

平成 31 年 1 月 16 日

## マイクロニードル型「貼るだけ」人工膵臓の開発 1 週間以上の持続性と急性（血糖値）応答性を両立した世界初のプロトタイプ

名古屋大学環境医学研究所（所長 山中 宏二）（医学系研究科（研究科長：門松 健治）協力講座）の菅波 孝祥（すがなみ たかよし）教授と田中 都（たなか みやこ）助教、東京医科歯科大学生体材料工学研究所（所長 宮原 裕二）バイオエレクトロニクス分野の松元 亮 准教授（地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所 非常勤研究員兼務）、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所（理事長 馬來 義弘）の陳 思淵 研究員を中心とする研究グループは、マイクロニードル型「貼るだけ」人工膵臓のプロトタイプを開発しました。本研究結果は「Advanced Functional Materials」に掲載されました（2018 年 12 月 9 日付の電子版）。

近年、糖尿病に対するインスリン治療においてインスリンポンプの普及が進んでいますが、患者に及ぼす身体的・心理的負担や機械特有の補正・メンテナンスの必要性、医療経済上の問題など多くの課題があります。このため、エレクトロニクス制御を必要としない、自律型のインスリンポンプである「人工膵臓」の創出が強く求められています。従来、グルコースオキシダーゼやレクチン等のタンパク質を基材とする試みがなされてきましたが、生体由来材料の限界として、タンパク質変性に伴う不安定性や毒性が不可避であり、未だ実用化には至っていません。

上記課題の解決策として、共同研究グループは、タンパク質を一切使用せず、完全合成型のグルコース応答性材料であるボロン酸ゲルを用いた解決法を提案しており、今回、当該グルコース応答性ゲルと再生絹フィブローインを融合したマイクロニードル型の人工膵臓のプロトタイプを開発しました。フィブローインは極めて優れた力学的特性、生体適合性および化学的に可変な生分解性を有し、手術糸や硬組織欠損部代替（埋め込み）材料として認可され、広く利用される生体材料です。上記グルコース応答性ゲルとの融合材料化のための化学構造の最適化、マイクロ相分離を制御したプロセスの開発（特願 2018-053817）、内部マイクロ構造の評価、分解安定性、力学的特性、皮膚刺入性、血糖値変動に応答したインスリンリリース挙動、マウス皮膚への装着方法等について検討しました。その結果、「水中で 2 ヶ月以上安定で、かつ血糖値依存的なインスリン供給性能が週単位で持続する」前例のないマイクロニードル材料技術の開発に成功しました。同種競合技術と位置付けられるノースカロライナ大学の「（グルコースオキシダーゼ内包ナノ粒子を利用した）インスリンパッチ」での持続性は数時間オーダーであり、糖尿病患者の生活の質改善の観点で求められる「週単位の持続性」ニーズに応えるうえで、我々の開発した技術は大きなアドバンテージを有しています。今後、動物での安全性・治療効果の実証を経て、実用化へ向けた研究を進めます。

# マイクロニードル型「貼るだけ」人工膵臓の開発 1週間以上の持続性と急性（血糖値）応答性を両立した世界初のプロトタイプ

## ポイント

- 「エレクトロニクス制御フリー」、「タンパク質フリー」、「ナノ粒子フリー」な仕組み
- 上記により、一週間以上の持続性と血糖値応答性を世界で初めて両立
- マイクロニードル化による低侵襲性、安定性、経済性、審美性を格段に改善するため、臨床応用へ向けた研究展開が期待されます

## 1. 背景

近年、糖尿病に対するインスリン治療においてインスリンポンプの普及が進んでいますが、患者に及ぼす身体的・心理的負担や機械特有の補正・メンテナンスの必要性、医療経済上の問題など多くの課題があります。このため、エレクトロニクス（機械や電気）駆動を必要としない、自律型のインスリンポンプである「人工膵臓」の創出が強く求められています。従来、グルコースオキシダーゼやレクチン等のタンパク質を基材とする試みがなされてきましたが、生体由来材料の限界として、タンパク質変性に伴う不安定性や毒性が不可避であり、未だ実用化には至っていません。

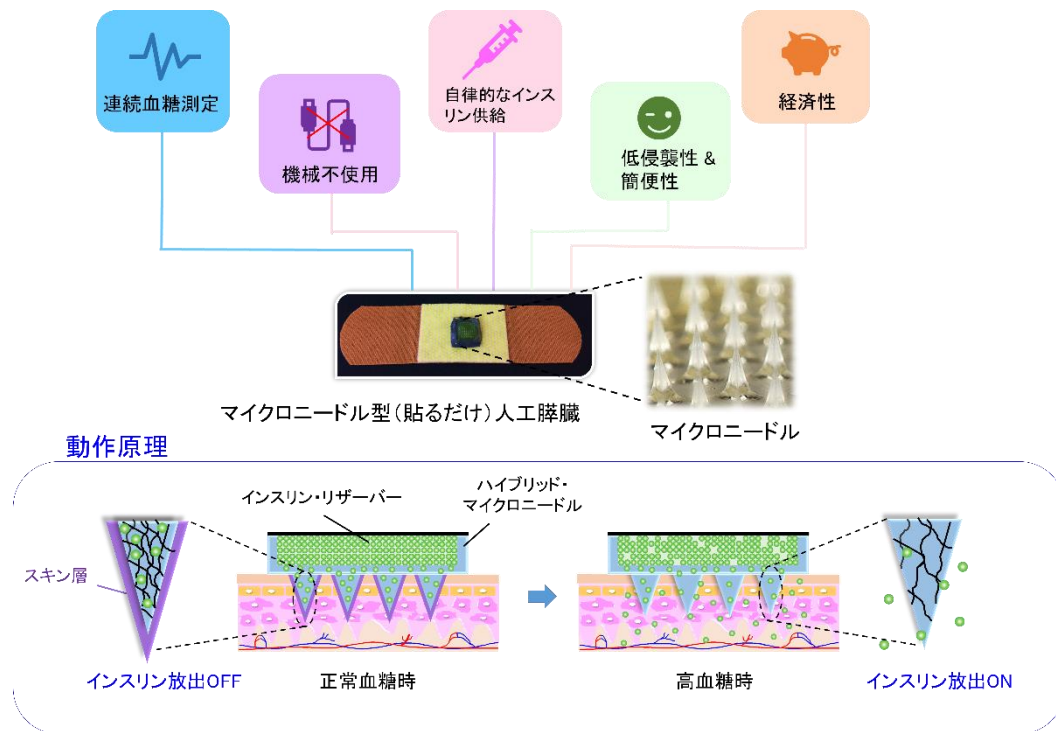
上記課題の解決策として、東京医科歯科大学 生体材料工学研究所の松元 亮 准教授（地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所 非常勤研究員兼務）らは、タンパク質を一切使用せず、完全合成型のグルコース応答性材料であるポロン酸（注 1）ゲルを用いた解決法を提案してきました。ポロン酸をある種の高分子ゲルネットワーク中に適当な割合で共有結合的に導入すると、グルコース濃度に応答した解離平衡シフトに伴うイオン浸透圧変化によるゲルの含水率変化が誘起されます。これと同期してゲル表面に生成する「スキン層」と呼ばれる薄い脱水収縮層が、血糖値に応じたインスリン放出の制御機構として作用し、「人工膵臓」様の機能を果たします。この原理を応用し、これまでに松元准教授らは、地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所の陳 思淵 研究員と、名古屋大学 環境医学研究所の菅波 孝祥 教授と共同で、マイクロニードル等の低侵襲性技術との融合化デバイスを開発し、その安全性と治療効果を小・中動物モデルで実証してきました。

## 2. 研究成果

上記グルコース応答性ゲルと再生絹フィブローインを融合したマイクロニードル（注 2）型の人工膵臓のプロトタイプを開発しました（図 1A）。フィブローインは極めて優れた力学的特性、生体適合性および化学的に可変な生分解性を有し、手術糸や硬組織欠損部代替（埋め込み）材料として認可され、広く利用される生体材料です。グルコース応答性ゲルとの融合材料化のための化学構造の最適化、ミクロ相分離を制御したプロセスの開発（特願 2018-053817）、内部ミクロ構造の評価、分解安定性、力学的特性、皮膚刺入性、血糖値変動に応答したインスリンリリース挙動、マウス皮膚への装着方法等について、検討しました。その結果、「水中で2ヶ月以上安定で、かつ血糖値依存的なインスリン供給性能が週単位で持続する」前例のないマイクロニードル材料技術の開発に成功しました。同種競合技術と位置付けられるノースカロライナ大学の「（グルコースオキシダーゼ内包ナノ粒子を利用した）インスリンパッチ」での持続性は数時間オーダーであり、糖尿病患者の生活の質改善の観点で求められる「週単位の持続性」ニーズに応えるうえ

で、我々の開発した技術は大きなアドバンテージを有しています。

図 1. (A)「貼るだけ人工膵臓」の概略と(B)動作原理



### 3. 今後の展開

埋め込み型の血糖測定装置とインスリンポンプとを無線で繋ぎ、フィードバック機構を備えた「次世代型インスリンポンプ」が開発され、臨床利用も拡大していますが、装着に伴う物理的・心理的負担(本邦では特に顕著)や審美性の課題(特に女性や子供)に加え、「機械」一般にまつわる頻繁なメンテナンスの必要性、グルコースセンサーの低信頼性、また、無線アルゴリズムのライセンス供与・技術買収に伴う価格の高騰、患者教育のコスト、必要な処理能力やメモリ容量の規模・開発費に見合う価格設定が未知であるなどの諸課題が顕在化しています。

また、1990年代の米国を中心に多くのベンチャー企業が勃興し、グルコースオキシダーゼやレクチン等を用いた人工膵臓(血糖値変化に対するフィードバック機構を備えたインスリン供給デバイス)の開発競争が繰り広げられました。しかしながら、生体由来材料特有の限界として、タンパク変性に伴う極めて低い使用耐性と免疫毒性が顕在化し、未だ実用化に至ったものではありません。

これに対し、当該「マイクロニードル融合型人工膵臓」の技術は、完全合成型材料(ポロン酸含有アクリルアミドゲル)のみを用い、エレクトロニクス的一切を省き、非天然分子であるが故の免疫毒性の回避、安定性(環境耐性、長期保存、滅菌処理耐性など)に加え、スキン層による拡散制御方式の特徴として、極めて迅速な応答性(低血糖を避け正確な血糖値コントロールに有利)等の利点が挙げられます。今後、動物での安全性・治療効果の実証を経た実用化が期待されます。

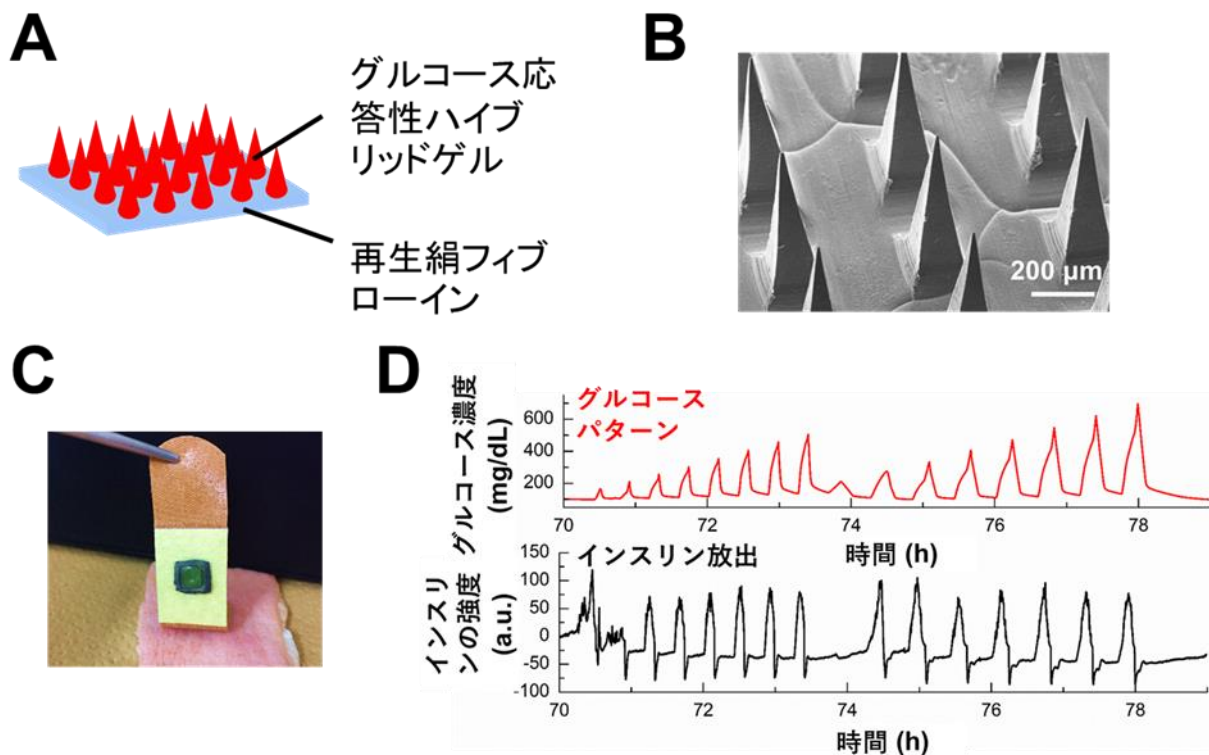


図 2. (A) マイクロニードル融合型人工膵臓の構造  
 (B) マイクロニードル融合型人工膵臓の SEM 像  
 (C) インスリン充填時の外観. (D) グルコース応答性に応答したインスリン放出挙動

#### 4. 用語説明

注 1 ポロン酸: ポロン酸は、グルコースを含む水酸基含有化合物と可逆的に結合することが知られ、血糖値測センサーの原理としても応用されている。合成分子であるため、変性の懸念がなく、長期間の保存に対して安定である。

注 2 マイクロニードル: 多数の微小針を敷き詰めたシール状のパッチ。通常 1 mm 未満の長さであり、痛点まで届かないため「痛くない注射」と称される。角質層を効果的に破壊し、薬物を非侵襲的に効率的に経皮的に送達することができる。

#### 5. 発表雑誌

雑誌名: Advanced Functional Materials (2018 年 12 月 9 日付けの電子版に掲載)

論文タイトル: Microneedle-Array Patch Fabricated with Enzyme-Free Polymeric Components Capable of a Weekly On-Demand Insulin Delivery

著者: S. Chen, H. Matsumoto, Y. Moro-oka, M. Tanaka, Y. Miyahara, T. Suganami, A. Matsumoto

DOI: [10.1002/adfm.201807369](https://doi.org/10.1002/adfm.201807369)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Advanced\\_F\\_20190116en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Advanced_F_20190116en.pdf)