

グルコース応答性ゲルにより自律的にインスリンを放出する人工膵臓デバイスの開発 ～血液透析用の中空糸を応用し、ヒト糖尿病治療に向けた性能アップに成功～

名古屋大学環境医学研究所／大学院医学系研究科の菅波 孝祥 教授、田中 都 講師、木村 真一郎 特任助教、東京医科歯科大学生体材料工学研究所の松元 亮 准教授、および奈良県立医科大学の栗田 博仁 助教を中心とする研究グループは、「フェニルボロン酸^{※1}」を主要な成分とする独自の高分子ゲル（グルコース応答性ゲル）」と「血液透析用の中空糸」を組み合わせ、血糖依存性にインスリンを放出する人工膵臓デバイスを開発しました。研究グループは既に、グルコース応答性ゲルとシリコンカテーテルを組み合わせ、世界初の「エレクトロニクス（機械）フリー」かつ「タンパク質フリー」な仕組みによる人工膵臓デバイスを作製し、マウスを用いて機能実証に成功しました（Sci. Adv. 3: eaaq0723, 2017）。今回、グルコース応答性ゲルを血液透析用の中空糸と融合させることにより、インスリン放出効率を飛躍的に向上させるとともに、血糖日内変動に対する抑制効果を新たに見出しました（図1）。血糖日内変動は、糖尿病合併症の発症に深く関与するため、本デバイスは単に血糖値を低下させるだけでなく、糖尿病の予後を改善させることが期待されます。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）・産学連携医療イノベーション創出プログラム（ACT-M）、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所、ならびに公益財団法人セコム科学技術振興財団、公益財団法人テルモ生命科学振興財団などの支援を受けて行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 Communications Biology に掲載されました（2020年6月17日付の電子版）。

ポイント

- 「エレクトロニクス（機械）フリー」、「タンパク質フリー」で構成される新たな人工膵臓デバイスを開発しました。
- 血液透析用の中空糸を組み合わせることで、インスリン放出能の飛躍的な増大を実現しました。
- 本デバイスは血糖日内変動を抑制し、糖尿病合併症の予防に有効である可能性を示しました。

1. 背景

現在、糖尿病治療では、「どのようにして血糖値を下げるか」から「どのようにして糖尿病合併症を予防するか」に主眼がシフトし、低血糖の回避や血糖変動の改善が注目されています。従来のインスリン頻回注射による治療法は、患者や介護者の QOL(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性を有していました。近年、これらの課題を解決すべく、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)駆動を必要とせず、血糖依存性に自律的にインスリンを放出する人工膵臓デバイスの創出が強く求められています。これまでに、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。

この課題を解決するために研究グループでは、タンパク質を一切使用せず、グルコースに応答する性質を持つ「フェニルボロン酸」を主要な成分とする高分子ゲル(グルコース応答性ゲル)を作製し、血糖依存性に自律的にインスリンを放出する人工膵臓デバイスの開発を進めてきました。フェニルボロン酸は、グルコースに反応して、その物理化学的性質を大きく変化させます。即ち、グルコース濃度が低い場合、フェニルボロン酸は脱水反応を生じて、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、インスリンの放出がオフになります(図1)。これに対して、グルコース濃度が高い場合、フェニルボロン酸は水和して「スキン層」は消失し、インスリンの放出がオンになります。これを血糖値に応じたインスリン放出の制御機構として利用し、人工膵臓様の機能を付加することを着想しました。

これまでに研究グループは、グルコース応答性ゲルとシリコンカテーテルを組み合わせ、世界初の「エレクトロニクス(機械)フリー」かつ「タンパク質フリー」な仕組みによる人工膵臓デバイスを作製し、マウスを用いてクローズド・ループ型^{*2}デバイスの機能実証に成功しました(Sci. Adv. 3: eaaq0723, 2017)。具体的には、血糖依存性のインスリン放出、低血糖時の安全性、3週間までの機能持続性、グルコースに対する特異的な応答性、糖尿病モデルにおける良好な治療効果などを示しました。しかしながら、マウスとヒトの間には 1,000 倍以上の体重差が存在するため、臨床応用を見据えて、どのようにスケールアップを図るかが大きな課題として残っていました。

2. 研究成果

■中空系融合型デバイスの開発

本デバイスでは、インスリン放出量はグルコース応答性ゲルの表面積に比例して増加します。そこで、血液透析用の中空糸と融合させた新たなデバイスを開発しました(図2)。血液透析用中空糸は、半透膜でできたストロー状の細い管の集合体であり、半透膜の表面には、無数の孔が空いています(サイズバリア)。この中空糸をグルコース応答性ゲルでコーティングすることにより、中空糸の全周をインスリン放出の有効面積として使用することができ、インスリン放出能が飛躍的に増大しました。実際、従来のマウス用デバイスと同等のサイズで、体重が10倍のラットに対して有効であることを確認しました。

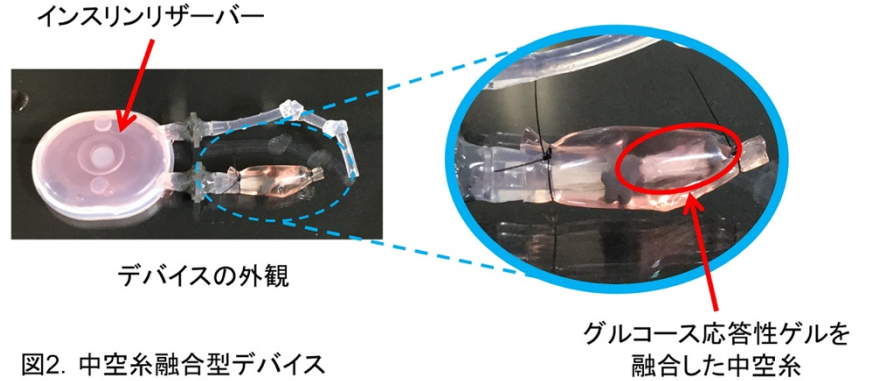


図2. 中空系融合型デバイス

■温度耐性の向上

研究グループは、生体条件(pH 7.4, 36°C)においてグルコース応答性ゲルの機能を最適化していましたが、実際には、皮膚～皮下の温度は種々の因子で大きく変動することが明らかになりました。そこで、グルコース応答性ゲルの組成を見直して、少なくとも25~45°Cの間で安定したインスリン放出を実現しました。

■インスリン放出の数理モデル化

今後、臨床応用を目指してさらなるスケールアップを行う上で、デバイスからのインスリン放出動態を数理モデル化する意義は大きいと考えられます。そこで、*in vitro*での灌流実験データを数学的に再現する数理モデルを構築し、種々の病態への適応性やヒト仕様へ向けたスケーリングの論拠が定量的に明らかになりました。

■インスリン放出特性の個体レベルでの評価

ラットの皮下に本デバイスと持続血糖モニタリング装置などを留置し、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分間隔で計測しました。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少し遅れて追従することを見出しました(図3)。

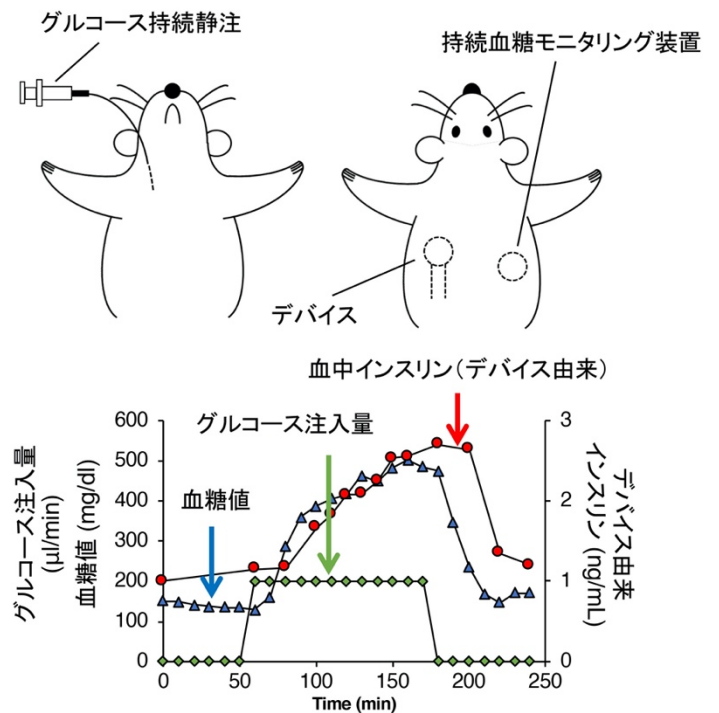


図3. インスリン放出特性の個体レベルでの評価

■血糖日内変動に対する効果

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(図4)。本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りました。

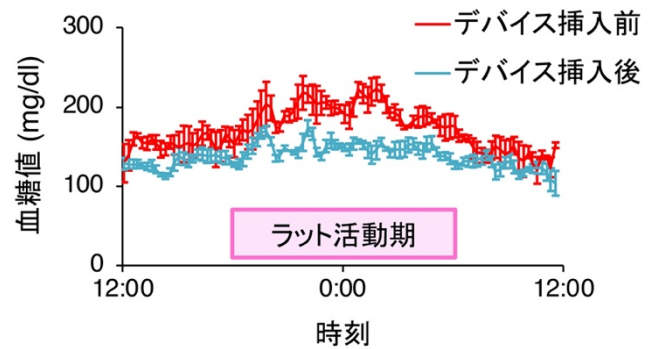


図4. 血糖日内変動に対する効果

3. 今後の展開

独自のグルコース応答性ゲルを応用することにより、本デバイスは、低血糖のリスクが低く(血糖値変動に対するフィードバック機能)、操作が簡便であり(デバイスを皮下に留置するのみ)、安価で(エレクトロニクスフリーで構成)、低侵襲(血糖値センサーとインスリンポンプの機能を兼備)などの優位性を有しています。本研究により、大幅なスケールアップ、温度耐性の向上、インスリン放出の数理モデル化、インスリン放出特性の個体レベルでの評価など、臨床応用に向けた要素課題の解決に成功しました。さらに、「血糖依存性のインスリン放出」という本デバイスの特性を活かして、血糖日内変動を抑制することを新たに見出しました。近年、糖尿病治療の目標として、長期的な心血管合併症の予防が注目されています。これを達成するためには、平均血糖値を反映する HbA1c を指標とするだけでは不十分であり、食後高血糖や血糖値の日内変動など血糖変動(血糖値スパイク)を抑える必要があります。従来、インスリンデバイスは主に重症の1型糖尿病(インスリン分泌が絶対的に欠乏する稀な病態)を対象としてきましたが、本デバイスが臨床応用されると、2型糖尿病(加齢や肥満などによるインスリン分泌が相対的に不足する病態)も含めたインスリン療法の早期導入が促進され、糖尿病治療戦略が大きく変化する可能性があります。特に簡便性や安全性により、被介護者や高齢者へのインスリン療法の普及に貢献すると考えられ、また、治療の自律性や低コスト性から、糖尿病患者の爆発的な増加が確実視される発展途上国において有用性が期待できます。

4. 用語説明

(※1) フェニルボロン酸：フェニルボロン酸は、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、血糖測定器のセンサーとして臨床応用されている。合成分子であるため、変性や免疫反応の懸念がなく、長期間安定。

(※2) クローズド・ループ型：血糖値を持続的にモニタリングし、その変動に応じて自律的にインスリン注入量が調整されるシステム。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Communications Biology

論文タイトル：Hollow fiber-combined glucose-responsive gel technology as an in vivo electronics-free insulin delivery system

著者 : Akira Matsumoto^{1,2}, Hirohito Kuwata^{3,4}, Shinichiro Kimura^{3,8}, Hiroko Matsumoto^{1,2}, Kozue Ochi³, Yuki Moro-oka¹, Akiko Watanabe³, Hironori Yamada¹, Hitoshi Ishii⁴, Taiki Miyazawa¹, Siyuan Chen^{1,2}, Toshiaki Baba⁵, Hiroshi Yoshida⁵, Taichi Nakamura⁶, Hiroshi Inoue⁷, Yoshihiro Ogawa^{3,8}, Miyako Tanaka^{3,9}, Yuji Miyahara¹, Takayoshi Suganami^{3,9}

所属 : 1 Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

2 Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology, Ebina, Japan.

3 Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

4 Department of Diabetology, Nara Medical University, Kashihara, Japan.

5 Research and Development Center, Medical Technology Division for Planning, Development and Marketing, Nipro Corporation, Kusatsu, Japan.

6 CAE Department, Advanced Technical Department, Nikon Systems Inc., Tokyo, Japan.

7 Metabolism and Nutrition Research Unit, Institute for Frontier Science Initiative, Kanazawa University, Kanazawa, Japan.

8 Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

9 Department of Immunometabolism, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1026-x>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Com_Bio_200617en.pdf