

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560220

研究課題名(和文) スマートゲルを利用した完全合成型の”人工膵臓”の創製

研究課題名(英文) Smart-gel based synthetic artificial pancreas

研究代表者

松元 亮 (Matsumoto, Akira)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：70436541

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病を対象とし、静注針または挿入チューブの先端微小領域にゲルを配するのみの極めて単純な構造としたインテリジェント型のインスリン供給デバイスの開発とその機能実証を目的とした。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、シランカップリング処理により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と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。1型および2型糖尿病モデルマウスにおける効果を確認した。ヒト用デバイスの設計指針の妥当性が示された。

研究成果の概要(英文)：This study aims to develop a functionalized gel based synthetic insulin delivery system to treat diabetes. A prototype device was fabricated by covalently attaching the gel to the inner wall of a 4 Fr silicon catheter bearing number-controlled macroscopic pores so that the gel interfaces interstitial fluid with controlled surface area upon implantation. Intraperitoneal glucose tolerance test demonstrates that subcutaneously implanted device (both in wild type and streptozotocin-induced type 1 diabetic model mice) could effectively inhibit acute hyperglycemia, while also confirming at least 3-day-long safety (to prevent hypoglycemia) during the implantation. This synthetic gel based device may offer a remarkably simple, “electronics-free” and thus significantly low-cost alternative to the ongoing efforts of artificial pancreas.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム

キーワード：ゲル ポロン酸 糖尿病 グルコース インスリン

1. 研究開始当初の背景

今日、インスリン依存型 (I 型) 糖尿病治療におけるほぼ唯一の対処療法は患者自身によるインスリン頻回注射である。これは、血糖値をモニタリングしながら、個人の体重と日々の典型的な摂取および消費カロリーパターンを考慮して、即効性から遅効性のインスリン製剤を組み合わせ投与することで血糖値をできる限り正常域にコントロールする療法である。しかしながら、この療法は患者の生活の質を著しく損なううえ、過剰投与により低血糖をきたした場合には、意識障害や昏睡状態ひいては死に至る危険性をも孕んでいる。また、この急性かつ重篤なリスクを忌諱する帰結として、中長期的な高血糖症状 (糖尿病状態) を免れないこととなる。最近では、マイクロコンピューター制御による装着型のインスリンポンプが欧米を中心に使用され初めているが、これらはいくまであらかじめ設定されたアルゴリズムに従ってインスリンを送り込むものであり、原理上、患者の日々の生活パターンの変動に厳密に対応するものではない。したがって、より正確かつ連続的にインスリン供給制御の可能な代替技術の開発が強く要請されている。このような背景から、グルコース分解酵素であるグルコースオキシダーゼ、糖結合性レクチンであるコンカナバリン A などを基材とした多くの「自律型インスリン投与デバイス」が検討されてきた。しかしながら、これら生体由来材料特有の限界として、タンパク変性による不安定性、低い使用環境耐性、免疫毒性などが顕在化し、いずれも実用化には至っていない。これに対して、最近我々は、タンパクを用いない完全合成系の水溶性高分子ゲルからなる自律型のインスリン投与システムの開発に成功していた。

2. 研究の目的

インスリン依存型 (I 型) 糖尿病を対象とし、静注針または挿入チューブの先端微小領域にゲルを配するのみの極めて単純な構造としたインテリジェント型のインスリン供給デバイスの開発とその機能実証を目的とする。使用形態としては既存のインスリンポンプ方式に準じながらも、電源、モーター、マイコン、アルゴリズムなどをいずれも不要とし、材料自体の“連続的なフィードバック機能”によって、治療効果と安全性のうえでも既存技術を凌駕するものを指向する。

3. 研究の方法

本提案は、穿刺針または挿入チューブの先端微小領域 (内壁) に我々が開発したグルコース応答性ゲルを固定化することによるインテリジェント型 (自己フィードバック方式) のインスリン供給デバイスの機能実証を目的とする。検討項目として、25 年度前半中を目処に [1] 挿入チューブ内へのゲルの固定化法の確立および [2] *in vitro* で

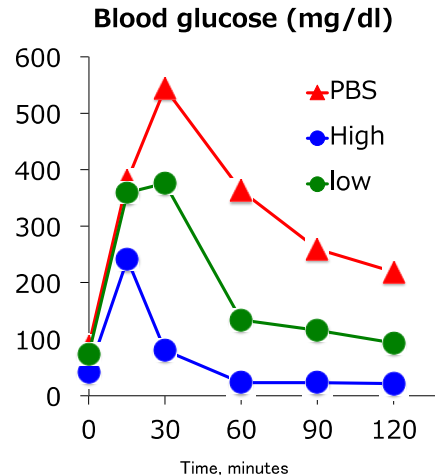


図 1. 野生型マウスに対するグルコース負荷試験の結果。 <方法: 8 週齢雄性野生型マウスの皮下にインスリンデバイスを埋め込み、16 時間絶食後にグルコースを腹腔内投与 (3 g/kg BW)、血糖値をモニターした。PBS, High (22.5 mg insulin/ml), Low (3.5 mg insulin/ml), n=1~2>

のインスリン活性評価を完了する。25 年度後半からは、予備検討として、デバイス形態をとらない (裸の) ゲルを健常マウスの皮下または腹腔内に埋め込み、糖付加による急性応答や中長期的な血糖値制御性についてのデータを蓄積する。26 年度は、[3] 実際のデバイスを用いた評価に注力し、最適なインスリンローディング条件、投与量設定、留置場所などを検討しながら *in vivo* でのデバイス機能実証を目指す。

4. 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、シランカップリング処理により (カテーテル内壁へ) 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と (生体接触界面の改善のための) 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。デバイス先端部は内径 600 μm のシリコンカテーテルに直径が約 300 μm の「窓」を 12~48 箇所設け、ここからゲルが覗く構成となっている。さらにその外表面にポリエチレングリコールゲル薄膜を被覆することでタンパク質等の吸着抑制による生体接触界面の改善を図っている。

図 1 に、野生型マウスにおける安全性ならびに機能性評価の一例を示す。まず、デバイス移植より血糖値を 3 日間観察し、ほぼ正常

値が保持されることを確認した。その後、16時間の絶食により全例が軽度の低血糖(50-70 mg/dL)を示したが、インスリンデバイス群と対照群(生理食塩水デバイス)の間に明らかな差を認めず、プロトタイプデバイスの安全性(低血糖を誘発しない)を確認した。引き続き、急性グルコース負荷試験(体重1gあたり3mgのグルコースを腹腔内投与)を行ったところ、対照群と比較してインスリンデバイス群では血糖上昇が顕著に抑制され、急激な血糖変動に対するデバイスの応答性を確認した。2型糖尿病モデルにおいてもインスリンデバイスが安定した血糖降下作用を発揮することを確認した。本試験では、ゲル露出部の面積(=「窓」の数)に比例して、より強力な血糖降下作用が観察された。以上のように、マウスを用いて、2型糖尿病モデルや急性グルコース負荷に対するインスリンデバイスの効果を新たに確認した。ヒト用デバイスの設計指針の妥当性が補強されたものと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2件)

1) Mai Sanjoh, Yuji Miyahara, Kazunori Kataoka, Akira Matsumoto, "Phenylboronic acids-based Diagnostic and Therapeutic Applications" *Analytical Sciences*, 30(1), 111-117 (2014).

2) Akira Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, "New Directions in the Design of Phenylboronate-Functionalized Polymers for Diagnostic and Therapeutic Applications" *Polymer Journal*, 46(8), 483-491 (2014).

〔学会発表〕(計 30件)

1) Matsumoto A, Miyahara Y, "Borono-lectin" Based Strategies for Biosensing and Smart Drug Delivery Systems, AMDI-5 & 6th IBB Frontier Symposium, Tokyo, Japan, Nov 19, 2014.

2) Matsumoto A, "Borono-lectin" Based Strategies for Smart Drug Delivery Systems and Biosensing", 6th TMDU International Summer Program (ISP 2014), TMDU, Aug 25-28, 2014.

3) Matsumoto A, "Boronolectin" Based Strategies for Drug Delivery and Biosensing", Seminar at Birmingham University, Birmingham, UK, May 2, 2014

4) Matsumoto A, "Boronolectin" Based Strategies for Drug Delivery and Biosensing", RSC Carbohydrate 2014, Bath, UK, Apr 29-May 1, 2014

5) Matsumoto A, Ishii T, Matsumoto H, Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y, Kataoka K, Miyahara Y, A Synthetic Gel Based Approach Toward Self-Regulated Insulin Delivery, 2014 MRS Fall Meeting & Exhibit, Boston, USA, Nov 30-Dec 5, 2014

6) Sato S, Matsumoto A, Goda T, Kikuchi A, Miyahara Y, Preparation of poly(N-isopropylacrylamide) Gel from the Four-arm-branched Macromer, PN&G, Tokyo, Japan, Nov 10-14, 2014

7) Yuasa M, Matsumoto A, Goda T, Hoshi T, Sawaguchi T, Miyahara Y, Phenylboronate Based Glucose-responsive Gel with Improved Stability in Performance against Thermal Fluctuation, PN&G, Tokyo, Japan, Nov 10-14, 2014

8) Matsumoto A, Ishii T, Matsumoto H, Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y, Kataoka K, Miyahara Y, A Synthetic Gel Based Approach Toward Self-regulated Insulin Delivery, PN&G, Tokyo, Japan, Nov 10-14, 2014

9) Sanjoh M, Matsumoto A, Miyahara Y, A new molecular basis for specific pyrophosphate chemosensing. APCOT2014, Daegu, Korea, June 29-July 2, 2014

10) Matsumoto A, A synthetic gel based approach toward self-regulated insulin delivery system. International Symposium on Smart Biomaterials. NIMS, Japan, Mar 24-25, 2014

11) 松元亮, 田畑美幸, 合田達郎, 三條舞, 宮原裕二, バイオトランジスタによる生体計測とその界面設計, 電気学会「統合化バイオサーキット技術調査専門委員会」技術講演会, 東京医科歯科大学, 2014年12月22日

12) 松元亮, 石井武彦, 片岡一則, 松本裕子, 菅波孝祥, 田中都, 小川佳宏, 宮原裕二, ボロン酸ゲルを利用した自律型インスリンデリバリーシステムの創製, 第63回高分子討論会, 長崎大学文教キャンパス, 2014年9月24-26日

13) 松元亮, ボロン酸を利用したDDSと生体計測, ナノバイオ国際共同研究教育拠点第3回若手国内シンポジウム NanoBio 第7回若手ネットワークシンポジウム, 九州大学, 2014年6月13-14日

14) 松元亮, ボロン酸を利用した生体計測とドラッグデリバリーシステム, 東京工業大学資源科学研究所セミナー, 東京工業大学, 2014年1月

15) 湯浅舞, 松元亮, 合田達郎, 星徹, 澤口孝志, 宮原裕二, 温度耐性と構造安定性を両立するフェニルボロン酸含有型グルコース応答性ゲルの創製, 第63回高分子討論会, 長崎大学文教キャンパス, 2014年9月24-26日

16) 佐藤祥平, 松元亮, 合田達郎, 菊池明彦, 宮原裕二, 四分岐型ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)マクロマーからなる温度

応答性ゲルの調製と機能評価, 第 63 回高分子討論会, 長崎大学文教キャンパス, 2014 年 9 月 24-26 日

17) 湯浅舞, 松元亮, 合田達郎, 星徹, 澤口孝志, 宮原 裕二, 温度変化に耐性を持つグルコース応答性ボロン酸ゲルの設計, 第 63 回高分子学会年次大会, 名古屋国際会議場, 2014 年 5 月 28-30 日

18) 佐藤祥平, 松元亮, 合田達郎, 菊池明彦, 宮原裕二, 四分岐型ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) マクロマーからなる温度応答性ゲルの調製, 第 63 回高分子学会年次大会, 名古屋国際会議場, 2014 年 5 月 28-30 日

19) 松元亮, 石井武彦, 片岡一則, 松本裕子, 菅波孝祥, 田中都, 小川佳宏, 宮原 裕二, ボロン酸ゲルを利用した自律型インスリン投与システムの創製, 第 63 回高分子学会年次大会, 名古屋国際会議場, 2014 年 5 月 28-30 日

20) Matsumoto A. A synthetic gel based approach toward self-regulated insulin delivery system. The 15th Asian Chemical Congress (15ACC), Singapore, Aug, 2013

21) Matsumoto A. Phenylboronate based strategies for drug delivery and biosensing. Nanotechnology platform: Japan-USA young scientist exchange program, Tsukuba, Dec, 2013.

22) Matsumoto A, Ishii T, Kataoka K, Miyahara Y. A synthetic gel based approach toward self-regulated insulin delivery system, International Symposium on Stimuli-Responsive Materials, USA, Oct, 2013

23) Matsumoto A, Ishii T, Kataoka K, Miyahara Y. A synthetic hydrogel based strategy to achieve continuous and self-regulated delivery of insulin. The 7th International Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology, USA, Apr, 2013

24) Matsumoto A, Ishii T, Kataoka K, Miyahara Y. A totally synthetic approach toward self-regulated insulin delivery system, 2nd International Conference on Biomaterial Science in Tsukuba, Tsukuba, Mar, 2013

25) 松元亮. ボロン酸を利用した生体計測と DDS, 「ナノメディシン分子科学」第 3 回若手研究交流会, 東京, 2013 年 10 月

26) 湯浅舞, 松元亮, 星徹, 澤口孝志, 宮原裕二. 温度揺らぎに耐性を持つフェニルボロン酸含有型グルコース応答性ゲルの創製. 第 62 回高分子討論会, 金沢, 2013 年 9 月

27) 佐藤祥平, 松元亮, 菊池明彦, 宮原裕二. 四分岐型ポリ N イソプロピルアクリルアミドマクロマーの合成とその環境応答性の評価. 第 62 回高分子討論会, 金沢, 2013 年 9 月

28) 松元亮, 石井武彦, 片岡一則, 宮原裕二. フェニルボロン酸含有ゲルによるインスリンデリバリーシステム. 第 62 回高分子討論会, 金沢, 2013 年 9 月

29) 松元亮. ボロン酸を利用した DDS, 第 6 回 若手ナノバイオネットワークシンポジウム/ナノバイオ国際共同研究教育拠点第 2 回若手国内シンポジウム, 富山, 2013 年 6 月

30) 湯浅舞, 松元亮, 石井武彦, 片岡一則, 青柳隆夫, 澤口孝志, 宮原裕二. 温度揺らぎに耐性を持つフェニルボロン酸含有型グルコース応答性ゲルの創製, 第 24 回高分子ゲル研究討論会, 東京, 2013 年 1 月

〔図書〕(計 5 件)

1) Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, "自律型インスリン投与デバイスの開発状況と将来展望, Current Development Status and Perspective of Self-Regulated Insulin Delivery Systems: A Review" (in Japanese) 電気学会論文誌 E, IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines, 132(12), 455-458 (2012)

2) Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, "自律型インスリン投与デバイスを目指したグルコース応答ゲルの開発, Glucose-Responsive Gel for Self-Regulated Insulin Delivery System" (in Japanese) Drug Delivery System, 28-2, 119-126 (2013).

3) Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, "生体計測技術 - バイオセンシング -, Biosensing technology" (in Japanese) 人工臓器, Jinkouzouki, 42-3, 213-216 (2013).

4) Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, "スマートゲルを利用した完全合成型の「人工膵臓」, Development of a Totally Synthetic "Artificial Pancreas" (in Japanese) In: スマート・ヒューマンセンシング ~ 健康ビッグデータ時代のためのセンサ・情報・エネルギー技術 ~, Human Sensing for Smart Life Care -Sensor, Information & Energy Technologies on Health Conscious Society with Big Data- (ed.: K. Mitsubayashi) CMC publishing Co., Japan, Chapter 3.4, 233-240 (2014)

5) Akira Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, "ボロン酸ゲルによるインスリンデリバリーシステム, Phenylboronate Gel Based Insulin Delivery Systems" (in Japanese) In: ゲルテクノロジーハンドブック ~ 機能設計・評価・シミュレーションから製造プロセス・製品化まで ~, Science and Technology Handbook of Gels, (ed.: Y. Nakano) NTS Inc., Chapter 3.1, (2014)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.tmd.ac.jp/bsr/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

松元 亮（MATSUMOTO, Akira）
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所
准教授

研究者番号：70436541