

ポリ(3-ヒドロキシブチレート-co-4-ヒドロキシブチレート)から成る 高伸縮性吸収性モノフィラメント縫合糸

名古屋大学大学院医学系研究科人間拡張・手の外科学の村山敦彦 病院助教、米田英正 助教、山本美知郎 教授および個別化医療技術開発講座の平田仁 特任教授らの研究グループは、三菱ガス化学株式会社、株式会社河野製作所との産学共同研究において、新規生体吸収性材料であるポリヒドロキシアリカノエート(PHA)から成る高伸縮性吸収性モノフィラメント縫合糸の開発を目指しています。本研究によって、この試作品が既存製品にはない高い伸縮性と柔軟性を持っており、結び目が小さくて緩みにくいという特徴を持っていることが分かりました。また生体内で緩徐に加水分解されるため、引張強さが半減する期間はおよそ4か月であり、また縫合部周囲の炎症が生じにくい可能性があることが示唆されました。これらの結果より、この新規縫合糸は術者・患者の双方にとって手術時の創閉鎖におけるストレスを軽減する改良医療機器として期待されます。

吸収性モノフィラメント縫合糸は表面が平滑で組織通過性^{*1}が良く感染に強いですが、ブレイド縫合糸に比べて柔軟性に欠けるため操作性に難があり結び目が緩みやすいという課題があります。素材はポリ乳酸やポリグリコール酸などが用いられていますが、操作性や結節安定性^{*2}という課題は解決されていません。3HBと4HBの共重合体ポリマーであるP(3HB-co-4HB)は微生物体内で合成される生分解性プラスチックで、高い生体適合性^{*3}を持つことから生物医学工学においても着目されている素材です。しかし、合成、精製、紡糸の各工程で技術的な壁があったため、これまでP(3HB-co-4HB)を用いた医療機器は開発されていません。本研究チームは技術的なブレークスルーでこれらを克服し、新しい素材を用いてこれまでにない特性を持った吸収性モノフィラメント縫合糸を作ることに成功しました。生体内で幅広い適用があり、特に脆弱な柔らかい組織を縫合する際にその効果を発揮することが期待されます。本共同研究はAMEDの橋渡し研究プログラム、令和3年度公募・preB、研究課題名「新規生体吸収性材料PHAを用いたモノフィラメント縫合糸の開発」の支援を受けています。本研究成果は、学術雑誌「Scientific Reports」の2023年2月25日付電子版に掲載されました。

ポイント

- 本製品は新規生体吸収性材料であるポリ(3-ヒドロキシブチレート-co-4-ヒドロキシブチレート)を用いた純国産技術による吸収性モノフィラメント縫合糸です。
- 伸縮性、柔軟性、生体適合性に富み、結び目が小さく解けにくいという利点と、中長期的な生体吸収性を併せ持つ革新的な縫合糸です。
- 既存の吸収性モノフィラメント縫合糸に代わる安全な製品であり、生体内に幅広く適用できる可能性があります。

1. 背景

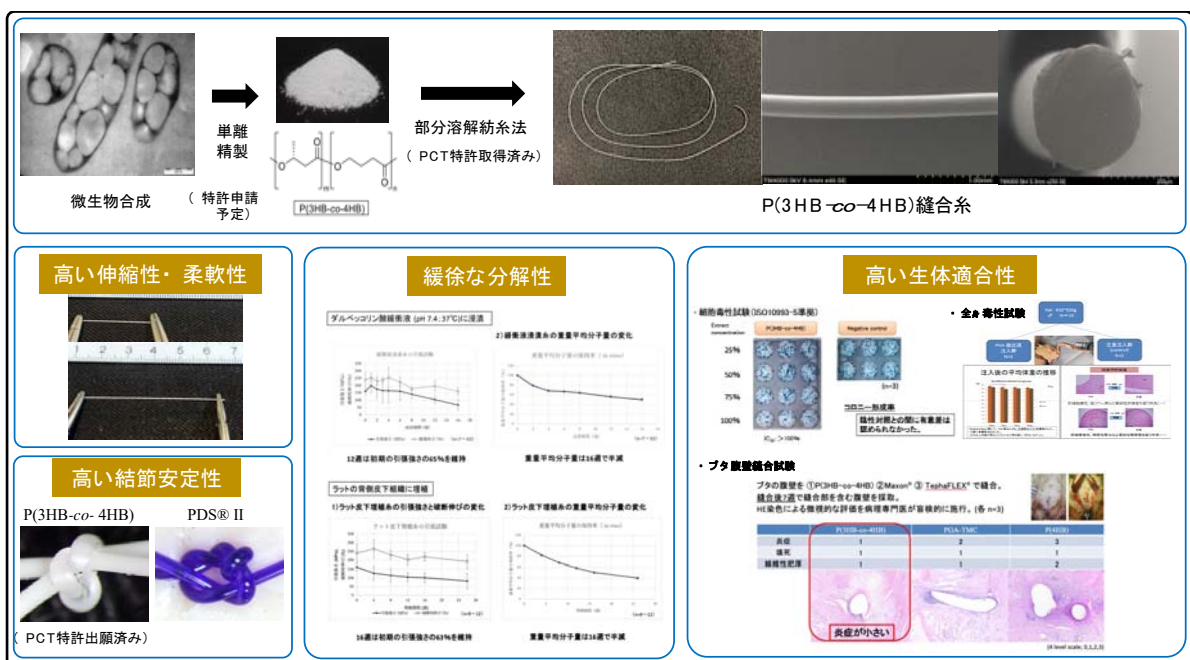
手術用縫合糸はモノフィラメント縫合糸とブレイド縫合糸に分類され、各々がさらに生体非吸収性と吸収性に分類されます。皮下に埋められた縫合の場合、生体吸収性モノフィラメント糸が好まれます。なぜなら、滑らかな表面が組織の損傷を減らし、残留する異物を避けるためです。しかし、既存製品は

柔軟性に欠け、結び目が緩みやすく大きくなるという問題点があります。多くの外科医にとって結節安定性や操作性に優れた吸収性モノフィラメント縫合糸はアンメットニーズを満たすものであり、以前よりその開発が求められていました。一方、吸収性モノフィラメント縫合糸市場はその規模は大きいものの、海外の極少数の製品が市場を占有しており、わが国も海外製品に頼っているのが現状です。

PHA は、主にグルコースを炭素源として微生物の体内で合成される生分解性プラスチックです。その分解によって生じる 3HB や 4HB 等のヒドロキシ酸は人を含む生体内に広く存在し、最終的には水と二酸化炭素に分解されるため、生体適合性が高いという特徴を持ちます。現在、P(4HB)を用いた医療機器は上市されていますが、既存製品の課題を克服するには至っていません。一方、3HBと4HBの割合を変化させることで柔軟な特性を持つことは知られていましたが、これらの共重合比率を一定に保ちつつ、かつ高分子量のポリマーを安定して培養するには技術的に困難であること、また紡糸法に課題があったことから、これまで P(3HB-co-4HB)を用いた医療機器は開発されていません。本研究チームは P(3HB-co-4HB)の精製法や紡糸法を独自に確立し、一定の強度と柔軟性を併せ持った吸収性縫合糸の試作品を作ることに成功しました。

2. 研究成果

まず、この試作品に関する物理学的な特性(引張強さ、破断時伸び、弾性率、分子量の測定など)を既存製品と比較しました。強さの点では劣るものの、伸展させると初期長のおよそ 2 倍の長さまで伸び、力を緩めると初期長近くまで戻ることが分かりました。次に、試験管内(in vitro)およびラット生体内(in vivo)における分解試験を実施し、物理学的な特性の変化を確認しました。生体内で 16 週間経過した縫合糸の強さは初期値の 63%を維持しており、既存製品よりも緩やかに分解されることが分かりました。また試作品の結び目の大きさや解けにくさ(結節安定性)の評価を行ったところ、既存製品に比べて明らかに結び目は小さく、解けにくいことが分かりました。さらに、試作品の性能評価として、ブタの腹壁縫合試験を行いました。縫合後 7 週の時点で縫合部の明らかな離開や感染は認めず、腹壁癒痕ヘルニアは生じていませんでした。また縫合部周囲の腹壁組織の HE 染色では、既存製品に比べて炎症が小さいことが示唆されました。



3. 今後の展開

これらの結果から、本製品は伸縮性、柔軟性、生体適合性に富んでおり、結び目が小さく解けにくいという利点と中長期的な生体吸収性を併せ持つ革新的な縫合糸であるということが出来ます。既存の吸収性モノフィラメント縫合糸に代わる安全な手段であり、広範囲に適応できる可能性があります。特に脆弱な柔らかい組織を縫合する際にその効果を発揮することが期待されます。将来的には形状を変化させることで結紮を必要としない糸を作ることも可能になります。さらには、P(3HB-co-4HB)は縫合糸に限らず人工靭帯や人工神経などの柔軟な組織の再建用デバイスへの応用も想定されており、医療機器への幅広い展開が期待されます。

4. 用語説明

- *1 組織通過性 組織を容易に通過し周囲の組織を傷つけにくい性質。
- *2 結節安定性 結び目(ノット)がほどけにくい性質。
- *3 生体適合性 生体組織や器官と親和性があり、異物反応や拒絶反応などを生じない性質。

5. 発表雑誌

掲雑誌名:Scientific Reports

論文タイトル:A highly elastic absorbable monofilament suture fabricated from poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate)

著者:

Atsuhiko Murayama¹, Hidemasa Yoneda¹, Akira Maehara², Noriyuki Shiomi², Hitoshi Hirata³

所属:

¹*Department of Human Enhancement & Hand Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan*

²*Mitsubishi Gas Chemical Corporation Niigata Laboratory, Niigata, Japan*

³*Department of Personalized Medical Technology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan*

DOI: 10.1038/s41598-023-30292-w

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_230310en.pdf