

# 疎水化多糖ナノゲルの設計と心筋梗塞治療への応用

薄膜・表面物性研究室 山口 菜摘

S151146 Natsumi YAMAGUCHI

## 背景と目的

心筋梗塞は、冠動脈が詰まり血液が流れなくなることによって心筋が壊死し、心機能が低下する疾患である。これまでに、コラーゲンなどのハイドロゲルと成長因子の複合材料による心筋梗塞治療が検討されてきた。しかしながら、生体内において成長因子は凝集や失活が起こりやすく、本来の生理活性を発現できていない可能性が示唆されている。そこで、コレステリル基置換プルラン (CHP) ナノゲルがタンパク質を自発的に包接、安定化することで凝集を抑制し、また活性を保持した状態で放出し得る分子シャペロン機能を有していることに着目した。本研究では、アクリロイル基導入 CHP (CHPOA) ナノゲルを合成し、CHP ナノゲルを集積化したハイドロゲル (ナノゲル架橋ゲル) の作製を試みた。さらに、作製したナノゲル架橋ゲルをラット皮下埋入し、生体反応について検討した。

## 実験方法

まず、イソシアネート基を有するコレステロール誘導体の合成を行った。次に、親水性多糖であるプルランに合成したコレステロール誘導体およびアクリロイルオキシエチルイソシアナートを反応させ、CHPOA を合成した。導入量は<sup>1</sup>H-NMRにより評価した。

その後、CHPOA ナノゲルと末端チオール化ポリエチレングリコールを混合し、マイケル付加反応により直径 8 mm、厚さ 2 mm のナノゲル架橋ゲルを作製した。コントロールとして、プルラン架橋ゲル (POA) を用いた。麻酔下にて 5 週齢のウィスターラットの背部皮下にポケットを 4 箇所作製し、各サンプルを二つずつ埋入した。7 日後にサンプルを採取し、組織学的評価を行った。

## 結果と考察

埋入 7 日後における各サンプルのマクロ観察結果を図 1 に示した。いずれのサンプルにおいても炎症所見は観察されなかった。プルラン架橋ゲルは、埋入前と比較して、形や色に大きな変化は見られなかった。一方ナノゲル架橋ゲルには若干の変形が認められ、また黄色に変色していたことから体液成分を吸収したと考えられる。これら二つの比較から、タンパク質などの体液成分を取り込むためには、疎水基の導入が必要であることが示唆された。以上よりコレステロール置換プルランナノゲルを用いることによって、周辺の正常組織・細胞からの成長因子の捕捉およびゲルの分解に伴う成長因子の徐放が期待でき、心筋を再生できる可能性が示唆された。



図 1. 皮下移植 7 日後の様子 (左: POA, 右: CHPOA)