

リモネン処理による経皮吸収促進効果と処理後の皮膚バリア機能の回復に関するX線構造解析

(1. JASRI/SPring-8、2. 星薬科大)
○太田 昇¹・小幡誉子²・八木直人¹

生体と外界の界面に位置する皮膚は、脂溶性薬物などの生体内へ浸透を妨げる拡散バリアとして機能している。このバリア機能では、皮膚最外層の角層が重要とされる。ケラチンで満たされ扁平化した角化細胞が広がり重なりあって角層を形作るが、その細胞の周りで包み込むように細胞間脂質が層状に配列し、周期的なラメラ構造を形成している。細胞間脂質はセラミド、脂肪酸、コレステロールなどによる分子集合体で、ラメラ面に対して水平方向に分子の充てん構造が見出される。このようなバリア機能を担う構造体は、生体では数週間かけて細胞の角化によって形成される。一方、皮膚を通して薬物の生体内への吸収を促進させる目的で、経皮吸収促進剤を用いバリア機能を低減させる方法がある。リモネンは脂溶性薬物の経皮吸収促進剤のひとつである。リモネンの経皮吸収促進効果についてはインドメタシンの血中濃度測定によって岡部らが初めて明らかにした [1]。しかし、リモネン処理における分子レベルでの証拠は脂質構造の破壊あるいは構造の乱れにとどまっていた [2]。八田らは、液体リモネンと皮膚角層の相互作用を放射光X線回折で調べ、リモネンの細胞間脂質ラメラ構造の膨潤と充てん構造の六方晶の減少を示し、分子レベルでの相互作用を時系列による構造変化として明らかにした [3]。一方、経皮吸収促進効果の一過性つまりリモネン処理後の時間経過によるバリア機能の回復について岡部らは指摘しているが、この一過性に関する分子レベルでの構造的な証拠はいまだ示されておらず残された課題といえる。

我々は、放射光 X 線回折実験を SPring-8 のビームライン BL40B2 で行なった。皮膚角層はヘアレスマウス(Hos:HR-1)の皮膚(ラボスキン、星野試験動物飼育所)からトリプシン処理によって剥離し用いた。閉塞空間で気化したリモネンを角層に適用することでラメラ構造の膨潤と充てん構造の六方晶の減少を液体リモネン適用時と同様に観測したが、液体を作用させた場合に比べゆっくりとした構造変化を生じていた。この適用後の角層を真空ポンプで引いたデシケーター中に置き、再び気化リモネンの適用実験を行った。構造の回復が示され、再びゆっくりとした構造変化を生じた。これらの結果は、リモネンと角層の相互作用を同一試料で繰り返し計測できるばかりでなく、理想的な条件下ではあるが経皮吸収促進効果の一過性に関する分子レベルでの構造的な裏付けになり得る。

[1] H. Okabe et al., *Drug Des. Deliv.* **4** (1989) 313-321

[2] P.A. Cornwell et al., *Int. J. Pharm.* **127** (1996) 9-26

[3] I. Hatta et al., *Chem. Phys. Lipids* **163** (2010) 381-389

X-ray structural analysis of intercellular lipids in skin stratum corneum on percutaneous absorption enhancing effect of *d*-limonene and recovery of skin barrier function after limonene treatment
N. Ohta¹, Y. Obata², N. Yagi¹ (JASRI/SPring-8¹, Hoshi Univ.², noboru_o@SPring8.or.jp)

The outermost skin layer, the stratum corneum (SC), constitutes the main barrier for the fluxes of hydrophobic drugs through the skin. Here, we report on the evidence of recovery of the lipid molecular organization of hairless mouse SC after *d*-limonene treatment as a penetration enhancer. Using synchrotron X-ray diffraction experiments, we demonstrate that repeat distance of lipid lamellar and intensity ratio of orthorhombic and hexagonal lateral packing in SC change repeatedly by *d*-limonene.