

(70)

氏名(生年月日) <sup>ミズ</sup>水 <sup>シマ</sup>嶋 <sup>ジュン</sup>淳 <sup>イチ</sup>一  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第2029号  
 学位授与の日付 平成13年1月19日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 **Effect of surfactants on human stratum corneum: electron paramagnetic resonance study**  
**(界面活性剤のヒト角層に及ぼす影響: 電子磁気共鳴法による研究)**  
 論文審査委員 (主査) 教授 川島 眞  
 (副査) 教授 村木 篁, 内山 竹彦

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

電子磁気共鳴(EPR)は、物質中の不対電子が電磁波を吸収することを利用し、分子レベルの情報を測定する手法である。皮膚科領域では死体(cadaver)皮膚を処理した角層(C-SC)を用い、角層脂質の流動性の評価法として応用されてきた。今回、シアノアクリレートレジンをを用いてストリッピングしたヒト角層(S-SC)を用いたEPR法を開発し、この手法を角層の状態分析法として確立するため、界面活性剤の角層への影響を測定し、C-SCを用いた手法、経表皮水分喪失量(TEWL)、角層水分量(WC)と比較、検討した。なお、界面活性剤により障害された角層では、TEWLは上昇、WCは上昇ないし低下することが知られている。

#### 〔対象および方法〕

同意の得られた健常男性5名を対象とし、三種の界面活性剤 sodium lauryl sulfate (SLS), stearyl trimethyl ammonium chloride (MSAC), L-arginine hydrochloride 誘導体 (HEA) の1%水溶液200 $\mu$ lを前腕に密封貼布24時間後(day1)と48時間後(day2)にTEWL, WCを測定し、その後S-SCを採取した。角層には不対電子がないため、角層脂質の構成成分である脂肪酸に不対電子を導入した化学構造を持つ5-doxy stearic acid (5-DSA)の水溶液で30分反応させラベルし、25mWの電磁波を照射し不対電子による吸収量を記録し、脂質の流動性の指標として秩序度 $\underline{S}$ ( $\underline{S}$ )を算出した。C-SCも24時間界面活性剤で処理後EPRを測定した。対照として蒸留水を用いた。 $\underline{S}$ は分子中の不対

電子の動き易さの指標で、自由に分子運動ができる水溶液中では0、固体中など高度の運動制限下では1となる。正常角層では0.80~0.85の値をとる。

#### 〔結果〕

C-SCを界面活性剤処理後に得られた $\underline{S}$ (C- $\underline{S}$ )は、SLS 0.33, MSAC 0.55, HEA 0.68, 対照 0.85だった。界面活性剤貼布部のS-SCから得られた $\underline{S}$ (S- $\underline{S}$ )は、それぞれ0.72, 0.76, 0.77, 0.81で、両者間に“C- $\underline{S}$ =-3.883+5.833 S- $\underline{S}$ ”と相関を認めた。day2のTEWLは、SLS 55.7, MSAC 19.9, HEA 14.7, 対照 8.3, WCはそれぞれ53, 35, 40, 53で、S- $\underline{S}$ とTEWL, WCとの相関係数は0.708, 0.160だった。

#### 〔考案〕

新しい手法によるS- $\underline{S}$ はC- $\underline{S}$ と高い相関を認め、角層流動性測定の有用な手法と考えた。両者の差は、界面活性剤処理法の違いや生体回復能によると考えた。S- $\underline{S}$ とTEWLはよく相関した。TEWLは角層脂質のバリア能を反映し、脂質中にラベルされる5-DSAを用いて算出される $\underline{S}$ は、TEWLと同様に界面活性剤による角層脂質の構造変化を反映すると考えた。一方WCは、角層中のアミノ酸やケラチン蛋白によるため、 $\underline{S}$ との相関は低いと考えた。

#### 〔結論〕

EPR法による新しい角層脂質の流動性の測定法を確立し、角層の状態分析法の一つとして有用であることを確認した。各種外用剤の安全性の検討法として応用しうると考えた。

## 論文審査の要旨

電子磁気共鳴 (EPR) 法という電子レベルの状態分析法を用い、角層脂質の流動性を評価した。EPR 法を用いた界面活性剤の角層への影響の評価は、従来は死体皮膚を処理して得た角層シートを界面活性剤で処理後、EPR を測定していた。今回、ヒト前腕に界面活性剤を 24 時間密封貼布後、同一部位から角層をストリッピングし、EPR を測定する新しい手法を開発し、実際の生体反応に近い形での評価が可能になった。この手法を角層脂質の流動性の分析法として確立するため、従来の手法ならびにすでに状態分析法として確立されている経表皮水分喪失量 (TEWL) などと比較検討した。新しい手法と従来の方法から得られた結果とは高い相関を認め、かつ角層のバリア機能を反映する TEWL とも高い相関を示した。

EPR 法による新しい角層脂質の流動性の測定法を確立し、角層の状態分析法の一つとしての有用性を確認した学術上極めて意義の高い論文である。

### 主論文公表誌

Effect of surfactants on human stratum corneum: electron paramagnetic resonance study (界面活性剤のヒト角層に及ぼす影響：電子磁気共鳴法による研究)

International Journal of Pharmaceutics Vol 197 193-202 頁 (2000 年 2 月発行) 水嶋淳一, 川崎由明, 田保橋建, 北野 建, 坂本一民, 川島眞, Roger Cooke, Howard I. Maibach

### 副論文公表誌

- 1) Hereditary progressive mucinous histiocytosis (Hereditary progressive mucinous histiocytosis の 1 例). *Int J Dermatol* 36(12):958-960(1997) 水嶋淳一, 檜垣祐子, 及木田俊辰, 川島 眞
- 2) Dormant melanocytes in the dermis: do dermal melanocytes of acquired dermal melanocytosis exist from birth? (後天性真皮メラノサイトーシスの真皮メラノサイトは生下時から存在する?). *Br J Dermatol* 139(2): 349-350 (1998) 水嶋淳一, 及木田俊辰, 檜垣祐子, 堀越貴志, 川島 眞
- 3) Ichthyosiform sarcoidosis (魚鱗癬様サルコイドーシス). *Eur J Dermatol* 7(5):365-366 (1997) 水嶋淳一, 及木田俊辰, 檜垣祐子, 川島 眞
- 4) Dermatofibrosarcoma protuberans of the sole (足底に生じた隆起性皮膚線維肉腫). *Dermatology* 192(3):280-282(1996) 水嶋淳一, 及木田俊辰, 檜垣祐子, 川島 眞
- 5) Basal cell carcinoma of the vulva with lymph node and skin metastasis: Report of a case and review of 20 Japanese cases (リンパ節と皮膚転移を生じた外陰の基底細胞癌—1 例報告と本邦 20 例の検討). *J Dermatol* 22(1):36-42(1995) 水嶋淳一, 大原國章
- 6) A case of giant cell tumor of the tendon sheath developing on the palm (手掌に生じた腱鞘巨細胞腫の 1 例). *J Dermatol* 21(10):776-778(1994) 水嶋淳一, 及木田俊辰, 大江麻里子, 川島 眞