

キマーゼを標的として狭窄予防を目指した ePTFE 製人工血管の機能化

*¹関西大学大学院理工学研究科, *²関西大学 ORDIST, *³大阪医科薬科大学大学院医学研究科

松井 優樹*^{1,2}, 川口 紡*^{1,2}, 高井 真司*³, 金 徳男*³, 柿木 佐知朗*^{1,2}

Yuki MATSUI, Tsumugi KAWAGUCHI, Shinji TAKAI, Jin DENAN, Sachiro KAKINOKI

1. 目的

延伸ポリテトラフルオロエチレン (ePTFE) 製小口径人工血管の長期埋入時における狭窄は、内膜再構成の遅延による血栓形成と周囲結合組織の浸潤による肥厚組織形成と考えられている。人工血管移植時の組織損傷によって肥満細胞から分泌されるキマーゼは、結合組織中のアンジオテンシンⅠをアンジオテンシンⅡに転換することで炎症を誘発する¹⁾。我々はこのキマーゼを標的とした、ePTFE 製人工血管の内腔肥厚を抑制する新しいアプローチを考案した。本研究では、キマーゼ阻害剤を複合したペプチド誘導体 (CyI-KY) を既報のチロシン酸化法²⁾を用いて ePTFE 製人工血管に直接固定化し、そのキマーゼ阻害活性等を評価した。

2. 方法

CyI-KY を Fmoc 固相法で合成した。ePTFE 製人工血管をメタノールおよび超純水中で超音波洗浄し、CyI-KY と酸化剤の混合液に浸漬して静置 (50℃, 24 時間) することで、CyI-KY 固定化 ePTFE 製人工血管 (ePTFE@CyI-KY) を作製した。ePTFE@CyI-KY のキマーゼ阻害活性は、ePTFE@CyI-KY をイヌキマーゼ溶液に浸漬後、蛍光ラベル化基質を用いて溶液中に残存するイヌキマーゼ量を定量することで評価した。さらに、ePTFE@CyI-KY をハムスター (6 週齢, オス) の皮下に 3 カ月間埋入し、多孔質構造内への線維芽細胞の遊走挙動を評価した。

3. 結果

汎用の Fmoc 固相法で、純度がほぼ 100% の CyI-KY を合成することができた。また、ePTFE@CyI-KY 表面の元素組

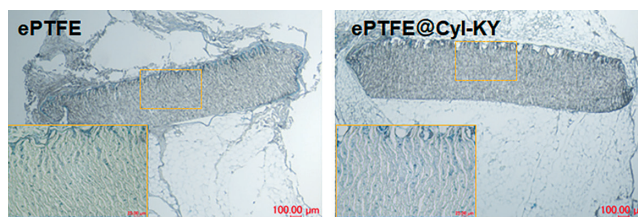


図1 キマーゼ阻害剤複合ペプチド誘導体を固定化した ePTFE グラフトへの結合組織の浸潤挙動 (ハムスター皮下埋入・3 カ月・トリジンブルー染色)

成を X 線光電子分光法で解析したところ、CyI-KY 由来の窒素が検出されたことから、CyI-KY がチロシン酸化法で ePTFE 表面に固定化されたことが分かった。イヌキマーゼ吸着試験では、ePTFE@CyI-KY における溶液中の残存キマーゼ量は未修飾群等と比較して優位に低値を示した。ePTFE@CyI-KY をハムスターの皮下へ 3 カ月埋入したところ、CyI-KY の固定化によって線維芽細胞の遊走が阻害される傾向が認められた (図1)。

4. まとめ・独創性

我々はチロシン酸化法を利用した CyI-KY の固定化が、ePTFE 製人工血管内部への周囲結合組織の遊走阻害に有効であることを明らかにした。本研究により、長期埋入時の閉塞を回避しうる、これまでにない機能性 ePTFE 製人工血管開発への展開が期待される。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

文献

- 1) Takai S, Jin D: Improvement of cardiovascular remodelling by chymase inhibitor. Clin Exp Pharmacol Physiol **43**: 387-93, 2016
- 2) Kakinoki S, Nishioka S, Arichi Y, et al: Stable and direct coating of fibronectin-derived Leu-Asp-Val peptide on ePTFE using one-pot tyrosine oxidation for endothelial cell adhesion. Colloids Surf B Biointerfaces **216**: 112576, 2022

■ 著者連絡先

関西大学大学院理工学研究科
(〒564-8680 大阪府吹田市山手町 3-3-35)
E-mail: sachiro@kansai-u.ac.jp