

# 皮膚の Water Permeability Barrier と脂質構造について

新潟大学医学部皮膚科学教室（主任：伊藤雅章教授）

山本綾子

Lipid Structure in the Water Permeability  
Barrier of Human Epidermis

Ayako YAMAMOTO

*Department of Dermatology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Masaaki ITO)*

In any living system, control of water permeability is essential for survival. This review begins with an overview of the vast amount of work that has led to a greater understanding of the mechanisms of water permeability barrier (PB) of the stratum corneum, including the nature of stratum corneum lipids, and specifically examines the essential role of ceramides, together with the role of linoleate. The final parts of the review summarized our study of dry skin in atopic dermatitis (AD). In the study, a significant decrease in proportion of ceramide 1, which is a carrier of linoleate responsible for PB function and decreased levels of esterified linoleate of ceramide 1 were observed in AD patients.

Key words: water permeability barrier, ceramide 1, linoleate, dry skin, atopic dermatitis

乾燥性皮膚, アトピー性皮膚炎

## 1. はじめに

皮膚は、生物体と外界を隔てるバリアである。すなわち水分の喪失を防ぐと共に、機械的、化学的侵襲あるいは微生物の攻撃を防御する役割を与えられている。この

機能を果たすため、皮膚の最外層をなす表皮は独特の分化を示し、これを角化という。ここでは、ヒト皮膚の、水分透過性のバリア (water permeability barrier: PB) の機構について、著者の実験成績に最近の知験を混じえて解説する。

Reprint requests to: Ayako YAMAMOTO,  
Department of Dermatology, Niigata  
University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部皮膚科学教室

山本綾子

### 2. 表皮角質細胞層の構造

角化する表皮細胞は角化細胞と呼ばれ、母細胞層である基底層で分裂して娘細胞は有棘層に移動し、顆粒細胞層を経たのち、細胞形態が消失した角質細胞層 (stratum corneum : SC) を形成し、最終的には脱落する。正常な角化では、細胞の増殖と分化のバランスはうまく制御されていて、約4週で完全に renewal される。角化細胞が基底層から上層に向かうにつれ、ある種の遺伝子は活性化されたままあるものは抑制されるため、その構造蛋白や酵素の発現が変化し、細胞形態、代謝、脂質合成の変化をもたらす。角化の最終段階である角質細胞は、極めて扁平な細胞で、核も細胞内小器官も消失した死細胞であるが、細胞質内はケラチン線維で満たされ、cell envelope (CE) と呼ばれる約 15 nm の厚さの蛋白質層で覆われている。CE は、インボルクリンやロリクリン、コルニフィンなどの異なった蛋白質が N-ε-(γ-glutamyl)-lysine 結合や disulfide 結合によってクロスリンクし、緻密な構造を保っている。このような堅固な角質細胞が多層に積み重なることによって、皮膚は外力に対して強い抵抗力を有し、異物や微生物の侵入を防ぐことができる。しかしもし細胞と細胞の間に隙間があれば、小分子のものはすりぬけてしまう。ところが SC の細胞間は、構造の異なった脂質からなる多層構造で満たされ、これを微細構造的に観察すると CE/monolayer/bilayer/bilayer/monolayer/CE の縞模様が見られる。ひと組みの bilayer は約 4 nm の厚さを示し、炭素数30~34の hydroxyacids を持つセラミドが、向かいあって存在する。CE と接する部位では、CE の最外層でβシート構

造を示すインボルクリンのグルタミン酸の側鎖と、セラミドの脂肪酸あるいはスフィンゴシン塩基の水酸基が共有結合している (図 1)<sup>1)</sup>。この層状構造は、親水性部分に自由水を含み、PB として機能することができる。その結果ヒトは、乾燥した環境すなわち陸上においても生存が可能なのであり、皮膚の潤いも保つことができることになる。

### 3. 層板顆粒と角質細胞間脂質

表皮の脂質組成を各層別に分析すると、分化に伴って著しく変化することがわかる。すなわち、基底層ではリン脂質が主成分であるが、分化につれて分解され、それに代わってスフィンゴ脂質 (グルコシルセラミドとセラミド) とコレステロール、脂肪酸の合成が高まる。これらの脂質は、有棘層上層~顆粒層に多数観察される層板顆粒 (lamellar granule : LG) に蓄積される。LG は、径 0.1~0.3 μm の球形を呈し、膜に囲まれた内部に多層の円盤状構造物を含む (図 2)<sup>2)</sup>。この円盤状構造物は、脂質小胞が扁平化して形成されたと考えられ、ひとつの円盤は2組の脂質2重膜を持ち、両者は辺縁で連絡している。LG は、SC に移行するときに細胞膜に接着し、その内容物を細胞間隙に押し出す。その後円盤と円盤の辺縁は融合し、多層構造を成す脂質層が構成される (図 2)。この脂質は、有機溶媒を用いると、CE と結合する monolayer を除き容易に溶出し、その組成をみる事ができる。著者らが、20歳代の健常男性の前腕よりエタノールでリンスして抽出した成績によれば、セラミドが約45% (wt %) を占める他、コレステロール25%、遊離脂肪酸15%、コレステロールサルフェイトとリン脂

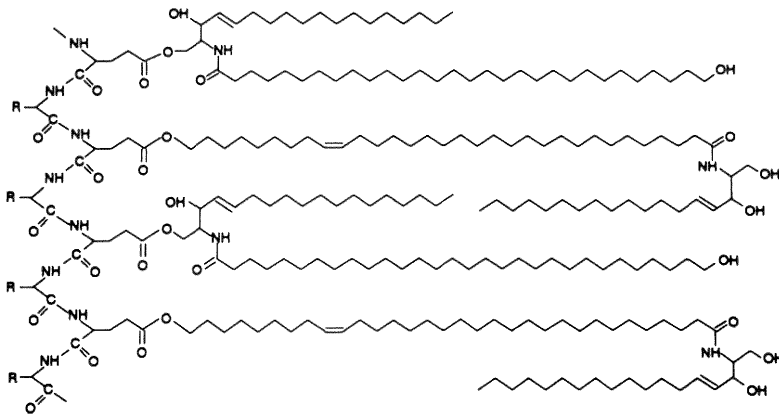


図 1 角質細胞層におけるインボルクリンとセラミドの共有結合<sup>1)</sup>

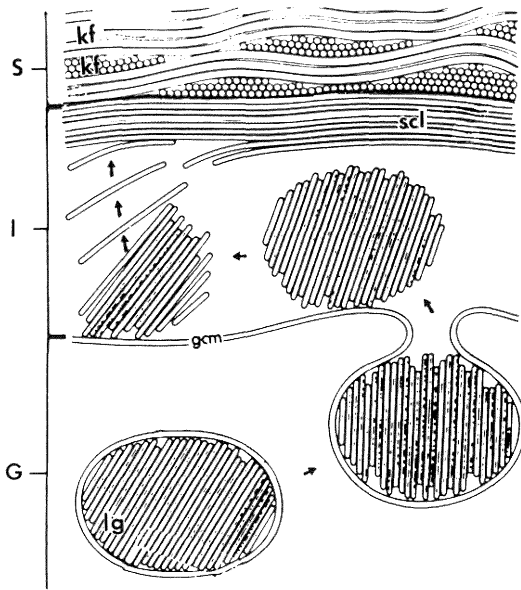


図 2 層板顆粒と角質細胞間脂質<sup>2)</sup>

S：角質細胞，I：角質細胞間隙，G：顆粒細胞，kf：ケラチン線維，scl：脂質多層構造，gcm：細胞膜，lg：層板顆粒

質がそれぞれ数%，それにわずかのフリースフィンゴンを含む。これらは一般に角質細胞間脂質 (stratum corneum lipids : SCL) と呼ばれる。

皮膚の PB が，SCL によって担われていることは，いくつかの実験的証明があるが，なかでも有機溶媒や界面活性剤で SCL を溶出すると，transepidermal water loss (TEWL) が上昇する成績が最も解りやすい。すなわち処置後の TEWL の上昇は，皮膚の PB 機能の低下を意味する。この時肉眼的には，細かい鱗屑を伴ったいわゆる乾燥性皮膚の状態を呈し，しかも高周波伝導度装置を用いて SC の水分含有量を測定すると，低い値が得られる<sup>3)</sup>。SCL の組成と PB の関係については，80年代に，ヒトとホモロジーであるブタの SCL を用いて多くの研究が成された。その結果セラミドが PB の中心的役割を果たしていることが解ったが，コレステロールや遊離脂肪酸なしでは安定した多層構造は形成されないため，先に示した3者の割合が黄金分割なのであろう。リポソームの研究成果から単純に推測すれば，コレステロールは，適切なモル比ではセラミド分子同志のパッキングのすきまにうまく fit する。後述するセラミドの構造特に構成脂肪酸の多様性についても，外界の温度，pH，

イオン強度などの厳しい条件変化において膜の単純な相転移が起きないために合目的とも考えられる。

#### 4. セラミドの構造と機能

表皮内のセラミドの合成経路は未だ不明な点も多いが，グルコシルセラミドやスフィンゴエリンから生成されると考えられる。SCL におけるセラミドは，構成する塩基や脂肪酸の違いから1〜7に分けられる (図 3)。これは，薄層クロマトグラフィーを用いて SCL 中のセラミドを分画し，ガスクロマトグラフィー—マススペクトロメトリー及び NMR を用いて構造決定したものである。このなかで最も極性の低いセラミド1は， $\omega$ -hydroxyacid にエステル結合する脂肪酸 (esterified fatty acids : EFA) を持ち，acylceramide (AC) とも呼ばれる (図 3)。表皮の LG 内に豊富なスフィンゴ脂質は，AC にグルコースが結合した acylglucosylceramide (AGC) であり，AC は，AGC が LG から押し出されるときに， $\beta$ -glucocerebrosidase によって水解されて生成される。また，CE と共有結合する  $\omega$ -hydroxyceramide もこの時 AGC から生成され，この CE-monolayer の結合を雛型に脂質多層構造が広がっていくと考えられる (図 1 と 3 を比較)。従って AGC が水解される過程は，PB の構築のために重要である。実際に  $\beta$ -glucocerebrosidase を欠損させたトランスジェニックマウスや，type 2 の Gaucher 病患者の皮膚は，著明な鱗屑を伴い，SC の脂質多層構造が不完全にしか形成されず，しかも PB 機能は低下していると報告されている<sup>4)</sup>。

AC が他のセラミド2〜7に比較してとりわけ重要な理由はいくつか考えられる。まず第1に，そのトランス形に伸びる脂肪鎖の長さが挙げられる (図 3)。すなわち AC の EFA が，層状構造においてリベットのような効果を持ち，その安定化に寄与している。第2に，EFA の組成の特異性である。表皮には不飽和脂肪酸の合成系は存在せず，従ってセラミドの脂肪酸はすべて飽和である。しかし AC の EFA のみは不飽和脂肪酸を多く含み，これらは，血液由来である。著者らが20歳代の日本人で分析した成績によれば (表 1)，約半分を不飽和が占め，なかでもリノール酸が30%近く含まれる。すなわち末梢循環より取り込まれたリノール酸は，最終的には AC の EFA として SC に存在する。リノール酸欠乏食で飼育したマウスやラットが，TEWL の上昇した落屑性皮膚を呈する古典的な実験により，リノール酸が PB にとって不可欠であることは古くから認められていたが，その機序は未だ明確ではない。セラミドは，SC におい

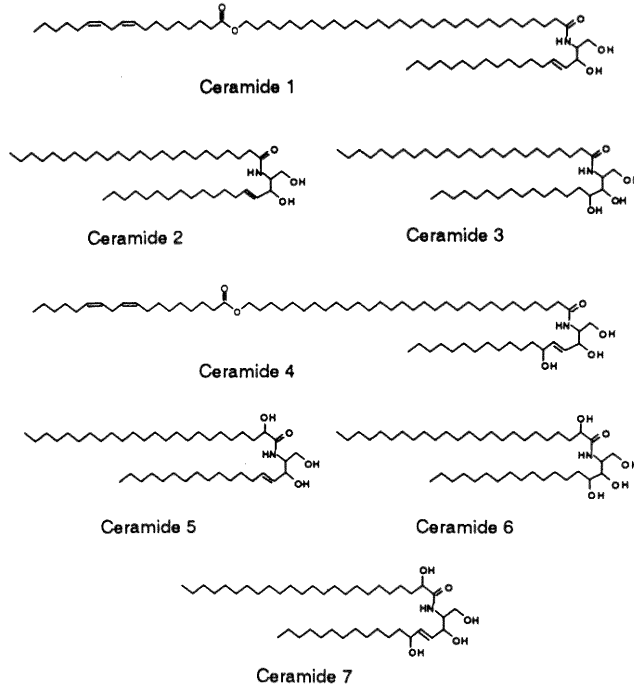


図3 ヒト角質細胞層のセラミドの構造

表1 アトピー性皮膚炎患者と健常対照者の前腕伸側の角質細胞間脂質に含まれるセラミド1にエステル結合する脂肪酸組成(%)の平均値(標準偏差)

Chain structures	アトピー性皮膚炎患者 (n=12)	健常対照者 (n=12)
14:0	0.5 (0.4)	1.5 (0.6)
14:1	0.4 (0.3)	0.5 (0.2)
15:0	0.8 (0.6)	1.3 (0.5)
15:1	1.5 (0.4)	1.7 (1.5)
16:0	16.3 (5.2)	17.6 (8.2)
16:1	4.7 (2.8)	3.8 (2.0)
17:0	3.3 (0.6)	2.6 (0.4)
17:1	1.4 (1.4)	6.6 (3.2)
18:0	21.3 (6.4)	19.7 (5.8)
18:1	17.3 (7.5)*	10.7 (5.0)
18:2	25.8 (9.8)*	29.7 (8.9)
20:0	5.9 (2.3)	3.9 (1.2)
Saturated	48.1 (14.4)	46.7 (12.6)
Monounsaturated	25.1 (11.3)	23.3 (8.3)
Diunsaturated	25.8 (9.8)	29.7 (8.9)

\*: p<0.05

て, ceramidase によってスフィンゴシンに水解される経路があるが, この他 AC は, tri-hydroxy derivative (polyoxyacylceramide) に代謝されることがラットの皮膚で示されている<sup>5)</sup>. polyoxyacylceramide は, 水と結合力が強く, さらに極性が高いために多層構造の安定化にも寄与すると考えられる. またリノール酸は 13-hydroxyoctadienoic acid にも代謝され, これが表皮の分化を制御する機能を有する. 一方フリーのスフィンゴシンは表皮の増殖を強く抑制する. 従って AC を含むセラミドは, 単に PB の担い手であるだけでなく表皮の分化と増殖を制御するセカンドメッセンジャーとして注目される. そこで現在は, セラミドを介した角化細胞のシグナル伝達系に研究の興味が移ってきている.

### 5. アトピー性皮膚炎とセラミド

アトピー性皮膚炎 (AD) 患者は, 掻痒を伴うかさついた粗造な外観の皮膚を有し, これを乾燥性皮膚あるいは atopic skin と呼んでいる. AD の乾燥性皮膚は, TEWL が上昇し, SC の水分含有量も少ない, PB の損なわれた状態である<sup>3)</sup>. この病態が, SCL 中のセラミドの組成の変化によることは, 著者らが初めて報告した<sup>3)</sup>. そ

表 2 アトピー性皮膚炎患者と健常対照者の前腕伸側の角質細胞間脂質に含まれるセラミドの平均値 (標準偏差)

セラミド	アトピー性皮膚炎患者 (n=12)	健常対照者 (n=12)
1	4.2 (2.9)*	9.9 (3.6)
2	12.7 (2.9)	15.2 (3.7)
3	18.6 (4.3)	19.0 (7.5)
4	9.9 (2.1)	7.8 (1.5)
5	27.0 (7.1)	26.1 (9.9)
6+7	27.6 (7.5)	22.0 (4.2)
総重量 μg/cm <sup>2</sup>	13.8 (3.7)	15.4 (3.8)

\*: p<0.05

れによれば前腕から抽出した SCL のセラミド 2~6 の組成に変化はないが, AC が減少していた (表 2)。しかも AC の EFA においてリノール酸の低下が認められた (表 1)。これらの結果から, 前項で述べたような機序により PB 機能が損なわれて乾燥性皮膚を呈する機序を想定した。AD における PB 機能の低下は, 皮膚の乾燥のみならず外界物質の侵入を容易にする。その結果, 一次刺激性皮膚炎や, I 型, IV 型アレルギーの発症を招くと推定される。一方セラミドは先に述べたように細胞内伝達系に重要な役割を果たしているため, 角化細胞だけでなく, T cell の機能にも関与している可能性がある。すなわちセラミドの研究は, AD のアレルギーの発症病理や治療法に新たな展開をもたらすと予想され, 筆者らも検討中である。

## 6. お わ り に

以上, ヒト皮膚の PB 機構について AD を含めて述べたが, 皮膚疾患には PB に関連したものが先天的,

後天的なものを含め多数あり, まだ総てが明らかになった訳ではない。しかもセラミドの生理活性などを含むよりダイナミックなアプローチが必要になってきている。今後の研究の発展が期待される。

## 参 考 文 献

- 1) Lazo, N.D., Meine, J.G. and Downing, D.T.: Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as  $\beta$ -sheets: a solid-state nuclear magnetic resonance study, *J. Invest. Dermatol.*, **105**: 296~300, 1995.
- 2) Wertz, P.W.: Lipids of keratinized tissues, in Bereiter-Hahn, J., Matoltsy, G.A., Richard, K.S. (eds): *Biology of the Integument*, vol 2. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1986, pp 815~823.
- 3) Yamamoto, A., Serizawa, S., Ito, M. and Sato, Y.: Stratum corneum lipid abnormality in atopic dermatitis, *Arch. Dermatol. Res.*, **283**: 219~223, 1991.
- 4) Holleran, W.M., Ginns, E.I., Menon, G.K., Grundmann, J., Fartasch, M., McKinney, C.E., Elias, P.M. and Sidransky, E.: Consequences of  $\beta$ -glucocerebrosidase deficiency in epidermis, *J. Clin. Invest.*, **93**: 1756~1764, 1994.
- 5) Nugteren, D.H., Christ-Hazelhof, E., van der Beek, A. and Houtsmuller, U.M.T.: Metabolism of linoleic acid and other essential fatty acids in the epidermis of the rat, *Biochim. Biochem. Acta.*, **834**: 429~436, 1985.