

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

本研究では、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、数理モデリングを基盤とした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技術の確立と数理皮膚科学を支える実験基盤の確立を目指しています。

長山グループは、表皮バリア機能の恒常性維持のメカニズムについて数理科学的手法から理解する研究を進めてきました。2018 年度までに構築した表皮モデルについて、理論的にバリア機能の恒常性を取り扱うために、角質細胞や顆粒細胞が層構造を維持し続けることを定義として与え、その定義をもとにして恒常性維持の理論的扱いを議論しました。娘幹細胞の最大分裂回数が少ない場合は、角層バリア機能の恒常性維持ができなくなることがわかりました。この結果を応用して、真皮が繊維化して固くなった場合の数値計算を行いました。その結果、真皮を固くすると真皮乳頭層が小さくなり、比較的フラットな基底細胞層ができ、表皮が徐々に薄くなり、角層バリア機能が低下する(恒常性維持ができなくなる)ことがわかりました。老化がすすむと真皮乳頭層の凹凸が比較的少なくなることで角層バリア機能が低下するのではないかと考えられます。

さらに、Fishbone 触錯覚に対する心理物理実験と数理モデルによるシミュレーションの研究をおこないました。数理モデルから、触錯覚の消失は触刺激とピンの周期が同期することで生じることが示唆されました。この知見は将来においてバーチャルリアリティ(VR)技術の基礎知見として、ヒトの触知覚情報処理の原理を数理モデルによって明らかにできる可能性が出てきました。

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基に、ヒト皮膚表皮に近い優れた表皮モデルを 2018 年度に構築しました。2019 年度は、より実用的な表皮モデルを構築する目的で、大日本印刷株式会社と共同研究を立ち上げ、 $1.0\ \mu\text{m}$ の小孔がある培養器底部に、プラスチックの円柱状の突起を最密充填パターンになるよう構築し、その上に表皮モデルを構築する実験を始めました。その結果、円柱直径と間隔が $50\ \mu\text{m}$ の場合、表皮モデルにおけるケラチノサイトの増殖能が高くなり、円柱直径と間隔が $20\ \mu\text{m}$ の場合、角層が肥厚し、水分蒸散量が低くなる傾

向が見出されました。これは角層のバリア機能が高くなったことを示しています(図1)。

また、培養表皮系で、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した結果、顆粒層の細胞が最終分化の直前、一時的に厚くなり、その後平坦化すること、その際、細胞内顆粒が動きを止め、ミトコンドリアの脱分極が起きることが見出されました。さらに細胞が平坦化した後、核からDNAが漏れ出すことも視覚化できました。またアト

図1. 培養器底面加工品の走査型電子顕微鏡写真

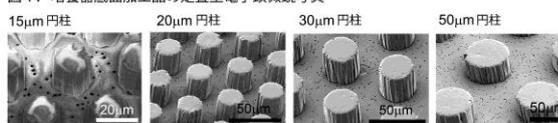
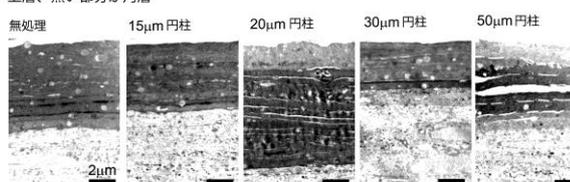


図2. 各加工品の上に構築した表皮モデルの透過型電子顕微鏡写真
上層、黒い部分が角層



ピー性皮膚炎の原因遺伝子の一つと考えられているフィラグリンのノックダウンは細胞の平坦化のプロセスを長引かせることも分かりました。この成果は2020年3月にScientific Reports誌に論文が掲載されました。さらに、敏感肌の機序解明のため、非ヒスタミン性の痒みで重要な役割を果たしていることが示唆されているProtease-Activated Receptor 2 (PAR 2)の活性化をヒト皮膚切片上で可視化・定量する方法を確立しました。この方法により、角層表面の外来プロテアーゼや皮膚の引っ掻き行動が角層直下の表皮ケラチノサイトに存在するPAR-2を活性化することが分かりました。

【代表的な原著論文】

Sari Ipponjima, Yuki Umino, Masaharu Nagayama, Mitsuhiro Denda, “Live imaging of alterations in cellular morphology and organelles during cornification using an epidermal equivalent model”, Sci Rep vol. 10, 5515, 2020

Mitsuhiro Denda, and Shinobu Nakanishi. “Epidermal keratinocyte sensing and processing of environmental information together with the brain’s simulation and prediction abilities helped to enable *Homo sapiens*’ evolutionary success”, Advanced in Anthropology, vol. 10, pp.7-32, 2020

Mitsuhiro Denda, Yuki Umino, Satoshi Nakata, Noriyuki Kumazawa. “Can simple physicochemical studies predict the effects of molecules on epidermal water-impermeable barrier function?”, Exp Dermatol, vol. 29, pp.393-399, 2020

§ 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
 - ・ 皮膚感覚モデルの開発
 - ・ 真皮変形要因の解明
 - ・ 表皮バリア機能の恒常性に対する数理解析
 - ・ 数理モデルの解析と可視化手法の開発
 - ・ 数理モデリング技法と機械学習についてチュートリアルの開催
 - ・ 数理皮膚科学を目指した教育・指導
 - ・ 国際連携の強化

(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
 - ・ 角層バリア機能メカニズム解明、および向上方法の探索
 - ・ 皮膚感覚異常の解明
 - ・ 皮膚再生医療への進展