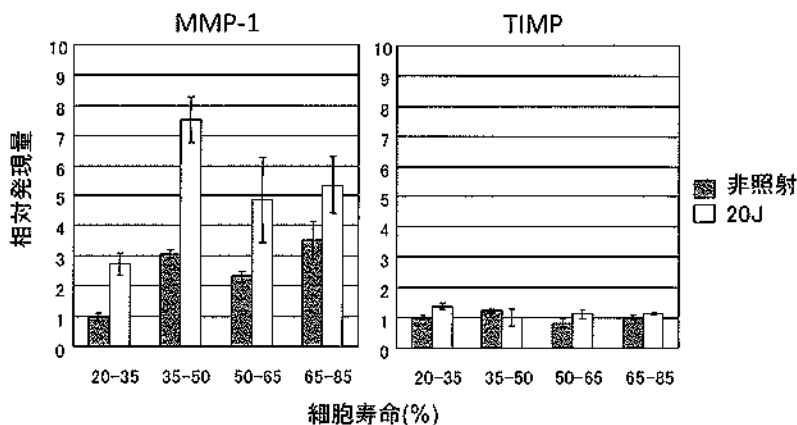


図6 UVA連続照射によるMMP-1の発現亢進

#### 4. UVAの皮膚障害を防ぐために

紫外線のダメージから皮膚を守るには、紫外線を遮断することは言うまでもないが、紫外線による皮膚障害のメカニズムを解明しその各プロセスを未然に防ぐアプローチが大切である。これまで述べたように、UVAの皮膚障害の原因のひとつに一重項酸素が

薬剤	消去速度定数(M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
アスタキサンチン	4.1 × 10 <sup>10</sup>
カンタキサンチン	2.4 × 10 <sup>10</sup>
βカロテン	1.5 × 10 <sup>10</sup>
ゼアキサンチン	5.1 × 10 <sup>9</sup>
ヒスチジン	2.7 × 10 <sup>9</sup>
αトコフェロール	5.5 × 10 <sup>8</sup>
アジ化ナトリウム	3.8 × 10 <sup>8</sup>
コエンザイムQ10	2.7 × 10 <sup>8</sup>

表2 一重項酸素消去能の比較

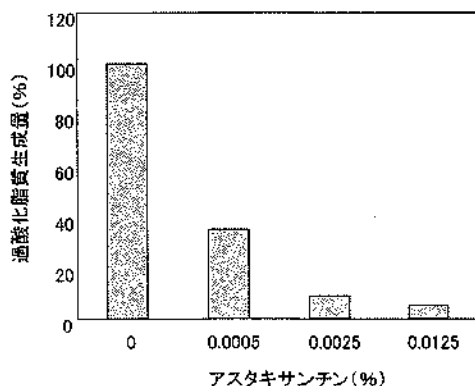


図7 アスタキサンチンの脂質過酸化抑制

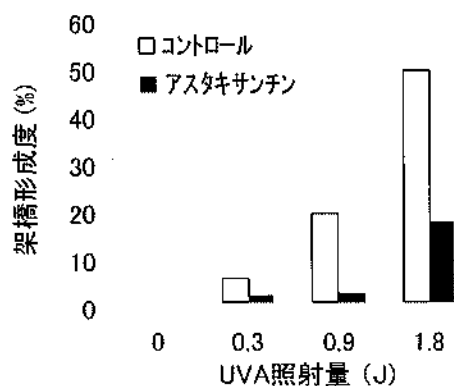


図8 アスタキサンチンのコラーゲン架橋抑制

関わっていることから、それらの皮膚障害を防御するためには一重項酸素消去剤の開発が有用であると考え、一重項酸素に対する消去能力の高いカロテノイドに着目した。カロテノイドは動植物界に広く分布し、抗酸化能や免疫機能の活性化など様々な機能が見出され食品分野でも幅広く応用が進んでいる。カロテノイドの中でもアスタキサンチンは一重項酸素消去能が特に高く、たとえば前述したような一重項酸素による脂質過酸化やコラーゲンの架橋形成を抑制することができる(表2、図7、8)。このことから、アスタキサンチンは一重項酸素を消去することによりUVAによる表皮の皮膚障害や光老化を予防する素材として期待される。

## 5. おわりに

UVAが一重項酸素を介して、色素沈着、にきびおよびしわなどの皮膚障害および老化の発症に関与する可能性が示唆された。これら皮膚障害の予防にはUVAの防御はもちろんのこと一重項酸素の発生抑制・消去が有用であると考えられる。以前は、UVA

はUVBに比べるとその皮膚への作用は重要視されてこなかったが、UVAがUVBの10倍以上も多く地表に到達し真皮深くまで透過することから、特に、長期暴露による皮膚障害や老化への関わりについて注目されるようになった。さらに、日焼けによる色素沈着や皮膚癌など、これまでUVBによる影響が大きいとされてきた障害が、UVAの作用により増強されることが明らかになり、UVAにより発生する活性酸素の生体への作用およびUVAの防御効果について、今まさに研究が盛んになってきている。今後、より詳細に実際の皮膚における反応プロセスを解明することが、紫外線による皮膚障害や老化の予防策を講じるためにも重要であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Krutmann, J., Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci* **23 Suppl 1**, S22-26 (2000)
- 2) Zheng, P., Kligman, L. H., UVA-induced ultrastructural changes in hairless mouse skin: a comparison to UVB-induced damage. *J Invest Dermatol* **100**, 194-199 (1993)
- 3) Jurkiewicz, B. A., Bissett, D. L., Buettner, G. R., Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol* **104**, 484-488 (1995)
- 4) Arakane, K., Ryu, A., Hayashi, C., Masunaga, T., Shinmoto, K., Mashiko, S., Nagano, T., Hirobe, M., Singlet oxygen generation from coproporphyrin in *Propionibacterium acnes* on irradiation. *Biochem Biophys Res Commun* **223**, 578-582 (1996)
- 5) Ryu, A., Arakane, K., Koide, C., Arai, H., Nagano, T., Squalene as a target molecule in skin hyperpigmentation caused by singlet oxygen. *Biol Pharm Bull* **32**, 1504-1509 (2009)
- 6) Ryu, A., Naru, E., Arakane, K., Masunaga, T., Shinmoto, K., Nagano, T., Hirobe, M., Mashiko, S., Cross-linking of collagen by singlet oxygen generated with UV-A. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **45**, 1243-1247 (1997)
- 7) Naru, E., Suzuki, T., Moriyama, M., Inomata, K., Hayashi, A., Arakane, K., Kaji, K., Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* **153 Suppl 2**, 6-12 (2005)

太陽紫外線防御研究委員会学術報告書 第22巻 第1号  
Proceedings of the Japanese Committee for  
Sunlight Protection Vol.22 No.1

平成24年9月25日 発行

発行所：太陽紫外線防御研究委員会

責任者 宮地 良樹

〒606-8507

京都大学医学部皮膚科学教室内

京都市左京区聖護院川原町54

Tel : 075-751-3310

Fax : 075-761-3002

E-mail : uv-block@kuhp.kyoto-u.ac.jp

印刷所：(株)あおぞら印刷

〒604-8431 京都市中京区西ノ京原町15

Tel : 075-813-3350

Fax : 075-813-3331