

課題番号	Q20L-03 / Q21P-03
課題名 (和文)	ポリグルタミン酸グラフト化ヒアルロン酸誘導体を主成分としたインジェクタブル癒着防止材の開発
課題名 (英文)	Development of an injectable anti-adhesive material containing polyglutamic acid-grafted hyaluronan as a key component
研究代表者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学部 生命科学系 教授 氏名 村松 和明
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 大学院理工学研究科 生命理工学専攻 修士課程学生 氏名 蓮沼 直貴
共同研究者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 大学院理工学研究科 生命理工学専攻 修士課程学生 氏名 守谷 郁
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 氏名
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 氏名
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 氏名

#### 研究成果の概要 (和文)

外科手術後に見られる組織・臓器間の癒着形成の防止は、患者の QOL を改善するための重要な課題の一つである。また、低侵襲な治療法の普及とともに、内視鏡手術に対応した癒着防止材の開発が求められている。

申請者が開発したポリグルタミン酸グラフト化ヒアルロン酸誘導体 (PGA-g-HA) は、この用途に適したバイオマテリアルであることから、ラット腹膜擦過モデルを癒着形成の評価系に適用し、解剖学および組織学的に評価を実施した。術後 7 日目に腹腔内の状況を評価した結果、PGA-g-HA は既存品と比較して癒着形成および炎症反応が著しく抑制されており、癒着防止材として優れた性能を発揮する可能性が示された。

#### 研究成果の概要 (英文)

Prevention of tissues/organs adhesion after surgery is one of the important challenges to improve patient quality of life. As minimally invasive surgery become a popular treatment, development of injectable anti-adhesion materials for endoscopic surgery is also needed.

Because PGA-g-HA has a suitable characteristic for biomaterials such as anti-inflammation, biocompatible, injectable and ready-to-use, anti-adhesion ability of PGA-g-HA was evaluated anatomically and histologically in a rat peritoneal abrading model. Seven days after surgery, PGA-g-HA significantly suppressed adhesion formation and inflammatory response compared to commercially available products.

These results suggested that PGA-g-HA is a novel candidate for injectable anti-adhesive biomaterial.

## 1. 研究開始当初の背景

従来、開腹手術後に生じる組織・臓器間の癒着形成の予防には、臓器間を隔てるフィルム状の癒着防止材が利用されてきたが、有効性や操作性の面で課題があった。そこで近年、腹腔鏡手術の普及に伴い、内視鏡手術にも適用可能なスプレー式の製品も市販化されたが、使用直前の成分溶解や器具のセットアップなど、ready-to-use への対応が不十分であるため、操作性と簡便性を併せ持った癒着防止材の登場が望まれている。

さらに、癒着形成には線溶系阻害、過度な炎症反応、上皮間葉転換などが関係するが、従来製品はこれら機序に対する生理活性を示さず、物理的なバリア機能のみに焦点が当てられていた。

## 2. 研究の目的

本研究は、我々が開発したポリグルタミン酸グラフト化ヒアルロン酸誘導体 (PGA-g-HA) が注入型癒着防止材として利用可能であるか、ラット腹膜擦過モデルで検証することを目的とした。

本素材は体内分解性を制御することにより、ヒアルロン酸 (HA) の弱点であった効果持続性を改善しており、抗炎症活性に加えて、操作性や簡便性も従来製品の課題が解決されている。

## 3. 研究の方法

本研究に係る動物実験は本学動物実験運用委員会の承認の下で実施した。イソフルランで麻酔した SD ラット (雄 5 週齢) の腹部を各 2cm 辺としたコの字型で切開した。露出した腹膜の表面を滅菌されたブラシと綿棒で擦過 (3 分×2 回) し、擦過面を生理食塩水で洗浄した。評価にはラットを各 5 匹使用し、擦過面と消化管の間に 5mg/mL の高分子量 HA または PGA-g-HA を 200  $\mu$  L 分留置した。陽性対象群には何も留置せず、そのまま閉腹した。また比較対象群 (各 n=3) には、フィルム状市販品 A (2cm×2cm 辺) またはスプレー式市販品 B (200  $\mu$  L) を適用した。各個体とも開腹から閉腹までの所要時間は 15 分間に統一し

た。処置 1 週間後に各ラットの腹腔内の癒着形成について、解剖学的および組織学的に評価した。

## 4. 研究成果

腹膜擦過 1 週間後の陽性対象群では、全数において腹膜と消化管 (および消化管同士) の顕著な癒着形成が確認された。HA 留置群では全数で癒着形成は認めたものの、陽性対象群と比較するとその程度は著しく抑えられた。PGA-g-HA 留置群では、軽度の癒着を認めた 1 例を除き、癒着形成は完全に抑制されていた。これら 3 群間を組織学的に評価した結果、癒着形成は治癒過程の炎症反応の程度と相関する傾向が確認された。また、市販品 A,B では、いずれも陽性対象と比較すると軽度であるが、全数において癒着形成を認めた。

以上の結果より、PGA-g-HA は市販品比較しても癒着形成を抑制したことから、優れた注入型癒着防止材となり得る可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 4 件)

- ① 守谷 郁, 蓮沼 直貴, 小関 愛子, 関口 はつ美, 村松 和明. ラット腹膜擦過モデルにおける分解制御型ヒアルロン酸誘導体の癒着抑制作用. 第 21 回日本再生医療学会総会 (2022 年 3 月) オンライン
- ② 蓮沼 直貴, 守谷 郁, 小関 愛子, 関口 はつ美, 村松 和明, 他. 生理活性を有する分解制御性ヒアルロン酸誘導体からなる注入型癒着防止材の開発. 第 43 回日本バイオマテリアル学会 (2021 年 11 月) オンライン
- ③ 守谷 郁, 蓮沼 直貴, 村松 和明. 分解性が制御され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. 第 73 回日本生物工学会大会 (2021 年 10 月) オンライン
- ④ 蓮沼 直貴, 守谷 郁, 小関 愛子, 村松 和明. 分解抵抗性を有する注入型ヒアルロン酸誘導体による術後の癒着防止. 第 20 回日本再生医療学会総会 (2021 年 3 月) オンライン