

生体高分子を架橋剤とした温度応答型インジェクタブルポリマーシステムの構築

○村瀬 敦郎¹・大矢 裕一¹ (関西大学¹)

Construction of temperature-responsive injectable polymer system using biomacromolecules as a crosslinker

○Nobuo Murase¹, Yuichi Ohya¹ (¹Kansai University)

In recent years, injectable polymer (IP) systems, which form a hydrogel in response to temperature change, have been widely investigated as biomedical materials such as cellular scaffolds for tissue regeneration.

So far, we have reported on an ABA-type triblock polymer (tri-PCG) consisting of poly(ϵ -caprolactone-*co*-glycolic acid) (PCGA) and poly(ethylene glycol) (PEG) as biodegradable IP¹, and that the mixture system of tri-PCG having succinimide groups on the termini and poly(L-Lysine) (PLL) as a polyamine crosslinker could form covalent crosslinking *via* amide bonds after temperature-responsive physical gelation and showed longer duration of gel state *in vivo*². However, PLL is known to show relatively high cytotoxicity and the IP system containing PLL may not be suitable for application as cellular scaffold materials.

Therefore, in this study, we investigated the duration of gel state and cytocompatibility of the IP system using gelatin, which is a biomacromolecule, as a crosslinker. Consequently, we found that the IP crosslinked by gelatin has dramatically lower cytotoxicity than that crosslinked by polylysine as a typical polyamine. In addition, we clarified that a certain amount of cells survived over 3 weeks in the IP hydrogel crosslinked by gelatin.

Keywords : *Injectable polymer; Biomacromolecules; Gelatin; Cellular scaffolds; Temperature-responsive*

生体内に注入すると体温にตอบสนองしてヒドロゲルを形成するインジェクタブルポリマー(IP)は、組織工学材料などとしての応用が期待されている。我々はこれまでに、温度応答型生分解性 IP として、ポリエチレングリコール(PEG)とカプロラクトン-グリコール酸共重合体(PCGA)からなるトリブロックポリマー(tri-PCG)の生医学材料としての応用を検討してきた¹。また、tri-PCG 末端にスクシンイミド(OSu)基を導入した tri-PCG-OSu とポリアミンである Poly(L-Lysine)(PLL)の混合溶液が、温度にตอบสนองしてゲル化する際に PLL と OSu 基との反応により部分的な化学架橋を形成し、体内投与後も長期間ゲル状態を維持できることを報告している²。しかし、PLL は細胞毒性が比較的高く、PLL を架橋剤とした IP は細胞足場材料としては適していない可能性が示唆されていた。そこで本研究では、より低毒性でアミノ基を有する生体高分子(ゼラチン)を架橋剤とした IP システムを設計し、体内でのゲル状態維持期間の延長と細胞足場材料としての機能の両立を検討した(**Figure 1**)。

その結果、ゼラチン架橋型 IP は代表的なポリアミンであるポリリシン架橋型 IP に比して劇的に細胞毒性が低下することがわかった。また、ゼラチン架橋型 IP ゲル中では一定量の細胞が3週間以上生存していることが明らかになった。

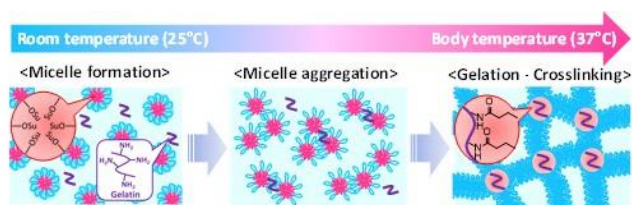


Figure 1. Schematic illustration for gelation behavior of temperature-responsive injectable polymer system (tri-PCG + tri-PCG-OSu) using gelatin as a crosslinker.

1.Y. Ohya, *Polym. J.*, **2019**, 51, 997-1005., 2.Y. Yoshida, Y. Ohya *et al.*, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2017**, 3, 56-67.