

【目的】 本研究では、独自に考案した“グルコース応答性ゲル”を用いて、血糖変動にตอบสนองして自律的にインスリンを放出する人工膵臓様デバイスを開発し、革新的な糖尿病治療の実現を目指す。糖分子と可逆的に結合するフェニルボロン酸を高分子ゲル中に導入すると、その物理化学的性質が劇的に変化し、ゲル表面の物質交通が遮断される。この“スキン層”と呼ばれる薄い脱水収縮層は極めて短時間で可逆的に生じるため、濃度勾配に従って拡散放出されるインスリンの制御スイッチとして利用することを着想した。これまでに、グルコース応答性ゲルとカテーテル、中空糸、マイクロニードルなどを融合させて人工膵臓デバイスを作製してきた。スケールアップと侵襲性の低減を両立する方策として最終的にマイクロニードルを選択し、本研究では、臨床応用に向けた要素課題の解決を目的とした。

【方法と結果】 1. マイクロニードル融合型デバイスの作製：当初、再生絹フィブローインを用いて、多孔性でかつ連通孔様の微小構造を有する材料を新規に開発し、マイクロニードル融合型デバイスを作製した。グルコース濃度依存性のインスリン放出やマウス皮膚を用いて良好な刺入性を確認したが、ヒト糖尿病治療に十分なインスリン放出能が得られないと判断し、グルコース応答性ゲルのみでマイクロニードルを作製することを試みた。ゲル組成として、モノマー濃度や架橋密度、ボロン酸組成を変化させたところ、刺入に必要な力学的強度と十分な水和によるインスリン放出能を両立する適切な条件を見出すことができた。グルコース負荷試験や絶食飢餓状態において、血糖依存性にゲルタブレットからインスリンが放出されることを確認した。2. テレメトリーシステムを用いたリアルタイム機能評価：デバイスを装着後、どの程度のタイムラグで効果が発揮されるか、また糖尿病合併症の主要な原因となる血糖日内変動に対してデバイスが有効性を示すかなどは、臨床応用時に非常に重要な観点となる。そこで、テレメトリーシステムを用いて、血糖値のリアルタイム連続測定を実施した。テレメトリーシステムの利点として、リアルタイムに連続測定が可能なこと、2~3週間の長期データの取得が可能なこと、採血不要でラットのストレスがないことなどが挙げられた。3. マイクロニードル穿刺部位の病理組織学的解析：本デバイスは、表皮バリアを破ってインスリンを投与することにより効果を発揮する。本研究では、種々のマイクロニードルにより明確な穿刺痕を観察し、病理組織学的にマイクロニードルが皮膚上皮層を穿破していることを確認した。一方、皮膚の穿刺痕は1時間後には概ね消失し、皮膚へのダメージは必要最小限と考えられた。

貼るだけ人工膵臓の概要

