

同時発表：

筑波研究学園都市記者会（資料配布）

文部科学記者会（資料配布）

科学記者会（資料配布）



材料のみで血管新生を促進する組織接着性多孔膜を開発

—高価な細胞増殖因子の添加が不要 医療費削減に期待—

配布日時：平成27年6月16日14時

国立研究開発法人 物質・材料研究機構

概要

1. 国立研究開発法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点 生体機能材料ユニットの田口哲志 MANA 研究者らは、細胞増殖因子を添加せずに、材料のみで新しい血管の形成（血管新生）を促進する組織接着性多孔膜を開発しました。高価で不活性化しやすい細胞増殖因子を使わないため、治療の質を下げずに、医療費の削減に貢献することが期待されます。

2. これまで、糖尿病により血流が不足している部位等への血管新生を促すために、材料に細胞増殖因子を浸みこませて徐々に放出させる研究や、細胞増殖因子を産生する幹細胞と材料を組み合わせた研究が行われてきました。細胞増殖因子は材料から徐々に放出されることで効果的に血管新生を促進しますが、高価な上、増殖効果が低下しやすいなどの課題がありました。また、細胞増殖因子を含んだ材料を患部に留めておくための組織接着技術についてはほとんど検討されていませんでした。

3. そこで本研究グループは、ブタ皮膚由来のゼラチンに、組織接着性が高く細胞増殖因子との結合性も高いとされるヘキサノイル基を化学修飾したヘキサノイル化ゼラチンを用いて多孔膜を開発しました。この多孔膜は、全体の容積に対する気孔の割合を非常に高くすると、従来の多孔膜と比較して、約5倍の高い血管新生の能力を示しました。さらに、この多孔膜は、従来の多孔膜に比べて約3倍の高い組織接着性があることを明らかにしました。

4. 開発した多孔膜は、高価な細胞増殖因子を添加する必要がなく、生体内に存在する血管内皮細胞増殖因子をキャッチして内部に取り込みます。その後、この多孔膜が治癒に伴い生体内で産生される酵素により分解することで、血管内皮細胞増殖因子が徐々に放出され血管新生を促進させることが明らかとなりました。これは、開発した多孔膜が、自己治癒力を高めることで血管新生を促したことを意味しています。

5. 本材料は、高価で不活性化しやすい細胞増殖因子を用いることなく、材料のみで血管ネットワークの形成を促進することができます。そのため、例えば、糖尿病により血流の不足した下肢（かし）等において、本材料のみの適用で効果的な血管の再生が期待でき、治療を受ける際の医療費を削減することが可能になると考えられます。今後、本研究の成果を下に医工連携研究を進め、再生医療分野および治療用デバイスへの展開を目指していきます。

6. 本研究成果は、学術誌 *Biomaterials*（バイオマテリアルズ）のオンライン電子版で2015年6月9日に公開されました。

研究の背景

糖尿病等により虚血となった部位などへの血管新生を促すために、材料に細胞増殖因子を浸みこませて徐々に放出させる研究や、細胞増殖因子を産生する幹細胞と材料を組み合わせた研究が報告されてきました。細胞増殖因子は材料から徐々に放出させることで効果的に血管新生を促進しますが、高価で不活化しやすいなどの課題がありました。

一方、細胞増殖因子を含んだ材料を患部に留めておくための組織接着技術についてはほとんど検討されていませんでした。我々の研究グループでは、これまでに、ヘキサノイル基（炭素数6個の脂溶性分子）¹⁾を導入したゼラチン²⁾膜が湿潤環境において軟組織接着性を示すことを明らかにしています。また、ヘキサノイル化したヘパリンは、細胞増殖因子との結合性が向上することが明らかにされています。そこで、ヘキサノイル基を導入したゼラチンを用いて多孔膜を調製し、血管新生能および組織接着性を検討しました。

研究内容と成果

血管新生能は、ヘキサノイル基を導入したゼラチンを用いて気孔率の異なる多孔膜を調製し、ラット皮下に埋入後、血管新生マーカーを調べることにより評価しました。その結果、ヘキサノイル基を導入したゼラチンで調製した高気孔率（約60%）の多孔膜は、未処理のゼラチン多孔膜と比較して、約5倍の高い血管新生能を示しました（図1、2）。ヘキサノイル基を導入したゼラチンと数種類の細胞増殖因子との結合性を評価すると、ヘキサノイル基を導入したゼラチンは血管内皮細胞増殖因子に対して高い親和性を持ちます。そのため、開発した多孔膜は、生体内に存在する血管内皮細胞増殖因子をキャッチし、内部に取り込むことができます。この多孔膜が、生体内で治癒に伴い産生される酵素により徐々に分解されることで、多孔膜の内部に取り込まれていた血管内皮細胞増殖因子も徐々に放出され、血管新生を促進させることが明らかとなりました。

一方、組織接着性は、多孔膜に対する大腸組織の接着性を力学的に評価した結果、ヘキサノイル基を導入したゼラチンで調製した高気孔率（約60%）の多孔膜は、未処理のゼラチン多孔膜と比較して、約3倍の高い組織接着性を示しました（図3）。

以上のことから、開発した多孔膜は血管新生能と組織接着性を兼ね備えており、再生医療分野および治療用デバイス分野への展開が期待されます。

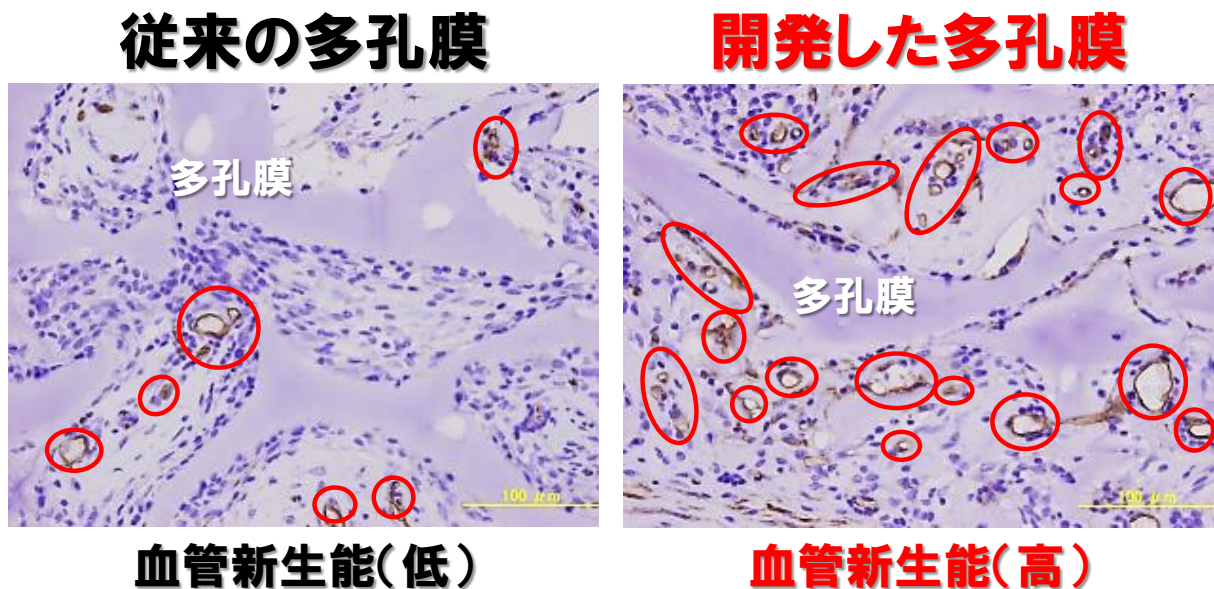


図1 多孔膜をラット皮下へ埋入して7日後の組織像。赤丸は、新生血管を示す。従来の多孔膜（左）は新たに形成された血管の量が少ないのに対し、開発した多孔膜（右）には、多くの血管が形成されている。

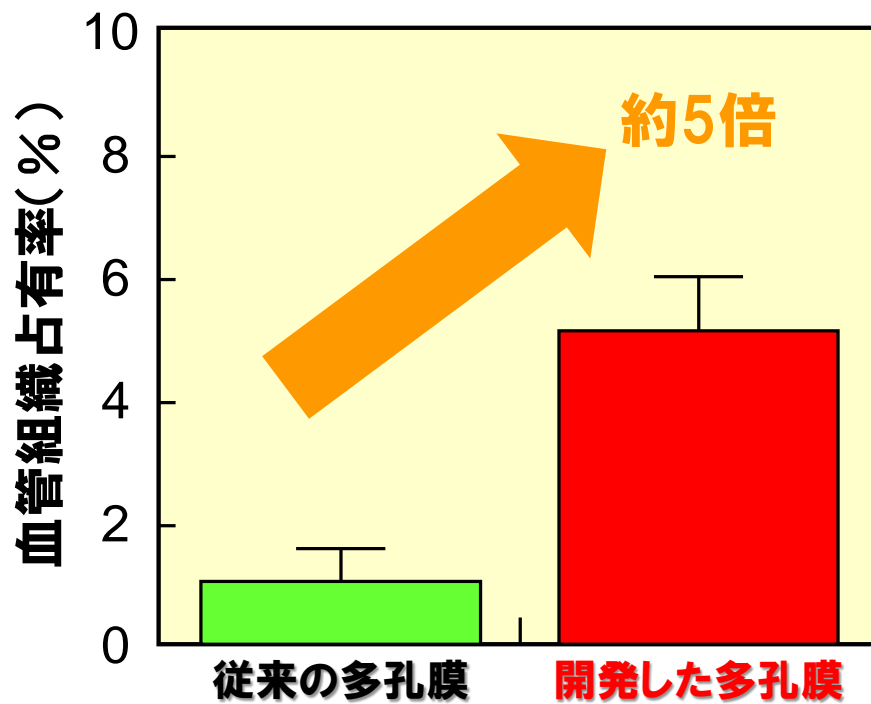


図 2 画像解析により血管新生マーカー (CD34) を定量化した結果。従来の多孔膜 (左) と比較して、開発した多孔膜 (右) は、約 5 倍の血管組織占有率がある。

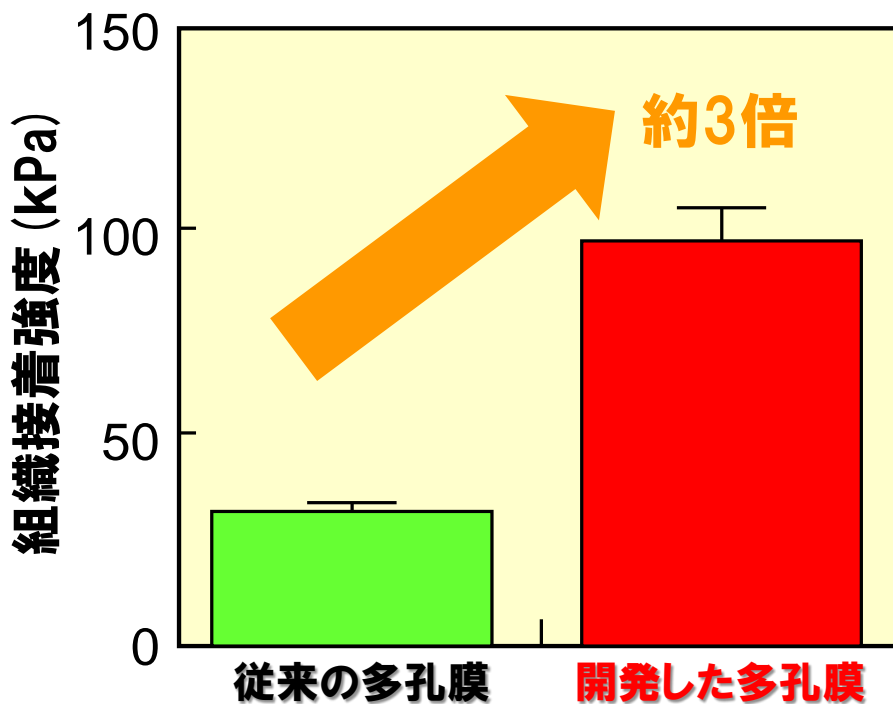


図 3 開発した多孔膜の大腸組織に対する接着強度比較の結果。従来の多孔膜 (左) と比較して、開発した多孔膜 (右) は、約 3 倍の組織接着強度がある。

今後の展開

開発した多孔膜は、高い血管新生能を持つことから、3次元大型臓器を再生するための血管組織を形成する材料として、再生医療分野への応用が期待できます。また、糖尿病により血流が不足した部位への適用、褥瘡（じょくそう）のための創傷被覆材等の治療用デバイスとしての応用が期待されます。

掲載論文

題目：Enhanced Angiogenesis of Growth Factor-Free Porous Biodegradable Adhesive Made with Hexanoyl Group-Modified Gelatin

著者：Keiko Yoshizawa, Ryo Mizuta, Tetsushi Taguchi

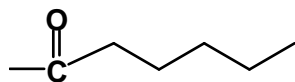
雑誌：Biomaterials

掲載日時：2015年6月9日

用語解説

(1) ヘキサノイル基 (-CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)

下記に示す化学構造の脂溶性官能基。ヘパリン（多糖類）に化学修飾すると細胞増殖因子との結合性が增加することが報告されている。



(2) ゼラチン

生体を構成するコラーゲンの三次元構造がほどけた高分子。コラーゲンとのアミノ酸配列はほぼ同じであり、体内の酵素によって分解・吸収される。

本件に関するお問い合わせ先

（研究内容に関すること）

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点
ナノライフ分野 生体機能材料ユニット 複合化生体材料グループ
田口哲志

E-mail: TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp

TEL: 029-860-4498

（報道・広報に関すること）

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 企画部門 広報室
〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026, FAX: 029-859-2017

E-mail: pressrelease@ml.nims.go.jp