

「現代の数理科学と連携するモデリング手法の構築」
平成27年度採択研究代表者

H28 年度
実績報告書

長山 雅晴

北海道大学電子科学研究所
教授

数理モデリングを基盤とした数理皮膚科学の創設

§ 1. 研究実施体制

(1) 「長山」グループ

① 研究代表者:長山 雅晴 (北海道大学電子科学研究所, 教授)

② 研究項目

- ・皮膚数理モデルの構築
- ・表皮細胞・末梢神経系の相互作用モデル開発
- ・真皮変形要因の解明
- ・数理モデルの解析
- ・数理モデルの高速数値計算法の確立
- ・数値計算結果の可視化
- ・皮膚疾患機構を理解するための動物実験

(2) 「傳田」グループ

① 主たる共同研究者:傳田 光洋 (資生堂, 主幹研究員)

② 研究項目

- ・底層形状を調整した3次元表皮モデルの構築
- ・皮膚感覚異常メカニズム研究
- ・表皮バリア維持機能に作用する諸物質の研究
- ・二光子顕微鏡を用いた表皮細胞内カルシウム動態の可視化に関する研究
- ・皮膚再生医療への伸展

§ 2. 研究実施の概要

この研究では、数理科学者、皮膚科学者、臨床皮膚科医の協力によって、数理モデリングによる皮膚科学の創設を目指し、皮膚科学に対する数値シミュレーション実験基盤の確立と実験基盤の確立を目指して研究を行っています。

平成28年度は、①皮膚モデルの構築、②かゆみ発生基礎数理モデルの解析、③動物実験系の確立、④表皮バリア維持機能に作用する諸物質の研究、⑤表皮細胞内カルシウム動態に関する研究等を行ってきました。①では、疾患要因解明のためには、真皮の形状が変化する数理モデルを構築する必要があり、真皮を弾性体モデルとして表現することに成功しました。この数理モデルを用いていくつかの病態再現に挑んだ結果、1)基底細胞の一部が異常分化すると仮定すると、鶏眼に類似した病態の出現(図1)や2)基底細胞の一部が異常分化すると仮定すると、Bowen病に類似した病態の再現等に成功しました。②では、かゆみ発生機構の理解への第一歩として、興奮系において持続的ダイナミクスが生じるメカニズムを理解するために、伝播距離が有限の弱い興奮系に長距離結合を導入した数理モデルを構築しました。その結果、結合の密度によって異なる持続的ダイナミクスが現れることを数理解析的に示しました。上記モデルは、末梢神経の密度そのものでなく、その枝分かれの増加が持続的ダイナミクスの要因となりうることを示唆しています。この結果は現在論文投稿中です。③では、新生仔マウスを用いて、幹細胞とその細胞から派生した細胞群を確認することができました。このマウスを用いて、微小創傷を作成し、表皮幹細胞、毛包上部幹細胞それぞれから動員された細胞群が創傷治癒部位で観察されました。このモデルマウスの結果を基盤として、表皮幹細胞の上皮化への数理モデルを構築していく予定です。④では、表皮増殖性異常を惹起することで知られる sodium dodecyl sulfate(SDS) がリン脂質膜に及ぼす影響を調べた結果、SDSの濃度が低い領域(1-5mM)では、リン脂質膜の膜圧がむしろ高くなる傾向が見いだされました⁽¹⁾。⑤では、表皮のホメオスタシス、環境因子への応答、病理的変化において情報伝達物質として重要な役割を果たしているATPによるケラチノサイトの興奮(細胞内カルシウムイオンの上昇)に関して、当初、免疫系細胞で存在が報告されていたSTIM1-Orai1系が重要な役割を果たしていることを始めて明らかにしました⁽²⁾。また、ヒト皮膚組織培養系で皮膚表面にレーザー熱刺激を負荷した際の表皮内カルシウムイオン動態を二光子顕微鏡で観察しました。その結果、刺

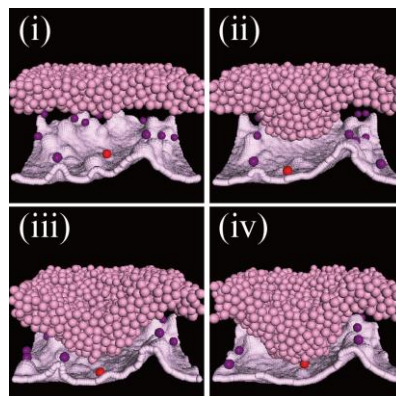


図1. 一つの表皮幹細胞が異常となり、その細胞から分裂する細胞はすべて角化が異常となる場合、鶏眼のような病態が現れる。

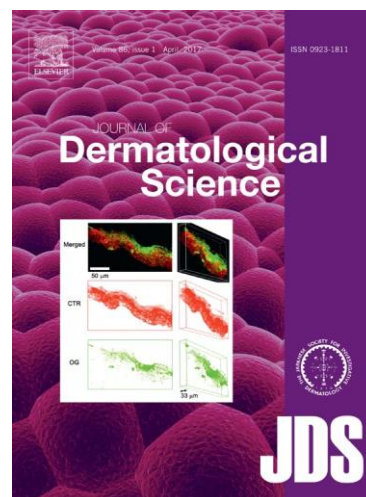


図2.論文(3)の結果が論文の表紙を飾った

激直後, 刺激部位の直下の基底層に顕著な応答が認められること, その伝播が ATP と Gap 結合によるものであることが明らかになりました. この結果は論文の表紙を飾りました⁽³⁾.

- (1) S. Nakata, A. Deguchi, Y. Seki, K. Fukuhara, M. Goto, M. Denda, Ability of sodium dodecyl sulfate to transiently stabilize a phospholipid molecular layer, *Thin Solid Films*, 615, 215–220, 2016.
- (2) Kentaro Takei, Sumiko Denda, Masaharu Nagayama, Mitsuhiro Denda. "Role of STIM1-Orai1 system in intracellular calcium elevation induced by ATP in cultured human keratinocytes." *Exp Dermatol* Vol. 25, NO.4: 323-325, 2016
- (3) J. Kumamoto, M. Goto, M. Nagayama and M. Denda, "Real-time imaging of human epidermal calcium dynamics in response to point laser stimulation", *Journal of Dermatological Science*, 86, 13-20, 2017. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.002.