

## 皮膚バリア機能と老化の科学

# 光老化皮膚における皮膚内部構造変化

松永由紀子

東邦大学医学部皮膚科学講座 (大森)

**要約**：皮膚の老化は主に加齢による自然老化 (intrinsic aging) と環境要因による老化の2種類に大別され、特に環境要因の中でも紫外線 (ultraviolet: UV) が組織に与える影響は大きい。長期間紫外線に曝露した光老化 (photoaging) 皮膚では角層の不全角化や表皮肥厚、メラノサイトの活性化、ランゲルハンス細胞の減少、基底膜の断裂と多重化、膠原線維 (コラーゲン) の減少や弾性線維 (エラスチン) の小塊状変性、カルボニル化による黄色化、血管・リンパ管の減少など皮膚全層にわたってドラスティックな変化が生じ、その結果しみ、しわ、たるみといった外観の肌悩みとして現れる。本稿では表皮-真皮境界部に位置する基底膜および真皮の主要構成成分である膠原線維、弾性線維などの細胞外マトリックスの構造変化を中心に、その変性メカニズムをこれまでの知見をもとに概説する。

東邦医学会誌 63(1): 36-38, 2016

**KEYWORDS** : photoaging, basement membrane, matrix metalloproteinase (MMP)

皮膚の老化には加齢に伴った細胞機能の低下や全身のホルモンレベルの変化といった内因性による自然老化 (intrinsic aging) と「乾燥」「酸化」「光老化 (photoaging)」といった環境要因による外因性の老化 (extrinsic aging) に大別され、しわやしみ、たるみ、毛穴の目立ち、黄ぐすみなど数々の肌悩みとなって現れる。これらの肌悩みは見た目年齢に大きな影響を及ぼし、画像処理でしわとしみを除去すると実年齢より10歳若返って見えるという報告もなされている。超高齢化社会を迎えたわが国において、老化の予防、改善が人々の quality of life (QOL) 向上に役立つことは明白であり、詳細なメカニズム解明に寄せられる期待は大きい。

環境要因の中でも紫外線 (ultraviolet: UV) に多く曝露した側では老化が著しく進行することから、皮膚老化は主にUVが誘導する病態と捉えることができる。光の種類は波長の短い側からγ線、X線、UV (A, B, C)、可視光線、赤外線、μ波、ラジオ波の順で、地上に到達するUVの比率はわずか6%に過ぎないが、エネルギー量が大きくDNA損傷や免疫抑制などさまざまな影響を及ぼす。

波長280~320 nmのUVBは表皮に、320~400 nmのUVAは真皮にダメージを与え、角層がUV照射を受けると細胞間脂質や天然保湿因子 (natural moisturizing factor: NMF) が減少し、水分保持能力が失われて経表皮水分蒸散量の上昇と角層水分量の低下が起こる。水分量低下のシグナルが入ると表皮細胞の膜表面が刺激されて細胞増殖因子やinterleukin-1 alpha (IL-1α) などの炎症性サイトカインが分泌され、これらが細胞内の活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) を誘導、さらにROSが転写因子c-Junとc-Fosのヘテロダイマーであるactivator protein-1 (AP-1) の形成を促進してマトリックス分解酵素 (matrix metalloproteinase: MMP) の転写活性を亢進させる。

### 皮膚中のマトリックスを分解するMMP

MMPは活性中心に亜鉛を有する細胞外マトリックスを分解する酵素群の総称で、現在20数種類が報告されている。炎症や悪性腫瘍の浸潤・転移に関与し、皮膚ではMMP-1が真皮膠原線維の主要成分であるI型コラーゲンを分解する。In vitroではUVBとUVA照射でそれぞれ表

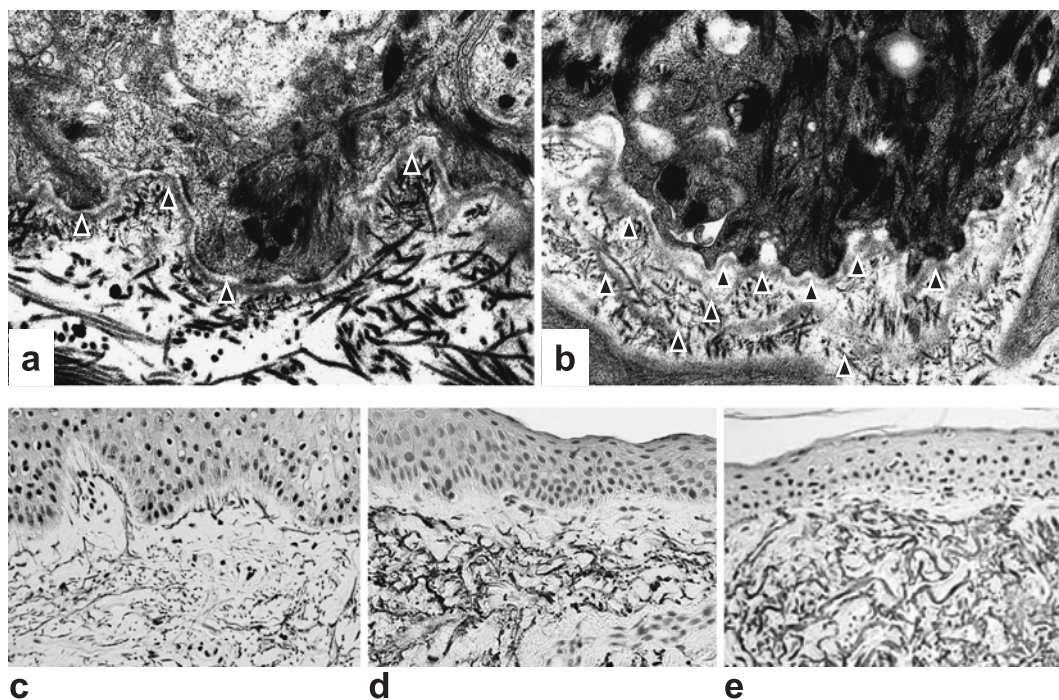


Fig. 1

- a, b: Changes of basement membrane structure  
 a. Sun-protected skin (34 y, abdomen)  
 b. Sun-exposed skin (30 y, cheek)  
 c, d, e: Immunohistochemistry of elastin in facial skin  
 c: 20 y, d: 43 y, e: 63 y  
 y: years-old

皮細胞，線維芽細胞の MMP-1 活性が上昇することが知られ，生体においても UV 環境下で表皮と真皮の両方で MMP-1 活性が上昇し，コラーゲン分解が亢進すると考えられている．さらに MMP と複合体を形成して MMP 活性を抑制する tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) の線維芽細胞における酵素阻害活性が UVA や活性酸素によって低下することから，光老化ではコラーゲン生成と分解のバランスが崩れて膠原線維の変性が促進されると推測される．

一方，MMP-2 と MMP-9 は，皮膚基底膜の主要構成成分である IV 型コラーゲン，ラミニン，フィブロネクチン，プロテオグリカンおよびエラスチンなどの多様な基質を切断する．われわれはこの基底膜成分を特異的に分解する MMP と基底膜構造の関連について種々の検討を行った．

基底膜は表皮-真皮接合部に存在する厚さ約 60~80 nm の複雑な膜状構造で，IV 型コラーゲンを主とする基板 (lamina densa) を中心に VII 型コラーゲンから成る係留線維が縦方向に伸びて表皮-真皮間の接着を強固にしている．基底膜に異常を生じると，わずかな外力で全身に水疱やびらんが形成される表皮水疱症を発症することから，基底膜が表皮-真皮の接着のみならず生命活動に果たす意義

は大きい．

正常人の基底膜構造を年齢別に透過型電子顕微鏡で観察したところ，外観上は加齢変化が現れていない 30 歳の皮膚でも露光部では基板の断裂や多重化などの構造の乱れが観察され始め，異常の度合いは年齢と共に増加した (Fig. 1a, b)<sup>1)</sup>．一方，大腿部や臀部といった非露光部では 70 歳以上の高齢でも基底膜の断裂や多重化はほとんど観察されなかった．光老化皮膚では MMP による基底膜の分解によって基底膜断片が真皮へ沈着し，さらに新しい基底膜が生成されて多重化が起こると考えられた．実験的に低用量の UVB を 10 週間連続照射した皮膚でも基底膜の断裂や多重化が起こり，これらの基底膜ダメージは MMP 阻害剤の連用によって抑制された<sup>2)</sup>．また，テープストリッピングによるバリア破壊を連続的に行っても MMP 活性はほとんど上昇しなかったことから<sup>3)</sup>，MMP は UV 特異的なシグナル伝達によって活性化され，基底膜ダメージに大きく寄与している可能性が示唆された．

さらに MMP の基質となるゼラチンでコートした特殊なテープを用いて上腕内側と顔面の角層を採取し，MMP を測定したところ明らかに顔面の活性が高かった．実験的に 2 MED (minimal erythema dose : 最少紫外線量) を照

射した角層では照射後18日目のMMP活性が最も高く、これはUVによって亢進したMMPが活性を維持しながら角層へ移行した結果と考えられ<sup>4)</sup>、UVダメージが表皮全層に及んでいることを示唆するものである。

### 光老化皮膚における真皮マトリックスの変化

真皮は膠原線維（コラーゲン）の他、皮膚の弾力に深く関わる弾性線維（エラスチン）、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン類を含有し、皮膚に強靭さや弾力性をもたらす。加齢によってたるみや黄ぐすみが増加するのは表皮のみならず真皮の変化も大いに影響していると考えられている。

弾性線維は動脈、肺、黄色靭帯など伸縮性を要する臓器に豊富に含まれ、主要構成成分はフィブリリンとエラスチンである。線維構造は複雑で、フィブリリン表面のフィブリン（fibulin）-5やリジロキシダーゼ（lysyl oxidase）を介してエラスチン前駆体であるトロポエラスチンが結合している。顔面のような露光部皮膚では真皮に日光弾性症（solar elastosis）と呼ばれる弾性線維の小塊状変性が多数観察されるが（Fig. 1c-e）、これはUVによるエラスチンの過剰産生と、エラスチン分解酵素阻害作用を有するエラフィンの発現増加による線維合成と分解のバランスの乱れ<sup>5)</sup>が変性要因の1つと考えられている。

さらに最近の研究で露光部皮膚の弾性線維変性と一致した部位にカルボニル化タンパクが存在し、加齢とともに増加することが明らかとなった。カルボニル化は活性酸素によって増加した過酸化脂質が分解されて生じるアクロレインや4-ヒドロキシノネナールなどが組織中のタンパクと反応してadvanced lipoxidation endproducts (ALEs)を産生する反応で黄色化に関係するとされ、その作用は糖化（glycation）よりも強い。実験的に人工真皮モデルへカルボニル化および糖化試薬を反応させると、いずれも黄色味

が増加するが、その程度はカルボニル化の方が高かった。活性酸素がUVによって増加することはよく知られており、カルボニル化が弾性線維の変性と密接に関わり、弾力性の低下と黄色化が互いに関連しながら進行していくものと考えられた。

### おわりに

上述したようにこれらの光老化による変性メカニズムは機構が複雑で、さらなる研究により有効な予防・改善方法の確立が待たれる。特に変性したマトリックスを分解、再構築する手立てはいまだ確立されていないことから、UV防御や抗酸化といった予防的手段に重点を置いたアプローチが現時点では非常に重要である。治療とスキンケアを上手に組み合わせ、「紫外線を防いで健康な肌を維持する」というスタンスで肌と心の健康を維持したい。

### 文 献

- 1) Amano S, Matsunaga Y, Akutsu N, et al.: Basement membrane damage, a sign of skin early aging, and laminin 5, a key player in basement membrane care. *IFSCC Magazine* 3: 15-23, 2000
- 2) Inomata S, Matsunaga Y, Amano S, et al.: Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse. *J Invest Dermatol* 120: 128-134, 2003
- 3) Matsunaga M, Ogura Y, Ooguri M, et al.: Skin roughness induces and enhances Wrinkle Formation. 34th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR). Meeting, 2004
- 4) Takada K, Amano S, Kohno Y, et al.: Non-invasive study of gelatinases in sun-exposed and unexposed healthy human skin based on measurements in stratum corneum. *Arch Dermatol Res* 298: 237-242, 2006
- 5) Muto J, Kuroda K, Wachi H, et al.: Accumulation of elafin in actinic elastosis of sun-damaged skin: elafin binds to elastin and prevents elastolytic degradation. *J Invest Dermatol* 127: 1358-1366, 2007