

修士論文

ナノメッシュ電極による皮膚インピーダンス測定と
皮膚水分量計測への応用

Skin impedance measurements with nanomesh
electrodes for monitoring skin moisture

東京大学工学系研究科電気系工学専攻
染谷研究室

指導教員 染谷 隆夫 教授

37-186498 松川 遼太郎

目次

1. 序論.....	1
1.1 皮膚水分量計測の意義と現状.....	1
1.2 継続モニタリング用ウェアラブル電極.....	4
1.2.1 フレキシブル電極.....	4
1.2.2 通気性のある電極.....	6
1.2.3 ナノメッシュ電極.....	7
1.3 本研究の目的.....	7
2. 皮膚の電気特性.....	8
2.1 皮膚の構造.....	8
2.1.1 角質層.....	8
2.1.2 生きた表皮.....	8
2.1.3 真皮.....	9
2.2 皮膚の電気等価回路.....	10
2.3 測定周波数と皮膚の被測定層の関係.....	11
3. ナノメッシュ電極の作製.....	13
3.1 PVA 水溶液の調製.....	13
3.2 ナノファイバーシートの作製.....	14
3.3 導電性材料コーティング.....	16
3.4 ナノメッシュ電極の貼付.....	17
4. ナノメッシュ電極の水蒸気透過性評価.....	19
4.1 従来手法の問題点.....	19
4.2 皮膚上での水蒸気透過性測定法.....	20
4.3 TEWL を用いた皮膚上水蒸気透過性試験.....	23
4.4 プロトコルの改善.....	24
4.5 皮膚に密着させた試料での試験.....	27
4.6 ナノメッシュ電極の遮蔽性の原因.....	33
5. 電極の基礎特性評価.....	34
5.1 皮膚インピーダンス計測.....	34
5.2 ナノメッシュ電極と測定対象のコンタクト.....	36
5.3 皮膚インピーダンスの計測におけるノイズ除去.....	39
5.4 電極間隔と皮膚インピーダンスの関係.....	40
5.5 皮膚とナノメッシュ電極の接触インピーダンス評価.....	42
5.6 近似式切片についての考察.....	45
6. 皮膚インピーダンス計測と水分モニタリング実行可能性の検討.....	47

6.1 皮膚上での電極安定化	47
6.2 水分量モニタリングの実行可能性	50
6.3 既存のフィルム型電極との比較	53
6.3.1 ナノメッシュ電極の密閉	53
6.3.2 ナノメッシュ電極と PET/Au 電極の比較	55
6.4 皮膚水分量と皮膚インピーダンスの関係	61
6.4.1 化粧水の塗布実験	61
6.4.2 ワセリンを先に塗布しての計測	66
6.4.3 ワセリンを塗布した際の皮膚インピーダンス変化	68
7. 結論と課題	72
7.1 本研究の成果	72
7.2 課題	73
謝辞	74
業績リスト	77
参考文献	78

1. 序論

1.1 皮膚水分量計測の意義と現状

皮膚は生体の最も外側に位置し、外界と生体を隔てるバリアとしての機能を果たしている。特に皮膚の外側の層は、外環境からの病原菌や汚染物、毒物の生体への侵入を防ぐと同時に、生体内に存在する皮膚の水分の過度な外界への蒸発を抑制している[1]。生体からの皮膚バリアを通した水分の蒸発は、経表皮水分蒸散量(Transepidermal Water Loss: TEWL)と呼ばれており、医学的に発汗とは区別されるものである。皮膚のバリア機能が健全に保たれている場合は、この TEWL は個人差があるものの、概ねある一定の範囲内に収まることが知られている[2]。

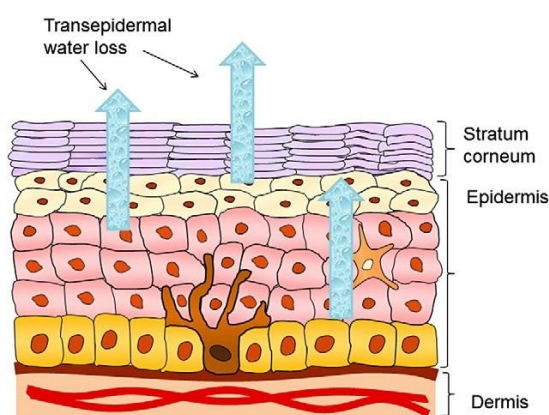


Figure 1-1. Transepidermal Water Loss[3]

しかしながら、バリアとしての機能が低下した皮膚では、TEWL は通常よりも高い数値を示し、皮膚の最上層であり、皮膚の中でもバリア機能の中核を担う角質層の水分量が低下する[4]。このような皮膚のバリア機能の低下による TEWL の増加と、角質層の水分低下は、アトピー性皮膚炎[6][7]や尋常性魚鱗癬[8]、乾癬[9]といった皮膚疾患(**Fig.1-2**)で確認されている。これらの皮膚疾患において、角質層の水分量や TEWL の計測が、疾患の症状の進行具合等を評価するのに重要とされており、医療分野から大きな注目を浴びている。



Figure 1-2. Appearance of skin diseases

(A) Atopic dermatitis[10] (B) Ichthyosis vulgaris[11] (C) Psoriasis[12]

皮膚に含まれる水分量を計測する初めての実験は、In vitro で 1952 年に行われた[13]。このグループは、人の腹部から切除された皮膚を用いて、皮膚水分量の温湿度等の環境変化に対する変化の計測を行っている。その結果、皮膚の水分量の環境依存性等、多くの知見がもたらされることになった。しかし、このような In vitro の実験では、水分量を見積もるために皮膚の質量を計測する方法が採用されている。これは、生体で行う In vivo の実験では実施不可能である。アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患の患者の皮膚水分量の変化を計測することの重要性が増し、In vivo で実施可能な計測手法の出現が望まれた。

In vivo で行える皮膚水分量計測の手法として 1980 年に提案されたのが、皮膚の電気特性を測定する方式である[14]。皮膚の電気特性とは、皮膚の持つインピーダンスや容量のことである。皮膚電気特性の計測によって、皮膚水分量を計測できるとされる理由は非常にシンプルであり、以下の Fig.1-3 に概略図を示す。

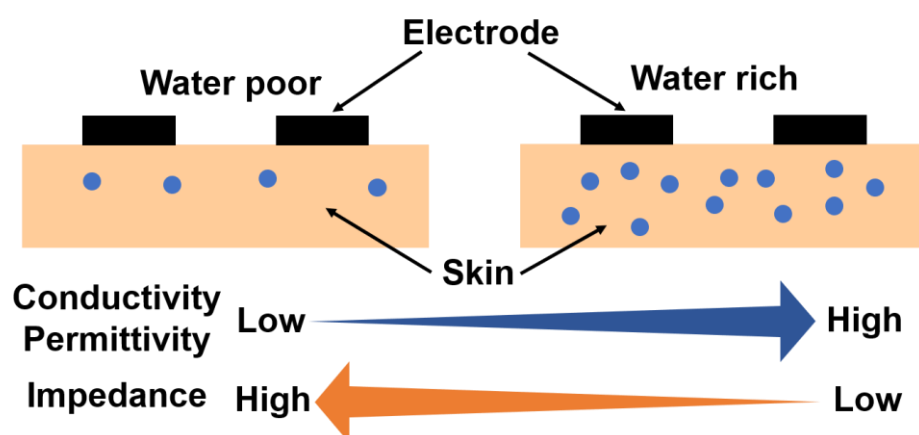


Figure1-3. Working principle of electrical measurement for skin hydration monitoring

皮膚の水分が増加していくと、水分の中のイオン等の不純物が印加された電界に沿って移動できるようになるため、皮膚の導電率が上昇する。同時に、水は誘電率が極めて高いため、皮膚の誘電率も上昇することになる。その結果、皮膚のインピーダンスは、皮膚水分量の増加に伴って低下することになる。皮膚が乾燥していく時には、これと反対の現象が起こる。すなわち、導電率と誘電率はともに低下し、結果として皮膚のインピーダンスは上昇を示すことになる[15][16]。以上が皮膚水分量を皮膚の電気特性測定で見積もれるメカニズムである。

1980 年に皮膚の電気特性測定によって皮膚水分量を計測できることが示されてから、同様の計測原理を用いた医療用の皮膚水分量計が開発され、今では医療現場で広く用いられるようになっている。その代表的な例を Fig.1-4 に示す。

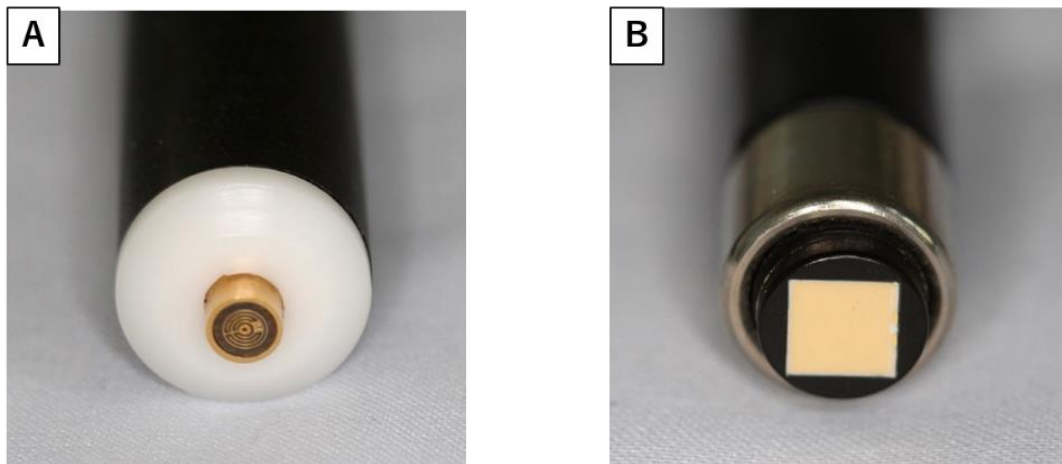


Figure 1-4. Commercially available equipment for electrical measurement of skin
(A) Skicon200-EX[4] (B) Corneometer CM820[4]

Fig. 1-4A は、Skicon200-EX と呼ばれ、高周波電界に対する皮膚のコンダクタンスを計測し、皮膚の水分量を見積もる計測機器である。**Fig. 1-4B** は、Corneometer と呼ばれる、皮膚の容量を計測することで、皮膚の水分量を測定する機器である。いずれも、プローブ先端に設置された電極を皮膚に当てるだけで、皮膚の電気特性を簡易に計測することが可能であり、これまでに皮膚疾患の調査[5][7][6]や、保湿剤等の皮膚疾患向け外用薬が皮膚にもたらす効果の評価[17][18][19]といった目的のために広く用いられている。

しかし、これらの計測機器が計測を行うためには、皮膚と電極の間に電氣的なコンタクトを形成するためにプローブを皮膚に押し当てる必要がある。その際、皮膚は圧縮されて変形するため、この時点で皮膚の本来の水分含有量が変化してしまう問題が指摘されている[20]。また、プローブを押し当てる圧力が計測結果に与える影響についての報告もあり、特に乾燥した肌では圧力に対する依存性がより顕著に表れるという問題が指摘されている[21]。さらに、これらの計測機器は、研究所や医療機器といった場での計測には大変有用であるものの、日常生活の中での皮膚水分量変化を継続的に、長時間にわたってモニタリングする目的に応用するのは困難である。そのため、皮膚の電気特性を計測するにあたって、圧力の印加が不要で、かつ携行・装着が可能なタイプの計測デバイスの開発が望まれている。

1.2 継続モニタリング用ウェアラブル電極

1.2.1 フレキシブル電極

すでに述べたように、長時間に渡って皮膚の水分含有量を測定し続けるためには、日常生活への妨害を最小限に抑えるデバイスの開発が望まれている。皮膚の水分含有量の測定は、皮膚の電気特性の計測を介して行われるため、上記の目的のためには電極を人の皮膚に継続的に装着できるものにすることが重要になってくる。近年、皮膚水分含有量や体温をはじめとした生体情報を長時間・継続的に計測するために、柔軟性、軽量性、伸縮性を兼備したデバイスが大いに注目を浴び、活発に研究されている[20][22][23][24][25][26][27]。柔軟性や軽量性は装着者が装着感を持つことを防ぐために重要であると指摘されている[28]。また、皮膚インピーダンスや筋電、心電といった生体電気情報を読み出すためには、デバイスと装着対象となる組織の間のコンタクトが良好であることが必要とされており、このために薄膜化して柔軟性を向上させるといった手法が提案・実証されてきた[28][29]。また伸縮性は、生体組織の運動に伴って生じる変形に対する耐久性をデバイスに持たせるために重要とされている[30]。

以上のような技術的な要求仕様から、継続的に皮膚水分量計測を行うために、皮膚の電気特性を計測するための電極を柔軟な基板上に作製し、動作実証を行った研究が、近年多く報告されている[31][32][33][34][35][27]。これらの例を **Fig.1-5** に示す。



Figure 1-5. Representative reported flexible electrodes for hydration monitoring

(A) AgNW/PDMS[32] (B) Tattoo paper[36] (C) Ultrathin film[20]

これらの電極は、Polydimethylsiloxane(PDMS)に銀ナノワイヤ(AgNW)をドロップキャストしたもの(**Fig.1-5A**)[32]や、タトゥーペーパーに銀インクをスクリーン印刷することで作製したもの(**Fig.1-5B**)[36]、ポリイミド基板にクロム金を電子ビーム蒸着したもの(**Fig.1-5C**)[20]である。いずれも高い装着可能性を示し、皮膚水分の実行可能性が示されてきた。

しかしながら、これらのデバイスについてはまだ課題も指摘されている。現在、皮膚水分を計測する上で最も懸念されている問題が通気性である。なぜならば、1.1.1 で述べたように、皮膚上では体温調節時や感情が変化する際に生じる発汗に加え、表皮層のバリア機能の隙間を介して水分の蒸発が常に生じている。**Fig.1-5** に挙げたデバイスはフィルム構造となっており、皮膚に貼付した際には皮膚を密閉した形となる。密閉性のある物体を皮膚に装着

すると、角質層の水分量の増加や皮膚温度の増加といった現象が生じ、デバイスの装着そのものが皮膚の状態を変えることにつながる課題がある[37]。皮膚温度の上昇はデバイスの装着領域での発汗を局所的に誘発する可能性もある。特に、アトピー性皮膚炎等の皮膚の極端な乾燥を症状として持つ皮膚疾患の継続的なモニタリングの場合には、乾燥した状態の皮膚を計測できないことは深刻な問題になる。皮膚に貼付可能な皮膚水分量センサーはいくつか報告されてきているが、通気性を持たない場合には TEWL がデバイスによって阻害されて測定に悪影響が及ぼされることが指摘されている[35]。そのため、TEWL への影響を低減するため、デバイスを加工して孔を作ること通気性を高めようとした例も報告されている[33]。その例を **Fig.1-6** に示す。しかし、このような加工が TEWL への影響をどの程度に抑制できるのかまでは評価されていない。

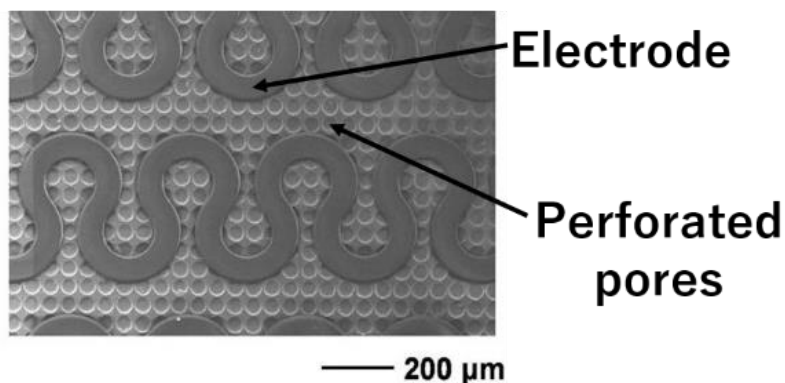


Figure 1-6. Scanning electron micrograph of perforated device[33]

1.2.2 通気性のある電極

前節で述べたように、これまでに提案・実証されてきた皮膚貼付可能なデバイスは通気性の課題が指摘されている。この課題を解決するため、最近では通気性を有するデバイスに関する成果が報告されるようになった[38][39][40][41][42][43][44]。これらの例を **Fig.1-7** に示す。

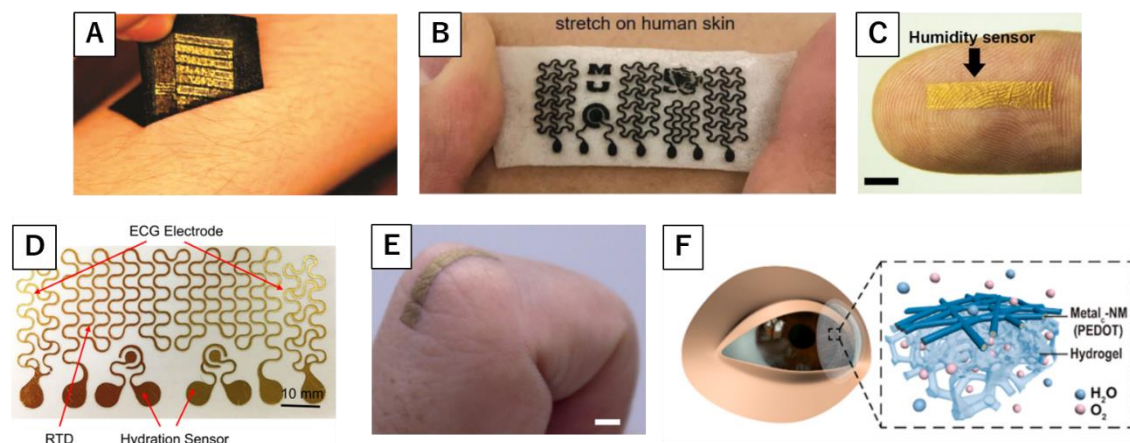


Figure 1-7. Representative breathable devices.

これらのデバイスは発表論文において通気性を持つことが報告されている。柔軟性や軽量性に併せて通気性も兼備できるメカニズムはシンプルなもの、繊維シートやスポンジといった多孔性で通気性を有する基板上にデバイスを作製することである。**Fig. 1-7A, B** は、多孔性のあるシリコンエラストマー基板や、ポリイミドに CO_2 レーザーを照射することで作製した多孔質グラフェンをエラストマーと砂糖から作製したスポンジ基板に転写して作製されたデバイスの例である。また、**Fig. 1-7D** はタトゥーペーパー上にデバイスを作製し、デバイス以外の余分な領域をカッティングプロッタによって切り取って皮膚に対する密閉を抑制している。また、**Fig. 1-7C, E, F** は Polyvinyl alcohol (PVA) や polyacrylonitrile (PAN) といった高分子溶液から電界紡糸法(エレクトロスピンニング)を用いて作製した数百 nm レベルの直径を持つナノファイバー上に金属やセンシング材料をコーティングすることで通気性を期待できるデバイスを実現している。しかしながら、これらのデバイスは基板やデバイスの多孔性の構造から通気性を期待できるものの、十分な通気性が確認できていないものや適切な評価をされていないものが存在する。また、いくつかの成果は皮膚に継続的に貼付しておくために必要な接着層等の課題を残している。

1.2.3 ナノメッシュ電極

前節で述べた通り、通気性のある電極について、報告例の中にはまだ皮膚に貼付して継続的に計測するには課題が残るものも存在している。しかし、我々が以前に提案・実証したナノメッシュ電極(**Fig. 1-7E**)[43]は、皮膚水分量の継続的な計測に適当であると期待される。なぜならば、このナノメッシュ電極は、柔軟性、伸縮性、通気性に加え、電極自身が接着層を有しており、皮膚に緊密に貼付して継続的に生体信号を計測できるためである。また、高い生体適合性が実証されていることも利点の一つである。特に、皮膚疾患を持つ人の水分量を計測する場合には、測定によって症状が悪化しないように細心の注意が払われねばならない。ナノメッシュ電極は、1週間貼付し続けても接触性皮膚炎等のアレルギー反応を誘発しないことを皮膚科専門医の診断によって確認されている[43]。以上の観点から、ナノメッシュ電極は皮膚水分量の継続的なモニタリングに応用できるものと考えた。

1.3 本研究の目的

これまでに述べてきた研究背景から、皮膚からの水分蒸発に影響を与えない、自然な状態での皮膚角質層の水分量モニタリングを実現することが必要である。本研究では、ナノメッシュ電極の水蒸気透過性を実証し、ナノメッシュ電極を用いた皮膚水分量の計測が可能か否かの検討を行うことを目的とした。

2. 皮膚の電気特性

2.1 皮膚の構造

2.1.1 角質層

皮膚の構造を表す模式図を Fig. 2-1 に示す。

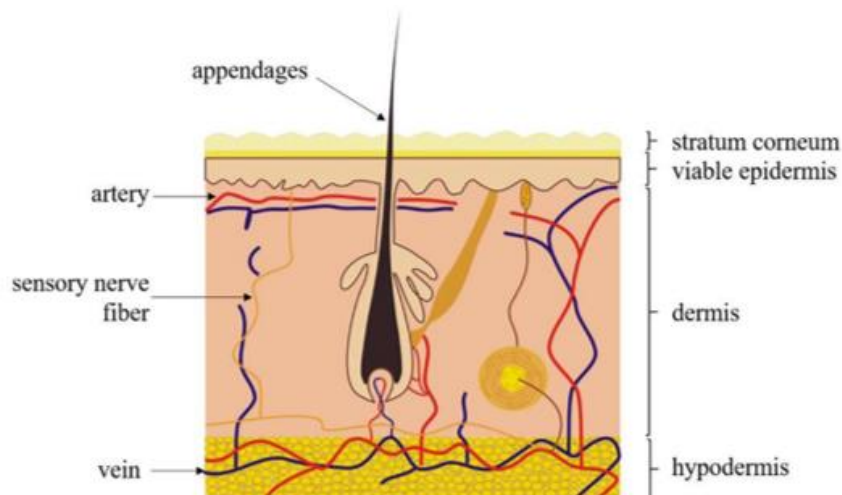


Figure 2-1. The structure of human skin[45]

Fig. 2-1 が示すように、人体の皮膚は、外界側から大きく分けて角質層 (Stratum corneum)、生きた表皮(Viable epidermis)、真皮(Dermis)、皮下組織(Hypodermis)に分かれている。角質層はすでに述べたように、外界からの病原菌の侵入や体内からの過度な水分蒸発を防ぐバリア機能の観点から最も重要な層である。この角質層は、基本的に核を失い死んだ角質細胞と、細胞間の隙間を脂質によって構成されており、この構造によって体外への水分蒸発を抑制している[46]。この角質層の水分含有量は約 20%に保たれている[47]。この水分の一部は細胞間の脂質や Natural Moisturising Factor (NMF)と呼ばれる保湿因子に吸着し、外環境の湿度に比例する[48]。湿度に応じて皮膚水分量が変化して見えるのはこのためである。以降紹介する他の層と比べ水分量が少ないため、一般にインピーダンスの数値が非常に高いとされている。

2.1.2 生きた表皮

生きた表皮は角質層の直下に存在する層であり、角質層とは異なり生きた細胞から構成される。この層はさらに層状粘膜層(Stratum lucidum)、顆粒層(Stratum granulosum)、有棘細胞層(Stratum spinosum)、基底層(Stratum basale)に分類されるが、詳細はここでは言及しない。生きた表皮は上皮細胞、毛包表皮、毛包、皮脂腺、汗腺といった器官から構成されており[49]、構造は角質層よりも複雑である。生きた表皮の水分含有量は 40-60%であるため[47]、角質層と比較すると導電性が高い層となっている。

2.1.3 真皮

生きた表皮の下に存在しているのが真皮である。真皮には多数の血管や細胞間質液、神経系が含まれている[47]。しかし、水分含有量自体は約 60%程度であり、生きた表皮と大差ないレベルにあることが明らかにされている[50]。したがって、真皮は生きた表皮に類似した電気特性を示す。

以上のように、人体の皮膚は複数の性質が異なる層が重なって生じた器官であるということが出来る。各層の性質を **Tab. 2-1** にまとめる。

Table 2-1. Features of each skin layer

	角質層	生きた表皮	真皮
組成	角質細胞と細胞間の隙間を埋める脂質	層状粘膜層、顆粒層、有棘層、基底層の 4 層からなる	血管や神経系、細胞間質液等を多く有している。
厚さ	10-40 μm	150 μm	500-2000 μm
水分量	20 %	40-60 %	60 %
インピーダンス	非常に高い	比較的低い	低い

人体の皮膚は大きく分けて角質層、生きた表皮、真皮の 3 層から構成されており、それぞれに組成も水分含有量も異なっている。その結果、インピーダンスは角質層、生きた表皮、真皮の順に高い数値を示すことが明らかにされてきている。

2.2 皮膚の電気等価回路

上述した通り、皮膚は特徴の異なる層が重なって形成されたものである。ここでは、人体の皮膚の電気特性について解析するにあたって、皮膚がどのような等価回路で表現できるかを示す。Fig. 2-2 に、人体皮膚の電気等価回路を示す。

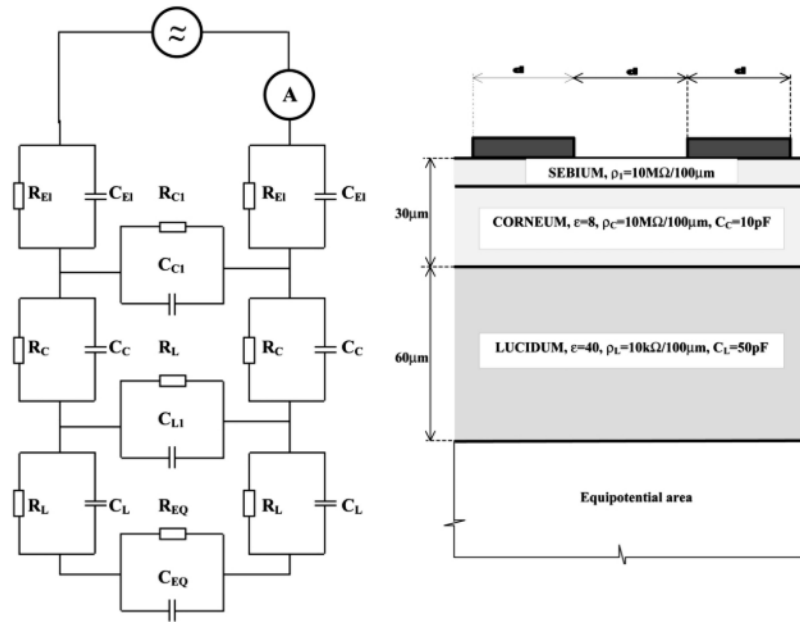


Figure 2-2. The equivalent circuit of human skin[51]

皮膚の等価回路については様々なものが提案されているが、Fig. 2-2 は、報告されている中では最も各層の持つ電気特性を詳細に表したものであるため、本論文でも等価回路として採用した。 R_{EI} 、 C_{EI} は電極そのもののインピーダンスや皮膚と電極の界面に由来するインピーダンスを表現したものである。界面由来のインピーダンスは、複雑な形状をした皮膚と電極の接触具合や汗、環境湿度によって決定される[52]。 R_C 、 C_C は角質層における縦方向の抵抗と容量を示している。また、 R_{CI} と C_{CI} は角質層での横方向の抵抗と容量の成分を表すものである。さらに皮膚深層の等価回路を見ていくと、縦方向の R_L 、 C_L である。これは、生きた表皮の中の一つである層状粘膜層の抵抗、容量成分を表している。 R_{LI} と C_{LI} は層状粘膜層における横方向の等価的な回路素子を表現している。さらに皮膚深層を見ていくと、横方向の R_{EQ} 、 C_{EQ} が現れる。これは層状粘膜層よりも深層の生きた表皮、真皮、皮下組織をまとめて表現したものである。これらの組織は水分含有量が多く、導電性が非常に高いと考えられるため、等電位領域として表現することが出来る[51]。

この等価回路は、皮膚のより多くの層を電氣的に表現し、電極や界面のインピーダンスまで考慮に入れている面により正確であると言える。しかし、実際には同じ層の中でも水分量

等の分布は不均一であることにも注意する必要がある。特に角質層は、皮膚の中でも水分分布の不均一性が顕著である。角質層の抵抗率は次の **Eq. 2-1** であらわされる。

$$\rho(x) = \rho_0 e^{-\alpha x} \quad (\text{Equation 2 - 1})$$

x は角質層の表面からの深さ、 ρ_0 は角質層最表面の抵抗率、 α は減衰定数を表している。**Eq. 1** は、角質層をテープによって複数回剥離し、インピーダンスを計測して得たデータをもとに提案されたものである[16]。これは角質層の中で、表面付近が極端に乾いており、深層に向かうにつれて水分量が急激に増すことを示している。**Tab. 2-1** に示すように、生きた表皮や真皮と比べた際、角質層の水分量は 50 %程度である。各層全体の平均的な水分量のみを考慮すれば、角質層と生きた表皮に含まれる層状粘膜層の電気特性(例えば、 R_C と R_L)はオーダーレベルでは異ならないはずである。しかし、**Eq. 1** を考慮すれば、角質層の中でも表層の部分が極めて大きなインピーダンスを示す。すなわち、角質層の上層部分が電流に対する強いバリアを形成するのである。

2.3 測定周波数と皮膚の被測定層の関係

Fig. 2-1, **Fig. 2-2** に示されているように、皮膚は複数の異なる電気特性を持つ層の集まりである。本研究の目的は、角質層の水分量を計測することである。したがって、計測した皮膚インピーダンスが、角質層の状態をより強く反映するようにデバイスや測定条件を最適化する必要がある。計測結果に角質層の状態を反映させるために、測定周波数の観点から検討を行った報告がある。彼らは有限要素法によって皮膚インピーダンスのシミュレーションを行っている。角質層と、水分を多く含む層(生きた表皮と真皮)のモデルを構築し、測定周波数ごとに、全体のインピーダンスに対して水分を多く含む層のインピーダンスが占める割合を算出している。その結果を **Fig. 2-3** に示す。

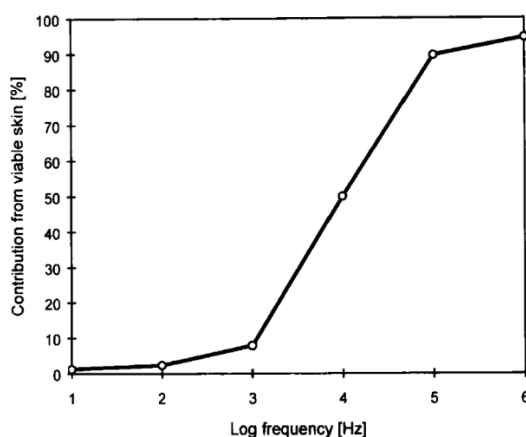


Figure 2-3 Frequency dependency of proportion of viable skin[53]

Fig. 2-3 は周波数(対数軸)に対して、インピーダンス計測結果に対して角質層以外の層が占める割合をプロットしたものである。高周波になるにつれて、角質層以外の層の皮膚インピーダンスに対する影響が強くなることが示されている。このシミュレーション結果から、角質層の状態を計測したい場合は 1 kHz 未満の周波数を用いて、真皮等の層をモニタリングする場合は 1 MHz 以上の周波数で計測するのが原則になっている [53]。

う

3. ナノメッシュ電極の作製

3.1 PVA 水溶液の調製

まず、ナノメッシュ電極の実質的な基板であり、皮膚に対する接着層となる PVA ナノファイバーシート材料となる溶液を作製する。PVA については、従来は耐水性や耐摩耗性が優れているという利点から、GOHSENTM Z シリーズ Z320(三菱ケミカル株式会社)が使用されていた。しかし、本研究では、最終的にアトピー性皮膚炎等の皮膚疾患を持つ患者を被験者とした計測を行うことが予想される。そのため、使用される PVA は極力皮膚との親和性が高い材料を選択する必要がある。同じ PVA ではあっても、重合度等の違いから様々な材料が製造・販売されている。そこで本研究では、医療グレードと呼ばれる、医療目的に使用されるタイプの PVA として GOHSENOLTM EG22P(三菱ケミカル株式会社)を使用することにした。以降では、PVA とはこの EG22P のことを指すものとする。

PVA ナノファイバーシート材料には、PVA 水溶液を用いる。PVA ナノファイバーシートの作製には、10 wt% の PVA 水溶液が適していることが明らかにされている。まず、溶媒となる蒸留水をスクリー管にとり、マグネティックスターラー上で攪拌を開始した。その後、必要量の PVA を攪拌されている状態の蒸留水に少しずつ加える。この操作は、PVA が水に溶けきれずに凝集して残ってしまう、だまという現象を防止するためである。PVA のだまがある程度解消されたのを確認した後、この溶液をホットマグネティックスターラーに移す。その後、温度 90℃ の下で加熱しながら攪拌を継続し、2 時間待った。作製した PVA 水溶液を Fig. 3-1 に示す。

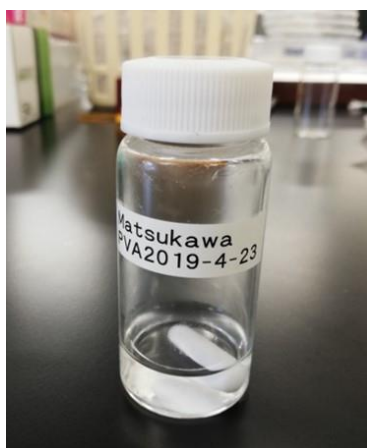


Figure 3-1. Fabricated 10 wt% PVA solution.

3.2 ナノファイバーシートの作製

前節で述べた PVA 水溶液から、ナノファイバーシートを作製する。ナノファイバーを作製する手法としては、延伸法[54]、テンプレート合成法[55][56]、相分離法[57]、自己組織化[58]そしてエレクトロスピンニング法[59][60]が挙げられる。延伸法には溶液の高い粘弾性、相分離法と自己組織化は長いプロセス時間を必要とし、テンプレート合成は連続した 1 本 1 本のナノファイバーの作製が困難であるという問題がある[61]。以上のような観点から、エレクトロスピンニング法は様々なポリマー溶液からナノファイバーを作製でき、将来的な大量生産にも有望な作製手法である。よって、本研究でも、PVA ナノファイバーシートをエレクトロスピンニング法により作製することとした。

エレクトロスピンニング法の概要と原理を **Fig. 3-2** に示す。エレクトロスピンニング装置は、溶液を保持・射出する射出器と、射出されたファイバーを収集するコレクター、そしてコレクターと射出器の間に高電圧を印加する電源から構成される (**Fig. 3-2A**)。

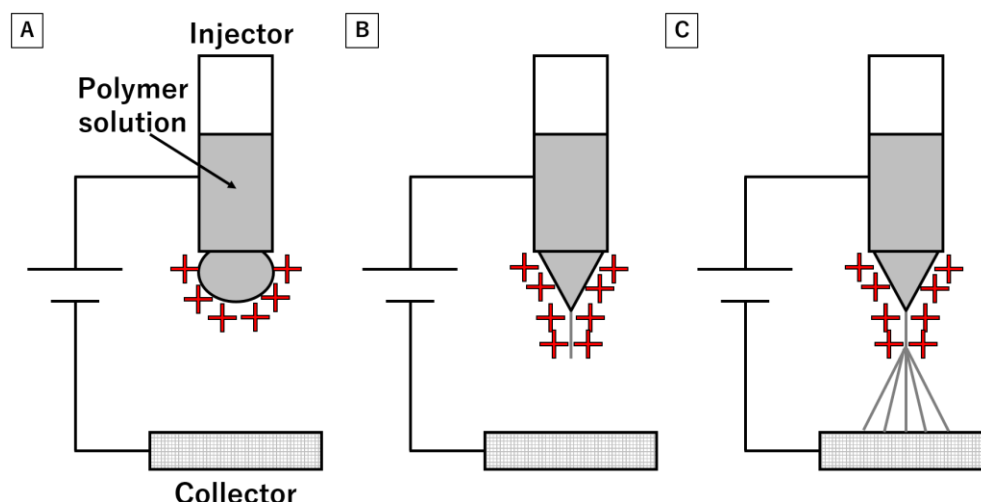


Figure 3-2. The mechanism of electrospinning method

(A) $\text{repulsion} < \text{surface tension}$ (B) $\text{repulsion} = \text{surface tension}$ (C) $\text{repulsion} > \text{surface tension}$

射出器に保持されているポリマー溶液にかかる電圧は、ナノファイバー形成のために非常に重要である。**Fig. 3-2A** は溶液に印加する電圧が小さい時の様子を示す。印加電圧が小さい時には、ポリマー液滴は凝集した球状となっている。しかしこの時、この液滴は、印加された高電圧によって正の電荷を帯びる。より高い電圧が印加されると、この正電荷同士が液滴内で反発しあうようになり、液滴が引き出されて円錐状となる (**Fig. 3-1B**)。印加電圧がさらに大きくなった時、この電荷による斥力が液滴の表面張力を上回る (**Fig. 3-1C**)。この時、円錐状になった液滴の先端から溶液が射出される。この射出により、溶液がさらに細くなるため、斥力がさらに大きくなって結果として液滴が引き延ばされる。これに伴い、溶液

の流れの表面積が大きくなるので溶媒が急速に揮発する。これにより、コレクター側に固化したナノファイバーが堆積される。

本研究ではこの原理に基づいたエレクトロスピンニング法を採用した。PVA ナノファイバーシートの作製の様子を **Fig. 3-3** に示す。**Fig. 3-3A** はエレクトロスピンニング装置である。**Fig. 3-3B** はファイバーの材料となるポリマー溶液を入れたシリンジの様子を示している。ポリマー溶液には前節で作製した 10 wt% PVA 水溶液を用いた。また、基板にはクッキングシートを採用した。このクッキングシートは、作製した PVA ナノファイバーシートを剥離しやすいために使用されている。作製条件は、印加電圧 25 kV、射出速度を 10 μ L、堆積時間は 25 min を 2 セット行い、計 50 min とした。25 min の 1 セット目が終了した後、基板であるクッキングシートを 180 ° 回転させ、左右反転した状態でエレクトロスピンニングを再開した。これは、この反転作業を行わなかった場合に、ナノファイバーの分布が左右で非対称になってしまうためである。非対称性は電極の抵抗率等の性能に影響するため、解消する必要がある。そのため、25 min が経過した時点でスピニングを停止し、反転作業を行っている。この非対称性は、装置内の金属部品等、コレクターの代わりに電極に類似した作用を示すものが存在しているためと考えられる。

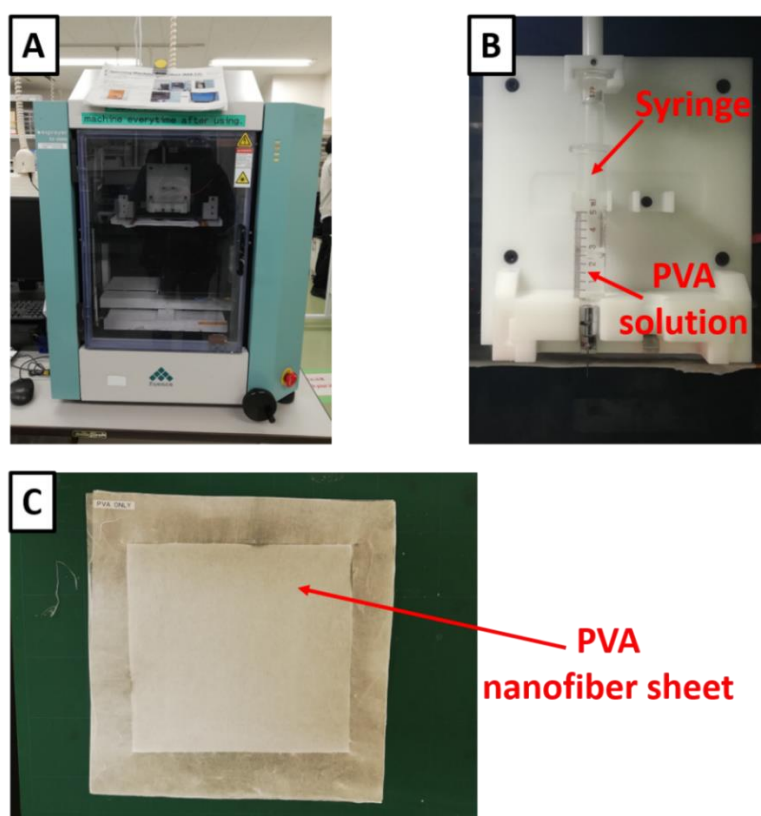


Figure 3-3. Fabrication of PVA nanofiber sheet.

(A)Electrospinning machine (B)Magnified view of syringe (C)PVA nanofiber sheet.

以上の手順により **Fig. 3-3B** のようなナノファイバーシートが作製された。

3.3 導電性材料コーティング

3.2 で作製したナノファイバーシートに電極としての機能を持たせるため、導電性材料のコーティングを行う。本研究で用いるナノメッシュ電極[43]では、導電性材料として金が用いられている。金は銀やカーボンナノチューブ(CNT)といった他の導電性材料と比較しても特に優れた導電性を示す。したがって、導電性の観点からは本研究においても金を継続して使用することが望ましい。また、生体親和性という観点でも、金は最適な材料であると考えられる。金の標準電極電位は 1.52 V と非常に高く、酸化されづらい、つまりは錆びにくい性質を示すことが明らかになっている。皮膚上では汗等の分泌物にさらされることから、この性質は非常に重要である。CNT 等のナノマテリアルも化学的安定性に優れているが、アスベストに類似した形状を原因として、健康被害リスクが指摘されている。このため、健康被害や生体親和性の観点からも、金の使用が望ましいと考えた。

金のナノファイバーシートへのコーティングは、真空蒸着によって行った。真空蒸着とは、物理蒸着(Physical Vapor Deposition : PVD)の一種である。膜の材料となる物質を坩堝の中に設置し、電流によって発生するジュール熱を利用してこれを加熱・気化させる。気化した材料は基板に付着し、再び固体へと戻ることによって、膜を形成する。

電極をパターニングするためのマスクとして、125 μm 厚のポリイミドフィルム(**Fig. 3-4A**)を用いた。この比較的厚いフィルムを用いることで、蒸着時にマスクがたわむことを防いでいる。マスクの作製は、このポリイミドフィルムをレーザーカッター(**Fig. 3-4C**)で加工することで行った。**Fig. 3-4B** は作製したマスクの画像である。

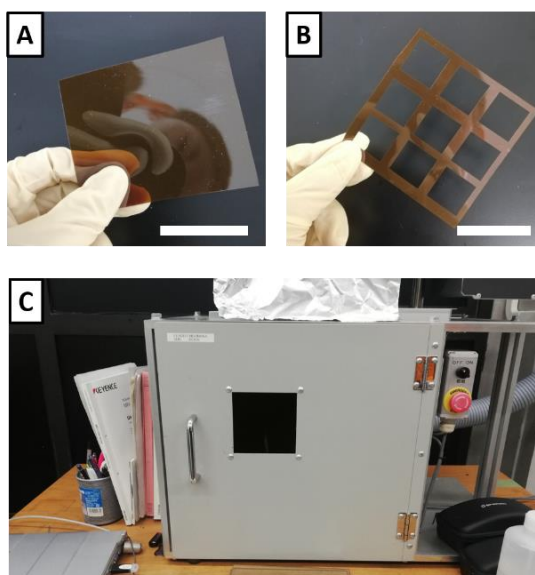


Figure 3-4. Fabrication of mask.

(A) 125 μm polyimide film (Scale bar : 20 mm) (B) Fabricated mask (Scale bar : 20 mm)
(C) Laser cutter

さらに、真空蒸着によって、3.2 で作製したナノファイバーシートに金を 100 nm 真空蒸着した。使用した真空蒸着機と作製したナノメッシュ電極の一例を Fig. 3-5 に示す。

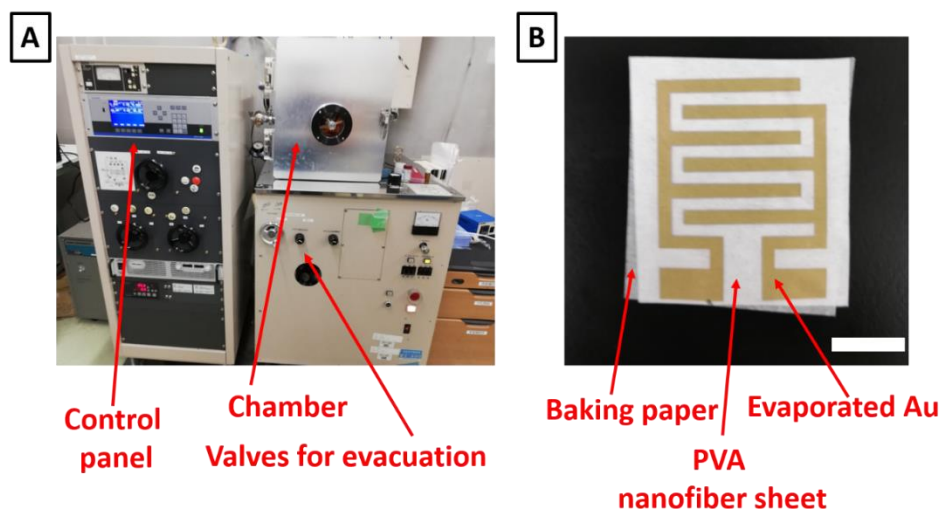


Figure 3-5. Fabrication of Au nanomesh electrodes.

(A)Evaporator (B)Fabricated Au nanomesh electrode (Scale bar : 10 mm)

しかし、同じ回の真空蒸着であっても、金の膜厚にはばらつきがあり、70-100 nm の範囲で分散していることが明らかになっている[43]。計測結果がばらつく場合にはナノファイバーシートの不均一性と金の蒸着膜厚の分散に注意が必要である。

3.4 ナノメッシュ電極の貼付

前節までの手順で作製したナノメッシュ電極を、皮膚に対して貼付する。ナノメッシュ電極の実質的な基板となっている PVA は、水糊等の接着剤に非常によく利用される材料である。したがって、この PVA ナノファイバーシートに水分を吹きかけると、PVA が水に溶解して液体接着剤のような役割を果たす(Fig. 3-5A)。これが乾燥して固化することで皮膚にナノメッシュ電極が皮膚に接着された状態になる。本研究では、作製したナノメッシュ電極(Fig. 3-5B)を皮膚上に配置し、まずエタノールによって皮膚に貼付した。エタノールは有機溶媒であるため、この時点ではナノメッシュ電極はまだ溶解していない。この操作なしにナノメッシュ電極を貼付すると、水分を加えた際にナノメッシュ電極の形状が大きく崩れてしまう場合がある。エタノールを加えた後に、加湿器を用いてナノメッシュ電極に水分を加えた(Fig. 3-5C)。水分を加える方法は、霧吹き等でスプレーする等他のものでも良いが、加湿器の方がより水滴が小さいため、電極形状等にダメージを与えにくいという利点があり、基本的に本研究では加湿器を用いることとしている。

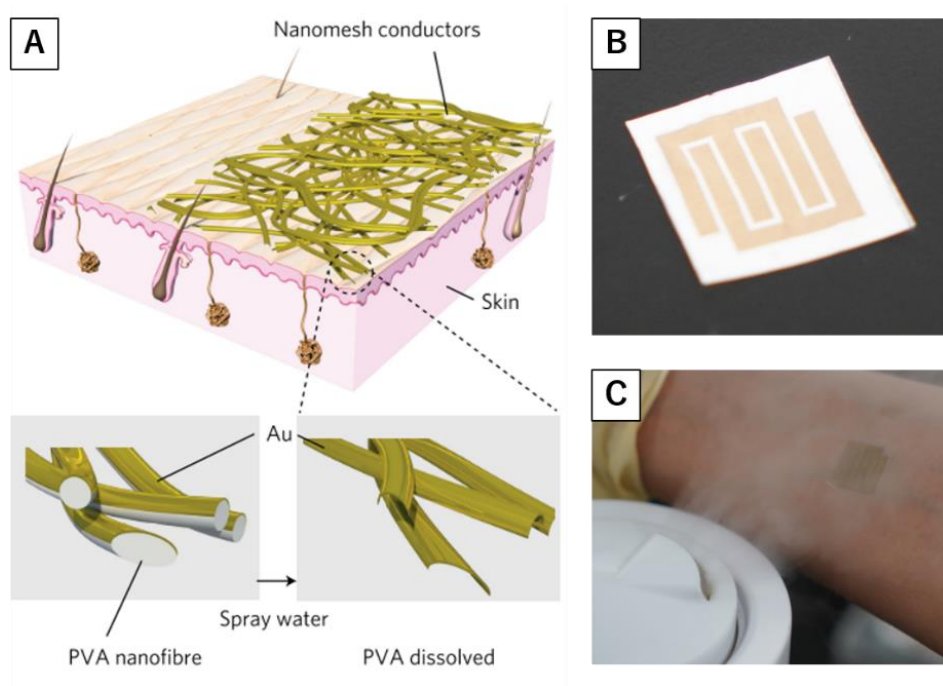


Figure 3-5. Attachment of nanomesh electrodes
 (A) Dissolution of PVA[43] (B) Nanomesh electrode (C) Attaching by humidifier.

ここまでのナノメッシュ電極の作製手順と貼付方法をまとめたものを Fig. 3-6 に示す。

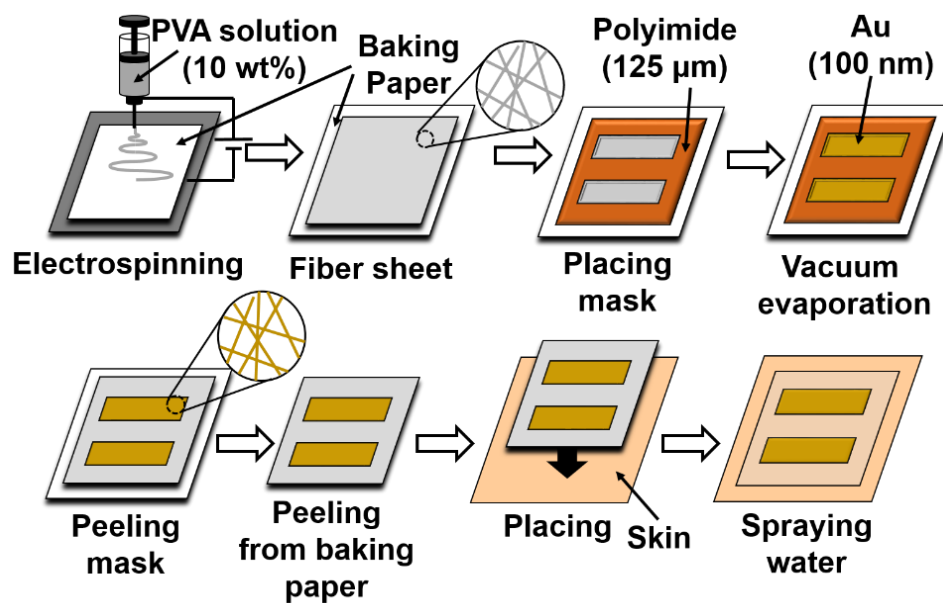


Figure 3-6. Procedures of fabrication and attachment.

4. ナノメッシュ電極の水蒸気透過性評価

4.1 従来手法の問題点

本研究の目的は、皮膚からの TEWL に極力影響を与えない状態で角質層の水分量をモニタリングすることである。したがって、ナノメッシュ電極の水蒸気透過性を実証することが重要である。これまでに提案された通気性デバイスの水蒸気透過性の評価手法の主なものは、ボトルを用いたものである。その手法と典型的な実験結果を **Fig. 4-1** に示す。

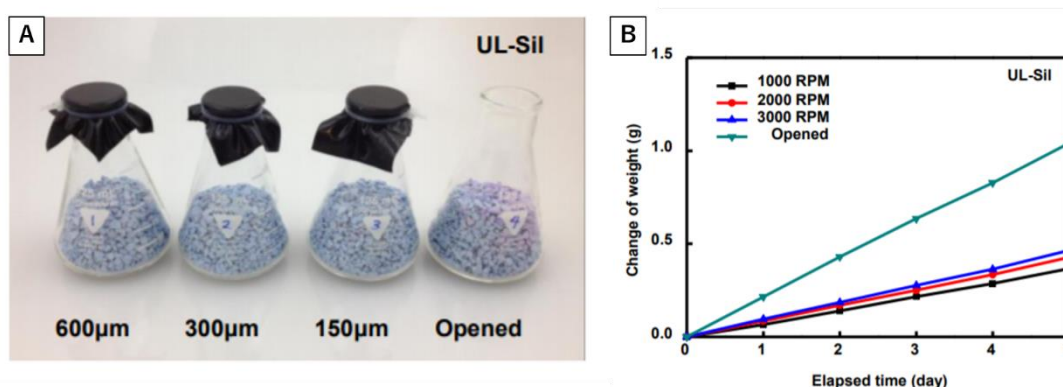


Figure 4-1. The method and typical result of water vapor permeability test.[38]

(A)Measurement set-up (B)Characterization result.

Fig. 4-1A は、デバイスの水蒸気透過性を計測するための測定系の一例である。この測定系では、吸湿剤を入れた容器の口に、測定対象の試料を固定している。多くの場合、この状態で容器を数日間放置し、約 1 日おきに容器全体の質量を測定する。容器の中には吸湿剤が入っているため、時間の経過に伴って質量が増加する。**Fig. 4-1B** がその典型的な実験結果である。この結果は、容器の口を開放した状態のものと、スピンコーティングの回転速度を変調して作製した薄膜を固定した容器の質量増加を経過時間に対してプロットしたものである。**Fig. 4-1B** に示されるように、質量は経過時間に対して線形に増加する。質量を W 、容器の口の断面積を A 、経過時間を t とした時、水蒸気透過率 WVP は次の **Eq. 4-1** から見積もれる。

$$WVP = \frac{1}{A} \frac{dW}{dt} \quad (\text{Equation 4 - 1})$$

すなわち、水蒸気透過性は **Fig. 4-1B** の近似直線の傾きから得ることができ、その単位は $\text{g/m}^2\text{hr}$ である。この水蒸気透過率が、開放状態の場合の数値に近いほど、水蒸気透過性が高いと結論づけることができる。本研究で採用するナノメッシュ電極についても、吸湿剤の

代わりに容器に純水を入れ、純水の蒸発から生じる質量の減少率を求めることで水蒸気透過率の計測を行っている[43]。その結果を **Fig. 4-2** に示す。

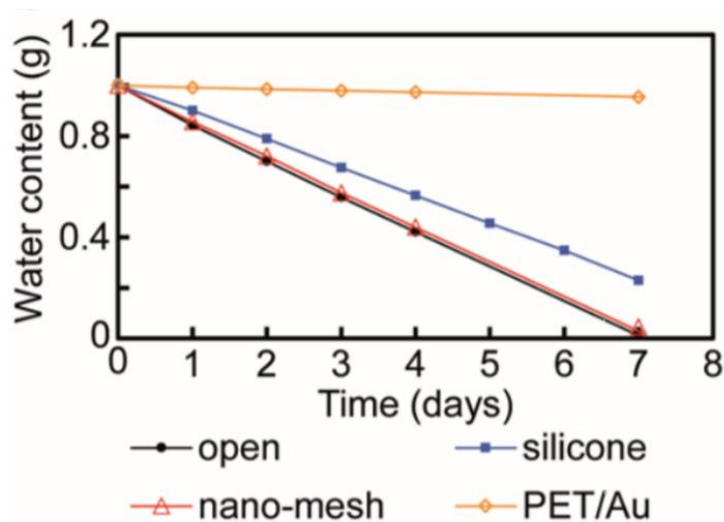


Figure 4-2. Water vapor permeability test of nanomesh electrodes.[43]

Fig. 4-2 に示す通り、ナノメッシュ電極は開放状態の容器と同程度の質量減少率を示し、高い水蒸気透過性を有していることが分かる。しかしながら、この計測手法では、水分を付加して PVA を溶解させる前の水蒸気透過性を評価することしかできない。すなわち、皮膚に貼付した後の状態では水蒸気透過性が保証されているか判断することが不可能であることが問題であった。

4.2 皮膚上での水蒸気透過性測定法

そこで本研究では、皮膚上に貼付したナノメッシュ電極の上で TEWL を計測する手法を検討した。この手法の概略図を **Fig. 4-3** に示す。

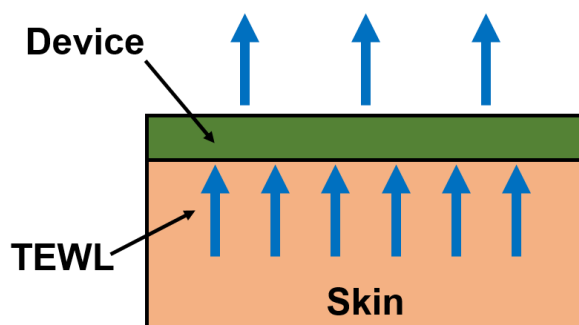


Figure 4-3. Method for measurement of water vapor permeability.

すでに述べたように、皮膚からは常に TEWL と呼ばれる水分蒸発が行われている。デバイスの水蒸気透過性が良好な場合、この蒸発してきた水分はデバイスを通して外環境に放出されるはずである。つまり、水蒸気透過性の高いデバイスでは、素肌で計測した TEWL と、デバイス上で計測された TEWL は非常に近い数値を示すことが期待される。我々は本手法を用いることにより、皮膚上に貼付したナノメッシュ電極の水蒸気透過性を評価できると考えた。

TEWL の計測手法としてはいくつか提案がされているが、本研究では **Fig. 4-4** に示す Tewameter TM300 を使用することとした。

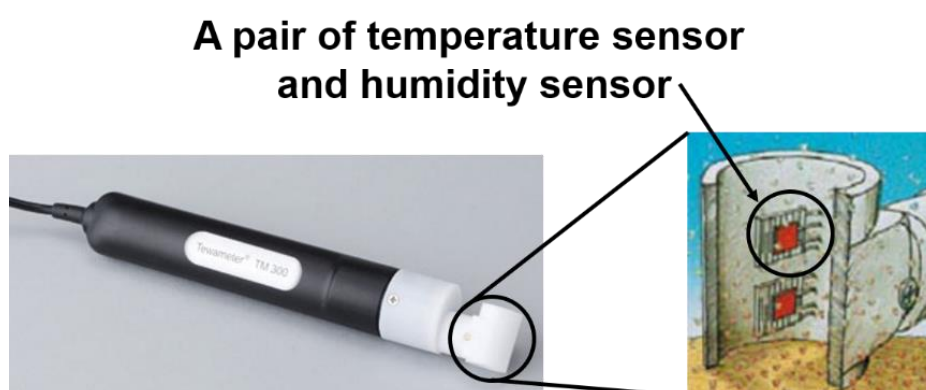


Figure 4-4. A photograph of Tewameter TM300 and working principle.

Tewameter TM300 は、**Fig. 4-4** に示す通り、先端に中空円筒型のチャンバーを据え付けた計測機器である。拡大図にあるように、この円筒チャンバーには、鉛直方向に計 2 組の温度センサー、湿度センサーのペアが組み込まれている。チャンバーを皮膚にかざし、その内部におけるセンサーが取り付けられた 2 点において温湿度を計測し、Fick の法則からチャンバー内での水蒸気拡散を計算から算出することが出来る。詳細な計算方法を説明する。

Fick の法則は、**Eq.4-2** のように記述される。

$$J = -D \text{ grad } c \quad (\text{Equation 4 - 2})$$

J は水蒸気の流束であり、単位は $\text{g}/\text{m}^2\text{hr}$ である。 D は拡散係数であり、水蒸気拡散の場合 $D = 0.087\text{m}^2/\text{hr}$ である。 c は水蒸気密度で単位は g/m^3 としている。今、TEWL による水蒸気拡散が、皮膚から外界への垂直方向に限られると仮定すると、この式は 1 次元として考えられるため、

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (\text{Equation 4 - 3})$$

と記述できる。 x は皮膚を原点とし、皮膚に対して垂直な軸を考えた時に定義できる座標である。水蒸気密度 c は、飽和水蒸気量 s と水蒸気圧 P の積に決定される。すなわち、

$$c = sP \quad (\text{Equation 4 - 4})$$

飽和水蒸気量 s は、

$$s = 6.11 \times 10^{\frac{7.5t}{237.2+t}} \quad (\text{Equation 4 - 5})$$

t はチャンバー内のセンサーによって計測される温度である。続いて、水蒸気圧 P が **Eq. 4-6** によって決定される。

$$P = sR \quad (\text{Equation 4 - 6})$$

R はチャンバー内の湿度センサーによって計測された相対湿度である。この水蒸気圧から水蒸気密度 c を **Eq. 4-7** によって求める。

$$c = 217 \times \frac{P}{t + 273} \quad (\text{Equation 4 - 7})$$

以上により、各センサーのペアの位置における水蒸気量が求まる。2点間の水蒸気密度の差を、2点間距離で除することにより、 dc/dx を算出し、最終的な水蒸気拡散の流束が求められる。最後に、円筒チャンバーの断面積から TEWL を計算する。

4.3 TEWL を用いた皮膚上水蒸気透過性試験

水蒸気透過性を評価する対象の試料を左腕前腕に貼付し、その上から Tewameter TM300 をかざして TEWL を計測した。さらに、その数値を素肌の状態の時の TEWL を計測し、試料の上での計測値と比較を行う。本研究では、まずナノメッシュ電極と遮蔽性が非常に高いアルミニウム箔を用いた計測を行った(**Fig. 4-5**)。TEWL は発汗とは医学的に区別されるが、Tewameter TM300 の計測原理では発汗による水蒸気の拡散も TEWL として計測してしまう問題がある[62]。このため、本研究では、実験環境を温度 25°C 以下、湿度を 50% 以下の状態に保ち、発汗を生じにくくした。また、この実験環境に被験者が入室してから、計測を実際開始するまでに 20 分の休憩時間を設け、入室前の発汗の影響が計測に入らないようにした。

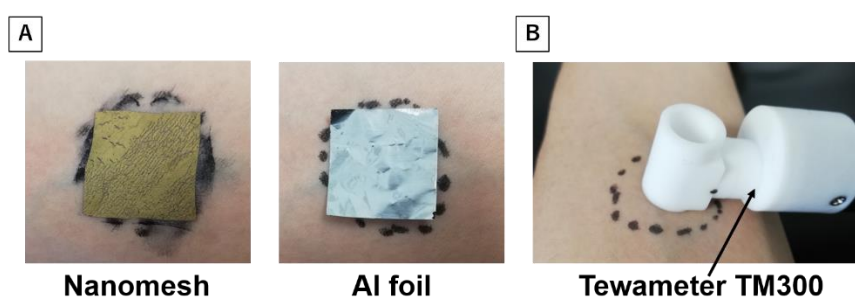


Figure 4-5. Samples and measurement method.

(A) Images of samples (B) Tewameter placed on nanomesh electrodes.

各サンプル上で計測された TEWL をプロットしたものを **Fig. 4-6** に示す。

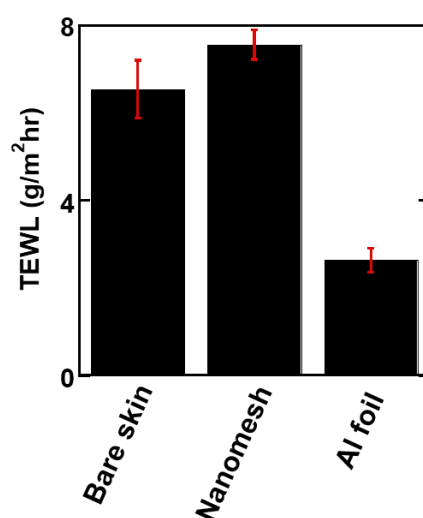


Figure 4-6. TEWL measured on various samples placed on skin.

ナノメッシュ電極を貼付した状態で計測した TEWL は素肌の状態の計測結果に近い数値を示した。この結果から、ナノメッシュ電極は PVA が水分に溶解して皮膚に接着した後でも高い水蒸気透過性を示すことが期待される。しかしながら、本来遮蔽性が高いはずのアルミニウム箔でも、比較的高い TEWL の計測結果が示されている。このことから、本計測には何らかの問題があるものと考えられる。

4.4 プロトコルの改善

Fig. 4-6 に示されるように、遮蔽性が高いアルミニウム箔で計測した TEWL は非常に高いものとなっている。そこで、アルミニウム箔を用いた計測における問題点の検討を行った。素肌と、アルミニウム箔を皮膚上に置いた状態で TEWL を 200 s 間継続的に計測したところ、Fig. 4-7 の結果が得られた。

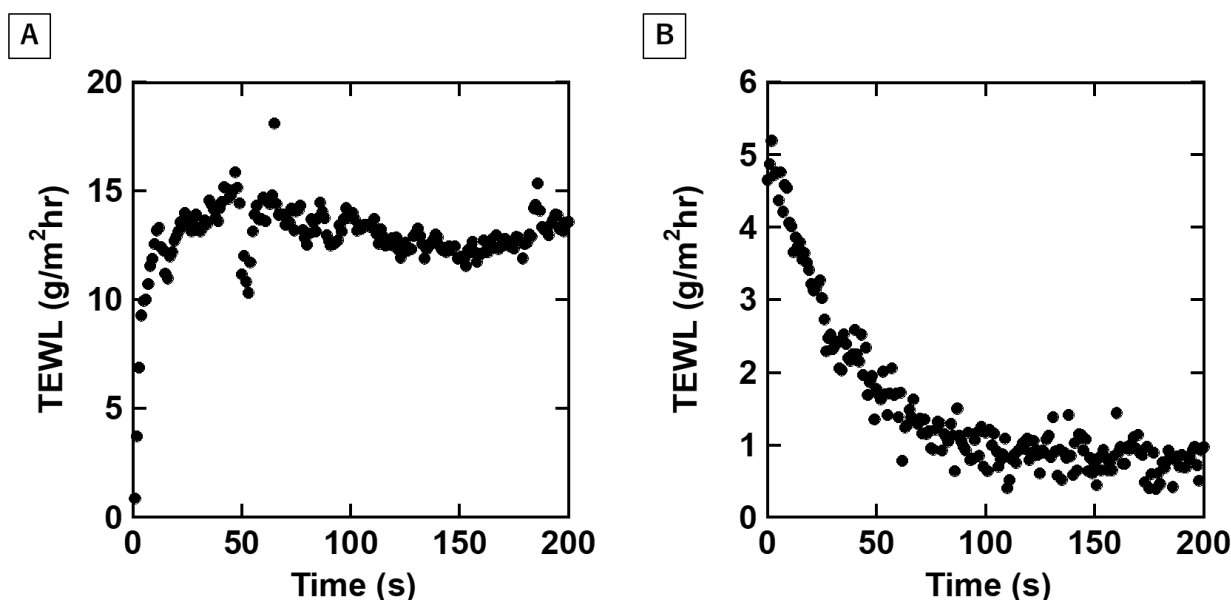


Figure 4-7. Change over time of measured TEWL.

(A) Bare skin (B) Al foil

Fig. 4-7A は素肌の状態で計測した TEWL である。計測開始後の 50 s 付近までは、TEWL が上昇し、その後は計測値が比較的安定していることが分かる。この上昇は、皮膚に Tewameter TM300 がかざされてから、チャンバー内の温度や湿度が安定するまでに要する時間である。Fig. 4-6 の通常の TEWL 計測では、Fig. 4-7 のように初期の計測が不安定であるため、各測定点でその前の 5 点までさかのぼって平均値と標準偏差を計算し、標準偏差が $\pm 0.2 \text{ g/m}^2\text{hr}$ 以内に収まった時に安定した測定値として報告される。Fig. 4-7B では、TEWL の測定値が初期では比較的高い数値を示すが、経過時間に応じて低下し、やがて飽和することが分かる。これも、チャンバー内の環境が安定するまでに時間を要しているため

で、**Fig. 4-7A** の素肌に比べてやや長い時間が必要である。**Fig. 4-6** の計測プロトコルでは、最長でも 60 s 以内で計測が終わるように設定されているため、アルミニウム箔でも高い数値を示した状態で測定値が安定したとして計測が終了してしまうことがある。また、アルミ箔でも TEWL が $0 \text{ g/m}^2\text{hr}$ にならない理由は、電磁波ノイズであることが製造元から報告されている。以上の問題から、TEWL 計測では、計測時間を 200 s とし、チャンバー内の環境が安定するのに十分な時間を設けた。測定値としては、200 s 時点での数値を採用した。また、計測直後はチャンバー内に計測時の空気が残っている。そこで、直前の測定の影響が入らないように、2 min 以上はチャンバーを振って空気を入れ替え、チャンバー内の環境が安定するのを待つこととした。

水蒸気透過性を評価する対象の試料を左腕前腕に貼付し、その上から Tewameter TM300 をかざして TEWL を計測した。さらに、その数値を素肌の状態の時の TEWL を計測し、試料の上での計測値と比較を行う。ここではナノメッシュ電極とアルミニウム箔に加え、フレキシブルな電極の基板としてよく用いられている Polyethylene terephthalate(PET)基板 ($1.4 \text{ }\mu\text{m}$ 厚)、Polyurethane(PU)基板($25 \text{ }\mu\text{m}$ 厚)に金を 100 nm 真空蒸着したものと、遮蔽性が高いアルミニウム(Al)箔について、皮膚上での水蒸気透過性の評価を行った。測定対象の画像を **Fig. 4-8** に示す。

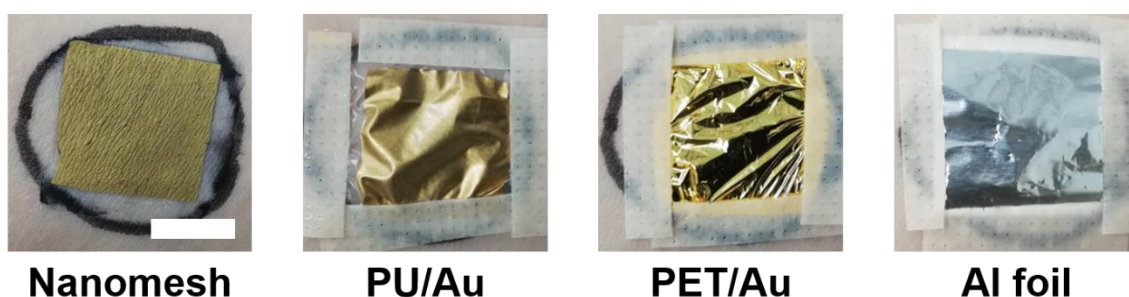


Figure 4-8. Samples for on skin water vapor permeability test. (Scale bar:10 mm)

測定した結果を **Fig. 4-9** に示す。

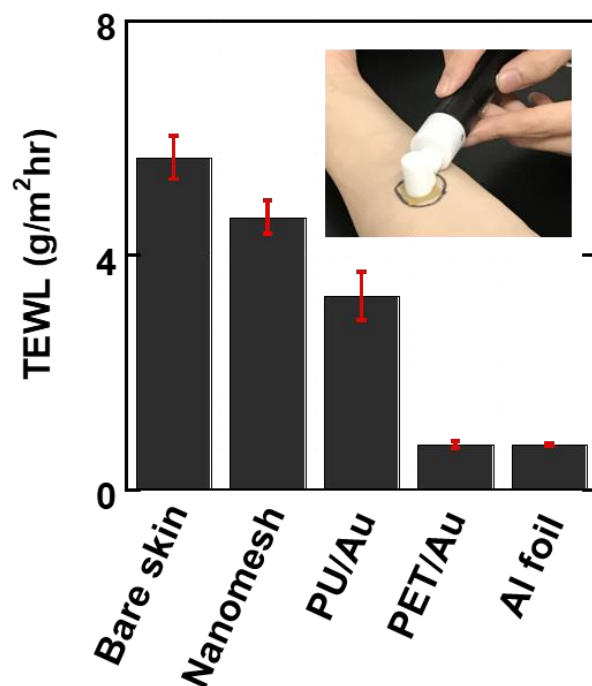


Figure 4-9. TEWL measured on various samples with modified protocol.

(Inset : An image of the measurement)

Fig. 4-9 が示すように、ナノメッシュ電極は、フィルム型である PU/Au、PET/Au、アルミニウム箔に比べて、皮膚上でも高い水蒸気透過性を示している。しかしながら、同じフィルム型のデバイスであるにも関わらず、PU/Au と PET/Au の間には水蒸気透過性の観点では大きな差が生じていることが分かる。そこで、走査型電子顕微鏡 (Scanning electron microscope : SEM) によりこれらのデバイスの観察を行って比較した。SEM 像を Fig. 4-10 に示す。

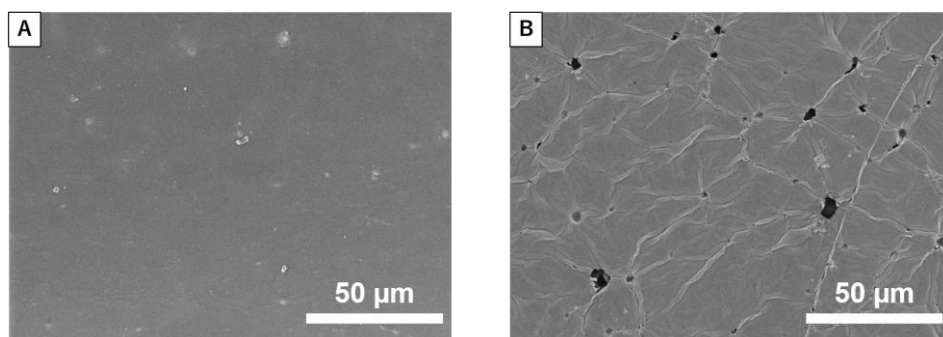


Figure 4-10. SEM images of film type electrodes.

(A)PET/Au (B)PU/Au

Fig. 4-10A より、PET/Au は連続的な膜の形状をしているのに対し、PU/Au の場合には多くの孔が開いた構造になっていることが分かる。通常は 100 nm の金が蒸着されていることにより、デバイスの水蒸気透過性は大幅に低下するが、PU/Au ではこの多孔性構造によって高い水蒸気透過性が示されていることが明らかになった。

4.5 皮膚に密着させた試料での試験

ここまで、ナノメッシュ電極が皮膚に貼付した状態でも水蒸気透過性を示すことを実証してきた。水蒸気透過性の評価方法としては、4.1 で説明したボトルを用いた方法と、4.2 のような In vivo の方法があるが、両者には必ずしも良好な相関を確認できないという報告も存在する[37]。この理由としては、皮膚から蒸発する水蒸気を試料が吸収しているため、等の説明がなされているが、一方で In vivo 試験と In vitro 試験では試料と水蒸気源の間の経路に違いが存在することも考慮に入れる必要がある。模式図を Fig. 4-11 に示す。

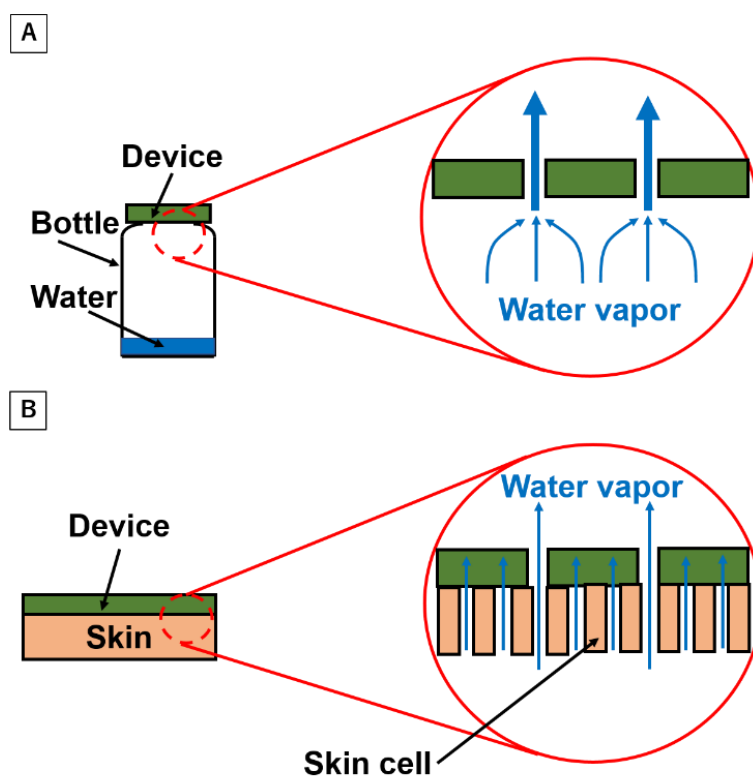


Figure 4-11. Schematic view of water vapor permeation through samples.

(A) In vitro test (B) In vivo test

Fig. 4-11A は In vitro 試験を行った場合に、水蒸気が試料を透過する様子を示している。水蒸気は試料中の孔等の水蒸気が通過しやすい位置に集中して透過していく。Fig. 4-11B は皮膚上で TEWL を計測する In vivo 試験での水蒸気の動きを描いている。水蒸気は、皮膚細

胞の継ぎ目といったバリア機能の隙間と、試料に存在する孔を通して試料を通過しようとする。しかし、皮膚細胞の隙間のうちのいくらかは、皮膚に貼付した試料によって密閉されてしまうことが多い。この傾向は、試料が皮膚に密着すればするほど顕著になると予想される。特に皮膚に電極を貼付して電気信号を計測する場合には、電極と皮膚は可能な限り密着しなくてはならない。よって、皮膚上でどの程度 TEWL の阻害を抑えられるかという観点では、皮膚に各試料を密着させた状態で TEWL の計測を行うことが必須である。しかしながら、4.4.2 で使用した PU/Au、PET/Au、アルミニウム箔は、それ自体が皮膚に対する接着層を持っていないという問題がある。

そこで本研究では、皮膚に対して、水蒸気透過性の高いフィルムテープを用いてフィルム型電極を皮膚に密着させる手法を検討した。貼付用テープには、優肌パーミロール Lite(株式会社ニトムズ)を用いた。外観を **Fig. 4-12** に示す。

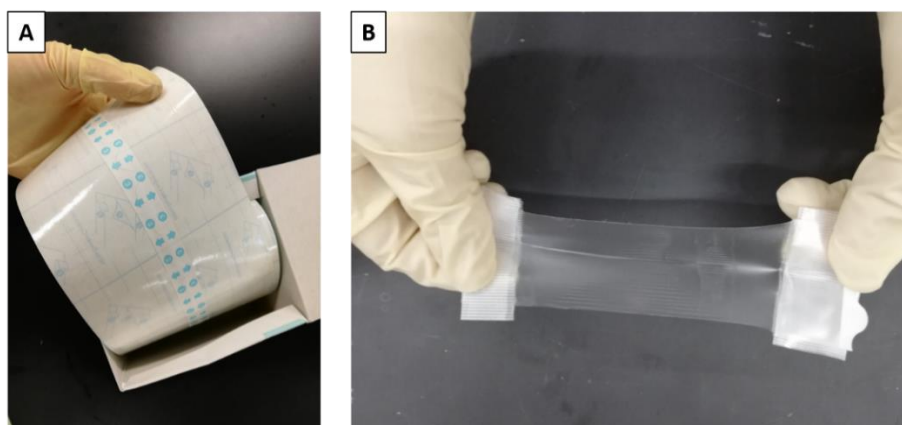


Figure 4-12. Images of Yukipermiroll Lite.
(A)As purchased (B)Stretching of the tape

Fig. 4-12B のように、優肌パーミロール Lite(以降、パーミロールと呼ぶ)は無色透明で膜厚 $8\mu\text{m}$ であり、高い柔軟性と伸縮性を有する。また、製造元によれば、水蒸気透過性にも優れるとされている。このパーミロールを用いてフィルム型デバイスを皮膚に密着させた状態で、TEWL の計測を行った(**Fig. 4-13**)。



Figure 4-13. Samples attached on human skin with permirroll.
(Scale bar : 10 mm)

計測の結果を Fig. 4-14 に示す。

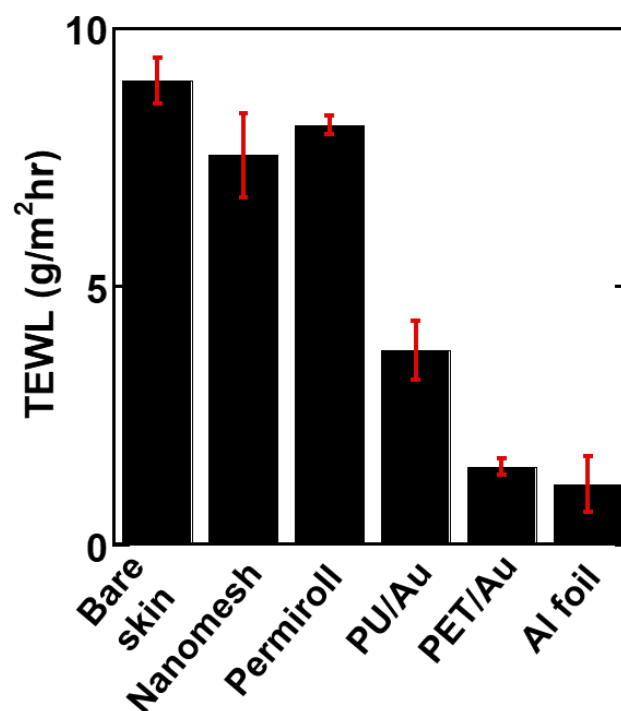


Fig. 4-14 Measured TEWL with modified attachment method.

この実験においても、ナノメッシュ電極は高い水蒸気透過性を示した。また、パーミロールも高い水蒸気透過性を示しており、本実験において固定テープとして採用したことは妥当であったと言える。一方で、PU/Au、PET/Au、アルミニウム箔は TEWL を遮蔽する性質を示したが、パーミロールで固定していない Fig. 4-9 と比較して水蒸気透過性が顕著に変化するという事は無かった。ナノメッシュ電極上で計測した TEWL は、他のフィルム型電極と比較して非常に高い水蒸気透過性を示すが、ナノメッシュ電極の PVA が含んだ水分が体温によって蒸発するのを TEWL として加算して計測している可能性がある。そこで、ナノメッシュ電極をアルミニウム箔上に貼付し、それを皮膚上に貼付して TEWL を計測するという実験を行った。その様子を Fig. 4-15 に示す。

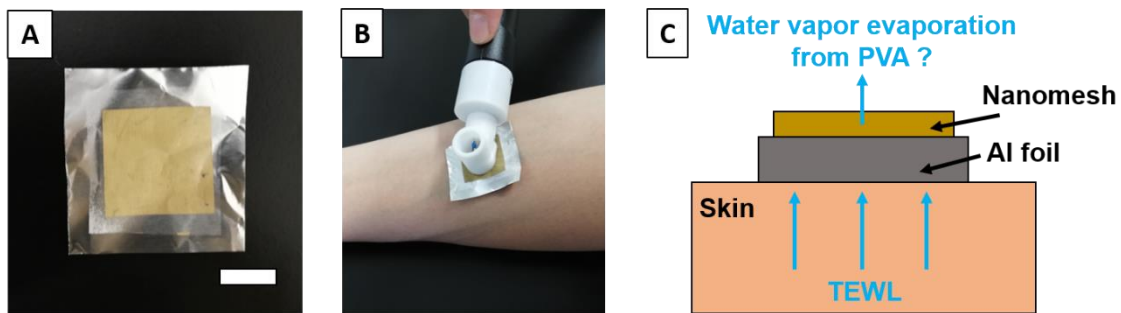


Figure 4-15 Experiments for measuring of water vapor evaporation from PVA.

(A)Nanomesh on Al foil (Scale bar : 10 mm)(B)Image of measurement

(C)Schematic view of experiment

Fig. 4-15A はアルミニウム箔に貼付したナノメッシュ電極の画像である。生体皮膚の際と同様の手法で貼付した。**Fig. 4-15B** は TEWL の測定の様子を示している。**Fig. 4-15A** の試料を皮膚上に固定し、その上から TEWL を計測した。**Fig. 4-15C** は本実験における TEWL として計測されうる要因を示した概略図である。この実験の場合、TEWL として計測されうるのは、皮膚から生じた TEWL と、ナノメッシュ電極の PVA から放出される水分の二つである。Al は熱伝導率に優れているため、短時間で皮膚と同一温度に達するものと期待できる。仮に PVA 中に含まれる水分が体温で蒸発するのであれば、この実験手法で比較的高い TEWL が計測されると期待できる。計測結果を **Fig. 4-16** に示す。

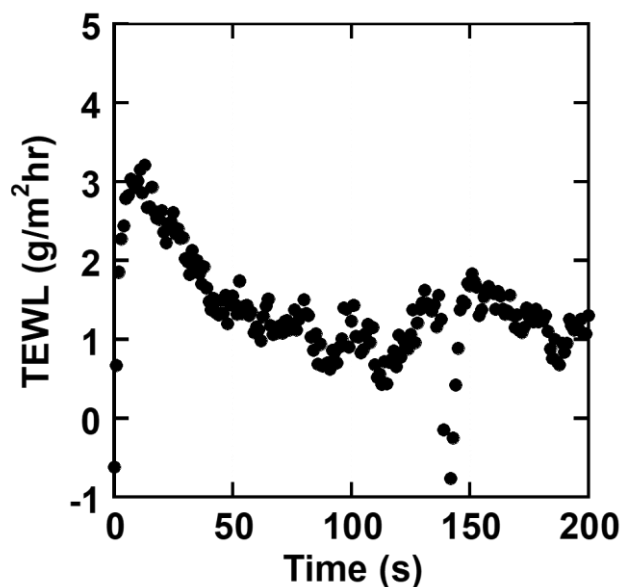


Figure 4-16. TEWL through nanomesh on Al foil.

本実験でも、**Fig. 4-7B**と同様の計測結果が得られた。この結果から、ナノメッシュ電極の PVA 部分が含有した水分を放出している可能性は低いものと考えられる。150 s 付近で、計測値のふらつきとスパイクが生じているが、これはチャンバー上方からの風の流入や周囲の温度や湿度の変化が反映されているものと考えられる。

Fig. 4-14 より、ナノメッシュ電極はフィルム型電極と比較して高い水蒸気透過性を示す。しかし、素肌と比較してみると、ナノメッシュ電極は 80 %以上の TEWL は透過させるが、残りの 20 %程度は遮断していることが分かる。この結果の原因としては、主に二つの仮説が立てられる。一つ目は、実際にナノメッシュ電極が皮膚の TEWL を遮断しているという解釈である。もう一方は、ナノメッシュ電極を形成している PVA ナノファイバーが、TEWL の一部を吸湿しているというものである。実際に、PVA は湿気を吸収して体積が大きくなる現象が報告されている。

そこで本研究では、**Fig. 4-14**の実験で、各試料を皮膚から剥離した後の TEWL の計測を行った。仮に試料の下で TEWL が遮断されているのであれば、剥離直後には素肌の状態よりも顕著に高い TEWL が計測値として得られるはずである。ナノメッシュ電極の皮膚からの剥離には、テープ剥離法を用いることとした。ナノメッシュ電極を皮膚から除去する手法としては、他には流水で洗い流す方法がある。しかし、この方法では外部から皮膚を湿らせてしまうため、この水分の蒸発が TEWL として加算して計測される恐れがある。そのため、本研究ではテープ剥離法を採用した。ナノメッシュ電極のテープ剥離の様子を **Fig. 4-17** に示す。

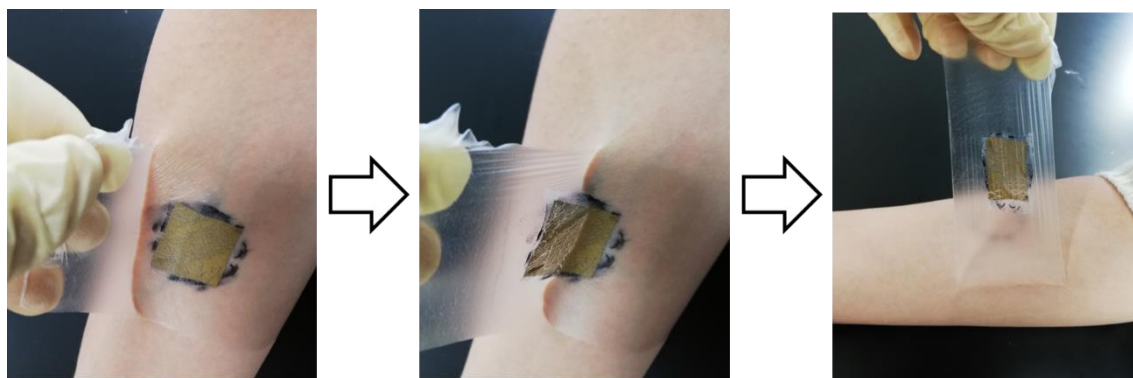


Figure 4-17. Peeling of nanomesh electrodes with Permi-Roll.

剥離テープにはパーミロールを採用した。他の医療用固定テープの使用も検討したが、ナノメッシュ電極を最も剥離しやすかったパーミロールの使用を決定した。各試料について、15 min だけ皮膚に貼付した後、テープ剥離法により試料を除去した。その後、直ちに TEWL の計測を開始した。計測結果を **Fig. 4-18** に示す。

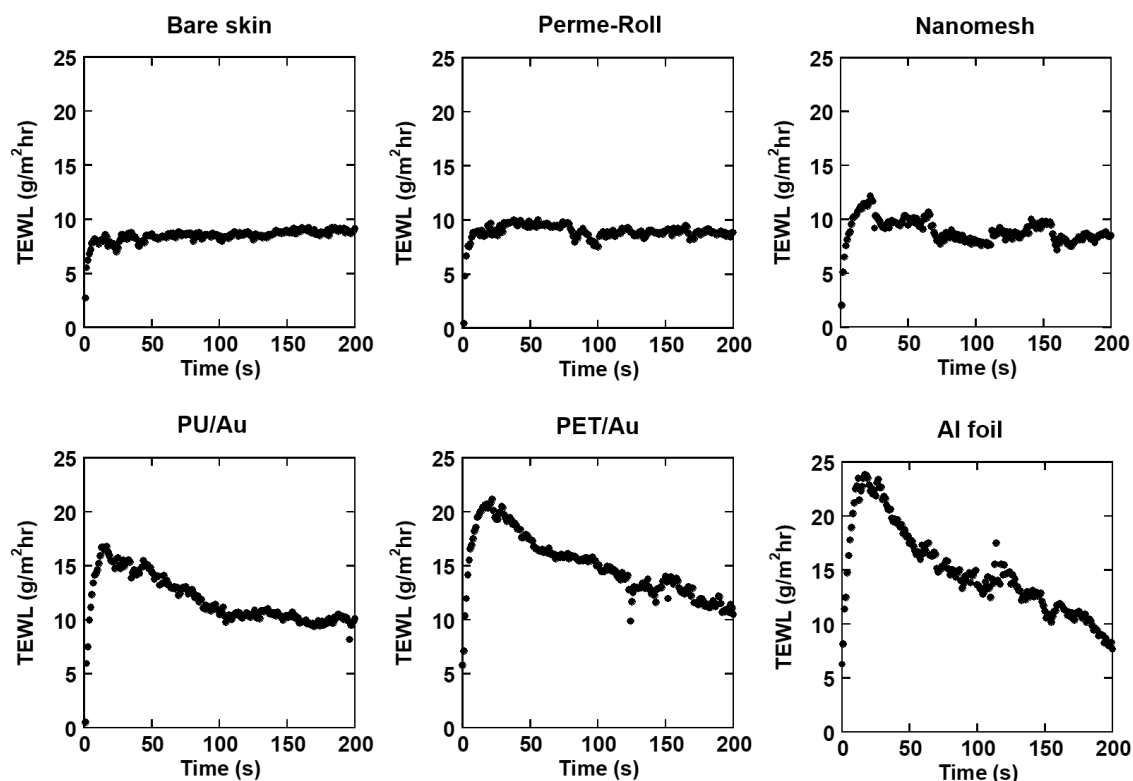


Figure 4-18. TEWL as a function of time passed after peeling.

パーミロールを皮膚から剥離した後の TEWL は、素肌とほぼ同等のレベルにある。よって、パーミロールは貼付している間に TEWL を遮断する作用はほとんど示さないことが明らかになった。次いでナノメッシュ電極については、剥離後に TEWL が素肌の場合よりも増加し、その後 1 min 以内に素肌のレベルまで回復していることが分かった。剥離直後の高い TEWL の原因の一つには、ナノメッシュ電極がある程度の遮蔽性を持っていることが挙げられる。そのため、剥離した直後に皮膚とナノメッシュ電極の間に蓄積された水蒸気が放出され、TEWL の計測が大きくなったものと考えられる [63]。もう一つの原因としては、テープ剥離法の影響が考えられる。ナノメッシュ電極は、PVA が接着層となって皮膚に貼りついた状態になっている。そのため、ナノメッシュ電極が剥離される時には、この PVA 層が接着していた角質層も一緒に剥離される。角質層は皮膚からの水分蒸発を抑制するバリア機能を持っているため、この剥離現象によって TEWL が高くなった影響があると考えられる [49]。

PU/Au、PET/Au、アルミニウム箔といったフィルム型試料については、素肌に比べて明らかに高い TEWL が計測された。この傾向も、貼付している間に試料と皮膚の間に蓄積された水蒸気の影響であると考えられる。これらの試料についても、剥離からの経過時間に応じて TEWL は低下していくことから、蓄積された水蒸気が次第に蒸発していった様子を反映したものであると結論付けられる。

4.6 ナノメッシュ電極の遮蔽性の原因

Fig. 4-14 に示した通り、ナノメッシュ電極は既存のフィルム型電極に比べて高い水蒸気透過性を示しているが、一方で TEWL の測定値は素肌比べて 20 % 近くは低下していることが分かる。先行研究によれば、ボトルを用いた In vitro 試験ではナノメッシュ電極の水蒸気透過性は Open 状態のボトルの 95 % 程度である [43]。この結果を考慮すると、ナノメッシュ電極の水蒸気透過性の低下は PVA の溶解によるものと考えられる。そこで、ガラス板に貼付したナノメッシュ電極の SEM 像を観察した。その結果を Fig. 4-19 に示す。

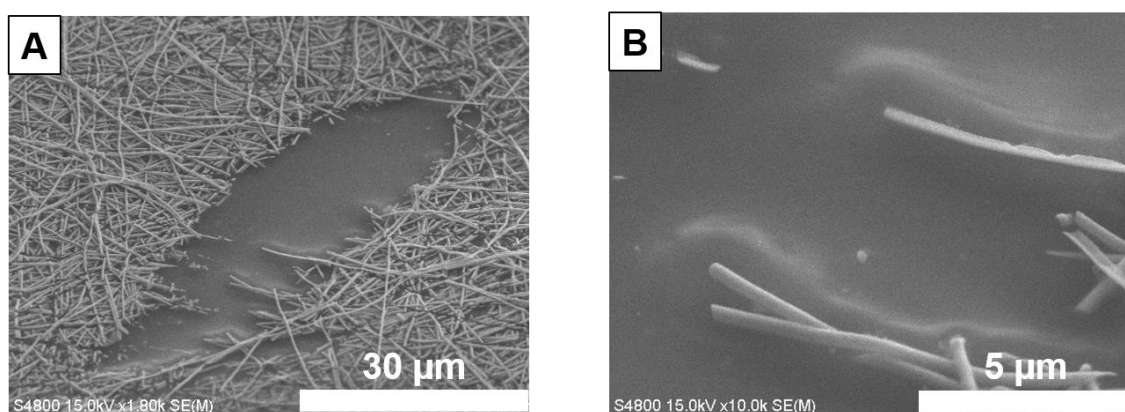


Figure 4-19. SEM image of nanomesh electrode.

(A)SEM image (B)Magnified view

ナノメッシュ電極の中の複数の箇所、Fig. 4-19A のような、ナノファイバー形状でない状態の部分が見受けられた。Fig. 4-19B はこの部分の一部を拡大したものである。この部分は電極が断裂したわけではなく、PVA が溶けて連続したフィルムになり、この部分にナノファイバーが沈んでいることが分かる。ナノメッシュ電極が示す僅かな遮蔽性はこの部分に起因するものと考えられる。ナノファイバーが沈んだ領域は、ナノメッシュ電極を皮膚に貼付するために加湿した際に、溶けたナノファイバー同士がつながってしまったものと考えられる。

以上の結果から、ナノメッシュ電極は従来のフィルム材料に比べて非常に高い水蒸気透過性を示しており、TEWL に対する影響が少ない状態での皮膚水分量モニタリングに適したデバイスであることを確認できた。

5. 電極の基礎特性評価

5.1 皮膚インピーダンス計測

ナノメッシュ電極によって、皮膚のインピーダンスを計測できるかの確認を行った。本計測に用いたナノメッシュ電極を Fig. 5-1 に示す。

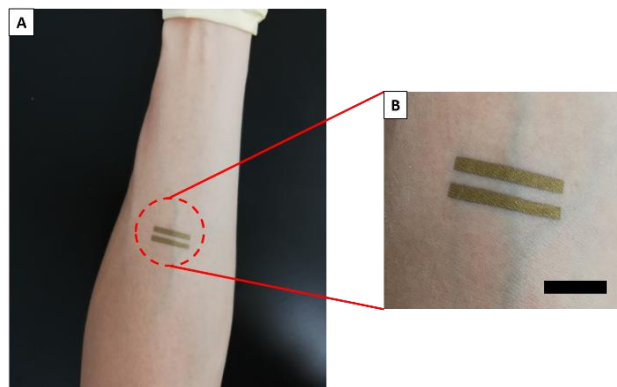


Figure 5-1. Nanomesh electrode attached for measurement of skin impedance.

(A)Image of nanomesh electrodes (B) Magnified view (Scale bar : 10 mm)

本実験では、ナノメッシュ電極を左腕前腕の内側に貼付した。これは、前腕の内側は一般に体毛が少ない箇所であり、電極と皮膚とのコンタクトを取りやすくノイズが少ないためである。電極形状は長方形型とし、長さ 2 mm、幅 20 mm とした。また、電極の間隔は 2 mm とした。このナノメッシュ電極から皮膚インピーダンスを測定するためには、ナノメッシュ電極と測定機器を接続するためのコネクターを作製する必要がある。そこで、Fig. 5-2 に示すコネクターを提案した。

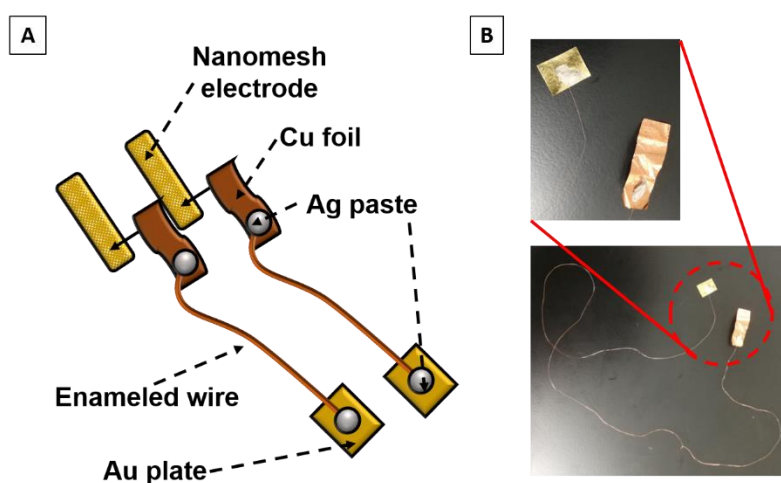


Figure 5-2. Connector for measurement with nanomesh electrodes.

(A)Schematic view (B)Image of a connector

コネクターは銅箔、エナメル被覆銅配線、金属板から構成される。銅箔の膜厚は $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下で、高い柔軟性を示す。皮膚上に貼付したナノメッシュ電極は、柔軟性に乏しいコネクターでコンタクトを取ろうとすると破損しやすい傾向にあるため、このコネクターを考案した。計測時には、この銅箔をナノメッシュ電極に当てて皮膚インピーダンスを読み出す。エナメル被覆銅配線については、被覆部分を紙やすりでけずり、銅配線がむき出しになった部分を銅箔と金属板のそれぞれに銀ペーストにより物理的・電氣的に接続させた。また、銅箔とナノメッシュ電極は異方性導電テープ(ACF テープ)を用いて物理的・電氣的に接続させた。さらに、金属板を介してナノメッシュ電極を LCR メーターに接続した。LCR メーターを用いて、 $1\text{ Hz}\sim 1\text{ MHz}$ の範囲で皮膚インピーダンスの計測を行った。なお、被験者には計測前に 20 min 休憩させた。測定の様子と皮膚インピーダンスの計測結果を **Fig. 5-3** に示す。

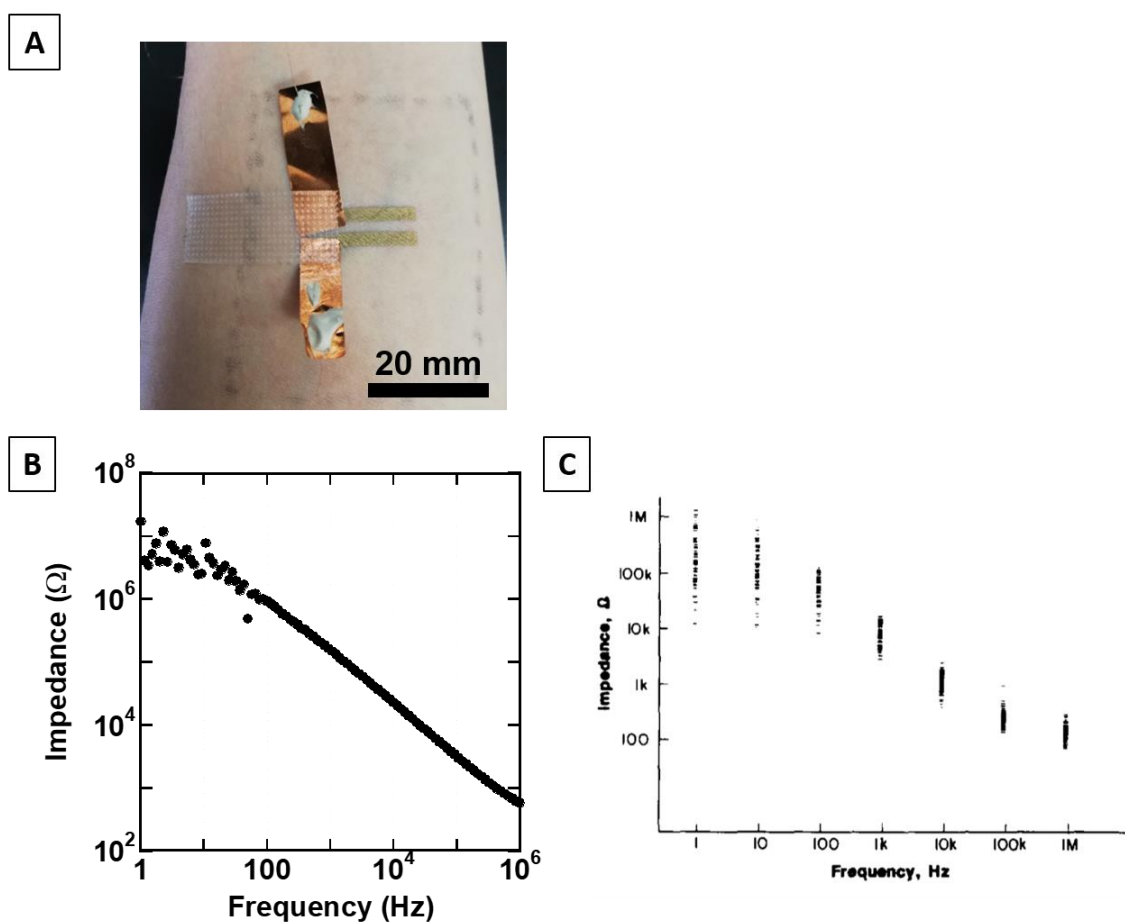


Figure 5-3. Skin impedance measured with nanomesh electrodes.

- (A) Image of the experiment (B) Skin impedance as a function of frequency
(C) Reported skin impedance in literature[64]

Fig. 5-3B のような皮膚インピーダンスの計測結果が得られた。低周波の場合には、皮膚インピーダンスは $M\Omega$ オーダーと非常に高く、周波数の増加に伴い低下した。最終的には、1 MHz の周波数では数 100 Ω のオーダーとなった。これは **Fig. 5-3C** に示した先行研究の計測結果とも良く類似した結果である。これは、**Fig. 2-2** に示したように、皮膚インピーダンス計測における等価回路には容量が多く含まれ、高周波になるほどこの容量のインピーダンスが低下して支配的な電流経路を形成するためである。数 100 Ω オーダーで飽和するのは、高周波化に伴って皮膚の真皮等の低抵抗部分が支配的になるためである。本結果から、ナノメッシュ電極と考案したコネクタから成る系(**Fig. 5-3A**)を用いて皮膚インピーダンスの計測が可能であることが示された。

5.2 ナノメッシュ電極と測定対象のコンタクト

Fig. 5-3B に示した通り、ナノメッシュ電極を用いて皮膚のインピーダンスを測定することが出来た。先行研究では、ナノメッシュ電極が皮膚とのコンタクトをとれる理由として、皮膚上に存在する汗が電極と皮膚を電氣的に接続しているものと説明されている[43]。しかしながら本研究では、アトピー性皮膚炎のような乾燥した皮膚のインピーダンスも計測することが目的となる。また、**Fig. 5-3B** は実験室環境で 20 min 間待機させた後の計測結果であるため、汗等の影響は少ないものと予想される。そこで本研究では、ナノメッシュ電極の電気特性について調査した。**Fig. 5-4** に実験系を示す。

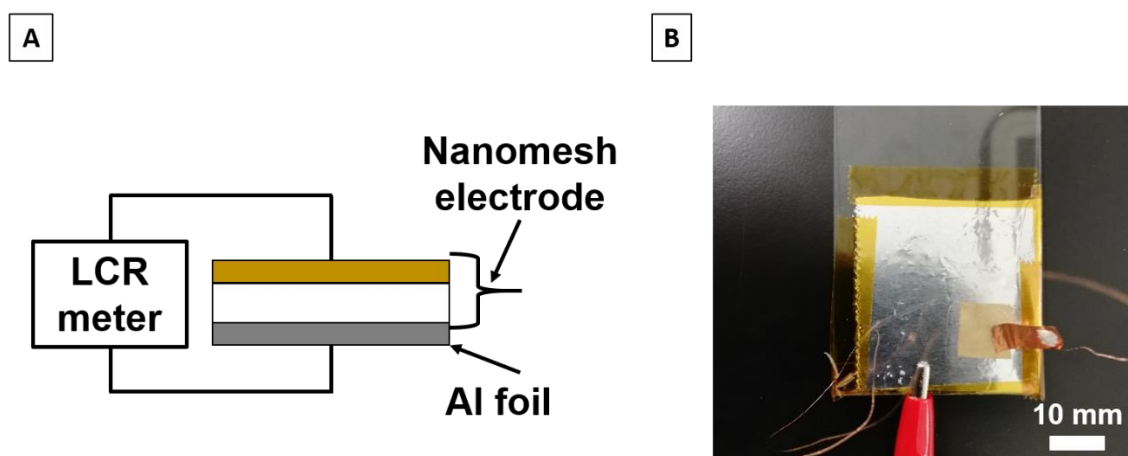


Figure 5-4. Investigation into basic electrical property of nanomesh electrodes.

(A) Schematic view of experiment system (B) Image of measurement

本実験ではアルミニウム箔にナノメッシュ電極(10 mm × 10 mm)を貼付し、アルミニウム箔とナノメッシュ電極の間のインピーダンスを計測した(**Fig. 5-4A**)。生体の皮膚と異なり、アルミニウム箔上には汗等の電解質は基本的に存在しない。したがって、この実験系で

あれば、生体特有の要因が存在しない状態でナノメッシュ電極の電気特性を計測することが出来る。**Fig. 5-4B**のように、ナノメッシュ電極にはコネクターを接続し、アルミニウム箔には鰐口クリップを接続してインピーダンスの計測を行った。計測して得られたインピーダンスを **Fig. 5-5** に示す。

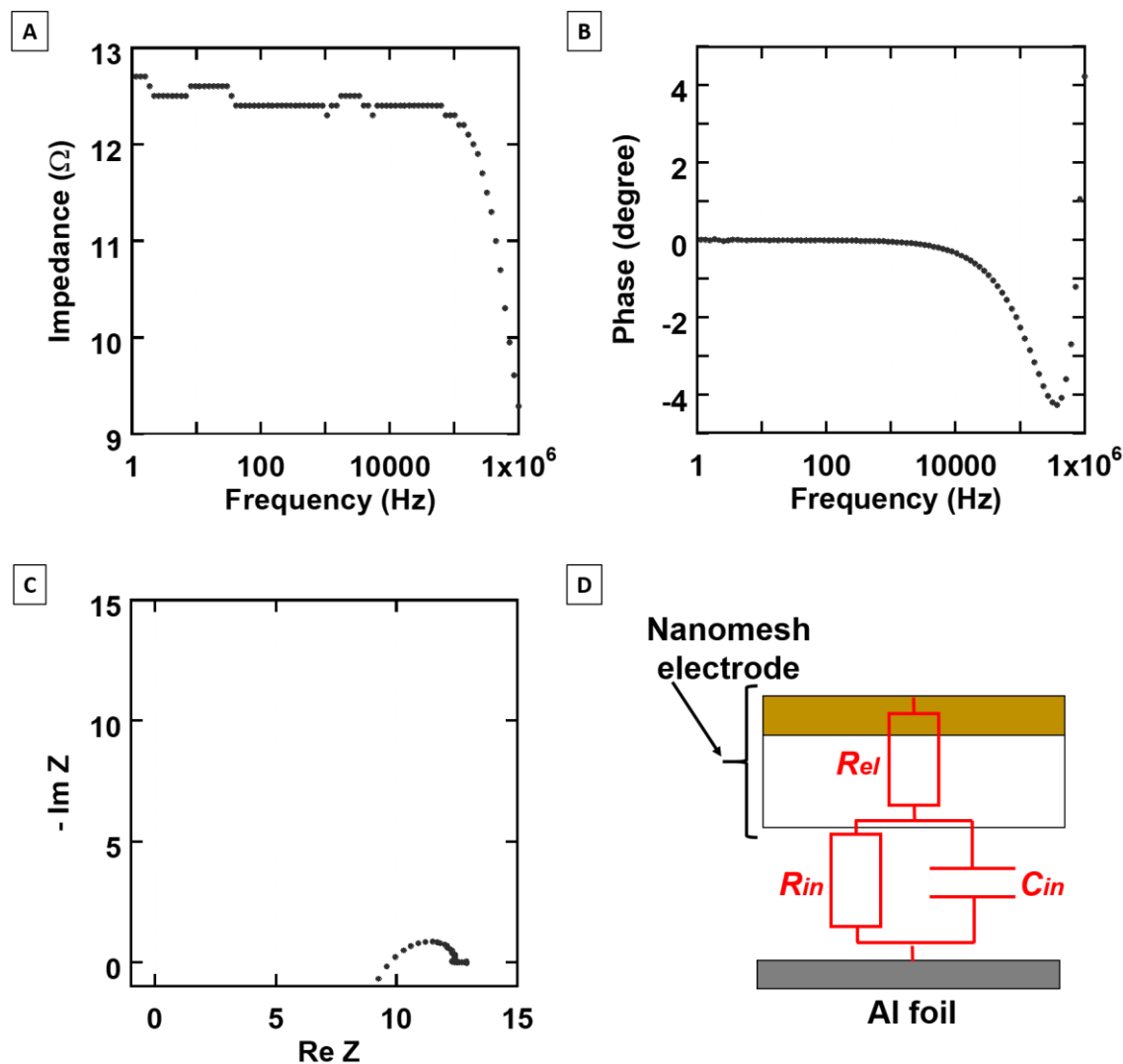


Figure 5-5 Electrical properties of nanomesh electrodes attached on Al foil.

(A) Magnitude of impedance (B) Phase of impedance

(C) Nyquist plot (D) Proposed equivalent circuit

Fig. 5-5A はインピーダンス絶対値の周波数応答である。10 kHz 付近まではインピーダンスに顕著な変化は生じないが、それ以上の高周波になると急激な低下を示すことを確認した。また、**Fig. 5-5B** にある位相の計測結果によれば、周波数の増大に伴って負の数値を示

し、若干ではあるが容量性を示している。**Fig. 5-5C** は計測結果のナイキストプロットを示している。低周波側ではリアクタンス成分はほぼ 0 であり、ナノメッシュ電極は抵抗としての性質を示している。より高周波になると、ナイキストプロットは半円状となり、この傾向は抵抗と容量が並列に接続された状態を表している。さらに高周波になると、リアクタンス成分が正になり、誘導性が示されるが、これは LCR メーター等のケーブルから乗った成分であると考えられる。以上の結果から、ナノメッシュ電極について、**Fig. 5-5D** のような等価回路を提案した。 R_{el} はナノメッシュ電極が鉛直方向に持つ抵抗である。また、 R_{in} 、 C_{in} はナノメッシュ電極とアルミニウム箔の接触界面から生じる抵抗と容量である。 C_{in} はナノメッシュ電極とアルミニウム箔の間の空隙から生じる容量成分である。

以上の結果から、ナノメッシュ電極と測定対象のコンタクトは、容量結合ではなく金属的な接触が支配的であることが分かる。また、先行研究では汗が皮膚とのコンタクトを助けているとの説明があったが、**Fig. 5-5** の結果では汗等の電解質が無くても対象物と電氣的に接触していることが分かる。この原因を明らかにするため、ナノメッシュ電極の SEM 像観察を行った。その結果を **Fig. 5-6** に示す。

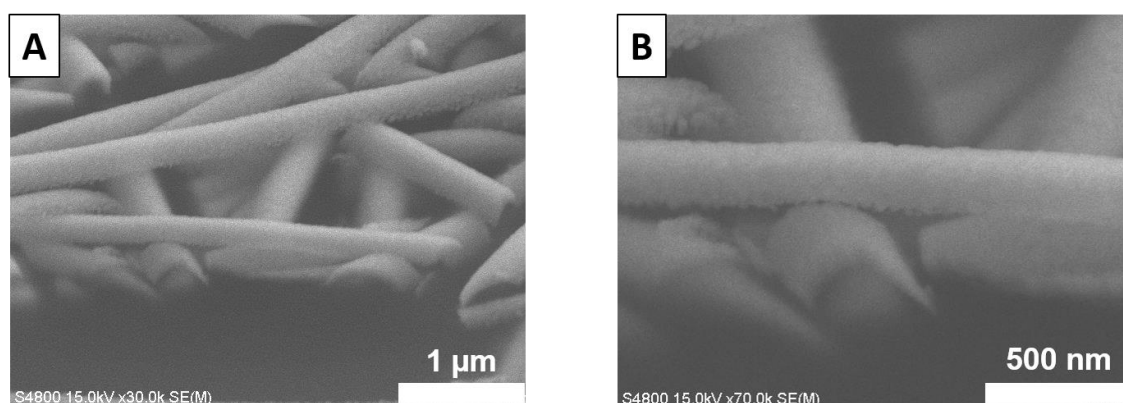


Figure 5-6. SEM image of nanomesh electrode.

(A)SEM image (B)Magnified view

Figure 5-6A のように、ナノメッシュ電極内のナノファイバーの金部分は PVA が水に溶かされた後もその断面形状を半円状に保っている。**Fig. 5-6B** には、金の直下の一部が白く映っているおり、これは PVA の溶け残りであると考えられる。この観察結果から、皮膚とナノメッシュ電極がコンタクトをとれるのは、半円状の金のエッジが皮膚に物理的に接しているためであると考えられる。

5.3 皮膚インピーダンスの計測におけるノイズ除去

皮膚インピーダンスの計測において、ノイズを抑制することは非常に重要である。なぜなら、皮膚の水分量の小さな変化で検出できるようにするためには、ある一定の水分量に対する皮膚インピーダンスのふらつきが小さいことが必要であるからである。本研究ではノイズ対策として以下のことを行った。

①LCR メーターの信号ケーブルと電源ケーブルの分離

計測中に LCR メーターの電源ケーブルと信号ケーブルの距離がふらつくと電磁誘導等によりノイズが発生する。本実験では、電源ケーブルと信号ケーブルの距離を十分にとり、それぞれを実験台や棚に養生テープで固定した。

②計測用パソコンの電源ケーブルを抜く

EMG 用のパソコンは、ノイズが発生させないためにグラウンドのついたコンセントを使用している。しかし、本研究に用いているパソコンにはグラウンド用コンセントはないため、実験開始前にパソコンを十分に充電し、計測中は電源ケーブルを抜いた。

③被験者に電子機器や金属を触らせない

計測中は被験者にスマホやパソコン等の電子機器を使用させないことを規則とした。金属に触れていると、体が電磁波の影響を受けたり、体の等価回路に金属の影響が生じたりする等の問題が生じるためである。

ノイズ対策を行った状態での測定結果を **Fig. 6-5** に示す。

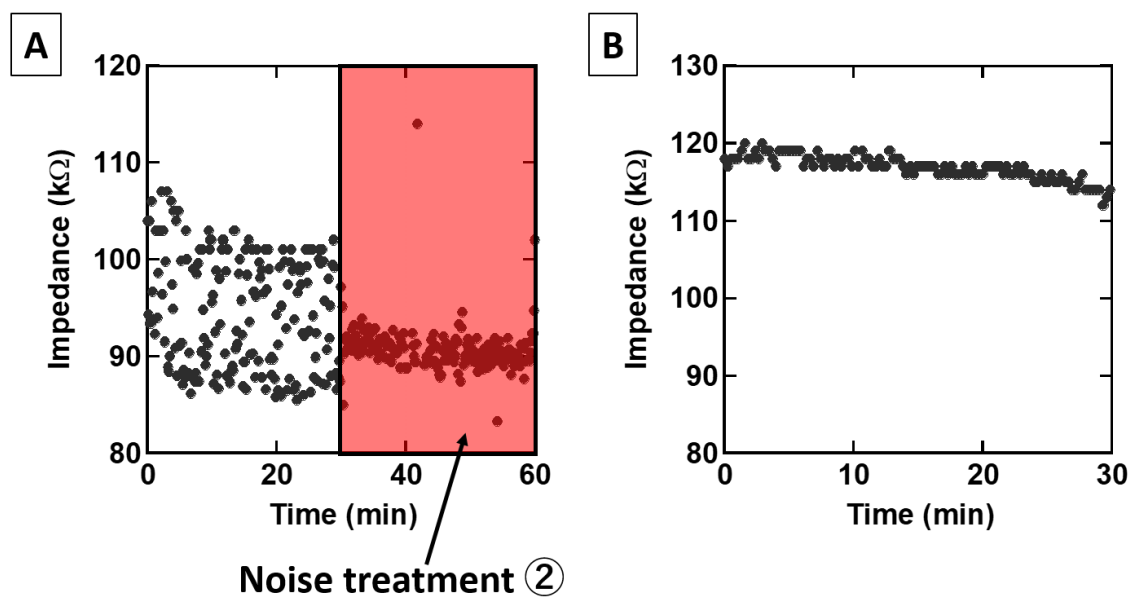


Figure 5-7. Noise reduction in measurement of skin impedance.
(A) Measurement with ② (B) Measurement with ①, ②, and ③

Fig. 5-7A は、特にノイズ対策を施さない状態で計測を開始し、30 min が経過した時点で計測用のパソコンの電源ケーブルを抜いた(ノイズ対策②)。赤いバンドは、ノイズ対策②を行った時間帯を表している。ノイズ対策前は 85-110 kΩ の範囲で皮膚インピーダンスがふらつき非常にノイズが大きい状態になっている。しかし、計測用のパソコンの電源ケーブルを抜いてからは、このふらつきは大きく低減された。皮膚インピーダンスは概ね 85-95 kΩ の範囲に分布し、ノイズが抑えられている。

Fig. 5-7B は①、②、③の全てのノイズ対策を行った状態で、皮膚インピーダンスを 30 min 間測定した結果である。この計測結果では、皮膚インピーダンスのベースラインは緩やかに低下しているので、ノイズがどの程度入っているかを見積もるのは難しいが、Fig. 5-7B と比較してさらにノイズが抑えられていることが分かる。以上の結果から、皮膚インピーダンスの計測に入るノイズの主な原因は電磁波ノイズであると考えられる。一方で、コネクタとナノメッシュ電極の接触により生じるノイズの影響は小さいことが分かった。

5.4 電極間隔と皮膚インピーダンスの関係

5.1 で、ナノメッシュ電極を用いて計測した皮膚インピーダンスが先行研究と同様の結果を示すことが分かった。ここでは、ナノメッシュ電極によって計測された皮膚インピーダンスがどのような情報を反映しているかを解釈する。そのため、皮膚インピーダンスが電極間隔を変更した場合にどのような振る舞いをするかを検討した(Fig. 5-8)。

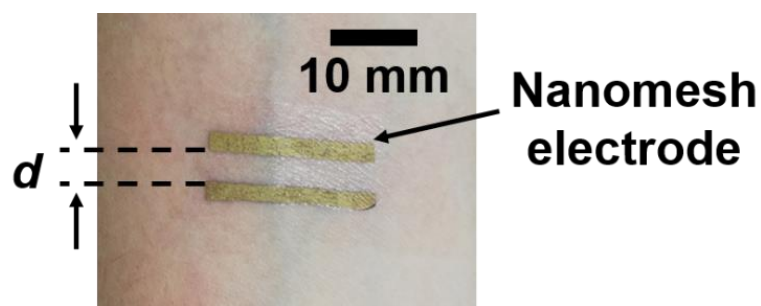


Figure 5-8. Nanomesh electrodes with spacing of d .

本実験でも、Fig. 5-4 のような長方形型の電極を作製した。この電極対の間隔 d を 2 mm、4 mm、6 mm と 3 通りにしたものを作製し、左腕前腕の内側に貼付し、皮膚インピーダンスを計測した。本実験では測定周波数を 100 Hz に設定した。これは、角質層の測定を行う場合には、測定周波数を 1 kHz 以下に設定するのが適当であると報告されているためである。また、計測される皮膚インピーダンスは、電極間隔以外にも皮膚の水分等で変化する可能性がある。そこで本実験では、皮膚インピーダンスの計測と同時に、皮膚水分量の計測を行った。皮膚水分量の計測には、医療用水分量計である Corneometer CM825 を用いた(Fig. 5-9A)。この水分量計は、皮膚の表面からの深さ 15 μm 付近を計測することから、角質層の水分を主に計測可能である。計測の結果を Fig. 5-9B に示す。

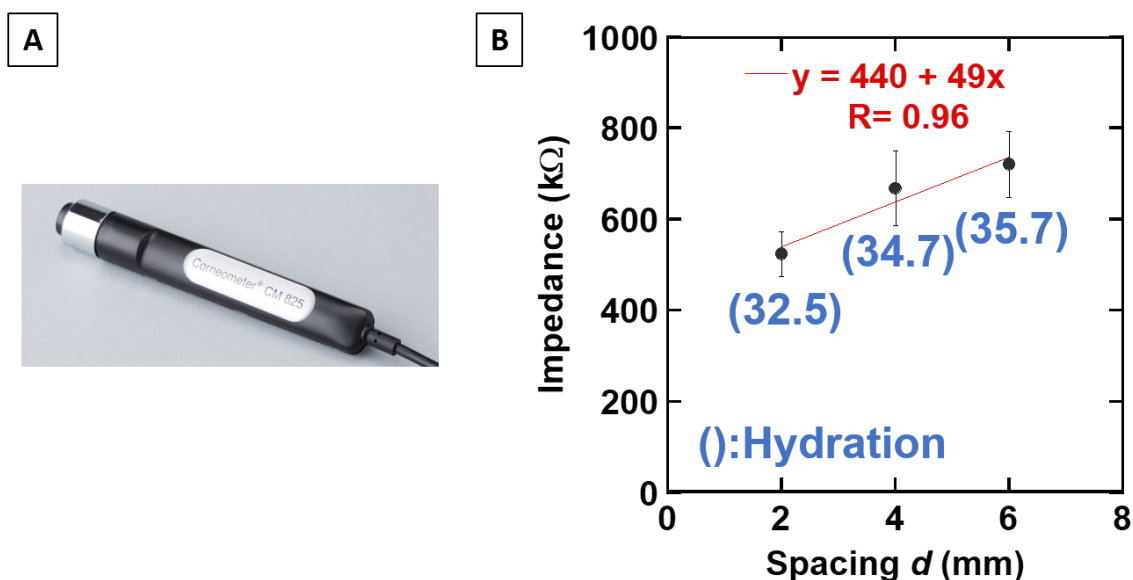


Figure 5-9. Corneomete CM825 and spacing dependency of skin impedance.

(A) Corneometer CM825 (B) Skin impedance as a function of spacing

得られたデータプロットを線形近似した結果が赤字の数式である。また、()内に青字で示された数値は Corneometer CM825 により計測された皮膚の水分レベルである。この結果からは、電極間隔を 0 mm にしても、皮膚インピーダンスの計測結果として 440 k Ω が得られることが示唆される。通常の導体上での測定であれば、抵抗値は電極間隔に比例するため、**Fig. 5-9B** における近似直線の切片は限りなく 0 に近い数値になるはずであるが、本実験では異なる傾向が示された。皮膚の水分レベルも 10 %未満の変化のみ示しているため、皮膚の状態が計測中に変化しているとも考えにくい。このことから、本実験の結果は、皮膚の状態の変化が影響している可能性は低いと考えられる。本実験では、電極の端の効果等が入っている影響も考えられるが、電極の端から対向電極の端に入る電流により現れるインピーダンスも電極間隔の長さの影響を強く受けるため、**Fig. 5-9B** の結果への影響は少ないと考えられる。したがって、切片で 440 k Ω もの高いインピーダンスが現れることについては、電極の端効果、皮膚状態の変化以外の要因を検討する必要がある。

5.5 皮膚とナノメッシュ電極の接触インピーダンス評価

Fig. 5-9 に示されたように、ナノメッシュ電極で計測された皮膚インピーダンスは、たとえ電極間隔が限りなく 0 mm に近づいても高い数値を示すことが明らかになっている。この結果を説明可能な仮説としては、主に二つのものが挙げられる。一つ目は、皮膚とナノメッシュ電極の間に存在する接触インピーダンスである。理想的に平坦な物体と電極同士では、接触インピーダンスは非常に小さいと期待できる。しかし、皮膚のような複雑な形状が測定対象になった際には、電極と皮膚の間に空隙が生じやすくなるため、接触インピーダンスは高くなることが予想される。接触インピーダンスが非常に大きい場合には、測定した皮膚インピーダンスの大部分が接触インピーダンスとなるため、電極間隔が大きくなっても測定値がそれに比例しない。仮に接触インピーダンスが大きすぎる場合には、肝心の皮膚の水分量は測定しにくい問題につながるため、接触インピーダンスの評価が必要となる。そこで本研究では、ナノメッシュ電極と皮膚の接触インピーダンスを計測する方法を考案した。

皮膚とナノメッシュ電極の接触インピーダンスは、一般に皮膚の形状や皮膚の湿度に影響される。皮膚の湿度は TEWL により非常に高いと仮定し、接触インピーダンスが皮膚の形状に依存するものとする。本研究では疑似的な皮膚として、バイオスキンを用いることとした。バイオスキンは、表面の形状を皮膚に模して造られた人工物であり、化粧品等の塗布テストに使用されることが多い。このバイオスキンに、真空蒸着で金属をコーティングすることによって、皮膚形状を模した電極を作製できると予想した。バイオスキンを **Fig. 5-10** に示す。

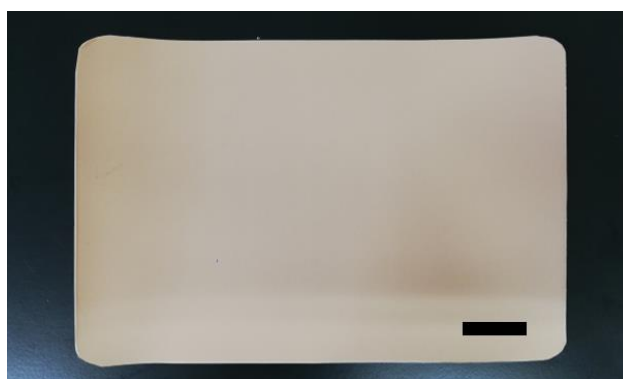


Figure 5-10. Bioskin and Au deposited Bioskin.

Fig. 5-10 は購入した状態のバイオスキンの画像である。この後、バイオスキンに金を 100 nm 真空蒸着し、皮膚に似た表面形状を有する電極を作製した。この皮膚模倣電極が、実物の人体皮膚と表面形状がどの程度似ているかを調査した。レーザー顕微鏡を用いて試料を観察した結果を Fig. 5-11 に示す。

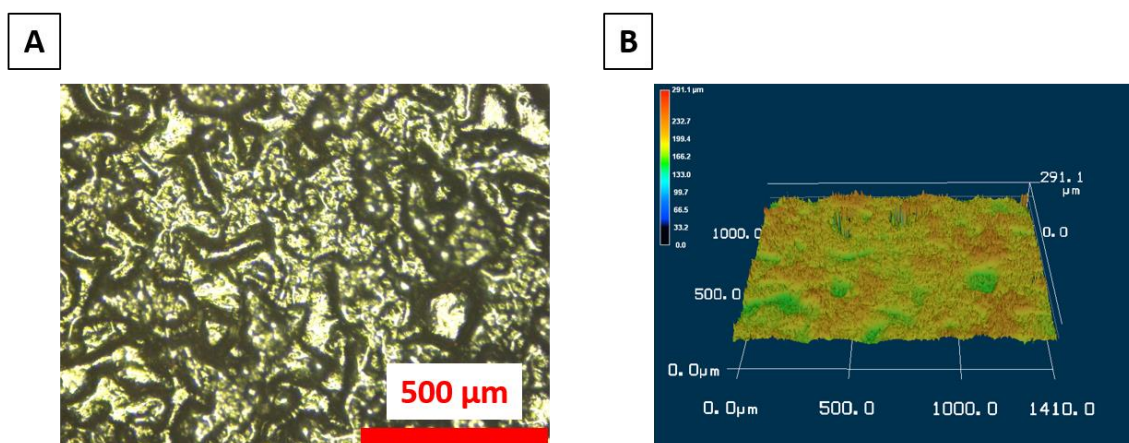


Figure 5-11. Magnified view and surface morphology of Au deposited bioskin.

(A) Magnified view (B) Surface morphology

これらの結果から、金を真空蒸着したバイオスキンは非常に複雑な表面形状を示すことが確認できた。この観察結果を用いて、表面の算術平均粗さ S_a の測定を行った。測定結果と前腕内側の皮膚の算術平均粗さの文献値を比較した結果を Tab. 5-1 に示す。

Table 5-1. Arithmetic mean of surface roughness of Au deposited bioskin and human skin.

Bioskin	Normal appearing skin[65]
$10.1 \pm 1.2 \mu\text{m}$	$19.6 \pm 5.4 \mu\text{m}$

Tab. 5-1 から、金を真空蒸着したバイオスキンの算術平均粗さは、実際の皮膚の算術平均粗さと比較して小さいことが分かる。しかし、皮膚と同じオーダーの表面形状の上で、ナノメッシュ電極との接触インピーダンスが皮膚インピーダンス計測に有意に影響するか否かを検討するには十分な表面粗さと考えられる。

皮膚模倣電極の上に $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$ の正方形型ナノメッシュ電極を貼付し、ナノメッシュ電極と皮膚模倣電極の間に存在するインピーダンス、すなわち接触インピーダンスの計測を行った。計測の様子と計測結果を **Fig. 5-12** に示す。

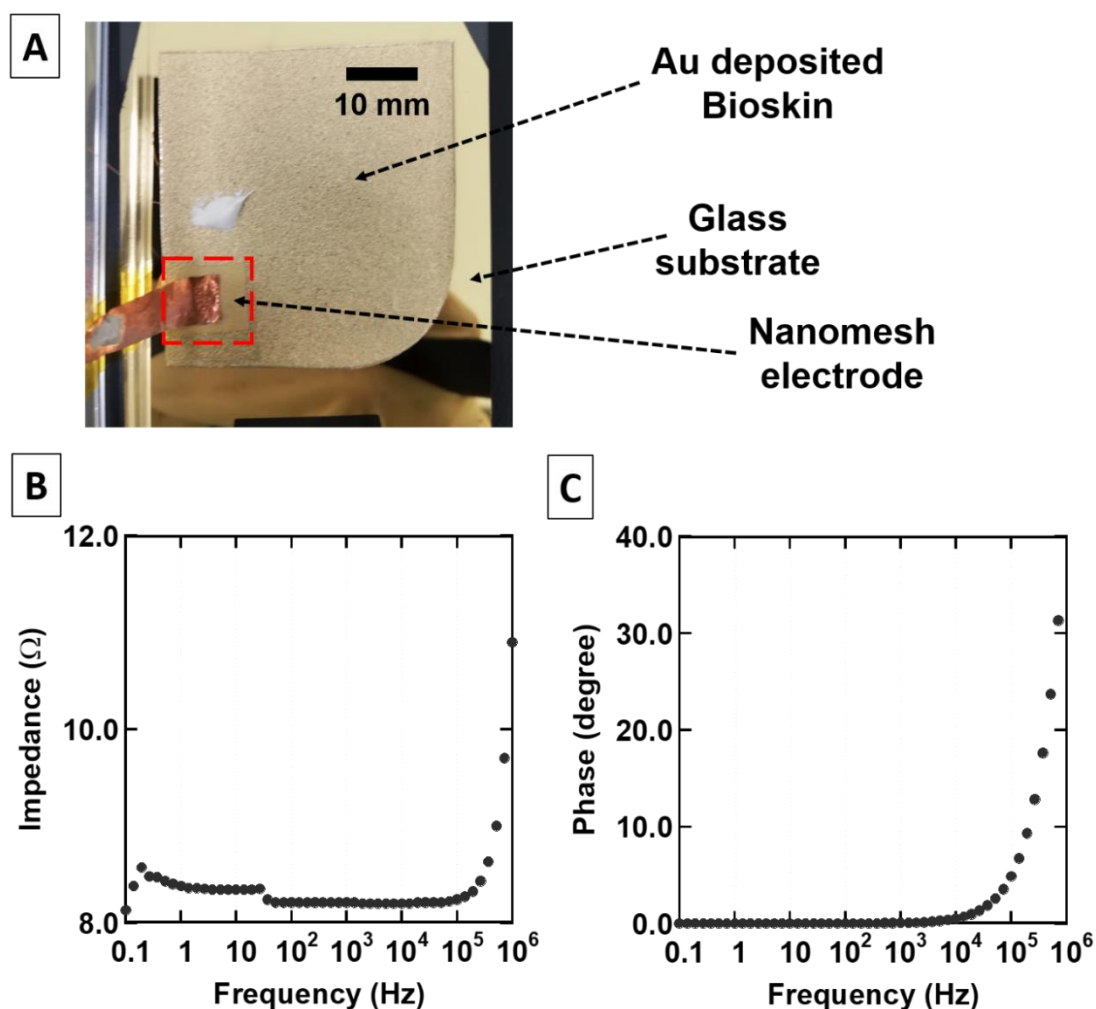


Figure 5-12. Contact impedance between nanomesh electrodes and Bioskin.
(A)Image of experiment system (B)Amplitude of impedance (C)Phase of impedance

Fig. 5-12 の結果から、ナノメッシュ電極と金を蒸着されたバイオスキンの間の接触インピーダンスは概ね $10\ \Omega$ 以下であることが分かる。Fig. 5-9 の結果によれば、100 Hz で計測した皮膚のインピーダンスの測定値は数 $100\ \text{k}\Omega$ のオーダーにあることから、この接触インピーダンスの影響は無視できると結論付けられる。そのため、皮膚インピーダンス計測という目的において、ナノメッシュ電極は非常に適切な電極であると言える。Fig. 5-9 の結果における近似直線の切片は $400\ \text{k}\Omega$ 以上であることから、この非常に高い切片のインピーダンスはナノメッシュ電極と皮膚の間の接触インピーダンスでは説明できないことが分かる。

5.6 近似式切片についての考察

Fig. 5-9B の結果から、電極間隔を $0\ \text{mm}$ に限りなく近づけても $440\ \text{k}\Omega$ 程度のインピーダンスが存在していることが示されている。この傾向の原因として、まず皮膚とナノメッシュ電極の間に存在する高い接触インピーダンスが挙げられた。しかし、Fig. 5-12 の結果から、皮膚と同程度に粗い表面とナノメッシュ電極の接触インピーダンスは無視できるレベルにあることが分かっている。その代わりに挙げられる説明として、皮膚内の電流経路と角質層の存在が挙げられる。概略図を Fig. 5-13 に示す。

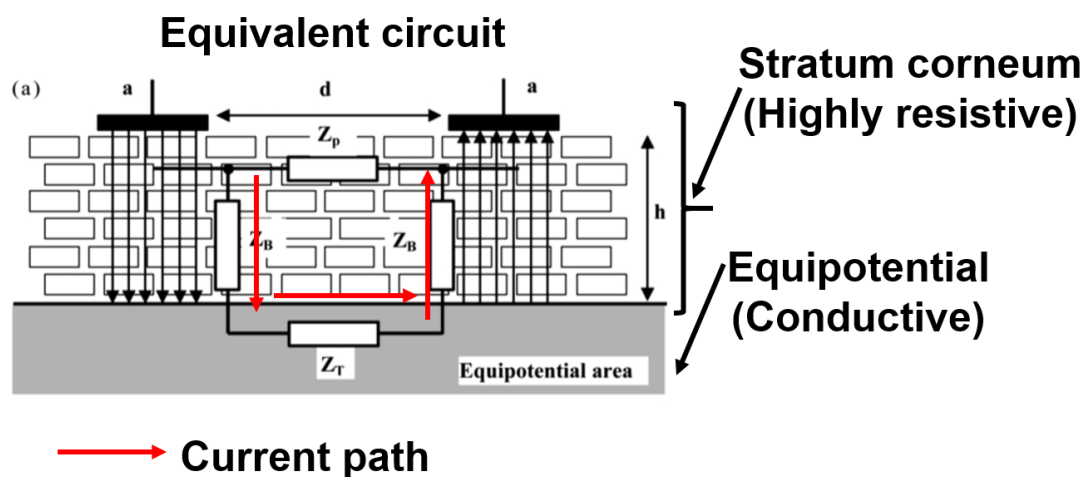


Figure 5-13. Simplified equivalent circuit of skin and dominant current path[51].

Fig. 5-13 は単純化された皮膚の等価回路と、電極間隔 d が角質層の厚さ h よりも十分に大きい場合の主な電流経路を示している。赤い矢印で図示されているのが電流経路である。本実験では、電極間隔は $2\ \text{mm}$ 、 $4\ \text{mm}$ 、 $6\ \text{mm}$ となっている。角質層の厚さは $10\text{--}40\ \mu\text{m}$ であるので、電極間隔は角質層の厚さに対して十分に大きく、Fig. 5-13 のモデルを適用することが出来る。このモデルでは、皮膚を角質層のような高インピーダンスの層と、生きた表皮より深い、導電性の高い層(等電位エリア)の二層に分けている。 Z_p は角質層の横方向のインピーダンスであり、 Z_B は角質層の鉛直方向のインピーダンスを表す。また、 Z_r は等電位

エリアの横方向のインピーダンスである。赤い矢印が示すように、電流はまず角質層を鉛直方向に貫き、その後等電位エリアに侵入する。そして、等電位エリアを横切り、再び角質層へと侵入する。その後、電流は角質層を鉛直方向に流れる。すなわち、計測されたインピーダンスは、 $Z_B \rightarrow Z_r \rightarrow Z_B$ と 3 つのインピーダンス成分が直列接続された形になる。このうち、 Z_r は Z_B に比べて十分に小さいので、その影響はほぼ無視することが出来る。電極間隔が変更された際に影響を受けるのは Z_r のみであるため、皮膚インピーダンスの計測結果は電極間隔に比例しにくくなる。以上を踏まえると、**Fig. 5-9** の近似直線の切片 $440 \text{ k}\Omega$ は角質層における鉛直方向のインピーダンス Z_B であると考えられる。すなわち、ナノメッシュ電極で計測されている皮膚インピーダンスの計測結果は角質層が支配的である。本研究の目的は、角質層の水分量をモニタリングすることであるから、この結果は好都合であると言える。

6. 皮膚インピーダンス計測と水分モニタリング実行可能性の検討

6.1 皮膚上での電極安定化

これまでに、ナノメッシュ電極は既存のフィルム型電極よりも高い水蒸気透過性を示し、皮膚とも金属的なコンタクトを形成して皮膚インピーダンスを計測可能であることを確認した。また、皮膚並みに粗い表面に対してもナノメッシュ電極は追従し、接触インピーダンスは小さいことが分かった。ここでは、電極の動作の安定性やノイズ対策などの観点でのプロトコル検討を行った。また、ナノメッシュ電極を用いて水分量計測が行えるか否かについても調査した。

まず、皮膚に貼付したナノメッシュ電極が、安定に動作するのに必要なプロセスの検討を行った。本実験からは、**Fig. 6-1** に示すような櫛刃形状の電極を計測に採用した。これは、櫛刃にすることによって電極から皮膚に侵入する電界をより電極直下の小さい領域に集中できるためである。

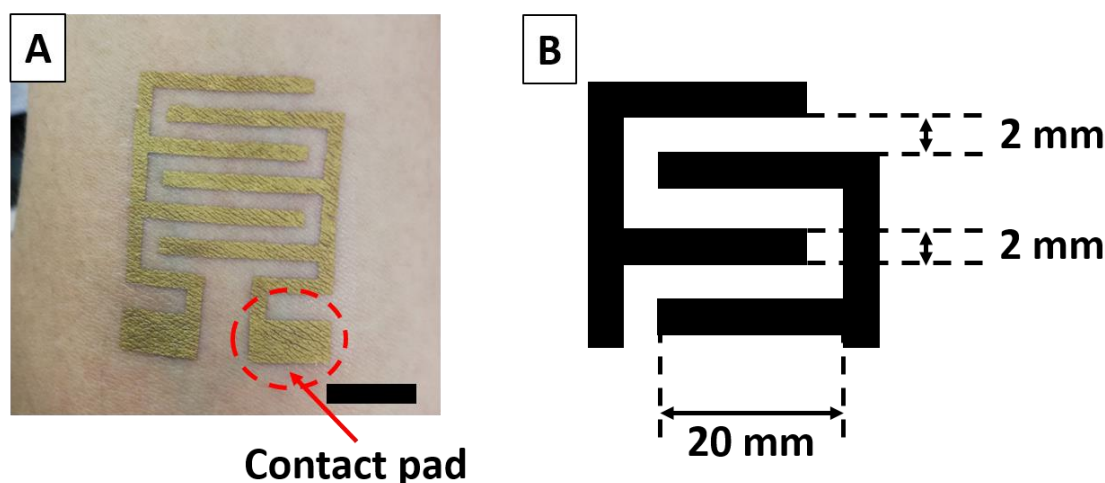


Figure 6-1. Interdigitated nanomesh electrode.

(A)Image (Scale bar : 10 mm) (B)Design

櫛刃形状電極の間隔を、角質の厚さ(10-40 μm)よりも十分小さくすることで、電流経路を角質層内で横切る形に制御可能という報告もある。しかし、本研究で用いるナノメッシュ電極は貼付時に PVA が水で溶けるため、電極のエッジがぼやけやすい。この傾向は、貼付時に電極同士が短絡されてしまう問題につながる。これまでの実験結果で、マクロサイズのナノメッシュ電極の計測結果であっても角質層の影響が支配的であることは明らかであるため、本研究では櫛刃同士の間隔を 2 mm とした(**Fig. 6-1B**)。また、櫛刃の幅と長さは、それぞれ 2 mm、20 mm に設定した。

Fig. 6-1A のような櫛刃形状電極を左腕前腕内側に貼付し、自然乾燥させながら皮膚インピーダンスの計測を 10 min おきに行った。その結果を **Fig. 6-2** に示す。

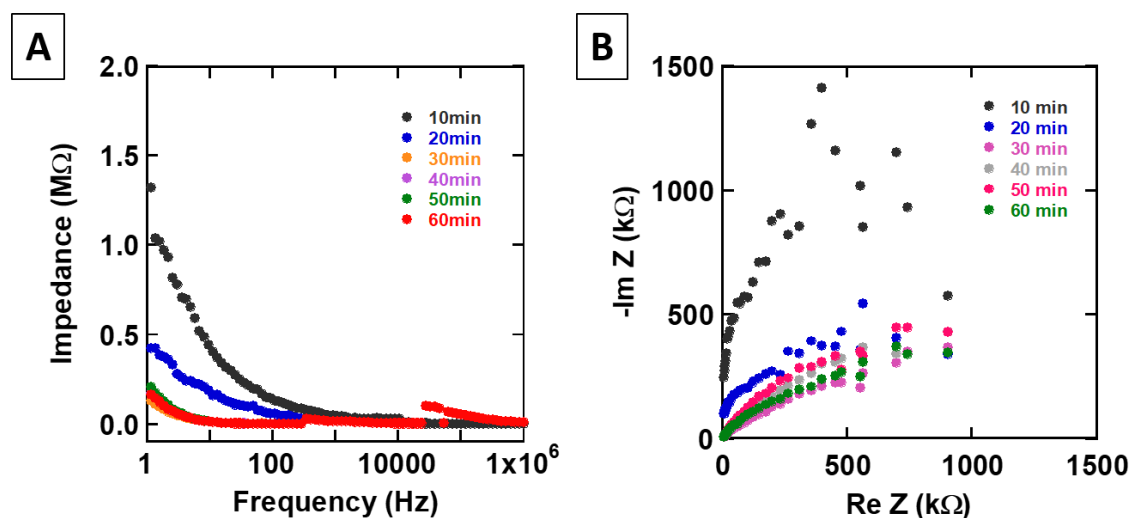


Figure 6-2. Skin impedance change after attachment.

(A) As a function of frequency (B) Nyquist plot

Fig. 6-2A より、皮膚インピーダンスの計測結果が皮膚への貼付から経過した時間に伴って低下し、やがて一定のレベルに落ち着くことが分かる。Fig. 6-2B は計測結果から作成したナイキストプロットである。皮膚インピーダンスの計測を行った場合、ナイキストプロットは歪んだ半円状になることが知られている。しかしながら本結果では、貼付から 10 min の時点ではナイキストプロットは半円からは大きくばらついた状態になっており、計測の信頼性が損なわれていることが分かる。以上から、貼付してからの乾燥が不十分である、ナノメッシュ電極の挙動は不安定であると結論づけられる。

この現象について考察するため、ナノメッシュ電極をガラス板に貼付し、貼付後 0 min、5 min、10 min が経過した際のナノメッシュ電極の様子を観察した。観察にはレーザー顕微鏡を使用した。その結果を Fig. 6-3 に示す。

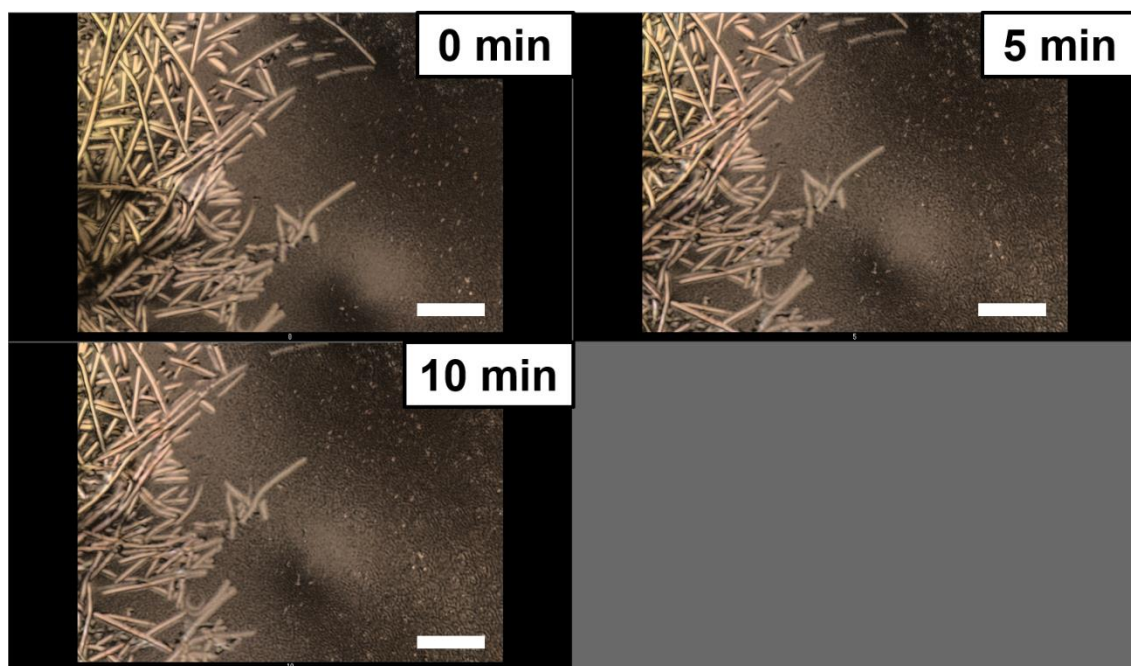


Figure 6-3. Magnified image of nanomesh with a laser microscope. (Scale bar: 5 μm)

Fig. 6-3 では、ナノメッシュ電極を構成する金ナノファイバーが時間に応じて移動している。PVA を溶かして貼付した直後では、ナノメッシュ電極はまだ余分な水分を含んでいることが予想される。そのため、このような個々のナノファイバーは、その余分な水分に浮かんで流れているものと考えられる。その概略図を Fig. 6-4 に示す。

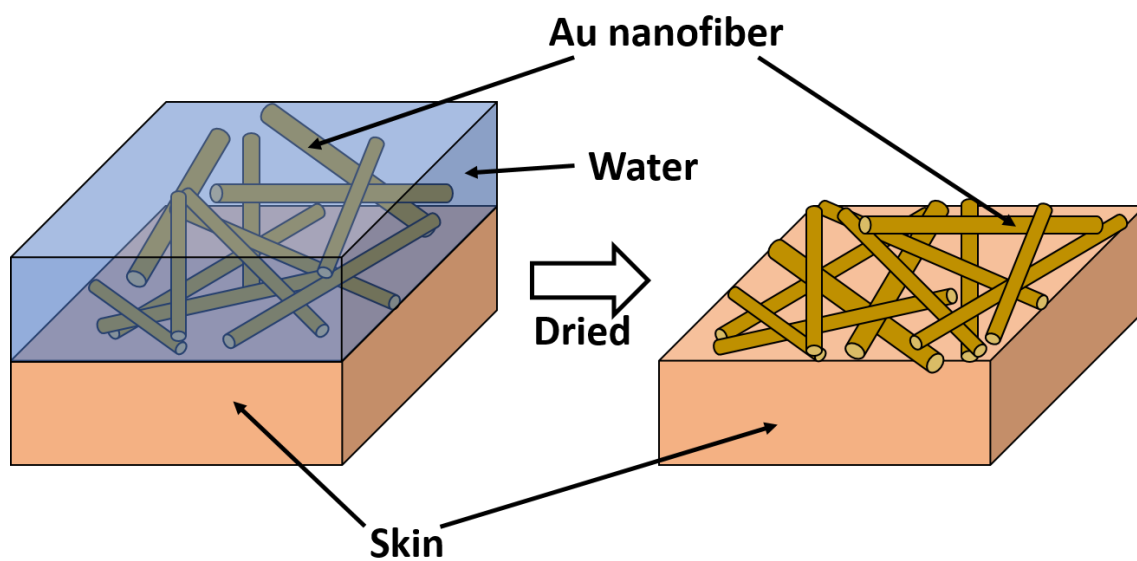


Figure 6-4. Process for stabilization of performance of nanomesh electrodes.

貼付直後でナノメッシュ電極が多量な水分を含んでいる場合、個々のナノファイバーは皮膚から浮かんだ状態になりやすい。そのため、皮膚とのコンタクトは取りづらくなり、界面部分で生じる接触のインピーダンスが大きくなる。**Fig. 6-2B** で 10 min の時に測定結果が大きくばらついたのも、ナノファイバーが皮膚から浮かんでコンタクトが安定しにくかったためであると考えられる。反対に電極の乾燥が進み、20 min、30 min、40 min と時間が経過するにつれて金ナノファイバーが皮膚とコンタクトを取りやすくなり、接触インピーダンスが小さくなる。そのため、皮膚インピーダンスの計測結果は低下し、やがて一定のレベルに落ち着く。また、個々のナノファイバーの位置も固定されてくるため、測定結果のばらつきも小さくなり、ナイキストプロットが歪んだ半円上に安定して乗るような結果が得られる。このようにナノメッシュ電極で皮膚インピーダンスを計測する場合には、その乾燥プロセスが非常に重要になることが分かった。

6.2 水分量モニタリングの実行可能性

ここでは、ナノメッシュ電極を用いて物体の水分量のモニタリングが可能か否かの検証を行った。生体の皮膚では、感情状態や体温、筋肉の動き等、水分量以外にも様々な要素が計測に入ってくることが予想される。より制御しやすい測定対象について、水分量のモニタリングを行えるか検討を行った。皮膚水分量センサーについては、豚の皮膚[34][20]やゲル[34][32]、濾紙[66]を用いて動作実証が行われることが多い。しかし、豚の皮膚とゲルは、内部から表面に水が移動する現象によって表面が常に湿潤した状態になり、ナノメッシュ電極での実験は困難であった。この理由から、本研究では濾紙を用いた実験を試みた。実験手順を **Fig. 6-5** に示す。

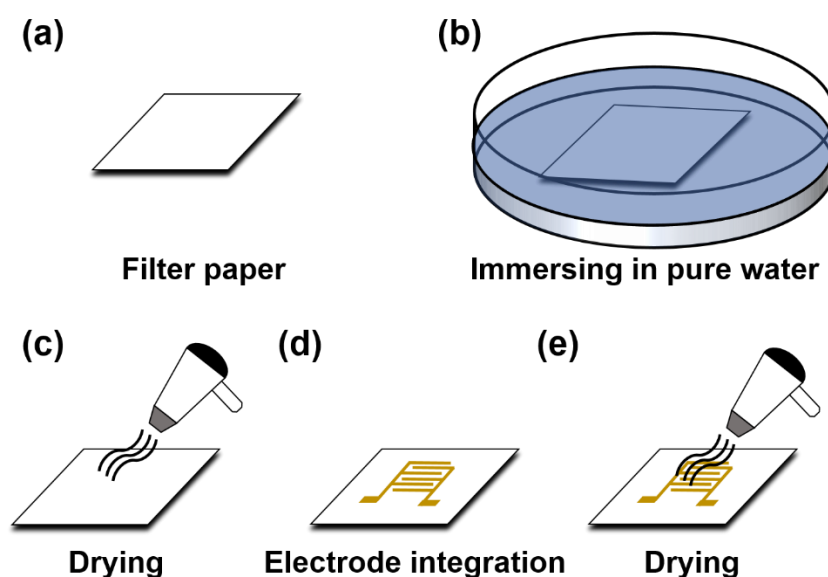


Figure 6-5. Procedures for water content monitoring of filter paper.

実験手順は(a)~(e)のアルファベット順に進められる。まず、(a)のように濾紙を準備する。この濾紙を(b)のように超純水に 5 min 間浸漬し、濾紙に十分に水を含ませる。その後、(c)のように濾紙を取り出してドライヤーで 3 min 間乾燥させる。ドライヤーと濾紙の距離は約 5 cm に保った。この乾燥動作は、濾紙表面が湿りすぎているとナノメッシュが貼付時に破損しやすくなるためである。その後、(d)のようにナノメッシュ電極を貼付した。最後に、ナノメッシュ電極をドライヤーによって乾燥させた(e)。このプロセスはナノメッシュ電極を乾燥させ、その動作を安定させるためである。本実験では、この乾燥時間をパラメーターとして、0 min、3 min、5 min と設定した。以上のプロセスの後、ナノメッシュ電極を用いて濾紙のインピーダンスを 100 Hz のもとで計測した。同時に、Corneometer CM825 を用いて濾紙の水分レベルの計測を行った。計測結果を Fig. 6-6 に示す。

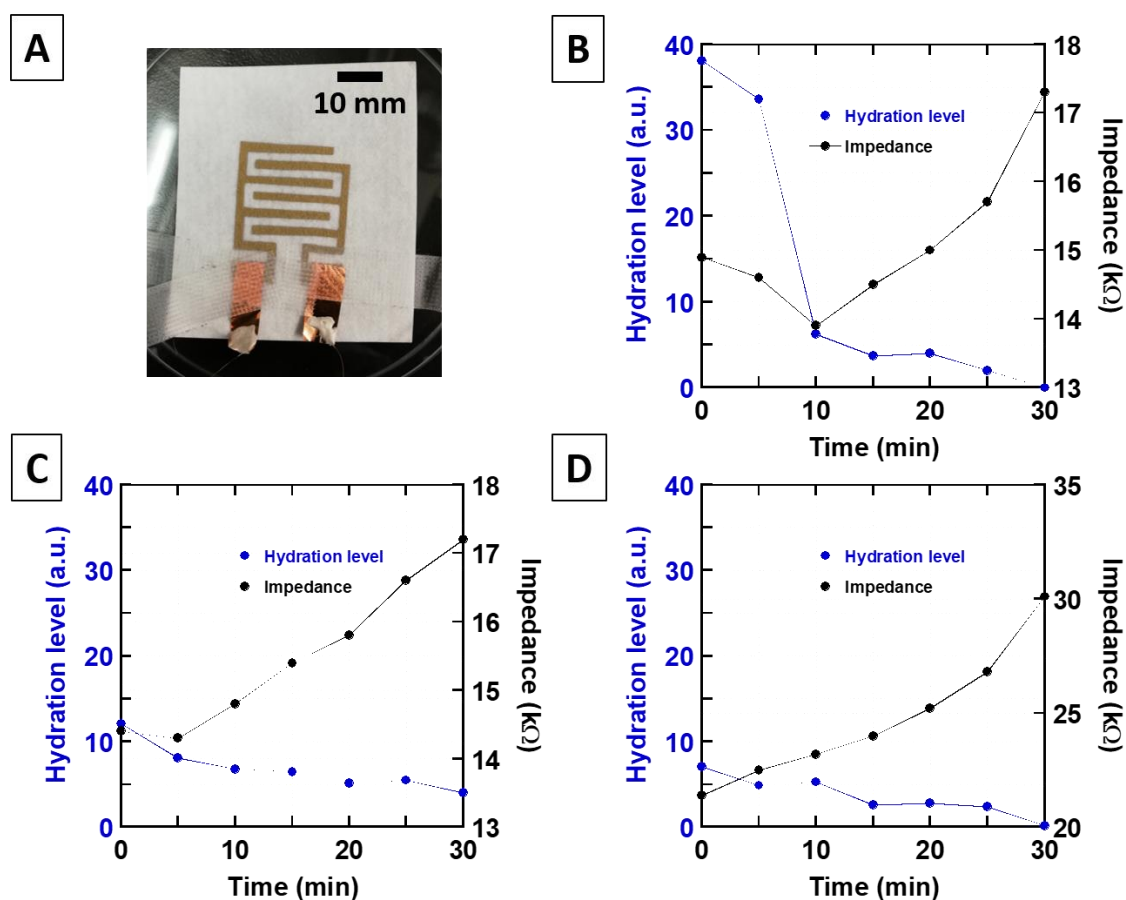


Figure 6-6. Hydration level of filter paper and measured impedance.
 (A) Nanomesh electrode on filter paper (B) Result without drying
 (C) Result with drying for 3 min (D) Result with drying for 5 min

電極を乾燥させる時間が 0 min、3 min、5 min のいずれであっても、水分レベルは経過時間に応じて低下している。これは、湿らせた濾紙が時間に応じて乾燥していることを示す。しかし、インピーダンスについては、電極の乾燥時間に応じて挙動が異なる。例えば電極乾燥無しの場合には、濾紙が乾燥しているに関わらず、インピーダンスは 10 min まで低下している (Fig. 6-6B)。これは Fig. 6-2 に示した結果に良く似ており、Fig. 6-4 に示したメカニズムに基づく現象であると考えられる。これは、電極乾燥時間が 3 min であった時にインピーダンスの低下傾向が 5 min までで解消され (Fig. 6-6C)、電極乾燥時間を 5 min とさらに長くした場合には低下傾向が確認されないことから明らかである (Fig. 6-6D)。

以上のように、電極乾燥が不十分であるとナノメッシュ電極で水分レベルをモニタリングすることが困難であることが示された。そこで、この実験の電極乾燥時間を 5 min に設定した。また、Corneometer CM825 による計測は、濾紙に圧力をかけるため濾紙から過度に水分を押し出す可能性がある。そのため、水分レベルの見積もりは電子天秤を用いた質量変化計測により行うことにした。その結果を Fig. 6-7 に示す。

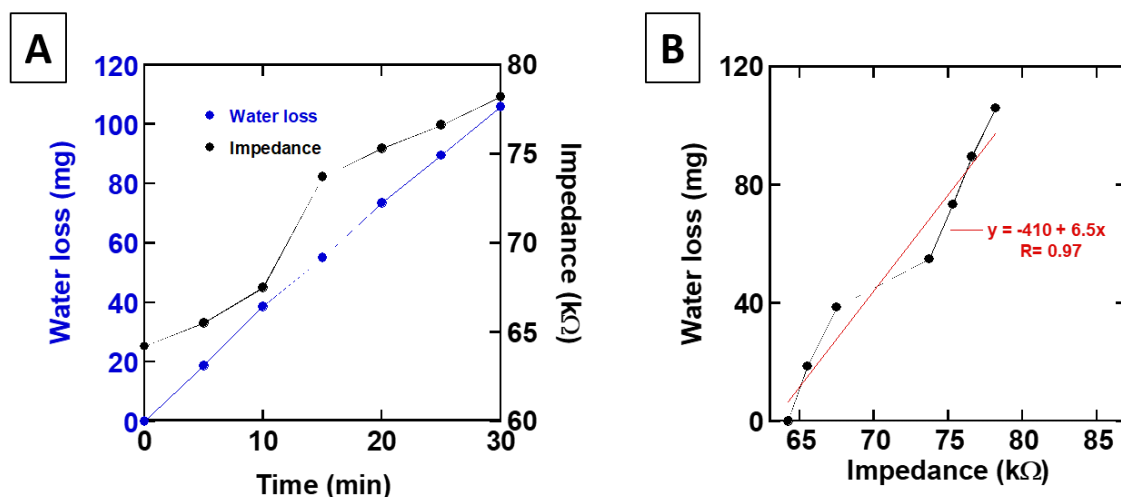


Figure 6-7. Water loss versus impedance of filter paper.

(A) Impedance and water loss as a function of time (B) Water loss as a function of impedance

水分量損失、インピーダンス共に経過時間に応じて増加を示した (Fig. 6-7A)。すなわち、濾紙の乾燥に応じて、ナノメッシュ電極で計測したインピーダンスが増加するという、理論的に妥当な結果を得ることが出来た。Fig. 6-7B は計測したインピーダンスに対して濾紙の水分損失をプロットしたものである。両者の相関係数は 0.97 であり、非常に強い相関を確認した。以上の結果から、ナノメッシュ電極を用いて貼付対象の水分量を計測することが可能であることが明らかになった。

6.3 既存のフィルム型電極との比較

6.3.1 ナノメッシュ電極の密閉

水蒸気透過性が皮膚インピーダンス計測に与える影響を調べた。Fig. 4-14 に示した通り、ナノメッシュ電極は皮膚上で高い水蒸気透過性を示す。そこで、皮膚に貼付したナノメッシュ電極を密閉して水蒸気透過性を失わせることで、水蒸気透過性が皮膚インピーダンスに与える影響を調べた。密閉には 100 μm 厚の PET フィルムを用いた。また同時に考察のため、ナノメッシュ電極の上から Tewameter TM300 をかざして TEWL を継続的に計測した。実験プロトコルの概略図を Fig. 6-8 に示す。

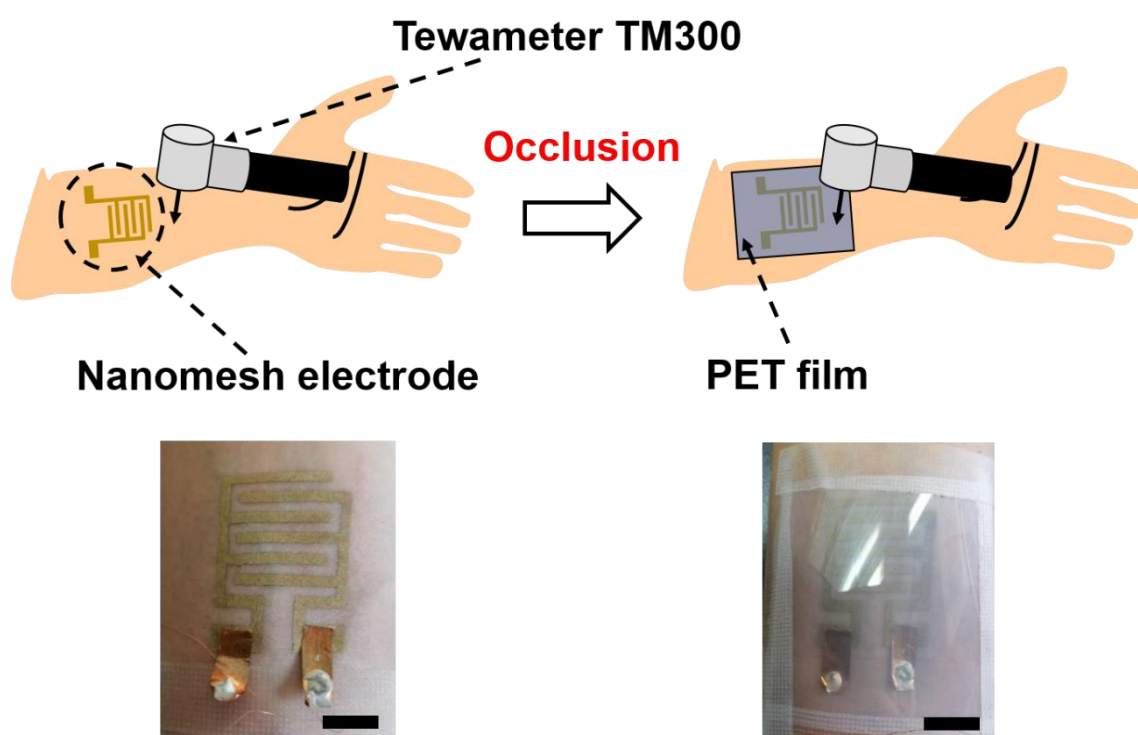


Figure 6-8. Procedures for occlusion test of nanomesh electrode (Scale bar : 10 mm).

ナノメッシュ電極は乾燥による安定化が必要であるため、貼付からドライヤーで 1 min 乾燥させ、皮膚インピーダンスの数値が安定してから計測を開始した。計測開始から 5 min の時点で PET フィルムによる密閉を開始した。また、計測開始から 15 min 経過した時点で PET フィルムを除去した。PET フィルムの装着と除去の際、Tewameter TM300 の測定を一次停止させた。なお、本実験では測定周波数は 1 kHz である。他の計測は 100 Hz を基本としており、1 kHz ではそれよりも低インピーダンスが得られるものと予想されるが、角質層を集中的に計測するには適切な周波数である。計測の結果を Fig. 6-9 に示す。

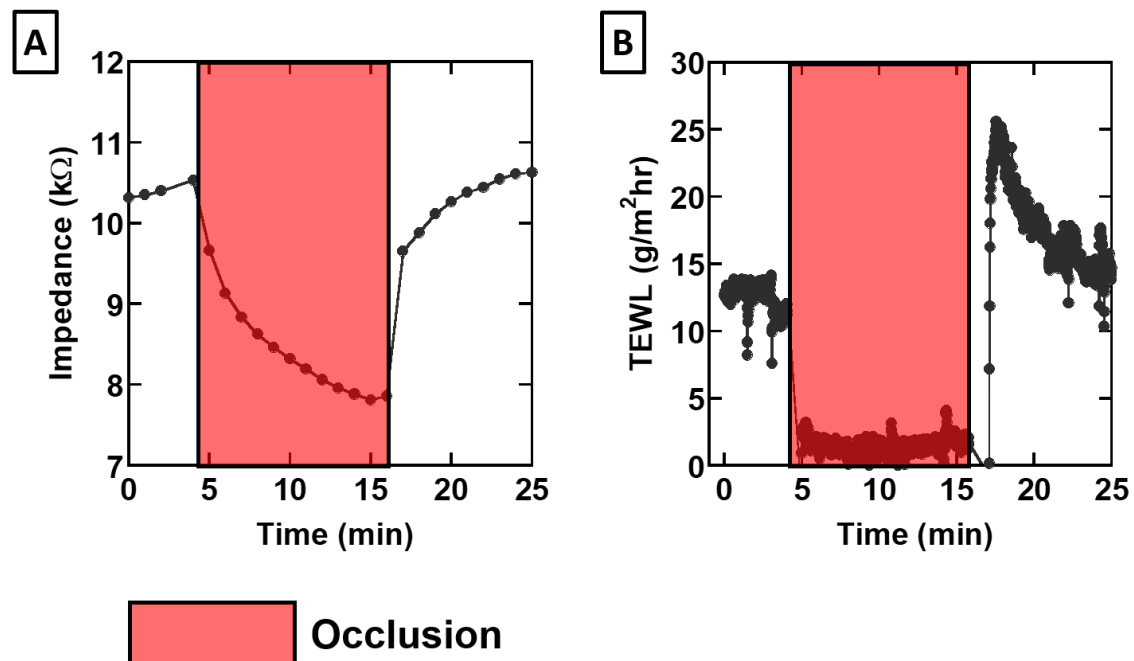


Figure 6-9. Impedance and TEWL with an occlusive patch (PET film).

(A)Skin impedance (B)TEWL

赤いバンドで囲った領域は、PET フィルムで密閉した時間帯を表している。**Fig. 6-9A** は皮膚インピーダンスの計測結果である。PET フィルムを用いた密閉によって、皮膚インピーダンスが低下することを確認した。PET フィルムを除去すると、皮膚インピーダンスは元の数値に向けて回復する。これは、密閉した領域の皮膚の水分量が多くなっているためであると考えられる。**Fig. 6-9B** は TEWL の測定結果である。密閉を行うまでは横ばいの傾向であったのに対し、密閉した時間帯では 0~1 g/m²hr 付近の非常に小さい数値を示した。これは、PET フィルムによって電極領域における皮膚の水分蒸発が阻害されていることを示唆する。密閉をやめた後は、TEWL は実験開始時点に比べて 2 倍程度の数値を示している。これは、密閉によって蒸発できなかった水分が、PET フィルムの除去と同時に外界へと蒸発していったためであると考えられる。すなわち、電極が水蒸気透過性を失うと、皮膚の水分量が上昇し、自然な状態での皮膚インピーダンス計測が困難になることが示された。

6.3.2 ナノメッシュ電極と PET/Au 電極の比較

前節では、電極の水蒸気透過性がない場合には、TEWL が阻害されて皮膚インピーダンスが低下していき、自然な状態での計測が困難であることを示した。ここでは、ナノメッシュ電極と、既存のフィルム型電極との比較を行った。本実験では、**Fig. 6-10** のようなナノメッシュ電極と PET/Au 電極を用いた。

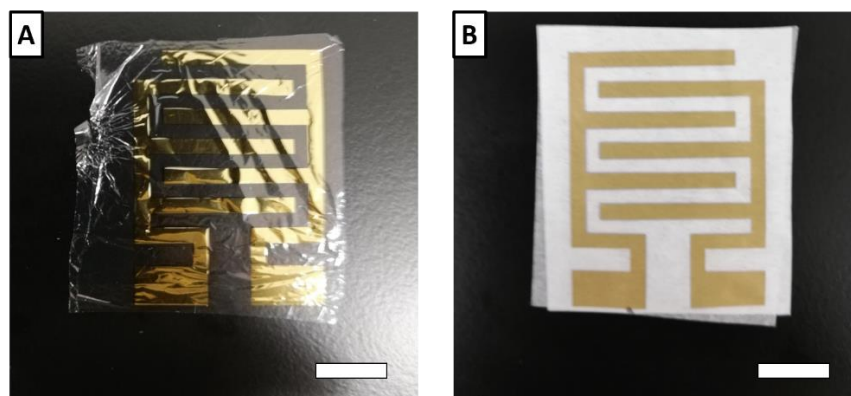


Figure 6-10. PET/Au electrode and nanomesh electrode.
(A)PET/Au (B)Nanomesh electrode (Scale bar: 10 mm)

PET/Au 電極は、1.4 μm PET 基板上にまずクロムを 5 nm 蒸着し、その後金を 100 nm 蒸着した。これは、PET 基板と金の密着性を良くするためである。本実験では長時間に渡って電極を皮膚に貼付するため、汗や摩擦で電極が皮膚から剥離するのを防ぐため、金と PET 基板の密着性を良くする必要があると判断した。

本実験では、可能な限り公平な条件で PET/Au 電極とナノメッシュ電極を比較するため、まず電極の貼付位置を固定した。貼付位置の目安とするため、**Fig. 6-11** のようにマークを付けた。

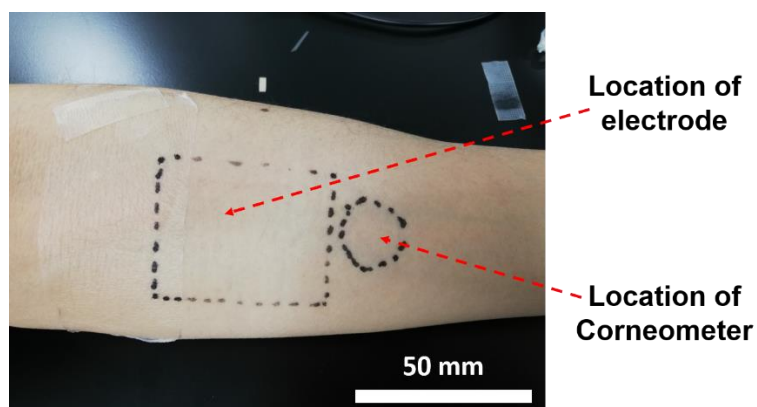


Figure 6-11. Markers for location of electrodes and Corneometer CM825.

本実験では、電極を貼付する領域として、油性ペンで 40 mm × 50 mm の長方形をマークした。また、本実験では同時に、電極貼付領域の近傍点で Corneometer CM825 を用いた皮膚水分量計測を行った。プローブを押し当てる位置を決定するために円状のマークを同じく油性ペンでつけている。マークした領域にナノメッシュ電極または PET/Au 電極を貼付し、60 min 間皮膚インピーダンスと近傍点の皮膚水分量の計測を行った。実験の様子と計測結果を Fig. 6-12 に示す。

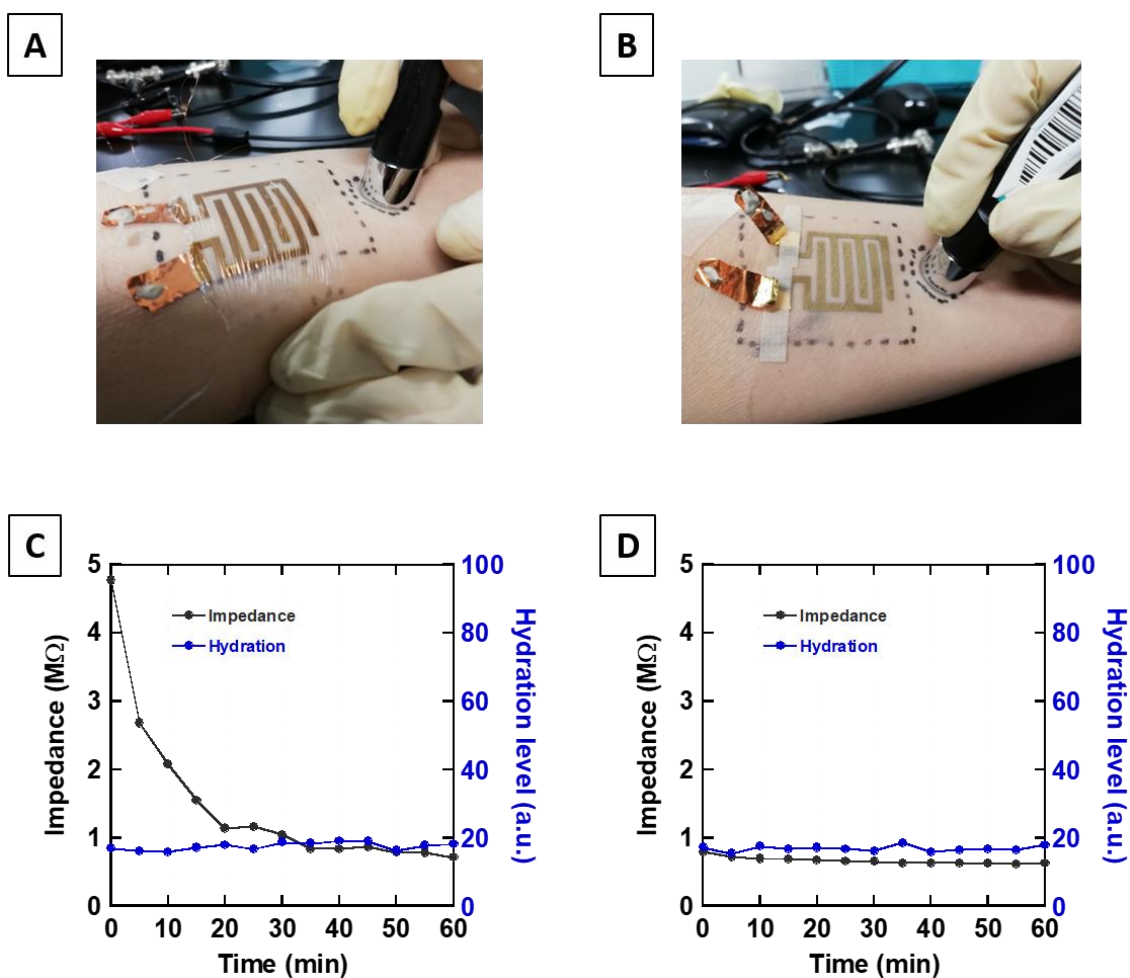


Figure 6-12. Comparison between PET/Au and nanomesh electrode.

(A) PET/Au on skin and Corneometer (B) Nanomesh electrode on skin and Corneometer
(C) Results with PET/Au (D) Results with nanomesh electrode

Fig. 6-12C、Fig. 6-12D はそれぞれ PET/Au、ナノメッシュ電極を用いた計測結果を示している。皮膚水分量はいずれの場合でも計測時間中ほぼ一定のレベルにあった。しかし、PET/Au の場合は水分量が一定であるにもかかわらず、皮膚インピーダンスは時間の経過に伴い約 80 %低下した。この結果は、PET/Au の水蒸気透過性が低いため、TEWL が阻害され、本来高インピーダンスである角質層の水分量が増加したか、電極と皮膚の間に水分が蓄積されたことに起因すると考えられる。一方でナノメッシュ電極は、開始から 10 min 後までは低下傾向があり、20 %ほど低下したが、その後はほぼ安定して一定のレベルを保った。この初期の低下は、ナノメッシュ電極を透過できなかった TEWL が蓄積されたか、電極の乾燥プロセスが十分でなかったことによる皮膚インピーダンス低下の二つが理由として考えられる。

この結果について考察するため、60 min 間の計測の前後で電極を貼付した領域の水分量を計測した。ナノメッシュ電極の除去にはテープ剥離法を用いた。また、水分が蓄積されているのが角質層中なのか皮膚の表面上なのかを確認するため、計測後にキムワイプで皮膚を拭いた後の水分量も計測した。その結果を Fig. 6-13 に示す。

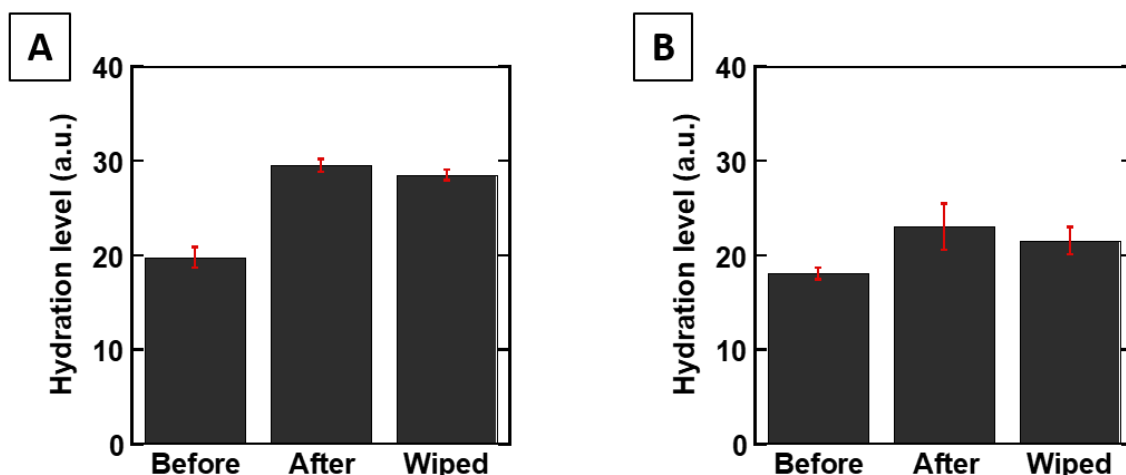


Figure 6-13. Hydration level before and after measurement.

(A)PET/Au (B)Nanomesh electrode

Fig. 6-13A に示した PET/Au の場合、60 min の装着の間に水分量が 50 %増加した。キムワイプで皮膚を拭いた後でも水分量は同程度の数値を示したことから、装着の間に角質層中の水分量が増加し、Fig. 6-13C の皮膚インピーダンス低下につながったものと考えられる[20]。また、Fig. 6-13B に示したナノメッシュ電極についても、28 %の水分量の増加が示されている。こちらも、キムワイプで拭いた後の水分量は拭う前と同等の水分量を示したため、電極と皮膚の界面に蓄積された水分の影響は小さいと考えられる。ナノメッシュ電極については、その上で計測した TEWL は素肌よりも 10~20 %低いレベルにあるため、ある

程度角質層の水分が増加する可能性がある、しかし、本実験の計測には問題がある。それは、テープ剥離法によってナノメッシュ電極直下の角質層も剥離している点である。これによって、皮膚の最上層は元の角質層よりも水分が多い深層になるため、Corneometer CM825による水分量計測結果は増加することが予想される。そこで、この影響について検討を行った。

Fig. 6-11 のように印をつけ、円状のリファレンスと電極貼付領域の水分量をそれぞれ測定した。その後、PET/Au をパーミロールで貼付した。PET/Au をただちに除去した場合(0 min)、20 min 後、40 min 後、60 min 後に除去した場合で、除去後の電極貼付領域の水分量を測定した。またその際、リファレンス領域の水分量も同時に計測した。これは、電極貼付領域における水分量変化が温湿度等の環境変化によるものではないことを確認した。計測結果を **Fig. 6-14** に示す。

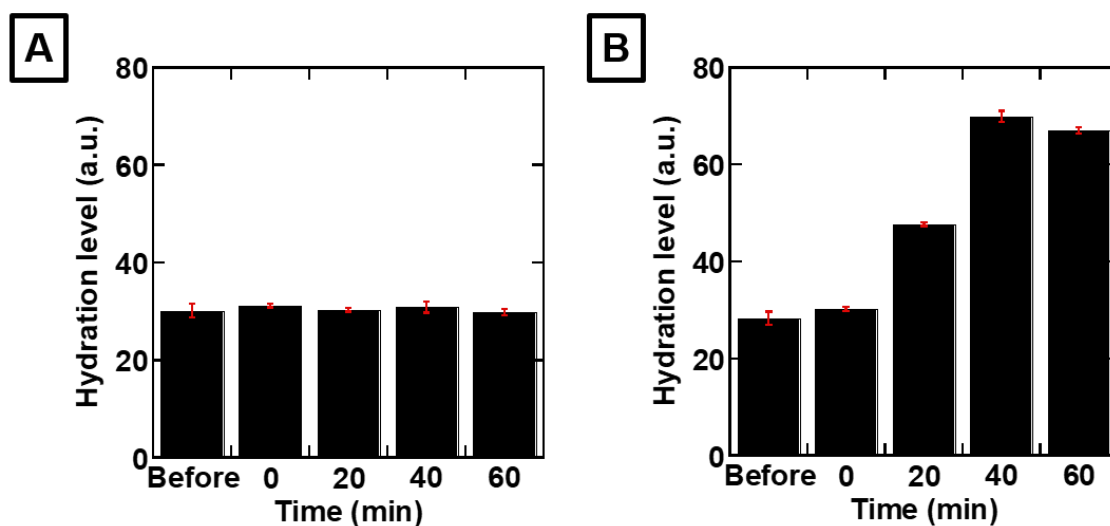


Figure 6-14. Change in hydration level by wearing PET/Au.

(A)Reference point (B)PET/Au region

Fig. 6-14A に示されたリファレンスの測定結果によれば、本実験では左腕前腕の水分量が非常に安定していたことが分かる。**Fig. 6-14B** は PET/Au を貼付した領域の結果である。計測前の水分量と比較して、貼付時間が 40 min になるまではこの領域の水分量が一貫して増加傾向にあることが分かる。60 min 間貼付した場合はそれまでに比べて水分量の増加はないことが確認された。この結果は、Fig. 7-5C に示した皮膚インピーダンスの計測結果で、貼付時間が長くなつにつれて皮膚インピーダンスの低下が緩やかになる傾向と一致している。これらの実験結果から、遮蔽性のある電極で皮膚表面を密閉した場合、水分量の増加には上限が存在することが分かる。これは、皮膚の角質層には水分の保持可能な量に限界があ

るためであると考えられる。Fig. 6-14B と Fig. 6-13A では、60 min の貼付の後の水分増加に差があるが、個体差や皮膚の性質の経時変化などの要因によるものと考えられる。

次に、ナノメッシュ電極についても同様の実験を行った。ナノメッシュ電極の除去はテープ剥離法を用いて行った。ナノメッシュ電極の貼付後は 1 min 間、ドライヤーの Cool モードで乾燥させた。その測定結果を Fig. 6-15 に示す。

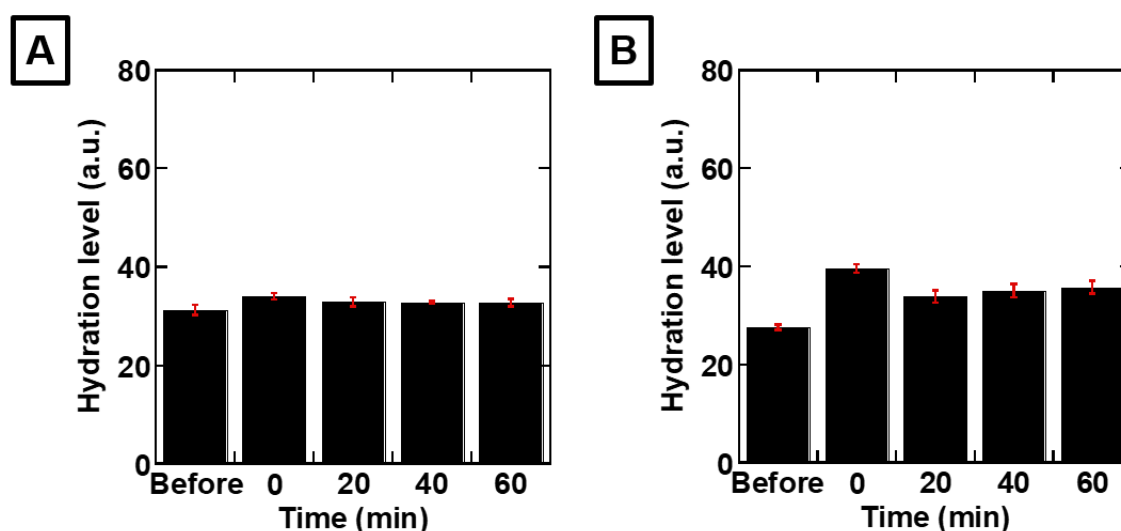


Figure 6-15. Change in hydration level by wearing nanomesh electrode.
(A)Reference point (B)Nanomesh electrode

Fig. 6-15A はリファレンス領域の測定結果である。本実験でも、計測中の左腕前腕の水分量は安定であったことが示されている。Fig. 6-15B はナノメッシュ領域の結果である。貼付前(Before)と比較して、本実験では 0 min 経過時の水分量が有意に増加している。これについては二つの原因が挙げられる。一つは、ナノメッシュ電極の貼付時に加えた水分が皮膚中に浸透していることである。もう一つは、テープ剥離によって角質層も除去され、より水分量の多い層がむき出しになっていることである[16]。20 min、40 min、60 min では、標準偏差を考慮に入れると、その計測結果に顕著な差はないことが分かる。この結果は、Fig. 6-12D に示したようにナノメッシュ電極で計測した皮膚インピーダンスの計測結果が安定であることと一致する。

続いて、ナノメッシュ電極の貼付前後で水分量が増加していることについて、角質層の剥離が影響していないかを検討した。まず、Fig. 6-11 のようにリファレンスとナノメッシュ電極のマーキングを行った。ナノメッシュ電極を貼付する前にリファレンスと貼付領域の水分量を測定した。さらに、ナノメッシュ電極をテープ剥離によって取り除き、皮膚水分量の測定を行った。その結果を Fig. 6-16 に示す。

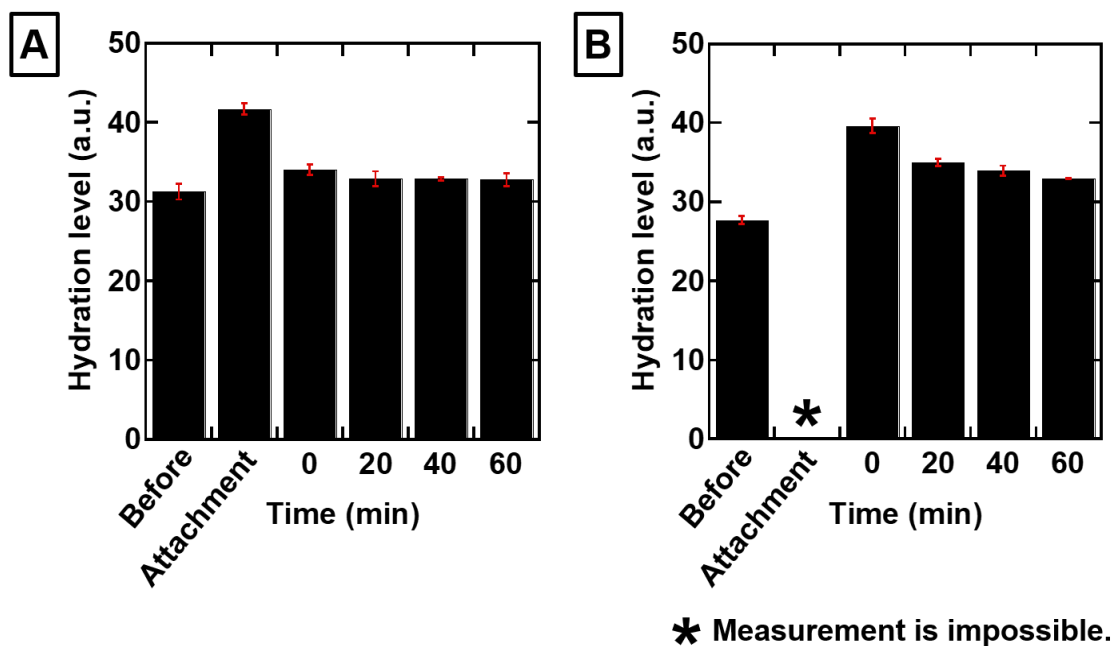


Figure 6-16. Change in hydration level after removal of nanomesh electrode.
(A)Reference point (B)Nanomesh electrode

Fig. 6-16A はリファレンスの測定結果である。Attachment はナノメッシュ電極を貼付した瞬間の水分量である。貼付前よりも水分量が顕著に増加した。これは、ナノメッシュ電極の貼付のために加えた水分の影響である。その後ナノメッシュ電極を除去した時にはすでに大きく水分量は低下し、20 min が経過した時点で元のレベルに戻っている。Fig. 6-16B はナノメッシュ電極を貼付した領域の結果である。この計測については、貼付した瞬間 (Attachment) の測定は不可能である。そのため、測定値は存在せず、アスタリスクで表記した。ナノメッシュ電極の除去直後は、顕著な水分量の増加を確認できる。これについては、ナノメッシュ電極貼付により加えられた水分量、角質層の剥離の両方の影響が考えられる。しかし、この一度上昇した水分量は、剥離してから 60 min 経過しても貼付前に比べて 19 % 高いままである。ここで、皮膚を蒸留水に浸した場合の電気特性について調べた先行研究の実験結果を Fig. 6-17 に示す。

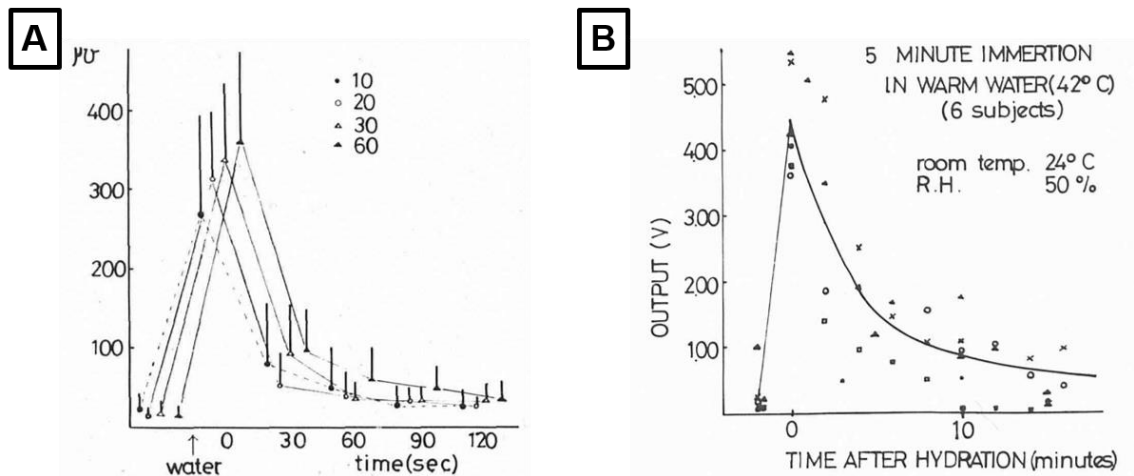


Figure 6-17. Results of water sorption-desorption test in literatures.

(A)Literature 1[67] (B)Literature 2[14]

Fig. 6-17A は前腕の皮膚に水滴を滴下し、10、20、30、60 sec の間放置した場合の皮膚のコンダクタンスを計測した結果である。皮膚のコンダクタンスは皮膚水分量を反映する。これらの報告によれば、皮膚の水分量は 2 min 後には水滴の滴下前のレベルに戻ったとされている。Fig. 6-17B は前腕を 42 °C の温水に 5 min 間浸した前後での皮膚コンダクタンスの計測結果である。この結果では、15 min 後には水分レベルが元の数値に戻ると結論づけられている。Fig. 6-16B の結果では 60 min 経過した後でも水分レベルは増加したままであり、この増加にはナノメッシュ電極貼付時に加えた水分だけでなく、角質層の剥離の影響が大きいことが分かる。

以上から、ナノメッシュ電極が皮膚の水分量に与える影響はフィルム型電極に比べて非常に小さく、水分量モニタリングに適した電極であることを確認することが出来た。

6.4 皮膚水分量と皮膚インピーダンスの関係

6.4.1 化粧水の塗布実験

これまでに、ナノメッシュ電極を用いた、TEWL に対する影響が少ない状態での皮膚インピーダンス計測が可能であることを実証してきた。ここでは、ナノメッシュ電極によって計測した皮膚インピーダンスと、皮膚水分量の間にどのような関係があるかを調べた。

皮膚インピーダンスと皮膚水分量の関係を調べるためには、皮膚の水分量を変調する必要がある。皮膚の水分量を変える方法として良く用いられるのが、皮膚に化粧水や保湿剤を塗布する方法である[20][35]。そこで本実験では、化粧水を用いて皮膚の水分量を変調した後、ナノメッシュ電極を変調し、皮膚インピーダンスと皮膚水分量の同時計測を実施した。計測のプロトコルを Fig. 6-18 に示す。

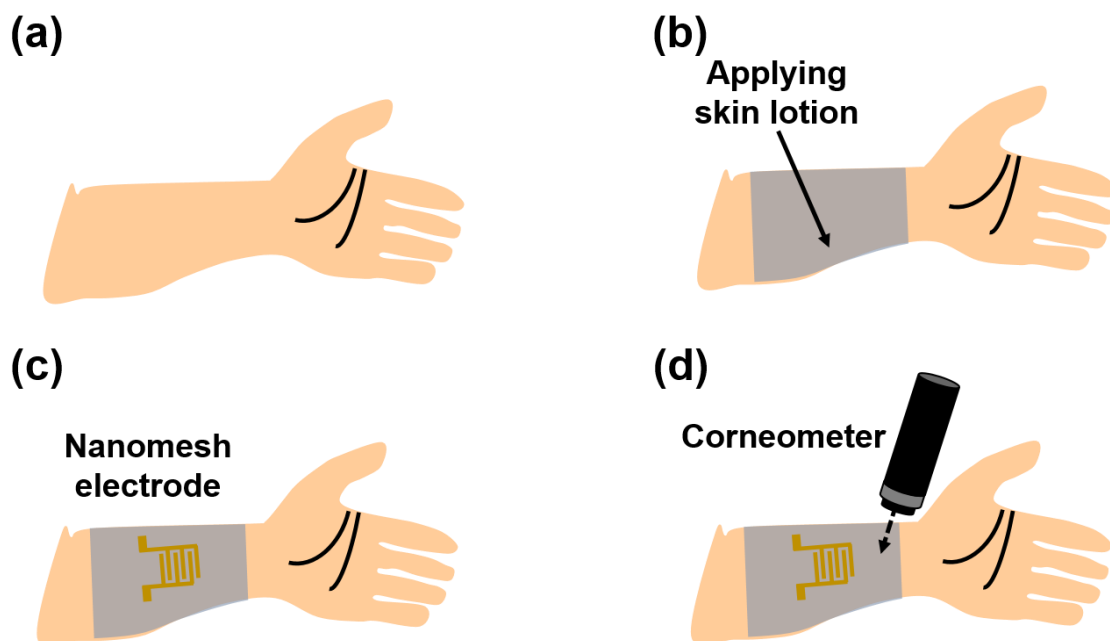


Figure 6-18. Method for investigation of relationship between skin impedance and hydration level.

測定手順は(a)~(d)の順に進む。発汗の影響を防ぐために素肌をむき出しにした状態にして 20 min 休憩を取り (Fig. 6-18a)、その後化粧水を左腕前腕の内側全体に塗布した (Fig. 6-18b)。その後、ナノメッシュ電極を皮膚に貼付した (Fig. 6-18c)。さらに、ナノメッシュ電極を 1 min 間、ドライヤーの Cool モードで乾燥させた。Cool モードにしたのは、熱風による発汗の影響を防ぐためである。電極の安定化の観点では、より長い乾燥時間をとることも有効であるが、長時間の乾燥は化粧水の効果が薄れるのを速めてしまうため、本実験では 1 min 間と設定した。その後、皮膚インピーダンスの計測と、Corneometer CM825 を用いて皮膚水分量の計測を 5 min おきに行った (Fig. 6-18d)。水分量の測定は必ず皮膚インピーダンスの測定後に行った。これは、Corneometer CM825 を用いた計測は皮膚を変形させるため、皮膚インピーダンスの測定値はばらつくためである。測定結果を Fig. 6-19 に示す。

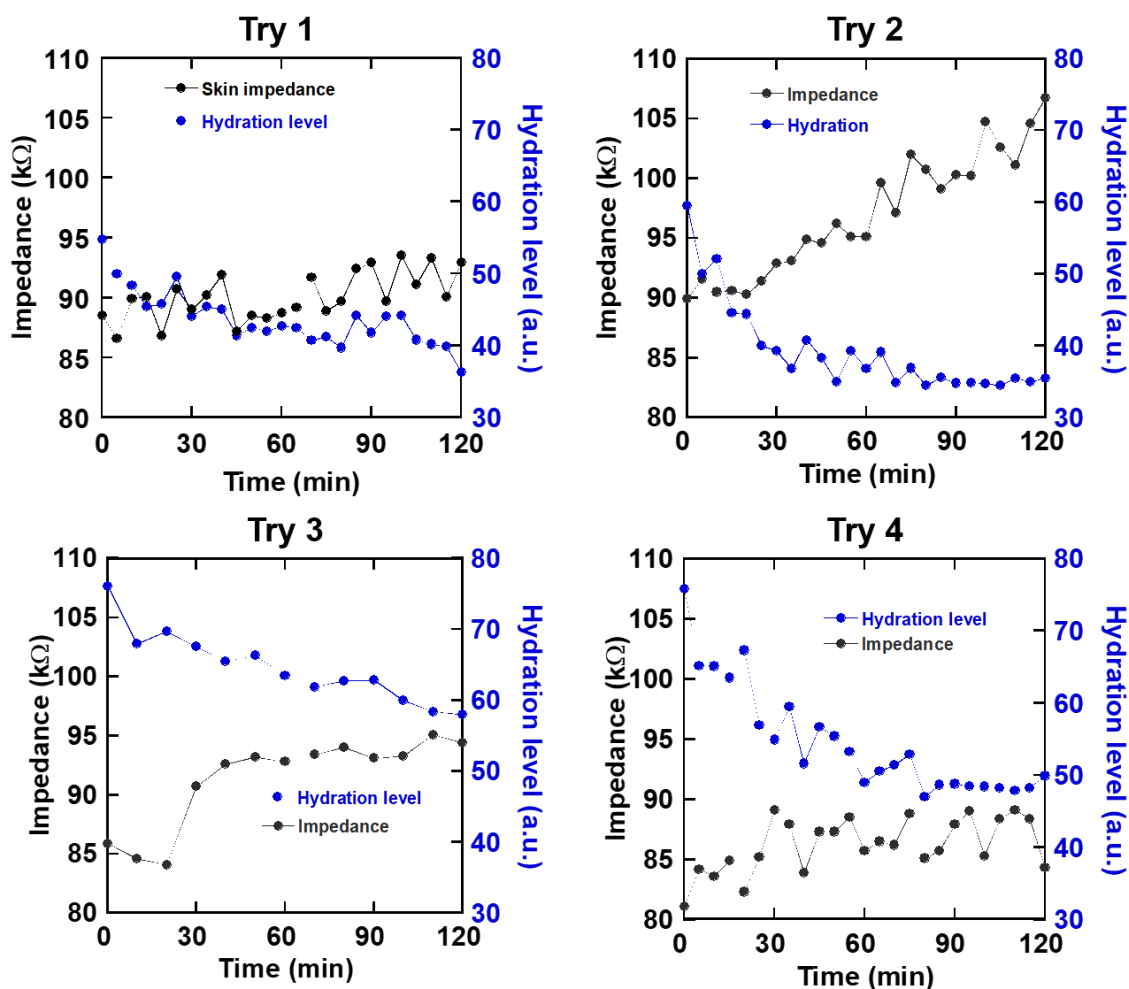


Figure 6-19. Change in skin impedance and hydration.

本実験では計 4 回の計測を行った。水分量については、計測開始からの時間経過に応じて減少していった。これは、化粧水の効果が経時的に落ちていることを示す。化粧水を塗布した直後は、化粧水に含まれる水やヒアルロン酸、グリセリンといった天然保湿因子によって水分レベルが大幅に上昇する。しかしながら、時間が経過していくと主にこの水が外界に向けて蒸発していくため、水分レベルが低下していくのである。一方で皮膚インピーダンスは、時間の経過に応じて増加していく傾向が確認された。しかし、皮膚インピーダンスは増加と減少を繰り返しながら、そのベースラインが増加する、といった変化を示している。このふらつきは電磁波に起因するノイズや、前腕の筋肉の動きによるコネクタとナノメッシュ電極の接触ノイズ等が原因であると考えられる。

皮膚インピーダンスと皮膚水分量の関係を解析するため、皮膚インピーダンスに対して水分量をプロットした結果を Fig. 6-20 に示す。

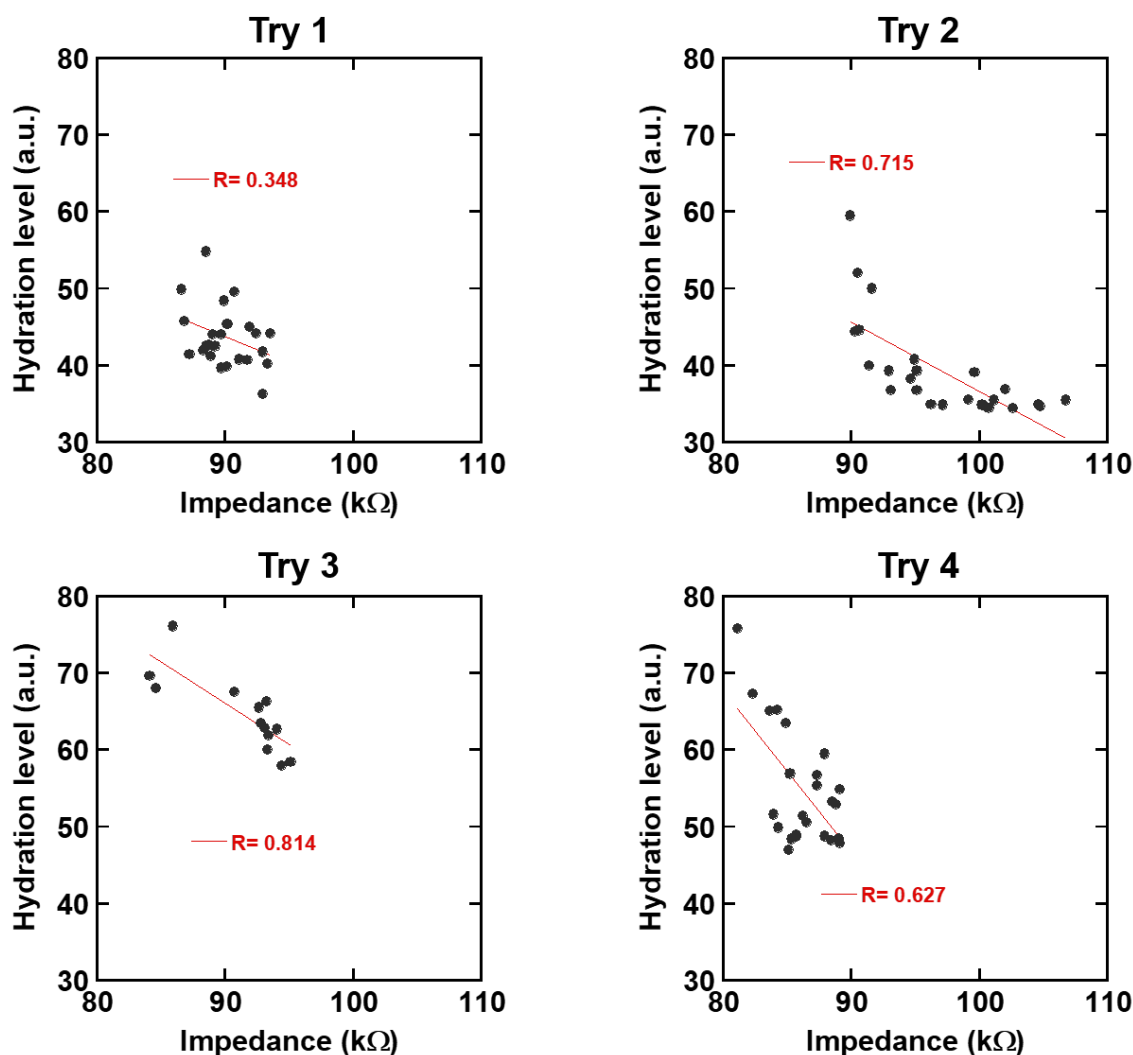


Figure 6-20. Skin impedance versus hydration.

Try 1 を除き、皮膚インピーダンスと水分レベルの間に一定レベルの負の相関が確認された(相関係数 $R > 0.6$ 以上)。Try 1 については水分量、皮膚インピーダンス共に変化が小さかったため、相関が表れにくい。このような小さな水分変化も皮膚インピーダンスによって計測する必要がある場合には、皮膚インピーダンスの計測精度をさらに高める必要があると考えられる。以上の結果を基に、皮膚インピーダンスと皮膚水分量の関係を一つのグラフに集約した。その結果を Fig. 6-21 に示す。

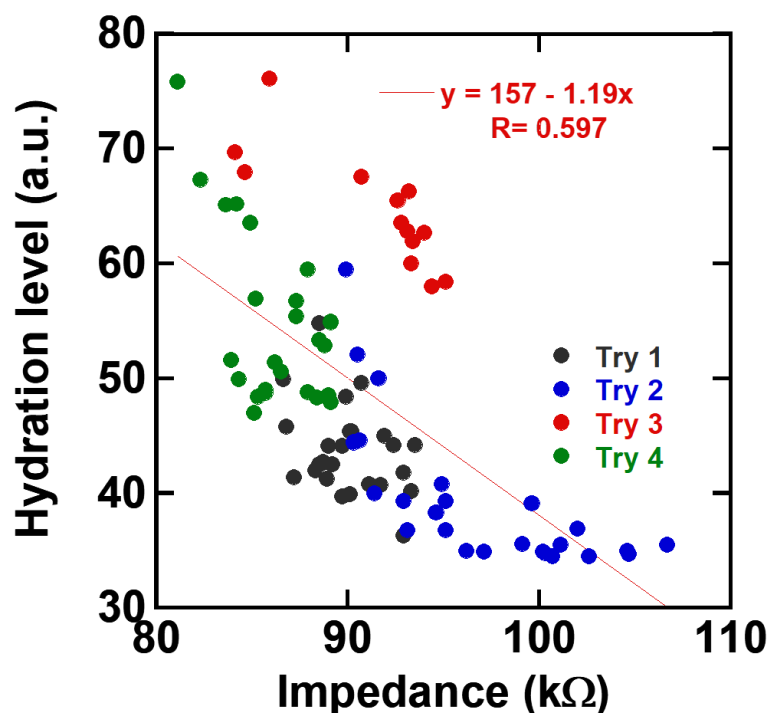


Figure 6-22. Skin impedance and hydration (4 measurements in 1 figure).

Fig. 6-22 では、計測毎にマーカーの色を分けている。本実験では皮膚水分量は 30-80 の範囲で推移し、皮膚インピーダンスは 80-110 kΩの範囲で変化した。プロット点はばらつきはあるが、全体として皮膚インピーダンスと皮膚水分量の間には負の相関(相関係数 $R=0.597$)を確認できた。複数の計測のデータでのばらつきの原因としては、角質層の厚さやその中での水分の分布、あるいは化粧水の浸透した深さが挙げられる。まず、角質層の厚さには個人差がある(Fig. 6-23)。また、同一被験者の場合でも入浴等によって角質層の厚さが大きく変化する。マクロ電極を用いた場合には、皮膚の等価回路は角質層を鉛直に貫き、深層組織を横切り、再び角質層を貫く形になる。その際、角質層のインピーダンス Z_{sc} の大きさは、角質層の厚さに依存する。角質層の厚さが大きいほど、これが異なる時の計測、異なる被験者を比べた際にばらつく原因となる。

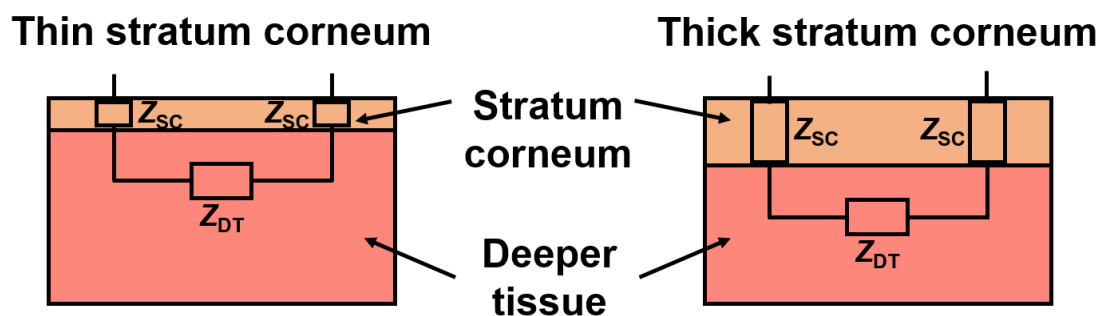


Figure 6-23. Difference in thickness of stratum corneum and their equivalent circuit.

6.4.2 ワセリンを先に塗布しての計測

Fig. 6-22 に示されたように、ナノメッシュ電極で計測した皮膚インピーダンスと皮膚水分量の間には一定以上の相関があることを確認できた。ここでは、医療現場で主要な保湿剤として用いられるワセリンについて、その効果をモニタリング可能か否かを検討した。実験系を Fig. 6-24 に示す。

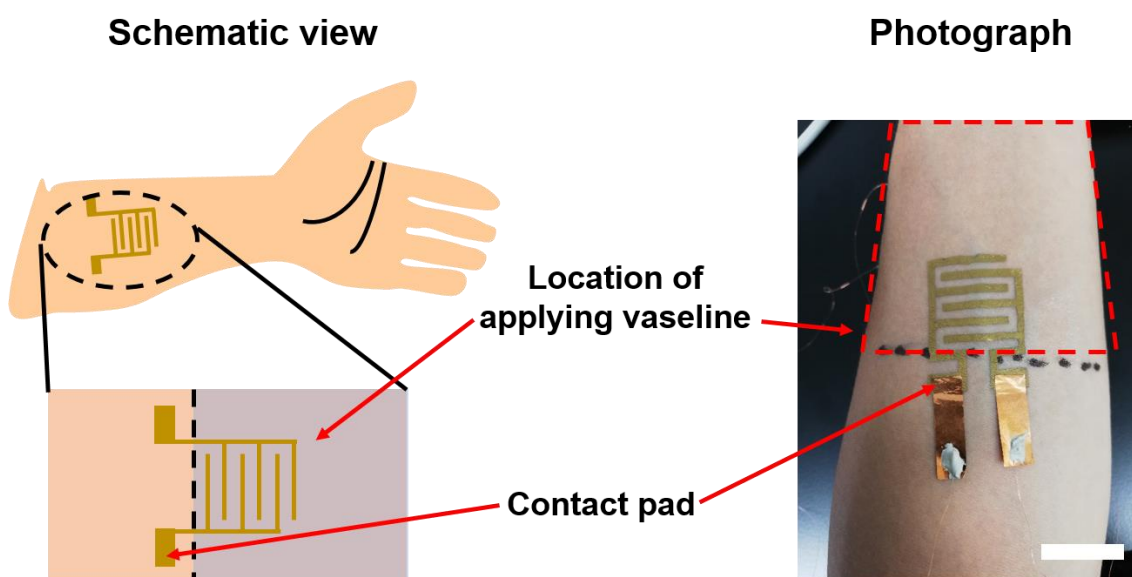


Figure 6-24. Measurement system for test of petrolatum (Scale bar : 20 mm).

基本的なプロトコルは、6.4.1 とほぼ同様である。まず、左腕前腕の内側をむき出しにした状態で 20 min 間休憩し、ワセリンを前腕内側の全体にわたって塗布する。その後、ナノメッシュ電極を貼付し、1 min 間ドライヤーの Cool モードで乾燥させる。その際、Fig. 6-24 のようにナノメッシュ電極のコンタクトパッドはワセリンの塗布領域に重ならないよう

にした。その理由は、コンタクトパッド部分にワセリンが存在すると、その油分がコネクターをコンタクトパッドの接触を悪くしてしまうためである。皮膚インピーダンスの測定結果を Fig. 6-25 に示す。

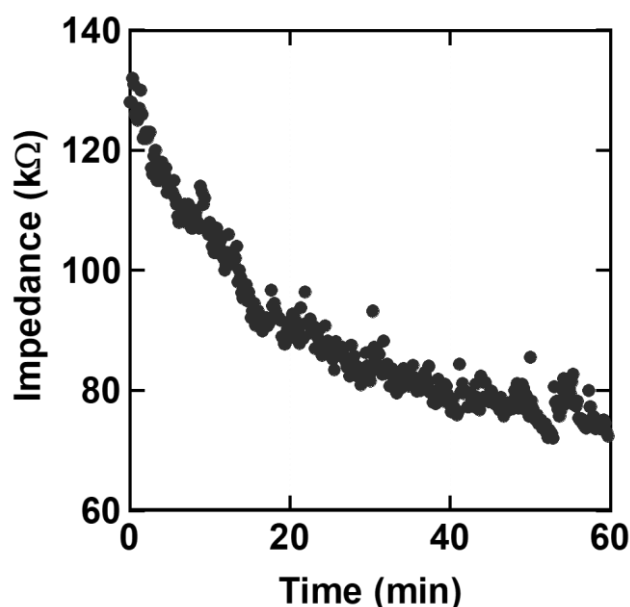


Figure 6-25. Skin impedance change after applying petrolatum.

本結果から、ワセリンを皮膚に塗布した後は皮膚インピーダンスが低下していくことを確認した。この結果は、ワセリンが皮膚に及ぼす効果から説明できる。ワセリンは、皮膚上に過度な水分蒸発を防ぐための油膜を形成する。そのため、TEWL が抑制されて角質層に水分が蓄積された状態となり、角質層水分量が増加する。Fig. 6-25 はこの様子を皮膚インピーダンスが反映しているものと考えられる。本実験では、皮膚インピーダンスと同時に Corneometer CM825 により計測しようと考えたが、皮膚上に形成された油膜が厚いため、毎回のプローブの押し当てで皮膚上の膜の状態が大きく変わってしまったため、計測を断念した。しかしながら、柔軟電極を用いたワセリンの効果の実証は、著者の知り得る限りでは例がなく、この結果は非常に重要である。

6.4.3 ワセリンを塗布した際の皮膚インピーダンス変化

これまで、ナノメッシュ電極で計測した皮膚インピーダンスと、Corneometer CM825 で計測した皮膚水分量との間に相関があることを示すことを実証してきた。これらの実験では、保湿剤や化粧水を与える前後での皮膚インピーダンスの変化を測定できていないことが問題であった。電極に孔を開けたタイプの皮膚水分量センサーは、電極の上から保湿剤や化粧水を塗布することで、塗布前後の皮膚インピーダンス変化の計測を可能にしている。しかし、我々が用いているナノメッシュ電極には、水分を多く含んだ化粧水を上から塗布すると電極が破損してしまう問題があった。そこで本実験では、水を多く含む化粧水や保湿剤ではなく、石油由来の保湿剤であるワセリンを用いた実験を試みた。計測の手順を **Fig. 8-8** に示す。

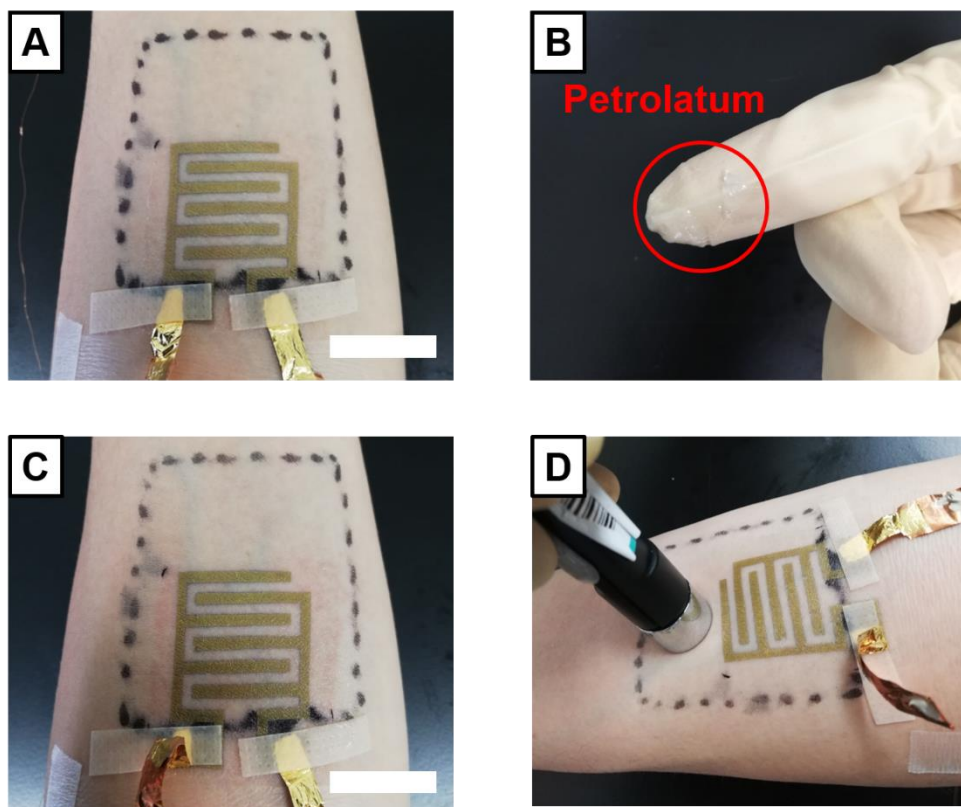


Figure 6-26. Method for test of effect of applying petrolatum. (Scale bar : 20 mm).

(A)As-integrated nanomesh electrode (B)Petrolatum

(C)Petrolatum coated skin and nanomesh electrode (D)Image of measurement

計測手順は **Fig. 6-26A-D** の順に進行する。まずナノメッシュ電極を貼付し、1 min 間乾燥させた。その後、皮膚インピーダンスの測定を開始し、5 min が経過した時点でワセリンを塗布した。ワセリンは 40 mm × 50 mm の範囲に 50 mg (2.5 mg/cm^2)を塗布し、皮膚に

なじまない余分な量はキムワイプで拭った。ワセリンは皮膚上に形成した膜が非常に重要であるため、皮膚インピーダンスと水分量の測定は 30 min 間隔で行った。測定の結果を Fig. 6-29 に示す。

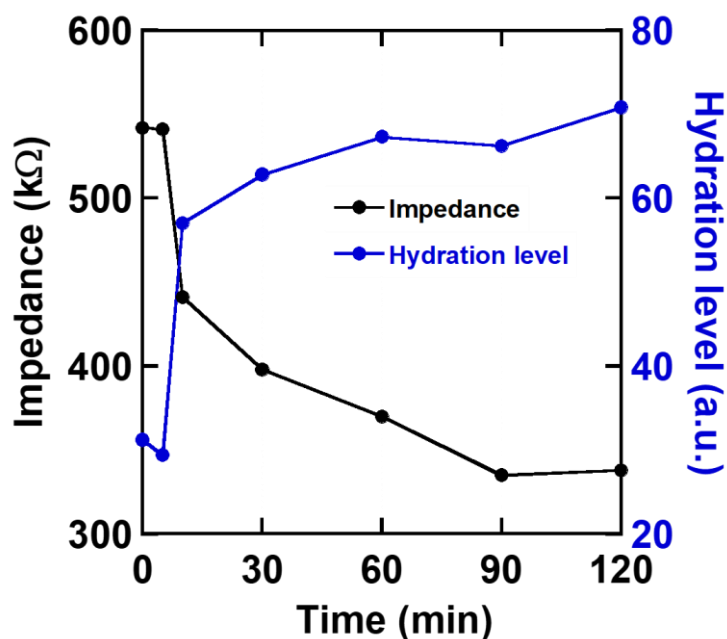


Figure 6-27. Impedance and hydration as a function of time after applying petrolatum.

ワセリンの塗布後に水分量が増加しており、これについては先行研究で報告されている結果と一致する[68]。また、時間の経過に伴い、皮膚インピーダンスも低下していることが示されている。このように本結果では、水分レベルと皮膚インピーダンスに相反する傾向が確認された。この関係は皮膚インピーダンスと皮膚水分量の理論的な関係に一致する。しかしながら、水分レベルがほぼ一定のレベルに落ち着いている時に、皮膚インピーダンスが低下し続ける等、両者の間には完全に傾向が一致しない変化も見られた。これについては、電極が存在している領域とそうでない領域で、ワセリンの塗布され方が不均一である可能性がある。また、ワセリンがナノメッシュ電極の孔を通過して皮膚にまで到達しているかについても議論の余地が残る。しかし、この皮膚インピーダンスの変化の傾向は、PET/Au 等の遮蔽性のある電極で計測された結果と非常に良く似ている。このことから、実際にワセリンによって水分蒸発が抑制され、角質層の水分量が増加している様子を計測している可能性が高いと期待できる。

しかし、ワセリンによって皮膚とナノメッシュ電極が密閉されることにより、ナノメッシュ電極付近の湿度が上昇している可能性が指摘される。ナノメッシュ電極を構成する PVA は、湿度によってそのインピーダンスが変化することが報告されている[69]。そこで、幅 1

cm、長さ 5 cm の PVA ナノファイバーシートを用意し、湿度に対するインピーダンスの変化を測定した。湿度を制御するため、本実験では恒温恒湿槽を用いた。温度は 70 °C に固定し、湿度は 40-90 % のレンジとした。本来であれば温度を体温に近い数値に設定するべきであるが、恒温恒湿槽で湿度を増加させるためには温度を恒温に保つ必要がある。この試料と計測結果を Fig. 6-28 に示す。

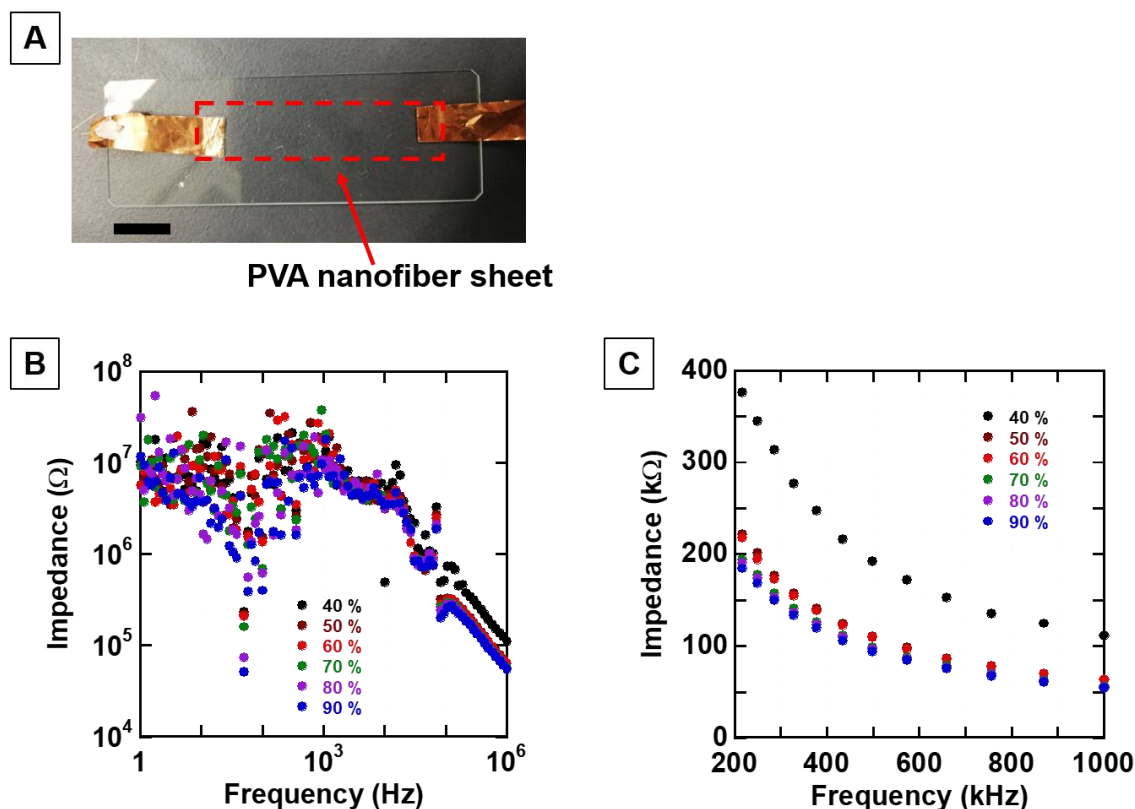


Figure 6-28. Humidity dependency of impedance of PVA nanofiber sheet.
(A) Image of sample (B) Humidity dependency (C) Result in high frequency range

Fig. 6-28A は実験系の様子である。エタノールで洗浄したガラス基板の上に PVA ナノファイバーシートを貼付し、コネクタを用いて LCR メーターに接続した。Fig. 6-28B はインピーダンスの測定結果である。約 1 kHz までの低周波では測定結果がばらついており、使用した LCR メーターでは測定できないレンジにあるものと考えられる。一方で高周波になると、周波数の増加に伴いインピーダンスが低下していることが分かる。この傾向は、PVA ナノファイバーが容量性の性質を持つことを示している。そこで、Fig. 6-28C に高周波側の測定結果を示した。この結果では、インピーダンスが湿度に応じて低下している様子が分かる。しかしながら、本研究では測定周波数を 100 Hz に設定しており、この周波数の下では PVA はほぼ絶縁状態である。よって、湿度変化による計測への影響はほぼ無視できるもの

と考えられる。したがって、**Fig. 6-27** の計測結果は、ナノメッシュ電極付近での湿度変化によるものではないと考えられる。

著者の知り得る限りでは、柔軟性のある電極でワセリンの効果を検証した例はまだ報告されておらず、ワセリンを用いた皮膚疾患治療に有用な計測結果であると言える。

7. 結論と課題

7.1 本研究の成果

本研究で挙げられた成果を以下に示す。

①皮膚に貼付したナノメッシュ電極の水蒸気透過性の実証

これまで、PVA を水で溶かして皮膚に接着した状態のナノメッシュ電極の水蒸気透過性は計測出来ていなかった。本研究では、TEWL という皮膚上で生じる水蒸気拡散を用いてナノメッシュ電極の水蒸気透過性を評価した。その結果、ナノメッシュ電極は他のフレキシブル電極と比較して高い水蒸気透過性を有することが明らかになった。

②ナノメッシュ電極と皮膚のコンタクトの説明

ナノメッシュ電極の先行研究では、ナノメッシュ電極によって筋電・心電・皮膚インピーダンスを計測できる理由は汗等の分泌された電解質であるとの説明がなされていた。本実験では、ナノメッシュ電極が皮膚とコンタクトをとれる理由が金ナノファイバーによる直接的な接触であることを確認した。これによって、アトピー性皮膚炎等の極端に乾燥した皮膚であっても皮膚インピーダンスの計測が可能であることが示された。

③水分モニタリングにおけるナノメッシュ電極の優位性実証

フレキシブルな水分量センサーに関するこれまでの研究では、デバイスが TEWL にどの程度の影響を及ぼすか等の評価が行われた例がまだない。TEWL に与える影響を懸念してデバイスに孔を開ける等の工夫は取られているが、皮膚に装着した時に遮蔽性によって皮膚インピーダンスの低下等がどの程度生じるか等の評価は行われていない。本研究ではナノメッシュ電極と PET/Au 電極を比較し、ナノメッシュ電極はより角質層を湿らさずにインピーダンスを計測できることを示した。計測値上は、ナノメッシュ電極は PET/Au に比べて水分量の増加が 40 %程度抑制される。しかし、ナノメッシュ電極の測定については角質層が剥離されているため、ナノメッシュ電極が皮膚水分量に与える影響はより小さいものと考えられる。

④ナノメッシュ電極を用いた皮膚水分量モニタリングの実行可能性検証

化粧水や保湿剤を用いて皮膚水分量を変化させ、皮膚インピーダンスとの関係を調査した。電磁波ノイズや電極の接触、体温等の様々な要因が計測に入るため、すべての計測において両者に強い相関を確認できたわけではなかったが、試行回数を増やすことによって一定レベルの相関を確認可能になった。先行研究では、サンプル数を増やして皮膚インピーダンスと水分量の比較を行った報告例は少ない。数少ない報告例と比較しても、本研究と同程度のばらつきが確認されており、ナノメッシュ電極の性能は従来と比較しても遜色ないも

のと考えられる。また、ナノメッシュ電極の水蒸気透過性が高いことを利用して、ワセリンの効果ワセリンの油膜の下で測定することに成功した。

7.2 課題

本研究で残された課題を列挙する。

①ナノメッシュ電極が皮膚水分量に与える影響の評価

本研究では、ナノメッシュ電極が皮膚の水分量に与える影響を信頼性高く評価できなかった。それは、ナノメッシュ電極を皮膚から除去する時に、テープ剥離によって角質層が皮膚から剥離してしまうためである。この問題については生体皮膚ではなく、ゲル等の表面から水分蒸発が生じる材料を皮膚と見立てて実験を行う等の評価方法が考えられる。

②ナノメッシュ電極を用いたマイクロ電極の作製

Corneometer CM825 等の医療用水分量計の電極は、電極間隔が μm オーダーのマイクロなサイズになっている。これは、電極間隔を角質層の厚さよりも十分小さくすると、計測時の電流経路が角質層を横切る形にできるためである。これにより、角質層の厚さ等に影響を受けずに計測することが可能になる。また、マイクロな電極では高周波にしても皮膚インピーダンスは角質層の様子を強く反映する。高周波にすると、電極とコネクタの接触やイオンの影響を受けにくくなるという利点がある。

以上の観点から、可能であればナノメッシュ電極を微細化することが望ましい。しかし、ナノメッシュ電極は貼付時に電極パターンのエッジがぼやけるため、マイクロサイズの電極を作るのは困難である。将来的に電極をマトリックス化して大面積の水分量分布を調べる場合には、電極の微細化が必要になるため、この課題の解決策を提示する必要がある。

謝辞

本研究は、非常に多くの皆様に支えられて進めることができました。まず、私の指導教員である染谷隆夫教授に厚く御礼申し上げます。私は元々染谷横田研究室への配属を志望し、外部から大学院を受験した身です。学部時代から、工学と医学を横断するような研究をすることが私の望みで、その希望にぴったりと合ったのがこの研究室でした。染谷先生はナノメッシュで皮膚の水分を計測してみたいという私の希望を快く聞いてくださり、慶応大学の皮膚科医の皆様と共同研究を行う機会を与えていただきました。染谷先生のお力添えが無ければ、医療機関と連携したここまで本格的な研究は経験できなかったと思います。また、日々のミーティングでも、私の発表に真剣に耳を傾けていただき、様々な助言を頂きました。私の力不足でご期待に応えられないこともありましたが、文句のつけようのないデータをとることの重要性を学ばせて頂きました。研究室を英語が必要な環境に保っていただいたことについても御礼申し上げます。私は元々英語が得意ではないのですが、この環境のおかげで、英語に対するアレルギーをかなり解消することが出来ました。本当にありがとうございました。

横田知之准教授には、教員という立場にありながら、一学生である私にも壁を作らずに接していただいたおかげで、非常に楽しい研究室生活を過ごすことが出来ました。普段から研究に関する議論だけでなく雑談もしていただき、様々なところで先生の高い知性を感じ取ることが出来ました。修士2年の後半は、アメリカに出向されていたにも関わらず、Web会議を通じて研究の相談に乗って頂きましたことは、私の研究において本当に強い支えになりました。横田先生は研究室内でも特に研究や計測に関して厳格な方で、先生にGoサインを頂ければほぼ間違いはない、というつもりで研究をしておりました。また、先生は学生の何かをやりたいという気持ちを非常に大切にしてくださる方で、いつも応援していただいたこと、深く感謝いたします。

Lee Sunghoon 特任助教は、学生一人一人に非常に親身になってくださる先生で、私も何度も助けていただきました。特に、私がこの研究室に配属されて日が浅く、適応しきれていなかった頃は、非常に気にかけていただいて何度も助けていただいたことが記憶に残っております。ミーティングでも熱心に助言をしていただき、非常に多くのことを学ばせていただきました。論文の執筆に向けて頑張るように初めて声をかけてくださったのも Sunghoon 特任助教でした。特任助教には沢山の励ましのお言葉を頂き、そのおかげで本研究を微弱ながらも前進させることが出来ました。

宮本明人さんには、ナノメッシュ電極研究の第一人者として、非常に多くのアドバイスを頂きました。研究室のメンバーの中でも特に長い時間、議論を交わして頂いたのではないかと考えております。フランクに色々な事をお話しさせていただいたのも楽しい思い出です。特に、企業で研究職をされていた頃のお話を伺えたことは、学生の私にとって大変貴重な経験でした。宮本さんは実用化に非常に重きを置かれる方で、世の中がもとm rは何かをいつも考えておられる印象でした。そういった姿勢が私には非常に印象的でした。

慶応大学の天谷雅行教授、川崎洋特任助教には、皮膚科医の視点から、本研究に非常に多くの助言を頂きました。医療分野という私にはない視点からの意見は、私の研究が前進するのを後押ししてくださり、大変有益なものでした。また、他分野と共同で研究を進めることの難しさ・重要性・楽しさを学ばせていただきました。

立花勇太郎さんには、蒸着機等の装置面で本当に多くのことを教えていただきました。私が責任者となっていた蒸着機の修理等は、立花さんのお力添えなくしては不可能であったと思います。また、食事や飲み会に誘ってくださることも多く、非常に楽しい研究室生活を送らせていただきました。

小泉真理さんには、装置や薬品の相談に何度も乗って頂きました。自分にはないノウハウを多くお持ちで、装置やプロセス、薬品のことはこの方に聞けばわかる、というのが私にとっての小泉さんでした。いつも明るく接していただき、本当にありがとうございました。

雪田和歌子さんには、ホールガーメントや糸型導電材料について、色々と助言を頂きました。衣服の作製方法等を学んでこられたお姿には本当に驚嘆し、刺激を受けました。他のメンバーが気づかないようなことにも良く気がついて、物品の管理をしてくださっている姿もお見掛けいたしました。私も見習いたいと存じます。

森真美さんは、ナノメッシュ電極の材料やスピニングについて誰より熟知していた方でした。私も作製条件や耐久性等について、森さんから非常に多くの知見を頂きました。実験室にあった使用済みのスクリー管の数々は森さんの努力を物語っていると感じました。

永井志歩さんには、皮膚インピーダンスの計測を手伝って頂いたり、時には被験者として長時間お付き合いを頂いたりしました。心電を計測していた経験からノイズの発生源についても多くの知見を頂き、そのおかげでより信頼性の高い計測を行えるようになりました。深く感謝いたします。

須玉美奈子さんとはよくお話しさせていただきました。須玉さんは毒舌な時もありましたが、時に私の本音を代弁してくださっていることもあって非常に楽しかったです。

関口由紀さんには、席が隣であったのでたくさんお話しさせていただきました。時には愚痴のような話まで聞いていただき、本当にありがとうございました。

秘書の田代陽子さん、山崎祥子さん、松岡一代さん、原五月さんには、学生生活を円滑に過ごせるよう、様々な手続きを行っていただきました。私が秘書室にお邪魔する時はいつでも暖かく迎えていただき、美味しいコーヒーを淹れて頂いたり、時には私生活のこと等も相談に乗って頂いたりしました。深く感謝いたします。

甚野裕明さんには、研究について本当に多くの助言を頂きました。ご多忙の中、長時間研究についての相談に乗って頂くこともありました。また、私が就職活動を行う時には、唯一就活を経験したことのある先輩として、研究室で毎日のように相談に乗って頂きました。私が満足のいく就職活動を行えたことは、甚野さんのご協力やお気遣いのおかげであったと思います。本当にありがとうございます。

奥谷智裕さんには、私が東京大学大学院に入学する以前から、研究室についてお話を伺っておりました。今思えば、無事に研究室に配属され、普段の研究生活や学会発表をご一緒できたことは私にとって非常に感慨深いものでした。学会で一緒に行った北海道のジンギスカンの味は忘れません。また、奥谷さんの実験に対する姿勢は私にとっての模範でもありました。あれほど突き詰めて実験を行う学生を私は見たことがありません。奥谷さんは意見がはっきりしている分、そのコメントが私の出来を測る良い指標になっていました。深く感謝いたします。

神保保俊さんには、ミーティングでも積極的に私の発表に対してコメントを下さる方でした。その指摘の内容は実に的確で、研究を推し進めるのに非常に助けになりました。また、私に学会発表や論文執筆のきっかけを与える言葉をかけていただいたこともあり、私の研究に対するモチベーションを高めてくださいました。この場を借りてお礼を申し上げます。

Nayeem Mohamed Osman Goni さんには、研究室に加入した当初から気にかけていただき、個人的に議論もさせていただきました。当時は今以上に英語が下手であった私でしたが、それでも辛抱強く私の意見や提案に耳を傾けていただいたことには本当に感謝しております。

同期である西中柁也氏には、私が研究室に配属された頃の頃は、大学のシステムのことや研究室のルールのこと等、多くの場面で助けていただきました。具体的な研究内容は離れていましたが、分野全体の将来について議論した時間は非常に刺激的でした。研究に限らず、互いの私生活の話や雑談も多く、西仲さんのおかげで楽しい研究室生活を送ることが出来ました。ありがとうございました。

石垣貴史君とは、研究のことで頻繁に議論をさせていただきました。そうする中で、どのように研究を進めるのが妥当なのかといった一般論について私自身の理解も深まりました。また、ネットワーク関連の業務と一緒にこなして頂き、ありがとうございました。

高野幹太君、白山巖君の両名におかれましては、希望の就職先がメーカーではないこともあって、そのお話や考え方が非常に刺激になりました。私自身も、今は研究が大好きですが、一生研究で生きていくか、と言われると正直に言って分かりません。私は、大学院生活はお金を払って学生でいられる時間を買っている状態であると思っています。今のこの時間の間に、どうかお二人が納得のいく、楽しいと思える道を見つけ出してください。今後もお話を伺うのを楽しみにしております。

島ノ江君とは、直接研究のことで議論する機会はありませんでしたが、こつこつと実験を積み重ねる姿勢が大変刺激になりました。理研と東大という二つの機関を行き来しながらの研究は本当に大変だと思います。そんな困難な状況にも腐らず、黙々と実験を進めていて素晴らしいと思います。今後のご活躍をお祈りしております。

相浦琢人君とは、今年度の前半はメンターを務めさせて頂いたこともあり、後輩学生の中で最も多くの時間を過ごさせていただきました。私が実験のことを教える代わりに、相浦君からは沢山の雑学豆知識を教授していただきました。楽しい時間をありがとうございました。

角祐太郎君は研究にも大変真剣に取り組まれる方で、筋電の 24 時間測定を成し遂げたと聞いた際には、その計測に対する熱意に驚かされました。今年度は直属のメンターがおらず、多くの苦勞をされたと思います。それにも関わらず、ご自分で勉強されて研究を進める姿がとても刺激になりました。

また、分野は違えども、この学生生活の間にお互いの夢について語り合い、刺激を下さった友人諸氏にも感謝を述べたいと思います。

最後に、ここまで私を育てていただき、修士課程においても生活面・精神面で支えてくださった両親と、長年切磋琢磨してきた兄に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

業績リスト

【国内学会、主著、口頭】

松川遼太郎、宮本明人、横田知之、染谷隆夫

「ナノメッシュ電極による皮膚インピーダンス測定と皮膚水分量計測への応用」

応用物理学会秋季学術講演会、2019.9.18、講演番号 18p-B12-2、北海道大学札幌キャンパス

【国内学会、主著、ポスター】

松川遼太郎、宮本明人、横田知之、染谷隆夫

「無線汗センシングのための皮膚上共振回路」

応用物理学会春季学術講演会、2019.3.9、講演番号 9a-PA2-23、東京工業大学大岡山キャンパス

参考文献

- [1] R. B. Presland and R. J. Jurevic, "Making sense of the epithelial barrier: what molecular biology and genetics tell us about the functions of oral mucosal and epidermal tissues.," *J. Dent. Educ.*, vol. 66, no. 4, pp. 564–574, 2002.
- [2] J. Pinnagoda, R. A. Tupkek, T. Agner, and J. Serup, "Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement," *Contact Dermatitis*, vol. 22, no. 3, pp. 164–178, 1990.
- [3] M. Visscher and S. Geiss, "Emollient Therapy for Newborn Infants-A Global Perspective," *Newborn Infant Nurs. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 153–159, 2014.
- [4] E. Berardesca, M. Loden, J. Serup, P. Masson, and L. M. Rodrigues, "The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin," *Ski. Res. Technol.*, vol. 24, no. 3, pp. 351–358, 2018.
- [5] J. Serup and C. Blichmann, "Epidermal Hydration of Psoriasis and the Relation to Scaling," *Acta Derm Venereol.*, vol. 67, no. 4, pp. 357–359, 1987.
- [6] I. Angelova-Fischer *et al.*, "The Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD) score: Validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis," *Br. J. Dermatol.*, vol. 153, no. 4, pp. 767–773, 2005.
- [7] "Objective_Assessment_of_the_Skin_of_Children_Affected_by_AD.pdf." .
- [8] Y. Tomita, M. Akiyama, and H. Shimizu, "Stratum corneum hydration and flexibility are useful parameters to indicate clinical severity of congenital ichthyosis," *Exp. Dermatol.*, vol. 14, no. 8, pp. 619–624, 2005.
- [9] J. Serup and C. Blichmann, "Epidermal Hydration of Psoriasis and the Relation to Scaling," *Acta Derm Venereol.*, vol. 67, no. 4, pp. 357–359, 1987.
- [10] C. Dangoisse, "Atopic dermatitis," *Rev. Med. Brux.*, vol. 32, no. 4, pp. 230–234, 2011.
- [11] F. J. D. Smith *et al.*, "Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris," *Nat. Genet.*, vol. 38, no. 3, pp. 337–342, 2006.
- [12] R. Sabat *et al.*, "Immunopathogenesis of psoriasis," *Exp. Dermatol.*, vol. 16, no. 10, pp. 779–798, 2007.
- [13] I. H. BLANK, "Factors which influence the water content of the stratum corneum.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 18, no. 6, pp. 433–440, 1952.
- [14] H. Tagami, M. Ohi, K. Iwatsuki, Y. Kanamaru, M. Yamada, and B. Ichijo, "Evaluation of the skin surface hydration in vivo by electrical measurement," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 75, no. 6, pp. 500–507, 1980.
- [15] E. J. Clar, C. P. Her, and C. G. Sturelle, "Skin impedance and moisturization," *J. Soc. Cosmet. Chem.*, vol. 26, no. 26, pp. 337–353, 1975.

- [16] T. Yamamoto and Y. Yamamoto, "Electrical properties of the epidermal stratum corneum," *Med. Biol. Eng.*, vol. 14, no. 2, pp. 151–158, 1976.
- [17] R. Wanitphakdeedecha, S. Eimpunth, and W. Manuskiatti, "The effects of mucopolysaccharide polysulphate on hydration and elasticity of human skin," *Dermatol. Res. Pract.*, vol. 2011, 2011.
- [18] J. H. Rim, S. J. Jo, J. Y. Park, B. D. Park, and J. I. Youn, "Electrical measurement of moisturizing effect on skin hydration and barrier function in psoriasis patients," *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 30, no. 4, pp. 409–413, 2005.
- [19] B. Komane, I. Vermaak, G. Kamatou, B. Summers, and A. Viljoen, "The topical efficacy and safety of *Citrullus lanatus* seed oil: A short-term clinical assessment," *South African J. Bot.*, vol. 112, pp. 466–473, 2017.
- [20] S. Krishnan *et al.*, "Multimodal epidermal devices for hydration monitoring," *Microsystems Nanoeng.*, vol. 3, no. 1, 2017.
- [21] P. Clarys, R. Clijsen, and A. O. Barel, "Influence of probe application pressure on in vitro and in vivo capacitance (Corneometer CM 825 [®]) and conductance (Skicon 200 EX [®]) measurements," *Ski. Res. Technol.*, vol. 17, no. 4, pp. 445–450, 2011.
- [22] W. Gao *et al.*, "Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis," *Nature*, vol. 529, no. 7587, pp. 509–514, 2016.
- [23] J. T. Reeder *et al.*, "Waterproof, electronics-enabled, epidermal microfluidic devices for sweat collection, biomarker analysis, and thermography in aquatic settings," *Sci. Adv.*, vol. 5, no. 1, p. eaau6356, 2019.
- [24] S. Lee *et al.*, "A transparent bending-insensitive pressure sensor," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 11, no. 5, pp. 472–478, 2016.
- [25] Y. Yang, Z. H. Lin, T. Hou, F. Zhang, and Z. L. Wang, "Nanowire-composite based flexible thermoelectric nanogenerators and self-powered temperature sensors," *Nano Res.*, vol. 5, no. 12, pp. 888–895, 2012.
- [26] S. Iguchi *et al.*, "A flexible and wearable biosensor for tear glucose measurement," *Biomed. Microdevices*, vol. 9, no. 4, pp. 603–609, 2007.
- [27] K. De Guzman, G. Al-Kharusi, T. Levingstone, and A. Morrin, "Robust epidermal tattoo electrode platform for skin physiology monitoring," *Anal. Methods*, vol. 11, no. 11, pp. 1460–1468, 2019.
- [28] M. Kaltenbrunner *et al.*, "An ultra-lightweight design for imperceptible plastic electronics," *Nature*, vol. 499, no. 7459, pp. 458–463, 2013.
- [29] D. H. Kim *et al.*, "Dissolvable films of silk fibroin for ultrathin conformal bio-integrated electronics," *Nat. Mater.*, vol. 9, no. 6, pp. 1–7, 2010.

- [30] D. H. Kim *et al.*, “Epidermal electronics,” *Science (80-.)*, vol. 333, no. 6044, pp. 838–843, 2011.
- [31] X. Huang, W. H. Yeo, Y. Liu, and J. A. Rogers, “Epidermal differential impedance sensor for conformal skin hydration monitoring,” *Biointerphases*, vol. 7, no. 1–4, pp. 1–9, 2012.
- [32] S. Yao *et al.*, “A Wearable Hydration Sensor with Conformal Nanowire Electrodes,” *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 6, no. 6, pp. 1–8, 2017.
- [33] X. Huang *et al.*, “Materials and designs for wireless epidermal sensors of hydration and strain,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 24, no. 25, pp. 3846–3854, 2014.
- [34] E. Duffy, K. De Guzman, R. Wallace, R. Murphy, and A. Morrin, “Non-Invasive Assessment of Skin Barrier Properties: Investigating Emerging Tools for In Vitro and In Vivo Applications,” *Cosmetics*, vol. 4, no. 4, p. 44, 2017.
- [35] X. Xian Huang *et al.*, “Epidermal Impedance Sensing Sheets for Precision Hydration Assessment and Spatial Mapping,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, no. 10, pp. 2848–2857, 2013.
- [36] K. De Guzman and A. Morrin, “Screen-printed Tattoo Sensor towards the Non-invasive Assessment of the Skin Barrier,” *Electroanalysis*, vol. 29, no. 1, pp. 188–196, 2017.
- [37] I. Zurdo Schroeder, P. Franke, U. F. Schaefer, and C. M. Lehr, “Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 65, no. 1, pp. 111–121, 2007.
- [38] K. I. Jang *et al.*, “Rugged and breathable forms of stretchable electronics with adherent composite substrates for transcutaneous monitoring,” *Nat. Commun.*, vol. 5, pp. 1–10, 2014.
- [39] “Breathable Nanomesh Humidity Sensor for Real- Time Skin Humidity Monitoring,” 2019.
- [40] Y. Wang *et al.*, “Low-cost, μ m-thick, tape-free electronic tattoo sensors with minimized motion and sweat artifacts,” *npj Flex. Electron.*, vol. 2, no. 1, 2018.
- [41] S. Kabiri Ameri *et al.*, “Graphene Electronic Tattoo Sensors,” *ACS Nano*, vol. 11, no. 8, pp. 7634–7641, 2017.
- [42] B. Sun *et al.*, “Gas-Permeable, Multifunctional On-Skin Electronics Based on Laser-Induced Porous Graphene and Sugar-Templated Elastomer Sponges,” *Adv. Mater.*, vol. 30, no. 50, pp. 1–8, 2018.
- [43] A. Miyamoto *et al.*, “Inflammation-free, gas-permeable, lightweight, stretchable on-skin electronics with nanomeshes,” *Nat. Nanotechnol.*, vol. 12, no. 9, pp. 907–913, 2017.
- [44] S. Wei *et al.*, “Gas-Permeable, Irritation-Free, Transparent Hydrogel Contact Lens Devices with Metal-Coated Nanofiber Mesh for Eye Interfacing,” *ACS Nano*, vol. 13, no. 7, pp. 7920–7929, 2019.

- [45] L. Ventrelli, L. Marsilio Strambini, and G. Barillaro, "Microneedles for Transdermal Biosensing: Current Picture and Future Direction," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 4, no. 17, pp. 2606–2640, 2015.
- [46] A. O. Rinaldi *et al.*, "Direct assessment of skin epithelial barrier by electrical impedance spectroscopy," *Allergy*, no. October 2018, pp. 1–11, 2019.
- [47] F. Lu *et al.*, "Review of stratum corneum impedance measurement in non-invasive penetration application," *Biosensors*, vol. 8, no. 2, 2018.
- [48] S. Verdier-Sévrain and F. Bonté, "Skin hydration: A review on its molecular mechanisms," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 6, no. 2, pp. 75–82, 2007.
- [49] A. Baroni, E. Buommino, V. De Gregorio, E. Ruocco, V. Ruocco, and R. Wolf, "Structure and function of the epidermis related to barrier properties," *Clin. Dermatol.*, vol. 30, no. 3, pp. 257–262, 2012.
- [50] S. Huclova, D. Baumann, M. S. Talary, and J. Fröhlich, "Sensitivity and specificity analysis of fringing-field dielectric spectroscopy applied to a multi-layer system modelling the human skin," *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 24, pp. 7777–7793, 2011.
- [51] R. Ivanic, I. Novotny, V. Rehacek, V. Tvarozek, and M. Weis, "Thin film non-symmetric microelectrode array for impedance monitoring of human skin," *Thin Solid Films*, vol. 433, no. 1-2 SPEC., pp. 332–336, 2003.
- [52] S. Yao and Y. Zhu, "Nanomaterial-Enabled Dry Electrodes for Electrophysiological Sensing: A Review," *Jom*, vol. 68, no. 4, pp. 1145–1155, 2016.
- [53] Ø. G. Martinsen, S. Grimnes, and E. Haug, "Measuring depth depends on frequency in electrical skin impedance measurements," *Ski. Res. Technol.*, vol. 5, no. 3, pp. 179–181, 1999.
- [54] T. Ondarçuhu and C. Joachim, "Drawing a single nanofibre over hundreds of microns," *Europhys. Lett.*, vol. 42, no. 2, pp. 215–220, 1998.
- [55] L. Feng *et al.*, "Super-hydrophobic surface of aligned polyacrylonitrile nanofibers," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 41, no. 7, pp. 1221–1223, 2002.
- [56] C. R. Martin, "Membrane-based synthesis of nanomaterials," *Chem. Mater.*, vol. 8, no. 8, pp. 1739–1746, 1996.
- [57] P. X. Ma and R. Zhang, "Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 46, no. 1, pp. 60–72, 1999.
- [58] G. M. Whitesides and B. Grzybowski, "Self-assembly at all scales," *Science (80-.)*, vol. 295, no. 5564, pp. 2418–2421, 2002.
- [59] J. Senador, M. T. Shaw, and P. T. Mather, "Electrospinning of polymeric nanofibers: Analysis of jet formation," *Mater. Res. Soc. Symp. - Proc.*, vol. 661, pp. 1–6, 2001.

- [60] W. K. Son, J. H. Youk, T. S. Lee, and W. H. Park, "Electrospinning of ultrafine cellulose acetate fibers: Studies of a new solvent system and deacetylation of ultrafine cellulose acetate fibers," *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, vol. 42, no. 1, pp. 5–11, 2004.
- [61] Z. M. Huang, Y. Z. Zhang, M. Kotaki, and S. Ramakrishna, "A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites," *Compos. Sci. Technol.*, vol. 63, no. 15, pp. 2223–2253, 2003.
- [62] J. Pinnagoda, R. A. Tupker, P. J. Coenraads, and J. P. Nater, "Transepidermal water loss with and without sweat gland inactivation," *Contact Dermatitis*, vol. 21, no. 1, pp. 16–22, 1989.
- [63] F. Gioia and L. Celleno, "The dynamics of TEWL from hydrated skin," *Ski. Res. Technol.*, pp. 178–186, 2002.
- [64] R. Pallas-areny and J. G. Webster, "p," vol. 35, no. 8, pp. 112–113, 1988.
- [65] M. C. T. Bloemen, M. S. Van Gerven, M. B. A. Van Der Wal, P. D. H. M. Verhaegen, and E. Middelkoop, "An objective device for measuring surface roughness of skin and scars," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 64, no. 4, pp. 706–715, 2011.
- [66] A. O. Barel and P. Clarys, "In vitro calibration of the capacitance method (Corneometer CM 825) and conductance method (Skicon-200) for the evaluation of the hydration state of the skin," *Ski. Res. Technol.*, vol. 3, no. 2, pp. 107–113, 1997.
- [67] H. Tagami *et al.*, "Water sorption-desorption test of the skin in vivo for functional assessment of the stratum corneum," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 78, no. 5, pp. 425–428, 1982.
- [68] Y. Momota *et al.*, "Application of three hygrometers under different skin conditions in dogs: dry, moist and haired skin," *Vet. Dermatol.*, vol. 28, no. 6, pp. 554–e131, 2017.
- [69] M. R. Yang and K. S. Chen, "Humidity sensors using polyvinyl alcohol mixed with electrolytes," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 49 B49, no. 3, pp. 240–247, 1998.