

キトサンと GAG 複合体の特性と医療応用

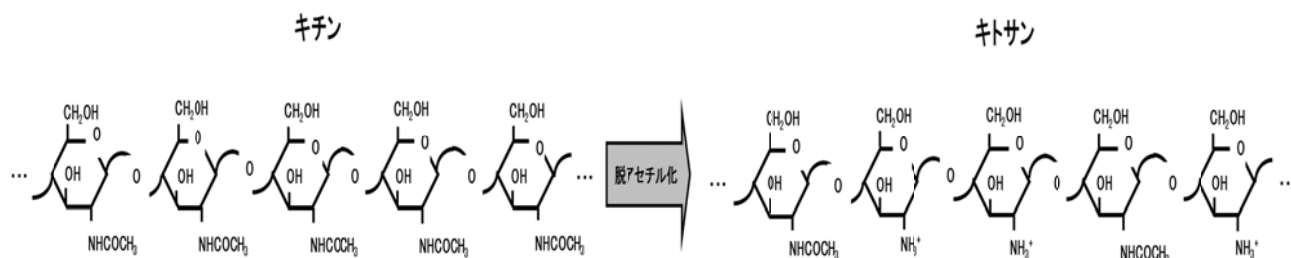
服部 秀美

防衛医科大学校防衛医学研究センター 医療工学研究部門

【キトサンについて】

キトサンやキチンは、生体親和性が高く、低抗原性、生分解性、抗菌性、保湿効果、鎮痛効果、創傷治癒促進など生体に有用な効果が数多く見出されていることから、創傷被覆材や止血材などの医療用材料として利用されている。キトサンは、主にD-グルコサミンから構成される直鎖型の多糖類であり、工業的には *N*-アセチル-D-グルコサミンを構成単位とするキチンを強アルカリ処理によって脱アセチル化することにより製造される（図1）。

図1. キチンとキトサン



【キトサンを主原料とした腹腔鏡・内視鏡手術用胃粘膜下注入材の開発】

キチンは、水、希塩基、希酸水溶液に不溶性であるが、キトサンは多数のアミノ基により弱塩基性となり、希酸水溶液に可溶となる。これまでに演者らは、キトサンを用いて、止血材、内視鏡手術用粘膜下注入材、創傷被覆材、生体接着材などの開発に着手してきた。キトサンは酸性溶液にしか溶解しないため、誘導体合成や *in vivo* 実験で取扱うことが煩雑

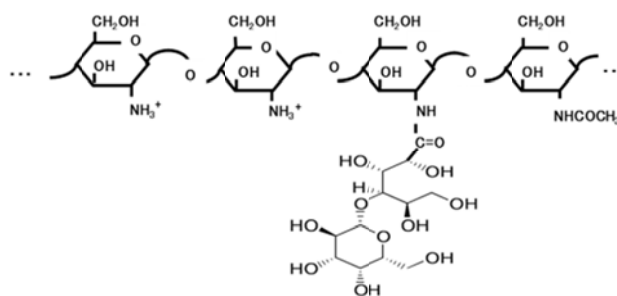


図2. CH-LA

であったことから、演者らはこの欠点を補うためにキトサンのアミノ基にラクトースを導入することによって、中性領域の溶液でも可溶性ラクトース導入キトサン(CH-LA)を合成した(図2)。まず、このCH-LAを用いた腹腔鏡・内視鏡合同手術用胃粘膜下注入材の開発について紹介したい。

生体の結合組織には、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸などの硫酸基やカルボキシル基を有するグリコサミノグリカンが多く存在しており、もしCH-LAを体内に埋め込んだならば、これらのグリコサミノグリカンと接触することになる。特に胃粘膜にはムチンが存在しており酸性ムコ多糖類が多く含まれる。そこでCH-LAを生理食塩水に溶解させたCH-LA溶液とグリコサミノグリカンの相互作用を修飾基に着目し検討した。3%CH-LA溶液は、ある一定濃度以上のヘパリンナトリウム溶液に対して懸濁・溶解することなく立体構造を形成した。ある一定濃度以上のコンドロイチン硫酸溶液に対しても、3%CH-LA溶液は立体構造を形成したが、溶液のpHを下げるとコンドロイチン硫酸の濃度を上げたとしても3%CH-LA溶液は溶解してしまった。硫酸基を持たないヒアルロン酸ナトリウム溶液に対しては、pHや濃度に関係なく3%CH-LA溶液は繊維状粒子・凝集物を形成した。これらより、ある一定濃度以上の硫酸化多糖類の存在下で3%CH-LA溶液は懸濁することなく立体構造を形成することが可能であるが、硫酸基とアミノ基の濃度のバランスが崩壊した時、繊維状粒子・凝集物になることが分かった。また、カルボキシル基に対しては、常に微粒子・繊維状の凝集物が形成されることが分かった。このような性質を持つ3%CH-LA溶液を腹腔鏡・内視鏡合同手術用胃粘膜下注入材として使用できるか否かを、実際にブタの胃粘膜に仮想腫瘍を作り検討したところ、良好な成果を得ることができた。今後は、実用化のために安全性や他製品との比較を行う予定である。

【キトサンを主原料とした救急用止血材の開発にあたっての基礎的検討】

演者らは、キトサン誘導体を原材料とした救急用止血材の開発にも取り組んできた。キトサンの製造方法を変えることによって、脱アセチル化の割合や分子量を変えることができる。一口にキトサンといえど製造元、分子量、脱アセチル化度によって大きく性質が異なる。そこで次に、分子量と脱アセチル化度の違いによるキトサンの血液成分への影響について基礎的に検討した成果を紹介したい。

分子量と脱アセチル化度が異なる13種類のキトサン(キトサンオリゴマーを含む)を準備した。塩化カルシウム含有キトサン水溶液をラットの血液に添加し、血球成分に対する影響を調べた。各キトサン溶液を血液に添加すると脱アセチル化度及び分子量の違いによって血液凝集効果は異なっており、脱アセチル化度が高いキトサン(キトサンオリゴマーを除く)ほど、赤血球及び血小板の血液凝集効果が高くなった。キトサンによる血液凝集効果は、アミノ基のプラスとマイナスに帯電した血球あるいは

タンパク質成分とのバランスが重要であると思われた。しかし100%脱アセチル化されたキトサンオリゴマーは全く凝集効果を示さなかったことから、ある程度の分子量（およそ9,000以上）が必要であることが分かった。キトサンの血小板活性化作用も、脱アセチル化度と分子量の違いによって影響が異なっていた。しかし、キトサンオリゴマーは赤血球や血小板を凝集させなかったが、血小板は活性化させたことから、この活性化作用はキトサンの帯電以外にも別のメカニズムがあると推測された。このような成果を生かして、現在既存の止血材よりも効果的な救急用止血材の開発を進めている。