

糖応答性高分子ゲルによるインテリジェント型人工膵臓の開発

研究代表者

松元亮 東京医科歯科大学生体工学研究所 准教授

共同研究者

菅波孝祥 名古屋大学環境医学研究所 教授



1. 研究の背景と達成目標

糖尿病は様々な合併症を発症するため、医療費の増大のみならず、健康寿命の短縮、労働力逸失による経済的損失など、社会に及ぼす影響は非常に大きい。厳格な血糖コントロールは合併症の予防戦略の中核を成すが、安全かつ長期的に有効な治療法は未だ確立しておらず、糖尿病合併症も依然として増加している。糖尿病は、インスリンの絶対的あるいは相対的な作用不足に起因するため、これに対する最も有効かつ安全な治療法はインスリン療法である。これは、血糖値のモニタリングや個人の生活習慣等に基づいて、即効型から持続型のインスリン製剤を組み合わせることで投与し、血糖値をできる限り正常域にコントロールするものである。一方、インスリン療法は患者の生活の質を著しく損なう上、意識障害等の重篤な症状に繋がる低血糖の危険がある。心筋梗塞等の心血管合併症を予防するためには、より厳密な血糖コントロールが有効であるが、頻回の低血糖はむしろ予後を悪化させる可能性も指摘されている。この急性かつ重篤なリスク(低血糖発作)を回避する結果、実臨床で、血糖コントロールは未だ不十分である。本研究は、糖尿病治療におけるアンメットニーズの克服を目指し、カテーテルの一部領域にグルコース応答性ゲルを配するのみの極めて単純な構造からなる“完全合成型の人工膵臓”のプロトタイプを開発を目的とした。廉価で使い捨て可能、若年患者はもとより、合併症リスクの高い高齢患者、要介護患者、さらにその介護者にも及ぶ社会負担を格段に軽減し、産業的発展の基盤とともに高齢化社会の持続性確保にも資する技術革新をもたらす。インスリン治療が絶対適応の1型糖尿病に加えて、肥満を背景に急増する2型糖尿病や境界型糖尿病、さらには20年以内に直面する中、印、アフリカ地域における爆発的な患者の増加による巨大市場の獲得も見据え、安全、安価、均質化の要請に応える医療技術を創出する。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

- ・基本構造のバリデーション、ポリマー薄膜被覆による生体接触界面の改善、スケールアップ、量産化に向けた並列製造・滅菌プロセスの検討を含む各方法論を順次確立し、プロトタイプデバイスを完成させた。
- ・マウスレベルでの高い安全性、急性応答性、持続・耐久性、生体適合性、1型および2型糖尿病モデルに対する治療効果を証明し、当初目標とした「一週間以上の連続装用性と安全性」を上回る性能実証に至った。

3. 研究成果

ヒト用シリコン製カテーテルにレーザー加工装置で三次元加工を施し、その内壁へ共有結合的にゲルを固定化したうえで、インスリン供給のための中空構造を有し、ポリエチレングリコールゲル薄膜を施したマウス用プロトタイプデバイスを完成させた。当該デバイス形状により、血糖値に応じた精密なインスリン放出制御が達成されることを *in vitro* で確認した。

正常および糖尿病モデルマウスの皮下や腹腔にデバイスを外科手術で埋め込み、一週間程度の血糖値変化、飲水量、インスリン量などを計測して安全性を確認したうえで、糖負荷時の急性応答を評価した。グルコースの容

量依存性、特異性、長期間(～3 週間)の耐用性、ヘモグロビン糖化度(HbA1c)などを評価し、いずれも臨床で要求される水準を満たす結果を得た。

4. 今後の展開

本研究の実施により、マウスレベルでの治療効果と安全性実証を終え、目標スペックを上回る連続装用性を達成することができた。現在、中・大動物実験を用いた前臨床試験と並行してデバイスのスケールアップと量産・品質管理体制の確立などの継続課題に取り組んでいる。本研究の成果は、糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズ(長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減)を解決し、「健康寿命」と「平均寿命」の差“ゼロ”の実現を図る革新的な医療技術として期待される。医療費抑制、医療分野における輸出超過の解消、患者(若年・高齢・要介護)および介護者の負担軽減をもたらし、安全・安心社会の促進、ひいては「少子高齢化先進国としての持続性確保」にも貢献する。今日、糖尿病は「エイズと同様に地球規模での健康に対する大きな脅威」と認識され、今後は先進国のみならず、中、印、アフリカ地域における爆発的增加(地球規模パンデミア)が確実視されている。したがって、その市場規模も巨大である。インスリンポンプの世界市場は2010年の7億2,590万米ドル規模に対し、2017年には12億米ドル規模に達する見通しであり、2型糖尿病まで含めた世界市場は2030年までに4900億ドルに迫ると見られる。より安価で使い易い技術が普及すれば、2型や境界型(国内だけで2,000万人超)を含めたさらなる巨大市場の獲得も見込まれる。

5. 発表実績

【学術論文】

- [1] A. Matsumoto, et al. "Demonstration of Thermo-Sensitive Tetra-Gel with Implication for Facile and Versatile Platform for a New Class of Smart Gels", *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2017, published online.
- [2] A. Matsumoto, et al. "Boronate Functionalized Polymer Gel Based Insulin Delivery System with Improved Stability in Performance: A Comparative Structure-Function Study", *Chem. Lett.*, 2016, 45(4), 460-462.

【特許出願】

- [1] 特願 2015-096917、「インスリン送達用デバイス」、国立大学法人東京医科歯科大学
- [2] 特願 2015-209192、「薬剤投与デバイスの構造と製造法」、国立大学法人東京医科歯科大学

【報道】

- [1] 日経産業新聞掲載(2016年3月22日、p.8):解剖—先端拠点—“実物に近い人工組織を”

【出版】

- [1] A. Matsumoto. “Phenylboronate Gel Based Insulin Delivery Systems”, in New Edition: *Handbook of Gel Technology*, *in press*.

【学術講演】(招待講演のみ他10件)

- [1] 松元 亮, “体に貼りつける人工臓器デバイス、(独)日本学術振興会先端ナノデバイス・材料テクノロジー第151委員会 平成28年度 第7回研究会, 2017.3.2 ライフイノベーションセンター.
- [2] 松元 亮, “「糖尿病患者の QOL 向上を目指したエレクトロニクスフリーな人工臓器の開発」, 再生・細胞医療産業化促進セミナー, 2016.12.8 ライフイノベーションセンター.
- [3] 菅波孝祥、肥満は万病の元！？の科学、第57回名大祭ラボレクチャー