

日本フォトダーマトロジー学会
第5回 学術大会

講演要旨

2022年11月18日(金)

<一般演題>

一般演題 1.

「UVA 曝露による真皮マトリックス変性への線維芽細胞のミトコンドリア-ER 経路の関与」

株式会社 C I E L 勝山 雄志

光老化皮膚の真皮線維芽細胞内では、ミトコンドリア (MT) DNA の変異や欠失など、品質低下した MT の存在が観察されている。MT は ATP の供給や、小胞体 (ER) など他のオルガネラとの相互作用を介して細胞機能の恒常性維持に寄与していることから、MT の品質低下が光老化の進行に関与している可能性が考えられる。MT の品質は Mitochondrial ubiquitin ligase (MITOL) により制御されており、老化に伴い MITOL の低下が報告されている。そこで本研究では、UVA 曝露線維芽細胞における MITOL の変化に注目し、MT の品質低下メカニズムと光老化プロセスへの関与について検証を行った。UVA 曝露線維芽細胞では、MT の過剰分裂や細胞内 ATP 量の減少など MT の品質が低下し、これらは即時的な MITOL の減少により引き起こされた。また、MITOL knock-down 線維芽細胞では、ER ストレスを起因とする Matrix metalloproteinase-1 分泌亢進を誘導した。以上の結果から、UVA 曝露による線維芽細胞内 MT の品質低下は MITOL の減少が一因であるとともに、MT の品質低下は真皮マトリックスの変性をもたらす可能性が示唆された。

.....

一般演題 2.

「光老化皮膚に見られる真皮 ECM のカルボニル化は線維芽細胞のコラーゲン線維形成を抑制する」

株式会社 C I E L 山脇 裕美子

光老化皮膚では、真皮 ECM にカルボニルタンパク質 (CP) が蓄積確認されており、この環境に存在する線維芽細胞 (NHDF) はカルボニル(CP)化 ECM の影響を受けていることが考えられる。そこで、本研究は CP 化された NHDF の足場が NHDF のコラーゲン線維再生に及ぼす影響を明らかにすることを目的として実施した。CP 化足場は I 型コラーゲンをアクロレインにて CP 化したものを用いた。CP 化足場上にて培養した NHDF は細胞内活性酸素上昇と細胞内 CP の増加、Prostaglandin E₂ (PGE₂) の分泌亢進、コラーゲン分子架橋酵素である Lysyl Oxidase (LOX) の発現低下を伴うコラーゲン線維形成の低下を示した。LOX の発現は PGE₂とその受容体によって調節されることが報告されており、NHDF においても PGE₂ は LOX の発現低下を示し、さらに I 型コラーゲン線維形成不全を誘導した。また、CP 化足場は NHDF に PGE₂受容体、EP4 の発現も亢進させた。これらの結果より、CP 化足場は NHDF を高酸化状態に誘導し、PGE₂分泌亢進、さらにその感受性を高めることによりコラーゲン線維形成を阻害する可能性が示唆された。

＜一般演題＞

一般演題 3.

「紫外線照射による皮膚障害の指標となる表皮角層中の生理活性物質の検証」

常盤薬品工業株式会社ノブ事業部学術部 松中 浩

紫外線による急性障害は炎症反応などによって即時に観察することができる。一方で、長期に渡る反復的な低線量曝露が皮膚へ及ぼす影響は明確には観察できず、慢性障害を早期に認識することは難しい。そこで、紫外線曝露による皮膚への影響を、より早期に、鋭敏に表す指標となり得る表皮角層中の生理活性物質を ROC 解析

(Receiver Operating Characteristic analysis) にて検証した。

健康人の露光部（手背）と非露光部（上腕内側部）の表皮角層中のサイトカイン（IL-1 α , IL-1ra, IL-10, TNF- α ）, Bax, TLR3, TLR4 の紫外線曝露に対する応答性を ROC 解析した結果、IL-1ra/IL-1 α , TNF- α , Bax, TLR3 の応答性が高いことが確認された。次に、光線過敏症患者などでの 4 週間のサンスクリーン剤使用試験を実施し、使用前で IL-1ra/IL-1 α , TNF- α , Bax の有意な減少が認められた。

これらのことから、表皮角層中の IL-1ra/IL-1 α , TNF- α , Bax は、紫外線曝露による皮膚への影響を鋭敏に表す指標となり得ることが示唆された。

.....

一般演題 4.

「ブルーライトによる皮膚の光老化作用」

第一三共ヘルスケア株式会社 久保 沙耶香

肌の光老化の予防にはサンスクリーン剤を主とした紫外線防御が重要であると言われている。特に長波長紫外線の UVA は肌の真皮層まで到達し慢性傷害を引き起こすことで光老化を誘発する。そこで我々は UVA よりも波長の長いブルーライトに着目し、サンスクリーン剤では防御しきれないブルーライトによる肌への影響について評価した。

ブルーライトとは太陽光線にも多く含まれる波長 380～500 nm ほどの青色光線のことであり、可視光線の中では最も波長が短く強いエネルギーをもつことが知られている。また、紫外線より長波長であるため肌の真皮層の奥深くまで到達すると考えられている。本研究ではブルーライトが表皮角化細胞・真皮線維芽細胞だけでなく全身遊走性の好中球にまでも作用し光老化を促進することを明らかにした。今回は好中球を通じた真皮の変化を中心に、ブルーライトの肌の光老化促進作用とそれらに対するトラネキサム酸の抑制的作用についても報告する。

＜一般演題＞

一般演題 5.

「環境微粒子付着抑制技術を付与した紫外線防御剤の開発と肌への効果」

花王株式会社スキンケア研究所 井下 美緒

近年、花粉や PM2.5 などに代表される環境微粒子の増加が、日本のみならず、アジア、欧米諸国でも社会問題化している。肌に付着した環境微粒子に紫外線が当たることで、活性酸素の発生を促進し、肌老化を助長するという報告もある。そこで、我々は、紫外線だけでなく、環境微粒子の付着も抑制することが重要だと考え、紫外線防御剤に環境微粒子付着抑制技術を付与する新たな技術開発に取り組んだ。

微粒子の肌への付着に寄与するファン・デル・ワールスカと液架橋力に着目し、肌表面の紫外線防御剤の塗膜に微細な凹凸形状を作り、表面粗さを一定の範囲に制御することで微粒子の付着を抑制する技術を開発した。また、肌のバリア機能が低下している場合は、より環境微粒子の影響を受けやすいと考えられ、本発表では、環境微粒子の付着抑制技術を応用した紫外線防御剤の開発とともに、肌が敏感な人に対する本技術の効果についても報告する。

.....

一般演題 6.

「色素性乾皮症の遮光指導における窓フィルムの遮光効果の比較」

神戸大学皮膚科 山野 希

色素性乾皮症(XP)は、紫外線により誘発される DNA 損傷を修復する機能が先天的に欠損した遺伝性疾患であり、遮光がなされていない環境下では 10 代までに皮膚発癌を呈する。生涯を通じて遮光生活の継続が必須であり、自宅のみならず学校や勤務先においても遮光環境調整への理解と協力が必須である。その際、遮光に用いる日用品の遮光効果を評価する基準が化粧品と布製品にしか存在しないことが問題となる。今回、窓フィルムを中心とする XP 患者の日用品の遮光効果を UVB・UVA 全領域(280-400nm)で波長ごとに測定し評価したところ、99%紫外線カットと表示された製品でも、特に 380-400nm の波長域で透過率に大きなばらつきを認めた。更に、JIS 規格を調べると、製品業界ごとに独自に定義された紫外線の波長域を元にして遮光効果を算出していた。皮膚発癌への影響力を示す作用曲線は 300nm-UVB に加え 380nm-UVA でもピークを認めるため、XP 患者には、380-400nm を含む紫外線全波長域を抑制した遮光製品を選択できる基準が必要である。

<一般演題>

一般演題 7.

「PUVA バス療法による血清タンパク質濃度の変化の網羅的解析；全身性炎症や心臓血管系疾患の病態に関わるタンパク質に着眼して」

名古屋市立大学大学院医学系研究科 加齢・環境皮膚科学 金山 佳史

乾癬は全身性の炎症性皮膚疾患であり、心臓血管系疾患のリスク因子でもあることが知られている。本研究では、2007年から2011年の間に当院で初めてPUVAバス療法を受けた20名の乾癬患者を対象として、炎症や心臓血管系の病態に関わる92個の血清タンパク質濃度を網羅的に測定した。測定はタンパク質定量解析の受託サービス（Olink® Target 96 Cardiovascular II）を利用した。治療後に38個の血清タンパク質濃度が有意に減少した。そこで、有意に減少したタンパク質がどのように働いているかをエンリッチメント解析で調べた。その結果、cytokine-receptor interaction や inflammatory response、脂質・動脈硬化にかかわるタンパク群であった。PUVAバス療法によって全身の炎症を改善するとともに心臓血管系疾患のリスクも低下させる可能性がある。

.....

【スポンサードセミナー(ランチョンセミナー)】

「機能性繊維による光老化へのアプローチ」

瀧定名古屋株式会社 高機能商品開発販売課 宮川 朋之

瀧定名古屋株式会社は 1864 年に創業し、158 年の歴史を歩んで参りました。初代瀧定助が呉服太物卸商を営む家業から始まった当社は、時代の変遷とともに事業領域や経営環境を整え、現在は服地・アパレルなど各種繊維製品の企画開発から仕入・生産・販売までを一貫して手掛ける繊維専門商社として、国内はもとよりヨーロッパやアメリカ、アジア各地にマーケットを広げています。

一世紀半にわたる激動の時代を生き抜き、グローバルに挑戦する企業風土が根付いた理由の一つとしては、「瀧定名古屋は多様性のある集団である」ことが言えます。当社では特徴の異なる営業課が多数存在し、課別独立採算制を導入しています。それにより各営業課がそれぞれのマーケットニーズを先読みし、仕入や企画開発、製品化に向けてスピード感のある決断とリスク負担を行っております。

.....

【光老化啓発プロジェクト委員会共催講演】

「光と太陽とどうつきあうべきか？ビタミン D と遮光（サンスクリーン）を再考する」

大阪公立大学生生活科学部食栄養学科 栗原 晶子

ビタミン D 不足・欠乏は骨の健康のみならず、様々な生活習慣病及び感染症のリスクとなり、近年では妊娠高血圧腎症や児の健康にも関係することが示唆されている。ビタミン D は、摂取する以外に皮膚で生成されるという特徴を有し、皮膚での生成が生体内のビタミン D の 80～90%程度を占めるとの報告もある。すなわち、日光曝露の状況がビタミン D 栄養状態に与える影響は大きい。本講演では、自身の研究データも踏まえて日光曝露のビタミン D 栄養状態に対する寄与について示し、日焼け止め使用によるビタミン D 栄養状態への影響を検証したレビューについても紹介する。これを踏まえて、ビタミン D 不足・欠乏回避における日焼け止め使用のあり方並びに摂取によるアプローチについても紹介する。

【光皮膚科学 Up Date】

講演 1. 「ポルフィリン症 Up Date」

弘前大学皮膚科 中野 創

遺伝性ポルフィリン症はヘム生合成に関わる 9 つの酵素の活性異常によって、生体にポルフィリン体が蓄積することによって発症する疾患の一群であり、現在 10 の病型に分類される。皮膚症状を現す病型は 8 病型あるが、これらのうち最も多いのが、赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) である。EPP は光線過敏症に加え、肝障害を生じる場合があり、肝不全に至ると予後不良になるため、十分な経過観察が必要である。現在、古典的な EPP の原因遺伝子であるフェロケラターゼ遺伝子 (*FECH*) に加え、他に 5'-アミルプリン酸合成酵素 2 遺伝子 (*ALAS2*) と *CLPX* 遺伝子 (*CLPX*) が知られている。本邦では *ALAS2* の変異による EPP は 2 家系が知られるが、*CLPX* の変異による EPP はまだ報告がない。EPP においては近年、貧血の合併がみられることや、ビタミン D の不足が問題になっている。本講演では、EPP の新しい原因遺伝子と合併症について最近の知見を紹介する。

.....

講演 2. 「膠原病と光線過敏 Up Date」

日本赤十字社高槻赤十字病院 古川 福実

膠原病の中で光線過敏が見られる代表的疾患は、ループスエリテマトーデスと皮膚筋炎である。本講演では、ループスエリテマトーデスについて紹介する。血中に抗 Ro/SSA 抗体陽性群に亜急性皮膚エリテマトーデスと新生児エリテマトーデスがあり、古典的群に全身性エリテマトーデス(SLE)と円板状エリテマトーデスがある。他に、隆起性エリテマトーデスと薬剤性エリテマトーデスがある。SLE においてはその分類基準 (診断基準) の代表的項目から光線過敏がなくなったが、代表的な臨床症状であることに疑いはない。

一般に紫外線は悪玉であり UVB に関連した発症機序については DNA-抗 DNA 抗体、抗体依存性表皮細胞障害、サイトカインの流れがある。最近では獲得免疫と自然免疫のバランス異常に基づく自己免疫的機序によって生ずると理解される。モデルマウスから見ると、自然発症性と実験的誘導性のものがあり、T 細胞異常や TLR-7 の関与が明らかとなっている。

現在検討されている課題は、好中球、NETs、マスト細胞、好塩基球、Type 1 IFN、リンパ流の関与などである。UVA1 に目を向ければ善玉の役割があり、皮膚疹を含めて全身症状をも改善するという報告があるので、簡単に解説する。

【光皮膚科学トピックス】

講演 1.「在宅光線療法の可能性と期待」

名古屋市立大学大学院医学系研究科 加齢・環境皮膚科学 森田 明理

乾癬、アトピー性皮膚炎、掌蹠膿疱症、白斑など皮膚科には難治性疾患が多い。光線療法が有効な疾患も多い。病態が明らかになるとともに、生物学的製剤が登場し、その有効性の高さから、生物学的製剤の使用頻度が高くなってきた。一方、国内外で、光線療法の使用頻度が少なくなってきたと言われる。このひとつの大きな理由には、光線療法で効果を十分に上げるには、少なくとも週1回の受診が必要で、可能であれば、週2回の受診が必要であり、患者側にも医療機関側にも大きな負担である。一方、生物学的製剤の有効性は高いが、安全性については十分な留意が必要であり、また、非常に高価である。疾患によっては、皮膚科以外での使用可能でもあることから、皮膚科医にしかできない光線療法が見直されるようになってきた。

海外では、在宅光線療法でナローバンドUVB療法を行うことは、臨床試験や実績で、治療効果、安全性については問題ないとされ、外来での照射と較べて、医療経済上のメリットや患者のQOLから考えると有利な点が多い。本年3月に、日本でも在宅光線療法の照射機器の製造承認が認められた。政策的にも在宅医療を進める上では、今後加速度的に仕組みや医療環境を整うようにしなければならない。

.....

講演 2.「薬剤性光線過敏と発癌の関係」

神戸大学皮膚科 国定 充

薬剤性光線過敏症においては、ある特定の薬剤の投薬後に主にUVA波長領域紫外線に暴露されると紅斑などの症状を生じる。その機序のひとつである光毒性機序、つまり薬剤存在下で生じた活性酸素で細胞障害を起こすものにおいては、結果としてDNA損傷も起こっているはずで、それが長期間繰り返し起こると遺伝子変異から発癌するリスクも考慮されることになる。最近になり、光毒性光線過敏を起こす薬剤を長期内服することによっての口唇癌発症リスク上昇などが報告され、それらは自前のin vitroの実験でのUVAプラス光毒性薬剤でDNA損傷が上昇することと整合している。さらにポリコナゾールという抗真菌剤は長期投薬を受けることにより紅斑や色素沈着/脱失の変化の他、光線角化症や有棘細胞癌が露光部に多発することが海外・本邦より相次いで報告されている。同剤は活性酸素によるDNA損傷レベルが上昇するとされ、他の考えられる発癌に至るメカニズム等についても解説する。