

1. 海外における人工神経の歴史と現状

1) 海外における人工神経の発展

大阪大学整形外科

岩橋 徹

Toru IWAHASHI

1. はじめに

中枢神経とは異なり末梢神経は旺盛な再生能力を有するが、末梢神経損傷後は患者の身体機能、生活の質を大きく損ねることが多い。事故や外傷で末梢神経の連続性が断たれた場合、欠損長が短ければ直接縫合が行われるが、長距離の際に古くは隣接関節を屈曲させることで断端同士を寄せ、直接縫合を行っていた。1960年代にMillesiらが、神経縫合部の緊張は低くした方がよい旨の一連の報告を行った¹⁾。これは、緊張が強くなると虚血により神経内に瘢痕化が起こり、軸索の再生を阻害するためである。1973年にはLundborgらがウサギの脛骨神経を用い、8%の伸長により50%以上の静脈で血流減少がみられたと報告した²⁾。また後のYiらの報告によると、3 mmや6 mmのラット坐骨神経短縮縫合によって軸索再生がそれぞれ29%、48%低下したとしている³⁾。

このような背景もあり、1970年代以降はautograftを用いた治療が普及し、現在においても長い欠損を伴う末梢神経損傷ではautograftを用いる手法がゴールドスタンダードとされている。ただautograftでは、採取神経の担っていた機能の損失、偽神経腫や瘢痕形成といったドナーサイトにおける合併症に加え、候補となるドナーサイトの制限が問題点として挙げられる。こういった問題点を伴わないautograftの代替手段として、1979年にLundborgらが滑膜様組織で形成された導管を用いて神経架橋を行った⁴⁾。また、1982年にはシリコンチューブを用いて神経架橋を行い⁵⁾、短い神経欠損に対しては導管を使用した方が神経縫合部に

緊張をかけて直接縫合をするより、良好な成績が得られるとされた。この後、autograftの代替手段としてこうした導管の研究が加速し、世紀の変わり目頃から様々な人工神経が商品化されることとなった。

2. シリコンチューブから、生体分解性材料を用いた人工神経へ

1934年にWeissが、軸索が培養皿上に作成した溝に沿って伸びることを報告し、神経再生における接触極性(stereotropism)を示した⁶⁾。その後、前述のようにLundborgらがシリコンチューブを用いた手法を報告したが、これも神経線維が導管に沿って伸長することを示唆しており、またこういった導管を用いた場合は断端から補充される細胞や栄養因子が重要であると結論づけた⁵⁾。中空導管を用いて損傷神経を修復した場合、凝血塊が内腔を満たしてフィブリンケーブルを形成し、これがシュワン細胞などの遊走の足場となる⁷⁾。神経の近位断端と遠位断端との間で遊走シュワン細胞が整列して所謂Bands of Büngnerを形成し、続いてそれに沿う形で軸索が伸展し神経再生過程が進行する。最近の研究では、これらのイベントの前段階としてギャップ部を血管内皮細胞が遊走し、形成された新生血管により正しく架橋が行われることが重要であることが分かった⁸⁾(図1)。

このように、神経再生誘導能を有する導管であるが、シリコンチューブのような非生体分解性材料を用いた場合、留置した部位において神経への圧迫や刺激の原因となるため⁹⁾、チューブの除去が必要となる。現在、非生体分解性材料としては、唯一polyvinyl alcohol製の人工神経がFDA(Food and Drug Administration)認可されている(表1)。そこで、除去を必要としない様々な生体由来組織(静脈、動脈、筋肉、腱)や、次世代人工神経として生体分解性化合

■ 著者連絡先

大阪大学整形外科

(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

E-mail. kurobuchi0918@ort.med.osaka-u.ac.jp

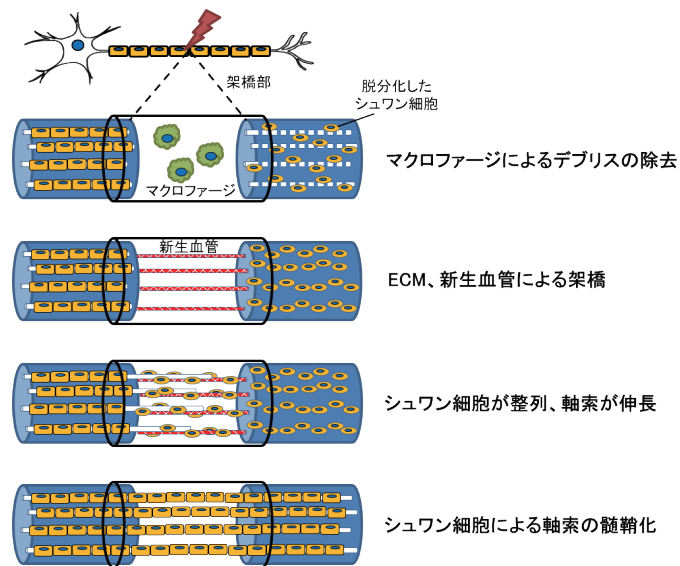


図1 神経損傷後の再生過程

表1 FDA認可を受けている人工神経と脱細胞化allograft

FDA-approval	Product Name	Company	Material	Structure
1999	NeuroTube	Synovis MCA, Inc.	Polyglycolic acid (PGA)	Absorbable woven mesh tube
2001	NeuraGen	Integra LifeSciences Co.	Type I collagen	Semipermeable, fibrillar
2001	NeuroFlex	Collagen Matrix, Inc.	Type I collagen	Semipermeable, fibrillar, tubular
2001	NeuroMatrix	Collagen Matrix, Inc.	Type I collagen	Semipermeable, fibrillar, tubular
2003	Neurolac	Polyganics	Poly-DL-lactide-caprolactone	Synthetic and transparent, tubular
2010	SaluTunnel	Salumedica LLC	Polyvinyl alcohol	Nonbiodegradable
2016	Nerbridge	TOYOBO co.	PGA, Type I and III collagen	PGA conduit coated by collagen, inner porous collagen
2010	Avance	AxoGen, Inc.	Processed human nerve allograft	

物から成る神経導管の研究が行われた。生体由来組織の中では特に静脈がよく研究され¹⁰⁾、現在でも臨床で用いられることがある¹¹⁾。生体分解性化合物としてはpolyglycolic acidやcollagen Type I, poly (D,L-lactide-co-ε-caprolactone)が使用され、現在これらから成る少なくとも6つの人工神経がFDAの認可を受けて臨床使用されている(表I)。ただし、その全てが中空である点、内腔に足場となる内因性の細胞外マトリックス(extracellular matrix, ECM)が形成されて再生が促進される点では同じである。

2019年に報告された、指神経損傷に対する治療方法間比較のシステマティックレビューでは、人工神経は感覚機能の回復において、autograftや後述する脱細胞化allograftに

はかなわない結果であり、この時の人工神経を用いた症例の平均神経欠損長は12 mmであった¹²⁾。これまでのヒトに対する治療成績の諸報告を踏まえると、中空の人工神経を用いた場合、5 mm以下のギャップでは概ね良好な成績であり、長くとも30 mm程度までが適応と考えられ、それ以上のギャップとなるとautograftや脱細胞化allograftに比し成績不良例が増加すると思われる^{13),14)}。これは、人工神経内腔の各種細胞やECM、栄養因子は断端からの補給に依存しており、架橋長が大きくなるほど不十分になるためと考察される。さらに次世代の人工神経として、例えば再生誘導構造を有する充填剤で内腔を満たす研究がなされている。このコンセプトを有し実用化されたのが本邦発の

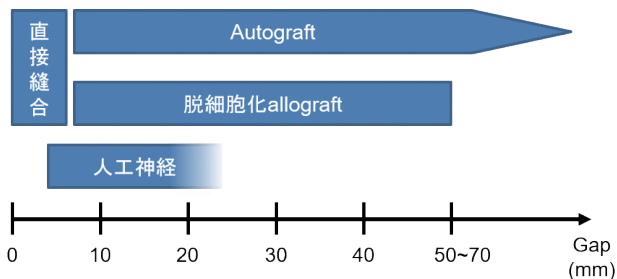


図2 現時点で考えられる治療選択肢ごとの適応範囲

Nerbridge (東洋紡株式会社)であり、2016年にFDAの認可を受けている。他にも栄養因子を含有させる、電導性を持たせる、幹細胞やシュワン細胞と組み合わせる、表面に微小パターンを持たせるといった研究が行われており、さらに長い欠損に対応した新たな人工神経の実用化が待たれる。

3. 脱細胞化allograft

前述のように、autograftではドナーサイトにおける合併症や候補となるドナーサイトの制限が問題になるため、その問題を解決する手法としてallograftの研究も盛んに行われてきた。1983年にラミニンで軸索伸長が促進されることが報告され¹⁵⁾、その後、神経再生にとって重要なのはラミニンなどのECM分子と微細構造であると考えられるようになった。脱細胞化allograftは、この条件を満たすものであり高い効果が期待されるが、解決すべき問題がいくつかあった。1つはドナー由来の細胞を除去する必要性である。細胞が残存していると、免疫反応の惹起や疾患の伝播に繋がるおそれがある。免疫抑制剤を使用した場合には、それに伴う感染症などの副作用の懸念もある。1983年にIdeらは凍結・解凍を繰り返すことでドナー細胞を壊す方法を報告したが¹⁶⁾、細胞残渣やECM微細構造が壊れるといった問題があった。その後も低温保存、放射線、化学薬品による方法が模索されたが、微細構造が損なわれる、処理時間が長いなどの理由で実用化には繋がらなかった。2004年、Triton X-200とsulfobetaine-10、sulfobetaine-16を用いた手法がHudsonらによって報告され、これを用いることによりallograftの脱細胞化および微細構造維持が両立し¹⁷⁾、作製された脱細胞化allograftが実際に良好な神経再生誘導効果を有することが示された¹⁸⁾。また、解決すべきもう1つの問題がallograft内の再生障害因子である。1989年にMuirらによって、末梢神経損傷後も中枢神経と同様に再生障害因子であるchondroitin sulfate proteoglycans (CSPG)が、主にシュワン細胞から産生され

ることが報告された^{19),20)}。Allograft内でもCSPGは産生されているため、より神経再生を強めるためにはこれを除去する必要がある。Krekoskiらは脱細胞化した神経をchondroitinase ABCで処理することによりCSPGを除去し、より多くの軸索伸長が得られたと報告した²¹⁾。

微細構造を温存したまま神経を脱細胞化する手法と、再生障害因子を除去する手法、これら2つの成果が合わさって基礎となり、いよいよ2007年に初の脱細胞化allograftであるAvance (Axogen Inc.)が米国で商品化された。現在行われているRECON試験はphase III臨床試験で、手における5~25 mmの欠損を伴う神経損傷に対し、術後12カ月での2点識別をprimary endpointとしてAvanceとNeuraGen (Integra LifeSciences)の有効性を比較する予定である。RANGER試験は非盲検の多施設観察研究であり、神経損傷の部位や欠損長に関わらず登録されている。このデータベースを用いて、他の治療方法を用いた過去の報告との間で成績を比較した結果がいくつか報告されている。2020年の報告では、上・下肢、感覚神経・運動神経に関係なく、Avanceでautograftと同程度の有効率であったとしている。また、欠損長別にみた場合でも、通常人工神経の適応とならない50~70 mm欠損において全体で69%の有効率であったとしており、同様の欠損長でautograftを使用した報告と同等の結果であった²²⁾。だが、脱細胞化allograftはautograftと異なり、内部に再生に関与する細胞や栄養因子を含有しておらず、より長い欠損の場合は断端からの補給に頼らざるをえないためautograftに劣る可能性がある。現時点での欠損長ごとの治療選択はおおよそ図2のようであると考えられるが、脱細胞化allograftも人工神経と同様、将来的には栄養因子や細胞と組み合わせることでその再生誘導力を強化し、autograftの地位を脅かすかもしれない。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Kasper M, Deister C, Beck F, et al: Bench-to-Bedside Lessons Learned: Commercialization of an Acellular Nerve Graft. *Adv Healthc Mater* **9**: e2000174, 2020
- 2) Lundborg G, Rydevik B: Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J Bone Joint Surg Br* **55**: 390-401, 1973
- 3) Yi C, Dahlin LB: Impaired nerve regeneration and Schwann cell activation after repair with tension. *Neuroreport* **21**: 958-62, 2010
- 4) Lundborg G, Hansson HA: Regeneration of peripheral nerve through a preformed tissue space. Preliminary observations on the reorganization of regenerating nerve fibres and perineurium. *Brain Res* **178**: 573-6, 1979

- 5) Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N, et al: Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and of distal stump components. *Exp Neurol* **76**: 361-75, 1982
- 6) Weiss P: In vitro experiments on the factors determining the course of the outgrowing nerve fiber. *J Exp Zool* **68**: 393-448, 1934
- 7) Williams LR, Longo FM, Powell HC, et al: Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: parameters for a bioassay. *J Comp Neurol* **218**: 460-70, 1983
- 8) Cattin AL, Burden JJ, Van Emmenis L, et al: Macrophage-Induced Blood Vessels Guide Schwann Cell-Mediated Regeneration of Peripheral Nerves. *Cell* **162**: 1127-39, 2015
- 9) Merle M, Dellon AL, Campbell JN, et al: Complications from silicon-polymer intubulation of nerves. *Microsurgery* **10**: 130-3, 1989
- 10) Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, et al: Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* **91**: 226-33, 1982
- 11) Terzis JK, Kostas I: Vein grafts used as nerve conduits for obstetrical brachial plexus palsy reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **120**: 1930-41, 2007
- 12) Mauch JT, Bae A, Shubinets V, et al: A Systematic Review of Sensory Outcomes of Digital Nerve Gap Reconstruction With Autograft, Allograft, and Conduit. *Ann Plast Surg* **82**: S247-S55, 2019
- 13) 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; discussion 1046-38, 2000
- 14) Ducic I, Fu R, Iorio ML: Innovative treatment of peripheral nerve injuries: combined reconstructive concepts. *Ann Plast Surg* **68**: 180-7, 2012
- 15) Manthorpe M, Engvall E, Ruoslahti E, et al: Laminin promotes neuritic regeneration from cultured peripheral and central neurons. *J Cell Biol* **97**: 1882-90, 1983
- 16) Ide C, Tohyama K, Yokota R, et al: Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res* **288**: 61-75, 1983
- 17) Hudson TW, Liu SY, Schmidt CE: Engineering an improved acellular nerve graft via optimized chemical processing. *Tissue Eng* **10**: 1346-58, 2004
- 18) Hudson TW, Zawko S, Deister C, et al: Optimized acellular nerve graft is immunologically tolerated and supports regeneration. *Tissue Eng* **10**: 1641-51, 2004
- 19) Muir D, Engvall E, Varon S, et al: Schwannoma cell-derived inhibitor of the neurite-promoting activity of laminin. *J Cell Biol* **109**: 2353-62, 1989
- 20) Zuo J, Hernandez YJ, Muir D: Chondroitin sulfate proteoglycan with neurite-inhibiting activity is up-regulated following peripheral nerve injury. *J Neurobiol* **34**: 41-54, 1998
- 21) Krekoski CA, Neubauer D, Zuo J, et al: Axonal regeneration into acellular nerve grafts is enhanced by degradation of chondroitin sulfate proteoglycan. *J Neurosci* **21**: 6206-13, 2001
- 22) Safa B, Jain S, Desai MJ, et al: Peripheral nerve repair throughout the body with processed nerve allografts: Results from a large multicenter study. *Microsurgery* **40**: 527-37, 2020