

Original article

Relationship between glycative stress markers and skin stiffness

Kaori Ishizaki, Masayuki Yagi, Yuji Morita, Chieko Sakiyama, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (3): 204-210

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

糖化ストレスマーカーと皮膚組織硬度の関連性

石崎 香、八木雅之、森田祐二、崎山智恵子、米井嘉一

同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都府京田辺市

抄録

【目的】 本研究は糖化ストレスと皮膚組織の硬さの関連性を検証することを目的に、20歳以上100歳未満の健康な男女を対象として皮膚中の糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) 量、角層中のN^ε-(carboxymethyl) lysine (CML) 量、血液の酸化度 (oxidative stress; OS)、皮膚組織の硬度を測定した。

【方法】 被験者は20歳代から80歳代の健康な男女58名とした。皮膚中AGEs量はAGE Reader su、Reader mu、AGEs sensorの3機種を使用し、それぞれ上腕内側部、前腕内側部、中指で測定した。角層CML量はテープストリッピング法で上腕内側部より採取した角層蛋白中のCML量をELISA法で測定した。皮膚組織の硬さ測定はMyotonPROを用いて上腕内側部で行い、力学的パラメーター (Tone [Hz], Stiffness [N/m], D値 (log decrement)) を得た。血液の酸化度はスポットケム i-Pack Oxystress test を使用して測定した。測定値の解析は皮膚AGEs量、角層CML量、OS、力学的パラメーターの相関性を検証した。本研究は「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

【結果】 被験者の年齢とTone, Stiffness, D値の力学的パラメーターには有意な正の相関が認められた。AGE Reader muで測定した前腕内側部のAGEs量はTone, Stiffnessと有意な正の相関、D値とは正の相関傾向が認められた。AGEs sensorで測定した中指のAGEs量と力学的パラメーターには相関が認められなかった。一方、角層CML量はTone, Stiffnessと負の相関が認められた。しかし角層CML量とD値とは相関が認められなかった。OSは力学的パラメーターとの相関が認められなかった。

連絡先：教授 八木雅之
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター/
糖化ストレス研究センター
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL & FAX : 0774-65-6394 e-mail : myagi@mail.doshisha.ac.jp
共著者：石崎 香 ko-sei12@mail.doshisha.ac.jp; 森田祐二 ymorita707@yahoo.co.jp;
崎山智恵子 csakiyam@mail.doshisha.ac.jp; 米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2020; 7(3): 204-210
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

【結論】 加齢、皮膚AGEs量の増加は皮膚組織のTone, Stiffnessの高値化に関与した。角層CML量の増加はTone, Stiffnessの低値化に関与した。一方、酸化ストレスの指標として測定した血液のOSは力学的パラメーターへの関与が認められなかった。糖化ストレスによる皮膚AGEsや角層CMLの蓄積は皮膚組織の硬さの変化に影響する可能性が示唆された。

KEY WORDS: 皮膚AGEs、CML (N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine)、皮膚組織、皮膚硬化、糖化ストレス

はじめに

糖化ストレスはグルコースなどの還元糖やアルデヒド負荷に起因する生体ストレスと、それに伴って生成、蓄積する糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) の影響を総合的に捉えた概念である^{1,2)}。AGEsにはペントシジン、カルボキシメチルリジン (N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine; CML)、クロスリンなど、様々な物質が存在する。AGEsは加齢とともに生体の様々な組織や臓器に蓄積し、生理的機能低下に影響する。糖尿病合併症や骨粗鬆症³⁾、アルツハイマー型認知症⁴⁾、動脈硬化⁵⁾などの生活習慣病の発症や進展の要因になる。

糖化ストレスの亢進による皮膚AGEsの蓄積は肌の弾力低下⁶⁾、見た目の老化⁷⁾に関与し、皮膚老化の亢進を早める要因にもなる。皮膚組織は真皮、表皮、角層で構成される。真皮は線維成分が密な結合組織であり、真皮の支持組織となって皮膚全体に力学的な強度を与えているコラーゲン線維、皮膚の弾力性を生み出すと考えられているエラスチン線維、構成成分の間を満たす粘り性の高い基質からなる。AGEsの一種であるペントシジンやCMLはコラーゲン線維やエラスチン線維に蓄積することが報告されており^{8,9)}、AGEsはその架橋形成や褐色性という性質¹⁰⁾からコラーゲンを強く結びつけ、弾力性の低下、しわ、たるみ、くすみ¹¹⁾をもたらすとされる。さらにCMLは表皮中のケラチンにも蓄積が認められる¹²⁾。ケラチンを構成蛋白とする角質層は、コラーゲン線維、エラスチン線維と共に皮膚の力学的特性に大きく関与していると推測されている。

生体の最外層を覆う皮膚は、容易に触診、視診が可能であることから、皮膚自体の変化に対する研究、皮膚を通じた生体内部の診断などが盛んに行われてきた。健康な皮膚を対象とした研究では、皮膚の加齢による変化の解明、外的な因子による皮膚への影響究明、薬剤基材などの塗布・連用による皮膚に対する効果の検討などが行われてきた。評価方法も触診から、定量的で、体器官の一部として皮膚特性を *in vivo* により評価する非侵襲的測定へと変化し、測定機器の開発が進められてきた¹³⁻¹⁷⁾。皮膚中AGEsの蛍

光強度測定機や皮膚の力学的特性を計測する評価機器がそれである。我々は先の研究で数種類の非侵襲測定機¹⁸⁻²³⁾を使って糖化ストレス評価における皮膚AGEs量測定の有用性を検証した²⁴⁾。バイオマーカーとなる物質量の挙動と同様、物理的変化を捉えることも重要な研究対象の一つである。

本研究では、糖化ストレスと皮膚組織の硬さの関連について検証することを目的として、健康な男女を対象に上腕内側部、前腕内側部、指先で測定した皮膚AGEs量と上腕内側部で計測した皮膚組織の硬さを表す力学的パラメーターについて相関解析を行った。さらに、これらと同時に測定した血液の酸化度 (oxidative stress; OS) との相関を解析した。

方法

対象

本研究は20歳以上100歳未満の健康な男女を対象とし、浦田クリニックスコール金沢 (石川県金沢市) に関係する人から被験者を募集した。本試験の被験者は、予め開催した本試験に関する試験説明会に参加した人で、内容を理解し、試験への参加を事前に文書で同意した58名とした。

試験デザイン

本試験は群内観察試験とした。被験者は試験日まで普段通りの生活習慣を継続し、自ら試験実施場所に来所し、全ての試験を受診した。試験は浦田クリニックスコール金沢で、2018年3月に実施した。

皮膚AGEs量の測定

本試験では皮膚AGEs量をAGE Reader su、AGE Reader mu (DiagnOptics, Groningen, Nederland)、AGEs sensor (シャープ、大阪府大阪市) の3機器で測定した。測定部位はAGE Reader suが右上腕内側部、AGE Reader muが右前腕内側部、AGEs sensorが左手中指とした。

角層CML量の測定

角層CMLはテープストリッピング法で被験者の右上腕内側部より採取した角層から抽出した²⁵⁾。

抽出液のCML濃度はCircuLex CML/N^e-(Calboxymethyl) Lysine) ELISA Kit (MBL、愛知県名古屋市) を使用して測定した。角層CML量はこの濃度を抽出液の蛋白量1mgあたりに換算した値とした。

皮膚の硬さ測定

皮膚組織の硬さはMyotonPRO (Myoton AS, Tallinn, Estonia) で計測した^{26,27)}。測定部位は角層CML量測定用に角層を採取する右上腕内側部と同一とした。皮膚組織の硬さは角層を採取する前に測定した。MyotonPROは筋肉や組織の力学的性質 (Tone, Stiffness, D [Logarithmic decrement]) を測定するハンディーな非侵襲組織硬度計である。腱、関節、靭帯、皮膚などの柔組織に使用することができる。装置先端部のプローブを皮膚表面に垂直に当てると、MyotonPROは接触した皮膚に一定予圧 (0.18 N) 下で機械的に素早い衝撃 (time 15 sec, force 0.4 N) を加える。これによって誘発された減衰自由振動を記録し、その加速度信号の形状から3つの力学的特性が瞬時に算出される。本試験ではこの力学的パラメーターを測定値とした。Tone [Hz] は静止状態での筋肉の緊張や張力を意味する。減衰振動周波数が高いほど張力は大きくなる。装置においてFが示す数値がToneにあたる。Stiffness [N/m] は筋肉の収縮や変形を加える外的な力に対する筋の抵抗性の尺度である。Stiffness 値が高いほど組織が硬いことを示す。装置においてSが示す数値がStiffnessにあたる。

D値 (Logarithmic decrement) は筋の減衰自由振動の対数的な減少を示し、弾力性と定義される。弾力とは収縮や外的な力による変形後、その形を回復させる組織の能力のことを言う。D値は任意の計算値で単位はない。D値は減衰運動の対数値であるため高値になるほど弾力性が低い。装置においてDが示す数値がD値にあたる。

血液の酸化度測定

血液の酸化度 (OS) は、被験者から静脈採血した血液試料を用いてスポットケム i-Pack Oxystress Test (アークレイ、京都府京都市) で測定した。測定は試験実施施設で採血直後に実施した。

統計解析

各測定データは基本統計量 (平均値 ± 標準偏差) を算出した。データの解析は各皮膚AGEs測定機で計測された皮膚AGEs量、ならびにOSと皮膚組織硬度計で測定された力学的パラメーターとの相関性とした。解析結果の検定は統計解析ソフトBellCurve for Excel (社会情報サービス、東京都新宿区) を使用し、ピアソンの積率相関係数を用いて相関性を評価した。相関は $0.4 < |r| \leq 1.0$ を相関あり、 $0.2 < |r| \leq 0.4$ を弱い相関ありとした。統計解析結果は危険率

5%未満を有意とし、10%未満を傾向ありとした。

倫理審査

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013年WMAフォルタレザ総会で修正) および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省告示) を遵守して実施した。角層の採取および皮膚AGEs蓄積量の測定については事前に被験者に対して試験内容を十分に説明し、本人が試験の参加を希望し、自主的な同意書の提出を受けて実施した。本試験は一般社団法人糖化ストレス研究会「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会 (東京都新宿区) にてヒト試験倫理委員会を開催し、試験の倫理性および妥当性について審議を行い、承認された (承認番号: 糖ス倫 2018 第 003 号)。

結果

被験者背景

本試験の被験者58名は、本試験実施前の血液生化学検査において全ての検査項目が日本臨床検査医学会の共用基準範囲外、かつ人間ドック学会判定区分D (要治療) に該当せず、全て健康な成人であった²⁴⁾。被験者58名の内訳は、男性5名、女性53名であった。被験者の年齢は、20歳代4名、30歳代11名、40歳代23名、50歳代8名、60歳代5名、70歳代6名、80歳代1名で、平均年齢が 40.7 ± 11.0 歳 (平均値 ± 標準偏差) であった。

皮膚硬さ特性と被験者の年齢との関連性

被験者の年齢とMyotonPROで測定した皮膚組織の硬さを表す3つの力学的パラメーターのそれぞれについて相関解析を行った。被験者の年齢とTone [Hz] ($y = 0.0653x + 9.63$, $r = 0.479$, $n = 58$, $p < 0.001$, Fig. 1-a)、Stiffness [N/m] ($y = 2.018x + 110$, $r = 0.546$, $n = 58$, $p < 0.001$, Fig. 1-b)、D値 (Logarithmic decrement) ($y = 0.0117x + 0.759$, $r = 0.520$, $n = 58$, $p < 0.001$, Fig. 1-c) には有意な相関が認められた。加齢とともに皮膚組織は硬くなり弾力性が低下した。

皮膚硬さ特性と皮膚AGEs量、ならびに血液の酸化度との関連性

糖化ストレスによって皮膚に蓄積したAGEs量、ならびに酸化ストレスによる血液の酸化度 (OS) と皮膚の力学的パラメーターとの相関解析を行った。3機種で測定した皮膚AGEs量と力学的パラメーターの相関係数をTable 1に示した。AGE Reder suで測定した上腕内側部の皮膚AGEs量とTone、Stiffnessには有意な相関 (Tone; $y = 1.59x + 9.07$, $r = 0.323$, $n = 40$, $p < 0.05$, Stiffness; $y = 46.6x + 98$, $r = 0.323$, $n = 40$, $p < 0.05$) が認められたが、D値とは相関を示さなかった。同様にAGE Reder muで測定した

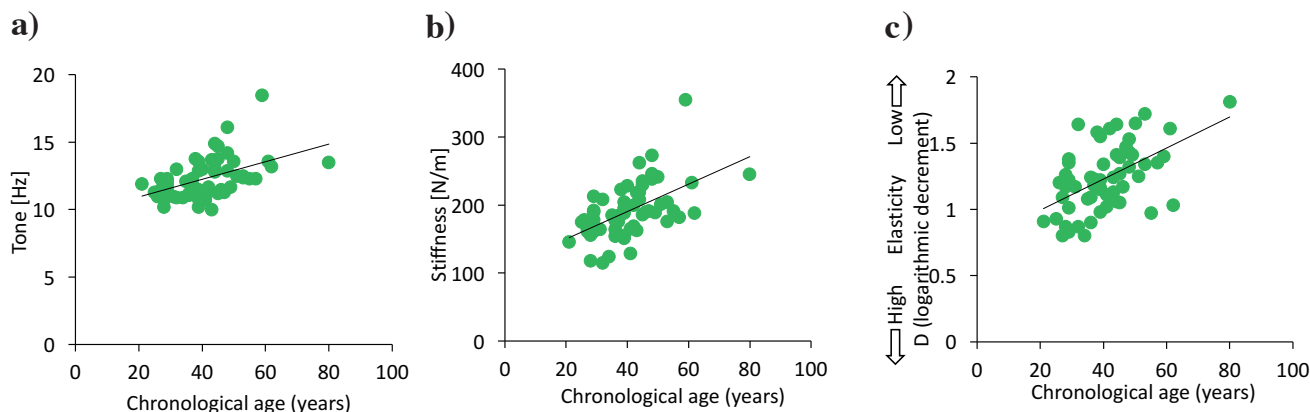


Fig. 1. Correlations between chronological age and biomechanical properties measured by MyotonPRO.

a) Tone: $y = 0.0653x + 9.63$, $r = 0.479$, $p < 0.001$. **b)** Stiffness: $y = 2.02x + 110$, $r = 0.546$, $p < 0.001$. **c)** D (log decrement): $y = 0.0117x + 0.759$, $r = 0.520$, $p < 0.001$. Measured region; upper-arm, $n = 58$.

Table 1. Correlation of Myoton parameters with various parameters.

| | | Chronological age | AGE Reader su Upperarm | AGE Reader mu Forearm | AGEs sensor Middle finger | OS (mg/dL) | CML ($\mu\text{g}/\text{mg}$) |
|-------------------|---------|-------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|------------|---------------------------------|
| Tone [Hz] | r | 0.479 | 0.323 | 0.287 | 0.0430 | 0.0639 | -0.323 |
| | p value | <0.01 | 0.0395 | 0.0291 | 0.749 | 0.634 | 0.0133 |
| Stiffness [N/m] | r | 0.546 | 0.323 | 0.310 | -0.0044 | 0.0904 | -0.294 |
| | p value | <0.01 | 0.0395 | 0.0180 | 0.974 | 0.500 | 0.0252 |
| D (log decrement) | r | 0.520 | 0.184 | 0.221 | -0.0252 | 0.0627 | -0.105 |
| | p value | <0.01 | 0.253 | 0.0947 | 0.851 | 0.640 | 0.433 |

Total subjects, AGE Reader su; $n = 40$ (male: 2, female: 38), others; $n = 58$ (male: 5, female: 53)
OS, oxidative stress value in the plasma; CML, N^{ϵ} -(carboxymethyl)lysine in the corneum

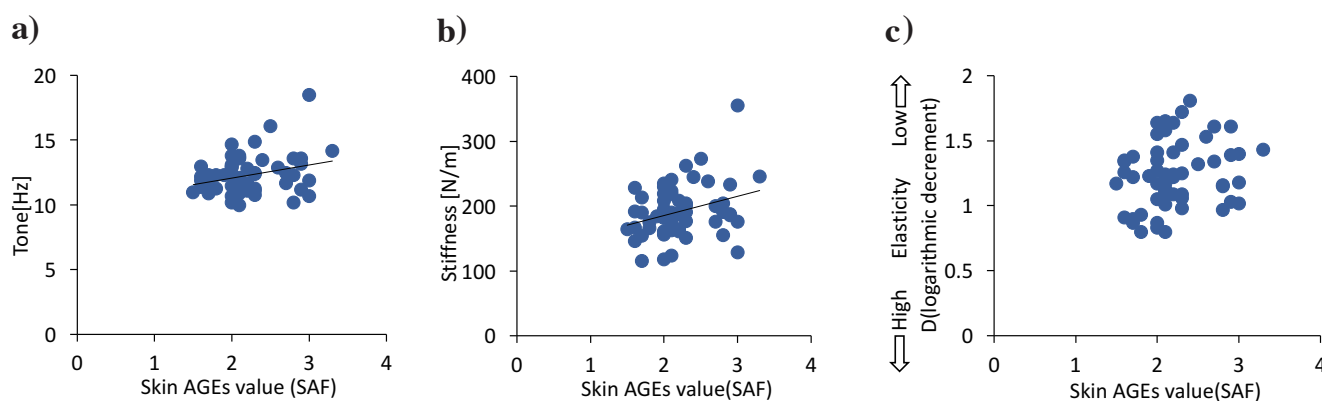


Fig. 2. Correlations between skin AGEs value and biomechanical properties measured by MyotonPRO.

a) Tone: $y = 1.01x + 10.04$, $r = 0.287$, $p < 0.05$. **b)** Stiffness: $y = 29.7x + 126$, $r = 0.310$, $p < 0.05$. **c)** D (log decrement): $y = 0.130x + 0.949$, $r = 0.221$, $p < 0.1$. Correlation of AGE Reader mu value. Measured region: skin AGEs value, forearm; Myoton parameter, upper-arm, $n = 58$.

前腕内側部の皮膚 AGEs 量は Tone ($y = 1.01x + 10.04$, $r = 0.287$, $n = 58$, $p < 0.05$) や Stiffness ($y = 29.7x + 126$, $r = 0.310$, $n = 58$, $p < 0.05$) と有意な相関を示した (Fig. 2-a, b)。D 値とは弱い相関傾向 ($y = 0.130x + 0.949$, $r = 0.221$, $n = 58$, $p < 0.1$) が認められた (Fig. 2-c)。一方、AGEs sensor で測定した中指の AGEs 量はどの力学的パラ

メーターとも有意な相関が認められなかった。また、OS と力学的パラメーターの間にも相関は認められなかった。

皮膚の硬さ特性と角層 CML 量との関連性

テープストリッピングによって得た角層 CML 量²⁵⁾ と皮膚の力学的パラメーターとの相関解析を行った。角層

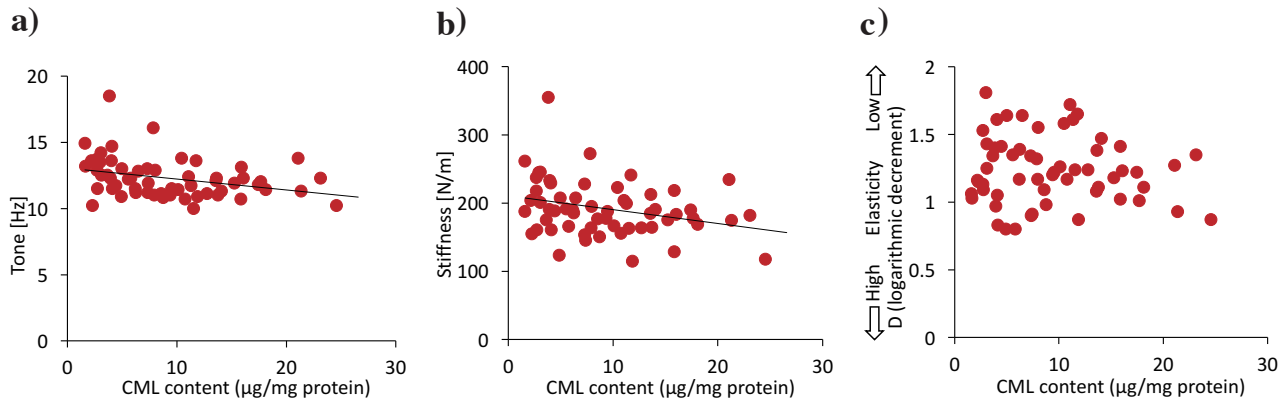


Fig.3. Correlations between skin CML content in corneum and biomechanical properties measured by MyotonPro.

a) Tone: $y = -0.0824x + 13.05$, $r = -0.323$, $p < 0.05$. **b)** Stiffness: $y = -2.031x + 211$, $r = -0.294$, $p < 0.05$. **c)** D (log decrement): $r = -0.105$, $p = 0.433$. Measured region; Myoton parameter, upper-arm, $n = 58$.

CML量とTone、Stiffnessには有意な負の相関が認められた (Fig. 3-a, b)。しかし、角層CML量とD値には相関が認められなかった (それぞれTone; (a) $y = -0.0824x + 13.05$, $r = -0.323$, $n = 58$, $p < 0.05$, Stiffness; (B) $y = -2.031x + 211$, $r = -0.294$, $n = 58$, $p < 0.05$, Fig. 3-c)。角層CML量の増加にともなって皮膚組織の硬さは低下した。

考察

皮膚硬さ特性と被験者の年齢との関連性

MyotonPROは筋肉に限らず関節、靭帯、皮膚などの軟組織の硬さを非侵襲的に測定することができる軽量、かつハンディーサイズの簡便な測定機器である。スポーツ、健康、美容などの分野での活用が期待されるが、健康な人の皮膚に関する報告は少ない。Agyapong-Baduら²⁸⁾は10～90歳代の健康な男女123名を若年グループ ($n = 61$, 18～35歳)と年長グループ ($n = 62$, 65～90歳)に分け、MyotonPROで測定した上腕二頭筋の力学的パラメーターと年齢や性別との関連を調査した。年長グループは若年グループに比べてTone、Stiffness、D値が有意に大きくなることを報告している。本研究結果はこれに一致し、加齢とともに皮膚組織は硬くなり、弾力性は低下した。

皮膚AGEs量の測定部位と皮膚硬さ特性との関連性

糖皮膚AGEs量 (皮膚AGEsの蛍光強度)とMyotonPROで測定された皮膚組織の力学的パラメーターとの関係性が報告された例はない。本研究では、測定部位を変えて3種類の皮膚AGEs測定機を使用して皮膚AGEs量を測定し、MyotonPROで測定された皮膚組織の力学的パラメーター値との関係性を調査した。皮膚AGEs測定機は、いずれもAGEs特有の蛍光 (励起波長370 nm, 蛍光波長440 nm)を測定することを原理とするが、測定部位が装置によって異なり、前腕内側部^{18, 21, 23)}、上腕内側部^{19, 20)}、指先²²⁾がある。我々は先の報告²⁴⁾で、前腕内側部と上腕内側部で測

定されるAGEs量は同じ意義を持つことを示した。一方、MyotonPROによる皮膚組織硬さの測定値は皮下にある筋肉の種類や性質に影響を受ける可能性がある²⁸⁾。そこで、本試験では上腕内側部で測定した力学的パラメーターと同じ部位で測定した皮膚AGEs量との関係性を確認し、その関係が前腕や中指で測定したAGE量との間でも認められるか検証した。AGE Reader suを用いて上腕内側部で測定したAGEs量とTone、Stiffnessとの正の相関は、AGE Reader muを用いて前腕内側部で測定したAGEs量との間でも検証できた。すなわち、AGEs量の測定部位と組織硬さの測定部位が異なっても、皮膚AGEs量の増加とともに皮膚組織が硬く変化することを検証できた。

AGEs sensorは中指を使って皮膚AGEs量を測定するため、紫外線の影響、メラニンの影響、さらには測定ハンドリングの良さなど多くの利点を有する。しかしAGEs sensorはAGEs量において他の測定機の測定値と相関がなく²⁴⁾、さらに、組織の力学的パラメーターとも相関が認められなかった。AGEs sensorの測定値は糖尿病合併症の数や、血中のMG-H1 (methyl-glyoxal-hydro-imidazolone)濃度と相関を有するとされ²⁹⁾、糖化ストレスを評価する機器として有用である。糖化ストレス評価に用いられる他の機器との関係において、AGEs sensorの測定意義を明らかにするためには、さらなる検証が必要である。

皮膚硬さ特性と酸化ストレスとの関連性

被験者の酸化ストレスレベルを知る指標としてOSを用いた。OSと力学的パラメーターの間には有意な相関はみられなかった。MyotonPROで測定される力学的パラメーターは、酸化ストレスの影響が弱い可能性が示唆された。

MyotonPROで測定される皮膚硬さ特性について

皮膚の硬さを評価する機器には、キュートメーター¹⁶⁾ (Courage + Khazaka, Cologne Germany) や、ヴィーナストロン¹⁷⁾ (アクシム: Axiom, 福島県郡山市) などがあり、

皮膚科学や化粧品科学の分野で汎用されている。キュートメーターは陰圧吸引法に基づき、皮膚表面に穴の開いたプローブを押し当て陰圧をかけて皮膚を吸引した後、陰圧を解除して皮膚の戻り具合を計測し、弾性と粘性を測定する装置である。キュートメーターで計測される皮膚弾力性指標は Ur/Uf (陰圧解除後の値 / 最大伸長値)、 Uv/Ue (最大伸長値との差 / 吸引後の伸長値) 等で表される。ヴィーナストロンは荷重-変位特性の測定と圧力振動子を用いた接触インピーダンス法を組み合わせた粘弾性特性測定装置である。電圧振動子の一部を物体に押し付けたとき、物質のヤング率の大きさにより圧電振動子の共振周波数が変化するという物理現象を利用して物質の硬さを測定する。ヴィーナストロンで計測される弾力性指標は 2 ~ 10 g の荷重印加時の周波数変化 (Δf) や相対周波数変化 ($\Delta\Delta f$) 等で表される。それぞれの装置で硬さを測定する原理や手法は異なるが、弾力性を表す Ur/Uf (キュートメーター)、 Δf (ヴィーナストロン)、 D 値 (MyotonPro) が加齢とともに低下する^{13, 17, 30} 点は共通している。一方、皮膚の粘弾性については、年齢と Uv/Ue (キュートメーター)、 $\Delta\Delta f$ (5 g) (ヴィーナストロン) 間で有意な相関が示された報告はない^{13, 17, 31} が、本試験では $Tone$ 、 $Stiffness$ が年齢と有意に相関した。これは Agyapong-Badu²⁸ の結果とは一致している。MyotonPRO は加齢ともなう皮膚組織の硬さの変化をモニターできる可能性が示された。

皮膚 AGEs 量と皮膚弾力性の関連性については、多田らが $Skin Skan$ (堀場製作所、京都府京都市) を用いて頬部を測定して算出した AGEs index とキュートメーターで計測した Ur/Uf との間に有意な相関が認められたことを報告している^{32, 33}。また、AGEs index とヴィーナストロンの Δf (5 g) との間には有意な相関がみられなかったことも記されている。 Δf (5 g) は表皮の皮膚の状態を示す他の機器計測値と関連性が強いことから、真皮よりも表皮の皮膚の状態を強く反映している数値とされている¹⁷。 Δf と Ur/Uf は良好な相関関係を示すものの、 Δf はより表皮の状態を反映し、 Ur/Uf はより真皮もしくは皮膚全体の状態を反映した弾力性であるとみなしている。これより AGEs index と同様、AGE Reader su や mu も皮膚の AGEs 量を測定していることを考えると、AGE Reader による AGEs 量と D 値で表される弾力性との間に関係性が認められなかったのは、 D 値がより表皮の性質を反映することを示唆するものかもしれない。一方、皮膚 AGEs 量に伴って変化した $Tone$ や $Stiffness$ は皮膚全体の硬さを反映している可能性が考えられた。さらに多田³³ は、角層 AGEs (角層グレード値: the level of AGEs in the stratum corneum) と皮膚の弾力性や粘弾性についても検証している。角層 AGEs は皮膚の弾力性 (Ur/Uf) や表皮の弾力性 (Δf (5 g)) とは相関しないが、皮膚粘弾性 ($\Delta\Delta f$ (5 g)) と負の相関を認めたと報告している。本試験では、角層 CML 量は MyotonPro の弾力性指標の D 値とは関係性を示さなかった。角層 CML 量と有意な負の相関を示した $Tone$ や $Stiffness$ が示す硬さ

はヴィーナストロンの皮膚粘弾性 ($\Delta\Delta f$ (5 g)) と似た性質を有する可能性が考えられた。MyotonPRO の硬さ特性は、皮膚 AGEs 量や角層 CML 量によって変化したことから糖化ストレスによる皮膚組織の硬さ変化の評価において利用できる可能性が示された。

研究限界

本研究では健康な日本人男女 58 名を対象として、上腕や前腕内側部で測定した皮膚 AGEs 量や角層 CML 量と MyotonPRO で測定した皮膚組織の力学的パラメーターとの関連性を調査することにより、糖化ストレスが皮膚組織の硬さに及ぼす影響を明らかにした。一方、指先で測定した皮膚 AGEs 量は組織硬さ特性とは関係性を示さなかったが、その意義について予測できるデータの取得に至らなかった。

結論

被験者の年齢および上腕や前腕内側部で測定した皮膚 AGEs 量は、MyotonPRO で計測される皮膚組織の力学的パラメーター ($Tone$ 、 $Stiffness$) と有意に相関した。皮膚組織は加齢や糖化ストレスによって硬くなり、弾力性が低下する現象が認められた。一方、角層 CML 量と $Tone$ 、 $Stiffness$ には負の相関が認められた。酸化ストレスの指標として測定した OS は皮膚組織の力学的パラメーターとは関連性を示さなかった。糖化ストレスによる皮膚 AGEs や角層 CML の蓄積は皮膚組織の硬さに影響を及ぼす可能性が示唆された。

謝辞

本研究の一部は第 18 回糖化ストレス研究会 (2019 年 8 月 31 日、京都) にて発表した。

利益相反申告

本研究で使用した皮膚 AGEs 測定機器はセリスタ株式会社 (東京都千代田区) から、MyotonPRO は株式会社メディカルエージェンツ (京都山科区) から貸与を受けた。スポットケム i-Pack Oxystress Test 試薬はアークレイマーケティング株式会社 (東京都新宿区) から提供を受けた。

参考文献

- 1) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 2) Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 112-119.
- 3) Saito M, Fujii K, Soshi S, et al. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen crss-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck crtex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 986-995.
- 4) Reddy VP, Obrenovich ME, Atwood CS, et al. Involvement of Maillard reactions in Alzheimer disease. *Neurotox Res.* 2002; 4: 191-209.
- 5) Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein coss-linking. *Science.* 1986; 232(4758): 1629-1632.
- 6) Kubo M, Yagi M, Kawai H, et al. Anti-glycation effects of mixed-herb-extracts in diabetes and pre-diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 43(suppl.1): 66-69.
- 7) 山岸昌一, 松井孝憲, 上家明美, 他. 皮膚AGEs値は見た目年齢と相関する. *Pharma Medica.* 2015; 33: 91-95.
- 8) Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2463-2469
- 9) Mizutari K, Ono T, Ikeda K, et al. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N^ε-(carboxymethyl)lysine, one of the glycoxidation products of the Maillard reaction. *J Clin Invest.* 1997; 108: 797-802.
- 10) Nagaraj RH, Sell DR, M Prabhakaram, et al. High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 10257-10261.
- 11) Kawabata K, Yoshikawa H, Saruwatari K, et al. The presence of N^ε-(Carboxymethyl)lysine in the human epidermis. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1814: 1246-252.
- 12) Ohshima H, Oyobikawa M, Tada A, et al. Melanin and facial skin fluorecence as markers of yellowish discoloration with aging. *Skin Res. Tech.* 2009; 15: 496-502.
- 13) Escoffier C, de Rigal J, Rochefort A, et al. Age-related Mechanical properties of human skin: An *in vivo* study. *J Invest Dermatol.* 1989; 93: 353-357.
- 14) Dahlgren RM, Elsnau WH. Measurement of skin condition by sonic velocity. *J Soc Cosmet Chem.* 1989; 35: 1-19.
- 15) Fthenakis CG, Maes DH, Smith WP. In vivo assessment of skin elasticity using ballistometry. *J Soc Cosmet Chem.* 1991; 42: 211-222.
- 16) Koch RJ, Cheng ET. Quantification of skin elasticity changes associated with pulsed carbon dioxide laser skin resurfacing. *Arch Facial Plast Surg.* 1999; 1: 272-275.
- 17) Sakai S, Sasai S, Endo Y, et al. Characterization of the physical properties of the stratum corneum by a new tactile sensor. *Skin Res Technol.* 2000; 6: 128-134.
- 18) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004; 47: 1324-1330.
- 19) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 119-124.
- 20) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 165-173.
- 21) Yamagishi S, Fukami K, Matsui T. Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015; 185: 263-268.
- 22) Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, et al. Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. *J Clin Biochem Nutr.* 2016; 58: 135-140.
- 23) Isami F, West BJ, Nakajima S, et al. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population. *J Int Med Res.* 2018; 46: 1043-1051.
- 24) Morita Y, Yagi M, Ishizaki K, et al. Evaluation of the glycative stress by non-invasive skin AGEs measurement devices. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 92-102
- 25) Ishizaki K, Yagi M, Morita M, et al. The relation of the OPH activity and skin AGEs. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 162-168.
- 26) Bizzini M, Mannion AF. Reliability of a new, hand-held device for assessing skeletal muscle stiffness. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2003; 18: 459-461.
- 27) Schneider S, Peipsi A, Stokes M, et al. Feasibility of monitoring muscle health in microgravity environments using Myoton technology. *Med Biol Eng Comput.* 2015; 53: 57-66.
- 28) Agyapong-Badu S, Warner M, Samuel D, et al. Measurement of aging effects on muscle tone and mechanical properties of rectus femoris and biceps brachii in healthy males and females using a novel han-held myometric device. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016; 62: 59-67.
- 29) Kilhovd BK, Giardino I, Torjesen PA, et al. Increased serum levels of the specific AGE-Compound methylglyoxal-derived hydroimidazolone in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003; 52: 163-167.
- 30) Takema Y, Yorimoto Y, Kawai M, et al. Age-related changes in the elastic properties and thickness of human facial skin. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 641-648.
- 31) 菅原智子, 酒井進吾, 井上紳太郎ら, 老化指標としての皮膚弾力性パラメータの有用性. *人間ドック.* 2005; 20: 483-487.
- 32) Tada A, K Nishikawa K, Gomi T. Advanced glycation end products in the human stratum corneum and their relationship to physical properties of the skin. *J Invest Dermatol.* 2009; 129, S6. (abstract)
- 33) 多田明弘. 皮膚の老化の原因としての最終糖化生成物. *Fragrance Journal.* 2012; 40: 57-62.