

第3巻のまえがき

坂本一民

本書は「化粧品科学へのいざない」シリーズの第3巻「肌／皮膚、毛髪と化粧品科学」として皮膚科学の最先端の話題に関する7つの章と、二つのコラムによるトピックスの解説から構成されている。ここで、「肌／皮膚」としたのは以下の理由による。すなわち、化粧品は医薬品医療機器等法（旧薬事法）で定められているように「人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、または健やかに保つ」ものであり、その対象である皮膚に対し感性的意味も含め「肌」を常用するが、医学的あるいは解剖学的対象としては「皮膚」を用いるので、同一対象であってもそれへのアプローチや状態評価に微妙な違いがあるとの認識に基づく。その一方、各章で具体的に解説されているように近年の皮膚科学の進歩には目を見張るものがあり、その成果を如何に日常的な場面で生活の質（QOL）を高める手段としての化粧品に生かすかが今後の鍵である。特に、高齢化の進む我が国において健康寿命の増進という観点での化粧品の果たす役割は、行政上の医薬品と化粧品の区別を越えそれらの境界領域においてますます重要なものとなるであろうし、そのためには皮膚科学のさらなる進展と実践が必須である。一方で、化粧品科学の先端研究から発信される将来的可能性を、夢と与

えるものとしての化粧品への願望に短絡させて科学的裏付けのないままマーケティングツールとして消費者を煽ることはあってはならない。本書はそのような観点から、皮膚科学の現状と将来的可能性を読者にできるだけ分かりやすく伝えることを目的に、各専門領域の先端研究に携わっておられる方々にまとめて頂いた。以下、その概要を紹介する。

第1章は平尾哲二氏に皮膚の構造と機能を構成要素ごとに解説して頂いた。そのポイントは皮膚を身体の最外層に位置するインターフェースとして捉え、環境から身体を守ると同時に、生命の維持に必要な外界とのコミュニケーションを担う人体で最大の臓器と位置づけたことである。まず我々人間（ヒト）の皮膚が他の動物と比較しても特別な存在であることを進化の過程を追って比較生物学的に説明し、加えて皮膚の役割であるバリア機能、緩衝機能、体温調節機能、感覚機能、免疫機能、外観の決定などに関わる皮膚の基本構造を詳しく解説している。その上で、各機能がそれぞれの部位の中でどのような仕組みに担われ、複合組織である皮膚総体として組織的に維持・調節されているかを明示し、さらに化粧品科学に期待される肌（皮膚）の美と機能の保持・増進の可能性にも触れている。

第2章は八田一郎氏により角層について、皮膚の最も重要な機能である環境からの生体防

御すなわちバリア機能の鍵を担う主体であるとの観点から、物理化学的手法に基づく角層内の構造の解析とそれに基づく物質と角層の相互作用機構の解明についてまとめて頂いた。近年化粧品や経皮吸収薬剤の分野で高い効果をもたらす分子や高機能なナノ粒子などが提案されているが、それらの効果は多くの場合マクロな実験での示唆にとどまり、有効性や安全性の担保にはそれらを配合した医薬品や化粧品を皮膚に塗布した時に皮膚界面で起こっている現象を分子レベルで解明することが課題である。そこで、角層の構造と機能に関する分子レベルでの最先端の研究の紹介と併せて、化粧品や医薬品の皮膚への効果・影響について示唆に富む解説がされている。

第3章は内田良一氏に表皮、皮脂腺と脂肪組織の脂質について、それらの種類と役割を生合成経路や相互の関連などを分子生物学的に紐解き、これらの知見に基づく化粧品による皮膚機能の改善と皮膚病の治療効果の可能性についてまとめて頂いた。まず皮膚に固有の機能や、代謝、あるいは構造を持つ、皮下脂肪組織、皮脂腺、表皮の脂質を取り上げ、特に表皮に固有な脂質成分の生合成機構の解明について詳しく解説されている。化粧品には古くからラノリンやワセリンなどの脂質が基剤として使われているが、ここでは皮膚脂質の研究から得られた知見に基づく新たな脂質原料の開発と、その皮膚の改善に寄与する化粧品への活用

の可能性にも言及している。

第4章は井上紳太郎氏に、肌の老化現象を細胞老化と慢性炎症の観点から「DNAや組織のダメージ修復能力による皮膚恒常性維持が加齢に伴い減少あるいは破綻すること」と捉えた抗老化化粧品の研究開発戦略を紹介頂いた。まず美と健康の実現と肌の老化防止のため、「長寿の追求」「加齢と老化」「見かけ年齢と健康長寿」をキーワードに老化を分子レベルから個体に至る階層構造と捉えて解析した。次に「遺伝的要因と環境要因」「防御修復機能の恒常性維持の加齢変化と破綻」「抗老化化粧品の研究開発ターゲット」に着目し、美と健康をホリステイックに捉えた研究の進展と皮膚老化に対する新たな対応やQOLを高める提案への期待が述べられている。

第5章は安藤秀哉氏に薬用美白化粧品の研究開発に関するこれまでのトレンドと今後の可能性について解説頂いた。薬用美白化粧品の研究開発に関する実験手法は変化しており、しみ予防のメカニズムに関しても、メラノサイト内でのメラニン色素の生成抑制や表皮からの排泄促進の他、メラノサイトからのメラノソームの放出、ケラチノサイトに取り込まれたメラノソームの分解、さらにはミトコンドリアを絡めた新規コンセプトが登場している。これ

らの新しい情報をもとに基礎研究と素材探索を繰り返し、さらに進化した考え方を発信し続けていくことが、特にアジア圏で競争が激しい薬用美白化粧品研究開発の分野で生き残るために有効な手段であると説いた。

第6章は岸本治郎氏、中沢陽介氏に毛髪の生理について育毛研究・育毛剤開発を中心に解説して頂いた。まず、毛髪の伸長を担う毛包について化粧品の領域において必要十分な毛包の基礎知識を概説した。その上で、毛髪に関する特に育毛へのアプローチについて、化粧品類を中心に医薬品、美容医療領域を含む将来の細胞療法、再生医療領域への広がりの可能性を解説した。毛髪は人の外観を大きく作用し、QOL向上に重要な役割を担っている。「こういう毛髪でありたい」という要望や現状への新しい改善アプローチについて、白髪の防止や改善、くせ毛の抜本的な矯正などの潜在的ニーズにも触れ、ユーザーがより広く自由な選択肢を持ち、活き活きとした髪とともに、一生涯にわたってアクティブに過ごせるような時代への期待をまとめた。

第7章は小島肇夫氏に化粧品の安全性評価についての歴史的な経緯を踏まえた上で、欧州を中心に世界的に進展している動物実験代替法の利用について解説頂いた。化粧品における最

終製品の安全性評価は個々の成分と最終処方の動物実験によって伝統的に得られてきたが、動物実験代替法は2013年3月11日の欧州化粧品第7次規制による動物実験の禁止を契機に世界的にも波及している。一方、欧州においても化学物質の登録、評価、認可および制限に関する規則（REACH法）では、動物実験が禁止されているのは、対象成分が化粧品にのみ使用され、かつ少量しか生産されない化学物質に限定される。また、科学的観点からは新規成分の安全性評価に用いることができる非臨床試験法は、動物実験が中心であり、非動物試験を用いた安全性評価は極めて限定的であるのが現状である。このような背景の中で、今後あるべき化粧品と原料の安全性評価について論じた。

以上の各章と併せ内田氏には「幻の脂質」、安藤氏には「紫外線としみ」に関する話題のコラムを執筆頂いた。さらに、本巻には尾澤達也氏の絵を挿入させて頂いた（本扉裏に掲載）。尾澤氏は細井氏、小山氏との共著でシリーズ第1巻第4章「スキンケアサイエンスの進化と今後の発展」を執筆され、その章を「化粧品科学の発展は、肌トラブルの改善にとどまらず、人間の生活をより快適にすることにつながる。分子レベルから社会レベルに至るまで、化粧品科学を研究するに当たり、我々はその究極の目標を常に念頭に置いておくことを忘れないようにしたい」と結んでいる。

第3巻 肌／皮膚、毛髪と化粧品科学 目次

第3巻のまえがき 坂本一民

第1章 皮膚の構造と機能

平尾哲二

1	はじめに	16
2	皮膚の役割	17
3	皮膚の基本構造	23
4	表皮	25
5	真皮	37
6	皮膚付属器	40
7	皮膚の部位差	43
8	皮膚のバリア機能	45
9	おわりに	49

第2章

分子レベルの構造情報に基づく 角層のバリアー機能の解明

八田一郎

1	はじめに	52
2	X線回折実験	52
3	角層中の水の振舞	56
4	薬や化粧品が角層中透過	63
5	おわりに	70

第3章

皮膚の脂質

内田良一

1	緒言	74
2	皮膚の脂質	75
3	表皮脂質	99
4	表皮透過バリアの構造物	100
5	脂質が原因となり、表皮透過バリア機能に異常ができる皮膚疾患	102
6	脂質メデイエーター	107
7	化粧品への脂質の配合	109
8	化粧品による皮膚機能の改善と皮膚病の治療効果	110

9	総括	112
---	----	-----

	「コラム」… 幻の脂質、オメガーアシルスフィンゴミエリン	128
	内田良一	

第4章 肌の老化 井上紳太郎

1	美と健康の実現と肌の老化	134
2	老化の階層構造（分子レベルから個体まで）	138
3	これまでの老化研究の進展と課題	146
4	慢性炎症と老化	153
5	サーチュインとレスベラトロール	157
6	皮膚老化に対する研究戦略	164
7	抗老化化粧品研究の課題と今後	177
8	むすび	182

第5章 色素沈着… 薬用美白化粧品 安藤秀哉

1	はじめに	202
2	しみ予防有効成分（医薬部外品主剤）のメカニズム	203

3	おわりに	214
---	------	-----

	「コラム」…紫外線とシミの裏話」 安藤秀哉	218
--	-----------------------	-----

第6章	毛髪の生理 (Hair physiology)	
-----	-------------------------	--

	—育毛研究・育毛剤開発を中心に—	岸本治郎、中沢陽介
--	------------------	-----------

1	はじめに	222
2	毛髪生物学の基礎概念、抜け毛・脱毛症の原因と治療、対処法	222
3	育毛剤	237
4	レーザー、光治療、その他	248
5	生体由来成分の頭皮注入	249
6	植毛施術	250
7	自家細胞を用いた細胞治療	251
8	まとめと今後の展望	253

第7章	化粧品の安全性評価—動物実験代替法の利用	小島肇夫
-----	----------------------	------

	要旨	264
--	----	-----

1	序論	265
2	代替法に関する試験法の国際標準化	268
3	国際動向（化粧品規制協力国際会議）	270
4	医薬部外品（薬用化粧品）および化粧品の安全性のための代替法	271
5	最後に	272
第3巻のあとがき		
〈編者、著者紹介〉		
内田良一		

〈編者、著者紹介〉

坂本一民（さかもと かずたみ） 1946年生まれ。東北大学大学院工学研究修了。味の素株式会社、株式会社資生堂、株式会社成和化成、千葉科学大学薬学部教授を経て、現在東京理科大学客員教授。理学博士、日本化学会フェロー。

山下裕司（やました ゆうじ） 1977年生まれ。横浜国立大学工学研究科を修了後、バイロイト大学（ドイツ）で理学博士の学位を取得。チッソ石油化学株式会社に4年間勤務後、聖マリアンナ医科大学ポストドクターを経て、現在千葉科学大学薬学部講師。

平尾哲二（ひらお てつじ） 1956年、静岡県生まれ。東京大学薬学部卒。株式会社資生堂を経て、現在千葉科学大学薬学部教授。薬学博士。

八田一郎（はった いちろう） 1939年生まれ。東京工業大学大学院理工学研究科修了。理学博士。東京工業大学、名古屋大学、高輝度光科学研究センターを経て、現在名古屋産業科学研究所上席研究員。

内田良一（うちだ よしかず） 1959年、神奈川県生まれ。東京薬科大学薬学部卒、同大学大学院博士課程前期（修士）課程修了。鐘紡株式会社を経て、1999年より、カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部皮膚科、同大学研究教授。薬学博士。現在、株式会社ファーマフーズ勤務（開発部部长）。

井上紳太郎（いのうえ しんたろう） 1952年、兵庫県生まれ。大阪大学大学院前期課程修了。株式会社カネボウ化粧品を経て、現在岐阜薬科大学 化粧品健康学講座 特任教授。博士（薬学）、技術士（生物工学）。

安藤秀哉（あんどう ひでや） 1960年、愛知県生まれ。名古屋大学農学部卒。博士（医学）。化粧品会社研究員、米国立衛生研究所（NIH）リサーチフェロー、同志社大学准教授等を経て、現在岡山理科大学教授。

岸本治郎（きしもと じろう） 1961年、兵庫県生まれ。京都大学農学部農芸化学科卒。農学博士。現在、資生堂グローバルイノベーションセンター 再生医療開発室長。

中沢陽介（なかざわ ようすけ） 1966年、神奈川県生まれ。東京水産大学（現東京海洋大学）修了。医学博士。現在、資生堂グローバルイノベーションセンター 再生医療開発室勤務。

小島肇夫（こじま はじめ） 1960年生まれ。岐阜大学農学部卒。日本メナード化粧品株式会社を経て、現在国立医薬品食品衛生研究所室長。薬学博士。

第1章

皮膚の構造と機能

平尾哲二

1 はじめに

皮膚は、私たちの体の最外層に位置しており、身体を守っている。皮膚を健やかに美しく保つことは、化粧の目的である。また、皮膚は外観を決定しており、メイキャップ化粧品を塗る対象も皮膚である。どのようにして健やかな皮膚が維持されるのか、どうして皮膚トラブルが発生するのか、どうしたら美しく見せることができるのか。化粧品と関わりの深い皮膚について良く理解することは、より良い化粧品の開発に必要不可欠であり、化粧品科学の重要なテーマの一つである。

皮膚は私たちの身体を包んでいるが、単純な膜や袋ではなく、複雑な構造物から構成される複合組織である。それらが組織的に統合されて高度な機能を發揮している。本章では、皮膚の構造と機能について、その構成要素ごとに解説するとともに、皮膚の成り立ちや化粧品の関わりを考慮するために重要なポイントについても解説する。

2 皮膚の役割

〈キーワード バリア機能、緩衝機能、体温調節機能、感覚機能、外観の決定〉

皮膚は、私たち生命と外界との境界に位置し、外部の環境に適応しながら私たちの身体を守っている。私たち生命のルーツをたどると、30〜40億年前に海の中で生命が誕生したと考えられている。私たちは陸上での生活で、太陽の恩恵を直接および間接的に多く受けている。しかし、生命活動の維持にとって、陸上の乾いた環境はとてもシビアで、水分の保持は必須である。皮膚の役割の第一義は、生命活動を維持するために水分の蒸散を防ぐことである。私たちの命が受精卵から胎児を経て羊水中で育まれてくるように、生命は海の中で誕生して、その後陸生生物へと進化したと考えられている。この進化の過程を振り返り、比較生物学的に私たちヒトの皮膚の役割について考えてみたい。

● 水生生物における皮膚

最も単純かつ原始的な多細胞生物である腔腸動物、クラゲなどでは、外界の海水に接する

膚の見え方は、ヒト同士のコミュニケーションにも多大な影響を及ぼし、メーカーキャップなどで装飾し自己表現する場としても皮膚は重要な役割を演じている。

3 皮膚の基本構造

〈キーワード 表皮、真皮、皮下組織、皮膚付属器官、キメ〉

皮膚の表面積は、成人で $1.6 \sim 1.8 \text{ m}^2$ に達し、人体の中では最大の臓器であるとも言える。基本的にはいずれの部位でも、外側から表皮、真皮、皮下組織という3層構造を構成している。表皮は厚さ $0.1 \sim 0.2 \text{ mm}$ で、表皮角化細胞などの細胞がぎっしり詰まっている。真皮は厚さ $1 \sim 2 \text{ mm}$ で、表皮に比較すると細胞はわずかしが含まれていないが、コラーゲンなどの細胞外マトリックスが多量に含まれ、皮膚全体の物性に大きく影響する。また、真皮には毛細血管が走行し、皮膚全体に酸素や栄養素を供給している。皮下組織には、いわゆる皮下脂肪が蓄えられているが、その厚さは部位や個人ごとに大きく異なる。この3層構造を基本として、毛髪組織や汗腺などの分泌腺が存在し、これらを皮膚付属器と総称する。毛髪の皮膚表面に露出している部分は毛幹というが、毛髪を作り出している毛根は皮膚内に埋もれ、その最深部

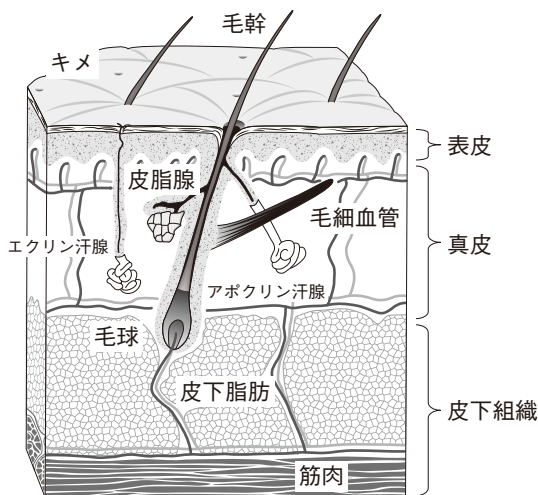


図 1-2 皮膚の基本構造

は皮下組織に達している。毛幹の周囲には毛包が組織されているが、その近傍には皮脂腺があり、毛包に向かって開口している。皮脂腺では皮脂腺細胞が盛んに皮脂を生合成し分泌している。分泌された皮脂は、毛幹を伝って皮膚表面に放出される。汗腺は皮脂腺とは異なり独立した腺組織であり、汗管を経て皮膚表面の汗孔から汗が放出される。表皮が変化した爪も、皮膚付属器官に位置づけられる。

皮膚表面には表皮の最外層である角層が位置しているが、平坦ではなく、起伏のある表面形態をとり、三角形や四角形などの幾何学的な模様を形成している。これをキメ（肌理）と呼び、皮溝と皮丘から構成される。皮溝と皮溝の交点には毛穴が位置し、

第2章

分子レベルの構造情報に基づく 角層のバリアー機能の解明

八田一郎

1 はじめに

化粧品や経皮吸収薬剤の分野では高い効果をもたらす分子や高い機能を持つナノパーティクルが出現し、それらの皮膚への効果・影響について分子レベルでの検証が求められている。そのためには、分子レベルで角層内の構造を明らかにし、それに基づいて物質と角層の相互作用機構を解明することが望まれる。それらの作用機構を *in vivo* 測定により明らかにすることは難しい。したがって、皮膚を切開し、採取し、処理して得た角層においてX線回折実験を行なって分子レベルで構造を明らかにし、さらに角層と化粧品や経皮吸収薬剤の相互作用を分子レベルで解明することから始める。

2 X線回折実験

生物学研究における二十世紀の最大の成果の一つは、DNAのX線構造解析であろう。その後、生物学は飛躍的に発展している。規則構造を持つDNA上の原子位置を解き、それに基づき遺伝子の役割を明らかにし、その操作・改変へと発展を遂げている。生物には多くの

規則構造が存在し、それを解くことによって研究が一段と進む。

タンパク質を例として取り上げると、ポリペプチドが形成する規則構造である α ヘリックス構造や β シート構造はタンパク質の基本骨格を形成している。さらに、タンパク質を並べて作った結晶の構造解析より、タンパク質上の原子の位置を決めることができる。その結果によりタンパク質の持つ機能を構造に基づき解析できる。大きなサイズの規則構造としては、筋肉中の筋原線維がある。X線構造解析により求まるタンパク質集合体から成るアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの構造に基づき、筋収縮の動的振舞を分子レベルで論ずることができる。

生体膜を形成するリン脂質2分子膜は、両親媒性リン脂質分子集合体から成る。リン脂質分子は水中で親水性頭部を水側に向け並び、疎水性の炭化水素鎖部を反対側に向け並んで1分子膜を形成する。相対して同様の1分子膜の疎水性側を貼り合わせ膜の中心で折り返して2分子膜が形成される。水中で親水部と疎水部を持つリン脂質分子がこのようにして自発的に組織化し、リン脂質2分子膜を形成する。さらに、リン脂質2分子膜と水層が交互に積み重なってラメラ構造を形成する。このような脂質分子集合体について詳細なX線回折実験が行なわれており、ラメラ構造の周期および炭化水素鎖の充てん構造の格子定数が測定されている。脂質分子集合体ではX線回折実験で観測が難しい乱れた構造が背後に隠れていて、そ

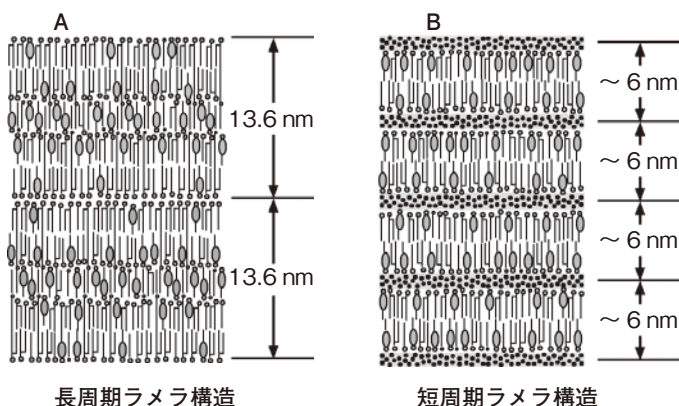


図 2-1 A 長周期ラメラ構造、B 短周期ラメラ構造

れが機能発現において重要な役割を果たしていることもあり得る。いずれにしても、まずは分子レベルで解ける構造の解析から始める以外にない。

原子・分子の周期構造があると、X線回折実験により格子定数（周期構造の繰返し間隔・面間隔） d を求めることができる。後で詳しく説明するように、X線回折実験結果を解析することにより角層中の細胞間脂質（セラミド、脂肪酸、コレステロールなどから成る）が形成するラメラ構造の存在が明らかにされている。

模式的に図 2-1 A および B に示すように、細胞間脂質は長周期ラメラ構造と短周期ラメラ構造をとる。ラメラ周期の方向と直交する面内には、炭化水素鎖が並んだ充てん構造がある。図 2-2 A、B、C に示すように直方晶、六方晶、液体状態がある。哺乳動物では細胞間脂質が形成する構造は

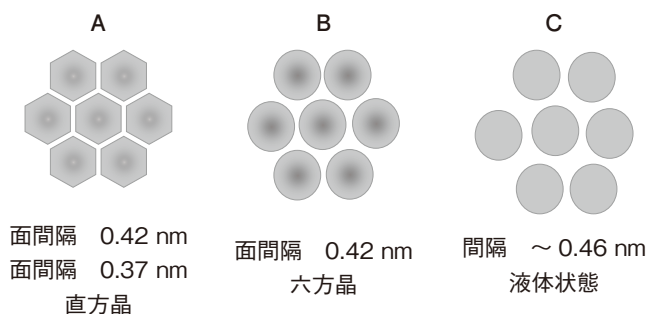


図 2-2 A 直方晶、B 六方晶、C 液体状態

ほぼ同等であり、格子定数もほぼ同じである。図 2-1 には示していないが、乱れたラメラ構造も当然存在する。これらの周期構造から成る格子面に X 線が入射すると、反射しブラッグ角 $2\theta_B$ を満たす方向に回折ピークが現れる。これはブラッグ条件と呼ばれ、ブラッグ角と格子定数(面間隔)の間には

$$2d \sin(2\theta_B/2) = n\lambda$$

の関係がある。ここで λ は X 線の波長、 n は整数である。X 線回折実験では、散乱強度は入射線からの角度の関数として観測される。この角度 2θ は散乱ベクトル S と次のような関係にある。

$$S = (2/\lambda) \sin(2\theta/2)$$

回折ピークが現れる方向の散乱ベクトルは、ブラッグ条件で与えられる。1 次反射の回折ピーク位置 ($n=1$) の S は、格子定数 d の逆数になる。散乱ベクトルの他の表し方もあるが、ここでは回折ピーク位置の逆数が格子定数と

コラム：紫外線とシミの裏話

紫外線が肌に悪いことを知っている人は多いが、どうして悪いのか説明できる人は意外と少ない。肌に悪い理由は、紫外線が皮膚を構成する細胞のDNAに傷をつけるからである。DNAに傷がつけば、がん化の危険性が高まる。実際、紫外線から皮膚を守るメラニン色素の少ない白人種には皮膚がんが多い。

実は、我々が普段浴びている紫外線は、二種類に分けられている。DNAにエネルギーが吸収されるUVBと、吸収されないUVAである。UVBはDNAに異常な結合を形成して“傷”を作り、UVAは活性酸素を発生して間接的にDNAに傷をつける。幸い、我々の皮膚には傷ついたDNAを修復する能力が備えられている。紫外線には骨粗しょう症を予防する効果もあることから、むやみに紫外線を恐れることはない。しかしながら、DNA損傷の修復能が弱い色素性乾皮症(XP)の人々にとって、日光浴は皮膚がん発症の危険性を高める行為となる。XPの人々は幼少の頃より露光部皮膚にしみが多発することから、皮膚細胞のDNAの傷がしみを誘発することが分かる。

さて、紫外線によるDNA損傷の修復が正常に起こる場合も、DNAの傷が100%元通りに修復されるわけではない。DNA損傷の修復は酵素反応であり、修復が完了するまでに数時間から24時間ほどかかる。したがって、修復の途中に細胞分裂に伴うDNA合成が起こってしまうと