

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：33302

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04202

研究課題名（和文）閉じ込め構造圧電装荷デバイスによるレーザー誘起強力弾性表面波発生と皮内投与への挑戦

研究課題名（英文）Generation of laser-induced strong surface acoustic wave by piezoelectric-loaded device with a confined structure in challenges for transdermal administration

研究代表者

會澤 康治（Aizawa, Koji）

金沢工業大学・工学部・教授

研究者番号：40222450

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、経皮薬剤の透過を促進する強力な弾性表面波の発生と人工皮膚表面への高効率な物質導入を可能にするデバイスの開発を目的に実施した。具体的には、パルスレーザーを使って強力な弾性表面波を発生させる方法を検討する中で球殻上のパルスレーザー誘起Lamb波を人工皮膚表面へ結合させることを提案した。特に球殻上に発生したLamb波の強度増加にはレーザー照射部に黒色ゴムを貼り付けた球殻の利用が効果的であることを実験的に明らかにした。また人工皮膚を介して圧電膜を装荷した生体ファントムを用いて測定したLamb波強度は経皮薬剤導入を行うに十分な強度であることを確かめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経皮薬剤導入でこれまで検討された手法のほとんどが皮膚の穿孔を伴う侵襲的な皮下投与であった。本研究では皮膚に瞬間圧力を加えるとその物質透過性が一時的に促進することに注目し、皮膚表面に音響エネルギーを集中させることを考えた。本研究は皮膚の穿孔なしに低侵襲で薬剤を皮内に導入・留める新たな皮内投与方法の開発につながる点で社会的な意義がある。本研究では皮膚表面に音響エネルギーを集中させる方法としてレーザー誘起Lamb波の利用を提案し、その発生と人工皮膚への音響結合を実験的に評価した成果は新たな知見を与えており学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）： The purpose of this study was to develop a device that can generate strong surface acoustic waves that promote permeation of transdermal drugs and highly efficient introduction of substances to the artificial skin surface. Specifically, we proposed the coupling of pulsed laser-induced Lamb waves on a spherical shell to the artificial skin surface while investigating methods of generating strong surface acoustic waves using a pulsed laser. In particular, we experimentally demonstrated that the use of a spherical shell with a black rubber attached to the laser irradiation area is effective in increasing the intensity of the Lamb waves generated on the spherical shell. The Lamb wave intensity measured using a biological phantom with a piezoelectric membrane loaded through an artificial skin was found to be strong enough for transdermal drug delivery.

研究分野：電子デバイス、波動応用デバイス、電気電子材料工学

キーワード：パルスレーザー 弾性表面波 Lamb波 圧電体 人工皮膚

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

皮膚を介した薬剤の投与は、皮膚近傍（表皮や真皮）へ薬剤を導入する「皮内投与」と、皮膚を通して薬剤を循環器系に導入する「皮下投与」とに分けられる。皮膚表面には角層と呼ばれる薬剤の吸収を妨げるバリアがある。そのため吸収速度が遅い、薬剤吸収量のばらつき、高分子量剤の吸収が困難などの問題が生じる。これら問題の解決策として、古くは針を刺すなど皮膚を穿孔して薬剤を導入する方法が行われている。また皮膚表面やその近傍に外部エネルギーを加えて薬剤吸収を促進する研究も多く行われており、その多くは皮膚の穿孔を伴う皮下投与を目的としている。一方、皮内投与に関しては、脂質性の低分子剤を皮膚表面に塗布し拡散現象を利用して導入する従来方法以外の学術的な検討はあまりされていない。

薬剤の経皮吸収経路には、角質実質を通る経路と汗腺などの付属器官を通る経路とに分類され、薬剤の多くは角質細胞間の脂質層を通るとされている。角質実質経路を使う皮内投与において、従来方法では低分子量かつ脂質性の薬剤に対してのみ効果が認められ、そのため適用範囲も限られている。こうした角質や表皮の物質透過性を皮膚の穿孔なしに促進させる技術が確立できれば、従来困難とされていた薬剤の性質に依存しない高分子量剤の皮内投与が実現できる。

前述したように、外部の物理エネルギー印加による物質透過性の促進に注目すれば、そのほとんどが皮膚の穿孔を伴う。そのため水溶性薬剤や高分子量剤の皮下投与には有効であるが、皮膚を穿孔する点で侵襲的である。皮内投与に目を向けると、皮膚の穿孔なしに低侵襲で薬剤を皮内に導入・留める必要があるが、これに外部エネルギーを利用する研究はイオントフォレシス (iontophoresis)法以外に見当たらない。

2. 研究の目的

Iontophoresis 法は皮膚に直接接触させた二つの電極間に電圧を印加する方法で、高分子やナノ粒子の導入が確認されている。しかし原理上、イオン化していない薬剤には効果がない[1, 2]。薬剤の経皮吸収経路の多くが角質の細胞間脂質層であることを考えると、外部力学的エネルギーを皮膚表面（角質層と表皮を含む）から深さ約 100 μm の領域に集中できれば、細胞間脂質層の結合力変化によって物質透過の促進が期待できる。本研究では、皮膚表面近傍に力学的エネルギーを集中させるために弾性表面波に着目した。

弾性表面波は、物体表面の深さが 1 波長以下の領域にエネルギーが集中した状態で表面に沿って伝播する超音波の一種であり、圧電体上の弾性表面波はマイクロ波帯の信号処理デバイスに使われている。本研究は、薬剤透過を促進できる強力な弾性表面波の発生と人工皮膚表面への高効率な物質導入を可能にするデバイスの開発を目的とする。また最終目標として、ヒト皮膚表面への強力弾性表面波印加による低侵襲かつ高効率での薬剤の皮内投与に挑戦する。

超音波は超音波探触子を皮膚に直接密着させることで体内に容易に導入できる。一方、皮膚表面に対する弾性表面波誘起と応用に関する研究報告はわずかである。Li らは皮膚表面に集束レーザーを照射し発生させた弾性表面波によって皮膚の機械的特性を調べている[3]。この方法では皮膚表面がダメージを受ける閾値エネルギー (0.2 J/cm^2) 以下で行うが、皮膚表面の物質透過性を変える能力に乏しい。この方法で強力な弾性表面波を発生させようとするれば、皮膚表面にレーザー照射による大きな損傷を与えることになる。このように皮膚への弾性表面波誘起は、これまで皮膚の機械的性質や疾病の有無を調べることに力が注がれ、本研究のように強力な弾性表面波により皮膚の物質透過性を制御して、薬剤の皮内投与への適用を目指す研究はなかった。

強力な弾性表面波の誘起は、レーザーアブレーションを伴う強力なパルスレーザー照射によって実現できる。特にアブレーションプラズマの閉じ込め構造を使うと発生する弾性波の強度を 10 倍程度高めることができる。このように発生させた弾性波には、バルク波と表面に水平方向に振動し表面に沿って伝搬するレイリー型弾性表面波がある。このレイリー型弾性表面波は圧電性媒質を使うと表面への集中度が増加する。そこで圧電膜を表面に持つ閉じ込め構造にパルスレーザーを照射して発生させた強力弾性表面波を圧電膜表面に沿って伝搬させ、それを皮膚表面で結合させれば皮膚表面に損傷を与えることなく、強力な弾性表面波エネルギーを皮膚表面付近に集中できると考えた。このアイデアは、応募者が調べた限り、他に報告がなく独創的である。

3. 研究の方法

本研究では、

- ① 弾性表面波発生に有効なプラズマ閉じ込め構造
- ② パルスレーザーを照射したときに発生・伝搬する弾性表面波の特性
- ③ 表面を伝搬する弾性表面波の皮膚表面への結合方法

などを明らかにする。

令和 3 年度は①～③を実施するためのリングレーザー光学系および弾性表面波検出系の構築を

優先する。

令和4年度は、令和3年度に構築するレーザ光学系および弾性表面波検出系を使って、弾性表面波発生に有効なプラズマ閉じ込め構造およびパルスレーザを照射したときに表面に発生・伝搬する弾性表面波の特性などについて重点的に調べる。

令和5年度は、前年度までに構築したレーザ光学系および弾性表面波検出系を使いパルスレーザ誘起弾性表面波の生体ファントム表面への結合方法について検討する。

参考文献

- [1] S. Reinauer et al., British Journal of Dermatology, 129, pp. 166-169 (1993).
- [2] H. G. Richard et al., Journal of Controlled Release, 64, pp. 129-132 (2000).
- [3] C. Li et al., Biomedical Optics Express, 5, pp. 1403-1418 (2014).

4. 研究成果

令和3年度に構築したリングパターン光学系は、1枚の平凸レンズ (Sigma, SLB-25-4100PM) と1枚のアキシコンレンズ (Thorlabs, AX2510-A) からなり、直径10mmのレーザ光を外径10mm、幅0.14mmのリング状に変換できる (図1)。なおリング幅は平凸レンズをレーザ装置側に移動することで幅0.7mm程度まで変えることができ、リング外径はアキシコンレンズの調整により可能となっている。これにより弾性表面波の増強実験実施が可能となった。また既設の三軸移動ステージ上に新たに購入した回転ステージと高感度検出器 (ジャパンプローブ社製エアプローブ、フラットタイプ、HAR 0.6K14×20N) を設置することで、試験体表面に対する検出角度を0度~45度程度まで可変できる弾性表面波検出系を構築した (図2)。さらにこの高感度検出器を用いることで、ピーク強度20 Pa程度のレーザ誘起空中超音波をアンプなしでも十分な感度で検出できることを確かめた。

令和4年度は前年度に構築したレーザ光学系および弾性表面波検出系を使って、弾性表面波発生に有効なプラズマ閉じ込め構造および弾性表面波の特性などについて調べた。黒色ゴム円板面に垂直方向にパルスレーザを単発照射した際の弾性表面波を図2の高感度検出器を使って測定した。115 mJのパルスレーザを照射したときの検出信号波形を図3に示す。照射後70 μs付近に表面波の信号を確認したが、100 μs以降に出現する空中音波強度よりかなり小さかった。

板状試料では発生する表面波強度は小さく、リングパターン照射系では人工皮膚表面への表面波の結合方法に課題が残った。そのため、パルスレーザを球殻に照射して発生させたLamb波を人工皮膚表面に結合させるといった当初の計画に無い新しいアイデアを創出した。これはレーザ照射によって球体に発生させたLamb波がレーザ照射点とは反対側の1点に集中させることで強め合うことを利用している。黒色プロピレン製球殻にパルスレーザ (115 mJ) を単発照射したときの検出信号波形を図4に示す。照射後70 μs付近に表面波信号はそれ以降に出現する空中音波強度より大きかった。この結果を踏まえて、球殻へのパルスレーザ照射によるLamb波発生と評価を詳しく行った。

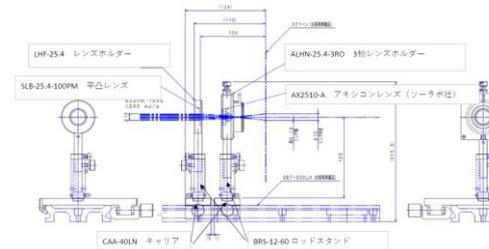


図1 構築したリングパターン光学系

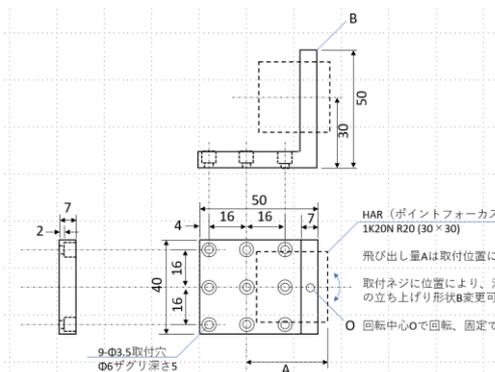


図2 回転ステージ上に設置した高感度検出器ホルダの設計図

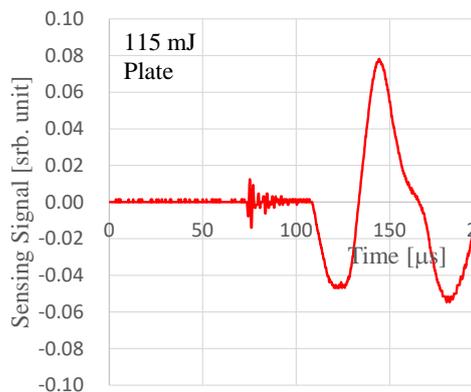


図3 平板にパルスレーザ(115 mJ)を単発照射した際の検出波形

実験では、Nd:YAG レーザ (Spectra-Physics, LAB-130-10) の第 2 高調波 (波長 532nm、最大パルスエネルギー約 100 mJ) を黒色ポリプロピレン製球殻 (直径 40mm) に照射する。照射エネルギー強度はビームライン上のビームサンプラ (Sigma, BS4-30C03-10-550) で分岐させたレーザ光強度をエネルギー検出器 (Gentec, QE25LP-S-MB-QED-D0) で測定し、この測定値に検量線で求めた換算係数を掛け算して見積もった。ターゲット上には熱弾性もしくはアブレーションによって発生したレーザ誘起 Lamb 波が球殻上を伝搬する。Lamb 波の強度は、レーザ照射点の反対側にエアプローブ (Japan Probe, 0.6K14×20N-RX) をターゲット表面から 2 mm 離れた位置に設置し空中に漏洩した音波強度を検出する。エアプローブの信号はチャージアンプ (FEMTO, HQA-15M-10T) で増幅しオシロスコープ (Iwatsu, DS-5654A) で読み取り、波形データからプラス・マイナスピーク値、正・負パルス幅などを記録した (図 5)。

波形データの周波数スペクトルとレーザエネルギーの関係性を明らかにするため、図 6 に示す測定信号をフーリエ変換して求めた周波数スペクトルを 3 つの周波数帯 (① 0~2 kHz, ② 2 kHz~20 kHz, ③ 20 kHz~) に分割し各領域での最大値を評価した。結果として、周波数帯が 0~2 kHz での最大値はレーザエネルギーに依存しないが、周波数帯が 2 kHz~20 kHz, と 20 kHz~における最大値はレーザエネルギー依存性があった。この結果は照射エネルギー密度が異なっても同じ傾向であった。このことからレーザ誘起 Lamb 波の周波数成分は 2 kHz 以上にあることが分かった。さらに球体に接着した黒色ゴム (FKM) にパルスレーザを照射することで安定した Lamb 波の発生を確認した。しかしながら球殻上の Lamb 波の解析と応用を考えた場合、解析の妨げとなる空中音波の遮断と Lamb 波強度の増大が必要であった。

本研究では、空中音波の遮断と Lamb 波強度の増大を実現する手段として、球殻をレーザ照射部も含めて純水中に固定する実験構成を考えた。レーザ照射部を水浸することでレーザプラズマの閉じ込めも起こるので Lamb 波強度の増大が期待できる。図 7 に実験の構成図を示す。球殻は集光レンズが付いた黒アルマイト処理した容器に取り付けたネジで 4 か所を押さえて固定する。漏洩 Lamb 波の検出はレーザ照射点の反対側に球殻表面から 2 mm 離れた位置にエアプローブを設置して検出した。レーザ照射点が水浸する十分な量の純水を容器内に注入し、レンズを通してパルスレーザを照射すると空中音波は純水によって遮断され、Lamb 波が球殻表面に沿って伝搬する。

令和 5 年度は、黒色ポリプロピレン製の球殻 (直径 40mm) をレーザ照射部も含めて純水中に固定する専用実験ホルダを用いて、Nd:YAG レーザの第 2 高調波 (波長 532nm、最大パルスエネルギー約 100 mJ) をホルダに取り付けたレンズを通して球殻上に照射した。昨年度の研究成果から Lamb 波強度の安定化のために黒色ゴム膜を貼り付けた球殻も用意する。さらに厚さ 0.2 mm の圧電膜 (ポリフッ化ビニリデン) を装荷した生体ファントム (シリコンゴム) を用意し、圧電膜は人工皮膚を介して球殻上のレーザ照射点とは反対側の球殻表面に超音波ゲルを介して接触させた。

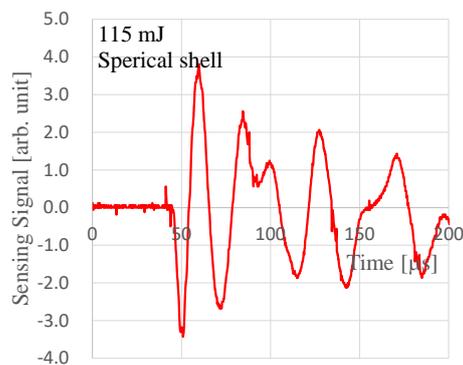


図 4 球殻にパルスレーザ (115 mJ) を単発照射した際の検出波形

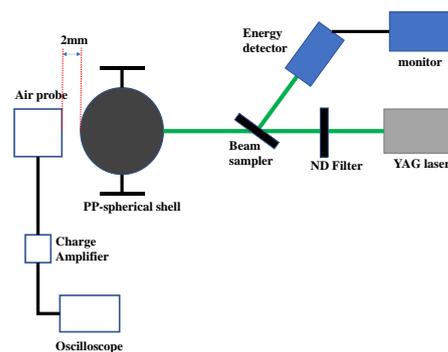


図 5 レーザ光学系と球殻状のレーザ誘起 Lamb 波の測定系

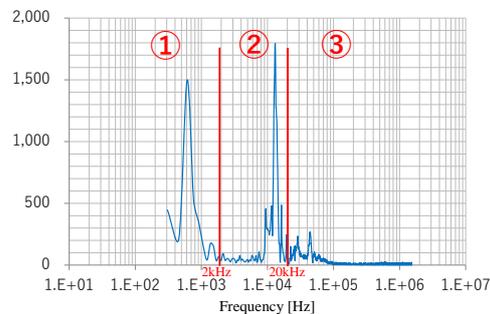


図 6 測定信号の周波数スペクトル

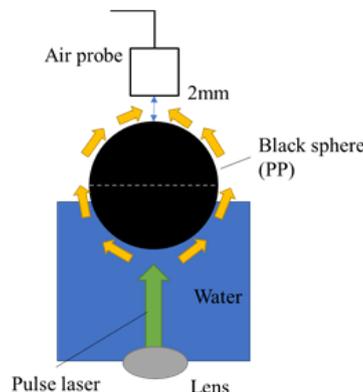


図 7 球殻をレーザ照射部も含めて純水中に固定する実験構成

こうすることで、球殻上に発生したレーザ誘起 Lamb 波を生体ファントムと音響結合させた。この際の弾性波強度はポリフッ化ビニリデンの圧電効果で発生した電圧で評価した (図 8)。

ホルダに注入する純水量を変えて測定した信号波形はレーザ照射から 1 ms 以内で最大値を示した。この最大値は水量が 12.5 mL から 17.5 mL の間で空中音波の抑制によって急激に減少した。厚さ 0.5 mm の黒色ゴムを貼り付けた球殻にレーザエネルギー 102 mJ のパルスレーザを単発照射した際に発生する圧電信号波形を測定し最大値を求めた。さらにこの圧電信号波形を wavelet 変換し Lamb 波成分を含む 7 kHz~20 kHz の周波数帯をフィルタリングした後に逆 wavelet 変換した波形の最大値を求めた (図 9)。結果として、厚さ 0.5 mm の黒色ゴムを貼り付けた球殻上に発生した Lamb 波の強度が黒色ゴムを貼り付けない球殻上に発生させた Lamb 波より 2 倍程度高いことを確認した。他研究機関では経皮薬剤導入を可能とするレーザ誘起応力波素子が報告されている。本研究ではこれと同じ構造を作製し、人工皮膚を介して圧電膜を装荷した生体ファントムで応力波強度を測定した。その結果、パルスレーザを照射して発生した応力波による圧電信号波形の最大値は、本研究で提案した球殻上のレーザ誘起 Lamb 波で観測した圧電信号の最大値とほぼ同じであった。

本研究では、パルスレーザを使って強力な弾性表面波として球殻上のパルスレーザ誘起 Lamb 波を発生させ、それを人工皮膚表面へ結合させることに成功した。本研究の成果は経皮薬剤の透過促進とそのデバイス開発につながる成果と考えている。本研究では蛍光物質を生体ファントムとポリフッ化ビニリデン間に挿入し弾性波印加によって生体ファントム表面から蛍光物質の導入を試みる実験も継続して行う。

本研究で創出した球殻上のパルスレーザ誘起 Lamb 波については、実験による現象の解明に加え、デバイス設計のためには計算機シミュレーションによる解析が必要不可欠である。そのため研究代表者は新たに補助金を獲得し本研究の成果を発展させていく予定でいる。

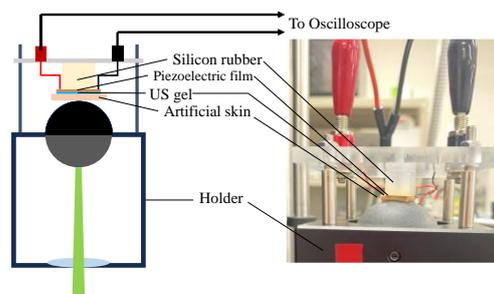


図 8 水浸した球殻に発生したレーザ誘起 Lamb 波と圧電膜を装荷した生体ファントムとの結合 (イラストと写真)

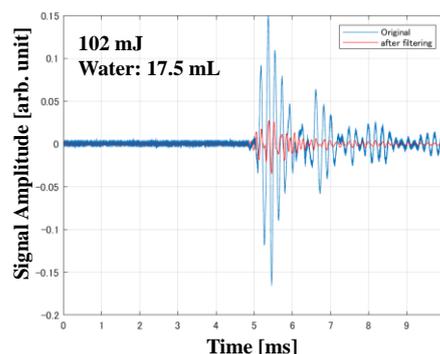


図 9 7 kHz~20 kHz の周波数帯をフィルタリングした前後の波形 (水量 17.5 mL、黒色ゴム厚 0.5 mm、照射レーザエネルギー 102 mJ) (青: フィルタリング前、赤: フィルタリング後)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyazaki Kota, Aizawa Koji	4. 巻 62
2. 論文標題 High-intensity airborne sound generated by irradiation of nanosecond laser pulse to water-immersed optical absorber	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SJ1035 ~ SJ1035
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/acbaa7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西田蒼、田主凌麻、水尾京聖、長江航輝、會澤康治
2. 発表標題 球殻上に発生させたパルスレーザー誘起ガイド波の評価
3. 学会等名 令和5年（2023年）電気・情報関係学会北陸支部連合大会、 G3-2、 p. 218
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎晃汰、會澤康治
2. 発表標題 キューベット内に導入したレーザー誘起応力波の圧力分布
3. 学会等名 日本音響学会第150回（2023年秋季）研究発表会、 2-P-37、 pp. 131-132
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kota Miyazaki and Koji Aizawa
2. 発表標題 Effects of laser-induced stress wave irradiation on <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
3. 学会等名 The 44th Symposium on UltraSonic Electronics (USE2023), 1P1-8
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 會澤康治、水尾京聖、田主凌麻、長江航輝、西田蒼
2. 発表標題 黒色樹脂球殻に発生させたレーザー誘起応力波の評価
3. 学会等名 日本音響学会第151回(2024年春季)研究発表会、3-P-7、pp. 65-66
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮崎晃汰、會澤康治
2. 発表標題 パルスレーザー励起による水中超音波の連続発生と酵母菌への照射効果
3. 学会等名 令和4年(2022年)電気・情報関係学会北陸支部連合大会、G-11
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎晃汰、會澤康治
2. 発表標題 酵母菌増殖促進を目的としたレーザー超音波の連続発生に関する研究
3. 学会等名 日本音響学会2022年秋季研究発表会、2-P-17
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kota Miyazaki and Koji Aizawa
2. 発表標題 Plasma-confined structure for continuous generation of pulsed laser-induced airborne ultrasound
3. 学会等名 The 43rd Symposium on UltraSonic Electronics (USE2022), 1Pb4-1, p. 109
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 會澤康治、宮崎晃汰
2. 発表標題 様々な弾性構造体へのナノ秒パルスレーザー照射で生じた空中音波の解析
3. 学会等名 信学技報, US2022-44, pp.7-11
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koji Aizawa
2. 発表標題 Effect of target material and structures on laser-generated aerial ultrasound
3. 学会等名 The 42nd Symposium on UltraSonic Electronics (USE2021), 1Pa1-2
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関