

氏 名 おお 谷 友 人
 学位(専攻分野) 博 士 (工 学)
 学 位 記 番 号 論 工 博 第 3393 号
 学位授与の日付 平 成 10 年 11 月 24 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学 位 論 文 題 目 Tissue Adhesive from Gelatin and Poly (Carboxylic acid) Hydrogels
 (ゼラチンとポリカルボン酸とのハイドロゲルからなる組織接着剤)

(主査)
 論文調査委員 教 授 筏 義 人 教 授 堤 定 美 教 授 池 内 健

論 文 内 容 の 要 旨

医療用の生体組織接着剤は、主に外科手術において組織同士の接着、止血、閉鎖、死腔の充填などの様々な用途に使用されている。しかし、現在、臨床使用されている組織接着剤には、組織との接着力の低さ、組成モノマーあるいは分解物の毒性、ウイルス感染の危険性などの改善すべき問題がある。本論文は、ゼラチンとポリカルボン酸を水溶性カルボジイミドにて架橋して得られるハイドロゲルからなる新しい組織接着剤に関し、軟組織への接着力、硬化時間、止血効果、肺エアリーク創の閉鎖効果、および、*in vivo*における生分解性と毒性に関して研究したものであり、6章から構成されている。

第1章では、ゼラチンと分子量の異なる種々のポリカルボン酸との組み合わせからなる混合水溶液に、水溶性カルボジイミドを添加して作製した架橋ハイドロゲルの軟組織に対する接着力とハイドロゲルの硬化時間を調べることによって、組織接着剤として最適なポリカルボン酸の種類と分子量について述べている。

第2章では、ゼラチン、ポリ(L-グルタミン酸)および水溶性カルボジイミドの組成比についてさらに検討を加え、種々の軟組織に対する接着力とハイドロゲルの硬化時間の測定結果から、組織接着剤としての最適組成を決定するとともに、*in vivo*におけるハイドロゲルの分解性と毒性について論じている。

第3章では、ゼラチン水溶液が室温下において自然にゲル化するという性質をもつために臨床扱いにくいという問題を解決することを試みている。分子量の異なるゼラチンを、使用し、その水溶液が室温下で自然にゲル化しないような最大の濃度で作製したゼラチン-ポリ(L-グルタミン酸)ハイドロゲルの軟組織に対する接着力を調べた結果、低分子量ゼラチンを使用することによって、本問題が解決できることを見いだしている。

第4章では、第3章と同じく、ゼラチン水溶液が室温下でゲル化するという問題を解決するため、水溶液中でのゼラチン分子の水素結合形成を阻害すると考えられる種々の物質を添加している。尿素あるいは水溶性デンプンを用いた場合に、ゼラチン水溶液の室温下でのゲル化が妨げられることを見だし、特に、尿素を用いた場合には、ハイドロゲルの軟組織に対する接着力の低下、および、ハイドロゲルの硬化時間の遅延を認めることなく、最も効果的に上記の問題が解決できることを見いだしている。

第5章では、イヌの脾臓を穿刺して作製した出血創に対して、ゼラチン-ポリ(L-グルタミン酸)ハイドロゲルを塗布した場合の止血効果を調べている。評価項目として、止血剤の塗布回数、止血成功率、止血中の出血量の変化に着目し、ゼラチン-ポリ(L-グルタミン酸)ハイドロゲルと市販の組織接着剤であるフィブリン糊とを比較している。

第6章では、ラットの肺を穿刺して作製したエアリーク創に対して、ゼラチン-ポリ(L-グルタミン酸)ハイドロゲルを塗布した場合のエアリーク創の閉鎖効果をフィブリン糊と比較している。特に、肺組織への接着力、創閉鎖の成功率、エアリーク発生時の肺内圧などに関しても、これら2種類の組織接着剤の効果を比較している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ゼラチンとポリカルボン酸を水溶性カルボジイミドにて架橋して得られるハイドロゲルの生体組織接着剤としての効果を、軟組織への接着性、ハイドロゲルの硬化時間、脾臓出血創の在血、肺エアーリーク創の閉鎖、およびin vivoにおける生分解性と毒性について研究したものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. 軟組織に対する接着力とハイドロゲルの硬化時間を調べた結果、ゼラチンと組み合わせるポリカルボン酸としては分子量83,000のポリ（L-グルタミン酸）が最適であることを見だし、さらに、組織接着剤として最適な組成を決定した。
2. ゼラチン-ポリ（L-グルタミン酸）ハイドロゲルは、マウスの皮下に埋入した場合、約12週間後に分解・消失することを示した。さらに、このハイドロゲルの分解産物も架橋剤も、その毒性は低いことを明らかにした。
3. ゼラチン水溶液は室温下で、自然にゲル化する性質をもつため、臨床上取り扱いが困難という問題がある。ところが、分子量99,000のゼラチンに代えて、分子量10,000の低分子量ゼラチンを使用したとき、あるいは、ゼラチン水溶液に尿素を添加したとき、本問題が解決できることを見いだした。
4. 本研究で開発されたハイドロゲルの止血効果は、止血剤の塗布回数、止血成功率、止血中の出血量のいずれにおいても、現在、臨床使用中のフィブリン糊より優れていることを明らかにした。
5. 本ハイドロゲルの肺エアーリーク創に対する閉鎖効果は、肺組織への接着力、創閉鎖の成功率、エアーリーク発生時の肺内圧のいずれに関しても、フィブリン糊より優れていることを明らかにした。

以上のように、本論文はゼラチンとポリカルボン酸とのハイドロゲルからなる生体組織接着剤に関して重要な知見を得たものであり、学術上、實際上、寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成10年10月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。