

資生堂、数理モデルによる先進的な皮膚研究を推進
～痒み、皮膚老化、肌あれのメカニズムの解明と根本的治療法確立に向けて～
国家レベルで進める戦略的創造研究推進事業 “CREST 研究” にて

皮膚科学において、バリア機能低下を伴う「アトピー性皮膚炎・老人性乾皮症などの痒み」「敏感肌」「表皮の老化」などの発症メカニズムや、「バリア機能の回復過程」のメカニズムは未だに不明な点が多く、そのため根本的な治療法も確立されていません。

資生堂は、この大きな問題解決に向けて、国家レベルで進める戦略的創造研究推進事業「独立行政法人科学技術振興機構(以下、JST)のプロジェクト CREST 研究(以下、CREST 研究)」に参画し、皮膚科学領域でこれまで試みられていない、皮膚科学と数理モデル・コンピューターシミュレーションを融合させた先進の皮膚研究を2010年10月より進め、メカニズムの解明と根本治療法の確立を目指しています。研究成果については、適宜、医薬領域を中心として応用していきます。

CREST 研究について

(1) CREST 研究とは

JSTのCREST研究は、わが国の社会的・経済的ニーズの実現に向けた文部科学省が定めた戦略目標に対して、JSTが研究領域を設定しインパクトの大きなイノベーションシーズを創出するためのチーム型研究です。CREST研究の代表的な例としては、山中伸弥京都大学教授の「iPS細胞の確立」があります。

資生堂が参画しているCREST研究の研究領域は、「数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索」です。数学領域の研究者が、医学、生物学、経済学など他分野の研究者と共同研究を行なうことで、それぞれの分野で解決が困難であった問題に数学的手段を導入し、問題を解決することを目的としています。

(2) 資生堂が参画している研究チームの課題と研究体制

資生堂が参画している研究チームは、「皮膚科学で未だ不明のメカニズムを解明し、根本治療法を確立する」という研究課題を、皮膚科学と数理モデル・コンピューターシミュレーションを融合させ、従来とは全く異なる観点から課題解決を図るべく、北海道大学電子科学研究所 長山雅晴教授を研究リーダーとしてCREST研究に応募し採択されました*。

資生堂が参画しているCREST研究は、数理チーム(代表:長山雅晴 北海道大学教授)と皮膚生理チーム(代表:傳田光洋 資生堂リサーチセンター 新領域研究センター エキスパートサイエンティスト)から構成されています。皮膚生理チームは、細胞培養系、美容手術で得られたヒト皮膚組織培養系などを用いた研究を進め、そこで得られた知見を数理チームに託します。数理チームは、その知見を元に数理モデルを構築し、シミュレーションを行ないます。シミュレーションの結果は双方のチームで確認し、そのモデルの妥当性を検証しています(図1)。

- ▶ 本CREST研究の概要については、資生堂WEBサイト内Pick Up Technology「世界は数式でできている」をご覧ください。<http://group.shiseido.co.jp/technology/detail/23.html>
- ▶ 参考図書「皮膚感覚と人間のこころ」傳田光洋 新潮選書

※ 本 CREST 研究について

- ・ 戦略目標: 社会的ニーズの高い課題の解決へ向けた数学／数理学研究によるブレークスルーの探索 (幅広い科学技術の研究分野との協働を軸として)
- ・ 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 (採択された研究テーマ名): 生理学と協働した数理科学による皮膚疾患機構の解明
- ・ 研究リーダー: 北海道大学電子科学研究所 長山雅晴教授
- ・ 研究課題の概要:

皮膚表面にある角層はバリア機能と呼ばれる人体にとって非常に重要な機能を担っており、多くの皮膚疾患ではこのバリア機能の低下が見られます。生理学との協働により「実験検証に耐える皮膚ダイナミクスモデル」を構築することによって、生理学実験と数理科学の両面から皮膚バリア機能の仕組みを解明し、バリア機能低下を伴う皮膚疾患の発病機構の解明とその病態改善法の提案を行うことを目指します。
- ・ 研究期間と研究費: 2010年10月～2016年3月、2.2億円(予定)。

ホームページ「生理学と協働した数理科学による皮膚疾患機構の解明」

<http://www.math.jst.go.jp/ja/scientists/teamnagayama/index.html>

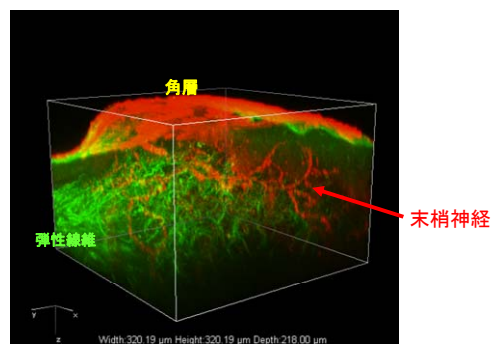


(図1) 資生堂が参画しているCREST研究の概要

メカニズム解明に向けた先進の皮膚研究

(1) 痒み対策研究について

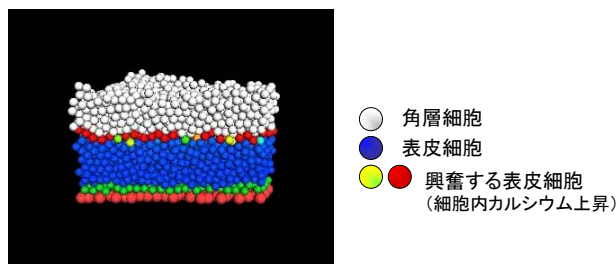
痒みの原因については皮膚内神経構造の変化が原因ではないかと考えられ、資生堂は二光子レーザー顕微鏡によりヒト皮膚内の神経線維の3次元立体構造を世界で初めて可視化することに成功しました(図2)。今後、痒みを訴える患者さんの皮膚内部の神経構造を皮膚科医との共同研究で進め、同時に神経線維伸展の数理モデルを作成し、コンピュータシミュレーションによるアプローチからも痒みのメカニズム解明する予定です。



(図2) 世界で初めて可視化に成功した二光子レーザー顕微鏡によるヒト皮膚内の神経線維の3次元立体画像

(2) 皮膚老化対策研究について

表皮の老化の原因については、表皮内のカルシウム分布の変化が原因と考えられます。その原因遺伝子の特定するため、既に構築した「新生児皮膚モデル」を元に探索を進め(図3)、表皮老化の原因を明らかにし、その防止の提案を目指します。



(図3) 正常にターンオーバーする「新生児皮膚モデル」

(3) 単糖がリン脂質膜に及ぼす影響について(肌あれ改善・バリア機能回復)

これまでのヒトによる肌あれ実験と、その対処法との検討で、同じ化学式($C_6H_{12}O_6$)の糖でも、グルコース、ガラクトースにはバリア改善効果がなく、フルクトース、マンノースに効果があることがわかっていました。また、高濃度で肌あれを起こすアニオン性活性剤では、細胞のリン脂質膜構造が乱されることが知られています。

今回、リン脂質膜に対する前述の糖の作用を調べた結果、フルクトース、マンノースはリン脂質膜を安定化する作用があることがわかりました。さらに分子動力学法によるコンピューターシミュレーションの結果、フルクトースはその立体構造ゆえに、リン脂質膜の間に入りこんで膜を安定化することがわかりました。この結果はコンピューターシミュレーションによって肌あれ改善物質の探索を行なえる可能性を示唆しています。

この肌あれ改善効果のある単糖がリン脂質膜を安定化させ、バリア機能を回復させる研究成果については、スキンケア化粧品に応用していきます。

将来展望

本研究を成功裏に終えることで数理学の分野から皮膚疾患に対して、①バリア機能の異常を伴う多くの疾患(アトピー性皮膚炎, 乾癬, 老人性乾皮症など)機構の解明とその対策の提案、②痒みなどの皮膚知覚異常のメカニズム解明とその対策の提案、が期待できます。

特に、アトピー性皮膚炎に対する「バリア機能回復」の視点から新しい病態改善法を提案できれば、社会的にも大きな貢献が可能となるものと考えています。また、皮膚は全身を覆っている臓器でもあり、外部情報を人体内部に伝えていることから、本研究の発展が、皮膚の健康状態と全身生理、情動との関連の解明、ならびに皮膚を作用点とした全身、およびこころのケアの医学の確立につながっていくと考えられます。さらに、数理科学的手法(数理モデル)は適用範囲が広いため、皮膚疾患シミュレーターを上皮系細胞用に転用することも可能であり、最近問題となっているアスベストや紫外線などによる上皮系腫瘍の形成メカニズムの解明に進展することも可能になるかもしれません。その結果から、上皮系腫瘍の予防や治療法の提案等にも広がっていくことが期待できます。

このように本研究の成果は、皮膚に関連した疾患や皮膚を起点とした全身や精神的側面に対する医療の確立に寄与することや、皮膚と性質のよく似た上皮系細胞における疾患に対する医療の確立が期待できます。

<参考資料>

生物学(皮膚科学)の課題と数理モデル・コンピューターシミュレーション

生物学(皮膚科学)の課題と数理モデル・コンピューターシミュレーションの必要性

現代の生物学では、主として身体、臓器を構成する細胞の生理や分子生物学的性質のようなミクロな課題が研究対象になっています。しかしながら、臨床医学の場においては、目に見えるマクロな現象(炎症、老化、痒み、癌化など)の原因、そして対策が重要であることはいうまでもありません。

数理モデル、およびコンピューターシミュレーションを用いると、ミクロな情報が明らかにされている細胞が集団になって組織、臓器を構成したとき、どのような挙動を示すかを明らかにすることができます。

簡単な例を挙げれば、たとえばドミノ倒しの際、最初は離れて配置されているドミノ札の一枚が倒れると、たちまち広範囲に広がって、やがて大きな絵が現われます。一つの細胞も、刺激を受けたり異常を生じると、それが隣接する細胞に作用し、様々な経緯を経て、大きな変化、たとえば組織の炎症、老化、痒み、癌化などにつながり、やがては全身にまで影響を及ぼすことがあります。ドミノ札の場合と異なり、細胞と細胞の間の相互作用はいくつも存在しています。その相互作用は方程式で記述できますが、それらが広がってゆく現象はコンピューターシミュレーションを用いた解析でしか解明できません。ひとつひとつの細胞などのミクロな情報から、コンピューターシミュレーションによるモデルが完成され、そのモデルが現実のマクロな問題(炎症、老化、痒み、癌化など)に合致することが確認された場合、臨床的には様々な応用が可能になります。

これまで、医学領域では、疾患の因子を特定するために、長い年月と費用をかけて遺伝子改変マウスを作ることが多くなされてきました。この方法は手間がかかる上、多数の因子が疾患に係わっている場合、原因遺伝子を特定するのが極めて難しいというデメリットがありました。

一方、数理モデルでは、全ての生物学的情報は数値、数式で表すことができます。そのため、コンピューターの中のモデルで、プログラム上の数式、係数を変化させ、その結果をふたたびシミュレーションするだけで、マクロな問題の根本的原因が直ちに特定できるため、複数の因子が関わっていても問題となりません。

数理モデル・コンピューターシミュレーションの応用例と皮膚科学領域における実情

数理モデルとコンピューターシミュレーションはマーケティングなどの経済学、航空機、乗用車の設計など膨大な領域で応用されています。医学領域では、遺伝子の発現とその作用を中心に応用が進み「バイオインフォマティクス」と呼ばれる新しい分野を築いています。例えばヒトゲノム計画で人間の遺伝子配列を全て明らかにする作業でも、生物学的手法で断片的に得られた遺伝子情報を統合する際、配列アセンブリと呼ばれる数学的手法が駆使されました。

それ以外の医学領域では、脳科学や免疫系(合原一幸 東京大学教授)、癌研究(鈴木貴 大阪大学教授)、放射線医学(水藤寛 岡山大学教授)、視覚(新井仁之 東京大学教授)など、様々な分野で第一線の研究者が数理モデル、コンピューターシミュレーションを駆使した研究を行なっています。

皮膚科学の分野では、数理モデルを用いた研究について目だつた前例はありません。これは脳、免疫系の研究分野には医学部出身の研究者のみならず、化学系、物理系、数学系の研究者が1970年代から加わっていたのに対し、皮膚科学においては未だに医学部皮膚科出身の研究者が主であり、数学的な方法論の導入がなされなかったことが原因であると考えられます。