

2020年8月20日

報道機関 各位

東北大学大学院工学研究科
東北大学大学院医工学研究科

病原菌・ウイルスが皮膚を介して感染するリスクに警鐘 ～マスクや衣服の擦れによる皮膚の脆弱化メカニズムを解明～

【研究のポイント】

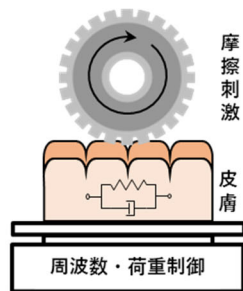
- 皮膚角質層への摩擦刺激によって皮膚バリア機能の脆弱化が亢進。
- 角化細胞のひずみの蓄積が脆弱性を亢進することを**力学的解析**によって解明。
- 薬剤経皮吸収や皮膚からの病原菌・ウイルス感染のメカニズム解明に大きく貢献。

【概要】

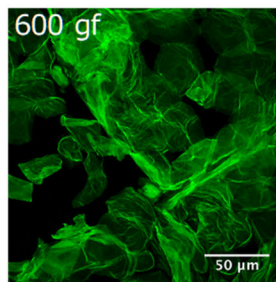
皮膚には皮膚内の水分の蒸発を防ぐ機能があると同時に、外部からの薬剤や細菌、ウイルスの浸透を防ぐバリア機能もあります。摩擦刺激を受けた皮膚では、バリア機能の喪失（脆弱化）が生じることが知られていましたが、その仕組みは明らかにされていませんでした。東北大学大学院工学研究科菊地謙次准教授、石川拓司教授らのグループは、皮膚表面に摩擦刺激を与えると皮膚最上層にある角質層の角化細胞^(注1)に微小なひずみが生じることを発見し、摩擦刺激による皮膚の脆弱化メカニズムを力学的解析^(注2)を用いて明らかにしました。

新型コロナウイルスの感染防止のため、マスクの着用が日常化している昨今ですが、本研究で明らかになった仕組みにより皮膚への摩擦刺激のコントロールが可能になれば、長時間のマスク着用等で摩擦刺激を受け、バリア機能が失われた皮膚からの様々なウイルス感染を抑止する新たな感染防止策として貢献することが期待されます。

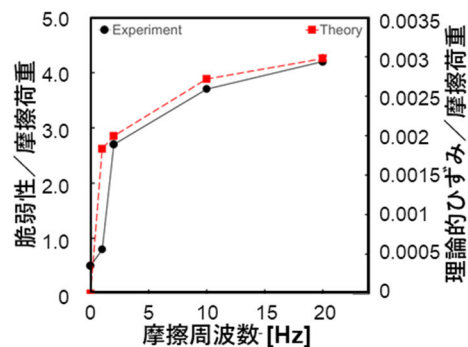
本研究成果は、2020年7月31日付で学術誌「International Journal of Pharmaceutics」にオンライン掲載されました。



皮膚摩擦の数理モデル



角化細胞のひずみの可視化



【研究背景】

皮膚の表面は角化細胞間を埋めるセラミドやコレステロール、脂肪酸によって、皮膚内部からの水分の蒸発を防ぐだけでなく、外部からの薬剤や細菌、ウイルスの浸透を防ぐ「**皮膚バリア機能**」を持っています。皮膚損傷部（擦過傷や切傷、咬傷、刺傷、靴擦れなど）では、正常皮膚より薬剤経皮吸収のコントロールが困難になり、同時に病原菌やウイルスの感染リスクが高くなります。また、見た目には傷には見えない程度であっても、摩擦刺激を受けた皮膚では皮膚のバリア機能の喪失（脆弱化）が生じることが知られていました。しかし、そのメカニズムはこれまで明らかにされていませんでした。

【研究内容】

皮膚の脆弱性を定量的に検査するためには、皮膚の表面から内部に透過する物質の検査や血中物質濃度などの侵襲性のある検査方法が用いられてきました。本研究では、独自に開発した非侵襲高速物質透過量計測法^(注3) (Kikuchi, et al, PLoS ONE, 2019 doi.org/10.1371/journal.pone.0214504) を採用し、ヒト薬剤浸透モデル皮膚^(注4) として用いられるユカタン子豚皮膚^{*}に様々な摩擦刺激を与え、皮膚の摩擦刺激に対する皮膚バリア機能の脆弱性について調査を行いました。

東北大学大学院 菊地謙次准教授（工学研究科）、重田俊輔大学院生（工学研究科）、沼山恵子准教授（医工学研究科）、石川拓司教授（工学研究科）の研究グループは、皮膚表面に摩擦刺激を与えると皮膚最上層にある角質層の角化細胞に微小なひずみが生じることを発見しました（図1）。皮膚が摩擦刺激によって変形し、また元の形に復元する性質を数理モデル化し、加えた摩擦刺激の周波数および荷重をもとに、皮膚の刺激前の形から刺激後の形の変化を示すひずみについて力学的解析を行いました。その結果、摩擦刺激が加わった皮膚では、摩擦力が増すごとにひずみが増し、角化細胞が摩擦方向に縮んで変形（図2）することが分かりました。摩擦刺激によって生じた角化細胞のひずみは、時間とともに蓄積され、角質層内に微小な間隙が形成され皮膚バリア機能低下を引き起こします。表皮細胞のアポトーシス^(注5)後の角化細胞は自己修復しないことから皮膚バリア機能は皮膚ターンオーバー^(注6)（約40日）の間、回復できず、時間不可逆的にひずみとして蓄積され、**摩擦刺激によって皮膚バリア機能の脆弱化が時間とともに増加**することが明らかになりました。

本研究成果は、2020年7月31日付で学術誌「International Journal of Pharmaceutics」にオンライン掲載されました。

【今後の展望】

本研究は、日々のウイルス感染防止としてマスク着用やスポーツなどによる皮膚への外的な摩擦刺激によって、皮膚のバリア機能が失われていく可能性を示す重要な報告です。新型コロナウイルスの主な感染経路は飛沫や接触であるためマスク着用が推奨されておりますが、長時間のマスク着用により脆弱化した皮膚にウイルスが付着すると、様々なウイルス感染のリスクが懸念されます。

本研究で明らかになった仕組みにより皮膚への摩擦刺激のコントロールが可能になれば、バリア機能が失われた皮膚からの様々なウイルス感染を抑止する新たな感染防止策として貢献することが期待されます。また、皮膚への摩擦刺激

※ 動物実験は、「国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規定」の遵守の下、実施しました。

をコントロールすることによって経皮吸収量を制御したり、皮膚からの病原菌やウイルスの感染リスクを低減させたりすることで新たな経皮療法の開発を考えています。

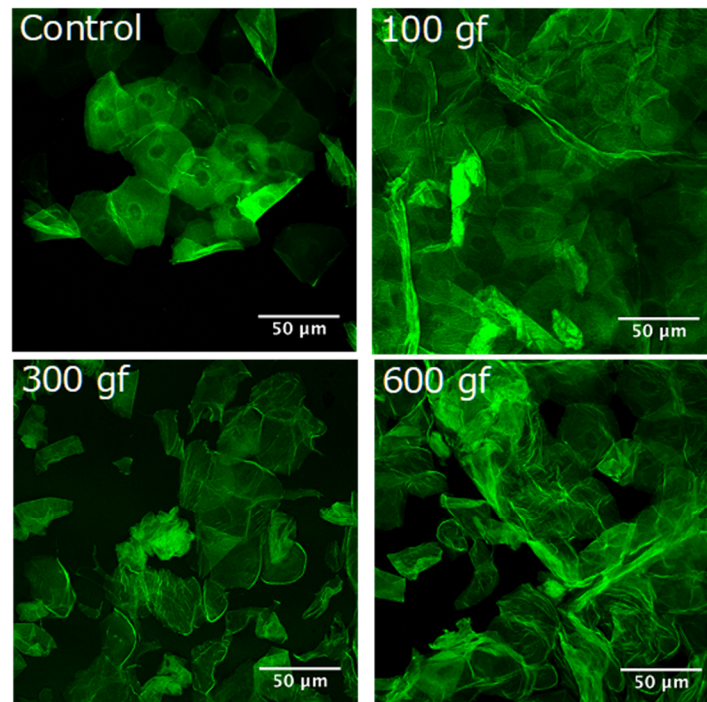
【付記】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金(17H00853, 19H02059)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 角化細胞:皮膚を構成する主な細胞。ケラチノサイト。
- 注2. 力学的解析:機械工学・材料力学・熱力学・流体力学(機械4力学)などの力学を基軸とし、運動や変形、流動や拡散などを物理的に理解し、解析を行うこと。
- 注3. 非侵襲高速物質透過量計測法:非侵襲かつ短時間で物質吸収体への物質透過量が検査可能な技術。
- 注4. ヒト薬剤浸透モデル皮膚:ヒト皮膚の普遍的な基本構造や、ヒト皮膚の薬剤動態を知るために優れた実験系として利用されている代用皮膚のこと。
- 注5. アポトーシス:細胞が構成している組織をより良い状態に保つために予定されている細胞の死。
- 注6. 皮膚ターンオーバー:皮膚の細胞は、基底層という皮膚最下層で作られ形態や役割を分化によって変化させながら徐々に押し上げられ、最終的にはアポトーシス(選択的細胞死)を経て垢となり剥がれ落ちる。皮膚の新陳代謝作用。

【図】



角化細胞のひずみの可視化：摩擦荷重の増加により、角化細胞のしわ構造が増加

図 1. 摩擦刺激を与えた角化細胞の形態可視化観察

角化細胞内に取り込まれた蛍光染料の輝度分布を計測することで、細胞表面におけるしわ構造と刺激による細胞の変形度（扁平率）を計測しました。

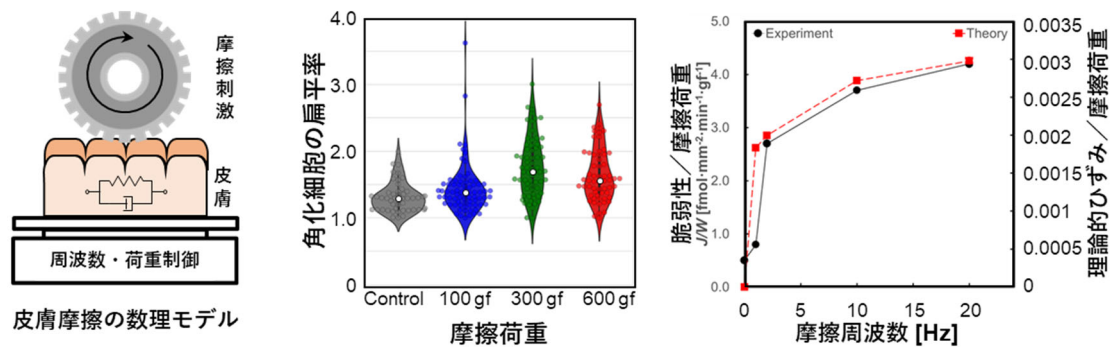


図 2. 摩擦刺激を与えた皮膚の数理モデル化と脆弱性の定量的評価

皮膚の持つ粘弾性と摩擦による刺激について数理モデルを導入(左)し、図 1 により計測された摩擦刺激による角化細胞の変形度(中:扁平率)を用いて、物質透過試験によって得られた脆弱性と理論的に算出されたひずみを比較したところ、実験値と理論値がとても良い一致を示しました。摩擦刺激によって皮膚バリア機能の脆弱化が時間とともに増加することがわかる重要な研究結果です。

【論文題目】

Title: Vulnerability of the skin barrier to mechanical rubbing

Authors: Kenji Kikuchi, Shunsuke Shigeta, Keiko Numayama-Tsuruta, Takuji Ishikawa

掲載誌名: International Journal of Pharmaceutics

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119708>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院工学研究科ファインメカニクス専攻
東北大学ディスティングイッシュトリサーチャー
准教授 菊地 謙次 (医工学研究科兼任)

TEL : 022-795-5029

FAX : 022-795-6959

Email : kenji@bfs1.mech.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院工学研究科情報広報室 担当 沼澤 みどり

TEL : 022-795-5898

Email : eng-pr@grp.tohoku.ac.jp