

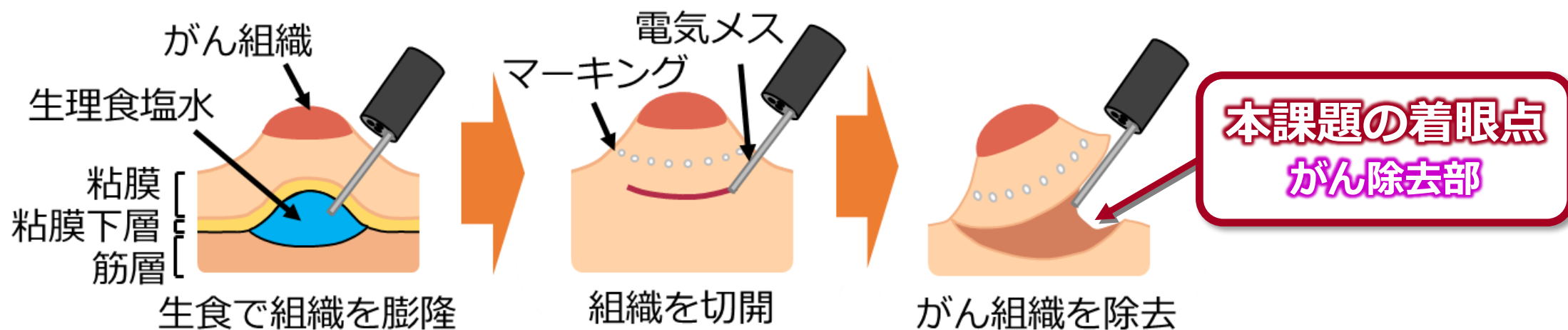
吹き付けて傷を治す粉体

国立研究開発法人物質・材料研究機構
高分子・バイオ材料研究センター
バイオポリマーグループ
グループリーダー 田口 哲志

2025年7月31日

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）

早期消化管がんを内視鏡を用いて切除する低侵襲治療



本邦でのESD年間件数*

食道 12,448件/年

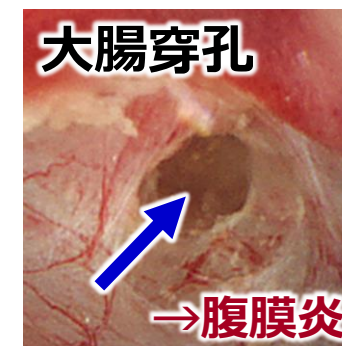
胃 53,386件/年

大腸 26,009件/年

合計 91,843 件/年

*第6回NDBオープンデータ

ESD後の合併症例



合併症予防に向けた材料の使用

ESD後の合併症予防治療

- ・ バルーン拡張
- ・ スtent留置
- ・ ステロイドの内服、局注



- ・ 狭窄対策を行っても、狭窄は生じる（特に全周）
- ・ ステロイド長期服用（最低4か月）による副作用
- ・ ESD後に追加放射線化学療法による狭窄の憎悪

創傷被覆材による創部の保護・治癒の促進

吸収性組織補強材

ポリグリコール酸メッシュ（ネオベール™）
+ フィブリン系接着剤（フィブリン糊）

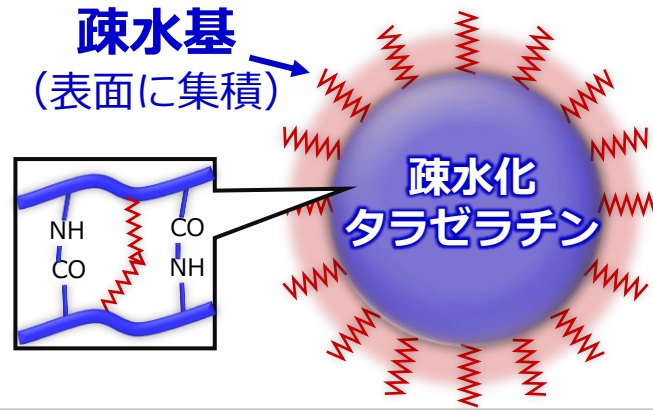
粉末型止血剤

アルギン酸粉末（アルト™）

- ・ 組織接着性が弱いため剥離
- ・ 分解に伴う炎症、癒着
- ・ 低い血液凝固能

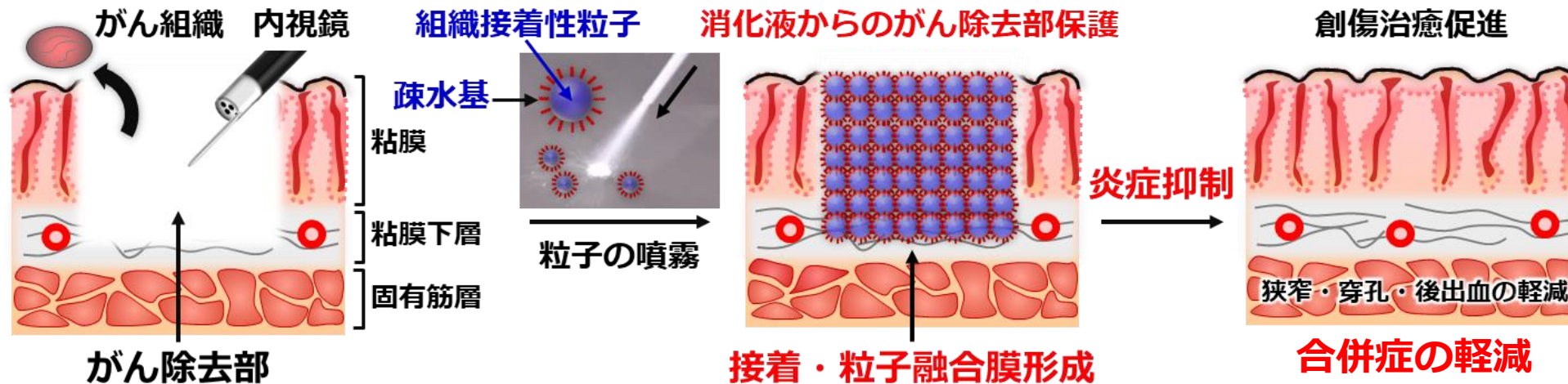
→合併症の予防効果が低い

組織接着性粒子（粉体）の特徴



- 1～5 μ mの球状粒子
- 疎水化タラゼラチンが主成分
- 熱架橋により水に対する耐性を保持
- 噴霧後、創部に接着・ゲル化し被覆
- 生体吸収性
- 上皮化を促進

組織接着性粒子による被覆の機序



疎水化タラゼラチンの合成

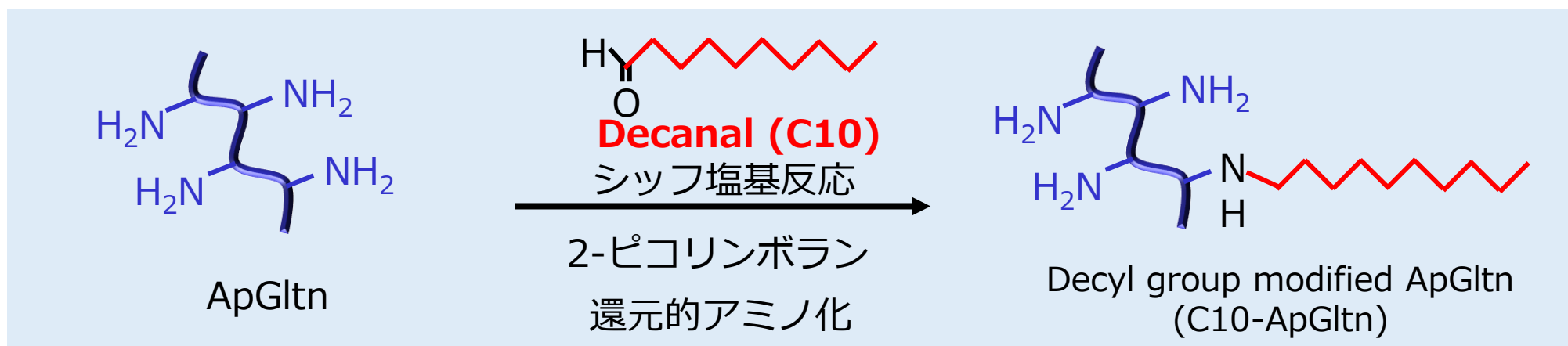


表1. 合成したデシル基修飾タラゼラチンの導入率と収率

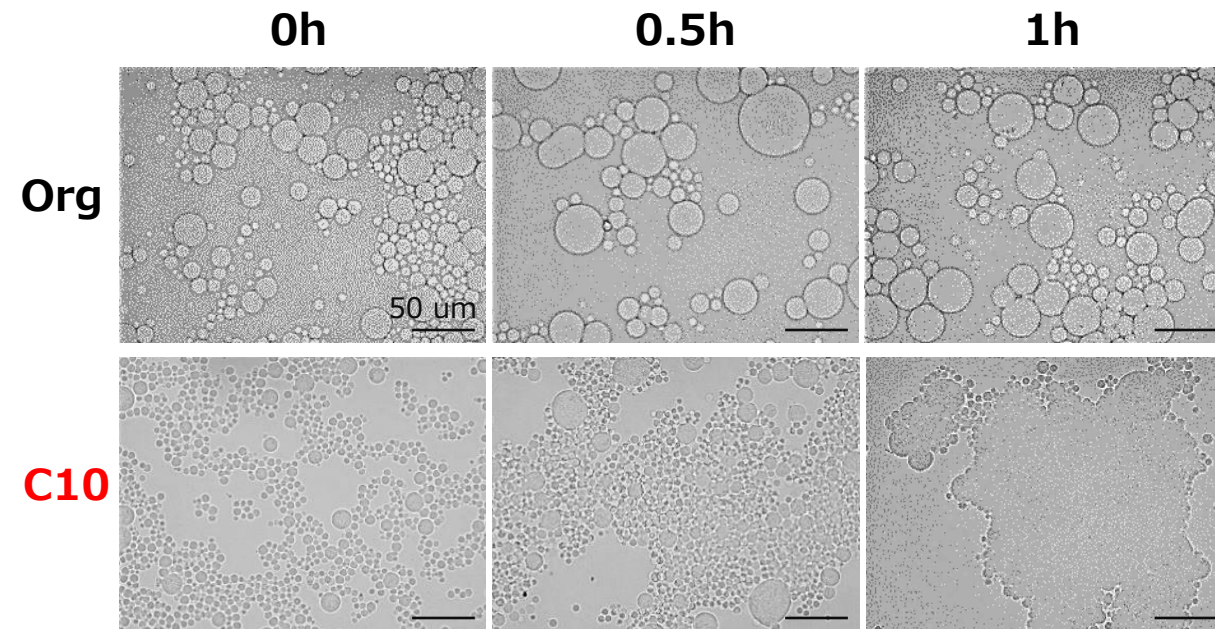
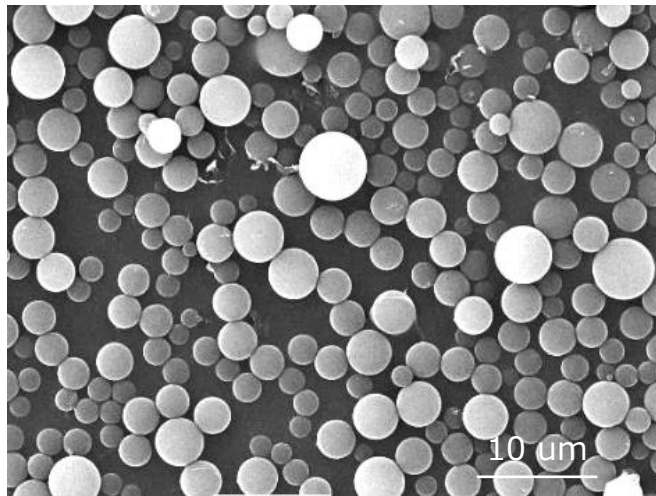
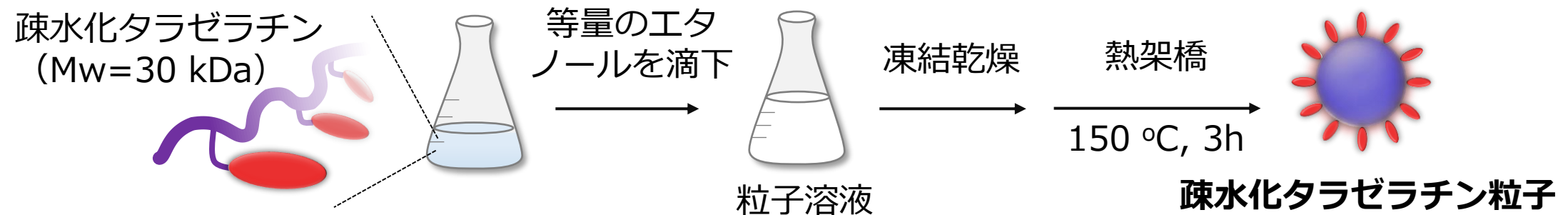
Abbreviation	Gelatin	Amino groups in gelatin	Theoretical D.S.	D.S. ^a (導入率)	Yield
	(g)	(μmol/g)	(mol%)	(mol%)	(%)
56C10-ApGln	50	355	200	56	90

^aデシル基導入率はトリニトロベンゼンスルホン酸を用いた導入率測定法で算出した。

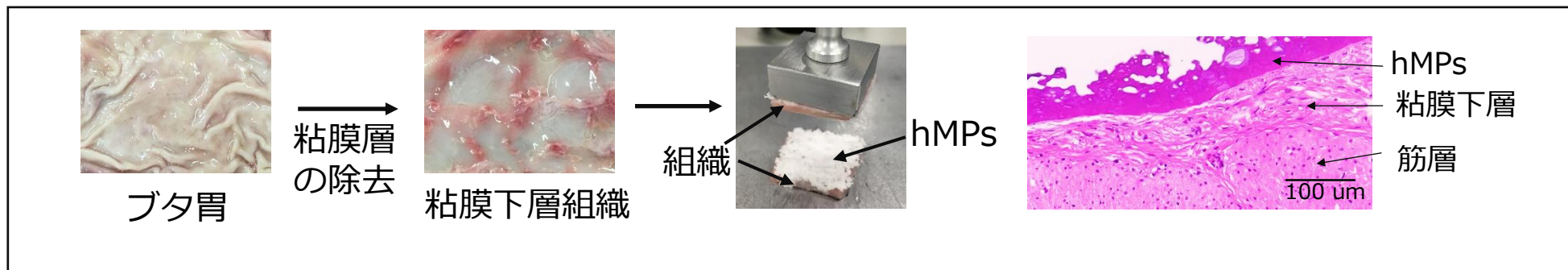
ゼラチンのアミノ基のうち56 mol%が疎水基に置換したC10-ApGlnが得られた

疎水化タラゼラチン粒子（粉体）の作製

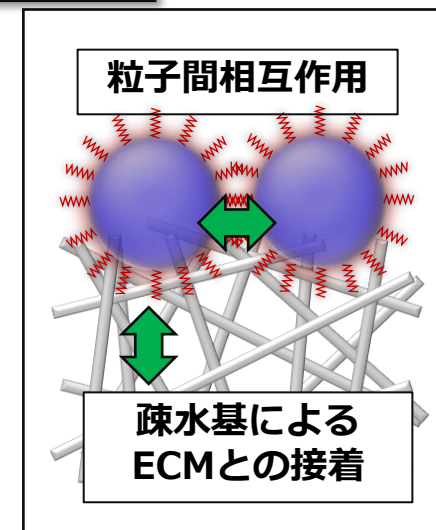
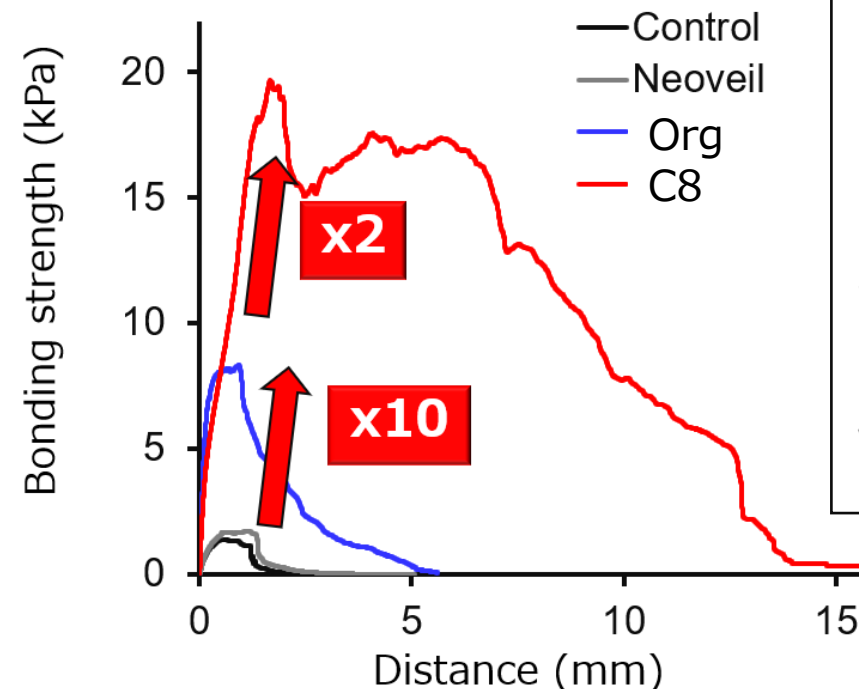
エタノール滴下法（コアセルベーション）による単分散な粒子の作製



ブタ胃に対する組織接着試験



X8 speed

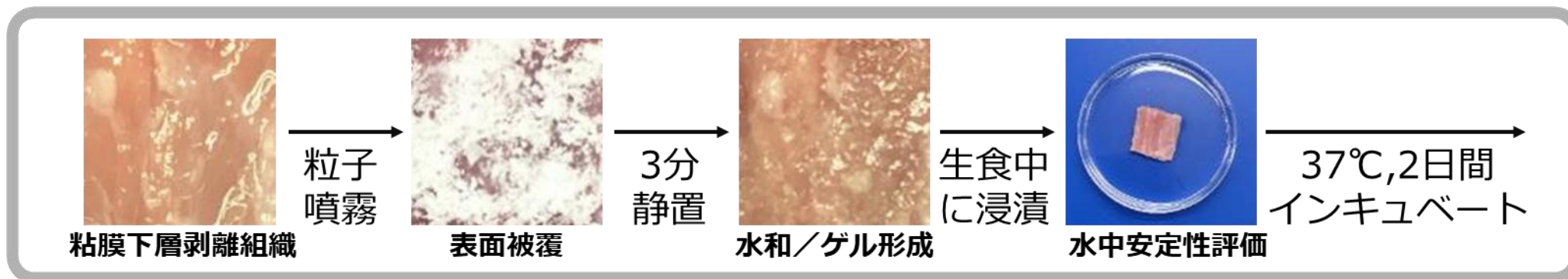


疎水化タラゼラチン粒子は高い接着強度を示した

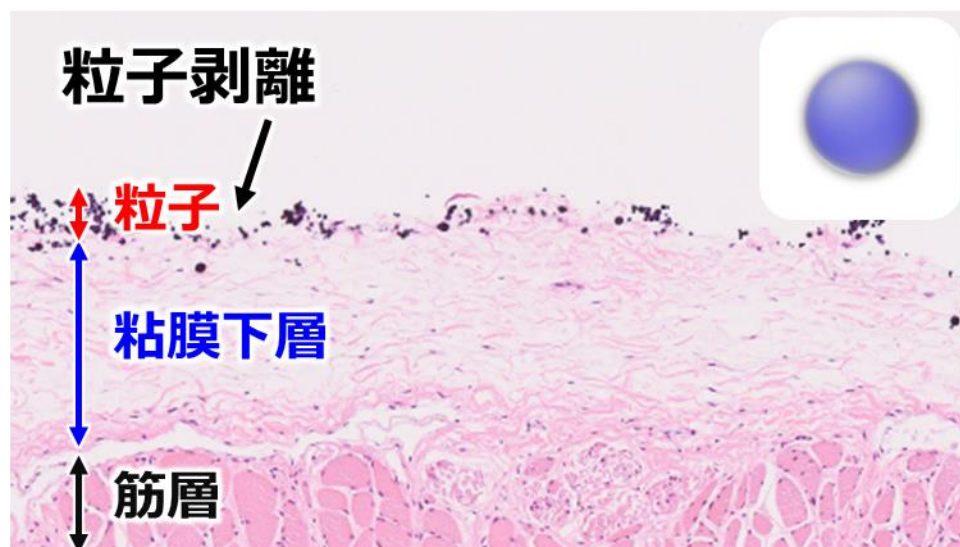
Small **2019**, 15, 1901566.より改変

水中被覆安定性

水環境で高い被覆安定性を示す



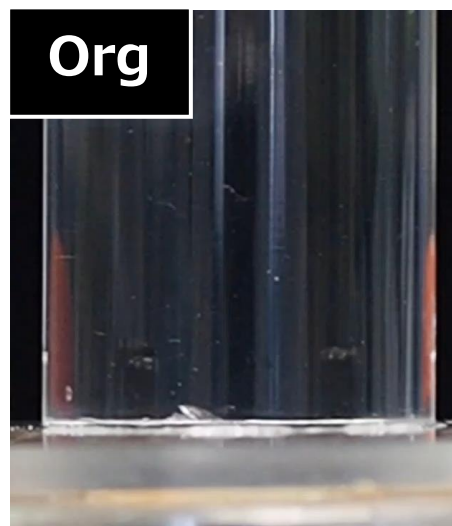
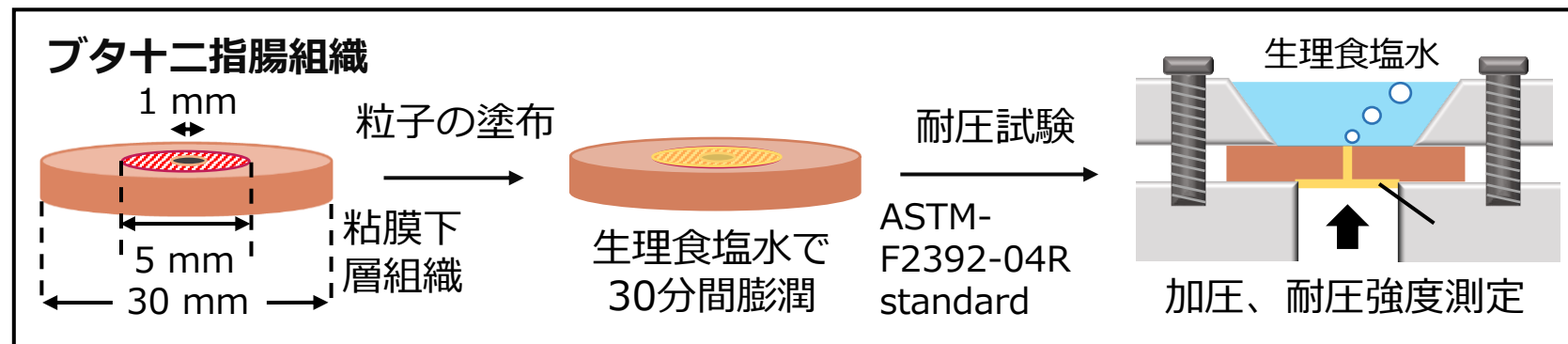
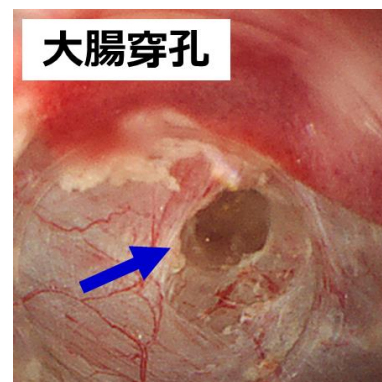
疎水化なし



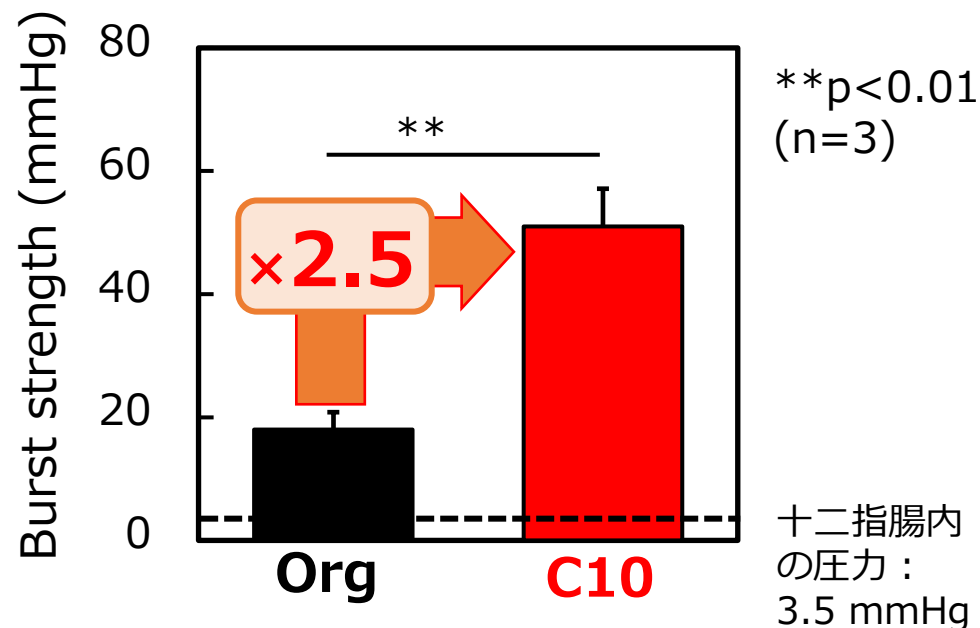
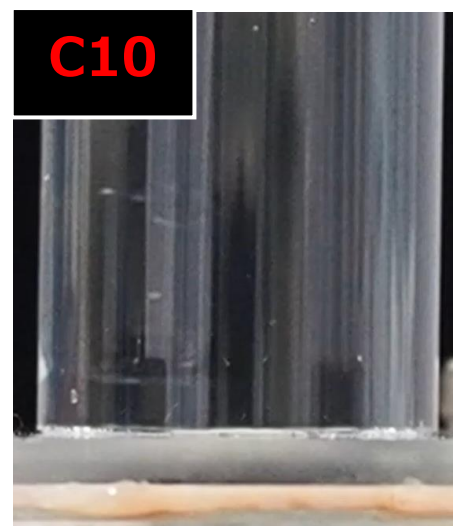
疎水化あり（開発品）



穿孔閉鎖：耐圧強度試験



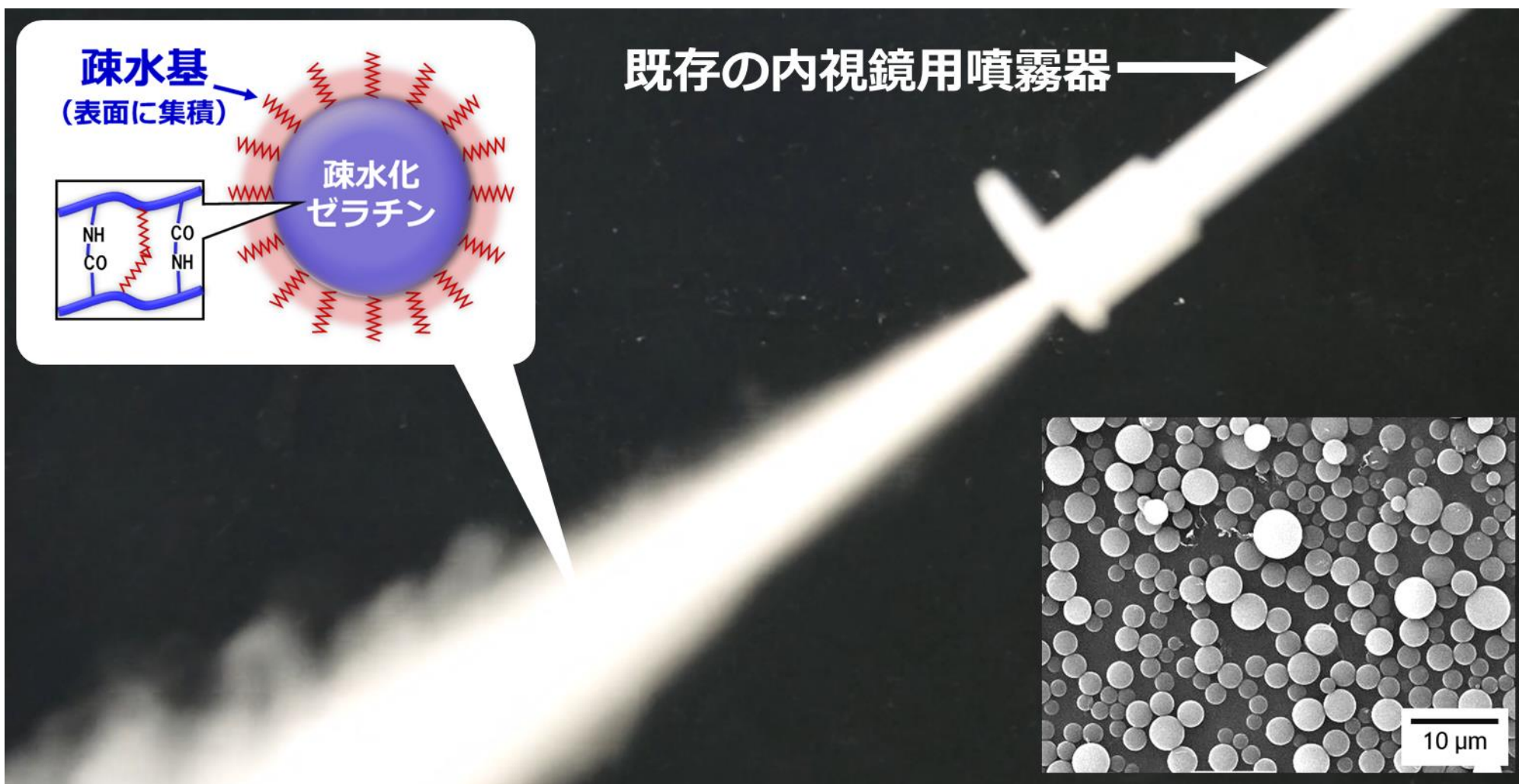
Speed ×16



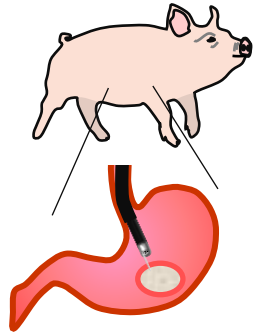
hMPsは、Orgの2.5倍の高い耐圧強度を示した

粒子（粉体）のデリバリー性

球状粒子であり、既存の内視鏡用噴霧器で噴霧可能

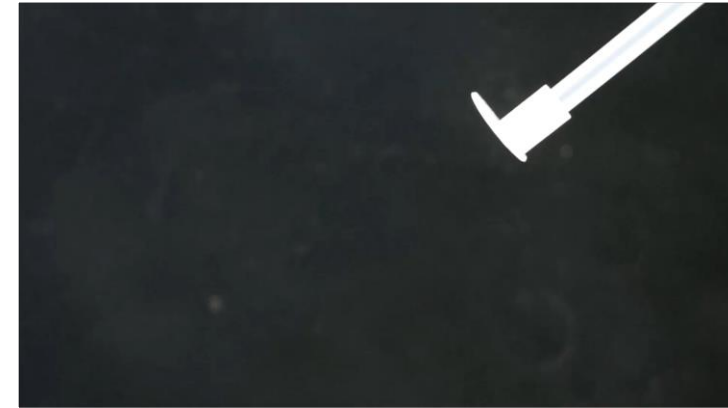


ミニブタESDモデルの治癒効果



ミニブタESDモデル

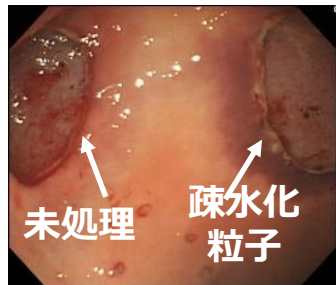
1. クラウン系ミニブタ（6M）に胃ESDの手法を用いて、30mmの人工潰瘍を2箇所作成した。
2. 1箇所に疎水化ゼラチン被覆材を噴霧し、もう1箇所は噴霧せず、それぞれの潰瘍治癒をDay7、14に内視鏡を用いて観察した。
3. Day14に安楽死させ、組織学的評価を行った。



1 min



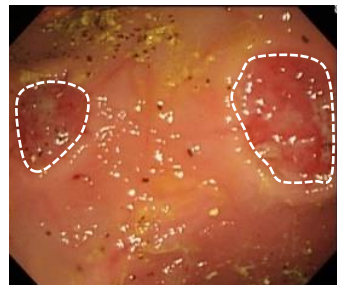
Day 0



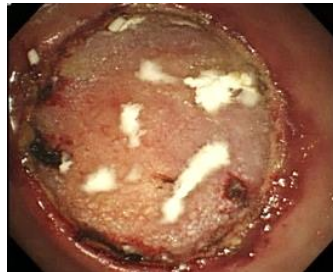
5 min



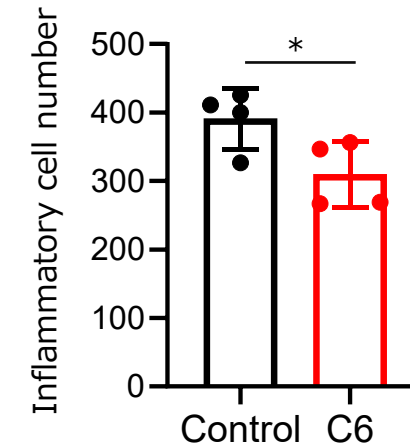
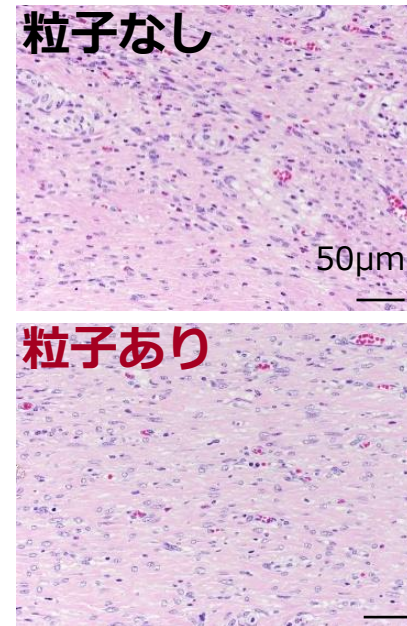
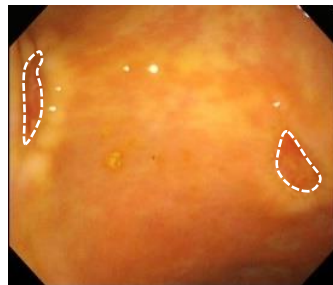
Day 7



60 min

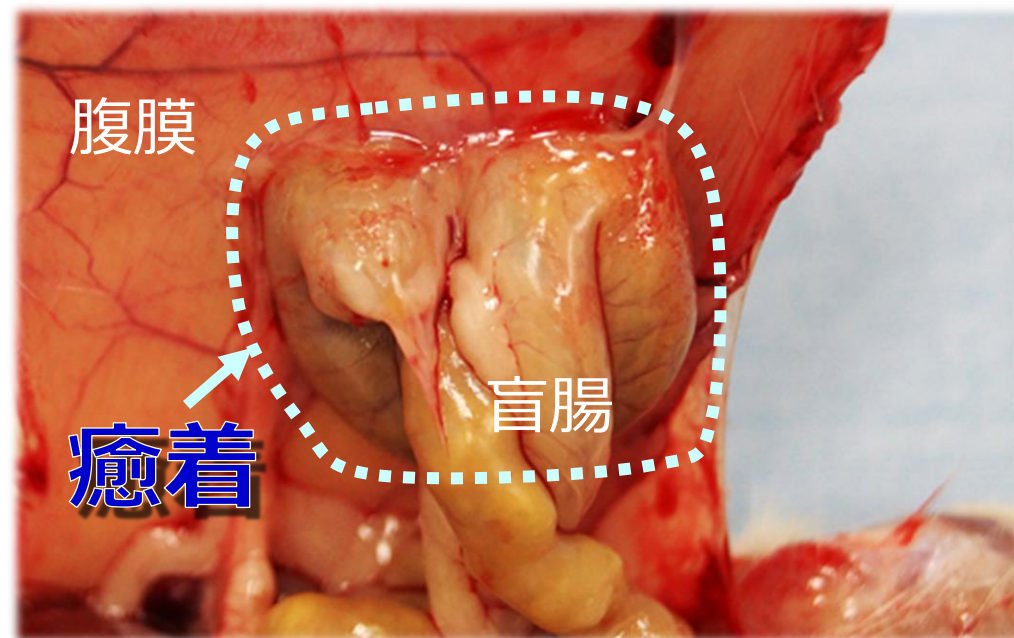


Day 14



炎症抑制

術後癒着と従来の予防法



腹部癒着／腱癒着／硬膜外癒着／筋肉癒着

癒着による合併症

腹部癒着：腸閉塞・不妊・再手術の長時間化
硬膜外癒着：神経／血流障害・再手術の長時間化
腱・筋肉癒着：運動機能障害・再手術の長時間化

従来の物理的バリアによる癒着防止法

1液型	○広範囲の被覆が可能 ×分解が速く安定性が低い
シート型	○物理的バリア機能が高い ×患部への送達性が悪い
2液混合型	○スプレー噴霧可能 ×2液混合デバイスが必要

癒着モデルの作製と粒子による被覆

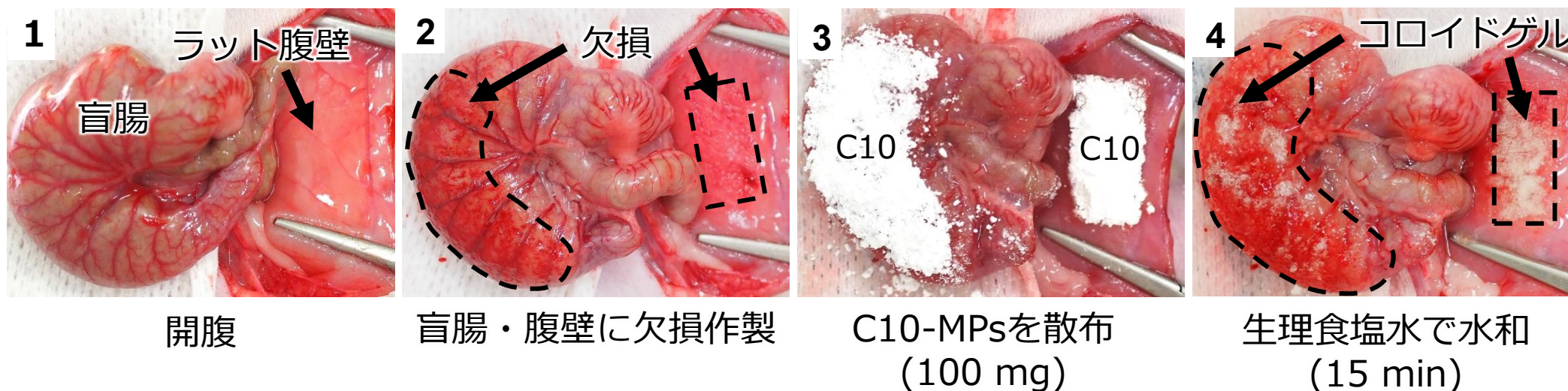
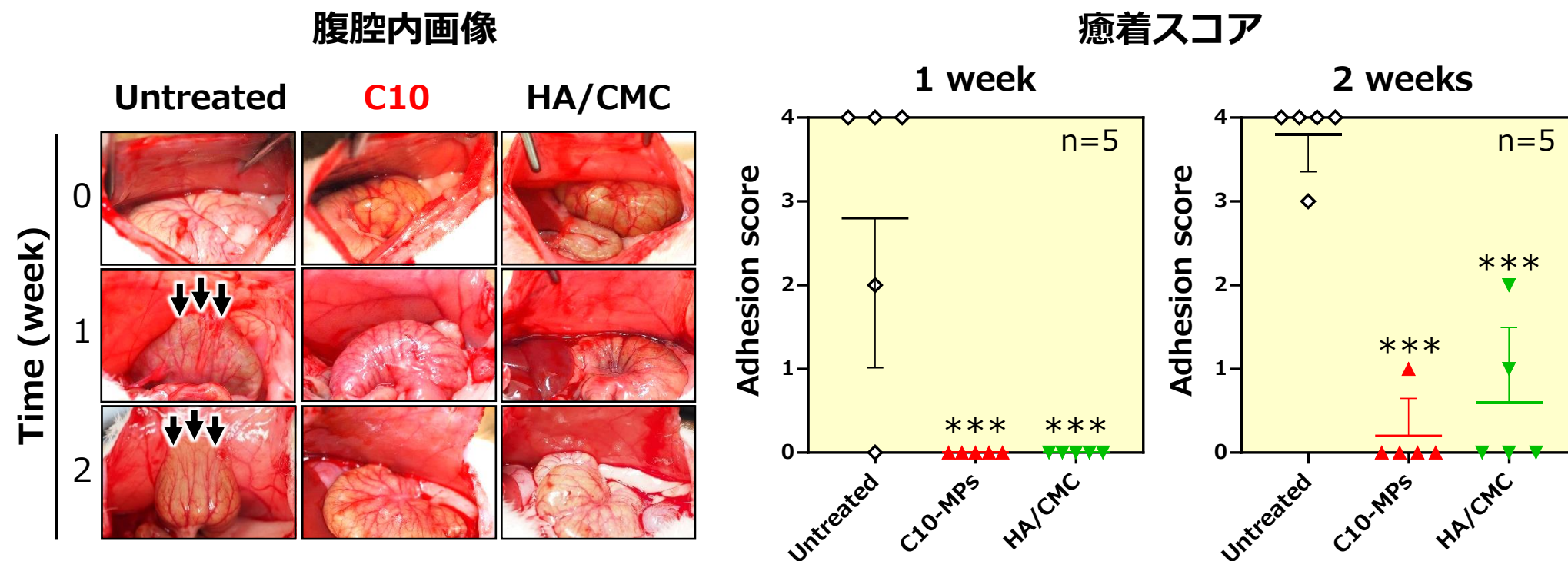


Table Peritoneal adhesion score for the evaluation of in vivo adhesion tests ⁽¹⁾.

Score	Peritoneal adhesion
0	No adhesion
1	Mild adhesions
2	Localized moderate adhesions
3	Moderate and wide adhesions
4	Severe adhesions, impossible to separate

⁽¹⁾ Hulka. J. F et al., *Fertil. Steril.* **1978**. 30. 661-665.

粒子（粉体）は術後癒着を防止する



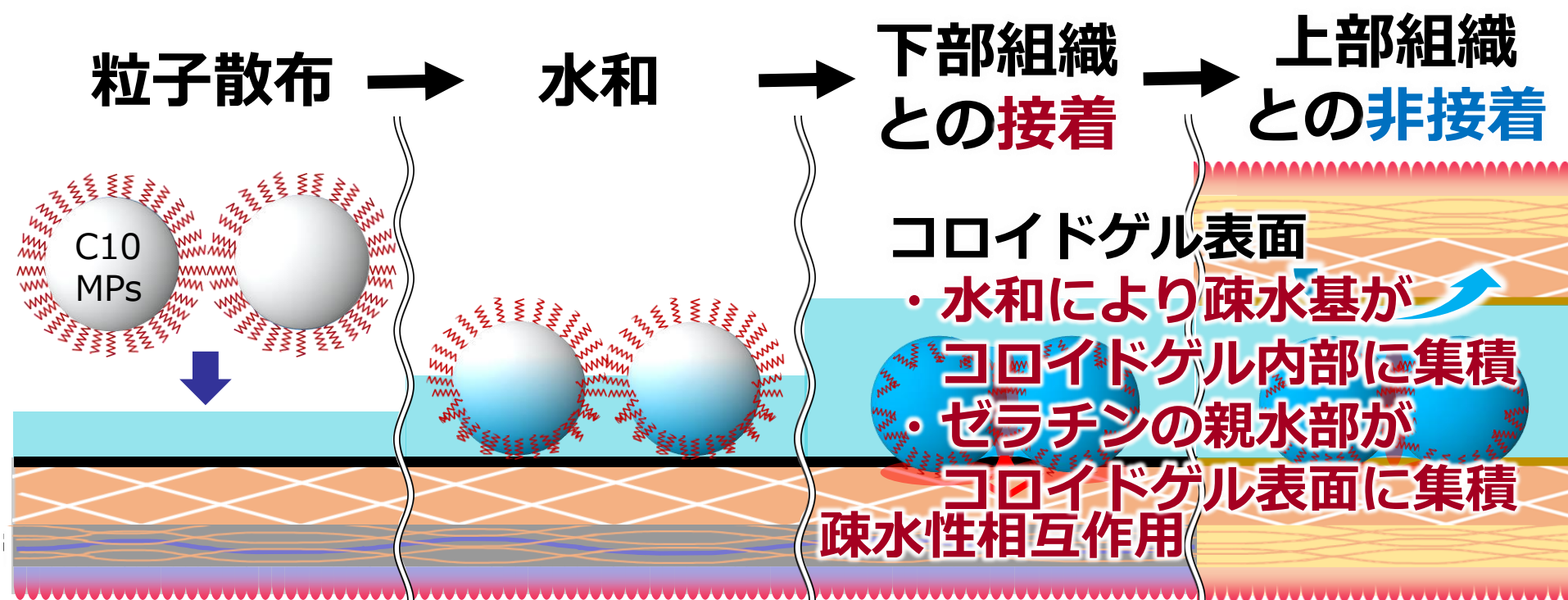
※比較群

- : 未処置群
- : シート型癒着防止材
(ヒアルロン酸/カルボキシメチルセルロース)

*** $p < 0.0001$: Statistical significance with the untreated group.

**C10コロイドゲルは未処置群と比較して癒着スコアが優位に低下した
市販のシート型の癒着防止材と同等の癒着防止能を示した**

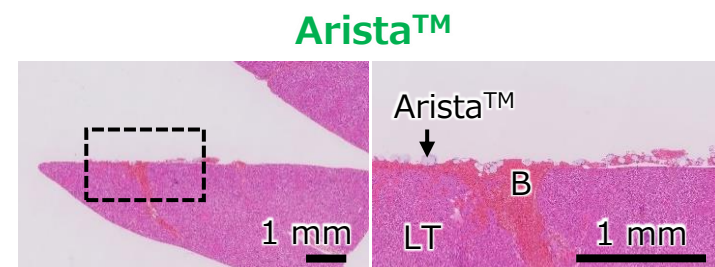
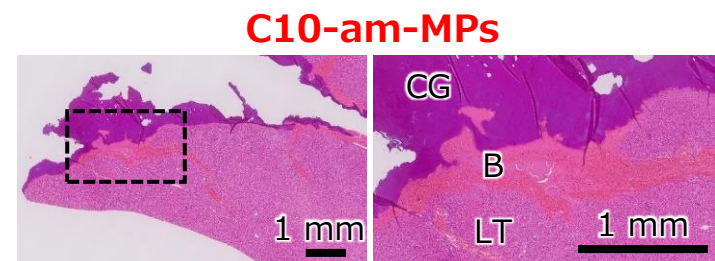
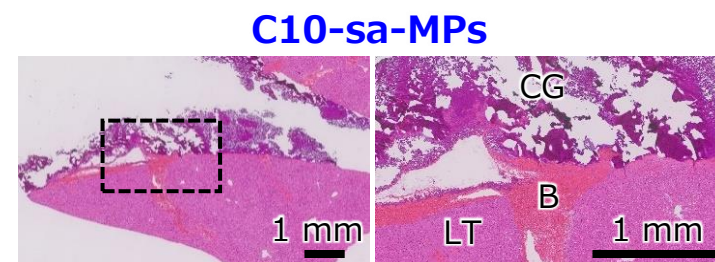
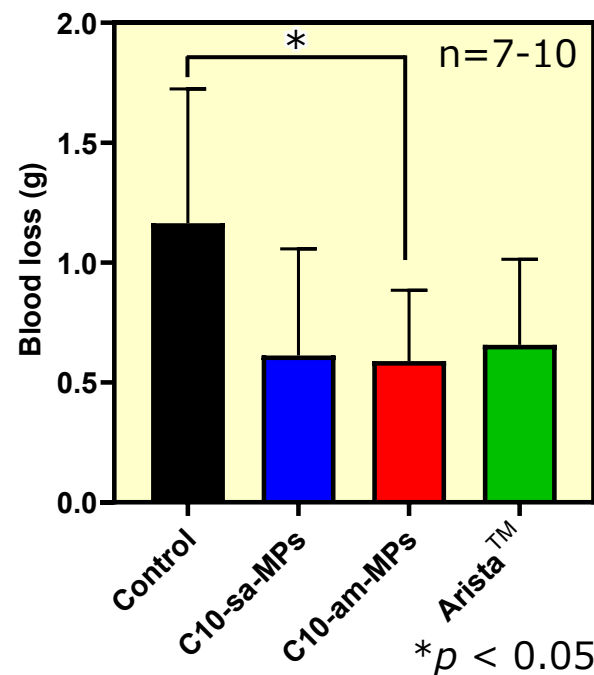
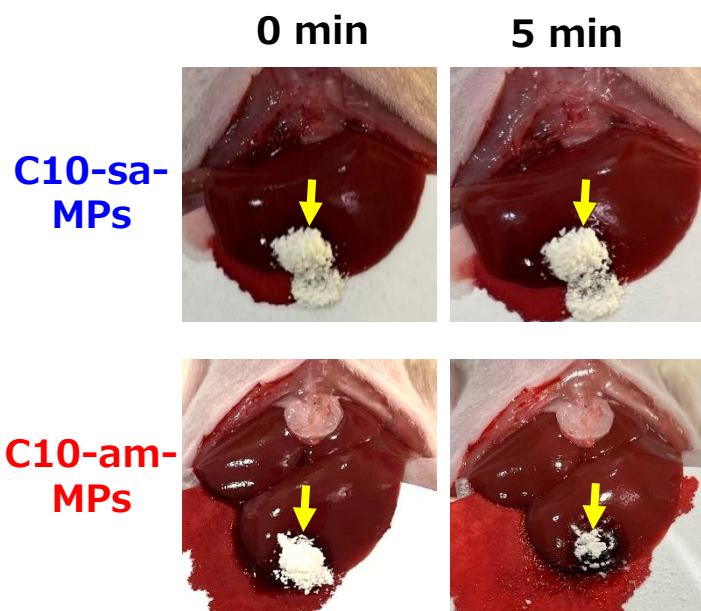
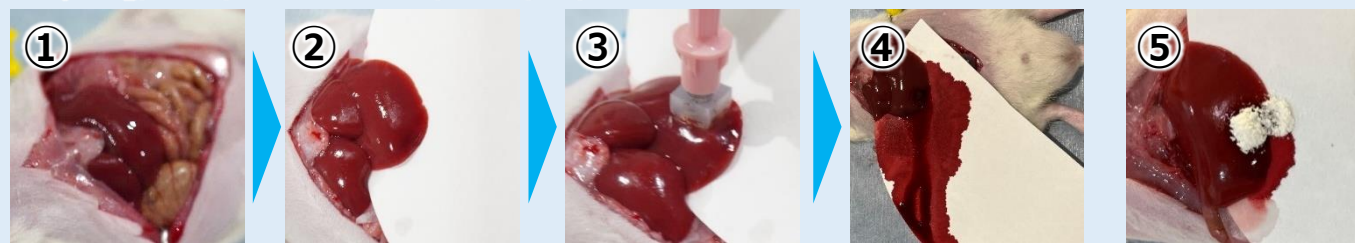
非接着／癒着防止のメカニズム



粒子（粉体）は止血効果がある

ラット肝臓出血モデルの作成

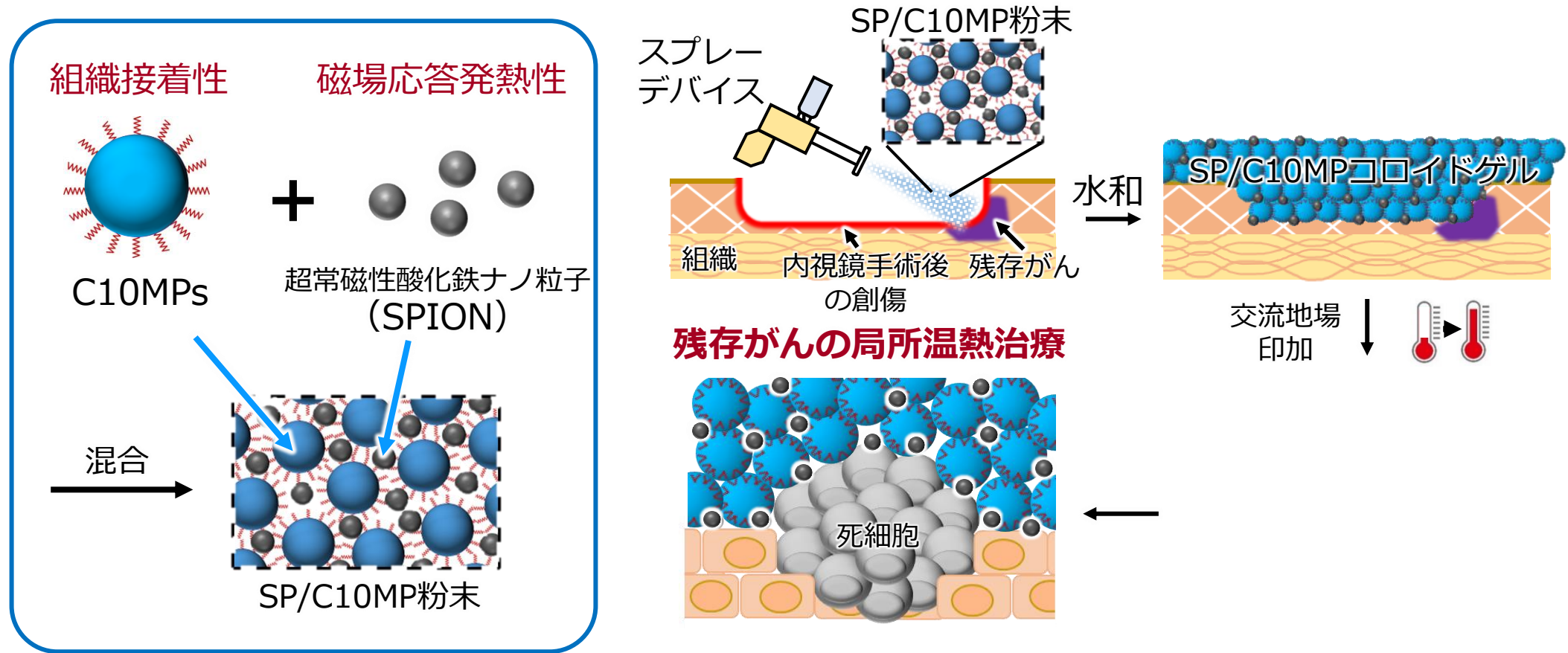
S. Gyeong, et al., *Acta Biomater.*, 2017, 48, 175-185.



LT: Liver tissue, CG: Colloidal gel, B: Blood

C10-am-MPコロイドゲル群はControl(未処置)群よりも優位に低い出血量を示した

粒子+磁性対複合粒子による温熱がん治療



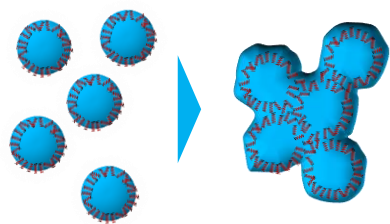
Biomater. Adv., **2024**, 156, 213707.

複合粒子の水和によるゲル形成

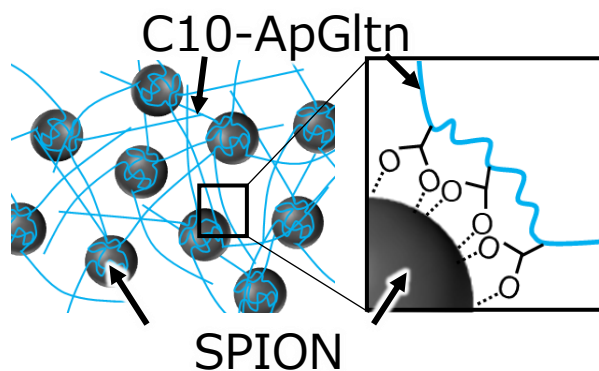


ゲル形成メカニズム

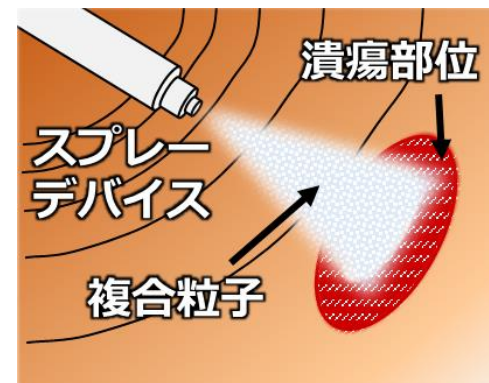
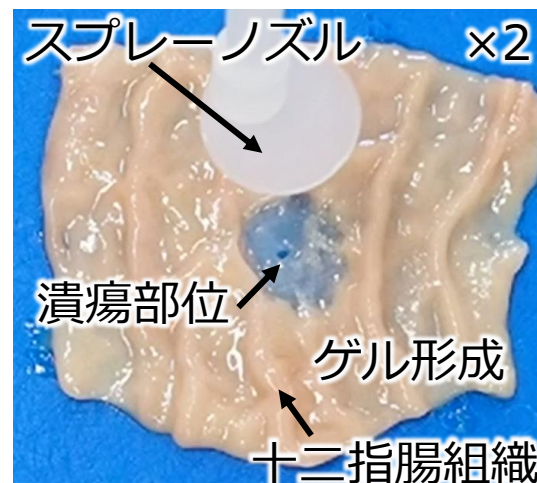
C10MP間相互作用



ApGln-SPION間
配位結合



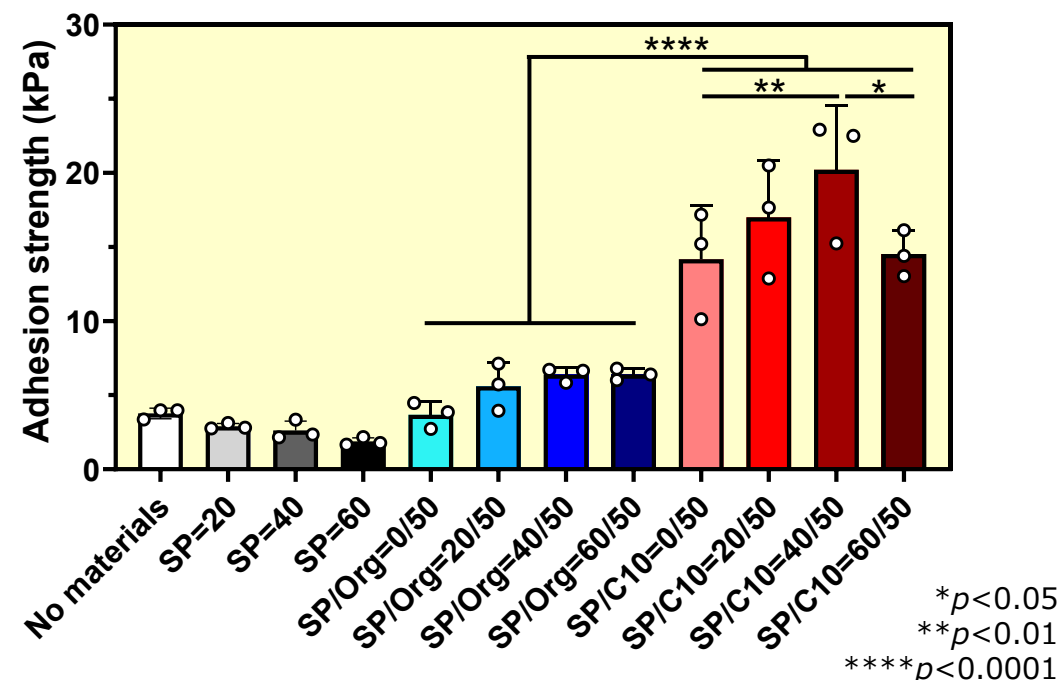
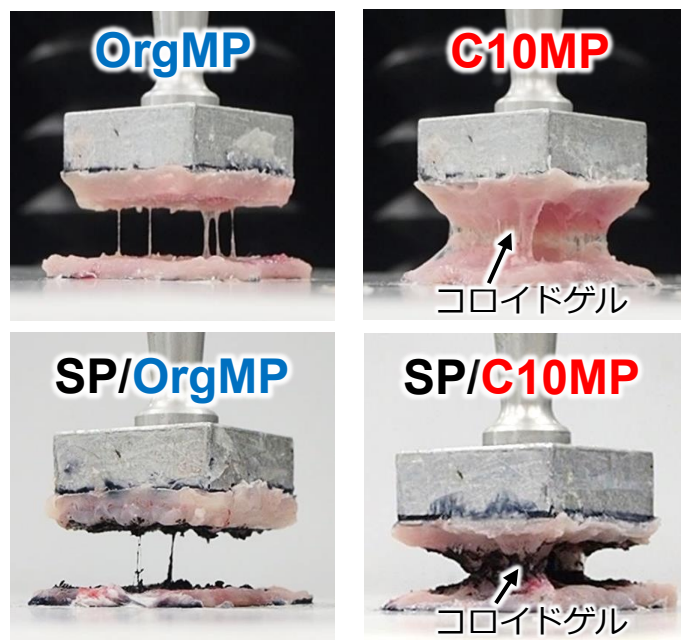
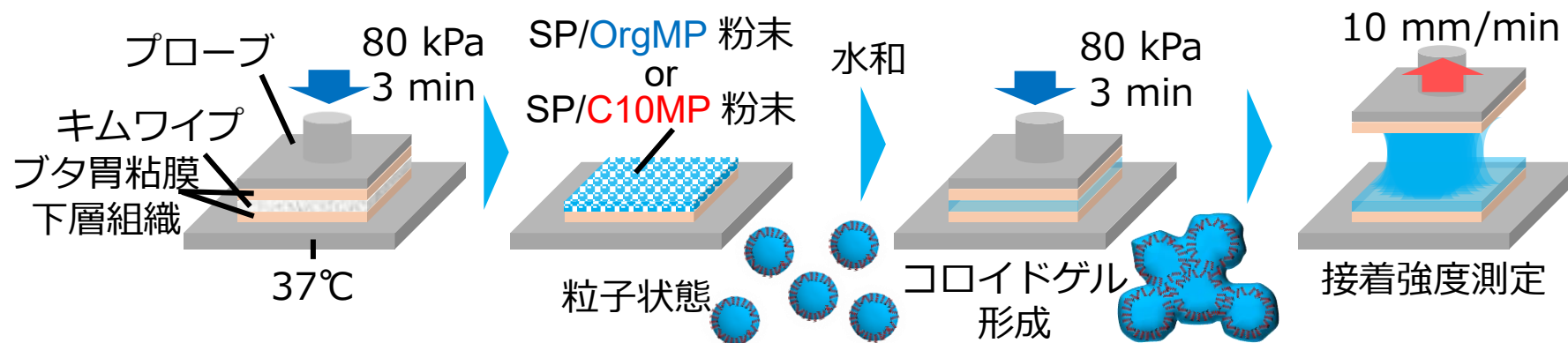
消化管組織へのスプレー噴霧



SP/C10MP粉末の水和によりSP/C10MPコロイドゲルを形成した

Biomater. Adv., 2024, 156, 213707.

複合粒子の組織接着性

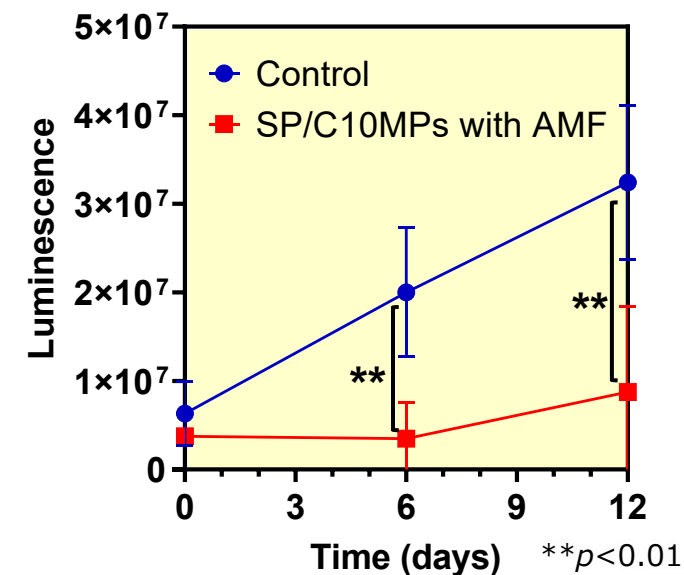
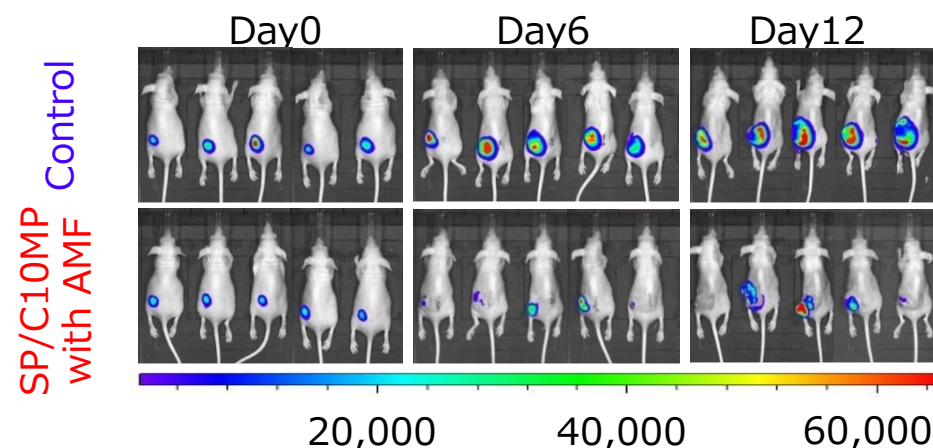


SP/C10MPコロイドゲルは高い組織接着性を示した

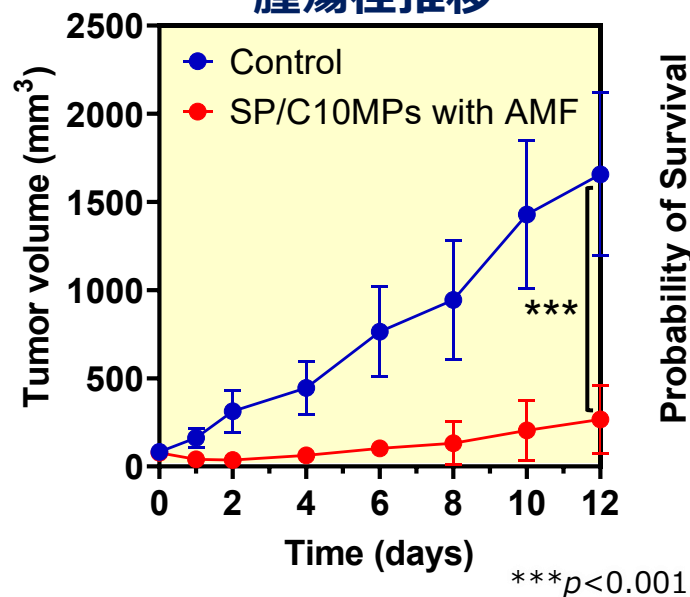
Biomater. Adv., 2024, 156, 213707.

複合粒子はがんの増殖を抑制する

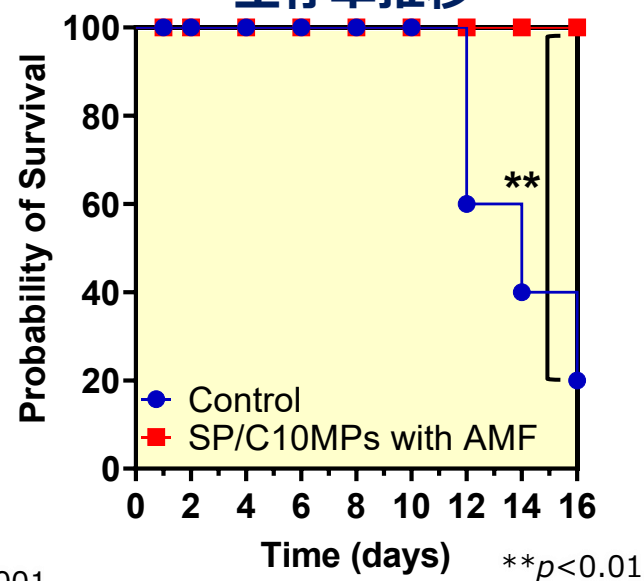
IVIS発光強度解析



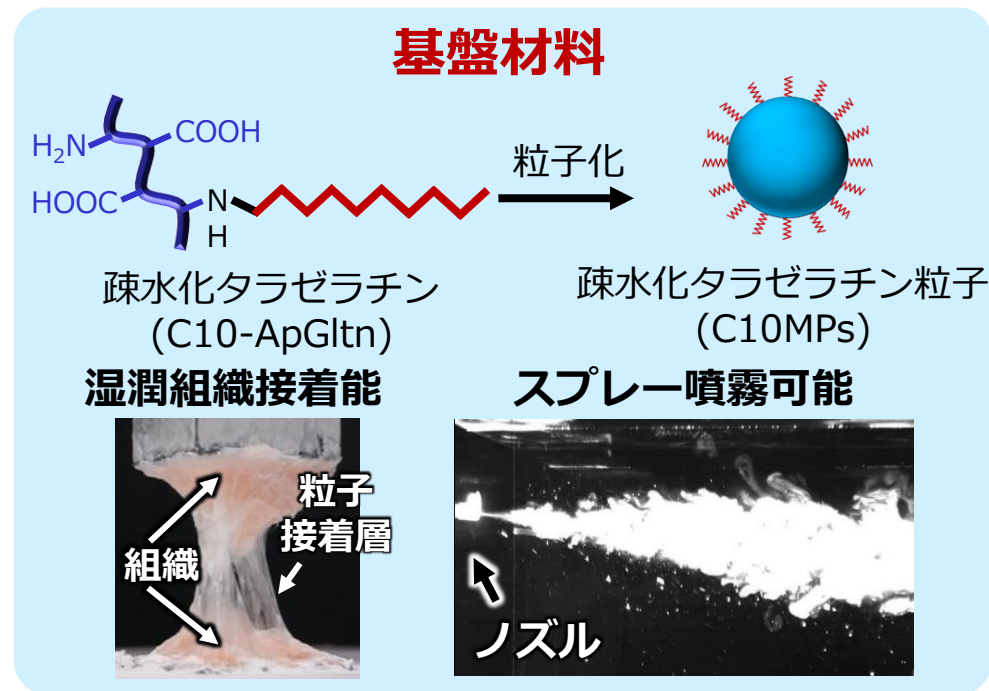
腫瘍径推移



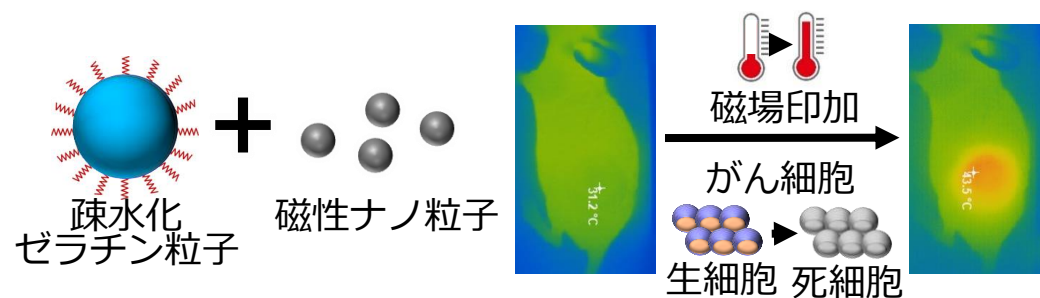
生存率推移



想定される用途



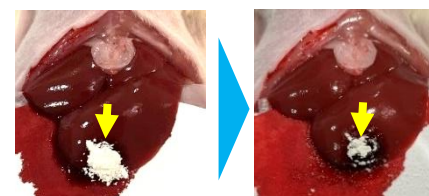
局所がん治療 温熱がん療法⁽⁵⁾



5) Biomater. Adv., **2024**, 156, 213707.

内科 内視鏡手術後の合併症治療・予防

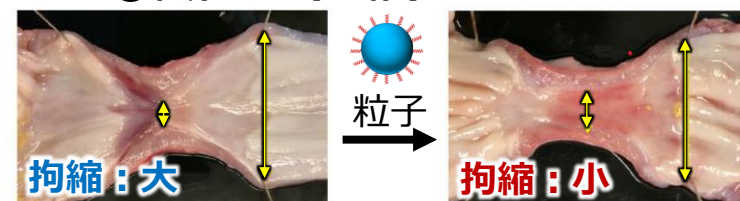
①止血能⁽¹⁾



②穿孔閉鎖能^(3,4)

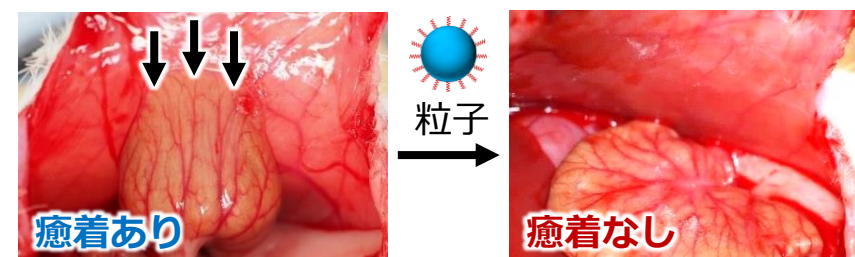


③繊維化（拘縮）抑制能⁽²⁾



- 1) Biomater. Adv., **2024**, 159, 213834.
- 2) Esophagus, **2025**, 22, 95-104.
- 3) Mater. Sci. Eng. C, **2021**, 123, 111993.
- 4) Acta Biomater. **2023**, 159, 83-94.

外科 外科手術後の癒着防止⁽⁶⁾



6) Acta Biomater. **2022**, 149, 139-149.

実用化に向けた課題／企業への期待・PR

- 現在、ミニブタを用いた消化管がんモデルに対する粒子粉体の有効性については、確認済み。
- 今後、企業と連携して粒子粉体の量産化および噴霧システムの設計or調達が必要である。
- 早期消化管がんに対する本粒子粉体の適用は、消化器内科学会でも注目されており、製品化されれば確実にユーザーを確保できる。
- 医療機器分野に参入したい企業を期待します。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・ 粒子粉体の設計・機能評価が完了（分子設計）	
現在	・ 粒子粉体のミニブタでの有効性を確認が実現	
1-2年後	・ 粒子粉体の技術移管の完了／量産技術検討開始 ・ 企業が製造した粒子粉体によるミニブタでに有効性評価を確認 ・ 滅菌安定性、保存安定等の検討開始	・ JST/AMED事業等へ応募し研究資金獲得 ・ 治験準備開始
3-4年後	・ 量産技術確立 ・ 滅菌安定性、保存安定等の確認完了 ・ 生物学的安全性試験	・ 治験開始
5年後～	・ 粉体粒子および噴霧システムの販売	・ 承認申請、薬事承認

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 粉体、創傷被覆材、癒着防止材、止血材、及び紛体の製造方法
 - 出願番号 : 特願2020-563210（特許査定）
 - 出願人 : 国立研究開発法人物質・材料研究機構
 - 発明者 : 田口哲志
-
- 発明の名称 : 架橋ゼラチン誘導体粒子を含む創傷被覆材
 - 出願番号 : 特願22019-539690（特許査定）
 - 出願人 : 国立研究開発法人物質・材料研究機構
 - 発明者 : 田口哲志、西口昭広

お問い合わせ先

国立研究開発法人物質・材料研究機構
外部連携部門 企業連携室

企業様向けお問い合わせフォーム
(スマホ対応)



<https://www.nims.go.jp/contact/collaboration.html>