

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12782

研究課題名(和文) 軽微な脳損傷が重症化するメカニズムの解明

研究課題名(英文) A study on mechanism of mild traumatic brain injury

研究代表者

田村 篤敬 (TAMURA, Atsutaka)

鳥取大学・工学研究科・教授

研究者番号：30394836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳脊髄液漏出症は、中枢神経系である脳脊髄を保護する硬膜が何らかの外力によって破壊され、クモ膜下腔を満たす脳脊髄液がその外部へ漏れ出すことによって発生するものと予想されている。本研究では、数値解析に活用できる脊髄硬膜の基本的な力学特性を把握することを目的として、二軸引張試験装置の開発と力学実験に取り組んできた。その結果、低ひずみ域における脊髄硬膜の力学応答には顕著な異方性(ヤング率：軸方向 < 周方向)が認められ、生理的環境下における硬膜生来の柔らかさは、エラスチンの含有量と相関の高いことを見出した。さらに、高ひずみ域における力学応答にも軸方向と周方向の間には異方性のあることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳脊髄液漏出症の受傷メカニズムは解明されておらず、有効な対策や効果的な治療法は未だ確立されていない。そのため、脳脊髄液漏出症の予防には依然として多くの課題が残されているのが現状である。しかしながら、人体有限要素モデルを活用し、現実の事故を忠実に模擬した衝突解析を実行することができれば、今まで原因不明とされてきた脊髄硬膜の損傷メカニズムを解明する糸口を掴めるのではないかと期待される。本研究で得られた成果は数値解析に直接応用可能であり、近い将来、脳脊髄液漏出症の受傷メカニズム解明に大いに寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The dura mater is the thick and outermost layer and is the strongest membrane among the spinal meninges. Thus, mechanical failure of the dura mater can lead to spontaneous cerebrospinal fluid leaks or hypovolemia, resulting in a complication or exacerbation of unfavorable symptoms involved in a mild traumatic brain injury. In this study, we employed a custom equiloading biaxial tensile tester to investigate the mechanical properties of porcine meningeal dura mater along the whole length of the spine. The resultant strain of the dorsal side was greater than that of the ventral side ( $P < 0.01$ ), while the circumferential direction was significantly stiffer than the longitudinal direction ( $P < 0.01$ ) at lower strains regardless of the spinal level. Further, Young's modulus was significantly less on the dorsal side than on the ventral side at higher strains ( $P < 0.05$ ), suggesting that the dorsal side is readily elongated by spinal flexion even within the range of physiological motion.

研究分野：傷害バイオメカニクス

キーワード：軽微な脳損傷 脳脊髄液漏出症 脊髄硬膜 二軸引張 コンタクトスポーツ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本国内では、交通事故によって自動車乗車中に頸部を損傷する負傷者が、全体の約8割を占める。その主な症例としては“むち打ち損傷”が広く知られるが、最近では、むち打ち損傷に付随し“脳脊髄液漏出症”の発生するリスクのあることが指摘されている。

脳脊髄液漏出症は、中枢神経系である脳脊髄を保護する硬膜が何らかの外力によって破壊され、クモ膜下腔を満たす脳脊髄液がその外部へ漏れ出すことによって発生すると予想されている。ところが、その受傷メカニズムは未解明であり、脳脊髄液漏出症に対して有効な対策・効果的な治療法は確立されていない。そのため、脳脊髄液漏出症の予防には依然として多くの課題が残されているのが現状である。

### 2. 研究の目的

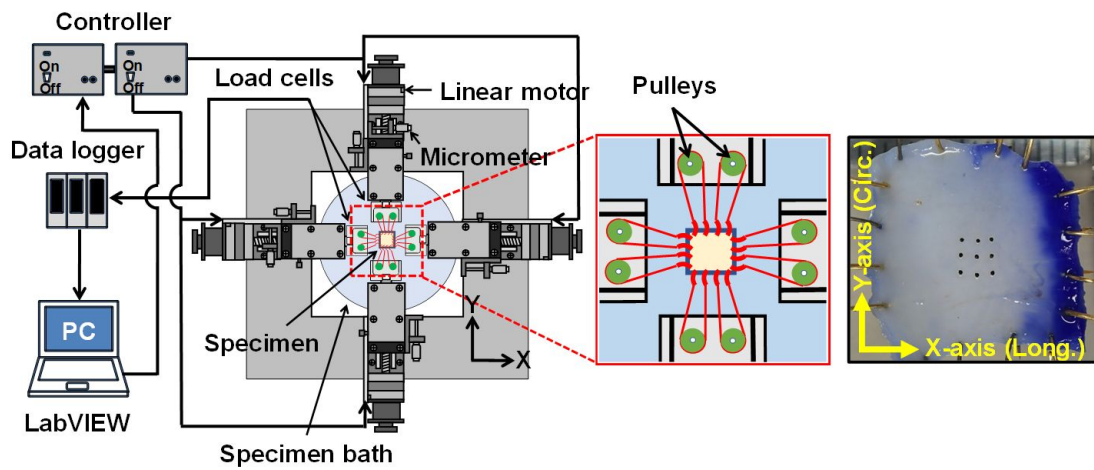
近年、中学・高校の部活動では、コンタクトスポーツ関連の脳震盪やセカンドインパクト症候群（脳震盪からの回復途中で繰り返し衝撃を受けること）など、軽微な脳損傷（mild Traumatic Brain Injury: 以下、mTBIと表記）に端を発した重大事故が頻発している。現状、mTBIが包含する事象が多岐にわたることもあり、その受傷メカニズムは不明であるが、申請者は、髄液の減少に伴って脳が下垂、さらに脳組織と頭蓋底が接触することで応力・ひずみ分布に偏りが生じ、痛みを感じるようになるのではないかと予想している。

そこで、数値解析に活用できる脊髄硬膜の基本的な力学特性を把握することを目的として、二軸引張試験装置の開発ならびに荷重制御による硬膜の力学実験に取り組んだ。

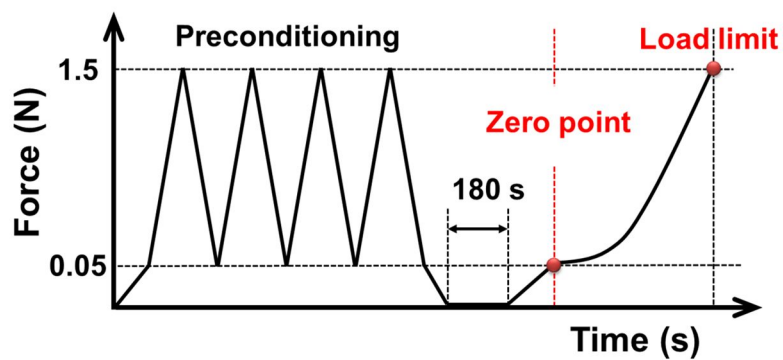
### 3. 研究の方法

試料には、我々の過去の研究（脳組織や神経根の力学実験）で使用実績のあるブタから抽出した脊髄硬膜を使用する。独自に開発した二軸引張試験装置を用いて組織のマクロな変形に伴うミクロな構造変化に着目、力学実験と数値解析を同時並行で両立しながら行った。

- (1) 脊髄硬膜の二軸引張試験（田村，大学院生） 硬膜の基本的な力学強度（破断ひずみ，引張強さ，ヤング率）ならびに膜の異方性を明らかにするとともに，探索的に二軸引張を受けたコラーゲン線維の配向がどのように変化していくのかを顕微鏡下で観察することを主眼とした。本研究では，硬膜試料の把持部に滑車を導入し，試料各辺を支持する系にかかる張力を等しく保ちながら荷重制御で二軸引張を負荷する試験装置を独自に開発した（Fig. 1）。
- (2) 人体頭頸部モデルの開発（田村，大学院生） 脊髄硬膜の変形には屈曲・伸展など身体動作に伴う頭蓋内圧の急激な変化が関与していると予想されることから，新たに頭頸部の筋をモデル化することで，不意の追突事故に伴う頭頸部の巨視的な変形（むち打ち損傷に特有のS字変形）を計算機上で再現できるようにした（Fig. 2）。
- (3) コラーゲン線維の変形計測（田村，大学院生） 無負荷ならびに様々な変形状態（二軸引張）において硬膜組織を顕微鏡下で偏光観察することにより，面内の線維配向と力学強度がどのように相関しているのかを明らかにする。力学実験に関しては，低速かつ1:1（軸方向と周方向に与える引張負荷の比）の二軸引張を基本とし，同1:2, 2:1など種々の境界条件，試料採取位置（頸部，胸部，腰部）や引張速度の違いが脊髄硬膜の力学特性に及ぼす影響を調べた（Fig. 3）。



(a) 試験装置



(b) 試験方法

Fig. 1 二軸引張試験装置の概要

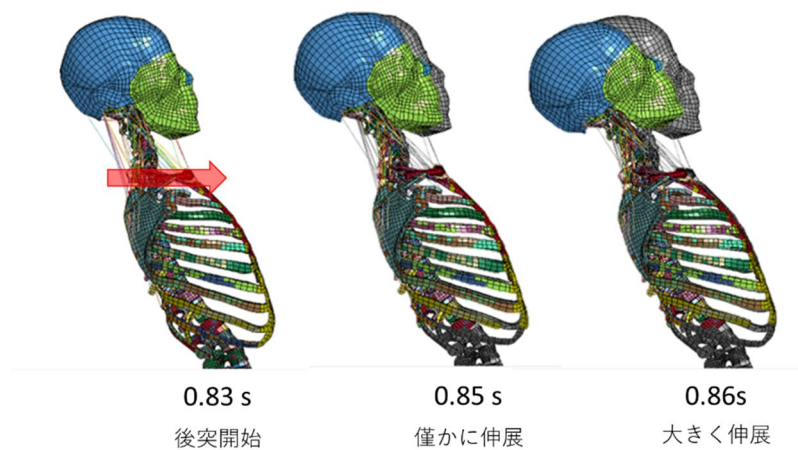


Fig. 2 筋で姿勢制御可能な頭頸部モデルを活用した後突計算（追突事故相当）

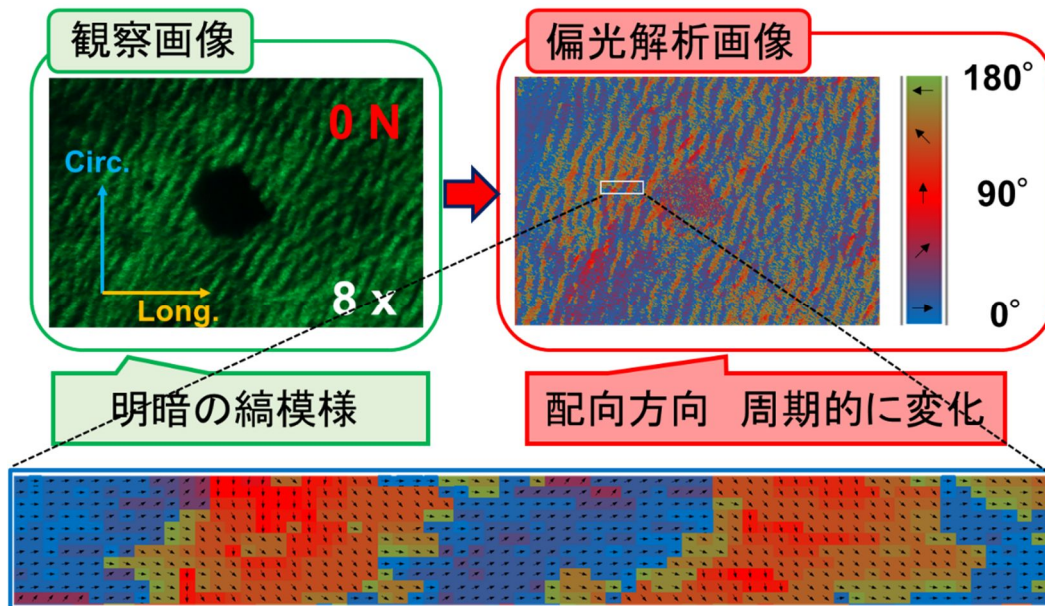


Fig. 3 偏光観察でコラーゲン線維の配向角度とその変化を観察した例

#### 4. 研究成果

本研究期間全体を通して、数値解析に活用できる脊髄硬膜の基本的な力学特性を把握することに成功した。特に、低ひずみ域における脊髄硬膜の力学応答には顕著な異方性（ヤング率：軸方向 < 周方向）が認められ、生理的環境下における硬膜生来の柔らかさは、エラスチンの含有量と相関の高いことが見出だされた。さらに、高ひずみ域における力学応答にも軸方向と周方向の間には異方性のあることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Atsutaka Tamura, Soichiro Nishikawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of anatomical sites on the mechanical properties of spinal dura subjected to biaxial stretching	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Engineering and Science in Medical Diagnostics and Therapy	6. 最初と最後の頁 11008
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1115/1.4053341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Junji Hasegawa, Atsutaka Tamura, Naoyuki Kubota	4. 巻 87
2. 論文標題 A study of the nerve root damage in whiplash injury occurrence mechanisms using human head-neck finite element model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transactions of the JSME (in Japanese)	6. 最初と最後の頁 21-00103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1299/transjsme.21-00103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Atsutaka Tamura, Kei Makabe, Hatsune Yamashita, Jun-ichi Hongu	4. 巻 5
2. 論文標題 Finite element model of a cultured vascular smooth muscle cell subjected to uniaxial stretch: Effect of orientation angle of stress fibers on biomechanical responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc. ASME. IMECE2021	6. 最初と最後の頁 IMECE2021-68844
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1115/IMECE2021-68844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 TAMURA Atsutaka, YANO Wataru, YOSHIMURA Daichi, NISHIKAWA Soichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Mechanical characterization of spinal dura using a PD-controlled biaxial tensile tester	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mechanics in Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 2050023
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S0219519420500232	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 TAMURA Atsutaka, KATO Yuya, MATSUMOTO Koki	4. 巻 15
2. 論文標題 Modeling of elastic lamina buckling coupled with smooth muscle layer deformation in the aortic media: technique for readily implementing residual stresses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 2000324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.20-00324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 TAMURA Atsutaka, KATO Yuya, MATSUMOTO Koki	4. 巻 8
2. 論文標題 Modeling elastic lamina buckling in the unloaded aortic media	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mechanical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 2000277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/mej.20-00277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 TAMURA Atsutaka, YANG King H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Modelling traumatic brain injury in pedestrian involved in backover collisions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Vehicle Safety	6. 最初と最後の頁 229 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1504/IJVS.2020.109271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Atsutaka Tamura, Kei Makabe, Hatsune Yamashita, Jun-ichi Hongu
2. 発表標題 Finite element model of a cultured vascular smooth muscle cell subjected to uniaxial stretch: Effect of orientation angle of stress fibers on biomechanical responses
3. 学会等名 ASME 2021 International Mechanical Engineering Congress & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂上千佳乃, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 脊髄硬膜の表面形状計測および微小圧子による押込試験
3. 学会等名 日本機械学会中国四国支部第60期総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西川蒼一郎, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 二軸引張を受けた脊髄硬膜コラーゲン線維の変形挙動観察
3. 学会等名 日本機械学会中国四国支部第60期総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本昂暉, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 内圧負荷を考慮した大動脈血管壁の数値モデリング
3. 学会等名 日本機械学会中国四国支部第60期総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上村春貴, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 後突ブリクラッシュフェーズにおける頸部筋の緊張に関する基礎検討
3. 学会等名 日本機械学会中国四国学生会第52回学生員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田邊康裕, 田村篤敬
2. 発表標題 血管平滑筋細胞の配向方向がストレスファイバーの張力に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会中国四国学生会第52回学生員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯部友誠, 松本健郎, 田村篤敬
2. 発表標題 数値シミュレーションを用いたアフリカツメガエル胚の機械的特性に関する検討
3. 学会等名 日本機械学会中国四国学生会第52回学生員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本昂暉, 田村篤敬
2. 発表標題 血管中膜のリングモデル：血管壁内の残留応力と弾性板座屈の関係
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西川蒼一郎, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 脊髄硬膜の二軸引張試験
3. 学会等名 日本機械学会 2021年度年次大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 矢野航, 濱田初幸, 河鱈一彦, 田村篤敬
2. 発表標題 マイクロインデンテーション試作機を活用したブタ脊髄の力学特性評価
3. 学会等名 日本機械学会2020年度年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川蒼一郎, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 非対称な二軸引張負荷が脊髄硬膜の力学応答に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂上千佳乃, 田村篤敬
2. 発表標題 押込試験装置を活用した生体組織の表面形状計測
3. 学会等名 日本機械学会中国四国学生会第51回学生員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野航, 濱田初幸, 河鱈一彦, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 マイクロインデンテーションによるブタ脊髄の粘弾性特性評価
3. 学会等名 日本機械学会中国四国支部第59期総会・講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川蒼一郎, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 解剖学的部位が脊髄硬膜の力学特性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会中国四国支部第59期総会・講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野航, 吉村大地, 本宮潤一, 田村篤敬
2. 発表標題 PD制御を活用した等荷重二軸引張試験装置の開発
3. 学会等名 日本機械学会 第30回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川蒼一郎, 田村篤敬
2. 発表標題 等荷重二軸引張を受けたブタ脊髄硬膜に関する基礎的検討
3. 学会等名 日本機械学会 中国四国学生会 第50回学生員卒業研究発表講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢野航, 田村篤敬
2. 発表標題 生体軟組織の力学特性評価を目指した押込試験装置の開発
3. 学会等名 日本機械学会 中国四国支部 第58期総会・講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Wayne State University	Bioengineering Center		