



2020年10月5日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ④ 教育講演5 - 2

皮膚の老化とは —通常老化と光老化の違い—

近畿大学 皮膚科  
教授 川田 暁

### 皮膚の老化とは

皮膚の老化は、内因性老化 (intrinsic aging, chronological aging) と外因性老化 (extrinsic aging) に分けられます (図1)。内因性老化は遺伝的にプログラムされた老化です。「通常老化」というのはこの「内因性老化」に相当しますので、これ以後は「内因性老化」として説明させていただきます。

一方外因性老化は、内因性老化に紫外線障害、環境汚染、厳しい気候、喫煙などが加わったものをいいます。特に光老化 (photoaging) が代表的なものです。

### 内因性老化とは

まず内因性老化の表皮の特徴をお話しします。臨床症状としては、浅いシワが増加し、皮膚が菲薄化します。80歳の表皮は30歳と比較して、10-50%薄くなります。角化細胞の再生率が低下し、表皮のターンオーバーが延長します。老人のターンオーバーは40-60日とされています。組織所見としては (図2)、角層が菲薄化し、表皮突起が消失します。基底細胞が大型で異型を示し、epidermal dysclasia と呼ばれています。表皮メラノサイトの数も減少します。

### 皮膚の老化

- 内因性老化 (intrinsic aging, chronological aging)
  - 遺伝的にプログラムされた老化
  - 通常老化
- 外因性老化 extrinsic aging
  - 内因老化に紫外線障害、環境汚染、厳しい気候、喫煙などが加わったもの
  - 光老化 photoaging が代表的

次に内因性老化の真皮の特徴をお話しします(図2)。線維芽細胞の数が減少します。膠原線維、procollagen type I、弾性線維の合成が低下します。膠原線維のクロスリンクが増加します。細胞外基質分解酵素(matrix metalloproteinase、以下 MMP)の発現が増加し、MMPの阻害剤であるTIMP-1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1)の発現が低下します。糖化によってできる産物をAGE(advanced glycation end product)といいます。AGEの1つであるペントシジンが膠原線維のアルギニンとリジンの間にクロスリンクを形成します。弾性線維が減少し、エラスチンの産生が減少し、分解が亢進します。

2018年にWangらは線維芽細胞などの老化細胞を若い細胞と比較して報告しています。それによりますと、培養細胞の老化マーカーの1つであるSA-β-gal activity(senescence-associated β-galactosidase)が老化細胞の細胞質内で上昇しています。細胞周期の上流の制御因子の1つであるp16は若い細胞では発現が低いのに対し、老化細胞の核では発現が高くなっています。核内の中間径フィラメントの1つであるLamin B1は若い細胞では高い発現がみられるのに対して、老化細胞ではその発現が低下します。SASP(senescence-associated secretory phenotype)は、IL-6やIL-8などの炎症性サイトカイン、ケモカイン、MMPsなどを総称したのですが、若い細胞ではほとんどみられないのに対し、老化細胞の細胞外に大量に分泌されます。HMGB-1(high mobility group box-1)はalarmin familyで炎症のメディエーターの1つです。若い細胞では核内に分布していますが、老化細胞では細胞質内と細胞外に分布します。

## 光老化とは

次に光老化について説明します。臨床症状としては、皮膚の色が黄色~褐色調となり、種々の色素斑が出現します。皮膚の表面が粗糙となり、血管拡張がみられ、光沢を失います。また皮膚は厚く固くなり、弾力性を失い、たるんできます。しわが増え、深くなります。種々の良性腫瘍、日光角化症などの前癌病変、悪性黒色腫・有棘細胞癌・基底細胞癌などの皮膚癌を合併します。

次に光老化の病理組織学的所見と生化学的所見を表皮と真皮に分けて説明します。表皮は(図3)肥厚し、角質の均質化と顆粒層の肥厚がみられます。表皮細胞は不均一となり、空胞化・異型・壊死などもみられます。メラノサイトの数と異型性が増加し、表皮メラニ

## 内因性老化の特徴

2

- 表皮
  - 角層の菲薄化と表皮突起の消失
  - Epidermal dysclasia - 基底細胞が大型で異型
  - 表皮メラノサイトの数が減少
- 真皮
  - 線維芽細胞の数の減少
  - 膠原線維, procollagen type I, 弾性線維の合成低下
  - 膠原線維のクロスリンクが増加
  - 細胞外基質分解酵素(MMP)の発現の増加 - TIMP-1の発現低下
  - AGEの1つであるペントシジン - 膠原線維のアルギニンとリジンの間にクロスリンクを形成
  - 弾性線維の減少 - エラスチンの産生減少, 分解亢進

ン量が増加します。ランゲルハンス細胞は減少し、基底膜の破壊・多層化・断裂がみられます。

真皮では、日光弾性線維症 (solar elastosis) がみられます (図 3、4) が、これについては後ほど詳しく解説させていただきます。膠原線維と細胞外基質の変性と減少がみられ、プロテオグリカンとグリコサミノグリカン (ヒアルロン酸とデルマトン硫酸) が増加します。プロコラーゲンのタイプ I と III が減少します。フェリチン、テナシン、リゾチーム、 $\alpha$ -1 アンチトリプシンが増加し、局所のビタミン A が減少します。

光老化皮膚の H・E 染色標本を観察すると、真皮上層に青紫色に染まる無構造物質がみられ、これを日光弾性線維症 (solar elastosis) といいます (図 4)。この日光弾性線維症は光老化皮膚に特徴的な所見とされています。そこで本日は、この日光弾性線維症を「エラスチン発現の亢進」と「エラスチン分解の低下」の二点 (図 5) から解説させていただきます。

光老化の線維芽細胞ではエラスチン、フィブリリン、パーシカンの mRNA が増加し、エラスチン合成が促進します。これは CAT レポーター遺伝子をヒトエラスチン・プロモーターと結合した、トランスジェニック・マウスの実験において、UVB 照射によってヒトエラスチン・プロモーター活性が *in vivo*、*in vitro* とともに上昇したこと、UVA 照射によってヒトエラスチン・プロモーター活性が *in vivo* で上昇したことからもわかっています。これらのことから、日光弾性線維症では、「エラスチン発現が亢進する」ことがわかります。

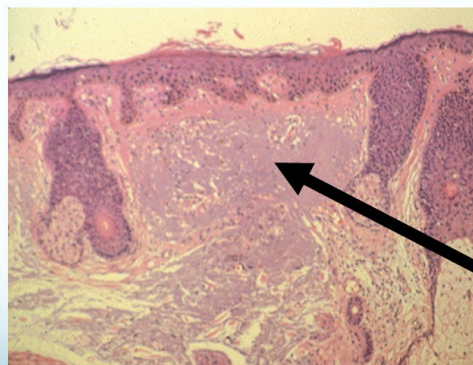
### 光老化の特徴

3

- 表皮
  - 表皮肥厚 (菲薄化)・角質の均質化・顆粒層の肥厚
  - 表皮細胞の不均一・空胞化・異型・壊死
  - メラノサイトの数・異型性の増加, 表皮メラニン量の増加
  - ランゲルハンス細胞の減少, 基底膜の破壊・多層化・断裂
- 真皮
  - 日光弾性線維症 (solar elastosis)
  - 膠原線維と細胞外基質の変性と減少
    - プロテオグリカンとグリコサミノグリカン (ヒアルロン酸とデルマトン硫酸) の増加
  - プロコラーゲン (I, III) の減少
  - フェリチン, テナシン, リゾチーム,  $\alpha$ -1 アンチトリプシンの増加
  - 局所のビタミン A の減少

### 日光弾性線維症 (solar elastosis)

4



### 日光弾性線維症 (solar elastosis)

5

- 「エラスチン発現の亢進」
  - 光老化の線維芽細胞ではエラスチン, フィブリリン, パーシカンの mRNA が増加
  - エラスチン合成が促進
- 「エラスチン分解の低下」
  - エラスチン+エラフィンが陽性となり, エラスターゼ消化に抵抗性
  - エラスチンの AGE 化 (CML 化)
  - エラスチンのラセミ化

次に「エラスチン分解の低下」についてお話しします。エラスチンを分解するエラスターゼの阻害剤で、エラフィンという物質があります。これは角化細胞で産生され、トランスグルタミナーゼの基質ともなります。日光弾性線維症の部位ではエラスチンとエラフィンがともに陽性となります。トランスグルタミナーゼ下ではエラスチンとエラフィンの反応物ができ、これはエラスターゼ消化に抵抗性であることが報告されています。また線維芽細胞に IL-1 $\beta$  存在下で UVA を照射すると、エラフィンが発現します。

内因性老化のところでお話した、AGE (advanced glycation end product) の1つであるカルボキシメチルリジン (以下 CML) は、光老化皮膚の真皮のエラスチンに沈着します。これは 1996 年に Mizutani らが初めて報告しました。さらに 2012 年に Yoshinaga らはエラスチンの CML 化について詳細な実験を行っています。それによりますと、エラスチンは CML 化されると、消化抵抗性となり、自己集合が亢進し、線維が太く歪曲することがわかりました。2013 年に Crisan らは、ヒト皮膚の露光部の線維芽細胞と血管内皮細胞では、非露光部のそれらよりも、より強く CML が発現していると報告しています。

加齢に伴い種々の組織において、D-アスパラギン酸が増加することをラセミ化といいます。2002 年に Fujii らは、①高齢者の顔面皮膚、すなわち光老化、の真皮に D- $\beta$ -アスパラギン酸が増加していること、②ヒト真皮の D- $\beta$ -アスパラギン酸はエラスチンに含まれること、③光老化の真皮に D- $\beta$ -アスパラギン酸と CML がエラスチンに一致して増加すること、を報告しています。したがってエラスチンのラセミ化は、エラスチンの異常凝集に関与し、構造変化を起こし、分解の低下に関与していると考えられています。

これらのことから、「エラスチン分解の低下」は、エラスチンとエラフィンの結合、エラスチンの CML 化、エラスチンのラセミ化によって起こっている (図 5) と考えられます。

以上、皮膚の内因性老化と光老化について解説させていただきました。