

同時発表：  
筑波研究学園都市記者会（レク）  
文部科学記者会（資料配布）  
科学記者会（資料配布）  
大阪科学大学記者クラブ（資料配布）



## 神経損傷治療用ナノファイバーメッシュを開発

～傷ついた神経に直接巻いて再生を促進 手足の痺れや痛みを治すシート実現～

配布日時：平成29年2月27日13時  
国立研究開発法人 物質・材料研究機構  
国立大学法人大阪大学

### 概要

1. 国立研究開発法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点 メカノバイオロジーグループ 荻原充宏 MANA 准主任研究者、大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科学 田中啓之助教からなる研究チームは、損傷した末梢神経<sup>1</sup>に直接巻いて再生を促進し、機能を回復できるメッシュを開発しました。このメッシュは、神経系を正常に機能させるために重要なビタミンB12を含有しており、非常に柔軟かつ生体内で分解する性質を有しています。このメッシュを、坐骨神経を損傷させたラットに移植したところ、神経の再生が促進され運動機能・感覚機能が回復しました。現在、手根管症候群<sup>2</sup>などの末梢神経障害の治療デバイスとしての臨床応用を検討しております。

2. これまで、末梢神経損傷に対する医療機器として人工神経<sup>3</sup>が開発されておりますが、それらは損傷部を単に橋渡しするだけで、神経の再生速度を促進する効果はなく、さらに神経の連続性が完全に断たれている場合のみ適応されているため、使用できる患者数は多くありませんでした。またビタミンB12が神経再生に効果があることはわかっていましたが、経口投与ではあまり効果がなく、患部に直接投与できるデバイスもありませんでした。そのため、患部にビタミンB12を直接作用させて神経の再生を積極的に促進し、患者数が多い有連続性神経損傷（連続性は断たれていないが、損傷している状態）に対しても使用可能なデバイスの開発が望まれておりました。

3. 今回、NIMS と大阪大学の研究チームは、損傷した神経を直接つつみ、局所でビタミンB12（メチルコバラミン<sup>4</sup>）を修復まで放出しつづけられる特殊なメッシュを開発しました。メッシュの繊維サイズを細くし（数百nm）、結晶化度を下げるなどの工夫により、神経に直接巻きつけることが可能なほど柔軟な素材となりました。さらに、このメッシュは、生分解性プラスチックでできており、最終的には体外に排出される仕組みとなっています。実際にこのメッシュを坐骨神経損傷ラットに移植したところ、術後6週間で神経の軸索が再生され、運動機能と感覚機能の回復が確認されました。

4. 現在、製薬会社等と共同で、手根管症候群などの末梢神経障害の治療デバイスとしての臨床応用を協議しています。

5. 本研究は、革新的医療技術創出拠点プロジェクト（AMED 橋渡し研究加速ネットワークプログラム）、JSPS 科研費 JP15K10405 の助成を受け行われました。

6. 本研究成果は、Acta Biomaterialia 誌の2017年4月号（2月5日）にてオンライン掲載されました。



図1. ビタミンB12含有ナノファイバーとそれを用いた末梢神経損傷治療の概念図。

## 研究の背景

外傷などで末梢神経が損傷されると、運動麻痺や感覚麻痺および自律神経の障害などがおきます。末梢神経障害の罹患率は加齢とともに増加するため、超高齢社会を迎える我が国においては社会的な問題となっております。末梢神経損傷には、損傷部が完全に切断された不連続性神経損傷と、損傷部での連続性が保たれた有連続性神経損傷があります。不連続性損傷に対する治療としては、切断部を直接縫合する方法や、体の他の場所の神経を採取して移植する方法が一般的です。一方で有連続性神経損傷に対する治療法としては、神経を圧迫している組織を剥離する神経剥離術や保存治療が選択されます。また、末梢神経は再生能力を有しているため、近年では再生効果を支援するデバイスとして人工神経の開発も進んでいます。しかし現在使われている人工神経は、損傷部を単に橋渡しするだけであり、神経軸索の再生速度を促進する効果は有しておらず、さらに不連続性神経損傷に対してのみ使用されているため、多くの患者に使用することができません。

そこで本研究では、患者数の多い有連続性神経損傷にも使用でき、末梢神経の再生を短期間で誘導可能な新素材の開発を行いました。この素材は、生分解性プラスチック<sup>5</sup>であるポリ(ε-カプロラクトン) (PCL)からなるメッシュ(不織布)状材料で、これまでにNIMSの荏原チームは、PCLの結晶構造やメッシュの繊維径などを精密に制御することで、柔軟性に優れた素材の開発を行ってきました。このメッシュは、一枚のシートとなっているため、切ったり貼ったり、患部に巻きつけたり、チューブ状にしたりと、加工性に優れています。さらにこのメッシュには、活性型ビタミンB12の一種であるメチルコバラミンが含有されています。メチルコバラミンは、末梢神経障害に対する薬剤として臨床応用されている唯一の薬剤ですが、大阪大学の田中助教らの研究チームは、十分な効果を発揮するためには高濃度のメチルコバラミンの投与が必要であることを報告してきました。今回、両チームは、メチルコバラミンを含有させたメッシュを用いることで、神経損傷部位近傍でメチルコバラミンを長期徐放することに成功しました。また、このメッシュを移植した坐骨神経損傷ラットモデルにおいて、その運動機能と感覚機能の回復に成功しました。

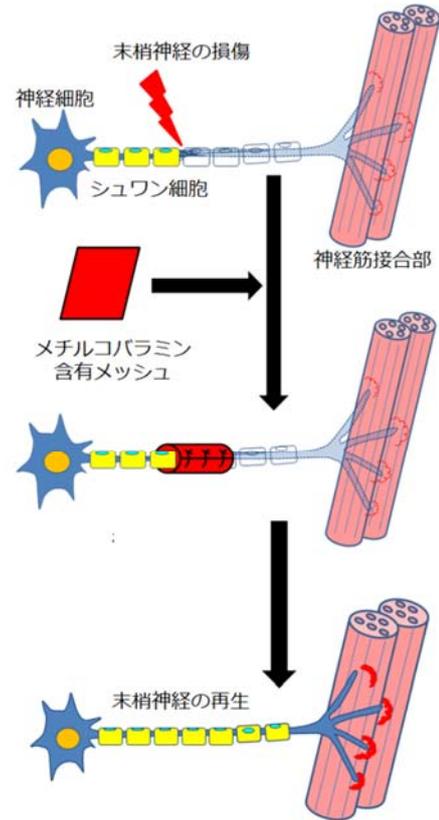


図2. 末梢神経損傷と再生メカニズムの概念図.

## 研究内容と成果

柔軟性を有するメッシュ素材の開発のため、NIMS 荏原チームはまず原料となる PCL の結晶化度を制御しました。通常ポリマー材料は、水の固体・液体・気体の三態のように、温度によってその状態を変化させます。つまり、ポリマーの融解する温度を変えることでその結晶性(硬さ)を変えることができます。具体的には、ポリマーの分子鎖長や分岐構造などを制御しました。このようにナノスケールで分子の構造を制御して新たな機能を付与する手法を“ナノアーキテクニクス”と呼びます。このようにして作製した PCL を電界紡糸法<sup>6</sup>によってメッシュに加工しました。この際、ファイバーの径を数百 nm にすることで、メッシュの柔軟性をさらに向上させました。これは髪の毛の 1/1000、ティッシュペーパー繊維の 1/100 ほどの細さです。従来 PCL などの脂肪族ポリエステル材料の硬さ(ヤング率<sup>7</sup>)は、数百 MPa~数 GPa であるのに対し、今回作製した PCL は数百 kPa~数百 MPa の範囲で硬さを制御可能です。また、メチルコバラミンを均一にファイバー内に分散することにも成功しました。通常ファイバー内に分散させた薬物(特に低分子)は最初の数日で一気に放出されてしまう傾向がありますが、ポリマーの結晶性を制御することで1ヶ月(あるいはそれ以上)に渡ってメチルコバラミンを徐放することに成功しました。また、こうしたポリマーの結晶性は体内での生分解挙動ともリンクします。今回開発したファイバーをラット背部に移植したところ、短いもので数週間、長いもので1年以上の分解速度を示しました。実際に末梢神経の

再生を考えた場合、1日1mmの速度で再生と言われているので、移植後数カ月はしっかりとメチルコバラミンを徐放し、その後半年から1年後には生分解するように設計しました。

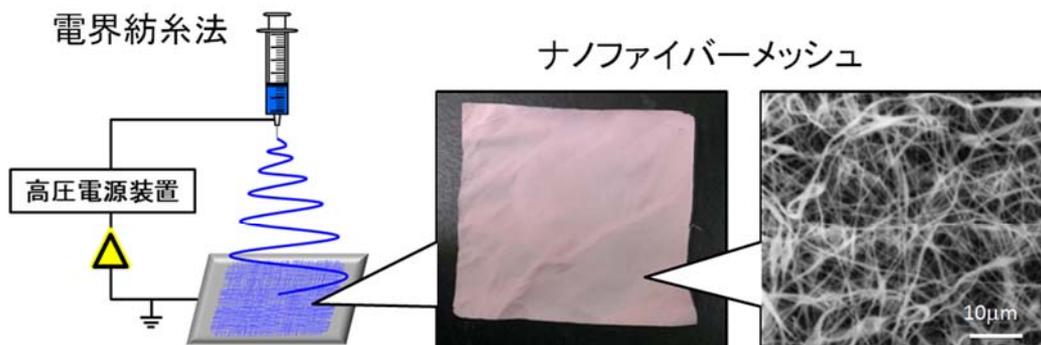


図3. 電界紡糸法を用いたナノファイバーメッシュの作製と電子顕微鏡写真.

大阪大学田中チームは、このメッシュを用いて末梢神経の治癒効果を検証しました。これまでに田中チームは、ある一定濃度のメチルコバラミンの投与が神経突起伸長およびニューロンの生存を促進することを報告しています。さらにラット坐骨神経損傷モデルにおいて、メチルコバラミンの高用量の連続投与が神経再生と機能回復を向上させることを報告しています。しかし一般的な投薬を考えた場合、従来の経口投与などでは十分な薬効を長期間連続で維持することが困難なもの事実です。そこで田中チームは、メチルコバラミン含有メッシュを用いることで、神経損傷部位近傍でメチルコバラミンを長期徐放し、神経損傷モデルにおいて、その運動機能と感覚機能の回復の検証を行いました。まずラット坐骨神経損傷モデルを作製し、損傷部周囲にメチルコバラミン含有メッシュを移植しました。移植6週間後に運動機能、感覚機能、神経伝導速度の評価を行ったところ、いずれも正常ラットと同程度までの機能回復が認められました。また組織学的にも、機能不全の指標となる脱髄神経の割合が減少していることが分かりました。

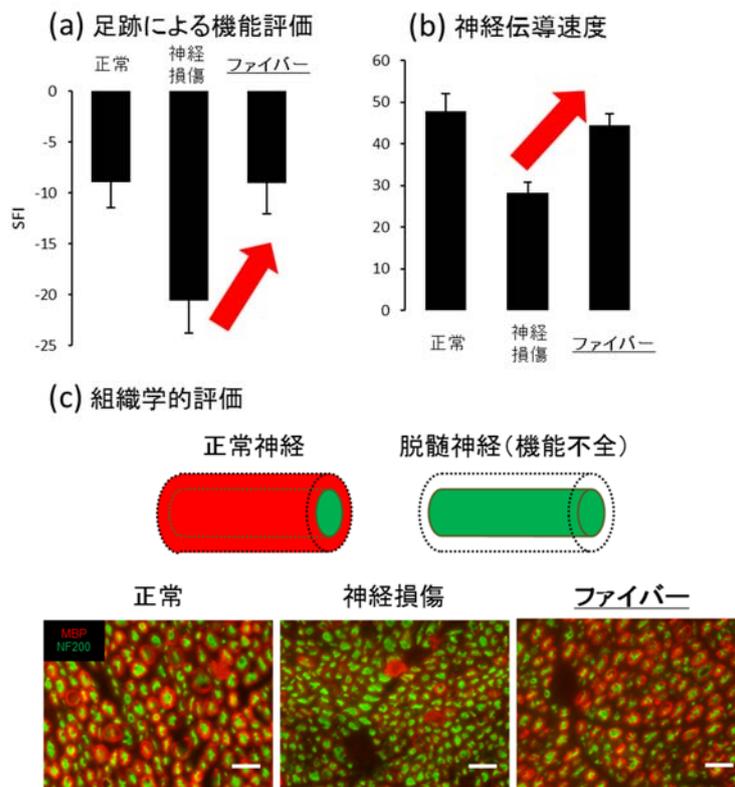


図4. ラット坐骨神経損傷モデルを用いた機能回復評価

## 今後の展開

欠損のある末梢神経損傷に対する医療機器として人工神経（神経再生誘導チューブ）が既に認可されていますが、今回開発されたメッシュはこれまでに例を見ない有連続性末梢神経損傷に対する治療デバイスになると期待されます。神経再生誘導チューブは年間数百例程度の使用実績ですが、このメッシュは、手根管開放術、神経縫合術、神経交差縫合術、神経剥離術、神経移行術、神経移植術に使用可能となり、適応可能年間手術件数は 4~5 万件となるため、神経再生誘導チューブと比較して市場性は格段に大きいと言えます。

## 掲載論文

題目：Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model

著者：Koji Suzuki, Hiroyuki Tanaka, Mitsuhiro Ebara, Koichiro Uto, Hozo Matsuoka, Shunsuke Nishimoto, Kiyoshi Okada, Tsuyoshi Murase, and Hideki Yoshikawa

雑誌：Acta Biomaterialia

掲載日時：2017年2月5日（オンライン）

## 用語解説

### (1) 末梢神経

脳や脊髄などの中枢神経から、手足、目、耳、皮膚、内臓など全身に広がっている神経のこと。脳の命令を手足に伝えたり、その逆に、目や耳、皮膚などで得た情報（刺激）を脳に伝えるといった働きをしている。

### (2) 手根管症候群

手根管（腱と神経が走行する手首のスペース）の中を走行する正中神経が何らかの原因で圧迫されて引き起こされる疾患群のこと。

### (3) 人工神経

神経組織の再建のため、切断した神経軸索の両端をつなぐチューブ状デバイスのこと。

### (4) メチルコバラミン

ビタミン B12 の一種で、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、悪性貧血の治療に用いられている。

### (5) 生分解性プラスチック

土の中の微生物や体内の酵素、あるいは加水分解によって完全に消費され自然的副産物（炭酸ガス、メタン、水、バイオマスなど）のみを生じるプラスチックのこと。

### (6) 電界紡糸法

数十 kV の高電圧をノズルに加え、そこから噴霧される高分子溶液に電圧印加させることにより不織布を作製する方法。エレクトロスピンニング法とも言う。

### (7) ヤング率

弾性率とも呼ばれ、変形のしにくさを表す物性値であり、弾性変形における応力とひずみの間の比例定数の総称である。

#### 本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点  
メカノバイオロジーグループ

MANA 准主任研究者 荻原充宏 (えばらみつひろ)

E-mail:EBARA.Mitsuhiro@nims.go.jp

TEL: 029-860-4775

URL: <http://www.nims.go.jp/bmc/group/smartbiomaterials/>

大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科学

助教 田中啓之 (たなかひろゆき)

E-mail: tanahiro-osk@umin.ac.jp

TEL: 06-6879-3552

URL: <http://www.osaka-orthopaedics.jp/>

(補助事業に関する問い合わせ先)

国立大学法人 大阪大学

TR 実践のための戦略的高機能拠点整備

E-mail: tr@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp/hashiwatashi/index.html>

(報道・広報に関すること)

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 経営企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026, FAX: 029-859-2017

E-mail: [pressrelease@ml.nims.go.jp](mailto:pressrelease@ml.nims.go.jp)