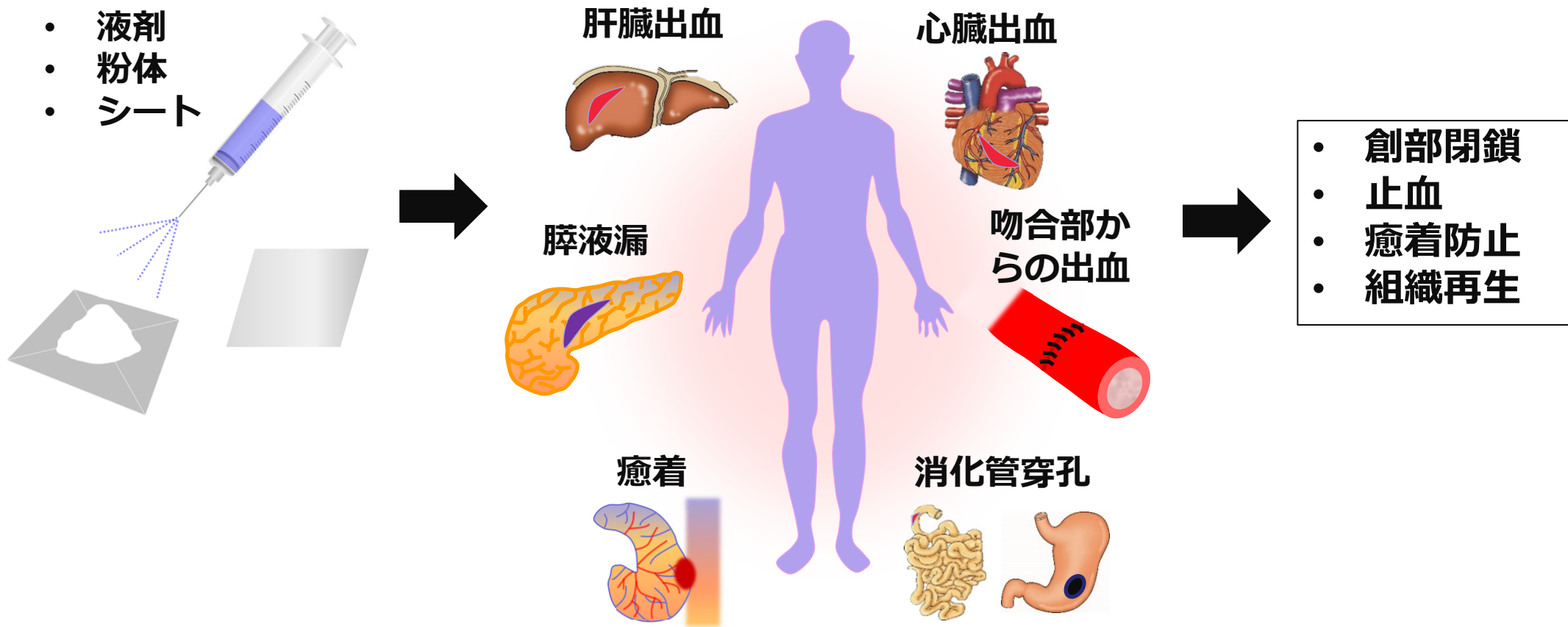


術後合併症を予防する ホットメルト組織接着剤の開発

物質・材料研究機構 機能性材料研究拠点
バイオポリマーグループ
主任研究員 西口昭広

2022年6月16日

組織接着材料による術後合併症予防



湿潤環境で臓器・組織に接着する材料の開発が重要

術後癒着



T.L. Hill et al., *British J. Surg.*, 99, 270 (2012).

開腹手術後の93%の患者に癒着

D. Menzies et al., *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 72, 60 (1990)

開腹手術後に再入院した患者 の5.7%が癒着に関連、3.8% の患者に再手術が必要

H. Ellis et al., *Lancet* 353, 1476 (1999)

胆嚢摘出手術

開腹：100%が癒着

腹腔鏡：44.5%が癒着

G. Polymeneas et al., *Surg. Endosc.*, 15, 41 (2001)

術後癒着による合併症

腸閉塞や不妊症、骨盤痛を引き起こす



術後癒着の処置に年間2500億円の医療費
入院期間が年間100万日も延長

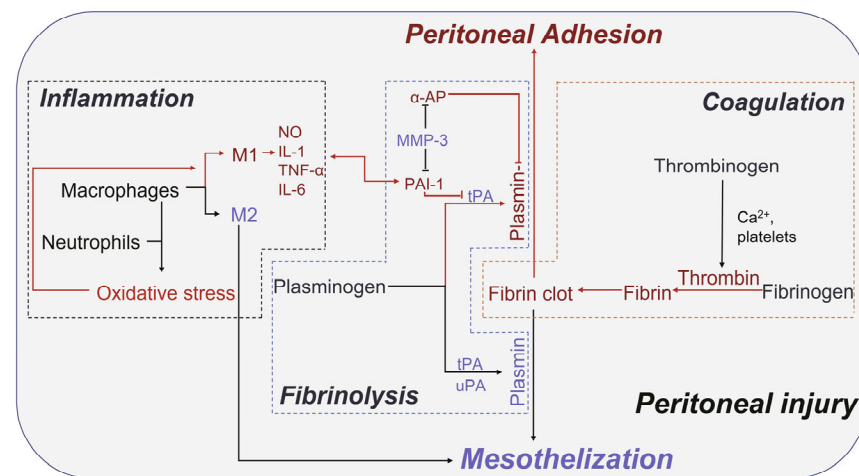
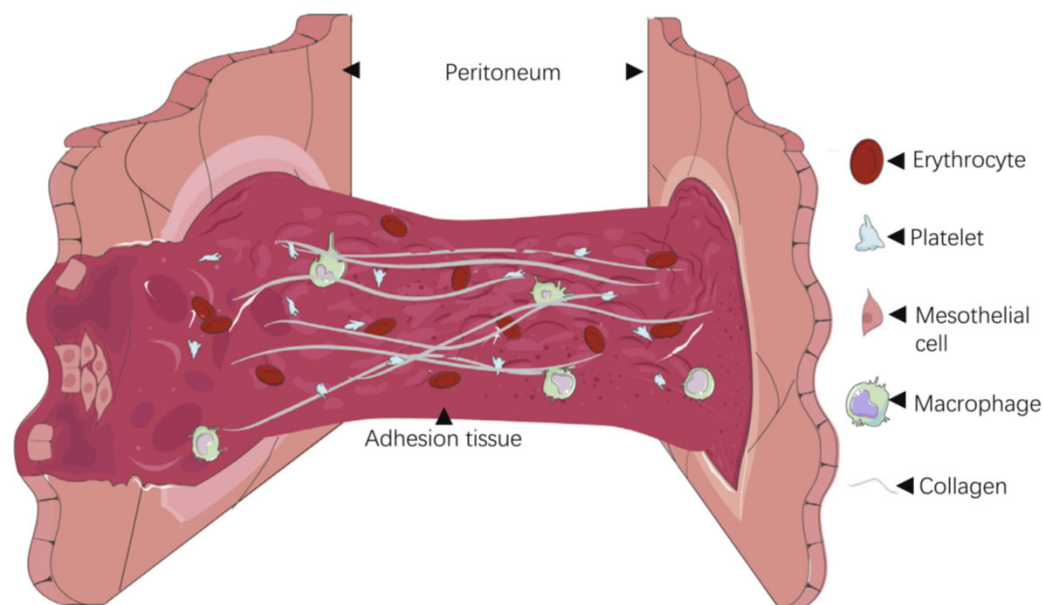
Sikirica, V. et al., *BMC Surg.* 11, 1 (2011).



再手術時に癒着剥離が必要であり、
手術に時間がかかる



癒着の発生機序



J. Tang et al., *Acta Biomater.*, 116, 84 (2020).

組織障害によって、ヒスタミン等のシグナル分子が放出され、血管の透過性が向上
→血液凝固の活性化によりフィブリン形成、免疫細胞による炎症性サイトカイン産生とECM集積
→fibrin formationとfibrinolysisのバランスが崩れ、組織間で癒着が発生

癒着防止材

フィルム型

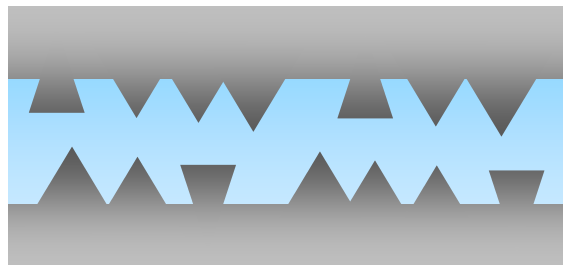
- ・ デリバリリーが困難
- ・ 接着性が低い

2液混合型

- ・ デバイスに起因する混合ムラや目詰まりのリスク
- ・ 化学反応によりゲル化

1液型癒着防止材を開発する

ホットメルト接着剤



1. 接着剤が凹凸に入り込む
2. **液体**から**固体**への相転移によって接着



グルーガン

固体

加熱

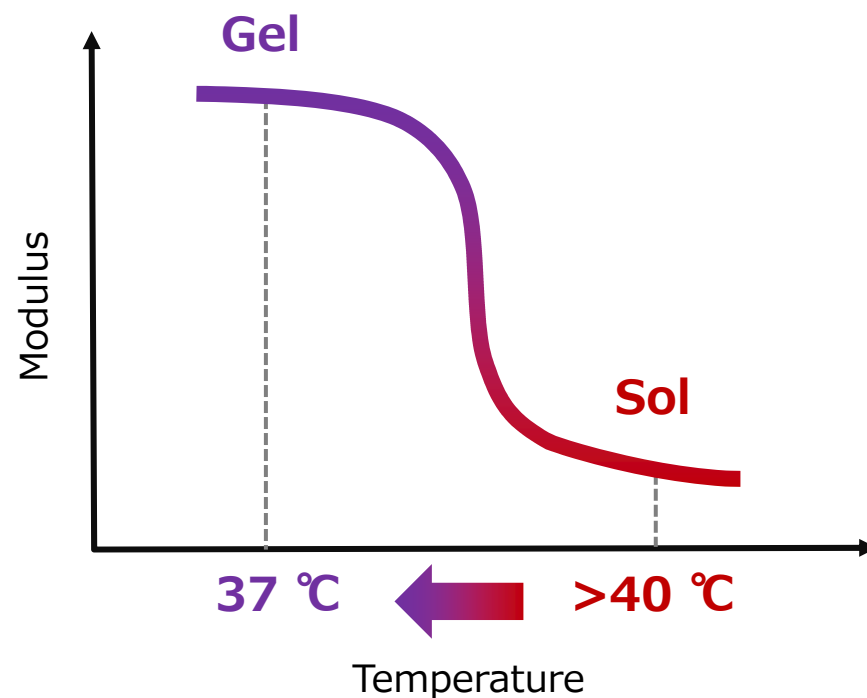


液体

冷却



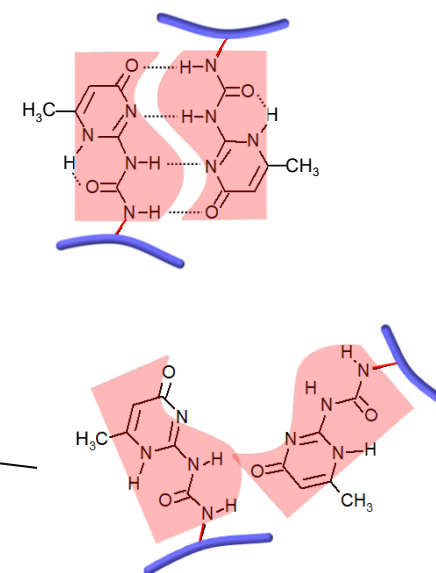
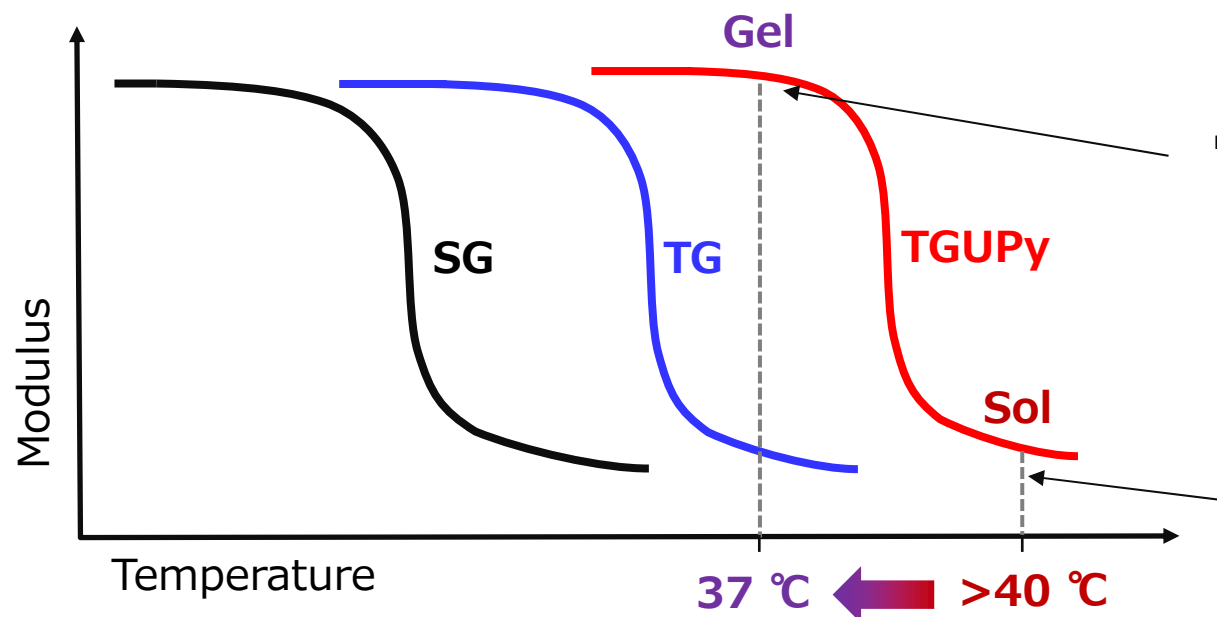
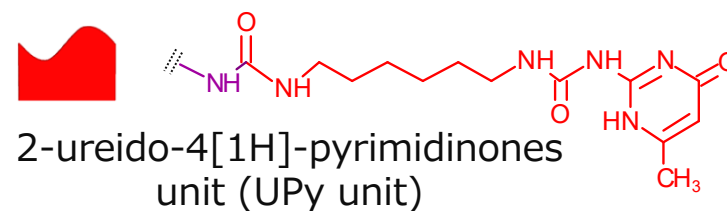
エチレン酢酸ビニル (EVA)
などの熱可塑性プラスチック



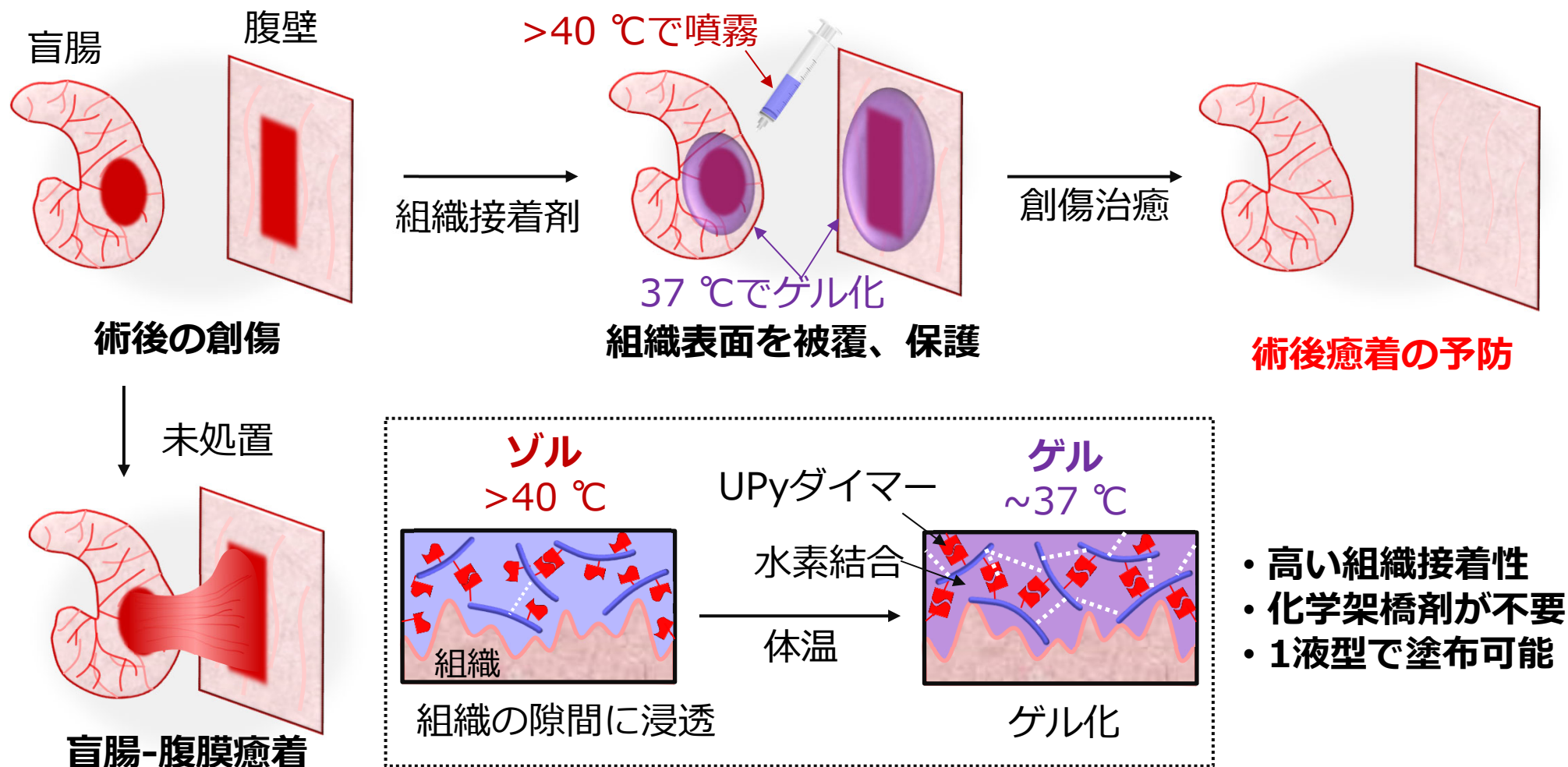
**ホットメルト接着の原理を
組織接着剤に適用**

目的：ホットメルト組織接着剤の開発

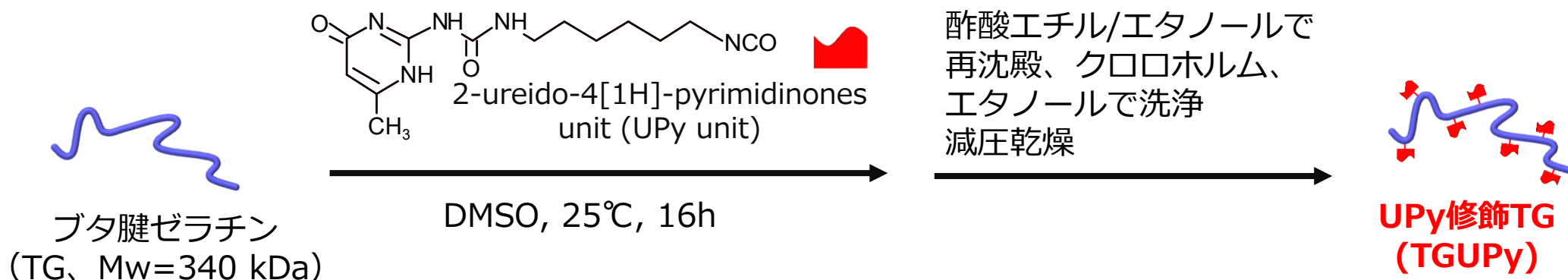
ゾル-ゲル転移温度の制御



目的：1液型癒着防止材への応用



TGUPyの合成



	TG	Amino groups in gelatin ^[a]	UPy	D.S. ^[a]	Yield	Solubility in PBS
	(g)	(μmol/g)	(mol % to amine)	(%)	(%)	
TGUPy-26	1	312	30	26	74	○
TGUPy-42	1	312	45	42	72	○
TGUPy-53	1	312	60	53	79	○
TGUPy-79	1	312	90	79	70	×
TGUPy-88	1	312	120	88	72	×

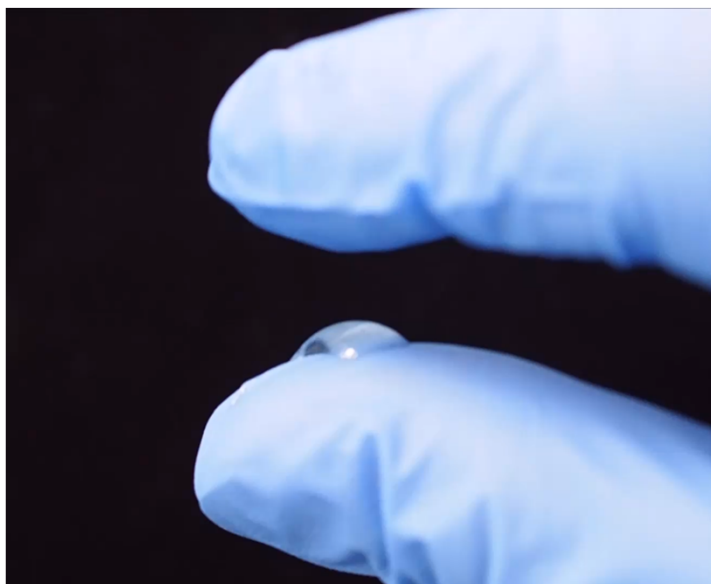
[a] The amino groups in as-prepared gelatin and degree of substitution (D.S.) was calculated by determining the residual amino groups using 2,4,6,-trinitrobenzensulfonic acid (TNBS).

TGUPyのゾル-ゲル転移挙動

TG



TGUPy-42



50℃に加温した接着剤



↓ 90°回転

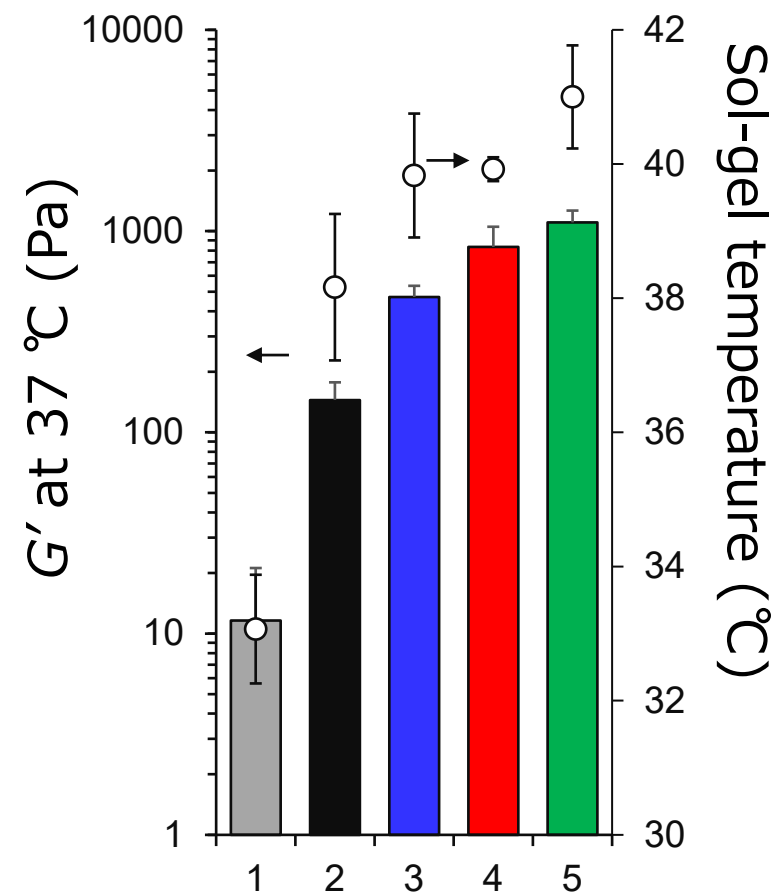
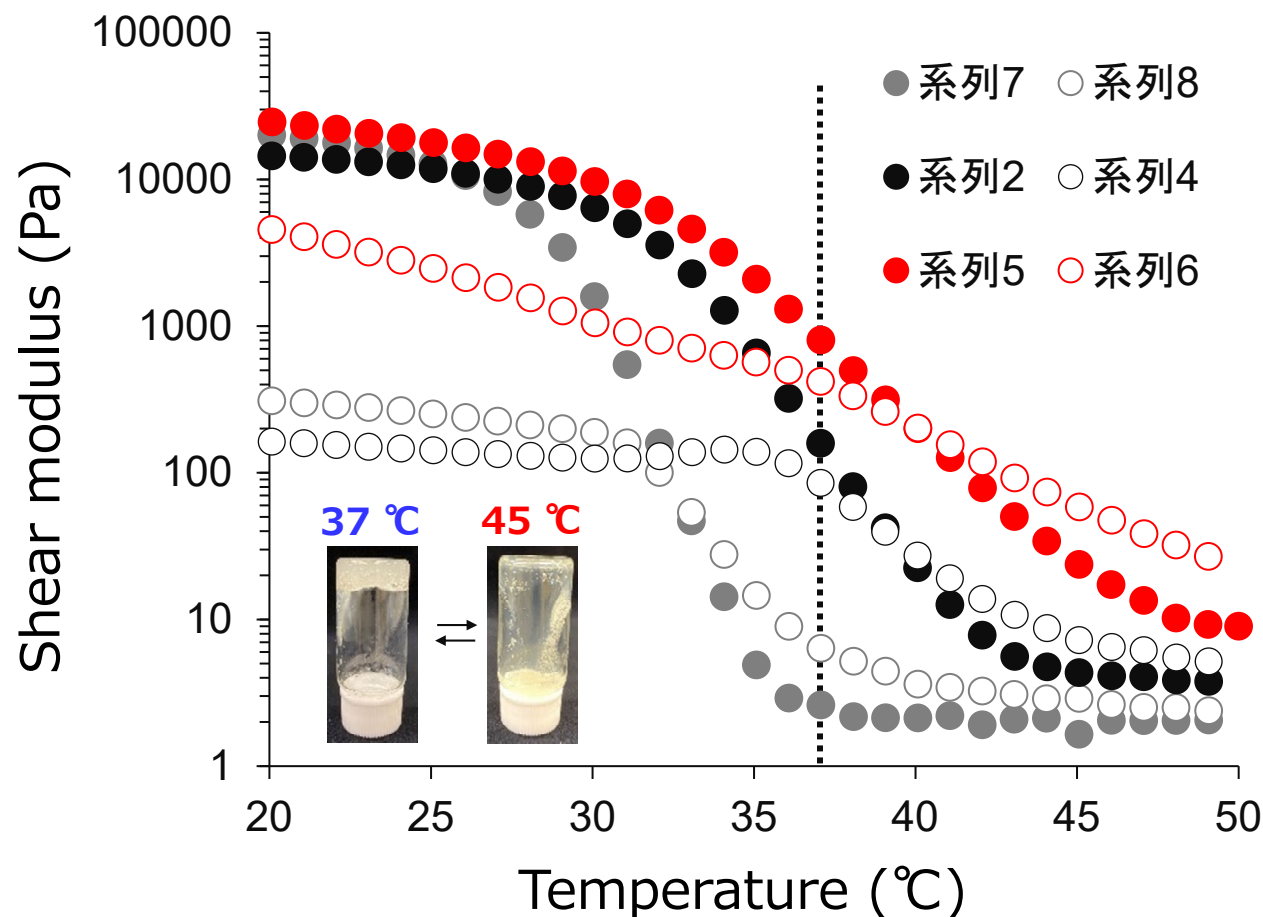


5分以内にゲル化、23Gでインジェクション可能

UPy修飾によってゾル-ゲル転移挙動が制御可能

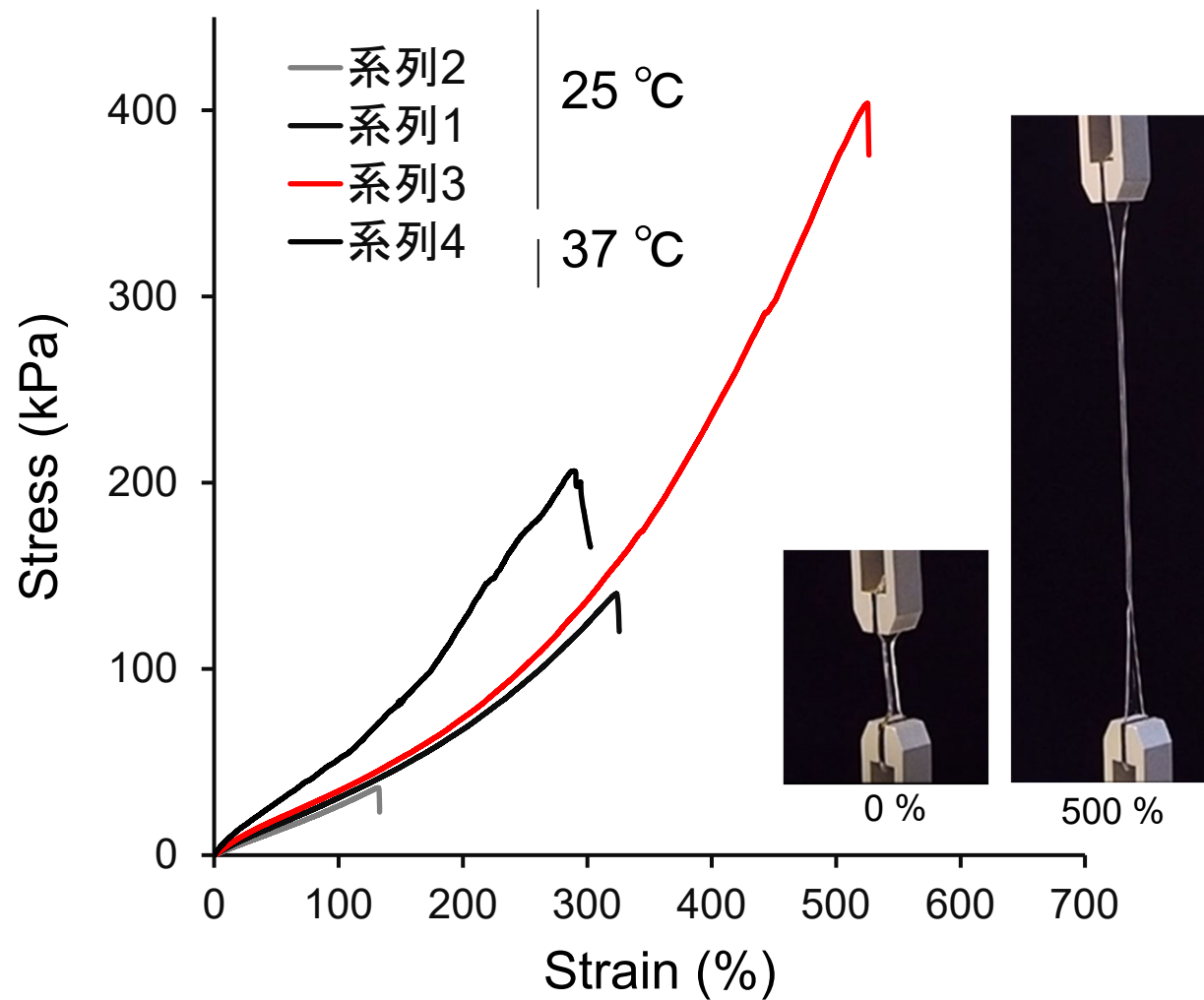
TGUPyの粘弾特性評価

20 wt% (PBS), 1% strain, 10 rad/sec



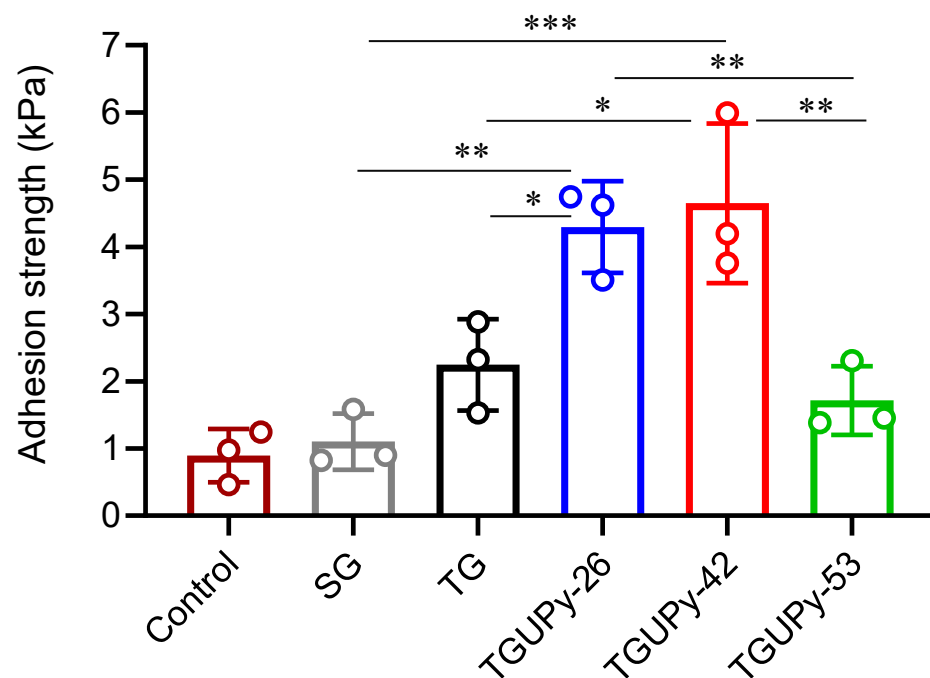
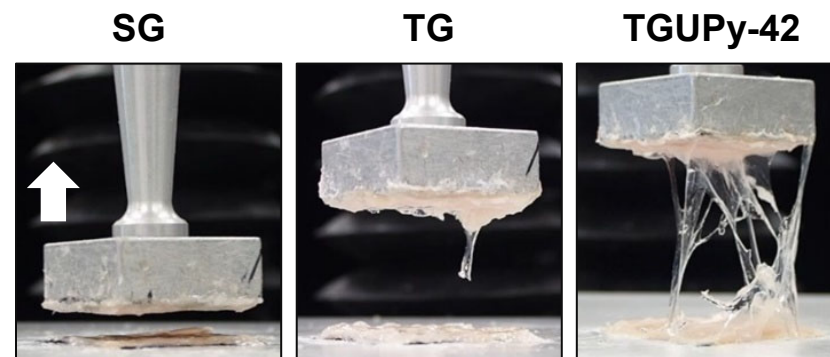
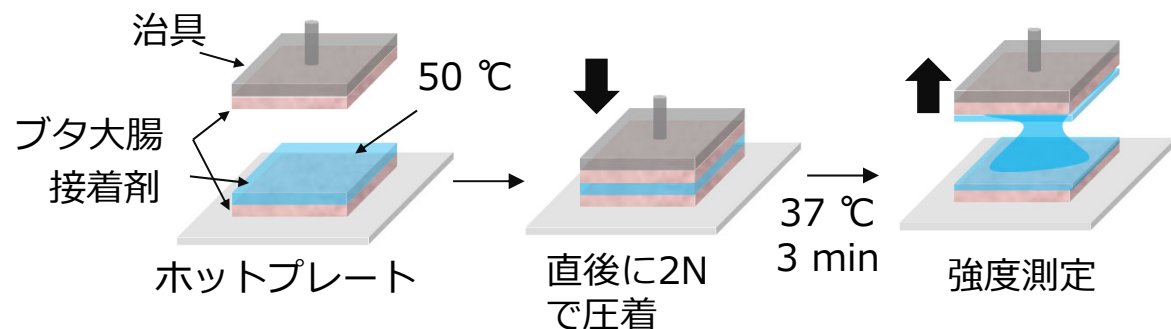
**TGUPy-42の37°Cでの G' はTGの5.8倍、
ゾル-ゲル転移温度は40°Cまで向上**

TGUPyの力学特性



破断ひずみが1.7倍、破断強度が2.9倍向上

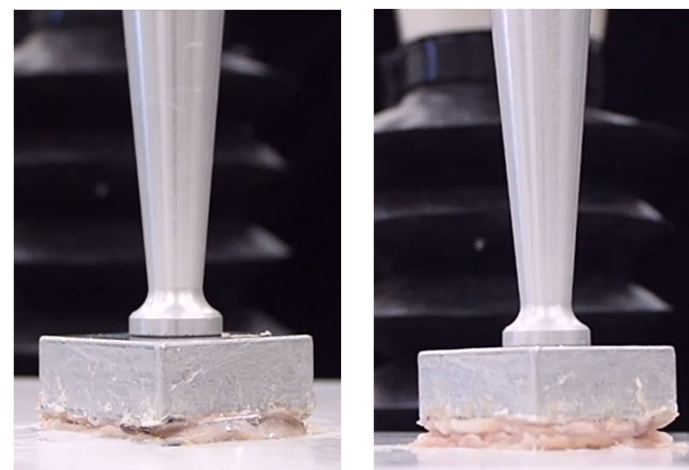
ブタ大腸組織に対する接着性評価



*P<0.05, **P<0.01,
***P<0.001 (n=3)

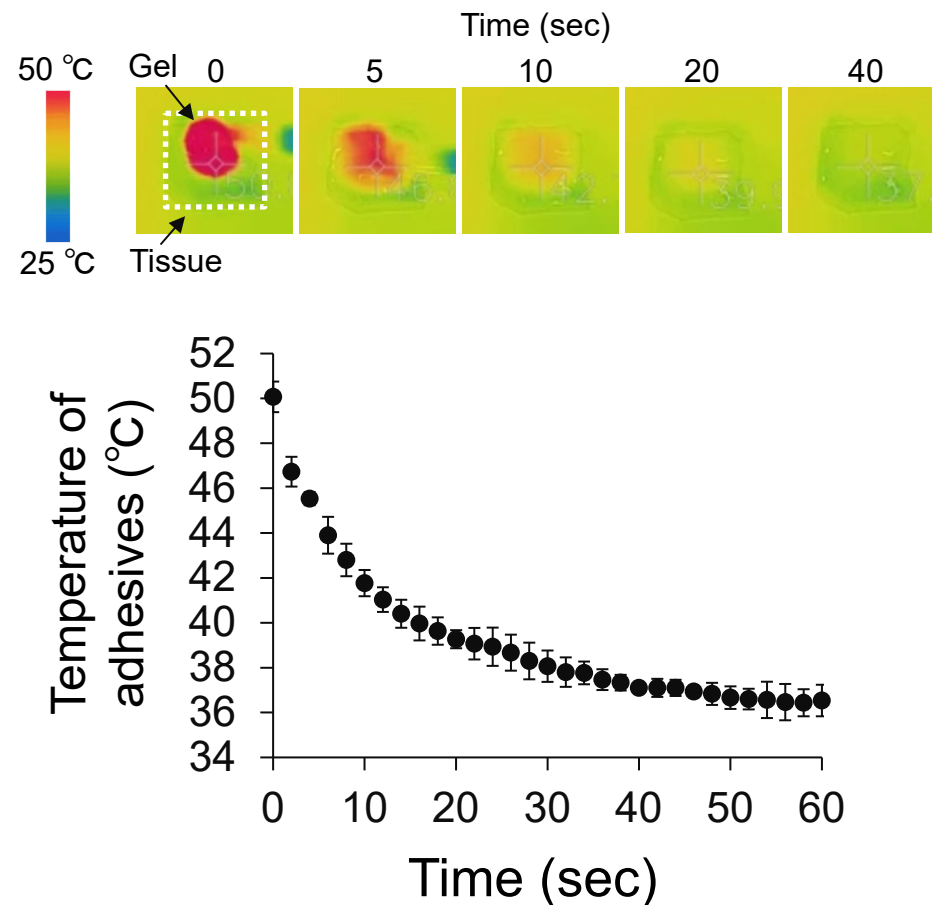
50°Cで圧着
接着

37°Cで圧着
非接着



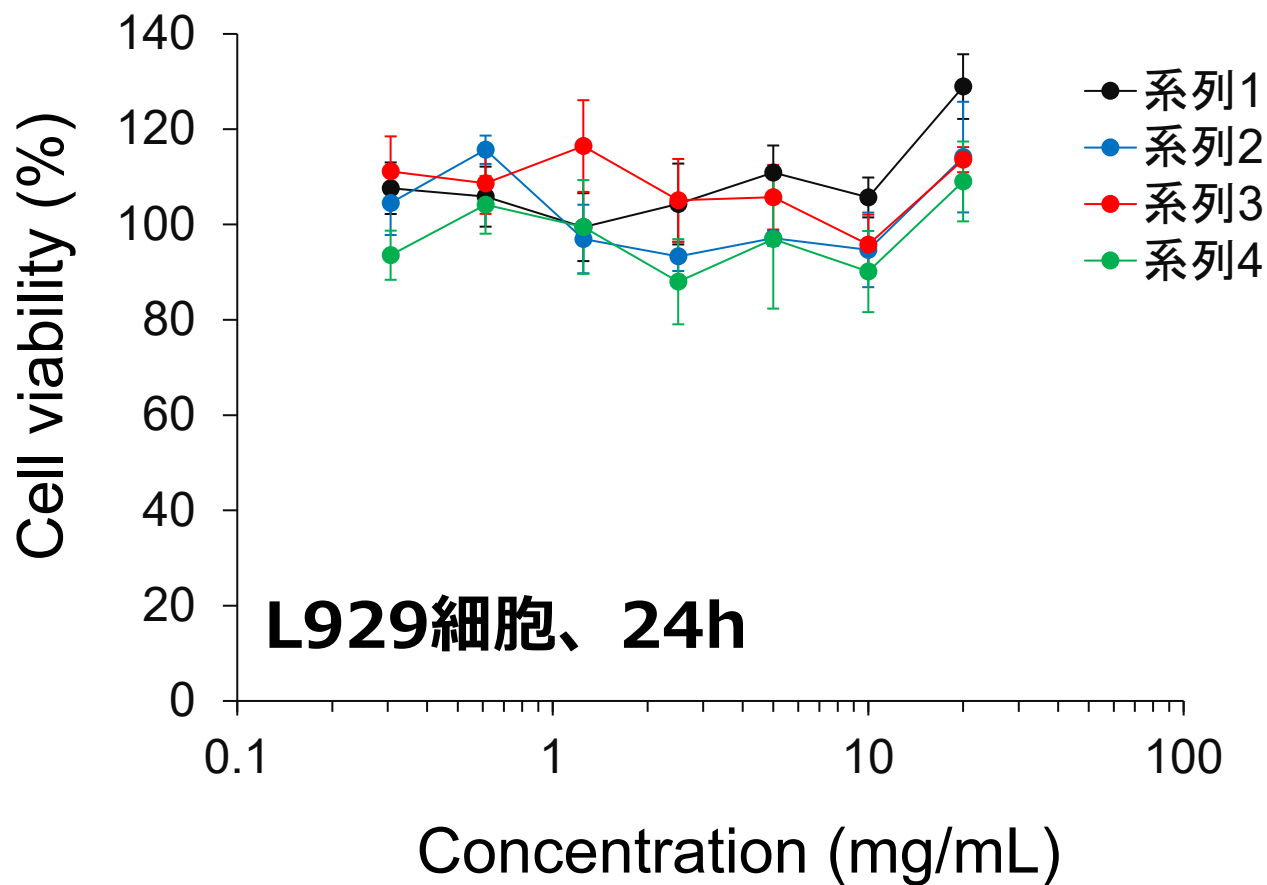
組織接着強度が2倍向上し、ゲル化後は非接着性を示した

接着剤の温度変化



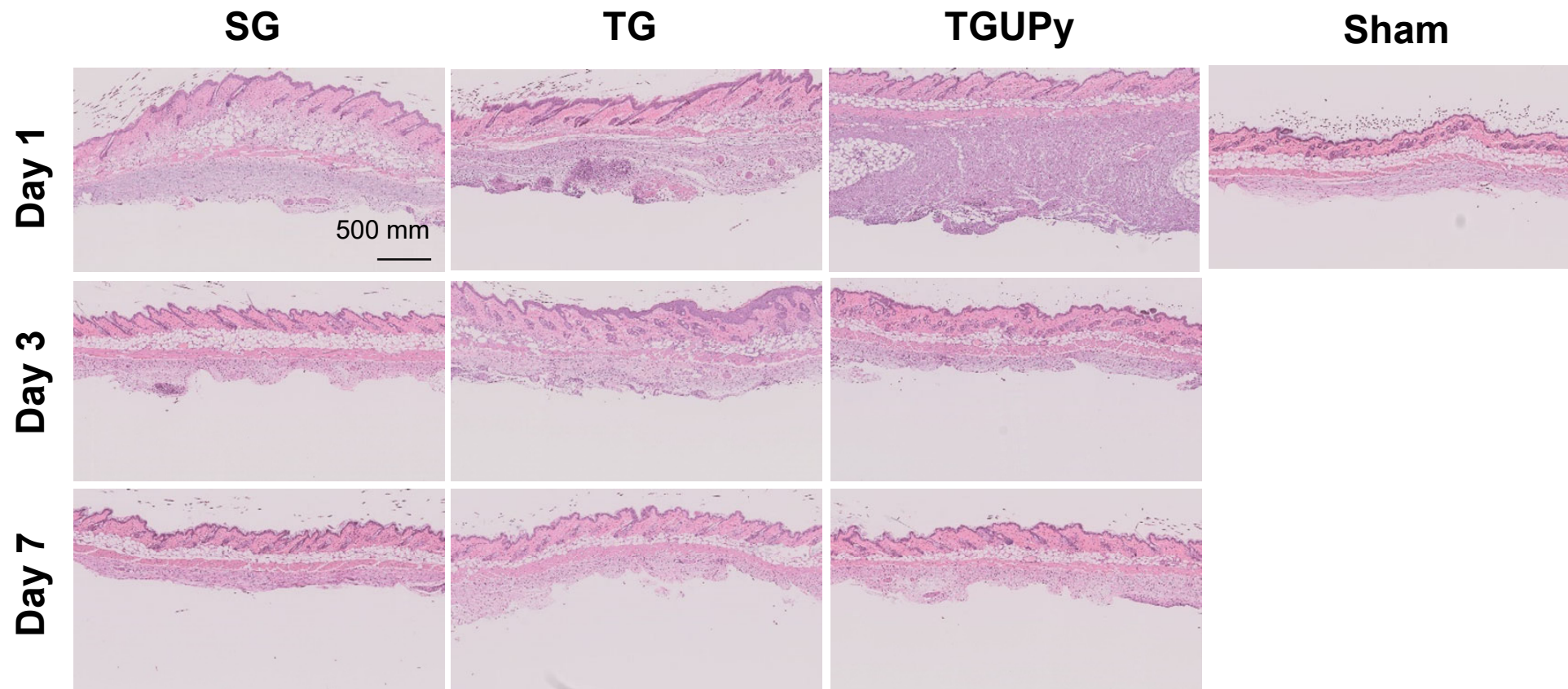
50°Cで添加された接着剤の温度は、
30秒後には38°Cまで低下した

細胞毒性試験



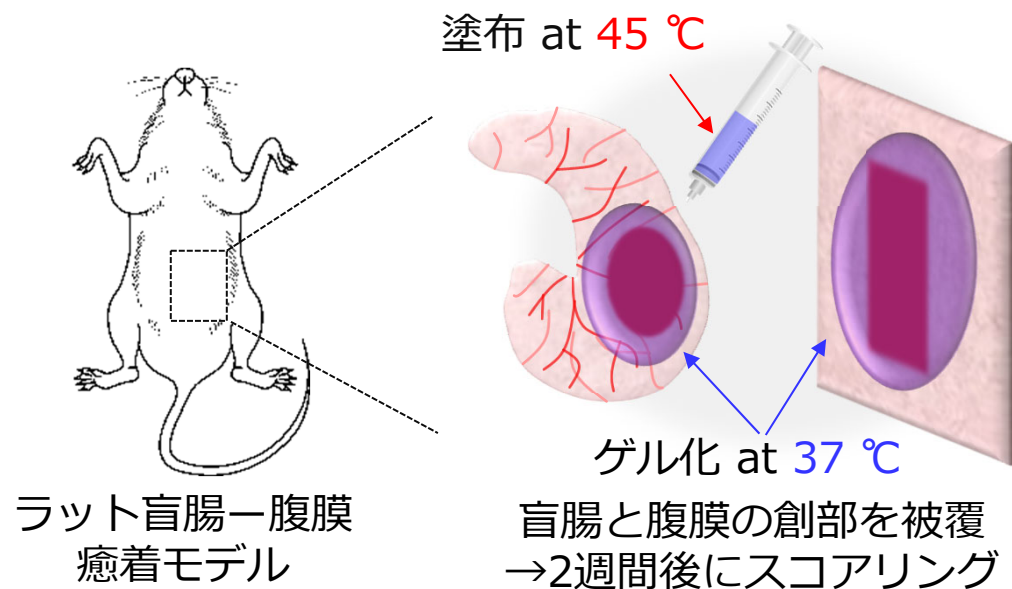
TGUPyは高い細胞適合性を示した

生体吸収性



**UPy修飾によって組織中での安定性が向上し、
7日後には吸収された**

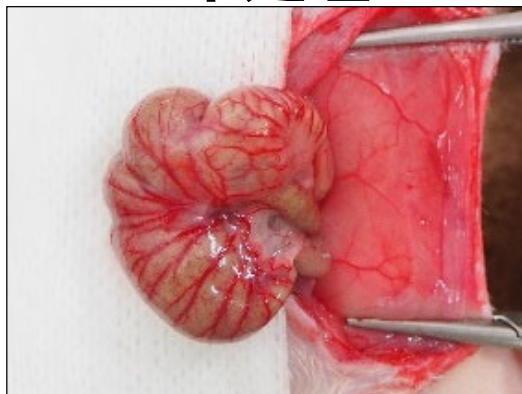
盲腸-腹膜癒着モデルを用いた癒着防止試験



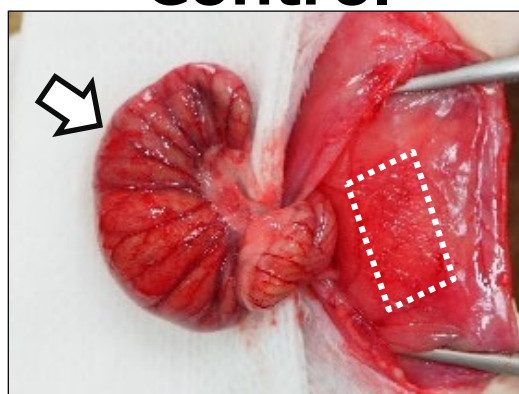
Score
0: no adhesions
1: mild adhesions
2: localized moderate adhesions
3: moderate and wide adhesions
4: severe adhesions, impossible to separate.
Hulka, J. F. et al., *Fertil. Steril.* 1978, 30, 661.

盲腸に擦過傷、腹膜を切除

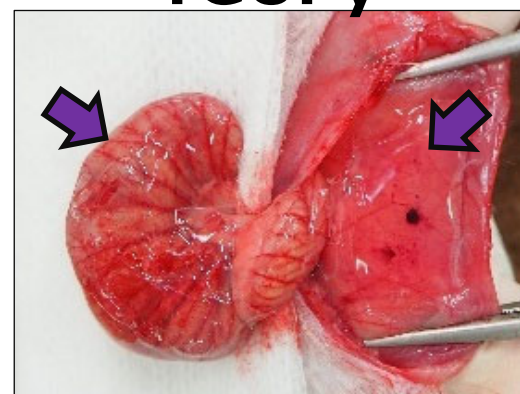
未処理



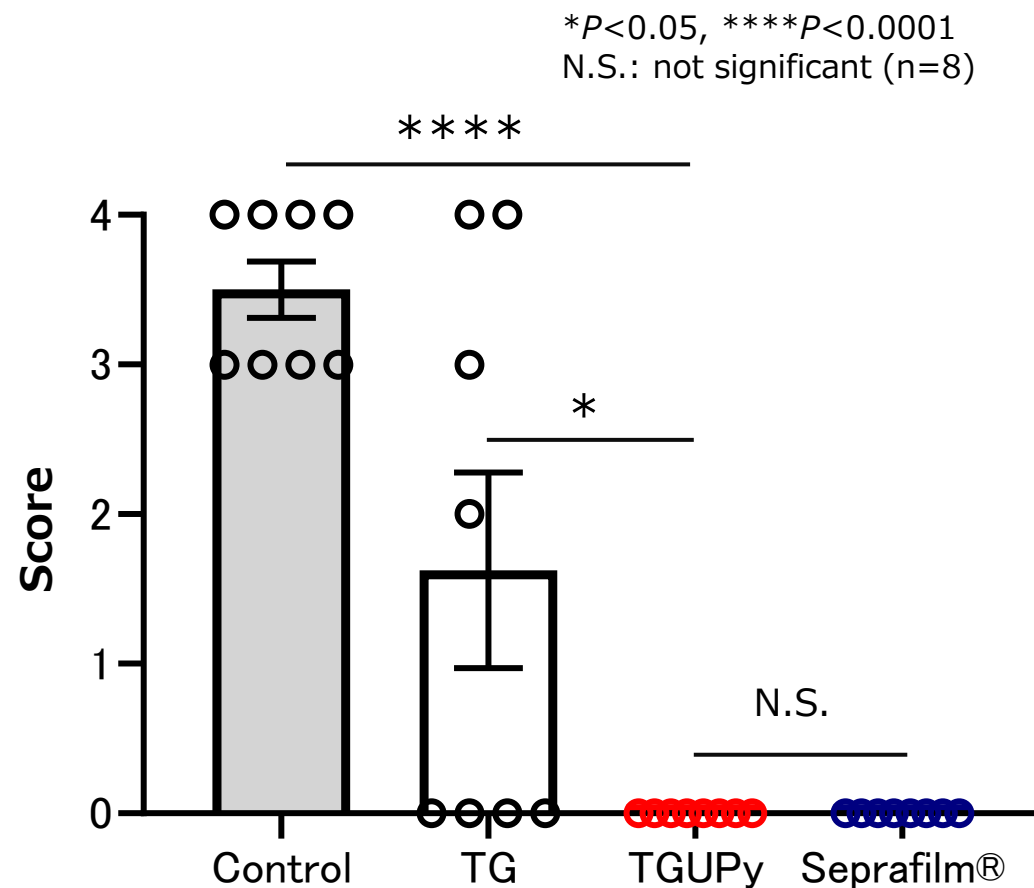
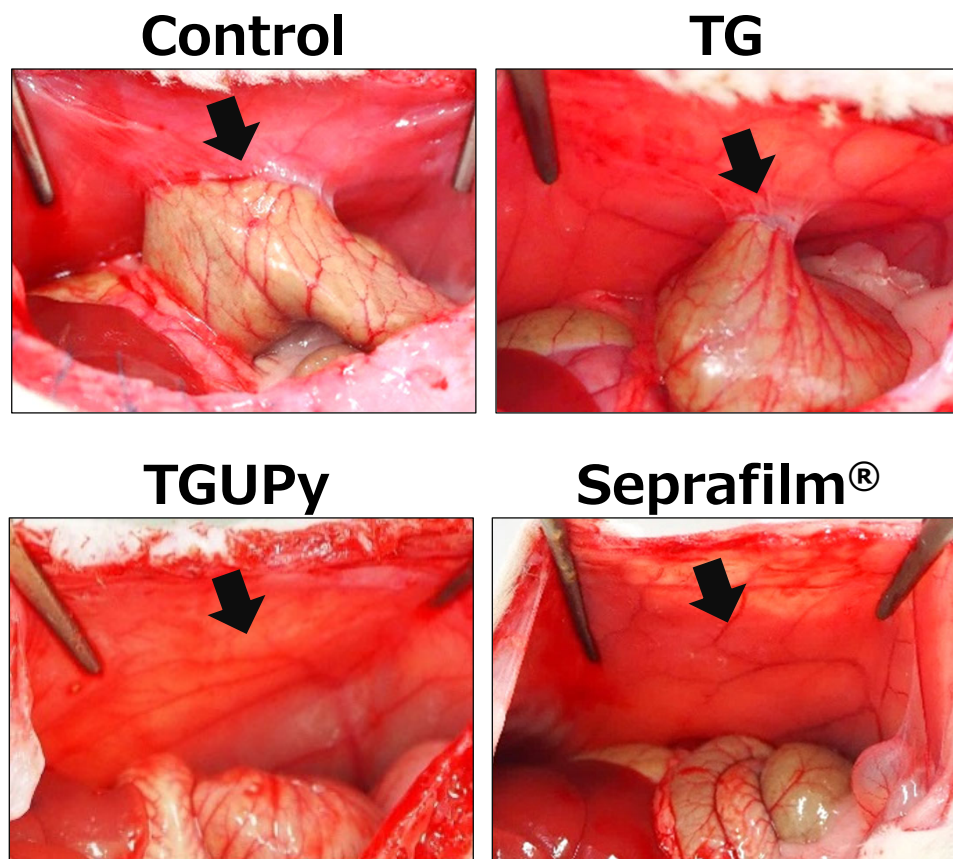
Control



TGUPy



盲腸-腹膜癒着モデルを用いた癒着防止試験



TGUPyは高い癒着防止機能を示した

従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、血液製剤であるフィブリン糊や合成高分子であるシアノアクリレート等があるが、

- 組織に対する接着力が低い
 - 感染症のリスクがある
 - 毒性が高いことや非分解性であること
- 等の問題があり、さらなる改善が求められている。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、組織接着性・生体適合性・操作性を改良することに成功した。
- 従来は煩雑な操作が必要であったが、1液型である開発品は術者の負担を減らすことができ、手術時間を短縮することが可能となる。
- 本技術の適用により、様々な術後合併症の予防的処置を行うことができ、医療費の削減につながると期待される。

想定される用途

- 癒着防止材や止血剤、創傷被覆材などの医療機器
- 医薬品との複合化によるドラッグデリバリー担体
- 再生医療用スキャフォールド

実用化に向けた課題

- 現在、ホットメルト組織接着剤がラットの実験において癒着を防止することを確認済み。しかし、大量合成技術およびアプリケーターの開発が未解決である。
- 今後、大量合成品の実験データを取得し、大型動物実験への適用を目指す。
- 実用化に向けて、アプリケーターの開発を行い、腹腔鏡で簡単に使用するための技術確立する必要がある。

企業への期待

- 未解決のアプリケーションについては、デバイス設計技術により克服できると考えている。
- 医療機器開発の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、医薬品送達技術を開発中の企業、再生医療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 修飾ゼラチン、これを含む、組織接着剤、ハイドロゲル、薬物送達担体、フィルムおよび多孔体、多孔体の製造方法
- 出願番号 : 特願2021-132602
- 出願人 : 国立研究開発法人物質・材料研究機構
- 発明者 : 西口昭広

お問い合わせ先

国立研究開発法人物質・材料研究機構 外部連携部門 企業連携室

企業様向け総合窓口HP(スマホ対応)

<https://technology-transfer.nims.go.jp/>



企業様向けの総合窓口です。各種お問い合わせ・ご相談などお気軽にご連絡ください。



基礎研究を社会へつなげる

— 企業様向け総合窓口 —

NIMSでは「**使われてこそ材料**」の理念の具現化を目指し、独創性の高い基礎研究に基づいてNIMSの技術を産業界へ橋渡しする活動を行っています。

- ・ニーズ・シーズマッチングのためにNIMS研究成果を知って頂く「**技術情報循環の場**」(“NIMSの研究を知る”へ)
- ・NIMSの技術を産業界とともに発展させる「**共同研究の場**」(“NIMSと連携する”へ)

を設け、特許ライセンスや技術指導、共同研究などを通して実用化に向けて取り組んでいます。

最新研究映像

NIMSの力

最新研究成果を動画でご覧いただけます。視聴するには画像をクリックしてください。

※クリックするとYouTubeへ移動します



NIMSと連携する
装置利用/技術提供(業務実施・技術指導)
/研究試料貸与/実施許諾/共同研究

NIMSの研究を知る
展示会でのポスターデータ等