

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

2021 年度 年次報告書

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

§ 1. 研究成果の概要

「数理情報班」、「臨床医学班」、「生物実験班」が協働し、膨疹の臨床データと構造推定モデルの基本的仕組みをベースに、*in vitro* 実験結果で推定される体内の仕組みを数理モデルで構造化することに成功した。特に *in vitro* 実験データを用いて、モデル駆動型定量手法により詳細構造統合モデルを完成し、慢性蕁麻疹で現れる5つの皮疹のパターンを再現できた。また、数理モデルで現れる慢性蕁麻疹の膨疹の特徴と臨床医学で観察される膨疹の特徴を用いた共通の Criteria を作成し、数理と臨床での共通の分類指標を構築した。この成果は世界初である。以下では各班の2021年度の成果を簡単にまとめる。

● 数理情報班

数理モデル構築に重要な network 部分の *in vitro* 実験結果を「生物実験班」と議論し、ヒト検体を用いた実験データから数理モデルで用いられている関数を妥当化することに成功した。また、数理実験で特定した膨疹の特徴量と数理モデルのパラメータの関係性（生体内での network 構造）を sensitivity analysis を用いて解析し、つなぐことに成功した。数理解析の方面では、構造推定数理モデルから膨疹の模様を数学的に定式化し、Transiting pattern formation の仕組みとなる根拠を考察し、一定の結果を得られた。

● 臨床医学班

ヒトの皮膚に生じる蕁麻疹皮疹の時間的変化を解析する研究では、撮影のための条件検討を行い、必要な機材を選定し、倫理審査の手続きを進めた。また、過去の患者データを解析することで、臨床的に観察される皮疹が、数理モデルから予測される皮疹パターンにより分類できることを示した。蛍光蛋白-組織因子融合遺伝子(YFP-TF)を導入した遺伝子改変マウスにおけるTF発現の時間変化を解析する研究では、広島大学で遺伝子改変マウスの作出に取り組んでいるが難航している。そのため、並行して外注業者に遺伝子改変マウスの作成を発注して確実な樹立を目指している。また、通常マウスにLPSを投与することによりマウスにおける臓器におけるTF発現誘導方法を確立した。

● 生物実験班

蕁麻疹の引き金と考えられる(組織因子)TFの発現を増強する因子(ヒスタミン、VEGF、TNF α 、LPS等)の相乗効果は、同時になくても一定時間内であれば相乗効果が得られることを明らかにした。この現象は、蕁麻疹の形態・持続時間などの多様性に関与していると考えられる。また、これまでに使用してきた臍帯血管内皮細胞(HUVEC)に加えて、実際に蕁麻疹が生じる血管を構成する正常ヒト微小血管内皮細胞(HMVEC)においてもTF発現因子の組み合わせによりTF発現の相乗効果が得られることを明らかにした。

§ 2. 研究実施体制

(1) 数理情報グループ(京都大学)

- ① 研究代表者:李聖林 (京都大学・高等研究院 教授)
- ② 研究項目
 - 数理モデルの構築と検証

(2) 臨床医学グループ(広島大学病院)

- ① 主たる共同研究者:高萩俊輔 (広島大学病院・皮膚科 講師)
- ② 研究項目
 - 膨疹撮影のための高感度高解像度カメラ撮影方法の開発

(3) 生物実験グループ(広島大学)

- ① 主たる共同研究者:柳瀬 雄輝 (広島大学・大学院医系科学研究科 (薬学) 准教授)
- ② 研究項目
 - 蕁麻疹の発症における *in vitro* 時間変化解析法の開発と評価

【代表的な原著論文情報】

[1] Yuki Koga, Tomoharu Yokooji, Ryohei Ogino, Takanori Taogoshi, Shunsuke Takahagi, Kaori Ishii, Yuko Chinuki, Eishin Morita, Michihiro Hide, Hiroaki Matsuo, “A novel detection method for cross-linking of IgE-receptors by autoantibodies in chronic spontaneous urticaria”, *Allergology International*, vol. 71, No. 1, pp.94-102, 2022.

[2] Tomoaki Urabe, Hirotsugu Miyoshi, Soshi Narasaki, Yuhki Yanase, Kazue Uchida, Soma Noguchi, Michihiro Hide, Yasuo M. Tsutsumi, Norio Sakai, “Characterization of intracellular calcium mobilization induced by remimazolam, a newly approved intravenous anesthetic”, *PLOS ONE*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263395>.