

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12683

研究課題名(和文) 軟組織接着性チタン薄膜の接着力向上と中心静脈ポート固定への応用

研究課題名(英文) Application to central venous access port using Soft Tissue-Adhesive Titanium

研究代表者

柳本 泰明 (Yanagimoto, Hiroaki)

神戸大学・医学研究科・特命教授

研究者番号：60434833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規生体軟組織用接着材の候補として、チタン薄膜の酸処理方法を改良することで、接着力の向上が認められた。臨床応用を目的として中心静脈ポート+チタン薄膜複合体を作製し、小動物を用いて筋膜固定実験を行ったが、小動物の筋膜周囲には水分が多く中心静脈ポート+チタン薄膜複合体は接着しないことが判明した。

続いて別の候補としてハイドロキシアパタイトを用いた生体接着剤について検討した。極めて高い接着力があり、さらに腹腔内臓器にも接着できることが判明した。小動物のin vivoの検討においても腹腔内臓器にも接着することが示されその結果について科学雑誌に報告した。今後臨床応用に向けた検討を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では新規生体軟組織用接着材の2つの候補に関して次の結果が得られた。チタン薄膜への酸処理方法を改良することによる接着力の向上が認められたこと。ハイドロキシアパタイトを用いた生体接着剤が内臓臓器への接着力が認められたこと。これらの結果はともに新規の発見であり、今後体内埋め込みデバイスの固定や手術における臓器組織の圧排など外科処置・手術の応用利用に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：As a new soft tissue adhesive material, an improvement in adhesive strength was achieved by the acid treated titanium thin film. A central venous(CV) port + titanium thin film composite was fabricated and in vivo fascia fixation experiments were conducted using small animals. Actual retention of fascia fixation was attempted using materials with different conditions, such as titanium adhesive mesh diameter, porosity, and calcium phosphate fusion thickness. However, it was found that the CV port + titanium thin-film composite did not adhere due to the high water content around the fascia of small animals. Hydroxyapatite was subsequently investigated as a new bio adhesive material. It was found to have extremely high adhesive strength compared to the titanium thin film and was also able to adhere to intraperitoneal organs. In vivo studies on small animals also showed that it could adhere to intraperitoneal organs. The results will be investigated for clinical application in the future.

研究分野：外科領域

キーワード：新規生体軟組織用接着材 医療機器

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体組織を結合する技術は、外科用縫合糸による物理的結合が一般的であり、接着材(剤)を用いた化学的結合はその用途に限られる。これまでから臨床応用されているフィブリン糊やシアノアクリレート系接着剤に加えて、近年では化学修飾アルジネートや化学修飾タラゼラチンなど種々の接着剤が開発され、その臨床応用に向けた取り組みが進められている。これら接着剤の接着力は大きく改善している一方で、その接着力発現には反応液の硬化時間が必要など、瞬時的接着は困難なのが現状である。

申請者らの研究グループが開発したチタン接着材やアパタイト接着材は生体組織側の水分を脱水させることで接着力を獲得する、これまでに無いタイプの生体組織接着材である。この接着材は、軽く圧接するだけで瞬時に接着を達成する特性をもつ。さらにその接着力はチタン、アパタイトいずれの接着材においてもフィブリン糊の4倍ほどの接着力を示す。これら利点がある一方、生体組織の脱水を誘導することで組織に対するなんらかの侵襲が加わっている可能性がある。しかし、現状、脱水はどの程度の深度まで生じ、どの程度の為害性を有するのかといったことは理解が進んでいない。

一方、中心静脈カテーテル留置ポート(中心静脈ポート)は化学療法剤の投与経路や末期癌患者の輸液確保などに広く利用されている。ポート本体の固定は術者の技量が必要であり、本ポートの簡便な固定実現は重要なチャレンジである。しかし、医療用デバイスを長期間固定し、高い信頼性を獲得するには、さらに高い接着力ならびに *in vivo* での長期評価が必要である。そこで、

2. 研究の目的

本研究では、このチタン接着材薄膜ならびにアパタイト接着材の物理化学修飾による組織膜接着力の向上、ならびに中心静脈ポートの筋膜固定長期評価が目的である。

3. 研究の方法

(1) チタン薄膜の表面性状制御

これまでの研究から酢酸ならびに硫酸の混酸溶液処理を長時間施すことで、チタン表面の水素イオン導入が進み水素化チタン表面へと変質すること、また、この結果、表面は高い疎水性を示し、結果的にコラーゲンで構成される筋、臓器の最表膜に接着する。この特性をさらに高めるため、チタン表面のサンドブラスト処理を異なる処理時間で行った。

この処理時間の異なるチタン表面に対し、表面粗さの変化、物性変化、生体組織との接着力変化について検討を進めた。具体的には SEM による断面および接着面観察、ぬれ性試験、メカニカルテスターを用いた *in vitro* での採取組織との接着実験を行った。

(2) アパタイト接着材の表面性状理解

これまでの研究からアパタイト焼結体が高い水吸水性を有し、その吸水性による組織表面の脱水によりコラーゲンで構成される筋、臓器の最表膜に接着することが分かっている。そこで、本研究ではそのメカニズムの更なる理解のため、異なる焼結時間によるアパタイト焼結体を準備し、その吸水能力の変化、さらに組織水分量/水和相の変化、組織との接着状態の検討を進めた。具体的には、アパタイト焼結体の SEM 観察、DSC を用いた水和相定量、メカニカルテスターを用いた *in vitro* での採取組織との接着実験を行った。

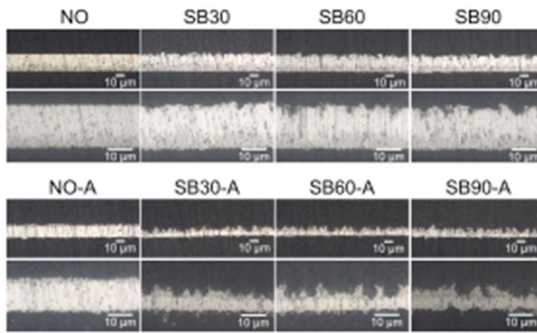
また、(1)、(2)両方の材料について、組織との接着状態評価にはマウス、ブタを用いた人工デバイス埋入実験を行い、組織学的な評価も行った。

4. 研究成果

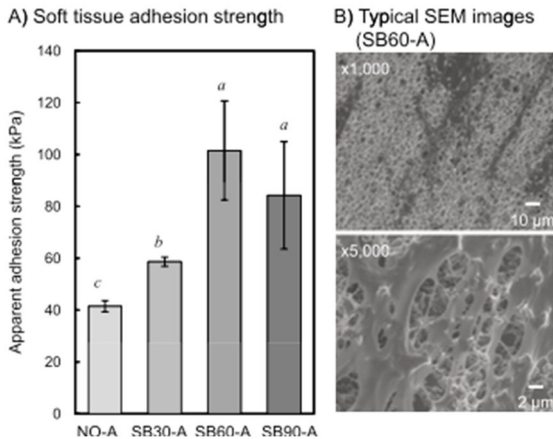
(1) チタン薄膜の表面性状制御

酸処理チタン表面へのサンドブラスト処理による SEM 観察結果を(図1)に示す。写真からも明らかのように、サンドブラスト処理時間の変化にともなう表面粗さの変化が認められた。この表面粗さの増加にともない、組織接着力の増加が認められ、結果的にサンドブラスト処理時間60秒では処理しないコントロール群と比較して、約2.5倍接着力が向上した(図2)。また、この組織接着後のチタン表面を観察したところ、粗くなったチタン表面に大量のコラーゲン線維が強固に接着している像が明らかとなった(Colloids and Surface B, 2022)。さらに中心静脈ポートを想定したインプラントブルデバイスの体内固定では埋入後1ヶ月でも外れないことが明らかとなった。

A) Cross sectional images



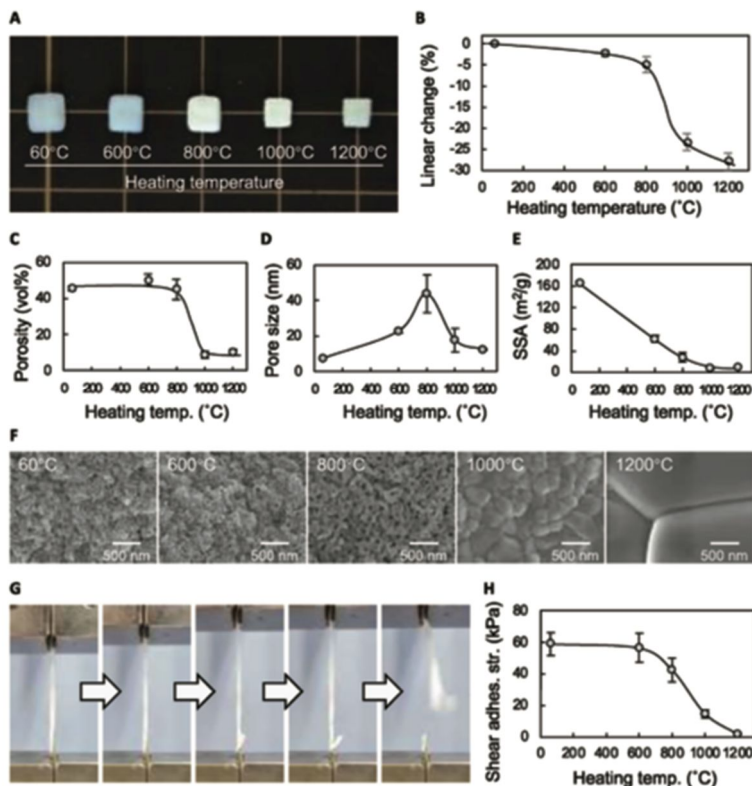
(図 1) サンドブラスト処理によるチタン表面の表面粗さ変化



(図 2) A) サンドブラスト処理したチタンの生体組織への接着力変化、B) サンドブラスト処理したチタン表面へのコラーゲン線維の強固な接着

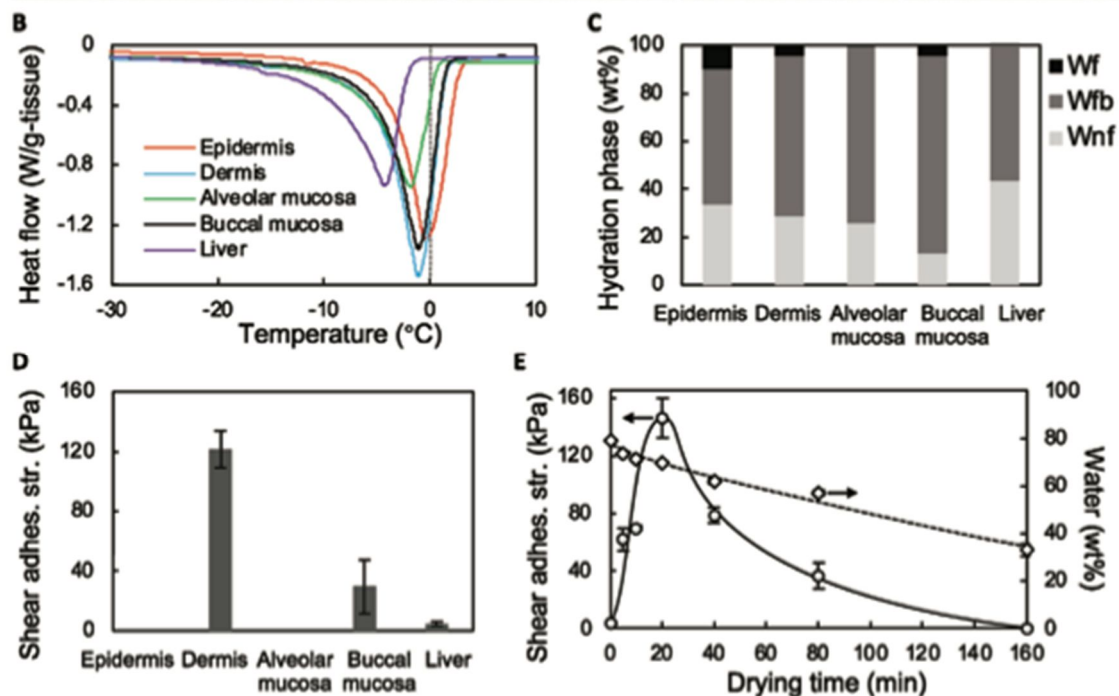
(2) アパタイト接着材の表面性状理解

異なる焼結時間によるアパタイト焼結体を準備したところ、焼結時間の変化にともないアパタイト多孔質の孔径が変化することが明らかとなった。また、この孔径の変化、焼結状態の違いにともない、組織との接着力が変化することが明らかとなった (図 3)。



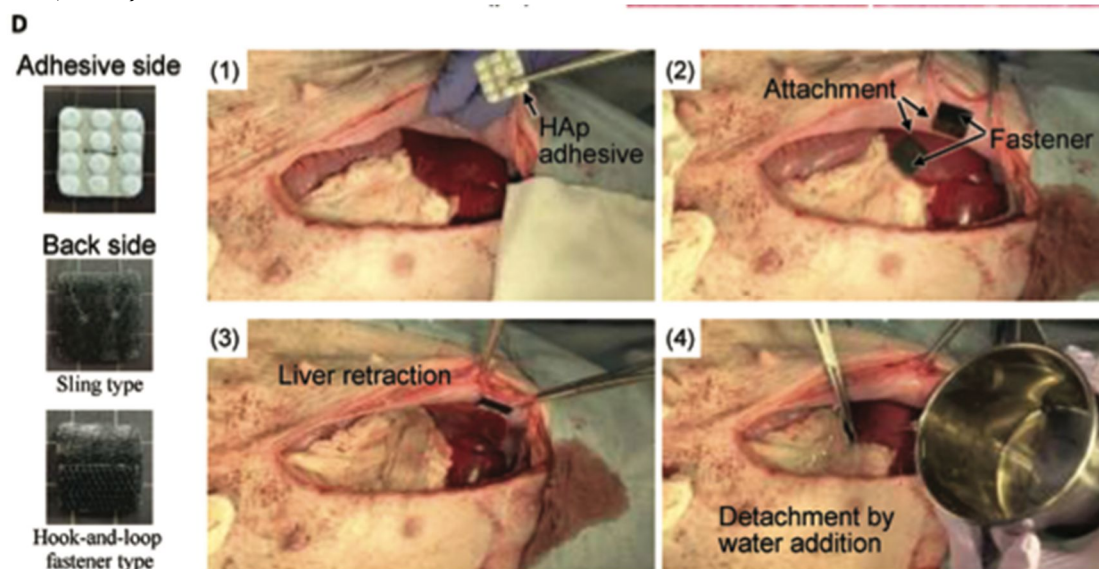
(図 3) 焼結時間を変えたアパタイト接着材の表面性状変化と接着力変化

また、様々な組織との接着にともなう、各組織の水和相変化を検討したところ、多くの組織に含まれる中間水が、アパタイトと接触することで急激に減少することが明らかとなった。さらに興味深いことにその中間水量の減少が生体組織側の粘着性を高めることが明らかとなった(図4)。



(図4) 各組織に含まれる中間水量の定量結果、中間水量減少の結果生じる組織粘着性の変化

これら結果をもとに最適化したアパタイト接着材は図5に示すように、接着/脱着を制御できる新たな接着材として中心静脈ポートへの活用にも有効であることが示唆された(Adv Healthcare Mater, 2024)。



(図5) アパタイト接着材を用いた臓器への接着と脱着

今後はこれら接着力制御の結果を元に、実際の埋入デバイス固定制御に向けた大動物実験を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Okada M, Xie SC, Kobayashi Y, Yanagimoto H, Tsugawa D, Tanaka M, Nakano T, Fukumoto T, Matsumoto T.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Water-Mediated On-Demand Detachable Solid-State Adhesive of Porous Hydroxyapatite for Internal Organ Retractions.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Adv Healthc Mater.	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） 10.1002/adhm.202304616	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 Aoyagi H, Okada M, Yanagimoto H, Matsumoto T.	4. 巻 Epub 2023
2. 論文標題 Investigation on bacterial capture and antibacterial properties of acid-treated Ti surface.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dent Mater.	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） 10.1016/j.dental.2023.11.018.	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 Wang Yaming, Okada Masahiro, Xie Shi Chao, Jiao Yu Yang, Hara Emilio Satoshi, Yanagimoto Hiroaki, Fukumoto Takumi, Matsumoto Takuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Immediate soft-tissue adhesion and the mechanical properties of the Ti?6Al?4V alloy after long-term acid treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 8348 ~ 8354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D1TB00919B	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 生体組織圧排用装置及び生体組織圧排方法	発明者 松本卓也、岡田正弘、柳本泰明、福本巧	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/044777	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 生体組織圧排用装置及び生体組織圧排方法	発明者 柳本泰明、松本卓也、岡田正弘、福本巧	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-153674	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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
研究分担者	松本 卓也 (Matsumoto Takuya) (40324793)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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