

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：11301
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2020～2021
課題番号：20K21877
研究課題名（和文）表皮電位の低侵襲計測で拓く皮膚イオニクス医工学

研究課題名（英文）Skin Iontronic Biomedical Engineering

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：エポキシ樹脂によるポーラスマイクロニードルの作製法を確立し、針形状と空孔率を最適化した。パリレンによるニードル側面の被覆技術を開発して「先端開口ポーラスニードル」を実現した。これによって、格段に精度の高い表皮電位のピンポイント計測が可能になった。先端開口ポーラスニードルを用いる表皮電位計測パッチを開発し、赤色光の照射によるバリア機能の回復促進効果を計測した結果、照射強度と照射時間に最適地があることを突き止めた。さらに、携帯型の電位計測装置を開発することで、長時間の表皮電位モニタリングを可能とし、表皮電位（バリア機能）の日内変動の計測に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳や筋肉に大きく遅れて、近年、皮膚がイオニックなシステムであることが徐々に解明され始めたが、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った。本研究で開拓を目指した「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・機能連関を解明して医療工学につなげる新分野となる。本研究によって、未解明な自律的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・治療法の開発に挑む新分野の土台を創り出すことができたと考えている。

研究成果の概要（英文）：Transepidermal potential (TEP), an electrical potential difference of tens of millivolts that is generated along the thickness direction of the epidermis, is a possible indicator of epidermal function, including the permeability barrier of skin. Herein, a patch-type wearable device for minimally invasive monitoring of TEP was developed by utilizing a porous microneedle (PMN) array made of an epoxy resin. In order to measure the potential of the subepidermal tissue, the entire surface of the PMN except for the needle tip was coated by a thin film of insulating parylene C. The open-tip PMN was integrated with a wearable potentiometric device composed of a pair of screen-printed Ag/AgCl electrodes. By optimizing the porosity and the size of the liquid junction, the TEP of tens of mV at a subject's forearm was successfully monitored over a 4 h period.

研究分野：生体イオントロニクス

キーワード：表皮電位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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り、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おり、皮膚の自律機能を解明する新技術の開発が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、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」を探求し、神経・筋肉系で確立を遂げた電氣的な計測・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。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。

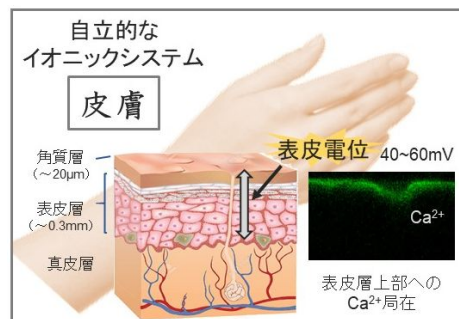


図1 「皮膚」は表皮電位で駆動する自律的なイオニックシステム

3. 研究の方法

応募者が最近開発した表皮電位の計測プローブを基盤とし、刺激の印加機能を搭載して計測精度を高め、光刺激によるバリア機能（表皮電位）の回復促進のメカニズム解明に挑む。さらに、パッチ形状への加工を進めて長時間および多点での計測を実現し、表皮電位の日内変動や皮膚内伝搬の検出に取り組む。我々が生み出したポラスマイクロニードルに絶縁被覆を施し、表皮層下への高精度・低侵襲なマイクロ塩橋の設置を実現する。実現するパッチ形状の表皮電位計測デバイスによって、長時間の連続測定が可能となり、サーカディアンリズムに対応した表皮電位の日内変動が検討などが可能になる。また、多点同時計測による皮膚内の情報伝搬メカニズムの探索にもチャレンジする。

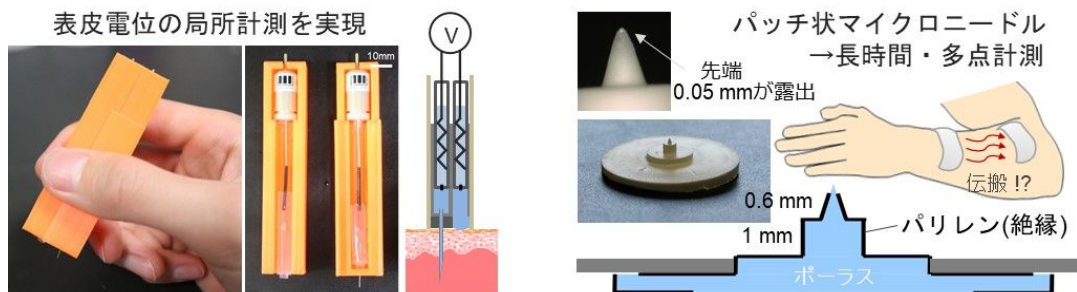


図2 本研究に用いる独自の表皮電位計測システム（プローブ型とパッチ型）

4. 研究成果

エポキシ樹脂によって作製するポラスマイクロニードルに関して、針形状と空孔率を最適化した。例えば、ニードルに支柱を設けることによって、皮膚への刺入率が向上し、刺入状態の保持も容易になった。機械的強度計測し、刺入可能な最大空孔率として40%（エポキシとポロジェンの混合割合）を見出した。そして、パリレンによるニードル側面の被覆技術を開発し、図3aに示す「先端開口ポラスニードル」を実現した。アガロースゲルを通してニードルの直流イオン抵抗を計測した結果、被覆前ニードルと全被覆ニードルの値の中間程度の抵抗値が再現性良く示され、先端20µm程度が開口した状態であることが示された。世界最細の無痛針の先端開口径は500µm以上あり、先端開口ポラスニードルによって、格段に精度の高い表皮電位のピンポイント計測が可能になると期待できる。

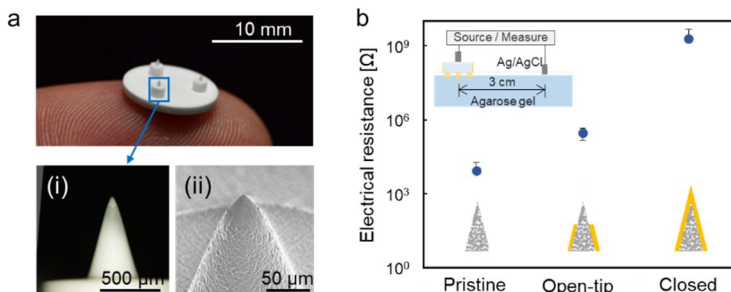


図3 先端開口ポラスニードルの写真と直流イオン抵抗

先端開口ポラスニードルを用いる表皮電位計測パッチを開発した。プラスチックフィルムに銀配線を印刷し、ポリウレタンを混練してフレキシブル化した Ag/AgCl 電極 1 対を配し、更に一方に生理食塩水を充填した先端開口ポラスニードル基板を接合した(図 4a)。ポリウレタンとの混合割合や Ag/AgCl 電極上に被せるプラスチックシートの孔径などの最適化を行い、電極電位が長時間安定で、曲げによって変動しない条件を見出した。本パッチを皮膚に適用すると、図 4b に示す様に、ニードル先端が表皮層下にピンポイント接合(イオン接合)し、皮膚上の電極との間で表皮電位の計測が可能となる。図 4c の例では、4 時間にわたって連続した表皮電位の計測が実現している。

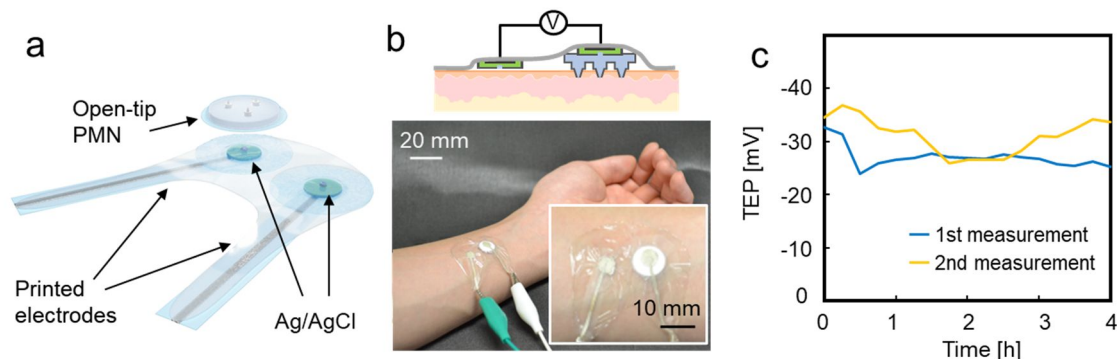


図 4 表皮電位計測パッチの構造と計測例

開発した表皮電位計測パッチを用いて、赤色光の照射によるバリア機能の回復促進効果を計測した。アセトンによる脱脂でバリア機能を低下させた状態(表皮電位が低下した状態)で可視赤色光を照射すると、1 時間以内にバリア機能(表皮電位)が回復した。青色光照射の結果は光を当てない場合と同じで、1 時間ではほとんど回復が進んでおらず、経験的に知られ美容分野で製品化が進んでいる赤色光による光コスメ効果が確認できたと言える。この回復促進効果が「十分な照射強度の短時間照射」によって得られることが判明した。すなわち、長時間の光照射は不要であり、短時間(1 分間程度)の照射が適切かもしれないという知見が得られた。今後、メカニズムおよび必要最小限な照射時間の解明によって光コスメ器機的设计に反映させる提案を行いたいと考えている。

携帯型の電位計測装置を開発して、長時間の表皮電位モニタリングにも挑戦し、一定の成功を得た。図 5 に一例を示す。日中と夜間(就寝中)の表皮電位の計測の結果である。数回の実験で得られた傾向として、日中には表皮電位(バリア機能)が徐々に低下し、就寝中には逆に上昇することを示唆する結果が得られた。今後さらに実験を重ね、また、皮膚抵抗の計測などの結果を合わせて考察し、例えば、「就寝中に皮膚の構造機能が修復を受ける」などの生体メカニズムの解明につなげたいと考えている。このような研究が可能になるのは、本研究で先端開口ポラスニードルが実現し、長期表皮電位計測が可能になったためと言える。

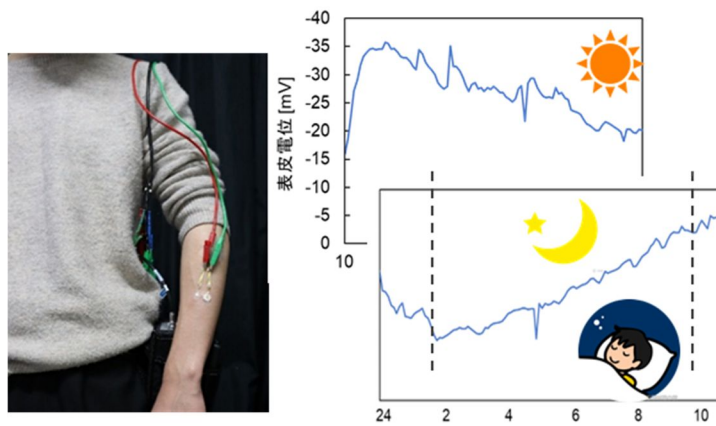


図 5 携帯型電圧計と長期モニタリング例

ヒトに対する計測実験は、東北大学工学部のヒト倫理委員会の承認を得て行われた(東北大学人対象研究 承認番号 16A-5)。

脳や筋肉に大きく遅れて、近年、皮膚がイオニックなシステムであることが徐々に解明され始め、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。しかし、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った。本研究で開拓を目指した「皮膚イオニクス医工学」は、神経・筋肉系で確立を遂げた電氣的な計測・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・機能連関を解明して医療工学につなげる新分野となる。本研究によって、未解明な自律的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氣的な診断・治療法の開発に挑む新分野の土台を創り出すことができたと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shinya Kusama, Kaito Sato, Yuuya Matsui, Natsumi Kimura, Hiroya Abe, Shotaro Yoshida, Matsuhiko Nishizawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Transdermal electroosmotic flow generated by a porous microneedle array patch	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-20948-4	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 -

1. 著者名 Yuina Abe, Ryohei Takizawa, Natsumi Kimura, Hajime Konno, Shotaro Yoshida, Matsuhiko Nishizawa	4. 巻 1
2. 論文標題 Porous Microneedle-Based Wearable Device for Monitoring Transepidermal Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Engineering Advances	6. 最初と最後の頁 100004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bea.2021.100004	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 -

1. 著者名 Porous Microneedle Patch for Electroosmosis-Promoted Transdermal Delivery of Drugs and Vaccines	4. 巻 2
2. 論文標題 Hiroya Abe, Kaito Sato, Natsumi Kimura, Shinya Kusama, Daisuke Inoue, Kenshi Yamasaki, Matsuhiko Nishizawa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced NanoBiomedical Research	6. 最初と最後の頁 2100066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anbr.202100066	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 マイクロニードル、マイクロニードルアレイ、および、マイクロニードルの製造方法	発明者 西澤松彦、阿部結奈、瀧沢凌平	権利者 東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-070360	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	吉田 昭太郎 (Yoshida Shotaro) (20785349)	中央大学・理工学部・助教 (32641)	

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