

スティグマジー型神経再生

分散型軸索経路探索と適応的神経修復のためのアリコロニー着想型システム枠組み

Hideyuki Chinda

独立研究者

info@bestnetllc.co.jp

要旨

成人の神経修復は、損傷部微小環境の不均一性、軸索一本ごとの軌道制御の難しさ、そして初期誘導と長期的な機能安定化を結びつけることの困難さによって制約される。本稿は、適応的な神経修復のためのシステム枠組みとして「スティグマジー型神経再生」を提案する。中心的な考えは、神経組織が昆虫のフェロモンを文字どおり利用するというのではなく、損傷と治療が、後続の細胞および軸索の意思決定に偏りを与える局所的で減衰性の状態変数——すなわち生化学的・機械的・電氣的・構造的トレース——の場を形成する、という点にある。したがって、再生軸索、修復型シュワン細胞、免疫細胞、グリア、バイオマテリアル足場は、固定された全体設計図ではなく環境を介して協調する分散エージェントとして捉えることができる。本枠組みは五段階から成る。(1) 損傷部に局所トレースを書き込む、(2) 制約付き並列探索を許容する、(3) 有用な伝導・標的接触・栄養支援と結びついた経路を選択的に強化する、(4) 価値の低い経路は減衰または剪定させる、(5) 成功した経路をマトリクス成熟、再髄鞘化、シナプス安定化によって固定化する。目的は、まったく新しい生物学的機序を主張することではなく、経路サンプリング、修復型シュワン細胞生物学、活動依存的刺激、自己組織化コンジット、動的バイオマテリアル、集合知に関する既存の知見を、一つの明示的な設計理論へ統合することにある。この枠組みは、マイクロ流体分岐アッセイ、適応的 3D 共培養足場、ラット坐骨神経ギャップモデル、そして厳密に制約された一部の中枢神経系条件への拡張に対して検証可能な予測を与える。主たる適用範囲は末梢神経修復であり、そこでは適応的探索と強化がより実装しやすい。一方、中枢神経系への適用は、抑制的な損傷環境を修飾する介入と組み合わせることを前提とする。

キーワード：末梢神経修復；神経再生；スティグマジー；アリコロニー；シュワン細胞；細胞外マトリクス；電気刺激；バイオマテリアル；集合知

中心命題

神経修復は、固定コンジットを通る決定論的な誘導としてだけでなく、細胞と材料が局所トレースを書き、読み取り、強化し、消去しながら、機能的な経路が選択・固定化されていく段階的な分散構築過程として設計されるべきである。

1. 序論

損傷神経の修復は、単に軸索を再伸長させればよいという問題ではない。それは同時に、探索、経路選択、誤り訂正、そして長期安定化の問題でもある。現在の再生戦略は、単一勾配、静的コンジット、あるいは一回限りの介入を強調しがちだが、実際の損傷部位は空間的に不規則で、時間的に変化し、生物

学的にも不均一である。末梢神経修復はすでに、成長円錐、修復型シュワン細胞、炎症細胞、細胞外マトリクス（ECM）、そして組織工学的環境の相互作用に依存している [2-5,9]。中枢神経系（CNS）では、瘢痕関連の抑制と自発的再成長の乏しさによって問題はさらに深刻になる [13]。

生物学にはこの課題を考えるうえで有用な類比がある。社会性昆虫は中央の設計者なしに適応的構造を構築する。アリの巣構築では、環境に書き込まれた局所トレースが後続の行動に偏りを与え、成功した構築行動を増幅し、単純なルールから頑健な構造を生み出す [1]。この「環境を介した協調」こそがスティグマジーの本質である。近年では、再生医療においても、組織の組織化を集合知と環境媒介制御の観点から捉えるシステムレベルの見方が広がりつつある [11]。

本稿は、神経修復をスティグマジー的構築問題として捉え直せると主張する。ここでいう「トレース」とは、後続の経路探索や支持細胞の挙動に偏りを与える、局所的に持続しつつ減衰する状態変数——化学的・構造的・機械的・生体電氣的なものを含む——である。本稿の主張は、ニューロンが昆虫のフェロモンを文字どおり用いるということではない。むしろ、確立された複数の修復シグナルを、環境を介した協調という共通枠組みで読み替えられるという点にある。したがって本稿の新規性は、完全に新しい分子経路を主張することではなく、神経修復を「トレース書き込み」「分散探索」「強化」「剪定」「固定化」という段階過程として定式化する、統合的かつ設計志向の点にある。主たる適用範囲は末梢神経修復であり、CNS への拡張は一部の状況に限って慎重に扱う。

2. 概念枠組み：スティグマジー型神経再生

ここで私は、スティグマジー型神経再生を、細胞と材料が共有されたグローバルマップを必要とせず、損傷環境内の空間的に局在したトレースを介して協調し、そのトレースが後続の移動、分泌、生存、分岐、安定化の意思決定に偏りを与える修復様式と定義する。本稿における「トレース」とは、損傷、細胞活動、電気活動、あるいはバイオマテリアルによって書き込まれ、のちに他のエージェントに読み取られる、生化学的・機械的・電氣的・構造的な、局所的に持続しつつ減衰する状態変数を指す。この概念は主として末梢神経修復を対象とし、まったく新しい分子経路の主張ではなく、明示的なシステム設計枠組みとして用いられる。

2.1 損傷は局所トレースを書き込む事象である

スティグマジー系は、環境に持続するが減衰していくトレースを書き込むことから始まる。神経修復では、損傷部位はすでにこの機能の一部を担っている。組織損傷は、炎症シグナル、シュワン細胞の再プログラム化、ミエリン除去、マトリクス再構築、そしてビュングナー帯のような再生トラックの形成を引き起こす [4]。これらの変化は、接着性、栄養支援、機械抵抗、生体電気状態における局所差を生み出す。治療の文脈では、こうしたトレースは、神経栄養因子の段階的放出、時間調整されたサイトカイン制御、整列したマイクロ／ナノ構造、導電性または圧電性基材、局所刺激プロトコルによって増幅できる [9,12]。

この見方では、損傷部位は単に橋渡しすべきギャップではなく、情報処理ランドスケープである。修復の問題は、多数の局所的細胞判断が集合的に有用な経路ネットワークを生み出すよう、このランドスケープをどのように整形するかという問題になる。

2.2 分散探索と経路サンプリング

アリのコロニーは、各働き手に全体地図を与えることで機能的構造を発見するのではない。制約された分散探索によってそれを達成する。再生軸索も類似したふるまいを示す可能性がある。Witzel らは、末

梢軸索が修復部位を決定論的に一直線で通過するのではなく、枝分かれし、側方に移動し、多数の遠位シュワン細胞管をサンプリングしたうえで経路選択することを示した [3]。この初期冗長性は必ずしも病的ではない。むしろ、不確実性下で選択を可能にする生物学的基盤かもしれない。

修復型シュワン細胞はこの段階の中心にある。損傷後、それらは特殊な修復表現型へ転換し、マクロファージを呼び込み、栄養因子を発現し、再成長する軸索を導く再生トラックを形成する [4]。しかし特異性は完全ではなく、機能回復の成否は単純な伸長以上の要素に依存する [5]。スティグマジータ的解釈では、初期の分岐とサンプリングは常に抑制すべきものではない。むしろ治療は、許容的でありながら完全に決定論的ではない環境の中で、制御された並列探索を可能にすべきである。

2.3 有用な経路の正の強化

アリの系では、成功した経路が強化される。神経修復でも、暫定的な経路は、それが有用な機能を担い始めた時点で強められるべきである。関連する強化シグナルには、初期の電気活動、栄養シグナル、生存率の向上、マトリクス配向、血管支援の改善、再髄鞘化の加速などが含まれる。活動依存的治療は強い先例を与える。短時間の電気刺激は動物モデルで運動軸索再生の速度と正確性を高め [6]、再生中の運動ニューロンで BDNF と trkB の発現を増加させ [7]、ヒトの指神経修復後の感覚回復を無作為化比較試験で改善した [8]。

本稿の理論は、こうした知見を孤立した付加療法としてではなく、分散探索過程の強化相として位置づける。有用な伝導を支える経路は、追加の線維や支持細胞にとって徐々に通りやすくなるべきである。その「通りやすさ」は、活動ゲート型因子放出、電気活性材料、足場の局所的な硬化や配向、あるいは動員された細胞の修復支持的表現型への優先分化を通じて工学的に実装できる [9,12]。

2.4 蒸発・撤退・剪定

スティグマジータ系には蒸発機構も必要である。もし探索分枝がすべて保存されれば、結果は混雑、不適応な配線、そして特異性の低下になる。神経修復では、うまくいかない経路は、強化的な活動を獲得できない、栄養支援を維持できない、あるいは機械的・化学的に不利な領域で終端するために、支持を失うと考えられる。したがって枝の撤退や側枝の剪定は、探索相ののちに低価値経路を除去するのであれば、失敗の徴候ではなく望ましい機能となる [3,5]。

この原則は臨床的にとりわけ重要である。探索を促すいかなる枠組みにも、神経障害性疼痛、誤った再支配、非効率な分岐を最小化するための、規律だった剪定機構が組み込まれていなければならない。

2.5 耐久的なインフラへの固定化

提案される過程の終点は、無期限の探索ではなく、安定したインフラである。ある経路が繰り返し有用性を示したなら、マトリクス成熟、束化、再髄鞘化、シナプス安定化、持続的な組織統合によって固定化されるべきである。自己組織化コラーゲンコンジットは、局所的な細胞生成力から整列した組織構造が生じうること示しており [2]、近年の発生模倣型足場は、動的環境が in vivo で自家移植に近い修復へ近づきうること示している [12]。

したがって、スティグマジータ型神経再生は段階的システムである。すなわち、トレースを書き込み、探索し、強化し、剪定し、固定化する。それは純粋な成長因子モデルでも、純粋な電気刺激モデルでも、純粋な足場モデルでもない。これらの介入を協調させるためのシステム枠組みである。

中核となる設計原則

1. 損傷部に局所トレースを書き込む。一過性勾配、整列基材、修復細胞の動員を設計し、損傷帯が実行可能な空間情報を保持できるようにする。
2. 制約付き並列探索を許容する。早すぎる段階で単一固定経路を強制するのではなく、複数の暫定経路を認める。
3. 有用な機能を担い始めた経路を強化する。活動依存的キュー、電気活性材料、栄養支援の増幅、局所マトリクス再構築を活用する。
4. 低価値経路は減衰させる。特異性を保ち、不適応分岐を抑えるため、キューの散逸、撤退、剪定を組み込む。
5. 勝ち残った経路を耐久的インフラへ固定化する。再髄鞘化、束化、シナプス成熟、長期的な足場統合によって最良の経路を安定化する。

表 1. アリコロニー構築と神経修復の対応関係

アリコロニーの概念	神経修復における対応物	想定される治療レバー
探索し構築する働きアリ	成長円錐、修復型シュワン細胞、移動性免疫／グリア細胞	許容的基材、走化性勾配、修復促進型の細胞プログラミングで挙動に偏りを与える
フェロモン／トポケミカル・トレース	一過性の生化学的・電氣的・機械的・構造的キュー場	時間制御された因子放出、導電性／圧電性材料、ECM パターニング
構築材料	ECM、ハイドロゲル、ナノファイバー、コラーゲン、細胞が敷設するマトリクス	適応的足場アーキテクチャと細胞媒介リモデリング
交通量依存の強化	活動依存的成長、栄養支援の増幅、経路の安定化	短時間または閉ループ電気刺激；活動ゲート型カーゴ放出
低価値シグナルの蒸発	分枝撤退、キュー減衰、側枝剪定	有限寿命のキューと持続的オフターゲット成長の選択的抑制
安定化したトンネル／回廊	束化、再髄鞘化、シナプス成熟	ミエリン支援、血管新生、長期的マトリクス成熟

3. 生物学的翻訳と治療実装

3.1 末梢神経修復のためのスティグマジー型コンジット

最も直接的な応用先は末梢神経損傷である。既存の組織工学的神経移植片はすでにテンプレートと生化学的キューを組み合わせているが、多くの設計はなお、適応的な経路選択というより静的誘導に近い [9]。スティグマジー型コンジットは、初期には許容的かつ探索的であり、その後時間とともに選択的になる。たとえば、整列ハイドロゲルやコラーゲンコンジットは、初期には穏やかな誘導バイアスを提示し、早期分岐を許容し、その後、活動を示す経路や標的へ接近する経路の周囲でのみ支持を強めることができる。自己組織化コラーゲン系 [2] と自己進化型発生模倣足場 [12] は、この概念の生物学的妥当性を示している。

3.2 局所構築エージェントとしての修復型シュワン細胞

この枠組みにおいて、修復型シュワン細胞は単なる支持細胞ではなく、分散型の構築者である。彼らはトラックを形成し、免疫パートナーを呼び込み、ECM 組成を調節し、局所的な経路探索キューを提示する [4]。今後の実装では、内在性幹細胞を修復型シュワン細胞様運命へ偏らせること、シュワン細胞の持続性を工学的に高めること、あるいはマクロファージとシュワン細胞の相互作用のタイミングを調整して、慢性炎症を避けつつ初期デブリ除去を最適化することにより、この役割を増幅できるかもしれない。ND-SENS のような発生模倣足場 [12] は、動的な物理・化学キューを供給しつつ内在性幹細胞の動員と分化を目指している点で特に注目される。

3.3 閉ループ電気刺激による強化

提案理論は electroceutical デバイスを自然に取り込む。外科的修復後の短時間刺激は、すでに動物およびヒトで支持がある [6-8]。次の段階は、閉ループ強化である。すなわち、局所的な電気活動、張力、インピーダンス、あるいはカルシウムシグナルを読み取り、支持シグナルをその場で調整するデバイスである。たとえば導電性コンジットは、早期機能や標的接触を示す経路に沿ってのみ局所刺激や因子放出を増幅できる。これは、単なる一様な成長促進ではなく、分散探索に対するフィードバック型の報酬信号として機能する。

3.4 厳密な制約下での CNS への拡張

この枠組みは CNS に対して同じ成熟度で適用できるわけではない。脊髄損傷後には、グリア瘢痕関連の抑制、複雑な神経炎症、そして内因性増殖能力の低さが自発的再生を強く制限する [13]。したがって、スティグマジー型神経再生は成人 CNS 修復の単独解決策として提示されるべきではない。せいぜい、抑制的病変環境が積極的に修飾された後に、足場ベース介入を設計するための論理として機能するにとどまる。この文脈では、足場は一時的な経路選択肢、局所的強化、選択的剪定を提供できるが、それは瘢痕対応・炎症対応・安全性監視を伴う介入と組み合わせた場合に限られる。現実的な近未来の焦点は依然として PNS にある。

4. 検証可能な予測と実験ロードマップ

有用な再生理論は、失敗しうる実験を生み出さなければならない。以下の枠組みは、意図的に直接的な実証試験を中心に構成している。

表 2. 検証可能な予測

予測	実験文脈	主要評価項目	反証となる結果
制御された並列探索ののちに活動ゲート型強化を行う条件は、静的な単一勾配誘導より優れる。	DRG ニューロン、シュワン細胞、時間制御されたキュー減衰、経路特異的刺激を備えたマイクロ流体 Y/T 分岐選択アッセイ。	選択正確性、分枝エントロピー、収束指数、カルシウム活動、神経突起長。	不均一条件全体で、静的誘導の方が一貫して高い特異性と最終機能を示す。
支持性が時間とともに変化する動的足場は、不規則病変で固定コンジットより優れる。	硬化、導電、放出動態変化が可能な整列コラーゲンまたはハイドロゲルブリッジを用いた 3D 共培養。	配向、束化、ミエリン関連タンパク質、細胞動員、経路持続性。	時間変化する材料特性が、構造や機能の改善なしに複雑性だけを増やす。

予測	実験文脈	主要評価項目	反証となる結果
短時間または閉ループ刺激は、単に全成長を加速するのではなく、有用な経路を選択的に安定化する。	静的コンジットと、1時間刺激またはフィードバック駆動刺激を組み合わせたスティグマジー型コンジットを比較するラット坐骨神経ギャップモデル。	組織形態計測、CMAP、walking track、標的再支配の特異性。	刺激が総成長量は増やすが、経路特異性や機能回復を改善しない。
本枠組みは、未処置の成体 CNS より PNS でより有効である。	坐骨神経ギャップモデルと慎重に設計した脊髄半切モデルでの並行試験。	線維横断、ミエリン厚、行動、オフターゲット sprouting、瘢痕応答。	CNS 病変環境を明示的に修飾しなくても同等の有効性が観察される。

4.1 in vitro 経路選択アッセイ

最初の反証可能試験は、経路選択を分離して評価すべきである。DRG ニューロンまたは誘導感覚ニューロンを、分岐経路をもつマイクロ流体デバイスに播種する。シュワン細胞、マクロファージ、そして材料キューを各アームに配置し、初期には複数経路が許容されるが、後期には活動または標的関連シグナルに応じて選択的強化が生じるよう設計する。主要評価項目は、分枝エントロピー、最終収束、カルシウム活動、成長速度、キュー依存性である。静的単一勾配より高い最終特異性を示せないなら、この枠組みは弱まる。

4.2 三次元共培養足場

第二段階では、神経ブリッジにより近い 3D 系を用いるべきである。候補材料には、整列コラーゲンマトリクス、ECM 様ハイドロゲル、導電性ポリマー、または細胞、因子、あるいは電気刺激に応答して状態を変える圧電フィルムを積層した系が含まれる。重要なのは、足場が単に誘導するだけでなく、探索を許し、その後に成功経路を安定化することを示すことである。評価項目には、線維配向、束化、ミエリン関連マーカー、細胞動員、持続的な構造安定性を含める。

4.3 ラット坐骨神経ギャップモデル

初期 in vivo モデルとして最も適しているのは、ラット坐骨神経ギャップである。比較群としては、自家移植、空コンジット、静的整列コンジット、そして中程度の初期許容性と後期強化を組み合わせたスティグマジー型コンジットを含めるのが有用である。強化要素には、短時間電気刺激、活動感受性材料、あるいは使用頻度の高い経路で局所栄養支援を増幅するフィードバック回路がありうる。評価項目には、組織学、CMAP、歩行解析、誤配線率、標的再支配の特異性を含めるべきである。

4.4 保守的な脊髄拡張

末梢での検証の後にのみ、本理論を脊髄へ拡張すべきである。設計は保守的であるべきだ。すなわち、許容的足場、瘢痕を意識した併用介入、そしてオフターゲット sprouting と疼痛表現型の強い監視である。ここでの目的は、広範な成功を主張することではなく、適応的探索と強化の論理が、強く抑制的な環境でもわずかながら有意な改善をもたらすかどうかを問うことである。

5. 既存文献との関係

本枠組みは複数の研究領域と重なっているが、その形式化する内容が異なる。自己組織化コンジットや発生模倣型足場は、局所力学と進化する微小環境が修復を改善しうることを示している [2,12]。再生軸

索の研究は、サンプリング、樹状化、そして特異性の不完全さを示している [3,5]。修復型シュワン細胞生物学は、誘導トラックと栄養支援が局所的に構築される仕組みを説明し [4]、電気刺激と電気活性材料は、活動依存的強化の機構を示している [6-9]。さらに近年の集合知研究は、概念的背景を広げている [11]。本稿はこれらの領域を置き換えるものではない。

むしろ本稿の貢献は、これらを一つの明示的な段階アーキテクチャ——局所トレース書き込み、制約付き探索、選択的強化、低価値経路の剪定、勝ち残り経路の固定化——の中に位置づける点にある。したがって本稿の主張は、「新しい機序」というより「新しい協調枠組み」であり、適応的な修復環境を設計するための設計文法である。この再定位が重要なのは、工学的目標を変えるからである。すなわち、単一の静的キューを最適化するのではなく、病変とバイオマテリアルが時間とともに経路を探索し、比較し、安定化できるよう、どのように設計するかを問うのである。

6. 限界・リスク・反証可能性

いくつかの限界は直ちに明らかである。本枠組みは、強化と剪定の調整が不十分であれば過剰分岐を促すおそれがある。感覚系と運動系では、探索と強化の最適バランスが異なるかもしれない。短い PNS ギャップで適応的なものが、大きな慢性病変や CNS 病変では不適応になる可能性もある。また、「トレース」という概念は意図的に広く定義されているため、統合には有利だが、個別実験で測定可能な状態変数へ落とし込まれない限り曖昧さを残す。閉ループ電気刺激やバイオマテリアルによる強化は、安全性、製造、規制の課題も伴う。最後に、アリコロニー行動との類比はあくまでヒューリスティックであり、この枠組みの価値は昆虫系との厳密な生物学的一致に依存しない。

本枠組みは反証可能でもある。不均一病変で静的な単一路誘導が適応的探索を繰り返し上回るなら、あるいは活動ゲート型強化が総成長を加速しても特異性や機能を改善しないなら、この理論は弱まる。また、提案するトレースが予測力を持つ定量変数として操作化できないなら、その説得力は低下する。これらは哲学的ではなく実証的な失敗条件であり、まさにその点こそが本理論を検証する価値を与えている。

7. 結論

神経修復は通常、誘導の問題として枠づけられる。本稿は、それが同時に分散型の構築問題でもあると論じる。実践的含意は、初めから唯一の完全経路を規定することではない。むしろ、局所的に情報を書き込み、代替経路を探索し、有用な経路を強化し、低価値分枝を除去し、成功回路を安定化できる病変環境を設計することである。その意味で、スティグマジー型神経再生は、単一の新分子や新経路の主張というより、適応的修復のための設計文法として理解されるべきである。

修復型シュワン細胞生物学、経路サンプリング、電氣的強化、動的足場、集合知を統合することで、本枠組みは明確な実験導入口を備えた統一仮説を提供する。近い将来の有望性は末梢神経修復にあり、成人 CNS への拡張は、明示的に条件付きで、段階的かつ保守的であるべきである。もし実験的に支持されれば、このアプローチは再生工学を、静的誘導から適応的探索と安定化へと移行させる可能性がある。

申告事項

原稿種別	パースペクティブ／仮説論文
著者貢献	単著。構想立案、文献統合、初稿執筆、改稿を著者が担当した。
研究資金	本研究に対する外部資金は受けていない。
利益相反	著者に申告すべき競合的利害関係はない。
倫理	該当なし。本稿は概念仮説を提示するものであり、新たなヒト研究・動物実験は報告していない。
データ・コード利用可能性	本稿のために新たなデータセットやコードは作成していない。

生成 AI の利用: 原稿作成にあたり、言語調整、構成編集、翻訳支援のために生成 AI ツールを利用した。最終原稿の確認・修正・責任は著者が負う。

参考文献

1. Khuong A, Gautrais J, Perna A, Sbail C, Combe M, Kuntz P, Jost C, Theraulaz G. Stigmergic construction and topochemical information shape ant nest architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(5):1303-1308. doi:10.1073/pnas.1509829113.
2. Phillips JB, Bunting SCJ, Hall SM, Brown RA. Neural tissue engineering: a self-organizing collagen guidance conduit. *Tissue Eng*. 2005;11(9-10):1611-1617. doi:10.1089/ten.2005.11.1611.
3. Witzel C, Rohde C, Brushart TM. Pathway sampling by regenerating peripheral axons. *J Comp Neurol*. 2005;485(3):183-190. doi:10.1002/cne.20436.
4. Jessen KR, Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol*. 2016;594(13):3521-3531. doi:10.1113/JP270874.
5. Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Prog Neurobiol*. 2012;98(1):16-37. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.05.005.
6. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci*. 2000;20(7):2602-2608. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-07-02602.2000.
7. Al-Majed AA, Brushart TM, Gordon T. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. *Eur J Neurosci*. 2000;12(12):4381-4390. doi:10.1111/j.1460-9568.2000.01341.x.
8. Wong JN, Olson JL, Morhart MJ, Chan KM. Electrical stimulation enhances sensory recovery: a randomized controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;77(6):996-1006. doi:10.1002/ana.24397.
9. Gu X, Ding F, Williams DF. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2014;35(24):6143-6156. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.04.064.
10. Usmani S, Franceschi Biagioni A, Medelin M, Scaini D, Casani R, Aurand ER, Padro D, Egimendia A, Ramos Cabrer P, Scarselli M, De Crescenzi M, Prato M, Ballerini L. Functional rewiring across spinal injuries via biomimetic nanofiber scaffolds. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(41):25212-25218. doi:10.1073/pnas.2005708117.

11. Lagasse E, Levin M. Future medicine: from molecular pathways to the collective intelligence of the body. *Trends Mol Med*. 2023;29(9):687-710. doi:10.1016/j.molmed.2023.06.007.
12. Shan Y, Xu L, Cui X, Zhang J, Ouyang H, Wang X, Huang J, Xue J, Wang K, Wang D, Wang E, Ren K, Luo D, Li Z. A neurodevelopment-inspired self-evolving scaffold for nerve regeneration. *Cell Biomater*. 2025;1(1):100006. doi:10.1016/j.celbio.2024.100006.
13. Shafqat A, Albalkhi I, Magableh HM, Saleh T, Alkattan K, Yaqinuddin A. Tackling the glial scar in spinal cord regeneration: new discoveries and future directions. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1180825. doi:10.3389/fncel.2023.1180825.