

筋原線維の有限要素法（FEM）モデルでの要素間相互作用について

鷲 尾 巧, 久 田 俊 明

1. は じ め に

筋肉の運動を理解するためにはミオシン-アクチン分子間の架橋運動，サルコメア内のフィラメント間の滑り運動，連続体としての収縮運動の関連性を意識する必要がある。収縮運動の根源である架橋運動はフィラメント間の滑り運動の影響を受けて変化する。そのすべり運動はサルコメアの長さ変化に対応するが，これがマクロな連続体としての筋肉の収縮運動と関連している。筋原線維内のサルコメアが同期して同じ運動をしている場合には，筋原線維内の微細構造を意識せずに連続体とみなした筋肉の収縮弛緩とサルコメアの長さ変化は直接関連付けられるが，新谷らの筋原線維内のサルコメア長の時間的変化を追った観察[1]は，実際に心拍動においても筋原線維内でサルコメアが同期して動いていない可能性を示唆している。本稿では Fig. 1A に示すような筋原線維の有限要素モデルの各サルコメア要素に Fig. 1B の分子状態遷移モデルを埋め込み，各ミオシン分子が生成する力の総和により連続体としての線維方向収縮力を与え，その運動をシミュレートする方法について報告する。

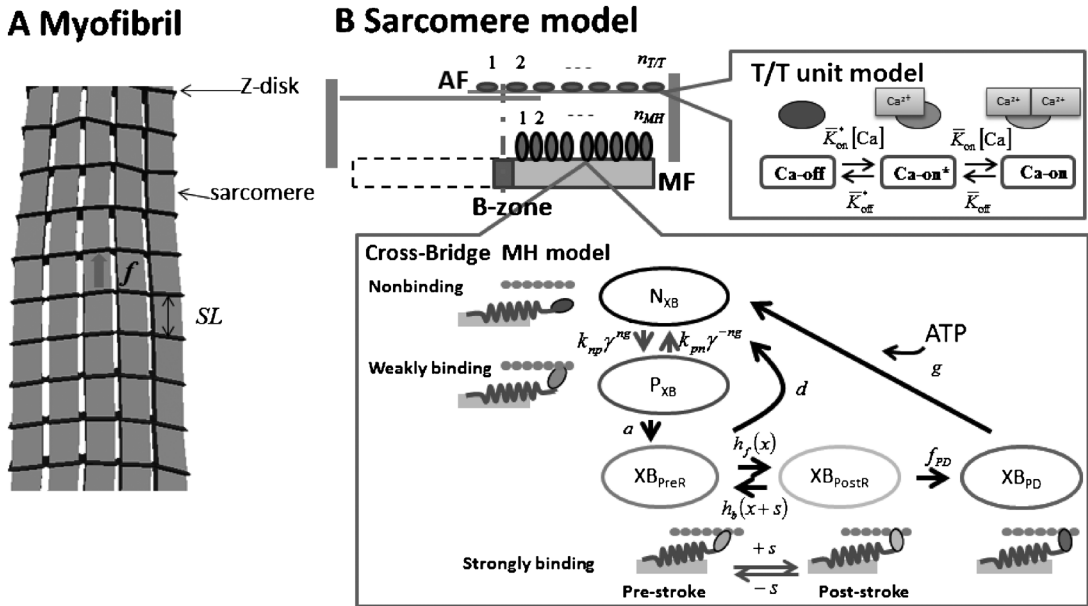


Figure 1 筋原線維モデル(A)とサルコメア内の分子状態遷移モデル

2. サルコメアモデル

Fig. 1Bにおいてミオシンヘッド (MH) の架橋運動 (Cross-Bridge) はその上のアクチンフィラメント (AF) 上の T/T ユニットのカルシウムイオン濃度 $[Ca]$ を基にした状態遷移により制御される。この T/T ユニットの状態により非結合状態 (N_{XB}) と弱結合状態 (P_{XB}) の遷移の速度定数パラメータ k_{pn} および k_{np} が変化すると仮定する。ここでもう一方の因子 γ^{ng} および γ^{-ng} は近傍 MH 間の協調性を示すものであり、 $ng (=0, 1 \text{ or } 2)$ は、弱結合 (weakly binding) または強結合状態 (strongly binding) にある両隣の MH の数である。このような近傍 MH 間の協調性モデルの導入により、ある狭い値域の $[Ca]$ 変化によって急激に収縮力がゼロから増加する相転移現象が再現できる。心拍動においてはこの現象は拡張期の再現に特に重要である。拡張期においても、ピーク値の10%程度の $[Ca]$ が筋原線維内に残るがこの協調性により速やかな弛緩が実現できる[2]。

この架橋運動モデルのもう一つの重要なポイントは強結合状態におけるパワーストロークを伴う遷移である。ここは、ATP 加水分解エネルギー $E_{PreR} - E_{PostR}$ がミオシンアームの歪エネルギー $W(x+s) - W(x)$ に変換される部分である。遷移の速度定数は以下のようにボルツマン因子をもとに定義する。

$$f(x) = h \cdot \exp \left(\frac{E_{PreR} + W(x) - E_C - W(x+s/2)}{kT} \right)$$

$$b(x+s) = h \cdot \exp \left(\frac{E_{PostR} + W(x+s) - E_C - W(x+s/2)}{kT} \right) \quad (2.1)$$

ここで、 h は forward/backward 共通の定数、 s はパワーストロークにより得られるばねの伸びの増分、 W はばねの歪みエネルギーである。 E_{PreR} 、 E_{PostR} は前後の状態における MH に蓄えられている自由エネルギーである。丁度半分のストローク長においてポテンシャル障壁が存在すると想定し、そこでの MH の自由エネルギーを E_C と仮定する。バネの伸び x は、フィラメント間の滑りにより変化する。サルコメアが収縮した場合には x は減少し、これにより $W(x) - W(x+s/2)$ は増加する。したがって XB_{PreR} から XB_{PostR} への遷移はより活発になる。逆にサルコメアが伸長した場合には x 増加し、これにより $W(x+s) - W(x+s/2)$ は増加する。したがって XB_{PostR} から XB_{PreR} への遷移はより活発になる。

3. アクティブ応力の定式化

本節においては、3次元有限要素法モデルにおける収縮力を表現するアクティブ応力について説明する。 \mathbf{X} を連続体の物質点の無負荷状態 (以下基準配置ともよぶ) における座標、 $\mathbf{x} = \mathbf{x}(\mathbf{X})$ を物質点 \mathbf{X} の現配置の座標とする。連続体内部での力の状態は Fig. 2 に示すように基準配置または現配置での応力テンソルで表される。ここでは、基準配置における微小面素を dS 、その単位法線ベクトルを \mathbf{N} とする。さらに、この面素の現配置での像を ds 、その単位法線ベクトルを \mathbf{n} とする。ここで \mathbf{n} は面素に対して \mathbf{N} と同じ向きを向いているがその像ではなく、あくまでも ds に対する単位法線ベクトルであることに注意しよう。基準配置と現配置における面素と単位法線ベクトルの関係は次の Nanson の公式[3]により表される。

$$\mathbf{F}^T \mathbf{n} ds = \mathbf{J} \mathbf{N} dS \quad (3.1)$$

ここで $\mathbf{F} = \partial \mathbf{x} / \partial \mathbf{X}$ は変形勾配テンソル、 $J = \det \mathbf{F}$ はそのヤコビアンである。

このような設定のもと、連続体内の面素に対して法線ベクトルの方向にある領域を表側、その反対側を裏

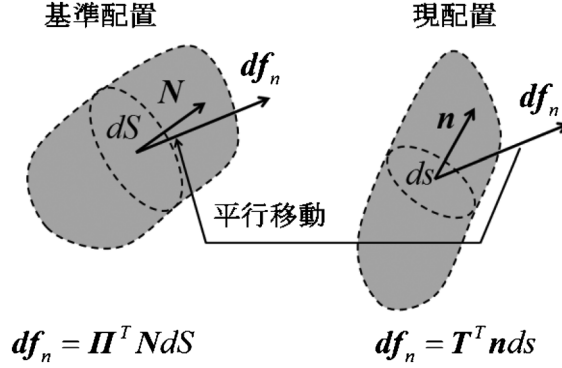


Figure 2 基準配置と現配置における応力表示

側とよぶことにする。そして、現配置において表側の連続体が面素 ds において裏側に及ぼす力を df_n と表すことにする。このとき力と面素の間に線形関係：

$$df_n = T^T nds \quad (3.2)$$

が成り立ち T は Cauchy 応力テンソルと呼ばれる 3 次元正方行列である。大変形を伴う非線形有限要素法では、基準配置を用いて同一物質点を追う方式で力学を記述する方が簡単で、以下で定められる第 1 Piola-Kirchhoff 応力テンソル Π ：

$$df_n = \Pi^T NdS \quad (3.3)$$

または、力を変形勾配テンソルによる逆写像で基準配置に移した第 2 Piola-Kirchhoff 応力テンソル S ：

$$F^{-1}df_n = S^T NdS \quad (3.4)$$

が用いられる。

Nanson の公式 (3.1) より、これら応力テンソルの間には以下の関係が成り立つことがわかる。

$$S = \Pi F^{-T} = J F^{-1} T F^{-T} \quad (3.5)$$

サルコメアの収縮において F_{AF} をアクチン 1 本あたりにミオシン分子が及ぼしている収縮力、 A_{AF} を筋原線維においてアクチン 1 本あたりが占める断面積、 S_{AF} 線維方向 f に垂直な断面における筋原線維の占める割合とすると、任意の面素 dS において表側の領域が裏側の領域に及ぼしている収縮力は以下のよう表される。

$$df_n = F_{AF} \frac{Ff}{\|Ff\|} \frac{S_{AF}}{A_{AF}} f^T NdS \quad (3.6)$$

ここで、 $(S_{AF}/A_{AF}) f^T NdS$ は、基準配置において面素 dS を貫くアクチンフィラメントの総数であり、 $Ff/\|Ff\|$ は現配置における線維方向を示す単位ベクトルであることを考慮すれば、式 (2.5) が収縮力の大きさと方向を正しく表現していることが理解できる。

したがって式 (2.3) から収縮力に対応するアクティブ応力テンソルは以下のように与えられることがわかる。

$$\Pi_{act} = F_{AF} \frac{S_{AF}}{A_{AF}} \frac{1}{\|Ff\|} f f^T F^T \quad (3.7)$$

式 (3.5) より、第 2 Piola-Kirchhoff 応力テンソルを用いると表示はより単純になる。

$$\mathbf{S}_{act} = F_{AF} \frac{S_{AF}}{A_{AF}} \frac{1}{\|\mathbf{F}\mathbf{f}\|} \mathbf{f}\mathbf{f}^T \quad (3.8)$$

多くの文献においてはアクティブ応力の定義において、分母のストレッチ $\|\mathbf{F}\mathbf{f}\|$ が存在しない。しかし、この因子を入れることの妥当性は次の仮想仕事を基にした定式化からも理解できる。今、参照配置における単位断面積あたりに働く収縮力を

$$T_f = F_{AF} \frac{S_{AF}}{A_{AF}} \quad (3.9)$$

とすると、単位体積あたりに収縮力がなす仮想仕事は式(3.7)のアクティブ応力により以下のように表される。

$$\delta W_{act} = T_f \delta \|\mathbf{F}\mathbf{f}\| = T_f \frac{(\delta \mathbf{F}\mathbf{f})^T \mathbf{F}\mathbf{f}}{\|\mathbf{F}\mathbf{f}\|} = \boldsymbol{\Pi}_{act}^T : \delta \mathbf{F} \quad (3.10)$$

ここで演算子 “:” は行列どうしの内積を表す。

4. 筋原線維の運動方程式

連続体内部の微小辺 V に対して Newton の運動方程式を適用すると応力テンソルの定義より以下が成立することがわかる。

$$\int_V \rho_0 \mathbf{a} dV = \int_S \mathbf{d}\mathbf{f}_n dS = \int_S \boldsymbol{\Pi}^T \mathbf{N} dS = \int_V \nabla_X \cdot \boldsymbol{\Pi} dV \quad (4.1)$$

ここで、 ρ_0 は基準配置における連続体の密度 \mathbf{a} は加速度、最後の式の変形はガウスの発散定理を適用したものである。式(4.1)が任意の微小辺に対して成立することより、以下の運動方程式の強形式表示が得られる。

$$\rho_0 \mathbf{a} - \nabla_X \cdot \boldsymbol{\Pi} = 0 \quad (4.2)$$

この強形式に対して変位ベクトル $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{X})$ の変分 $\delta \mathbf{u}$ を掛け部分積分公式を適用すると以下の弱形式表示を得る。

$$\int_{\Omega_0} \delta \mathbf{u} \cdot \rho_0 \mathbf{a} dV + \int_{\Omega_0} \frac{\partial \delta \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} : \boldsymbol{\Pi}^T dV = \int_{\Gamma_0} \delta \mathbf{u} \cdot \boldsymbol{\Pi}^T \mathbf{N} dS = \int_{\Gamma_0} \delta \mathbf{u} \cdot \boldsymbol{\tau} dS, \quad \forall \delta \mathbf{u} \quad (4.3)$$

ここで Ω_0 は基準配置において連続体が占める領域、 Γ_0 はその境界、 $\boldsymbol{\tau}$ は境界で作用している外力である。ただし固定境界上の点においては $\delta \mathbf{u} = 0$ とする。

筋肉のように変形がない場合でも応力を発生する連続体に対しては、一般に応力テンソルは以下のように与えられる。

$$\boldsymbol{\Pi} = \boldsymbol{\Pi}_{act} + \boldsymbol{\Pi}_{pas} + \boldsymbol{\Pi}_{vis} \quad (4.4)$$

ここで、第一項は収縮力によるアクティブ応力、第2項は変形に応じて定められるパッシブ応力、第3項は粘性により生じる応力である。一般にパッシブ応力は変位勾配テンソル $\mathbf{Z} = \partial \mathbf{u} / \partial \mathbf{X}$ に依存する変形ポテンシャル $W = W(\mathbf{Z})$ により以下で与えられる。

$$\boldsymbol{\Pi}_{pas} = \frac{\partial W^T}{\partial \mathbf{Z}} \quad (4.5)$$

さらに、粘性応力は現配置をもとに定義される Newton 粘性で与えられる。

$$\boldsymbol{\Pi}_{vis} = 2\mu \mathbf{J} \mathbf{F}^{-1} \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{x}} + \frac{\partial \mathbf{v}^T}{\partial \mathbf{x}} \right) \quad (4.6)$$

ここで、 μ は粘性係数である。

Fig. 1A においては、肌色の部分がサルコメア要素に対応し、青い仕切りがサルコメアを接続している Z 帯をモデル化したものである。ここで線維方向 \mathbf{f} は各サルコメアに対して Z 帯に垂直な方向に与えアクティブ応力 $\boldsymbol{\Pi}_{act}$ はサルコメア部のみで発生すると仮定する。図には示されていないがサルコメア間の間隙もアクティブ応力を発生しない連続体で覆われているものと仮定する。各サルコメア要素のアクティブ応力は、Fig. 1B に示すフィラメントモデル256本を埋め込んで計算する。計算方法は文献[2]に詳述されている。現在、新谷ら[1]の高温状態に置かれたラット筋原線維の自励振動の再現を上記モデルにより試みているところである。

5. ま と め

筋肉を構成する筋原線維の有限要素連続体モデルを導入し、特にアクティブ応力の定式化について述べた。今後は、このモデルにより自励振動現象の本質を合理的に説明できるような考察を行い、非同期型の飛翔筋のメカニズム解明にも貢献していきたいと考えている。

また、ここで再現を試みている筋原線維レベルの現象は、各サルコメアの収縮伸長がマクロな連続体の線維方向の運動と必ずしも同期しないことを示唆している。通常の心拍動においてもサルコメア伸長が伝搬的に起こっているのであれば、特に弛緩期の正確な再現に文献[4]で導入したような均質化法的なアプローチを適用し、マクロな変形と細胞内の筋原線維部の変形を区別して扱う必要が生じる。

参 考 文 献

- [1] SA Shintani et al., High-frequency sarcomeric auto-oscillations induced by heating in living neonatal cardiomyocytes of the rat, *Biochem Biophys Res Commun.* 457(2): 165–70, 2015.
- [2] T. Washio et al., Ventricular fiber optimization utilizing the branching structure, *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2015, doi: 10.1002/cnm.2753
- [3] 久田俊明, 非線形有限要素法のためのテンソル解析の基礎, 丸善
- [4] T. Washio et al., Multiscale heart simulation with cooperative stochastic cross-bridge dynamics and cellular structures, *Multiscale Model. Simul.*, 11(4), 965–999, 2013.