

◇◇◇ 解説記事 ◇◇◇

内視鏡・腹腔鏡下で投与可能なハイドロゲルの開発

伊藤 大知

東京大学 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター

1. はじめに

医療の世界では、腹腔鏡や軟性内視鏡などの低侵襲医療の進歩が著しい。さらにロボット手術も広がっている。これらの処置の後に必要となる、止血・組織接着 [1,2], 癒着防止 [3,4,5], 炎症制御 [6], 組織再生 [7,8] など様々な機能を持った Injectable ハイドロゲルの開発と応用が期待されている。これらのベース材料としては、アルギン酸やヒアルロン酸などの様々な多糖類や、ゼラチンなどのタンパク質など、食品としても馴染みが深い材料が期待されている。

2. 内視鏡

2.1 硬性内視鏡

硬性内視鏡とは、腹腔鏡・胸腔鏡・関節鏡など、直径 5mm、長さ 30cm 程度の、先端にカメラがついた棒状の内視鏡で、必要最小限な傷で硬性内視鏡を挿入して観察しながら、エネルギーデバイスや鉗子を挿入し

て処置をすることで、外科的切除等を行うことができる。開腹・開胸などを行うことなく手術が行えるために、患者さんへの負担を抑え、入院期間の短縮も可能になる。この際に、図 1 に示すような形で、Injectable なハイドロゲルを用いて術後の処理を行うことや、薬物投

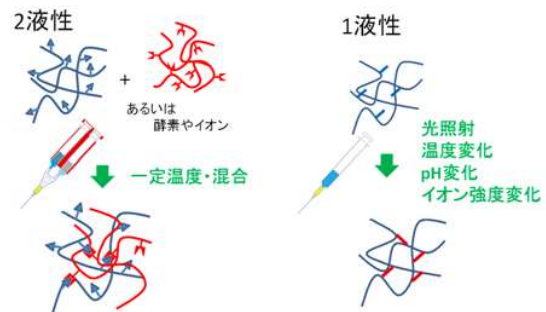
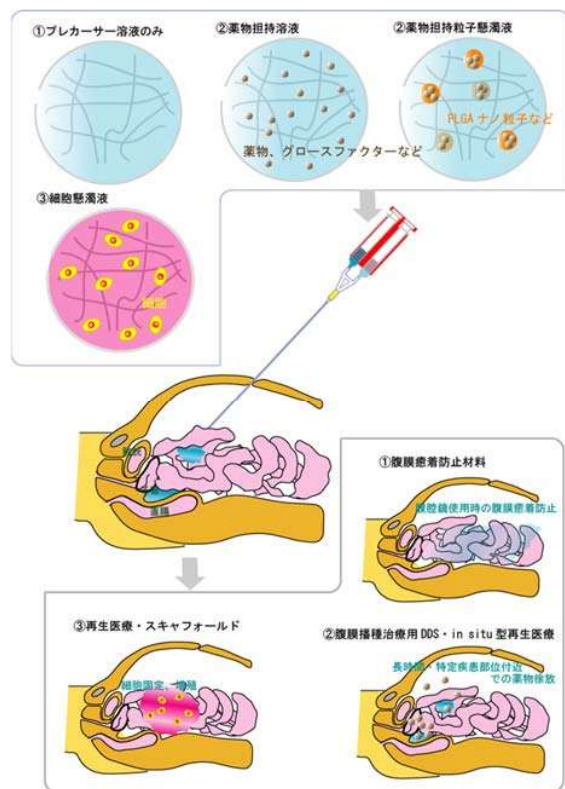


図 1 腹腔鏡下での Injectable ハイドロゲルの投与。(上段) 薬物や細胞の投与にも期待される (下段) 2 液性と 1 液性の Injectable ハイドロゲル

著者略歴

- 1996 年 3 月 東京大学工学部化学システム工学科卒業
- 1998 年 3 月 東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 修士課程修了
- 1998 年 4 月 東レ (株)
- 2002 年 4 月 日本学術振興会・特別研究員 DC1
- 2004 年 9 月 東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 博士課程修了
- 2004 年 10 月 米国マサチューセッツ工科大学化学工学科 博士研究員
- 2006 年 9 月 東京大学大学院工学系研究科 助手
- 2007 年 4 月 東京工業大学資源化学研究所 助教
- 2009 年 2 月 東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 准教授
- 2009 年 4 月 東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻 准教授 (兼任)
東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング 工学専攻 准教授 (兼任)
- 2020 年 5 月 東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 教授
東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻 教授 (兼任)
東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング 工学専攻 教授 (兼任)

〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
Fax: 03-5841-1697, Email: taichi@m.u-tokyo.ac.jp

与、細胞投与などを行うことが期待されている。腹腔や胸腔では、スプレー式デバイスを用いることも多い。

2.2 軟性内視鏡

いわゆる内視鏡でイメージされるものは消化管に使われる軟性内視鏡であると思われるが、こちらには硬性鏡ほど Injectable ハイドロゲルの臨床実装が進んでいない。これは、直径が4mm以下の針子口から、長さが1m以上のカテーテル（細い管）を材料投与のために用いる必要があるためである。このために圧力損失が大きくなり、臨床医によるシリンジの押し込みが困難になるために、材料の流動性が重要になる。一方で被覆用途では液だれの問題があり、期待されている材料は降伏値とシアニング性を持つ材料で、食品工業でもおなじみのキサントガムのような性質を持つ材料になる。Injectable ハイドロゲルとしてのシアニング性ハイドロゲルの研究は活発化しているが、内視鏡応用に関しての研究はあまり進んでおらず、これからの発展が期待される分野である。

3. Injectable ハイドロゲルの素材と架橋反応

3.1 主骨格

まず重要な選択は主骨格ポリマーである。合成ポリマーとしては、ポリエチレングリコール（PEG）やポリビニルアルコールが良く知られている。特にPEGは臨床で使用可能な Injectable ハイドロゲルとして多くの実績があるが、ここでは天然物に限定する。

天然高分子の中で、食品で用いられる様々な増粘多糖類は、ほとんどが潜在的に医療応用の可能性を持っていると言ってよい。アルギン酸 [4,9]、ヒアルロン酸 [1,2,6,7,8]、デキストラン、プルラン、ペクチン、セルロース誘導体、スターチ、キトサンなど、医療機器として体表／体内での使用実績がある高分子になる。創傷被覆材などの体表で用いられる材料と比べて、腹腔や胸腔などの体内で用いることができる材料には、ハードルが高い。エンドトキシンなどを十分に除去し、体内動態制御のために分子量のコントロールも重要になる。いずれにしても、増粘多糖類の多くは Injectable ハイドロゲルの骨格として非常に有望である。

ゼラチン [4,8]、コラーゲンなどのタンパク質は、細胞外マトリックス由来の材料であり、臨床でも多く用いられているが、Injectable ハイドロゲルの骨格として非常に有望である。

3.2 架橋反応

Injectable ハイドロゲルは、反応性の官能基を修飾した2剤を混合して、in situ に架橋する2液性のハイドロゲルと、pH、イオン強度、温度などの変化や、光照

射などによって、架橋剤なしにゲル化させる1液性のハイドロゲルの2種類がある。

2液性材料に用いることができる化学反応としては、触媒、加熱が不要で、水中で進行し、生体毒性が低い反応である必要があり、現状のところ使える反応は数が少ない。最もよく用いられているのが、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）などの活性化エステルとアミン化合物の反応によるアミド結合の形成である。この反応はNHSが生体内でリリースされるが、複数の医療機器で実用化されており、体内で安全に用いることができる。またアルブミンとグルタルアルデヒドによるイミン形成反応も組織接着剤として体内で利用されている。さらに第一級アミンの代わりにヒドラジド [1,2,6,7,8] やオキシムを用いることでイミンの安定性を高めることも検討されているが、まだ臨床での使用には至っていない。マレイミドとチオールに間のマイケル付加反応 [9] や、アジドとシクロオクチンの間のカップフリークリック反応 [10]、フェニルボロン酸とジオールの反応なども検討されているが、まだ臨床応用には至っていない。架橋反応として、イオン架橋 [3,4,5] や、酵素反応 [4] を用いた検討もなされている。酵素としてはHRP（西洋ワサビペルオキシダーゼ）やトランスグルタミナーゼが用いられる。イオン架橋ゲルの代表的なものは、アルギン酸 [4] であり、微生物由来トランスグルタミナーゼ [4] も食品工業ではおなじみの材料である。1液性材料では、光架橋反応やpH変化による共有結合反応による化学ゲルでない限りは、物理ゲルである。物理ゲルとしては、ゼラチン、寒天、アガロースなどが研究でも用いられるが、これらもまた食品工業でおなじみの材料である。

4. Injectable ハイドロゲルの応用

4.1 医療機器

治療には様々な医療機器、医薬品、再生医療等製品が用いられるが、Injectable ハイドロゲルの医療機器として利用が一番進んでいる。組織接着剤・止血剤として、様々な外科手術に用いられている。最も古く代表的な2液性材料は、フィブリン糊であると思われる。止血剤はゼラチン・トロンピンから成る止血剤の使用も広がっている。我々は、食品添加物として利用されているポリリン酸 [1,2] の止血効果に着目し、Injectable な止血材の研究も行っている。また自己組織化ペプチドゲルの止血剤への臨床利用が始まっている。手術後の癒着防止材 [3,4,5] もスプレー式の Adspray が臨床応用され、骨格としてはデンブ（スターチ）が用いられている。その他、硬膜接着剤としてDuraSealやAdherusといったPEGハイドロゲルが臨床応用されている。SpaceOARといった放射線治療用スプレーハイドロ

ゲルも臨床で広く使用されるようになってきている。その利用は着実に広まっていると言える。

4.2 ドラッグデリバリーシステム (DDS) への応用

内視鏡で投与可能なハイドロゲルは、局所薬物徐放担体としての利用が期待できる。内視鏡下で投与する薬物徐放ハイドロゲルは、基礎研究では、数多くの研究がなされているものの、医薬品として、現在製品として実用化したものは、医療機器としては少ない。内視鏡投与ではないが、InjectableなDDSハイドロゲル製剤として最も製品化の例が多いものは、緑内障等の点眼薬であると思われる。基礎研究で活発に研究されている応用は、in situ tissue engineeringと呼ばれる局所の組織再生用途であり、成長因子等をInjectableゲルに封入して投与するものである。ゲルはスペースメイキングと足場材料の役割を担う。

我々は、Injectableハイドロゲルを用いて、主に胃がんや卵巣がんの腹膜播種を目的として抗がん剤シスプラチンの腹腔投与 [11,12,13] の研究を行ってきた。腹膜播種は、静脈投与による抗がん剤の送達効率が低く、腹腔内への抗がん剤の投与が効果的であることが複数の臨床試験で明らかになっている。一方で腹腔からのシスプラチンのクリアランスは非常に早いためにInjectableハイドロゲルをベースにしたDDSは有望である。

4.3 細胞治療への応用

再生医療において、様々な細胞の分化誘導技術が開発され、細胞が治療に用いられる時代に来ている。細胞の投与方法として、主流であるのが細胞を懸濁液として投与するものである。細胞そのものが生着して再生組織となりを発揮し続ける場合と、液性因子を放出して治療効果を生み出すパラクライン効果やトロフィック効果を期待する場合がある。細胞をシート状やファイバー状に組織化して用いる方法も有望であるが、懸濁液として投与する方法は簡便である。一方で、細胞懸濁液の投与は、投与部位に留まる細胞の割合少ないことも多く、またなるべく長期間細胞の機能を維持する工夫も求められる。このような細胞投与のサポートとしてのInjectableゲルは、今後がますます期待される分野であろう。

5. ま と め

食品工業でなじみ深い増粘多糖類やタンパク質は、Injectableハイドロゲルの素材として適しているものが多い。食べて安全で、機能的な材料は、人の身体にとって安全かつ有用なものであるから、医療に有用な材料とオーバーラップしていることは合理的な結論である。

医療技術は、日々低侵襲化し、患者さんにとって負担の少ないものへと進歩し続けている。この分野で必要とされる医用材料の進歩も期待されており、食品工学の技術や知見が医療に波及して、医療技術の進歩につながることを期待して、筆を置きたい。

References

- 1) M. Okawa, M. Sakoda, S. Ohta, K. Hasegawa, Y. Yatomi, T. Ito; The balance between the hemostatic effect and immune response of hyaluronan conjugated with different chain lengths of inorganic polyphosphate. *Biomacromolecules*, **21**, 2694-2704 (2020).
- 2) M. Sakoda, M. Kaneko, S. Ohta, P. Qi, S. Ichimura, Y. Yatomi, T. Ito; An injectable hemostat composed of a polyphosphate-conjugated hyaluronan hydrogel, *Biomacromolecules*, **19**, 3280-3290 (2018).
- 3) K. Mitsuhashi, P. Qi, A. Takahashi, S. Ohta, T. Ito; Prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats with sidewall defect-bowel abrasions using metal ion-cross-linked N-succinyl chitosan hydrogels, *React. Funct. Polym.*, **145**, 104374 (2019).
- 4) P. Qi, Y. G. Zheng, S. Ohta, N. Kokudo, K. Hasegawa, T. Ito; In situ fabrication of double-layered hydrogels via spray processes to prevent postoperative peritoneal adhesion. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **5**, 4790-4798 (2019).
- 5) Y. Amano, P. Qi, Y. Nakagawa, K. Kirita, S. Ohta, T. Ito; Prevention of peritoneal adhesions by ferric ion-cross-linked hydrogels of hyaluronic acid modified with iminodiacetic acid. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **4**, 3405-3412 (2018).
- 6) T. Ito, I. P. Fraser, Y. Yeo, C. B. Highley, E. Bellas, D. S. Kohane; Anti-inflammatory function of an in-situ cross-linkable conjugate hydrogel of hyaluronic acid and dexamethasone. *Biomaterials*, **28**, 1778-1786 (2007).
- 7) A. T. H. Wu, T. Aoki, M. Sakoda, S. Ohta, S. Ichimura, T. Ito, T. Ushida, K. S. Furukawa; Enhancing osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells by immobilizing inorganic polyphosphate onto hyaluronic acid hydrogel. *Biomacromolecules*, **16**, 166-173 (2015).
- 8) T. Hozumi, T. Kageyama, S. Ohta, J. Fukuda, T. Ito; An injectable hydrogel with slow degradability composed of gelatin and hyaluronic acid crosslinked by Schiff's base formation. *Biomacromolecules*, **19**, 288-297 (2018).
- 9) Y. Oki, K. Kirita, S. Ohta, S. Ohba, I. Horiguchi, Y. Sakai, T. Ito; Switching of cell proliferation/differentiation in thiol-maleimide clickable microcapsules triggered by in situ conjugation of biomimetic peptides. *Biomacromolecules*, **20**, 2350-2359 (2019).
- 10) A. Takahashi, Y. Suzuki, T. Suhara, K. Omichi, A. Shimizu,

- K. Hasegawa, N. Kokudo, S. Ohta, T. Ito; An in situ cross-linkable hydrogel of hyaluronan produced via copper-free click chemistry. *Biomacromolecules*, **14**, 3581–3588 (2013).
- 11) S. Emoto, H. Yamaguchi, T. Kamei, H. Ishigami, T. Suhara, Y. Suzuki, T. Ito, J. Kitayama, T. Watanabe; Intraperitoneal administration of cisplatin via an in situ cross-linkable hyaluronic acid-based hydrogel for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Surg. Today*, **44**, 919–926 (2014).
- 12) S. Ohta, S. Hiramoto, Y. Amano, S. Emoto, H. Yamaguchi, H. Ishigami, J. Kitayama, T. Ito; Intraperitoneal delivery of cisplatin via a hyaluronan-based nanogel/in situ crosslinkable hydrogel hybrid system for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Mol. Pharm.*, **14**, 3105–3113 (2017).
- 13) K. Yamaguchi, O. Hiraie, H. Iwaki, K. Matsumiya, N. Nakamura, K. Sone, S. Ohta, Y. Osuga, T. Ito; Intraperitoneal administration of cisplatin-loaded nanogel through a hybrid system containing alginic acid-based nanogel and in situ cross-linkable hydrogel for peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Mol. Pharm.*, **18**, 4090–4098 (2021).