

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19896

研究課題名（和文）皮膚イオニクス医工学の開拓

研究課題名（英文）Medical engineering of skin ionics

研究代表者

西澤 松彦（Nishizawa, Matsuhiko）

東北大学・工学研究科・教授

研究者番号：20273592

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、「表皮電位」を刺激応答の最中に計測するin-situ技術の開発に挑戦した。開発した表皮電位の計測プローブは、テルモ無痛針をガイドに利用した「マイクロ塩橋」によって皮膚下への低侵襲な電極配置を実現しており、皮膚局所の表皮電位を計測可能なプローブ型デバイスとしたものである。このプローブを用いて、光刺激・機械刺激・電気刺激の印加への皮膚の応答を表皮電位の変化に関連付けて解析した。さらに、このプローブに光ファイバを搭載することによって、皮膚局所での表皮電位の光応答を計測し解析することが可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体重の16%を占める最大臓器である「皮膚」は、体内の恒常性維持を担う生命の根幹である。近年、体水分の蒸散を制御するバリア機能に加えて、温度・光・圧力などを感知して応答する自律的な機能が注目されている。これらの刺激に対する皮膚応答を、表皮層のイオン構造（イオン局在）に対応付ける「皮膚イオニクス」を探索するために必要な、「表皮電位」の計測プローブが開発できたことは、未解明な皮膚機能のイオニクス解明に大きく貢献すると期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this research, we challenged to develop an in-situ technique for measuring "epidermal potential" during stimulus response. The developed epidermal potential measurement system realizes minimally invasive electrode placement under the skin by the "micro salt bridge" that uses a Terumo painless needle as a guide, and is a probe-type device that can measure the epidermal potential of the local skin. By using the probe device, the correlation between the skin stimulus response and the changes in the epidermal potential was studied. Furthermore, by mounting an optical fiber on this probe, it became possible to measure and analyze the optical response of the epidermal potential in the local skin.

研究分野：生体イオントロニクス

キーワード：表皮電位 バリア機能

1. 研究開始当初の背景

体重の 16%を占める最大臓器である「皮膚」は、体内の恒常性維持を担う生命の根幹である。そして近年、体水分の蒸散を制御するバリア機能に留まらず、体外情報を感知して応答する自律的な機能を有することが注目されている。温度・光・圧力などを感知するための受容体が皮膚細胞(ケラチノサイト)に見出され、「皮膚感覚」が科学的に見直されようとしているのである。表皮電位を発生する電池(濃淡電池)が、バリア機能をはじめとする皮膚機能および皮膚の構造維持の担い手であることを示唆する知見が蓄積しているが、これまでの皮膚科学の手法は生化学的なアプローチが主であり、皮膚イオニクスの定量解析には新たな技術開発が必要である。本研究で開拓を目指す「皮膚イオニクス医工学」は、神経・筋肉系で確立を遂げた電気的な計測・制御の技術体系を皮膚に展開し、皮膚のイオニックな構造・機能連関を解明するための新分野である。

2. 研究の目的

皮膚の自律応答を、表皮層のイオン構造(イオン局在)に対応付ける「皮膚イオニクス」を探求し、神経・筋肉系で確立を遂げた電気的な計測・制御(診断・治療)の技術体系を皮膚に展開する新分野「皮膚イオニクス医工学」を開拓するのが目的である。そのために、表皮細胞のイオン輸送が造り出す 40~60mV の電位差「表皮電位」を刺激応答の現場(in-situ)で計測するための技術開発を行い、さらに、パッチ形状への加工によって長時間・多点計測の実現にも挑戦する。この研究は、未解明な皮膚感覚のメカニズムに表皮電位計測で迫り、アトピーなど皮膚疾患の電気的な診断・治療法の開発につながると期待できる。以下では特に、光照射によるバリア機能の回復を表皮電位によって追跡した研究の成果を報告する。まず動物皮膚サンプルで肌荒れの状態を模擬し、光刺激を行って、表皮電位の回復状況から治療効果の確認を試みる。さらに、光刺激の波長や照射時間などの条件を変え、治療効果に及ぼす影響の評価を試みている。将来の光治療デバイス開発などを想定し、必要なパラメータを表皮電位によって検討することを目指した。

3. 研究の方法

研究代表者が数年前に開発した表皮電位の計測プローブを基盤とし、アセトンによる脱脂で低下させたバリア機能が光照射によって回復する過程を表皮電位で追跡する。光の波長や強度を変えた実験によって光照射効果の効率を向上させる条件を探り、スキンケア技術としての確立を目指す。

ブタ皮膚サンプルは、氷晶による組織の破壊を防ぐため冷凍せず、4 程度の冷蔵状態に維持した。実験時に室温(約 25)に戻し、皮膚サンプルを約 50×50mm の正方形に切り出した後に、生検パンチ(直径 8mm)と解剖はさみで表皮層を取り除いた。このサンプルをアセトンで脱脂し、バリアを破壊して肌荒れの状態を模擬した。

表皮電位の計測は、比較とする“従来法”と、開発した“プローブ法”で行った。従来法は塩橋チューブ 2 本をサンプル表面と周辺溶液に接触させることで表皮・真皮・皮下組織を含む皮膚サンプル全体を測定対象とし、プローブ法は皮膚表面の測定点から針を刺した真皮層までをピンポイントに測定するものである。

光パワーメータのセンサ部を光源のライトガイドの先端から 5mm 下に設置し、放射照度が 40mW/cm² または 26mW/cm² となるように出力を調整した。光源のライトガイドを皮膚サンプルの上 5mm の位置に設置した。光はライトガイドの先端からわずかに広がりながら進み、皮膚表面には直径約 8mm の領域に強い光が当たった。40mW/cm² は赤色フィルタ取付け時の装置の最大出力であった。本実験では刺激時間の検討のため 1h~10min の光照射を行ったが、この出力におけるフルエンスは 144J/cm²~24.0J/cm² となる。放射照度についても検討するため 26mW/cm² の照射を行ったが、これは 1h 照射でフルエンスが 93.6J/cm² となり、上記のフルエンスの中間にあたる値であった。また、紫色フィルタ取付け時は最大出力が 21mW/cm² (フルエンス 75.6J/cm²) となった。

表皮電位の測定を皮膚が健康な状態から開始し、バリア破壊後、光照射直後、静置 1 時間後でそれぞれ測定した。バリア破壊のためには、アセトンを含ませた脱脂綿(20×20mm)で測定点を覆い、5min 静置した。その後、アセトンを含ませた綿棒で穏やかに拭き取る操作を 5min 行った。40mW/cm² の赤色光を測定点に 1h 照射した。波長間の比較のためには 40mW/cm² の青色光、21mW/cm² の紫色光を測定点に 1h 照射した。刺激強度の比較のためには 40mW/cm² の赤色光を 10min、または 26mW/cm² の赤色光を測定点に 1h 照射した。照射点からの距離の比較のためには 40mW/cm² の赤色光を 1h 照射した。照射点から 0、20、40mm 離れた 3 点を測定点とした。光照射中に生じる表皮電位の変化を観察するため、測定プローブにライトガイドを一体化し、断続的に光照射を行いながら、表皮電位の変化をリアルタイム測定した。光照射の条件設定は上記実験と同等である。表皮電位の測定点とライトガイド(光照射点)の中心間距離は 5mm とした。

4. 研究成果

(1) 赤色光照射の効果

40mW/cm²の赤色光を1h照射した際の表皮電位測定の結果を図1に示した。各皮膚サンプルが未処理の状態ですべての表皮電位値を100%として、変化率で示した。最初の時点で測定された電位は、表皮下に対して表面が負となった。電位差の大きさは-4.11~17.8mVであり、アセトン処理により減少した。1hの赤色光照射を行ったサンプル(赤,桃)では、照射直後に表皮電位がほぼ100%まで回復した。一方、光照射を行わなかったサンプル(黒,灰)では、さらに1h静置した後も電位が100%まで回復することはなく、赤色光を照射したサンプルのほうが回復が早まる効果がみられた。本実験では、測定プローブを用いる系とチューブ塩橋を用いる従来系による測定値の比較も行った。従来系による測定値(赤,黒)と測定プローブによる測定値(桃,灰)の間に大きな差異はみられなかった。以下に示す測定値は、特に断らない限りすべてチューブ塩橋を用いる従来系を用いて測定したものである。サンプル表面の温度は光照射の有無によって変化せず、光の熱的作用ではなく化学的作用が回復を引き起こしたものと考えられる。また、表皮電位測定結果は従来系と測定プローブでほぼ同様となった。皮膚サンプル全体を測定系に含む従来系と異なり、測定プローブでは測定点の直下に電位の基準を設定できるため、真皮や皮下組織などの周辺組織の影響を最小限に抑えた局所測定が可能である。従来系と測定プローブでの測定結果が同様であったことは、本実験結果については真皮等の光刺激に反応しうる6組織の影響が無視できるほど小さかったことを示唆している。

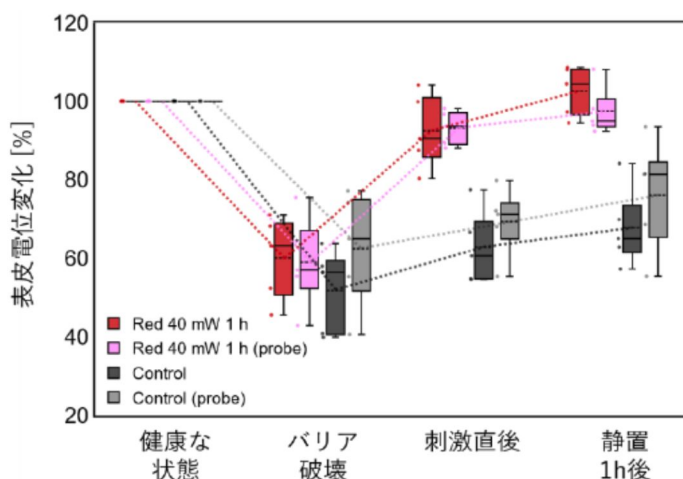


図1 赤色光 (40mW/cm²) の1h照射の結果

(2) 青光照射の効果

40mW/cm²の青色光および21mW/cm²の紫色光をそれぞれ1h照射した際の表皮電位測定の結果を図2に示した。アセトン処理によるバリア破壊に伴って表皮電位は一旦減少し、その後すべてのサンプルで緩やかに回復した。青色光,紫色光を照射したサンプル(青,紫)は,1hの光照射後,さらに1h静置した後も100%まで電位差が回復することはなかった。この回復の速度は光照射を行わなかったサンプル(黒,図1の黒で示したデータと同じもの)と同程度かやや遅く,青色光にはバリア治癒抑制効果があるとした先行研究と矛盾しない結果となった。皮膚に穴をあけ,光を真皮に直接照射した場合にも治癒促進効果はみられなかったため,青色光・紫色光の透過深度不足が原因で効果が現れなかったものではないと考えられる。バリア治癒促進効果は光の波長に依存して現れ,赤色光が効果をもつことが示唆される結果である。

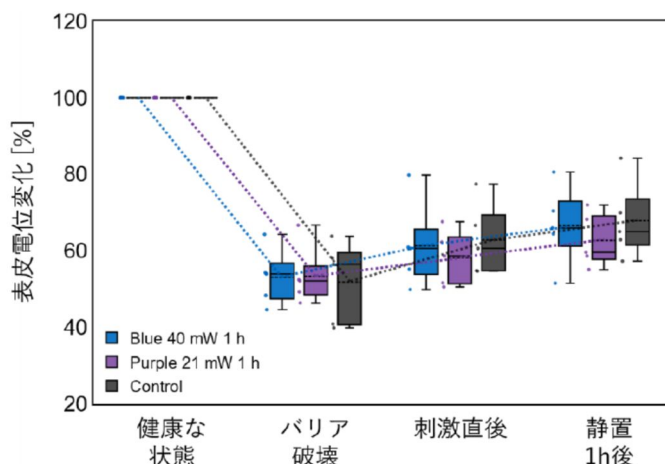


図2 青色光,紫色光の1h照射の結果

(3) 照射強度の効果

赤色光刺激の強度を変えた際の表皮電位測定の結果を図3に示した。バリア破壊によって一旦減少した表皮電位は,40mW/cm²の赤色光を10分照射した場合(橙)にも,1h照射した場合と同様に,光照射直後に100%程度まで回復した。一方,26mW/cm²の赤色光を1h照射した場合(黄)には,光照射直後の回復にばらつきがあり,光照射を行わなかった場合と同程度の値を示したサンプルがみられ,さらに1h静置した後も100%まで回復しきらないサンプルが多かった。赤色光の照射条件間で比較すると40mW/cm²の光を1h照射した場合(フルエンス24.0J/cm²)には1h照射時(フルエンス144J/cm²)と同様の治癒促進効果がみられた一方,26mW/cm²の光を1h照射した場合(フルエンス93.6J/cm²)には効果が減弱した。放射照度と時間の関係は単純な相反性では説明できず,治癒を活性化する放射照度の閾値があることが推測される。創傷の光治

療法についても同様の結果が報告されており、放射照度が小さい条件では長時間照射しても効果が得られないことや、治療効果を得られるフルエンス範囲は限られており、フルエンスが小さすぎても効果がなく、大きすぎると副作用の害が大きくなることなどが議論されている。本実験結果が示唆する閾値は、安全に効率よく治療効果を得るために重要であるといえる。

(4) ライトガイドを一体化した光照射機能付き測定プローブでのリアルタイム測定

リアルタイム測定の結果を図 4 に

示した。測定はアセトン処理によるバリア破壊で表皮電位が減少した時点から開始した。光照射前の表皮電位は 5min の間ほとんど回復しなかったが、40mW/cm² の赤色光を照射すると同時に絶対値が増大し、回復が早まる傾向がみられた。10min 後、光照射を一旦止めてもこの回復促進傾向は 10min の間持続した。その後再び赤色光を照射した際にも、回復促進傾向は変化せず継続した。測定結果から、断続的な光照射によっても治癒促進効果を得ることができ、その効果は一旦光照射を止めても続くことが示唆された。十分な放射照度の光であれば短時間の照射で効果を得られるという結果とも矛盾せず、より少ないエネルギーで効率よくバリア治療を行う可能性を示唆する重要な結果である。

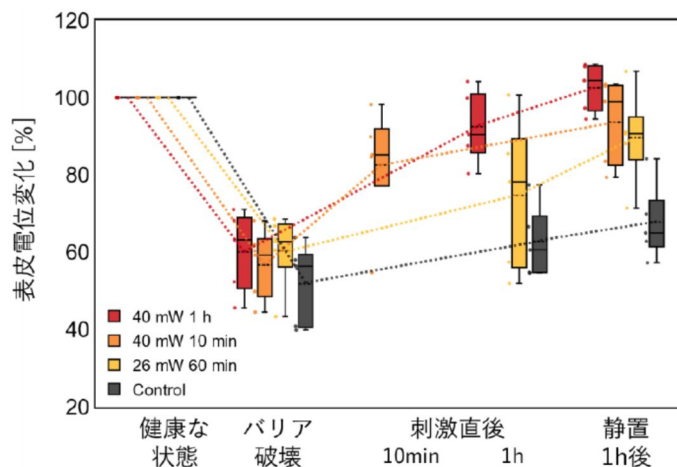


図 3 赤色光の照射条件を変えた結果

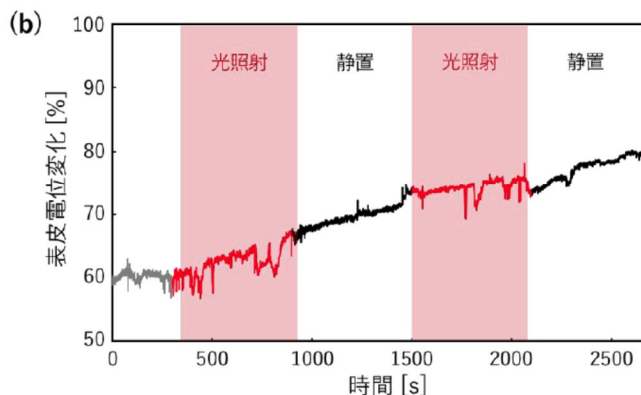


図 4 光照射中の表皮電位の測定結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Y. Abe, H. Konno, S. Yoshida, M. Nishizawa	4. 巻 141
2. 論文標題 Transepidermal Potential of the Stretched Skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Engineering	6. 最初と最後の頁 084503-084503
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1115/1.4043522	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 -

1. 著者名 Y. Abe, H. Konno, S. Yoshida, T. Yamauchi, K. Yamasaki, M. Denda, M. Nishizawa	4. 巻 14
2. 論文標題 Red light-promoted skin barrier recovery: Spatiotemporal evaluation by transepidermal potential	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e029198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0219198	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1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西澤松彦
2. 発表標題 皮膚イオントロニクスデバイスの開発
3. 学会等名 日本精密工学会（招待講演）
4. 発表年 2018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