

## 学 位 論 文 の 要 約 ( 研 究 成 果 の ま と め )

氏 名 宮脇さおり

学位論文名 頸動脈硬化のバイオマーカーとなり得る日本人中高年女性のシミについて

---

### 学位論文の要約

老化はすべての人に訪れるが、暦年齢が同じでも、見た目年齢には大きな幅があり、若く見られる人もいれば、老けて見られる人もいる。この、見た目年齢が近年注目されており、生命予後や身体機能を反映するバイオマーカーとなる可能性が示されている。

2009年 Christensen らは 70 歳以上の双子間で、見た目年齢が老けて見える方が、若く見える方よりも 7 年後の死亡率が高いと報告した。さらに 2012 年に我々は日本人において、見た目年齢が暦年齢よりも若い人は、動脈硬化が少ないことを明らかにしたところで、見た目年齢は皮膚老化現象と密接な関係がある。見た目年齢に影響を及ぼす皮膚老化現象のパラメーターは、黄色人種ではシミとシワ、白色人種では目の開き具合と肌の色調と報告されている。しかしながら、皮膚老化のどのパラメーターが動脈硬化と関連しているのかはこれまで明らかにされておらず、今回我々は 10 項目の皮膚老化パラメーターと動脈硬化との関係を調査することとした [S Miyawaki, K Kohara, M Kido, Y Tabara, M Igase, T Miki, K Sayama, 2016 : 主論文]。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

**(方法)** 愛媛大学抗加齢ドックを受診し、研究参加の同意を得た健康な女性 169 名 (平均 65.4±9.76 歳) の女性を調査の対象とした。

顔面の皮膚老化パラメーターは、水分量・皮脂量・経皮酸素分圧・バリア機能・シミ・毛穴・色調・目じりのシワ・下眼瞼のシワ・キメの細かさの 10 項目を調査した。まず顔面を高解像度カメラで撮影し、顔のシミの面積・毛穴の数・皮膚の色調・目尻のシワ・下眼瞼のしわ・キメの細かさをコンピューターソフトウェアで数値化した。続いて角質水分量、皮脂量、経皮酸素分圧、バリア機能 (経皮水分喪失量) は専用機器を用いて測定した。

動脈硬化のパラメーターとして頸動脈内膜中膜厚は頸動脈エコーで、上腕一足首間脈波伝搬速度は血圧脈波検査装置で測定した。また、動脈硬化危険因子として高血圧・糖尿病・高脂血

症・肥満症の各指標（収縮期血圧・拡張期血圧・空腹時血糖・HbA1c・総コレステロール・HDLコレステロール・中性脂肪・体格指数・ウエストヒップ比・内臓脂肪）を計測した。生活様式、既往歴、薬歴の聞き取り調査を行った。

各皮膚老化のパラメーターと動脈硬化危険因子・動脈硬化のパラメーターを Pearson の相関関係より相関分析を行った。さらに動脈硬化のパラメーターの影響因子はステップワイズ法を用いて抽出した。すべての統計処理には統計解析ソフト JUMP version9.0 を用いた。

**（結果）** 複数の皮膚老化パラメーター（シミの面積・目じりのしわの面積・目の下のしわの本数・皮膚の色調・経皮酸素分圧・皮脂）と頸動脈内膜中膜厚・上腕一足首間脈波伝搬速度に相関を認めた。年齢調整後はシミの面積のみ、頸動脈内膜中膜厚（ $r=0.31$ ,  $p<0.0001$ ）・上腕一足首間脈波伝搬速度（ $r=0.18$ ,  $P=0.02$ ）と相関した。シミの面積と相関を認めた動脈硬化危険因子は、収縮期血圧（ $r=0.17$ ,  $P=0.02$ ）、中性脂肪（ $r=0.22$ ,  $P=0.003$ ）、体格指数（ $r=0.28$ ,  $P=0.0002$ ）、ウエストヒップ比（ $r=0.28$ ,  $P=0.0002$ ）、内臓脂肪（ $r=0.305$ ,  $P<0.000$ ）であった。シミの面積は、他の動脈硬化危険因子と独立して頸動脈内膜中膜厚と関連を示すのかどうかをステップワイズ法で検討した。肥満関連のパラメーターを除くと、シミの面積は年齢および収縮期血圧と独立して頸動脈内膜中膜厚と関連を認めた。しかしモデルに肥満関連のパラメーターを含めると頸動脈内膜中膜厚とシミとの関連性が消失した。つまり、シミの面積は、内臓肥満を介して頸動脈内膜厚と関連を認めることが明らかとなった。同様の解析を上腕一足首間脈波伝搬速度でも行ったが、シミの面積との間に明らかな関連は見られなかった。

**（考察）** 今回の研究において、シミという目に見える皮膚老化現象が、内臓老化のよいバイオマーカーになることが明らかになった。過去には耳たぶのしわが冠動脈硬化、頸動脈硬化、のバイオマーカーとして報告されている。このように、視診という極めて簡単で非侵襲的な方法で、内臓の老化を推し量ることができることは、超高齢化社会である我が国の予防医学の上で大変有意義な知見であると思われる。

内臓肥満を介した頸動脈硬化と顔のシミとの関連について、病態生理を明らかにすることは本研究の範囲を超えているが、下記のごとく考察した。

シミの主な原因である紫外線は、角化細胞からエンドセリン1・ $\alpha$ MSHなどのメラニン産生誘導物質を分泌することでチロシナーゼ遺伝子発現を促し、結果としてシミの形成を引き起こす。一方、血管内皮細胞から産生されるエンドセリン1は強力な血管収縮作用を有し、高血圧と動脈硬化を引き起こすとされている。内臓肥満を有する患者では血中エンドセリン1濃度が明らかに高いという報告があることから、エンドセリン1がシミと内臓肥満と動脈硬化の関連の根拠となるのかもしれない。この仮説を明らかにするためには更なる研究が必要である。

**（結論）** 日本人女性の顔のシミは内臓肥満を介して頸動脈内膜中膜厚に相関を示すことを明らかにした。シミという目に見える老化現象が、動脈硬化のよいバイオマーカーとなりうることを示唆している。

主論文：S Miyawaki, K Kohara, M Kido, Y Tabara, M Igase, T Miki, K Sayama: Facial pigmentation as a biomarker of carotid atherosclerosis in middle-aged to elderly healthy Japanese subjects. *Skin Research and Technology* 22:20-24, 2016 DOI: 10.1111/srt.12223