

細胞の足場材料としての高強度ヒドロゲル

岡野 千草

我々の細胞の内部や細胞間には多くの水が存在する。つまり生体組織は、“高分子の3次元網目の内部に水を保持した物質（ヒドロゲル）”と捉えることができる。そのため、ヒドロゲルは細胞の足場材料として組織工学に広く利用されてきた。たとえば、ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）のヒドロゲル上に細胞を組織化させた「細胞シート」¹⁾は、損傷したさまざまな生体組織へ移植され、再生医療の用途に利用されている。

一方で、一般的なヒドロゲルの弱点は機械的強度が低く、強い負荷のかかる応用は困難なことだった。たとえば、足場材料の一つとして検討されているアルギン酸ゲルの破壊エネルギー（機械的強度を示す指標の一つで、亀裂が単位面積分だけ成長するために必要なエネルギーのこと）は軟骨の約30分の1である²⁾。つまり、軟骨と同じ形、同じサイズのアルギン酸ゲルに軟骨細胞を組織化し、これを生体内へ移植できたとしても機械的強度が足りず、軟骨としての機能は果たせないと予想される。

高い機械的強度を持つ“高強度ヒドロゲル”を作るためにはどのようなコンセプトが必要だろうか。2003年にダブルネットワークゲルが開発されたことに端を発し、さまざまな高強度ヒドロゲルが開発され、2012年にはアルギン酸の3次元網目の中でポリアクリルアミドを化学架橋（共有結合による架橋）して得た、軟骨の約9倍に匹敵する $\sim 9000 \text{ Jm}^{-2}$ もの破壊エネルギーを持つゲルが報告された²⁾。これらの高強度ヒドロゲルに共通する特徴は、外部から加えられたエネルギーを散逸する仕組みを持っていることである。たとえば後者のゲルでは、アルギン酸の3次元網目は外部から加えられたエネルギーの散逸を受け持ち、ポリアクリルアミドの3次元網目はゲルの構造を保持することに寄与する。具体的にそれぞれの網目がどのように働くのか紹介する。アルギン酸はエッグボックス様の部分構造を持つ。2価の陽イオンは、このエッグボックスに収まる“エッグ”として機能し、水中でイオン化したアルギン酸をイオン架橋する（通称エッグボックスモデル、引用文献3に記載の模式図を参照されたい）。アルギン酸とポリアクリルアミドから成るゲルをある一定以上引っ張ると、アルギン酸のエッグボックス様の構造が崩れ、架橋が破壊される。これにより加えられたエネルギーの一部が散逸するため、共存するポリアクリルアミドの3次元網目に加わる

エネルギーは十分に小さくなる。このことからポリアクリルアミドの3次元網目は保持され、全体的なゲルの構造を保つことに寄与する。このゲルは高い機械的強度とともに高い伸長性を持ち、元のサイズの23倍にまで伸長させることが可能である（アルギン酸ゲルは1.2倍、ポリアクリルアミドゲルでは6.6倍）。高い機械的強度を有するヒドロゲルの需要は前述の通りである。そこで、高い伸長性が組織工学分野でどのように生かされているか紹介したい。

高い伸長性は、たとえば粘膜のフォールディングの再現に利用されている⁴⁾。粘膜がひだ状にフォールディングされるのは、粘膜の増殖速度が下層に位置する平滑筋層の増殖速度よりも早く、発達が進むにつれて圧縮歪みと機械的不安定性が生じるためであると考えられている。Chanらは、上述の高強度ヒドロゲルを用いて、生体外で粘膜モデルのフォールディングを再現した。引っ張った状態の上述のゲル（平滑筋層のモデル）の上に、細胞を内包した薄いゲルシート（粘膜のモデル）を接着させた。高強度ヒドロゲルの引っ張りを解除することで、ゲルシートに圧縮歪みと機械的不安定性が生じ、ゲルシートはひだ状にフォールディングされた。また、フォールディングのパターンをシミュレーションにより予測し、実験結果と一致することを示した。このことは、圧縮歪みと機械的不安定性を利用してひだ状構造を作るための指針となることが期待される。

以上のように、生体組織と同等あるいはそれ以上の機械的強度を有する（※かつ高い伸長性を有する）高強度ヒドロゲルは細胞の足場材料として有用である。単純な構造だけでなく、3Dプリンティング技術を適用することで、複雑な構造の組織を高強度ヒドロゲルで作ることも可能となっている⁵⁾。高強度ヒドロゲルが細胞だけでなく、組織工学分野の発展を支える“足場”としてさらに活躍していくことを期待している。

- 1) Yamada, N. *et al.*: *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, **11**, 571 (1990).
- 2) Sun, J. Y. *et al.*: *Nature*, **489**, 133 (2012).
- 3) Grant, G. T. *et al.*: *FEBS Lett.*, **32**, 195 (1973).
- 4) Chan, H. F. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 7503 (2018).
- 5) Hong, S. *et al.*: *Adv. Mater.*, **27**, 4035 (2015).