

イミノ二酢酸修飾ヒアルロン酸鉄イオン架橋ハイドロゲルによる腹膜癒着防止効果の検討

*¹東京大学大学院医学系研究科, *²東京大学大学院工学系研究科

戚 蟠*¹, 天野 由貴*², 切田 勝久*², 太田 誠一*¹, 伊藤 大知*^{1,2}

Pan QI, Yuki AMANO, Katsuhisa KIRITA, Seichi OHTA, Taichi ITO

1. 目的

本研究では、低濃度の鉄(Ⅲ)イオン(Fe^{3+})によって架橋されたイミノ二酢酸修飾ヒアルロン酸(HA-IDA)ハイドロゲルの開発と癒着防止効果の評価を目的とした。

2. 方法

イミノ二酢酸(IDA)をヒアルロン酸(HA)のグルクロン酸部位のカルボキシル基にアミド結合を介してコンジュゲイションしたHA-IDAを合成した。その後、核磁気共鳴(NMR)によりIDAの修飾を確認した。また、架橋に必要な Fe^{3+} 濃度の検討を行った後、HA-IDAの毒性を評価するため、MTTアッセイを行った。さらに、ラット盲腸擦過・腹壁切除癒着モデルにおける腹膜癒着防止効果の検討を行った。

3. 結果

NMRによって、HA-IDAの合成を確認できた。IDAは Fe^{3+} と高い錯体形成能をもつ、イオン交換基である。5 mMの FeCl_3 水溶液で架橋したところ、HA-IDA/ Fe^{3+} ハイドロゲルの弾性率は約100 Paであり、HAを Fe^{3+} で架橋したHA/ Fe^{3+} (約10 Pa)の弾性率より高く、またHA-IDAはHAに比べ低い濃度の Fe^{3+} によってハイドロゲルを形成で

きることを確認された。また、HA-IDA/ Fe^{3+} ハイドロゲルは*in vitro*で低毒性を示した。ラット盲腸擦過モデルにおいて、HA-IDA/ Fe^{3+} ハイドロゲルは、1週間後の開腹時に腹腔内に残留することなく、さらに、無処置のコントロールや、同じく Fe^{3+} で架橋したコハク酸修飾キトサンハイドロゲルなどと比較したところ、腹膜癒着形成を低減する効果を示した。

4. まとめ

HA-IDA/ Fe^{3+} ハイドロゲル中の Fe^{3+} が細胞に取り込まれる量や、取り込まれた後に起こる挙動〔活性酸素(ROS)の発生やフェリチンmRNAの発現など〕を解析することによって細胞毒性をさらに評価する必要がある。

5. 独創性

鉄キレート分子を用いてHAを修飾し、新たなヒアルロン酸誘導体HA-IDAを合成した。さらに、従来より低濃度の Fe^{3+} でHAを架橋できるため、HA-IDA/ Fe^{3+} ハイドロゲルは細胞毒性が低く、*in vivo*では腹膜癒着防止の効果が示唆された。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

■ 著者連絡先

東京大学大学院医学系研究科
(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部1号館)
E-mail. panpan@m.u-tokyo.ac.jp