

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K23603

研究課題名(和文) 新たな高伸張性・生分解性ポリマーを用いた軟部組織再建用医療材料の開発

研究課題名(英文) Development of medical materials for soft tissue reconstruction using new highly elastic and biodegradable polymers

研究代表者

村山 敦彦 (MURAYAMA, Atsuhiko)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：90844457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：E0ガス滅菌した新規PHAを用いた繊維性サンプルをラットの背部皮下組織に一定期間埋植したのちに取り出し、1)その構造を肉眼的及び微視的に観察、2)埋植した周囲組織の炎症の程度を組織学的に観察、3)引張強度の残存率を確認した。結果、埋植後1年経過時において、1)全てのサンプルは部分的な分解が生じており明らかな感染徴候は認めなかった。走査性電子顕微鏡では微細な亀裂やクレーター状変化が進行し、緩徐な生体吸収性を認めた。2)炎症の程度は既存の吸収性医療材料と比して小さいことが示唆された。3)生体内における引張強度の半減期間はおよそ26週であり、中長期の強度を維持できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現存する医療用吸収性材料は、主にポリ乳酸やポリグリコール酸から成るが柔軟性や生体適合性という点で問題となることがある。人工神経の足場は柔軟性に乏しく関節近傍での適応がなく、吸収過程で炎症を引き起こすことが報告されている。人工靭帯は伸展性や伸展したあとの復元性に乏しく、靭帯の生態学的な機能を正しく補完していない。新たな生分解性プラスチックであるP(3HB-co-4HB)を用いた繊維性サンプルは、生体にとって安全であり、ゆっくりと分解され、高い伸縮性や柔軟性を持っている。これらは現存する生体吸収性医療材料にはない特徴であり、アンメットニーズに応えるポテンシャルを秘めており新規性がある。

研究成果の概要(英文)：Fibrous samples, utilizing a novel PHA sterilized by E0 gas, were implanted in the dorsal subcutaneous tissue of rats for a specific duration before being removed. The study encompassed the following observations: 1) macroscopic and microscopic examination of the sample structure, 2) histological evaluation of inflammation in the surrounding implanted tissue, and 3) confirmation of the residual tensile strength. The findings were as follows: 1) At one year post-implantation, all samples exhibited partial degradation without any evident signs of infection. Scanning electron microscopy revealed the progression of fine cracks and crater-like changes, indicating slow bioabsorbability. 2) The results suggest that the degree of inflammation is relatively low compared to existing absorbable medical materials. 3) The in vivo half-life of tensile strength was approximately 26 weeks, indicating the maintenance of strength over the medium to long term.

研究分野：人間医工学及びその関連分野

キーワード：生分解性プラスチック PHA 伸縮性 柔軟性 生体適合性

## 1. 研究開始当初の背景

現存する医療用吸収性材料は、主にポリ乳酸(PLA)やポリグリコール酸(PGA)から成るが柔軟性や生体適合性という点で問題となることがある。人工神経の足場は柔軟性に乏しく関節近傍での適応がなく、吸収過程で炎症を引き起こすことが報告されている。また、人工靭帯は伸展性や伸展したあとの復元性に乏しく、靭帯の生態学的な機能を正しく補完していない。このように軟部組織を再建する医療機器には PLA や PGA では解決が困難なアンメットニーズが存在する。

ポリヒドロキシアルカノエート(PHA)は主にグルコースを炭素源として、微生物の体内で合成される生体吸収性ポリマーである。PHA の分解によって生じるヒドロキシ酸は生体内に存在する物質であり、生体適合性が高いという特徴を持つ。また、PHA を構成するモノマーである(R)-3-ヒドロキシブチレート(3HB)と伸展性に富む(R)-4-ヒドロキシブチレート(4HB)を適度な割合で配合して共重合体 P(3HB-co-4HB) を作成すると、非常に高い破断強度を示すことが知られており、生物医学工学においても着目されている素材である。しかし、合成、精製、加工の各工程で技術的な壁があったため、これまで P(3HB-co-4HB)を用いた医療機器は開発されていない。

## 2. 研究の目的

私が所属する研究チームは、新規医療用吸収ポリマーとして高い生体適合性と柔軟性を併せ持つ P(3HB-co-4HB)に着目した。そして、技術的なブレークスルーでこれらの壁を克服し、新しい素材を用いてこれまでにない特性を持った線維性構造のサンプルを作ることに成功した。本研究の目的は、これらのサンプルに関する生体吸収性・安全性・物性等を検証し、軟部組織再建用の医療機器の開発につながる基盤研究を行うことであった。

## 3. 研究の方法

この試作品に関する物理学的な特性（引張強さ、破断時伸び、弾性率、分子量の測定など）を測定した。次に、pH 7.4・37℃の緩衝液内(in vitro)およびラット生体内(in vivo)における分解試験を実施し、物理学的な特性の変化を確認した。浸漬後 1、2、3、4、6、8、12、16 週で取り出し、水で軽く洗浄後に真空乾燥し引張試験を行った。さらにラットの背部皮下組織に一定期間埋植（4、8、12、16、26 週）したのちに取り出し、埋植した周囲組織の炎症の程度を HE 染色で組織学的に評価した。

## 4. 研究成果

物性は伸展させると初期長のおよそ 2 倍の長さまで伸び、力を緩めると初期長近くまで戻ることから、高い伸縮性を持つことが分かった。浸漬 12 週後の引張強さは初期値の 65.0% を維持していた。また、生体内では埋植 16 週後の引張強さは初期値の 63% を維持しており、試験管内および生体内で緩やかに分解されることが分かった。埋植後 1 年経過時において、全てのサンプルは部分的な分解が生じており明らかな感染徴候は認めなかった。走査性

電子顕微鏡では微細な亀裂やクレーター状変化が進行し、緩徐な生体吸収性を認めた。炎症の程度は既存の吸収性医療材料と比して小さいことが示唆された。これらの結果から、**P(3HB-co-4HB)**から成る繊維サンプルは、伸縮性・柔軟性・生体適合性に富んでおり、中長期的な生体吸収性を併せ持つことが分かった。これらは従来の医療用吸収性材料にはない特徴であり、今後軟部組織の再建用デバイスへの応用や幅広い医療機器への展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Murayama Atsuhiko, Yoneda Hidemasa, Maehara Akira, Shiomi Noriyuki, Hirata Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 A highly elastic absorbable monofilament suture fabricated from poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30292-w	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 -

〔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 村山敦彦 ほか
2. 発表標題 ポリヒドロキシアルカン酸を用いた吸収性モノフィラメント縫合糸の開発
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村山敦彦 ほか
2. 発表標題 Polyhydroxyalkanoatesを用いた合成吸収性モノフィラメント縫合糸の開発
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsuhiko Murayama, et al.
2. 発表標題 A Highly Elastic Absorbable Monofilament Suture fabricated from Polyhydroxyalkanoates
3. 学会等名 13th APFSSH (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生体吸収性繊維状医療材料	発明者 前原晃、平田仁、村山敦彦、中川泰伸	権利者 東海国立大学機構、三菱ガス化学株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/039270	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------