

栄養機能食品

VマックスプラスA

-皮膚粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎、
口内炎改善のサプリメント-

第23回 E&Cオンライン研修会
令和4（2022）年8月22日（月）

東洋酵素化学株式会社／女子栄養大学 林 修

VマックスプラスA成分表

チョコラBBプラス比較

| 一般名 | VマックスプラスA | | チョコラBBプラス | 栄養機能食品の基準 mg | 厚生労働省公示 |
|--------------------------|--------------|---------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| | 一日8錠あたり mg | | 一日2錠あたり mg | 上限値/下限値 | 摂取量上限値 |
| チアミン硝酸塩 B1 | 20.0 | | 20.0 | 25/0.30 | 設定なし |
| リボフラビン リン酸エステルNa B2 | 38.0 | リボフラビンとして 約30 mg | 38.0 | 12/0.33 | 設定なし |
| ピリドキシン塩酸塩 B6 | 50.0 | | 50.0 | 10/0.30 | ピリドキシンとして 45 mg (15歳以上) |
| ビオチン B7 | 0.5 | | | 0.5/0.014 | 設定なし |
| ニコチン酸アミド (ナイアシン) B3 | 40.0 | | 40.0 | 60/3.3 | 250 mg (12歳以上女性) |
| パントテン酸カルシウム B5 | 20.0 | | 20.0 | 30/1.65 | 設定なし |
| アスタキサンチン2% 粉末 | 50.0 | 1 mg as Ax | | | |
| ビートセラミド | 50.0 | | | | |
| 有孢子乳酸菌(ラクリスS) | 40.0 | 2億個 | | | |
| にがり(室戸深層水) 炭酸カリウム | 361.2 | 100 mg as Mg | | | |
| ビール酵母 | 400.0 | | | | |
| ビートオリゴ糖 | 666.3 | | | | |
| 植物油脂 | 24.0 | | | | |
| 計 | 1,760.0 | | 168.0 | | |

肌のバリア機能（保湿力）を高め、
 疲れた時、肌あれ、口内炎を体の中
 から改善する機能性表示食品

皮膚・粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎、口内炎へのはたらき

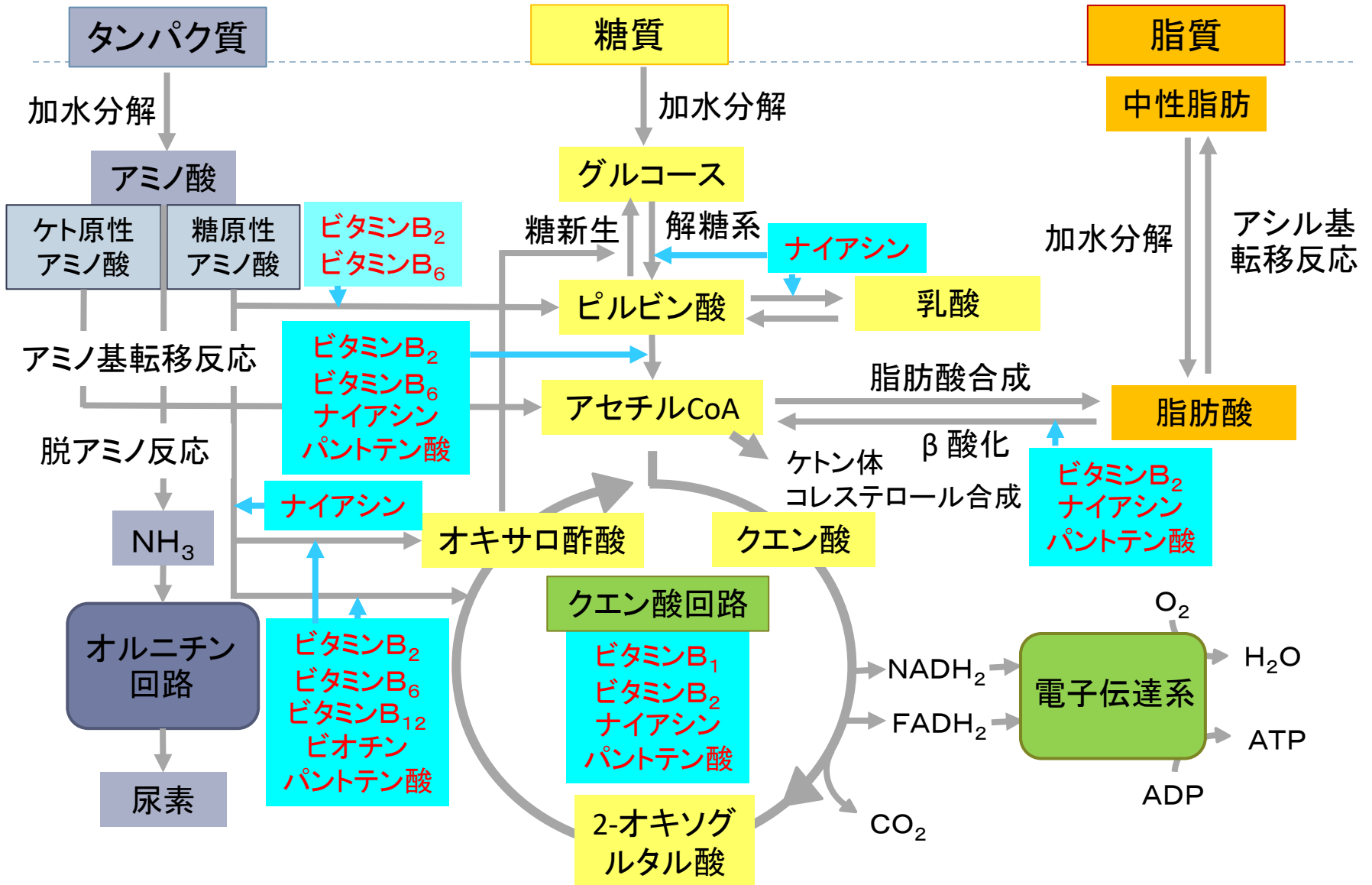
1. ビタミンB群とビオチン
2. 有孢子乳酸菌とアレルギー
3. ビートオリゴ糖(ラフィノース)とアトピー性皮膚炎
4. セラミド、にがりMgの肌保善効果
5. バリアー機能維持によるアレルギー対処
6. アスタキサンチンと口内炎・単純疱疹



ビタミンB群の補酵素型の名称とはたらき

| ビタミン | ビタミンの補酵素型 | 働き | 不足すると |
|------------------|---|---------------------------------|----------------------|
| チアミン B1 | チアミンピロリン酸(TPP) | 糖質をエネルギーに変える。 皮膚や粘膜の健康維持を助ける | 脚気(全身倦怠、浮腫)、ウェルニッケ脳症 |
| リボフラビン B2 | フラビンモノヌクレオチド(FMN) フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD) | 脂質をエネルギーに変える | 口唇炎、口内炎 |
| ナイアシン (ニコチン酸) B3 | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD) | エネルギー産生。皮膚や粘膜の健康維持を助ける | ペラグラ(慢性消耗性障害) |
| パントテン酸 B5 | コエンザイムA(CoA) | 脂肪酸の代謝、β酸化。皮膚や粘膜の健康維持を助ける | 成長障害、皮膚・毛髪障害 |
| ピリドキシン B6 | ピリドキサルリン酸(PLP) ピリドキサミン(PMP) | アミノ基転移 | 皮膚炎、口内炎 |
| ビオチン B7 | ビオシチン | 糖新生。皮膚や粘膜の健康維持を助ける | 脱毛、皮膚炎 |
| 葉酸 B9 | テトラヒドロ葉酸 | プリン塩基の生合成 | 巨赤芽球性貧血 |
| コバラミン B12 | メチルコバラミン アデノシルコバラミン | メチオニン合成 テトラヒドロ葉酸合成 | 悪性貧血(巨赤芽球性貧血) |

エネルギー産生系とビタミンB群との関係



ビオチン（ビタミンH） B7

皮膚や粘膜の健康維持を助ける（成人1日当たり栄養所要量：男女共30 μg）

▶ 生体内での生成

1. 腸内細菌（ビオチンシンターゼ）の作用により6-カルボキシヘキサノエートから合成される
2. 食物中のタンパク質と結合したビオチン～ビオシチンやビオチニルペプチド から、ビオチニダーゼにより遊離型となる。サプリメントには遊離型ビオチンが含まれる

▶ はたらき

遊離型ビオチンは、カルボキシル基転移酵素（カルボキシラーゼ）の補酵素として～ピルビン酸カルボキシラーゼ（糖代謝に関与）、アセチルCoAカルボキシラーゼ（脂肪酸合成に関与）、プロピオニルCoAカルボキシラーゼ（アミノ酸や脂肪酸代謝に関与）の働きを助ける

通常不足することはないが、不足すると脂肪の代謝が低下しプロスタグランジンPGE2 が増えてアトピー症状が出やすくなる

▶ 皮膚炎等でのビオチン欠乏にはVマックス+Aが効果的（8錠中500μg含有）

ビオチンとアトピー性皮膚炎

- ▶ アトピー性皮膚炎患者では、血清ビオチン濃度が基準値の半分以下(基準値 1.6-3.7 ng/ml)
- ▶ 5年以上軽快しないアトピー性皮膚炎患者において、ビオチニダーゼ活性の低下例が3-4%見出され、ビオチン値も健常者の10%以下
- ▶ ビオチン(5mg/日)を投与することで、顔面の湿疹が消失

- ・渡邊敏明:ビオチンの生理機能と健康影響『ビタミン広報センター』第106号、2003年1月
<http://www.vic-japan.gr.jp/vicj/no.106/106.pdf>
- ・likura Y et al.: Oral biotin treatment is effective for atopic dermatitis in children with low biotinidase activity. *Acta Paediatr Scand* **77**, 762-763 (1988)

尋常性乾癬に対するビオチンの治療効果

▶ 尋常性乾癬に対するビオチン投与の治療効果

尋常性乾癬:皮膚の角質が増え、鱗屑ができる皮膚疾患

- ▶ ビオチン内服によって、28例中 著効7, 有効11, やや有効4, 不変5, 増悪1 の成績を認めた

木村修一ら:第284回ビタミンB研究会 169-170(1985年4月)

<https://atopy.com/>尋常性乾癬



▶ 掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、ニキビに対するビオチン療法(ビオチン+善玉菌+ビタミンC)

掌蹠膿疱症(しょうせきのうほうしょう):手掌と足底に無菌性小膿疱が多発し、寛解・増悪を繰り返す難治性の皮膚疾患

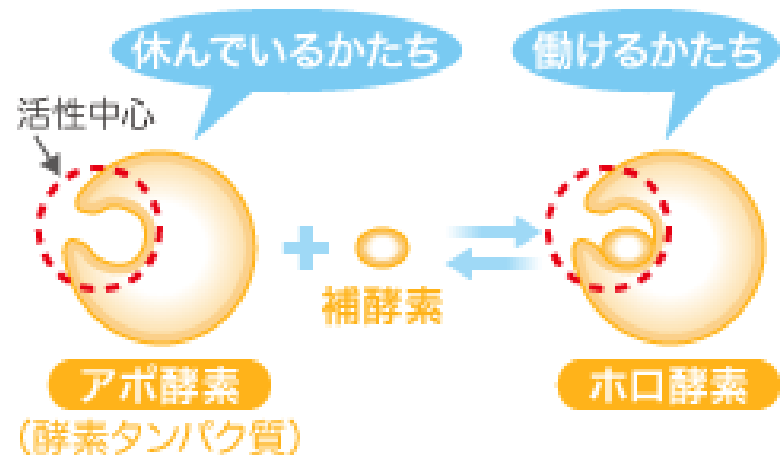
- ▶ ビオチンは、細胞膜を形成するコレステロールやコラーゲン生成に必要
- ▶ 乳酸菌やビフィズス菌は、腸内でビオチンを合成
- ▶ ビタミンCやアスタキサンチンは、活性酸素のはたらきを抑える

Beauty & Health Research <https://bandh.org/biotin.html#:~:text=ビオチンが欠乏すると>

ビタミンB群の適正な補充は フレイルの予防

- ▶ ビタミンB群は、糖質・脂質・タンパク質のエネルギー代謝に欠かせない補酵素
- ▶ 私たちが生活・活動するにはエネルギー(ATP)が必要、特に筋肉組織では、ATPを多く消費する

エネルギー代謝を担う酵素の多くは不活性型のアポ酵素
その活性中心にビタミンB1などの補酵素が結合し、酵素としてはたらく



皮膚・粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎、口内炎へのはたらき

1. ビタミンB群とビオチン
2. 有孢子乳酸菌とアレルギー
3. ビートオリゴ糖(ラフィノース)とアトピー性皮膚炎
4. セラミド、にがりMgの肌保善効果
5. バリアー機能維持によるアレルギー対処
6. アスタキサンチンと口内炎・単純疱疹



乳酸菌（有孢子乳酸菌 *Bacillus coagulans*）

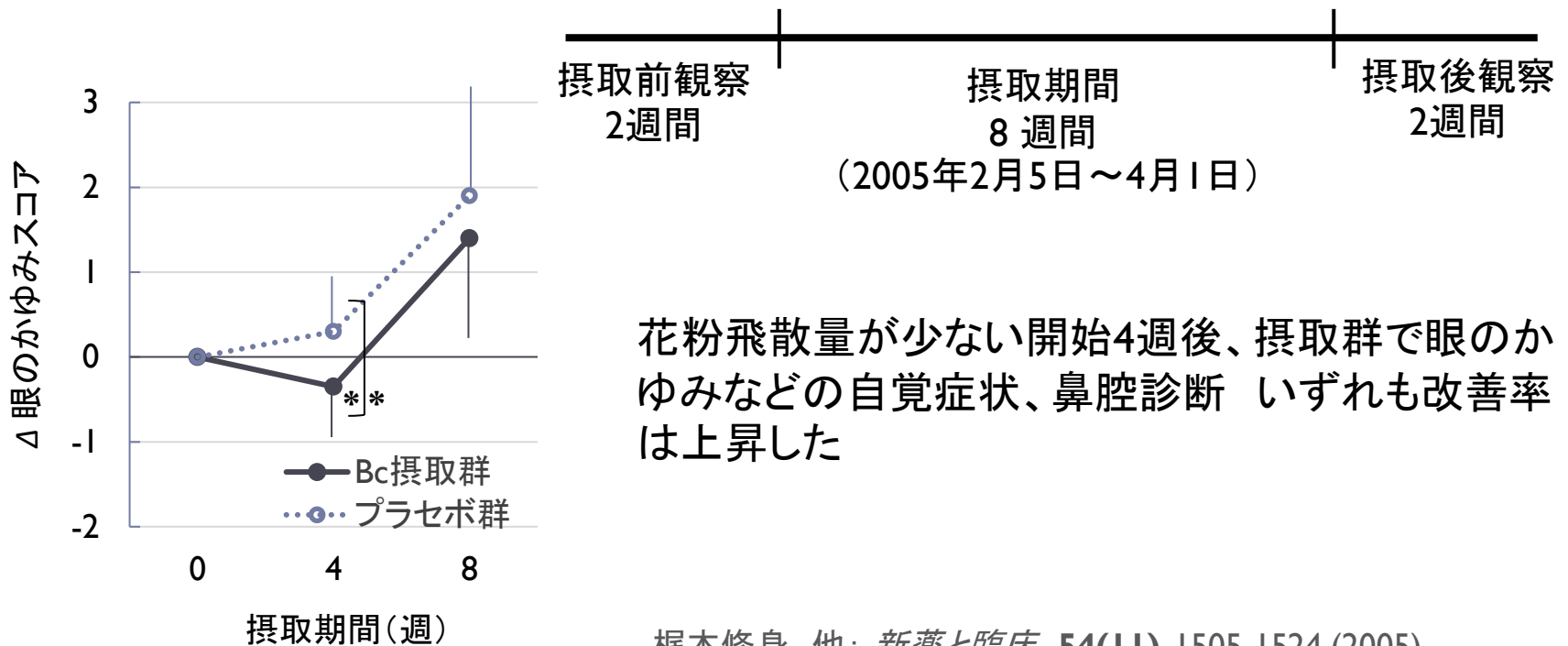
- ▶ 芽胞* 形成する有孢子乳酸菌は、芽胞形成しない乳酸菌と比べ熱や酸に安定、胃酸によるダメージも受けにくい
- ▶ 生きたまま腸内まで届いて、プロバイオティクス** としてはたらく
食物繊維やオリゴ糖を分解して乳酸（短鎖脂肪酸）をつくり、腸内環境を整え、悪玉菌の増殖をおさえる
- ▶ 異常増殖する菌に拮抗的に作用し腸内フローラのバランスを正常化
- ▶ 過敏性腸症候群での腹痛や膨満感の改善、*Clostridium difficile* による難治性下痢の再発防止の報告

芽胞* : *Bacillus* 属や*Clostridium* 属細菌にみられ、酸や熱など生存に不利な環境下では芽胞を形成して抵抗する

プロバイオティクス** : 乳酸菌やビフィズス菌、納豆菌など腸まで届いて有用に働く細菌

スギ花粉症に対する有孢子性乳酸菌 *Bacillus coagulans* の有用性

- ▶ 対象：スギ花粉症既往歴のある健常男女（20-65歳、55名）
- ▶ *Bacillus coagulans* SANK70258（ラクリスS）4億個／カプセル、1カプセル／日（午前）
摂取群およびプラセボ群
- ▶ 無作為化二重盲検比較試験



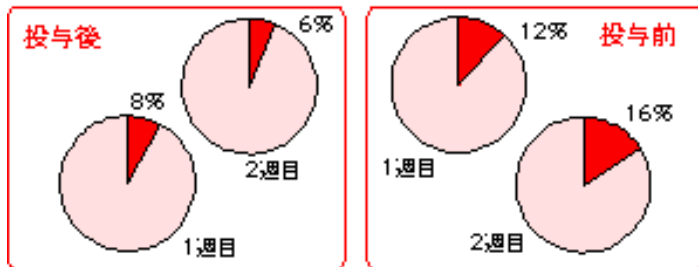
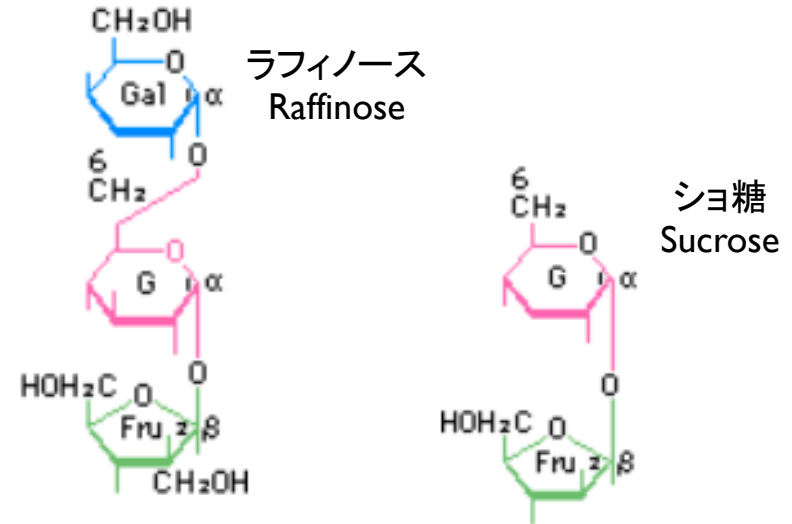
皮膚・粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎、口内炎へのはたらき

1. ビタミンB群とビオチン
2. 有孢子乳酸菌とアレルギー
3. ビートオリゴ糖(ラフィノース)とアトピー性皮膚炎
4. セラミド、にがりMgの肌保善効果
5. バリアー機能維持によるアレルギー対処
6. アスタキサンチンと口内炎・単純疱疹

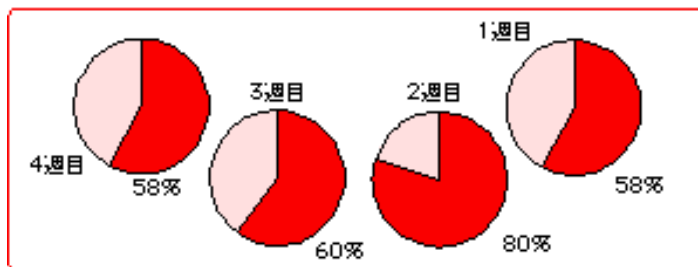


ビートオリゴ糖 (ラフィノース Raffinose)

D-ガラクトース、D-グルコースおよび
D-フラクトース各1分子から構成される
(ガラクトースにシヨ糖が結合) 三糖類
難消化性のオリゴ糖



Stop ▲ ラフィノース投与中 (15g) ▼ Raffinose



ラフィノース投与による総菌数に対する
ビフィズス菌の割合の変化 n=7

■ ビフィズス菌
□ その他

- ▶ 腸内ビフィズス菌増殖効果が顕著 (左図)

15g 摂取後1~2週間で60~80% にまで増殖

- ▶ 思春期・成人のアトピー性皮膚炎に対するラフィノースの治療効果

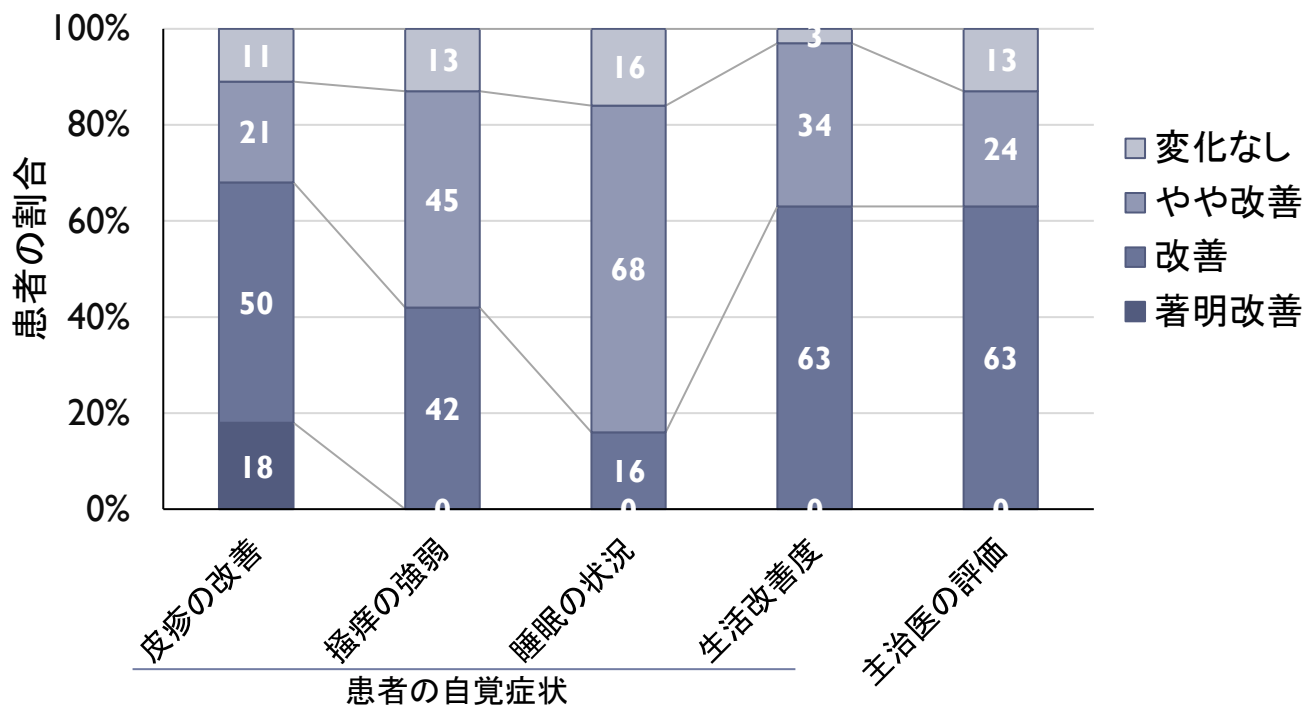
思春期・成人のアトピー性皮膚炎患者 38 名、1 日 4g、
4 カ月間摂取により、*Bifidobacterium* は平均3.3 倍増加、
また皮膚疹が改善された

千葉ら: *アレルギーの臨床* 283, 1039 (2001)

日本甜菜製糖(株) <https://www.nitten.co.jp/raffinose.html>

アトピー性皮膚炎に対するラフィノースの治療効果

対象: 思春期～成人のアトピー性皮膚炎患者38名(平均24歳、男3・女35)
4g ビートオリゴ糖(ラフィノース)／日、4ヶ月間 (抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬、漢方薬内服やステロイドおよび非ステロイド外用剤など標準的治療は併用)



ラフィノース投与後の皮疹改善度～患者自覚症状 著明改善18%、改善50%。
主治医の評価でも、63%の改善を示した

千葉ら: アレルギーの臨床 283, 1039 (2001)

皮膚・粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎、口内炎へのはたらき

1. ビタミンB群とビオチン
2. 有孢子乳酸菌とアレルギー
3. ビートオリゴ糖(ラフィノース)とアトピー性皮膚炎
4. セラミド、にがりMgの肌保善効果
5. バリアー機能維持によるアレルギー対処
6. アスタキサンチンと口内炎・単純疱疹

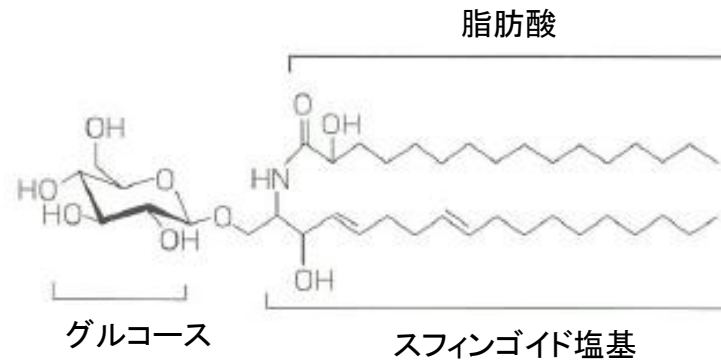


ビートセラミド

セラミドはヒト脳から見出された脂質で、スフィンゴイド塩基と脂肪酸から構成される。通常は配糖体として組織に存在している。

動物では、皮膚、脳灰白質、赤血球に多く存在している。

表皮組織中セラミドは、保湿、保護作用をもち、肌の健康を保つ上で重要

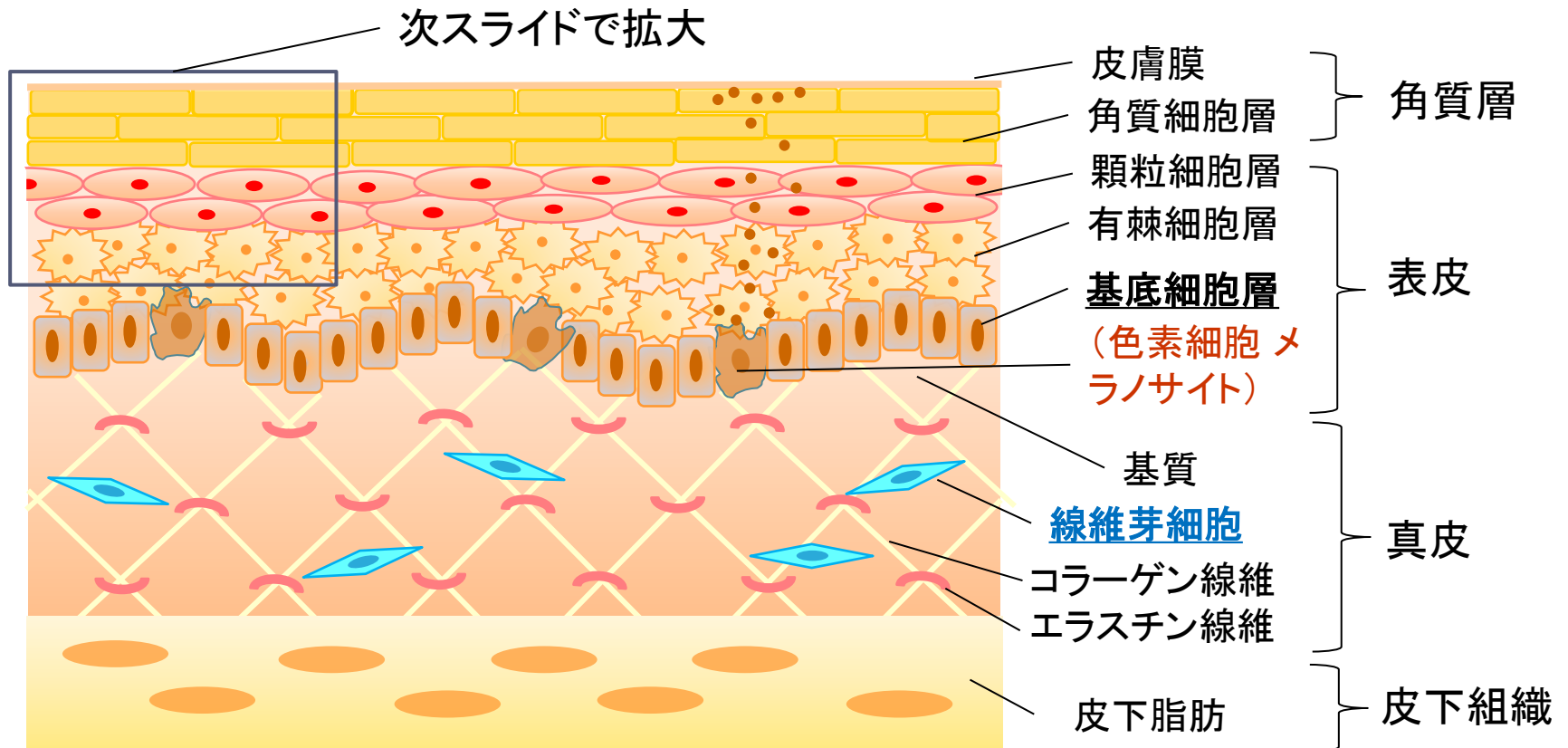


ビート由来の代表的なグルコシルセラミド
脂肪酸のほとんど(96%)は、2-ヒドロキシパルミチン酸

一般的なセラミドは米、トウモロコシ、小麦、ミルク由来のものが多いが、アレルギー表示対象品目ではないビート(甜菜)由来のものはアレルギー対応として矛盾ない。

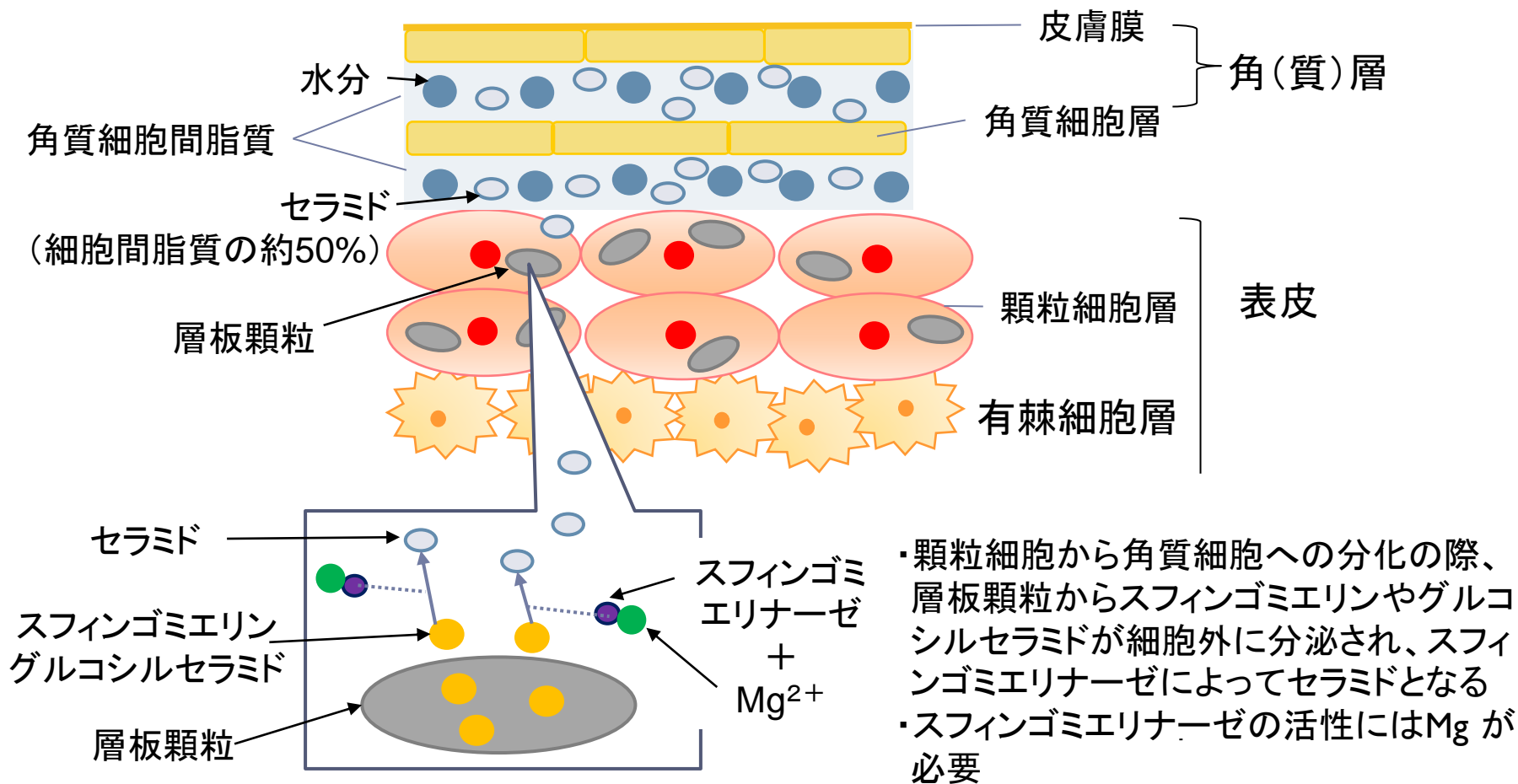
皮膚の構造

- ・基底層では、毎日新しい角化細胞が生まれている。角化細胞は分化しながら押し上げられ4週間で角質細胞となる
- ・線維芽細胞は、コラーゲンやエラスチンなど美肌・保湿成分をつくる



皮膚セラミド産生とマグネシウムMg

角質層と表皮組織拡大図



「アトピー性皮膚炎とマグネシウムについて」を参照して描画 <https://mgworld.aoyama-wefit.com/effect/atopy/>

ビートセラミドのヒト皮膚粘弾性への効果

対象: 乾燥肌との自覚傾向のある女性35名 (40.9±4.2歳)

ビートセラミド0, 20, 60 mg (グルコシルセラミドとして0, 0.6, 1.8 mg) / 日 4~8週間 摂取

キュートメーターCutometerにて 皮膚粘弾性、くすみ、シワなどを計測

| | Control (n=11) | | LD group (n=12) | | | HD group (n=12) | | |
|---------|----------------|------------|-----------------|-----------|------------|-----------------|-------------|------------|
| | week 0 | week 4~8 | week 0 | week 4~8 | p vs. Cont | week 0 | week 4~8 | p vs. Cont |
| 乾燥肌 | 3.9±0.8 | 3.4±0.8** | 3.9±1.0 | 3.3±0.9* | 0.837 | 3.8±1.0 | 3.4±0.8 | 0.295 |
| くすみ | 3.1±0.7 | 2.9±0.6 | 3.1±0.8 | 3.0±1.1 | 0.784 | 3.5±1.2 | 3.0±1.1* | 0.292 |
| シミ・そばかす | 3.0±0.6 | 2.8±0.6 | 3.1±1.0 | 3.2±0.6 | 0.632 | 3.8±0.8 | 3.3±1.0* | 0.287 |
| 弛んだ肌 | 3.3±0.6 | 2.7±0.8** | 3.1±0.9 | 3.0±0.9 | 0.038 | 3.3±1.3 | 3.0±0.8 | 0.488 |
| 目尻シワ | 2.6±0.9 | 2.8±0.8 | 3.5±1.1 | 3.1±1.1 | 0.012 | 3.5±1.0 | 3.3±0.8 | 0.141 |
| 肌荒れ | 2.8±0.6 | 2.2±0.5** | 3.1±1.0 | 2.7±0.9 | 0.687 | 3.2±0.9 | 2.7±1.0** | 0.407 |
| 肌弾性 R2 | 0.51±0.07 | 0.54±0.07* | 0.55±0.07 | 0.58±0.07 | 0.085 | 0.51±0.05 | 0.58±0.05** | 0.023 |
| 同 R7 | 0.23±0.05 | 0.23±0.05 | 0.24±0.04 | 0.25±0.03 | 0.242 | 0.21±0.03 | 0.24±0.03* | 0.012 |

mean±SD, *, p<0.05, **, p<0.01 vs. week 0 (ウィルコクソンの符号順位検定)

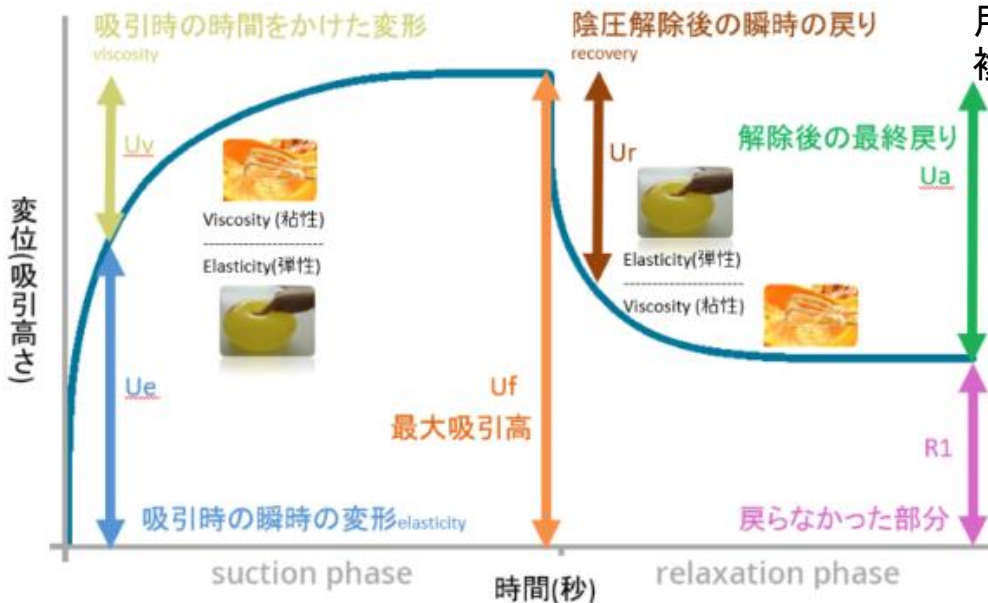
皮膚粘弾性測定装置 キュートメーター

Cutometer DUAL MPA580



プローブ先端の開口部から陰圧で皮膚を一定時間吸引した後、陰圧解除する。開口部に配置されたプリズムを用いて皮膚の変位をモニタリングし、皮膚の状態を示す複数のパラメーターが計算される

得られた波形から粘性・弾性特性を定め、その変位量の比から皮膚の力学特性を算出



株式会社インテグラルHPより

<https://www.integralcorp.jp/skin/measuring/cutometer-dualmpa580/>

$$R0 = U_f$$

$$R1 = U_f - U_a$$

$$R2 = U_a/U_f$$

$$R3 = \text{最後の波形の高さ}$$

$$R4 = \text{最後の波形の戻らなかった部分}$$

$$R5 = U_r/U_e$$

$$R6 = U_v/U_e$$

$$R7 = U_r/U_f$$

$$R8 = U_a$$

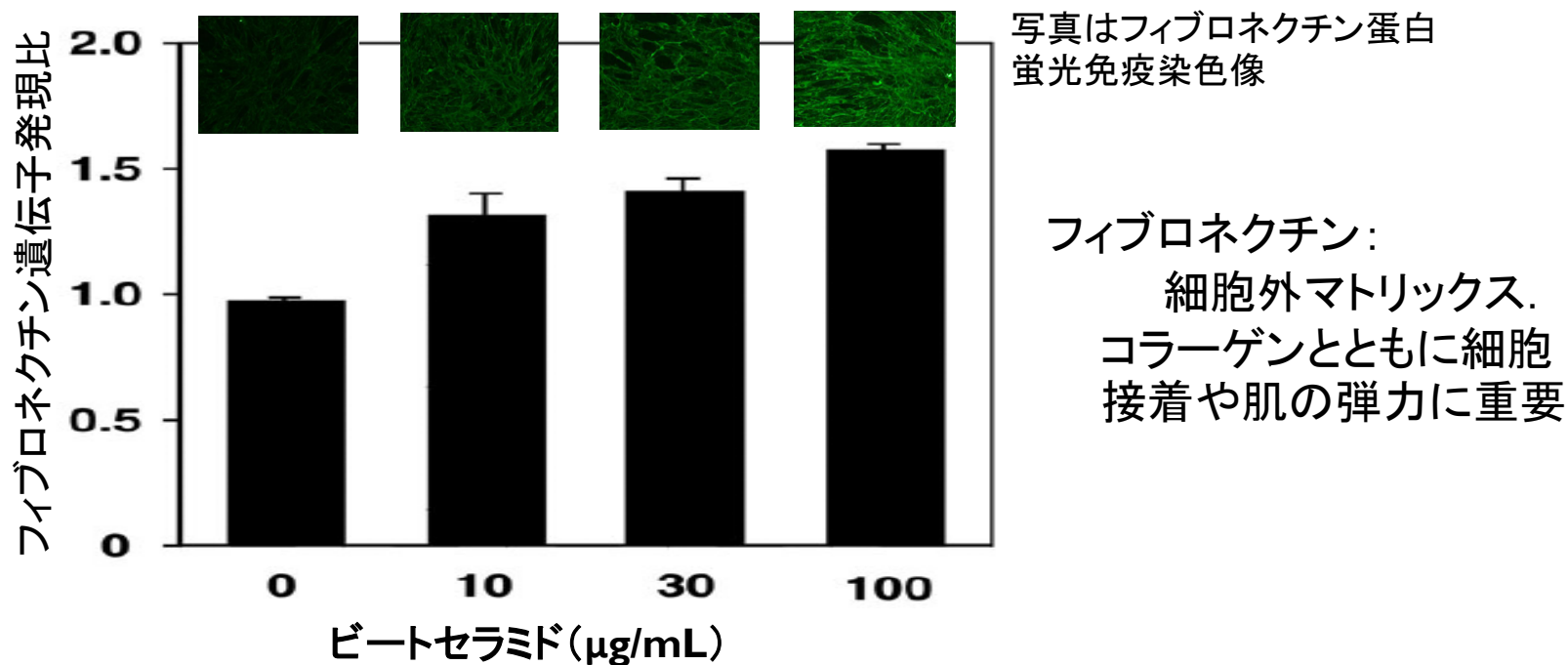
$$R9 = \text{最後と最初の波形の高さの差}$$

$$R10 = \text{最初と最後の波形の戻りの差}$$

セラミドの保湿効果とダメージ肌 抑制効果

1. ヒト皮膚線維芽細胞におけるフィブロネクチン産生促進

(堀未央 同志社大学、岩手医科大学)



ビートセラミド添加により、フィブロネクチン、コラーゲン産生ともに促進

菅野、吉岡: フードスタイル21 14(5), 42-44 (2010)

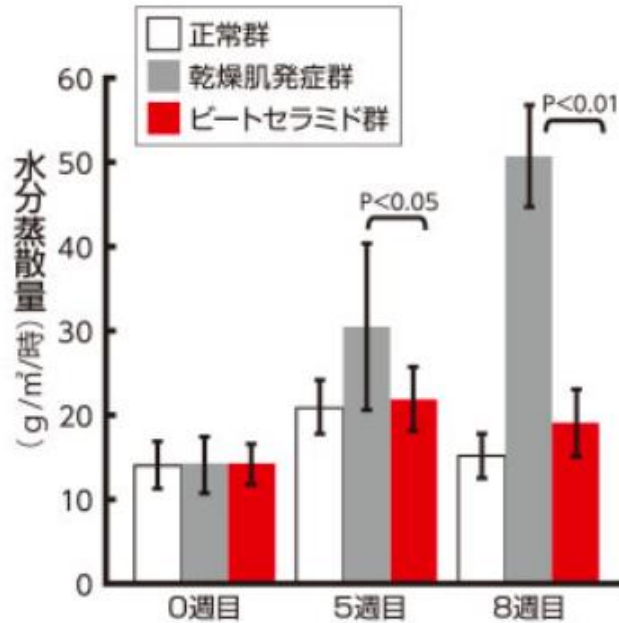
Hori M et al.: Anti-Aging Medicine 7, 129-142 (2010)

セラミドの保湿効果とダメージ肌抑制効果

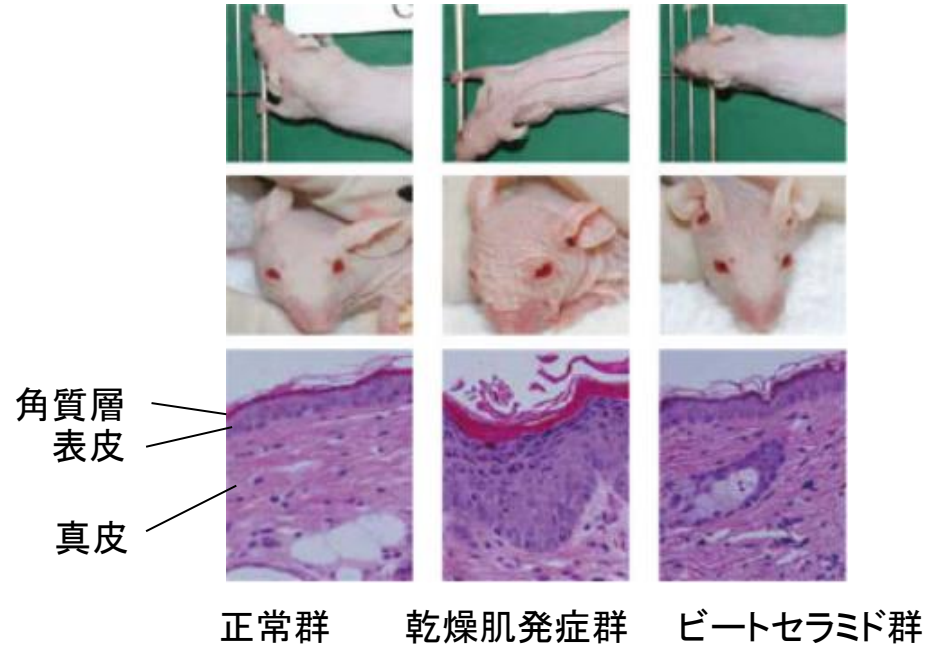
2. 乾燥肌改善作用～ヘアレスマウス実験(浜松医科大学)

正常群: HR-1ヘアレスマウス、乾燥肌発症群: HR-AD(Mg 欠乏食)、
ビートセラミド群: ビーセラミド1%添加 HR-AD食、8週間摂取

マウス皮膚水分蒸散量に対する
ビートセラミドの効果



マウス体幹と頭部皮膚状態および
頭部皮膚組織のHE染色像



- ・ビートセラミド群の水分蒸散量は、正常対照群と同程度(左グラフ)
- ・乾燥肌発症HR-AD(Mg 欠乏食)群でみれたシワや鱗屑、紅斑は、ビートセラミド群ではみられなかった。
- ・組織染色像—乾燥肌発症群でみられた角質層の重積と表皮の肥厚は、ビートセラミド群ではみられなかった。

(株)明治フードマテリア HPより

Kawano K et al.: *Phytotherapy Research* 27,775-783 (2013)

にがり（苦汁）Mg の効用

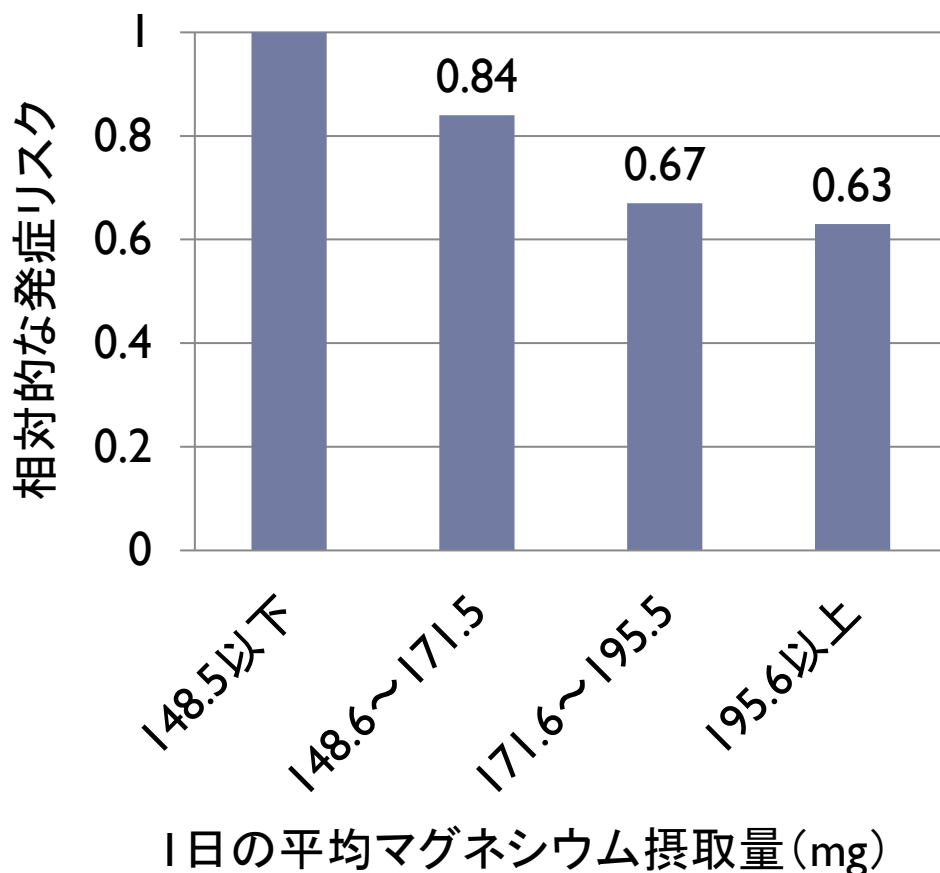
- ▶ 海水から塩（NaCl）を結晶化させた残りの液体。
塩化マグネシウム $MgCl_2$ が主成分
昔から豆腐をつくる凝固剤として使用されてきた
- ▶ にがりは、皮膚の細胞を活性化し、乾燥・かゆみを抑え、
保湿成分のセラミドとともに美肌効果が期待できる

マグネシウムと肌の保善

- ▶ マグネシウムは保湿効果が強い。またセラミド合成に必要。皮膚バリアー機能に欠かせない。マグネシウム不足では皮膚炎症がみられる。
- ▶ 他に
 - ▶ カルシウムによる血管収縮・マグネシウムによる血管拡張⇒心筋収縮の低下
 - ▶ 糖尿病リスクの低下
 - ▶ マグネシウムによる筋肉形成の促進(2021年(株)赤穂化成)
筋芽細胞培養実験において、にがり(Mg)は“筋管”形成の度合いを高めた

マグネシウム摂取が糖尿病発症リスクを低下

マグネシウム摂取量と糖尿病発症リスクの関係 九州大 久山町研究



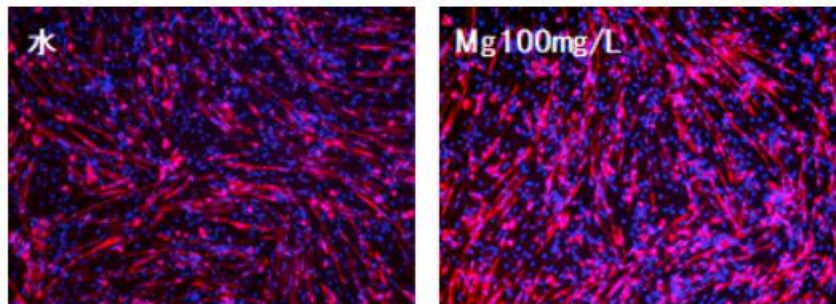
健診で糖尿病でない40~79歳の住民1999人を、マグネシウムの1日平均摂取量によって4グループに分けて1988~2009年まで追跡

マグネシウム摂取量が増えるほど糖尿病のリスク低下。

・インスリン抵抗性の人や飲酒習慣など糖尿病リスクが高いとされる人で、より高い予防効果がみられる。

(日本糖尿病学会 2012 横浜市)

にがり Mg による筋肉形成の促進

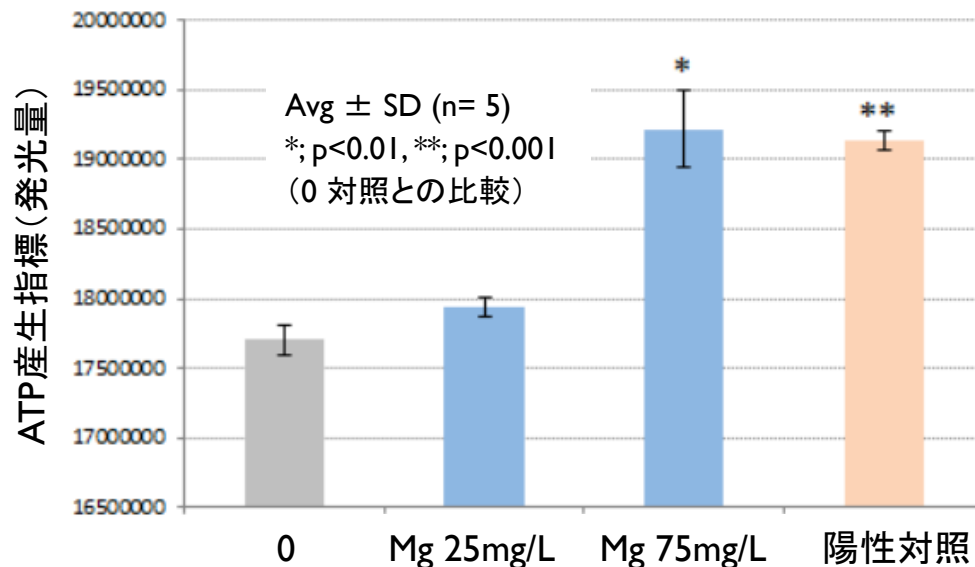


培養筋細胞における筋管(赤色)形成の比較

Mg 100mg/Lでは
筋管(赤色)が
多く形成

筋管: 筋繊維形成、筋繊維と融合して骨格筋再生に係わる組織

筋細胞におけるMg によるATP 産生促進作用



筋細胞培養液中Mg「にがり」量に応じて、筋細胞でのATP産生量が増えた

皮膚・粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎、口内炎へのはたらき

1. ビタミンB群とビオチン
2. 有孢子乳酸菌とアレルギー
3. ビートオリゴ糖(ラフィノース)とアトピー性皮膚炎
4. セラミド、にがりMgの肌保善効果
5. バリアー機能維持によるアレルギー対処
6. アスタキサンチンと口内炎・単純疱疹



食物アレルギーの定義

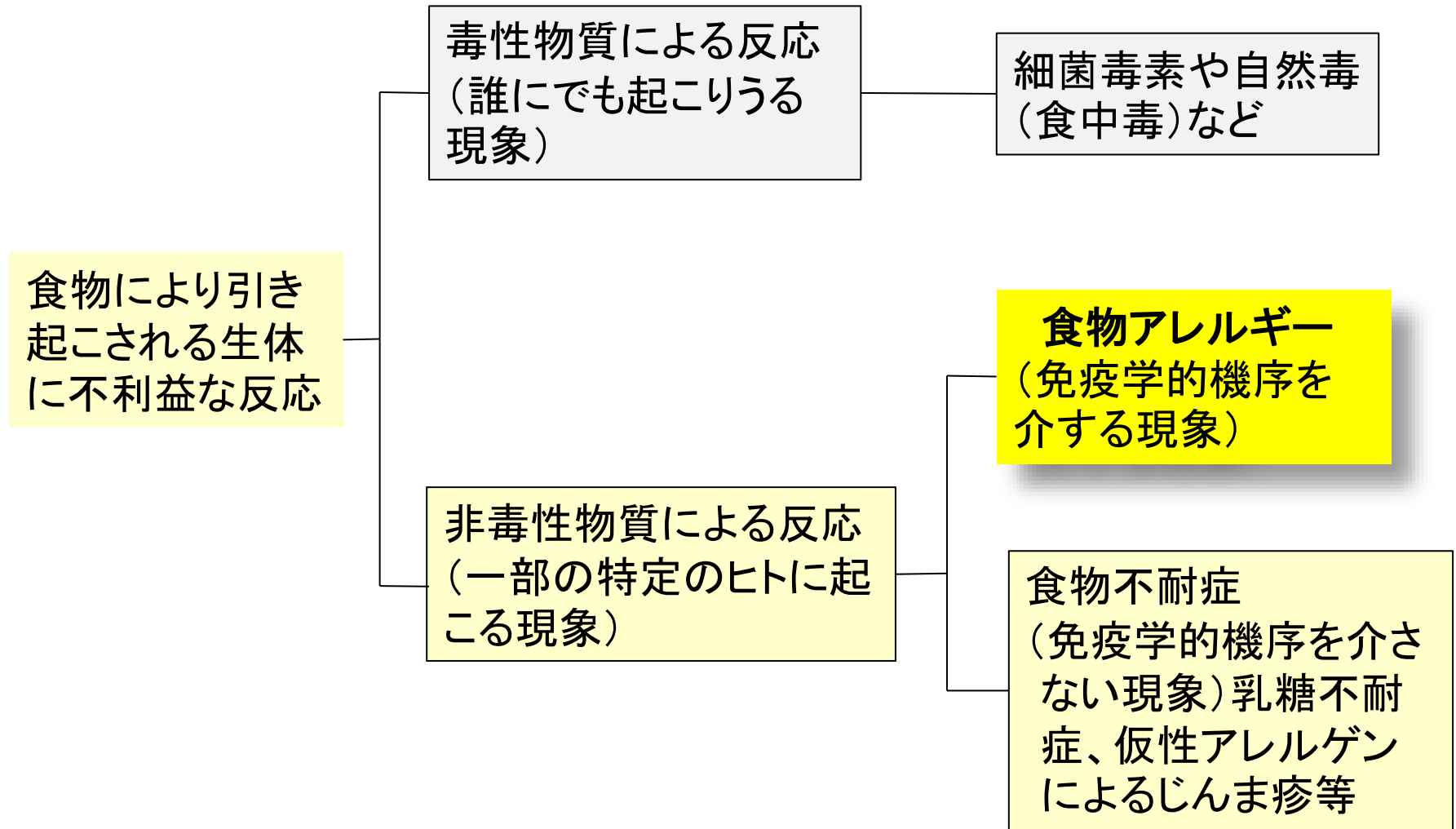
◆原因になる食物を食べたときに起きるアレルギー

⇒食物によって免疫学的な機序を介して不利益な症状が引き起こされる現象

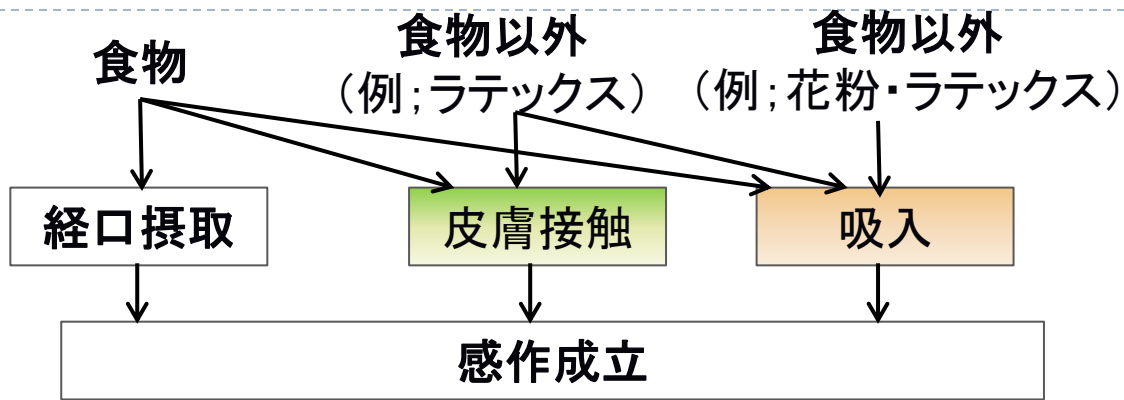
(口からだけでなく皮膚や気道を通して誘発されるものも含む)

「食物アレルギー診療ガイドライン2012」

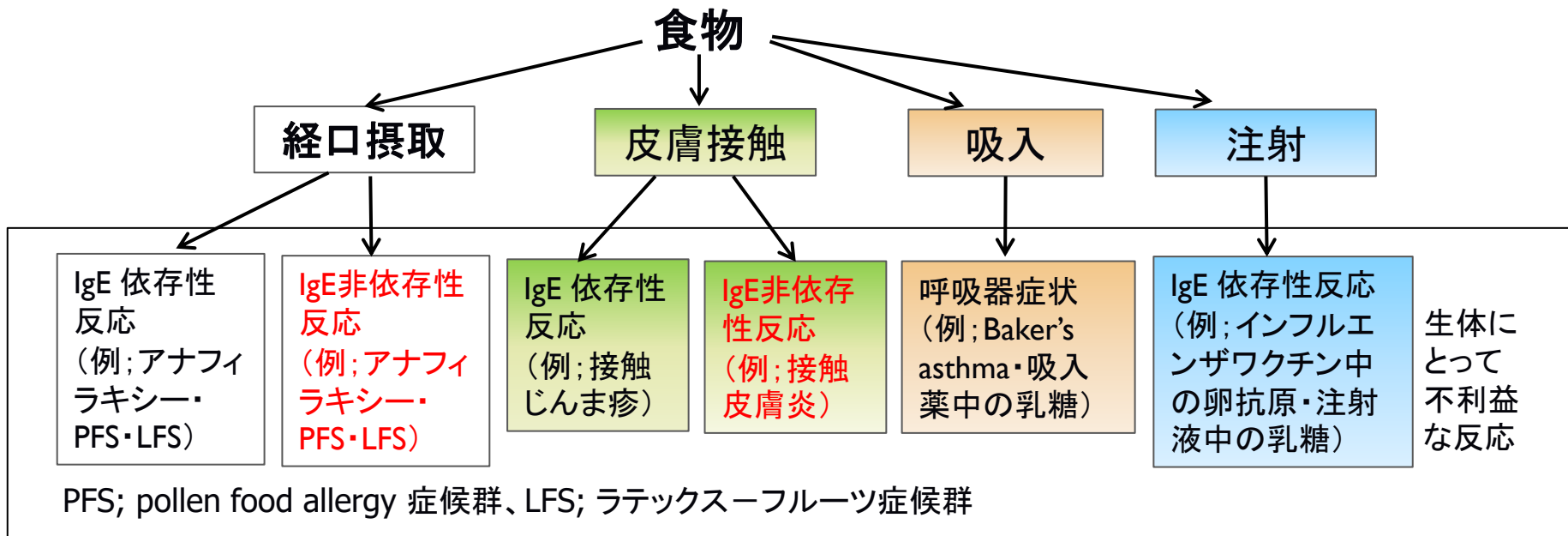
食物アレルギー



食物アレルギー 感作と発症



- 免疫学的機序
- 1) IgE 依存性
 - 2) IgE非依存性(細胞性)
 - 3) 両者



加水分解コムギ含有石鹼による 小麦アレルギー発症事例

加水分解小麦成分(グルパール19S)を含有する石鹼の使用者に顔のかゆみや小麦摂取後運動誘発アナフィラキシーなどの事例が報告された(2010年)

⇒2011年小麦由来成分を配合する医薬部外品及び化粧品に成分表示(厚生労働省医薬食品局通知)

小麦アレルギー診断基準

1. 加水分解コムギ含有石鹼を使用したことがある
2. 加水分解コムギ(グルパール19S)含有石鹼を使用して数分から30分以内に、あるいは小麦製品摂取後4時間以内に痒み、まぶた浮腫、鼻汁、呼吸困難などの症状が出た
3. プリックテスト、特異的IgE抗体、好塩基球活性化試験のいずれかが陽性

「特殊型食物アレルギーの診断の手引き2015」(厚生労働科学研究費補助金)



自然免疫系の活性化による2型炎症

IgE 依存型： 獲得免疫系において感作成立後、アレルゲン特異的にマスト細胞や好塩基球が活性化されてヒスタミン・ロイコトリエンなどの化学伝達物質放出によって発症する。

IgE 非依存型： サイトカインやケモカインによって遅発型反応が惹起され、好酸球などの炎症細胞浸潤が起きる好酸球性炎症～2型炎症(2型免疫応答)

気道疾患以外にアトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎における2型自然リンパ球ILC2 (Group 2 innate lymphoid cell) の関与が報告されている。

- ・松本健治: 自然リンパ球とアレルギー. *アレルギー* **65 (3)**, 153-158, (2016)
- ・加畑宏樹、茂呂和世、子安重夫、浅野浩一郎: Group 2 innate lymphoid cells (ILC2). *アレルギー* **64 (1)**, 46-56 (2015)

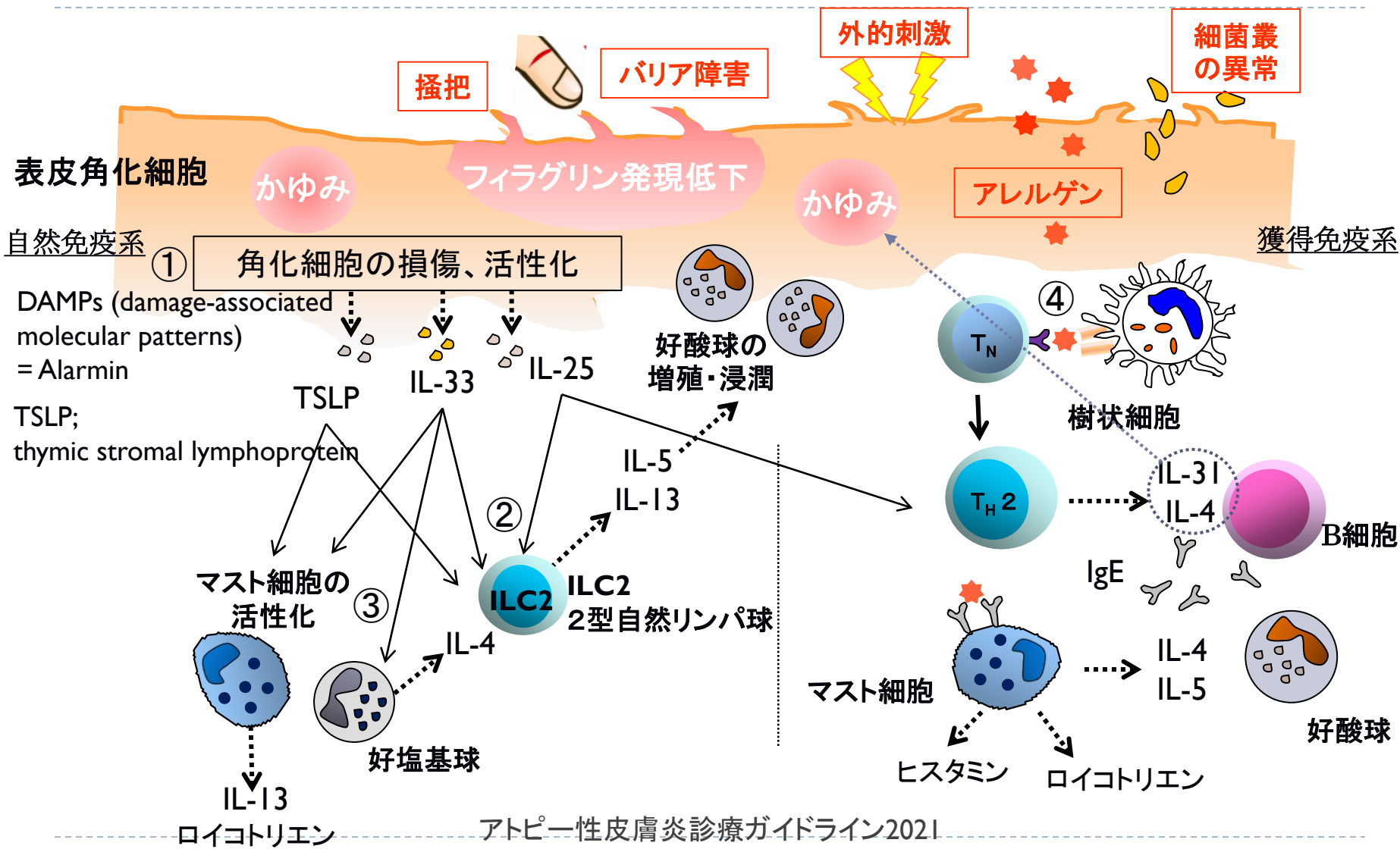
2型自然リンパ球 ILC2 (Group 2 innate lymphoid cell)

獲得免疫を介さずにIL-5 や IL-13 を産生するリンパ球
アレルギー発症や病態形成に重要な細胞のひとつ

中高年での非アトピー型ぜん息や乳幼児期でのIgE非依存性
ぜん息様気管支炎で、2型自然リンパ球(ILC2)による“2型炎症
(2型免疫応答)”が惹起される

Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al.: *Nature* **463**: 540-4 (2010).

2型自然リンパ球を介するアトピー性皮膚炎発症メカニズム



アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021

新江 賢ら: アレルギー 65(10), 1269 (2016) をもとに作図

アレルギー 皮膚から？

今までアレルギーはアレルゲン(アレルギーの原因物質)に対する免疫の異常が原因と考えられていた

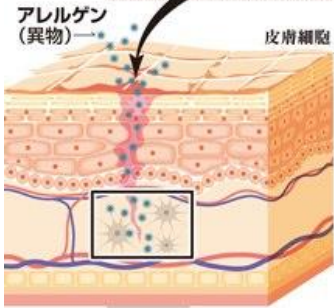
しかし

新しい説

皮膚のバリアー機能に問題があると皮膚からアレルゲンが侵入しやすくなり、アレルギーになるのではないかという説がでてきた

1. 初めは、アレルゲンが皮膚のバリアーを通り抜けて免疫を刺激、免疫がアレルゲンを記憶する

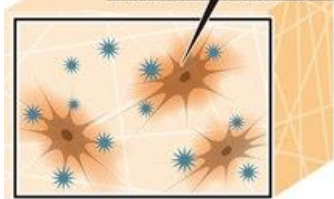
バリアー機能に異常があると異物の侵入が起こりやすい？



2. 次にアレルゲンがやってくると、排除しようとして激しい反応やいろいろな症状が起きる

アレルギー反応

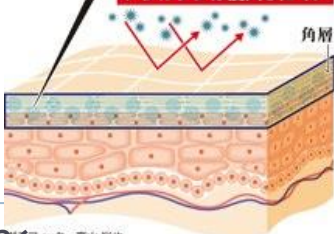
異物に対する反応が異常？



そこで

皮膚のバリアー機能を高めるフィラグリンたんぱく質が増えると...

アレルギーは侵入しにくい



① 最初は皮膚から侵入

ダニ

花粉

ペットの毛

カビ

卵・牛乳・小麦粉など食物のたんぱく質

② 次にアレルゲンが

鼻から入れば



アレルギー性鼻炎、花粉症

鼻の粘膜が刺激されてくしゃみ、鼻水など

口から入れば



食物アレルギー

食事後、じんましん、皮膚のかゆみ、せきなど

のどの気道に



アトピー型ぜんそく

気道がはれて呼吸困難、せきなど

皮膚につけば



アトピー性皮膚炎

かゆみの強い湿疹など

皮膚のバリアー機能低下によって アレルゲンが侵入しやすくなる

1. アレルゲンが皮膚のバリアーを通り抜けて免疫を刺激し、免疫記憶が成立
2. 次にアレルゲンがやってくると、排除しようとして激しい反応や色々な症状が起きる
 - ・鼻から入れば アレルギー性鼻炎や花粉症
 - ・口から入れば 食物アレルギー
 - ・気道から入れば アトピー型ぜんそく
 - ・皮膚につけば アトピー性皮膚炎

⇒皮膚のバリアー機能を高めるフィラグリンたんぱく質を増やすとアレルゲンは侵入しにくくなる

皮膚のバリアー機能を保つことで、アトピーの症状を抑えた例



写真提供 京都大提供

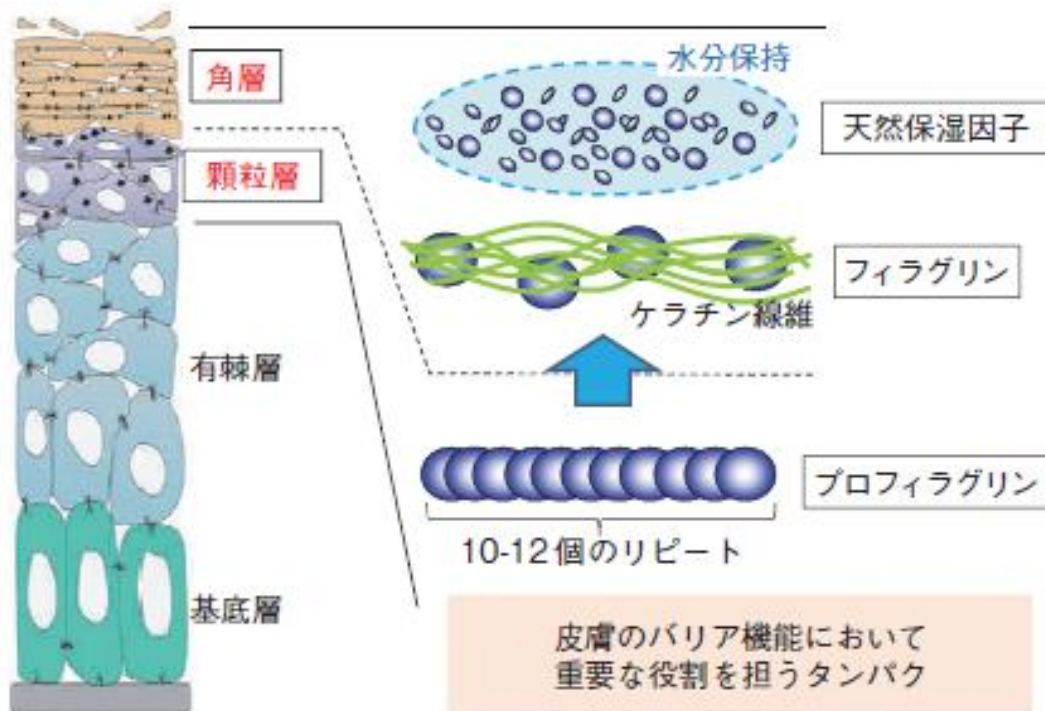


フィラグリンを増やす物質で皮膚のバリアー機能を高めると症状が改善

朝日新聞 2014.6.24

フィラグリン Filaggrin

表皮顆粒細胞で産生される塩基性タンパク質
皮膚角層においてバリアー機能に重要な役割を果たす
アトピー性皮膚炎患者では、フィラグリンの遺伝子変異や発現低下がみられる



天然保湿因子NMFは角層における水分保持、pHの維持にはたらく

フィラグリンは角層の外層部でさらに分解し、アミノ酸やウロカニン酸などの天然保湿因子(NMF)になる

プロテアーゼのさようにより37KDaのフィラグリンに分解される。

まず10~12ケのフィラグリンリピート構造を有する分子量約400KDaのプロフィラグリンとして産生され、

大塚、椋島：アレルギー 64(9), 1189-1195 (2015)

アトピー性皮膚炎

“アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021”
日本アレルギー学会・日本皮膚科学会作成
アレルギー 70(10), 1257-1342 (2021)

- ▶ 定義： 憎悪と軽快を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、多くは「アトピー素因*」をもつ
 - *アトピー素因： 家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のいずれか、あるいは複数をもつ 蕁麻疹は含まない）、またはIgE抗体を産生しやすい素因
- ▶ 病態生理： 多病因性の疾患。 アトピー素因とバリアー機能の脆弱性等に起因する皮膚を含む臓器の過敏を背景に、様々な病因が複合的にかかわる
 - ▶ 皮膚の過敏～角層の異常、表皮の異常
 - ▶ 炎症
 - ▶ 掻痒

アトピー 薬塗り続ける新治療

「見えない炎症」抑え再発予防

アトピー性皮膚炎の新たな治療法が定着しつつある。ステロイド剤など抗炎症薬で湿疹を抑えた後も薬を使い続け、「見えない炎症」を抑えるもので、学会が昨年、強く推奨した。抗炎症薬で症状が改善しない患者向けの新薬の開発も進み、期待が集まっている。

乳児期からアトピー性皮膚炎に悩まされていた東京都葛飾区の莉央ちゃん(4)は2014年12月、全身の湿疹がひどくなり、かかりつけ医の紹介で同区の東京慈恵会医科大葛飾医療センターを受診した。アトピーの治療では、抗炎症薬で湿疹をおさえる。

湿疹が治ると薬を塗るのをやめ、再発した時に再び使うのが一般的だった。子どもの薄い皮膚にステロイドを塗ることに抵抗があるという母親(33)に同センター小児科の堀向健太・助教は「今しっかり塗れば、塗る量を減らしていける」と説明。納得した母は1日3回、入浴後の娘の全身にステロイドと保湿剤を混ぜたクリームを塗った。1カ月後には見た目の湿疹はほぼ治まり、皮膚はきれいに。だが症状が出ていない時にも薬を使う「プロアクティブ療法」を実践

「見えない炎症」抑えるアトピー治療 プロアクティブ療法

- 1 ステロイド剤などの抗炎症薬を毎日塗り、湿疹や炎症を抑える
 - 2 週数回の間隔で抗炎症薬を使い、塗る回数を減らす
 - 3 抗炎症薬をやめ、保湿剤だけによるスキンケアを続ける
- 再発を予防し、皮膚がきれいな状態が長続きする



患者の足にできた湿疹の診察



日本皮膚科学会の診療指針などから

アトピー性皮膚炎 プロアクティブ療法: 湿疹が“アクティブ”になる前に予防的に塗る。 症状が出ていない時にも薬を塗る。

皮膚バリアー機能の維持

TARC (thymus and activation-regulated chemokine) : 表皮角化細胞でつくられるケモカインで、アトピー性皮膚炎の症状に応じて増加
血液検査値は皮膚炎症の指標

最後は保湿剤によるケア

朝日新聞 2017.7.19

アトピー性皮膚炎 新治療薬

IL-31; かゆみ誘発性サイトカイン

抗IL-31受容体A ヒト化モノクローナル抗体

ネモリズマブ nemolizumab (中外製薬、京都大 梶島健治)

日米欧 アトピー性皮膚炎患者140人 月1回注射 3か月間

患者6割で改善(かゆみ半減、安眠時間延長等) 副作用はない

朝日新聞 2017年3月3日 朝刊 37ページ 東京本社

アトピー新治療薬 かゆみ抑える効果

患者6割 治験で症状改善

日本で開発されたアトピー性皮膚炎の新しい治療薬について、かゆみを抑える効果が、日米欧での臨床試験(治験)で確認された。京都大の梶島健治教授(皮膚科学)らの国際研究グループが2日、米医学誌「ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン」に発表した。

新しい薬は中外製薬が開発した「ネモリズマブ」で、かゆみにかかわる生理活性物質「インターロイキン31」の働きを妨げる。日米欧5カ国の7医療機関で、中程度から重度のアトピー性皮膚炎の約140人に月1回注射し、3カ月後にかゆみや皮膚の状態などを調べた。

その結果、患者の6割でかゆみの程度が注射前と比べ、50%以上改善。注射の1週間後、寝付くまでの時間が20分短縮され、3週間後には安眠している時間が薬を使わない患者と比べて40〜50分以上長くなっていた。かゆみが減り熟睡につながったとみられる。重い副作用は確認されなかったという。

梶島教授は「アトピー性皮膚炎の治療は10年以上進歩がなく、かゆみを抑える薬もなかった。2〜3年後には患者の手に届くようにしたい」と話している。

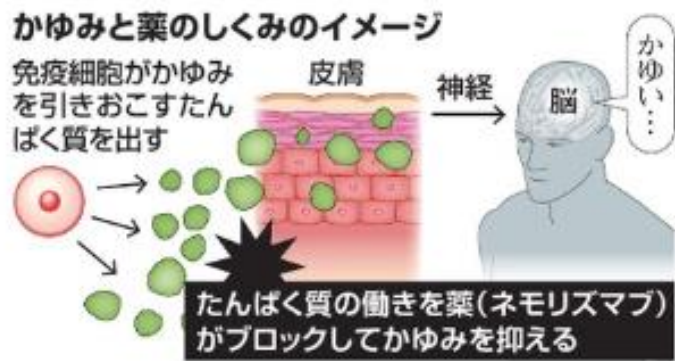
(西川迅)

アトピー性皮膚炎を対象としたネモリズマブの 第 III 相臨床試験（比較試験）

Kabashima K et al.: *N Engl J Med* **383**,141-150 (2020)

かゆみは注射1日後から改善され、16週後にはかゆみの程度や皮膚炎の強さ、湿疹の範囲も42~46%改善

「ミチーガ®皮下注用60mg シリンジ」マルホ(株)、2022年3月製造販売承認取得



京都大などの研究チームは、アトピー性皮膚炎のかゆみを抑えるために開発された新たな薬の効果を、国内の治験で確認した。治験の結果を米医学誌「ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン」に9日、発表した。製薬会社は今後、この薬の承認をめざす。

この薬は、中外製薬（東京都）が開発し、国内での特許使用権をマルホ（大阪府）が取得した「ネモリズマブ」。アトピー患者の皮膚では、免疫細胞が、かゆ

アトピー性皮膚炎 かゆみ抑える新薬

京大など 治験で効果確認

みを引き起こすたんぱく質を出す。このたんぱく質の働きを薬がブロックすることで、患者のかゆみを抑えるしくみだ。

チームは、従来の治療の効果が低く、症状が重い国内の13歳以上の男女215人を対象に治験をした。ネモリズマブを注射するグループと、偽薬を注射するグループに分け、16週間、かゆみや症状の変化を調べた。

その結果、かゆみは注射1日後から改善され、16週間後には10段階で申告するかゆみの程度が平均42・8%、皮膚炎の強さや湿疹の範囲などを評価する指標も同45・9%改善した。重い副作用はみられなかったという。

今回の治験は、薬の承認に必要な3段階の治験のうち、最終段階にあたる。チームの柁島健治・京大教授（皮膚科学）は「短期間で効果が得られた。今後、小児への効果も調べたい」と話している。

（野中良祐）

朝日新聞夕刊 2020.7.9

アスタキサンチンの健康機能

1. 美肌作用
 - a. 真皮線維芽細胞傷害抑制
 - b. メラニン色素沈着抑制
 - c. コラーゲン線維分解抑制(シワ改善)
 - d. 角質層細胞改善(きめ改善)効果
 - e. 保水・弾力性効果-新生コラーゲン酸化防止
2. 疲れ眼改善と老化防止
 - a. 抗酸化能・抗炎症作用による疲れ眼改善(眼の調節機能)
 - b. 毛様体筋の調節機能改善
 - c. 光老化一角膜上皮細胞障害の軽減
 - d. 加齢黄斑変性軽減
3. 抗疲労効果、持久力向上
 - a. 抗疲労効果、持久力向上
4. 生活習慣病予防・改善
 - a. 動脈硬化改善効果
 1. 血中LDLコレステロール酸化防止
 2. プラーク・血栓形成抑制
 3. HDLによる動脈硬化巣コレステロール引抜き
 - b. 抗肥満作用
 - c. 非アルコール性脂肪肝疾患改善
5. その他
 - 腸内フローラ、腸管免疫

アスタキサンチンAx 摂取による口内炎および 単純疱疹 抑制

United States Patent #US 344214 B1, “Method for retarding and ameliorating fever blisters and canker sores” Cyanotech Corporation (Date of Patent: Feb. 5, 2002)

口内炎 Canker sores: 口の中や舌の粘膜に起きる炎症の総称. 多く見られるのがアフタ性口内炎(潰瘍性口内炎). ストレスや疲れによる免疫力の低下、睡眠不足、栄養不足(ビタミンB2の欠乏)など

単純疱疹 Fever blisters: 単純ヘルペスともいう. 単純ヘルペスウイルスによる感染. 口の周りや口の中に違和感や痛みがでる.

症例1, 2いずれも、

(1.5% Ax含有ヘマトコッカス藻粉末(精製Ax として1 mg)ーサフラワー油)500mg/カプセル を使用

症例1.

単純ヘルペス患者(50歳男性、4~6週間毎に平均10~14日間症状継続)

発症前2週間にわたり毎日3mgのAx(3カプセル)を摂取した結果、それまでは2週間続いた症状が2日間で消失. またAx摂取後3か月間 ヘルペス症状の再発はなかった.

症例2.

口内炎患者(35歳男性、12歳頃から潰瘍性口内炎が頻繁に出現. 酸味や刺激性の物を食すのは困難) 毎日2mgのAx(2カプセル)を3週間継続した結果、症状が軽減. 痛みを伴わずに食事ができるようになった. Ax 摂取を止めると、10日以内に口内炎を再発したが、同量のAx を3週間ほど続けると症状が改善した. 継続している間は再発はなかった.

Ax 1 ~ 100 mg/日 局所投与あるいは摂取との併用でも有効だった.

-
- ▶ ビタミンB群とビオチン、有胞子乳酸菌、ビートオリゴ糖（ラフィノース）、セラミド、にがりMg、アスタキサンチンをプラスしたVマックスプラスA： 皮膚粘膜の健康維持、肌ケア、アトピー性皮膚炎・口内炎改善、疲労回復
 - ▶ 平成24(2012)年6月 第27回E&C Fax通信
 - ▶ 平成25年(2013)年9月 第36回E&C Fax通信

ご清聴ありがとうございました