

化粧品ターゲットとしての表皮

セプテム総研・シニアリサーチャー

相生 章博 (29 期)

皮膚は体の最外郭に位置する体内で最も大きな重量(皮下組織を含めると体重の約 16%)を持つ組織である。Elias らによって提唱された「モルタルブロックモデル(Mortar & Brick model)」に代表されるように最外層の角層による物理的バリア機能が長年にわたり研究の主な対象とされてきたが、1980 年代後半にサイトカインや成長因子が表皮細胞から産生されることが明らかになって以来、皮膚の生化学的研究が盛んにおこなわれるようになった。化粧品業界でも Evidence Based Medicine (EBM: 科学的根拠に基づいた医療)に追随して EBC = Evidence Based Cosmetics が 1990 年代初めに提唱され、作用メカニズムを含めた効能効果に関する研究が盛んになった。本稿では皮膚、特に表皮層の生物学的特徴と皮膚バリア機能に關与する細胞間脂質セラミドをターゲットとした最近の研究を紹介する。

皮膚の構造と機能

皮膚は人体で最大の面積、重量を有する臓器であり、体内と外界の環境を隔て恒常性を維持する重要な役割を果たしている。皮膚は大別すると表皮、真皮、皮下組織の 3 層から構成される。皮下組織は脂肪細胞(adipocyte)が大部分を占め、中性脂肪の貯蔵機能のほかに物理的外力から骨や内臓を保護するクッション機能、体温喪失の遮断と熱産生による保温機能を持つ。表皮と皮下組織の間に存在する真皮は 3~8 mm の厚さで線維成分が密な結合組織である網状層(reticular layer)が大部分を占め、皮下組織に近い下層に血管、神経が走っている。真皮の細胞成分の大部分は線維芽細胞(fibroblast)で、ほかに免疫に關与する組織球(histocyte)や肥満細胞(mast cell)が存在する。真皮の細胞間は膠原線維(collagen fiber)、弾性線維(elastic fiber)、基質(ground substance)に分類される細胞外マトリックス(Extracellular matrix)で満たされている。膠原繊維の約 80%は I 型コラーゲンでその他 III、IV、V、VII、XVII 型コラーゲンも存在する。弾性線維の主成分はエラスチン(elastin)で皮膚に弾性を付与している。さらに、線維の間には糖蛋白(glycoprotein)およびプロテオグリカン(proteoglycan)を主成分とするゲル状の無定型物質が存在している。皮膚の最外層に位置する表皮は平均 200 μm の厚さでその 95%を表皮細胞(keratinocyte)が占め、その他にメラニン色素を合成するメラノサイト(melanocyte)や抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞(Langerhans cell)で構成されている。表皮層は内側から基底層、有棘層、顆粒層、角層に分類される。基底層は表皮細胞

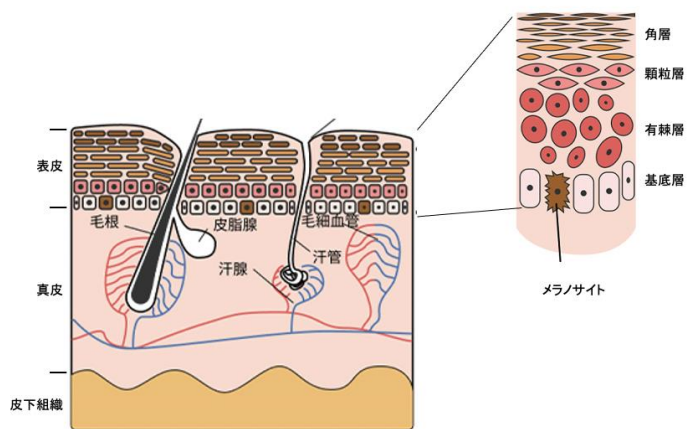


Figure 1 皮膚の構造

の幹細胞を含む表皮基底細胞の1層で構成される。表皮層中の表皮細胞で分裂能を有するのは基底細胞のみで、上層を構成する細胞は基底細胞が分化した細胞である。有棘層は 5～10 層の有棘細胞で構成され、強拡大すると細胞が互いに棘で結合しているように見えることが名前の由来となっている。顆粒層はプロフィラグリンを含有するケラトヒアリン顆粒 (keratohyalin granule) を特徴とする扁平化した顆粒細胞で構成される。また、電子顕微鏡的には有棘層上部から顆粒層にかけて、セラミドなどの脂質が含まれる層板顆粒 (lamellar granule) やオドランド小体 (Odland body) も観察される。顆粒層にはクロウディン (claudin)、オクルーディン (occludin) など形成されるタイトジャンクションが存在し、体内からの水分蒸散を防ぐ第 1 のバリアとして機能する。約 10 層の脱核した死んだ細胞から構成される角層は層板顆粒から細胞外に分泌されたセラミドを主成分とする細胞間脂質のラメラ構造を有しており最外層のバリアとして機能する。基底細胞の分化に伴って最外層の角層細胞はいわゆる“垢”として剥がれ落ちるが、基底細胞から剥がれ落ちるまでのターンオーバーの期間は部位によって異なるものの概ね 28 日とされている (Figure 1)。

セラミドをターゲットにした化粧品研究

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法) では、『化粧品』とは、人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、又は皮膚もしくは毛髪を健やかに保つために、身体に塗擦、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で、人体に対する作用が緩和なものをいう」と定義されている。化粧品が消費者に提供できるベネフィットは「保湿」、「美白」と「抗老化 (アンチエイジング)」に大別でき、「人体に対する作用が緩和なもの」というある種の規制があるもののそのベネフィットを実現するために EBC = Evidence Based Cosmetics に立脚して有効物質の探索とそのメカニズムの解析が行われている。「保湿」に関しては、角層の物理的な皮膚バリア機能を補うために閉塞効果 (Occlusive effect) を期待してワセリンなどが処方される時代もあった。その後、角層細胞間脂質の 50% 程度を占めるセラミドの皮膚バリア機能としての重要性が認識され、さらに Imokawa らによってアトピー性皮膚炎でセラミド減少が皮膚バリア機能破綻に関与していることが報告された後に化粧品にセラミドあるいはその類似物質を配合して皮膚バリア機能を補完する方法が用いられた。かつて皮膚のセラミドは薄層クロマトグラフ上での移動度から 6 種に分類されていたが、セラミドの長鎖塩基と脂肪酸がアミド結合した構造を構成する 5 種の長鎖塩基と 5 種の脂肪酸の組み合わせに基づいて 25 のクラスに分類されている。なかでも、脂肪酸の末端にエステル結合によってリノール酸が付加されることによって 3 本の疎水鎖構造を有するアシルセラミドは皮膚バリア機能にとって重要な分子種である (Figure 2)。北海道大学薬学部生化学教室 (木原章雄教授) のグループはアシルセラミ

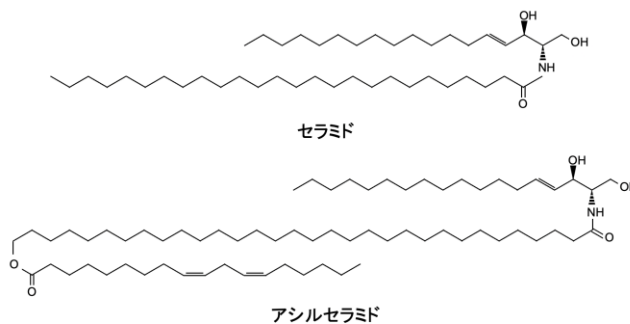


Figure 2 セラミドの構造

ド合成経路における 1) 長鎖アシル CoA の超長鎖アシル CoA への伸長、2) 超長鎖アシル CoA からの CoA 脱離による超長鎖脂肪酸産生、3) 超長鎖脂肪酸の ω -水酸化による ω -水酸化超長鎖脂肪酸産生、4) ω -水酸化超長鎖脂肪酸への CoA 付加による ω -水酸化超長鎖脂肪酸アシル CoA の産生、5) ω -水酸化超長鎖脂肪酸アシル CoA と長鎖塩基のセラミド合成酵素 3 (CerS3) による ω -水酸化セラミド産生、6) ω -水酸化セラミドとリノール酸間のエステル結合形成によるアシルセラミド産生の 6 つのステップを明らかにした。CerS には 6 つのアイソフォームが存在し、CerS3 は皮膚で多く発現することが報告されている²⁾。これらの知見に基づいて、筆者らはセラミド類を外から補充するのではなく CerS3 の発現を亢進する天然物を探索した。コアラのエサとしても有名なユーカリはフトモモ科ユーカリ属の常緑高木で化粧品原料としても使用されている。ユーカリ抽出物を添加した培地でヒト由来表皮細胞株

HaCaT を培養すると表皮細胞の分化マーカーであるインボルクリン (IVL) の発現が亢進されるとともに CerS3 および CerS4 の発現も亢進された。そのメカニズムを検討するために peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPARD) の発現を RNA 干渉法で抑制するとユーカリ抽出物の作用が减弱したことから、IVL、CerS3 および CerS4 の発現亢進に PPARD が関与していることが示唆された (Figure 3)³⁾。これらの結果は、表皮細胞の分化に伴って CerS3 発現が亢進し、その発現亢進に PPARD が関与しているという木原教授らの結果と一致している⁴⁾。

また、ブタプラセンタ抽出物 (PPE) を含む乳液を 6 週間ヒトで連用するとシワの指標が有意に減少する (Figure 4a) とともに表皮の乾燥度合いの指標となる角層水分量が有意に増加した (Figure 4b)。さらに、ユーカリ抽出物と同様に表皮細胞を PPE 含有培地で培養すると CerS3 の発現が亢進した (Figure 4c)⁵⁾。そこで、PPE の CerS3 発現亢進に関するメカニズムについて検討した結果、PPAR δ /ILK/Akt/mTOR/STAT3 情報伝達系が関与していることが示唆された⁶⁾。今回、研究

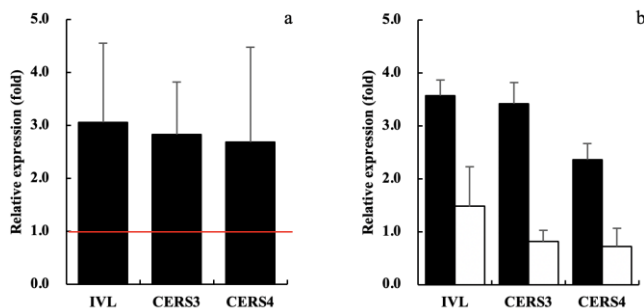


Figure 3 ユーカリ抽出物のCerS発現亢進作用。ユーカリ抽出物を添加するとIVL、CerS3およびCerS4の発現量が対照 (赤線) と比較してそれぞれ3.1、2.8、2.7倍に亢進した(a)。RNA干渉法でPPARDをノックダウンした群 (□) ではmock群 (■) と比較してユーカリ抽出物の作用が减弱した(b)。

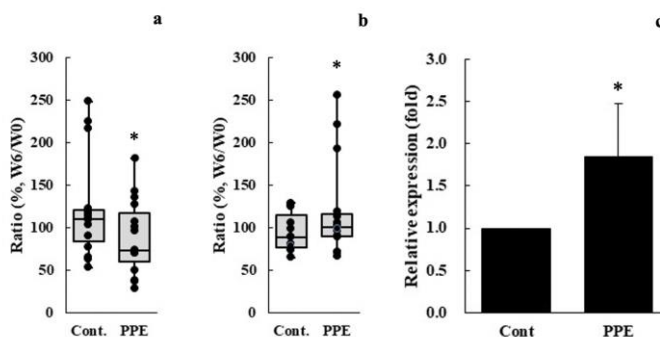


Figure 4 PPEの皮膚に対する作用とCerS3発現促進。PPE含有乳液を塗布した部位ではシワ指標が有意に減少し(a)、角層水分量が有意に増加した(b)。培地にPPEを添加した表皮細胞(PPE)では対照群(Cont)と比較して有意にCerS3発現が増加した(c)。

の対象としたユーカリ抽出物およびブタプラセンタ抽出物は化粧品原料として認可されているので既に製品化がされ市場に供給されている。

本稿では EBC に立脚した化粧品の研究開発の一例としてセラミド合成を促進して「保湿」を実現する製品の開発について紹介した。「抗老化」を目指した研究では表皮幹細胞をターゲットとしている研究もあることから iPS 細胞の利用も進んでいる。一般に思われているよりも化粧品の研究開発は最先端技術をも利用して深く行われていることを理解していただければ幸いである。

参考文献

- 1) Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, Tsuchiya T, Kawainami S, Imokawa G. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J. Invest. Dermatol.* (1996) 106:1242-1249. doi: 10.1111/1523-1747.ep12348937.
- 2) Levy M, Futerman AH. Mammalian ceramide synthases. *IUBMB Life.* (2010) 62:347-356. doi: 10.1002/iub.319.
- 3) Yamada T, Aioi A. Eucalyptus citriodora extract regulates cutaneous homeostasis including immune dysregulation and skin barrier dysfunction via the modulation of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR- β/δ) pathway. *Trends Immunother.* (2020) 4:69-81. doi:10.24294/ti.v4.i2.1130
- 4) Mizutani Y, Sun H, Ohno Y, Sassa T, Wakashima T, Obara M, Yuyama K, Kihara A, Igarashi Y. Cooperative Synthesis of Ultra Long-Chain Fatty Acid and Ceramide during Keratinocyte Differentiation. *PLoS One* (2013) 8:e67317. doi: 10.1371/journal.pone.0067317.
- 5) Aioi A, Muromoto R, Mogami S, Nishikawa M, Ogawa S, Matsuda T. Porcine placenta extract reduced wrinkle formation by potentiating epidermal hydration. *J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl.* (2021) 11:101-109. doi: 10.4236/jcda.2021.112011.
- 6) Aioi A, Muromoto R, Kashiwakura J, Matsuda T. Porcine placenta extract upregulates ceramide synthase 3 expression via the PPAR δ /ILK/Akt/mTOR/STAT3 pathway. *Submitted*

同窓会 HP : 2022 年 4 月 1 日公開