

がん手術後の炎症を抑える粒子状の被覆材を開発

～ブタゼラチン疎水化で接着力が大幅向上、内視鏡で噴霧も可能に 深刻な偶発症の予防へ前進～

配布日時：2019年7月30日14時

国立研究開発法人物質・材料研究機構（NIMS）

国立大学法人 鹿児島大学

概要

1. NIMS と鹿児島大学の研究グループは、消化管がん治療後の傷をふさいで組織の再生をうながす、新たな創傷被覆材^{※1}を開発しました。この被覆材は、接着性が低く効果が限定的だった市販の被覆材に比べて約10倍の組織接着性を有し、がん組織切除後の炎症を抑える効果があります。消化管がん治療後の偶発症^{※2}である狭窄や出血などを予防する医療材料としての応用が期待されます。
2. 食道や胃、大腸などの早期消化管がんを内視鏡によって切除する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）^{※3}が注目を集めています。ESDは、開腹せずに内視鏡を用いてがん組織を切除するため、筋層など他の組織を温存できます。一方で、がん組織を切除することで露出した粘膜下層組織が強い炎症を起こし、狭窄が起きてしまうことが深刻な課題となっています。現在、傷をふさぐためにシート状の創傷被覆材^{※4}が使用されていますが、組織接着性が低く、分解に伴う炎症が生じるほか、シート状という形状のため内視鏡で創傷部へ届けることが難しいなどの課題がありました。
3. 本研究グループは、生体組織に強固に接着し、かつ内視鏡で簡易に運搬・噴霧できる粒子状の被覆材を開発しました。この被覆材は、ブタ由来ゼラチンを組織接着性が高い疎水的な分子で化学修飾し、スプレードライ法を用いて粒子状にすることで作製します。粒子径はマイクロメートルサイズと非常に小さく、内視鏡用の噴霧装置で簡便に噴霧することが可能です。ブタ胃粘膜組織を用いて接着試験を行ったところ、開発した被覆材は、市販品の約10倍、疎水化していない未修飾ゼラチン粒子の約2倍の優れた接着強度を有していました（図1）。さらに、ラット全血と混合したところ血液凝固を促進したほか、人工潰瘍を作成したミニブタの胃に噴霧することで、粘膜下層組織の炎症が軽減され、狭窄の原因となる粘膜下層組織の線維化が抑制されることを見出しました。また、この被覆材は、体内で分解・吸収されるため、組織の修復後に再手術をする必要はありません。

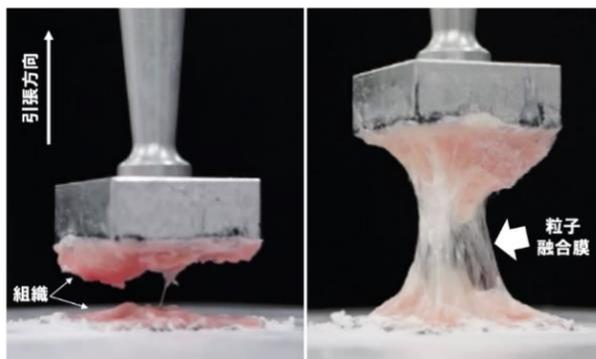


図1. 接着試験の様子。左が疎水化していないゼラチン粒子、右が疎水化ゼラチン

4. 本材料は、生体組織に強固に接着し、創部を保護することができるため、ESD後の偶発症を予防可能な医療材料としての応用が期待されます。今後、物質・材料研究機構および鹿児島大学との医工連携研究により、非臨床POC（Proof Of Concept）^{※5}の確立に向け、前臨床試験を進める予定です。
5. 本研究は、物質・材料研究機構 機能性材料研究拠点 バイオ機能分野 西口昭広研究員・田口哲志グループリーダーと鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 井戸章雄教授らの研究グループによって行われました。また本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（16H04524、18K14099）および文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム事業（NIMS 分子・物質合成プラットフォーム）の支援を受けて実施されています。
6. 本研究成果は学術誌 Small オンライン電子版にて2019年7月15日に公開されました。

研究の背景

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は、食道や胃、大腸などにおける早期消化管がんを内視鏡によって切除する治療法として注目を集めています。ESD は、消化管に発生した上皮がんを内視鏡によって切除する内科的な治療法であり、開腹手術を行う必要がなく、筋層など他の組織を温存することができるため、非常に低侵襲な治療法です。一方で、がん組織を含む粘膜を切除すると、露出した粘膜下層組織において強い炎症が起き、狭窄が起きてしまうことが深刻な課題となっています。この他にも遅発性穿孔や出血など多くの偶発症が起きます。これまでに、創傷被覆材を用いた偶発症の予防が試みられてきましたが、現在、臨床現場で使用されている創傷被覆材は、組織接着性が低い点、分解に伴う炎症が生じる点、創傷部への送達が難しい点などの課題がありました。そこで本研究グループでは、吹き付けるだけで組織に接着し、創部を保護することで創傷治癒を促進する多機能性粒子を開発しました。ブタ由来ゼラチンに、組織接着性が高い疎水基 (オクタノイル基) を化学修飾したオクタノイル化ブタゼラチン (疎水化ゼラチン) を合成し、スプレードライ法を用いて疎水化ゼラチン粒子を作製しました。この粒子の生体組織に対する接着性や接着性に対する疎水基の効果、血液凝固能、上皮化促進能、ミニブタ胃 ESD モデルを用いた治癒効果に関して検討を行いました。

研究内容と成果

得られた粒子はマイクロメートルサイズかつ球状の形状であり、内視鏡用の噴霧装置を用いて簡単に噴霧することが可能です (図 1)。粉体型の創傷被覆材である本材料は、従来のシート状の創傷被覆材と比較して、創部への送達性が向上しました。また、生体組織に対する接着性を評価するために、ブタ胃粘膜下層組織で粒子を挟み込むことで接着試験を行いました。その結果、疎水化ゼラチン粒子は、市販品の約 10 倍、疎水化していない未修飾ゼラチン粒子の約 2 倍の優れた接着強度を有していました (図 2)。興味深いことに、疎水化ゼラチン粒子は、粒子同士が疎水性相互作用によって凝集することで、ゲルフィルム状の構造を形成していました (図 3)。本材料は、湿潤環境である生体組織に対しても、迅速にかつ強固に接着することができるため、創部を安定に被覆し、外部刺激から保護することができると期待されます。また、疎水化ゼラチン粒子をラット全血と混合したところ、血液凝固を促進することを明らかとしました (図 4)。さらに、ミニブタ胃 ESD モデルを用いた治癒効果の検証試験においては、ヒトに行う ESD の手法と同様の手法を用いて人工的に潰瘍を作製し、そこに疎水化ゼラチン粒子を噴霧した後の治癒過程を組織学的に観察しました。その結果、粘膜下層組織における炎症細胞の浸潤が軽減され、I 型コラーゲンの産生が抑制されており、ESD 後の線維化が抑制されることを見出しました (図 5)。疎水化ゼラチン粒子は、生体組織の修復に伴い体内で分解・吸収される特性を持っており、再手術をする必要はありません。本材料は、生体組織に強固に接着し、創部を保護することができるため、ESD 後の偶発症を予防可能な医療材料としての応用が期待されます。以上より、開発した多機能性粒子は、高いデリバリー性と生体組織に対して高い接着性を有しており、創部の線維化を抑制しながら創傷治癒を促進することから、消化管がん治療後の偶発症を予防する医療材料への展開が期待されます。

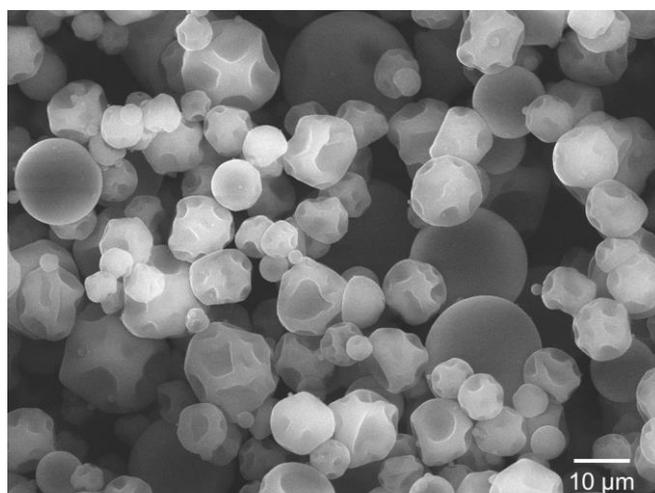


図 1 疎水化ゼラチン粒子の電子顕微鏡画像

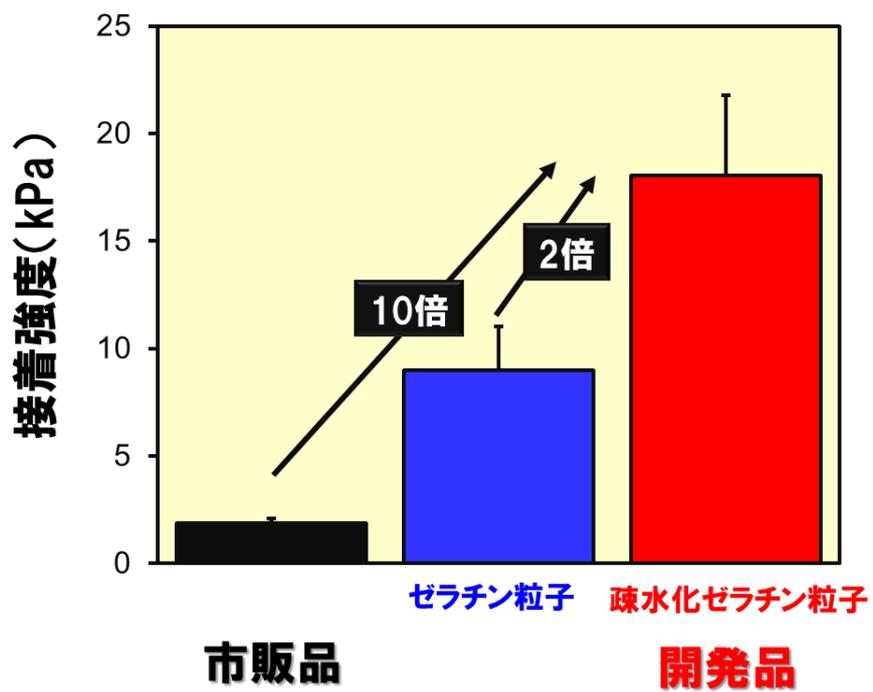


図2 ブタ粘膜下層組織に対する接着強度比較



図3 接着試験後の疎水化ゼラチン粒子の様子

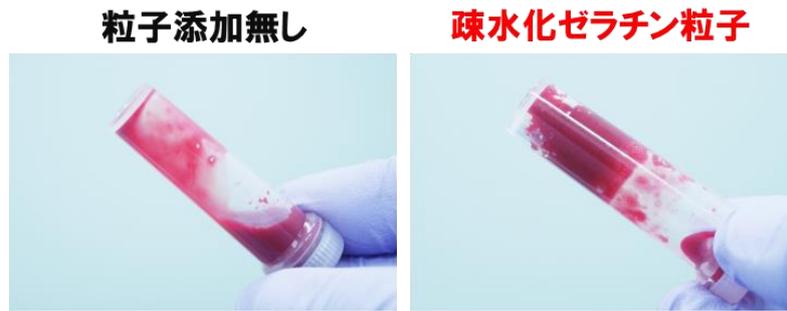


図4 ラット全血の血液凝固に対する影響

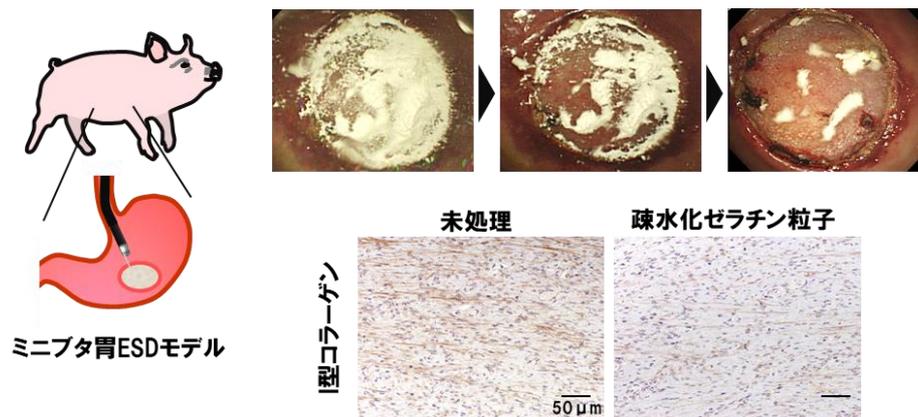


図5 ミニブタ胃 ESD モデルを用いた治癒効果の検証

今後の展開

開発した多機能性粒子は、ESD 後の医療材料としての応用が期待されます。今後、前臨床試験および生物学的安全性試験を行い、実用化に向けた研究開発を進めていきます。

掲載論文

題目: Multi-functional hydrophobized microparticles for accelerated wound healing after endoscopic submucosal dissection

著者: Akihiro Nishiguchi (物質・材料研究機構), Fumisato Sasaki (鹿児島大), Hidehito Maeda (鹿児島大), Masayuki Kabayama (鹿児島大), Akio Ido (鹿児島大), Tetsushi Taguchi (物質・材料研究機構)

雑誌: Small

掲載日時: 米国東部時間 2019 年 7 月 15 日 online 公開

用語解説

(1) 疎水化ゼラチン

ゼラチンとは、生体を構成するコラーゲンの三次元構造がほどけた高分子である。コラーゲンとのアミノ酸配列はほぼ同じであり、体内の酵素によって分解・吸収される。オクタノイル基は、脂肪酸の誘導体の一つである。生体組織の水に不溶な成分(疎水性領域)に親和性が高いため、生体組織や細胞膜へ浸透しやすいという特徴を持つ。

(2) 偶発症

手術や検査などを行った際に生じる、偶然に起こった症候あるいは事象。

(3) 内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD)

ESD は、消化管に発生した上皮がんを内視鏡によって切除する内科的な治療法であり、開腹手術を行う必要がなく、筋層など他の組織を温存することができるため、非常に低侵襲な治療法です。一方で、がん組織を含む粘膜を切除すると、露出した粘膜下層組織において強い炎症が起き、狭窄や遅発性穿孔、出血など多くの偶発症が起きるリスクがある。

(4) 創傷被覆材

創部に貼り付けることで感染や乾燥を防ぐ材料を指す。創部の湿潤環境を保持することによって、傷をきれいに治すことができる。多くの創傷被覆材はシート状である。

(5) 非臨床 POC (Proof Of Concept)

開発中の医療機器が動物実験モデルに適用することにより有効に作用すること。

本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 機能性材料研究拠点 バイオ機能分野

バイオポリマーグループ グループリーダー

田口哲志 (たぐち てつし)

E-mail: TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp

TEL: 029-860-4498

URL: https://www.nims.go.jp/group/polymeric_biomaterials/

国立大学法人鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

井戸章雄 (いど あきお)

E-mail: ido-akio@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

TEL: 099-275-5326

(報道・広報に関すること)

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 経営企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026, FAX: 029-859-2017

E-mail: pressrelease@ml.nims.go.jp

国立大学法人 鹿児島大学 広報室

〒890-8580 鹿児島市郡元 1-21-24

TEL: 099-285-7035

E-mail: sbunsho@kuas.kagoshima-u.ac.jp