

ゲル状配向コラーゲン線維束の開発 - 人工腱マトリクス創成に向けた基盤技術 -

○畑山 博哉^{*1)}、柚木 俊二^{*1)}、海老澤 瑞枝^{*2)}、大藪 淑美^{*1)}、近藤 英司^{*3)}、安田 和則^{*3)}

■キーワード コラーゲン線維束、配向、人工腱、生体吸収性、せん断応力、細胞認識

1. 自家腱移植に替わる**生体吸収性の人工腱**が求められている
2. **腱の一次構造である配向コラーゲン線維を、ゲル状線維束として作製**することに初めて成功
3. 今後は、**配向コラーゲン線維を高次に組み上げ**、生体吸収性人工腱としての実用化を目指す

■研究の目的

関節外科領域においては患者へのリスクが高い自家腱移植がスタンダードであるが、これを代替する生体吸収性人工腱マトリクスの開発が求められている。従来の人工材料は、埋植後の経時劣化により断裂をきたす場合、あるいは摩耗粉による炎症惹起性が問題視されていた。そこで我々は、生体腱を模倣した「階層化コラーゲン線維束」が生体吸収性人工腱マトリクスになるという仮説のもと、まずは生体腱の一次構造を模倣した配向コラーゲン線維束の作製技術を開発した。

■研究内容

(1) ゲル状配向コラーゲン線維束を作製するための要件
コラーゲンの線維化時にせん断を付与するとナノサイズのコラーゲン線維が配向しながら基板に付着することは知られていたが、本研究は、動的粘弾性装置を活用し(図1)、ミリメートルサイズの厚みを持つゲル状配向コラーゲン線維束の作製に初めて成功した。作製の鍵となる条件を以下に示す。

- ①流動性を喪失する直前までコラーゲン濃度を高める(市販品の上限が1.0%に対し、2.4%まで増加)
- ②体温応答性のコラーゲン線維化速度を飛躍的に高める(特願 2014-210057)
- ③加速されたコラーゲン線維化工程の一定期間だけせん断を付与する
- ④コラーゲンゾルにあらかじめ架橋剤を含ませ、ゲルの硬さを増加させて回収を容易にする

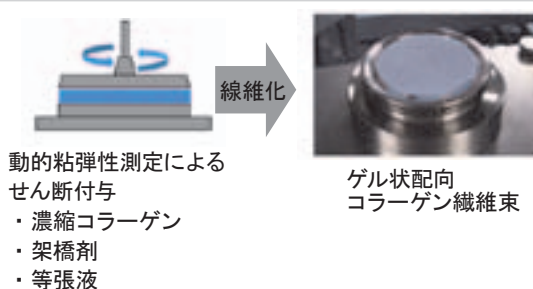


図1. ゲル状配向コラーゲン線維束の作製

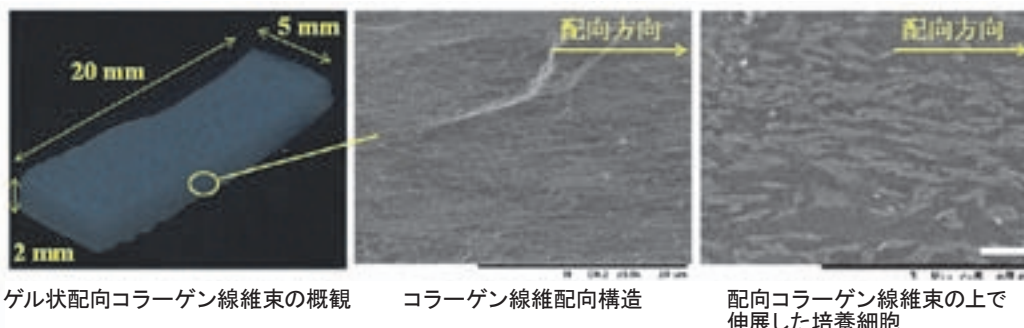


図2. 作製したゲル状配向コラーゲン線維束の細胞認識

(2) 人工腱開発の基盤技術になる可能性

配向コラーゲン線維束上で線維芽細胞を培養したところ、配向軸に沿って細胞が伸展している様子が確認された(図2)。生体が認識するレベルにまでコラーゲン線維の配向度が高められていることが示唆された。

■研究の新規性・優位性

せん断配向法はスケールアップ及び機械的制御が容易であり、医療機器の製造技術として有望である。ゲル状に配向コラーゲン線維を作製できたので、構造の階層化が初めて可能になった。

■産業への展開・提案

国立大医学部において人工腱としての有効性を実証し、企業との新医療機器開発へと展開したい。

■研究に関連した知財

・特願 2014-210057、特願 2014-210060

謝辞

本研究の一部は、(独) 日本学術振興会 科学研究費補助金(課題番号: 24500534)の支援を受けて実施された。

参考文献

- [1] S. Yunoki *et al.*, J Biomed Mater Res A, Published online, 26 February (2015)
- [2] 特願 2014-210057「コラーゲン水溶液及びそれを用いたゲルの製造方法」
- [3] 特願 2014-210060「コラーゲンゲルの作製方法およびコラーゲンゲル」

*1) バイオ応用技術グループ、*2) 光音技術グループ、*3) 北海道大学大学院 H25.4 ~ H26.3【基盤研究】せん断応力によるコラーゲン配向技術の開発