

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「数学と諸分野の協働による
ブレークスルーの探索」
研究課題「生理学と協働した数理科学による
皮膚疾患機構の解明」

研究終了報告書

研究期間 平成22年10月～平成28年3月

研究代表者：長山雅晴
(北海道大学電子科学研究所、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

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老化現象や皮膚疾患の解明に接近することを目指した。

数理モデルの構築には、実験データから得られる情報が少なからず必要である。表皮細胞ダイナミクスを記述する数理モデルを構築するために、傳田グループは機械刺激実験による表皮細胞間のカルシウム動態を詳しく調べた【原著論文17】。そのデータに基づいて、長山グループは、表皮細胞間カルシウムイオンダイナミクスモデルを構築した【原著論文10】。次に、細胞分裂、細胞分化、細胞運動、細胞成長、細胞間脂質生成の数理モデルを組上げ、バリア機能を有する表皮構造数理モデルを構築した【原著論文 7, 11】。この数理モデルにおいて真皮形状を変化させると、表皮内角化現象や基底層の剥離現象がみられた。これらは、ある皮膚疾患の病態を表現している可能性があり、臨床皮膚科医と連携して皮膚疾患の数理モデルへと発展させていく。さらに、真皮形状を凸凹させると、表皮が厚くなりバリア機能が向上する現象を発見した。この現象は、老化からの若返りを示唆しており、今後研究を進めていく。

高齢者の表皮では、表皮内のカルシウムイオン局在が消滅するが、これが老化問題の原因であると予想された。長山チームが確立した表皮バリア恒常性維持機構の数理モデルの結果から、その異常はカルシウムポンプ、カルシウムチャネルの異常が原因であると予測された。傳田チームはこの予測に基づいて、年齢とともにストレスに応じて生じる細胞内カルシウムイオンの濃度上昇からの回復が遅くなることを発見した。そして、加齢に伴いカルシウムチャネルタンパクの一つである *Orai3* 遺伝子が増加していることがわかり、*Orai3* 遺伝子をノックダウンした表皮細胞(若返った表皮細胞)では、回復が早くなることを確認した。若返った表皮細胞の培養系では創傷治癒も早くなることがわかった。

非ヒスタミン性痒みの機構を明らかにするために、傳田グループは、培養表皮細胞と末梢神経細胞の共培養実験系を確立した。この系において、表皮細胞への機械刺激が末梢神経に伝達され、神経細胞軸索のカルシウムイオン興奮が観察された【原著論文 19, 26】。この結果から表皮細胞から末梢神経を誘引する物質を放出していることが明らかになった。この実験結果に基づいて、長山グループは、表皮細胞と神経軸索の相互作用による「痒み」の発生の可能性を示すために、神経繊維の末端から表皮細胞を刺激する物質を仮定して数理モデルの構築を行った。数理モデルの数値計算結果から、神経繊維の密度が高ければ神経軸索が興奮し続ける現象を発見した。この計算結果は、アトピー性皮膚炎患者の表皮内での神経繊維密度が高い生検観察結果から、非ヒスタミン性痒み発生機構の可能性を示唆していた。そのため、傳田グループは、東北大学医学部皮膚科学教室と共同して、再度アトピー性皮膚炎患者の苔癬部、紅斑部、および健常者の皮膚を生検し、その中の末梢神経構造を二光子レーザー顕微鏡で観察した結果、苔癬化部より健常者の方が神経線維の数が多いことを明らかにした。アトピー性皮膚炎患者の痒みの原因が、従来考えられてきた表皮内神経線維密度の上昇ではないことを明確にし、痒み関連受容体の存在が重要であることを示唆した【原著論文 8】。また、神経繊維密度の観察と同時に、真皮内の毛細血管3次元構造も二光子レーザー顕微鏡で観察した。その結果、アトピー性皮膚炎患者の紅斑部では、複雑にねじれ「とぐろ」を巻いたような構造が観察された。これまで、炎症性紅斑部で末梢血流が増加することは知られており、それは皮膚切片の観察から、毛細血管の数が増えるためであると考えられていた。しかしこの点についても従来の考え方は誤っており、炎症に伴う紅斑現象については、毛細血管の形状変化が重要な役割を果たしていることが示唆された【原著論文 9】

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. スギ花粉によるバリア機能回復阻害

概要:

花粉症抗原であるスギ花粉 Cry j1 が皮膚バリア機能に及ぼす影響を検証し、ヒト皮膚組織を用いて Cry j1 のバリア機能への作用も検討した。その結果、Cry j1 の塗布は角層バリア機能破壊後の回復を抑制すること、トリプシン阻害剤、および protease activated receptor-2(PAR-2)の阻害剤が、その抑制を阻害することが明らかになった。以上の結果から、スギ花粉抗原 Cry j1 が、ケラチノサイトと接触して生じるプロテアーゼ活性の上昇が、PAR-2 を介してケラチノサイトの興奮を誘導し、それがバリア機能の回復を妨げることを示唆した【原著論文2】。

2. 末梢神経系と表皮細胞の共培養系実験

概要:

表皮細胞と末梢神経細胞の共培養系実験を行った結果について報告を行った。本研究では、表皮細胞間に末梢神経が伸張することを実験で示し、表皮細胞に機械刺激を与え、表皮細胞と末梢神経が相互作用し、表皮細胞質内カルシウム興奮によって末梢神経も興奮することを示した。これにより、表皮細胞から末梢神経を誘引する物質を放出していることが明らかになった。本研究で得られた成果を報告した論文は論文誌の表紙に採用された。【原著論文26】

3. 真皮形状を考慮した表皮構造数理モデル

概要:

真皮形状と角層形状の関係を簡単な数理モデリングによって解析した。その結果、真皮形状が大きく変形しても、 Ca^{2+} 局在化現象の効果によって、角層の形状は大きく変化しないことを明らかにした。真皮形状が湾曲している効果で表皮層が厚くなり、バリア機能が強化されることも明らかにした。この結果を用いて、良質な人工皮膚の構築の可能性が示唆された。【原著論文6】

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. バリア早期回復に寄与する糖類の発見

概要:

バリア回復を促進する糖:フルクトース, マンノース, および効果が無いグルコース, ガラクトーについて細胞膜モデルとしてのリン脂質膜に対する糖分子動態をMD法によるシミュレーションで解析した。その結果、フルクトースはグルコースに比べ、より多くの位置でリン脂質と水素結合を形成し、リン脂質膜の安定化(細胞膜の安定化)をもたらしていることが示唆された。この結果は資生堂の製品 クレ・ド・ポー・ボーテに応用された。

2. 表皮構造モデルの構築

概要:

表皮のカルシウムイオンに注目した表皮構造のターンオーバーを含む数理モデルの構築を行った。この数理モデルから表皮構造の恒常性維持を定量化する指標の導入を行った。恒常性維持には幹細胞の存在比率の高さと娘幹細胞の分裂回数が増えることが必要であることがわかった。

3. アトピー性皮膚炎患者表皮における神経線維の観察

概要:

非ヒスタミン性痒みは、表皮と、そこに侵入する神経線維との相互作用によって惹き起こされることが示唆されていたが、我々はアトピー性皮膚炎患者苔癬部、紅斑部、および健常者の皮膚を生検し、その中の末梢神経構造を二光子レーザー顕微鏡で観察した結果、苔癬化部より健常者の方が神経線維の数が多いことを明らかにした。アトピー性皮膚炎患者の痒みの原因が、従来考えられてきた表皮内神経線維密度の上昇ではないことを明確にし、痒み関連受容体の存在が重要であることを示唆した。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「長山」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
長山雅晴	北海道大学電子科学研究所	教授	H22.10～
北畑裕之	千葉大学理学研究科	准教授	H22.10～
中田聡	広島大学理学研究科	教授	H22.10～
三浦岳	九州大学医学研究科	教授	H22.10～
上田肇一	富山大学大学院理工学研究部	准教授	H22.10～
平島剛志	京都大学医学研究科	学振特別研究員(PD)	H22.10～
中村健一	金沢大学理工研究域	准教授	H22.10～
秋山正和	北海道大学電子科学研究所	助教	H22.10～
Elliott Ginder	北海道大学電子科学研究所	助教	H22.10～
小林康明	金沢大学理工研究域	博士研究員	H24.4～
辻田由香	北海道大学電子科学研究所	研究補助者	H24.4～H25.1
熊本淳一	北海道大学電子科学研究所	学術研究員	H25.1～
出羽真樹子	北海道大学電子科学研究所	研究補助員	H25.4～
武井 兼太郎	北海道大学電子科学研究所	博士研究員	H26.2～
澤武裕輔	北海道大学理学院	D2	H24.4～H27.3
宮崎誉広	金沢大学自然科学研究科	M2	H23.4～H24.3
飯田溪太	金沢大学自然科学研究科	D3	H22.10～H23.3
若井健	金沢大学里大学院自然科学研究科	M2	H24.3～H26.3
樋口 亮	金沢大学自然科学研究科	M2	H25.4～H26.3
飯野 桃子	金沢大学自然科学研究科	M2	H25.4～H26.3
久保実沙貴	北海道大学 理学院理学院	M2	H26.4～H27.3
南 佳晃	北海道大学 理学院理学院	M1	H26.1～H26.3
安芸 勇人	北海道大学 理学院理学院	M1	H26.1～H26.3
平芳 悠人	北海道大学 理学院理学院	M1	H26.1～H26.3
岡本 守	北海道大学 理学院理学院	B4	H26.1～H26.3
金子 美奈	北海道大学 理学院理学院	B4	H26.1～H26.3
太田 智史	北海道大学 理学院理学院	D2	H26.1～

研究項目

- ・ 基底細胞運動の数理モデルの構築
- ・ 細胞破壊による基底細胞運動の実験
- ・ 皮膚再生モデルの構築
- ・ 皮膚感覚機構モデルの構築
- ・ 皮膚疾患モデルの構築
- ・ 皮膚老化現象モデルの構築
- ・ 皮膚科学シミュレータの作成
- ・ 数値計算法の数値的正当化と可視化
- ・ 数理モデルに対する数理解析

②「傳田」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
傳田光洋	資生堂・リサーチセンター	主幹研究員	H22.10～
傳田澄美子	資生堂・リサーチセンター	研究員	H22.10～
仲谷正史	慶應義塾大学・大学院 システムデザインマネジメント研究科	学振特別研究員 (SPD)	H22.10～
高鶴祐介	群馬大学医学部	助教	H22.10～
後藤真紀子	資生堂・リサーチセンター	研究員	H23.10～
堤も絵	資生堂・リサーチセンター	研究員	H24.1～H26.10
武井 兼太郎	資生堂・リサーチセンター	常勤研究員	H24.4～

研究項目

- ・ 細胞間脂質生成機構解明の実験
- ・ 3次元培養皮膚におけるカルシウム動態観察法の開発
- ・ 表皮角化細胞と神経系細胞の共培養系による表皮感覚機能の研究
- ・ 高齢者由来表皮角化細胞における細胞生理パラメータの評価と若年者由来表皮角化細胞のパラメータの比較(皮膚老化現象の生理学実験からの解明)
- ・ 表皮老化メカニズムの解明
- ・ 皮膚疾患機構の基礎数理モデルに対する実験評価
- ・ 表皮疾患が全身や情動に及ぼす影響の解明
- ・ 皮膚バリア機能回復促進法の探索
- ・ 表皮内末梢神経構造観察

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

長山グループは、細胞運動に関連して名古屋大学の宮田教授の研究グループと大脳発生初期における細胞体の **Interkinetic nuclear migration** について共同研究を開始している。また、細胞分化に関連して金沢大学医薬保健学域医学系の佐藤純教授とハエの脳発生初期における **Proneural Wave** の発生機構について共同研究を開始している。さらに、北海道大学医学部皮膚科学科の夏賀助教と連携し、皮膚疾患である角化症の中で乾癬について数理モデリングによる **in silico** 実験系の確立を行っている。26 年度から皮膚研究会に参加し、皮膚全般で数理科学の役割について議論している。

傳田グループは、アトピー性皮膚炎患者の表皮内の神経密度に注目して、疾患皮膚と正常皮膚の相違を実験から明らかにするために、東北大学医学部の皮膚科臨床グループ(相場教授)と連携して皮膚のサンプリングを行っている。また傳田光洋は、2009 年に創設された、**Pan Asian-Pacific Skin Barrier Research Society** の評議員に 2013 年就任し、アジア各地で開催される年会の企画のほか、アメリカや日本、中国、台湾、韓国などで皮膚バリア機能の研究に携わるトップレベルの研究者(カリフォルニア大学サンフランシスコ校、延世大学(韓国)、国立成功大学(台湾)など)との交流を続けている。本会議の第 6 回年会は 2015 年 12 月岡山で開催された。

§ 3 研究実施内容及び成果

3. 1 Ca²⁺局在化を再現する数理モデル(北海道大学 長山グループ)

表皮内でみられる Ca²⁺局在化を再現するための数理モデルを構築した。そのために傳田グループと共同で培養表皮細胞に機械刺激を与えたときの Ca²⁺ ダイナミクスを調べた。そして機械刺激が強すぎる場合にみられるお花パターン形成【原著論文 17】の再現を行った。その知見に基づいて Ca²⁺局在化を再現する数理モデルを構築した【原著論文 10】。

3. 2 基底細胞運動の数理モデルの構築(北海道大学 長山グループ)

基底細胞運動モデルと皮膚再生モデルの構築(創傷治癒問題)を行うため、実験では多くの創傷治癒実験で用いられている MDCK 細胞を用いて行った。その結果、細胞集団運動がバネ的な運動をする現象がみられたため、三浦岳氏と共に MDCK 細胞に現れる創傷治癒実験を再現する数理モデルを構築した【論文投稿中】。この集団では細胞極性を持つことが重要であることがわかった。この研究で構築した基底細胞運動のモデルは、表皮構造モデルにおいて創傷治癒時に起こる基底細胞運動に導入していく。

3. 3 バリア機能を表現する数理モデルの確立(北海道大学 長山グループ)

バリア機能は角質細胞と角質細胞の間を埋める細胞間脂質によって形成されている。細胞間脂質生成モデルと細胞間脂質放出モデルを構築し、そのためこれまでの角層形成の数理モデルに組み込んだ。その結果、角層におけるバリア機能を数理的に構築することに成功した。このようなバリア機能の数理モデリングは我々の研究グループが初めてである【原著論文 7】。これによって、バリア機能に関する皮膚疾患や老化に対して数理的なアプローチが可能となった。

3. 4 バリア機能の数理的評価の確立(北海道大学 長山グループ)

3. 3で構築したバリア機能の数理モデルについて、バリア機能の恒常性維持機構を考察するためにバリア機能の恒常性維持について数理的な定義を与えた。「バリア機能の恒常性維持=角層の恒常性維持+細胞間脂質の恒常性維持」と定義した。「角層の恒常性維持」の定義は「角層の厚さがほぼ一定に保たれる」として、「細胞間脂質の恒常性維持」の定義は「あるペナルティー関数の値が0である」と定義した。この定義に基づいて数値計算を行った結果、角層直下での Ca²⁺局在化が消失すると、角層の恒常性維持が喪失すること、Ca²⁺局在化があったとしても、細胞分裂の割合が減少すると、角層の恒常性維持が成立していても、細胞間脂質の恒常性維持が喪失することがわかった。さらに、Ca²⁺局在化について「動的平衡状態」を定義した結果、Ca²⁺局在化が動的平衡状態であるならば、バリア機能は恒常的に維持されることもわかった。これによって、老化によってみられるバリア機能低下は、Ca²⁺局在化の消失や細胞分裂率の低下から起こるのではないかと示唆された【原著論文 6】。この結果は傳田チームの過去の研究成果を支持している。この結果から、我々の数理モデルがバリア機能の視点から、皮膚の理論研究を推進して行くことができる可能性が示唆される。

3. 5 皮膚感覚数理モデルの構築と評価(北海道大学 長山グループ)

皮膚感覚の一つである「かゆみ」の原因とされる外部刺激、すなわちウールなどによる機械刺激や化学刺激などが表皮細胞内のカルシウム濃度に及ぼす変化を再現できる数理モデルを構築し、その変化が神経末梢に伝播する際のメカニズムを明らかにする目的で研究を開始した。末梢神経繊維の成長モデルを構築し、傳田チームの神経細胞と表皮細胞の共培養系実験で得られた実験結果とこの成長モデルの計算結果を定量的に評価した。ここでは、神経繊維成長因子(NGF)や神経繊維誘引因子(BDNF)等が入った培養実験に見られる神経伸張データ(末梢神経繊維の成長方向に注目)と数値計算結果から

得られた神経繊維の成長方向データを比較することで数理モデルの評価を行った。これと平行して、末梢神経繊維上に電位伝播現象を再現するために、末梢神経上での **FitzHugh-Nagumo** 方程式の数値計算を行っており、末梢神経系で見られる軸索反射現象を再現した。

3. 6 皮膚疾患や老化現象に対応するための数理モデルの構成(北海道大学 長山グループ)

Hailey-Hailey 病や **Darier 病**の疾患要因は、細胞内カルシウムイオンポンプが機能しないことに起因している。当初は、カルシウムポンプ機能が低下することで生じる異常角化、バリア機能不全等を再現できる数理モデルの構成を行う予定であったが、臨床皮膚科医との議論から、角化症の中でも真皮形状が変化する乾癬が重要であると指摘されたため、予定を変更して真皮形状の変化も記述できる数理モデルを構築した。その結果、細胞分裂の頻度が同じであったとしても、真皮の凹凸が大きいほど表皮層が厚くなり、バリア機能の恒常性がより強くなることがわかった。高齢者皮膚の真皮は若年者皮膚の真皮より平らであることが知られており、真皮形状の凹凸の大きさがバリア機能の老化現象の一要因を担っていることが示唆された。また、細胞分裂の頻度が低下することによってもバリア機能の恒常性が低下することも分かった【図1】。

また、細胞分化パラメータと細胞接着パラメータを変化させると、表皮内角化現象(有棘細胞癌)や基底細胞の剥離現象(棘融解)がおこることがわかった【図2】。このように、真皮形状を考慮した数理モデルでは、鶏眼以外にも皮膚疾患の病態を再現できることがわかった【論文準備中】。

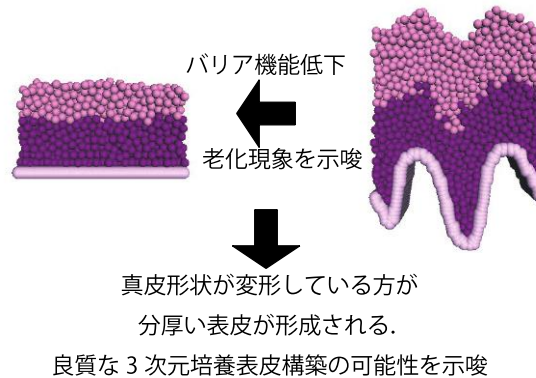


図1 真皮形状変化にみられる表皮層の変化

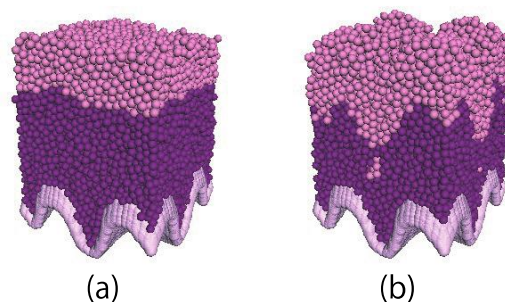


図2 : (a) 正常な表皮構造, (b) 分化パラメータを変化させたときに現れる表皮内角化現象を表している。

3. 7 数理モデルに対する数理解析(北海道大学 長山グループ)

表皮構造モデルは非常に複雑な多変数で記述されている。そのため表皮構造モデルを直接解析することが困難であるため、ある現象に注目して単純な数理モデルを構築し、その数理モデルを解析する手法をとった。その一つとして、真皮形状と角層形状の関係を明きからかにするための単純細胞分化モデルを構築した。この単純数理モデルを用いて、真皮形状の振幅量に対して角層形状の振幅量が小さい現象(生体サンプル)の数理解析を行った。その結果、角層直下でも Ca^{2+} 局在化の影響によって真皮形状の振幅量よりも角層形状の振幅量が小さくなることがわかった。さらに、真皮形状が高波長振幅であるほど、角層形状の振幅に影響しなくなることがわかった【原著論文 4】

3. 8 時間平均化法の評価と可視化(北海道大学 長山グループ)

時間平均化法を評価する方法を確立できた。表皮構造の恒常性維持を評価した結果に対して時間平均化法の遅い時間スケールの計算回数を変更したときに恒常性維持の評価に変更が生じるかどうかで評価を行った。その結果、細胞の角化細胞への状態変化数が 100 個以内であれば、恒常性維持の評価が変化しないことがわかった。皮膚にとって重要な恒常性維持の視点から、時間平均化法を評価することができた。

数値計算結果の可視化については、フェーズ・フィールドモデル法を用いる方法によって細胞形状も表現することができる可視化プログラムを作ることになった【図3, 図4】。ここで表現できる細胞形状は、本多久夫氏(兵庫大学)が提出したボロノイ分割表現法で表現される細胞形状とほとんど同じである。

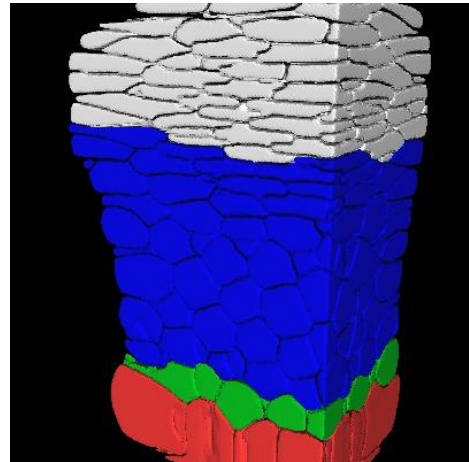


図3：表皮構造の可視化：3次元表示

3. 9 表皮バリア機能を担う細胞間脂質, およびカルシウムイオン動態の二光子レーザー顕微鏡による観察(株式会社資生堂 傳田グループ)

皮膚の重要な役割は、身体からの水の漏出を防ぐ、皮膚表面にある角層のバリア機能の維持である。このバリア機能の恒常性維持には、角層への細胞間脂質の供給と、表皮内カルシウムイオンの勾配が重要な役割を果たしている。その関連を検証する目的で、ヒト皮膚組織培養系で、皮膚表面に電位を負荷した際の表皮内カルシウムイオン動態、細胞間脂質の状態を二光子レーザー顕微鏡で観察した。

その結果、皮膚表面に負の電位(-0.5V)を負荷した場合、表皮上層のカルシウム勾配が顕著になり、細胞間脂質を供給するラメラ顆粒のエクソサイトーシスの加速が見出された。この結果から、細胞間脂質の動態を制御しているのは、表皮における電場であることが予想できる【原著論文 16】。

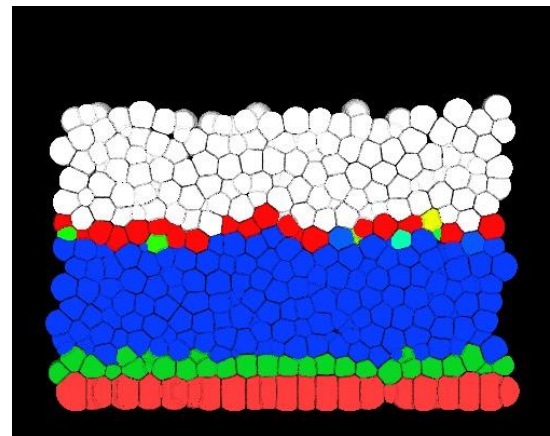


図4：表皮構造モデルの数値計算結果に対する断面の可視化

3. 10 細胞内Caを指標とした表皮ダメージ修復機構の解明(株式会社資生堂 傳田グループ)

表皮が傷ついた後の修復過程、とりわけダメージを受けた部位の時空間的情報をいかにして表皮が獲得しているかを考察する目的で、単層培養したケラチノサイトを一つ、あるいは複数、破壊して、その後の細胞内カルシウムイオン変化を観察した。その結果、ダメージを受けた細胞の周囲に限定した細胞内カルシウムイオンの上昇の継続が観察された。この花弁状のパターンは培地からカルシウムを抜去すると現われず、また細胞にダメージを与えた直後から30分間のみ培地からカルシウムを抜去すると、ダメージを受けた場所における回復が有意に遅れた。これらの結果から、表皮がダメージを受けた後の修復過程における時空間情報は細胞内カルシウム濃度変化のパターンによって担われている可能性が示唆される【原著論文 17】。

3. 11 細胞内Caを指標としたケラチノサイト刺激気圧感受性の評価(株式会社資生堂 傳田グループ)

ケラチノサイトが機械刺激に応答する閾値を調べる目的で、密閉フラスコに培養したケラチノサイトに、徐々に気圧を負荷する、高気圧を維持する、気圧を低下させるなどの措置を施し、細胞内カルシウムイオン濃度変化を観察した。その結果、気圧が大気圧から5hPa上昇すると細胞内カルシウム濃度の応答が現われること、一定の加圧、あるいは減圧でもカルシウム応答が観察されることから、ケラチノサイトが大気圧程度の圧変化(加圧、減圧を問わない)にも応答し、わずかな外部機械刺激、大気圧変化のセンサーになりうるということが明らかになった【原著論文 15】。

3. 12 スギ花粉による表皮内カルシウムイオン動態に及ぼす作用(株式会社資生堂 傳田グループ)

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。また、Cry j1 にはプロテアーゼ活性はないが、ケラチノサイトと Cry j1 が接触すると、一時的に培地のプロテアーゼ活性が上昇するが、60 秒以内に低下すること、その上昇が、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。これらの結果はスギ花粉抗原にトリプシンタイプのプロテアーゼ活性が存在し、皮膚バリア、末梢神経とも密接な関わりがあるプロテアーゼ活性化受容体を作動させ、細胞内へのカルシウム流入を惹起していることを示している。さらにヒト皮膚組織を用いて Cry j1 のバリア機能への作用も検討した。その結果、Cry j1 の塗布は角層バリア機能破壊後の回復を抑制すること、トリプシン阻害剤、および protease activated receptor -2(PAR-2)の阻害剤が、その抑制を阻害することが明らかになった。以上の結果は、スギ花粉抗原 Cry j1 が、ケラチノサイトと接触して生じるプロテアーゼ活性の上昇が、ケラチノサイトの興奮を PAR-2 を介して誘導し、それがバリア機能の回復を妨げることを示唆している【原著論文2】。

3. 13 表皮老化機構のメカニズム、抗老化研究(株式会社資生堂 傳田グループ)

1) 表皮老化原因遺伝子の探索

加齢に伴い角層バリア機能は壊れやすく、かつダメージからの回復が遅くなる。これらは老人性乾皮症など、高齢者の肌状態の悪化、QOL の低下につながる。高齢者の表皮では、表皮内のカルシウムイオン勾配が消滅するが、これが上記の問題の原因であると予想された。私たちが確立した表皮バリア恒常性維持機構の数値モデルによれば、その異常はカルシウムポンプ、カルシウムチャネルの異常が原因であると予測された。

そこでまず、19 歳から 70 歳までの男性皮膚から採取したケラチノサイトの単層培養系の細胞、それぞれに水圧ストレスを負荷し、その際の細胞内カルシウムイオンの応答を調べた。その結果、年齢とともに、ストレスに応じて生じる細胞内カルシウムイオンの濃度上昇からの回復、換言すれば、ストレスからの回復が遅くなることが見出された。そこで、それぞれの細胞でカルシウムチャネル、カルシウムポンプ関連遺伝子に標的を絞り、年齢との相関、水圧ストレスからの回復速度との相関を調べた。その結果、免疫系組織の上皮系での存在が報告されていた Orai 3 遺伝子について、加齢に伴う発現の増加、ストレスからの回復時間との相関が見出された。つまり、加齢に伴い Orai 3 遺伝子が増加し、それによって水圧ストレスからの回復が遅くなることが予想できた。そこで、高齢者由来のケラチノサイトで増加した Orai 3 遺伝子を siRNA を用いてノックダウンし、そのケラチノサイトについて、再び水圧ストレス負荷実験を実

施したところ、ストレス(水圧負荷による細胞内カルシウムイオン上昇)からの回復が、若年者由来ケラチノサイトなみに早くなる事が確認できた【図5】。

さらに、このようにして作成した「若返ったケラチノサイト」では、単層培養系での創傷治癒も早くなる事も確認できた。これらの結果を元に、特許を出願した。しかしながら、ケラチノサイトに発現している Orai3 タンパク質は極めて少なく、現在の分析技術で、定量が不可能であった。このような研究成果を生物、医学系の専門誌に投稿する際、必ずタンパク質の量の評価を必須項目として要求される。そのため、本成果の専門誌への投稿は見送った。

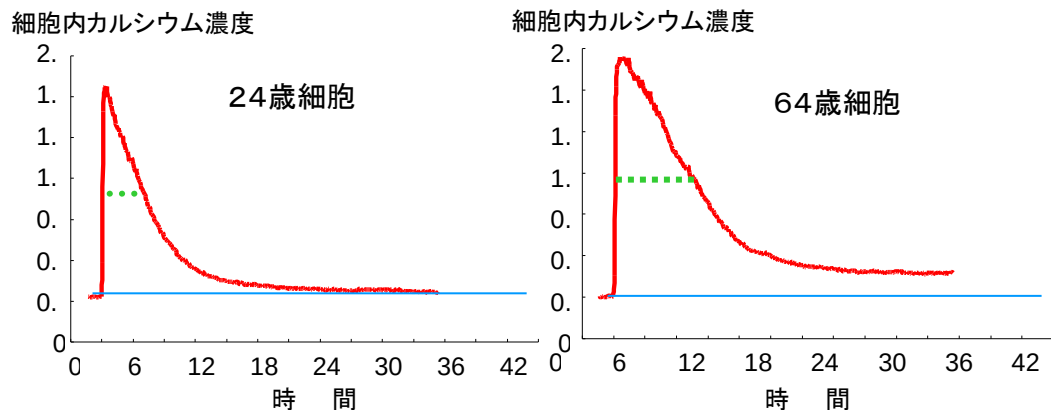


図5:異なる年齢層から得られた細胞の水圧応答変化

3. 14 非ヒスタミン性痒み, 敏感肌研究(株式会社資生堂 傳田グループ)

In vitro 痒み防止評価系の構築

アトピー性皮膚炎などのヒスタミンが関わらない痒み(非ヒスタミン性の痒み),あるいは敏感肌,と称される皮膚感覚異常は,表皮と表皮内へ伸展している神経線維との相互作用が原因であると考えられている.そのため,それら皮膚感覚異常を抑制,防止する評価系として,ケラチノサイトと神経細胞を共培養した in vitro 系の確立を目指した.

まず,シリコンゴムで整形された二つのチャンバーを用いた系を検討した.片側のチャンバーにケラチノサイトを,もう一方に神経細胞を播種し,その後,チャンバー本体を外した.すると神経細胞の集団から神経線維がケラチノサイトの集団へ向かって伸展し,侵入することが確認できた.この系で神経線維とケラチノサイトの相互作用が観察されたことから, in vitro 評価系として特許を出願した【原著論文 19】.

さらに神経線維伸展を,より正確に定量するために,二つのチャンバーが $5 \times 10 \mu\text{m}$ の大きさ,長さ $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の細溝で隔てられた培養器を用い,片方のチャンバーにケラチノサイトを,もう一方に神経細胞を播種し,その後,細溝の中を取って伸びる神経線維の長さを定量した.その結果,ケラチノサイトが無い場合には神経線維は伸展しないこと.ケラチノサイト側に抗 BDNF 抗体を添加すると神経線維伸展が抑制されることが確認できた.この系も in vitro 評価系として特許を出願した.

さらに,上記のシステムを用いて神経線維周辺の培養液流速が,神経線維伸展に及ぼす影響を調べた結果,神経線維先端部における線維伸展方向の微小な流れが NGF(神経成長因子)より大きく伸展に影響することが見いだされた【原著論文 5】.

3. 15 アトピー性皮膚炎患者表皮における神経線維,毛細血管三次元構造の観察と数値解析(株式会社資生堂 傳田グループ,北海道大学 長山グループ)

ヒスタミンが関わらない痒み(非ヒスタミン性の痒み)は、アトピー性皮膚炎、乾癬、老人性乾皮症など、幅広い皮膚疾患で認められるが、そのメカニズムは不明であり、したがって根本的な対策も確立されていない。半世紀以上前から、非ヒスタミン性痒みは、表皮と、そこに侵入する神経線維との相互作用によって惹き起こされることが示唆されていた。また、今世紀になってから、いくつかの研究レポートが、アトピー性皮膚炎患者の表皮で、神経線維が増加することを示唆する、観察結果を報告していた。しかしながら、それらは薄い皮膚切片の顕微鏡観察によるものであり、表皮内神経線維の立体的構造(三次元構造)については、信頼できる報告はなかった。

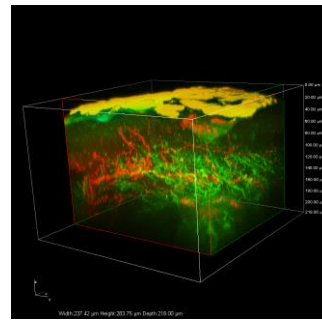


図6:ヒト皮膚内神経線維3次元構造(赤)

そこで私たちは、東北大学医学部皮膚科学教室との共同研究でアトピー性皮膚炎患者苔癬部、紅斑部、および健常者の皮膚を生検し、その中の末梢神経構造を二光子レーザー顕微鏡で観察【図6】し、その結果を数値解析して定量した。その結果、苔癬部では、従来報告されているように、長く伸びた神経線維が観察されたが、その密度は、むしろ健常者のそれより低く、かつ皮膚表面から50 μ m領域の神経線維の数も、苔癬化部より健常者の方が多かった。この結果は、アトピー性皮膚炎患者の痒みの原因が、従来考えられてきた表皮内神経線維密度の上昇ではないことを明確にし、むしろ痒み関連受容体の存在が重要であることを示唆した【原著論文 8】。

また、真皮上層の毛細血管構造を、二光子レーザー顕微鏡で観察した結果、アトピー性皮膚炎患者の紅斑部で、複雑にねじれ「とぐろ」を巻いたような構造が観察された。これまで、炎症性紅斑部で末梢血流が増加することは知られており、それは皮膚切片の観察から、毛細血管の数が増えるためだと考えられていた。しかしこの点についても従来の考え方は誤っており、炎症に伴う紅斑現象については、毛細血管の形状変化が重要な役割を果たしていることが示唆される【原著論文 9】。

3. 16 皮膚バリア機能改善素材の探索(資生堂 傳田グループ+中田聡)

1. ヘキソース

バリア回復を促進する糖:フルクトース、マンノース、および効果が無いグルコース、ガラクトースについて細胞膜モデルとしてのリン脂質膜に対する糖分子動態をMD法によるシミュレーションで解析した。その結果、フルクトースはグルコースに比べ、より多くの位置でリン脂質と水素結合を形成し、リン脂質膜の安定化(細胞膜の安定化)をもたらしていることが示唆された。この結果は資生堂の製品 クレ・ド・ポー・ボーテに応用された。【原著論文 18】

2. ポリオール

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【原著論文 3】。

3. 17 表皮へのストレスが全身生理、情動に及ぼす影響の可能性(株式会社資生堂 傳田グループ)

アトピー性皮膚炎などバリア機能に異常があり、皮膚表面の乾燥を伴う疾患患者ではうつ病の罹患の割合が高い。このメカニズムを検討するため、3次元構築した皮膚モデルを

乾燥環境および湿潤環境下に維持し、培養液に放出されるストレスホルモン:コルチゾールの量を分析した。その結果、乾燥環境下では表皮内コルチゾール合成酵素の発現が高くなり、培養液へのコルチゾール放出量も有意に高くなった。この結果から乾燥性皮膚疾患の場合、皮膚病変部からコルチゾールが放出され、それがうつなど精神性疾患の発生につながる可能性が示唆される。また「信頼ホルモン」として最近注目を浴びているオキシトシンも表皮で合成されており、ATP刺激によるケラチノサイト内カルシウム濃度上昇に伴い、細胞外へ放出されることが確認された。これらの結果は表皮が、これまで脳がその役割を果たしてきた全身生理や情動の調整機構にも関与している可能性を示唆していて、表皮の健康が全身、情動の健康につながることを示している【原著論文 13, 18】。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 31件)

- 1) Y. Kobayashi, Y. Sawabu, H. Kitahata, M. Denda, M. Nagayama, "Mathematical model for calcium-assisted epidermal homeostasis", *Journal of Theoretical Biology* in press, DOI: 10.1016/j.jtbi.2016.02.032.
- 2) K. Takei, S. Denda, M. Nagayama, M. Denda, "Role of STIM1-Orai1 system in intracellular calcium elevation induced by ATP in cultured human keratinocytes", *Exp Dermatol* (2016) in press. DOI: 10.1111/exd.12928
- 3) J. Kumamoto, M. Tsutsumi, M. Goto, M. Nagayama and M. Denda, "Japanese Cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen induces elevation of intracellular calcium in human keratinocytes and impairs epidermal barrier function of human skin ex vivo", *Arch Dermatol Res* 308:49-54, 2016
10.1007/s00403-015-1602-y
- 4) S. Nakata, A. Deguchi, Y. Seki, M. Furuta, K. Fukuhara, S. Nishihara, K. Inoue, N. Kumazawa, S. Mashiko, S. Fujihira, M. Goto, M. Denda, "Characteristic responses of a phospholipid molecular layer to polyols", *Colloid Surfaces B*, 136:594-599, 2015 136:594-9. DOI:10.1016/j.colsurfb.2015.09.035
- 5) Y. Kobayashi, H. Kitahata, and M. Nagayama, "Model for calcium-mediated reduction of structural fluctuations in epidermis", *Physical Review E* 92(2015), 022709, DOI: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.92.022709>.
- 6) J. Kumamoto, H. Kitahata, M. Goto, M. Nagayama and M. Denda, "Effects of medium flow on axon growth with or without nerve growth factor", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 465(1)(2015), 26-29, DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.104.
- 7) Y. Kobayashi, Y. Sawabu, S. Ota and M. Nagayama, "Mathematical model for epidermal homeostasis", *Mathematical Progress in Expressive Image Synthesis II: Proceedings of the Symposium 2014, Mathematics for Industry 18* (H. Ochiai, K. Anjyo Eds.), 119-124(2015), Springer.
- 8) Y. Kobayashi and M. Nagayama, "Mathematical model of epidermal structure", *Applications + Practical Conceptualization + Mathematics = fruitful Innovation: Proceedings of the Forum of Mathematics for Industry 2014, Mathematics for Industry 11*(R.S. Anderssen et al. Eds.), 121-126, Springer.
- 9) M. Tsutsumi, H. Kitahata, M. Fukuda, J. Kumamoto, M. Goto, S. Denda, K. Yamasaki, S. Aiba, M. Nagayama and M. Denda, "Numerical and comparative three-dimensional structural analysis of peripheral nerve fibers in epidermis of atopic dermatitis patients", *British Journal of Dermatology*, *Br J Dermatol*, 174:191-194, 2016 DOI: 10.1111/bjd.13974
- 10) M. Tsutsumi, M. Fukuda, J. Kumamoto, M. Goto, S. Denda, K. Yamasaki, S. Aiba, M. Nagayama and M. Denda, "Abnormal Morphology of Blood Vessels in Erythematous Skin From Atopic Dermatitis Patients", 2015 to appear in *Am. J. Dermatopathol*.
- 11) Y. Kobayashi, Y. Sanno, A. Sakai, Y. Sawabu, M. Tsutsumi, M. Goto, H. Kitahata, S. Nakata, J. Kumamoto, M. Denda, M. Nagayama, "Mathematical modeling of calcium waves induced by mechanical stimulation in keratinocytes" *PLoS ONE* 9(3)(2014), e92650, DOI: 10.1371/journal.pone.0092650.
- 12) M. Denda, S. Denda, M. Tsutsumi, M. Goto, J. Kumamoto, M. Nakatani, K. Takei, H. Kitahata, S. Nakata, Y. Sawabu, Y. Kobayashi, M. Nagayama, "Frontiers in epidermal barrier homeostasis – an approach to mathematical modeling of epidermal calcium dynamics", *Experimental Dermatology*, 23(2014), 79-82, DOI: 10.1111/exd.12302

- 13) M. Denda and M. Tsutsumi, "Possible role of epidermal keratinocytes in the construction of acupuncture meridians", *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 7(2), (2014), 92-94, doi: 10.1016/j.jams.2013.03.002
- 14) K. Takei, S. Denda, J. Kumamoto and M. Denda, "Low environmental humidity induces synthesis and release of cortisol in an epidermal organotypic culture system", *Exp. Dermatol.*, 22(10)(2013), 662-664, DIO: 10.1111/exd.12224
- 15) T. Hirashima, Y. Hosokawa, T. Iino and M. Nagayama, "On Fundamental Cellular Processes for Emergence of Collective Epithelial Movement", *Biology Open*, 2013, DOI: 10.1242/bio.20134523.
- 16) K. Ikeyama, M. Nakatani, J. Kumamoto, M. Denda, "Distinct intracellular calcium responses of individual cultured human keratinocytes to air pressure changes", *Skin Res. Tech.* DOI: 19:346-351, 2013
- 17) J. Kumamoto, M. Goto, S. Denda, M. Nakatani, Y. Takasugi, K. Tsuchiya, Y. Simizu, Y. Takatsuru, M. Denda, "External negative electric potential accelerates exocytosis of lamellar bodies in human skin ex vivo", *Exp. Dermatol.*, 22(2013), 421-413, DIO: 10.1111/exd.12145
- 18) M. Tsutsumi, M. Goto and M. Denda, "Dynamics of intracellular calcium in cultured human keratinocytes after localized cell damage", *Exp. Dermatol.* 22(2013), 367-369
- 19) M. Denda, K. Takei and S. Denda, "How does epidermal pathology interact with mental state? Medical Hypothesis", 80(2013), 194-196.
- 20) M. Tsutsumi, M. Nakatani, J. Kumamoto, S. Denda and M. Denda, "In vitro formation of organized structure between keratinocytes and dorsal-root-ganglion cells", *Exp. Dermatol.*, 21(2012), 886-888.
- 21) S. Nakata, T. Shiota, N. Kumazawa and M. Denda, "Interaction between a monosaccharide and a phospholipid molecular layer", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 405(2012), 14-18
- 22) S. Denda, K. Takei, J. Kumamoto, M. Goto, M. Tsutsumi and M. Denda, "Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[gamma-thio]triphosphate in vitro", *Exp. Dermatol.*, 21(2012), 535-537
- 23) S. Denda, J. Kumamoto, K. Takei, M. Tsutsumi, H. Aoki and M. Denda M, "Ryanodine receptors are expressed in epidermal keratinocytes and associated with keratinocyte differentiation and epidermal permeability barrier homeostasis", *J. Invest. Dermatol.*, 132(2012), 69-75
- 24) E. Kawai, N. Kumazawa, K. Ozawa and M. Denda, "Skin surface electrical potential as an indicator of skin condition: Observation of surfactant-induced dry skin and middle-aged skin", *Exp. Dermatol.*, 20(2011), 757-759
- 25) M. Tsutsumi, J. Kumamoto and M. Denda, "Intracellular calcium response to high temperature is similar in undifferentiated and differentiated cultured human keratinocytes", *Exp. Dermatol.*, 20(2011), 839-840
- 26) M. Denda, "Effects of topical application of aqueous solutions of hexoses on epidermal permeability barrier recovery rate after barrier disruption", *Exp. Dermatol.*, 20(2011), 943-944
- 27) M. Tsutsumi, M. Goto, S. Denda and M. Denda, "Morphological and functional differences in co-culture system of keratinocytes and dorsal root ganglion-derived cells depending on time of seeding", *Exp. Dermatol.*, 20(2011), 464-467
- 28) M. Denda and M. Tsutsumi, "Roles of transient receptor potential proteins (TRPs) in epidermal keratinocytes Transient Receptor Potential Channels", *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 704 (2011), 847-860

- 29) M. Tsutsumi, H. Kitahata, S. Nakata, Y. Sanno, M. Nagayama and M. Denda, "Mathematical analysis of intercellular calcium propagation induced by adenosine triphosphate", *Skin Research and Technology*, 16(2010) 146-150.
- 30) M. Goto, K. Ikeyama, M. Tsutsumi, S. Denda, M. Denda Calcium Ion Propagation in Cultured Keratinocytes and Other Cells in Skin in Response to Hydraulic Pressure Stimulation. *J Cell Physiol* 224 (2010), 229-233
- 31) M. Tsutsumi, S. Denda, K. Ikeyama, M. Goto, M. Denda, Exposure to low temperature induces elevation of intracellular calcium in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 130 (2010), 1945-1948

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

- 1) 傳田光洋,「驚きの皮膚」講談社 2015 年
- 2) 長山雅晴, 小林康明, 熊本淳一, 澤武裕輔, 傳田光洋, 中田聡, 北畑裕之, "表皮構造の数値モデリング", *マス・フォア・インダストリー研究*, 3(2015)17-25.
- 3) 長山雅晴, 小林康明, 澤武裕輔, 久保田実沙貴, 傳田光洋, 北畑裕之, 中田聡, "真皮形状を考慮した皮膚構造の数値モデリング", *計算工学講演会論文集*, 20(2015)
- 4) 小林康明, 北畑裕之, 長山雅晴, "表皮の連続体モデルによる真皮形状と角層形状についての解析", *計算工学講演会論文集*, 20(2015)
- 5) T. Miura, "Modeling lung branching morphogenesis", *Biological Theories*, 2013, DOI:10.1007/s13752-013-0125-z
- 6) 三浦 岳, "Turing vs. Wolpert 反応拡散系によるパターン形成研究の応用の系譜", 「現代思想」11 月臨時増刊号 パターン形成の数値モデルの歴史.
- 7) 傳田光洋 「皮膚感覚と人間のこころ」新潮選書 2013 年.
- 8) 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, "表皮構造の数値モデル", *計算工学講演会論文集*, 18(2013).
- 9) 長山雅晴, 現象の数値モデルをつくろう, *数学セミナー*, 14-19, 2012 年 8 月号.
- 10) 長山雅晴, "現象の数値モデル", *京都大学数理解析研究所講究録*, 1768 (2011) 109-118.
- 11) 長山雅晴, 坂井昭彦, 傳田光洋, 堤も絵, 新妻真紀子, 仲谷正史, 中田聡, 北畑裕之, "表皮細胞間カルシウムイオン波の伝播モデルについて", *京都大学数理解析研究所講究録*, 1748 (2011) 141-155.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議20件、国際会議9件)

1. M. Nagayama (Hokkaido University), Mathematical modeling for the barrier function of the stratum corneum, The 6th Annual Congress of Pan Asian-Pacific Skin Barrier Research Society, Okayama Convention center (Okayama, Japan), December 13th, 2015
2. M. Nagayama (Hokkaido University), Mathematical modeling for the barrier function of the stratum corneum, Second joint workshop of China-Japan-Korea A3 foresight program, Universitas Amoiensis (Xiamen, China), November 27th-28th, 2015
3. Y. Kobayashi (Hokkaido University), Reaction - advection - diffusion model of the epidermis, One-day Workshop on Applied Mathematics, Tamkang University, Taipei (Taiwan), March 5th, 2015
4. 傳田光洋(資生堂), 人間を創る皮膚, 高知大学医学部皮膚科学教室(高知県, 高知市) 2015 年 1 月 9 日
5. 傳田光洋(資生堂), 表皮ケラチノサイトの感覚, 計測自動制御学会システムインテグレ

- ーション部門, 東京ビックサイト(東京都・江東区) 2014 年 12 月 15 日
6. M. Denda (Shiseido), Epidermis as the Third Brain. The 5th Annual Congress of Pan Asian-Pacific Skin Barrier Research Society, Tainan(Taiwan)2014 年 11 月 22 日
 7. Y. Kobayashi (Hokkaido University), Mathematical model for epidermal homeostasis, MATHEMATICAL PROGRESS IN EXPRESSIVE IMAGE SYNTHESIS 2014, Fukuoka(Japan), 12-14 Nov, 2014
 8. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデリング, 「数理医学体験ワークショップ～日仏数学者による秋の学校」, 大阪大学(大阪府・豊中市), 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日
 9. Y. Kobayashi (Hokkaido University), Mathematical modeling for epidermal structure, FMI2014 -Applications + Practical Conceptualization + Mathematics = fruitful Innovation-, Fukuoka(Japan), Oct 27-31, 2014
 10. 傳田光洋(資生堂), 人間を創る皮膚, 国立民族学博物館学術潮流サロン, 国立民族学博物館(大阪府・吹田市), 2014 年 10 月 24 日
 11. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデリング, RIMS 研究集会「新時代の科学技術を牽引する数値解析学」, 京都大学数理解析研究所(京都府・京都市), 2014 年 10 月 8 日～10 月 10 日
 12. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデル, 研究集会「非線形数理解モデルの諸相:連続,離散,超離散,その先」, 九州大学(福岡県・福岡市), 2014 年 8 月 6 日～8 日
 13. 傳田光洋(資生堂), 自己を創る皮膚, 物学研究会, パロマプラザ(東京都・港区), 2014 年 6 月 28 日
 14. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデル, 小研究会「細胞の理論, 増殖, 形, 遊走」九州大学(福岡県・福岡市), 2014 年 2 月 19 日～20 日
 15. 長山雅晴(北海道大学), 表皮バリア機能の恒常性評価について, 合同シンポジウム, JST 東京本部別館(東京都・千代田区), 2014 年 1 月 11 日
 16. 傳田光洋(資生堂), 情報受容, 情報処理システムとしての表皮, 「非線形反応と共同現象」研究会, 北海道大学(北海道・札幌市), 2013 年 12 月 7 日
 17. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデル ～表皮バリア機能の恒常性評価について～, 数理解形態形成セミナー, 名古屋大学医学研究科(愛知県・名古屋市), 11 月 13 日
 18. M. Denda(Shiseido), Sensory system of epidermal keratinocytes, The 4th Annual Congress of Pan Asian Pacific Skin Barrier Research Society, Seoul(Korea), 2013 年 10 月 15 日
 19. 長山雅晴(北海道大学)
皮膚構造の数理解モデル～表皮の恒常性評価について～, 計算工学講演会, 東京大学(東京都・目黒区), 2013 年 6 月 19 日～21 日
 20. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデル, 生命機能研究科研究交流会, 大阪大学(大阪府・豊中市), 2013 年 1 月 10 日
 21. 傳田光洋(資生堂), “情報受容, 情報処理システムとしての表皮”, 生命機能研究科研究交流会, 大阪大学(大阪府・豊中市), 2013 年 1 月 10 日
 22. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデル, 非線形科学コロキウム, 早稲田大学(東京都・新宿区), 2012 年 11 月 23 日
 23. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデル, 解析セミナー, 神戸大学(兵庫県・神戸市), 2012 年 11 月 22 日
 24. T. Miura(Kyoto University), “Modeling lung branching morphogenesis”, 国立台湾大学, Taipei(Taiwan), 2012 年 10 月 8 日
 25. 傳田光洋(資生堂), Sensory system of keratinocytes: association with itch. 国際痒みシンポジウム, ベルサール神保町 (東京・千代田区), 2012 年 10 月 6 日

26. 長山雅晴(北海道大学), 反応拡散系と数理モデル, 広島大学数理分子生命理学専攻 第4回公開シンポジウム『数理生命科学の新展開-階層間で干渉しあう形・動き・機能-』, 広島大学(広島県・東広島市), 2012年9月6日～7日
27. T. Miura(Kyoto University), "Modeling spontaneous pattern formation of in vitro multicellular systems", Dresden Institute of Technology, Dresden(Germany), 2012年9月6日
28. 傳田光洋(資生堂), "Roles of transient receptor potential proteins (TRPs) in epidermal keratinocytes", 日本生理学会年会, 信州大学(長野県・松本市), 2012年3月28日
29. 長山雅晴(金沢大学), 数学を通して皮膚を視るー皮膚の数理モデルを作るー, 金沢大学未来開拓シンポジウム, 大阪ビジネスパーク円形ホール(大阪府・大阪市), 2011年10月1日

② 口頭発表 (国内会議52件、国際会議 5件)

1. 長山雅晴(北海道大学), 皮膚科学に対する数理科学的アプローチ, 非線形現象の数値シミュレーションと解析 2016, 北海道大学(北海道・札幌市), 2016年3月7日～8日
2. 長山雅晴(北海道大学), 真皮形状変形の数理モデルについて, 第4回皮膚の会, 淡路夢舞台国際会議場(兵庫県・淡路市), 2016年3月5日～6日
3. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデリング ～ 病態再現を目指して～, 北大皮膚科特別講演(北海道・札幌市), 2016年2月24日
4. 小林康明(北海道大学), 長距離結合を持つ弱興奮系における振動ダイナミクス, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学(滋賀県・大津市), 12月17日～19日
5. 傳田光洋(資生堂) 表皮恒常性維持機構におけるカルシウムイオンの役割, 日本応用数理学会年会, 金沢大学角間キャンパス(石川県・金沢市), 9月9日～11日
6. 小林康明(北海道大学), 表皮幹細胞ダイナミクスと真皮形状の関係, 日本応用数理学会年会, 金沢大学角間キャンパス(石川県・金沢市), 9月9日～11日
7. Y. Kobayashi (Hokkaido University), Reaction-advection-diffusion model of the epidermis, ICIAM 2015, Beijing (China), August 10th-14th, 2015
8. 長山雅晴(北海道大学), 真皮形状を考慮した表皮構造の数理モデリング, 計算工学講演会, つくば国際会議場(茨城県・つくば市), 6月8日～10日
9. 小林康明(北海道大学), 表皮の連続体モデルによる真皮形状と角層形状についての解析, 計算工学講演会, つくば国際会議場(茨城県・つくば市), 6月8日～10日
10. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデリング ～ 表皮バリア機能の恒常性維持について～, 談話会, 徳島大学(徳島県・徳島市), 5月22日
11. 長山雅晴(北海道大学), 真皮形状を考慮した表皮構造の数理モデリング, 非線形現象の数値シミュレーションと解析 2015, 北海道大学(北海道・札幌市), 2015年3月10日～11日
12. 長山雅晴(北海道大学), 表皮バリア機能の恒常性について, 第3回 皮膚の会, 関西セミナーハウス(京都府・京都市), 2015年3月7日～8日
13. 長山雅晴(北海道大学), Proneural Wave の数理モデリング, 研究集会「クロスボーダーシンポジウム」, 北海道大学(北海道・札幌市), 2015年1月17日～18日
14. 久保実沙貴(北海道大学), 真皮形状を考慮した表皮構造の数理モデル, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学(滋賀県・大津市), 2014年12月18日～20日
15. 小林康明(北海道大学), 表皮の連続体モデルによる真皮形状と角層形状についての解析, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学(滋賀県・大津市), 2014年12月18日～20日
16. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデリング ～バリア機能の恒常性評価

- ～, 岐阜数理科学セミナー, 岐阜大学(岐阜県・岐阜市), 2014 年 11 月 28 日
17. 長山雅晴(北海道大学), 数理モデリングによる表皮バリア機能の恒常性評価について, 日本応用数理学会, 政策研究大学院大学(東京都・港区), 2014 年 9 月 3 日～9 月 5 日
 18. 南佳晃(北海道大学), ショウジョウバエ視覚神経発生における Proneural Wave の数理モデリング
 19. 太田智史(北海道大学), 表皮構造の数理モデル, 応用数理研究会, 加太国民休暇村(和歌山県・加太市), 2014 年 8 月 20 日～22 日
 20. 久保実沙貴(北海道大学), 真皮形状を考慮した表皮構造の数理モデル, 応用数理研究会, 加太国民休暇村(和歌山県・加太市), 2014 年 8 月 20 日～22 日
 21. 小林康明(北海道大学), 真皮形状が表皮構造に与える影響の数理解析, 応用数理研究会, 加太国民休暇村(和歌山県・加太市), 2014 年 8 月 20 日～22 日
 22. 小林康明(北海道大学), 表皮構造の数理モデル, 北大 MMC & 旭川医大 L & M 合同セミナー, 旭川医科大学(北海道・旭川市), 2014 年 7 月 16 日～7 月 17 日
 23. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデル, 応用数学連携フォーラム, 東北大学(宮城県・仙台市), 2014 年 6 月 16 日
 24. 樋口亮(金沢大学), 細胞核運動モデルによる大脳皮質原基 INM メカニズム解析, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学(滋賀県・大津市), 2013 年 12 月 19 日～21 日
 25. 澤武裕輔(北海道大学), 表皮構造モデルを用いたバリア機能の恒常性評価について, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学(滋賀県・大津市), 2013 年 12 月 19 日～21 日
 26. 飯野桃子(金沢大学), 表皮内末梢神経におけるシグナル伝播の数理モデル, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学(滋賀県・大津市), 2013 年 12 月 19 日～21 日
 27. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の恒常性評価について, 日本応用数理学会, アクロス福岡(福岡県・福岡市), 2013 年 9 月 9 日～11 日
 28. 樋口亮(金沢大学), 細胞核運動モデルによる大脳皮質原基 INM メカニズム解析, 応用数理研究会, かんぼの宿 山代(石川県・加賀市), 2013 年 8 月 20 日
 29. 飯野桃子(金沢大学), 末梢神経伸張の数理モデル, 応用数理研究会, かんぼの宿 山代(石川県・加賀市), 2013 年 8 月 21 日
 30. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデルと表皮の恒常性評価について, L & M セミナー, 旭川医科大学(北海道・旭川市), 2013 年 4 月 19 日
 31. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデルと表皮の恒常性評価について, 研究集会「非線形現象の数値シミュレーションと解析 2013」, 北海道大学(北海道・札幌市), 2013 年 3 月 8 日
 32. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデルと表皮の恒常性評価について, 徳島数学談話会, 徳島大学(徳島県・徳島市), 2013 年 2 月 21 日
 33. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデルと表皮の恒常性評価について, 北陸応用数理研究会 2013, 金沢大学サテライトプラザ(石川県・金沢市), 2013 年 2 月 14 日
 34. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデル, 数理解析セミナー, 大阪大学(大阪府・豊中市), 2013 年 1 月 23 日
 35. 樋口亮(金沢大学), 細胞核運動モデルによる大脳皮質原基 INM メカニズム解析, 数理モデリング研究会, 北海道大学電子科学研究所, 2013 年 8 月 27 日
 36. 長山雅晴(北海道大学), 皮膚構造の数理モデル～表皮の恒常性評価について～, 計算工学講演会, 東京大学, 2013 年 6 月 19 日～21 日
 37. 古田美由紀(広島大学), 柳澤実穂, 傳田光洋, 中田聡, “リン脂質膜で覆われた油中水滴の単糖に対する応答”, 日本化学会第 93 回春季年会, 立命館大学,

2013 年 3 月 24 日

38. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデルと表皮の恒常性評価について, 徳島数学談話会, 徳島大学, 2013 年 2 月 21 日
39. 長山雅晴(北海道大学), 表皮構造の数理モデルと表皮の恒常性評価について, 北陸応用数理研究会 2013, 金沢大学サテライトプラザ, 2013 年 2 月 14 日
40. 澤武裕輔(金沢大学), 皮膚形成の数理モデルにおける表皮構造の安定性評価, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学, 2012 年 12 月 20 日~22 日
41. T. Hirashima (Kyoto University), Larger Intercellular Adhesion Strength Generates More Coherent and Directional Multicellular Movement - Measurement and Simulation, 第50回日本生物物理学会 年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2012 年 9 月 23 日
42. Y. Sawabu (Kanazawa University), Modeling wave propagation dynamics in MDCK wound healing assay, 第50回日本生物物理学会 年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2012 年 9 月 23 日
43. 澤武裕輔(金沢大学), 「創傷治癒実験時における MDCK 細胞運動の数理モデル」, 日本応用数理学会 2012 年度年会, 稚内全日空ホテル, 2012 年 8 月 29 日
44. 澤武裕輔(金沢大学), 創傷治癒実験時における MDCK 細胞運動の数理モデル, 応用数理研究会, ニューサンピア敦賀(福井), 2012 年 8 月 21 日~23 日
45. 樋口亮(金沢大学), 皮膚再生数理モデルにおける表皮細胞の可視化, 応用数理研究会, ニューサンピア敦賀(福井), 2012 年 8 月 21 日~23 日
46. 若井健(金沢大学), 異方性を考慮した表皮細胞成長モデル, 応用数理研究会, ニューサンピア敦賀(福井), 2012 年 8 月 21 日~23 日
47. 長山様晴(北海道大学), 皮膚構造の数理モデル, 数理生命セミナー, 北海道大学, 2012 年 6 月 27 日
48. Y.Sawabu (Kanazawa University), Modeling wave propagation dynamics in MDCK wound healing assay, Joint Meeting of JSDB 45th & JSCB 64th, 神戸コンベンションセンター, 2012 年 5 月 28 日
49. T.Hirashima (Kyoto University), Higher Ca^{2+} Concentration Triggers More Coherent and Directional Movement of Collective Skin Cell, Joint Meeting of JSDB 45th & JSCB 64th, Kobe International Conference Center, Kobe, 2012 年 5 月 28 日
50. 長山様晴(北海道大学), 数理モデルを通して皮膚を視る, 東京大学, 合原研セミナー, 2012 年 2 月 23 日
51. 長山雅晴(金沢大学), 数理モデルを通して皮膚を視る, 山形大学理学部講演会, 2011 年 11 月 28 日
52. 澤武裕輔(金沢大学), 基底細胞の運動モデルから迫る創傷治癒の数理モデル, 応用数理研究会, かんぽの宿(福井), 2011 年 8 月 24 日~26 日
53. 長山雅晴(金沢大学), 角層形成の数理モデル, 京都駅前セミナー, キャンパスプラザ京都, 2011 年 5 月 13 日
54. 長山雅晴(金沢大学), 角層形成の数理モデル, 非線形現象の数値シミュレーションと解析 2011, 北海道大学, 2011 年 3 月 15 日
55. 長山雅晴(金沢大学), 現象を理解するための数理モデル~数学で皮膚モデルをつくろう~, さきがけ数学キャラバン「拡がりゆく数学 in 山形」, 山形大学, 2011 年 2 月 20 日
56. 長山雅晴(金沢大学), “角層形成の数理モデル”, 金沢大学ガン研究所, 金沢大学, 2011 年 2 月 3 日
57. 坂井昭彦(金沢大学), “角層再生の数理モデル”, 応用数学合同研究集会, 龍谷大学, 2010 年 12 月 17 日

③ ポスター発表 (国内会議13件、国際会議16件)

1. Y. Kobayashi(Hokkaido University), Calcium-mediated reduction of structural fluctuation in epidermis, The 16th RIES-Hokudai International Symposium "Jyutsu" (Poster Presentation), CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom Sapporo (Sapporo, Japan), November 10th-11th, 2015
2. 小林康明(北海道大学), 有限領域伝播の興奮系における持続的ダイナミクスの発生, 物理学会年会, 関西大学(大阪府・吹田市), 9月16日～19日
3. S. Denda (Shiseido), Orai3 expression is related to the delay of recovery process from hydraulic stress-induced intracellular calcium elevation in keratinocytes from aged subjects. Annual meeting of the Society of Investigative Dermatology, Atlanta, May 6th, 2015
4. Y. Sawabu (Hokkaido University), Modeling wave propagation dynamics in MDCK wound healing assay, The 15th RIES-Hokudai International Symposium " Hibiki", CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom Sapporo, Japan, December 16-17, 2014
5. Y. Kobayashi (Hokkaido University), Mathematical model of the epidermal axon growth, Neuroscience 2014, Washington D.C., U.S.A., November 15-19, 2014
6. J. Kumamoto (Hokkaido University) , The recovery process of intracellular calcium after hydraulic stress delayed with aging and ORAI3 knock-down accelerated the process. Neuroscience 2014, Washington D.C., U.S.A., November 15-19, 2014
7. 久保実沙貴(北海道大学), 数理モデリングによる表皮バリア機能の恒常性評価について, 日本応用数理学会, 政策研究大学院大学(東京都・港区), 2014年9月3日～9月5日
8. Y. Kobayashi (Hokkaido University), Mathematical model of the skin barrier function, The 14th RIES-Hokudai International Symposium " Mou", CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom Sapporo, Japan, December 11-12, 2013
9. M. Iino (Kanazawa University), Mathematical model of the axon growth, The 14th RIES-Hokudai International Symposium " Mou", CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom Sapporo, Japan, December 11-12, 2013
10. Y. Sawabu (Hokkaido University), Cell-cell interaction during collective cell migration of MDCK wound healing, The 14th RIES-Hokudai International Symposium " Mou", CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom Sapporo, Japan, December 11-12, 2013
11. 小林康明(北海道大学), Mathematical modeling of epidermal homeostasis, 第23回「非線形反応と協同現象」研究会, 北海道大学(北海道・札幌市), 2013年12月7日
12. 飯野桃子(金沢大学), 末梢神経伸長の数理モデル, 第23回「非線形反応と協同現象」研究会, 北海道大学(北海道・札幌市), 2013年12月7日
13. 樋口亮(金沢大学), 皮膚構造数理モデルにおける表皮組織の可視化シミュレーション, 第23回「非線形反応と協同現象」研究会, 北海道大学(北海道・札幌市), 2013年12月7日
14. 澤武裕輔(北海道大学), 創傷治癒実験時に見られる MDCK 細胞の集団運動について, 第23回「非線形反応と協同現象」研究会, 北海道大学(北海道・札幌市), 2013年12月7日
15. 飯野桃子(金沢大学), 末梢神経伸長の数理モデル, 日本応用数理学会, アクロス福岡(福岡県・福岡市), 2013年9月10日
16. 樋口 亮表皮構造数理モデルにおける表皮組織の可視化シミュレーション, 日本

- 応用数理学会, アクロス福岡(福岡県・福岡市), 2013 年 9 月 10 日
17. Y.Kobayashi (Hokkaido University), Mathematical modeling of epidermal homeostasis, Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics, Meiji University, September 5-8, 2013
 18. M.Denda (Shiseido), External negative electric potential accelerates exocytosis of lamellar bodies in human skin ex vivo, International Investigative Dermatology, Edinburgh International Conference Center, Edinburgh, 2013 年 5 月 11 日
 19. M.Denda (Shiseido), Low environmental humidity induces synthesis and release of cortisol from epidermal organotypic culture system", International Investigative Dermatology, Edinburgh International Conference Center, Edinburgh, UK, May 9, 2013
 20. S. Denda (Shiseido) Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with ATP in vitro. Annual Meeting, The American society for cell biology. San Francisco, U.S.A., December 15, 2012
 21. Y.Sawabu (Kanazawa University), Mathematical model and the stability measure for epidermal structures, The 13th RIES-Hokudai International Symposium, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Japan, December 13, 2012
 22. 長山様晴(北海道大学), 表皮構造の数理解モデルとその恒常性評価, 第4回領域シンポジウム「越境する数学」, 東京大学, 2012 年 11 月 27 日
 23. J. Kumamoto (Shiseido), Co-culture system of keratinocytes and dorsal-root-ganglion-derived cells for screening neurotrophic factors involved in guidance of neuronal axon growth, Neuroscinece 2012 (北米神経科学会), New Orleans, U.S.A., October 13, 2012
 24. T. Hirashima (Kyoto University), Collective Cell Movement of Skin Cells -Measurements and Simulation, Asia - Pacific Developmental Biology Conference 2012. XP34 Taipei, Taiwan, October 6, 2012
 25. T. Hirashima (Kyoto University), Strong Intercellular Adhesion Is Sufficient for Generating Coherent and Directional Movement of Skin Cells - Measurement and Simulation, EMBO Conference Series- Morphogenesis and Dynamics of Multicellular Systems. 84 Heidelberg, Germany, September 8, 2012
 26. 澤武裕輔(金沢大学), 創傷治癒実験時におけるMDCK細胞運動の数理解モデル, 日本応用数理学会, 稚内全日空ホテル, 2012 年 8 月 29 日～31 日
 27. 澤武裕輔(金沢大学), 基底細胞の運動モデルから迫る創傷治癒の数理解モデル, 日本応用数理学会, 同志社大学, 2011 年 9 月 15 日
 28. 長山雅晴(金沢大学), 角層形成の数理解モデル, 第2回領域シンポジウム「越境する数学」, アキバホール, 2011 年 9 月 7 日
 29. 澤武裕輔(金沢大学), 基底細胞の運動モデルから迫る創傷治癒の数理解モデル, 第2回領域シンポジウム「越境する数学」, アキバホール, 2011 年 9 月 7 日

(4)知財出願

① 国内出願 (4件)

- 1) Orai3遺伝子発現抑制剤又はORAI3タンパク質の機能抑制剤を含む細胞賦活剤
特願 2014-161773 平成 26 年 8 月 7 日 傳田澄美子
- 2) 皮膚刺激評価用 in vitro 皮膚モデル組成物及びそれを用いた評価方法 特願
158013-2011 平成23年7月19日 傳田光洋, 篠田(堤)も絵, 傳田澄美子, 仲谷正
史
- 3) 末梢神経細胞とケラチノサイトの共培養系及びその使用方法 特願 288732-2011平
成23年12月18日 仲谷正史, 傳田澄美子, 傳田光洋, 熊本淳一
- 4) 皮膚バリア機能回復促進装置 特願055968-2011 平成23年3月14日 傳田光
洋, 熊沢紀之

② 海外出願 (0件)

なし

③ その他の知的財産権

なし

(5)受賞・報道等

①受賞

2016 年 2 月:北海道大学研究総長賞 奨励賞受賞(長山雅晴)

②マスコミ(新聞・TV等)報道

2016 年 1 月 20 日:スギ花粉が皮膚バリア機能に与える影響について資生堂汐留オフィ
スにおいて技術広報を行った。

プレス発表後の報道

2016 年 1 月 20 日 WEB「マイナビ」

2016 年 1 月 21 日 日経産業新聞, 化学工業日報, 日刊工業新聞, WEB「FNN ニュ
ース」

2016 年 1 月 22 日 毎日新聞(日本語), フジテレビ「めざましテレビアクト」(毎日新聞記
事の紹介で数十秒), テレビ朝日「グッド! モーニング」(毎日新聞記事の紹介で数十
秒), TBS「あさチャン!」(毎日新聞記事の紹介で数十秒)

2016 年 1 月 23 日 時事通信(日本語・英語)、Yahoo!ニュースに転載, 毎日新聞(英語)

2016 年 1 月 24 日 東京新聞

2016 年 1 月 25 日 The Japan Times(英語、時事通信の転載)

2016 年 2 月 1 日 フジテレビ「みんなのニュース」(記者発表の様子が数分にわたり放
映)

2015 年:北海道新聞夕刊, 山陽新聞, 四國新聞, 静岡新聞, 岐阜新聞(長山雅晴, 傳
田光洋)

2012 年 03 月 21 日:NHK ニュース「おはよう日本」(長山雅晴, 傳田光洋)

2012 年 02 月 10 日:NHK 福岡放送局「特報フロンティア」(長山雅晴, 傳田光洋)

③その他

なし

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- セミナー, JST数学塾で、研究者に対し本研究で開発した数理モデリング技法や数値分岐解析技法などを紹介・指導を行っている。

②社会還元的な展開活動

- CRESTでの研究成果を出張講義, 数学キャラバンで高校生・一般に説明し, 研究活動の広報をおこなっている。
- 本研究成果をインターネット(URL: <http://mmc01.es.hokudai.ac.jp/CREST/>)で公開し, 一般に情報提供している。

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
H23 年 3 月 10 日～ 11 日	数理生物研究会	金 沢 大 学 サ テ ラ イ ト プラザ	1 6 名	細胞運動や細胞周期，概日リズムに関する数理モデリングの研究会を開催した．
H23 年 8 月 11 日	ひらめき☆ときめきサイエンス	金 沢 大 学 理 工 研 究 域 数物科学系	4 名	長山が主催，長山は高校生に対して数理モデリングの講義を行った．中田聡教授は化学反応実験の実習指導を行った．
H25 年 1 月 17 日～ 22 日	CREST ミーティング	北 海 道 大 学 電 子 科 学 研 究 所	6 名	末梢神経伸張数理モデルの構築と実験からの評価について打ち合わせ
H25 年 8 月 3 日	ひらめき☆ときめきサイエンス	広 島 大 学 理 学 研 究 科	1 2 名	中田聡教授が主催，長山は高校生に対して数理モデリングの講義を行った．中田聡教授，北畑裕之准教授は化学反応実験の実習を行った．
H25 年 8 月 26 日～ 28 日	数理モデリング研究会	北 海 道 大 学 電 子 科 学 研 究 所	1 9 名	非線形現象の実験解析とその数理モデリングについて研究会を開催した．
H25 年 10 月 9 日	出張講義	立 命 館 慶 翔 高 校	30 人	数理モデリングについて高校生に講義を行った．
H25 年 11 月 7 日	出張講義	日 本 大 学 附 属 高 等 学 校	40 人	数理モデリングについて高校生に講義を行った．
H26 年 8 月 9 日	数学キャラバン「拡がりゆく数学」 in 北海道	北海道大学	80 名	高校生・一般向けに数学が社会の中にどのように生かされているかについて一般公開を主催した．
H26 年 9 月 12 日	幌啓成高等学校 SSH 事業	北海道大学	6 名	BZ 反応，自走粒子の実験を行い，その数理モデリングについて講義を行った．
H26 年 11 月 24 日	公開講座：広がる数学	岡山大学	90 名	社会の中で数学どのように使われているのかを漸化式を使った数理モデリングによって解説した
H26 年 11 月 27 日	出張講義	日 本 大 学 附 属 高 等 学 校	40 人	社会の中で使われている数理モデリングについて漸化式を使い，高校生に講義を行った．
H26 年 11 月 29 日	数学キャラバン 拡がりゆく数学	水 戸 第 二 高 校	100 名	社会の中で数学どのように使われているのかを漸化式を使った数理モデリングによって解説した

H27 年 1 月 21 日	出張講義	岩 見 沢 東 高 等学会	30 名	社会の中で使われている数理モデリングについて漸化式を使い，高校生に講義を行った。
H27 年 9 月 25 日～ 26 日	Mini-workshop on Collaborative study with mathematics and biology for dermatology を開催	北海道大学	10 名	角層バリア機能の著名な研究者 2 名を招聘して，北海道大学で角層バリア機能に対する国際的な研究動向を知るとともに我々の数理モデリングが、バリア研究者にどれほどのインパクトがあるか議論を行った。
H27 年 12 月 2 日	出張講義	札 幌 西 高 等 学校	26 名	社会の中で使われている数理モデリングについて漸化式を使い，高校生に講義を行った。
H28 年 2 月 22 日～ 23 日	チーム内ミーティング	北海道大学	5 名	実験グループの全体のまとめと数理モデリングとの関連について研究打ち合わせをおこなった。

§ 6 最後に

当初に目標としていた皮膚疾患機構の解明までは届かなかったが、皮膚疾患機構を表す基礎モデルが完成しているので、皮膚シミュレータの制作と共に今後の発展につながると考えている。非ヒスタミン性痒みの発生機構については、神経繊維密度によるものでないという否定的な結果を得たが、これは全く新しい知見であり、「痒み」に関する数理科学と生理学の共同研究を続けていけば、何らかの答えに繋がると考えている。当初は予定していなかったが、真皮形状を変化させたときに現れる表皮構造の変化は、老化現象に対する数理科学的アプローチを可能にした点や実験による良質な人工皮膚構築の可能性を示せた点で予想以上の結果を得たと考えている。二光子顕微鏡を購入したおかげで、アトピー性皮膚炎患者の病態を詳しく調べることができたことは、今後の研究の展開に繋がった。また、真皮と表皮細胞の相互作用モデルでは、幹細胞の位置が真皮乳頭層の位置を決定するような計算結果が出ており、これまでの生検観察の結果で示されていた幹細胞の位置が何故決まるのか解明できる可能性が出てきており、これからの研究の進展が大いに見込まれる。

研究費では後半の2年間で傳田グループの人手不足を解消する予算を増額して頂いた。当初の研究計画にはない雇用であり、チーム運営では、予算に関して適切に運営できなかった。しかし、それ以外では概ね予定通りであった。

