

「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

H29 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 ((株)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

§2. 研究実施の概要

この研究では、数理科学者、皮膚科学者、臨床皮膚科医の共同研究によって、数理モデリングによる数理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 29 年度は、皮膚数理モデルの構築について、細胞変形と細胞間相互作用の精密な数理モデル化と顆粒層形成、角層ダイナミクスの数理モデルを構築しました。この結果、分化が進んだ細胞群は顆粒層付近から整列することが示唆されました(図1)。表皮細胞・末梢神経系の相互作用モデル開発では、かゆみ発生機構の理解への第一歩として、神経線維と表皮細胞の結合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解析的に示しました。我々の数理モデルは、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ました⁽¹⁾。さらに、今年度から皮膚感覚機構を調べるために Fishbone 触錯覚の数理モデリングとモデリングの検証を行うための心理物理学実験を行いました。数理モデルは感覚神経とマイスナー小体の結合モデルを粘弾性モデルと Hodgkin-Huxley モデルの結合モデルとして表現し、触錯覚量を神経興奮回数から定義しました。数理モデルの状況に適合する心理物理学実験をおこなった結果、実験結果と数値計算結果は定性的によい一致を見せることがわかりました。皮膚疾患因子特定への数理科学的アプローチでは、水疱症に伴う 17 型コラーゲンの役割についてマウス実験を行い、表皮の恒常性と基底膜と基底細胞の相互作用の関係を数理モデルにより説明を行いました。数理モデルの解析と可視化手法の開発では、現在投稿中の論文で構築した真皮乳頭層形成モデルに対する連続モデルに対する数学的定式化を行いました。この連続版数理モデルは変分問題として定式化できることがわかりました。また、皮膚らしく見える可視化については、3 次元ボロノイ分割を用いて表現する方法に細胞変形を加えた可視化を行いました(図2)。

傳田チームでは、表皮の加齢変化に関与することを既に学会発表を行っていた Orai3 について、さまざまな年齢層での発現を免疫組織学的方法で検証しました。その結果、ケラチノサイト培養系では、採取されたドナーの年齢と Orai3 の発現とに相関が認められた一方で、皮膚組織では顕著な年齢との相関は認められませんでした。その結果から実際の皮膚に発現している Orai3 はケラチノサイト培養系の Orai3 と機能が異なる可能性があると考えられます。その知見と、これまでのデータを併せた論文を投稿し、受理されました⁽²⁾。また広島大学との共同研究で、皮脂腺などから分泌され、皮膚の状態に影響を及ぼしうるステアリン酸(不飽和)、オレイン酸(炭素鎖二重結

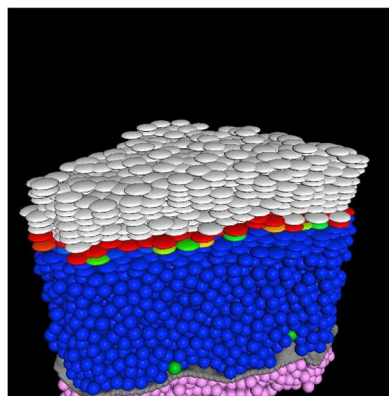


図1. 表皮モデルによって得られた数値計算結果、分化が進むと細胞が整列する。

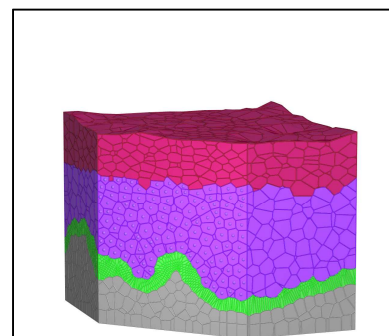


図2. 表皮モデルの数値計算結果をボロノイ分割して可視化した結果。

合1), リノール酸(炭素鎖二重結合2), α , γ リノレン酸(炭素鎖二重結合3)のリン脂質膜への作用をリン脂質単分子膜圧, 赤外線分光法, 示差熱分析によって検証しました. その結果, 飽和脂肪酸であるステアリン酸に比べて, 不飽和脂肪酸は膜圧を低下させ, PO_2 の逆対称伸縮振動, (C=)C-H 伸縮振動による赤外スペクトルピークを低波数にシフトさせる傾向があり, さらに相転移温度を下げる傾向が認められました. これらの結果は不飽和脂肪酸の方がリン脂質膜との相互作用が強いことを示唆しています. また過去の研究で不飽和脂肪酸は表皮増殖性異常を惹起されることが知られていますが, これも細胞膜リン脂質への作用が原因である可能性があります. さらに, ケラチノサイトを3次元培養する際の, 培養器基底の形状の影響を調べる目的で, ポリエステル布を培養器の底に敷いてケラチトサイトを培養しました. さらに, 布を底に固定するため, 白金線の重しを置いて培養する実験も行ないました. その結果, いずれの場合も, おそらくは布目からケラチノサイトが布の下へもぐりこみ, 2週間後には布を角化細胞でくるむようにして, 上層に押し出してしまふことが確認されました. これらの結果から, 例えば小さな棘などの異物が表皮に入り込んでも角化にともなってそれを除去するシステムがあることが想像できます. また, 培養器基底形状の影響を調べるにあたっては, 布を基底に固着させる必要があることもわかりました⁽³⁾.

- (1) Y. Kobayasih, H. Kitahata and M. Nagayama, “Sustained dynamics of a locally excitable system with nonlocal interactions”, *Physical Review E* 96,022213(2017), DOI: 10.1103/PhysRevE.96.022213.
- (2) Denda S, Takei K, Kumamoto J, Goto M, Denda M. Expression level of Orai3 correlates with aging-related changes in mechanical stimulation-induced calcium signaling in keratinocytes. *Exp Dermatol* 26: 276-278, 2017
- (3) Kumamoto J., Nakanishi S., Umino Y, Denda M. Removal of nontoxic foreign material to the surface by cultured human epidermal keratinocytes in an epidermal-equivalent model. *J Dermatol Sci* 89: 97-99, 2018