



シチジル酸 Na の経口摂取が 皮膚状態に及ぼす効果：

ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

中川原康介¹⁾ / 近藤澄夫²⁾ / 石毛和也¹⁾

● 要旨

目的：シチジル酸 Na の経口摂取が皮膚の粘弾性、赤み、シミなどの状態に及ぼす影響を評価した。

方法：ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて、肌の乾燥を自覚している 20 歳以上 60 歳未満の健康な日本人男女 36 名を対象に、プラセボ食品またはシチジル酸 Na 含有食品 (300 mg/日) を 12 週間摂取させ、皮膚粘弾性測定、VISIA 皮膚画像解析等を実施した。

結果：主要アウトカムに設定した皮膚粘弾性の R6 (たるみの指標) において、シチジル酸 Na 摂取群で有意な改善が認められた。さらに、VISIA 皮膚画像解析の結果、シミスコア、隠れシミ個数、肌の赤みの指標であるヘモグロビンインデックススコアおよび個数においてシチジル酸 Na 摂取群で有意な改善が認められた。

結論：肌の乾燥を自覚する健康な成人がシチジル酸 Na を経口摂取することで、肌のたるみ、シミや赤みが改善する可能性が示唆された。

キーワード：CMP, シチジル酸, 皮膚粘弾性, VISIA, シミ, 炎症

はじめに

皮膚粘弾性の向上は、肌にハリを与えることで、健やかな肌の維持を実現することができる。一方で、皮膚粘弾性は加齢や外的因子の影響にともなって低下し、その主な要因としてコラーゲン線維をはじめとする真皮組織構造の変調が知られている^{1)~3)}。また、皮膚の乾燥による慢性炎症が皮膚粘弾性の低下に関与する報告もある⁴⁾ことから、皮膚の炎症を抑え、コラーゲン産生を促進することで、皮膚粘弾性維持に寄与する可能性が考えられる。

肌のしわやたるみ、炎症に対して有益な生理作用が期待される成分としてシチジル酸 Na (CMP, 2Na) が挙げられる。シチジル酸 Na は、あらゆる

生命活動に不可欠な RNA を構成する 4 種類の基本ヌクレオチドの一つであるシチジル酸のナトリウム塩である。シチジル酸は生体内および食品に広く含まれており、また、シチジル酸 Na は食品衛生法第 12 条に基づき厚生労働大臣が使用してよいと定めた食品添加物であり、1964 年に指定添加物リストに収載された⁵⁾。使用基準 (使用できる食品等、使用量等の最大限度、使用制限) は定められておらず、人の健康を損なう恐れがないものとみなされている⁶⁾。

ヌクレオチドは生体内でアミノ酸などから多大なエネルギーを消費して生合成されるが、肝臓以外の組織ではヌクレオチドの合成能は低く、細胞増殖が旺盛な組織、例えば免疫系の組織や細胞、腸管上皮

1) ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部 2) 医療法人健昌会 福島健康管理センター

責任執筆者：中川原康介

連絡先：〒288-0056 千葉県銚子市新生町 2-10-1 ヤマサ醤油株式会社

E-mail: nakagawara@yamasa.com 電話番号: 0479-22-0095 FAX 番号: 0479-22-9865

などでは生合成だけでは不足となる。また、外傷を受けた際や、感染症などの疾患の罹患時、疲労困憊の状態などの各種のストレス条件下では、ヌクレオチドの生合成が低下して不足に陥る。とりわけ、急速に成長する乳児においてヌクレオチドは不足しやすく、ヌクレオチド不足により免疫機能の低下、腸管の発達不良などが起こりうることから、ヌクレオチドを含めた核酸類は準必須栄養素に分類されている⁷⁾。ヒト母乳、とりわけ初乳はヌクレオチドを多く含み、アデニル酸、グアニル酸、ウリジル酸、シチジル酸の4種類の基本ヌクレオチドのうち、特にシチジル酸を豊富に含む⁸⁾。この母乳を模した比率にてヌクレオチドを粉ミルクに添加することで、乳児の免疫機能が高まるとともに、腸管上皮の発達促進に起因して下痢症状の発現頻度が減少することが示されており⁹⁾、世界中の多くの乳児用粉ミルク製品にヌクレオチドが配合されている。皮膚に目を移すと、表皮は旺盛に細胞増殖してターンオーバーし、また、恒常的に様々なストレスに曝されていることから、ヌクレオチドが不足に陥っている可能性が考えられる。

先行研究にて、シチジル酸処理した表皮角化細胞のトランスクリプトーム解析を実施したところ、長鎖不飽和脂肪酸やリン脂質の代謝を亢進させる大規模な代謝変動を示唆する遺伝子発現プロファイルが認められた。シチジル酸が生体内で変換されて生じるCDP-cholineはリン脂質生合成に不可欠な原料であり、シチジル酸が供給されたことがトリガーとなって、代謝の流れが一挙にリン脂質類の合成に向かった可能性が示唆された¹⁰⁾。そこで、シチジル酸処理した3次元培養表皮のリピドミクス解析を実施したところ、細胞膜を構成する主要なリン脂質であるホスファチジルコリンや、細胞間脂質の主要な構成成分であるセラミドおよびスフィンゴミエリンなどが増加するとともに、細胞障害に際して産生される警報シグナルとして機能する脂質メディエーターとして知られ、真皮線維芽細胞のI型コラーゲン産生を抑制するスフィンゴシン1リン酸が減少した¹¹⁾。さらに、シチジル酸がUVB照射時の表皮における炎症性メディエーター(IL-1 α , IL-6, およびIL-8)の産生亢進を抑制する¹²⁾とともに、表皮角化細胞を介して真皮線維芽細胞に作用し、I型コラーゲン産生を促進することを見出している¹³⁾。こ

れらの結果から、「シチジル酸処理により、表皮の細胞膜・細胞間脂質が強化されることで外的ストレスに対するレジリエンスが向上し、それにより細胞障害および細胞障害に伴って産生される細胞警報シグナルが低減され、コラーゲン産生促進作用および抗炎症作用がもたらされる。」という仮説を提唱した¹¹⁾。よって、シチジル酸を皮膚組織に供給することで、皮膚の弾力、炎症、シミの改善が期待できる。

そこで、本研究ではシチジル酸Naのインナービューティー素材としての可能性を検討するために、肌の乾燥を自覚する健全な成人男女を対象として、シチジル酸Naの経口摂取が肌の状態に及ぼす影響をランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて検証した。

I. 対象および方法

1. 試験実施体制

本研究は、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で実施した。医療法人社団TLC医療会ブレインケアクリニック(東京都新宿区)に設置された倫理委員会において審査され、2023年1月24日に承認を得た(BCC230123-1)。当該試験の概要をUMIN臨床試験登録システムに登録した(UMIN000051832)。試験は、DRC株式会社(大阪府大阪市)において、2023年1月から2023年5月までの期間に実施された。ヘルシンキ宣言および人を対象とする生命科学・医学系研究の主旨に従い実施した。

2. 試験参加者

以下の条件を選択基準とした。

(1) 年齢が20歳以上60歳未満、(2) 男女、(3) 肌の乾燥を自覚する者、(4) 普段の洗顔後(入浴後)のお手入れが化粧水・乳液のみの1~2品程度のシンプルケアの者、(5) 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解したうえで自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意ができる者。

また、以下の条件を除外基準とした。

(1) 評価部位の皮膚に、試験の結果に影響を及ぼす可能性のある因子(蕁麻疹などの疾患、炎症、湿疹、外傷、痤瘡、吹き出物、イボ、シミなど、あるいはその痕跡)がある者、(2) アトピー性皮膚炎の既往歴または現病歴がある者あるいはアトピー素因

を有する者、(3) 評価部位に美容医療（ボトックス注射、ヒアルロン酸やコラーゲンの注入、フォトフェイシャルなど）を受けた経験のある者、あるいは試験期間中に受ける予定がある者、(4) 評価部位に対する特別なスキンケア施術（美容サロン、エステなど）を、過去4週間以内に受けた、あるいは試験期間中に受ける予定がある者、(5) 評価部位に対する日常的なスキンケアとして、クリーム・ジェル・オールインワン製品・美容器・パックを使用している者、(6) 本試験で検討する有効性に関連する効果効能（日焼け予防、シミあるいはシワ予防・改善効果、肌荒れ予防・改善効果）を標榜あるいは強調した医薬品・健康食品・サプリメントなどを継続的に摂取している者、(7) 評価部位に対して、本試験で検討する有効性に関連する効果効能（シミあるいはシワ予防・改善効果、肌荒れ予防・改善効果）を標榜あるいは強調したスキンケア製品や化粧品、医薬部外品などを継続的に使用している者、(8) 過去4週間以内に、健康食品および評価部位に使用する基礎化粧品やサンスクリーン剤を変更、あるいは新たに使用開始した者、(9) 過去4週間以内に、屋外での長時間の作業、運動、海水浴、レジャーなど、日常生活を超えて紫外線に曝露した、あるいは試験期間中にその予定がある者、(10) 夜勤および昼夜交代制勤務の者、(11) 同意取得時に、疾病の治療や予防などのために医療機関などで処置（ホルモン補充療法、薬物療法、運動療法、食事療法、その他）を受けている者、あるいは治療が必要な状態と判断される者、(12) 糖代謝、脂質代謝、肝機能、腎機能、心臓、循環器、呼吸器、内分泌系、免疫系、神経系の重篤な疾患あるいは精神疾患の既往歴を有する者、(13) アルコールおよび薬物依存の既往歴を有する者、(14) 食品に対してアレルギー発症の恐れがある者（過去1年間以内に、蕁麻疹、かぶれ、呼吸困難などの異常が発現した者を含む）、(15) 喫煙習慣（電子タバコを含む）のある者、(16) 試験期間中、花粉症などの季節性アレルギー症状を発症する恐れがあり、医薬品を使用する可能性がある者、(17) 同意取得時に妊娠、授乳中の者、あるいは試験期間中に妊娠を希望する者、(18) 過去4週間以内に他のヒト試験（化粧品、食品、医薬品、医薬部外品、医療機器などを用いたヒトを対象とする試験すべて）に参加している者、あるいは本試験の実施予定期間中

に他のヒト試験に参加する予定がある者、(19) 試験責任医師または試験実施責任者が試験参加に不適当と判断する者。

試験参加希望者には、試験内容を十分に説明した上で、書面にて同意を得た。

3. 介 入

試験食品は、ハードカプセル型のシチジル酸 Na 含有食品および同一形状のシチジル酸 Na 非含有食品（プラセボ）を用いた。試験食品1粒あたりの組成を表1に示す。被験食品1カプセル中にシチジル酸 Na を 150 mg（無水物換算で 116 mg）および賦形剤として結晶セルロースおよびステアリン酸カルシウムを配合した。一方、プラセボ用食品には結晶セルロースおよびステアリン酸カルシウムのみ配合した。試験食品は、外観、形状、色、におい、味において識別不能だった。試験食品は、2粒/包となるように、アルミ袋に個包装された。試験参加者は割り付けられた試験食品を1日1回2粒、12週間連日摂取した。

4. 試験スケジュールおよび評価項目

試験スケジュールおよび評価項目を表2に示す。スクリーニング検査時に同意取得を行い、同意を取得した参加者を対象に参加者背景調査を行った。試験実施機関が指定するクレンジング剤と洗顔料を用いて洗顔を行った後、環境試験室（室温 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ に調節した部屋）にて、20分間以上安静待機してから、皮膚粘弾性測定、身体測定・血圧測定・脈拍測定および一般臨床検査を行った。スクリーニング検査の結果をもとに選抜された適格者には、摂取前検査（以下、0 w）として、有効性評価項目を測定した。検査終了後、割り付けられた試験食品を参加者へ手渡し、摂取方法を説明し、摂取を開始させた。また、参加者には摂取期間を通して試験食品の使用状況や体調の変化などを日誌に記録させた。試験対象者の管理事項として、事前検査から最終検査まで、生活全般を試験開始前と大きく変化させず、除外基準に該当する行為を行わないよう指導した。検査日前3日間は夜更かし、徹夜および激しい運動を禁止とした。検査前日は禁酒とし、就寝前に入浴し、検査当日は起床後から検査終了まで入浴（シャワーを含む）を禁止とした。摂取12週間後検査（以下、12 w）では、参加者を試験実施機関に会場させ、有効性評価、身体測定・血圧測定・脈

表1 試験食品

	材 料	含量 (mg/粒)
被験食品	シチジル酸 Na	150
	結晶セルロース	92
	ステアリン酸カルシウム	8
プラセボ食品	結晶セルロース ステアリン酸カルシウム	221 9

表2 試験スケジュール

		スクリーニング	本 試 験	
			0 w	12 w
来場		●	●	●
同意取得		●		
参加者背景調査		●		
身体測定・血圧測定・脈拍測定		●		●
一般臨床検査		●		●
評価項目	主要アウトカム	●	●	●
	副次的アウトカム		●	●
試験食品の摂取			←————→	
日誌			←————→	

0 w : 摂取前検査, 12 w : 摂取 12 週間後検査

拍測定および一般臨床検査を行った。

1) 主要アウトカム (皮膚粘弾性)

Cutometer による皮膚粘弾性 (R2, R5, R6, R7) の変化量 (12 w-0 w) を主要アウトカムとした。Cutometer MPA580 (Courage & Khazaka 製) の開口部径 6 mm のプローブを使用して、顎下腺から下した垂線と喉仏を通る水平線の交点付近上の平坦な場所の中心部位を 4 回測定し平均値を採用した。皮膚粘弾性パラメーターの総粘弾性 R2, 正味弾性 R5, 粘弾性 R6, 回復弾性 R7 を算出し、解析した。

2) 副次的アウトカム

以下の項目の 12 w における変化量を副次的アウトカムとした。

(1) 目視および写真評価による目尻のシワグレード
化粧品機能評価法ガイドライン¹⁴⁾に従い、目視および写真評価により、右半顔、右目尻のシワグレードを評価し、スコア化した。

(2) レプリカ画像解析

レプリカ剤 SILFLO (Monaderm 製) を使用し

て、右目尻の目尻部外眼角から顔の外側に約 5 mm 離れた点から 10 mm × 10 mm の範囲のレプリカ採取を行い、シワ面積率 (%), 最大シワ最大深度 (μm), 最大シワ平均深度 (μm) および総シワ平均深度 (μm) を評価した。

(3) VISIA 画像解析

VISIA Evolution (Canfield Scientific Inc. 製) を使用して、左半顔、右半顔および正面全顔のシミ・シワ・毛穴・色ムラ・ポルフィリン・隠れジミ・メラニンインデックス・ヘモグロビンインデックスを評価した。

(4) 角層水分量

Corneometer (Courage & Khazaka 製) を使用して、右頬部を 5 回測定し、最大値・最小値を削除した 3 回測定値の平均値を採用した。

(5) TEWL

VAPOSCAN AS-VT100RS (有限会社アサヒバイオメッド製) を使用して、右頬部を 3 回測定し、測定値の平均値を採用した。

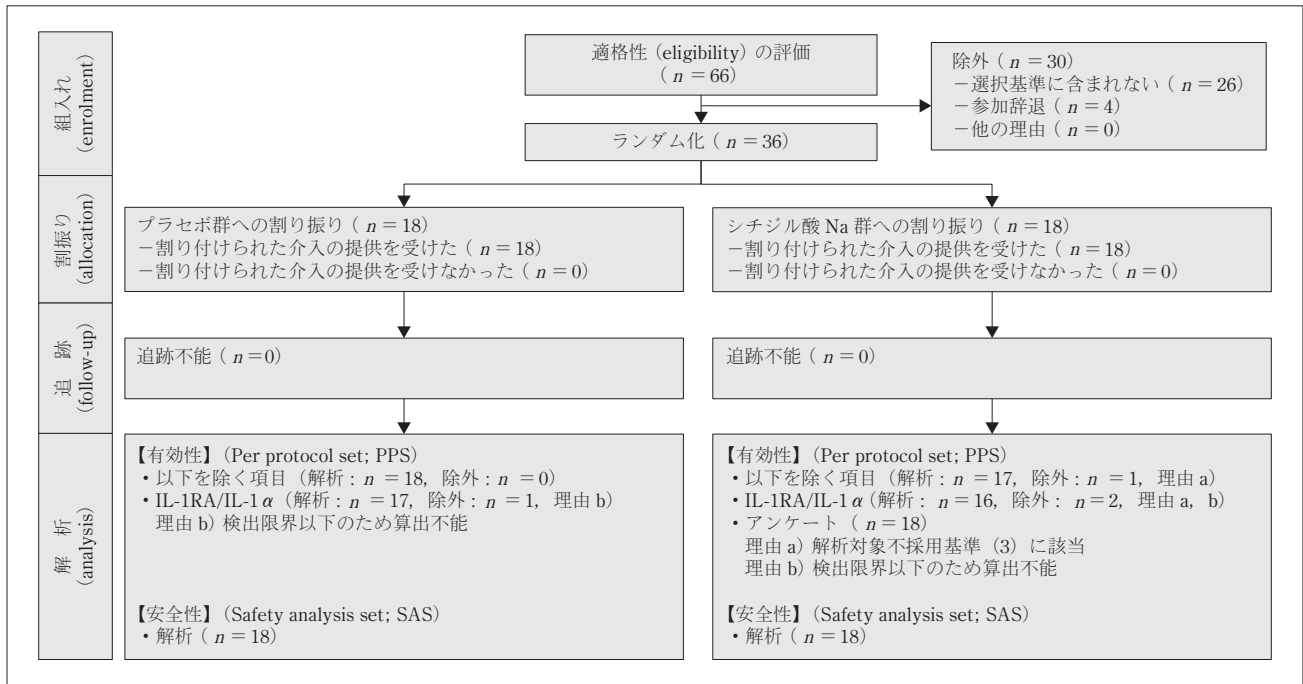


図1 参加者の試験フローチャート

表3 参加者背景

	プラセボ群 (n = 18)	シチジル酸 Na 群 (n = 18)	P-value
男 : 女 (n)	3 : 15	4 : 16	
年齢 (歳)	43.7 (7.8)	43.2 (7.9)	0.850
BMI (kg/m ²)	21.2 (2.6)	21.3 (3.3)	0.892
収縮期血圧 (mmHg)	117.8 (18.8)	114.1 (15.0)	0.510
拡張期血圧 (mmHg)	80.0 (13.4)	79.9 (9.3)	0.989
心拍数 (bpm)	73.8 (11.3)	72.2 (10.8)	0.665

値は平均値 (標準偏差) または n

(6) 真皮の厚み, コラーゲンスコア

DermaLab (Cortex Technology 製) を使用して, 左頬部を 3 回測定し, 測定値の平均値を採用した。

(7) 角層解析

セロテープ (ニチバン, 幅 1.5 cm) を用いて, テープストリッピング法により右頬部の角層 (3 層) を採取し, IL-1RA/IL-1 α , 細胞面積, 多重剥離度, カルボニル化タンパク質, Involucrin/Nile red 染色を評価した。

(8) アンケート

試験食品摂取前後に肌状態に関する試験依頼者指定アンケートを実施した。

3) 安全性項目

身体測定, 理学検査, 尿検査および末梢血液検査を安全性評価項目とした。身体測定では, 身長, 体

重, BMI を測定した。理学検査では, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数を測定した。尿検査では, 蛋白質, ブドウ糖, 潜血を測定した。各項目を(株) LSI メディエンスにて常法に従って測定した。末梢血液検査では, AST, ALT, γ -GTP (γ -GT), ALP, LDH (LD), 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, トリグリセリド (TG : 中性脂肪), 血糖値, ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl), 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球像を(株) LSI メディエンスにて常法に従って測定した。

表4 皮膚粘弾性

		プラセボ群 (n = 18)		シチジル酸 Na 群 (n = 17)		P-value
		Mean	SD	Mean	SD	
R2	0 w	0.774	0.064	0.784	0.076	0.737
	12 w	0.790	0.071	0.815	0.070	0.279
	12 w-0 w	0.016	0.043	0.031	0.048	0.359
R5	0 w	0.617	0.111	0.664	0.116	0.137
	12 w	0.635	0.105	0.685	0.125	0.121
	12 w-0 w	0.019	0.036	0.021	0.069	0.986
R6	0 w	0.255	0.049	0.300	0.104	0.051
	12 w	0.254	0.047	0.259	0.051	0.684
	12 w-0 w	-0.001	0.040	-0.042	0.076	0.035*
R7	0 w	0.494	0.100	0.517	0.114	0.477
	12 w	0.509	0.097	0.547	0.111	0.188
	12 w-0 w	0.015	0.031	0.030	0.048	0.326

SD : 標準偏差, 0 w : 摂取前検査, 12 w : 摂取 12 週間後検査, * : $P < 0.05$

表5 真皮の厚み, コラーゲンスコア

		プラセボ群 (n = 18)		シチジル酸 Na 群 (n = 17)		P-value
		Mean	SD	Mean	SD	
真皮の厚み (μm)	0 w	1213	183	1220	180	0.632
	12 w	1166	158	1193	185	0.436
	12 w-0 w	-47	87	-27	101	0.595
Collagen score	0 w	48.3	18.5	50.2	10.9	0.507
	12 w	48.1	16.9	52.5	12.7	0.221
	12 w-0 w	-0.2	3.5	2.4	5.9	0.131

SD : 標準偏差, 0 w : 摂取前検査, 12 w : 摂取 12 週間後検査

5. 選抜, ランダム化と盲検化

試験参加者をスクリーニングするために, 本研究に登録し参加に同意した者を対象に参加者背景アンケート, 身体測定・血圧測定・脈拍測定, 一般臨床検査および皮膚粘弾性測定を行った。検査の結果から, 選択基準に合致し, いずれの除外基準にも抵触しない適格者を選抜した。割付担当者は, 年齢, 性別, 皮膚粘弾性 (R2) を割付因子とし, 層別ブロック法により, 適格者をプラセボ摂取群 (プラセボ群) とシチジル酸 Na 300 mg 摂取群 (シチジル酸 Na 群) にランダムに割付けた。その後, その他の項目における差の有無を確認した。機器測定者, シワグレード評価者および測定データ, レプリカの解析者には, 試験のデータを固定し解析対象者を決定するまで割付情報を非開示とした。

6. 統計解析

主要アウトカムおよび副次的アウトカムについて, 解析データセットは Per protocol set (PPS) とした。実測値と変化量を平均値と標準偏差で示し, 性別および年齢を共変量とした ANCOVA により群間比較した。安全性評価項目について, 解析データセットは Safety analysis set (SAS) とした。すべての統計解析は両側検定で行い, 有意水準は 5% に設定した。統計解析ソフトウェアは, JMP16 (SAS Institute Japan 株式会社) を使用した。

II. 結果

1. 解析対象者

図 1 に参加者の試験フローチャートを示す。66 名の参加者を対象にスクリーニング検査を実施し, 選択基準に合致し, いずれの除外基準にも抵触しな

表6 VISIA 画像解析

項目	部位	Group	n	測定値			P-value		
				0 w	12 w	変化量	0 w	12 w	変化量
シミスコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.312 ± 0.100	0.335 ± 0.104	0.023 ± 0.032	0.352	0.022*	0.006**
		CMP, 2Na	17	0.302 ± 0.096	0.291 ± 0.082	-0.011 ± 0.037			
	右	Placebo	18	0.282 ± 0.108	0.291 ± 0.107	0.009 ± 0.031	0.666	0.426	0.430
		CMP, 2Na	17	0.282 ± 0.086	0.283 ± 0.077	0.001 ± 0.029			
シワスコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.146 ± 0.105	0.145 ± 0.104	-0.001 ± 0.068	0.356	0.857	0.420
		CMP, 2Na	17	0.132 ± 0.093	0.150 ± 0.093	0.018 ± 0.073			
	右	Placebo	18	0.133 ± 0.096	0.152 ± 0.109	0.019 ± 0.052	0.406	0.986	0.225
		CMP, 2Na	17	0.168 ± 0.107	0.161 ± 0.102	-0.008 ± 0.072			
毛穴スコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.243 ± 0.153	0.237 ± 0.144	-0.006 ± 0.045	0.056	0.080	0.852
		CMP, 2Na	17	0.168 ± 0.149	0.162 ± 0.159	-0.007 ± 0.041			
	右	Placebo	18	0.207 ± 0.144	0.209 ± 0.136	0.002 ± 0.027	0.140	0.106	0.613
		CMP, 2Na	17	0.147 ± 0.150	0.143 ± 0.144	-0.005 ± 0.032			
色ムラスコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.103 ± 0.082	0.111 ± 0.084	0.008 ± 0.017	0.093	0.125	0.810
		CMP, 2Na	17	0.090 ± 0.065	0.100 ± 0.062	0.010 ± 0.033			
	右	Placebo	18	0.096 ± 0.077	0.105 ± 0.082	0.008 ± 0.015	0.591	0.427	0.491
		CMP, 2Na	17	0.102 ± 0.081	0.104 ± 0.070	0.002 ± 0.026			
ポルフィリンスコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.080 ± 0.091	0.081 ± 0.096	0.001 ± 0.034	0.004*	0.029*	0.381
		CMP, 2Na	17	0.027 ± 0.031	0.038 ± 0.053	0.011 ± 0.027			
	右	Placebo	18	0.073 ± 0.082	0.074 ± 0.082	0.001 ± 0.026	0.009	0.029	0.436
		CMP, 2Na	17	0.028 ± 0.034	0.035 ± 0.046	0.008 ± 0.019			
隠れジミスコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.242 ± 0.082	0.234 ± 0.085	-0.009 ± 0.015	0.572	0.526	0.784
		CMP, 2Na	17	0.229 ± 0.054	0.217 ± 0.055	-0.012 ± 0.019			
	右	Placebo	18	0.241 ± 0.080	0.228 ± 0.084	-0.013 ± 0.013	0.653	0.677	0.918
		CMP, 2Na	17	0.230 ± 0.055	0.216 ± 0.057	-0.014 ± 0.020			
メラニンインデックススコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.220 ± 0.066	0.220 ± 0.064	0.000 ± 0.017	0.793	0.543	0.255
		CMP, 2Na	17	0.228 ± 0.076	0.235 ± 0.074	0.006 ± 0.022			
	右	Placebo	18	0.214 ± 0.072	0.220 ± 0.068	0.006 ± 0.014	0.465	0.312	0.188
		CMP, 2Na	17	0.233 ± 0.067	0.244 ± 0.067	0.011 ± 0.018			
ヘモグロビンインデックススコア (A.U.)	左	Placebo	18	0.101 ± 0.036	0.115 ± 0.044	0.014 ± 0.043	0.199	0.018*	0.365
		CMP, 2Na	17	0.079 ± 0.068	0.078 ± 0.044	-0.001 ± 0.045			
	右	Placebo	18	0.098 ± 0.048	0.110 ± 0.038	0.011 ± 0.032	0.872	0.014*	0.009**
		CMP, 2Na	17	0.098 ± 0.040	0.081 ± 0.031	-0.017 ± 0.025			

平均値 ± 標準偏差

0 w : 摂取前検査, 12 w : 摂取 12 週間後検査, A.U. : arbitrary unit, * : P < 0.05, ** : P < 0.01

い適格者 36 名を選別し、対照品群 18 名、被験品群 18 名に割付し、試験食品の摂取を開始させた。試験参加者の背景のすべての項目で有意差は認められなかった (表 3)。割り付けされたすべての参加者が予定の試験スケジュールを完了したが、試験期間中に美容整形手術を受けたシチジル酸 Na 群の 1 名をアンケート以外の有効性評価解析から除外した。さらに、有効性に関する角層採取・解析の IL-1RA/IL-1 α について、測定不能 (IL-1 α が検出限界以下) だった 2 名 (プラセボ群 1 名、シチジル

酸 Na 群 1 名) を解析除外した。安全性の解析対象集団 (SAS) は 36 名だった。

2. 皮膚粘弾性

皮膚粘弾性の測定結果を表 4 に示す。Cutometer を使用して、皮膚を一定時間吸引しその後、陰圧解除したときの皮膚の変形を計測することで、皮膚粘弾性 (R2 : 総粘弾性, R5 : 正味の弾性, R6 : 粘弾性, R7 : 回復弾性) を評価することができる。R2 は解除後の最終的な戻り (Ua) と最大吸引高 (Uf) の比, R5 は陰圧解除後の瞬時の戻り (Ur) と吸引

表6 VISIA 画像解析 (つづき)

項目	部位	Group	n	測定値			P-value		
				0 w	12 w	変化量	0 w	12 w	変化量
シミ個数 (個)	左	Placebo	18	77 ± 33	82 ± 33	6 ± 12	0.632	0.142	0.118
		CMP, 2Na	17	78 ± 37	76 ± 29	- 1 ± 12			
	右	Placebo	18	72 ± 34	75 ± 36	3 ± 12	0.623	0.374	0.416
		CMP, 2Na	17	72 ± 40	72 ± 35	0 ± 12			
シワ個数 (個)	左	Placebo	18	150 ± 90	140 ± 68	- 9 ± 55	0.198	0.893	0.181
		CMP, 2Na	17	132 ± 76	145 ± 71	14 ± 56			
	右	Placebo	18	152 ± 90	169 ± 89	17 ± 42	0.787	0.769	0.307
		CMP, 2Na	17	170 ± 98	170 ± 82	0 ± 47			
毛穴個数 (個)	左	Placebo	18	608 ± 395	598 ± 371	- 10 ± 117	0.010*	0.017*	0.926
		CMP, 2Na	17	404 ± 320	388 ± 333	- 15 ± 99			
	右	Placebo	18	558 ± 397	566 ± 362	7 ± 82	0.036*	0.029*	0.838
		CMP, 2Na	17	373 ± 314	369 ± 316	- 4 ± 81			
色ムラ個数 (個)	左	Placebo	18	1327 ± 982	1406 ± 953	79 ± 201	0.048*	0.083	0.600
		CMP, 2Na	17	1150 ± 817	1275 ± 810	125 ± 319			
	右	Placebo	18	1304 ± 1018	1404 ± 1054	100 ± 165	0.310	0.271	0.604
		CMP, 2Na	17	1293 ± 970	1348 ± 903	55 ± 245			
ポルフィリン個数 (個)	左	Placebo	18	560 ± 693	587 ± 786	27 ± 249	0.005**	0.031*	0.555
		CMP, 2Na	17	190 ± 236	269 ± 400	79 ± 190			
	右	Placebo	18	534 ± 669	561 ± 712	27 ± 177	0.010*	0.023*	0.751
		CMP, 2Na	17	197 ± 255	245 ± 329	47 ± 118			
隠れジミ個数 (個)	左	Placebo	18	199 ± 42	196 ± 39	- 3 ± 12	0.485	0.534	0.917
		CMP, 2Na	17	194 ± 28	190 ± 33	- 4 ± 16			
	右	Placebo	18	202 ± 40	197 ± 42	- 5 ± 14	0.886	0.447	0.023*
		CMP, 2Na	17	202 ± 34	187 ± 39	- 15 ± 14			
メラニン インデックス 個数 (個)	左	Placebo	18	87 ± 44	88 ± 43	1 ± 8	0.649	0.795	0.479
		CMP, 2Na	17	86 ± 32	88 ± 34	2 ± 9			
	右	Placebo	18	88 ± 43	90 ± 42	2 ± 8	0.940	0.915	0.379
		CMP, 2Na	17	90 ± 42	95 ± 46	4 ± 7			
ヘモグロビン インデックス 個数 (個)	左	Placebo	18	11 ± 13	13 ± 15	2 ± 4	0.447	0.024	0.027*
		CMP, 2Na	17	9 ± 13	6 ± 6	- 3 ± 8			
	右	Placebo	18	11 ± 13	11 ± 12	0 ± 5	0.623	0.140	0.330
		CMP, 2Na	17	10 ± 14	7 ± 7	- 3 ± 8			

平均値 ± 標準偏差

0 w : 摂取前検査, 12 w : 摂取 12 週間後検査, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

時の瞬時の変形 (U_e) の比, R6 は吸引時の時間をかけた変形 (U_v) と U_e の比, R7 は U_r と U_f の比で算出される。R2, R5 および R7 は加齢とともに低下し, R6 は加齢とともに増加することが知られている¹⁵⁾。

主要アウトカムに設定した摂取 12 週間後の R6 の変化量の平均値と標準偏差は, プラセボ群では -0.001 ± 0.040 , シチジル酸 Na 群では -0.042 ± 0.076 であり, シチジル酸 Na 群の変化量は有意に低値を示した ($P = 0.035$)。R2, R5 および R7

の変化量には有意差は認められなかったが, シチジル酸 Na 群のほうが高値だった。

3. 真皮の厚み, コラーゲンスコア

真皮厚およびコラーゲンスコアを DermaLab で測定した結果を表 5 に示す。真皮厚 (μm) の変化量の平均値と標準偏差は, プラセボ群では -47 ± 87 , シチジル酸 Na 群では -27 ± 101 であり, 群間有意差は認められなかった。コラーゲンスコアの変化量について, 統計学的な有意差は認められなかったが, 平均値と標準偏差は, プラセボ群では

-0.2 ± 3.5, シチジル酸 Na 群では 2.4 ± 5.9 であり, シチジル酸 Na 群の変化量はプラセボ群よりも高値だった。

4. VISIA 画像解析

VISIA 画像解析の結果を表 6 に示す。シミスコア (左) の変化量の平均値と標準偏差は, プラセボ群では 0.023 ± 0.032, シチジル酸 Na 群では -0.011 ± 0.037 であり, シチジル酸 Na 群の変化量はプラセボ群より有意に低値を示した ($P = 0.006$)。さらに, 摂取 12 週間後の実測値でも有意差が認められた ($P = 0.022$)。シミスコア (右) の変化量には有意差は認められなかったが, シチジル酸 Na 群の方が低値を示した。隠れジミ個数 (右) の変化量の平均値と標準偏差は, プラセボ群では -5 ± 14, シチジル酸 Na 群では -15 ± 14 であり, シチジル酸 Na 群の変化量はプラセボ群より有意に低値を示した ($P = 0.009$)。ヘモグロビンインデックスは, 肌の赤みの指標であり, 毛細血管拡張症や痤瘡, 紫外線ダメージ, 接触性皮膚炎, 酒さなどによる炎症によって上昇する¹⁶⁾。ヘモグロビンインデックススコア (右) の変化量の平均値と標準偏差は, プラセボ群では 0.011 ± 0.032, シチジル酸 Na 群では -0.017 ± 0.025 であり, シチジル酸 Na 群の変化量はプラセボ群より有意に低値を示した ($P = 0.009$)。ヘモグロビンインデックススコア (左) の変化量には有意差は認められなかったが, シチジル酸 Na 群の方が低い値を示した。ヘモグロビンインデックス個数 (左) の変化量の平均値と標準偏差は, プラセボ群では 2 ± 4, シチジル酸 Na 群では -3 ± 8 であり, シチジル酸 Na 群の変化量はプラセボ群より有意に低値を示した ($P = 0.027$)。さらに, 摂取 12 週間後の実測値でも有意差が認められた (ヘモグロビンインデックススコア $P = 0.014$, ヘモグロビンインデックス個数 $P = 0.024$)。ヘモグロビンインデックス個数 (左) の変化量には有意差は認められなかったが, シチジル酸 Na 群の方が低い値を示した。上記 4 項目以外の 28 項目では摂取 12 週間後の変化量に群間有意差は認められなかったが, 28 項目中 16 項目 (シミスコア右, シワスコア右, 毛穴スコア左右, 色ムラスコア右, 隠れジミスコア左右, ヘモグロビンインデックススコア左, シミ個数左右, シワ個数右, 毛穴個数左右, 色ムラ個数右, 隠れジミ個数左, ヘモグロビ

ンインデックス個数右) でシチジル酸 Na 群の方が低値を示した。

5. その他の副次評価項目

上記以外の有効性に関する評価項目 (目視および写真評価による目尻のシワグレード, レプリカ画像解析, 角層水分量, TEWL, 角層解析, アンケート) において群間有意差は認められなかった (データ省略)。

6. 安全性評価項目

試験食品摂取による副作用は確認されなかった。プラセボ群 18 名のうち 7 名に 27 件, シチジル酸 Na 群 18 名のうち 7 名に 28 件の有害事象が発現した。有害事象の内容は, 風邪症状 (発熱, 咽頭痛, 咳), 副鼻腔炎, COVID-19, 季節性アレルギー性鼻炎, 乾燥, ざ瘡, かゆみ, 頭痛, 月経痛, 腹痛, 下痢, 発疹, 指先・顔・点のしびれ, 筋痙攣であった。いずれも軽度 (53 件) または中等度 (2 件) で一過性の症状であり, 試験食品以外の原因が特定できること, あるいは日常生活でも起こり得る症状であることから, 各事象と試験食品との因果関係は認められないと試験責任医師によって判断された。

末梢血液検査において, いくつかの評価項目で有意差が認められたが, いずれも基準値の範囲内であり, 安全上問題ないと試験責任医師によって判断された (データ省略)。

III. 考 察

本試験では, 乾燥を自覚している 20 歳以上 60 歳未満の成人男女を対象として, シチジル酸 Na を 300 mg 含むサプリメントを 12 週間連続摂取させたときの肌状態に及ぼす影響について, ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて評価した。

皮膚は, 力が加わると変形して力を取り除くとすぐに元に戻るといったバネのような性質である弾性と, 時間をかけてもとに戻る性質である粘性の両方をあわせた性質である粘弾性を有する。皮膚の真皮では, コラーゲン線維と弾性線維が張り巡らされ, 皮膚の粘弾性の維持を担っている。加齢や紫外線などによって, これらの線維が減少または変性し, 本来の機能を失うことで, しわやたるみの原因となる。

本試験の結果, 主要アウトカムに設定した皮膚粘弾性の R6 の変化量がシチジル酸 Na 群で有意に低

値を示した。R6は粘弾性、たるみの指標であり、加齢とともに増加することが知られている¹⁷⁾。また、R2およびR7の変化量には、有意差は認められなかったが、シチジル酸Na群で高値を示した(表4)。これらの結果から、シチジル酸Na 300 mg/dayの摂取により、皮膚の粘弾性およびたるみが改善することが明らかになった。加えて、皮膚粘弾性の維持に関わるコラーゲンスコアの変化量について、有意差は認められなかったが、シチジル酸Na群で高値を示した(表5)。上記の結果から、シチジル酸Na 300 mg/dayの摂取により、真皮コラーゲンの状態が改善され、これに起因して肌の弾力が改善したことが示唆された。

副次アウトカムに設定したVISIA画像解析のシミスコア(左)、隠れシミ個数(右)、ヘモグロビンインデックススコア(右)および個数(左)の変化量がシチジル酸Na群で有意に低値を示した(表6)。一方、シミスコア(右)、隠れシミ個数(左)、ヘモグロビンインデックススコア(左)および個数(右)の変化量には有意差は認められなかった。もともと肌は完全に左右対称ではなく、紫外線や生活習慣などの影響を受けて、加齢に伴い左右差は大きくなる。試験開始時の肌状態の左右差や、試験期間中の紫外線や生活習慣などが、効果の左右差に影響した可能性が考えられる。効果に左右差はあったものの、左右両方ともプラセボ群よりもシチジル酸Na群のほうが低値を示したことから、シチジル酸Na 300 mg/dayの摂取により、肌のシミ、赤みが改善する可能性が示唆された。さらに、上記4項目以外の28項目の変化量について、有意差は認められなかったものの、16項目でシチジル酸Na群の方が低値を示しており、シチジル酸Na摂取によって肌の状態が全体的に改善している傾向があった。

以前私達は培養細胞や三次元培養表皮モデルを用いたシチジル酸Naの評価を実施し、それらの結果から、「シチジル酸処理により、表皮の細胞膜・細胞間脂質が強化されることで外的ストレスに対するレジリエンスが向上し、それにより細胞障害および細胞障害に伴って産生される細胞警報シグナルが低減され、コラーゲン産生促進作用および抗炎症作用がもたらされる。」という仮説を提唱した¹¹⁾。この細胞膜・細胞間脂質の強化を起点とするシチジル酸Naのコラーゲン産生促進作用が本試験における皮

膚の粘弾性およびたるみの改善に寄与したと推察される。また、紫外線や乾燥、物理化学的刺激、痤瘡、酒さなどによって肌に炎症が生じると、血管が拡張し、肌が赤くなる。さらに、炎症によってメラノサイトが刺激されて黒色メラニンが産生され、シミが形成される¹⁸⁾¹⁹⁾。上記の細胞膜・細胞間脂質の強化を起点とするシチジル酸Naの抗炎症作用が本試験における皮膚のシミおよび赤みの改善に寄与したと推察される。

シチジル酸は生体内および食品に広く含まれており、また、シチジル酸Naは乳児用粉ミルクの栄養強化剤として20年以上使用されていることから、安全性の懸念はなかったが、本試験においてもシチジル酸Na摂取に起因する副作用および有害事象が認められなかったことから、シチジル酸Naの安全性が改めて確認された。

本試験の研究限界として、以下の3点が挙げられる。まず、有効性評価に用いた解析データセットであるPPSでは、除外基準に該当した者や測定不能だった者の測定値を除外している。しかし、除外基準に該当した者は1名だけであり、また、皮膚粘弾性、肌のシミおよび赤みに関する評価項目について、摂取前検査時では群間有意差が認められていなかったことから、PPS解析においても介入効果が反映されていると考えられる。次に、本試験は冬季から初夏にかけて実施されたため、日差しや花粉などの季節変動する外的要因が、皮膚状態に影響を与えた可能性がある。しかし、プラセボ群もシチジル酸Na群も外的要因の影響を等しく受けるため、シチジル酸Na摂取による効果は反映されていると考えられる。最後に、本試験は比較的少人数での研究であったため、さらに大規模な検証が望まれる。

IV. 結 論

ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の結果、肌の乾燥を自覚する健康な成人がシチジル酸Naを経口摂取することで、肌のたるみ、シミや赤みが改善する可能性が示唆された。シチジル酸Naの抗炎症作用およびコラーゲン産生促進作用が上記の結果に寄与したと推察される。また、シチジル酸Na摂取に起因する副作用および有害事象は確認されておらず、安全性が高い成分であることが示された。シチジル酸Naは肌のたるみ、シミや赤み

を改善するための新規インナービューティー素材として有望である。

利益相反

中川原康介, 石毛和也の所属するヤマサ醤油株式会社が試験の実施にかかわるすべての費用を負担し, 試験食品を提供した。共著者である近藤氏は試験責任医師として本試験に関与したが, ヤマサ醤油株式会社から近藤氏に対する研究費や謝礼金の支払いはなかった。

参考文献

- 1) Shuster S, Black MM, McVitie E: The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975; **93** (6): 639-43.
- 2) Luebberding S, Krueger N, Kerscher M: Mechanical properties of human skin in vivo: A comparative evaluation in 300 men and women. *Skin Res Technol* 2014; **20** (2): 127-35.
- 3) Rahrovan S, Fanian F, Mehryan P, Humbert P, Firooz A: Male versus female skin: what dermatologists and cosmeticians should know. *Int J Womens Dermatol* 2018; **4** (3): 122-30.
- 4) 鈴木牧人, 飯田年以: 男性肌の特徴—成人男女の肌状態および角層中抗酸化因子の比較—. *日本化粧品学会誌* 2021; **45** (3): 185-90
- 5) 公益財団法人日本食品化学研究振興財団: 指定添加物リスト, 2024.
- 6) 公益財団法人日本食品化学研究振興財団: 各添加物の使用基準及び保存基準, 2023.
- 7) Sánchez-Pozo A, Gil A: Nucleotides as semiessential nutritional components. *Br J Nutr* 2002; **87** Suppl 1: S135-7.
- 8) Thorell L, Sjöberg LB, Hernell O: Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. *Pediatr Res* 1996; **40** (6): 845-52.
- 9) Gutiérrez-Castrellón P, Mora-Magaña I, Díaz-García L, Jiménez-Gutiérrez C, Ramirez-Mayans J, Solomon-Santibáñez GA: Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2007; **98** Suppl 1: S64-7.
- 10) 石毛和也: 5'-CMP (5'-シチジル酸) の表皮に対する抗炎症作用メカニズムの解析. 第89回 SCCJ 研究討論会要旨集, 2022.
- 11) 石毛和也: 5'-CMP (5'-シチジル酸) が三次元培養表皮のリン脂質類の産生に及ぼす作用. 第1回 日本化粧品技術者会 学術大会要旨集, 2023.
- 12) 石毛和也: 5'-CMP (5'-シチジル酸) の表皮に対する炎症性メディエーターの産生抑制作用. 第87回 SCCJ 研究討論会講演要旨集, 2021.
- 13) 石毛和也: 5'-CMP (5'-シチジル酸) の表皮を起点とした真皮への作用. 第88回 SCCJ 研究討論会要旨集, 2022.
- 14) 日本化粧品学会: 化粧品機能評価法ガイドライン, 2006.
- 15) Ryu HS, Joo YH, Kim SO, Park KC, Youn SW: Influence of age and regional differences on skin elasticity as measured by the Cutometer. *Skin Res Technol*. 2008; **14** (3): 354-8.
- 16) Yu P, Kaiyu J, Sihan Y, Xian J: Effectiveness of VISIA system in evaluating the severity of rosacea. *Skin Res Technol* 2022; **28** (5): 740-8.
- 17) Langton AK, Alessi S, Hann M, Chien ALL, Kang S, Griffiths CEM, Watson REB: Aging in skin of color: disruption to elastic fiber organization is detrimental to skin's biomechanical function. *J Invest Dermatol*. 2019; **139** (4): 779-88.
- 18) Imokawa G: Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res* 2004; **17** (2): 96-110.
- 19) Hirobe T: Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res* 2005; **18** (1): 2-12.

Effect of Intake of Cytidine 5'-monophosphate disodium salt on Skin Condition:

A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Comparison Study

Kosuke NAKAGAWARA¹⁾ / Sumio KONDO²⁾ / Kazuya ISHIGE¹⁾

1) Biochemicals Division, YAMASA CORPORATION

2) Medical Corporation Kenshokai Fukushima Healthcare Center

Abstract

Objectives: We examined the effects of oral intake of cytidine 5'-monophosphate disodium salt (CMP, 2Na) on skin conditions such as viscoelasticity, redness, and age spots.

Methods: A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparison study was conducted for 36 healthy Japanese men and women who are aware of dry skin. Participants were randomized to receive 300 mg of CMP, 2Na or placebo daily for 12 weeks.

Results: The intake of CMP, 2Na significantly improved skin viscoelasticity R6 (an index of sagging), which was set as the primary outcome. Furthermore, Intake of CMP, 2Na significantly improved the Spots score, the number of UV-spots, and the score and number of hemoglobin index, which are indices of skin redness, as evaluated by VISIA skin image analysis.

Conclusion: Continuous intake of CMP, 2Na can improve the skin conditions such as sagging skin, age spots, and redness.

Key words: CMP / cytidine 5'-monophosphate / viscoelasticity / VISIA / skin redness / age spots