

疎水化タラゼラチン粒子の消化管組織接着性・噴霧能に対する粒径効果

*¹筑波大学大学院数理物質科学研究群, *²国立研究開発法人物質・材料研究機構高分子・バイオ材料研究センター

伊藤 椎真*^{1,2}, 西口 昭広*², 田口 哲志*^{1,2}

Shima ITO, Akihiro NISHIGUCHI, Tetsushi TAGUCHI

1. 目的

内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD) は、消化管内に形成した早期がんを開腹することなく除去できる低侵襲処置法である。ESDにより消化管に形成した早期がんを除去できるようになっているものの、組織が薄く手技が困難となる十二指腸や大腸では、処置中に組織に穿孔が生じる。当研究室では、これまでに、スケトウダラ由来のゼラチン (Alaska pollock gelatin, ApGln) にアルキル基 (疎水基) を導入して作製された粒子が組織接着性および穿孔閉鎖能を有することを明らかにしている¹⁾。本研究では、粒径の異なる4種類の疎水化タラゼラチン粒子 (C10Ps) を調製し、組織接着性、水中接着安定性、穿孔閉鎖能および噴霧能を測定することで、ESD後の穿孔閉鎖材として最適な粒径の検討を行った²⁾。

2. 方法

疎水化ゼラチンであるデシル化タラゼラチン (C10-ApGln) は、タラゼラチンを2-ピコリンボラン存在下でデカノールを反応させることにより合成した^{3), 4)}。得られたC10-ApGlnから、コアセルベート形成時の貧溶媒の種類およびゼラチン濃度を制御すること、あるいはエマルション形成後に凍結乾燥することで、異なる4種類の粒径 (0.1, 1, 10, 100 μm) を有するC10Psを調製した。得られた粒子の形態観察、粒径解析、密度測定から、粒子のキャラクタリゼーションを行った。また、粒子の水和後に形成するコロイドゲルの粘弾性および組織接着強度 [ASTM (米国試験材料協会) : F2258-05] と粒径との関係を測定した。さらに、臨床でのデリバリー手法を再現し、C10Psを内視鏡用噴霧デバイスから消化管組織に噴霧した後、ゲルの水中安定性および穿孔閉鎖能を評価した。

3. 結果・考察

種々の調製方法を用いることにより、異なる粒径のC10Psが

得られた。粒径解析の結果から、0.1, 1, 10, 100 μm C10Psの平均粒径はそれぞれ 0.26 ± 0.04 , 1.6 ± 0.6 , 15 ± 8 , $98 \pm 30 \mu\text{m}$ であった。また、C10Psの水和により得られるコロイドゲルの粘弾性およびブタ十二指腸粘膜下層に対する組織接着性は、粒子径の低下とともに増大した。以上の結果より、粒径の小さい0.1, 1 μm C10Psからなるコロイドゲル内では、粒子が高い表面積でパッキングすることが可能になり、疎水性相互作用がより密に形成していると考えられた。さらに、C10Psをブタ十二指腸粘膜下層に噴霧した後の水中安定性および穿孔閉鎖能を評価した。その結果、組織接着強度と同様に、粒径の低下とともに水中安定性、穿孔閉鎖能は増大した。一方で、1 μm 以上の粒径を有するC10Psは、粒子の飛散が少ないため、効率的な噴霧が可能であった。以上の結果から、1 μm C10Psが最適な粒子径であることが明らかとなった。

4. まとめ・独創性

C10Psを臨床で応用するためには、C10Psの最適な粒子径を明らかにすることが重要である。本研究では、異なる粒径を有する4種類のC10Psを作製し、C10Psの組織接着性、水中安定性、穿孔閉鎖能、噴霧性を比較した。これらの比較により得られた知見から、ESD後の穿孔閉鎖に向けた最適な粒径を明らかにした点に、本研究の新規性・独創性がある。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Ito S, Nishiguchi A, Sasaki F, et al: Robust closure of post-endoscopic submucosal dissection perforation by microparticle-based wound dressing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **123**: 111993, 2021
- 2) Ito S, Nishiguchi A, Taguchi T: Effect of particle size on the tissue adhesion and particle floatation of a colloidal wound dressing for endoscopic treatments. *Acta Biomater* **159**: 83-94, 2023
- 3) Ito S, Nishiguchi A, Ichimaru H, et al: Prevention of postoperative adhesion with a colloidal gel based on decyl group-modified Alaska pollock gelatin microparticles. *Acta Biomater* **149**: 139-49, 2022
- 4) Ito S, Nagasaka K, Komatsu H, et al: Sprayable tissue adhesive microparticle-magnetic nanoparticle composites for local cancer hyperthermia. *Biomater Adv* **156**: 213707, 2024

■ 著者連絡先

国立研究開発法人物質・材料研究機構高分子・バイオ材料研究センター
(〒305-0044 茨城県つくば市並木1-1)
Email. TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp