

大動脈欠損部の閉鎖を目的としたカテコール基導入タラゼラチン接着剤の開発

*¹ 筑波大学大学院数理物質科学研究群, *² 物質・材料研究機構, *³ 東京理科大学理学部

長坂 和寛*^{1,2}, 渡邊 志春*², 伊藤 椎真*^{1,2}, 西口 昭広*², 大塚 英典*³, 田口 哲志*^{1,2}

Kazuhiro NAGASAKA, Shiharu WATANABE, Shima ITO, Akihiro NISHIGUCHI, Hidenori OTSUKA, Tetsushi TAGUCHI

1. 目的

外科用接着剤は数種類が臨床で使用されているが、接着強度と生体親和性との両立において課題がある。このような臨床の課題を解決するため、我々は、スケトウダラ由来ゼラチン (ApGltN) にアルキル基などを導入した疎水化 ApGltN を合成し、これを用いた接着剤がすぐれた接着強度と生体親和性を示すことを明らかにしている¹⁾。しかしながら、大動脈などの高い圧力がかかる組織に対しては、さらなる分子設計が必要となっている。一方、ムール貝は水中において様々な基盤に強固に接着し、そのキー分子はカテコール基であることが知られている²⁾。

そこで本研究では、ApGltN にカテコール基を導入したカテコール基導入タラゼラチン (Cat-ApGltN) を合成した。得られた Cat-ApGltN とポリエチレングリコール系架橋剤 (4S-PEG) からなる2成分系の外科用接着剤を調製し、接着強度と生体親和性について評価した³⁾。

2. 方法

Cat-ApGltN は、還元的アミノ化法により合成した。カテコール基の導入率はメトリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (TNBS) 法により算出し、フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) および ¹H-NMR により導入を確認した。接着剤は Cat-ApGltN と架橋剤の 4S-PEG を *in situ* 混合することで調製した。耐圧強度試験は、ブタ大動脈を用いて ASTM (F2392-04) に従い行った。生体親和性は、ラットの背部皮下に接着剤硬化物を埋入することで評価した。

3. 結果・考察

Cat-ApGltN はすべて収率 90% 以上、導入率 5~35 mol% で

■ 著者連絡先

物質・材料研究機構 バイオポリマーグループ
(〒305-0044 茨城県つくば市並木 1-1)
E-mail. TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp

合成され、FT-IR および ¹H-NMR より、カテコール基の導入を確認した。耐圧強度試験では、Cat-ApGltN 接着剤が、市販の外科用接着剤であるベリプラスト® (CSL ベーリング株式会社) の 3.9 倍以上の耐圧強度を示した。Cat-ApGltN 接着剤は、カテコール基の物理架橋の形成により高い界面強度が得られたと考えられる。一方、ラット皮下に埋入した Cat-ApGltN 接着剤は過度な炎症を誘発せず、56 日以内に完全に分解された。以上の結果より、本研究で設計した Cat-ApGltN 接着剤は、大動脈に対する高い接着強度と生体親和性とを両立させることが明らかとなった。

4. まとめ・独創性

本研究では、カテコール基を ApGltN に導入することで、大動脈との接着強度が向上することを明らかにした。現在、カテコール基の酸化や錯体形成を利用した生体用接着剤が複数報告されているが、その多くが生体毒性を示す架橋剤や酸化剤を使用している。一方、本接着剤は臨床使用実績のある 4S-PEG を用いて硬化させることができ、高い生体親和性を示す。また、本研究で用いた ApGltN は、2023 年 4 月現在、世界中で大量に廃棄されているスケトウダラの皮から抽出したものである。そのため、本接着剤の医療分野への応用は、医療現場での救命に貢献することに加え、環境負荷の低減や医療費の削減も可能にすると考えられる。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

文 献

- 1) Mizuta R, Taguchi T: Enhanced Sealing by Hydrophobic Modification of Alaska Pollock-Derived Gelatin-Based Surgical Sealants for the Treatment of Pulmonary Air Leaks. *Macromol Biosci* **17**, 2017
- 2) Silverman HG, Roberto FF: Understanding marine mussel adhesion. *Mar Biotechnol (NY)* **9**: 661-81, 2007
- 3) Nagasaka K, Watanabe S, Ito S, et al. Enhanced burst strength of catechol groups-modified Alaska pollock-derived gelatin-based surgical adhesive. *Colloids Surf B Biointerfaces* **220**: 112946, 2022