

自己心膜再生能および癒着防止効果を有する フレキシブル人工心膜の開発

東京医科歯科大学生体材料工学研究所物質医工学分野

橋本 良秀

Yoshihide HASHIMOTO



1. 背景と目的

外科的処置を受けると高頻度で組織・臓器間の癒着が生じ、機能障害や疼痛が引き起こされる。特に、心臓血管外科領域での術後癒着は、再手術において心臓や血管の損傷の原因となり、大出血のリスクとなる。仮に再手術時に大出血を起こすと死亡率は39%になるとの報告もあることから、癒着剥離は長時間を要し、手術時間や麻酔時間の延長が余儀なくされている^{1),2)}。しかしながら、開心術後の胸腔内癒着を防止する医療材料は臨床応用されておらず、現状では、非吸収性の合成高分子シートを代用心膜として用いることにより、癒着剥離作業時における心臓損傷の保護が模索されているにとどまっている。このような背景から、胸部領域用の癒着防止材の開発が望まれている。

我々は、ヒト心膜に類似した組織構造や縫合可能な力学特性を有し、低い炎症性・免疫原性を示す脱細胞化ウシ心膜の癒着防止材としての応用について検討している。これまでの予備検討において、脱細胞化ウシ心膜単体は癒着防止効果をほとんど有していないことを明らかにした。そこで、脱細胞化ウシ心膜の特性を活かしつつ、材料表面を生体不活性化することで、新しい癒着防止材となり得ると考えた。生体不活性化を付与するための素材としてポリエチレングリコール (PEG) に着目した。PEGは、分子鎖の排除体積効果によって生体分子と材料表面との相互作用を軽減させることで生体不活性化を示すことが知られており³⁾、腹部領域ではスプレー式癒着防止材として臨床応用されている。しかしながら、胸部領域では心臓の拍動刺激が加わる

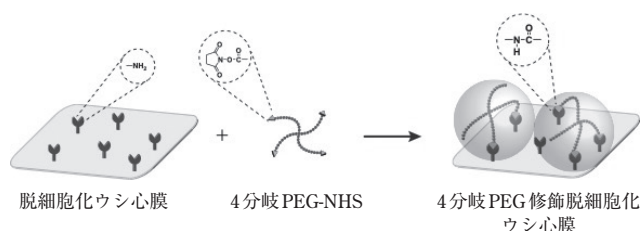


図1 多分岐PEG修飾脱細胞化ウシ心膜の開発コンセプト
PEG-NHS, polyethylene glycol N-hydroxysuccinimide.

ため、PEG分子を脱細胞化ウシ心膜表面に化学的に固定化する必要があると考え、脱細胞化ウシ心膜のアミノ酸残基と反応するN-ヒドロキシスクシンイミド基を有する分岐PEG (4分岐PEG-NHS) を用いることを着想した (図1)。

本研究では、基盤材料である脱細胞化ウシ心膜に4分岐PEGを固定化する技術・条件を確立し、胸部外科領域で使用可能な新規癒着防止材を開発することを目的とする。

2. 方法

成体ウシから心膜組織を採取し、高静水圧法による脱細胞化処理を行う。心膜組織の脱細胞化評価は、組織染色 [ヘマトキシリン-エオジン染色, DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) による核染色] および残存DNA定量を行う。また、4分岐PEGを修飾することにより、脱細胞化ウシ心膜の特性が変化する可能性が考えられるため、4分岐PEGの修飾前後において示差走査熱量分析 (DSC) による熱特性評価および引張試験による力学特性評価を行い、4分岐PEG修飾が脱細胞化ウシ心膜に与える影響について明らかにする。ウサギ心臓癒着モデルを用いて、4分岐PEG修飾脱細胞化ウシ心膜の癒着防止効果および心膜組織の再構築について評価する。

■ 著者連絡先

東京医科歯科大学生体材料工学研究所物質医工学分野
(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10)
E-mail. hashimoto.atrm@tmd.ac.jp

3. まとめ

脱細胞化ウシ心膜と4分岐PEGを組み合わせた癒着防止材の、胸部領域における有用性が明らかになると考えられる。また、新規癒着防止材の癒着防止効果発現メカニズムを調べることにより、従来の癒着防止材開発において不足していた要素を明らかにすることが可能になると考えられる。さらに、4分岐PEGの化学修飾による生体不活性付与技術は、本研究で提案した組織非接着性が要求される癒着防止材だけでなく、抗血栓性が要求される医療材料など広範囲の材料に応用することが可能であり、例えば、現在臨床で使用されている生体弁のような既存の医療機器に、新たな機能を簡便に付与する技術となり得ると期待できる。

4. 独創性

従来の癒着防止材に関する多くの研究は、術後の心臓表面に貼付後、体液との接触によりハイドロゲル層を形成する生分解性素材が中心である。本研究は、組織学的観点からヒト心膜に類似した組織構造や物性を有し、低い炎症性・免疫原性を示す脱細胞化ウシ心膜を基盤材料とすることで、心臓の拍動刺激に耐性を示し、かつ患者の自己心膜

に縫合固定が可能な癒着防止材を提供できる点が特色である。また、脱細胞化ウシ心膜は凍結・乾燥しており長期保存が可能であることに加え、還元液に4分岐PEG-NHSを用いることで術場で容易に調製可能である。

謝 辞

2020年度Yoshimi Memorial T.M.P Grantに採択いただき、誠に有難うございます。この場を借りて御礼申し上げます。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Jacobs S, Holhey D, Walther T, et al: Redo minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* **80**: 1336-9, 2005
- 2) Yamashita A, Funamoto S, Zhang Y, et al: Rabbit model for Evaluation of Anti-adhesive Materials after Open Heart Surgery. *Kyobu Geka* **71**: 658-63, 2018
- 3) Beroström K, Osterberg E, Holmberg K, et al: Effects of branching and molecular weight of surface-bound poly (ethylene oxide) on protein rejection. *J Biomater Sci Polym Ed* **6**: 123-32, 1994