

Title	アルデヒド官能基化デキストランおよび無水コハク酸処理 -ポリ-L-リジンからなる自己分解型接着剤の分解機構とその応用
Author(s)	玄, 優基
Citation	
Issue Date	2023-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/18443">http://hdl.handle.net/10119/18443</a>
Rights	
Description	Supervisor:松村 和明, 先端科学技術研究科, 博士

氏名	玄 優基		
学位の種類	博士 (マテリアルサイエンス)		
学位記番号	博材第 567 号		
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 24 日		
論文題目	Degradation Mechanism and Application of Self-degradable Adhesive Composed of Aldehyde-Functionalized Dextran and Succinic Anhydride-treated $\epsilon$ -poly-L-lysine		
論文審査委員	松村 和明	北陸先端科学技術大学院大学	教授
	金子 達雄	同	教授
	栗澤 元一	同	教授
	都 英次郎	同	准教授
	大谷 亨	神戸大学	准教授

## 論文の内容の要旨

Invasive techniques such as sutures and staples are used to join wounds, but have drawbacks such as secondary tissue damage. A promising and attractive option to mitigate this disadvantage and to close and connect tissues is the use of tissue adhesives. Tissue adhesives are not only used as an adjunct during suturing in surgery, but also function as hemostatic agents, sealants, and tissue adhesives that firmly join and secure two surfaces. However, clinically used tissue adhesives do not fully meet the required properties such as low adhesion under wet conditions and low cytocompatibility, and research and development of new tissue adhesives are being actively conducted worldwide.

Our group has also developed a self-degradable dextran-based medical adhesive, LYDEX, with high adhesive performance and flexibility, low toxicity, and no risk of viral infection, to meet the requirements for an ideal tissue adhesive. LYDEX is a hydrogel composed of aldehyde-functionalized dextran (AD) and succinic anhydride-treated  $\epsilon$ -poly-L-lysine (SAPL). This hydrogel is being considered for a wide range of medical applications, including hemostatic agents, sealants, and anti-adhesion materials. However, to apply LYDEX as a medical material, it is necessary to elucidate the mechanism of degradation as much as possible, since it is a degradable and absorbable material and a novel substance.

After gelation and adhesion of LYDEX by Schiff base bond formation between the aldehyde group of AD and the amino group of SAPL, molecular degradation associated with the Maillard reaction begins, but the detailed degradation mechanism was unknown. Here, I elucidated the degradation mechanism of LYDEX by analyzing the major degradation products under typical *in vitro* solution conditions. Degradation of LYDEX gels with sodium periodate/dextran content of 2.5/20 was observed using gel permeation high-performance liquid chromatography and infrared and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy; the AD ratio in the AD-SAPL mixture increased with decreasing molecular weight as degradation time progressed. The discovery of the self-degradability of LYDEX is valuable for elucidating the degradation mechanism of other polysaccharide hydrogels and for the use of LYDEX in medical applications such as hemostatic and sealant materials.

LYDEX applications are being considered for a wide range of medical fields as described above, and its unique potential to control the *in vivo* degradation rate depending on its composition has been confirmed for anti-adhesion applications. The thickness of the gel also plays an important role in determining the degradation rate, but

this issue has not been fully explored in previous studies. Therefore, in this study, the optimal LYDEX dose (film thickness) to maximize the performance of anti-adhesion materials was tested using a rabbit colon model, and it was confirmed that gel film thickness affects the degradation period and anti-adhesion efficacy. The results obtained suggest the possibility of designing LYDEX materials applicable to a wider range of *in vivo* treatment sites, which would be extremely beneficial for the development and use of novel anti-adhesion materials with adequate hemostatic and sealing performance.

In conclusion, the elucidation of the degradation mechanism of LYDEX and the investigation of maximizing its anti-adhesion performance obtained in this study will not only enhance the applicability of LYDEX as a polymeric material for medical use, but also contribute to the research and development of polymeric compounds as a whole, for which the degradation mechanism is complex to understand. Specifically, combining the degradation mechanism of polysaccharide hydrogels (polymer compounds) with methods to control degradation by oxidation is expected to contribute to the development of new materials.

Keywords: hydrogel, LYDEX, degradation, dextran, poly-L-lysine, Maillard reaction, anti-adhesion.

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、生体接着剤を目指した反応性ゲル化材料の分解性を詳細に調べてその用途展開を図ったものである。

生体組織の接着剤は、外科手術時の縫合の補助や止血などに有用である。現在では一般的に血液製剤であるフィブリンのりが広く使われているが、強度が弱く、またウイルス感染などの問題が挙げられる。そこで安全性の高い合成系の接着剤の開発が期待されている。これまで当研究室が関わってきたアルデヒド導入デキストランと  $\epsilon$  ポリリジンによる反応性ハイドロゲル材料が、止血や肺気胸のシーラントとして臨床に向けての研究が進展しているが、その生体内での分解挙動については深く理解されておらず、安全性の担保のために重要である。このハイドロゲルは、ゲル化の反応が主鎖分解のトリガーとなることがこれまで解明されており、その自己分解過程の分解生成物を HPLC や NMR などを用いて詳細に分析した。その結果、分解が始まる初期の時点で分子量の大きな水溶性化合物が集積され、その分解が続いて起こるといふ現象が見いだされた。また、プロトン NMR にてデオキシオゾン由来のメチレンピークを検出したことから、アルデヒドデキストランのアルデヒドとポリリジンのアミノ基の反応が、メイラード反応へと進行する過程を確認することができた。一方で、ポリリジン部位は分解されず、2 量体もしくは 3 量体の凝集体を形成するとわかった。これはおそらくマクロファージなどの食細胞による貪食を経て生体内で分解されることが期待できる。すなわち、この結果より、本生体接着剤化合物はゲル化反応誘起の主鎖切断による自己分解を起こすことがわかり、その推定される分解産物が安全な化合物であることが示された。また、この自己分解性ハイドロゲルを、新たな用途として癒着防止膜として展開することを試みた。癒着とは、一旦外科手術した後、本来離れているべき組織が炎症などのためにくっつくことを言い、再手術が困難になるなどの問題となる。そこで、癒着を起こして欲しくない組織間に挿入することで癒着を防止する材料の開発が盛んに行われている。本研究で合成した自己分解性ハイドロゲルの癒着防止効果を動物実験により調べたところ、ハイドロゲルの投与量により癒着の予防を制御することができた。つまり、分解時間の制御により組織の治癒終了までは残存することが癒着防止に重要であり、治癒が不全の状態分解してしまうと癒着が起こるといふことが実証された。

以上本論文は、自己分解性反応性ハイドロゲルの分解産物の分析を通じて分解過程を理解し、分解・劣化の制御を行うことで新たな生体材料の開発に寄与したという点で、学術的にも産業応用的にも貢献するところが大きい。よって博士（マテリアルサイエンス）の学位論文として十分価値あるものと認めた。