



# 分解性を制御したヒアルロン酸誘導体 を用いた注入型癒着防止剤の開発

東京電機大学 理工学部 生命科学系  
教授 村松 和明

2021年10月28日

# 癒着防止材を開発する必要性

癒着形成とは、開腹手術などの外科手術後、その影響により本来結合していない臓器や組織間が、体腔内で接触している間に直接結合した状態になることを表す。

癒着形成は、消化管イレウス(腸閉塞)などの発生につながり、その結果として再手術が必要となったり、再手術時の手術難度を高める結果ともなる。

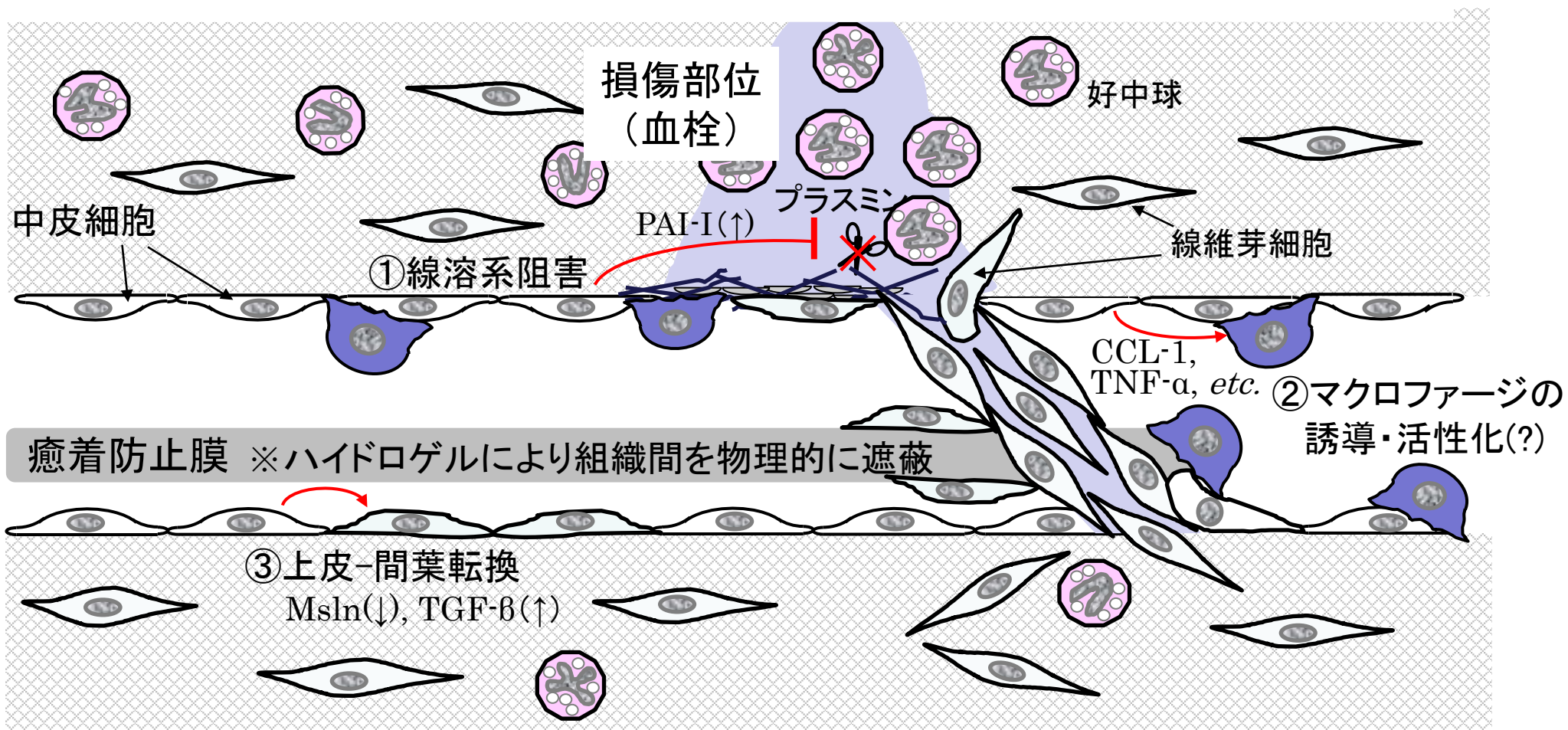
従って、術後の癒着形成を抑制することは、患者のQOL (Quality of Life)を改善し、術後合併症の発生頻度を軽減することに繋がる。

この予防において、臓器・組織間の接着を物理的に隔てるハイドロゲルが癒着防止材として利用されている。

# 癒着形成のメカニズム

体腔内で生じた**血栓**や組織の**炎症反応**に起因

- ① 線溶系の阻害によるフィブリン線維の残存
- ② 好中球やマクロファージによる炎症反応の持続
- ③ 上皮-間葉転換を含む線維芽細胞の増殖と細胞外基質の過形成



# 従来技術とその問題点

外科手術に伴う癒着形成は、術後の治癒成績を左右する課題の1つであり、その予防に癒着防止材が利用される。

従来はフィルム状の製品が主流であったが、

- ・ 適用部位によっては操作性に難がある
- ・ 内視鏡手術には適さない(医者の手技・工夫に依存)

等の課題があった。

現在は、内視鏡手術に適用可能な(二液反応性の)スプレー式のゲル化製品も登場したが、

- ・ 使用直前に各成分の溶解(用事調整)が必要である
- ・ 噴霧のためには圧縮エアアとの接続が必要である

等、煩雑なセットアップを伴うため、より簡便に扱える製品(ready-to-useの注入型)の登場が望まれている。

# 具体的な取り組み・解決策

コンセプト; 生体親和性、注入可能、ready-to-use  
内在性多糖である高分子量ヒアルロン酸(HA)の活用

## <長所>

- ・ 生体成分であり、高い**生体親和性**を示す
- ・ 生体内で**分解吸収**され、**非毒性**である
- ・ **抗炎症作用**などの生理活性を有する
- ・ **注入可能**な粘弾性体であり、細胞は**低接着性**である

## <短所>

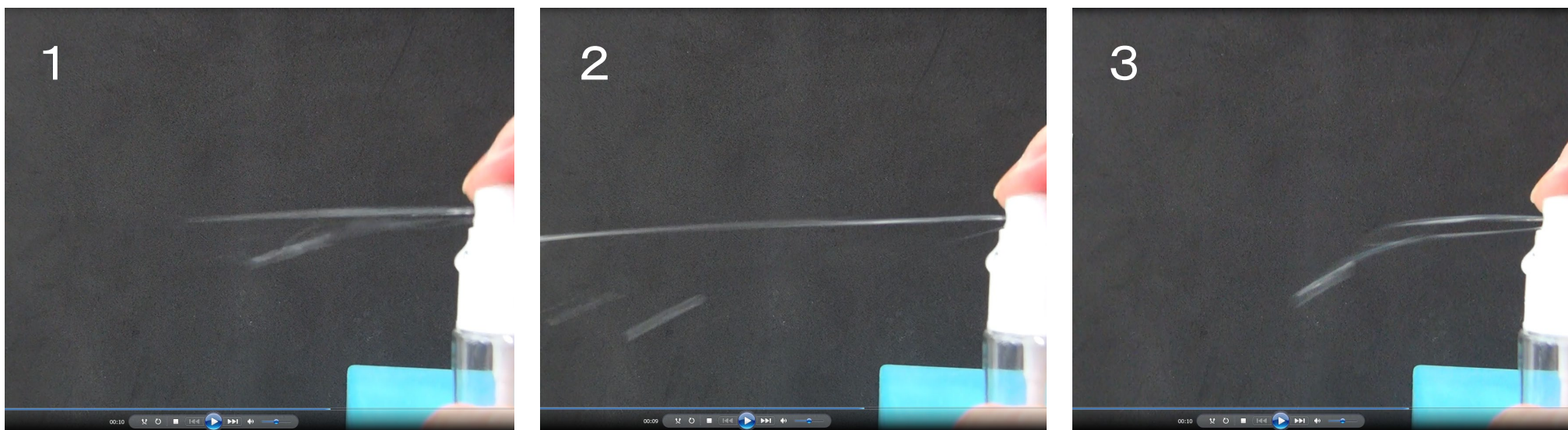
- ・ 化学未修飾, 非架橋型は体内での**分解吸収が速い**
- ・ 分子間架橋型は生理活性や操作性が低下する

そこで・・・癒着形成のメカニズムを理解した上で、  
HAの長所を活かし、短所を改善したHA誘導体を開発

# ヒアルロン酸(HA)の操作性

流動性を有し、注入操作が可能

(シリンジ注入(○)およびスプレー式(△)の両方に対応可)



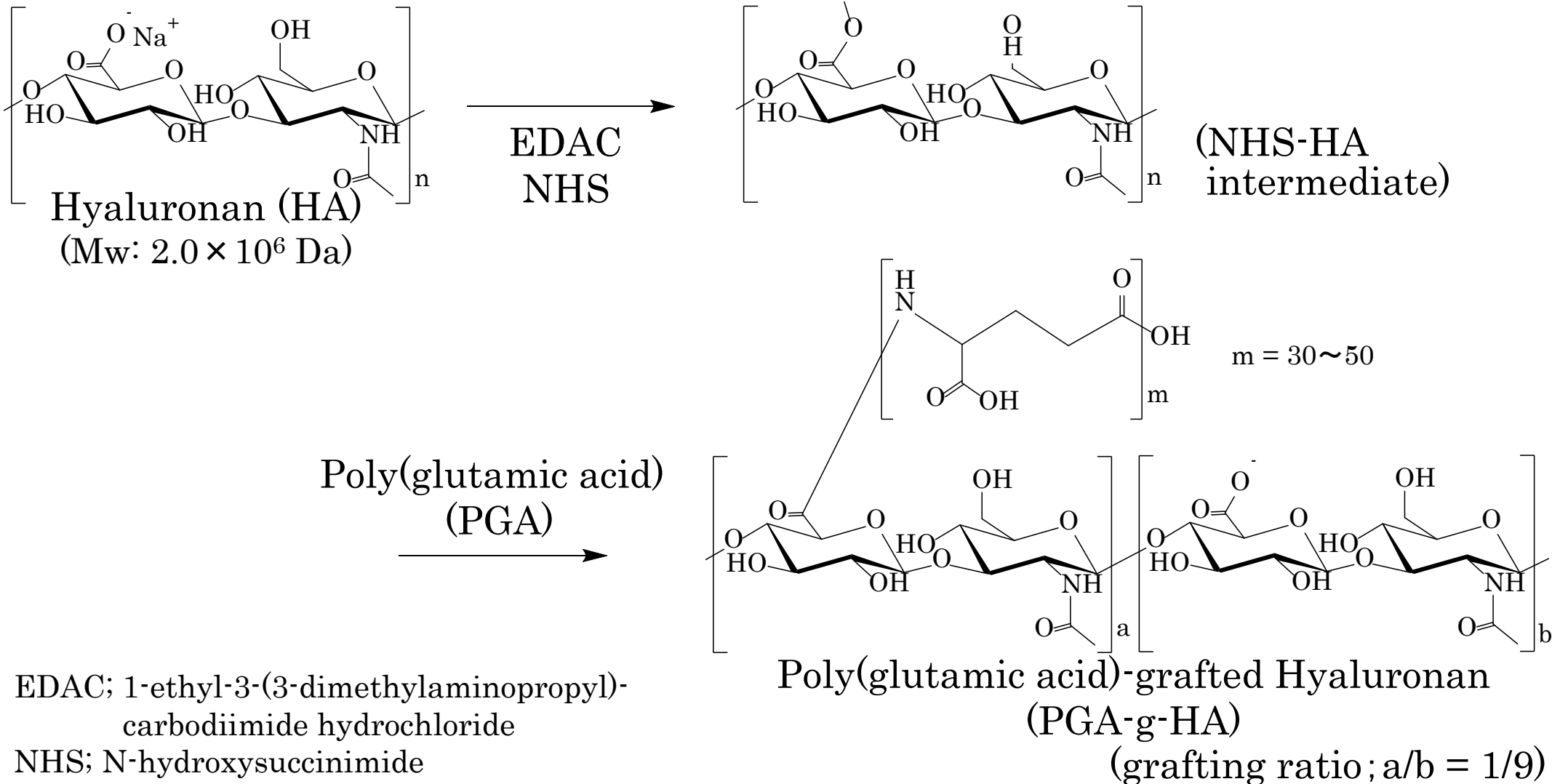
5% ヒアルロン酸(HA200) 溶液をスプレーした様子

高濃度でゲル化を示すHAであるが、5%水溶液では吹き出しも可能。  
(ただし、霧状に噴霧するためにはノズルの工夫も必要)

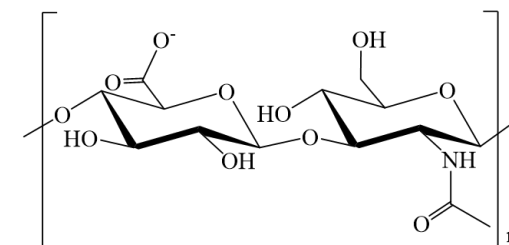
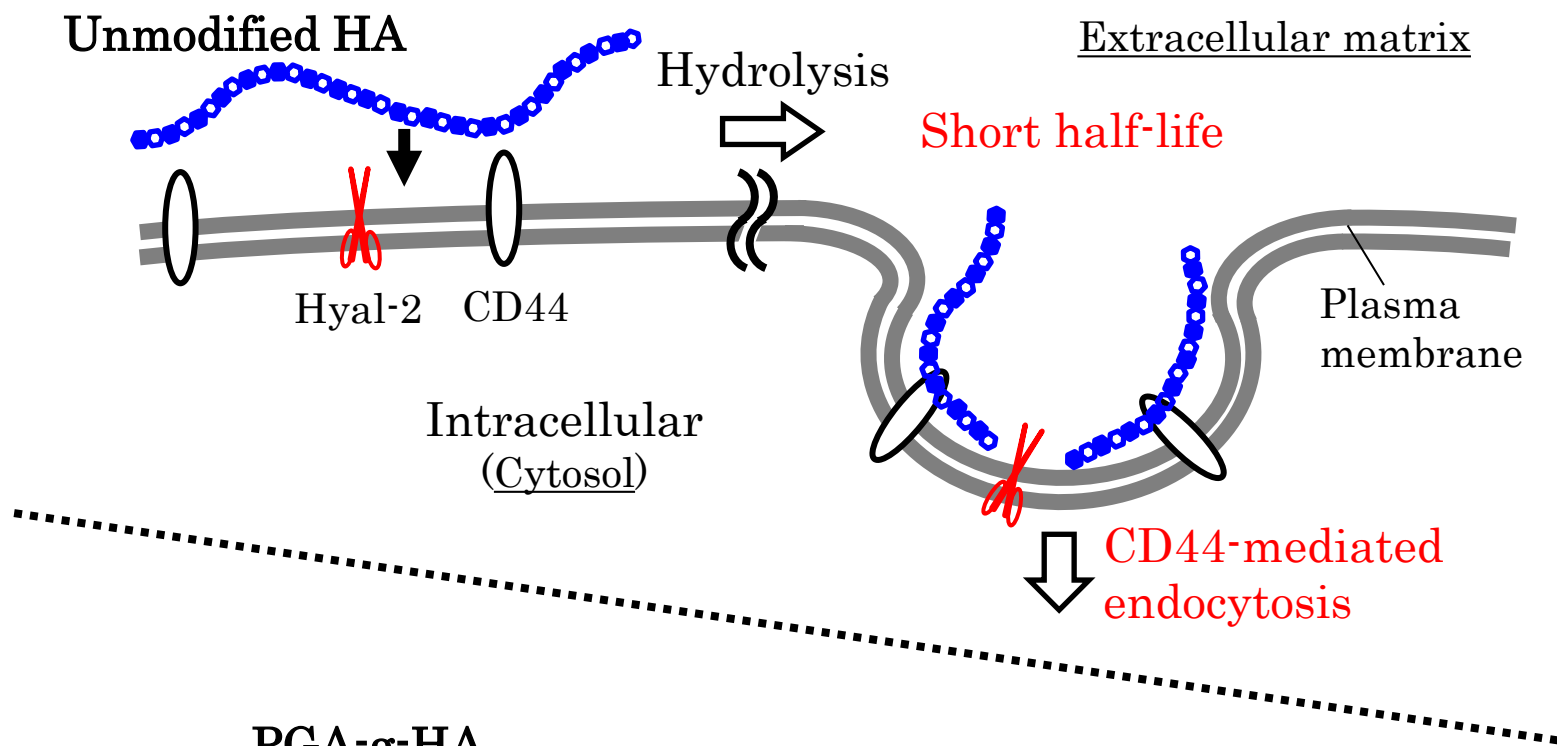
# 新規なHA誘導体; PGA-g-HA

※分解特性を改善したHA誘導体の作製

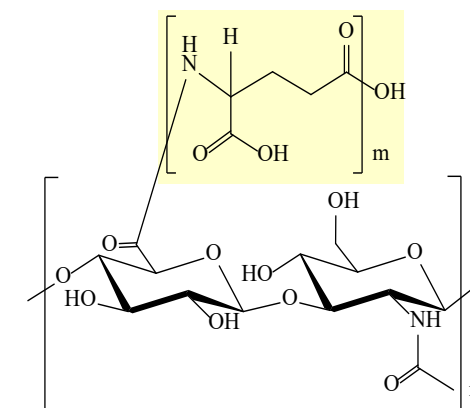
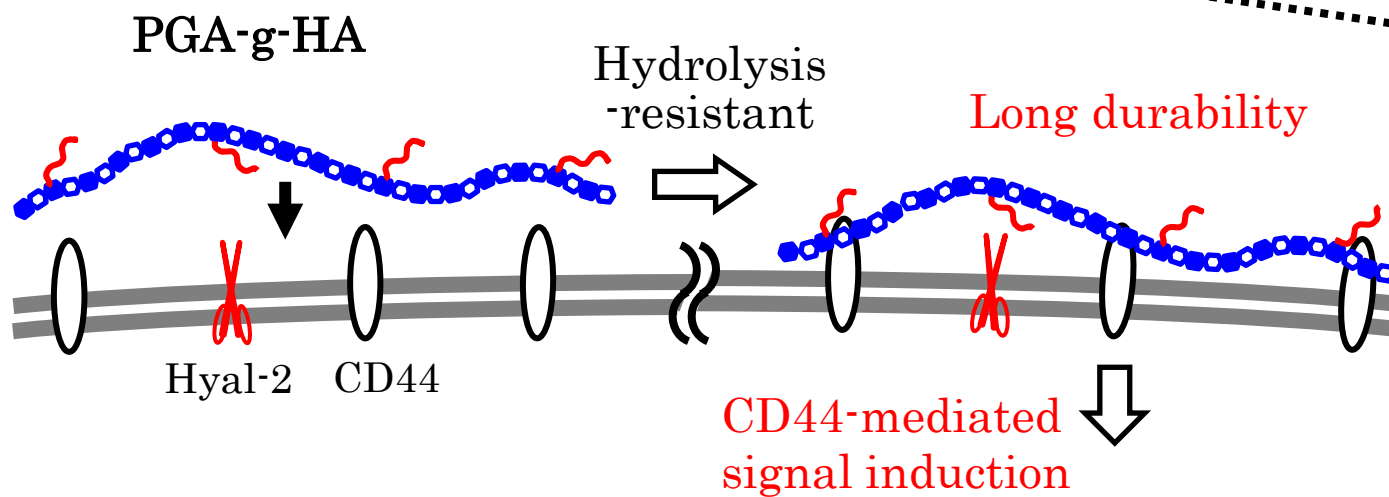
<合成スキーム>



# 生体内でPGA-g-HAが 分解抵抗性を示す概念図



Unmodified HA

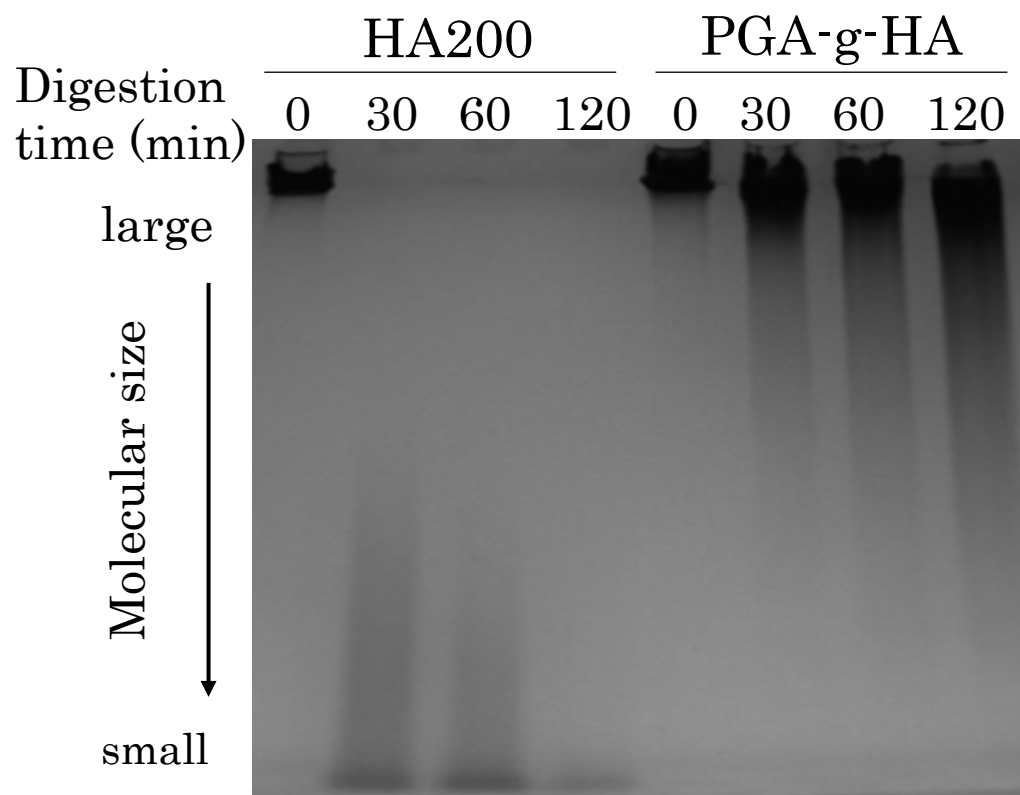


PGA-g-HA



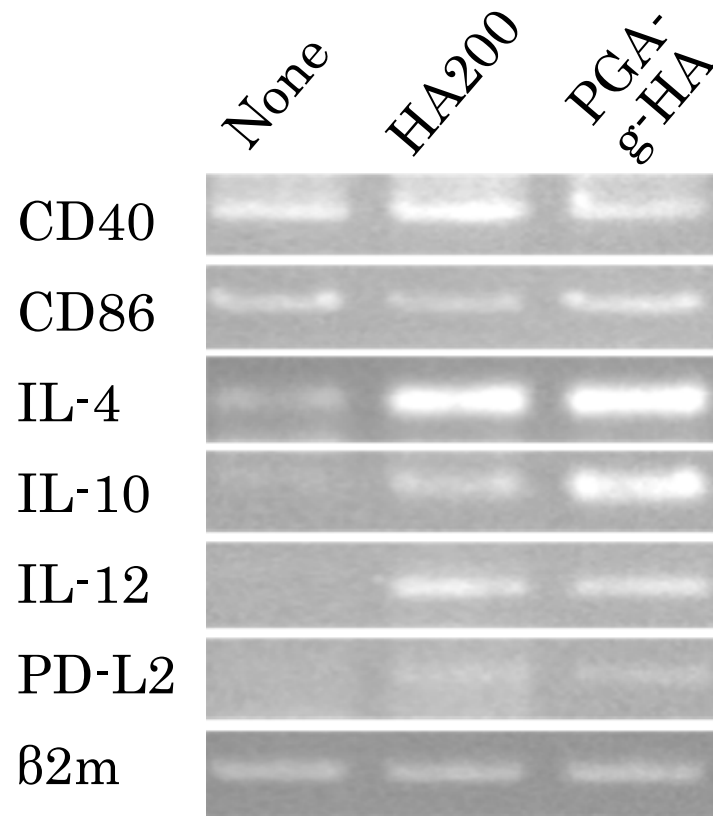
# PGA-g-HAのin vitro特性

## 分解性抵抗性



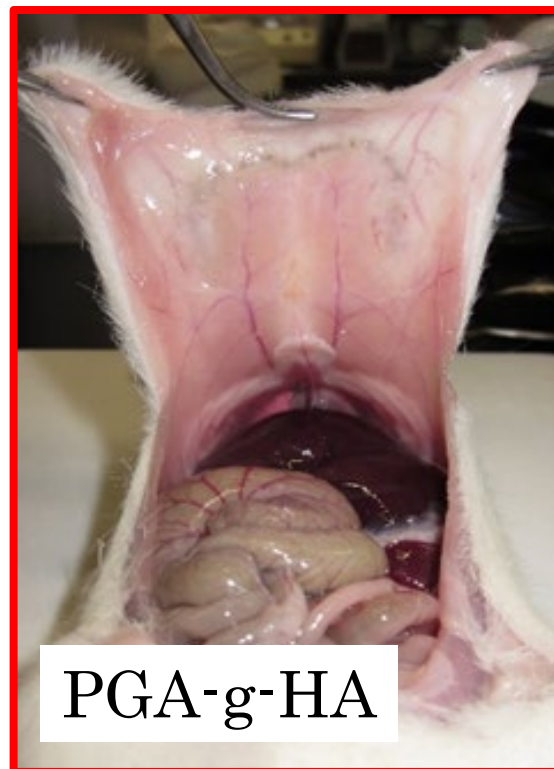
HA200と比較し、PGA-g-HAはヒアルロニダーゼ（HA分解酵素）に対する分解抵抗性が示された。

## 非免疫原性



骨髓由来樹状細胞に対するPGA-g-HAの生理作用はHA200と同等であり、PGAに起因する免疫原性は示さなかった。（IL-10のみ亢進→抗炎症活性も期待）

# ラット腹膜擦過モデルによる in vivo評価(術後2週間)



## 比較対照群



市販品は癒着を抑制するものの、肝臓と腹膜が癒着する傾向を示した。

HAベースのPGA-g-HA群では癒着形成を認めなかった。

(※各検体群n=5, 各市販品n=3で検証済み)

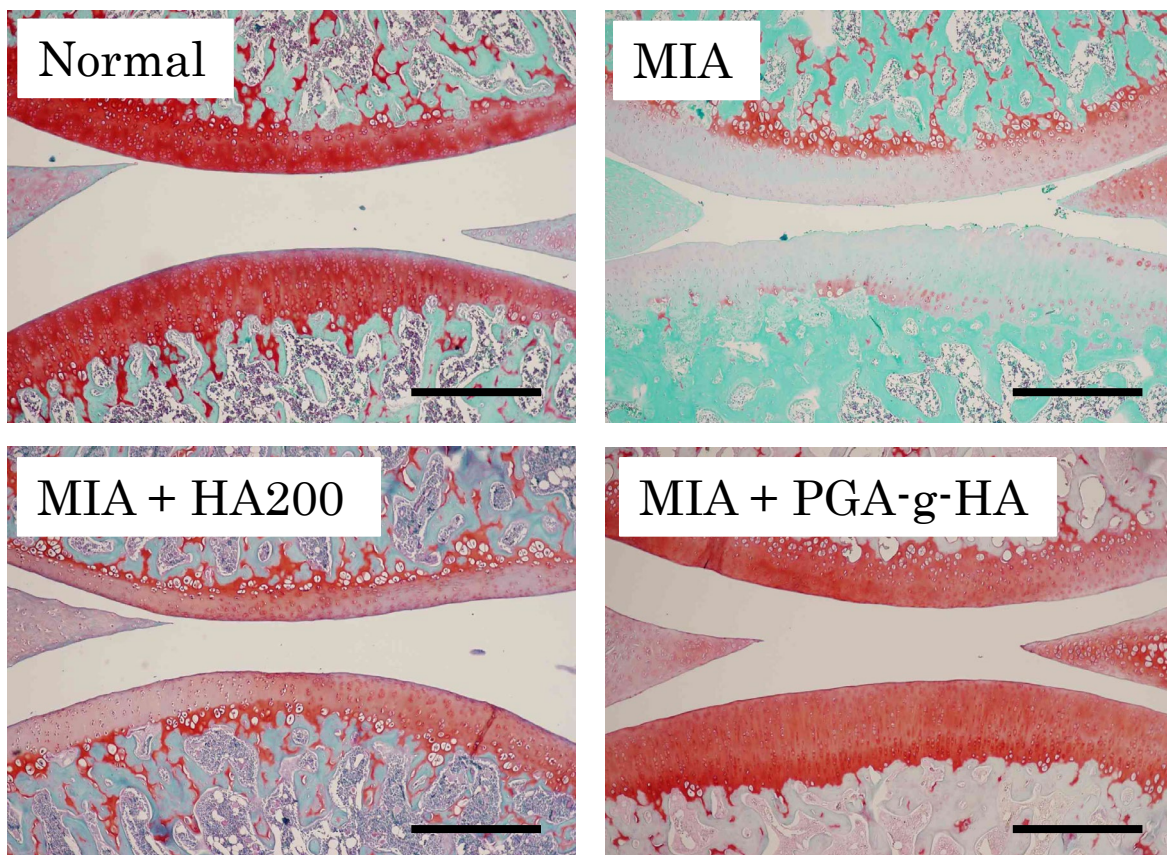


# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来製品の課題であった、操作性と簡便性の両立に成功した。  
(注入可能な一液性、及び ready-to-useの実現化)
- 動物実験による効果の検証では、従来製品よりも優れた癒着防止効果を示した。
- 本開発品によって、手術に関わるドクターや機器出し看護師の作業は、負担が軽減されると期待できる。
- 従来製品による癒着の抑制は、組織間の物理的隔離効果のみに依存していたが、本製品は抗炎症作用に基づく効果が期待される。  
(医療機器でなく医薬品の区分となる可能性もあり)

# 関節機能の改善にも有用

## モノヨード酢酸(MIA)誘導ラット膝関節炎モデルにおけるHA誘導体の関節保護効果



MIA投与2週後に観察される膝関節軟骨の破壊・吸収(サフランin-O染色像)。

HAおよびPGA-g-HA投与群では、MIAの影響は抑制されるが、特にPGA-g-HA群ではその効果が顕著であった。

(※各群n=5で効果を検証済み)

# 想定される用途

本技術は、高分子量ヒアルロン酸(HA)がもつ、特有の機能(生理活性や物理化学性状)を損なうことなく、生体内でのHAの分解性を任意に調節できるため、従来のHAでは(効果持続性や生理活性面で)性能が不十分とされる以下の医療用途に適用できると期待される。

- 癒着防止剤(材)
- 注入型関節機能改善剤(※動物実験で効果確認済み)
- 免疫機能調節剤(※現在、研究が進行中)
- 内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の補助注入剤
- 眼科領域の治療薬
- アンチエイジング材

# 実用化に向けた課題

- 現在までに、ラット腹膜擦過モデルによるPOC (proof of concept) 検証までは確認済み。その他の癒着形成モデルについても、効果の検証を行う予定である。
- 今後、合成規模をスケールアップした際のロット間の性能のバラツキや保存・安定性について実験データを取得し、製品化の際の合成条件の適正化を行う。
- 本開発品は新規な医療機器 (または医薬品) に該当するため、生物学的安全性試験や臨床研究の実施が必要とされる。薬事申請上のハードルを越える必要がある。

# 企業への期待

- 本開発品は、医薬品および医療機器（バイオマテリアル）など、多用途に利用できる多機能性を有する。
- 癒着防止剤(材)に求められる癒着形成の抑制効果、内視鏡手術に対応できる注入可能な物性、さらには ready-to-use を指向した簡便な操作性を併せ持つ。
- 癒着防止材の市場へ新規参入を検討している企業との共同研究や技術移管を希望。
- 医薬品または医療機器としてヒアルロン酸誘導体の活用を検討している企業との共同研究を希望。

# 本技術に関する知的財産権

発明の名称(1):

「修飾ヒアルロン酸及び／又はその塩、並びにその製造方法」

- ・ 出願番号 : 特願2015-016077 (特許第6457281)
- ・ 出願人 : 学校法人東京電機大学
- ・ 発明者 : 村松和明

発明の名称(2):

「癒着防止材及び癒着防止材の製造方法」

- ・ 出願番号 : 特願2020-086032
- ・ 出願人 : 学校法人東京電機大学
- ・ 発明者 : 村松和明





# お問い合わせ先

東京電機大学

研究推進社会連携センター 古曳 孝明

TEL 03-5284-5225

FAX 03-5284-5242

e-mail [crc@jim.dendai.ac.jp](mailto:crc@jim.dendai.ac.jp)