

微小管の分布を考慮した脳軸索モデルの有限要素解析

Finite Element Analysis of an Axon Model
with a Cytoskeleton Considering the Distribution of Microtubules

岐津 隆道¹⁾, 渡邊 大²⁾, 大倉 慈和³⁾

Takamichi Kizu, Dai Watanabe and Yoshio Ohkura

1) 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 システム理工学専攻

(〒337-0003 埼玉県さいたま市見沼区深作307, E-mail: bq19114@shibaura-it.ac.jp)

2) 工博 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 教授 (〒337-0003 埼玉県さいたま市見沼区深作307)

3) 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 機能制御システム専攻 (〒337-0003 埼玉県さいたま市見沼区深作307)

In order to elucidate the mechanism by which diffuse axonal damage occurs due to head trauma, in this study we developed an axonal model that takes into account the distribution of the cytoskeleton using the finite element method. The damage to the cord was analyzed. We will report the results obtained from the analysis from the viewpoint of stiffness and strain rate.

Key Words : Axon, Modeling, Finite Element Method, Cytoskeleton, Axonal Injury

1. はじめに

警察庁交通局が公開した2022年の資料によると、交通事故死者数は2,610人で、前年と比較して26名減少し、これは統計が開始された1948年以降最も少ない交通事故死者数となった。しかしながら交通事故による負傷者数は35万人を超えており、2022年の交通事故の発生状況と損傷部位別の死傷者数は、頭部に損傷を受けた者が全体の死者数の約半数を占める[1]。このことから頭部外傷による致命率は高く、健康上および社会的に憂慮すべき事項である。また頭部に強い衝撃が発生した場合、高次脳機能障害により社会復帰が困難となる可能性がある。

頭部外傷は大きく2種類あり、局所性脳損傷とびまん性脳損傷に分けられる。その中でびまん性脳損傷に分類されるびまん性軸索損傷は、頭部CTにより小出血など微小な所見のみにも関わらず、意識障害が蔓延する特徴がある[2]。そのため適切な対応に遅れが生じる可能性がある。したがって、びまん性軸索損傷の発生メカニズムを解明する必要がある。倫理的観点から実験による検証は難しく、近年では有限要素法を使用したシミュレーションによる解明が進められている。

有限要素法を用いた頭部外傷について、渡邊ら[3, 4]の研究ではCT撮像によりボクセルモデルを使用して有限要素頭部モデルを開発し、頭部外傷の機序を解析し、対側損傷やびまん性軸索損傷の発生メカニズムを明らかにした。他研究でも頭部モデルを作成し、外部の衝撃が脳組織へ加わる影響が調査されてきた。しかし多くの頭部モデルには等方材料モデルが使われており、応力や圧力による一定の評価を行うことができるが、さらに詳しい軸索への影響については考察できていない[5]。また、神経線維方向を考慮した頭部モデルによる研究も行われているが、

線維に使用されるモデルは均質な材料であり、軸索損傷に結びつく解剖学的情報が利用されなかった[6]。そこでA. Montaninoら[7]は軸索の有限要素モデルを作成し構造解析を行い、均質な軸索から軸索の損傷を推測することはできないことを示した。しかし研究に使用した軸索モデルは、微小管の配置が中央に集中しており軸索の構造を十分に再現されていない可能性がある。

そこで本研究では軸索内部の微小管を分布に基づき軸索断面に対して配置し、細胞骨格を有する軸索のモデル化を行う。その後、軸索の損傷の発生メカニズムを調べるために有限要素法を用いた軸索モデルの一軸引張解析を行う。

2. 軸索モデルの構築

(1) モデルコンセプト

軸索損傷の発生は頭部に強い加速度が生じ、神経線維が引張することにより発生することが知られている。そのため引張に対する軸索の逐次的な挙動を解析可能な有限要素法を用いて軸索の損傷メカニズムを研究する。有限要素軸索モデルを作成するにあたり、先行研究と同様に機械的に関連する要素として、微小管および架橋するためのタウタンパク質、ニューロフィラメントおよび微小管と接続する中間要素、軸索膜をモデル化した[7]。

(2) モデルに使用する構造データ

軸索の長手方向をZ座標とするとき、軸索の断面をX-Y平面とする。図1は作成した軸索モデルの概要図である。図1中の各変数に対応する値を表1に示す。

ただし d_{MTNF} は微小管(MT: Microtubule)とニューロフィラメント(NF: Neurofilament)の間を接続する要素である。

モデルの作成にはPythonとLS-Prepostを使用し作成した。

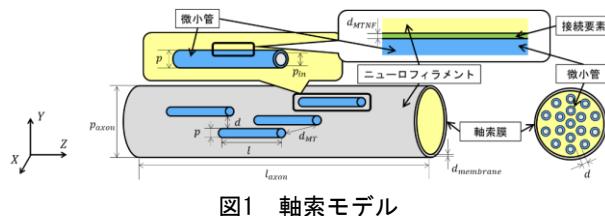


図1 軸索モデル

表1 細胞骨格要素と軸索のサイズ

構成要素	変数	値 [nm]	文献
微小管	長さ	l	4×10^3 [8]
	直径	p	25 [9]
	内径	p_{in}	14 [9]
	距離	d	50 [10]
	端点距離	d_{MT}	2×10^3 [10]
軸索	長さ	l_{axon}	1×10^4 —
	直径	p_{axon}	1×10^3 [10]
軸索膜厚さ	$d_{membrane}$	7	[11]
接続要素	d_{MTNF}	5	[12]

軸索は図1のように軸索の長手方向と微小管の長手方向がおおよそ同じ方向に配向する。そのために軸索モデルのスライス面を作成し、ニューロフィラメントを模した要素をLS-Prepostでメッシングする。その後、長手方向にモデルを伸ばし、軸索の外形を作成する。

次に微小管の分布と長さを調整する。LS-Prepostで作成した微小管要素と微小管内部の中空要素、微小管束の要素を微小管の分布に基づいて要素番号の変更を行い、微小管の存在しない空間を列ごとに作成する。

最後に、一定距離内に存在する微小管同士を、タウタンパク質を模した梁要素で図2(a)のように結合することにより、軸索モデルを作成する。以上の工程により作成された軸索モデルを図2(b)に示す。

3. 軸索モデルの有限要素解析

(1) モデルコンセプト

軸索の損傷解析を行うために、軸索の一軸引張試験を行った先行研究[13]から再現解析を行う。使用する軸索モデルの材料物性値を計算するために、ヤング率E、せん断弾性係数G、体積弾性率K、ポアソン比 ν について弾性係数間の関係から体積弾性率Kとせん断係数Gは式(1),(2)により求められる[14]。

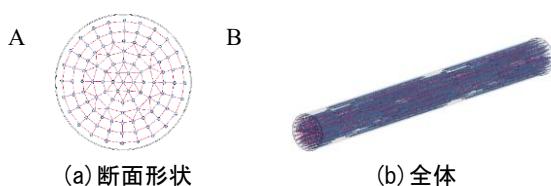


図2 作成した軸索モデル（微小管・タウタンパク質・半透明化された軸索膜）

$$E = 2G(1 + \nu) \quad (1)$$

$$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)} \quad (2)$$

式(1),(2)より A. Montaninoら[7]と滝沢ら[15]の研究から材料物性値を変換し、表2に示す値を各要素の物性値として解析に使用した。ただし、 β はせん断緩和挙動における減衰定数 β [1/s]である。境界条件は図3のように左端面に対してZ方向に対する並進への拘束、Y軸原点付近の左端面内ノードに対して完全拘束をかけた。また、右端面を一定速度でZ軸方向に並進させ、モデルを引張る。軸索モデルに加えるひずみとひずみ速度は、軸索の一軸引張試験[15]の際に使用された条件をもとに表3に示す。

(2) 解析結果

作成したモデルに引張を加え、微小管に生じたvon Mises応力を図4に示す。微小管とニューロフィラメントを接続する接続要素に強い変形が見られ、一部要素の体積がゼロ以下になる結果が頻発した。ことにより、剛性の

表2 軸索モデルに使用された材料モデル [7, 14]

軸索構成材料	材質	材料物性値
微小管	弾性体	$E = 830$ [MPa] $\nu = 0.37$ [—]
軸索膜	粘弾性体	$G = 1.6 \times 10^{-3}$ [MPa] $K = 2.6133 \times 10^{-2}$ [MPa] $\beta = 0.016$ [1/s]
タウタンパク質	粘弾性体	$G = 7.5 \times 10^{-8}$ [MPa] $K = 8.166710^{-7}$ [MPa] $\beta = 0.2267$ [1/s]
ニューロフィラメント	粘弾性体	$G = 7.5 \times 10^{-8}$ [MPa] $K = 1.23 \times 10^{-7}$ [MPa] $\beta = 750$ [1/s]
接続要素	粘弾性体	$G = 1.0 \times 10^{-9}$ [MPa] $K = 1.633 \times 10^{-7}$ [MPa] $\beta = 10$ [1/s]

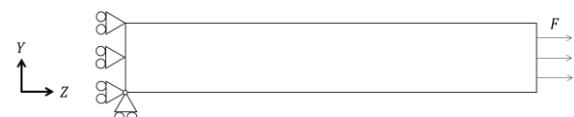


図3 境界条件

表3 解析条件 [13]

	値	単位
ひずみ	0.09	[—]
ひずみ速度	0.12	[s ⁻¹]
軸索長さ	0.01	[mm]
引張後の長さ	0.0109	[mm]
解析時間	7.50×10^{-3}	[s]

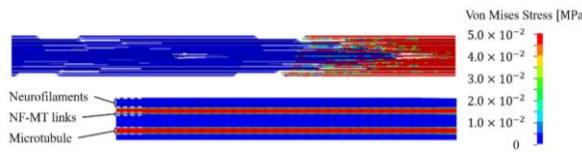


図4 解析中にエラーが発生した軸索モデル

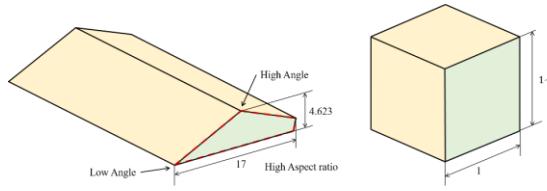


図5 軸索モデル内に含まれる要素の形状

小さいニューロフィラメントの変形量と微小管の変位の差が大きくなり、互いを結びつける接続要素に強い変形が確認されたと考えられる。

のことから、軸索の損傷がひずみ速度依存性である理由の一因として、剛性が大きく異なる要素が軸索内に含まれるためであると考えられる。そのため、軸索が損傷するメカニズムとして微小管が損傷することにより軸索が損傷するのではなく、高い剛性を持つ微小管により伝わる変位が微小管付近の細胞骨格要素を損傷させ、骨格要素の一部が損傷した付近の軸索膜に変形が発生すると考えられる。次に解析中にモデルが破損する原因として、ニューロフィラメントに使用されている要素のメッシュ形状が悪いことが考えられる。本モデルを構成する悪いメッシュ形状を含む要素の一例を図5(a)、理想的な6面体要素を図5(b)に示す。図5(a)のアスペクト比は図5(b)と比較して高く、角度が90°より大きく離れていることがわかる。このような形状が引張により軸索内部はZ軸方向への引張と変形により発生する圧縮、微小管の変位を起因としたせん断により変形し、軸索内部の要素が異常な変形に至る可能性がある。

4. まとめ

本研究は微小管の分布を考慮した細胞骨格を有する軸索モデルを作成し、有限要素解析を行うことで軸索の損傷メカニズムを調べることを目的に解析を行った。しかし、作成したモデルは対称性を考慮していないことを含め、解析に不向きなモデルであったと考えられる。特に解析中に要素の変形挙動が非現実的であるという問題が発生した事により十分な解析ができなかった。今後の研究を進めるために、モデルの各要素の形状・要素数を見直し数値計算に適したモデルを作成する必要がある。

参考文献

- [1] “令和4年中の交通重傷事故の発生状況”，警察庁交通局, pp. 3-16, 2023.
- [2] 横堀将司, 横田裕行, “頭部外傷の病態と治療”, 日医大医会詩, Vol. 15, No.2, pp.71-79, 2019.
- [3] 渡邊大, 弓削康平, 西本哲也, 村上成之, 高尾洋之, “ボクセル法による衝撃解析用人体頭部有限要素モデルの開発と局所性脳損傷の評価シミュレーション”, 日本機械学会論文集A編, Vol. 74, No. 740, pp. 611-620, 2008.
- [4] 渡邊大, 弓削康平, 西本哲也, 村上成之, “ボクセル頭部モデルを用いた横回転衝撃解析とびまん性軸索損傷の発生メカニズムに関する検討”, 日本機械学会論文集A編, Vol. 75, No. 752, pp.529-537, 2009.
- [5] 柳岡寿幸, 独古泰裕, “年代別人体頭部有限要素モデルを用いた加齢による脳内応答の変化に関する研究”, 自動車技術会論文集, Vol. 45, No.6, pp.1111-1116, 2014.
- [6] Li, X., Zhou, Z. and Kleiven, S., An anatomically detailed and person-alizable head injury model: Significance of brain and white matter tract morphological variability on strain, Biomechanics and Modeling in Mechano-biology, Vol.20, No. 2, 2021, DOI: 10.1007/s10237-020-01391-8.
- [7] Montanino, A., Li, X., Zhou, Z., Zeineh, M., Camarillo, D. and Kleiven, S., Subject-specific multiscale analysis of concussion: from macroscopic loads to molecular-level damage, Brain multiphysics, Vol. 2, 2021, DOI: 10.1016/j.brain.2021.100027.
- [8] Yu, W. and Baas, P. W., Changes in microtubule number and length during axon differentiation, Journal of Neuroscience, Vol. 14, No. 5, pp. 2818-2829, 1994.
- [9] Ouyang, H., Nauman, E. and Shi, R., Contribution of cytoskeletal elements to the axonal mechanical properties, Journal of biological engineering, Vol. 7, No. 1, 2013, DOI: 10.1186/1754-1611-7-21.
- [10] Yoge, S., Cooper, R., Fetter, R., Horowitz, M. and Shen, K., Microtubule organization determines axonal transport dynamics, Elsevier, Vol. 92, No. 2, 2016, DOI: 10.1016/j.neuron.2016.09.036.
- [11] M. F. ベアー, B. W. コノーズ, M. A. パラディーゾ, “神経科学: 脳の探求: カラー版”, 西村書店, pp. 32-33, 2021.
- [12] Montanino, A. and Kleiven, S., Utilizing a Structural Mechanics Approach to Assess the Primary Effects of Injury Loads Onto the Axon and Its Components, Front. Neurol., Vol. 9, No. 643, 2018, DOI: 10.3389/fnur.2018.00643.
- [13] 青村茂, 中橋浩庸, 但野茂, 角田陽, 西村明儒, “有限要素法によるびまん性軸索損傷診断のための立体共培養神経細胞の耐衝撃性評価”, KAKEN, Vol. 3, 課題番号25289064, 2015
- [14] 日本機械学会編, “機械工学便覧・基礎編-α3 材料力学”, 丸善株式会社, p. 8, 2005.
- [15] 滝沢英夫, 杉浦和朗, 馬場元毅, 工藤千秋, 遠藤純男, 中林基明, 福谷竜田, “被殻出血における脳の変形と応力分布-有限要素法を用いたコンピュータ・シミュレーションによる検討”, 脳神経, Vol. 43, No. 11, pp. 1035-1039, 1991.