

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
  - ・表皮バリア機能の恒常性評価の数量化
  - ・老化現象への対応を可能とする数理モデルの拡張
  - ・皮膚疾患機構の表現を可能とする数理モデルの拡張
  - ・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
  - ・アトピー性皮膚炎患者皮膚内の神経線維, 血管の二光子レーザー顕微鏡による3次元構造解析
  - ・スギ花粉抗原Cry j1がケラチノサイトに及ぼす作用の検証
  - ・表皮老化メカニズムの解析
  - ・ポリオールがリン脂質膜に及ぼす影響の検証

## § 2. 研究実施の概要

長山チームは、皮膚疾患を数値的に表現するための数理的な準備と病態再現のための数理モデルの拡張を行った。傳田チームはアトピー性皮膚炎での痒みの要因を探る人皮膚末梢神経観察や表皮バリア機能を低下させる要因の一つとして花粉刺激の存在の解明、バリア機能を強化するメカニズムを解明するために脂質膜実験を行った。具体的には次の通りである。

### ① 表皮バリア機能の恒常性評価の数量化

昨年度まで行っていた表皮構造モデルに細胞間脂質形成数理モデルを構築し、表皮バリア機能の恒常性について数理的に評価することに成功した。これにより、バリア機能の視点から見た皮膚疾患について数理的に疾患を表現するための指標を得た。

### ② 皮膚疾患機構の表現を可能とする数理モデルの拡張

皮膚疾患の多くでは、通常の皮膚に比べて表皮が厚くなっていることが知られている。この現象を再現するためには真皮の形状変化を考慮する必要がある。真皮の形状変化を表現する数理モデルの構築をおこなった。真皮はコラーゲン等の繊維の結合組織であり、その真皮を弾性体として表現し、これまで表皮構造モデルと結合して数値計算を行った。現時点では生体に見られるような真皮構造の再現はできていないが、真皮の変形には成功した。

### ③ 数理モデルに対する数理解析

人の真皮は平面的ではなく、真皮乳頭層等により大きく変形していることが HE 染色等で見て取れるが、角層表面は真皮ほど大きく変形しておらず、より平坦になっている。この現象を理解するために、表皮構造モデルをカルシウムイオンダイナミクスと表皮細胞分化の 2 変数で記述した単純化数理モデルを構築し、真皮形状が角層形状に与える影響を解析した。その結果、角層直下でのカルシウムイオン局在化の存在によって、真皮における高波長の形状変化は角層形状にほとんど影響を与えないことがわかった。

### ④ アトピー性皮膚炎患者の表皮内神経の3次元構造の解析

アトピー性皮膚炎患者の苔癬化部およびその病変を持つ患者の無疹部、そして健常者の皮膚を3mmパンチバイオプシした検体をパラフォルムアルデヒドで固定した後、角層からの観察のため、神経線維を抗 PGP9.5 抗体、およびケラチノサイトを Hoechst33258 で染色し観察した。アトピー性皮膚炎苔癬化部 (L) と健常者 (H) の表皮内神経線維密度を計った結果、健常者の方が神経密度が高いことがわかった。この結果から神経密度の高さが痒みの因果関係を立証することはできなかった。また、紅斑部において毛細血管構造の異常を発見した。炎症時の皮膚の血流量の増加のメカニズムに関与していると考えられ、その原因が毛細血管を構成する線維状タンパク質に方向性を持つことではないかと示唆された。

### ⑤ 細胞間脂質生成機構におけるスギ花粉抗原の影響の解析

昨年度は、日本において最も強い花粉症抗原であるスギ花粉 cry j1 が皮膚バリア機能、細胞間脂質分泌に及ぼす影響を検証した。その結果、cry j1 がケラチノサイト内のカルシウムイオン濃度を上昇させること、それがトリプシン阻害剤、および protease activated receptor -2(PAR-2)の阻害剤で抑制されることを見出した(図1)。

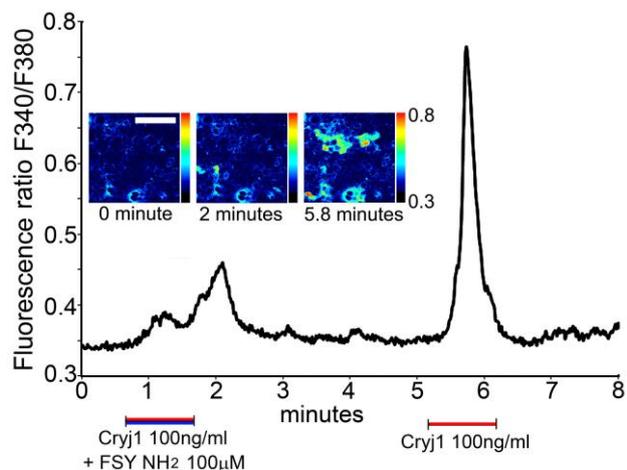


図1 : Cry j1 刺激による Ca<sup>2+</sup>興奮実験

### ⑥ ポリオールのリン脂質膜への作用

皮膚外用剤には、保湿剤として、グリセロール、1, 3ブタンジオール、エチレングリコール、エリスリトールなどのポリオールが広く用いられて

いるが、これらのポリオールについて、リン脂質膜への作用を調べた。その結果、グリセロール、エリスリトールにはリン脂質単分子膜を安定化させ、それがリン脂質分子とポリオール分子との水素結合によるものであることが確認された。さらにリン脂質二重膜であるリポソームの安定化にも、グリセロール、エリスリトールが寄与することが見いだされた。

### 主要論文

M. Tsutsumi, M. Fukuda, J. Kumamoto, M. Goto, S. Denda, K. Yamasaki, S. Aiba, M. Nagayama, M. Denda, Abnormal morphology of blood vessels in erythematous skin from atopic dermatitis patients. The American Journal of Dermatopathology 2015 in press