

皮膚保護機能を備えたストーマ装具開発を目指した粘着性ゲル中に  
おけるセラミドと高級アルコールの相溶性の構造的な研究  
Structural study of miscibility of ceramides and higher alcohols in adhesive gels aimed  
at developing stoma appliances with skin protection function

高橋 浩<sup>1,\*</sup>, 渡邊亮太<sup>2</sup>, 久保貴史<sup>2</sup>

<sup>1</sup>群馬大学 大学院理工学府 理工学基盤部門, 〒371-8510 前橋市荒牧町 4-2

<sup>2</sup>アルケア株式会社 医工学研究所, 〒131-0046 東京都墨田区京島 1-21-10

Hiroshi Takahashi<sup>1,\*</sup> Ryouta Watanabe and Takashi Kubo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gunma University, 4-2 Aramaki, Maebashi, 371-8510, Japan

<sup>2</sup>ALCARE Co., Ltd., 1-21-10 Kyujima, Sumida-ku Tokyo, 131-0046, Japan

## 1 はじめに

人工肛門（ストーマ）保有者は、日本に、20 万人以上いると言われている。ストーマに装着する器具は、ストーマ装具と呼ばれていて、直接皮膚に貼り付く板(面板)と便を受け止める袋(パウチ)から作られる。パウチの交換の都度、面板を皮膚から引き剥がす必要がある。この着脱の繰り返しが刺激となって皮膚が炎症を起こすことに悩まされているストーマ装具の利用者も多い。特に皮膚が弱っている高齢者では深刻な問題である。

そこで、面板の接着面を構成する粘着性ゲルに皮膚保護成分を添加することで、皮膚炎発症を軽減できるのではないかと考え、我々は、皮膚の角質層の主要成分で、皮膚のバリア機能の要と目されているセラミドを、粘着性ゲルに配合する処方を試みている。これまでのアルケア社内の検討では、セラミドを単独で処方するよりも、助剤の添加によって、皮膚保護効果が強化される可能性があることを示唆する結果が得られた。

助剤として、界面活性剤や高級アルコールの使用を検討してきている。皮膚バリア機能の要であるセラミドは角質層内でラメラ構造を取っている[1]。そこで、本研究では、高級アルコールとセラミドを粘着性ゲル基材に混ぜ込んだ時、ゲル内でどのような構造を取るか、および、両者が相溶性を示すかを X 線回折により調べ、ゲル内のセラミド集合体の構造および、助剤との相溶性が、皮膚保護機能と相関するかを検討するための基礎的な知見を得ることを目的とした。

## 2 実験

X 線回折実験は、高エネルギー加速器研究機構・放射光科学研究施設 PF-BL10C および SPring8 の小角散乱・回折ビームラインの BL40B2 で行った。波長は PF-BL10C では、0.10 nm、SPring8-BL40B2 では、波長 0.082 nm の放射光ビームを使用した。検出器は PF-BL10C では、Dectris 社製の PILATUS2M、SPring8-BL40B2 では、Rigaku 社のイメージングプレート検出器 (R-AXIS IV++) で記録した。カメラ長

の算出はベヘン酸銀を使って行った。露光時間は 20 秒から 90 秒の範囲であった。カメラ長は両ビームライン共に約 0.50 m であった。

セラミドは、天然セラミドと同じ光学異性体の合成セラミド (2S,3R)-2-Octadecanoylamino-octadecane-1,3-diol を使用した。高級アルコールとしては、ステアリルアルコール (C18OH)、ミリスチルアルコール (C14OH)、オレイルアルコール、オクチルドデカノールの 4 種を検討した。粘着性ゲルには、アクリル系紫外線硬化樹脂 acResin® を使用した。

サンプルは、製品加工過程における温度操作を考慮し作製した。セラミド、または事前に融解混合させたセラミドと添加剤の混合物を、ゲル基材の樹脂と一緒にし、その後、セラミドの融点以上の温度まで加熱することで、両者を混合させた。次に、この融液を約 250  $\mu\text{m}$  で塗工して、紫外線照射し重合反応を起させて固化させた。その後、同サンプルをカットして貼り合わせて 2 枚分の厚み (約 500  $\mu\text{m}$ ) のサンプルを作製した。そのシート・サンプルを、温度 60°C において数日間保った後、再び室温に戻し、測定は 25°C で行った。サンプル温度は、Instec の HCS302 加熱冷却ステージを使ってコントロールした。添加剤として加えた高級アルコール量は、セラミドに対して、全て質量比で 10:90 (セラミド:高級アルコール) とした。

## 3 結果および考察

図 1 に、セラミド・ステアリルアルコール (C18OH) を含む粘着性ゲルシートとセラミド・ミリスチルアルコール (C14OH) を含む粘着性ゲルシートからの小角領域の X 線回折像を示した。図の上の曲線がステアリルアルコール (C18OH) 系で、下の曲線が、ミリスチルアルコール系 (C14OH) である。横軸  $Q$  ( $\text{nm}^{-1}$ ) は、散乱ベクトルの大きさと、周期  $d$  (nm) とは、 $Q = 2\pi/d$  の関係にある。図 1 において、C14OH 系、C18OH 系の両者で見られる  $Q = 4.5$  ( $\text{nm}^{-1}$ ) を中心とする幅広いピークは、基材である粘着性ゲルシートからの散乱に対応する。それ以外の比較的鋭い反射は、セラミド・高級アルコール構造

体からの回折、つまり、ブラック反射ピークである。

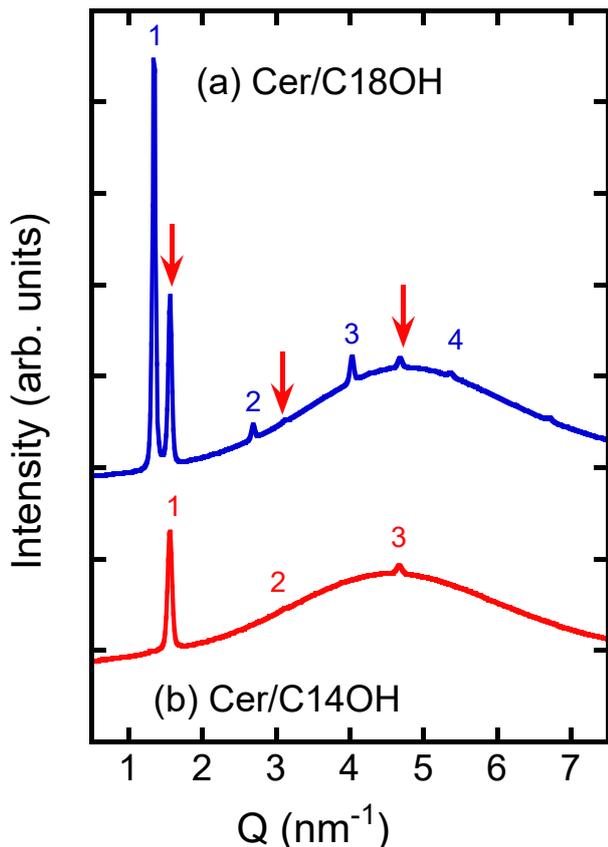


図1：セラミド・高級アルコールを含む粘着性ゲルシートからのX線回折像。詳しくは本文参照。

C14OH系で、1, 2, 3と数字を振ったピークの $Q$ の値は、1 : 2 : 3の整数比になっており、系内でラメラ構造が形成されていることを示している。そのラメラ周期は、4.04 nmと計算される。C18OH系においても、誤差の範囲内で、同じ位置にブラック反射ピーク（図1において、矢印で示したもの）が観察される。C18OH系では、それとは別の1 : 2 : 3の整数比の反射が観察される。その周期は、4.75 nmであった。この周期から判断すると、これは、C18OHの $\alpha$ 型結晶由来であると考えられる。 $\alpha$ 型結晶の周期は、4.99 nmであると報告されている[2]。

他のところ[3]でデータを示したが、オレイルアルコール系、オクチルドデカノール系でも、2次、3次反射強度は極めて弱いものであったが、C14OH系で観察されたのと、ほぼ同じ位置に、ラメラ反射が観察された。セラミドの粉体（結晶）のX線回折パターンとの比較から、それらの反射は単独のセラミド由来であると考えられる。セラミドの粉体（結晶）で観察される周期は4.07 nmであり、完全には一致しないが、ゲルの存在が多少、周期に影響を与えている可能性もある。

いずれの場合でも、セラミドの単体の反射ピークが観察されたことから、粘着性ゲル中において、温

度60°Cにおいて数日間保持するという温度処理を行うと、ここで検討した4種類の高級アルコールは、セラミドとは相溶せずに、セラミドが分離することが分かった。

分離した、もう一方の成分である高級アルコールに関しては、ステアリルアルコールの場合では、ステアリルアルコール結晶由来の反射が明確に観察されたが、他の系では、そのような反射は観察されなかった。オレイルアルコール、オクチルドデカノールは、温度25°Cで液体状態なので、セラミドと分離すると、粘着性ゲル内でも液体状態となりX線回折ピークを与えないことは、自然である。これに対して、ミリスチルアルコールの融点は約40°Cであるから、ステアリルアルコールと同様に、結晶由来の反射が観測されると予想される。しかしながら、ミリスチルアルコールの結晶が $\alpha$ 型であるとする、その周期は3.97 nmと報告されており[2]、セラミドの周期と極めて近いために、分離が出来ていない可能性が考えられる。

#### 4 まとめ

粘着性ゲル内での、セラミドと高級アルコールの構造・相溶性をX線回折で調べたが、本研究で取り扱った4種類の高級アルコールは、皆、温度60°Cの熱処理を行うと、セラミドからは分離することが分かった。また、その周期から温度25°Cで、融点以下の高級アルコールの場合、粘着性ゲル内で $\alpha$ 型の結晶を形成することが示唆された。また、セラミドの方は、安定結晶に近い構造であった。温度60°Cの熱処理は、粘着性ゲルを作製する過程で必要なものであるが、時間や温度を変えることで、セラミドと高級アルコールの分離を防ぐことができるかを、検討する予定である。

#### 謝辞

PFスタッフの方々、特に清水伸隆准教授、五十嵐教之准教授には、光学系調整、検出系システムの改善において、大変にお世話になりました。ここに感謝致します。

#### 参考文献

- [1] B. Forslind, M. Lindberg, "Skin, Hair, and Nails", Marcel Dekker, New York, (2004) pp.1–23.
- [2] 佐藤清隆, 小林雅通, 脂質の構造とダイナミクス, 共立出版, 東京, (1992) 第3章, pp.50–98.
- [3] 高橋 浩, 渡邊 亮太, 神原 紀之, SPring-8/SACLA 利用研究成果集 (in press).

\* hirotakahashi@gunma-u.ac.jp