

適応範囲が拡大する柔らかい人工神経の製品実用化と iPS細胞3D培養人工神経への応用治療開発

プロジェクト
責任者

大阪公立大学大学院医学研究科 整形外科学

客員准教授 高松 聖仁

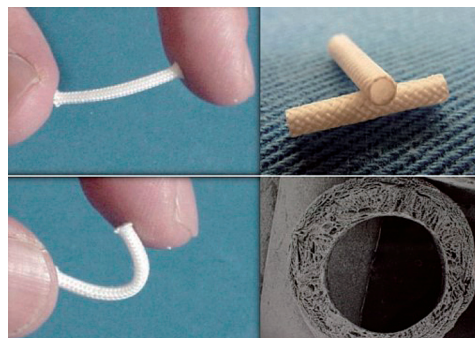
プロジェクト概要

～架橋(Bridging)・被覆(Wrapping)・キャップ(Capping)に対応可能な人工神経の開発～

自家神経移植を必要とせず末梢神経再生が期待できる人工神経を開発した(特許第4740482号)。この人工神経は国内外における既存の人工神経では決して獲得できなかった高い柔軟性と強度を併せ持つため、動きのある関節付近でも移植可能で、適応部位が拡大した人工神経である。また、この人工神経は足場となる素材を使用しているため、神経再生促進のためにiPS細胞技術も組み込むことが可能である。現在、小動物実験において人工神経およびマウス/ヒトiPS細胞3D培養人工神経を用いた神経欠損に対する架橋による神経再生促進の有効性が確認されている。また神経と周囲組織との癒着防止剤、有痛性断端神経腫に対するキャッピングデバイスとしての有効性も確認した。今後、医療機器としてこの非常に柔らかく適応範囲が拡大した人工神経の製品実用化および医師主導型/企業治験を進めたい。臨床応用に向けて大型動物におけるiPS細胞3D培養人工神経の治療応用開発(基礎研究)も同時に進めていく。

①研究開発中のシーズ

末梢神経損傷において神経欠損を伴う場合は従来から自家神経移植が行われてきたが、正常神経が犠牲となるため、近年、生体吸収性材料による神経再生誘導管(以下人工神経)が開発されて臨床応用が始まった。しかし、市販の人工神経を用いた基礎実験の報告によると、柔軟な人工神経は強度が弱く神経再生が不良であり、硬い人工神経の方が神経再生は良好であった。実際の臨床では、柔軟性のない硬い人工神経では移植部位が限定されるため、柔らかくかつ神経再生が良好な人工神経が望まれている。これまでに我々はポリ乳酸とポリカプロラクトンから構成される生体吸収性素材の人工神経を開発し(右図)、マウスおよびラットの坐骨神経損傷モデルにおいて、この人工神経は良好な末梢神経再生が期待できることを報告した。またこの人工神経は、国内外における既存の人工神経では決して獲得



できなかった高い柔軟性と強度を併せ持つため、動きのある関節付近でも十分に移植可能であり、適応が拡大した人工神経である。さらにこの人工神経は、内層面がポリ乳酸とポリカプロラクトン(50:50)の共重合体スポンジで構成されており、細胞が生着可能な足場としての作用を併せ持つ。これまで神経再生促進を目的に、この人工神経にマウスiPS細胞由来の神経前駆細胞を3次元(3D)培養してハイブリッド型人工神経(右下図)とし、マウス坐骨神経損傷におけるその有用性について報告した。またヒトiPS細胞由来の神経前駆細胞についても同様に人工神経に播種し、ヌードラットに移植してその神経再生促進効果を確認している。人工神経を足場としてiPS細胞の移植再生医療を末梢神経に応用した研究は世界初であり、今後神経再生が促進した人工神経としてiPS細胞3D培養人工神経への期待は大きい。さらに、本開発物の臨床応用における適応拡大を鑑みて、ラット断端神経腫モデルにおける本開発物を用いた神経腫形成抑制効果、ラット坐骨神経癒着モデルにおける本開発物を用いた癒着予防効果についても基礎実験を行い、その効果を報告している。本研究では、まず医療機器としてこの非常に柔軟な人工神経の製品実用化に向けて、非臨床POCの取得および安全試験評価を行う。そして医師主導型治験あるいは企業治験をめざす。今後は、臨床応用に向けて大型動物(コモンマーモセット)におけるiPS細胞3D培養人工神経の治療応用開発(基礎研究)を進めていく。

②提供可能な設備・リソース

iPS細胞培養を含め、一般的な細胞培養・分化誘導のための設備は提供可能である。その他、動物実験施設、ラボスペースについても提供可能である。

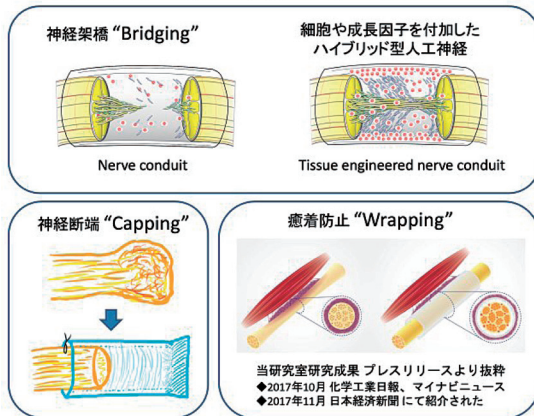
③提供可能なサービス

iPS細胞を用いた実験系に関するコンサルテーションおよび細胞培養・分化誘導の指導が可能である。また末梢神経再生後の機能評価、組織学的評価のための手技についてもレクチャー可能である。

④拠点の連絡先

大阪公立大学大学院医学研究科整形外科学
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3
客員准教授: 高松聖仁、客員研究員: 上村卓也
kiyot@omu.ac.jp

さまざまな病態に対応可能な、適応が拡大した人工神経



対象疾患: 末梢神経損傷、顔面神経損傷特許情報: 国内特許2011年特許登録第4740482号

希望する企業連携: 人工神経を足場として、神経再生の促進に関する細胞、サイトカイン(成長因子)、薬剤の展開を検討している企業、人工臓器用の人工神経を検討している企業との共同研究を希望します。また人工神経の企業治験に協力していただける企業を希望します。

Medical devices

Development of multipurpose nerve conduits with higher flexibility for nerve regeneration using 3D transplantation of iPS cells, nerve capping and nerve wrapping

Principal Investigator

Department of Orthopaedic Surgery,
Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

Visiting Associate Professor Kiyohito TAKAMATSU

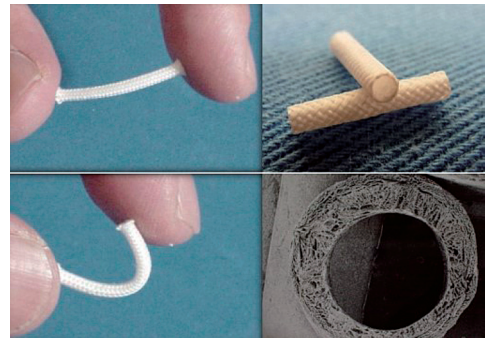
Project Outline

-Development of nerve conduit that can handle bridging, wrapping and capping-

We developed bioabsorbable nerve conduits for peripheral nerve defects as an alternative to nerve autografts (Patent number 4740482). The commercially available nerve conduits are too stiff to flex, but this nerve conduit possesses high flexibility and can be applied near mobile joint with capable of wide application. This nerve conduit are used as the scaffold for supportive cells, especially iPS cells for the peripheral nerve regeneration. The nerve conduits in combination with iPS cell-technology could represent a future tool for regeneration medicine. We have confirmed the efficacy of this nerve conduits alone and the nerve conduits with mouse or human iPS cell-transplantation in peripheral nerve defects in mice and rats. Moreover, the effectiveness as an anti-adhesion agent between nerve and surrounding tissue and capping device for painful stump neuroma was also confirmed. From now on, we would like to confirm the efficacy and safety outcomes of this nerve conduit in larger animal experiments and proceed with investigator-initiated trial registration and corporate trials.

① Research contents

Autogenous nerve grafts continue to be the gold standard for clinical treatments to repair large lesion gaps in the peripheral nervous system. Recently, some of nerve conduits are now being used clinically in patients in the United States and Europe as an alternative to autologous nerve graft repair. However, they are too stiff to flex and cannot be applied in the mobile site of implantation. The higher flexibility of the nerve conduits should be needed. We have developed bioabsorbable nerve conduits which consist of two layers: the outer layer was composed of a poly L-lactide (PLA) multifilament fiber mesh and the inner layer was composed of a 50% PLA and 50% poly e-caprolactone (PCL) porous sponge with pores of 10-50 μ m. Peripheral nerve regeneration using this nerve conduit and functional recovery in mice and rats was reported. Moreover, this nerve conduit possesses higher flexibility and can be applied near mobile joints, so the indication of it would be expanded. We have reported the nerve conduits coated with iPS cell-derived neurospheres for peripheral nerve defects in mice. Similarly, human iPS cell-derived neural progenitor cells are also seeded on the nerve conduits and transplanted into nude rats to confirm their nerve regeneration promoting effects. This was the first report of application of iPS cells with nerve conduits for peripheral nerve regeneration. The combination of iPS cell-technology with nerve conduits could represent a future tool for peripheral nerve regeneration. Furthermore, in view of the expansion of the indication of this product in clinical application, we have also conducted basic experiments and reported on the effect of inhibiting the development of neuromas using this product in rat stump neuroma model and the effect of preventing adhesion using this product in rat sciatic nerve adhesion model. We would like to confirm the efficacy and safety outcomes of this nerve conduit in larger animal experiments and proceed investigator-initiated trial registration and corporate trials.



② Available facility

We have the facility and Laboratory Space for cell culture and induction of the cells, especially iPS cells.

③ Available service

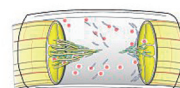
We can introduce the methods of the culture and induction of iPS cells, the evaluations of functional recovery and histological Peripheral nerve regeneration.

④ Contact information

Department of Orthopaedic Surgery,
Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine
1-4-3, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan.
Visiting Associate Professor Kiyohito Takamatsu : kiyot@omu.ac.jp,
Visiting Scholar Takuya Uemura

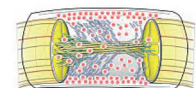
Applicable to various medical conditions!!

"Bridging" for nerve defect



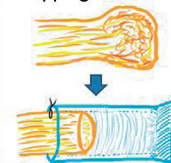
Nerve conduit

Added cells and growth factors

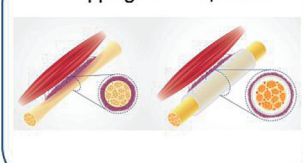


Tissue engineered nerve conduit

"Capping" for nerve stump



"Wrapping" for nerve protection



Target diseases: Peripheral nerve injury, facial nerve injury **Patent information:** Domestic patent registration No. 4740482
Desired corporate collaboration: Joint research with companies that are considering the development of cells, cytokines (growth factors), drugs related to the promotion of nerve regeneration, and companies that are considering nerve conduits for artificial organs, using nerve conduits as scaffolds. We also like to see companies that can cooperate in nerve conduits company trials.