

数理が紡ぐ新しい科学研究
連携ワークショップ
第1回 「生命医科学と数理科学」
@北海道大学
2019年8月19日～20日

皮膚の数理科学を目指して

長山雅晴

北海道大学 電子科学研究所
附属社会創造数学研究センター

共同研究者

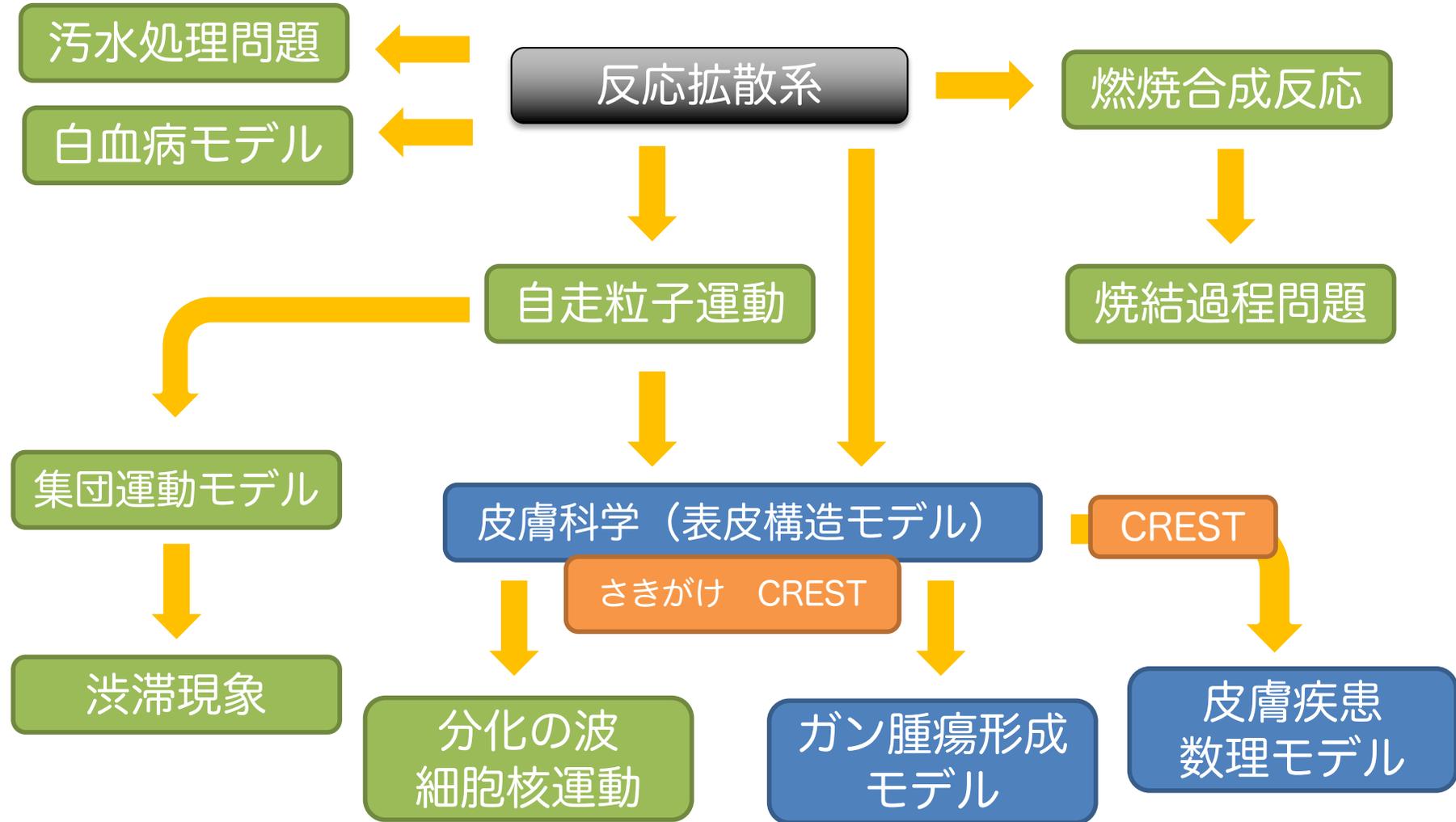
小林康明, 大野航太, 安ヶ平祐介, 夏賀健 (皮膚科医)
(北海道大学)

後藤田剛 (名古屋大学), 上坂正晃 (東京大学)
傳田光洋, 熊本淳一, 一本嶋佐理, 堤も絵 (資生堂)
中田聡 (広島大学), 北畑裕之 (千葉大学)



CREST

私の現象の数理モデリング



研究概要

自然科学・人間社会における諸問題の解決

反応拡散系

自走粒子運動

燃焼合成

焼結過程

分化の波

細胞核運動

慢性白血病

ガン腫瘍の
形成問題

皮膚疾患への
応用

渋滞現象

汚水処理問題

理学

工学

生命科学

医学

社会・環境
科学

数理モデリング（諸分野と数学を繋ぐ接着剤）

数学・数理学

研究背景

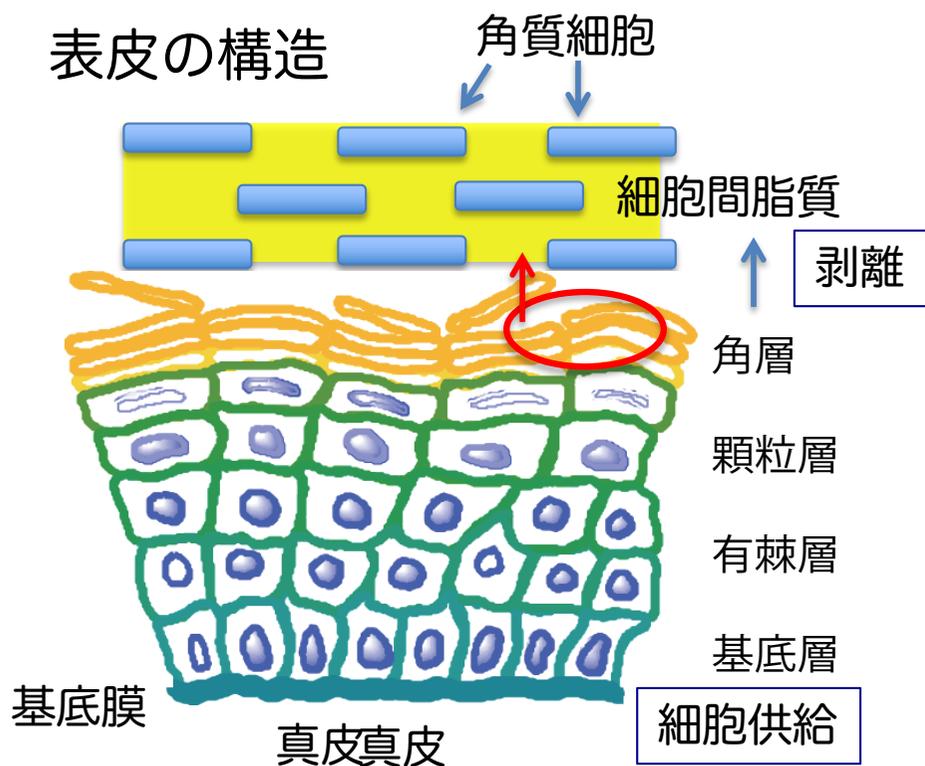
皮膚は人体の表面を覆っている身近で重要な組織

皮膚の持つ重要な機能：バリア機能

体内の保水機能，体外から細菌等の異物侵入防衛

角層バリア機能＝角層の恒常性維持＋細胞間脂質の恒常性維持

タイトジャンクションバリア機能＝顆粒層でのTJの恒常性維持



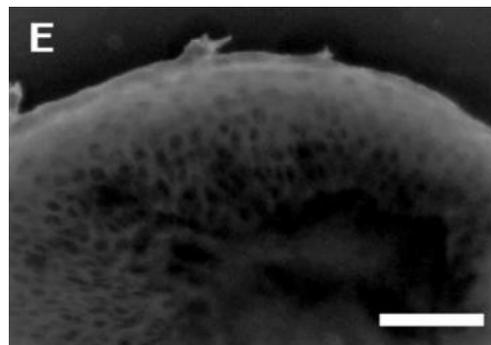
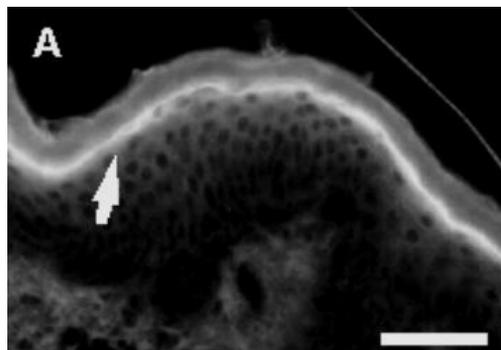
角層バリア機能の低下および非ヒスタミン性の痒みを生じる：
アトピー性皮膚炎，乾癬，老人性乾皮症，高齢者皮膚
→ 人のQOL低下（社会的問題）

数理科学的視点では…

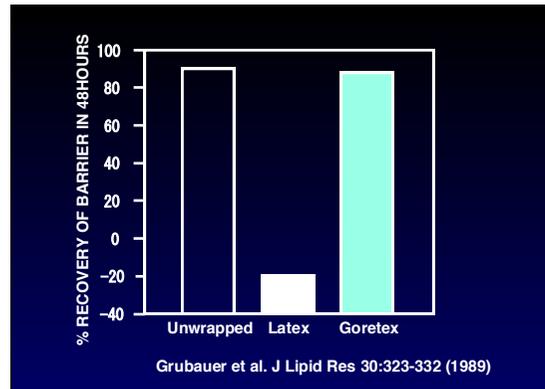
- 細胞が底面（基底層）から供給され表面（角層）で剥離する**散逸構造**
- 反応拡散系** (Ca^{2+} 興奮等)で記述されるダイナミクスを持っている

実験：Ca²⁺局在化現象とCa²⁺ダイナミクス

- 角層直下のCa²⁺局在と角層破壊実験による消失（傳田光洋）

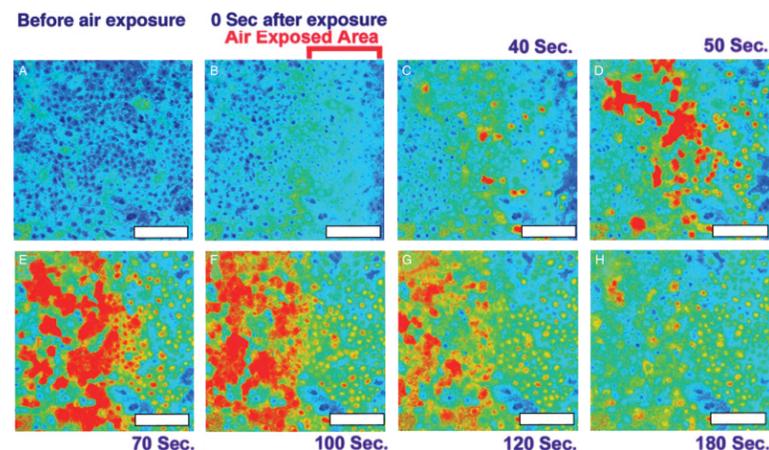


- 空気暴露実験



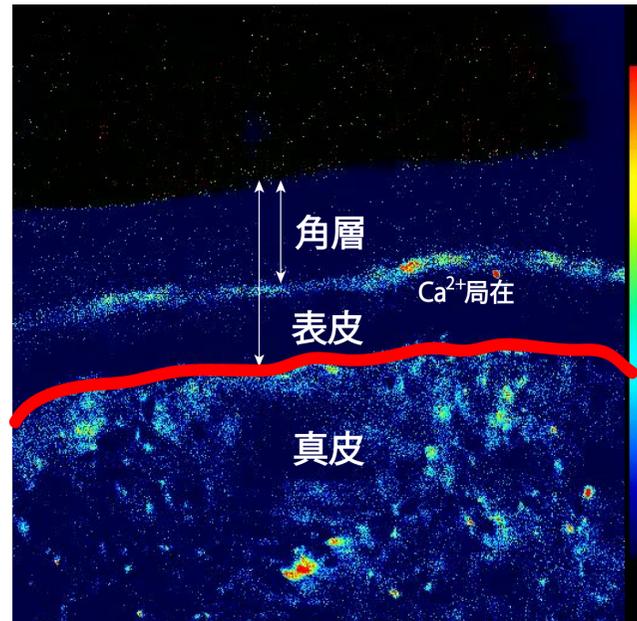
角層の異常とCa²⁺局在の関連
空気暴露と角層回復
空気暴露とCa²⁺伝播

- In vitro表皮細胞の空気暴露におけるCa²⁺伝播（傳田光洋）

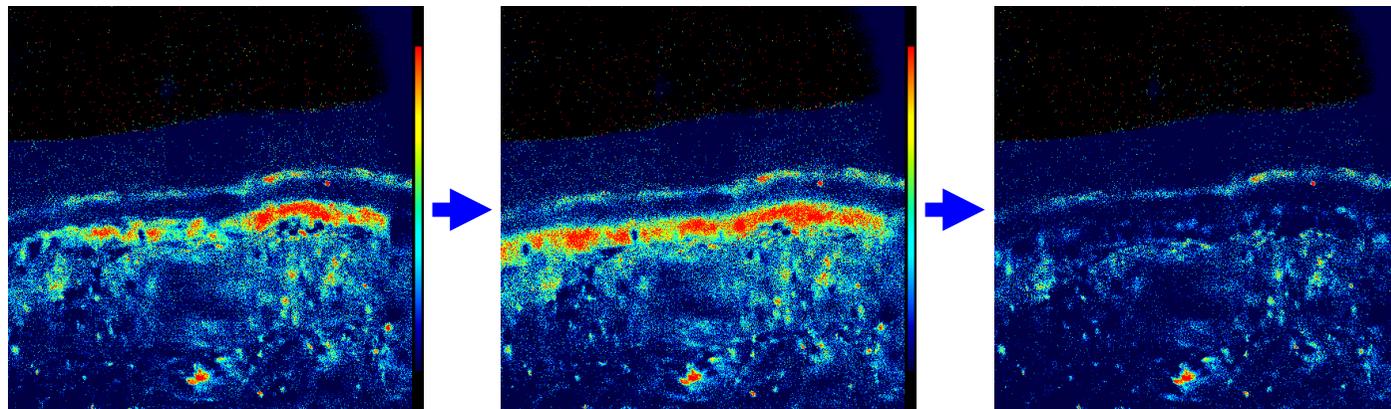


→Ca²⁺が表皮構造を作る上で重要な要素になっているかもしれない。

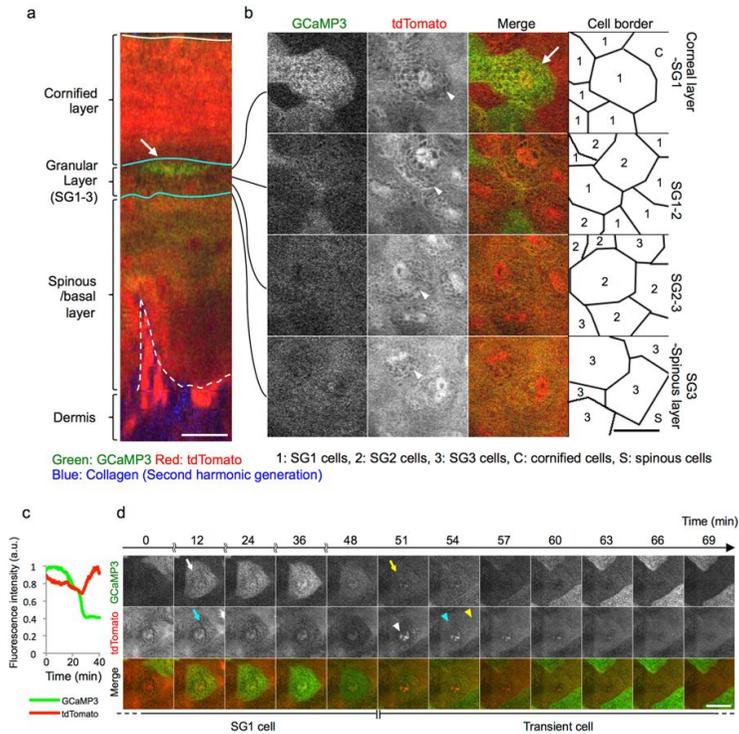
ラットの足のうら



堤も絵 (資生堂)



角化時のCa²⁺興奮現象



Supplemental Movie 7

我々の戦略

バリア機能の恒常性維持

- 1) 表皮構造を再現する数理モデルを構築する.
- 2) 数理モデルを使って角層バリア機能やタイトジャンクションバリア機能に対する評価基準を与える.
- 3) バリア機能がどのように維持されるのか理解する.

数理モデルの応用

- 1) バリア機能から見る老化現象について数理モデルを使って示唆を与える.
- 2) いくつかの皮膚疾患について数理モデルを使って示唆を与える.

表皮構造モデル

- Ca^{2+} ダイナミクスモデル ... 細胞間の Ca^{2+} 伝播モデル
- 細胞ダイナミクスモデル細胞分裂, 細胞分裂, 細胞運動, 細胞接着等
- 細胞間脂質モデル...
 - 細胞間脂質生成モデルと顆粒細胞からの脂質放出モデル
- 基底膜モデル
- 真皮モデル

数理モデルの表現

細胞 = 球 → 楕円体

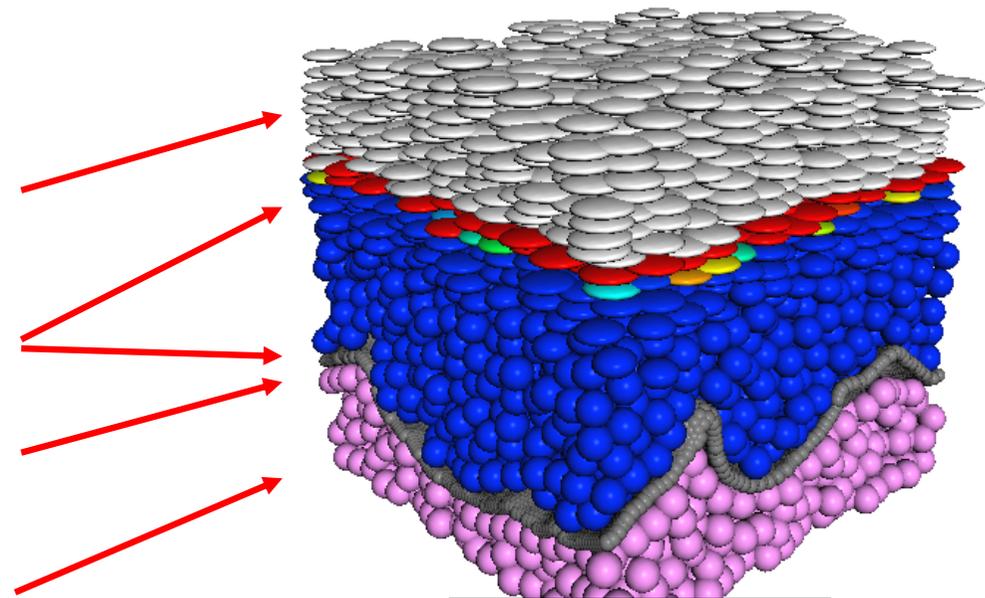
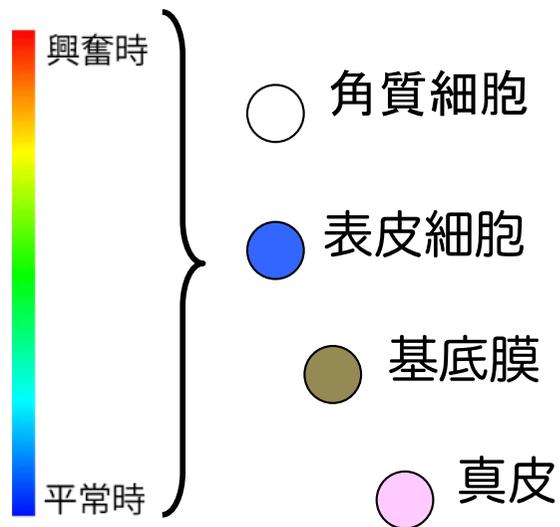
各細胞は4つの内部変数を持つ： (r_i, ϕ_i, S_i, c_i)

r_i ：位置

ϕ_i ：細胞分裂周期

S_i ：状態変数 (細胞分化の度合い)

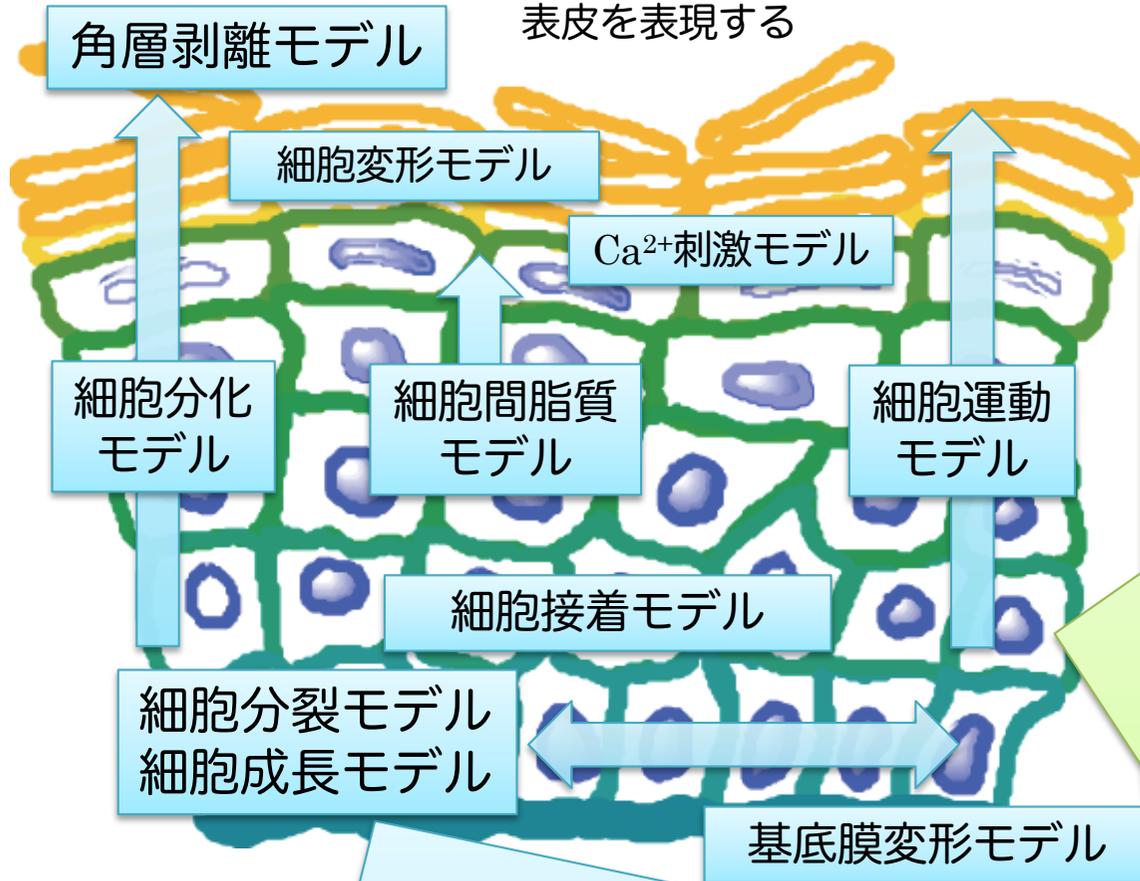
c_i ：Ca²⁺ 濃度



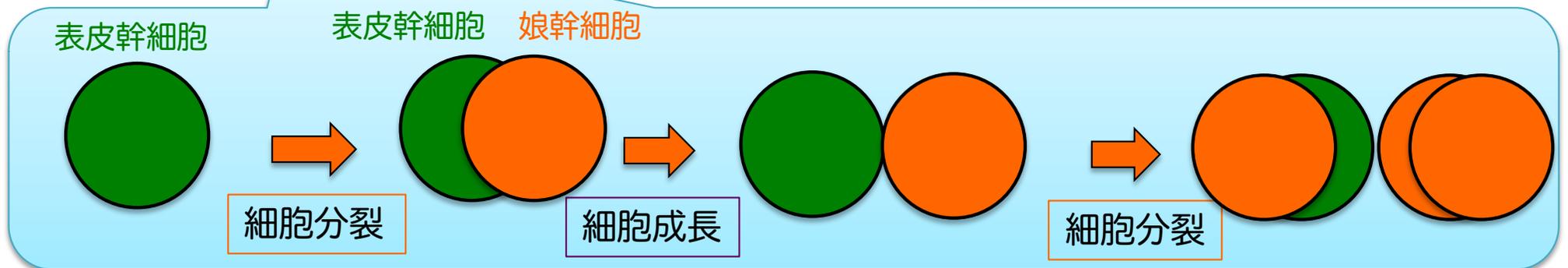
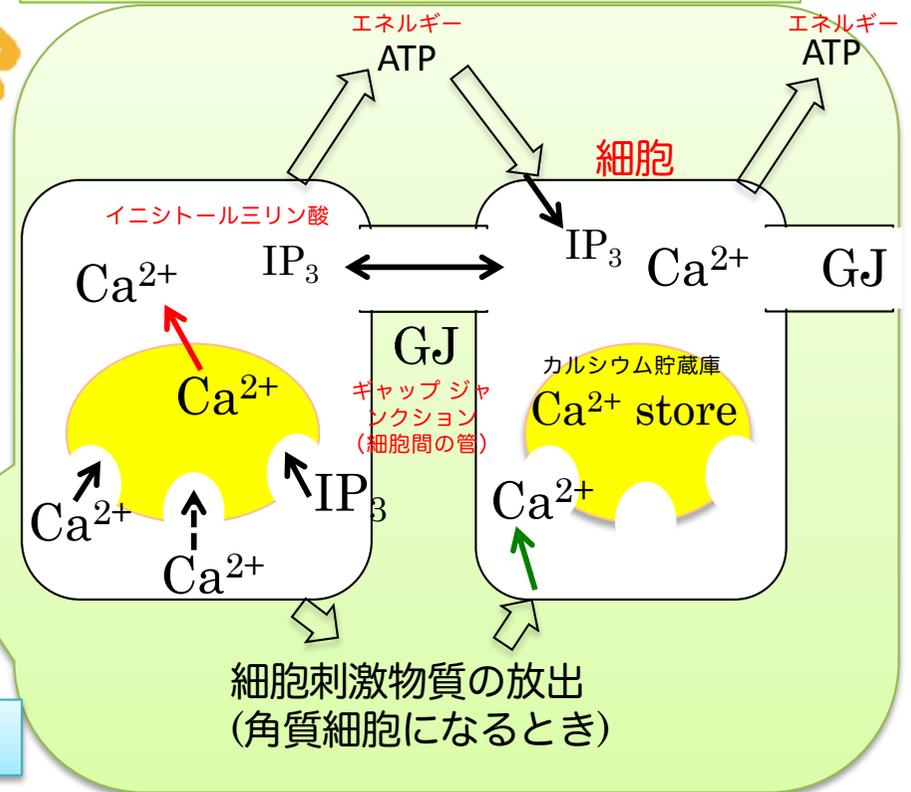
数学カラー

Ca²⁺ダイナミクスを考慮した表皮構造モデル

様々な数理モデルを用いて表皮を表現する



Ca²⁺ (カルシウムイオン)
1貯蔵庫モデル(Atri et al., 1993)



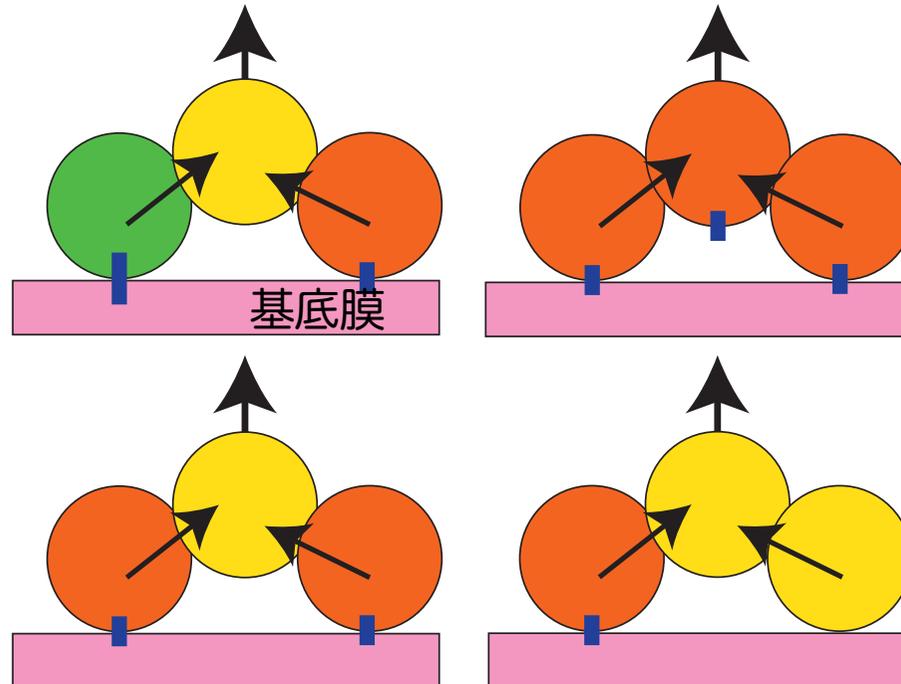
基底細胞のダイナミクスについて

仮定：

- 1) 表皮幹細胞は基底膜から脱離しない
- 2) 分裂能を有する娘幹細胞は基底膜に弱く結合
- 3) 分裂能をもたない娘幹細胞は基底膜と結合しない

真皮から離れた娘幹細胞は分化を開始し、有棘細胞になる

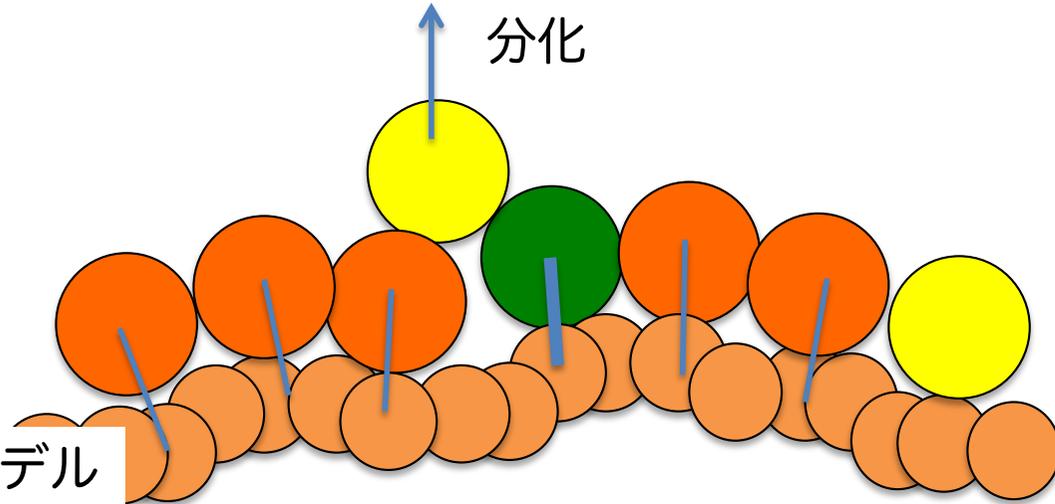
- 表皮幹細胞
- 娘幹細胞（分裂能有）
- 娘幹細胞（分裂能無）



真皮モデル変形（基底膜と基底細胞の相互作用）

ハードコア斥力 (no overlapping) + バネ

- 表皮幹細胞
- 娘幹細胞
- 基底膜



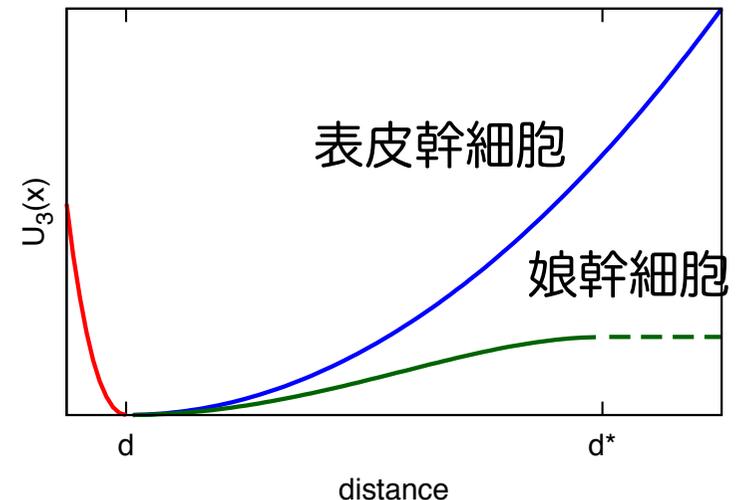
基底膜：弾性膜モデル

真皮：粒子をつめてバネービーズモデル

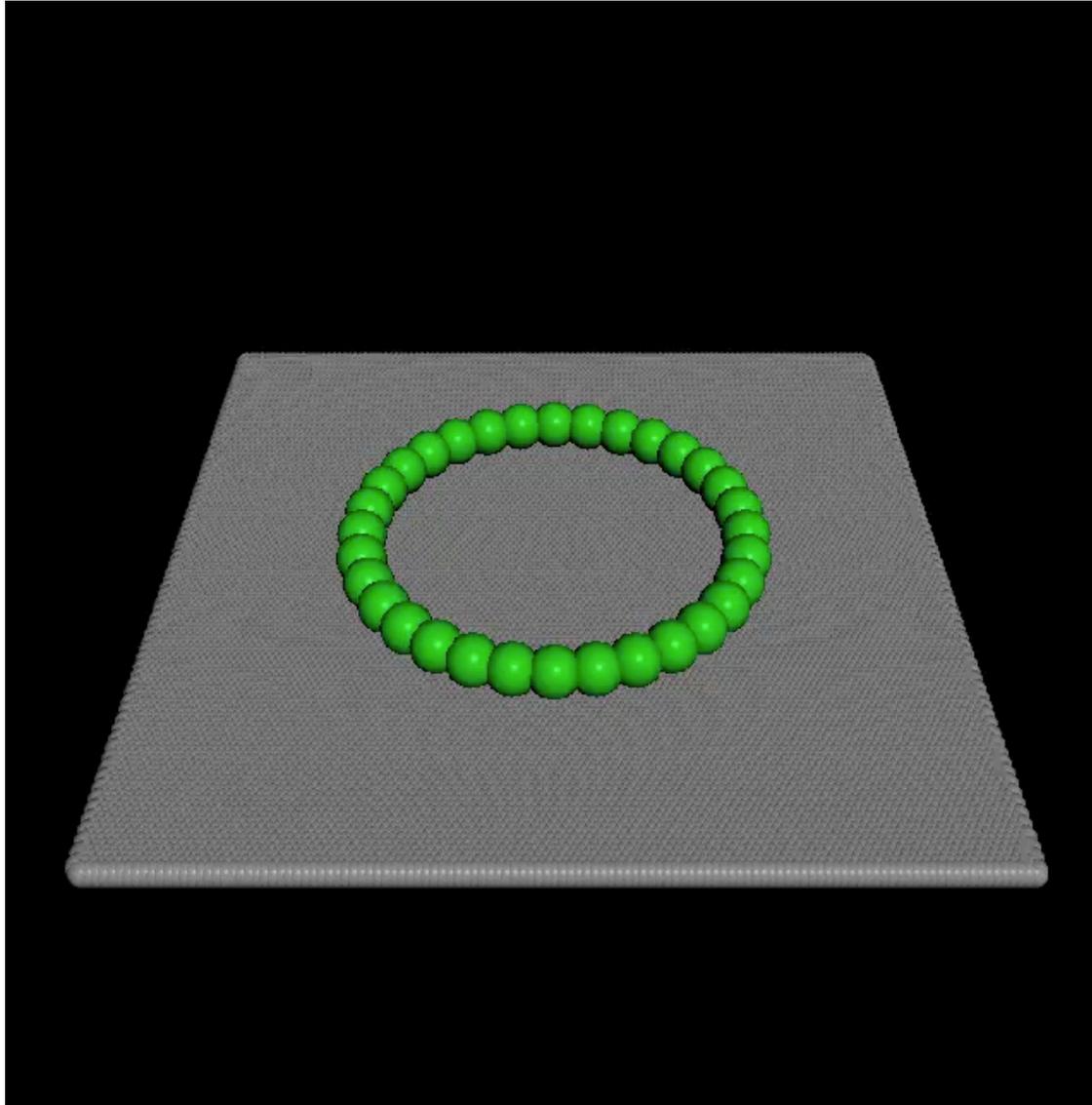
$$V_{ms} = \sum_{i \in \Omega_s} \sum_{j_i \in \Omega_m} U_{ms} \left(\frac{|\mathbf{r}_i^{(s)} - \mathbf{r}_{j_i}^{(m)}|}{R_s + R_m} \right)$$

$$U_{ms}(x) = \begin{cases} K_{ms} \left\{ \frac{(x-1)^2}{2} - \frac{(x-1)^4}{4(l^*-1)^2} \right\} & x \leq l^* \\ \frac{K_{ms}(l^*-1)}{4} & l^* < x. \end{cases}$$

$l^* = \infty$ for stem cells



n=32



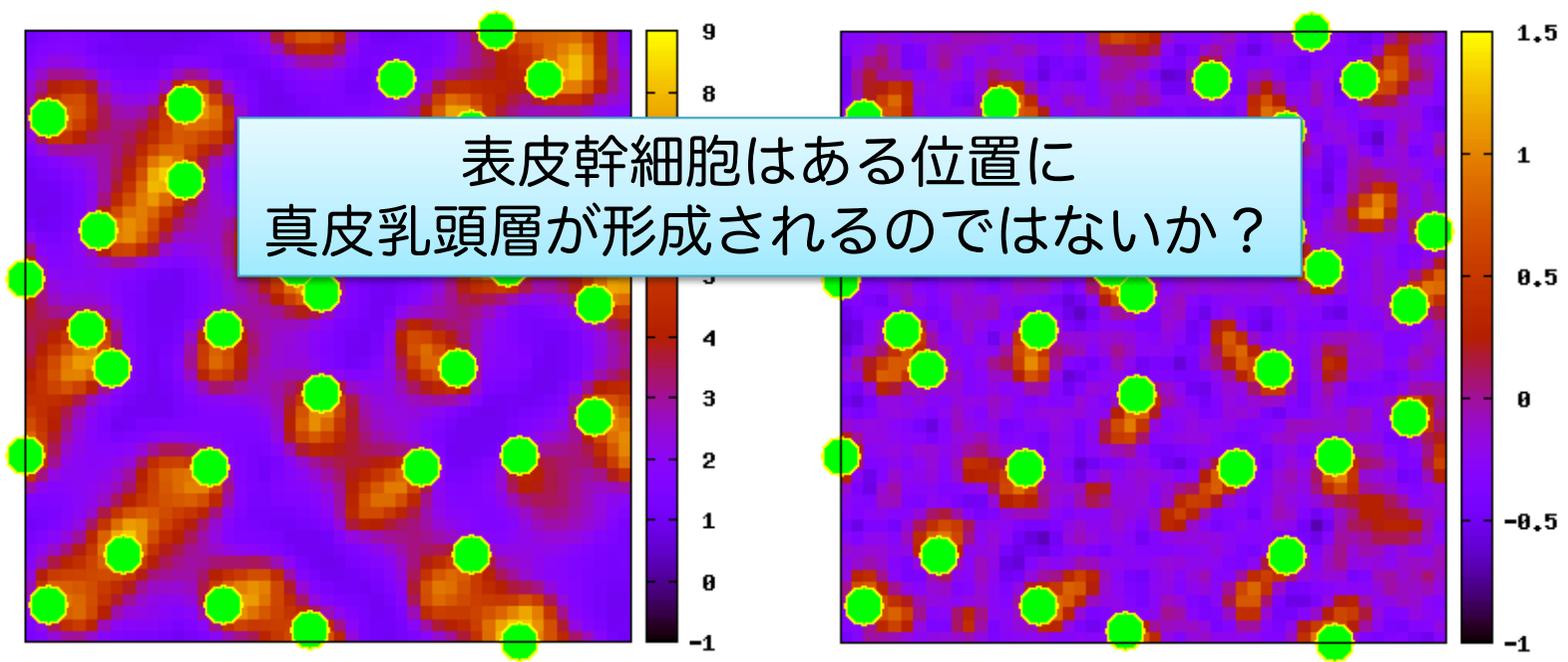
緑：表皮幹細胞

娘幹細胞は非表示

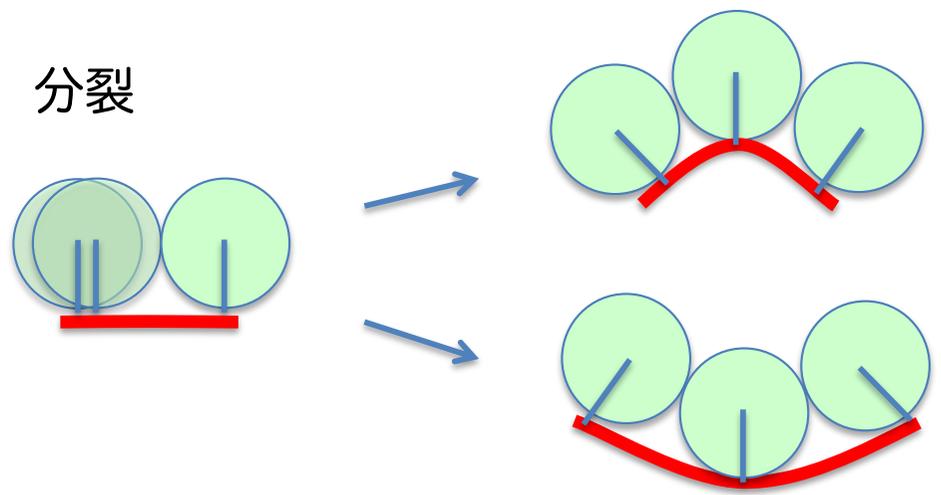
表皮幹細胞分布と膜形状

membrane height

mean curvature



分裂



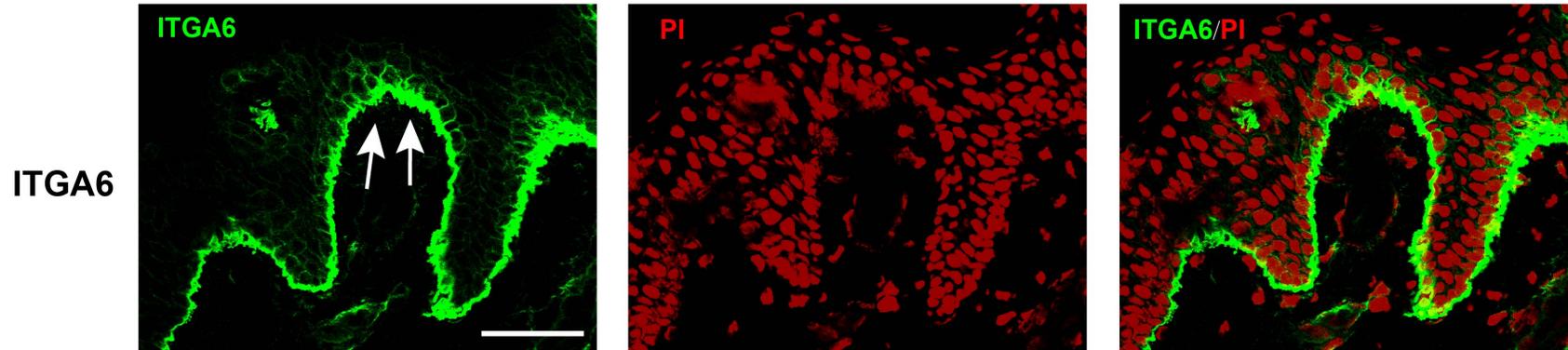
膜の伸びエネルギー：

small

large

幹細胞の位置確認

Figure

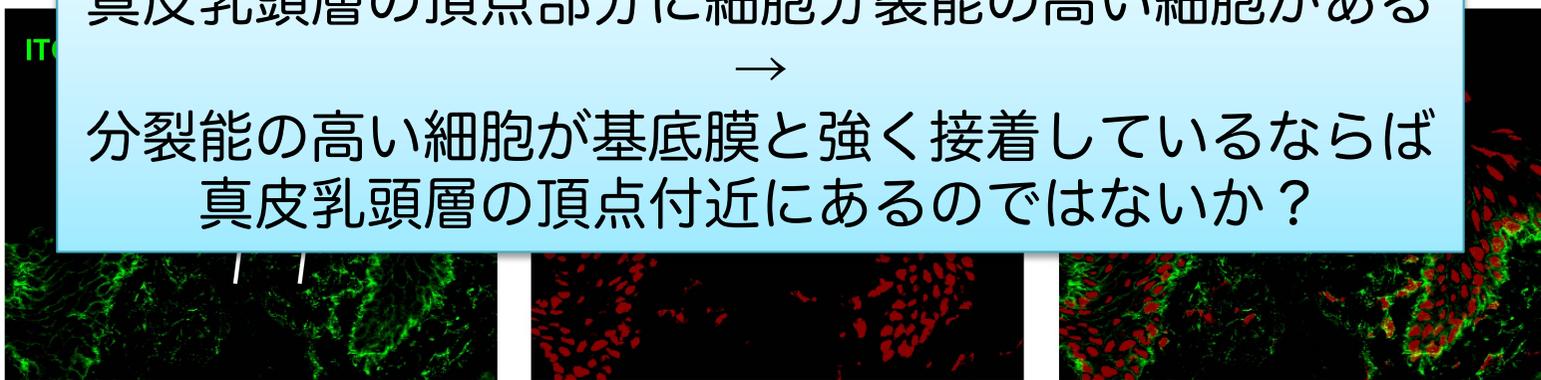


真皮乳頭層の頂点部分に細胞分裂能の高い細胞がある

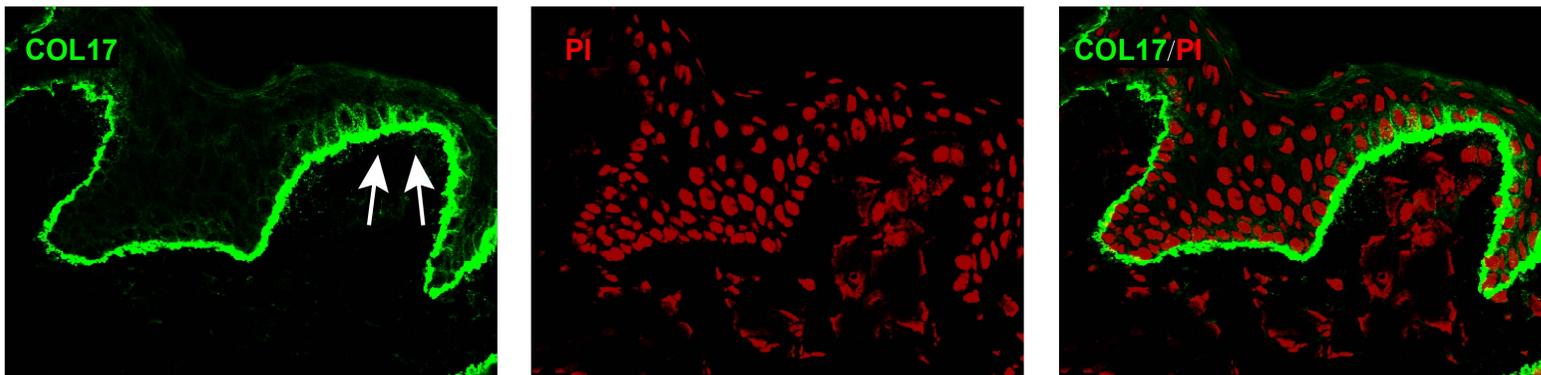
→

分裂能の高い細胞が基底膜と強く接着しているならば
真皮乳頭層の頂点付近にあるのではないか？

ITGB1

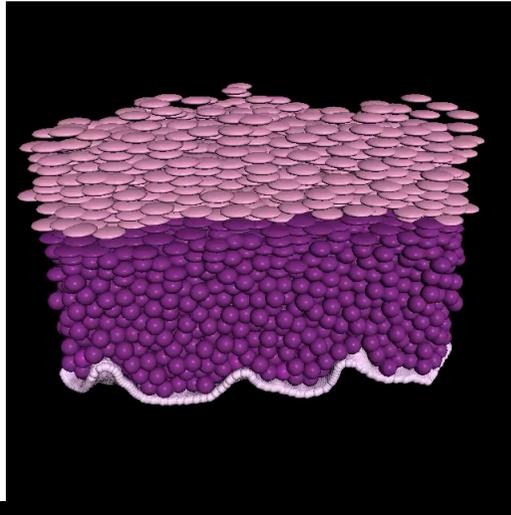


COL17



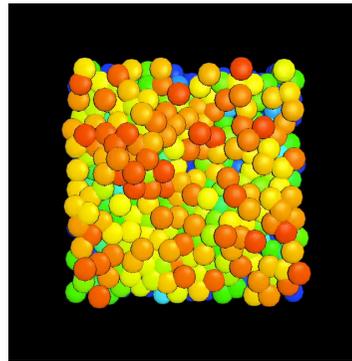
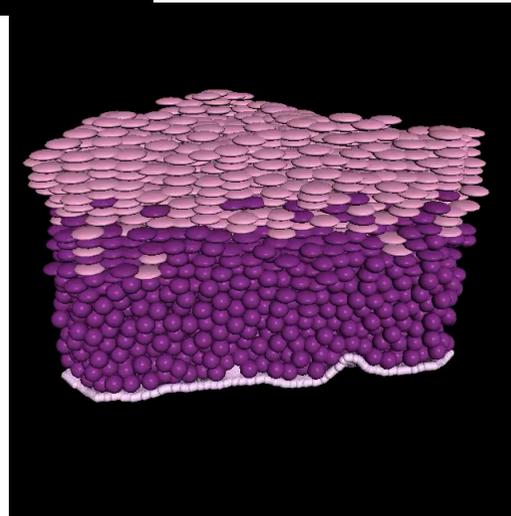
Ca²⁺ 局在の役割

Ca²⁺興奮
するとき



HE染色カラー

Ca²⁺興奮
しないとき



Visualization of Ca²⁺
dynamics under SC

数値計算結果

(Top figure) 角層構造が維持されている
(Bottom figure) 角層の層構造が破綻して
いる。

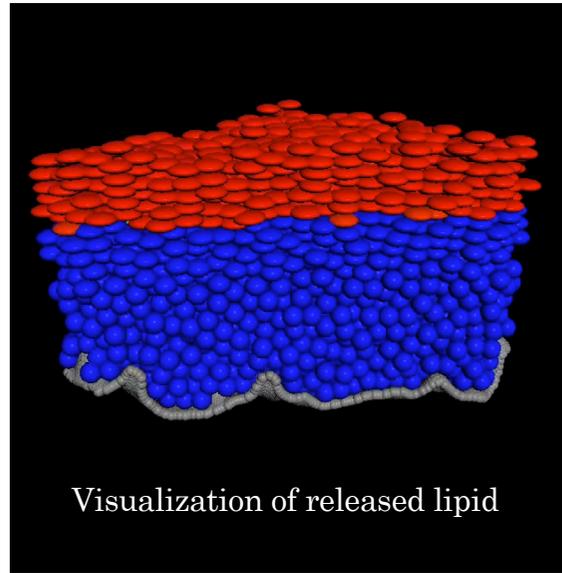
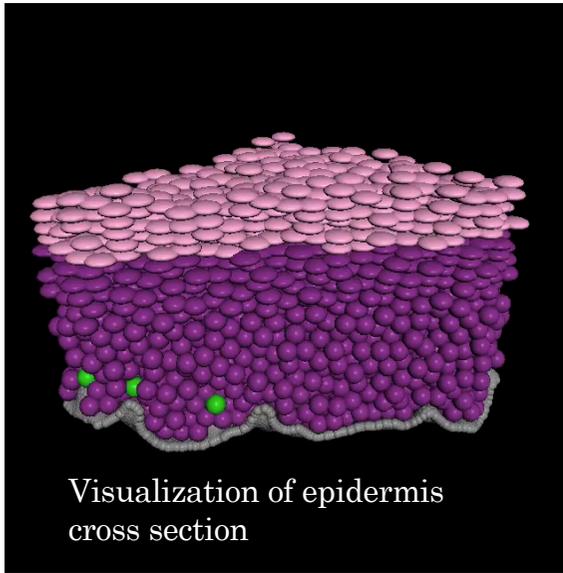


局在化興奮現象が角層形成に重要なので
は？

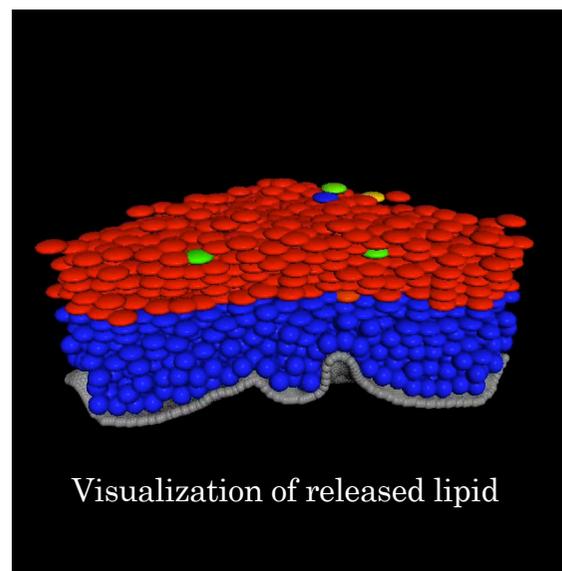
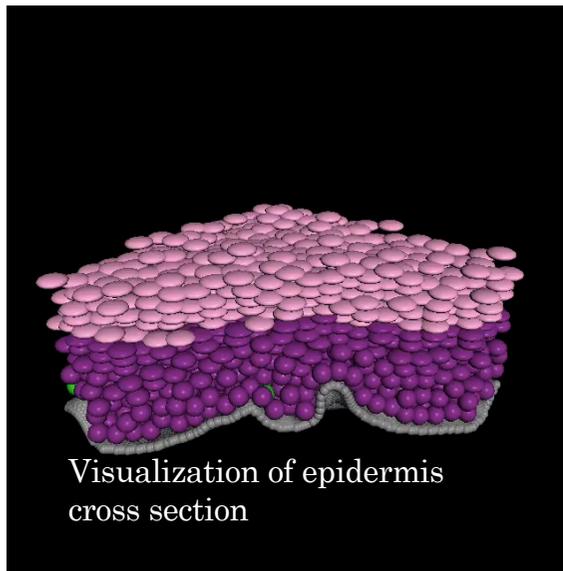
第一部
角層バリア機能の恒常性

細胞間脂質

表皮幹細胞数：16 (fix),
娘幹細胞の最大分裂回数, 細胞分裂周期：パラメータ



角層の厚さがほぼ一定ならば,
細胞間脂質の量はほぼ一定



角層の厚さが時間変化するとき,
細胞間脂質量も時間変化する.

問題

皮膚科学を数理科学として取り扱いたい → 数理皮膚科学

バリア機能を数理科学として取り扱うためには言葉（数学的な定式化）が足りない

角層の層構造と細胞間脂質の恒常性維持を何らかの形で定義しないと数理科学として取り扱えない

これまでは皮膚科学用語を使って数値計算結果を説明しているだけで観察していることと何らかわらない。これまでは上手くごまかしているだけ

角層バリア機能の恒常性評価

角層バリア機能の恒常性 = 角層の恒常性 + 細胞間脂質の恒常性

恒常性維持 = 動的平衡状態 + 破壊からの早期回復

数理モデルにおける動的平衡状態の定義

定義：角層が動的平衡状態である

↔

角層が層構造を維持し、ほぼ一定の厚さで保たれる

定義：細胞間脂質が動的平衡状態である

↔

細胞間脂質量がある一定以上で保持される

数理モデルにおける角層バリア機能の恒常性の定義

定義：角層バリア機能が恒常的に維持される

↔

角層および細胞間脂質が動的平衡状態であり、
早期回復機能を持つ。

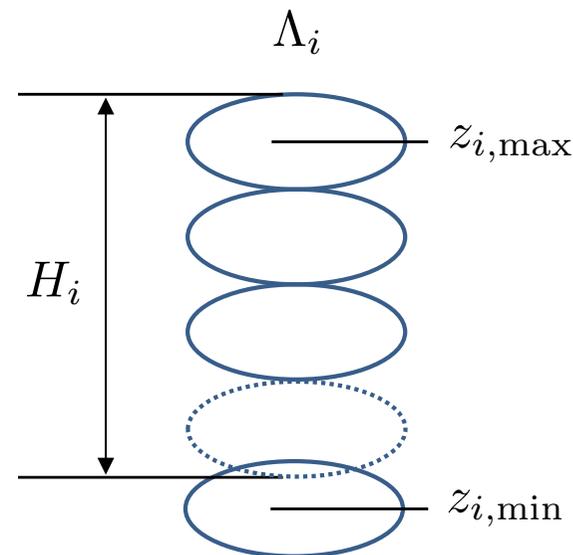
角層の評価関数

$$G_i = \frac{g_i - H_i}{H_i}$$

領域 Λ_i でのばらつき

$$g_i = z_{i,\max} - z_{i,\min}$$

$$G = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N G_i$$



領域 Λ_i での厚み

$$H_i = \frac{4n_i\pi R^3}{3\Delta S}$$

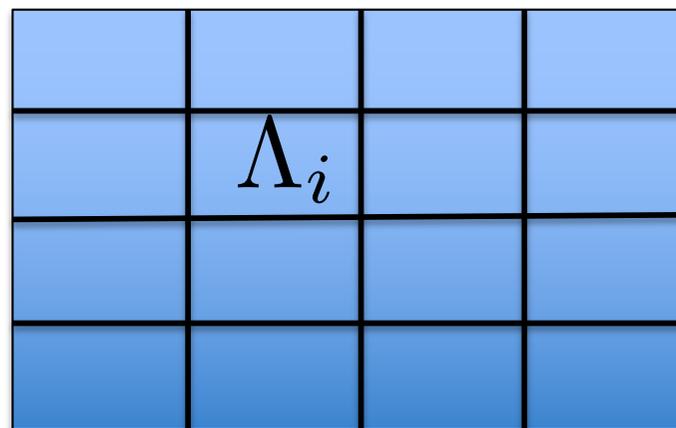
平均の厚み

$$\bar{H} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H_i$$

$$\text{標準偏差} : \sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\bar{H} - H_i)^2}$$

$$\text{角層の厚みの評価関数 } H = \sigma / \bar{H}$$

- 分割領域 Λ_i
- 分割数 N
- 領域 Λ_i での細胞数 n_i
- 分割領域の面積 ΔS



角層を上部から見た模式図

角層の動的平衡状態の定義

定義：角層は動的平衡状態である

↔

角層が層構造を維持し、ほぼ一定の厚さで保たれる

↔

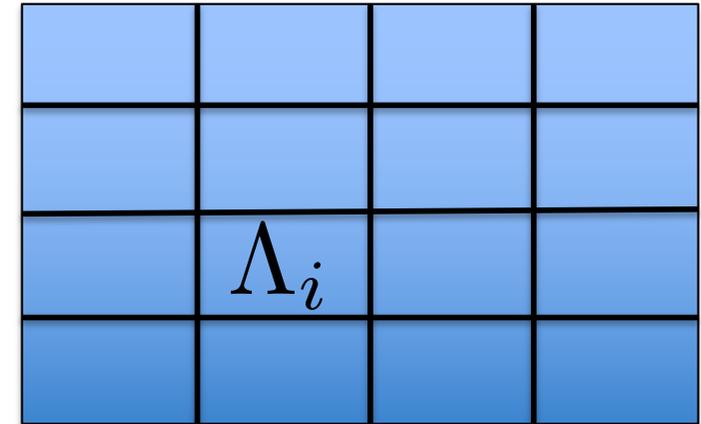
評価関数 G と H が $G < C_g, H < C_h$ (定数) を満たす

細胞間脂質の評価関数

L_i : 領域 Λ_i での脂質量
(単位面積量に換算) \bar{L} : 必要とする脂質量
(単位面積当たり) Λ : 分割領域

$$E_l(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \epsilon(\Lambda_i)$$

$$\epsilon(\Lambda_i) = \begin{cases} \frac{\bar{L} - L_i(t)}{\bar{L}}, & L_i(t) < \bar{L} \\ 0, & \text{else} \end{cases}$$



$$\bar{L}_j = \frac{n v_{\max}^p |\Lambda_j|}{4R_{\max}^2} \quad L_j(t) = \sum_{(x_i, y_i) \in \Lambda_j} v^p(t, x_i, y_i)$$

分割領域の脂質量が必要量を超えない場合はコストとする。

脂質量の規定値 \bar{L} ($n=10$) (角層半分程度に相当) と設定する。

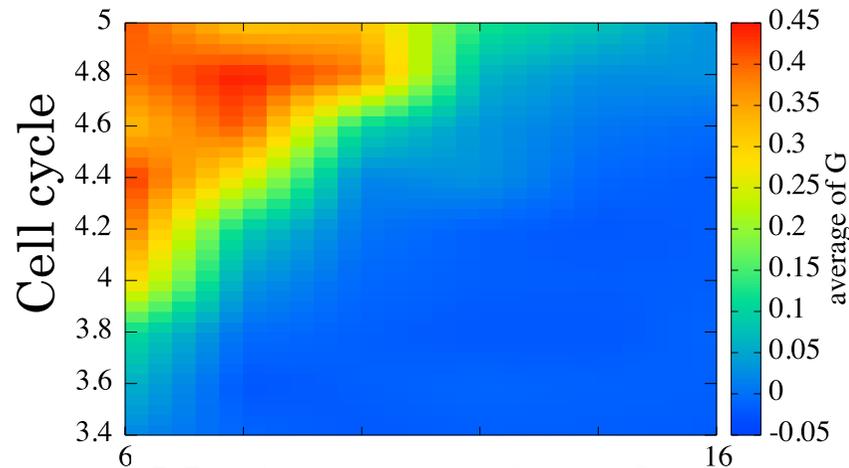
定義 : 細胞間脂質は動的平衡状態である

↔

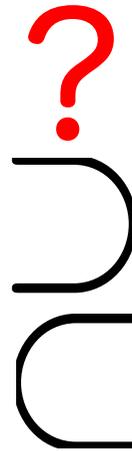
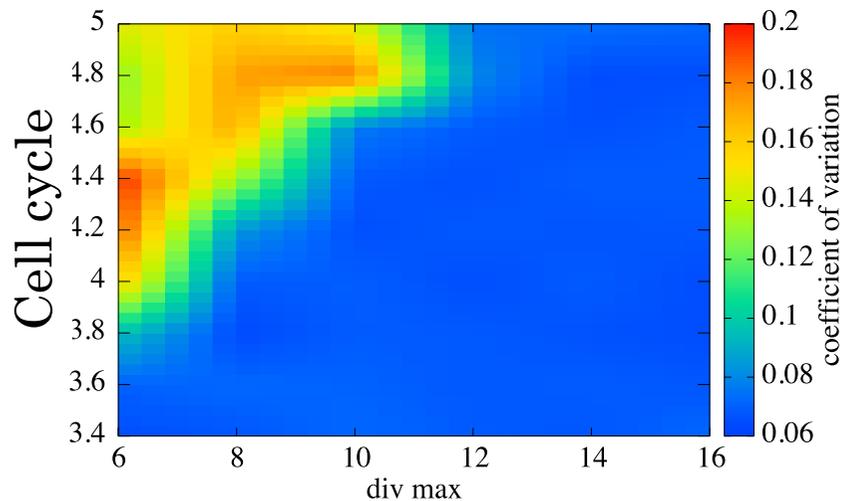
コスト関数 $E_l(t)=0$ となる

評価の結果

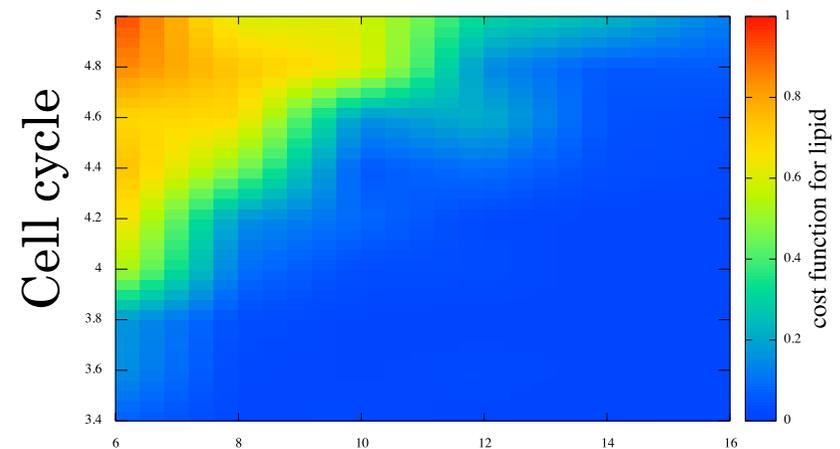
Estimate the thickness of SC



Maximum number of division times of DC



Cost function of intercellular lipid

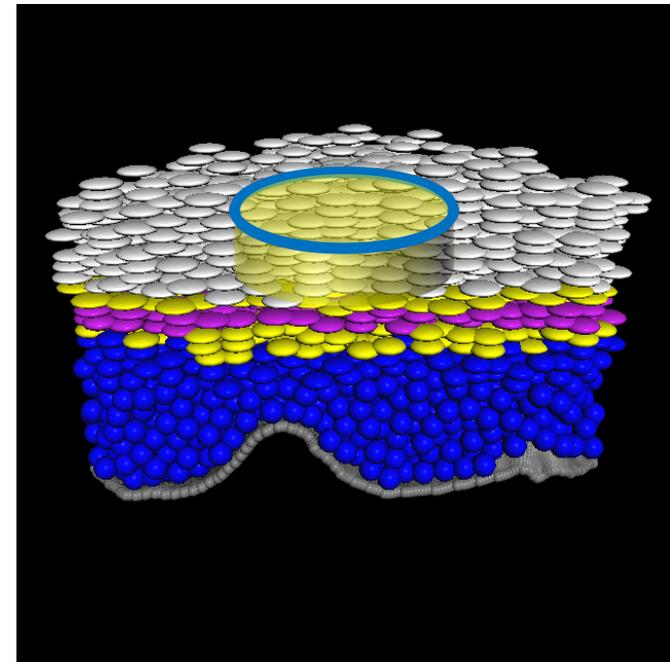


Maximum number of division times of DC

細胞間脂質が動的平衡状態であるとき、角層は動的平衡状態となる？

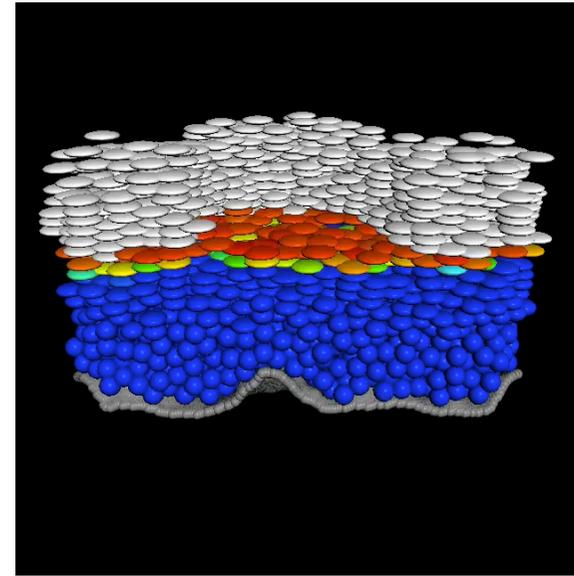
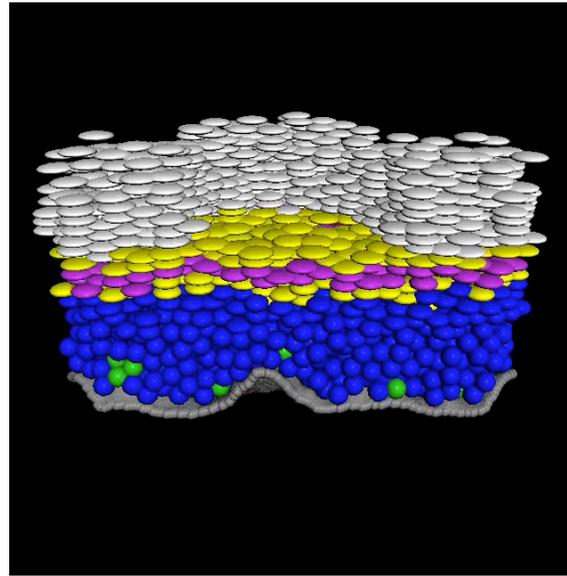
角層破壊からの回復シミュレーション

- 半径 $R = \gamma \times LX$ の円柱領域にある角層を取り除く.
- 「空気暴露あり」と「空気暴露なし」の2通りをシミュレーションする.
 - 空気暴露あり：
空気に触れている表皮細胞は Ca^{2+} 興奮が促され、興奮が周囲の細胞に伝播する.

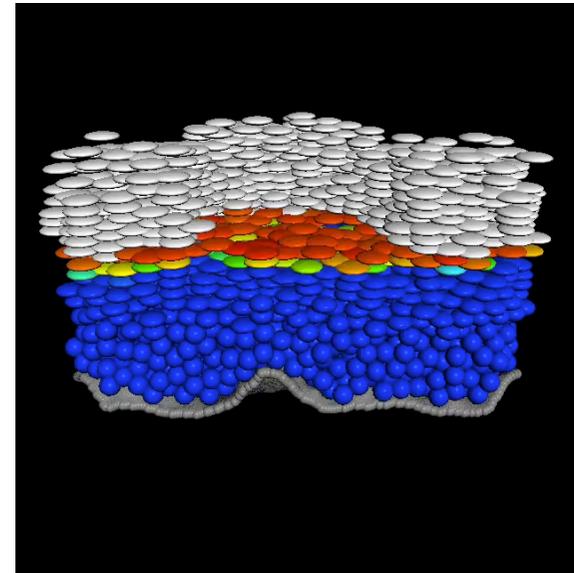
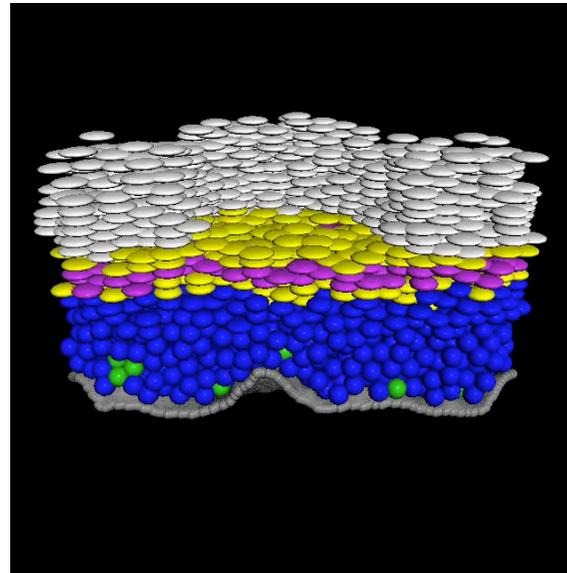


• $R = 0.3 \times LX$

空気暴露なし

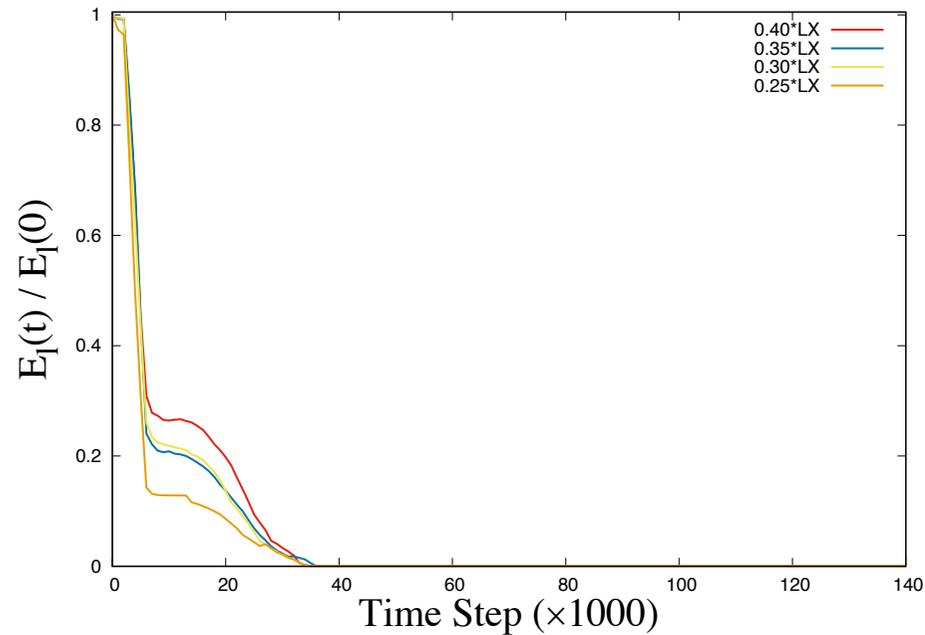


空気暴露あり

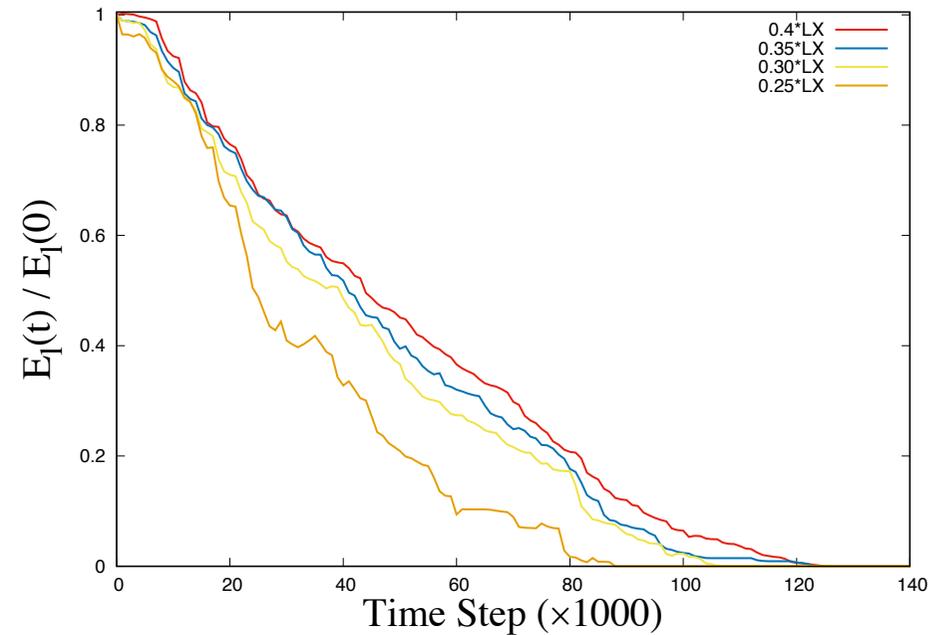


角層破壊からの回復シミュレーション

空気暴露あり

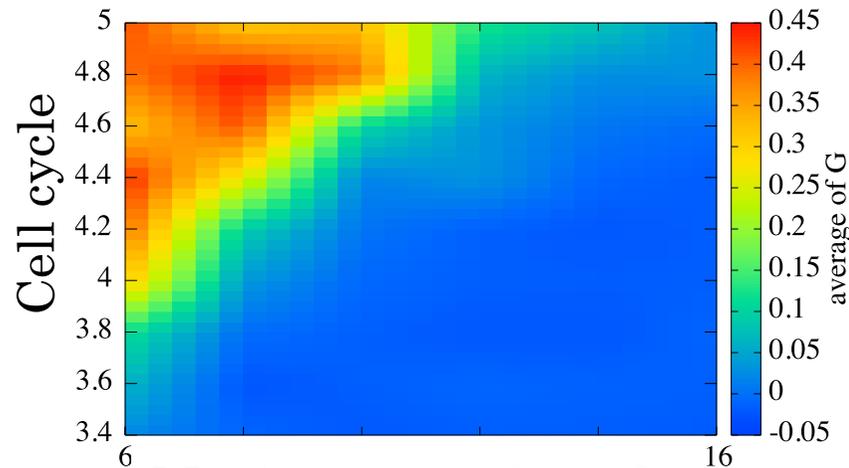


空気暴露なし

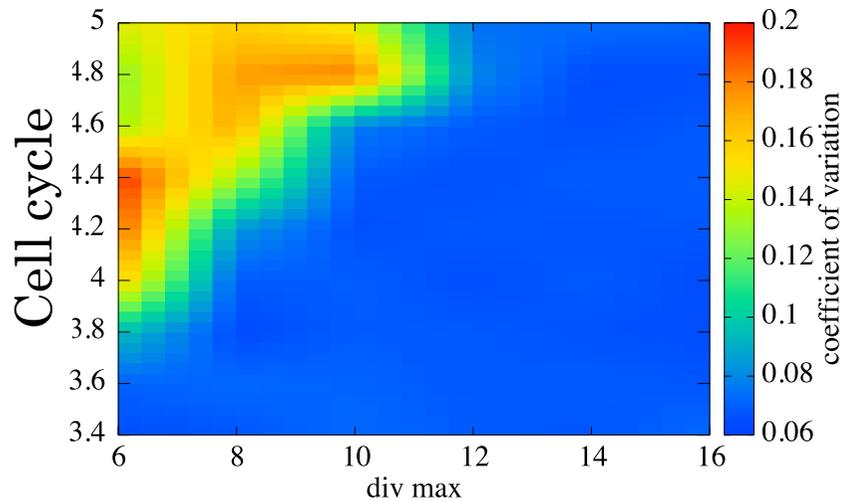


評価の結果

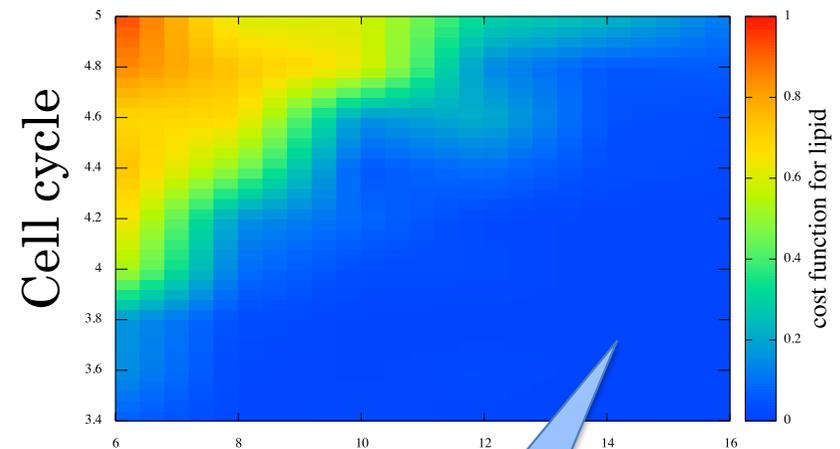
Estimate the thickness of SC



Maximum number of division times of DC



Cost function of intercellular lipid



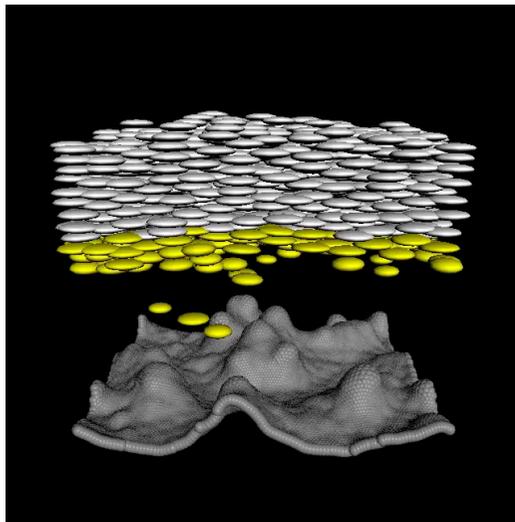
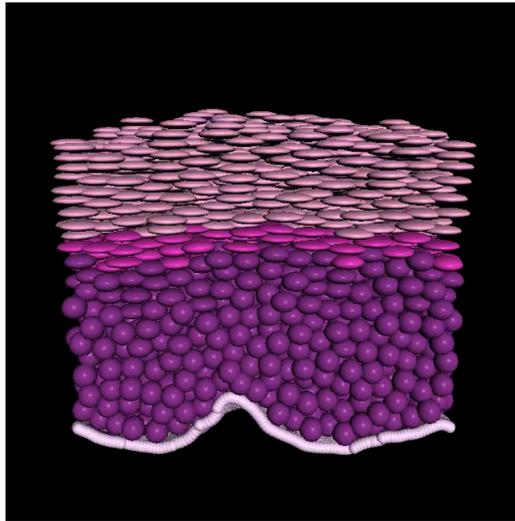
Maximum number of division times of DC

角層バリア機能は
恒常性維持機能を持つ

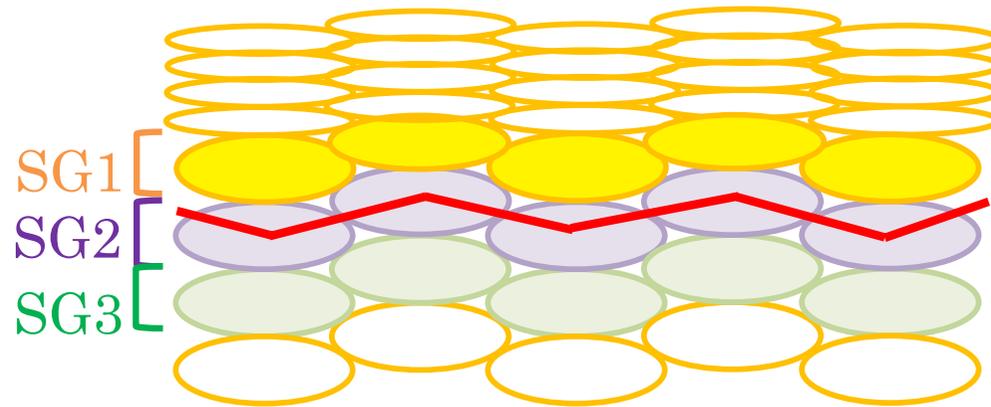
第2部

タイトジャンクションバリア機能の恒常性

Previous
Model



問題点



顆粒層と有棘層の層構造が維持されていない、
顆粒層はSG1, SG2, SG3 のほぼ3層構造であり、タイト
ジャンクションはSG2層に発現することが知られている。

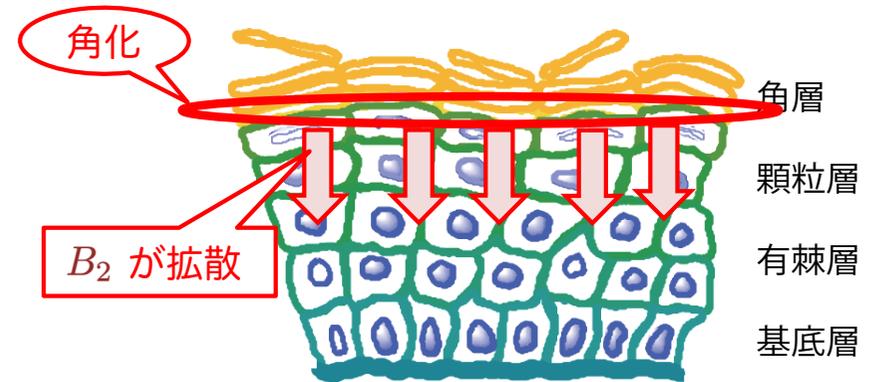
(A. Kubo, e-life 2016)

現状のモデルではタイトジャンクションバリアを作ること
ができない。

顆粒層形成の恒常性に向けて

分化促進物質 B_2 を導入

- 角層の下層部から分化促進物質 B_2 が分泌され拡散していくと仮定.
(角化の際に B_1 と同様の現象を仮定)
- 分化状態変数の変化率は B_2 の濃度に依存
- 反応拡散方程式によって B_2 の放出・拡散過程を記述する.
(B_1 と同様のモデル. 拡散係数は B_1 よりも大きくとる)
- “下から” ではなく “上から” 顆粒層を安定的に形成させる.



新しい状態変数モデル

細胞の B_2 濃度の変化率

$$\tau_S \frac{d}{dt} S_i = c_{\text{out}} + \beta_S (c_i - \bar{c})_+ + \beta_2 f(B_2) \quad f(x) = \frac{x^n}{1 + x^n}$$

細胞 i の中心での B_2 濃度の値

B_2 の反応拡散モデル

角化した細胞の近傍で刺激を受ける (0か1の関数)

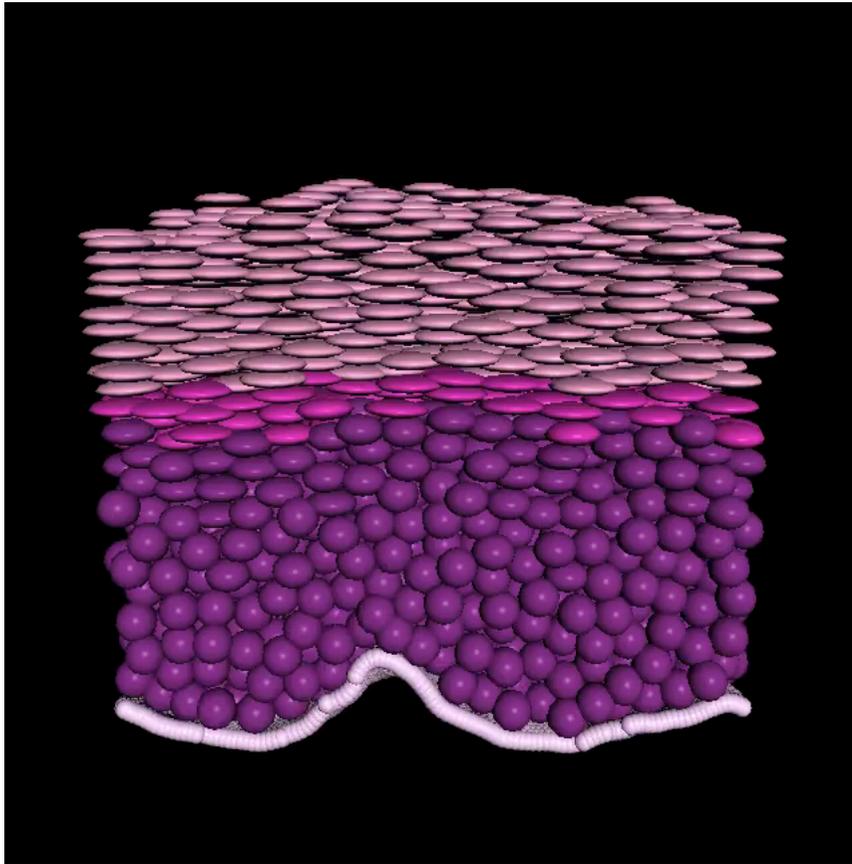
$$\frac{\partial B_2}{\partial t}(\mathbf{x}, t) = d\Delta B_2 - kB_2 + \sum_{i=1}^N \chi(S_i - S_1)\chi(S_2 - S_i)\chi(R_i - \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_i\|)$$

$$\chi(x) = \begin{cases} 1 & x \geq 0, \\ 0 & x < 0. \end{cases}$$

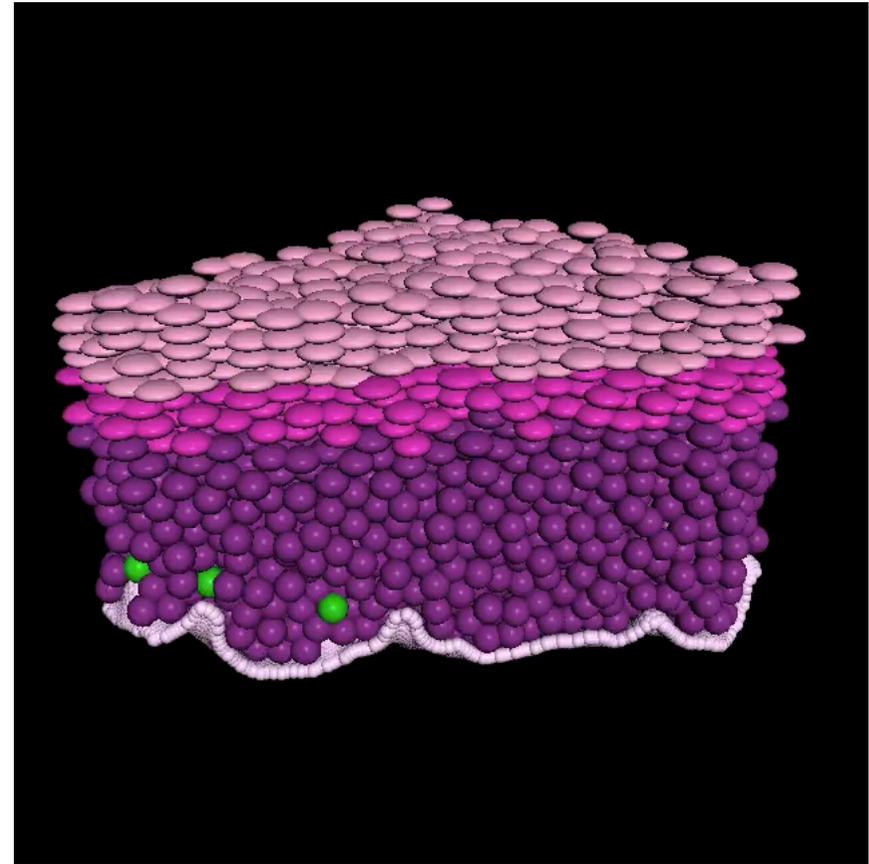
$$S_1 = S_{\text{dead}} - \delta_0$$

$$S_2 = S_{\text{dead}} + \delta_1$$

Numerical Simulation of Modified Model



Previous model:
Stratum granulosum does not keep up the layer structure.



New model :
Stratum granulosum is maintained by the effect of substance B2.

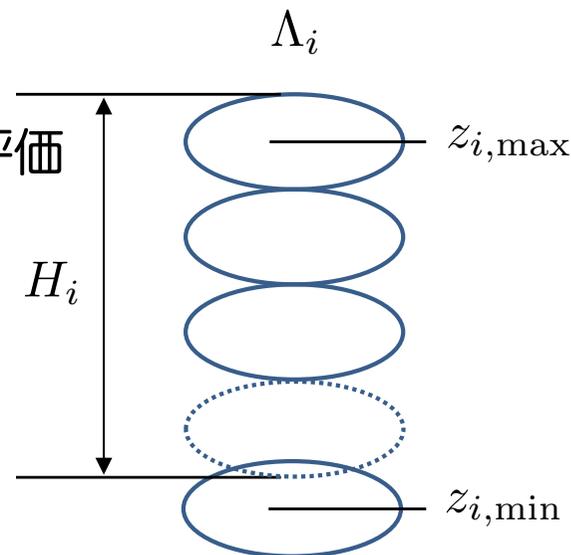
顆粒層の評価

$$G_i = \frac{g_i - H_i}{H_i}$$

$$g_i = z_{i,\max} - z_{i,\min}$$

領域 Λ_i でのばらつきを評価

$$G = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N G_i$$



領域 Λ_i での厚み

$$H_i = \frac{4n_i\pi R^3}{3\Delta S}$$

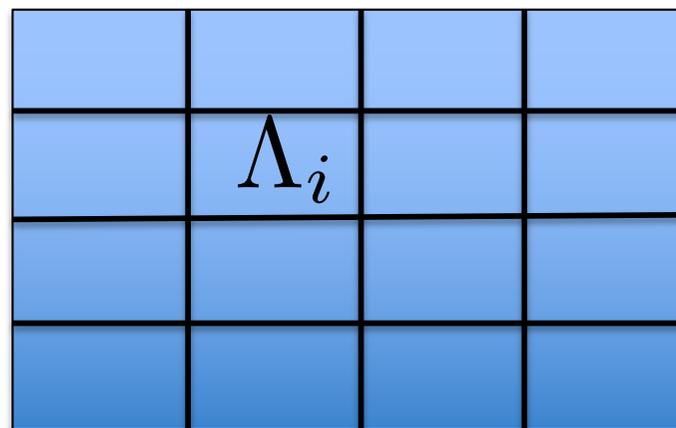
平均の厚み

$$\bar{H} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H_i$$

標準偏差： $\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\bar{H} - H_i)^2}$

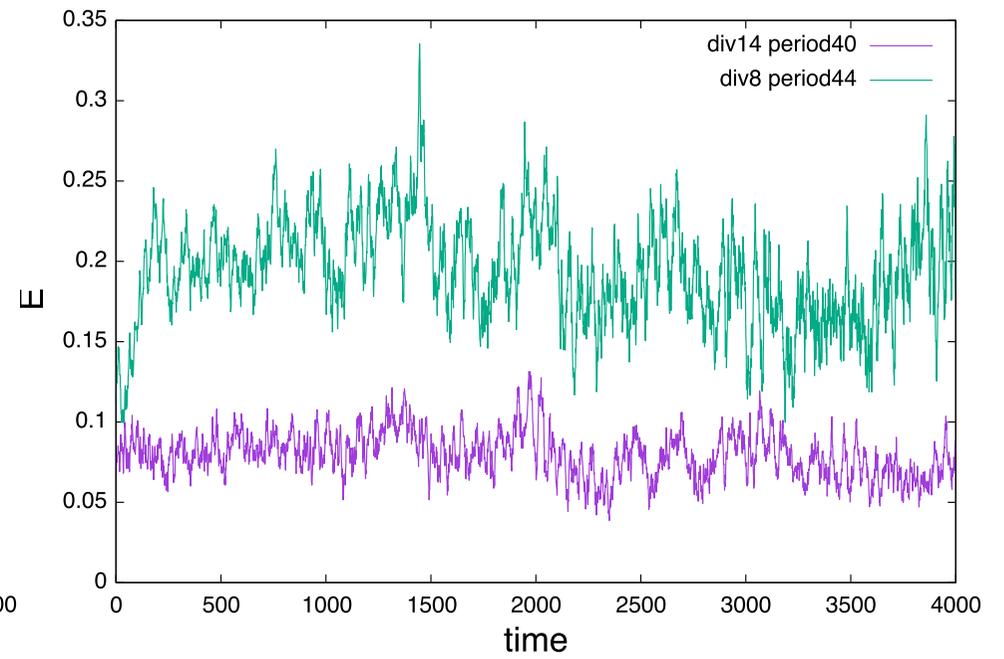
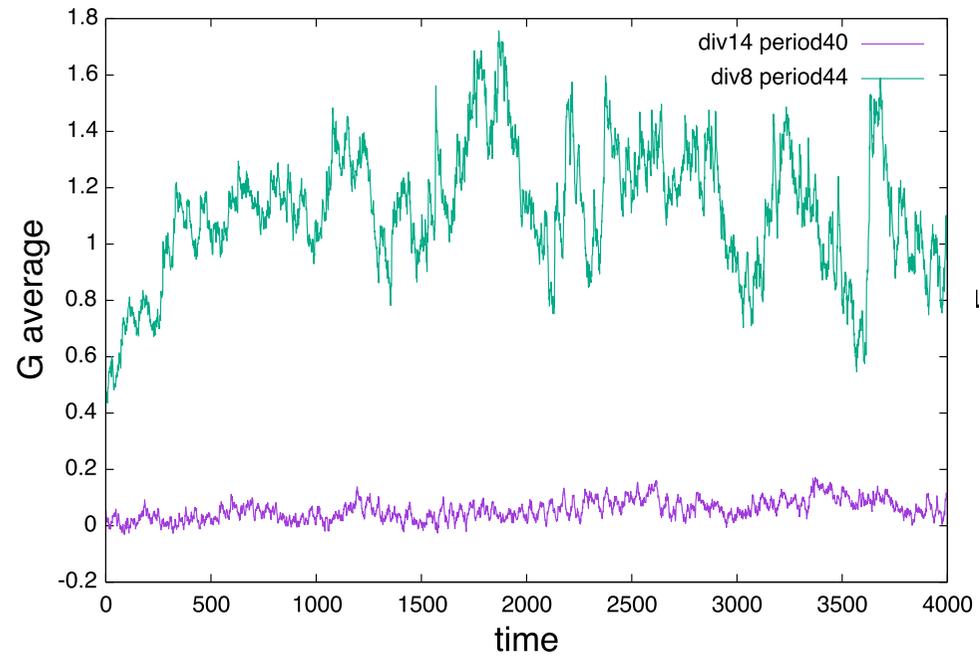
角層の厚みの評価関数 $H = \sigma / \bar{H}$

- 分割領域 Λ_i
- 分割数 N
- 領域 Λ_i での細胞数 n_i
- 分割領域の面積 ΔS

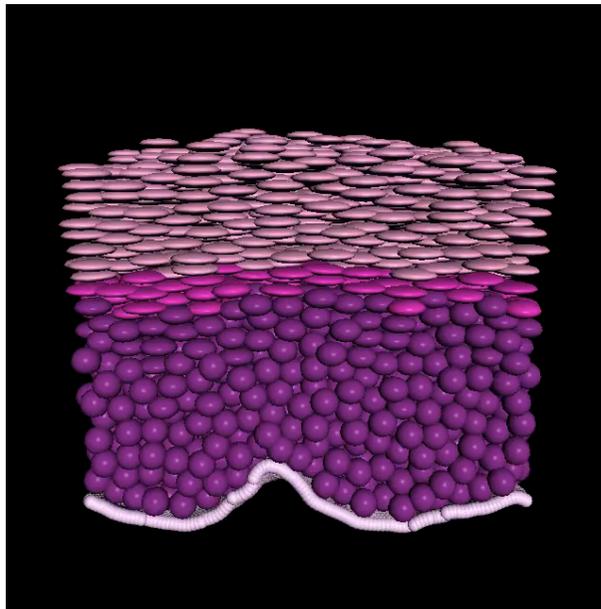


角層を上部から見た模式図

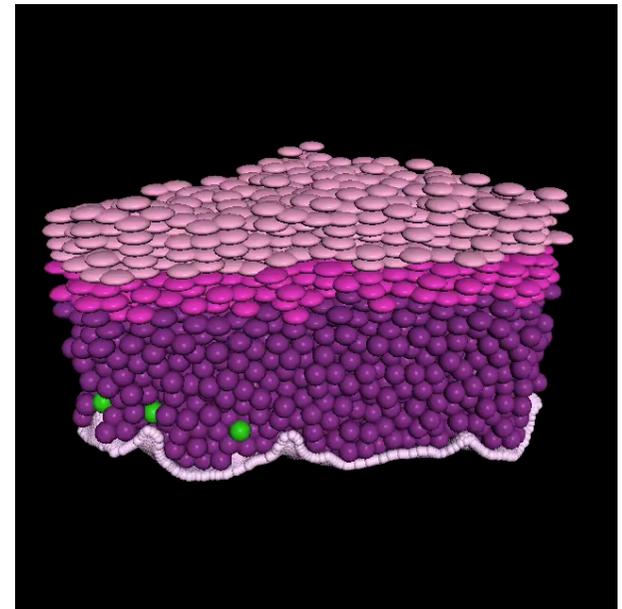
評価関数の結果



緑線



紫線



顆粒層の恒常性維持の定義

評価関数GとHを使って顆粒層構造の恒常性を定義する.

Definition: 顆粒層は恒常的に維持される (動的平衡状態である)

↔

評価関数Gと評価関数Hが $G < C_g$, $H < C_h$ を満たす

タイトジャンクションの発現

- 顆粒層はSG1, SG2, SG3 のほぼ3層構造
- タイトジャンクションはSG2層のみに現れる

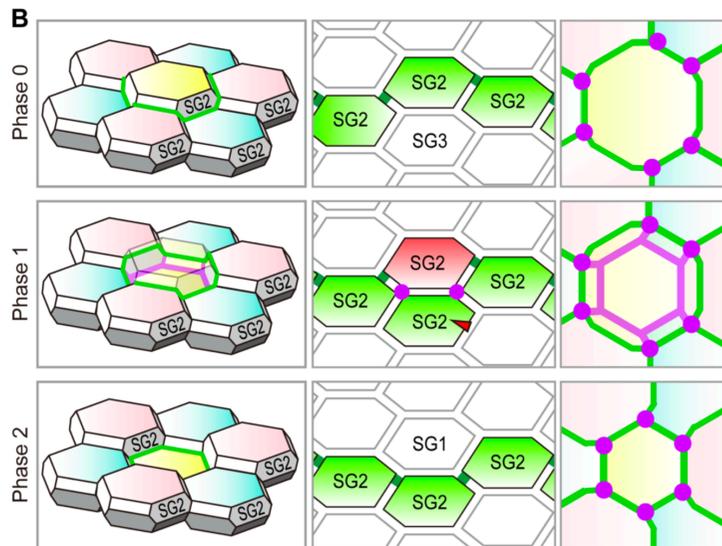
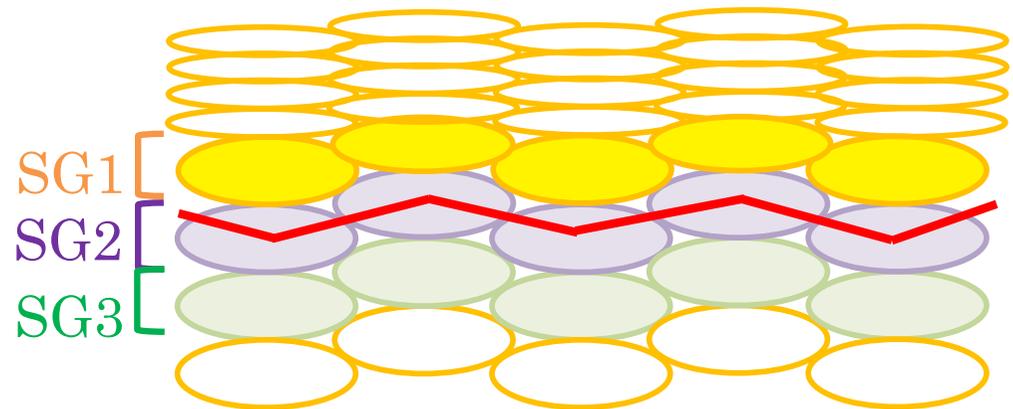


Fig: TJ繋ぎかえメカニズムの模式図.. 「Yokouchi, M., Atsugi, T., Van Logtestijn, M., Tanaka, R. J., Kajimura, M., Suematsu, M., Furuse, M., Amagai, M. and Kubo, A., eLife, 5 (2016), e19593.」より引用.

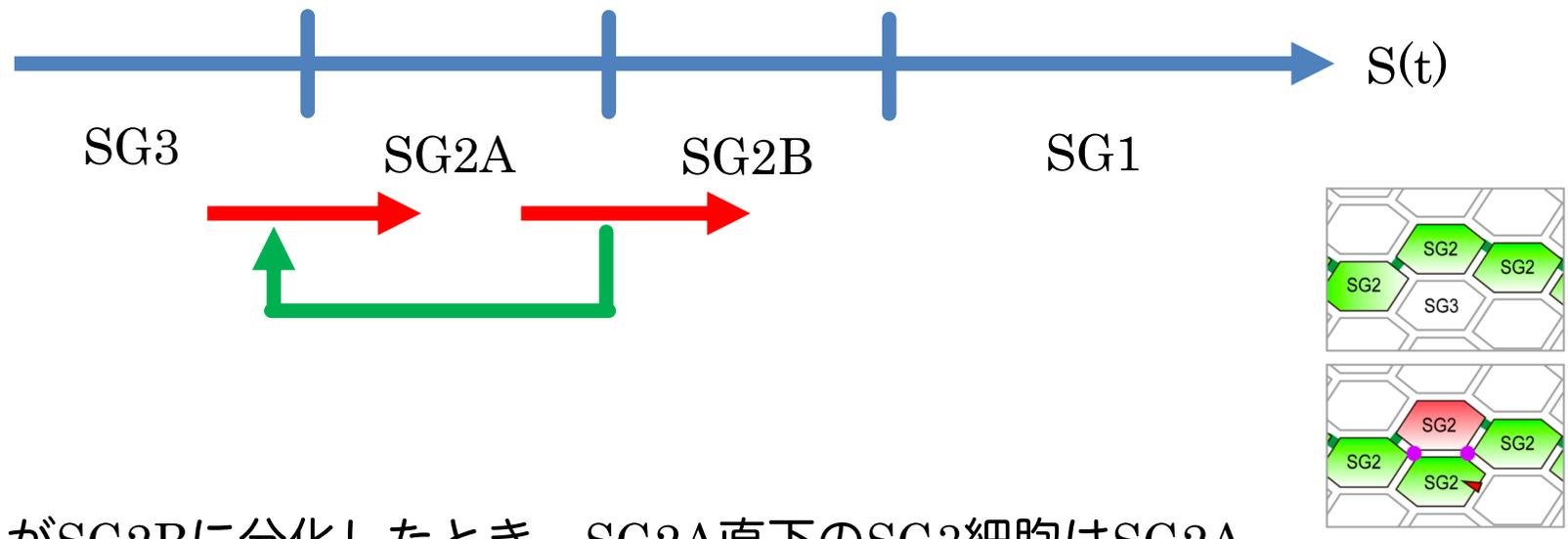


SG2 cells consist of two type of cell
SG2A : develop TJ at the apical side
SG2B : develop TJ at the basal side

Granular cells in SG2 generally develop TJ in the apical side.
SG2B appears in the process when SG2A differentiates to SG1.

タイトジャンクションの形成モデル

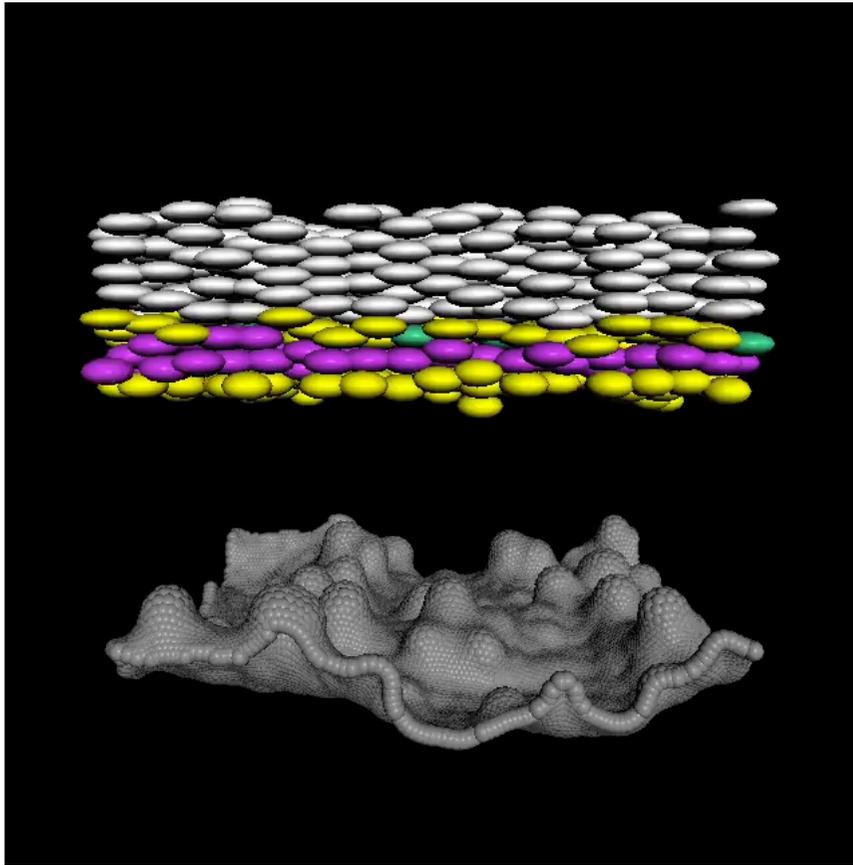
状態変数 $S(t)$ を使って, SG2B, SG2A を定義する



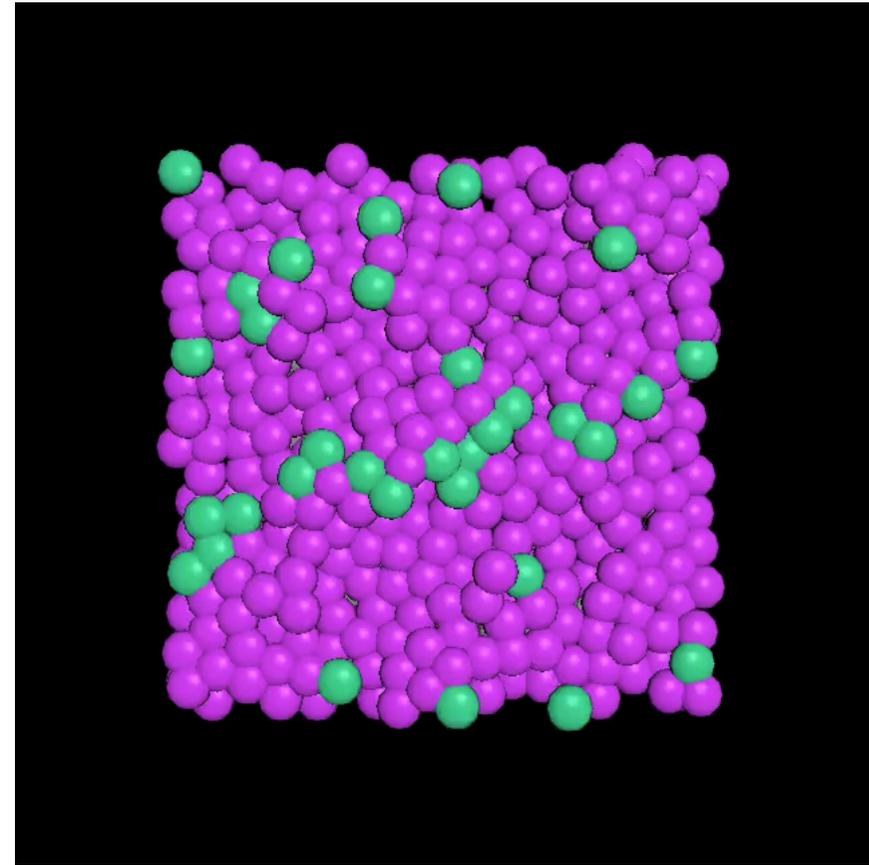
仮定：

SG2A がSG2Bに分化したとき, SG2A直下のSG3細胞はSG2Aに分化する

数值計算結果



Side view of SC, SG and basal membrane



Top view of SG2 layer

Purple color cells are SG2A
Green color cells are SG2B
Yellow color cells are SG1 and SG3

SG2層構造の評価

Area estimate by Monte Carlo method

- Use uniform pseudo-random number by Mersenne Twister.
- Calculate the area of gap in xy-plane of SG2 layer (SG2A and SG2B).
- Estimate the percentage of the gap in xy-plane.
- There is **about 0.5%** gap area on average in our parameters.

定義：TJ バリア機能は恒常性維持されている

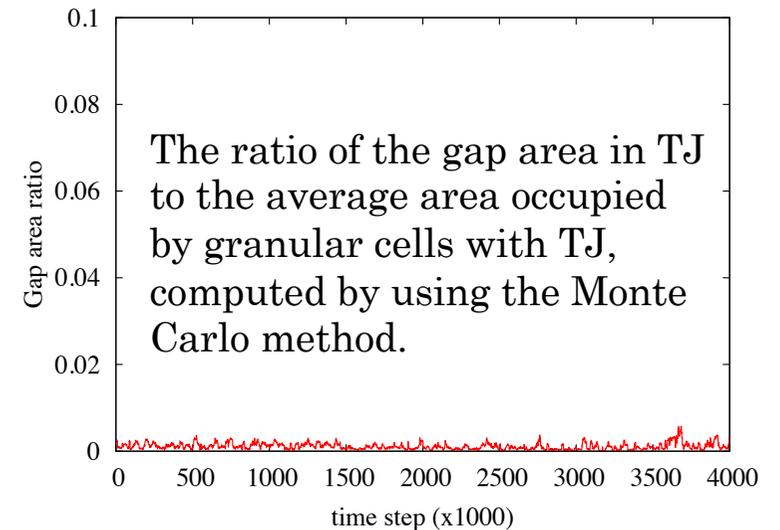
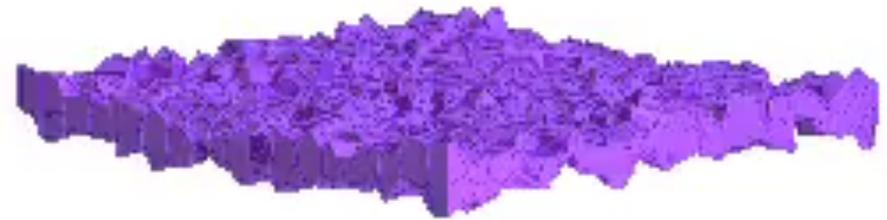
↔

SG2層が動的平衡状態である。

↔

ギャップエリア比が C_0 以下である。

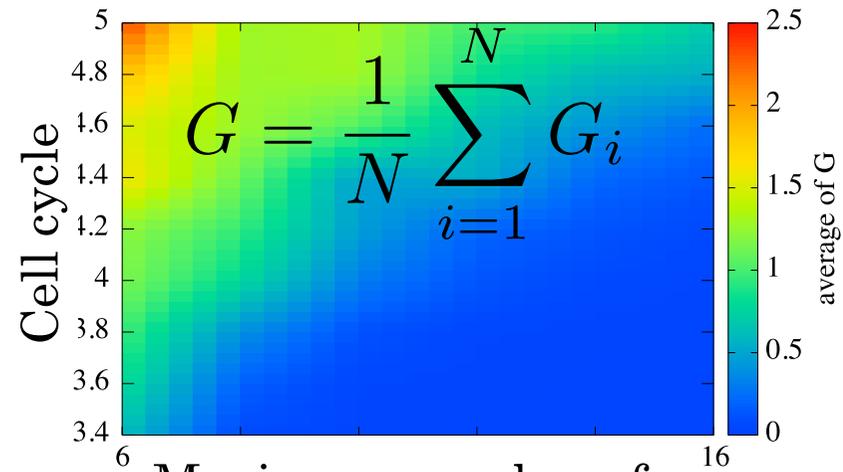
SG2A と SG2B のボロノイ分割による可視化



C_0 どう決める???

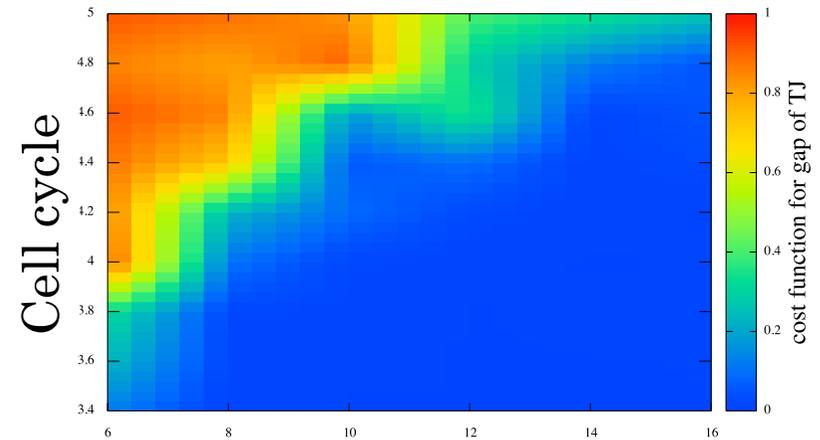
評価の結果

Estimate the const function of SG

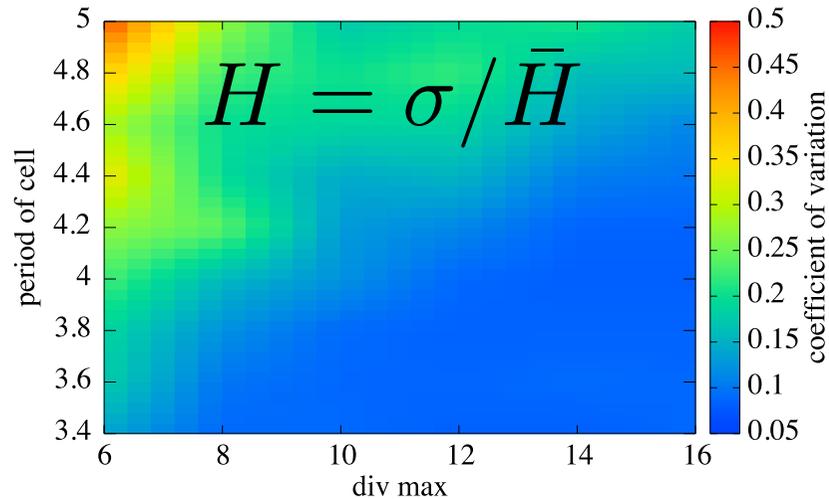


Maximum number of
division times of DC

Estimate the gap average of SG2



Maximum number of
division times of DC



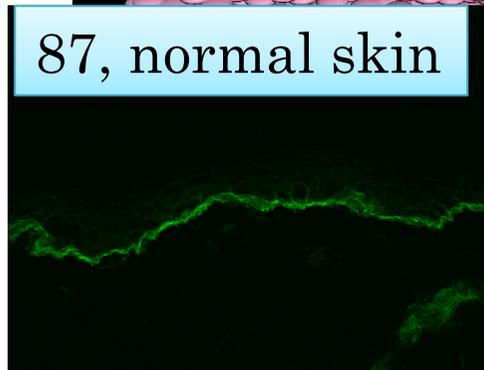
第3部

数理モデルの応用

真皮変形効果を考慮した 老化現象へのアプローチ



67, normal skin

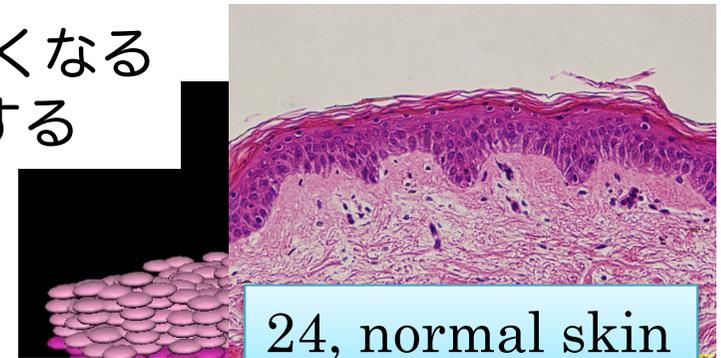


87, normal skin

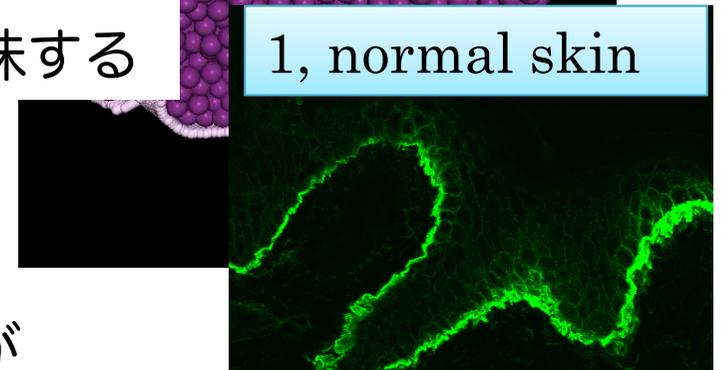
真皮が硬くなると表皮は薄くなる
角層バリア機能は低下する



この現象は
角層バリア機能の老化を意味する



24, normal skin

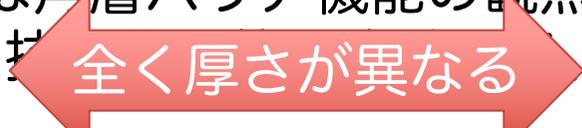


1, normal skin



真皮が湾曲している方が
逆に考えると変形を大分厚い表皮を形成する) ことができるならば
角層質なバリア機能を構築の可能性を考慮

結果は角層バリア機能の観点から

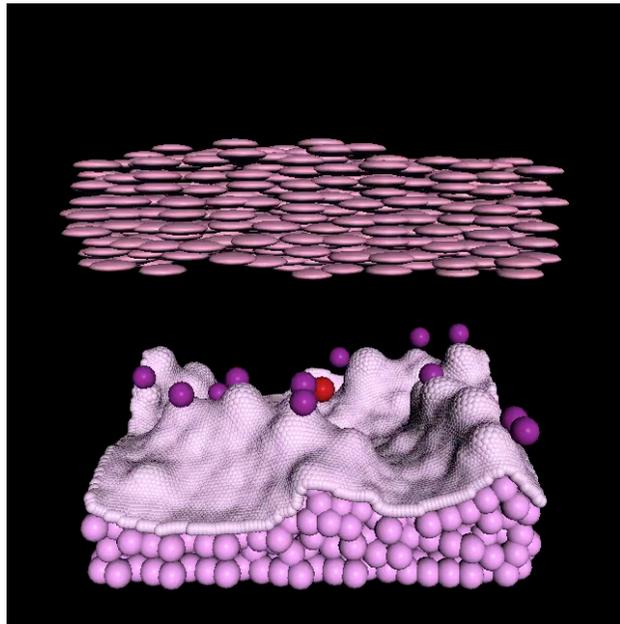


の形状変形は生物学的に難しい



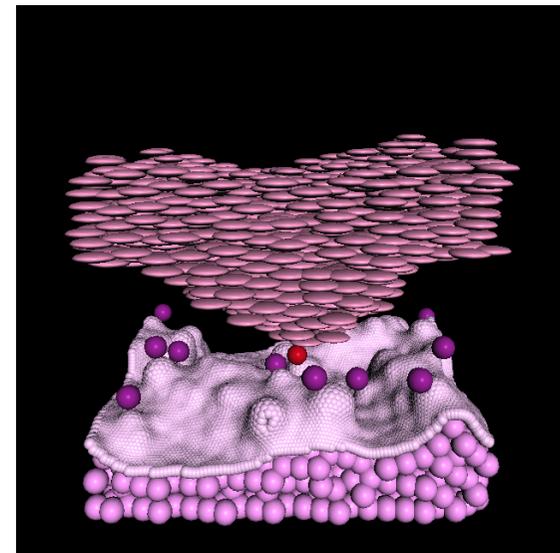
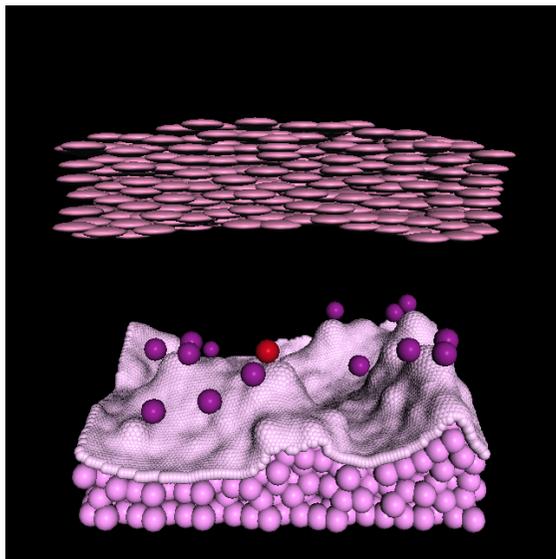
病態再現へのアプローチ

異常分化と異常分裂のシミュレーション



仮定：

1つの表皮幹細胞が異常細胞（赤色）となる。
異常細胞から分裂した細胞もまた異常細胞となる。
異常細胞の分化は通常細胞よりも早い。



皮膚疾患のひとつ
鶏眼（魚の目）が作られる

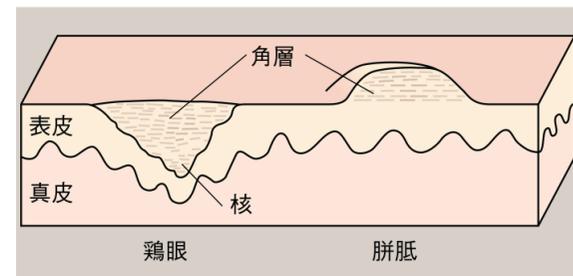
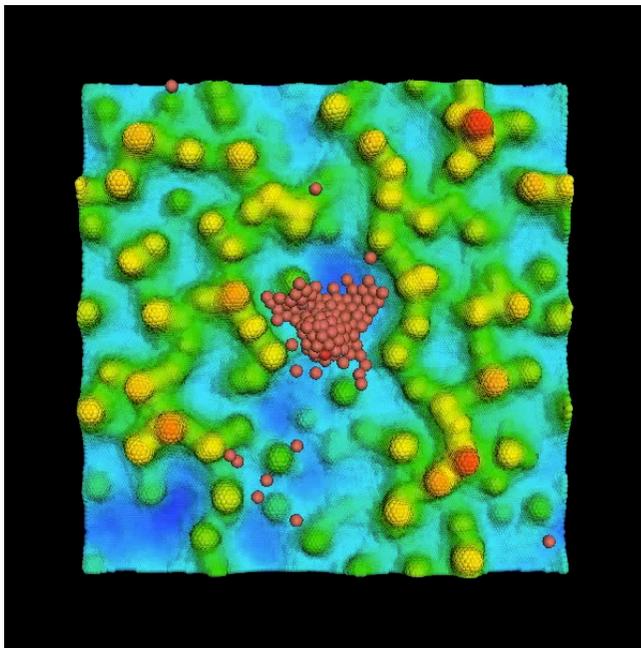
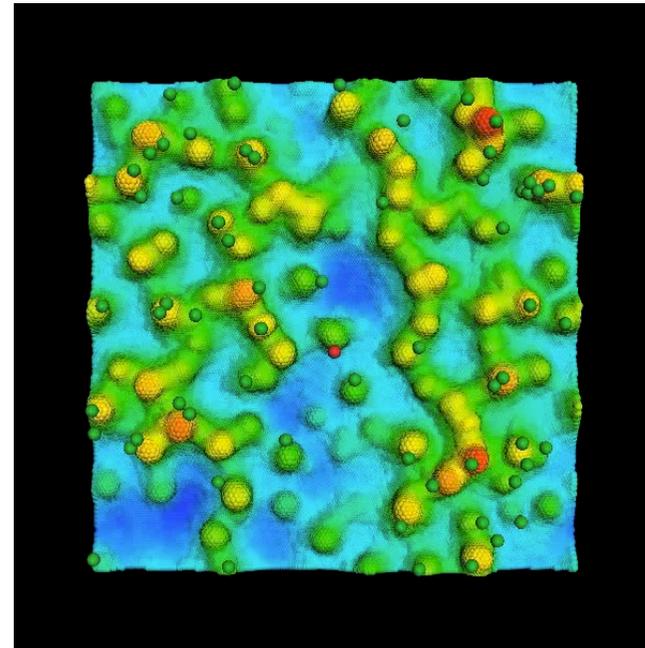
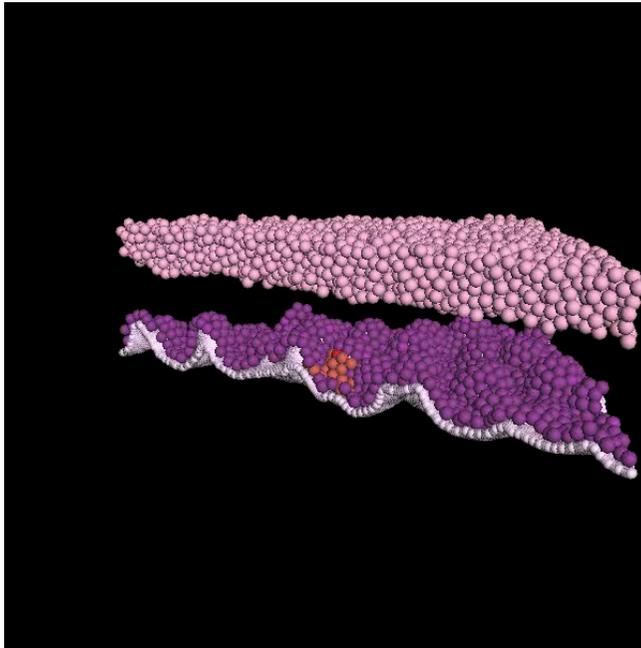


図 15.39 鶏眼, 胼胝の病理模式図

あたらしい皮膚科学（清水宏著）より

その2



鶏眼図



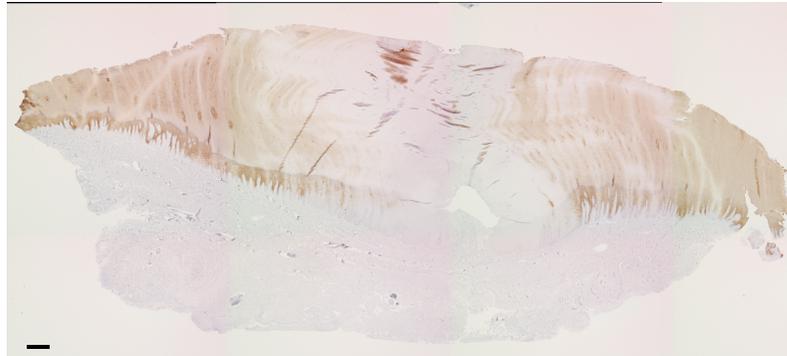
Skin Pathology 2nd edition

鶏眼の分化異常

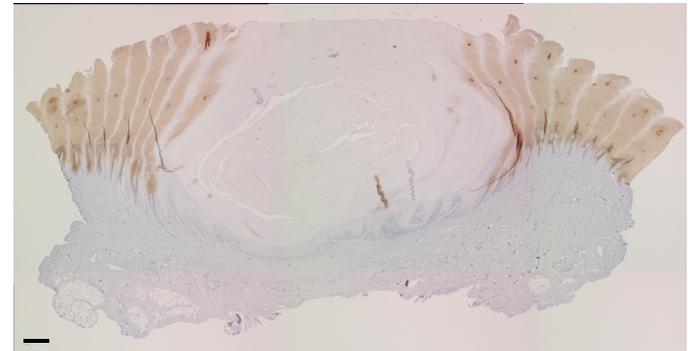
Clavus 1 (201704836)

Clavus 2 (201002064#3)

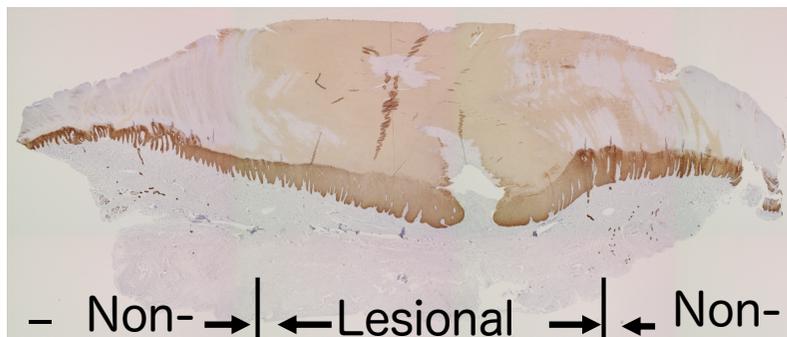
Keratin 1



Keratin 10



Keratin 14

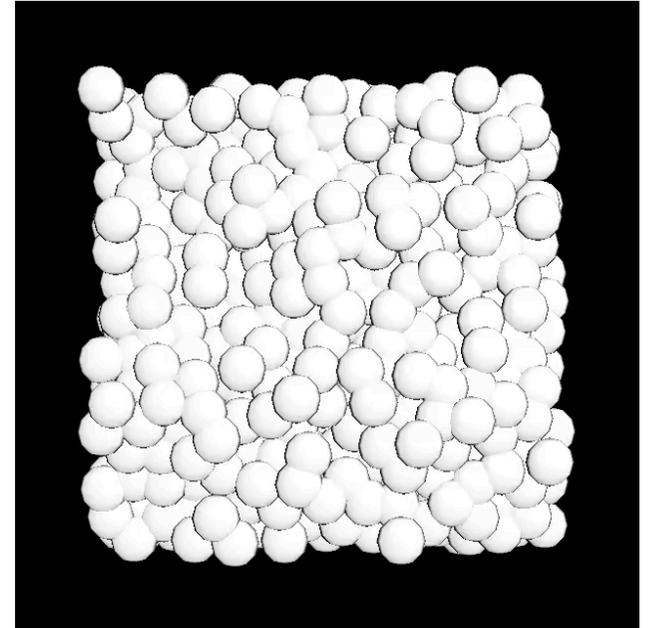
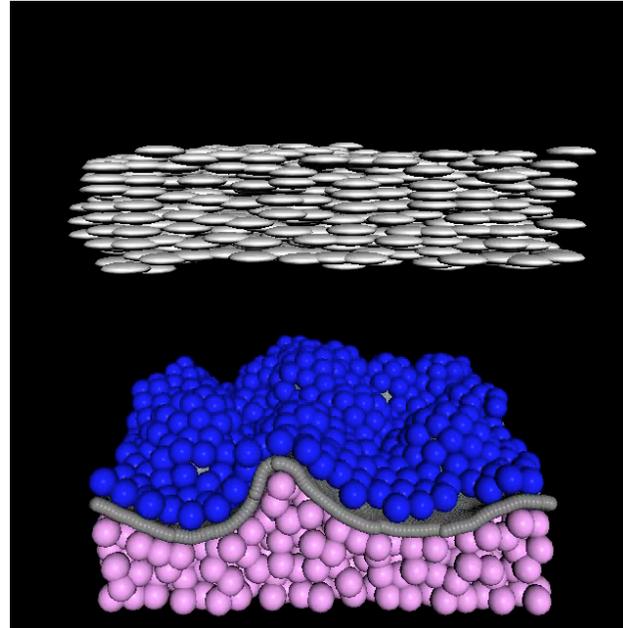
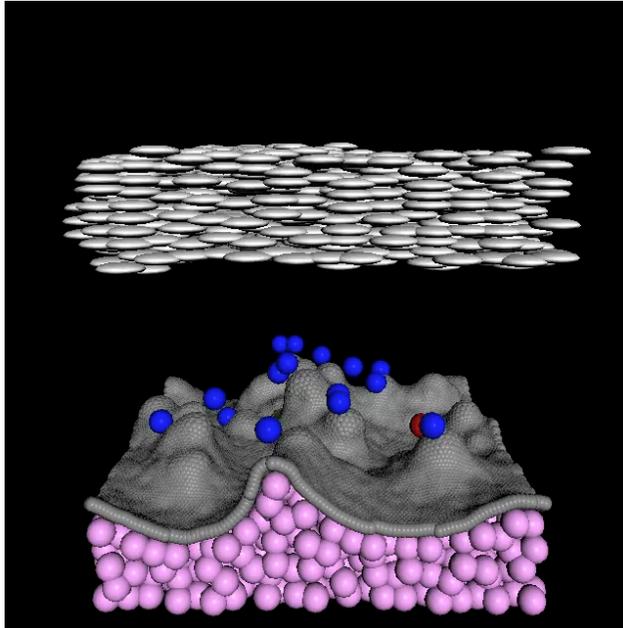


- Non-lesional → ← Lesional → ← Non-lesional Non-lesional → ← Lesional → ← Non-lesional

Bar: 500mm

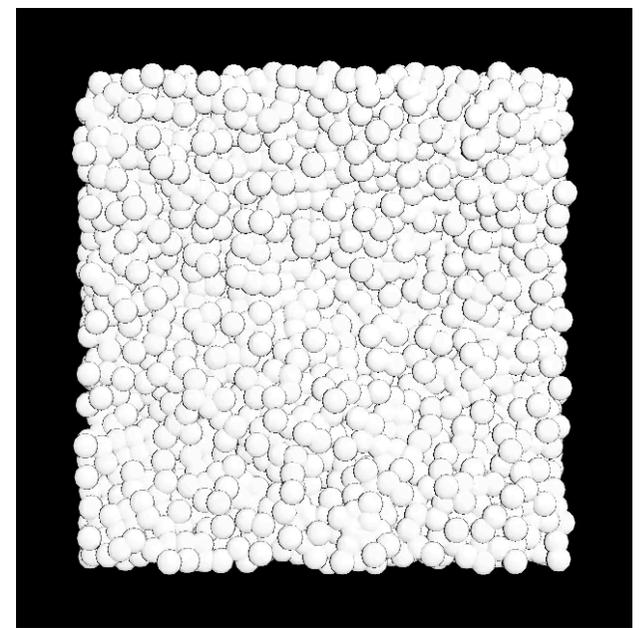
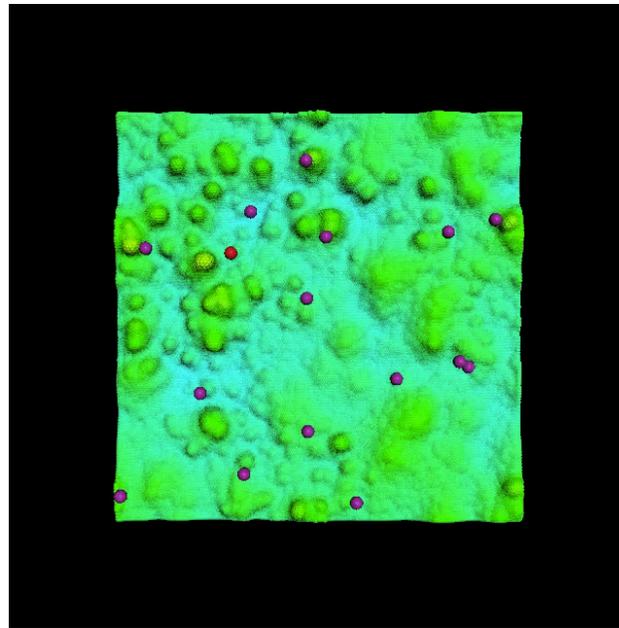
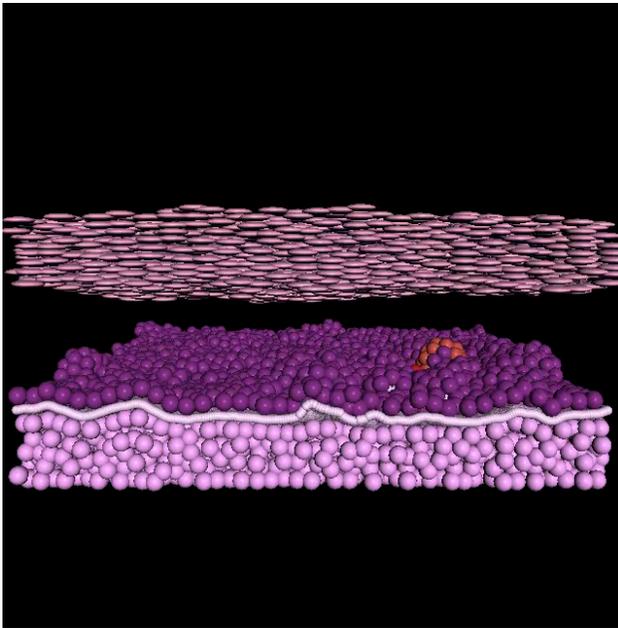
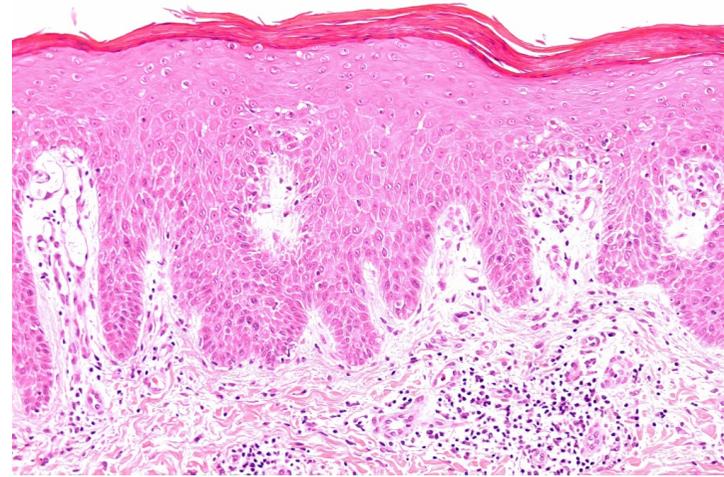
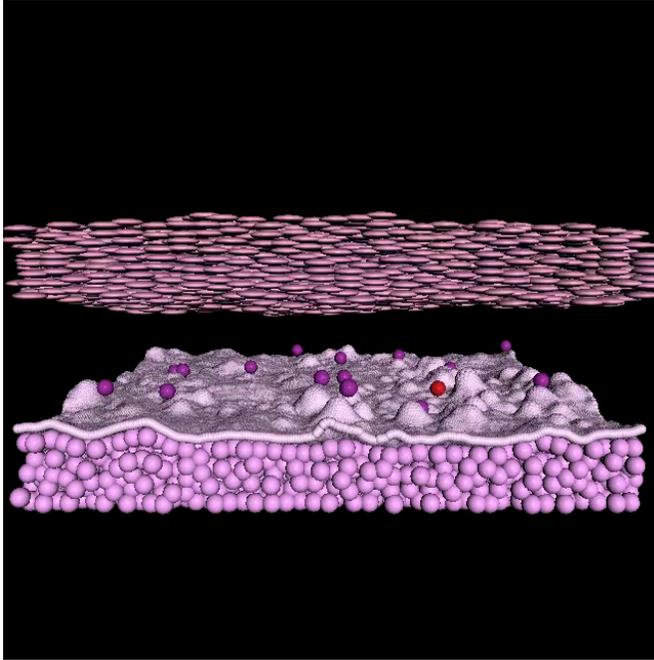
乾癬へのアプローチ

(狭い領域, 異常細胞の周期2.0倍, 接着2.5倍)



計算時間：約3ターンオーバー程度 (平均細胞寿命31.5日)

その2



まとめ

Ca²⁺ダイナミクスに注目した表皮構造数理モデルを構築した。
このモデルは空気暴露に対する早期回復機能を有している。

Ca²⁺局在化が表皮の角層構造を維持するのに必要なのではないか？

バリア機能評価を数理科学的に考察した。
結論はまだでていない。

細胞分裂可能な細胞が基底膜と強く接着しているならば分裂可能な細胞は真皮乳頭層の上部に存在するのではないか？

真皮が固くなると、真皮が平坦になり角層バリア機能の老化が起こる？
真皮を柔らかくすることができれば抗老化対策になる？

- 数理モデルから厚い表皮の形成手法を示唆
- 真皮形状に凹凸をつけると表皮が厚くなることを実験から示唆
- 再生医療との連携が可能となるか？

病態再現を目指した数理モデルの構築が出来つつある。
→ 臨床医学と連携が可能となるはず…

Acknowledgment

Yasuaki Kobayashi (Hokkaido University)

Kota Ohno (Hokkaido University)

Yusuke Yasugahira (Hokkaido University)

Ken Natsuga (Hokkaido University)

Takeshi Gotoda (Nagoya University)

Masaaki Uesaka (The University of Tokyo)

Ken-ichi Nakamura (Kanazawa University)

Kei-ichi Ueda (University of Toyama)

Hiroyuki Kitahata (Chiba University)

Satoshi Nakata (Hiroshima University)

Masashi Nakatani (Keio University)

Shiseido Company

Mistuhiko Denda, Shinobu Nakanishi, Yuki Umino, Junichi Kumamoto,
Sari Ipponjima Makiko Goto, Moe Tsutsumi, Kentaro, Takei,