

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32619

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K14670

研究課題名（和文）皮膚の層構造の違いがアトピー性皮膚炎の紫外線療法に与える影響の解明

研究課題名（英文）Clarifying the Influence of Different Skin Layer Structure on Ultraviolet Light Therapy in Atopic Dermatitis

研究代表者

河野 貴裕（Kono, Takahiro）

芝浦工業大学・工学部・助教

研究者番号：30801790

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：アトピー性皮膚炎に対する治療の一つとして、近年、紫外線療法が注目されており、臨床研究を中心に盛んに研究が進められている。しかし、その治療時に紫外線が、実際の皮膚の中でどのように浸透していたかを明確化することができていない。これは、複雑な構造を持つ皮膚の光物性の計測を実現できる技術が存在しないためである。

本研究では、層構造を有する皮膚の各層の光物性の計測と皮膚の層構造の厚さの計測を行うことのできる技術を開発し人の皮膚の計測を実施した。本研究によって、これまで計測が実現できなかった皮膚の層構造の光物性を計測可能になったことが実験的検証から証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で紫外線の浸透深さを明確化する手法が確立できれば、紫外線療法を行う前に患者個人の真皮にある病変に十分な紫外線を届かせることができ、有効な治療となるかを予測可能になることが期待できる。治療期間は3ヶ月程度（週1～3回）かかり、成果がでない場合の負担が大きいため、患者個人に有効な治療となるかを事前に判断可能にすることには大きな意義がある。また、同様の紫外線療法は白斑や乾癬などの疾患でも試みられており、今後の発展が望まれている。本研究で紫外線の浸透深さを予測するモデルを構築することができれば、それらの疾患に対する研究にも応用可能となり、大きな波及効果を生む。

研究成果の概要（英文）：Recently, ultraviolet light therapy has been attracting attention as one of the treatments for atopic dermatitis, and has been actively investigated mainly in clinical studies. However, it has not been possible to clarify how UV light actually penetrates the skin during the treatment. This is because there is no technology to measure the optical properties of the skin, which has a complex structure.

In this study, we developed a technology that can measure the optical properties of each layer of layered skin and the thickness of the skin layer structure, and conducted measurements on human skin. Experimental verification proved that this technology enabled the measurement of optical properties of the skin layer structure, which had not been feasible before.

研究分野：熱工学

キーワード：光物性 光線治療 紫外線療法 皮膚

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎の患者数は 2002 年～2017 年の間で 1.8 倍になっており、大幅な増加傾向にある。特に 30 歳以上の患者が増加し、大人も苦しめる疾患となってきている。この患者の増加や既存治療で満たされないニーズから、アトピー性皮膚炎に対する治療法の発展への期待が高まっている。

一般的なアトピー性皮膚炎の治療法には、ステロイド外用薬があるが、ステロイドは継続使用で効きが悪くなる(ステロイド抵抗)があり、より継続した有効性のある紫外線療法が注目を集めている。しかし、治療の作用機序について不明な点が多く、紫外線療法が有効でない場合の原因も明らかになっていない。

紫外線療法には、UVA (320～400nm)、ナローバンド UVB (309～313nm)、エキシマランプ (308nm) を使用した方法がある。これらの違いは、紫外線の波長にある。現在、動物実験及び実際に患者に用いる臨床研究でそれぞれの方法の有効性が検討されている。その中で、紫外線は皮膚内部に浸透していき、複雑な層構造を有する皮膚内部にある真皮に十分な紫外線が届き、病変へ作用する(光が吸収される)ことで治療効果を生み出すと考えられ、光の浸透深さに依存して治療の有効性が変化すると考察されている。この治療法において、実際の皮膚内部でどの深さまで光が浸透するかを知るには、その波長における光の散乱・吸収を決める「光物性」を知る必要がある。さらに、皮膚の層構造(厚さ)には個人差があり、それによる「光物性」の変化も考えられるため、紫外線を患者の真皮まで届かせ治療が行えるかを事前に予測することが困難となっている。従来の研究では、皮膚構造の「厚さ」と各層の「光物性」を同時に計測した例はなく、その関係性(光の浸透深さに対して、どちらか一方が支配的な要素となるか、あるいは、どちらも重要な要素となるのか)が明らかになっていない。紫外線療法の今後の発展には、原理の根本で重要となる紫外線の浸透深さについて、より詳細な情報を得ることが不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、紫外線波長域における皮膚の光物性を非侵襲かつ深さ方向の分布が計測できる装置を開発すると共に、皮膚の厚さを計測する光断層画像(OCT)法を人の皮膚計測に応用することで、これらの関係性を明らかにしていくことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、皮膚の光物性を深さ方向に計測可能な技術および装置の確立と、人の皮膚における OCT の応用に関する実験的検証を行う必要がある。よって、ここでは、以下の 2 点について研究の方法と成果をそれぞれ記述する。

- (1) 層構造を有する皮膚の光物性計測装置の開発及び実験的検証
- (2) OCT による皮膚の計測装置の開発及び実験的検証

(1) 層構造を有する皮膚の光物性計測装置の開発及び実験的検証

筆者らは空間分解計測法による光物性計測を開発してきた。この手法を応用して、本研究では物質内部の深さ方向への光物性の分布を計測可能な装置の開発と実験的検証を行うことで、手法としての確立を行うこととした。

空間分解計測法では、ピッチが等しい明部と暗部から成るストライプ状の周期的な光パターンを皮膚表面に照射させる。対象物が金属のような不透明の媒体であれば、反射光は光を照射した明部からのみ観測される。しかしながら、対象物が皮膚のような半透明の物質の場合、皮膚内部に入射した光の一部は散乱を繰り返し暗部からも放出される。つまり観測される反射光プロファイルには、対象物の光物性に関する情報が含まれることになる。このとき、周期的な光パターンの明暗のピッチを変化させることで、反射光に含まれる深さ方向の情報が変化し、これをパラメータとすることで光物性の深さ方向の分布が計測可能になる(図 1)。この原理については、筆者らはこれまでの研究の中で提案し、シミュレーションによってその実現可能性を示してきた。しかしながら、実際の装置あるいは光物性が深さ方向に異なる層構造を有する物質を計測するという実験的検証が行えていなかったことから、計測方法の可能性は見出されていたものの、実機としてこの計測手法の確立が行えていなかった。そこで、本研究では、層構造に光物性の異なる特性を有する媒体を作製し、その媒体の計測を通して、本手法の確立を行い、紫外線波長域での光物性計測装置でも同機構を有する装置を開発することとした。

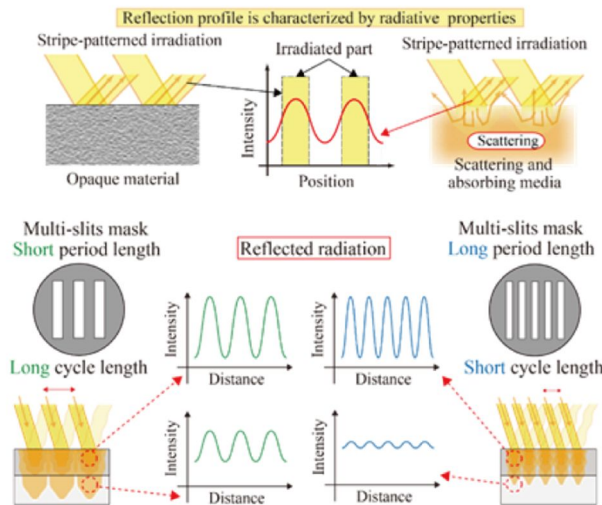


図1 光物性計測の原理及び層構造計測の概略

(2) OCTによる皮膚の計測装置の開発及び実験的検証

ここでは、OCTによる計測装置の開発と生体組織の観察に応用可能であることを実験的に検証することを行った。実験的な検証として人の皮膚での観測のみではその組織内部が見えていないことを検証しづらいため、まずは生体組織である葉を用いて、葉の断面の顕微鏡撮影像とOCTで得られた組織構造とを比較することで、OCTによる生体組織の観察が行えることを検証した。この検証には、波長836nmのSD (Special Domain) -OCTと1330nmのSS (Swept Source) -OCTの2つを用いて実験を行った。

4. 研究成果

(1) 層構造を有する皮膚の光物性計測装置の開発及び実験的検証

本研究では、計測対象物としてウレタン樹脂に散乱体としてアルミナ粒子を添加した皮膚ファントムの作製を行った。ここでは、図2のようにアルミナ粒子の添加量を変えることで2種類の光物性を有するものと、それらを層構造として重ね合わせたものの3種類を作製した。また、図2で示した皮膚ファントムの光物性計測として、図3に示すマルチスリットマスクのピッチを変更可能にした装置を用いて筆者らの提案する深さ方向への光物性の分布計測の実験的検証を行った。

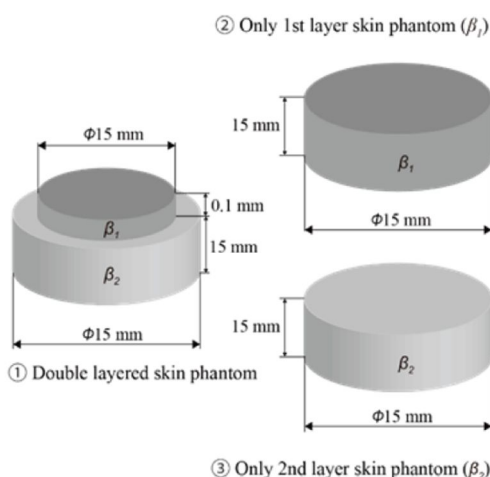


図2 層構造計測の皮膚ファントム

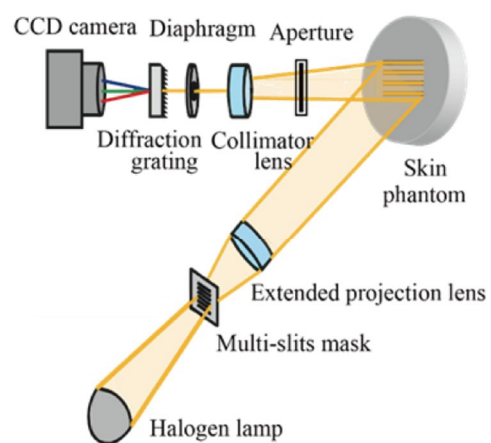


図3 層構造光物性計測装置の概略図

計測結果は表1に示す。β₁層のみとβ₂層のみの皮膚ファントムでは、広いピッチの光を照射した場合と、狭いピッチの光を照射した場合の減衰係数βは理論上等しくなるが、それぞれ近い値となっている。また、複層構造である皮膚ファントムの上層の減衰係数βは、β₁層のみの皮膚ファントムと、下層の減衰係数βはβ₂層のみとそれぞれ近い値となっている。よって、照射する光のピッチ幅を変化させることで、複層構造を有する散乱吸収性媒体の、それぞれの層の減衰係数を計測できることが示された。この結果によって、シミュレーションによ

て実現可能性が示唆されてきた実験手法が実際の計測装置としても高い精度で再現可能であることが確認され、層構造を有する皮膚の光物性計測装置の原理として実用的であることが示された。

表 1 層構造皮膚ファントムの計測結果

		Extinction coefficient β [mm]		
		①Double	②Only 1st	③Only 2nd
Pitch [mm]	P ₁ 2.0	20.12	19.31	4.79
	P ₂ 3.0	4.77	20.37	4.24

(2) OCT による皮膚の計測装置の開発及び実験的検証

ここで開発した OCT による観測と合わせて同一箇所の葉の断面顕微観察とを比較することで、生体内部の可視化の実用性の検証を行った。図 4 に OCT および顕微観察の結果を示す。この結果から、顕微画像で得られた実際の葉の断面構造が OCT によって可視化ができていることが示された。このことから、OCT を用いることで、生体組織を切り出さずに非侵襲で観測できることが示された。

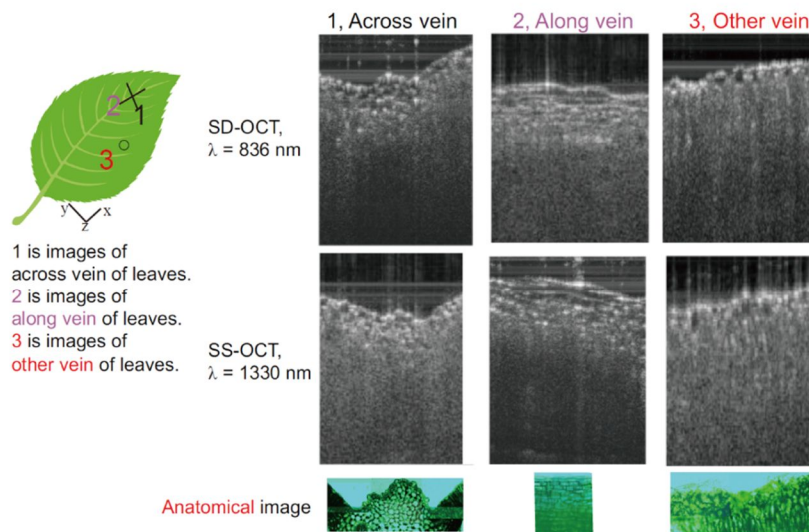


図 4 生体組織サンプルとして葉を使用した OCT および顕微観察による比較

次に、本手法を用いて実際に人の皮膚を観測した結果を図 5 に示す。この観測から人の層構造を成す皮膚組織の表皮と真皮の構造が見分けられ、それらの厚さも計測可能であることが示された。

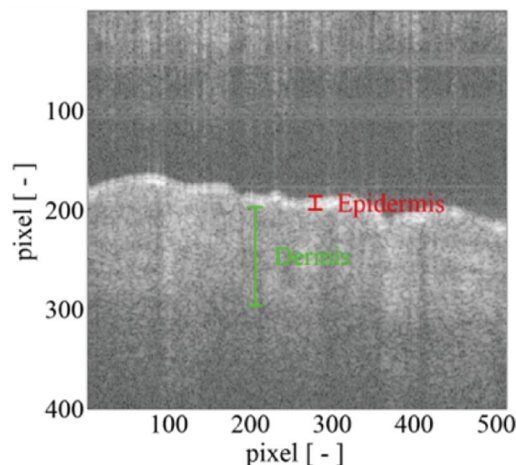


図 5 OCT による皮膚の観測

参考文献

- Kono, T., Yamada, J. In vivo measurement of optical properties of human skin for 450–800 nm and 950–1600 nm wavelengths. *International Journal of Thermophysics*, 40, 1-14, 2019.
- Kono, T., Yamada, J. Measurement of Radiative Properties of Scattering and Absorbing Layered Media, *Proceedings of the 15th International Heat Transfer Conference, IHTC-15*, 2014.
- 川久保 卓, 河野 貴裕, Rajagopalan Uma Maheswari, 山田 純, 複層構造を有する皮膚ファントムの非侵襲ふく射物性計測, 第 58 回日本伝熱シンポジウム, 2021.
- Wakumoto, R., Kono, T., Kadono, H., Yamada, J., Rajagopalan, U.M. Optical Coherence Tomography at Wavelengths of 836 nm and 1330 nm to Investigate Microstructures in Plants, 15th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC) Symposium, 2021.

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 1件）

1. 著者名 Takahiro Kono, Nobuhiro Ogawa, Hiroki Gonome, Uma Maheswari Rajagopalan, JunYamada	4. 巻 171
2. 論文標題 A local rapid temperature rise model for analyzing the effects of irradiation on human skin in laser treatments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Heat and Mass Transfer	6. 最初と最後の頁 121078 - 121078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2021.121078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 川久保卓, 河野貴裕, ウママヘスワリラジャゴパラン, 山田純
2. 発表標題 複層構造を有する皮膚ファントムの非侵襲ふく射物性計測
3. 学会等名 第58回日本伝熱シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川頌央, 河野貴裕, ウママヘスワリラジャゴパラン, 山田純
2. 発表標題 レーザーによる皮膚の色素沈着治療に関する人工皮膚モデルを用いた実験
3. 学会等名 第57回日本伝熱シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wakumoto, R., Kono, T., Kadono, H., Yamada, J., Rajagopalan, U.M.
2. 発表標題 Optical Coherence Tomography at Wavelengths of 836 nm and 1330 nm to Investigate Microstructures in Plants
3. 学会等名 15th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC) Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 分担執筆，皮膚の光計測（河野貴裕，山田純）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 808
3. 書名 マイクロ・ナノ熱工学の進展	

〔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
---------	---------