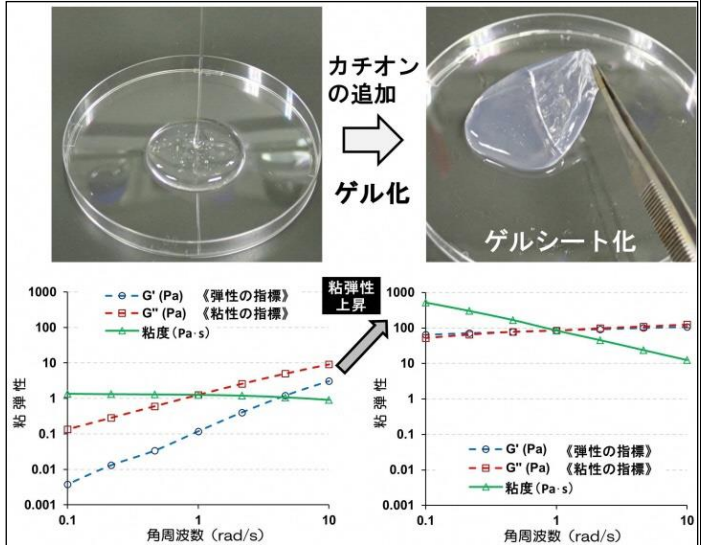


京都府公立大学法人若手研究者・地域未来づくり支援事業研究成果報告書

	(所属)	(職名・学年)	(氏名)
研究者 (研究代表者)	京都府立医科大学 消化器内科学/感染病態学	助教(併任)	廣瀬 亮平
研究の名称	物性解析に基づく消化管癌内視鏡治療後潰瘍に対する新規被覆材の開発		
研究の キーワード	消化管潰瘍、被覆材、レオロジー		
研究の概要	<p><b>研究開発対象の概要</b> カチオンで架橋されゲル化するポリマー（ジェランガム・アルギン酸ナトリウム・カラギーナン等の多糖類）を新規被覆材の候補とする。ポリマー液と塩類水溶液の2液を混合するだけで薄くて均一なゲルシートを容易に成形することができる（下図参照）。</p> <p>従来の被覆法に比して短時間で容易に被覆が可能である。また潰瘍底部で被覆材を作成するので潰瘍底部の形状に合わせてジャストサイズで被覆材の作成・被覆が可能となるため接着力の増強につながる。最近では半周～全周性の巨大病変に対しても内視鏡治療を施行することが増え、治療後潰瘍のサイズも大きくなっている。既存の被覆法では広範囲にわたる被覆は現実的ではなかったが、この被覆材であれば被覆面積が大きくなっても問題なく容易に被覆可能である。これらのポリマーを潰瘍底部に散布・充填するが、これだけでは短時間で潰瘍部から脱落してしまうため架橋剤であるカチオンを含む塩類水溶液を散布する。カチオンによりポリマーが潰瘍底部でゲル化し被覆材として機能する。新規被覆材開発により、より簡便かつ効果的に治療後潰瘍の被覆・保護を行う事が可能となり、現行の被覆材の問題点を解決できる。</p>		



<p>研究の背景</p>	<p><b>背景・目的</b> 早期消化管癌（食道癌・胃癌・十二指腸癌・大腸癌）に対する内視鏡治療技術は日々進歩し、本邦での内視鏡治療成績は高水準に達している。一方でハイリスク症例（高齢者・抗血栓薬服用・巨大病変など）においては、内視鏡治療による偶発症の発生率の更なる低下が望まれる。（右図参照）に対する処置は偶発症の発生率を下げる非常に有効な方法であり、ポリグリコール酸（PGA）シートとフィブリン糊を使用した潰瘍の被覆などの新しい処置が開発されている。しかし現段階では、解決すべき問題点が多く標準化（内視鏡処置用としての製品化）はされていない。</p> <p>現行の被覆材（ポリグリコール酸シート）は、内視鏡を使用して被覆材を潰瘍部まで輸送し、潰瘍部で被覆材を展開する必要がある。輸送・展開の間は、被覆材は消化液やその他体液に暴露されないよう細心の注意を払う必要がある。次に鉗子等を使用し適切な部位にセッティング・被覆した上でフィブリン糊を散布する必要があり、非常に煩雑で時間を要する手技である。また潰瘍のサイズの目測が難しくジャストサイズの被覆材を用意するには経験が要求される（さらにジャストサイズでないと被覆材の接着力が極端に弱くなり短時間で脱落するのも問題である）。現行の被覆材は上記のような改良すべき問題点が複数存在する。</p> <p>本研究では、カチオンで架橋されゲル化するポリマーを用いた新規被覆材の研究開発を目的としている。新規被覆材は従来のPGAシートに比して、簡便かつ短時間で潰瘍部の被覆を行う事が可能となり、より効果的な治療後潰瘍の保護が期待される。この新規被覆材の開発により、内視鏡処置における被覆法が標準化される。また、内視鏡治療後の合併症発生率低下が見込まれ、それにより内視鏡治療による入院期間の短縮・医療コストの削減も期待される。将来的には、一般的な消化管潰瘍の治療への適応拡大も期待される。</p>
<p>研究手法</p>	<p>最初に実際のヒト消化管内での被覆を再現できるex vivoモデルを構築、各種ポリマーの物性評価および被覆材としての適正評価を行う。これらの評価により被覆材として最適なゲルの物性（粘弾性・強度・接着性）を明らかにする。</p> <p>① 各種ポリマーのゲル化条件の検討 被覆材候補となる各種ポリマーがゲル化する条件を検討する。37℃の環境下でゲル化するポリマーの濃度およびカチオンの濃度を明らかにする。</p> <p>② 各種ゲルの粘弾性解析 ①で作成したゲルは、ポリマーとカチオンの組み合わせやその濃度で大幅に粘弾性特性が変わることが予想される。各条件で作成したゲルの粘弾性をレオメーター（DHR-1, TA</p>



	<p>Instruments) を用いて詳細に測定する。</p> <p>③ ゲルの強度の評価 被覆材として潰瘍底に固定したゲルシートは形状を1日～数日程度保ち続ける必要があるため、ゲル強度の評価は重要である。①で作成した各種ゲルの強度・引張強度を測定する。</p>
<p>研究の成果</p>	<p>ヒト消化管内での潰瘍に対する被覆を再現できるex vivoモデルを構築した上で、候補となり得る各種ポリマーの物性評価および被覆材としての適正評価を行った。</p> <p>被覆材候補となる各種ポリマーがゲル化する条件を検討し、ゲル化前後の粘弾性特性・ゲル強度の変化をレオメーターで評価した。候補材料としてジェランガム・アルギン酸ナトリウム・カラギーナン等のカチオンの付加でゲル化する多糖類を用いた。アルギン酸ナトリウムはカルシウムイオンの付加で粘弾性が大幅に上昇したがナトリウムイオンの付加では粘弾性は変化無かった。一方ジェランガム・カラギーナンはカルシウムイオン・ナトリウムイオンのいずれの付加でも粘弾性が大幅に上昇した。ゲル強度については、アルギン酸ナトリウム・カラギーナンは強度のあるゲルシートを形成したが、ジェランガムは強度の低い脆いゲルシートを形成した。</p> <p>次にex vivoモデルで実際に疑似潰瘍の被覆を行い、被覆能力の比較を行ったが、高粘度のジェランガム・カラギーナンを潰瘍に塗布して作成したゲルシートでの被覆は、低粘度のジェランガム・カラギーナンで作成したゲルシートに比して長時間潰瘍底から脱落することなく定着した。さらに潰瘍縁とゲルシートを数カ所クリップで固定すると脱落するまでの時間は飛躍的に延長された。今後は生体ブタモデルで更なる評価（被覆したゲルシートの定着時間・潰瘍治癒効果）を進めていく予定である。</p>
<p>今後の期待</p>	<p>近年、本邦では高齢の消化管癌患者数が急激に増加している。高齢者の癌治療においては根治性だけでなく侵襲性が重視され、治療後の活動性（ADL）を維持するために低侵襲な内視鏡治療が積極的に選択される傾向にある。上述の新規被覆材の臨床導入により内視鏡治療後の合併症発生率の低下が見込まれ、入院期間の短縮・医療コストの削減が期待される。このように本研究開発は高齢者患者の割合が多い地域医療の充実を強力にサポートする。</p>
<p>研究発表</p>	<p>ここまでの研究経過は教室内の研究ミーティングで研究成果発表を行った。知財になり得る研究の為、現段階では研究成果の公開は慎重に行う。</p> <p>現在、論文化の準備を行っている。</p>