

体温にตอบสนองしてゲル化するインジェクタブルコラーゲンの開発

○ 柚木 俊二^{*1)}、大藪 淑美^{*1)}、畑山 博哉^{*1)}

1. 目的・背景

コラーゲン水溶液は、低温で流動性を保ち体温でゲル化するため、医療用インジェクタブルゲルとして使えるが、その臨床応用は美容整形用に限定されている。これは、粘度が高すぎて取り扱いが難しく、ゲル弾性率が低いという問題があるためである。本研究では、弾性率を高めるためのコラーゲン架橋剤としてゲニピンを添加し、インジェクタブルゲルに求められる物理的特性を明らかにした。ゲニピンは、クチナシから抽出される植物由来の架橋剤で、従来の架橋剤よりも毒性が低いことが報告されている。

2. 研究内容

(1) 実験方法

サンプル調製：ゲニピンを含んだ濃縮リン酸緩衝生理食塩水（PBS）と医療グレードのペプシン消化コラーゲン（PSC）（1%ブタ皮膚由来コラーゲン水溶液、日本ハム（株）製）を混合し、1×PBSを溶媒とした0.5% PSC/ゲニピン水溶液を調製した。

粘弾性測定：動的粘弾性測定装置（HAAKE MARS III、Thermofisher Scientific 製）を用いて、25℃における水溶液の粘度変化及び25℃から37℃への温度上昇にตอบสนองした水溶液のゲル化を追跡した。

(2) 結果及び考察

インジェクタブルゲルは、操作環境（室温）での流動性と生体組織に接触した後の急激なゲル化が要求される。PSC/ゲニピン水溶液の室温での粘度変化を追跡したところ、30分後でもゲル化点に達しなかった。水溶液の気泡除去や注入器への充填に要する時間を考慮しても、十分な流動性保持時間である。

PSC/ゲニピン水溶液を25℃で10分保持し、その後37℃に温度を上げて60分保持したときの貯蔵弾性率の変化を図1に示す。PSCは単独でも体温（37℃）にตอบสนองして線維化し、ゲルを形成するという性質があるが、弾性率が約130 Paでプラトーに達した（図1）。ゲニピンを添加すると、37℃到達後2分後にゲル化が始まる鋭い温度応答性は維持され、ゲル弾性率の上昇速度がゲニピン濃度に依存して高くなった。得られたゲルは白濁し、コラーゲンの線維化が生じたことが電子顕微鏡からも観察された。温度上昇後60分で弾性率は2000 Paを超えた。

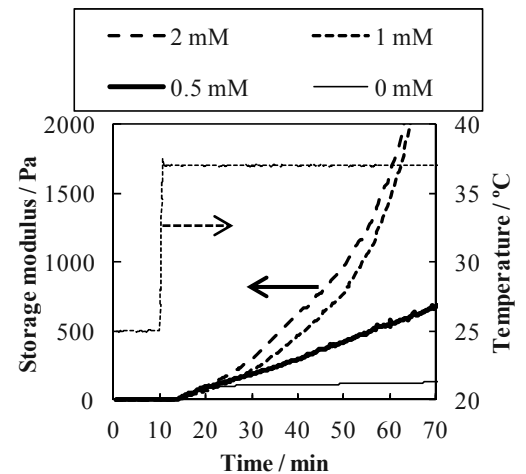


図1. 0.5% PSC/ゲニピン水溶液の温度応答性ゲル化曲線
(枠内の数値はゲニピン濃度を示す)

3. 今後の展開

PSC/ゲニピンインジェクタブルゲルの高弾性率及びゲニピンによる生体組織への結合能は、従来のインジェクタブルコラーゲンにはない特長である。ラット背部への埋植試験からゲニピン濃度2 mMまでは組織障害が見られないことも明らかになった。まずは、生体組織の欠損部を補てんする医療機器としての有用性を医工連携研究により実証し、企業への橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）へと速やかに展開する。

※本研究の詳細は、Yunoki, et al., International Journal of Biomaterials, Vol.2013, Article ID 620765 に記述されている（特願 2012-256802）。

*1) バイオ応用技術グループ