

2006年12月11日
東京大学大学院農学生命科学研究科附属家畜病院
東京大学医学部附属病院
株式会社ネクスト

東大でゲルバリアーと分子バリアーを組み合わせた術後癒着の新たなソリューション開発
～東京大学学内トランスレーショナルリサーチの成果が世界市場へビジネス展開～

東京大学大学院農学生命科学研究科附属家畜病院(*1)、東京大学医学部附属病院(*2)、同女性診療科・産科(*3)、同テッシュ・エンジニアリング部(*4)、(株)林原生物化学研究所(*5)、(株)ネクスト(*6)は外科領域における手術後の癒着防止に対し、多糖類で手術損傷部を被覆するゲルバリアーと、二糖類で手術中の乾燥ストレスを保護するトレハロース分子バリアーを組み合わせて使用することで、これまで達成できなかった高い有効率での術後癒着防止効果を見出した。

トレハロースによる癒着防止技術については、東京大学とネクストは株式会社大塚製薬工場及び株式会社林原生物化学研究所と共同開発契約が締結された。

【背景】

手術後の癒着は医療技術の進歩と共に近年になって注目されるようになってきた合併症で、特に欧米の製薬・バイオ企業によりその予防法や治療法の熾烈な開発競争が行われ、現在シート状の癒着防止材が臨床現場で主として使用されている。しかしながら、シートは操作性が悪いこと、内視鏡手術での使用には困難を伴うことなどの問題があり、効果においても手術後の癒着頻度の低下は見られないもの、十分な癒着防止ができるまでに至っていない。



図1 癒着の様子

今回我々は、多糖類で手術損傷部を被覆するゲルバリアーと、二糖類で手術中の乾燥ストレスを保護するトレハロース分子バリアーの2つの技術を開発した。

これまで、手術中の空気露出による乾燥・酸化によるミクロな損傷による癒着に有効な癒着防止材は無かったが、従来技術と全く異なる作用機序で癒着防止を行うのがトレハロースによる癒着防止材の特徴である。

直接噴射でゲル皮膜を形成するDaddシステムは、現在使用されているシートタイプ癒着防止材の操作性や効果の問題点を解決するために開発中の技術である。このシステムも内視鏡手術に使用できる工夫がなされている。

今回、東大家畜病院の高度な動物実験技術と、東大病院女性診療科・産科及びティッシュ・エンジニアリング部の臨床応用に向けたトランスレーショナルリサーチ基盤を融合して、外科領域での作用機序が異なる2つの癒着防止技術を組み合わせることにより、高い有効率が得られることを確認した。

【共同研究の概要】

1) 東大家畜病院において6者が協力して、ウサギを用いた術後癒着の実験モデルを用いて検討した。トレハロース水溶液スプレーを手術中腹腔内に投与し、縫合・結紮部位に Dadd システム(* 7 Direct Adhesive Drug Delivery)を用いて直接過飽和ゲルを噴霧して過飽和ゲル被膜を形成させることで、術後の癒着を相乗的に防止することを確認した。

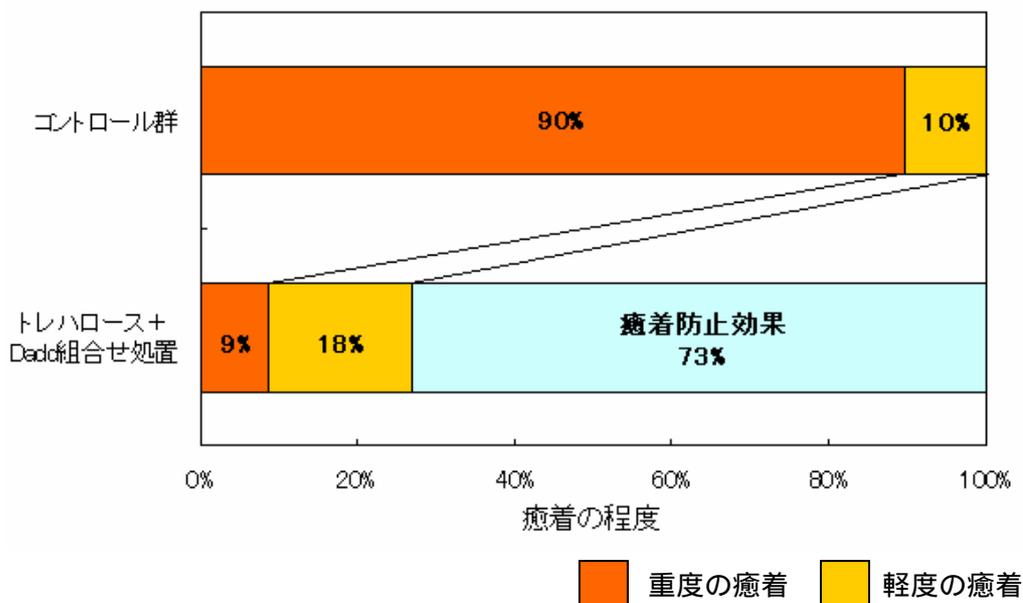


図2 縫合・結紮部位及び空気露出部位に対する癒着防止効果

手術後の縫合・結紮部位及びその近傍の癒着は、癒着発生の約3分の2を占め、それ以外の部位の癒着は約3分の1であり、それぞれについて配慮した対応が必要であることが解った。縫合・結紮部位及びその近傍の癒着の対応には Dadd 装置による過飽和ゲルによる被覆が、その他の露出部位についてはトレハロース液を併用することが有効で、相乗的な癒着防止を図ることができる。

2) トレハロースの作用機序はナノスケールでの術中ストレスの防御であり、乾燥や酸化によるストレス防御以外にも細胞膜脂質の二重構造の安定化や、生体成分構造の高次安定化など多くの作用(クロスプロテクション効果)が考えられる。現在市販されているシート状癒着防止材と異なり、術野に適宜、液を噴霧するだけで臓器の漿膜面への拡散・浸透が容易で、臓器全体をおおうことが可能であり、癒着を予防できるものである。

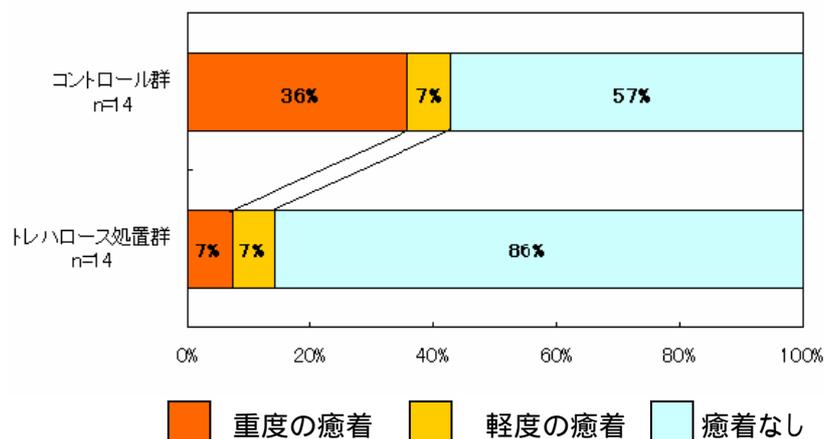


図3 空気への露出による腹腔内臓器癒着

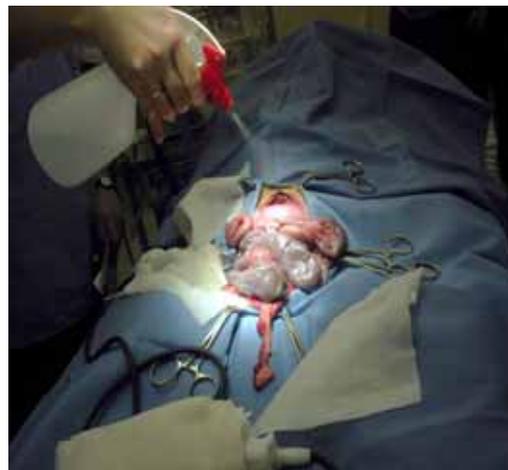


図4 トレハロース噴霧の様子

3) Dadd 装置による過飽和ゲル形成の基本原理は、切開・縫合部等へ、ガスで流動化した癒着防止材粉体(バイオマテリアル)を水溶液と混合して、直接噴射し過飽和ゲル被膜を形成することであり、手術縫合・結紮部位等の損傷部を覆い、損傷部の修復の早期段階において隔離することで癒着を防止する。

通常、ゲル材料のバイオマテリアルは固体、ゲル、溶液の3つの異なる相をもつ。固体をマイクロ単位の微粒子として空気で流動化させ、液体と目的部で混合噴射すると、通常のカテーテル等では搬送できない高粘度ゲルを目的部へ投与できる。このゲルは粘着性が高く吸水性があるので創面や臓器粘膜に強く長時間固着する。

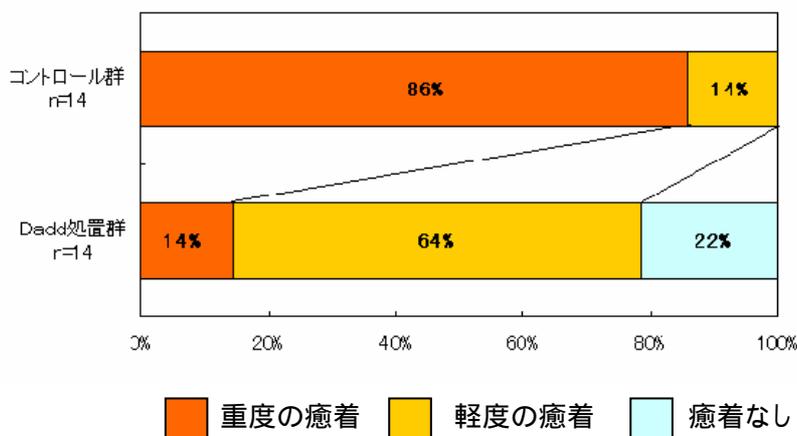


図5 手術による臓器損傷部の癒着



図6 Dadd 噴霧の様子

【研究の展望】

トレハロースの本格的な外科医療応用への検討を東京大学内でスタートし、東大病院女性診療科・産科及びティッシュ・エンジニアリング部で、臨床研究及び臨床試験を含めた具体的な外科応用に向けてのトランスレーショナルな検討を進めて行く。

(株)ネクストは東京大学、(株)大塚製薬工場、(株)林原生物化学研究所の協力を得ながら、医療機器としてトレハロースの癒着防止材事業化を日・米・欧を中心に全世界的に進めていく予定である。

さらに、並行して開発中の Dadd システムを用いた過飽和ゲル被覆による癒着防止技術についても東大内でのトランスレーショナルな検討を継続して行く予定であり、癒着防止技術の組み合わせによる新しい治療方法の確立を進めていく。

【市場性について】

臓器・組織の癒着は手術後に発生する合併症の典型である、その発生頻度は腹部手術では55%以上であり、患者にとって慢性的な腹部痛・腸閉塞・不妊症など深刻な病状が持続することになる。腹部手術以外にも胸部外科や脳外科でも発生する手術後の普遍的な問題である。手術件数は日本において、年間200万件、米国300万件、欧州400万件と推計され、癒着防止材を主とするバイオサージェリーの世界市場の規模は数年で年間2000億円に到達すると推定される。

【注釈】

(*1)東京大学大学院農学生命科学研究科附属家畜病院 病院長 佐々木伸雄

所在地：〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1

<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/>

(*2)東京大学医学部附属病院 病院長 永井良三

所在地：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

(*3)東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 教授 武谷雄二

所在地：同上

<http://www.iiosan.umin.jp/>

(*4)東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部

所在地：同上

<http://square.umin.ac.jp/t-e/>

(*5)株式会社 林原生物化学研究所 代表取締役社長 林原 健

所在地：〒700-0907 岡山市下石井1-2-3

<http://www.hayashibara.co.jp/hbl/>

(*6)株式会社ネクスト 代表取締役社長 鈴木茂樹
所在地：〒113-0033 東京都文京区本郷 3 丁目 38-1
<http://www.nxt21.com>

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 広報企画部
電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部 副部長 鄭 雄一
電話：03-5841-1427（直通） E-mail：uichung-tky@umin.ac.jp
