

線維芽細胞に着目した毛包形態形成の数理モデル

Mathematical model of hair follicle morphogenesis focusing on fibroblasts

香川溪一郎¹⁾奥村真善美²⁾小林康明³⁾

Wuergezhen Duligengaowa⁴⁾森田梨津子⁵⁾藤原裕展⁶⁾長山雅晴⁷⁾

Keiichiro Kagawa, Makoto Okumura, Yasuaki Kobayashi,

Duligengaowa Wuergezhen, Ritsuko Morita, Hironobu Fujiwara, and Masaharu Nagayama

¹⁾博 (理) 北海道大学 電子科学研究所 特任助教 (〒 060-0812 北海道札幌市北区北 12 条西 7, E-mail: kkagawa@es.hokudai.ac.jp)

²⁾博 (情報科学) 甲南大学 知能情報学部 講師 (〒 658-8501 兵庫県神戸市東灘区岡本 8-9-1)

³⁾博 (理) 城西大学 理学部 准教授 (〒 350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

⁴⁾理化学研究所 生命機能科学研究センター 国際プログラム・アソシエイト (〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2-3)

⁵⁾博 (工) 大阪大学大学院 生命機能研究科 准教授 (〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-3)

⁶⁾博 (理) 理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー (〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2-3)

⁷⁾博 (数理科学) 北海道大学 電子科学研究所 教授 (〒 060-0812 北海道札幌市北区北 12 条西 7, E-mail: nagayama@es.hokudai.ac.jp)

From the viewpoint of mathematical modeling, we explore the morphogenesis mechanism during the development of hair follicles, one of the skin appendages. Our model simplifies epithelial cells, the basement membrane, and the dermis into discrete particles to mimic cellular and tissue dynamics. In particular, we consider specific particles in the dermal layer as fibroblasts and assume that fibroblasts release chemicals that alter the cell division cycle and the mechanical properties of the basement membrane and dermis. We succeeded in reproducing the phenomenon of the epithelium sinking into the dermis to form hair follicles.

Key Words : Mathematical modeling, numerical simulation, morphogenesis

1. はじめに

ヒトやマウスは体全体を皮膚で覆われており、皮膚は外界から生体を守るなど生命を維持する上で重要な役割を果たす臓器である。皮膚には様々な器官が存在するが、中でも毛根を包み込む器官である毛包は、幹細胞の供給源として表皮と毛髪組織の恒常性を維持し、損傷組織を修復するために不可欠な存在である。本研究ではヒトやマウスなどの発生期において最初に毛包が形成される様子を数理モデルに基づく数値シミュレーションによって再現することを目指す。毛包の形態形成の初期には毛包となる予定領域にプラコードと呼ばれる 2 次元の上皮シート構造が形成される。近年、藤原らの研究グループは図 1-a のようなプラコード上の細胞プレパターンの存在を明らかにし、この同心円パターンが図 1-b のように体内側へ陥入し、各領域が望遠鏡のように伸長することで 3 次元的なシリンダー状の構造を形成するというテレスコープモデルを提唱している [1]。基底膜は数種類の高分子がネットワーク状に結合したシート状の構造をしているが、藤原らの研究グループの実験によれば、毛包形態形成時には基底膜が分解・生成されて伸張していると考えられている [2]。また、藤原らのマウス毛包の観察によると、毛包予定領域直下の真皮層には線維芽細胞が存在していることが確認されている。

本研究では藤原らの実験結果を踏まえ、基底細胞・基底膜・真皮・線維芽細胞を粒子として近似し、粒子間の力学的な相互作用によって細胞や組織の運動を表す

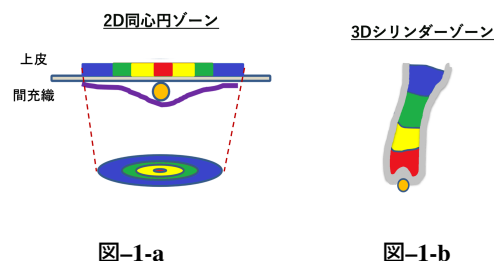


図-1 テレスコープモデルの概念図。(a) 同心円状の細胞プレパターン。領域ごとに異なる遺伝子発現と細胞運命を持つ。(b) シリンダー状の細胞区画。それぞれ異なる役割を担う。

るバネ=ビーズモデルに基づく数理モデルの構築を行う。特に線維芽細胞が何らかの化学物質をシグナルとして放出し、そのシグナル濃度に応じて細胞分裂周期や粒子の力学特性を変化させることで、毛包形成に重要な役割を果たしていると考え、毛包形態形成の再現を目指す。

2. 数理モデル

細胞や組織の運動を表現するに当たり、本研究では基底細胞・基底膜・真皮・線維芽細胞を大きさのある粒子で近似し、一定距離内にある粒子同士でのみ力学的相互作用を考えるバネ=ビーズモデルを採用する。各

粒子に働く相互作用は一定の距離内にある粒子同士でのみ生じ、粒子半径より近い粒子に対しては粒子間にはレナード・ジョーンズポテンシャルに基づく斥力相互作用が働き、粒子半径より離れた粒子に対しては引力相互作用が働く。基底細胞間の引力相互作用は細胞接着に基づく相互作用とし、それ以外の引力相互作用はバネ相互作用とする。また基底膜粒子には隣接する粒子との相互作用に加え、基底膜モデルの節で述べるように基底膜粒子が三角格子を構成していることによる曲げ弾性による力がかかる。

(1) 細胞分裂モデル

基底細胞は細胞分裂を繰り返して増殖することが知られているため、細胞分裂が確率的に起きるモデルを考える。ここでは [3] のモデルを採用し、その概要を述べる。

任意の細胞 i に分裂を判定する分裂状態変数 $\phi_i = \phi_i(t)$ を付与し、次の時間発展方程式に従って単調増加すると仮定する。

$$\frac{d\phi_i}{dt} = \phi_{i,0} + \beta_\phi(c_i - c_0)_+, \quad (1)$$

但し

$$(z)_+ := \begin{cases} z & \text{when } z > 0, \\ 0 & \text{when } z \leq 0, \end{cases} \quad (2)$$

であり、 $\phi_{i,0}$ は初期値、 β_ϕ は正定数、 $c_i = c_i(t)$ は細胞内のカルシウムイオン濃度であり、 c_0 は定常状態におけるカルシウムイオン濃度である。カルシウムイオン濃度もあるダイナミクスに従い時間変化するが、詳細は [3] に譲る。この ϕ_i がある閾値を超えたときに2つの粒子に分裂する。

(2) 基底膜モデル

これまでに小林らによって提案されている基底膜モデル [4] に塑性変形を実現する効果を込めたモデル [5] を採用する。ここで採用する基底膜モデルの概略を次に示す。

基底膜は高分子同士がネットワーク状に結合してシート状の構造を保っており、これにより基底細胞側と真皮層とを隔てる役割を担っている。そこで初期配置として基底膜粒子は正三角格子状に整列して配置し、任意の粒子に対して最近接の6粒子を隣接していると定め、この隣接関係は原則保持されると設定する。例外として、[2] において毛包形態形成時には基底膜は伸張していることが確認されていることを踏まえ、図2のように新たな基底膜粒子の挿入をモデルに組み込む。すなわち、ある2つの基底膜粒子 i, j 間の距離がある閾値を超えた場合には、その2粒子の隣接関係を解消した上で2粒子の中心に新たな基底膜粒子 m を挿入し、新たな粒子 m に対して隣接関係にある粒子は、元の2粒子 i, j とそれらに共通して隣接する2粒子 k, l との計4粒子と定め、隣接関係を更新する。

(3) シグナル拡散モデル

プラコード直下の真皮層にある線維芽細胞を源に何らかの化学物質が拡散されていると仮定する。ここで

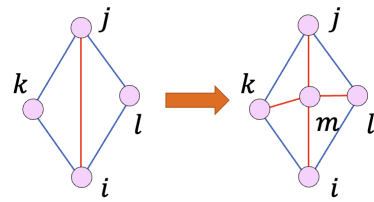


図-2 基底膜粒子挿入の模式図

は化学物質濃度は各粒子に付与されているとし、時刻 t での粒子 i における化学物質濃度を $u_i = u_i(t)$ と定める。このとき線維芽細胞 i における化学物質濃度は

$$u_i = \text{const.} \quad (3)$$

と固定されている。真皮粒子 i における化学物質濃度は次の拡散方程式に従って変化すると仮定する：

$$\frac{du_i}{dt} = D_u \sum_{j \in \Omega_i} \frac{u_j - u_i}{l_{ij}^2} - \gamma u_i, \quad (4)$$

ここに l_{ij} は粒子 i, j 間の距離 ($l_{ij} := \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|$, $\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j$ は粒子 i, j の空間座標)、 Ω_i は粒子 i に隣接する真皮粒子の添字集合、 $D_u > 0$ は化学物質の拡散係数、 $\gamma > 0$ は化学物質の自然分解率である。同様に基底膜粒子 i における化学物質濃度は

$$\frac{du_i}{dt} = D_u \sum_{j \in \Omega_i} \frac{u_j - u_i}{l_{ij}^2} - \gamma u_i \quad (5)$$

に従って変化するとし、 Ω_i は基底膜粒子 i に隣接する基底膜粒子・真皮粒子の添字集合である。基底細胞 i における化学物質濃度は次のように隣接する基底膜粒子の化学物質濃度の総和で決まるものとする：

$$u_i = \sum_{j \in \Omega_i} u_j, \quad (6)$$

但し Ω_i は基底細胞 i に隣接する基底膜粒子の添字集合である。

(4) 初期状態

図4-aのように、格子状に敷き詰めた白色の真皮粒子の上に淡桃色の基底膜粒子を正三角格子状に配置し、その上を覆うように紫色の基底細胞が並んでいる状態を初期状態とし、基底膜の面に平行な方向には周期境界条件を設定する。図4-bは基底膜に垂直な平面で切った断面であり、真皮粒子のうち赤い粒子を線維芽細胞とする。

この初期値から、以上のモデルを組み合わせた数値モデルに基づいて数値実験を実行し、粒子のダイナミクスを調べる。

3. 仮定と数値実験結果

藤原らのマウス毛包の観察によると、プラコード直上にある基底細胞は細胞分裂が休止期にあり、これはある程度陥入が進むまで保持され、陥入途中から細胞分裂が再開することが確認されている [1]。そこで次の条件を仮定する。

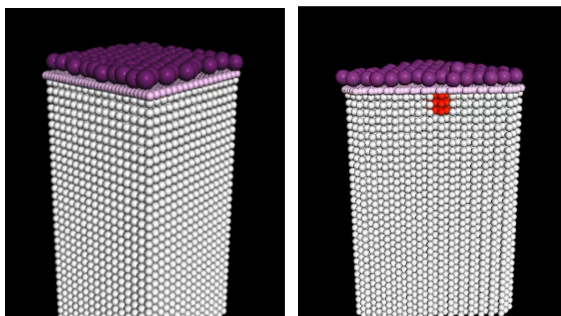


図-3-a

図-3-b

図-3 初期状態。(a) 粒子の初期配置。白色は真皮、淡桃色は基底膜、紫色は基底細胞を表す。(b) 粒子の初期配置の断面図。赤色は線維芽細胞を表す。

(A0) 線維芽細胞からの化学物質濃度が高い基底細胞の細胞分裂を抑制する。

この条件の下で数値実験を実施すると、図4-a のようになる。図4-b は比較のために化学物質濃度に関係なく全ての基底細胞が確率的に分裂するとした場合の数値実験結果である。どちらも基底膜がわずかに波打つに留まっており、細胞分裂周期の差だけでは毛包の形成には至らないことが分かる。

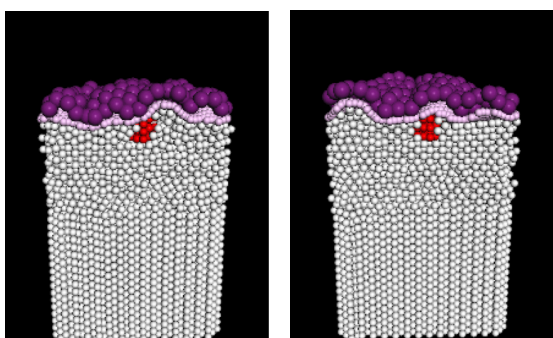


図-4-a

図-4-b

図-4 条件 (A0) を (a) 課した場合と (b) 課さなかった場合の数値実験結果

そこで上記のプラコード部での基底細胞の細胞分裂を抑制する仮定に加え、基底膜が大きく真皮層に陥入する条件として基底膜粒子と真皮粒子を変形しやすくすることを考える。具体的には次のように仮定する：
(A1) 基底膜粒子間の引力相互作用の係数を小さくする。
(A2) 真皮粒子間の引力相互作用の係数を小さくし、真皮粒子間の斥力相互作用が効く半径を小さくする。
これを全ての基底膜粒子と真皮粒子に仮定して数値実験した結果、基底膜が上皮側に盛り上がった(図5)。

全体を等しく変形しやすくすると基底膜の変形を制御できなかったため、(A1)・(A2)の条件を化学物質濃度の高い基底膜粒子・真皮粒子にのみ適用すると仮定して数値実験すると、図6のように線維芽細胞直上の基底膜が真皮側に陥入する現象が実現された。しかし

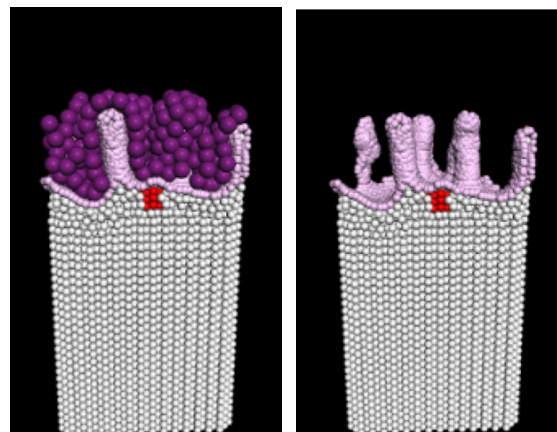


図-5-a

図-5-b

図-5 条件 (A1)・(A2) を全ての基底膜粒子・真皮粒子に対して仮定した場合の数値実験結果。(a) 基底細胞・基底膜・真皮を可視化した図。(b) 基底膜の変形の様子を見やすくするため、基底細胞を透明化し基底膜・真皮のみを可視化した図。

基底膜の陥入は図の位置で停止し、これ以上の陥入は得られなかった。

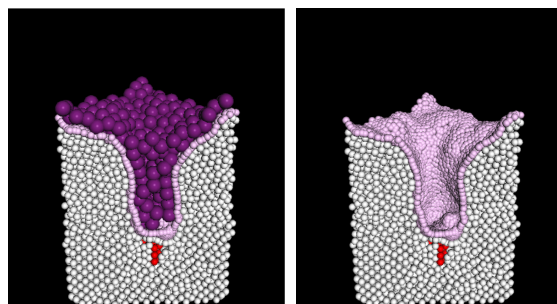


図-6-a

図-6-b

図-6 条件 (A1)・(A2) をシグナル濃度の高い基底膜粒子・真皮粒子に対して仮定した場合の数値実験結果。(a) 基底細胞・基底膜・真皮を可視化した図。(b) 基底膜・真皮のみを可視化した図。

ここで藤原らのマウス毛包の観察に立ち戻ると、ある程度陥入が進むと基底細胞の細胞分裂が再開している様子が確認できていたことから [1], ある程度陥入が進むと基底細胞の細胞分裂の抑制をキャンセルすると仮定する。陥入の程度を判定するに当たり、線維芽細胞が周囲の真皮粒子から受ける斥力を参考にし、次の条件を課す。

(A3) 線維芽細胞にかかる力の大きさがある閾値を超えると条件 (A0) の基底細胞の細胞分裂抑制をキャンセルし、全ての基底細胞は同様に細胞分裂する。
条件 (A0) とシグナル濃度に応じた条件 (A1)・(A2) に加え、条件 (A3) を課した下で数値実験を行うと、図7のように計算領域の端である真皮層の底まで基底膜の陥

入が到達した。

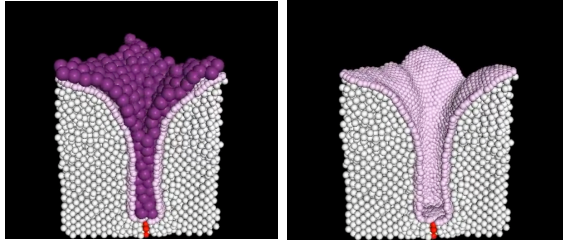


図-7-a

図-7-b

図-7 条件 (A3) を仮定した場合の数値実験結果. (a) 基底細胞・基底膜・真皮を可視化した図. (b) 基底膜・真皮のみを可視化した図.

4. まとめ

線維芽細胞から拡散される化学物質濃度に応じた基底細胞の細胞分裂の制御と基底膜・真皮の変形しやすさを仮定することで平坦なプラコードから3次元的な変形を起こして陥入する現象を実現することに成功した. 基底細胞の細胞分裂に関する仮定は実験結果による支持を受けているが, 基底膜・真皮の変形しやすさに関しては実験では確認されておらず, 生物研究者へ何らかの示唆を与えることを期待している.

皮膚の付属器官の中には枝分かれの陥入を起こす乳腺があるが, 今後は本モデルを改良して枝分かれをする陥入現象の再現ができるか試みる. また, 「鳥肌」という言葉もあるように, 鳥の毛包は突起形状になることが知られており, この突起形状の形態形成も本モデルを基に再現可能か試みる.

謝辞: 本研究は JST CREST (JPMJCR1926), 学術変革領域研究 (A)(課題番号 23H04936) の助成を受けている.

参考文献

- [1] Morita, R. et al.: Tracing the origin of hair follicle stem cells, *Nature* Vol.594, pp.547-552, 2021.
- [2] Wuergezhen, D. et al.: Col4a2-eGFP mouse model reveals the molecular and functional dynamics of basement membrane remodelling in hair follicle morphogenesis, *bioRxiv* 2023.10.31.564866.
- [3] Kobayashi, Y. et al.: Mathematical model for calcium-assisted epidermal homeostasis, *J. Theor. Biol.* Vol.397, pp.52-60, 2016.
- [4] Kobayashi, Y. et al.: Interplay between epidermal stem cell dynamics and dermal deformation, *npj Comput. Mater.* Vol.4, 2018.
- [5] 小林康明, 安ヶ平祐介, 大野航太, 長山雅晴: 真皮の塑性変形と形態形成の数値モデル構築, 日本応用数理学会 2020 年年会講演予稿集, pp.506-507, 2020.