

成長因子を用いない血管新生誘導ゼラチンハイドロゲルの設計と機能評価

*¹筑波大学大学院数理物質科学研究科, *²国立研究開発法人物質・材料研究機構機能性材料研究拠点ポリマー・バイオ分野
バイオポリマーグループ

水野 陽介*¹, 田口 哲志*^{1,2}

Yosuke MIZUNO, Tetsushi TAGUCHI

1. 目的・方法

再生医療において、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 等の成長因子を担持した材料を用いて生体内で血管新生を誘導することにより、移植細胞の生存率を向上させる研究が報告されている。しかし、これらの成長因子は安定性に課題があるため、本研究では、炎症を誘導するリポ多糖 (LPS) の構造を部分的に模倣したドデシル化タラゼラチン (C12-ApGltN) を合成し、成長因子を用いずに血管新生を誘導する生体吸収性ハイドロゲルを調製した。

C12-ApGltN は、タラ由来ゼラチン (ApGltN) 中のアミノ基とドデカナールを反応させ、2-ピコリンボランにより還元することで合成した¹⁾。マウスマクロファージ様細胞は C12-ApGltN とともに培養し、細胞生存率と VEGF 産生量を測定した。また、C12-ApGltN ハイドロゲルは、マウス皮下に注入し、生体組織中における血管新生能を評価した (図1)。

2. 結果

C12-ApGltN 溶液は、ドデシル基同士の疎水性相互作用による物理的架橋点が増加したことにより、自己組織化ゲルを形成していた。C12-ApGltN を含む条件下における細胞生存率は、オリジナルゼラチン (Org-ApGltN) およびポリスチレン基材 (TCPS) 上と比較して、有意差はなかった。一方、C12-ApGltN は細胞に対し、Org-ApGltN および TCPS 上と比較して、5倍量の VEGF 産生を誘導した。また、C12-ApGltN ハイドロゲルは、マウス皮下において毛細血管の新生を促進した¹⁾。ハイドロゲル埋入部位における組織切片は、nuclear factor (NF)- κ B, VEGF, CD31 により免疫

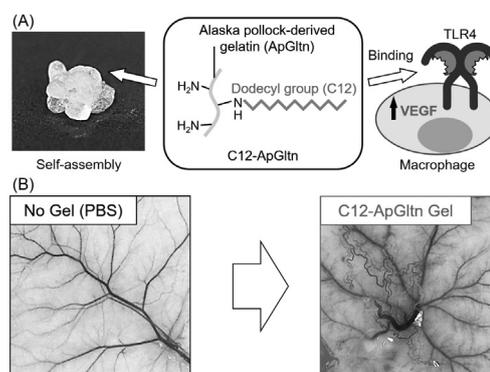


図1 C12-ApGltN の構造と自己組織化ゲルの様子およびマクロファージに対する成長因子産生促進作用 (A) と、マウス皮下における C12-ApGltN ハイドロゲルによる血管新生 (B)

染色したところ、Org-ApGltN およびリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) と比較して、すべての発現面積が有意に高い値を示した¹⁾。以上のことから、C12-ApGltN は VEGF 遺伝子のプロモータとして働く NF- κ B の産生を誘導することで、内因性 VEGF 産生および血管新生を促進したと考えられた。

3. まとめ・独創性

C12-ApGltN 自己組織化ハイドロゲルは、成長因子を用いることなく、*in vitro* および *in vivo* において VEGF 産生や血管新生を誘導したため、細胞移植の前段階としての血管床の作製への応用可能性が考えられた。C12-ApGltN ハイドロゲルは、従来の血管新生材料のように外因性因子を添加するのではなく、内因性成長因子の産生を誘導することにより、血管新生を誘導することに独創性がある。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

■ 著者連絡先

国立研究開発法人物質・材料研究機構機能性材料研究拠点
ポリマー・バイオ分野バイオポリマーグループ
(〒305-0044 茨城県つくば市並木1-1 MANA棟322室)
E-mail. s1830110@s.tsukuba.ac.jp

文献

1) Mizuno Y, Taguchi T: Growth factor-free, angiogenic hydrogel based on hydrophobically modified Alaska pollock gelatin. *J Tissue Eng Regen Med* **13**: 2291-9, 2019