

呼吸しても空気が漏れない肺手術用接着剤を開発 ～タラゼラチンの化学修飾により実現 ブタ摘出肺で実証し前臨床試験へ～

2019年2月19日

国立研究開発法人物質・材料研究機構 (NIMS)

国立大学法人 筑波大学

概要

1. NIMS と筑波大学の研究グループは、肺がん等の肺切除術後、肺表面の欠損を閉鎖する接着剤において、従来材料の約2倍の追従性と約1.4倍の耐圧強度を有する新たな接着剤を開発しました。スケソウダラ由来のゼラチン^{※1}を化学修飾することで、呼吸しても空気を漏らさない接着剤として機能することを、大型動物であるブタの摘出肺で実証しました。現在主流である血液由来の接着剤に代わる接着剤として前臨床試験^{※2}での成果が期待されます。
2. 肺がん等の肺切除術部からの空気漏れは、縫合糸を使っても完全に防ぐことができないため、ヒトの血液から調製したフィブリン接着剤が使用されています。このフィブリン接着剤は、生体由来であるため生体親和性は高いですが、組織や臓器に対する接着強度が低く、また呼吸に伴う肺の拡張・収縮に対して追従性が不十分であるという課題がありました。
3. この課題を解決するため、スケソウダラ由来のゼラチンに、組織接着性が高い疎水基（デカノイル基^{※3}）を化学修飾したデカノイル化タラゼラチンと、臨床使用実績のあるポリエチレングリコール系架橋剤を用いて呼吸器外科用接着剤を開発しました。ブタ摘出肺の一定面積(900mm²)にこの接着剤を塗布して肺を拡張すると、表面積が2.9倍になるまで剥離せず、フィブリン接着剤の約2倍の優れた追従性を示しました。これは、手術後に呼吸しても肺表面に十分に接着する特性があることを示しています。さらに、ブタ摘出肺に直径10mmの穴をあけ、この接着剤を適用すると52.3cmH₂Oという耐圧強度を示しました。これは、フィブリン接着剤(37.5cmH₂O)と比較すると約1.4倍という高い耐圧強度で、咳をした時の気道内圧上昇にも十分耐えらると思われれます。また、患部に適応後5秒以内に硬化し、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います。

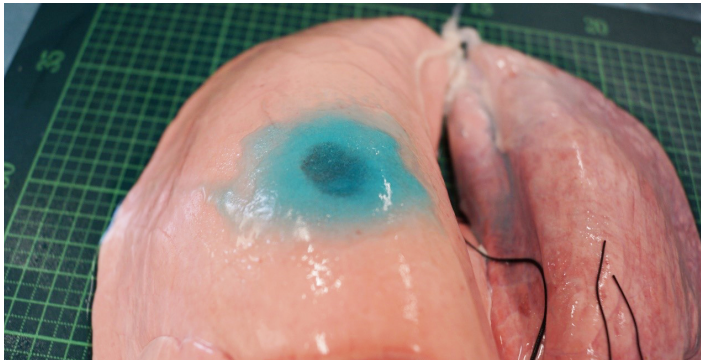


写真:ブタ摘出肺に接着剤を適用後、肺を拡張した様子

4. 今後、物質・材料研究機構および筑波大学との医工連携研究により、非臨床POC (Proof Of Concept)^{※4}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 田口哲志グループリーダーと筑波大学医学医療系 佐藤幸夫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、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の橋渡し研究戦略的推進プログラム（拠点名：筑波大学、研究開発代表者：物質・材料研究機構 田口哲志）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Annals of Thoracic Surgery オンライン電子版にて2019年2月18日（現地時間）に公開され、2019年2月27日に開催されるAMED成果報告会において発表される予定です。

研究の背景

現在、肺がん等の肺切除手術後における肺表面の胸膜欠損部の閉鎖補助材料として、血液由来成分を用いたフィブリン接着剤が頻用されています。肺は呼吸に伴い体積が大きく変化するため、用いられる閉鎖補強材（接着剤等）には、呼吸に伴う肺の体積変化に追従する材料の追従性と、肺表面への接着による高い耐圧強度が求められます。しかし、既存のフィブリン接着剤は追従性が乏しく、耐圧強度が不十分なため、吸収性のシート材料などと併用して用いられていますがその性能は十分とは言えないのが実情です。本研究グループでは、低温・高濃度で流動性を示すスケソウダラ由来ゼラチンに、疎水基の一つであるデカノイル基（炭素数 10 個の直鎖）を化学修飾したデカノイル化タラゼラチンと臨床使用実績のあるポリエチレングリコール系架橋剤を用いて接着剤を開発し、ブタ摘出肺に形成した欠損を閉鎖することができるかどうかについて検討を行いました。

研究内容と成果

開発した接着剤を図 1 のようにブタ摘出肺に形成した欠損部に適用し、生理食塩水で膨らませていくと市販品のフィブリン接着剤は 37.5cmH₂O で破裂するのに対し、開発品では 52.3cmH₂O の圧力に耐えることが明らかとなりました（図 2）。これは、開発した接着剤のブタ胸膜組織との界面強度が市販品よりも高いことを示しています。また、図 3 のように接着剤をブタ摘出肺に塗布後の肺拡張に対する追従性を比較すると市販品は拡張時に剥離してしまうのに対し、開発した接着剤は最大拡張時までの変形に追従することが明らかとなりました。この時の最大拡張面積を市販品と比較すると、約 2 倍の追従性があることが明らかとなりました。

以上より、開発した接着剤は、高い耐圧強度に優れ、呼吸時における肺の体積変化に追従する優れた性能を有することから、呼吸器外科用途への展開が期待されます。

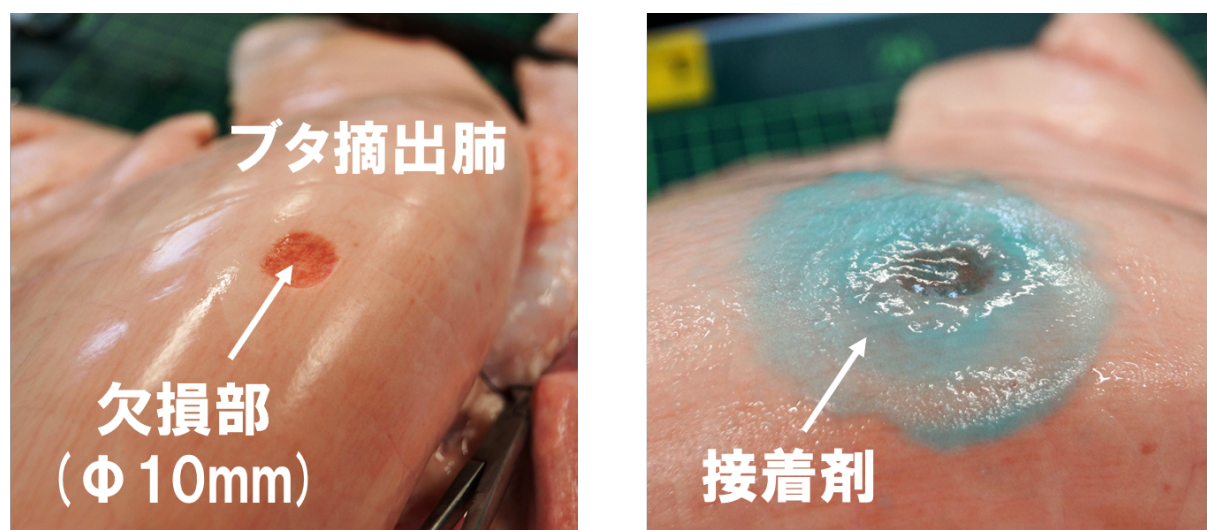


図 1 直径 10mm の欠損部を作成したブタ摘出肺（左）と接着剤塗布後（右）の様子

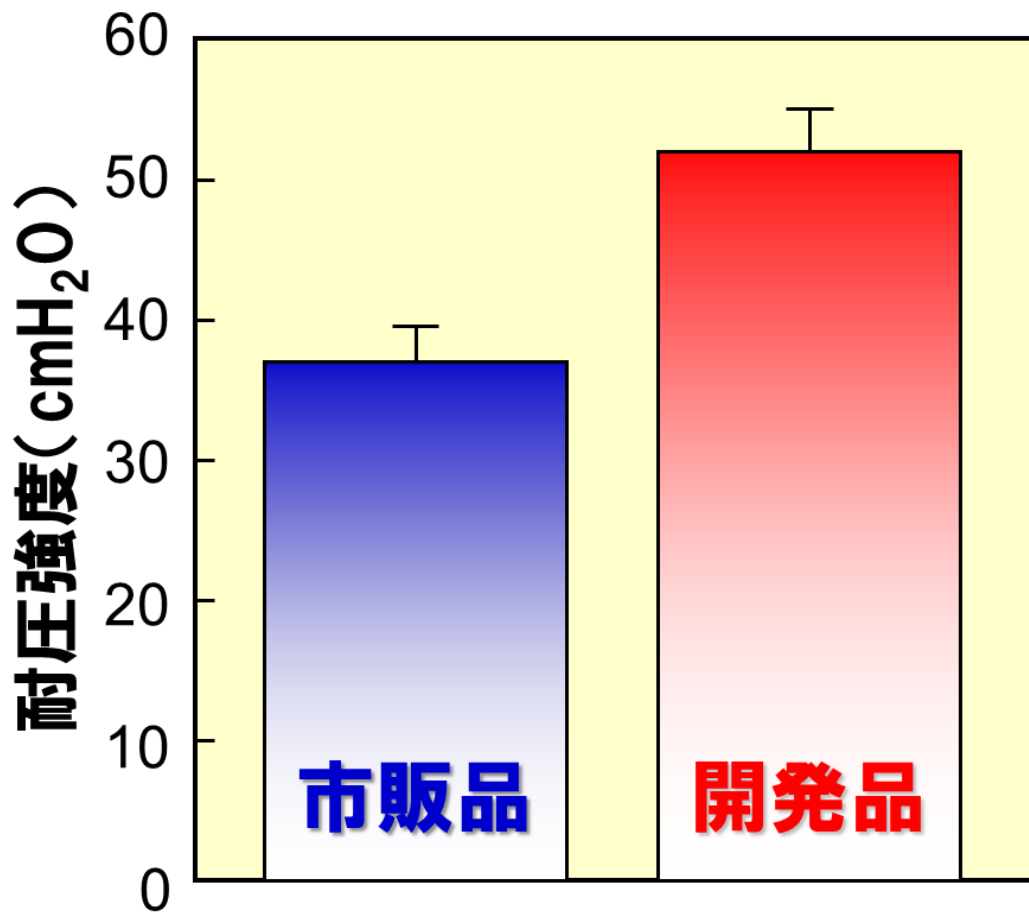
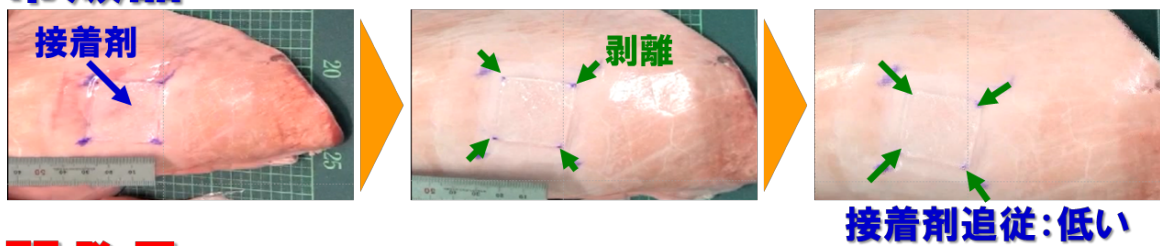


図2 ブタ摘出肺欠損部に対する耐圧強度比較

市販品



開発品



肺拡張

図3 ブタ摘出肺に接着剤適用後、肺拡張時における接着剤の追従性比較

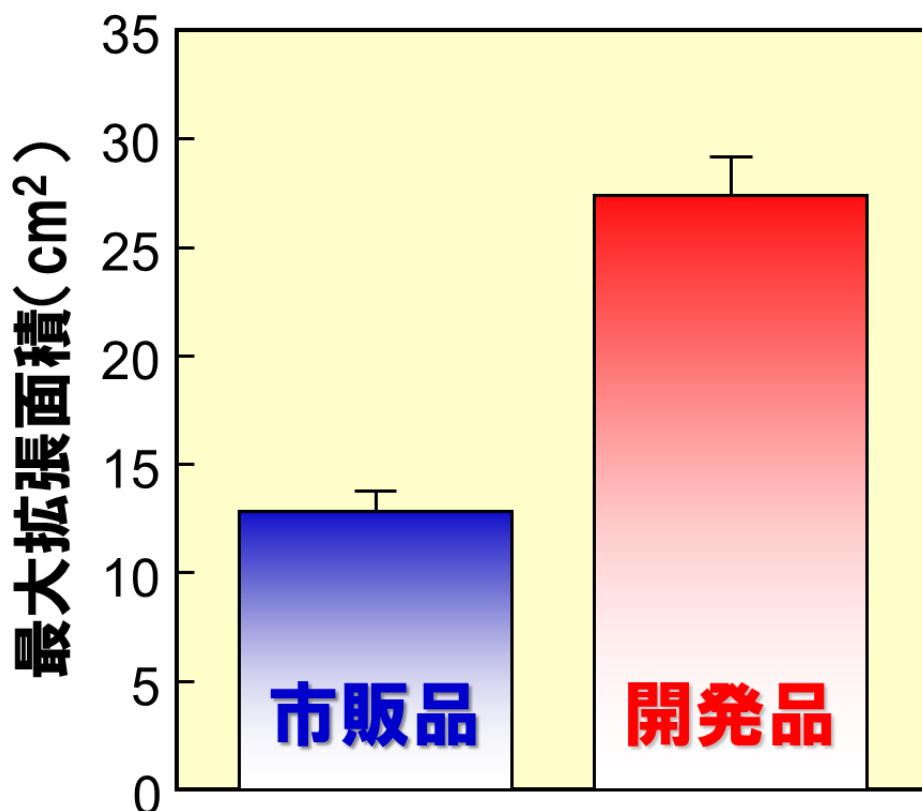


図4 ブタ摘出肺に接着剤を適用後、肺拡張に追従する最大拡張面積比較

今後の展開

開発した外科用接着剤は、肺がん手術後の医療用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: Novel Alaska Pollock Gelatin Sealant Shows High Adhesive Quality and Conformability
 著者: Masatoshi Yamaoka (筑波大), Naoki Maki (筑波大), Ashoka Wijesinghe (筑波大), Shoko Sato (筑波大), Takahiro Yanagihara (筑波大), Naohiro Kobayashi1 (筑波大), Shinji Kikuchi (筑波大), Yukinobu Goto (筑波大), Tetsushi Taguchi (物質・材料研究機構), Yukio Sato (筑波大)

雑誌: Annals of Thoracic Surgery

掲載日時: 米国東部時間 2019年2月18日 14時 (日本時間 19日 4時) online 公開

用語解説

(1) タラゼラチン (スケソウダラ由来のゼラチン)

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。タラを初めとする冷水魚由来のゼラチンは、ブタ、ウシ等のゼラチンよりも分子中に含まれるイミノ酸 (プロリン、ヒドロキシプロリン) 含

量が低いため、コラーゲンからゼラチンへの変性が容易に起こる。すなわち、ブタ、ウシから得られるゼラチンは、低温ではゲル化する（ゼリー状となる）が、タラゼラチンの場合には低温においても液体の状態が保たれる。この特性は、外科医がゼラチンを温める必要がなく、必要なときすぐに接着剤を使用できる特性である。

(2) 前臨床試験

医療機器・医薬品の有効性・安全性等を動物により用いて実証する試験をいう。

(3) デカノイル基

デカノイル基は、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、肺表面の胸膜組織や細胞膜へ浸透しやすいという特徴を持つ。

(4) 非臨床 POC (Proof Of Concept)

開発中の医療機器（今回の場合は、外科用接着剤）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）

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

国立大学法人筑波大学 医学医療系（呼吸器外科） 教授

佐藤幸夫（さとう ゆきお）

（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 筑波大学 広報室

〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL: 029-853-2039, FAX: 029-853-2014

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp