紫外線防御化粧品開発の最前線—臨床応用と将来の展望*

花 田 勝 美

弘前大学医学部皮膚科**

今やサンスクリーンは、光線皮膚障害の治療・予防の担い手として重要な位置を占めている。そこで、光線皮膚症の代表的疾患である、色素性乾皮症、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、ポルフィリン症、などにつき概説した。また、サンスクリーンの是非をめぐる二、三の話題に触れた。最後に、内因性サンスクリーンとしてのメタロチオネイン蛋白や NF- κ B による紫外線障害の抑制について概説を加えた。

1. 緒 言

医療と化粧品—なぜいま化粧品か？ 太陽光曝露による急性紫外線障害である、サンタン、サンバーン、慢性紫外線障害の結果としてのしみ、しわ、皮膚がんは誰にでも起こりうる。むしろ必ず起こるといっても過言ではない。しみやしわに代表される「光老化」の概念が生まれて四半世紀を経た今日、その病態は分子生物学の発展とともに急速に解きほぐされつつある。わが国では、2000年に欧米を含めた先進国の中で最も高い高齢化率をみるに至った¹⁾。これ自体世界に誇れる出来事である。しかし、QOL が重視される時代となり光老化に対する関心も高まっている。豊かな高齢者が次に求めているものはさらなる「健康」と「美」である。新しい時代の要求に対応していくためには、医療人、美容従事者、研究者、関連産業従事者それぞれが適切な対応をしなければならず、そのためには、確かな知識の習得、光障害のメカニズムの解明、安全な化粧品の供給などが要求される。他方、限られた人のみが罹患する光線過敏性疾患も存在する（後述）。維持療法の補助としてサンスクリーン剤の果たす役割は大きい。各

疾患にはそれを引き起こす作用波長があり、これを理解することが、必要とされるサンスクリーン剤の内容を決定する。

2. 地上に到達する太陽光線と皮膚のクロモフォア

地上に到達する太陽光線は、波長の短いほうからガンマ線、X 線、紫外線、可視光線、赤外線それに波長の長いマイクロウエーブからなる連続スペクトル（電磁波）である。皮膚に顕著な生体反応を与えうるものは、紫外線（290～400 nm）、可視光線（400～760 nm）そして赤外線（近赤外線：760～1,500 nm）である。エネルギーの比率は、紫外線は 6.1%，可視光線は 51.8%，赤外線は 42.1% で、紫外線はごく少量である。しかし、紫外線を吸収する生体色素、クロモフォアには細胞膜、DNA、メラニンなど皮膚の重要成分が含まれ、生物学的影響が最も大きい²⁾。慢性の紫外線皮膚障害であるしわやしみは、紫外線がクロモフォアに吸収される結果、直接核 DNA に障害を与えたり、間接的に発生するフリーラジカル、活性酸素によるストレスの結果である。Table-1 には皮膚の構成細胞に含まれるクロモフォア³⁾と含有細胞を一括した。

* 2005. 5. 10 受理

** 〒036-8562 弘前市在府町 5:5, Zaifu-cho, Hirosaki 036-8562, Japan

Table-1 Chromophores of the skin.

Chromophores	Absorbed UV	Target cells
Urocanic acid	UVB	keratinocytes
DNA, nucleic acid	UVB	keratinocytes, melanocytes, fibroblasts
Protein, aminoic acids (kelatin, collagen, matrix)	UVB, UVA	keratinocytes, fibroblasts
Lipid (cell membrane)	UVB, UVA	keratinocytes
Melanin	UVB, UVA	keratinocytes, melanocytes
NADH, quinone, flavin	UVA	keratinocytes, fibroblasts

UV : ultraviolet.

Biological reaction occurs after absorption of ultraviolet in various chromophores. Epidermal keratinocytes, melanocytes and dermal fibroblasts contains characteristic chromophores.

3. 光線皮膚症

紫外線による皮膚障害は、「生理的障害」「光線過敏症」「光線により増悪する疾患」に分類され、それぞれに元凶となる紫外線，すなわち作用紫外線が存在する。このことは，特定の光線皮膚症を予防するためには選択すべきサンスクリーンが存在することになる。もちろん，日傘，帽子の着用，長そでのシャツ（手袋），サングラス着用との併用が基本となる（3S+1W）。ただし，可視光線が作用波長となる場合のCAD（後述）や日光蕁麻疹に対してUV サンスクリーンはあまり期待できない。Table-2には紫外線性皮膚症と作用波長を一括するとともに，代表的疾患を概説する。

3.1. 色素性乾皮症（XP）

遺伝性光線過敏症候群の代表疾患。常染色体劣性遺伝で，紫外線により障害を受けたDNAの除去修復能の先天的欠損。現在，八つのサブグループに分かれる（A, B, C, D, E, F, G, Variant）。初期の紫外線曝露により，サンバーン，色素斑，皮膚萎縮，毛細血管拡張をみ，やがて，多彩な皮膚がんを発症する。A群では神経症状を伴い，20代で死亡することが多い。

3.2. 多形日光疹

春季，露出部に強い痒痒性の皮疹をみる。診断名のごとく多彩な皮疹（丘疹＞漿液性丘疹＞紅斑

>水疱＞多形滲出性紅斑）を呈する。発症の多くは30代までで，女性に多い。本症は，むしろ夏には消失するという季節的消長をみる（hardening phenomenon）。

3.3. 慢性日光性皮膚炎（CAD）

光線過敏が慢性に経過し，臨床的，病理組織学的にも慢性の苔癬化皮膚炎を露出部にみる疾患群である。中高年の男性に発症しやすく，夏季に増悪，進行性である。

3.4. 日光蕁麻疹

日光蕁麻疹は，日光の照射により生じる限局性の蕁麻疹である。痒痒あるいは灼熱感をみる。曝露後短時間で紅斑から膨疹を形成，1～2時間で自然消退する。欧米では紫外線による日光蕁麻疹が多く，本邦では可視光線を原因波長とするものが多い。

3.5. 薬剤性光線過敏症

光毒性および光アレルギー性の二つに大別される。前者は日焼け様の紅斑を示す。免疫機序を介さないため理論的には原因薬剤の十分な量があれば初回の日光曝露でも発症しうる。後者は湿疹，皮膚炎様の多彩な臨床像を呈し薬剤摂取から免疫感作され発症するまで一定の潜伏期間をおく。

3.6. 光接触皮膚炎

光毒性と光アレルギー性の二つに大別される。後者の頻度が高く，化粧品やサンスクリーンが原

Table-2 Photodermatoses and action spectrum.

UV-induced dermatoses	Action spectra (visible light)
Physically UV-induced dermatoses	
Sunburn	UVB
Suntan	UVB/UVA
Wrinkles	UVB/UVA
Pigmented spots	UVB/UVA
UV-induced skin cancers	UVB/UVA
Photosensitive dermatoses	
Xeroderma pigmentosa	UVB>UVA
Porphyria	UVA>visible light
Drug-induced photosensitivity	UVA>UVB
Photocontact dermatitis	UVA
Hydroa vacciniforme	UVA
Solar urticaria	visible light>UVB/UVA
Polymorphous light eruption (PMLE)	UVB>UVA
Chronic actinic dermatitis (CAD)	UVB/UVA>visible light
UV-aggravated dermatoses	
Erythematodes	UVB>UVA
Herpes	UVB
Atopic dermatitis	UVB/UVA/infrared

Each dermatosis has been shown to have specific or broad action-spectrum from sunlight.

因となる。化学物質に接触後紫外線に曝露することで発症する。露出部に、紅斑、丘疹、小水疱、色素沈着などをみる。

3.7. ポルフィリン症

ヘムの生成の場は骨髄と肝である。肝障害に伴うウロポルフィリノーゲン・デカルボキシラーゼ活性低下により、晩発性皮膚ポルフィリン症が、先天的なフェロキラーゼ活性低下により、骨髄性プロトポルフィリン症が発症する。前者は中高年層にみられ、露出部に、水疱、びらん、瘢痕、色素沈着、多毛などをみる。後者は小児期にみられ、露出部に、激しい痛みと紅斑、浮腫、水疱、色素沈着をみる。

4. サンスクリーンをめぐるトピックス

4.1. サンスクリーン・メラノーマ論争の行方

サンスクリーンを塗布することが、むしろ、過

剰な太陽光曝露につながり、メラノーマ発症を助長するとの報告に対して、多数の報告例が紹介され、それまでの危惧が払拭された⁴⁾。

4.2. サンスクリーンと免疫能

紫外線による皮膚の免疫能低下は UVB のみならず UVA も関与し、皮膚がんとともにメラノーマの発生を起こしうる。衣類とともにブロードバンドなサンスクリーンの使用は紫外線性免疫抑制を効果的に抑制する^{5),6)}。

4.3. 適切なサンスクリーンの塗布方法

サンスクリーンの塗布方法について決められた方法はない。一般には、頻回にもしくは指示通りと記載される。太陽光曝露前 15~30 分、曝露後 15~30 分、その後の活動に応じて増やすことが勧められている⁷⁾。

4.4. サンスクリーンと環境ホルモン

サンスクリーン剤の成分として使用されている

ものの中には、乳がん細胞に対してエストロゲン作用をもたらすものがある (BP-3, OMC, 4-MBC)。これらはヒトに塗布した場合、本当に安全なのか懸念される。Janjua et al.⁸⁾ は3成分を男性と閉経後の女性に全身塗布し、血中エストロゲンの動態を調べた。しかし、大きな変動はみられなかったという。サンスクリーンによるエストロゲン曝露は、マクドナルドのハンバーガーによるエストロゲン障害よりも低く、むしろ利点を強調すべきという⁹⁾。

5. サンスクリーンに対する期待と将来の展望

医療の現場からサンスクリーンに求めるものは、安全性と有効性である。

光線過敏症では、先天性光線過敏症を含む慢性疾患に対して、予防的使用が不可欠である。しかし、一般の薬剤に関していえば保険診療上の概念から薬剤の予防的使用は認められない。したがって、光線過敏が増加し始める季節では、効果的なサンスクリーンの使用に負うところが少なくない。皮膚科領域におけるサンスクリーンの使用頻度は、光線過敏症の概念が理解されてくるとともに増加の一途をたどっている。しかし、サンスクリーン剤に対する医師側の困惑と要望もある。まず、サンスクリーン剤の名称が頻回に変わることである。医師側としてサンスクリーンを対象者に勧める折の大きな支障になる。薬事法により、単一の説明のみの記載に留まる表示法も一考すべき問題である。また、紫外線を超えて可視光線、赤外線による光線皮膚症も存在するので、新たな光領域の防御を目指したサンスクリーン剤の開発も要望される。近年、日本香粧品学会では、増加する香粧品の機能を再検討すべき時期にきている、との認識から、化粧品機能評価検討委員会が組織され、サンスクリーンに関しても専門委員会が活動を開始している。エビデンスに支えられた確かなサンスクリーンが望まれている。

6. 紫外線予防の試み

6.1. 内因性サンスクリーンとしての抗酸化蛋白メタロチオネイン

メタロチオネイン (MT) は、分子量 6,000~7,000 の抗酸化能を有する低分子蛋白であるが、その 1/3 をシステインが占めるという特異な構造を有し、スーパーオキシドアニオンやヒドロキシラジカルの除去作用が期待されている。実験的には、MT 誘導の表皮細胞は紫外線抵抗性を獲得する¹⁰⁾。適切な誘導剤の開発が主な仕事の一つとなるが、われわれは、 β -ツヤプリシン (ヒノキチオール) がカドミウムに劣らない MT の誘導剤となることを見出した¹¹⁾。in vivo においては、B 波誘導のアポトーシス細胞 (サンバーン細胞) の形成が有意に低下する。この事実は、MT が欠損するマウスは光感受性が高いことでも証明されている。外用サンスクリーンに対して、皮膚組織的にサンスクリーン効果をもたらす点で内因性サンスクリーンと呼称している。

6.2. NF- κ B 結合配列オリゴ DNA

転写因子 NF- κ B は κ B 配列と呼ばれる DNA 配列に結合し、免疫、炎症反応、細胞死を誘導するさまざまな遺伝子の発現を誘導する。したがって、NF- κ B の活性を抑えることができれば炎症性疾患の治療に役立つ可能性がある。特定の転写因子活性を抑制する方法の一つとして、目的の転写因子の DNA 結合部位を含むオリゴ DNA (κ B ODN) を用いる方法が確立されている。近年、アトピー性皮膚炎のモデルマウスの皮膚病変に NF- κ B 結合配列オリゴ DNA 含有軟膏の塗布を行うことで皮膚炎の改善をみており、さらに、ヒトアトピー性皮膚炎に対する臨床試験が行われている。一方、NF- κ B の活性化が TNF- α により引き起こされるアポトーシスに抑制的に働くことが明らかになっている。このことは、 κ B ODN はある種の炎症性疾患の治療に有用である一方、アポトーシスが生じる病態においては κ B ODN により NF- κ B の活性化を抑えることがアポトーシスを促進させる可能性を示唆する。そこで、Yokoyama et al. は、中波長紫外線 UVB により惹起さ

れるサンバーン細胞（紫外線誘導アポトーシス）の形成に対する κ B ODN の影響を検討した。その結果、 κ B ODN を細胞内に導入した表皮細胞においては、抽出 DNA のアガロースゲル電気泳動で DNA ラダーの増強がみられた。このことは、*in vitro* において UVB 誘導アポトーシスが κ B ODN により増強することを示す。*in vivo* でも κ B ODN の外用により組織学的にサンバーン細胞の発現が増強していた (Fig.-1)。すなわち、紫外線による表皮細胞のアポトーシスは κ B ODN により促進されることを *in vitro*, *in vivo* の双方で証明した。 κ B ODN を導入すると細胞質内で NF- κ B に結合するため、紫外線照射時に NF- κ B の DNA 結合活性が阻害されて、その結果、NF- κ B のアポトーシス抑制的な機能が阻害されることによりアポトーシスが増強されたと推測される。こ

Fig.-1 Impact of NF- κ B decoy ODN on SBC formation. Hirosaki hairless rats received topical application of NF- κ B decoy or scrambled ODN, and were subsequently exposed to UVB radiation. Histological evaluation of sunburn cell (SBC: arrows) formation showed increased number in the specimen obtained from the rat that was NF- κ B decoy ODN was applied (upper panel). Control rat treated with scramble ODN showed statistically lower number of SBC (lower panel) (H&E, $\times 200$).

のことは、紫外線により DNA に損傷を受けた細胞の除去に κ B ODN が促進的に働く可能性を示している¹²⁾。NF- κ B の活性化に抑制的に働く他の因子として、N-アセチルシステインがあげられ、*in vivo* ではエステル化ジアシルシステインが B 波誘導のしわ形成を抑制したという。

上述の二つの実験結果は、一見矛盾するよう to 思え、紫外線誘導のアポトーシスは抑制すべきか、それともアポトーシスに陥らせるべきかの疑問をもたらす。前者の MT の作用は酸素ストレスを抑制することによるアポトーシスの水際での抑制であり、後者の NF- κ B ODN は、障害細胞のアポトーシス化にあり、いずれもがん化の抑止に繋がる点で有用な手段となる。その他にも、多数の抗酸化剤、アポトーシス促進の手段が報じられ、光老化^{13)~15)}の抑制に働くことが証明されている。今後は臨床における実用化に向けて安全性と有用性の検討、適切なコンビネーション療法の検討が必要となろう。

新しいニーズのあるところには新しい研究、技術が創生する。サンスクリーン剤にまつわる領域の産業界の明日は明るいことを信じているひとりである。

引用文献

- 1) 葛西健一郎, Rejuvenation 医療をこころざす人たちへ Rejuvenation の実際, 宮地良樹, 瀧川雅浩 編, 文光堂, 2004, p. 2-5
- 2) 菅原 努, 野津敬一, 太陽紫外線と健康, 太陽光と太陽紫外線, 裳華社, 1998, p. 8-13
- 3) 花田勝美, 新井清一, サンケアの対象となる皮膚障害, 皮膚科診療プラクティス, 宮地良樹, 瀧川雅浩 編, 文光堂, 1999, p. 112-120
- 4) M. E. Bigby, Arch. Dermatol., 140, 745-746 (2004)
- 5) E. D. Baron, S. R. Stevens, Br. J. Dermatol., 146, 933-937 (2002)
- 6) C. Sunderkötter, H. Kalden, T. A. Luger, Arch. Dermatol., 133, 1256-1262 (1997)
- 7) B. L. Diffey, J. Am. Acad. Dermatol., 45, 882-885 (2004)
- 8) N. R. Janjua, B. Mogensen, A.-M. Andersson, J. H. Petersen, M. Henriksen, N. E. Skakkebaek, C. H. Wulf, J. Invest. Dermatol., 123, 57-61 (2004)
- 9) B. A. Gilchrist, G. Szabo, E. Flynn, R. Goldwyn, J.

- Invest. Dermatol., 80, 81s-85s (1983)
- 10) K. Hanada, R. W. Gange, E. Siebert, T. Hasan, Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 8, 111-115 (1991)
- 11) T. Baba, H. Nakano, K. Tamai, D. Sawamura, K. Hanada, I. Hashimoto, Y. Arima, J. Invest. Dermatol., 110, 24-28 (1998)
- 12) S. Yokoyama, H. Nakano, T. K. Yamazaki, K. Tamai, K. Hanada, G. Takahashi, Enhancement of ultraviolet-induced apoptosis by NF- κ B decoy oligonucleotides, Br. J. Dermatol., 2004 (in printing)
- 13) 花田勝美, 日皮会誌, 114, 1257-1263 (2004)
- 14) 花田勝美, 光老化のメカニズム, 光老化皮膚, 川田 暁 編, 南山堂, 2005, p. 13-20
- 15) 花田勝美, Monthly Book Derma, 98, 1-8 (2005)

Review of Advanced Studies for Sunscreen : Clinical Use and Future Aspect*

Katsumi Hanada

Department of Dermatology, Hirosaki University School of Medicine**

For understanding the clinical significance of sunscreen, representative photodermatoses including xeroderma pigmentosa, polymorphous light eruption, chronic actinic dermatitis and porphyria were explained. In addition, several topics concerning strategy of sunscreen use were reviewed. Finally, new strategies of sun-protection with metallothionein protein and NF- κ B decoy were introduced.

Key words : sunscreen, photodermatoses, metallothionein, NF- κ B decoy