

人工神経—最近の進歩

*¹京都大学医学部附属病院リハビリテーション科, *²京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻,

*³京都大学医学部附属病院整形外科, *⁴株式会社サイフューズ,

*⁵東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部, *⁶東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター,

*⁷佐賀大学医学部臓器再生医工学講座

池口 良輔*¹, 青山朋樹*², 野口 貴志*³, 岩井 輝修*³, 藤田 一晃*³, 宮本 哲也*³, 竹内 優太*³, 宮崎 雄大*⁴, 秋枝 静香*⁴, 長村 登紀子*⁵, 長村 文孝*⁶, 中山 功一*⁷, 松田 秀一*³

Ryosuke IKEGUCHI, Tomoki AOYAMA, Takashi NOGUCHI, Terunobu IWAI, Kazuaki FUJITA, Tetsuya MIYAMOTO,

Yuta TAKEUCHI, Yudai MIYAZAKI, Shizuka AKIEDA, Tokiko NAGAMURA, Fumitaka NAGAMURA, Koichi NAKAYAMA,

Shuichi MATSUDA

1. はじめに

事故や怪我によって生じる末梢神経の損傷は、患者のQOL(quality of life)を著しく低下させる。末梢神経は、脳や脊髄といった中枢神経系と身体の各部位を結ぶネットワークであり、運動、感覚、自律神経の各機能を担っている。末梢神経が一度損傷を受けると、運動麻痺、感覚障害、そして慢性的な疼痛を引き起こし、日常生活や社会復帰が困難となる。

末梢神経の自己再生能力は、中枢神経と比較して期待できるものの、機能が回復するまでには、非常に長い時間を要する。また、損傷の程度や部位によっては、期待できるほどの再生が得られない場合もある。神経断裂といった損傷では神経断端を繋ぎ合わせる神経縫合を行うが、神経欠損を伴う場合には、直接縫合は難しく神経移植を行う。現在、神経移植は、患者自身の神経を採取して移植する「自家神経移植」である。自家神経移植は、拒絶反応のリスクが低く、神経再生を促進するシュワン細胞が含まれているため、治療成績が期待でき、ゴールドスタンダードといわれる。しかし、自家神経移植には、健常神経から神経片を採取するため、神経採取部位に疼痛と神経支配領域に知覚脱失を引き起こすという採取部位障害の問題がある。また、採取できる神経片の量に限りがあるため、広範囲にわたる損傷には対応が困難である。

■著者連絡先

京都大学医学部附属病院リハビリテーション科
(〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54)
E-mail. ikeguchir@me.com

これらの課題を克服するため、代替となる治療法として開発されてきたのが、人工神経(nerve conduit)である。人工神経は、欠損部のある神経断端間を架橋するように挿入され、神経が再生するための道筋を提供するものである。人工神経は、自家神経移植における採取部位の問題を解決することになるが、現在のところ、自家神経移植ほどの神経再生が得られていないのが現状である。

2. 人工神経の歴史

これまで、神経欠損部を伴う末梢神経損傷に対して自家神経移植が行われてきたが、その採取部位の障害や採取量の限界を克服するために開発されてきたのが人工神経である。人工神経の研究開発は、神経科学、生体材料工学、再生医療の進歩とともに歴史を刻んできた。

人工神経の研究の初期の試みは、神経の誘導路として単純な合成チューブを移植するもので、シリコンチューブなどが用いられた。Lundborgらは、ラット坐骨神経の神経欠損部をシリコンチューブで架橋すると神経再生が起こることについて研究し、この方法でラットでは10 mmの欠損部までは神経再生が得られることを報告した¹⁾。両側の神経断端をシリコンチューブ内に引き込んで縫合架橋すると、まずチューブ内がフィブリンマトリックスで満たされて、両断端から線維芽細胞とマクロファージが侵入し、毛細血管網が神経断端を架橋し、シュワン細胞が両断端から移動ってきて、近位断端から神経軸索が伸長してくる^{2,3)}。チューブ内では、神経栄養因子(NGF)と毛様体神経栄養因子(CNTF)の活性が上昇していることも確認された⁴⁾。Lundborgらは、臨床でもこの方法でRandomized clinical

studyを行い、3~4 mmの短い距離であれば端々縫合と同等の神経再生が得られることを報告している⁵⁾。

その後、シリコンチューブから生体吸収材料を用いたチューブを作製して研究が行われるようになった。polyglycolic acid^{6), 7)}, polyglactin^{8), 9)}, polylactic acidとpolyglycolic acidのcopolymer¹⁰⁾やコラーゲン^{11)~14)}からなるチューブが作製され、研究されるようになった。いずれのチューブも、ある程度の神経再生が報告されている。これらの材料は、生体内で分解されやすく、再生した神経が定着した後に人工神経自体が自然に吸収されるという利点がある。これらのうち、現在、日本で臨床使用できる人工神経は、polyglycolic acidからなるナーブリッジ(センチュリーメディカル社)とコラーゲンからなるリナーブ(ニプロ社)である。さらに、基礎研究としては、チューブ内にマトリゲル¹⁵⁾、ラミニン^{16), 17)}、コラーゲン¹⁸⁾などを投与し、神経再生を促進させる試みも行われた。神経再生のメカニズムそのものの解明も進んできて、成長因子やシュワン細胞の役割が明らかになってきたため、人工神経の中空チューブ内にシュワン細胞^{15), 19)}や骨髓間葉系細胞^{20)~23)}などの神経再生を促進する細胞を投与し、神経再生をより促進させる方法も研究された。チューブを単なる物理的な誘導路ではなく、積極的に神経再生をサポートする機能を持たせることができた。

3. 新たな人工神経の開発

前述のように、実験的には人工神経にシュワン細胞や間葉系幹細胞を付加する試みがされてきたが、細胞の生存率や有効率が悪く、実用化には至っていないかった。そこで、著者らは、細胞のみから三次元神経導管を作製可能なバイオ3Dプリンティングの技術に着目した²⁴⁾。細胞を培養すると凝集し、スフェロイドという集合体になる。バイオ3DプリンターRegenova(サイフューズ社)は、事前に作製した3Dデータに基づいて、剣山のような極めて細い針の山にスフェロイドを刺しながら形づくりていき、できあがった細胞からの立体組織が形として固まつたら剣山を抜いて、成熟させることにより、さらに崩れない立体組織をつくることができる技術²⁵⁾である。このできあがった立体組織は、人工的な足場材料を含まず、細胞のみからなる組織である。管状のデザインとすることにより、内部に酸素や栄養を供給しながら大型の組織を培養することができる。様々な細胞に応用することができ、多様な立体臓器に応用可能で、血管組織、軟骨組織、気管の作製などに応用されている^{26)~28)}。

ヒト線維芽細胞からバイオ3Dプリンターにて8 mmの

三次元神経導管を作製し、免疫不全ラットの右坐骨神経の5 mm欠損部に移植して、神経再生を評価した²⁹⁾。移植後8週間でのラット運動解析では、右下肢swing phase最終での中足骨に対する足趾の角度が、コントロール群と比較して有意に改善していた。電気生理学的検査では、足部内転筋での複合筋活動電位がコントロール群と比較して有意に高値であった。組織学的および形態学的には、良好な軸索再生が認められ、コントロール群と比較して有意に多くの有髓神経軸索数の再生が認められ、前脛骨筋質重量の比較では有意に高値であった。前述したように、神経再生には毛細血管ができるようにするためにマクロファージや線維芽細胞が必要で、さらに、線維芽細胞はシュワン細胞の移動を促進させる効果がある^{3), 30)}。線維芽細胞がin vitroでシュワン細胞へ分化誘導されるという報告があり³¹⁾、移植するヒト線維芽細胞をPKH26にて標識したところ、一部のPKH26標識細胞はS-100に対して陽性であることも確認され、シュワン様細胞へ分化していることが認められた³²⁾。

さらに長い神経欠損部への神経移植実験も行った³³⁾。ヒト線維芽細胞から13 mmの三次元神経導管を作製し、免疫不全ラットの10 mmの坐骨神経欠損部へ移植したところ、移植後8週での再生神経内の有髓神経軸索数、有髓神経軸索直径ともコントロール群と比較して有意に高値であり、神経再生の促進が確認できた³³⁾。また、さらに太い神経への移植も、ビーグル犬を用いて鼠径部の皮膚から線維芽細胞を分離培養し5 mm径の三次元神経導管を作製して、尺骨神経欠損部へ移植する前臨床Proof of Concept (PoC)研究として検討を行った³⁴⁾。移植後10週で小指球筋の複合筋活動電位が認められるようになり、前足部尺側の知覚再支配と多数の有髓神経軸索が認められた。さらに、神経再生が確認でき、有害事象の発生も認められなかった³⁴⁾。

前述のような結果を得て、手の外傷性末梢神経損傷に対し、自家線維芽細胞から、臨床用バイオ3Dプリンターを用いて製造した、三次元神経導管移植の医師主導治験を行った³⁵⁾。京都大学医学部附属病院整形外科が中心となり、京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構(iACT)の支援を得て、細胞療法センター(C-RACT)とともに実施した。臨床用バイオ3Dプリンター(サイフューズ社)を、C-RACT内の細胞調製施設(CCMT)に設置し、三次元神経導管の製造を行った。その際、20歳以上60歳以下の手関節以遠の外傷性末梢神経損傷で、神経断裂・欠損部位が予想される、受傷から6ヶ月以内の患者を対象とした。患者の鼠径部から皮膚を採取して、C-RACT内のCCMTで線維芽細胞を拡大培養し、臨床用バイオ3Dプリンターにて三

次元神経導管を製造して、神経欠損部に移植した。3例に移植したところ、全例で、Semmes-Weinstein monofilament testと静的・動的2点識別覚にて神経回復が確認でき、患者立脚型機能評価法であるQuick DASH (Disability of the Arm, Shoulder, and Hand) でも改善が認められ、3例とも現職に復帰した。有害事象は認められなかった³⁵⁾。

自家線維芽細胞を用いて三次元神経導管を作製するには、鼠径部皮膚採取から製造完了まで約6週間必要になる。そこで、末梢神経損傷の緊急手術時にも対応でき、既製の再生医療等製品として移植できるように、同種細胞から三次元神経導管を作製することを考え、同種臍帯由来間葉系細胞(UC-MSCs)に注目した³⁶⁾。UC-MSCsは、すでに急性移植片対宿主病(GVHD)に対して同種細胞として投与する臨床応用が行われてお^り³⁷⁾、また、障害マウスニューロンの修復を促進することも確認されている^{38),39)}。

著者らはUC-MSCsからバイオ3Dプリンターにて8mmの三次元神経導管を作製し、Lewisラットの右坐骨神経の5mm欠損部に移植して、神経再生を評価した⁴⁰⁾。移植後8週間でのラット運動解析では、右下肢swing phase最終での中足骨に対する足趾の角度が、コントロール群と比較して有意に改善した。組織学的および形態学的には、良好な軸索再生が認められ、コントロール群と比較して有意に多くの有髓神経軸索数の再生と軸索直径の増加が認められた⁴⁰⁾。ビーグル犬を用いて、UC-MSCsから5mm径の三次元神経導管を作製して、尺骨神経欠損部へ移植する前臨床PoC研究として検討も行った⁴¹⁾。移植後10週間で小指球筋の複合筋活動電位が認められるようになり、前足部尺側の知覚再支配と多数の有髓神経軸索が認められ、神経再生を確認できた。また、有害事象の発生も認められなかつた⁴¹⁾。

4. おわりに

人工神経の開発は、材料科学、生物学、工学の進歩とともに進んできた。初期の単純なチューブから始まり、吸収材料の応用、そして再生医療との融合へと進化をとげてきた。今後も、人工神経は末梢神経損傷治療の重要な選択肢として、さらなる発展が期待される。

謝辞

研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援により実施された。

利益相反の開示

宮崎雄大：株式会社サイフューズ社員
秋枝静香：株式会社サイフューズ代表取締役、共同研究費およびバイオ3Dプリンタ等の機器を提供
中山功一：株式会社サイフューズ共同創始者、【株】株式会社サイフューズ、株式会社アルクタスセラピューティクス

その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Pan D, Mackinnon SE, Wood MD: Advances in the repair of segmental nerve injuries and trends in reconstruction. *Muscle Nerve* **61**: 726-39, 2020
- 4) Lundborg G: A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg Am* **25**: 391-414, 2000
- 5) Lundborg G, Rosén B, Dahlin L, et al: Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomized, clinical study. *J Hand Surg Am* **22**: 99-106, 1997
- 6) Dellen AL, Mackinnon SE: An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* **82**: 849-56, 1988
- 7) Mackinnon SE, Dellen AL: Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg* **85**: 419-24, 1990
- 8) Molander H, Olsson Y, Engkvist O, et al: Regeneration of peripheral nerve through a polyglactin tube. *Muscle Nerve* **5**: 54-7, 1982
- 9) Molander H, Engkvist O, Hägglund J, et al: Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft: an experimental study in the rabbit. *Biomaterials* **4**: 276-80, 1983
- 10) Reid RL, Cutright DE, Garrison JS: Biodegradable cuff an adjunct to peripheral nerve repair: a study in dogs. *Hand* **10**: 259-66, 1978
- 11) Griffiths R, Horch K, Stensaas L: A collagen and fibrin tube for nerve repair. *Restor Neurol Neurosci* **1**: 339-46, 1990
- 12) Gómez N, Cuadras J, Butí M, et al: Histologic assessment of sciatic nerve regeneration following resection and graft or tube repair in the mouse. *Restor Neurol Neurosci* **10**: 187-96, 1996
- 13) Archibald SJ, Krarup C, Shefner J, et al: A collagen-based nerve guide conduit for peripheral nerve repair: an electrophysiological study of nerve regeneration in rodents and nonhuman primates. *J Comp Neurol* **306**: 685-96, 1991
- 14) Archibald SJ, Shefner J, Krarup C, et al: Monkey median nerve repaired by nerve graft or collagen nerve guide tube. *J Neurosci* **15**: 4109-23, 1995
- 15) Guénard V, Kleitman N, Morrissey TK, et al: Syngeneic Schwann cells derived from adult nerves seeded in

- semipermeable guidance channels enhance peripheral nerve regeneration. *J Neurosci* **12**: 3310-20, 1992
- 16) Kljavin IJ, Madison RD: Peripheral nerve regeneration within tubular prostheses: effects of laminin and collagen matrices on cellular ingrowth. *Cells Materials* **1**: 17-28, 1991
- 17) Madison R, da Silva CF, Dikkes P, et al: Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and a laminin-containing gel. *Exp Neurol* **88**: 767-72, 1985
- 18) Valentini RF, Aebischer P, Winn SR, et al: Collagen- and laminin-containing gels impede peripheral nerve regeneration through semipermeable nerve guidance channels. *Exp Neurol* **98**: 350-6, 1987
- 19) Ansselin AD, Fink T, Davey DF: Peripheral nerve regeneration through nerve guides seeded with adult Schwann cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* **23**: 387-98, 1997
- 20) Kaizawa Y, Kakinoki R, Ikeguchi R, et al: Bridging a 30 mm defect in the canine ulnar nerve using vessel-containing conduits with implantation of bone marrow stromal cells. *Microsurgery* **36**: 316-24, 2016
- 21) Kaizawa Y, Kakinoki R, Ikeguchi R, et al: A Nerve Conduit Containing a Vascular Bundle and Implanted With Bone Marrow Stromal Cells and Decellularized Allogenic Nerve Matrix. *Cell Transplant* **26**: 215-28, 2017
- 22) Tanaka H, Kakinoki R, Kaizawa Y, et al: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplanted into a vascularized biodegradable tube containing decellularized allogenic nerve basal laminae promoted peripheral nerve regeneration; can it be an alternative of autologous nerve graft?. *PLoS One* **16**: e0254968, 2021
- 23) Kakinoki R, Hara Y, Yoshimoto K, et al: Fabrication of Artificial Nerve Conduits Used in a Long Nerve Gap: Current Reviews and Future Studies. *Bioengineering (Basel)* **11**: 409, 2024
- 24) Nakayama K: Development of a Scaffold-Free 3D Biofabrication System "Kenzan Method". *Kenzan Method for Scaffold-Free Biofabrication*, ed by Nakayama K. Springer Nature Switzerland AG 1-15, 2021
- 25) サイフューズ：バイオ3Dプリンタ. <https://www.cyfusebio.com/product/> Accessed 27 Oct 2025
- 26) Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, et al: Scaffold-Free Tubular Tissues Created by a Bio-3D Printer Undergo Remodeling and Endothelialization when Implanted in Rat Aortae. *PLoS One* **10**: e0136681, 2015
- 27) Ishihara K, Nakayama K, Akieda S, et al: Simultaneous regeneration of full-thickness cartilage and subchondral bone defects in vivo using a three-dimensional scaffold-free autologous construct derived from high-density bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Surg Res* **9**: 98, 2014
- 28) Dikina AD, Strobel HA, Lai BP, et al: Engineered cartilaginous tubes for tracheal tissue replacement via self-assembly and fusion of human mesenchymal stem cell constructs. *Biomaterials* **52**: 452-62, 2015
- 29) Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, et al: The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. *PLoS One* **12**: e0171448, 2017
- 30) Parrinello S, Napoli I, Ribeiro S, et al: EphB signaling directs peripheral nerve regeneration through Sox2-dependent Schwann cell sorting. *Cell* **143**: 145-55, 2010
- 31) Thoma EC, Merkl C, Heckel T, et al: Chemical conversion of human fibroblasts into functional Schwann cells. *Stem Cell Reports* **3**: 539-47, 2014
- 32) Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, et al: Mechanism of Peripheral Nerve Regeneration Using a Bio 3D Conduit Derived from Normal Human Dermal Fibroblasts. *J Reconstr Microsurg* **37**: 357-64, 2021
- 33) Takeuchi H, Ikeguchi R, Aoyama T, et al: A scaffold-free Bio 3D nerve conduit for repair of a 10-mm peripheral nerve defect in the rats. *Microsurgery* **40**: 207-16, 2020
- 34) Mitsuzawa S, Ikeguchi R, Aoyama T, et al: The Efficacy of a Scaffold-free Bio 3D Conduit Developed from Autologous Dermal Fibroblasts on Peripheral Nerve Regeneration in a Canine Ulnar Nerve Injury Model: A Preclinical Proof-of-Concept Study. *Cell Transplant* **28**: 1231-41, 2019
- 35) Ikeguchi R, Aoyama T, Noguchi T, et al: Peripheral nerve regeneration following scaffold-free conduit transplant of autologous dermal fibroblasts: a non-randomised safety and feasibility trial. *Commun Med (Lond)* **4**: 12, 2024
- 36) 東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部：研究内容. <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dcpt/research.html> Accessed 27 Oct 2025
- 37) Nagamura-Inoue T, Kato S, Najima Y, et al: Immunological influence of serum-free manufactured umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* **116**: 754-69, 2022
- 38) Mukai T, Tojo A, Nagamura-Inoue T: Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells Contribute to Neuroprotection in Neonatal Cortical Neurons Damaged by Oxygen-Glucose Deprivation. *Front Neurol* **9**: 466, 2018
- 39) Mukai T, Mori Y, Shimazu T, et al: Intravenous injection of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells attenuates reactive gliosis and hypomyelination in a neonatal intraventricular hemorrhage model. *Neuroscience* **355**: 175-87, 2017
- 40) Iwai T, Ikeguchi R, Aoyama T, et al: Nerve regeneration using a Bio 3D conduit derived from umbilical cord-Derived mesenchymal stem cells in a rat sciatic nerve defect model. *PLoS One* **19**: e0310711, 2024
- 41) Fujita K, Ikeguchi R, Aoyama T, et al: Efficacy and safety of Bio 3D conduits composed of human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells: A proof-of-concept study in a canine ulnar nerve defect model. *Cell Transplant* **34**: 9636897251361711, 2025