

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08879

研究課題名(和文) 耐圧強度・組織追従性に優れた生体親和性呼吸器外科用接着剤の開発

研究課題名(英文) The development of surgical adhesive material with high pressure resistance and conformability

研究代表者

佐藤 幸夫 (Sato, Yukio)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：10312844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本邦で頻用されている手術用接着剤Fibrin glue(FG)をコントロールとし新規組織接着剤(Gelatin sealant: GS)の接着力をex vivo、in vivo、慢性実験にて評価した。ブタ摘出肺の耐圧性評価ではGSはFGに対し高い接着力を示し、追従面積も高かった。ブタ急性実験でGSはFGに対し高い接着力を示した。ラット慢性実験では両群で気漏再発はなく有害事象を認めず、GSは8週、FSは2週で吸収されており、炎症所見がFSに対しGSが軽度であった。新規組織接着剤(GS)は高い接着性と追従性を有し、約8週で吸収され慢性的にも有害事象なく、気漏閉鎖への臨床応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規組織接着剤(Gelatin sealant: GS)はex vivo、in vivo実験にて高い接着力・追従性を示し、慢性実験でも有害事象を認めず惹起する炎症反応も軽度であった。呼吸器外科手術に於ける最も頻度の高い合併症である気漏閉鎖への臨床応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The adhesive quality of novel surgical sealant (Gelatin sealant: GS) was evaluated compared with conventional surgical sealant (Fibrin glue: FG). GS showed high adhesive quality and conformability in excised porcine lungs. GS showed high adhesive quality in anesthetized pig lungs. In chronic rat experiment, GS and FG caused no adverse events. While FG was absorbed in 2 weeks with some inflammatory response, GS was absorbed in 8 weeks with less inflammatory response.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：外科用接着剤 肺瘻 気漏 ゼラチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

外科用接着剤は大きく3つに分類される(表1)。接着強度が高いものは生体親和性と組織追従性が低く、一方頻用されているフィブリン系は、生体親和性は高いが接着強度および組織追従性が低く、また血液製剤であるため感染の可能性がある。外科用接着剤は強度・生体親和性・追従性が高く、非血液製剤が望ましい。

特に呼吸に伴い膨張・収縮を繰り返す肺には、追従性も重要な要素である。

表1 外科用接着剤の種類と主な特徴

外科用接着剤の種類	接着強度	生体親和性	組織追従性	分類
シアノアクリレート系	○高い	×低い	×低い	医療機器
生体高分子-アルデヒド系	○高い	×低い	△やや低い	医療機器
フィブリン系	×低い	○高い	×低い	医薬品
本申請の接着剤	○高い	○高い	○高い	医療機器

呼吸器外科領域では、肺切離部からのエアリーク、出血、リンパ漏等防止にシーラント材が頻用され、フィブリン製剤が70%以上を占める。しかし上記問題のため、手術時間が延長したり、再手術が必要となることがある。また血液製剤のため高価で、感染の可能性あり、使用に慎重を要す。効果を高めるため併用されるポリグリコール酸フェルトは組織反応性が強く、強固な癒着を来すという問題がある。生体組織に親和性が高く、強い接着力を有しながら追従が高い接着剤が理想的であり、それらの要求を満たす接着剤の開発が本研究の目的である。

### 2. 研究の目的

動物実験による耐圧力・組織適合性評価

1) 全身麻酔下豚モデルを用いた急性期耐圧試験により、フィブリンシーラントと疎水化タラゼラチンシーラントとの接着力・組織追従性を評価。

2) ラット慢性実験により、慢性期の組織適合性・炎症反応・癒着等の組織反応・肝腎機能等への影響を評価する。

### 3. 研究の方法

1) 全身麻酔下豚急性期実験

2-3歳の豚を用い、全身麻酔下に分離肺換気し開胸下に胸膜欠損を作製し、接着剤噴霧、生体内急性期実験施行し、タラゼラチンシーラントとフィブリンシーラントのin vivoでの性能を比較評価する。

耐圧試験：全身麻酔下人工呼吸器にて換気を行い、換気圧を上昇させ、エアリークが出現するまでの圧曲線をトランスデューサーを用いてPCに記録する。

2) ラット慢性期実験

ラットを麻酔下に、5mmの胸膜欠損を作製し、タラゼラチンシーラントまたはフィブリンシーラントで閉鎖し、長期接着力、組織適合性および炎症の惹起、癒着防止効果を比較評価する。

1: 術後1日、7日、14日、28日、56日に犠牲死させ胸腔内の癒着、組織標本(HE染色および弾性線維染色)にて局所反応・各シーラントの吸収の状態を評価する。

2: 採血検査 白血球数と分画、CRP、AST、ALT、LDH、ALP、GTP、BUN、Cre等測定し、炎症反応 アレルギー反応 肝機能および腎機能に対する影響を評価する。



### 4. 研究成果

1) 急性実験ではGS群  $68.8 \pm$

$18.0$  cmH<sub>2</sub>O, FG群  $43.3 \pm 7.1$  cmH<sub>2</sub>Oであった( $p=0.021$ )。

2) 慢性実験では両群で気漏再発はなく有害事象を認めなかった。GSは8週、FSは2週で吸収されており、初期の炎症所見がFSに対良い傾向があった。

新規組織接着剤(GS)は高い接着性と追従性を有し、約8週で吸収され慢性的にも有害事象なく、気漏閉鎖への臨床応用が期待できる。

研究成果は以下の論文として発表している。

Alaska pollock gelatin sealant shows long-term efficacy and safety in a pulmonary air

leakage rat model, Takahiro Yanagihara, Naoki Maki<sup>1</sup>, Tomoyuki Kawamura, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Hideo Ichimura, Shiharu Watanabe, Tetsushi Taguchi, Yukio Sato., *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 Oct 4;62(5):ezac497

Efficacy of Alask pollock gelatin sealant for pulmonary air leakage in porcine models. Takahiro Yanagihara, Naoki Maki, Al Wijesinghe, Shoko Sato, Yusuke Saeki, Shinsuke Kitazawa, Masatoshi Yamaoka, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Hideo Ichimura, Shiharu Watanabe, Tetsushi Taguchi, Yukio Sato. *Annals of Thoracic Surgery*, 2021;5;S0003-4975(21)00978-4

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yanagihara T, Maki N, Kawamura T, Kobayashi N, Kikuchi S, Goto Y, Ichimura H, Watanabe S, Taguchi T, Sato Y	4. 巻 62
2. 論文標題 Alaska pollock gelatin sealant shows long-term efficacy and safety in a pulmonary air leakage rat model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 ezac497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezac497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagihara T, Maki N, Wijesinghe AI, Sato S, Saeki Y, Kitazawa S, Yamaoka M, Kobayashi N, Kikuchi S, Goto Y, Ichimura H, Watanabe S, Taguchi T, Sato Y	4. 巻 113
2. 論文標題 Efficacy of Alaska Pollock Gelatin Sealant for Pulmonary Air Leakage in Porcine Models.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic Surgery.	6. 最初と最後の頁 1641-1647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2021.05.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagihara Takahiro, Maki Naoki, Wijesinghe A.I., Sato Shoko, Saeki Yusuke, Kitazawa Shinsuke, Yamaoka Masatoshi, Kobayashi Naohiro, Kikuchi Shinji, Goto Yukinobu, Ichimura Hideo, Watanabe Shiharu, Taguchi Tetsushi, Sato Yukio	4. 巻 113
2. 論文標題 Efficacy of Alaska Pollock Gelatin Sealant for Pulmonary Air Leakage in Porcine Models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 1641 ~ 1647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2021.05.023	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐藤幸夫
2. 発表標題 タラゼラチンを用いた呼吸器外科用接着剤の開発
3. 学会等名 第72回日本気管食道科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳原 隆宏
2. 発表標題 疎水化タラゼラチンとポリエチレングリコール系架橋剤からなる新規組織接着剤の開発
3. 学会等名 第38回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Yanagihara
2. 発表標題 Alaska pollock gelatin sealant shows good biocompatibility in pulmonary air leak models using rats
3. 学会等名 第30回欧州胸部外科学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小林 尚寛 (Kobayashi Naohiro)  (10746564)	筑波大学・医学医療系・講師  (12102)	
研究分担者	田口 哲志 (Taguchi Tetsushi)  (70354264)	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・グループリーダー  (82108)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------