総説

皮表脂質の生理的役割

松尾聿朗・犬飼則子
東海大学医学部皮膚科学教室
(〒259-11 伊勢原市望星台)

Biological Role of Skin Surface Lipids

Itsuro MATSUO and Noriko INUKAI

Department of Dermatology, Tokai University School of Medicine
(Boseidai, Isehara-shi, 〒259-11)

Skin surface is covered with very thin lipid film called as skin surface lipids. Skin surface lipids are the mixture of sebum originated from sebaceous gland and epidermal lipids. Epidermal lipid is the minor component of skin surface lipids and occupies less than 5 % of skin surface lipids. However, the epidermal lipids, especially ceramide, play an important role in water barrier function of the skin.

1 皮脂と皮表脂質

ヒトの皮膚表面はうすい脂質膜でおおわれており、これを皮表脂質 (skin surface lipids) という。皮表脂質は脂せん (腺) で生成された脂質である皮脂 (sebum) と表皮細胞由来の脂質とからなる。脂せんに富んだ部位では皮表脂質の95 % 以上を皮脂が占めていることから皮脂と皮表脂質とが同義語として用いられることが多いが、厳密には両者は区別されるべきである。

皮表脂質はその採取方法によって3種類に分けられる。すなわち、飽和状態で表皮に広がっている平常脂質 (casual lipids), 毛包内にとどまっている貯りゅう (瘤) 脂質 (reservoir lipids), 平常脂質除去後貯りゅう脂質が表皮に分泌された回復脂質 (replacement lipids) である。この回復脂質は表皮細胞由来の脂質がほとんど混入せず、比較的純粋な皮脂を含んでいるものと考えられる。

2 皮表脂質の組成

皮表脂質を皮脂と表皮細胞由来の脂質に分離することは不可能である。そこで、Kellum¹⁾ はヒト頭皮から脂せんを単離し、その脂質組成を検討した。その結果、脂せんではトリグリセリド、スクアレン、ワックスエステルが生成されることが明らかとなり²⁾、皮表脂質中のそれ以外の脂質は皮脂の分解成分かあるいは表皮細胞由来の脂質であることが判明した。皮表脂質の脂質組成の代表例を Table-1³⁾ に示す。

Table-1 Average composition of human skin surface lipid for 17 subjects. (Downing ら, 1969)³⁾

	Mean	Range
Diglycerides	2.2	2.3~4.3
Cholesterol	1.4	1.2~2.3
Fatty acids	16.4	7.9~39.0
Triglycerides	41.0	19.5~49.4
Wax esters	25.0	22.6~29.5
Cholesterol esters	2.1	1.5~2.6
Squalene	12.0	10.1~13.9

Table-1 は Downing らの 1969 年のデータで、表皮細胞由来の脂質としてコレステロール、コレステロールエステルが全体の3~5 % を占めていることが分かる。皮表脂質の組成は身体の部位により著変を示さないが、脂質量は脂せんの単位面積あたりの密度と関連して部位により著明に異なる。最も皮表脂質量が多いのは前額部で、最も少ないのは下肢である (Table-2)⁴⁾。

表皮細胞構成脂質の解析は Gray ら⁵⁾ により豚表皮細胞でよく研究されている。すなわち豚表皮を基底細胞層と有きょく (棘) 細胞層部分、かりゅう (顆粒) 粒層部分、角質層部分の3層に分離、それぞれの層から細胞を単離して脂質組成を分析した (Table-3)。その結果、表皮細胞が角化するにしたがってリン脂質は減少し、代わってコレステロールとセラミドが著明に増加しているのが明らかとなった。角質層細胞の構成脂質は皮

Table-2 Anatomical variation in amount and composition of human skin surface lipid (Greene ら, 1970)⁴⁾

Composition (weight percent)									
Site	Total lipid (μ g/sq cm)	CH	CE	TG	DG	FA	WE	SQ	TG & DG & FA
A. Three-hour accumulation									
Forehead	100	1.2	2.9	30.3	2.3	24.1	27.0	12.3	56.7
Cheek	104	2.0	3.9	20.9	2.9	22.4	24.3	13.5	56.2
Chest	59	1.6	2.9	32.7	2.3	28.1	21.7	10.7	63.1
Back	38	2.1	3.0	34.5	2.7	24.9	21.9	10.7	62.1
Arm	30	4.1	4.4	30.7	1.5	36.4	15.8	6.9	68.6
Side	29	3.9	5.3	39.2	1.9	23.4	17.7	8.5	64.5
Leg	19	9.4	7.5	24.2	1.8	37.8	12.9	6.2	63.8
B. Twelve-hour accumulation									
Forehead	288	1.1	2.7	29.6	3.5	27.2	25.9	10.1	60.3
Cheek	144	1.1	3.4	39.4	2.7	15.4	26.9	11.2	57.5
Chest	122	1.3	2.6	29.7	5.4	24.9	25.7	10.3	60.0
Back	84	2.2	2.0	35.9	4.5	17.4	27.4	10.6	57.8
Arm	76	4.8	4.3	34.3	2.4	18.4	27.7	8.1	55.1
Side	57	4.3	4.5	47.1	1.9	7.6	24.9	9.6	56.6
Leg	57	6.3	6.0	44.6	1.5	10.2	23.1	8.1	56.3

Table-3 Lipid compositions of different cell populations in pig epidermis. (Gray & Yardley, 1975)⁵⁾

	Basal and spinous cells	Granular cells	Stratum corneum
	% of total lipids		
Neutral lipids (total)	30.2 $\pm$ 7.8	70.9 $\pm$ 1.9	96.8 $\pm$ 2
Cholesterol	8.4 $\pm$ 0.3	18.0 $\pm$ 2.6	23 $\pm$ 4.7
Cholesteryl esters	0.9	1.7	1.8
Ceramide	0.9	9.6	17.0
Phospholipids	62.3 $\pm$ 9.7	21.0 $\pm$ 2.4	0.1
Glycosphingolipids (glucosylceramide)	7.3 $\pm$ 1.5	8.1 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 0.2
Cholesteryl sulfate	0.3	0.13	0.14
Total lipids as % of cell dry wt	8.4 $\pm$ 1.1	7.9 $\pm$ 1.3	8.5 2.7

表脂質の一部分として存在することになる。セラミドは皮表脂質中に占める割合は少ないが、皮膚のもつバリエーション機構にたいする重要な役割をはたしていると思われる。この点については後で少し詳しく述べる。

3 皮表脂質の脂質組成に影響を及ぼす因子

3・1 脂質産生量

脂せんでの脂質の産生が思春期になると高まること

は、尋常性ざそう(痤瘡)[にきび]がこの時期に好発することからもよく知られている。したがってある種のホルモンの分泌こう(亢)進が脂せん肥大をおこす。脂せんでの脂質生成に関与するホルモンは男性ホルモンで、男性は精巣由来の testosterone, 女性では副じん皮質と卵巣由来の dehydroepiandrosterone から転換された testosterone で、その生物活性物質は皮膚で 5- α -reductase により代謝された 5- α -dihydrotestosterone

(DHT)である⁶⁾。この脂せんへの代謝機序はDHTが脂せんの細胞質リセプターと結合、DHTリセプター複合体が核内に入り、ribonucleoproteinの合成を介して皮脂産生をこう進させるといものである。

一方、脂せんでのトリグリセリドの産生は食事の影響を受ける。中性脂肪に富む食事は脂せんを肥大させ、炭水化物の過剰摂取は脂せんでのトリグリセリドの生成を高める。

3・2 皮膚常在細菌そう

ヒトの表皮には常在菌が存在する。これらの皮膚細菌そう(叢)は、病原性微生物の皮膚への定着、増殖を阻害し皮膚の感染防御の役割を担っている。これらの細菌の中で、表皮脂質の脂質組成に影響を及ぼす細菌にぞそうかん(桿)菌 *Propionibacterium acnes* と表皮ブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* がある。特に、*P. acnes* は毛漏斗内に常在し、嫌気性の状態でその数を増す。*P. acnes* はリパーゼ活性を有することから、脂せんで生成されたトリグリセリドは表皮へ排せつされる間にリパーゼの働きを受けて脂肪酸を遊離する。純粋に単離した脂せんには遊離脂肪酸がなく²⁾、表皮脂質中に遊離脂肪酸が含まれているのは細菌性リパーゼによるトリグリセリドの分解を示している。

3・3 表皮細胞の角化現象

表皮脂質中には表皮細胞由来の脂質が微量であるが存在する。したがって、表皮細胞の角化現象(Keratization)は表皮脂質の組成にかかわりあいがある。角化現象とは、表皮基底細胞が基底細胞層で分裂・増殖し、有きょく細胞、かりゅう細胞、角質細胞への分化を遂げる過程をいう。角化に伴って各層の構成細胞の脂質組成が変化することは、豚の皮膚でTable-3⁵⁾に示したとうりである。中性脂質であるコレステロール、コレステロールエステル、セラミドは角化が進むにつれてその含有量が増加しているのに対して、リン脂質は減少する。また、スフィンゴ糖脂質(グリコシルセラミド)は分化が進むにつれてその含有量は増加するが、角質細胞で減少する。こうした脂質組成の変化は表皮細胞がそれぞれの細胞層での目的に応じた複雑な代謝過程の結果を反映している。

4 表皮脂質の生理的役割

皮膚の表面をおおっている脂質膜は皮膚を外敵から保護するとともに、体内からの水分の漏出を防ぐなど種々のバリアー機構の働きをする。近年になり、これらのバリアー機構に働く脂質成分が明らかにされ、表皮細胞由来の脂質は量的には少ないが水分保持能への関与が大きいことが示唆されている。表皮脂質のバリアー機構を含めた生理機能への関与について述べる。

4・1 保護作用

表皮脂質には、外部からの異物の侵入を防ぐ作用がある。このことは有機溶媒で表皮をぬぐうと水分の経皮吸収が大きくなることから知られているが、このバリアー機構は表皮脂質のみでなく角質層をも含めたもっと広範囲の構造の関与が考えられている⁷⁾。

4・2 柔軟作用

表皮脂質が皮膚表面に広がることにより皮膚はなめらかになりつやつやとする。洗髪直後パサパサに感じる毛髪も時が経つとしっとりとしなやかになってくるのは、皮脂中のグリセリンやワックスエステルの働きによるものである。

4・3 緩衝作用

表皮脂質膜はpH 5.5~7.0の酸性を示すことから酸外とう(套)(acid mantle)ともいう。この酸外とうは強力な緩衝作用を有す。外部からの何らかの影響によってアルカリ性となった皮膚を元の正常なpH値に戻すアルカリ中和能をもつ。表皮が酸性に保たれているのは、皮脂中の脂肪酸と汗に含まれる乳酸とによる。

4・4 殺菌作用

皮脂中の脂肪酸、特にオレイン酸、リノール酸、リノレン酸には抗白せん(癬)菌作用があるという⁸⁾。手掌足底など皮脂の本来産生されない部位に白せんが好発したり、頭部白せんが思春期になって皮脂の産生が増加すると自然に治癒することなどから脂肪酸の抗白せん作用が示唆されているが、試験管内では抗菌力はほとんどみられない。その他、飽和脂肪酸、とくにラウリン酸は表皮ブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* の発育を著しく抑制し、またオレイン酸は β 溶血菌や黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* の発育を抑制するという報告もある⁹⁾。

4・5 排せつ作用

脂せんには脂溶性物質を体外へ排せつする作用がある。この作用が再認識されたのはカネミ油症事件で、体内に取り込まれたポリ塩化ビフェニル(PCB)が便、尿からは排せつされず、脂せんを介して排せつされることが分かった。そのため患者は毛包脂せん系に重症のぞそう様皮しん(疹)を形成した。油症患者の治療のひとつにサウナ風呂が用いられるのは、体内に蓄積したPCBを脂せんを介して排せつを促進させるためである。

4・6 乳化作用

表皮に存在する脂質は体内及び外部からの水分と混ざり合い、表皮脂質フィルムを形成している。この表皮脂質フィルムは水と脂質とが乳化されたいわば天然のクリームで、その形成には乳化剤が必要である。この乳化剤としての役目を担っているのが表皮細胞由来脂質のリン脂質、特にグリセロリン脂質である。グリセロリン脂質はその構造中に水溶性成分のアミノアルコール基またはポリオール基を含んでおり、この水溶性成分と水分と

Fig.-1 Relationship between casual lipids and TWL (安倍, 1976)¹⁰⁾

が混ざり合うことにより脂質と水との乳化が可能となる。

4・7 エモリエント作用

皮表脂質には体外からの水分の侵入を防ぐと同時に、体内からの水分の不感蒸せつ(泄)(Transepidermal Water Loss; TWL)を防ぐ作用がある(Fig.-1)¹⁰⁾。これをエモリエント作用という。皮表脂質のエモリエント作用は表皮細胞由来の脂質、コレステロール¹⁰⁾とセラミド¹¹⁾がその機能を担っていると考えられるようになった。

表皮のセラミドは、ラットでは6種類、豚では7種類、ヒトでは6種類存在することがわかった¹¹⁾。セラミドの基本構造は、酸と塩基がアミド結合した形(Fig.-2)をしている。ヒト表皮より得られた6種類のセラミドの組成をTable-4¹²⁾に、その構造をFig.-3¹³⁾に示す。これらのセラミドの中でセラミド1型のみ ω -ヒドロキシ酸を有しており、これが脂肪酸、主としてリノール酸とエステル結合している。リノール酸と結合した ω -ヒドロキシ酸を特にO-acylceramidesというが、このO-acylceramideこそが角質層の水分保持能の重要なかぎとされている¹¹⁾。角質細胞間に存

Fig.-2 Chemical structure of ceramides. (Long ら, 1985)¹³⁾

Fig.-3 Representative structures of human stratum-corneum ceramides. (Long ら, 1985)¹³⁾

Table-4 Summary of compositional data for human epidermal ceramides (Wertz ら, 1985)¹²⁾

Ceramide	Weight percent	Long-chain base	Amide-linked acid	Ester-linked acid
1	7.0±3.2	Sphingosine	ω -OH	Non-OH
2	21.0±4.9	Sphingosine	Non-OH	None
3	13.4±4.3	Phytosphingosine	Non-OH	None
4/5	22.2±4.5	Sphingosine	α -OH	None
6 I	9.8±1.1	Phytosphingosine	α -OH	α -OH
6 II	13.6±4.5	Phytosphingosine	α -OH	None

在する脂質は脂質二重膜構造が幾重にも連なった脂質多層構造をしており¹⁴⁾, *O*-acylceramide は molecular rivet としてこれらの脂質二重膜同士をつなぐ役目をしている。このようにして形成された角質細胞間脂質が皮膚の水分漏出にたいするバリアー機構として働くと考えられている。

(昭和63年4月27日受理)

文 献

- 1) R.E. Kellum, *Arch. Dermatol.*, **93**, 610 (1966)
- 2) R.E. Kellum, *Arch. Dermatol.*, **95**, 218 (1967)
- 3) D.T. Downing, J.S. Strauss, P.E. Pochi, *J. Invest. Dermatol.*, **53**, 322 (1969)
- 4) R.S. Greene, D.T. Downing, P.E. Pochi, J.S. Strauss, *J. Invest. Dermatol.*, **54**, 240 (1970)
- 5) G.M. Gray, H.J. Yardley, *J. Lipid Res.*, **16**, 441 (1975)
- 6) S. Takayasu, H. Wakimoto, S. Itami, S. Sano, *J. Invest. Dermatol.*, **74**, 187 (1980)
- 7) W. Montagna, R.A. Ellis, A.F. Silver, "The Sebaceous Glands", Pergamon Press, Oxford (1963), p.110
- 8) R.B. Nathanson, *J. Invest. Dermatol.*, **35**, 261 (1960)
- 9) 橋本 謙, フレグランスジャーナル, **39**, 14 (1979)
- 10) 安部 隆, 日皮会誌, **86**, 815 (1976)
- 11) D.T. Downing, M.E. Stewart, P.W. Wertz, S.W. Colton, W. Abraham, J.S. Strauss, *J. Invest. Dermatol.*, **88**, 2 s (1987)
- 12) P.W. Wertz, M.C. Miethke, S.A. Long, J.S. Strauss, D.T. Downing, *J. Invest. Dermatol.*, **84**, 410 (1985)
- 13) S.A. Long, P.W. Wertz, J.S. Strauss, D.T. Downing, *Arch. Dermatol. Res.*, **277**, 284 (1985)
- 14) K.C. Madison, D.C. Swartzendruber, P.W. Wertz, D.T. Downing, *J. Invest. Dermatol.*, **88**, 714 (1987)