

## ヒアルロン酸水溶液におけるナノコットン効果の研究

丑 田 公 規

独立行政法人理化学研究所 環境ソフトマテリアル研究ユニット

### 【背景と目的】

細胞外マトリックス(Extracellular Matrix: ECM)とは、動物において細胞と細胞の間を占める、非細胞部分を総称する名である。従来細胞に比べてその役割が軽視されてきたが、体積比で言えば、細胞と同等の割合を占めると言われ、広い意味で骨や皮膚の大部分、毛髪などもECMの範疇に入ると考えてよい。最近の研究で、ECMと細胞は絶えず情報のやりとりをし、細胞自身の代謝を変えたり、細胞内の生体作用を制御したりする要因となっていることが判明してきた。

我々は、ECM中の情報伝達の担い手としてのヒアルロン酸(HA)水溶液に注目し、大量に保持された水の中で、物質がどのように移動するかを調べてきた。HAをわずか1wt%しか含まない水溶液でも、Fig. 2に示すように、HAの分子量によっては数万cP(マヨネーズ程度)の粘性係数を示すが、このような高粘度の媒体の中でも99%含まれる水の中を様々な分子が移動することができる。HAの高分子鎖はナノメートルスケールの糸として絡み合い、緩い網目状の空間を形成し、同時に大量の水を保持していることになる。この状況をナノメートルスケールの綿という意味で「ナノコットン」と呼ぶことにした。本研究では、HA水溶液に保持された水分＝ナノコットンの中で物質がどのように移動するかを明らかにし、そこに見られる「異常拡散現象(Anomalous Diffusion)」についての知見を得ることを目的とした。

### 【結果と考察】

我々は、光化学2分子(PCBR)反応、パルス磁場勾配(PFG-)NMR法、蛍光相関分光(FCS)法の3つの測定手法を用いて、HA水溶液中での、低分子と球状タンパク質の拡散係数を測定した。この3つの手法により拡散距離の違う測定が可能になる。すなわち、PCBR法では10nm以下の拡散、FCS法では200-300nmの拡散、PFG-NMR法では1-10 $\mu$ m程度の拡散が測定できる。この結果、観測される拡散係数が拡散距離に依存して変化するDDDC(Distance Dependence of Diffusion Coefficient)プロットを得ることができた。このプロットから、10-100nm付近で、拡散係数が急速に変化する領域、すなわち異常拡散現象が見られる領域が存在することが明らかになった。

この結果、例えばECMに接触した細胞膜表面から分泌される物質は、ECM空間内に濃度勾配を作ることが予想される。この濃度勾配によって、他の細胞への情報伝達や代謝が進行し、異常拡散は、この濃度勾配に影響を与え、細胞表面の反応や、

情報伝達の収率に大きな影響を与える。その一方で、10nm より近距離の拡散はほとんど水と変わらず、しかも網目より小さなタンパク質なども容易に回転するので、配向してアクセプターなどと容易に反応することができる。ECM の作る空間は、不均一な反応場における位置による反応性や反応収率に微妙な変化を与える。こういった小さな変化でも、細胞は微妙に感じ取り、代謝活動を調整すると考えられる。

HA の作る網目状 ECM = ナノコットンの作る効果は、単に水分を保持する保湿成分にとどまらず、代謝物質の移動現象を微妙に調整する役割を果たし、細胞がそれを「心地よい」と感じるような環境を提供することにある。HA マトリックス中の移動現象の基本的メカニズムを積極的に利用することにより、癌の細胞レベルの治療、ドラッグデリバリー、発生の調節、再生医療への展開など、新たな応用への指針を与えることができると考えている。