

角層の若返りが皮膚の若返りに果たす役割

久留米大学皮膚科

大日輝記

Chemical peeling is used clinically to improve the cosmetic appearance of the skin that has been damaged by exposure to the sun, which is typically accompanied by pigmentation, dullness and wrinkles. A new peeling agent, 30% salicylic acid in polyethylene glycol (SA-PEG), specifically affects the cornified layer and improves the skin texture without any adverse reaction. SA-PEG treatment did not inhibit the epidermal prostaglandin E₂ production in mice. In mouse epidermal keratinocytes, the level of phosphorylated ERK, which was decreased by chronological aging, was rescued by SA-PEG treatment. These results suggest that the rejuvenation by chemical peeling of the cornified layer is not by inhibition of cyclooxygenase, but is due to unique mechanism that modulates mechanical stress in the epidermis.

1. 緒言

老化すると肌の張りが失われ、シワが増える。表皮にかかる張力の減少は、角化細胞の増殖、分化、ひいては老化そのものに影響を与えている可能性がある。

ケミカルピーリングは、老化した肌を若返らせ、美容的に改善する臨床的手技である。角層ピーリングであるサリチル酸マクロゴールピーリングは、老化した皮膚の角層を形づくる、未熟で脆弱な cornified envelope (CE) を、成熟した硬い CE に更新する。また、角層のみのピーリングであるにもかかわらず、真皮乳頭層のコラーゲン配列まで改善する。

我々は、光老化、光発癌の動物モデルである紫外線照射ヘアレスマウスを用いて、サリチル酸マクロゴールピーリングが光発癌を抑制、減少させることを示した¹⁾。さらに我々は、サリチル酸マクロゴールピーリングが、ヒトおよびマウスで表皮をリモデリングすること、マウスで異常な p53 の発現を正常化させることを示した²⁾。

今回、ピーリングによる表皮のリモデリングが、角化細胞の機械的ストレス環境を修飾することで皮膚の若返りをおこすと考え、表皮に恒常的にかかる力学的ストレスと老化の関係について、ケミカルピーリングの系を用いて検討した。

2. 実験

1) シクロオキシゲナーゼ阻害作用の否定

サリチル酸自体によるシクロオキシゲナーゼ阻害作用を



Skin rejuvenation by remodeling of the cornified layer

Teruki Dainichi

Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine

否定する目的で以下の実験を行った。

- ①ヘアレスマウス (Skh/HR1) で、表皮プロスタグランディン E₂ の粗精製および ELISA による表皮プロスタグランディン E₂ の定量系を確立した。
- ②マウスに UVB を照射後にサリチル酸マクロゴールピーリングを施行し、表皮で誘導されるプロスタグランディン E₂ 産生を経時的に定量した。サリチル酸マクロゴールピーリングが、角化細胞でのプロスタグランディン E₂ 合成を阻害しないか検討した。

2) インテグリンおよびそのシグナル伝達物質の発現評価

角化細胞における機械的ストレス受容体としてのインテグリンのシグナル伝達物質の活性化を、加齢マウス、紫外線照射マウスおよびヒトの前癌状態 (日光角化症)、有棘細胞癌で評価した。

- ①若年マウスと加齢マウスに対してサリチル酸マクロゴールピーリングを施行し、インテグリンレセプターの下流および交叉シグナル伝達物質である ERK (extracellular signal-regulated kinase), FAK (focal adhesion kinase) の発現および活性化を、免疫組織化学で評価した。また紫外線 (UVB) を 20 週間照射したヘアレスマウスの表皮で、ERK, FAK のリン酸化を評価した。さらに、サリチル酸マクロゴールピーリングを施行した場合の影響を評価した。
- ②ヒトの日光角化症および有棘細胞癌の検体で、インテグリンレセプターの下流および交叉シグナル伝達物質である ERK, FAK の発現および活性化を、免疫組織化学で評価した。

3) ケミカルピーリングと表皮の機械的ストレスの変化

ラット足底皮膚に対してケミカルピーリングを週 1 回、計 4 回施行し、表皮梁の深さおよび間隔を組織学的に評価した。

3. 結果

1) シクロオキシゲナーゼ阻害作用の否定

マウスで、表皮プロスタグランディンE₂の定量系を確立した。次に、紫外線照射により表皮にプロスタグランディンE₂を誘導したマウスで、サリチル酸マクロゴールピーリングは角化細胞のプロスタグランディンE₂合成を阻害しないことを証明した(図1)。

2) インテグリンおよびそのシグナル伝達物質の発現評価

角化細胞における機械的ストレス受容体としてのインテグリンのシグナル伝達が、ケミカルピーリングによる表皮のリモデリングで変化するかどうかを、紫外線照射マウスで評価した。インテグリンレセプターの下流の各種シグナ

ル伝達物質、転写因子の活性化を免疫組織化学で評価した。その結果、加齢マウスでは施術6時間後に紫外線照射マウスではピーリングによりERKのリン酸化が若年マウスと同等まで増加した(図2A)。一方、紫外線照射マウスでは施術の3日後に一時低下した後、4週間後に回復することが示された(図2B)。

紫外線によって生じた前癌病変である日光角化症10例および有棘細胞癌12例の病変部におけるFAKのリン酸化を免疫組織化学的に評価したが、一定の傾向はなかった。

3) ケミカルピーリングと表皮の機械的ストレスの変化

表皮梁の深さおよび間隔を定量的に測定したが、有意な変化はなかった。

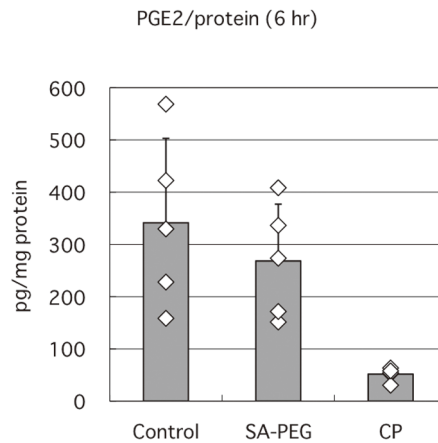


図1 表皮プロスタグランディンE₂の定量。SA-PEG：サリチル酸マクロゴールピーリング、CP：プロピオン酸クロバタゾール。

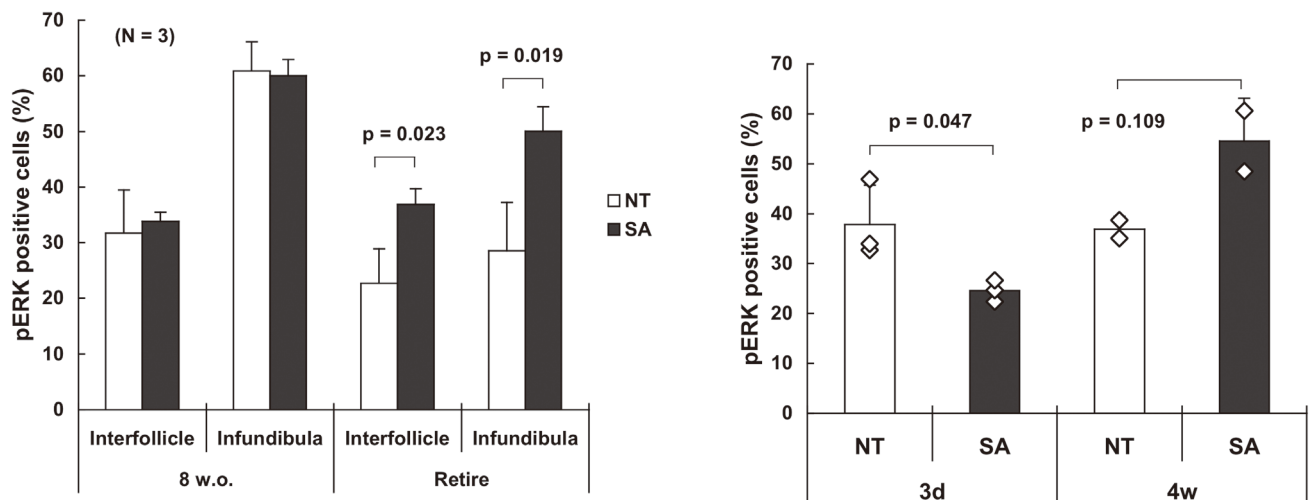


図2 サリチル酸マクロゴールピーリング施術によるマウス表皮活性化ERKの発現に対する影響。
 A. 経時的加齢に伴うリン酸化ERKの発現の変化と、ピーリングによる回復。
 B. 紫外線連続照射による光老化モデルにおけるリン酸化ERK発現に対するケミカルピーリングの効果。

4. 考 察

今回の実験で、サリチル酸マクロゴールピーリングによる作用が、サリチル酸のシクロオキシゲナーゼ阻害による直接作用であることを否定した。また、機械的ストレスシグナル伝達物質のひとつである活性化ERKの発現が施術により変化することを示した。

角化細胞の分化が、細胞が強いられた形によって誘導されることは、試験管内では古くから示されている³⁾。一方、ヒトの乳癌細胞で、細胞外基質の硬さ(牽引応力)が、インテグリンレセプターを介して悪性度(増殖、形態等)を高めることが示された⁴⁾。

我々は、角化細胞の力学的ストレスと老化の関係について、次のように考えた⁵⁾。「角層は、表皮の力学的環境を支配することで、正常な増殖、分化ならびに構造維持に機能している。老化によって角層の機能が損なわれ、力学的バランスが破たんすると、力学的ストレスの受容体を介したシグナル伝達を経て、シワの形成や発癌に結びつく。」ケミカルピーリングは、角層を更新し、表皮の力学的環境を回復させることで、角化細胞のみならず、間接的に真皮にまで影響を及ぼし、抗加齢にはたらく可能性がある。

(参考文献)

- 1) Dainichi T, Ueda S, Isoda M, et al Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumor development in hairless mice. *Br J Dermatol*, 148, 906-12, 2003
- 2) Dainichi T, Amano S, Matsunaga Y, Iriyama S, Hirao T, Hariya T, Hibino T, Katagiri C, Takahashi M, Ueda S, Furue M. Chemical peeling by SA-PEG remodels photo-damaged skin: suppressing p53 expression and normalizing keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*, 126, 416-21, 2006
- 3) Cell shape controls terminal differentiation of human epidermal keratinocytes. Watt FM, Jordan PW, O'Neill CH. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 85: 5576-80, 1988
- 4) Tensional homeostasis and the malignant phenotype. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, Reinhart-King CA, Margulies SS, Dembo M, Boettiger D, Hammer DA, Weaver VM. *Cancer Cell* 2005; 8: 241-54.
- 5) Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. *Arch Dermatol Res.*, 300, s31-8, 2008