

21世紀へのメッセージ

—— 新しい価値の創造 ——

A message for the 21st century
- Creating New Value -

1997

化粧品技術者会発足50周年記念誌

CONTENTS

あいさつ	P4	化粧品技術者会発足50周年を迎えて —新しい価値の創造は私たちの使命— ●日本化粧品技術者会 会長 尾澤 達也
カラーグラビア	P8	21世紀へのメッセージ
【第1幕 心理・文化】	P18	美の共進化ゲーム ●工作舎 十川 治江
	P24	人の顔、仏像の顔、コンピュータの顔 —その内面美を求めて— ●東京大学 工学部電子情報工学科 原島 博
	P32	心理学から見た内面美と化粧 ●聖心女子大学 文学部 松井 豊
	P40	笑顔と口もとの美 ●日本歯科大学 松尾 通
	P48	愛は脳を活性化する—成長の要因とは何か— ●理化学研究所 脳科学総合研究センター 松本 元
	P56	何が・どうなる・どうやって —化粧品の有用性評価をめぐる— ●東京医科歯科大学 難治疾患研究所 情報医学研究部門 (臨床薬理学) 津谷 喜一郎
【第2幕 科学・技術】	P72	膜乳化技術の現状と可能性 ●宮崎県工業試験場 化学部 中島 忠夫
	P79	高分子電解質の複合効果が化粧品開発の一助に ●筑波大学 化学系有機物理化学 古澤 邦夫
	P86	既存の界面活性剤の高機能、新機能を計ろう ●横浜国立大学 工学部 国枝 博信
	P92	私の界面化学雑感 ●東京理科大学 理工学部工業化学科 阿部 正彦
	P100	皮膚科学の研究における生体計測工学の今後の展望 ●東北大学 医学部皮膚科教室 田上 八朗
	P135	細胞接着・細胞骨格から見た角化機序に関する研究の現状と将来 ●岐阜大学 医学部皮膚科 北島 康雄
	P164	期待されるケラチン遺伝子 ●東京大学 医学部皮膚科 大槻 マミ太郎

【SCCJ50年のあゆみ】

- P172 Short Commentary
●Boston University School of Medicine Department of Dermatology
Barbara A.Gilchrest
- P183 元気な研究者のために：化粧品は皮膚の内部を変えられる
●九州大学 医学部皮膚科教室 今山 修平
- P190 香りに対する人間の認知・行動に関する
新しい客観的計測法の研究
●電子技術総合研究所 大阪ライフエレクトロニクス研究センター
生体エレクトロニクス研究室 外池 光雄
- P200 化粧品工業と環境, 安全関係法
-
- P214 SCCJ50年のあゆみ
- P224 会員数の推移
- P225 歴代会長・副会長一覧表
- P226 IFSCC加盟国と会員数
- P228 SCCJ総会開催記録
- P229 SCCJセミナー開催記録
- P232 IFSCC, ASCS大会開催記録
- P233 IFSCC, ASCS国内報告会記録
- P234 IFSCC AWARD記録(1970年～1996年)
- P236 SCCJ優秀論文表彰(1981年～1997年)
- P240 日本化粧品技術者会誌(SCCJ Journal)から見た研究動向
- P242 SCCJ研究討論会開催記録(1976年～1997年)
- P256 日本化粧品技術者会規約
-
- あとながき P259

**In Celebration of the 50th Anniversary
of the Society of Cosmetic Chemists of Japan**
Our Responsibility to Create New Value as we Approach the 21st Century

Tatsuya Ozawa, Ph.D.
President
Society of Cosmetic Chemists of Japan

It is a pleasure to be able to celebrate the 50th anniversary of the Society of Cosmetic Chemists of Japan. Today we have over 1,000 members, and we are therefore competing with France for the number 2 position after the US in terms of total membership. We are also proud that our scientific capacity has been recognized to be at the world class level, an achievement due to the dedicated efforts of each member and our supporting member companies.

One certain trend as we enter 21st century is the rapid aging of society. The challenge of dealing with an increasingly aged society is a worldwide problem calling for cooperation with our fellow member societies from around the world.

In the coming century, cosmetics will no doubt play a new and important role. Cosmetics are no longer simply cosmetics in the traditional sense. Although different from pharmaceuticals, cosmetics are steadily assuming a functional role that is growing more similar to that of pharmaceuticals. Cosmetics are of course generally much milder than pharmaceuticals and improve health maintenance and preventative care. Cosmetics today, however, treat not just the surface of the skin and stratum corneum but also work deeper into the epidermal and dermal layers. Dermatologists who are familiar with cosmetics science recognize the important positive role and effectiveness of cosmetics.

In addition to the new frontiers opened up by multidisciplinary research, the time has also come for greater cooperation between academia, industry and government in terms both research and development of regulation. It is often by crossing these traditional boundaries and working together that new breakthroughs are made for the benefit of society.

Finally, cosmetics and Fragrance have always played a key role in enhancing the human spirit in a positive way. We now know that in addition such tangible physical benefits as the prevention of aging of the skin, the beneficial effects to the human mind or spirit can in turn lead to significant positive effects on the overall immune system. It is our responsibility going forward to continue to explore and develop new and creative uses of cosmetics to effectively meet the needs of people in our increasing aging society.

化粧品技術者会発足50周年を迎えて —新しい価値の創造は私たちの使命—

日本化粧品技術者会 会長 尾澤達也

日本に化粧品技術者会が発足して半世紀を迎えた。今や日本のメンバーは1,000名をゆうに越して、アメリカに次いで2位をフランスと競うところまで成長した。日本は初代会長小山常正氏でスタートし、佐藤新一氏、福原信和氏、太田三郎氏、光井武夫氏と続き、私は1995年に光井氏からバトンタッチされた。その間には、東京・大阪を含め実に多く功労者が名を連ねている。1962年には国際化粧品技術者連盟に加盟し、日本の化粧品技術者会も一挙に国際化が進んだ。その中で常に優秀論文を発表し、現在日本の化粧品技術は世界の最高レベルにあると言ってよい。これも、現在まで日本の化粧品技術をここまで育て上げた諸先輩と、現在あらゆる側面で活躍しつつある皆さんの日夜を問わぬご努力のお陰であると感謝している。

さて、私なりに現在の私たち化粧品技術者会があるべき姿、そして21世紀に向けてどのような「価値創造」をして行くべきかなどについて以下に述べることにする。

高齢化・高ストレス化が進む社会

つい先日厚生省から発表された統計によると、96年度日本人女性の平均寿命は83.59歳、男性が77.01歳と前年に比べて女性が0.63歳、男性が0.55歳と伸びている。また100歳以上の人は既に8,000人を越しており、米国ではなんと61,000人、2020年には214,000人となると予測されている。同時に、わが国人口構成も65歳以上は1773万人に達し、全人口の15.6%に及ぶ。また2015年には、4人に1人は65歳を越し、300万の人が痴呆症にかかり、その半数は寝たきりになるという恐ろしい予測もされている。当然ながら医療費の高騰は避けられないだろうし、少子化の波と急速な電腦化による未曾有の高ストレス社会を現出するであろう。

ライフサイエンス研究の進歩は、結果として医療に長足な進歩をもたらし、長寿化を加速した。しかし、この長寿化は必ずしも人々の幸せに繋がらなかった。これはからだの延命がこころの延命に一致しないことに起因していると思われる。エイジングは病気と隣り合わせにあり、その延長線上に歴然と死は存在するが、しかし身体は健康な状態を示している。エイジング社会を救い、明るく幸せに導くには、人々が生命の終焉を迎えるまで心身ともに健全であることである。病気になってからの医療は非常に高額な費用を要するし、また当人たちも幸せではない。少子社会の到来で高医療コストに社会は耐えられなくなるであろう。治療としての医療の高度化は当然求められるとしても、予防医学の進歩こそ今最も求められていることではないだろうか。

そのような視点から考えて、化粧品は既に「化粧」概念を越えている。薬事法で言う「美化の概念」は当然としても、現在の化粧品科学は「角質層」に作用する物理化学作用を明らかに越え、表皮層・真皮層に働きかける。しかも安全にそしてマイルドに、を前提としてである。そのような意味で、「化粧品」という日本語の表現よりは、英語の語源である宇宙の秩序(Cosmos)から来ている「Cosmetic」のほうがはるかに中身を適確に表現しているように思う。



21世紀への夜明け

(福原有一撮影)

高機能化が進む化粧品

化粧品そのものは、一方でライフサイエンス研究、皮膚科学等の生物系の研究の深化高度化によって、より生理活性を高めるであろう。これまでの幾多の研究データは、モイスチュア、抗紫外線、美白、育毛、抗老化などの各領域を総合的に考えても、角質層の物理化学作用に留まらないことを示している。たとえその最初の作用点が角質層であったとしても、現に「細胞同志は会話している」のであり、その生理作用は順次表皮、真皮へと間違いなく深部に及ぶ。化粧品の作用は既に物理化学的作用を越えて生物学的作用に及んでおり、現行薬事法に定義されている如く、作用がマイルドであることは間違いなが、かなり生物学的有効性が上述の各ジャンルについて証明できるようになってきた。しかも、十分に常用に耐えられるレベルの安全性を確保しながら、限りなく医薬品に近い、有効性の高い化粧品が着々と開発されている。

化粧品と医薬品の間には医薬部外品というジャンルがあることは、わが国の化粧品に関する薬事行政の先見性を示している。世界的に見ても、研究・技術の進歩が、化粧品(Cosmetic)と医薬品(Pharmaceutical)を合体した造語表現である「Cosme-ceutical (薬用化粧品)」という概念を生み出している。このようにライフサイエンス領域を取り込んだ研究は明らかに安全にして有効な薬用化粧品を生み出し、前述したように抗しわ、抗しみ・くすみ、育毛・発毛といった、いわゆる抗老化型化粧品に多くの優れた製品を提供してきている。そして恐らくは21世紀に向けて、この進歩は更に加速されるであろう。

さて、これらの生理活性物質はライフサイエンス研究における分子生物学的アプローチのように生体の生命現象の基礎的研究の結果から生まれてくる場合もあるのだろうし、また医療用医薬品からOTCを経て下りてきたり、投与経路変更という形で開発される場合もあるだろう。また、これからは業界がますます相互の協力を図っていく必要があるだろう。産官学も国を越えて結びつき、基礎・応用・開発が連携を深めつつ加速され、わけても今後は原料メーカーや材料メーカーの重要性が間違いなく増していく。

安全性研究には多くの困難を伴うことは間違いなが、国際的視野に立つときに、業界発の独自の薬剤、原料等の開発は今後避けることは出来ない。化粧品の有効性とそのプロダクトクレームについては、その評価法の確立という手続きを経て、自主規制や自己責任と引換えに大幅に規制緩和されるに違いない。その時こそ業界側のPL法を視野に入れた安全性保証のあり方と有効性評価基準の設定が何よりも大きな課題となってくる。

さて化粧品研究のもう一方を支える高機能化は、何と言っても20世紀初頭から化粧品技術の中核を成していたコロイド化学の領域であろう。O/W、W/Oといったベーシックなエマルジョンからその後、非水乳化、アミノ酸乳化、ゲル乳化、シクロデキストリン・マイクロエマルジョンからマルチプルエマルジョンに至るまで、極めて幅広い発展を遂げており、今後は剤型の持つ外観の

面白さ、使用感触の領域の拡張さらには薬剤の送達技術DDSやTTSと強く結びつきながら剤型の進歩を果たすであろう。即ち、剤型は単に化粧品の独自のジャンルである使用感や魅力的な外観保持という目的を越えて、薬剤の安定性の保持と有効性の昂揚という2つの新たな目的をカバーしなければならなくなる。そのような意味では、緩和な作用とはいえ長期使用に耐えうる薬剤の安定性保持と、薬物の効果的な作用点への送達を視野にいった原料や剤型開発をなされねばならないという使命を我々化粧品技術者は負うことになったと考えてよい。

このように21世紀には化粧品の果たす使命は明らかに変わってくるであろう。それに向けて、今からあらゆる境界領域を動員して、もう一段の化粧品革命が新価値創造によってなされなければならない。

これまで述べてきたのは、主としてスキンケア及びヘアケアに関する領域であった。だが、メーキャップの分野となるとファンデーションに用いる粉体・顔料における新素材開発とともに、それらのシリコン等による処理技術の開発が重要となる。ファンデーションは、色彩を含む仕上がりの質感と、紫外線・乾燥対策を含むスキンケアに近い皮膚保護機能をカバーした、第2の肌を目指す究極のファンデーションが志向され、それは現在の技術でかなり実現されつつある。口紅は、落ちにくさ付きにくさとともに新機能開発が一世を風靡した後、口紅本来の色の美しさの表現と唇の保護効果を両立させる第2の唇を演出する究極の口紅になっていくに違いない。

21世紀に向けて一新しい価値の創造

スキンケアは限りなく常用を前提として、抗老化を基本的なターゲットとして、より深い部分へ作用する効果を持つ方向に進むであろう。また、メーキャップ、フレグランスを取り込みながら、化粧品自身は心理効果という次元を越え、脳・神経・免疫系への作用をも視野に入れた化粧品へと進化していくに違いない。このように考えてくると21世紀に向けて化粧品の名称がこのままでよいかという問題に直面するであろう。また来たるべき時代に向けて、その予防医学的な視点から全く新たな役割を演ずるに違いない。

この時のために、業界という枠を越え、国という小さな枠を越え、グローバルな視点で力を合わせて行かねばならない。幸いにして、わが国には産・官・学と協力しあえる風土が出来ている。

今回の50周年記念行事をグローバルな視点で、日本の全会員がこころをひとつにして実施できることを心から嬉しく思う。そのベースに実に多くのかたのご協力を頂いた。ここまでわが国の化粧品技術を育てて来られた諸先輩にも心より感謝する。今回半世紀に及んだ日本の化粧品技術者会が、今日という時点で21世紀に向けて新たな価値を創造し、世界の中で大きな役割を果たす大きな足掛かりを作った、そう確信して止まないものである。

ECOLOGY

[自然環境]

●

1974年、アメリカの2人の化学者、ローランド教授とモリーナ博士がフロンによるオゾン層破壊の危険性を唱えた。彼らの警鐘から8年、地球を取り巻くオゾン層に薄い部分、いわゆるオゾンホールを南極で発見したのは日本の昭和基地だった。それまで、化粧品のスプレー、ハイテク部品の洗浄や、クーラーなどの冷却剤など、我々の暮らしに欠かせなかったフロンは、いきなり人類を脅かす悪物になる。

そして1985年のウィーン条約、1987年モントリオール議定書採択により、特定フロンの生産中止、回収、代替フロン開発へと向かう。フロンの平均寿命は50~150年といわれる。フロン、オゾン層破壊、紫外線増加、皮膚ガン増加というシナリオが懸念されている。人類が高度な発展のために成層圏に残した代償はあまりに大きい。この問題に、化粧品メーカーはスプレーなどでのフロン使用を止め、紫外線防止化粧品を積極的に開発してきた。

20世紀もまもなく終わる今日、我々の抱えている問題は、フロンによるオゾン層破壊だけにとどまらない。酸性雨による森林破壊や湖沼の汚染、排気ガスによる空気汚染、資源の乱獲による動植物の絶滅など、枚挙にいとまがない。

人類は自分たちの生活向上を図るために、知らず知らずに自然に負担をかけ過ぎてきた。その影響が今日、さまざまな環境破壊という結果に表れてきているようだ。いかに自然と調和しながら生活し、文化を発展させていくか、それは人類に残された課題といえる。





SCIENCE

[科学]

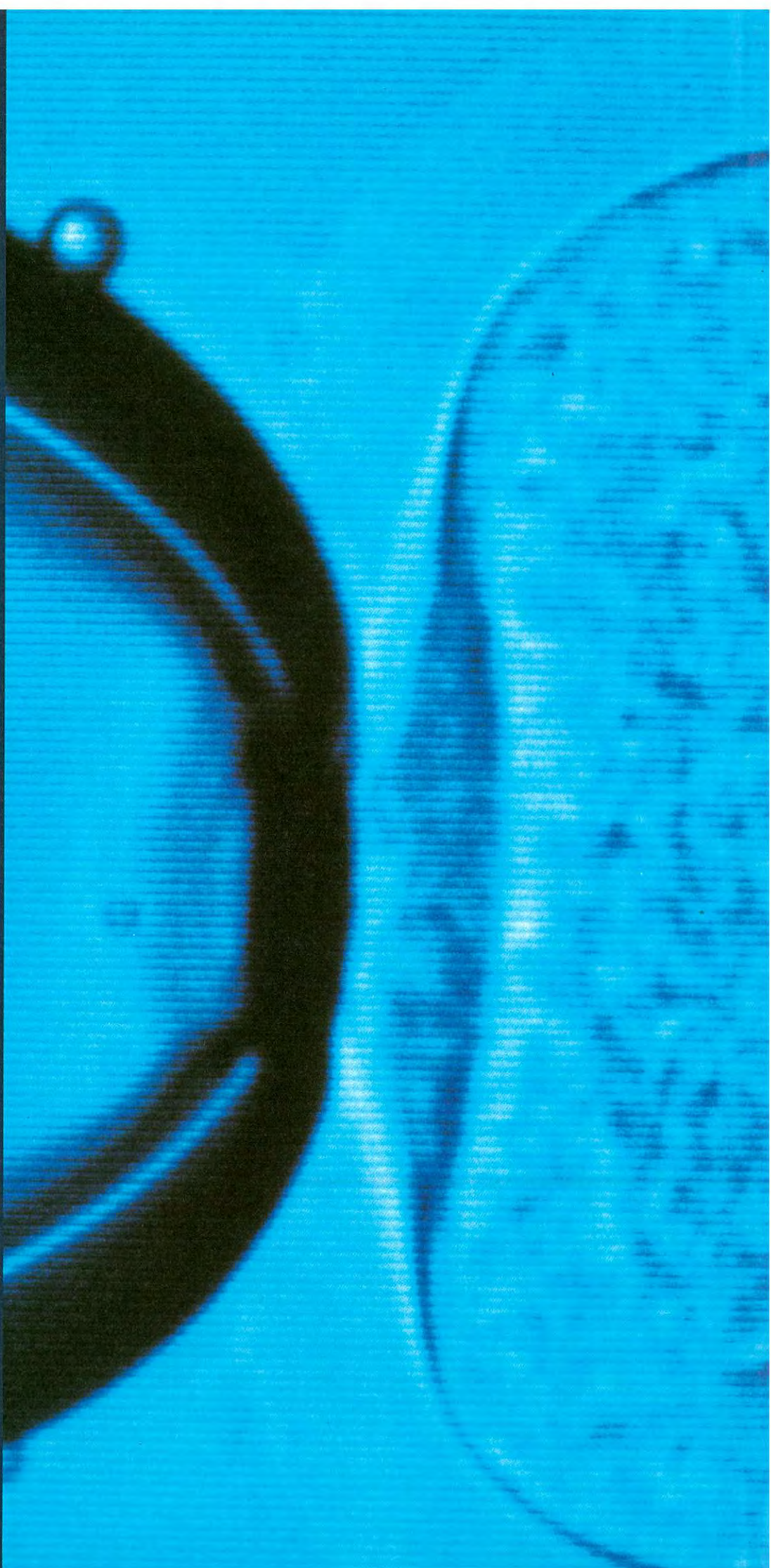
●

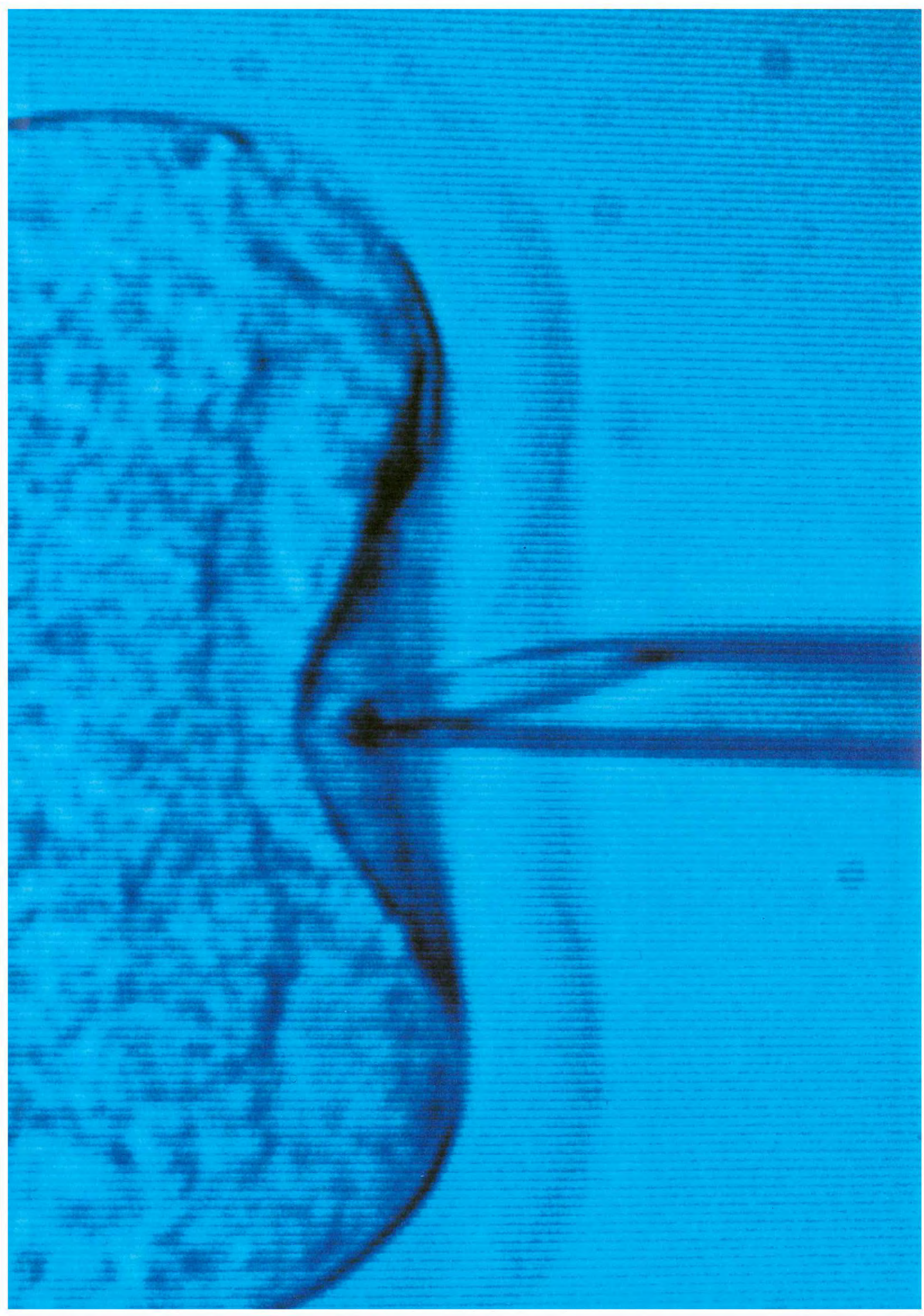
1996年7月5日、イギリスで1頭の羊が生まれた。名前をドリーという。成長した羊の体細胞を使って生まれた世界初のクローン羊である。元の羊と全く同じ遺伝情報をもつコピー羊の誕生。この技術は、理論的には人間への応用も可能だという。人類は神の領域にまで足を踏み入れようとしているのか。

20世紀の科学の進歩のひとつにバイオテクノロジーが挙げられる。バイオテクノロジーは環境問題や生物資源問題とも絡み1970年代以降に急速に発展し、化粧品原料では微生物や植物を利用した有用物質の生産、医学では遺伝子治療も始められている。バイオテクノロジーの進化は果たしてこれからの人類に何を遺していくのだろうか。

化粧品の50年を考える上で忘れてならないのが、科学とハイテク技術との融合である。皮膚生理学や薬理学といった基礎科学の進歩。分析、精製技術の進歩。さらにそれらを飛躍的に高めたコンピュータの発達。こうした科学とハイテク技術との結合が化粧品開発に多大な影響を与え、より安全で有効な化粧品を生み出してきた。

科学は既知と未知との狭間にあって、常に新しい試みを模索している。その使命は、可能性への追求ということである。未知への挑戦、それは科学が背負った宿命であり、また楽しみでもある。科学は文化を創り、文化がまた科学を育てていく。これからの50年、科学と化粧品との関係も、ますます密接になっていくに違いない。





CURRENT

[文化・社会]

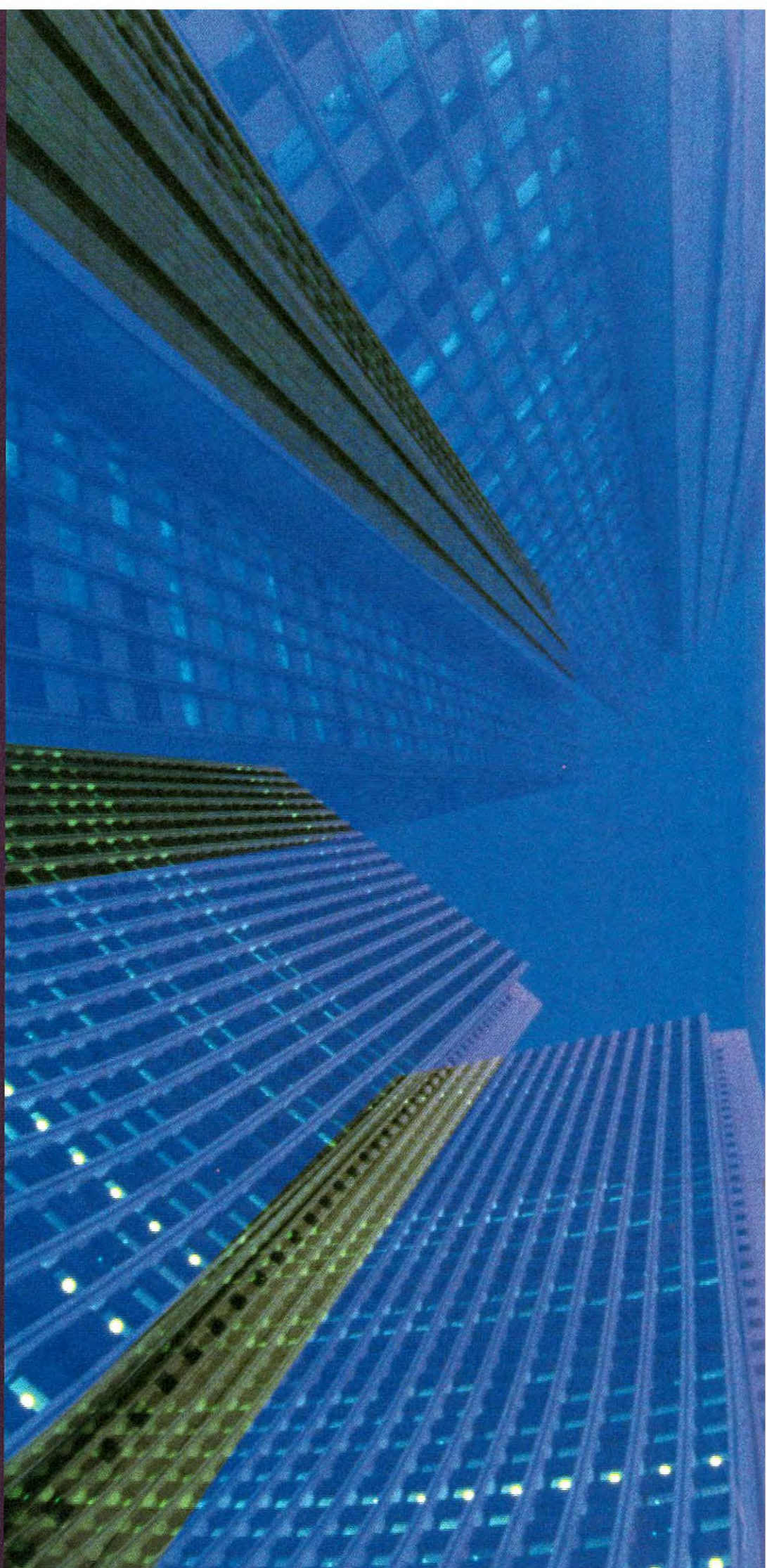


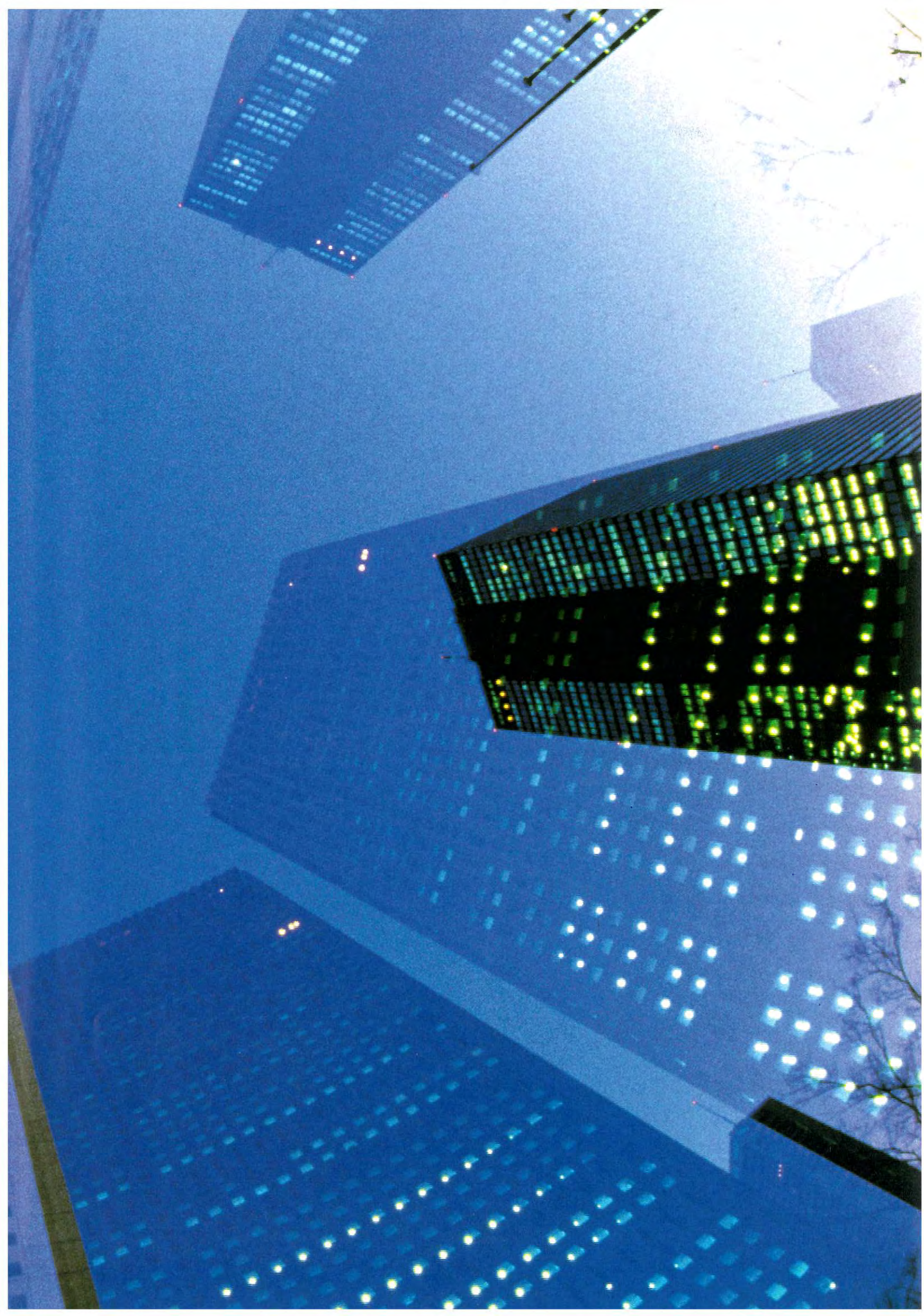
膝上15cmのワンピース、ナチュラルメイクに深みのあるブラウン系の口紅、髪を茶色に染め、指には小鳥の羽のような鮮やかなマニキュアをつける。また、スリムなパンタロン風のパンツルックに薄いメイクの女性もいる。いずれにも共通しているのは携帯電話に忙しいことだ。男性はといえば、背広姿のサラリーマンに混じって、茶髪にピアスといった若者も目立つ。1997年8月29日午後7時、夏最後の金曜日、人で交錯する新宿駅の光景である。

20世紀後半、時代はモーレツからビューティフルへと移り変わった。そして今、化粧品もさまざまなアイテムやカラーが増え、女性はビューティフルから自己主張の時代へと変貌を遂げている。家庭を守る良妻賢母型の時代から、現在は多岐の分野で専門能力を発揮するキャリアウーマン型へと変わりつつある。社会に目覚めた女性たちは結婚観を変え、『結婚しない女たち』という言葉が流行らせ、また、DINKS (Double Income No Kids) という言葉に言い表わされるように、過去の結婚観に縛られず自分たちの生き方や個性を大切にしたいライフスタイルを生んだ。

外で活躍する女性が増えたことは、社会にも大きな影響を与えてきた。男女雇用機会均等法の施行、労働時間や条件など男女間の格差の是正、さらには夫婦別姓の問題など、現在はまだ検討中のものもあるが、来世紀にはそれも解決されよう。

戦後強くなったといわれる女性。21世紀は、その強さにますます磨きがかかりそうだ。





HUMAN

[人]

1997年（平成9年）1月に推計された日本の将来推計人口（厚生省国立社会保障・人口問題研究所）によると、2015年には4人に1人が、2050年にはほぼ3人に1人が65歳以上という高齢化社会になるという。この予測が当たるかどうかは未来に任せるとして、高齢化社会に向かうことでまず懸念されるのが皮膚のトラブルや悩みの増加である。

現代では皮膚科学や生理学も進み、皮膚の老化の研究も発展し、かつて25歳といわれたお肌の曲がり角も変わりつつあるようだ。最近のコマーシャルで「美しい50代が増えてくると、日本は変わると思う」というキャッチフレーズが流れていた。こと皮膚の面からいえば、21世紀はこうありたいものだ。高齢化社会における化粧品の役割は、ますます重要になってくる。

20世紀末、化粧品は人の内面に踏み込んだ研究が進められている。化粧品がストレスを防ぐような、人間内面への影響が探求されるようになった。さらに生体の免疫系への作用や大脳生理に関わる研究もその成果が待たれている。

人と化粧品で忘れてならないのが刺激である。人の肌は千差万別で皮膚への刺激も、人によってまちまちである。過去は、刺激はあってはならないものとされてきた。だが今日、刺激は無くすことのできない生体反応であるとし、そこを発想の原点とした化粧品開発が求められている。

人に優しい化粧品。それは肌への低刺激だけに止まらず、ストレスを和らげ、心までも優しく包む魔法のエッセンスである。古来から受け継がれてきた人間の美への追究は、21世紀に続くのである。







[第1幕 心理・文化]
Psychology&Culture



Psychology & Culture

美の共進化ゲーム

BEAUTY : it's now a co-evolutionary game !

● 工作舎

編集長 十川 治江

Harue Sogawa

The 19th century naturalist Charles Darwin saw the beautiful tail of the male peacock as the results of female choice. This observation flew in the face of Victorian convention where females were thought to be exclusively on the receiving end of male action. Now, to those of us who do not feel the least uneasy with personality Kimura Takuya wearing lipstick in a TV commercial, the idea of “a girl who only likes pretty boys” is perfectly natural. True, this development was initiated and is still being amplified by the music industry and mass-media, but it is delightful that the vector of “yearning for a beautiful being” finally goes both ways. The discovery of pretty boys may well help melt away the handicaps of gender still remaining in our society. Beauty recaptured as an element in co-evolution, rather than a standard of judgement applied upon a passive object, can serve as a means of mutual communication.

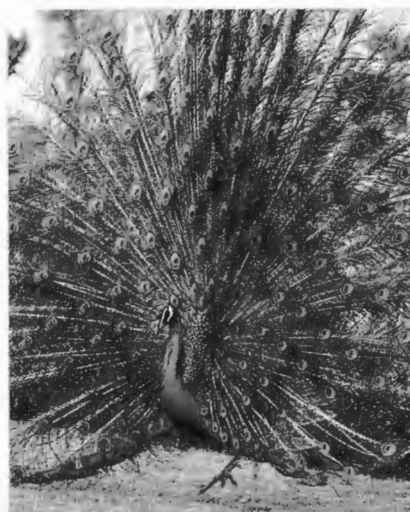
■ ジェンダー・フリーのフロンティア

「クジャクの雄はなぜ美しいのか？」—科学は「なぜ」には答えられず、「どのように」を説明するだけだといいますが、まだ専門科学者とアマチュア科学者の境界がはっきりしていなかった19世紀の博物学者チャールズ・ダーウィンは、こんな素朴な疑問にも目を閉ざさず、答えを探そうとしました。

ダーウィンの導いた答えは「雌が美しい雄をえり好みしたから」という当時としては破天荒なもの。

何しろ当時はヴィクトリア朝の最盛期。女性が男性に劣るのは自然の摂理で、女性に性欲などあるはずもなく、男性のアクションを待つ受け身の存在というのが常識で、「雌が雄を選ぶ」などとは、たとえクジャクであろうと度し難かったからです。男は社会的地位を示すために美しく装うことはあっても、女に選んでもらうためでは決してない、というわけです。

『種の起源』の発表においても実に慎重だったダーウィンのこと、同時代の社会通念に背く見解を声高に主張することはしませんでした。著書『人間



の由来』(1871)や、『ネイチャー』(1876)への論文で、自らの考察を明らかにしました(クロニン、1991)。進化論は帝国主義に好都合の科学的真理として、近代国家諸国にひろまってゆきましたが、その元祖ダーウィンが当時一般的だった宗教観やジェンダー観の拘束にあまりとらわれなかった希有的人だったことを思うとき、思想の白黒はそう安易に断じられないと痛感します。

木村拓哉の口紅のCFを何の違和感もなく見ている私たちにとって、「《美しい男の子》をえり好みする女の子」は、もはや当たり前。現代ではそれが音楽産業やマスメディアに牽引され、増幅されているのも事実ですが、「美しい存在への憧憬」が双方向的になってきたのは何よりも歓迎すべきことです。

1960年代後半、アメリカの黒人たちが「白人に認められよう」とする発想を大転換し、「ブラック・イズ・ビューティフル」と宣言したことは、美の発見史においても画期的なことでした。美の基準は既成の社会と深く結び付いているもの。新たな美の発見は、社会システムの変革につながることを、かれらは身をもって示したのです。

美しい男性の発見は、必ずや今なお社会のすみず

みにひそむジェンダーの障壁を溶かすことになるでしょう。もちろん、美しくなった男性にさらに新しい女性の美を発見していただきたいものです。さらには、同性同士による新たな美の発見も、ますますさかんになることでしょう。

「美しさとは何か？」をめぐって、古往今來の哲学者や文人が言葉をつくしてきましたが、どんなに定義しても必ず例外が出て、「〇〇さん曰く」という条件付きにならざるを得ないのが、美のおもしろいところ。とくに存在の美をめぐっては、百人百様の主張が可能です。数学的な美のように永遠には届かぬにしても、うつろう時間を生きるもの同士だからこそ瞬視できる美があるはず。社会とか国家の規模で世間をみわたすと醜悪なことばかりが目につきますが、ジェンダーフリーの美的選択によって、私たちがいくらかでもましな存在へとシフトさせてゆきたいものです。

■見ることの威力

美の狩人にとって、まず大きなファクターとなるのは目の力。いわゆる視力テストではチェックされない目の潜在能力は、来たるべき美の相互進化を精

妙なものにしてくれるかもしれません。

電車で一人で乗っていて、何だか肩のあたりがムズムズしてそちらを見やると、目がかち合い、あわてて目をそらす人がいた——こんな経験、誰でも一度や二度ならずあると思います。「誰かにじっと見つめられると、その人が視界に入っていない場合でもなぜか気づく」——誰でも思い当たりながら、単なる偶然として片づけているこの不思議な感覚に正面切って問いをたてた科学者がいます。

ルパート・シェルドレイクというインディペンデント科学者がその人。彼はケンブリッジ大学で生化学の博士号を取得し、同大学での講義のかたわら、ロイヤル・ソサエティの研究フェローとして植物発生学や細胞老化の研究を推進した、いわゆる「プロの」経験を積んだ科学者ですが、1981年出版の『生命のニューサイエンス』の著者として広く知られることになった人です。

『ネイチャー』からは「焚書もの」と糾弾され、『ニューサイエンティスト』からは絶賛されたこの処女作において、シェルドレイクは、形の進化と行動や認識の進化を包括的に論じ、形態形成場(morphogenetic field)という概念を提唱しました。一部のアヴァンギャルドなサル(子どもと母親)が

始めたイモ洗いの習慣が、群れの百匹目まで広がったときに、一気に彼らとは直接交流のないサルの群れにまで広がったという「百匹目のサル」現象も、この形態形成場で説明できるというわけで、アメリカ西海岸を中心としたニューエイジ世代からは熱狂的に迎えられ、数多の出版物に引用されました。

彼の基本思想は、あまりにも個物にしばられた物質観、個体中心の生命観に対してオルタナティブを提供しようとするもので、生成変化するシステムに対する「まなざし」を育む方法論をつねに磨いています。正統科学の流れも、最近は複雑系やカオスの理論など、旧来の還元主義的な手法を超える分野の台頭めざましいのは周知のとおりですが、自然の真相に迫る問いは、むしろ私たちの日常身近にあるとして、コストがかからず、誰でも参加できる実験プログラムを考案、『世界を変える七つの実験』(1994)にまとめました。科学を既成の権威に委ねず、アマチュアが愉しみながら謎に挑めるものしようという呼びかけです。

「見つめられている感覚」は、七つのうちのひとつとして提案されたもの。「目は外界の光の単なる受容装置などではなく、視線を発する能動的装置である」という、プラトンやレオナルドも確信し、今

なおほとんどの人の日常の実感でもある一件を検証する、簡単な実験を組み立てています。要は物音や気配など、かすかなヒントの可能性を排除して、「見つめられた」ことがどの程度の的中率で当てられるか記録せよというわけですが、日ごろ後ろから見つめて振り向かせることに自信のある人、見つめられていると気づくことが多いと自認している人は、実験でも統計的に有意の成績をあげるようです。

超心理学に関心のある人ならすぐ気づくように、この能力はテレパシーとも相関があるかもしれないとして、シュルドレイクは「見つめない」「見つめる」のほかに、「見つめようと思うが見つめない」という第3の選択肢をランダムに試行に取り入れることを勧めています。テレパシー能力の優れた人は、第3の場合でも有意の的中率を示すということですが、実際に「見つめる」ほうが、的中率があがるというのが一般的のようです。

ギリシア神話のメデューサは、見るものすべてを石に変えてしまったといわれます。悪意や脅しの視線が「射すくめる」という言葉どおり、人を縮み上がらせる一方、恋人のまなざしはお互いを熱くしルーティンの時間の枠を溶かします。つい最近の女性誌には「身近なオトコ500人の視線を利用してもっと

ステキになる!」とありました。人目にさらした方が美的に洗練されることは、最近では女性に限らず、誰でも実感していることでしょう。視線は身体からとびだして行って、はるかな人、はるかな星にすら触れることができる。触れたからには相手に何らかの影響を及ぼすことができる。もちろんこれが一方的かつ執拗になれば、ストーカーとして迷惑がられるのが落ちですが、非言語コミュニケーションの一方法として視線の威力を再認識すること自体には、プラスの可能性がまだまだ開かれているような気がします。

マルチメディア、インターネットといった情報革命もさることながら、本来生命体としてのヒトにそなわった精妙なコミュニケーション手段をさらに洗練させていくことのほうが、女性も男性も輝いて、果ては動脈硬化に陥りつつある世界システムを治癒するように思うのですが、いかがでしょう。

■太古の海につながる情動を ゆるがす口

笑いの表情変化をめぐるNTTコミュニケーション科学研究所の小山謙二・主任研究員らの研究は、

目と口の微妙な連携について、思いがけない発見をもたらしてくれました。笑いの始めから終わりまでのCG画像を作成し、目と口の動き始めのタイミングをずらして被験者に見せたところ、目が口より先に動き始めるとあざけりの笑い、目と口が同時だと愛想笑い、心から嬉しいときの笑いは口が目より先に動き始める場合という結果が出たそうです(1997年1月3日『毎日新聞』)。この話題はつとにテレビでも取り上げられ、実際にキャスターの福留功男さんの折々の再現ビデオの表情で確認されていました。あざけりの笑いとお愛想笑いの区別は、「そうかなあ」という感じでしたが、巨人が勝ったときの彼の笑いは、明らかに口が先に笑っているのが印象的でした。

人間の口は言語を獲得したために、実に複雑高度なコミュニケーションを担う器官となり、「口が先か、手が先か」と言われるように、口こそ理性や理屈の代表格のような通念がゆきわたっています。けれども食事の場面やセクシュアルな場面を浮かべれば、すぐわかるように、口こそ生存に不可欠の場面で真っ先に活躍する器官。深い情動を刺激する喜びに出合っ、真っ先に反応するのむべなるかなと思います。

アメーバのような原生動物は別として、クラゲや

イソギンチャクなど腔腸動物の出現以来、口は数億年にわたって、物質代謝という自然界とのコミュニケーションの先端器官として、歴代の生命に受け継がれてきました。太陽さえ照って適度な環境が整えば、光合成により自前でエネルギーがまかなえる植物とは違い、右往左往して他の生命体を捕食しなければならない動物の宿命を、口は営々と担ってきたわけです(三木成夫、1992)。口に始まる消化器系統は、生命体が中枢神経系や脳を獲得する以前から、ニューロン・パラニューロンという情報伝達装置をそなえ、生存に必要な判断をこなしてきました。この系統に記された喜怒哀楽の記憶たるや、人ひとりの一生を費やすぐらいでは、想像も及ばないと言っていいでしょう。脳が登場し、複雑な情報処理を行うようになったからといって、腸をめぐる優れた機能が消失してしまったわけではないのは、藤田恒雄博士の名著『腸は考える』(1991)に明らかです。

最近では山口智子や江角マキ子のように、ムシャ喰いする姿を売り物にするタレントも登場してきました。本源的な生きる力の衰弱が懸念される昨今、「もの喰う口」の再発見は、いきすぎた「能力主義」の払拭にも、まだまだ社会通念の底流には色濃く残



る「待つ女」観を払拭するにも、効果絶大でしょう。

言葉と唄にすっかり占領されてしまった口と声帯を、「鳴き声」の発信器官として取り戻そうという中野純さんのようなミュージシャンの活動は、さらに次世代を予感させます。中野さんはモンゴル地方に伝わる多重発声法ホーミーに刺激を受け、自分で口腔を共鳴箱として「オエオエ」工夫するうちに、ついに秘法を修得。このプロセスから得た快感を根拠に、まずは意味や意義、ルールを離れ、鳥や他の生き物たちのように鳴いてみようとしてよびかけています。

深い情動の表現器官としての口の能力は、大声を出したり、わめいたり泣いたりするセラピーでも注目され、活用されていますが、抑圧の解放手段として後手にまわるのではなく、先手で開発する余地が、まだまだありそうです。カラオケの隆盛は、この口を先端とする深い情動系をふるわせることの快感に由来すると睨んでいます。もっと自由な鳴き方の発見は、既成のルールや音楽産業のプロモーションに頼らず、自前で他人や他の生命体とのコミュニケーションを試みる、ひとつのヒントを提供してくれそうです。

似非ヒューマニズムを常に痛罵していた作家の稲

垣足穂さんは、人間を肛門 (anal) から口 (oral) に抜ける「AO円筒」として抽象化し、肉や皮膚にまぎれがちな私たちの本質を、宇宙的な時空につらなるものとして示してくれました。この心境にまで達すれば、もはや内と外を媒介する「音」のような物理的メディアは必要なくなり、万物照応境に遊ぶことができるでしょう。男女雇用平等法の内実がどうか、夫婦別姓を認めるとか認めないとか右往左往している巷間では、この境地には及びもつかないのが現実ですが…。

参考文献

- ヘレナ・クローニン『性選択と利他行動』
(1991年、長谷川真理子訳、工作舎1994年)
ルパート・シェルドレイク『生命のニューサイエンス』
(1981年、幾島幸子他訳、工作舎1986年)
ルパート・シェルドレイク『世界を変える七つの実験』
(1994年、田中靖夫訳、工作舎1997年)
三木成夫『海・呼吸・古代形象』(1992年、うぶすな書院)
藤田恒夫『腸は考える』(1991年、岩波新書)
中野純『日本人の鳴き声』(1993年、NTT出版)
稲垣足穂『少年愛の美学』(1973年、角川文庫)

十川 治江 Harue Sogawa

- 略歴 1969年 早稲田大学 理工学部建築学科卒業。
1971年 工作舎創立に参画。
1983年 現職
主要著書 共著 1984年「数学ブックガイド100」培風館
共著 1986年「数学近未来」培風館



Psychology & Culture

人の顔、仏像の顔、コンピュータの顔

—— その内面美を求めて ——

Beautiful Faces - Human, Buddha Statue & Computerized

- in search of inner beauty -

●東京大学 工学部 電子情報工学科

教授 原島 博

Hiroshi Harashima

In a temple in Nara, I was gazing at the benevolent face of a buddha statue. The face exactly matched the face of my mother who had died some months before. It seemed to illuminate the inner reaches of my soul, changing time and again in many different ways.

The human face may be the same. It may well be that we do not look at a human face in an objective manner, looking at a person with layered images. Our images change as our relations change. But as they become closer, we come to be more drawn, instead of shapes and appearances, by a beauty that comes from within.

Lastingly beautiful faces are born of heart warming inter-communication. It is difficult to develop such an in depth pleasing face on a computer. It seems that this is where the beauty of a human face really resides.

冒頭からプライベートな暗い話で恐縮であるが、筆者はこの1月に母を亡くした。葬儀も終わってよいよ出棺のとき、最後にみた母の顔が、今も目に焼きついている。それは安らかな仏像の顔のようであり、聖母マリアの顔のようでもあった。

母は十数年前からパーキンソン病を患っていた。ご承知の方も多いと思うが、パーキンソン病は、手足にふるえが生じ、次第に全身の動作が遅くなって歩行も困難になる病気である。難病に指定されていて、根本的な治療法はまだ見つかっていない。若くして発病すると大変な病気であるが、母の場合は、

発病時にすでに高齢であったので、進行はゆるやかであった。

この病気の特徴は、安静横臥がかえってよくないことである。できるだけ、長く仕事を続けることが大切で、母もぎりぎりまでピアノの出張教授を続けていた。しかし、仕事を辞めてからは、病気の進行は早かった。特に自宅にいるときは、どうしてもわがままがでてほとんど運動せず、みるみるうちに手足の動作が衰えていった。病院に入院すると、日課として強制的に運動させられるので、一時的に回復する。しかし、退院すると、また元に戻ってさらに

悪化する。その繰り返しであった。

母は入院を嫌ったが、自宅にいると病状が急に悪化するのを、家族としては見るに忍びなかった。結局、本人の意に反して入院生活が中心になり、ときどき自宅に1泊または日帰りで戻るといったパターンが続いた。それも晩年は不可能になった。

訃報は突然やってきた。急性の腸閉塞が原因で食事を吐き、それが気管支に詰まって急逝した。家族は病院からの電話でそれを知り、誰も死に目には会えなかった。

果たして、母は幸せだったのだろうか。晩年はパーキンソン病の特徴である無表情になり、顔つきもがらりと変わってしまった。もともと丸顔であった顔が、小さく痩せこけ、別人のようになった。入院生活に対して不平も言わなくなった。

しかし、あれほど自宅にいることを望んだのに、強引に入院を勧める息子達の姿を、母はどのように見ていたのだろうか。結局は親不孝な息子ではなかったのか。母を失って、そのことが悔いとして残った。

出棺のとき、詫びるような気持ちで母に別れを告げようとしたときに目にした母の顔が、冒頭で述べた仏像の顔、聖母マリア像の顔であった。それは亡

くなった直後の痩せこけた顔とは全く異なっていた。ふくよかで安らかなその顔は、子供の頃からの母のイメージそのものであった。

死後に顔がふくよかになる現象を、医学的にそれなりに説明することもできよう。しかし、筆者は、その母の顔によって、いままでの親不孝が許されたような気がした。もしかしたら、それは子供達に対する母の最後の思いやりだったのかも知れない。



それから数ヶ月たって、筆者に思いがけない仕事飛び込んできた。奈良県の広報誌に仏像の紹介記事を載せたい、については、筆者に仏像の顔の解説をしてほしいという依頼である。奈良の寺で仏像を直接鑑賞して、感じたことをその場で述べれば、それをそのまま記事にするとのことであった。

ことわっておくけれども、筆者は仏像の専門家ではない。大学では工学部の電子情報工学科に属している。顔のコンピュータ処理には多少の経験はあるが、仏像に関しては全くの素人である。その意味では、とても引き受けられる依頼ではない。しかし、母の顔がずっと焼きついていたのだろうか。ふと本



物の仏像の顔を見たくなくて、気軽に依頼を引き受けてしまった。

ところが奈良行きの日が近づくにつれて、次第に気が重くなった。とりあえず仏像の本を何冊か買ってきて、一夜漬けの勉強をした。そのときに初めて、如来と菩薩の違いを知った。そのような自分にどのような解説ができるのであろうか。仏像の顔については古今東西数限りない研究があるに違いない。一夜漬けの勉強で、いい加減な解説をしても、笑いものになるだけであろう。

結局、仏像の顔を見てから解説すべきことを考えよう、まずは仏像と対話することから始めよう。そうすれば、仏像の方から、何か語るべきことを教えてくれるに違いない。ほとんど居直りの心境で、奈良へでかけて行った。

結果は筆者にとって、予想以上の収穫であった。こちらの希望で、仏像の種類と数はできるだけ絞っていただいた。比較的時間をかけて見せていただいた仏像は、興福寺の仏頭（旧東金堂本尊仏頭）、阿修羅像、そして東大寺三月堂の不空羂索観音立像、伝日光・月光菩薩像である。

特に、仏頭と伝日光・月光菩薩像は印象的であった。母の顔が重ね焼きになったということもあるか

も知れない。確かに最初はそういう目で見えていた。しかし、そのうちに次第に仏像の顔そのものに引き込まれていった。

“いま、私はこうして仏様の顔を見ているが、仏様もまた私を見ている。目は半開きで、必ずしも私に焦点が合っていない。しかし、仏様の心は確実に私を見ている。この仏様は千年以上にわたって、一体何人の顔を見てきたのであろうか。何百万人あるいは何千万人だろうか。その中には、修学旅行の高校生のように、あっという間に通り過ぎた顔もあろう。一方で、人生に疲れ、自殺を決意して、最後の投げ所を求めてやってきた顔、あるいは度重なる戦乱で人を殺してきたばかりの顔もあったかも知れない。いま、私は、仏様の顔を通じてその一人一人と対話しているような気持ちになっている・・・”

そして、仏像の顔を10分、20分、30分と見つめているうちに、時間とともにその顔が変わってきていることに気がついた。最初は、単なる優れた造形作品でしかなかった仏像の顔が、次第に生きた顔になってくる。そして、筆者との間でコミュニケーションが始まる。するとそこに表情が生まれる。優しい表情、厳しい表情。いや表情だけではない、顔そのものも変わっていく。あたかも筆者の心の奥

底を写し出す鏡のように。



考えてみたら、仏像だけでなく、人の顔も同じかも知れない。私たちは、他人の顔をどれだけ客観的にみているのであろうか。

確かに、相手と話すとき、顔は目の前にある。人は体の大部分を衣服で隠しているが、顔だけは例外である。顔は唯一、外部に晒している裸の自分である。しかも、それを相手から一番見やすいところにプラカードのようにおいている。人は、その顔から、相手が信用できるかどうか探ろうとし、さらには心の動きを読みとろうとする。

しかし一方で、人の顔を凝視することは難しい。特に視線があったときは、私たちは反射的に目をそらす。自分の心の動きを相手に読まれることを、本能的に避けようとするのであろうか。それとも顔からは、目をそらせる特別の信号がでているのであろうか。

筆者も、顔を研究していると、ときどき人にいやがられることがある。会う人の顔をいつも分析しているように見えるらしい。しかし、実際にはそのよ

うなことはない。特に、面と向かって対話をしているときは、絶対に相手の顔を客観的に分析できない。

それでは、何を見ているのであろうか。一言で言えば、顔のイメージを見ているのである。もう少し厳密には、相手のイメージを、目の前の相手の顔に重ね焼きして見ているというべきかもしれない。イメージが変われば、当然相手の顔も違って見えてくる。

「夜目・遠目・笠のうち」という言葉がある。いずれもはっきりとは顔は見えず、残りの部分はイメージで補うしかない。そのとき、多くの場合、自分の理想像をそこに当てはめるので、美人に見える。シルエット像も同様である。誰でもが満足する美人像を合成することは極めて難しい。しかし、シルエット像だけにしておけば、残りはそれを見る人がそれぞれの美人像で補う。したがって、誰でもが満足する美人像となる。

さらには、このような経験はないだろうか。30年ぶりのクラス会で、受付で昔の同級生に会ったときは、互いに相手が誰であるかほとんどわからない。名前を名乗って初めて気づき、互いに顔が変わってしまったことに驚く。しかし、それが30分も話しているうちに、昔そのままの旧友の顔が目前にあ

ることに気づく。わずかの間に相手の顔が違って見えるようになってしまったのである。

これには、いろいろな理由が考えられる。30年の間に、顔かたちは子供から大人へと大きく変わっている。しかし、顔の表情や、ちょっとしたしぐさの癖はそれほど変わらない。最初に会ったときは、相手の外見の顔かたちしか見えないけれども、互いに話しているうちに表情や癖がわかるようになる。表情や癖も含めれば、顔に昔の面影が残っている。それによって、変わらない顔が見え出す。

それだけではない。互いに思い出話をするることによって、昔の相手のイメージが鮮明に呼び起こされてくる。たとえばガキ大将のイメージ。そして、そのイメージが相手の顔に重ね合わされる。昔と変わらない顔がそこに見えるのは当たり前である。

結局私たちは、その人のイメージを重ね焼きにして顔を見ているのである。同じ顔でも、イメージが良ければいい顔に見える。逆に、ひとたび悪いイメージを持たれてしまうと、顔も悪く見えてしまう。



このように顔は決して単独であるものではない。

あくまで、それを見る人との関係が重要である。それには、顔とそれを見る人の距離も影響する。たとえば私たちは、どのような顔を、美しくかつ魅力的な顔として見るのだろうか。

まず、相手が自分から遠い存在で、しかも顔を見る時間が限られている場合は、外見的な顔かたちしか見えない。したがって、この段階での顔の美は、当然外見的なもの、つまり外面美になる。マスコミやコマーシャルでもはやされるスターは、いずれも一般の人からは遠い存在である。そのような関係では、まず外見的な美しさが重要視されるのは当然であろう。そして、それが現代社会における美男美女の定義にもなっている。

これに対して、相手との距離が近くなり、接する時間も長くなるにつれて、顔の表情やしぐさも見えてくる。顔かたちが整っているだけの美男美女は、次第に飽きてくる。表情やしぐさが魅力的であると、それによって顔も魅力的に見えるようになる。さらに、そのような表情やしぐさが、相手と自分の間のコミュニケーションの中で自然にそれが生じ、互いに引き込み合って、同調あるいは共鳴したように感じられると、相手の顔はより魅力的になる。

互いに交わす話の内容も、顔の魅力に大きく関係



する。次第に相手の人柄や考え方もわかるようになり、それによって相手のイメージが作られる。そして、先にも述べたように、そのイメージが相手の顔に重ね焼きされる。

ひとたび、いいイメージができあがれば、必ずしも直接的な対話はいらなくても知れない。相手が近い存在の場合は、顔を見るだけで、あるいは見なくても、相手の魅力を心で十分感じることができる。内面美の世界である。

こうして、相手が近い存在になるにつれて、外見的美な顔かたちの美だけでなく、むしろ内面的な美が、顔の魅力に大きく関係するようになる。そして、心で感じる魅力的な顔、つまり内面美の究極が、仏像の顔であり、聖母マリアの顔なのであろう。その顔には、自分の存在すべてが対面し、あるときは癒しを、あるときは裁きを受ける。そこには、文字通り全身全霊をかけた究極のコミュニケーションがある。



誤解がないようにことわっておくけれども、筆者は、顔の外見的美を価値的に低く見ているわけで

ない。たとえばテレビに登場するタレントのように、相手が自分にとって遠い存在のときは、顔かたちが外見的に美しい、いわゆる美男美女がもてはやされるのは当然である。その方が、その場の雰囲気華やかになるし楽しくもなる。

一方で、相手との関係が近くなるにつれて、それだけが魅力ではなくなることも確かである。実際に、いわゆる美男美女の顔が、それが外見だけの場合は、次第につまらない魅力のない顔に見えてくるから不思議である。

重要なことは、顔の美あるいは魅力が、自分と相手の関係に大きく依存するという点である。それには、距離的な関係もあるし、時間的な要素もある。さらには、二人の間にどのようなコミュニケーションがあるかによって、顔の見え方が変わってくる。

実は、顔の見え方について、筆者がこのような考えを持つようになったのには、理由がある。先にも述べたように、筆者はコンピュータで顔を合成することに興味を持っている。最近のコンピュータグラフィックス技術を使えば、それなりにリアルな顔を合成することができる。しかし、さらにリアルな顔を追い求めようとする、どうしても乗り越えられ



ない高い壁がそこに待ち受けている。

たとえば合成された顔は、実物に近づくとつれて不気味になる。顔かたちだけを、実物に似せただけでは、生きている顔にならないからである。つまりリアルに合成された顔は、次第に死体の顔に近づいていることになる。不気味になるのは当然である。

それだけでない。コンピュータで合成された顔は、心を持っていない。したがって、それを見ている人との間で何らコミュニケーションが生じない。いかに顔かたちを美しく合成しても、コミュニケーションのない顔は、すぐ飽きてしまい、魅力も失せてしまう。コンピュータと人の関係は、所詮限界があって、人と人の関係には遠く及ばないからである。

このようなことを感じていた筆者にとって、奈良で見た仏像の顔は衝撃的であった。コンピュータグラフィックスの顔も仏像の顔も、合成顔という意味では同じ筈である。ところがコンピュータの顔は、魅力という意味では仏像の顔に遠く及ばない。いまあらためて、はるか昔の飛鳥、白鳳、天平時代の仏師たちに、深い尊敬の念がこみ上げてくる。もちろん、仏師たちの優れた造仏技術もあったであろうが、それ以上に、仏師たちの信仰、つまり仏と仏師たちの深い関係の産物として、あのような優れた仏像が

生まれたのであろう。



そして、コンピュータで顔を研究すればするほど、人の顔は美しいと、つくづく思うようになった。人には心がある。コミュニケーションがある。コミュニケーションを通じて、人の顔の見え方が変わってくる。顔そのものも変わってくる。

その意味では、顔は生き物である。他人からほめられれば美しくなる。それ以上に、顔はその持ち主から愛されていれば美しくなる。逆に、持ち主が自分の顔のある部分を嫌っていると、そこはますます醜くなる。

一番いけないことは、嫌いなところを殊更に隠そうとすることである。多くの場合、隠そうとすることで、逆にそこが目立つ。たとえば、歯並びが悪いことを気にして、笑うときに必ず手を口にあてると、相手はそれが気になってしまう。コンプレックスは自分が気にしなければ、相手は気づかない。むしろ、自分の顔を好きになること、それがいい顔になるための秘訣である。

先にも述べたように、顔はイメージである。自分

がよいイメージを持たれていれば、顔も魅力的に見える。さらに言えば、いい顔、魅力ある顔は、いいコミュニケーションから生まれる。

たとえば、指名手配写真の顔や免許証の写真の顔は、どう見ても魅力的ではない。駅構内の3分間写真も同様である。狭い空間で目の前にあるのは金属製の無機的なカメラだけ。3分間写真で撮れるのは、非人間的な機械に向かっている顔である。

それに対して、一流のカメラマンは、シャッターを押しながら絶えずモデルとコミュニケーションをしている。その結果とれるのは、機械ではなく人を見ている顔、そしてコミュニケーションしている顔である。当然いい顔になる。

いいコミュニケーションしているときの顔は美しい。それは人から人へ伝染する。いいコミュニケーションのある仲の良い夫婦の顔が、次第に似てくるのはそのためである。いい顔は周囲を明るくする。周囲の皆がいい顔になれば、それがまた自分に返ってくる。いい顔は、まず自分から広げることが大切である。

そしていい顔は、ときに癒しと励ましを与える。仏像の顔、そしてちょうど母の最期の顔が、私にとってそうであったように。

原島 博 Hiroshi Harashima

- 略歴**
- 1973年3月 東京大学工学部電子工学科博士課程修了。工学博士
 - 1975年4月 東京大学工学部電子工学科 助教授
 - 1984年2-12月 米国スタンフォード大学客員研究員
 - 1991年1月 東京大学 教授 現在に至る。
 - 現在 郵政省電気通信技術審議会委員
映像情報メディア学会 (旧テレビジョン学会) 編集長・理事
日本顔学会設立発起人代表・理事
日本バーチャルリアリティ学会理事
情報理論とその応用学会監事
通産省工技院産技制度ヒューマンメディアプロジェクト技術委員会委員長
- 主要著書**
- 共著 1975年 「デジタル信号処理」電子情報通信学会
 - 共著 1981年 「デジタル信号処理の応用」電子情報通信学会
 - 共著 1983年 「情報と符号の理論」岩波書店
 - 共著 1988年 「デジタル信号処理の基礎」電子情報通信学会
 - 編者 1991年 「画像情報圧縮」オーム社
 - 共著 1993年 「感性と情報処理」共立出版
 - 編者 1994年 「仮想現実学への序曲」共立出版 bit増刊
 - 企画監修 1994年 「ヒューマンコミュニケーション工学シリーズ」オーム社
 - 監修・共著 1996年 「インターネット時代のマルチメディア技術」アスキー出版
 - 共著 1996年 「人の顔を変えたのは何か」河出書房新社



Psychology & Culture

心理学から見た内面美と化粧

Internal Beauty and Use of Cosmetics
(A Psychological View)

●聖心女子大学 文学部

助教授 松井 豊

Yutaka Matsui

Currently not only in the west but in Japan, as well, the stereotype, “beauty is good”, is widely spread. However, true attractiveness is caused not only by external beauty. In Matsui and Yamamoto(1985)'s experiment, Photographs were shown to male and female students. Asking impressions and degree of likings, it was possible to obtain information relating to not only external beauty but attractive character and behavior patterns, in other words, internal beauty, as well. Internal beauty relates with impressions and character with a sympathetic gentleness, a vivaciousness and an untainted cleanliness. When viewing the relation between use of cosmetics and internal beauty, according to how cosmetics are applied, it is possible to bring out not only many attractive traits but enhance one's mental health and bring out internal beauty, as well. Based on knowledge in cosmetic psychology, a “cosmetic psychological counselor system” is suggested as desirable.

「内面美」という言葉には、どこか弱者救済的なニュアンスがつきまとっている。

「美人」に関する社会風潮を歴史的に整理した井上(1991)によると、明治時代には、外見の美しさの重要性が社会に強調されることによって起こる混乱を避けるために、美人排斥論が起こった。第一次世界大戦後には、外見以外の面で美人を認めようとする美人の拡散化現象がみられ、現代では「誰でも美人になれる」という平等的美形論が広まっているという。

井上の議論にそって言えば、「内面美」という概

念は、人生における外面的な美しさの重要性を粉塗り、外見的美しさを持ち合わせていない筆者のような人々を救済するために創作された概念と、捉えることもできる。

人生において、外見美の影響はそれほど大きいのであろうか。内面美は外見美と拮抗する力を持ち得ているのであろうか。本章では、人に感じさせる魅力に対する外見の影響に関する研究から始めて、内面美に関わる心理学の成果を概説し、化粧と内面美の問題を考察する。

■ 1. 「美は良」ステレオタイプ

「美人は得をする」という通念は、日本だけでなく多くの文化に存在する。美の具体的な内容や基準は文化によって異なるが、「得をする」という認識はどの文化においても共通している。

心理学においても多くの研究が、外見の美しい人は得をしやすいという現象を確認している（松井、1993）。例えば、アメリカの大学生に同年配の人の写真を見せて、その人の人柄を推測させたところ、魅力的な容姿を持つ男女は性格が好ましいと判断され、将来は社会的に高い地位につき、結婚相手にも恵まれると予想された。大学生に模擬裁判を行った研究では、女性の場合には犯罪を犯しても美しくければ、刑罰が軽くなりやすいことが明らかになっている。

日本においても、雑誌や広告に掲載されていた女性の写真を使って、写真から受ける印象を評価した研究（小野寺、1989）や、小学3年生の女の子の写真を大学生や教師に見せて、印象を尋ねた研究（松井・塚田、1982）が行われている。雑誌や広告の写真を用いた研究では、美女ほど、まじめで誠実で、

親切で協調性があり、温かく温和で優しく、おとなしいという印象を抱かれていた。小学生の写真を用いた実験では、外見がよい写真の女の子は、道徳的でよい振る舞いをすると推測された。外見による性格認知への影響は大学生だけでなく、現役の教師にも見られた。

このように、日米共通して、外見の美しい人はよい性格を持ち、幸福になりやすいというイメージや信念が普及している。社会心理学では、このような社会的な通念を、「美は良 (beauty is good)」ステレオタイプと呼んでいる。「美は良」ステレオタイプは、日米だけでなく多くの文化に共有されており、外見を磨き上げる方向へ女性を強く駆り立てる原動力となっている。

■ 2. 外見美と内面美の影響

2-1 女性の写真から読みとるもの

しかし、人に感じる魅力に影響するのは、外見的な美しさだけであろうか。

松井・山本（1985）は、私立大学の男子学生に10名の女性の写真を見せて、印象や好意を感じる度合いを尋ねる実験を行った。回答は統計処理（因子分

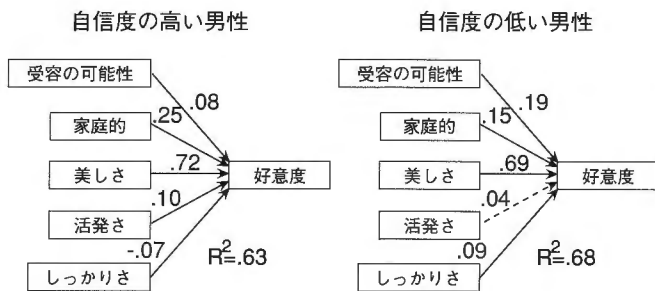


図1-1 女性の印象と好意度との関係

松井・山本 (1985) の実験結果。
自信の高低別に行った、女性の印象を説明変数、好意度を従属変数とする重回帰分析の結果。図中の数値は標準偏回帰係数を示す。女性の印象を測定する19項目の回答は、因子分析によって4つの得点にまとめられている。

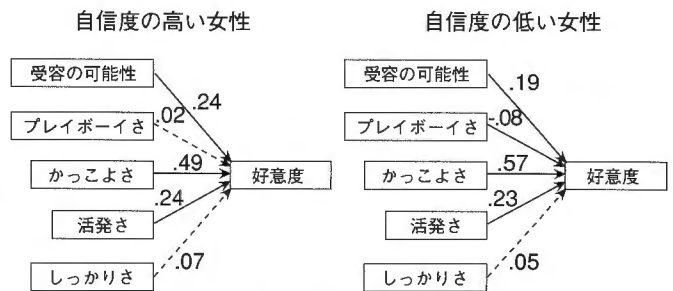


図1-2 男性の印象と好意度との関係

広沢 (1994) の実験結果。図1-1に対応させて引用者が作図した。

析とパス解析) によって、図1-1のように整理されている。

図1-1は自信度の高い男性と自信度の低い男性それぞれが、どのような要因で写真の女性に好意を感じたかを示している。数値はパス係数(標準偏回帰係数)で、各要因の影響力の大きさを表す。図から分かるように、男性の自信の高さに関わりなく、好意度に一番強く影響していたのは、写真の女性の「美しさ」であった。しかし、「美しさ」には及ばないものの、「家庭的」の要因も好意度に影響していた。「家庭的」という要因は、家庭的で温かく、遊んでいない印象を表す得点である。つまり、実験に参加した男性は女性の写真から、外見の美を判断しただけではなく、性格やふだんの行動の様子を推定し、推定した性格に応じて魅力を感じていた。また、自信度の低い男性においては、自分がデートに誘ったら、その女性が受け入れてくれそうかどうかという「受容の可能性」も、好意度に強く影響していた。自分に自信がもてない男性は、誘いを断りそうな女性に魅力を感じていたのである。

性格が悪い(家庭的でなく、遊んでいる感じ)印象を与える女性や、自信のない男性にとっての誘いを断りそうな女性は、外見がいくら美しくても、推

定された性格によって感じる魅力が損なわれてしまうのである。

2-2 男性の写真から読みとるもの

広沢 (1994) は、松井・山本とほぼ同じ実験を、男女を替えて行っている。10名の男性の写真を100名の女子大学生に呈示し、写真から受ける印象や好意度などを測定した。実験結果は、図1-2に示すとおりで、女性も男性の写真から、外見的な美しさ(かっこよさ)だけでなく、性格(活発さ)や受容の可能性を読みとっており、これらの要因がすべて好意度に影響していた。自信のない女性には、プレイボーイ的な印象を持つ男性を敬遠する傾向も見られた。松井・山本の結果(図1-2)と比較すると、影響する性格要因には性差が見られたが、外見的な美(美しさ・かっこよさ)とは別に、性格や受容の可能性が好意度に影響している点は、松井・山本の実験結果と共通していた。

これらの実験から、男性も女性も、写真という外見刺激から、美に関する情報だけでなく、性格や行動パターンに関する情報も読みとり、魅力を判断していることが分かる。好ましい性格や行動パターンは、私たちがふだん「内面美」と捉えている内容と

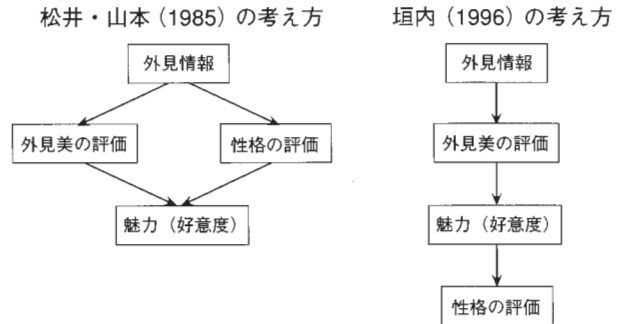


図1-3 外見情報と魅力に関する二つの考え方

一致する。本章のテーマにあわせて言い換えれば、人は外見情報からでも、外見美だけでなく、内面美も読みとり、その相手の魅力を判断しているのである。

ふだんの生活において他者と出会い、その人と会話をすれば、単にその人の写真をみるより、性格や行動パターンに関して多くの情報を得ることができる。したがって、内面の望ましさ（内面美）が人の魅力に及ぼす影響は、写真を用いた前述の実験結果より、日常生活においてはもっと大きなものであると推定される。

2-3 外見美と魅力のメカニズム

ただし、外見美と魅力のメカニズム（メカニズム）については、以上の解釈とは異なる考え方も提出されている。

垣内（1996）は、88名の学生に43枚の女性の写真を呈示し、性格の印象や、美人度、好意度を尋ねている。性格の望ましさの得点と、美人度や好意度との関連を分析（重回帰分析）したところ、性格の望ましさは、好意度を媒介して美人度の影響を受けていることが明らかになった。

この研究では、外見と魅力の相互関係が、松井・

山本や広沢とは異なる順序で考えられている（図1-3参照）。松井・山本らは、外見情報が、外見美の評価と性格の評価を別個に喚起させ、これらの評価の合計として、魅力（好意度）を形成すると捉えていた。一方、垣内の研究では、他者の写真を見て、外見が美しい（美人である）と評価すると、その人に好意を感じ、好意が性格の評価を望ましい方向へ変化させてしまうと捉えている。

このように、外見情報が魅力に与える影響については、いくつかの考え方があり、定説は確立していない。しかし、松井・山本（1985）や広沢（1994）の結果に基づけば、外見美だけでなく、内面美（性格や行動パターンの望ましさ）も人の魅力に影響を与えていると結論できよう。

■ 3. 内面美の中身

本稿では、望ましい性格や行動パターンが、内面美に当たると考えてきた。では望ましい性格とは、どのような性格であろうか。

3-1 万人に好かれる性格

松井・江崎・山本（1983）は、東京都及び近県の

項目	女性像	男性像	項目	女性像	男性像
	1. 思いやりのある	⑤53		①62	1. 生き生きしている
2. おおらかな	26	31	2. 洗練された	23	27
3. 寛大な	13	36	3. 清潔な	②60	⑤50
4. やさしい	④54	②60	4. きざな	0	3
5. 積極的な	18	32	5. 肉感的な	10	3
6. 自制心の強い	16	29	6. エネルギッシュな	11	31
7. 感情的な	9	6	7. たくましい	4	22
8. 誠実な	23	③59	8. スマートな	17	31
9. まじめな	30	35	9. クールな	8	20
10. 社交的な	20	26	10. 神秘的な	19	9
11. 明朗な(明るい)	①64	⑤52	11. 苦みばした	1	6
12. 聞き上手な	18	19	12. 華やかな	15	4
13. 知的な	⑧38	④47	13. 弱々しい	8	1
14. 静かな	25	15	14. 健康な	⑥50	⑦48
15. 情熱的な	19	23	15. 退廃的な	2	1
16. あっさりした	18	27	16. 陰りのある	8	13
17. 素直な	③54	24	17. 初々しい	32	6
18. 仕事、スポーツに打ち込む	6	23	18. セクシーな	16	9
			19. 異性の誘惑にのりやすい	4	4

表1-1 魅力ある異性の印象・特徴(松井ほか、1983の資料より再構成)

東京都および近隣の学生・サラリーマン389名に「もっとも魅力を感じる異性」の人柄や印象を、多重回答形式で尋ねた結果、各項目に「当てはまる」と回答した比率を示す。ただし、職業別には比率に差がみられなかったため、男女別の結果のみを掲載する。○内は男女それぞれの比率の順位を示す。「女性像」は男性が選んだ魅力ある女性のイメージを意味し、「男性像」は女性が選んだ魅力ある男性のイメージを意味する。(単位%)

学生・サラリーマン389名に「もっとも魅力を感じる異性」の人柄や印象を尋ねている。多重回答形式で回答を求めているが、各項目に「当てはまる」回答された比率を、表1-1に示す。表中の○内の番号は、男女それぞれの比率の順位を表している。

表から分かるとおり、魅力を感じる異性像は男女とも共通しており、「思いやりのある」「やさしい」「明るい」「知的な」「生き生きしている」「清潔な」「健康な」等の人柄や印象が高くあがっていた。1970年前後に首都圏の大学生を対象に行われた調査でも、「好む異性」として同様の項目が多く選択されていた。1990年に行われた高校生を対象にした調査や、1960年代にアメリカの大学生を対象とした調査でも、類似した項目が高くあがっていた(松井、1993参照)。

これらの調査で一貫して、好ましい異性像としてあがる項目は、「やさしさ・思いやり」「明るさ」「生き生きした」である。これらの性格は、企業が求める人材の3要素(協調性・明るさ・意欲や積極性)とも一致している。また、最近の調査では、「清潔さ」も好ましい異性像のなかで高く評価されている。好ましい異性のイメージは、時代や世代を超えてほぼ一貫しているのである。

番号	パターンの内容	
	1	静かな、クールな、自制心の強い、知的な男性
2	清潔な、洗練された、スマートな男性	
3	情熱的な、たくましい、積極的な、仕事やスポーツに打ち込む、エネルギッシュな男性	
4	社交的な、明るい、健康な、生き生きしている、素直な、あっさりした男性	
5	まじめな、寛大な、誠実な、やさしい男性	
1	洗練された、スマートな、神秘的な、静かな、知的な女性	
2	セクシーな、情熱的な、積極的な、社交的な女性	
3	初々しい、清潔な、素直な、思いやりのある、やさしい女性	
4	生き生きとした、健康的な、明るい女性	
5	誠実な、まじめな、自制心の強い女性	
6	あっさりした、おおらかな、聞き上手な女性	

表1-2 魅力ある異性像のパターン(松井ほか、1983)

このうち、「やさしさ・思いやり」は、松井・山本(1985)の実験で女性の魅力に影響していた「家庭的」の要因に対応し、「生き生きした」は広沢(1994)の「活発さ」に対応している。やさしさ・明るさ・バイタリティー(最近では清潔さも)は、万人に好かれる性格の定番であり、内面美の構成する基本側面と考えられる。

3-2 好ましい異性像のパターン

ただし、これら3要素は、すべての人が具現できるものではない。たとえば、「やさしいが暗い」とか「明るいバイタリティーに欠ける」というように、現実の人間は前述の3要素の一部しか持ち合わせないことが多い。万人に好かれる性格とは別に、好かれる性格にもパターンがあるのではないだろうか。この問題意識から、表1-1のデータを再解析(数量化理論第Ⅲ類)した結果が、表1-2である。

表1-2は、魅力を感じている異性像が、5~6種のパターンに分類されることを示している。学問的な話からは脱線するが、大学生の意見によれば、1997年現在の女性タレントや有名人に当てはめると、女性像の1は櫻井よしこ、2はマドンナ、3は桜井幸子、4は内田有紀、5は和久井映美、6は飯島直子

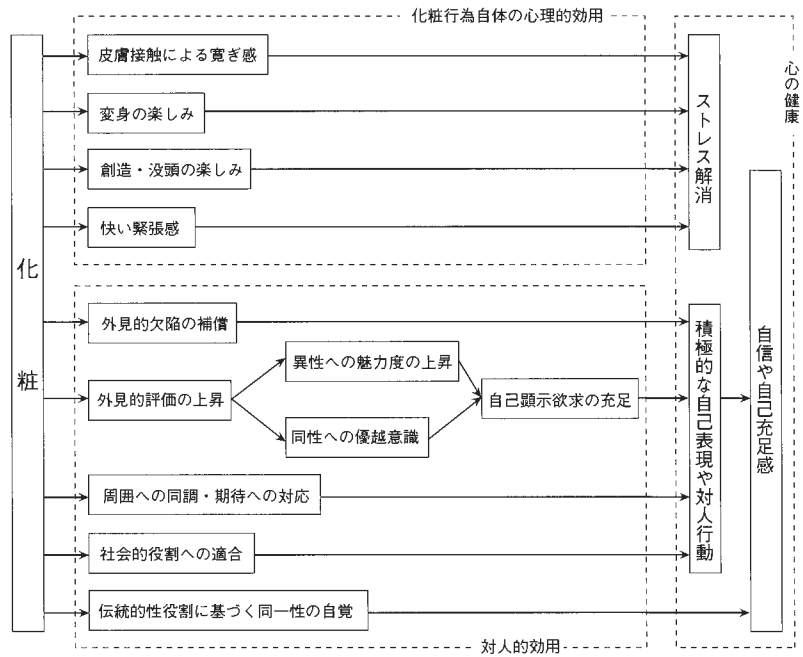


図1-4 化粧の心理的効用に関する仮説図 (IMY-3)

注：松井(1986)の仮説図(IMY-2)に基づき、大坊(1996)等を参考にして細部を改変した仮説図。

に、それぞれ該当するという。また、メイクアップアーティストの話によれば、表1-2の女性像は、メイクアップの仕方でも演出できるという。ある結婚相談企業によれば、「もてない人」の指導に、この表の異性像が役に立つそうである。

現実には魅力を感じられている異性は、前述の3要素を完備しているわけではなく、表1-2に示すような、個性を持った人が好かれているのである。

■ 4. 化粧と「内面美」

最後に、本書の基本テーマである化粧と内面美の関係を考えたい。

前節で述べたように、化粧とくにメイクアップの仕方によって、好かれる性格を演出することは可能である。例えば、明るい印象を与えるメイクアップとか、積極性を感じさせるメイクアップを行うことはできるであろう。実際に、化粧が人に与える魅力を増進するという研究結果は多く報告されている(大坊、1996)。化粧が他者に与える印象を操作し、内面美に関する情報を伝達するという機制である。このような印象操作は理解しやすい機制であるが、こうした印象操作とは別に、化粧がより深い意味で

内面美を育てる機制が存在する。

図1-4をご覧ください。この図は、松井(1986)に基づき、大坊(1996)などを参考にして細部を改変して作図した。図中の枠は、化粧がもたらす心理的効用を表し、矢印は効用間に想定される因果関係を示している。個々の心理的効用は、岩男寿美子を中心とするグループによる一連の研究(山本・松井・岩男、1982など)や浜治世を中心とするグループによる研究成果(余語ほか、1990など)などによって立証されている。

図1-4に示した心理的効用の中で、内面美に関わるのは、「心の健康」に含まれる3種の効用である。化粧行為自体がもたらす「ストレス解消」は、明るい人柄の基盤となる。対人的効用から得られる「積極的な自己表現や対人行動」は、積極的な人柄を生み出す。「自信や自己充足感」は、心のゆとりを生み、人に対するやさしさを引き出すであろう。このように、化粧の直接的な効果とは別に、化粧が心の健康を増進させるために、結果的に内面美を育むという機制も想定される。化粧がもたらす心のゆとりが、間接的に内面美を高める可能性が考えられるのである。

■ 5. さいごに

与えられたテーマからはやや外れるが、最後に、化粧心理学のいっそうの展開を訴えておきたい。化粧に関わる科学としては、化学がもっとも発達しており、化粧に関わる研究者もこの分野の方が多い。しかし、図1-4に示したように、化粧には心理学的な効用が多く存在する。化粧品開発といった工学的な関心（阿部、1993）に加えて、心理的効用や対人関係に果たす役割といった基礎研究的なアプローチ（大坊、1996）や、精神疾患や痴呆、整形外科的疾患をもつ方たちへの臨床的なアプローチ（伊波・浜、1993）など、化粧心理学においては、多くの答えを求められている問題が山積している。

とくに、臨床的なアプローチに関しては、浜らの精力的な実践と研究活動だけでなく、日本赤十字社麗人会（日本赤十字社宮城県本部、1993）の献身的なビューティーケア活動など、多くの実践が積み重なっている。化粧技術を持ち、カウンセリングの理念と経験を基礎にして、高齢者や精神疾患を持つ方への臨床心理的な働きかけを行う「化粧心理カウンセラー」制度の発足について、業界全体で検討して

いただけないかと、希望している。

化粧心理学を概観する良書（資生堂ビューティサイエンス研究所、1993；高木、1996）も相次いで発行されている。これらの書籍を足がかりにして、心理学の側面から化粧の問題に取り組む研究や実践が、隆盛になることを願っている。

引用文献

- *阿部恒之 1993 化粧品開発と心理学 長町三生（編）感性商品学 海文堂、61-76.
- *大坊郁夫 1996 魅力の心理学における「化粧」高木修（監）大坊郁夫・神山進（編）被服と化粧の社会心理学 北大路書房、P28-46.
- *広沢俊宗 1994 異性交際の対象選択に及ぼす外見的印象と自尊心の影響 関西女学院短期大学研究紀要、7、143-152.
- *伊波和恵・浜治世 1993 老年期痴呆患者における情動活性化の試み——化粧を用いて—— 健康心理学、6,29-38.
- *垣内理希 1996 美人ステレオタイプは存在するか 社会心理学研究、12(1)、54-63.
- *松井豊 1986 化粧と性格 詫摩武俊（監）鈴木乙史・清水弘司・松井豊（編）パッケージ性格の心理第5巻自分の性格と他人の性格 プレーン出版 P55-66
- *松井豊 1993 恋ごろの科学 サイエンス社
- *松井豊・江崎修・山本真理子 1983 魅力を感じる異性像——同性の推測と実際とのずれ—— 日本社会心理学会第24回大会発表論文集、44-45.
- *松井豊・塚田裕子 1982 子供の外見がその子の性格評価に及ぼす影響 日本教育心理学会第24回総会発表論文集、544-545.
- *松井豊・山本真理子 1985 異性交際の対象選択に及ぼす外

- 見的印象と自己評価の影響 社会心理学研究 1(1), 9-14.
- * 日本赤十字社宮城県支部 1993 麗人会赤十字奉仕団ビューティーケア関係資料
 - * 小野寺孝義 1989 美人タイプと美人ステレオタイプに関する研究 東海女子短期大学紀要、15,373-390.
 - * 資生堂ビューティサイエンス研究所(編) 1993 化粧品心理学—化粧と心のサイエンス フレグランスジャーナル社.
 - * 高木修(監) 大坊郁夫・神山進(編) 1996 被服と化粧の社会心理学 北大路書房.
 - * 山本真理子・松井豊・岩男寿美子 1982 化粧の心理的効用(I) 日本社会心理学会第23回大会発表論文集,103-104.
 - * 余語真夫・津田兼六・浜治世・鈴木ゆかり・互惠子 1990 女性の精神的健康に与える化粧の効用健康心理学研究、3,28-32.

松井 豊 Yutaka Matsui

- 略歴** 1982年3月 東京都立大学人文科学研究科博士課程修了
 1984年4月 東横学園女子短期大学 講師
 1987年4月 東京都立川短期大学 講師
 1989年9月 文学博士(東京都立大学)
 1991年4月 聖心女子大学 文学部 助教授 現在に至る。
- 主要著書** 編者 1992年 対人心理学の最前線 サイエンス社
 編者 1997年 悲嘆の心理 サイエンス社
 単著 1993年 恋ごろの科学 サイエンス社
 (1996年 同著中国版発行 恋愛方程式 明窓出版社(香港))
 松井豊 1993年 メーキャップの社会心理学的効用 資生堂ビューティサイエンス研究所(編) 化粧品心理学—化粧と心のサイエンス フレグランスジャーナル社 p114-154



Psychology & Culture

笑顔と口もとの美

Beauty in a Smile and Lips

●日本歯科大学

講師 松尾 通

Toru Matsuo

It's said that the Japanese smile is behind the times. A deadpan face, vague reply and meaningless laugh. All make for the "inscrutable Japanese". The reasons for this are various; history, culture and environmental conditions are not unrelated.

Let's catch up on our smile. Let's make known to many the beauty and wonderfulness of our smile. This is how my research on smiling began.

Discussed, here, are the face as identity(symbol), its parts, emotions and communicating, the smile and teeth, laughter and the smile and aesthetics of the smile, smile exercising, etc.; all studied from various directions. Also covered are the conditions for making a radiant, happy smiling face.

■はじめに

1983年の秋、私はニューヨーク・セントラルパークサウスの「パークレーン」ホテルに居た。米国歯科審美学会（American Society for Dental Aesthetics）が、このホテルで開催されたため、参加をしたのだが、1960年代から始まった美学を歯科医療に適用させようとする「歯科審美学」が新しい歯科の分野として注目を集めていた。学会は土、日の2日間。土曜日の夜はブラックタイ着用のディナーアンドダンスが用意され、昼間の勉強、夜の社交となかなか洒落た学会運営であ

った。その学会で初めて耳にしたのが「スマイルデザイン」という言葉である。スマイルデザインとは、魅力的な笑顔のつくり方、幸せを呼ぶ笑顔のつくり方を考えるというものだ。コーヒープレークするとき、米国の友人から、特に日本人の笑顔が遅れていることを指摘され、帰国後、人の顔を今まで以上に注意深く観察するようになった。

笑顔という視点で人の顔を見ていくうちに「日本人の顔は能面のような。あいまいな返事と笑いで表情をつくろい、心のなかをなかなか明らかにしない」という米国の友人の指摘が決して誇張ではなく、自己表現が遅れている日本人は文化摩擦さえ起こしかねない現

実を確信したのである。日本人の笑顔の遅れを取り戻そう。笑顔の美しさとすばらしさを多くの人に知ってもらおう。私の笑顔の研究とその普及運動はこうして始まった。自分の歯科医という仕事もまた笑顔に最短の距離にある。口もとと歯の役割、口もとは面積にすれば顔の三分の一にすぎないが、可動部位として笑顔に大きな働きをしているし、歯は明眸皓歯の例のように、笑顔からこぼれおちる白い歯は健康と美のシンボルでもある。歯科医は他人の顔三十センチ以内に近づく特殊な仕事であるが、単に歯を治すだけでなく、いい笑顔づくりに貢献しよう。そう決めた。

あれから15年余、執筆、講演、ビデオ、TV出演等を通してスマイルキャンペーンを続けてきた。最近では日本人の笑顔はかなり良くなったし、笑顔の大切さが毎日の暮らしのなかで、政府広報や交通キャンペーン、企業CM等で頻繁に取り上げられるようになってきた。笑顔運動を通して、人々の生活の質を高め、少しでも社会を豊かにできたらと願い、今後も活動を続けていきたいと願っている。

■ 顔は記号である

笑顔の研究を続けていくうちに、顔に興味を持った。顔とは何か。顔の成り立ちは。顔の役割は。いい顔とはどんな顔なのか。日本人の顔の特徴は何か。未来の顔はどう変わっていくのか……。顔に関するさまざま

な話題があり、多くの人々の間で語られている。「顔」はいまブームなのだ。こうした現象を背景に、1995年日本顔学会が設立された。不思議で魅力的で、しかも知れば知るほどおもしろい顔の世界。その顔をテーマに、幅広いジャンルから多くの研究者が集い、情報を交換したり、考察したりするのが目的でできた世界でも珍しい学会である。学会が主催する市民開放型シンポジウム「顔」は、毎年好評で多くの市民が集い、顔に関して考察を行っている。からだのなかで顔は、その人だと見分ける、最も目立つ場所だ。つまり、顔はその人であることを端的に表す「記号」の役割を果たしている。目、鼻、口、眉などの形と配置とバランスが、個人の印象を作り、それで誰が誰であるかを判断しているし、自分が自分であることを主張している。顔が記号なら、地球上に住む約60億人全てに一つずつ違った60億通りの記号がある。私たちの顔は、パーソナルデータが凝集された、IDカードのようなものである。「顔に出る」、「顔に書いてある」という言葉のように、パーソナルデータの発信基地でもある。パーソナルデータには①性別、②年齢の推測、③人種や出身地、④健康状態、⑤運動状態、⑥視力、⑦食生活、⑧心理状態、⑨美しさ、⑩危険度などがぎっしり詰まっている。

このように顔はとても饒舌であり、次から次へと情報を発信している。記号としての顔。その顔の読み取りをする時、大切なポイントが顔の器質性と根源性で

ある。器質性とは顔の構造や形態を指し、根源性とは顔に表れる精神的なものの反映である。誰の顔にも、器質性と根源性の両面があり、その両面が表情をつくる。器質が造作とするなら、根源は生きざまや考え方など人間の内面的な部分が投影されたものである。顔の美しさを考えても、器質的には時代と共に変わるが、根源的には時代や国境を超越した普遍的なものである。生き方と心根のよしあしは、根源として顔の美しさに影響を与える。いい器質と豊かな根源がマッチした時に、「いい顔」、「美しい顔」として人に映るのだ。

■ 顔の部品

顔面にある三つのゾーン、上部、中部、下部はそれぞれの領域で役割を形成しているが、各部の拡張や収縮、傾斜や厚み、目や鼻や口の配置が個性を作る。特に顔の中心部にある目、鼻、口を感覚器官というが、繊細な器官であり、人間の力やエネルギーを宿す重要な器官でもある。

顔の一番上部にあるのが額である。額は知性との関係を古くから言われており、額の広い人＝知性的というイメージがある。額の筋肉を動かしているのが、前頭筋と皺眉筋であり、この二つの筋肉がさまざまな表情や個性を作る。額と目の間にあるのが眉である。眉は感情表現をする重要なパーツである。眉を寄せれば不快、眉の傾斜が顔の内側に下がれば怒り、上がって

いればスマイルと、眉は目の動きと連動しながら、さまざまな感情を演出する。しかし眉本来の働きは、額から出る汗が目に入るのを防ぐためのものである。眉は顔の印象を左右する重要項目でもあり、眉毛の手入れは化粧の必須条件にもなっている。

次に目だが、単に物を見るだけではなく、目は自分の身心を写し、相手の身心も写す重要な役割を担っている。目は大脳と密接な関係がある器官であり、口と同様におしゃべりである。言葉にならない感情の動きや情感も表現し、無意識にあるいは意識的に何かを語りかける。キラキラした瞳の輝きは、顔を美しく魅力的にする。笑顔にも大きな役割を果たし、目で笑うの感情表現も可能である。

顔の中央に鎮座するのが鼻である。鼻は呼吸をしたり、匂いをかいだりする重要な役割をしているが、動きの少ない器官である。鼻の形は狭鼻、中鼻、広鼻の他直鼻、ローマ鼻、波状鼻、しし鼻、わし鼻、低鼻という形容がある。日本人の鼻は昔シベリアの寒冷地に住んでいたルーツから顔の皮下脂肪を厚くし、鼻を低くし、寒冷地に適応する形態になっている。

顔の両端にある耳は聴覚と平衡感覚を司る。しかし一般に耳と呼ばれるのは、顔の表面にある耳介の部分である。耳介には6つの耳介筋があるが通常は動かすことができず、表情にほとんど影響を持たない。

最後に残ったのが一番下の口である。口は消化管の入り口で、食物や水を摂取する器官であり、また外部

に向かって音や言葉を発する機能を持っている。他とのコミュニケーションに欠かせない器官であり、繊細で情感に富んだ表情を演出する。口もとの表情は、目と共に顔の主演でもあり、またいい笑顔にも連動する。

■ 表情はコミュニケーション

私たち人間は、ことばや表情、仕草などで自分の感情を相手に伝え、相手のそれから感情を読みとる。人生にはさまざまな出会いの場がある。初対面のとき私たちはお互いに「初めまして」と挨拶をする。と同時に無意識のうちにさりげなく相手の表情を通じてチェックし、相手を知ろうとする。言葉には限界があり、特に短期間では相手に自分を伝えられない。最強のコミュニケーションの手段として、表情がある。感情を上手に表情で現せれば、言葉の壁を乗り越えられる。

顔におけるパフォーマンスはずばり表情であり、人間関係を円滑にしていく最大の鍵となる。日本人は無表情であり、何を考えているのかわからないという国際的な評価がある。なぜだろうか。日本では、昔から感情や心の動きを表出させることを慎みがないものとされてきた。心のうちを悟らせない精神力は美德でもあった。よくいえば繊細、悪くいえば曖昧な表情こそが日本人の伝統の美意識であり、自己抑制力として高く評価されてきた。

欧米の文化が、自分をいかに目立たせるか、自分を

いかに表現するかに注力し、表情の豊かさやプレゼンテーションの上手さを本能的に持っているのを見る時、歴史や文化の違いが大きく投影していることに気がつく。そして日本人の表現力の遅れや表情の貧しさが国際化時代のいま問われているのだから、コミュニケーションの向上のためにも、顔という舞台で、神経と脳が描いた脚本に基づいて、表情づくりに励む必要がある。

医学用語に廃用性萎縮という言葉がある。使わないものはダメになっていくという意であるが、表情筋も使っていないとサビついてしまう。感情を深め、表情を豊かにする努力をもっと行うべきである。

■ 笑顔と歯

笑顔をした時、口もとから真っ白い歯がのぞく。魅力的な笑顔には、白いきれいな歯が絶対条件だ。しかも歯列がきれいに並んでいる。どんなにいい笑顔でも、歯が汚ければマイナスになる。

日本人の歯の悪さは有名だ。1989年から始まった厚生省主導型の8020運動に見られるように、長寿社会のクオリティー・オブ・ライフを願って、八十歳でせめて二十本の自分の歯を持つようにしようという歯の保存運動が行われている。しかし現実には八十歳で残っている歯は五本という厳しい数字である。

すでに数年前、米国歯科医師会に「スマイル・アメリ

カ」という標語があった。そこにはむし歯や歯周病という言葉は出てこない。イメージ広告として、日本歯科医師会の標語よりかなり先を行っている。

むし歯が少ない米国では、歯を美しくするためのエステティックスに注力し、歯科審美学は日本よりかなり進んでいる。例えば、歯並びの悪さや八重歯を治さずに放っておくのは、米国では我慢のならないことである。むし歯があれば病気としてすぐ治すのと同じように、歯並びの悪さもすぐ治す。美容としての感覚では決してない。

歯を美しくする歯科医療を総合してデンタル・エステティックスという。歯の色、形、機能のハーモニーを歯科治療に生かし、「より白く、より美しく」を目的としている。続々と登場する新素材と新技術の支援もあって、歯科審美の分野はますます成長するだろう。そして笑顔とも不可分な関係を保っていくだろう。

■ 幸せを呼ぶ笑顔

人の印象は六秒で決まるという。この短い時間に、人に好印象を与えるのは言葉ではなく笑顔である。笑顔の写真を見せると、人は「外向的、親しみやすい、健康的、楽天的、情緒豊かな、好ましい、魅力のある」などいい印象が集中する。反対に真顔の写真には同一人物にかかわらず「慎重な、神経質の、おとなしい」など消極的な印象になる。つまり人の印象は笑顔と真

顔ではずいぶん違ったものになり、笑顔のほうが人に好印象を与えることができる。他人から「明るい人」と評価されれば、本人の生き方にもいい影響を及ぼすことにもなる。スマイルパワーが働く。スマイルパワーとは笑顔が生む力のことであり、いい笑顔の持ち主に人は素敵だと思うとともに、その人に好意的になり、何かをしてあげたいという気持ちが起きる。

その結果、いい笑顔の人は、知らず知らずのうちに人に恵まれ、ツキや運を呼び込んでいく。笑顔は人と人を結ぶ金の鎖という言葉の通り、人を幸せにしている。笑顔が健康にいいことも既に証明されている。笑いは身体の免疫力の中枢に働きかけて免疫力を高める。笑いはからだのなかのジョギングとも言われている。

■ ラフとスマイル

笑いを表すことばはたくさんある。微笑、爆笑、冷笑、失笑、嘲笑、苦笑、効笑、哄笑、大笑、一笑、笑声、笑納、笑覧、笑読、さらに泣き笑い、照れ笑い、作り笑い、愛想笑いなどなど。こうした笑いの種類はさまざまなら、その人の笑う心理状態も一様でない。楽しいから笑う、社交上の笑い、安心や満足したとき、同意を得るとき、また時には相手をごまかしたり、脅かしたり、攻撃する場合にも人は笑う。

英語で言う笑いを表す言葉にスマイル (SMILE) とラフ (LAUGH) がある。スマイルはこちらがほほえみかけ

る能動的な笑いに対して、ラフはコメディーターを見たり、落語を聞いたりして笑う受動的な笑いである。外国人は「日本人は笑わない」などと言うが、ラフの方は大好きで日常よくやっている。問題なのはスマイルのほうだ。スマイルには、人間関係を円滑にするためのエチケット的意味があるが、この部分が日本人には不得手だ。特に見知らぬ人に対してのスマイルは、ほとんど見かけない。例えば街を歩いていて、目が合ったら、ほほえみかけるし、体がぶつかりそうになったら「ソーリー（失礼）」と笑顔で挨拶する。レストランやコーヒーショップでもウエイターやウエイトレスの笑顔が普通に見られる。日本人のサービスにもう少し笑顔があったらと思う。いずれにしても、ほほえみかけられた方はその日を気分よく過ごせる気になる。

笑顔は相手を写す鏡でもある。こちらが笑えば相手も笑う。旅で隣の席に見知らぬ人がいたら「よろしく」という言葉と共にほほえみかけよう。旅は快適になる筈だ。

ラフにユーモアが必要なら、スマイルにはセンスが必要だ。笑い方で明るい笑顔、爽やかな笑顔、上品な笑顔にもなれば、反対に印象の悪い笑顔にもなる。どうしたら他人も自分もいい気分過ごせるか。自分なりのスマイルセンスを磨くと日本人はもっと魅力的で美しくなる。またユーモアの語源に体液という意味がある。体液は身体に欠かせないもの、ユーモアはコミュニケーションの円滑剤であり、もちろん健康に良いから、こちらも大切だ。

シンクロナイズド・スイマーやエアロビックス・ダンサーの笑顔がアルカイクスマイルを決めの動作なら、スチュワーデスの笑顔はゲストをもてなすサービスのスマイルである。松下幸之助氏は著書「商売心得帳」のなかで客につける景品のなかで何よりも重要なものは親切な笑顔と説き、アメリカのデパート王ワナメーカーは「微笑も握手も時間や金がかからない、しかも商売は繁盛する」と述べている。本当にいいサービスとは機能的なサービスと情緒的なサービスの両方が充実している場合をいうが、感じのいい笑顔は情緒的なサービスの原点である。心を開き、心からの笑顔を発信してはじめて、相手に心地良さを与えられる。

■ 笑顔の美学

日本人の女性が笑う時、口に手をあてる仕草をする人が多いのを、外国人は不思議がる。口もとを隠して笑うのは何故か、内証話をしているのか、病気でもあるのか、歯が悪いのか、口臭があるのか、さまざまな憶測さえ生まれる。お歯黒の名残だという説もあるが、日本人の控えるまたは隠す文化の一端である。

もっと堂々と笑ったらどうか、手を口もとから外したらどうか、まずここから始めよう。日本人は写真が好きだ。しかし写真に撮られるのはそう得意ではない。カメラを前にすると硬くなる。自由に動けない、笑えない。いい写真はいい笑顔から生まれる。日本中に蔓



①唇を閉じるところまで戻します。そのまま10秒間人差し指で固定。

②中くらいの笑顔から小さな笑顔に戻します。このときも人差し指は離さないで10秒間しっかりと笑顔を保ちます。

③大きな笑顔から中くらいの笑顔（2分の1スマイル）に戻します。両手の人差し指は離さないでそのまま口角を固定。もとに戻ろうとする口元の筋肉の動きに抵抗します。このときも指先で筋肉の動きを確認します。10秒間、そのままの笑顔で。

④大きな笑顔（フルスマイル）をつくらしたら、口角を両手の人差し指で固定します。口元の筋肉はもとに戻ろうと抵抗しますが、しっかりと指先で口角を押さえましょう。かわりに顔の他の部分の筋肉はリラックスさせておきます。指先で口元の筋肉の動きを確認しておくことも大切。10秒間、そのままの笑顔で。



⑤口角を人差し指で固定したまま、口を思いきりすぼめてみます。大きな笑顔からここまで指先で筋肉の動きを確認することは、笑顔をずすと口元の筋肉がどう動くかを知るうえでたいへん役立ちます。その感触を忘れないように。

図1 笑顔を保つエクササイズ

延しているカメラの前の「はい、チーズ」は歯を見せるとい点では良いのだが、語尾のズで口角が下がってしまう。どうせ発音するなら口角が上がるように、例えば「ウイスキー」、「キイチー」、「ライチー」などのかけ声にする。あごを必ず引いて、目は直接レンズを見ないで、その上のブランド名に視線を当ててほほえむほうが良い。

笑顔にもTPOがある。面接では、まず目を輝かせ、面接官に向かってほほえみ、いい印象を残すようにする。視線を相手に必ず向けて、応答は「はい」と笑顔で応じてから始める。パーティーは未知の人と出会えるチャンスだ。飲食はほどほどにして、会話を楽しもう。初対面の人には、軽く会釈をして控えめの笑顔を見せよう。ジョークは大切で、おもしろいと思ったらためらわず満面の笑顔を見せる。

美しい笑顔には、それに合った話し方がある。決め手は話の語尾をはっきり発音すること。要点を整理して、何をいいたいかをにこやかに話すこと。締めくくりは「どうもありがとうございました」とお礼の言葉を笑顔で決めること。姿勢を良くし、視線は相手の両眼の間に置く。仕草も大切だ。腕を組む、髪の毛をいじる、頬杖をつく、肩をゆする、あごをしゃくる、片方だけで笑う、こうした仕草は笑顔のよさを相殺してしまう。電話の声にも表情と笑顔がある。笑顔電話は電話美人である。表情は見えなくても、相手の好意はオンラインで伝わる。一本の電話から、出会いが生ま

れ、商談が成立することも多い。笑顔には距離感も大切だ。恋人や家族などの密接距離、親しい間柄の個体距離、ビジネスの社会距離、学校などの公衆距離、いずれもそのポジションに合った笑顔が効果を生む。

■ 幸せな笑顔のための十カ条

- ①鏡を使う。自分が一番すてきな表情を見つけておき、その笑顔のイメージをいつでもどこでも即座に再現させる。全身を映す大きな鏡で服装、姿勢、表情、仕草をチェック。
- ②横顔にも自信と責任を。横顔を大切にしないのも日本人の特徴。口角にも気を配る。
- ③人に見られるほど美しくなる。いろいろな人に会い、ほほえみかける機会を作ることが笑顔の能力を伸ばす。
- ④表情にメリハリが必要。喜怒哀楽を顔に出す表情の妙と、豊かさが笑顔を引き立てる。
- ⑤呼吸法のマスター。呼吸法は笑顔を生む隠れたポイント。息をはきながらほほえむ。
- ⑥イメージトレーニング。好きな俳優やスポーツ選手、また身近な人のいい笑顔をイメージして自分の参考にする。
- ⑦咀嚼とキス。表情筋や咀嚼筋の訓練を行うには、とにかくよくかむ、そしてキスも。
- ⑧にもかかわらずのスマイル。苦しいとき、悲しいとき、辛いときにこそ笑顔を大切にする。

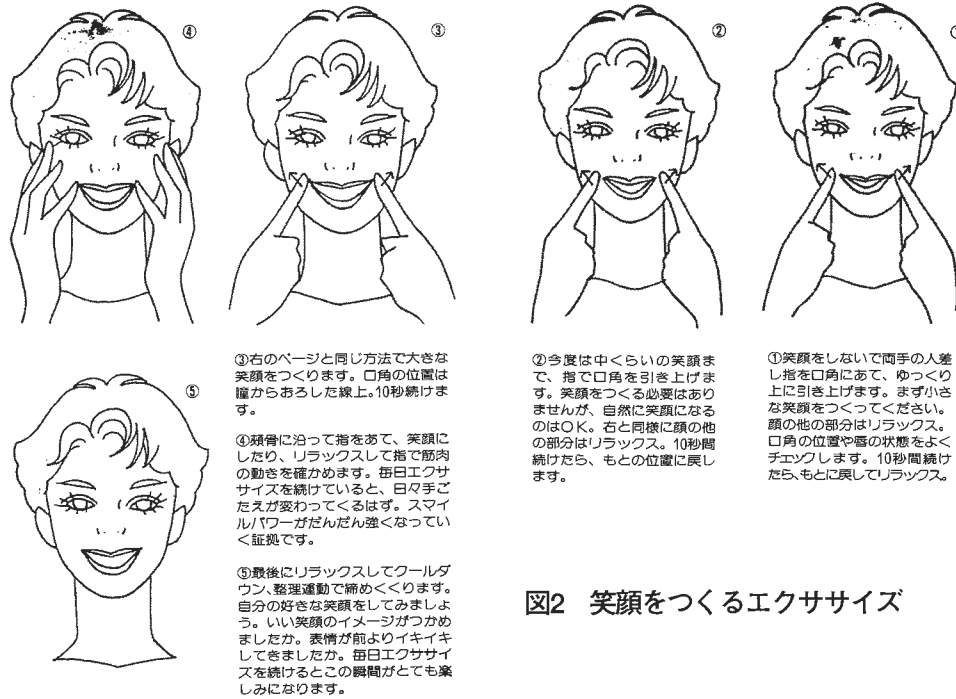


図2 笑顔をつくるエクササイズ

- ⑨ 笑顔をほめる。身近の人のいい笑顔に出会ったらほめる。「笑顔がいい」は実のあるほめ言葉である。そして広がっていく。
- ⑩ 最後に心。大切なのは心がこもった笑顔かどうか。しかし基本的な形に、自分の個性や息吹を加えれば、だんだん形ができていく。

■ スマイル・エクササイズ

笑顔は神様が人間だけにくれた貴重な贈り物だ。この大切な笑顔の効果を更に高めるために、誰にもできるスマイル・エクササイズをお薦めしたい。エクササイズは決して難しくはない。時間もいらない。いるのは一日三分間の持続力だけだ。笑顔に大切なのは口角とスマイルライン、そして表情筋の訓練だ。まず手鏡を用意して、ではエクササイズを始めよう。

- ① イメージトレーニング。
鏡を見ながらいろいろな笑顔をしてみる。スマイルから大きな笑顔まで笑いかける。そのなかから自分に合った笑顔を選ぶ。
- ② ウォーミングアップ。
口の周辺の筋肉を柔らかくするために、ハ行（ハヒフヘホ）の発声練習を行う。ハハ、ヒヒ、フフと二回ゆっくりと発音する。
- ③ 三段階の笑顔をつくる。
リラックスした顔に小さな笑顔、中くらいの笑顔、大

- 大きな笑顔の三つを加え、10秒ずつ行ってみる。口角が左右均等に上がっているか、目も笑っているかチェックする。
- ④ 笑顔を保つエクササイズ（図1参考）
笑顔を持続する訓練法。大きな笑顔から3段階、笑った状態で、左右の人さし指を両方の口角にあてて10秒間保持、終わったらクールダウン。
- ⑤ 笑顔をつくるエクササイズ（図2参考）
両方の人さし指で笑顔をつくる。小さな笑顔から3段階、作るから戻すまで10秒間、表情筋の動きに気を付けたら2回ずつ。
こうして1日3分間、1ヵ月続けたら、あなたの笑顔は輝いている筈だ。

松尾 通 Toru Matsuo

略歴 1938年 東京都生まれ。日本歯科大学卒業。歯学博士。
現在 日本歯科東洋医学会会長。日本歯科審美学会理事、国際歯科審美学会理事、日本顔学会理事等、幅広く活躍している。日本人のスマイルの選れに着目し、スマイルの普及に努める。
【女の運は「笑顔」でひらける】『美しくなる歯の本』など著書多数。近著に漫画家サトウサンペイ氏との対談『歯の勉強』がある。スマイルエクササイズの提唱でTV出演も多数。

主要著書 単著 「女の運は笑顔でひらける」主婦と生活社 21世紀ブックス
単著 「幸せの顔づくり」家の光協会
単著 「美しく健康になる歯の本」文化出版局
単著 「歯 この新常識で治しなさい」青春出版社
ビデオ 「笑顔は地球の共通語」リクルート映像
ビデオ 「スマイルパワーで活性化」アルファメディアカル



Psychology & Culture

愛は脳を活性化する

—— 成長の要因とは何か ——

Affection Activates the Brain

- A Factor for Growth -

●理化学研究所 脳科学総合研究センター
ブレインウェイ・グループ

グループディレクター **松本 元**

Gen Matsumoto

A factor for our growth is to establish an aim and to make an effort to achieve it. For this the energy comes from affection, so it could be said that affection is consequently the driving force for one's growth. Here I discuss why, from a brain scientist's point of view, the setting of the aim is so crucial for our growth, and then it will lead on to a search for the way of living.

■はじめに

人が喜んだり悲しんだり、話したり聴いたり、行動したりを主として司るのは身体の中の脳である。脳以外の体の器官を他人の臓器と代替することは考え得るが、脳を置き換えることは自己を失うことになる。即ち、脳は人格そのものと言っても過言ではないだろう。私達が精神的、人格的に成長するということは脳が成長することであり、その表現として脳の神経回路の構造とそこでの活動が変化することである。脳は1000億の神経細胞が互いに結合することで構造を作り、そこ

での活動によって脳としての特有な働きを行うので、脳の働きが変わることが成長することに直結する。

成長とは、従って、変わることがまず基本である。ニーバー（神学者、米国）は、最も神の祈りに相応しい祈りとは次の様に祈ることであると述べている：“神様、変えられる事に対してはそれを変えてゆく勇気を、変えられない事に対してはそれを受け入れてゆく従順さを、そして、それが変えられることなのか変えられないことなのかを見極めてゆく洞察力を、わたしに与えてください”。学習とは成長する為の手法であり、脳の神経回路の構造とそこでの活動を変える為

の戦略である。学習の戦略は脳が35億年という進化の過程の中で脳が獲得し、生得的に備わっている。我々の最近の研究によって、脳の構造とそこでの活動に変化（学習）が起こるのは、脳から出力が得られた時である¹⁾ということが明らかになった。即ち、学習は出力依存性であり、脳が入力した事柄（入力情報）について“こんな意味である”（認知出力）とか“言葉や行動として出力を表現する”（言動出力）などの出力をした時、初めて学習効果（脳の神経回路の構築とそこでの活動の変化が生じること）が起こるのである。逆に、脳が入力を得ても何ら出力を出さない時は、学習効果が生ぜず脳は学習しないので成長しない。

脳は、学習によってあらかじめ神経回路を作る。その後、脳が入力情報を得るとそれ以前に獲得した神経回路の中から最も適切と思うものを選択し、その入力した神経回路を活性化することで出力を得る。出力を得ると学習効果が生じ、脳の神経回路が変化することで、より高次の情報を扱えるように成長する。言い換えると、脳は学習によってあらかじめ答えを創る。答えは神経回路の構築と、そこでの活動として表現される。

脳への入力情報は、答えを検索する為に用いられ、脳が入力情報から答えを選択し、出力することが必要

（出力する価値がある）と判断されると出力する。出力すると学習効果が生じるので、答えが書き変わり、脳はより高度な情報が扱える様に成長する。例えば、AさんがBさんに話をしているとしよう。Aさんの言葉はBさんの脳に聴覚器官を通して入力される。この時Aさんの言葉はBさんの脳の言語野から答えを引き出す為の検索情報として用いられ、Bさんの脳からの出力としての言葉の意味は全てBさんがそれ以前に学習で作った答えの中のどれかが選択され出力される。従って、AさんがAさんの言葉で伝えようとした意味とBさんがAさんの言葉でBさんの脳から出力する意味が最初から一致するという事はまずあり得ない。AさんとBさんのそれ以前の学習経験が一致しないからである。人がお互いに分かり合う為には、会話を続け、学習経験を共有する作業が必要とされる。

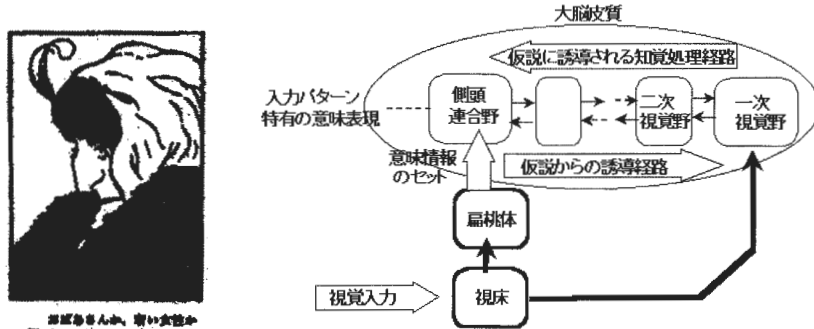
■ 1. 成長の要因—その1. 目標の設定

脳が答えを書き変えて成長するのは脳が出力する時であるので、脳が出力しやすい状態に導く（コントロールする）要因が成長の要因となる。脳の活性が高まった状態では脳は出力しやすい状態であるので、脳活性が何によって制御されるのかが成長の要因となる。

学習制御性のための脳の二重構造(2)

3. 脳の仮説立証方式：脳の情報検索の手法

粗い意味情報をもとに活性化すべき領野を選択する
→ 行動出力のための価値情報



(図1)

E. Koerner, V. Koerner & G. Matsumoto
Bulletin of the ETL 60 (1996) "Top-down Self-organization of Semantic Constraints for Knowledge Representation in Auto-nomous Systems: A Model on the Role of an Emotional System in Brains."

脳活性が高い時の心理状態を意欲が高い（脳が自発的に出力を出そうとしている）状態といえるので、脳は意欲が作るということができる。

脳の活性は脳が目標を設定する時高まり、その目標達成の為の脳が創られる。逆に目標がないと脳の活性は上がらない。例えば、朝起きられない人は、朝起きてこうしたいという一日の目標が自発的に設定できない人、あるいは設定できない状況に置かれている人である。朝起きることに意義が見つけれず認知的出力が得られない時、脳活性が上がらず（意欲がなく）起きられないのである。この様な時にあっても起きるといふ向きに行動出力すれば脳が活性化し起きられるのである。即ち、起きられない人が起きるコツは、ふとんから抜けだし、起きる方向への行動に一步踏み出す事である。

何故目標設定することが脳の活性を高めるかは、脳が仮説立証型で答えの検索を行う事に依っている¹⁾²⁾為である。脳は、入力情報の粗い意味を短時間で把握する為の古皮質と、緻密な認知、運動、言語処理の為の新皮質から構成される二重構造となっている（図1）。古皮質で入力情報の粗い意味とそれに基づく価値の判定がなされ、入力情報に対する第一次仮説が新皮質連合野に設定される。入力情報はより時間を要するが緻

密に分析される様、新皮質の各領野で逐一処理されるが、あらかじめ認知分析される方向が古皮質から仮説として示されて初めて認知処理が行える。即ち、脳は認知分析する目標がまず設定され、その論理の裏づけを与えるように認知情報系が働く。目標が設定されていないと脳の新皮質は情報処理を進めるべき方向が定まらないのでフリーラン状態に陥ってしまう。脳が情報処理すべき目標を必要とするのは、朝起きられない人の例の様に日常の認知、言動に関する物だけに限らず、人生の遠大な目標についても同様である。青年期に特有の悩みは人生の目標が設定できない為である。思春期から脱して自我に目覚め、自分としての歩む方向に踏み出したいと強く望む青春期においては、いまだ自分がどの方向に進むべきかの人生の目標がすぐには設定できず、このため脳はいわばフリーラン状態に陥り悩むのである。人生の目標が設定されるまでこの状態は基本的に持続する。目標が設定された時、初めて成人期に至った、といえるだろう。

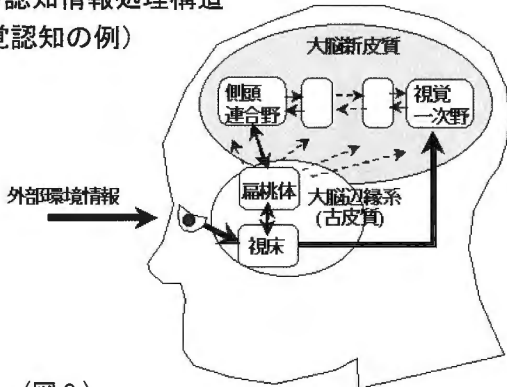
■ 2. 成長の要因

— その2. 愛は成長の原動力

脳は目標を設定し、その目標の達成に向けて認知、

学習制御性の為の脳の二重構造(1)

1. 脳の認知情報処理構造 (視覚認知の例)

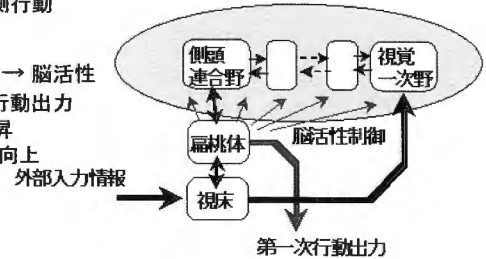


〈図2〉

2. 一次価値判断回路の脳情報処理に対する意味

(1) 生物学的意味 (LeDoux)
危険回避、予測行動

(2) 一次価値判断 → 脳活性
制御と無意識性行動出力
快 → 脳活性上昇
→ 学習性向上



言動系が活性化することで、この目標に関する情報処理の脳回路を形成する。しかし、目標を設定し、この達成に向けて脳が情報処理に一步踏み出すと、脳の中にその為の回路がまだ備わっていない時、答えが見つからず情報処理を行えない事を発見する(挫折する)。目標の中で、達成したいが達成が極めて困難であると思われるものを夢と呼ぶ。夢は脳が達成したい目標であるが、達成の為の脳回路がまだ形成されていないので、目標達成が容易にできそうに思えないものである。従って、夢の実現は、夢を達成するための脳回路創成と等価である。このことは日常の所作全般についても同じである。我々はなるべく楽しく生きて、と願うのと同じである。現在の脳で済ませられる事の中だけで生きてゆくので、確かに楽ではあるが、この事は成長を放棄したことでもある。仕事をするということは、仕事をする為の脳回路の形成と共に、自分がしたい仕事を行えるようになることである。しかし、仕事に最初立ち向かう時は、この仕事を達成したいという目標が先行して、仕事をする為の脳回路が未完成のまま仕事に立ち向かうことになるので、最初は仕事ができず苦しいのである。即ち、目標を設定し、この達成に一步踏み出したとたん挫折するのである。成長するには、従って、必ず苦しみが伴う。「若い時の苦

勞は買ってでもしろ」と言われる所以である。

脳が自分の中から答えを見つけられず出力できない状態にある時、さらに脳活性を上げて答えのない、あるいは見つからない状態からでも、とにかく何らかの出力を得る事で前進できる。このような状態にあっても、さらに持続的に脳活性を高め、意欲を持ち続ける為のエネルギーは何であろうか。入力情報に関する粗い意味付けに基づいて、扁桃体ではこの入力情報に関する価値判断が行われる(図2)。扁桃体で入力情報の第一次価値判断によって価値ありとされると脳活性が高まり、それと同時に脊髄や自律神経を通して筋などの身体系へ行動出力される。この第一次価値判断は、粗いが早いという情動系と呼ばれ、入力情報を視床までの粗い意味把握(直感)に基づいて自分にとって好ましいものなのか好ましくないものなのかを速断することになる。例えば、夜、野外のコンサートの会場にいて、何か細くて長いものがゴソゴソと動いた様な気がしたとしよう。この直感を基に我々はすぐ怖い(自分にとって好ましくない)と情動判断する。この結果は脊髄や自律神経に出力され、身体が硬直したり血圧が上昇して心臓がどきどきし発汗する。しかし、これらの入力情報は同時に新皮質に送られ、これより時間を経て緻密な認知分析が行われ、その結果、ゴソゴソと

動いた細長いものは誰かが何かで動かしてしまった電気のコードであってヘビではないのだと分かり、この結果が再び扁桃体に戻され、第二次価値判定に送られ「なーんだ、そんな事だったのか」とホッとする。この様な時に既に行動出力された汗の事を“冷や汗”というのである。何故脳がこの様な二重構造であるかという一般的な説明は、脳が進化の過程で古皮質（動物脳）をある程度完成させ、その上さらに新皮質を組み上げて階層構造化したという発生・分化的視点からのものと、動物脳によるすばやい状況判断と価値判定に基づいて、人を含めた動物が危機回避や予測行動などに対応するという生理学的視点からの理由付けが行われている。これらはいずれも納得できる説明であろう。事実、体育会系の人の脳には、古皮質をより学習させ、直感判断に基づくすばやい価値判断によって敏捷で次の事態に柔軟に早く対応できる様に成長する。野球で成長を収めた長嶋茂雄選手の脳はこの型であろう。

脳のこの二重構造によって、さらに脳の情報の扱い方の特徴が際立たされている。その第一については、脳が仮説立証型として情報検索を行う際の目標設定の為の構造としての古皮質の重要性を前章で指摘した。ここではさらに古皮質での情動判断によって、モノアミン系の拡散性伝達物質（ドーパミン、ノルアドレナ

リンなど）の放出制御の結果、脳活性の制御が行われることが近年ますます明らかになってきた³⁾。入力情報についての情動判定の結果、入力情報が好ましいとなると脳活性は上がる。この時、いまだ新皮質でこの情報に関する認知・言動の処理が行われているので、これらの神経回路が出力を出しやすくなり学習効果が高まっていく。即ち、脳は自ら価値があると認めた情報についての脳回路を作るのである。「好きこそもの上手なれ」といわれる所以である。自分が好きと思った事柄に対しては、脳は自発的にその事柄を達成する為の回路を作ってゆくのである。例えば、この事を達成したいという目標を設定したとしよう。その目標の達成の方向に一步踏み出した途端、その事ができない自分を見だし挫折する。そこで、この様な苦しい状態にあってもその目標を達成しようとする事が（本音から）好きであり、この好きという状態が達成できないという苦しい状態の中にあっても達成しようという意欲を持続していくことができれば、この目標を達成する為の脳回路は必ず出来上がる、という事である。しかもプロになる為の脳の作り方はこの方法によるのが最も完成度が高く効率が良いということである。創造的と呼ばれる仕事の所産もこの様な方法による結果であろう。

しかし、仕事そのものを本音から好きであると思え、その達成を願っての行動に踏み出すことで引き起こす自分の内と外からの圧力に対し平然と対応して貫き通せることは普通できないだろう。そこで、目標達成の為の脳活性の高まりが持続的に継続できる様に、仕事に付随して報酬を付加するのである。報酬は脳の外及び内の両側から仕事に付加させることができる。脳の外側から仕事として付加するものは、金、名誉、地位などである。これらが仕事に付加されると、仕事そのものは好きでなくても、仕事に価値を見いだし持続的に力となるのである。これに対し、脳の内側から仕事に付加するものは知恵である。ある目標を設定し、この目標の達成の為の手法を採択し実行したが目標を達成できない、というのが前で述べた様に普通の事として起こる。そこでこれを失敗と見なすか、このことによって達成の手法と目標設定のステップについて前進したと見なすかは知恵である。後者の為にはその為の知恵が必要とされるからである。しかし失敗と見なしてこの挑戦の価値を低く評価したのでは脳活性が下がり、目標達成への持続的エネルギーとならない。知恵によって挑戦したことに対し肯定的で前向きな評価を持つことが、この挑戦を足場として次のステップに向かう力となる。即ち、肯定的で前向きな評価はほ

めることである。ほめることは事柄に対する新しい価値付けを行うことであり、知恵の必要とする作業である。

■ 3. 価値の設定

脳活性の特徴は価値判断によって決定するので、脳の価値形成が学習によってどの様に行われるかを考えよう。価値形成の初期基準は、欲求として遺伝的に(生得的に)備わっている。脳は欲求を充足する方向に向けて行動出力する。この事が脳の発生から初期分化への(平たく言うと受精から誕生し幼児期までの)段階での成長要因である。欲求には生理欲求と関係欲求の2つがある。前者には物質やエネルギーを取り入れ、出すことで身体を維持・発展させたいという欲求であり、後者は他者と関係したいという欲求である。関係欲求は物質やエネルギー以外の事柄(情報)に対して開放系である生物が、情報を取り入れ、出す系として自己発展する為に進化の過程で欲求という基準にまとめ、獲得したものであると思われる。コンラッド・ローレンツはハイイロガンの行動観察を通して対象刷り込み(object imprinting)を詳しく研究した。これは卵から発生したヒナ鳥が最初に見たものとの関係

の中で生きることの観察実験である。即ち、最初に見たものを親と見なすことが生得的に備わっているのである。人は胎生であるので発生から初期分化までの10月10日間を母親の体内で過ごし、母親との関係を強化することを初期価値として獲得して誕生する。

生まれたばかりの赤ちゃんはおっぱいに吸い付くなどの生理欲求と共に、お母さんとのコミュニケーションを求めて関係欲求の充足を得て、脳活性が上がり、これらの情報をさらに詳しく認知、運動出力、言語処理することのできる大脳新皮質を形成する。これらは、人の赤ちゃんがおっぱいを飲む時の様相に如実に反映される。人の赤ちゃんがおっぱいを飲む時、生理欲求が充足されるまで一気に飲み続けるのではなく、ある程度飲むとそこで休み、お母さんとの関係を全身で得るように語りかけ、微笑み、愛撫などで安心を得ると再び飲むことを始める。生まれたての赤ちゃんに、生理欲求は充足するが関係欲求を断つようにして育てると脳の発育が遅れることが知られている。極端な場合には死んでしまうのである。それは生理欲求が満足されているので、脳は充足されない関係欲求の充足によって活性調整をうけるのにもかかわらず、関係欲求が不充足なので脳活性が上がらず脳が働かず、従って免疫活性も低下（脳と免疫は極めて密接に関連している）

する。この為、バクテリア・ウイルス等による外因性疾患に対し、いわば無防備となり死に至ることにもなり得る。現代が心の時代であるといわれるのは、生理的欲求がいわば容易に充足される社会環境と密接に関係する。脳は欲求の充足に向けて行動出力していることで、脳活性が上がり、成長する。従って、幸福とは何かを脳の立場から捉えたと次の様にいえる：幸福とは、その人の置かれている位置ではなく、そこから向かうべきベクトルの傾きの大ききさで決まるものである。

愛は、関係欲求を初期基準にして、学習を通して獲得した価値表現である。愛は愛されること（関係を人からプラスに強化してもらうこと）と愛すること（プラスの関係を人に行うこと）から成立するとすると、愛の価値表現を持つ為には、成育期に人から愛されることの十分な経験が必ず必要とされる。愛されたという経験を学習して、脳に愛の価値表現の内部世界が形成される。この結果、この内部世界の価値を充足する方向に行動規範を作るので、自分も他人も愛することができる。愛は、人との関係性を最も重要な価値とすることであるので、人の行為でなく、その存在そのものを最も価値のあるものとして受け入れることになる。この為に自己犠牲を伴う事もあり得るのである。

人が行為によって関係性の評価を受けると、結果が人より優先することになり、結果を創り出す人を大切にしないことになる。人の存在を受け入れ、人の成長を第一にすることで、人は輝いて生きることができるのである。愛は脳を創る根本的エネルギーである。

■ 結 び

“脳を創る”とは成長することであり、成長の要因とは何か、を述べた。どのような方向に成長するかは各人の人生目標の設定と深く関連する。そして、これを決定するのはその人の価値観である。即ち、生きるとは、各人の価値観を確立（自己実現）することであろう。そして、豊かな社会とは人それぞれの異質の価値観を認め、尊重して生きることができる社会といえよう。

文献

- 1) 松本 元：“愛は脳を活性化する”（岩波書店，岩波科学ライブラリー42、1996年）
- 2) Koerne, E. and Matsumoto, G.: IEEE BME (in Press) “Cortical Architecture and its Control for Memory – Based Processing in the Brain” .
- 3) 伊藤 正男監修、松本 元編著：“脳・心・コンピュータ”（丸善、1995年）

松本 元 Gen Matsumoto

- | | |
|------|--|
| 略歴 | 1964年 東京大学 理学部物理学科卒業。
1971年 通商産業省電子技術総合研究所入所。
同研究所首席研究官を経て
1997年 理化学研究所 国際フロンティア研究システム 思考機能グループ
副グループディレクター |
| 主要著書 | 共著 1991年—1994年 「脳とコンピューター」1-5巻 培風館
共著 1996年 「脳・心・コンピューター」丸善
単著 1996年 「愛は脳を活性化する」岩波書店
共著 1996年 「脳型コンピューターとチンパンジー学」ジャストシステム |



何が・どうなる・どうやって

—化粧品の有効性評価をめぐる—

The use of clinical pharmacology methodology in the evaluation of the usefulness of cosmetics

●東京医科歯科大学 難治疾患研究所
情報医学研究部門 (臨床薬理学)

助教授 津谷 喜一郎

Kiichiro Tsutani

Over the years, methodologies have been developed and used in clinical pharmacology to assess the safety and efficacy of drugs and other medical interventions. By using established methodologies, clinical pharmacologists can objectively answer questions such as "Is this drug safe and effective?" "How do we reduce bias in clinical trial?" "What is the appropriate endpoint for the evaluation of this drug?" and many others. Moreover, these established methodologies are closely related to drug regulatory mechanisms and industry standards. The aesthetic results brought about by the use of cosmetics can induce psychological and biological effect on the user. Because of this effect, cosmetics could be considered as a sort of health intervention. Therefore, the methodologies used in clinical pharmacology can also be applied in the clinical evaluation of cosmetics.

This paper first describes the general principles of clinical trial. It discusses a group oriented evaluation wherein it shows that the strength of evidence is related to the design of the study. The methods of N of 1 trial for individual evaluation is also introduced.

Clinical pharmacology has been shifting from "product oriented" to "society oriented" culture which reflects global trend in product evaluation wherein the final assessment of an intervention rests on the patients/users/consumers. Along this line, endpoints used in the evaluation of an intervention have been shifted from surrogate endpoints to true endpoints and from hard data such as numerical and objective data to soft data such as subjective data with an end in view of protecting the well-being of humans. This viewpoint stresses the importance of health related Quality of Life (H-QOL). Traditionally, placebo is used as an intervention to please the patient but not to provide benefit. But from the H-QOL viewpoint, to please the patient is also important. From a broad spectrum of interventions, from hard drug (e.g. antibiotics, anti-hypertensive drugs) to soft drug (herbal drugs, nutritional supplement), cosmetics can be classified as a soft intervention which has a strong potential to improve soft data, i.e., health and beauty related QOL (HAB-QOL).

■はじめに

「薬は本当に効くのですか?」「薬で長生きできますか?」「病気がなおるといのはどういうことですか?」「薬が効くといのはどういうことですか?」

近代科学は多くの有効な薬品の開発を可能にしてきた。先進国では長寿社会が出現したが、そこには非健康長命という新しい問題も生じてきた。生物学的な「ヒト」の生を延命させ、疾患を取り除くことができても「死」を乗り越えられる薬はない。死が

不可避であるならば、「死」に至る前の時期にも注意がむけられるべきである。全人的な「人」である患者が、安らかな充実した「生」を送れるように、どう生き甲斐を与えられるかが問われている。

1980年代から医療の分野ではQOL (quality of life) を尊重する考え方が広がってきた。健常人においても喜びに満ちた生活、豊かで意義のある人生を送れるかは重大関心事である。重篤な病気を持った人の残された人生のQOLはさらに重い意味がある。そして「薬で充実した人生が送れますか?」という質問が登場してきた。慢性疾患や高齢化社会において

は、「キュア」から「ケア」へ医療の重点が移動しはじめている。

臨床薬理学と呼ばれる、医学と薬学にまたがる学問領域がある。医薬品の評価を倫理的・科学的に行って、エビデンスの強い（証明力の強い）情報を作り出し、それを医療現場に届ける研究をしている。臨床試験（治験）によって得られる情報をもとに、安全性と有効性を評価して医薬品を社会に送り出す。また市販されている医薬品の調査や研究を行っている。臨床薬理学はアカデミアにおける科学的な側面と同時に、薬事行政の中で医薬品が法的にどう取り扱われるかという側面、さらには産業として企業における開発と情報収集・解析・提供という側面の、三つの局面にかかわっている。

医療と化粧品や化粧行為とのかかわりをみると、皮膚科領域においては、化粧品の守備範囲でもある日光紫外線の防御や、従来は化粧品業界用語とされてきた“skin care”が重要なテーマとなっている。高齢者や長期療養患者の医療にあたっては、患者の社会性を向上させることを目的として「化粧療法」なども試みられ、臨床報告がなされている。薬事行政の中では、化粧品は医薬品に準じて、法的に取り扱われるという共通点をもっている。

臨床薬理学の考え方と方法論のこれまでの歴史的変遷は、こうした化粧品の評価にも敷衍可能と思わ

れる。冒頭に述べたのと同じような問いかけを化粧品や化粧行為にしてみたらどうなるであろう。疾患の治療・延命を第一義とするDOL（duration of life：生存期間）に偏重した医療からの反省の結果、QOL重視の医療への移行が生じている。患者の満足度を視野にいれた医療の研究分野は、化粧品技術との接点がますます拡大すると考えられる。医薬品を中心とした臨床試験によって、種々の問いかけに答えてきた臨床薬理学の考え方や方法論は、化粧品においても十分利用可能なものだ。

医師、薬剤師、看護婦などの医療従事者は、英語でhealth provider と呼ばれる。彼らは「健康関連のQOL」(health-related QOL:H-QOL)の向上に寄与している。化粧品や化粧行為は、高齢化長寿社会の中で、改めて有用性の社会的認知がなされるであろう。化粧品技術者は“health and beauty provider”として“health and beauty-related QOL:HAB-QOL”に大いに貢献できる可能性がある。

■ 1. 臨床試験とは

「臨床試験」は「評価を目的として、人を対象に、意図的に開始する、科学的実験」と定義される。「治験」は法的には、厚生省へ医薬品などの承認申請をするための臨床試験を指す。現在の科学レベルでは、

治療法の有効性と安全性をある程度の人数で確認してから、より多くの人に用いるという手続きは欠かせない。

臨床試験というものは、まず input (intervention, 介入)、たとえば、薬を飲むとか、飲食をする、運動をする、という分野と、それによってどうなるという output (outcome, アウトカム)、たとえば、血圧が下がる、癌の大きさが小さくなる、長生きする、太る、痩せるという分野の2点は何であるかをはっきりさせることから始まる。

「何が・どうなる」の「何が」は input variable (インプット変数)、「どうなる」は output variable (アウトプット変数)である。「何が」のインプットを化粧品で考えてみると、まず化粧品というモノがあり、それに連なっている化粧技術を含んで、インプットとなる。化粧品技術は、医薬品でいえば、いつどのくらいでという用法用量に相当する。

さらに、肌、つまり生体の上につけるのであるから、皮膚のバイオリズムとの関係はどうかなどの生物学的な相互作用 (interaction) が関係する。医薬品や外科療法などちがってソフトインターベンションである化粧品には、この相互作用の要素が多いことが特徴の一つである。また、人の背後にある文化的なものとの相互作用も関係する。

たとえば、ある朝OLが化粧品に時間をかけようと

思っ、少し早起きをしたとしよう。寝不足した分なんだか肌の調子がよくない。時間をかけていねいに化粧したのだが、早起き分だけ化粧ののりはよくない。つまりここでは、化粧と生理学的な要因と、さらに化粧とOLという社会的・文化的な要因が相互作用をおこしていることになる。

「どうなる」というアウトプットの方では、まず化粧品を使ったあと髪の毛がサラサラになったとか、肌がスベスベになる、化粧品を落とした後の肌が白くなったという皮膚そのものの変化があるだろう。フレグランスのようにつけている間じゅう、よい香りを発散し続け、自分も心地よい。メイクなら化粧をした上から、化粧ばえを見てうっとりとし、人から美しいと言われる等々と、いろいろな局面がある。客観的なものもあれば主観的なものもある。ではこのアウトカムを「どうやって」評価したらよいのであろうか。

化粧によって肌そのものが良くなったのか、肌の上の外観なのか、香り化粧の生理心理効果は即美容効果であろうか。現在では、白くなった、ツルツルになりました、弾力が増しましたという変化は、いろいろな計測器で客観的に数値化してハードデータとして得ることができる。ただしそれがほんとうに「妥当」なものを計っているのかを問い直す必要がある。なぜなら、ここでも文化的要因がかかわって

- | | |
|--------|---------------|
| 1. 品質 | : quality |
| 2. 安全性 | : safety |
| 3. 有効性 | : efficacy |
| 4. 経済性 | : cost |
| 5. 情報 | : information |

表1 薬の合理的使用 (RUD)

るからである。眉の薄いのを美しいと感ずるか太い濃い眉を美しいと感ずるか、白い肌を良とするか小麦色の肌を好むか、刺青を美しいと感ずるか、何をもって美しいとするか、など文化的要因は多い。

■ 2. 誰が評価するのか

医学の進歩に伴い種々の検査法が開発され、数値で表されるデータの方が、なんとなく質が高いものと思われてきた。近代科学がいわゆる「客観性」を志向してきたために、こうしたハードデータを用いて臨床試験を行うことが、「科学的」で「客観的」であるとされてきた。しかし、治療という観点からみれば、これは患者の真の利益が何であるかを忘れた論であった。近代の医学教育が犯した誤りの一つであった。患者にとっての利益は「主観的」なものであることも多い。つまりソフトデータも重要とされるようになってきたのである。この動きは、評価する主体が、医療の供給者側から消費者へと移ったことの現れの一つである。供給者論理で一方的に「科学的」と思うのではなく、消費者側が真の利益を受けているかが重要なのである。

近年の臨床薬理学は、物志向 (product oriented) から、社会志向 (society oriented) に移行すべきであるという考えができていく。モノ中心ではなく、臨

床試験で得られた結果が臨床の場でどういうインパクトを与えているか、医師の医療行動にどう影響しているか、それによって社会にどういう利益を与えているかなどを見るべきであると考えるのである。さもないと、個々の臨床試験での薬効評価がどんなに高度な研究で質の高い情報をもっていても、社会的価値を持たない。もともと臨床薬理学は現実的な学問であったはずであるから、現実の問題に対処すべきであると考えるのである。

「薬の合理的使用」(rational use of drugs:RUD)という概念がある。WHOによって1980年代に提唱され、日本における「医薬品の適正使用」もこの流れにのるものである。従来は、品質・安全性・有効性が薬の3大要素であった。「薬効評価」というと、安全性と有効性が主体であったが、「薬の合理的使用」では、これに経済性と情報が加わり5大要素となる(表1)。経済性は主に医療資源の乏しい途上国で問題となったが、近年では先進国においても医療費抑制のドライブがかけられるようになった。また情報はとりわけ重要である。臨床試験に関わるものが、これまでのように安全性・有効性を立証すれば、それでおしまいというわけにはいかないのである。それが患者に適切に使われることが重要なのだ。安全性の情報と有効性の情報、それぞれについての情報の質が直接にユーザーに伝えられ活用され意味のあ

るアウトカムを生みだしていることが重要になるのである。

■ 3. エンドポイントとは

エンドポイント (endpoint) は、薬事行政的には「評価項目」と訳されるが、これまで、評価目標、評価基準、評価尺度、評価の物差し、英語では、indicator, marker, parameter などとよばれてきたものである。それぞれの臨床試験で一体「何をみたいのか」を表現している。これまで、しばしばエンドポイントはそれが「客観的か？」という問いかけがなされてきたが、そのエンドポイントの「妥当性は高いのか？」また「信頼性は高いのか？」という問いかけのほうが問題はより明確になる。エンドポイントとしてよいものは、妥当性と信頼性が高いことである。

「妥当性」(validity)とは、エンドポイントが「知りたいことに密着した内容を取り出しているか」のことである。たとえば、肥満度を知りたいときに、足の大きさを測ったり、聴力を知りたいときに視力表を用いたりするのは意味がないだろう。これは「妥当性」のないエンドポイントを用いているからである。

エンドポイントの妥当性に関連して、「代理のエン

ドポイント」(surrogate endpoint) について考えてみよう。以前は、抗癌剤の効果をみるのに、レントゲンで胸の写真をとって、「肺癌の癌腫の大きさが小さくなったから、こんなに効きましたよ」と医者も信じていたし、患者さんもそれで効いていると思っていた。

ここで「本当に長生きできるのですか？」と問いかけるとどうなるだろう。癌腫は小さくなったものの、薬の副作用で早死にする、放射線治療の副作用で早死にするなどかえって結果が逆転することもある。この場合、癌腫の縮小効果を取りあえずの「代理のエンドポイント」として評価していたのであるが、その妥当性は低かったことになる。そこで腫瘍縮小効果ではなく、どのくらい長生きできるかを5年生存率や10年生存率でみることにする。すなわち、エンドポイントは癌の大きさから死亡率に変わり、その妥当性は高まった。このエンドポイントによれば、癌は小さくならなく同じ大きさでも、また大きくなったとしても、生存年が長ければよいわけである。

代理のエンドポイントが、はたして「妥当」なものかどうかは、それが「真のエンドポイント」(true endpoint) と相関しているかに関わってくる。そこで、これを確認するための臨床試験が必要となる。こう考えると、血圧、コレステロール、血糖などの値は、

すべて代理のエンドポイントということになる。例えば、降圧剤とはいってもそれで本当に脳卒中などが予防でき、長生きできるかの真のエンドポイントが改善されるかについての証拠はまだ不十分なのが現状である。

「信頼性」(reliability)とは、「再現性」(reproducibility)と同義と考えてよい。観察者が変わったり、同じ観察者でも日を変えて観察すると、違った値となるものは、信頼性は低い。検査機器についても同様のことがいえる。

■ 4. ソフトデータとは

いわゆる数値や画像で表されたり、あるいは「死亡」のように、「あり」「なし」のハードデータで表されるものは、一見明確のようにみえ、通常ハードエンドポイントとされる。しかし、短期間における生死がエンドポイントとなるような感染症は、先進国では克服され、高齢化社会の出現、成人病などの慢性疾患へと疾病構造が変化するのに伴い、むしろ患者のもつ「主観性」を重視したソフトエンドポイントが医薬品の評価にあたって重要となってきた。QOLはソフトデータの代表的なものであるが、「客観性」にこだわって、「主観性の客観化」というようないい方もされることがある。しかし、この場合の

妥当性というのは、患者が客観的にではなく、主観的に満足する、充実した生活を送ればいいのである。

抗癌剤の治療によって、その人が苦しい思いをした、毛が抜ける、毎日がだるい、食欲がなくなる。すなわち、QOLが下がったということになる。例えば10年生存率が格段に伸びて、昔は半分の人が死んでいたのに10年たっても80%の人が生きたとする。ところが、皆苦しい思いをして、ほとんど日常生活が不自由な状態であるとしたら、5年で死ぬところが、治療して10年に延びてもはたして意味があるのかという疑問がわく。苦しい思いをしても20年生きたいという人もあれば、毎日快適で痛みもなければ、5年でいいという人もいるだろう。

また10年生きるのを11年に延ばすのと、明日死ぬのを1年延ばすのとは、1年という物理的な単位は同じでも意味が異なる。そこには社会的価値が反映されてくる。もう抗癌剤はいらない、四国を巡礼するだとか、世界一周してくるとか、それはその人の人生そのものだから、医者がいべきことや、家族がいうことは限られてくる。太く短い生き方を好む人もいれば、細く長い生き方を選ぶ人もいるであろう。社会的価値を超越した絶対的な真のエンドポイントはまずないと思われる。すなわち医療行為の評価も、それがなされる時代や社会の影響を受け

ている。

QOL社会科学の概念として生まれたものであった。医療の世界では1967年に、ロンドンに聖クリストファー・ホスピタルを設立した、シスリー・ソングラス女史のホスピス運動が、1970年代に世界中に広まるなかで、医療のQOLを高めようとする考え方が生まれた。治療効果を評価するにあたっては、延命という生命の量ばかりではなく、生命の質さらに生活の質の満足度をも配慮するという時代背景が形づくられた。その結果エンドポイントは患者側に移行し、つまり patient oriented になってきたのである。

ただし、patient oriented とはいつでもその患者の「人のあり方」、「人となり」(personhood)は国・地域によっていささか異なる。医療におけるインフォームドコンセントが盛んに言われているが、これは本来個人の契約にもとづくもので、individual personhood すなわち、「個が独立した人となり」、西欧的な、一神教であるユダヤ教やキリスト教的な考えにもとづく personhood が前提になっている。例えば、「この治療は多少危険が伴いますが、やりますか?」というとき、米国では本人が決断する。日本では、ちょっと家族に相談してみますと、個人で決めるのではなくて家族が決める。「関係論的な人となり」(relational personhood)の文化が、個人の判断に影響

を与えている。「個」がそれほど独立していない日本では、ほとんどの人が「私は一人で生きている」とは考えないで、「生かされている」と考えているように思われる。

ここでエンドポイントとソフトデータを一通りまとめておこう。薬が効いたかというエンドポイントには、例えば癌治療でいうと、3つの段階があることとなる。癌腫が小さくなった時代。生存年がのびただけの時代。そのなかでQOLが高かったかを問う時代である。このうち後ろの2つを組み合わせる、つまり、生存年 (life years) をQOLで調整したものを、QALYs (quality-adjusted life years) という。たとえば、苦しい思いをして生きた1年は、半年と数えようというものである。逆に、障害で調整した生存年もある。日本の平均寿命は世界で一番高いのだが、実際には寝たきりが多いので、本当に障害なく生きている時間は北欧の方が長いことになる。こうした生存年をdisability adjusted life years (DALYs)とかdisease free life years (DFLY)とか呼び、現在、世界的に研究が進んでいる分野である。

■ 5. エビデンスの強さとは

薬効評価において質の高い情報を生産するには、「無作為化比較試験」(RCT:randomized controlled trial)

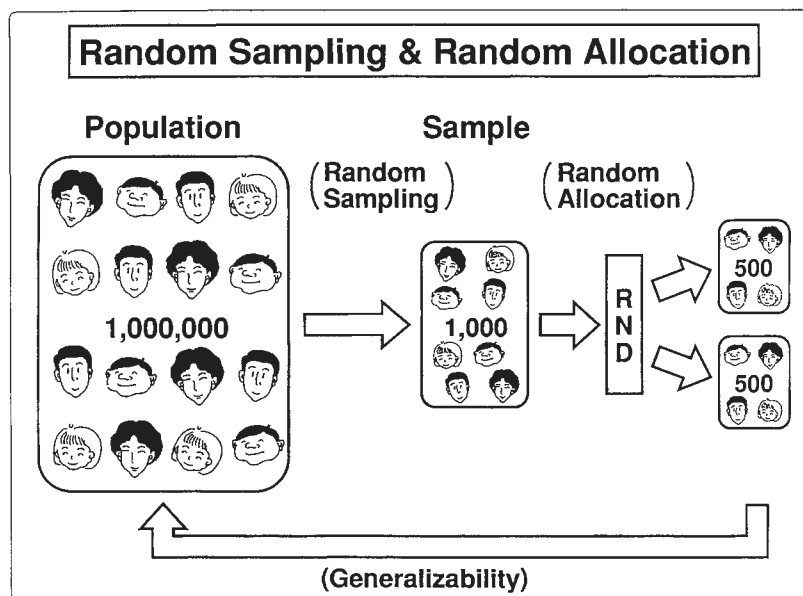


図1 「無作為抽出」と「無作為割付け」

が基本である。日本では臨床試験に対して、「二重盲検法」ということばが象徴的に用いられてきた。これは臨床試験の方法論が日本に伝わったときの歴史的経緯によるもので、盲検性は情報の質を保証する構成要因の一つにしか過ぎない。

有効性・安全性に関する比較試験を行うとき、より重要な、基本的なファクターとなるのは「無作為割付け」(random allocation)である。あるいは単に「無作為化」(randomization)とも呼ばれる。

日本ではこの「無作為化」に関する混乱がみられるので、ここですこし説明しておこう。図1に示されるように、母集団(population)から臨床試験の被験者を無作為に抽出するプロセスが「無作為抽出」(random sampling)である。ついで、この被験者をバランスのとれた2群に無作為に振り分けるプロセスが「無作為割付け」(random allocation)である。RCTのrandomizedは、後者のrandom allocationをさす。

そして、こうして得られた結果をもとに母集団に一般化(generalize)して適用しようというのが、臨床試験の基本構造である。前者の「無作為抽出」は試験結果の「外的妥当性」を、後者の「無作為割付け」は「内的妥当性」を保証するということができる。

臨床試験においては、無作為割付けのみならず、

他の要因すべてがかかわった、全体としての情報の質が問われる。「リサーチ・クエスションは適切か?」「介入の内容が明確か?」「盲検性は確実か?」「エンドポイントは妥当か?」「患者数は十分か?」「統計学的解析は適切か?」などなど、ちょうど木片で作った桶のように、構成要素のうち一番低いところが全体の水準になってしまい、水がそこから漏れてしまうのである。

この臨床試験の質にもっとも強く関わるものは研究デザインである。これが因果の推論に関係するためである。この研究デザインによって「エビデンスの強さ」「証明力の強さ」(strength of evidence)は、下記の(1)から(5)へ行くほど順に強くなる。

- (1) 症例報告(case report): 1症例あるいは小数例を提示する。
- (2) ケースシリーズ(case series): 定められた期間中に、定められた基準を満たしたすべての患者について記述し提示する。
- (3) 症例対照研究(case-control study): アウトプット変数の「あり」群と「なし」群とで、インプット変数の有無を調べる。
- (4) コホート研究(cohort study): 特定の集団を経時的に追っていく。
- (5) 無作為化比較試験(RCT): 患者を無作為に二つの治療法に割り付ける。

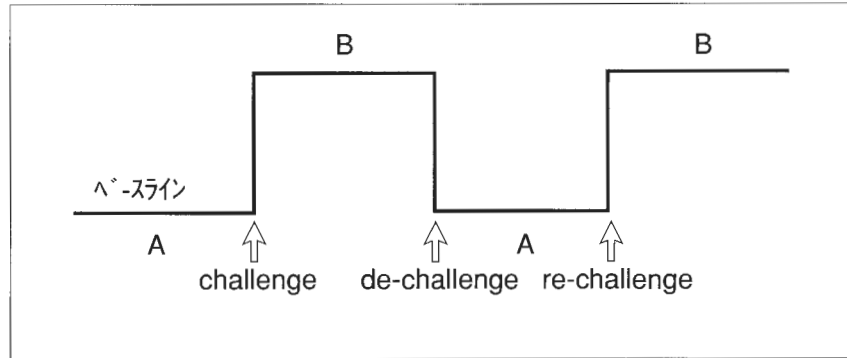


図2 単一事例法 (N of 1 trial)

(6) 二重盲検無作為化比較試験 (double blinded randomized controlled trial : DB - RCT) : RCTに患者と医者双方ともどちらの薬かを知らない二重盲検 (double blinding)を加えたもの。

この「エビデンスの強さ」は「バイアスの小ささ」と同じことを意味する。つまり、(1)から(5)の順番で、その研究デザインを用いて得られた結果は真の値に近く、バイアスが小さいということになる。近年はさらに、複数のRCTを統合するメタナリシスも用いられる。

以上のような集団を対象にして2群に分けるという方法論が取りにくい場合の手法としてN of 1 trialが研究されている。

■ 6. N of 1 trial とは

単一事例法 (N of 1 trial) が医学の世界で、臨床試験の方法として用いられるようになったのは80年代になってからのことである。たが、心理学や行動科学などの領域では50年代から用いられていた。集団を対象として集団の利益を考えるのではなく、各患者それぞれの利益を最大にする最適治療法の決定が重要であると考えられるようになって、単一事例法が医学領域でも注目をあびるようになり、使われはじめたものである。

サンプル数 (N) が1の試験ということからN of 1 trial ともいわれる。ベースラインとしてAという薬をつかってA治療期とする。Aは実薬治療でもプラセボでもよい。つぎにB薬に代えて、症状が改善したとする。しかし本当にこのB薬がA薬よりも効いたのか、たまたまもとの状態がよくなったためなのかはわからない。効いたという「もっともらしさ」 (plausibility) をより高めるには、B薬をやめてみて、A薬の時のベースラインに戻ればよいということになる。さらに、「もっともらしさ」を高めるには、もういっぺんB薬を投与すればよい。再び改善すれば、さらに確かとなる。バイアスを防ぐため、これらのタイミングを無作為化することもある。

最初にB薬を与えるところをチャレンジ (challenge)、B薬をやめるところをデチャレンジ (de-challenge)、再投与をリチャレンジ (re-challenge) と呼ぶ。皮膚科領域でチャレンジテストと呼んでいるのは、ここでは再投与のリチャレンジに相当する (図2)。

心理療法や行動療法では、単に錠剤を飲ませたり注射をするのとは異なり、被験者と実験者の間で大きな相互作用が存在する。たとえば、神経症の人にカウンセラーが、カウンセリングをするということは単に一方的に介入しているのではなく、相手を診ながら行っているのである。相手の悩みを聞いて、それに応じてサポートしたり、時には叱ったり、突

き放したり、相手を診ながらやっているのである。このような場合には通常の集団を対象とした、RCTは不適當とされる。より個人をベースとした単一事例法が用いられてきた。

漢方薬や鍼灸などの伝統的治療法も皆こういう要素をもっている。介入とそれをうける人の間に相互作用が起きてしまう。こうした領域では、モノとしての評価をしているのか、相手を診ながら治療を施す治療者という人的システムを含んだ評価なのか、つまり、何を評価しようとしているのかを明確にして研究を進める必要がある。

化粧品についても同様である。先に述べたように、介入は化粧品している本人との間に相互作用が生ずることが多い。たとえば化粧品することでその人の自発性が高まる。化粧品の効用や有用性を評価するときには、化粧品という行為そのものをも評価しなければならない。

■ 7. プラセボ効果とは

二重盲検無作為化比較試験で、対照薬としても用いられるのが「プラセボ」または「プラシーボ」である。これまで“placebo”にあてられた日本語訳は、偽薬・擬薬・罇（おとり）薬・にせ薬・かくし薬など、すべてネガティブな意味をもつ。

これはプラセボが、日本へは治療ではなく臨床試験の分野から入ったためである。プラセボのコンセプトが日本にもたらされた1950～60年代は、それまで効くとされていた薬が“placebo-controlled trial”でその効果を否定された時期であった。当時、米国における Xanthine や、日本のアリナミンやグルクロン酸などは「プラセボにしか過ぎない」と称された。

プラセボに関する最も有名な論文は、米国マサチューセッツ総合病院の麻酔科のヘンリー・ビーチャー教授が1955年に書いた“The powerful placebo”である。ビーチャーの論文では、乳糖など活性のない成分で作ったプラセボを使用すると、頭痛には約50%、狭心痛や風邪には約35%の有効率があるなどともされている。

「薬が効いた」といっても、それがプラセボ以上の効果があるかが問題となるのはこのためである。当時、プラセボが有効だという話が伝わって「そのプラセボというよく効く薬はどこで手に入るのかね」という問い合わせがあったそうだ。プラセボ効果は臨床試験においては、その差を差っ引いて真の効果をみだすために、ネガティブなニュアンスでとらえられることが多い。しかし、治療の場においてプラセボはポジティブな意味をもつ。

プラセボの語源はプリーズとも通ずる「喜ばせる」(I shall please) というラテン語である。中国では

「安慰剤」という訳が使われている。こちらは本来の意味を保持していてよい訳である。プラセボは、19世紀初頭には、医学領域で患者の「利益になる」(benefit)よりは「喜ばす」(please)、という意味で用いられていた。さらに19世紀後半よりドイツを中心として近代薬理学が発展して「作用機序」(action mechanism)なるコンセプトができて、ここで初めて「活性のない薬」(inactive drug)という意味あいが生じてきた。

プラセボを用いた二重盲検無作為化比較試験を実施する臨床の現場で、「あなたにはほんものの薬が投与されるかもしれませんが、にせ薬が投与されるかもしれません」と話して、インフォームドコンセントを得ようとするのは、コミュニケーションとしてあまり質の高いものではない。「にせ薬」というのは、医師・患者関係をよい方向にむかわせる言葉では決してない。ネガティブな意味を含むからである。プラセボ (placebo) のよい日本語訳が必要である。

「これは鎮静効果のあるラベンダーですよ」と言っていると効くのに、何も能書きを述べずに用いると「トイレの臭いみたい」と、芳香剤を思い出すだけで効果がないこともある。同じモノでも効能をきかせることで「ラベル効果」をもつ。治療者と患者の関係がよいことも治療効果に影響をあたえる。ラベル効果を用いることも治療者の腕のうちで、治

療においては、肯定的な意味を持つ。

インフォームドコンセントや、その基本にある人権意識の高まりのなかで、治療の場におけるこうした「ウソ」の今後が注目される。

福沢諭吉は、1882年(明治15年)の売薬印紙税に関する「太政官51号布告」に関連して、売薬無効論を展開し、そのなかで“benefit”と“please”を明確に分離して論じている。「第一に売薬は人の病の為に機能なきもの。……水を飲み茶を飲むに等しく、香を嗅ぎ胡椒を噛むも同様のもの……。第二に売薬は事実無効なるも、寒村僻邑(へきゆう)、医薬に不自由なる地にては、尚これを服して情を慰むるに足る可し」と。

ただし、現代においては、先にQOLのところで癌を例にして論じたように、please することも意味のあるアウトカムということになる。つまり従来の、病気が治るというハードデータを主体としたbenefitと、主観的なソフトデータである please を区別する考え方は、QOLが重要視される現代では見直しが必要となっているのである。こうした状況を反映して、1990年代となり世界各地でプラセボに関するシンポジウムなどが開かれるようになった。

■ 8. ソフトドラッグとは

弱い効果を持ち、おもに天然物からできたものを、フランス語で *médecine douce*、英語で「ソフトドラッグ」と呼ぶ。抗生物質や降圧剤などの化学物質で、病气らしい病気の治療に用いられる「ハードドラッグ」に対する用語である。漢方薬、民間薬、アロマセラピーあたりまでがソフトドラッグで、さらにソフトな機能食品、各種健康食品、食品まで一続きとなる。

伝統医学は、ややもすると非科学的な、迷信も交じった医学と理解する人もいる。1970年代から国際保健の分野では、ヘルス・ケアは世界中の人々の基本的ヘルス・ニーズ (basic health needs) を満たすべきもの、というように考えるようになった。このためには従来の近代医学に依存するだけでは不十分で、それ以外の代わりとなるアプローチ (alternative approach) が必要であるとされ、WHOにおいてプライマリ・ヘルス・ケア (PHC) 路線の一環として、世界各国に存在する伝統医学も活用しようということになった。

現在、脚気という病気はほとんど忘れられており、その原因はビタミンB1の欠乏であると、だれでも知っている。明治の日清・日露戦争時には、この脚気によって多くの人命が失われた。誰でも白米を普通

に食べられるようになったことが発端であった。欧州との食事の違いに着目した海軍の高木兼寛はパン食、麦飯をとり入れたが、成分的な根拠が確立したのは後のことである。陸軍軍医森林太郎 (鷗外) は高木の研究デザインの弱点をつき、「学理」上同意しかねるとの立場をとり、陸軍内に脚気を流行させることになった。

そして現在、高濃度栄養輸液剤の点滴の際、ビタミンB1不足を起こす恐れがあり、死にいたる事例が報告されている。こうした歴史上のエピソードから、ソフトドラッグ類の潜在的有効性が再認識される。と同時に、それが全く安全であって、ハードドラッグのような危険はないと決めつけないことも重要であるとわかる。生身の人間の仕組みは、いまだ未知の複雑系なのである。

化粧品作用は緩和なものである。緩和とはソフト・インターベンションであるということである。ソフトな介入ではなおのこと、ソフトデータの動き、つまり心の動きにも注目すべきである。化粧品の効用を考えるとときに大切なのは、客観的な数値などの、ハードデータの動きだけではない。たとえば日焼け止め効果を測定するとき、色差計の数値ではなく、自分で納得できる日に焼けなかったな、という実感、赤くならなかったという事実の納得、これであとの肌がきたなくむけないですんだ、シミにならないだ

ろうという安心感、さらにまわりの人からもぜんぜん日焼けしていないね、と感じてもらえることの満足感こそが重要なのである。

F D Aの広報雑誌に、The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (C T F A) やThe American Cancer Societyなどの行ったキャンペーン "Look Good - Feel Better"に関する記事がある。癌患者にメイクアップすることで患者の志気が上がり、化学療法や放射線治療による副作用が軽減されたというものである。日本でも、メイクアップ化粧が老人や慢性疾患の人々に、肯定的心理効果をもたらす報告がある。香りの心理効果についても多くの報告があり、アロマコロジー (Aromachology) という用語も業界に定着しつつある。さらにメイクアップ化粧や香りの心理効果と免疫系の関わりを示唆する研究も報告されている。慢性疾患で長い間療養生活を強いられている人々にとって、化粧療法という、文化としての化粧行為の効用・有用性研究は化粧品というモノの研究と同様重要性が増すであろう。

■おわりに

臨床薬理学の世界では、これまでのハードデータ万能の考え方から変化がおき、ソフトデータの重要性が増してきた。痛みや情緒的・心理的問題、日常生

活の身体的活動能力、社会との関わりなど、患者の全人格的な、生活の質に関わる領域を取り込んだ、Q O Lを念頭に置いた医療が時代の要請となってきた。ハードサイエンス万能の医療から医療の原点であったアートへの回帰が始まっている。これからは化粧品の世界とかさなり合う領域がますます広がってゆくであろう。これに伴い、薬事法でいう「医薬品」と「化粧品」の定義やその運用の見直しが必要になることもあるかもしれない。

化粧品の有用性は単なるモノの効果ではない。学習効果、文化的・人的システムが入りこんだモザイク構造の有用性であることを検証してゆく必要がある。

Q O Lは広い意味を含んでいる。あるときは社会環境を論じて、インフラトラクチャーのことであったり、自然環境そのものであったりもする。混乱をさけるために、薬物の評価では狭義に「健康関連Q O L」(health-related quality of life : H-Q O L) という用語も使われるようになった。

集団に対する一般的な健康関連Q O Lの評価項目のほかに、特定の患者にアプローチする N of 1 trial (単一事例法) におけるエンドポイントの研究も進められている。単一事例研究が「治療の個別化」(therapeutic individualization) を科学的に推進する方法論となる可能性がある。個人はそれぞれの好み、嗜好と文化的背景を異にしている。好みや文化は、

バイアスそのものであるが、切り捨てるのではなく、意味があるものとして扱うことができるはずである。化粧品の有用性評価研究にとっても意味のある方法論であろう。

化粧品科学はハードからソフトにまたがる広い領域をカバーする。化粧品・化粧行為が、高齢化長寿社会の中で、改めて有用性の社会的認知を求めることは、社会貢献の道となろう。物質の科学からヒト皮膚へ、生命科学から人の肌へ、さらに精神作用に寄与する化粧品科学の構築を目指す化粧品技術者会に以下のメッセージを送りたい。

21世紀の化粧品技術者は health and beauty provider として人々の H A B-Q O L (health and beauty- related Q O L) の向上に貢献する実践者たれ。

謝辞

本稿をまとめる動機となったのは、1994年11月1日の日本化粧品学会第19回教育セミナーで「ホメオパシーと医学」として講演したおり、その前のセッションで当会の尾澤達也会長の講演を、聞く機会があったことである。後に「現代ホメオスタシス論—こころ、からだそして皮膚」として日本化粧品学会誌19(1):25-41に発表された。本稿作成に当たり、化粧品事情について資料協力いただき、また challenging な討論をしていただいた当会の能崎章輔氏に厚くお礼を申し上げる。

参考文献

- * Spilker R: Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. N.Y.: Raven Press, 1996.
- * 別府宏園、津谷喜一郎 (共編): コクラン共同計画資料集. サイエンティスト社, 1997.
- * Guide to good prescribing. WHO, Geneva, 1994, [津谷喜一郎, 別府宏園, 佐久間昭 (訳): P-drug マニュアル. 医学書院, 1997.]
- * Bannerman R, Burton J, Chin Wan-Chieh (ed): Traditional medicine and health care coverage. WHO, Geneva, 1983, [津谷喜一郎 (訳): 世界伝統医学大全. 平凡社, 1995]
- * 津谷喜一郎: プラセボの日本受容—placeboはのりと葉だ— In: 山田慶児, 栗山茂久 (編): 歴史の中の病と医学. 思文閣出版, 1997. pp.399-427
- * Weinstock CP: Cosmetic help for cancer patients. FDA Consumer, July-August 1992: 31-34

津谷喜一郎 Kiichiro Tsutani

- 略歴**
- 1972年 東京工業大学工学部卒業
 - 1979年 東京医科歯科大学医学部卒業
北里研究所附属東洋医学総合研究所にて内科・漢方医学研修
 - 1983年 東京医科歯科大学大学院 (臨床薬理学) 修了
 - 1992年 東京医科歯科大学難治疾患研究所・情報医学研究部門 (臨床薬理学) 助教授
- この間、1984年から1990年まで、WHO西太平洋地域事務局 (マニラ)・初代伝統医学担当医官として域内の伝統医学の普及・発展活動に従事。1990年から1991年まで、ハーバード大学・武見国際保健講座・研究員
現在、日本臨床薬理学会・評議員、日本東洋医学会・評議員、全日本鍼灸学会・常務理事 (国際部部長)、北里研究所・客員部長など
- 主要著書**
- 共著 Clinical Research Methodology for Complementary Therapies. Hodder & Stoughton, 1993
 - 訳書 世界伝統医学大全、平凡社、1995年
 - 共編 コクラン共同計画資料集、サイエンティスト社、1997年



[第2幕 科学・技術]
Science & Technology

膜乳化技術の現状と可能性

●宮崎県工業試験場化学部

中島 忠夫

Tadao Nakashima

分相法多孔質ガラス膜を乳化素子とする膜乳化法を、われわれが初めて提案したのは、1998年、福岡で開催された化学工学協会第21回秋季大会であった。以来、まだ8年しか経過しないが、新技術の発展は目覚ましく、最近の産業への応用は目を見張るものがある。

本稿では膜乳化技術の現状と可能性を展望し、化粧品技術者会の50周年記念誌に贈るコメントにしたい。そもそも膜乳化法はSPGと名付けた多孔質ガラス膜の研究に端を発している。SPGはCaO-Al₂O₃-B₂O₃-SiO₂系ガラス組成の液液マイクロ相分離を利用する多孔体で、無数に存在する細孔は極めて均一であり、その大きさは用途に合わせて幅広く変えることができる。この特徴は分離膜として優れた性質であるので、われわれは当初、SPGの応用研究としてエマルションの精密ろ過を試みていた。この研究の中で、SPG膜をエマルションの乳化素子とする新たな発想が生まれ、膜乳化法が誕生した。

膜乳化法では分散相となるべき液体を、SPG膜を介して連続相へ圧入分散させることによって乳化が実現する。エマルションの粒子径は膜の孔径に密接に依存するので、孔径に対応した種々の粒径の単分散エマルションを比較的自由に設計できる。また膜乳化法は、エマルションの種類によらず種々のエマルションの粒子設計を可能にしている。すなわち、O/Wエマルションであれ、W/Oエマルションであれ、膜を透過させる液体が油か、水であるだけで、基本的には同じ原理に基づいて乳化が達成される。

エマルションの粒子設計はより安定なエマルションを調製したり、エマルションに新たな機能を付与し、これを積極的に発現させるために、重要な課題であった。この意味で、膜乳化法は目的にかなったエマルションを提供することができる。産業への展開としては、まず乳業界において、超低脂肪マーガリンが開発され上市された。マーガリンの低脂肪化はヘルシー志向の市場ニーズに沿ったものであるが、安定なマーガリンを得るには脂肪率40%が限界とされていた。膜乳化技術を応用することで、この限界がクリアされ脂肪率25%でさえ、安定な新製品が生まれた。固体の微粒子設計への応用には、球状シリカの開発がある。膜乳化法は、シリカの前駆体であるケイ酸ソーダ水溶液の乳化に使用する。得られた単分散W/Oエマルションにゲル化剤を添加すると、ケイ酸ソーダ水滴からシリカが析出する。このようにして造られたシリカが、レーザードプラー法によるガス流速計や化粧品のファンデーション、あるいはHPLCの充填剤に利用されている。最近では、膜乳化法がW/O/Wエマルションの製造に応用され、W/O/WエマルションをドラッグキャリアとするDDS乳化製剤の開発に発展している。化粧品業界もエマルション技術が大きな役割を果たしている産業の一つである。膜乳化技術が今後、応用できる可能性はスキンケアからヘアケアに至るまで、少なくないと思われるので、会員の理解と注意を喚起したい。

《総 説》

多孔質ガラス膜を用いる
単分散乳化技術

中島忠夫*・清水正高*

1. はじめに

工業的にエマルジョンを生産するには、高速攪拌式ホモジナイザーや高圧乳化機、あるいは超音波乳化機などの機械物理的方法が広く用いられ、重要なプロセスの一つである。しかしながら、これらの方法で作られるエマルジョンはいずれも、多分散化する傾向があり、粒径の良くそろったいわゆる、単分散エマルジョンを得ることは困難である。

この問題を解決するため、著者らの研究室では細孔の均一な多孔質ガラス膜を用いて、エマルジョンを調製する研究を行っている^{1)~4)} (図1参照)。この研究に使用する多孔質ガラス膜は、

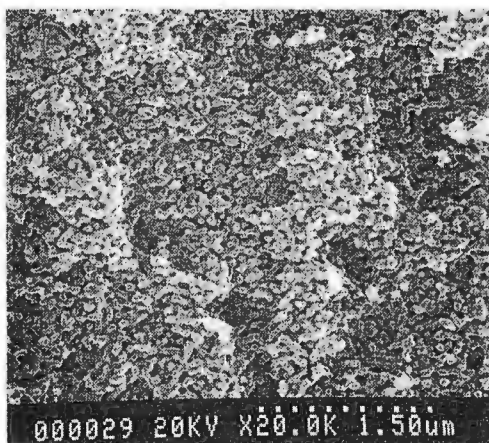
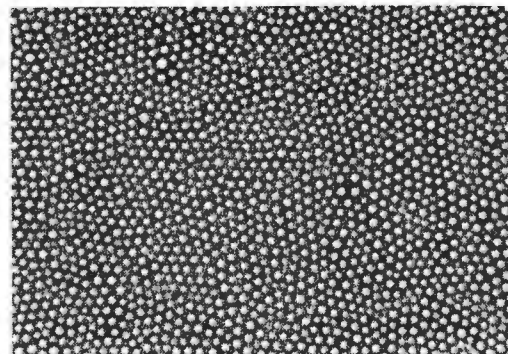


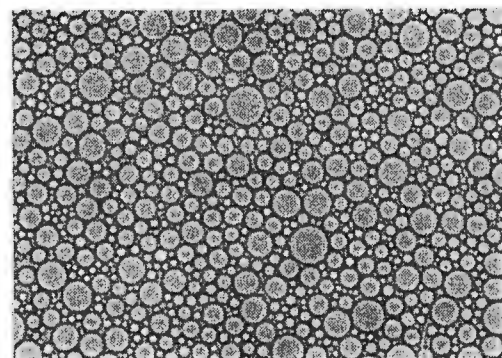
図1 多孔質ガラスの電子顕微鏡写真

* Tadao Nakashima (1993. 8. 10 受理)
Masataka Shimizu
宮崎県工業試験場 化学部
宮崎市恒久 1-7-14 (〒880)

CaO-Al₂O₃-B₂O₃-SiO₂ 系ガラスのマイクロ相分離を利用したもの^{5),6)}で、サブミクロンからミクロンオーダーの範囲で細孔の大きさを均一に制御することができる。このため、図2に示すように、得られるエマルジョンもこの均一細孔を反映して、粒子径の均一な単分散状となる。またこの方法では細孔径の異なる多孔質ガラス膜を選択する



(a)



(b)

図2 膜乳化法によるO/W単分散エマルジョン(a)とホモジナイザーによるO/W多分散エマルジョン(b)

ことにより、エマルジョンの用途に見合った粒子サイズを得ることもできる。

従来、多孔体がエマルジョンプロセスに応用された例としては「エマルジョンプレーカー⁷⁾」があるが、単分散エマルジョンの製造に利用されるのは多孔質ガラス膜が初めてではないと思われる。著者らはこの新しい乳化法をこれまでの乳化法と区別するため、「膜乳化法 (Membrane Emulsification)」と名付けた。本稿では、膜乳化法に関するこれまでの研究結果を紹介し、今後の可能性を展望したい。

2. 膜乳化法と多孔質ガラス膜

膜乳化法を簡単に定義すると、「均一な細孔を有する多孔質膜を介して、分散相を連続相に圧入分散させることにより単分散エマルジョンを調製する方法」と言うことができる。ここで使用できる多孔質膜は、まず、細孔ができるだけ均一であることが望ましく、かつ圧入に耐えるようじょうぶでなければならない。また本法で、乳化を行う場合には、膜が連続相に優先的に濡れ、分散相に濡れにくいものでなければならない。このため、多孔質膜は細孔構造を損うことがなく、必要に応じて表面化学修飾を行えるものでなければならない。このような条件を満足する膜材は現在のところ、ガラスの相分離を利用して造られる多孔質ガラス膜が最も優れている。膜乳化法で重要となる多孔質ガラス膜の性質は次の通りである。

①円筒形状の貫通細孔を有し、細孔のばらつきが少ない。②細孔径を 50 nm~10 μ m の範囲で制御することができ、所望エマルジョンの粒径に合わせて選択できる。③機械的な強度が高く、高圧でも膜の圧密変形が生じない。④表面シラノール基を足がかりにして、膜の化学修飾が容易である。⑤耐熱性に富む。⑥耐食性に優れ、フッ酸と強アルカリを除くほとんどの試薬に侵されない。

3. 膜乳化装置

膜による乳化法の基本的概念は図 3 に示すように、管状の多孔質ガラス膜の周囲から分散相を圧入し、管内の連続相に分散乳化させることに基づく。多孔質ガラスの細孔が均一なために、膜面に

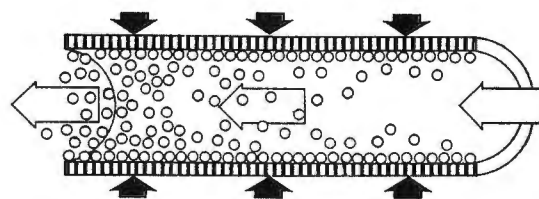


図 3 膜乳化における液滴の形成

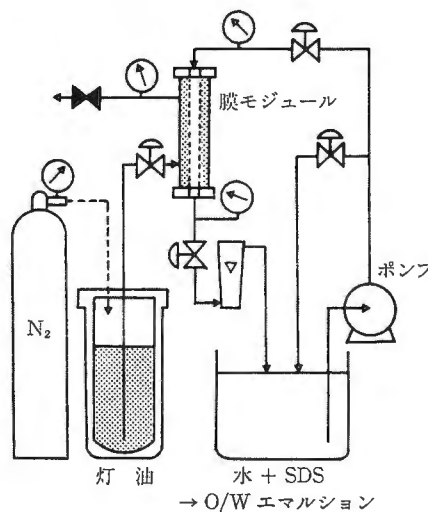


図 4 膜乳化装置

は分散相粒子が連続して生成し、単分散エマルジョンが形成される。膜乳化装置の一例を図 4 に示す。連続相をポンプにより膜モジュールの内側を循環させる一方、分散相を加圧して膜モジュールに導き、膜の周囲から分散相を圧入する。分散相の圧力が、一定の臨界圧力に達するとき、連続相にエマルジョンが形成され、この濃度は乳化を継続するに従って増加する。分散相の侵入圧が臨界圧を越えて高くなれば、それだけ分散相の透過量も増加し、生産性も上がるが、多くの場合、過大な圧力は、分散相の膜への濡れを誘発し、多分散化をもたらす。なお、この他、乳化系にマッチした適量の界面活性剤を連続相または連続相と分散相の両方に加えることが、必要である。

4. 多孔質ガラス膜の細孔分布とエマルジョンの粒子径分布

以下、灯油/水/SDS 系における O/W エマルジョンの単分散乳化の実験結果を中心に、膜乳化法の概要を紹介する。エマルジョンの粒子径分布

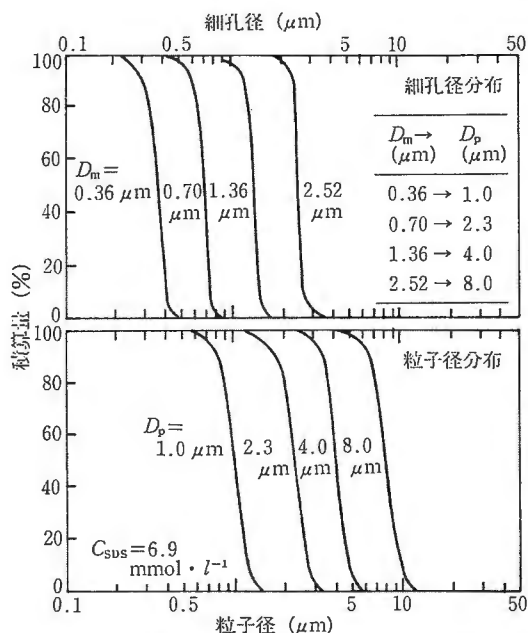


図5 多孔質ガラス膜の細孔径とエマルジョンの粒子径の累積分布曲線

は図5で明らかのように、乳化に使用した多孔質ガラス膜の細孔径分布を直接反映して、シャープな分布を示し、膜の細孔径が増大するに従って、エマルジョンの粒径も増加する。膜の平均細孔径 D_m とエマルジョンの平均粒径 D_p をプロットすると、 $D_p = 3.25 D_m$ の簡単な直線関係が得られる。興味深いことにこの関係は、界面活性剤の濃度や種類が変わっても、W/O エマルジョンであっても同様に、成立する。

5. 界面活性剤の濃度の影響

図6は連続相中の SDS の濃度を種々変化させて、乳化させたときのエマルジョンの平均粒径 D_p と粒径分散係数 ϵ の関係を測定したものである。ここで、粒径分散係数 ϵ は粒径のばらつきを度合を表す実験的パラメーターで、つぎの式で定義される。

$$\epsilon = ({}^{10}D_p - {}^{90}D_p) / {}^{50}D_p \quad (1)$$

ただし、 ${}^{10}D_p$ 、 ${}^{50}D_p$ および ${}^{90}D_p$ はそれぞれ累積粒度分布曲線において、その積算量が10%、50%、90%を占めるときの粒子径を示す。

図6によると、0.4 mmol/l 以上の活性剤が存在すれば、膜の細孔径が異なっても、単分散エマルジョンが安定して得られるが、SDS が 0.3 mmol/l

以下の希薄になると、 ϵ が増加、すなわち多分散化し、平均粒径も増大する傾向がある。ちなみに単分散エマルジョンが得られる下限濃度は、SDS の CMC 値 (6.9 mmol/l) よりもはるかに低い濃度であり、ミセルの可溶化による油滴の形成よりも、活性剤の界面吸着と油滴の単分散化による安定化が支配的であることを示唆する。

一方、多孔膜を半径 r の毛管の集合物と見なすとき、液体が膜を透過する臨界圧力 P_c は次式より求められる。

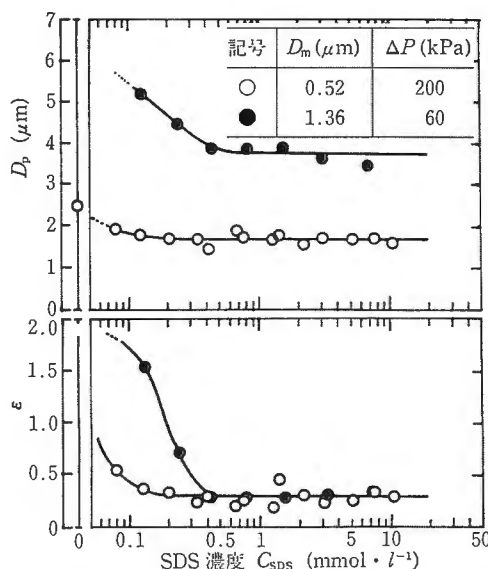


図6 エマルジョンの粒子径分布に及ぼす SDS 濃度の影響

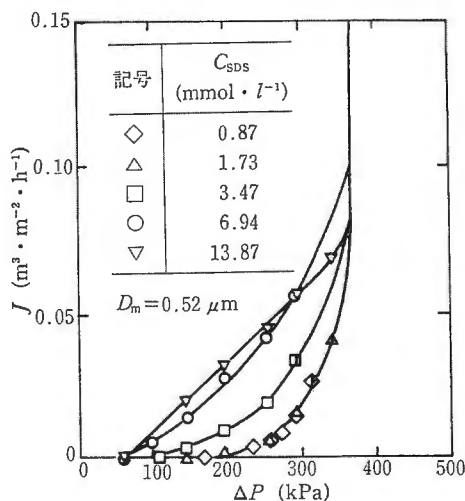


図7 種々の SDS 濃度における分散相の透過流束曲線

表 1 界面活性剤とエマルションの単分散化の関係

界面活性剤	型	粒径分散係数 ϵ	\bar{D}_p/\bar{D}_m	単分散性評価
ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)	陰イオン系	0.27	3.2	卅
n-ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム (SDBS)	陰イオン系	0.29	3.4	卅
セチルトリメチルアンモニウムブロミド (CTMABr)	陽イオン系	0.73	21.9	-
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート (Tween 20)	非イオン系	0.30	3.4	卅

$$P_c = 2\gamma_{ow} \cos \theta / r \quad (2)$$

ただし、 γ_{ow} は油水界面における界面張力、 r は細孔の半径、 θ は油の水に対する接触角である。

一般に界面活性剤の濃度が増加すると、界面張力が減少するので、臨界圧力は減少する。

図7には種々の濃度の SDS で得られた分散相の透過流束 J を、圧力 ΔP に対してプロットした。図中、白抜き符号は良好な単分散エマルションを示し、半黒符号は ϵ がやや増加し、多分散化の兆候が見られるものを表す。この結果から、SDS 濃度の増加が単分散エマルションが安定して得られる圧力域を拡大し、高い透過流束を与えるために、有効であることが明らかである。

界面活性剤の種類の影響については、表1に示

すように、陰イオン系と非イオン系の活性剤で同様に良好な単分散エマルションが得られるのに対して、陽イオン系活性剤では ϵ が増大し、著しく多分散化した。これは陽イオン系活性剤が、多孔質ガラスの表面シラノール基により負に荷電した膜に吸着することに起因するが、分散相による膜の濡れ性に関連して、次項で述べることにする。

6. 膜の濡れ性とエマルションの粒子形成

膜乳化法では多孔質膜が分散相で濡れないことが、単分散エマルションを得るために必要な条件である。このため膜の表面を親水性に保ったり、表面化学修飾により疎水化したりするが、このような対策を施しても、膜の汚染が進み、濡れが発生することがあり、実際的な課題になる。

図8は灯油/水/SDS系において、多孔質ガラス膜が灯油で濡れる場合の透過流束の変化と、それぞれの条件で得られたエマルションの粒子径分布を示す。Aは多孔質ガラス膜をあらかじめシランカップリング剤で処理し、表面を疎水化させたもので、膜が油で濡れるので、高い透過流束が得られるが、単分散エマルションではできない。Bは親水性の多孔質ガラス膜を油で濡らした後、膜モジュールに装着して乳化させたもので、膜が油で汚染されるので分散油相に濡れやすく、エマル

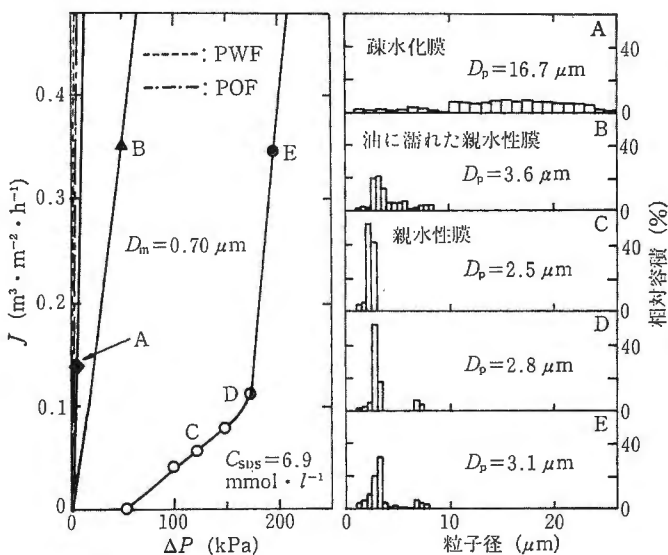


図 8 分散相による膜の濡れが透過流束とエマルションの粒子径分布に及ぼす影響

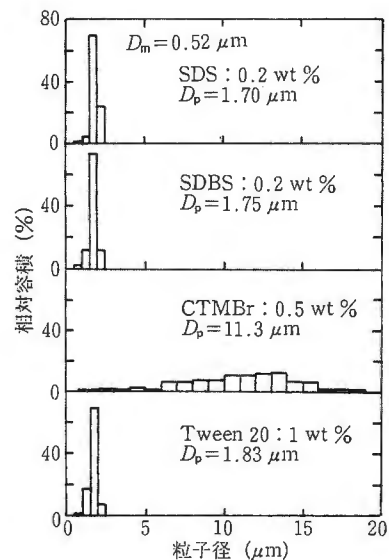


図 9 界面活性剤の種類と単分散乳化

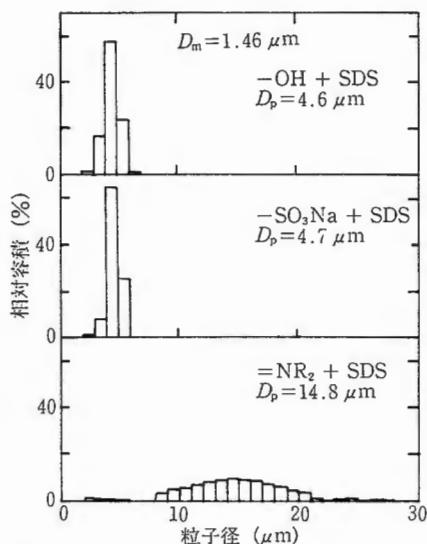


図10 荷電膜により調製されたエマルジョンの粒子径分布

ジョンはやはり多分散化する。多孔質ガラス膜をあらかじめ水で濡らして、乳化したときの透過流速は曲線 CDE である。膜の表面が水膜で覆われていて、膜が油で濡れないから、単分散エマルジョンが生成する。しかし E のように過大な圧力をかけると、水膜が破壊されて多孔質膜が部分的に油で濡れるため、多分散化する傾向がある。

一方、膜の濡れの問題は、界面活性剤の種類を変えたときにも発生する。すなわち、図9で明らかのように、多孔質ガラス膜に陽イオン系活性剤を使用すると、活性剤の陽の極性基が膜の表面に吸着され、疎水基が分散相側に配向するため、見かけ上、膜は疎水表面となり図8のAの場合と同様、単分散エマルジョンは得られない。この現象は膜の表面に正または負の荷電基を導入した場合にも見られる。多孔質ガラス膜を、正の場合はアンモニウム基で、負の場合はスルホン基で化学修飾させ、得られるエマルジョンの粒子径分布を図10に示す。活性剤は SDS である。膜面が負のときは SDS の負の極性基と反発し合い、SDS は膜に吸着されない。これに対して、膜が正に荷電すると、SDS の負の極性基が膜に吸着され、疎水基が外側に配向するので、膜が油で濡れやすくなり、単分散エマルジョンは得られない。したがって、多孔質ガラス膜に陽イオン系活性剤の CTM

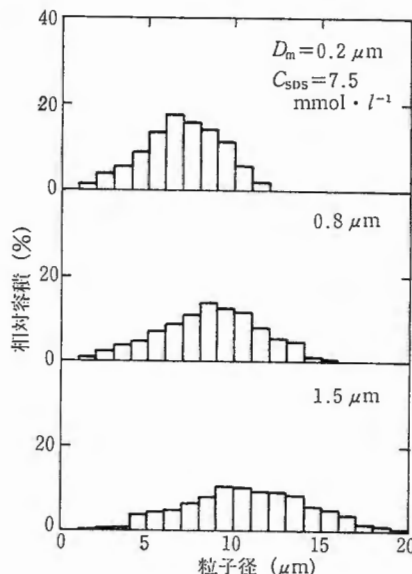


図11 セラミック膜により調製されたエマルジョンの粒子径分布

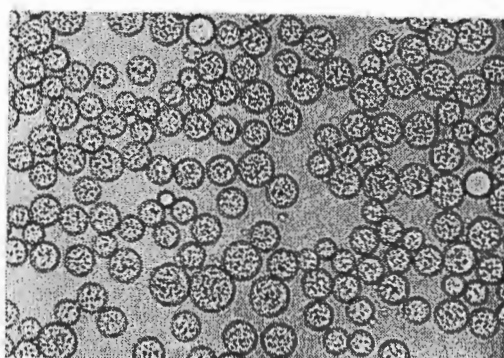
ABr を使用した場合と、正に化学修飾した多孔質ガラス膜に陰イオン系の SDS を用いた場合とは、本質的には全く同じ原因で、多分散化が起ると考えられる。

7. セラミック膜との比較

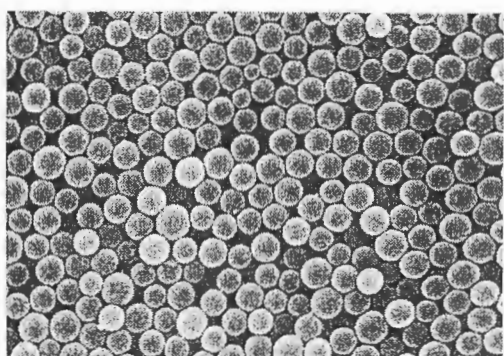
多孔質ガラス膜に近い性質をもった無機多孔質膜にセラミック膜がある。分離機能を有する細孔の比較的良くそろった薄層と、これを支える支持層からなり、限外濾過や精密濾過への利用開発が進められている。このようなセラミック膜を膜乳化法の分散素子として用いたらどうであろうか。その結果を図11に示す。得られたエマルジョンの平均粒子径は膜の平均孔径にほぼ比例して増加するものの、粒径分布は著しくばらついており、多孔質ガラス膜で得られたような単分散エマルジョンは得られない。この理由は、①多孔質ガラス膜が円筒形状の均一な細孔の絡み合いからできているのに、セラミック膜の細孔はインクボトル型の細孔で、その大きさが不ぞろいであること、②表面親水基が少ないので、分散油相に濡れやすいこと、が考えられる。

8. 膜乳化法の応用と今後の課題

膜乳化法は現在、O/W 型や W/O 型のシング



(a)



(b)

図 12 膜乳化法を利用した W/O/W 単分散エマルジョン (a) とポリジビニルベンゼンミクロスフェア (b)

ルエマルジョンを取扱うプロセスで実用化が進められているが、W/O/W 型エマルジョンのような複雑な乳化物の調製にも応用できる。従来、このようなダブルエマルジョンの調製には複雑なテクニックを要したが、膜乳化法では多孔質ガラス膜による 2 回乳化で容易に目的の乳化物を得ることができる上、内相粒子の封入率が極めて高い。ただし、この場合、W/O エマルジョンを作る第 1 段階の乳化では、疎水性の多孔質ガラス膜を用意しなければならず、シングルエマルジョンをダブルにする第 2 段階の乳化には、親水性の多孔質ガラス膜を使用しなければならない (図 12 参照)。

膜乳化法はまた、単に液液分散系の単分散エマ

ルジョンを作るばかりでなく、有機または無機の単分散ミクロスフェアを合成することにも利用できる。これらの技術に共通するのは、あらかじめ膜乳化で単分散エマルジョンを調製しておき、このエマルジョンを懸濁重合法、界面反応法あるいは蒸発法によって固体微粒子を形成させ、連続相からこれを回収することである。

このように膜乳化法は液体または固体球形微粒子を製造する手段として、種々の用途が期待されているが、実用化の進展の割には、基礎的な研究はまだ必ずしも充分でない。例えば、エマルジョンの平均粒子径 D_p と膜の細孔径 D_m の関係が、どうして $D_p = 3.25 D_m$ の実験式で表現されるのか等について理論的な説明が必要かも知れないし、単分散エマルジョンを安定して得るために、膜の表面処理法もさらに改善しなければならない。

参考文献

- 1) 中島忠夫, 清水正高, 化工第 21 回秋季大会研究発表講演要旨集, p.86 (1988).
- 2) 中島忠夫, 清水正高, 久木崎雅人, 日化第 43 回コロイド及び界面化学討論会講演要旨集, p.570, p.572 (1990).
- 3) 中島忠夫, 清水正高, 久木崎雅人, 日化第 44 回コロイド及び界面化学討論会講演要旨集, p.468 (1991).
- 4) T. Nakashima, M. Shimizu, M. Kukizaki, Proceedings of the 2nd International Conference on Inorganic Membranes, p.513, Trans Tech Publications (1991).
- 5) 中島忠夫, 黒木裕一, 日化, 1981, 1231.
- 6) T. Nakashima, M. Shimizu, M. Kawano, US Pat. 4657875 (1987).
- 7) 上山惟一, 橋高重雄, 古崎新太郎, 化工, 10, 775 (1984).

高分子電解質の複合効果が化粧品開発の一助に

●筑波大学 化学系有機物理化学

古澤 邦夫

Kunio Furusawa

分散系には無機コロイド、生体コロイド、ミセル、エマルション、ベシクル等いろいろ存在するが、それらの分散-安定性を支配している因子は画一的でなく、生成条件や分散粒子の種類によって異なる。例えば、無機コロイドでは表面官能基の解離やイオンの吸着によって粒子表面が帯電し、それを中和するために形成された電気二重層間の静電反発力が粒子の凝集を防ぐ。一方、エマルションやベシクル系では静電反発力よりはむしろ水和力や疎水性相互作用および吸着層の立体反発力などが支配的であり、生体コロイド系では水相側に突き出た糖脂質が分散安定性に不可欠と考えられている。

このような安定化因子のなかで工業的、実用的観点から眺めると高分子吸着層で立体的に安定化されたコロイド系が有用であると考えられている。この系では高分子の添加量が少ないうちは吸着層の架橋作用によって凝集を伴うと言う欠点があるが、他の安定化作用にくらべて効果が強力で電解質の混入など外的条件による影響が少ないからである。

最近、分散粒子表面と全く相互作用しないで、媒質中に溶存している高分子が今までと全く異なる機構で系の分散、凝集に関与する現象が注目されている。溶存高分子の拡がり分散粒子の大きさに比べてあまり小さくない場合、粒子同士が接近するとその隙間に高分子が入り込めないために起こる枯渇凝集効果 (Depletion flocculation effect) と粒子間に高分子が侵入して粒子間の接近を妨げる枯渇安定化効果 (Depletion stabilization effect) でこれらを併せて枯渇

効果 (Depletion effect) と呼ぶ。この効果は日本の物理学者朝倉-大沢両氏によって見いだされた高分子の示す新しい効果である (この紹介を国際会議などで聞くと実に誇らしさを感じる)。枯渇効果による凝集は濃厚分散系で起こりやすいこと、凝集が可逆的でルーズな凝集塊を誘発すること、および凝集塊と共に単一粒子が共存するために分散系に相分離が観察されるなどの特徴が挙げられている。一方、枯渇安定化効果は媒質中の二粒子間に入り込んだ高分子が粒子の接近を妨げるために生ずる効果であるから、溶存高分子の拡がり、即ち分子量と媒質の溶解性に大きく影響されることが考えられる。また、この効果に基づく安定化は長時間継続し、環境変化などの影響を受けにくいことが予想されるので、濃厚状態で長期保存を要する化粧品等の安定化には優れた効果と言えよう。さらに、本論文で紹介するように、溶存高分子に高分子電解質を用いると、粒子表面に弱く吸着した高分子は表面から外側に大きく張り出して存在し、立体安定化と共に外部に強い静電反発効果を及ぼす。また、表面近傍に存在する高分子の拡がりには他の粒子の接近を防ぐのに役立つので枯渇安定化効果を及ぼしているとも解釈できる。

ここで見いだされた高分子電解質のこのような複合効果が今後の化粧品開発の一助になれば幸いである。

Colloid Polym Sci 273:490-495 (1995)
© Steinkopff Verlag 1995

ORIGINAL CONTRIBUTION

K. Furusawa
M. Ueda
M. Chen
N. Tabori

A new concept for coal water mixture stabilization using a polyelectrolyte

Received: 31 August 1994
Accepted: 8 November 1994

Abstract The stabilization mechanism of Sodium Polystyrene Sulphonate (PSSNa) on coal water mixture (CWM) has been examined using the following colloid chemical concept. It is realized that the stabilization of the CWM is due to an increase in electrostatic repulsion between the coal particles and the electrostatic repulsion is influenced strongly by the concentration of metal cations, especially Ca^{2+} eluted from the coal surface. The adsorption isotherm of PSSNa on the coal surface indicates a weak affinity type and the desorption amount of PSSNa is tremendously small in compared with the amount of adsorption. This indicates that a lot of PSSNa adsorbed weakly has been eliminated from the surface in the pre-washing process of desorption experiment.

Furthermore, it appears that the ζ -potential determined by the Acoustosizer for concentrated coal suspension shows higher values than the values determined by the usual electrophoresis, and that the high values hold for a wide range of salt concentrations in the medium. All these results indicate that much PSSNa is adsorbed weakly on the coal surface and the component plays a role in the stability character of CWM, where a large contribution of depletion stabilization effect can be expected.

Key words Coal water mixture – sodium polystyrene sulphonate – depletion stabilization effect – concentrated dispersion – dynamic mobility

K. Furusawa (✉) M. Ueda · M. Chen
Department of Chemistry
The University of Tsukuba
1-1-1 Tennoudai
Tsukuba-shi Ibaraki 305 JapanN. Tabori
Lion Co. Ltd., Hirai-7,
Edogawa, Tokyo 132, Japan

Introduction

Coal slurry fuels are expected in the near future to replace a part of world oil consumption. Stable coal slurry is necessary for transportation and long-term storage and, finally, for burning in a pseudo-liquid state. The use of chemicals as a dispersant or a stabilizer to achieve the desired properties of the dispersion has proven to be a very effective strategy [1], but there exists no scientific methodology for choosing a chemical to meet a specific system. This is because the stabilization mechanisms of each chemical are not completely understood.

It is generally thought that stabilization in a colloid system may be due to increases in the electrostatic repulsion and in the steric repulsion of the polymer layers between the particles [2]. Electrostatic repulsion is known to be an important factor controlling colloidal stabilization even in systems including polymer layers, because the conformation of adsorbed polymers is influenced by the charge density of particle surfaces. The surface of coal, as has been characterized by many others [3, 4], is very complex due to its heterogeneous nature and associated impurities. The electrical double layer results from the development of surface charge due to the adsorption/ionization of COH, COOH, and other functional groups,

together with their counterions. It has been considered that the ζ -potential of coal particles can be varied by the addition of inorganic salts, surfactants, as well as charged polymers [4].

The effect of polymers on colloidal stabilization has been studied extensively [5]. It is believed that the chain length and the component structure of a polymer play a major role in the efficiency of dispersions, because the conformation of a polymer at the interface depends on the size and shape of the adsorption layer. Furthermore, it is known that the conformation of the polyelectrolyte will also be influenced by the presence of other dissolved chemicals such as inorganic ions and organic surface active ions in the system [6]. In this case, the existence of multiple stabilizing effects of the polyelectrolyte with these chemicals can be expected [7].

Recently, a depletion effect caused by the existence of free (or dissolved) polymers, which are not adsorbed on the suspending particles, has attracted considerable attention [8]. This effect is caused by the existence of free polymers in the bulk with a definite volume and, originally, this effect was interpreted by Asakura et al. [9] as a flocculation effect arising from the osmotic pressure of these polymers. However, if two particles are separated by free polymers, the system becomes stable and the depletion effect is exerted as a kind of stabilizing effect under these conditions. An interesting aspect of the depletion effect is that the resulting stabilization effect will continue for a long time, because the dissolved polymers between the particles prevent flocculation of the particles by their volumes [2, 5]. Therefore, if depletion stabilization is experimentally verified and if its application is proved to be useful in the CWM system, there would be a great impact on the CWM industrial field. Further, since stabilization due to the depletion effect is based on a new concept, it is expected that a new technology following this concept to stabilize the CWM will arise, and that new chemicals for stabilizing the CWM should be designed according to the new stabilizing concept.

In this study, the stabilization mechanism of Sodium Polystyrene Sulfonate (PSSNa), which has been used widely [10] as a stabilizer for CWM, has been examined following the ordinal colloid chemical concept.

Experimental

Samples and preparation of CWM

The coal sample chosen for the present experiments was bituminous coal M and was analyzed in accordance with JISM 8812. The results of the analysis are reported elsewhere [4]. Various Sodium Polystyrene sulfonates

(PSSNa) with different molecular masses prepared by Lion Co. Ltd. were used without further purification. The CWM was prepared by wet grinding using a ball mill and an original CWM with a 60 vol.% was used after diluting to 30 vol.% in 10^{-2} M KCl aqueous solution. The particle size and size distribution of the coal particles were determined to be $2a = 20 \mu\text{m}$ and $D_w/D_n = 7.5$ respectively, by the dynamic light-scattering method.

Measurements of apparent viscosity

The viscosity was measured by a Haake Model RV 12 Serial-type rotational viscometer with an MV II rotor and a profiled sensor. The shear rate was varied from 0 to 150 s^{-1} at 25°C .

The apparent viscosity was calculated from the stress at 100 s^{-1} on the down curve.

Adsorption and desorption measurements of PSSNa

Determination of the amounts of PSSNa adsorbed was carried out by the usual depletion technique [4] at neutral pH. The polymer concentration that remained in the supernatant was measured by UV spectrometer using a calibration curve. The adsorption temperature was maintained at 20°C within $\pm 0.05^\circ\text{C}$.

The desorption process of PSSNa from the coal particle surface was measured as follows [11]. First, PSSNa coated coal suspensions were prepared under the same conditions as in the case of the adsorption experiments, and were then packed into the column by the slurry method. After connecting the column (a Teflon tube, $\phi = 0.8 \text{ mm}$, $l = 20 \text{ cm}$) to the elution system, eluents (various KCl solutions and distilled water) were pumped through the column. The concentration of the PSSNa desorbed from the coal surface was monitored by a UV detector, and recorded as a concentration vs. time curve. The resultant curve was integrated and the area was compared to a standard one.

Measurements of elution rate of metal cations

The elution concentration of each metal cation from the coal surface was measured as follows. Ten-ml portions of coal suspension were poured into a glass tube, after which the suspension was left standing for one night under gentle mixing at 25°C . Only the coal particles were then separated from the medium, and the concentrations of the metal cations eluted from the coal surface were measured analytically by means of the Inductively Coupled Argon

Plasma (ICP) method (Jarrell–Ash 975). By observing the different concentrations in the solutions before and after the mixing process, the amounts of elution per unit coal weight were calculated using a calibration curve.

Measurements of the ζ -potential on coal suspensions

The ζ -potential of coal particles was determined by the usual electrophoretic apparatus and the Acoustosizer developed by Matec Applied science INC. The electrophoretic mobilities of all the coal particles were determined at various salt levels in an aqueous solution at 25 °C. The measurements of the mobility were performed with the Rank Brother Microelectrophoretic Apparatus (M-II) using a rectangular glass cell. The ζ -potential was derived using the Smoluchowski equation.

The dynamic mobility of coal particles was measured by using the Acoustosizer (system-800) at the concentrated state (30 vol.%). A detailed description of the construction and the procedure for the system-800 is in the literature [12].

The PSSNa adsorbed weakly on the coal surface was washed out by repeating several times the centrifugation-decantation-redispersion process. After each washing process, the ζ -potentials of coal particles at concentrated and diluted states were determined using the Acoustosizer and the usual electrophoresis.

Results and discussion

Effect of polyelectrolyte and metal cations on the viscosity of coal slurry

Coal surface is very complex due to the heterogeneous nature of coal and associated impurities. The electrostatic double layer results from the development of surface charge due to adsorption (or ionization) of ionic compounds (or functional groups), together with their counter ions [2]. It is known that the ζ -potential of coal slurry can be changed by the addition of mono-, and di-valent cations, as well as charged polymers. Figure 1 shows the influence of polyelectrolyte (PSSNa) on the viscosity of coal slurry. Viscosity is considered to be a reliable measure of the stability of coal slurry [2] and a low viscosity value is desirable. As seen from the figure, the addition of PSSNa brings about a good result for a long-term stabilization and keeps a low viscosity of the slurry for a longer period (ca. 50 h longer) than the system without PSSNa.

Furthermore, it is recognized that the long-term stability of coal slurry is also influenced by the existence of metal ions eluted from the coal surface. Figure 2 shows the

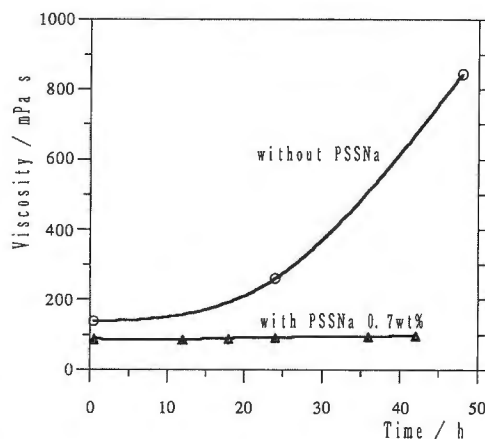


Fig. 1 Time dependence of viscosity of coal slurry without and with PSSNa (0.7 wt%)

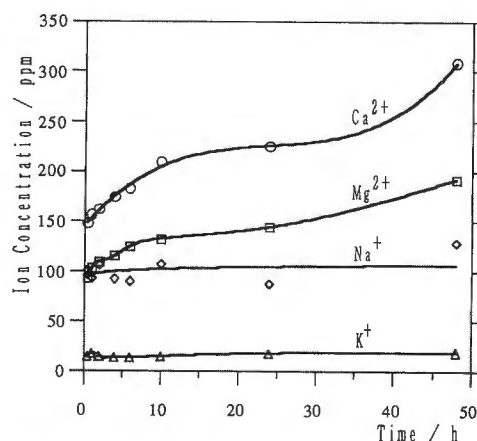


Fig. 2 Elution concentration of typical metal cations vs. elapsed time curves for zero PSSNa system

elution concentration vs. elapsed time curves for some typical metal cations under the zero PSSNa conditions. It is known that the elution rate of di-valent cations is higher than the value of monovalent ions and, especially, the concentration of Ca^{2+} increases vigorously with elapsed time.

Furthermore, very interesting behavior can be detected in Fig. 3, where the elution rate of Ca^{2+} has been determined under the different KCl concentrations. It is realized that the elution rate of Ca^{2+} is greatly accelerated by the existence of K^+ in the medium, especially in K^+ concentrations higher than 10^{-4} M. This may be due to the hydration effect of K^+ for the coal surface, i.e., adsorption of hydrated K^+ will raise the hydrophilicity of coal surface and will result in an acceleration of elution rate of Ca^{2+}

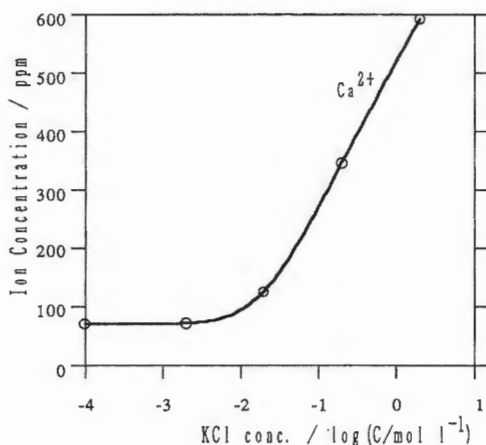


Fig. 3 Influence of KCl concentration on the elution rate of Ca^{2+} ions

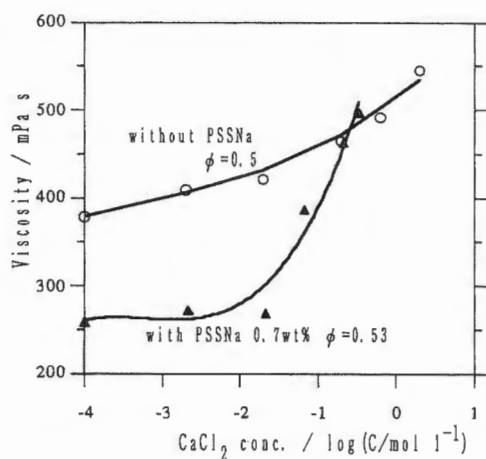


Fig. 4 Viscosity vs. CaCl_2 conc. curves for the systems with and without PSSNa

It is usually considered that the Ca^{2+} ion has a high binding character on solid surfaces and its existence will influence dissociation or the adsorption degree of polar molecules at the surface. So, it is assumed that the variation of the Ca^{2+} concentration in the medium will strongly influence the stability of coal slurry. Figure 4 shows the viscosity of the CWM vs. CaCl_2 concentration curves for the systems with and without PSSNa (0.7 wt. %). It is apparent that the viscosity increased vigorously with increasing Ca^{2+} ion concentrations in the system including PSSNa. This result indicates that Ca^{2+} ion also affects the dissociation and conformation of adsorbing PSSNa, because the electrostatic repulsion between the coal par-

ticles treated by PSSNa, plays an important role in the stability of CWM.

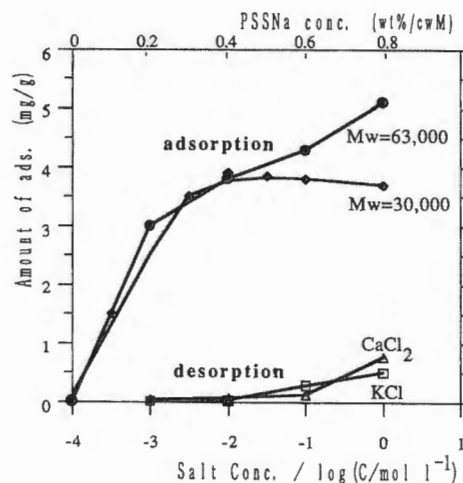
Adsorption/desorption behavior of PSSNa and the ζ -potential of coal slurry

In this study, a new method for studying the polymer desorption process, "the Continuous Elution Method," has been employed [11]. It is thought that this new technique will provide new information on the conformation of adsorbed PSSNa on the coal surface.

Figure 5 shows some typical adsorption isotherms of PSSNa with different molecular masses on the coal surfaces, where the volume fraction of coal particles was fixed at 30%, and the amounts of adsorption were determined by the usual depletion technique. The isotherm indicates a weak affinity type and indefinite amounts of saturation can be detected. This type of isotherm will be based on the electrostatic repulsive force between the negative charge of coal surface and sulfonic group in PSSNa molecule [13].

In Figure 5, the results obtained by the Continuous Elution Method are also shown and indicate the dependency of the desorption amount of PSSNa from coal surfaces on the salt concentration of the medium in the pre-adsorption process. Ordinarily, the desorption amount is extremely small compared with the value detected in the adsorption experiment, especially in the low salt concentration range. This result indicates that a lot of weakly adsorbed PSSNa has been eliminated from the surface in the pre-washing process in the desorption experiments using the same salt solution. i.e., indicating that a lot of PSSNa is accumulated near the coal surface and

Fig. 5 Adsorption isotherms and desorption amounts of PSSNa at the different salt conditions



that these molecules will be desorbed easily from the surface by flowing the medium liquid.

Such a speculation can be realized by measurement of the ζ -potential for (coal + PSSNa) systems. In Fig. 6, the results of ζ -potential measurements which were conducted with the usual electrophoretic technique for dilute suspensions and those obtained by the Acoustosizer for the concentrated coal slurry, are compared. The characteristic feature is that the results obtained by the Acoustosizer show higher ζ -potentials than the values determined by the usual electrophoresis and these high values hold for a wide range of salt concentrations.

It is generally considered that the ζ -potential, especially determined by the usual electrophoretic technique is very dependent on the dilution conditions, because the environment on the coal surface will be affected considerably by the way of dilution. Therefore, weakly adsorbed PSSNa on the coal surface will be desorbed from the surface in the dilution process and the ζ -potential determined at the diluted state shows a lower value than the potential determined at the concentrated state.

Furthermore, the existence of polyelectrolytes adsorbed weakly on the coal surface has been confirmed by washing experiments with concentrated coal slurry. In Fig. 7, the ζ -potentials of CWM after washing with 10^{-2} M KCl solution are compared with the initial value of the ζ -potential as a function of the number of washings, where the measurement was performed in two different ways, i.e., with the first way, the ζ -potential at each washing time was determined by the Acoustosizer in the concentrated state and with the second, the ζ -potential at each washing was determined by using electrophoresis after diluting the sample to 0.01 vol.% with distilled water. As

Fig. 6 Results of ζ -potential measurements at the different salt conditions (●, ■) in concentrate systems, (○, □) in dilute systems

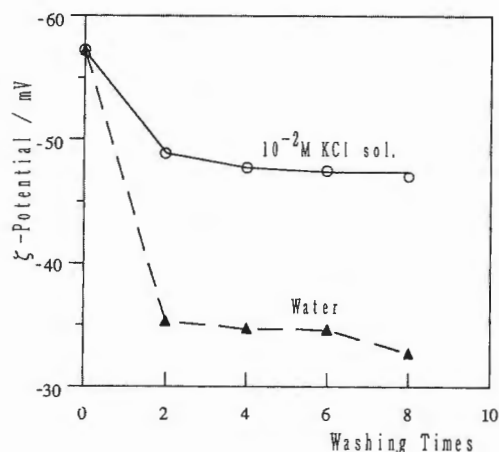
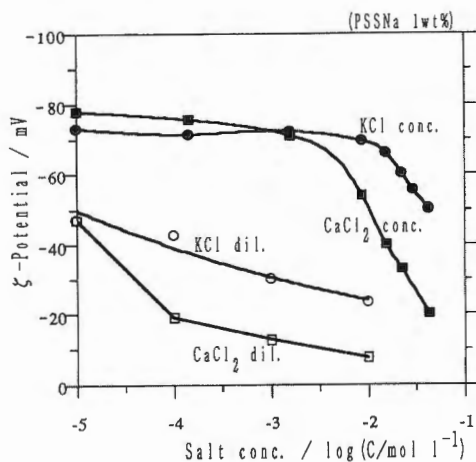


Fig. 7 Relation between number of washings and ζ -potential at each washing (○) determined by the Acoustosizer using 10^{-2} mol KCl, (▲) determined by the usual electrophoresis using pure water

may be seen, washing two or three times has a significant effect on the ζ -potential of the coal surface and suggests that the part of PSSNa adsorbed weakly has been eliminated from the coal surface at this level. Further, Fig. 7 indicates that the efficiency of washing out depends on the composition of the washing medium, and low ζ -potentials in the second way (using distilled water) have been detected. All these results indicate that the part of PSSNa adsorbed weakly influences the value of the ζ -potential and plays a role in their electrostatic character in the coal slurry system.

Stabilization mechanism of PSSNa on coal slurry

It is generally understood that the stabilization in a concentrated suspension is mainly due to the electrostatic repulsion between the particles and the steric repulsion of polymer layers on the surfaces. Especially in an aqueous suspension such as CWM, a large contribution from electrostatic repulsion can be expected.

Recently, however, the depletion effect, especially the reptation stabilizing effect has attracted much attention [2] as a new stabilizing effect for colloid stability. If the situation where polymer molecules dissolved in a solution separate the two particles is encountered, the system becomes stable. Further, approach of the two particles will create a layer of pure solvent between the particles. This is essentially a result of demixing polymer and solvent, clearly a thermodynamically unfavorable process. Therefore, the particles cannot come closer than a distance roughly equal to the size of the polymer molecule, and the system may thus be aggregatively stable. Hence, the important factor for depletion stabilization is the molecular volume of the free polymer in the solution. According to

this concept, this effect may be expected to act quite vigorously when the polymer is a polyelectrolyte such as PSSNa, since polyelectrolytes have a more expanded conformation because of their charges in the molecule and are strongly solvated in an aqueous electrolyte solution. Figure 8 shows a hypothetical picture showing the conformation of PSSNa adsorbed weakly on the coal surface estimated from the experimental results on the adsorption behavior of PSSNa and on the ζ -potential measurements for coal slurry covered by PSSNa. The low affinity isotherm of PSSNa indicates that PSSNa molecules will be adsorbed weakly on the coal surface and it is estimated that the conformation of adsorbing PSSNa will not be so different from the one in the bulk solution where PSSNa molecules have an expanded conformation from their charges. This conformation of PSSNa will be convenient for operating a strong volume restriction (or depletion stabilization) effect and also for exerting an effective electrostatic repulsion between the particles. These charges in PSSNa will contribute to the enhancement of the ζ -potential of the coal particles after treatment with PSSNa and will shift their slipping plane to the outer side of their surface. Figure 8 shows the differences in the surface potential profile between the coal surfaces adsorbed weakly by PSSNa and without PSSNa. The surface layer of the (coal + PSSNa) system becomes thicker and the position of the highest potential is located at a more outer layer than the real surface on coal particles. All these effects of PSSNa contribute to hold a high ζ -potential for a wide

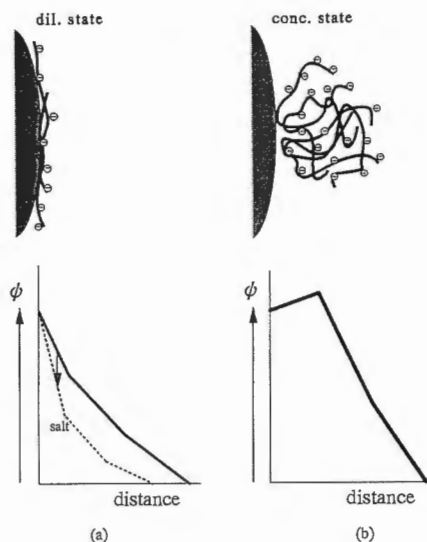


Fig. 8 Hypothetical picture showing the conformation of PSSNa adsorbed weakly on the coal surface with appropriate potential profile

range of salt concentrations and effectively result in the long-term stabilization of coal water mixture.

From all the results obtained, it is suggested that polyelectrolytes, especially PSSNa are good stabilizers for CWM, and affect its stability by some combination of the electrostatic, steric, and depletion stabilization effects.

References

- Ukigai T, Sugawara H, Tabori N, Arai H (1992) *Journal of the Japan Oil Chemical Society* 41:544
- Botsavis DD, Glazman YM (1992) "Interfacial Phenomena in Coal Technology". Marcel Dekker, New York, p 199
- Chin Li, Xiang Yu, Somasundaran P (1992) *Colloids and Surfaces* 66:39
- Ukigai T, Tabori N, Sugawara H, Arai H (1992) *Journal of the Oil Chemical Society* 41:538
- Napper DH (1983) "Polymer Stabilization of Colloid Dispersion" Academic Press, New York
- Consgrove T, Obey TM, Vincent B (1986) *J Colloid Interface Sci*, 111:409
- Nashima T, Sudo H, Furusawa K (1992) *Colloids and Surfaces* 66:95
- Nashima T, Furusawa K (1988) *Chemistry Letters*, pp 1253
- Asakura S, Oosawa F (1954) *J Chem Phys* 22:1255
- Tabori N, Ukigai T, Sugawara U, Arai H (1994) *Proc 19th Intern Conf on Coal & Slurry Tech* pp 123
- Furusawa K, Chen M (1994) *Chemistry Letters*, p 649
- Cannon DW (1993) *Proc of Electroacoustics for Characterization of Particles and Suspension*, Natl Inst Stand Technol Special Publication 856, p 40
- Caminati G, Gabriell G (1993) *Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects* 70:1

既存の界面活性剤の高機能、 新機能を計ろう

●横浜国立大学 工学部

国枝 博信

Hironobu Kunieda

化粧品は種々の素材を混合し、機能化する点において、界面化学、コロイド科学の応用分野と考えられる。多くの場合、水及び油と称する無極性有機化合物との混合、分散の過程が重要であり、そのため界面活性剤の機能が用いられる。本来、化粧品、医薬品、食品などに用いられる素材は生体系に接触、吸収されたりするため、安全でなければならない。したがって、化粧品分野では安全性が確立した、あるいは環境に問題のない界面活性剤を使う宿命にある。そのために、新規の界面活性剤を合成し、新機能を探索するというよりは、既存の界面活性剤の性質をよく理解し、それらを複合させて、高機能化、新機能化を図ることが極めて重要になってきた。

従来、界面活性剤溶液の基礎研究は単独の界面活性剤を用い、水もしくは油の希薄溶液の溶液物性、表面物性、可溶化などを扱うものが主流であった。ところが、化粧品をはじめとする実用系では多成分の複合系であり、かなり隔たっており、応用面では、化粧品技術者は長年の経験に頼る面が大きいと考えられる。界面活性剤の機能は表・界面に吸着して、その張力を下げたり、性質を変えることと、溶液中で、ミセル、液晶などの自己組織体を形成することである。これらの機能を最高度に発揮させ、また、新機能を引き出すためには界面活性剤多成分系の物性、界面活性剤 - 高分子との相互作用、あるいは複合系における自己組織体形成機構、構造などの研究を進展させ、より定量化する必要がある。

われわれは界面活性剤多成分系の水 - 油への溶存

状態、相挙動の研究を進めており、界面活性剤の親水性・親油性のバランス（HLB）が与えられた水 - 油系で適度となるとマイクロエマルション相が水、油相と共存する3相領域を形成することを利用して、界面活性剤多成分系の相挙動を制御し、予測する方法を考え出した。3相領域では水 - 油の相互可溶化量が極大になり、かつ超低界面張力が達成されるため、界面活性剤が与えられた系で最高性能を発揮する条件である。その条件での最大可溶化量に及ぼす油の種類の影響を論じたのが本論文である。従来、界面活性剤混合系の仕込み（全体）の混合割合で、相挙動、物性を議論していたが、本方法により、水 - 油系の会合体中での真の混合割合が算出できるため、界面活性剤の機能を正確に把握でき、可溶化現象の極限ともいべきマイクロエマルションを定量的に扱えるようになったと考える。

その他に新自己組織体である逆ベシクルや高内相比乳化（乳化ゲル）などの研究を行っており、界面活性剤の自己組織化原理を明らかにし、本分野に貢献したいと思っている。

Effect of Oil on the Solubilization in Microemulsion Systems Including Nonionic Surfactant Mixtures

Hironobu Kunieda,* Akihiro Nakano, and M^a Angeles Pes

Department of Physical Chemistry, Division of Materials Science and
Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Yokohama National University,
Tokiwadai 156, Hodogaya-ku, Yokohama 240, Japan

Received February 27, 1995. In Final Form: May 15, 1995[®]

The effect of molecular weight of oil on the three-phase behavior and maximum solubilization was investigated in microemulsion systems of mixtures of di- and octaethylene glycol dodecyl ethers and mixtures of hexanol and octaethylene glycol dodecyl ether at constant temperature (25 or 35 °C). It was found that the minimum weight fraction of surfactant to make equal weights of water and oil to a single phase (X_b) increases with increasing molecular weight of oil (hydrocarbon). Nonionic surfactant mainly distributes between micro-oil domains and the interface between microwater and oil domains inside the microemulsion phase. Surfactant molecules at the interface are responsible for the solubilization. Assuming that the monomeric solubility of each surfactant in oil is the same as that in the micro-oil domains of the microemulsion and the microwater domains consist of pure water, the weight fractions of each surfactant at the interface in the microemulsion (C_1 or C_2) were obtained by a mass-balanced equation. The mixing fraction of surfactant at the interface was also determined by another method based on the geometrical relation of the three-phase tie triangle in the composition tetrahedron. In the hexanol systems, the monomeric solubility of hexanol in water should be taken into account. $C_1 + C_2$ indicates the net solubilizing power and it dramatically decreases with increasing the molecular weight of oil.

Introduction

It is well-known that the solubilization capability of a nonionic surfactant reaches its maximum at a particular temperature called the HLB (hydrophile-lipophile balance) temperature at which a microemulsion phase coexists with excess water and oil phases.¹⁻³ This kind of three-phase behavior was observed not only in nonionic surfactant but also in ionic surfactant systems and has been extensively studied for enhanced oil recovery.⁴⁻⁶ Phase inversion in emulsions occurs and ultralow interfacial tensions are attained at the HLB temperature.^{2,7}

The HLB temperature is always fixed in a ternary water/single nonionic surfactant/oil system at constant pressure according to the phase rule.^{3,8} Therefore, the HLB temperature to reveal the maximum solubilization is different in each system depending on the types of surfactants and/or oils. In order to compare the solubilization capability of surfactant in microemulsion systems, mixtures of nonionic surfactants are used to adjust the HLB temperatures to a fixed temperature. Since microemulsions have a bicontinuous structure at the HLB temperature,^{9,10} surfactant molecules are distributed among water domains, oil domains, and the water-oil interfaces inside microemulsions.¹¹⁻¹³ It is very important

to know this distribution in order to estimate the net solubilization capability of surfactant, i .¹⁴ As described above, the hydrophile-lipophile property of nonionic surfactants, especially polyethylene glycol-type nonionic surfactants, is dramatically changed with increasing temperature due to the conformation change of the hydrophilic chain.¹⁵ Therefore, at least, two surfactants have to be mixed to adjust the HLB temperature to a fixed temperature.

In a previous paper,¹⁴ we investigate the effect of mixing nonionic surfactants on the maximum solubilization in a microemulsion system. It was found that the net solubilizing power increases dramatically when nonionic surfactants, whose HLBs are far separated, are mixed. At constant temperature, the HLBs of mixed surfactants in surfactant monolayers inside the microemulsion phases are the same in the case where oil is fixed. The attention has been focused on the hydrocarbon or oil effect on the solubilization in a microemulsion system including mixtures of nonionic polyethylene glycol alkyl ester as well as how these mixtures favor the oil solubilization comparing with nonionic-alcohol (cosurfactant) mixtures.

In this context, we analyzed the three-phase behavior of mixtures of di- and octaethylene glycol dodecyl ethers and mixtures of hexanol and octaethylene glycol dodecyl ether in different oil systems at constant temperature (25 or 35 °C).

Experimental Section

Materials. Homogeneous polyethylene glycol dodecyl ethers ($C_{12}EO_n$) were kindly supplied from Nihon Surfactant Co. Extrapure grade decane, hexadecane, and 1-hexanol were obtained from Tokyo Kasei Kogyo Co. Twice distilled water was used in all the experiments.

Procedures. Procedure To Determine Phase Diagram. Procedures to determine phase boundaries are described in ref 3.

* To whom correspondence should be addressed.

[®] Abstract published in *Advance ACS Abstracts*, August 1, 1995.

(1) Shinoda, K.; Kunieda, H. *J. Colloid Interface Sci.* **1973**, *42*, 381.

(2) Kunieda, H.; Shinoda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1777.

(3) Kunieda, H.; Shinoda, K. *J. Colloid Interface Sci.* **1985**, *107*, 107.

(4) Winsor, P. A. *Solvent Properties of Amphiphilic Compounds*; Butterworths: London, 1950; p 68.

(5) Kunieda, H.; Hanno, K.; Yamaguchi, S.; Shinoda, K. *J. Colloid Interface Sci.* **1985**, *107*, 129.

(6) Bourrel, M.; Schechter, R. S. *Microemulsions and Related Systems: Formulation, Solvency, and Physical Properties*; Marcel Dekker: New York, 1988; pp 335-395.

(7) Shinoda, K.; Saito, H. *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 70.

(8) Kunieda, H.; Sato, Y. *Organized Solutions*; Friberg, S. E., Lindman, B., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1992; pp 67-88.

(9) Olsson, U.; Shinoda, K.; Lindman, B. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 4083.

(10) Jahn, W.; Strey, R. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2294.

(11) Kunieda, H.; Ushio, N.; Nakano, A.; Miura, M. *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, *159*, 37.

(12) Kunieda, H.; Yamagata, M. *Colloid Polym. Sci.* **1993**, *271*, 997.

(13) Kunieda, H.; Yamagata, M. *Langmuir* **1993**, *9*, 3345.

(14) Kunieda, H.; Nakano, A.; Akimaru, M. *J. Colloid Interface Sci.* **1995**, *170*, 78.

(15) Karlström, G. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 4962.

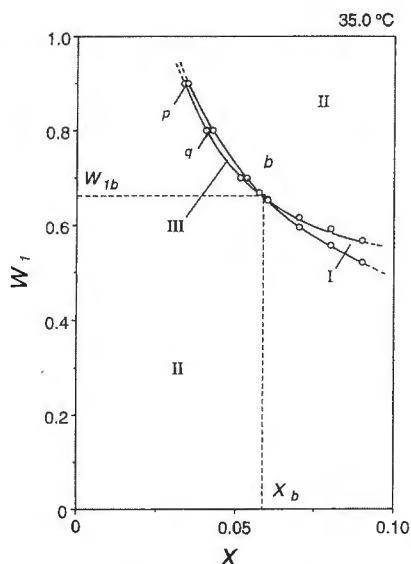


Figure 1. Phase diagram of a water/ $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ /decane system at 35 °C. X means the weight fraction of total surfactant in system. W_1 indicates the weight fraction of lipophilic surfactant in total surfactant. I, II, and III are single-phase, two-phase, and three-phase regions. Point b shows the composition of the maximum solubilization. X_b and W_{1b} are the weight fraction of total surfactant in system at the maximum solubilization and the weight fraction of lipophilic surfactant ($C_{12}EO_2$) in total surfactant. The monomeric solubility of each surfactant in excess oil phase was measured at points p and q .

Gas Chromatography. Monomeric solubilities of surfactants in excess oil were determined by means of gas chromatography (Yokogawa-Hewlett Packard Co., HP-5890, FID as detector) and column chromatography (J & W Co., DB-1). Helium was used as carrier gas (2.5 psi flow speed). Temperature was increased from 60 to 320 °C (10 °C/min) and held for 25 min at the final temperature.

Results

Solubilization in Mixed Nonionic Surfactant Systems. Phase behavior of water/ $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ /decane, water/ $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ /hexadecane, water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/heptane, water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/decane, and water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/hexadecane systems were studied at constant temperature (35 and 25 °C) and at constant water/oil weight ratio (50/50 (w/w)). The phase diagrams are shown in Figures 1–5. The weight fraction of total surfactant in the system (X) is plotted horizontally and the weight fraction of lipophilic surfactant or cosurfactant (hexanol) in the surfactant mixture (W_1) is plotted vertically.

Mixed surfactant forms aqueous micelles and aqueous micellar solution phase solubilizing oil coexist with excess oil phase at low W_1 . With increasing W_1 , surfactant aggregates separate from water, and a three-phase body consisting of excess water, surfactant (microemulsion), and excess oil phases appears as shown in Figures 1–5. With further increase in W_1 , surfactant mainly dissolves in oil and reverse micellar solution phase solubilizing water coexists with excess water phase.

The three-phase region is shifted to higher W_1 with decreasing surfactant concentration (at lower X).³ As described later, the monomeric solubility of lipophilic surfactant or cosurfactant is much higher than that of a hydrophilic one. The mixing ratio of nonionic surfactants at the interface of micro-water and oil domains inside the microemulsion phase is directly related to the HLB

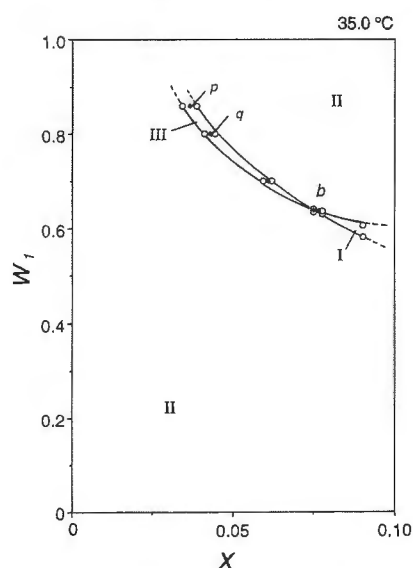


Figure 2. Phase diagram of a water/ $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ /hexadecane system at 35 °C. The notation is the same as that in Figure 1.

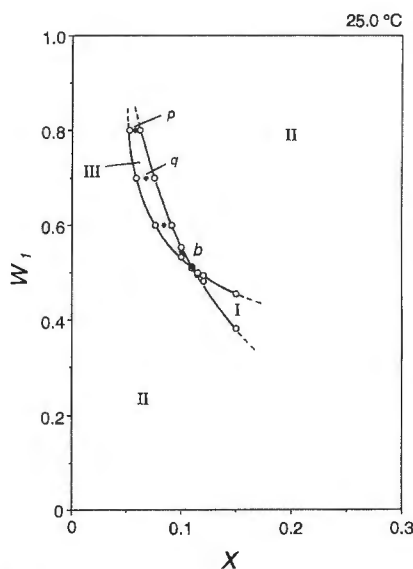


Figure 3. Phase diagram of a water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/heptane system at 25 °C. The notation is the same as that in Figure 1.

temperature or the three-phase temperature. Therefore, in order to keep the mixing ratio, it is needed to add more lipophilic surfactant in a dilute region. This is the reason why three-phase body is shifted to the higher W_1 .^{3,8,12–14}

Apparent Solubilizing Power. Point b in Figures 1–5 indicates the intersection between three-phase and single-phase regions, and it reveals the minimum surfactant concentration required to make equal weights of water and oil to a single phase at the fixed temperature. This concentration is indicated by X_b in Figure 1. The smaller the value, the larger the solubilizing power is. The X_b is shown in Table 1 together with the mixing fraction, W_{1b} , at this point. As the molecular weight of oil increases, the X_b increases.

Compared with the $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ system, a higher X_b is needed to make a single microemulsion phase in the

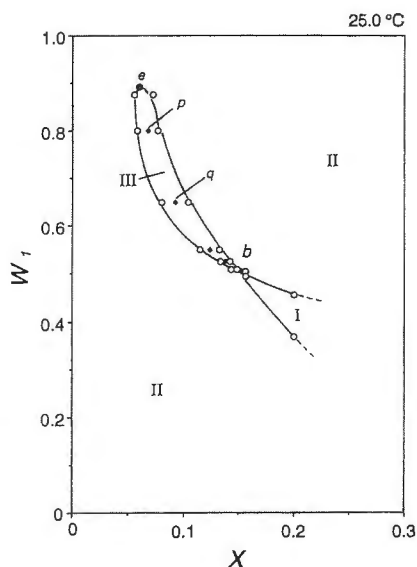


Figure 4. Phase diagram of a water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/decane system at 25 °C. The notation is the same as that in Figure 1.

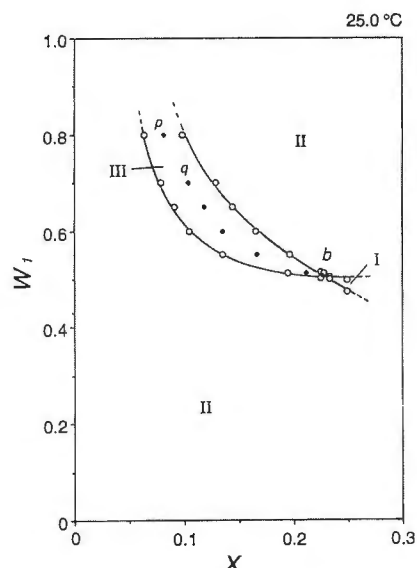


Figure 5. Phase diagram of a water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/hexadecane system at 25 °C. The notation is the same as that in Figure 1.

$C_{12}EO_8$ /1-hexanol system. Since the hydrocarbon chain of 1-hexanol is much shorter than that in a nonionic surfactant, the average hydrocarbon chain of the mixed surfactant in the later system is short and the solubilizing capability is rather low. On the other hand, W_{1b} in a hexanol system is smaller than that of a $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ system. It means that hexanol is more lipophilic than $C_{12}EO_2$ and a low W_{1b} is needed to balance the hydrophile-lipophile property of the mixed surfactant in a given water-oil system.

Monomeric Solubility of Surfactant in Excess Oil Phase. It is considered that the surfactant layers at the interfaces of micro-oil and water domains inside the microemulsion phase are responsible for the solubilization of water and oil. In order to compare the net solubilizing power of surfactant, one has to know the concentration of surfactant in the monolayers. Surfactant molecules are

distributed in microwater and oil domains and monolayers in the microemulsion phase. In the three-phase region, the microemulsion phase coexists with excess water and oil phases. It is known that the micro-oil domains inside the microemulsion phase is almost the same as bulk oil phase when the solubilization is large.¹⁶ Therefore, we can assume that the composition of the excess oil phase is the same as that of the micro-oil domains.¹⁴ On the other hand, the monomeric solubility of surfactant in water is usually very small and negligible.

In order to estimate the monomeric solubility of surfactant in the micro-oil domains, we measured the concentration of each surfactant in the excess oil phase at points *p* and *q* in the midst of three-phase region in Figures 1–5 by means of gas chromatography. Since the weight fractions of excess oil and water phases are almost identical in the midst of the three-phase region, the microemulsion phase dissolves approximately equal weights of water and oil. In other words, the midpoints of the three-phase body are included in a three-phase tie triangle containing the microemulsion phase at point *b*.

The average values of S_1 at points *p* and *q* are also listed in Table 1. In both $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ systems, the monomeric solubility of $C_{12}EO_2$ (S_1) is not different very much and that of $C_{12}EO_8$ (S_2) is small. In the hexanol systems, the monomeric solubility of hexanol (S_1) increases with increasing molecular weight of oil and that of $C_{12}EO_8$ slightly decreases. S_1 is always much larger than S_2 in all the present systems.

Discussion

Net Solubilizing Power of Mixed Surfactant. As described before, surfactant molecules are distributed in micro-oil and water domains and their interface inside a single microemulsion phase because a so-called bicontinuous structure is present. Although there is an argument as for the detail structure of microemulsion,¹⁷ the following discussion is not affected by the difference in the detail structure. Since surfactant molecules at water-oil interfaces inside a microemulsion phase are directly related to the solubilization and the HLB temperature,¹⁴ it is important to estimate the mixing fraction of each surfactant.

If it is assumed that excess water phase is pure water and the composition of excess oil phase is the same as that in the micro-oil domain of microemulsion, we obtain by using the simple mass balance equation¹⁴

$$C_1 = X_b W_{1b} - \frac{R_{ow}(1 - X_b)S_1}{(1 - S_1 - S_2)} \quad (1)$$

and

$$C_2 = X_b(1 - W_{1b}) - \frac{R_{ow}(1 - X_b)S_2}{(1 - S_1 - S_2)} \quad (2)$$

where C_1 and C_2 are the weight fractions of lipophilic and hydrophilic surfactants at the water-oil interface inside a single microemulsion phase at point *b* in Figures 1–5, and S_1 and S_2 are monomeric solubilities of lipophilic and hydrophilic surfactants in oil, respectively. R_{ow} means the weight fraction of oil in water + oil. The calculated C_1 and C_2 are given in weight fractions in system and are shown in Table 1.

(16) Kawai, K.; Hamada, K.; Shindo, N.; Konno, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2715.

(17) Zemb, T. N.; Barnes, J. S.; Derian, P. J.; Ninham, B. W. *Prog. Colloid Polym. Sci.* **1990**, *81*, 20.

Table 1. Values of X_b , W_{1b} , S_1 , S_2 , C_1 , C_2 , $C_1 + C_2$, $C_1/C_1 + C_2$, and S_1^S ^b

system	temp (°C)	oil	X_b	W_{1b}	S_1	S_2	C_1^a	C_2^a	$C_1 + C_2^a$	$C_1/C_1 + C_2^a$	S_1^S ^b
$C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$	35.0	decane	0.059	0.662	0.0566	<0.003	0.0107	0.0199	0.0306	0.350	0.352
$C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$	35.0	hexadecane	0.076	0.637	0.0545	<0.003	0.0220	0.0277	0.0497	0.443	0.449
$C_{12}EO_8$ /hexanol	25.0	heptane	0.113	0.505	0.0819	0.012	0.0167	0.0500	0.0667	0.250	0.230
$C_{12}EO_8$ /hexanol	25.0	decane	0.151	0.507	0.0943	0.012	0.0317	0.0691	0.101	0.314	0.298
$C_{12}EO_8$ /hexanol	25.0	hexadecane	0.230	0.505	0.107	0.010	0.0692	0.110	0.179	0.387	0.369

^a Obtained by eqs 1 and 2. ^b Obtained by eq 3.

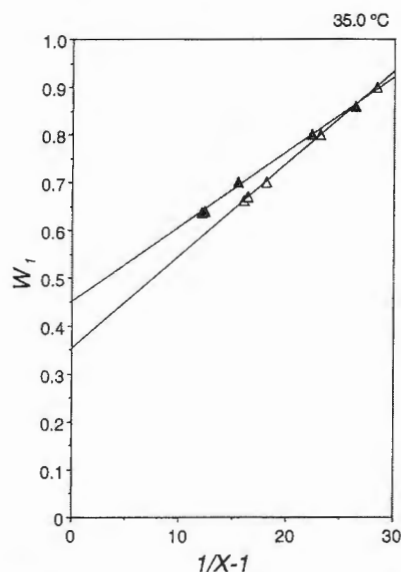


Figure 6. The midpoints of the three-phase body (filled circles in Figures 1 and 2) are plotted against $1/X - 1$: Δ , a water/ $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ /decane system at 35 °C; \blacktriangle , a water/ $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ /hexadecane system at 35 °C. X means the weight fraction of total surfactant in system.

The $C_1 + C_2$ is the weight fraction of total surfactant in surfactant monolayer at the water–oil interface inside the microemulsion phase and is directly related to the net maximum solubilizing power of the mixed surfactant. As is shown in Table 1, the $C_1 + C_2$ is dramatically decreased when the molecular weight of oil decreases.

Even if the molecular weight of oil is different, the apparent mixing fraction of surfactant, W_{1b} , is not very different in $C_{12}EO_8/C_{12}EO_2$ and $C_{12}EO_8$ /1-hexanol systems, as shown in Table 1. However, the mixing fraction of lipophilic surfactant in total surfactant of monolayer, $C_1/(C_1 + C_2)$, is much smaller than W_{1b} in each system as is also shown in Table 1.

It is known that $C_1/(C_1 + C_2)$ is directly related to the HLB temperature which is fixed in the present system, 25 or 35 °C. In other words, the curvature of the surfactant monolayer in the microemulsion phase is zero at this mixing fraction at each temperature. When a shorter-chain oil is used, less lipophilic surfactant is needed to balance the hydrophilic–lipophile property of mixed surfactant in a given water–oil. Since the smaller oil tends to penetrate the surfactant palisade layer, the surfactant monolayer tends to be convex toward oil.¹⁸ To cancel this interaction, mixed surfactant should be more hydrophilic in a shorter-chain oil system.

Another Method To Estimate the Mixing Fraction.

In order to confirm the former results, we calculated the $C_1/(C_1 + C_2)$ in another method. The whole phase behavior of the present four-component system can be expressed by a composition tetrahedron at constant temperature.³

(18) Leung, R.; Shah, D. O. *J. Colloid Interface Sci.* **1987**, *120*, 320.

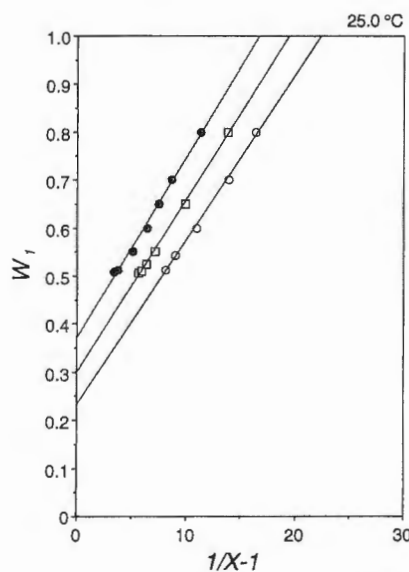


Figure 7. The midpoints of the three-phase body (filled circles in Figures 3–5) are plotted against $1/X - 1$: \circ , a water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/heptane system at 25 °C; \square , a water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/decane system at 25 °C; \bullet , a water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/hexadecane system at 25 °C. X means the weight fraction of total surfactant in system.

The particular three-phase tie triangle including the microemulsion at point b should be a plane in it. According to the geometrical relation of the three-phase triangle, we obtain³

$$W_1 = S_1^S + \frac{S_1 S_2^S - S_2 S_1^S}{1 - S_1 - S_2} R_{ow} (1/X - 1) \quad (3)$$

where R_{ow} is the weight fraction of oil in water, X is the weight fraction of total surfactant in the system, S_1 and S_2 are the monomeric solubilities of surfactant 1 and 2 in oil, and S_1^S and S_2^S are equal to $C_1/(C_1 + C_2)$ and $C_2/(C_1 + C_2)$.

If W_1 of middle points of the three-phase body are plotted against $1/X - 1$, a straight line will be obtained because S_1 , S_2 , S_1^S , and S_2^S in eq 3 are constant at a fixed temperature. As shown in Figures 6 and 7, straight lines were obtained in all the present systems. The intersection values correspond to the S_1^S in each system and are shown in Table 1. In $C_{12}EO_2$ – $C_{12}EO_8$ systems, S_1^S is in good agreement with $C_1/(C_1 + C_2)$ but two values are slightly inconsistent in the hexanol systems.

In our calculation, the solubility of surfactant in water is neglected and this is a good approximation for ordinary long-chain surfactant systems. However, the solubility of hexanol in water (~ 0.6 wt %) is not very low and should be taken into account.¹⁹ If the solubility of hexanol in excess water phase is the same as that in pure water, we obtain

(19) Hill, D. J. T.; White, L. R. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1905.

$$C_1 = X_b W_{1b} \frac{R_{ow}(1 - X_b)S_1}{(1 - S_1 - S_2)} - \frac{(1 - R_{ow})(1 - X_b)S_{w1}}{(1 - S_{w1})} \quad (4)$$

where S_{w1} is the solubility of hexanol in pure water. $C_1/(C_1 + C_2)$ was revised using C_1 and C_2 calculated by eqs 2 and 4, and values are also shown in Table 2. The revised values are in good agreement with S_1^S . In the case of eq 3, a deviation from the line would be observed only in a dilute part (at low X in Figures 3–5) and the extrapolating value at $X = 1$ would not be different, even if the hexanol solubility in water is not neglected. However, the deviation is not observed as is shown in Figure 7. Maybe, a deviation from linearity would appear at lower X .

The eqs 2 and 4 as well as eq 3 may be applicable to estimate the solubilizing power in a microemulsion system including ionic surfactant, because middle-chain alcohols are usually used to form microemulsion.

The End Point of Three-Phase Body. The three-phase body is terminated at high W_1 and low X in a dilute region in Figures 1–5 because the microemulsion phase disappears. Since ultralow interfacial tensions are attained in the three-phase body,² it is important to predict the composition of the end point of three-phase body where only excess water and oil phases remained. Since both phases are saturated by monomeric surfactant or cosurfactant, we assume that the surfactant concentrations are S_1 and S_2 in the oil phase and S_{w1} in the water phase for $C_{12}EO_8/1$ -hexanol systems. If the concentration of hydrophilic surfactant in water phase is neglected, then, we obtain at $R_{ow} = 0.5$

$$X_{1e} = A(S_1 + S_2) + S_{w1} \quad (5)$$

$$W_{1e} = \frac{AS_1 + S_{w1}}{X_{1e}(1 + A)} \quad (6)$$

$$A = \frac{1 - S_{w1}}{1 - S_1 - S_2} \quad (7)$$

where X_{1e} and W_{1e} are the weight fraction of mixed surfactant and the mixing fraction of hexanol, respectively, in $C_{12}EO_8/1$ -hexanol at the end point of the three-phase body. If the monomeric solubility of hexanol in water is neglected, the S_{w1} in eq 5 can be omitted. By using eqs 5–7, the calculated X_{1e} and W_{1e} for the water/ $C_{12}EO_8/1$ -

Table 2. Revised Values of C_1 , $C_1 + C_2$, and $C_1/C_1 + C_2$

system	oil	C_1^a	$C_1 + C_2^a$	$C_1/C_1 + C_2^a$
$C_{12}EO_8$ /hexanol	heptane	0.0141	0.0641	0.220
$C_{12}EO_8$ /hexanol	decane	0.0292	0.0983	0.297
$C_{12}EO_8$ /hexanol	hexadecane	0.0670	0.177	0.379

^a Obtained by eqs 2 and 4.

hexanol/decane system are 0.0584 and 0.896, respectively. The calculated point is indicated by e in Figure 4 and is in very good agreement with the experimental result.

Conclusions

The effect of oil on the solubilization power has been studied in water/ $C_{12}EO_8$ / $C_{12}EO_2$ /decane, water/ $C_{12}EO_8$ / $C_{12}EO_2$ /hexadecane, water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/heptane, water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/decane, and water/ $C_{12}EO_8$ /1-hexanol/hexadecane systems at constant temperature. It was found that the total surfactant concentration (X_1) needed to solubilize an equal amount of water and oil increases with the increase in the lipophilicity (molecular weight) of the oil. Compared with the $C_{12}EO_8$ / $C_{12}EO_2$ system, more total surfactant is needed to form a single-phase microemulsion in the hexanol system because the average hydrocarbon chain of mixed surfactant decreases in the latter system.

Surfactant concentrations of lipophilic (C_1) and hydrophilic (C_2) surfactants at the water–oil interface inside a microemulsion phase were calculated from experimental determinations of the monomeric solubility of each surfactant in excess oil, assuming that microwater domains are pure water and the composition of micro-oil domains in a microemulsion is the same as that of excess oil phase in the midst of a three-phase body. The $C_1 + C_2$ indicates the net solubilization capability of mixed surfactant and it dramatically decreases with decreasing the molecular weight of oil.

The mixing fraction of lipophilic surfactant in total surfactant at the water–oil interfaces, $C_1/(C_1 + C_2)$, was also determined by the application of the geometrical equation of three-phase tie triangle in a composition tetrahedron. The obtained value, S_1^S , is in good agreement with the $C_1/(C_1 + C_2)$. However, in the hexanol system, the monomeric solubility of hexanol in water has to be taken into account.

Acknowledgment. The authors wish to thank Kosé Co., Ltd., for gas chromatography measurement.

LA950156Q

私の界面化学雑感

●東京理科大学 理工学部 工業化学科

阿部 正彦

Masahiko Abe

まず、界面活性剤について述べてみたい。ハイブリッド型界面活性剤は、化粧品製造には必須条件である粧原基や粧配規を満足してはいないが、非常に興味深い物質である。一分子内に疎水基として炭化フッ素鎖と炭化水素鎖を同時に有する界面活性剤は、従来の炭化水素系界面活性剤や炭化フッ素系界面活性剤にはない極めてユニークな性質を示す。例えば、3種類の液体の疑似一液化、比重の軽い非水溶媒表面上における水滴の形成、熱応答性の粘弾性挙動を示すなどがある。また、汎用性の高いシリコーンをフッ素化したフルオロシリコーンオリゴマーは、水系のみならず非水系溶媒にも溶解し、ある種のものには数十パーセントのメタノール水溶液中でもコロイド次元分子集合体を形成し、また水系および非水系において優れた消泡性、潤滑性を示し、さらにある種のものには高い抗エイズウイルス活性を示すなど治療的に優れるものも出現してきた。したがって、異種の疎水基を同時に含有する界面活性剤は、従来にはない新規物性の発現と新製品を創出できるものと期待している。

界面活性剤溶液について考えてみると、これまでの研究の多くは理論的処理のしやすさから主として希薄系についてなされてきたが、界面活性剤の面白さはむしろ濃厚系にあり、今後はその方面の研究が活発になるものと予想される。さらに、系統的な製品設計を行っていくためには、界面化学以外の分野で使用されている測定機器を積極的に導入することが必須であると考えている。

また、界面活性剤が関与する分散系には、ミセル、マイクロエマルジョン、マクロエマルジョン、サスペンションなどがあるが、そのうち特に経時的な安定性が問題になるのは、マクロエマルジョンやサスペンションである。それらの分散相である疎水性の液体や固体の微粒子の表面から界面活性剤分子を脱着させると、水中で準安定な状態すなわち動的な界面を有する状態となり、この状態の解明は微粒子分散の基本となるはずである。例えば、界面活性剤水

溶液中では分散されたベンゼンなどの油滴の大きさは、通常観測されるように単一ピークを示し、かつ、短時間では粒子の成長は起こらないが、界面活性剤が共存していない条件の下でベンゼンなどを強制的に水中に分散させると、その直後の粒子径分布は単一ピークではなく離散的なピークとなり、さらに経時変化に伴う粒子（分散相）径の成長過程ではやはり離散的となるなど、見過ごされてきた現象の新事実も少しずつわかりつつある。つまり、水中において準安定な状態、すなわち動的な界面を有する状態の解明は、界面活性剤が関与する分散技術の発展に極めて重要であると考えている。

話はまた変わるが、クリーム状あるいはゲル状などの化粧品を使う場合、当然のことながらその使用感には人によって個人差がある。例えば、ある人はスムーズと感じたものが別の人は少しザラザラしていると感じたり、とかく“なめらかさの度合い”は、感覚的・感能的要素を多く含む。したがって、不特定多数の人々に好まれる製品を作り出すことは、感覚的・感能的要素を適当な物性値に置き換えることができなければ不可能である。すなわち、内部摩擦である液体そのものの粘性と皮膚との摩擦（外部）との関係を正確に把握する必要がある。液体の粘性の測定に関しては、ストレス制御式レオメーターがあるので色々な側面から物性を捉えることができるが、筆者の知る限りにおいて、外部摩擦の測定に関しては摩擦係数だけを測定できるものしかない。これを改善すべくわれわれは、微小荷重センサーを取り付けたピン・オン・プレート形往復スライダース式摩擦係数測定装置を試作したところ、摩擦係数のみならず摩擦時のパターン認識も可能にした。さらに、摩擦現象を3次元分割して周波数分離を行うことにより、摩擦の数値化を試みている。つまり、摩擦現象を数値化することにより、感覚的・感能的要素に起因する内部摩擦と外部摩擦の関係を定量的に評価することが重要であると考えている。

報 文

色材, 68 [3], 135-141 (1995)

オレイン酸から誘導された界面活性剤および
油を用いた W/O 型エマルジョンの物性阿部正彦^{**}・高坂健一^{*}・吉原慶一^{*}
荻野圭三^{***}・斉藤晃一^{***}・鈴木正夫^{***}

要 旨

オレイン酸から誘導された界面活性剤および油を用いた W/O 型エマルジョンの物性並びに安定性が、界面張力、粒子径、粘度の測定を行い検討された。

得られたエマルジョンの安定性は、水、油、界面活性剤などの化学物質の添加順序にかなり依存した。さらに、その安定性は、用いた油のアルキル鎖長、界面活性剤の純度、界面活性剤の混合 HLB にもかなり依存した。油/水界面張力の低下能は、高純度の界面活性剤の方が低純度のそれよりも大きかった。これらのことから、レオベクシー挙動を示す W/O 型エマルジョンの安定性の方がチクソトロピー挙動を示すものより良いことが分かった。

1. 緒 言

不飽和脂肪酸、なかでもオレイン酸とその誘導体は、従来から有用な工業原料として広く利用されているが、最近では生命現象における多様な機能（難吸収性薬物の吸収促進効果¹⁻⁴⁾等）が明らかにされ、その生体関連分野への利用が注目されている。従来の不飽和脂肪酸は多成分からなる混合物（他の脂肪酸成分、酸化生成物等）であるため、純度がかかなり低く（55%程度）、色相・臭気・安全性・安定性等の品質特性^{5,6)}が低かった。そのため、皮膚粘膜刺激性が強⁷⁾、身体の主要な構成成分にもかかわらず、医薬、化粧品等の生体関連分野ではこれまであまり利用されていなかった。しかし、近年、原料油脂を酵素加水分解し、高度の分離精製・分子蒸留することにより、高純度の不飽和脂肪酸の製造が可能⁸⁾となった。さらに、不飽和脂肪酸特有の多彩な多形現象、相転移、分子構造、運動性、凝集等の分子ダイナミクス⁹⁻¹²⁾が明らかにされ、医薬、化粧品等を始めとするバ

イオサイエンスやエレクトロニクス¹⁴⁻¹⁶⁾等のスペシャリティケミカル分野における新しい機能性素材として期待されている。

そこで本研究では、オレイン酸から誘導された油と界面活性剤を用いた W/O 型（油中水滴型）エマルジョンの調製および物性に及ぼす親油性-親水性界面活性剤の混合 HLB（親水性-親油性のバランス）の影響、界面活性剤の純度の影響、油の構造の影響を界面張力、粒子径および粘度等の測定を行い検討した。

2. 実 験

2.1 試料

2.2.1 界面活性剤

界面活性剤として、非イオン界面活性剤である親油性（HLB=3.7）のソルビタンセスキオレート（日本油脂株式会社製、純度は99.9%、90%、55.0%の3種類）および親水性（HLB=15.0）のポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（日本油脂株式会社製、純度は99.9%、90%、55.0%の3種類、エチレンオキシド鎖は20）を用いた。また、同一純度の親油性界面活性剤と親水性界面活性剤を下記の（1）式に従い混合することにより、所定の HLB 値を調整した。なお、界面活性剤混合系の場合、形成される混合ミセル中の界面活性剤の組成は親水性の方に傾くため、得られる HLB 値は加重平均

平成 6. 10. 5 受理

* 東京理科大学 理工学部 工業化学科
千葉県野田市山崎2641 (〒278)** 東京理科大学 界面科学研究所
東京都新宿区神楽坂1-3 (〒162)*** 日本油脂(株) 油化学研究所
兵庫県尼崎市大浜町1-56 (〒660)

よりも大きい値になるという報告¹⁷⁾があるが、本研究では(1)式より得られた値をそのまま用いた。

$$HLB_{MIX} = \frac{W_A \times HLB_A + W_B \times HLB_B}{W_A + W_B} \quad (1)$$

W_A ; 混合界面活性剤中に占めるAの重量分率

W_B ; 混合界面活性剤中に占めるBの重量分率

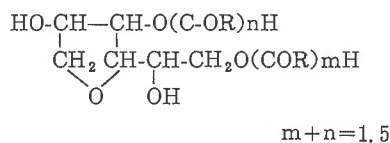
HLB_A ; 界面活性剤AのHLB値

HLB_B ; 界面活性剤BのHLB値

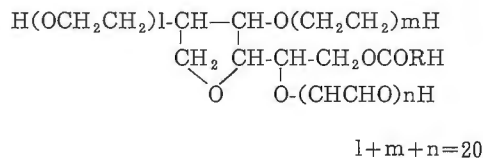
以下に、界面活性剤の構造式を示す。

Surfactants (99.9, 90, 55%)

Sorbitan sesquioleate (HLB=3.7)



POE(20) sorbitan monooleate (HLB=15.0)



R; $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2-$

2.1.2 油相

油相として、高純度(99.9%)オレイン酸誘導体(日本油脂株式会社製)であり、炭化水素鎖長および分枝の異なるオクチルオレート(C_8)、ドデシルオレート(C_{12})、ステアシルオレート(C_{18})、グリセロールトリカプリレート、グリセロールトリ(2-エチル)ヘキサネートを用いた。

2.1.3 水相

水相として、大塚製薬(株)製の日本薬局方注射用蒸留水を用いた。

2.2 実験方法

2.2.1 W/O型エマルジョンの調製

一般に、エマルジョンの安定性は、各成分の添加手順に影響することが知られている¹⁸⁾。そこで、下記に示す4種類の添加手順によりW/O型エマルジョンを調製した。

① 混合界面活性剤を溶解させた水相に油を添加する

方法

② 混合界面活性剤を溶解させた油相に水を添加する方法

③ 油相に親油性界面活性剤を溶解させた後、水相に親水性界面活性剤を溶解させたものを添加する方法

④ 水相に親油性界面活性剤を溶解させた後、油相に親水性界面活性剤を溶解させたものを添加する方法
また、前述したように、HLB値の調整に関しては、同一純度を有し、かつHLB値の異なる2種類の界面活性剤を混合して調整した。以上の操作を行った後、攪拌し、25°Cの恒温水槽に静置することによりW/O型エマルジョンを調製した。なお、W/O型エマルジョンの確認は、電気伝導度法により行い必要に応じて希釈法も併用した。

2.2.2 乳化安定性の測定

乳化安定性の測定は、2.2.1項の方法により調整したW/O型エマルジョンをボルテックスミキサー(本研究では、主として乳化に及ぼす化学的要因を検討するために付与するエネルギーの小さい物理的手段¹⁹⁾を用いた)により十分振とうした後、25±0.1°Cの恒温槽中に静置し、分離するまでの時間を目視により観察した。なお、高粘度のものは、一度高温にしてよく混合した後、25°Cで静置した後、同様の観察を行った。

2.2.3 界面張力

エマルジョンの界面張力の測定は、スピニングドロップ界面張力計(テキサス大学製: Model-300)を用いて25°C恒温下で行った。

2.2.4 粒子径

エマルジョンの粒子径の測定は、光散乱測定装置(Malvern社製; 4700 Submicron Particle Analyzer)を用いて動的光散乱法により行った。光源としてアルゴンレーザー(COHERENT社製; 最大出力5W, 波長488nm)を用い、25±0.1°Cで測定をした。なお、得られたエマルジョンは乳白色であり、そのままでは測定不可能なのでそれぞれ連続相である各種油を用いて20, 30, 40, 50, 60倍に希釈してから粒子径を測定した後、希釈率1に外挿して求めた。

2.2.5 粘度

エマルジョンの見かけの粘度の測定は、E型粘度計(トキメック社製; VISCONIC ED形)を用いて25±0.1°C恒温水槽中において行った。また、エマルジョンの流動特性は、ストレス制御式レオメーター(TAインストルメント社製; キャリメ型レオメーター CSL²100)

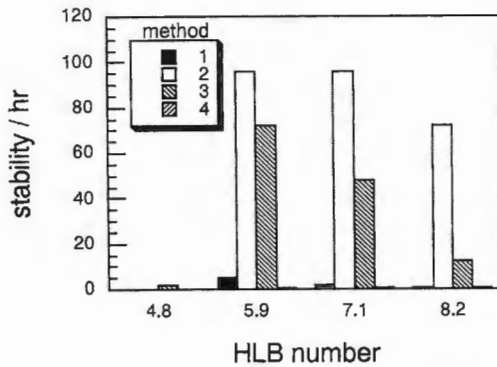


Fig. 1 Relationship between stability of emulsion and HLB number of surfactants for different preparation methods at 25°C.

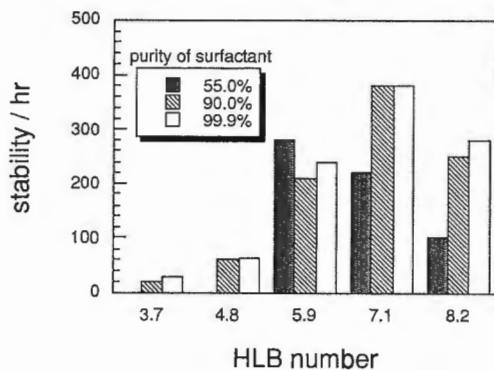


Fig. 2 Stability of emulsion versus HLB number of surfactants for different purities of surfactants at 25°C.

を用いた。

なお、プレートは、サンプル全体に均一なせん断をかけるためにコーン・プレートとし、直径は 4.0cm、コーン角度は 2 度のものを用いた。また、コーンとプレートとの間の距離は 52 μm とし、ずり応力を 0~100Pa の範囲で連続的に変化させて測定した。測定温度は 25 ± 0.1°C で行った。

3. 結果及び考察

3.1 乳化安定性における添加手順の影響

始めに、2.2.1 項で示した 4 種類の添加手順により W/O 型エマルジョンを調製した。その結果を図-1 に示す。縦軸はエマルジョンを調製してから分離するまでの時間を示しており、横軸は調製した混合界面活性剤の HLB 値を示す。なお、図中の 1~4 は、2.2.1 項で述

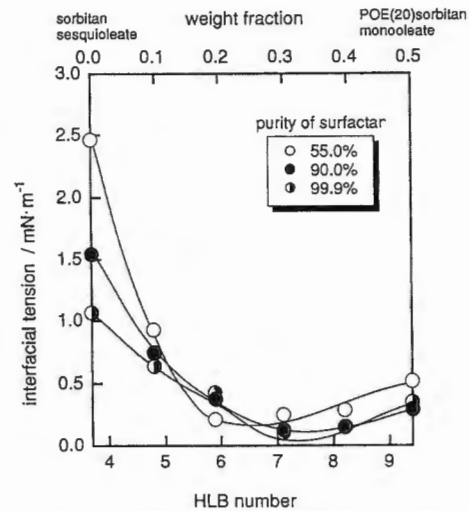


Fig. 3 Interfacial tension versus weight fraction of surfactants for different purities of surfactants at 25°C.

べた添加手順の違いを表す図-1 から明らかなように、いずれの HLB 値においても 1 法や 4 法を用いた場合には、その乳化状態は悪く数分後には相分離を起こした。一方、2 法や 3 法を用いた場合には、乳化状態は良く、特に、2 法を用いた場合には非常に良好なエマルジョンとなり、そのうち HLB 値が 5.9 の場合は約 100 時間安定であった。これらのことから、試料の添加手順の違いにより、得られるエマルジョンの安定性はかなり異なることが分かった。したがって、以後の実験では、2 法によるエマルジョンの調製を試みた。

3.2 乳化安定性における界面活性剤の純度の影響

ポリオキシエチレン型非イオン界面活性剤を用いて安定な W/O 型エマルジョンを調製するためにはエチレンオキシド鎖が適度に分布していた方が良い²⁰⁾ことが知られているが、エチレンオキシド鎖以外の組成（ここでは、オレート基）の純度による影響については明らかにされていない。そこで、エマルジョンの乳化安定性に及ぼす界面活性剤の純度の影響を検討するため、純度が 99.9%、90.0%、55.0% の界面活性剤を用いて W/O 型エマルジョンを調製した。図-2 から明らかなように、低純度 (55.0%) の界面活性剤を用いた場合、その安定性は HLB=5.9 において急激に向上したが、HLB 値の増加 (親水性の増加) に伴い低下した。一方、高純度 (90.0%、99.9%) の界面活性剤を用いた場合、安定性は親油性の減少に伴い徐々に増加し、HLB=7.1 において最も良くなった。つまり、安定なエマルジョンを得

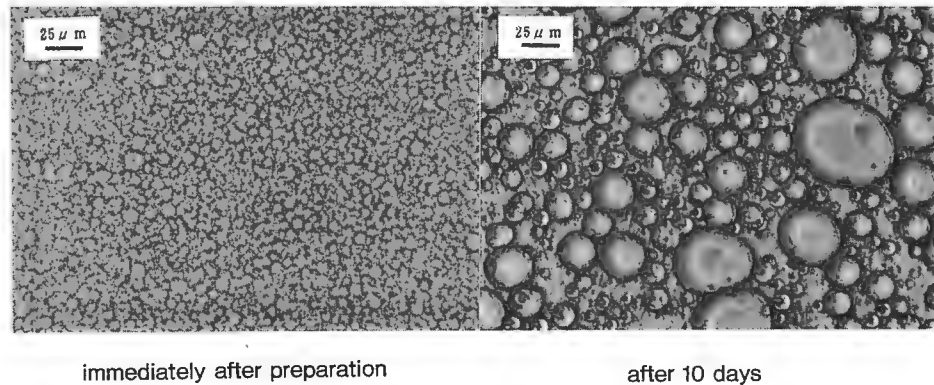


Fig. 4 Optical light micrograph of W/O-type emulsion.
(HLB=5.9)

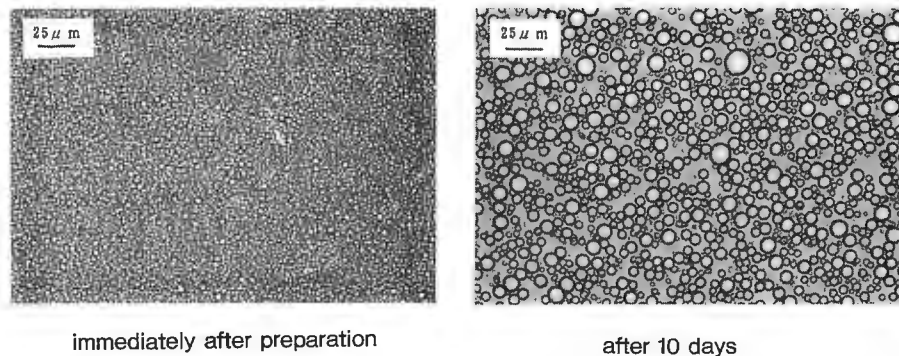


Fig. 5 Optical light micrograph of W/O-type emulsion.
(HLB=7.1)

るための最適 HLB 値は界面活性剤の純度の低下に伴い低下した。

次に、界面張力を測定することによりエマルジョンの安定性を評価した(図-3)。純度が 55.0%の界面活性剤を用いた場合、界面張力は HLB=6 付近で極小値を示したが、99.9%および 90.0%の界面活性剤を用いた場合には、HLB=7 付近で極小値を示した。また、各純度における界面張力の極小値を比較すると、高純度の界面活性剤ほど界面張力の低下能(99.9% > 90.0% > 55.0%)は優れていることが分かった。

この時の界面張力と粒子径の関係を検討するため、光学顕微鏡による W/O 型エマルジョンの写真を図-4 に示す。この写真は、高純度の界面活性剤を用いたときの HLB=5.9 における比較的安定性の悪いエマルジョンの調製直後と 10 日後のものである。10 日後のものは、水滴が合一して粒子径は増大していることが分かる。

方、最も安定性の良かった HLB=7.1 におけるエマルジョン(図-5)は、図-4 の粒子径と比較してかなり小さく、単分散に近いことが分かる。

3.3 乳化安定性における油の構造の影響

高純度オレイン酸誘導体の油であるオクチルオレート、ドデシルオレート、ステアシルオレートを用いて W/O 型エマルジョンを調製し、HLB 値変化による乳化安定性について検討した(図-6)。安定時間は、界面活性剤の混合 HLB 値が 5.9, 6.25, 6.5 のとき極大値を示し(最も乳化状態が良くなる)、その極大値は用いる油の鎖長の増加に伴い低 HLB 値側にシフトした。また、最も乳化安定性が高い HLB 値を最適 HLB 値とすると、その各油の最適 HLB 値における W/O 型エマルジョンの安定時間は、オクチルオレート < ドデシルオレート < ステアシルオレートの順となり、油の鎖長の増加に伴い W/O 型エマルジョンの安定性は向上した。

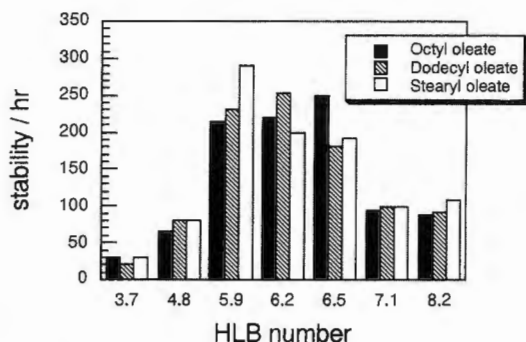


Fig. 6 Relationship between stability of emulsion and HLB number of surfactants for different alkyl chain lengths in oil at 25°C.

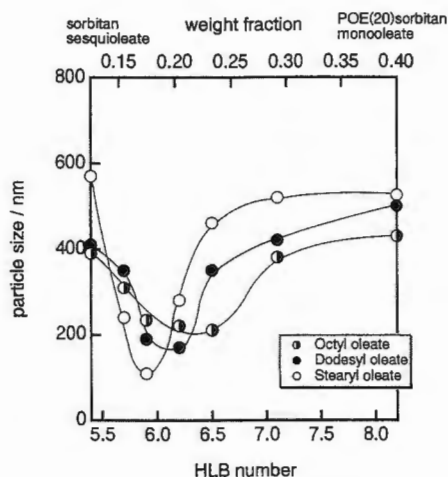


Fig. 8 Relationship between particle size and weight fraction of surfactants for different alkyl chain lengths in oil at 25°C.

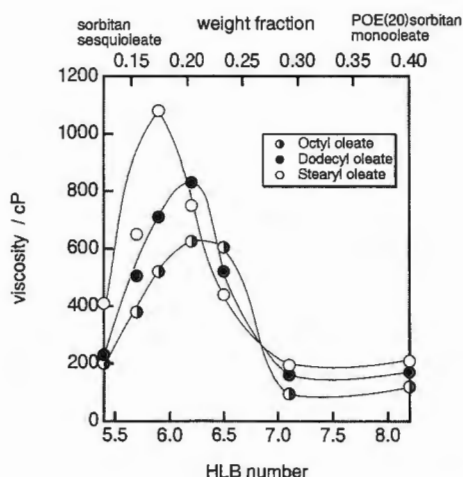


Fig. 7 Relationship between viscosity and weight fraction of surfactants for different alkyl chain lengths in oil at 25°C.

Rehfeld ら²¹⁾によれば, O/W 型エマルジョンの場合, 極性の低い油 (炭化水素鎖長の長い油) を用いた方が拡張係数が小さくなり (界面膜への油の進入が抑制され), 合一が起こりにくくなるため安定なエマルジョンが得られるとしている。本研究の場合は W/O 型エマルジョンではあるが, 鎖長の長い油の方が内包する水滴の漏れをより抑制するため合一しにくくなるものと思われる。次に, このときの粘度の測定結果を図-7 に示す。図-7 から明らかなように, 粘度はいずれの場合も HLB 値の増加に伴い極大値を示し, 油の鎖長の増加に伴い極大値は大きくなったが低 HLB 値へシフトした。これらの極大値を示した HLB 値は図-6 で示したエマルシ

ョンの安定性の高い範囲と一致したことから, 粘度の高いエマルジョンほど安定性の良いことが分かった。

次に, 粒子径と HLB 値との関係を図-8 に示す。粒子径は, エマルジョンの安定性の高い HLB 値 5.9~6.5 付近で極小値を示した。このことは, 体積率が同一の場合, エマルジョンの粘度が高い方が分散粒子径は小さくなる²²⁾ことに一致した。さらに, 分子量が同じで分枝の異なる油 (グリセロールトリカプリレート, グリセロールトリ (2-エチル) ヘキサネート) を用いて W/O 型エマルジョンを調製したところ (図には示していない), 分枝が多い油を用いた方が安定性は向上し, 粘度と粒子径の関係は前述の場合と同様であった。

3.4 W/O 型エマルジョンの流動特性

一般に, エマルジョンの流動特性は, ヒステリシス (チキソトロピー; ずり速度の上昇時に破壊された粒子の構造がずり速度の下降時にまだ回復していないために起こる現象)²³⁾を示すものと, 示さないもの²⁴⁾がある。

しかし, 最近では高級アルコールを含むある特定の組成を有するエマルジョンは, チキソトロピー現象とは逆に, 減速曲線が加速曲線を上回るヒステリシスを描くレオペクシー²⁵⁾と呼ばれる特殊な流動特性を示すことが報告されている²⁶⁾。

図-9~11 に, 前述した 4 種類のエマルジョン (図-4, 5) のストレス制御式レオメーターによる流動特性を示す。HLB 値が 5.9 の混合界面活性剤を用いてエマルジョンを調製した場合, 調製直後のものはヒステリシス

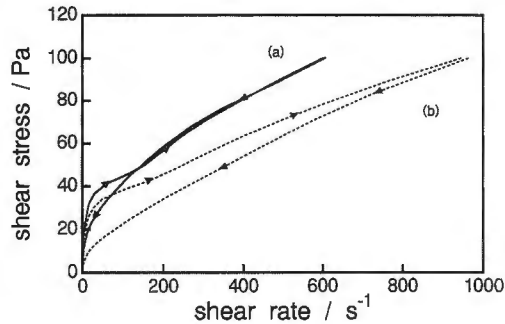


Fig. 9 Relationship between shear stress and shear rate of W/O-type emulsion at 25°C. (HLB=5.9)

(a) immediately after preparation
(b) after 10 days

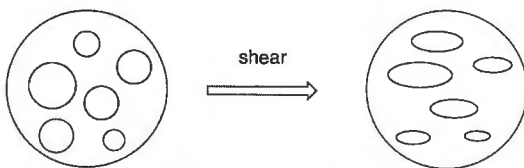


Fig. 10 Scheme of the transformation of emulsion droplets (10 days old) after shear-force application. (HLB=5.9)

曲線を示さなかったが、10日後のエマルジョンの粘性（=ずり応力/ずり速度）は調製直後より低下しており、チキソトロピー挙動を示した。これは、エマルジョン粒子の合一により分散粒子径が大きくなったため、せん断力を印加することにより、流動しやすいように粒子の形状が変化（図-10）したためと考えられる。一方、HLB=7.1の場合（図-11）、HLB=5.9の時と同様に、調製直後のものはヒステリシスは示さず、せん断力による構造の破壊は生じていないことが分かったが、10日後のものはHLB=5.9の場合とは全く異なり、加速曲線が減速曲線を上回るレオペクシーを示した。これは10日間放置した結果、分散滴が合一を起し、粒子数が減少してしまうことから、粒子同士の相互作用が減少し、調製直後に比べて粘度は減少するが、HLB=7.1のときのように比較的界面張力が低い系にせん断を印加すると、合一を起していた粒子が変形を経て分裂してしまい（図-12）調製直後の状態に近づくことから粘度が上昇（レオペクシー）したと考えられる。

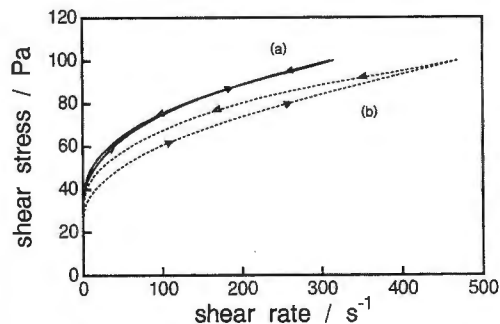


Fig. 11 Relationship between shear stress and shear rate of W/O-type emulsion at 25°C. (HLB=7.1)

(a) immediately after preparation
(b) after 10 days

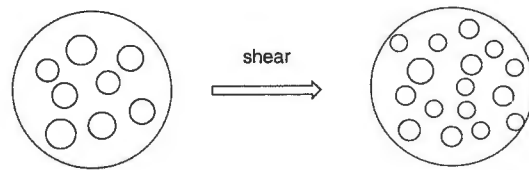


Fig. 12 Scheme of the transformation of emulsion droplets (10 days old) after shear-force application. (HLB=7.1)

これらのことから、本研究の場合、レオペクシー挙動を示すW/O型エマルジョンの方がチキソトロピー挙動を示すものより安定であるものと思われる。

4. 結 論

従来のオレイン酸を分離精製し、得られた高純度オレイン酸誘導体を用いてW/O型エマルジョンを調製した結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) 油、界面活性剤、水の順に添加することにより、乳化安定性に優れたW/O型エマルジョンが得られた。
- 2) 炭化水素鎖長が長い、あるいは分枝が多い油と、高純度の界面活性剤を用いて調製すると得られるW/O型エマルジョンの安定性は向上する。
- 3) レオペクシー挙動を示すW/O型エマルジョンの方が、チキソトロピーを示すものより安定である。

参考文献

- 1) Y. Tokunaga, S. Muranishi, H. Sezaki : *J. Pharmacobio. Dyn.*, 1, 28 (1978)
- 2) S. Muranishi, N. Muranishi, H. Sezaki : *Int. J. Pharm.*, 2, 101 (1979)
- 3) S. Muranishi, H. Yoshikawa, H. Sezaki : *J. Pharmacobio. Dyn.*, 2, 286 (1979)
- 4) K. Taniguchi, S. Muranishi, H. Sezaki : *Int. J. Pharm.*, 4, 219 (1980)
- 5) 平野二郎, 稲葉恵一 : “脂肪酸化学”, 幸書房 (1982)
- 6) D. M. Small : “The Physical Chemistry of Lipids”, Plenum Press (1988)
- 7) 日本油脂株式会社 : “Nissan Extra Series 高純度不飽和脂肪酸”
- 8) 鈴木正夫 : 応用物理・有機分子・バイオエレクトロニクス分科会誌, 4, 123 (1993)
- 9) 鈴木正夫 : 第24回油化学討論会研究発表会要旨集, p.104 (1985)
- 10) M. Suzuki, T. Ogaki, K. Sato : *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 62, 1600 (1985)
- 11) M. Kobayashi, F. Kaneko, K. Sato, M. Suzuki : *J. Phys. Chem.*, 90, 6371 (1986)
- 12) K. Sato, M. Suzuki : *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 63, 1356 (1986)
- 13) 金子文俊, 小林雅通, 西 薫, 鈴木正夫, 佐藤清隆 : 日本化学会第54春季年会講演予稿集, p. 401 (1987)
- 14) 特公昭 54-10267
- 15) 特公昭 58-31655
- 16) 特公昭 59-39810
- 17) 春沢文則, 田中宗男 : 表面, 20, 165 (1982)
- 18) 鈴木敏幸, 甲斐正信, 石田篤郎 : 油化学, 34, 938 (1985)
- 19) 石井文由 : フレグランスジャーナル, 87, 77 (1987)
- 20) 鷺谷広道, 湯浅正治 : 油化学, 26, 240 (1977)
- 21) S. J. Rehfeld : *J. Colloid Interface Sci.*, 46, 448 (1974)
- 22) E. G. Richardson : *J. Colloid Sci.*, 8, 367 (1953)
- 23) 北原文雄, 古澤邦夫 : “乳化・分散系の化学”, p.225, 工学図書 (1979)
- 24) 鈴木敏幸 : 油化学, 35, 113 (1986)
- 25) 小野木重治 : “レオロジー要論”, 槇書店 (1986)
- 26) 森田正道, 片田順規 : 油化学, 41, 161 (1992)

Properties of W/O-Type Emulsions with Surfactants and Oils
Derived from Oleic Acid

Masahiko ABE^{* **}, Kenichi KOSAKA^{*}, Keiichi YOSHIHARA^{*}, Keizo OGINO^{* **},
Koichi SAITO^{***}, Masao SUZUKI^{***}

^{*}Faculty of Science and Technology, Science University of Tokyo,
2641, Yamazaki, Noda, Chiba 278

^{**}Institute of Colloid and Interface Science, Science University of Tokyo,
1-3, Kagurazaka, Shinjuku Tokyo 162

^{***}Oil Chemistry Laboratory, Nippon Oil and Fats Co. Ltd.,
1-56, Ohama, Amagasaki, Hyogo 660

Properties and stabilities of W/O-type emulsions with various surfactants and oils derived from oleic acid have been investigated in terms of interfacial tension, particle size, and viscosity.

The stability of the emulsion was dependent upon the adding order of chemicals. It was also dependent upon alkyl chain length in oil, purity, and mixed HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) number of the surfactants used. The depression of the interfacial tension was larger when higher purity of surfactant was used. It was found that the stability of the W/O-type emulsion possessing a rheopepy behavior is better than that showing thixotropy behavior.

Key-Words : W/O-type emulsion, Oleic acid derivatives, stability of emulsion, rheopepy, thixotropy

皮膚科学の研究における生体計測工学の 今後の展望

●東北大学 医学部皮膚科教室

田上 八朗

Hachiro Tagami

皮膚はそこから、そのままでもみえる臓器であるため、内臓を対象とした医学にくらべ、皮膚科学では皮膚の変化をアナログ的にとらえる臨床能力、視診が重視されてきた。そのため、直感的な観察力にくらべ、再現性のある科学的な評価法の開発は、どちらかというとり残されてきた。

また医学という性質上、皮膚科学では患者の病変を対象にして研究が動いてきたため、侵襲的に採取した皮膚の標本を中心とした、病理組織学的あるいは生化学的検討が加えられてきた。しかし、このように生きた臓器の変化をある一時点で静的にとらえるアプローチの仕方では、えられる情報は決して十分とはいえない。なによりも、手術による侵襲的方法を用いるかぎり、皮膚にみられる様々な病変すべてを、幅広い対象で調べて行くことは不可能である。対照としうる正常人の皮膚のサンプルの採取は容易ではなく、それをまっぴらにしては研究の発展は望みにくい。

これら従来の臨床的な観察能力、あるいは侵襲的な検索で、うることのできなかつた、すなわち肉眼の観察レベルを超えた、あるいは顕微鏡のレベルの観察に新しい次元を加えたかたちで、時間経過を追っての、これまでの皮膚科学にみられない、まったく新しい側面からの観察を行うことは、生体計測工学的手法の導入なくして不可能である。

私自身がその開発に関係してきた生体計測工学的手法をもちいた角層の機能的解析の研究だけを取りだしてみても、あるひとつの計測方法の開発が、お

おきな研究の突破口を開き、その後の思いもかけない方向への研究の進歩にもつながりうることを経験してきた。ここでは皮膚科医の目から、これらの点を見ながら、将来の展望と期待とを述べてみたい。

生体の表層の角層水分含有量の高周波伝導度（コンダクタンス）による計測¹⁾が可能となって以来、病変部だけでなく正常の角層の検索、さらには有効性のたかい保湿剤の開発が、経験的な勘によらずとも、科学的に計測して、再現性よく行えるようになった²⁾。それだけにとどまらず、角層の細胞間脂質がバリア機能だけでなく、水分保持機能においても重要な役割を果たす³⁾といった基礎的な問題から、従来の臨床観察では手を出しえなかつた正常と異常との境の皮膚の病変の解析も可能となった。

たとえば、アトピー性皮膚炎の患者の病変のみられない、単に乾燥した、しかし、かゆみをおこしやすいアトピー性乾皮症の皮膚の部分では、正常人の皮膚とくらべると、角層の物質の自由な透過を許さないというバリア機能や、水分を保ち柔らかさ、滑らかさを与える角層の水分保持機能が低下しているということの証明もされた⁴⁾。

さらには、同じように皮膚が乾燥してかゆみで悩まされる老人性乾皮症（老人性掻痒症）では、角層のバリア機能は保たれており、水分保持機能のみが低下していること、すなわち、まったく異なった発症機序にもとづく皮膚の病変であることも生体計測工学的手法をもってして、はじめて証明がなされた⁵⁾。

思いもかけない分野の研究としては、このような

皮表角層の機能的な変化を追うことで、癬痕やケロイドといった真皮におこって創傷後の病変の状態すらも知りうる事が確かめられたことである⁶⁾。すなわち、かつては手術により侵襲的なサンプルの採取しか方法のなかった分野である皮内の病変にも、皮膚表面の角層の変化のみからも、迫り得たのである。

当然、治療面では、このような角層に水分を補う保湿剤の有効性の客観的評価を可能にただけではなく、そのような外用剤をながくつづけることで、一、二週間は塗布しなくとも角層は水分を保ち滑らかであることなど、生体計測工学的的方法の導入があって、私たちがはじめて知りえた情報がえられてきた。

このように、皮膚の性状の科学的・客観的評価ができるようになることは、現在の日本で問題化している、多くのこども、若者や老人の種々の疾患の発症機序の解明にも、重要な情報を提供しうる。とくに、こどもや若者の皮膚が環境のいろいろな刺激に過敏に反応しアトピー性皮膚炎や老人の皮膚で起こるさまざまな病変は、社会的にもきわめて重要な問題であるが、侵襲的な従来の方法では、まず幅広い対象へのアプローチはむずかしかった。

一方、非侵襲的な生体計測工学的的方法に関する研究は、決して十分とはいえない。むしろ、まだ緒についたばかりである。新しい方法の開発によって、思いも掛けない研究の発展が生じうることは、これまでの経験からも明らかである。今後の新展開を期

待するとともに、病的皮膚を対象とする皮膚科医にとっては、正常皮膚を対象に研究する化粧品科学者との協力が今後はますます重要になることを、強調し結論としたい。

参考文献

- 1) Tagami H et al. J Invest Dermatol 75:500, 1980.
- 2) Tagami H. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl. 185:29-33, 1994.
- 3) Imokawa G et al. J Invest Dermatol 87: 758-761, 1986.
- 4) Watanabe M et al. Arch Dermatol 127: 1689-1692, 1991.
- 5) Hara M et al. J Geriatr Dermatol 1: 111-120, 1993.
- 6) Suetake T et al. Arch Dermatol. In press (1996)

Five

Impedance Measurement for Evaluation of the Hydration State of the Skin Surface

HACHIRO TAGAMI

Department of Dermatology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

I. INTRODUCTION

The stratum corneum, which consists of about 20 tightly stacked layers of dry, flattened dead bodies of epidermal cells, called corneocytes, covers the whole surface of the human body. Although the stratum corneum is a thin proteinaceous membrane about 20 μm thick when dry, it plays a crucial role in maintaining our life in the atmosphere, because beneath it fully hydrated living tissues function to sustain our existence. The stratum corneum is such an effective barrier that it allows water loss only in amounts ranging between 0.2 and 0.5 mg/h/cm^2 , enabling human survival even in a dry environment. We can compare it to a quite efficient thin leather bag containing water that is placed in a dry environment. Thus, it is no exaggeration to say that the primary function of the epidermis is to produce the horny layer, a protective sheath that protects our body from desiccation and external invasion of various kinds [1].

In addition, the stratum corneum can stay soft and flexible in the usual ambient conditions, allowing free body movement without producing any cracking or fissuring on the skin surface. It is water that provides these dry stacked layers of dead epidermal cells with suppleness. In vitro studies with excised pieces of stratum corneum clearly show that they are flexible as long as they contain more than 10% water, but they become very hard and brittle when they are dehydrated [2]. Although there is always a water supply from the underlying living tissue in vivo, the superficial portion of the stratum

corneum may become dry and brittle in very dry ambient conditions. Complaints of dry skin have become very common in Japan with the westernization of our lifestyle and the longevity of the people; indeed, such complaints are particularly prevalent among elderly persons who mostly stay inside during the winter. One factor responsible for dry skin may be the wide use of efficient home heating devices, which accelerate the lowering of the ambient relative humidity in winter. Then roughness develops, as well as inflexibility, occasional fissures, and in some individuals even intractable pruritus, on otherwise normal skin. However, if we look closely at the skin, we can find that these changes are almost universal on the exposed areas of skin in everybody who lives in cold, dry climates.

II. METHODS FOR EVALUATING THE HYDRATION STATE OF THE SKIN SURFACE

As stated above, a dry, firm, rough, and brittle skin surface is induced by lack of water from the superficial portion of the stratum corneum, whereas a soft, smooth but tough skin surface is maintained as long as an adequate amount of water is contained in the stratum corneum. Thus, the scaly appearance observed in various skin lesions encountered in our everyday clinical work is due to the deficient functioning of pathological stratum corneum, which cannot hold enough water even in the usual ambient conditions. In contrast, the efficacy of various topical agents or cosmetics depends to some extent on their effectiveness in increasing the skin surface hydration state, which helps to recover softness and smoothness in dry skin.

In contrast to the ease of measuring the water content of the stratum corneum *in vitro*, until recently we have lacked adequate methodologies to assess the water content of the skin surface quickly and accurately without altering the test area *in vivo* (i.e., in a noninvasive way), although we know the importance of the hydration state of the exposed portion of the stratum corneum. Under urgent demands for such an approach, different modalities of techniques have been developed to measure the skin properties that are influenced by the water content of the horny layer. They include measurements of the electrical [3-10], microwave [11], mechanical [12,13], thermal [14], and spectroscopic properties [15]. Each method has its own merits and demerits. Among the most widely used techniques are those involving the measurement of skin impedance [16].

III. METHODS FOR MEASURING SKIN IMPEDANCE

Impedance (Z), the total electrical opposition to the flow of an alternating current, depends on two components, resistance (R) and the capacitance (C), and their relationship may be formulated as follows:

$$Z = [R^2 + (1/2 \pi fC)^2]^{1/2}$$

where f stands for a frequency of an applied alternating current. In the past, for reasons of technical simplicity, many researchers studied the impedance of human skin, which was modeled electrically as a resistor in parallel with a capacitor [17]. However, it has always been difficult to interpret the meaning of results so obtained in terms of skin physiology. Impedance changes in a very complex fashion with season, time, circumstances, and the electrode paste used [18]. Needless to say, the influence of these environmental factors is greatest on the stratum corneum among the various skin components. Tregear [19] speculated that when the skin surface is not deliberately hydrated, the reciprocal of specific impedance should be a measure of the hydration of its surface position. However, in general, these measurements have employed damp contact using electrode paste between the electrodes and the skin because of the high impedance of human skin, which is chiefly due to the properties of the stratum corneum. Undoubtedly such an approach has a great influence on the water content of the skin surface. Dry stratum corneum is a dielectric medium, a medium of weak electrical conduction. However, when it is moistened, there occurs a dramatic change in its electrical properties. Because water is strongly dipolar, the H_2O molecule combines easily with the structural components of the stratum corneum, rendering it more sensitive to the electrical field. Rather, starting from practical needs for in vivo methods of making relative measurements of the hydration state of the stratum corneum, various electrical methods have come out, utilizing this remarkable change in the electrical characteristics of the skin, which occurs with skin surface hydration.

In this chapter, I review various impedance methods developed for the assessment of the hydration state of the stratum corneum. Lévêque and de Rigal [16] have published a fine, extensive review of the characteristics, merits, and problems of different electrical impedance methods for studying skin moisturization. Although the description that follows may overlap frequently with theirs, I briefly discuss various aspects of these impedance methods before going into our own data.

A. General Principle

From theoretical viewpoint, we are still far from being able to explain clearly all the electrical changes occurring in the hydrated stratum corneum, because we still do not have enough basic information. Since the skin is not a homogeneous entity, we lack fundamental knowledge about the distribution of field lines inside the skin or about precise mechanisms of the electrical properties of each cutaneous component, including the stratum corneum.

At least three types of mediating structural component are presumed to be involved in the change of electrical properties of the stratum corneum that is

induced by hydration: (1) large structural components such as keratin chains and the embedding matrix protein, both of which have a dipolar moment, are made more movable by the plasticizing effect of water; (2) ions, in the inter- and intracellular spaces, can react to an applied electrical field and move with it; and (3) water molecules themselves can form a continuous network of hydrogen bonds, allowing the exchange of a proton between two radicals of the types OH_3^+ and OH^- .

The electrical characteristics of human skin are known to vary with the frequency of the measuring current. Upon determination of the impedance in human skin, at least three main dispersion zones are recognized: α -relaxation (0.1-1000 Hz) appears to be almost entirely located in the stratum corneum, since it disappears when the horny layer is stripped off with adhesive tape; β -dispersion (100 kHz-400 MHz) is due to bound water and is characteristic of most biological macromolecules; and γ -dispersion (5-15 GHz) is dependent on the dipolar relaxation of free water. Hereupon, I will discuss various impedance methods developed for the study of the stratum corneum in vivo based on the frequency of the measuring current.

Low Frequency Methods

Since the low frequency methods measure the properties of the whole thickness of stratum corneum (i.e., the low frequency current penetrates into the viable portion of skin), the distribution of the electrical field in the stratum corneum is simple. Galvanic skin responses can be prevented by working at very low current intensities (i.e., $<1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$). However, electrical measurements with direct current or with low frequency always suffer from technical difficulties such as polarization of the electrodes, influence of applied pressure of the electrode on the skin surface, and accumulation of transepidermally evaporated water beneath the electrodes. Various methods have been developed to overcome these difficulties.

Clar et al. [3] measured the impedance and relaxation time of the α -dispersion of the skin using a specially devised electrode assembly. The unique point but unavoidable inconvenience of their method in dealing with the above-mentioned problems is the use of a large electrode filled with a conductive joint liquid consisting of various proportions of polyethylene glycol/sodium chloride solution adjusted to the same partial pressure of water as the ambient relative humidity, so that the electrolytic junction does not disturb the equilibrium of water on the skin surface. This method has been used for assessment of the efficacy of various moisturizers and of the skin surface properties in various lesions. However, it is difficult to rule out definitely the influence of the joint liquid on the stratum corneum. Furthermore lengthy measurements and computerized techniques of calculation are required for evaluation of the effects of topical agents when relaxation parameters in the whole α -relaxation frequency region are determined.

For electrical resistivity measurements at 1 Hz, Campbell et al. [4] used a four-microelectrode probe designed to eliminate effects due to polarization, contact resistance, and sample geometry. However, the *in vivo* data are insufficient to ensure its actual application for the measurement of the water content of the stratum corneum. On the other hand, Serban et al. [7] devised a hollow electrode equipped with a fine grid maintained on the skin by a partial vacuum to solve these difficulties. By placing the second electrode in the mouth of each subject, they evaluated the effectiveness of several topical agents with capacitance and conductance measurements made at 1592 Hz. Recently, Dikstein et al. [9] reported good correlation between data obtained with their 16 Hz capacitance measuring instrument, using specially designed, gold-plated dry electrodes, and data from the method of 1 GHz dielectric probe measurements [11].

High Frequency Method

From impedance studies in dispersion zones in human skin, we have found that we can evaluate the hydration state of the skin surface quickly and quantitatively in a noninvasive way [5]. Although generally dielectric studies of the skin have shown that experiments conducted at higher frequencies provide information on deeper layers of the skin, our closely spaced dry electrodes appear to maintain the electric field in the superficial portion of the skin. Details of this method will be discussed later. Likewise, Lévêque and de Rigal [16] also reported good sensitivity to the water content of the skin surface of a similar instrument developed by them.

Very High Frequency Method

In contrast to α - or β -relaxation, which depends on the indirect phenomenon of electrolyte mobility, which in turn increases with water content, the dispersion zone γ observed at very high frequency is due to dipolar relaxation of free water itself. Jacques [11] measured the dielectric parameters at 1 GHz using an interdigitated electrode that enables the electric field only to a depth of 3 μm from the skin surface, thus affording a linear relationship between the electrical parameters and the water content of the stratum corneum. Despite its promising and good original data, further application of this instrument for clinical investigation or evaluation of the efficacy of topical agents has not been so extensively made.

B. Advantages of Method Described

Hereafter, I describe our own high frequency method, based mostly on our own data obtained using an instrument that measures skin conductance and capacitance separately, at 3.5 MHz [20]. This method is relatively free from the three main technical problems inherent to the impedance methods:

(1) the contact impedance between the electrode and the skin surface is minimized by a device that permits the application of the electrode with a reproducible pressure; (2) accumulation of water underneath the electrode resulting from transepidermal water loss is prevented by a short application time and by the use of the smallest electrode obtainable; and (3) because of the usage of high frequency current (3.5 MHz), there is no problem of polarization of the electrodes.

IV. THE MEASURING SYSTEM OF OUR HIGH FREQUENCY METHOD

The basic principle and calibration of the Skin Surface Hygrometer (IBS Company, Hamamatsu, Japan) can be found elsewhere [20]. The instrument operates at 3.5 MHz and serves as an automatic device for measuring skin conductance and capacitance. It consists of a main recording body and a long flexible cable, at the end of which a probe is attached (Figure 1). The skin probe consists of two concentric electrodes of 1 mm and 4 mm external diameter, respectively, separated by a dielectric. Because the probe is so small, investigators are able to minimize the occlusive effect of the electrode placed on the skin. A graduated spring mechanism is incorporated in the probe assembly to enable the same pressure to be applied to the skin each time. Measurement is completed automatically 3 seconds after application of the probe perpendicularly on the skin.

We can replace the conventional probe with a more sensitive one that contains a larger central electrode 2 mm in diameter; the sensitivity is three times greater than that of the conventional probe. According to Moseley et al. [21], who conducted a thorough technical assessment of the instrument using external standard circuits, there is an optimum region of operation with this equipment. Since many *in vivo* measurements performed by using the conventional probe on dry skin and even on normal skin placed in a cold environment with low relative humidities fall outside this region, it is advisable to use the sensitive probe in most cases, particularly for measurements on dry scaly skin. (Even using this probe, many of the values recorded on dry skin still tend to fall outside the optimum region except for those preceded by a special hydration procedure as described in Section VII).

In general, skin conductance and capacitance showed very similar behavior ($r = 0.0952$; $p < 0.01$). As mentioned below, the only exception is the palmoplantar skin surface, where the values of capacitance are disproportionately low compared with conductance.

Since the surface area of the electrode that is applied to the skin is made as small as possible, it is not difficult to obtain a good contact with the skin surface when it is moist, soft, and flexible. However, it is impossible to get a

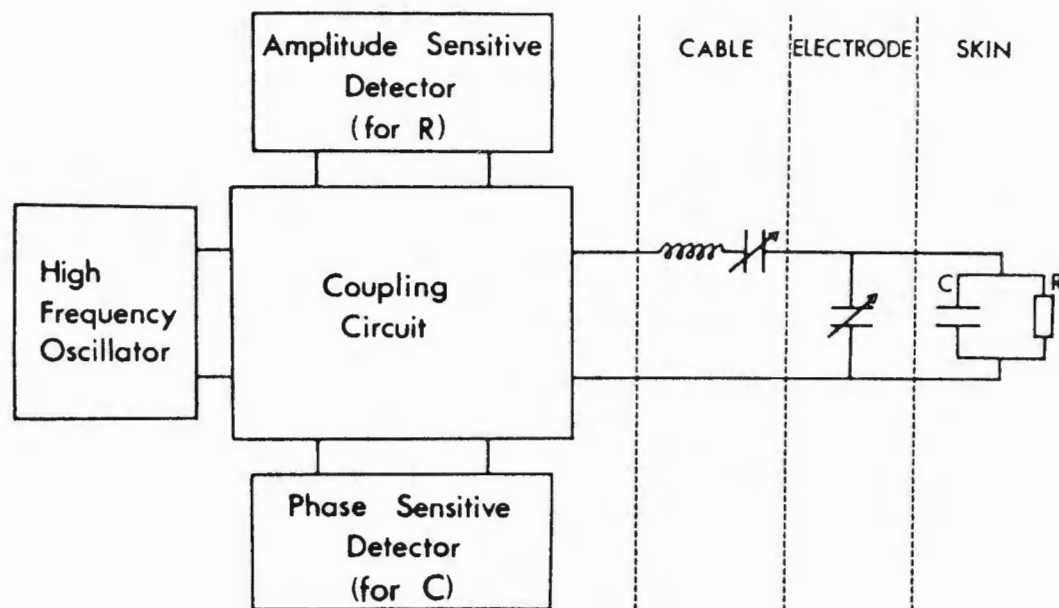


Figure 1 Block diagram of measuring circuit in which the skin is represented as a resistance and capacitance in parallel; see Masuda et al. [20] for more details. (From Ref. 5.)

sufficient fitting with irregularly contoured skin surface, particularly when the skin surface is dry and firm. Therefore, it should be kept in mind that *the recorded values tend to indicate a lower hydration state than the actual one when the measurements are performed on lesional skin covered by scales.*

V. MEASUREMENTS ON NORMAL SKIN

When the probe is gently placed on the skin, readings of conductance and capacitance show a rapid initial increase in proportion to the hydration state of the skin surface, followed by a gradual increase as the contact is maintained [5]. Since a marked initial increase in these parameters is observed when there is sweating in the test area, we surmise that the level of the initial increase represents the hydration state of the skin surface at the time of application of the probe and that the later slow increase is due to accumulation of water beneath the probe resulting from transepidermal water loss. Thus the instrument is set to hold at 3 seconds after application of the probe to allow readings.

Measured values sometimes vary greatly even between sites only slightly apart from each other, especially when the probe is applied to the sites rich in sweat glands such as the palms and the forehead. Therefore, it is advisable

to perform measurements at least three times in sites close together to get a mean value, rather than to record after only one, because even a small series can be completed in a short time.

There is generally a high correlation between conductance and capacitance ($r = +0.952$; $p < 0.01$). However, capacitance is more susceptible to qualitative changes in the stratum corneum—for example, on the palmoplantar stratum corneum, which is much inferior functionally as a skin barrier membrane to the stratum corneum of other areas, disproportionately low capacitance values are observed as compared with conductance. Judging from our preliminary study including *in vivo* and *in vitro* experiments of artificial hydration of the palmoplantar stratum corneum, we can conclude that conductance values seem to reflect more clearly than capacitance values the actual hydration change occurring in such skin. Thus, in most cases we have used conductance values alone as a representative parameter of the hydration state of the skin surface. The unit of conductance (G) is μmho [mho (U) is reciprocal to ohm (Ω), which is a unit of resistance (R), because there is the following relation between these parameters: $G = 1/R$].

A. Regional Variation

The measured values obtained from symmetrical sites of the body are very similar, but as mentioned above there is a large site-to-site difference even in the same region of the body. In general in healthy adult subjects the highest values are found on the forehead and the palms and the lowest values on the abdominal wall and the limbs [5,21]. Since the stratum corneum is exposed to the atmosphere, its surface hydration state is greatly influenced by the ambient relative humidity. Thus, covered areas such as trunk show much higher values than the exposed areas in the dry winter season due to the effect of thick, airtight clothes when the measurement is performed just after removal of the clothes.

In nine healthy male adults, aged between 23 and 42 years, we performed comparative measurements at 22 different sites in summer and winter, at least 5 minutes after the subjects were seated in the measurement room. In the summertime the room temperature was at 25–26°C and relative humidity between 46 and 62%, and in winter the room temperature was 21–23°C and relative humidity 21–35%. As clearly shown in Figure 2, much higher values were obtained in summer at all the sites, particularly on the face. Skin surface lipids, measured simultaneously, did not show any remarkable decrease in amount even in winter (data not shown). The high environmental relative humidity of the summer, and sweating (even an amount so small as to be invisible to the naked eye), are thought to be responsible for the high conductance values noted on the skin in the summertime. In the winter, despite

IMPEDANCE MEASUREMENTS

87

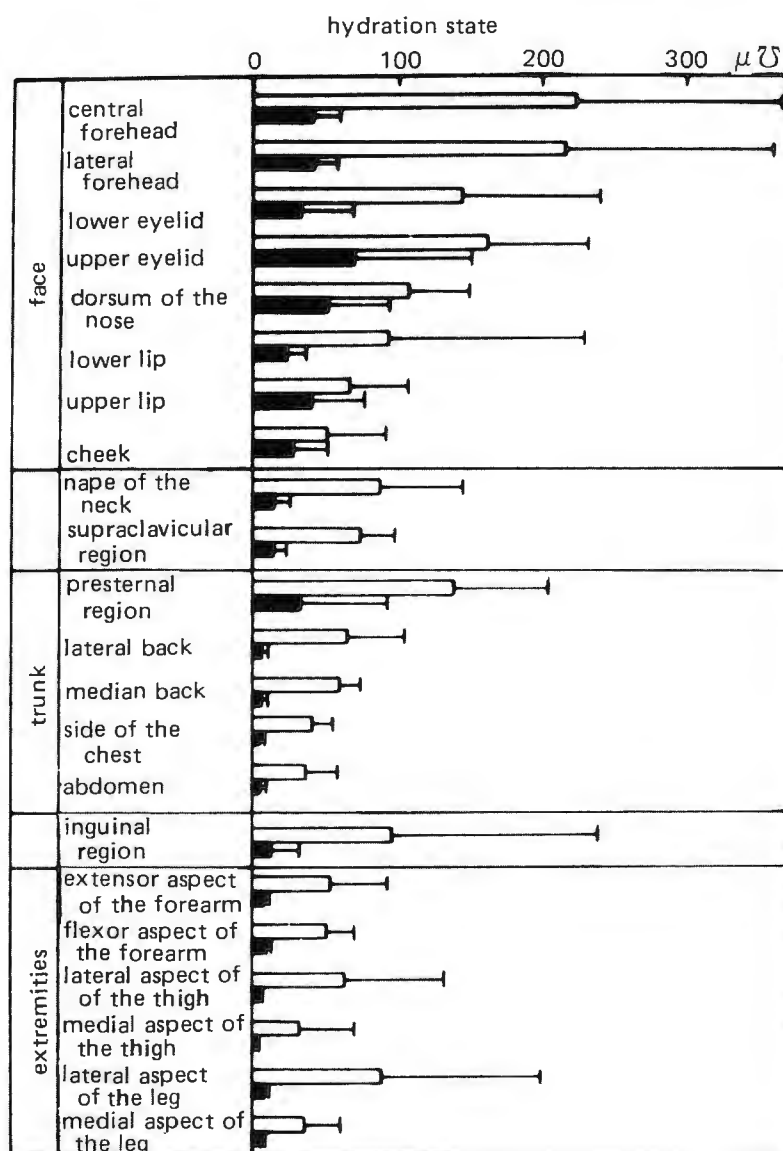


Figure 2 Regional variation in conductance values measured in nine healthy adults in summer (open columns) and winter (solid columns). Bars represent standard deviations.

the total absence of sweating, the skin of the face, neck, and presternal region still showed higher values than other regions. Since all these sites belong to seborrheic areas, it is presumed that the skin surface lipids exert a role in maintaining a winter hydration state higher than that in other areas.

B. Environmental Temperature and Relative Humidity

The influence of environmental factors on the skin is evaluated from the results of measurements carried out at the same site under various ambient conditions. For this purpose, we repeated the measurement at the same site on the flexor surface of the left forearm of a 23-year-old male subject in the same room at least twice a week over a year. Although the room was air-conditioned and kept under a relatively static condition, still there was some fluctuation in temperature, from 18 to 24°C, and in relative humidity, from 20 to 60%. The summarized data showed that there was a steady increase in conductance values with relative humidity, indicating that environmental humidity always influences the hydration state of the skin surface (Figure 3). According to Moseley et al. [21], a marked increase in conductance occurred when humidity rose above 60%.

In regard to the room temperature, rather constant readings were obtained between room temperature of 18 and 22°C; although no measurements were done below 18°C, we think that there might be no great difference in the recorded value. A steady increase in conductance was observed above 22°C. We surmise that this corresponds to the start of sweating, which of course is invisible clinically at this temperature.

C. Actual Water Content of the Stratum Corneum and Conductance Values

We can produce a change in water content *in vitro* only by placing horny tissue samples in hydration chambers with different relative humidities. Membranous stratum corneum can be isolated from normal skin obtained in the course of plastic surgery by the method of Kligman and Christophers [22]. Using such a sample, we confirmed that conductance definitely increases in proportion to the degree of hydration of the stratum corneum (Figure 4). However, the magnitude of the recorded values on such thin sheets of uniformly hydrated stratum corneum were much lower than those obtained in measurements *in vivo* [23]. When we increased the thickness of the stratum corneum by simply overlapping the sheets of membranous stratum corneum, or when we used a piece of much thicker plantar stratum corneum (callus) as a sample, higher conductance values could be obtained even though the water content was the same as before.

IMPEDANCE MEASUREMENTS

89

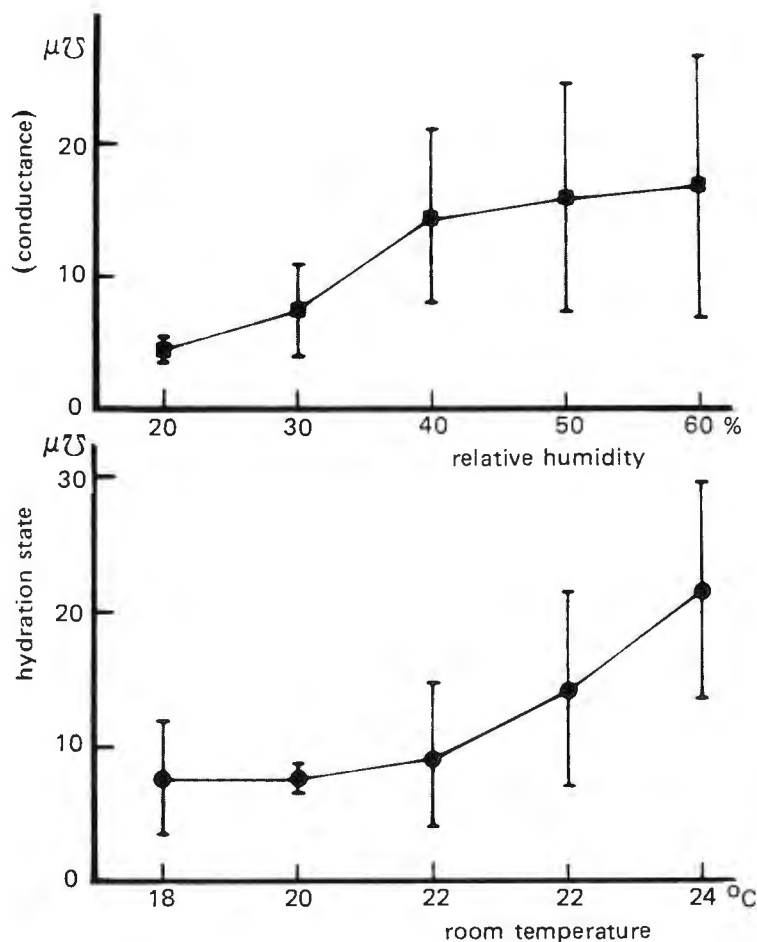


Figure 3 Correlation of the hydration state of skin surface with relative humidity and room temperature. Measurements were done at the same site of the flexor surface of the forearm of the same subject under different environmental conditions. Bars represent standard deviations.

The recorded values on the surface of whole-skin samples, 2 cm \times 2 cm, whose dermal side was kept moist while the skin surface was exposed to the atmosphere with different environmental relative humidities, were much higher than those measured on the membranous stratum corneum and comparable in magnitude to those obtained *in vivo*. These findings indicate that a uniformly hydrated isolated stratum corneum sample is not suitable as an *in vitro* hydration model for the *in vivo* stratum corneum, because *in vivo* the distribution pattern of water in the stratum corneum is not uniform; rather, there is expected to be a progressive decrease in hydration from the deepest portion, which directly faces the fully hydrated living tissue, to the superficial portion

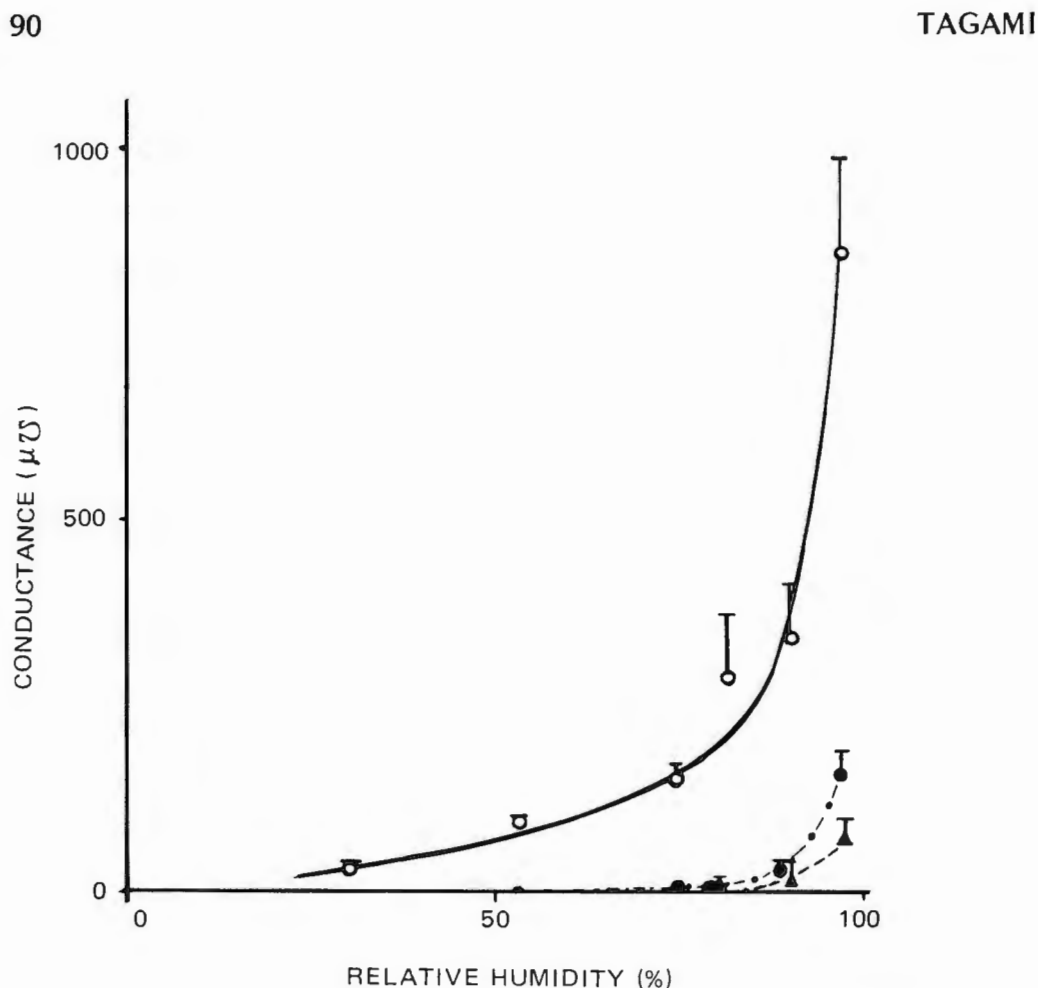


Figure 4 Relationship between water content of the stratum corneum and conductance. Measurements were performed on a single sheet (triangles), three overlapping sheets of membranous stratum corneum (solid circles), and a whole-skin sample whose dermal side was kept moist (open circles) in hydration chambers with different relative humidities. (From Ref. 23.)

exposed to dry ambient conditions. Recently using a simulation model of stratum corneum in which a gradient of water content closely resembling that noted in vivo is maintained, we have succeeded in demonstrating a clear linear relationship between conductance and water content that is quantitatively determined; in this case the lower surface of a sheet of membranous stratum corneum was placed over phosphate-buffered saline, whereas the upper surface was exposed to the ambient atmosphere (M. Obata and H. Tagami, unpublished data).

These observations suggest that the high frequency current actually penetrates deeper into the stratum corneum than we had expected from the "skin effect" observed in conductors operating at high frequencies.

D. Stripping of the Stratum Corneum

Removal of the horny layer by stripping with adhesive cellophane tape demonstrates clearly that the principal hydration detected by this method is that in the outermost portion of the stratum corneum. Since the stratum corneum as a whole is a rate-limiting barrier between fully water-saturated viable tissue and dry outer environment through which diffusion of water takes place as a purely passive process, we expected a gradual increase in water content with depth of the stratum corneum. In fact, the conductance value progressively increased as deeper layers of the stratum corneum were serially exposed by cellophane tape stripping, eventually reaching a certain high level, which presumably represents the water content of the fully hydrated viable epidermis (Figure 5). Transepidermal water loss (TEWL) measured simultaneously by Evaporimeter (ServoMed, Sweden) shows a similar progressive increase, since there is a steady decrease of water barrier from the skin surface as the horny layer is stripped.

Exactly the same pattern of increase in conductance can be demonstrated *in vitro* using the above-mentioned skin samples, whose dermal side is kept wet to maintain the simulated *in vivo* situation [23].

E. Relationship to Transepidermal Water Loss

The relationship of TEWL to skin surface hydration state is clarified by simultaneous measurements at various parts of the skin where no sweating is taking place. When the measurements were done in winter in 10 adult subjects at various sites of the body, excluding the face and palmoplantar regions, a significant positive correlation was found between the conductance values and the amount of evaporated water from the skin surface measured by Evaporimeter (Figure 6). These findings indicate that the very small amount of water that is continuously lost transepidermally has an effect on the skin surface hydration state in normal skin. Thus, we can easily imagine that even slight sweating greatly influences the skin surface hydration state; this will be often the case on the facial skin and palmoplantar skin.

It should be emphasized that the above-mentioned relationship holds true only on normal skin, where the function of the stratum corneum as a barrier is intact. As mentioned below, there is a totally opposite relationship between the hydration state of the skin surface and TEWL in scaly skin with a pathological horny layer that is deficient in both barrier and reservoir function for water.

F. Skin Surface Lipids

We can study the influence of skin surface lipids by depleting lipids from the intact skin surface. This was performed by attaching a cup containing ethyl

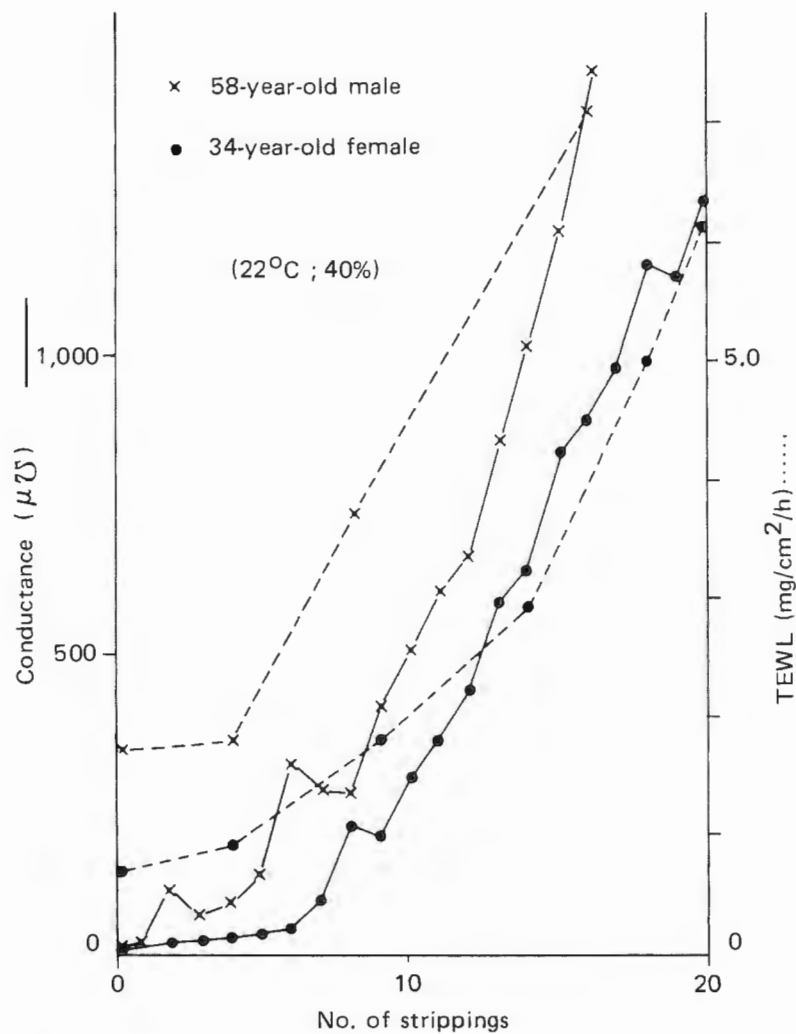


Figure 5 Increase in conductance (solid curves) and transepidermal water loss (dashed curves) with serial tape stripping of the horny layer from the flexor surface of the forearm of two healthy adults.

IMPEDANCE MEASUREMENTS

93

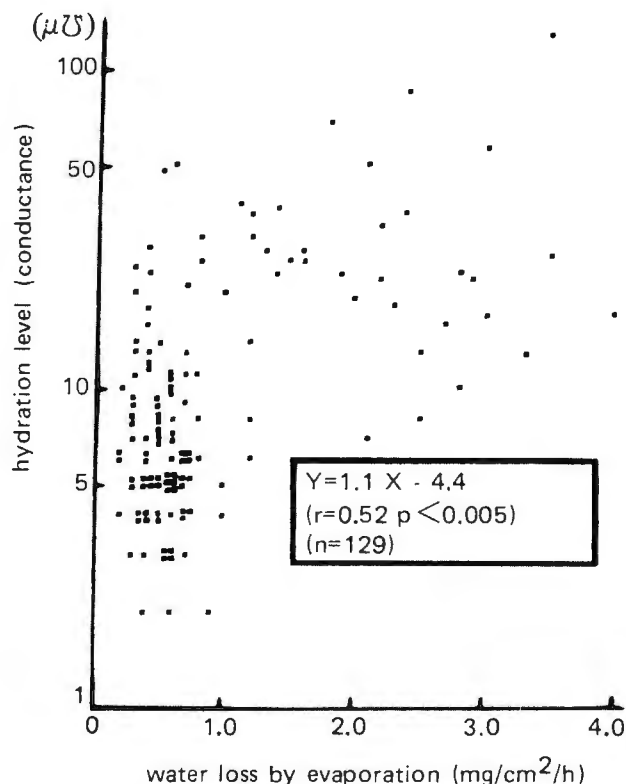


Figure 6 Relation between conductance and transepidermal water loss measured simultaneously in normal skin of 10 healthy male adults.

ether to the chest skin of two male adults aged 24 and 33 years for various periods of time. Subsequently the conductance was measured at 19°C room temperature and 55% relative humidity. Actual measurements were done 30 seconds after removal of the applied ether at the sites that appeared whitish and finely scaly.

As shown in Figure 7, the skin surface showed a marked decrease in conductance corresponding to the length of ether application; extraction for 3 minutes was required to reach a nadir. A similar but less prominent reduction in conductance values was observed when skin surface lipids were removed by placing filter paper in contact with the skin for 15 minutes.

We carried out the same procedure of lipid extraction by ether for 3 minutes on two subjects on the skin of the forehead, the cheek, and the flexor surface of the forearm. This removed 0.34 ± 0.10 , 0.34 ± 0.10 , and 0.21 ± 0.09 mg of skin surface lipids per square centimeter from the respective areas. We measured conductance and water loss by evaporation up until 60 minutes later, when fine scaly appearance of the treated skin became almost

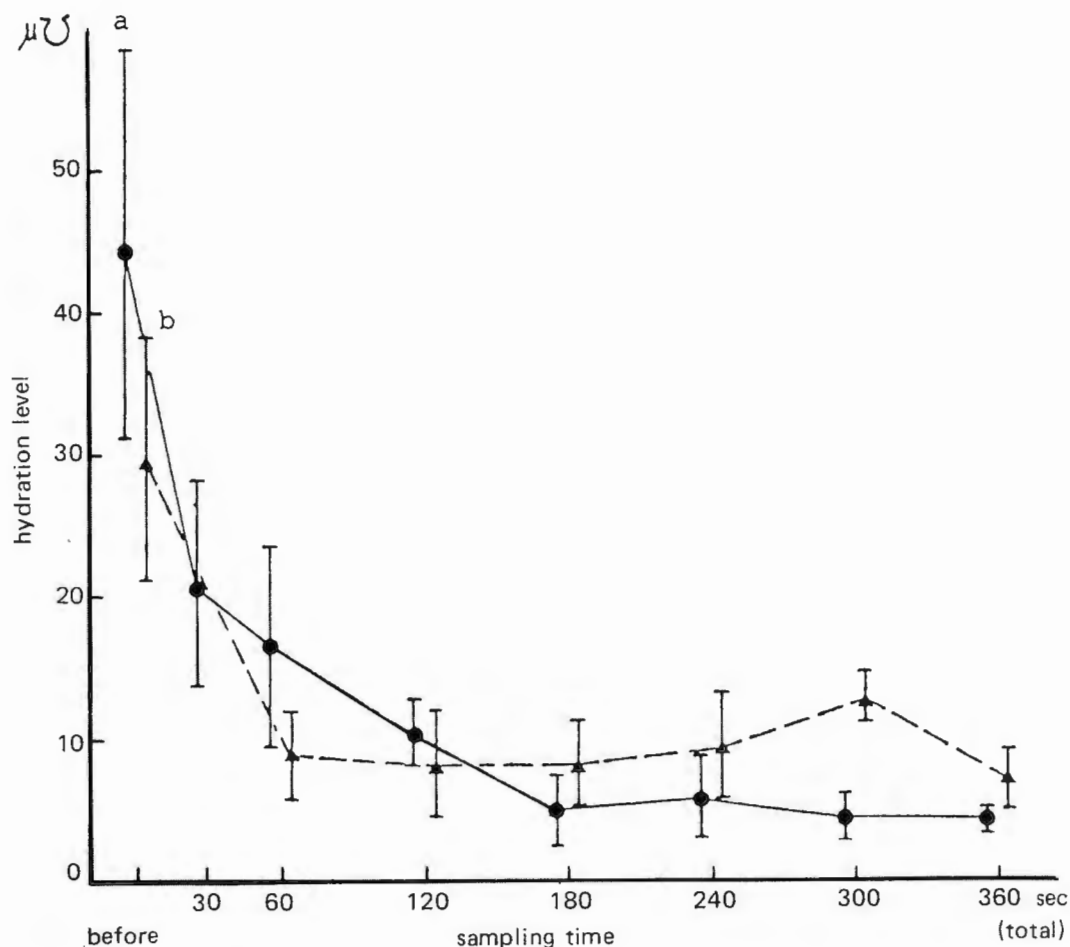


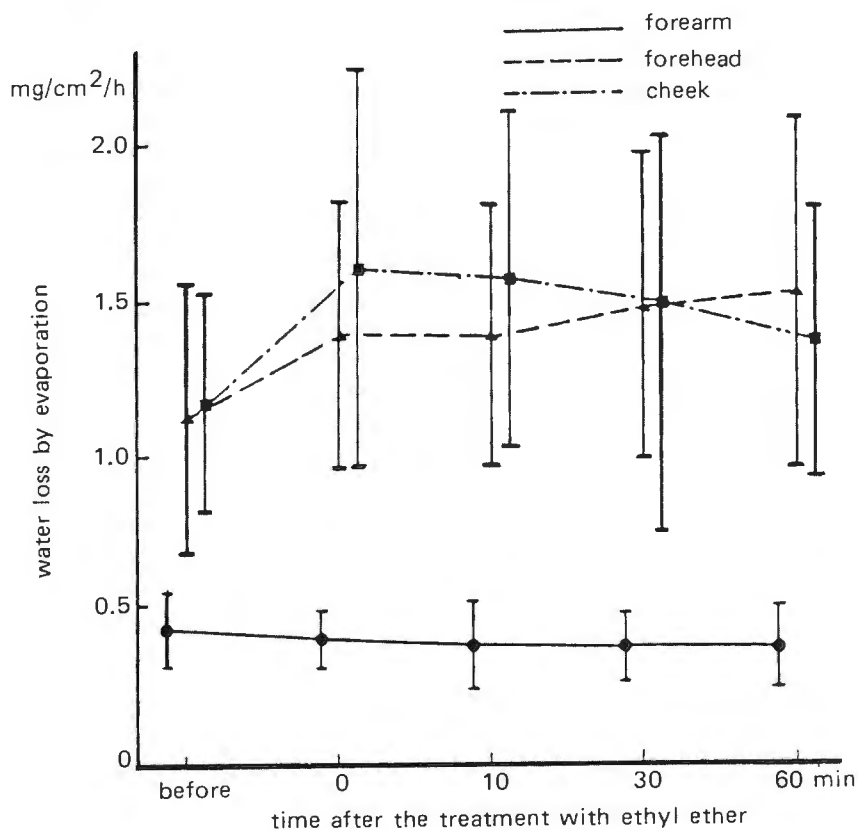
Figure 7 Decrease in conductance by lipid extraction from the skin surface of two healthy adults (*a* and *b*) with ethyl ether for various periods of time. Bars represent standard deviations.

undiscernible. After lipid extraction, water loss by evaporation increased slightly on the facial skin, whereas almost no substantial change was observed on the forearm, suggesting that skin surface lipids play a minor role as a skin barrier only on the seborrheic areas, inducing accumulation of evaporating water to somewhat increase skin surface hydration level (Figure 8*a*). In contrast, conductance values were reduced to half by lipid extraction for 3 minutes at all the treated sites, with recovery to the untreated levels being noted after 30 minutes on the facial skin, whereas a significant decrease still persisted on the forearm (Figure 8*b*).

These findings suggest that skin surface lipids chiefly derived from sebum play an important role in the maintenance of skin surface hydration of the face.

IMPEDANCE MEASUREMENTS

95



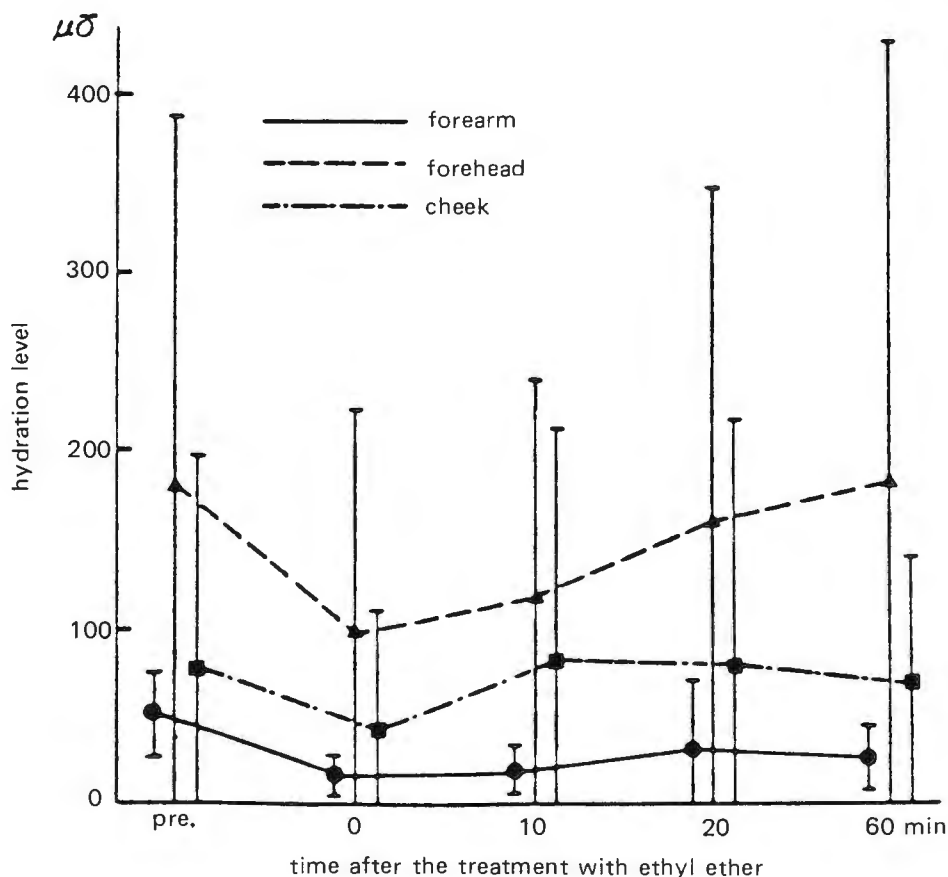
(a)

Figure 8 Change in transepidermal water loss (a) and conductance [hydration level] (b) following lipid extraction with ether for 3 minutes from the skin surface of the forehead, cheek, and flexor surface of the forearm measured in two subjects. Bars represent standard deviations.

This constitutes a sharp contrast to the report of Gloor et al. [24], who denied a decisive influence of skin surface lipids on horny layer moisture based on their findings with infrared spectroscopy. They evaluated the moisture content of the horny layer after inducing artificial hydration by the application of an occlusive film and water bath, which is distinct from the mode of our study, in which the skin was not subject to any hydrating procedure.

G. Sex and Age Differences

There is no marked sexual difference in conductance values when compared in the same age groups.



(b)

Figure 8 (Continued)

On the other hand, we find a definite difference in conductance between different age groups when we perform measurements in winter. (In summer such differences are obscured by an increased hydration state of the skin surface observed in everybody.) Though not based on large amounts of data, conductance values are generally high for the skin of babies. In contrast, they are remarkably low for the skin of children until prepuberal age. In particular, the skin of children is less hydrated on the face and trunk, reflecting low amounts of skin surface lipids due to poor sebum secretion before puberty.

As compared with the younger adult group (between 20 and 35 years), the elderly group (older than 60 years) tends to show lower conductance values. However, a statistically significant difference could not be found when we compared groups consisting of only 10 subjects each. The conductance values recorded on objectively xerotic skin of elderly individuals are, of

course, far lower than those of normal subjects. However, regardless of such a skin surface change, the skin of aged people in general shows lower TEWL values than the skin of young people. It is probably due to this more efficient water barrier function of the stratum corneum of aged skin that it tends to become drier in winter, when skin surface hydration chiefly depends on the amount of water lost through the stratum corneum rather than that contained in the ambient atmosphere.

VI. EVALUATIONS IN LESIONAL SKIN

Similar to the removal of the stratum corneum by tape stripping to expose viable epidermis as mentioned before, even a small scratch wound in the test area results in a marked increase in conductance and capacitance. In contrast, bullous lesions that are covered by an intact horny layer do not show any difference in electrical parameters from adjacent normal skin, even though there is accumulation of tissue fluids beneath each lesion.

Scaly lesions noted in various dermatoses always reveal lower conductance values than those recorded in the adjacent normal skin. However, simultaneously measured TEWL is usually higher than that in the latter. From the foregoing data obtained in normal skin, higher values of TEWL should indicate the presence of more water in such stratum corneum areas, and it seems paradoxical that such lesional skin associated with increased TEWL appears scaly even in usual ambient conditions. In fact, the pathological skin becomes dry and hard because the stratum corneum lacks the ability to bind water [25], and it should be pointed out that TEWL cannot be regarded as a direct reflection of water content in the stratum corneum in the case of scaly skin.

By performing simultaneous measurements of TEWL and cutaneous conductance in patients who had scaly lesions of various grades of severity, such as eczematous dermatitis or psoriasis, we obtained data indicating that there is an inverse relationship between these parameters—that is, between the water barrier function of the stratum corneum and skin surface hydration state (Figure 9).

A time-course study on skin in which the stratum corneum was removed by tape stripping also reveals this relationship clearly. Immediately after stripping of the stratum corneum, the TEWL is markedly high because there is no rate-limiting barrier membrane. At the same time, high conductance values were observed because of direct exposure of the moist viable epidermis. This concomitant elevation in two functional variables is noted only for the first few days, when the skin surface remained moist and inflamed. With the formation of crusty scales, however, these values begin to show a totally distinct behavior as noted in scaly lesions; that is, the conductance values

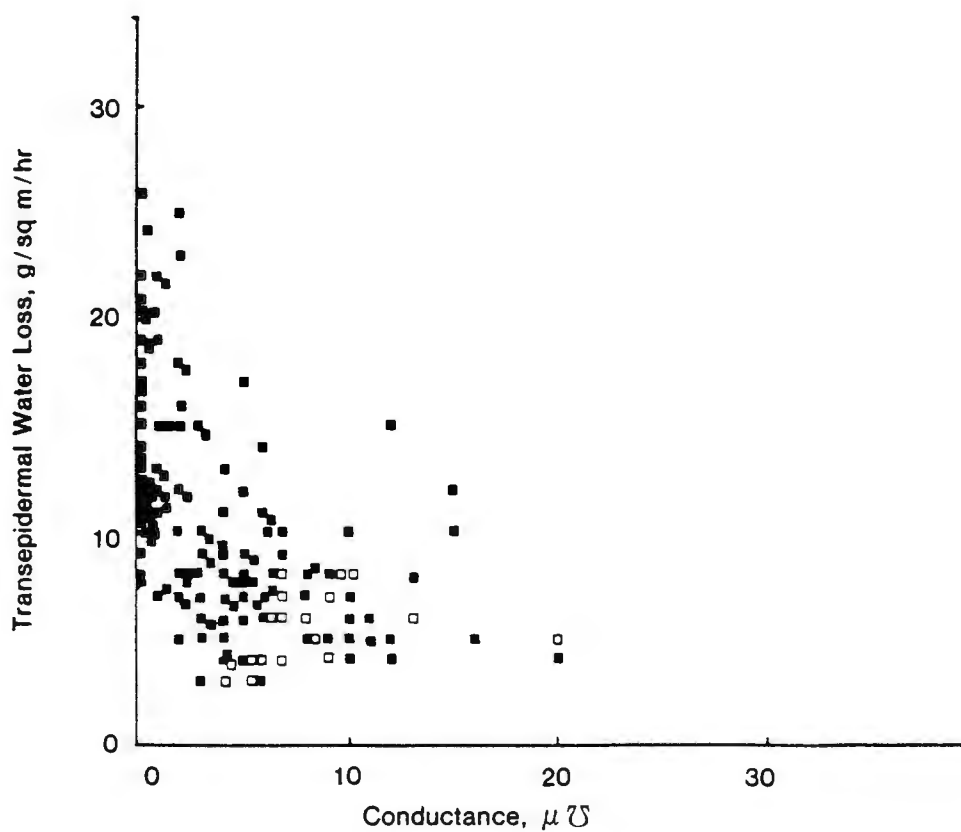


Figure 9 Relationship between transepidermal water loss and conductance in scaly lesions of various grades of severity and normal skin of patients with psoriasis (solid squares). Open squares represent values for healthy control subjects. (From Ref. 25.)

IMPEDANCE MEASUREMENTS

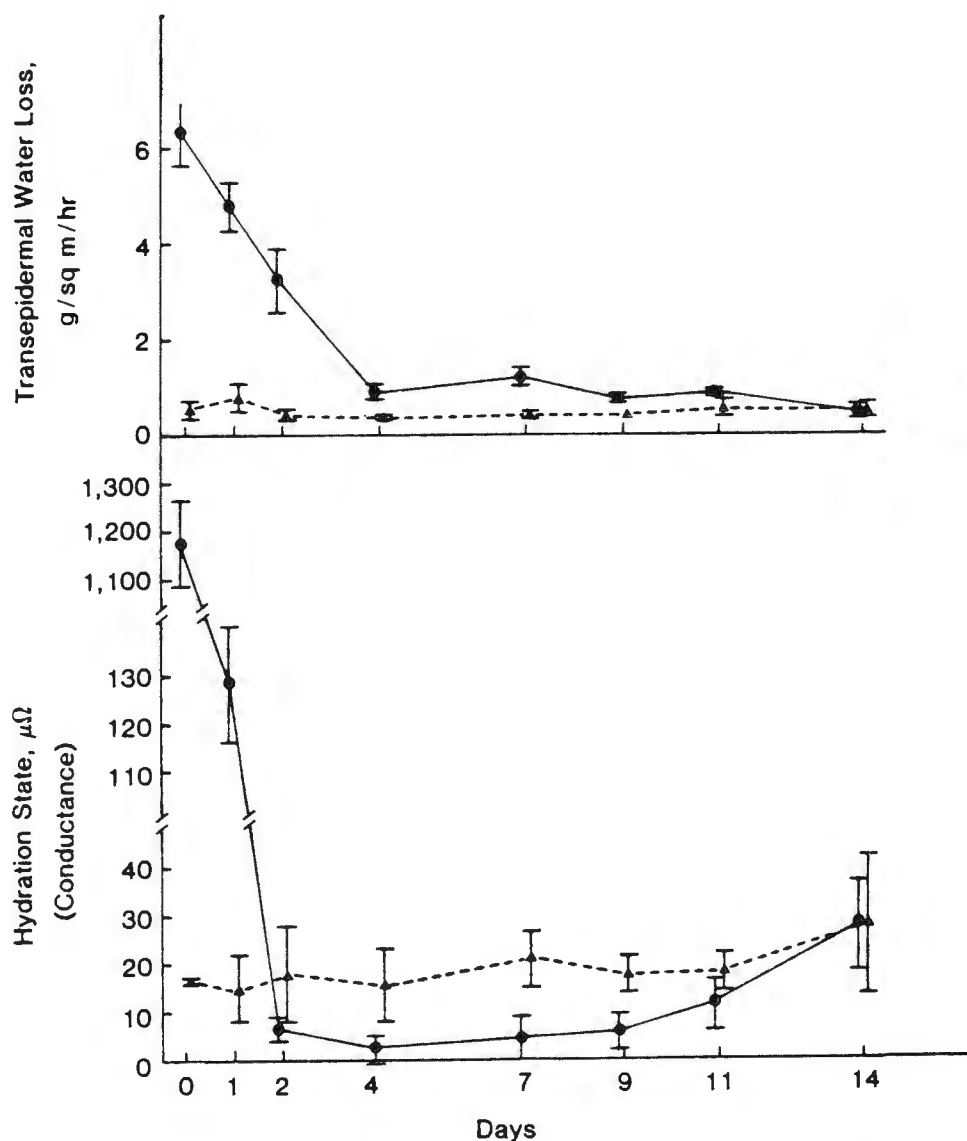


Figure 10 serial measurements of transepidermal water loss and skin surface hydration state after tape stripping of stratum corneum (solid curve with circles) as compared with values for adjacent normal skin (dashed line with triangles). Bars represent standard deviations. (From Ref. 25.)

become much lower than those of the adjacent normal control skin, while TEWL remains higher. These abnormal functional variables gradually returned to the levels of the adjacent normal skin about 14 days later when the stripped skin finally resumes almost normal appearance (Figure 10).

VII. WATER SORPTION-DESORPTION TEST OF THE SKIN IN VIVO

Recall that measurements repeated at the same site of the flexor surface of the forearm of the same subject showed great differences in recorded value in accordance with the change of the ambient relative humidity (Figure 3), suggesting that the principal hydration detected by the method employed is in the outermost portion of the stratum corneum, which is always under the influence of the relative humidity of the atmosphere. Therefore, it is not surprising that exogeneously supplied water induces a remarkable elevation in conductance value. This increase is not influenced by the presence of other electrolytes in the water applied because the skin surface is rich in various electroconductive substances. It is also uninfluenced by the length of application time, since by this method we measure only the water content of the superficial portion of the stratum corneum, which is quickly absorbed from the environment. The increase in water content induced by short-time application of water declines within a few minutes. Even in the hydration of the skin produced by soaking the forearm in a warm water at 42°C for 5 minutes, the associated increase in electrical parameters becomes unmeasurable within 15 minutes [5]. This is also the case after removal of occlusive dressings that have been applied as long as 24 hours.

Although using this instrument we can appreciate that the hydration state of scaly skin is low as compared with that of the adjacent normal skin, such a difference tends to become negligible under dry ambient conditions, since the water content in the superficial portion of the normal stratum corneum also decreases markedly under such conditions. Therefore, using electrical measurements, we devised a new test that provides much more extensive functional data on the hydration and dehydration kinetics of the stratum corneum in vivo; specifically, the test furnishes information of the hygroscopicity and water-holding capacity of the surface horny layer in a short time [26]. By this test we can clearly demonstrate the functional characteristics of pathological horny layer that produce various changes on the skin surface.

As presented in Table 1, the test procedure consists of electrical measurements before and after artificial hydration of the skin for 10 seconds; that is, measurements are performed on nontreated skin and just after blotting of

Table 1 Procedure of the Water Sorption-Desorption Test of the Skin in Vivo

1. Measure electrical parameters on the skin to obtain a prehydration level.
2. Apply a droplet of distilled water or saline solution on the test area for 10 seconds.
3. Measure electrical parameters immediately after blotting applied water with a pad of gauze. The difference between the prehydration level and the post-hydration level becomes the hygroscopicity of the stratum corneum of the test area.
4. Repeat the measurement every 30 seconds until 120 seconds after blotting out of applied water. The water desorption curve obtained from the values thus recorded provides the basis for the analysis of water-holding capacity of the stratum corneum of the test area by a computer.^a

^aDesorption rate constant for water can be calculated from $W = W_{\max} e^{-\lambda t}$, where W stands for hydration level at a certain period of time (t) after blotting of the applied water droplet and λ is the desorption rate constant.

applied water with a pad of gauze, to obtain data about the hygroscopicity of the skin surface. This procedure is repeated at 30 second intervals until 2 minutes has elapsed to evaluate the ability, which we designate as "water-holding capacity," of the stratum corneum to retain the absorbed water. Since the whole procedure takes only 2 minutes, we can easily repeat the test several times at nearby areas to confirm reproducibility as well as to obtain mean values.

In vitro kinetic studies on water sorption-desorption by human stratum corneum gave information on the existence of at least two species of water in the stratum corneum [27]: rapidly sorbed and desorbed water is an energetically bound water, playing a crucial role in plasticizing the stratum corneum, whereas slowly sorbed and desorbed free water is a nonenergetically bound pool of bulk liquid water that is absorbed up to 12 times dry weight of stratum corneum until the tissue begins to break down mechanically, which is clinically noted as maceration of the skin.

In regard to bound water fraction, we have recently found, using differential scanning calorimetry, that there is tightly bound primary water amounting to about 5 mg per 100 mg of dry stratum corneum in every stratum corneum sample, as well as less tightly bound secondary water, which is present in much smaller amounts in pathological stratum corneum than in normal stratum corneum—for example, 31.7 mg/100 mg of dry scales from senile xerosis and 27.2 mg/100 mg of dry psoriatic scale as compared with

38.2 mg/100 mg of dry normal stratum corneum from glabrous skin and 37.3 mg/100 mg of dry normal plantar stratum corneum [28].

A. Measurement on Normal Skin

Normal skin shows a marked increase in conductance to high frequency current just after blotting of applied water in the sorption-desorption method. Most of this increase is lost within 30 seconds under the usual ambient conditions, followed by a gradual return to the prehydration level over 2 minutes. It is reasonable to presume that the measurements of water content in the stratum corneum in our test are chiefly concerned with the amount of rapidly gained and lost "bound water" in the stratum corneum.

Since the values obtained during the desorption process can be plotted in an almost straight line on a semilogarithmic graph, the water desorption curve is approximated to an exponential curve, $W = W_{\max} e^{-\lambda t}$, where W stands for a hydration level at a certain period of time (t) after blotting of the applied water droplet and λ is the desorption rate constant for water (Figure 11). The value reflects the ability of the stratum corneum to retain absorbed water. For example, if the stratum corneum is normally efficient in holding water, the desorption rate constant is low, while if the stratum corneum lacks such ability, as scaly lesions do, desorption becomes very high.

The stratum corneum is presumed not to be uniform in function throughout its thickness. The desquamating, effete, superficial portion should be less efficient functionally than the newly formed deeper portion. This presumption can be ascertained by experiments performed on the midportion of the stratum corneum, which is exposed by partial stripping [26]. Much higher hygroscopicity is clearly noted in the midportion of the epidermis exposed by partial stripping of the horny layer by adhesive tape (Figure 12). This seems to be due to a deficit in low-molecular-weight, water-soluble hygroscopic substances that probably are derived from the keratohyaline granules of the viable epidermis (i.e., the so-called natural moisturizing factor, which may be leached out from the skin surface by washing or by taking baths or showers).

We also used the sorption-desorption method to investigate the hydration characteristics of the stratum corneum of grafted skin [29]. The results showed that skin grafted to sites other than the face maintained a functional similarity to normal skin surrounding the donor site. However, in skin grafted to the face, the functions of the stratum corneum, as measured in terms of hydration state, increased, and this was associated with an improved water-holding capacity that probably results from the effect of abundant sebum and sweat excretion in adjacent facial skin.

IMPEDANCE MEASUREMENTS

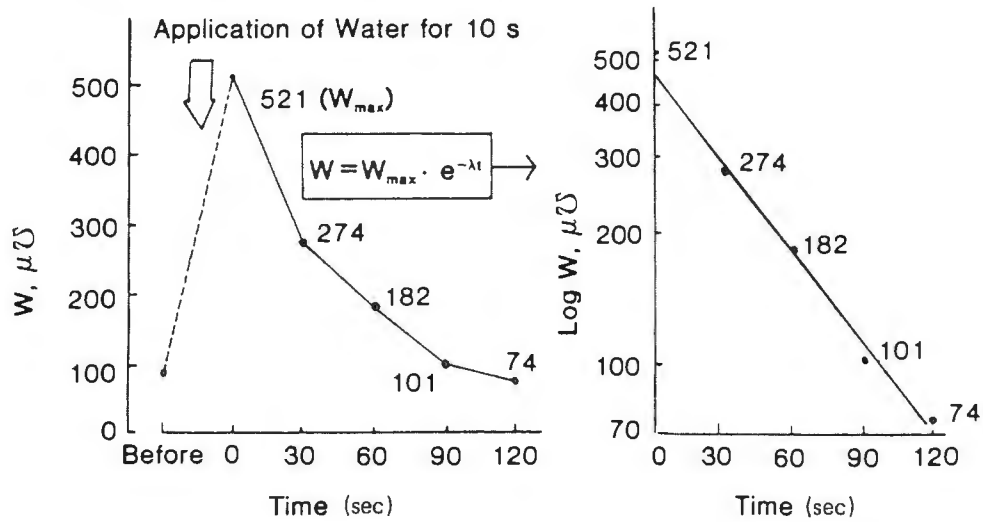


Figure 11 Plot of results of in vivo water sorption-desorption test performed on normal skin. Time course of water desorption approximates to exponential curve, since measured values can be plotted in a straight line on a semi-logarithmic graph. (From Ref. 25.)

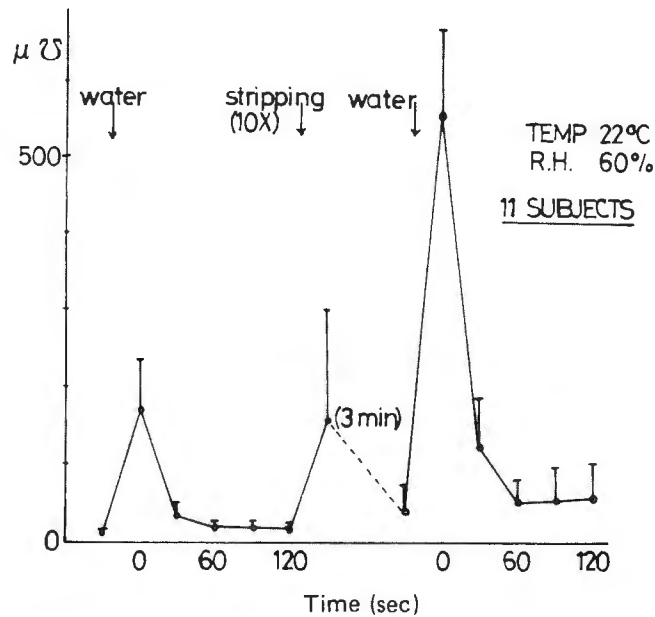


Figure 12 Plots of results of a water sorption-desorption test on normal skin surface and a test repeated 3 minutes after adhesive tape stripping of the horny layer 10 times. Bars represent standard deviations. (From Ref. 26.)

B. Measurement on Lesional Skin

All the functional parameters measured on scaly skin are invariably lower than those on the adjacent normal skin. In most cases the prehydration values on scaly skin are very low regardless of the background disorders, and the differences between scaly lesions and normal skin become much more apparent at the reading taken immediately after the blotting of water, indicating lower hygroscopicity of scales.

These impaired functional parameters obtained on scaly skin correlate well with the clinical assessment of severity of the lesions. Those accompanied by thick scales show more prominent functional impairment than thin scaly lesions (Figure 13).

By this method we could ascertain that in pityriasis alba, which is a hypopigmented patch on the face of children, the stratum corneum is functionally deficient in a fashion similar to that noted in fine scaly lesions [30]. These findings correspond to the scanning electron microscopical observation of morphological changes suggestive of a keratinization abnormality probably induced by increased turnover of the epidermis, which could not be clearly detected by previous histological observation. These functional changes suggest that the condition is similar to a dermatitic change and that its hypopigmentation may be due to postinflammatory mechanisms.

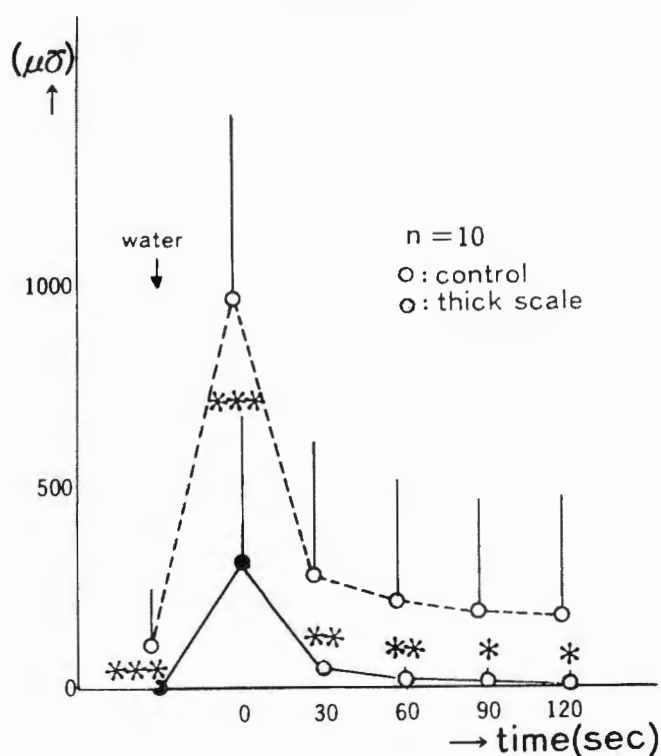
We can also follow the improvement of the lesions effectively treated by various agents by performing the test at a certain interval. As the scaly lesions begin to improve with treatment, the hygroscopicity of the lesional horny layer at first increases. This trend becomes more apparent, and finally, when the lesion has regressed completely, water-holding capacity returns to a normal level [26].

Crusty lesions, where the skin surface is covered by desiccated tissue fluid, also show decreased hygroscopicity as well as decreased water-holding capacity; the water-holding capacity of crusts is better than that of fine scaly skin (Figure 14). In contrast, bullous lesions, where the intact stratum corneum covers lesional tissues with accumulated tissue fluids, do not show any remarkable aberration in test results as compared with the surrounding normal skin.

C. Evaluation of the Efficacy of Moisturizing Agents

The sorption-desorption test is applicable to assay for the moisturizing effect of various topical agents. Immediately after application of these agents, the skin surface shows an increase in conductance value depending on the water contained in the agents; thus no initial increase is observed after application of

IMPEDANCE MEASUREMENTS



(a)

Figure 13 Plot of results of a water sorption-desorption test performed on scaly lesions. Lesions with thick scales (a) show much decreased parameters over those with thin scales (b). Bars represent standard deviations. (Measurements were performed using the sensitive probe.)

petrolatum. This is followed by a rapid decrease due to evaporation of excess water from the skin surface. Thereafter, the conductance values are maintained at a certain increased level according to the efficacy of the agents as noted in the example shown in Figure 15.

The efficacy of the topical agents can be analyzed from the results of a test performed on treated versus untreated sites. The test panel should consist of at least 10 subjects. We repeat the test in a 4 cm \times 4 cm skin area before and several hours after application of 20 μ l of each agent. According to the efficacy of the topical agents, there is an increase in hygroscopicity as well as water-holding capacity of the stratum corneum at the site treated with topical agents (Figure 16).

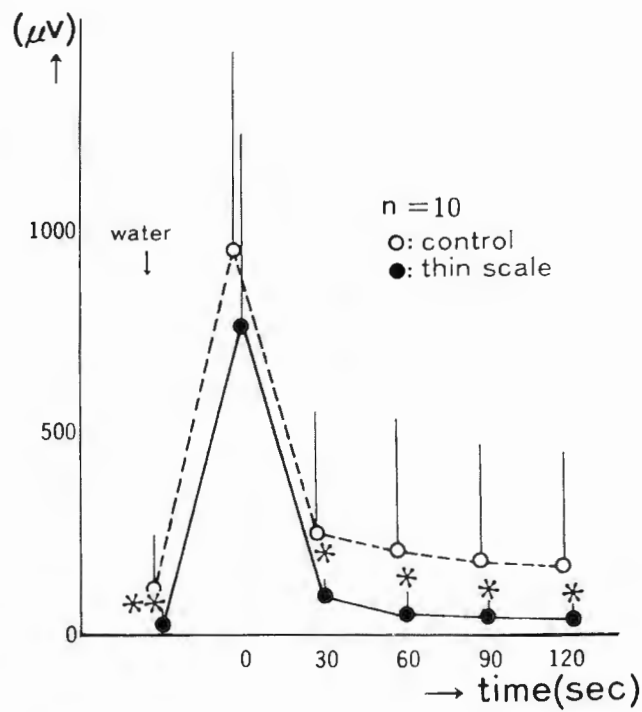


Figure 13 (Continued)

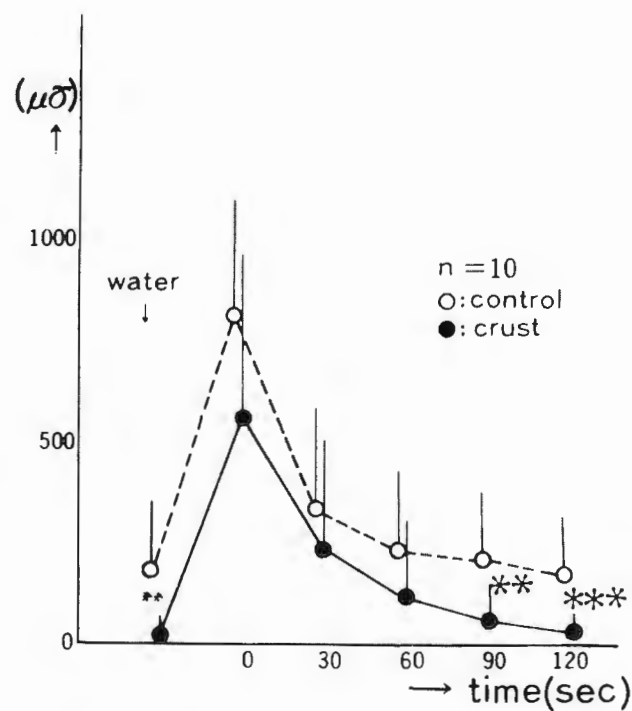


Figure 14 Plot of results of a water sorption-desorption test carried out on crusty lesions. Bars represent standard deviations. (Measurements were performed using the sensitive probe.)

IMPEDANCE MEASUREMENTS

107

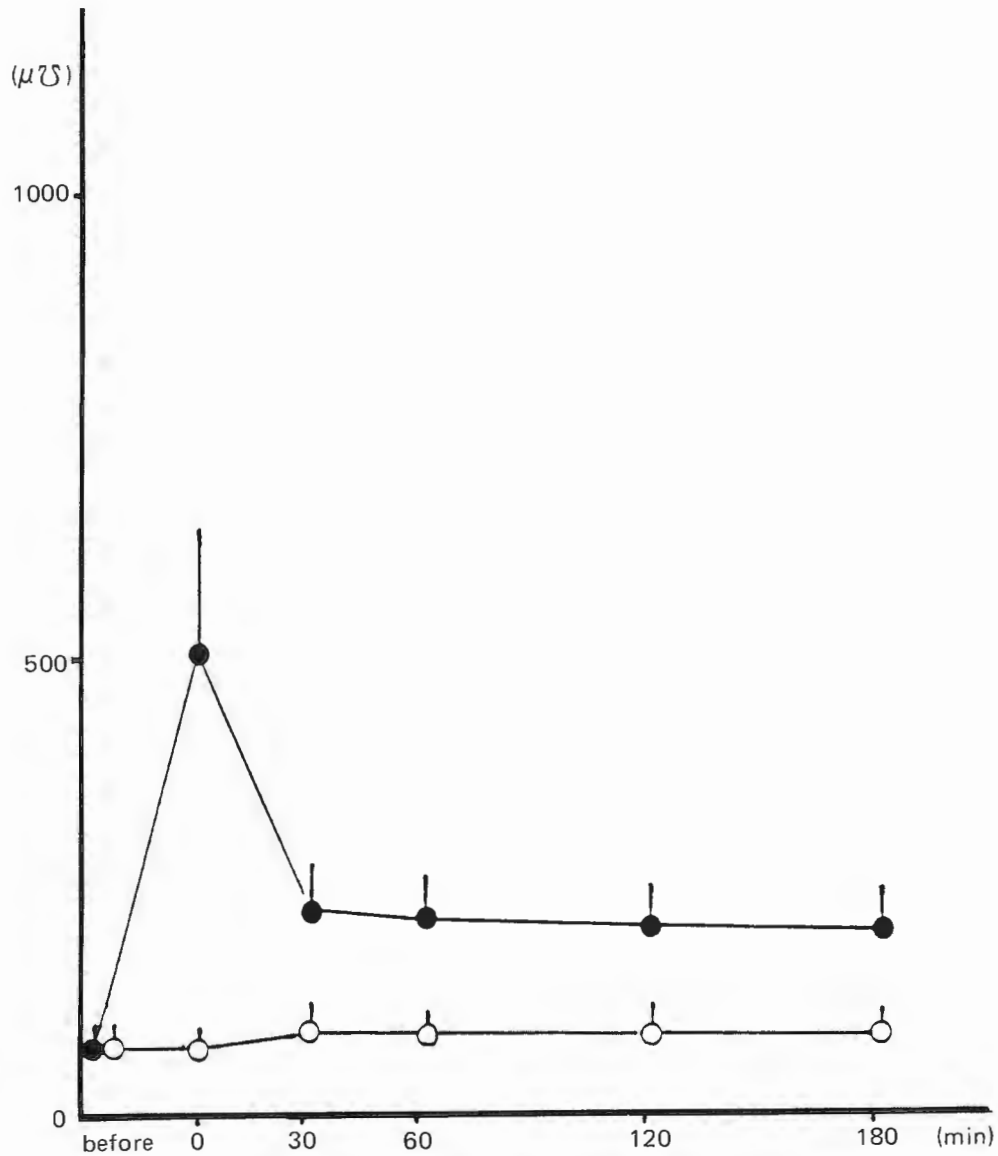


Figure 15 Changes in conductance values in normal skin induced by application of a proprietary hand cream containing 40% glycerol (solid circles) as compared with nontreated skin (open circles). Bars represent standard deviations. (Measurements were performed using the sensitive probe.)

108

TAGAMI

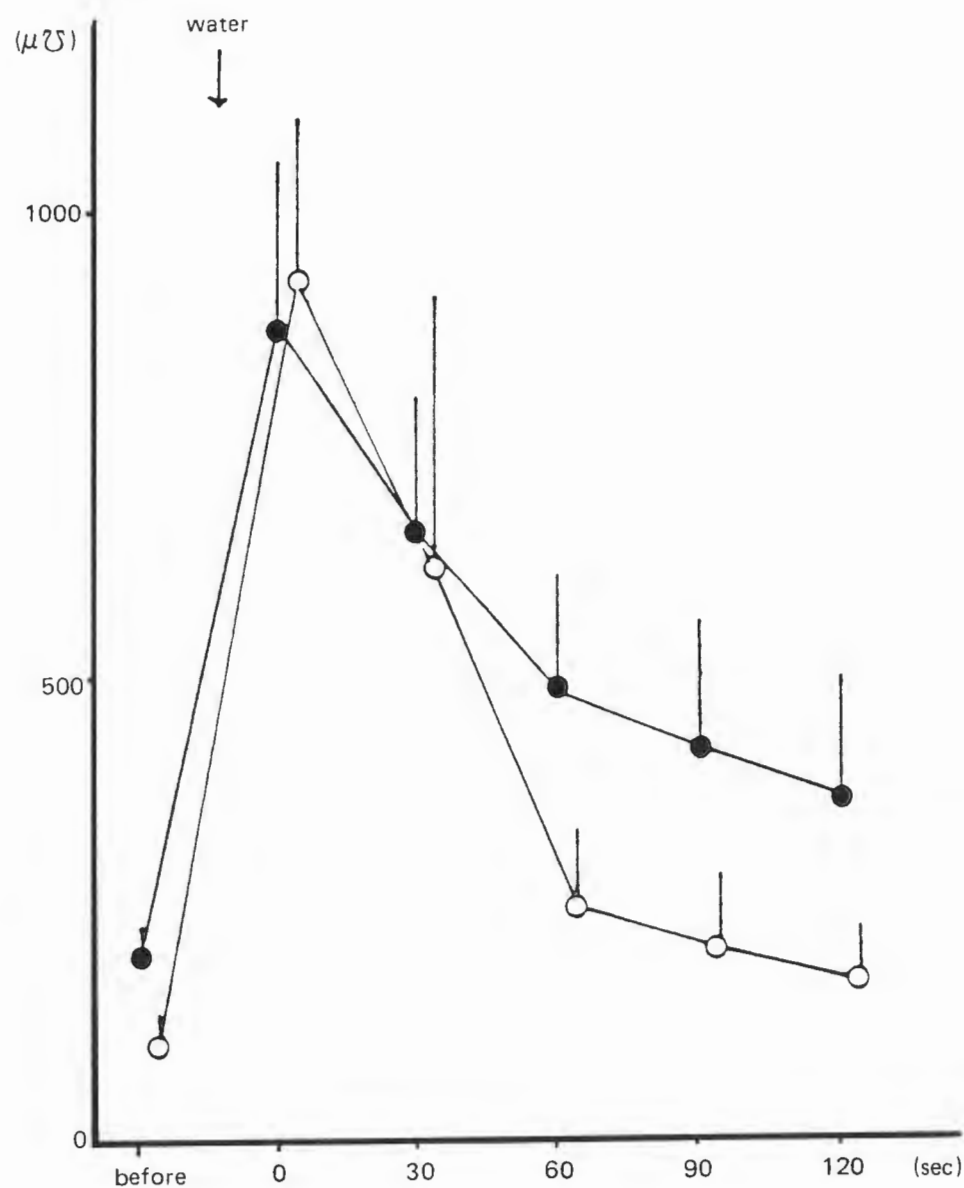


Figure 16 Plot of results of a water sorption-desorption test in vivo performed 3 hours after application of a proprietary hand cream containing 40% glycerol on normal skin (solid circles). Enhancement of water-holding capacity of the stratum corneum is apparent compared with nontreated skin (open circles). Bars represent standard deviations. (Measurements were performed using the sensitive probe.)

VIII. CONCLUSION

As mentioned repeatedly, the deeper portion of the stratum corneum is always well hydrated because of sufficient water supply from the underlying viable epidermal tissue and is presumed to be relatively stable. Therefore, this portion of the stratum corneum does not give rise to any serious problems, as long as the skin is normal. On the other hand, the superficial portion of the stratum corneum, which is always under the influence of various exogeneous or endogeneous factors, easily develops firm and brittle skin surface changes whenever its hydration state is reduced, or whenever there is any functionally deficient area of pathological stratum corneum that is unable to retain enough water even in the usual ambient conditions. In this regard, the above-discussed impedance method using high frequency current is quite suitable for the quantitative assessment of the hydration state of such a portion of the stratum corneum.

Since the results obtained are greatly influenced by the state of attachment of the electrodes to the skin, it is difficult to ensure that the same pattern of attachment is always attainable. It is particularly difficult to get a good contact when the skin surface is dry and scaly. Therefore, we should always bear in mind the tendency to get lower recorded values than the actual ones, and we should cautiously analyze the data obtained. Despite the presence of shortcomings, this is a convenient, noninvasive method to assess the hydration state of the skin surface rapidly and quantitatively. In particular, the feasibility of performing the water sorption-desorption test *in vivo* provides us a valuable chance to analyze the functional characteristics of the skin surface in a short period of time.

ACKNOWLEDGMENT

I am grateful to all my colleagues, particularly Drs. M. Obata and Y. Tokudome of the Department of Dermatology, Tohoku University School of Medicine, and K. Yoshikuni, Y. Iwase, and K. Inoue, and S. Urano-Suehisa (Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine). This work is supported by a grant-in-aid for scientific research from the Ministry of Science, Education, and Culture of Japan (#61870041).

REFERENCES

1. A. M. Kligman, The biology of the stratum corneum. In: *The Epidermis*, W. Montagna and W. C. Lobitz, Eds. Academic Press, New York, 1964, pp. 387-433.
2. I. H. Blank, Factors which influence the water content of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* 18:433 (1952).

3. E. J. Clar, C. P. Her, and C. G. Sturelle, Skin impedance and moisturization. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 26:337 (1975).
4. S. D. Campbell, K. K. Kraing, E. G. Schibli, and S. T. Momii, Hydration characteristics and electrical resistivity of stratum corneum using a non-invasive four-point electrode method. *J. Invest. Dermatol.* 69:290 (1977).
5. H. Tagami, M. Ohi, K. Iwatsuki, Y. Kanamaru, M. Yamada, and B. Ichijo, Evaluation of the skin surface hydration in vivo by electrical measurement. *J. Invest. Dermatol.* 75:500 (1980).
6. V. Wienert, G. Hegner, and H. Sick, Ein Verfahren zur Bestimmung des relativen Wassergehaltes des Stratum corneum der menschlichen Haut. *Arch. Dermatol. Res.* 270:67 (1981).
7. G. P. Serban, M. S. Henry, V. F. Cotty, and A. D. Marcus, In vivo evaluation of skin lotions by electrical capacitance. II. Evaluation of moisturized skin using an improved dry electrode. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 32:421 (1981).
8. A. Triebkorn, M. Gloor, and F. Greiner, Comparative investigations on the water content of the stratum corneum using different methods of measurement. *Dermatologica*, 167:64 (1983).
9. S. Dikstein and P. G. Bercovici, Measurement of skin surface capacitance at 16 Hz and at other frequencies. *Bioeng. Skin*, 1:357 (1985).
10. L. Aubert, P. Antoine, J. L. Lévêque, and J. de Rigal, In vivo relationship between human stratum corneum extensibility and electric conductance under influence of cosmetics. *Bioeng. Skin*, 1:359 (1985).
11. S. L. Jacques, A linear measurement of the water content of the stratum corneum of human skin using a microwave probe. *IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Conf.* 180 (1979).
12. M. S. Christensen, C. W. Hargens, S. Nacht, and E. H. Gans, Viscoelastic properties of intact human skin: Instrumentation, hydration effects and the contribution of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* 69:282 (1977).
13. R. O. Potts, D. A. Christmas, Jr., and E. M. Buiras, Jr., The dynamic mechanical properties of human skin in vivo. *J. Biomech.* 16:365 (1983).
14. A. Dittmar, M. C. Martini, L. Planchette, and J. Lotte, In vivo and in vitro measurement of the skin water content by thermal conductivity. *Fifth International Symposium on Bioengineering and the Skin*, Besançon, France, 1983.
15. R. O. Potts, D. B. Guzek, R. R. Harris, and J. E. McKie, A noninvasive, in vivo technique to quantitatively measure water concentration of the stratum corneum using attenuated total-reflectance infrared spectroscopy. *Arch. Dermatol. Res.* 277:489 (1985).
16. J. L. Lévêque and J. de Rigal, Impedance methods for studying skin moisturisation. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 34:419 (1983).
17. R. T. Tregear, *Physical Functions of Skin*. Academic Press, London, 1965, p. 53.

18. T. Yamamoto and Y. Yamamoto, Analysis for the change of skin impedance. *Med. Biol. Eng. Comput.* 15:219 (1977).
19. R. T. Tregear, The interpretation of skin impedance measurements. *Nature*, 205:600 (1965).
20. K. Masuda, M. Nishikawa, and B. Ichijo, New methods of measuring capacitance and resistance of very high loss materials at high frequencies. *IEEE Trans. Instrum. Meas.* IM-29:28 (1980).
21. H. Moseley, J. S. C. English, G. M. Coghil, and R. M. MacKie, Assessment and use of a new skin hygrometer. *Bioeng. Skin*, 1:177 (1985).
22. A. M. Kligman and E. Christophers, Preparation of isolated sheets of human stratum corneum. *Arch. Dermatol.* 88:702 (1963).
23. H. Tagami and K. Yoshikuni, Evaluation of the hydration state of the stratum corneum in vitro by electrical measurement. *Bioeng. Skin*, 1:93 (1985).
24. M. Gloor, U. Willebrandt, G. Thomer, and W. Kupferschmid, Water content of the horny layer and skin surface lipids. *Arch. Dermatol. Res.* 268:221 (1980).
25. H. Tagami and K. Yoshikuni, Interrelationship between water barrier and reservoir functions of pathologic stratum corneum. *Arch. Dermatol.* 121:642 (1985).
26. H. Tagami, Y. Kanamaru, K. Inoue, S. Suehisa, F. Inoue, K. Iwatsuki, K. Yoshikuni, and M. Yamada, Water sorption-desorption test of the skin in vivo for functional assessment of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* 78:425 (1982).
27. R. L. Anderson, J. M. Cassidy, J. R. Hansen, and W. Yellin, Hydration of stratum corneum. *Biopolymers*, 12:2789 (1973).
28. M. Takenouchi, H. Suzuki, and H. Tagami, Hydration characteristics of pathologic stratum corneum: Evaluation of bound water. *J. Invest. Dermatol.* (in press).
29. K. Inoue, H. Tagami, T. Moriguchi, K. Yoshikuni, and M. Yamada, Texture of the skin graft, with special reference to the hydration state of the stratum corneum. *Plast. Reconstr. Surg.* 72:448 (1983).
30. S. Urano-Suehisa and H. Tagami, Functional and morphological analysis of the horny layer of pityriasis alba. *Acta Dermato-Venereol. (Stockholm)*, 65:164 (1985).

細胞接着・細胞骨格から見た角化機序に関する研究の現状と将来

●岐阜大学 医学部皮膚科

北島 康雄

Yasuo Kitajima

角化に関する研究は十年前までは、角層を含む表皮の成分解析、構造解析が主体であったが、ここ10-15年は角化の制御機構の解明が研究対象になった。まず、各種成長因子やサイトカインの角化に対する効果、次いで角化制御のシグナル伝達系の役割が明らかにされてきている。現在では、それらの遺伝子の構造が次々と解明されつつある。今後は、外からのサイトカインなどの因子と細胞内のシグナル伝達、さらに角化関連遺伝子の発現制御の統合的な問題が明らかになっていくであろう。

ケラチンに関しては、1970年代の末から80年にかけてケラチン分子の多様性とそれぞれに特異的に反応するモノクローナル抗体がSunらをはじめとする研究者によって開発された。1982年にはMollのケラチン分子種の番号による命名が発表され、これが一般化されるに至った。これらの抗体を用いて、ケラチンの分子種の発現と細胞分化の関係、さらに癌化や角化異常症についての研究がその後の10年間盛んになった。これと並行して、ケラチン分子は細胞骨格の中間径線維の構成成分として認められ、その遺伝子もクローニングされるようになり、1980年後半からケラチン研究の新時代に入った。すなわち、ケラチン遺伝子の点突然変異による中間径線維構造構築の障害が単純型先天性表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、フェルネル型掌蹠角化症、先天性爪甲硬厚症、シーメンス葉状魚鱗癬の原因であることが明らかにされた。これらの疾患はそれぞれの組織（分化）特異的に発現するケラチン分子の異常による。今後は、変異

の分子内位置が直接的構造構築ではなくリン酸化などの機能の傷害に関連する疾患、あるいは消化管、肝臓、眼球などの皮膚以外のケラチン遺伝子の異常による疾患が解明されると思われる。

表皮は強靱なシート構造である。これは先に述べたケラチン中間径線維ネットワークとこれを繋ぐデスモソーム、および真皮との結合部のヘミデスモソームとその下層の各種の接着分子によっている。これらの細胞接着分子に対する研究もケラチンと同様に構造解析の時代から、遺伝子のクローニングと突然変異による疾患（先天性表皮水疱症、筋ジストロフィーなど）研究の時代に入っている。これらの分子は構造構築のみならず、細胞外基質や隣接細胞の微小環境変化を細胞内に伝達するリセプターやシグナル伝達に関与し、表皮角化細胞の増殖と角化の制御さらに創傷治癒機転に関わっていることは容易に推察される。角化制御における接着分子とシグナル伝達が今後の研究の中心の一つになろう。

トランスグルタミナーゼ遺伝子の変異が葉状魚鱗癬の原因であることが、クローニングによって明らかにされたが、今後、フィラグリ、ロリクリン、SPRR、インボルクリンなどの構造と機能異常による疾患が遺伝子工学的に明らかにされるであろう。

おわりに、遺伝子工学的な研究の成果は、正確な技術と知識に基づいた形態学、電顕形態学、生化学、免疫学、最終的には臨床科学によって実際に検証されなければならないことは今後も変わらないことを付記したい。

3

細胞骨格と細胞接着の構造・ 機能とその異常としての皮膚疾患

表皮のシート構造構築には、ケラチノサイトの細胞骨格と細胞接着分子の構造と機能が正常であることが要求される。それらの分子異常は皮膚の先天性ならびに後天性の水疱症や角化異常症の原因となる。ここでは分子レベルの異常と臨床病態を対応させて明らかにする。

北島康雄

はじめに

細胞骨格(cytoskeleton)に関する研究は、神経細胞(neuron)や線維芽細胞(fibroblast)、がん細胞(cancer cell)をはじめ、各種の細胞を用いて行われているが、表皮ケラチノサイト(keratinocyte; 角化細胞, 表皮細胞)は特にケラチン中間径線維(keratin intermediate filament)の研究のためには優れたモデル細胞である。ケラチノサイトを用いた研究は、正常ヒトボランティア、あるいは角化異常症、水疱症などの患者から正常および病的細胞が比較的容易に提供されることから、ヒトにおける疾患の研究と相補的に情報が交換され、基礎と臨床の両面から取り組まれている。したがって、この分野の研究は本章で述べるように細胞骨格の分子構造と機能およびその分子医科学的異常、細胞生物学的異常から疾患の発症病理が最もみごとに示された研究領域の1つである。

細胞骨格と細胞接着構造の 表皮構築と水疱性疾患発症への関与

表皮は主としてケラチノサイトが互いに強固に密着して形成する厚さ0.1mm前後の薄いシートである。表皮シートは物理的、化学的に極めて強靱な構造として体内を保護している。このシートとしての強靱さはケラチノサイトの細胞骨格の1つであるケラチン中間径線維と、細胞間および細胞・基質間接着構造に依存している。

◆角化異常症

表皮角質細胞の異常堆積(角質層の肥厚)による皮膚表面の粗糙化をきたす疾患。角質層の剝離脱落遅延による例と、表皮ケラチノサイトの回転亢進による例がある。いずれも表皮細胞の分化(角化)の異常による。ケラチン分子異常による疾患も明らかになっている。

◆水疱症

表皮ケラチノサイトの接着障害、ケラチノサイトの脆弱性による細胞崩壊、表皮・真皮接着障害、真皮内上層裂隙のいずれかによって生じる皮膚の水疱をきたす疾患で、先天性表皮水疱症、自己免疫性水疱症に大別される。前者では細胞骨格、細胞接着分子構造の異常が、後者では細胞生物学的反応の異常が関与している例が明らかになりつつある。

◆細胞接着分子

表皮ケラチノサイトではデスモソーム、アドヘレンスジャンクション、ギャップジャンクション、ヘミデスモソーム、フォーカルコンタクトの構成分子が多数知られている(本文参照)。

一方、表皮は下層から基底細胞層(basal layer)、有棘細胞層(spinous layer)、顆粒細胞層(granular layer)、角質細胞層(角層)(horny layer)からなり、基底細胞層で分裂した細胞は上方に移動しつつ分化し、最終的に約40日で角層細胞としてその上方から脱落する(図1)。外傷などで表皮の欠損が生じたときには、基底細胞が創傷面を側方に移動、被覆し、分化して表皮を再生する(図2)。このようにケラチノサイトは強靱なシートを形成すると同時に、3次元的に自由に移動する極めて動的な細胞であり、その細胞骨格と細胞接着(cell adhesion)もダイナミックな構造である。すなわち、ケラチノサイトこそ細胞骨格と細胞接着分子(cell adhesion molecule; CAM)の構造と機能を研究するために極めて有用な系の1つであるといえよう。

先天的、後天的に皮膚に水疱が生じる多数の水疱性疾患がある。これらのいくつかは細胞骨格分子(cytoskeleton molecule)、接着分子の分子構造的異常や、これらの分子に対する自己抗体(autoantibody)によることが明らかにされている。本章では、ケラチノサイトの細胞骨格を簡単に概説した後、表皮水疱性疾患の水疱形成機序に最も深く関与しているケラチン中間径線維と、その細胞接着構造を中心に明らかにする。表皮の水疱性疾患は多数存在するが、各疾患の発症病理機序の解明はケラチン分子や、細胞接着分子の構造と機能の解明と相補的に明らかにされてきている。これらのなかで、ケラチン分子点突然変異(keratin molecule point mutation)が先天性表皮水疱症(epidermolysis bullosa congenita)、先天性魚鱗癬様紅皮症(congenital ichthyosiform erythroderma)のいくつかの病型において、その発症機序にかかわる主要因であることが証明された。

まず、ケラチン分子の構造とその発現を細胞分化の観点から解説し、次いでその点突然変異による表皮水疱症、角化異常症の発症機序をケラチン分子の構造と機能の面から解説する。これらの臨床型の違いは突然変異(mutation)を生じているケラチン分子種の差異に依存し、症状の重症度は分子内突然変異部位にそれぞれ依存していることが明らかにされつつあり、ケラチン分子異常に起因する皮膚疾患は興味深い分野である。

後半は、ケラチノサイトの接着分子の解説と、これらの個々の接着分子に対する自己抗体が、水疱症の発症病態において演じる役割を明らかにする。これらの疾患の病型は自己抗体による標的抗原接着分子に依存し、その症状は接着分子の機能を追求する研究の糸口となりうる。

ケラチノサイトの細胞骨格配列

表皮角化細胞の細胞骨格は、他の真核細胞と同様にマイクロフィラメント(microfilament; アクチン線維)、微小管(microtubule)、中間径線維か

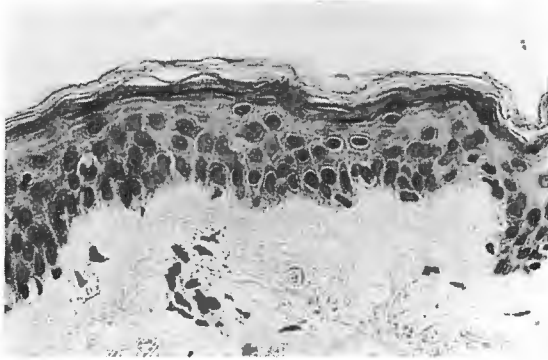


図1 正常表皮の組織像
下層から、基底細胞、有棘細胞、顆粒細胞、角質細胞からなる。(HE染色)

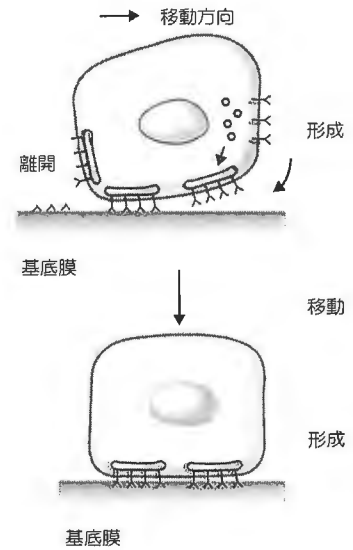
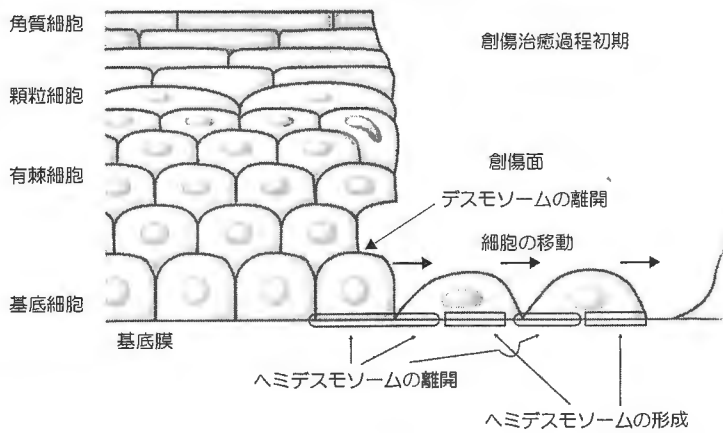
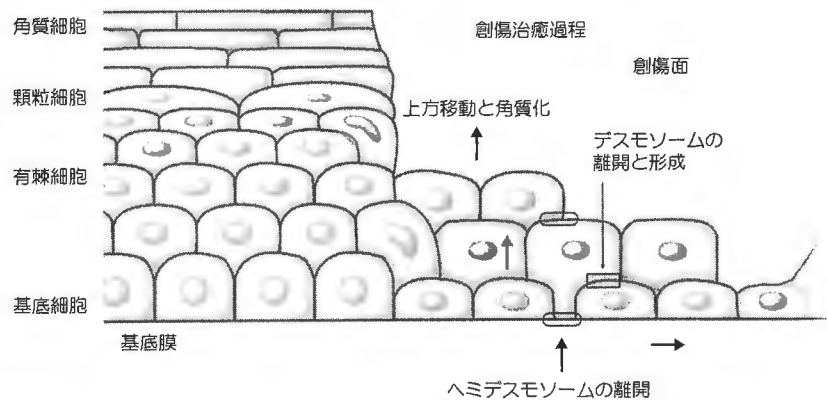


図2 創傷治癒と動的なケラチノサイト

表皮ケラチノサイトは、細胞内にケラチン中間径線維束のネットワークを形成し、デスマソーム、ヘミデスマソームで互いにあるいは真皮と強固に結合し、強靱なシート構造を構築するが、一方では極めて動的であり、創傷治癒過程ではそれが顕著となる。



らなる。中間径線維は太さが直径約10nmで、マイクロフィラメント(直径約6nm)と微小管(直径約240nm)の間にあることから、このようによばれるようになった。その構成分子は、現在6種類(ケラチン(keratin)、ビメンチン(vimentin)、デスミン(desmin)、ニューロフィラメント蛋白(neurofilament protein)、グリア酸性線維蛋白(glial fibrillary acidic protein)、ラミン(lamin))が知られているが、ケラチノサイトではケラチンである。

マイクロフィラメントは、ケラチノサイトにおいても培養時にはストレ

スファイバー(stress fiber)を形成し、フォーカルコンタクト(focal contact), アドヘレンスジャンクション(adherens junction)に結合している。表皮組織中では細胞膜直下に配列し、ピンキュリン(vinculin)も認められることから、アドヘレンスジャンクションの存在は示唆されているが、電顕上確認することは難しい。これらの3種類の細胞骨格の細胞内構築は、直接的には独立しており、細胞分裂(cytokinesis)時においても別個に動的に配列変換をする。しかし、間接的には互いに細胞内配列様態に影響する。これらのうち分子生物学的に表皮疾患との関連性が明らかにされているのは、ケラチン中間径線維のみである。

ケラチン中間径線維のケラチノサイト内配列

□ 表皮組織における配列

表皮組織ではケラチン中間径線維の配列は電顕でしか観察できない。表皮組織内ケラチノサイトでは、ケラチン中間径線維はトノフィラメント

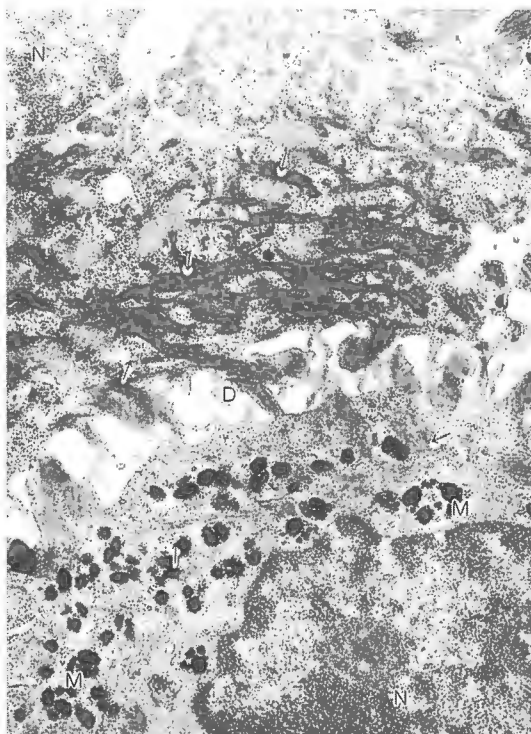


図3 正常表皮ケラチノサイトの電顕像

基底細胞のトノフィラメント(ケラチン中間径線維, →)は細く1本1本識別できるが、有棘細胞では電子密度が高く識別できない。
D: デスモソーム N: 核 M: メラニン顆粒



図4 正常表皮角質細胞の電顕像

ケラチノサイトが最終的に分化した角質細胞ではオルガネラが消失し、トノフィラメント(ケラチン中間径線維)のみとなる。そのフィラメントは1本1本ネガティブ像として識別できるようになる。このような電顕像をケラチンパターンという。

(tonofilament)として束状になって核周囲に網目状の構造をつくり、そこから放射状に伸びて細胞膜上のデスモソーム(desmosome)に結合している。1本1本の10nmのケラチン中間径線維は、基底細胞では線維束の中に識別できるが、有棘細胞以上では識別できない。すなわち、分裂能のある基底細胞と分化した表皮角化細胞とでは、トノフィラメント束の形成状態が異なっている(図3)。

さらに、角層に移行するとケラチン中間径線維は、電顕的に電子密度の高いセメント物質にコンパクトに埋め込まれた明調な線維として観察され、この電顕所見をケラチンパターン(keratin pattern)(図4)という。このようなケラチン中間径線維の電顕的構造の変化は、後で述べるように構成するケラチン分子種の発現が分化(角化)に伴って変化することに対応している。

□培養ケラチノサイトにおける配列

培養ケラチノサイトにおいて細胞が扁平に薄く1層に増殖しているコロニーでは、抗ケラチン抗体を用いた蛍光抗体法でケラチン中間径線維の配列様態が観察できる(図5a)。ケラチン中間径線維束は、核周囲のネットワークから放射状に細胞の周囲に向かって配列し、先端はデスモソームに結合している。これは電顕でも観察できる(図5b)。細胞分裂中でもこの配列は基本的には変化しない。

ケラチン分子と中間径線維の形成

□ケラチン分子の分子構造

ケラチンは、現在ヒト上皮系細胞の中間径線維として21種類のソフトケラチンと毛細胞(trichocytes)の8種類のハードケラチンが知られている。これらケラチンの分子種はMollらによって番号で命名され、K5, K14のように略される¹⁾。

ケラチンは、不溶性の分子量40kdから70kdの線維性蛋白である。ケラチンは酸性(pH4.9~5.4)のタイプIケラチンと、中性~塩基性(pH6.1~7.8)のタイプIIケラチンに大別される。ヒトのソフトケラチンでは、タイプIに最近発見されたK20(胃, 小腸粘膜, Merkel細胞), K21(ゴブレット細胞, 絨毛上皮などの小腸粘膜上皮)も加えて13種(K9~K21), タイプIIに8種(K1~K8)のケラチンが認められている。細胞内では通常タイプIとそれより8kdだけ分子量が大きいタイプIIの1分子種ずつがペアとなって発現し、そのヘテロダイマー(heterodimer)が基本となって中間径線維をつ

◆オルガネラ

細胞内小器官。表皮ケラチノサイトは、他の細胞と同様に核, 小胞体, ミトコンドリアなどを含むが、特殊なオルガネラとしては層板顆粒(lamellar granule)を有する。層板顆粒は角質細胞間脂質を内包し、顆粒細胞で成熟し角質細胞へ角化する最終段階直前に細胞外に分泌する。これらすべてのオルガネラは顆粒細胞から角質細胞へ最終分化(角化)するときに消失する。

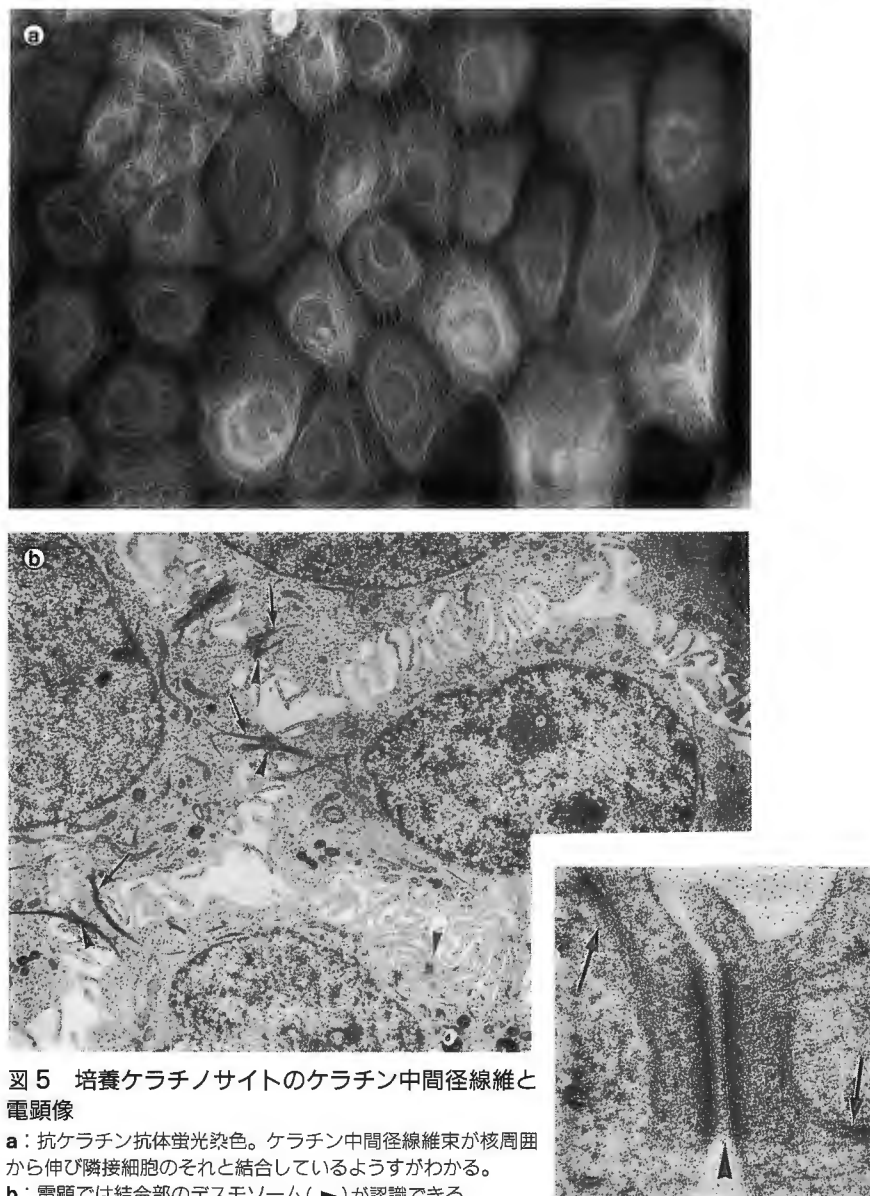


図5 培養ケラチノサイトのケラチン中間径線維と電顕像

a: 抗ケラチン抗体蛍光染色。ケラチン中間径線維束が核周囲から伸び隣接細胞のそれと結合しているようすがわかる。

b: 電顕では結合部のデスマソーム(▶)が認識できる。

→: ケラチン/線維束(トノフィラメント)。

くる。このペアのケラチンは上皮細胞の種類、分化の方向、程度によって特異的な分子種のペアを発現し、これをペアケラチン(pair keratin)という。

ケラチン分子は、450~500残基のアミノ酸からなる長さ46nmの細長い分子である。その中央部分は、310個のアミノ酸残基からなる α ヘリックス(α helix)領域(rod domain)で、プロリン(proline; Pro), グリシン(glycine; Gly)に富む非ヘリックス短鎖によって4つのブロックに分かれている。この α ヘリックス領域は国際的にN末端から1A, 1B, 2A, 2Bと、リンカー部位はL1, L1-2, L2とそれぞれ命名されている²⁾(図6)^{3,4)}。この α ヘリックス領域の両端は70~100アミノ酸残基からなる非ヘリックス部分が占める。

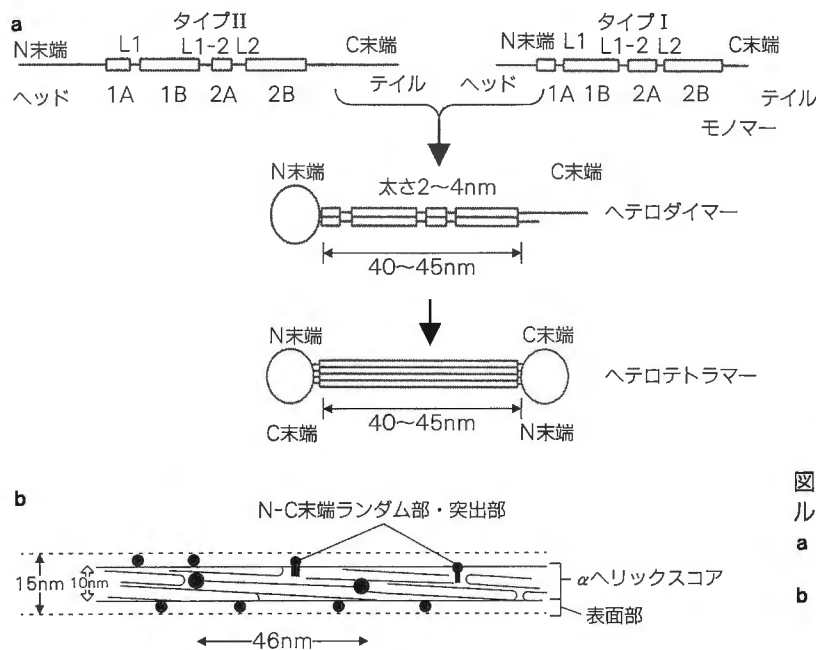


図6 ケラチン分子と線維構築モデル

- a: ケラチン分子とヘテロテトラマーの形成。
文献3)より改変引用
- b: ヘテロテトラマーから10nmのフィラメントの形成。
文献4)より引用

N末端の非ヘリックス領域はヘッドドメイン、C末端領域はテイルドメインとそれぞれ習慣的によばれている。

中央の α ヘリックス領域はビメンチン、デスミン、ニューロフィラメント蛋白など他の中間径線維のペプチドと25~40%の相同性を有し、かつケラチンの同一タイプ間では50~99%の、タイプIとタイプIIの間では30%の相同性を示す。特に、 α ヘリックス1AのN末端、2BのC末端部両端のアミノ酸20残基部分は、タイプを問わず93~99%の相同性を示し、10nmの中間径線維構造形成のための最も重要な構造である^{2,5)}。この部位を含むところまでC末端から欠損した遺伝子を導入したケラチノサイトでは、ケラチン中間径線維の細胞骨格としての網目状の配列が障害され、ケラチンは滴状の構造となる⁵⁾。この現象はこの部位の20アミノ酸残基における点突然変異によっても生じる。これが後で述べる単純型先天性表皮水疱症(epidermolysis bullosa simplex; EBS, (Dowling-Meara型))の発症病理と深くかかわることとなる。

一方、ケラチン分子の α ヘリックスを挟むヘッドドメイン、テイルドメインはグリシンとセリン(serine; Ser)を多く含むグリシンループという特殊な構造部分を含んでいる。K10ケラチン分子のこの部分は、数個のアミノ酸残基の挿入、または脱落のために固体による分子多形性を呈し、ループ構造の大きさに差を生じるものの、ケラチン線維の構造と分布には異常を生じない。

また、ヘッドドメイン、テイルドメインを酵素学的に除いた分子でも*in vitro*で10nm線維を形成する。さらに、テイルドメインを欠く異常分子を導入した細胞でも、ケラチン中間径線維の構造と分布には著明な異常を生じ

ない。しかし、いくつかの実験ではその太さに影響が生じることから、この部分は α ヘリックスとは異なって、線維のコア構築以外の機能、特に線維束の形成(側方の結合)、太さの調節にかかわっている可能性が高い。

一方、この部位はセリン/スレオニン (serine/threonine) リン酸化酵素 (プロテインキナーゼC, プロテインキナーゼA, cdc2キナーゼも含まれる) によってリン酸化されるセリン残基に富み、かつ α ヘリックス部分からなるケラチン線維のコアから線維の表面に突出して線維を覆っていると推察されていることから、線維の動的分布変換の制御に関与しているかもしれない^{3,4)}。

ケラチン中間径線維分子構築については、ペアケラチンのヘテロダイマーから、最小の最も安定したユニットであるヘテロテトラマー (heterotetramer) が形成され、これが図6のように集合して線維となると考えられている⁴⁾。

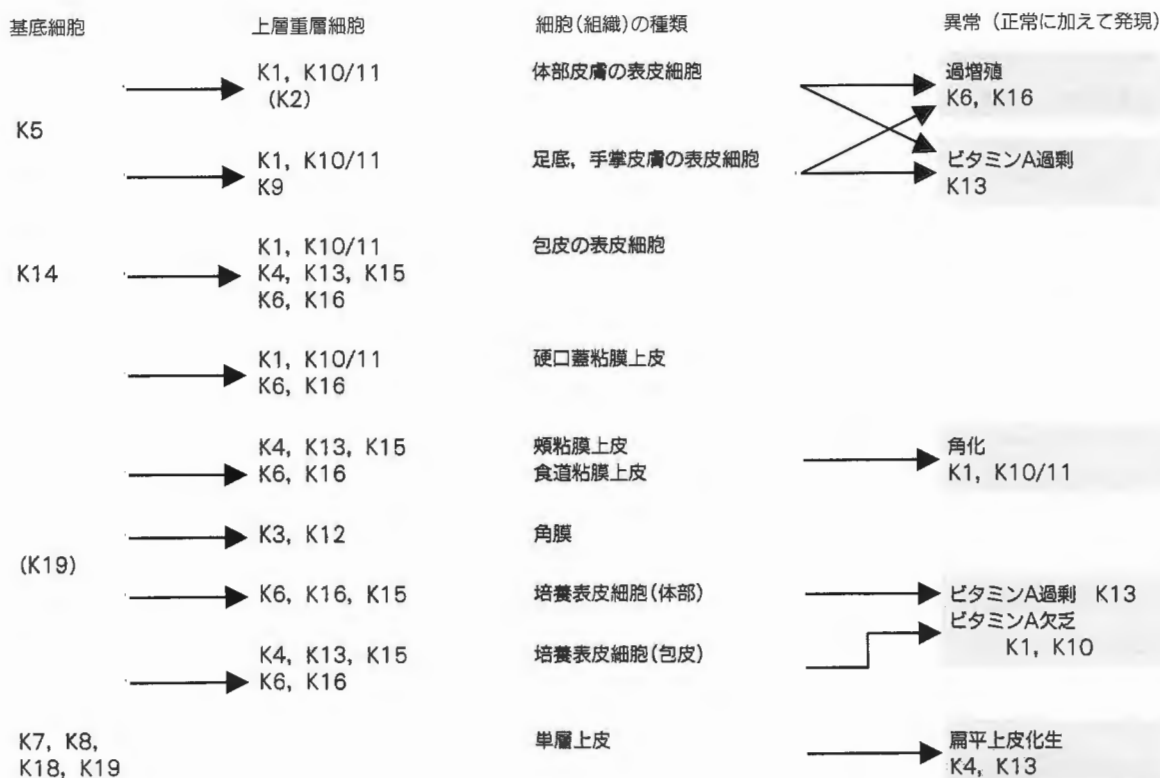


図7 上皮細胞の分化とケラチン分子の発現

K5, K14 は重層扁平上皮の基底細胞, K9 は足底, 手掌の, K4, K13 は粘膜上皮の, K3, K12 は角膜上皮の分化マーカーケラチンである。K20 は胃粘膜, 小腸粘膜上皮, Merkel細胞で, K21は小腸粘膜上皮で特異的に発現する。
文献6) より引用

□ケラチン分子種と上皮細胞の分化(図7)

ヒトのケラチンは、先に述べたように21種類あるが、それぞれペアケラチンが1組から数組まで組織の分化方向に伴って特異的に発現している。それらはまた炎症、分化度、ビタミン、ホルモン、増殖因子(growth factor)などによってその発現の組合せが変化する。さらに、がん化によっても影響される(図7)⁶⁾。ヒト正常表皮の基底細胞で遺伝子レベル、蛋白レベルで発現されているケラチンは、主としてタイプIのK14ケラチン(50kd)と、タイプIIのK5ケラチン(58kd)の2種類のケラチン分子である。K15ケラチンも発現されてはいるが、極めて微量である。このK5、K14ケラチンは粘膜も含めて重層扁平上皮の基底細胞にのみ出現するので、重層扁平上皮の基底細胞マーカーケラチンとして考えられている^{1,6)}。

一方、有棘細胞では、基底細胞で発現されているK5、K14ケラチン遺伝子の発現はなくなり、タイプIのK10ケラチン(56.5kd)と、タイプIIのK1ケラチン(68kd)のペアケラチンのmRNAが発現している。しかし、蛋白としては残存しているK5、K14ケラチンと新しく合成されているこのK1、K10ケラチンが存在して、それぞれ中間径線維を形成している。K1、K10ケラチンは表皮の有棘細胞、顆粒細胞、角質細胞のみで発現されることから、角化型のケラチンとして、ケラチノサイトの重要な分化(角化)マーカーである^{1,2,6)}。顆粒層近くのケラチノサイトでは、これらに加わって微量成分ではあるが、K2ケラチンが発現している。

ケラチノサイトが角質細胞へ角化すると、基底細胞型のケラチンはほとんど検出されなくなり、K1、K10ケラチンの非ヘリックス部分、またはその一部がプロテアーゼ(protease)によって分解され、分子量がそれぞれ63~65kdと55~58kdに減少したケラチンのみとなる。このケラチンがケラチンパターン(図4)を形成していることになる。

電顕では先にも述べたように、基底細胞では1本1本の線維が識別でき、有棘細胞では強く凝集し個々の線維が識別不能となり、角質細胞ではネガティブに染色されるケラチンパターンを呈するようになるが、このことと生化学的なケラチン分子種の発現の変化とは対応しているようにみえる。

ところで、足底、手掌の表皮は他の部位の表皮とは異なって臨床的に角化が強く、組織学的に角質層が数倍以上に厚い。この足底、手掌表皮の形態学的な特徴はケラチン分子種の発現にもみられる。すなわち、これらの表皮のケラチノサイトは他の部では発現が知られていないK9ケラチン(64kd, タイプI)が、基底細胞より上層の細胞にK1、K10ケラチンとともに発現されている^{2,6)}。K9ケラチンが足底、手掌以外の部位では発現されていないことから、このケラチンは強靱な足底、手掌の表皮構造を保持するためのケラチノサイトの機械的強靱さと関係があるかもしれない。

一方、足底、手掌の表皮とは対局にある粘膜上皮は、足底、手掌の表皮とは異なって柔軟であり、そのケラチンの発現も異なっており興味深い。

◆マーカーケラチン

ケラチンは細胞の分化の方向と程度、さらに脱分化や異常によってかなり正確にその分子種の発現が規定されているので、ケラチンから逆に細胞の種類や分化度を推察できる。このように、利用するときのケラチンをマーカーケラチンという。

口腔、外陰部の扁平粘膜上皮では、基底細胞より上層の細胞では表皮の角化型ケラチン(K1, K10)に対応するケラチンとして、それらに代わってK4, K13ケラチンが発現している。これらのケラチンは、粘膜の重層上皮に特異的で、粘膜分化型のケラチン(粘膜上皮のマーカーケラチン)である^{2,6)}。

これらの組織の分化に伴う特異的なケラチンの発現は、ビタミンや増殖因子によってかなり鋭敏に変化する。例えば、レチノイド投与中の患者表皮は角層が極めて薄くなり、肉眼的にもしっとりとして粘膜様になってくるが、ケラチンも粘膜上皮型のK13ケラチンが発現される⁶⁾。これはレチノイドによる表皮の粘膜化生(metaplasia)を示唆する1つの現象である。逆に、粘膜上皮が病的に角化(表皮化生, ビタミンA欠乏など)するような状態では、表皮角化型K1, K10ケラチンが合成される。このような状態では、臨床的にも粘膜上皮表面に浸軟化した角層が白く観察され、組織的には角質層が形成されている。特殊な上皮として眼球角膜がある。角膜では基底細胞より上層の上皮細胞でK3, K12ケラチンが発現される⁶⁾。

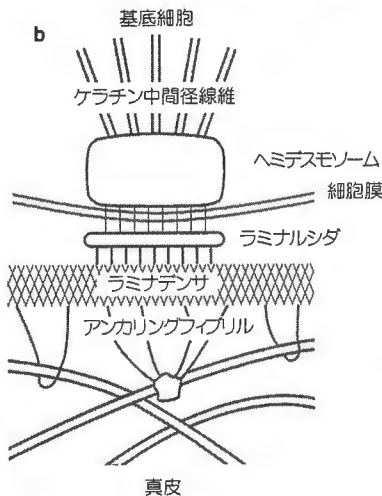
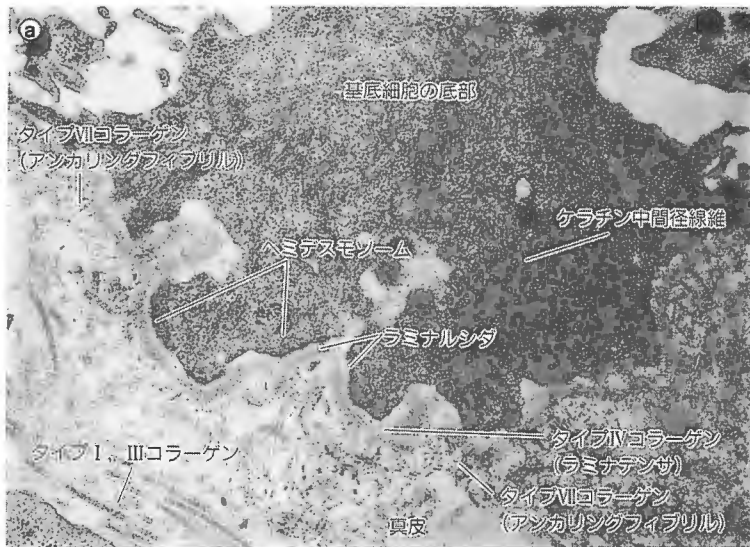
ほかに注目すべきケラチン分子は緊急ケラチン(emergency keratin)といわれるK6, K16ケラチンである。これらは正常表皮細胞ではmRNAは発現されているが、ケラチン蛋白の合成には関わっていない⁶⁾。しかし、炎症、腫瘍化、あるいは培養状態などのようにケラチノサイトが過増殖(hyperproliferation)状態にあるときにただちにメッセージ量も増加し、蛋白も発現される。したがって、このケラチンはケラチノサイトの過増殖のマーカーケラチンとしてとらえられている。

ケラチン分子病 (ケラチン中間径線維細胞骨格病)

ケラチンの分子生物学の進歩に伴って、この2～3年の間にケラチン分子の点突然変異によって、その発症病理が説明できる疾患がいくつか見つげられた。それらは単純型先天性表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、掌蹠角化症(Vörner型)である²⁾。ここではこれらの臨床と、ケラチン分子異常との関連性を明らかにする。

□単純型先天性表皮水疱症

先天性表皮水疱症(epidermolysis bullosa congenita)は、生後まもなく先天性の素因によって発症し、日常の微弱な機械的刺激が加わる部分の皮膚に容易に水疱を生じる疾患群である。本疾患は単純型、接合部型、栄養障害型の3型に分類される(図8)。単純型は基底細胞の崩壊によってこの部に裂隙が生じ、接合部型は基底細胞と基底膜との間で、栄養障害型は基



←基底細胞内裂隙：単純型先天性表皮水疱症；ケラチンK5, K14遺伝子異常

←ラミナルシダ裂隙：接合部型先天性表皮水疱症；ラミニン5(カリニン)遺伝子異常

←ラミナデンサ下裂隙：栄養障害型先天性表皮水疱症；タイプVIIコラーゲン遺伝子異常

◆ラミナルシダ

電顕で観察される表皮基底細胞と基底膜との間の25~50nmの電子密度の低い帯状の部分で、ラミニンが含まれている。

◆アンカリングフィブリル

基底膜ラミナデンサから真皮上層にループを描くように伸び、タイプI, IIIコラーゲンに巻きついて真皮と基底膜を接着する主要な線維性構造。主成分はタイプVIIコラーゲンである。

図8 表皮真皮境界と先天性表皮水疱症

a：表皮真皮境界の電顕像。
b：表皮真皮境界部のモデル図と表皮水疱症の分類。

現在、単純型ではK5, K14の遺伝子、接合部型ではラミニン5(カリニン)の遺伝子、栄養障害型でVII型コラーゲン遺伝子の変異がある例がわかっている。

基底膜直下タイプVIIコラーゲン分子異常で裂隙を生じる。ケラチン分子の点突然変異が関与しているのは、単純型先天性表皮水疱症(epidermolysis bullosa simplex; EBS)である。

EBSはさらに水疱形成が手足から四肢・下肢にかぎられる軽症のWeber-Cockayne(WC)型、全身に及ぶKöbner(KB)型、最も重症型のDowling-Meara(DM)型に分類される。この疾患はいずれも摩擦した皮膚に臨床写真で示すような小水疱を形成する(図9a)。この部の病理組織および電顕観察では、基底細胞が崩壊または変性し、この基底層で裂隙が生じているのが観察される(図9b)。水疱部の電顕観察では、ヘミデスモソーム(hemidesmosome)、ラミナルシダ(lamina lucida)、ラミナデンサ(lamina densa)、アンカリングフィブリル(anchoring fibril)は正常に保たれて、水疱底の基底膜部に基底細胞の細胞膜とともに残存している(図9c)。

◆ラミナデンサ

基底細胞直下ラミナルシダをはさんで存在する電顕的に電子密度の比較的高い厚さ25~50nmのタイプIVコラーゲンからなるシート状の構造。表皮と真皮の接着に介在する最も重要な構造の1つである。

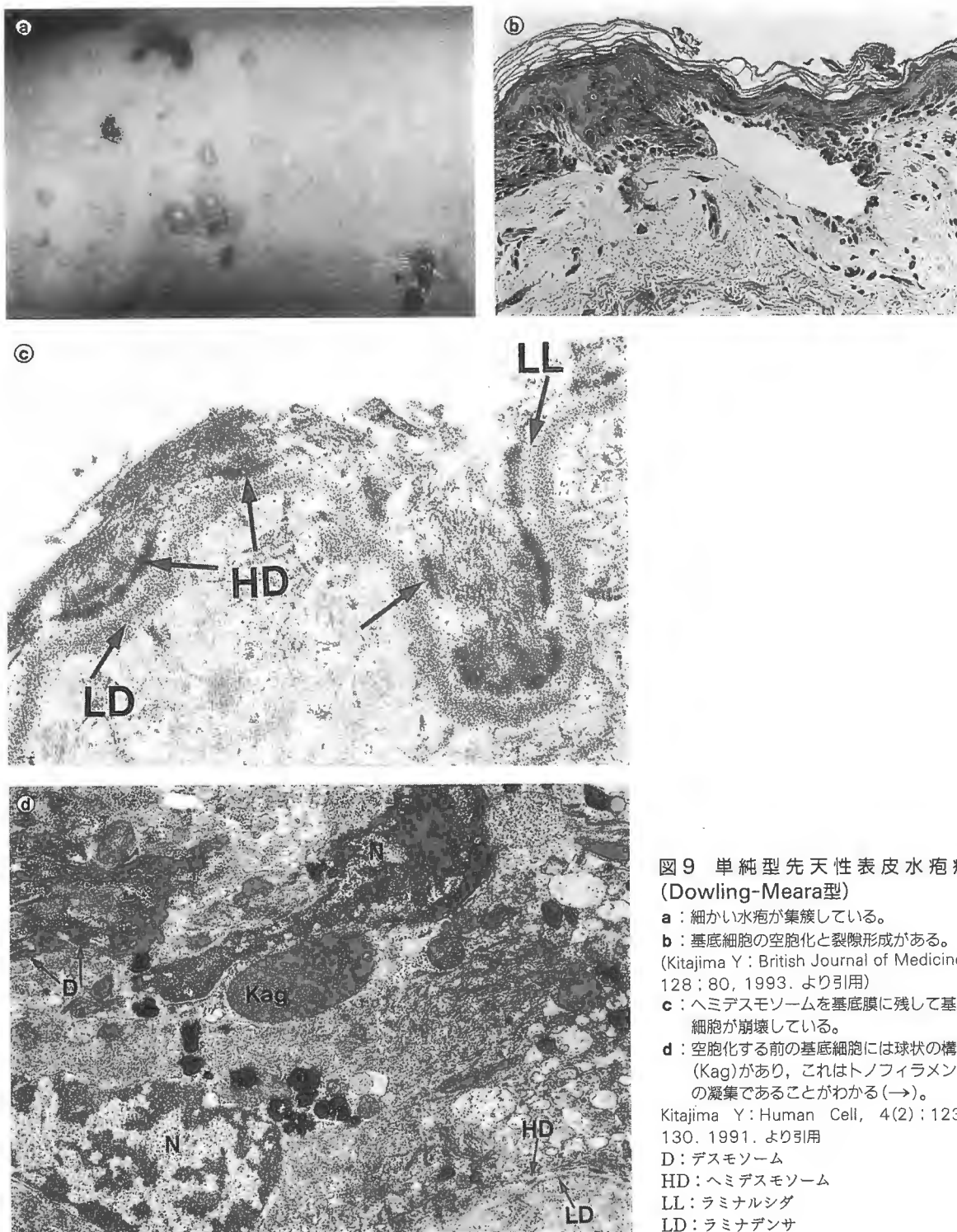


図9 単純型先天性表皮水疱症 (Dowling-Meara型)

- a : 細かい水疱が集簇している。
 - b : 基底細胞の空胞化と裂隙形成がある。
(Kitajima Y: British Journal of Medicine, 128; 80, 1993. より引用)
 - c : ヘミデスモソームを基底膜に残して基底細胞が崩壊している。
 - d : 空胞化する前の基底細胞には球状の構造 (Kag)があり、これはトノフィラメントの凝集であることがわかる (→)。
- Kitajima Y: Human Cell, 4(2):123-130. 1991. より引用
- D: デスモソーム
 - HD: ヘミデスモソーム
 - LL: ラミナルシダ
 - LD: ラミナデンサ

これらの病理組織と電顕の所見はこの疾患に特徴的なもので、診断にも重要である。また、これらの所見から、この疾患における水疱形成が基底細胞の脆弱性によることが示唆される。

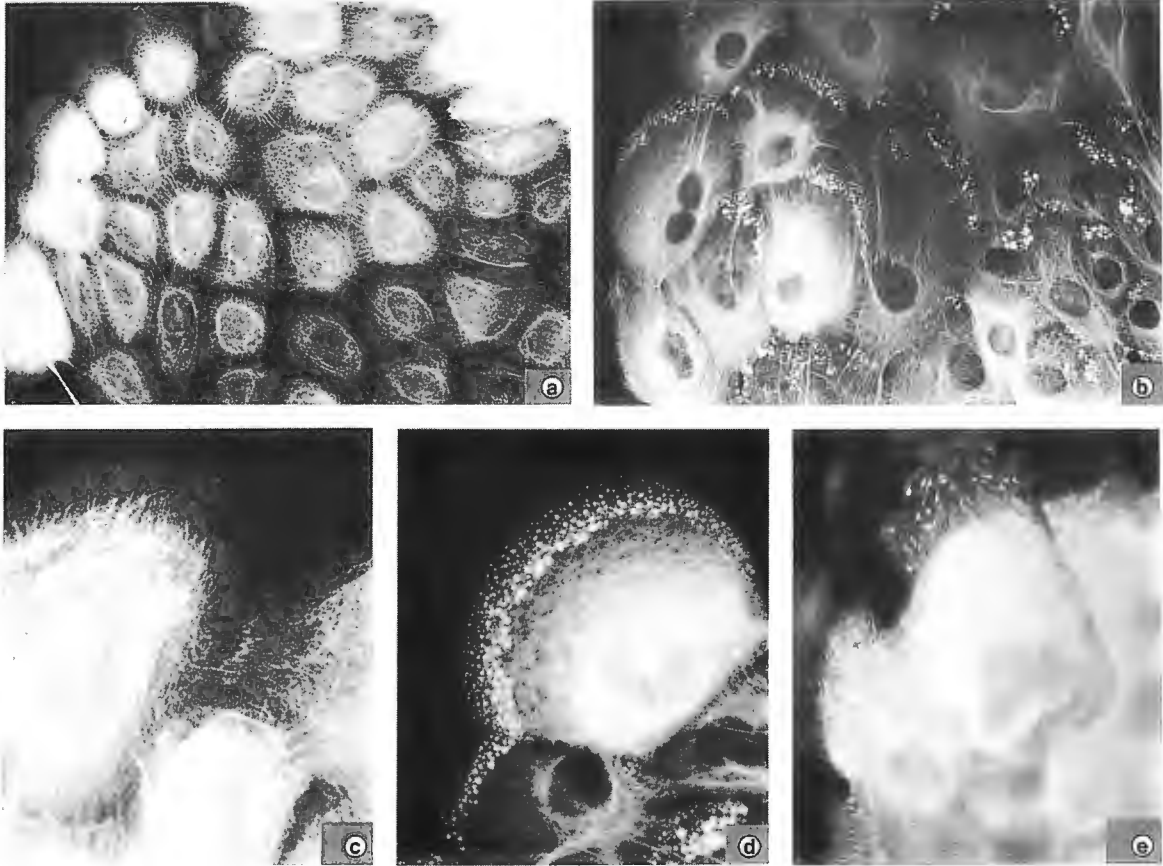


図10 単純型先天性表皮水疱症(Dowling - Meara型)培養ケラチノサイトのケラチン配列

正常ケラチノサイト(a, c)では、ケラチン中間径線維は細胞の周辺まで伸びているが、患者(b, d, e)では、途中から線維が消失し球状化している。この異常(球状化)はケラチン分子1Aまたは2B領域の点突然変異に起因している。

文献7)より引用

このうちDM型では、水疱にいたっていない皮膚の電顕観察で基底細胞の細胞質内に正常細胞にはみられない中程度の電子密度で、その辺縁から10nmフィラメントがほぐれてきているように見える小球状体が観察される(図9d)。この小球状体は免疫電顕による観察で、抗ケラチン抗体に反応することから、主としてケラチン中間径線維の凝集からなることが示されている。

上述の電顕所見から、1980年代の初めからこの水疱発生機序にはケラチン線維の異常が関係すると推察されていた。その後、1989年に初めてDM型患者の無疹部培養ケラチノサイトにおいても、ケラチン中間径線維が核周囲から細胞辺縁へ伸展する途中で小球状に変化していること(図10)、電顕観察でも10nmフィラメントの凝集と思われる小球状構造(0.1~1.0 μ m)が多数散布性に認められることが示された(図11)。また、これらのことからこの疾患患者のケラチノサイトのケラチン中間径線維に細胞骨格としての

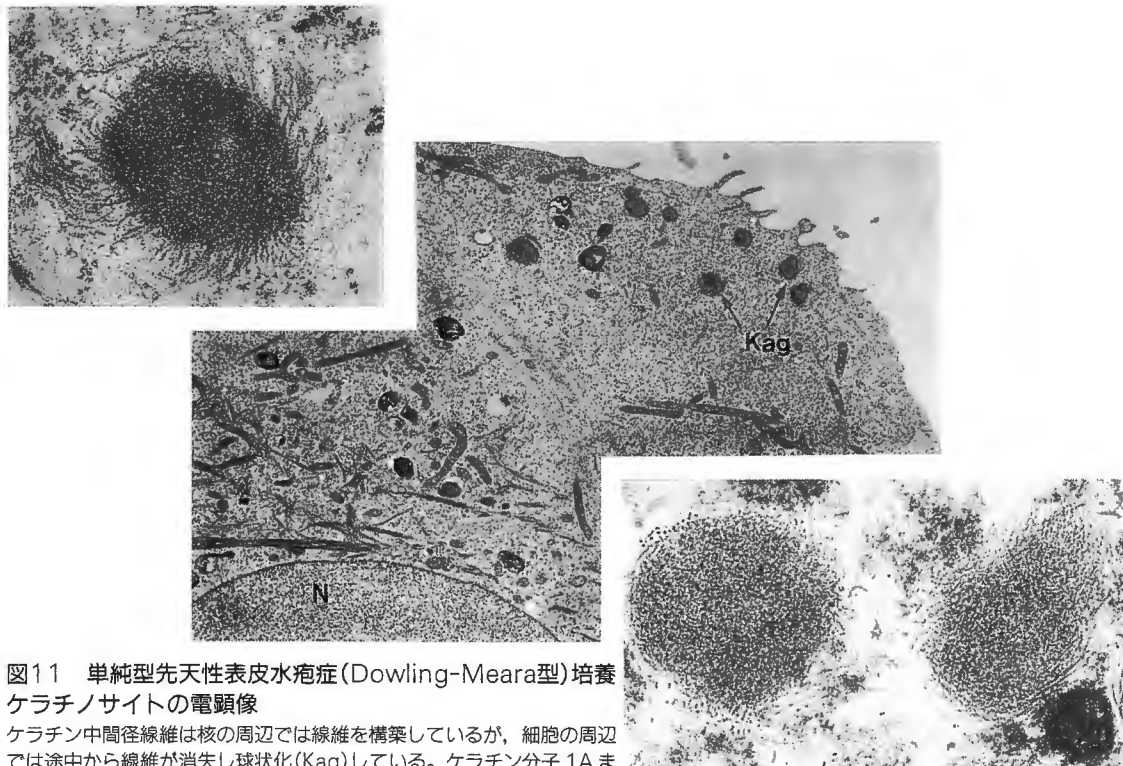


図11 単純型先天性表皮水疱症(Dowling-Meara型)培養ケラチノサイトの電顕像

ケラチン中間径線維は核の周辺では線維を構築しているが、細胞の周辺では途中から線維が消失し球状化(Kag)している。ケラチン分子 1A または 2B 領域の点突然変異に起因している。

N: 核

文献7)より引用

構築異常が本質的に存在することが示唆された^{6,7)}。ちょうどそのころ、基礎の研究分野でPtK₂細胞(rat kangaroo kidney epithelial cell line)という、K8とK18のペアケラチンのみからなるケラチン中間径線維を有する細胞に正常K14ケラチン遺伝子を導入したときは、K14はK8、K18とともにケラチン線維ネットワークを形成するが、このK14のC末端からの α ヘリックス部分の2Bの一部までのアミノ酸残基を欠くケラチンの遺伝子(C Δ 135K14P)を導入したときは、K14、K8、K18いずれも線維構造を形成しないでケラチンの小球状凝集化が生じることが報告された⁵⁾。この小球状凝集構造がDM型EBS患者培養ケラチノサイトにみられた構造と極めてちかいことから、臨床の分野からDM型EBSケラチン中間径線維の滴状化は、ケラチンの分子構造的異常による可能性が示唆され⁷⁾、EBSは細胞骨格病であるかもしれないと推察された⁷⁾。

これに対して、ついに1991年に基礎の分野からこのような変異ケラチン遺伝子(C Δ 135K14P)を導入したトランスジェニックマウス(transgenic mouse)ではEBSと同様な臨床症状、組織、電顕所見が再現されること(図12)⁸⁾と、DM型EBS患者ケラチノサイトに発現するK14、またはK5ケラチンの α ヘリックス領域の1A N末端、または2BC末端20アミノ酸残基領域アミノ酸配列に点突然変異が存在することが示された。

このようにして、DM型EBSはK5、またはK14ケラチン分子の1A、2B領域の点突然変異によることが明らかにされた。しかも、これまでに明らか

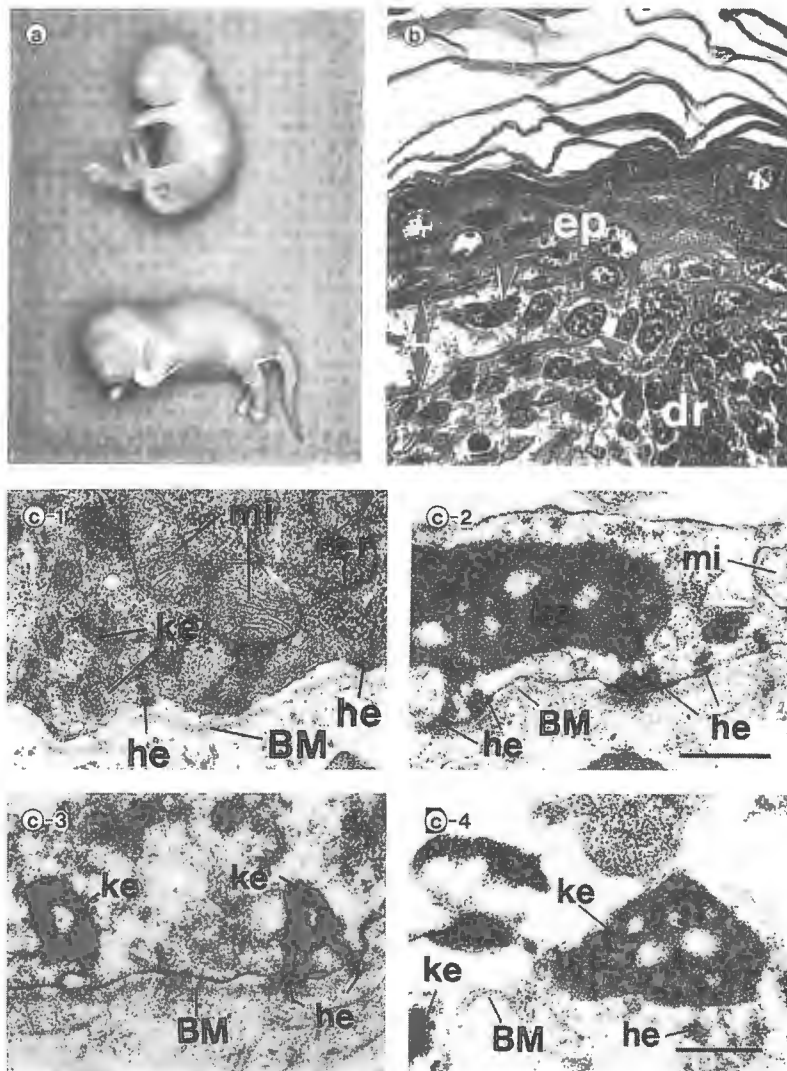


図 12 変異基底細胞型ケラチン (C Δ 135K14P) 導入トランスジェニックマウス

臨床的に水疱(a)ができる。組織学的には基底細胞の変性と裂隙がある(b)。電顕学的には正常ケラチン導入マウスではケラチン線維に変化がない(c-1)が、変異ケラチンマウスではケラチンの異常凝集があり(c-2, 3)、それは免疫電顕で異常ケラチンからなることがわかる(c-4)。c Δ 135K14P: C末端から135アミノ酸残基を除いたケラチンK14の遺伝子
ep: 表皮
dr: 真皮
mi: ミトコンドリア
rer: 粗面小胞体
ke: ケラチン中間径線維
he: ヘミデスマソーム
BM: 基底膜(ラミナデンサ)
文献8)より引用

にされたDM型EBSの10例中9例で、1AのN末端20アミノ酸部分に位置する125番目のアミノ酸のアルギニン(arginine; Arg)が、システイン(cysteine; Cys)かヒスチジン(histidine; His)に置換されていることから、このポイントがこの病型のホットスポット(hot spot)であるといえる。他の1例は2B領域C末端20アミノ酸部分にある475番目のグルタミン(glutamine; Glu)がグリシンに置換されている。

このように重症型のDM型EBSでは、ケラチン分子が10nm線維を構築するために最も重要で、各中間径線維分子間で塩基配列が最もコンサバティブな部分にある²⁾ことは特筆に値する。

一方、軽症型のWC型EBSでは、ケラチン分子非ヘリックス部分であるL1-2領域、ヘッドメインに点突然変異があり、患者血族内の発病者にこの遺伝子の連鎖があることから、原因遺伝子と考えられる。また、中間的な重症度を示すKB型EBSでは、1A、2Bの末端20アミノ酸残基部分より分子

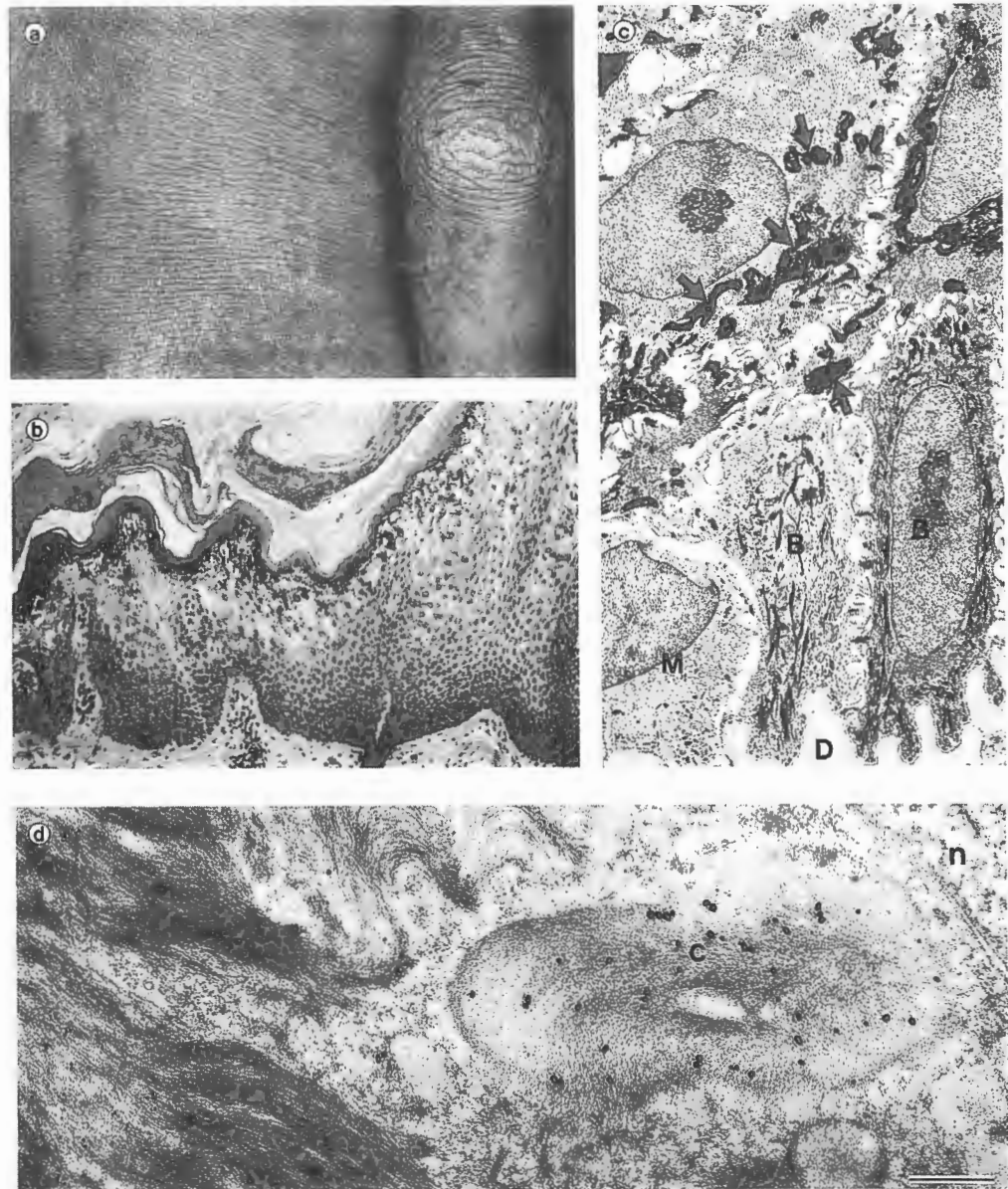


図13 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

- a: 臨床的に極めて厚い角化があり、ときにびらんを伴う粗糙な皮膚である。
 b: 組織では顆粒層近辺でケラチノサイトに空胞化変性(顆粒変性)と著明な過角化がある。
 c: 電顕では有棘層から上の細胞にケラチンの異常凝集がある。
 d: 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症のケラチン免疫電顕。
 基底細胞型のケラチン(K14)は正常に線維を形成している(15nmゴールドラベル)が、角化型のケラチン(K1)は球状に異常凝集している(30nm ゴールドラベル)。この疾患では角化型ケラチンに点突然変異がある。
 B: 基底細胞 M: メラノサイト D: 真皮
 文献9)より引用(c, d)

中央よりの α ヘリックス領域に点突然変異がみられ、臨床の重症度はケラチン分子の点突然変異の位置に規定されていることがわかる。これらの基礎的、臨床的研究の集約的成果は、ケラチン分子の塩基配列の機能を知る

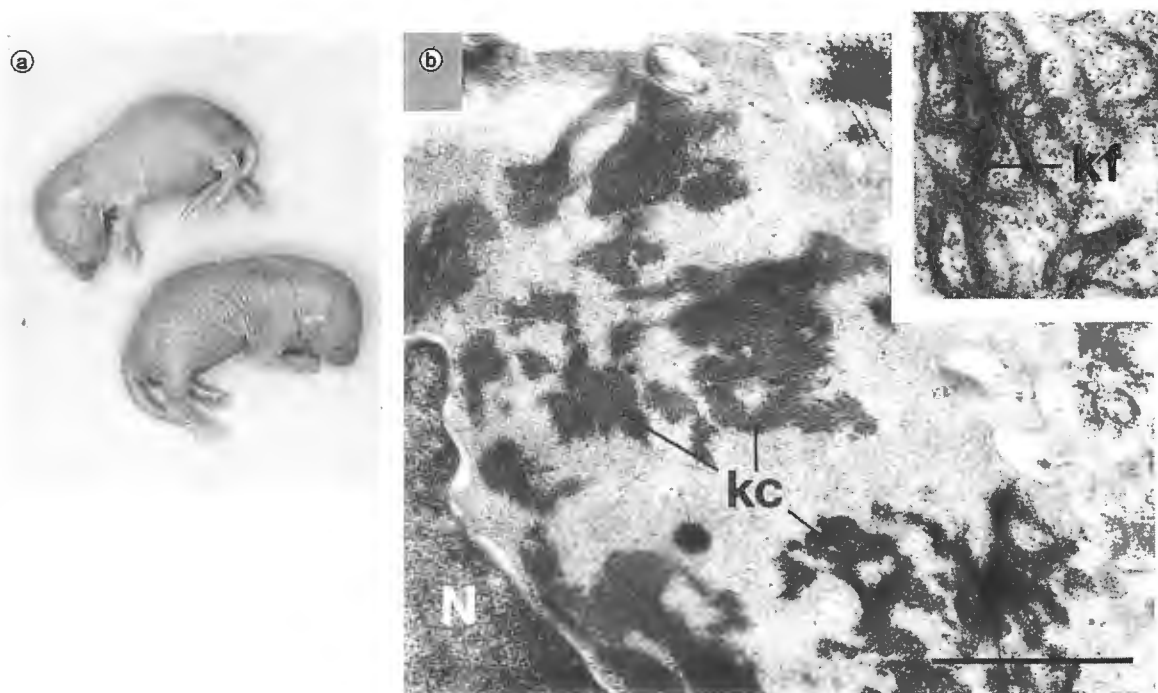


図14 変異角化型ケラチン導入トランスジェニックマウス

角化型ケラチンの変異ケラチン(K10C4135)を導入したトランスジェニックマウスは水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の臨床を呈し(a), 有棘細胞のトノフィラメント(ケラチン中間径線維)の凝集を引き起こす(b)。

K10C4135: K10のC末より135アミノ酸残基を除いた遺伝子
文献10)より引用

うえで大きく貢献している。

ところで、EBSにおいて基底細胞層で裂隙が生じるということは、K14, K5ケラチンが基底細胞の主要ペアケラチンで、その一方に異常があれば重大な機能(細胞の形態保持強度)障害を起こすが、有棘細胞では基底細胞ケラチンに加えて角化型のK1, K10ペアケラチンが発現しているので、異常が補われていると考えると興味深い。

□水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(bullous congenital ichthyosiform erythroderma, またはepidermolytic hyperkeratosis; BCIE)は、臨床的に厚い角層に覆われた魚鱗癬様の皮膚表面を呈し(図13a), 組織学的に過角化と顆粒層の液状(顆粒)変性(図13b)を呈する。基底細胞直上から有棘細胞の空胞化が生じ、上層ほど著明となる。電顕では有棘細胞最下層からケラチン線維の異常な凝集がみられる(図13c, d)。

この水疱と角化異常の分子病態に関しては、この有棘細胞内で異常凝集したケラチンは角化型のケラチンであり、基底細胞型のケラチンは凝集しないで分離して線維を構築していることが免疫電顕でまず示された(図13d)⁹⁾。次いで、BCIE有棘細胞、顆粒細胞のこのような空胞化とケラチン

線維の異常凝集がEBS基底細胞のそれと似ていることから、有棘細胞以上で発現されるK1, K10ケラチン分子の1次構造の検索が行われ、14例のBCIE中12例に α ヘリックス領域の1A N末端、または2B C末端20アミノ酸領域に点突然変異が見いだされている。これらの変異ケラチン遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでは同様な臨床症状を呈している(図14)¹⁰⁾ことから、この分子異常が本疾患の原因であることが証明された。

□ Siemens型水疱性魚鱗癬

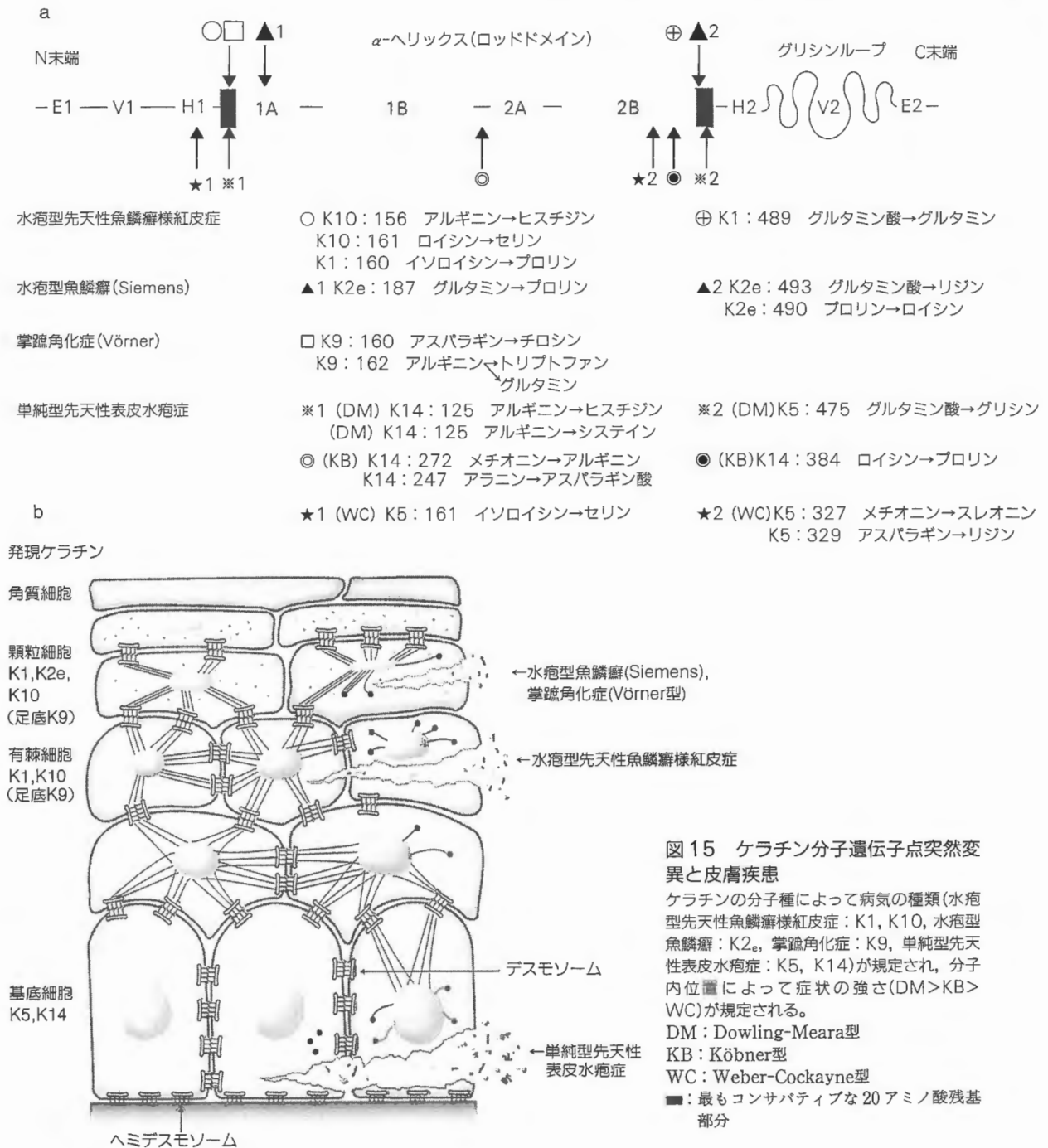
水疱性魚鱗癬Siemens(ichthyosis bullosa of Siemens)は、紅斑を伴わない軽症の水疱型の魚鱗癬である。電顕的に上層の有棘細胞内のケラチンの異常凝集がみられることがきっかけとなり、K2eケラチンの2BC末端20アミノ酸領域、493番目のグルタミン酸がリジン(lysine; Lys)に変異していることが見つめられた。この異常は家族内の発病者のみにみられることから、原因因子として考えられる¹¹⁾。

□ Vörner型掌蹠角化症

Vörner型掌蹠角化症(epidermolytic palmoplantar hyperkeratosis of Vörner; EPPK)は、臨床的に手掌、足蹠のみに著明な表皮の過角化と、組織学的にBCIEと極めて類似の変化を掌蹠の表皮有棘細胞から顆粒細胞に生じる。はじめにも述べたように、掌蹠ケラチノサイトには特異的にK9ケラチンが発現しており、当然ながらこのケラチン分子の突然変異が検索され、1AのN末端20アミノ酸部分に位置する162番目(EBSのK14ケラチン125番目に相当)のアミノ酸のアルギニンがトリプトファン(tryptophane; Trp)に置換されていることと、この異常が家族内の発病者のみにみられることから、原因因子として考えられている²⁾。

□ ケラチン分子点突然変異皮膚疾患のまとめ

これまで述べたように、組織や分化の差によって発現するケラチン分子種が異なっており、そのために突然変異の生じた分子種によって病気が生じる部位や病型が異なる。一方、分子内における点突然変異の部位が線維構築に重要な α ヘリックス1A, 2B末端部分であれば重症になり、その他の部位ではより軽症になる。すなわち、変異ケラチンの分子種によって病型が、点突然変異の部位によって重症度が決定されるといえる(図15)。



細胞間, 細胞-細胞外基質接着構造分子に対する自己免疫性水疱症

ヒトの水疱症のなかには, ケラチノサイト接着分子に対する自己抗体に起因する水疱症がある。これらを自己免疫性水疱症という。この自己免疫性水疱症患者血清中の抗体の標的抗原として新しいケラチノサイトの接着

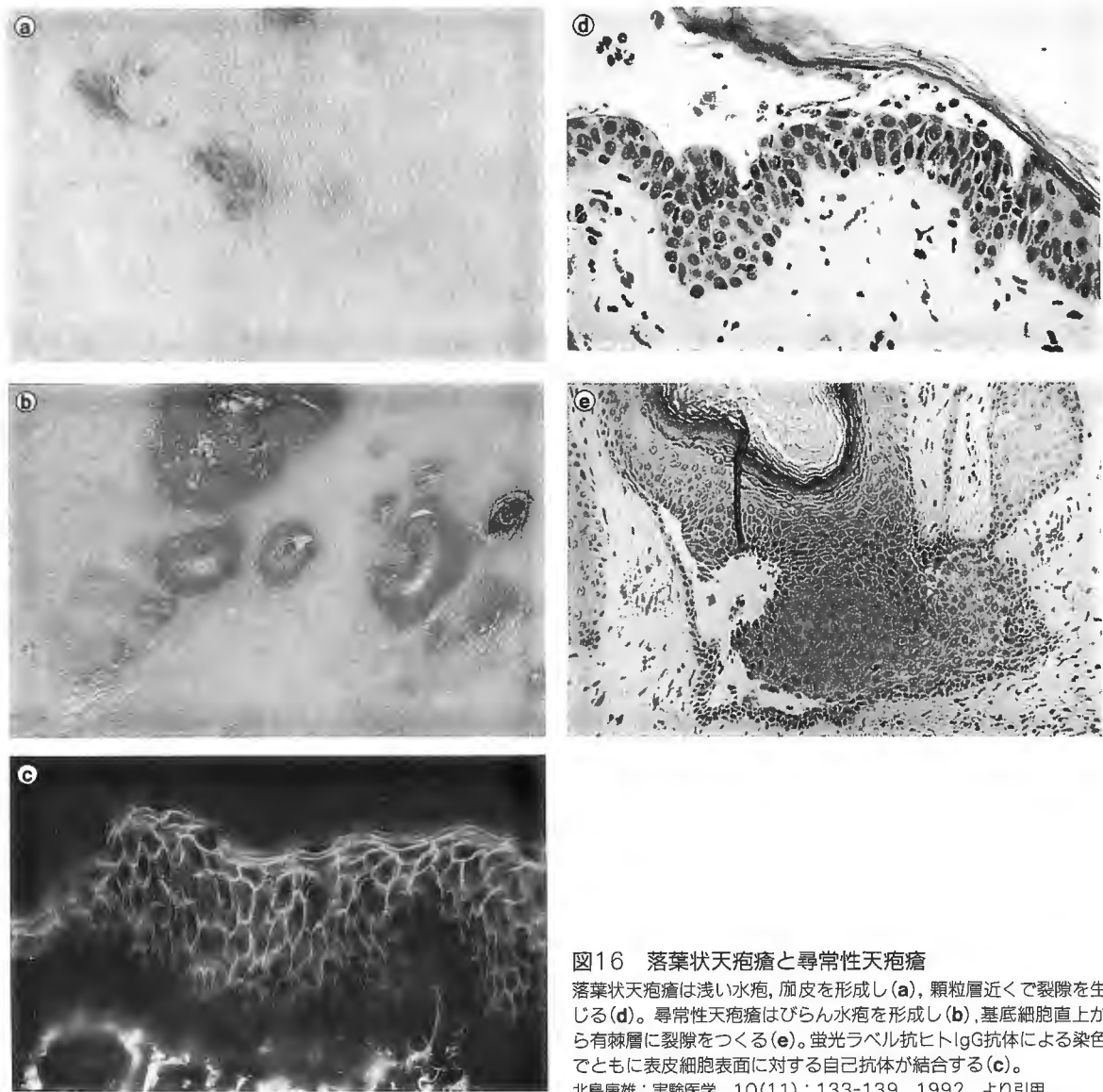


図16 落葉状天疱瘡と尋常性天疱瘡

落葉状天疱瘡は浅い水疱、痂皮を形成し(a)、顆粒層近くで裂隙を生じる(d)。尋常性天疱瘡はびらん水疱を形成し(b)、基底細胞直上から有棘層に裂隙をつくる(e)。蛍光ラベル抗ヒトIgG抗体による染色でも表皮細胞表面に対する自己抗体が結合する(c)。

北島康雄：実験医学，10(11)：133-139，1992。より引用

分子がいくつか見つけられている。ここでは、これらの水疱症の水疱形成機序とこれらの接着分子についてまとめることにする。

■天疱瘡とデスモソームカドヘリン(desmosome cadherin)

天疱瘡は臨床的には口腔粘膜を含め全身どこにでも大小の水疱とびらんを形成する疾患で(図16a, b)、かつ患者流血中に患者表皮ケラチノサイトの細胞膜表面に結合するIgG(immunoglobulin G)を有する(図16c)自己免疫性水疱症である。

病理組織学的には、表皮基底細胞層直上の有棘細胞間の接着が障害され、

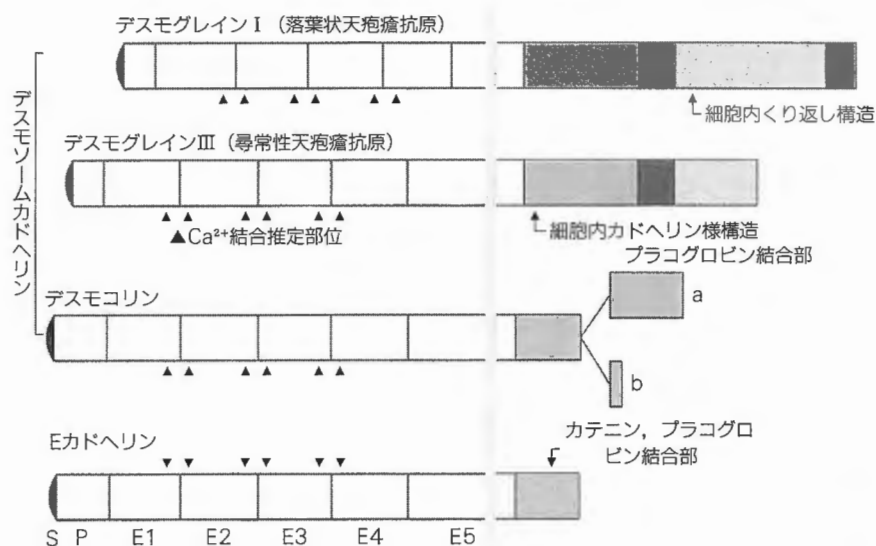


図17 デスモソームカドヘリンと天疱瘡抗原

デスモソームカドヘリンであるデスモグレイン I, III はそれぞれ落葉状天疱瘡, 尋常性天疱瘡の抗原であり, デスモコリンに対する自己抗体のある天疱瘡も見つけられている。E1~E4は細胞内くり返し構造で, 分子間で50~80%, 細胞内カドヘリン様構造も30~70%の相同性がある。E5は細胞外アンカー領域。

□ : 細胞内アンカー領域
 □ : 細胞内カドヘリン様領域
 ■ : プロリン・リッチ・リンカー領域
 □ : 細胞内くり返し構造領域
 ■ : 細胞内グリシン・セリン・リッチ領域

変性を伴わない有棘細胞が個々に離開し(棘融解という)(図16d, e), 表皮内に水泡を形成する。棘融解が顆粒層近辺で生じ, びらんが浅いタイプを落葉状天疱瘡(図16a, d), 基底層直上から生じびらんの深いタイプを尋常性天疱瘡(図16b, e)という。尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡では, 臨床, 病理組織学的に違いがあり, これに対応してその標的抗原も違う分子であり興味深い。

ケラチノサイトを界面活性剤で可溶化した表皮抽出液からの免疫沈降法, または表皮ホモジェネートの免疫プロット法によって, 尋常性天疱瘡抗原分子は分子量130kd, 落葉状天疱瘡のそれは分子量160kdの糖蛋白であることが1985年前後に明らかにされた。その後, これらは免疫電顕でケラチノサイト接着構造であるデスモソームの構成分子であることが示された。

次いでここ数年の間に, まず免疫学的, 生化学的にそれより先に知られていたデスモソーム膜蛋白であるデスモグレイン I (desmoglein I) が落葉状天疱瘡抗原であることが示された。ウシデスモソームの精製デスモグレイン I から得た特異抗体を用いてcDNA (complementary DNA; 相補的DNA) が単離され, その塩基配列からデスモグレイン I がカドヘリンスーパーファミリー (cadherin superfamily) の一員であることが明らかにされた¹²⁾。

尋常性天疱瘡抗原は, 患者血清中の特異抗体を用いて得られたcDNA から1次構造が決定され, これもまたカドヘリンスーパーファミリーに属することがわかり, しかも古典的カドヘリンにはないが, デスモグレイン I にみられる細胞内領域に29+1アミノ酸残基のくり返しを有しており, 古典的カドヘリンよりデスモグレイン I にちかいことが示された¹²⁾。古典的カドヘリンは細胞間接着分子の1つであるが, 同一分子種間を認識し, 接着する(ホモフィリックな接着)細胞膜貫通性の糖蛋白分子である。そのため,

◆免疫電顕

細胞骨格の構成分子の免疫電顕による細胞内配列の観察に関しては, 超薄切片作成後, 免疫反応を行い, 金ラベル抗体で標識する方法が主に用いられる。図13の免疫電顕像もこの方法による。

◆ホモフィリックな接着

細胞表面において細胞間接着を司る接着分子が同一分子間においてのみ接着活性を有し, これによる分子間接着のことで, カドヘリンはこれを有する代表的な分子である。

それぞれ異なったカドヘリンをもつ2種の細胞が培養系で混入されれば同一細胞の集団形成を誘導する。細胞外領域は外からシグナルペプチド、プリカーサーシーケンスに続き、100アミノ酸残基からなるくり返し構造E1~E4とE5に分けられ、E1~E4の領域にCa²⁺結合部位を含む。細胞内にはカテニン結合部位を有し、アクチン線維と結合しており、主にアドヘレンスジャンクションに凝集している(図17)。

これに対し、デスマグレインIと天疱瘡抗原はE1~E4において古典的カドヘリンと相同性を有しており、これがカドヘリンスーパーファミリーに入れられるゆえんであるが、細胞内では古典的カドヘリンより長くプラコグロビン(β , γ カテニン)、ケラチン中間径線維と結合する部位を有し、アクチン線維とは結合しない。したがって、これらの抗原はケラチン中間径線維が細胞膜に結合する部位、デスマソームに凝集している(図17)。

その後、デスマソームに局在する膜貫通性の蛋白であるデスマコリン(desmocollin)もデスマグレインと相同性が高いことがわかり、デスマグレインとデスマコリンをデスマソームカドヘリンというようになった(図17)。また、それぞれ3種の分子種が存在することも明らかとなり、天疱瘡抗原はデスマグレインIIIと命名された¹¹⁾。

天疱瘡抗体が水疱形成の原因であることは患者の病状が抗体価とほぼ比例すること、抗体を新生マウスに注入すると、12~24時間後に水疱を形成すること、培養ケラチノサイトに抗体を添加すると24~72時間で細胞間接着に障害が生じること(図18)などから推定されている¹²⁾。しかし、天疱瘡抗体が直接的に分子の接着を阻害するという証拠はない。低Ca²⁺培養ケラチノサイトはデスマソームを欠くが、培地にCa²⁺を添加するとデスマソームを1~2時間で形成する。この過程に天疱瘡抗体を加えてもこれを阻害

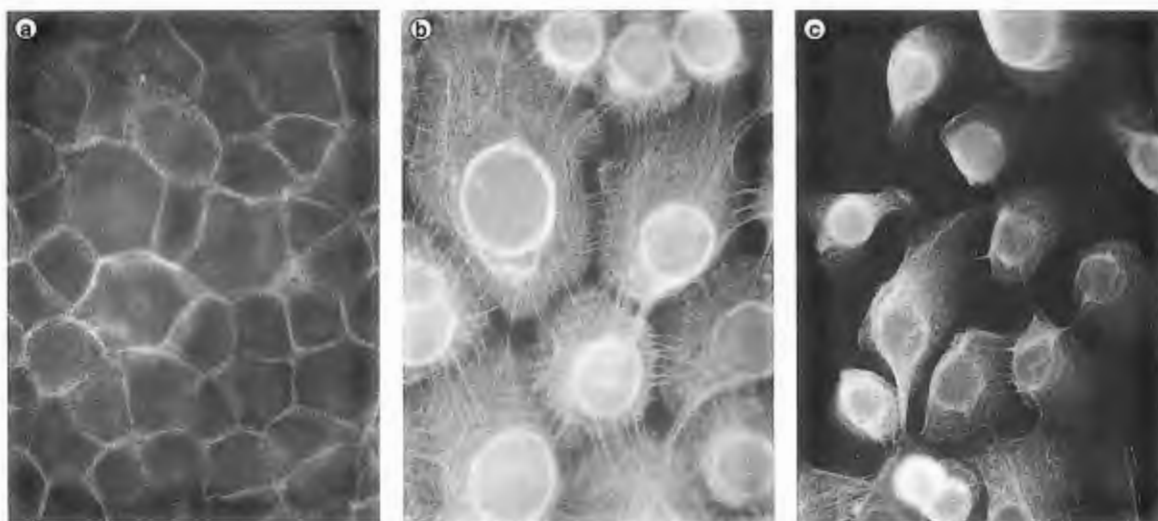


図18 天疱瘡抗体による培養ケラチノサイト細胞間接着障害

培養ケラチノサイトの培地に天疱瘡抗体を添加すると細胞膜表面に結合し(a), 24時間から72時間後にケラチン線維/デスマソーム結合が障害されケラチン線維が核周囲に退縮する(c)。正常ヒト血清ではこの現象は生じない(b)。

北島康雄: 実験医学, 10(11): 133-139, 1992. より引用

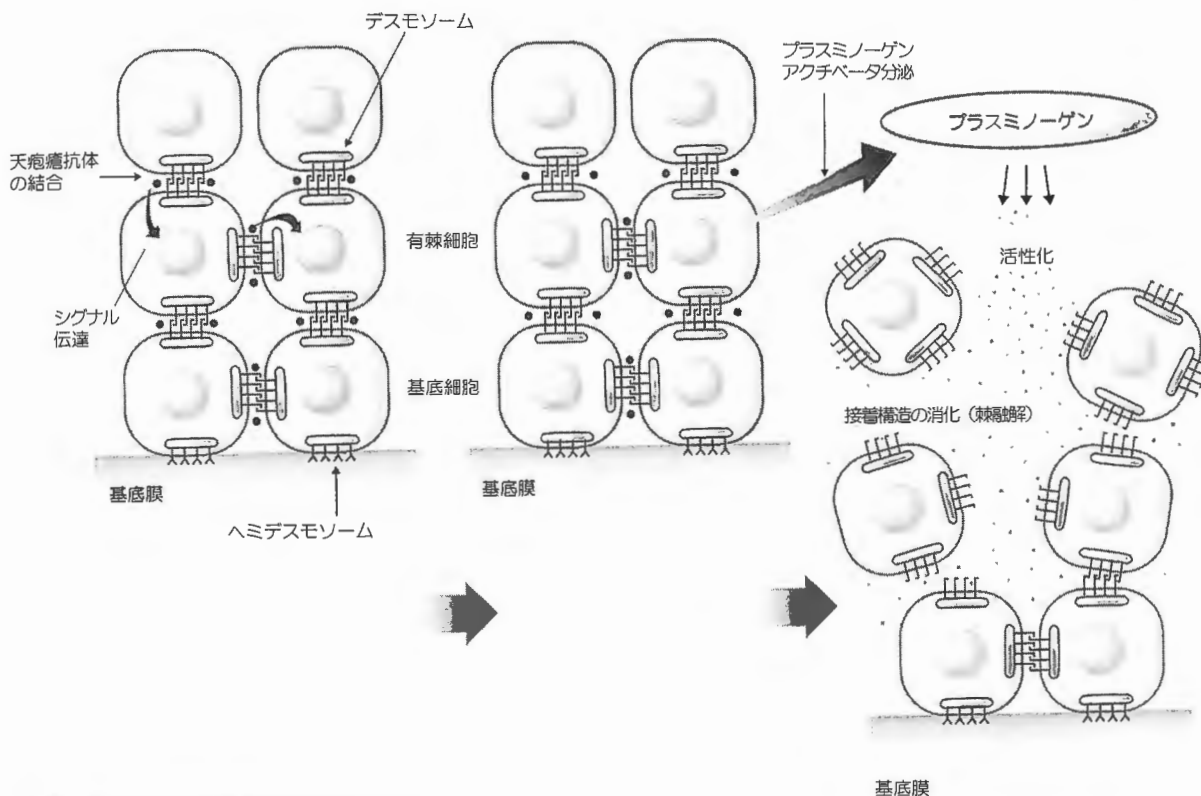


図19 天疱瘡の水疱形成機序推定モデル

デスモソームカドヘリンに抗体が結合すると、なんらかのシグナル伝達(最近イノシトールリン脂質代謝回転の活性化, Ca^{2+} 流入が示唆された)が生じ、プラスミノゲンアクチベータ(PA)のmRNAが増加し、PAが分泌され、これによってプラスミノゲンがプラスミンに活性化される。プラスミンは細胞接着構造を消化する。

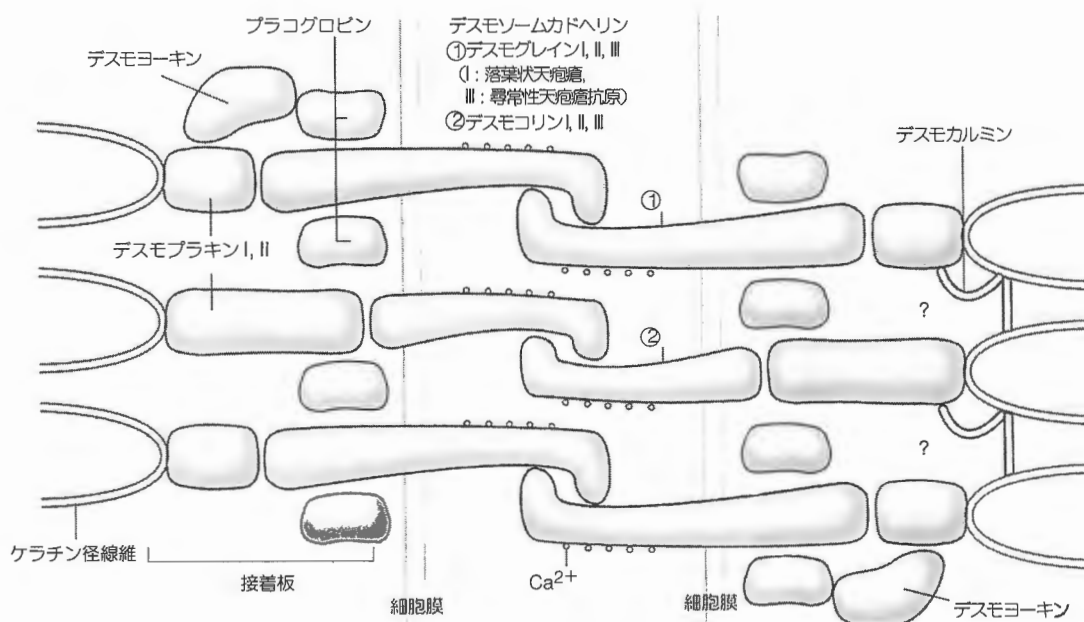


図20 デスモソームのモデル

尾張部克志：生体の科学，44(4)：343-348，医学書院，1993．より改変引用

しないことから、デスモソームの接着をブロックしないと考えられる¹³⁾。一方、この抗体を添加すると細胞接着離開に先立ちプラスミノゲンアクチベータ(plasminogen activator)の合成と分泌がみられることから、蛋白分解酵素の関与が推察されている(図19)。

デスモコリンに対する自己免疫性水疱症も発見され、これはまた尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡と若干臨床を異にし、これらの標的抗原の病態形成における役割が異なっているように思われ、興味深い。これはまた、それぞれの分子の接着における機能の違いを示唆し、この分野の今後の研究の糸口を提供するものであろう。

デスモソームの分子構築は現在のところ図20に示すようなモデルにまとめられる。これには、前述したように皮膚疾患である水疱症の分子医学的研究の成果が大きく貢献していることを付記したい。

□ 類天疱瘡とヘミデスモソーム接着分子

類天疱瘡は天疱瘡と同様に、口腔を含め全身どこにでも緊満性の水疱、びらんを生じる水疱症である(図21a)。組織学的には、表皮直下で基底細胞と基底膜の間に裂隙が形成され(図21b)、表皮内で棘融解が生じる天疱瘡とは大きく異なる。また、自己抗体も表皮真皮境界部に線状に沈着(結合)する(図21c)。

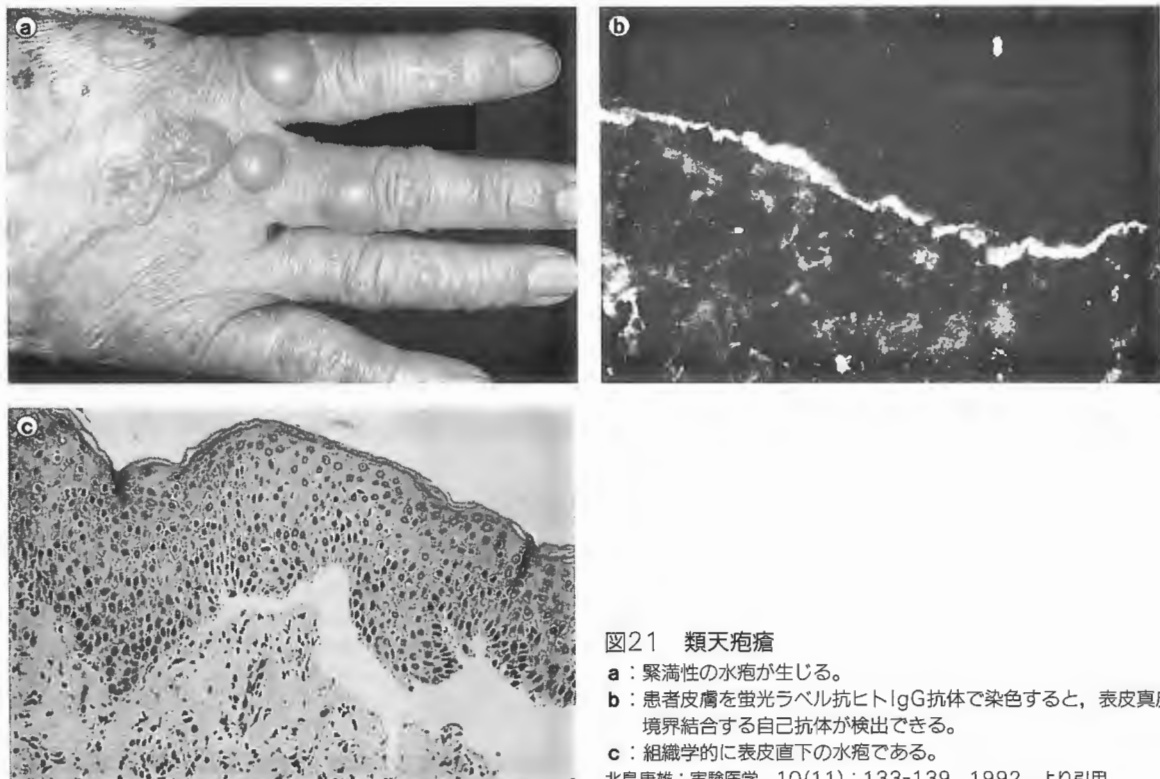


図21 類天疱瘡

- a : 緊満性の水疱が生じる。
 b : 患者皮膚を蛍光ラベル抗ヒトIgG抗体で染色すると、表皮真皮境界結合する自己抗体が検出できる。
 c : 組織学的に表皮直下の水疱である。
 北島康雄：実験医学，10(11)：133-139，1992。より引用

ヘミデスモソームは単離が容易ではなく、その初期の研究には類天疱瘡抗体が大きな役割を果たした。患者特異抗体を用いてcDNAがクローニング(cloning)され、標的抗原として膜貫通性の180kd類天疱瘡抗原(類天疱瘡抗原2:BPAG2)、細胞内接着板蛋白の230kd類天疱瘡抗原(BPAG1)が同定された¹⁴⁾。

180kd類天疱瘡抗原は1,532個のアミノ酸からなる分子量155kdの蛋白で、N末端が細胞内、C末端が細胞外にあるまれなII型の膜貫通様式蛋白である。細胞外に約1,000のアミノ酸が存在し、G-X-Yの短いコラーゲン領域を15個もつ(図22)¹⁵⁾。この部分がトリマーになって線維構造を構築しているという証拠は今のところないが、分子構造的には可能性が高いことからタイプXVIIコラーゲンという名称を与えているグループもある。

類天疱瘡の水疱形成との関係に関しては、ほとんどの患者抗体が細胞膜に近接する細胞外非コラーゲン13アミノ酸領域(NC16a:この部は動物間で種特異性が高い)に対する抗体活性を有していることが明らかにされていること、マウス180kd類天疱瘡抗原のこの部に相当する合成ペプチドに対する抗体をウサギで作製し、マウスに腹腔内注射をすると、類天疱瘡と

◆エピトープ

抗原分子内の抗原活性決定部位のアミノ酸配列や分子構造。自己免疫性水疱症ではこの部位が決定され、診断や治療に応用されようとしている。

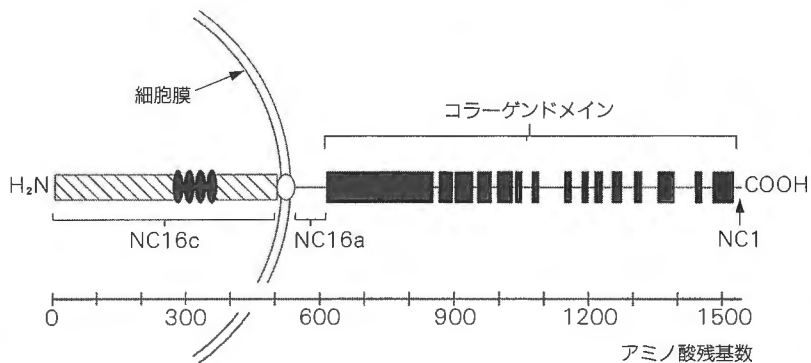


図22 180kd-類天疱瘡抗原の分子モデル

細胞外に15回のコラーゲンドメインのくり返しがある。

類天疱瘡抗体は非コラーゲンドメインNC16aをエピトープとする。マウスのこの部に対する抗体(ウサギIgG)はマウスに類天疱瘡を惹起する。

NC: 非コラーゲンドメイン
文献15)より引用

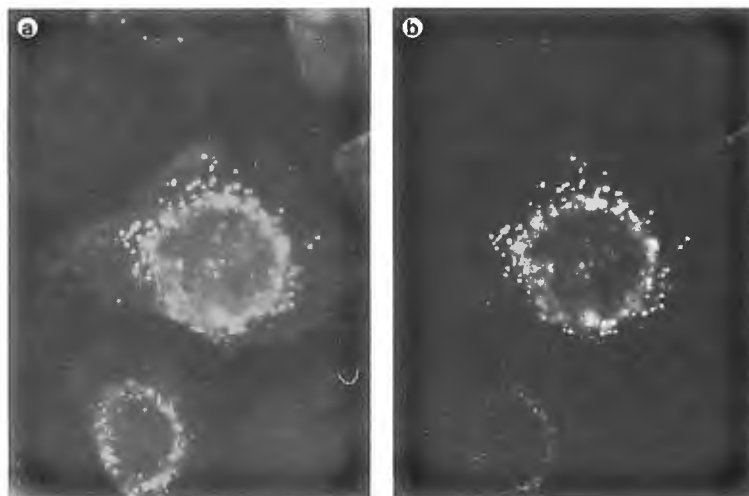


図23 培養ケラチノサイト180kd類天疱瘡抗原・抗体複合体の取込み

培養ケラチノサイトの培地に類天疱瘡抗体を添加すると、細胞膜表面で結合したIgGは180kd類天疱瘡抗原と複合体を形成し、細胞内に取り込まれる。

a: ローダミンラベル抗ヒトIgG抗体染色。

b: FITCラベル抗180kd類天疱瘡抗原抗体染色。

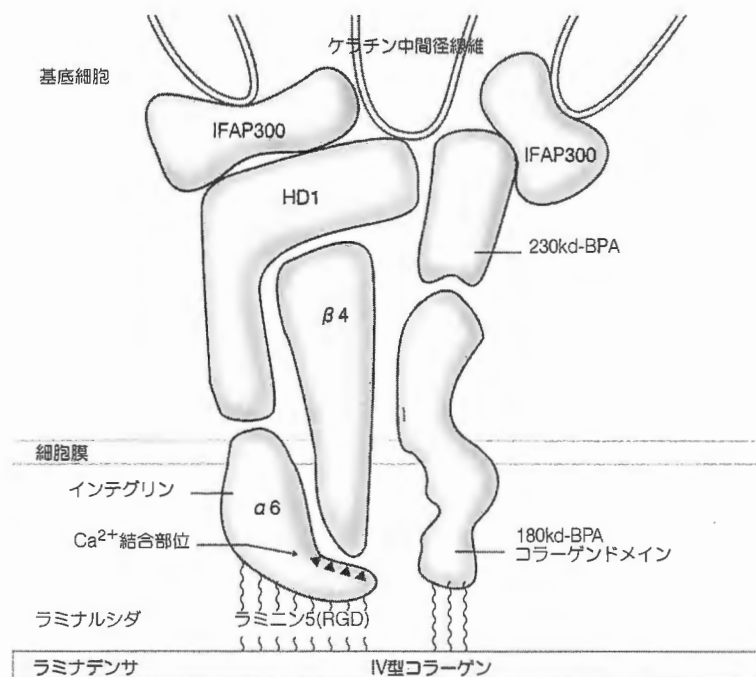


図24 ヘミデスモソームのモデル

IFAP300はプレクチン様蛋白である。
ラミニン5はカリニンである。

尾張部克志：生体の科学，44(4)：343-348，医学書院，1993．より改変引用

同様の水疱が形成されることから、この領域が類天疱瘡抗原エピトープ (epitope) であると推定されている。しかし、抗体のこの部に対する結合が水疱形成の誘因であることは明らかではあるが、抗体結合後の水疱形成機序に関しては不明である。

現在のところ、しばしば患者皮膚の表皮真皮境界に補体の沈着と多核白血球、好酸球の浸潤があることから、免疫複合体に起因する炎症細胞由来の蛋白分解酵素による水疱と考えられている。しかし、培養細胞系で細胞底面以外細胞側面、上面細胞膜に分布するヘミデスモソームに組み込まれる前のフリーの抗原に抗体が結合するとその免疫複合体がパイノサイトーシス (pinocytosis) によって細胞内に取り込まれる (図23)¹⁶⁾ ことから、天疱瘡とは異なってかなり直接的なヘミデスモソーム分子の集合をブロックするかもしれない。これは今後の課題である。

230kd類天疱瘡抗原は、2,649個のアミノ酸からなり、分子の中央に α ヘリックス構造をもち、C末端には38アミノ酸残基のくり返し構造を配する。この分子はヘミデスモソーム内側にあり、デスモソームの膜裏打ち蛋白であるデスモプラキン (desmoplakin)、中間径線維と細胞膜結合に関与するプレクチンとホモロジーが高く、ケラチンとヘミデスモソームの結合に介在している可能性が高い¹⁴⁾。特にC末端側の38アミノ酸残基のくり返し構造は、デスモプラキンにおいてこの部分を欠損した変異遺伝子を導入した細胞では、ケラチン線維がデスモソームに結合できないことから、ケラチン線維と細胞膜トノフィラメント結合に重要であると推察される。

230kd類天疱瘡抗原に対する自己抗体がどのように水疱形成に関与して

◆パイノサイトーシス

細胞表面や細胞外物質を、細胞膜の細胞内への陥入と切断による細胞内小胞の形成によって細胞内へ小胞として取り込む現象。

いるかは不明である。この抗体は正常者には通常認められないので、なんらかのかたちで水疱形成と関連性を有しているが、抗原が細胞内であるので水疱形成の誘因とは考えにくい。

ヘミデスモソームの分子構築モデルは現在のところ図24に示すようにまとめられる。

おわりに

水疱症に関する研究は長年皮膚科医のみによってなされてきたが、先天性表皮水疱症におけるケラチン分子異常の可能性が臨床側から基礎医学の分野で紹介され、また自己免疫性水疱症の標的抗原が細胞接着分子そのものであることが明らかにされた後は、急速に分子医学のレベルまで発展してきた。表皮ケラチノサイトのシートとしての構造構築には、細胞骨格と細胞間接着構造が最も重要であり、これらの構造分子の些細な構造的機能的異常は表皮の疾患として表現される。したがって、今後もいっそう表皮の異常、特に水疱症、角化異常症が分子医学的に解明され、その成果がこれらの分子の構造と機能に関する基礎科学的な研究の糸口や手段となりえよう。

●文献

- 1) Moll R, Franke WW, Shiller DL et al. : The catalog of human keratins. Pattern of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, 31 : 11-24, 1982.
- 2) Fuchs E, Weber K : Intermediate filaments. Structure, dynamics, function, and disease. *Annu. Rev. Biochem.*, 63 : 345-382, 1994.
- 3) Coulombe PA, Fuchs E : Elucidating the early stages of keratin filament assembly. *J. Cell Biol.*, 111 : 153-169, 1990.
- 4) Steven AS, Trus BL, Hainfeld JF et al. : Conformity and diversity in the structures of intermediate filaments. *Ann. Rev. NY Acad. Sci.*, 455 : 371-380, 1985.
- 5) Alberts K, Fuchs E : The expression of mutant epidermal keratin cDNA transfected in simple epithelial and squamous cell carcinoma lines. *J. Cell Biol.*, 105 : 791-806, 1987.
- 6) 北島康雄 : ケラチンの分子生物学と角化の成立機序. *医学のあゆみ*, 165 : 186-189, 1993.
- 7) Kitajima Y, Inoue S, Yaoita Y : Abnormal organization of keratin intermediate filaments in cultured keratinocytes of epidermolysis bullosa simplex. *Arch. Dermatol. Res.*, 281 : 5-10, 1989.
- 8) Vassar R, Coulombe PA, Degenstein L et al. : Mutant keratin expression in transgenic mice causes marked abnormalities resembling a human genetic skin disease. *Cell*, 64 : 365-380, 1991.
- 9) Ishida-Yamamoto A, MacGrath JA, Judge MR et al. : Selective involvement of keratin K1 and K10 in the cytoskeletal abnormality of epidermolytic hyperkeratosis (bullous congenital ichthyosiform erythroderma) *J.*

- Invest. Dermatol., 99 : 19-26, 1992.
- 10) Fuchs E, Esteves RA, Coulombe PA : Transgenic mice expressing a mutant keratin 10 gene reveal the likely genetic basis for epidermolytic hyperkeratosis. Proc. Natl. Acad. Sci., 89 : 6906-6910, USA, 1992.
 - 11) Kremer H, Zeeumen P, McLean WHI et al. : Ichthyosis bullosa of Siemens is caused by mutations in the keratin 2e gene. J. Invest. Dermatol., 103 : 286-289, 1994.
 - 12) 天谷雅行 : 天疱瘡抗原としてのカドヘリン. Annual Review 細胞生物学, 63-75, 1994.
 - 13) Kitajima Y, Inoue S, Yaoita Y : Effects of pemphigus antibody on the regulation of cell-cell contact in keratinocyte culture grown in low to normal Ca^{2+} concentration. J. Invest. Dermatol., 89 : 167-171, 1987.
 - 14) Jones JCR, Asmuth J, Baker SE et al. : Hemidesmosomes. Extracellular matrix/intermediate filament connectors. Exp. Cell Res., 213 : 1-11, 1994.
 - 15) Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA : Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP 180. J. Invest. Dermatol., 99 : 243-250, 1992.
 - 16) Kitajima Y, Hirako Y, Owaribe K et al. : A possible cell-biologic mechanisms involved in blister formation of bullous pemphigoid. anti-180 KD BPA antibody is an initiator. Dermatology, 184 : 46-49, 1994.

期待されるケラチン遺伝子

●東京大学 医学部皮膚科

大槻 マミ太郎

Mamitaro Ohtsuki

角化の過程には、表皮で特異的に発現する様々な蛋白や脂質が関与しているが、最近それらの遺伝子の構造解明が進み、また分子遺伝学的解析が精力的に行われるようになるにつれ、その中に先天性皮膚疾患の原因遺伝子(疾患遺伝子)となりうるものが存在することが明らかになってきた。それら表皮角化関連遺伝子の代表としてケラチン遺伝子をとってみると、最近数年間にまず単純型先天性表皮水疱症におけるK14/K5、続いて水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症におけるK1/K10遺伝子の点突然変異が報告され、これにより*in vitro*でのケラチンの線維構造形成不全と*in vivo*での水泡形成現象とが明解に結びつき、表現型是水疱症に分類される疾患が病因論的には角化異常症に属する、という意外な結論を導いた点で大きな話題を呼んだ。その後、遺伝性掌蹠角化症や先天性爪甲硬厚症の原因もケラチン遺伝子に求められることが発表されているが、ケラチン遺伝子変異を原因とする疾患の存在が他にも予想され、引き続き精力的な分子遺伝学的検索が行われている。

ケラチン以外にも、ケラチノサイトの分化に応じて転写調節を受けることが分かっている蛋白として、フィラグリン、インボルクリン、シスタチン α 、ロリクリンなどが知られているが、フィラグリン以外はすべてcornified envelope(CE)を構成する前駆蛋白であり、トランスグルタミナーゼ(TGase)の触媒により共有結合で架橋されることによってCEとなる。CE産生に関わるTGase遺伝子の異常が、遺伝性角皮症の一つである葉状魚鱗癬を惹き起こすことは比較的古くから知られていたが、ごく最近ロリクリン遺伝子の異常が招来する疾患についてもベールがはぎ取られつつある。

さて、以上に述べた疾患では、ケラチンをはじめとす

る角化関連遺伝子そのものの異常により疾患が発症しているが、遺伝子調節領域の異常、あるいは調節領域に結合する転写因子の異常により発症するような疾患が存在する可能性も考えられる。それらの疾患では、例えばケラチンのみでなく、その転写因子が関与するすべての遺伝子の発現において異常が認められるであろう。即ち、多臓器に生来的異常を来す疾患が様々な症候群として知られており、一見無関係と思われる種々の臓器に様々な異常が見出されるのが特徴だが、それらの疾患が転写因子病である可能性も十分考えられる。ごく最近、常染色体性重症複合免疫不全症(SCID)患者におけるJak-3遺伝子の変異が報告され、Jakそのものは転写因子ではないが、それと不可分の関係にあるSTAT蛋白(Jak-STATシグナル伝達については論文参照)についても、その異常が招来する疾病について明らかにされるに違いない。もっとも、異常があまりにも広範に及んで致命的な場合は、**manifestation**とはならないので、我々としては決して知り得ないことになるが・・・。

ケラチン遺伝子発現の制御に関しては、なぜケラチンが上皮系細胞特異的に発現されるのか、なぜ部位特異的に様々なケラチンの発現が起こるのか、またいかにして分化依存的に発現パターンが変化するのか、そもそもなぜケラチンはpairwiseな発現を必要とするのか等々、これらはいずれも古くて新しい問題といえよう。また種々のサイトカインや増殖因子、ホルモンやビタミンなどによるケラチン発現の制御を一つ一つ分析していくことは、表皮細胞の分化および癌化機序の解明にもつながると期待され、その解明は21世紀に向けて表皮をターゲットとした遺伝子治療を考える際に必須のものでもあるゆえ、今後の研究成果に大いなる期待を寄せたい。

日皮会誌：105 (12), 1546—1552, 1995 (平7)

シンポジウム I：表皮細胞の増殖と分化

Keratin gene；ケラチン遺伝子発現調節について

大 槻 マミ太郎

はじめに

上皮細胞で認められるケラチンは、細胞骨格蛋白の一つである中間径線維に属し、間葉系細胞で認められるビメンチンや筋細胞で認められるデスミンなど他の中間径線維蛋白と異なり、きわめて多様性に富んだ一群の蛋白質である¹⁾。ケラチンの構造と機能に関する専門的な研究は、最近まで臨床の場で脚光を浴びることはなかったが、近年になって遺伝性水疱性皮膚疾患発症の原因がケラチン遺伝子の点突然変異に求められることが明らかとなり、話題を呼んでいるのは周知のとおりである。

現在までにヒトの上皮細胞系では21種類のケラチン中間径線維 (K1~K21) が知られており²⁻⁴⁾、そのうち K20³⁾ は胃・小腸粘膜および表皮メルケル細胞に、また K21⁴⁾ は小腸粘膜上皮に発現されていることが最近分かったもので、それらの他にも毛皮質から分離された、いわゆる硬ケラチン群が約8種類存在することが知られている。それらのケラチンは、分子量の比較的大きい塩基性ないし type II ケラチン群 (K1~K8)、および分子量の比較的小さい酸性ないし type I ケラチン群 (K9~K21) に分類され、K9、K19 など一部の例外を除いて、特定の塩基性ケラチンは特定の酸性ケラチンとペアで発現されていることが分かっている^{2,5)}。

ケラチンペアの発現は細胞の種類、増殖、分化によって特異的に変化し、例えば重層扁平上皮であるヒト表皮において、基底細胞では K5 と K14 という1組のペアから成るが、分化した上層の有棘細胞では、それらに加えて K1 と K10 のペアが発現されるようになり、最終分化して角層に至るとこれらのケラチンは一部プロテアーゼにより分解され、分子量のやや小さい蛋白となって角質(死)細胞の線維を形成する⁶⁾。一方乾癬や外傷後など、表皮の増殖が刺激されている状態では、K1/K10の代わりに K6/K16 (および K17) という“emergency keratin” (過増殖型) が発現されてくる⁷⁾。なお近年、単純型表皮水疱症

(EBS) において K5/K14 遺伝子に点突然変異が存在することが発表され⁸⁻¹⁰⁾、続いて K1/K10 遺伝子の変異が水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) の原因であることも判明¹¹⁻¹²⁾して話題を呼んだが、ごく最近先天性爪甲硬厚症における K16, K17 の突然変異が報告されている¹³⁾。

さて、これらのケラチンは各々個別の遺伝子によって規定されており、塩基性ケラチン群は12番染色体上、酸性ケラチン群では17番染色体上にそれぞれ cluster として位置している。このことは特異的なペアとしてのケラチン発現が単なる染色体上の位置関係によるものではないことを示唆し、実際にケラチン発現は主として転写レベル、即ち mRNA 合成のレベルで制御されていることが示されてきているが、その遺伝子レベルでの制御機構の詳細は未だ明らかにされていない部分が多い。本稿ではヒト表皮ケラチン遺伝子の発現調節、とくに増殖と分化に関連し、(1) 表皮細胞特異的発現制御、(2) retinoic acid (RA) など、nuclear receptor を介した発現制御、(3) EGF などの細胞成長因子や interferon- γ (IFN- γ) などのサイトカインのように、細胞表面のレセプターを介した発現制御の3つに分けて、筆者が携わってきた研究成果を概説してみたい。

1. 表皮細胞 (ケラチノサイト) 特異的発現制御

細胞の増殖と分化は主に転写レベルで調節されていることが知られており、細胞特異的転写調節の研究は臓器の分化、また発癌のメカニズムを解明する上で鍵となりうるものである。近年細胞特異的転写制御因子による細胞分化の例として MyoD による筋細胞への分化誘導が発見され¹⁴⁾、また肝細胞やリンパ系細胞においても種々のレベルの細胞特異性をもつ転写因子の相互作用によって転写が調節されていることが明らかにされてきている¹⁵⁻¹⁷⁾。ケラチノサイトにおいても、その分化に応じて転写調節を受けることが分かっているケラチン、フィラグリン、インボルクリン、ロリクリンなどの遺伝子を用いて、ケラチノサイト特異的転写調節のメカニズムを解明しようと研究が続けられているが¹⁸⁾、未だ MyoD に相当するような特異性

の高い制御因子は見出されていない。ケラチン遺伝子について言えば、K5/K14をはじめ、K1/K10, K6/K16, K17 など数多くのケラチン遺伝子がクローニングされており、材料として不足はないもののその発現の pairwise control のメカニズム、またそれらのペアが何故ケラチノサイトで特異的に発現されるのか、この鍵を解く master regulator の発見に関しては未だにブラックボックスの中にある。

古くは *cis* のエレメントとして CK8-mer ないし “Blessing” octamer¹⁹⁾、近年 *trans* の因子として KTF-1²⁰⁾、KRF-1²¹⁾、TEF-1²²⁾ などがケラチノサイト特異的転写調節に関わる候補として挙げられてきた。Fuchs らは K14 遺伝子上流に KER1²³⁾ という、ケラチノサイトに豊富な核蛋白が結合する部位を見出したが、この KER1 は上皮細胞のみならず、広く neural crest 由来の細胞に分布するとされる転写因子 AP2 と同一ないし相同であることが後に判明し²⁴⁾、また 230-kDa 水疱性類天疱瘡抗原遺伝子 (BPAG1) の上流に結合し、BPAG1 のケラチノサイト特異的発現に関与することが最近報告された KTP-1²⁵⁾ も、同じ部位に AP2 が結合し得るという事実から、ケラチノサイト特異的発現制御における AP2 認識部位の関与の重要性が増してきているといえよう。そこで筆者は、K5 ケラチン遺伝子上流にある、AP2 認識部位を含む約 40bp のエレメントに焦点を当て²⁶⁾、この比較的短い領域に結合して転写制御に関わる核蛋白をゲルシフトによって同定しようと試みた結果、約 40bp 中に AP2 のみならず、転写因子 Sp1 および同認識部位に作用する別の 2 つの核蛋白、さらに近傍の部位 “site A” に結合する未知なる核蛋白 “protein A”、計 5 つの因子がクラスターをなし転写制御に関わっていることを見出した²⁷⁾。そしてこの K5 上流に同定された 5 つの因子結合部位を、K5 とおそらく共通の転写因子が結合してケラチノサイト特異的転写調節に関与するであろうと期待される他のヒト表皮ケラチン遺伝子 (K14, K16, K17) 上流のエレメントとゲルシフトで比較検討したところ、5 つの因子は互いの位置関係の相違はあるにせよ、各ケラチン遺伝子上流域に共通して存在していることが示され、細胞特異性が高いとはいえない既知の因子 (Sp1, AP2) でもその組み合わせによって、ケラチノサイト特異的転写調節に関与する可能性があるのではないかという結論に至った²⁷⁾。なお、これらの因子に二次的に結合する (例えば不安定で *in vitro* のゲルシフトでは捉えられない) 因子の

特異性によって高い細胞特異性が生まれることも十分考えられ、更なる検討が必要であろう。

2. Nuclear receptor を介した発現制御

Retinoic acid (RA) がケラチノサイトの分化、terminal differentiation を抑制することは広く知られている²⁸⁾。ケラチン発現ももちろん RA によって制御されるが、それは RA がケラチノサイトの phenotype を変化させることに伴う二次的なケラチン発現パターンの変化だけでなく、RA が転写レベルで表皮ケラチン遺伝子調節領域に、核内のレセプターを介して直接作用することによって制御し得ることを、筆者らはこれまでに示してきた²⁹⁾。即ち RA および thyroid hormone (T3) はともに核内のレセプターを介して作用することが知られているが、それらのレセプターを発現するベクターとともに、種々の表皮ケラチン遺伝子調節領域を CAT (chloramphenicol acetyltransferase) 遺伝子に組み込んだプラスミドを種々の上皮系細胞に co-transfect し、各々のリガンドである RA/T3 の存在下ないし非存在下で転写活性を調べるという方法により、RA のみならず T3 も、各々の核内レセプターを介して K5, K10, K14 遺伝子転写を直接抑制することが証明された。また、それらのケラチン遺伝子調節領域中に、RA/T3 認識部位の half site motif (コンセンサス配列は GGTC A) が数多く近接して存在し、クラスターを形成していることを示したが、詳細については文献^{26,29)}を参照されたい。

3. 細胞成長因子やサイトカインなど、細胞表面のレセプターを介した発現制御

代表的な細胞成長因子である EGF/TGF α が、過増殖型ケラチン K6 および K16 遺伝子発現を転写レベルにおいて特異的に upregulate し、両ケラチン遺伝子上流の調節領域中に塩基配列上ホモロジーの高い、共通の EGF 制御部位が存在することを本誌上でも報告した^{30,31)}。また TGF β については、逆に基底層のケラチン、K5 および K14 遺伝子発現をやはり転写レベルにおいて特異的に誘導することが分かり、両ケラチン遺伝子上流域に共通の TGF β 制御部位が現在同定されつつある。さてしかし、今回はそれら成長因子と同じように細胞表面のレセプターを介して作用を発揮するサイトカイン、中でも IFN- γ によるケラチン K17 遺伝子の発現制御に焦点を当てて述べてみたい。

近年、新しい type I ケラチンの一種で、その発現が IFN- γ により制御されるものが存在することが報

告されたが³²⁾, まもなく K17 遺伝子がクローニングされ³³⁾, それが K17 であること, 即ち K17 はケラチンの中で唯一 IFN- γ によって誘導されるケラチンであることが判明した。K17 は単層上皮ケラチン K7, K8 とペアを作ることもあるが単独でも存在し, 筋上皮細胞や尿路移行上皮, 発生初期の重層扁平上皮などで発現するが正常表皮細胞には存在せず, 病的状態では乾癬などの炎症性疾患や腫瘍において発現されてくることが知られている^{34,35)}。培養細胞では K6/K16 とともに発現されるため過増殖型とも呼ばれるが, ユニークな機能として細胞の収縮能や形状変化, あるいは細胞外基質 (ECM) との相互作用にも関係するらしいことが推測されている。さて一方, IFN- γ 刺激, ひいては一般に細胞表面のサイトカインレセプター活性化によるシグナル伝達は, 近年 J. E. Darnell Jr. らのグループを中心として精力的に研究が進められ³⁶⁻³⁸⁾, 新しい知見が続々と紹介されているが, 中でも特筆すべきは JAK-STAT シグナル伝達経路の発見^{38,39)} であろう。多くの場合, 細胞膜レセプターからのシグナルは, 細胞質内のいくつかのシグナル伝達分子を介して最終的に核内の転写因子のリン酸化・活性化を引き起こすが, このモデルでは転写因子が細胞質内で直接チロシンリン酸化を受けて迅速に核へ移行し, みずから転写をも活性化してしまう伝達経路が存在することになり, STAT (signal transducers and activators of transcription) はその名のとおり,

シグナル伝達分子と転写因子の両方の役割をもつ分子, そして JAK (*Janus kinase*) は STAT を活性化するチロシンキナーゼというわけである。IFN によるシグナル伝達について具体的に述べると, 図 1 に示すように, IFN- α/β では 91kD の STAT-91 (最近 STAT-1 と改名³⁸⁾) と STAT-113 (同 STAT-2, 113kD) がヘテロダイマーを形成し, それにもう一つ蛋白 p48 が加わって ISRE (IFN-stimulated response element) に結合するが, 一方, IFN- γ 刺激では STAT-91 がホモダイマーを形成して直接 DNA 上の GAS (IFN- γ activation site) に結合することにより, それぞれの IFN により誘導される遺伝子転写が活性化されることになる³⁸⁾。

さて, K17 と IFN- γ の話題に戻るが, 筆者は以上の研究背景をもとにして, 新たにクローニングされた K17 遺伝子上流域 DNA を用い, IFN- γ による転写制御機構を解明しようと試みた。まず, 種々のヒトケラチン遺伝子調節領域 DNA (K3, K5, K6, K8, K10, K14, K16, K17, K18, K19) を CAT ベクターに組み込んだプラスミドを正常表皮細胞にトランスフェクトし, IFN- γ の存在下ないし非存在下で 48h 培養後, CAT アッセイを行って転写活性を測定し, IFN- γ 刺激による転写誘導の有無を調べたところ, K17 においてのみ, 特異的かつ濃度依存性の induction がみられた。次に K17 遺伝子調節領域の, 種々の長さの deletion を作成して同様の実験を繰り返し, IFN- γ による制御を受ける部位の mapping を試みたところ, -350bp と -320bp の間, および -250bp と -220bp の間の 2 カ所において IFN- γ inducibility に有意な差が認められ, この 2 つはともに IFN- γ response element として機能していると考えられた⁴⁰⁾。

それらのエレメントは単独で, 他のヘテロのプロモーターに組み込んでみてもなお IFN- γ inducibility を保持することから, 独立したエンハンサーとして機能することが示唆され, また既に報告されている GBP (guanylate binding protein) 遺伝子上流の GAS³⁶⁾ と塩基配列上ホモロジーを有することから, K17 遺伝子における GAS に相当すると思われる (図 2)。実際, ゲルシフトを行って核蛋白 (これは細胞質から核内に移行した, 活性化された STAT-91 そのものである) の GAS への結合をみてみると, 下流の K17-GAS (-246/-220) は GBP-GAS との間でコンペティションが認められ, さらに STAT-91 に対する

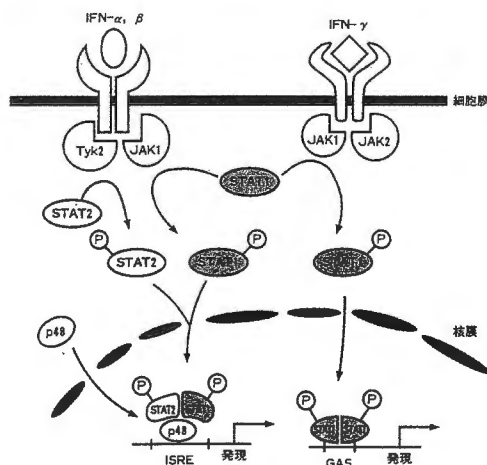


図1 JAK-STAT と IFN シグナル経路
(村松ら, 1994 より)

INTERFERON- γ RESPONSIVE ELEMENTS

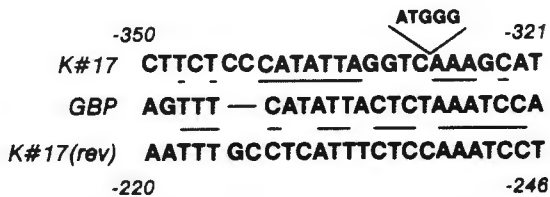


図2

モノクローナル抗体添加でバンドがスーパーシフトすることが示された⁴⁰⁾。なお、STAT-91の核への移行を実際に証明するものとしては、(1)まず *in vitro* において、ケラチノサイトをIFN- γ 処理後15分でSTAT-91染色パターンがcytoplasmicからnuclearになること、(2)次に *in vivo* においても、mumps抗原注入により遅延型皮膚反応(DTH)を惹起した部

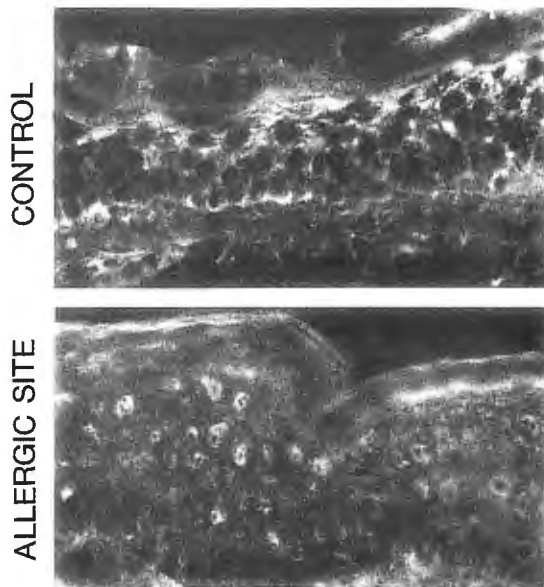


図3 STAT-91 staining

位から生検を得て同じ染色を行うと(図3)、健康皮膚ではcytoplasmicであったパターンがDTH部位ではやはりnuclearになること(DTH部位にはIFN- γ が多量に存在するが、K17染色を行うとsuprabasalに陽性となり、蛋白レベルでも誘導されていることが分かる)、があげられる⁴⁰⁾。

結局、K17遺伝子の発現を誘導するIFN- γ によっ

て活性化される転写因子の存在が示唆され、それがSTAT-91であると考えられるが、STAT-91は通常細胞質内に存在するシグナル伝達分子でもあり、IFN- γ が細胞表面のレセプターに結合してシグナル伝達が起こると核内に移行し、K17遺伝子調節領域中にあるGASに結合することが証明されたわけである。このことは、リンパ球がIFN- γ シグナル伝達経路を介して最終的にケラチノサイトの細胞骨格蛋白を誘導しうること示しており、表皮細胞とリンパ球の関連を検討する上で非常に興味ある知見であるといえよう。最近では、K17はとくに過増殖状態で特異的に発現するのではなく、接触皮膚炎などのDTHや慢性炎症一般においても、IFN- γ の存在に伴って誘導されると考えた方が正しいようである。では、IFN- γ によるK17誘導の意義についてはどう考えたらよいであろうか。例えば創傷治癒を考えてみた時、再上皮化がある程度進んでECMや基底膜の構成分子も暫定的ながら作られ、細胞外の環境を再構築する必要が生じているような状況下では、既にTリンパ球も集まってIFN- γ も多量に存在するので、ここで細胞の収縮能やECMとの相互作用にも関与するであろうK17が発現されてくるということは、ECMのrearrangementへの関与という点で重要な意味をもっているのかもしれない(図4)。

なお、最後につけ加えとして、STATファミリーは現在までに6つのものが知られているが⁴¹⁻⁴³⁾、最

KERATINOCYTES (KC)

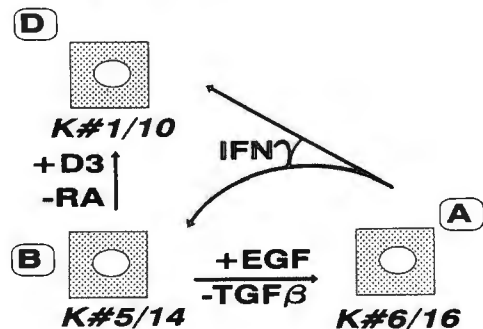


図4 A: Activated KC +は誘導、-は抑制
B: Basal KC (いずれも転写レベル)
D: Differentiated KC

IFN- γ はK17発現を誘導することによって活性化されたKCの収縮能を高め、細胞外環境の再構築を経て、最終的には正常の分化へKCを導くことに関与している可能性が考えられる。

近 IFN- γ 以外に EGF 刺激でも STAT-1 の活性化が起こり⁴⁴⁾, また EGF と IL-6 によって同じ STAT-3 の活性化が起こる⁴¹⁾ ことが示された。このように同一の STAT が異なるサイトカインによって活性化される場合, サイトカイン刺激の特異性はどこに帰せられるのかが問題となろう。STAT どうしの組み合わせ, あるいは STAT 以外に未知の因子が存在する可能性もあるが, 今後の研究成果に期待したい。

文 献

- 1) Steinert PM, Roop DR: Molecular and cellular biology of intermediate filaments, *Ann Rev Biochem* 57: 593-625, 1988.
- 2) Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R: The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors, and cultured cells, *Cell* 31: 11-24, 1982.
- 3) Moll R, Schiller DL, Franke WW: Identification of protein IT of the intestinal cytoskeleton as a novel type I cytokeratin with unusual properties and expression patterns, *J Cell Biol* 111: 567-580, 1990.
- 4) Chandler JS, Calnek D, Quaroni A et al: Identification and characterization of rat intestinal keratins. Molecular cloning of cDNAs encoding cytokeratins 8, 19, and a new 49-kDa type I cytokeratin (cytokeratin 21) expressed by differentiated intestinal epithelial cells, *J Biol Chem* 266: 11932-11938, 1991.
- 5) Heid HW, Moll I, Franke WW: Patterns of expression of trichocytic and epithelial cytokeratins in mammalian tissues, *Differentiation* 37: 215-230, 1988.
- 6) Schweizer J: Body site-specific variations of the basic epidermal keratin pattern, In: Darmon M, Blumenberg M (eds): *Molecular biology of the skin*, Academic Press, New York, USA, 1993, 46-56.
- 7) Weiss RA, Eichner R, Sun T-T: Monoclonal antibody analysis of keratin expression in epidermal diseases: A 48- and 56-kdalton keratin as molecular markers for hyperproliferative keratinocytes, *J Cell Biol* 98: 1397-1406, 1984.
- 8) Bonifas JM, Rothmann AL, Epstein Jr EH: Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities, *Science* 254: 1202-1205, 1991.
- 9) Coulombe PA, Hutton ME, Letai A, Hebert A, Paller AS, Fuchs E: Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses, *Cell* 66: 1301-1311, 1991.
- 10) Lane EB, Rugg EL, Navsaria H et al: A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering, *Nature* 356: 244-246, 1992.
- 11) Cheng J, Syder AJ, Yu QC, Letai A, Paller AS, Fuchs E: The genetic basis of epidermolytic hyperkeratosis: a disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes, *Cell* 70: 811-819, 1992.
- 12) Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD et al: Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis, *Science* 257: 1128-1130, 1992.
- 13) McLean WHI, Rugg EL, Lunny DP et al: Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita, *Nature Genet* 9: 273-278, 1995.
- 14) Weintraub H, Davis SJ, Tapscott S et al: The myoD gene family: nodal point during specification of the muscle cell lineage, *Science* 251: 761-766, 1991.
- 15) Wuarin J, Schibler U: Expression of the liver-enriched transcriptional activator protein DBP follows a stringent circadian rhythm, *Cell* 63: 1257-1266, 1990.
- 16) Gilmore TD: NF- κ B, KBF1, dorsal, and related matters, *Cell* 62: 841-843, 1990.
- 17) Kuo CJ, Conley PB, Chen L, Sladek FM, Darnell Jr JE, Crabtree GR: A transcriptional hierarchy involved in mammalian cell-type specification, *Nature* 355: 457-461, 1992.
- 18) Fuchs E: Epidermal differentiation: the bare essentials, *J Cell Biol* 111: 2807-2814, 1990.
- 19) Blessing M, Zentgraf H, Jorcano JL: Differentially expressed bovine cytokeratin genes: Analysis of gene linkage and evolutionary conservation of 5'-upstream sequences, *EMBO J* 6:

- 567-575, 1987.
- 20) Snape AM, Jonas EA, Sargent TD : KTF-1, a transcriptional activator of *Xenopus* embryonic keratin expression, *Development* 109 : 157-165, 1990.
 - 21) Mack DH, Laimins LA : A keratinocyte-specific transcription factor, KRF-1, interacts with AP1 to activate expression of human papillomavirus type 18 in squamous epithelial cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 9102, 1991.
 - 22) Ishiji T, Lacey MJ, Parkkinen S et al : Transcriptional enhancer factor (TEF)-1 and its cell-specific co-activator activate human papillomavirus-16 E6 and E7 oncogene transcription in keratinocytes and cervical carcinoma cells, *EMBO J* 11 : 2271-2281, 1992.
 - 23) Leask A, Rosenberg M, Vassar R, Fuchs E : Regulation of a human epidermal keratin gene : sequences and nuclear factors involved in keratinocyte-specific transcription, *Gene Dev* 4 : 1985-1998, 1990.
 - 24) Leask A, Byrne C, Fuchs E : Transcription factor AP2 and its role in epidermal-specific gene expression, *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 7948-7952, 1991.
 - 25) Tamai K, Li K, Uitto J : Identification of a DNA-binding protein (keratinocyte transcriptional protein-1) recognizing a keratinocyte-specific regulatory element in the 230-kDa bullous pemphigoid antigen gene, *J Biol Chem* 269 : 493-502, 1994.
 - 26) Ohtsuki M, Tomic-Canic M, Freedberg IM, Blumenberg M : Nuclear proteins involved in transcription of the human K5 keratin gene, *J Invest Dermatol* 99 : 206-215, 1992.
 - 27) Ohtsuki M, Flanagan S, Freedberg IM, Blumenberg M : A cluster of five nuclear proteins regulates keratin gene transcription, *Gene Expr* 3 : 201-213, 1993.
 - 28) Roberts AB, Sporn MB : Cellular biology and biochemistry of the retinoids, In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds) : *The retinoids*, Vol 2, Academic Press, Florida, USA, 1984, 209-286.
 - 29) Ohtsuki M, Tomic-Canic M, Freedberg IM, Blumenberg M : Regulation of epidermal keratin expression by retinoic acid and thyroid hormone, *J Dermatol (Tokyo)* 19 : 774-780, 1992.
 - 30) Jiang CK, Magnaldo T, Ohtsuki M, Freedberg IM, Bernerd F, Blumenberg M : EGF and TGF α specifically induce the activation- and hyperproliferation-associated keratins K6 and K16, *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 6786-6790, 1993.
 - 31) 大槻マミ太郎, Jiang CK, Magnaldo T, Freedberg IM, Blumenberg M : ケラチン K6/K16 遺伝子上流の調節領域にある EGF 制御部位について : 日皮会誌 103, 1621-1623, 1993.
 - 32) Flohr T, Buwitt U, Bonnekoh B, Decker T, Boettger EC : Interferon- γ regulates expression of a novel keratin class I gene, *Eur J Immunol* 22 : 975-979, 1992.
 - 33) Troyanovsky SM, Leube RE, Franke WW : Characterization of the human gene encoding cytokeratin 17 and its expression pattern, *Eur J Cell Biol* 59 : 127-137, 1992.
 - 34) Troyanovsky SM, Guelstein VI, Tchipsheva TA, Krutovskikh VA, Bannikov GA : Patterns of expression of keratin 17 in human epithelia : dependency on cell position, *J Cell Sci* 93 : 419-426, 1989.
 - 35) De Jong EMGJ, van Vlijmen IMMJ, van Erp PEJ, Ramaekers FCS, Troyanovsky SM, van de Kerhof PCM : Keratin 17 : a useful marker in anti-psoriatic therapies, *Arch Dermatol Res* 283 : 480-482, 1991.
 - 36) Shuai K, Schindler C, Prezioso VR, Darnell JE Jr : Activation of transcription by IFN- γ : tyrosine phosphorylation of a 91-kD DNA binding protein, *Science* 258 : 1808-1812, 1992.
 - 37) Shuai K, Ziemiecki A, Wilks AF et al : Polypeptide signalling to the nucleus through tyrosine phosphorylation of Jak and Stat proteins, *Nature* 366 : 580-583, 1993.
 - 38) Dasnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR : Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signalling proteins, *Science* 264 : 1415-1421, 1994.
 - 39) Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K,

- Thierfelder WE, Kreider B: Signaling by the cytokine receptor superfamily: JAKs and STATs, *Trends Biochem Sci* 19: 222-227, 1994.
- 40) Jiang CK, Flanagan S, Ohtsuki M, Shuai K, Freedberg IM, Blumenberg M: Disease-activated transcription factor: allergic reactions in human skin cause nuclear translocation of STAT-91 and induce synthesis of keratin K17, *Mol Cell Biol* 14: 4759-4769, 1994.
- 41) Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr: Stat 3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6, *Science* 264: 95-98, 1994.
- 42) Yamamoto K, Quelle FW, Thierfelder WE et al: Stat 4, a novel gamma interferon activation site-binding protein expressed in early myeloid differentiation, *Mol Cell Biol* 14: 4342-4349, 1994.
- 43) Wakao H, Gouilleux F, Groner B: Mammary gland factor (MGF) is a novel member of the cytokine regulated transcription factor gene family and confers the prolactin response, *EMBO J* 13: 2182-2191, 1994.
- 44) Fu XY, Zhang JJ: Transcription factor p91 interacts with the epidermal growth factor receptor and mediates activation of the c-fos gene promoter, *Cell* 74: 1135-1145, 1993.

Short Commentary

●Boston University School of Medicine
Department of Dermatology

Barbara A. Gilchrest

Recent advances in cell culture and molecular biology have greatly facilitated studies of melanogenesis. The ability to work with normal human melanocytes, as well as with human and murine melanoma lines, has led to the realization that there are substantial differences as well as similarities among these cell types. For example, the ability of specific growth factors and hormones to modulate melanocyte division and differentiated function varies considerably between normal and malignant cells and between species. As well, recent work has led to the appreciation that multiple, often intersecting, intracellular signal transduction pathways are involved in these responses. Finally, work with normal human melanocytes in either pure cultures, mixed epidermal cell cultures, or skin equivalents has led to an appreciation of the exquisite interdependence of cells in the epidermal melanin unit. The following review discusses in detail those recent research findings that pertain to ultraviolet light-induced melanogenesis or tanning, whose regulatory mechanisms and effector molecules are also involved in maintenance of basal skin color as well as altered skin pigmentation in a variety of physiologic and pathologic conditions.

The detailed information now available in the field of melanogenesis promises a new generation of cosmetics and ethical drugs capable of modulating pigmentation in human skin. Identification of autocrine and paracrine signals for melanogenesis, cloning and sequencing of relevant cell surface receptors and melanogenic proteins, as well as delineation of second messengers and key regulatory proteins should ultimately permit targeted intervention. Such products might rely on either conventional biochemical approaches or molecular biology techniques. Overall, it appears likely that safer, more selective and more effective modulators of pigmentation will be available in the foreseeable future.

細胞培養技術と分子生物学的手法の最近の進歩によって、メラノジェネシスの研究は大きく前進した。ヒトおよびマウスのメラノーマ細胞と正常ヒトメラノサイトをを用いた研究から、これらの細胞間での類似性と同時に、かなりの相違点も明らかになってきた。例えば、正常と癌化細胞の間、また、種間では、メラノサイトの増殖や分化を調節する成長因子とホルモンの効果はかなり異なっていることがわかってきた。これら成長因子やホルモンの作用を細胞内に伝える細胞内情報伝達経路は、多種多様であり、かつ、しばしば相互に影響しあっていることが理解され始めている。また、正常メラノサイトの単独培養、表皮細胞との混合培養、あるいはメラノサイトを含む皮膚再構成系を用いた研究も、表皮メラニンユニットにおける細胞同士の巧妙な相互依存関係への理解に貢献している。以下のレビューでは、紫外線誘導メラノジェネシスあるいは色素沈着に関係する最近の知見について詳細に紹介するとともに、様々な生理的、

病的な条件における皮膚の色調の維持や色素形成変化に関する調節メカニズムやエフェクター分子についても言及する。

メラノジェネシスの分野におけるこれらの研究成果は、ヒトの皮膚の色素形成を調節する新しい世代の化粧品や医薬品につながる。的確なメラノジェネシスの調節のためには、セカンドメッセンジャーとキイ・レギュレータータンパク質の解析と同様に、オートクリンシグナルとバラクリンシグナルの同定、関連した細胞表面の受容体やメラノジェネシスに関するタンパク質のクローン化と遺伝子配列の同定が最終的には要求されるであろう。そのような製品開発のためには、伝統的な生化学的アプローチも最新の分子生物学的手法と同様に駆使する必要があるであろう。これらの努力の末に、総合的にみて、より安全で、より選択的で、より効果的な色素形成のモジュレーターが近い将来において、利用可能となると思われる。

Photochemistry and Photobiology, 1996, 63(1): 1-10

Invited Review

Mechanisms of Ultraviolet Light-Induced Pigmentation

Barbara A. Gilchrest*, Hee-Young Park, Mark S. Eller and Mina Yaar

Department of Dermatology, Boston University School of Medicine Boston, MA, USA

Received 26 September 1995; accepted 26 September 1995

INTRODUCTION

Darkened skin color, the result of increased and redistributed epidermal melanin, is a familiar and well-studied response of normal skin to ultraviolet irradiation in humans. This tanning response has been shown to have two distinct phases termed immediate pigment darkening (IPD)[†] and delayed tanning (reviewed by Gange (1)). Both components have strong genetic determinants and are generally far more pronounced in individuals with dark baseline (constitutive) pigmentation. Like all photobiologic responses, tanning requires direct interaction of UV photons with molecular targets (chromophores) in the skin. Ultraviolet irradiation directly affects epidermal melanocytes, the neural crest-derived skin cells responsible for melanin pigment production; but ultraviolet-induced melanogenesis also involves other cell types, among which keratinocytes appear to play the predominant role, secreting paracrine factors that enhance melanocyte survival, proliferation, dendricity and melanin synthesis. Keratinocytes also accept transferred melanin from melanocytes and thus the pigment is distributed more widely within the epidermis, increasing its photoprotective capacity.

As suggested by the name, immediate pigment darkening characteristically begins during the UV exposure, is maximal immediately thereafter and fades over minutes to days depending on the UV dose and the individual's complexion. No new pigment synthesis is required, and the color change appears to result from redistribution of melanosomes, the subcellular organelles in which melanin is deposited, from the perikaryon into the dendrites of epidermal melanocytes.

No measurable photoprotection results from IPD, and its biologic function, if any, is unknown. The color change is generally subtle and the reaction is undetectable in most fair-skinned individuals. The action spectrum for IPD is slightly right-shifted compared to that for delayed tanning, and the reaction appears to involve different molecular mechanisms. There has been no recent advance in our understanding of immediate pigment darkening.

Delayed tanning is first detectable 3-4 days after a single sufficient UV exposure. The action spectrum and threshold dose for this response are virtually identical to those for ultraviolet-induced erythema (sunburn), although for darker-skinned individuals with good to excellent tanning ability, suberythemogenic doses of UV may also be effective. Delayed tanning has a broad peak of maximum intensity from approximately 10 days to 3-4 weeks, depending on total UV dose and individual's complexion, and fades gradually to baseline over several additional weeks. Repeated UV exposures may produce pigmentation that persists for months after the last exposure. Delayed tanning is manifested histologically by increases in melanocyte number, melanocyte dendricity, melanosome number and degree of melanization, and extent of melanosome transfer to keratinocytes. Melanin pigment is most abundant in the basal layer of the skin. In skin tanned by sunlight or other predominantly UVB (290-320 nm) sources, there is also considerable melanin in the suprabasilar keratinocytes, while in skin tanned by UVA (320-400 nm) alone the pigment is more confined to the basal layer. Within individual melanocytes and keratinocytes, the melanin pigment frequently forms a "cap" above the nucleus, apparently in the path of incoming UV photons. Delayed tanning is photoprotective, and tanning due to UVB may increase the threshold for subsequent sunburn four- to five-fold. Despite provocative suggestions to the contrary (2, 3), it is widely assumed that increased melanin content of the skin following sun exposure evolved as a protective mechanism to prevent subsequent photodamage through the ability of melanin to absorb and thus eliminate UV photons that might otherwise adversely affect DNA, membrane lipids and other critical cellular components. Melanin can also scavenge damaging free radicals and other reactive species generated by UV within cells, a second and indirect form of UV damage. Certainly, whatever the mechanism, darkly pigmented skin is statistically at far lower risk of photocarcinogenesis and photoaging than is fair skin.

*To whom correspondence should be addressed at: Boston University School of Medicine, Department of Dermatology, 80 East Concord Street, J-507, Boston, MA 02118-2394, USA. Fax: 617-638-5550.

[†]Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; bFGF, basic fibroblast growth factor; DAG, diacylglycerol; DOPA, dihydroxyphenylalanine; ET, endothelin; IL, interlenkin; IPD, immediate pigment darkening; K-CM, keratinocyte-conditioned medium; LPH, lipotropic hormone; MMS, methyl methanesulfonate; MSH, melanocyte-stimulating hormone; NGF, nerve growth factor; NGFR, NGF receptor; 4-NQO, 4-nitroquinoline-1-oxide; NT, neurotrophin; PKC, protein kinase HC; POMC, proopiomelanocortin; T4N5, T4 endonuclease V, TPA, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate; TRP, tyrosinase-related protein; UVA, 320-400 nm radiation; UVB, 290-320 nm radiation.

© 1996 American Society for Photobiology 0031-8655/96 \$5.00+0.00

2 Barbara A. Gilchrest *et al.*

The following sections review recent data elucidating the molecular basis of ultraviolet-induced pigmentation. The research involves both human melanocytes and murine melanoma cells, as well as human and rodent skin, and utilizes UVB and/or solar simulating radiation sources.

DIRECT *versus* INDIRECT UV EFFECTS

Development of melanocyte culture systems during the 1980s permitted experiments to distinguish between direct and indirect effects of ultraviolet irradiation on melanogenesis. It was unequivocally demonstrated that physiologic doses of solar-simulated irradiation could produce a three- to four-fold increase in melanin content per cell in pure cultures of human melanocytes or S91 murine melanoma cells (4, 5). It was also shown, however, that melanocytes cultured with keratinocytes or in a skin equivalent also containing keratinocytes and/or fibroblasts produced melanin more effectively, as detailed below. Furthermore, a number of cytokines, growth factors and inflammatory mediators made by keratinocytes, fibroblasts and potentially other cells in the skin were shown to augment melanin production and/or melanin transfer to keratinocytes by melanocytes. Thus, both direct effects of UV photons on melanocytes and indirect effects of photons interacting with keratinocytes, fibroblasts and conceivably other cells in the skin contribute to the final tanning response. The relative importance of direct *versus* indirect UV effects cannot be ascertained from the information now available and in all likelihood is a complex function of the individual's genetic makeup, the UV spectrum of the light source and the total UV dose delivered.

CELLULAR CHROMOPHORES FOR UV PHOTONS

Ultraviolet photons are known to interact with numerous molecules within cells, including membrane lipids, proteins, RNA, DNA, urocanic acid and carotenoids (1). Among these potential targets or chromophores, available data support a role for photochemical reactions involving membrane lipids and DNA in modulating melanogenesis. Ultraviolet irradiation of cell membranes liberates arachidonic acid that is subsequently metabolized to various prostaglandin species and leukotrienes (6, 7), generates previtamin D₃ from 7-dehydrocholesterol with subsequent processing to various photoproducts and the biologically active 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ (8) and releases diacylglycerol (DAG) that in turn activates protein kinase C (PKC) (9), among other possible roles in signal transduction.

Exposure of melanocytes to arachidonic acid metabolites like leukotrienes C₄ and D₄ have been reported to be mitogenic to cultured human melanocytes (10, 11). As well, topical applications of arachidonic acid or prostaglandin E₂ have been reported to increase the number of dihydroxyphenylalanine (DOPA)-positive melanocytes in mouse skin (11, 12). Furthermore, 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ increases melanogenesis in murine melanoma lines (13). In the latter instance, however, the increased pigmentation may be interpreted as an effect of the hormone on differentiation of these transformed cells (13) rather than on melanogenesis *per se*. Despite one report of enhanced melanogenesis in cultured human melanocytes treated with either active vitamin D₃ or

its precursors (14), other studies have found equivocal (15) or negative (16) results. Thus, despite strong similarity in the action spectra for vitamin D₃ production and tanning (8), it appears unlikely that generation of vitamin D₃ from ultraviolet-irradiated cell membranes is causally related to the tanning response. In contrast, evidence linking DAG to the tanning response is reviewed below.

DNA is even more strongly implicated as a chromophore in the tanning reaction in that the action spectrum for ultraviolet induction of pyrimidine dimers and other DNA photoproducts is virtually identical to that for delayed tanning, and agents known to affect only DNA and/or its repair have been shown to enhance melanogenesis, as reviewed below. In all likelihood, UV photons interact directly with both membranes and DNA to stimulate the tanning response, and no data exclude direct effects of UV on other molecular targets within the skin.

ENZYMES INVOLVED IN MELANOGENESIS

It has been appreciated for many years that tyrosinase, a copper-binding transmembrane glycoprotein localized to the melanosome, is the principal and rate-limiting enzyme in melanin synthesis by virtue of its ability to catalyze tyrosine hydroxylation, the first reaction in the biosynthetic sequence (reviewed by Ito (17)). Indeed, transfection experiments have established that tyrosinase alone enables otherwise non-melanogenic cells to produce melanin pigment (18); and cloning of the human and murine tyrosinase genes has permitted mapping of numerous mutations responsible for albinism, a heritable loss of ability to pigment (reviewed by King *et al.* (19)).

Several other enzymes are known to participate in melanin biosynthesis, although their role appears less critical than that of tyrosinase. These include tyrosinase-related proteins 1 and 2 (TRP1 and TRP2) (20–25) and melanogenic inhibitors (26, 27). As their names imply, the TRP are structurally related to tyrosinase. In particular, the genes are homologous in the copper-binding site and cysteine-rich domains areas that are important for their structure and function (20). The specific function of TRP1 is not known but it has been postulated to act as a dopachrome tautomerase (21), 5,6-dehydroxyindole conversion factor (28), melanosomal-specific catalase (22) or another tyrosinase (29, 30); TRP2 is thought to function as a dopachrome tautomerase (20). However, recent data suggest that tyrosinase, TRP1 and TRP2 interact *in vivo* to form a complex and that within this complex tyrosinase activity is diminished, suggesting that the TRP may act as inhibitors of tyrosinase activity (31). Another function for TRP1 in altering the synthetic ratio of eumelanin to pheomelanin has also been suggested, based on experiments in murine melanoma cells (32). The melanogenic inhibitor appears to act by stabilizing the intermediate melanin products 5,6-dehydroxyindole and 5,6-dehydroxyindole-2-carboxylic acid, highly unstable compounds, thus preventing their subsequent processing into mature melanin (26, 27). Other enzymes that may participate in melanin biosynthesis include peroxidase, which utilizes 5,6-dehydroxyindole as a substrate (33, 34), and an incompletely characterized molecule of approximately 500 Da molecular weight that acts as

a melanogenic inhibitor (35). The role of these proteins in the tanning response, if any, is unknown at present.

MECHANISM OF TYROSINASE ACTIVATION

Work in many laboratories has established that tyrosinase activity correlates closely with melanin content in cultured pigment cells (17) and that tanning in particular is associated with increased tyrosinase activity (1). At least in humans, tyrosinase activity appears to be regulated largely at the post-translational level, in that total protein level and/or mRNA level correlate poorly with pigment level (36, 37), although one recent study suggests that tyrosinase activity induced by α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) is associated with increased tyrosinase protein (38). However, the mechanism of tyrosinase activation by UV or indeed any other melanogenic stimulus has only recently begun to be understood.

In 1989 it was observed that addition of DAG to cultured human melanocytes or S91 melanoma cells increased their melanin content several-fold within 24 h (39). The increased melanogenesis was blocked by treatment with selective inhibitors of PKC (39), a family of major signal transduction molecules for which DAG is the physiologic activator within cells (9, 40). Subsequent work demonstrated that ultraviolet irradiation acted synergistically with DAG to enhance melanogenesis (41). Furthermore, ultraviolet irradiation of other cell types, and by extrapolation all cell types including melanocytes, was shown to release DAG from cell membranes (42). Together these data suggest that DAG may be a physiologic mediator of the tanning response in irradiated skin. Indeed, topical DAG application to animal skin produces a pigmentation response that is virtually identical clinically and histologically to ultraviolet-induced tanning (43), and the ability of specific DAG, differing in length and degree of saturation of their side chains, to tan the skin correlates with their ability to activate PKC (43). These data are particularly notable in that previous studies of melanogenesis, performed almost exclusively with α -MSH-stimulated murine melanoma cells, implicated only the cyclic AMP-dependent pathway, which could not be shown to be involved in ultraviolet-induced melanogenesis in either human melanocytes or murine melanoma cells (4).

Because the major physiologic role for DAG in cells is activation of PKC (9, 40), experiments were undertaken to explore the role of this kinase in melanogenesis. Total activatable PKC levels in cultured human melanocytes were shown to correlate at least roughly with their melanin content (37). Treatment of cultured melanocytes with the phorbol ester 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) resulted in marked increase in PKC activity within 30 min, followed by a profound reduction in total amount of activatable PKC within 24–48 h (37), as expected based on the well-known ability of this agent to activate PKC initially and subsequently down-regulate these enzymes (44). Paired TPA-treated melanocyte cultures were found to have a marked increase in tyrosinase activity within 2 h, followed by a substantial decrease in tyrosinase activity paralleling the loss of PKC, strongly suggesting that PKC activation leads to tyrosinase activation (37). Subsequent *in vitro* experiments combining purified PKC and purified tyrosinase

revealed that activated PKC greatly enhanced the ability of tyrosinase *in vitro* to hydroxylate tyrosine into DOPA, a melanin precursor (45).

Because PKC is known to activate proteins by phosphorylation on serine/threonine residues (46), experiments were undertaken to determine whether tyrosinase is a phosphoprotein, that is, whether activation of tyrosinase results from its PKC-mediated phosphorylation. Paired melanocyte cultures were radiolabeled with orthophosphate and exposed to either TPA or vehicle alone. Subsequent immunoprecipitation of tyrosinase, using a polyclonal antibody specific to tyrosinase, showed higher amounts of orthophosphate incorporation into tyrosinase in the TPA-treated cultures (45), consistent with the observed enzyme activation above basal levels following TPA treatment. In combination with the previous experiments, these data strongly implicate PKC-mediated phosphorylation as the mechanism of tyrosinase activation.

Tyrosinase can be divided into three domains: 95% of the molecule residing within the melanosome (inner domain), a short transmembrane domain, and 50–60 amino acids facing the cytoplasm (cytoplasmic domain). To identify the phosphorylation site, in subsequent experiments, tyrosinase was activated by PKC in the presence of radiolabeled orthophosphate, and the cytoplasmic domain was then enzymatically separated from the inner and transmembrane domains. Autoradiographs of two dimensional gels revealed that only the cytoplasmic domain is phosphorylated, preferentially on serine residues (47). Interestingly, the site of several known missense and nonsense mutations leading to nonfunctional tyrosinase in kindreds with albinism is associated with putative serine and threonine phosphorylation sites in the cytoplasmic domain (48).

Because PKC is a family of at least 11 distinct isoenzymes (49), some of which appear selectively to mediate certain cellular functions, experiments were undertaken to determine whether a specific isoform of PKC is responsible for tyrosinase activation and subsequent melanogenesis. Northern and western blot analyses revealed that human melanocytes contain primarily the α and β isoforms of PKC, and that expression of PKC- β correlates well with total melanin content of cell lines derived from Caucasian, Hispanic and Black donors (37). Moreover, an amelanotic subclone of the pigmented human melanoma cell line MM4, comparable to the parental line in tyrosinase protein level and cell growth rate, among other parameters, was found to differ specifically in its level of PKC- β expression. The pigmented MM4 cells expressed PKC- α and - β comparably, but the amelanotic subclone expressed only PKC- α . Experiments combining lysates of total cellular protein from normally pigmented human melanocytes and the amelanotic MM4 subclone revealed that a substance in the melanocyte lysates restored melanogenic capacity to the amelanotic melanoma cells; immunoprecipitation of the melanocyte lysates with an antibody specific for PKC- β before mixing with the amelanotic MM4 lysate abrogated this restorative effect (37). To establish further that lack of PKC- β was specifically responsible for its inability to produce melanin, the amelanotic MM4 cell line was transiently transfected with PKC- β in an expression vector. Tyrosinase activity was undetectable in the control cultures transfected with the plasmid alone, while

4 Barbara A. Gilchrest *et al.*

tyrosinase activity was readily detectable in paired cultures 48 h after transfection with PKC- β (37).

Thus, in an extensive series of experiments it was unequivocally demonstrated that the activity of tyrosinase, the rate-limiting enzyme in melanin biosynthesis, is regulated at least in part by PKC- β -mediated phosphorylation of its cytoplasmic domain. Because previous studies have established that PKC activation results from transient binding of DAG to its regulatory domain, release of DAG from cell membranes immediately following ultraviolet irradiation is one probable mechanism for enhanced melanogenesis after UV exposure. Other effects of UV on the components of this cascade are also possible, however. For example, as discussed below, there may be a DNA-mediated delayed effect of UV on synthesis of tyrosinase mRNA and protein, and preliminary experiments suggest that ultraviolet irradiation also up-regulates PKC- β mRNA levels in cultured human melanocytes (Park and Gilchrest, unpublished observation).

THE ROLE OF DNA DAMAGE/REPAIR IN UV-INDUCED MELANOGENESIS

It is known that the action spectrum for production of DNA photoproducts in normal human skin is essentially identical to that for ultraviolet-induced erythema and tanning (50, 51). In animal models, the action spectrum for photocarcinogenesis is also superimposable (52, 53). This similarity suggests that the ultraviolet induction of DNA photoproducts and/or their repair may be causally involved in these other consequences of UV exposure. This hypothesis was strengthened by recent observations involving T4 endonuclease V (T4N5), a prokaryotic DNA repair enzyme known to catalyze the initial and rate-limiting incision step in the excision of thymidine dimers, the most common ultraviolet-induced DNA photoproduct (54). The enzyme T4N5 had previously been shown to enhance DNA repair in cultured human keratinocytes and fibroblasts (55) and irradiated mouse skin (56). Furthermore, when applied daily to mouse skin immediately after ultraviolet irradiation, it decreased and delayed the appearance of skin cancers resulting from a carcinogenic protocol of irradiation (57). To investigate the possible role of DNA damage in the tanning response, T4N5 was added to cultured S91 murine melanoma cells or human melanocytes immediately after ultraviolet irradiation and heat-inactivated T4N5 or diluent alone was added to paired control dishes (5). Ultraviolet-induced melanogenesis was then determined by four criteria at intervals up to 96 h after irradiation. Irradiated control cultures showed modest increases in melanogenesis, as expected, while the cultures treated with T4N5 showed statistically greater increases in melanin content, tyrosinase activity and DOPA incorporation into melanin (5). The T4N5-treated cultures also appeared far darker when visualized by phase microscopy, and silver staining confirmed higher melanin content of the cells. Because T4N5 has no known activity in cells other than enhancement of thymidine dimer excision, these results strongly suggest that DNA repair directly stimulates the tanning response.

The great majority of UVB-induced DNA photoproducts involve adjacent pyrimidine moieties; approximately 80% specifically involve thymidine dinucleotides (58). In the

DNA of ultraviolet-irradiated cells, these photoproducts are recognized and repaired by a group of DNA repair enzymes (reviewed by Eller (59)). In many instances the repair process leads to release of short DNA fragments containing cyclobutane pyrimidine dimers or other dipyrimidine photoproducts (60, 61). The excised segment of the DNA strand is then resynthesized using the complementary undamaged DNA strand as a template.

The DNA repair process has been extensively studied in prokaryotic systems and more recently in mammalian systems, but relatively little attention has been directed to the fate of the excised photoproduct-containing DNA segments. In bacteria, however, there is a relatively well-studied SOS response (reviewed by Little and Mount (62)) in which single-stranded DNA fragments and replication forks stalled from UV damage bind to and activate a protease, the RecA protein, which in turn inactivates the repressors of a number of genes whose protein products enhance cell survival and DNA repair after ultraviolet irradiation. The more than 20 such genes identified in bacteria encode DNA repair and replication enzymes, as well as cell cycle regulatory proteins (63–65). In order to determine whether tanning might be part of an analogous mammalian SOS response to ultraviolet irradiation, S91 murine melanoma cells were treated with DNA fragments, and melanin content and other parameters relevant to melanogenesis were measured at intervals for several days (66). Among several fragments tested, the most consistent results were obtained with thymidine dinucleotides, abbreviated pTpT, selected because of their high frequency of dimerization by UV light and subsequent release by excision during the repair of ultraviolet-induced photoproducts. Addition of 100 μ M pTpT to S91 cultures increased melanin content approximately seven-fold within 5 days, while addition of deoxyadenine dinucleotides, selected as a control because of their similar molecular size but infrequent participation in ultraviolet-induced DNA photoproduct formation, had no effect. Similar results were obtained with cultured human melanocytes, although the magnitude of the increase in melanin content was less. Topical application of the thymidine dinucleotides daily for 5 days to shaved guinea pigs similarly increased epidermal melanin content, with increased pigmentation first apparent after approximately 2 weeks, peaking after 3–4 weeks and persisting for several additional weeks. This time course and the clinical and histologic appearance of the skin were very similar to those of an ultraviolet-induced tan in the same animals. Finally, analysis of pTpT-treated cell cultures revealed that the enhanced melanin content was preceded by increases in tyrosinase mRNA and protein levels, suggesting at least one mechanism for the delayed tanning response.

Further evidence in support of a primary role for DNA damage and/or repair in the tanning response was obtained from experiments in which S91 cells were treated with the restriction enzyme Pvu II or with the radiomimetic agents methyl methanesulfonate (MMS) or 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) (67). All three agents, like pTpT, enhanced melanin content per cell 4–10-fold in S91 cells and by up to 70% in human melanocytes. These agents also induced tyrosinase mRNA levels and MSH binding to its cell surface receptor (67), as has been reported for ultraviolet irradiation (68, 69). Because Pvu II, MMS and 4-NQO are known to

Table 1. Ultraviolet inducible keratinocyte-derived paracrine factors for melanocytes

Keratinocyte factor	Known effects of factors				
	Growth	Melanogenesis	Dendricity	Migration	Survival
bFGF	▲▲				
ET-1	▲	▲	▲		
NGF			▲	▲	▲
α-MSH	▲	▲			
PGE ₂	▲	▲			
LT	▲			▲	
K-CM*	▲▲	▲▲	▲▲		

*K-CM denotes activities present in keratinocyte conditioned medium that cannot be wholly attributed to any single known factor. Potency relative to the defined factors may be the result of synergism among the many known and as yet unknown factors contained in K-CM.

interact with DNA and to produce DNA lesions that are repaired in a manner similar to those produced by ultraviolet irradiation, these results further strengthen the hypothesis that UV light induces melanogenesis at least in part as a direct consequence of its effects on DNA. Furthermore, the ability of exogenously added DNA fragments such as pTpT to mimic this response offers the prospect of generating a cosmetically pleasing photoprotective tan in human skin without the necessity of initial DNA damage.

UV MODULATION OF CELL-CELL INTERACTIONS WITHIN THE SKIN

Melanocytes rely heavily on their tissue environment for growth and differentiation signals. Indeed, early attempts at melanocyte cultivation were frustrated by the extreme fastidiousness of these cells (70). As specific factors necessary for their *in vitro* survival have been identified, virtually all have also been shown to be products of keratinocytes, the cells constituting approximately 90% of the epidermis and surrounding each melanocyte in an interactive grouping termed the epidermal melanin unit. The several paracrine factors of keratinocyte origin appear to be synthesized constitutively, at least *in vitro*, and, of relevance to the tanning response, to date all appear to be up-regulated by ultraviolet irradiation (Table 1). In a reciprocal manner, the keratinocyte-derived factors in many cases appear critical for melanocyte survival following such injuries as ultraviolet irradiation. Ultraviolet irradiation also up-regulates the melanocyte expression of receptors for at least some of these factors, as detailed below.

The synergism among the several described paracrine factors as well as undoubtedly numerous as yet undiscovered factors is readily appreciated in a skin equivalent model system in which melanocytes, keratinocytes and fibroblasts can be placed in near-physiologic physical relationship to each other in various combinations. Using newborn-derived melanocytes, plated in the presence or absence of a 10:1 mixture of keratinocytes on the surface of a collagen gel seeded with fibroblasts to mimic the dermis, it was found that following ultraviolet irradiation melanin synthesis, melanocyte survival, migration and dendricity were all positively affected by

the presence of keratinocytes and/or fibroblasts (71). Because newborn cells appear far less "fastidious" than adult-derived cells (72), these data probably underestimate the importance of the adult tissue environment in cutaneous pigmentation and specifically in the tanning reaction.

Within either the skin itself or a skin equivalent model, it is likely that the cell-cell communication is bidirectional. For example, melanocytes may influence the keratinocyte production of factors required for their own survival, growth, dendricity, and other adaptive behaviors. Dissecting such communication loops is exceedingly difficult, however, and work to date is focused almost exclusively on the production of specific factors or undefined activities by pure cultures of keratinocytes before and after ultraviolet irradiation. Other experiments examine the addition of keratinocyte-conditioned medium (K-CM) or specific factors known to be produced by keratinocytes to pure cultures of melanocytes before and after irradiation. The following sections summarize these data and relevant background information.

Endothelin-1 (ET-1)

Endothelin-1 is a 21 amino acid peptide with vasoactive properties first isolated from endothelial cells (73) and later found to be synthesized and secreted by keratinocytes as well (74-76). Endothelin-1 has been shown to enhance melanocyte growth as well as to increase tyrosinase activity and melanogenesis through binding to a high-affinity surface receptor (77), and ultraviolet irradiation increases keratinocyte production of endothelin-1 (74, 76). Recently endothelin-1 has also been shown to enhance melanocyte dendricity and to act synergistically with other factors in K-CM (76). Addition of anti endothelin-1 antibodies to medium conditioned by ultraviolet-irradiated keratinocytes substantially blocked the enhanced melanocyte dendricity but not the baseline level of dendricity observed in K-CM, suggesting that ET-1 is the major additional dendricity factor produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes, although it is not a major factor in the absence of ultraviolet irradiation.

Further work has shown that virtually all of the increase in melanin synthesis induced by incubation of cultured human melanocytes with conditioned medium from ultraviolet-irradiated keratinocytes is abrogated by anti-endothelin-1 antibodies (76). Treatment of cultured melanocytes with endothelin-1 increased tyrosinase activity and melanin synthesis within 24 h and approximately doubled mRNA levels for tyrosinase and TRP-1 within 2 days (78). Furthermore, quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of human epidermis exposed to a moderate UV dose revealed substantial increases in mRNA levels for endothelin-1, interleukin (IL)-1 and tyrosinase within 5 days. Because ultraviolet irradiation is known to induce IL-1 in keratinocytes, and IL-1 is known to induce endothelin-1 in these cells in an autocrine manner, the authors postulate that this sequence of events in keratinocytes leads *via* endothelin-1 release to increased tyrosinase mRNA, protein and activity in neighboring melanocytes, as well as to an increase in melanocyte number, as previously demonstrated *in vitro*, substantially accounting for the tanning response *in vivo* (78).

6 Barbara A. Gilchrist *et al.***Proopiomelanocortin (POMC) and its derived peptides**

Over a period of several decades, neuroendocrine cells in the pituitary gland were found to make a variety of peptides, named for their initially identified biologic roles and as a group termed neuropeptides: adrenocorticotrophic hormone (ACTH), MSH, β -lipotropic hormone (β -LPH) and β -endorphin, a contraction for "endogenous morphine" (reviewed by Wintzen and Gilchrist (79)). Ultimately, all these neuropeptides were found to have a common precursor protein, given the name POMC, that undergoes cell-specific enzymatic cleavage to yield the effector neuropeptides. Although classically considered "pituitary hormones," POMC-derived peptides have also been isolated from brain, circulating cells of the immune system, and a variety of epithelia including the epidermis (79). At least within the immune system, the POMC-derived peptides appear to act in an autocrine/paracrine fashion to modulate immune function. Their presumptive autocrine/paracrine roles in other tissues are less well defined.

With regard to the skin, POMC mRNA transcripts and immunoreactivity for POMC-derived peptides were first detected in human and rodent melanoma cell lines and subsequently in the epidermis and anagen hair bulbs of murine skin, presumably in keratinocytes (79). Recent work has identified POMC gene transcripts in cultured human squamous carcinoma cells and keratinocytes (80, 81). In keratinocytes, POMC mRNA can be induced by ultraviolet irradiation, as well as by phorbol esters and interleukins. Human keratinocytes have also been shown to contain the POMC protein and its derived peptides α -MSH, ACTH, β -LPH and β -endorphin. The levels of these peptides in both cell extracts and conditioned media increase after ultraviolet irradiation, among other stimuli (80, 81). The POMC immunoreactivity has also been reported in cross sections of human skin (81). Melanoma cells and normal human melanocytes express receptors at least for MSH and presumptively also for ACTH, as both of these peptides have been shown to stimulate melanogenesis in cultured human melanocytes (82–85). Circulating MSH and ACTH from extracutaneous sources are assumed to be responsible for the hyperpigmentation observed in patients with Addison's disease, pituitary tumors and carcinomas with ectopic production of these peptides. However, the recent discovery that these peptides are produced in the epidermis suggests that their presumed physiologic role in modulating pigmentation may result more from local paracrine effects than from the traditionally assumed release by the pituitary gland into the circulation.

With regard to ultraviolet-induced melanogenesis specifically, ultraviolet irradiation has been shown to increase MSH receptor expression and MSH binding in murine melanoma cell cultures (67–69). An identical increase in MSH receptor expression and MSH binding has recently been observed in response to addition of thymidine dinucleotides or DNA-damaging agents to these cells (67), suggesting that enhancement of MSH-driven pigmentation may, like tyrosinase up-regulation, be part of the eukaryotic SOS response to damaging ultraviolet irradiation. Whether other POMC-derived peptides similarly participate in the tanning response has not yet been investigated.

ROLE OF NEUROTROPHINS

By definition, neurotrophins (NT) are protein factors identified by their ability to enhance neuronal survival and growth in the central and peripheral nervous systems. The prototype is nerve growth factor (NGF), discovered in 1954 (86) and subsequently extensively characterized (87, 88). Within the past 5 years, other structurally related factors have been identified and found to play similar roles in the nervous system, differing from NGF either in the time of their expression during fetal development or in the population of neurons that they support. These include neurotrophin (NT)-3 (89–91), NT-4 (92) and brain-derived neurotrophic factor (93, 94). Basic fibroblast growth factor (bFGF), named for its ability to stimulate fibroblast growth, has also been shown to play a neurotrophic role in the central nervous system (95, 96).

Several years ago it was noted that normal human melanocytes expressed the NGF receptor (NGFR) (97), a 75 kDa protein also termed p75, at that time the only known receptor for neurotrophic factors. Melanocyte mRNA and protein levels for the p75^{NGFR} were up-regulated by a variety of stimuli including ultraviolet irradiation. Shortly thereafter it was found that keratinocytes express NGF and that this expression is up-regulated by ultraviolet irradiation (98–100), suggesting yet another paracrine influence of keratinocytes on melanocytes with possible relevance to the tanning response. Initial experiments revealed that NGF served as a chemotactic factor for melanocytes, and when bound to fibronectin, stimulated their dendricity (100). Under optimal basal culture conditions, there was no effect of NGF on melanocyte cell yields or melanogenesis, although later experiments showed that melanocytes maintained in medium depleted of growth factors were protected from cell death by addition of NGF (101) or NT-3 (102), found to be expressed by dermal fibroblasts (102).

Neuronal cells express not only the p75^{NGFR}, a receptor that binds all neurotrophic factors with equal affinity, but also a family of higher affinity NT receptors: TRK-A, TRK-B and TRK-C (88). The high-affinity receptors for NGF (TRK-A) and NT-3 (TRK-C) were also found to be expressed by melanocytes (102). Furthermore, upon NGF supplementation TRK-A was activated (phosphorylated) and the nuclear transcription factor c-fos was up-regulated (102), confirming NGF-induced signal transduction through TRK-A in melanocytes. The precise physiologic roles of the lower affinity p75^{NGFR} and the high-affinity TRK receptors were unclear for any cell type, however. Recently it was suggested that, at least during NGF binding, p75^{NGFR} acts coordinately with TRK-A to achieve optimal cellular response; but that in the absence of TRK-A p75^{NGFR} may activate a different signal transduction pathway that eventually results in cell death (103, 104).

This latter finding was of interest in light of the fact that neurotrophic factors, in particular NGF, enhance survival of neuronal cells (105) by preventing their programmed cell death or apoptosis (106, 107). Experiments were therefore undertaken to determine whether NGF might play a similar role in preventing apoptotic cell death in melanocytes following ultraviolet irradiation, a common cutaneous insult. Indeed, over a physiologic range of UV doses, NGF supple-

mentation of cultured melanocytes and human melanoma cells was found to enhance cell survival and markedly reduce the characteristic DNA compaction, magnation and eventual fragmentation of apoptosis (108) that was observed in the ultraviolet-irradiated pigment cells under basal culture conditions (109). Recent studies (110) suggest that NGF acts to prevent ultraviolet-induced melanocyte cell death by up-regulating the anti-apoptotic bcl-2 gene (111–113) that, interestingly, is reported to be strongly expressed by melanocytes *in vivo* even in the absence of ultraviolet irradiation (114). Thus, considerable data suggest a role in the tanning response for NGF, acting through p75^{NGFR} and bcl-2, in that keratinocyte production of this survival factor may maintain a population of melanocytes in the skin capable of melanogenesis that would otherwise be progressively depleted by UV exposures.

Finally, bFGF, one of the first growth factors identified for melanocytes (115, 116), is also produced by keratinocytes and up-regulated approximately six-fold in the cells by ultraviolet irradiation (116, 117). Because bFGF lacks a secretory sequence, it is presumed to be expressed on the surface of keratinocytes and to be transferred to melanocytes by cell–cell contact (118). Basic FGF may thus act together with other NT to increase melanocyte survival and number after ultraviolet irradiation, as noted in tanned skin *in vivo*.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Work in the past 8 years, particularly in the past 1–2 years, has greatly expanded our understanding of the mechanisms by which ultraviolet irradiation stimulates melanogenesis in the skin. A direct effect of UV photons on DNA results in up-regulation of the gene for tyrosinase, the rate-limiting enzyme in melanin synthesis, as well as an increase in cell surface expression of receptors for at least one of the several known keratinocyte-derived melanogenic factors, MSH. Direct effects of UV on melanocyte membranes, releasing DAG and arachidonic acid, may also play a role in the tanning response. Diacylglycerol may activate PKC- β , which in turn phosphorylates and activates tyrosinase protein; the pathways by which products of other inflammatory mediator cascades may act on melanogenesis are unknown. The tanning response also relies heavily on UV-stimulated increased production and release of numerous keratinocyte-derived factors including bFGF, NGF, endothelin-1 and the POMC-derived peptides MSH, ACTH, β -LPH and β -endorphin. These factors variably induce melanocyte mitosis, increase melanogenesis, enhance dendricity and prevent apoptotic cell death following the UV injury. Thus, events within the epidermal melanin unit conspire to maintain or increase melanocyte number, increase melanin production per cell, and enhance transfer of melanin pigment throughout the epidermis. Overall, ultraviolet-induced melanogenesis may be one part of a eukaryotic SOS response to damaging ultraviolet irradiation that has evolved over time to provide a protective tan in skin at risk of further injury from sun exposure. These recent insights into the mechanisms underlying ultraviolet-induced melanogenesis offer the opportunity for novel therapeutic approaches to minimizing acute and chronic photodamage in human skin.

REFERENCES

- Gange R. W. (1971) Acute effects of ultraviolet radiation in the skin. In *Dermatology in General Medicine* 3rd ed. (Edited by T. B. Fitzpatrick, A. Z. Eisen, K. Wolff, I. M. Freedberg and K. F. Austen), pp. 1451–1457. McGraw Hill, New York.
- Morison, W. L. T. (1985) What is the function of melanin? *Arch. Dermatol.* **121**, 1160–1162.
- Kligman, A. M. (1995) Photoaging of black skin: how protective is melanin? *J. Geriatr. Dermatol.* **4**, A26–A29.
- Friedmann, P. S. and B. A. Gilchrist (1987) Ultraviolet radiation directly induces pigment production by cultured human melanocytes. *J. Cell Physiol.* **133**, 88–94.
- Gilchrist, B. A., S. Zhai, M. S. Eller, D. B. Yarosh and M. Yaar (1993) Treatment of human melanocytes and S91 melanoma cells with the DNA repair enzyme T4 endonuclease V enhances melanogenesis after ultraviolet irradiation. *J. Invest. Dermatol.* **101**, 666–672.
- Sondergaard, J., J. Bisgaard and S. Thorsen (1985) Eicosanoids in skin UV inflammation. *Photodermatology* **2**, 359–366.
- Balck, A. K., N. Finchman, M. W. Greaves and C. N. Hensby (1981) Time course changes in levels of arachidonic acid and prostaglandins D₂, E₂, F_{2a}, and 6-oxo-PGF_{2a} in human skin following ultraviolet B irradiation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **11**, 109P–110P.
- Holick, M. F. (1992) Vitamin D3 and sunlight: an intimate beneficial relationship. In *Biologic Effects of Light* (Edited by M. F. Holick and A. M. Kligman), pp. 11–33. Walter de Gruyter, Berlin.
- Nishizuka, Y. (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* **258**, 607–614.
- Morelli, J. G., J. J. Yohn, M. B. Lyons, R. C. Murphy and D. A. Norris (1989) Leukotrienes C4 and D4 as potent mitogens for cultured human neonatal melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* **93**, 719–722.
- Abdel-Malek, Z. A. (1988) Endocrine factors as effectors of integumental pigmentation. In *Dermatologic Clinics* (Edited by J. J. Nordlund), pp. 175–183. W. B. Saunders, New York.
- Nordlund, J. J., C. E. Collins and L. A. Rheins (1986) Prostaglandin E₂ and D₂ but not MSH stimulate the proliferation of pigment cells in the pinna epidermis of the DBA/2 mouse. *J. Invest. Dermatol.* **86**, 433–437.
- Hosoi, J., E. Abe, T. Suda and T. Kuroki (1985) Regulation of melanin synthesis of B16 mouse melanoma cells by 1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃ and retinoic acid. *Cancer Res.* **45**, 1474–1478.
- Tomita, Y., W. Torinuki and H. Tagami (1988) Stimulation of human melanocytes by vitamin D₃ possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J. Invest. Dermatol.* **90**, 882–884.
- Ranson, M., S. Posen and R. S. Mason (1988) Human melanocytes as a target tissue for hormones: *in vitro* studies with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, α -melanocyte stimulating hormone, and beta-estradiol. *J. Invest. Dermatol.* **91**, 593–598.
- Mansur, C. P., P. R. Gordon, R. Swapna, M. F. Holick and B. A. Gilchrist (1988) Vitamin D, its precursors, and metabolites do not affect melanization of cultured human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* **91**, 16–21.
- Ito, S. (1993) Biochemistry and physiology of melanin. In *Pigmentation and Pigmentary Disorders* (Edited by N. Levine), pp. 33–59. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Bouchard, B., B. Fuller, S. Vijaysaradhi and A. Houghton (1989) Induction of pigmentation in mouse fibroblasts by expression of human tyrosinase cDNA. *J. Exp. Med.* **169**, 2029–2042.
- King, R. A., D. Townsend and W. S. Oetting (1993) Inherited hypopigmentary disorders. In *Pigmentation and Pigmentary Disorders* (Edited by N. Levine), pp. 297–336. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Hearing, V. J. and R. A. King (1993) Determinants of skin color: melanocytes and melanization. In *Pigmentation and Pigmentary Disorders* (Edited by N. Levine), pp. 3–32. CRC Press, Boca Raton, FL.

8 Barbara A. Gilchrest *et al.*

21. Jackson, I. J. (1988) A cDNA encoding tyrosinase-related protein maps to the brown locus in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 4392–4396.
22. Halaban, R. and G. E. Moellmann (1990) Murine and human b locus pigmentation genes encode a glycoprotein (gp75) with catalase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 4809–4813.
23. Cohen, T., R. M. Muller, Y. Tomita and S. Shibahara (1990) Nucleotide sequence of the cDNA encoding human tyrosinase-related protein. *Nucleic Acids Res.* **18**, 2807–2808.
24. Vijayasaradhi, S., B. Bouchard and A. N. Houghton (1990) The melanoma antigen gp75 is the human homologue of the mouse b (brown) locus gene product. *J. Exp. Med.* **171**, 1375–1380.
25. Jackson, I. J., D. M. Chambers, K. Tsukamoto, N. G. Copeland, K. J. Gilbert, N. A. Jenkins and V. J. Hearing (1992) A second tyrosinase-related protein, TRP2, maps to and is mutated at the mouse slaty locus. *EMBO J.* **11**, 527–535.
26. Chakraborty, A. K., B. S. Kwon, V. J. Hearing and J. M. Pawelek (1992) Stablin activity is associated with Pmel-17 gene expression. *Pigment Cell Res.* **5**, 84.
27. Pawelek, J. M., A. K. Chakraborty, M. Pavlovich, M. Osber, K. Grove, K. Min, N. Myerson, S. J. Orlow and J. Bolognia (1992) Stablins: ubiquitous indole stabilizing factors. *Pigment Cell Res.* **5**, 91.
28. Kwon, B. S., M. Wakulchik, A. K. Haq, R. Halaban and D. Kestler (1988) Sequence analysis of mouse tyrosinase cDNA and the effect of melanotropin on its gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **153**, 1301–1309.
29. Jiménez, M., K. Tsukamoto and V. J. Hearing (1991) Tyrosinase from two different loci are expressed by normal and by transformed melanocytes. *J. Biol. Chem.* **266**, 1147–1156.
30. Jiménez, M., W. L. Maloy and V. J. Hearing (1989) Specific identification of an authentic clone for mammalian tyrosinase. *J. Biol. Chem.* **264**, 3397–3403.
31. Orlow, S. J., B.-K. Zhou, A. K. Chakraborty, M. Drucker, S. Pifko-Hirst and J. M. Pawelek (1994) Highmolecular-weight forms of tyrosinase and the tyrosinase-related proteins: evidence for a melanogenic complex. *J. Invest. Dermatol.* **103**, 196–201.
32. Kuzumaki, T., A. Matsuda, K. Wakamatsu, S. Ito and K. Ishikawa (1993) Eumelanin biosynthesis is regulated by co-ordinate expression of tyrosinase and tyrosinase-related protein-1 genes. *Exp. Cell Res.* **207**, 33–40.
33. Mondal, M. and P. K. Banerjee (1981) Role of peroxidase in melanogenesis: search for a control mechanism. *Indian J. Biochem. Biophys.* **18**, 380–382.
34. d'Ischia, M., A. Napolitano and G. Prota (1990) Peroxidase as an alternative to tyrosinase in the oxidative polymerization of 5, 6-dihydroxyindoles to melanin(s). *Biochim. Biophys. Acta* **1073**, 423–430.
35. Kameyama, K., Y. Hamada, T. Takemuta, S. Nishiyama, Y. Shimoda and V. J. Hearing (1993) Pigment production in mammalian melanocytes is regulated by tyrosinase, tyrosinase-related protein-1 (TRP1) and a melanogenic inhibitor. *J. Invest. Dermatol.* **100**, 126–131.
36. Naeyaert, J. M., M. Eller, P. R. Gordon and B. A. Gilchrest (1991) Pigment content of cultured human melanocytes does not correlate with tyrosinase message level. *Br. J. Dermatol.* **125**, 297–303.
37. Park, H.-Y., V. Russakovsky, S. Ohno and B. A. Gilchrest (1993) The β isoform of protein kinase C stimulates human melanogenesis by activating tyrosinase in pigment cells. *J. Biol. Chem.* **268**, 11742–11749.
38. Abdel-Malek, Z., V. B. Swope, I. Suzuki, C. Akcali, M. D. Harriger, S. T. Boyce, K. Urage and V. J. Hearing (1995) Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 1789–1793.
39. Gordon, P. R. and B. A. Gilchrest (1989) Human melanogenesis is stimulated by diacylglycerol. *J. Invest. Dermatol.* **93**, 700–702.
40. Bell, R. M. (1986) Protein kinase C activation by diacylglycerol second messengers. *Cell* **45**, 631–632.
41. Friedmann, P. S., F. E. Wren and J. N. S. Matthews (1990) Ultraviolet stimulated melanogenesis by human melanocytes is augmented by di-acyl glycerol but not TPA. *J. Cell Physiol.* **142**, 334–341.
42. Punnonen, K. and S. H. Yuspa (1992) Ultraviolet light irradiation increases cellular diacylglycerol and induces translocation of diacylglycerol kinase in murine keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* **99**, 221–226.
43. Allan, A. E., M. Archambault, E. Messina and B. A. Gilchrest (1995) Topically applied diacylglycerols increase pigmentation in guinea pig skin. *J. Invest. Dermatol.* (In press)
44. Ballester, R. and O. M. Rosen (1985) Fate of immunoprecipitable protein kinase C in GH₃ cells treated with phorbol 12-myristate 13-acetate. *J. Biol. Chem.* **260**, 15194–15199.
45. Park, H.-Y., E. Fernandez, V. Russakovsky and B. A. Gilchrest (1993) Protein kinase C- β activates tyrosinase. *J. Invest. Dermatol.* **100**, 589.
46. Kemp, B. E. and R. B. Pearson (1990) Protein kinase recognition sequence motifs. *Trends Biochem. Sci.* **15**, 342–346.
47. Park, H.-Y., V. Russakovsky, M. Hara and B. A. Gilchrest (1995) Mechanisms of protein kinase C-induced melanogenesis in cultured human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* **104**, 585.
48. King, R. A., D. Townsend and W. S. Oetting (1993) Inherited hypopigmentary disorders. In *Pigmentation and Pigmentary Disorders* (Edited by N. Levine), pp. 298–230. CRC Press, Boca Raton, FL.
49. Liscovitch, M. and L. C. Cantley (1994) Lipid second messengers. *Cell* **77**, 329–334.
50. Parrish, J. A., K. F. Jaenicke and R. R. Andersen (1982) Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin. *Photochem. Photobiol.* **36**, 187–191.
51. Freeman, S. E., H. Hacham, R. W. Gange, D. J. Maytum, J. D. Sutheland and B. M. Sutherland (1989) Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated *in situ* with ultraviolet light. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 5605–5609.
52. Epstein, J. H. (1983) Photocarcinogenesis, skin cancer and aging. *J. Am. Acad. Dermatol.* **9**, 487–502.
53. Strickland, P. T. (1986) Photocarcinogenesis by near-ultraviolet (UVA) radiation in SENCAR mice. *J. Invest. Dermatol.* **87**, 272–275.
54. Bonura, T., E. H. Radany, S. McMillan, J. D. Love, R. A. Schultz and H. J. Edenberg (1982) Pyrimidine dimer-DNA glycosylase: studies on bacteriophage T4-infected and on uninfected *Escherichia coli*. *Biochemie* **64**, 643–654.
55. Ceccoli, J., N. Rosales, J. Tsimis and D. B. Yarosh (1989) Encapsulation of the UV-DNA repair enzyme T4 endonuclease V and delivery to human cells. *J. Invest. Dermatol.* **93**, 190–194.
56. Yarosh, D. B., J. Tsimis and Y. Yee (1990) Enhancement of DNA repair of UV damage in mouse skin by liposomes containing a DNA repair enzyme. *J. Soc. Cosmet. Chem.* **41**, 85–92.
57. Yarosh, D., L. G. Alas, V. Yee, A. Oberyshyn, J. T. Kibitel, D. Mitchell, R. Rosenstein, A. Spinowitz and M. Citron (1992) Pyrimidine dimer removal enhanced by DNA repair liposomes reduces the incidence of UV skin cancer in mice. *Cancer Res.* **52**, 4227–4231.
58. Setlow, R. B. and W. L. Carrier (1966) Pyrimidine dimers in ultraviolet-irradiated DNA's. *J. Mol. Biol.* **17**, 237–254.
59. Eller, M. S. (1995) Repair of DNA damage in human skin. In *Photodamage* (Edited by B. A. Gilchrest), pp. 26–50. Blackwell Scientific, Cambridge, MA.
60. Tateishi, S., N. Hori, E. Ohtsuka and M. Yamaizumi (1993) Human nucleotide excision nuclease incises synthetic double-stranded DNA containing a pyrimidine dimer at the fourth phosphodiester linkage 3' to the pyrimidine dimer. *Biochemistry* **32**, 1541–1547.
61. Huang, J. D., D. L. Svoboda, J. T. Reardon and A. Sancar (1992) Human nucleotide excision nuclease removes thymine dimers from DNA by incising the 22nd phosphodiester bond 5' and the 6th phosphodiester bond 3' to the photodimer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 3664–3668.

62. Little, J. D. and D. W. Mount (1982) The SOS regulatory system of *Escherichia coli*. *Cell* **29**, 11–22.
63. Peterson, K. R., N. Ossana, A. T. Thliveris, D. G. Ennis and D. W. Mount (1988) Derepression of specific genes promotes DNA repair and mutagenesis in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol. Rev.* **48**, 60–93.
64. Walker, G. D. (1984) Mutagenesis and inducible responses to deoxyribonucleic acid damage in *Escherichia coli*. *Microbiol. Rev.* **48**, 60–93.
65. Walker, G. C. (1985) Inducible DNA repair systems. *Annu. Rev. Biochem.* **54**, 425–457.
66. Eller, M. S., M. Yaar and B. A. Gilchrist (1994) DNA damage and melanogenesis. *Nature* **372**, 413–414.
67. Eller, M. S., K. Ostrom and B. A. Gilchrist (1995) DNA enhances melanogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (In press).
68. Bologna, J., M. Murray and J. Pawelek (1989) UVB-induced melanogenesis may be mediated through the MSH-receptor system. *J. Invest. Dermatol.* **92**, 651–656.
69. Chakraborty, A. K., S. J. Orlow, J. L. Bologna and J. M. Pawelek (1991) Structural functional relationship between internal and external MSH receptors: modulation of expression in Clouman melanoma cells by UVB radiation. *J. Cell Physiol.* **147**, 1–6.
70. Klaus, S. N. (1980) Prospects for growing normal human melanocytes *in vitro*. In *Methods in Cell Biology*, Vol. 21A (Edited by D. D. Harris, B. F. Trump and G. D. Stoner), pp. 277–288. Academic Press, New York.
71. Archambault, M., M. Yaar and B. A. Gilchrist (1995) Keratinocytes and fibroblasts in a human skin equivalent model enhance melanocyte survival and melanin synthesis after ultraviolet irradiation. *J. Invest. Dermatol.* **104**, 859–867.
72. Gilchrist, B. A., M. A. Vrabel, E. Flynn and G. Szabo (1984) Selective cultivation of human melanocytes from newborn and adult epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **83**, 370–376.
73. Yanagisawa, M., H. Kurihara, S. Kimura, Y. Tomobe, M. Kobayashi, Y. Mitsui, Y. Yazaki, K. Goto and T. Masaki (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* **332**, 411–415.
74. Imokawa, G., Y. Yada and M. Miyagishi (1992) Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. *J. Biol. Chem.* **267**, 24675–24680.
75. Yohn, J. J., J. G. Morelli, S. J. Walchak, K. B. Rundell, D. A. Norris and M. R. Zamora (1993) Cultured human keratinocytes synthesize and secrete endothelin-1. *J. Invest. Dermatol.* **100**, 23–26.
76. Hara, M., M. Yaar and B. A. Gilchrist (1995) Endothelin-1 of keratinocyte origin is a mediator of melanocyte dendricity. *J. Invest. Dermatol.* (In press)
77. Yada, Y., K. Higuchi and G. Imokawa (1991) Effects of endothelins on signal transduction and proliferation in human melanocytes. *J. Biol. Chem.* **266**, 18352–18357.
78. Imokawa, G., M. Miyagishi and Y. Yada (1995) Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **105**, 32–37.
79. Wintzen, M. and B. A. Gilchrist (1995) Proopiomelanocortin, its derived peptides, and the skin. *J. Invest. Dermatol.* (In press)
80. Schauer, E., F. Trautinger, A. Köck, A. Schwarz, R. Bhardwaj, M. Simon, J. C. Ansel, T. Schwarz and T. A. Luger (1994) Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. *J. Clin. Invest.* **93**, 2258–2262.
81. Wintzen, M., M. Yaar, E. Aila, B. J. Vermeer and B. A. Gilchrist (1995) Keratinocytes produce β -endorphin and β -lipotropic hormone after stimulation by UV, IL-1 α or phorbol esters. *J. Invest. Dermatol.* **104**, 641.
82. Lunec, J., C. Pieron and A. J. Thody (1992) MSH receptor expression and the relationship to melanogenesis and metastatic activity in B16 melanoma. *Melanoma Res.* **2**, 5–12.
83. Ranson, M., S. Posen and R. S. Mason (1988) Human melanocytes as a target tissue for hormones: *In vitro* studies with 1 α -25, dihydroxyvitamin D₃, α -melanocyte stimulating hormone, and beta-estradiol. *J. Invest. Dermatol.* **91**, 593–598.
84. DeLuca, M., W. Siegrist, S. Bondanza, M. Mathor, R. Cancedda and A. N. Eberle (1993) α -Melanocyte stimulating hormone (α MSH) stimulates normal human melanocyte growth by binding to high-affinity receptors. *J. Cell Sci.* **105**, 1079–1084.
85. Hunt, G., C. Todd, S. Kyne and A. J. Thody (1994) ACTH stimulates melanogenesis in cultured human melanocytes. *J. Endocrinol.* **140**, R1–R3.
86. Cohen, S., R. Levi-Montalcini and V. Hamburger (1954) A nerve growth stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **40**, 1014–1018.
87. Levin-Montalcini, R. (1987) The nerve growth factor 35 years later. *Science* **237**, 1154–1162.
88. Barker, P. A. and R. A. Murphy (1992) The nerve growth factor receptor: a multicomponent system that mediates the actions of the neurotrophin family of proteins. *Mol. Cell. Biochem.* **110**, 1–15.
89. Hohn, A., J. Leibrock, K. Bailey and Y.-A. Barde (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* **344**, 339–341.
90. Maisonpierre, P. C., L. Belluscio, S. Squinto, N. Y. Ip, M. E. Furth, R. M. Lindsay and G. D. Yancopoulos (1990) Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* **247**, 1446–1451.
91. Rosenthal, A., D. V. Goeddel, T. Nguyen, M. Lewis, A. Shih, G. R. Laramée, K. Nikolics and J. W. Winslow (1990) Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron* **4**, 767–773.
92. Hallbook, F., C. F. Ibanex and H. Persson (1991) Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron* **6**, 845–858.
93. Barde, Y.-A., D. Edgar and H. Thoenen (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* **1**, 549–553.
94. Leibrock, J., F. Lottspeich, A. Hohn, M. Hofer, B. Hengerer, P. Masiakowski, H. Thoenen and Y.-A. Barde (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* **341**, 149–152.
95. Tchong, M., L. Oliver, Y. Courtois and J. C. Jeanny (1994) Effects of exogenous FGFs on growth, differentiation, and survival of chick neural retina cells. *Exp. Cell Res.* **212**, 30–35.
96. Barde, Y. A. (1989) Trophic factors and neuronal survival. *Neuron* **2**, 1525–1534.
97. Peacocke, M., M. Yaar, C. P. Mansur, M. V. Chao and B. A. Gilchrist (1988) Induction of nerve growth factor receptors on cultured human melanocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 5282–5286.
98. Tron, V. A., M. D. Coughlin, D. E. Jang, J. Stanisz and D. N. Sauder (1991) Expression and modulation of nerve growth factor in murine keratinocytes (PAM 212). *J. Clin. Invest.* **85**, 1085–1089.
99. Di-Marco, E., P. C. Marchisio, S. Bondanza, A. T. Franzi, R. Cancedda and M. De Luca (1991) Growth regulated synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor by human keratinocytes. *J. Biol. Chem.* **32**, 21718–21722.
100. Yaar, M., K. Grossman, M. Eller and B. A. Gilchrist (1991) Evidence for nerve growth factor-mediated paracrine effects in human epidermis. *J. Cell Biol.* **115**, 821–828.
101. Zhai, S., M. Yaar, W. R. Reenstra and B. A. Gilchrist (1993) Nerve growth factor (NGF) enhances survival of human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* **101**, 434.
102. Yaar, M., M. S. Eller, P. DiBenedetto, W. R. Reenstra, S. Zhai, T. McQuaid, M. Archambault and B. A. Gilchrist (1994) The trk family of receptors mediates nerve growth factor and neurotrophin-3 effects in melanocytes. *J. Clin. Invest.* **94**, 1550–1562.
103. Rabizadeh, S., J. Oh, L.-T. Zhong, J. Yang, C. M. Bitler, L. L. Butcher and D. E. Bredesen (1993) Induction of apoptosis by the low-affinity NGF receptor. *Science* **261**, 345–348.
104. Dobrowsky, R. T., M. H. Werner, A. M. Castellino, M. V. Chao and Y. A. Hannun (1994) Activation of the sphingomyelin cycle through the low-affinity neurotrophin receptor. *Science* **265**, 1596–1599.

10 Barbara A. Gilchrest *et al.*

105. Gage, F. H., M. H. Tuszyński, K. S. Chen, A. M. Fagan and G. A. Higgins (1991) Nerve growth factor function in the central nervous system. *Microbiol. Immunol.* **165**, 71–93.
106. Mesner, P. W., T. R. Winters and S. H. Green (1992) Nerve growth factor withdrawal-induced cell death in neuronal PC12 cells resembles that in sympathetic neurons. *J. Cell Biol.* **119**, 1669–1680.
107. Martin, D. P., R. E. Schmidt, P. S. DiStefano, O. H. Lowry, J. G. Carter and E. M. Johnson, Jr. (1988) Inhibitors of protein synthesis and RNA synthesis prevent neuronal death caused by nerve growth factor deprivation. *J. Cell Biol.* **106**, 829–844.
108. Kerr, J. F. R. (1993) Definition of apoptosis and overview of its incidence. In *Programmed Cell Death* (Edited by M. Lavin and D. Watters), pp. 1–15. Hardwood Academic Publishers GmbH, Switzerland.
109. Zhai, S., M. Yaar, M. V. Chao, W. R. Reenstra and B. A. Gilchrest. (1994) A role for p75 nerve growth factor receptor in programmed melanocyte cell death after injury and with aging. *J. Invest. Dermatol.* **102**, 545.
110. Yaar, M., S. Zhai, C. Pincelli and B. A. Gilchrest (1995) A dual role for p75 nerve growth factor receptor in melanocyte survival and apoptosis. *J. Invest. Dermatol.* **104**, 585.
111. McKearn, J. P. and S. J. Korsmeyer (1989) Bcl-2-immunoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation. *Cell* **57**, 79–88.
112. Strasser, A., A. W. Harris and S. Cory (1991) Bcl-2 transgene inhibits T cell death and perturbs thymic self-censorship. *Cell* **67**, 889–899.
113. Allsopp, T. E., S. Wyatt, H. F. Paterson and A. M. Davies (1993) The proto-oncogene Bcl-2 can selectively rescue neurotrophic factor-dependent neurons from apoptosis. *Cell* **73**, 295–307.
114. Bianchi, L., M. G. Farrace, G. Nini and M. Piacentini (1994) Abnormal Bcl-2 and “tissue” transglutaminase expression in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* **103**, 829–833.
115. Halaban, R., S. Ghosh and A. Baird (1987) bFGF is the putative natural growth factor for human melanocytes. *In Vitro Cell Dev. Biol.* **23**, 47–52.
116. Halaban, R., R. Langdon, N. Birchall, C. Cuono, A. Baird, G. Scott, G. Moellmann and J. McGuire (1988) Basic fibroblast growth factor from human keratinocytes is a natural mitogen for melanocytes. *J. Cell Biol.* **107**, 1611–1619.
117. Halaban, R., R. Langdon, N. Birchall, C. Cuono, A. Baird, G. Scott, G. Moellmann and J. McGuire (1988) Paracrine stimulation of melanocytes by keratinocytes through basic fibroblasts growth factor. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **548**, 180–190.
118. Halaban, R. (1988) Responses of cultured melanocytes to defined growth factors. *Pigment Cell Res.* **1**, 18.

元気な研究者のために： 化粧品は皮膚の内部を変えられる

●九州大学 医学部皮膚科教室

今山 修平

Shuhei Imayama

1) 肌がスベスベしているのは何故か

ヒトの皮膚には部分的に毛や爪があるものの基本的に表面はスベスベしています。そこでは細胞が基底層→有棘層→顆粒層→角層と順に供給され、「垢」として恒常的に細胞が脱落しています。すなわち表面の平坦さは、表皮細胞が（辺り一面）均一に脱落することによって齎らされています。このことは脱落の順序が乱れる疾患、タコ・イボ・手荒れなどを思い浮かべれば直ちに納得されます。

表皮の角化細胞は、基底層では（残り1-2cmの鉛筆のような）六角柱をしています。上昇すると共に体表面の表面張力を受けて水平方向に膨らみ、14面体になります。上行と共に細胞はますます平たくなり、表面に到達する頃には六角形のタイルのようになります。タイルの脱落の順序が乱れるとガサガサになることは容易に想像できるでしょう。

ところで表面（細胞が脱落する）側が平坦であるのに対して、表皮の基底（細胞を供給する）側は「乳頭状」と呼ばれる程に凹凸しています。従って、たとえば表皮の最も深い（下に凸になった）基底細胞層から出発した角化細胞と、最も浅い（上に凸の）所から出た細胞とが同じように上行するのであれば、皮膚の表面にも基底面の凹凸が反映される筈です。ところがそうはならないで平坦なのは、角化細胞が上行する過程には「ひとつ上の層の、疎な所を穴埋めするように細胞が移動する」というランダム法則があるからなのです。こうして（大変に逆説的ですが）そのランダム性が角化細胞の均一な脱落、すなわち皮膚表面の平坦さを産み出しています。

もちろん基底細胞が角化する細胞を全て供給してはいます。しかし、供給する側が表皮自らの構築を規定している訳ではなく、実は、脱落する側の角層こそが表皮の構築を大きく支配しているのです。

2) 表皮は結合組織を支配する

表皮を支えている（真皮）結合組織は大きく2層に分けられます。すなわち内臓が飛び出さないように、体全体に太い膠原線維をグルグル巻きにしたような網状層と、表皮の直下にあつて表皮が破れないように細かい線維をジュウタンのように毛羽立たせている乳頭層です。前者では（内部臓器が膨張したり伸び縮みする時に生じる）機械的負荷に応じて細胞間基質を構築されるのに対し、後者では表皮の基底細胞の指示に従って結合組織が構築されます。もちろん細胞間基質を合成・分泌するのは線維芽細胞ですが、その構築を規定するのは基本的には表皮です。

3) 皮膚に塗れば結合組織まで変わる

私達は既に「表皮の構築を規定するのは角層である」ことを知りました。であれば角層をさわることによって基底層に影響を与えることができる筈です。そうして生じた変化は、その直下にある真皮乳頭層の線維芽細胞に影響を与えないではおきません。タコやイボや手荒れも、決して表皮だけの変化ではありません。たとえば化粧品により生じた角層の状態変化は、必然的に結合組織の構築に影響を与えることになるのです。すなわち本邦では化粧品と呼ばれる外用剤により、（外側から皮膚を少しも傷つけないで）真皮結合組織をリモートコントロールすることは理論的には十分に可能であります。健闘を祈ります。

〈シンポジウムI しわを科学する〉

シワの発現と紫外線による増悪の形態学的理解

今山 修平*

Morphological Explanation for the Mechanisms Behind Wrinkling and Solar Elastosis

Shuhei IMAYAMA*

1. はじめに

皮膚の老化現象に照応する変化として、膠原線維の減少、弾力線維の減少あるいは増加、細胞間基質成分の組成の変化や減少など、個々の成分変化が報告されてきた。しかし、これらの変化が比較的小さいことから肉眼的な所見との間にギャップがあり、また、上記の変化がいかなる機序を介してたるみやしわをもたらすのかという点が十分に解明されていない。こうした事情は、個々の構成成分が皮膚の収縮性と柔軟性（引いては、それらの障害によるたるみとしわの発生）にどのように関与しているかが良く理解されていないことに由来するよう思われる^{1,2)}。

たとえばナイロン糸が編み方ひとつで伸縮自在のストッキングにも強靱なローブにもなるように、主に線維によって構成される真皮結合組織においては、線維の立体的構築（編み方）は組織の全体としての振舞いに決定的な影響を与えずにはおかないだろう。そこで本項では、従来あまり解説されてこなかった、真皮結合組織線維の生体内における立体的構築、老化に伴う構築の変化、それによって生じる皮膚のたるみとしわの発生機序を、主に私達の観察結果に基づいて解説する³⁻⁶⁾。

2. 皮膚の構築

形態学的にいえば皮膚は、私たち人を含めた動物の容姿を最終的に決定する臓器であるといえる。このことは、例えば人形を作製すると直ちに理解される。先づ割箸などで人や動物の骨格を与え、その上に粘土などで筋肉を置く。それら全体を包むように、均等な厚さの綿を充てる。その上から細い糸を隙間なく丁寧に巻きつけて綿全体を押えつけ、胴体や腕や脚の輪郭を整える。その上に糊を塗って布か紙を張り付け、爪や

皺を描き入れて人形が完了する。

既にお気付きのように、綿が皮下脂肪、糸が真皮結合組織、布や紙が表皮に相当する。ザラザラの紙で仕上げるか、ツルツルの布を用いるかといった材質や色合いにより、人形の表面の細かい印象が決定される。しかし骨格が同じならば、人形の容姿は綿と糸によって決まる。綿が多過ぎれば太った人形となる。均等な張力をかけながら隙間なく糸を巻き付けることによって初めて、引き締まった腕や胴や脚の輪郭を与えることができるのであって、不均等な張力で糸を巻いたり、不揃いに巻き付けたりすれば醜い容姿になることは避けられない。すなわち糸の巻き具合、言い替えば、真皮結合組織における線維配列が人の容姿を最終的に決定している。

完成した後から人形の内部に手を入れたい時、巻き付けた糸を切らないよう、糸の隙間を押し広げるように侵入すると容姿が変化しない。同様に、体内の悪性腫瘍を摘出する際にも、真皮結合組織の線維を切断しないように、すなわち線維走行と平行に皮膚を切開することにより手術痕を目立たないようにすることができ、さらにはケロイドの発生を予防できる。いわゆる皮膚のストレスラインとは真皮結合組織の線維配列の臨床表現に他ならない⁷⁾。

以上の検討から、皮膚という（骨、筋肉などの）内部臓器を包む臓器に張力を与える主体が真皮結合組織の線維系（糸）であることが理解される。従って、たるみとしわの研究には、個々の成分はもちろん、線維の巻き付け方（3次元構築）をも検討する必要がある。

もちろん表皮（紙または布）もかなりの張力を受け持つことができる。たとえば表皮の張力は、角層の含水量によって変化するが、このことは風呂から出たば

*九州大学医学部皮膚科教室
〒812 福岡市東区馬出3丁目1番1号

* Department of Dermatology, Faculty of Medicine,
Kyushu University (Fukuoka, 812 Japan)

かりの手指の様子により経験的にも容易に理解されよう^{8,9)}。

3. 真皮結合組織の膠原線維と弾力線維

動きのない人形では、内部の粘土と綿を押えるために伸縮性のない糸がふさわしい。しかし動物の真皮結合組織では内部臓器を閉じ込め、かつ動きに追従するために2種類の線維が用意され独自の構築を構築させている。

膠原線維は張力に強く抵抗する、ほとんど伸縮しない線維であり、丁度、人形における糸の役割を果たしている。ただし人形では胴体や腕まわりに最短距離（長軸に対して直角）になるように糸を巻き付けるが、人や動物の膠原線維束はバイアスに（長軸に対してある角度に）巻かれている。その一定の方向に、平行に巻かれた膠原線維束の層が互い違いに重ね合わせられていることが動物の特徴であり（図1a）、それらの層が互いにずれあう（角度を変える）ことによって動きに対応している。



図1. 成長の完了したラットの結合組織内の膠原線維束と弾力線維（この場合は、膠原線維と細胞間基質を除去し、弾力線維のみとした）の走査型電子顕微鏡像。

- a: 膠原線維束は直線的に配置されること、下層の線維束とは互いに走行が異なることに注意されたい。
b: 弾力線維も同様に、直線的な、層状の三次元配列を持つ。

一方の弾力線維については、その生体内での構築についての理解には注意が必要である。一般に皮膚の構造は組織切片の観察に基づいて記載されることが多く、弾力線維は不規則な、湾曲した、しばしば断列した線維として記載されることがある。しかし、これは組織をスライスした状態での観察であり、そもそもゴムのように伸縮する弾力線維を寸断した状態では生体内における規則性が維持されている筈がない。

基本的に弾力線維は、前述した互い違いの膠原線維層の間に介在するが、成長期間中の組織では、弾力線維も直線的かつ規則的に配列されている（図1b）。膠原線維を除去するという処理により¹⁰⁾、網目状を成す規則的な弾力線維を見ることができ、詳細に観察すると、個々の弾力線維は直線的に並走し、それらが互い違いに方向を違えて重層していることが判る。すなわち基本的には、膠原線維も弾力線維もともに、平行に並べられた直線的な線維からなる層構造であり、それが互い違いに重なりあった層状構築といえる。

以上観察したように、成長の完了したばかりの結合組織では、二つの独立した線維系が、内部臓器を封鎖するとともに柔軟に動きに追従するために最適の構築を持っている。一方で、この時期は皮膚が最も美しくかつ張りのある頃でもある。であれば、こうした理想的な構築が崩れてゆくことが皮膚を内部臓器から離れさせ、ついにはたるみやしわをつくらせるに違いない。

赤ちゃんの皮膚は瑞々しいが実はあまり張りがなく、メスで皮膚に切開を入れても傷が開きにくい。すなわち、上述したような線維構築は、個体の誕生とともに完成されている訳ではない。とすると、結合組織の線維の理想的な三次元構築がどのような経過を経て完成され、そして崩壊していくのかを検討することが、取りも直さず皮膚の老化現象の発生機序の研究そのものであろうと思われる。

4. 生下時から幼若期の結合組織

生れたばかりのラットの皮膚結合組織では、驚くべきことに膠原線維は直線ではなく、コイル状あるいは波を打ったような、細い線維束でしかない（図2a）。すなわち生下時までは膠原線維には張力が架かっていない、あるいは張力があったとしても殆ど機能していないことを意味している。これは、子宮内では胎児は羊水によって周囲から支えられている為に、（内部臓器を閉じ込めるといふ）皮膚本来の機能を果たす必要がほとんど無かったことに由来すると思われる。だからこそ誕生後、母体による周囲からの支持を失なうとともに、膠原線維が急速に発達してゆくのであろう。事

実、成長の初期に膠原線維産生量が飛躍的に亢進する上に、その組成も、やや柔軟なⅢ型から伸縮性のほとんどないⅠ型コラーゲンへと変化してゆく。

他方の弾力線維は、生下時には既に、網目様の規則

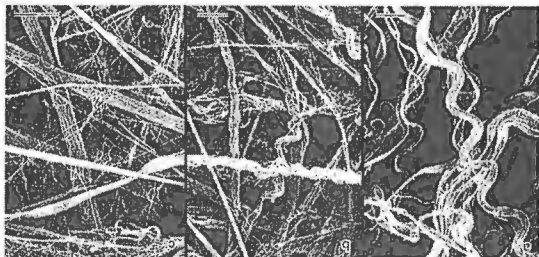


図2. 成長時期における膠原線維の3次元的な構築変化。

- 生直後には膠原線維束は疎で、個々の線維束はコイル状または波を打って走行する。
- 成長とともにコイルは伸展され、同時に直径も太くなる。
- 成長が完成する時とは、コイルの伸展が完了し直線になる時である。

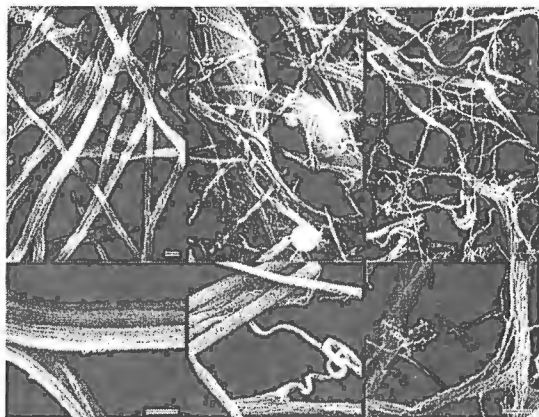


図3. 幼小期から老令迄の、生涯を通じた結合組織内の弾力線維の変化。図はすべて膠原線維と細胞間基質を除去し、弾力線維のみの走査型電子顕微鏡像である。

- 生後間もない時期の弾力線維は、実はかなり直線的な線維であり、立体的に層を成し、互い違いに配列されているために、一見網目模様に見える。
 - 成長が完了したばかりの時期。弾力線維は幼若な頃の網目模様を凡そ保存したまま拡張しているが、個々の線維は部分的にねじれたり、ずれたりしていることに注意されたい。
 - 成人期間を経て老令に達した時期の組織。線維は不規則に屈曲変位して、当初の、規則的な網目模様は失われている。同時に、新しい弾力線維が不規則に細かい網を作ったり、塊状に沈着している像が観察される。
- a-cの下図：全て各時期の線維の拡大図。cでは弾力線維表面は粗で、構成する単位がほぐれていて弾力線維物質の崩壊が進んでいることが分かる。一方、細かい線維成分は一部で直線的に走るが大部分は不規則な塊をなす。

的な配列と構築を完成させている(図3a)。皮膚に殆ど張力負荷の架からない胎児の時期(すなわち膠原線維の発達の悪い間)に弾力線維は縦横に規則的に配列される。このような直線的な構築を持つことは収縮力を発揮するのに最も好都合であると思われる。

言い替えば、一見何のメルクマールもない結合組織空間は、縦横に走る弾力線維により、基盤のマスのような尺度を持っていることになる。子宮内であれ誕生の後の発育期間であれ、個体成長により体積の著しく変化する空間では、伸びる線維によって空間的な相互の位置関係を維持するのが好都合であろうと思われる。これは丁度、ゴム紐で出来たマス目のようなもので、全体が拡張しても、組織空間の相対的な位置関係が保たれる。

5. 成長期間の結合組織

体成長につれて皮膚は内側から引き伸ばされる。それに伴いコイル状の膠原線維束は伸展されて次第に直線的になり、と同時に太くなってゆく(図2a-c)。この過程は、組織に加わる張力の大きさと方向に応じて線維芽細胞が膠原線維を産生するという良く知られた事実と一致する。この結果、成長が完了した時点では、膠原線維は張力の方向に平行な、直線的な太い線維束となる(図1a, 2c)。多くの領域において皮膚は2方向の異なる方向の張力を受けることから、一般に2方向に互い違いに配列された膠原線維の層が重なり合うように配列される。

このような経過、すなわち成長という膨張、すなわち内部からの伸長負荷という経過を経て初めて、それを包む皮膚(真皮結合組織、正確に言えば網状層)の膠原線維は充分な強度と配列を持つようになる、という理解が必須である。

一方、弾力線維は張力に応じて伸縮する線維であるから、弾力線維からなるマス目は、成長に伴う体表面の拡大に比例して次第に拡大する。前述したように、結合組織という空間を、伸縮する線維系によってマス目状に区画することは、体積の著しく変化する成長期間にはとりわけ重要な意義があると思われる。すなわち成長の完了とともに、そのような機能は存在の必然性を失うだろう。

成長の完了時点が近づき、膠原線維が発達して組織空間の大部分を占拠するようになるとともに、弾力線維は規則的な配列を維持できなくなる。なぜなら張力を受けて直線的になった太い膠原線維束は、ゴムのような弾力線維を圧排し、屈曲あるいは変位させ、本来の直線的な配列を乱してゆくからである(図3b)。ゴ

ムは引き伸ばされる程もとの直線的な最短状態に戻ろうとする収縮力を発揮する。その力は成長が完了したばかりの時が最も大きく、従ってこの時点で結合組織は最も強く収縮しようとする。この収縮力により皮膚はピッタリと体にフィットする。これが若い人の肌の特徴である。

6. 老化期間の結合組織

成長の完了後には体積の増加は少なく、従って線維系の立体構築は殆ど変化しない。すなわち組織の大部分を占める膠原線維束は、基本的に直線的な配列を維持し続ける。そのために弾力線維は、膠原線維束によって屈曲変位させられたままの状態を続けることになり、死に至るまでの長い成人期間を通じて、ついには弾力線維は屈曲したままの状態でもとに戻らなくなってしまう。

他方、線維配列の乱れ具合に応じて、細かい弾力線維が代償性に、新たに産生され始める。これらの細かい弾力線維は吻合した網状あるいは不規則な塊状の沈着物を形成するのみで、規則的あるいは直線的な構築を獲得できない。これらの機序については後述するが、成人期間を通じて徐々に進行する変位と屈曲と相俟って、老齢期の弾力線維は無秩序に走行し、沈着物を伴う不規則な網目構造へと変化してしまう(図3c)。

7. 皮膚のたるみとしわの発現機序

体を構成する全ての分子は代謝によって恒常的に維持される。すなわち陳旧部は除去され、新しく合成された成分で置換される。

成人期の弾力線維は発育により伸長され、他方では膠原線維束により不規則に屈曲させられた状態にあることは前述した。その状態のまま成人期間を通じて代謝を受け続けて、徐々に弾力線維は古い分子配列(記憶)を失ってゆく。このことは線維が以前の(短く直線的であった)状態へと復元しようとする力(収縮力)を失うことを意味する。こうして弾力線維は次第に緊張を失っていくが、緊張を失った線維は以前にもまして容易に膠原線維束による変形を受け入れることにより、配列の乱れは加速度的に進行してゆく。

他方、新たに合成された分子は、現在の線維走行に沿って沈着していくことになるために¹¹⁾、代謝という過程が、伸長かつ屈曲変位した弾力線維を曲ったままの状態に補強するという作業をすることになる。老人の弾力線維について崩壊と新生という相反する報告¹²⁾、¹³⁾が存在するのは以上の理由によると思われ、事実両者が同時に進行している。

成人期間が進むに従って、次第に成人期間中に合成

された線維成分が増え、伸長かつ屈曲した状態で安定した線維が主体となる。屈曲して安定した弾力線維とは、組織長より長い弾力線維を押し曲げて詰め込んだ状態であり、とうてい組織を収縮させる力を期待できない。このような機序により、弾力線維は成人期間を通じて徐々に組織を収縮させることができなくなり、自らを含めた皮膚組織自体の重みによって内部臓器から離れて、たるむことになる(図4)。

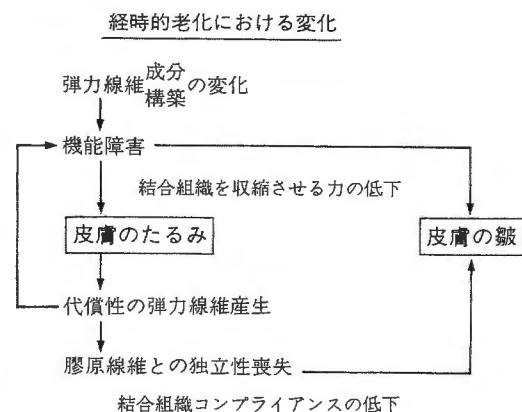


図4. 経時的老化における皮膚老化現象発現の仮説。成長完成後の弾力線維の機能障害が結合組織のtight fitを阻害して皮膚が緩む。一方で、機能障害に対する代償性の弾力線維合成は、却って膠原線維束との摩擦を増加させ、また産生された弾力線維は機能しないために産生は加速され続けて、complianceを低下させて皮膚に皺をもたらす。

線維芽細胞のうち、真皮網状層のものは細胞にかかる張力に対応して線維を産生することは前述した。このことは細胞外からの張力を認識する受容体の存在を意味している¹⁴⁾。近年この方面の精力的な研究が相継ぎ、細胞外基質と接着する細胞膜上の接着因子は、細胞膜を貫通して一方では細胞内で細胞内骨格系(アクチンや中間径フィラメント)と連絡していることが明らかにされた。おそらく、このような機械的受容体を介して弾力線維の機能障害が認識され、その代償反応として新たな線維の産生が起きると考えられる。

ところが成長の完成した後では、線維芽細胞自体も錯綜する膠原線維束の間隙をぬうようにして位置することから、このような状況で合成分泌された弾力線維も、膠原線維束をぬうように配列されることになる。すなわち新たに合成される弾力線維は直線的な配列を獲得できないうえに、膠原線維に弾力線維が絡みつくことになり両線維の独立が損なわれることになって、その結果、組織のコンプライアンスが低下してしまう。

以上の検討で明らかのように、せっかくの代償性の弾力線維の再合成も、成人期間には、機能しない弾力線維沈着を来すのみである。同様の、機能しない弾力線維の再構築は慢性閉塞性肺疾患においても見られ、このことにより弾力線維は量的には増加しているものの呼気が延長されるという病態を招く。

そもそも膠原線維は伸縮せず内部臓器を一定の長さの中に封鎖する線維系であり、一方の弾力線維はバネあるいはゴムのような線維系であって、この二つの線維系が独立して動くことによって結合組織の柔軟性が保証される。しかし新たな弾力線維の沈着により互いに独立して機能出来なくなると、内部臓器の動きに伴って生じる歪は広い範囲へ拡散して吸収されなくなる(図4)。このため線維の独立が損なわれ、歪みを拡散できず、組織連続性の断裂、すなわち歪みを吸収することになる。

8. 紫外線による皮膚老化の促進

紫外線による主に真皮上層の変化 actinic (solar) elastosis は、湾曲して不規則に走行する弾力線維として始まり、次第に斑状または島嶼状に、そして完成された病変部では帯状に沈着した弾力線維成分からなる病変である。紫外線は、それ自身が細胞傷害性であり、さらに細胞間基質や線維成分に対しても直接、あるいは炎症性分解酵素を介して間接的に、組織崩壊性に働くことは周知の通りである¹⁵⁻¹⁸⁾。確かに、表皮の構成細胞や真皮上層の血管の障害、細胞浸潤などが電顕的にも観察され¹⁹⁾、その範囲はおおよそ紫外線の到達する深さに一致する。以上のことから、細胞/組織傷害性であるにも拘らず、なぜ弾力線維のみ紫外線によって合成が促進されるのかが不明であった²⁰⁻²⁴⁾。

既存の弾力線維の障害が代償性の弾力線維産生を促す、という機序の発見は actinic elastosis の謎を解明すると思われる。紫外線照射により、確かに弾力線維の断裂と崩壊が惹起されるが、こうした変化は引き続き代償性の弾力線維産生を引き起こす。しかし産生された弾力線維はやはり十分に機能を発揮できず、従って紫外線暴露が続くことにより更なる代償性の産生が継続され、ついには弾力線維物質の沈着を招来すると考えられる(図5)。

本症を代償性の弾力線維合成の局所的な亢進状態であるとする考えにより⁶⁾、紫外線自体は細胞傷害性であるのに弾力線維の産生は促進されるというパラドックスが説明される。この仮説は、*in vitro* の実験系では弾力線維の増生を再現できないという、従来の観察結果をも説明できる。なぜなら紫外線による既存の線

維構築の破壊がない状態では、代償性の再生産のフィードバックは生じ得ないからである。

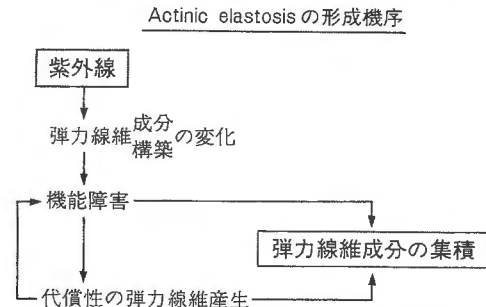


図5. Actinic elastosis の発症機序の仮説。紫外線によって既存の弾力線維構築が破壊され、それによって生じた機能障害が、線維芽細胞の機械的受容体を介して代償性の再生産を促進する。しかし産生された線維は機能しないために再生産が持続し、結果として弾力線維成分の沈着を来す。

9. まとめ

私達の実験結果をもとに皮膚老化現象を解説したが、その大部分は正常の真皮結合組織内の線維系の構築と機能を解説することであった。形態学的な考え方が参考になれば幸いである。

References

1. Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI: Elastic properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region. *Arch Dermatol Res* 282: 283-288 (1990).
2. Gibson T, Kenedi RM: The structural components of the dermis and their mechanical characteristics. In *Advances in biology of skin*. Vol. X. The dermis. Edited by Montagna W, Bentley JP, Dobson RL, New York, Appleton-Century-Crofts, pp. 19-38 (1970).
3. Imayama S, Braverman IM: A hypothetical explanation of the aging of skin. Chronological alteration of the three-dimensional arrangement of collagen and elastic fibers in connective tissue. *Am J Pathol* 134: 1019-1025 (1989).
4. 今山修平: 結合組織内線維構築の経時的变化—歳をとるとなぜ皺や弛みを生じるか, *西日皮膚* 51: 1093-1100 (1989).
5. Imayama S: What is going on behind the manifestation of skin sagging, wrinkling and actinic elastosis? In: *International Conference on Skin Aging*. Edited by Ishibashi Y, University of Tokyo Press, Tokyo, pp. 113-124 (1989).

6. Imayama S, Nakamura K, Hori Y, Takema Y, Sakaino Y, Imokawa G: Ultraviolet-B deforms the configuration of elastic fibers and then accelerates their rebuilding. (submitted).
7. Backhouse KM, Hutchings RT: Color atlas of surface anatomy. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 11-12 (1986).
8. Imokawa G, Hattori M: A possible function of structural lipids in the water-holding properties of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 84: 282-284 (1985).
9. 服部道広: 保湿外用剤, *臨床皮膚科* 45: 129-132 (1991).
10. Imayama S, Braverman IM: Scanning electron microscopic study of elastic fibers of the loose connective tissue (superficial fascia) in the rat. *Anat Rec* 222: 115-120 (1988).
11. Gosline JM, Rosenbloom J: Elastin: Biosynthesis and degradation of elastin. In *Extracellular matrix biochemistry*. Edited by Piez KA et al., Elsevier, New York, pp. 205-209 (1984).
12. Braverman IM, Fonferko E: Studies in cutaneous aging. 1. The elastic fiber network. *J Invest Dermatol* 78: 434-443 (1982).
13. Lavker RM, Zheng P, Dong G: Aged skin: A study by light, transmission electron, and scanning electron microscopy. *J Invest Dermatol* 88: 44s-55s (1987).
14. Margolis LB, Popov SV: Induction of cell processes by local force. *J Cell Sci* 98: 369-373 (1991).
15. Cole CA, Davies RE, Forbes PD, D'Aloisio: Comparison of action spectra for acute cutaneous responses to ultraviolet radiation: man and albino hairless mouse. *Photochem Photobiol* 37: 623-631 (1983).
16. Ley RD, Peak MJ, Lyon LL: Induction of pyrimidine dimers in epidermal DNA of hairless mice by UVB: an action spectrum. *J Invest Dermatol* 80: 188-191 (1983).
17. Freeman RG: Data on the action spectrum for ultraviolet carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 55: 1119-1121 (1975).
18. Bissett DL, Hannon DP, Orr TV: Wavelength dependence of histological, physical, and visible changes in chronically UV-irradiated hairless mouse skin. *Photochem Photobiol* 50: 763-769 (1989).
19. Braverman IM, Fonferko E: Studies in cutaneous aging: II. the microvasculature. *J Invest Dermatol* 78: 444-452 (1982).
20. Sams WM Jr, Smith JG Jr, Burk PG: The experimental production of elastosis with ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 43: 467-471 (1964).
21. Nakamura K, Johnson WC: Ultraviolet light induced connective tissue changes in rat skin: a histopathologic and histochemical study. *J Invest Dermatol* 51: 253-258 (1968).
22. Johnston KJ, Oikarinen AI, Lowe NJ, Clark JG, Uitto J: Ultraviolet radiation-induced connective tissue changes in the skin of hairless mice. *J Invest Dermatol* 82: 587-590 (1984).
23. Chatterjee R, Benzinger MJ, Ritter JL, Bissett DL: Chronic ultraviolet B radiation-induced biochemical changes in the skin of hairless mice. *Photochem Photobiol* 51: 91-97 (1990).
24. Warren R, Gartstein V, Kligman AM, Montagna W, Allendorf RA, Ridder GM: Age, sunlight, and facial skin: A histologic and quantitative study. *A Am Acad Dermatol* 25: 751-760 (1991).

香りに対する人間の認知・行動に関する 新しい客観的計測法の研究

●電子技術総合研究所
大阪ライフエレクトロニクス研究センター
生体エレクトロニクス研究室

外池 光雄

Mitsuo Tonoike

香りは生体にとって欠かせない重要なシグナルである。動物はもとより、植物においても香りが大きな役割を果たしていることが明らかになってきている。植物も種々の香気を発しているが、これらの香気は実は植物の生存にとって必須のものであったということが最新の研究でわかってきた。このような実例が数多く示されてくると、我々は「香りとは生体にとって一体何であろうか?」と、この古くて新しい課題に思いを馳せる。

確かに最近の科学技術の発展にはめざましいものがある。香りの研究を取り巻く内外の状況も、従来にない新しい萌芽が見られる。その典型的事例は、例えば遺伝子研究への展開である。遺伝子の仕組みと役割を明らかにすることによって香りは分子生物学的に益々明らかにされていくであろう。香りに対する化学分析や合成技術も一層精密なものとなり、近い将来には、恐らく優秀なコンピューター制御によって、新しく開発されたニオイセンサーでモニターしながらかなり精密に香りを合成できる様になるであろう。

しかしながら、このような明るい将来予測ができるにも係らず、香りに関して依然として大きな疑問が残る。それは、香りをこのように科学的に分析しても、実は「香りは我々に何をもたらしているか」という意味がまだ良くわかっていないのである。香りが人間に及ぼす影響をもっと明らかにしなければ、わかったという実感は出てこない。言い換えれば、香りは生理的／精神的にどのような効果を及ぼしているか、香りは我々の生活の中で如何なる役割を担っているか、などを客観的・科学的に明らかにすることが必要である。その為には今まで行

われてきたような分析的・解析的な研究方向だけではなく、むしろ、香りが人間に与えるマクロな方向への研究が重要であり、香りが生体の脳や臓器、その他生体のマクロな部分に及ぼす種々の生理的効果に始まり、もっと心理的／精神的に与える効果、さらには香りが人間の生活習慣、学習、民族性、文化に及ぼしている役割までも明らかにする必要がある。このような研究方向は従来、どうしても後回しになっていた感がある。しかし、一般に西洋哲学に基づく余りに分析的、解析的な研究方向から、東洋哲学に根ざしたマクロな研究方向への反省が言われている現在、香りの効果についてもマクロ的な効果、統合化された影響などをもっと客観的に明らかにする研究展開が切望される。

上記の考えに基づいて、私はここで香りの将来の研究に関してひとつの提案を行いたい。それは、「香り」(物質) そのものが有している特性、例えば分子レベルでの香りの次元(原臭)、香りのリセプター分子の遺伝子配列などから基準臭となる香りを明らかにする研究を進めることと、人間の香りの認識やそれに基づく人間の行動原理を明らかにするマクロな生理的精神物理的な研究とを結合させた全く新しい概念による研究手法による研究展開をはかることである。具体的な研究の方法論は模索中であるが、分子レベルで精密に制御された香り(リセプター)分子を用いることと、厳密に管理された実験環境を整えること、被験者に課せられる実験タスクを工夫すること等により、非侵襲的な客観計測法で香りに対する日常生活における人間の認知・行動を明らかにしたいと願っている。

説 説



嗅覚メカニズムと無侵襲計測

Mechanism of Olfaction and Its
Non-invasive Measurement外池光雄*
Mitsuo Tonoike

This review deals with the information processing of olfaction and its non-invasive, physiological and objective measurement for human brain. Two typical models are described on the olfactory transduction. With understanding of neural networks in the olfactory system evoked potentials and event related potentials have been measured. Recently, DC-SQUID sensor (Superconducting Quantum Interference Device) is firstly used to detect the neuromagnetic responses activated by the odor stimulation. These studies suggest a new finding on the future measurement of olfaction.

1. はじめに

高度に発達した現在の文明社会において、近年「香り」が新しく注目され、一種のブームを引き起こしている。それは、例えばストレスの多い現代人にとって「香り」が心の安らぎを与えるなどのように、必要な役割を担って我々に重要な意味を持つようになってきたからであろう。

しかしながら、従来「香り」は中々捉えがたいものであって、どのように生体に影響し、如何に作用するのかがよくわからなかった。つまり、視覚系や聴覚系に比べると嗅覚に関する研究の蓄積は少なく、特に香りが人間に及ぼす効果については殆ど未解明であったといってもよいであろう。これまで香りの計測法としては、ガスクロマトグラフィーなどによる物理化学的機器計測法、あるいは官能検査等による心理実験的計測法が主であった。従って、香りが動物や人間に及ぼす生理的作用についてはほとんど充分な計測が行われていなかったと言えるであろう。

このような実情に対して我々は、香りの生理学的影響に関する研究の重要性を一貫して主張し、香りに関する生理的客観計測法の開発を推進してきた¹⁾。そして香り研究には、物理化学的計測、心理学的計測と共に、この生理学的計測を加えた3つの計測手法を有機的に結びつけることが今後の研究として極めて重要なポイントであることを明らかにしてきた²⁾。この関係を図示すると図1のようになる。

生理学的計測法にも当然種々の方法があるが、我々はその中でも特に、香りの情報が脳内で如何に処理され伝達されるかという点に焦点をあて、これらを生理的・無侵襲的に計測するための探索を行ってきた。そこで、ここではこのような香りの計測法として我々がこれまで推進してきた脳波による計測法と、さらに最近新たに注目されるようになってきた脳磁波による計測法について述べる。

* 電子技術総合研究所 大阪ライフエレクトロニクス研究センター
主任研究官, 工学博士

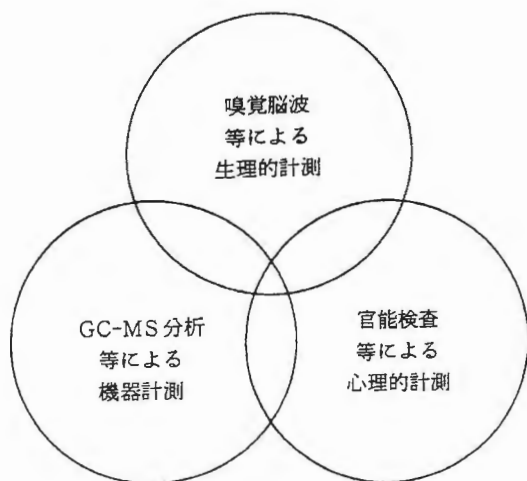


図1 臭気の計測・評価法の基本的関係
臭気計測にとって重要な機器計測—
心理計測—生理計測の関係

2. 香りの特性と嗅覚メカニズム

2.1 香りの特性

嗅覚は味覚と共に化学感覚と呼ばれているが、香りの源であるニオイ物質は極めて数多くの化学物質から成っている。従ってその香り感覚の役割の第1は数多くの化学物質を識別、認識することである。嗅覚の識別能は大変高感度であるので、微量な香りの分子数でも知覚が可能である。また、香りは「快—不快」という感情に深く結び付いており、食物の摂取や、生存の維持にとって必要な本能行動にも関係がある。自己にとって必要なニオイは受容するが、逆に毒物のように自己にとって危険となるニオイは拒絶する。このような香りに対する嗅覚系の特徴をここに列挙すると以下のようである。

- (1) 原始的(本能的)感覚である。
- (2) 種々の化学物質を識別する。
- (3) 予知感覚である。
- (4) 大変鋭敏である。
- (5) 「快—不快」の認容性を伴う。
- (6) コミュニケーションの手段でもある。
- (7) 順応、疲労が著しい。

2.2 嗅覚の生理学的研究の現状

まずはじめに、上述のような特異な性質を持っている香りを捉え、それを知覚している嗅覚系の生理

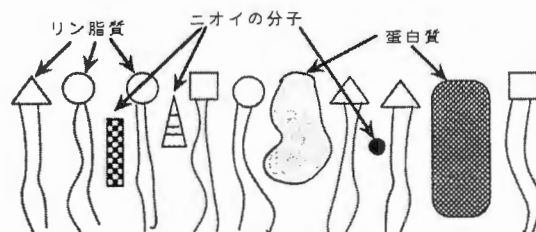


図2 ニオイ受容の脂質膜吸着説(栗原³⁾による)

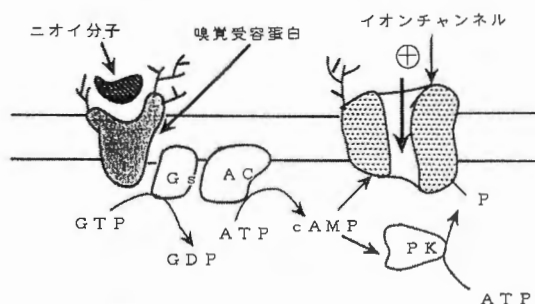


図3 嗅覚受容のニオイ蛋白説(イオンチャンネル説⁴⁾)

的な仕組みに対する現在の我々の知見を概観する。そのために嗅覚神経系の全体を末梢レベルにおける香りの受容・変換メカニズムと、大脳中枢レベルにおける脳内神経情報処理機構の2つに大別して検討することにしたい。

(a) 香りの受容・変換メカニズム

香りの源が化学物質の分子であることは、現在では常識である。しかし、この香りの分子が鼻腔内に入り、嗅上皮粘膜中の嗅細胞に対し如何に作用するかとなると、残念ながら現在でも未解明である。現在、「ニオイの受容仮説」と呼ばれているモデルには、次の代表的な2つの有名なモデル仮説がある。その1つは、図2に示されるように主として細胞膜の脂質層の部位に香りの分子が吸着されるという説である。これは、我が国の北海道大学の栗原先生が主張されている説³⁾であり、膜の脂質部にニオイ分子が吸着された結果、界面電位が変化し膜の流動性に影響を与えるというモデルである。一方、もう1つの説は図3に示されるようにニオイ分子に対応する受容蛋白質が膜中に存在していて、この受容蛋白質が選択的にニオイ分子と結合することにより、膜

中に存在しているイオンチャンネルを制御するというモデルである⁴⁾。このいずれが真に正しいモデルであるかの結論はまだ得られていない。さらに最近の知見では、イオンチャンネルに係わるセカンドメッセンジャー系にはcAMPを介する系⁵⁾とIP₃を介する系⁶⁾の他、さらに新たに塩素イオンによる系⁷⁾の存在が提唱されている。また、ニオイ受容蛋白については、PCR法という遺伝子工学的手法を用いて、膜を7回貫通する受容蛋白の候補となり得る約1000種類程の遺伝子大ファミリー群の存在が予測されている⁸⁾。従ってごく近い将来、このニオイ受容・変換過程が明らかにされるものと期待されている。

(b) 香りの脳内情報処理メカニズム

b-1 嗅球神経ネットワーク

嗅細胞は上記のようなニオイ受容・変換過程を経て、このニオイ情報を電気的なインパルス信号列として嗅球部に伝達している。嗅細胞は嗅粘膜中に突出している嗅小胞部に数本のシリアと呼ばれる嗅繊毛を持っており、これが受容に関係すると言われている。一方、嗅細胞の軸索は嗅上皮から頭蓋骨を経て脳内に入り、嗅球部の糸球体にまで達している。嗅細胞の軸索はこの間途中でつなぎ変わることなく、1本の無髄の軸索として糸球体にまで延びている。これまでの生理学研究の知見によれば、1個の嗅細胞は数種類のニオイに応答するgeneralist的性質を有しているが、第1次中枢と言われる嗅球においてニオイに対する一定のチューニングが行われていると考えられている。図4は嗅細胞から延びてきた神経の軸索が嗅球部の糸球体において複雑な神経結合を成す様子を示している。嗅球の中には僧帽細胞という興奮性のシナプスを作る細胞があり、この1個の僧帽細胞の樹状突起に約1000個の嗅細胞から入力が入ってくるような結合の比率であることが既に知られている⁹⁾。つまり、ここでは情報の圧縮が予想される。また、嗅球内には僧帽細胞の他にこれらと相反性の樹状突起間結合をしている顆粒細胞が存在し、嗅覚系に特異なシナプス結合によって、ここに局所的な小回路を形成し1種のフィードバック制御が行われているものと考えられる¹⁰⁾。このような嗅球部の特異な嗅覚神経ネットワークによってニオイの識別・選択が行われているようである。最近、米国のG. M. Shepherd博士¹¹⁾や我が国の大阪バイオサイエンス研究所の森博士¹²⁾らが嗅球部の神経

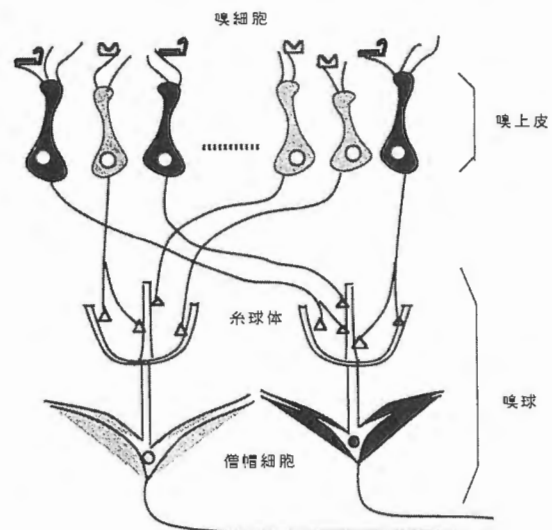


図4 嗅覚神経ネットワーク (森ら¹²⁾による)

ネットワークに対する新しい実験とモデルを発表している。森博士らは少しずつ分子構造が異なる脂肪酸系やアルコール系の一連のニオイ物質に対して糸球体部でどの程度の識別が行われているかを明らかにしている。この結果によると、ウサギの実験からかなり精度の高い「ニオイのチューニング」が行われていると考えられる。

b-2 嗅覚の高次中枢における情報処理

嗅球以降の嗅覚神経系、嗅覚中枢に関する研究については、無麻酔のアカゲザルを用いた高木博士ら¹³⁾の精力的な研究がある。この研究によって、嗅球以降のニオイ神経路が2つ存在すること、さらにこれに伴って2つの嗅覚中枢が存在することなどが初めて証明された。その経路の1つは、嗅球→前梨状葉皮質→視床背内側核(MD核)→前頭葉眼窩皮質中央後部(CPOF)の経路を通るものであるが、一方もう1つの経路は嗅球→扁桃核内側部(AMG)→外側視床下部(LHA)→前頭葉眼窩皮質外側後部(LPOF)を経由するものである。LPOFの中枢部における細胞では、ニオイと1対1に対応するものが全体の50%を占める比率であった¹⁴⁾。この神経路においては、より中枢部に近くなる程、細胞のニオイ応答に対するチューニングのスペクトルはよりシャープさを増した。つまりLPOFの嗅覚中枢部における細胞はspecialist的な性質を持っており、こ

でニオイの識別を行っていることが示唆された。他方、もう1つの中枢であるCPOFにおいてはLPOFのようなspecialist的性質がみられず、もっと異なった別の中枢機能を有しているものと推測されている¹⁵⁾。しかし、このような生体の並列多重処理や分散と集中の機能の共存は大変興味深いことである。

3. 香りの生理心理的研究の発展

3.1 香りの新しい心理研究手法

香りの心理実験法として従来から試みられてきた手法にセマンティック・ディファレンシャル法(SD法)がある。これは、言葉(形容詞)による意味尺度を主観評価するもので、これを解析することによって香りに対する因子成分の分析や尺度構成の研究が行われてきた¹⁶⁾。これまでも香りに対する種々の因子分析法が試みられてきたが、共通していることは、いずれの解析においても第1因子成分として「快-不快」の因子を抽出していることである¹⁷⁾。

このようなSD法に対して最近、言葉を初めから特定せずに、自己の自由なイメージによって香りを表現させ、これを解析して因子成分を抽出しようとする手法「自由イメージ表現法」が新しく注目されている¹⁸⁾。これはより制約の少ない中で、できるかぎり実際の感情に適応した解析法として大いに期待される。

また、「快-不快」性のようにかなりの「あいまいさ」(冗長度)を持った心理量を扱う基本的な論理として、ファジィ集合論理を適用する試みも既に始まっている。さらにこれを計算する手法には、香りの非線形特性を考慮して今後、ニューロファジィ法を適用することが求められてくるであろう。

3.2 香りの新しい生理的計測法

これまで述べてきたように、ニオイの感覚は結局、大脳においてその情報処理が行われているのであるから、香りに対する大脳の神経活動を客観的に計測することができればニオイを計測することになる。脳波は脳内の神経細胞の活動の集合電位の変化として、確かに大脳の活動を反映している。これまでは、主に誘発電位による研究が行われてきた。さらに、最近では精神状態によく対応する脳波として事象関連電位(ERP)の研究が盛んに行われるようになってきている。

(a) 嗅覚誘発電位の計測

誘発電位の方法は、求めたい感覚神経系をパルス状に刺激して、これと同期した脳波の応答を測定する手法である。ニオイに関する嗅覚誘発電位の研究は1966年にドイツのFinkenzeller¹⁹⁾、1967年に米国のAllison & Goff²⁰⁾が初めて実験を行った。この嗅覚誘発電位法においては、短い時間のパルス状のニオイで鼻腔を刺激し、その応答電位変化を人間の頭皮上から記録するものである。しかしながらその後、Smithら²¹⁾は上述の嗅覚誘発電位応答が嗅覚神経系由来のものではなく、ニオイによる三叉神経性の応答であると指摘している。さらにSmithらは三叉神経系に疾患のある患者では、これらの誘発電位の応答が得られなかったことから、この方法では嗅覚誘発電位が測定できないと主張した。この結果、嗅覚誘発電位の測定は難しいと考えられ、その後しばらくの間ニオイの脳波研究は余り行われなかった。これに対し、ドイツのHerberhold²²⁾や、Plattig & Kobal²³⁾が最近になって再び嗅覚誘発電位の研究を開始した。全く同じころ、独自に我々もこの嗅覚誘発電位の研究を新しい異なった方法で行ってきた²⁴⁾。

図5は我々が推進してきた呼吸同期式ニオイ刺激法による嗅覚誘発電位測定実験を示している。これまで、他の方法では被験者の呼吸と同期してニオイ刺激する方法が用いられていなかった。このため、これまでの方法では安定した誘発電位の応答波形を測定することができなかった。我々は、常に被験者の呼吸をモニターしておき、呼吸の吸入期に同期させて自動的に無理なくニオイパルスを鼻腔内に送り込む嗅覚刺激装置を開発した。その後、我々は大阪大学医学部耳鼻科と共同研究を行い、約2mmΦのテフロンチューブを左右どちらか片方の鼻腔内に約1.5cm程挿入してニオイ刺激するblast methodを考案した。この結果、ニオイ刺激に対して最も明瞭な嗅覚誘発電位の波形を得ることに成功した。図6にこのblast methodによって得られた無臭空気刺激の応答波形と、アミールアセートのニオイ刺激に対する嗅覚誘発電位の応答波形を比較して示す。図中、N₁、P₁、P₂のピークは無臭空気刺激においてもほぼ同様の潜時に計測されているので、これは鼻腔内に空気を吹き付けたことによる三叉神経応答成分であることが推測される。これに反し、N₂、P₃のピ

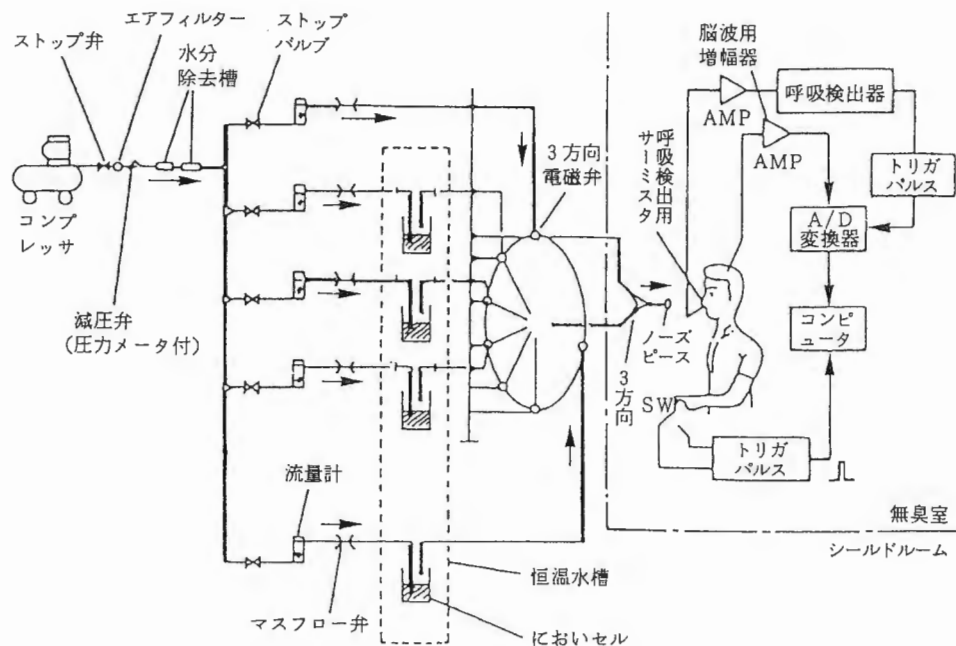


図5 嗅覚刺激装置と脳波実験状況（呼吸同期式）

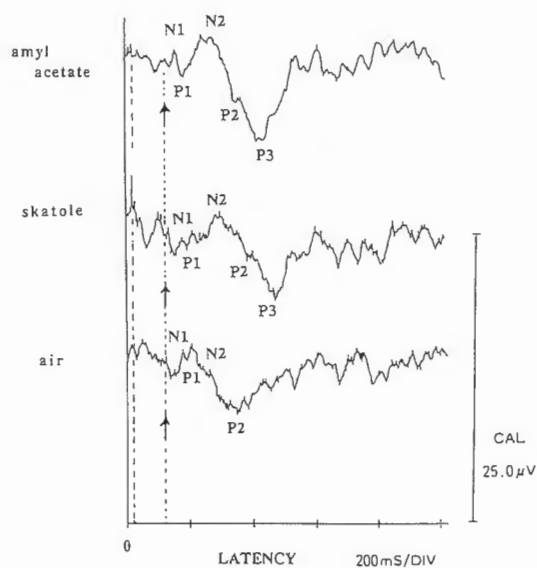


図6 嗅覚誘発電位の応答波形

ークはニオイ刺激の場合にしか観測されなかったの
で、これらの波形成分は嗅覚神経系の応答成分のピ
ークであろうと考えられる。

(b) 香りの事象関連電位計測

最近、外部からの刺激に対する誘発電位の応答だ

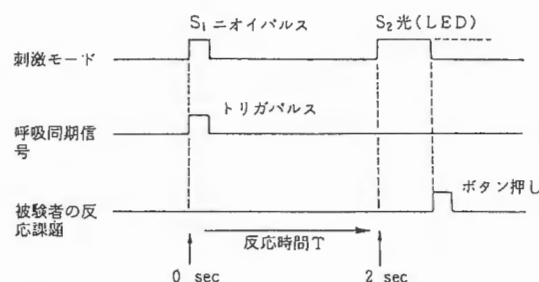


図7 OEPとCNVの組合せによる実験パラダイム
(新しいERP実験法)

けではなく、脳の内部における神経系の活動の結果
として電位の変化が観測され、心理的・精神的な結
果ともよく対応がつけられる脳波、いわゆる一事象
関連電位一が注目されている。例えば、最近、鳥居
らは香りの脳波実験に伴伴陰性変動 (CNV) を取り
入れ、ニオイの持つ興奮性一鎮静性の成分を計測す
る実験を行った²⁵⁾。筆者らも従来から嗅覚誘発電位
実験に用いてきたニオイパルス刺激法による誘発電
位とCNV法とを組み合わせたニオイの新しい事象
関連実験を実施した²⁶⁾。図7は、この実験パラダイム
を示したものであるが、S₁刺激は、呼吸同期で与え

られる100msecのニオイパルス刺激であり、約2秒後に呈示されるS₂刺激はLED光の光刺激である。被験者はS₂刺激後すばやく手元のボタンを押してこのS₂刺激を消去するように義務づけられている。我々はこの手法を悪臭における不快感の客観計測法に適用して、現在も不快臭気の生理的・客観的計測に関する研究を行っている。図8はこのような研究によって得られた実験結果の一例を示したものである。ここでは、スカトールを悪臭の刺激として用い、その濃度が弱くて殆ど不快と感じない場合、やや不快と感じる濃度の場合、それにかなり不快と感じる濃い濃度の場合、これら3段階の濃度における悪臭の事象関連電位実験を行った。そして、これらの測定の結果、図に示されているようにニオイの不快感が増すとCNVの後期成分の振幅値が抑制される一定の傾向が得られた²⁷⁾。これは、ニオイの不快感の増大によってこのERP実験遂行中における被験者の集中力の低下、あるいは不快感による一種の拒絶反応が脳波の成分に反映した結果であろうと推測されている。

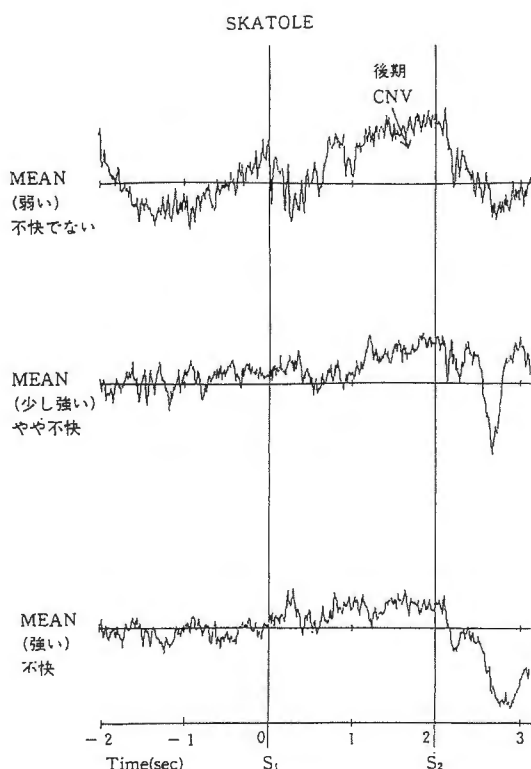


図8 ERP実験による不快感の計測

4. 香りの無侵襲計測法

4.1 SQUIDによる香りの無侵襲計測

脳波による香りの計測法は、今日では上記のような研究他にも種々の計測法、解析法が盛んに行われるようになってきた。脳波は、簡易に測定できる長所をもっている。しかし、一方では脳波のS/N比の悪さや、脳内信号源推定における誤差の問題も無視できない状況となっており、一層精度の良い生理的、客観的計測法が求められている。これに対し近年、人間の脳活動を無侵襲的に客観計測する各種のME的計測法が急速に発達してきた。これらは主に医療診断技術で用いられているものである。表1は現在の代表的な無侵襲計測装置であるX線CT、NMR-CT、PET(陽電子断層撮影法)、SQUID(超伝導量子干渉装置)の特徴を比較したものである²⁸⁾。これらの技術はコンピュータの発展に支えられ、最初に生体内の形態的断層撮影で成果をあげてきたが、最近ではさらに、例えば脳内の機能的な診断に用いられるまでに発展をしてくれている。従って当然、これらの手法を駆使することによって大脳の情報処理に関する研究が考えられる。そこで我々は、表1に示したように脳内の神経活動をよりリアルタイムに且つ、無侵襲に高精度で計測し得るSQUID(超伝導量子干渉装置)による脳磁界の計測法に注目した。SQUIDは超伝導の磁気センサーであるから、超高感度であるが現状では液体ヘリウム中に浸して極低温状態で用いなければならない。脳から得る磁界は極めて微弱であるためこれを計測するためには、外部環境磁界のノイズを遮蔽する磁気シールドルームの中で測定を行う必要がある。視覚や聴覚の

表1 生体の無侵襲計測の比較

	非侵襲性	空間分解能	時間分解能	経済性
脳波 EEG	◎	○	◎	◎
脳磁波 MEG	◎	◎	◎	—
PET	○	◎	—	—
MRI	○	◎	◎	—

(◎ 非常に良い, ○ 良い, — 良くない)

研究において SQUID による脳磁波の研究は既に行われているが、嗅覚系の研究においてはこれまでまだ脳磁波の研究は行われていなかった。そこで筆者らの研究グループでは 3ch の DC-SQUID を購入・設置して、ニオイの脳内での知覚、嗅覚情報処理の解明に SQUID 計測法を世界で最初に適用する試みを行った²⁹⁾。

我々は電総研の大阪研究センター内に強磁性体を用いず純粋アルミニウムによる導電性材料を用いた新しい簡易型磁気シールドルームを設置した。この型のシールドルームは特に変動磁界の高周波成分に対して高い遮蔽性能を有している。当所では 5cm 厚のアルミニウム板を用いて磁気遮蔽を行い、環境磁気雑音に対し室内の最高の場所で約 600, 平均では 50~100 程度の遮蔽性能を得ている。

また、SQUID による脳磁波実験では、すべて非磁性材料によって実験装置を作る必要があり、ニオイ刺激装置も非磁性でなければならない。そこで、我々は図 9 に示すような水圧制御式の非磁性ニオイ刺激装置を試作し³⁰⁾、被験者の呼吸に同期してニオイパルスを与えた。この為、麻酔用のマスクを改良して光ファイバセンサーを取付け、呼吸弁の開閉を光の

変化で捉えて呼吸状態を検出した。図 10 は嗅覚誘発脳磁波を測定した頭部の部位を示したものである。これまでの生理学的知見から、嗅覚中枢は前頭葉眼窩野にあって脳の前頭部の深いところに存在してい

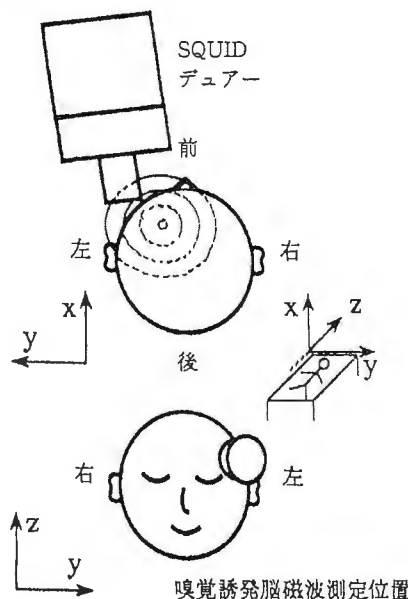


図 10 嗅覚誘発脳磁波実験における頭部の測定位置

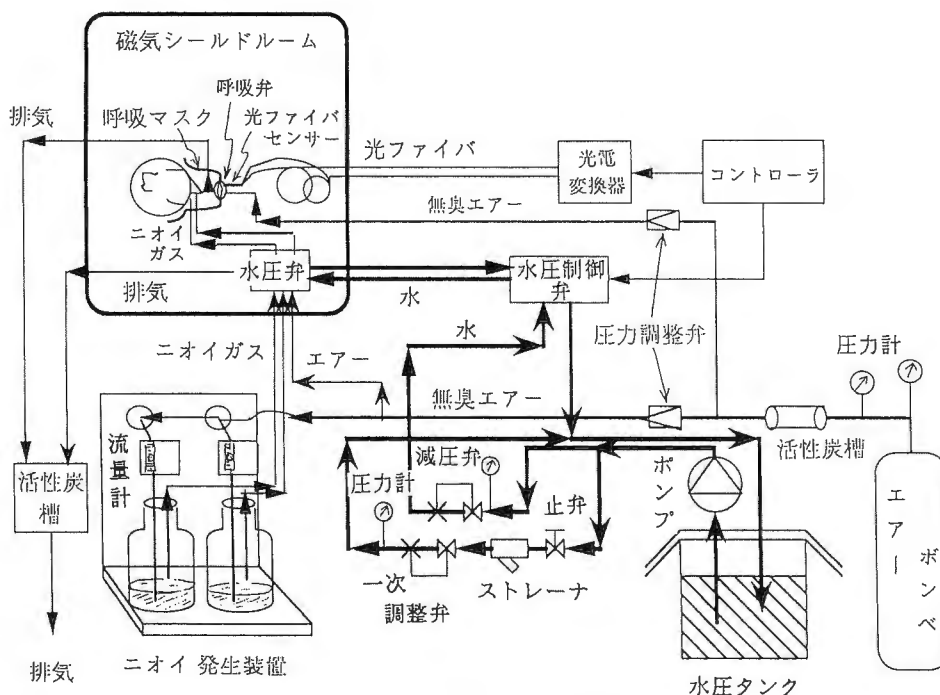
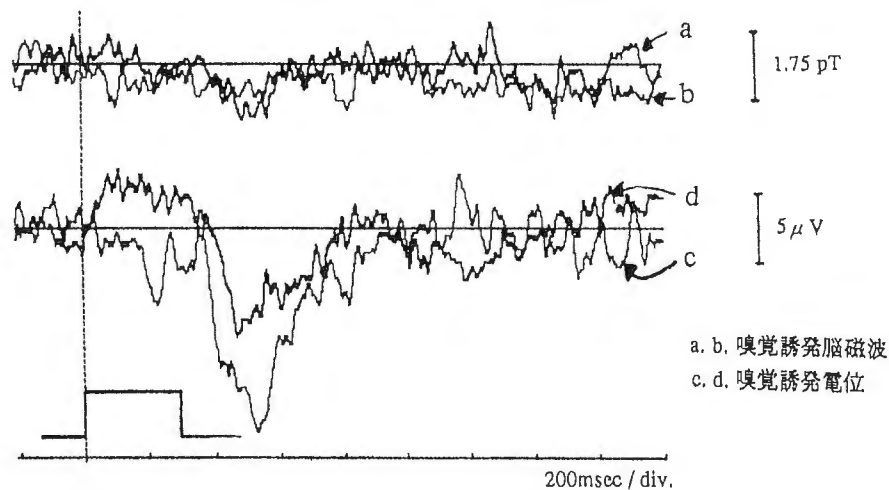


図 9 水圧制御式ニオイ刺激装置



ニオイ刺激：300 msec duration

アミールアセテート(1%)

図11 嗅覚誘発脳磁波と嗅覚誘発電位

ると言われている。この実験の結果、図11に示すように、ニオイ刺激に対して嗅覚誘発電位応答の変化と同じ潜時で嗅覚誘発脳磁波の応答変化が観測された³¹⁾。図中の各波形は、2人の被験者によるそれぞれ20回の加算波形結果である。以上のような嗅覚脳磁波のデータから電流ダイポールを求め、ニオイ応答の発生源を推定することが今後の重要な課題となっている。

4.2 香りの無侵襲計測法の展望

最近では、37チャンネルや64チャンネルという多チャンネル SQUID システムが商品化されてきており、このような多チャンネル SQUID によって一度に脳活動の全体を調べようとする研究が行われている。香りに対するこのような無侵襲計測法の研究は、我々の研究以外まだほとんど行われていないのが実情であるが、むしろこれからこのような新しい研究手法の導入によってこれまで計測されていなかった新しい事実や、知見が生まれてくることであろう。技術の進歩に伴い、新しい発見や画期的な事実が見つかることは歴史の示すところである。香りの計測法も今や新しい時代を迎え大いに発展を遂げようとしている。我々は今後、香りの無侵襲計測法が一層発展することを願ってやまない。

参考文献

- 1) 外池光雄；「匂いの科学」(高木貞敬、渋谷達明編)，朝倉書店，209 (1989)
- 2) 外池光雄；「感性計測先端技術集成」(栗山、江原、山根木編)，サイエンスフォーラム，77(1991)
- 3) K. Kurihara et al. ; Comp. Biochem. Physiol., 85A : 1 (1986)
- 4) D. Lancet ; Molecular Neurobiology of the Olfactory System (ed. by Margolis F. L. & Getchell, T. V.), Plenum Press, New York, 25 (1988)
- 5) T. Nakamura & G. H. Gold ; Nature, 325, 442 (1987)
- 6) D. Restrepo et al. ; Science, 249, 1166 (1990)
- 7) T. Kurahashi & K. W. Yau ; Nature, 363, 71 (1993)
- 8) I. Buck & R. Axel ; Cell, 65, 175 (1991)
- 9) 高木貞敬；「味覚・嗅覚の科学」(佐藤昌康編)，朝倉書店，136 (1975)
- 10) G. M. Shepherd ; The Synaptic Organization of the Brain, Oxford University Press (1979)
- 11) G. M. Shepherd ; Current issues in the molecular biology of olfaction, Chemical Senses, 18, 2, 191 (1993)

- 12) K. Imamura, N. Mataga & K. Mori ; J. Neurophysiology, 68, 6, 1986 (1992)
- 13) 高木貞敬；群馬大学における嗅覚の神経生理学的研究の30年, 生体の科学, 351, 67 (1984)
- 14) T. Tanabe, M. Iino and S. F. Takagi ; J. Neurophysiology, 38, 1284 (1975)
- 15) S. F. Takagi ; Cerebral Cortex, Vol. 9 (ed. by P. Alan), Plenum Publishing, 133 (1991)
- 16) H. M. Woskow ; Multidimensional scaling of odors, New York Spartan Books, (1968)
- 17) 外池光雄；等感覚強度刺激を用いたニオイの感情分析, 人間工学, 19, 6, 321 (1983)
- 18) 上野吉一, 松沢哲郎；チベットの匂いの風景：その予備的研究, ヒマラヤ学誌, 2, 211 (1991)
- 19) P. Finkenzeller ; Pfluger Arch. ges Phvsiol., 292, 76 (1966)
- 20) T. Allison & W.R. Goff ; Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 23, 558 (1967)
- 21) D. B. Smith et al. ; Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 30, 313 (1971)
- 22) C. Herperhold ; Arch Oto-Rhino-Laryng., 210, 67 (1975)
- 23) K. H. Plattig & G. Kobal ; Human Evoked Potentials, Plenum Publishing, 285 (1979)
- 24) M. Tonoike & Y. Kurioka ; Japanese J. Electroenceph. and Electromyo., 52, 3, 141 (1981)
- 25) 鳥居鎮夫；香と意識, Fragrance Journal, 77, 16 (1986)
- 26) 外池光雄；第20回味と匂のシンポジウム論文集, 153 (1986)
- 27) M. Tonoike et al. ; Proceedings of 12th Annual International Conference of IEEE/EMBS, 12, 2, 912 (1990)
- 28) 外池光雄；静電気学会誌, 17, 1, 2 (1993)
- 29) M. Tonoike et al. ; Bulletin of the Electro-technical Laboratory, 55, 9, 1024 (1991)
- 30) 外池光雄 他；日本生体磁気学会誌, 5, 1, 320 (1992)
- 31) 木村友昭 他；日本生体磁気学会誌, 6, 1, 198 (1993)

化粧品工業と環境,安全関係法

化学物質としての化粧品原料と 化粧品を取り巻く関係法規



■ 1. はじめに

化粧品工業では、多種類の化学物質が原料として使われているが、原料の選択から製造、使用、廃棄段階に至るライフサイクル全体にわたって、考慮しなければならない法規制がある。

まず、研究開発から製造段階における使用原料の選択及び取り扱い、化審法、毒物、劇物取締法などがあり、危険・爆発性の設備保安は、消防法、高圧ガス保安法などがある。また、製造に関わる従業員の安全・健康の側面から労働安全衛生法があり、環境対策から大気、水質、廃棄物等の公害関連の法律がある。使用段階は、使用時の安全性から薬事法、PL法があり、廃棄段階は、容器包装の廃棄物に対し容器包装リサイクル法がある。

このように、商品の研究開発、製造から使用、廃棄段階までのライフサイクル全体にわたって、それぞれの法律で規制されているが、それらの個別の法律に各個に対応するのではなく、化学物質の安全、労働安全、保安、環境保全と総合的に統合的に取り組むことが重要である。化学業界がいま取り組んでいる、自主的、総合的な環境、安全に関するレスポンシブル・ケア活動がこれを統一した思想で、社会的調和を図る考え方の中心となってきている。ここに、化粧品工業の視点から法規制について概観した。

■ 2. 製造物責任法

製造物責任法は、製造物の欠陥により人の生命、身体や財産が損害を被ったときに、その損害を賠償する製造者の責任を定めている。

この法律は、昭和の終わりに「ゆとりと豊かさのある生活」の実現や消費者の視点からの事故防止、被害の迅速な救済に向けた施策の展開が求められるようになったとき、その実現の一方策として提案されたものであって、第1条にあるように、この法律の目的は直接的に被害者の保護であり、間接的に国民生活の安定性向上と国民生活の健全な発展に寄与することにある。

化粧品メーカーをはじめ製造業者が、この法律の目的を達成するためにしなければならないことは製品事故の未然防止・再発防止であり、不幸にして事故を起こしてしまったときの

被害者救済対策である。

製品事故の未然防止・再発防止のため、商品設計段階では安全に関する法規制順守や業界の自主規制順守は勿論のこと、安全を確実に保つための仕組みや社内基準を設定し順守すること、また、その仕組みづくりが不可欠である。製造段階では設計通りの生産がなされるよう品質管理、製造工程の改善、安全性チェック体制、製品安全に関する教育が大切である。商品販売及び使用段階では、表示・取扱説明書の内容を充実させる必要がある。化粧品では直接消費者の皮膚につける商品が多く、また、商品が技術革新により高度化、複雑化している現在、消費者が適切な商品選択や適切な使用ができるように、十分な、そして分かり易い情報伝達が行われなければならない。

消費者の商品の適切な使用、事故の発生防止や商品クレームに対応するため消費者相談窓口を充実させることが大切である。また、重大な消費者の被害につながる欠陥が商品に見つかった場合の商品リコールの仕組みを作っておくことも必要である。

■ 3. 薬事法

薬事法では、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具を規制の対象としており、「これらの品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする」とされている。経済的な規制を目的とするものではなく「保健衛生上の規制」を行う法律である。

この法律で、「化粧品とは、人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、又は皮膚若しくは毛髪をすこやかに保つために、身体に塗擦、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で、人体に対する作用が緩和なものをいう」とされており、化粧品を製造するには、製造所ごとに製造業の許可を受けねばならず、また品目ごとにその品質・安全性・有効性について承認を受けねばならない。つまり、日本においては化粧品の製造は原則として禁止されており、許可を得て初めて製造することが可能となる。その他にも、化粧品の品質の基準、表示・広告の規定等について実務上の詳細な規制が行われているが、化粧品の規制の基本は、ここに述べた化粧品の定義に外れた物を排除することであり、特に医薬品等との区別を成分、用法用量、効能効果等に関して厳しく求めている。

なお、最近化粧品においても規制緩和が検討されており、平成9年3月31日、厚生省は化粧品の規制緩和についてその方向の概略を発表した（「化粧品規制の在り方に関する検討会の中間とりまとめについて」）。従来の化粧品の規制を根本から変える可能性もあるエポックメイキングな報告であるが、具体的な法整備を行い実施に移されるのは数年先になるものと思われる。

化粧品の安全性を確保するために、行政、製造業者、消費者の責任を明確にし、規制緩和を行うことになる。具体的な規制の内容については今後の課題であるが、方向としては、「製造業の許可は残し、品目の承認・許可は廃止される」とされている。

従って、規制緩和後は、化粧品の安全性・有効性については製造業者の判断に任せられるこ

とになるので製造業者の責任はより重くなる。PL法等の観点からも十分に自主的な安全管理を実施することが重要になってくる。

■ 4. 物質安全シート (MSDS)

1970年代から1980年代にかけて化学工場の爆発事故でダイオキシンが飛散したセベソ事件、化学物質の廃棄場あとを埋め立てて作った住宅地に発ガン性物質がしみ出したラブ・キャナル事件、メチルイソシアネートが暴発反応してメチルイソシアネート蒸気が町に流れ、数千人が亡くなったボパール事件など、化学物質による大事件が世界的に多発し、化学物質の有害性、毒性などの情報提供を行うべきことが国連においてUNEP倫理規範に取り上げられ、またレスポンシブル・ケア活動の一環としてMSDSを化学物質の使用者、物流業者に提供することが定められた。ILOでは化学物質の有害な影響から労働者を保護することを目的として、1990年「職場における化学物質の使用の安全に関する条約」を採択している。

日本では1992年「化学物質等の危険有害性等の表示に関する指針」を労働省が告示し、1993年通産省、厚生省が連名で「化学物質等の安全性に係わる情報提供に関する指針」を告示した。情報の提供はMSDSを化学物質の取扱業者に提供することによって行い、MSDSには製造者、物質、危険・有害性の分類、応急処置、火災時の処置、漏出時の処置、取り扱い・保管の注意、暴露防止の措置、物理的・化学的性質、危険性情報、有害性情報、生態への影響、廃棄上の注意、輸送上の注意、適用法を記載する。

これらの告示では一般消費者の生活の用に供されるものは対象とされていないので、商品としての化粧品は対象とはされない。しかし、化粧品を製造するときに用いられる原料や溶媒には適用され、その取り扱いが対象となる。また、これらの告示は危険・有害物質を特定しMSDSの対象として規定しているが、危険・有害物として特定されたもの以外の化学物質についてもMSDSを作成し、情報提供することが、レスポンシブルケアの趣旨に従い、ILOの条約採択の趣旨に従うのである。また、MSDSは揃えておくだけでなく、化粧品の製造現場でどこでもMSDSにアクセスすることができるようにしておくことも必要である。

■ 5. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律

有機水銀、PCBなど分解しにくく毒性のある化学物質が、環境を汚染し、人の健康に危害をおよぼすことを防止するため、1973年に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」が制定された。化学物質を市場に出す前に安全性を評価することを目的としている。さらに、トリクロロエチレンなどによる地下水汚染への新たな対応も含め1987年に大幅な改正が行われ、施行されている。

この法律により、化粧品の用途以外の目的で使われる場合は、製造業者や輸入販売業者は、新規化学物質を原料として使用した商品を販売するときは、その新規化学物質について生分

解試験を行い、その結果が悪くなければさらに生物濃縮試験、スクリーニングとしての毒性試験を行い、新規化学物質として届け出、これらの試験結果に基づいて審査を受ける必要がある。既存化学物質として官報に公示された物質や、新規化学物質として届け出て審査を受け、すでに官報に公示された物質は、第三者も、製造、輸入を自由にすることができる。

この法律によれば、事業所内で新規化学物質を取り扱って、最終的に利用される物質が新規でなければ、新規化学物質として届け出る必要はないが、労働者の安全と健康を守る労働安全衛生法に基づく新規化学物質の届け出は必要である。

■ 6. 毒物及び劇物取締法

この法律は、化学物質の有害性、特に急性毒性に着目し、ごく少量で人や動物の健康に危害を及ぼすものを「毒物」または「劇物」に指定し、これらの物質による保健衛生上の危害を防止するために必要な規制、取り締まりを行うことを目的としている。

「毒物」「劇物」「特定毒物」は法及び政令によって指定され、追加指定や削除も行われる。毒物または劇物の製造、輸入、販売は登録を受けた者でなければできない。特定毒物の製造は許可が必要であり、その使用もきびしく制限されている。毒物及び劇物を取り扱うときは、盗難や流出防止、運搬時の注意、事故の際の届け出と応急処置、盗難などの届け出、容器及び貯蔵場所の表示の義務があり、立ち入り検査が行われることがある。廃棄する場合は廃棄の基準に従う。

■ 7. 消防法

消防法では、発火性、引火性のある物質を危険物と規定し、その貯蔵、取り扱いについては、「危険物の規制に関する政令・規則」で定めている。化粧品にはエチルアルコールをはじめとする溶剤類、動植物油類、界面活性剤等が多く使われており、その原料の多くが消防法の危険物（第4類、引火性液体）である。また、原料以外にもボイラー等にも引火性液体である重油等を燃料に使用している。このため、原料の貯蔵設備、配合設備などは危険物設備となることが多い。

その取り扱いについては、引火点により規制を受ける指定数量が定められている。貯蔵施設は屋外タンク、屋内タンク、ポータブルタンク、タンクローリー等が対象となり、取り扱い施設には反応槽、配合槽、充填設備等が対象となる。これらの施設については、位置、構造、及び技術上の基準に適合していることが必要であり、施設の設置については市町村長に計画設置の許可申請、工事着工の完成前検査、工事完成時の完成検査の申請が必要である。また、危険物の取扱いは危険物取扱者でなければ出来ないこととされており、甲、乙、丙とその資格免状に応じて取り扱うことが出来る危険物が定められている。

■ 8. 高圧ガス保安法

高圧ガス保安法は、高圧ガスによる災害の防止と公共の安全の確保を目的に高圧ガスの製造、販売、消費、廃棄、輸入、移動並びに容器の製造及び取り扱い等を規制している。

化粧品工業ではこの法律に係る物質にはエアゾール製品に使われる噴射剤としてのLPGがあり、その貯蔵及び消費に関する取り扱いが中心となり、LPGの取扱いは「液化石油ガス保安規則」で規制されている。貯蔵とは、通常、容器に充填した高圧ガスを貯蔵すること、または貯槽に高圧ガスを充填して貯蔵することをいう。高圧ガスとは、常用温度で圧力が 10kg/cm^2 の圧縮ガスまたは圧力が 2kg/cm^2 となる場合の温度が 35°C 以下の液化ガスと定義されており、圧縮ガス 0.15m^3 、液化ガス 1.5kg 以上は貯蔵の基準に従う。高圧ガス 300m^3 （液化ガス3トン）以上を貯蔵する場合は基準に従った貯蔵所で行う。

容器と充填に関する規制については以下の項目に適合することが必要とされている。

- ① 容器メーカーは届け出た者で、設備、製法は定められた基準に適合する。
- ② 容器は容器検査を受け、規格に合格したもの。
- ③ 合格容器には所定の刻印や表示等をしなければならない。
- ④ 規定された期間を経過した容器または損傷容器は容器再検査に合格し、刻印を変更する。
- ⑤ 容器付属品も検査または再検査に合格し、所定の刻印をされたもの。
- ⑥ 上記の③、④、⑤も刻印のある容器でなければ高圧ガスは充填出来ない。
- ⑦ 容器に充填するガスの種類または圧力を変更する場合は申請し、刻印を変更する。

■ 9. 労働安全衛生法

労働安全衛生法は、“労働災害の防止に関する総合的計画的な対策を推進することにより、労働者の安全と健康を確保するとともに、快適な作業環境の形成を促進する”こととされている。化学物質を原料として取り扱う化粧品工業では以下の人の健康に係る規則が重要となる。

- ① 有機溶剤中毒予防規則
- ② 鉛中毒予防規則
- ③ 四アルキル鉛中毒予防規則
- ④ 特定化学物質等障害予防規則
- ⑤ 粉塵障害防止規則
- ⑥ 電離放射線障害防止規則
- ⑦ 化学物質等の危険有害性等の表示に関する指針（MSDS）

有害物質を扱う事業者は以下の事項について実施する必要がある。

- ① 黄燐マッチ等の10物質についての製造禁止
- ② 特定化学物質第一類物質の製造には事前に労働大臣の許可を得ること。

- ③ アクリルアミド等の85物質については、容器・包装に政令で定めた表示をする。
- ④ 既存の化学物質として政令で定める化学物質以外の化学物質を製造または輸入する場合には、事前に有害性を調査し、労働大臣に届ける。
- ⑤ 有害物質または粉塵を飛散する作業場においては、必要な措置を講ずること。
- ⑥ 作業主任者を置くこと。
- ⑦ 産業医を置くこと。
- ⑧ 健康診断を実施すること。
- ⑨ 化学物質安全データシートを発行すること。

■10. 環境基本法

公害対策基本法が1967年に制定され、1970年の公害国会以降、大気、水質等の典型7公害関連の法律が整備されて、公害対策が進められてきた。しかし、1980年代に入り経済が発展し、大量生産、大量消費、大量廃棄のライフスタイルの定着により、都市型・生活型公害や廃棄物の増大等の問題が顕在化するとともに、オゾン層破壊、地球温暖化、酸性雨等の地球環境問題も顕在化してきた。このような背景から、1992年のリオサミットを受けて環境基本法が制定され、それに基づいて環境基本計画が作成された。

環境基本法の基本理念は、以下の3項目となっている。

- ① 環境の恵沢の享受と継承
- ② 環境への負荷の少ない持続的発展の可能な社会の構築
- ③ 国際的協調による地球環境保全の積極的推進

基本的施策は以下の6項目となっている。

- ① 環境基本計画は1994年に閣議決定された。
- ② 環境影響評価に関する法律が我が国にはなく、法制化が検討されている。
- ③ 環境保全上の支障を防止するための経済的措置として、原因者負担の原則、受益者負担の原則が盛り込まれて、容器包装リサイクル法が成立した。
- ④ 製品アセスメントとリサイクルの促進では、製品開発段階で環境への負荷を評価し、負荷の低減に努力することで、行政によるクリーン調達が進められている。
- ⑤ 環境教育の促進
- ⑥ 民間団体等の自発的な活動を促進するための措置

■11. 大気汚染防止法

この法律は、工場及び事業場における事業活動にともなって発生するばい煙や粉塵の排出等を規制するものである。化粧品工業でこの法律の適用を受けるのは、ボイラー等の施設から発生するSO_x、NO_x、ばいじん等のばい煙が対象となる。

これらの施設の設置や変更をする場合は、事前に届けなければならない。また、排出基準については、ばいじんが全国一律に定められており、SO_xについては地域ごとに設定されている。

これらの法規制に対しては、ばい煙量、ばい煙濃度等の測定及び記録が義務づけられている。

従来、大気汚染防止法で定めている有害物質は以下の5物質であった。

- ① カドミウム及びその化合物
- ② 塩素及び塩化水素
- ③ フッ素、フッ化水素及びその化合物
- ④ 鉛及びその化合物
- ⑤ 窒素酸化物

1996年5月に大気汚染防止法が改正されて、有害大気汚染物質の規制対象としてベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンが指定されて、指定物質排出抑制基準が設定された。そして今、ダイオキシンの規制について環境庁で検討されている。

また、上記の4物質を含む22物質（アセトアルデヒド、クロロメチルメチルエーテル、クロロホルム、エチレンオキシド、ジクロロエタン、水銀及びその化合物、アスベストを含むタルク、ダイオキシン、1,3-ブタジエン、ベリリウム及びその化合物、ベンツピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物、六価クロム化合物、アクリロニトリル、塩化ビニル、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、ニッケル及びその化合物、ひ素及びその化合物、ベンゼン）については、環境庁は優先取組物質に指定し、これを受けて通産省は自主管理物質として業界別に今後3年間の削減目標を設定し、対策を進めるように指導している。

■12. 水質汚濁防止法

この法律は、工場や事業場から、河川、湖沼、海域等の公共用水域に排出する水を規制する法律である。この法律の適用を受けるのは、以下の特定施設を設置している事業場であり、化粧品工業では製造に係る排水が対象になる。

- ① 水質汚濁防止法で定める有害物質（24物質）を含む水を排出する施設
- ② 生活環境を汚染する水を排出する施設
- ③ 貯油施設

特定施設の設置については事前に都道府県知事に届けなければならない。そして、特定施設から排出される水の水質を測定し、記録を保存しなければならない。

排水基準は全国一律に有害物質（24物質）及び生活環境項目（PH, COD, BOD等16項目）について設定され、一日の排水量が50m³以上の事業場に適用される。

一日平均排出量が1,000m³以上の事業場では水質関係の公害防止管理者を選任しなければならない。

■13. 廃棄物処理法

この法律は、廃棄物の排出を抑制し、廃棄物の適正な分別・保管・収集・運搬・再生・処分等の処理により、生活環境の保全と公衆衛生の向上を図ることを目的としている。

この法律の適用を受ける事業場は産業廃棄物を排出及び処理する事業場が対象になり、化粧品工業の場合には、製造に係る産業廃棄物が対象になる。

この法律でいう産業廃棄物は、燃え殻、汚泥、廃油、廃酸、廃アルカリ、廃プラスチック、紙屑、木屑、繊維くず、動植物性残さ、ゴム屑、金属屑、ガラス／陶磁器屑、鉍さい、建設廃材、家畜糞尿、家畜の死体、ばいじん、中間処理物と輸入廃棄物の20種類である。この中で、危険性、毒性、爆発性等のある産業廃棄物は、特別管理産業廃棄物として13種類が規定されており、特別な管理が必要となる。

産業廃棄物の処理については、処理施設の設置は都道府県知事の許可が必要であり、処理責任者をおこななければならない。

処理を委託する場合は、収集運搬業者及び処理業者ともに都道府県知事から許可を得た業者に委託し、別々に契約しなければならない。

特別管理産業廃棄物を排出する事業場は、特別管理産業廃棄物管理責任者を置き、都道府県知事に届けなければならない。また特別管理産業廃棄物の運搬及び処理の委託については、マニフェストが必要であるが、今回の法改正で産業廃棄物全般に適用される。

産業廃棄物の最終処分については、安定型埋立処分場、管理型埋立処分場、遮断型埋立処分場がある。安定型埋立処分場には、廃プラ、金属くず、ゴムくずが、管理型埋立処分場には自動車のシュレッダーダストや汚泥等が、遮断型埋立処分場には特別管理産業廃棄物が埋立処分の対象になる。

■14. 容器包装リサイクル法

容器包装廃棄物は一般廃棄物に占める割合が高く、容積で6割、重量で2～3割に達していることから、我が国でもドイツと同様な法律が施行されることになった。ドイツでは、収集及びリサイクルを事業者が責任を持つことになっているが、我が国では、収集は市町村が行い、再商品化を事業者が行うこととしている。

法律は平成9年4月から施行されて、ガラスとペットボトルが対象となり、スチール缶、アルミ缶、飲料用紙容器は有償で再商品化されるため、法律からは除外されている。化粧品業界では、ガラスビンが多く使用されているため、その使用した量に応じて再商品化のための費用を指定法人に支払うことで事業者としての義務を果たすことになる。

平成12年から、ペットボトル以外のプラスチック、飲料用紙容器以外の紙箱、ダンボールについて施行される。その他のプラスチックとその他の紙箱については、再商品化技術と体制整備が大きな課題であり、プラスチックについては、油化以外の技術である鉄鋼還元剤等の用途開発が行われている。

■15. 化粧品工業関係法規一覽

化学物質を取り扱う際に直接的間接的に関係する法規をまとめた。法律、政令、省令の一部を記載したが、通知等については省略した。実際に法規制を考える場合には、規制の具体的事項が定められている通知等を調査検討することが必須である。

【1】保安関係

- (1) 消防法 (昭和23年 法186号)
 - ・同法施行令 (昭和36年 政令37号)
 - ・同法施行規則 (昭和36年 自治令6号)
 - ・危険物の規制に関する政令 (昭和34年 政令306号)
 - ・危険物の規制に関する規則 (昭和34年 総理令55号)
- (2) 石油コンビナート等災害防止法 (昭和50年 法84号)
 - ・同法施行令 (昭和51年 政令129号)
- (3) 高压ガス取締法 (昭和26年 法204号)
 - ・同法施行令 (昭和26年 政令)
 - ・一般高压ガス保安規則 (昭和41年 通産令53号)
 - ・液化石油ガス保安規則 (昭和41年 通産令52号)
 - ・コンビナート等保安規則 (昭和61年 通産令88号)
 - ・冷凍保安規則 (昭和41年 通産令51号)
 - ・容器保安規則 (昭和41年 通産令50号)
 - ・特定設備検査規則 (昭和51年 通産令4号)
- (4) 液化石油ガスの保安の確保及び取引の適正化に関する法律 (昭和42年 法139号)
 - ・同法施行令 (昭和43年 政令13号)
 - ・同法施行規則 (昭和43年 通産令14号)

【2】衛生関係

- (1) 毒物及び劇物取締法 (昭和25年 法303号)
 - ・同法施行令 (昭和30年 政令261号)
 - ・同法施行規則 (昭和26年 厚生令4号)
- (2) 水道法 (昭和32年 法177号)
 - ・同法施行令 (昭和32年 政令336号)
 - ・同法施行規則 (昭和32年 厚生令45号)
 - ・水質基準に関する省令 (昭和53年 厚生令56号)

- (3) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (昭和48年 法117号)
 - ・同法施行令 (昭和49年 政令202号)
 - ・同法施行規則 (昭和49年 通産令40号)
 - ・新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める政令 (昭和49年 総理・厚生・通産令1号)
- (4) 建築物における衛生的環境の確保に関する法律 (昭和45年 法20号)
 - ・同法施行令 (昭和45年 政令304号)
 - ・同法施行規則 (昭和46年 通産令2号)

【3】労働安全衛生関係

- (1) 労働基準法 (昭和22年 法49号)
 - ・同法施行規則 (昭和22年 厚生令23号)
- (2) 労働安全衛生法 (昭和47年 法57号)
 - ・同法施行令 (昭和47年 政令318号)
 - ・同法施行規則 (昭和47年 労働令32号)
 - ・作業環境測定基準 (昭和51年 労働告46号)
 - ・作業環境評価基準 (昭和63年 労働告79号)
- (2-1) 安全に関する規則など
 - ・化学設備において製造し、又は取り扱う危険物の量に関する労働大臣が定める基準 (昭和47年 労働告114号)
 - ・ボイラー及び圧力容器安全規則 (昭和47年 労働令33号)
 - ・クレーン等安全規則 (昭和47年 労働令34号)
 - ・ゴンドラ安全規則 (昭和47年 労働令35号)
- (2-2) 衛生に関する規則など
 - ・衛生管理者規定 (昭和47年 労働告94号)
 - ・防じんマスクの規格 (昭和63年 労働告19号)
 - ・防毒マスクの規格 (昭和47年 労働告83号)
 - ・有機溶剤中毒予防規則 (昭和47年 労働令36号)
 - ・鉛中毒予防規則 (昭和47年 労働令37号)

- ・四アルキル鉛中毒予防規則（昭和47年 労働令38号）
- ・特定化学物質等障害予防規則（昭和47年 労働令39号）
- ・高気圧作業安全衛生規則（昭和47年 労働令40号）
- ・電離放射線障害防止規則（昭和47年 労働令41号）
- ・エックス線装置構造規格（昭和47年 労働告149号）
- ・ガンマ線照射装置構造規格（昭和50年 労働告52号）
- ・酸素欠乏症等防止規則（昭和47年 労働令42号）
- ・粉じん障害防止規則（昭和54年 労働令18号）
- ・事務所衛生基準規則（昭和47年 労働令43号）
- ・労働安全コンサルタント及び労働衛生コンサルタント規則（昭和48年 労働令3号）
- (3) 作業環境測定法則（昭和50年 法28号）
 - ・同法施行令（昭和50年 政令244号）
 - ・同法施行規則（昭和50年 労働令20号）
 - ・作業環境測定士規定（昭和51年 労働告16号）
 - ・作業環境測定基準（昭和51年 労働告46号）
- (4) 家内労働法（昭和45年 法60号）
- (5) 船員法（昭和22年 法100号）
- ・同法施行令（昭和46年 政令201号）
- ・同法施行規則（昭和46年 運輸令38号）
- (5) 農用地の土壌の汚染防止等に関する法律（昭和45年 法139号）
 - ・同法施行令（昭和46年 政令204号）
- (6) 騒音規制法（昭和43年 法98号）
 - ・同法施行令（昭和43年 政令323号）
 - ・同法施行規則（昭和46年 厚生・農林・通産・運輸・建設令1号）
- (7) 公共用飛行場周辺における航空機騒音による障害の防止等に関する法律（昭和42年 法110号）
 - ・同法施行令（昭和42年 政令284号）
- (8) 振動規制法（昭和51年 法64号）
 - ・同法施行令（昭和51年 政令280号）
 - ・同法施行規則（昭和51年 総理令58号）
- (9) 悪臭防止法（昭和46年 法91号）
 - ・同法施行令（昭和47年 政令207号）
 - ・同法施行規則（昭和47年 総理令39号）
- (10) 廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年 法137号）
 - ・同法施行令（昭和46年 政令300号）
 - ・同法施行規則（昭和46年 厚生令35号）
- (11) 再生資源の利用の促進に関する法律（平成3年法48号）
- (12) 容器包装に係る分別収集及び再商品化の促進等に関する法律（平成7年 法112号）
- (13) 下水道法（昭和33年 法79号）
 - ・同法施行令（昭和34年 政令147号）
 - ・同法施行規則（昭和42年 建設令37号）
- (14) 公害健康被害の補償等に関する法律（昭和48年 法111号）
- (15) 湖沼水質保全特別措置法（昭和59年 法61号）
- (16) 瀬戸内海環境保全特別措置法（昭和48年 法110号）
- (17) 特定工場における公害防止組織の整備に関する法律（昭和46年 法107号）
 - ・同法施行令（昭和46年 政令264号）
 - ・同法施行規則（昭和46年 大蔵・厚生・農林・通産・運輸令3号）
- (18) 鉱山保安法（昭和24年 法70号）
- (19) 深海底鉱業暫定措置法（昭和57年 法64号）
- (20) 特定物質の規制等によるオゾン層の保護に関する法律（昭和63年 法53号）
 - ・同法施行規則（昭和63年 通産令80号）
- (21) 工場立地法（昭和34年 法24号）
- (22) 植物防疫法（昭和25年 法151号）

【4】環境保全関係

- (1) 環境基本法（平成5年 法91号）
- (2) 大気汚染防止法（昭和43年 法97号）
 - ・同法施行令（昭和43年 政令329号）
 - ・同法施行規則（昭和46年 厚生・通産令1号）
 - ・自動車排出ガスの量の許容限度（昭和49年環境告1号）
 - ・窒素酸化物の量の測定法（昭和57年 環境告48号）
 - ・窒素酸化物に係るばい煙濃度の測定法（昭和57年 環境告49号）
 - ・硫黄酸化物の量の測定法（昭和57年 環境告76号）
- (3) 水質汚濁防止法（昭和45年 法138号）
 - ・同法施行令（昭和46年 政令188号）
 - ・同法施行規則（昭和46年 総理・通産令2号）
 - ・排水基準を定める総理府令（昭和46年 総理令35号）
- (4) 海洋汚染及び海上災害の防止に関する法律（昭和45年 法136号）

【5】原子力・放射線関係

- (1) 原子力基本法 (昭和30年 法186号)
 - ・核燃料物質、核原料物質、原子炉及び放射線の定義に関する政令 (昭和32年政令325号)
- (2) 核燃料物質、核原料物質及び原子炉の規制に関する法律 (昭和32年 法166号)
 - ・同法施行令 (昭和32年 政令324号)
- (3) 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律 (昭和32年 法167号)
 - ・同法施行令 (昭和35年 政令259号)
 - ・同法施行規則 (昭和35年 総理令56号)

【6】用途別法規

- (1) 薬事法 (昭和35年 法145号)
 - ・同法施行令 (昭和36年 政令11号)
 - ・同法施行規則 (昭和36年 厚生令1号)
 - ・化粧品品質基準 (昭和42年 厚生告321号)
- (2) 麻薬及び向精神薬取締法 (昭和28年 法14号)
 - ・同法施行令 (昭和28年 政令57号)
 - ・同法施行規則 (昭和28年 厚生令14号)
- (3) 覚せい剤取締法 (昭和26年 法252号)
- (4) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (昭和48年 法112号)
 - ・同法施行令 (昭和49年 政令334号)
 - ・同法施行規則 (昭和49年 厚生令34号)
- (5) 農薬取締法 (昭和23年 法82号)
 - ・同法施行令 (昭和46年 政令56号)
 - ・同法施行規則 (昭和26年 農林令21号)
- (6) 肥料取締法 (昭和25年 法127号)
 - ・同法施行令 (昭和25年 政令127号)
 - ・同法施行規則 (昭和25年 農林令64号)
- (7) 肥料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (昭和28年 法35号)
 - ・同法施行令 (昭和51年 政令198号)
 - ・同法施行規則 (昭和51年 農林令36号)
- (8) 食品衛生法 (昭和22年 法233号)
 - ・同法施行令 (昭和28年 政令229号)
 - ・同法施行規則 (昭和23年 厚生令23号)
 - ・食品、添加物等の規格基準 (昭和34年 厚生告370号)
 - ・食品添加物公定書
- (9) あへん法 (昭和29年 法71号)
- (10) 大麻取締法 (昭和23年 法124号)
- (11) 火薬類取締法 (昭和25年 法149号)
 - ・同法施行令 (昭和25年 政令323号)
 - ・同法施行規則 (昭和25年 通産令88号)

- (12) 化学兵器の禁止及び特定物質の規制等に関する法律 (平成7年 法65号)

【7】その他の関係法規

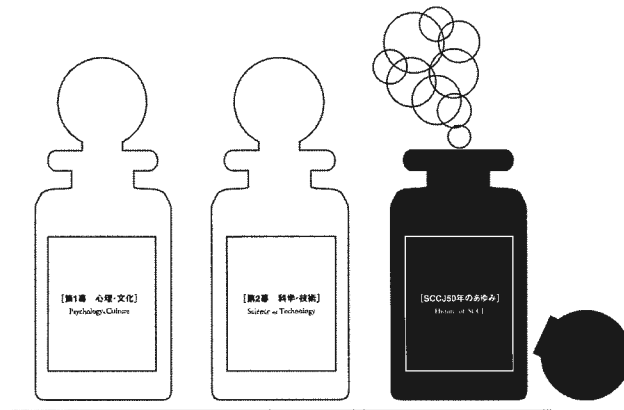
- (1) 外国為替及び外国貿易管理法 (昭和34年 法228号)
- (2) 工業標準化法 (昭和24年 法185号)
 - ・同法施行規則 (昭和24年 総理、文部、厚生、農林、通産、運輸、郵政、労働、建設令1)
- (3) 農林物資の規格化及び品質表示の適正化に関する法律 (昭和25年 法175号)
- (4) 計量法 (昭和26年 法207号)
 - ・同法施行法 (昭和26年 法208号)
 - ・計量法施行法施行規則 (昭和27年 通産令14号)
 - ・計量法施行令 (昭和42年 政令151号)
 - ・計量法施行規則 (昭和42年 通産令80号)
 - ・計量単位令 (昭和28年 政令332号)
 - ・計量単位規則 (昭和29年 通産令45号)
 - ・計量器検定検査令 (昭和42年 政令152号)
 - ・同上検査規則 (昭和42年 通産令81号)
 - ・基準器検査令 (昭和42年 政令153号)
 - ・同上検査規則 (昭和42年 通産令82号)
- (5) 建築基準法 (昭和25年 法201号)
- (6) 輸出検査法 (昭和32年 法97号)
- (7) ガス事業法 (昭和29年 法51号)
- (8) 消費者生活用製品安全法 (昭和48年 法31号)
 - ・同法施行令 (昭和49年 政令228号)
 - ・同法施行規則 (昭和49年 農林・通産令1号)
- (9) 家庭用品品質表示法 (昭和37年 法104号)
 - ・同法施行令 (昭和37年 政令390号)
 - ・同法施行規則 (昭和37年 通産令106号)
- (10) 電気用品取締法 (昭和36年 法234号)
- (11) 道路運送車両法 (昭和26年 法185号)
 - ・同法施行法 (昭和26年 法186号)
 - ・同法施行令 (昭和26年 政令254号)
 - ・同上施行規則 (昭和26年 運輸令74号)
- (12) 道路法 (昭和27年 法180号)
 - ・同法施行法 (昭和27年 法181号)
 - ・同法施行令 (昭和27年 政令479号)
 - ・同上施行規則 (昭和27年 建設令25号)
- (13) 道路運送法 (昭和26年 法183号)
- (14) 鉄道営業法 (明治33年 法65号)
- (15) 船舶安全法 (昭和8年 法11号)
 - ・同法施行令 (昭和9年 勅令13号)
 - ・同法施行規則 (昭和38年 運輸令41号)

- (16) 港則法 (昭和23年 法174号)
 - ・同法施行令 (昭和40年 政令219号)
 - ・同法施行規則 (昭和23年 運輸令29号)
- (17) 海上交通安全法 (昭和47年 法115号)
 - ・同法施行令 (昭和48年 政令5号)
 - ・同法施行規則 (昭和48年 運輸令9号)
- (18) 航空法 (昭和27年 法231号)
 - ・同法施行令 (昭和27年 政令421号)
 - ・同法施行規則 (昭和27年 運輸令56号)
- (19) 郵便法 (昭和22年 法165号)
 - ・同法施行令 (昭和63年 政令265号)
 - ・郵便規則 (昭和22年 通信令34号)
- (20) 倉庫業法 (昭和31年 法121号)

■16. 参考文献

- (1) 逐条解説薬事法、ぎょうせい (1995)
- (2) 分析化学ハンドブック、朝倉書店 (1992)

(本文の協力者：津田 哲行、山崎 和夫、山中 実、茂利 晃)



[SCCJ50年のあゆみ]

History of SCCJ

SCCJ50年のあゆみ

	'46	'47	'49
日本化粧品技術者会		'47.10 東京化粧品技術者会創立総会開催 会員総数：28名 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 世話人代表：高橋三四郎 (アイテール) 世話人：小林豊 (レート) 小山常正 (資生堂) 武田真太郎 (丸美屋) 中村始夫 (クラヤ) </div> (事務所を交詢社に開設)	'49.11 近畿化粧品技術者会設立 (大阪化粧品技術者協会の前身)
I F S C C			
化粧品業界	'46.6 日本化粧品工業統制組合 査定委員会 技術部会設置 (部会長：高橋三四郎)	'47.4 日本化粧品工業統制組合解散 この技術部会が東京化粧品 技術者会の母体となる '47.6 日本化粧品工業組合連合会 結成	'48.11 近畿化粧品工業 協同組合技術 委員会設置 ☆コールドパーマ流行
社会情勢	'46.1.1 天皇の人間宣言 '46.3.5 英チャーチル「鉄のカーテン」演説 (冷戦の始まり)	'47.8.15 民間貿易再開 '47.11.3 新憲法実施 '48.8.6 古橋選手の世界最高記録 '48.11.12 東京裁判判決	'49.4.25 単一為替レート設定 '49.11.3 湯川博士にノーベル賞 '50.7.2 金閣寺の焼失 '51.9.8 平和条約締結

'52

'59

'52.5 第1回東西化粧品技術者会開催会の名称を「東西化粧品技術者聯合連絡会」と決定

'59.4 第9回東西化粧品技術者聯合会総会開催
(名称が定まらないのもこの会の歴史!?)

'52.10 第2回東西化粧品技術者聯合懇談会開催



'59.9 IFSCC (国際化粧品技術者会連盟) ベルギーのブラッセルで結成される (8ヶ国参加)

'59.9 日本化粧品工業連合会創立

☆ポマード需要減
☆エアゾール化粧品出回る

☆アイシャドーが一般婦人にも使われる

'52.7.19 ヘルシンキオリンピック参加

'57.1.30 南極基地に日章旗

'53.3.14 衆議院バカヤロー解散

'57.8.27 原子炉に太陽の火

'54.9.26 洞爺丸遭難
死者行方不明1155名

'58.11.27 皇太子妃決まる
正田美智子さん

'55.12.1 森永粉乳中毒事件

'59.4.10 皇太子殿下ご成婚

'56.1.1 弥彦神社惨事
死者124人

	'60	'61
日本化粧品技術者会	<p>'60.4 第10回東西化粧品技術者 連合会総会開催 ・IFSCC加盟の件が正式決定</p> <p>加盟への下準備は精力的に推進され、'61.3 にはIFSCCへ日本の会員数144名の名簿を送 付</p> <p>'60.8 小山常正ほか2名が第1回 IFSCCミュンヘン大会へオブザーバー として出席</p>	<p>初代会長：小山常正</p> <p>'61.5 第1回日本化粧品技術者 連合会創立総会開催 (岐阜県下呂 水明館 東西64名)</p> <p>第11回東西化粧品技術者連合会総会に 先立ち、東西連絡会が開催され日本化 粧品技術者連合会(JCCA)結成の件が 提案、全員一致で可決。規約、役員が 決定され、日本化粧品技術者連合会の 創立総会に切り替えてスタート</p> <p>会長：小山常正(資生堂) 副会長：西郷宗之助(クラブ大阪) 高橋香(アイデアル)</p>
	IFSCC	<p>'60.8/31~9/3 第1回IFSCC大会開催 (ドイツ ミュンヘン)</p>
化粧品業界	☆化粧品のシーズンキャンペーン導入される	
社会情勢	<p>'60.2.23 浩宮さまご誕生</p> <p>'60.5.24 チリ地震津波の被害 死者139人</p>	<p>'61.9.1 ソ連核実験と死の灰</p> <p>'62.8.12 堀江青年 太平洋横断</p> <p>'62.10.1 貿易自由化</p>

'63

'65

'63.6 日本化粧品技術者連合会
臨時役員会開催

- ・1968年に第5回IFSCC大会を
日本で開催する件を承認

'63.8 ジャーナル創刊号発行

Journal of JCCA Vol.1

(1969年まで年1回の発行)

(事務所:資生堂大船工場内)

'63.11 第2回技術シンポジウム開催

第1回は1962年11月に開催さ
れ、後の研究討論会、セミナー
へと発展する

'65.5 第5回日本化粧品技術者

連合会総会開催(大津)

- ・第5回IFSCC東京大会の準備委員会
(後に組織委員会に改称の結成を承認)

日本化粧品技術者連合会新役員

会長	小山常正	
副会長	上野英三郎	佐藤新一
運営委員	西郷宗之助	衣川精一
	立岡貞雄	太田三郎
	黒沢路司	磯部求
	細田文一郎	菊地潔
	諸江辰男	秋山正章
会計	武田真太郎	藤戸武
ジャーナル担当	広田博	藤田幸男

'64.10

近畿化粧品技術者会が
「大阪化粧品技術者協会」
に改称

'64.6/22~26

第3回IFSCC大会開催

(アメリカ ニューヨーク)

'65年 IFSCC理事 小山常正 →

☆貿易自由化に備え、化粧品メーカーの
製造設備の近代化、流通機構の整備が
加速される

☆高圧ガス取締り法告示

- ・人体に使用できるガスは不燃ガスとする
- ・エアゾール化粧品は燃性区分「微燃性」までとする

'63.1 豪雪(日本海側)

死者156人

'65.10.21 朝永博士ノーベル賞


'63.11.9 三池炭鉱爆発事件

死者458人

'66.2.4 羽田沖で全日空727機墜落

'64.10.10 東京オリンピック

'67.11.15 小笠原諸島返還決まる

	'68	'69	'70
日本化粧品技術者会	<p>'68. ◎IFSCC東京大会開催</p> <p>4年に及ぶ準備に組織委員会の下に業界あげての団結協力により国内外の化粧品技術者約600名(25ヶ国)の参加を得て大成功裡に終了</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自分たちの力でやればできるといふ自信がついた ・日本の化粧品技術の水準が世界に高く評価された ・日本の化粧品業界内に化粧品技術者会の存在と意義を再確認させた 	<p>2代会長：佐藤新一</p> <p>'69.3 Journal of JCCA Vol.5 (第5回IFSCC東京大会特集号) 発行</p> 	<p>'70.5 第10回日本化粧品技術者連合会総会開催 (大阪万国博覧会・ソ連館)</p> <p>'70.5 事務所ライオン歯磨内に設置</p>
	IFSCC	<p>'68.5/12~17 第5回IFSCC大会開催 (東京 プリンスホテル)</p> <p>○IFSCC Awardのシステム (優秀論文表彰) が日本の提案により制度化された (第6回IFSCC大会より実施)</p> <p>→ '68年 IFSCC会長に就任</p>	
化粧品業界	<p>☆外国化粧品が本格的に日本市場へ進出</p>	<p>☆第2次資本自由化で理・美容業が自由化</p>	<p>☆ヘアウィッグブーム</p> <p>☆訪問販売活動活発化</p> <p>☆化粧品出荷高2000億円突破 (1970年)</p> <p>'72年には倍増 (対前年比15.1%増)</p> <p>'71年 日本歯磨工業会設立</p> <p>'72年 日本化粧品輸入組合設立</p>
社会情勢	<p>'68.10.17 川端康成氏にノーベル賞</p> <p>'68.12.10 三億円強奪事件</p>	<p>'69.1.18 東大安田講堂占拠学生排除</p> <p>'70.3.14~9.13 万国博開催6420万入場</p> <p>'70.3.31 日航よど号ハイジャック事件</p>	<p>'71.6.17 沖縄返還協定調印</p> <p>'72.1.24 横井さん、グアム島で救出</p> <p>'72.2.19 連合赤軍事件 あさま山荘事件</p> <p>'73.10.23 石油危機で経済大混乱</p> <p>'73.10.23 江崎博士氏にノーベル物理学賞</p>

'76

'78

'76.5 第16回日本化粧品技術者連合会総会開催
(愛知・犬山)
・本会の名称変更を承認
日本化粧品技術者会(SCCJ)と変更する
会員数:450名(231社)

3代会長:福原信和

'78.5 第18回SCCJ総会開催(岐阜)
・学術部会発足
研究討論会関係とジャーナル編集の一本化

'76.6 Journal of SCCJ Vol.10 No.1~2合併号発行
創刊より10年会の名称がSCCJとなったのを
契機に表紙デザインを一新

'78.10 日米One Day Symposium開催(東京)

'76.11 第1回SCCJ研究討論会開催
東西を一本化し、東京、大阪交互に
年2回開催へ

'78.5 事務所を資生堂本社内に設置

'74.8/26~30
第8回IFSCC大会開催
(イギリス ロンドン)

'76.6/6~9
第9回IFSCC大会開催
(アメリカ ボストン)
日本、最優秀論文賞を
初めて受賞する

'78.10/24~28
第10回IFSCC大会開催
(オーストラリア シドニー)

→ '74年IFSCC理事 福原信和

→ '77年IFSCC会長に就任

'73年
日本油脂工業会と
日本家庭用合成洗
剤工業会が合併し、
日本石鹼洗剤工業
会設立

☆大阪で化粧品公害被害者の会結成
日本化粧品工業連合会は化粧品の
使用上の注意表示の徹底など安全
性に努力

☆弱酸性化粧品ブーム

'74.10.8 佐藤前首相にノーベル平和賞
'74.10.14 巨人・長嶋引退、監督に就任

'77.日ソ漁業協定、
日本も200カイリ宣言

'75.5.7 エリザベス英女王初来
'75.9.30 天皇・皇后両陛下ご訪米

'78.円急騰、
1ドル=180円突破

'76.ロッキード事件、田中前首相ら逮捕

日本化粧品技術者会

'79 '80 '81

'80.5 第20回SCCJ総会にて
「SCCJ優秀論文選考規定」が
満場一致で決議

4代会長：太田三郎

'81.5 第21回SCCJ総会にて
・第I回（昭56年度）
優秀論文表彰を行う



IFSCC

'80.10/23～26
第11回IFSCC大会開催
（イタリア ベニス）

'82. 9/13～17
第12回IFSCC大会開催
（フランス パリ）
日本、最優秀論文賞を受賞

'80年IFSCC理事 太田三郎

化粧品業界

☆化粧品に異業種からの
新規参入相次ぐ

☆水乾両用のサマーファンデーションが
出揃い、本格的サマーファンデーション
戦争始まる
☆化粧品企業の海外進出（現地法人設立）
相次ぐ

☆パレット化粧品ブーム
☆育毛剤の開発相次ぐ
☆デザイナーブランド誕生
☆化粧品原料におけるバイオ
テクノロジー注目

社会情勢

'79.6.28 東京サミット

'80.8.16 静岡地下街でガス大爆発
14人死亡

'84.3.18 かい人21、グリコ
など脅迫事件

'81.10.19 福井教授に
ノーベル化学賞

'84.11.1 新札発行、顔も
一新、15年ぶり

'82.2.9 日航機、機長の
逆噴射で墜落

'82. 海外経済摩擦と市場開放第二弾

'83.10.14 日本初の体外
受精児誕生

'86

'88

'90

Journal of SCCJ Vol.20
No.1, No.2発行

5代会長：光井武夫

「63年の創刊以来、記念すべき第20巻を刊行」

「'88 Journal of SCCJ初めて年4回発行となる」

'90.11 第29回SCCJ研究討論会

初めてアジア地区に参加を呼びかけ、韓国、台湾より8件の研究発表と50人の参加
これが将来のASCS大会開催へつながる



'84. 10/16~19
第13回IFSCC大会開催
(アルゼンチン ブエノスアイレス)

'86. 9/17~19
第14回IFSCC大会開催
(スペイン バルセロナ)
日本、最優秀論文賞を受賞

'88. 9/27~29
第15回IFSCC大会開催
(イギリス ロンドン)
日本、最優秀論文賞を受賞

'90. 10/8~11
第16回IFSCC大会開催
(アメリカ ニューヨーク)
日本、最優秀論文賞を受賞

→ '85年 I F S C C 会長に就任

→ '88年 I F S C C 理事 光井武夫 →

☆オゾン層保護に関する法律公布
フロンガスの生産量、消費量の規制はじまる
化粧品用エアゾール噴射剤にフロンガスの代替としてLPGの使用認められる

☆美白化粧品の開発相次ぐ

'85. 8.12 日航ジャンボ機墜落
520人死亡

'87. 10.12
利根川教授に
ノーベル医学賞

'90. 株暴落、バブルに亀裂、財テクに警鐘
'90. 生体肝移植相次ぐ、脳死論議も

'85. 11.10 貿易摩擦、円高誘導
1ドル200円に

'88. 牛肉・オレンジ
自由化決まる

'91. バブル崩壊
景気後退
地価下落

'86. 株価最高、地価狂騰

'89. 1.7 昭和天皇崩御、平成へ

'86. 9.6 社会党に初の女性党首

'91. 雲仙噴火、死傷者多数

日本化粧品技術者会

'92

'92.10 IFSCC横浜大会開催

日本で2回目の開催となった第17回IFSCC大会は化粧品技術者会並びに化粧品関連業界の総力をあげての一致団結により大成功裡に終了とりわけ大会運営の見事さはIFSCC理事をはじめ各国から称賛され、大会史上歴史に残る大会となった

34ヶ国 1,640名参加
発表論文 150件余

'93

'93.5 第33回SCCJ総会開催

・組織の大改正
部会を委員会と改称し、
企画・学術・セミナー・
優秀論文選考の4委員会の組織となる

'93.12 Journal of SCCJ Vol.27 No.3
(第17回IFSCC横浜大会特集号) 発行

'94

6代会長：尾澤達也

'94.5 第34回SCCJ総会開催
・学術諮問委員制度の発足

'94.8 ジャーナルが郵政省より
学術刊行物の認可を受ける

IFSCC

'92.10/13~16

第17回IFSCC大会開催
(横浜 パシフィコヨコハマ)
日本、最優秀論文賞を受賞

'93. 6/16~17

第1回ASCS大会開催
(神戸 神戸国際会議場)
SCCJの提案により実現

'94. 10/3~6

第18回IFSCC大会開催
(イタリア ベネチア)
日本、最優秀論文賞を受賞

→ '92年 IFSCC会長に就任

→ '94年 IFSCC理事 尾澤達也

化粧品業界

☆'91年日本化粧品工業連合会
「SPF測定法基準」制定

☆リンクルケア(しわ防止)化粧品人気

☆「茶パツ」カラーリンス、ヘアマニキュア発売



社会情勢

'92. PKO協力法成立、自衛隊初の海外へ

'92. 国家公務員の完全週休2日制、学校も

'93.6.9 徳仁皇太子と小和田雅子さん、ご結婚

'93.7.12 北海道南西沖地震発生M7.9
津波のため奥尻島で死者176人、行方不明68人

'94.7.3 日本女性初の宇宙飛行士
向井千秋さん宇宙へ

'94.10.13 大江健三郎、
ノーベル文学賞受賞

'95

'96

'97

'95.5 第35回SCCJ総会開催

・国際部会を独立させ、国際委員会を発足（国際化への対応）



'96.2 第9回SCCJセミナー
「紫外線防御能の評価法」
東京と大阪で開催

'96.3 KOSMET入門セミナー開催
東京と大阪で開催

'96.5 第36回SCCJ総会開催
・常任顧問の設置を決定

'97.2 化粧品技術者会発足
50周年記念行事の推進本部会議開催
'97.5 特許庁より学術団体の指定を受ける

Journal of SCCJ第31巻を契機に表紙デザインを変更（誌名を分かりやすく表示）

— 1997年のSCCJ役員（運営委員会） —

会長	尾澤 達也（資生堂）	亀井 幸正（マンダム）
副会長	田中 宗男（資生堂）	要 欣次（加美乃素本舗）
会計	能崎 章輔（井田ラボラズ）	高木 慶一（みづほ工業）
監査	加瀬 大明（英己化成）	五十嵐淳一（岩瀬コスファ）
委員	岡本暉公彦（花王）	伊東 泰美（壽ケミカル）
	黒田 能子（日本H.M.R.）	久保田隆三（ヘンケル）
	関根 茂（日光ががズ）	芝 篤志（ナリス）
	竹ノ内正紀（ポーラ）	鈴木 一成（ノエビア）
	田中 宣征（コーセー）	
	永澤 久直（鐘紡）	
	肥後 盛明（ライオン）	
	藤山 喜雄（日本色材）	
	堀内哲嗣郎（小川香料）	
	宮下 忠芳（C.アルコス）	
常任顧問	石田 達也	
名誉会長	佐藤 新一（ライオン）	光井 武夫（資生堂）

'95.6/8～9

第2回ASCS大会開催
（韓国 ソウル）

'96.10/23～25

第19回IFSCC大会開催
（オーストラリア シドニー）

'97. 5/23～24

第3回ASCS大会開催
（台湾 台北）

☆ひきしめ効果のボディ化粧品人気

☆光るメークカラー人気

ブルーや紫、緑のネイルカラーも
女子大生の日常に

95.1.17 阪神・淡路大震災

95.3.20 営団地下鉄車内で猛毒サリン事件発生

96.2.16 菅直人厚相、薬害エイズ患者に直接謝罪

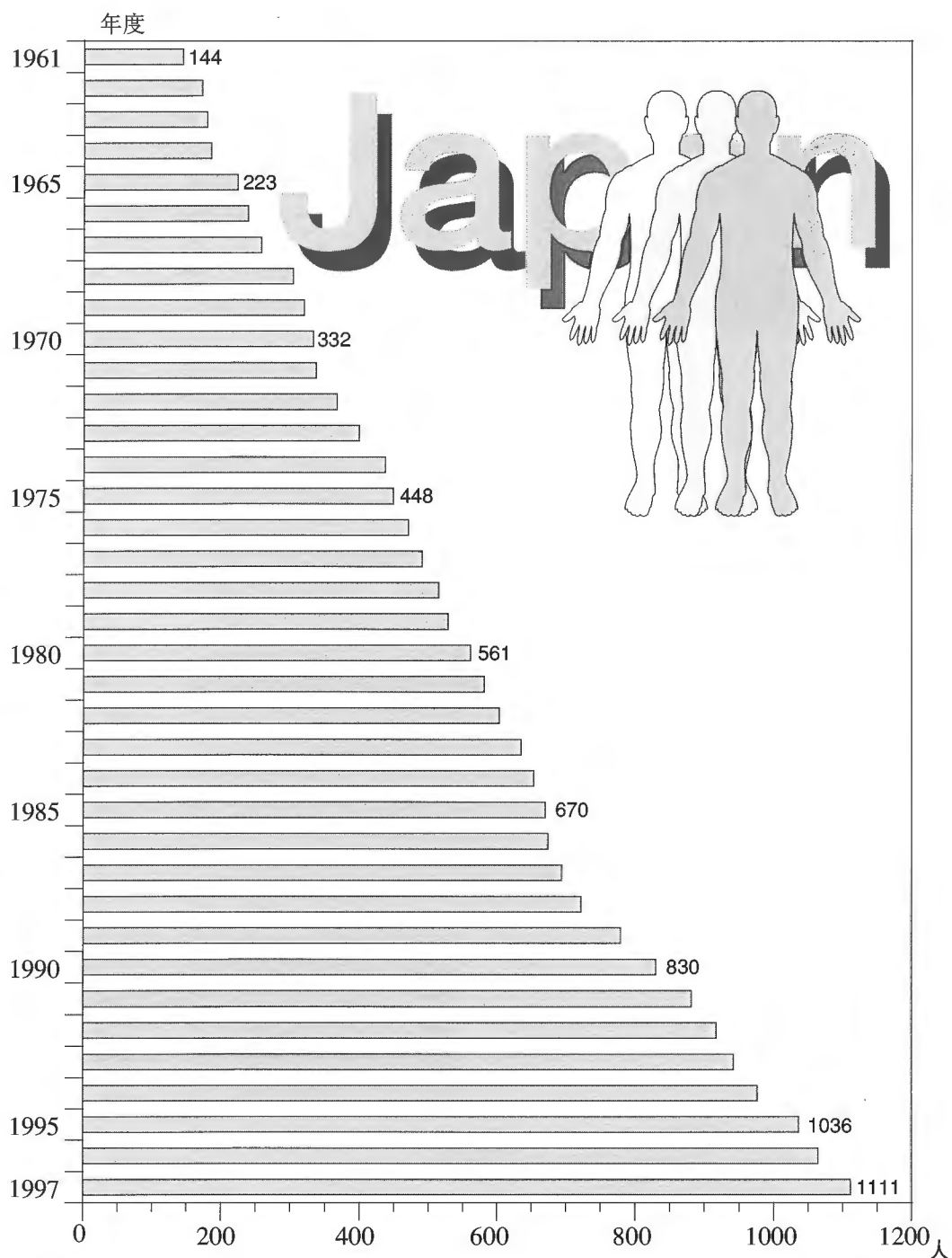
96.7.20 堺市のO157集団中毒発生、
確定患者数9523人、
推定感染者数16000人



97.8.31 ダイアナ元英皇太子妃が事故死

97.9.3 インドのマザー・テレサ死去

会員数の推移

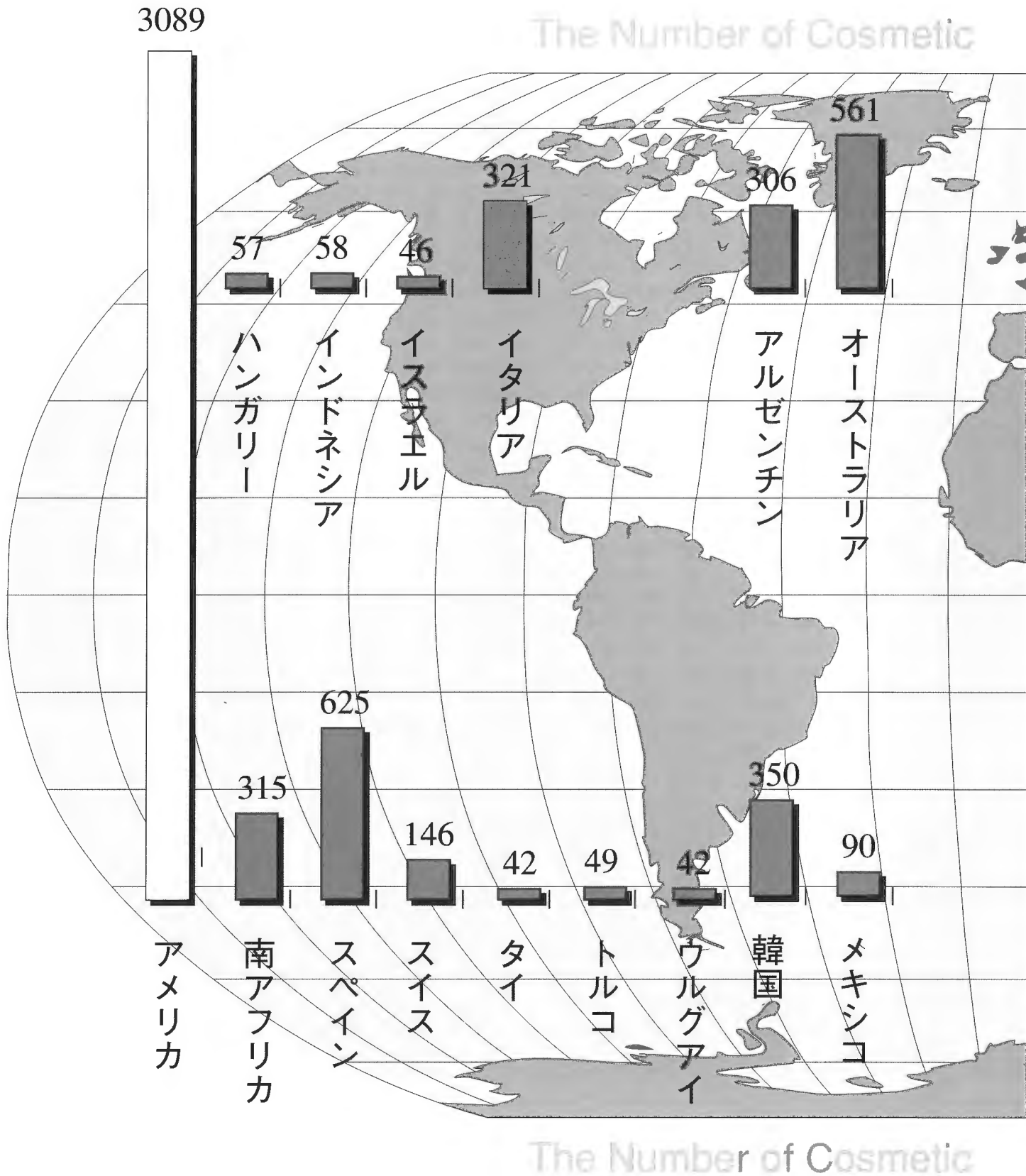


戦後(昭和22年)まもなく相次いで誕生した東西の化粧品技術者を母体として発展してきた本会の会員数は、化粧品産業の隆盛と共に年を追うごとに増加しています。

歴代会長・副会長一覧表

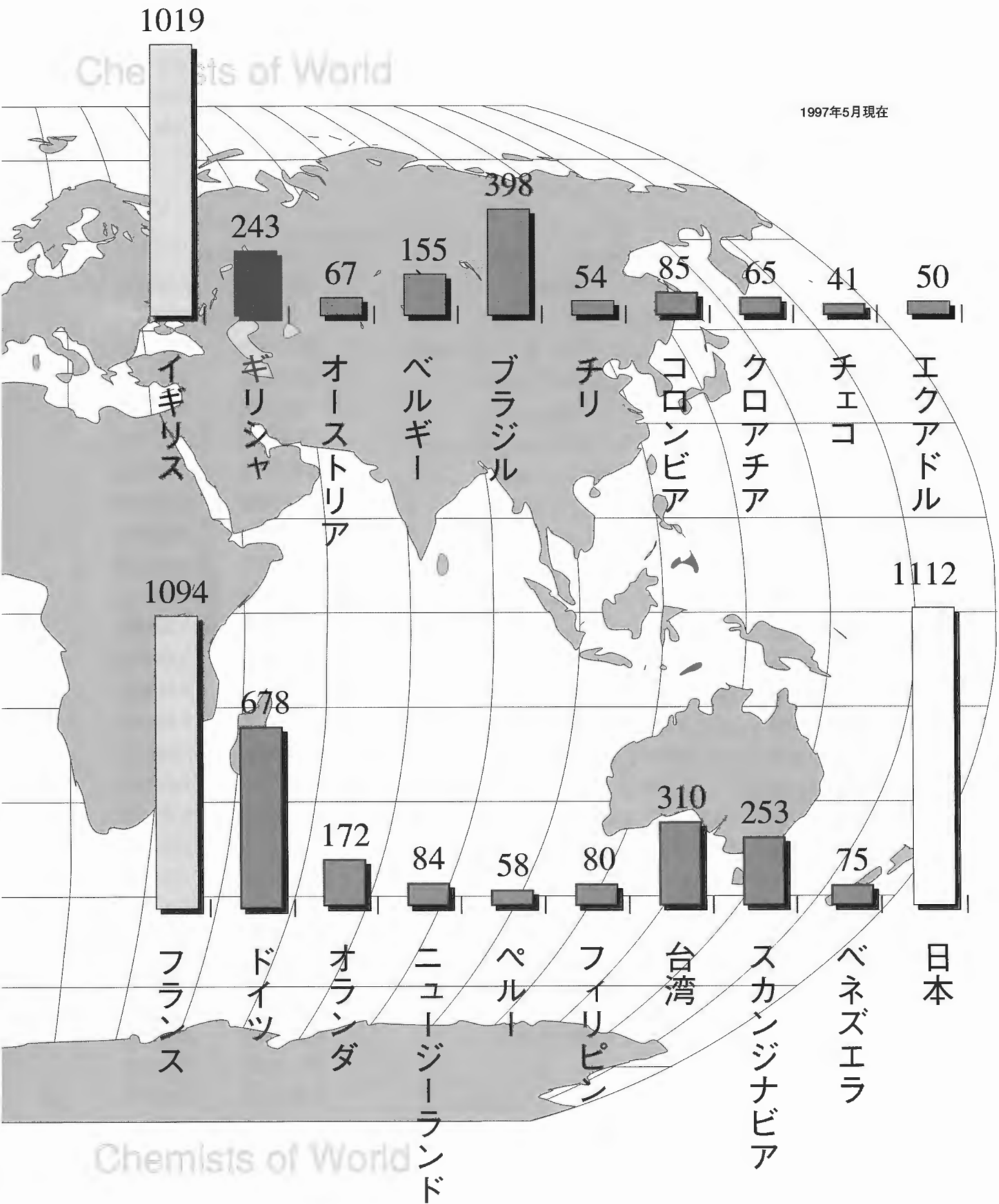
年 度	会 長	副会長 (東京)	副会長 (大阪)
1961年度 (昭和36年)	小山 常正 (資生堂)	高橋 香 (アイデアル)	西郷 宗之助 (クラブ)
1962年度 (昭和37年)	小山 常正 (資生堂)	高橋 香 (アイデアル)	西郷 宗之助 (クラブ)
1963年度 (昭和38年)	小山 常正 (資生堂)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	西郷 宗之助 (クラブ)
1964年度 (昭和39年)	小山 常正 (資生堂)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	上野 英三郎 (金鶴)
1965年度 (昭和40年)	小山 常正 (資生堂)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	上野 英三郎 (金鶴)
1966年度 (昭和41年)	小山 常正 (資生堂)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	上野 英三郎 (金鶴)
1967年度 (昭和42年)	小山 常正 (資生堂)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	上野 英三郎 (金鶴)
1968年度 (昭和43年)	小山 常正 (資生堂)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	藤戸 武 (ピアス)
1969年度 (昭和44年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	藤戸 武 (ピアス)
1970年度 (昭和45年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	藤戸 武 (ピアス)
1971年度 (昭和46年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	斉藤 修二 (桃谷順天館)
1972年度 (昭和47年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	斉藤 修二 (桃谷順天館)
1973年度 (昭和48年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	斉藤 修二 (桃谷順天館)
1974年度 (昭和49年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	斉藤 修二 (桃谷順天館)
1975年度 (昭和50年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	斉藤 修二 (桃谷順天館)
1976年度 (昭和51年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	斉藤 修二 (桃谷順天館)
1977年度 (昭和52年)	佐藤 新一 (ライオン歯磨)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1978年度 (昭和53年)	福原 信和 (資生堂)	諸江 辰男 (高砂香料工業)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1979年度 (昭和54年)	福原 信和 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1980年度 (昭和55年)	福原 信和 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1981年度 (昭和56年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1982年度 (昭和57年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1983年度 (昭和58年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1984年度 (昭和59年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	宮崎 俊彦 (牛乳石鹸共進社)
1985年度 (昭和60年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	中山 宏 (クラブ)
1986年度 (昭和61年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	中山 宏 (クラブ)
1987年度 (昭和62年)	太田 三郎 (資生堂)	廣田 博 (伊勢半)	中山 宏 (クラブ)
1988年度 (昭和63年)	光井 武夫 (資生堂)	佐藤 健 (ユゼ)	中山 宏 (クラブ)
1989年度 (平成元年)	光井 武夫 (資生堂)	佐藤 健 (ユゼ)	中山 宏 (クラブ)
1990年度 (平成2年)	光井 武夫 (資生堂)	佐藤 健 (ユゼ)	中山 宏 (クラブ)
1991年度 (平成3年)	光井 武夫 (資生堂)	佐藤 健 (ユゼ)	亀井 幸正 (マンダム)
1992年度 (平成4年)	光井 武夫 (資生堂)	佐藤 健 (ユゼ)	亀井 幸正 (マンダム)
1993年度 (平成5年)	光井 武夫 (資生堂)	石田 達也 (ポーラ)	亀井 幸正 (マンダム)
1994年度 (平成6年)	尾澤 達也 (資生堂)	石田 達也 (ポーラ)	亀井 幸正 (マンダム)
1995年度 (平成7年)	尾澤 達也 (資生堂)	石田 達也 (ポーラ)	亀井 幸正 (マンダム)
1996年度 (平成8年)	尾澤 達也 (資生堂)	田中 宗男 (資生堂)	亀井 幸正 (マンダム)
1997年度 (平成9年)	尾澤 達也 (資生堂)	田中 宗男 (資生堂)	亀井 幸正 (マンダム)

IFSCC加盟国と会員数



1997年5月現在

Chemists of World



Chemists of World

SCCJ 総会開催記録

回	開催日	開催場所	参加会員数	
第1回	1961年5月27日	『水明館』 - 岐阜県下呂温泉 -	東京45名	大阪19名
第2回	1962年4月7日	『つるやホテル』 - 静岡県熱海温泉 -	東京62名	大阪19名
第3回	1963年9月2日	『ホテル白水』 - 徳島市 -	東京?名	大阪?名
第4回	1964年4月27日	『竜宮殿』 - 箱根芦ノ湖畔 -	69名	
第5回	1965年5月16日	『ホテル紅葉』 - 滋賀県大津 -	123名	
第6回	1966年5月15日	『三保園ホテル』 - 清水 -	106名	
第7回	1967年11月12日	『国立京都国際会館』 - 京都 -	280名	
第8回	1968年7月13日	『ハトヤホテル』 - 静岡 -	東京71名	大阪47名
第9回	1969年5月8日	『館山寺国際観光ホテル』 - 浜松 -	149名	
第10回	1970年5月15日	『ソ連館レストランモスクワ』 - 大阪万国博覧会 -	東京114名	大阪98名
第11回	1971年4月3日	『ふきぬき』 - 三河蒲郡三谷温泉 -	東京69名	大阪50名
第12回	1972年5月27日	『あたかや』 - 石川県片山津温泉 -	東京66名	大阪55名
第13回	1973年5月20日	『倉敷鷺羽グランドホテル』 - 岡山県 -	東京95名	大阪59名
第14回	1974年5月26日	『焼津グランドホテル』 - 静岡県 -	東京105名	大阪61名
第15回	1975年5月16日	『ホテルレークビワ』 - 琵琶湖畔 -	東京74名	大阪47名
第16回	1976年5月14日	『名鉄犬山ホテル』 - 愛知県大山 -	東京69名	大阪43名
第17回	1977年5月20日	『小涌園』 - 鳥羽 -	東京71名	大阪54名
第18回	1978年5月19日	『恵那峡グランドホテル』 - 岐阜県 -	東京67名	大阪51名
第19回	1979年5月18日	『岐阜グランドホテル』 - 岐阜県 -	東京81名	大阪55名
第20回	1980年5月16日	『水明館』 - 岐阜県下呂温泉 -	東京89名	大阪46名
第21回	1981年5月15日	『宝塚グランドホテル』 - 兵庫県 -	東京118名	大阪63名
第22回	1982年5月14日	『ホテルおかだ』 - 箱根湯元 -	東京120名	大阪49名
第23回	1983年5月20日	『春日ホテル』 - 奈良県 -	東京102名	大阪71名
第24回	1984年5月18日	『ホテル紅葉』 - 滋賀県大津 -	東京113名	大阪65名
第25回	1985年5月10日	『成田プリンスホテル』 - 千葉県 -	東京139名	大阪52名
第26回	1986年5月16日	『高山グリーンホテル』 - 岐阜県 -	東京131名	大阪54名
第27回	1987年5月15日	『翠明』 - 石川県山中温泉 -	東京140名	大阪63名
第28回	1988年5月17日	『ウエストンホテル』 - 長野県浅間温泉 -	東京143名	大阪52名
第29回	1989年5月12日	『岡山国際ホテル』 - 岡山市 -	東京139名	大阪72名
第30回	1990年5月11日	『ホテルたつき』 - 蒲郡市西浦温泉 -	東京131名	大阪63名
第31回	1991年5月10日	『戸田屋別館』 - 三重県 -	東京171名	大阪92名
第32回	1992年5月8日	『水明館』 - 岐阜県下呂温泉 -	東京189名	大阪79名
第33回	1993年5月14日	『清風荘』 - 福井県 -	東京166名	大阪87名
第34回	1994年5月13日	『遠鉄ホテルエンパイヤ』 - 浜松市 -	東京197名	大阪71名
第35回	1995年5月12日	『ガーデンホテルオリーブ/花水木』 - 三重県 -	東京209名	大阪93名
第36回	1996年5月10日	『ホテル紅葉』 - 滋賀県大津 -	東京213名	大阪103名
第37回	1997年5月9日	『ホテル銀波荘』 - 愛知県西浦温泉 -	東京202名	大阪104名

SCCJセミナー開催記録

■第1回 【化粧品技術者のための乳化技術】

開催日：1991.11.19 参加者：231名 会場：セミナープラザ

【乳化系における界面活性剤の役割】

東京理科大学理工学部 教授 荻野圭三

【医薬品におけるエマルジョンの利用】

静岡県立大学薬学部 教授 広田貞雄

【微細O/W エマルジョンの作製技術、最近の進歩】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 鷲谷広道

【W/O 乳化技術の最近の進歩】

(株)資生堂 基礎科学研究所 山口道広

【最近の乳化機】

みづほ工業(株) 高木和行

【ディスカッション】

コーディネーター (株)資生堂 中島英夫
花王(株) 鈴木敏幸

■第2回 【化粧品技術者のための粉体技術と メイクアップ化粧品】

開催日：1992.07.29 参加者：236名 会場：長井記念ホール

【視覚と色】

(株)村上色彩技術研究所 顧問 馬場護郎

【粉体の表面化学と物性評価】

東京都立大学工学部 教授 近澤正敏

【顔料の触媒活性と表面修飾】

(株)資生堂 基礎科学研究所 福井 寛

【顔料の光学的性質とその応用】

鐘紡(株) 化粧品研究所 次田 章

【メイクアップ化粧品技術者としての開発プロセスについて】

(株)コーセー 研究所 宿崎幸一

【ディスカッション】

コーディネーター 鐘紡(株) 大枝一郎
(株)ノエビア 園田一郎

■第3回 【化粧品技術者のための身体洗浄剤の技術動向】

開催日：1993.03.24 参加者：278名 会場：大阪科学技術センター

【化粧品洗浄剤と皮膚生理】

大阪回生病院皮膚科 部長 須貝哲郎

【界面化学と洗浄】

ライオン(株) ベターリビング研究所 福田正博

【ヘア&スカルプの洗浄とケア】

牛乳石鹸共進社(株) 総合研究所 横谷 勇

【フェイス、ボディの洗浄とケア】

花王(株) 化粧品研究所 有沢正俊

【口腔衛生製品の技術動向—口腔の洗浄とケア—】

サンスター(株) オーラル予防研究部 森 茂樹

【ディスカッション】

コーディネーター 鐘紡(株) 永澤久直
(株)資生堂 神田吉弘

■第4回 【化粧品技術者のための製品評価技術パートI —スキンケアとメイクアップ製品—】

開催日：1993.09.08 参加者：266名 会場：長井記念ホール

【肌計測の現状と将来】

東北大学医学部 教授 田上八朗

【官能による商品評価の基礎】

亜細亜大学経営学部 助教授 長沢伸也

【製品開発に於ける官能評価の位置づけと重要性】

(株)クリエーションアルコス 宮下忠芳

【スキンケアユーザーに於ける皮膚の主観評価と客観評価、及びその関連性】

花王(株) 化粧品研究所 赤崎秀一

【エマルジョン製品の品質設計と評価】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 岡部慎也

【ファンデーションの品質機能展開】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 塩貝芳樹

【口紅の官能評価の効果的デザイン】

(株)コーセー 基礎研究所 池山 豊

【ディスカッション】

コーディネーター (株)ノエビア 瀧美隆正
花王(株) 根本利之

**■第5回 【化粧品技術者のための製品評価技術パートⅡ
—頭髮製品—】**

開催日：1994.03.24 参加者：321名 会場：長井記念ホール

【毛髪の生物学】

新潟大学医学部皮膚科 教授 伊藤雅章

【風合いを科学する】

共立女子大学家政学部 教授 小林茂雄

【洗髪用化粧品の製品評価技術】

(株)資生堂 製品研究所 宮澤 清

【毛髪仕上げ化粧品の製品評価技術】

ライオン(株) ビューティケア研究所 清宮 章

【パーマメント・ウェーブ剤の製品評価技術】

(株)アリミノ 狭山研究所 井上 潔

【ヘアカラーの製品評価技術】

(株)アリミノ 狭山研究所 島山 樹

【ディスカッション】

コーディネーター (株)資生堂 神田吉弘
花王(株) 根本利之
(株)マンダム 藤原延規

■第6回 【化粧品技術者のための乳化技術パートⅡ】

開催日：1994.09.14 参加者：355名 会場：大阪科学技術センター

【W/O/W型エマルションの生成と安定性】

大阪府立大学農学部 教授 松本幸雄

【食品における乳化技術】

明治製菓(株) 食品開発研究所 寺内正和

【エマルション処方と乳化技術の変遷】

日光ケミカルズ(株) 田端勇仁

【O/Wエマルションの調製法とその粒子径】

(株)資生堂 基盤技術研究所 中島英夫

【リポソームの製剤化技術と化粧品への応用】

(株)コーセー 製品研究所 内藤 昇

【エマルション製造のスケールアップ技術

—ホモミキサーから高圧ホモジナイザーまで—
みづほ工業(株) 高木和行

【ディスカッション】

コーディネーター (株)ノエビア 渥美隆正
鐘紡(株) 次田 章
(株)マンダム 藤原延規

**■第7回 【化粧品技術者のためのメイクアップ
化粧品の開発技術 (パートⅡ)】**

開催日：1995.03.24 開催日：313名 会場：発明会館ホール

**【塗料の配合設計における考え方について
～顔料分散における配合設計～】**

日本ペイント(株) 開発研究所 小林敏勝

【メイクアップにおけるデザインの考え方について】

鐘紡(株) 美容研究所 中野正好

【ファンデーション製品の開発技術動向】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 毛利邦彦

【口紅の開発技術動向】

(株)資生堂 開発研究所 小林 進

【アイライナー・マスカラの開発技術動向】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 榊 教生

【メイク落とし剤の開発技術動向】

花王(株) 東京研究所 梶原 泰

【ディスカッション】

コーディネーター (株)資生堂 福井 寛
鐘紡(株) 次田 章
ライオン(株) 清宮 章

**■第8回 【化粧品の容器と中味の適合性
～デザインから環境問題まで～】**

開催日：1995.09.12 参加者：342名 会場：長井記念ホール

【パッケージに求められる機能の変遷】

千葉大学 非常勤講師 青木茂吉

【化粧品包装材料と環境問題】

通商産業省・再資源化対策室 野原 諭

【化粧品用ガラス容器～現状と課題～】

興亜硝子(株) 技術部 石井雅夫

【化粧品用プラスチック容器～現状と課題～】

(株)吉野工業所 技術部 杉浦弘章

【化粧品用簡易包装容器～現状と課題～】

凸版印刷(株) T P C 開発本部 加藤武男

【化粧品容器と中味との間に生じるトラブル事例とその解決方法】

(株)資生堂 開発研究所 池田進一

【ディスカッション】

コーディネーター ライオン(株) 橋本 茂
鐘紡(株) 福田吉宏
花王(株) 中柴篤男
(株)資生堂 池田進一

■第9回 【紫外線防御能の最新評価法と化粧品開発】

開催日：①96.02.07 ②96.02.22 参加者：①182名 ②221名
会場：①大阪科学技術センター ②長井記念ホール

【太陽紫外線（UVA, UVB）の生物学的諸作用】
(財)体質研究会主任研究員・奈良県立医科大学 名誉教授 野津敬一

【紫外線防御の皮膚科学的意義】
東京慈恵会医科大学皮膚科 助教授 上出良一

【紫外線防御能の評価と表示方法】
(株)資生堂 第2開発研究所 福田 實

【紫外線防御スキンケア化粧品の開発】
鐘紡(株)化粧品研究所 須賀基昭

【紫外線防御メイクアップ化粧品の開発】
(株)コーセー 製品研究所 松枝 明

【ディスカッション】
コーディネーター 大阪会場 (株)資生堂 福田 寛
(株)ナリス化粧品 河本昌彦
(株)マンダム 藤原延規
東京会場 (株)資生堂 福田 寛
ライオン(株) 清宮 章
ポーラ化成工業(株) 小松 宏

■第10回 【化粧品の処方開発と生産現場における微生物対策】

開催日：1996.9.2 参加者：403名 会場：品川コクヨホール

【化粧品等における微生物汚染事例とバイオバーデンの考え方】
横浜国立大学工学部 石関忠一

【製品開発における微生物対策】
(株)資生堂 安全性・分析センター 和地陽二

【乳化系での防腐剤低減化のための原料選択の考え方】
鐘紡(株)化粧品研究所 森田和良

【シャンプー、リンス、ボディソープにおける微生物対策】
ライオン(株)分析センター 田中賢介

【粉体メーキャップ製品の微生物対策】
ポーラ化成工業(株) 安全性・分析センター 松田和夫

【化粧品製造における微生物汚染の防止】
花王(株)生物科学研究所 川合修次

【微生物試験の簡易化、迅速化】
(株)マンダム 中央研究所 岡田文裕

【ディスカッション】
コーディネーター (株)資生堂 和地陽二 鐘紡(株) 森田和良
ライオン(株) 田中賢介 ポーラ化成工業(株) 松田和夫
花王(株) 川合修次 (株)マンダム 岡田文裕
(株)コーセー 田中宣征

**■第11回 【化粧品技術者のための乳化技術パートⅢ
—最新技術の基礎から応用まで—】**

開催日：1997.03.19 参加者：421名 会場：品川・コクヨホール

【分子集合体（液晶、マイクロエマルジョン、逆ベシクル）の形成とその応用】
横浜国立大学大学院工学研究科 教授 国技博信

【医薬品におけるリポソーム及び脂肪乳剤の応用】
静岡県立大学薬学部 助教授 奥 直人

【液晶を利用した新規O/W、W/O乳化法とその製品特性】
(株)資生堂 基盤技術研究所 中間康成

【シリコンのW/O乳化・微粒子粉体分散技術とサンスクリーン剤への応用】
(株)伊勢半 水海道研究所 島津明徳

【細胞間脂質を用いたO/Wエマルジョン及びジェルの生成とその機能】
花王(株)化粧品研究所 鈴木敏幸

【D相乳化法の特徴及びその有用性】
ポーラ化成工業(株) 開発研究所 平井義和

【ディスカッション】
コーディネーター 鐘紡(株) 次田 章
オープン化粧品(株) 松尾 正
サンスター(株) 西村 博

**■第12回 【最近の肌の計測技術と化粧品開発
—測定の実際から有用性評価まで—】**

開催日：1997.09.02 参加者：340名 会場：大阪国際交流センター

【皮膚科領域における皮膚計測技術】
徳島大学医学部皮膚科 滝脇弘嗣

【肌の光学特性測定とメイクアップ化粧品の有用性評価】
ポーラ化成工業(株) 開発研究所 中村直生

【肌の生理測定と化粧品有用性評価への応用】
(株)資生堂 薬剤開発研究所 高橋元次

**【肌の生化学的パラメーターと肌状態および
スキンケア化粧品の有用性評価】**
(株)ノエビア 滋賀リサーチグループ 山村達郎

【画像計測による角層の状態測定とスキンケア化粧品の有用性評価】
鐘紡(株)化粧品研究所 松本雅之

【シワの三次元測定とアンチリンクル化粧品の有用性評価】
花王(株)化粧品研究所 赤崎秀一

【肌の力学的測定とスキンケア化粧品の有用性評価】
(株)コーセー 基礎研究所 浅野 新

【ディスカッション】
コーディネーター (株)マンダム 藤原延規
(株)資生堂 高橋元次

IFSCC (国際化粧品技術者会連盟)大会開催記録

回	年	月日	開催場所	参加者	日本人参加者	発表数		日本人発表数	
						口頭	ポスター	口頭	ポスター
1回	1960	8.31~9.3	ミュンヘン	203		-	-	1	-
2回	1962	7.2~5	ロンドン	269	3	-	-	1	-
3回	1964	6.22~26	ニューヨーク	-	12	-	-	2	-
4回	1966	6.27	パリ	194	9	-	-	-	-
5回	1968	5.12~17	東京	581	350	33	-	22	-
6回	1970	9.20~25	バルセロナ	997	61	55	-	9	-
7回	1972	9.11~15	ハンブルグ	942	49	35	-	6	-
8回	1974	8.26~30	ロンドン	1,020	58	41	-	7	-
9回	1976	6.6~9	ボストン	1,223	43	29	-	5	-
10回	1978	10.24~28	シドニー	579	62	42	-	7	-
11回	1980	10.23~26	ベニス	900	60	36	-	6	-
12回	1982	9.13~17	パリ	900	50	29	53	6	2
13回	1984	10.16~19	ブエノスアイレス	513	46	26	-	5	-
14回	1986	9.17~19	バルセロナ	900	70	112	-	10	-
15回	1988	9.27~29	ロンドン	1,500	90	36	67	8	2
16回	1990	10.8~11	ニューヨーク	1,583	120	48	59	8	4
17回	1992	10.13~16	横浜	1,640	981	73	80	26	13
18回	1994	10.3~6	ベネチア	1,100	173	56	105	8	14
19回	1996	10.23~25	シドニー	1,100	170	36	98	13	20

IFSCC : International Federation of Societies of Cosmetic Chemists

(-) 不明

ASCS (アジア地区化粧品技術者会)大会開催記録

回	年	月日	開催場所	参加者	日本人参加者	発表数	日本人発表数
1回	1993	6.16~17	神戸	600	530	35	25
2回	1995	6.8~9	ソウル	500	160	54	24
3回	1997	5.23~24	台北	527	168	59	21

ASCS : Asian Societies of Cosmetic Scientists

IFSCC 国内報告会記録

年	月日	大会名	開催場所	参加者		発表数
				東京	大阪	
1974	10.11	8回ロンドン	薬学会館	120		7
1976	8.31	9回ボストン	薬学会館	216		5
1979	6.12	10回シドニー	薬学会館	135		7
1980	10.30	11回ベニス	発明会館ホール	245		6
1982	10.22	12回パリ	発明会館ホール	199		8
1985	3.18	13回ブエノスアイレス	発明会館ホール	153		5
1987	2.18	14回バルセロナ	発明会館ホール	296	45	10
1989	2.16	15回ロンドン	資生堂大阪ビル大ホール	101	158	10
1991	3.7	16回ニューヨーク	朝日生命ホール	328	52	13
1994	11.30	18回ベネチア	大阪科学技術センター	154	140	22
1996	11.29	19回シドニー	大阪科学技術センター	160	158	22

ASCS 国内報告会記録

年	月日	大会名	開催場所	参加者		発表数
				東京	大阪	
1995	10.14	2回ソウル	発明会館ホール	258	58	24
1997	6.18	3回台北	大阪科学技術センター	170	113	18

IFSCC AWARD記録

【1970年 第6回 バルセロナ大会】

- ◎最優秀賞 ・特殊な代謝閉塞による脂質形式の抑制について (G.Aubin フランス)

【1972年 第7回 ハンブルグ大会】

- ◎最優秀賞 ・男性の禿と人間の頭皮におけるアンドロゲン代謝 (K.A.Bingham イギリス)

【1974年 第8回 ロンドン大会】

- ◎最優秀賞 ・毛髪への損傷の走査型電子顕微鏡による観察力 (Brown イギリス)

【1976年 第9回 ボストン大会】

- ◎最優秀賞 ・アミノ酸又はそれらの塩によって安定化された油中水型エマルジョンに関する研究と応用 (熊野可丸 資生堂)

【1978年 第10回 シドニー大会】

- ◎最優秀賞 ・皮膚蛋白に対するU.V.照射により形成されるフリーラジカルに関するE.S.R.分析研究 (A.Meybeck フランス)
- 佳 作 ・低濃度の界面活性剤乳化 (T.J.Lin アメリカ)
- ・化粧品中における非イオン脂質ラメラ相の分散 (R.M.Handjani フランス)

【1980年 第11回 ベニス大会】

- ◎最優秀賞 ・The inhibitory effect of some amphoteric surfactants on the alkylsulfates irritation potential (J.J.G.Domingues スペイン)
- 優秀賞 ・非イオン性界面活性剤によるブチルパラベンの可溶化挙動と抗菌特性 (山口道廣 資生堂)
- ・Manufacture of cosmetics and toiletries with low energy and optimal agitation (A.K.Reng ドイツ)

【1982年 第12回 パリ大会】

- ◎最優秀賞 ・二次粒子エマルジョン：化粧品における液晶乳化系の物理化学的性状と皮膚保湿効果 (鈴木敏幸 花王)
- 優秀賞 ・Shampoos and their Aesthetic Effects (J.Scandel フランス)
- ・In-Vitro Test for the Skin Compatibility of Surfactants (V.Zeidler ドイツ)

【1984年 第13回 ブエノスアイレス大会】

- ◎最優秀賞 ・化粧品の影響下におけるヒトの皮膚調のバイオケミカル特性に関する生体評価 (L. Aubert モナコ)
- 優秀賞 ・肌質の科学的判別法の開発 (熊谷広子 資生堂)
- 優秀賞 ・化粧品処方における微小乳化の応用 (J.L.Parra スペイン)

【1986年 第14回 バルセロナ大会】

- ◎最優秀賞 ・新しい有色真珠光沢顔料の開発 (木村 朝 資生堂)
- 優秀賞 ・粉体の光学的研究とシワ隠し効果 (中村直生 ポーラ化成工業)
- 優秀賞 ・Study of the reoiling process of hair with the replica technique (Courtois M フランス)

【1988年 第15回 ロンドン大会】

- ◎最優秀賞 ・汗臭成分の解明とその新規消臭剤の開発 (神田不二宏 資生堂)
- 優秀賞 ・Application of Ternary System in Specific Cosmetic Formulation (F. Camelles スペイン)

【1990年 第16回 ニューヨーク大会】

- ◎最優秀賞 ・新規なW/O乳化型ネールエナメルの開発 (山崎一徳 資生堂)
- 優秀賞 ・Lipidic and Non Lipidic Structures in Human Stratum Corneum Revealed by X-Ray Diffraction (J.C.Galson フランス)
- ポスター ・Lipoaminoacids are Powerful Scavengers of free Radicals (S.Tramiello イタリア)

【1992年 第17回 横浜大会】

- ◎最優秀賞 ・フケ抑制剤の評価と開発に関する研究 (坂本哲夫 資生堂)
- 優秀賞 ・角質層のマルチラメラエマルジョン～生成機構とスキンケア効果～ (鈴木敏幸 花王)
- 優秀賞 ・酸化チタン系フォトクロミック顔料の開発とファンデーションへの応用 (大野和久 資生堂)
- ポスター ・磁気共鳴画像顕微鏡による生きたヒト皮膚における保湿プロセスの研究 (Salter D.C.イギリス)
- ポスター ・女性の肌に対する意識と皮膚科学的特性と相関関係 (赤崎秀一 花王)

【1994年 第18回 ベニス大会】

- ◎最優秀賞 ・化粧品の精神神経免疫学的ベネフィットに関する研究 (菅千帆子 ポーラ化成工業)
- 優秀賞 ・ヒトへの紫外線低暴露により誘発された酸化力の非破壊的評価法 (C.Colin フランス)
- ポスター ・角質層セラミド1オレート量と特定脂肪酸の季節的影響 (A.V.Rowlings アメリカ)

【1996年 第19回 シドニー大会】

- ◎最優秀賞 ・A New Model of Hair Growth Regulation (Gibson W. イギリス)
- 優秀賞 ・角質層の光学特性の研究とナチュラルルッキングメイクアップ化粧料の開発 (西方和博 ポーラ化成工業)
- ポスター ・水性ネイルエナメルの開発 (細川 均 花王)

第1回1981年(昭和56年度)SCCJ優秀論文表彰

【Aグループ (Vol.10~12)】

- ◎最優秀論文 Vol. 12, No.1, P.31. 1978
「ウサギ、モルモット、ラット、ミニチュアピッグ及びヒト皮膚に於ける各種化粧品油剤の刺激性の比較研究」
本好捷宏、豊島泰光、佐藤政博、吉村正幸 (ポーラ化成工業(株) 研究所)
- 優秀論文 Vol. 12, No.2, P.16. 1978
「O/Wクリームของセタノールによる安定化機構」
山口道広、高橋元次、春沢文則、福島正二 (株)資生堂 研究所)
- 優秀論文 Vol. 12, No.1, P.60. 1978
「O/W型エマルジョン中でのパラオキシ安息香酸メチルの溶存状態と防腐効果」
小川泰亮、島本次雄、神代良明 (武田薬品工業(株) 中央研究所)

【Bグループ (Vol.13,14)】

- ◎最優秀論文 Vol. 14, No.2, P.123. 1980
「化粧品原料に対する粘菌Physarum Polycephalumの走化性について」
赤坂日出道、柳 光男、桂 博二 (株)資生堂 研究所)
- 優秀論文 Vol. 13, No.2, P.44. 1979
「コンピューターシステムによる皮膚表面粗さの測定法及び化粧効果裏付けへの応用」
檀淵暢夫、石田 忠、森田一二、湯浅正治 (ポーラ化成工業(株) 研究所)
- 優秀論文 Vol. 13, No.2, P.51. 1979
「界面活性剤および他の化合物による試験管内発癌および突然変異原性に関する研究」
井上邦夫、砂川 隆、高山昭三 (花王石鹼(株) 栃木研究所)

第2回1983年(昭和58年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 16, No.2, P.136. 1983
「クリームによる皮膚水和の研究—O/Wクリーム成分の皮膚水和に与える影響」
西山聖二、小松日出夫、田中宗男 (株)資生堂 研究所)
- 優秀論文 Vol. 15, No.2, P.164. 1981
「非イオン界面活性剤による均質で細かい乳化滴をもつO/Wエマルジョンの生成機構」
鷺谷広道、竹ノ内正紀 (ポーラ化成工業(株) 基礎開発研究所)
- 優秀論文 Vol. 16, No.2, P.119. 1983
「肌荒れと角層内水溶性成分との関係」
小山純一、川崎 清、堀井和泉、中山靖久、森川良広 (株)資生堂 研究所)

第3回1985年(昭和60年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 18, No.2, P.96. 1984
「界面活性剤の組合せによる物理化学的性質とタンパク質変性作用」
宮澤 清、小川正孝、光井武夫 (株)資生堂 研究所)
- 優秀論文 Vol. 17, No.1, P.52. 1983
「不溶性複合体で安定化したO/Wエマルションの研究」
竹本 平、次田 章、森 憲治、米谷 融、大谷泰永 (鐘紡(株)化粧品研究所)
- 優秀論文 Vol. 18, No.2, P.121. 1984
「肌の“はり”“弾力性”測定法開発とその応用(第3法)」
谷沢茂治、角田一博、湯浅正治 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)

第4回1987年(昭和62年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 20, No.3, P.186. 1986
「皮膚加齢検査法(第1報)ーダンシルクロライドを用いた角層ターンオーバー測定ー」
Vol. 20, No.3, P.194. 1986
「皮膚加齢検査法(第2報)ー角質細胞の形態変化ー」
高橋元次、相沢雅美、町田靖彦、Ronard Marks* (株)資生堂 基礎科学研究所
Department of Medicine, University of Wales, College of Medicine, Cardiff, UK*
- 優秀論文 Vol. 19, No.1, P.30. 1985
「香料の角層透過と皮膚一次刺激」
百武昌夫、中島英夫、町田靖彦、藤山喜雄、光井武夫 (株)資生堂 基礎科学研究所)
- 優秀論文 Vol. 20, No.1, P.35. 1986
「トリグリセリド類の光酸化物生成と皮膚刺激性および細胞毒性に関する研究」
佐藤政博、杉山清治、落合道夫 (ポーラ化成工業(株) 研究所)

第5回1989年(平成元年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 22, No.1, P.35. 1988
「Streptococcus zooepidemicusによるヒアルロン酸の工業生産に関する研究」
赤坂日出道、瀬戸 進、柳 光男、福島正二、光井武夫 (株)資生堂 基礎科学研究所)
- 優秀論文 Vol. 22, No.4, P.255. 1989
「生理活性物質を配合する化粧品の皮膚に及ぼす影響」
宮下 達、内田良一、四宮達郎、安部 隆、西島 靖 (鐘紡(株) 化粧品研究所)
- 優秀論文 Vol. 22, No.3, P.171. 1988
「ポリグリセリン共重合型非イオン界面活性剤の化粧品用乳化剤としての特性」
落合道夫、鷺谷広道、伊藤勝利 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)

第6回1991年(平成3年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 24, No.2, P.119. 1990
「球状粘土鉱物の開発と機能性粉体への応用」
東久保和雄、山口道広 (株)資生堂 基礎科学研究所)
- 優秀論文 Vol. 23, No.1, P.43. 1989
「加齢及び化粧品による表皮形態の変化」
一画像解析及びフーリエ変換を応用した新しい方法による3次元解析—
林 照次、三村邦雄、西島 靖 (鐘紡(株)化粧品研究所)
- 優秀論文 Vol. 23, No.2, P.143. 1989
「皮膚の形態学的評価の為の改良された剥離角層細胞診断法」
檀淵暢夫 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)
- ◎会長奨励賞 Vol. 23, No.1, P.22. 1989
「加齢に伴う顔面皮膚の生理的・形態的变化」
第1報 日本女性の加齢変化、第2報 人種差の検討
熊谷広子、高橋元次*、渡辺弘子、神津登志枝、野口ひろみ、中山靖久
(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所、基礎科学研究所*)
- Vol. 24, No.2, P.106. 1990
「O₁+O₂……/W型エマルジョンの安定化研究」
金子晃久、永井昌義 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)
- Vol. 23, No.2, P.126. 1989
「界面活性剤の皮膚への吸着性と洗顔料による選択洗浄性」
橋本文章、春山道子、山下登喜雄、磯 敏明 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)

第7回1992年(平成5年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 25, No.2, P.87. 1991
「不均一な肌表面へのメーク膜の形成」
木村知史、山本美恵子、堀野政章、金田泰雄 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)
- 優秀論文 Vol. 25, No.4, P.254. 1992
「「手あれ」現象の解析と新規な手あれ予防化粧品の開発」
瀧澤敬美、新井清一、林 照次、近藤光男、大田昌勝、徳永和信、福田吉宏、三村邦雄
(鐘紡(株)化粧品研究所)
- 優秀論文 Vol. 25, No.3, P.161. 1991
「メカノケミカル手法による複合粉末の開発とその機能性」
中根俊彦、難波富幸、富田健一 (株)資生堂 製品研究所)

第8回1995年(平成7年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 27, No.3, P.326. 1993
「化粧膜中に強力な光遮蔽層を内在した高隠蔽性化粧料の開発」
塩沢順二、西方和博、中村直生 (ポーラ化成工業(株) 横浜研究所)
- 優秀論文 Vol. 27, No.3, P.355. 1993
「加齢、日光暴露および化粧品によるしわの変化」
林 照次、松木智美、松江浩二、新井清一、福田吉宏、米谷 融 (鐘紡(株) 化粧品研究所)
- 優秀論文 Vol. 27, No.3, P.338. 1993
「超薄膜シリコン被覆顔料を用いた高機能型口紅の開発」
那須昭夫、池田敏秀、福井 寛*、山口道広* ((株)資生堂 製品研究所, 基礎科学研究所*)
- 奨励賞 Vol. 27, No.1, P.33. 1993
「ヒト表皮における脂質過酸化反応」
河野善行、萩野滋延、森 眞輝、坂本興彦、中村哲治、高橋元次 ((株)資生堂 研究所)
- 奨励賞 Vol. 27, No.3, P.441. 1993
「紫外線吸収性中空有機微粒子の開発」
菊池 源、高木真理、近藤光雄、引間俊男、本田計一、次田 章、徳永和信、米谷 融
(鐘紡(株) 化粧品研究所)

第9回1997年(平成9年度)SCCJ優秀論文表彰

- ◎最優秀論文 Vol. 29, No.2, P.133. 1995
「肌荒れの発生機序と有効成分の開発に関する研究」
北村謙始、山田久美子、伊藤 明、福田 實 ((株)資生堂 薬剤開発研究所)
- 優秀論文 Vol. 29, No.4, P.353. 1995
「低次酸化チタン被覆雲母によるネオ・キアロスクーロ立体メーキャップ製品の開発」
田中俊宏、西浜脩二、熊谷重則、木村 朝、鈴木福二 ((株)資生堂 開発研究所)
- 優秀論文 Vol. 30, No.3, P.273. 1996
「両機能リン脂質ポリマー (吸保湿能と角層細胞間脂質バリアー機能強化) による角層機能の改善強化」
釈 政雄、黒田秀夫、大場 愛、大倉さゆり、石原一彦*、中林宣男*
(ポーラ化成工業(株) 研究所、*東京医科歯科大学医用器材研究所)

日本化粧品技術者会誌(SCCJ Journal)から見た研究動向

1. 【目的】

日本化粧品技術者会誌の創刊号から現在までの35年間の投稿論文から研究動向をみる。

2. 【調査対象】

日本化粧品技術者会誌における投稿論文（1963年～1997年6月刊行）総説を除く報文 522報

1963～1969年（年1回発行）
1970～1985年（年2回発行）
1986～1987年（年3回発行）
1988～1997年（年4回発行）

3. 【分類】

安全性	（製品、原料、香料、防腐剤、試験法、代替法など）
安定性	（製品、原料、薬剤など）
基礎研究	（皮膚生理、毛髪生理など）
原料製品開発	（製品、原料、薬剤、有用性、応用、機器など）
製造技術開発	（製剤、製法など）
物性	（製品、原料など）
使用性	（製品、官能評価など）
分析、定量	（製品、原料、測定法、機器測定、機器開発など）
心理	（マッサージ効果など）
動向、総論他	（化粧品一般、香り、嗜好性など）

4. 【解析方法】

- (1) 過去35年間（1963～1997年）の研究分野別 投稿論文数の比較
- (2) 最近7年間（1990～1997年）の研究分野別 投稿論文数の比較

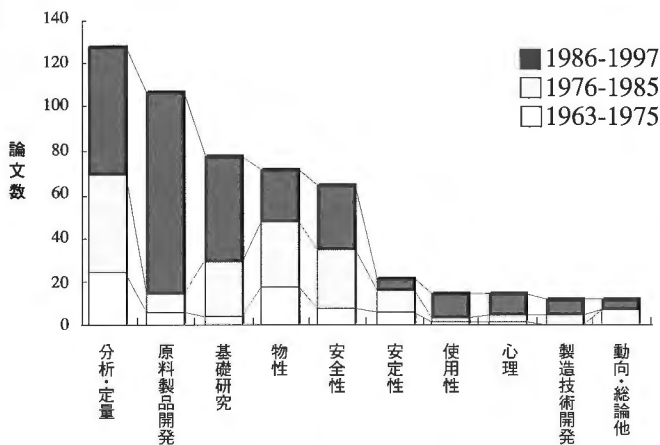
5. 【結果】

●過去35年間の研究分野別投稿論文数の推移

分類	1963～1975年 (13年 13冊)	1976～1985年 (10年 20冊)	1986～1997年 (12年 43冊)	TOTAL
安全性	8	26	31	65
安定性	6	10	5	21
基礎研究	4	26	48 [17%]	78
原料製品開発	6	9	92 [32%]	107
製造技術開発	0	5	7	12
物性	18 [24%]	30 [19%]	23 [8%]	71
使用性	1	2	11	14
分析、定量	24 [32%]	44 [28%]	60 [21%]	128
心理	1	4	9	14
動向、総論他	8	0	4	12
TOTAL	76	156	290	522

[]内は、各期間における報告比率を示す

●研究分野別投稿論文数の推移(1963-1997)

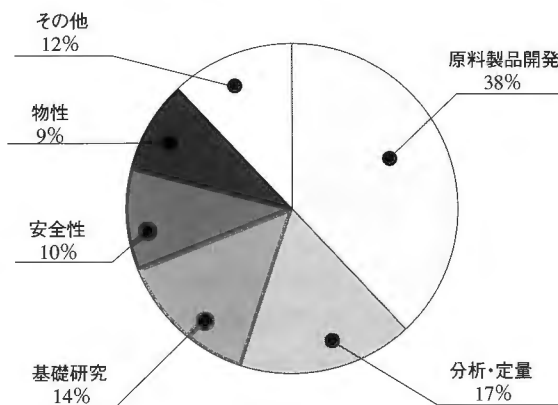


●最近7年間の研究分野別投稿論文数

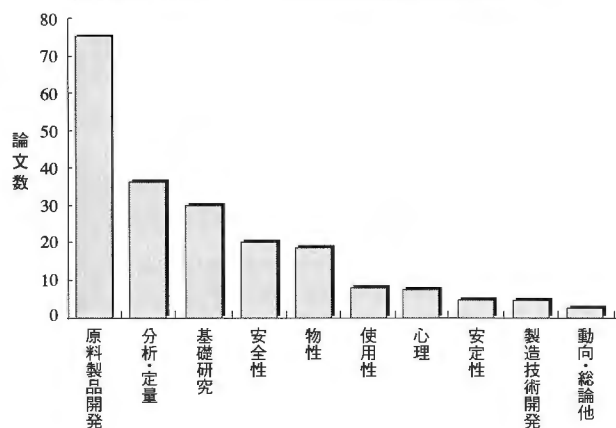
分類	1990~1997年	TOTAL (1963~1997年)
安全性	21	65
安定性	4	21
基礎研究	30 [14%]	78
原料製品開発	76 [37%]	107
製造技術開発	4	12
物性	19	71
使用性	8	14
分析・定量	36 [17%]	128
心理	7	14
動向・総論他	2	12
TOTAL	207	522

[]内は、各期間における報告比率を示す

●近年の投稿論文における研究分野の比率(1990-1997)



●1990-1997年における研究分野別投稿論文数



・35年間の全体的な傾向をみると、分析、定量に関する論文(128報)が最も多く、次いで原料製品開発(107報)、基礎研究(78報)となった。

分析、定量関連の論文が多い理由としては、製品・原料、機器、測定法、皮膚や毛髪等の生理研究などのいずれの研究分野にも関連してくること、比較的ノウハウにかかわらないため、報告しやすいことなどが考えられる。

・35年を約10年毎の3期間に区分して、化粧品業界の研究の流れをみると、最初の13年間では、分析や物性に関する研究報告が中心となっているが、次の10年間では、前記の2分野に加え、安全性や基礎研究の報告が多くなっている。

また、最近の12年間では、原料や製品開発に関する研究が急増し、この期間全体の論文数の約3割を占めている。さらに、最近の8年間においては、約4割を占めており、開発指向が示唆される。

・原料製品開発に関する論文107報の内容をみると、薬剤及び植物エキスなどの有用性の検討に関するものや、より皮膚刺激の少ない界面活性剤の開発などの報告が多い。

SCCJ研究討論会開催記録

■第1回 1976年11月11日 参加者270名 東京発明会館

- 【使用化粧品と化粧品意識に関する研究】
 (株)小林コーサー 研究所 谷本文城, ○小柳敏栄
- 【人毛メラニンの抽出, 可溶化及びそれを用いたブリーチ毛中のメラニンの比色測定】
 (株)資生堂 研究所
 ○阪本興彦, 藤沼好守, 尾津達也, 桂 博二
- 【皮膚表面の基礎研究—Transepidermal Water Lossを主体として—】
 鐘紡(株) 研究所 ○安部 隆, 新井清一, 菊地典子
- 【皮膚刺激試験用実験動物としてのゲッチンゲン小型豚 (第1報)】
 ポーラ化成工業(株) 研究所
 ○野沢 進, 豊島泰光, 持塚 洵
- 【外用剤の皮膚反応 3. ウサギ皮膚の部位間反応性比較】
 武田薬品工業(株) 中央研究所 ○高島弘道
- 【界面活性剤の化粧品的评价方法に関して—活性剤と油との組合せによる乳化特性—】
 ポーラ化成工業(株) 研究所 ○谷沢茂治, 佐藤賢次, 湯浅正治
- 【O/Wクリーム中のセタノールによる安定化機構】
 (株)資生堂 研究所 ○山口道広, 高橋元次, 春沢文則, 福島正二
- 【エマルジョン製造のスケールアップにおける攪拌条件の調整】
 (株)ピアス 研究所 ○佐藤秀治, 加治川直治, 大西 勲
- (特別講演)
 活量, 表面張力, 吸着量の実測による界面活性剤水溶液の諸性質の研究
 東海大学教授 佐々木恒孝

■第2回 1977年3月14日 参加者216名 大阪科学技術センター

- 【O/W型エマルジョン中でのパラオキシ安息香酸メチルの溶存状態と防腐効果】
 武田薬品工業(株) 中央研究所 製剤研究所 ○小川泰亮, 島本次雄
- 【C3H—マウスの毛周期と毛色転換について】
 (株)資生堂 研究所, *(株)資生堂 学術室 ○岡崎邦宣, *月田陶子, *森川藤風, 中嶋啓介
- 【p-Phenylenediamineによって惹起される薬物アレルギーに関する研究】
 岐阜薬科大学理学教室, *丸貿易(株) 岐阜工場研究所 江田昭英, *○安藤義隆
- 【非イオン性界面活性剤で安定化されたコロイド分散系の凝集】
 (株)桃谷順天館 研究部 ○斎藤修二, 藤原正博
- 【化粧品の二次微生物汚染 (とくに防腐剤との関連性) について】
 大阪府立公衆衛生研究所 薬事指導部 ○横山 浩, 北中英良
- 【泡粘弾性測定機の製作】
 (株)資生堂 研究所 ○小松日出夫, 山田博二, 福島正二
- 【石鹼中に於ける香料成分の変化】
 塩野香料(株) 大阪工場 ○西村 誠, 恒屋知之
- 【光の吸収によるエマルジョンの安定性の測定法 (第2報)】
 (界面活性剤の種類, 及び油相の濃度と安定係数の関係について)
 (株)アリミノ 技術部 ○堀江紀良, 田中昭二, 赤堀敏之
- 【ウサギ, モルモット, ラット, ミニチュアピッグ及びヒト皮膚に於る各種化粧品油剤の刺激性の比較研究】
 ポーラ化成工業(株) 研究所 ○本好捷宏, 豊島泰光, 佐藤政博, 吉村正幸
- (特別講演)
 W/O/W型多相エマルジョンと脂質小胞体サスペンションの調製
 大阪府立大学農学部 助教授 農学博士 松本幸雄

■第3回 1977年11月16日 参加者207名 東京発明会館

- 【螢光X線によるタルク, カオリンなどの無機化粧品原料の迅速分析】
 (株)資生堂 研究所 小松一男, 石渡勝巳, 松本 勲
- 【化粧品中のエストロゲンの分離と定量】
 鐘紡(株) 化粧品研究所 坪根和幸, 米谷 融, 西島 靖
- 【唇の色とその分布に関する分光学的研究】
 (株)資生堂 研究所 ○金子 治, 館 和男, 花田千代美, 田中宗男
- 【フリクションメーターによる肌の測定についての予見】
 (株)小林コーサー 研究所 谷本文城, ○梨本道子
- 【人皮脂の量とその変動について】
 ポーラ化成工業(株) 研究所 ○釈 政雄, 黒田秀夫, 野沢 進, 森田一三
- 【皮膚表面の生理的性状と肌質についての調査研究】
 ポーラ化成工業(株) 研究所
 持塚 洵, 井上春行, 釈 政雄, 小磯一郎, 野沢 進, 榎岡暢夫,
 牧野雅志, 中野博行, 加藤宗平
- 【皮膚表面形態の定量解析法】
 ポーラ化成工業(株) 研究所 榎岡暢夫, 石田 忠, 森田一三, 湯浅正治
- 【界面活性剤のハムスター頬袋粘膜に及ぼす影響】
 サンスター歯磨(株) 研究所 ○吉川 博文
- 【ウロカニン酸の合成研究】
 鐘紡(株) 化粧品研究所 ○本田計一, 米谷 融, 西島 靖
- 【アクリルオリゴマーの合成と応用】
 松本製業工業(株) 研究部 鈴木 博, 杉山岩吉

■第4回 1978年6月9日 参加者194名 大阪府立青少年会館

- 【粉粒体の充てん】
 (株)ピアス・研究所 ○大和功二, 伊藤春男
- 【水溶性高分子によるジクピリチオンの液体シャンプーおよび濃厚陰イオン性界面活性剤水溶液中への分散】
 武田薬品工業(株) 中央研究所, 製剤研究所 ○竹内正雄, 小川泰亮, 今井文人
- 【女性顔面の表面温度分布に関する一考察】
 ポーラ化成工業(株) 研究所 ○堀川壽夫, 湯浅正治
- 【保湿剤の安全性 —特にプロピレングリコールについて—】
 ポーラ化成工業(株) 研究所 ○本好捷宏, 野沢 進, 吉村正幸, 松田和夫
- 【ベルガモットオイルおよびその含有化粧品中のベルガプテンの分析】
 国立衛生試験所 大阪支所 ○鈴木英世, 中村恵三, 慶田雅洋
- 【高速液体クロマトグラフィーによる化粧品用色素の分析 — (1) 化粧品中のエストロゲンの分析 —】
 (株)資生堂 研究所 ○大津 裕, 松本 勲
- 【高速液体クロマトグラフィーによるステロイドホルモンの分析 — (1) 化粧品中のエストロゲンの分析 —】
 大阪府立公衆衛生研究所 薬事指導部 ○北中英良, 山崎勝弘
- 【界面活性剤の味覚におよぼす影響】
 サンスター歯磨(株) 基礎研究所 杉原邦夫
- 【非イオン性界面活性剤の可溶化について 可溶化系に及ぼすエタノールの影響】
 ニッコールテクニカルセンター ○田川正人, 田端勇仁, 大庭範秋
- (特別講演)
 化粧品による接触性皮膚炎
 武田薬品工業(株) 島本暉朗

■第5回 1978年11月15日 参加者271名 東京発明会館

- 【可溶化現象に及ぼす非イオン界面活性剤の疎水基の影響】
日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○田川正人、田端勇二、大庭範秋
- 【ノニオン活性剤-アニオン活性剤-油-水四成分系の溶解状態】
ポーラ化成工業(株) 研究所 永井昌義、鷺谷広道、竹ノ内正紀
- 【可溶化したミセルの吸着】
(株)桃谷順天館 研究所 ○斉藤修二、松井良博
- 【界面活性剤/油/水および界面活性剤/油/水/高級アルコール系の安定エマルジョン領域】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○次田 章、西島 靖
- 【W/O/W多相エマルジョンの生成に影響を及ぼす要因について】
ライオン歯磨(株) 基礎研究所 田中成子、○福田英憲、柳橋憲夫
- 【メイクアップベースの被覆力評価法】
(株)資生堂 研究所 ○金子 治、田中宗男
- 【合成スクワランの開発と化粧品への応用】
(株)資生堂 研究所
(株)ラレ* ○富田健一、小林 進、桂 博二、糸井和夫*、西田卓司*
- 【ヒト皮膚上の水溶性成分の分析】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○米谷 融、西島 靖
- 【モノアルキルフォスフェイト型アニオン活性剤の低刺激性とその生化学的特徴】
花王石鹸(株) 栃木研究所 ○芋川玄爾
- 【染毛剤の突然変異原性 -主剤、修正剤に対する補助剤の影響-】
(株)小林コーサー 研究所 ○波辺 正、河田 明、小柳敏栄
- 【毛髪メラニン色素の生成系に於ける、ポルフィリン骨格を有する化合物と酵素との関係】
一丸貿易(株) 研究室 近松義博

■第6回 1979年6月21日 参加者217名 大阪府立青少年会館

- 【超吸水性樹脂の特性に関して -デンブングラフト重合体の吸水保水機能-】
三洋化成工業(株) 開発部 ○増田房義、田中健治
- 【カオチン化セルロースエーテル-界面活性剤複合塩の研究 -毛髪への吸着と毛髪物性-】
ライオン油脂(株) 中央研究所 柏 一郎、○松下貴男、橋本 茂
- 【毛髪の界面化学的性質に関する研究 -毛髪への油脂類の吸着性に対する美容処理の影響-】
花王石鹸(株) 東京研究所 ○奥村丈夫、波辺 照、徳留一樹
- 【親水性ゲルの研究】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○山田三樹男、小野崎孝夫、中野 浩、田端勇仁
- 【化粧品の保存料ウスニン酸のクロマトグラフィーによる検出・定量】
国立衛生試験所 大阪支所 ○慶田雅洋、伊藤誉志男、豊田正武
- 【高速液体クロマトグラフィーによるポリオキシエチレン系非イオン界面活性剤の分析】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○野沢昭男、大沼俊夫、大庭範秋
- 【メチレンユニット値を用いたGCによる化粧品原料の自動同定検索の試み】
(株)資生堂 研究所 ○難波隆二郎、芝本 耿、松本 勲、広瀬清一、海老沢俊英
- 【ホホバ油を化粧品用油剤として利用するにあたっての安全性試験】
香栄興業(株) 開発研究室 ○田口昌之
- 【皮膚の血流についての一知見】
(株)小林コーサー 研究所 岡部美代治、田中宣征
- 【化粧品原料に対する粘菌の走化性について】
(株)資生堂 研究所 ○赤坂日出道、柳 光男、桂博二

■第7回 1979年11月15日 参加者211名 東京発明会館

- 【化粧品中の砒素・鉛・カドミウムの試験法に関する一考察】
(株)小林コーサー 研究所 宮川安正、○今泉雪子
- 【歯磨中フッ素定量へのイオン電極の応用】
ライオン歯磨(株) 開発研究所 ○沢村邦夫、石井一男、石井 滋
- 【肌の「すべり」「はり」測定のための機器開発】
ポーラ化成工業(株) 研究所 ○湯浅正治、石田 忠、岡田正紀
- 【パッチテスト用具の開発 (K1チャンパーシリーズ)】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○黒川正宏、岩本久雄
- 【界面活性剤のハムスター頬袋粘膜に及ぼす影響 (第2報) アニオン界面活性剤による影響】
サンスター歯磨(株) 基礎研究所 ○吉川博文
- 【O, P-アミノ安息香酸エステル類の光毒性について】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○柿島 博、黒川正宏、米谷 融
- 【鱗化にともなう角質構成成分の動態】
(株)資生堂 研究所 ○堀井和泉、秋 保暁、岡崎邦宣、中嶋啓介
- 【画像解析装置 (Particle Analyser) によるエマルジョン粒子の変化について】
ライオン油脂(株) 中央研究所 ○堀内照夫、柏 一郎
- 【ジグリセライドの性質について】
日本サーファクタント工業(株) テクニカルセンター
○長塚正明、秋丸三九男、清水憲一、田端勇仁
- 【非イオン性界面活性剤の水相と油相への分配と乳化型】
(株)資生堂 研究所 ○春沢文則、中島英夫、田中宗男
- 【非イオン性界面活性剤と高分子酸との相互作用-イオン性界面活性剤の共存の影響-】
(株)桃谷順天館 研究部 斉藤修二、北村皖司

■第8回 1980年6月13日 参加者181名 大阪科学技術センター

- 【マイクロカプセル化による脂溶性ビタミン・アスコルビン酸モノステアレート (安定化) -一丸貿易(株)、岐阜薬科大学* ○近松義博、安藤 裕、川島嘉明*】
- 【グリコールエステル型パール光沢剤 -基本成分の一考察-】
日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○小野崎孝夫、田川正人、山田三樹男、長塚正明、田端勇仁
- 【親油性界面活性剤の親水性界面活性剤への配合効果】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター ○秋丸 三九男、田端 勇仁
- 【化粧品中のN-ニトロソジエタノールアミンの分析法について】
東京都立衛生研究所 竹内正博、○水石和子、原田裕文
- 【合成および天然着色料の系統的分析法に関する研究】
国立衛生試験所 大阪支所 ○小川俊次郎、外海泰秀、伊藤誉志男、慶田雅洋
- 【¹³C-NMRによる化粧品成分分析の自動化 第1報 自動システム化の開発】
(株)資生堂 研究所 ○芝本 耿、西谷 宏、森川 良広、由中宗男、松本 勲
- 【¹³C-NMRによる化粧品成分分析の自動化 第2報 化粧品の主要成分分析への応用】
(株)資生堂 研究所 ○西谷 宏、芝本 耿、森川良広、田中宗男、松本 勲
- 【肌の「はり」測定器開発とその応用 (第2報)】
ポーラ化成工業(株) 基礎開発研究所 ○岡田正紀、湯浅正治
- 【皮膚ムコ多糖の基礎検討】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○宮本 達、安部 隆
- 【ヒト角層中の遊離アミノ酸の挙動】
(株)資生堂 研究所 ○小山純一、森川良広、松本 勲
- 【化粧品副作用モニターと女子顔面黒皮症】
大阪大学医学部皮膚科学教室 小塚雄民

■第9回 1980年11月17日 参加者211名 東京発明会館

- 【親油性界面活性剤の親水性界面活性剤への配合効果 (Ⅱ)】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○篠崎一彦、田川正人、田端勇仁
- 【カチオン化セルロース-脂肪酸トリエタノールアミン複合塩の乳化能について】
ライオン(株) 第2応用研究所 ○堀内照夫、平石 納、内野則行、柏 一郎
- 【エマルジョン中に形成される液晶によるクリーム稠度の調整】
花王石鹸(株) 東京研究所 ○鈴木敏幸、塘 久夫、河野純一、石田篤郎
- 【皮膚表面の基礎研究 一皮膚pHと乳酸との関係一】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○新井清一、鈴木和代、石垣美津子、安部 隆
- 【メイクアップベース・その塗布色の研究】
(株)資生堂 技術部商品研究所 ○金子 治、花田千代美、田中宗男、森 涉
- 【皮膚表面の光学的特性測定法開発とその応用】
ポーラ化成工業(株) 基礎開発研究所 ○政野光広、松村宜江、湯浅正治
- 【冷感の電気生理学的研究】
サンスター歯磨(株) 生物化学研究所 ○萬野賢児、杉原邦夫
- 【ムスク系香料の光毒性についての一知見】
小林コーサー 研究所 ○大越健自、田中宣征、関根章恵
- 【実験動物を用いたサンスクリーン製品の効果測定法—SPF測定法と問題点】
(株)資生堂 研究所
○福田 實、秋保 暁、山崎美枝子、中嶋啓介、太田三郎
- 【高速液体クロマトグラフィーによるパーマメントウェーブ剤の分析】
ホーユー(株) 開発研究部 ○伊藤剛正、井上正秀、早川昌克

■第10回 1981年6月12日 参加者205名 大阪府立青少年会館

- 【親油性界面活性剤の親水性界面活性剤への配合効果 Ⅲ報】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○篠崎一彦、田川正人、秋丸三九男、田端勇仁
- 【均質な細かい乳化液を持つO/Wエマルジョンの調製方法】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 基礎開発研究部 ○鍋田一男、星崎貞夫、鷲谷広道、永井昌義
- 【毛髪及び繊維への界面活性剤の吸着と毛髪の動摩擦係数について】
(株)資生堂 研究所 ○春沢文則、加藤知子、田中宗男
- 【皮膚透明感の計測】 (株)資生堂 技術部 商品研究所 資生堂研究所*
○金子 治、花田千代美*、田中宗男*、森 涉
- 【高速液体クロマトグラフィーによる化粧品用タール色素中の原料物質、反応中間体及び付随色素の検出・定量法】
国立衛生試験所 大阪支所 ○外海泰秀、伊藤善志男、慶田雅洋
- 【酵素法の化粧品分析への応用
アスコルビン酸・有機酸・グリセリン及びグリセリン脂肪酸エステルへの適用】
兵庫県衛生研究所、国立衛生試験所 大阪支所* ○金田吉男、慶田雅洋*
- 【N-ニトロソジエタノールアミンの分析に関する検討】
小林コーサー 研究所 ○小野正寛、佐藤信夫
- 【養毛剤スクリーニングの新手法】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 基礎開発研究部 嶋田純代、福島 信、○堀川壽夫
- 【界面活性剤の眼粘膜に及ぼす影響について (その1) 家兎とモルモットの比較研究】
サンスター(株) 生物化学研究所 ○松浦哲郎、津吉 俊、政本幸三
- 【培養細胞を用いたxanthene系色素の一次細胞毒性および光毒性試験】
ビアス(株) 開発本部研究所 ○小西宏明
- 【化粧品関連物質の突然変異原性】 鐘紡(株) 化粧品研究所 ○森田和良、石垣美津子、安部 隆

■第11回 1981年11月18日 参加者236名 東京発明会館

- 【香料及び精油のガスクロマトグラフィー分析に関する考察】
小川香料(株) 総合研究所 ○山口憲治、三原 智、柴本崇行
- 【熱分解GCMSによる高分子の分析】 鐘紡(株) 化粧品研究所 ○米谷 敏
- 【黄色203号の分析と精製】
(株)資生堂 研究所 ○香名 裕、小松一男、難波隆二郎、松岡昌弘、森川良広、田中宗男
- 【蜜蝋について】 三木化学工業(株) 研究部 ○菅原謙二
- 【カチオン性活性剤による乳化と可溶化について】
花王石鹸(株) 東京研究所 ○阿部吉明、波辺 照、本間意富
- 【エマルジョンの発色機構についての考察】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 基礎開発研究部 ○永井昌義、大西正子
- 【水中分散させたW/Oエマルジョンの安定性とW/O界面における活性剤の配向】
ライオン(株) 第一応用研究所 ○渡辺利幸、福田英憲、田中成子、阿部龍二
- 【親油性界面活性剤の親水性界面活性剤への配分効果Ⅳ報、ポリエチレンオキシド鎖の分布と性能】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○宿岩 武、篠崎一彦、秋丸三九男、清水憲一、田端勇仁
- 【肌荒れと水溶性成分の関係】
(株)資生堂 研究所 ○小川純一、川崎 清、堀井和泉、中山靖久、森川良広
- 【メラニン形成におよぼすプラセナールエキスの影響】
京都薬科大学第1生化学教室、(株)壽ケミカル 試験研究室* ○今原廣次、伊東泰美*、西崎郁夫*、松田良蔵*
- 【香水の計量心理学的分類に関する一考察】
小林コーサー 研究所 宮下忠芳、○小柳敏栄、小宮永津子
- 【化粧品領域における液体クロマトグラフィーの応用例】
国立衛生試験所 ○木嶋敬二

■第12回 1982年6月11日 参加者213名 大阪科学技術センター

- 【高分子-高分子コンプレックスの可溶化作用】
桃谷順天館 研究部 ○斎藤修二、阪本敏雄
- 【ポリグリセリン脂肪酸エステルの性能】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○木幡康則、野沢昭男、山田三樹男、清水憲一、森 隆男、田端勇仁
- 【細管式等速電気泳動法によるパーマメント・ウェーブ剤の分析】
中野製薬(株) ○水口浩之、萩 光義、大原国男、川瀬幸雄
- 【N-ニトロソジエタノールアミンの分析に関する検討 (そのⅡ)】
小林コーサー 研究所 ○荒金久美、佐藤信夫
- 【高速液体クロマトグラフィーによる化粧品用タール色素中の原料物質、反応中間体及び付随色素の検出・定量法 (その2) キサンテン色素を中心として】
国立衛生試験所 大阪支所、国立衛生試験所* ○伊藤善志男、鈴木英世*、慶田雅洋
- 【皮膚色とメイクアップ効果に関する研究 (第一報)
一皮膚色測定法の開発とベースメイクアップ効果研究一】
ポーラ化成工業(株) 研究所 ○柴谷順一、政野光広、黒田節子、中島ナミ子、湯浅正治
- 【クリームによる皮膚水との研究 O/Wクリーム成分の皮膚水とに与える影響】
(株)資生堂 研究所 ○西山聖二、小松日出夫、田中宗男
- 【同位体トレーサー法の化粧品研究への応用】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○三村邦雄、西島 靖
- 【陽イオン界面活性剤の細胞障害性試験】
ビアス(株) 開発本部研究所 ○上松雅子、梅沢千鶴、小西宏明
- 【染毛剤関連物質の皮膚反応性】 サンスター(株) ○津吉 俊、坂野安生、政本幸三
- 【遅延型接触アレルギー反応におけるBooster効果】
(株)資生堂 研究所 ○佐藤悦久、勝村芳雄、若上しのぶ、小林敏明

■第13回 1982年11月17日 参加者249名 東京発明会館

【肌質の科学的判別法の開発】

(株)資生堂 商品研究所 資生堂研究所*
○熊谷広子、塩谷和美、森 涉、川崎 清*、小山純一*、堀井和泉*、中山靖久*

【画像解析による毛髪表面状態の測定】

味の素(株) 中央研究所
○坂本一民、田中眞喜子、竹原将博

【創香におけるイメージ展開技法の開発 一官能用語と専門用語の客観的対応を利用した一】

(株)小林コーサー 研究所 ○池山永津子、小柳敏栄、宮下忠芳

【GSRによる化粧の安らぎ効果測定法研究】

ポーラ化成工業(株) 研究所 ○堀川壽夫、黒田節子、角田一博、湯浅正治

【ソルビトール、1,4-ソルビタンおよびイソソルバド脂肪酸モノエステルの性質】

日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○藤生知久、篠崎一彦、秋山三九男、大沼俊雄

【高速液体クロマトグラフィーによるグリチルリチン酸異性体の分離】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○坪根和幸、大西重樹、米谷 融

【皮膚組織血流測定によるマッサージ効果の検討】

(株)資生堂 研究所
中山靖久、○塚田弘行、土屋 徹、中嶋啓介

【皮膚の生理的因子、特に皮脂分泌および角質水分保持機能の検索のための簡便な方法】

花王石鹸(株) 柳木研究所 東京研究所*
○吉塚直伸、菅沼 剛、芋川玄爾、岡本暉公彦、今村哲也、三角 寿*

【酸化染毛剤の分析について】

国立衛生試験所 ○木嶋敬二

■第14回 1983年6月17日 参加者248名 大阪科学技術センター

【口臭の揮発性硫黄化合物について】

ライオン(株) 第一応用研究所 ○奥水正樹、石川正夫、渋谷耕司、常田文彦、阿部龍二

【カビの発育に及ぼすpHと防腐剤(パラベン)の影響】

(株)小林コーサー 研究所 ○波辺 正、佐藤百合子

【レシチンの乳化性能】

日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○篠崎一彦、小野崎孝夫、中野 浩

【安定剤としてのプルランの増粘・結着効果について】

(株)林原生物化学研究所、(株)日本感光電業 研究所* ○中村 敏、安井茂夫*

【Thujoneの化粧品、化粧石鹸、室内芳香剤および酒類からの分析法】

国立衛生試験所 大阪支所 ○伊藤善志男、小川俊次郎、原田 基夫、慶田雅洋

【簡単に迅速な皮脂分泌状態の測定法とその応用】

鐘紡(株) 化粧品研究所、美容研究所*、三島製紙(株) 研究所**
○新井清一、白石信夫、安部 隆、辛島博雄*、大川高之**

【皮膚色とメイクアップ効果に関する研究(第2報)】

一コンピュータグラフィックスを用いたメイクアップシミュレータの開発一
ポーラ化成工業(株) 研究所 ○石田 忠、篠田真理、柴谷順一、湯浅正治

【クリームによる皮膚水和の研究(第2報) 一W/Oクリームによる水和効果一】

(株)資生堂 研究所 ○西山聖二、小松日出夫、田中宗男

【角層中の遊離のアミノ酸の産生機構について】

(株)資生堂 研究所 ○堀井和泉、川崎 清、小山純一、中山靖久、中嶋啓介
(特別講演)

Langerhans細胞 一遅延型アレルギーにおける抗原提供能を中心に一
兵庫医大 相模成一郎

■第15回 1983年11月16日 参加者277名 東京発明会館

【油脂類及び化粧品の酸化安定性】

ポーラ化成工業(株) 研究所 ○神部尚之、今井博明、平松 功

【界面活性剤の組み合わせによる物理化学的性質とタンパク質変性作用】

(株)資生堂 研究所
○宮澤 清、小川正孝、光井武夫

【単一鎖長非イオン界面活性剤の物性】

日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○村田友次、田端勇仁

【DNA損傷修復試験の結果からみた市販日焼け防止剤の評価】

山本皮膚科 ○山本 茂、荒巻 貴、辻本倫子

【脂肪族化合物の経皮吸収性と皮膚刺激性】

(株)資生堂 研究所 ○岩田佑平、守屋佳樹、小林敏明

【化粧品用植物抽出エキスの皮膚一次刺激と光毒性】

(株)ノビア 滋養中央研究所、生活科学研究所*
○正木 仁、瀧美隆正、左近健一、鈴木一成、山本 仁*、佐野佳美*、柳本行雄

【肌タイプ別パネル群の栄養クリームに対する官能評価のちがひ】

(株)小林コーサー 研究所 ○池山 豊、内藤道子

【肌のはり 弾力性】測定法開発とその応用(第3報)】

ポーラ化成工業(株) 研究所
○谷沢茂治、角田一博、湯浅正治

【最近の色素問題】

鐘紡(株) カネボウ化粧品本部 ○佐野 功

■第16回 1984年6月14日 参加者262名 資生堂大阪ビル

【新規化粧品基剤MITDの開発】

(株)クラレ 中条工場、中央研究所*、NIC事業部**
○玉井洋造、鈴木繁昭*、藤田芳司*、西田卓司*、田能村昌久**

【洗浄剤組成における界面活性剤間の相互作用】

東色ピグメント(株)、日光ケミカルズ(株)*
○嶋原靖宏、長沼久雄*、山田三樹男*、田端勇仁*

【in vivo皮膚粘弾性測定機の開発とその応用】

(株)資生堂 研究所 ○梅屋潤一郎、高橋元次、小松日出夫、町田靖彦

【乳化物の官能検査とその数量化 一パネルの評価能力および評価傾向の把握一】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○林 照次、新井清一、遠藤さとみ、三村邦雄

【化粧品中の天然ワックスの分析法について】

国立衛生試験所 大阪支所 ○辻 澄子、外海泰秀、伊藤善志男、原田基夫

【香料のGC-MS分析】

高砂香料工業(株) 東京研究所 村木 繁、○西下孝夫、宇治嘉彦、野原 功、加藤義昭

【赤外吸収スペクトルによる総皮脂量の簡易測定法】

(株)ノビア 滋養中央研究所 ○藤井政志、正木 仁、瀧美隆正、左近健一、鈴木一成

【精製トリグリセリド類の光酸化物生成と、それらの皮膚刺激性及び細胞毒性に関する研究】

ポーラ化成工業(株) 研究所 ○佐藤政博、杉山清治、落合道夫

【フェノール類の変異原性】

サンスター(株) 基礎研究部 ○小林泰信、坂野安生、安藤秀哉、津吉 俊、政本幸三
(特別講演)

界面活性剤と蛋白質の相互作用
一生化学におけるSDSとその類縁物の活用をめぐる一
大阪大学蛋白質研究所 高木俊夫

■第17回 1984年11月21日 参加者272名 東京発明会館

【皮膚刺激感の検討 (I)】

ポーラ化成工業(株) 研究所 ○本田成美、小畑恵子、野沢 進

【クリームの官能評価用語に関する研究 ―クラスター分析による分類―】

(株)小林コーサー 研究所 ○池山 豊、倉田研一、飯田一郎

【肌の状態変化に及ぼす因子の多変量解析 ―美肌曲線の示すもの―】

鐘紡(株) カネボウ化粧品本部 美容研究所 ○池下知英、高橋光平、吉田 醇

【皮膚組織血流の測定によるパック効果の検討】

(株)資生堂 研究所 ○塚田弘行、堀井和泉、吉田善子、中山靖久

【日光曝露後の皮膚黒化に対するサンスクリーン製品の効果について】

日本メナード化粧品(株) 生化学研究所
○岡田富雄、花村朝夫、広瀬 統、石井 泉、濱田俊昭、小西宏明

【ヒト角質層内のSphingolipidsの定量 ―老化とSphingolipids量の関係―】

(株)ノエビア 滋養中央研究所、近畿大学*
○正木 仁、藤井政志、渥美隆正、左近健一、鈴木一成、手塚正*

【β-グリチルレチン酸の経皮吸収におよぼす基剤の影響】

ライオン(株) 第2応用研究所、第1開発研究所* 田中成子、○福田英恵、吉川 勝*

【ポリグリセリン脂肪酸エステル性能 (II)】

日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○秋丸三九男、大井幸一、水橋康則、森 陸郎

【顔料を配合した乳化型化粧品におけるメチルパラベン挙動について】

(株)ノエビア 滋養中央研究所
竹井増美、○林 秀人、渥美隆正、左近健一、鈴木一成

【ポリオキシプロピレンモノブチルエーテル誘導体の会合構造と毛髪への付着性】

ライオン(株) 第2応用研究所 ○福田正博、田村隆光、大部一夫

【高速液体クロマトグラフィーによるタンパク質の分析】

(株)資生堂 研究所 ○小山純一、森川良広、中田興亜
(特別講演) バイオテクノロジーによる二次代謝産物の生産一現状と将来
三井石油化学工業(株)生物工学研究所 藤田泰宏

■第18回 1985年6月20日 参加者301名 大阪科学技術センター

【アミドアミン塩型カチオン界面活性剤の基礎物質】

日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○宿岩 武、近キヌ子、田村博明、山田三樹男

【カチオン活性剤-高級アルコール-水で形成されるゲルの構造】

(株)資生堂 研究所 ○野田 章、山口道広、町田靖彦

【化粧品作用中に崩壊するマイクロカプセルの合成法およびその特性】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所、松本油脂製薬(株) 第三研究部*
永井昌義、堀野政章、高須賀豊、般林宗寛、○井柳宏一、安藤郁子、
藤野 弘*、木田末男*、森本誓文*、田中耕嗣*

【体質顔料としてみた中空多孔質球状粉体】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所、松本油脂製薬(株) 第三研究部*
永井昌義、堀野政章、高須賀豊、井柳宏一、○般林宗寛、藤田 弘*、
新沼基久夫*、吉田好一*、田中耕嗣*

【化粧品中の各種乳化剤の分析】

国立衛生試験所 大阪支所 ○四方田千佳子、中村恵三、伊藤善志男

【毛髪からの溶出タンパクの分析による損傷評価】

サンスター(株) 開発事業部研究部 ○奥 昌子、兼久秀典

【化粧品の品質保証システムにおけるトラブル要因情報の解析】

DEMA TEL 法および数量化Ⅲ類による言語情報の整理・解析
(株)小林コーサー TQ推進本部、山梨大学工学部計算機科学科*
○高須 久、川田博史、新藤久和*

【皮膚角層水分に影響を及ぼす因子の検討】

(株)資生堂 研究所 ○土屋 徹、堀井和泉、川崎 清、中山靖久

【角質層における水の挙動について】 (株)ノエビア 滋養中央研究所、近畿大学医学部*

○正木 仁、藤井政志、渥美隆正、左近健一、鈴木一成、手塚 正*

【リン脂質の基礎化粧品への応用 (第一報)】

―リン脂質により乳化したエマルジョンの耐水性と皮膚保湿性―
エーザイ(株) 技術研究センター ○大沢重光、出牛幸平、渋谷孝一、栢野正則

【Physico-chemical in vitro Methods for Determination of the Skin Compatibility of Surfaceactants (界面活性剤の皮膚刺激性判定のための物理化学的in-vitroテスト方法)】

The Laboratories of Henkel KGaA Dusseldorf, Federal Republic of Germany
Dr. Ulrich Zeidler

■第19回 1985年11月13日 参加者348名 東京発明会館

【高速液体クロマトグラフィーによるジンクピリチオンの微量分析】

花王(株) 栃木研究所 ○近藤征弘、高野 敏

【溶融石英キャピラリーGCによる染毛剤中の酸化染料の分析】

花王(株) 栃木研究所 ○徳田 一、木村幸雄、高野 敏

【冷水負荷に対する頬皮膚温の反応】

ポーラ化成工業(株) 基礎開発研究部 (株)ポーラ化粧品本舗美容研究所*
○村松宜江、谷沢茂治*

【塩化コバルト紙による皮膚水分蒸散速度の簡易測定法】

(株)ノエビア 滋養中央研究所 ○正木 仁、岡野由利、藤井政志、渥美隆正、
左近健一、鈴木一成

【¹³C-NMR スペクトルのコンピューター解析による化粧品の組成分析】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○望月章代、本田計一、米谷 融

【カチオン活性剤~多価アルコール~油で形成されるゲルの構造・性質について】

日本メナード化粧品(株) 中央研究所 ○小林利行、佐々木啓人、中田 悟、小原洋一

【レシチンの組成と性能】 日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター

○宇治謹吾、篠崎一彦、三好義明、松本宏一、田端勇仁

【酵素修飾蛋白質系乳化剤の機能特性】

鐘紡(株) 生化学研究所 鐘紡(株) 化粧品研究所*、東京大学農学部**
○森田和良、竹本 平、庄司和寿*、三村邦雄*、荒井綜一**、渡辺道子**

【バルソールAのUV-A防止効果の検討】

(株)資生堂 基礎科学研究所 ○福田 實、長沼雅子、岩井美枝子、中山靖久

【経皮呼吸における薬物の物性、吸収促進剤の影響】

サンスター(株) 基礎研究部
松元郷六、児玉 仁、大槻秀彦、浅井敬之、喜多一吉、○長谷川健二

【漢方・生肌処方の化粧品の考察】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所、(株)科薬 研究開発部*
北田好男、福島 信、松本明徳*

【化粧品のタイプ分けに関する研究 (その3) -官能評価による乳液の分類-】

(株)小林コーサー 研究所 ○飯田一郎、小柳敬栄、磯部由美子

【健康女性の皮膚常在菌叢と肌質】

(株)資生堂 基礎科学研究所 ○桑山三恵子、和地陽二、柳 光男

■第20回 1986年6月18日 参加者307名 大阪科学技術センター

【シャンプー及びヘアリンス類に用いられる各種界面活性剤のHPLC分析】
牛乳石鹸共進社(株) 総合研究所 ○角野啓治、北川嘉三、河野隆行

【重合度分布の狭い非イオン界面活性剤の性能について】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○宿岩 武、篠崎一彦、三浦孝志、秋丸三九男、田端勇仁

【低感作性Absolute Rose Oilの開発】
(株)資生堂 安全性分析センター 製品研究所* 基礎科学研究所**
○市川秀之、小又昭彦*、若上しのぶ、植原計一**、中村祥二*、小林敏明、藤山喜雄

【上皮成長因子の培養ヒト皮膚繊維芽細胞に対する影響】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○小川忠丈

【天然ガムと陽イオン界面活性剤との相互作用】
国立衛生試験所 大阪支所 ○四方田千佳子、中村恵三、伊藤善志男

【肌状態の解析】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所
○平井裕香、藤井政志、坂口慎二、田野順子、柳原孝次、片田順規、左近健一

【肌色の解析】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所
○園田一朗、平井裕香、岡部則子、高柳佳代子、池田新也、藤井政志、瀧美隆正

【化粧品のタイプ分けに関する研究 その4
—乳液の使用感分類図の作成と検証—】
(株)小林コーサー 研究所 ○飯田一郎、小柳敏栄、清水郁子、磯部由美子

【女性顔面の生体学的研究 —顔型、眼辺、口辺の加齢変化—】
(株)ポーラ化粧品本舗 美容研究所 ○斎藤キヨ子、天野圭一、湯浅正治

【皮膚加齢検査法の探索 (第1報)
ダンシルクロライドを用いた角層ターンオーバー測定】
(株)資生堂 基礎科学研究所、University of Wales College of Medicine, Cardiff, UK. *
○高橋元次、相沢雅美、町田靖彦、Ronald Marks*

【皮膚加齢検査法の探索 (第2報) 角層細胞の形態変化】
(株)資生堂 基礎科学研究所 ○相沢雅美、高橋元次、町田靖彦

■第21回 1986年11月20日 参加者399名 東京発明会館

【ヒト皮膚常在菌に関する基礎的検討】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○伊藤芳和、内田美栄、安部 隆

【市販天然香料の抗菌性試験】 小川香料(株) 中央研究所 ○吉川真央、三原 智

【保持指標を用いたマススペクトル検索による香料分析】
小川香料(株) 中央研究所 ○山田秀基、原田公博、中村修一、三原 智

【樹脂チューブ用超音波シーム機の開発】
ポーラ化成工業(株) 静岡研究所 ○福島庄次、望月 隆、加藤元三郎

【香りの表現方法に関する研究 (その2) 一般パネルと専門パネルの比較—】
(株)小林コーサー 研究所 ○小柳敏栄、堀越理子、山川 新

【繊維芽細胞を用いた皮膚賦活剤評価法の開発 —コラーゲンゲル内培養系—】
(株)資生堂 基礎科学研究所、東京大学教養学部*
○西山敏夫、富永直樹、中嶋啓介、林 利彦*

【角質細胞による肌評価法の開発 (第1報)】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所、東北大学皮膚科*
○榎淵暢夫、村松宜江、小幡正明*、田上八朗*

【肌性の環境依存性に関する研究 —肌性パラメーターの顔面内分布状態とその季節変化—】
鐘紡(株) 化粧品研究所 同美容研究所*
○新井清一、林 照次、三村邦雄、嶋上和則*、大平浩美*、高橋光平*

【角層水分保持機能と角質細胞由来脂質】
花王(株) 東京研究所 ○赤崎秀一、吉塚直伸、服部道廣、幸川玄爾

【皮膚刺激感について (第1報)】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○岡野由利、正木 仁、藤井政志

【化粧品原料の皮膚刺激性に関する研究—ヒトと動物の相関性について—】
サンスター(株) 第2研究部、名古屋大学医学部付属病院分院皮膚科*
○松元郷六、津吉 俊、政本幸三、早川律子*

【イランイラン油の感作性について】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○柿島 博、池本 毅、矢沢 到

【紫外線による毛髪の赤色化と損傷】
(株)資生堂 製品研究所 ○龍田真伸、植村雅明、鳥居健二、松岡昌弘

【毛髪につやについての研究】
ライオン(株) 第三開発研究所 ○涌井二男、新條善太郎、池内 隆、内野則行

【洗髪による頭部脂質の挙動に関する研究】
花王(株) 東京研究所 ○川瀬次朗、篠部美生

■第22回 1987年6月17日 参加者308名 大阪科学技術センター

【プラセンタエキス中の活性成分の検討】
(株)寿ケミカル・試験研究室 ○伊東泰美、松田良蔵、西崎郁夫

【単一鎖長ポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル酢酸ナトリウムの水溶液物性】
日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○田村博明、森 陸郎、清水憲一、山田三樹男、田端勇仁

【水流中での毛髪摩擦測定】
(株)資生堂 製品研究所 ○福地義彦、大越昌弘、室谷 勲

【紫外線センサーの開発】
(株)資生堂 基礎科学研究所、(株)巴川製紙所*
○末継 勝、富田健一、東 孝雄*、河村史生*

【第4級アミンを用いる化粧品中の各種着色料の簡易定量法】
国立衛生試験所 大阪支所 ○柴田 正、辻 澄子、稲森一美、伊藤善志男

【口紅の分類に関する研究 —もちの心理的評価構造の解析—】
(株)小林コーサー 研究所 ○石毛初枝、田村あき江、飯田一郎、小柳敏栄、磯部義雄

【化粧くずれの解析と評価方法】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○有村直美、星屋博子、平 京子、平井裕香

【脂腺サイズ調節物質の新しい測定法】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○本好捷宏、黒田秀夫、前田哲夫

【健康人における色素沈着の解析 —紫外線映像による評価方法の開発とその応用—】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○原由紀子、新井清一、三村邦雄

【フェノール類の交叉感作性】
サンスター(株) 第2研究部 ○辰見 寿、津吉 俊、政本幸三

【紫外線が皮膚におよぼす影響】
バルファン・クリスチャン・ディオール・ジャポン(株)、原病院*
ジュノ・クリニック**、ジュノ・エステティック***
○大豆田久美子、黒田能子、原 真*、上 敏明**、原 エリザベス***

【角層状態、スフィンゴ脂質と肌水分保水能との関係 (その1)】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○大和久光治、村松宜江、榎淵暢夫

■第23回 1987年11月17日 参加者421名 東京商工会議所ホール

【資生堂式エステティックフェーシャルマッサージの心理生理学的研究
—リラクゼーション効果の検証—】

(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所 ○阿部恒之、鈴木ゆかり、平田祐子

【口唇表面状態の季節的変動について】

ポーラ化成工業(株) 静岡研究所
○丸山 実、菅沼正次、土屋千恵子、塩沢順二、西村桂一

【POE硬化ヒマシ油系ベシクルの保湿機構】

ライオン(株) 第2応用研究所 ○高田裕一、福田英憲、阪谷武信、田中成子

【β-アルキルサッカライドの物性とタンパクとの相互作用】

花王(株) 東京研究所, 和歌山研究所* ○亀谷 潤、黒崎富裕*

【繊維芽細胞を用いた皮膚賦活剤評価法の開発(第2報)】

—コラーゲンゲル収縮と細胞形態との相関—】

(株)資生堂 製品研究所, 基礎科学研究所* 東京大学教養学部**
○富永直樹、西山敏夫*, 中嶋啓介*, 林 利彦**

【Synthetic Pseudo-Ceramideの角層機能改善効果】

花王(株) 東京研究所
○峰松義博、赤崎秀一、田中貞浩、座間美都子、河合通雄、芋川玄爾

【表皮に特徴的なセラミド・セレプロシド分子種とその生物学的意義】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○内田良一、安部 隆、西島 靖

【Pityrosporum ovaleの皮脂資化性とその生育阻害 (第1報)】

(株)ノエビア 滋養中央研究所 ○吉政秀信、林 秀人、藤井政志

【化粧品用油性基剤としてのジグリセライドの挙動特性】

花王(株) 東京第二研究所 ○小森 隆、旭 正彦、鈴木敏幸

【カプセル型逆相系充填剤の化粧品分析への応用】

(株)資生堂 安全性・分析センター ○小松一男、小山純一、大津 裕、中田興亜

【プラセンタエキス中の活性成分の検討 (第2報)】

—デキストラン、ヒスタミン、ブラジキニンおよび
アラキドン酸誘発浮腫に対するプラセンタエキスの影響—
(株)寿ケミカル 試験研究室 伊東泰美、○松田良蔵、西崎郁夫

【毛髪へのカルシウムイオンの吸着現象に関する研究】

花王(株) 東京第一研究所 ○宇津 敦、渡辺太一、萩野秀一、廣田 一

【液状脂化粧品原料の刺激性について—in vitro, in vivoでの評価法による比較—】

サンスター(株) 第2研究部安全性研究室
○松元輝六、津吉 俊、山田 肇、政本幸三

【ラット赤血球に対する界面活性剤による溶血反応の測定】

—in vitro刺激試験法への可能性の考察—
(株)小林コーセー 研究所 ○岡本裕子、神崎紀子、田中宣征

【新規界面活性剤ポリグリセロール・ポリオキシテトラメチレン型非イオン界面
活性剤の安全性と乳化特性】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○芝本明雄、落合道夫、鷲谷広道、伊藤勝利

■第24回 1988年6月16日 参加者347名 大阪科学技術センター

【板状多孔質セラミック粉体の開発】

(株)ノエビア 滋養中央研究所 ○塩貝芳樹、正木 仁、左近健一、鈴木一成

【¹³C-NMRスペクトルのコンピューター解析による化粧品の組成分析 (第2報)】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○菅原紀久子、菊池 源、本田計一

【ポリオキシエチレンアルキルエーテルカルボン酸塩の化粧品原料としての有用性】

日光ケミカルズ(株), 日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○田村博明、菅原成典、吉瀧トウ子、高木宏司、田端勇仁

【生体膜モデルとしてのリポソームに対する非イオン性界面活性剤の相互作用】

(株)小林コーセー 研究所 明治薬科大学*
○林 忠信、近藤 健、内藤 昇、石井文由*

【細菌および酵母に対する亜塩素酸ナトリウムの抗菌作用】

国立衛生試験所 大阪支所
○長谷川ゆかり、中村優美子、外海泰秀、伊藤崇志男

【プラセンタエキス中の活性成分の検討 (第3報)】

プロスタグランジンE₁およびE₂ 誘発浮腫に対するプラセンタエキスの影響
(株)寿ケミカル 山科研究所 伊東泰美、○松田良蔵、西崎郁夫

【ウシ胎盤抽出液に見出したメラニン生成抑制物質】

—その macromolecular action mechanism—】

三省製薬(株) 研究所
○波多江慎吉、山本真二、花田正吾、江越加州生、大山康明、比嘉良喬

【皮膚色とメイクアップ効果に関する研究(第3報)】

—コンピュータグラフィックスを用いた肌色印象評価—】

ポーラ化成工業(株) 開発研究部 (株)ポーラ化粧品本舗 美容研究所*
○柴谷順一、石田 忠、湯浅正治*

【加齢に伴う顔面皮膚の生理的・形態的变化 (第1報) 日本女性の加齢変化】

(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所 (株)資生堂 基礎科学研究所*
○熊谷広子、渡辺弘子、神津登志枝、野口ひろみ、高橋元次*

【加齢に伴う顔面皮膚の生理的・形態的变化 (第2報) 人種差の検討】

(株)資生堂 基礎科学研究所, 製品研究所*
(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所**
高橋元次、中山靖久、伊佐 尚*, 茂呂 修*, 館 和男*, 熊野可丸*,
栗原武克**, 渡辺弘子**, 熊谷広子**

【化粧品技術者のみた化粧品のルーツ (仮説)】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 鈴木 守

■第25回 1988年11月9日 参加者419名 東京商工会議所ホール

- 【パーマ液で抽出される毛髪中の非ケラチンタンパクのキャラクタリゼーション】
日華化学(株) デミ化粧品事業部 福井大学工学部応用反応化学科*
○金高節子、宮田勝保、中村良治*
- 【毛髪をつや測定器の開発】ライオン(株) 第4開発研究室 ○鈴木直樹、今木依子、黒川秀雄
- 【毛髪色調とメラニン 1. 色調の解析】
花王(株) 東京研究所、栃木研究所* ○永島恵美、川瀬次朗、芋川玄爾
- 【化粧品用オイル基剤からのp-ヒドロキシ安息香酸誘導体の放出速度に関する基礎研究】
御木本製薬(株) 研究開発総括部 鈴鹿工業高等専門学校工業化学科*
○下村 肇、小泉義夫、杉山利章*
- 【非水系ゲル化剤ジベンジリデン-d-ソルビトールの溶存状態】
花王(株) 東京第2研究所 ○山崎誠司、塘 久夫
- 【乳白タイプ入浴剤の乳化メカニズムと評価】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 (株)ポーラ化粧品本舗 美容研究所*
○杉山清治、岡田正紀、永井昌義、鍋田一男*
- 【球状粘土鉱物の開発と機能性粉体への応用】
(株)資生堂 基礎科学研究所 ○東久保和雄、山口道広
- 【超微細エマルジョンおよびその化粧品への応用】
(株)資生堂 基礎科学研究所 ○中島英夫、河内みゆき、友政 哲
- 【新規リン酸エステル系両性界面活性剤の合成と界面化学的物性】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○坪根和幸、内田典子、庭瀬英明、本田計一
- 【低刺激性両性活性剤ジメチルアミノアルカンソルホネートについて】
ライオン(株) 第8応用研究室 ○阪谷武信、田中成子
- 【各種植物由来ビルビン酸キナーゼの検索とその効果】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○若本敦弘、正木 仁、鈴木一成
- 【人の顔面皮膚における不全角化細胞の発生頻度と部位差】
日本メナード化粧品(株) 生化学研究所 ○広瀬 統、田中 浩、岡田富雄、小西宏明
- 【界面活性剤の皮膚への吸着性と洗顔科による選択洗浄性】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所、静岡研究所*
○橋本文章、春山道子、山下登喜雄*、磯 敏明
- 【化粧品のタイプ分けに関する研究 (第5報) 乳液の物性・官能・処方から見た総合的知見】
(株)小林コーサー 研究所 ○飯田一郎、池山 豊、小柳敏栄、西村ひろ子

■第26回 1989年6月22日 参加者310名 大阪中小企業文化会館

- 【オイル-水溶液系での薬剤の移行速度に関する基礎研究】
御木本製薬(株) 研究開発総括部 鈴鹿工業高等専門学校工業化学科*
○下村 肇、小泉義夫、杉山利章*
- 【VC-PMGを含有するレシチンゾル】
日本サーファクタント工業(株) ニッコールテクニカルセンター
○高橋和彦、宇治謙吾、丹羽昭子、松本宏一
- 【ATR/FTIR法による皮膚残留洗浄剤の測定】
(株)マンダム 中央研究所 ○藤原延規、豊岡郁子、大西一行、小野原悦子
- 【メカノケミカル手法による複合粉末の開発とその機能性】
(株)資生堂 製品研究所 ○中根俊彦、難波富幸、富田健一
- 【目とまつ毛のつくりとマスカラの嗜好性】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所
○星屋博子、高木千恵子、平井裕香、山本泰之、藤井政志
- 【個肌対応システムの有用性評価】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○谷沢茂治、高橋きよみ、村松宜江
- 【毛髪中のジスルフィド結合の切断と再結合の新評価法の検討】
ライオン(株) 分析センター ○田中正一、飯村比幸子、杉山豊樹
- 【紫外線が高地住民の皮膚生理に及ぼす影響】
(株)資生堂 研究所 パルファン・クリスチャン・デオール・ジャボン*
ジュノエステティック** 高山研究所***
高田定樹、福田 實、大豆田久美子*、原エリザベス**、白井久夫***、原 眞***
- 【活性型ビタミンD₃類によるメラニン生成及び角化促進作用の比較研究】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○小川忠丈、四宮達郎、鈴木さゆり、米谷 融
- 【角層内結合水よりみたセラミドの水分保持機能】
花王(株) 東京第2研究所、栃木第1研究所* ○久野 修、河合通雄、芋川玄爾*
- (特別講演)
リポソームに関する最近の研究から
大阪府立大学工学部応用化学科 高岸 徹 教授

■第27回 1989年11月15日 参加者428名 東京商工会議所ホール

- 【トラネキサム酸配合洗口液の止血効果】
第一製薬(株) 中央研究所 ○浅沼祐介、黒田 稔、岩本正博
- 【セルフマッサージによる心理・生理的効果】
(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所、工業技術院製品科学研究所*
○互 恵子、両角亮子、吉田倫幸*
- 【液晶型メイク落とし形成条件と洗浄機構一】
花王(株) 研究所 ○住田 光、繁田 明、光野雄一郎、鈴木敏幸
- 【生理活性を有する薬剤の水中油型エマルジョンによる投与】
御木本製薬(株) 研究開発総括部 鈴鹿工業高等専門学校工業化学科*
○下村 肇、小泉義夫、杉山利章*
- 【化粧品エマルジョンの官能評価のレオロジーの考察】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所
○森田正道、森田敬子、星野博子、片田順規、左近健一、鈴木一成
- 【天然精油に存在するフェニルプロパノイド類の感作性について】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○柿島 博、池本 毅
- 【頭髪のなめらか感の新測定機器による定量化】
(株)資生堂 製品研究所 ○福地義彦、田村宇平
- 【光音響法 (PAS) によるヒトin-vivo経皮吸収測定法の開発に関する研究】
(株)資生堂 安全性・分析センター、東京大学工学部*
高本隆一、難波隆二郎、中田興亜、松岡昌弘、沢田嗣郎*
- 【高速液体クロマトグラフィーによるシャンプー、リンス中のKathon[®]CGの分析】
国立衛生試験所、東京薬科大学*、東京都立衛生研究所**
○斉藤恵美子、永山富雄*、木嶋敬二、波辺四男也**、武田明治
- 【O₁+O₂+.../W型エマルジョンの安定化研究】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 金子晃久、永井昌義
- 【リポソーム溶液におけるリン脂質の過酸化反応とpH低下】
(株)小林コーサー 研究所 ○荒金久美、林喜実江
- 【加齢による爪の成分と形態の変化】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所
○広瀬 卓、百田 等、北島 岳、大倉さゆり、松田とし子
- 【唇紅部の角化性状と硬化剥離型変化】
花王(株) 研究所 ○矢後祐子、波辺美子、座間美都子、野尻 浩、河合通雄、服部道廣
- 【日本人汗と米国人汗との比較】
高砂香料工業(株) 総合研究所 ○沢野清仁、森本育子

■第28回 1990年6月21,22日 参加者600名 神戸国際会議場

●1990年6月21日

【Cosmetic Trends in KOREA】

President of SOCIETY OF COSMETIC CHEMISTS OF KOREA ○Won Shik Oh, Ph.D.

【The Current Situation and Future Theme of Taiwan Cosmetic Industry】

TAIWAN SHISEIDO Co., Ltd. ○Chiao-Hsiung Wu

(会頭講演)

【現代の化粧品技術の動向と将来】

日本化粧品技術者会・会長 ○光井武夫

【太陽光線中の紫外線の地域的季節的変動】

(株)資生堂 基礎科学研究所 ○長沼雅子、原英二郎、八木栄一郎、福田 實

【毛髪表面の滑り性評価】 味の素(株) 中央研究所 ○川崎由明、一柳勝之

【毛髪中の金属元素の分布に対する一考察】

日華化学(株) デミ化粧品事業本部 福井大学工学部*
○渡辺修司、金高節子、高田勝保、中村良治*

【プラセンタエキス中の活性成分の検討 第4報】

(株)壽ケミカル 山科研究所 ○伊東泰美、松田良蔵、西崎郁夫

【イソフェルラ酸Na塩の紫外線吸収剤としての有効性検討】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○釈 政雄、松上道雄、小磯一郎

【Synthesis and Surface Active properties of Methyl 2-O-Acetyl- α -D-Glucopyranosides】

KA YANG Company Limited., CHEMICALS INSPECTION & TESTING
INSTITUTE, KOREA* ○Boo Y. Soh, Hee J. Soh*

●1990年6月22日

【メチルパラベン化粧品の安定性】

(株)小林コーサー 研究所 ○渡辺 正、澁谷純子、中島明子

【エマルションとレシチンゾルとの相互作用】

日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター
○田村博明、高橋和彦、松本宏一、大沼俊雄、田端勇仁

【Studies on Properties of Lecithin as a Surfactant in Microemulsion】

LAMY COSMETICS Co., Ltd. ○Hong-Soon Park, Chang-Gyu Han, Kyu-sik Lee

【化粧品用マイクロカプセルの開発と応用】

(株)資生堂 製品研究所・同基礎科学研究所* ○野田 章、相沢正典、熊野可丸、山口道広*

【Evaluation of Water Soluble Polymers in Emulsion】

PEERES COSMETICS, Ltd. ○S. S. Bae, H. S. Roh, K. H. Ann

【Studies on Entrapment of Vitamin E Acetate in Porous Spheres】

LAMY COSMETICS Co., Ltd.
COLLEGE OF PHARMACY, DONGDUCK WOMEN'S UNIVERSITY*
○Yoonjeon Yang, Bongjin Bae, Inkooh Chun*

【The Effect of Pigments on the Matrix of Oil Cake Foundation】

PEERES COSMETICS Co., Ltd ○H. Y. Hwangbo, T. C. Kim G. H. Lee Y. H. Lee

【マッサージクリームとの感触と物理物性との関係】

フジテレビ商品研究所、奈良女子大学家政学部* ○菅沼 薫、丹羽雅子*

(特別講演) 【Cosmetics U. S. A. : COSMETICS OF THE 1990's】

T. J. L. ASSOCIATE ○T. Joseph Lin, Ph.D.

【頭髪用エアゾールフォームの官能評価とレオロジー】

ライオン(株) 第4開発研究室 ○山縣義文、清宮 章、小熊政之

【皮膚刺激感について(第2報) -化粧品原料による皮膚刺激感の測定-】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 東邦大学医学部*
○藤井政志、左近健一、鈴木一成、福田秀樹*、鳥居鎮夫*

【Specific Targeting of Liposomes to Cutaneous Cells】

RESEARCH CENTER, PARFUMS CHRISTIAN DIOR, PARFUMS CHRISTIAN DIOR*
○Redziniak, G., Denis, A., Kuroda, Y*, Perrier, P

【Cytotoxicity Evaluation of Cosmetic Raw Materials on Human Skin Fibroblasts : by Tetrazolium Salt, MTT Colorimetric Assay】

PACIFIC CHEMICAL Co., Ltd. Pacific R&D Center ○Jaehoon Jo, Jaesook Goh,
Wooyoung Lee

【太陽光線により皮膚上に生成する過酸化脂質の酸化防止剤による抑制】

日本メナード化粧品(株) 中央研究所 ○小山和夫、酒井 剛、福井守正、今尾正隆、小西安明

【Cell Protection of the Curcuminoids Against the Active Oxygen Species】

PACIFIC CHEMICAL Co., Ltd. Pacific R&D Center
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY* ○Soo-Nam Park, Yong-Chool Boo, Tae Young Lee*

【天然精油に含まれるフェニルプロパノイド誘導体による活性酸素消去作用】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○平良淳誠、米谷 融

(紙上参加)

【Transparent Massage Gelee Comprising Plants Complex Extracts】

The Engineer General of the First Daily Use Chemical Factory of Tianjin,
China(PRC) Tianjin Cosmetics United Corp*
Zheng Huan Zhu, Long Li*, Lu Jun*, Xing An Cheng*

【The Standard and Regulations for China's Cosmetics】

Shanghai Household Chemical Products Factory Y. S. Yao

■第29回 1990年11月15日 参加者419名 東京商工会議所ホール

【¹³C-NMRスペクトルのコンピューター解析による混合物の組成分析(第4報) -MARONの天然物の分析への応用-】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○本田計一、菅井紀久子、高村公雄、菊池 源、内山裕美

【皮膚洗浄における物理洗浄粒子の機能と設計】

花王(株) 東京研究所 ○浜田博一、佐々木靖、梶原 泰、有沢正俊

【カチオン界面活性剤のリンス効果に及ぼすレシチンの作用】

日光ケミカルズ(株) ニッコールテクニカルセンター ○田村博明、小林千恵子、上野義彦

【新しい触覚センサによる皮膚の力学的特性的計測】

(株)小林コーサー 研究所 日本大学工学部* ○浅野 新、鈴木 正、尾股定夫*

【W/Oエマルションを用いた有機微粒子顔料の調製と性質】

花王(株) 東京研究所 ○今井健雄、岩野和子、堀田 肇、高野 敏、塘 久夫

【エステティックフェイシャル施術の機能効果についての実証研究】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○湯浅正治、新庄 路子、高橋さよみ、矢沢茂治

【金属元素と有機物による染毛剤】

(株)アルソア 総合研究所 ○水牧勝美、高木紀子、竹澤太郎

【若年女性の頭皮・毛包・毛幹相互の関連性について】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○黒田秀夫、吉浜桂一郎、笹川光子、鈴木正巳

【植物抽出液の5 α -reductase阻害作用】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 近畿大学医学部* ○山村達郎、正木 仁、左近健一、手塚 正*

【ヒト色素細胞に対する表皮細胞由来因子の作用】

(株)資生堂 基礎科学研究所 東北大学医学部*
○前田憲寿、富田 靖*、福田 實、田上八朗*

【加齢による紅唇表面の形態的変化】 日本メナード化粧品(株) 生化学研究所

○永瀬憲一、安藤靖子、広瀬 統、岡田富雄、玉置育代、花田邦和、小西安明

【インボルクリンを指標とした正常ヒト表皮細胞における分化の定量法】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 大阪大学医学部* ○奥村秀信、吉川邦彦*

【アロマトロジーの化粧品への応用(1)】

一香りが反応予期事態の心拍変動パターンに対して及ぼす影響】

(株)資生堂 製品研究所 ビューティサイエンス研究所* 岩手大学保健管理センター**
○谷田正弘、菊池晶夫、上野山重治、阿部恒之*、山口 浩**

■第30回 1991年6月21日 参加者415名 大阪府中小企業文化会館

- 【液体化粧品の物性に適合した容器の設計】
(株)資生堂 製品研究所 ○坂井 透、池田進一
- 【アニオン界面活性剤とカチオン化高分子複合体の溶液物性】
花王(株) 東京研究所, 基礎科学研究所
○新井賢二、伊藤隆司、高橋広通、辻井 薫*
- 【オクタデシルトリメチルアンモニウムクロライド/N-ラウロイル-N-メチル-β-アラニンナトリウム混合界面活性剤の蛋白質への吸着挙動】
(株)資生堂 基礎科学研究所 ○中間康成、山口道広、福島正二
- 【荷電物質によるリソソームの加水分解】
(株)小林コーセー 研究所 ○林喜実江、荒金久美
- 【高速液体クロマトグラフによる陽イオン界面活性剤分析の最適化】
サンスター(株) 分析研究所 ○奥村 浩
- 【牛乳分画成分のコラーゲン合成促進作用について】
太陽化学(株) 応用研究所, *藤田学園保健衛生大学 医学部
○山口裕章、川崎昭男、山下政統、笠原正男*
- 【植物抽出液の肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制活性】
(株)三香堂, *大阪府立公衆衛生研究所 ○辻 敏彦、石川敬治、柴田忠良*
- 【培養毛組織細胞の増殖ならびに分化に対するトウキンセンカならびにオウゴン抽出液の影響】
サンスター(株) 基礎研究室
○唐沢真琴、谷垣範子、小林泰信、橋本 晃、苗代英一、政本幸三
- 【正常ヒトケラチノサイトによる化粧品基剤の安全性評価】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所 *大阪大学医学部皮膚科
○奥村秀信、左近健一、吉川邦彦*
- 【香りがストレス状態に与える影響について】
ポーラ化成工業(株) 研究所 ○石戸谷豊昌、立川一義、荒木徳博
- 【頭の臭いに関する研究】
鐘紡(株) 化粧品研究所 ○窪田正男、駒木亮一、伊藤芳和、荒井みち代、庭瀬英明
- 【頭皮頭髮の年代変化について】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所
○黒田秀夫、吉浜桂一郎、笹川光子、鈴木正巳
- 【肌色評価の新しい試み】
花王(株) 研究所 ○岩井秀隆、渋谷ゆう子、峰松義博、河合通雄

■第31回 1991年11月20日 参加者422名 東京商工会議所ホール

- 【毛髪のくし通り力に関する動的、質的評価】
花王(株) 東京研究所 ○鈴木康生、矢作和行
- 【TEMを用いた超音波処理毛の内部構造変化の観察】
(株)資生堂 製品研究所 ○円山朋子、神戸哲也、鳥居健二
- 【振動子を利用した触覚センサーによる肌柔軟性の評価】
(株)コーセー 研究所 *日本大学工学部 ○浅野 新、鈴木 正、*尾股定夫
- 【皮膚表面状態に及ぼす気流の影響】
鐘紡(株) 化粧品研究所 *日本体育大学健康管理学教室
○梶原理恵、新井清一、福田吉宏、*井川正治
- 【体質顔料との複合化による有機顔料の高彩度化とその性質】
花王(株) 花王研究所 ○今井健雄、小島伸俊、小柳秀信、高野 敏
- 【ポリマーコート型アミノコラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによる化粧品用薬剤の分析】
(株)資生堂 基礎科学研究所 ○著名 裕、Alice Loosdeg, 大津 裕、山口道広、福島正二
- 【皮膚色素沈着の解析 一画像処理による定量方法の開発とその応用一】
ライオン(株) 家庭科学研究所 ○原 憲子、中川敦仁、小山田留美、西尾 宏、戸張真臣
- 【モルモットによる光加齢評価法の検討】
一丸ファルコス(株) 研究開発部
○西部幸修、太田 毅、河合徳久、安藤義隆、安藤 裕
- 【グルコースによるコラーゲンゲル修飾がヒト皮膚線維芽細胞機能に及ぼす影響】
(株)資生堂 皮膚科学研究所 *東京大学教養学部
○坏 信子、西山敏夫、堀井和泉、*林 利彦
- 【微量金属の化粧品の有用性研究 (第1報) 一グルタチオンペルオキシダーゼに及ぼす金属の影響一】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○百田 等、石川 武、岡谷吉雄
- 【牛脳抽出液の有効性一その培養ヒト線維芽細胞に与える影響一】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所 *兵庫医科大学皮膚科学教室
○岡野由利、小山朋美、正木 仁、*喜多野征夫
- 【シソの抗アレルギー成分について】
(株)アミノアップ化学 研究部, *日光ケミカルズ(株) ○前田浩明、*蔵田淑子
- 【モモの葉抽出物の抗炎症作用及び入浴剤への応用】
花王(株) 東京研究所 ○森 忍、鈴木淳子、依本直紀、野尻 浩、萬 秀憲

■第32回 1992年6月30日 参加者441名 大阪国際交流センター

- 【有機溶剤の爪保湿能に及ぼす影響】
(株)コーセー 研究所 基礎研究所 ○松下 篤、山下美香、大越健自
- 【新規なアミノ酸系エモリエント剤N-アシルグルタミン酸コレステリルエステル (AGCE) の有用性】
味の素(株) 中央研究所, *日本エマルジョン(株) ○三上直子、服部達也、市川智通*
- 【毛髪所見と毛髪測定値との相関性】
鐘紡(株) 化粧品研究所
○原真理子、坂巻 剛、林 照次、田中喜久子、佐田雅宏、宮本 達
- 【MTTを用いた新しい細胞賦活評価法の確立とα-ヒドロキシ酸の細胞賦活効果について】
(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○榎 幸子、小山朋美、岡野由利、正木 仁
- 【化粧品原料の生化学的研究一抗チロシナーゼ活性の測定一】
ハリウッド(株), *城西大学薬学部 ○佐久間克也、大谷秀昭、山本勝美*
- 【牛頸下腺ムチンの化粧品への応用】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 *ポーラ生産技術研究所
○山下登喜雄、志村理保、石川 武*
- 【無機粉体の紫外線防御機構】
花王(株) 生物科学研究所
○城倉博子、東 清史、木村真弓、鈴木敏幸、芋川玄爾
- 【活性酸素によるヒアルロン酸の断片化に対する植物抽出液の抑制作用】
(株)ナリス化粧品 研究室 ○小井川陽子、末次一博、田中 弘、芝 篤志
- 【コラーゲン架橋に及ぼす生薬エキスの効果】
日本メナード化粧品(株) 生化学研究所
○広瀬 統、伊藤三明、岡田富雄、小西宏明
- 【ヒト皮膚における脂質過酸化反応】
(株)資生堂 製品研究所 ○河野善行、萩野滋延、阪本興彦、中村哲治
- 【前頭部の加齢変化】
日本メナード化粧品(株) 生化学研究所
○永瀬憲一、安藤靖子、広瀬 統、岡田富雄
- 【日本人女性の皮膚のくすみに関する意識と顔面におけるくすみの実態調査】
ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○金田泰雄、村松宣江、高橋きよみ
- 【化粧水の使い心地に関する心理学的研究】
(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所 ○霜田道子、阿部恒之

■第33回 1993年11月25日 参加者519名 東京商工会議所ホール

【化粧品原料臭のマスクング研究】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○石戸谷豊昌、山本博美

【超薄膜化技術によるグリセリン残基を有する処理粉体の開発】

(株)資生堂 基礎科学研究所
○須原常夫、福井 寛、山口道広、川尻康晴、高橋元次、熊谷重則

【鎖状テルベン類のチロシナーゼ阻害効果と構造活性相関】

Takasago Institute for Interdisciplinary Science
○中津哲夫、K. マカリスター、R. カン、C. ホンダ、J. ファン

【B16メラノーマ細胞を用いた各種植物抽出液の美白効果の評価】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○吉岡 恵、岩本敦弘、正木 仁

【ヨモギエキスの抗炎症効果の検討】

サンスター(株) スキンケア研究部
○渡辺真理奈、中田功二、門司和美、苗代英一、牧野武利

【MgO複合化シリカの消臭作用及び制汗剤への応用】

ライオン(株) ビューティケア研究所
○三部晶子、桑山具隆、竹中 玄、吉宗貞紀、石田恵一郎

【ファンデーションにおける化粧くずれの解析】

花王(株) 東京研究所 ○鳥塚 誠、長谷 昇、小路稔徳、旭 正彦、高野 敏

【N-ドデシル-N、N-ジアルカノールアミンより誘導された両性界面活性剤の界面活性とタンパク質変性】

東邦化学工業(株) 東京研究所 ○木村雄二、富原賢一、中村好伸

【毛髪のすすぎ時のさしみ感評価法】

味の素(株) 中央研究所 ファイン研究所 ○井形幸代、三上直子

【画像処理を応用した男性脱毛の評価】

(株)資生堂 皮膚科学研究所 ○石野章博、辻 善春、宇塚 誠、森川良広

【日本人女性顔面の皮膚表面温度分布】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○村松宜江、高橋きみよ

【画像強調カメラを用いた皮膚表面状態の画像解析】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○松江浩二、林 照次、三谷光正

【しわの三次元形状測定・解析システムの開発】

(株)資生堂 皮膚科学研究所、* (株)資生堂 学術部
○高須恵美子、堀井和泉、*梅屋潤一郎

【活性酸素の培養ヒト皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン代謝に及ぼす影響】

日本メナード化粧品(株) 生化学研究所 ○田中 浩、永瀬憲一、岡田富雄

【電動脱毛器の刺激感評価法の検討】

松下電工(株) 電器開発研究所 ○浅田美佳、佐藤安広、湯浅正治

【触覚機能を持つロボット型測定装置の開発と応用 (第3報)】

(株)コーサー研究所、*早稲田大学 人間科学部
○飯田一郎、田村あき江、水谷智恵子 *野呂影勇

■第34回 1994年6月29日 参加者451名 大阪国際交流センター

【ブルロニックP-85による香料の可溶化と放出挙動について】

日本大学薬学部、*小川香料(株) フレグランス開発研究所、**東京理科大学理工学部
○三浦康一、斎藤好廣、堀内哲嗣郎*、阿部正彦**、佐藤孝俊

【保湿成分としてのセラキルアルコールの検討】

日本サーファクタント工業(株) コスモス ○高野昭子、村田友次、田端勇仁

【脂質二分子膜の水分保持作用に対するアミノ酸の影響】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○野口千笑、山村達郎、山本泰之

【毛髪へのシリコンの吸着挙動】

花王(株) 研究所 ○渡部俊輔、矢作和行

【化粧品乳化剤における有効防腐剤濃度の評価方法について】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○繁田啓子、岡部文市、須加基昭、小川忠丈

【新規酸化亜鉛複合粉末の消臭効果と制汗デオドラント製品への応用】

(株)資生堂 開発研究所 *R&D戦略室、**薬剤開発研究所、
安全性分析センター、*基礎技術研究所
○佐々木泉、東久保和雄、八木栄一郎**、長沼雅子**、安藤昌彦***、山口道広****

【トレハロース誘導体の化粧品素材としての効果】

ポーラ化成工業(株) 研究所 ○秦 孝子、大高知由美子、佐藤政博、松上道雄、中野博行

【紫外線防止クリームが血中ビタミンDの生成に及ぼす影響について】

筑波大学 *(社)産業健康振興協会 ** (株)資生堂 開発研究所
○池田充宏*、古藤高良*、古藤昭子*、高田定樹**、伊藤建三**、田中宗男**

【活性酸素によるヒアルロン酸の断片化に対する抑制作用
—花弁抽出物の抑制効果と新しい評価方法の検討について—】

(株)ナリス化粧品 研究室 ○濱井かおり、紅 陽子、末次一博、田中 弘、河本昌彦

【コレステリル誘導体類の荒れ肌に対する有用性】

味の素(株) 中央研究所 ○石井博治、三上直子

【α-ヒドロキシ酸のシワ改善作用について】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所
○榎 幸子、荒島朋美、岩本敦弘、岡野由利、正木 仁

【化粧品用液状油に配合したα-トコフェロールのラットにおける経皮吸収】

御木本製薬(株) 研究開発総括部 *鈴鹿工業高等専門学校 工業化学科
○下村 肇、野村重雄、杉山利章*

【感光素の長期投与による末梢リンパ球 (T/B、CD4+/CD8+) の変化について】

(株)日本感光色素研究所 *川崎医療短期大学
○中川美典、須田豊志子、三戸恵一郎*

【柑橘類果皮抽出物によるメイラード反応抑制効果】

(株)三香堂 石川敬治、○辻 敏彦、石坂 要、久保秀之

【Malassezia furfur生育阻害試験におけるMTT法の応用】

(株)ノエビア 滋賀中央研究所 ○森 秀司、奥付秀信、正木 仁、片田順規

【培養皮膚3次元モデルを用いた皮膚刺激性の予測】

日本メナード化粧品(株) 生化学研究所
○森 栄治、花村朝夫、小島肇夫、小西宏明

【肌色の季節変動について】

ポーラ研究所 *日本鍼灸理療専門学校
○西村桂一、北田好男、金田泰雄、村松宜江、高倉伸有*

■第35回 1994年11月21日 参加者540名 東京商工会議所ホール

【ポリオール類の毛髪に与える影響】

ライオン(株) ビューティケア研究所 ○細川 稔、佐藤美穂子、定井直直

【ゼラチン/ジオール系の会合構造とゲル形成】

ライオン(株) 界面科学センター ○藤津雅子、服部 学、田村隆光

【市販品ポリオキシエチレン型非イオン界面活性剤の溶存状態】

(株)コーサー 研究所 ○武藤正和、内藤 昇

【TPS (チューベロース多糖)の化粧品基剤としての有用性】

花王(株) 東京研究所
○手嶋 亨、長澤 真木、富士 章、林 千夏、山崎誠司、城倉洋二

【香りの快さと感覚強度で補正した香りの構成成分との関係】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○荒木徳博、下里 功

【電動脱毛器の刺激感評価法の検討(第2報)】

松下電工(株) 電器開発研究所 ○浅田美佳、佐藤安広、湯浅正治

【HPLCを用いた化粧品薬剤分析における最新の市販ODSカラムの評価】

(株)資生堂 基盤技術研究所 ○大津 裕、山口道広

【ラノリン中のコレステロールエステルについて】

クロダジャパン(株) 研究所 ○是沢 猛、橋本隆太郎

【赤色201号の分子中のNa塩結合数】

癸巳化成(株) 研究所、*日本化粧品工業連合会 ○矢尾 欣治、*粧工連色専門委員会

【近赤外分光器による品質保証】

(株)資生堂 大船工場 ○鈴木 晃、野尻祐子

【パソコンを使ったGC-MSデータ処理システム】

小川香料(株) 岡山研究所 ○橋詰順江、原田公博、西村 修、和泉健次郎

【粧配規酸化チタン定量法の各種表面処理酸化チタンへの適用】

(株)資生堂 安全性・分析センター ○富田真代、石渡勝己、高松 翼、松岡昌弘

【ボディシャンプーの「さっぱり感」に関する研究】

味の素(株) 中央研究所 ○押村英子、伊森義久、三上直子

【外観色、塗布色を考慮した色調管理システム】

資生堂化工(株) 技術部
後藤康男、○両角浩人、野村 努、岡 達雄、関 昇、岡野恵昭、辻上明良、岡田江津子

【口唇荒れ(第2報)】

鐘紡(株)化粧品研究所、*藤田保健衛生大学皮膚科 ○引間理恵、*松永佳世子、*上田 宏

【寒冷期における皮膚機能の低下】

日本メナード化粧品(株) 生化学研究所 福安健司、田中 浩、広瀬 統、岡田 雷雄

【女性顔面の角質細胞形態の季節差及び年代差】

ポーラ化成工業(株) 研究所 ○瀬戸匡人、村松宜江

【乳幼児の皮膚生理特性】

(株)資生堂 開発研究所 ○藤原由美子、川尻康晴、矢内基裕、諸沢敬二、中野幹清

【紫外線の皮膚結合組織に及ぼす影響】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○佐田雅宏、平良淳誠、三村邦雄

【Polyhydroxybezbionic Acid誘導体のHydroxyl Radical消去作用】

(株)ノエビア 滋養中央研究所 ○岡本存生、榊 幸子、正木 仁

【低分子物質によるヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン合成および分解の制御】

鐘紡(株) 生化学研究所、*化粧品研究所
○吉田雅紀、中田正典、*早瀬 基、大石祐一、神尾美智子、井上紳太郎

■第36回 1995年6月20日 参加者342名 大阪国際交流センター

【ICP発光分析法を用いたファンデーション中のタルク、酸化チタン等の無機粉体の分析法】

プロクター・アンド・ギャンブル・ファー・イースト・インク マックスファクター(株)
○波多野昌弘、川内彰彦

【ファンデーションの塗布色予測】

(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所 ○川口由起子、金子 治

【化粧品品質の構造化と分類法の提案】

(株)コーサー マーケティング本部プロダクツ政策室、*研究所管理統括室
○他山 豊、田村あき江*

【女性の性周期におけるくすみの実態調査】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所
○渡辺奈津枝、高橋きよみ、瀬戸匡人、生沼和子、村松宜江

【温度感受性粉体による保湿性制御】

(株)ノエビア 滋養中央研究所 ○黒川佐奈恵、林 弘志

【自転車トレーニングによる部位別瘦身効果の検証】

*1 松下電工(株) 健康科学研究所、*2 甲子園大学栄養学部
○岡 雅美*1、丸尾勝彦*1、堀尾 強*2

【脂肪酸リジン塩の特性とその応用】

味の素(株) 中央研究所 ○阿部 寛、中西紀元、三上直子

【新しい高圧ホモジナイザーの検討-パート1-】

(株)ウテナ 八王子研究所 ○清水敏之、瀧下満之、峯尾征次、久保正道

【有色真珠光沢顔料(インフィニットカラー)の量産法と調色技術】

大阪資生堂(株)、*資生堂 基盤技術研究所
○辰広幸哉、中本武司、友岡伸治、塩尻一郎*、木村 朝*

【セミマイクロ高速液体クロマトグラフの医薬部外品薬剤定量への応用】

(株)資生堂 安全性・分析センター
○中村悦子、林 正人、高松 翼、松岡昌弘

【銀フィルターを用いた顕微FT/IRの化粧品への応用】

(株)資生堂 掛川工場 ○堀 宜喜、廣木秀臣

【冬のスキー場と真夏の海浜におけるUV-B領域紫外線の測定と肌色変化】

(株)エフシージー総合研究所 フジテレビ商品研究所 美容研究室
○久留戸真奈美、菅沼 薫、奥田祥子

【界面活性剤の皮膚刺激性評価における代替法研究】

サンスター(株) 安全・分析研究部 ○小谷麻由美、飯村 浩、辰見 寿

【サイトカインを指標にした感作性反応の検討】

鐘紡(株) 化粧品研究所、*北里大学 理学部
○山崎俊介、桑原裕史、柿島 博、寺田英司*

【皮膚と微少循環の血流】

(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所 ○塚田弘行、武田あきら、宇山优男

【角化毛髪の細胞膜複合体構造と毛髪物性】

花王(株) 生物科学研究所 ○大鹿正人、落合龍史、依本直紀、内藤幸雄

【ヒアルロン酸ゲルスフェアの調製とその応用】

(株)資生堂 基盤技術研究所 ○松崎文昭、梁木利男、山口道広

【皮膚表面の不均一性と加齢変化】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○安藤信裕、鈴木淳子、今井博明

■第37回 1995年11月16日 参加者397名 東京商工会議所ホール

【単細胞ゲル電気泳動法(コメットアッセイ)：種々の変異原物質で処理したヒトBリンパ芽球細胞TK6におけるDNA損傷の検出】

(株)資生堂 安全性・分析センター ○小林 浩、杉山千代美、森川良広

【加齢に伴う剥離角質細胞メラニン分布の変化について】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所 ○鈴木淳子、今井博明、安藤信裕

【真皮モデルにおけるUVAによるコラーゲンの架橋と架橋抑制成分の探索】

(株)資生堂 開発研究所, 薬剤開発研究所*

○富永直樹、船津信一郎、*和田元次、*高橋元次

【剥離パターンによる角層評価(第1報) 画像解析による数量化】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○松本雅之、林 照次、新井清一

【老化防止化粧品原料開発 α-ヒドロキシ酸コレステロールの皮膚に与える作用】

(株)ノエビア 滋養中央研究所 ○岡野由利、荒島朋美、大林 恵、岡本存生、矢羽田ゆかり、山村達郎、榊 幸子、正木 仁、伊藤 実

【クロレラ熱水抽出物の線維芽細胞増殖に及ぼす影響】

一丸ファルコス(株) 研究開発部 ○伊藤賢一、堀 道政、長谷部浩平、安藤義隆

【化粧品原料等に用いられるクリーンな試験法】

国立衛生試験所, 北里大薬理学部*, 東京都立衛生研究所**, 日本化粧品工業連合会***
○木嶋敬二、*坂口 洋、内野 正、安藤正典、**鈴木助治、***中村 弘、***西島靖

【CDM試験法による顔料の油脂酸化活性の評価】

(株)コーセー 基礎研究所 ○町野素久、龜山浩一

【新規触覚センサーによる化粧品の評価】

(株)コーセー 基礎研究所, (株)エンプラス 研究所*

○野村利夫、鈴木一弘、鈴木留佳、*梶原 靖

【剥離パターンによる角層評価(第2報) 簡易法の開発とカウンセリングへの応用】

鐘紡(株) 化粧品研究所, 小田原工場*, カネボウ美容研究所**

○上田恵理、松本雅之、新井清一、*栗原英一、**宇治原一成、**高上和則

【自己ラメラ形成能を有するコレステロールエステルとその有用性】

日本精化(株) 研究本部 ○佐藤幹延、長岡晴美、服部信明、奥村昌和

【O/Wエマルション調製へのCAPICOの応用】

ヘンケル白水(株) 東京技術・生産本部 ○道喜角史、戸谷永生

【脂肪酸アミドアミン塩のリン酸剤としての応用】

(株)資生堂 開発研究所 ○稲葉協子、藤沼紀久子、春沢文則、宮沢 清

【乳化型半永久染毛剤の検討】

岩瀬コスファ(株) 開発部 ○出原信幸、吉岡隆嗣、芹澤陽子、松田憲雄

【ヒゲ肌測定システムを用いたエレクトリックシェービングの研究】

松下電工(株) 電器開発研究所 パーソナル商品事業部*

○佐藤宏広、湯浅正治、*竹川 慎信

【日本酒に含まれるα-エチルグルコシドの整肌作用】

鐘紡(株) 化粧品研究所, 生化学研究所*

○堀越俊雄、原武昭憲、池本 毅、*太田裕紀子、*丹野 修、*北村伸夫

【ブルロニック系界面活性剤による香料の可溶化とその放出挙動(2)】

日本大学薬学部, 小川香料(株) 学術広報部*, 東京理科大学理工学部**

○鈴木克誠、斎藤好廣、*堀内哲嗣郎、**徳岡由一、**阿部正彦、佐藤孝俊

【ファンデーションの塗布色の研究(第2報)】

一目的の化粧肌色を与える単色ベース混合比の予測】

(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所 ○金子 治、川口由起子

【生体膜/界面活性剤相互作用に対する白樺エキスの効果について】

ライオン(株) ビューティケア研究所 生物科学センター*

○西田勇一、吉本 恵、野口 睦、石田恵一郎、*平山 豊、*宇田川昭洋

■第38回 1996年6月18日 参加者393名 大阪国際交流センター

【ポリアスパラギン酸塩の特性とその応用】

味の素(株) 中央研究所

○阿部 寛、服部達也、松澤幸代、森 健一、樋口量一、坂本一民

【油/水界面で形成する液晶を利用した新規な乳化法
~両性界面活性剤/高級脂肪酸/水系で形成する液晶~】

(株)資生堂 基礎技術研究所 ○塩島義浩、中間康成、中島英夫、山口道広

【ポリイオンコンプレックスを用いたO/W型乳化物の調製】

(株)資生堂 基礎技術研究所 ○松崎文昭、梁木利男、山口道広

【SPG膜乳化法によるO/Wエマルションの安定化】

サンスター(株) ホームプロダクト(専) 研究開発部、宮崎県工業試験場*

○南條昌史、中島忠夫*

【パール顔料を含むメイクアップ化粧品の光学的解析手法の開発】

花王(株) 化粧品研究所 ○清水桃子、細川 均、鈴木敏幸

【ポリマーコート型強カチオン交換充填剤による水溶性ビタミン類および界面活性剤の分析】

(株)資生堂 基礎技術研究所 ○大久保綾、神田武利、大津 裕

【生化学的手法によるパーマ毛髪損傷部位の解析】

ライオン(株) 研究開発本部 分析センター

○近 亮、中村 晶、平林令彦、竹内啓二

【皮膚刺激感度とTEWLの関係】

(株)ノエビア 滋養中央研究所

○荒島雅樹、奥村秀信、寺井 慎、矢羽田ゆかり、山村達郎、正木 仁、伊藤 実

【アシルアラニン、アシルグリシンの特性とその応用】

味の素(株) 中央研究所

○伊能正浩、佐野啓吾、樋口量一、坂本一民

【高速原子衝撃イオン化質量分析法(FAB-MS)の化粧品分析への利用】

(株)資生堂 安全性・分析センター

○木村朋子、吉田誠一、西谷 宏、高松 翼

【パーソナルコンピュータを用いた乳化化粧品水相中のパラベン濃度の算出システムの構築】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○岡部文市、柿島 博

【ハイドロキシアパタイト被覆タルクの調製法及び化粧品への応用】

ポーラ化成工業(株) 開発研究所 ○鈴木折江、高須賀豊、西村博睦

【曲げ剛性の測定による整髪用ポリマーの機能特性評価】

(株)マンダム 中央研究所

○椿原みさお、脇田奈奈、山口あゆみ、藤原延規

【摩擦感テスターを用いた油性剤の性能評価】

ヘンケル白水(株) 東京技術生産本部 ○正木功一、戸谷永生

【肌トラブルを未然に防ぐ洗顔法について】

ポーラ化成工業(株) 開発研究所 ○高橋きよみ、村松宣江

【ヒポタウリンの一重項酸素消去活性】

(株)資生堂 薬剤開発研究所 ○河野善行、山下豊信、片桐千華、高橋元次

【セレブロシドの表皮に対する作用】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○内田良一、原真理子、原武昭憲

■第39回 1996年11月15日 参加者387名 東京商工会議所ホール

【肌色と似合うリップカラーの色彩調和に関する研究】

ポーラ化成工業(株) 基礎技術研究所 ○平山賢哉、山本美恵子、山崎和広、木村知史

【画像を用いたファンデーション塗布膜のカバー力測定】

花王(株) 化粧品研究所 ○小島伸俊、河合通雄、南 孝英

【S-S架橋酵素Sulphydryl Oxidase活性亢進による毛質改善の研究】

ポーラ化成工業(株) 横浜研究所、*中央研究所 ○前田哲夫、*黒田秀夫、赤羽賢一

【毛髪物性を統一的に理解できる構造モデル】

花王(株) 化粧品研究所 ○長瀬 忍、大鹿正人、上田晋也、佐藤直紀、辻井 薫

【新規カチオン性ポリマーの開発とその応用】

陶資生堂 第2開発研究所、*基礎技術研究所、**久喜工場、***大阪有機化学工業(株) 研究部

○川副智行、波辺智子、神戸哲也、*難波富幸、植村雅明、*田村宇平、**鳥居健二、***奥田尚広、***松本純一、***内山雄二郎

【粉体用分散剤としてのポリグリセリン脂肪酸エステル】

日本サーファクタント工業(株) コスモス ○中村順一、高橋和彦、村田友次

【転相温度乳化法に関する研究】

ヘンケルジャパン(株) ○道喜角史、戸谷永生

【長鎖分岐脂肪酸から誘導される第4級アンモニウム塩の毛髪ダメージ抑制効果】

日本精化(株) 研究本部 ○福岡澄代、森 千晶、服部 信明、奥村昌和

【シラカバ樹皮抽出物の抗菌活性】 (株)ノエビア 滋賀中央研究所

○関 泰三、森 秀司、林 弘志、山本泰之、正木 仁、伊藤 実

【ゴニオスペクトルフォトメーターの開発 -ファンデーションの評価への応用-】

千葉大学 環境リモートセンシング研究センター、千葉大学工学部、

鐘紡(株) 化粧品研究所

○三島健一、池田 卓、三輪卓司、*大沼一彦、**白井 俊博

【化粧品原料等に用いられるクリーンな試験法(Ⅱ)】

日本医薬品添加剤協会、*北里大学理学部、**東京都立衛生研究所、

国立衛生試験所 *日本化粧品工業連合会

○木嶋敬二、*坂口 洋、**伊藤弘一、**中村 弘、***内野 正、

徳永裕司、安藤正典、****西島 靖

【配糖体のアルコール刺激緩和作用について】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○桑原裕史、島村公雄、中津川弘子、池本 毅

【健常人の不眠傾向に対する香りの影響】

(株)資生堂 第1開発研究所、*三重大学医学部

○庄司 健、菊池晶夫、中村祥二、*小森照久

【カチオン界面活性剤-高級アルコール-シリコン油-水系超微細エマルジョンの調製と化粧品への応用】

(株)資生堂 基礎技術研究所、*第2開発研究所

○岡本 亨、安斎伸一、中島英夫、*兵頭美穂、*神戸哲也、*植村雅明、*田村宇平

【UV-Aによる皮膚内抗酸化酵素の変動】

(株)コーセー 基礎研究所 ○滝貞幹正、浅井真理子、荒金久美

【ATR-FTIRによる皮脂組成の簡易分析法】

ポーラ化成工業(株) 安全性・分析センター

○見城 勝、大倉さゆり、百田 等、根岸修治

【逆イオントフォーレーシスに関する研究】

東京電機大学、*日本医薬添加剤協会、**日本油料検定協会、

***東京大学生産技術研究所

○高井信治、*木嶋敬二、**高橋重幸、**鹿間達雄、***高橋千佳子

【環境対応材料の化粧品容器への応用】

(株)資生堂 第1開発研究所、第2開発研究所 ○鳥居品仁、藤浪かおり、佐藤達夫、山口 賢

■第40回 1997年6月17日 参加者382名 大阪国際交流センター

【化粧品容器の変形原因とその対策】

ポーラ化成工業(株) 安全性・分析センター、購買部*、開発研究所**

○宮前裕太、金子智佳子、相羽智晴*、神保和子**、岡谷吉雄

【ホスファチジルイノシトールとホスファチジルエタノールアミンの含有量を高めた水素添加および水酸化レシチンの特性】

日本サーファクタント工業(株) コスモス ○高橋和彦、村田友次、田川正人

【長鎖アルキルリン酸金属塩の物性とパウダー化粧品への応用】

花王(株) 化粧品研究所、素材プロセス研究所*

○榎本明生、黒谷成幸、真砂賢次*、堀田 肇、伊藤裕司、鈴木敏幸

【新規極性油剤を活用した高機能クレンジング料の開発】

ポーラ化成工業(株) 開発研究所 ○酒井裕二、橋本文章

【アルキル変性カルボキシビニルポリマーを用いたO/W乳化物のスキンケア製品への応用】

(株)資生堂 基礎技術研究所、第1開発研究所*

○渡辺 啓、春沢文則、鹿子木宏之*、伊藤建三*

【羅布麻によるベントバルビタール投与ラットの睡眠延長】

日本大学薬学部生化学、小川香料(株)*

○大和雅之、高橋優子、新野かおり、目鳥幸一、高橋周七、堀内哲嗣郎*

【頭のニオイ成分の生成を抑制する香料】

ポーラ化成工業(株) 開発研究所 ○山本 宏、下里 功、岡田正紀

【¹³C-NMR及びHPLC-保持指標による化粧品の自動簡易分析システムの開発】

(株)資生堂 安全性・分析センター

○白石美紀、神田賢治、奥村達也、西谷 宏、高松 翼

【アシルグルタミン酸フィトステリルエステルの毛髪に対する有用性】

味の素(株) 中央研究所 ○小山匡子、樋口量一、坂本一民

【コガネバナ(Scutellaria baicalensis) エキスの育毛効果について-ヒト毛成長の定量的評価-】

サンスター(株) ホームプロダクト事業本部研究開発部

○松見理恵、林 直子、福増章夫、岡本好弘

【低周波電気刺激による目尻のシワの改善効果】

松下電工(株) 電器開発研究所、パーソナル商品事業部*

○松村祐子、佐藤安広、三原 泉、岡本豊勝*、細川 慎*、浅川広次*、暖水須美子*

【毛髪物性を統一的に理解できる構造モデルⅡ -力学物性と浸透挙動-】

花王(株) 化粧品研究所 ○坂井雅彦、長瀬 忍、佐藤直紀、辻井 薫

【加齢にともなう肌の物理特性変化とくすみの関連】

(株)資生堂 ビューティーサイエンス研究所

○金子 治、川口由起子、石川好江、稲垣和正

【光ファイバーセンサに関する研究】

東京電機大学理工、日本医薬品添加物協会*、帝京大学医学部**、日本油料検定協会***

○高井信治、木嶋敬二*、高橋 久**、佐久間一郎、福井康裕、高橋重幸***、鹿間達雄***

【UVAによる紫外線防御剤のin vitro評価法に関する研究】

国立衛生試験所、北里大学衛生学部* ○徳永裕司、小笹知彦*、内野 正、安藤正典

【メラニン生成に対するコウジ酸及び油性甘草エキスの併用効果】

(株)コーセー 基礎研究所

○星野 拓、成 英次、小出千春、荒金久美

【育毛剤の成長期延長/退行期抑制作用の評価について】

鐘紡(株) 化粧品研究所 ○濱田和人

【毛乳頭細胞へのボタンビ抽出物の効果】

(株)資生堂 薬剤開発研究所、ライフサイエンス研究所*

○石野章博、真柄綱夫、武岡永里子、鈴木 順*、荒井孝之、辻 善春、田島正裕

【皮膚角質層セラチン蛋白の状態と物性】

花王(株) 化粧品研究所 ○川田裕三、山崎誠司

【ポリオール系保湿剤の角質浸透と皮膚保湿】

(株)資生堂 基礎技術研究所 ○岡本 亨、中島英夫

日本化粧品技術者会規約

第一章 総則

第1条 (名称)

本会は、日本化粧品技術者会(The Society of Cosmetic Chemists of Japan: 略称 SCCJ)と称する。

第2条 (構成)

本会は、東京化粧品技術者会(Tokyo Chapter of the Society of Cosmetic Chemists)及び大阪化粧品技術者協会(Osaka Chapter of the Society of Cosmetic Chemists)で構成する。

第3条 (事務局)

- 1)本会の事務局は、第16条に定める運営委員会の指定する所に置く。
- 2)事務局は、本会の事業を円滑に推進するための業務を行う。
- 3)事務局は、次の資料を保管する。
 - (1)会員名簿
 - (2)事業・諸会議記録
 - (3)会計記録
 - (4)その他の関係資料

第4条 (目的)

本会は、化粧品及び関連の科学技術の進歩向上に貢献すると共に会員相互の交流と啓発を図る為の事業を行い、内外化粧品産業の発展に寄与することを目的とする。

第5条 (事業)

本会は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

- 1)国内においては
 - (1)化粧品科学に関する研究討論会・講演会・セミナー・見学会等の開催
 - (2)会誌の発行
 - (3)内外化粧品関連情報、会員相互の交流助成に必要な情報の提供
 - (4)関連諸団体との連携・協力による事業
 - (5)その他本会の目的に沿うと考えられる事業
- 2)国際的には
 - (1)国際化粧品技術者会連盟(International Federation of Societies of Cosmetic Chemists: 略称IFSCC)の事業への参画、協力
 - (2)アジア地区化粧品技術者会(The Asian Societies of Cosmetic Scientists: 略称 ASCS)の事業への参画、協力
 - (3)その他本会の目的に沿うと考えられる国際協力

第二章 会員

第6条 (会員の構成)

本会の会員は、正会員、購読会員とし、別に名誉会員を置くことが出来る。

第7条 (会員の資格)

- 1)正会員
東京化粧品技術者会及び大阪化粧品技術者協会の会員が自動的に本会の正会員として登録され、同時にIFSCCの会員となる。
正会員の資格は次の通りとする。
 - (1)理科系の大学、大学院を卒業した者で、
 - ①化粧品の研究開発、生産技術、製造、販売等に携わる者
 - ②化粧品原料、香料、材料、製造機器等の研究開発、生産技術、製造、販売等に携わる者
 - ③化粧品関連の科学・技術の研究者、学識経験者
 - (2)前項以外のもので東京化粧品技術者会又は大阪化粧品技術者協会が会員として認めた者
- 2)購読会員
本会会誌の定期購読を希望する者は、正会員の推薦を受け購読会員として登録される。購読会員の運用については、別に定める購読会員制度運用規定による。
- 3)名誉会員
東京化粧品技術者会又は大阪化粧品技術者協会が推薦し運営委員会が認めた者を名誉会員とする。

第8条 (会員の権利)

- 1)正会員は、本会が行うすべての事業及び行事に参加する権利を有し、総会における議決権を有する。
- 2)購読会員は、購読会員制度運用規定に定める権利を有するが、総会への出席は出来ず、IFSCC会員として登録されない。
- 3)名誉会員は、正会員と同等の権利を有する。但し総会における議決権を有しない。

第9条 (入退会)

- 1)東京化粧品技術者会及び大阪化粧品技術者協会に入会した者は、自動的に本会の正会員となり、同時にIFSCCの会員となる。
- 2)東京化粧品技術者会又は大阪化粧品技術者協会を退会

した者は、自動的に本会正会員及びIFSCC会員の資格を失うものとする。

3)購読会員の入退会については、購読会員制度運用規定に定めるところによる。

4)正会員の入退会は、総会の議事録に公示する。

第三章 役員

第10条 (役員)

1)本会に次の役員をおく。

会長	1名
副会長	2名
運営委員	若干名

2)運営委員の中より会計委員2名を選任する。

3)運営委員の中より監査委員2名を選任する。

第11条 (役員の仕事)

1)会長は本会を代表して会を運営し、副会長は会長を補佐すると共に会長に事故のある時は会長職務を代行する。

2)会計委員は会計全般を担当する。運営委員は会の運営に関する諸事項を審議決定する。

3)監査委員は本会の資産管理及び会計の監査を行う。

第12条 (役員を選任及び任期)

1)役員は東京化粧品技術者会及び大阪化粧品技術者協会が推薦し、総会の承認を経て選任するものとする。

2)役員の仕事は1年とする。但し再選を妨げない。

第13条 (名誉会長)

本会に、総会の承認を経て、名誉会長を置くことができる。

第14条 (常任顧問)

本会に必要なに応じ常任顧問をおく。常任顧問は会長の推薦を受け、総会の承認を経て選任される。

常任顧問は会長の求めに応じ、当会の事業計画推進のための助言を与える。任期は1年とする。但し、必要に応じ、再任を妨げない。

第四章 会議

第15条 (会議)

本会の事業を推進するため、総会及び運営委員会を設ける。

第16条 (総会)

1)定時総会は、毎年1回期初に会長が招集する。会長は、必要と認められた時、運営委員会に諮った上、臨時総会を招

集することが出来る。

2)総会は、委任状を含め会員の過半数の出席をもって成立する。

3)総会の議決は出席した会員の過半数をもって決する。

4)総会に付議し承認を必要とする事項は次の通りとする。

- (1)役員を選任
- (2)規約の制定又は改廃
- (3)事業報告及び決算並びに会計監査報告
- (4)事業計画及び予算案
- (5)その他本会運営上の重要事項

5)総会に報告すべき事項は次の通りとする。

- (1)国際化粧品技術者会連盟(IFSCC)の活動報告
- (2)会員の入退会

第17条 (運営委員会)

1)運営委員会は、必要に応じ、会長が招集する。

2)運営委員会は、本会の事業計画に参画し、次の事項を審議決定して、会の円滑な運営を図る。

- (1)総会への付議事項
- (2)新規事業計画及び関連事項
- (3)各委員会の提案事項
- (4)その他会の運営、活動に関する会長の諮問事項

第18条 (委員会)

本会の事業を推進するため、運営委員会の下部機関として次の委員会を置く。

- (1)企画委員会
- (2)学術委員会
- (3)国際委員会
- (4)セミナー委員会
- (5)優秀論文選考委員会

第19条 (企画委員会)

企画委員会は、本会の事業推進に当たり、各委員会間の連絡調整を行うと共に、次の事項について検討、企画立案、又は答申することを任務とする。

- (1)本会の事業、組織等の将来計画
- (2)本会の新規事業
- (3)本会の事業に関する会長の諮問事項
- (4)その他新たな問題への対応策

第20条 (学術委員会)

学術委員会の主たる任務は次のとおりである。

- 1)研究討論会の計画、開催、運営。
- 2)当会発行のジャーナルの編集、研究討論会の開催、会誌の編集、発行等の業務。

3)その他学術・技術分野における事業を推進し、本会の学術面の向上を図るための活動。

第21条 (国際委員会)

国際委員会の主たる任務は次のとおりである。

- 1)国際化粧品技術者会連盟への参画と協力のための諸活動。
- 2)アジア地区化粧品技術者会の研究発表会等の諸活動への参画と協力のための諸活動。
- 3)その他国際協力の要請に対する対応策の立案、実施。

第22条 (セミナー委員会)

セミナー委員会は、化粧品科学の教育セミナーを企画、実施すると共に、化粧品科学の教育・普及の観点からの新事業の企画、検討。

第23条 (優秀論文選考委員会)

優秀論文選考委員会は、本会が2年毎に行う優秀論文表彰に当たり、本会会誌に掲載された論文中より選考を行い、表彰候補論文を運営委員会に提案する。

第24条 (委員の選任、任期)

委員の選任及び任期は細則に定める。

第25条 (小委員会)

各委員会は、必要ある時、それぞれの下に目的別の小委員会を設置することができる。

第五章 会 計

第26条 (経費)

本会の経費は、会費及び協賛費等による。

第27条 (会計年度)

本会の会計年度は、毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

第28条 (資産・収支管理)

本会の資産管理、収支管理は会計委員が行い、運営委員会に報告する。

第29条 (予算、決算)

- 1)本会の予算は、会計委員が作成し、運営委員会の議を経て総会に提出し、承認を得なければならない。
- 2)本会の決算は会計委員が作成し、会計監査委員の監査を受けたのち、運営委員会において確認し、総会にて承認を得なければならない。

第六章 付 則

第30条 (規約の改廃)

本規約の改廃は、運営委員会の議を経て、総会に提案し承認を得るものとする。

(付則)

本規約は1996年5月10日より施行する。

(規約改定経過)

制定 1961年(昭和36年)4月1日

一部改定 1968年(昭和43年)7月13日(総会)

第1条名称改定 1976年(昭和51年)5月14日(総会)

第11条一部改定 1978年(昭和53年)5月19日(総会)

改定 1993年(平成5年)5月14日(総会)

国際委員会の設置 1995年(平成7年)5月12日(総会)

による改定

常任顧問の設置 1996年(平成8年)5月10日(総会)

(関連諸規定)

日本化粧品技術者会規約細則

購読会員制度運用規定

優秀論文表彰規定

あとがき

1961年に日本化粧品技術者連合会が結成され、1976年に日本化粧品技術者会に名称変更されて現在にいたっているこの会の前身は、東西化粧品技術者連合会である。さらにその前は、東西技術者聯合連絡会であった。

その母体は1947年創立の東京化粧品技術者会と、1949年創立の近畿化粧品技術者会（現大阪化粧品技術者協会）である。1969年刊「大阪化粧品技術者協会二十年の歩み」と、1972年刊「東京化粧品技術者会25周年記念誌」に草創期の記録がある。業界の現実的問題解決のために技術者が集い、品質問題法規制から税務問題対策までこなしている。技術者の悲哀・鬱憤の晴らし場所としての素朴な議論・親睦の場が、やがて技術の研鑽の場となって現在にいたっている。

21世紀へのメッセージをカラーグラビアでみごとに視覚化してくれたのはフジテレビのスタッフの方々である。化粧品技術を壮大な宇宙の舞台に見立てて、幕だて編集とした。

第一幕は心理・文化の領域から化粧品を考える糸口を提示した。化粧品の有用性評価についても人文科学と自然科学の接点領域の問題の提言を試みた。

第二幕の科学・技術の領域では21世紀へのメッセージを、今を記憶にとどめるタイムカプセルであるにとらえた。十編の自然科学論文を選んで転載をお願いし、快諾を得た。さらに、それぞれの先生方には解説をつけていただいた。この編集構想は岡本幹事に負うところが大きであった。希有なことと感謝している。化粧品関連法規についても岡本幹事にまとめていただいた。

SCCJ 50年のあゆみは先輩諸氏の努力に感謝しながら、全体像をまとめたものである。これはもっぱら事務局の矢野さんにおまかせの成果である。

20世紀科学の最先端の先隣にこころの時代が待っていた。サイエンスとアートが共振して、新しい化粧品技術の世界が拡がり、美と健康の産業に寄与しつづける夢を託して編集した。

ご協力いただいた関係各位に深くお礼申し上げます。

(能崎 章輔)

記念誌編纂委員会 (50音順)

浅越 亨 五十嵐 淳一 上田 征枝 岡本 暉公彦 檜山 典生 黒田 能子
小暮 つた枝 菅沼 薫 染谷 太一 永島 信次 能崎 章輔 堀内 哲嗣郎
松田 憲雄 宮下 忠芳 渡邊 英明

1997年12月17日発行

化粧品技術者会発足50周年記念誌

21世紀へのメッセージ ー新しい価値の創造ー

(非売品)

発行人 尾澤 達也

発行 日本化粧品技術者会

東京都品川区西五反田3-9-1

資生堂五反田ビル5階 (株)資生堂内

TEL 03-3490-6087

FAX 03-3490-6950

企画・制作 (株)エフシージー総合研究所(フジテレビ商品研究所)

印刷 (株)じんのう

不許複製

日本化粧品技術者会

THE SOCIETY OF COSMETIC CHEMISTS OF JAPAN

〒141 東京都品川区西五反田3-9-1 資生堂五反田ビル5F TEL03-3490-6087
3-9-1 NISHI-GOTANDA, SHINAGAWA-KU, TOKYO, 141 JAPAN