

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350495

研究課題名(和文)実症例再現と脳神経伝達機能評価を活用した時空間統合脳損傷評価への展開

研究課題名(英文)Brain Injury Biomechanics Research integrating its Spatiotemporal Factors using Injury Reconstruction Technique and Neurotransmission Functional Evaluation

研究代表者

宮崎 祐介 (Miyazaki, Yusuke)

東京工業大学・工学院・准教授

研究者番号：70432135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、頭部の剛体運動から細胞損傷に至る時間フェーズ・空間スケールを統合した重症脳損傷の総合的評価に向けて、実症例データに基づいた受傷状況再現による脳実質変形メカニズム解明と傷害基準に関する研究と、脳実質変形と神経活動機能との関係性解明を目的とした基盤的研究を実施した。実症例再現においては、家庭内事故、乳幼児虐待、スポーツ事故を対象に研究代表者独自の実験・計算力学モデルを用いることにより再現し、実事故における頭蓋内脳挙動と脳実質変形メカニズムの解明を行った。神経活動機能評価においてはラットによる動物実験により脳実質変形に伴う軸索損傷と神経伝達の定量的機能評価を行った。

研究成果の概要(英文)：Brain injury occurs as a consequence of human behavior, protective reaction, rigid body motion, tissue deformation and cell damage. In order to understand the spatiotemporal structure of injuries, we conducted integrated brain injury biomechanics researches regarding rigid body motion of the head, tissue deformation and cell damage. Especially, we focused on rotational brain injuries mechanisms such as diffused brain injuries and acute subdural haematoma. In order to clarify relationship between rigid body motion of the head and tissue damage, we conducted injury reconstruction experiments for child abuse, household trauma and sports injury in Judo, by using our original physical head models capable of visualization of intracranial brain motion. In addition, in order to clarify relationship between tissue deformation and cell damage, we examined relationship between strain distribution and action potential when strain is loaded to corpus callosum of rat brain slice.

研究分野：傷害バイオメカニクス

 キーワード：統合的傷害バイオメカニクス 実症例再現実験 頭部実体モデル 急性硬膜下血腫 びまん性脳損傷
膜電位解析 脳実質ひずみ計測

1. 研究開始当初の背景

頭部外傷は乳幼児から高齢者に至る交通事故や家庭内事故、乳幼児虐待、スノーボードや柔道といったスポーツ事故等、種々の状況で発生する。そのうち、急性硬膜下血種やびまん性軸索損傷のような頭部の回転運動に伴う重症脳損傷は、死亡率も高く、重い後遺症を遺す。したがって、その予防が求められるが、発生メカニズムは解明されておらず適切な評価方法は不明である。例えば、自動車の拘束装置やヘルメット等頭部保護性能評価に用いられる従来の傷害指標は頭部の並進運動を評価するものであり、回転運動による回転性脳損傷の評価は困難である。

頭部に外力が作用した際に、回転性脳損傷は以下のプロセスで発生する。まず、(a)頭部に作用した外力による頭部回転運動が惹起され、(b)それに伴い頭蓋骨と脳の相対的回転拳動が発生し、(c)脳実質のせん断変形、架橋静脈の伸張拳動が生ずる。この拳動により、(d)細胞損傷が惹起され、神経伝達機能が損なわれ、重症脳損傷の発生に至る。この時間的4プロセスは、空間スケール的にも剛体-連続体-細胞とマクロからミクロへ遷移する。すなわち、回転性脳損傷の発生メカニズムの全体像を解明し、真に有効かつ有用な傷害基準を決定するためには空間スケールが異なる(a)(b)(c)(d)の関係を総合的に解明することが必要である。しかし、従来研究は各々の過程内もしくは二過程間に関する研究が実施されているのみであり、すべての過程を総合的に紡いだ研究は行われていない。

加えて、現実世界で生ずる重症脳損傷のメカニズムを解明するうえで、「実際の症例」を再現し、それを評価することにより初めて、重症脳損傷発生時の外力、剛体運動、脳実質変形メカニズムを解明可能であり、それに基づき真に製品の安全性に寄与する傷害基準を提案することができる。したがって、実際の症例を再現可能な実験的モデルもしくはシミュレーションモデルが必要となる。

2. 研究の目的

本研究では、頭部の剛体運動から細胞損傷に至る時間フェーズ・空間スケールを統合した重症脳損傷の総合的評価に向けた上記の2点の課題に基づき以下の二つのサブテーマを実施することとした。

(1) 実症例データに基づいた受傷状況再現による脳実質変形メカニズム解明と傷害基準

実症例の受傷状況を、研究代表者独自の実験・計算力学モデルを用いることにより再現し、実事故における頭蓋内脳拳動と脳実質変形メカニズムの解明を通して、「実傷害」を評価可能で脳実質変形スケールでの傷害基準を提案する。対象とするのは頭部の回転運動による急性硬膜下血種とびまん性脳損傷である。この二つの外傷が発生し社会的ニ

ズも高い家庭内事故、乳幼児虐待、スポーツ事故を対象とする。

(2) 脳実質変形と神経活動機能との関係性解明を目的とした基盤的研究。

研究代表者が有する衝撃実験装置構築技術および脳実質変形拳動計測技術と、研究分担者が有する電気生理的な神経伝達の空間分布評価技術を活用し、ラットによる動物実験により脳実質変形に伴う軸索損傷と神経伝達の定量的機能評価を行うことにより、脳実質変形レベルと神経伝達の神経活動機能との関係を解明する。これにより、脳実質変形拳動よりミクロレベルの細胞損傷における耐性レベルの定量化に取り組む。

3. 研究の方法

(1) 精密頭頸部実体モデルの構築

頭部実体モデルは頭蓋骨、脳、膜構造、脳脊髄液、頭皮の五組織の実体モデルから構成されている。頭蓋骨モデルはポリカーボネイト製で頭蓋骨内部の脳表面の拳動を可視化できる。さらに、頭蓋骨と脳部の間隙を水で満たすことにより頭蓋骨と脳間の相対運動が生じ、大脳鎌および小脳テントを頭蓋骨内面にモデル化することで脳の運動拘束を模擬している。脳モデルは実脳と等価な動的粘弾性特性のシリコーンゲル(Dow Corning: Sylgard527)を用いて製作されており、左右大脳、小脳および脳幹から構成される。大脳鎌と小脳テントは実人体と等価な剛性を持つポリウレタンシートによりモデル化されている。

さらに、頭蓋内構造因子の脳実質変形への影響を解明するために、頭蓋内構造の異なる三種の三次元頭頸部実体モデルの構築を行った。脳のモデルとして、生体力学的三因子を考慮した脳溝ありモデル、脳溝のみを省略した脳溝なしモデル、脳溝を省略しかつ脳-頭蓋骨相対運動が発生しないように両者を固定した固定モデルの三つを構築した。頸部モデルには側方からの衝突に対して生体忠実性の高いEuroSID-1の頸部を用いた。図1に三次元頭頸部実体モデルを示す。

(2) 実症例再現に基づく重症脳損傷発生メカニズム解明と傷害基準

症例再現実験においては、本研究において開発してきた頭蓋内の脳の拳動を計測できるダミーを用いた(図2)。頭蓋内脳拳動を計測できるダミーには(1)で述べた頭部実



図1 頭頸部モデル



図2 乳幼児ダミー

体モデルが取り付けられている。症例再現実験においては、柔道事故を想定した投げ飛ばし実験、乳幼児虐待と家庭内事故を想定した外力条件にて実験を実施した。なお、家庭内転倒・低位転落事故条件の場合には、後頭部に厚さ 5mm の超軟質ウレタンゲルを貼付し、皮膚が模擬されている。

症例再現シミュレーションにおいては、頭部実体モデルを用いた基礎的実験により検証された頭部有限要素モデルを構築し、それを用いてアメリカンフットボールにおける脳震盪の症例再現シミュレーションを実施した。さらには、歩行者事故再現シミュレーションも実施した。

(3) 脳実質変形と神経活動機能との関係性解明のための基盤的研究

膜電位感受性色素を用いたひずみ負荷に伴う活動電位伝達の計測を実施した。日齢 10~20 のウイスターラットから脳を取り出し、厚さ 300 μ m にスライスを作成した。作成したスライスに膜電位感受性色素により 5 分染色し(図 3) 染色したスライスシリコンでできたチャンバーに固定する。これを膜電位解析装置に設置し脳梁部に電極を刺入し活動電位を計測した。

作成したプレパレーションをひずみ負荷装置に固定する。ひずみ負荷装置は二種類作成し、静ひずみ負荷装置はひずみを準静的に負荷し、動ひずみ負荷装置はひずみを動的に負荷、解放する(図 5)。計測はひずみ 0 の状態で行った後、装置を送りひずみを負荷した後に計測し、負荷前後の活動電位の変化に注目する。またあらかじめ標本に黒色マーカーを塗布し、ひずみ負荷前後の顕微鏡写真においてマーキングされた三点の変位から Green-lagrange ひずみを算出した。

さらに、ひずみ負荷時の脳梁部ひずみ分布の算出のためにラット脳スライス有限要素モデルの作成を行った。画像からスライス形状を脳梁とそれ以外の大脳白質部に分け粘

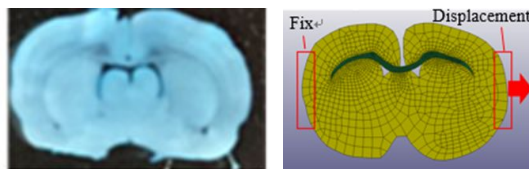


図 3 ラット脳スライス 図 4 スライス FEM

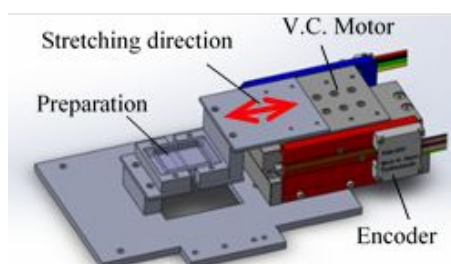


図 5 動的ひずみ負荷装置

弾性体一般化 Maxwell モデルのソリッド要素でモデル化した(図 4)。

4. 研究成果

(1) 精密頭部実体モデルによる頭蓋内構造因子の影響の解明

頭蓋内構造因子の異なる頭頸部実体モデルを用いることで、頭蓋内構造因子の脳深部変形挙動への影響を検討した。この結果、脳溝、脳-頭蓋骨間の相対運動は脳深部ひずみへ影響があり、脳溝があることで脳深部ひずみは大きくなり、脳-頭蓋骨間の相対運動が発生することで脳深部ひずみは小さくなることわかった。

(2) 実症例再現実験による乳幼児虐待と家庭内事故における外力条件の同定

暴力的に揺さぶった場合と転倒・低位転落事故において頭蓋内脳挙動を観測することにより、これら外力条件においてメカニズムが異なることを示した。さらに、CRABI 等のダミーにおいても計測可能な頭部の剛体運動パラメータにおいて急性硬膜下血腫のリスクを評価可能とした。具体的には、本ダミーで計測される頭蓋骨・脳間マーカー距離に基づく架橋静脈身長比と角速度変化幅との関係を考察した。図 6 に暴力的揺さぶり虐待と後方転倒・低位転落時の架橋静脈伸長比と角速度変化幅の関係を示した。本図中に、本頭部実体モデルを用いて屍体実験を再現することにより決定した架橋静脈伸長比における急性硬膜下血腫発生閾値を定めると、暴力的揺さぶりにおける耐性値と、転倒・低位転落事故における耐性値を決定することができた。さらに、実際の症例に基づき、様々なケースの再現実験を実施した。そのケースとしては、暴力的揺さぶり、だっこ、たかいたかい、きょうだいによる揺さぶり、バウンサーでの揺れ、ハイアンドローチェアでの前後揺れ、自転車からのおんぶ紐での転倒、チャイルドシート着座中の正面衝突事故などである。これより、日常的な状況である、だっこ、たかいたかい、バウンサーでの揺れ、

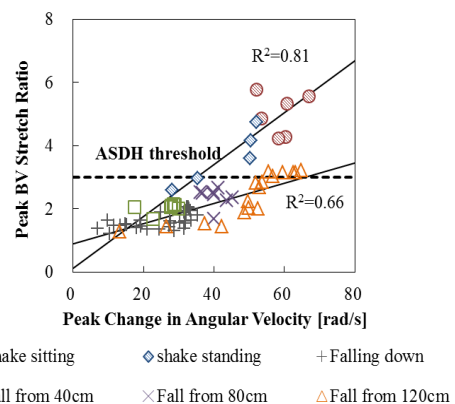


図 6 暴力的揺さぶりと転倒・低位転落事故の角速度変化幅と頭蓋内脳挙動の関係

ハイアンドローチェアの揺れ、兄弟による揺さぶりなどでは角速度変化幅は上記の閾値に達しないことがわかった。

(3) 実症例再現実験による柔道事故における頭蓋内脳挙動メカニズムの解明

柔道事故実験では技を受ける選手の体格差を考慮するため、Hybrid-III 50th Male Dummy(以下 AM50dummy)と Hybrid-III 5th Female Dummy(以下 AF05 dummy)を使用し、頭部に頭部実体モデルを装着した。ダミーに大外刈りをかけたところ、衝突様式は、3種類に分類できた(図7)。1つ目は最初に頭部が衝突する場合、2つ目は背部から衝突し、その後頭部が衝突する場合、最後は頭部と背部がほぼ同時に衝突する場合であった。それぞれの衝突姿勢を以下では、頭部衝突、背部衝突、水平衝突と表現する。AM50dummyを使用した結果は、頭部衝突4例、背部衝突2例、水平衝突1例で、AF05dummyを使用した結果は、5例全例頭部衝突であった。頭部衝突はAM50 dummyで7例中4例、AF05 dummyで全例に認められたことから、大外刈りをかける検者と仕掛けられる選手の身長差が大きくなる程、頭部衝突になりやすいと考えられた。背の高い選手が低い選手に大外刈りをかけると回転中心が高くなり、大外刈りで投げられた場合頭部から落ちやすくなる。すなわち頭部から転落しやすい身長差のある選手同士の練習は控えるように指導するのが有効であることがわかった。

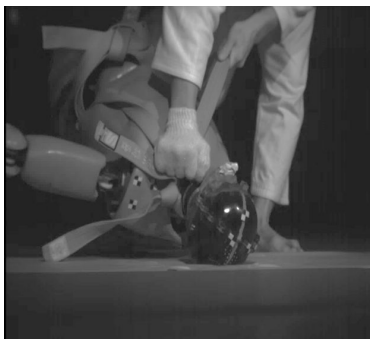


図7 柔道における頭蓋内脳挙動計測実験

(4) ラット脳スライスへのひずみ負荷実験とその再現シミュレーションによるひずみ分布の活動電位への影響評価

作成したモデルに実験の変位履歴を強制変位として入力することで再現シミュレーションを行い、脳梁に生じたひずみを算出し、ひずみ負荷前後の活動電位の変化を評価した。図8は静ひずみ負荷時の軸索方向の垂直ひずみを0.1ごとにグループ分けしたときの活動電位の平均値と標準偏差を示したグラフである。静ひずみにおいてはひずみ0.1以上のグループでコントロールとの有意差が生じ、動ひずみにおいてもひずみの負荷と共にシグナルの減少傾向が見られた。また、シミュレーション上でスライスに変位2mmを与えその際の到達時間を15、30、45msecと

変化させてひずみ速度によるひずみ値への影響を検証したところ、ひずみ速度のひずみへの影響は小さいことがわかった。

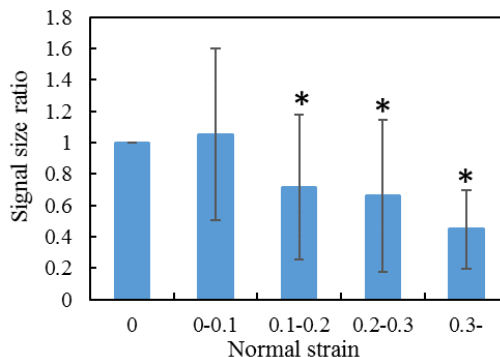


図8 活動電位と脳梁引張りひずみの関係

(静的試験)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

紙谷武、宮崎祐介、稲次基希、大宮正毅、頭部物理モデルを用いた柔道における後頭部衝突時の頭蓋内挙動観察実験、日本臨床スポーツ学会誌、24(3)、443-450、2016、査読有

宮崎祐介、頭蓋内挙動の可視化に基づく乳幼児揺さぶられ症候群のメカニズム、脳神経外科ジャーナル、24、468-476、2015、査読有

宮崎祐介、SBSの発生機序とその外力の程度、子どもの虐待とネグレクト、18、1、2016、査読無

[学会発表](計9件)

T. Kamitani、Y. Miyazaki、M. Inaji、M. Omiya、Observations of Intracranial Behaviour during Occipital Collisions in Judo using Physical Head Model、8th Asia-Pacific Conference on Biomechanics、2015年9月19日、北海道大学(北海道・札幌市)

Y. Miyazaki、MECHANISM OF SHEAR DEFORMATION OF DEEP BRAIN DURING ROTATIONAL HEAD MOTION OBSERVED IN A THREE DIMENSIONAL PHYSICAL HEAD MODEL、International Society of Biomechanics 2015、2015年7月14日、グラスゴー(英国)

宮崎祐介、頭部実体モデルを活用した乳幼児頭部外傷メカニズムに関する実験的研究、第29回日本機械学会バイオエンジニアリング講演会、2017年1月9日、ウインク愛知(愛知県名古屋市)

岡田和也、宮崎祐介、佐藤勝重、稲次基希、ラット脳実質ひずみ分布の活動電位伝達への影響に関する研究、J0290103、日本機械学会年次大会2016、2016年9月12日、九州大学(福岡県福岡市)

三浦祐司、宮崎祐介、林志保里、稲次基希、

佐藤勝重、ラット脳実質ひずみの活動電位伝達への影響、日本機械学会第 27 回バイオエンジニアリング講演会、2015 年 1 月 10 日、朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

小谷麻美子、宮崎祐介、回転性脳損傷に関わる頭蓋内構造因子の検討、日本機械学会 2014 年度年次大会、2014 年 9 月 10 日、東京電機大学（東京都足立区）

6．研究組織

(1)研究代表者

宮崎 祐介 (Miyazaki Yusuke)

東京工業大学・工学院・准教授

研究者番号：70432135

(2)研究分担者

稲次 基希 (Inaji Motoki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：0042486

(2)研究分担者

佐藤 勝重 (Sato Katsushige)

駒沢女子大学・人間健康学部・教授

研究者番号：80291342