

長山 雅晴

北海道大学電子科学研究所  
教授

生理学と協働した数理科学による皮膚疾患機構の解明

## §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

- ・ 皮膚バリア機能数理モデルの構築
- ・ 皮膚再生数理モデルの構築
- ・ 皮膚感覚機構の基礎モデル構築
- ・ 末梢神経進入メカニズムの解明
- ・ 皮膚疾患機構の基礎数理モデル構築
- ・ 数理モデルに対する数理解析

### (2)「傳田」グループ

① 主たる共同研究者:傳田 光洋 (株式会社資生堂リサーチセンター, 主幹研究員)

② 研究項目

- ・ 表皮・角層における細胞間脂質およびカルシウムイオン動態に関する *ex vivo* 系による実験
- ・ 乾燥環境が表皮中において惹起する炎症性および内分泌系応答の観察実験
- ・ 表皮ケラチノサイトによる神経線維伸展のメカニズム解明と痒み抑制剤スクリーニング法の開発

## §2. 研究実施の概要

皮膚科学の分野に対して数理科学的手法を導入し、理論と実験の融合研究から *in silico* の実験系確立を目指し、皮膚疾患機構の解明と病態改善法の提案を行うことを目標としている。そのために、生理学との協働によって細胞内の反応系をすべて網羅するよりもむしろ本質的な要素を抽出した数理モデルを構成することによって数理科学から皮膚疾患機構の解明に接近することを目指して研究を行っている。実験と数理モデルの双方向の評価により、表皮構造の数理モデル、末梢神経伸張モデルの構築を行い、*in silico* 実験系に耐える数理モデル化を行う。また、モデルを用いた数値計算アシストによる、皮膚疾患の要因機構や老化現象の機構の生理学実験を行う。さらに、数理モデル構築に必要な生理学的実験を行う。

今年度、長山グループは「生理学実験に耐えうる皮膚運動数理モデル」の構築を目指して、その基盤となる数理モデルを構築した。具体的には、これまでに構築した「角層形成数理モデル」を基盤として、細胞間脂質形成モデル、基底細胞運動モデル、神経細胞と表皮細胞の共培養数理モデルを融合した形の数理モデル化を行った。この数理モデルを用いて、バリア機能の恒常性維持に対する指標を導入することに成功した。この指標を用いた評価から、バリア機能の恒常性維持が維持されるためには、角層直下に見られるカルシウムイオン局在化の安定性だけでなく、顆粒層がある程度の厚みを持っていることが重要であることを数値計算によって示唆した。また、表皮細胞と末梢神経細胞の共培養系の数理モデル化から、末梢神経が表皮細胞内に伸張するためには、末梢神経成長因子と末梢神経誘導因子が必要であることを示唆した。さらに、表皮の感覚異常の基礎モデルの構築に取り組んだ。この研究では、末梢神経と表皮細胞の相互作用モデルを構築し、末梢神経末端の密度依存により現れる末梢神経興奮現象について調べた。その結果、末梢神経末端の密度が高いと末梢神経と表皮細胞がお互いに交互に刺激を与える現象が発生し、外部刺激が一度しかない場合においても、刺激を受け続ける場合と同じ現象が起こる。これは、感覚異常の一例と考えることができ、今後も引き続き検討していく。

今年度、傳田グループは、角層バリア機能維持において最も重要なプロセスである角層の細胞間脂質形成過程について、表皮内カルシウムイオン動態、外部因子の影響についてヒト皮膚組織培養系を用いて調べた。その結果、皮膚表面に負電位を負荷した場合、ラメラ顆粒からの脂質放出の促進、表皮最表層でのカルシウムイオン濃度の上昇が観察された。これらの結果から、外部電位によって表皮内カルシウムイオン勾配が顕著になり、そのためにラメラ顆粒からの脂質放出が促進されることを明らかにした。また、今年度はアトピー性皮膚炎を起こした表皮細胞に注目した実験を行った。アトピー性皮膚炎では皮膚内無髄神経線維の数が増加しているという報告があり、それが痒みの原因である可能性がある。その要因を明らかにするため、表皮細胞と神経細胞の共培養実験系を確立し、神経線維の伸展を定量化した。この実験では、二つの培養器が神経線維のみ通過できる微細な溝でつながれている器具「AXIS」を用い、片方でケラチノサイトを培養し、もう一方で後根神経節由来の神経細胞を培養し、神経細胞からの神経線維伸展を観察した。ケラチノサイトが無い場合に比べて、ケラチノサイトがある場合の神経線維伸展は約4倍になり、ケラチノサイトが何らかの神経線維誘導因子を放出している可能性を示唆した。さらに、追加実験によって神経線維伸展因子が **BDNF** であることを解明した。また、この系を用いて、神経線維伸展阻害因子セ

マフォリン3A を用いることで神経線維伸展の抑制が定量的に確認できた。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報(国内)

1. 長山雅晴, 小林康明, 澤武裕輔, 中田聡, 北畑裕之, 後藤真紀子, 堤も絵, 傳田光洋, "表皮構造の数理モデル", 計算工学講演会論文集, 18(2013).

##### 論文詳細情報(国際)

1. Kumamoto J, Goto M, Denda S, Nakatani M, Takasugi Y, Tsuchiya K, Simizu Y, Takatsuru Y, Denda M. External negative electric potential accelerates exocytosis of lamellar bodies in human skin ex vivo. *Exp Dermatol* 22:421-413, 2013, DOI: 10.1111/exd.12145
2. Takei K, Denda S, Kumamoto J, Denda M. Low environmental humidity induces synthesis and release of cortisol in an epidermal organotypic culture system. *Exp Dermatol* 22:662-664, 2013, DOI: 10.1111/exd.12224
3. Kumamoto J, Nakatani M, Tsutsumi M, Goto M, Denda S, Takei K, Denda M. Coculture system of keratinocytes and dorsal-root-ganglion-derived cells for screening neurotrophic factors involved in guidance of neuronal axon growth in the skin. *Exp Dermatol* 23:58-60, 2014, DOI: 10.1111/exd.12288
4. Denda M, Denda S, Tsutsumi M, Goto M, Kumamoto J, Nakatani M, Takei K, Kitahata H, Nakata S, Sawabu Y, Kobayashi Y, Nagayama M. Frontiers in epidermal barrier homeostasis - an approach to mathematical modeling of epidermal calcium dynamics. *Exp Dermatol* 23:79-82, 2014 DOI: 10.1111/exd.12302
5. Kobayashi Y, Sanno Y, Sakai A, Sawabu Y, Tsutsumi M, Goto M, Kitahata H, Nakata S, Kumamoto J, Denda M, Nagayama M. Mathematical modeling of calcium waves induced by mechanical stimulation in keratinocytes. *PLOS ONE* 9(3): e92650, 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0092650
6. Ueda K, Three-state network design for robust loop-searching systems, *Physical Review E* 87, 052920 (2013), DOI: 10.1103/PhysRevE.87.052920