

軟組織接着性を有する 疎水化タラゼラチン接着剤の設計と機能

SATテクノロジー・ショーケース2017

■ 背景

外科用組織接着剤は手術後の創部を迅速に閉鎖するだけでなく、肺のエアリーク防止、止血材としても用いられている。現在広く用いられているフィブリン系接着剤はヒト血液成分由来であるため生体親和性が高いが、組織への十分な接着強度があるとは言えない。そのため、優れた生体親和性を持つとともに、高い接着強度をもつ接着剤の開発が望まれている。本研究ではこれまでに湿潤環境にて高い接着強度を示す疎水化したブタ由来ゼラチンからなる接着剤を開発した¹。しかしブタゼラチンは常温流動性が低く、使用前に加温する必要があった。

そこで本研究では、イミノ酸(プロリン、ヒドロキシプロリン)含有が低いことにより常温流動性を示すタラ由来ゼラチン(Alaska pollock-derived gelatin, ApGltin)に着目し、疎水基としてドデシルを導入したドデシル化タラゼラチン(C12-ApGltin)を合成した。C12-ApGltinと医療応用実績のあるポリエチレングリコール系架橋剤からなる接着剤の軟組織に対する接着強度及び生体分解性を評価した。

■ 実験方法

ApGltinの疎水化は、アミノ基とドデカナールの反応により行った(Fig. 1)。ドデカナールの導入率はトリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNBS)法を用いて未反応アミノ残基の定量により算出した。また、フーリエ変換赤外分光分析(FT-IR)及び¹³C-NMRにより導入を同定した。得られた疎水化タラゼラチン(C12-ApGltin)は架橋剤である pentaerythritol poly (ethylene glycol) ether tetrasuccinimidyl glutarate (4S-PEG)と混合することで接着剤とした。

耐圧試験はASTM (F2392-04)に従い新鮮ブタ大動脈に対して行った^{2,3}。ブタ大動脈はFig. 2のように直径30 mmに型取り、中央に直径3 mmの穴をあけた。直径15 mm、厚さ1 mmとなるように接着剤で穴を覆い、下部から生理食塩水を一定流速で流すことで耐圧強度を測定した。

接着剤の生体分解性は、ラット皮下に直径10 mm、厚さ1 mmに整形した接着剤のディスク状硬化物を埋入することで行った。一定期間後、摘出した接着剤及び組織は中性緩衝ホルマリン液で固定後ヘマトキシリン・エオシン染色を行い、組織と接着剤界面の観察を行った。

■ 結果

C12-ApGltinの合成における収率は80%以上であり、TNBS法により導入率4.2mol%のC12-ApGltinが得られた。FT-IRの結果より3280 cm⁻¹において第二級アミン、2936 cm⁻¹及び2879 cm⁻¹にメチレン基のピーク増加が認められたことから、疎水基が導入されたことが明らかとなった。ブタ大動脈に対する耐圧試験においてC12-ApGltinはオリジナルゼラチン(Org-ApGltin)と比較して高い耐圧強度を示した。これはドデシル基を導入することで疎水基と生体組織の脂質二重層及び細胞外マトリックス中に含まれるエラスチン等の疎水性タンパク質との相互作用が向上することに起因すると考えられた。一方、ラット皮下埋入による接着剤の生体分解性はC12-及びOrg-ApGltinは共に2週間以内に分解され、強い炎症は確認されなかった。

以上の結果より、本接着剤は軟組織に対する高い接着性と生体親和性を両立することが明らかとなった。

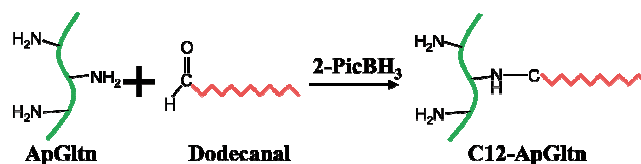


Fig. 1. Synthesis of C12-ApGltin.

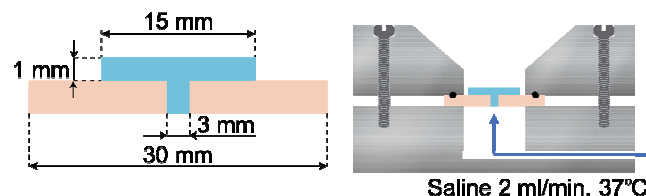


Fig. 2. Burst strength measurement system.

■ 参考文献

1. Matsuda M, et al. Colloids Surf B. 2012;91:48-56.
2. Taguchi T, Mizuta R, Ito T, Yoshizawa K, Kajiyama M. J Biomed Nanotech. 2016;12:128-34.
3. Mizuta R, Ito T, Taguchi T. Colloids Surf B. 2016;146:212-20.

■キーワード: (1) バイオマテリアル
(2) 医療用接着剤
(3) 疎水化ゼラチン

■共同研究者: 水田亮^{1,2}、田口哲志^{1,2,3}

1. 筑波大学大学院 数理物質科学研究科
2. 物質・材料研究機構 機能性材料研究拠点
3. 物質・材料研究機構 生体接着材料開発センター

代表発表者 水野 陽介 (みずの ようすけ)
所属 筑波大学大学院 数理物質科学研究科
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
問合せ先 〒305-0044 茨城県つくば市並木 1-1
TEL: 029-851-3354(内:8746)
FAX: 029-860-4752
E-mail: TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp