

# ナノサイズ微細水粒子AIRの肌領域への適応可能性

## 1. はじめに

ナノサイズ微細水粒子AIR (アイル) はAqua (水) / Innovative (革新的な) / Rudiment (原理) の頭文字をとった造語で、「アイル」と読む。ナノサイズ微細水粒子は医療、バイオ、農業、食品、工業など、生活の様々な場面で活用できる可能性を秘めているが、2015年の開発着手時当初から肌への適応を目指して研究開発を進めており、肌状態の改善の高い効果を示すことが明らかになってきている。今回は最新のデータを含め、生物学のおよび物理的な側面から得られた知見から、ナノサイズ微細水粒子の肌領域への適応可能性について報告する。

## 2. ナノサイズ微細水粒子の特徴

ナノサイズ微細水粒子は独自に開発したナノ構造特殊膜に空気中の水蒸気を吸収させることで生成、加熱することで放出される。水粒子の大きさを微分型静電分級器 (DMA: Differential Mobility Analyzer) というエアロゾル分析などに用いられる手法を応用して計測した結果、非常に微細な1.4 nm付近に大きさのピークを持つことが分かっている<sup>1)</sup>。さらに科学的検証を進める中で、電荷を帯びていない、構造が安定しているなど、新たな特性が明らかになっている。

## 3. 皮膚に与える影響～臨床評価から

### 3.1 保湿効果

女性17名に対し、ナノサイズ微細水粒子とスチームを30分適応する保湿効果検証実験を行った結果、ナノサイズ微細水粒子は120分後の比較において肌の角層水分量が高いこと、更に女性4名に対し計測期間を延長した結果、スチームと比較して、角層水分量が360分保持されるという、一般的に保湿で用いられている帯電微粒子イオンやスチーム方式では得られない現象を確認することができている (図1)<sup>2)</sup>。

### 3.2 アトピー性皮膚炎に対する効果

#### 3.2.1 治療薬併用時の効果

等度のアトピー性皮膚炎患者20名に対し、ナノサイズ微細水粒子を付与する前に、10名にはプロベト (白色ワセリン)、10名には親水クリームを全顔に対して使用させ、プロベトもしくは親水クリーム使用のそれぞれで、5例は右顔面、5例は左顔面に週1回ナノサイズ微細水粒子を20分放湿し、左右比較を行った。

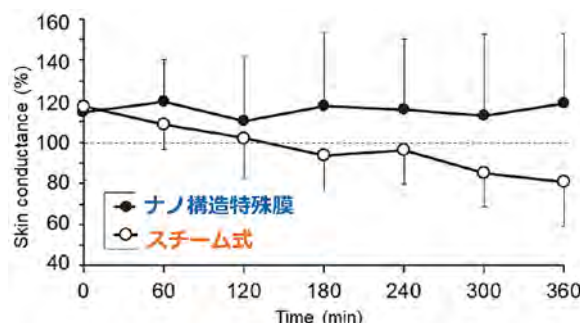


図1 角層水分量比較

皮膚症状は紅斑、丘疹、浸潤、掻破痕、苔癬化、乾燥、掻痒を5段階で評価 (強4点、中3点、弱2点、微弱1点、無0点) し、その合計点数の変化を検討した。4週間後の数値で評価した皮膚症状の改善は、ナノサイズ微細水粒子ありでナノサイズ微細水粒子なしと比較して有意に高かった (図2)。各皮膚症状では、紅斑における4週間後の数値・変化率で、ナノサイズ微細水粒子ありの改善が有意に高く、丘疹も4週間後の変化率において、ナノサイズ微細水粒子ありの改善が有意に高かった。浸潤に関しては、親水クリーム使用で、ナノサイズ微細水粒子ありの改善が有意に高い結果であった。乾燥は、4週間後の数値において、ナノサイズ微細水粒子ありの改善が有意に高かった。以上のことから、ナノサイズ微細水粒子は保湿効果だけでなく、紅斑、浸潤等の炎症反応にも効果があることが確認された<sup>3)</sup>。

#### 3.2.2 ナノサイズ微細水粒子付与有無による比較

軽度から中等度のアトピー性皮膚炎患者6名に対し、ナノサイズ微細水粒子を付与する前に、半顔に親水クリームを塗布し、ナノサイズ微細水粒子を全顔に付加する方法で左右比較を行った。親水クリームは毎日1日2回適量を全顔に塗布した。ナノサイズ微細水粒子は週1

回20分間付加した。前項と同様に、紅斑、丘疹、浸潤、搔破痕、苔癬化、乾燥、掻痒をスコア化し合計した臨床評価（総合点）では、ナノサイズ微細水粒子のみ側でも経時的に改善が認められた。また、項目別の評価でもすべての項目で改善がみられ、投与中止後（経過観察期間）は、評価は若干悪化しているが、投与前よりも改善しており、初回投与後の評価水準を維持している傾向がみられた（図3）<sup>4)</sup>。

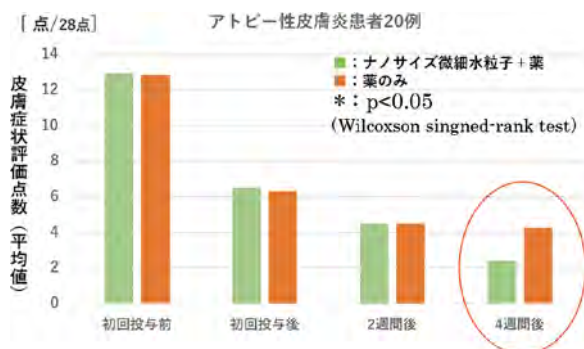


図2 治療薬併用時の効果

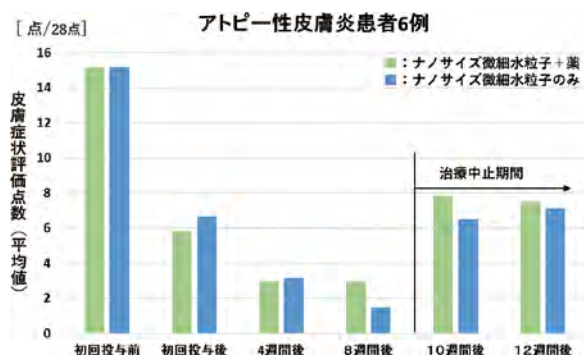


図3 ナノサイズ微細水粒子のみ適応時の効果

## 4. 効果メカニズムの解明

### 4.1 ナノサイズ微細水粒子の肌付与時における作用

ナノサイズ微細水粒子を放湿させた疎水・親水性の単分子膜（角層のモデル膜）を放射光軟X線分光で分析したところ、ナノサイズ微細水粒子は通常の加湿と異なり、膜表面でOH<sup>-</sup>（水酸化物イオン）を生成することが確認できた（図4）。ナノサイズ微細水粒子は、放湿時は帯電していないが、表面に付着することによって、水分子のH<sup>+</sup>（水素イオン）が他の水分子に取り込まれ、OH<sup>-</sup>が表面に取り残されると考えられる。さらにナノサイズ微細水粒子の付着した表面の帯電を調べるために、膜電位の測定を行った。湿度の上昇に伴って電位が下がることから、膜表面にはOH<sup>-</sup>が存在することが示唆された<sup>5)</sup>。

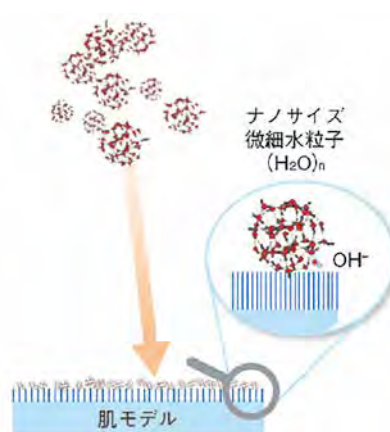


図4 角層モデルへのナノサイズ微細水粒子の放湿とOH<sup>-</sup>の生成

### 4.2 皮膚に取り込まれる水の可視化

続いて、角層細胞間脂質モデル膜（以下、人工皮膚膜）について調べた。角層脂質の3要素であるセラミド、コレステロール、パルミチン酸を1:1:1で混合した溶液を、軟X線分光分析に用いるSiC真空隔離窓（真空と大気を仕切り、軟X線を透過する）上に均一に塗布して人工皮膚膜を作製し、ナノサイズ微細水粒子で加湿した場合と、気化式加湿器による加湿を行った場合とで、軟X線分光の測定を行って比較した（図5、図6）。乾燥状態（図5、図6の加湿前）では人工皮膚膜に含まれる酸素の信号がみえており、ナノサイズ微細水粒子での加湿に伴い軟X線分光シグナルが大幅に上昇した（図5の①）。それに対し、気化式加湿におけるシグナルの上昇は1.5倍程度に過ぎなかった（図6の①）。ここで各加湿を中断し、乾燥状態に戻して測定したところ、ナノサイズ微細水粒子により加湿した人工皮膚膜では乾燥状態でも水蒸気成分のみが抜けて、非常に高いシグナルを維持していた（図5の②）が、気化式加湿では、初期の乾燥状態に近い状態までシグナルが下降した（図6の②）。つまり、ナノサイズ微細水粒子は皮膚から抜けにくい、すなわち保湿効果に優れていることがマイクロな水分析でも明らかになった。このように効果的な水の取り込みが起る要因として、人工皮膚膜の酸素化条件である水の吸着がOH<sup>-</sup>の存在によって増長されていることが考えられる。ここで水を取り込む過程を時間を追って観察したところ、ナノサイズ微細水粒子では加湿に伴って経時的に水が吸着していくのに対し、気化式加湿では最初に一定量の水がついて、以降の変化が認められなかった。角層の水は、角層と深く結合し、運動性の低い「不凍水」、運動性が高く自由に動き回れる「自由水」、その中間の性質を示す「中間水」に分類される。水吸着の典型的な過程では、まず不凍水が吸着し、ついで中間水が覆い、最後に自由水で満たされると考えられているが、ナノサイズ微細水粒子の場合は、OH<sup>-</sup>が堆積してそこに不凍水が



吸着するとともに中間水層が不凍水を取り囲むように形成され、皮膚膜表面を覆うまで経時的に水吸着が起こるものと考えられる<sup>6)</sup>。

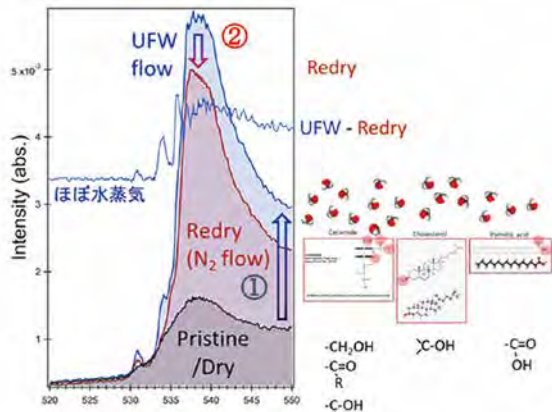


図5 軟X線吸収分光スペクトル  
(ナノサイズ微細水粒子加湿条件)

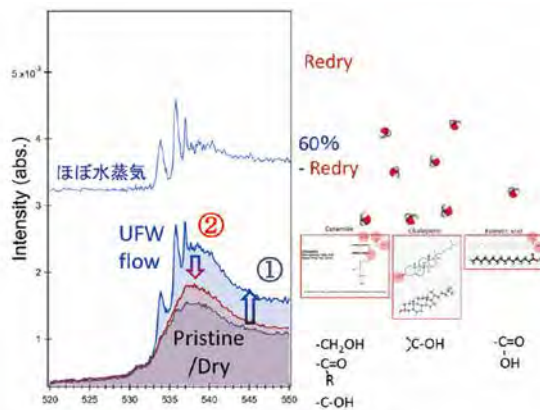


図6 軟X線吸収分光スペクトル  
(60%相対湿度加湿条件)

皮膚には0.1～数 $\mu\text{m}$ 程度の水の通り道が存在するが、通常の加湿で生成する水粒子は20 $\mu\text{m}$ 程度と大きいので、そのままでは侵入できない。一方、ナノサイズ微細水粒子は約1.4 nmのため、水の通り道に入ることが可能である。通常であれば、侵入した水粒子は乾燥により一部が皮膚外に放出されてしまうが、ナノサイズ微細水粒子は細胞間脂質内に侵入して親水・疎水いずれの表面でも電離し、 $\text{OH}^-$ を生成する。 $\text{OH}^-$ は皮膚に保持され、水粒子が取り囲むかたちで水和層を形成する。さらに、複数の $\text{OH}^-$ 水和層が連結し、水の通り道を埋めることで保湿効果が発現すると考えられる(図7)。 $\text{OH}^-$ は疎水表面でも生成することから、セラミドの減少などで成分バランスが崩れた皮膚でも機能することが予想される<sup>7)</sup>。

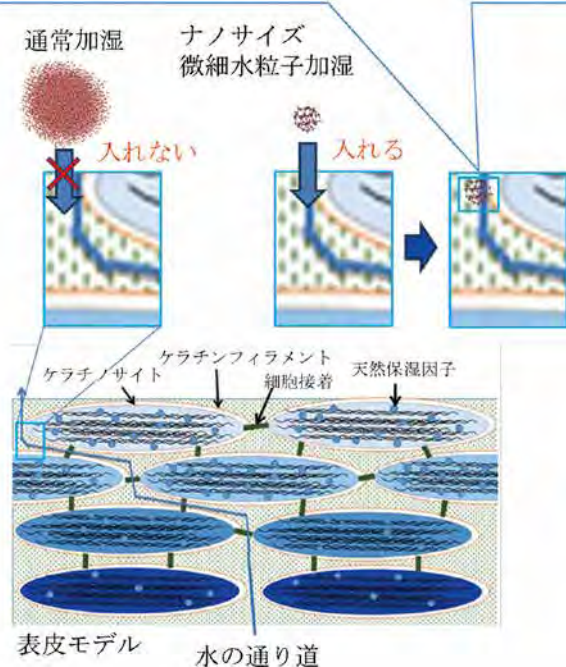
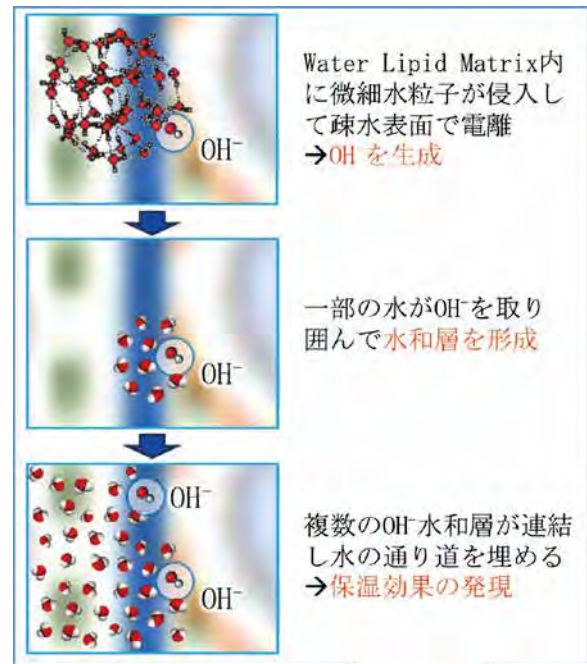


図7 ナノサイズ微細水粒子による保湿メカニズム

#### 4.3 皮膚のバリア機能への影響

皮膚バリア機能に及ぼす影響について、経表皮水分蒸散量(trans epidermal water loss; TEWL)の変化率を指標として評価を行った。試料として角層のバリア機能が少し低下している三次元培養幼若ヒト皮膚モデルを用いた。ナノサイズ微細水粒子適用で低下した角層のバリア機能は短時間で回復し、また、皮膚中のセラミド産生が増大した(図8)。そこで実際に、ナノサイズ微細水粒子適用時におけるセラミド産生に関与する遺伝子発現量を調べた。バリア機能の改善効果が知られる、負のゼータ電位をもつ酸化チタンを適用したものを対照として、セラミド生合成関連遺伝子の発現量を検討した。

その結果、ナノサイズ微細水粒子では関連遺伝子の発現量が増加することが明らかになった<sup>8)</sup>。(図9)

## 5. 市場認知獲得に向けた訴求活動

### 5.1 日本皮膚科学会総会セミナー開催

得られた知見は日本皮膚科学会総会で共催セミナーを実施する形で、2021年から毎年研究成果として公表している。臨床的な知見に薬学、物理学などからアプローチした結果を加えることで、肌にとって今までにない技術となるナノサイズ微細水の肌への作用機序を少しでも分かりやすく伝える工夫を行っている。

### 5.2 水を研究するシンポジウム開催

生命の源にも関わらず、解明されていない側面も多い「謎多き水」について、研究領域やメカ間の垣根を越えて、水の研究者や専門家の方々と自由に語り合うシンポジウム『AIR Cafe (アイルカフェ) <https://air-mag.jp/>』を、2022年から不定期で計6回開催している。回を重ねる毎に、多くの専門家の方から新たな視点で水の素性解明に繋がる意見が出され、産学連携による新たな研究テーマの創出にも繋がっている。

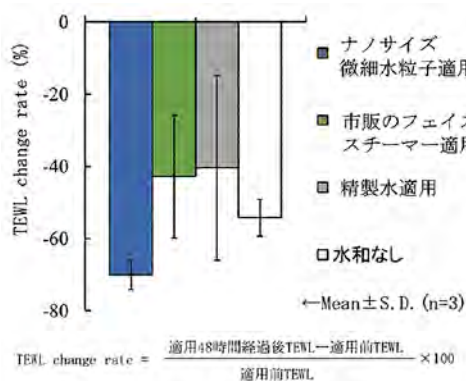


図8 TEWL変化率(適用48時間後)

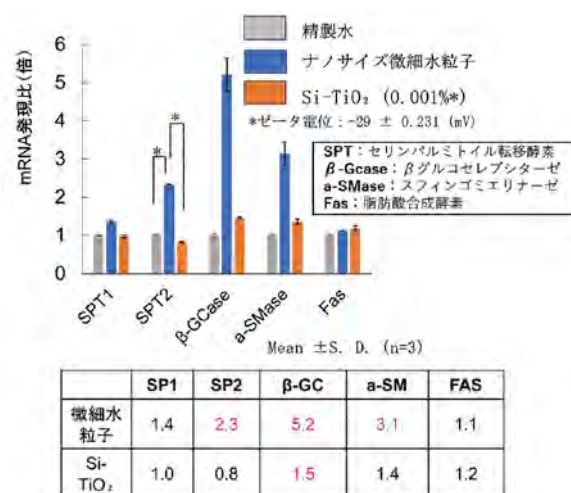


図9 遺伝子発現量比較

## 6. まとめ

ナノサイズ微細水粒子の肌に適応する臨床評価より治療薬の有無に関わらず皮膚症状改善に影響する可能性を示唆する結果を得た。さらにこの臨床評価を裏付けるエビデンスとしてナノサイズ微細水粒子が皮膚に付着し、留まることで、保湿状態の持続だけでなく、皮膚バリア機能が改善する可能性が示唆される結果を得た。引き続きナノサイズ微細水粒子の肌への作用メカニズムを明らかにすると共に、市場認知に向けた活動を進めながら、医療分野における貢献を目指した商品企画活動を推進していく。

## 7. おわりに

本研究を進めるにあたり、多大なご協力を賜りました高知工業高等専門学校の前門先生、東京大学の原田先生、城西大学の藤堂先生、野村皮膚科医院の野村先生をはじめ、社内外の関係者の方々に深く感謝いたします。

### 参考文献

- 1) 長門研吉 第37回エアロゾル科学・技術研究討論会 Aug. 2020
- 2) 西村直記 Skin Research & Technology. Volume25, Issue3, May 2019 : Pages 294-2983)
- 3) 野村有子 第122回日本皮膚科学会総会 Jun.2023:LS30-3
- 4) 野村有子 第123回日本皮膚科学会総会 Jun.2024:MS8-3
- 5) 原田滋久 第121回日本皮膚科学会総会 Jun.2022:IS21-1
- 6) 原田滋久 第122回日本皮膚科学会総会 Jun.2023:LS30-1
- 7) 原田滋久 第123回日本皮膚科学会総会 Jun.2024:MS8-1
- 8) 藤堂浩明 第123回日本皮膚科学会総会 Jun.2024:MS8-2



**井上 慎介**  
AIR事業推進部  
ビジネス化推進に従事



**田端 友紀**  
AIR事業推進部  
研究開発に従事



**横山 慶子**  
AIR事業推進部  
研究開発に従事



**森 瑞希**  
AIR事業推進部  
研究開発に従事