

奨励金No.1627

新規開発ハイドロゲル素材を用いた末梢神経再生治療法の確立と臨床応用

小川 正太郎

東京大学医学部附属病院 脳神経外科 届出研究員

Establishment of peripheral nerve regeneration therapy using newly developed hydrogel material and its clinical application

Shotaro Ogawa

Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital, Registered Researcher



末梢神経損傷に対する新規治療として、注入型 Gelatin-PEG Gel の有用性を検討した。マウスモデルにおいて本ゲルは神経再生および機能回復を促進し、特に Laminin 添加によりその効果はさらに増強された。再生組織では血管新生やマクロファージ浸潤の亢進が認められ、再生に適した微小環境の形成が重要であることが示唆された。今後は臨床応用に向けたさらなる検討が必要である。

This study investigated the potential of an injectable Gelatin-PEG gel as a novel treatment for peripheral nerve injury. In a mouse model, the gel promoted nerve regeneration and functional recovery, with enhanced effects observed when combined with laminin. Histological and molecular analyses suggested increased angiogenesis and macrophage infiltration in regenerated tissues, indicating the formation of a favorable microenvironment for nerve repair. These findings highlight the importance of biomaterial-based scaffolds in supporting nerve regeneration. Further studies are required to clarify the underlying mechanisms and to advance this approach toward clinical application.

1. 研究内容

1.1 研究の背景と目的

末梢神経損傷（Peripheral nerve injury: PNI）は、末梢神経の断裂や絞扼によって生じる、運動や感覚機能の低下、疼痛などの神経伝達の障害を包含する概念であり、世界的に重大な医療課題の一つである。外傷、脊柱管狭窄症、糖尿病、動脈硬化、自己免疫疾患など多様な疾患が PNI の原因となり、世界では年間 500 万件を超える PNI が発生していると推定されている。PNI に伴う四肢の感覚および運動機能の喪失は、患者の生活の質（Quality of Life: QOL）および日常生活動作

（Activities of Daily Living: ADL）を著しく低下させ、社会的にも大きな負担をもたらす。

これまで、末梢神経損傷に対する様々な治療法が検討されてきた。自家神経移植は、PNI に対する治療のゴールドスタンダードであるが、ドナー神経採集部位の神経機能脱落が避けられないこと、挫滅組織では対応困難であること、脳神経を含めた微細な神経（直径<1 mm）では縫合が困難であることなど課題が多い。さらに、純粋な顕微鏡下の縫合手技のみでは末梢神経修復に限界があり、自家神経移植が適応となる場合でも、良好な機能回復が得られるのは約 50%の症例にとどまる。

以上から、神経の再生治療の確立が強く求められている。末梢神経には自己再生能が備わっているものの、実際の臨床現場で高度に損傷した末梢神経が自発的に回復することは少ない。このギャップを生み出す原因の一つは、実際の生体の損傷部位に、神経再生に適した微小環境が維持できていないことがある。神経再生治療の確立には、適切な微小環境を保持できるマテリアルの開発が不可欠である。これまで、数多くの神経再生マテリアルが開発されてきた。しかし既存のマテリアルはいずれもチューブ状もしくはシート状の硬性材料であり、留置に外科手術が必要であること、微細な神経への適用が限られることなど臨床使用面での課題がある。以上から、理想的な神経再生治療に使用されるマテリアルは、生体適合性と安定性を兼ね備え、損傷部位に再生に適した微小環境を提供することと同時に、柔軟かつ非侵襲的な手順で挿入できるものであることが求められる。

我々は東京大学工学部と共同で、このような課題を克服するハイドロゲル材料「Gelatin-PEG Gel」を開発した。Gelatin-PEG Gel は創部への注入後に固形化する留置の簡易さに加え、Gelatin の生体適合性や細胞接着性、酵素分解性と、poly (ethylene glycol) (PEG) の構造安定性・力学的制御性・化学修飾性を兼ねそなえていることから、組織再生の足場材料として有望である。本研究は Gelatin-PEG Gel の末梢神経再生の足場材料としての有用性を検討することを目的とした。

1.2 研究の方法

[1] 末梢神経損傷モデルマウスの確立と試薬の留置：8 週齢の C57BL/J マウスを用いて、以下の 4 群における末梢神経再生の程度を評価した {(1) Gelatin-PEG Gel+Laminin 群、(2) Gelatin-PEG Gel 群、(3) Laminin+ PBS (緩衝液) 群、(4) PBS (緩衝液) 群}。全身麻酔下にマウス坐骨神経を切断し 10 mm の神経間隙を形成したのちに、割り当てた試薬の投与を行った。Gelatin-

PEG Gel は、臨床応用を想定し、液体状態で創部に添加後に 3 分程度でゲル化するように設計した。

[2] Gelatin-PEG Gel の有効性の検証：多方面・角度からの検証を行った。

①運動機能評価として Sciatic function index (SFI)、②電気生理学的評価として Compound muscle action potential (CMAP)、③腓腹筋を用いた筋委縮評価、④再生組織の免疫組織学的評価を行った。また、ゲル留置による有害事象の有無の評価のため、⑤多臓器の組織学的評価を行った。①については坐骨神経切断処置前、処置翌日、処置後 4、8、12、16、20、24 週での評価を行った。②～⑤については坐骨神経切断処置後 12 週と 24 週での評価を行った。

さらに、損傷部位での神経再生機序を詳細に評価するため、ゲル留置後 4 週における Gelatin-PEG Gel+Laminin 群と PBS 群の再生組織を用いて、⑥ bulk-RNA シークエンスによる遺伝子発現解析を行った。

1.3 研究の結果

全例で問題なく処置が可能であった。観察期間中に死亡したマウスはおらず、マウスの健康状態と行動は、研究期間中を通して正常であった。

① SFI の評価：Laminin+PBS 群、PBS 群では有意な SFI の改善は認めなかったが、Gelatin-PEG Gel+Laminin 群、Gelatin-PEG Gel 群では処置後 12 週以降から徐々に SFI の改善を認めた。各評価タイミングでの SFI の改善率を各群で検討したところ、20 週で改善率が有意となったことが分かった。また、PBS 群では SFI が経時的に低下し、坐骨神経機能の廃絶が進行することが示唆された。

② CMAP の評価：Gelatin-PEG Gel+Laminin 群および Gelatin-PEG Gel 群において、活動電位波形の改善を認めた。12 週の評価では有意差は認めなかったものの、24 週の評価では Gelatin-PEG Gel+Laminin 群において有意な活動電位の改善

を認めた。

③筋委縮度評価：腓腹筋重量は、PBS 群に比べて Gelatin-PEG Gel+Laminin 群で有意に維持された。また、Gelatin-PEG Gel+Laminin 群、Gelatin-PEG Gel 群で有意に筋腹内の筋線維の割合が高く、筋線維から膠原線維への置換が抑制されたことが示唆された。

④組織学的評価：Gelatin-PEG Gel+Laminin 群、Gelatin-PEG Gel 群では、坐骨神経断端から連続する組織が確認できるのに対して、他の群では神経断端は盲端で終了していた。Gelatin-PEG Gel+Laminin 群、Gelatin-PEG Gel 群において、再生組織内の Neurofilament 陽性細胞、Myelin basic protein 陽性細胞が増加し、ミエリン鞘を伴う神経軸索の再生が確認された。さらに、Gelatin-PEG Gel+Laminin 群では再生組織内の CD31 陽性血管内皮細胞が増加し、血管新生の亢進が示唆された。

⑤他臓器の評価：顕微鏡下所見では、Gelatin-PEG Gel の留置による毒性を示唆するような明らかな臓器障害・形態異常は認めなかった。

⑥再生組織の発現解析：Gene Set Enrichment Analysis 解析の結果、MSigDB M5 (Ontology gene sets) では NTP 合成、ミトコンドリア代謝など組織内のエネルギー産生と代謝亢進に加えて、免疫反応が亢進していることが示唆された。また、MSigDB M8 (Cell type signature gene sets) ではマクロファージ、単球、樹状細胞の浸潤が示唆された。浸潤免疫細胞の評価を行うために、bulk-RNA シークエンスデータを用いた Deconvolution Analysis を行ったところ、マクロファージの浸潤が亢進していることが示唆された。さらに、免疫染色による Iba1 陽性マクロファージの浸潤が増加していることを確認した。

1.4 考察と今後の展望

本研究では、Gelatin-PEG Gel+Laminin による末梢神経再生への寄与が示され、再生組織で血

管新生とマクロファージの浸潤が亢進していることが示唆された。Gelatin-PEG Gel+Laminin がどのように神経再生に寄与するかはまだ明らかでないが、末梢神経損傷部位における血管新生とマクロファージの浸潤は、神経再生における重要な要素と考えられており、Gelatin-PEG Gel+Laminin がマクロファージの浸潤を促進する足場構造とともに、再生に適した微小環境を提供していることが示唆された。

Gelatin-PEG Gel は生体由来の Gelatin fiber が PEG により強固に架橋され、3 次元的な足場構造を構築している。これまで注入可能な Gelatin-PEG Gel が末梢神経再生研究で用いられた報告は無いが、軟骨再生において応力緩和挙動を伴う堅牢な機械的特性を示すのと同時に、優れた成体適合性と細胞の成長・分化を促進することが報告されている。また、本研究結果から Laminin が、Gelatin-PEG Gel に何らかの再生促進因子を付加したことが示唆された。近年の研究から、末梢神経再生において、神経細胞を含めた種々の細胞だけでなく、Laminin を主成分とする細胞外基質が軸索発達において重要な役割を果たすことが示されている。以上より、Gelatin-PEG Gel に Laminin を添加することにより、生体適合性を兼ね備えた安定した足場構造に加えて、細胞接着・移動・相互作用を制御する生物学的機能が付加された可能性が示唆された。今後は、Gelatin-PEG Gel+Laminin の臨床応用に向けてさらに実験を進めていく方針である。

2. 発表（研究成果の発表）

- ・Ogawa S, Miyawaki S, Teranishi Y, Umekawa M, Tsuchiya T, Sato D, Hirata S, Hirano Y, Torazawa S, Sakai Y, Hongo H, Ono H, Inoue H, Ishikawa S, Ikemata H, Nakatochi M, Ishikawa S, Sakai T, Saito N. Peripheral nerve regeneration: From molecular mechanisms to biomaterial

design strategies. Materials & Design.
Volume 264, April 2026, 115779

- ・小川正太郎、宮脇哲、寺西裕、梅川元之、土屋貴裕、佐藤大介、平田操、平野雄大、酒井優、小野秀明、井上博貴、石川俊平、酒井崇匡、齊藤延人、マウス坐骨神経損傷モデルを用いた、Tetra-PEG ゲルの末梢神経再生足場材料としての有用性の評価 第 84 回日本脳神経外科学会学術総会（横浜、2025 年）