

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21630

研究課題名（和文）抗菌性ポリマーを利用した感染制御性人工血管の開発

研究課題名（英文）Development of alternative artificial vascular grafts for preventing a graft infection using antibacterial polymers

研究代表者

碓氷 章彦（USUI, Akihiko）

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30283443

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：感染した人工血管は摘出およびデブリードマンを行い再置換するが、何らかの感染対策を施さないと再感染の危険性が高い。一般的には、感染予防のために抗生物質リファンピシンを浸漬した人工血管が用いられるが、効果期間が短く、抗菌スペクトラムによってはMRSAなどに対し効果が減弱することもあり、効果的な感染予防方法は確立されていない。我々は、殺菌性・抗菌性を持つことが知られている高分子poly(METAC)を用い、PVAと共重合することで抗菌性を維持しつつもフィルム状や繊維状への成形加工が可能な高分子構造制御ができた。本研究成果は、感染制御性人工血管を創出するための基盤研究として有用であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工血管感染は、生命予後を規定する重篤な合併症の一つであり、いかに感染を制御するかが患者の予後を大きく左右する。しかし、現在の確立された抗菌性人工血管はない。本研究では、人工血管として用い感染を制御できるような抗菌ポリマー一次構造の条件検討を行い、抗菌性を維持しつつも紡糸できる高分子設計に成功した。抗菌性維持のための構造的・機能的な高分子デザインの最適化をした本研究成果は国内外に類がなく学術的意義がある。また、紡糸した抗菌ポリマーで人工血管を作れることができれば、今まで救命できなかった人工血管感染症例を救うことができる可能性があり、医学的意義は高いと考える。

研究成果の概要（英文）：Infected artificial aortic grafts are removed and an operation is necessary for the replacement of a new vascular graft. As standard surgical treatments, rifampin-soaked synthetic prosthetic grafts have been widely used for prevention or treatment of vascular graft infections. However, their effects are not maintained long-term and rifampicin might cause infectious complications with rifampicin-resistance Staphylococcus aureus through reduced antibacterial effects. Thus, an alternative antibacterial aortic graft is required. In this study, we designed PVA/poly(METAC) copolymers to have the shape of film or fiber, and it has been shown to have properties including antibacterial activities and low hemolysis. Our results are useful as basic research for development of an alternative antibacterial vascular graft using biocompatible polymers.

研究分野：心臓外科

キーワード：人工血管 感染 抗生物質 ポリマー 抗菌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

感染した人工血管は摘出およびデブリードマンを行い再置換するが、「in situ」の再置換が理想的であるにもかかわらず、何らかの感染対策を施さないと再感染の危険性が高い。また、汚染部位を避けた「extra anatomical」な再建は、感染機会を減ずることはできるが、根本的な治療ではなく、また予期せぬ血行障害や患者のQOLを低下させる可能性など理想的とは言えない。現在一般的には感染予防のためにリファンピシン浸漬人工血管が用いられるが、リファンピシンの徐放効果が短期であることや、抗菌スペクトラムによってはMRSAなどに対し効果が減弱することもあり、エビデンスレベルとして確立されていない。また、欧米で抗菌性のある銀を付与した人工血管が開発されたが、本邦で使用できず、また欧米の報告も十分なエビデンスがない。感染症例に時にホモグラフトを使用する場合があるが、ホモグラフトの供給体制は本邦において限定的で、緊急手術では事実上対応できない。このような状況下で、人工血管感染患者に対して、適切かつ長期的に殺菌・抗菌性を維持した人工血管の開発は急務である。

我々は、殺菌性・抗菌性を持つことが知られている poly[2-(methacryloyloxy) ethyl] trimethylammonium chloride; poly(METAC) (*RSC Advances* 2015;5:35497.) が、感染対策材料としての可能性に着目した。Poly(METAC)は、化学的安定性を有し、ポリマー一次構造の制御が可能であることから、抗菌性医療デバイス開発に向けた研究を開始した(*Polymers* 2018;10:947.)。

これら臨床的背景および先行研究結果から、poly(METAC)は感染制御材料としての可能性を見出し、poly(METAC)による感染制御性人工血管の開発研究の構想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、poly(METAC)を基材とした抗菌作用を有する感染制御性人工血管の創出のための高分子構造制御を行なった。

3. 研究の方法

(1) Poly(METAC)構造制御

本来の poly(METAC)は溶液またはゲル状であるため、フィルム状や繊維などへ加工成形をするために、poly(vinyl alcohol):PVA とベンゾオキサボロール基およびカオチン性基を持つ抗菌性ポリマー poly(methacrylic acid): poly(MAAc), poly(METAC), poly(5-methacrylamido-1,2-benzoxaborole): poly(MAAMBO)を用いて、熱架橋や可逆的共有結合により共重合した(図1)。また、共重合や混合濃度に伴う抗菌性への影響があることから、最適な抗菌性を示すための構造制御を行なった。

(2) 抗菌性評価

PVAと抗菌性ポリマーの混合比を、75/25 wt%もしくは50/50 wt%に変えて抗菌性を比較した。PVA/抗菌性ポリマーのフィルム上に大腸菌を接種し電子顕微鏡で菌形態を観察した。

(3) 溶血性試験

ウサギ赤血球細胞を用いて、PVA/抗菌性ポリマー溶液と混合もしくはPVA/抗菌性ポリマーフィルム上に滴下して25°Cで1時間インキュベートしたのち、溶液を吸光度測定した。Positive control(P.C.)には、ウサギ赤血球細胞と0.4wt% Triton-Xを、Negative control(N.C.)にはPBSを用いた。

(4) 人工血管紡糸のための繊維化

PVA/1D または PVA/3D を乾燥式紡糸法にて繊維状に形成した。PVAと抗菌性ポリマーの混合比は、90/10 wt%もしくは75/25 wt%とした。

4. 研究成果

(1) Poly(METAC)構造制御

Poly(METAC)は、下記に示す構造でPVAと共重合することでフィルム状や繊維状に加工することができた(図1)。

①PVA / 抗菌性ポリマー Poly(MAAc) copolymer (PVA/1D)

②PVA / 抗菌性ポリマー Poly(METAC-co-MAAc) copolymer (PVA/2D)

③PVA / 抗菌性ポリマー Poly(METAC-co-MAAc-co-MAAMBO) copolymer (PVA/3D)

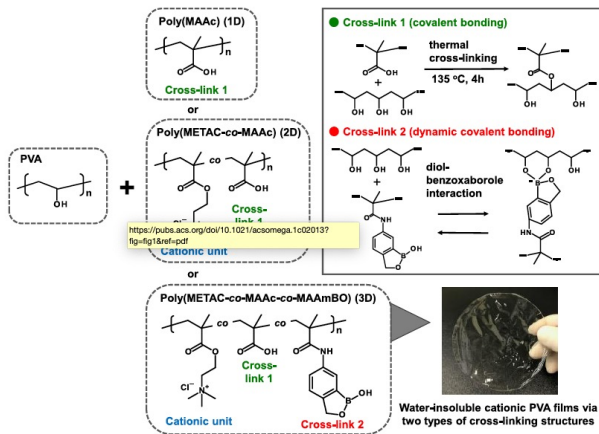


図1 Poly(METAC)の構造制御
Fujimoto K, et al. ACS Omega 2021;6:17531-44.より引用

(2) 抗菌性評価

フィルム化および繊維化に伴い、抗菌成分である poly(METAC)の含有量が減少し、抗菌性が低下した。したがって、高分子の表面加工で poly(METAC)を高含有すると、繊維上で大腸菌の膜破壊を起こして抗菌効果を示した。また、PVA/2D と PVA/3D において PVA と抗菌性ポリマーの混合比を変えたところ、75/25 wt% に比べて 50/50 wt% で抗菌性が向上した。

(3) 溶血性試験

PVA/1D は濃度依存的に低溶血性を示した。PVA/2D と PVA/3D は濃度に関係なく低溶血性を示した。また、フィルム状にした PVA/1D は低溶血性であったが、75/25 wt% と 50/50 wt% で有意差を認めた。フィルム状の PVA/3D は、75/25 wt% と 50/50 wt% で差はなく、negative control (N. C.) と同程度の低い溶血率であった。

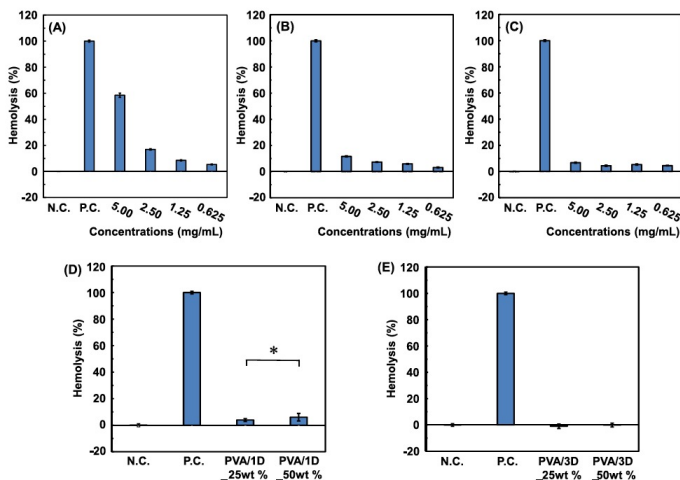


図2 溶血性試験
Fujimoto K, et al. ACS Omega 2021;6:17531-44.より引用

(4) 人工血管紡糸のための繊維化

PVA/1D および PVA/3D とともに繊維状へ加工することに成功した。また、混合比に関係なく、粒径は 25 μ m 程度だった。

以上の結果から、抗菌性を維持しつつもフィルム状や繊維状への成形加工が可能な高分子構造の制御ができた。Poly(METAC)は感染制御する医療材料として用いることが可能な高分子であり、本研究成果は、感染制御性人工血管を創出するための基盤研究として有用であると考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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 明広 (SAITO Akihiro) (50375614)	静岡理科大学・理工学部・教授 (33803)	
研究分担者	成田 裕司 (NARITA Yuji) (60378221)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	小土橋 陽平 (KOTSUCHIBASHI Yohei) (60723179)	静岡理科大学・理工学部・准教授 (33803)	
研究分担者	緒方 藍歌 (OGATA Aika) (70718311)	名古屋大学・医学系研究科・特任講師 (13901)	
研究分担者	六鹿 雅登 (MUTSUGA Masato) (80447820)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	

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