

医療現場のニーズに応える 新しいインジェクタブルゲルの開発

バイオ応用技術グループ/東京医療センター

患者の負担が少ない内視鏡による手術が急速に普及しつつある一方で、それに伴い新たな課題も生まれています。その一つが、手術後に発生する「後出血」です。バイオ応用技術グループが開発したコラーゲンゲルを応用し、後出血を予防するインジェクタブルゲルの実用化を目指して、独立行政法人国立病院機構 東京医療センター、慶應義塾大学と共同研究を実施しました。

世界に広がる

日本発の内視鏡によるがん治療

内視鏡治療の進歩により、早期がんであれば開腹することなくポリープを完全に摘出することが可能になり、患者の負担が少ないがん治療として急速に普及しています。内視鏡治療では、ワイヤーを使用する「ポリペクトミー」や「EMR（内視鏡的粘膜切除術）」が普及していますが、2cm以上の大きなポリープの除去には適用できません。

「日本で開発された『ESD（内視鏡的粘膜下層剥離術）』（図1）は、これまで内視鏡治療による除去が難しかった大きなポリープも除去することができます。現在、日本では胃と食道、大腸のESDが保険適用になっており、海外でもESDに高い関心が持たれています」と、共同研究を行う東京医療センターの浦岡氏

はESDの特長を説明します。

しかし、ESDは一度止血した場所から再び出血する「後出血」や手術中に胃や腸に穴が空いてしまう「穿孔」などが発生する確率が、ポリペクトミーやEMRと比較して高いという課題があります。

「後出血の発症を予測することは難しく、時として開腹手術が必要になる場合もあります。これではESDを行った意味がありません。より安全にESDを行うためには、後出血を予防する止血剤が必要ですが、有効な手段はまだありません」(浦岡氏)

技術シーズの実用化に向けて

バイオ応用技術グループでは、体温でゲル化するコラーゲンゲルを開発し、特許を取得しています（特許第6071468号）。

「開発したコラーゲンゲルは、植物

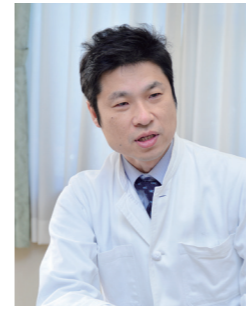
由来の架橋剤であるゲニピンを利用しているため、細胞毒性が低く、注射器などで体内に注入する医療用の『インジェクタブルゲル』としての活用が期待できました。そのため、実用化に向けて共同研究先を探していたところ、ESDでまれに起こる穿孔をふさぐ閉鎖剤として有望とのお話を浦岡医師からいただき、共同研究をスタートしました」（バイオ応用技術グループ 柚木）

実用化のためには、医療現場のさまざまなニーズに対応する必要があります。安全性はもちろんのこと、体内に注入しやすく、患部で速やかに固まるなど、手術中の「使い勝手」も重要です。

「共同研究を進める中で、穿孔をふさぐ閉鎖剤としてだけでなく、より患者数の多い後出血にも適用できる方がよいと浦岡医師からアドバイスをいただきました。このほかにも、私たちが想像できないようなリアルな臨床現場のニーズを指摘していただき、実用化に向けてゲル化の速度や強度などの改良を進めています」（バイオ応用技術グループ 成田）

世界でも類のない内視鏡治療用の インジェクタブルゲル

「開発を進めるゲルが穿孔をふさいだり、後出血の予防に有効なことが動物実験で明らかになっています。世界で類のないインジェクタブルゲルとして、学会発表などでの反響も大きく、早期の実用化を目指して現



(独) 国立病院機構
東京医療センター 消化器科医長*
浦岡 俊夫 氏

※取材時の所属。現在は群馬大学大学院
医学系研究科 消化器・肝臓内科学 教授



バイオ応用技術グループ
主任研究員
柚木 俊二



バイオ応用技術グループ
研究員
成田 武文

在は安全性の評価を進めています(特許出願中)」(浦岡氏)

医薬品・医療機器などの承認審査を行う(独) 医薬品医療機器総合機

構への相談も行い、開発したゲルの実用化・事業化に向けて着実に前進しつつあります。バイオ応用技術グループが開発した技術シーズが医療

機関との共同研究によって、多くの患者の負担軽減に役立つ日がもうそこまで来ています。

Key Point

体温で固まるコラーゲンゲル

水溶性コラーゲンは、温度がトリガーになってナノ線維を自己組織化し、線維の絡み合いによって物理ゲルを形成しますが、強度が弱く利用が限定されます。そのため、バイオ応用技術グループでは、植物由来の架橋剤である「ゲニピン」を利用することで、この課題を解決しました。一般的に有毒な架橋剤が多い中、クチナシ青色素の天然原料でもあるゲニピンは、細胞毒性が低く、生体適合性が高いため、医療材料としての利用が期待できます。

開発したゲルは室温では液状のため、カテーテルを使って体内に送り患部に塗布すると、まず体温に反応してコラーゲンが線維化し、患部に定着します。そして、徐々にゲニピンによる架橋が進み、強固なゲルを生成することで、穿孔をふさいだり、止血をすることが可能です(図4)。

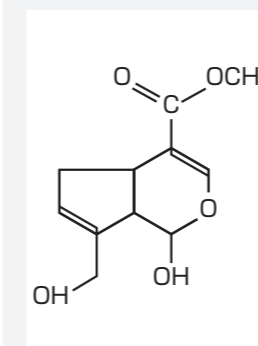


図2 ゲニピンの構造式

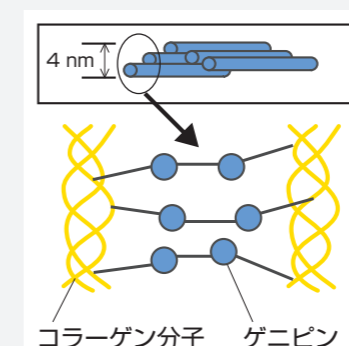


図3 ゲニピンによるコラーゲン分子間架橋の模式図

ゲル化速度と強度の制御

実用化のためには、十分な強度に加えて、ゲル化速度も重要なポイントです。ゲル化速度が遅すぎると患部からゲルが流れ落ちてしまうし、早すぎると治療の自由度を制限することになります。バイオ応用技術グループでは、コラーゲンとゲニピンの混合割合や電解質濃度により、ゲル化速度とゲルの強度を制御する技術を開発しました。この技術により、内視鏡治療に適した特性を持つだけでなく、医師が使いやすいインジェクタブルゲルの調整が可能になりました(特許出願中)。

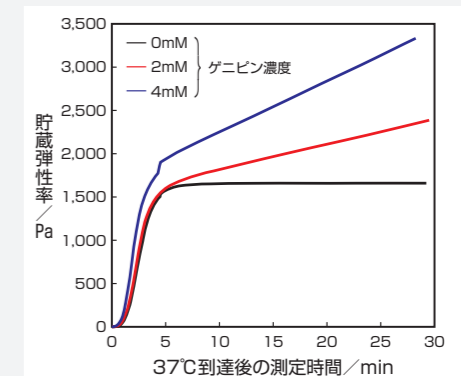


図4 ゲニピン濃度によるインジェクタブルコラーゲンゲルのゲル化挙動比較

ゲニピンを含まない場合、物理ゲルが形成された後、強度に変化はないが、ゲニピンを含む場合は、物理ゲルが形成された後、徐々に強固なゲルが形成されることがわかる

詳しくは、都産技研研究報告第9号(2014)「架橋剤ゲニピンの添加によって力学特性を高めたインジェクタブルコラーゲンゲルの温度応答特性」をご覧ください。右のQRコードよりご覧ください。

