

# 強度と生体親和性に優れた医療用接着剤を開発

- 生体軟組織の強度に匹敵する高い接着強度を実現 -

平成15年3月18日

独立行政法人物質・材料研究機構

## 1. 研究成果の概要

独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料研究センター（センター長：田中順三）田口哲志研究員のグループとフルウチ化学株式会社（代表取締役：古内明夫）は、生体内に存在する有機分子を利用して、生体軟組織（筋肉）の強度に匹敵する高い接着強度を持ち、なおかつ極めて毒性の低い新しい医療用接着剤を開発した。外科手術・解離性大動脈瘤・肺ガン・肺シーラントなどの幅広い疾患に利用できる。

外科手術では、創傷部を縫い合わせるために縫合糸が用いられているが、簡便・迅速・緊急に手術を行う目的から接着剤の開発が強く求められている。しかし、現在、実際に臨床で使われている接着剤は、接着強度と生体親和性に問題があり、特に、接着強度を高くすると毒性が高くなり、逆に毒性を低くすると接着強度も低下する、という相反する欠点をもっている。そのため、緊急を要する重篤な疾患に使用、高い接着強度と生体親和性をあわせ持った新規接着剤が臨床現場で必要とされている。

今回開発した接着剤は、生体のエネルギー代謝で最も一般的なクエン酸から合成した架橋剤（クエン酸を活性化した硬化成分）と、生体そのものを作っている高分子（コラーゲンなど、接着成分）の2成分からできている。硬化成分と接着成分の両方がともに生体由来物質であり、体内の酵素によって分解されるため、この接着剤で創傷部を接合すると、手術時間が短くなり、また術後、抜糸が不要になる。また、新規接着剤は、損傷前の元の生体組織に匹敵する高い接着強度を示し、細胞毒性が極めて低いなどの生体親和性にも優れている。そのため患者の肉体的負担が軽くなり、術後管理が楽になるため、医療費軽減に大きな効果が期待される。

## 2. 現状の問題点

現在、臨床に用いられている組織接着剤は、「シアノアクリレート系」<sup>注1)</sup>、「ゼラチン-アルデヒド系」<sup>注2)</sup>、「フィブリングループ系」<sup>注3)</sup>接着剤に大別される(表1)。表1・上段のシアノアクリレート系とゼラチン-アルデヒド系は、もともと生体に存在しない合成接着剤であるため、接着強度は高いが、接着剤の反応・分解にアルデヒド化合物が関与するため、毒性が高く疾患部位の治癒を阻害する。一方、フィブリングループ系は、血液凝固過程を用いる接着剤であるため、毒性は低い但同时に接着強度も弱いという欠点がある。このように、現在、臨床で用いられている接着剤はそれぞれ一長一短があり、高い接着強度と低い毒性をあわせ持った接着剤は存在しない。

## 3. 新技術の特徴

【化学的性質】物質・材料研究機構では、新しい架橋剤として、生体内のクエン酸回路に現れるクエン酸を出発物として用い、それに電子吸引性基を結合した化学誘導体を開発した。電子吸引性基としてスクシンイミジル基を用いたため、クエン酸と同じようにクエン酸回路で代謝され、毒性は極めて低くなった。この架橋剤を接着剤の硬化成分とし、コラーゲンを接着成分とすることによって本接着剤は接着硬化する(図1)。

【高い接着強度と接着メカニズム】ブタ組織(もも肉 60 x 20 x 2mm)に接着剤を塗布した後、引っ張り試験機により接着強度を測定したところ、接着強度は、架橋剤とコラーゲンの濃度とともに増加した(図2)。コラーゲン 50%、架橋剤 100mM の濃度条件で、元の組織の引き裂き強度に匹敵する高い接着強度が得られた。接着剤がもも肉の組織に浸透し、接着剤中のコラーゲンともも肉の細胞外マトリックス成分(コラーゲン、フィブロネクチン等)が架橋剤によって橋かけ状態になるため、強固に接着すると考えられる。

【安全性】架橋剤が細胞に対して毒性がないことを調べるため、マウスの繊維芽細胞(L929)を用いた細胞培養試験を行った。100 ppm という高濃度の硬化成分を添加した場合、アルデヒド系接着剤の硬化成分(ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド)は、細胞が死滅する。一方、今回開発した架橋剤は75%もの高い生存率を示し、細胞に対する毒性が非常に低いことが明らかとなった。(図3)。

【生体内分解性】接着剤が体内の酵素で分解されることを確認するため、コラゲナーゼ（コラーゲン分解酵素）を用いて分解試験を行った。その結果、本接着剤は、37 の生理的環境下で完全に分解することを確認した。

以上の結果から、新規接着剤は、高い接着強度と高い生体親和性をもち、生体環境で分解することが明らかとなった。これまで、高接着強度・低毒性の接着剤は存在せず、救急医療と新規治療法の開発と幅広い疾患への応用が期待される。今後、動物実験による検証を進める予定である。

#### 4. 波及効果（疾患治療例）

- ・ 外科手術： 皮膚、臓器、血管等の軟組織を切除した後に、軟組織同士を接合するために用いる。一般外科・整形外科・形成外科・口腔外科と幅広い応用が期待される。
- ・ 解離性大動脈瘤： 血管は内皮・中皮・外皮の三層構造になっている。心臓から出たところの三層構造が解離して血液が流れ込み大動脈流ができる。緊急に処置しないと生命に関わるため、アロン のような医療用以外の接着剤が用いられる。血管壁の内膜との外膜を接着するために用いる。
- ・ 肺ガン： ガン性胸膜炎を治療するための胸膜癒着術。肺ガンの末期（ステージ ）には肺に胸水がたまり呼吸ができなくなり非常に苦しい。悪性胸水を止め、家庭で治療できるようにする。
- ・ 肺シーラント： 胸部外科手術時における空気漏れの防止。

#### 5. 医療産業育成

本接着剤の基本成分はクエン酸誘導体であるため、製品価格は現在使用されている接着剤と同程度と見込まれる。しかも、新接着剤は医療デバイスの中で最も市場性の大きい外科領域で利用されるため、経済的な波及効果は極めて高い。すなわち、外科手術の縫合系関連の市場（現在、約1270億円）の1/4が新規接着剤に置き換わると300億円の市場が見込まれる。また、新規に利用される疾患治療（ガン・止血・動脈瘤など）の潜在市場は1000億円を超えるため、その2割を顕在化させることにより200億円の市場が創出される（合計500億円の市場）。さらに骨・軟骨・神経などの再生医学の潜在市場が顕在化することが期待され、海外に圧

倒的に押されている国内医療産業（8 - 9割以上が輸入）の育成につながる。

#### 問い合わせ先

独立行政法人 物質・材料研究機構  
広報・支援室 （TEL：029-859-2026 FAX：029-859-2017）

独立行政法人 物質・材料研究機構 生体材料研究センター  
研究員 田口 哲志  
〒305-0044 茨城県つくば市並木1 - 1  
（TEL：029-858-5649, FAX：029-851-8291）

#### - 用語説明 -

##### 注1) シアノアクリレート系接着剤

シアノアクリレート・モノマーの重合反応を利用した接着剤。接着強度が高く、しかも接着速度が速い点で優れている。しかし、硬化したポリマーの加水分解によってホルムアルデヒドが生成され、生体に対して大きな毒性を示し、治癒を阻害する。そのため、適応箇所に制限があり、中枢神経や血管に直接触れる部位には使用できない。

##### 注2) ゼラチン-アルデヒド系接着剤

ゼラチン（生体高分子のコラーゲンが変性したもの）とホルムアルデヒド、グルタルアルデヒドの架橋反応を利用した接着剤。接着強度は十分高いが、有害なアルデヒド化合物を架橋剤（硬化成分）として用いているため生体毒性を示す。

##### 注3) フィブリングルー系接着剤

血液が凝固する反応（フィブリンの重合過程）を利用した接着剤。この接着剤は、毒性がなく創傷治癒を阻害しないが、柔軟であるため接着力が弱い。また、副作用としてフィブリン糊が細菌の培地となるため感染の危険性がある。調製時間が長いため手術時間が長くなる問題がある。

**表1** 現在使用されている組織接着剤と今回開発した組織接着剤の比較

接着剤の種類	接着強度	生体に対する毒性
シアノアクリレート系	高い	× 毒性がある
ゼラチン - アルデヒド系	高い	× 毒性がある
フィブリングルー系	× 弱い	毒性が低い
<b>今回開発した組織接着剤</b>	<b>高い</b>	<b>毒性が低い</b>

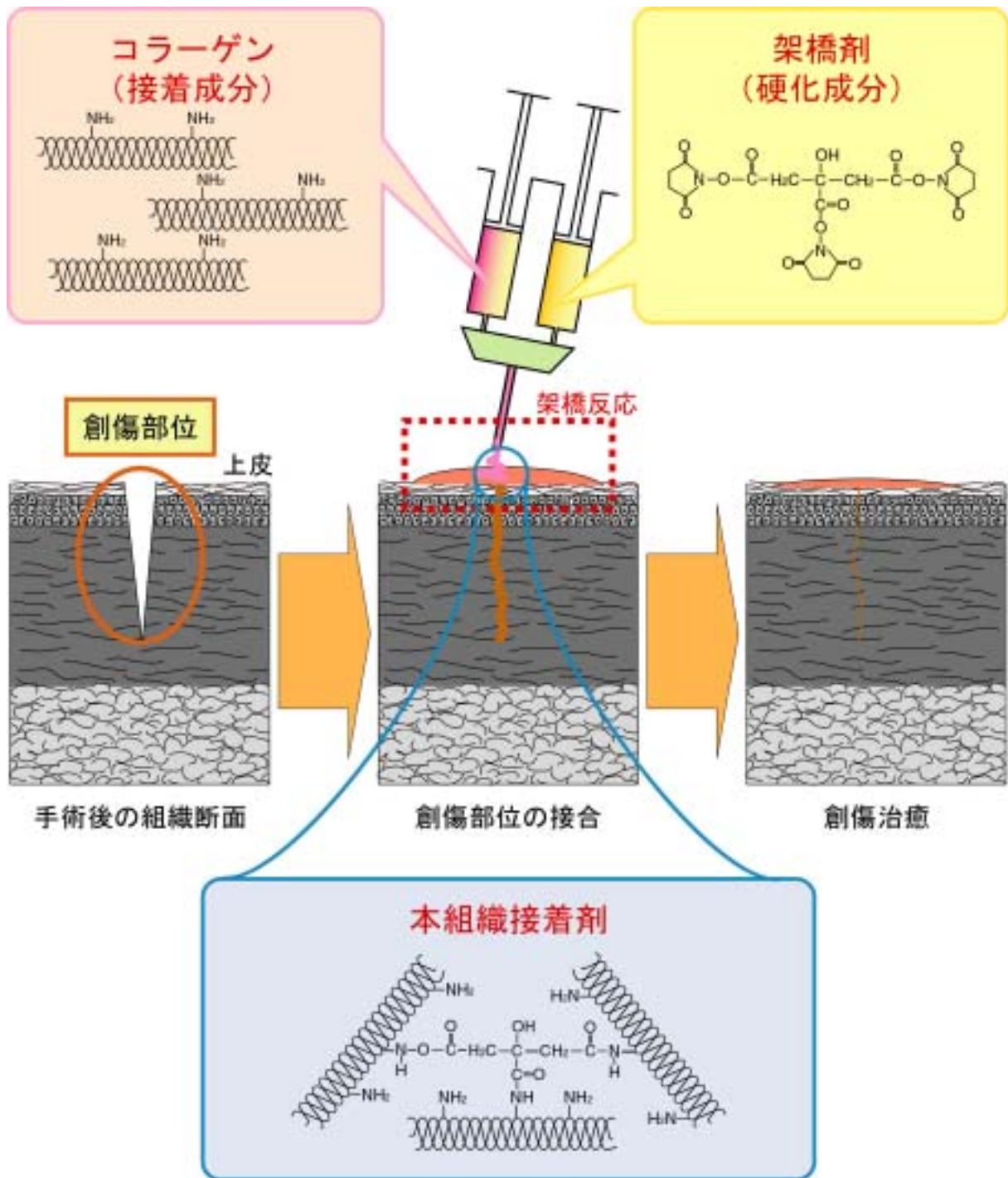


図1 本組織接着剤による組織の接着

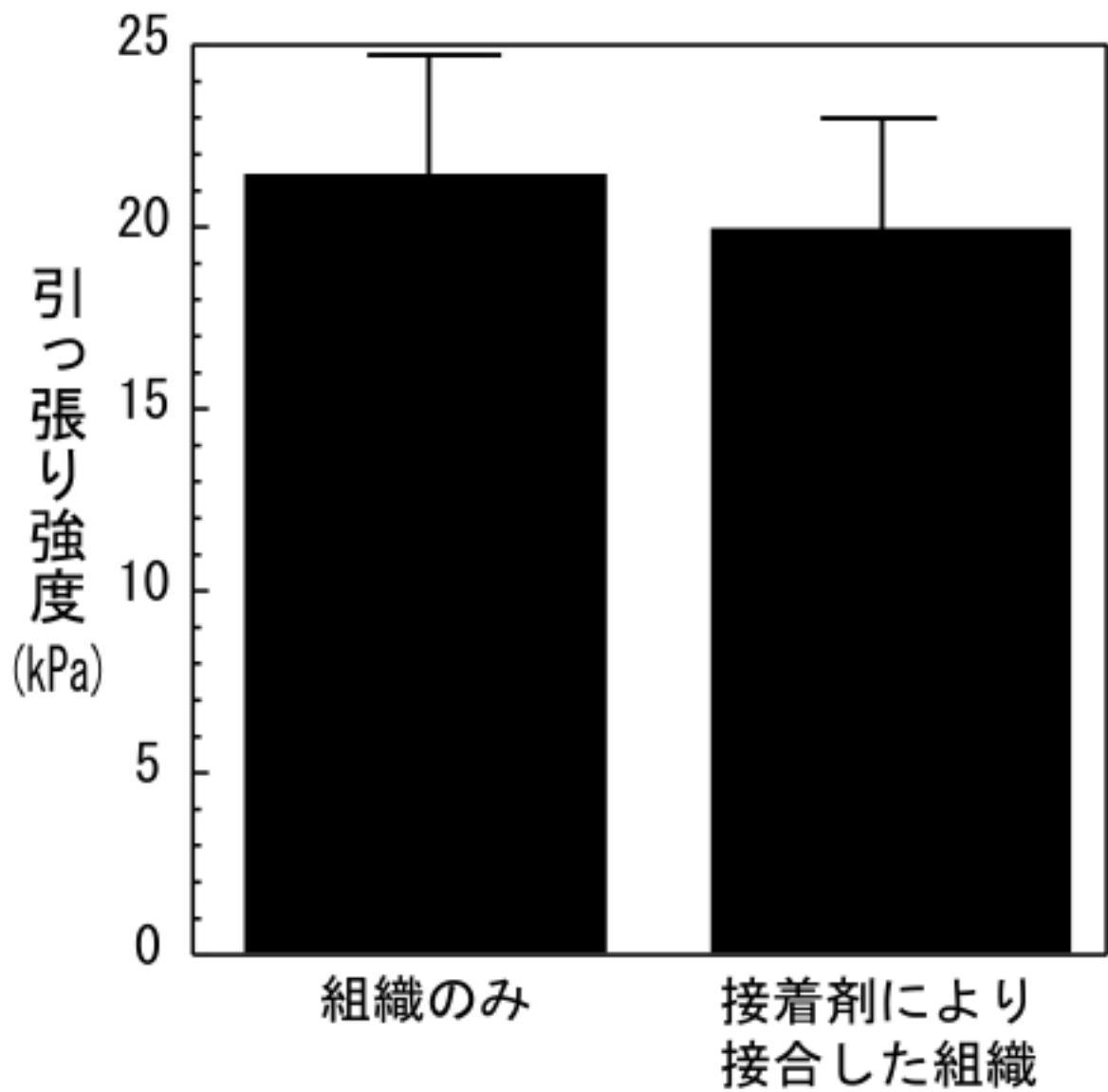


図2 ブタ組織(もも肉)に対する組織接着剤の接着強度

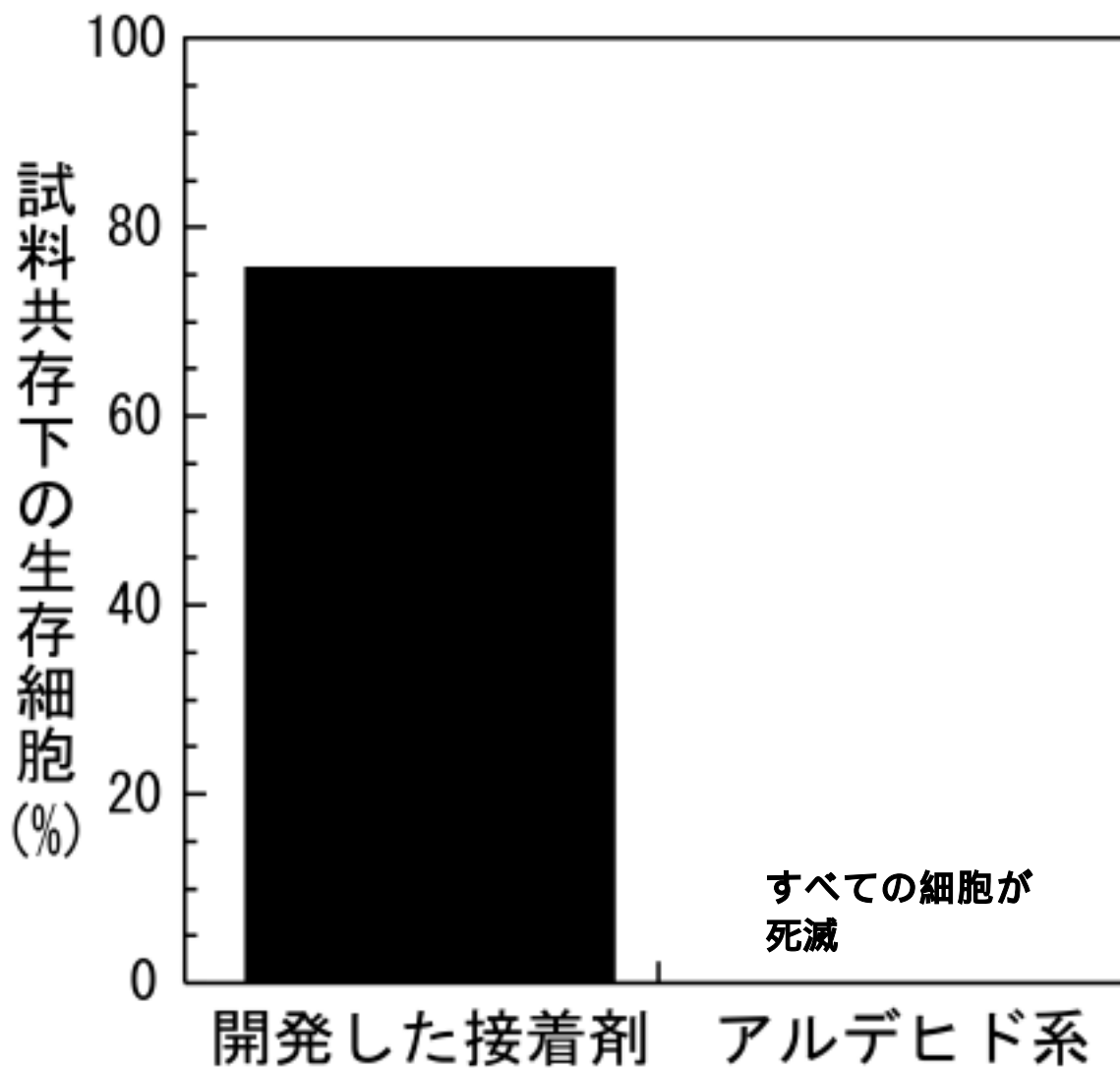


図3 細胞毒性試験(100 ppmの硬化成分をL929マウス繊維芽細胞に添加したときの細胞生存率,100%は何も添加していないときを示す)