

2023 年度年次報告書

数学・数理科学と情報科学の連携・融合による情報活用基盤の創出と社会課題解決に向けた展開

2021 年度採択研究代表者

李 聖林

京都大学 高等研究院
教授

形と皮膚疾患を繋ぐ数理情報システム医学の創出

主たる共同研究者：

高萩 俊輔（広島大学 病院 准教授）

柳瀬 雄輝（広島大学 大学院医系科学研究科 准教授）

研究成果の概要

全体研究計画の中で 2023 年度まで計画されていた Stage1 に該当する計画をほぼ完了した。まず、*in vitro* 実験結果で推定された蕁麻疹の体内での生理的ネットワークを統合的に捉えた数理モデルを用いて蕁麻疹の膨疹を分類し、その特徴と生体内のネットワークの関係性を解析した結果を Nature 系の医学専門誌 Communications Medicine に出版し、プレスリリースを行なった (Mathematical-based morphological classification of skin eruptions corresponding to the pathophysiological state of chronic spontaneous urticaria, Communications Medicine (2023) 3, 171)。さらに、出版された数理モデルを数学的に解析し、膨疹の「発生、広がり、消滅」と生体内の仕組みの関連性を明らかにした数理研究を「臨床医学班」との協働で進めて国際専門誌に投稿した。「数理情報班」では、実際の患者さんの膨疹と数理モデルで生成される *in silico* の膨疹の類似性を判定できる数理的枠組みの構築を進めた。患者さんの膨疹データの皮疹部位のセグメンテーションを自動化する機械学習を「臨床医学班」との協働で進めて、そのツールの構築に成功した。さらに位相幾何データ解析手法を用いて膨疹の特徴量を数学的に抽出する研究を進めて一定の成果を得られた。「臨床医学班」で進めている膨疹のライブ撮影の臨床試験では、2023 年に二人の患者さんの膨疹撮影を行い、2種類の膨疹の形のデータを得られて臨床的考察を行なった。さらに、*in silico* の膨疹との比較から、数理モデルが膨疹の時空間的変化のダイナミクスをきちんと捉えていることを確認した。

「生物実験班」は、血管内細胞における TF 発現の時間的特徴を明らかにするため、血管内皮細胞を 2 種類の刺激物質で時間差刺激を行った際の TF 発現について検討を行った。その結果、1 度目の刺激後、1 日程度は活性化されやすい状態が継続し、2 度目の刺激による TF の相乗的な発現が起こることを明らかにした。また、生体内における血液凝固に関連した蛋白発現のダイナミクスと膨疹模様生成の空間的関連性を明らかにするため、「臨床医学班」と協働し、Tissue factor(TF)-EYFP マウスにおける組織別 TF 発現の解析を行った。

【代表的な原著論文情報】(* Corresponding authors)

- 1) S. Seirin-Lee*, D. Matsubara, Y. Yanase, T. Kunieda, S. Takahagi*, M. Hide. Mathematical-based morphological classification of skin eruptions corresponding to the pathophysiological state of chronic spontaneous urticaria, Communications Medicine (2023) 3, 171.
- 2) S. Seirin-Lee*, S. Takahagi, M. Hide. Pathophysiological Mechanisms of the Onset, Development, and Disappearance Phases of Skin Eruptions in Chronic Spontaneous Urticaria(2023), medRxiv 2023.11.11.23298424.
- 3) Matsubara D, Kunieda T, Yanase Y, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Tanaka A, Ozawa K, Hide M*. Time Course of Priming Effect of TF Inducers on Synergistic TF Expression and Intra-Cellular Gap Formation of Human Vascular Endothelial Cells via the Extrinsic Coagulation Cascade. Int J Mol Sci. 2023 Aug 3;24(15):12388.
- 4) A. Diez, A. L. Krause, P. K. Maini, E. A. Gaffney*, S. Seirin-Lee*, Turing pattern formation in reaction-cross-diffusion systems with a bilayer geometry, Bulletin of Mathematical Biology (2024), 86, 13.