

炭酸水を用いた新たな創傷治療用ゲルの開発

東京理科大学 大学院理学研究科 化学専攻 大塚研究室 修士課程 1 年

手島 涼太 Ryota TESHIMA

〒162-0826 東京都新宿区市谷船河原町 12-1, 1322595@ed.tus.ac.jp

【要旨】高い含水率を有するハイドロゲルは生体適合性に優れており、創傷部に被覆すると湿潤環境を維持し治癒を促進する。そのため、現在種々のゲル型創傷被覆材が開発されているが、医療現場で簡便に調製できるゲル型創傷被覆材は開発されていない。そこで本研究では、高い生体適合性を持つアルギン酸と炭酸水を用いて、医療現場での用事調製が可能な創傷治療用ゲルの開発を試みた。調製されたゲルは、4 min 以内の短時間でゲル化可能であった。また生理食塩水の吸液能を示したことから、創傷部において十分な湿潤環境を提供し、かつ滲出液等を維持可能であると考えられた。加えて、ゲル表面の pH は線維芽細胞の増殖に適した pH を構築した。以上の結果より、本研究で作成されたアルギン酸ゲルは、医療現場において短時間かつ、簡便な手法で調製可能な創傷被覆材として応用可能であることが示唆された。

1. 緒言

皮膚は身体全体を覆う最大の臓器であり、損傷が生じた際には迅速にその構造と機能を再確立する必要がある。高い含水率を有するハイドロゲルは生体適合性に優れており、創傷部に被覆すると、湿潤環境を維持し治癒を促進する。しかし、医療現場で短時間かつ簡便に調製できるゲルは開発されていない。複雑な創傷部を被覆する際には、従来のシート型の被覆材では被覆が困難であり、創傷部での直接ゲル化 (*in situ* ゲル化) が必要となると考えられる。また、今後のテーラーメイド医療においても、創傷に応じてゲルのテクスチャーや物性を制御することは、患者の QOL を向上させる上で重要であると考えられる。

褐藻類由来のアルギン酸ゲルは、生体適合性の高さから医用材料として注目されている。アルギン酸ゲルの形成はアルギン酸側鎖のカルボキシル基と Ca^{2+} の錯形成反応に基づいており、 Ca^{2+} の供給方法が得られるゲルの物性を決定する。アルギン酸ゲルの一般的な調製法としては、アルギン酸塩/ CaCO_3 混合溶液に酸性剤を加え、 Ca^{2+} の遊離を促すことでゲル化させる方法がある。しかし、短時間でゲルを調製する場合には、過剰量の酸性剤を加える必要があり、ゲルの酸性化による生体組織の損傷が懸念される。

そこで本研究では、酸性剤として炭酸水を用いたアルギン酸ゲルの調製を着想した。この

系では、ゲル化後にゲル内に残留した酸成分(二酸化炭素)がゲル表面を介して揮発するため酸が残留しないものと考えられる。本研究では、この手法に基づくアルギン酸ゲルの設計と物性評価を目的とした。

2. 研究結果

2.1. 炭酸水を用いたアルギン酸ゲルの作成と物理化学的物性評価

アルギン酸カリウム/ CaCO_3 混合溶液に炭酸水を加えて攪拌すると、ゲル形成が認められた。得られたゲルの様子を Figure 1 に示す。

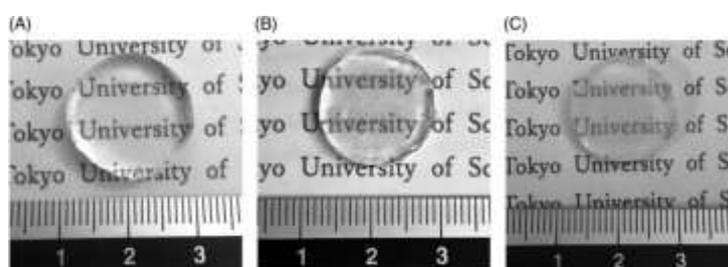


Figure 1. Calcium alginate hydrogels fabricated using carbonated water at CaCO_3 concentrations of (A) 1.5 g/L, (B) 2.0 g/L, and (C) 3.0 g/L CaCO_3 . Reprinted from ref [1].

Figure 1 に示すように、得られたゲルはいずれの CaCO_3 濃度においても、高い透明性を有していることがわかる。これは、創傷被覆材として応用した際にも、十分に創傷状態を視認可能であると考えられる。また、全てのゲルは 4 min 以内の短時間でゲル化したことから、本研究で確立したゲル化手法は医療現場での用事調製や *in situ* ゲル化に適用可能であると考えられた[1,2]。加えて、得られたゲルの生理食塩水に対する吸液能を評価したところ、自重の 30%以上の吸液能を示したことから、創傷部の滲出液などを吸液可能と考えられた[1]。

2.2. 炭酸の揮発に伴うゲル表面の経時的 pH 変化

本研究においては、ゲル内の炭酸がゲル表面を介して揮発することで、ゲルの酸性化を防げると期待した。そこで、シャーレ内において厚さ約 3.5 mm のゲルを調製し、そのゲル表面の pH を経時的に測定した。大気と接触している面を front surface、シャーレ底面と接している面を back surface と定義し、それぞれの表面の pH を測定した結果を Figure 2 に示す。

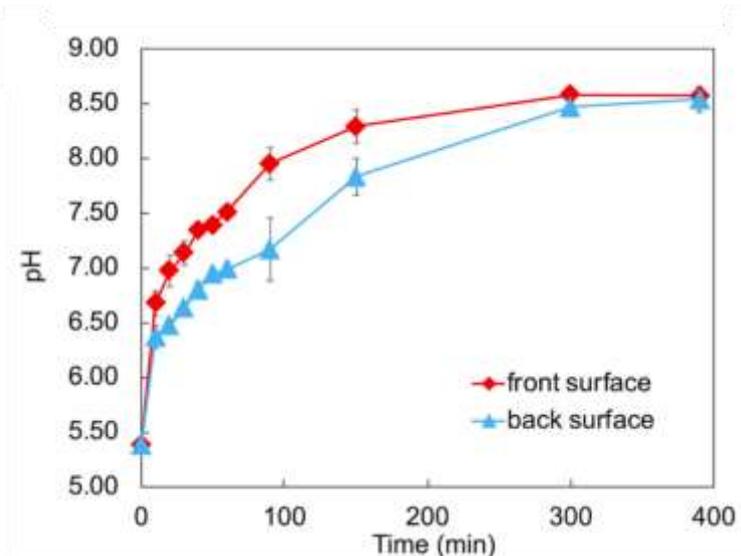


Figure 2. Change in the pH change on the front and back surfaces of the hydrogels over 390 minutes. The surface of the hydrogels in contact with the air was defined as the front surface, and the surface in contact with the petri dish was defined as the back surface. Reprinted from ref [1].

Figure 2 より、初期に弱酸性であったゲル表面の pH は時間とともに上昇し、5 時間後には約 8.5 に収束することが明らかとなった。これは、ゲル内部の二酸化炭素がゲル表面を介して大気中へ経時的に揮発し、 CaCO_3 由来の弱塩基性が顕在化したためであると考えられる。この収束 pH は創傷部における線維芽細胞の増殖に適するとされる pH であることから、得られたゲルは治癒に適した表面物性を有すると考えられた[1]。

3. 結言

本研究では、炭酸水を用いて新たなアルギン酸ゲルを設計し、その創傷被覆材への応用可能性について評価した。設計したゲルは、優れた透明性を示し、4 min 以内の短時間でゲル化可能であった。また、ゲルは自重の 30 % 以上の吸液能を示したことから、創傷部の滲出液などを吸液可能と考えられた。ゲル表面の pH を経時的に測定したところ、初期に弱酸性であったゲル表面の pH は時間とともに上昇し、最終的には約 8.5 に収束した。これは、ゲル表面から経時的に二酸化炭素が揮発したことを示唆しており、収束 pH は創傷部における線維芽細胞の増殖に適するとされる pH であった。以上の結果より、本研究で作成されたアルギン酸ゲルは、医療現場において短時間で調製可能な創傷被覆材として応用可能であることが示唆された。

4. 謝辞

本研究において、ご助言をいただきました 東京理科大学 理学部第一部 応用化学科 大塚 英典 教授、大澤 重仁 助教、東京理科大学 薬学部 薬学科 花輪 剛久 教授、河野 弥生 客員准教授、東京理科大学 先進工学部 マテリアル創成工学科 菊池 明彦 教授に感謝申し上げます。

また本研究は、公益財団法人孫正義育英財団および東京理科大学こうよう会のご支援のもと実施しました。

本研究の詳細な結果については、以下の文献にて発表している。詳細は以下の文献を参考いただきたい。

[1] R. Teshima *et al.* Preparation and Evaluation of Physicochemical Properties of Novel Alkaline Calcium Alginate Hydrogels with Carbonated Water. *Polym. Adv. Technol.* 2020, 31, 3032–3038.

[2] R. Teshima *et al.* Development of a Non-biological Hydrogel with Calcium Alginate for Wound Healing. *Stud. Sci. Technol.* 2018, 7, 133-137.