

マルホ皮膚科セミナー

2013年7月4日放送

「第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会⑤

シンポジウム 2-1 美容皮膚科—光老化の解明—

日本医科大学 皮膚科

准教授 船坂 陽子

はじめに

皮膚の老化には自然老化と光老化の2種類があります。年齢を重ねて生じる自然老化に対し、光老化は自然の老化に加え、慢性に太陽光に曝露された結果生じます。自然老化皮膚では、たるみ、シワ、乾燥、皮膚の菲薄化がみられます。一方、光老化では、皮膚の粗造化、シワ、不規則な色素沈着、毛細血管の拡張がみられ、皮膚癌が生じることもあります。

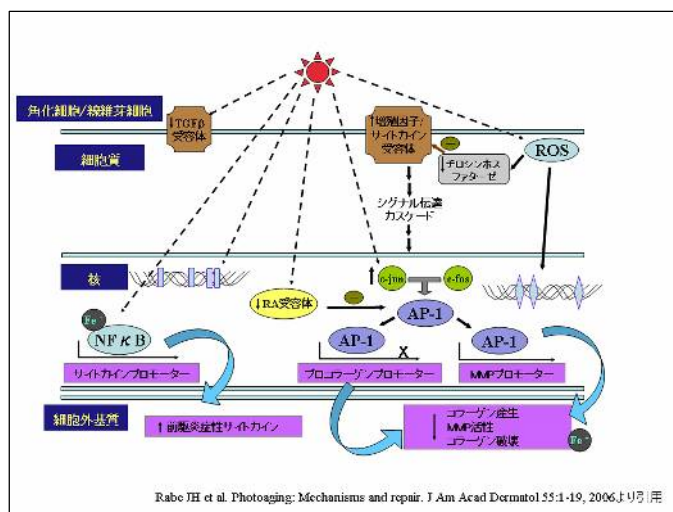
表1 自然老化と光老化の特徴

特徴	自然老化	光老化
臨床的特徴	細かいシワ 乾燥、たるみ 創傷遅延、易出血性	皮膚の粗造化 細かいシワ、粗いシワ 色素沈着、黄ばみ 乾燥、血管拡張 皮膚癌(あるいは前癌症)
組織学的特徴		
表皮	菲薄化 表皮突起の減少	表皮肥厚と菲薄化、細胞異型性 不規則な色素沈着、表皮突起の消失
真皮乳頭層	弾力線維の減少	変性弾力線維の増加(solar elastosis)
真皮網状層	線維芽細胞の不活性化	線維芽細胞の増殖 マスト細胞の増殖、炎症細胞の浸潤
膠原線維	膠原線維の減少 配列の乱れた太い線維束 コラーゲン産生能の低下	線維束および膠原線維の減少と均一化 コラーゲン産生能の低下
間質	コラーゲナーゼ産生能の増加 エラスチン産生能の減少	コラーゲナーゼ産生能の著明な増加 エラスチン産生能の亢進
血管	グリコサミングリカンの増加	グリコサミングリカンの増加
付属器	減少 汗腺、脂腺の減少 毛成長の減少	著明な減少、血管拡張 汗腺、脂腺の減少 毛成長の減少

Obagi ZE: Skin Health: The concepts. In: Obagi ZE (eds): Obagi Skin Health Restoration & Rejuvenation, Springer, New York, 1999, p27-76.より引用

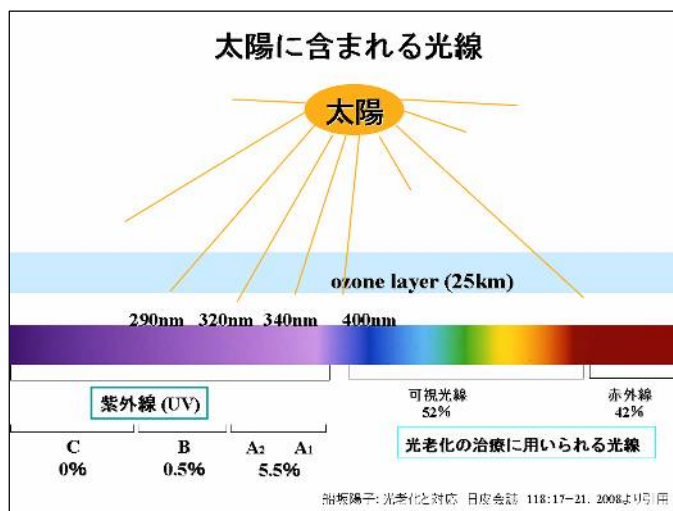
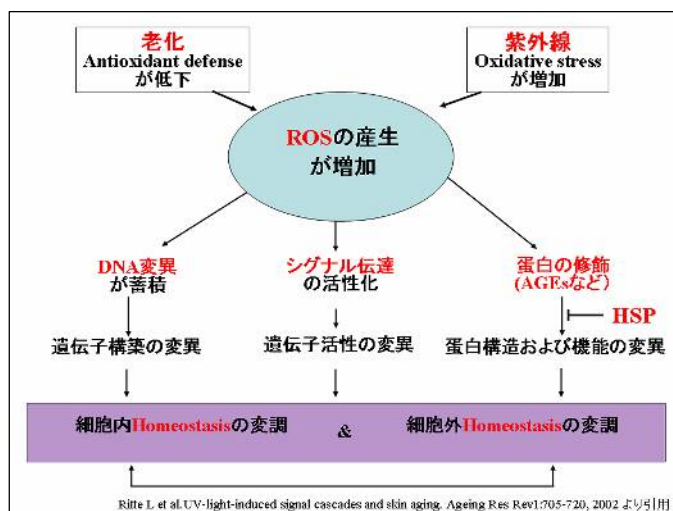
光老化の病理組織学的所見

光老化の病理組織学的所見としては、表皮では基底層角化細胞の形態変化、角化細胞数の減少、表皮突起の消失、メラノサイトの数の減少、メラニンの不規則な分布と増加が、真皮ではコラーゲンの減少、日光性弾力線維変性がみられます。すなわち光老化の生じた顔面では、太陽光に曝露されていないおしりにみられるような小じわやたるみと異なり、より若い時期から深くて不規則なシワが目立つのが特徴です。



光老化皮膚の機能の異常・細胞の性質についての研究

光老化皮膚の機能の異常や細胞の性質についての研究が進められています。表皮の変化としては、角化細胞の増殖・分化に変調をきたす結果、角層水分の保持能が低下します。真皮の変化としては、紫外線照射によるコラゲナーゼ遺伝子の発現亢進・コラゲナーゼ産生の増加によるコラーゲンの崩壊が亢進し、グリコサミノグリカンと大型コンドロイチン硫酸プロテオグリカンが日光弾力線維変性部に沈着していることが明らかにされています。グルコースと蛋白アミノ基との酸化触媒反応の結果産生される後期反応生成物, advanced glycation end-products の一つである N^ε-carboxymethyl-lysine が日光性弾力線維変性部の弾力線維に存在することが示され、光老化皮膚における日光性弾力線維変性の形成には、紫外線に



よる酸化反応が関与していることが示されています。中波長紫外線（UVB）または長波長紫外線（UVA）により直接誘導される、あるいは炎症により発生する活性酸素が、メイラード反応を進行させます。従って、これらの光老化現象は、紫外線の細胞 DNA への直接的な損傷および、酸化ストレスを介した DNA や蛋白、糖、脂質への傷害の結果生じるものと考えられます。

光老化によるシワ発症の分子学的なメカニズムとしては、真皮マトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase, MMP)に注目して検討されています。MMPはその活性中心に Zn を持つ金属酵素で、その基質特異性の違いから 19 種類の MMP の存在が確認されており、コラーゲンやエラスチン等の真皮マトリックスを分解する酵素です。紫外線照射により活性酸素種が生じ、チロシンフォスファターゼを酸化することにより、この酵素活性を抑制して、mitogen-activated protein (MAP)キナーゼ等のシグナル伝達のカスケードの活性増強を導きます。活性化された MAP キナーゼは転写因子 activator protein-1(AP-1)を活性化し、MMP の発現を誘導することが明らかにされています。UVA 照射を受けた線維芽細胞は MMP-1 の、UVB では MMP-1、3、-9 の mRNA と蛋白の発現増加および活性の増強が誘導されます。また、NF-κB も紫外線により活性化され、炎症性サイトカインや MMP-9 を誘導します。MMP により真皮マトリックスが破壊されますが、その修復が不完全なため、間欠的な紫外線の照射により不十分な修復を繰り返し受けた結果、光老化による真皮の変化が進み、深いシワが形成されます。

シワの予防・治療

高齢化社会を迎え、若々しい外見を保ちたいとの人々の願望は強く、シワ改善治療のニーズが高くなっています。光老化皮膚の発症メカニズムを知った上で、治療を行うことが肝要となります。

日常生活およびレジャーにおいて皮膚が過度の紫外線に曝露されないように予防するには、衣服での防御の他に、顔面に対してはサンスクリーン剤の外用があげられます。日焼けのしやすさ

によりスキントypesが I から VI まで分類されていますが、日本人の平均的なスキントypesでは、1) 日常生活においては SPF10 以上、PA+以上、2) 軽い屋外活動・ドライブでは SPF15 以上、PA++以上、3) 晴天下でのスポーツや海水浴、スキーでは SPF20 以上、PA+++以上のサンスクリーン剤の外用が推奨されます。

β-カロチンはヒトでの内服試験において UVB による紅斑反応を抑制すること、ビタミ

予防	治療
サンスクリーン剤 抗酸化剤 β-カロテン ビタミンC ビタミンE コエンザイムQ10	抗酸化剤 ビタミンC コエンザイムQ10 抗シワ化粧品 レチノイド ケミカルピーリング レーザー・光線 RF(radiofrequency) 温熱刺激 注入剤 ボツリヌス毒素注射 外科的手術

船坂陽子:光老化と対応 日度会誌 118:17-21. 2008より引用

ン C と E の外用はヘアレスマウスにおいて UVB 照射による皺形成および皮膚癌形成を抑制すること、さらにヒトに対してビタミン C の外用（イオントフォレーシス）はしわを改善することが報告されています。ビタミン C にはコラーゲン産生促進、プロコラーゲンの水酸化促進、MMP-2、9 の抑制作用があります。また、コエンザイム Q (CoQ) 10 はヒトに対する 0.3% 含有クリームの外用試験にて、しわが改善したとの報告があります。これら抗酸化剤は紫外線により生じる酸化ストレスを抑制することにより、光老化皮膚の予防剤として働くことに加え、すでにできてしまった小じわを改善する作用も持っているわけです。

光老化皮膚にレチノイドを外用すると、シワや色素沈着の改善がみられます。その作用機序としては、表皮細胞の TGF- β の発現を誘導、コラーゲン type I および III の発現を誘導、UVB により誘導される MMP 遺伝子の AP-1 による転写を抑制、表皮細胞でのヒアルロン酸の産生亢進によるコラーゲン量の増加を導き、また角層直下の皮膚の水分量を改善して、シワの改善に働くものと考えられています。

痂皮形成をきたさず表皮を剥奪するレベル I, II のケミカルピーリングでも、小ジワが改善します。α-hydroxy acid は α 鎖に hydroxyl 基のついた有機酸ですが、このうち分子量の小さいグリコール酸と乳酸が頻用されています。グリコール酸では角化細胞から IL-1 α や TNF α の遊離を促進し、線維芽細胞において MMP-1 を誘導すると同時にコラーゲンの産生を上昇させて、真皮組織のリモデリングを誘導してしわを改善することが明らかにされています。

痂皮形成なくいわゆるダウンタイムのない治療法として、non-ablative laser や Intense Pulsed Light (IPL) が用いられています。これらは、冷却装置を用いて、表皮が温度上昇により破壊されるのを防御し、一定の熱を真皮にのみ付与する、もしくは低出力で照射することにより、表皮を破壊するほどの熱を表皮に発生させることなく、レーザー光を皮膚細胞に作用させるように設計されています。用いられる光の波長は可視光線～赤外線領域です。Non-ablative laser 治療によるシワ改善は、熱作用と光生物学的作用によるものと推測されています。40°C 以上の熱刺激にて heat shock protein (hsp) 47 が誘導されて、コラーゲン量が増加します。

熱刺激は、培養ヒト線維芽細胞において MMP-1 と MMP-3 の発現を誘導し、真皮のリモデリングが進むこと、hormesis（軽微な刺激を反復して受けることにより、細胞の防禦能が高まり、細胞環境に徐々に適応することにより、致死に至らず生き残ること）により、老化が遅らされる実験結果が示されています。マイルドな熱刺激を反復して加えることにより、細胞の酸化ストレスに対する対処力を増加させ、蛋白の capping や refolding に関わる熱ショック蛋白を合成させることにより、損傷を受けた蛋白の蓄積を少なくします。蛋白の酸化や糖化および糖の酸化は転写後の修飾によるもので、老化と共に細胞内のレドックス状態が不均衡となり、酸化ストレスが増加、あるいはレドックス状態と関連した酵素反応が変化することにより進行しますが、熱刺激はこの老化による糖酸化物の蓄積を抑制

します。尚、不死化ヒト角化細胞の HaCaT 細胞において、40°Cの温熱刺激による DNA 鎖の切断のために、染色体の増加や欠失が生じ、悪性形質に変換すると報告されています。

HaCaT 細胞は p53 遺伝子に UVB 特異的な変異を有するので、遺伝子変異をすでにもつ細胞では、長期の持続的な熱刺激は癌化過程の **co-factor** として作用する可能性があることを示唆するものですから、光老化の治療において、皮膚癌発症の有無を注意深くみて施行していくことが肝要です。