慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	新規医療用接着剤を用いた整形外科領域における軟部組織の接着への応用
Sub Title	Novel biocompatible adhesive for the soft tissue bonding in orthopedic surgery
Author	鈴木, 拓(Suzuki, Taku) 田口, 哲志(Taguchi, Tetsushi)
Publisher	
Publication year	2022
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究の目的は，タラゼラチン生体接着剤の接着強度と生体適合性を，新鮮凍結死体の指神経およびラットモデルの坐骨神経で検討することである．生体力学的強度試験ラットの坐骨神経を機能評価および病理組織学的評価に使用した． タラゼラチンの最大破壊荷重は，フィブリンよりも有意に高く（0.22N vs 0.06N）、タラゼラチの最大破壊荷重は、縫合糸り有意に小さかった。 機能評価および組織学的検査により，タラゼラチンで修復した坐骨神経は，縫合糸およびフィブリンで修復した場合と同様の神経回復を示すことが明らかとなった．タラゼラチンはフィブリンと比較して高い接着強度を示し，同等の神経再生効果を示した． The purpose of this study was to investigate thebonding strength and biocompatibility of the ApGltn sealant in transected digital nerves of fresh frozen cadavers and in the sciatic nerves of a rat model. Human digital nerves of fresh frozen cadavers were transected for biomechanical traction testing. Sciatic nerves of male Wistar rats were used for functional and histopathologic evaluation. The maximum failure load of the ApGltn sealant was significantly higher than that of a fibrin sealant (0.22N versus 0.06N). The maximum failure load of the ApGltn sealant was significantly lower that of suture plus ApGltn sealant (1.37 N) and suture (1.27 N). Functional evaluation and histologic examination showed that sciatic nerves repaired with ApGltn sealant showed similar nerve recovery compared to repair with the suture and fibrin sealant. The ApGltn sealant showed higher bonding strength and equal effect of nerve regeneration when compared with the fibrin sealant.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2019～2021 課題番号：19K09607 研究分野：末梢神経
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19K09607seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　 ５ 月 ２７ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：１９Ｋ０９６０７

研究課題名（和文）新規医療用接着剤を用いた整形外科領域における軟部組織の接着への応用

研究課題名（英文）Novel biocompatible adhesive for the soft tisuue bonding in orthopedic surgery

研究代表者
鈴木　拓（SUZUKI, Taku）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：９０４４５３０４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は，タラゼラチン生体接着剤の接着強度と生体適合性を，新鮮凍結死体の指神経およびラットモデルの坐骨神経で検討することである．生体力学的強度試験ラットの坐骨神経を機能評価および病理組織学的評価に使用した．
タラゼラチンの最大破壊荷重は，フィブリンよりも有意に高く（0.22N vs 0.06N）、タラゼラチの最大破壊荷重は、縫合糸り有意に小さかった。
機能評価および組織学的検査により，タラゼラチンで修復した坐骨神経は，縫合糸およびフィブリンで修復した場合と同様の神経回復を示すことが明らかとなった．タラゼラチンはフィブリンと比較して高い接着強度を示し，同等の神経再生効果を示した．

研究成果の学術的意義や社会的意義
タラゼラチンは，神経接着において従来のフィブリン製剤と比較して，高い接着強度を持ち，組織再生を阻害しないと示された．
本研究の結果から今後タラゼラチンはフィブリン糊に変わって臨床に用いられる可能性が示唆され,新たな医療材料を提供できる可能性が示された．一方，タラゼラチンのみでは，従来の縫合には強度が及ばず，今後のさらなる強度の改良が必要と考えられた．

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate thebonding strength and biocompatibility of the ApGltn sealant in transected digital nerves of fresh frozen cadavers and in the sciatic nerves of a rat model. Human digital nerves of fresh frozen cadavers were transected for biomechanical traction testing. Sciatic nerves of male Wistar rats were used for functional and histopathologic evaluation.
The maximum failure load of the ApGltn sealant was significantly higher than that of a fibrin sealant (0.22N versus 0.06N). The maximum failure load of the ApGltn sealant was significantly lower that of
suture plus ApGltn sealant (1.37 N) and suture (1.27 N). Functional evaluation and histologic examination showed that sciatic nerves repaired with ApGltn sealant showed similar nerve recovery compared to repair with the suture and fibrin sealant. The ApGltn sealant showed higher bonding strength and equal effect of nerve regeneration when compared with the fibrin sealant.

研究分野：末梢神経

キーワード：生体接着剤

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景
現在,生体に使用可能な接着剤はシアノアクリレート系,生体高分子-アルデヒド系,フィブリン系に大別される.シアノアクリレート系はアロンアルファに代表される接着剤であり,接着強度が高いことで優れているが,分解されて生じるホルムアルデヒドが生体に対する毒性を有する.生体高分子-アルデヒド系は接着強度が高いが,架橋剤に用いたホルムアルデヒドやグルタルアルデヒド等のアルデヒド化合物が毒性を示し,損傷部位の治癒を阻害することが知られている.フィブリン系は現在生体に最も用いられているが,血液由来成分から構成される接着剤であるため,組織治癒を阻害しないが,接着強度が十分ではない.また血液製剤であるため,ウイルス感染も懸念される.実臨床で使用できるほどの十分な接着強度と生体親和性を有する医療用接着剤は現時点において存在しない.強度および組織再生を害しない生体親和性を有する接着剤が実臨床で求められてきた.

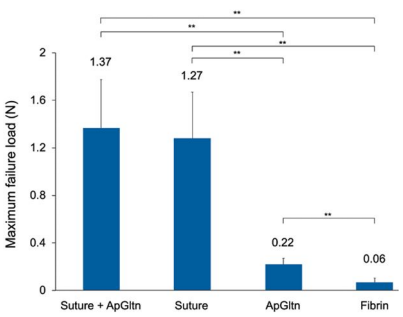
２．研究の目的
近年,共同研究者によってスケソウダラ由来のゼラチンを用いた医療用接着剤が開発され,従来のフィブリン糊の接着剤より高い接着強度と生体親和性を有することがブタの血管を用いて確認されている． 同接着剤は今後,様々な医療分野で臨床に応用されることが期待されている.また神経縫合にはマイクロサージェリーの技術が必要とされ、一部の医師にしか行えない技術であり， 簡易な縫合技術が求められている.本研究では,新規に開発されたタラゼラチン(ApGltn)による,断裂した神経を接着した際の強度の増強を確認する.さらに同接着剤にて接着した神経組織の機能回復を検討し,将来的に実臨床での実用化を目的とする.

３．研究の方法
本研究は神経切断における接着効果を検討する.研究期間内に切断した神経に対する接着剤の①強度評価②機能評価③組織学的評価を行った.
①　　接着強度試験
接着剤の強度試験を行い,神経における同接着剤の接着強度を確立させる．既存の縫合糸を用いた縫合法と同接着剤を用いた接着法の強度の比較試験を行うことで接着剤の強度を評価する.新鮮凍結屍体の指神経を用いて,より臨床に近い対象を用いて行った.
指神経は 8-0 ナイロン糸で単結節縫合を行う既存の縫合と,縫合にタラゼラチンを加えた群，縫合せずにタラゼラチン，フィブリン糊を用いた接着との強度比較試験を行った.

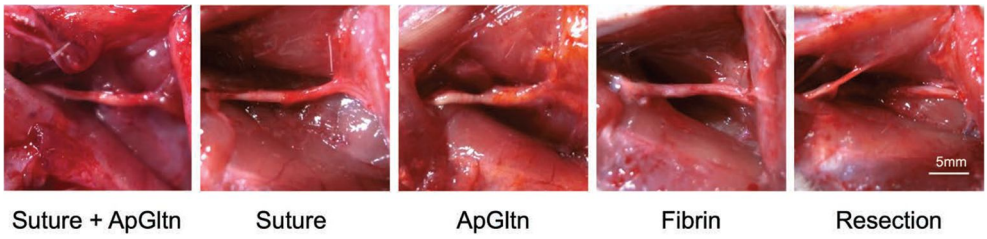
②　　機能評価
同接着剤を用いて接着された神経の機能評価を行うことで,本接着剤が接着のみならず，接着後の機能も維持されていることを確認した． 機能評価はラットの坐骨神経を用いて行い， 接着後 8 週において行った.肉眼での連続性，前脛骨筋の重量，Sciatic functional index を測定することで神経の回復の状態を評価した.
接着強度試験と同様に縫合にタラゼラチンを加えた群，縫合群，縫合せずにタラゼラチン，フィブリン糊を用いて接着した群，コントロールとして切断のみを行った群の 5 群で評価した.

③　　組織学的評価
同接着剤を用いて接着された神経の組織学的評価を行った． 神経の断端を接着した部位における病理組織像,免疫組織像を明らかにして,本接着剤による損傷部位の組織再生評価をした.この組織学的評価もラットの坐骨神経を用いて行い，既存の縫合法との比較検討を行った.病理組織評価も接着後 8 週において行った.こちらも機能評価と同様の 5 群＋正常群(Sham)において比較検討を行った.

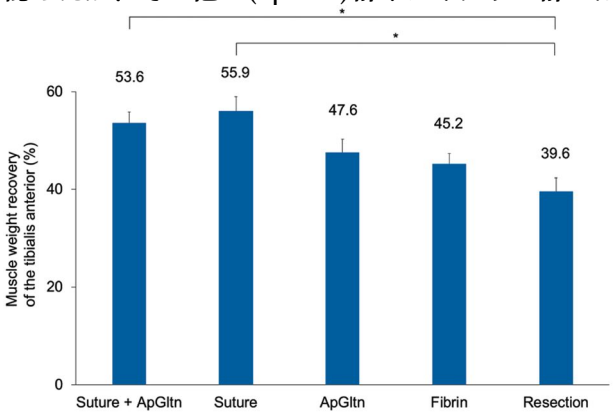
４．研究成果
①　　接着強度試験
タラゼラチン群は，フィブリン群と比較して優位に破断強度が高かった（0.22 N vs 0.06 N, $p<0.001$）．一方でタラゼラチン群は，縫合+タラゼラチン群（1.37 N）や縫合群（1.27 N）と比較すると有意に破断強度が低かった.



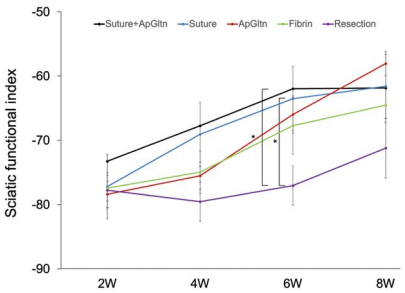
②機能評価
(a)肉眼での連続性
各 10 例のうち、切断群では 5 例が断裂していたが、他の群は全て連続が認められた



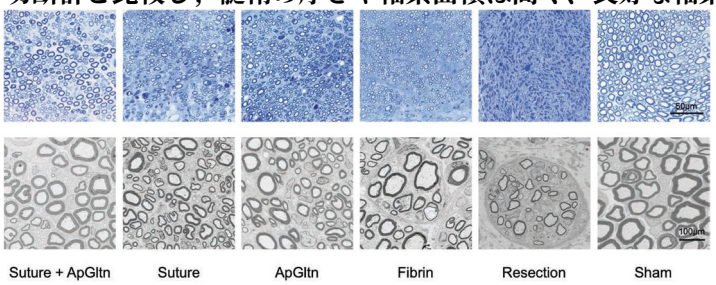
(b)前脛骨筋の重量
健側との重量比は,縫合＋タラゼラチン(ApGltn)群と縫合群で切断群(resection)との有意差を認めたが、その他の(ApGltn)群やフィブリン群では差を認めなかった.



(c)Sciatic functional index
坐骨神経の機能評価では 6 週時にタラゼラチン(ApGltn)群およびタラゼラチン(ApGltn)＋縫合群と切断群との有意差を認めたが、8 週においては全ての群に差を認めなかった.



④ 組織学的評価
縫合＋タラゼラチン(ApGltn)群，縫合群，タラゼラチン(ApGltn)群，フィブリン群において切断群と比較し，髄鞘の厚さや軸索面積は高く、良好な軸索の再生を認めた.



以上の結果からタラゼラチンは，神経接着において従来のフィブリン製剤と比較して，高い接着強度を持ち，組織再生を阻害しないこと示された.
本研究の結果から今後タラゼラチンはフィブリン糊に変わって臨床に用いられる可能性が示唆された．一方，タラゼラチンのみでは，従来の縫合には強度が及ばず，今後のさらなる強度の改良が必要と考えられた.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Masuda S, Suzuki T, Shinsuke Shibata, Yoshifumi Abe, Xi Chen, Yosuke Mizuno, Akihiro Nishiguchi, Hiroo Kimura, Noboru Matsumura, Takuji Iwamoto, Tetsushi Taguchi, Morio Matsumoto, Masaya Nakamura	４．巻 148
２．論文標題 Biomechanical and functional characterization of transected nerves bonded with a novel Alaska pollock gelatin sealant.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Plastic Reconstr Surg	６．最初と最後の頁 742-752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕　計2件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 増田秀輔、鈴木拓、田口哲志、芝田晋介、阿部欣史、木村洋朗、松村昇、岩本卓士、松本守雄、中村雅也
２．発表標題 タラゼラチンはフィブリン糊より高い神経接着強度と同等の生体親和性を示した
３．学会等名 日本整形外科学会基礎学術集会
４．発表年 2020年

１．発表者名 増田秀輔、鈴木拓、田口哲志、芝田晋介、阿部欣史、木村洋朗、松村昇、岩本卓士、松本守雄、中村雅也
２．発表標題 Alaska pollock-derived gelatinはフィブリンより高い神経接着強度と同等の生体親和性を示した.
３．学会等名 日本末梢神経学会
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	田口　哲志 (Taguchi Tetshushi) (70354264)	国立研究開発法人物質・材料研究機構・機能性材料研究拠点・グループリーダー (82108)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関