

# 1 シミの診断とメカニズム

日本医科大学皮膚科教授

船坂陽子

FUNASAKA Yoko

## 1 はじめに

一般にシミと呼称される疾患で、高い頻度で見られるのが老人性色素斑である。老化と慢性の日光曝露が要因となる。雀卵斑は日光曝露に反応して小色素斑が生じやすい遺伝的な素因を有す皮膚にできる。肝斑は日光曝露に加え、女性ホルモンの影響を受けて増悪する。免疫組織学的検討より、以前肝斑の真皮型と言われていたものは後天性真皮メラノサイトーシス(ADM,あるいは両側性太田母斑様色素斑)であると考えられている。これら色素斑の特徴およびそのメカニズムについて概説する。

## 2 老人性色素斑

中年以降の顔面、手背、前腕など日光曝露部に生じる。慢性の紫外線曝露がその病因として重要である。組織学的に表皮突起の延長、すなわちケラチノサイトの増殖ならびにメラノサイトの数の増加、そして過剰なメラニンの沈着を伴う。

発症機序としては、老化と慢性の紫外線曝露により細胞への損傷が蓄積する結果、表皮ケラチノサイトならびに線維芽細胞に異常をきたし、これらの細胞からメラノサイトへのパラクリン刺激により、メラノサイトが活性化する。図1<sup>1)</sup>にまとめたように、ケラチノサイトの異常としてはET (endothelin) 1, SCF (stem cell factor), POMC (proopiomelanocortin) およびKGF (keratinocyte growth factor) の発現増強、脂質代謝異常、そして増殖分化の異常が生じていることが示され、紫外線曝露をくり返すことによりDNA損傷に加え慢性の炎症が生じてこのような異常を引き起こす。また、メラノサイト自身も光老化の変化を受けており、p53の発

現増強およびそのリン酸化状態が増強しており、メラニン生成のマスタースイッチのMITF (microphthalmia associated transcription factor), c-KITおよびチロシナーゼの発現増強が生じてメラニン生成が亢進する。また線維芽細胞受容体3 (fibroblast growth factor receptor 3: *FGFR3*) およびphosphatidylinositol 3-kinase (*PI3K*) の遺伝子変異が老人性色素斑病変の皮膚において見出されている。真皮乳頭層の線維芽細胞においてHGF (hepatocyte growth factor), KGF, SCF, sFRP2 (secreted frizzled-related protein 2) の発現が増強している。KGFはケラチノサイトにおけるSCFの発現を増強する。sFRP2は真皮乳頭層線維芽細胞のみならず表皮基底層のケラチノサイトおよびメラノサイトにおいて発現増強がみられており、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナルを活性化することによりメラニン生成促進に働く。

慢性の紫外線曝露が誘因であるが、シワやたるみをきたしやすい人で相関がみられた遺伝子多型が*STXBPSL*, *FBXO40*, *TGIF1* であるのに対し、老人性色素斑をきたしやすい人では*IRF4*, *MC1R* (melanocortin receptor subtype 1, MSH受容体1), *ASIP*, *BNC2* の多型との相関が報告されており、慢性の紫外線曝露により老人性色素斑を生じやすい素因がある人に生じやすいと考えられる。*MC1R*の変異は日本人の老人性色素斑を有する人においても報告されている。*MC1R*に変異があると黒いメラニンのユーメラニン生成のシグナルが阻害されるため、赤黄色いメラニンのフェオメラニンの割合が増え、紫外線によるサンバーン反応をきたしやすいスキントイプとなる。

共焦点反射顕微鏡を用いた*in vivo*での老人性色素斑の観察で、シミの辺縁部においてメラノサイトのデンドラ