

皮膚角層細胞間脂質のラメラ周期変化と経皮吸収型製剤成分の構造記述子の関連

Relationship between the change in lamellar repeat distance of intercellular lipids in stratum corneum and descriptors of components of transdermal formulation

小幡 誉子^a, 太田 昇^b, 八木 直人^b, 八田 一郎^b, 高山 幸三^a
Yasuko Obata^a, Noboru Ohta^b, Naoto Yagi^b, Ichiro Hatta^b, Kozo Takayama^a

^a星薬科大学, ^b(財)高輝度光科学研究センター
^a Hoshi University, ^b SPring-8/JASRI

ヘアレスマウス角層を用いて、*l*-メントールの細胞間脂質のラメラ周期への影響を検討したところ、約 13 nm のラメラ周期が 8 時間程度で 0.1 nm 程度長くなった。また、ピークの積分強度が減少したことから、*l*-メントールが細胞間脂質に直接働きかけて配列を乱したことを意味している。これらの結果は、これまでに得られている充填構造の液晶化とよく対応した。

キーワード： 角層細胞間脂質、ラメラ構造、*l*-メントール、経皮吸収型製剤、外用剤

背景と研究目的：

QOL（生活の質）の改善は年齢、性別、疾病の有無、就業形態など社会的背景とは無関係に多くの人々が望んでいる課題である。健康の維持に関わる「ヘルスケア」の研究領域は、現在、人々がより快適な生活を達成するために、SPring-8 をはじめとする日本が世界に誇る最先端の科学技術を人々の身近に応用できる研究分野のひとつとして確立されてきた。医薬品による疾病の治療をはじめとして、化粧料の使用による快適性の追求、また疾患の解明や治療応用まで広い分野にまたがるヘルスケア研究の位置づけのなかで、「皮膚」に関連する研究もまた飛躍的な進歩を遂げている。皮膚に適用する製剤の研究や、皮膚中で生じる生化学的な変化の機構は驚異的な速度で解明が進む一方で、皮膚の表面には「角層」と呼ばれる薄い膜が存在し、生体が異物侵入や水分蒸散から保護されていることは多くの人々が認識しているものの、その詳細な構造や機能についての研究例は少ない。そこで、本課題では、これまでに著者らが明らかにしてきた皮膚角層の構造解析の結果を発展させて、より有効で安全な外用剤、経皮吸収型製剤および化粧料の開発に役立てることを目標とする。

実験：

角層の剥離・処理：トリプシン処理により皮膚組織より剥離したヘアレスマウス角層（7 週齢、♂）を洗浄・乾燥後、内径 1 mm のガラスキャピラリーに充填した。X 線回折測定：SPring-8 ビームライン BL40B2 において小角・広角 X 線回折測定を行った。波長 0.83 nm (15 keV)、試料から検出器までの約 500 mm を真空引きし、300 mm×300 mm のイメージングプレートを用いて回折像を取得し解析を行った。

結果および考察：

これまでの実験で、外用剤の製剤成分として繁用される *l*-メントールが角層細胞間脂質の構造に及ぼす影響についていくつかの検討を行ってきたが、*l*-メントールは室温付近では固体であり、水には溶けにくいため、溶液セルを用いた実験[1]を行う際にはエタノール溶液として実験に供してきた。実際製剤には、*l*-メントールの溶解性を高めるためにアルコール類や界面活性剤が配合されているが、この方法では共存するエタノールの影響を無視することができず、結果的には *l*-メントールとエタノールの協同作用を観察してきたことになる[2]。今回は、実験方法を改良することにより、*l*-メントールの結晶を角層近傍に静置して、昇華した *l*-メントールの蒸気が細胞間脂質

に作用する様子を捉えることに成功した。ヒト角層ではラメラ周期由来の回折は非常にブロードで正確なピーク解析が難しいため、今回はヘアレスマウス角層を使用した。実験で得られた回折プロファイル（図1および図2）のなかで、約13 nmの長周期ラメラの2次ピークを解析した。図3に示すように、積分強度は時間の経過とともに減少したことから、ラメラ構造が乱れていると考えられる。また、約13.00 nmであったラメラ周期が8時間後には、13.14 nmになり（図4）、*l*-メントールがラメラ周期の伸長に寄与する可能性が示唆された。これは2011A1460で行われた実験で*d*-リモネンを用いて行われた実験の結果と比較すると、変化の度合いが緩やかである。この理由として*l*-メントールに比較して*d*-リモネンの疎水性が高いことが影響していると考えられる。

今後の課題：

今回は室温で固体の製剤成分について、角層細胞間脂質への作用を直接検出することに成功し、ラメラ周期の変化が適用する化合物の疎水性によって影響を受ける可能性が明らかになったが、化合物の昇華や蒸発の速度自体が細胞間脂質への作用にとって大きな要因となると考えられるため、今後はこれを加味するために別途昇華・蒸散速度の実験を行い、適切なパラメータを得ることで細胞間脂質への実質的な作用の速度パラメータの算出を試みる。さらに、長周期ラメラのみならず短周期ラメラについても解析を行う。

参考文献：

- [1] I.Hatta, H.Nakazawa, Y.Obata, N.Ohta, K.Inoue, N.Yagi, *Chem.Phys.Lipids*, **163**, 381-389 (2010).
 [2] Y.Obata, I.Hatta, N.Ohta, N.Kunizawa, N.Yagi, K.Takayama, *J.Contr.Rel.*, **115**, 275-279 (2006).

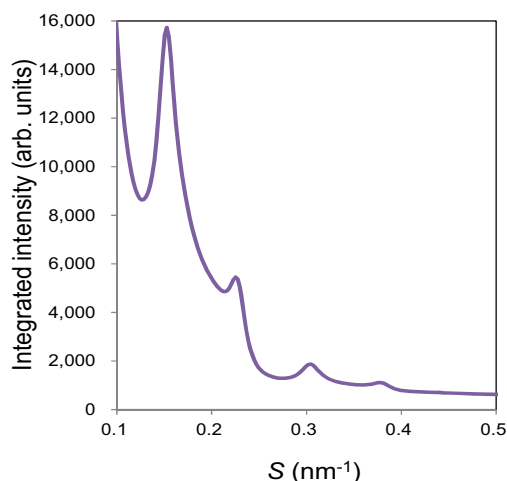


図1 ヘアレスマウス角層の小角X線回折プロファイル

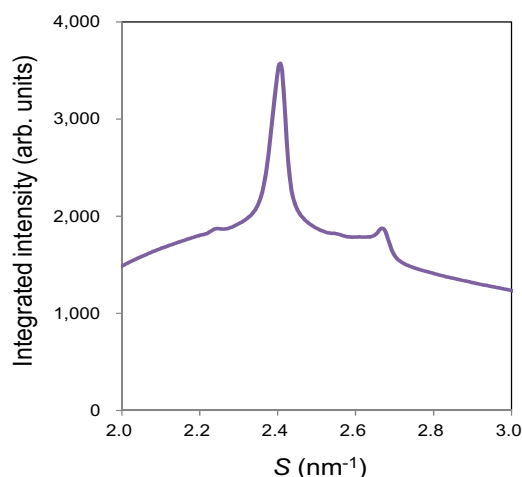


図2 ヘアレスマウス角層の広角X線回折プロファイル

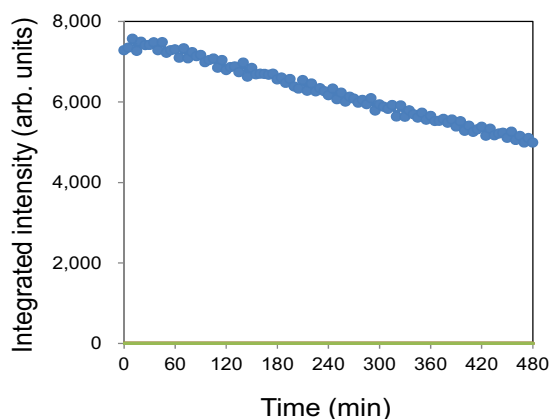


図3 *l*-メントールの適用による長周期ラメラ構造の2次回折ピーク強度の経時変化

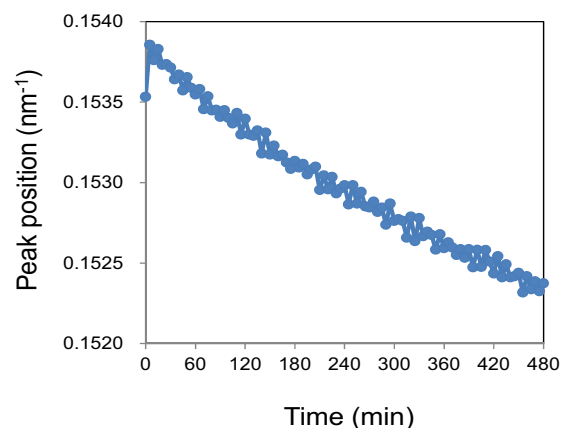


図4 *l*-メントールの適用による長周期ラメラ構造の2次回折ピーク位置の経時変化