

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22490

研究課題名（和文）皮膚機能の電気的評価・制御を行うヘルスケアデバイスの開発

研究課題名（英文）Development of the healthcare device for electrical evaluation and control of skin function

研究代表者

阿部 結奈（Abe, Yuina）

東北大学・工学研究科・助教

研究者番号：80881953

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：生体のバリアとして働く重要な皮膚組織「表皮」の健康状態を、電気的な指標「表皮電位」によって評価するためのシステムを開発した。表皮電位を計測するために、深さ0.1 mm程度に位置する組織に対して、細く小さな針「マイクロニードル」を介して電極を接続するシステムを構築した。薄く柔らかい印刷電極を組み合わせてパッチ型のウェアラブル計測デバイスを開発し、数時間にわたる表皮電位モニタリングを実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚の最前線を守る表皮組織の機能には、イオンをなかだちとした電気化学的なシグナルが関与すると考えられている。表皮電位に基づく評価法は、その機序解明や、これを応用した治療法開発など、学術研究と応用の双方において有効なツールとなることが期待できる。特に、新たに開発した低侵襲かつ簡便なパッチ型のウェアラブル計測デバイスは幅広い環境に対応でき、日常的なスキンケアへの応用にも好適である。

研究成果の概要（英文）：The system for evaluating the health condition of the indispensable skin tissue, the epidermis, which works as a barrier of the whole body by electrical index called transepidermal potential, was developed. In order to measure the epidermal potential inside the tissue with the thickness of ca. 0.1 mm, the electrode was connected through the small needles called microneedle. The measuring system was integrated into a wearable device based on the thin and flexible electrode and the potential monitoring for several hours was successfully performed.

研究分野：生体計測

キーワード：生体計測 電気化学 研究皮膚科学

1. 研究開始当初の背景

生体をくまなく包む臓器・皮膚は、多種多様な組織の複合体である(図1)。その最前線に位置する表皮組織は、表面に緻密な角層を作り出して病原体の侵入や水分蒸発を防ぎ、生命維持に不可欠なバリア機能を担う。近年では、表皮細胞が外的刺激の伝達にも関与することを示唆する報告が続き、物理的な保護膜にとどまらないインテリジェントな側面が明かされつつある。

表皮の厚さはわずか0.1 mm程度であるが、内部には表皮電位と呼ばれる電位差が発生しており、その値は最大で数十mVにも達する¹。電位差は表皮細胞のイオン輸送に伴って生じると考えられ、創傷やバリア機能不全、およびその回復過程において値が変動することが知られている^{2,3}。表皮内では恒常性維持にイオニックなシグナルが働いており、また外部から電気的な刺激を与えることで創傷やバリアの治癒が促進できると報告されている^{4,6}。これらの研究例から、表皮電位は皮膚機能の電気的評価・治療を行う手がかりとなることが期待され、応用の手段が模索されてきた。

申請者は以前の研究^{7,8}において、細い医用注射針をイオン導通路として用いる表皮電位計測系を独自に開発し、従来の計測法が抱えていた侵襲性を大幅に低減することに成功した。この技術は電位計測から印加への応用も可能であり、皮膚への電気的アプローチの基盤となりうるものである。

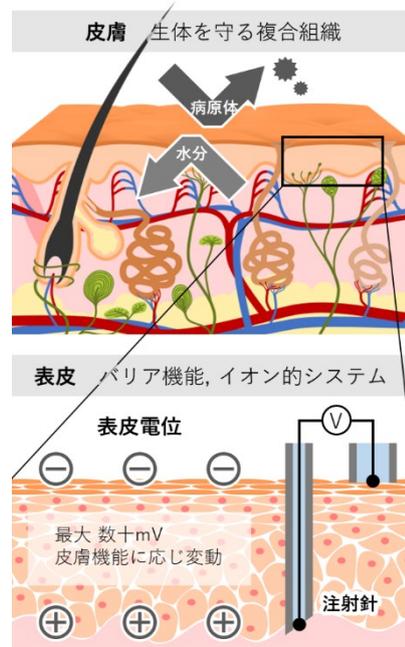


図1 皮膚構造模式図

- | | |
|---|--|
| [1] A T Barker et al., <i>Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.</i> , 242 , 3, R358, 1982 | [2] J. Dubé et al., <i>Tissue Eng. Part A</i> , 16 , 10, 3055, 2010 |
| [3] E. Kawai et al., <i>Exp. Dermatol.</i> , 17 , 8, 688, 2008 | [4] H. Hennings and K. Holbrook, <i>Exp. Cell Res.</i> , 143 , 1, 127, 1983 |
| [5] J. Hunckler and A. de Mel, <i>J. Multidiscip. Healthc.</i> , 10 , 179, 2017 | [6] M. Denda and N. Kumazawa, <i>J. Invest. Dermatol.</i> , 118 , 1, 65, 2002 |
| [7] Y. Abe et al., <i>Biomed. Microdevices</i> , 18 , 4, 1, 2016 | [8] Y. Abe et al., <i>PLoS One</i> , 14 , 7, e0219198, 2019 |

2. 研究の目的

まずは、表皮電位を指標として皮膚機能を診断する、日常的な環境で利用できるウェアラブルデバイスの開発を目指した。現在、皮膚バリア機能の評価指標としては経皮水分蒸散量 (TEWL) が広く用いられているが、計測装置はデスクトップ型であり、また計測雰囲気温湿度管理が必須であることなどから、時と場所とを選ばずオンデマンドに計測することは難しい。一方、表皮電位は組織内のイオン動態を反映するものであり、従来評価指標とは異なる用途にも活用できる可能性がある。計測装置を小型化することで、表皮電位のもつ実用的な利点を引き出し、計測環境の制約を最小限に抑えること、また将来的な応用範囲が広がることを期待できる。

3. 研究の方法

申請者が開発した低侵襲計測系では、医用のきわめて細い注射針を取り付けたプローブ型のプロトタイプ装置が、デスクトップ型の電気化学計測装置に接続されていた。表皮を支持する真皮組織にまで針を差し込み、電解質水溶液を介してイオニックな導通を確保するものである。ここで、注射針の先端の刃面は傾斜をつけて切り出してあり、孔が細長く開口するため、開口部全体が真皮組織内に収まるまで刺入深さが余分に必要となる。近年、従来の注射針に替わるものとして、1 mm以下のジオメトリを持つマイクロニードルの開発が進められている。このような微小な針の先端にのみ小さな開口部を設計できれば、刺入深さは最小限となる。さらに、薄く小さいチップ型のマイクロニードルアレイはバッチ型デバイスに搭載しやすく、用途に合わせた形状変更も比較的容

易である。

マイクロニードルにはさまざまな様式があり、代表的なものとして、ホロウニードルとポラスニードルが挙げられる(図2上段)。ホロウニードルは、注射針をそのまま小さくしたような貫通孔の構造をもつ。先端の強度や鋭い形状を確保するため、孔は針の中心に配置できず、また微小な針に微小な孔をあける比較的複雑な工程を要する。ポラスニードルは多孔質材料で構成された針であり、単純な形状で内部に導通路を確保できる。しかし、導通路が内部でネットワーク状につながり短絡しているため、表皮電位計測には応用できない。

そこで本研究では、これら2つの様式の利点を併せ持つ新たな様式として、**先端導通ポラスマイクロニードル**を新規開発した。ポラスニードルの基部と先端を残し、表面を医用のコーティング材料で絶縁することで、ホロウニードルの貫通孔と同様の導通経路を実現する。主な作製工程は比較的単純なモールドイングとマスキングのみであった。

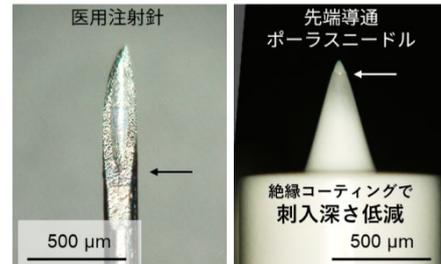
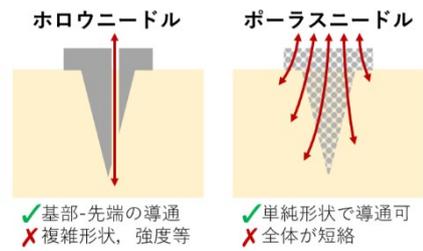


図2(上段) 様々なマイクロニードル
(下段) 医用注射針(28G)と先端導通ポラスニードルの比較

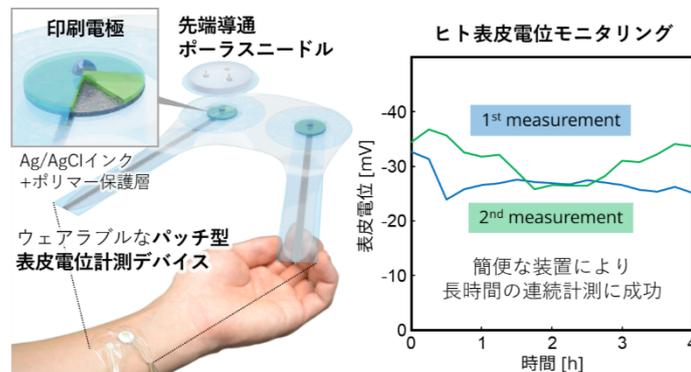
4. 研究成果

開発した先端導通ポラスマイクロニードルは、皮膚へのダメージを最小限に抑えながら刺入できる強度と鋭い形状を併せ持ち、針の先端と基部のみを電解質水溶液で結ぶ導通経路を確立した。プロトタイプ注射針の機能を残しながら、開口部のサイズは1/7程度にまで縮小することに成功した(図2下段)。

計測用の電極は、皮膚等に貼り付けて用いるプリンタブルデバイス関連技術を用いて作成した。基板となる薄いラップフィルムに、電気化学計測用のAg/AgClインクで電極パターンをスクリーン印刷し、電極面にはポリマーの保護層を重ねた。この構造によって、電極電位は体液と同様の電解質組成を持つリンゲル液内で24hにわたり安定した。

この印刷電極パッチに先端導通ポラスマイクロニードルを取り付けて**パッチ型表皮電位計測デバイス**を作製し、ヒトの表皮電位計測に成功した(図3)。パッチ型デバイスをポータブル計測装置に接続し、皮膚表面に貼り付けるだけで計測が可能であり、数時間にわたる安定した表皮電位モニタリングを実現した。本研究成果は論文として発表した⁹⁾。その後もデバイスの改良を重ね、一般的なオフィスワーク程度の活動中にも計測が可能であることを確認した。日常生活に近い環境下における実験・診断への応用に道をつける成果である。

本デバイスに統合可能な外的刺激による治療についても、予備実験の段階ではあるが刺激条件の検討を進めている。日常的に機能変動をトラッキングし、異常があれば同じデバイスで直ちに治療開始するといった、スキンケアの新機軸となるデバイス開発が期待できる。



[9] Y. Abe et al., Biomed. Eng. Adv., 1, 100004, 2021

図3 パッチ型表皮電位計測デバイス

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Yoshida Shotaro, Abe Hiroya, Abe Yuina, Kusama Shinya, Tsukada Kenichi, Komatsubara Ryo, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Totally organic electrical skin patch powered by flexible biobattery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Energy	6. 最初と最後の頁 044004 ~ 044004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2515-7655/abb873	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 阿部結奈, 西澤松彦	4. 巻 15
2. 論文標題 皮膚バリア機能の電気的評価・治療システムの開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cosmetic stage	6. 最初と最後の頁 10 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Abe Yuina, Takizawa Ryohei, Kimura Natsumi, Konno Hajime, Yoshida Shotaro, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 1
2. 論文標題 Porous microneedle-based wearable device for monitoring of transepidermal potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Engineering Advances	6. 最初と最後の頁 100004 ~ 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 Abe Yuina, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Electrical aspects of skin as a pathway to engineering skin devices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 APL Bioengineering	6. 最初と最後の頁 041509 ~ 041509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0064529	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 3件）

1. 発表者名 Yuina Abe, Hajime Konno, Ryohei Takizawa, Takeshi Yamauchi, Kenshi Yamasaki, and Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Electrochemical Evaluation and Control of Skin Function Via Transepidermal Potential
3. 学会等名 PRIME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryohei Takizawa, Yuina Abe, Bibek Raut, Hajime Konno, Natsumi Kimura, Shotaro Yoshida, Hiroya Abe, and Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Wearable Patch-Type Transepidermal Potential Measurement Device with Porous Microneedle
3. 学会等名 PRIME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryohei Takizawa, Yuina Abe, Natsumi Kimura, Hiroya Abe, and Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 WEARABLE PATCH-TYPE DEVICE FOR TRANSEPIDERMAL POTENTIAL MONITORING WITH MICRONEEDLE AND FLEXIBLE ELECTRODE
3. 学会等名 microTAS 2021 (国際学会)
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
---------	---------