

血管の形成を促進する自己組織化粒子ゲルを開発

～高価な成長因子の添加が不要 再生医療の基盤材料として期待～

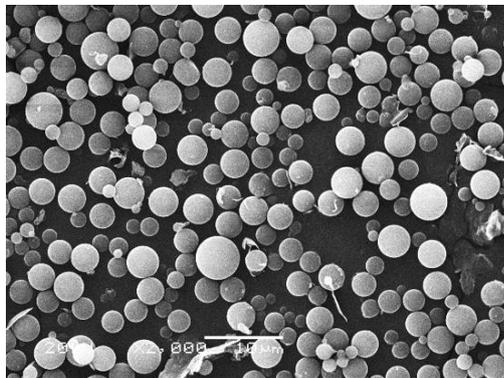
配布日時：2020年7月1日14時

解禁日時：2020年7月6日 9時

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 (NIMS)

概要

1. NIMS は、再生医療での細胞・組織移植で重要となる、新しい血管の形成を促進させる低コストな自己組織化粒子ゲルを開発しました。現在使われている高価で不活性化しやすい成長因子が必要ないため、治療効果を下げずに医療費の削減を可能にする再生医療の基盤技術として期待されます。
2. 機能の失われた生体組織を再生する方法として、細胞懸濁液を注入する細胞移植や、試験管内で細胞を集合化させた再生組織の移植が行われています。移植した細胞や組織は、そのままでは酸素や栄養分を供給するために必要な新たな血管形成（血管新生）が十分でないため、患部に生着しません。そこで血管新生を促すタンパク質（成長因子）を用いる研究が行われてきましたが、成長因子は高価な上、時間とともに効果が低下しやすいため、成長因子を用いない血管新生の促進法が求められています。
3. 本研究グループは、生体内で弱い炎症を引き起こし、細胞（マクロファージ）に作用して成長因子の産生を促進するリポ多糖（LPS）に着目しました。LPS 分子が持つ 12-14 個の長さのアルキル基（炭素-炭素結合）を参考に、スケソウダラ由来ゼラチンに長さが 12 のアルキル基を導入し、球状粒子に成型しました。得られた粒子を生理食塩水と混合するとアルキル基同士の疎水的な相互作用により自己組織化ゲルを形成します。このゲルをマウスに注入すると、細胞に作用して成長因子が産生され、血管新生を促進させることに成功しました。しかも注入したゲルは、治癒に伴い分解されて消滅します。



図：ドデシル化タラゼラチンを用いて調製した粒子（左）と生理食塩水を加えて調製した自己組織化粒子ゲル（右）。粒子に生理食塩水を加えることにより、注射器から注入可能なゲルとなる。

4. 本材料は、材料を注入するだけで血管ネットワークの形成を促進することができるため、細胞や再生組織の移植前に本材料の注入により移植部位に血管床を形成させておき、その後、移植を行うことで効果的な生体機能の再建が期待できます。また、高価で不活性化しやすい成長因子を用いないため、医療費の削減も可能になります。今後、本研究の成果をもとに医工連携研究を進め、再生医療分野や治療デバイスへの展開を目指していきます。
5. 本研究は、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の田口哲志グループリーダー、水野陽介大学院生からなる研究チームによって行われました。本研究成果は、学術誌 NPG Asia Materials 誌にて英国時間 2020 年 7 月 6 日午前 1 時（日本時間 6 日午前 9 時）にオンライン掲載されます。

研究の背景

機能の失われた生体組織を再生する方法として、細胞懸濁液を注入する細胞移植や、試験管内で細胞を集合させた再生組織の移植が行われています。これらの移植により一定の効果は得られているものの、酸素や栄養分を十分に供給するための血管の形成が十分でないため、生体内に移植した細胞・再生組織が生着せず、十分に機能しないという課題がありました。

これまでに血管新生を促す方法として、材料から成長因子を徐々に放出させる研究や、成長因子を産生する幹細胞と材料に組み合わせて移植する研究が行われてきました。成長因子は材料から徐々に放出されることで血管新生を促進しますが、高価な上、血管新生を促進する効果が低下しやすいという課題がありました。

そこで研究グループは、生体内で炎症を引き起こすリポ多糖(LPS)の分子構造に着目しました。LPSは、分子内に12-14個の長さのアルキル基(炭素-炭素結合)が複数存在し、生体内の細胞(マクロファージ)に作用して成長因子の産生を促進することが知られています。研究グループは、スケウダラ由来ゼラチンの一部に12個の長さのアルキル基を導入したドデシル化タラゼラチン(C12-ApGltm)を合成し、球状粒子に成型することで、目的部位に注入可能な自己組織化粒子ゲルの血管新生能を検討しました。

研究内容と成果

血管の形成は、レーザードップラー血流計により毛細血管内を運動する物体(主に赤血球)を評価することにより可視化しました。ドデシル化タラゼラチンを用いた自己組織化粒子ゲル(図1)を注入したマウス皮下は、未処理のタラゼラチンを用いたゲルと比較して優位に高い血管新生能を示しました。(図2)さらに、毛細血管のマーカーであるCD31の免疫染色を行った結果でも、ドデシル化タラゼラチンを用いた自己組織化ゲル注入群では、未処理のタラゼラチンを用いた群と比較して優位に高い発現量を示すことから、材料注入のみにより、血管新生が促進されることが明らかとなりました。(図3)

一方、血管新生のメカニズムを検討するため、組織再生の際に重要な役割を果たす細胞(マクロファージ)にドデシル化タラゼラチンを用いた自己組織化粒子ゲルを添加すると、LPSと同様に成長因子の産生量が増加しました。(図4) LPSはマクロファージ表面に存在する分子と結合して成長因子を産生しますが、ドデシル化タラゼラチンを用いた自己組織化粒子ゲルにマクロファージとの結合を阻害する分子を添加すると、成長因子の産生が阻害されました。このことから、ドデシル化タラゼラチンを用いた自己組織化粒子ゲルは、マクロファージに作用し、LPSと同様のメカニズムによって、成長因子の産生を促進させ、結果として血管新生を促進することが明らかとなりました。

以上のことから、開発した自己組織化粒子ゲルは生体への注入のみにより、体内のマクロファージに作用して成長因子産生を促進することによって血管新生を促すことから、再生医療分野および治療デバイス分野への展開が期待されます。

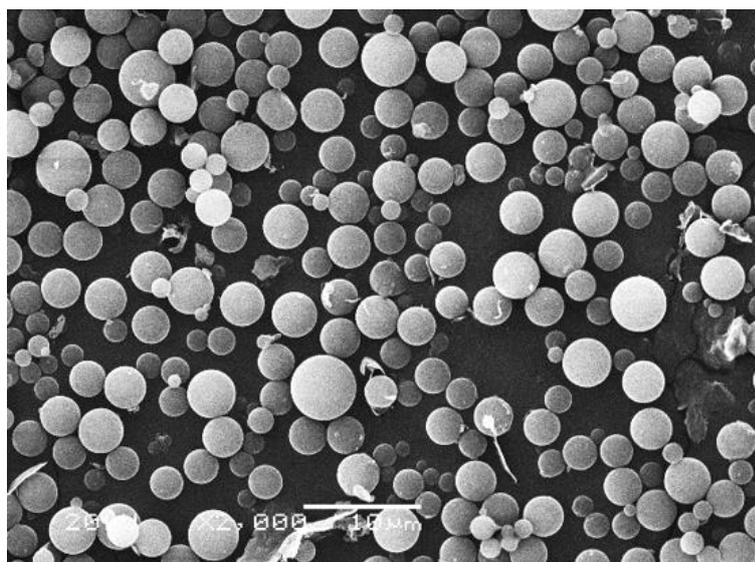
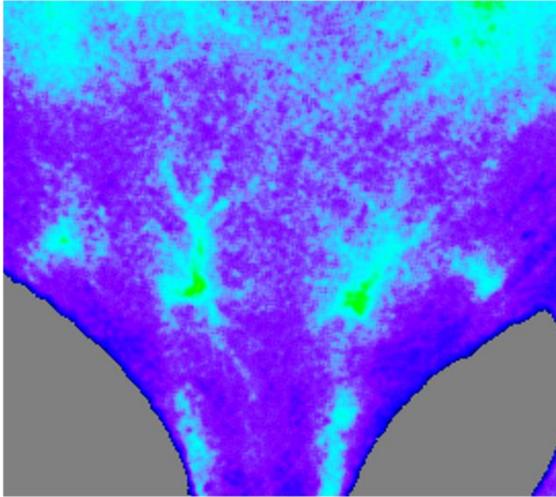


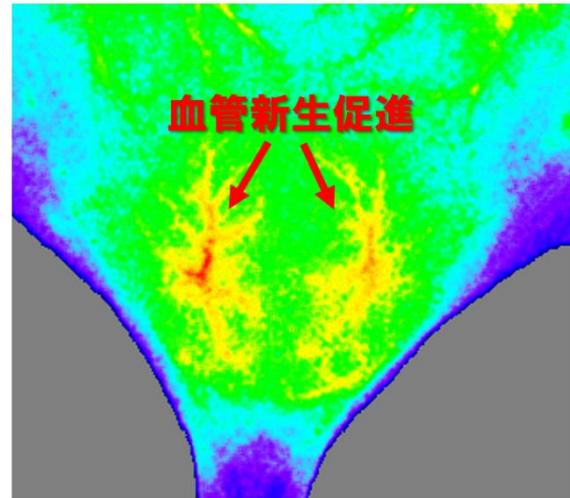
図1 ドデシル化タラゼラチンを用いて調製した粒子(左)と生理食塩水を加えて調製した自己組織化粒子ゲル(右)。粒子に生理食塩水を加えることにより、注射器から注入可能なゲルとなる。

未処理のゼラチン



血管新生能(低)

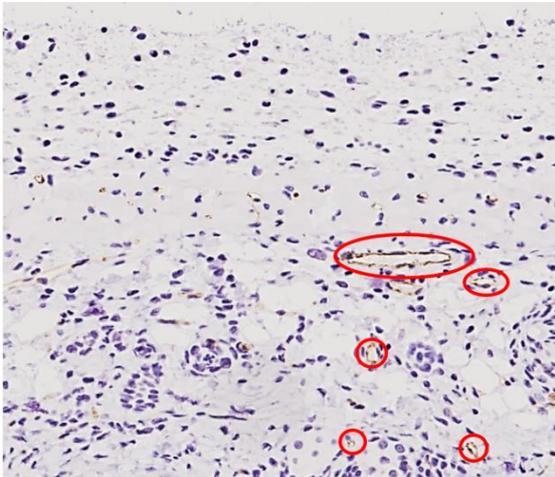
開発した材料



血管新生能(高)

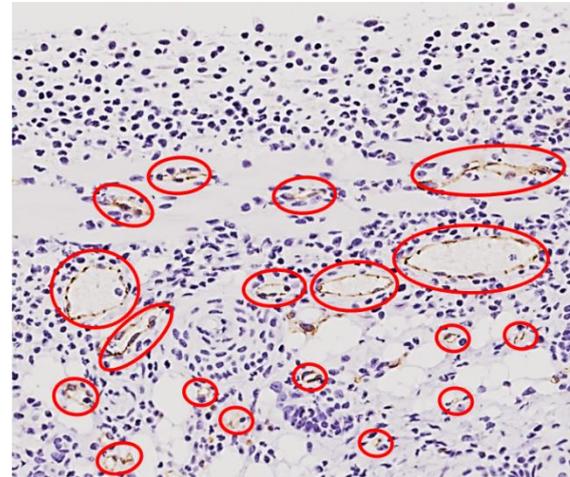
図2 自己組織化粒子ゲルをマウス皮下へ注入して2日後の血管イメージングの様子。赤色に近づくほど血管新生が促進されていることを示す。未処理のゼラチン(左)は新たに形成された血管の量が少ないのに対し、開発した自己組織化粒子ゲル(右)には、多くの血管が形成されている。

未処理のゼラチン



血管新生能(低)

開発した材料



血管新生能(高)

図3 自己組織化粒子ゲルをマウス皮下へ埋入して2日後の血管新生マーカー(CD31)の免疫染色像。赤丸は、新生血管を示す。未処理のゼラチン(左)は新たに形成された血管の量が少ないのに対し、開発した自己組織化粒子ゲル(右)には、多くの血管が形成されている。

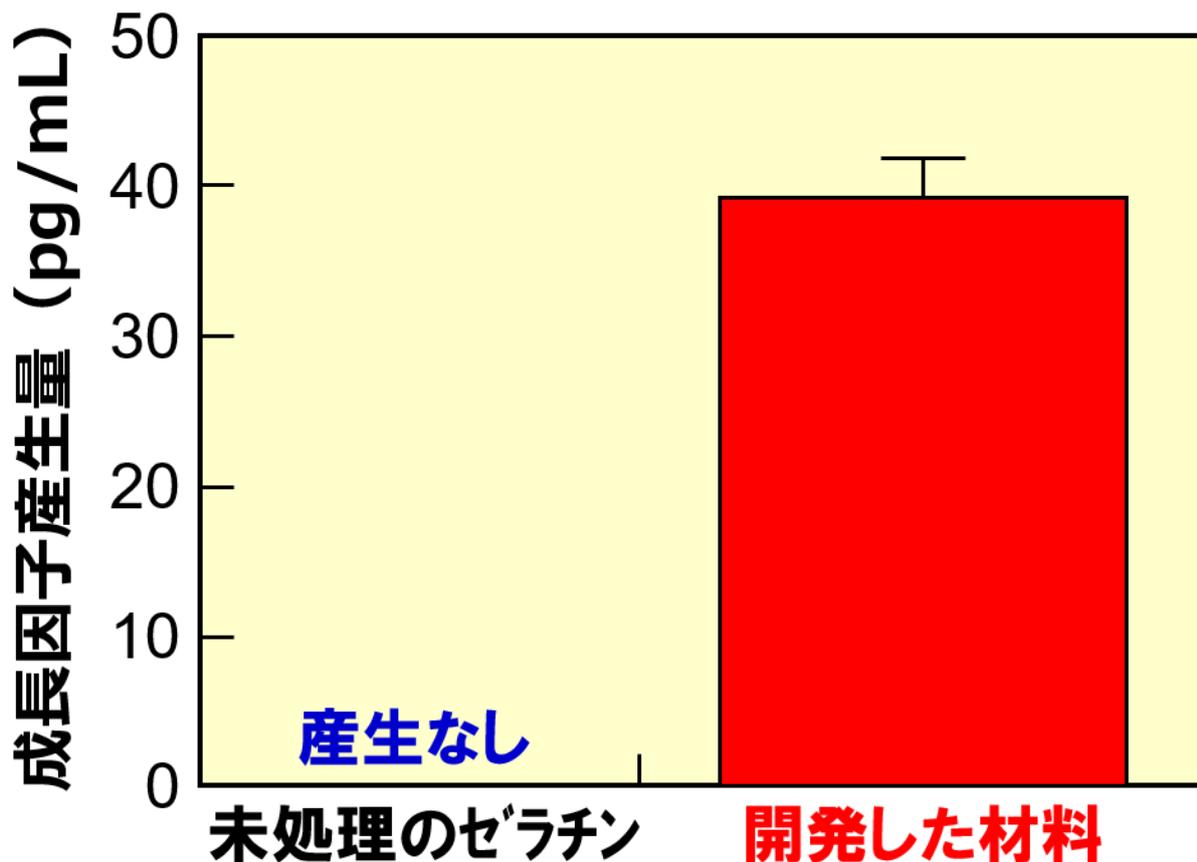


図 4 自己組織化粒子ゲルを細胞（マクロファージ）に添加後の成長因子（血管内皮細胞成長因子）の産生量の比較グラフ。未処理のゼラチン（左）は成長因子が産生されないのに対し、自己組織化粒子ゲル（右）は成長因子が産生される。

今後の展開

開発した自己組織化粒子ゲルは、注入のみで生体内に血管新生を誘導できることから、細胞移植や再生組織移植のための血管床を形成する基盤材料として、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や褥瘡（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：Self-assembled Dodecyl Group-modified Gelatin Microparticle-based Hydrogels with Angiogenic Property

著者：Yosuke Mizuno, Tetsushi Taguchi

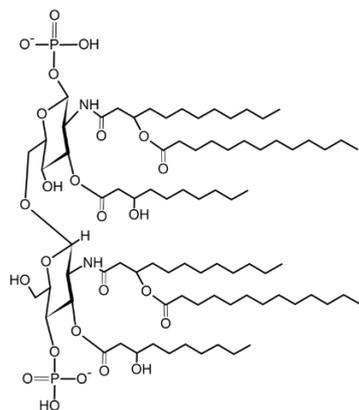
雑誌：NPG Asia Materials

掲載日時： 英国時間 2020 年 7 月 6 日午前 1 時（日本時間 6 日午前 9 時）

用語解説

(1) リポ多糖(LPS)

下記に示す化学構造を有する。分子内に炭素-炭素結合が 12-14 のアルキル基を有している。生体内の細胞（マクロファージ）を活性化して、成長因子等を産生し、感染防御、創傷治癒、代謝調節の機能を高める。

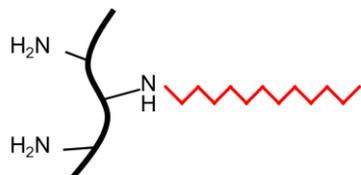


(2) ゼラチン

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。

(3) ドデシル化タラゼラチン

下記のように、タラゼラチン（黒線）の一部に炭素-炭素結合が12個のドデシル基が導入されたゼラチンである。上記のLPSと一部構造が類似している。



本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

田口 哲志 (タグチ テツシ)

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

バイオポリマーグループ グループリーダー

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

TEL: 029-860-4498

URL: https://www.nims.go.jp/group/polymeric_biomaterials/

(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 経営企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

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

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