



◆特集／光による皮膚トラブル—光線過敏症から光老化まで— 光老化の分子機構

森脇真一*

Key words : 外因性老化(extrinsic aging), 紫外線 (ultraviolet), 内因性老化(intrinsic aging), 光老化(photoaging), DNA 損傷 (DNA damage), matrix metalloproteinase (MMP)

Abstract 皮膚の老化は誰にでも進行する「内因性老化」と、生活習慣や疾病が関わる「外因性老化」が様々な割合で関与して進行する。前者は遺伝的素因に規定されるため、その進行を制御することはできない。一方、後者における最大の誘因は太陽紫外線であり(光老化), 慢性の紫外線からの適切な防御を行えば、シミ、シワ、たるみ、皮膚腫瘍など光老化皮膚の進行を遅らせることが可能である。

光老化皮膚の病態は、老化関連遺伝子などの内因性の要因に加え、紫外線曝露後の炎症の反復、各種 matrix metalloproteinase (MMP) 活性の亢進、コラーゲン合成能の低下による真皮膠原線維、弾性線維の変性、そして皮膚内に生じた DNA 損傷の蓄積による皮膚内細胞の恒常性の破綻などの要因が複合的に関与して形成される。光老化の表現型はスキンタイプ(個々の紫外線感受性)で異なるが、浴びた紫外線の強さ、紫外線曝露の時間に比例して進行する。

はじめに

紫外線は皮膚という臓器にとって両刃の剣である(図1)¹⁾。皮膚は300 nm 付近のUVBを吸収することでビタミンDの生合成を始めるという重要な役割を担う。近年頻用されているナローバンドUVBを用いた光線療法は尋常性乾癬、尋常性白斑をはじめとする多くの難治性慢性皮膚疾患に有用である。その一方で、過度の紫外線曝露は様々な急性、慢性の皮膚障害を引き起こす。急性皮膚障害ではUVBによる日光皮膚炎(サンバーン)、その後には生じるサンタン、乾燥が代表的なものである。UVB, UVAによる慢性皮膚障害は、光老化とも呼ばれるシミ、シワ、たるみ、皮膚良性腫瘍を代表とする皮膚変化である。これらは日本人のなかでも個人差はあるが、加齢とともに徐々に進行し、ひいては日光露光部位での皮膚がん発症リスクを高める。また、UVB曝露は皮膚細

* Shimichi MORIWAKE, 〒569-8686 高槻市大学 町 2-7 大阪医科薬科大学医学部皮膚科, 教授

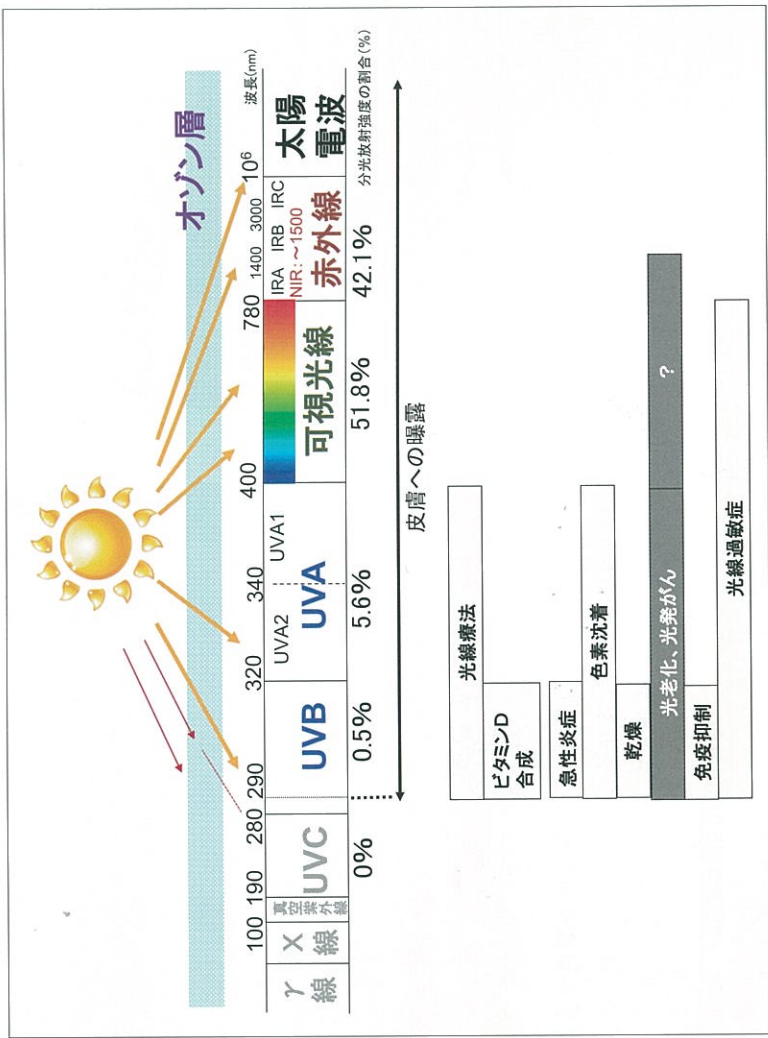


図 1. 太陽の光線スペクトラムと皮膚への作用

表 1. 外因性老化と内因性老化の比較

原因	外因性老化	内因性老化
出現時期	太陽紫外線など 思春期以降	加齢, 遺伝的背景 50歳以降
部位	顔面, 手背, 項部など露光部皮膚限局	全身皮膚
肉眼所見	細かいシワ, 粗いシワ, たるみ, 乾燥 色素沈着(色素脱失混在), 毛細血管拡張	細かいシワ, たるみ, 乾燥 色素減少
組織学的所見	表皮	真皮
	<ul style="list-style-type: none"> 有棘細胞 角層細胞 メラノサイト 	<ul style="list-style-type: none"> ランゲルハンス細胞 基質 弾性線維 膠原線維 毛細血管 線維芽細胞 炎症細胞
組織学的所見	色素沈着(色素脱失混在), 毛細血管拡張 初期: 増殖(不規則), 肥厚 →最終像は萎縮, 表皮突起消失 メラニン不均一分布	メラニン不均一分布 不均一, 過角化 細胞数増加 メラニン産生増加 形態多様 著明減少 形態多様 変性, 減少 日光性弾力線維症 変性 著明減少, 拡張 変形 あり
組織学的所見	メラニン不均一分布 不均一, 過角化 細胞数増加 メラニン産生増加 形態多様 著明減少 形態多様 変性, 減少 日光性弾力線維症 変性 著明減少, 拡張 変形 あり	メラニン不均一分布 不均一, 正角化 細胞数減少 メラニン産生低下 形態均一 軽度減少 形態均一 正常 減少 減少 減少, 拡張なし 減少 なし

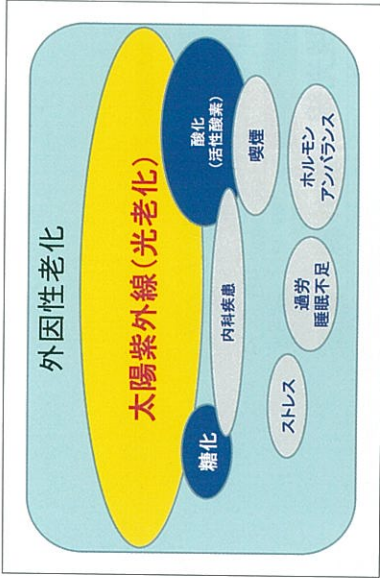


図 2. 外因性老化の要因と光老化

酸化能も加齢により内因性に低下する。これらが複雑に絡み合っ、全体としての皮膚老化という表現型が形成されているものと考えられる³⁾。皮膚に内因性老化が進めば表皮は薄くなり、角層水分保持能が低下し皮膚の乾燥化が進む。真皮では膠原繊維、弾性繊維が減少して皮膚の弾力、張力が低下する。また、ヒアルロン酸が減少して皮膚水分量が低下して乾燥化がさらに進む。皮膚への血流も減少する。真皮小血管の脆弱性から紫斑が生じやすくなる。毛髪では毛包の縮小、メラニン合成低下が起こり、軟毛化、薄毛の進行、色調の灰白化が生じる。

一方、皮膚の外因性老化の進行には紫外線の慢性曝露が大きき要因ではあるが、紫外線以外に喫煙、ストレス、過労、睡眠不足などの生活習慣や合併する内科疾患も影響する(図2)。紫外線という外因の慢性曝露により進行する皮膚障害は光老化と呼ばれ、加齢とともに露光部皮膚に局限して進行し、個々のスキントイプ(佐藤・川田分類では3型に分類され、紫外線に感受性が高いスキントイプI>II>IIIの順に光老化が進行しやすい)により若干の差はあるものの、誰にでも起こる変化である。その症状の程度は、「皮膚が浴びた紫外線の強度($\mu\text{W}/\text{cm}^2$) \times 時間」の積算値(mJ/cm^2)が高くなるほど強くなる。日光露光部位(顔面、上胸部、項部、手背)に眼局性に皮膚の粗糙化、乾燥、厚さの変化、色素異常(シミ、そばかす)、発赤、シワ、弾力低下などを呈し、やがてはその終末像である皮膚腫瘍の発生へとつながっていく(図3)⁴⁾。遺伝的素因やテロメア短縮が関わる内因性



図 3. 光老化皮膚の肉眼的所見

老化に対して、外因性老化は太陽紫外線から皮膚を守り、皮膚を含めた健康な体を維持するようなライフスタイルを心がければ、その進行の制御はある程度可能である。

光老化の病理と病態

外因性老化皮膚と内因性老化皮膚の病理組織学的所見を含めた比較を表1に示した。光老化皮膚では、表皮の肥厚(終末像は表皮突起の減少、表皮萎縮)、過角化、メラニン合成が均一に亢進、日光性弾力線維症などが生じる。その一方で、顔面に光老化皮膚を呈しても非露光部皮膚はほぼ健康に保たれる(図4)。

光老化皮膚の病態を図5に示した⁵⁾。紫外線曝露により生じる炎症の繰り返し、紫外線の直接作用によるDNA損傷(シクロプタン型ピリミジンダイマー、6-4光産物)、紫外線により生じた活性酸素の間の酸化作用によるDNA損傷(8-オキシグアニンなどの酸化的DNA損傷)の蓄積による表皮細胞、線維芽細胞の恒常性の破綻、表皮ターンオーバーの低下、DNA損傷をきっかけとしたメラニン合成の亢進、転写制御因子として機能するc-fos/c-junの発現誘導を介した様々なmatrix metalloproteinase(MMP)の発現亢進、tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)発現低下、コラゲナーゼ発現低下、さらには線維芽細胞からのヒアルロン酸の合成抑制がみられる。MMPに關しては、UVB曝露後にはコラゲナーゼであるMMP-2、MMP-1、MMP-13、gelatinaseであるMMP-2、MMP-9、stromelysinsであるMMP-3、MMP-

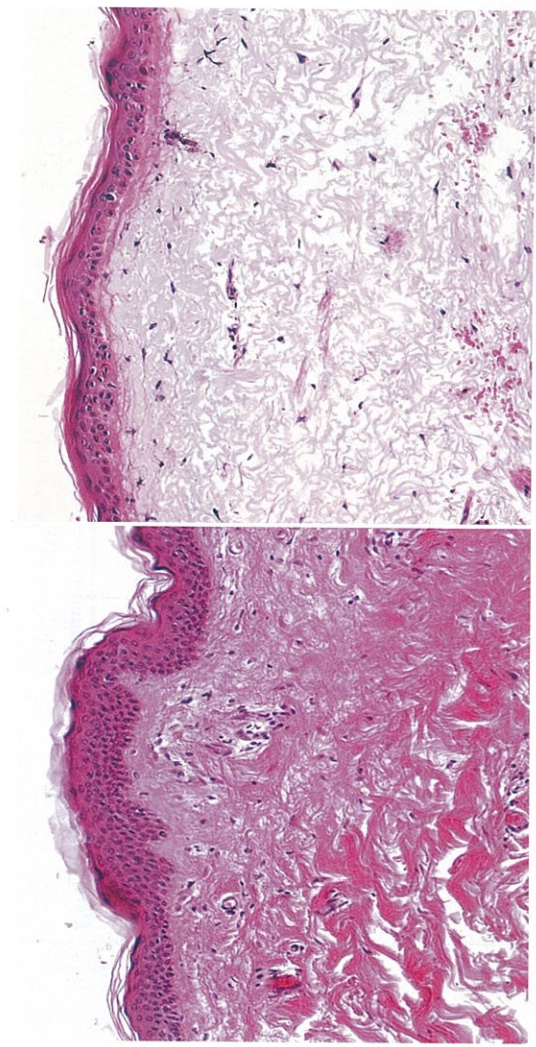


図 4. 同一症例の病理組織学的比較(83歳、男性)
a. 露光部皮膚(顔面) b. 非露光部皮膚(胸部)

非露光部皮膚では表皮基底層のメラニン増加や日光性弾性線維症はなく、表皮もほぼ健康に保たれており、紫外線による外因性老化にみられる変化は生じていない。

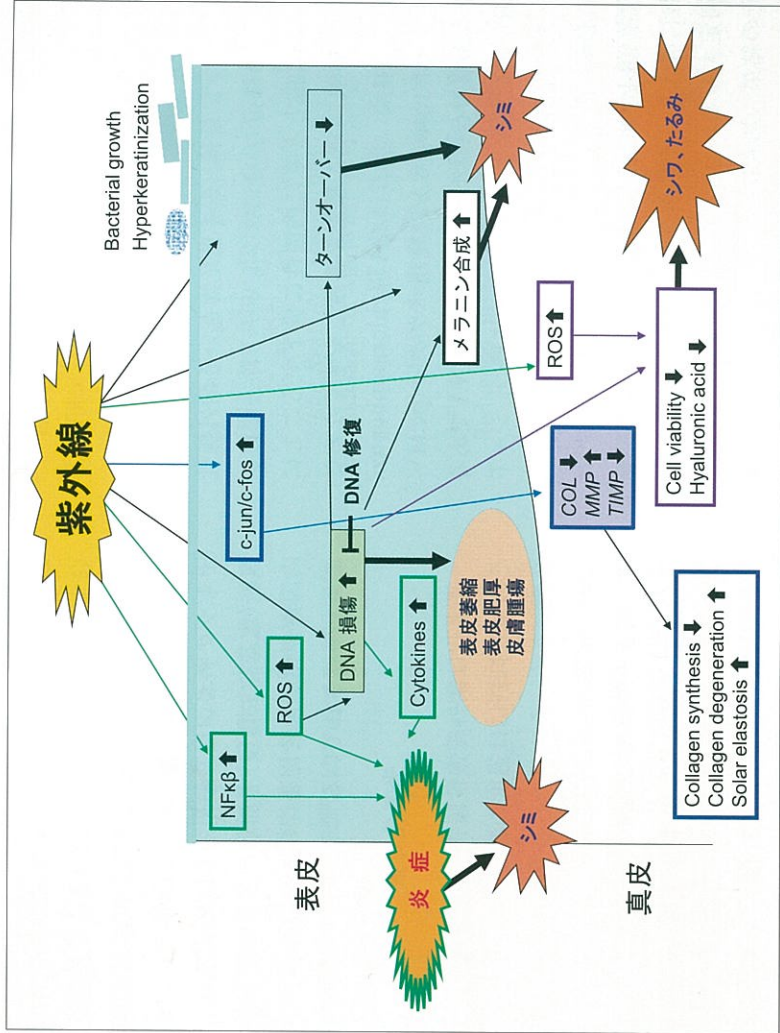


図 5. 光老化皮膚の病態

10, matrilysin である MMP-7 の発現が、また、UVA 曝露後では MMP-1, MMP-13, MMP-2, MMP-9, MMP-3, MMP-10, MMP-7 の発現が亢進し、I 型, III 型, IV 型コラーゲンやエラスチ

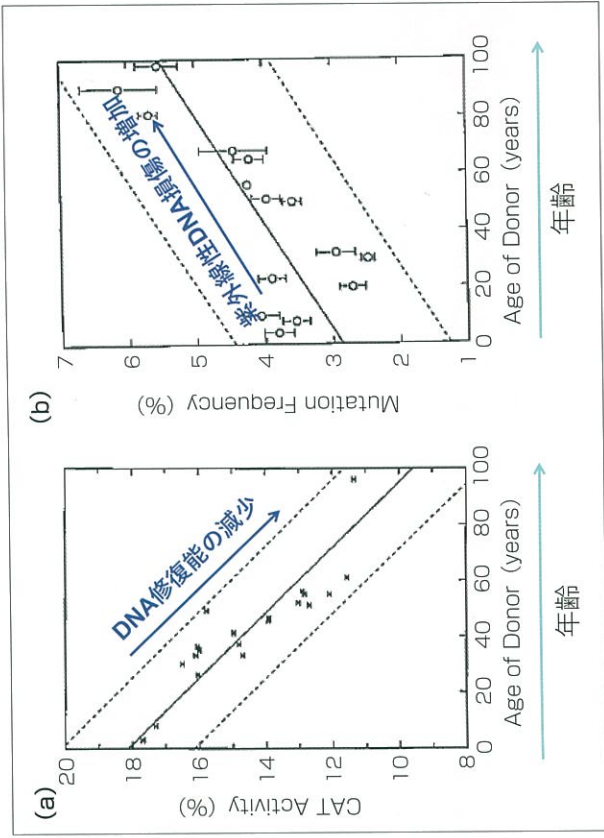


図 6. 加齢による内因性 DNA 修復能の低下 (a) とそれに伴う紫外線誘発突然変異の頻度の上昇 (b)

CAT Activity : DNA 修復能

光黒子が生じる⁷⁾。

光老化の分子機構の 1 つとして、シクロブタン型ピリミジン二量体、6-4 光産物という紫外線性 DNA 損傷の修復力 (特にヌクレオチド除去修復システム) が加齢とともに内因性に低下することに より、皮膚内に DNA 損傷が蓄積しやすくなるこ とが挙げられる。筆者は CAT (chloramphenicol acetyltransferase : CAT) 発現ベクター (pCMV-cat) や大腸菌の tyrosine suppressor tRNA である *supF* 遺伝子を突然変異のマーカータンに持つ、シヤトルベクター (pSPI98) に紫外線 (UVC) 照射して人工的に DNA 損傷を誘発した後、種々の年齢のヒト初代培養線維芽細胞、あるいはヒトリンパ芽球様細胞に導入し、その損傷修復能や突然変異の頻度を測定するというアッセイ系を用いて検討した。その結果、加齢に伴い、紫外線性 DNA 損傷に対するヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair : NER) の機能が低下し、細胞内で紫外線性 DNA 損傷が蓄積して突然変異の頻度が上昇することを思いだした⁸⁾ (図 6)。さらに、NER 経路に関わる因子が加齢とともに低下するかを分子レベルで解析した結果、高齢者では NER の後半のステップ (修復合成) で重要な働きを担う

DNA ポリメラーゼ δ/ϵ , RFC, PCNA の発現が低下していることを明らかにした (図 7)⁹⁾。また、8-オキソグアニンなど酸化的 DNA 損傷に対する修復能 (塩基除去修復) も加齢とともに低下という、内因性変化が光老化進行の分子機構の 1 つであることも確認されている¹⁰⁾。

光老化対策

光老化は紫外線慢性障害の表現型であるため、その進行抑制には過度の紫外線直接曝露を避ける必要がある。そのため、日常生活における物理的遮光、化学的遮光が極めて重要である。前者は日傘、帽子、外出時の長袖の着用など、後者はサンスクリーン剤の適切な使用である¹¹⁾。サンスクリーン剤の選択にあたっては、①十分な効果、②効果の持続性、③安全性、④よい使用感、⑤機能性のこれらすべてを考慮すべきである。サンスクリーン剤の塗布量が十分でない、その有用性は減弱する。ドライスキン皮膚に対しては刺激が少なく、洗浄剤で落としやすいものが望ましく、紫外線曝露後の乾燥対策としては、外出から帰宅後のスキンケア (保湿) も重要である。

近年、「飲む日焼け止め」が人気商品となってい

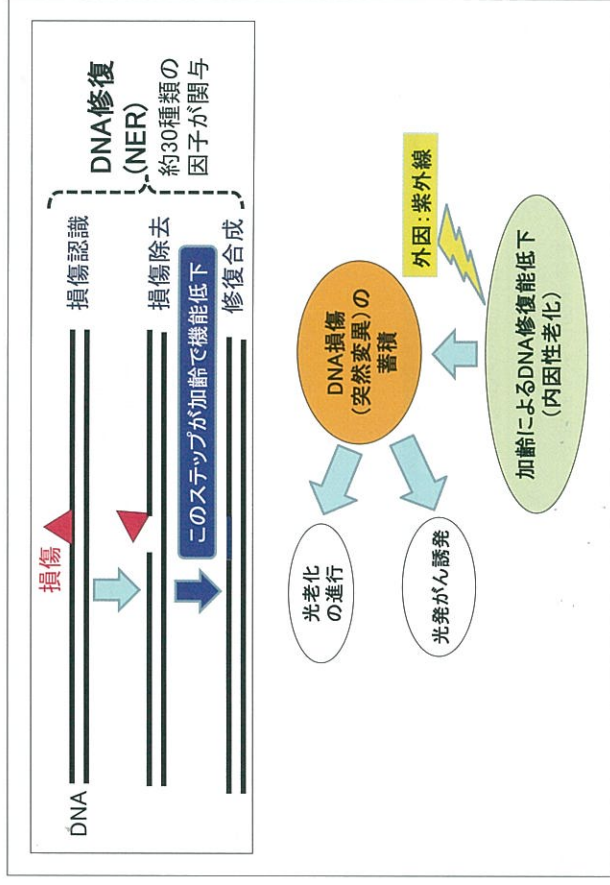


図 7. DNA 修復からみた光老化進行の機序

る。光老化を進行させる一因である活性酸素対策としては、食事あるいはサプリメントにより十分な抗酸化物質 (ビタミン C, E など) の摂取を日常から行うことが重要である。近年数多く上市された「飲む日焼け止め」にも抗酸化作用を持つサプリメント的な側面を持っており、急性のサンバーンには無効であるが、長期に連用すれば紫外線による慢性皮膚障害の進行抑制には有用である可能性が示唆されている¹²⁾。

文献

- 1) 森脇真一：【光老化】太陽光線について。 *Bella Pelle*, 2 : 188-191, 2017.
- 2) 森脇真一：皮膚老化～「DNA 修復」からみた考察。 *Aesthet Dermatol*, 23 : 117-123, 2013.
- 3) Moriwaki S, Takahashi Y : Photoaging and DNA repair. *J Dermatol Sci*, 50 : 169-176, 2008.
- 4) 国定 充, 錦織千佳子 : 紫外線照射による慢性の変化 (光老化) : 臨床面から、臨床光皮膚科学 (錦織千佳子ほか編), 南江堂, 2021.
- 5) Moriwaki S : Light-emitting diodes as a new medical tool in aesthetic dermatology. *Photomed Photobiol*, 39 : 21-25, 2018.
- 6) Pittayapruek P, Meephanan J, Prapapan O, et al : Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 17 : 868, 2016.
- 7) Miller AJ, Tsao H : New insights into pigmentary pathways and skin cancer. *Br J Dermatol*, 162 : 22-28, 2010.
- 8) Moriwaki S, Ray S, Tarone RE, et al : The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells : reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. *Mutat Res (DNA repair)*, 364 : 117-123, 1996.
- 9) Takahashi Y, Moriwaki S, Sugiyama Y, et al : Decreased Gene Expression Responsible for Post-Ultraviolet DNA Repair Synthesis in Aging : A Possible Mechanism of Age-Related Reduction in DNA Repair Capacity. *J Invest Dermatol*, 124 : 435-442, 2005.
- 10) Cabelof DC, Raffoul JJ, Ge Y, et al : Age-related loss of the DNA repair response following exposure to oxidative stress. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61 : 427-434, 2006.
- 11) 森脇真一：【薬剤性光線過敏症—適切に対応できるチカラを身につける—】屋外における太陽紫外線曝露と防御対策法の効果。 *薬局*, 71 : 51-56, 2020.
- 12) Shalka S, Vitale-Villarejo MA, Agelune CM, et al : The benefits of using a compound containing polygodium leucotomos extract for reducing erythema and pigmentation resulting from ultraviolet radiation. *Surg Cosmet Dermatol*, 6 : 344-348, 2014.