

乳幼児の紫外線ケア

—将来の光老化、皮膚がん予防のカギ—



再生未来クリニック神戸 いち はし まさ みつ
市橋 正 光

はじめに

1998年、わが国の母子健康手帳から“日光浴”の文字が消え、代わって“外気浴”が使われている。数十年にわたり世界的に広く使用されたフロンガスのため、地球を太陽紫外線から守っていた成層圏オゾン層が破壊され、オゾンホールができ、その結果、太陽紫外線Bが増加し、皮膚がんが好発することを予測した南半球のオーストラリアでは、すでに1980年中ごろから小学生を対象に、紫外線に関する教育を実施し、皮膚がんの防止に国を挙げて取り組み、今日に至っている。一方、わが国での幼小児期の紫外線対策が教育の場において、今もって進んでいない理由がいくつか考えられる。その一つは、日本人の平均寿命が短かった頃には、白人に比べ、メラニン色素が多い日本人の皮膚には、がんはできないと考えられていたこと、次に、紫外線の皮膚への有害性に関する新しい科学・医学情報が日本国民に知らされる機会が少なかったこと、さらに、経済的な面から、加齢に伴って起きるシミ、シワ、たるみなどの光老化（ひかりろうか）症状に対する国民の関心も低かったことなどである。

世界一の高齢社会を迎え、また経済的に発

展したわが国では、国民の健康に関する関心が高まり、特に女性は、健康で若々しい皮膚を高齢まで維持したいと願っている。また、皮膚の若さは、全身の若さと相関することも疫学研究で明らかになってきている。つまり、外見が若々しく見える人は、平均寿命だけでなく健康寿命も長い¹⁾。

日本人の平均寿命は、女性87歳、男性79歳である。この年齢までシミなどの光老化症状と皮膚腫瘍が出ない皮膚を維持するためには、乳幼児からの太陽紫外線対策は欠かせない。現状では、子どもたちが紫外線に関する正しい知識を自ら習得し、その対策を積極的に取る頃までに、すでに皮膚細胞にはたくさんの遺伝子変異が起きていると考えられる。本稿では、赤ちゃんの頃からの紫外線防御がなぜ重要なのかを説明し、読者の皆様を通して、国民の多くの方に、紫外線対策の重要性を理解していただきたいと願っている。また、幼稚園児や小学生が紫外線を浴び過ぎない野外生活を送ることを強く願っている。

I. 太陽紫外線の特徴

光は物理的には、波長を持った粒子である。皮膚の細胞には多様な物質が存在する。それら物質の分子の一部が光をエネルギーと

して吸収し、分子の化学構造を変えたり、熱を発したりすることで、生物反応が起きる。また、紫外線エネルギーはそれを吸収した分子から、しばしば酸素分子に与えられ、活性酸素（反応しやすい酸素）が生成される。活性酸素は蛋白質、脂質、核酸や糖を酸化させ、それらの化学結合や構造に変化を与え、生物学的効果を生み出す²⁾³⁾。したがって、紫外線よりエネルギーが低い可視光線は健康な人の皮膚の物質に吸収されても目に見える生物反応を起こすことは極めて稀である。最近では、可視光線はメラニンやヘモグロビン以外にも、ミトコンドリアのチトクローム c オキシダーゼに吸収され、エネルギー生成に関与するといわれている⁴⁾。

紫外線は、太陽から地表に届く光の中では一番エネルギーが高いが、全光線の中ではわずかに6%ほどと少ない。波長により長い方から順に、紫外線 A (UVA : 320~400nm)、紫外線 B (UVB : 290~320nm)、紫外線 C (UVC : 100~290nm) と分類される⁵⁾。しかし、UVC はオゾン層でほとんどが吸収され、地表には届いていない。また、紫外線は目でとらえられない。UVB が皮膚細胞に吸収されると日焼けなどの反応が起きる。また、季節や時刻、緯度の違いで、地表に届く強さに大きな差がある。UVA の日焼け作用は UVB に比べ著しく低い、地表には UVB の数十倍届いている。また、季節による差異も少ない。紫外線より波長の長い可視光線は、波長が400~760nm で、約42%を占め、波長の短い紫色から、一番長い赤色まである。可視光線より波長が長い赤外線 (760nm~1mm)、は短い方から、順に赤外線 A (760~1,440nm)、赤外線 B (IRB : 1,440~4,000nm)、赤外線 C (IRC : 4,000~10,000nm) で、地表の光全体の52%を占める (図1)。

太陽紫外線の特徴をまとめると、①紫外線 B は平均して夏季は冬季に比べ、5~6倍多い。一方、紫外線 A は夏季は冬季の約2倍、②紫外線 B は波長が短いので、太陽高度が低くなると、地表に届く B は A より早く減少する、③ A は窓ガラスを透過するが、B は厚さ5mm のガラスでほとんど吸収される、④紫外線は A も B も直達 (直射) は約50%で、あとは下からの反射と周りの空気中の微粒子からの散乱が50%を占める。そのため、日陰にいても散乱・反射による UVB で日焼けし赤くなる。特に雪面からの反射は80%を超えるので、スキー時には強い日焼けや雪盲が生じる、⑤オゾン層は紫外線 B と C を吸収するが、A を吸収しない。オゾン層が1%減少すると紫外線 B は約2%増加するといわれている、⑥雲は紫外線を散乱させ、一部吸収するが、うす曇りでは快晴時の約80%が届いている。雨が降る曇り空の下でも約20%の紫外線が届いている、⑦1,000m 海面から上昇するたびに10%強の紫外線が増加する、⑧紫外線は水には吸収されない。しかし、水の中に含まれている物質に吸収・散乱されるので水中深くまでは届かない、⑨ UVB は細胞核に吸収されるが、UVA は UVB に比べ約1/1000と僅かしか吸収されない、⑩ UVB はビタミン D を合成する、⑪ UVA も UVB も活性酸素を生成する、⑫ UVA は薬に反応して、光アレルギー反応を起こすことがある、⑬ UVB は光老化、皮膚腫瘍の主要原因となる、⑭ UVA は光老化のうちシワの原因となり、シミを濃くする、⑮ UVA、UVB ともに皮膚の免疫反応を一時的に抑制するだけでなく、トレランスを誘導する。

II. 太陽紫外線による皮膚の急性反応

日本語の日焼けは英語ではサンバーン

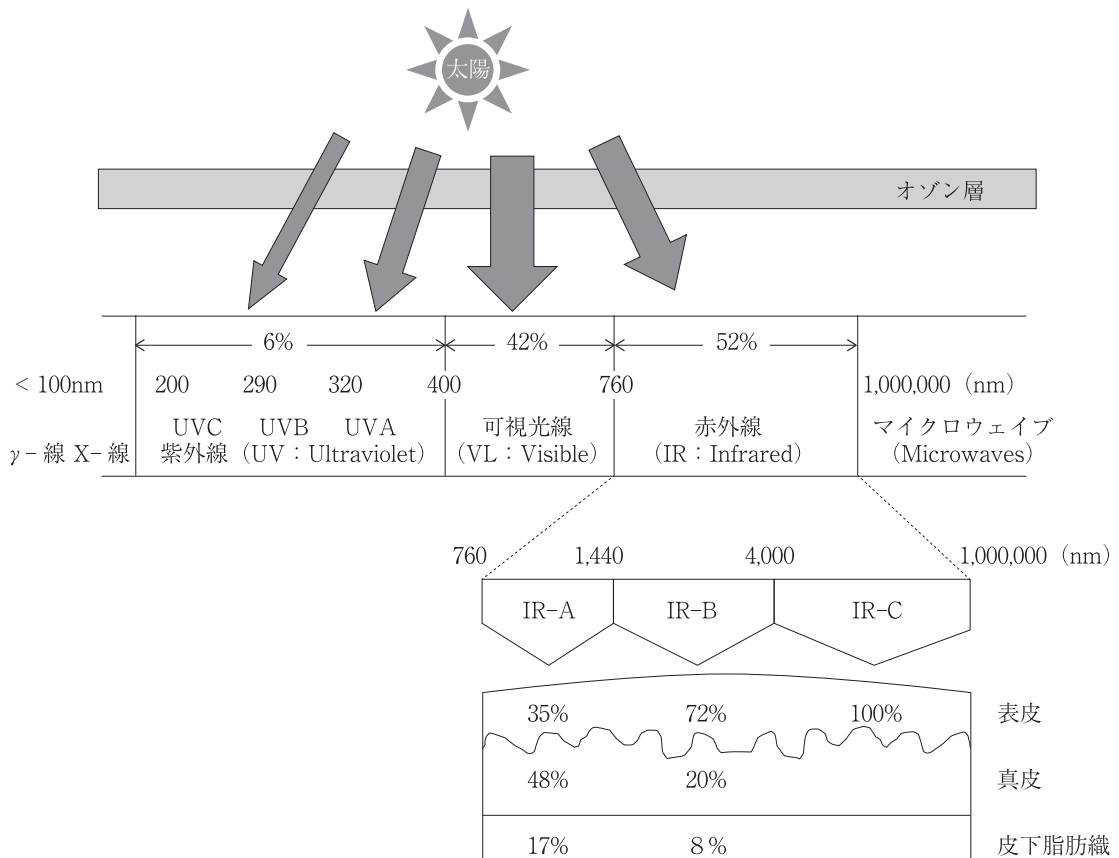


図1 地表に届く太陽光線

地表に到達する光のうち僅か7%弱が生体に有害な作用を示す紫外線である。さらに紫外線は可視光線側から順にA, B, Cに分けられている。紫外線Cはオゾン層で吸収され、地表にはほとんど届いていない。最も皮膚に有害な紫外線Bは紫外線Aに比べると10%以下と少ない。紫外線Bは夏には冬の約5倍多いが、紫外線Aは夏でも2倍くらいしか増えない。ガラスに吸収されるBに比べAはガラスを透過し、波長が長いため真皮中層くらいまで達する。赤外線は皮膚に熱を温める。可視光線に近い赤外線A (760nm~1,440nm) は活性酸素を介してシワの原因になるといわれている。

(sunburn) と呼ばれ、赤くなる紅斑反応と黒くなるサンタン (suntan) 反応に分けられる。サンバーンは主に紫外線B (波長290~320nm) で起きる。紫外線A (320~400nm) はサンバーン効果は紫外線Bの約1,000分の1と弱い。サンバーンの引き金は紫外線BによるDNA損傷、シクロブタン型2量体の形成であると考えられてきた。DNA損傷が引き金となり、血管を拡張させるプロスタグランジンE (PGE) を生成する酵素サイクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) のmRNA量が増加し、次に蛋白質が増

加してPGE₂が多量に作られ、血流量が増えて紅斑が起きる⁶⁾。また、ほかの血管拡張物質、一酸化窒素 (NO) を生成するNO合成酵素のmRNAや蛋白質も増加し、NOが多量に生成されて紅斑を起こす⁷⁾。

最近では、UVBは遺伝子以外に、細胞内のアミノ酸の一つであるトリプトファンに吸収され、FICZ (6-formylindro [3,2-b] carbazole) を形成し、細胞質内のHsp90 (heat shock protein 90) とAhR (arylhydrocarbon) 複合体に働きAhRを核内に移動させ、また、複合体は細胞膜を介した仕組みで、

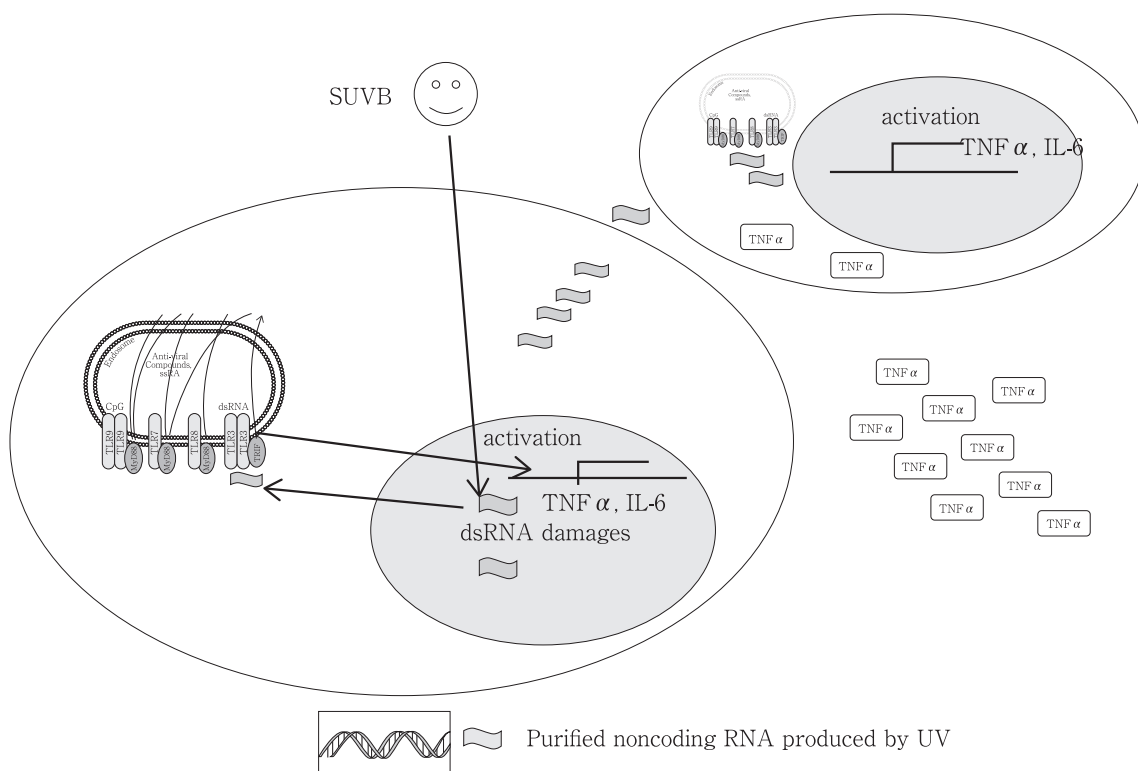


図2 紫外線によるサンバーン（炎症反応）は、TLR を介して起きる

正常ヒト表皮角化細胞に紫外線B (UVB) 15mJ/cm²を照射すると、その細胞融解液 (lysate) は、UVB を浴びていない角化細胞の TNF- α と IL-6の生成を高めた。その機序として、UVB により損傷を受けた non-coding RNA が TLR (Toll-like receptor) と TRIF (Toll-like receptor adaptor molecule 1) を介している。

COX2を活性化し、さらにサイトカイン TNF α を生成し、サンバーン、つまり炎症を起こすと考えられている⁸⁾。さらに、UVB は細胞核の non-coding RNA に作用し、短い RNA を作り細胞質内の TLR (toll-like receptor) 3 に結合し、IL-6や TNF α などを生成し炎症を起こす。つまり、UVB によるサンバーンは多様な細胞反応であることが分かってきた (図2)⁹⁾。

子どもも大人も紫外線Bを浴びた皮膚にはスキントypes (日焼けしやすさ) が同程度であれば、同量の2量体が生じる。日本人で色白でメラニン量も少なく、赤くなりやすいがあまり黒くならないスキントype I は、あまり赤くならないで黒くなりやすいスキントype III に比べると、同量の紫外線で3～5倍く

らい2量体量が異なる¹⁰⁾。これらの DNA の傷は子どもも成人も同程度の効率で修復される。しかし、老化皮膚細胞では、DNA 修復活性が低下するといわれている¹¹⁾¹²⁾。一方、DNA 損傷を修復する際に、時には誤りが生じることが分かっている。特に細胞が分裂のために遺伝情報を2倍に増やし始めている (DNA 合成期) 時に、まだ修復されない2量体、例えばC-C (図3参照)が残っていると、新たに合成される対側 DNA 鎖には本来のシトシン (C) のパートナー・グアニン (G) の代わりに約50%の確率でアデニン (A) が取り込まれ、A-Aとなる。これを“Aのルール” (図3)と呼んでいる¹³⁾。子どもの皮膚細胞は生下時約3兆個だが、18歳頃には約60兆個となる。つまり、子どもの皮

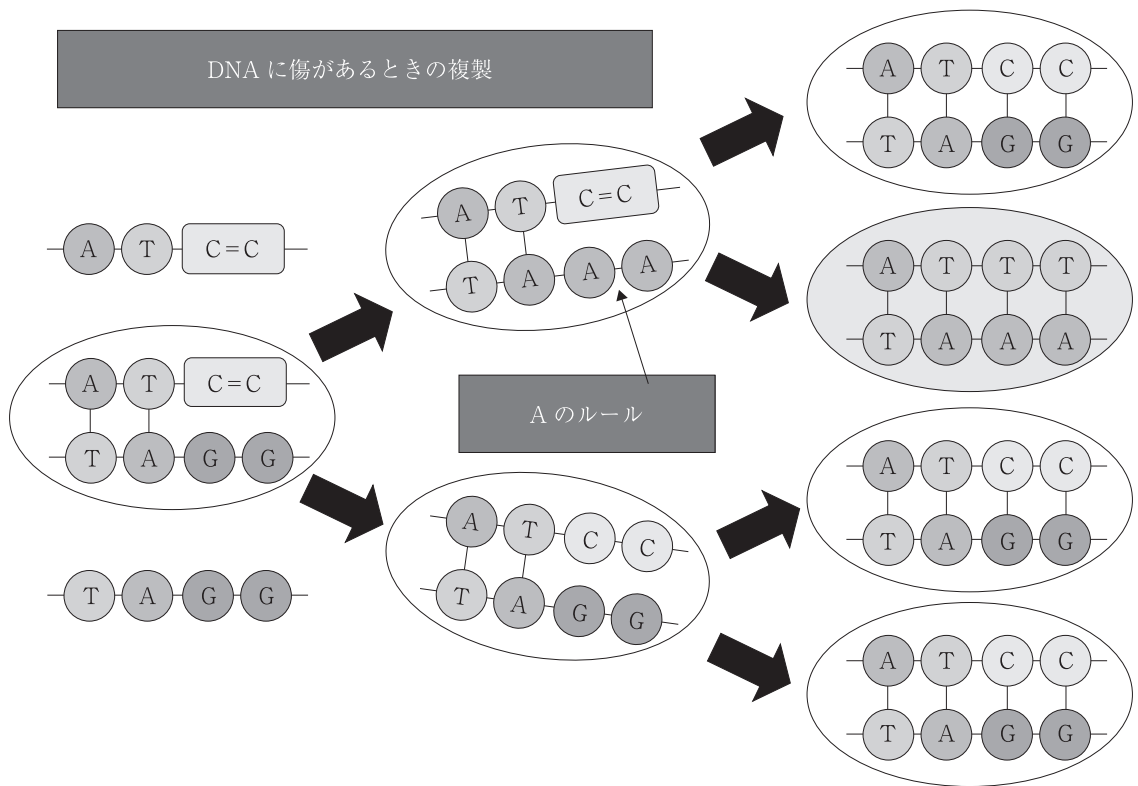


図3 “A”のルール

遺伝子を構成するDNAはAdenine (A：アデニン), Guanine (G：グアニン), Cytosine (C：シトシン) とThymine (T：チミン) の4種の塩基である。紫外線を浴びたDNAにはシクロブタン型2量体(C-C, C-T, T-C, T-T)ができる。傷修復前にDNA合成が始まると、“C-C”の対側には“G-G”ではなく“A-A”が50%程の確率で取り込まれる。これを“A”のルールと呼ぶ。“A”のルールは小児期の細胞分裂が盛んな時期、つまりDNA損傷を残したままDNA合成が始まる確率が高いからである。

膚細胞では、大人や高齢者に比べ細胞を増やすためのDNA合成の機会が多いと考えられる。したがって、子どもの皮膚では太陽紫外線を浴びて生じる遺伝子の傷が誤って修復される頻度が大人に比べ高いといえる。

サンタンは、UVBにより角化細胞から、色素細胞に働きかけ、メラニン合成を刺激する遺伝子群(SCF：stem cell factor, ET-1：endothelin-1, αMSH)が、恐らくDNA損傷が引き金となって活性化され、色素細胞にパラクライン様式で作用し、メラニン合成が亢進する¹⁴⁾¹⁵⁾。そのメラニンが角化細胞に転送され皮膚が黒くなると考えられている。また、DNA損傷以外に細胞膜を介した情報で

サンタンのためのメラニン合成が進むことも明らかになっている。サンバーンと同様、PGE₂とNOが増加するとメラニン合成も盛んになる。

Ⅲ. 紫外線による皮膚の慢性障害：シミ、シワと皮膚腫瘍が生じる仕組み

遺伝子DNAに生じた傷を正しく修復する能力が低下している色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum：XP)患児(図4)は、生後2～3度太陽光を少量浴びただけで、数カ月齢でシミが多発する¹⁶⁾。1～2歳ごろには皮膚良性腫瘍である脂漏性角化



図4 DNA修復欠損光線過敏症患児の日光黒子（シミ）

色素性乾皮症A群（XPA）患児は生後数回の日光浴後、数カ月齢で顔など日光曝露部に限局してシミが多発する。XPA患児はDNA修復欠損のため、紫外線を浴びた皮膚角化細胞では遺伝子変異が起きやすいと考えられる。そのため、早ければ、皮膚がんが4歳ごろから発症し、シミはさらに早期に発症する。つまり、XPA患児の皮膚症状や、シミと皮膚腫瘍は、紫外線により遺伝子変異で発症することを示唆している。

症が出始める。さらに、XPでは、早ければ4歳ごろには皮膚悪性腫瘍が発症する。DNA修復が正常な健康なヒトではシミは20歳ごろから出始め、良性腫瘍は30～40歳ごろからが多くなる。つまり、シミと皮膚腫瘍はDNAの傷を誤って修復した結果発症すると考えられる¹⁷⁾。シミでは、角化細胞の遺伝子SCF,ET-1などに変異が生じたため、これら遺伝子が作る蛋白質が過剰に生成され、色素細胞を長期にわたり刺激する結果と考えられる（図5）。紫外線Aは、大量に浴びると紫外線Bと同様にシクロブタン型2量体が生じ¹⁸⁾、あるいは活性酸素を介して遺伝子変異の原因となるが、シミとの関連では既存のシミを濃くすると考えられている。つまり、紫外線Aは、すでに角化細胞に移動しているメラニンが活性酸素を介してさらに濃くなる¹⁹⁾。

シワは若い頃から太陽光線を多く浴びる職業の人で早期に生じ、しかも深い。シワのできやすさと子どもの頃の日光曝露の関係は不明であるが、老化皮膚の真皮線維芽細胞の機

能はUVB, UVAのために低下すると考えられる。現時点ではシワの発症と遺伝子変異の関係は分かっていない。シワが生じる仕組みとしては、紫外線Bにより表皮角化細胞で生成されたサイトカイン（生物活性物質）IL-1やIL-6が真皮に移行して、線維芽細胞を刺激し、コラーゲンを切断する酵素（MMPs：matrix metalloproteinases I, II, III, IXなど）の働きを高めて、コラーゲンや弾性線維を破壊する²⁰⁾。また、紫外線Aは直接真皮に到達し、線維芽細胞に働きかけ、同様コラーゲンや弾性線維を切断する酵素活性を高める結果、シワができると理解されている²¹⁾²²⁾。若い頃には紫外線照射のためコラーゲンが破壊されてもコラーゲン合成が盛んなためシワにならないと考えられている。また、紫外線BとAによるコラーゲン切断酵素の発現と活性亢進には活性酸素が関与していることも明らかになっている。

すでに述べたとおり、表皮・真皮境界部に存在する基底膜が、日光曝露皮膚では著しい構造変化を起こしているといわれている

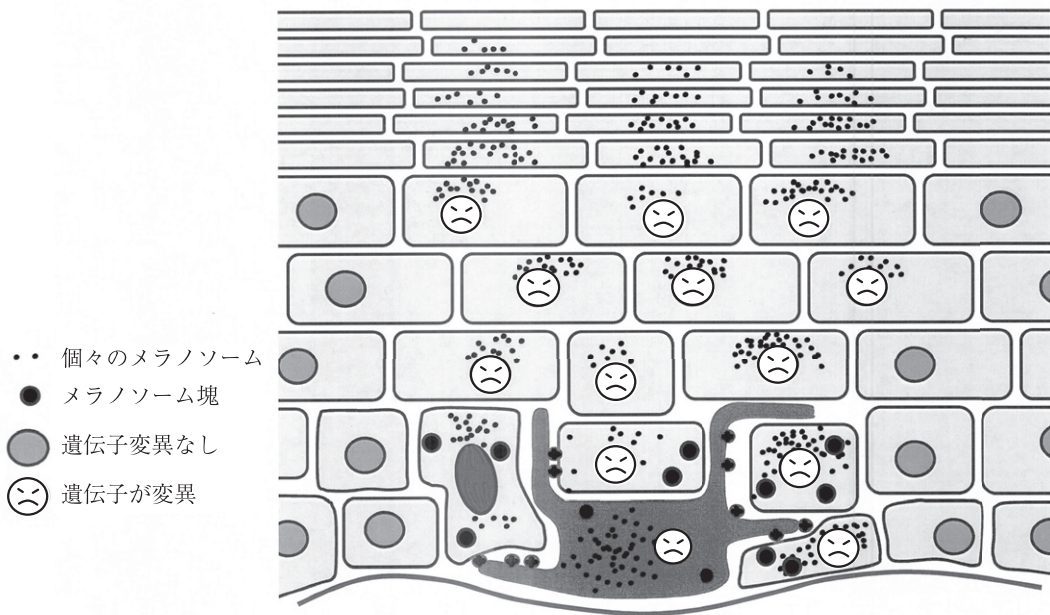


図5 紫外線による日光黒子発症機序

繰り返される太陽紫外線により表皮角化細胞では、SCF (stem cell factor), ET-1 (endothelin-1), α -MSH (α -melanocyte stimulating factor), や Wnt 遺伝子などが変異する。その結果、常にこれらサイトカインが生成され続け、表皮色素細胞のメラニン合成を刺激するためシミになると考えられる。しかし、現時点では、どの遺伝子に変異しているかは明らかではない。

が²³⁾、基底膜の変性がシワ形成とどれ程関係しているか、その詳細は不明である。また、40歳を過ぎた顔など、常に太陽紫外線を浴びている皮膚真皮上層から中層には、AGEs (advanced glycation endproducts: 最終糖化産物) が蓄積し²⁴⁾、病理組織的には日光性弾力線維変性症と呼ばれる、弾力性に乏しい、触れてごわごわした感じの皮膚となる。この、老化現象には UVA が大きく関与すると考えられる²⁵⁾²⁶⁾。

腫瘍については、細胞の増殖にかかわる遺伝子(細胞増殖を加速する“がん遺伝子”と増殖を抑える“がん抑制遺伝子”がある)に変異が生じ、本来の働きができなくなると腫瘍細胞となる。皮膚の前がん症(日光角化症)や日光曝露部位の有棘細胞がんでは50%以上の確率でがん抑制遺伝子 *p53* が変異している²⁷⁾²⁸⁾。また、皮膚がんの中で最も高

頻度に発症する基底細胞がんでは *p53* 以外に *shh*, *patched* や *smoothened* などの遺伝子変異が報告されている²⁹⁾³⁰⁾。また、BCCでは、毛髪の成長に関連している *wingless* (Wnt)/ β -catenin 経路が関与していると考えられている³¹⁾。皮膚がんの中では転移を起こしやすく、致死率が高いメラノーマ(色素細胞のがん)はほかの腫瘍と同様、紫外線Bが主原因で、がん抑制遺伝子 *PTEN*, *p16* や *BRAF* に変異があることが多い。しかし、掌蹠などに好発するメラノーマと紫外線との関係は不明で、紫外線による免疫低下が関与する可能性が考えられている。

IV. 子どもの頃に浴びる紫外線が皮膚がんや光老化の原因と考えられる理由

オーストラリアに移住した白人を対象とし

た皮膚がんの疫学調査によれば、0歳から10歳の間に移住した人は10歳以降に移住した人に比べ、生涯での皮膚がん罹患率は3～5倍も高い³²⁾。

また、マウスの紫外線発がん実験によれば、同じ紫外線量を照射しても、若い週齢時に大量の紫外線を、その後は少量の紫外線を浴びた群と、逆に若い週齢時に少量の紫外線と、成長後に大量の紫外線を浴びた2群で皮膚がん発生率を比較すると、若い週齢時に大量の紫外線を浴びたマウスの皮膚がんの初発時期が早く、また担癌マウス率も高いことが示されている(図6)³³⁾。

先に述べた通り、“Aのルール”による遺伝子の変異は細胞分裂が盛んな子どもの頃に起きやすいことが分かっている¹³⁾。また、子どもの頃に大量の紫外線を浴びるとアポトーシスの命令を出すp53遺伝子に変異してしまう可能性も高い。さらに、遺伝子の傷を正しく修復できないXPでは、シミは生後数カ月、腫瘍は1～4歳の子どもの頃に生じる。つまり、小児期に受ける太陽紫外線による皮膚細胞遺伝子の損傷が皮膚の老化と腫瘍発生の主要原因であると考えられる³⁴⁾。

このような放射線生物学・皮膚科学および疫学調査と動物実験結果から健康な子どもを太陽紫外線から護ることが大切であることが理解できる。

わが国では、現在、環境省から「紫外線保健指導マニュアル」が全国の保健所に配布されている³⁵⁾。しかし、子どもたちが戸外で活動する幼稚園や小学校には届けられていない。これは行政の縦割りの影響で、環境省の考えが、文部科学省には届かない仕組みのためと考えられる。現在では環境省が、太陽紫外線が健康に与える影響に関しては最も深く理解している部署である。文部科学省と積極的に話し合っていたら、子どもたちを紫外

線の害から護ることが、世界一の高齢国家の国民の皮膚を健康で若々しく保つための一番良い方法と考えられる。2005年から気象庁から紫外線情報が出されているが、まだ、この利用者は少ない。2007年に、佐々木ら³⁶⁾により報告された小学生を対象とした紫外線防御調査では、何らかの紫外線対策を実施している学校が50%強であるが、実際の対策内容はとても満足できるものではなく、保護者からの要望を受けて、受動的に対応している学校が多い。特に、夏場のプールでの水泳教育では、紫外線を浴びすぎると考えられるので、積極的に日焼け止めを使用する指導が必要である。日本では日焼け止めを使うとプールが汚染されるとの理由から学校側は許可しないといわれている。これには専門の皮膚科医師は驚くばかりである。筆者らは、すでに10年ほど前に、生徒に日焼け止めを塗って、プールで水泳をしてもらった後、水質を調べたが、健康に害があると考えられる水質の変化は認められなかった。根拠のない理由でプールでのサンスクリーン剤の使用を認めないのが、わが国の子ども教育の現状である。オーストラリアやニュージーランドでは、逆に日焼け止めを塗らないと子どもたちは屋外プールには入ることができない。学校が、教育の一環として、子どもたちに紫外線の良い面と悪い面を教えること、それを教育者と保護者が日常的に、また積極的に推進し、子どもたちに実践させることが強く求められる。赤ちゃんを紫外線から護るプロジェクトを今から始めても、その成果が現れるのは20年以上経過してからである。環境因子を含め、生活習慣が健康に与える影響への取り組みは、半世紀ほどの長い期間継続し、しかもサイエンスとしてその成果を見極め、国民の健康に寄与するものでなければならない。

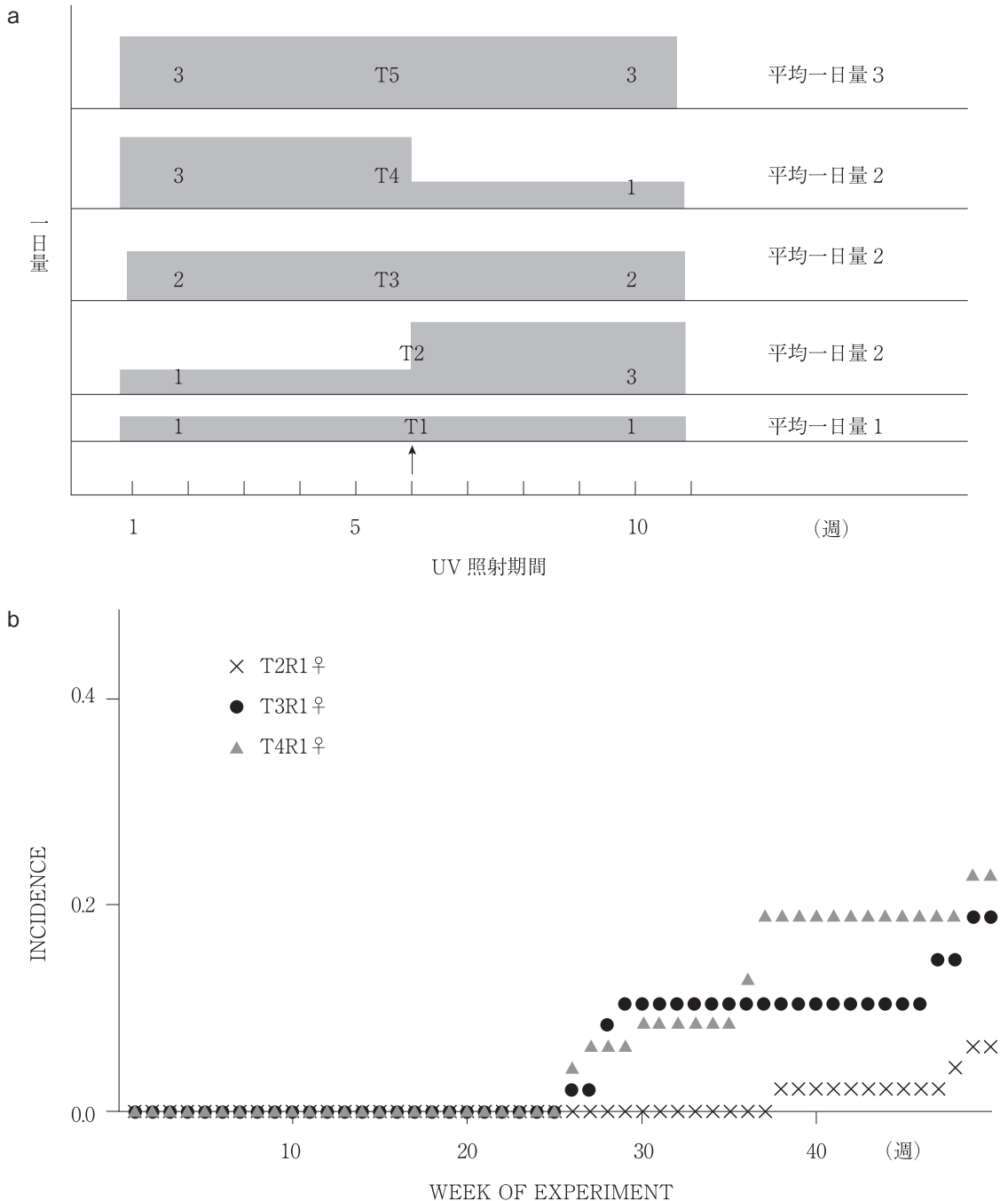


図6 照射開始年齢と、照射量の違いが腫瘍発生時期に与える影響

生後6週齢から15週まで、10週間毎週少量の一定紫外線（aのT3）を照射した群の皮膚がん発生率は、生後6週から5週間1.5倍量の紫外線を照射し、その後5週間は1/2量の紫外線を浴びた群（T4）に比べ、皮膚がん発生率は低かったが、6週齢から5週間、1/2量の紫外線を浴び、10週齢から1.5倍量の紫外線を浴びた群（T2）に比べ、皮膚がん発生率は高かった（b）。細胞分裂が盛んな幼児期の紫外線曝露が皮膚がん発生率を高めると考えられる。

文 献

- 1) Christensen K, Thinggaard M, McGue M et al : Perceived age as clinically useful biomarker of ageing : cohort study. *BMJ* 339 : b5262, 2009
- 2) Venditti E, Bruge F, Astolfi P et al : Nitroxides and a nitroxide-based UV filter have the potential to photoprotect UVA-irradiated human skin fibroblasts against oxidative damage. *J Dermatol Sci* 63 : 55~61, 2011
- 3) Pillai S, Oresajo C, J. Hayward : Ultraviolet radiation and skin aging : roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation—a review. *Int J Cosmet Sci* 27 : 17~34, 2005
- 4) Karu TI : Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol* 84 : 1091~1099, 2008
- 5) Kochevar I, Taylor R, Krutmann J : Fundamentals of cutaneous photobiology and photoimmunology. In : Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, et al. (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th edn. McGraw-Hill : New York, NY, p.797~808, 2008
- 6) Grewe M, Trefzer U, Ballhorn A et al : Analysis of the mechanism of ultraviolet (UV) B radiation-induced prostaglandin E2 synthesis by human epidermoid carcinoma cells. *J Invest Dermatol* 101 : 528~531, 1993
- 7) Romero-Graillet C, Aberdam E, Clement M et al : Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. *J Clin Invest* 99 : 635~642, 1997
- 8) Fritsche E, Schäfer C, Calles C et al : Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 8851~8856, 2007
- 9) Bernard JJ, Cowing-Zitron C, Nakatsuji T et al : Ultraviolet radiation damages self noncoding RNA and is detected by TLR3. *Nat Med* 18 : 1286~1291, 2012
- 10) Ueda M, Matsunaga T, Bito T : Higher cyclobutane pyrimidine dimer and (6-4) photoproduct yields in epidermis of normal humans with increased sensitivity to ultraviolet B radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 12 : 22~26, 1996
- 11) Takahashi Y, Moriwaki S, Sugiyama et al : Decreased gene expression responsible for post-ultraviolet DNA repair synthesis in aging : a possible mechanism of age-related reduction in DNA repair capacity. *J Invest Dermatol* 124 : 435~442, 2005
- 12) Goukassian D, God F, Yaar M et al : Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. *FASEB J* 14 : 1325~1334, 2000
- 13) Taylor JS : New structural and mechanistic insight into the A-rule and the instructional and non-instructional behavior of DNA photoproducts and other lesions. *Mutat Res* 510 : 55~70, 2002
- 14) Chakraborty AK, Funasaka Y, Soliminski A et al : Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture : regulation by ultraviolet B. *Biochem Biophys Acta* 1313 : 130~138, 1996
- 15) Imokawa G : Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Melanoma Cell Res* 17 : 96~110, 2004
- 16) Ichihashi M, Fujiwara Y : Clinical and photobiological characteristics of Japanese xeroderma pigmentosum variant. *Br J Dermatol* 105 : 1~12, 1981
- 17) Ichihashi M, Ando H, Yoshida M et al : Photoaging of the skin. *Anti-Aging Med* 6 : 46~59, 2009
- 18) Ikehata H, Kawai K, Komura JI et al : UVA1 genotoxicity is mediated not by oxidative damage but by cyclobutane pyrimidine dimers in normal human skin. *J Invest Dermatol* 128 : 2289~2296, 2008
- 19) Maeda K, Hatao M : Involvement of photooxidation of melanogenic precursors in prolonged pigmentation induced by ultraviolet A. *J Invest Dermatol* 122 : 503~509, 2004
- 20) Fisher GJ, Kang S, Varani J et al : Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 138 : 1462~1470, 2002
- 21) Buechner N, Schroeder P, Jakob S et al : Changes of MMP-1 and collagen typeI alpha1 by UVA, UVB and IRA are differentially regulated by Trx-1. *Exp Gerontol* 43 : 633~637, 2008
- 22) Honda A, Abe R, Makino T et al : Interleukin-1beta and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in dermal fibroblasts mediate UVA-induced matrix metalloproteinase-1 expression. *J Dermatol Sci* 49 : 63~72, 2008
- 23) Amano S, Ogura Y, Akutsu N et al : Protective effect of matrix metalloproteinase inhibitors against epidermal basement membrane damage : skin equivalents partially mimic photo-

- ageing process. Br J Dermatol 153(Suppl. 2) : 37~46, 2005
- 24) 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 Invest Dermatol 108 : 797~802, 1997
 - 25) Wondrak GT, Roberts MJ, Myron K et al : Photosensitized growth inhibition of cultured human skin cells : mechanism and suppression of oxidative stress from solar irradiation of glycated proteins. J Invest Dermatol 119 : 489~498, 2002
 - 26) Muto J, Kuroda K, Wachi H et al : Accumulation of elafin in actinic elastosis of sun-damaged skin : elafin binds to elastin and prevents elastolytic degradation. J Invest Dermatol 127 : 1358~1366, 2007
 - 27) Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ et al : Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. Nature 372 : 773~776, 1994
 - 28) Nagano T, Ueda M, Ichihashi M : Expression of p53 protein is an early event in UV-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. Arch Dermatol 129 : 1157~1161, 1993
 - 29) Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG et al : Mutations of the human homolog of drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell 85 : 841~851, 1996
 - 30) Lam CW, Xie J, To KF et al : A frequent activated smoothened mutation in sporadic basal cell carcinomas. Oncogene 18 : 833~836, 1999
 - 31) Yamada T, Hasegawa S, Inoue Y et al : Wnt/ β -catenin and kit signaling sequentially regulate melanocyte stem cell differentiation in UVB-induced epidermal pigmentation. J Invest Dermatol 133 : 2753~2762, 2013
 - 32) Armstrong BK, Kricke A : Sun exposure causes both nonmelanocytic skin cancer and malignant melanoma. Environmental UV Radiation Health Effects. Bfs-USH-171/95 (ed by Scopka HJ et al.) p.105~113, 1995
 - 33) Forbes PD, Davies RE, Urbach F : Aging, environmental influences, and photocarcinogenesis. J Invest Dermatol 73 : 131~134, 1979
 - 34) 市橋正光 : 子どもの紫外線対策. 小児科臨床 60(増刊) : 1269~1285, 2007
 - 35) 環境省環境保健部環境安全課 : 紫外線保健指導マニュアル2006
 - 36) 佐々木りか子 : 第17回太陽紫外線防御研究委員会シンポジウム講演集, p.35~42, 2007

