

人工神経

京都大学再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 臓器再建応用分野

中村 達雄

Tatsuo NAKAMURA

1. はじめに

感覚器には光に対する視覚器, 音に対する聴覚器, 食べ物などに対する嗅覚味覚器, 物理刺激に対する触覚(温痛覚)器などがある。これらに共通したメカニズムは, 身体の末梢にある感覚センサーで生じた信号を中枢(脳)へ伝えることである。感覚センサーが障害された場合の機能を代行するのが人工臓器であるが, 現在, 人工網膜, 人工内耳, 味覚・嗅覚センサーなどの研究開発が進んでいる。埋め込み型骨伝導補聴器(BAHA)は既に2013年1月1日から本邦で保険適用が認められている。

近年, 神経構造どうしをつなぐ全く新しいタイプの人工神経も考案されている。これは損傷を受けた脊髄機能を補う為に, あらかじめ患者の随意制御可能な脳活動や筋活動を記録し, その信号を用いて脊髄神経回路を刺激することで麻痺した筋活動を随意制御しようという試みである。この研究分野はbrain computer interface技術の進行に伴い実用化が期待できるようになった¹⁾。中枢で運動神経が障害されるとこれにつながる下位の神経や筋肉は萎縮変性してしまうが, この方法で下位の機能低下が防げるか, これまでなかった新たな試みとして注目されている。

さて, 本稿では感覚器の人工臓器研究の中でも, 末梢神経に関する人工神経の研究開発に焦点を当てて紹介する。末梢神経のうち運動神経成分は筋肉を動かすmotor functionにかかわるために, 厳密に言えば感覚器ではなく運動器の一部であるという考え方もある。しかし全身のほ

とんどの末梢神経は運動神経と感覚神経の両成分を含んでいるので, 本稿で扱うことにする。

なお人工網膜, 人工内耳に関しては, 「人工臓器」に掲載された総説^{2)~4)}を参照されたい。

2. 人工神経開発のベースとなる*in situ* Tissue Engineeringという概念

組織工学(Tissue Engineering)は1990年代に始まり, 足場, 細胞, 増殖因子の3つの因子を用いて培養室のシャーレの中で組織を作製する技術として発展した。こうして作成された細胞シートや軟骨片などは, 既に臨床応用が始まっている。しかしその組織工学の限界が次第に明らかになってきた。つまり, シャーレの中で作られた組織は体内に移植した後, 周囲の環境が変わることにより萎縮してしまう場合があることが判明したのである⁵⁾。

その限界を克服するために, 生体の, その場所(*in situ*), すなわち患者自身の体内で組織を再生させる*in situ* Tissue Engineeringという新しい概念が本邦から提示された⁶⁾。*in situ*は「その場所」でというラテン語で, *in situ* Tissue Engineeringとは生体内の組織の維持と再生(治療)を制御しているのは, その局所における環境(「場」)の力であるという考えに基づいた手法である。

3. 神経の再生

iPS細胞(induced pluripotent stem cells)をはじめとする幹細胞の研究は進歩し続けている。しかし臨床的に見ると脳や脊髄など中枢神経系の再生医療は遅々として進まず, 当初文部科学省が想定したロードマップからは大幅に遅れているのが現状である。それとは対照的に, 旺盛な軸索再生能がある末梢神経の再生医療は既に臨床で進められている。人工神経(神経誘導管)はこの末梢神経のもつ旺盛な

■ 著者連絡先

京都大学再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 臓器再建応用分野
(〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町53)
E-mail. nakamura@frontier.kyoto-u.ac.jp

自己再生(修復)能力を利用して, *in situ* Tissue Engineeringを患者の体内で行い, 失われた末梢神経機能を回復させる新しい治療法である。

4. これまでの神経再建法(自家神経移植)と他の臓器移植との違い

人工神経(神経誘導管)が開発される以前から, 自家神経移植は末梢神経欠損に対する標準再建術式として行われてきた。実際の手術に際しては, 切除後に比較的術後障害が少ないとされる感覚神経(腓腹神経や大耳介神経)が自家神経移植時の再建グラフトに選ばれる。しかし神経の自家移植は, 腎移植や心臓移植など他の臓器移植とは概念が大きく異なり, 移植された移植片は神経再生の足場として働くだけで, 生着した移植片自体が機能するわけではない。つまり神経機能が回復するのは神経軸索が切断中枢端からグラフト内に伸展し, 移植された神経片を貫通して, さらに末梢側のWaller変性した末梢神経の中を進んで最終標的器官(筋肉のneuromuscular junctionや皮膚の感覚受容器)に到達した時であり, したがって機能が回復するにはかなりの時間を必要とする。

5. 人工神経(神経誘導管)

1970年代から自家神経移植に代わる新しい術式として, 人工チューブによる再建研究が進められた。欠損部の中枢と末梢の両端をチューブで連結しておく, 両端から組織が伸びてきて, チューブ内で連結する。この連続した組織の中を中枢側から伸びる神経軸索が貫通していく。スウェーデンのGöran Lundborg博士のグループは, この不思議な現象に注目して神経誘導管(人工神経)の研究を大きく発展させた⁷⁾。しかし, 彼らが神経を再建するのに使ったシリコンチューブは, 再生部位の阻血の原因となり, 再手術で切除しないと機能的回復が遅れることが判明した。そこで抜去の必要のない生体内吸収性のチューブが考案されるようになった。

6. 様々な人工神経(吸収性神経誘導管)

チューブに用いる素材としてはポリグリコール酸(polyglycolic acid, PGA), ポリ乳酸(poly-lactic acid, PLA)やこれらの共重合体といった生体内で安全に分解吸収する高分子材料が使われた。米国ではNeuroTube[®](図1)というPGA製人工神経が1990年代終わりに開発され, 医療用具としてFDA(Food and Drug Administration)の承認を得た。自家神経移植との比較ランダムスタディにおいてNeuroTube[®]は30 mm以内の欠損補填に用いた場合, より

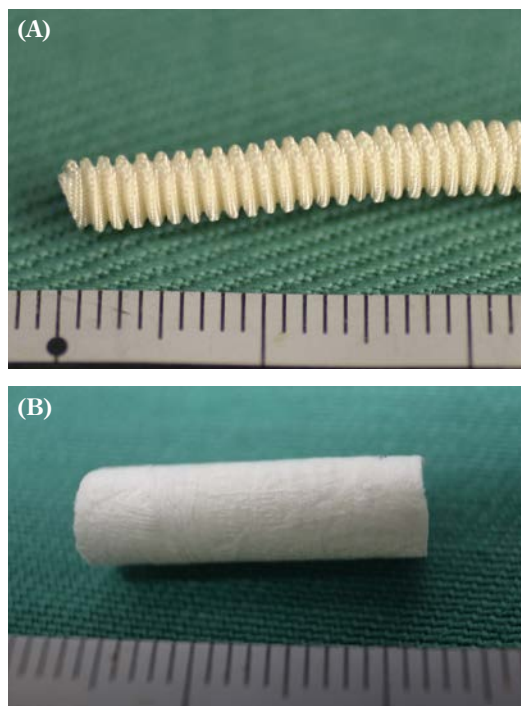


図1 米国で販売されている人工神経(神経誘導管)
(A) 米国で販売されているPGA製人工神経(NeuroTube[®])。蛇腹状に線維を編んだチューブで屈曲しても内腔がつぶれない力学構造になっている。
(B) I型コラーゲン製の神経誘導管(NeuraGen[®])。中空な構造で, 使用時には内部に生理食塩水を充填して使う。

良好な感覚機能の回復が得られることが証明されている⁸⁾。またNeuraGen[®](図1)というウシ由来I型コラーゲンで作られた人工神経も欧米では市販されている。この他, 同様にFDAの認可を得ている中空の誘導管としては全部で7種類がある⁹⁾。

7. 人工神経と幹細胞(iPS細胞), 増殖因子

人工神経(神経誘導管)の内部にiPS細胞をはじめとする幹細胞を複合化して, 神経再生を促進する試みもマウスを用いた動物実験で始まっている¹⁰⁾。導入されたiPS細胞がどのように神経再生に関与するのかはまだ分かっておらず, 従来のシュワン細胞やMSC(mesenchymal stem cell)など組織由来幹細胞をつかった系とどのような違いがあるのかなど, メカニズムの解明が今後の重要な研究課題と思われる。さらに, これが臨床応用されるには安全性, 有効性, コストの問題など, まだ多くの問題を乗り越えなければならないと思われる。

8. 新しい人工神経(PGA-C Tube)と*in situ* Tissue Engineering

従来の欧米で開発された神経誘導管は内部が空であり,

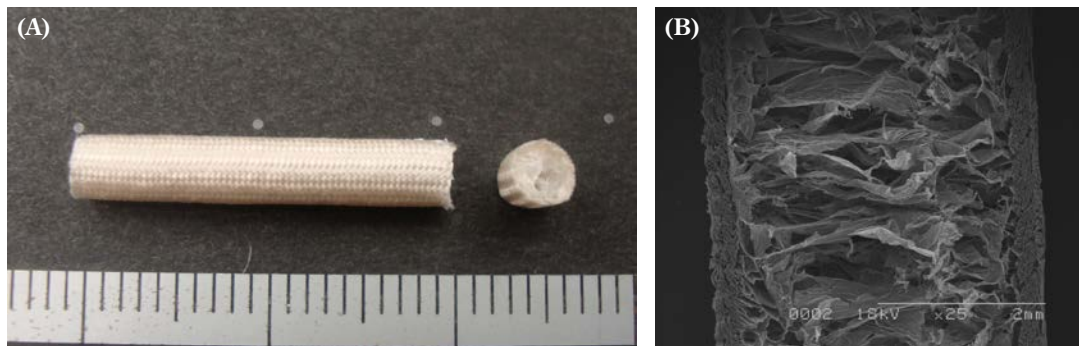


図2 PGA-C Tube

(A) これは直径3 mmのチューブであるが、使用部位に合わせて1 mmから15 mmまで様々な口径のものが用意されている。
 (B) PGA-C Tube内コラーゲンの薄フィルム多房状構造(走査型電子顕微鏡所見)。



図3 人工神経による末梢神経の再建

手の外傷後に橈骨神経浅枝の障害があった症例。術中の電気生理学検査で障害部位を確かめて切除。神経欠損を人工神経PGA-C Tubeで再建した。

使用時には生理食塩水を内部に注入充填して使う構造だった。新たに本邦で開発された人工神経はPGA-C (PGA-Collagen) Tube内部に特殊な薄フィルム多房構造(図2)を持った神経誘導管で、20年以上にわたる基礎研究¹¹⁾に基づいて開発された。動物実験ではビーグル成犬で坐骨神経80 mmの欠損において、形態的にも機能的にも神経再生が確かめられた¹²⁾。さらにビーグル犬における自家移植との比較では、腓骨神経15 mm欠損をPGA-C Tubeで補填すると、電気生理学的にも組織工学的にも自家神経移植に比べて良好な回復をすることが確かめられた¹³⁾。

こういった動物実験の結果をふまえて、PGA-C Tube(図2)は各医療施設の倫理委員会の承認を受けて、2002年から臨床使用が始まった。初めて臨床使用されたのは、京都府立医科大学での閉鎖神経の再建であった¹⁴⁾。その後、奈良県立医科大学附属病院、稲田病院、京都大学医学部附属病院、田附興風会北野病院、新潟大学医歯学総合病院でも臨床応用が続けられている。

9. 人工神経の適応：再生の「場」と神経再生環境

人工神経を埋入する「場」は、再生を促す環境でなければならない。放射線治療をした部位やリンパ郭清などで局所の環境が不良なところで再建をしても、機能再生が望めないのは言うまでもない。

人工神経を臨床応用するにあたっては主たる適応疾患を、外傷(図3)や医原性神経損傷とした。これ以外に悪性腫瘍切除手術でも神経欠損は生じるが、癌の切除手術の再建に使用の際は慎重な評価が必要となる。というのも癌の局所再発と局所の再生治癒は表裏一体の面を持つからである。

10. 人工神経を用いた生体内再生医療の拡大

腹部外科手術で初めて臨床応用されたPGA-C Tubeはその後、救急・整形外科領域で使われるようになった。口腔外科・歯科領域でもこれまで有効な治療法がなかった舌神経や下歯槽神経の損傷後の難治患者にも応用が進められて

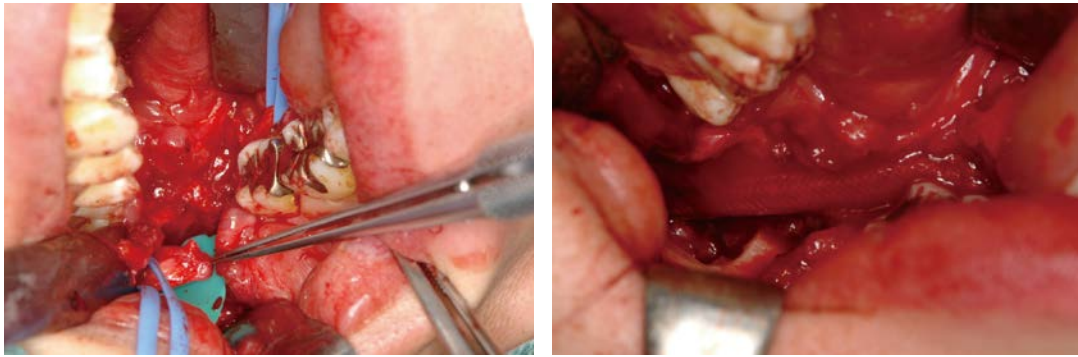


図4 舌神経をPGA-C Tubeで再建した歯科・口腔外科領域の症例

智歯の抜歯直後から舌神経麻痺と疼痛を生じていた症例。11ヵ月後に舌神経損傷部位に神経腫を確認。この神経腫を切除後に欠損部を直径4 mm、30 mm長のPGA-C Tubeで再建した症例。術直後から疼痛消失し、舌神経機能の回復も術後2ヵ月から始まっている。

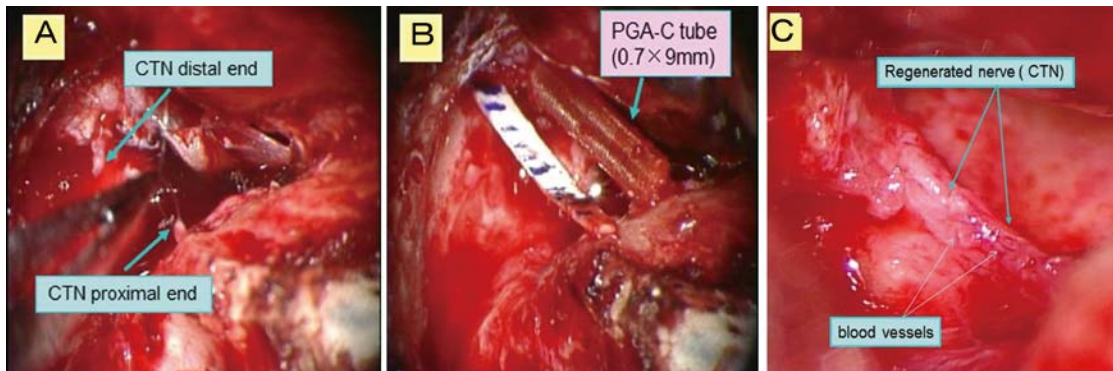


図5 鼓索神経 (CTN) を再生させた耳鼻科症例

鼓索神経は頭蓋骨内では周囲に支持する組織がないため再建するのが困難な神経である。この症例では欠損部 (A) を直径0.7 mm、長さ9 mmのPGA-C Tubeで再建した (B)。2年後の2期手術時に再建部に鼓索神経の再生を確認した (C)。また電気味覚検査で、機能回復も確認した。Yamanaka T, Hosoi H, Murai T, et al: Regeneration of the nerves in the aerial cavity with an artificial nerve conduit -reconstruction of chorda tympani nerve gaps-. PLoS ONE 9: e92258, 2014.

いる (図4) ^{15),16)}。

このPGA-C Tubeは耳鼻科、頭頸部外科では、顔面神経・鼓索神経 (図5) や反回神経再建症例で神経機能回復が見られることが判明してきた ^{17),18)}。

11. この他の神経再生誘導チューブ

2014年より東洋紡が自社開発した神経再生誘導チューブが本邦で発売されている。再審査期間を3年間として独立行政法人医薬品医療機器総合機構が医療機器として製造販売を承認した。ただ、新たな医療用具は安全性と有効性に関する動物実験が不可欠であるが、この神経再生誘導チューブに関しては著者らが調べた限りにおいてそのデータはみあたらない。公表されている審議結果 ¹⁹⁾ には、ウサギ坐骨神経欠損部に115日留置の検体で、「再生過程を示唆する神経線維を認め、残存試料はほとんどが吸収されていた」という記載があるのみで電気生理学的検討や病理所

見は示されていない。臨床で患者に使われる医療器具である以上、データの開示が待たれる。

12. 神経因性疼痛症例への応用

PGA-C Tubeの臨床応用は2002年より始まったが、神経因性疼痛やCRPS (複合性局所疼痛症候群) と診断されていた症例で人工神経を用いて神経を再生させることにより劇的に症状が改善することが判明してきた ^{20),21)}。従来の治療法では決して治せなかった疾患である。2007年の日本手外科学会学術集会における著者らの報告では、指神経では32症例43指の治療 (そのうち23症例32指にPGA-C Tubeを使用) を行ったところ、15～59ヵ月 (平均42ヵ月) の経過観察において、指の神経因性疼痛・CRPS 例の最終的な疼痛寛解率は90%で、電気生理学的にも43%に客観的に回復が証明された。

13. おわりに

虫歯の痛みは、原因となっている歯をきちんと治療しない限り、鎮痛剤を服用したりカウンセリングを受けたりしても治らない。同様に局所に損傷した神経がある症例では、その神経損傷を治さずに外傷後の神経因性疼痛を治すことは不可能であろう。これまで外傷後の慢性疼痛は従来のあらゆる治療に反応しない闇の疾患とされ、特に外科的なアプローチは禁忌とされてきたが、それは局所の末梢神経病変を治癒させる有効な治療法がなかったためである。そういった意味で、この新しい人工神経を用いた再生医療は、新たな治療法として患者の症状改善と機能回復に貢献していくものと思われる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 西村 幸男：脊髄神経回路への人工神経接続による随意運動機能の再建. 医のあゆみ **246**: 582-7, 2013
- 2) 神田 寛行, 不二門 尚：感覚系における人工臓器 —人工網膜. 人工臓器 **41**: 202-6, 2012
- 3) 熊川 孝三：高度難聴に対する人工聴覚臓器. 人工臓器 **40**: 189-93, 2011
- 4) 松本 希：人工内耳の現状と将来の展望. 人工臓器 **42**: 10-3, 2013
- 5) Kojima K, Ignatz RA, Kushibiki T, et al: Tissue-engineered trachea from sheep marrow stromal cells with transforming growth factor beta2 released from biodegradable microspheres in a nude rat recipient. *J Thorac Cardiovasc Surg* **128**: 147-53, 2004
- 6) Hori Y, Nakamura T, Matsumoto K, et al: Experimental study on in situ tissue engineering of the stomach by an acellular collagen sponge scaffold graft. *ASAIO J* **47**: 206-10, 2001
- 7) Dahlin LB, Lundborg G: Nerve repair: experimental and clinical update. In: *Tendon, Nerve and Other Disorders (Surgery of Disorders of the Hand and Upper Extremity)*, ed by Tubiana R, Gilbert A. Taylor & Francis, London, 2005, 95-104
- 8) Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, et al: A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* **106**: 1036-45, 2000

- 9) Kehoe S, Zhang XF, Boyd D: FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury* **43**: 553-72, 2012
- 10) 上村 卓也, 高松 聖仁, 中村 博亮：iPS細胞と人工神経を用いた末梢神経再生治療開発. *Pharm Med* **31**: 37-42, 2013
- 11) Toba T, Nakamura T, Shimizu Y, et al: Regeneration of canine peroneal nerve with the use of a polyglycolic acid-collagen tube filled with laminin-soaked collagen sponge: a comparative study of collagen sponge and collagen fibers as filling materials for nerve conduits. *J Biomed Mater Res* **58**: 622-30, 2001
- 12) Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T, et al: Peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA)-collagen tube filled with laminin-coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res* **868**: 315-28, 2000
- 13) Nakamura T, Inada Y, Fukuda S, et al: Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. *Brain Res* **1027**: 18-29, 2004
- 14) 萩原 明於, 山岸 久一, 清水 慶彦：再発直腸癌手術の神経合併切除における新しい神経機能再建. 治療 (J Therap) **84**: 2830-1, 2002
- 15) Seo K, Inada Y, Terumitsu M, et al: One year outcome of damaged lingual nerve repair using a PGA-collagen tube: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* **66**: 1481-4, 2008
- 16) Seo K, Inada Y, Terumitsu M, et al: Protracted delay in taste sensation recovery after surgical lingual nerve repair: a case report. *J Med Case Rep* **7**: 77, 2013
- 17) Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, et al: Recurrent laryngeal nerve regeneration by tissue engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **112**: 492-8, 2003
- 18) Yamanaka T, Hosoi H, Murai T, et al: Regeneration of the nerves in the aerial cavity with an artificial nerve conduit -reconstruction of chorda tympani nerve gaps-. *PLoS ONE* **9**: e92258, 2014
- 19) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：Available from: http://www.info.pmda.go.jp/nmddevices/M201300011/480210000_22500BZX00106000_A100_1.pdf
- 20) Inada Y, Morimoto S, Takakura Y, et al: Regeneration of peripheral nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube. *Neurosurgery* **55**: 640-6, 2004
- 21) Inada Y, Morimoto S, Moroi K, et al: Surgical relief of causalgia with an artificial nerve guide tube: Successful surgical treatment of causalgia (Complex Regional Pain Syndrome Type II) by in situ tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. *Pain* **117**: 251-8, 2005