

## 温めて塗るだけで傷を治す医療用接着剤を開発

～ホットメルト特性で術後合併症をクールに予防～

配布日時：2022年5月19日14時

国立研究開発法人物質・材料研究機構

### 概要

1. 国立研究開発法人物質・材料研究機構（NIMS）は、温めて塗るだけで手術後の傷を治す医療用接着剤（ホットメルト組織接着剤）を開発しました。この新しい接着剤は取り扱いが容易であり、組織接着性、生体適合性、さらに手術後合併症の予防効果も高いなど、医療材料として優れた特徴を併せ持っています。

2. 手術後の合併症（癒着や出血、炎症、感染など）は、臨床上大きな課題です。たとえば、術後癒着は手術創部と周辺の臓器が組織修復の過程で一体化する合併症であり、腸閉塞や不妊症、骨盤痛を引き起こし、術後の生活の質の低下や在院延長、再手術の原因となります。しかしながら、これまでの術後癒着を予防する医療材料では、組織接着性が低いこと、内視鏡下での操作性が低いこと、溶液の調製工程が必要であること、混合液ムラが生じることなどの課題がありました。そのため、術後の合併症リスクを軽減し、組織接着性・生体適合性・操作性に優れた医療材料の開発が強く求められています。

3. 今回、研究チームは、ゼラチンのゾル-ゲル転移温度が制御可能な1液型ホットメルト組織接着剤を開発しました。一般的に使用されてきたブタ皮ゼラチン（従来法）は体温では液体であるため（ゾル-ゲル転移温度が32℃付近）、接着剤として使用できませんでした。本研究では、ブタ腱由来ゼラチンに任意の数のウレイドピリミジノン（UPy）基を導入し、分子間水素結合の数の増減によりその強さを人工的に調整可能な新規バイオポリマー（UPyゼラチン）を合成しました。それにより、ゼラチンのゾル-ゲル転移温度を自在に制御することができ、加温によってゾル化するが、体温ではゲル化する「ホットメルト」特性を導入した組織接着剤が設計できました。開発した組織接着剤は、生体環境で安定なゲルを形成し、生体組織に強固に接着します。また、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。さらに、ラット盲腸-腹壁癒着モデルを用いた動物実験では、本接着剤によって癒着が防止されることが明らかになり、術後癒着の防止へ応用できることが実証されました。

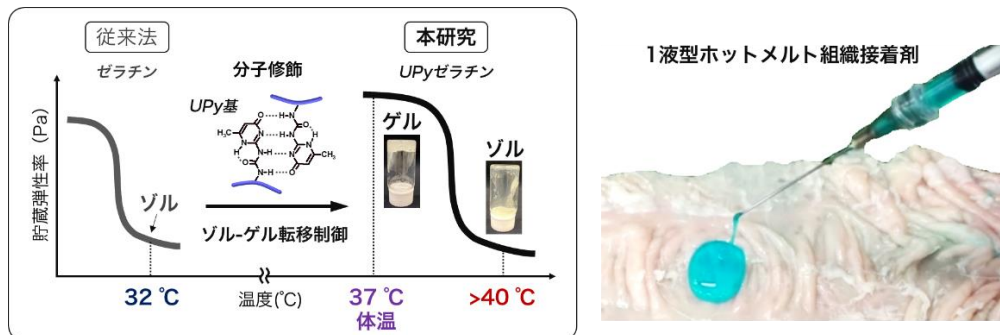


図 1 液型ホットメルト組織接着剤の材料設計とイメージ

4. 今後、開発した組織接着剤の医療材料への応用を目指し、前臨床試験や生物学的安全性試験を行うことで、実用化に向けた研究開発を進めていきます。

5. 本研究は、NIMS 機能性材料研究拠点 ポリマー・バイオ分野 西口昭広主任研究員・田口哲志グループリーダー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（22H03962）、上原記念生命科学財団 研究奨励金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 Acta Biomaterialia オンライン電子版にて2022年4月30日に公開されました。

## 研究の背景

内視鏡に代表される体への負担の小さい医療技術が普及した今なお、癒着や出血、炎症、感染などの手術後の合併症は、臨床上大きな課題です。たとえば、術後癒着<sup>(1)</sup>は手術創部と周辺の臓器が組織修復の過程で一体化する術後合併症であり、開腹手術を受けた患者の90%以上で発生してしまいます。術後癒着は、腸閉塞や不妊症、骨盤痛を引き起こし、術後の生活の質の低下や在院延長、再手術の原因となってしまいます。これまで、術後癒着を予防する医療材料として、シート状材料や2液混合型スプレーが用いられています。しかしながら、シート状材料は、凹凸のある組織表面に密着しづらいため組織接着性が低く、内視鏡下での操作性が低いという課題があります。一方、2液混合型の組織接着剤<sup>(2)</sup>は、組織表面にハイドロゲルを形成することで創部を保護することができ、創部の形状に依存せずに被覆でき、内視鏡下での操作性にも優れています。一方で、化学反応によって炎症反応が生じる可能性があること、溶液の調製工程が必要であること、さらにはスプレーデバイスに起因する混合ムラが生じるという課題があります。そのため、組織接着性・生体適合性・操作性に優れた、術後の合併症を予防可能な医療材料の開発が強く求められています。

そこで本研究では、ゼラチン<sup>(3)</sup>のゾルーゲル転移温度<sup>(4)</sup>を制御することによって、1液型ホットメルト組織接着剤を開発しました(図1)。共有結合よりも弱い水素結合によって形成されるゼラチンは、温度に応答した可逆的なゾルーゲル転移を示すことが知られています。しかしながら、一般的に使用されるブタ皮ゼラチン(従来法)のゾルーゲル転移温度は32°C付近であり、体温で液体であるため接着剤として使用できませんでした。本研究では、ブタ腱由来ゼラチンに対して、ウレイドピリミジノン基(2-ureido-4[1H]-pyrimidinone, UPy)を導入することで、分子間水素結合を人工的に増強したUPy 腱ゼラチンを合成しました。導入するUPy 基数によって、ゼラチンのゾルーゲル転移温度を自在に制御することができ、加温によってゾル化し、体温でゲル化する「ホットメルト」特性<sup>(5)</sup>を導入した組織接着剤が設計可能となります。

## 研究内容と成果

腱ゼラチンにUPy 基を修飾することで、任意のUPy 導入率をもつUPy 腱ゼラチンを合成しました。UPy 腱ゼラチンゲルの温度依存的な粘弾性<sup>(6)</sup>をレオメーターで評価したところ、体温(37°C)でのせん断貯蔵弾性率は830 Paであり、UPy 未修飾の腱ゼラチンと比較して5.8倍増加しました(図2)。またゾルーゲル転移温度は、ブタ皮由来ゼラチンおよび腱ゼラチンが33.0°C、38.1°Cであるのに対して、UPy 腱ゼラチンは40.0°Cまで増加し、体温で安定なゲルを形成することが分かりました(図3)。また、ブタ大腸組織外膜に対する接着剤の組織接着性を評価したところ、加温によって低粘性液体となったUPy 腱ゼラチンが組織の凹凸に浸透し、その後体温まで温度が低下することでゲル化し、組織同士が強固に接着することが分かりました(図4)。UPy 腱ゼラチンの大腸組織に対する接着強度は、皮ゼラチンの4.2倍、腱ゼラチンの2.1倍であり、UPy 腱ゼラチンは高い組織接着性を有していることが明らかになりました。皮および腱ゼラチンは、ゾルーゲル転移温度が体温以下または体温付近であり、37°Cでゾル状態であったため接着強度が低かったと考えられます。一方UPy 腱ゼラチンは、UPy 基数の増加によって分子間水素結合が増強され、ゾルーゲル転移温度が上昇し、体温での高い機械強度と組織接着性を示したと考えられます。さらに、一旦大腸組織に接着させ、体温である37°Cまでゲルの温度を低下させると、他の組織に対する接着性が失われることを確認しており、癒着防止材として有用であることが分かっています。また、ラット皮下への埋植試験において、接着剤が数日以内に体内で分解・吸収されることを確認しています。一例としてラット盲腸-腹壁癒着モデルを用いて、癒着防止能を評価しました。ラット(オス、6-8週齢)を麻酔下で開腹し、盲腸および腹壁に擦過傷を作製し、45°Cに加温した接着剤を創部に塗布し、閉腹することでモデル作製を行いました。2週間後にスコアリングおよび組織学的表によって癒着を評価したところ、未処理群ではほとんどのラットにおいて癒着が確認されたのに対して、UPy 腱ゼラチンで処理した群では癒着が観察されませんでした(図5)。これらの結果より、ゾルーゲル転移温度を制御したUPy 腱ゼラチンは、ホットメルト組織接着剤として術後癒着の防止へ応用できることが示されました。

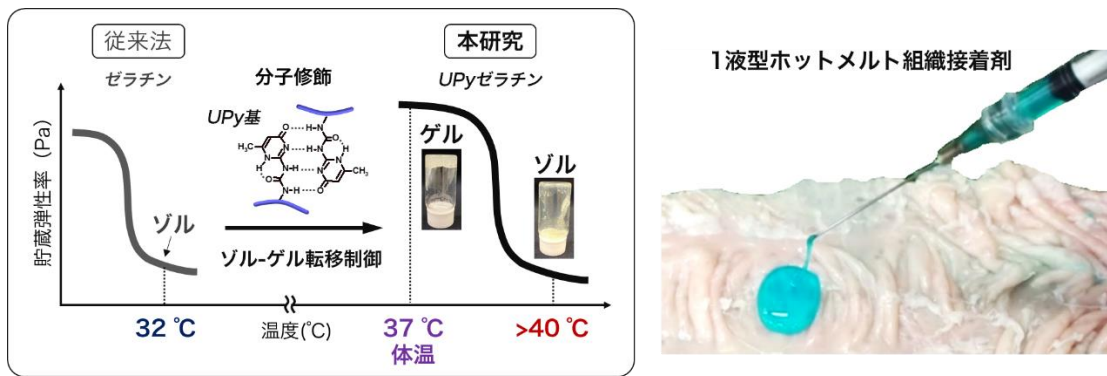


図1 1液型ホットメルト組織接着剤の材料設計とイメージ

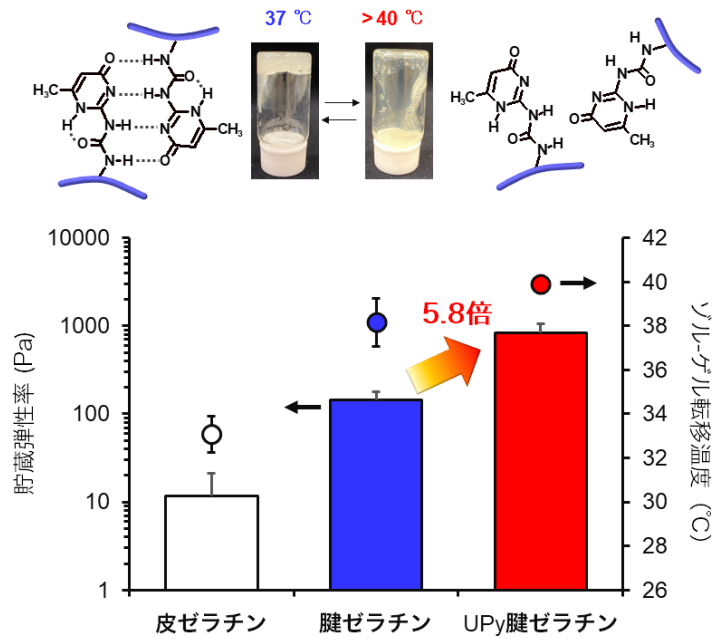


図2 各ゼラチンの温度依存的な粘弾性評価（左縦軸）およびゾル-ゲル転移温度（右縦軸）

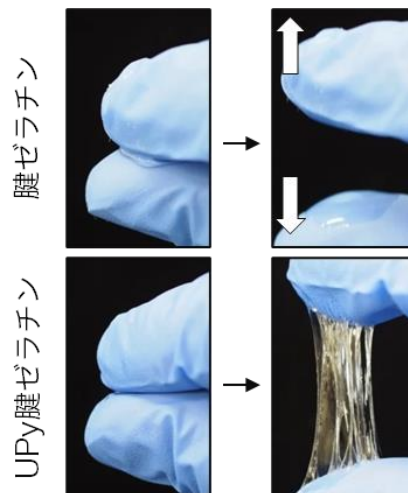


図3 体温でゲルを形成するUPy腱ゼラチンの画像

## Ex vivo接着試験

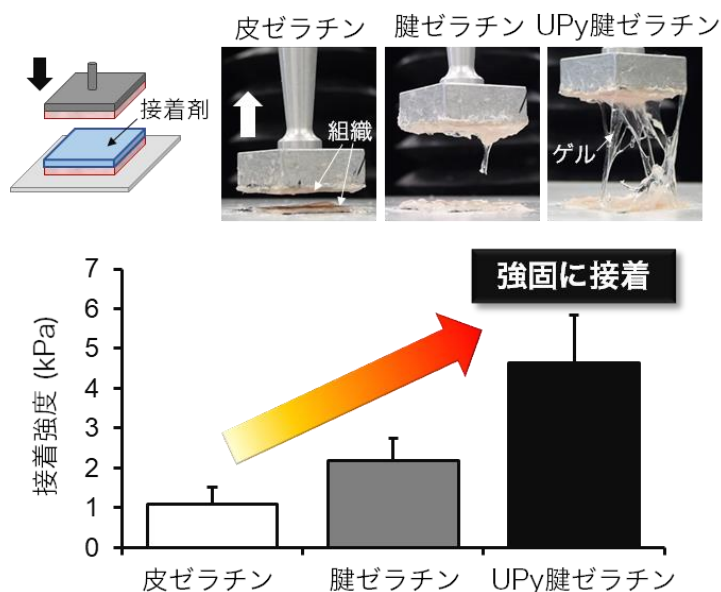


図4 ブタ大腸組織に対する各ゼラチンの組織接着性評価

## ラット盲腸-腹膜癒着モデル

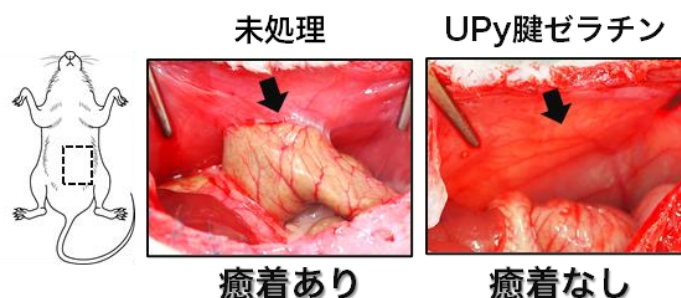


図5 ラット癒着モデルにおける癒着形成

## 今後の展開

開発した組織接着剤は、術後合併症を防止する医療材料としての応用が期待されます。高い組織接着性と生体適合性を有する本接着剤は、癒着防止材や止血剤、創傷被覆材などの様々な医療機器へ展開できるだけでなく、低分子薬、生物学的製剤、細胞などの医薬品との複合化も容易であるため、新たな医療シーズの創出への波及効果が期待されます。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：Hotmelt tissue adhesive with supramolecularly-controlled sol-gel transition for preventing postoperative abdominal adhesion

著者：Akihiro Nishiguchi (物質・材料研究機構), Hiroaki Ichimaru (物質・材料研究機構、筑波大学), Shima Ito (物質・材料研究機構、筑波大学), Kazuhiro Nagasaka (物質・材料研究機構、東京理科大学), Tetsushi

Taguchi (物質・材料研究機構、筑波大学)

雑誌: Acta Biomaterialia

掲載日時: 米国東部時間 2022 年 4 月 30 日 online 公開

## 用語解説

### (1) 術後癒着

開腹手術または腹腔鏡手術後に、手術の創部と周辺の臓器が癒着する術後合併症のひとつ。高い頻度で発生する術後合併症であり、腸閉塞や不妊症、骨盤痛などの原因となります。

### (2) 組織接着剤

組織表面に高分子からなるハイドロゲル層を形成することで、手術によって損傷した組織同士の接着や創部の閉鎖を行うための医療材料。

### (3) ゼラチン

コラーゲンが変性することで生成される三次元構造がほどけた状態のタンパク質。体内の酵素によって分解・吸収されます。

### (4) ゼル-ゲル転移温度

ゲルからゾルに変化する際の温度。ゼラチンの場合、転移温度(貯蔵弾性率=損失弾性率となる温度)以上ではゾルを、それ以下ではゲルを形成します。

### (5) ホットメルト特性

常温では固体であり、加熱溶解することで液体となり、再び常温に戻すことで硬化し接着する特性。ホットメルト接着剤として熱可塑性の接着剤が用いられています。加熱時には、液化した接着剤が材料表面の隙間に浸透することで、接触面積が増大し、冷却時に硬化することで接着強度が向上します。

### (6) 粘弾性

ゴムのような伸び縮みする性質(弾性)とオイルのような流動性のある性質(粘性)を兼ね備えた性質のこと。レオメーターを用いて貯蔵弾性率と損失弾性率を測定することによって、材料のゼル-ゲル転移挙動が評価できます。

## 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 ポリマー・バイオ分野

バイオポリマーグループ 主任研究員

西口昭広 (にしぐち あきひろ)

E-mail: NISHIGUCHI.Akihiro@nims.go.jp

TEL: 029-860-4987

URL: [https://www.nims.go.jp/group/polymeric\\_biomaterials/](https://www.nims.go.jp/group/polymeric_biomaterials/)

(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](mailto:pressrelease@ml.nims.go.jp)