

外的環境ストレスによる皮脂の酸化と 質量分析による機構解明制御

東北大学大学院農学研究科 食品機能分析学 伊藤 隼哉・仲川 清隆

1. はじめに

ヒトの皮膚は人体で最大の臓器であり、外界と生体内部を隔てる最前線として、外的環境ストレスに常時曝露されている。皮膚は単なる物理的な覆いではなく、角層による物理的バリア、皮脂膜による化学的バリア、抗酸化分子による酸化防御、自然免疫応答、さらには常在菌叢との相互作用を介して、外的刺激に対する防御と生体恒常性の維持を担う高度な防御システムである。このような外的環境ストレスに曝されやすい皮膚において、皮脂は最外層の脂質層として物理的バリアに機能し、皮膚を保護する重要な役割を担っている。皮脂は皮脂腺及び表皮角化細胞由来の脂質が混合したものであり、トリアシルグリセロールや脂肪酸、ワックスエステル、スクアレン (SQ)、コレステロールエステルなどの脂質クラスから構成されている^{1) 2)}。

皮膚が直面する外的環境ストレスは多様であるが、皮膚表面における酸化反応という観点からは、大きく「光線ストレス」「大気環境ストレス」「生物学的ストレス」の3つが挙げられる。光線ストレスとして、太陽光に含まれる紫外線、特にUVA及びUVBは、皮膚細胞のDNAやタンパク質に直接・間接的に影響を与えるのみならず、皮膚表面や内部に存在する光増感剤 (e.g., ポルフィ

リン類) と反応し、活性酸素種を産生させる^{3) 4)}。その中でも、一重項酸素は反応性が高い活性酸素種であり、皮脂を構成する脂質の酸化に大きく関与する。また、近年注目されているブルーライトを含む可視光も、光感受性物質を介した酸化反応に関与する可能性があり⁴⁾、紫外線領域に限らない光環境全体を皮膚酸化ストレスの要因として捉える必要がある。大気環境ストレスの代表としては環境汚染物質 (排気ガス、PM2.5、たばこの煙など) が挙げられ、皮膚表面に付着し、酸化反応や炎症応答を誘導する要因となる⁵⁾。また、私たちのエネルギー生産に不可欠な大気中の酸素も大気環境ストレスとなり、脂質の自動酸化に関与する^{6~8)}。そして、皮膚表面に存在する多様な常在菌は、宿主と共生関係を築く一方で、その代謝産物が皮膚表面の化学反応に影響を及ぼし、生物学的ストレスとなる。

重要な点として、これらのストレスが皮膚上で別々に発生するわけではなく相互作用も生じる。例えば、常在菌が産生したポルフィリンに太陽光などの光が照射されることで一重項酸素が発生し⁹⁾、これにより皮脂が酸化される。また、大気中の酸素や環境汚染物質は、脂質ラジカルの発生や連鎖的な脂質酸化の原因になり得る。すなわち、皮膚表面は、光、酸素、汚染物質、微生物代謝産物、皮脂脂質が共存する反応場であり、外的環境

ストレスの影響を受けやすい部位といえる。

皮脂を構成する脂質は、外的環境ストレスによって酸化されることが知られており、太陽光とポルフィリンによる一重項酸素酸化や、大気中の酸素が熱や遷移金属イオンを介して誘導するフリーラジカル酸化によって脂質ヒドロペルオキシドが生成し、ニキビやシワ、色素沈着といった皮膚障害に密接にかかわることが示唆されている^{10~12)}。そのため、皮脂中の脂質がどのような酸化機構（一重項酸素酸化、フリーラジカル酸化など）を介して酸化されているかを正確に理解することは、外的環境ストレスから皮膚を守る「皮膚防御技術」の開発において重要である。本稿では、ヒト皮脂における脂質酸化機構の解析を紹介する。特に、皮脂中で酸化されやすいSQと、皮脂中に含まれる遊離脂肪酸（リノール酸）に着目し、SQヒドロペルオキシド（SQOOH）及びリノール酸ヒドロペルオキシド（LAOOH）の酸化メカニズムに関する著者らの知見を中心に紹介したい。

2. 研究の目的

2.1. SQの酸化と皮膚への影響

SQは6つのイソプレン単位から構成される直鎖状テルペノイドであり、コレステロールをはじめ

生に関与することが報告され^{18~21)}、動物モデルでは炎症性ニキビ、シワ形成、色素沈着などとの関連が示唆されている^{10~12)}。したがって、SQOOHは単なる酸化のマーカーではなく、実際に皮膚機能に影響を与えることが示唆されている。SQOOHには、ヒドロペルオキシ基（-OOH基）の結合位置が異なる複数の位置異性体が存在する。具体的には、2-OOH-SQ、3-OOH-SQ、6-OOH-SQ、7-OOH-SQ、10-OOH-SQ、11-OOH-SQの6種が知られている^{22) 23)}（図1）。SQが一重項酸素酸化を受ける場合には、6種のSQOOH異性体が生成する。一方、フリーラジカル酸化では、主に分子末端側の水素引き抜きに由来する2-OOH-SQ及び3-OOH-SQが優先的に生成する²⁴⁾。このように、SQOOH異性体の組成は、皮脂中SQがどの酸化機構を経て酸化されたのかを推定するための「分子指紋」として利用できる^{24) 25)}。ただし、これらのSQOOH異性体解析に関して、質量分析を用いた従来法では皮脂中にSQOOHが存在すること、あるいは総量としてどの程度存在するかを評価することは可能であっても、これらの異性体を十分に区別して定量することは困難であった。

その中で我々の研究グループでは、質量分析

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。