

明日への
トビラVol.
5数学で皮膚機能の
謎に迫る

細胞運動をシミュレーションし、未解明の症状や原因を予測する

皮膚は生き物にとって大切な「服」である。全身の表面を覆い、体内の水分を保持し、細菌などの侵入を防ぐ「バリア機能」と呼ばれる大切な役割を持つ。だが、皮膚の最も大事なバリア機能がどのようなメカニズムで維持されているのかは、よくわかっていない。こうした皮膚の謎を解明するため、世界でも珍しい数学と生理学を融合した皮膚科学の新たな研究が進められている。



謎に満ちた表皮細胞

皮膚のバリア機能は、破壊されても約48時間で90%以上が回復するという早期回復機能を持っている。だが、その機構はまだ解明されておらず、アトピー性皮膚炎など多くの皮膚疾患でバリア機能の低下がみられるが、そのメカニズムもよくわかっていない。近年、バリア機能だけを担うと思われていた表皮細胞には、温度や圧力、光などを受容するたんぱく質があることがわかり、表皮が皮膚感覚の最前線であることが示されたが、理解には程遠く、謎は深まるばかりだ。そこで、表皮細胞のメカニズムを数式を使って解明しようとしているのが、資生堂リサーチセンターの傳田光洋主幹研究員と、北海道大学電子科学研究所の長山雅晴教授だ。

数学との出会いが導く
まったく新しい研究

2人の出会いは、10年ほど前にさかのぼる。当時傳田さんは、皮膚の老化を解明するため角層（表皮で一番外側の層）の直下にあるカルシウム

イオンに注目していた。例えば、健康な表皮では、角層下に高濃度で分布しているが、皮膚疾患や老化では、その分布に異常がみられる。また、角層が破壊されるとカルシウムイオンは拡散するが、バリア機能が回復すると再び集まってくるのだ。

「皮膚のバリア機能の維持とカルシウムイオンの分布が深く関係していることは、実験からわかっていました。しかし、なぜ角層の下にカルシウムイオンがあり、このような動きをするのか不思議で、それを説明する方法を求めていました」。

そんなとき、傳田さんの頭に浮かんだのが数学的方法だった。「すでに、脳科学の分野では数理モデルを使った解析が行われ、実際の脳内現象を表すことに成功していました。皮膚においても1つ1つの細胞と細胞の相互作用を数式化することで、謎とされる現象を解き明かせるのではないかと考えたのです」。そこで、知り合いの応用数学者に相談したところ、研究会で数理モデルを自在に繰る長山さんに会った。「この人なら一緒にやれる!」と直感した。

長山さんは、当時、材料の燃焼反応や界面活性剤粒子の運動などの数理モデルをつくっていた。化学系のモデル化はあったが、生命系での取り組みはなかった。まして、皮膚に数学を応用した例など聞いたこともなかった。

「最初に角層下のカルシウム分布のモデル化の相談を受けたとき、カルシウム濃度変化（カルシウム波）の数式がすでにあったので、これを改良して式を書いてみました。し

かし見事に失敗しました」と長山さんは振り返る。「皮膚は、非常に面白いテーマだと思いました。角層下のカルシウムイオンの存在が明らかになっていても、その原因や振る舞いについてはわかっていない、この皮膚機構を再現するモデルづくりに興味を持ちました」。

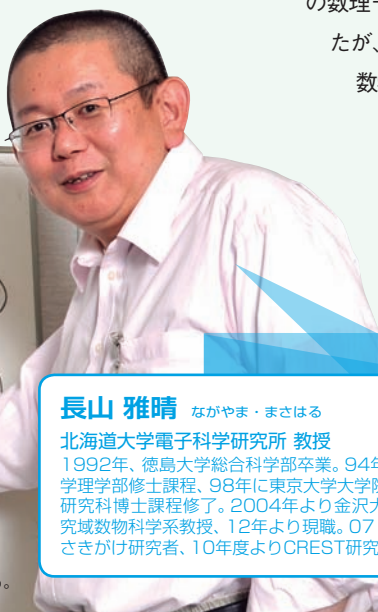
$$\frac{\partial A}{\partial t} = d_A \Delta A - k_A A + \sum_{j \in A_j} I(x, x_j)$$

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j \in A_i} d_j (P_j - P_i) - k_P P_i + H(A(x_i))$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \sum_{j \in N} d_{ij} (C_j - C_i) + F_C(P_i, C_i, R_i)$$

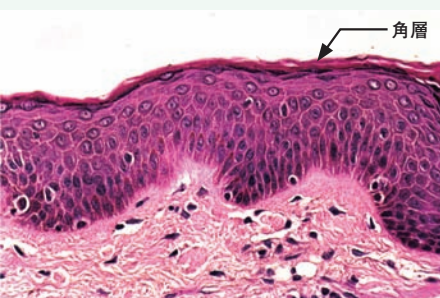
$$\frac{dR_i}{dt} = \frac{1}{\tau} F_R(C_i, R_i)$$

※写真の数式は、表皮細胞間のカルシウムイオン伝播現象を表している。

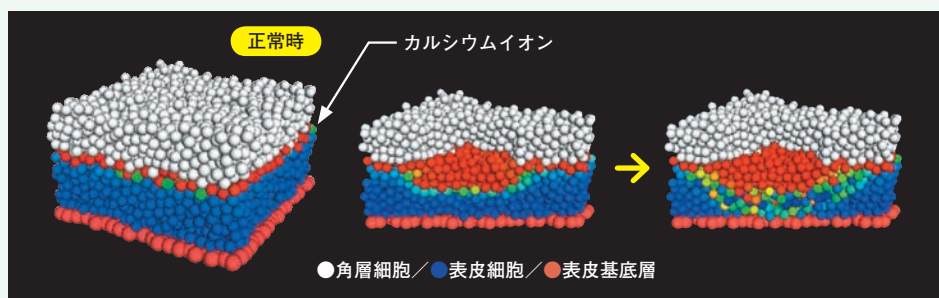
長山 雅晴 ながやま・まさはる

北海道大学電子科学研究所 教授

1992年、徳島大学総合科学部卒業。94年に広島大学理学部修士課程、98年に東京大学大学院数理学研究科博士課程修了。2004年より金沢大学理工研究域数物科学系教授、12年より現職。07～10年度さきがけ研究者、10年度よりCREST研究代表者。



表皮の断面画像



コンピューターシミュレーションで再現された表皮。中央と右は、角層を破壊したときに、カルシウムイオンが表皮細胞間を伝播する様子を表している。暖色ほどカルシウムイオンの濃度が高い。

こうして長山さんは数理モデルの構築を、傳田さんは生理学実験を担当し、2007年に共同研究をスタートさせた。



コンピューターシミュレーションで細胞の動きを可視化する

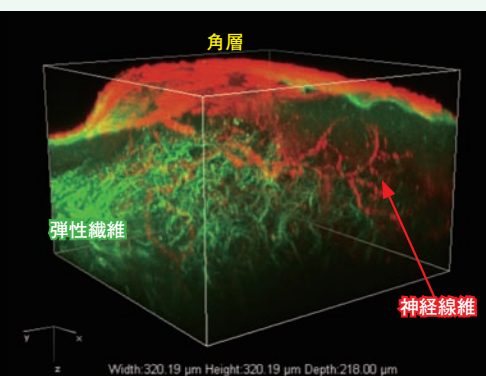
普通の顕微鏡では、皮膚は断面でしか観察できず、神経が伸びていく様子も点と点でしか見ることができない。しかし、二光子レーザー顕微鏡の観察結果をコンピューター上に置き換えれば、3次元で神経線維の再現が可能で、どこが破損したら何が起こるのかといった現象の裏付けができるようになる。また、遺伝子解析では、何百という種類の遺伝子変化が出てくるが、シミュレーションで本物に近い皮膚をつくることができれば、何百通りの皮膚細胞を作製しなくてもキーボード操作1つで遺伝子を増やしたり、減らしたりして鍵となる遺伝子を導き出すことができる。

「老化予防や皮膚疾患の治療のためには、原因の遺伝子を見つけ、そのメカニズムを解明することが必要ですが、これまでのマウスを使った手法では遺伝子の特定に膨大な時間がかかります。シミュレーションの良いところは、原因と結果をきっちり分けて因果関係を明確にできることです。数理モデルで検証できたものから実験していけば、コストも手間も減らせます」と傳田さん。

長山さんは、実験で得た条件を組み合わせ、本当に現象が起きるのかを検証しながら、数理モデルを開発していく。

「表皮細胞の実験は数理モデルと相性がよいのですが、それでも原因と結果の関係をしっかりと再現できるモデルを1つ作るまでには100を超える数式が消えるという具合に、何度も書き換えてきました」とモデルづくりの難しさを話す。現在は、バリア機能のほか

に皮膚の感覚機構のモデル構築も進めているという。



世界で初めて可視化に成功した皮膚内の神経線維。(3次元立体画像)

二光子レーザー顕微鏡(左)は、長波長レーザーを用いて組織の深部まで観察することが可能。



傳田 光洋 だんだ・みつひろ
株式会社資生堂リサーチセンター 主幹研究員

1983年、京都大学工学部工業化学科卒業。85年、同大学院工学研究科分子工学専攻修士課程修了。94年に工学博士(京都大学)。カリフォルニア大学サンフランシスコ校皮膚科学教室研究員を経て、2009年より現職。10年度よりCREST共同研究者。著書に『第三の脳』、『皮膚感覚と人間のこころ』などがある。

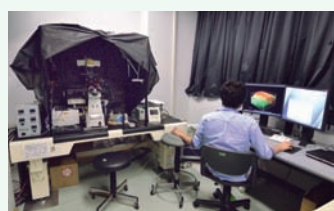


数理モデルが、生理学に新たなブレイクスルーを生む

試行錯誤を繰り返しながら磨き上げてきた数式を使い、現在では表皮組織の中にカルシウムイオンがどのように分布するのか、さらには角層の破壊から回復までの変化の様子がシミュレーションによって再現できるまでになった。「皮膚の老化現象の原因を明らかにしてその防止に役立てたいです。多くの人々を悩ませているアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の仕組みを解明し、治療法の提案などにも貢献したいですね」と長山さん。

傳田さんは「シミュレーションの最大の価値は、単に現象を再現することだけでなく、まだ見えていない現象や原因などを予測し、誰も気付かなかったことを発見できるという点です」と言う。さらに、「シミュレーション結果は、実験者側に、新たな可能性を探るための有益な助言を与えてくれます。それによって、大きなブレイクスルーが生まれるかもしれません」と期待を込める。

これまでと次元の異なる、数学という強力な武器を駆使することによって、皮膚研究は大きく前進しようとしている。



研究室で培養実験を行う傳田さん。