

# 世界初の末梢神経損傷に対する三次元神経導管移植

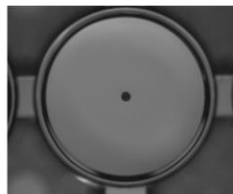
## —医師主導治験結果と社会実装化に向けて—

### 概要

京都大学医学部附属病院整形外科（松田秀一教授）、京都大学医学部附属病院リハビリテーション科（池口良輔准教授）は、株式会社サイフーズ（秋枝静香代表取締役）とともに、末梢神経損傷に対する新しい治療法としてバイオ3Dプリンタを用いた神経再生技術を開発し、世界ではじめて患者さんに移植する治験である「末梢神経損傷を対象とした三次元神経導管移植による安全性と有効性を検討する医師主導治験」を実施しました。本治験は、手指の末梢神経損傷患者さんを対象として、京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構（iACT）及び細胞療法センター（C-RACT：センター長 長尾美紀教授）の協力を得て行われ、この度本治験の成果を論文発表しました。今後は、本治験の成果をもとに株式会社サイフーズと太陽ホールディングス株式会社ならびに太陽ファルマテック株式会社（佐藤英志代表取締役社長）が協働し、再生医療の社会実装化に向けて進めてまいります。産学官連携による社会実装の取り組みについて報告すると共に、本治験の成果について発表します。本治験の結果は、2024年1月26日に英国の国際学術誌「Communications Medicine」にオンライン掲載されました。



患者さんの皮膚から培養した線維芽細胞



細胞凝集塊



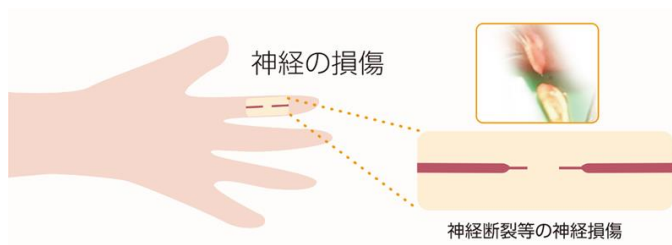
バイオ3Dプリンタ



積層後

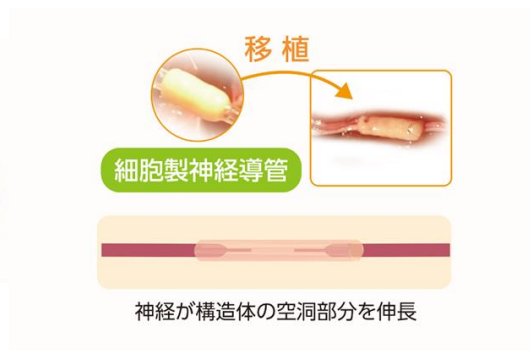


三次元神経導管



神経の損傷

神経断裂等の神経損傷



移植

細胞製神経導管

神経が構造体の空洞部分を伸長

## 1. 背景

現在の末梢神経損傷に対する治療は、患者さん自身の健常な神経の一部を採取して神経損傷部に移植する自家神経移植術という手術治療方法が主流です。この神経を採取する部分にはしびれや痛みが残ることから、患者さんにとっては、必ずしも最適な治療方法ではありません。そこで世界中で人工物を用いた神経再生技術の開発が行われていますが、これまで開発されてきた人工神経では自家神経移植術を超える結果は得られず、安全性においても課題を残しておりました。

これまでに、中山功一教授（佐賀大学）、株式会社サイフューズが開発したバイオ 3D プリンタを用いて細胞のみから成る三次元神経導管の作製に成功し、池口良輔准教授はラットの坐骨神経損傷モデル（論文 1）及びイヌの尺骨神経損傷モデル（論文 2）に移植する基礎研究を行ってきました。この結果、自家神経移植に遜色なく、安全性においても問題のない結果を得ることができました。このメカニズムは線維芽細胞から作製した三次元神経導管から放出されるサイトカインや三次元神経導管内部に毛細血管が形成されることによって、軸索が良好に再生したと考えられます（論文 3）。これらの基礎検討を経て、京都大学医学部附属病院の医薬品等臨床研究審査委員会（治験審査委員会）の承認を得て、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験計画届を提出し、2020 年 11 月より「末梢神経損傷を対象とした三次元神経導管移植による安全性と有効性を検討する医師主導治験」を開始しました。（jRCT2053200022）

## 2. 研究手法・成果

はじめに、治験参加への同意を得られた患者さん自身から腹部の皮膚の一部を提供して頂きました。京都大学医学部附属病院 C-RACT 内の細胞調製施設（CCMT）において、患者さんの皮膚から線維芽細胞を分離、培養し、この線維芽細胞を株式会社サイフューズが開発した臨床用バイオ 3D プリンタを用いて三次元神経導管を製造しました。今回の治験においては 3 名の患者さんの皮膚由来の線維芽細胞から三次元神経導管を製造して患者自身の神経損傷部位に移植し、移植後 12 ヶ月まで観察を行いました。その結果、3 名の患者さん全てにおいて知覚神経の回復及び機能的な回復を認め、現職へ復帰することができました。また、すべての患者さんに副作用や問題になる合併症の発生はなく、三次元神経導管移植の安全性及び有効性を確認できました。

## 3. 波及効果、今後の予定

末梢神経再生の開発については、これまで京都大学と株式会社サイフューズが国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）等の公的機関の支援のもと、研究開発から臨床開発までを進めてまいりました。

その後、実用化に向けた製品開発については株式会社サイフューズ主導のもと、太陽ホールディングス株式会社をはじめとする連携企業等の共同開発パートナーとともに将来の商業生産体制構築に向けて、開発を進めてまいりました。

今般、医師主導治験の良好な結果発表と治験成果の論文化という大きな開発成果を達成したことにより、今後は、株式会社サイフューズと太陽ホールディングス株式会社及び太陽ホールディングス株式会社の子会社で医療品の開発製造受託事業を行う太陽ファルマテック株式会社（太陽 HD グループ）が主導する形で、新たな再生医療等製品の上市及び新たな再生医療の社会実装という産官学連携の実現に向けた活動を加速させてまいります。

株式会社サイフューズと太陽 HD グループとは、2019 年の業務資本提携以来、本三次元神経導管の臨床開発と並行して、将来の再生医療等製品の事業化へ向けて共同で検討を進めてまいりました。

2021年には、医師主導治験の実施と並行して商業化へ向けた企業間提携を強化し、太陽ファルマテック株式会社は、高槻工場内にコンパクトかつシームレスな細胞加工施設を竣工させました。本施設は、今般の治験成果及び業務提携の進展を踏まえて、次相臨床試験以降の製造及び本製品の商業生産施設として稼働する予定です。

今後は、京都大学をはじめとする医療機関と株式会社サイフューズ及び太陽HDグループが協働し、本三次元神経導管について再生医療等製品としての製造販売承認取得ならびに社会実装を目指し、引き続き開発を進めてまいります。本製品の社会実装が達成されることで、外傷により神経損傷を受けた患者さまへ四肢の機能を再生・回復させる新たな治療選択肢として大きなQOL向上が見込まれます。

以上のように、AMED事業の研究成果創出に加え、開発パートナーである医療機関・研究機関及び事業化パートナーである企業との共創による新製品実用化を達成することで産官学連携による社会実装の実現を目指してまいります。



太陽ファルマテック高槻工場内の細胞加工施設

#### 4. 研究プロジェクトについて

日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム（21lm0203121h0002）において京都大学拠点の支援を頂き実施しました。

##### <研究者のコメント>

仕事や家事の実施中に生じる怪我や交通事故において、指の先端を傷つけてしまうことは少なからずあります。その際に指の神経を傷つけてしまい、指先のしびれや痛みで苦しめられている患者さんが多くおられます。

三次元神経導管の開発が、患者さんの苦しみの軽減につながることを願っております。

##### <論文タイトルと著者>

論文 1

タイトル：The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model.

著者：Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, Kaizawa Y, Tajino J, Ito A, Ohta S, Oda H, Takeuchi H, Akieda S, Tsuji M, Nakayama K, Matsuda S.

掲載誌：PLoS One. 2017 Feb 13;12(2):e0171448. DOI: 10.1371/journal.pone.0171448.

#### 論文 2

タイトル：The efficacy of a scaffold-free bio 3D conduit developed from autologous dermal fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a canine ulnar nerve injury model: A preclinical proof-of-concept study.

著者：Mitsuzawa S, Ikeguchi R, Aoyama T, Takeuchi H, Yurie H, Oda H, Ohta S, Ushimaru M, Ito T, Tanaka M, Kunitomi Y, Tsuji M, Akieda S, Nakayama K, Matsuda S.

掲載誌：Cell Transplant. 2019 Sep-Oct;28(9-10):1231-1241. DOI: 10.1177/0963689719855346.

#### 論文 3

タイトル：Mechanism of peripheral nerve regeneration using a Bio 3D conduit derived from normal human dermal fibroblasts.

著者：Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, Ito A, Tanaka M, Noguchi T, Oda H, Takeuchi H, Mitsuzawa S, Ando M, Yoshimoto K, Akieda S, Nakayama K, Matsuda S.

掲載誌：J Reconstr Microsurg. 2020 Sep 21. DOI: 10.1055/s-0040-1716855.

#### 論文 4

タイトル：Peripheral nerve regeneration following scaffold-free conduit transplant of autologous dermal fibroblasts: a non-randomised safety and feasibility trial.

著者：Ikeguchi R, Aoyama T, Noguchi T, Ushimaru M, Amino Y, Nakakura A, Matsuyama N, Yoshida S, Nagai-Tanima M, Matsui K, Arai Y, Torii Y, Miyazaki Y, Akieda S, Matsuda S.

掲載誌：Commun Med (Lond). 2024 Jan 26;4(1):12. doi:10.1038/s43856-024-00438-6.

#### 【サイフューズ社概要】

株式会社サイフューズ（証券コード 4892）は、佐賀大学中山功一教授の発明をもとに、細胞のみから立体的な組織・臓器を作製するという独自の基盤技術を活用し、病気やケガで機能不全になった組織・臓器等を再生させ、従来の手術や治療法では満たされることのなかったアンメットニーズに応え、医療に貢献することを目指し 2010 年に設立された、再生医療ベンチャーです。

サイフューズは、現在、独自の基盤技術を用いて、人工足場材料を使用せず細胞のみで立体的な組織を作製する独自の基盤技術（バイオ 3D プリンティング）を搭載したバイオ 3D プリンを開発・販売するとともに、再生医療分野における末梢神経、骨軟骨や血管などを再生する画期的な再生医療等製品の実用化及び病気のメカニズムを解明する病態モデルや新薬の有効性・毒性・代謝等を評価する創薬スクリーニングツールとしての 3D 細胞製品の実用化を進めております。

<https://www.cyfusebio.com>

### 【太陽ファルマテック社概要】

太陽ファルマテック株式会社は、ソルダーレジスト(様々な電子機器に用いられる基板の表面を保護する絶縁材)で世界シェアトップクラスを誇る太陽ホールディングス株式会社(証券コード 4626)の100%子会社として、2019年に操業を開始し、太陽HDグループがエレクトロニクス事業に次ぐ第2の柱として注力する医療・医薬品事業において、医薬品製造受託事業を担っています。注射製剤や固形製剤などの医療用医薬品の製造に加えて、再生医療や遺伝子治療薬などの新規事業にも取り組み、世の中のニーズに応じた高品質な医薬品を効率的に製造しています。

<https://www.taiyo-pt.co.jp/>

### <参考図表>

