

ふりがな やました とよぶ  
氏名 山下 豊信  
学位 博士(工学)  
学位記番号 新大院博(工)第258号  
学位授与の日付 平成19年9月20日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 皮膚構造の光学断層撮影法による可視化と美容施術評価への応用

論文審査委員  
主査 宮川 道夫 教授  
副査 山本 正信 教授  
副査 大河 正志 教授  
副査 堀 潤一 准教授  
副査 前田 義信 准教授

#### 博士論文の要旨

医用生体工学における画像技術の進歩は顕著であり、紫外から可視・赤外および電波領域まで含めた波動を利用して生体の機能や生理情報を視覚的に捕らえ、診断や治療に役立てようとする基礎的・臨床的な研究が盛んに行なわれている。特に、非侵襲的に生体内部構造を可視化する画像技術は、多くの重要な情報をもたらすと期待され、高度医療を実現する上でも重要視されている。最近、皮膚科領域でも光を利用した高解像度の断層撮影技術が導入されつつある。皮膚を剥離・採取することなく、重要な情報が取得できる評価技術は革新的なものであり、今後の活用が注目されている。

本研究では皮膚断層像と採取した皮膚組織切片像の比較を行い、光学断層像から得られる皮膚内部情報を解析して光学断層像による皮膚の評価法の確立を目指した。評価技術の応用では、美容皮膚科領域で行われている色素斑の治療について検討を実施した。近年、皮膚の若返りを目的に様々な施術法が開発され、多くの女性に支持されている。例えば、レーザー治療やケミカル・ピーリングなどがあるが、これらのものは皮膚に物理・化学的な刺激を与えることにより皮膚の改善を促すものである。しかしながら、施術によっては作用機序が不明確なものも少なくなく、Evidence Based Medicineの観点から皮膚の内部でどのような変化が生じているのか明確にする必要がある。また、施術の評価や施術法を開発する上でも非侵襲で得られる皮膚内部情報が求められている。そこで、応用研究としてシミの治療で頻繁に行われている Intense Pulsed Light 治療とルビーレーザー治療を取り上げ、治療後の皮膚内部変化と作用機序の解明を目指した。従って、本研究の成果は生体情報の可視化技術の発展のみならず、臨床医学への展開も含めた幅広い応用を目的としたものである。

本論文は第1章から第7章によって構成されている。第1章は序論であり、研究の背景と目的について記述した。第2章は、基礎知識として皮膚の構造と機能について記述した。第3章は皮膚画像の獲得法と皮膚情報の取得法について記述した。第4章以降は本研究で議論した主題であり、3つの課題から構成されている。

第4章では表皮断層撮影法の確立と肌荒れ評価への応用について議論した。皮膚観察用の断層撮影装置の進歩は著しく、その中でも、共焦点顕微鏡、光干渉断層撮影装置等の光学断層撮影装置は、他の機器に比べ分解能が高く、非侵襲的に表皮の性状を調べるのに適した機器と考えられる。特に共焦点顕微鏡は、直接細胞を観察できる事が報告されており、悪性腫瘍の評価への応用が期待されている。しかしながら、上記光学断層装置を用いて、皮膚の内部情報を如何に抽出できるか不明な点も多い。そこで本研究では、光学断層撮影装置を用いた皮膚撮影方法の検討ならびに撮影した画像の評価を行った。皮膚撮影条件の検討では、開発されている共焦点顕微鏡を用いて、皮膚観察に適した対物レンズの選択ならびにその制御システムの作製を行い、さらに連続断層が撮影できるシステムを構築し、表皮の2次元あるいは3次元の立体構築おこなった。次に、本システムを用いて豚皮膚を用いて非侵襲で捉えた表皮構造の検証を行った上、ヒト皮膚上で肌荒れに伴う表皮構造の変化について評価した。作製した共焦点顕微鏡システムならびに光干渉断層撮影装置を用いて、豚皮膚の光学断層像と組織切片像を比較した結果、非侵襲で詳細に表皮構造を捉えられることを確認した。また、SDS処理やテープストリッピング処理等のヒト肌荒れモデルの検討では、皮膚表面形態と同様に、断層像から皮膚内部構造の変化を確認でき、経皮水分損失量との関連性についても検証できた。生検試料を得ることが難しい顔面のデータも取得することが可能であったことから、検討した測定技術が、顔面の肌荒れ防止剤の開発や皮膚生理に関する情報収集に活用できる有用なものであることが示唆された。

第5章では、共焦点顕微鏡によるメラニンの評価について議論した。皮膚の黒化や色素斑の評価においては、光学測定と視感判定によるものが主であった。しかしながら、黒化反応を理解する上では、表面から見た黒さのみを捉えるだけでは十分でなく、皮膚各層のメラニン分布の状態を知ることが必要である。特に、表皮基底層は色素産生細胞であるメラノサイトが局在していることから、皮膚内部のメラニンを評価する上で重要な層と位置付けられている。そこで、ヒト・動物のメラニン分布あるいは人種の違いについて、共焦点顕微鏡を用いて非侵襲的に評価できるか、表皮基底層のメラニンを中心に検討をおこなった。さらに、本手法を用いて、紫外線照射に伴う皮膚内部のメラニンの変化について検討した。検討の結果、共焦点顕微鏡を用いることにより表皮中のメラニンの評価を非侵襲で行えることが明確になった。組織切片と共焦点顕微鏡画像の比較では、表皮基底層のメラニンの分布・量で良好な対応性が確認された。ヒト・動物のメラニン分布の比較では、有色動物で明瞭なメラノサイト像が観察されたのに対し、ヒトでは、supranuclear melanin capsが観察されるものの、通常の状態ではその像は観察されなかった。このため、有色動物とヒトでは、皮膚内のメラノサイトの状態ならびにメラニンの分布に大きな違いがあることが明らかになった。さらに検討した技術を用いて、紫外線照射後のメラニン・メラノサイトの経時変化を検討した結果、メラニン分布の変化ならびに活性化したメラノサイトを捉えることができた。

第6章では、皮膚の光学断層計測による美容施術効果の評価について議論した。美容医療領域において、皮膚の若返りを目的に、様々な施術法が開発されている。特にシミに悩んでいる方にとって、Laser・IPL施術などの光線治療に対する関心は高く、昨今、施術も高頻度におこなわれている。一般に、光線治療のメラニンを取り除く効果は高いと認識されているが、その一方、施術後シミが再発するケースがあることも知られている。しかしながら、施術後の肌状態の経日変化や皮膚中のメラニン動態に関する詳細な報告例は少なく、施術後のアフターケアを考える上で、基礎的なデータの蓄積が必要である。そこで、IPL・Q-switched ruby Laser施術後のメラニン動態を明確にすることを目的に、共焦点顕微鏡、光干渉断層撮影装置などの非侵襲的な測定技術により皮膚状態の変化を検討した。共焦点顕微鏡・OCTを用いてIPL施術後の色素沈着部位の皮膚内部変化を評価した結果、非侵襲で表皮基底層から皮膚表面方向に移行するメラニンの層を観察することができた。また、施術5～9日後に基底層で新たなメラニンを産生しているメラノサイトを認めた。一方、Q-switched ruby Laser施術後の共焦点顕微鏡の評価では、IPL施術と同様、痂皮剥離後にすべての被験者でメラノサイトの像が観察されたが、メラノサイト像の活性はパネルにより大きく異なっていた。その後の観察結果より、痂皮剥離直後にメラノサイトの活性が高いほど、色素斑が再発しやすいことが明らかになった。結論として、本研究で検討した非

侵襲の光学断層撮影機を用いた評価技術は、これまで不明であった光線治療後の皮膚内部の変化を明らかにし、さらに治療後の皮膚評価へ応用できることを明らかにした。

第7章の結論では、本論文のまとめを述べた。本論文は、非侵襲でヒト皮膚の表皮構造やメラニン分布を評価できることを示し、またシミの美容施術の評価も可能であることを明確にした。従って、本研究は皮膚科学の領域だけではなく、医療分野の応用にも大きなインパクトを与えることができたと考えられる。検討した技術は、皮膚の老化などの生理学研究、薬剤効果の実証においても、重要な情報をもたらすことが期待される。

#### 審査結果の要旨

以上の通り、本論文は皮膚計測用に開発した独自手法を盛り込んだ共焦点顕微鏡及び光干渉断層撮影装置を用いて皮下構造や色素分布など皮膚組織の光学断層を可視化解析する技術を開発し、当該技術を美容施術効果の定量評価に利用する可能性を示したものである。よって、本論文は博士(工学)の論文として十分であると認定した。