

エレクトロポレーション適用後の皮膚バリア回復機能に及ぼす種々添加物の影響

○ 山口 香、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大薬)

【背景・目的】皮膚局所作用や全身作用を目的とした薬物や化粧品の有効成分の適用部位として皮膚は大変注目されている。しかしながら、皮膚の最外層に位置する角層のバリア機能は非常に高く、一部の薬物を除いてその透過性は十分ではない。そのため、化学的促進法や物理促進法による透過性の改善が行われている。たとえば、電場を利用したエレクトロポレーション (EP) は、角層に新規薬物透過ルートを形成し皮膚透過性を改善する手段として注目されている。我々はこれまでに、EP 適用時の薬物透過性に及ぼす電場の影響¹⁾や EP による薬物の皮膚透過促進に及ぼす塩化カルシウムなどの無機イオンの影響²⁾について検討を行ってきた。しかしながら、新規透過ルートの形成により低下した角層バリア機能は外界から様々な有害物質や病原微生物の体内への侵入をも許すことにつながるため、バリア機能を正常な状態に戻すことが非常に重要と考えられている。塩化カルシウムなどによる EP の促進効果の増強作用はバリア回復の遅延が関与していると示唆されているため、角層バリア機能の回復が、表皮中のカルシウムイオン濃度に関係するのではないかと考えた。また、正常な皮膚はマイナスの表面電位を有することから、本研究では陽イオン交換樹脂であるケイキサレート® (KXL) 及び負のゼータ電位を有する Polybead® sulfate microspheres (PSMS) をモデル添加物として用い、EP 適用後の皮膚抵抗値および薬物透過性の変化を測定することでバリア機能の回復効果を評価した。

【方法】EP 適用方法: 雄性ヘアレスラットの腹部皮膚に板状の Ag 電極 2 枚を並行に貼りつけ、150mM 塩化ナトリウム水溶液存在下で 50 V の電圧を 1 秒間隔で 10 回負荷した。

皮膚電気抵抗の測定: EP 適用後、PSMS、KXL を塗布し 20 分間放置した後、適用部位に Ag/AgCl 電極を接続し、Impedance meter (ADVANCE, 東京)を用いて皮膚抵抗値を測定した。

In vitro 皮膚透過実験: モデル薬物としてカルセインナトリウムを用い PSMS 又は KXL を添加し、EP 適用後のヘアレスラットの腹部摘出皮膚透過性をフランツ型拡散セルを用いて評価した。

【結果・考察】EP 適用直後の皮膚抵抗は EP 適用前の約 40%まで低下し、2 時間後には約 60%、6 時間ではほぼ元の値まで回復した。一方で、PSMS を EP 適用部位に塗布した場合は、EP 適用 2 時間後に約 85%まで回復し、PSMS 非適用群と比較して有意な差が認められた ($p < 0.05$)。しかしながら、KXL を塗布した場合、EP 適用 2 時間後の皮膚抵抗は約 75%まで回復する傾向が見られたが、KXL 非適用群との有意差は認められなかった。

EP 適用後 4 時間目から 6 時間目におけるカルセインの flux は PSMS または KXL を適用した場合、添加物非適用群と比較してそれぞれ約 1/4、1/2 に低下した。以上の結果から、EP 適用後に陽イオン交換樹脂や負のゼータ電位を有する物質を適用することにより、低下した角層バリア機能をより短時間で回復させる可能性が示唆された。

【引用文献】

- 1) K. Mori, T. Hasegawa, S. Sato, K. Sugibayashi, *J. Control. Release*, **90**, 171-179 (2003).
- 2) Y. Tokudome, K. Sugibayashi, *J. Control. Release*, **95**, 267-274 (2004).