

令和 5 年 3 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09019

研究課題名(和文) Oligo-Tetra-PEG gel を用いた腱癒着予防の検討

研究課題名(英文) Prevention of Adhesion formation of tendon with Oligo-Tetra-PEG gel

研究代表者

森崎 裕 (Morizaki, Yutaka)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30508099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腱損傷の際、一般的に腱縫合術が行われるが、腱癒着や再断裂による術後合併症も多く、現在も有効な対策はない。本研究では、独自開発した4分枝Polyethylene glycol (PEG) からなるHydrogel (Oligo-Tetra-PEG gel)の技術を応用し、腱の癒着防止剤の開発を行った。その結果、ハイドロゲルで被覆することで癒着組織の進入を抑え、周辺組織との癒着は起こらないことが明らかとなった。また、腱組織の治癒過程も阻害せず、理想的な治癒過程を経ることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腱断裂の治療では主に腱縫合術が行われる。しかしながら、腱縫合術後には少なからず周辺組織との癒着が起こり、術後の可動域制限により患者満足度の低下につながっている。そこで、本研究では東京大学工学部酒井研究室で開発されたハイドロゲル(Oligo-Tetra-Peg gel)を使用し、その癒着予防効果を検討した。その結果、癒着予防効果のみならず腱の修復過程も阻害しないことが明らかとなり、その学術的意義は大きい。今後はさらに臨床応用に向けた取り組みを進めていく。

研究成果の概要(英文)：Although tenorrhaphy is commonly conducted in ruptured tendon, postoperative complications, such as adhesion formation and tendon re-rupture, usually result in poor outcomes. In this study, we developed new anti-adhesive agent, using Oligo-Tetra-Peg gel which has four arm polyethylene glycol. The result showed that the hydrogel has an inhibitory effect on migration of scar tissues, and prevented adhesion formation around repaired tendons. In addition, the hydrogel didn't prevent healing process of tendon.

研究分野：整形外科

キーワード：腱 癒着 ハイドロゲル

1. 研究開始当初の背景

一般に腱損傷を起こした場合、一部の症例を除き保存的治療は難しく手術による腱縫合術が選択される。しかしながら手術侵襲により少なからず周辺組織との癒着が起こるため、元来持ち合わせている手指の巧緻性や精緻性の十分な回復には至らず、患者満足度の低下につながることが多い。特に手指屈筋腱損傷に神経血管損傷を合併した症例では、長期間の固定を強いられるため癒着も強くなる傾向にあり、長期間のリハビリを行った場合でも日常生活において物を掴むなどの基本的動作さえ満足に行えなくなることがある。癒着予防のために早期運動療法などのリハビリを導入することにより一定の効果は期待できるが、腱組織の修復能力の低さゆえに再断裂を生じることもしばしばあり、再手術や長期間のリハビリを余儀なくされる。このように、腱損傷後の治療は主に腱癒着と再断裂の予防に集約されるが、これらを同時に解決する治療法は現在でも確立されておらず、術後成績を向上させる上で非常に重要な課題である。そこで、申請者らは腱癒着予防と腱癒合の促進を同時に達成する全く新しい治療法の開発が重要であり患者満足度の向上につながると考え、本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は腱損傷の術後に起こる、腱縫合部での周辺組織との癒着予防と腱癒合の促進を同時に達成する治療法を創出することである。

3. 研究の方法

本研究の目的は、Oligo-Tetra-PEG gel を使用して腱損傷の術後に起こる腱癒着の予防と腱癒合の促進を同時に達成する治療法を開発することである。そのため、当研究室で以前作成されたラットのアキレス腱による癒着モデル(*J Bone Joint Surg Am* 2011)を用いて、基礎検討を行った。具体的には以下の3点について行った。

(1) Oligo-Tetra-PEG gel の至適条件の決定 : Oligo-Tetra-PEG gel はその均一性から力学特性、分解性、ゲル化時間の調整などを調節することが可能である。 *In vitro/vivo*での条件検討を行い、より生体内で適しており且つ臨床的に使用可能な gel の条件を最適化した。具体的には、力学特性については生体内で使用しても問題ないゲルの硬さを *in vivo*で模索し、ゲルの至適硬度を決定した。分解性については polyethylene glycol に分解性ポリマーを化学修飾することで調節し、癒着が完成する術後1ヶ月以降に生体内での分解が起こるように調節を行った。ゲル化時間については2種類のプレゲル溶液を混ぜてからゲル化するまでの理想的な時間を *in vivo*で使用しながら模索し、臨床的にストレスを感じないゲル化時間で調整した。

(2) Oligo-Tetra-PEG gel の癒着予防効果の検討 : Oligo-Tetra-PEG gel の安全性と癒着予防効果を、上記のラットアキレス腱モデルを使用して検討した。組織学的評価や力学的評価をベースに効果の検証を行い、具体的には、()癒着重症度のマクロ的評価()腱癒着の組織学的評価()腱と周辺組織との力学的評価()腱癒合の組織学的評価()癒合腱の力学的評価、を評価した。()はどの程度の剥離が必要かで staging したマクロ的評価方法で、()・()は組織切片を作成した組織学的評価法である。()、()では rheometer (サン科学)を使用し、()では腱に一定速度(20 mm/min)を加えることで 90°背屈位の足部が 0°底屈位となるまでの総仕事量(Work of flexion)を計算することで定量化し、()では腱の両端を牽引することで腱断裂に至る力を測定(Tendon breaking test)し腱の癒合度の定量化を行うものである。

(3) Oligo-Tetra-PEG gel の腱癒合促進効果の検討 : Oligo-Tetra-PEG gel は上記に示した通

り液性因子を妨げない特徴があることから、ラットアキレス腱モデルにて腱癒合を妨げないかを確認する。主に組織学的評価を用いて、治癒過程を妨げないかを検討した。

4. 研究成果

(1) Oligo-Tetra-Peg gel の至適条件の決定

本研究では、臨床応用を念頭にゲルの至適条件を行った。特に、ゲル化時間、ゲル硬度について検証を行った。ゲル化時間は主に Buffer の pH に依存するため、クエン酸 Buffer を用いて pH を約 5.0 付近に抑えることで約 1 分程度のゲル化時間を設定した。また、硬度については、ポリエチレングリコールの濃度に依存するため、これを 2% としてゲルを作成した。当初、分解性についても考慮する予定であったが、高分子設計の都合上、今回は行わなかった。

(2) Oligo-Tetra-PEG gel の癒着予防効果の検討

まず、Oligo-Tetra-PEG gel を用いて、癒着予防

効果の検証を行った。上記のラットアキレス腱モデルを用いて、生食群とゲル群に分けて癒着の程度をマクロ的に評価した。評価方法は既存に報告されている癒着グレード表を基に行った。図 2 に示す通り、生食群では経時的に周辺組織との癒着が強くなり、グレードが上昇しているのが分かるが、ゲル群では癒着が全く起こらなかった。術後 3 週間の時点でも、ハイドロゲルは腱を被覆しており、周囲との癒着は起こらないことが明らかとなった。また、癒着の強度を定量化するために、rheometer による牽引力を測定する予定であったが、ラットのアキレス腱だと把持が難しく、測定が行えなかった。今後は大型動物や手指屈筋腱などで場所を変えることで検討を行っていく。また、腱の破断強度においても同様の理由で今回は測定できなかった。

(3) Oligo-Tetra-PEG gel の腱癒合促進効果の検討

ハイドロゲルが腱の治癒過程に及ぼす影響につき組織学的に評価を行った。この結果、生食群では周辺組織との癒着形成が強くなり、損傷部を中心に分厚い癒着組織に覆われていた。組織学的にも、縫合部を中心に線維芽細胞の進入が多く観察され、腱内部にも顕著な細胞増殖がみられたが、腱の長軸方向とは関係なく乱雑に増殖していた。一方、ゲル群では周辺組織との癒着は起こっておらず、癒着組織の進入は妨げられていた。縫合した腱も、周辺に明らかなコラーゲン合成がみられており、マクロ的にも治癒は確認された。また、組織学的にも、腱の内部には細胞増殖はほとんどみられず、paratenon や epitenon といった表層に近い組織にのみ細胞増殖がみられた。このこと

から、ゲル群では腱由来の細胞による治癒が起こっていると示唆された。

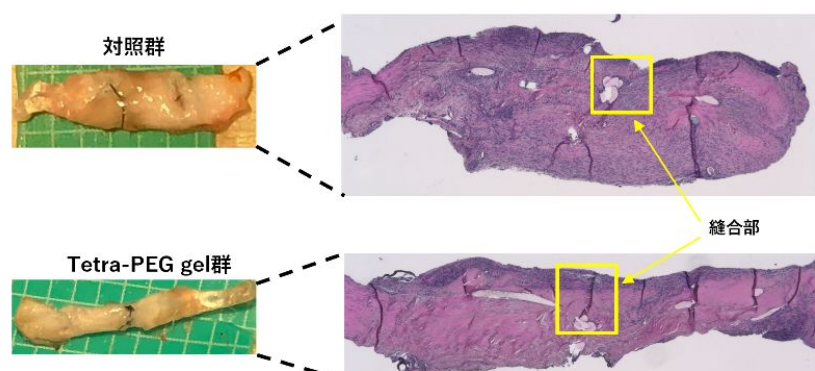


図 1

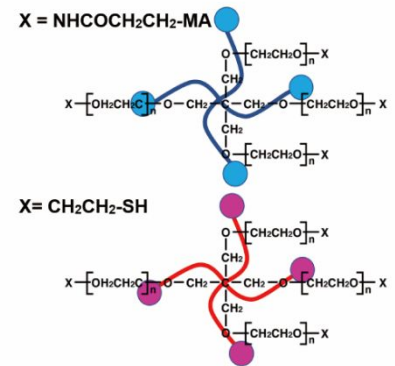
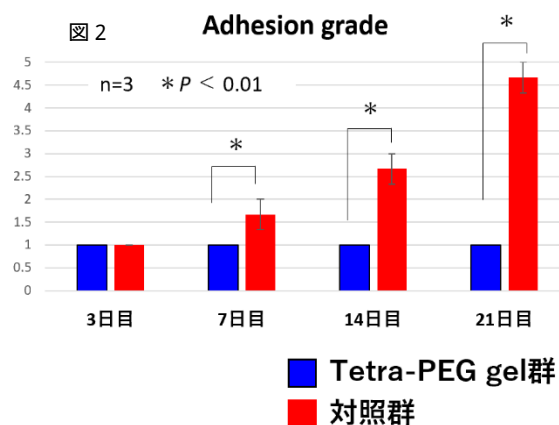


図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uehara Kosuke, Miura Toshiki, Takashi Ohe, Doi Tokuhide, Tanaka Sakae, Morizaki Yutaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Development of a patient-oriented outcome measure for patients with hand and elbow disorder: HandQ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2309499020959151	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 Futatsugi Hiroyuki, Iwabu Masato, Okada-Iwabu Miki, Okamoto Koh, Amano Yosuke, Morizaki Yutaka, Kadowaki Takashi, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 7
2. 論文標題 Blood Glucose Control Strategy for Type 2 Diabetes Patients With COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2020.593061	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 Nishimura Ken, Morizaki Yutaka, Uehara Kosuke, Tabira Yoshihiko, Tanaka Sakae	4. 巻 26
2. 論文標題 Wrist Contracture Caused by Adhesion of the Extensor Carpi Radialis Tendon after Distal Radius Fracture: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)	6. 最初と最後の頁 100 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S2424835521720036	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 Iwanaga Yasuhide, Morizaki Yutaka, Uehara Kosuke, Tanaka Sakae, Sakai Takamasa, Saito Taku	4. 巻 2
2. 論文標題 Robust Suture Combination for Rat Flexor Tendon Repair Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hand Surgery Global Online	6. 最初と最後の頁 354 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhsg.2020.08.004	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 Kaneko Taizo, Saito Taku, Shobuike Takeo, Miyamoto Hiroshi, Matsuda Junpei, Fukazawa Kyoko, Ishihara Kazuhiko, Tanaka Sakae, Moro Toru	4. 巻 2020
2. 論文標題 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer Coating Inhibits Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on a Suture: An In Vitro and In Vivo Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/5639651	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 Maenohara Yuji, Chijimatsu Ryota, Tachibana Naohiro, Uehara Kosuke, Xuan Fengjun, Mori Daisuke, Murahashi Yasutaka, Nakamoto Hideki, Oichi Takeshi, Chang Song Ho, Matsumoto Takumi, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 36
2. 論文標題 Lubricin Contributes to Homeostasis of Articular Cartilage by Modulating Differentiation of Superficial Zone Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 792~802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4226	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 Higuchi Junya, Yamagami Ryota, Matsumoto Takumi, Terao Tomohiro, Inoue Keita, Tsuji Shinsaku, Maenohara Yuji, Matsuzaki Tokio, Chijimatsu Ryota, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 14
2. 論文標題 Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 332~340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Asumi, Sakai Takamasa, Fujii Kenta	4. 巻 166
2. 論文標題 An ionic liquid gel with ultralow concentrations of tetra-arm polymers: Gelation kinetics and mechanical and ion-conducting properties	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer	6. 最初と最後の頁 38~43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.polymer.2019.01.044	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 Fujiyabu Takeshi、Yoshikawa Yuki、Chung Ung-il、Sakai Takamasa	4. 巻 20
2. 論文標題 Structure-property relationship of a model network containing solvent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 608 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2019.1618685	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 Yoshikawa Yuki、Sakumichi Naoyuki、Chung Ung-il、Sakai Takamasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Negative Energy Elasticity in a Rubberlike Gel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Review X	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevX.11.011045	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森崎 裕
2. 発表標題 母指CM関節症に対するLRTI変法における術前CM関節脱臼率の影響
3. 学会等名 第63回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森崎 裕
2. 発表標題 遊離長掌筋腱を用いたLRTI変法の3年成績
3. 学会等名 第62回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森崎 裕
2. 発表標題 母指 CM 関節症に対する LRTI 変法後の遺残仏痛に関わる因子の検討
3. 学会等名 第61回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤 琢
2. 発表標題 OAの病態における軟骨と周囲組織との関連
3. 学会等名 第48回日本関節病学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 琢
2. 発表標題 関節軟骨層ごとの主要シグナルの役割
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井 崇匡
2. 発表標題 Fundamentals and biomedical applications of hydrogels
3. 学会等名 Workshop 2020 on Sustainable Development: Nanobiomaterials (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井 崇匡
2. 発表標題 Developments in the fundamental physics of polymer gels and application as biomaterials
3. 学会等名 International webinar on gels and networks (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井 崇匡
2. 発表標題 高分子ゲルの基礎物理の新展開と、材料としての社会実装
3. 学会等名 MRM2020 (招待講演)
4. 発表年 2020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	齋藤 琢 (Saito Taku) (30456107)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	酒井 崇匡 (Sakai Takamasa) (70456151)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	

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