

# マルホ皮膚科セミナー

2023年8月14日放送

「第73回 日本皮膚科学会 中部支部学術大会 ③

シンポジウム2-3 光老化」

香川大学 皮膚科  
教授 大日 輝記

## 老化とは

老化とは、生物一般において、生まれてから死ぬまでにおこる、不可逆的な変化のことで、通常、性質の衰えや機能の低下を指します。老化は、組織のレベル、細胞のレベルで生じる変化です。そして、人類は老化を初めて苦悩としてとらえた、唯一の生命体です。

皮膚の老化に特徴的なことが2つあります。第一の特徴は、姿の要素がきわめて重視されることです。老化によって皮膚の生理機能が低下

すること以上に、皮膚の「姿」が損なわれることは、社会生活を営む私たち人類にとって、根源的な恐怖です。したがって「老化」は、皮膚科学が戦わなくてはならない重要な課題のひとつといえます。

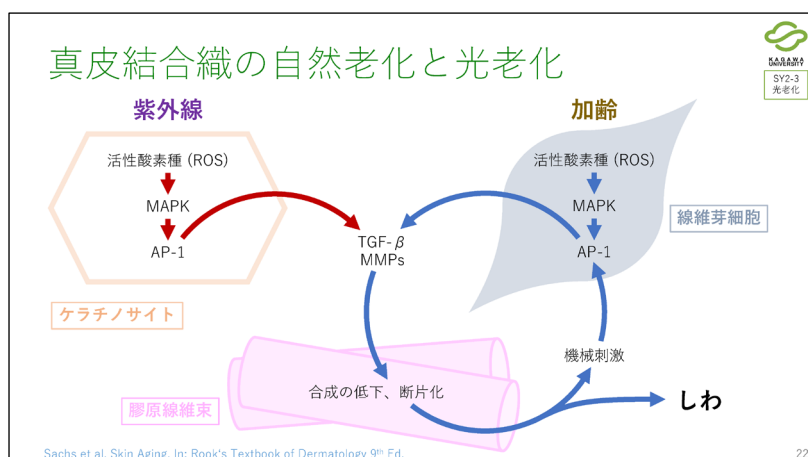
第二の特徴は、皮膚の老化には「自然老化」と「光老化」の二種類があることです。自然老化は、加齢に伴い、全身の皮膚



## 皮膚の自然老化と光老化

部位	自然老化		光老化	
	自然老化	自然老化	光老化	光老化
角層	ターンオーバーの減少	くすみ、黄ばみ	成熟の不均一	くすみ、黄ばみ
	角層水分量の低下	乾燥	-	-
表皮	表皮細胞の減少	キメの消失	構築の乱れ	脂漏性角化症 前癌状態、発癌
	表皮梁・真皮乳頭の消失	肌が白くなる 老人性白斑	色素細胞の増加 機能促進	肌が黒くなる 老人斑（日光色素斑）
真皮	色素細胞の減少 機能低下	肌が白くなる 老人性白斑	膠原線維の減少	キメ、ハリ の消失
	膠原線維の減少	キメ、ハリ の消失	弾力線維変性 炎症細胞の増加 マトリックス金属プロテアーゼ (MMP)の産生増加	深いしわ
付属器	膠原線維、弾性線維の 走行の乱れ、萎縮	細かいしわ たるみ	漏斗部角化異常	老人性面皰
	漏斗部角化異常	老人性面皰	脂腺の活性化	脂腺増殖症
	脂腺の活性化	脂腺増殖症	色素幹細胞、毛包幹細胞の 減少、機能低下	白髪 毛の減少、軟毛化
	色素幹細胞、毛包幹細胞の 減少、機能低下	白髪 毛の減少、軟毛化	爪母幹細胞の減少、機能低下	走行縦条、薄い爪

でおこる変化です。一方、光老化とは、紫外線の作用に特有の、組織や細胞の性質の衰えや機能の低下を指します。紫外線が当たらない部分の皮膚では、純粋な自然老化が観察されます。一方、露光部の皮膚では、自然老化と同時に光老化がおこります。とくに光老化がきわだって観察されます。顔面の皮膚の老化の約80%は光老化とされます。



自然老化と光老化の決定的な違いは「光老化は光防御によりコントロールが可能である」という点です。実年齢が同じでも、15歳ぐらい若く見えたり、年老いて見えたりすることで、30歳ぐらい違って見えることがあると思います。見かけの年齢は肌のみかけの年齢に落とし込むことができます。これを「肌年齢」といいます。実年齢と肌年齢の間の開きは、光老化で説明ができます。自然老化は避けることができませんが、光老化は、予防や若返りが可能です。つまり、方法次第では、肌年齢で、30歳ぐらいの若返りも可能なのです。

### 光老化の3つの特徴

皮膚の光老化では、「シミ」、「シワ」、「発がん」の3つが特徴的にみられます。光老化で生じる「シミ」は、老人性色素斑と呼ばれます。老人性色素斑の本態は、表皮の一番下の部分の基底層のメラニン沈着と、表皮の形態変化です。老人性色素斑には、老人性のイボである脂漏性角化症と共通の遺伝子変異がみられます。したがって、平らにみえますが、脂漏性角化症に連続した変化です。

光老化の2つ目は、シワです。細かいシワが自然老化に伴って生じるのに対して、光老化は、細かいシワの生成を促進するだけでなく、不規則な深いシワを生成します。シワの本態は、真皮を構成する膠原線維束、つまりコラーゲン線維束の断片化と、弾性線維の変性です。これらの真皮の劣化は、活性酸素種 (ROS) の産生亢進が引き金になっていると考えられています。光老化では、紫外線の作用によって、膠原線維束の断片化や弾性線維変性がいっそう進みます。しかしながら、なぜ、光老化によって、シワの程度だけでなく、質も違ってしまふのかは、うまく説明ができていません。

光老化の3つ目は、発がんです。紫外線による光老化の結果おこる発がんを「光発がん」といいます。発がんは通常、複数の引き金重なっておこると考えられています。これを「多段階説」といいます。ところが、皮膚がんは、紫外線を浴び続けるだけでおこり、最終的に個体を死に至らしめうることも、動物実験で確かめられています。

## 光老化の「予防」と「治療」

続いて、光老化の「予防」と、光老化の「治療」について説明します。

まず、光老化の「予防」は、「紫外線の物理的防御」と「紫外線の作用の抑制」の2つに分けることができます。紫外線の物理的防御には、日傘、帽子、衣服などで遮ることが最も有効です。サンスクリーン剤も物理的防御に含まれます。紫外線の作用抑制は、紫外線の酸化作用に拮抗する抗酸化能を高める方法がとられますが、光老化の予防は、紫外線の物理的防御が中心となります。

次に、光老化の「治療」は、すでにおこってしまった紫外線傷害を修復することで、皮膚を若返らせることです。ここでは、最も浅いケミカルピーリングの1つである、サリチル酸マクロゴールピーリングについて説明します。

## サリチル酸マクロゴールピーリング

ケミカルピーリングとは、皮膚の表面を化学的に薄くはがして、光老化した皮膚を若返らせる方法です。はがす深さによって四段階に分けられます。日本で行われるケミカルピーリングのほとんどが、最も浅い、表皮の角層だけに作用する角層ピーリングです。ここで紹介するサリチル酸マクロゴールピーリングも、角層ピーリングのひとつです。

サリチル酸は、消炎鎮痛薬として知られる一方、角層をはがす作用があります。一方、顔面全体に使用した場合、サリチル酸中毒が問題となりました。1996年、米国のクリグマン博士が、皮膚からのサリチル酸の吸収が少ない、30%サリチル酸エタノールを開発しました。しかしながら、黄色人種では強い痛みや色素沈着が生じてしまうため、日本では浸透しませんでした。

サリチル酸マクロゴールピーリングは、1999年に皮膚科医の上田説子博士が開発しました。マクロゴールとは、さまざまな医薬品の基剤として用いられる高分子化合物のポリエチレングリコールのことです。ポリエチレングリコールは、フェノール基に強い親和性を持つため、フェノール基をもつサリチル酸を強力に吸着します。製剤した場合、皮膚に塗ってもサリチル酸がほとんど吸収されないため、外用剤としては使い物にならないことがすでに分かっていました。上田先生は逆転の発想で、角層でだけサリチル酸が作用して皮膚に吸収されない、安全なピーリング剤をつくることができると考えました。配合に試行を重ねた結果、均一で安定した、30%サリチル酸マクロゴールの発明にたどり着きました。

私は2001年に九州大学皮膚科に入局して間もなく、上田先生の研究を手伝うことになりました。上田先生の当時の懸案は「ピーリングを繰り返すと皮膚がんは増えるのか、減るのか？」ということでした。

ヘアレスマウスという、毛のないマウスに紫外線を当て続けると、すべてのマウスが皮膚腫瘍を発症します。ヘアレスマウスに紫外線を3ヶ月間照射した時点では、まだ腫瘍を生じません。この段階で二つのグループに分けて、一方のグループの背中全体にサリチル酸マクロゴールピーリングを、もう一方のグループは水で洗うだけ、という処置を、二週間おきに、一六週間



続けました。すると、サリチル酸マクロゴールピーリングを続けたマウスでは、皮膚腫瘍の発生数が減り、また発症時期も遅くなりました<sup>1)</sup>。さらに詳しく調べたところ、サリチル酸マクロゴールピーリングを続けたマウスでは、表皮の前がん状態がなくなり、表皮の構築や表皮細胞の分化も、正常化していることが分かりました<sup>2)</sup>。

では、サリチル酸マクロゴールピーリングは、人間でも、皮膚の光老化を治して、若返らせることができるのでしょうか。紫外線にさらされる顔面では、光老化により、角層の成熟度が下がることが分かっています。サリチル酸マクロゴールピーリングを行う前の頬の皮膚と、行って4週間後の頬の皮膚とで、紫外線の影響による角層の成熟度を比べました。すると、ピーリングを行った後の皮膚では、行う前の皮膚と比べて、角層の成熟度が回復し、皮膚が若返っていることが分かりました<sup>2)</sup>。

以上の結果から、サリチル酸マクロゴールピーリングは、角層だけのピーリングなのに、表皮を若返らせて前がん状態から正常な状態に治す可能性が考えられます。紫外線によって表皮に生じた発がんのドライバー遺伝子の変異が角層のピーリングによって元通りになるわけではありません。同じ環境にいる細胞同士の生き残り競争を、細胞競

### 角層による構造維持機能 (Brace theory)

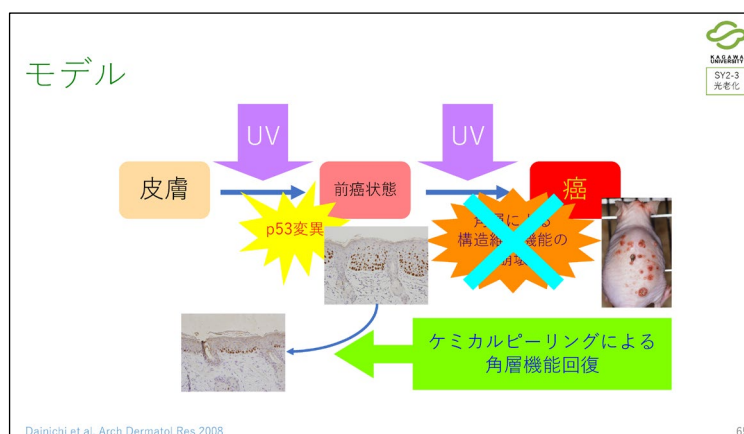
角層は表皮の機械的ストレス環境を支配すると考えられる。  
 成熟した角層 → 表皮細胞の正常な分化  
 角層の異常 → 組織異型を助長？

Dainichi et al, Arch Dermatol Res 2008

合といいます。サリチル酸マクロゴールピーリングは、もしかしたら、細胞競合を促進することで、前がん状態の細胞を排除してくれるのかもしれません。またあるいは、角層のリモデリングによって、表皮が若返り、表皮の構築が正常化することで、前がん状態の表

皮細胞に加わる力学的環境が正常化する結果、前がん細胞に加わるエピジェネティックな負荷がなくなり、皮膚がんへの進展を抑えているのかもしれませんが。<sup>3)</sup>

皮膚科学はこれまで、老化の解決と予防に力を注いできました。皮膚科学の領分は、光老化の影響を受けた肌が、健やかで美しい、自然な老化を取り戻すことを目指すところにある、と私は考えます。そして、その一部はすでに実現しています。



#### 参考文献

- 1) Dainichi T, Ueda S, Isoda M *et al*: Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. *Br J Dermatol*, **148**: 906-912, 2003.
- 2) Dainichi T, Amano S, Matsunaga Y *et al*: Chemical peeling by SA-PEG remodels photo-damaged skin: suppressing p53 expression and normalizing keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*, **126**: 416-421, 2006.
- 3) Dainichi T, Ueda S, Furue M *et al*: By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. *Arch Dermatol Res*, **300 Suppl 1**: S31-38, 2008.

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)