角層細胞間脂質のバリア機能

Skin Barrier Function of Stratum Corneum Lipids

坂本 一民

東京理科大学理工学部先端化学科

〒278-8510

千葉県野田市山崎 2641 番地

Kazutami SAKAMOTO

Department of Pure and Applied Chemistry,

Faculty of Science and Technology,

Tokyo University of Science

2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan

論文要旨：角層は表皮細胞の代謝物として人体の最外部に位置する厚さわずか 10~30 μm の薄膜層であるが、体内からの水の蒸散を制御し外部からの物質の侵襲を防ぎ、陸棲動物としてのヒトの生存の鍵となるバリアーである。その構造は煉瓦に例えられる角層細胞と、その周りを塗り固めたモルタルに例えられるラメラ状に配列した半固形水和ゲル状態の細胞間脂質 (SCL) からなり、セラミドとコレステロールと遊離脂肪酸を主成分とし、他の生体膜に見られない構造と機能を持つ。本稿は角層のバリア機能の中心的役割を果たしている角層細胞間脂質 (SCL) の構造と機能について物理化学的視点から解説する。

Abstract: Stratum Corneum (SC) is the outer most thin layer of our body with merely 10 to 30 μm , controlling in- and outbound material trafficking as a barrier for the survival. SC consists of corneocyte, symbolized as brick, and SC intercellular lipids (SCL), symbolized as mortar. SCL exists as hydrated pseudo solid lamellar gel composed of ceramide, cholesterol and free fatty acid distinctive from any other bio-membrane. This review introduces structure and functions of SCL as a major skin barrier in view of physicochemical aspects.

Key words: stratum corneum lipids, skin barrier, pseudo solid lamellar gel, ceramide, cholesterol, free fatty acid

1 はじめに

皮膚は人体最大の臓器であり、体内と外界の環境を隔て人体の恒常性を維持する重要な役割を果たしている。皮膚はその役目を果たすために様々な機能をもち、それらを担うための複雑な構造を有している¹⁾。皮膚は表皮 (約 0.1~0.3 mm)・真皮 (2~3 mm) と皮下組織から成る複合組織であるが、実質的にバリア機能を担うのは皮膚の最外部に位置し、わずか 10~30 μm の厚さの角層であり、表皮細胞 (Keratinocyte) が脱核・角化した死細胞である扁平な角層細胞 (Stratum Corneum) とその間隙を埋めるラメラ構造を特徴とする細胞間脂質 (Stratum Corneum intercellular Lipid: SCL) から成る。角層の構造は煉瓦 (角層細胞) とモルタル (SCL) から成る壁のような構造を持ち²⁾、このモデルをもとに角層の

構造と機能に関する基礎から応用にわたる多くの研究が知られており、モルタルに相当する SCL が皮膚のバリア機能の中心的役割を担っている事が明らかにされている。そこで本稿では経皮吸収を考えるとときのメインターゲットである SCL に焦点を当てて、皮膚のバリア機能を担っているラメラ構造を特徴とする細胞間脂質 (SCL) の構造と機能について考えてみたい。

角層は建物の外壁に相当し、陸棲動物であるヒトの体内からドライな外界への水の蒸散を抑制しつつ、外界の障害性物質の体内侵入を防ぐ障壁 (バリア) である。壁のモルタルにあたる角層の細胞間脂質 (SCL) は、SCL の 2 分子膜が積層した半固形水和ゲルを主構造とする複合材料 (composite material) とも言え、壁にひびが入ってしまうと雨漏りが防げないように SCL の構造とその状態がバリア性の鍵となる。

連絡者：坂本 一民
E-mail : kazusaka@rs.noda.tus.ac.jp

2 特異的な生体膜である角層細胞間脂質 (SCL) の構造的特徴

2・1 リン脂質を主成分とする通常の生体膜

赤堀やオパーリンが生命の原点として述べているように^{3, 4)}, 地球上の生命の営みは水という極めて特異な性質の液体を不可欠な媒体とし, 原始地球の物質や環境の変化の中でコアセルバートと呼ばれる外界から独立した小胞体が生成し, やがて内外の物質代謝を制御する自律的な自己維持と自己増殖の能力を獲得し, 細胞という生命体に進化した。この独立生命体である細胞の存立を可能としているのが脂質2分子膜の存在である。生体膜(細胞膜)の主な構成成分は2本の疎水鎖を持つリン脂質, を主成分にコレステロールや, 膜蛋白質など多種多様な両親媒性物質からなり, その構造と性質はSingerとNicolsonが提唱した「流動モザイクモデル」で説明される。すなわち, 生体膜は疎水基が液体と同様の流動性を持ちつつ, 水和した親水基を外側に向けて2分子膜として配列した, 水を媒質とするリオトロピックなラメラ液晶の状態にある。この生体膜のラメラ液晶としての柔らかさと, 膜内外への物質の透過を抑制するバリア機能が, 独立生命体としての細胞の存在を可能としている。このような生体膜の特性を特徴づけるのは, 基本成分であるリン脂質が疎水性の高い両親媒性物質で水に難溶性で, 臨界ミセル濃度が極めて低く(約 10^{-10} M)必然的に微量の存在で自発的に会合し, その際の疎水基と親水基の形状がバランスしていて水和した親水基が曲率を持たずに並んだラメラ液晶(L α)となるためである(臨界充填因子CPP=V/al=1)。多くの生体膜構成リン脂質が2本鎖で, しばしば不飽和あるいは分岐鎖を含むことは, 近接分子間力であるvan der Waalsが働きにくく疎水基を液体状態に保つのに好都合である⁵⁾。地上で生命体が正常な機能を保てる温度範囲は水が液体となる0℃から約40℃と極めて狭い。これは宇宙を含めた自然界を考えると極限に近い狭い温度範囲である。さらに, この範囲で自己組織化して曲率の無いラメラ液晶(L α ; CPP=1)になる駆動力は, ミセル形成と同様に疎水基が水との接触を嫌うことに由来する疎水性相互作用である点に注目頂きたい。生体膜がソフトなバリアとして機能を維持するためには曲率によるひずみエネルギーのない平面2分子膜であることが必要で, ナノサイズでは曲率のひずみが大きすぎる為, 独立生命体である細胞の大きさは μ mスケールすなわち光学顕微鏡で観察可能な大きさである⁶⁾。このようにソフトなりオトロピック液晶であるリン脂質を主成分とする通常の生体膜と対比させつつ, 本総説の主題である角層細胞間脂質(SCL)の特性

を考えてみる。

2・2 角層細胞間脂質 (SCL) の構成成分と構造特性

SCLは生体膜の一種ではあるものの, 構成成分的にも構造特性の点でも上記のリン脂質を主成分とする生体膜とは大きく異なる。その主たる構成成分はセラミドとコレステロールと遊離の脂肪酸であり, モル比で1:1:1の割合で存在している。これらSCL脂質の生化学的観点からの生合成経路およびバリア機能に果たす役割の詳細については内田氏の総説に譲るが, SCLの生成過程の概略は以下の通りである。表皮細胞(Keratinocyte)の分化後期にあたる顆粒層においてSCLの親水性前駆体であるスフィンゴミエリン, グルコシルセラミド, コレステロールエステル, グリセロリン脂質が層板顆粒(ラメラボディ)として蓄積され, これら前駆体は分化の最終段階の脱核・角化の際に角層細胞の外に放出された後, 各種酵素の作用で各SCL成分に変換され角層細胞の間に層状の強固なバリアを形成する⁷⁾。このプロセスに関しては定説とされてきた層板顆粒の生成と融合に至る複雑な過程から成るLandmannモデルに加え, 最近, よりエネルギー消費の少ないプロセスとして両連続液晶を経由するFoldingモデルが提唱された⁸⁾。いずれの場合も水を媒質とする細胞質ゾル(cytosol)中で, SCL前駆体のソフトな自己組織体の状態で分散したラメラボディが, 連続した層状(ラメラ)に構造変換し, 続いて前駆体が酵素加水分解により疎水性で高融点であるSCLとなり, その結果ラメラ状の構造体はSCLがバリア性の高いラメラ状の半固形(ラメラゲル)となる⁹⁾。

この混合脂質の水和物であるSCLのラメラゲルは電子顕微鏡観察, 示唆熱分析, X線回折, 中性子解析など様々な測定方法を用いて調べられてきた。その結果, 角層のX線回折による詳細な構造解析によって, SCLが形成するラメラ構造には小角X線回折(SAXS)でFig. 1に模式的に示される短周期(5.7~6.0 nm)と長周期(13.6 nm)の2種類のラメラ構造が存在することが知られている¹⁰⁻¹⁵⁾。八田らは短周期ラメラには2分子膜の親水基間に層の水和度に比例して変化する結合水が存在するラメラゲルであることを示した。その詳細については角層の水和とバリア性の観点で後述する。一方, 長周期ラメラは ω -水酸化脂肪酸に脂肪酸がエステル結合した長鎖のセラミドの存在に起因し, その周期は角層水分に関わらず一定であることからラメラ層間は水和されていない^{14, 15)}。

疎水基の炭化水素鎖の充填構造は広角X線回折(WAXS)によるラメラ周期の方向と直行する面内の周期から算出される格子定数から知ることができ, 角層のSLCにはFig. 2に示される六方晶(0.42 nm)と直方晶

Fig. 1 角層細胞間脂質のラメラ構造の模式図¹⁵⁾。A：長周期ラメラ構造，B：短周期ラメラ構造（層間に水和水●点で表示）

Fig. 2 六方晶（Hexagonal）と直方晶（Orthorhombic）の疎水鎖の充填構造¹⁵⁾

(0.42 nm と 0.37 nm) が存在することが確認された¹⁶⁻¹⁸⁾。さらに約 0.46 nm 付近に液晶構造を示唆するブロードなピークも観測されることから、SLC のラメラ構造には炭化水素鎖の充填構造や状態の異なるいくつかのドメインが共存すると推定される。炭化水素鎖が緻密で硬い β -結晶のパッキングをしていると考えられる直方晶のピーク (0.37 nm) は昇温により 40℃ 付近で消失し、その冷却で経皮吸収性が増加（バリア性の低下）する事が知られているが、一方で温度上昇による液晶ドメインの増加がみられ、この秩序性の低いドメインがバリア機能に関与するとの見方もあり、X 線回折による構造解析のみで SCL の構造と機能を議論することは困難である^{14, 19)}。

3 角層細胞間脂質（SCL）の組成とバリア性

アトピー性皮膚炎は様々な原因に由来するが、角層のバリア機能低下はその重要な要因のひとつであり、SCL

の主成分であるセラミドの組成変化と関連することが報告されている。内田らはアトピー患者のセラミド関連成分の分析からセラミドの代謝関連成分である少量のスフィンゴ脂質の組成変化を見出し、アトピー症状を呈するマウスの SCL においても同様の現象を確認した²⁰⁾。そこで、この SCL 中の微量成分のバリア機能低下への影響を物理化学的見地から捉えて検討を進めるため、正常なマウスとアトピー性皮膚炎（AD）モデルマウスにおけるスフィンゴ脂質の内スフィンゴシン（So）とスフィンガニン（Sa）の含有率とその比率の差異を反映させた SCL モデル（Fig. 3）を調製した。これらを用いたリポソームに、蛍光物質を内包させ、その膜透過性と構造解析を行った^{21, 22)}。その結果 Fig. 4 に示すようにいずれのリポソームも温度に依存してローダミンの漏出が増加し、AD モデルリポソームのバリア性は正常モデルおよび対照の基本組成に比して優位に低く、アトピー患者および AD モデルマウスに認められた皮膚バリア機能の低下に対応する結果となった。しかしながら X 線回折（Fig. 5）および蛍光異方性測定（Fig. 6）による膜の構造解析では 3 種のリポソームに差はなかった。ここで用いた各 SCL リポソームは DSC で明確な液晶への相転移ピークが認められず、X 線回折の結果から広角領域にて六方晶と直方晶相当の回折ピークが確認されていることから（Fig. 5）、各実験の範囲（25～70℃）で皮膚角層の SCL と同様の水和したラメラゲル（半固形水和ゲル）が主要なドメインであると推定される。このため微量のスフィンゴ脂質の組成変化による局所的な欠陥（壁のひびのようなもの）の有無が SCL のバリア機能の差として現れたと推定される。これは SCL が半固形水和ゲルであるがゆえに生ずる現象で、無欠陥なら極めて

モデルリポソームの脂質組成比

	脂質組成 (モル比)					
	Cer 2	Chol	PA	So	Sa	So/Sa
NS (Normal skin model)	11.9	33.0	50.6	3.80	0.700	5.43
AS (Abnormal skin model)	11.7	32.4	49.8	5.70	0.400	14.3
3M (3 components)	12.5	34.5	53.0	-	-	-

Fig. 3 モデル SCL 脂質リポソームの構造式と組成²¹⁾

内包したローダミンの漏出率測定 (バリア性の評価)

ASの漏出性はNS, 3Mに比べ
有意に大きい

in vivoにおけるASとNSの
バリア性の差異と 관련된

微量構成成分の差に基づく
漏出率の違いを示唆

測定温度範囲で構造変化はない

Fig. 4 各モデルリポソームからの Rho 漏出率 (3 時間後)²¹⁾

強固な壁も、わずかのヒビで液体が沁みとおってしまうことに例えられる。本特集のテーマであるマイクロニードルを用いた経皮 DDS は、このような現象を意図的に活用した方法ともとらえられる。

一方、通常の生体膜は液晶状態にあり膜内での拡散の自由度を備えているので局所的欠陥は速やかに修復される。従って液晶状態の SCL は細胞膜と同等のバリア性を持つと想定されるので、SCL 総体としては柔らかい目地のようにラメラゲルに生じた欠陥を閉塞させバリア

性向上に寄与するのではないかと推定される。

我々は SCL の構造および膜流動性とバリア性との関係を明らかにするために電子スピン共鳴法 (ESR) に注目し、スピンプローブとしてステアリン酸の 5 位に安定ラジカルを持つ 5-Doxylstearic acid (5-DSA) を用いた ESR スペクトルから秩序度 (S) を求めることにより *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* における SCL の構造および膜流動性の解析法を確立し、S が皮膚のバリア性の指標である TEWL と良く相関することを示した (Fig. 7, 8)²³⁻²⁶⁾。

XRD測定 (25°C)

微量構成成分の違いによる
明確な変化は観察されなかった

各モデルとも、ゲル相形成を示唆
する規則的に密に配向した膜構造

Fig. 5 25°Cにおける各モデルリポソームのX線回折 (XRD) スペクトル²¹⁾

いずれの測定方法においても、液晶への
明確な相転移は観察されなかった

Fig. 6 蛍光異方性測定結果 昇温速度; 1°C/min²¹⁾

さらに、テープストリッピング法により角層の深さ方向でのS値の変化を詳細に調べた結果SCLの規則性は落屑の始まる比較的上層部角層まで整っている一方、テープストリッピング後のTEWLは中層部で上昇する傾向があり、複層化されたSCLがバリアとして有効に機能している事が示唆された²⁷⁾。また種々の方法で報告されている角層の深さ方向での水分やNMFの含量分布やpH勾配などを総合すると中層部の角層が構造的にも成分的にも最もバランスのとれた状態にあり、角層のバリア機能はこれら諸因子の総合的な調和で維持されていると考えられる²⁸⁻³⁴⁾。

秩序度(S) 5-DSAの周囲の分子の配向性と運動性を反映する
角層のバリア性(TEWL)とよく相関する¹⁾

秩序度(S) TEWL
g/m²/h

正常皮膚角層	0.85	13.0
1%SDS 処理	0.56	25.4

5-DSA : 5-doxyl stearic acid

$$S = \frac{A_{||} - A_{\perp}}{A_{zz} - \frac{1}{2}(A_{xx} + A_{yy})} \cdot \frac{a}{a'} \quad a' = \frac{A_{||} - A_{\perp}}{3} \quad a = \frac{A_{xx} + A_{yy} + A_{zz}}{3}$$

$$A_{xx}, A_{yy}, A_{zz} = (0.66, 0.55, 3.45) \text{ mT}$$

Fig. 7 SCL モデルの物性: ESR スピンプローブ (5-DSA) 法を用いた解析²³⁾

Fig. 8 界面活性剤の皮膚への影響：ESR スピンプローブ (5-DSA) 法を用いた解析²³⁾。24 時間閉塞パッチテスト後の評価；皮膚一次刺激性所見 vs ESR 秩序度 (S)；TEWL vs ESR 秩序度 (S)

4 角層の水和による SCL の構造変化とバリア性の関係

八田らはマウスおよびヒトの角層中の水分量と SCL のラメラ周期の関係を調べた結果、短周期ラメラの間隔 ds が水分量にほぼ比例して増加する事から、親水基の間隙の水和量が増大しラメラ構造が膨潤し水分子 3 個分ほどの厚さまで達することを認めた (Fig. 9)¹⁵⁾。さらに SCL ピークの半値幅が水分 25% 付近で最も狭く、X 線

Fig. 9 ヒト角層の小角 X 線回折における短周期構造の水和量依存性¹⁵⁾

Fig. 10 ヒト角層の小角 X 線回折における短周期ピーク半値幅の水和量依存性¹⁵⁾

散乱ピークがシャープなほど構造の規則性が高いので、SCL が安定な半固形水和ゲルを形成する水分量と対応することを示唆している (Fig. 10)^{14, 15, 35)}。

八田が指摘したように角層中の水分は NMF を含み保水機能を担う角層細胞中で蓄えられており、その保持容量を超えた水は SCL の中に水塊 (Water pool) を生じ³⁴⁾、放置すると角層の剥離につながる³⁶⁾。このように SCL 短周期構造ドメインは半固形水和ゲルとしてバリア機能を担っており、TEWL で計測される体内水分の外部への透過・蒸散に関わる経路であるとともに、外界からの水溶性物質の侵入経路でもある。従って水溶性薬剤の経皮 DDS を考える場合、吸収速度の制御には短周期ドメインの水和レベルを含めたラメラ構造の揺動が効果的であると推定される。八田らはこの観点から水とエタノールの混合液を角層に作用させたときの小角 X 線散乱像の変化を調べ、短周期ピーク位置に顕著な変化がなく時間の経過とともに角層の膨潤を示唆する小角側の裾のピークの強度の増加を認め、親水性のエタノールは角層細胞に侵入し、SCL ラメラの水和には影響していないと考えた (Fig. 11)¹⁵⁾。これはエタノールその他の水溶性経皮吸収助剤が水溶性薬剤の角層細胞への分配促進に有効であることを示唆し、水溶性薬剤の経皮 DDS における徐放性コントロールのために有効と思われる。

一般に水溶性物質は経皮吸収しにくいといわれている。我々はその典型的例としてアミノ酸の経皮吸収性について検討した³⁷⁾。モデルとして 5 種類のアミノ酸 (L-Lys HCl, Gly, L-Glu Na, L-Pro, L-Thr の pH7.4 水溶液) を選び、*in vivo* 経皮吸収性をラジオアイソトープ標識法で調べた。その結果、角層剥離で 5~25 倍の吸収速度の増加がみられ (Table 1, Fig. 13, 14)、角層がアミノ酸の経皮吸収に対するバリアであり SCL における脂質 2 分子膜の密に充填した炭化水素鎖による疎水膜がその主体と推察される。さらに正常皮膚においてアミノ酸の経

Fig. 11 ヒト角層のエタノール処理による小角 X 線散乱ピークの経時変化¹⁵⁾。時間は上から下に推移

Fig. 12 ヒト角層のリモネン処理による小角 X 線散乱ピークの経時変化¹⁵⁾。時間は上から下に推移

皮吸収流速 ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) が LogP (オクタノール/水) と負の相関にあることから、アミノ酸の親水性が関与する「マイクロチャンネル」の存在が示唆された。また、Pro の角層への吸着量が NMF の主要成分であるグリセリンや PCA ナトリウムとの共存で顕著に増大する事から (Fig. 15), 先に実用系で明らかにした相乗的保湿効果^{38, 39)} が検証されるとともに、上述のように水溶性薬剤の徐放性制御に角層細胞への分配が重要であることが確認された。

5 SCL の疎水性ドメインとバリア性の関係

八田らは角層を水和させた際の SCL 長周期ドメインの周期性は角層水分量にかかわらずほぼ一定であることから角層の水和には関与せず、脂溶性ドメインとして重

要であることを示した^{14, 15)}。Bouwstra らは長周期ラメラが 3 層構造を持ち狭い中間層は乱れた構造にあり物質透過への重要な役割を持つとの説を唱えている⁴⁰⁾。八田らは脂溶性経皮吸収助剤として知られるリモネンを角層に作用させると長周期ラメラ構造の回折ピークが時間とともに減少しつつ小角側に移動することから、リモネンが疎水鎖中心部に浸透し膨潤させていると説明した (Fig. 12)^{14, 15)}。これは脂溶性薬剤にとっての SCL はそこに分配され易く、かつその中で移動しやすい環境であり、多くの実用化された経皮 DDS 製剤が脂溶性薬剤のものである事と符合する。

6 おわりに

角層細胞間脂質 (SCL) のバリア機能について、物理

Table 1 アミノ酸の経皮吸収性³⁷⁾。MW: 分子量, PI: 等電点, Flux: 透過性, LogP: 分配係数 (オクタノール/水)

	Structure	MW	PI	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)		log P n-octanol / water
				Normal skin	Stripped skin	
L-lysine hydrochloride	<chem>NCCCCC[NH3+]Cl</chem>	182.65	9.74	0.87 ± 0.23 (n=4)	4.15 ± 0.36 (n=4)	-4.44 ± 0.10
Glycine	<chem>NCC(=O)O</chem>	75.07	5.97	0.26 ± 0.03 (n=4)	3.88 ± 0.72 (n=4)	-3.25 ± 0.12
Mono sodium L-glutamate monohydrate	<chem>N[C@@H](CCC(=O)[O-])[Na+]</chem>	187.13	3.22	0.53 ± 0.06 (n=4)	4.04 ± 0.11 (n=4)	-4.19 ± 0.08
L-threonine	<chem>C[C@H](O)[C@H](N)C(=O)O</chem>	119.12	5.64	0.22 ± 0.02 (n=4)	4.38 ± 0.99 (n=4)	-2.91 ± 0.10
L-proline	<chem>C1CC[NH2+]C1C(=O)O</chem>	115.13	6.30	0.16 ± 0.03 (n=4)	4.16 ± 0.12 (n=4)	-2.50 ± 0.12

Fig. 13 アミノ酸のヒト皮膚透過性 (Flux) と分配係数 (LogP: オクタノール/水) の関係 (正常皮膚)³⁷⁾

Fig. 14 アミノ酸のヒト皮膚透過性 (Flux) と分配係数 (LogP: オクタノール/水) の関係 (角層剥離皮膚)³⁷⁾

化学的観点からその構造と機能および経皮吸収製剤 (TDDS) として考慮すべき種々の要因について考えてみた。本稿では角層を Elias が提唱した「煉瓦」と「モルタル」から成る壁のような複合構造体を基本モデルと考えて論を進めた。執筆を進める中で、このモデルが角層の構造と機能を知る道しるべとして適していることを実感しつつも、最新の知識の集積を初学者にもわかりやすく伝えるモデルとしては主役の名称を変えるか補足説明が必要に感ずる。すなわち、「煉瓦」に例えられた「角層細胞」はケラチン繊維を細胞骨格とし NMF を含み、落屑して乾けば平たい垢でしかないが、角層中では十分水和してしっとりとした塊であり、しいて例えれば「ぬれせんべい」のようなものと言える。一方、「モルタル」に例えられた「細胞間脂質 (SCL)」は複合的な水和固体状の脂質ラメラ構造物で、これもしいて例えればチョコレート粒が混じったバタークリームのようなものと言えるかもしれない。この「ぬれせんべい」に「バター

Fig. 15 L-Pro の皮膚透過性: 角層各部位への分布 (4 時間後)³⁷⁾

クリーム」を塗りつつ重ねてできたものがうまいかどうかはさておき、これぞ角層モデルと言えるかはやってみてのお楽しみ。冗談はさておき、極めて多成分で複雑な角層に取り組む方法論として、*vivo*, *vitro* を問わず、実体そのものを解析的に分解・分類そして体系化するアプローチと、それぞれのユニットおよびそれらを構成する成分を極力単純化したモデル系を構築して、基本構造や機能を再構築するアプローチがある。特に後者にかんし SCL を単純なセラミド、コレステロール、脂肪酸の 3 成分系で模倣し、本稿で紹介したような種々の知見と照合しつつ薬剤のスクリーニングや有用性検証のツールとして活用する試みが盛んにおこなわれており、その発展と薬剤開発への貢献が期待される。

本稿では「簡便で有効な DDS としての経皮吸収を考える」という視点で角層細胞間脂質についてまとめたが、これらの知見は健康な肌を保つための化粧品の開発にもつながると確信している。

最後に、経皮吸収の全容を知るのに有用と思われる最新の総説の概要を Table 2 に紹介する⁴¹⁾。多くの引用文献をもとに経皮吸収について俯瞰的にまとめてあり、本特集のクロスリファレンスとして活用いただければ幸いである。

文 献

- 1) 清水宏著新しい皮膚科学 第2版, 第1章, (<http://www.derm-hokudai.jp/textbook/pdf/1-01.pdf>).
- 2) P. M. Elias, Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J. Invest. Dermatol.*, **80** (suppl.), 44s-49s (1983).
- 3) 赤堀二郎「生命 (いのち) とは - 思索の断章 -」共立出版 (1988).
- 4) オパーリン (石本真訳)「生命 - その本質, 起源, 発展 -」岩波書店 (1965).
- 5) 上田岳彦, 砂本順三, 「生体膜の構造」, 化学と生物, **33**, 808-813 (1995).

Table 2 経皮吸収に関する総説の目次⁴¹⁾

Skin Penetration	
Introduction	
A little bit about History	
Skin Structure/Properties	
Factors Affecting the Skin Barrier	
Assessing the Skin Barrier	
Overcoming the Skin Barrier	
Skin Penetration	
Evaluation of Skin Penetration	
	In vitro/Ex vivo Studies
	Membranes
	In vivo Studies
	In vivo Imaging
	In vivo Tape Stripping
	In vivo Skin Blanching/Vasoconstrictor Assay
	In vivo Microdialysis
	In Silico Models
Future Directions	
References	139 references

- 6) K. Sakamoto, The Importance of Planarity for Lipid Bilayer as Biomembranes. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*, **23**, 1-23 (2016).
- 7) Y. Uchida, Skin Lipids, in *COSMETIC SCIENCE AND TECHNOLOGY: THEORETICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS*. Elsevier, pp. 685-698 (2017).
- 8) L. Norlen, Skin Barrier Formation: The Membrane Folding Model. *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 823-829 (2001).
- 9) T. Iwata, Lamellar Gel Network. in *COSMETIC SCIENCE AND TECHNOLOGY: THEORETICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS*. Elsevier, pp. 415-447 (2017). (ラメラゲルは水和した両親媒性物質2分子膜が層状に累積した構造を持ち、その疎水基の炭化水素鎖はトランスジグザグに充填したヘキサゴナル構造のパッキング構造を持つ準安定な α 結晶状態にある。これは、半固形製剤と称される処方骨格をなす α ゲルと呼ばれる構造体と類似のものである)
- 10) J. A. Bouwstra, G. S. Cooris, J. A. van der Spek, W. Bras, Structural investigation of human stratum corneum by small angle X-ray scattering. *J. Invest. Dermatol.*, **97**, 1005-1012 (1991).
- 11) J. A. Bouwstra, G. S. Cooris, W. Bras, D. T. Downing, Lipid organization in pig stratum corneum. *J. Lipid Res.*, **36**, 685-695 (1995).
- 12) J. A. Bouwstra, P. L. Honeywell-Nguyen, G. S. Goories, M. Poncet, Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog. Lipid Res.*, **42**, 1-36 (2003).
- 13) I. Hatta, N. Ohta, Photon Factory Activity Report 2003 Part A, Highlights, pp. 49-50 (2004).
- 14) 八田一郎, 皮膚のバイオサイエンスー皮膚角層の構造と機能ー, 日本接着学会誌, **52**, 145-151 (2016).
- 15) I. Hatta, Structural Aspects of Stratum Corneum. in *COSMETIC SCIENCE AND TECHNOLOGY: THEORETICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS*. Elsevier, pp. 699-709 (2017).
- 16) S. H. White, D. Mirejovsky, G. I. King, Structure of lamellar lipid domains and corneocyte envelopes of murine stratum corneum. An X-ray diffraction study. *Biochemistry*, **27**, 3725-3732 (1988).
- 17) J. A. Bouwstra, G. S. Cooris, M. Poncet, The lipid organization of the skin barrier: liquid and crystalline domains coexist in lamellar phases. *J. Biol. Physic.*, **28**, 211-223 (2002).
- 18) I. Hatta, N. Ohta, K. Inoue, N. Yagi, Coexistence of two domains in intercellular lipid matrix of stratum corneum. *Biochem. Biophys. Acta*, **1758**, 1830-1836 (2006).
- 19) D. Groen, D. S. Poole, G. S. Cooris, J. A. Bouwstra, Is an orthorhombic lateral packing and a proper lamellar organization important for the skin barrier function? *Biochim. Biophys. Acta*, **1808**, 1529-1537 (2011).
- 20) M. Q. Man, Y. Hatano, Y. S. H. Lee, M. Man, S. Chang, K. R. Feingold, D. Y. Leung, W. Holleran, Y. Uchida, P. Elias, Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges, *J. Invest. Dermatol.*, **128**, 79-86 (2008).
- 21) K. Abrai, S. Yoshino, K. Sakai, H. Sakai, M. Abe, N. Loiseau, W. Holleran, Y. Uchida, K. Sakamoto, Physico-

- chemical analysis of liposome membranes consisting of model lipids in the stratum corneum. *J. Oleo Sci.*, **60**, 197-202 (2011).
- 22) N. Loiseau, Y. Obata, S. Moradian, H. Sano, S. Yoshino, K. Aburai, K. Takayama, K. Sakamoto, W. M. Holleran, P. M. Elias, Y. Uchida, Altered sphingoid base profiles predict compromised membrane structure and permeability in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, **72**, 296-303 (2013).
 - 23) 川崎由明, 全丹毅, 坂本一民, 電子スピン共鳴 (ESR) によるアニオン界面活性剤の角質層におよぼす影響の解析, 日本化粧品技術者会誌 (*J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*), **29**, 252-257 (1995).
 - 24) 川崎由明, 坂本一民, H. I. Maibach, 電子スピン共鳴 (ESR) によるアニオン界面活性剤の角質層におよぼす影響の解析, 日本化粧品技術者会誌 (*J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*), **30**, 55-61 (1996).
 - 25) Y. Kawasaki, D. Quan, K. Sakamoto, H. I. Maibach, Electron Resonance Study on the Influence of Anionic Surfactants on Human Skin. *Dermatology*, **194**, 238-242 (1997).
 - 26) J. Mizushima, Y. Kawasaki, K. Sakamoto, M. Kawashima, R. Cooke, H. I. Maibach, Electron paramagnetic resonance study utilizing stripping method on normal human stratum corneum. *Int. J. Pharmaceutics*, **197**, 193-202 (2000).
 - 27) E. Yagi, K. Sakamoto, K. Nakagawa, Depth dependence of stratum corneum lipid ordering: a slow-tumbling simulation for electron paramagnetic resonance. *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 895-899 (2007).
 - 28) R. R. Warner, M. C. Myers, D. A. Taylor, Electron probe analysis of human skin: determination of the water concentration profile. *J. Invest. Dermatol.*, **90**, 218-224 (1988).
 - 29) I. Horii, Y. Nakayama, M. Obata, H. Tagami, Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. *Br. J. Dermatol.*, **121**, 587-592 (1989).
 - 30) D. Bommann, R. O. Potts, R. H. Guy, Examination of stratum corneum barrier function in vivo by infrared spectroscopy. *J. Invest. Dermatol.*, **95**, 403-409 (1990).
 - 31) F. Bonte, A. Saunio, P. Pinuet, A. Meybeck, Existence of a lipid gradient in the upper stratum corneum and its possible biological significance. *Arch. Dermatol. Res.*, **289**, 78-82 (1997).
 - 32) P. J. Caspers, G. W. Lucassen, E. A. Carter, H. A. Bruning, G. J. Puppels, *In vivo* confocal Raman microscopy of the skin: noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J. Invest. Dermatol.*, **116**, 434-442 (2001).
 - 33) A. Weerheim, M. Ponac, Determination of stratum corneum lipid profile by tape stripping in combination with high-performance thin-layer chromatography. *Arch. Dermatol. Res.*, **293**, 191-199 (2001).
 - 34) J. A. Bouwstra, A. De Graff, G. S. Gooris, J. Nijsee, J. W. Wiechers, A. C. van Aelst, Water distribution and related morphology in human stratum corneum at different hydration levels. *J. Invest. Dermatol.*, **120**, 750-758 (2003).
 - 35) 芋川玄爾, 皮膚角質細胞間脂質の構造と機能. 油化学, **44**, 751-766 (1995).
 - 36) 田上八朗, 皮膚の医学: 肌荒れからアトピー性皮膚炎まで, 中公新書 1467, pp. 43 (1999). (本文から一部引用「人間の皮膚は…長い事水中で生活するようにはできていません。かつてベトナム戦争の最中にアメリカ兵を悩ませたのは…水でした。…当時のアメリカの皮膚科医は, この「水漬けの足」と呼ばれる変化をどう防ぐかを真剣に研究していました。」)
 - 37) 川崎由明, 坂本一民, H. I. Maibach, *In vitro* によるアミノ酸のヒト皮膚での経皮吸収挙動の解析, 日本化粧品技術者会誌 (*J. SCCJ*), **30**, 55-61 (1996).
 - 38) 井形幸代, 川崎由明, 坂本一民, 湿潤剤の差別化: 吸湿性試験を用いた方法, 日本化粧品技術者会誌 (*J. SCCJ*), **27**, 450-458 (1993).
 - 39) K. Sakamoto, Development of two new moisturizing ingredients. *Cosmet. Toiletries*, **99**, 109-110, 112-114, 116-117 (1984).
 - 40) J. A. Bouwstra, G. S. Gooris, F. E. R. Dubbelaar, M. Ponac, Phase behavior of lipid mixtures based on human ceramides: coexistence of crystalline and liquid phases. *J. Lipid Res.*, **42**, 1759-1770 (2001).
 - 41) A. C. H. R. Machado, P. S. Lopes, C. P. Raffier, I. N. Haridass, M. Roberts, J. Grice, V. R. Leite-Silva, Skin Penetration. in COSMETIC SCIENCE AND TECHNOLOGY: THEORETICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS, Elsevier, pp. 741-755 (2017).