

増殖因子固定化足場と多孔質チューブを併用した人工神経の開発と末梢神経再生に関する研究

池上, 康寛

<https://hdl.handle.net/2324/4475089>

出版情報：九州大学, 2020, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏 名 : 池上 康寛

論文名 : 増殖因子固定化足場と多孔質チューブを併用した人工神経の開発と
末梢神経再生に関する研究

区 分 : 甲

論文内容の要旨

末梢神経は神経突起によるネットワークを形成することで脳からの信号を手足に伝える役割を担っている。事故や疾患により末梢神経が欠損した場合には、炎症性細胞が欠損部に無秩序に侵入して神経再生経路を物理的に阻害し、半永久的な運動機能障害を生じる。末梢神経欠損に対する治療法として自家神経移植が行われているが、ドナー組織の採取に伴う高い侵襲性から代替治療法が求められている。そこで、近年チューブ構造体とその内腔に充填される足場基材から構成される「人工神経」の移植による神経組織の再生が試みられている。既往の研究において、自家神経内に含有される細胞外マトリックス(ECM)成分のような機能性分子を用いた配向性ナノファイバー基材が足場基材として開発されている。当該基材は、再生の場として ECM 成分による突起伸長促進効果と足場の配向性による突起伸長方向制御効果によって比較的高い再生促進効果を有する。しかしながら、その治療効果は自家神経移植には及ばず、より高機能な足場環境の構築が望まれている。

以上の背景から、本研究では神経欠損部において増殖因子による再生促進シグナルを再生部位の細胞に供与可能な人工神経を開発することで、神経再生により適した足場環境を供給し末梢神経欠損の再生を促進することを目的とした。

第1章では、本研究の背景について述べ、本研究の目的を明らかにした。

第2章では、末梢神経欠損に対する治療法の現状、既往の人工神経について述べ、研究上必要な知見や課題を明らかにした。

第3章では、本研究で開発した人工神経のベースマテリアルであるポリカプロラクトン(PCL)とゼラチンから成るナノファイバー基材を作製した。ファイバー紡糸時に用いるポリマー溶液条件を操作することで、繊維径やファイバー組成を制御可能であり、神経系細胞の細胞接着に適したファイバー組成の選定に成功した。また、当該基材に配向性を付与することで、神経系細胞の突起伸長方向を制御することにも成功した。

第4章では、人工神経を構成する足場基材とチューブ構造体の開発を行った。足場基材については、各種増殖因子との結合親和性を有するヘパリンに着目し、ヘパリンを配向性ファイバー基材に導入することで増殖因子固定化能の付与を行った。その結果本基材は、末梢神経の再生促進効果を有する複数種の増殖因子を架橋剤を用いることなく自発的に固定化できることが確認された。また、

増殖因子を固定化した基材上において細胞培養を行うことで、当該基材が突起伸長の促進に有効なレベルで増殖因子の局所密度を高く維持可能であることが確認された。

一方、同章の後半ではPCL/ゼラチンファイバーから構成される多孔質チューブの作製を行った。作製されたチューブ構造体は、曲げや圧縮に対して高い柔軟性を有しており神経欠損部に縫合移植可能な強度を有していた。また、多孔性チューブをラットの神経欠損部へ1週間移植したところ、チューブ管壁を隔てて欠損部への細胞侵入を抑制可能であったことから、神経再生過程において人工神経内部の神経再生経路を保持可能であることが示唆された。さらに、多孔質チューブの管壁を構成するPCL/ゼラチンファイバーシートは、ポアサイズが既知のセルロース膜との比較において生体内高分子の良好な物質透過性を示した。以上より、当該チューブ構造体は神経再生部位における良好な物質供給性および細胞侵入抑制効果を両立し、良好な神経再生に適した環境を提供し得ることが期待された。

第5章では、第4章で開発した配向性ヘパリン導入ファイバー基材と多孔性チューブを組み合わせることで人工神経のプロトタイプを作製した。末梢神経の再生促進効果を有する増殖因子を固定化した人工神経をラットの左足大腿部に作製した坐骨神経欠損部へ移植したところ、術後4週間にわたって良好な体重増加を示した。現時点においては、運動機能の回復には至っていないものの、移植部周辺において明らかな炎症反応は見られず、人工神経表面において神経再生の前兆と思われる血管新生の誘導が確認されており、組織再生のための環境が構築され始めていると考えられた。

第6章では、本論文の総括を行うとともに、本研究の成果に基づいて今後の展望を述べた。