

特集【ここまで来た再生医療】

第13回公開「シンポジウム」

ここまで来た再生医療

Current Status of Regenerative Therapy

末梢神経の再生

清水 慶彦

京都大学再生医科学研究所臓器再建応用分野

Regeneration of Peripheral Nerves

Yasuhiko Shimizu

Department of Bioartificial Organs Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University

事故などによる末梢神経の損傷が修復しきれない例が多い。その他、一般的手術に伴って、末梢神経を切除せざるを得ない臨床例も多い。末梢神経の損傷では、直接吻合以外には自家神経移植が唯一の対策であった。しかし、その成績は決して満足できるものではなく、知覚、運動能力の回復も悪く、過誤支配による後遺症も見られる。また、採取部の痛みや知覚の欠損などの後遺症ばかりでなく、患部の知覚異常、特に cold tolerance と呼ばれる疼痛に悩まされている患者さんが多い。

人工的な材料による接合チューブを用いて、末梢神経のギャップを連結して神経を再生させようという試みは1980年代初め頃から盛んに行われてきた。しかし、非吸収性の合成人工材料による接合チャンネルの研究は、ことごとく失敗に終わっている。その解決のためには、神経束の再生の間、外部からの結合組織の侵入を防ぐ、チャンネル内外の物質交流あるいはチャンネル壁に毛細血管の新生が必要、チャンネル内に軸索やシュワン細胞の増殖に適した足場となる物質が必要、再生後は材料は分解吸収された方がよい、などのことが考えられる。これらの条件を考えて、その後、生体内分解吸収性材料による人工神経接合チューブの研究が行われるようになった。

生体内分解吸収性材料としては、これまでに、天然材料であるコラーゲンや合成材料であるポリグリコール酸など、いずれも生体内で分解を受け、吸収消失する材料が検討されてきた。しかし、いずれの報告も自

家移植を越えることはできていなかった。

そこで、筆者らは、臨床に応用できる人工神経接合チャンネルの開発を目指して、抽出コラーゲンと分解吸収性人工合成材料とのコンポジットチャンネルの研究を行った。

生体内分解吸収性のポリグリコール酸(PGA)のメッシュチューブに、豚皮由来の酵素抽出I型コラーゲンをコーティングし、150℃、24時間の強力な熱脱水架橋処理を行って、人工神経接合チャンネルとした。これは、PGAが生体内で約3カ月以上形を保ち、結合組織の防壁となりうること、及び、これにコーティングしたコラーゲンが組織再生を促進する活性基に富んでいることを利用したものである。

ネコの坐骨神経25mmのギャップを接合し、チャンネル内に成長因子を含んだコラーゲンゲルを充填して検討した。シュワン細胞、有髄軸索を含む神経構造が確認され、HRP染色で再生坐骨神経と背髄及び延髄間の軸索輸送の回復も証明された。知覚電位が4週間後に出現し、筋電図が8週間後に出現したが、正常神経に比べて反応の遅れがみられた。歩行パターンは14週間頃から歩行し始めたが、正常の歩行パターンを示すには7カ月を要した。回復期間があまりにも遅いため、さらにしっかりと足場を導入することを考えた。

そこで、コラーゲンコーティングPGAチューブ中にI型コラーゲンを微細線維化したスポンジ構造として充填し、しっかりと三次元の足場を組み込んだ。イヌの総腓骨神経の80mmギャップを接合した。その結果、80mmの長さにも関わらず、1カ月

で知覚電位，筋電図が出現し，再生した軸索の数，太さは充分正常に近い像を示し，3カ月で正常歩行を開始した。

この成績を得て，充分臨床に使用しうると判断し，2002年3月から臨床患者さんに試験的に適用し始めた。現状で約77例の患者さんに使用し，いずれも極めて良好な結果を得ている。

例を挙げると，直腸癌の手術で合併切除された下腿の閉鎖神経25mmの接合例では，1カ月で運動と知覚を回復して退院された。また，自律神経機能を再建した例も，その機能が回復した。すなわち，自立神経の回復も確認された。

外傷例では，手指，下肢などの陳旧例で長年，接合部に激痛が続き，手指運動や歩行が不能であった患者さんに，再手術を行って疼痛は即刻消失し，1カ月～1カ月半には知覚，運動を回復されている。長年変性に陥っていた神経がこの方法で正常化することは予想以上の効果であった。また，林業従業者が左大腿部を電気ノコギリで切断した例で，坐骨神経を25mm接合し，約2カ月で自力歩行できた例もある。

文 献

- 平澤泰介，北條達也：整形外科領域における末梢神経移植とその問題点。神経の再生と機能再建 基礎と臨床。志水義房，井出千束，川村光毅，戸谷重雄，東儀英夫編。1997; pp260-265，西村書店 新潟。
- 波利井清紀，上田和毅：顔面神経麻痺の機能再建。神経の再生と機能再建 基礎と臨床。志水義房，井出千束，川村光毅，戸谷重雄，東儀英夫編。1997; pp387-397，西村書店 新潟。
- 永原國彦：神経機能再建手術1 反回神経縫合術。Johns 1992; 8(11) 157-160。
- Millesi H, et al.: Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar and radial nerves. *J Bone Joint Surg* 1976; 58A: 209.
- Susan E Mackinnon, Alan R Hudson: Clinical application of peripheral nerve transplantation. Plastic and reconstructive surgery 1992; 90(4) 695-699.
- Susan E Mackinnon, MD: Nerve allotransplantation following severe tibial nerve injury. *J Neurosurg* 1996; 84: 671-676
- Joel S Fish, MD, M Sc, James R Bain, MD, Sc, Nancy Mckee, MD, F.R.C.S. (C) Susan E. Mackinnon, MD, F.R.C.S. (C) F.A.C.S.: The peripheral nerve allograft in the primate immunosuppressed with cyclosporin a: II. functional evaluation of reinnervated muscle. *Plastic and reconstructive surgery* 1992; 90(6) 1047-1052.
- Ide C, Osawa T, Tohyama K.: Nerve regeneration through allogeneic nerve grafts, with special reference to the role of the schwann cell basal lamina. *Neurobiology* 1990; 34: 1-38.
- Osawa T, Tohyama K, Ide C: Allogeneic nerve grafts in the rat, with special reference to the role of schwann cell basal laminae in nerve regeneration. *Journal of Neurocytology* 1990; 19: 833-849.
- Tohyama K, Ide C, Osawa T: Nerve regeneration through the cryoinjured allogeneic nerve graft in the rabbit. *Acta Neuropathol* 1990; 80: 138-144.
- Tajima K, Tohyama K, Ide C, Abe M: Regeneration through nerve allografts in the cynomolgus monkey (macaca fascicularis) *The journal of bone and joint surgery* 1991; 73(2) 172-185.
- Ide C, Tohyama K, Tajima K, Endoh K, Sano K, Tamura M, Mizoguchi A, Kitada M, Morihara T, Shirasu M: Long acellular nerve transplants for allogeneic grafting and the effects of basic fibroblast growth factor on the growth of regenerating axons in dogs: a preliminary report. *Experimental neurology* 1998; 154: 99-112.
- Valentini RF: Nerve guidance channels. In JD Bronzino (Ed.) *The Biomedical Engineering Handbook*, 1995; pp1985-1996, CRC Press & IEEE Press, USA.
- Lundborg G, Gelberman RH, Longo FM, Powell HC, Varon S: In vivo regeneration of cut nerves encased in silicone tubes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982; 41: 412-422.
- Williams LE, Varon S: Modification of fibrin matrix formation in situ enhances nerve regeneration in silicone chambers. *J Comp Neurol* 1995; 231: 209-220.
- Satou T, Nishida S, Hiruma S, Tanji K, Takahashi M, Fujita S, Mizuhara Y, Akai F, Hashimoto S: A morphological study on the effects of collagen gel matrix on regeneration of severed rat sciatic nerve in silicone tubes. *Acta Pathol Jpn*. 1986; 36(2) 199-208.
- IV Yannas, DP Orgill, J Silver, TV Norregaard, NT Zervas, WC Schoene: Regeneration of sciatic nerve across 15 mm gap by use of a polymeric template. In: Gebelein GG, ed. 1987; pp1-9, *Advances in biomedical polymers*, Plenum Press, New York.
- Xiao-jie Tong, Kei-Ichi Hirai, Hiroki Shimada, Yoshihiro Mizutani, Toshio Izumi, Norihiko Toda, Pin Yu: Sciatic nerve regeneration navigated by laminin-fibronectin double coated biodegradable collagen grafts in rats. *Brain Research* 1994; 663: 155-162.
- J Gershon Spector, MD, Patty Lee, MD, Albert Derby, PhD, Gregory E Friedrich, Gabrielle Neises, Dikla G Roufa, PhD: Rabbit facial nerve regeneration in NGF-containing silastic tubes. *Laryngoscope* 1993; 103: 548-558.
- C Luis Cuadros, MD, Charles E Granatir, MD: Nerve regeneration through a synthetic microporous tube (expanded polytetrafluoroethylene) experimental study in the sciatic nerve of the rat. *Microsurgery* 1987; 8: 41-46.
- Merle M, Dellon AL, Campbell JN, Chang PS: Complications from silicon polymer intubulation of nerves. *Microsurgery* 1989; 10: 130-133.
- Hakan Molander, Ove Engkvist, Jarl Hagglund, Yngve Olsson, Erik Torebjork: Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft: an experimental study in the rabbit. *Biomaterials* 1983; 4: 276-280.
- F William Bora, John M Bednar, A Lee Osterman, Mark J Brown, Austin J Sumner: Prosthetic nerve grafts: a resorbable tube as an alternative to autoge-

- nous nerve grafting. The journal of hand surgery 1987; 12(5) 685 692.
- 24 . Susan E Mackinnon, A Lee Dellon: A study of nerve regeneration across synthetic (maxon) and biologic (collagen) nerve conduits for nerve gaps up to 5 cm in the primate. Journal of reconstructive microsurgery 1990; 6(2) 117 121.
 - 25 . 李 暁光, 中村達雄, 清水慶彦, 富畑賢司, 筏 義人, 遠藤克昭: 人工神経の研究 ゼラチンチューブによる末梢神経再生チャンネルの開発 . 人工臓器 1993; 22 (2) 364 369.
 - 26 . Shu-Tung Li, Simon J Archibald, Christian Krarup, Roger D Madison: The development of collagen nerve conduits that promote peripheral nerve regeneration. Biotechnology and polymers, Edited by CG Gebelein, 1991; pp281 293, Plenum Press, New York.
 - 27 . SJ Archibald, J Shefner, C Krarup, RD Madison: Monkey median nerve repaired by nerve graft or collagen nerve guide tube. The Journal of Neuroscience 1995; 15(5) 4109 4123.
 - 28 . Kitahara AK, Suzuki Y, Nishimura Y, Suzuki K, Kiyotani T, Takimoto Y, Nakamura T, Shimizu Y, Endo K: Evaluation of collagen nerve guide in facial nerve regeneration. J Artif Organs 1998; 1: 22 27.
 - 29 . Kiyotani T, Nakamura T, Shimizu Y, Endo K: Experimental study of nerve regeneration in a biodegradable tube made from collagen and polyglycolic acid. ASAIO Journal 1995; 41(3) M657 M661.
 - 30 . 清谷哲也, 寺町政美, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦, 遠藤克昭: PGA コラーゲン複合チューブによる末梢神経の再生の誘導 . 人工臓器 1996; 25(2) 476 480.
 - 31 . Kiyotani T, Teramachi M, Takimoto Y, Nakamura T, Shimizu Y, Endo K: Nerve regeneration across a 25-mm gap bridged by a polyglycolic acid-collagen tube: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. Brain Research 1996; 740: 66 74.
 - 32 . 鈴木京子, 清谷哲也, 北原貴代志, アメリコ, 鈴木義久, 西村善彦, 山本恭通, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦, 遠藤克昭: PGA コラーゲン末梢神経再生チャンネルの開発 機能的評価 . 人工神経 1998; 27(2) 490 494.
 - 33 . Suzuki K, Ohnishi K, Kiyotani T, G Lee, AK Kitahara, Y Suzuki, K Tomihata, M Teramachi, Y Takimoto, T Nakamura, K Endo, Y Nishimura, Y Shimizu, Y Ikada: Regeneration of the peripheral nervous system by artificial nerve conduit. Tissue engineering for therapeutic use 3, 1999; pp71 76, Elsevier Science.
 - 34 . 古川美子, 古川昭栄: 神経系における NGF の合成と分泌 . 神経の再生と機能再建 基礎と臨床 . 志水義房, 井出千束, 川村光毅, 戸谷重雄, 東儀英夫編 . 1997; pp140 156, 西村書店 新潟 .
 - 35 . 田中英明: 神経の成長と細胞接着分子 . 神経の再生と機能再建 基礎と臨床 . 志水義房, 井出千束, 川村光毅, 戸谷重雄, 東儀英夫編 1997; pp23 30, 西村書店 新潟 .
 - 36 . Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T, Sekine T, H Ueda, T Nakamura, K Endo, Y Shimizu: Peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA) collagen tube fied with laminin coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. Brain Research 2000; 868: 315 328.
 - 37 . Toba T, Nakamura T, Shimizu Y, Matsumoto K, Ohnishi K, Fukuda S, Yoshitani M, Ueda H, Hori Y, Endo K: Regeneration of canine peroneal nerve with the use of a polyglycolic acid-collagen tube filled with laminin-soaked collagen sponge: A comparative study of ollagen sponge and collagen fibers as filling materials for nerveconduits. J Biomed Mater Res 2001; 58(6) 622 630.
 - 38 . Toba T, Nakamura T, Lynn AK, Matsumoto K, Fukuda S, Yoshitani M, Ueda H, Hori Y, Shimizu Y: Evaluation of peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap using a polyglycolic acid (PGA) collagen nerve conduit filled with laminin-soaked collagen sponge in dogs. J Artif Organs 2002; 25: 230 237.