

体液に触れると瞬時に固化する合成ハイドロゲルで速やかな止血を実現 —安全かつ高性能な局所止血材や体液漏出防止材の開発に期待—

1. 発表者：

大片 慎也（東京大学医学部附属病院 血管外科 病院診療医／東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 医学博士課程4年）

保科 克行（東京大学医学部附属病院 血管外科／東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 准教授）

鎌田 宏幸（東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 特任研究員〔主任研究員〕）

酒井 崇匡（東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆体液に接触すると瞬時に固化する合成ハイドロゲルを新たに設計し、大量出血時においても速やかな止血が可能であることを実証しました。
- ◆既存の止血材とは異なり、合成材料でありながら大量出血を速やかに止血できます。
- ◆本成果は、新たな局所止血材や体液漏出防止材の開発につながり、将来的に医師・患者双方の負担を軽減できると考えられます。

3. 発表概要：

外科手術では出血の制御が極めて重要です。軽度な出血であれば、自然な血液凝固反応によって止血されますが、太い静脈や動脈からの出血に対しては止血剤を併用した圧迫止血が必要となります。しかし、既存の止血剤には、止血に長い時間を要する、もしくは、ヒト血液成分由来の感染症伝播が否定できないといった課題が残されており、医師・患者双方に負担となっています。東京大学医学部附属病院 血管外科の大片慎也 病院臨床医、保科克行 准教授、同大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻の鎌田宏幸 特任研究員（主任研究員）、酒井崇匡 教授らの研究グループは、新たに、体液と接触した際に速やかに自己固化する合成ハイドロゲルを設計しました。このハイドロゲルは、はじめは液体ですが、体液の一種である血液と接触すると瞬時に血液を巻き込んだ固化を起こし、止血に至ります。ラットの下大静脈大量出血モデルにおいては、1分間で安定した止血効果が得られました。今回開発した新規合成ハイドロゲルは、血液凝固反応とは独立した作用機序をもって速やかな止血に至るだけでなく、未知の感染症の伝播も否定でき、将来の医師・患者双方の精神的負担軽減に貢献できると考えられます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）産学連携医療イノベーション創出プログラム・セットアップスキーム（ACT-MS）（医療分野研究成果展開事業）の支援により行われ、3月3日に『Annals of Vascular Surgery』（オンライン版）に掲載されました。

4. 発表内容：

①研究の背景・先行研究における問題点

外科手術を成功させるためには出血の制御が極めて重要です。軽度な出血であれば、生体が有する血液凝固反応（注1）によって止血されますが、太い静脈や動脈からの出血は自然に止血することはなく、医師が圧迫や血管の縫合によって制御を行います。しかし、がん、妊娠、

感染症などによって播種性血管内凝固症候群（注 2）を併発している場合、大規模な組織損傷、抗凝固薬（注 3）投与下での針穴からのにじみ出るような滲出（しんしゅつ）性出血などにおいては、しばしば止血が困難な状況に遭遇します。そうした場合には、止血剤（注 4）を併用した圧迫止血を行い、血液凝固反応を加速させます。しかしながら、既存の止血剤には、予備的な出血制御・追加圧迫に長い時間を要する、もしくは、ヒト血液成分を使用しているために未知のウイルスによる感染症伝播の否定ができないといった課題が残されています。このことは患者さんの安全のために 1 分 1 秒を争う外科手術において致命的であり、医師・患者双方に負担となっています。

②研究内容

本研究グループは、体液と接触した際に速やかに自己固化する合成ハイドロゲル（注 5）を新たに設計しました。この合成ハイドロゲルは、はじめは液体ですが、主成分である 4 分岐型のポリエチレングリコール（PEG）（注 6）が徐々に反応することで固体となります（図 1A）。この反応は、弱酸性において制限され、中性においては極めて速いという特徴を有しています（図 1B）。そのため、弱酸性の合成ハイドロゲルと血液のような体液が接触すると、体液にある緩衝作用（注 7）によって、瞬間的に合成ハイドロゲルが中和され、瞬時に体液を巻き込んだ固化を引き起こすことができます。実際に、抗凝固薬を加えたラットの血液に対し、今回開発した合成ハイドロゲルを接触させたところ、血液ごと瞬時に固化することが確かめられました。

次に、ラットの下大静脈大量出血モデルにおいて、合成ハイドロゲルを PEG からなるスポンジに浸漬させた状態で適用し、1 分後の止血性能を評価したところ、ある一定の PEG 濃度以上において、安定的な止血効果が得られることが示されました（図 2）。一方、同じ時間では、比較対照である圧迫止血および既存の止血剤は止血に至りませんでした。また、止血から 1 週間後に再び開腹し、適用部位の組織学的評価を行ったところ、合成ハイドロゲルによる止血は、既存の止血剤よりも軽度な炎症反応に収まることがわかりました。

③社会的意義・今後の予定

今回開発した新規合成ハイドロゲルは、生体の血液凝固反応とは独立した作用機序で血液を固化させることができます。そのため、他の病気や抗凝固薬によって血液が固まりにくい状態にある患者さんにおいても、速やかに止血を達成できる局所止血材を開発できる可能性があります。また、血液に限らず、髄液などの各種体液漏出防止材としての応用も広く期待されます。さらに、合成材料であることから未知のウイルスの混入も否定でき、医師・患者双方の精神的負担軽減に貢献できると考えられます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Annals of Vascular Surgery」（オンライン版：3 月 3 日）

論文タイトル：In vivo hemostatic capability of a novel Tetra-PEG hydrogel

著者：Shinya Okata, Katsuyuki Hoshina*, Kazumasa Hanada, Hiroyuki Kamata, Ayano Fujisawa, Yuki Yoshikawa, Takamasa Sakai

DOI 番号：https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.01.016

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 血管外科

准教授 保科 克行 (ほしな かつゆき)

東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

教授 酒井 崇匡 (さかい たかまさ)

<取材に関するお問合せ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

TEL：03-5800-9188 (直通) E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院工学系研究科 広報室

E-mail：kouhou@pr.t.u-tokyo.ac.jp

TEL：03-5841-0235

7. 用語解説：

(注1) 血液凝固反応

体外や血管外へ出た血液が固まる現象。これにより止血に至る。

(注2) 播種性血管内凝固症候群

血液凝固反応が全身の血管で生じてしまうことで、本来血液凝固に必要な血小板と凝固因子が使い果たされてしまい、過度の出血が引き起こされる病態。

(注3) 抗凝固薬

血液凝固反応を抑え、血液が固まりやすくなっている状態を改善する薬剤。

(注4) 止血剤

出血を止める目的で使う薬剤の総称。ヒト血液由来成分を利用するものや、動物コラーゲン、酸化セルロースを主成分とするものなど、さまざまな種類が存在する。

(注5) 合成ハイドロゲル

網目状の高分子の中に大量の水が保持されているゼリー様の材料。特に生体由来成分を用いない合成高分子からなるものを合成ハイドロゲルと呼ぶ。

(注6) ポリエチレングリコール (PEG)

生体適合性の高い高分子の一つ。さまざまな医薬品・医療機器に添加剤として含まれている。

(注7) 緩衝作用

外から少量の酸や塩基を加えても pH が一定に保たれる働き。この働きによって血液の pH は 7.40 ± 0.05 と、非常に狭い範囲に調節されている。

8. 添付資料：

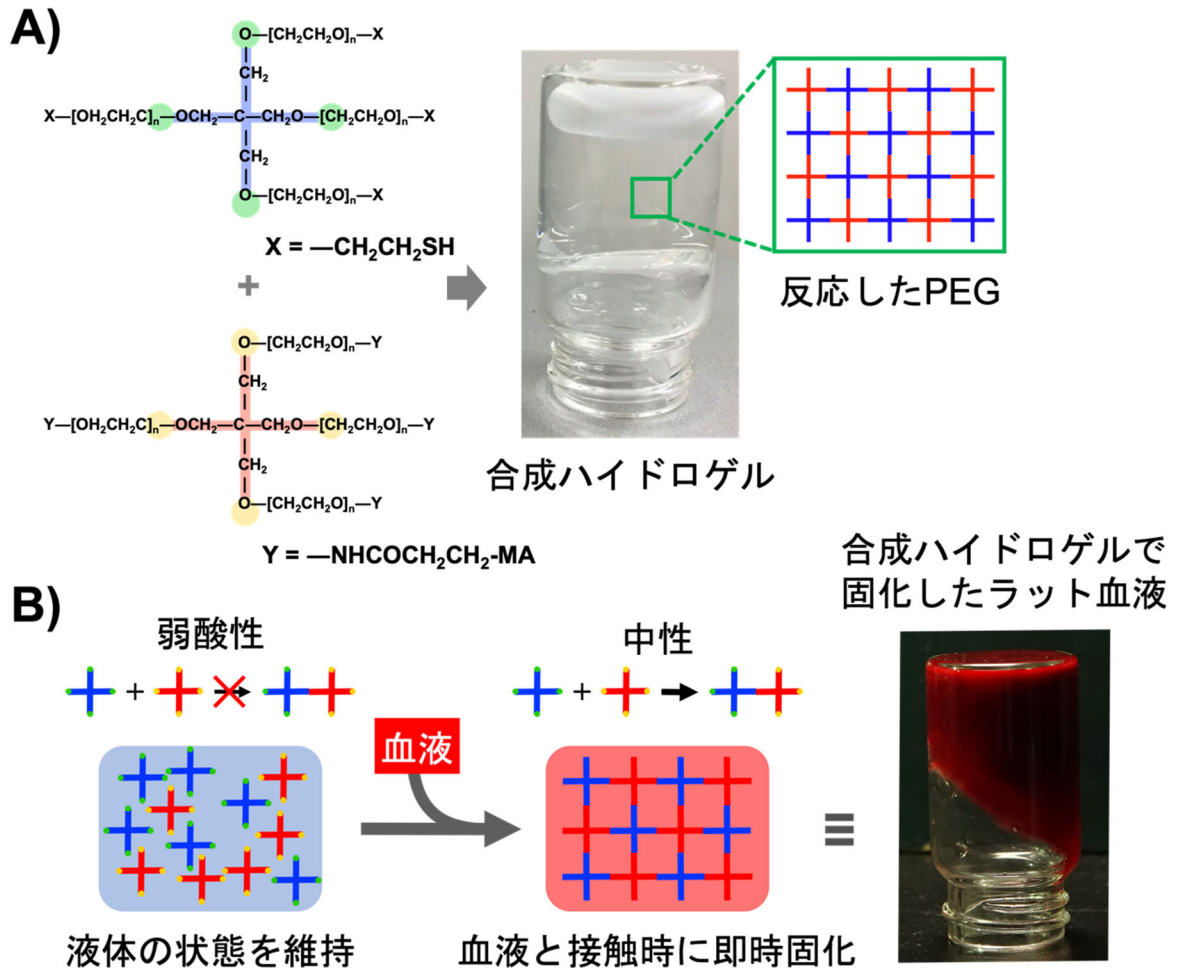


図1 合成ハイドロゲルの構造と血液接触時の即時固化機構



図2 合成ハイドロゲルを用いたラット下大静脈の止血の様子