

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. 研究成果の概要

この研究では、数理科学者と皮膚科学者、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。

長山グループは、皮膚数理モデルの構築について、タイトジャンクション(TJ)バリア機能の恒常性維持機能を持つ数理モデルの構築を行いました。この結果、TJ バリアの恒常性には顆粒層の秩序ある形成が重要であることがわかりました。また、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を検証する心理物理学実験を行いました。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。さらに、Fishbone 触錯覚を消すことが可能なこともわかりました。皮膚疾患因子特定への数理科学的アプローチでは、鶏眼病態モデルの仮定が病理検体のデータから支持され、様々な角化症の病態発現予測に数理モデルを使える可能性が大きくなった。数理モデルの解析では、真皮乳頭層形成モデルに対する連続モデルに対して、真皮の変形解の存在と安定性を示すことができました。数理モデルを実験から評価するために、細胞形状をボロノイ分割し、細胞を多面体表現しました。現在、培養表皮モデルから採取した細胞核データを用いてボロノイ分割表現した細胞形状と数理モデルから得られる細胞形状を比較している段階です。

図1. コンピュータシミュレーションによって表された表皮モデル画像

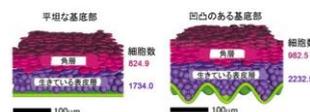


図2. ヒト表皮細胞を用いた表皮モデル断面 HE 染色画像

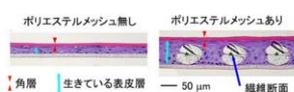
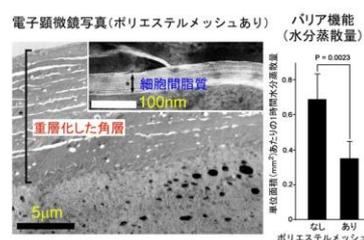


図3. 電子顕微鏡写真と TEWL 法を用いたバリア機能評価



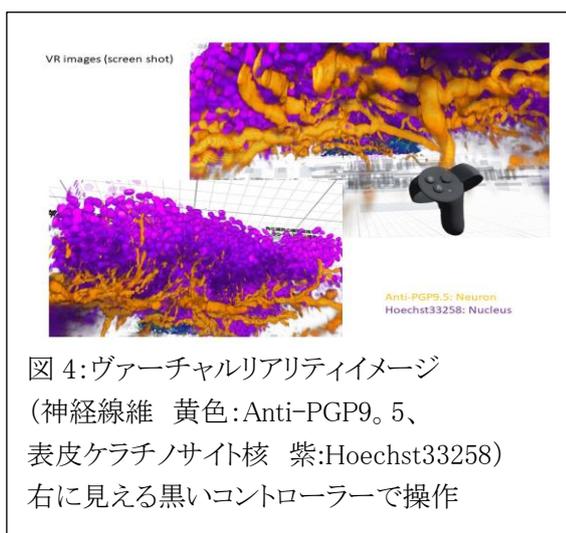
傳田グループは、長山チームによって構築された数理モデルを用いたコンピュータシミュレーションの予言を基に、ヒト皮膚表皮に近い優れた表皮モデルを構築することに成功しました(図1~3)。採択された論文(1)は、北海道大学とJSTにてPRESS RELEASEを行いました。花粉の時期に肌が荒れる人が増えることに着目して研究を続けてきましたが、今年度、これがトロンビンタンパク質の活性化と、トロンビンタンパク質で活性化される PAR-1 受容体タンパク質を介した反応であることが明らかにされました。2018年10月にScientific Reports誌に論文が掲載されました(3)。また、培養表皮系で、脂質、酸性オルガネラ、小胞体、ミトコンドリア、核の、ケラチノサイトの最終分化の段階における3次元的变化を、二光子レーザー顕微鏡で撮影することに成功しました。この成果は2018年5月開催された国際研究皮膚科学会において、1500演題の中から25演題だけ選ばれる全体講演に採択されました。さらに、日本皮膚科学会年会から、表皮内神経系の3次元ヴァーチャルリアリティ展示を依頼され、二光子レーザー顕微鏡による高解像度のデータを撮影、提供し、広島テレビの技術スタッフと共に学会中の特別展示と市民向けのVR体験会を実施しました(図4)。

【代表的な原著論文】

1. J. Kumamoto, S. Nakanishi, M. Makita, M. Uesaka, Y. Yasugahira, Y. Kobayashi, M. Nagayama, S. Denda and M. Denda, Mathematical-model-guided development of full-thickness epidermal equivalent, Scientific Reports, 8, 17999(2018)

2. Y. Kobayashi, Y. Yasugahira, H. Kitahata, M. Watanabe, K. Natsuga and M. Nagayama, Interplay between epidermal stem cell dynamics and dermal deformation, npj Computational Materials, 4(1), 45(2018)

3. S. Nakanishi, J. Kumamoto and M. Denda, Tranexamic acid blocks the thrombin-mediated delay of epidermal permeability barrier recovery induced by the cedar pollen allergen Cry j1, Scientific Reports 8, 15610(2018)



§2. 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
- ・ 真皮変形要因の解明
- ・ 表皮細胞・末梢神経系の相互作用モデル開発
- ・ 皮膚疾患因子特定への数理科学的アプローチ
- ・ 数理モデルの解析と可視化手法の開発
- ・ 皮膚疾患機構を理解するための動物実験
- ・ 数理皮膚科学を目指した教育・指導

(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
- ・ 皮膚感覚異常因子の解明および環境因子受容システムの解明
- ・ 角層バリア機能メカニズム解明、および向上方法の探索