

## 1

特集 光老化の最新知識

## 老化と光老化

## 山田秀和

近畿大学奈良病院 皮膚科, 近畿大学アンチエイジングセンター

老化は、いよいよ疾患として扱う時代になる。見た目領域(皮膚・容貌・体形)の表現型が、暦年齢だけでなく、外的因子(紫外線など)によって、生物学的年齢を変動させることが明らかとなったためだ。この数年、画像解析とAIの研究が進み、aging clockの1つとして理解されてきている。皮膚が最も“老化が病”とする考えの進んでいる領域であり、ICD-11でも、老化現象の多くがコード化されている。光老化の場合、これをコントロールする対処法もepigenetic clockなどを持ちいて分子レベルで説明のできる研究が進んでいる。いわゆる、シワ・シミ・くすみの治療は、内服、外用、物理療法、再生医療を含めアンチエイジング治療の最先端を行っている。今後は、がんの治験に力を発揮した病期分類ステージングと同様、“老化のステージング”を進めることで、科学的根拠に基づくアンチエイジング薬などの治療法の開発が進む。

## 老化は疾患

2019年にWHOがICD11(国際疾病分類の第11回改訂版)を決定した。ICD11では、老化は「生物の適応と進行の喪失に永続的につながる病理学的プロセスによって引き起こされるもの」として、老化関連(XT9T)のサブコードがふられた。その際の報告がなされている<sup>1)</sup>。初めて、老化が疾患となった。老化のステージングを作る必要があり、0~IVの考え方が提案されている。現在、各臓器、組織、細胞ごとのステージングが提唱されている<sup>2)</sup>。

## 老化のレベルとステージング(表1)

基礎レベルでいえば、老化には4つの段階があるとされており、A0:生物/細胞が若くて健康なとき、A1:生物/細胞が老化し始めるとき、A2:生物/細胞が老化したとき、A3:生物/細胞が老化しているときとして、そのステージでの治療方法が見出されてきている<sup>4)</sup>。単一のプロセスの観点から老化を説明しようとすることは現実的でないが、近年老化の兆候として、表1にあるように、細胞組織分子のレベルでは10のメカニズムが想定されており<sup>5)</sup>、さらに新たな老化の考えも提言されている<sup>6)</sup>。

表1 老化のステージ分類(案)

個体レベル(見た目:体形・容貌・皮膚) 身長・BMIなど、Frailty Index(握力・歩行速度・アンケート)
臓器レベル 腎機能・呼吸機能・肝臓代謝(糖代謝)・脳機能(認知・嗅覚など)・循環器・皮膚・腸・嚥下機能・歯槽・視力・聴力
組織レベル(神経・循環器・呼吸・生殖腺・結合組織・免疫)
細胞レベル(形態学的変化・生化学的・生理学的) ミトコンドリア・細胞老化・幹細胞・細胞コミュニケーション
分子レベル ゲノム・テロメア・エピジェネティック・タンパク質・栄養・長寿
対応するおおよその暦年齢 Stage 0: 0~19/Stage I: 20~49/Stage II: 50~69/Stage III: 70~99/Stage IV: 100~125

生物学的に個々の種が持つ最大寿命はおおよそ決まっているが、老化はDNAのメチル化を含むエピジェネティックな変化に関連づけられている。DNAメチル化分子時計は、生体のDNAメチル化パターンを暦年齢と相関させることができる<sup>7)</sup>。いくつかの組織や細胞を使つての計算式が示されており、年齢推計に使用できるため、生物学的年齢の計測にも使用できるとされている。哺乳類の分析では、DNAメチル化のターゲットである遺伝子プロモーターのCpGサイトの密度が寿命と相関している。脊椎動物の最大寿命を42の選択されたプロモーター内のCpGサイトの密度から予測できる寿命時計も報告された<sup>8)</sup>。それぞれの最大寿命のなかでの生物学的老化が議論されている。これらは、DNAメチル化時計として知られており、寿命の議論と生物学的時計の利用が行われている<sup>9)</sup>。

見た目<sup>10)</sup>レベル

## 内的老化

## 体形

見た目の体形という立場でみると、女性の場合は、閉経後2年ほどで大きく変化した皮膚のたるみ<sup>11)</sup>が起こる。ホルモンの影響が大きいとされる。骨粗鬆症との関係が重要であるので、太陽光線、とくに紫外線、活性型ビタミンDなどと大きく関連する。proteomicsでは、34/60/78歳で

大きくパターンが変わる<sup>12)</sup>といわれているので、Stage 0は20歳まで、Stage Iが30歳(体型が変わる頃)、Stage IIは50歳後半(閉経時期後、身長が低くなる)、Stage IIIは80歳ぐらいで、Stage IVは100歳ごろとなる。

## 容貌

老化に伴う頭蓋骨での変化は、眼窩の開大、下顎骨狭小化、歯槽の萎縮、SMASの萎縮に伴うたるみ、大ジワなどが挙げられ、分類もされている<sup>13,14)</sup>。AIによる年齢変化の画像解析が可能<sup>13)</sup>なことから、ステージングが可能であろう。

## 皮膚変化

皮膚の老化は内因性因子と外因性因子に分けて考えるが、この両方の組み合わせから皮膚老化は生じる<sup>15)</sup>。閉経はエストロゲン減少症を引き起こし、加齢に伴う皮膚の劣化を加速させるといわれている。70歳以上の表皮でのERβ(エストロゲン受容体)の発現が減少しているため、光老化との共通の老化回路があると考えられる。とくに慢性炎症には、エストロゲンの有効性があるという<sup>16,17)</sup>。

シワ、たるみなどでは、Caucasian<sup>18)</sup>、Asia<sup>19)</sup>、Afro-American<sup>20)</sup>、Indian<sup>21)</sup>、光老化の顔と容貌<sup>22)</sup>、日本編<sup>23)</sup>の6種類の詳細なアトラスが出ており、ステージングが提案されている。光老化と区別した分類は今のところされていない。さらに、Glu<sup>24)</sup>のシワスケールやアジア人(タイ)のスケールも開発されつつある<sup>25)</sup>。基本的には、シワは、キメの乱れ、小ジワ、シワ、大ジワ、たるみに分けるのが分類としてはよいと考えている。肌質の変化は30歳代でも太陽光線の曝露で起こるが、色黒の人では50歳代まではっ