

平成 22 年度 「科学研究費 基礎研究 (B)」

課題名

「熱・振動・圧力低エネルギー複合化による新しい生体組織接合技術の確立」

研 究 目 的 (概 要)

低レベル量の振動エネルギー、熱エネルギー、圧力エネルギーを組み合わせることで、生体組織のコラーゲン等の構造タンパク質の融解、再凝固を生起し、低損傷な生体組織接合技術の確立を行う。図 1 に示す基礎実験装置により、130℃の温度、振幅 10 μ m、周波数 12kHz の微小振動と 2MPa の圧力を複合して加えることにより「生体組織と生体組織」、「生体組織と高分子材料」、「生体組織と金属材料」の高強度接合が可能であることを既に確認している[1,4-6]。本技術は血管縫合装置や脳外科手術用止血装置などの生体組織接着や、人工心臓脱血管、人工血管、ステントなどの人工物・生体組織接合へ応用可能なまったく新しい接合技術である。本研究では熱・振動・圧力低エネルギー複合化による生体組織接合技術の「機序の解明」、「接着技術の最適化」、「安全性の確認」を行い、臨床応用を見据えた本生体組織接合技術の確立を目的とする。

【研究の学術的背景】生体組織の接着、接合に関しては、化学的な生体接着剤やレーザー光、超音波振動、電気メス等を用いた方式 [2,3] が研究されている(表 1)。化学接着剤では生体組織強度の 1/100 程度の低接着強度であるとともに接着に 10 数分オーダーの時間がかかり、例えば血管縫合に耐えうる接着強度を実現する接着剤は未だに開発されていない。レーザー光融着方式では、レーザーエネルギーを効率よく吸収させるための組織染色が必要である等の使用条件の制限が実用化の壁となっている。現在、止血目的で用いられる電気メスでは局所への高エネルギー集中による組織炭化、術後の止血部脱落による出血が問題となっている。また、電気メス止血は脳外科手術には生体電気信号への擾乱影響のために用いることができない。超音波メスを用いた方法では、超音波振動によるメス刃・組織間の摩擦熱を用いて組織融解を行っていると考えられているが、やはり局所への高エネルギー集中のために組織を接着するとともに熱破壊してしまうため、小血管の切断・断端止血にのみ用いられているのが現状である。また、その接着機序は明らかにされていない。そこで我々は、超音波振動による組織接着現象を、より低エネルギー付加の状況で再現することにより、組織破壊を最低限に抑えた組織接合方法の着想に至った。図 2 に超音波メスによる豚大動脈血管内皮側組織の損傷融着部外観、断面染色組織像と本方式による低損傷の接合部外観と断面染色組織像を示す。本法を用いることにより、組織破壊を最小限に抑えた組織接合が可能となり、今まで手縫いの縫合しか手段のなかった血管縫合や止血手技において画期的な接合技術の提供が行える。

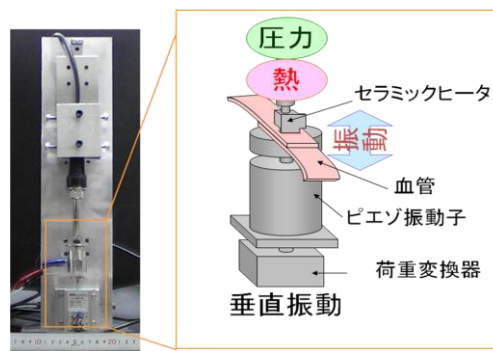


図1 複合低エネルギー接着実験装置

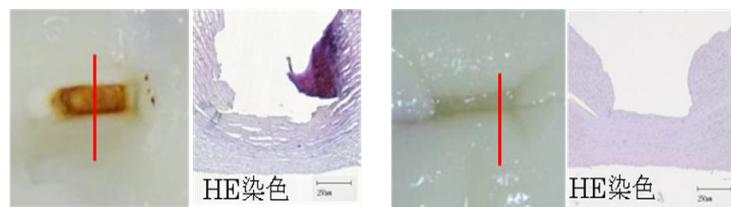


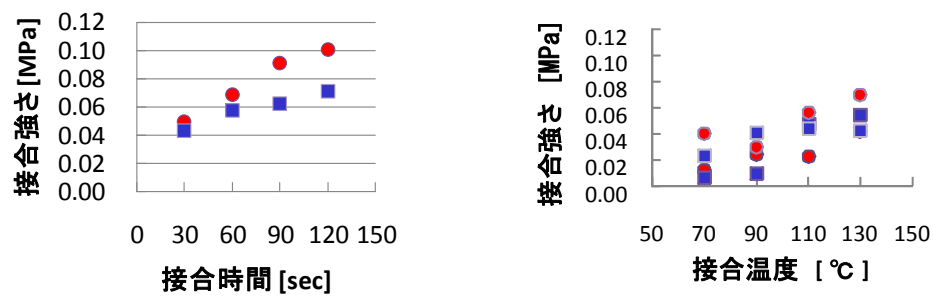
図2 超音波メスによる損傷組織外観と染色画像（左）と本法による低損傷融外観と染色画像（右）

表1 提案する方法と従来方法の比較

接合方法	組織損傷	接着強度	特徴
本法	○	○	低侵襲，確実，安全
化学的接着剤	○	×	生体由来物質が必要
超音波メス	△	△	切断回避が困難
電気メス	×	×	炭化部分から出血
レーザー	×	△	光吸収組織染色が必要

研究目的（つづき）

図3に各接着条件による豚大動脈同士の接着強度の変化を示す。今までの研究で、30秒程度で組織接着が可能であること、組織接着強度は接着時間、接着温度、接着圧力に比例すること、通常接着剤の3倍以上、血管組織自体の約半分の非常に強力な接着が可能であることを確認している。直径2～4mmの動脈を用いた加圧破裂実験では本接合方式で接着した血管断端が最大350mmHgの圧力まで耐えうることを確認済みである。また本法はステンレス、チタン等の金属や高分子材料と生体組織を接合（図4）することにも応用可能で、ステント、人工血管、人工心臓送脱血管等の接合に使用可能である。既に申請者により複数の特許申請済みである[4－6]。



● は微小振動あり，■ は微小振動なし

図3 接合条件（時間，温度）と接合強度の関係

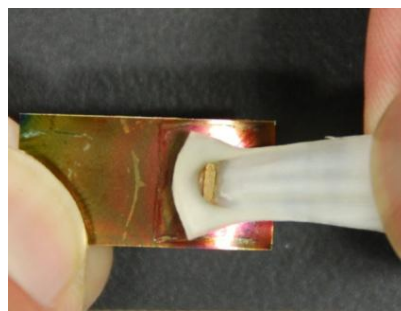


図4 ステンレス板ー豚大動脈の強固な接着も実現

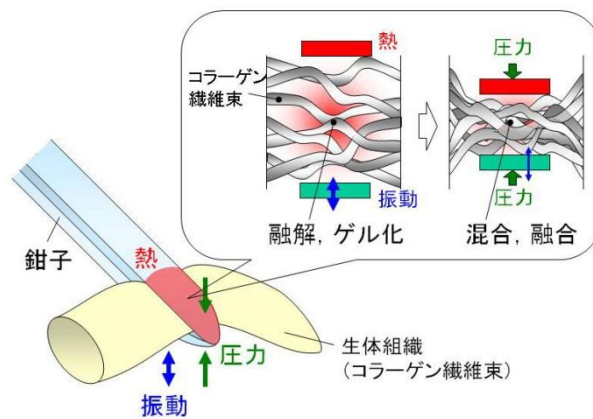


図5 接合機序（仮説）

【研究期間内にあきらかにする項目】

「機序解明」本接合方法の機序としては図5のように組織内のコラーゲンが高温（80℃以上）でゲル化したときに圧力，振動を加えることにより混合すると仮定している。本現象を遺伝子組み換え豚（クサビオレンジ）組織と通常組織を接合し接合部分の可視化を行うことで確認する。また，大動脈，他組織におけるコラーゲン含有量と接着強度の関係を検討することで検証する。

「接着技術の最適化」 PWM 加熱制御法の改良による昇温時間の短縮，伝熱シミュレーションによる最適接着条件割り出しにより接着時間の 30 秒以下への短縮を行う。また，「生体組織と生体組織」，「生体組織と高分子材料」，「生体組織と金属材料」，種々の接合に応じた接着においても最適条件を見つける。

図 5 接合機序（仮説）

「安全性の確認」：臨床化のために実証研究として 3 ヶ月の慢性実験による安全性確認，接合部治癒過程の観察を行う。

【学術的意義と独創性】

本研究の独創的な点は低レベルな振動エネルギー，熱エネルギー，圧力エネルギーを組み合わせることで，生体組織の構成基材であるコラーゲン（タンパク質）の融解，再凝固を生起し，組織接着を行う点である。生体組織の性質を利用することで，毒性のない接着技術を開発できる。また，熱変成した接着部位の再生過程を in vivo で観察した報告は無く学術的意義も大きい。さらに，本研究で本技術の安全性が確認されれば糸と針を使わない画期的な縫合技術の臨床応用，人工臓器の装着時間の短縮，出血低減が可能となり，外科手術に画期的な技術を提供できる。

- [1] 濱口崇志，増澤徹，他：低エネルギー複合による生体融着技術の開発，第 5 回生活支援工学系学会連合大会講演論文集，p. 185, 2007
- [2] Amaral JF, Chrostek CA, Experimental comparison of the ultrasonically-activated scalpel to electrosurgery and laser surgery for laparoscopic use, Min Invas Ther & Allied Technol, 6, 324-331, 1997
- [3] 大森初夏，他，胸部大動脈に対するレーザ溶着の基礎検討，生体医工学，41-1，1-8，2003
- [4] 特願 2006-055619，生体組織接着装置，岸田晶夫，増澤徹，樋上哲哉，2006
- [5] 特願 2006-055620，生体組織接着性医療器具，岸田晶夫，増澤徹，樋上哲哉，2006
- [6] 特願 2009-102468，生体組織と人工物の接着物の接着方法及びその接着装置，増澤徹，尾関和秀，岸田晶夫，加藤綾子，2009