

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17530

研究課題名（和文）自律型インスリン投与デバイスによる糖尿病合併症の改善効果の検討

研究課題名（英文）Development of autonomous insulin device for diabetic treatment

研究代表者

木村 真一郎（Kimura, Shinichiro）

名古屋大学・環境医学研究所・特任助教

研究者番号：10805287

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インスリン療法は糖尿病治療の根幹を成すが、QOLを損なう上、低血糖の危険を有する。また近年では、平均血糖の高値に加えて、血糖変動が糖尿病血管合併症のリスクになることが報告されている。そのため、血糖応答性にインスリンを放出し、血糖変動をきたさない人工膵臓様デバイスの開発が求められている。そこで我々は、グルコース濃度に応答して物理的性質が劇的に変化するフェニルボロン酸を含む高分子ゲル（ゲル）を利用して、エレクトロニクスフリーで操作が簡便な、人工膵臓様デバイスを開発した。本研究では、デバイスの効果と安全性、および血糖変動への影響を評価するとともに、臨床応用の可能性について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の糖尿病治療では、単に血糖値を低下させるだけではなく、糖尿病合併症の予防に重点が置かれている。従来のインスリン治療は、糖尿病治療の根幹を成す一方で、患者や介護者のQOL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性を有する。本研究の成果により、エレクトロニクスフリーで高い機能性と安全性を有し、安価でコンパクトなインスリンデバイスの開発が実現し、糖尿病に対するインスリン治療のアンメット・メディカル・ニーズに応えることができる。特に、自律的なインスリン放出機能による低血糖や血糖値変動の抑制、高インスリン血症の軽減は、糖尿病合併症の予防に繋がると期待される。

研究成果の概要（英文）：Insulin therapy forms the basis of diabetes treatment, but it impairs quality of life and carries the risk of hypoglycemia. Recently, a number of studies have shown that blood glucose fluctuations pose the risk of vascular complications in addition to high blood glucose levels. Thus, the development of “artificial pancreas” that releases insulin responsively to blood glucose and does not cause fluctuations in blood glucose is imperative. Therefore, we have developed the electronics-free, easy-to-operate artificial pancreas-like device using the polymer gel containing phenylboronic acid whose physical properties change dramatically in response to glucose concentration. In this study, we evaluated the efficacy and safety of the device and its effect on blood glucose fluctuation and examined the possibility of clinical application.

研究分野：生活習慣病

キーワード：糖尿病 インスリン治療 血糖変動 糖尿病合併症 人工膵臓 エレクトロニクスフリー

1. 研究開始当初の背景

近年、種々の新規抗糖尿病薬が上市され、糖尿病治療の目標は、予後を決定する心血管合併症の発症・進展の阻止や日常生活の質 (QOL) の維持、健康寿命の延伸などにシフトしてきた。従来、平均血糖値を反映する HbA1c が血糖コントロールの指標として用いられてきたが、最近の大規模臨床研究などにより、同じ HbA1c レベルを達成しても薬剤により合併症の予防効果に差を認めること、特に、体重増加・高インスリン血症の回避や血糖値変動の抑制が合併症予防に繋がること示唆されている。インスリン治療は、糖尿病治療の重要な治療オプションであるが、患者や介護者の QOL 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性を有する。糖尿病合併症を予防するためには、より精密な血糖コントロールが必要だが、低血糖発作を忌避する結果、既存の治療法では十分な血糖コントロールが得られていない。そこで従来のペン型注射器による間欠的インスリン投与に加えて、持続的血糖モニタリング装置と電動インスリンポンプにより構成され、一定のフィードバック機能を持たせた Sensor Augmented Pump (SAP) 療法など新たな治療法も開発されているが、治療コストや操作の複雑さなどから患者の大部分を占める 2 型糖尿病には適応されない。

2. 研究の目的

研究代表者は、研究協力者の東京医科歯科大学・松元亮博士が考案した「フェニルボロン酸を主要な成分とするグルコース応答性ゲル」を用いて、血糖変動に応答して自律的にインスリンを投与する人工膵臓様デバイスの開発に取り組んでいる。正常血糖時には、グルコース応答性ゲルの表面にスキン層と呼ばれる薄い脱水収縮層が形成され、物質交通が遮断される。高血糖時にはスキン層が消失し、内部に含有するインスリンが濃度勾配に依存して拡散・放出される (図 1)。そこで、シリコンカテーテルとグルコース応答性ゲルを組み合わせたマウス用デバイスを作製し、糖尿病モデルにおける 3 週間の機能実証に成功した。本研究ではさらに、臨床応用を志向して、血液透析用中空糸やマイクロニードルを融合させた新たなデバイスを作製し、スケールアップと低侵襲化を試みるとともに、デバイスの効果と安全性、および血糖変動への影響を評価する。

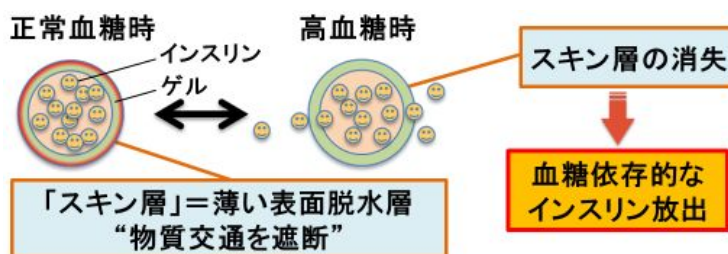


図1. グルコース応答性ゲルの原理

3. 研究の方法

既に我々は、ゲルとシリコンカテーテルを融合させて、マウスを用いた機能実証に成功した。そこで、今回、臨床応用を見据え、インスリン放出の有効表面積を拡大するために、血液透析用中空糸を融合した次世代型デバイスを開発した。マウスの 10 倍の体重を有するラットにデバイスを装着することで、デバイスのスケールアップに加えて、グルコースクランプ試験や持続血糖モニタリングによるデバイスの機能について、詳細な検討を行った。さらに、夜間活動期のみ血糖値の上昇を認める、ストレプトゾトシン (STZ) 誘導性の軽症 1 型糖尿病モデルを用いて、血糖値変動に対する効果の検討を行った。次に我々は、ヒトと同等の体重を有するブタを用いて検討を行い、1 型糖尿病ブタにラット用のデバイスを 8 個挿入することで、血糖依存的なインスリン放出と、血糖値の低下を認めたと、臨床応用に向けては更なるスケールアップの必要性和、侵襲性の改善が必要と考えられた。そこで、これらの課題を解決すべく、マイクロニードル技術を応用することを着想し、マウスやブタに装着し、血糖依存的なインスリン放出の有無を検討した。

4. 研究成果

生体におけるインスリン放出動態の検討；ラットの皮下に中空糸融合型デバイスと持続血糖モニタリング装置を留置し、内頸静脈に挿入したカテーテルよりグルコース溶液を持続的に静注して、血糖値と血中インスリン濃度を 10 分間隔で計測した。この時、血中のデバイス由来インスリン濃度は、グルコース注入のオン・オフに伴う血糖値の変動に対して、速やかに応答することを見出した。

血糖値変動に対する効果の検討；持続血糖モニタリング装置（Abbott 社 FreeStyle リブレ Pro）をラットの皮下に留置して、グルコース投与や絶食・再摂食負荷を行うことにより、デバイスが血糖値変動に及ぼす影響を評価した。ストレプトゾトシンを少量用いて軽症糖尿病モデルを作製したところ、主にラットの活動期に血糖値が上昇し、血糖日内変動が生じた。人工膵臓デバイスを用いて治療を行うと、活動期の高血糖がより顕著に改善し、一方で、非活動期の正常域血糖値には影響を及ぼさないことが明らかになった（図2）。

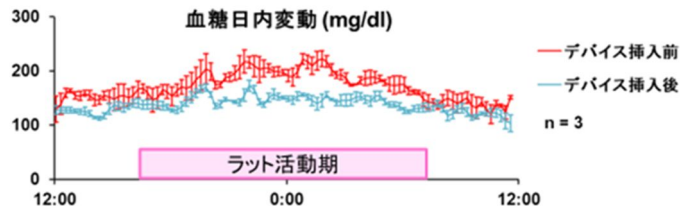


図2. デバイスによる血糖日内変動抑制効果

ブタを用いた中空系融合型デバイスの機能評価；ヒトとほぼ同等の体重を有するブタを用いて、ヒト用デバイス作製の基盤となるデータを取得した。1型糖尿病ブタにラット用のデバイスを8個挿入することで、血糖依存的なインスリン放出と、血糖値の低下を認めたと、臨床応用に向けては更なるスケールアップの必要性と、侵襲性の改善が必要と考えられた。

マイクロニードル融合型デバイスの開発；臨床応用を見据え、大幅なスケールアップと低侵襲化を図ることを目的とし、マイクロニードル融合型の自律型インスリン投与デバイス（マイクロニードル融合型デバイス）を開発した（図3）。ストレプトゾトシン（STZ）誘発1型糖尿病マウスモデルを作製し、STZ 誘発1型糖尿病モデルマウスもしくは、通常マウスの皮下に、インスリンを封入した、マイクロニードル融合型デバイスを装着し、簡易血糖測定器を用いてデバイスによる血糖コントロール効果を検討した。また、ヒトインスリン ELISA キットを用いて、デバイス由来のインスリン値を測定した。デバイス埋め込み後、通常マウスと比較して、1型糖尿病モデルマウスで有意に高いデバイスからのインスリン放出と血糖抑制効果を認めた。

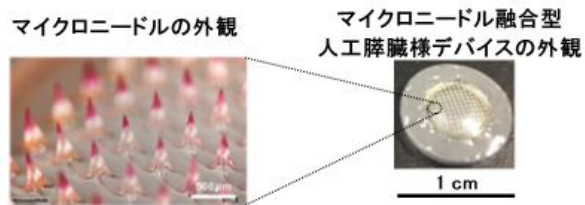


図3. マイクロニードル融合型デバイス

ブタを用いたマイクロニードル融合型デバイスの機能評価；正常および1型糖尿病のブタの皮膚もしくは皮下にデバイスを装着し、血糖上昇に対するデバイスの効果の評価した。インスリンデバイス皮下装着群で、デバイス由来のインスリン放出と血糖改善効果を認めたと、効果は徐々に減弱しており、効果の持続性が課題となった。また、インスリンデバイス皮膚装着群では、デバイスの効果が乏しく、皮膚への刺入性などの改善が必要と考えられた（図4）。

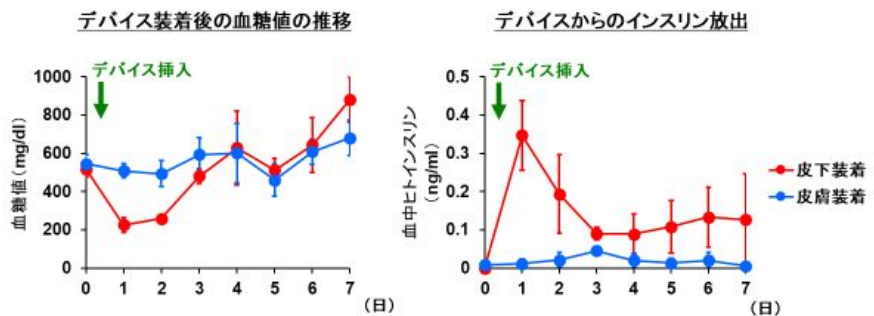


図4. ブタを用いたマイクロニードルデバイスの機能評価

ラットを用いたテレメトリーシステムによる血糖日内変動の評価；新たにテレメトリーシステムを導入しており、従来の間欠的静脈採血や FreeStyle リブレ Pro で困難であった血糖日内変動の詳細な評価を行った。具体的には、ストレプトゾトシン投与による1型糖尿病モデルを用いて、血糖値センサーをラットの腹部大動脈内、送信器は腹部皮下に留置し、テレメトリーシステムによる持続的に血糖値を測定した。ラットは夜行性のため、活動期の夜間に摂餌する。正常ラットでは、摂餌や活動量に関係なく血糖値はほぼ一定に保たれるが、糖尿病ラットでは、夜間（活動期）に高く、昼間（非活動期）に低い明確な日内変動パターンを示すことを確認した。このように、テレメトリーシステムを導入することで、デバイス装着早期の機能評価を連続的、非侵襲的に実施することが可能となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsumoto A, Kuwata H, Kimura S, Matsumoto H, Ochi K, Moro-oka Y, Watanabe A, Yamada H, Ishii H, Miyazawa T, Chen S, Baba T, Yoshida H, Nakamura T, Inoue H, Ogawa Y, Tanaka M, Miyahara Y, Suganami T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Hollow fiber-combined glucose-responsive gel technology as an in vivo electronics-free insulin delivery system.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	6. 最初と最後の頁 313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-1026-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村真一郎, 栗田博仁, 田中都, 松本裕子, 越智梢, 岡田純, 渡辺亜希子, 白川伊吹, 馬場利明, 吉田博, 宮原裕二, 石井均, 小川佳宏, 松元亮, 菅波孝祥
2. 発表標題 スマートインスリンデバイスによる新たな糖尿病治療戦略の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村真一郎, 栗田博仁, 田中都, 松本裕子, 越智梢, 岡田純, 渡辺亜希子, 白川伊吹, 馬場利明, 吉田博, 宮原裕二, 石井均, 小川佳宏, 松元亮, 菅波孝祥
2. 発表標題 スマートインスリンデバイスによる革新的な糖尿病治療戦略の開発
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------