

# 皮膚の保湿について

— 角質細胞間脂質の役割 —

岡島俊哉\* 川越美香

On the Moisturizing of skin.

— The Unmarked role of Ceramide —

Toshiya OKAJIMA\* Mika KAWAGOE

## 緒 言

身体の表面を覆っている皮膚は、表皮・真皮および皮下組織から構成されている。表皮は表皮細胞（重層扁平上皮細胞）が主体で色素細胞（メラノサイト）・ランゲルハンス細胞などが混在している。ランゲルハンス細胞は免疫反応と関係があり、抗原提示細胞として機能する。真皮には細胞外マトリックス (extracellular matrix; ECM、細胞間物質・細胞外物質)<sup>1)</sup> と呼ばれるコラーゲン（膠原繊維）・ムコ多糖・エラスチン（弾力繊維）・フィブロネクチンなどが含まれる。神経・血管リンパ管・毛包・皮脂腺・汗腺などの皮膚付属器官は真皮中に存在している。また、真皮にはヒスタミンなどの化学伝達因子を放出するマスト細胞（肥満細胞）も存在している。表皮の最下層には分裂の盛んな基底細胞層があり、分裂した細胞は表層へ移動し、最上層である角質層の細胞へと分化する。

皮膚の主要な機能は、5つに分類される：（1）保護被膜としての機能（保湿と弾力性）、（2）栄養貯蔵器官としての機能（皮下脂肪）、（3）体温調節機能（皮膚血管の血液循環）、（4）排泄器としての機能（汗腺・皮脂腺からの分泌）、（5）感覚器としての機能（触覚・温度覚・圧覚）である。

（1）の保護被膜としての機能は、体液が漏出するのを防ぐとともに、外界からの刺激を緩和することにより生体の内部環境の変動を軽減し、その恒常性を維持する機能といえる。皮膚は過酷な外界と直接接する器官であり、そのため、温度や湿度の変化・紫外線・石鹼や洗剤など有害化学物質の侵入などの外的刺激を直接受けることになり、粘膜（身体の内部の表面を覆っており、胃や腸などの消化管・呼吸器・泌尿器などの内腔にある）とともに容易に障害を受けやすい器官の一つである。たとえば、刺激性皮膚炎は皮膚が薬物（化学物質）と接触することにより発生した皮膚障害である。このように皮膚は過酷な環境の中で生体の恒常性を維持するため最前線で働く器官であるので、その健全性を維持することは、生体内環境の変動を抑制し、生体活動への負荷を軽減するために不可欠となる。

ヒトの体内には水分が多いが、外界は乾燥した世界である。もし角層というバリアがなければ体内の水分はたちまち蒸散してしまう。角層は、ジスルフィド結合を多数持つ強固な不溶性タンパク質であるケラチンと角質細胞間脂質からなっており、角層は外界からの保護構造としての機能を持つ。角質細胞間脂質はスフィンゴ脂質を50%と多量に含んでおり、95%がセラミドで、5%が糖脂質である。スクアレン、トリグリセリドなど皮脂腺由来の脂質は含んでいない (Chart 1)。

表皮脂質と角質細胞間脂質の組成の比較			天然保湿因子 (Natural Moisturizing Factor, NMF) の成分	
脂質成分	表皮脂質 (wt, %)	角質細胞間脂質 (wt, %)	成分	含有量 (%)
スクアレン	10		アミノ酸類	40.0
トリグリセリド	25		ピロリドンカルボン酸	12.0
モノ・ジグリセリド	10		乳酸塩	12.0
ワックス	22		アンモニア・尿酸・ グルコサミン・クレアチン	1.5
脂肪酸	25	20	ナトリウム	5.0
コレステロールエステル	2.5	10	カリウム	4.0
コレステロール	1.5	15	カルシウム	1.5
セラミド		50	マグネシウム	1.5
糖セラミド		5	リン酸塩	0.5
			塩化物	6.0
			クエン酸塩	0.5
			糖・有機酸・ペプチドなど	8.5

コロイド科学 III - 生体コロイドおよびコロイドの応用 -  
(東京化学同人, 1996)

Chart 1

化粧品ハンドブック (日光ケミカルズ株式会社, 平成8年)

ドライスキンとは角層水分量の減少した状態でかさついた皮膚を言うが、その本態は角層水分保持能 (保湿能) の欠如であると言える。例えば、空気が乾燥する冬期にはドライスキンが発生しやすいが、蒸し暑い夏にはならない。これは、夏には発汗により、あるいは大気中から水分が供給されるため角質層に水分が供給されるためである。また、どんなにかさついた皮膚でもシャワーを浴びた後や入浴後にはすべすべになっているが、これは角層に水分が供給されたためである。保湿能は皮脂、セラミドを主要成分とする角質細胞間脂質、天然保湿因子 (natural moisturizing factor, NMF) の三者により担われている (Chart 2)。モイスチュアバランス理論によれば、水・脂質・NMF の三者のバランスが肌の健全性を表わす指標とされるが、化粧品では水・油分・保湿剤をバランスよく配合することによっている。Chart3 にはセラミドの化学式を示す。

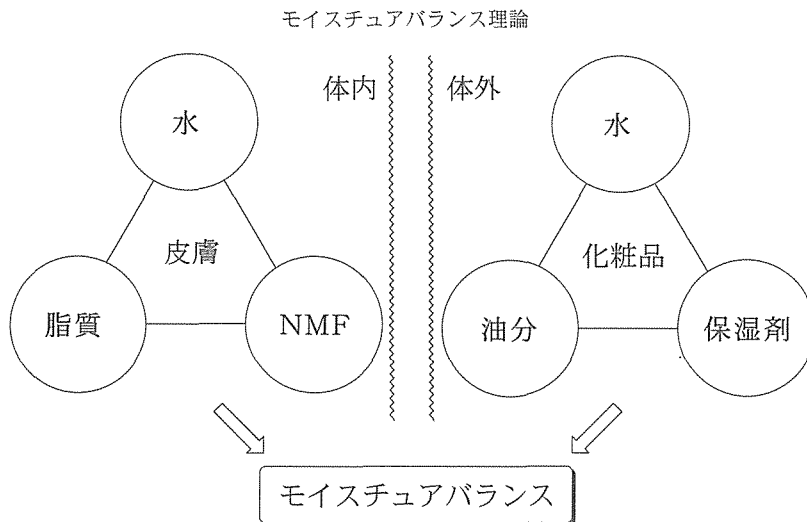


Chart 2

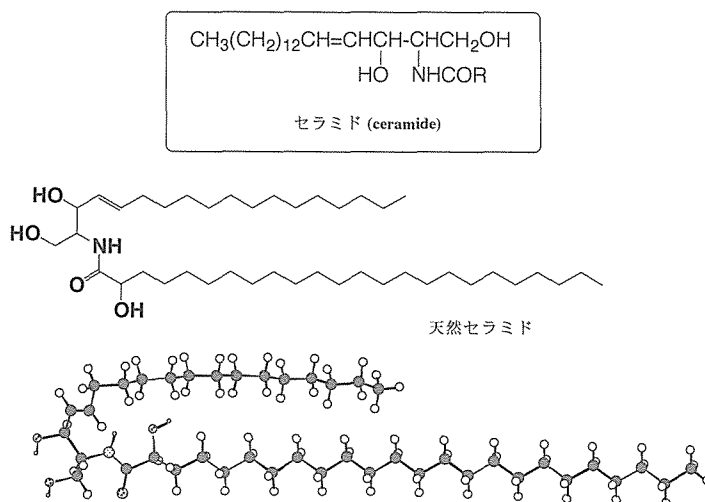


Chart 3

角質内に保持されている水分は角質の柔軟性、潤い、乾燥防止に重要である。通常、この水分は皮膚が外界の高い乾燥状態に接したとしても簡単には失われない。これは、角質内部に水を保持する機構が存在するためである<sup>1)</sup>。この水分保持機構の能力の低下が皮膚を乾燥をもたらすことは容易に想像される。

アセトンやエーテルは水に可溶性である。言い換えるとこれらの有機溶媒は有機性媒質中から水溶性成分を溶出させる能力を持っている。宮地らは、これらの有機溶媒がドライスキンを誘発する化学物質であり、角質水分量はドライスキンの程度に比例して低下していることを見出した<sup>2-4)</sup>。興味あることにこの際、水溶性の NMF の成分であるアミノ酸などの水溶性物質は全く溶出されない<sup>5)</sup>。同時にこれらの有機溶媒は角質層内部から脂質を溶出させる。初期には、スクアレン、ワックスエステル、トリグリセリドなどの非極性脂質が溶出し、その後、コレステロール、コレステロールエステル、脂肪酸、スフィンゴ脂質などが溶出する。これらの溶出量がドライスキンの程度と比例したことから、角質由来の脂質の除去がドライスキンの原因として推測された。さらに、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) による洗浄によってもドライスキンが誘導され、皮脂腺由来の脂質より角質層由来の脂質の溶出量にほぼ比例して出現したことが報告された<sup>6)</sup>。

このようにドライスキンの発生が角質層由来の脂質の溶出が深く関わっていることは、ドライスキンにヒト皮膚角質層より抽出した角質由来脂質を塗布すると、角質水分量が回復しドライスキンも溶媒未処理レベルまで回復することにより確認された<sup>3,4,6)</sup>。また、角質由来脂質の中でドライスキンを最も改善する物質がセラミドであることも明らかにされた<sup>3,7,8)</sup>。

これらの実験結果は、皮膚角層の乾燥防御機構において角質由来脂質が重要な役割を果たしていることを示唆する。すなわち、角質由来脂質は角層間において水分子と水素結合を形成し、ラメラ構造を構築することにより水分を保持しているものと考えられる。一方、皮脂腺由来の脂質は全く水分を保持しないことがわかった<sup>9)</sup>。角質由来脂質は約 1/3 の結合水を角層中のケラチンが保持し、残りの 2/3 はアミノ酸などの水溶性成分を除去しても減少しないことから、アミノ酸などの水溶性成分は角層の持つ結合水保持機能に対する関与は小さく、角層ケラチンの柔軟性の維持に働いていることが明らかとなった<sup>10)</sup>。ドライスキンが発生した角層は水分含有量が減少し、その柔軟性は低下する。完全に角層内の水溶性成分が溶出した角層では水分を補給しても柔軟性はあまり回復しない。この場合、柔軟性はアミノ酸やグ

## 疑似合成セラミド

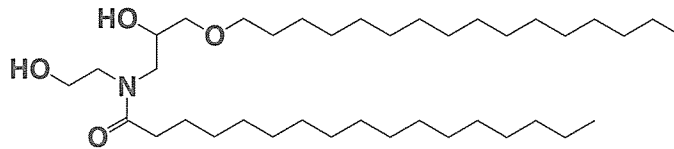


Chart 4

リセリンなどの水溶性成分を同時に補うことにより回復するため、水溶性成分はケラチン分子同士の水素結合に割り込んで架橋を形成することにより柔軟性を高めていると考えられる。

従って、ドライスキンを改善するためには、水溶性成分を補給することはもちろん、同時に水分を補給するための角質細胞間脂質の塗布が重要となる。

老化によりドライスキンの発生頻度は増加するが、老化により角質細胞間脂質は減少し、中でもセラミドの減少が著しいことが報告されている<sup>11,12)</sup>。従って、老化皮膚では水分保持機能が低下しておりドライスキンが発生しやすくなっている。

現在保湿剤として化粧品に含まれる細胞間脂質として合成疑似セラミド (Chart 4)<sup>13)</sup>、水溶性成分としてグリセリンが代表的である。合成疑似セラミドのみの塗布はグリセリンのみの塗布よりもより大きい水分量の回復を示し<sup>13)</sup>、セラミドとグリセリン両方の塗布は相乗的な水分量の回復を示すこともわかった<sup>14)</sup>。

## 結果と考察

セラミドと結合水との相互作用およびラメラ構造を安定化する因子を分子レベルで解明するためには、微視的立場からの解析が欠かせない。現在、計算機シミュレーションは化学物質同士の相互作用を分子レベルで解析できる唯一の手法である。本稿では、セラミドと結合水による脂質膜の構造や性質についての知見を得るため、皮膚の保湿機構を解明するための本手法適用の可能性を探ることにした。シミュレーションには生体分子構造解析ソフトウェア MACROMODEL (ver 4.5) を用いた。計算は本ソフトにインストールされている MM3 および AMBER 法により行った。細胞間脂質成分の 50% を占める天然セラミドの構造には Chart 3 に示すように親水性部分と疎水性部分を含まれており、水溶性 (親水性) と同時に脂溶性 (親油性) を同時に有する両親媒性物質である。洗浄剤による有機性の汚れを除洗するさいの界面活性物質と構造的には同じものである。

Figure 1 はセラミドの親水性部分が形成する水路に結合水が存在する様子を示している。この図は、脂質膜の安定化が水分子とセラミドの親水性部分との水素結合によることを示している、すなわち、脂質二重膜部分を形成するセラミドの疎水性基 (炭化水素基) 同士の間の相互作用が弱いことは、これらの基が離れて存在することからわかる。

Figure 2 には、セラミド層を二層としてものであるが、二つの層は水素結合により安定化されていること、および、疎水性基は互いに弱いながら引き合う現象が見られる。

Figure 3 は立体モデルである。このモデルにおいては、疎水性側鎖が形成する空腔がはっきりと見られるようになる (だ円で示す。疎水性基の方向から見た図では円で示している)。このような空腔が脂質二重膜中に形成されるのは、親水性基の部分は厚みがあるが、疎水性基の部分は長いものの厚みがない

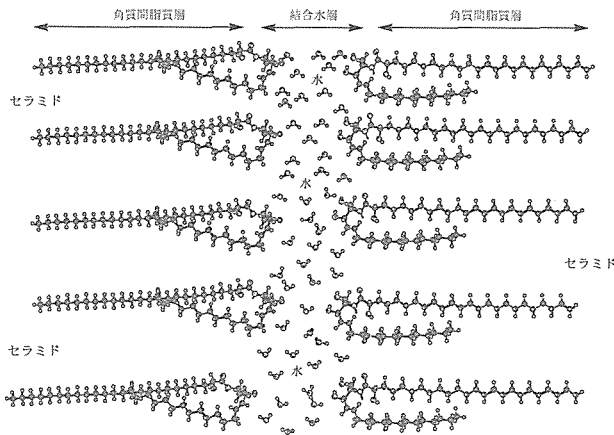


Fig.1 セラミド - 水 - セラミド 保水層形成平面モデル (by MACOMODEL4.5(MM3,bmin2K))

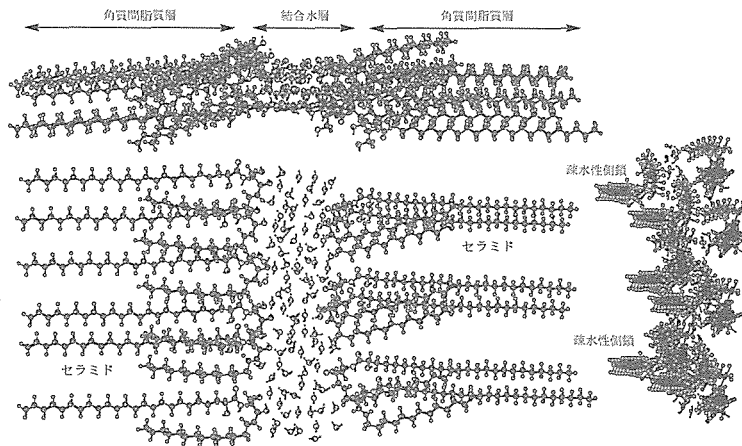


Fig.2 セラミド - 水 - セラミド 保水層形成二層モデル (by MACOMODEL4.5(MM3,bmin5K))

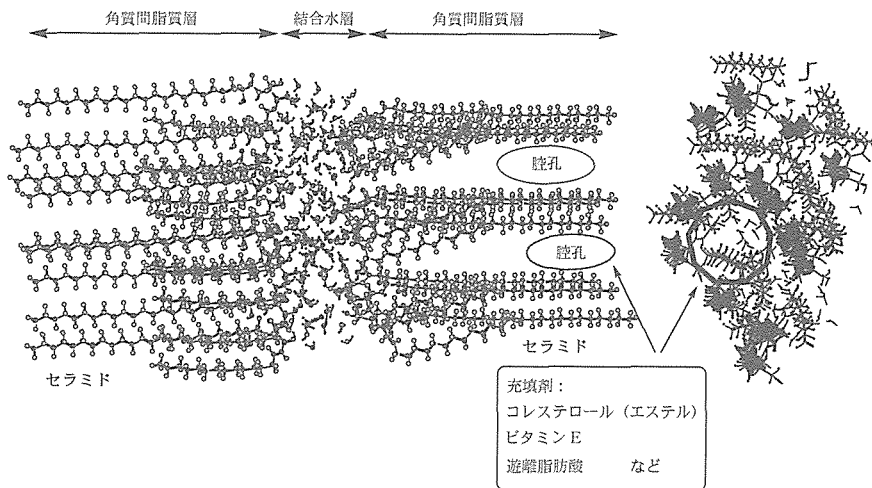


Fig.3 セラミド - 水 - セラミド 保水層形成立体モデル (by MACOMODEL4.5(MM3,bmin5K))

ため空間を十分に充填することができないためであろう。いずれにしてもこの空腔の形成は脂質二重膜を不安定にする。そのため、コレステロールおよびそのエステル、ビタミン E あるいは遊離脂肪酸などの低分子がこの空腔部分に充填され、膜が安定化されるのであろう。

実際には結合水層の方が脂質二重膜層よりもはるかに厚いが、結合水とセラミドの相互作用を調べる上では本シミュレーションの結果は一般性を失わない。

一方、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸などのウロン酸はムコ多糖（グルコサミノグリカン）の一種で保湿力が極めて強力で乳幼児の真皮に豊富に含まれており、張りのある肌を作るが、加齢により減少する。アミノ酸やムコ多糖などの分子は、アミノ基やヒドロキシル基などの極性基を多数持つており、水分子と水素結合することができる（Chart 5）。従来、この水素結合による高分子と水分子あるいは NMF などの低分子と水分子間の引力的相互作用が保湿の中心的役割を担うとされてきた。しかしながら、この水素結合の結合エネルギーは数 kcal/mol と比較的小さいく容易に切断しやすいことが知られている。このため、体外の大気環境のように強い乾燥状態（極度の低湿度状態と接している状態）に置かれている場合や 37°C 付近の体温下にある場合には、水素結合は容易に切断される。すなわち、保湿性は、NMF のような水溶性低分子成分、コンドロイチン硫酸やヒアルロン酸のような糖鎖高分子のような水素結合能力を有する分子のみでは十分保つことはできない。水素結合が切断されることにより水分子は蒸散するが、水分子を蒸散させない最後のバリアーである皮脂膜は薄く、擦る・洗うなどの行動により容易にはがれ、拭き取られあるいは流亡してしまう。角質細胞間脂質の主成分であるセラミドのような両親媒性分子は、体内のような水環境の中では脂質二重膜を形成し安定化する。この脂質二重膜は結果的に水を貯留する容器として働き、保湿という面において結果的に重要な役割を果たしている。

保湿性を考える上で重要な、セラミドのような角質細胞間脂質と結合水の相互作用については、顕微鏡下あるいは皮膚の状態を表わすマクロな指標（水分量など）など巨視的性質を中心に爆発的に研究が進んだが、作用機序を分子論的に解明するという化学的（分子論的）な研究はほとんど進んでいない。

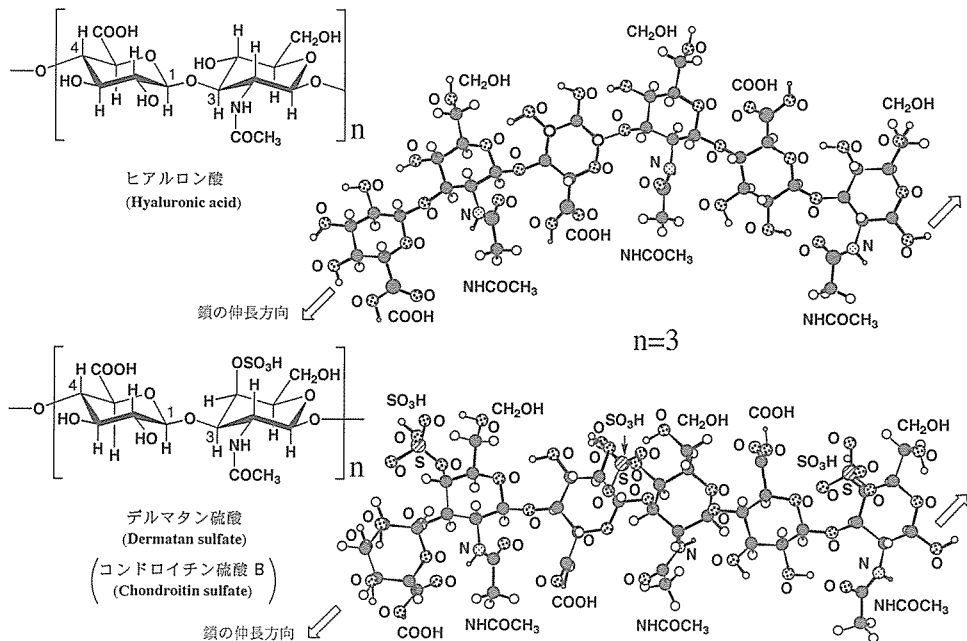


Chart 5

これは、いわゆる角質細胞間脂質が保湿に重要な役割を果たしているという見方から、化粧品に配合されるべき成分として工学的あるいは応用科学的な研究が企業を中心に急速に進んだのに対して、その作用機構のような理学的研究、特に、分子レベルでの研究はかなり遅れたためであろう。計算機シミュレーションは、分子の挙動を直接調べる上で極めて有効な手法であり、保湿というマクロな性質を分子論的に解明する有力な手段となると考えられる。

現代は、ドライスキンが助長されるライフスタイルになっている。例えば、生活環境の低湿化や過度の入浴や洗剤・入浴剤の使用、垢擦りやタオルで強く擦ること、暖房の聞いた部屋でのこたつの使用、電気毛布を用いて就寝するなどである。これらはいずれも脱脂と角層破壊を促進し、ドライスキンを誘発する因子である。

皮膚に保持されている水のもう一つの役割として、肌の弾力を保つということがある。これは主に、エラスチンやコラーゲンのようなタンパク質の編み目構造に起因しているが、水分子はこの編み目構造を安定化するほか、この水分子は角質細胞間脂質に保持されている結合水と異なり、タンパク質が形成する編み目構造内を自由に移動できる性質を持つ。水分子が受ける束縛力は、本質的には弱い水素結合だけであり、上記のタンパク質や多糖類が容器として機能しないため、自由水として編み目構造内を自由に移動できるためである。この場合には自由水は保湿性というよりはむしろ弾力性を保持するという機能を果たしており、いわゆる肌の弾力性や赤ちゃんの肌に見られるプリプリ感を発現させる。すなわち、皮膚に保持されている水の役割として、結合水と自由水という二種類の異なる機能を持つ水があり、主に前者は保湿、後者は弾力性を与えるという役割を果たしていることがわかる。

化粧品の成分の中には、基本的に皮膚成分として必要あるいは重要とされていながら経皮吸収による吸収率の悪い成分もある。例えば、コラーゲンのようなタンパク質、ヒアルロン酸のような高分子多糖類は経皮吸収されない。また、体外からの吸収のみでは十分補給できないかあるいは習慣性を得てしまう場合もある。このような場合には、皮膚への塗布を止めたたとたん、肌の状態あるいは症状が元に戻ったり悪化したりする。皮膚は体外から見えやすく、そのため、視覚的に状態がわかりやすい器官であるが、肌の健康状態（お手入れを含めて）といえども、その基本は体内環境の健全性（ホメオスタシス）に依存していることを認識すべきである。

このようにドライスキンは、水分が失われる現象であるが、その本質は脂質が失われる（脱脂）ことに起因して発生する現象であることがわかってきた。皮膚に含まれる脂質には大きく二種類が知られているが、基本的に表皮脂質（皮脂腺から分泌される）というよりはむしろ角質細胞間脂質と呼ばれる両親媒性脂質の果たす役割が大きい。表皮脂質は肌の表面を覆って体内から水分が過度に蒸散することを防ぐ薄い油膜としての役割を果たすが、様々な体外因子により破壊されやすく保湿という面から見るとその役割は小さい。一方、角質細胞間脂質は皮下の水分を保持するための容器として働き、体外刺激により壊れにくく、角質に水分を保持するという本来の意味での保湿に大きく関与する。この角質細胞間脂質が“容器”として働くことにより、皮膚は水分を保持することができ体外の乾燥や体温という水分を失いやすい環境に抵抗できる。この保湿機構は、親水性成分が水素結合による引力的相互作用により水分子を皮膚下に保持するという機構と全く異なる。したがって、保湿を考える上では、この容器を形成・保持する能力の維持やセラミドなどの多糖類の補給など容器形成のための材料を食物から十分に摂取することが重要となる。また、体外刺激（薬物の侵入（経皮吸収）や紫外線による障害から容器となっている脂質の過酸化など）に起因する障害を防ぐことも重要となつてこよう。

## 要約

従来、ドライスキンを考える上で、NMFよりも角質細胞間脂質が重視される考え方に変わってきている。現在では、NMFの機能は水分保持というよりもむしろ柔軟性を付与するとされ、スキンケアにおいても、NMFを補給することに加え、細胞間脂質成分、特にその主要成分であるセラミドの補給が重要である。

皮膚が過度に乾燥する（保湿能力（水分保持能力）が衰えている）ドライスキンは皮膚がかさついて見栄えが悪いという美容的問題のほか、皮膚疾患を起しやすくなる。ドライスキンでは、角層が固くもろく亀裂が生じやすい状態となっているから、アレルゲンや病原性微生物が侵入しやすくなるため、ドライスキンはすみやかに加療されることが望ましい。

## 参考文献

- a) 細胞外マトリックスの主要構成成分として、コラーゲン、エラスチン、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、フィブロネクチン・ラミニン・ビトロネクチンなどの糖タンパク質などがある。
- 1) J. O. Jacobi, Pro. Sci. Sect. Good Assoc. 31, 22-24 (1959).
- 2) G. Imokawa, M. Hattori, *J. Invest. Dermatol.* 84, 282-284 (1985).
- 3) G. Imokawa, S. Akasaki, M. Hattori, *J. Invest. Dermatol.* 87, 758-761 (1986).
- 4) 赤崎秀一、峰松義博、吉塚直伸ほか、日皮会誌 98, 41-51 (1987).
- 5) 芋川玄爾、*Fragrance Journal* 15, 41-51 (1987).
- 6) G. Imokawa, S. Akasaki, Y. Minematsu et al, *Arch. Dermatol. Res.* 281, 45-51 (1989).
- 7) G. Imokawa, S. Akasaki, O. Kuno et al. *J. Dis. Sci. Tech.* 10, 617-641 (1989).
- 8) 芋川玄爾、角質細胞間脂質：現代皮膚科学体系、中山書店、東京、1990, pp.43-53.
- 9) G. Imokawa, H. Kuno, M. Kawai, *J. Invest. Dermatol.* 96, 851-859 (1991)
- 10) T. Jokura, Y. Ishikawa, H. Tokuda et al, *J. Invest. Dermatol.* 104, 806-812 (1995).
- 11) G. Imokawa, A. Abe, J. Kumi et al. *J. Invest. Dermatol.* 96, 523-526 (1991).
- 12) K. Akimoto, N. Yoshikawa, Y. Higaki et al. *J. Dermatol. (Tokyo)* 20, 1-6 (1993).
- 13) G. Imokawa, S. Akasaki, A. Kawamata et al. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 40, 273-285 (1989).
- 14) G. Imokawa, In "Bioengineering of skin. Vitro and in vivo models", ed. by E. Elsner, H. I. Berardesca, Maibach, vol. 1. Chapter 3. CRC Press, 1993, pp.23-47.