

《若手研究者紹介》



薬物の経皮吸収および皮膚浸透における バリアーとしての角層とリザーバーとしての角層

杉 野 雅 浩* Masahiro Sugino

奥羽大学 薬学部

1. はじめに

自身の経歴を振り返ってもあまり面白いことはないと考えてしまい、これまではあまり真剣に過去と向き合ってきたのだが、このような執筆依頼を機会に振り返ってみると、懐かしくも苦しかった記憶が思い出された。せっかくの機会なので当時の筆者が感じていた思いをある程度隠さず告白してしまおうと思う。もしほんの一部の読者の共感が得られたのであれば、それは筆者にとって非常にありがたいことである。また、その過程で行ってきた研究内容も一緒に紹介させていただこうと思う。

2. 皮膚透過の速度論との出会い

大学3年時、特別な将来の目標を見失っていた当時の筆者は、とにかく夢中になれるものを探していた。ちょうど、研究室配属があったので、このイベントの折に何かを探してみようかなと思っていた。大変ぞんざいな言い方をすると、卒業実験のテーマは何でも良かった。強いて言うと、なるべく時間がかかるテーマであって欲しいと願っていた。このよ

うに文章にしてしまうと、筆者は非常に優秀な学生のように見えてしまうかもしれないが、学業成績は決して優秀ではなく、講義室の真ん中くらいで目立たないように過ごしていた平凡な学生であった。研究室見学の過程で、杉林堅次教授（現城西国際大学学長）が主宰されていた臨床薬物動態学研究室に足を踏み入れた瞬間、他の教室とは違う異次元空間のような雰囲気が漂っているように感じた。そして、この正体を見極めてみようと挑戦することを決断したことが、研究人生の始まりであった。研究室配属をきっかけに、筆者の学生生活は急速に変わっていった。研究室では教員の言葉はおろか、学年が一つ二つ違う先輩が話す内容ですらなかなか理解できず、それを当たり前のように交わす先輩方に憧れを抱いた。この光景に圧倒されつつも、これを理解し自分自身も何か発言してみたいと思うようになり、配属によってこのような環境に参加できたことを嬉しく思った。

研究室では、経皮吸収をテーマとした種々実験が行われていた。筆者は博士後期課程の先輩の実験手伝いを行い、その先輩には自身の卒業研究の面倒を見ていただいた。このテーマは、筆者の博士前期・後期課程の途中まで行われたが、実験結果と成果物は得られなかった。コストをかけてネガティブデータを生み出した実験結果に悩み続けたこの期間は、当初は望んでいたものだったはずなのだが、いつの間にか大変な苦痛となっていた。この結果が出せずにいた期間の合間に、藤堂浩明助手（現城西大学准教授）から経皮吸収理論や微分方程式の解法に関するヒントを与えていただき、速度論的に経皮吸収を

*2007年城西大学卒、同大学院博士前期・後期課程進学後、2012年満期退学、同年城西大学薬学部助手、2015年博士（薬学）取得、2018年奥羽大学薬学部講師、現在に至る。2007年永井財団大学院学生スカラシップ。気になっていること：Society 5.0時代の薬剤師のあり方と研究の取組み方。浅く広い知識は専門性として成り立つか？ 広域にターゲットを持たせた製剤は、新たなDDSとなり得るか？ 連絡先：〒963-8611 福島県郡山市富田町字三角堂31番1
E-mail: m-sugino@pha.ohu-u.ac.jp

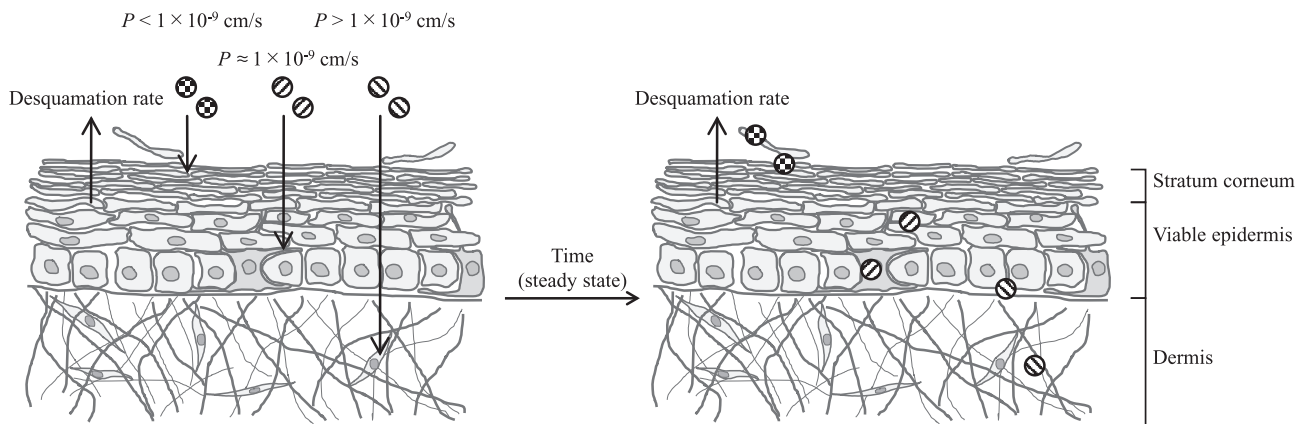


図1 落屑速度（約 1×10^{-9} cm/s）と皮膚透過係数との比較による3種類の化学物質の皮膚内局在の様子を示した模式図。透過係数の値によって、角層にとどまる物質、皮膚内部に浸透する物質、皮膚透過し吸収される物質に分類できた。P：透過実験から求めた化学物質の皮膚透過係数¹⁾。

考えられるようになっていった。また、薬学の中の薬剤学の位置づけについても考えいく過程で、薬剤学的な実験とはどのようなものかをこれまであまり真剣に考えてなかったことに気付かされた。おそらくこの期間を通じて、筆者の薬剤学研究に対する考え方の根幹が出来上がっていったのだと思う。不思議とこの最もきつかった期間が、今現在となつては非常に重要な時間であったと振り返ることができ、同時に小さなことに悩み続けていたたと自身の成長も感じる。しかし、残念ながら当時の筆者にはそんな余裕はなく、時間がどんどんと経過していくことに焦り、ここで研究テーマと学生生活にいったん終止符を打つ決断をし、従二和彦教授が主宰されていた薬剤学研究室で助手として研究・教育活動をしなが、出身研究室での研究もすることにした。次はその頃から行ってきた研究を紹介させていただきたい。

3. バリヤーとしての角層、 リザーバーとしての角層

皮膚を構成する表皮の最外層にある角層は、その特徴的な構造から異物侵入に対するバリヤーとして機能している。表皮を構成する角化細胞は、日々細胞分裂と分化を繰り返す過程で脱核し、角質細胞となる。角質細胞は、やがて落屑というかたちで皮膚から脱落し、いわゆるターンオーバーにより皮膚の恒常性を維持している。このターンオーバーにより起こる角層が脱落する速度（落屑速度）を算出し、皮膚の異物侵入に対する落屑によるカウンターフラ

ックスの寄与率を調査した。方法として、物理化学的性質の異なるいくつかの化学物質をモデル薬物として選択し、*in vitro* 皮膚透過性試験を行い、定常状態時の単位濃度あたりの皮膚透過速度（透過係数）を落屑速度と比較した。それらを皮膚に暴露する化学物質の安全性評価へ応用する研究を行った。皮膚透過が検出されなかった化学物質の透過係数は、定量下限値から求めた透過係数の上限値を用いた。化学物質の透過係数と皮膚落屑速度の大小関係から、その化学物質は皮膚に浸透し得るか、皮膚を透過し得るかどうかを判断可能であると考えた。落屑速度と比べ透過係数が小さい化学物質は角層内に存在し、同程度の化学物質は皮膚内部に浸透し主に表皮内に分布し、落屑速度と比べ透過係数が大きい化学物質は皮膚を透過・吸収されると考えた（図1）。この仮説は、透過性試験後の皮膚中化学物質濃度を測定することで検証した。角層内にとどまる化学物質は比較的安全に使用できるのに対して、表皮に分布する化学物質は局所刺激性評価が必要になり、経皮吸収される化学物質は局所刺激性と全身毒性を評価する必要があるだろうと考えられる。この考え方を使った安全性評価への応用を試みた。これらから、角層を脂質膜としてのバリヤーだけでなく、カウンターフラックスが存在する膜として角層のバリヤーを捉えることができた¹⁾。

脂溶性が非常に高い化学物質の皮膚透過を考えたとき、角層ではなく角層下の表皮や真皮がその化学物質の透過バリヤーとなることが知られており、さらにエステル結合を持つ化学物質は皮膚透過の過程

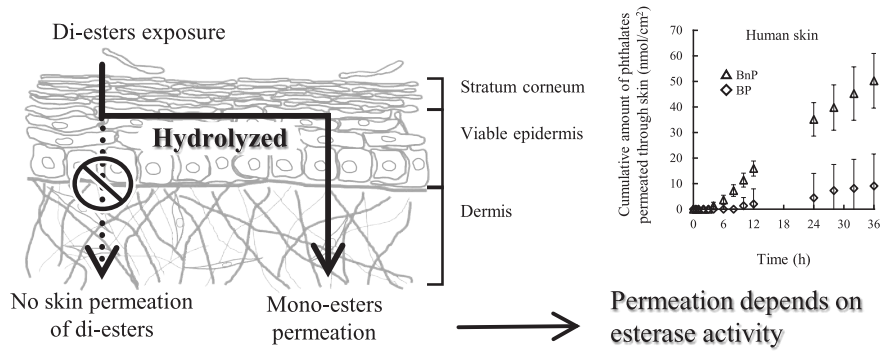


図2 フタル酸ベンジルブチル（フタル酸ジエステル）が皮膚に暴露されたときの皮膚内動態模式図と加水分解された代謝物（フタル酸モノエステル，BnP，BP）の皮膚累積透過量。エステラーゼ活性依存的な代謝物の皮膚透過がみられた²⁾。

で一部が代謝を受けることも知られている。しかし脂溶性が非常に高くかつ易代謝性構造を持つ化学物質の皮膚透過性はよく分かっていなかった。そこでフタル酸ジエステル類が皮膚に暴露されたあとの皮膚透過性を調査した。フタル酸ジエステルは透過しなかったが、代わりに活性代謝物であるフタル酸モノエステルの透過が検出された。また透過実験後の皮膚中からジエステル体は検出されなかった。エステラーゼ活性を阻害した場合、ジエステル体もモノエステル体も皮膚透過せず、皮膚内にはジエステル体のみ検出されたことから、ジエステルが皮膚透過の過程で活性代謝物が生成し、これが透過したことが分かった（図2）。また、角層を除去した皮膚にフタル酸ジエステルを暴露した場合、モノエステル体の透過量はほとんど変わらなかった²⁾。これらの結果は、フタル酸ジエステルの透過バリアーは角層ではなく、角層以下の表皮や真皮であり、そこでの加水分解速度は角層内への浸透透過速度よりも速く、代謝能依存的にモノエステル体の皮膚透過が起こることが分かった²⁾。すなわち、角層は化学物質のリザーバーとなり、表皮や真皮の持つ酵素によって代謝を受けた代謝物が経皮的に吸収される場合があることが分かった。生きた表皮および真皮がバリアーとして働くような脂溶性の高い化学物質の皮膚透過は、角層が化学物質のリザーバーとして機能している事例を発見した。この現象は角層を利用した新規DDS製剤の開発への応用が期待される。

4. 製剤や製剤基剤が膜透過性におよぼす影響

皮膚等に適用する製剤としてテープ剤間およびク

リーム剤間の比較を行い^{3,4)}、製剤基剤が与える皮膚浸透性の影響を考察した。経皮吸収型製剤では、一般的に有効成分の皮膚透過速度を主に考える必要がある。一方、局所製剤では、定常状態時は基剤中と皮膚中の薬物透過速度は等しくなると考えられることから、製剤基剤中の有効成分の拡散係数と製剤から皮膚への分配係数は、有効成分の皮膚内濃度に大きく影響を与える可能性がある。すなわち基剤の選択によって皮膚内濃度が簡単に変化してしまうことがあるため、特に局所製剤の評価には注意を要することが分かった。

現在は奥羽大学に移り、深共晶溶媒（Deep Eutectic Solvent；DES）の膜透過性に関する研究を行っている。DESとは、プロトン供与体と受容体2つの固体化合物を任意の割合で混合して得られる、室温で液体になる化合物を指し、イオン液体に似た特徴を持っている。このDESは任意の物質を溶かしやすい特徴があり、難溶解性の有効成分を溶解する溶媒としての評価が行われているが、筆者は有効成分からDESを作製し、これを製剤基剤と有効成分とを兼ね備えた物質として利用できないか考えた。DESの製剤としての有用性を考えたとき、有効成分の含有濃度の高さに着目した。有効成分自体を基剤のように扱えるため、有効成分比率が50%の製剤を調製可能であり、高い膜透過性が期待できた。予想に反し、これをシリコーン膜に適用した時の有効成分の透過量はそれほど高くなく（図3）、水溶液でも同程度の透過量が得られる程度であった。しかし、DES中の各有効成分の配合比率は変えずに塩の添加量を変え、DES構成成分のうち塩の組成を変化さ

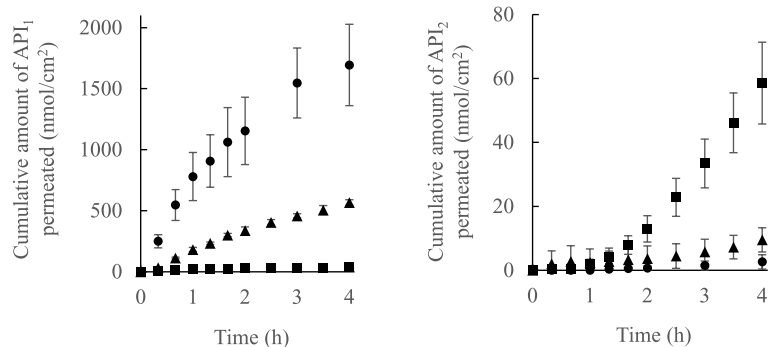


図3 2種の有効成分 (API₁, API₂) を含む深共晶溶媒をシリコン膜に適用したときの、各有効成分の累積透過量。図中の3種類のシンボルはそれぞれ組成の異なる深共晶溶媒を用いたときの透過量を示すが、いずれの組成も有効成分の添加濃度はおおよそ等しい。

せることで、有効成分透過量を制御可能と考えられる結果が得られている (図3)。今後はこのメカニズムの解明とDESを用いた製剤開発に資する研究を行っていききたい。

5. おわりに

本稿ではこれまで筆者が研究環境の変化の中で感じてきた思いと、皮膚透過に関する研究を紹介してきた。この他にも臨床現場との研究や学生教育等全てのことを通じて現在の筆者が形成されたのだなと執筆中に気付くこともあり、改めて多くの方々との接点によってここまで歩んでこれたのだなと再認識できた。このような関係に対して感謝の意を伝える一つの手段として、これからも研究・製剤開発・薬剤師教育に微力ながら貢献していきたいと思う。

最後に、筆者の研究人生の中で、学部生の頃から現在に至るまで研究へ取り組む姿勢を示し、薬剤学分野へ導いてくださり、経皮吸収の速度論的な解釈をご享受いただき、色々なご迷惑をおかけするなか継続的にサポートしていただきました。城西国際大学薬学部 杉林堅次教授、城西大学薬学部 藤堂浩明准教授をはじめ、これまでお世話になった、城西大

学 従二和彦教授、関俊暢教授、日本赤十字社医療センター薬剤部長 細谷治先生、城西大学 大島新司准教授、奥羽大学薬学部 渡邊哲也准教授、また、多くの先生方ならびにそれぞれの研究室の卒業生に感謝申し上げます。末筆ながら、このような貴重な執筆の機会をいただいた、城西大学 井上裕教授、ならびに薬剤学編集委員の皆様にご心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) M. Sugino, H. Todo, T. Suzuki, K. Nakada, K. Tsuji, H. Jinno, K. Sugibayashi, Safety prediction of topically exposed biocides using permeability coefficients and the desquamation rate at the stratum corneum, *J. Toxicol. Sci.*, **39**, 475–485 (2014).
- 2) M. Sugino, T. Hatanaka, H. Todo, Y. Mashimo, T. Suzuki, M. Kobayashi, O. Hosoya, H. Jinno, K. Juni, K. Sugibayashi, Safety evaluation of dermal exposure to phthalates: Metabolism-dependent percutaneous absorption, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **328**, 10–17 (2017).
- 3) 杉野雅浩, 三上充宏, 石原智樹, 細谷 治, 従二和彦, 各種リドカインテープ製剤の粘着特性, 薬物放出性及び皮膚透過性に及ぼす粘着基剤の影響, *薬学雑誌*, **135**, 977–985 (2015).
- 4) Y. Inoue, A. Shimura, M. Horage, R. Maeda, I. Murata, M. Sugino, K. Juni, I. Kanamoto, Effects of the properties of creams on skin penetration, *Int. J. Pharm.*, **5**, 645–654 (2015).