

表皮構造の数理モデリング Mathematical modeling of epidermal structure

北海道大学・電子科学研究所・JST CREST 長山雅晴

北海道大学・電子科学研究所 小林康明

北海道大学・大学院理学院 澤武祐輔, 久保実沙貴

資生堂リサーチセンター 傳田光洋

広島大学理学研究科 中田聡, 千葉大学理学研究科 北畑裕之

Masaharu Nagayama

Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University,

CREST, Japan Science and Technology Agency,

Yasuaki Kobayashi

Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University,

Yusuke Sawabu, Misaki Kubo

Graduate School of Science, Hokkaido University,

Mitsuhiro Denda

Shiseido Research Center,

Satoshi Nakata

Graduate School of Science, Hiroshima University,

Hiroyuki Kitahata

Graduate School of Science, Chiba University

1 はじめに

皮膚は真皮部分と表皮部分から成っており、その最も外側にある表皮は、基底層、有棘層、顆粒層、角層からなる層構造をなしている (図 1)。そして表皮では、基底層では表皮幹細胞から表皮細胞が分裂し、基底膜から剥がれるが有棘細胞、顆粒細胞と分化し、最終分化によって角質細胞となり、最後に垢となって剥がれ落ちるターンオーバーが繰り返されている。このターンオーバーは人間では約 28 日であることが知られている [1]。表皮の最も外層にある角層は、皮膚の持つ重要な役割の一つである体内水分の保持機能や細菌の侵入を防ぐ (バリア機能) を担っている。角層は角質細胞と細胞間脂質より形成されており、角層が破壊されると体内水分を保持することができなくなるため、角層は破壊されると早急に回復することが知られている (マウスでは約 24 時間で 90 % 以上回復する [2])。角層が角層破壊からの早期回復機能を有しているために、体内の水分は保持されているのである [1]。バリア機能の恒常性維持は、角質細胞と細胞間脂質が担っていることはわかってきたが、その機能がどのようなメカニ

ズムによって恒常的に維持されているのかほとんど分かっていない。本研究の目的はバリア機能の恒常性維持機能の仕組みを数理的立場から明らかにすることにある。

これまでの研究から角層の恒常性維持機能には角層直下におけるカルシウムイオン (Ca^{2+}) の局在化と消失が重要であることがわかってきた [3]。また、培養表皮細胞の一部を空気暴露することにより Ca^{2+} 波が空気暴露した表皮細胞から培養液中の表皮細胞に伝播する現象が発見された [4]。このことは角層が破壊され表皮細胞が空気にさらされると、表皮細胞間を Ca^{2+} 波が伝播し、皮膚表面で起こった事象を表皮内部に情報伝達できることを示唆しており、角層の早期回復機構に関わっているのではないかと考えられる。これらの事実から角層の持つバリア機能には Ca^{2+} が深く関わっている可能性が出てきたため、これまでに表皮細胞間を伝播する細胞 Ca^{2+} に対する数理モデルについては、機械刺激の実験に基づいた数理モデルの構築をおこなった [7]。バリア機能の恒常性維持機構を理解するためには、さらに、細胞分裂、細胞分化、細胞移動といった細胞ダイナミクスを記述する数理モデルの構築が必須である。また、真皮形状の変化に比べ、表皮表面の角層は比較的平面的形状をしていることから、真皮形状の影響を強く受けない角層が形成されることも恒常性維持には重要ではないかと考えられる。そのため、真皮形状も考慮する必要があると考えられる。そこで、表皮細胞に対する Ca^{2+} の伝播モデルに加えて、真皮形状を考慮した細胞ダイナミクスモデルを構築することによって、バリア機能の再現を目指す。そして、数理モデルに基づいたバリア機能の恒常性評価を行うことから、恒常性維持機構に働くメカニズムを明らかにする。

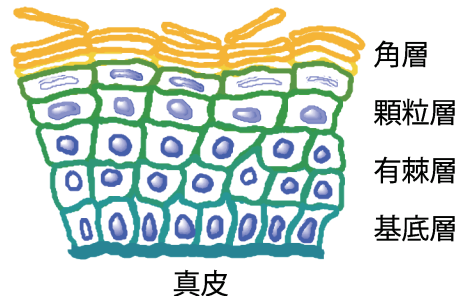


図 1: 表皮構造の模式図

2 細胞ダイナミクスの数理モデル

この節では細胞自体の動き、つまり細胞分裂や細胞分化、細胞移動等の細胞ダイナミクスを表現する細胞ダイナミクスモデルについて説明する。細胞ダイナミクスは Ca^{2+} ダイナミクスに比べ非常に遅い時間スケールで変化するため、時定数 $0 < \varepsilon \ll 1$ を用いて表すことにする。

2.1 細胞成長の数理モデル

細胞を最大半径が r_{\max} の球体と仮定する。 i 番目の細胞の半径を r_i とすると、このとき細胞成長に対する数理モデルを以下のように記述する：

$$\frac{d}{dt}r_i = \varepsilon k_r (r_{\max} - r_i) r_i. \quad (1)$$

ここで、 k_r は成長率である。

2.2 細胞移動の数理モデル

細胞同士は同一の場所には存在し得ないため、排除体積により細胞が移動することを考える。排除体積効果はレナード・ジョーンズ型ポテンシャル関数を用いた運動方程式で与えるが、ここでは、細胞は小さくその運動は非常に遅いため、慣性項は無視できると仮定し、慣性項を無視した次の運動方程式によって細胞移動の数理モデルとする：

$$\mu \dot{\mathbf{x}}_i(t) = \sum_{j \in \Lambda_i} \frac{4\varepsilon K}{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|} \left(\left(\frac{r_i + r_j}{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|} \right)^{12} - \left(\frac{r_i + r_j}{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|} \right)^6 \right) \frac{\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j}{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|}. \quad (2)$$

ただし

$$K = \begin{pmatrix} k_x & 0 & 0 \\ 0 & k_y & 0 \\ 0 & 0 & k_z \end{pmatrix}$$

であり、 $\mathbf{x}_j(t) (j = 1, \dots, N)$ は細胞の中心点、 Λ_i は細胞 i の隣接細胞の集合を表す。

2.3 状態変数の数理モデル

細胞分化については本来遺伝子発現等によってもたらされるものであるが、ここでは個々の細胞の状態に対して状態変数を定義し、状態変数値の変化によって細胞分化を表現する。

2.3.1 有棘細胞、顆粒細胞の状態変数モデル

S_{k_i} を細胞 i に対する状態変数とすると、数理モデルは次のように記述される：

$$\frac{d}{dt}S_{k_i}(t) = \varepsilon(C_{out} + \alpha_k(c_i - \bar{c})), \quad S_{k_i}(t_0) = 0. \quad (3)$$

ただし、 ε_{S_k} は状態変数の時定数、 C_{out} は細胞外 Ca^{2+} 濃度による状態変数変化率、 α_k は細胞質内 Ca^{2+} 濃度による状態変数変化率、 c_i は細胞 i の細胞質内 Ca^{2+} 濃度、 \bar{c} は Ca^{2+} 濃度の定常解である。数値計算によって S_{k_i} の値を求め、表皮細胞の分化状態を次のように与える：

- $0 \leq S_{k_i} < S_s$ ならば有棘細胞としての性質を持つ
- $S_s \leq S_{k_i} < S_c$ ならば顆粒細胞としての性質を持つ
- $S_{k_i} = S_c$ となると最終分化によって角質細胞となる

分化による表皮細胞の性質の違いは、ATP感受性やGJ発現率、細胞の興奮性であることがわかっている [8, 9]. そのため、 S_{k_i} の値に応じて、 Ca^{2+} ダイナミクスモデルに含まれるATP感受性やGJ発現率、表皮細胞の Ca^{2+} 興奮性を決定する.

2.3.2 角質細胞の状態変数モデル

最終分化によって角化した細胞である角質細胞は、脱核しており抜け殻のような細胞であるため細胞質内 Ca^{2+} 濃度を考える必要はない. そのため、角質細胞の状態変数モデルは有棘細胞、顆粒細胞の状態変数モデルでの細胞質内 Ca^{2+} 濃度に依存した項を取り除いた形で表す. つまり S_{k_i} を用いて次のように記述される:

$$\frac{d}{dt}S_{k_i}(t) = \varepsilon C_{out}. \quad (4)$$

$S_{k_i} = S_c$ 以降で次のように仮定する:

- $S_c \leq S_{k_i} < S_z$ ならば角質細胞として留まる
- $S_{k_i} = S_z$ で表皮から剥離する.

2.3.3 基底細胞の状態変数モデル

表皮の最下層である基底層の基底細胞は分化せず、細胞分裂をする. 従って、基底細胞では分化の指標としての状態変数ではなく、細胞周期に対する状態変数を与える. ϕ_{b_i} を基底細胞 i の細胞周期状態変数とし、数理モデルを次のように記述する:

$$\frac{d}{dt}\phi_{b_i}(t) = \varepsilon(C_{out} + \alpha_b(c_i - \bar{c})), \quad \phi_{b_i}(t_0) = 0. \quad (5)$$

ただし、 ε_{ϕ_b} は状態変数変の時定数、 α_b は細胞質内 Ca^{2+} 濃度による状態変数変化率、 c_i は細胞 i 内の Ca^{2+} 濃度、 \bar{c} は Ca^{2+} 濃度の定常解である. 細胞周期状態変数が $\phi_{b_i}(t) = S_{div}$ となったら細胞分裂期 (M期) に入ったと仮定し、細胞周期が平均96時間となるようにランダムに分裂させ、分裂後の二つの細胞の状態変数値は $\phi_{b_i}(t) = 0.0$ とする. 実験結果から基底細胞のATP感受性などは有棘細胞と同じと考えられるため、基底細胞のATP感受性 K_{pa} 、GJ発現度 I_n 、 Ca^{2+} 興奮性 τ_h の値は有棘細胞と同じ値とする.

2.4 基底細胞の細胞分裂

表皮基底細胞の細胞分裂機構は完全に解明されていない。基底層を構成する細胞には際限なく分裂できる幹細胞と有限な回数だけ分裂できる一時的増幅細胞（娘幹細胞）があり、この一時的増幅細胞が分化していくことで表皮を形成することが示唆されている [10]。そのため次の仮定をして数値計算を行う。

1. 基底層は幹細胞と娘幹細胞で構成されるとし、分裂方向は水平方向のみとする。このとき幹細胞は非対称分裂、娘幹細胞は対称分裂を行なう。

ここで述べている対称分裂とは、基底細胞が自己と同じ特性を受け継ぐ細胞を複製することをさし、非対称分裂とは、異なる特性の細胞を生み出すことを意味する(図2)。

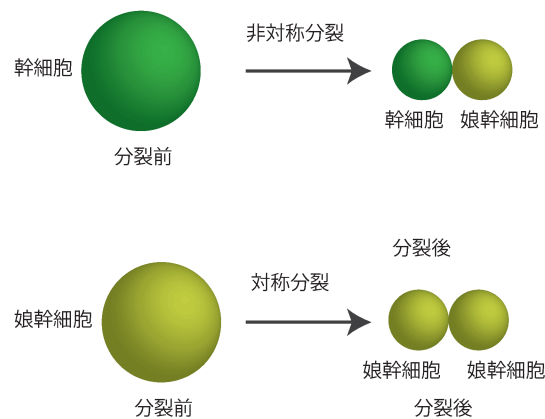


図 2: 基底細胞の分裂に対する仮定

2.4.1 細胞分裂の仮定

細胞分裂に関して次の仮定を用いる。

- 基底層は一層とし、無限回分裂可能な幹細胞と有限回分裂可能な娘幹細胞により構成されている。
- 基底細胞の状態変数値 ϕ_{bi} が $\phi_{bi} = S_{div}$ となるとランダムに真皮面に対して水平方向に分裂する。
- 幹細胞が分裂するときは非対称分裂により幹細胞と娘幹細胞になる、娘幹細胞が分裂するときは対称分裂により2つの娘幹細胞になる。
- 分裂後の基底細胞の Ca^{2+} 濃度や IP_3 濃度は分裂前の基底細胞の濃度を引き継ぐ。

- 分裂後の基底細胞の細胞周期状態変数値はともに0.0である.
- 分裂後の基底細胞の細胞半径は分裂前の細胞の $\frac{1}{2}$ とする.

表皮表面から角質細胞が垢となって剥がれていくため、表皮構造を保つためには常に基底層から細胞が供給される必要がある。娘幹細胞は有限回しか分裂できないと仮定しているため、基底層には常に幹細胞がいる必要がある。[10]によると、表皮における細胞分裂は基底膜との接触によって維持されているのではないかと考えられており、幹細胞と娘幹細胞は真皮と接している間は分裂すると仮定する。

2.4.2 細胞分裂後の位置座標

分裂前の基底細胞の位置座標を $\mathbf{x}_0 = (x_0, y_0, z_0)$ とし、分裂後の座標を $\mathbf{x}_1 = (x_1, y_1, z_1)$, $\mathbf{x}_2 = (x_2, y_2, z_2)$ とすると、 $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2$ は

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \\ z_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \\ z_0 \end{pmatrix} + \frac{r}{2} \begin{pmatrix} e_x \\ e_y \\ e_z \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} x_2 \\ y_2 \\ z_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \\ z_0 \end{pmatrix} - \frac{r}{2} \begin{pmatrix} e_x \\ e_y \\ e_z \end{pmatrix} \quad (6)$$

と書き表せる。ただし、 r は分裂前の細胞の半径、 (e_x, e_y, e_z) は分裂方向であり、点 \mathbf{x}_0 での真皮曲線における接平面でランダムに与えられる単位ベクトルである。

2.4.3 幹細胞と真皮の接着

我々の考える数理モデルでは、幹細胞の供給は考えないため、幹細胞は基底層にとどまる必要がある。今回のモデルでは基底膜を定義していないため、幹細胞は真皮と常に接着すると仮定する。実際の真皮は構成要素が膠原繊維であるため表皮のように細胞が積み重なり層構造をなしているわけではないが、本数理モデルでは半径 r_p の球を密に配置することで真皮を表現し、(7)のように幹細胞を最も近い真皮質点とバネ接着することによって、常に基底層にとどまるように数理モデルを構築する：

$$\dot{\mathbf{x}}_i(t) = -\varepsilon k \left(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_p\| - (r_i + r_p) \right) \frac{\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_p}{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_p\|} \quad (7)$$

ただし、 \mathbf{x}_i は幹細胞 i の座標、 r_i は幹細胞 i の半径、 \mathbf{x}_p は細胞 i に一番近い真皮の位置座標、 r_p は真皮の半径、 k はばね定数である。

2.5 細胞間脂質生成・放出モデル

細胞間脂質の主な成分は、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸といったものである。顆粒細胞の細胞質内に層板顆粒が豊富に存在し、角化とともに層板顆粒が細胞外に分泌されることで角質細胞間脂質が形成される [11]。また層板顆粒の細胞外分泌には細胞質内 Ca^{2+} 濃度が高くなる必要があることも知られている。これらの結果から以下を仮定する。

- 脂質の合成に必要な成分を基底細胞は含んでいると仮定する。
- 細胞質内 Ca^{2+} 濃度が低い顆粒細胞質内で脂質を合成する
- 細胞質内 Ca^{2+} 濃度が高い顆粒細胞は細胞外に脂質を放出する

この仮定を元に $v_i^p(t)$ を細胞 i 内の脂質量、 $v_i^r(t)$ を細胞 i が放出した脂質量として、次の数理モデルを考える：

$$\frac{dv_i^p(t)}{dt} = \varepsilon \left(f_1^p(c_i, S_{k_i})(v_{\max}^p - v_i^p) - v_i^p f_2^r(c_i, S_{k_i}) \right), \quad (8)$$

$$\frac{dv_i^r(t)}{dt} = \varepsilon v_i^p f_2^r(c_i, S_{k_i}). \quad (9)$$

各関数は

$$f_1^p(c_i, S_{k_i}) = \frac{k_1^p}{4} \left(1 + \tanh \left(\frac{S_{k_i} - S_s}{\sigma_{r1}} \right) \right) \left(1 + \tanh \left(\frac{c_0 - c_i}{\sigma_{r2}} \right) \right),$$

$$f_2^r(c_i, S_{k_i}) = \frac{k_2^r}{4} \left(1 + \tanh \left(\frac{S_{k_i} - S_s}{\sigma_{r1}} \right) \right) \left(1 + \tanh \left(\frac{c_i - c_0}{\sigma_{r2}} \right) \right)$$

である。ただし、 v_{\max}^p は細胞が蓄えられる脂質量の最大値、 c_0 は合成から放出に切り替わる細胞質内 Ca^{2+} 濃度とする。関数 $f_1^p(c_i, S_{k_i})$ は顆粒細胞において細胞質内 Ca^{2+} 濃度が低いときに脂質を生成するという仮定を表しており、関数 $f_2^r(c_i, S_{k_i})$ は顆粒細胞において細胞質内 Ca^{2+} 濃度が高いときに細胞外に脂質を放出するという仮定を表している。また各パラメータは $v_{\max}^p = 1.0$, $c_0 = 0.25$, $k_1^p = 0.032$, $k_2^r = 0.05$, $\sigma_{r1} = 0.05$, $\sigma_{r2} = 0.01$ とする。

3 Ca^{2+} ダイナミクスの数理モデル

表皮細胞間の Ca^{2+} ダイナミクスを表現する Ca^{2+} 伝播モデルは機械刺激実験等から得られた情報を元に以下の5つの機構を仮定して構築されている [7]。

(i) 機械刺激や Ca^{2+} 興奮刺激による細胞外への ATP の放出

(ii) ATP の細胞外拡散

(iii) ATP 刺激による IP_3 の細胞内生成

(iv) IP_3 と Ca^{2+} による細胞質内 Ca^{2+} 貯蔵庫からの Ca^{2+} 放出

(v) Gap-Junction を通じた IP_3 と Ca^{2+} の細胞間拡散

1 貯蔵庫モデル [6] を基にして、これらの仮定と細胞分化による Gap-Junction 発現の有無、ATP 刺激による細胞質内 Ca^{2+} 興奮の違いを考慮した表皮細胞間 Ca^{2+} 伝播モデルを構築した。数理モデルは以下のようになる。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial A}{\partial t} = d_A \Delta A - K_{aa} A + \sum_{j=1}^N G\left(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, \frac{dc_j}{dt}\right), \\ \frac{dP_i}{dt} = \sum_{j \in \Lambda_i} I_n(S_{k_i}) w_{ij} d_P (P_j - P_i) + F_P(A) - K_{pp} P_i, \\ \frac{dc_i}{dt} = \sum_{j \in \Lambda_i} I_n(S_{k_i}) w_{ij} d_c (c_j - c_i) + F_c(P_i, c_i, h_i) + I_c^{(i)}(B), \\ \frac{dh_i}{dt} = \frac{1}{\tau_{h_0}(S_{k_i})} F_h(c_i, h_i), \\ \frac{dw_{ij}}{dt} = \frac{1}{\tau_{w_0}} F_w(w_{ij}, c_i, c_j), \\ \frac{\partial B}{\partial t} = \varepsilon (d_B \Delta B + \sum_j F_B(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, S_{k_j})). \end{array} \right. \quad (10)$$

ただし、 i は細胞番号、 $A(t, \mathbf{x})$ は細胞外 ATP 濃度、 $c_i(t)$ は細胞質内 Ca^{2+} 濃度、 $P_i(t)$ は細胞質内 IP_3 濃度であり、 $h_i(t)$ は IP_3 感受性 Ca^{2+} 貯蔵庫から細胞質内への Ca^{2+} 放出の活性効果を表す変数である。 $w_{i,j}(t)$ は細胞 i と細胞 j の間の Gap-Junction 開閉率、 $B(t, \mathbf{x})$ は最終角化時に細胞内から放出される Ca^{2+} 刺激物質である。ここで細胞外刺激物質 $B(t, \mathbf{x})$ の時間変化は細胞ダイナミクスと同じ時間スケールで変化すると仮定するため、時定数 ε を導入している。(10) の右辺の各関数は次のように与えられる：

$$\begin{aligned} G\left(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, \frac{dc_j}{dt}\right) &= \chi_\delta(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, r) K_{ac} R \left(\frac{dc_j}{dt}\right), \quad F_P(A) = \frac{K_{pa} A}{H_0 + A}, \\ F_c(P, c, h) &= K_F \left(\mu_0 + \frac{\mu_1 P}{K_\mu + P}\right) \left(\alpha_0 + \frac{(1 - \alpha_0)c}{K_1 + c}\right) h - \frac{\gamma c}{K_\gamma + c} + \beta, \\ F_h(c, h) &= \frac{K_2^2}{K_2^2 + c^2} - h, \quad F_w(w_{ij}, c_i, c_j) = -w_{ij} + \frac{1}{2} \left\{ 1 + \tanh\left(\frac{w_{d0} - |c_i - c_j|}{\varepsilon_{w0}}\right) \right\}, \\ d_P(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) &= \chi_0(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j; R_{gj}) d_P, \quad d_c(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \chi_0(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j; R_{gj}) d_c, \\ \chi_\delta(\mathbf{x}, \mathbf{y}; r) &= \frac{1}{2} \left(1 + \tanh\left(\frac{r - \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|}{\delta}\right) \right), \end{aligned}$$

$$\chi_0(\mathbf{x}, \mathbf{y}; r) = \begin{cases} 1 & \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\| \leq r, \\ 0 & \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\| > r, \end{cases} \quad R(x) = \begin{cases} x, & x \geq 0, \\ 0, & x < 0, \end{cases} \quad I_c^{(i)}(B) = \begin{cases} \frac{K_{bc}B^2}{H_b^2 + B^2}, & i \in \Lambda, \\ 0, & i \notin \Lambda, \end{cases}$$

$$F_B(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, S_{k_j}) = \frac{1}{4} \left(1 + \tanh\left(\frac{S_{k_i} - S_1}{\sigma_1}\right) \right) \left(1 + \tanh\left(\frac{S_2 - S_{k_i}}{\sigma_2}\right) \right) \xi_0(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i, r),$$

$$I_n(S_{k_i}) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh\left(\frac{S_{k_i} - S_s}{\delta_I}\right) \right), \quad \tau_h(S_{k_i}) = \tau_g + \frac{\tau_s - \tau_g}{2} \left(1 + \tanh\left(\frac{S_s - S_{k_i}}{\delta_\tau}\right) \right).$$

ここで、 $G(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, \frac{dc_j}{dt})$ は細胞質内 Ca^{2+} 興奮による細胞外への ATP 放出を表し、 $F_P(A)$ は ATP 刺激による IP_3 生成を表し、 $I_c^{(i)}(B)$ は細胞外刺激物質による Ca^{2+} 興奮を表し、 $F_B(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j, S_{k_j})$ は最終角化による細胞質内物質の放出を表し、 $I_n(S_{k_i})$ は細胞分化による Gap-Junction の発現を表し、 $\tau_h(S_{k_i})$ は細胞分化による細胞外 ATP 感受性による細胞内 Ca^{2+} 興奮の差異を表している。

4 数値シミュレーション

Ca^{2+} ダイナミクスモデルと細胞ダイナミクスモデルを組み合わせた数値計算結果について報告する。最初に、バリア機能の恒常性について定義する。バリア機能が恒常的に維持されているとは、角層の厚さの時間変化がほぼ一定であり、角層における細胞間脂質の量が程度以上に維持されていること、そしてバリア破壊からの早期回復機構を持つこととする。この定義に基づき角層の厚さの時間的ばらつきを評価する評価関数と細胞間脂質量に対する評価関数を導入し、それらの評価関数値からバリア機能の恒常性を調べる。

真皮形状がフラットな場合は図3のような Ca^{2+} 局在化現象が再現されることがわかった。このとき角層の厚さもほぼ一定であり、細胞間脂質も十分であることがわかる。また、角層破壊からの早期回復現象も見ることができ [12]。従って、このときは表皮バリア機能は恒常的に維持されていることがわかる。真皮形状を大きく変化させた場合、その結果は図4(a)のように角層表面の形状が真皮形状に強く依存している事が見て取れる。このとき Ca^{2+} の局在化は見て取れるが、図6(A)から角層の厚さが時間的に一定とならないことがわかる。定義からバリア機能の恒常性は維持されていないことがわかる。この結果を解消するために細胞間接着の効果を導入した。細胞間接着の効果は、細胞移動モデル(2)に

$$F_{adh} = \sum_{j \in \Lambda_i} \left(-k_{adh} (\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\| - (r_i + r_j))^3 \frac{\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j}{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|} \right) \quad (11)$$

を加えることによって表現した。この細胞移動モデルを導入して数値計算を行った結果、角層の厚さの時間変化は図6(B)となった。この場合も角層の厚さは時間的にばらつきが大きいことから、バリア機能は恒常的に維持されないことがわかる。次に、細

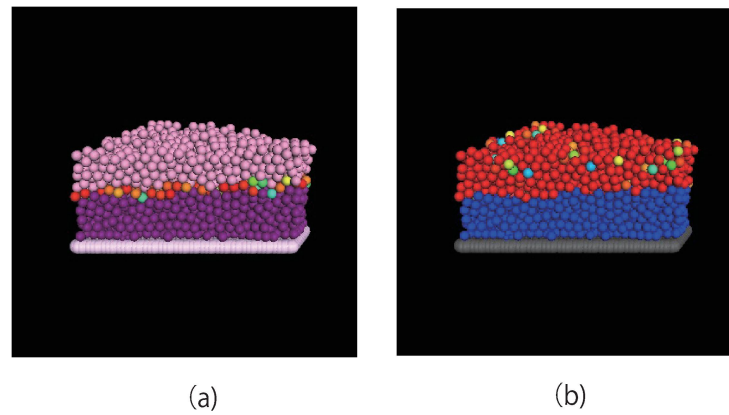


図 3: 真皮形状が平坦であるときの数値計算結果. (a) は表皮構造と角層直下にある表皮細胞の Ca^{2+} 局在化を表す. 赤い部分が Ca^{2+} 局在している. (b) は細胞間脂質の放出量を表している. 赤い部分は細胞間脂質の放出を表している.

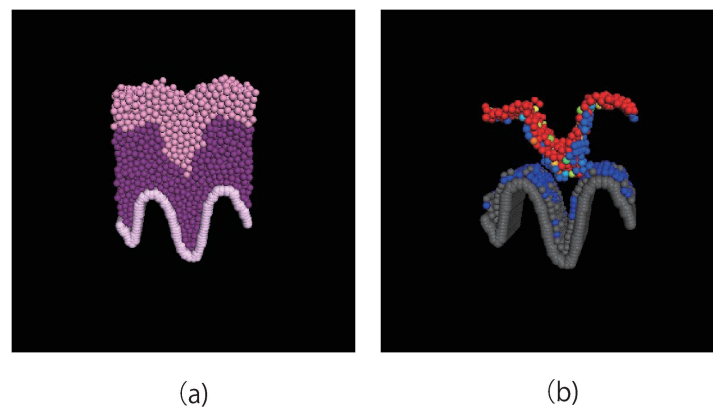


図 4: 分化に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性が弱い場合. (a) は表皮細胞構造, (b) は角層直下にある表皮細胞内 Ca^{2+} 濃度を表す.

胞接着に効果に加え、状態変数モデル(3)にある細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性に対応するパラメータ α_k を変化させる。特に α_k を大きくすると、表皮構造は図5(a)となり、角層表面が真皮形状に依存することなく平坦になることがわかる。このとき角層直下での Ca^{2+} 局在化も起こり(図5(b))、角層厚さの時間変化もほとんど起きていないことがわかる(図6(C))。また、角層での細胞間脂質量は十分あることもわかる。さらに、このパラメータのもと図7のように角層を取り除いた初期値を用意し、角層破壊からの回復シミュレーションを行った結果が図8である。特に、数値計算上で全ての角層を取り除いた場合に注目すると、空気暴露下でのバリア機能の回復(図8(a))は空気暴露なしでの機能回復(図8(b))により約2倍速く回復していることがわかる。この結果は、角層が破壊されたとき、空気刺激を表皮細胞が受けることによってバリア機能を早期に回復しようとするメカニズムが働いていることを示している。これらの結果から、表皮バリア機能は恒常的に維持されていることがわかる。最後に、皮膚疾患に繋

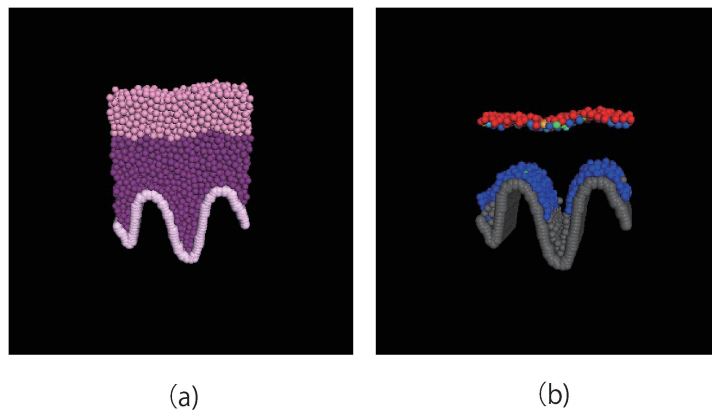


図5: 分化に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性が強い場合。(a)は表皮細胞構造、(b)は角層直下にある表皮細胞内 Ca^{2+} 濃度を表す。

がる可能性のある数値計算結果を示す。図9(a)は分化に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性が弱く、細胞間接着が弱いときに生じる。細胞間接着が弱いと表皮細胞の一部分だけ遅れて上部に移動し、分化だけが促進されるために生じていると考えられる。図9(b)は有棘層における細胞間接着を強くし過ぎたときに現れる数値計算結果である。細胞移動によって基底層にある細胞が強く引っ張られて生じる。

5 まとめ

これまで我々は真皮形状が平らな場合について研究行ってきたが、本当の真皮は変形していることから真皮形状を考慮した数値計算をおこなった。その結果、これまでの恒常性維持機構が働く数理モデルにおいて、真皮形状が曲がっている場合の数値計算

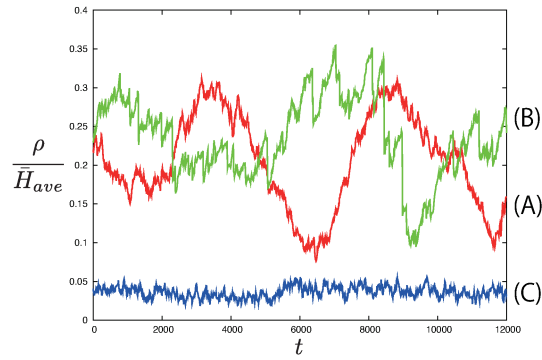


図 6: 角層厚さの定常性を評価した時系列データ. 角層の厚さが場所によってばらついている場合は大きな値を取る. (A) は分化に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性が弱い場合の結果, (B) は (A) に細胞間接着効果だけを導入した場合の結果, (C) は分化に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性が強い場合の結果

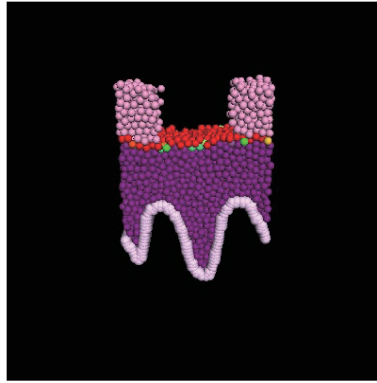


図 7: 正常な表皮構造の数値解から角層を部分的に取り除いた角層破壊の初期値

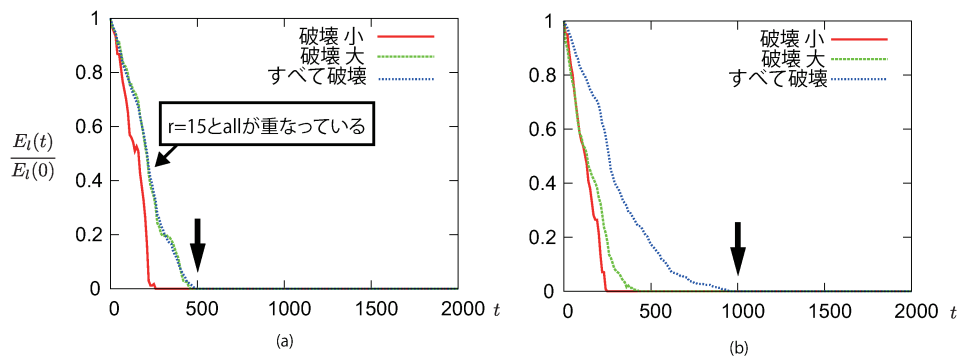
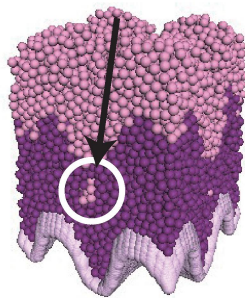


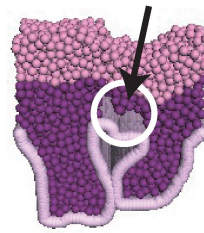
図 8: 角層破壊からの回復シミュレーション結果. 角層における細胞間脂質の不足率を縦軸としている. (a) は空気暴露ありの場合, (b) は空気暴露なしの場合.

表皮細胞内角化



(a)

表皮細胞の剥離



(b)

図 9: 湾曲した真皮形状における表皮構造：(a) 分化に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性が弱い場合、細胞内角化のような病態が現れる。(b) 細胞間接着が強い場合、基底細胞と真皮の間に空隙ができる。表皮水疱症のような病態が現れる。

を行なうと、角層も真皮と同じように変形した表皮構造が現れてしまうことがわかった。さらに、その影響によってバリア機能の恒常性が維持されなくなることもわかった。そのため、本研究ではこれまでの数理モデルに対して考慮していなかった効果を加え改良した。新たに細胞接着の効果を加え、さらに表皮細胞内 Ca^{2+} 興奮による分化促進寄与を大きくしたところ真皮形状が曲がっていても角層がほぼ平らになる表皮を再現することができ、この場合はバリア機能の恒常性維持機構が働いていることがわかった。これらのことから表皮細胞は細胞接着効果と細胞質内 Ca^{2+} 濃度の上昇により分化が促される効果によって角層が表面が比較的平坦になり、バリア機能の恒常性が維持されているのではないかと考えられる。また、バリア機能の恒常性維持が保てない場合、細胞間接着が強くなることで水疱症のような症状や、分化の細胞質内 Ca^{2+} 濃度依存性が弱くなることで表皮内角化の症状がおこることがわかった。この結果から、この数理モデルを用いて病態における症状と原因の因果関係を明らかにすることができるのではないかと考えられる。数理モデリングの臨床診断補助としての機能に期待が持てるのではないかと考えられる。

参考文献

- [1] 傳田 光洋, 皮膚は考える (岩波科学ライブラリー 112), 岩波書店.

- [2] G. Grubauer, K. R. Feingold, R. M. Harris and P. M. Elias, *Lipid content and lipid type as determinants of the epidermal permeability barrier*, J. Lipid. Res. **30**, 323-332(1989).
- [3] M. Denda, J. Hosoi and Y. Ashida, *Visual imaging of ion distribution in human epidermis*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **272**, 789-795(2000).
- [4] M. Denda and S. Denda, *Air-exposed keratinocytes exhibited intercellular calcium oscillation*, Skin Research and Technology, **13**, 195-201(2007).
- [5] J. Keener, J. Sneyd[著], 中垣俊之 [監訳], 数理生理学 (上), 日本評論社.
- [6] A. Atri, J. Amundson, D. Clapham, and J. Sneyd, *A single-pool model for intracellular calcium oscillations and waves in the Xenopus laevis oocyte*, Biophysical Journal, **65**, 1727-1739(1993).
- [7] 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): e92650.
- [8] M. Tsutsumi, S. Denda, K. Inoue, K. Ikeyama and M. Denda, *Calcium Ion Gradients and Dynamics in Cultured Skin Slices of Rat Hindpaw in Response to Stimulation with ATP*, Journal of Investigative Dermatology, **129**, 584-589(2009).
- [9] M. Tsutsumi, K. Inoue, S. Denda, K. Ikeyama, M. Goto, *Mechanical-stimulation-evoked calcium waves in proliferating and differentiated human keratinocytes*, Cell and Tissue Research, **338**, 99-106(2009).
- [10] Alberts B, Jonshon A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P. *Molecular biology of the cell*, 第4版, Newton Press.
- [11] 清水宏, あたらしい皮膚科学, 中山書店.
- [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