

コラーゲン合成高分子複合体の医学的応用

京都大学結核胸部疾患研究所 胸部外科

清水 慶彦

はじめに

近年の人工臓器の進歩・開発にはめざましいものがあるが、生体内に内臓として長期間埋込まれるタイプの人工臓器材料にはまだ多くの問題が残されている。生体内に埋込まれる医用材料は生体内で劣化しないことのほかに、毒性や発癌性など生体に有害な作用を及ぼさないことが必要である。そのため、従来利用されてきた医用材料は生体に対して不活性な合成高分子が多い。それ故、人工臓器と生体を適合させることがむづかしく、人工臓器と生体の間にズレを生じたりすることが問題となっている。一方、生体との適合性の点ですぐれている生体高分子コラーゲンが医用材料として注目されてきているが、コラーゲンをそのまま生体に埋入すると吸収がおこり、一定の形状を保たせることはむづかしい。そこで、我々は生体と適合性がよく、しかも長期間生体内で一定の形状を保ち得る新しい人工臓器材料として、コラーゲンと合成高分子の複合体を作成して検討をつづけている。すでに、共同研究者の安倍、秋山らはコラーゲン合成高分子複合体材料を用いて人工気管を作成して、実験的、臨床的にすぐれた成績を得て報告しているが、今回は、我々のコラーゲン合成高分子複合体の生体適合性について実験的に検討した成績について述べる。

実験材料

コラーゲン合成高分子複合体の作成方法として共同研究者の岡村、日野の考案した方法は、

まず、合成高分子表面にプラズマ放電を行って合成高分子に活性基を生じさせ、つぎに、蛋白質分解酵素処理により、テロペプチドを除去したウシコラーゲンを合成高分子の表面に塗布、風乾し、最後に γ 線照射を行って架橋反応を行わせるというものである。このようにして作成したコラーゲン合成高分子複合体は、合成高分子内、コラーゲン内のみならず、合成高分子とコラーゲンとの境界面にも強力な重合が生じるのである。今回は合成高分子としてはポリエチレンおよびポリビニルアルコールを用いた。

実験成績

剥離力テストではコラーゲンを合成高分子から剥離するには 1000 gr/cm の力を要し、両者が硬く結合していることがわかった。水中浸漬テストでは pH 2.6 から pH 8.5 までの各段階の酸性液およびアルカリ性液に10日間浸漬しても剥離するものはみられなかった。

コラゲナーゼ消化試験はコラゲナーゼと反応させた後もコラーゲンの薄い層の残存が認められた。

このような複合体フィルムを家兎の腹腔内および背部皮下組織内に埋入し、経時的に摘出して、生体とフィルムとの接合面を光顕および走査型電顕を用いて観察した。

腹腔内に埋入した場合は1週間後にはコラーゲンコーティング側に多数の細胞の付着を認め、2週間後にはフィルムは腹壁と癒着している。一方、コラーゲンをコーティングしていない側には細胞の付着は認められない。

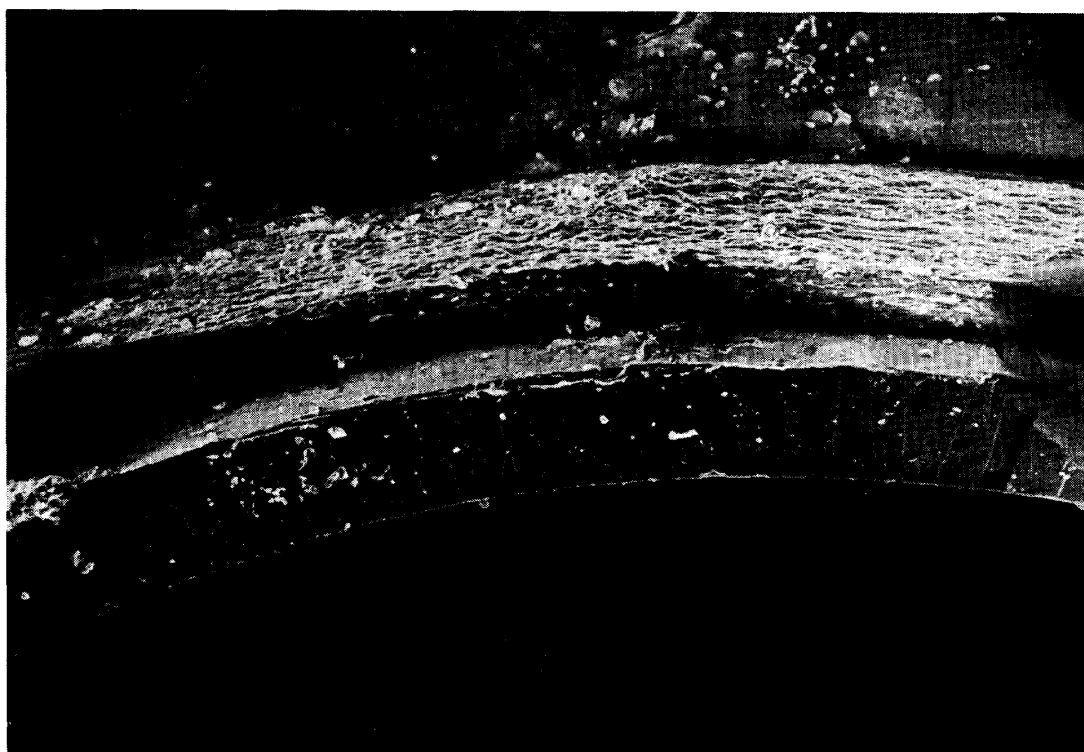


写真1. 背部皮下組織に埋入し、1週間後に摘出した断面写真コラーゲンコーティング側に生体組織が付着しているがズレが認められる。

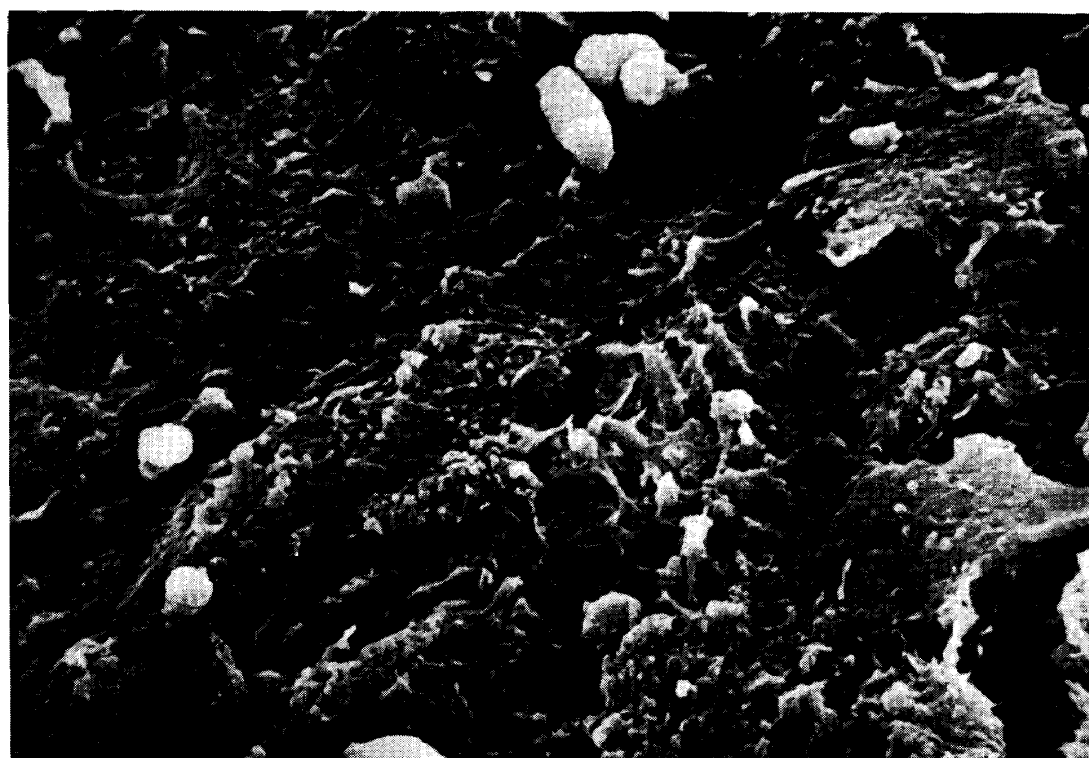


写真2. 背部皮下組織に埋入し、2週間後に摘出、はがした表面写真線維芽細胞がならんでいる。

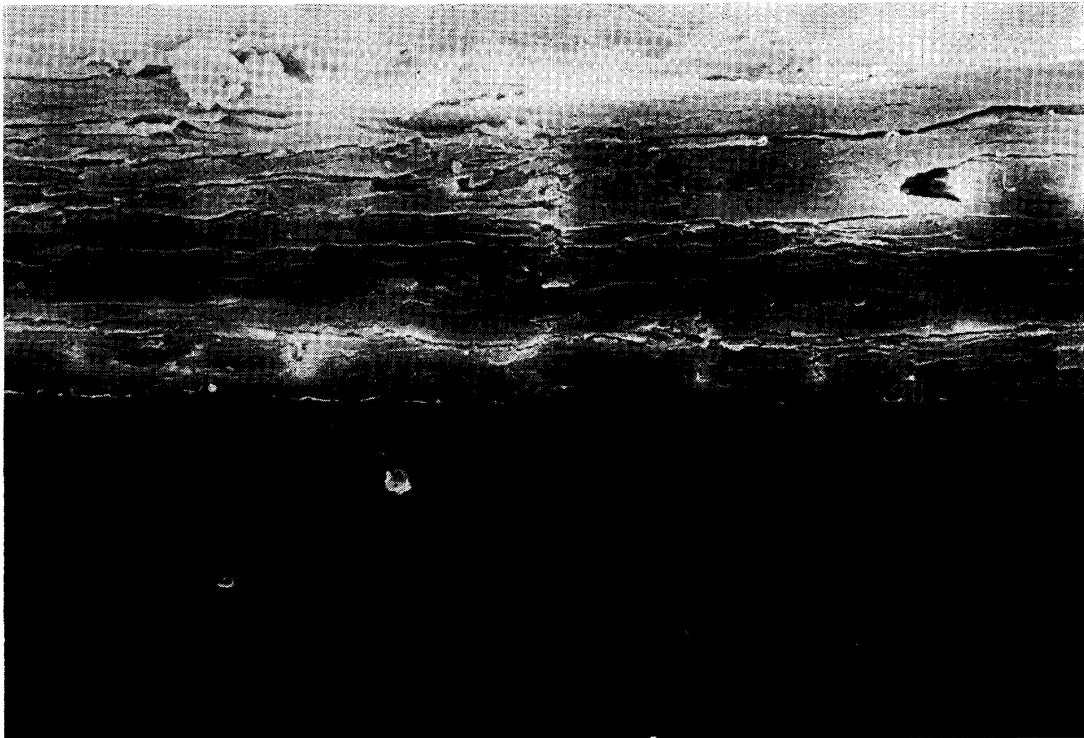


写真3. 背部皮下組織に埋入し, 4週間後に摘出した断面写真ズレは認められない。

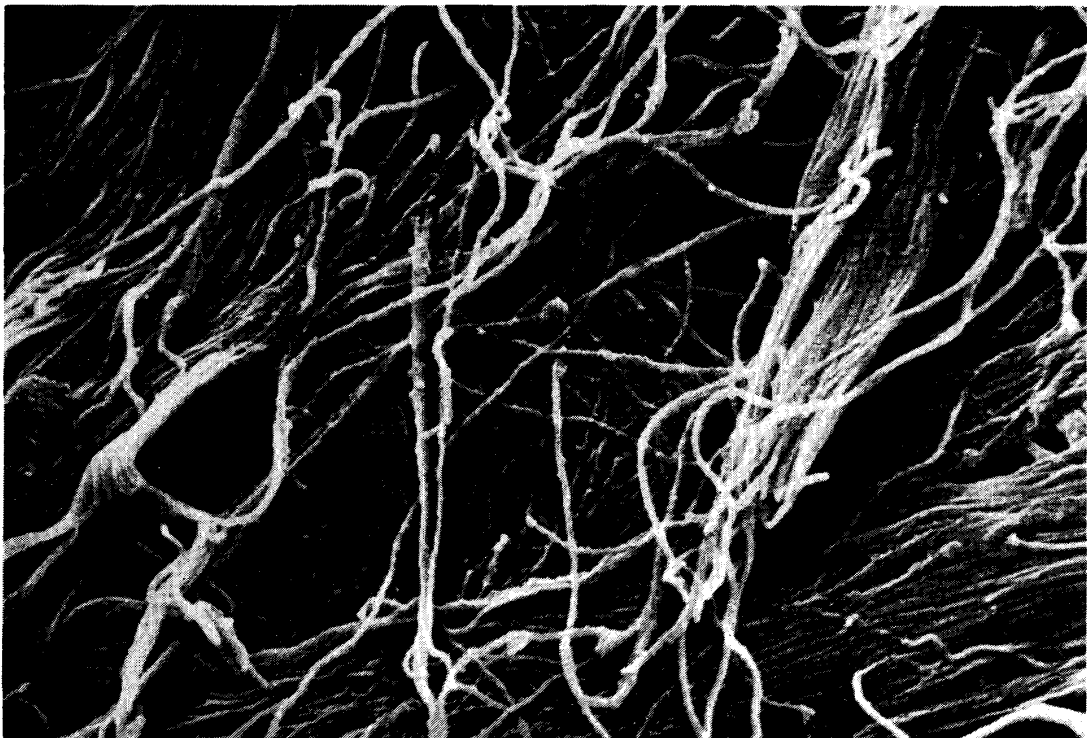


写真4. 背部皮下組織に埋入し, 4週間後に摘出し, はがした表面写真膠原線維束の層が完成している。

背部皮下に埋入した場合は、1週間後に摘出してみると、すでにフィルムと生体組織とは軽く癒着している。走査型電顕で断面をみるとコラーゲンコーティング側には厚く生体組織がついているが、コラーゲンをコーティングしていない側には組織の付着は認められない。しかし、生体組織とコラーゲン層の間には、固定、乾燥操作による組織の収縮のため、断層が生じており、両者の接着がまだ弱いことがわかる。

2週間後には両者の接着がやや強くなるが走査型電顕で断面をみると、まだ断層が残っている。この断層の部分が無理にはがしてフィルム表面をみると、多数の線維芽細胞が認められる。

3週間後になると両者の接着は強く、断面をみても固定乾燥による断層はもはや認められない。フィルムを生体組織から無理にはがして、その表面をみると横紋をもった膠原線維束が密に積みかさなっているのが認められ、細胞成分はほとんど認められなくなっている。

その後は4週間、6週間後と時間が経つにつれて、生体組織側に新生された膠原線維束は太く成長し、1000Å から太いものでは10μにまで達し、フィルムと生体組織との接着は強くなっていく。無理に剝離すると生体組織間に亀裂を生じて剝離される。

考案およびまとめ

以上の成績から、我々のコラーゲン合成高分子複合体は生体との適合性が極めて良好で、長期の代用を目的として埋込まれる人工臓器の材料としては、すぐれた特徴をもっており、今後、色々の応用法が考えられる。人工骨、人工胸壁など欠損部の補てん材としてのみならず、人工気管、人工血管、などの固定材など応用範囲は広い。また、コラーゲンと合成高分子との混合形態を変化させることによって、適合性をさらに増加させ得る可能性もあり、さらに応用範囲はひろがるものと考えられる。

なお、合成高分子に結合されたウシコラーゲンが、単に吸収されるだけなのか、生体に利用されて維線形成に何らかの役割をはたしているのかという点、ひいては、一度形成されたコラーゲン合成高分子複合体と生体組織との結合が、長期間の間にどのように変化していくのかという点については、今後さらに検討を加える必要があると考える。

文 献

- 1) 安倍隆二，寺松孝，秋山太一郎：人工気管に関する実験的研究，人工臓器，2:330，1973.
- 2) 宮田暉夫，日野常稔：表面，10:82(18)，1972.