

紫外線 B 波照射による皮膚障害とその予防・治療
— γ -Tocopherol 誘導体塗布の効果—

小林 静子

UVB-induced Skin Damage and the Protection/Treatment
—Effects of a Novel, Hydrophilic γ -Tocopherol Derivative

Shizuko KOBAYASHI

Molecular Physiology, Kyoritsu University of Pharmacology, 1-5-30 Shibakoen,
Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

(Received May 11, 2006)

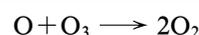
Ultraviolet radiation is the major environmental cause of skin damage. Although only 0.5% of ultraviolet B (UVB) radiation reaches the earth, it is the main cause of sunburn and inflammation and the most carcinogenic constituent of sunlight. We investigated whether the topical application of a novel, water-soluble γ -tocopherol (γ -Toc) derivative, γ -tocopherol-*N,N*-dimethylglycinate hydrochloride (γ -TDMG), could protect against UV-induced skin damage. Topical pre- or postapplication of γ -TDMG solution significantly prevented sunburn cell formation, lipid peroxidation, and edema/inflammation that were induced by exposure to a single dose of UV irradiation. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-catalyzed synthesis of prostaglandin E₂ (PGE₂) levels seen after UV exposure were significantly suppressed by pre- or posttreatment with γ -TDMG. The increase in COX-2 activity was significantly inhibited by γ -TDMG, suggesting that the reduction in PGE₂ concentration was due to the direct inhibition of COX-2 activity by γ -TDMG. The derivative strongly inhibited inducible nitric oxide synthase mRNA expression and nitric oxide production. With the application of γ -TDMG, the pigmentation in melanocytes was lightened and the increase melanin concentration was suppressed. γ -TDMG is converted to γ -Toc in the skin and has higher bioavailability than γ -Toc itself. These results suggest that γ -TDMG-derived γ -Toc acts as an antioxidant, antiinflammatory and antipigmentation agent. Our data further suggest that the topical application of γ -TDMG may be efficacious in preventing and reducing UV-induced skin damage in humans.

Key words—antioxidant; inflammation; pigmentation; skin photodamage; UVB irradiation

1. 背景

成層圏に存在するわずか 3 mm 程度のオゾン層は、太陽光に含まれる有害な紫外線 (UV) の大部分を吸収して、地球上の生物を守っている。このオゾン層が近年フロンなどの人工的化学物质によって破壊されることが明らかになってきた。¹⁾ フロンは冷蔵庫、エアコンの冷媒、電子部品製造時の洗浄剤、スプレーなどの噴射剤などに広く使用されてきた。そのフロンは安定で分解されないまま、成層圏

に到達し、高度 20 km 付近で強い太陽光によって分解され、塩素が放出される。オゾンはその塩素と反応し、酸素と一酸化塩素となり、さらに、一酸化塩素から塩素が再生されることによってオゾンは連鎖的に破壊され、オゾンホールが形成される。



オゾン層の破壊によって今まで地表に届かなかった UV が降り注ぐようになり、ヒトでは皮膚がん、白内障、免疫能の低下²⁻⁵⁾が、植物では成長阻害、色素形成不全などの障害が増加することが実験及び疫学的研究結果から明らかにされている。フロンは空気より重いので、オゾン層に達するには 15 年程度かかると言われており、現在オゾン層破壊に関係

共立薬科大学分子生理学 (〒105-8512 港区芝公園 1-5-30)

Present address: Kyoritsu University of Pharmacology, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan
e-mail: kobayashi-sz@kyoritsu-ph.ac.jp

本総説は、平成 17 年度退任にあたり在職中の業績の一部を中心に記述したものである。

するフロンは 15 年以前に放出されたものであることを考えると危機はこれからも増大すると言える。本年 3 月、米国海洋大気局は南極にできるオゾンホールが完全にふさがるまでには 60 年かかると試算している。オゾン層保護の国際的取り組みとして 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、フロン類の製造使用の禁止・制限等が定められている。日本でもこれらに準拠してオゾン層保護法 (1988 年)、フロン回収・破壊法 (2001 年) が制定されている。

われわれは、このような背景の下に UV 照射による皮膚障害とその予防や治療に関する研究を行ってきた。ここでは、UVB 照射による皮膚障害と最近研究が進んでいる γ-トコフェロールによる予防・治療に関するわれわれの研究結果を中心に述べる。

2. UVB 照射による損傷

太陽紫外線は、UVA (400—320 nm)、UVB (320—280 nm)、UVC (280 nm >) に分けられ、UVA はオゾン層に吸収されることなく地表に届いており、波長の短い UVC は地表に届かない。UVB だけが成層圏のオゾン層量によってその照射量が変動する。オゾン層破壊の結果、地表に降り注ぐようになった UVB によって生体はどのような影響を受けるのだろうか。

遺伝情報の担い手である DNA は 260 nm 付近に極大吸収を持つために、UVC や一部の波長域の UVB 暴露により DNA の塩基がエネルギーを吸収し、励起状態に遷移する。このような励起状態にある分子は不安定で、安定な状態に戻るために、元とは異なる化学結合が形成され、DNA の損傷になる。特に、チミンやシトシンのようなピリミジン骨格を持った塩基が 2 量体を形成することはよく知られている。生体はこの傷害を修復する多くの酵素系を持っているが、この機能を越える量の傷害は遺伝子変異を惹起し、ヒトでは皮膚がん等の原因となる。

DNA の紫外外部吸収がない UVB 波長域の一部や UVA 照射によっても DNA の損傷は起きる。これは、照射によって細胞内で発生した活性酸素種 (Reactive oxygen species, ROS) によると考えられている。⁶⁾ 細胞内には、NADH や FAD のような UV を吸収する発色団があり、光のエネルギーによって活性化され、酸素から O_2 、 $\cdot OH$ 、 H_2O_2 、 1O_2 などの ROS が発生する。発生した ROS により、脂

質の過酸化、タンパク質の切断や重合、酵素失活及び DNA が種々の障害を引き起こす。DNA の障害は様々で、中でもチミンの過酸化によるチミングリコールの生成、シトシンの脱アミノ反応によるウラシル生成がよく知られている。さらに、ROS はグアニンやアデニンも攻撃し、イミダゾール環の開裂やグアニンの酸化 (8-hydroxyguanine, 8-OHdG) を引き起こす。その他にも、DNA 鎖の切断が起きる。このような DNA 傷害は修復が難しく、UVB 照射による細胞致死や皮膚がんの原因の 1 つであると考えられている。

3. UV 照射による皮膚障害

オゾン層破壊により増加する UVB が標的にする器官はヒトでは、露出している皮膚と眼球になる。皮膚で惹起される障害の主なものは日焼けによる炎症や色素沈着、皮膚の老化、光アレルギーなど、さらには皮膚がんや免疫能の低下が挙げられ、眼球では水晶体の混濁による白内障が挙げられる。ここでは、皮膚を標的にし、疾病発症のメカニズムと予防・治療について述べる。

3-1. サンタンとサンバーン UVB はヒトの皮膚のどこまで透過するのだろうか。皮膚に照射された光は、一部は皮膚表面で反射されるが、一部は角質細胞層を通り抜けて皮膚の深部まで入り込む。UVB は真皮上層まで、UVA は真皮深部まで到達する (Fig. 1)。UVC は表皮の角質細胞の 2—3 層までしか到達しないので、細胞分裂が行われる基底層細胞へは影響を及ぼさない。UV 照射による日焼けには 2 種類あり、サンバーン (sunburn) は暴露の数時間後から始まり、12—24 時間後に皮膚に発赤、腫脹、水疱の形成が認められる状態を指す。その後消退し、色素沈着が起きる。これが、サンタン (suntan) である。

肌色を 4 段階 (I—IV) に分けると日本人の皮膚は色白のタイプ I—色黒のタイプ III に分けられる。平均的なタイプ II のヒトが真夏の東京湾で約 20 分日光浴すると 12—24 時間後にうっすらと赤くなる (紅斑)。この紅斑を起こさせる最小のエネルギー量を最小紅斑量 (MED: Minimal Erythema Dose) と言う。日本人の UVB 照射による MED は $0.04—0.07 J/m^2$ である。MED が低値の場合、UVB によるサンバーンを起こし易く、光に過敏な皮膚と言える。化粧品や日焼け止めクリームに記載

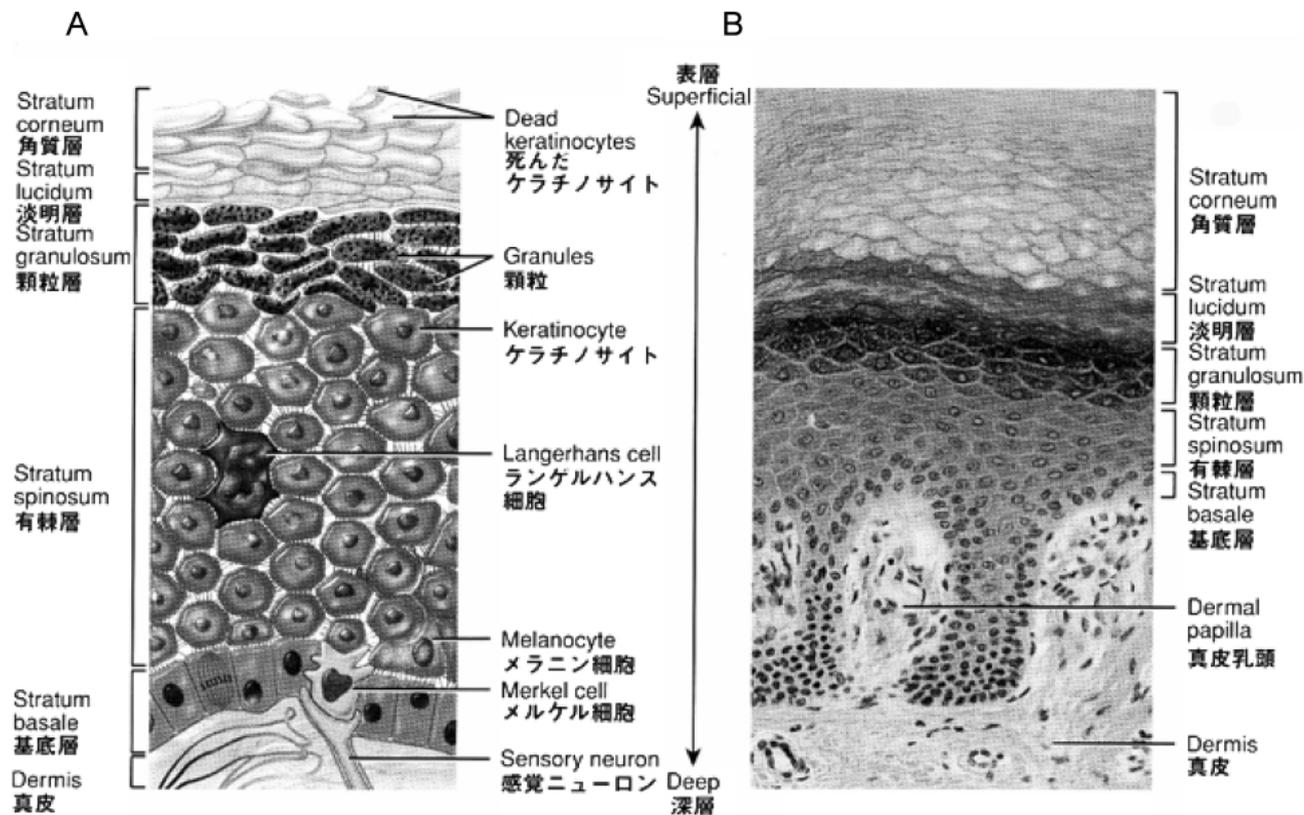


Fig. 1. Human Skin Structure (トートラ著人体解剖生理学, 丸善)

されている SPF (Sun Protection Factor) はサンスクリーン剤を塗ったときの最小紅斑量/サンスクリーン剤を塗らないときの最小紅斑量のことである。SPF15 と記載されている場合、真夏の太陽の下 20 分で紅斑を生じた人が、 $20 \times 15 = 300$ 分となり、日焼けする時間が 20 分から 5 時間に延長されたことを意味している。

サンバーンを起こしたケラチノサイトでは角化による細胞死が基底層近くに観察されるので、細胞分裂が盛んな細胞が死んでいると考えられる。⁷⁾ 照射直後にスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) を皮膚に投与するとサンバーン細胞の形成が抑制される。また、サイトカイン TNF- α の抗体を投与しても抑制される。これらの結果は、サンバーン細胞形成には ROS や TNF- α が関与していることを示唆している。さらに、サンバーン細胞は、DNA の断片化を伴うことからアポトーシスを起こしている細胞であると考えられている。すなわち、サンバーン細胞は UVB 照射によって DNA が損傷を受けたケラチノサイトが、その損傷を修復できずに遺伝子の変異を回避するために自ら死んでいくと理解されて

いる。

紅斑を起こしている皮膚組織を観察すると真皮上皮層の毛細血管の拡張と血管内皮細胞の腫脹が認められるが、それだけではなく炎症を惹起するプロスタグランジン (PG) 量が上昇する。PG は膜構成脂質であるリン脂質からホスホリパーゼ A₂ により遊離されたアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) によって生成される。UVB 照射後に COX-2 の mRNA レベルが上昇することが明らかにされている。表皮のケラチノサイトは照射によって炎症性サイトカインである IL-1 β を始め IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF 等を産生するので、健常人に UVB を照射すると血漿中の IL-1 及び IL-6 が上昇する。

3-2. 色素沈着 皮膚の色は基底細胞層にあるメラノサイト (Fig. 1(A)) で合成されるメラニン色素を持ったメラノソーム顆粒の形態と量によって決まる。メラノサイトは産生されたメラノソームを、樹状細胞を介してケラチノサイトに渡す。基底層のケラチノサイトはそのメラノソームを核の上方に核を守るように存在する。したがって、メラノ

ソームが多いほどメラニン量が多くなり、UVの損傷を受け難いと言える。メラニン色素はチロシンを酸化する酵素チロシナーゼによってドーパからドーパキノンになり、ロイコドーパクロムを経て、赤色のドーパクロムになる。次にチロシナーゼ関連タンパクであるドーパクロムタウトメラーゼとジヒドロキシインドールカルボン酸オキシダーゼによって黒褐色のユーメラニンが産生される (Fig. 2)。

UVB照射によってチロシナーゼ活性がメラノサイトで上昇し、メラニンの合成が盛んになり、メカニズムは不明であるが、メラノサイトの数も増える。また、UVB照射によってケラチノサイトでエンドセリン1、 β -FGF (basic fibroblast growth factor) が分泌され、それによってメラノサイトが活性化することが分かっている。さらに、メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) を分泌し、メラニン合成能が上昇する。UVAは既に存在するメラニンを酸化し、黒褐色を示す。

3-3. 免疫能抑制 皮膚には様々な免疫担当細胞があり、重要な免疫関連臓器であることが知られている。したがって、UVB照射による皮膚障害によって生体の免疫機能が変調を来すことになる。UV照射による発がんのメカニズムは、DNA損傷に基づく突然変異が重視されるが、最近、UV照射によって発症する免疫抑制作用による悪性腫瘍の免疫学的排除機構がダメージを受けることが発がんや

腫瘍の増殖に関与していることも無視できないと考えられるようになった。UVB照射によって皮膚で簡単に腫瘍が形成される。このがんは抗原性が高いので、通常は、同系であれば自己として認識されるので拒絶されることはないが、この場合、同系のマウス間であっても移植すると非自己として拒絶され、移植できないことが、実験的に確かめられている。⁸⁾

ランゲルハンス細胞 (LC) は骨髄に由来し、表皮内に分布する抗原提示細胞で、外部から皮膚を經由して侵入する抗原、あるいはハプテンに対して最初に係わりを持つ免疫担当細胞である。捕獲した感作抗原を細胞内に取り込み、LC自身が持つ細胞膜上の主要組織適合抗原とものT細胞に提示して、感作する機能を持っている。したがって、表皮内におけるLCの分布密度や機能が接触アレルギー成立に影響を及ぼす。マウスにUVBを照射するとLCの数が減少し、接触アレルギー感作が成立しなくなる。⁹⁾ また、皮膚にUVを照射すると表皮の大部分を構成しているケラチノサイトもリンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞と同様に免疫学的活性のある種々のサイトカインを産生する (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF, PG, α MSHなど)。¹⁰⁾ 大量のUVを照射した場合、局所だけでなく全身の免疫抑制が起きるが、サイトカイン産生との関連の機構はよく分かっていない。

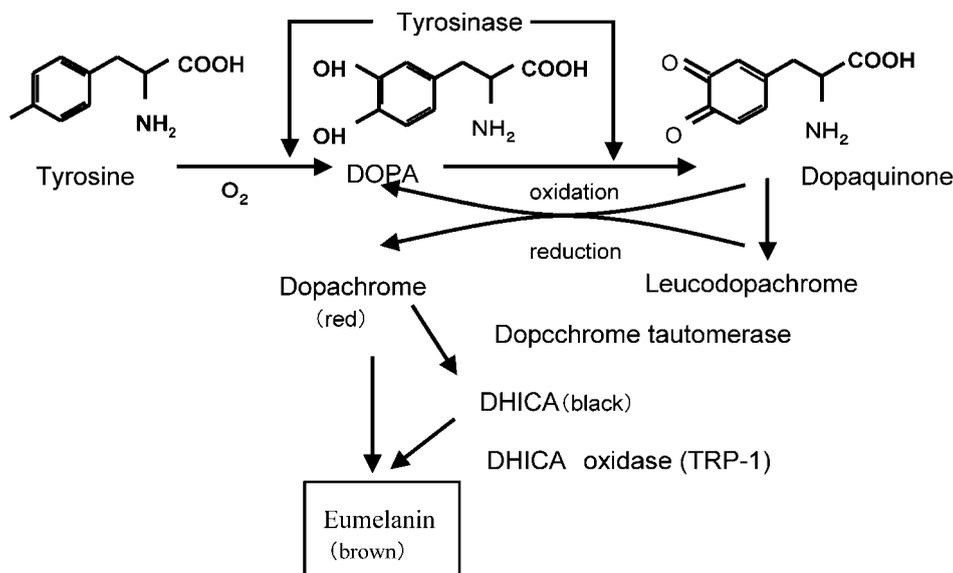


Fig. 2. Mechanisms of Melanin Biosynthesis

3-4. 皮膚がん 紫外線を浴びると顔、頸部や手足にシミやしわができることはよく知られている。これらは光老化と言われているが、さらに進行すると良性腫瘍（老人性イボや脂漏性角化症）が出始める。南極のオゾンホール直下にあるオーストラリアの白人は40歳を過ぎると50%の人に前がん症である日光角化症（actinic keratosis）が発症し始める。¹¹⁾ 皮膚のメラニン色素が白人より多い日本人では60—70歳ごろから出始めるが、その罹患率は人口10万人に対して約120人と少ない。このように太陽紫外線暴露が皮膚がん、特に有棘細胞がんの原因であることが分かってきた。さらに、皮膚がんの疫学調査¹²⁾や動物を用いた研究から紫外線の内UVBが発がんに関与していることが明らかになった。

UVBは真皮上層まで到達するので、DNAの損傷も表皮だけでなく真皮上層まで誘発される。損傷の主なものは、シクロブタン2量体（チミンやシトシンの2量体）や(6-4)光生成物とDewar異性体である。その他、アルキル化、タンパク質とDNAとの架橋なども起きる。UVAも照射によって発生したROSによる8-OHdGの生成が多く観察される。¹³⁾ これら、DNAの損傷は、その後、細胞内で突然変異を誘発し、発がんに関与する。実際に真夏の太陽光に1時間曝されると細胞当たり10000個のピリミジンダイマーができるという報告もある。¹⁴⁾ これらの損傷に対して生体は修復システムを持っており、正しい修復によってUV暴露による発がんから生体が防御されている。例えば、ピリミジンダイマーは次の5段階の反応でヌクレオチド除去修復される。1) DNA損傷の認識：特異的酵素複合体が損傷部分に結合する、2) DNAの切断：この酵素の持つヌクレアーゼ活性によってDNAの5'及び3'側に切れ目が入る、3) 損傷フラグメントの除去：損傷部分を含むDNA断片を2本鎖DNAから取り除く、4) 修復合成：DNA合成に関与する酵素とは異なるDNAポリメラーゼが、損傷を受けていないDNAの塩基配列を鋳型にDNA複製が行われる、5) 連結：最後にDNAリガーゼが3'末端と5'末端を連結させて、修復は完了する。この修復機構に異常のある色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum; XP）やコケイン症候群（Cockayne syndrome; CS）の患者では修復機構の1)—5)までのい

ずれかのステップに異常があるために修復がうまくいかず、UV照射がイニシエーターとしてもプロモーターとしても働き、UVに対して高感受性になっている。特に、XPの患者は太陽光線に敏感で、若年期から露出部にがん発症が認められ、正常なヒトに比べて紫外線によるがん発症が1000—2000倍高いと言われている。¹⁵⁾

UVによる発がんは、イニシエーション、プロモーション、プログレッションの段階を経る多段階発がんである。細胞の増殖促進や抑制に関する*ras*や*p53*などの遺伝子が誤って修復されると突然変異を起こし、その結果、細胞に形質転換を生じ、発がんする。*p53*は、他臓器のがん腫と同様、UV誘発黒色腫型皮膚がんでも50%以上の腫瘍で変異している。¹⁶⁾ それらの変異はシトシンがチミン（C→T）、あるいはCC→TTになっており、ピリミジン塩基対の対側部位で生じることから、紫外線誘発ピリミジン2量体の変異に関与していることが明らかである。がん抑制遺伝子である*p53*は本来、UVによってDNAが修復不可能な損傷を受けるとリン酸化され、Cdk（Cyclin-dependent kinase）阻害タンパク質であるP21の発現を促す。遺伝子*p21*はG₁/S期CdkとS期Cdk複合体に結合して不活性化し、細胞増殖をG₁期で停止させて修復する。損傷が大きい場合は、分裂を続けることを止め、アポトーシスによって細胞を死滅させ、損傷DNAを持った細胞を残さない。この判断をする*p53*は、「DNAの守護神」と称されている。*p53*損傷の蓄積は変異の頻度増加につながり、がんを促進すると言える。*p53*ほどではないが、UV照射によって*ras*の変異も認められる。XP患者の皮膚腫瘍では*ras*のコドン12、13や61で点変異が認められている。

真核細胞の染色体両末端にはテロメアと呼ばれるTTAGGGという短い繰り返し塩基配列を持つ1本鎖DNAがある。通常この部分は、テロメラーゼによって合成される。しかし、この配列は細胞分裂ごと複製されない部分できてしまうため、老化に伴いDNAは短くなる。がん細胞や幹細胞ではこのテロメラーゼ活性が高くなることが知られている。UV暴露により発症する皮膚がんでは*p53*の変異に先駆けて、テロメラーゼ活性が上昇することが報告されている。¹⁷⁾ このことは、がん細胞の不死化とテロメラーゼ活性上昇との関連を示唆している。

日焼けによる DNA の損傷が多いほど変異率が高くなり、皮膚がん発症に深く関与することが明らかで、子供の頃の日焼けが老人になってから発症する皮膚がんに関連することが危惧される。したがって、皮膚がんは生活習慣病と位置付けて、子供の頃から強い日焼けを避けるようにすることが皮膚がん予防につながると考えられる。前神戸大皮膚科市橋正光教授らの活動により、日光浴が「母子手帳」から除かれた。さらに、市橋教授は、子供の頃に太陽紫外線の有害性について学校教育の場でしっかりと理解させることが皮膚がん予防に重要である、と言っている。¹⁸⁾ 皮膚に分布するビタミン D (VD) の紫外線による VD₁ への活性化は、食事から VD₁ を摂取できるので、日光浴の必要はないと言える。

3-5. 光老化 日本は高齢者社会に突入していると言われていたが、その永い人生において精神的にも実質的にも若さを維持することが QOL につながることは異論のないところだろう。ヒトの見掛けの年齢は、顔に現れるシミやしわなどの皮膚老徴から判断される。UV 暴露による皮膚老徴を皮膚科領域では光老化といい、生理学的老化と区別している。光老化は暴露時間と照射強度に比例し、女性が気にするシミやしわの 80% は光老化であると言われている。

皮膚の光老化の特徴は、慢性暴露部分では UV を角質層で反射、吸収、散乱するので、皮膚は肥厚する。UV から DNA を守るためにメラニンを生産するメラノソームが活性化される。UV 暴露による光老化の場合、生理的老化と異なり、しわが深いのが特徴である。真皮のコラーゲン、エラスチン、ムコ多糖類の断片化などの構造変化が原因で、シワやタルミが起きることが動物に UV を照射する実験において確かめられている。そばかす、老人斑、花弁状しみなどすべてに UV が関与しており、UV によりメラノソームが過剰に活性化されると通常よりメラニンが多く産生され、それがシミとして残ることになる。したがって、UV に曝されないように注意すれば、シミの多くは防止できる。皮膚の光老化の原因は、UV 照射により産生された ROS やその ROS により産生された過酸化脂質で、それらが慢性的に皮膚に障害を与え、皮膚の構成成分に機能的、構造的変化をもたらした結果であると考えられる。

4. UV 照射障害に対する予防・治療

既に述べた皮膚がん、免疫能抑制、光老化などの UV 暴露による皮膚障害の原因の 1 つとして挙げられるのは、ROS やフリーラジカルと呼ばれる生体内ラジカルである。それらは、UV 照射により細胞内の水が分解されてできた OH ラジカルや水和電子との反応によって生じたものである。ヒトを始めとする好氣的生物は、酸素をうまく利用して、エネルギーを獲得している。しかし、どのようにして細胞内で発生する ROS やフリーラジカルによる攻撃から生体を守っているのだろうか？ 好氣的生物は、以下に述べる効率的な防御機構を持っている。その防御機構の基本は次の通りである。1) ROS やフリーラジカルの生成を抑える、2) それでも生成してくる ROS やフリーラジカルを速やかに消去・捕捉し、安定化する、3) 生じた損傷を修復・再生する、4) ROS やフリーラジカルによって防御機構が誘導され、必要とされる場所に運ばれる。¹⁹⁾ このような作用を持つものは、抗酸化物 (antioxidant) と呼ばれる。以下に防御機構別に分類して、抗酸化剤を示す。

1) 種々の反応を抑制することによってラジカル生成を阻止する抗酸化物質には、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) などの酵素群とカロチノイド、トランスフェリン、ラクトフェリン、ハプトグロビン、ヘモペキシンなどの高分子物質が挙げられる。

2) 外から取り込まれたラジカルが標的分子を攻撃する前に直接ラジカルを捕捉して、安定化する抗酸化物には水溶性のものと脂溶性のものがある。水溶性の抗酸化物としては、アスコルビン酸 (ビタミン C)、尿酸、ビリルビン、アルブミン等が挙げられ、脂溶性のものとしてはトコフェロール (ビタミン E)、ユビキノール、カロチノイドがある。また、最近、植物成分であるポリフェノール類の抗酸化作用が明らかになり、健康食品や化粧品として広く用いられている。ポリフェノールの数は 5000 種以上あると言われており、カテキン、アントシアニン、イソフラボン、フラボン、フラボンなどのフラボノイド類、エラグ酸、セサミン等が含まれるリグナン、ウコンに含有されているクルクミンなどがよ

く知られている。

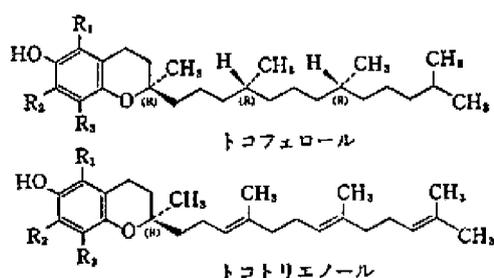
3) 酸化傷に対する3番目の防衛ラインは生体の持つ修復・再生機能である。これらの役割を主に担うのは、ホスホリパーゼ、プロテアーゼ、核酸修復酵素類である。

4-1. UV照射障害に対するビタミンEの効果
既に述べた抗酸化剤はUV照射により惹起される皮膚障害の防止に有効であると予想される。事実、ビタミンC、グルタチオン、ビタミンE、カロチノイド、ポリフェノール類が動物実験で皮膚におけるUV照射障害に対して有効であるという報告が数多く出されている。

4-1-1. ビタミンEの構造・分布・代謝
天然に存在するビタミンEは、 α -, β -, γ -, δ -トコフェロール (Tocopherol: Toc) とそれに対応するトコトリエノール類で8種類の同族体がある (Fig. 3)。いずれの同族体もナッツ類や植物油にかなり多く含まれており、特に、 γ -Tocの含有量は高い。これら食物の摂取量の多いアメリカ人では摂取するビタミンEの70%を占めると言われている。生体組織に最も豊富に存在するビタミンEは α -Tocで、ヒト血漿中での濃度は γ -Tocの4-10倍高く、マウスやラットでも同様の分布を示している (Table 1)。²⁰しかし、ヒト組織中ビタミンEの内、 γ -Tocの占める割合は30-50%と血漿中より高いことが報告さ

れている。²¹ 組織中の γ -Toc濃度が血漿中に比べて多いことは、その組織内で生理的機能を果たしている可能性が考えられるが、解明されていない点が多い。

ビタミンEの体内動態は、 α -Tocと特異的に結合するタンパク質である α -tocopherol transfer protein (α -TTP)が発見されてから、明らかにされた。食事として摂取された α -と γ -Tocは小腸で同じ程度吸収され、トリアシルグリセロールやコレステロールと一緒にカイロミクロンに結合してリンパ管に移行する。カイロミクロンは血中でリパーゼによって代謝され、いくらかの結合していたToc類は筋肉、脂肪、脳のような末梢組織に移行する。残りのToc類はカイロミクロンレムナントとともに肝臓に取り込まれる。肝臓に移行した α -Tocは、 α -TTPに特異的に結合し、VLDL (very low density lipoprotein)に取り込まれる。肝臓から血中に放出されたVLDLはLDLに変化し、 α -Tocを結合したLDLは受容体によって細胞内に取り込まれる。²² α -Tocは、 α -TTPの調節によって、血漿中に一定量分布している。一方、 γ -Tocは、肝臓でCYP3A依存性の ω 酸化とそれに続く β 酸化により代謝され、親水性 γ -2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (γ -CEHC)となり、最終的に尿中に排泄される。^{23,24}したがって、 γ -Tocはカイロミクロンが関与する組織への取り込みによって、皮膚、脂肪、筋肉組織などに比較的多く分布するが、肝臓に移行したあと代謝されるため血漿中の濃度は低くなる (Fig. 4)。生体は抗酸化作用の強い α -Tocの天然型のみを栄養素として利用する仕組みを構築していると言える。



| | |
|---------------------|-----------------------|
| α -トコフェロール: | $R_1=R_2=R_3=CH_3$ |
| β -トコフェロール: | $R_1=R_3=CH_3, R_2=H$ |
| γ -トコフェロール: | $R_2=R_3=CH_3, R_1=H$ |
| δ -トコフェロール: | $R_3=CH_3, R_1=R_2=H$ |
| α -トコトリエノール: | $R_1=R_2=R_3=CH_3$ |
| β -トコトリエノール: | $R_1=R_3=CH_3, R_2=H$ |
| γ -トコトリエノール: | $R_2=R_3=CH_3, R_1=H$ |
| δ -トコトリエノール: | $R_3=CH_3, R_1=R_2=H$ |

Fig. 3. Chemical Structures of Four Isoforms of Tocopherol

Table 1. Concentrations of α - and γ -Tocopherol in Plasma and Tissues of Humans and Rodents

| | Humans | | Rats and mice | |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | γ -Toc | α -Toc | γ -Toc | α -Toc |
| Plasma (mmol/l) | 2-7 | 15-20 | 1.3-1.7 | 7.2-13.0 |
| Liver (nmol/g) | — | — | 4.5-5.3 | 30.0-33.4 |
| Adipose (nmol/g) | 176±80 | 440±279 | 29.5±4.1 | 79.8±6.9 |
| Muscle (nmol/g) | 107 | 155±163 | 3.6-5.7 | 15.1-22.7 |
| Skin (nmol/g) | 180±89 | 127±74 | 3.0±2.8 | 8.9±3.0 |

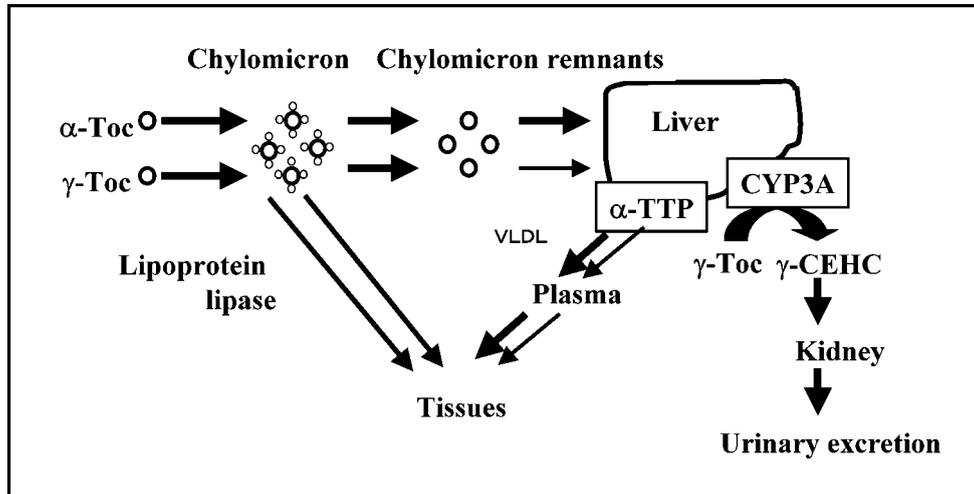


Fig. 4. Absorption, Transport, and Metabolism of α - and γ -Toc in Peripheral Tissues
 α -Toc-Transfer Protein (α -TTP), 2,7,8-trimethyl-2-(β -carboxylethyl)-6-hydroxycroman (γ -CEHC).

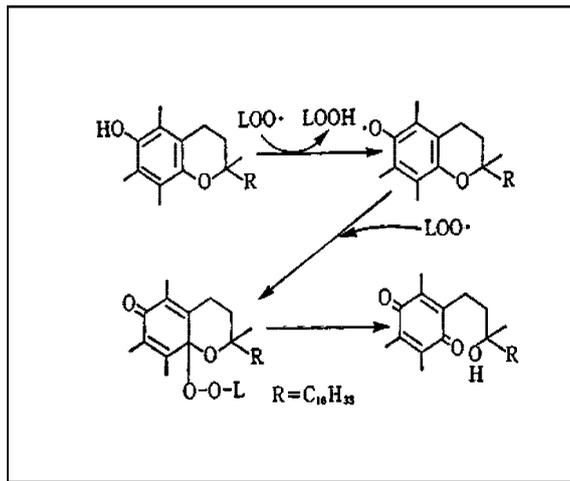


Fig. 5. Scavenging of Peroxy-radicals by Vitamin E

4-1-2. ビタミン E の抗酸化作用 ビタミン E は生殖に必須な栄養素として 1922 年に Evance と Bishop によって発見された。最近では、酸化ストレスの原因因子である ROS による脂質過酸化 (Fig. 5) を防御する物質として知られている。脂質過酸化の機序は Fig. 6 のように説明されている。すなわち、ROS やフリーラジカルの発生により脂質から水素が引き抜かれ、脂質過酸化の連鎖反応が開始される。生成した脂質ラジカル L \cdot が酸素と反応して、脂質ペルオキシラジカル LOO \cdot になる。それが他の脂質と反応し、水素を引き抜いて過酸化脂質 LOOH になる。それと同時に水素が引き抜かれた脂質から、別の脂質ラジカルが新しく生成し、これが前述と同様に酸素と反応し、ペルオキシ

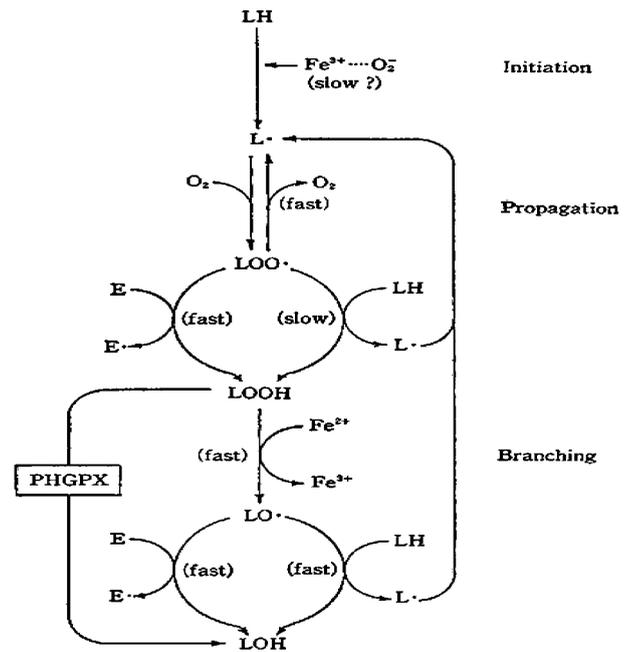


Fig. 6. Mechanisms of Lipid Peroxidation

ラジカルとなり、同様の反応を繰り返す。このような連鎖反応で過酸化脂質が増える。ビタミン E は微量で、多量の膜脂質の過酸化を防いでいる。LOO \cdot とビタミン E がラジカル交換して、LOOH に変え、連鎖反応を停止させる。その結果、生成されたトコフェロキシラジカルは化学的に安定で、LH と反応することはない。生成されたトコフェロキシラジカルはアスコルビン酸によって、膜表面で再生反応する。ビタミン E 欠乏は過酸化脂質の蓄積により、脂質代謝に関する酵素が低下し、コレス

テロールエステルが分解されずに血管壁に蓄積される。その結果、泡沫細胞が血管壁に形成され、アテロームを惹起する原因となる。すなわち、過酸化脂質の蓄積が動脈硬化の一因となると考えられる。

4-2. γ -トコフェロールの生理活性 ビタミンEの抗酸化活性は、脂質ラジカルにフェノール水素を供与する能力に基づいており、 γ -Tocはクロマン環のメチル基が1個少ないので、 α -Tocに比べて電子供与性が劣るため抗酸化能も低いとされている。しかし、 γ -Tocは、C-5位がメチル基で置換されていないので、活性窒素酸化物(RNOS)のような親油性求電子化合物を捕捉することができる。Cooneyら²⁵⁾は γ -TocがRNOSの優れた捕捉剤で、NO₂を毒性の低いNOへ還元したり、これを捕捉して安定な5-niro- γ -Tocを形成することを明らかにしている。 γ -Tocの代謝産物である γ -CEHCは、Wechterら²⁶⁾によってヒト尿中のNa⁺排泄因子を同定する過程で発見されたもので、腎臓上行脚細胞の70pSカリウムチャネルを阻害することによってNa⁺排泄を活性化することを報告している。Jiangら²⁷⁾は、 γ -Tocと γ -CEHCが抗炎症作用を持つことを明らかにした。リポ多糖(LPS)で刺激されたマクロファージあるいはIL-1 β で活性化された上皮細胞で、上昇したPGE₂を有意に抑制することを見出した。IC₅₀は γ -Tocで4–10 μ M、 γ -CEHCで30 μ Mで、 α -Tocの同濃度では抑制効果は認められていない。 γ -Tocと γ -CEHCは、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)のタンパク質発現を抑制しないので、直接COX-2の酵素活性を阻害し、PGE₂合成を抑制していることが示唆されている。慢性の炎症は様々な疾病惹起に関与しているので、 γ -Tocや γ -CEHCは生体でそれらの予防に深く関わっている可能性がある。

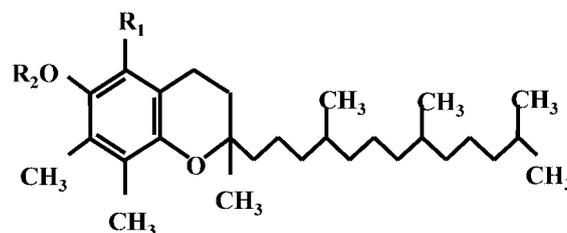
最近、疫学調査から α -Tocに比べて、 γ -Tocの血漿中濃度が高い方が、前立腺がんの予防効果が高いことが示唆されている。²⁸⁾ また、前立腺がん細胞を γ -Tocで処理すると細胞増殖がG₁期で停止することや殺細胞作用は α -Tocより高いことが報告されている。²⁹⁾ 前立腺がん細胞の γ -Tocによる殺細胞作用は、セラミド合成酵素の1つであるdehydroceramido desaturaseが直接阻害され、ミトコンドリアからチトクロームCが遊離し、カスパーゼ3が活性化され、アポトーシスが誘導された結果である

ことが分かっている。³⁰⁾ このアポトーシス誘導能は γ -Tocには認められるが、どの研究報告でも同濃度の α -Toc処理では認められていない。これらの結果は、いずれも γ -Tocには、 α -Tocとは異なる生理作用があることを示唆している。

5. 皮膚のUVB照射傷害に対する γ -トコフェロール誘導体の効果

われわれは、UVB照射による皮膚傷害を防御・治療できる化合物としてグルタチオン、³¹⁾ アスコルビン酸、^{32,33)} トコフェロール³⁴⁾等の誘導体について検討してきた。いずれも、傷害を防御する効果はあったが、グルタチオン誘導体はSの臭気があること、アスコルビン酸誘導体は皮膚に塗布したときの触感がよくないなど、実際にヒトへの応用を考えたとき、使用感に問題があった。また、現在汎用されている α -Toc acetate (α -TA)は、脂溶性であるため使用後の治療が困難である。高田らによって開発された新規トコフェロール誘導体である α -及び γ -tocopheryl-*N,N*-dimethylglycine (α -TDMG or γ -TDMG) (Fig. 7)は親水性であるため、簡単に洗い流せ、使用感がよく、比較的安定である。³⁵⁾ われわれは、この誘導体を用いて、その皮膚障害の予防・治療の効果について検討した。

5-1. γ -TDMGはUV照射による皮膚の酸化を予防・治療できる³⁶⁾ 5% γ -TDMGと α -TDMG及び比較のために α -TAをヘアレスマウス(♀、5週齢)の背部皮膚に5 kJ/m²のUVB(290–360 nm, Max. 312 nm)を照射する前あるいは後に1時間だけ塗布し(照射時には拭き取る)、照射による傷害の指標として、1) Sunburn cellsの誘導、2) 炎症



TDMG : Tocopheryl *N,N*-dimethylglycinate hydrochloride

TA : Tocopheryl acetate

γ -TDMG : R₁ = H, R₂ = COCH₂N(CH₃)₂·HCl

α -TDMG : R₁ = CH₃, R₂ = COCH₂N(CH₃)₂·HCl

α -TA : R₁ = CH₃, R₂ = COCH₃

Fig. 7. Chemical Structures of Tocopherol Derivatives

による皮膚肥厚, 3) 脂質過酸化 (TBARS 産生) を測定し, その効果について検討した. Figure 8 に示すように, UVB 照射による Sunburn cells 形成は 3 種の誘導体とも照射前, あるいは後塗布であっても有意にその形成が抑制された. 光炎症に基づく皮膚肥厚は, γ -TDMG だけが前塗布及び後塗布, とともに有意に抑制しており, その効果は Indomethacin (Ind) に匹敵している. TBARS の UVB 照射による増加の抑制は, γ -TDMG の前投与及び後投与

と α -TA の後投与で認められ, 3 種誘導体の効果は, γ -TDMG > α -TA >> α -TDMG であった. 3 種の誘導体を 1 時間塗布したときのそれぞれの Toc への変換を経時的に HPLC で定量すると, 24 時間後に γ -TDMG では皮内 γ -Toc 量は 25 倍に, α -TA 塗布における α -Toc 量の増加は, それぞれ 8 倍に増加した (Fig. 9). しかし, α -TDMG の 1 時間塗布では α -Toc への変換はわずかに 2 倍の増加に過ぎなかった. すなわち, γ -TDMG は塗布後直ちに皮内に移

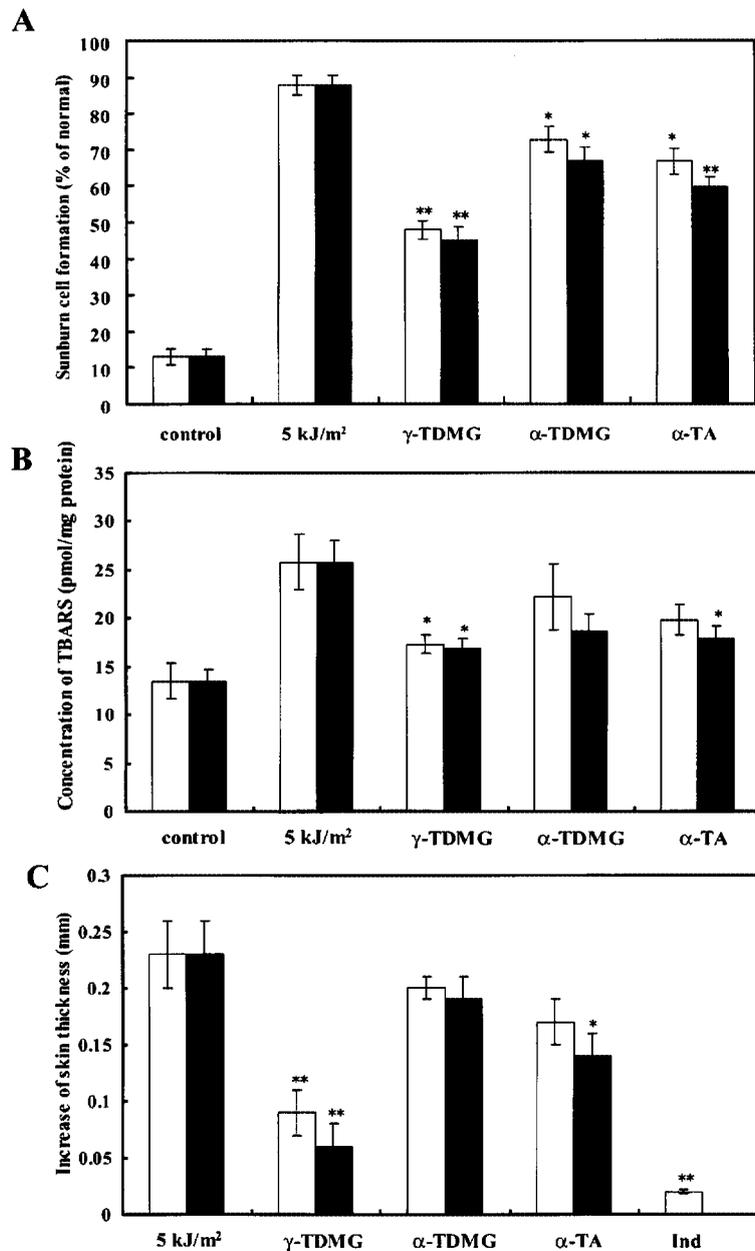


Fig. 8. Effects of Topically-applied γ -TDMG, α -TDMG, and α -TA on Sunburn Cell Formation (A), Lipid Peroxidation (B) and Edema/Inflammation (C) Induced by UV-irradiation

Each derivative was topically applied to the dorsal skin 1 h before (open bar) or after (closed bar) UV-exposure. Each bar represents the mean \pm S.D. of 12 skin samples from 6 mice. * p <0.05 relative to irradiated, ** p <0.01 relative to irradiated. Ind: indomethacin.

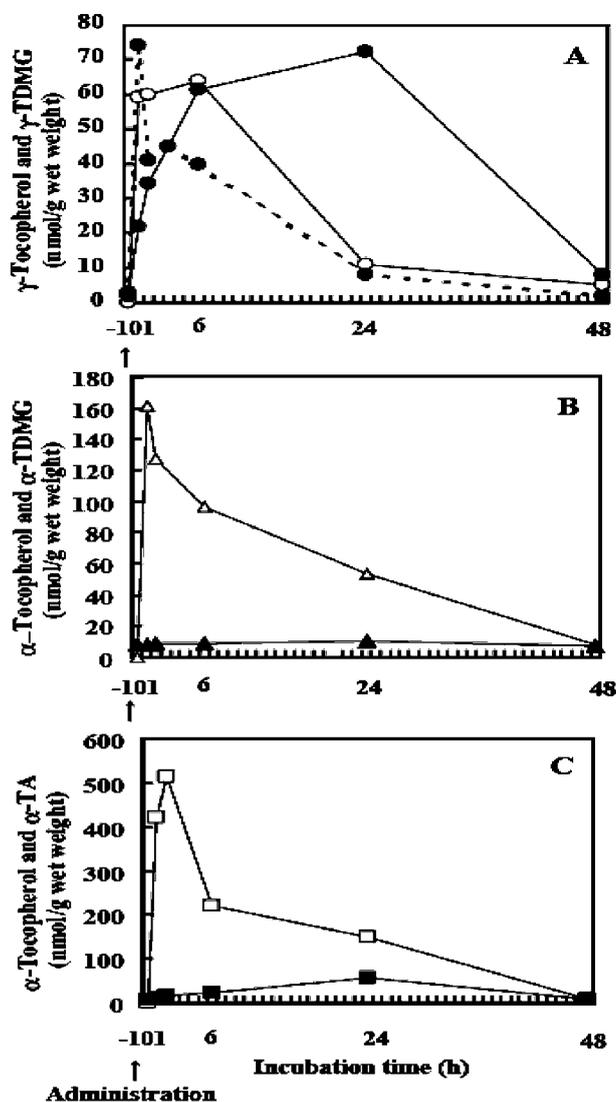


Fig. 9. Time Course of Changes in γ - and α -Toc Concentrations after Topical Application of Each Tocopherol Derivative

A: A 5% solution of γ -TDMG or γ -Toc was topically applied to the dorsal skin of mice and left on for 1 h, after which they were removed with 70% ethanol. At the indicated time points, the concentrations of the γ -Toc after γ -TDMG administration (●), and γ -TDMG (○) and γ -Toc after γ -Toc administrations (● with dotted line) were determined in the skin samples by HPLC. B: A 5% solution of α -TDMG was applied to, and left on, the skin for 1 h after which the concentrations of the α -Toc (▲) and α -TDMG (△) were determined at different time points. C: A 5% solution of α -TA was administered and left on the skin for 1 h, after which the concentration of α -Toc (■) and α -TDMG (□) were determined at different time points.

行し、 γ -Toc へと変換、6 時間近辺で Max. に達し、24 時間後もその値を維持した。オリジナル分子である γ -Toc を塗布した場合は、直ちに皮内に移行したあとに減少し始め、24 時間後には γ -TDMG 塗布したときの γ -Toc 量に比較すると 1/8 であった。一方、 α -TA は γ -TDMG に比べると、皮内移行量は 8 倍と高いにも係わらず、 α -Toc への変換率

は低かった。 α -TDMG の場合も α -Toc への変換率は極めて低かった。 γ -TDMG は皮内の非特異的エステラーゼによって γ -Toc への変換が調節されるため、24 時間後も高い蓄積量を維持できるので、オリジナル分子である γ -Toc より bioavailability は高いと考えられる。そのため、照射障害に対する防御効果は 3 種の誘導体の中では、一番高かったと考えられる。これらの結果は、皮内に蓄積されている Toc 量と UVB 照射障害の防御との関連を示唆している。誘導体自体にラジカル捕捉作用はないので、 γ -TDMG から変換した γ -Toc が照射による ROS を捕捉した結果、抗酸化作用を示したと考えられる。データとしては示していないが、 γ -TDMG の抗酸化作用は、培養ヒトケラチノサイトでも同様の結果が得られ、ヒト皮膚への応用が考えられた。

5-2. γ -TDMG は UV 照射による炎症を予防・治療できる³⁷⁾ ヘアレスマウス背部皮膚に 5% γ -TDMG 及び皮内 Toc 蓄積量が同じになる 10% α -TA を UVB 照射 (2 kJ/m²) の前あるいは後に塗布し、24 時間後に炎症による皮膚肥厚及び皮内 PGE₂ 量を測定し、2 者の効果を比較した。 γ -TDMG 塗布では照射前だけでなく、照射後でも肥厚、PGE₂ 量の上昇を有意に抑制した (Figs. 10, 11)。しかし、 α -TA の場合は前処理では効果が認められたが、後処理はほとんど効果を示さなかった。この結果は、 γ -TDMG は照射によって惹起する炎症の予防にも、治療にも使用できるが、 α -TA の場合は治療効果が望めないことを示している。PGE₂ 合成の律速段階で働く COX-2 の発現をみると、mRNA だけでなくタンパクレベルでも γ -TDMG 処理は全く変化を示さなかったが、 α -TA 処理では抑制効果を示した (Fig. 12)。 γ -TDMG 処理が遺伝子レベルで効果を示さなかったため、照射後直接 COX-2 活性を測定した。その結果、活性抑制の割合は α -TA 処理に比較して高かった (Fig. 13)。したがって、 γ -TDMG の抗炎症作用メカニズムの 1 つは、直接的 COX-2 活性阻害によるものであり、 α -TA の場合は、照射により細胞内で発生した ROS やフリーラジカルを γ -TDMG から変換した α -Toc が捕捉した結果であると考えられた。今回の実験は、細胞内 Toc 量はほぼ同一であるため抗酸化作用は明らかに α -TA から変換した α -Toc の方が高い能力を持つが、 γ -TDMG 処理の抗炎症効果は、 γ -TDMG から変換

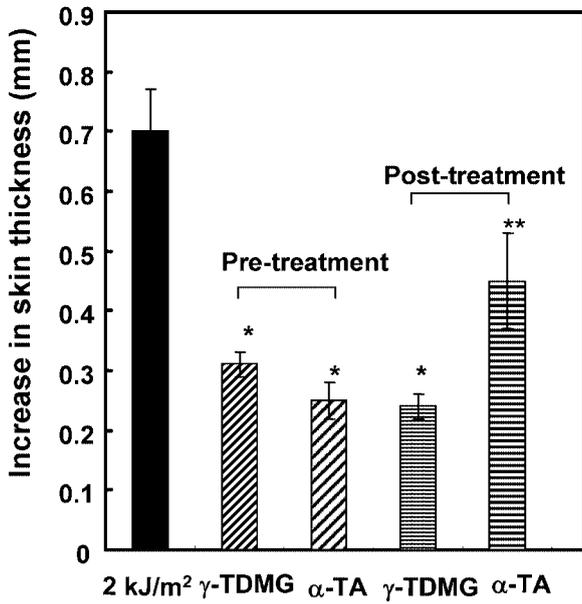


Fig. 10. Effects of Topically-applied γ -TDMG and α -TA on Edema/Inflammation Induced by UV-irradiation

Derivatives, 5% γ -TDMG and 10% α -TA were topically applied to and left on, the dorsal skin for 1 h before (pre-treatment) or after (post-treatment) UV-exposure (2 kJ/m²). The skin samples were washed with 70% ethanol after 1 h and their thickness measured 48 h later. Each bar represents the mean \pm S.E. of 12 skin samples from 6 mice. * p <0.01 relative.

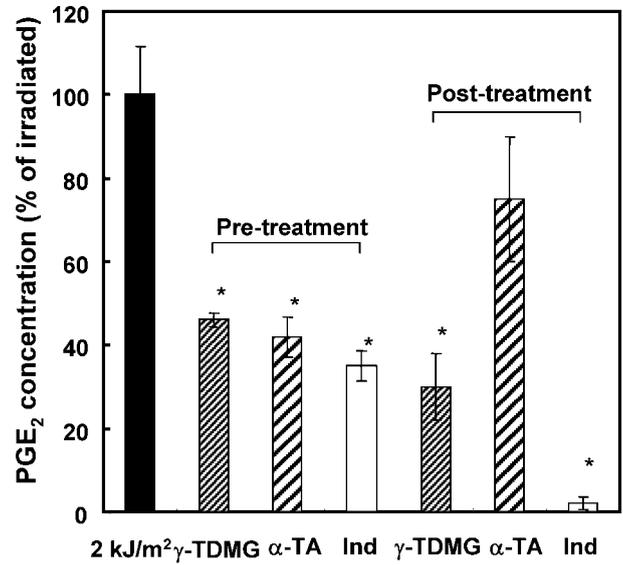


Fig. 11. Inhibition of UV-induced PGE₂ Production by Tocopherol Derivatives

Effects of pre- and post-treatment with 5% γ -TDMG, 10% α -TA or 5% indomethacin on PGE₂ levels in skin 24 h after UV-exposure. PGE₂ levels are expressed as a percentage of its concentration in irradiated, non-treated skin. Each bar represents the mean \pm S.E. of 12 skin samples from 6 mice. * p <0.01 relative to irradiated, ** p <0.05 relative to irradiated.

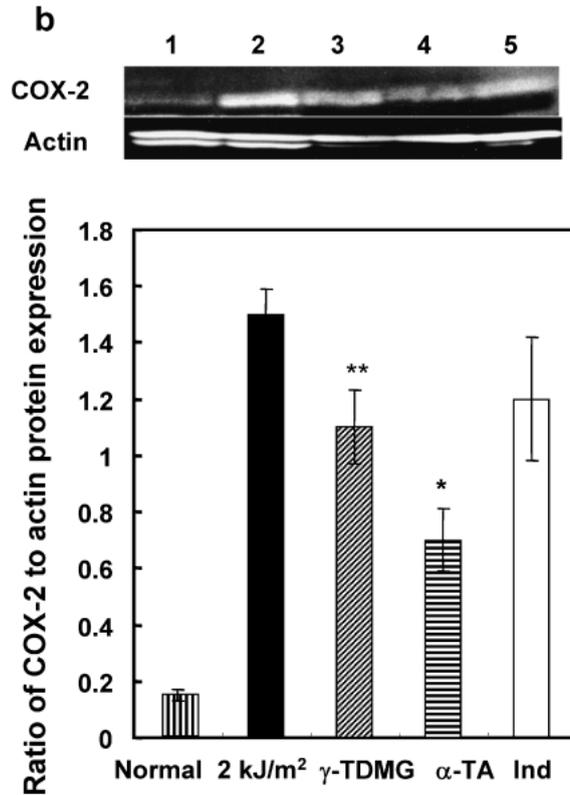
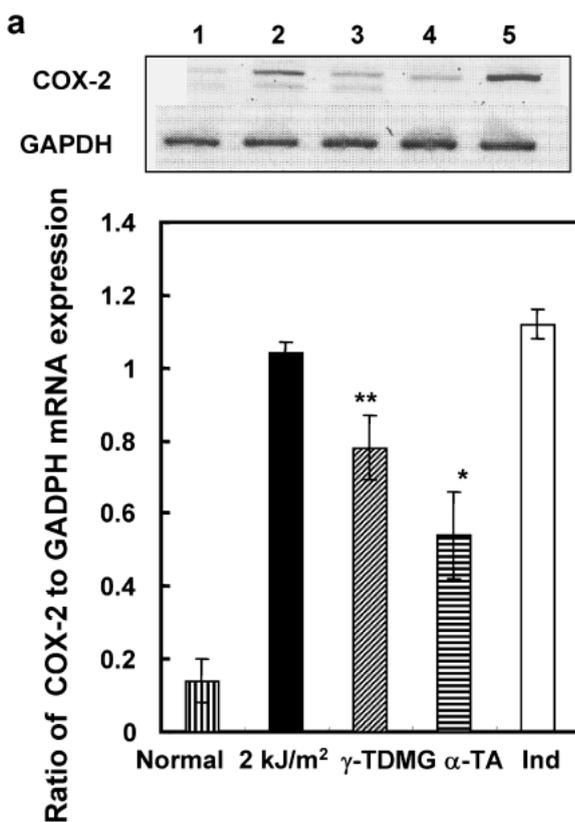


Fig. 12. Effect of Tocopherol Derivatives on UV-induced COX-2 Expression

a) Total RNA was extracted from the γ -TDMG and α -TA treated skins for 1 h after irradiation. COX-2 mRNA levels were analyzed by RT-PCR method using specific COX-2 mRNA primer. mRNA levels were normalized to that of glyderaldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). Lane 1: irradiated, lane 2: 5% γ -TDMG treated, irradiated, lane 3: 10% α -TA treated, irradiated, lane 4: 5% indomethacin treated. Each bar represents the mean \pm S.E. of 12 skin samples from 6 mice. * p <0.01 relative to irradiated. b) Immunohistochemical localization of COX-2 in tocopherol-derivative treated, non-treated mouse skin.

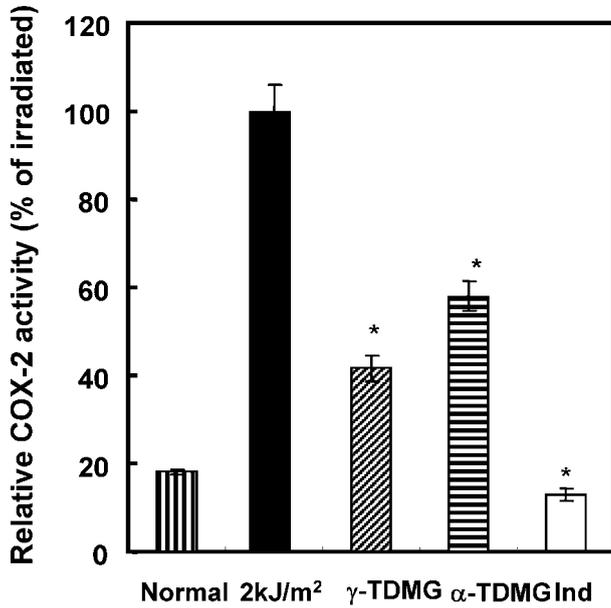


Fig. 13. Inhibition of COX-2 Activity by γ -TDMG or α -TA Treatment

A) γ -TDMG, α -TA and indomethacin pre-treated skins were frozen in liquid nitrogen, crushed and homogenized in 100 mM Tris-HCl buffer, pH 7.5, 24 h after being irradiated. After centrifugation, the supernatants were assayed using Chemiluminescent COX-2 assay kit. Each bar represents the mean \pm S.E. of 12 skin samples from 6 mice. * $p < 0.01$ relative to irradiated. B) Relative COX-2 activity expressed as a percent of normal. Each bar represents the mean \pm S.E. of 3 experiments. * $p < 0.01$ relative to irradiated.

した γ -Toc の特異的 COX-2 活性阻害によると考えられる。一方, UV 照射による炎症惹起の原因の一つである NO 発生について観察すると, γ -TDMG 及び α -TA 処理ともに有意にその発生, 及び NO 合成酵素である iNOS の発現が有意に抑制されていた (Fig. 14)。これらの結果を総合すると, γ -TDMG の抗炎症作用は, 1) ROS の捕捉, 2) COX-2 活性阻害, 3) iNOS 発現抑制によるものと考えられ, α -TA 処理の場合は, 炎症惹起の初段階で働く ROS の捕捉によるものと考えられる (Fig. 15)。また, γ -TDMG 処理 24 時間後に γ -Toc の代謝産物である γ -CEHC を測定したが, 皮内でのその量の増加は認められなかった (データは示していない)。したがって, γ -TDMG の抗炎症作用は, 誘導体から変換した γ -Toc によるものであると言える。 γ -TDMG は汎用されているインドメタシンに近い抗炎症作用を持つので, ヒトへの応用が期待できる。

5-3. γ -TDMG の UV 照射による色素沈着を予防・治療できる³⁸⁾ 現在汎用されている色素沈着抑制及び美白剤としてコウジ酸とアルブチンが挙げ

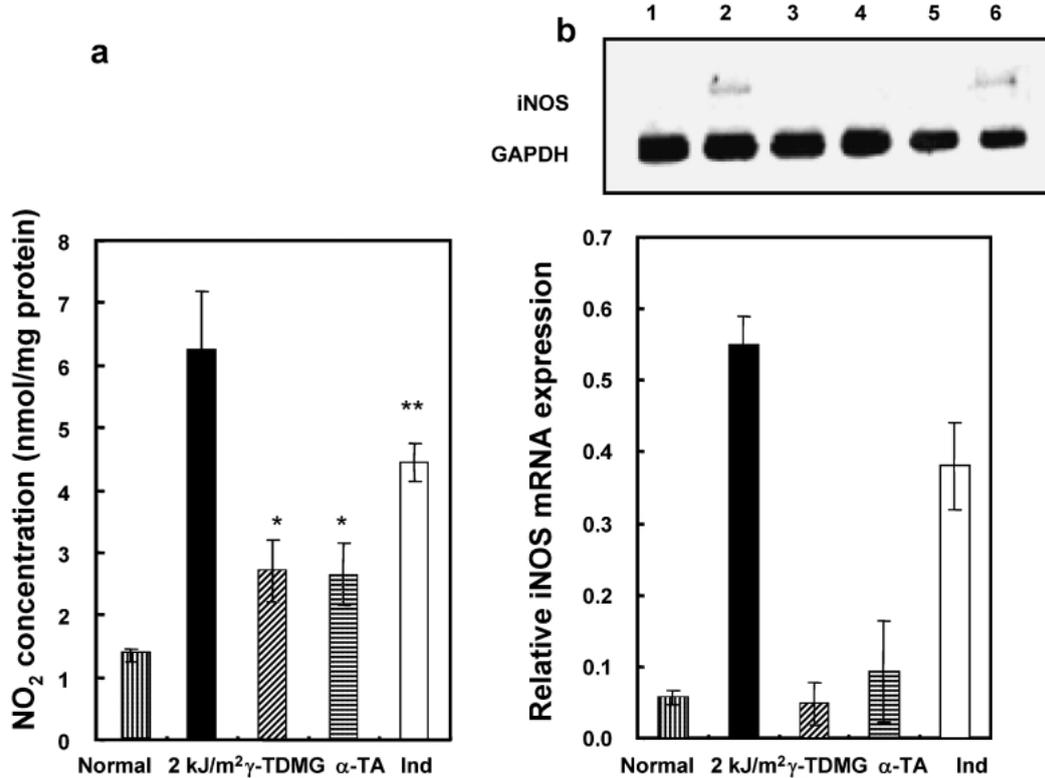


Fig. 14. Effects of γ -TDMG and α -TA on UV-induced Nitrite Production and iNOS mRNA Expression

A) γ -TDMG- and α -TA-treated, irradiated skins were homogenized and then centrifuged, and the nitrite concentration in their supernatant was determined using the fluorometric DAN test kit. B) Total RNA was extracted from the γ -TDMG and α -TA treated, irradiated skins. iNOS mRNA levels were analyzed using RT-PCR. For relative quantification, each mRNA level were normalized to that of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). Lane 1: normal, lane 2: irradiated, lanes 3 and 4: 5% γ -TDMG treated, irradiated, lane 5: 10% α -TA treated, irradiated, lane 6: 5% indomethacin treated. Each bar represents the mean \pm S.E. of 3 experiments. * $p < 0.01$ relative to irradiated, ** $p < 0.05$ relative to irradiated.

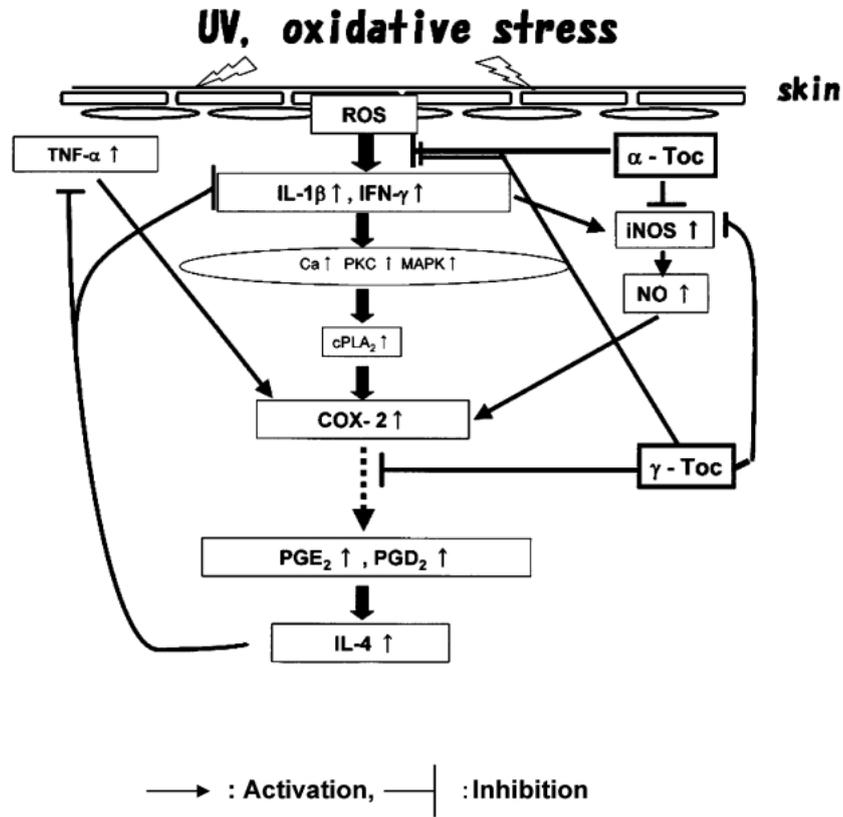


Fig. 15. Where of an Inflammatory Cascade Induced by UV Radiation does Toc Act?

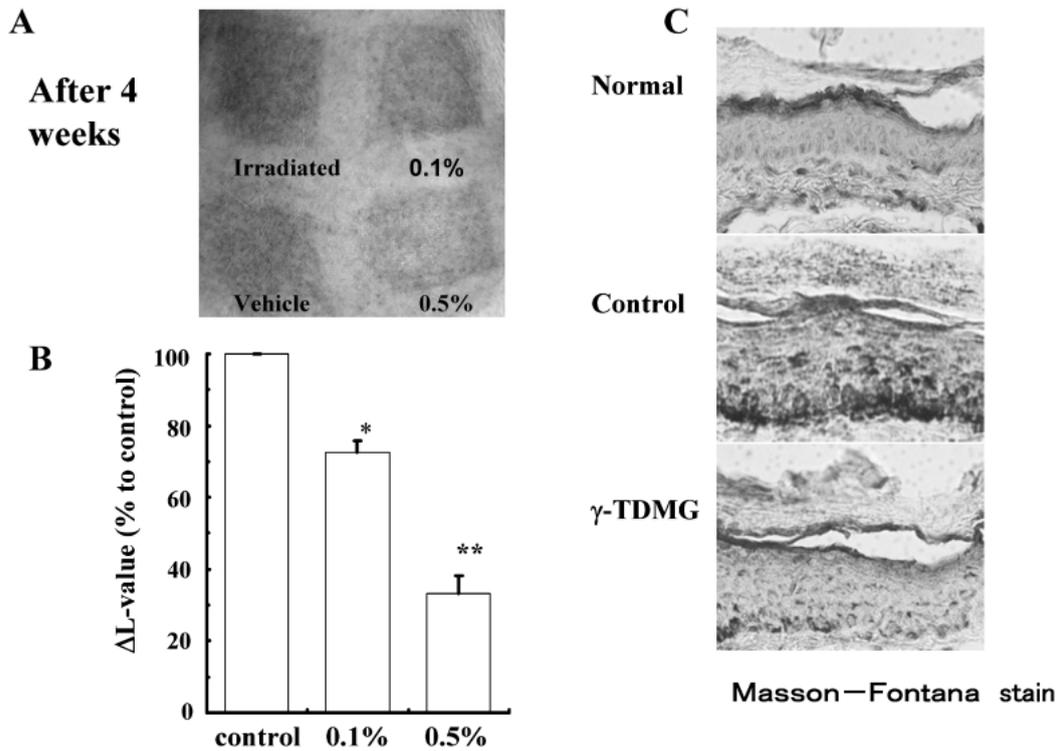


Fig. 16. The Lighting Effect of γ -TDMG on UV Induced Hyper-pigmentation

(A) Photographs of hyper-pigmented dorsal skin of brownish guinea pig after topical applications of γ -TDMG for 4 weeks (left panel: after 2 weeks, right panel: after 4 weeks), (B) The degree of pigmentation (L-value) after topical applications of γ -TDMG for 4 weeks. (C) Melanin distribution in photo-pigmented epidermal region after topical application of γ -TDMG. Specimens were prepared from non-irradiated (top), irradiated (middle) and 0.5% γ -TDMG treated skin (bottom) for 4 weeks. Melanin distribution was detected by Masson-Fontana stain. Each value represents the mean \pm S.D. ($n=3$). ** $p<0.01$ compared with the control.

られる。われわれは、それらと γ -TDMG の効果を比較検討した。0.5% γ -TDMG (エタノール・水・プロピレングリコール基剤) を有色モルモットの毛を刈り、UV 照射前 1 回、照射後 1 日 2 回 5 日間塗布、それを 4 週間繰り返した。UV 照射は UVB と UVA ランプを併用し、サンバーンとサンタンを惹起させた。4 回照射した 1 週間後に皮膚の色素沈着度を Chromometer を使い、 ΔL (Lighting) 値を測定した。また、メラニン量の変化を組織学的に観察した。Figure 16(A), (B) にみられるように、UV 照射による色素沈着は 0.5% γ -TDMG 塗布によって有意に抑制された。メラノサイトにおける UV 照射によるメラニン色素の増加は γ -TDMG 塗布によって明らかに抑制されていた (Fig. 16(C))。培養ヒトメラノーマ由来細胞においても同様にメラニン色素の増加が γ -TDMG 処理によって抑制され、ヒトへの応用の可能性が示唆された。

色素沈着抑制効果のメカニズムを知るためにマウ

スメラノーマ由来細胞である B16 を使い、増殖に影響を与えない濃度範囲での細胞内メラニン量を測定するとその抑制効果はコウジ酸 $>$ γ -TDMG $>$ アルブチンであった (Fig. 17)。アルブチンは増殖抑制が強く、コウジ酸が一番細胞増殖に影響を与えずにメラニン合成抑制能を示し、 γ -TDMG は中間の抑制効果を持つことが示された。メラニン合成の律速酵素であるチロシナーゼ活性に与える影響について検討するとその抑制効果はコウジ酸 $>$ γ -TDMG $>$ アルブチンであった (Fig. 18(A))。In vitro の条件でマッシュルームチロシナーゼ活性に与える γ -TDMG, γ -Toc, コウジ酸の影響を観察すると、コウジ酸 $>$ γ -Toc で γ -TDMG はほとんど阻害効果を示さなかった (Fig. 18(B))。すなわち、 γ -TDMG そのものには酵素阻害効果はなく、 γ -TDMG から変換した γ -Toc が阻害効果を持つが、その効果はコウジ酸ほどではないことが明らかになった。コウジ酸は、肝がん発症においてイニシエーターとして

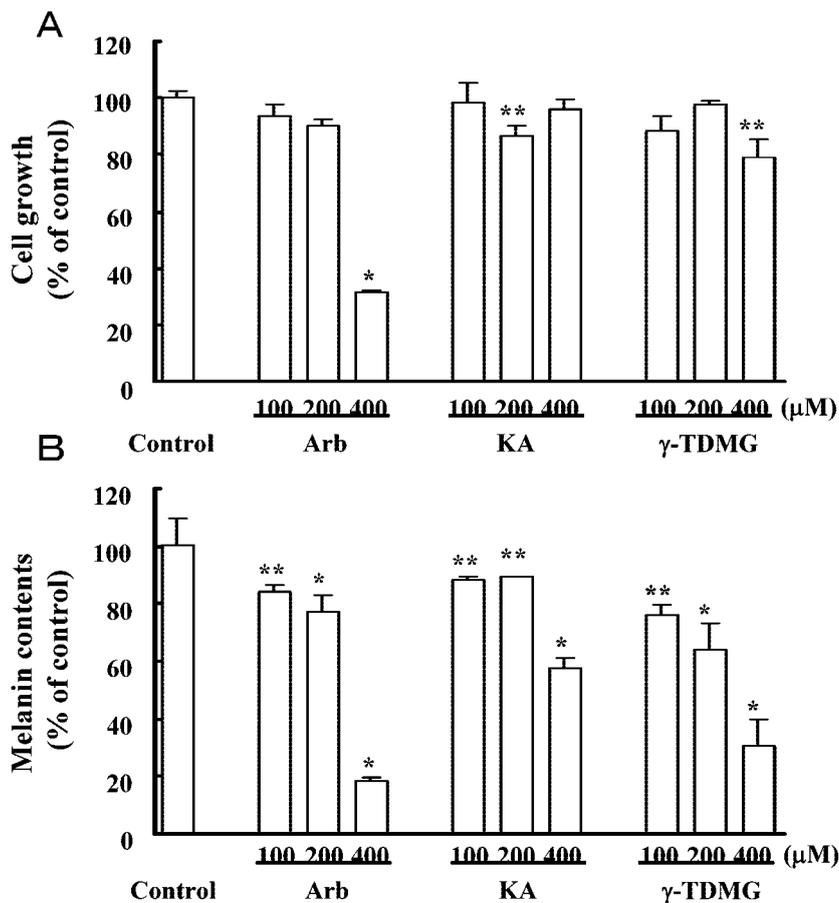


Fig. 17. Effects of γ -TDMG Treatment on Cell Proliferation and Melanin Synthesis

B16 melanoma cells were treated with various concentrations of Arbutin (Arb), Kojic acid (KA) and γ -TDMG. After 4 days, cell number and melanin concentration in melanoma. A: cell growth, B: melanin contents. Each value represents the mean \pm S.D. ($n \geq 3$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control.

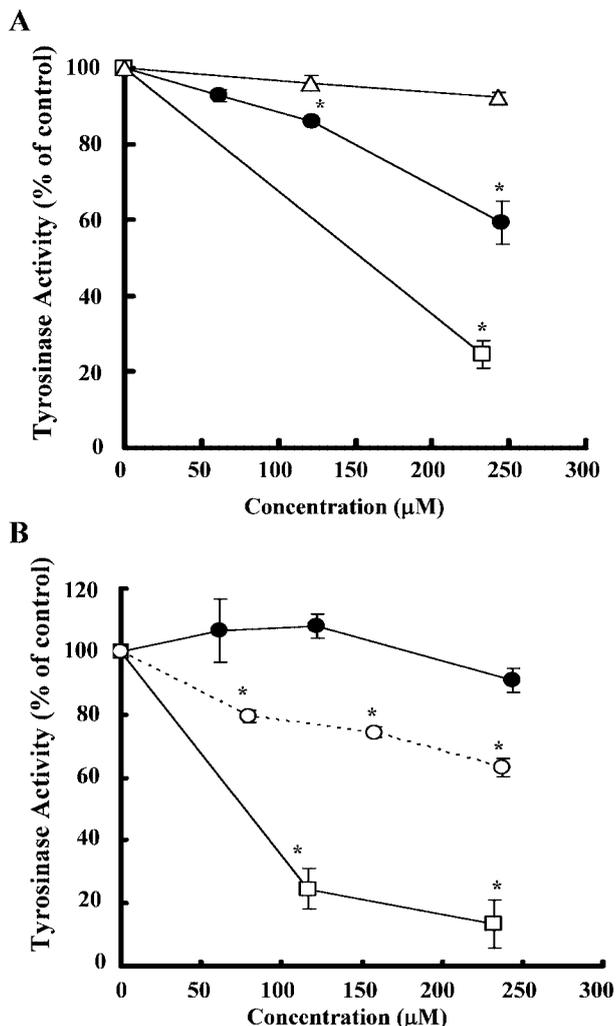


Fig. 18. Effects of γ -TDMG Treatment on Tyrosinase Activities of B16 Melanoma and Mushroom

The tyrosinase activities of B16 melanoma cells (A) and mushroom (B) were treated with γ -TDMG, γ -Toc, arbutin (Arb) or kojic acid (KA). Results are expressed as percentages of control, and data are mean \pm S.D. of three determinations. Each value represents the mean \pm S.D. ($n=3-4$). ** $p < 0.01$ vs. control.

働く厚生労働省「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告」にあることから、化粧品として毎日、長期間使用することを考慮すると問題が残る。一方、 γ -TDMGは、副作用は構造上考え難いので、実際の使用に適していると言える。

5-4. 総括 われわれは高田らによって開発された γ -TDMG 塗布が UV 照射による皮膚の炎症、脂質過酸化、細胞死、色素沈着などに対して、抑制効果を持つことを明らかにした。すなわち、 γ -TDMGは、1) 抗酸化作用、2) COX-2 活性阻害作用、3) iNOS 発現阻害作用、4) チロシナーゼ活性阻害による色素沈着作用などの効果を持つことを

in vivo の実験で明らかにした。ヒトへの適応については高田らが目下検討している最中で、美白効果を持つことを明らかにしている。皮膚科医師の指導の下に使用されているが、使用例が少なく、今後期待する部分が多い。

近年、 α -Toc はサプリメントあるいは化粧品としての使用が盛んであるが、2004年の米国循環器学会で高用量 (268 mg/d) のビタミン E 摂取は寿命を短くすると言う報告がなされ、大きな反響を呼んだ。^{39,40)} データの取り方などに問題があり、有害であると決め付ける判定には問題があると批判されている。⁴¹⁾ しかし、サプリメントや健康食品に対するわが国の法規制が甘いことを考えると、高用量摂取は国民の健康上危惧すべきであると考えざるを得ない。医薬品との併用はビタミン E が薬物代謝酵素を誘導することから、特に注意が必要で、臨床現場での薬剤師のサプリメント投与に対して果たす役割は重要であると言える。

REFERENCES

- 1) Molina M. J., Rowland F. S., *Nature*, **249**, 810-812 (1974).
- 2) De Grujil H. R., Sterenborg H. J., Forbes P. D., *Cancer Res.*, **53**, 53-60 (1993).
- 3) Fuchs J., Huflejt M. E., Rothfuss L. M., Wilson D. S., Carcamo G., *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 769-773 (1989).
- 4) Scharffetter-Kochanck K., Wlashek M., Brenneisen P., Schuen M., Blaudschun R., Wenk J., *Biol. Chem.*, **378**, 1247-1257 (1997).
- 5) Podda M., Traber M. G., Weber C., Yan L. J., Packer L., *Free Radic. Biol. Med.*, **24**, 55-65 (1998).
- 6) Sugawara S., Nizy K., "Sun Ultraviolet Light and Health," Shokaboh Press, Tokyo, 1998.
- 7) Danno K., Horio T., *Photochem. Photobiol.*, **45**, 683-690 (1987).
- 8) Kripke M. L., Fisher M. S., *J. Natl. Cancer Inst.*, **57**, 211-215 (1976).
- 9) Toews G. B., Bergstresser P. R., Streilein J. W., *J. Immunol.*, **124**, 445-453 (1980).
- 10) Araneo B. A., Dowell T., Moon H. B., Daynes R. A., *J. Immunol.*, **143**, 1737-1744 (1989).
- 11) Marks R., Ponsford M. W., Selwood T. S., Goodman G., *Med. J. Aust.*, **24**, 619-622

- (1983).
- 12) Urbach F., Epstein J. H., Forbes P. D., "Ultraviolet Carcinogenesis: Experimental Global and Genetic Aspects," Tokyo Univ. Press, 1974, pp. 259–283.
 - 13) Ahmed N. U., Ueda M., Nikaido O., Osawa T., Ichihashi M., *Br. J. Dermatol.*, **140**, 226–231 (1999).
 - 14) Ichihashi M., Funasaka Y., Ahmed N. U., Chakraborty A. K., Ueda M., "Efficacy of Antioxidant Substances and Prevention of Ultraviolet Radiation-induced Damage," *Excerpta Medica*, 1998, pp. 167–175.
 - 15) Kreamer K. H., Lee M. M., Scotto J., *Carcinogenesis*, **5**, 511–514 (1984).
 - 16) Ziegler A., L'Fell D. J., Kunala S., Sharma H. W., Gailani M., Simon J. A., Halperin A. J., Bbaden H. P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**, 4216–4220 (1993).
 - 17) Ueda M., Ouhtii A., Bito T., Nakazawa K., Lubbe J., Ichihashi M., Yamasaki H., Nakazawa H., *Cancer Res.*, **57**, 370–374 (1997).
 - 18) Ichihashi M., "UV-induced Biological Disorder and the Defense Mechanisms," Vol. 4, Kyoritsu Press, Tokyo, 2000, pp. 95–112.
 - 19) Niki E., "Antioxidants-Free Radical and Biological Defense," Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1994, pp. 5–15.
 - 20) Jiang Q., Shigenaga M. K., Ames B. N., *Am. J. Clin. Nutr.*, **74**, 714–722 (2001).
 - 21) Burton G. W., Traber M. G., Acuff R. V., Walters D. N., Kayden H., Hughes L., Ingold K. U., *Am. J. Clin. Nutr.*, 67669–67683 (1998).
 - 22) Goti D., Balazs Z., Panzenboeck U., Hrzencjack A., Reicher H., Wagner E., Zechner R., Malle E., Sattler W., *J. Biol. Chem.*, **277**, 28537–28544 (2002).
 - 23) Birringer M., Drozan D., Flohe R. B., *Free Radic. Biol. Med.*, **31**, 226–232 (2001).
 - 24) Sontag T. J., Parker R. S., *J. Biol. Chem.*, **277**, 25290–25296 (2002).
 - 25) Cooney R. V., Franke A. A., Harwood J. P., Hatch-Pigott V., Custer L. J., Mordan L. J., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**, 1771–1775 (1993).
 - 26) Wechter W. J., Kantoci D., Murray Jr. E. D., D'Amico, D. C., Jung M. E., Wang W. H., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 6002–6007 (1996).
 - 27) Jiang Q., Elson-Schwab I., Courtemanche C., Ames B. N., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 11494–11499 (2000).
 - 28) Huang H. Y., Alberg A. J., Norkus E. P., Hoffman S. C., Comstock G. W., Helzlsouer K. J., *Am. J. Epidemiol.*, **157**, 335–344 (2003).
 - 29) Moyad M. A., Brumfield S. K., Pienta K. J., *Semin. Urol. Oncol.*, **17**, 85–89 (1999).
 - 30) Jiang Q., Wong J., Fvst H., Saba J. D., Ames B. N., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 17825–17830 (2004).
 - 31) Kobayashi S., Takehana M., Tohyama C., *Photochem. Photobiol.*, **63**, 106–110 (1996).
 - 32) Kobayashi S., Takehana M., Itoh S., Ogata E., *Photochem. Photobiol.*, **64**, 224–228 (1996).
 - 33) Kobayashi S., Takehana M., Kanke M., Itoh S., Ogata E., *Photochem. Photobiol.*, **67**, 669–675 (1998).
 - 34) Nakayama S., Kato E., Tsuzuki T., Kobayashi S., *J. Invest. Dermatol.*, **121**, 406–411 (2003).
 - 35) Takata J., Hidaka A., Yamasaki A., Hattori A., Fukushima T., Tanabe M., Matsunaga K., Karube Y., Imai K., *J. Lipid Res.*, **43**, 2196–2204 (2002).
 - 36) Yasuoka S., Takata J., Karube Y., Katoh E., Tsuzuki T., Kizu J., Tsuchiya M., Kobayashi S., *Photochem. Photobiol.*, **81**, 908–913 (2005).
 - 37) Yoshida E., Watanabe T., Takata J., Yamazaki M., Karube Y., Kobayashi S., *J. Invest. Dermatol.*, **126**, 1633–1640 (2006).
 - 38) Kuwabara Y., Watanabe T., Yasuoka S., Fukui K., Takata J., Karube Y., Okamoto Y., Asano S., Katoh E., Tsuzuki T., Kobayashi S., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1175–1179 (2006).
 - 39) Miller III E. R., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R. A., Appel L. J., Guallar E., *Ann. Intern. Med.*, **142**, 37–46 (2005).
 - 40) Lonn E., Bosch J., Yusuf S., Sheridan P., Pogue J., Arnold J. M., Ross C., Arnold A., Sleight P., Probstfield J., Dagenais G. R., Hope-Too Investigators, *JAMA*, **298**, 1338–1347 (2005).
 - 41) Niki E., *Vitamin*, **79**, 27–29 (2005).