Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received: February 6, 2018
Accepted : March 1, 2018
Published online : March 31, 2018

Review article

Glycative stress and anti-aging: 7. Glycative stress and skin aging

Masayuki Yagi, 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 2018; 5 (1): 050-054
(c) Society for Glycative Stress Research

（総説論文：日本語翻訳版）

糖化ストレスとアンチエイジング 7．糖化ストレスと皮膚老化

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部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

抄録

皮膚は生体の最外層に位置し、生体内部を衝撃、温度、紫外線、化学物質などの外部環境から保護している組織である。また皮膚の変化は視認されやすいため、見た目の老化に関与する。見た目年齢の低下要因には、キメ（texture）の低下、シワ（wrinkle）の増加、クスミ（dull aspect）の増加、ハリ（firmness）・弾力（elasticity）の低下、皮膚機能の低下などがある。糖化による皮膚の老化は、コラーゲンやエラスチンなどの半減期が長い蛋白に影響が現れやすい。糖化によって皮膚蛋白は褐変化し、糖化最終生成物（advanced glycation end products; AGEs）が蓄積する。ペントシジン（pentosidine）などの架橋性 AGEs の生成蓄積は、無秩序な蛋白架橋の形成による物理的障害の要因になる。このため皮膚蛋白の糖化は線維組織の安定性維持に影響をおよぼす。また非架橋性の AGEs である N^{ε}-carboxymethyllysine（CML）の蓄積は、RAGE（receptor for AGE）を介して線維芽細胞にアポトーシスを誘導する。コラーゲンの CML 化は、表皮に存在する角化細胞（keratinocyte）の遊走やコラーゲンへの接着能を低下させる。また、さらに皮膚組織に蓄積した様々な AGEs は AGEs 受容体と結合し、細胞内シグナル伝達により炎症性サイトカイン（inflammatory cytokine）の分泌を亢進する。これらのため、皮膚での AGEs 蓄積は組織に対する物理的かつ生理的障害を与える。糖化ストレスによる皮膚の糖化は、ミクロな変化だけでなく、マクロなレベルでも影響するため、見た目の老化として現れやすい。

連絡先：教授　八木雅之
同志社大学大生命医科学部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
〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
電話 & FAX：0774-65-6394　メール：myagi@mail.doshisha.ac.jp
共著者：米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 050-054
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

KEY WORDS: 糖化最終生成物（advanced glycation end products：AGEs）、皮膚老化、見た目

1．はじめに　皮膚の構造と機能

皮膚は生体の最外層に位置し、生体内部を衝撃、温度、紫外線、化学物質などの外部環境から保護している組織である。皮膚は外側から表皮（epidermis）、真皮（dermis）、皮下脂肪組織（subcutaneous fat tissue）の3層からなる[1)]。

表皮は皮膚の最も外側にある組織で、平均0.2 mmの層をなしている。表皮は4つの層からなり、外側から角層（stratum corneum）、顆粒層（granular cell layer）、有棘層（prickle cell layer）、基底層（basal cell layer）に区分される（*Fig. 1*）。最も外側に位置する角層は、水をはじき、細菌やウイルスなどが体内に侵入するのを防ぐと共に、体の内側にある筋肉や神経、血管などの器官を外傷から守る働きをもつ。このため生体保持には角層が最も重要な役割を果たす。また、表皮を構成する細胞の95％は角化細胞（keratinocyte）で、表皮の最下層で分裂し、成熟に伴って表層へ移行する。基底細胞が分裂し、娘細胞が生まれて表皮表面で脱落するまでの期間はターンオーバー時間（turnover time）と呼ばれ、40～56日間を要する[2, 3)]。

角層は核の消失した細胞が約10層重なった膜状の組織で、順次、表層から「垢（scurf）」として剥がれ落ちる。角層は角化細胞が産生するケラチンや脂質などの物質から構成されている。角化細胞は基底膜で分裂し、ケラチンを産生しながら分化、成熟し、上層へと移行する。基底細胞ではケラチン5（keratin 5）とケラチン14、有棘層や顆粒層ではケラチン1とケラチン10が形成される。

表皮層の内側には、皮膚の色を濃くする色素を作る色素細胞（melanocytes）や皮膚の免疫機能にかかわるランゲルハンス細胞（langerhans cell）、感覚受容細胞であるメルケル細胞（merkel cell）がある。

真皮は表皮の下にあり、表皮と基底膜によって隔たれた2.0～3.0 mmの層状の組織である。解剖学的に真皮は、乳頭層（papillary layer）、乳頭下層（subpapillary layer）、網状層（reticular layer）の3層構造をとっている。真皮は皮膚に弾力性と強さを与えている。真皮を構成する成分としては線維性組織を構成する間質成分（細胞外マト

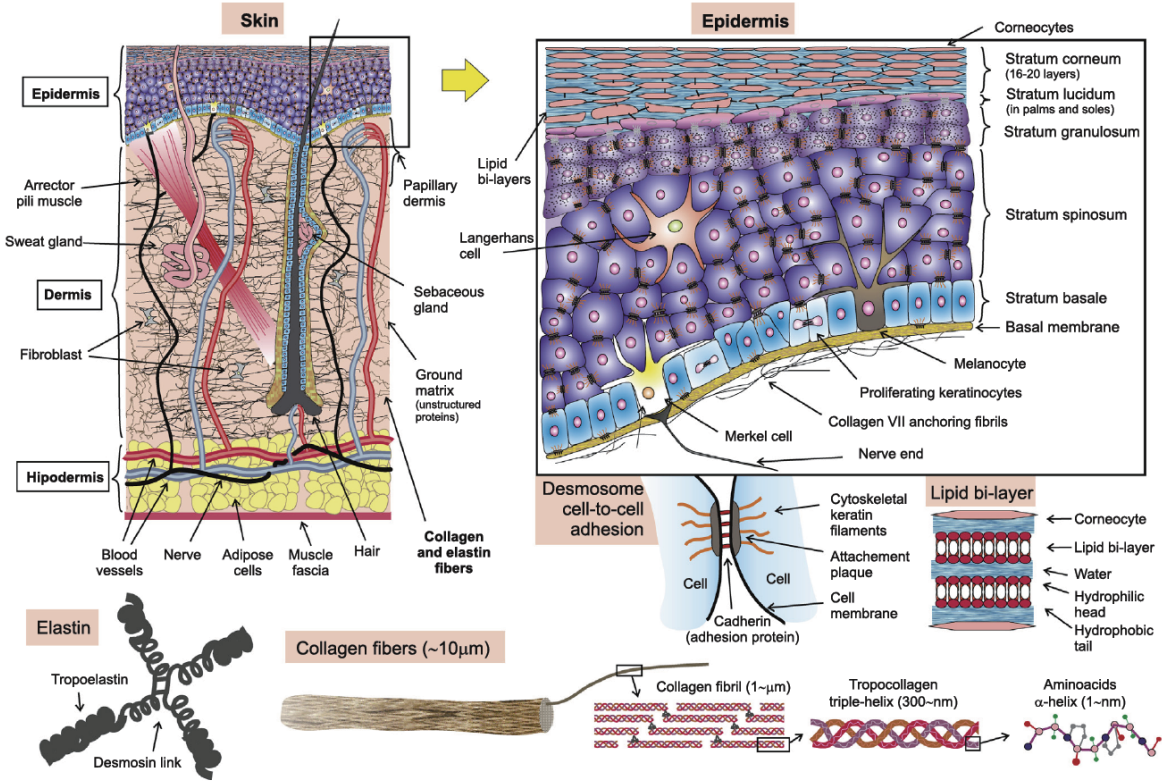

Fig. 1. **Structures of the skin.**
The figure is adapted from adapted from Reference[1)].

リックス）と、その産生細胞などがある。間質成分の主成分は膠原繊維（主にIとIII型コラーゲン）であり、その他に弾性線維（エラスチン線維）、プロテオグリカン（ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など）などである。

真皮の乾燥重量の70％はコラーゲンで皮膚に「ハリ」（firmness）を与えている。一方、1～2％を占めるエラスチンは架橋構造を持ち、皮膚の「弾力性」（elasticity）を与えている。プロテオグリカンは多量の水分を抱えるゲルを形成し、皮膚に「潤い」（moisture）を与えている。その他、真皮内には触感、心地良さ、温度を感じる神経終末、体温調節や皮膚に潤いを与え、柔軟な状態に保つ働きを保つための分泌腺（汗腺、皮脂腺）、毛包、血管などがある。

皮下組織は真皮の下にある数mmの脂肪層で、体の部分によってその厚みが異なる。体を外気の熱や寒さから守ると共に衝撃に対するクッションの役割を担っている。また皮下組織中の脂肪細胞には脂肪が蓄えられ、エネルギー貯蔵部位としての役割を果たしている。

2．皮膚の老化

皮膚の変化は視認されやすいため、見た目の老化に関与する。美容的な観点からみた見た目年齢の低下には、キメ（texture）の低下、シワ（wrinkle）の増加、クスミ（dull aspect）の増加、ハリ・弾力の低下、皮膚機能の低下などがある。

見た目の年齢の低下

人は見た目で人の年齢を推定する。このとき皮膚のシワ、ハリ、タルミ（sagging）、色調、艶（radiance）、肌のキメなどは推定の有力な情報源になる[4)]。見た目の年齢は必ずしも実年齢と一致しているわけでなく、実年齢が同じ人であっても生活環境、生活習慣、食習慣などによって見た目の年齢は大きく異なる。顔のように露出の多い部位では変化（老化）が現れ易い。

キメの低下

皮膚表面には毛穴（毛孔）（follicles）を中心に縦横、放射状に走る皮溝（sulcus cutis）と、それによって囲まれる皮丘（crista）からできる皮野（sulcus cutis）が作られている。若年者の皮紋は、細かく、凹凸が鮮明で形状が整っており、皮膚に緻密な質感、すなわち「キメ」を形成する。しかし、皮膚は加齢と共に皮溝が浅く不鮮明になり、毛孔の大きさが大きくなって皮野が変化し、キメが低下する。この状態の皮膚は粗いざらざらした質感になり、老けて見えるようになる。

シワの増加

「シワ」は「キメ」よりもマクロなレベルで生じる皮膚の形態変化で、30歳頃から目や口の周辺、額、首などに現れる[5)]。またシワは加齢と共に数や深さが増加する。顔面や首などにおけるシワの発生には、筋肉の動きや紫外線の暴露が関係する。皮膚組織は日光に含まれる紫外線によって線維の断裂を起こし、柔軟性を失い、変形に対する復元力が低下する。

クスミの増加

皮膚の色調は主にメラニン（褐色）、カロチン（黄色）、ヘモグロビン（赤～青みを帯びた紅色）で決まる。さらに角層の厚さや表面状態（キメ、シワ）などによる光の反射、吸収によっても左右される。加齢に伴う色調の変化では、赤みの減少、黄みの増加、明度の低下が見られ、結果として皮膚の色調がくすむ[6)]。クスミの要因は色素沈着、血流の低下、角層の肥厚、皮膚蛋白の糖化や酸化、カルボニル化などが関与している[7)]。

ハリ、弾力の低下

皮膚のハリや弾力に関与している真皮中のコラーゲンやエラスチンは糖化によって変性すると、無秩序な架橋構造が形成されて硬化し、弾力が失われる。

皮膚機能の低下

表皮は加齢と共に基底細胞の増殖が低下するため薄くなり、ターンオーバー時間が延長する[8)]。真皮の線維芽細胞では増殖機能やマトリックス成分の合成能力が低下する。このため真皮が萎縮して、ハリのない皮膚へと変化する。細胞機能の低下は、ホルモンや増殖因子などが皮膚細胞に対して十分に反応しなくなることが要因のひとつになる。皮膚の機能変化は角層のバリア機能回復遅延、水分保持機能の低下（乾燥）、性ホルモンの分泌変化に伴う皮脂分泌量の変化、皮膚血流量の低下、脂質や糖質の代謝変化などが要因になる。

3．皮膚の糖化と老化

皮膚の糖化はさまざまな皮膚老化に関与する。加齢や糖化ストレスによる皮膚蛋白の糖化や糖化最終生成物（advanced glycation end products; AGEs）の蓄積は、皮膚の色調を黄色化してクスミの原因になる。

真皮の主成分であるコラーゲンやエラスチンなどの蛋白は、半減期が長いため糖化の影響を受けやすい[9, 10)]。コラーゲンやエラスチンは組織中の線維形成過程にリジンやヒドロキシリジン残基を介した線維化架橋を形成する。一方、ペントシジンなどの架橋性AGEsの生成は、無秩序な蛋白架橋を形成し、蛋白を硬化させる。このため皮膚蛋白の糖化は線維組織の安定性に維持に関与し、ハリ、弾力の低下など物理的な障害の要因になる。また非架橋性AGEsの一種であるN^{ε}-carboxymethyllysine（CML）が蓄積したエラスチンは、好中球エラスターゼによって分解されにくく、凝集能の亢進、線維径の増加、弾性率や伸長率の低下を起こす。同様にAGEsが蓄積した蛋白は架橋形成が進むため、

プロテアーゼによる分解を受けにくくなる。これらにより皮膚ではターンオーバーが遅延する。

健常者の顔面皮膚組織を抗CML抗体で染色すると、弾性繊維にはCMLの蓄積が30～40歳代から見られ、高齢になるとエラスチン線維全体に蓄積が広がる[11]。皮膚コラーゲンは20～80歳までに33%がCML化する[12]。また鼻、眉間、あご、頭頂部など日光を受けやすい部分では、胸部、背中、大腿部などの非露光部と比べてAGEsが増加している（*Fig. 2*）[13]。このためコラーゲンやエラスチンなど、弾性繊維の糖化は皮膚のハリ、弾力低下の原因になる。

皮膚への紫外線暴露や酸化ストレスはAGEsの生成を促進する[14]。日光弾力線維症（solar elastosis）は日光露光部の真皮に異常エラスチン線維が蓄積する状態を指す。この疾患は皮膚が紫外線に長期間暴露されたことによるエラスチンのAGE化が原因と考えられており、皮膚のシワやタルミの形成に関与する。

一方、皮膚中に蓄積したAGEsは細胞表面に存在するRAGE（receptor for AGEs）と結合し、細胞内シグナル伝達によりTNF-α、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの分泌を亢進する[15]。これらの要因によって皮膚でのAGEs生成と蓄積は組織への生理的な障害を起こす。CMLが蓄積したコラーゲンは、RAGEを介した細胞内シグナル伝達により線維芽細胞にアポトーシスを誘導する[16]。また皮膚組織で糖化が進行すると、蛋白のリジン残基にCMLが生成する。コラーゲンのCML化は、表皮に存在するケラチノサイト（keratinocyte）の遊走やコラーゲンへの接着能を低下させる[17, 18]。

AGEsの蓄積は真皮よりもターンオーバーが短い表皮にも見られる。表皮に含まれるケラチン10にはCMLが蓄積する[19]。さらに皮膚最外層に位置する角層にもCMLの蓄積が見られる。CMLの蓄積量が多い角層は肌のキメが低下している[20]。さらに角層CMLの蓄積は、皮溝の等方性（isotropy）低下、皮膚表面の算術的粗さ指数（arithmetic roughness index）の低下に関連する。角層でのCML蓄積はキメの低下に関与し、老け顔への変化に影響を与える。また角層CMLの蓄積量は加齢とともに増加する（*Fig. 3*）[21]。

空腹時血糖値が高い人や[22]、皮膚中AGEsの蓄積量が多い人[23]など、糖化ストレスが強い状態の人は、暦年齢が同じ健康な人であっても見た目の年齢が高く見られる。

皮膚の糖化はミクロな変化だけでなく、マクロなレベルでも影響するため、見た目の老化として現れやすい。

謝辞

本研究は総合科学技術・イノベーション会議のSIP（戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号14533567）「次世代農林水産業創造技術」（農研機構生研センター委託研究）によって実施された

利益相反申告

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

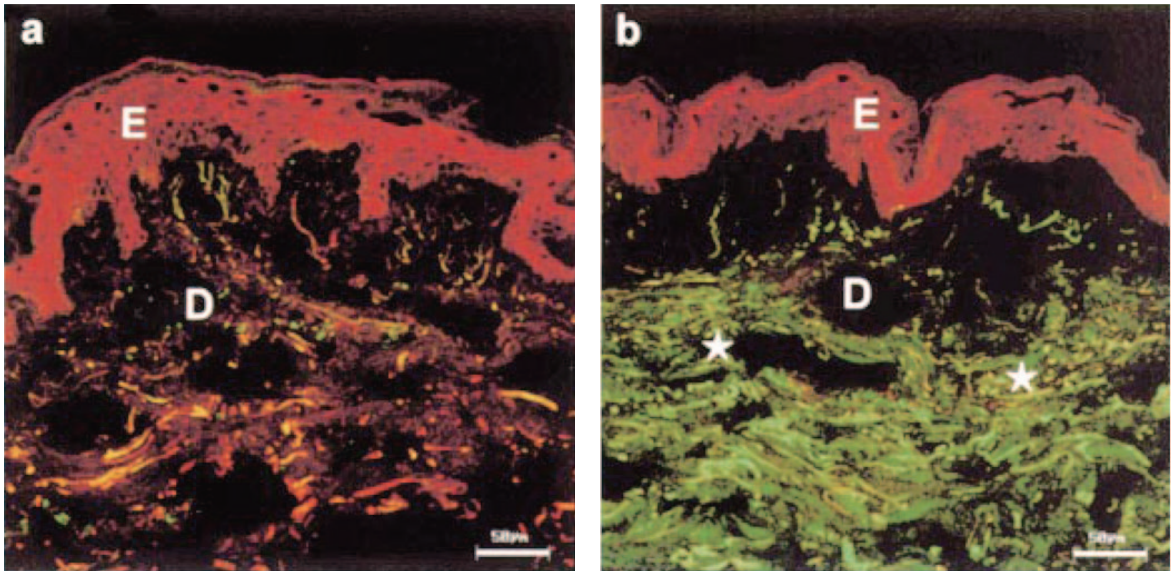

Fig. 2. **Expression of advanced glycation end products (AGEs) in normal abdominal human skin.**
AGEs were revealed by immunofluorescence in human skin obtained from a 34-year-old (**a**) and a 65-year-old (**b**) woman. Immunolocalization was carried out on fresh frozen sections using a monoclonal antibody raised against AGEs. Sections were visualized by confocal microscopy. The staining of AGEs is very intense (stars) in the older skin compared with that in younger skin. E, epidermis; D, dermis. Scale bar 50 mm. The figure is adapted from adapted from Reference[13].

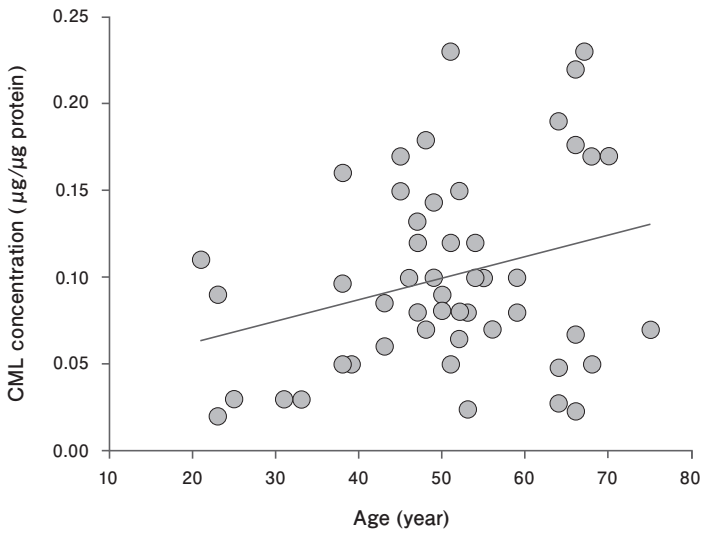

Fig. 3.

Relationship of CML in the stratum corneum and age.

Subject: n = 52. y = 0.0012x + 0.0378, $R^2 = 0.079$, $p < 0.05$. CML, N^{ε}-carboxymethyllysine. The figure is adapted from adapted from Reference [21].

参考文献

1) Benítez JM, Montáns FJ. The mechanical behavior of skin: Structures and models for the finite element analysis. Computers and Structures. 2017; 190: 75-107.
2) Koster MI. Making an epidermis. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1170: 7-10.
3) Iizuka H. Epidermal turnover time. J Dermatol Sci. 1994; 8: 215-217.
4) Nkengne A, Bertin C, Stamatas GN, et al. Influence of facial skin attributes on the perceived age of Caucasian women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22: 982-291.
5) Ichihasi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. Ant-Aging Med. 2011; 8: 23-29.
6) Kikuchi K, Masuda Y, Yamashita T, et al. Image analysis of skin color heterogeneity focusing on skin chromophores and the age-related changes in facial skin. Skin Res Technol. 2015; 21: 175-183.
7) Baumann L. Skin ageing and its treatment. J Pathol. 2007; 211: 241-251.
8) Ogura A, Kuwahara T, Akiyama M, et al. Dermal carbonyl modification is related to the yellowish color change of photo-aged Japanese facial skin. J Dermatol Sci. 2011; 64: 45-52.
9) 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.
10) Mizutani K, Ono T, Ikeda K, et al. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine, one of the glycoxidation products of the Maillard reaction. J Clin Invest. 1997; 108: 797-802.
11) Yoshinaga E, Kawada A, Ono K, et al. N(ε)-(carboxymethyl) lysine modification of elastin alters its biological properties: Implications for the accumulation of abnormal elastic fibers in actinic elastosis. J Invest Dermatol. 2012; 132: 315-323.
12) Dunn JA, McCance DR, Thorpe SR, et al. Age-dependent accumulation of N epsilon-(carboxymethyl)lysine and N epsilon-(carboxymethyl)hydroxylysine in human skin collagen. Biochemistry. 1991; 30: 1205-1210.
13) Jeanmaire C, Danoux L, Pauly G. Glycation during human dermal intrinsic and actinic ageing: An *in vivo* and *in vitro* model study. Br J Dermatol. 2001; 145: 10-18.
14) Mori Y, Aki K, Kuge K, et al. UV B-irradiation enhances the racemization and isomerizaiton of aspartyl residues and production of N^{ε}-carboxymethyl lysine (CML) in keratin of skin. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011; 879: 3303-3309.
15) Andreea IS, Loredana S, Ovidiu IG, et al. RAGE and TGF-β1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. PLoS One. 2016; 11: e0152376.
16) Morita K, Urabe K, Moroi Y, et al. Migration of keratinocytes is impaired on glycated collagen I. Wound Repair Regen. 2005; 13: 93-101.
17) Alikhani Z, Alikhani M, Boyd CM, et al. Advanced glycation end products enhance expression of proapoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. J Biol Chem. 2005; 280: 12087-12095.
18) Alikhani M, Maclellan CM, Raptis M, et al. Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases, and the FOXO1 transcription factor. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292: C850-856.
19) Kawabata K, Yoshikawa H, Saruwatari K, et al. The presence of N(ε)-(carboxymethyl) lysine in the human epidermis. Biochim Biophys Acta. 2011; 1814: 1246-1252.
20) 五味貴優．角層のAGEs 評価法とその応用．Bio Industry．2011; 28: 20-26.
21) Yagi M, Ishigami M, Mori R, et al. Reduction effect of oxidized protein hydrolase (OPH) on advanced glycation end products and OPH-like activity in human stratum corneum. Glycative Stress Res. 2017; 4: 184-191.
22) Noordam R, Gunn DA, Tomlin CC, et al. High serum glucose levels are associated with a higher perceived age. AGE. 2013; 35: 189-195.
23) 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.