

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業  
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名：次世代型の人工膵臓による革新的な糖尿病治療機器の開発

Development of diabetes treatment device based on next generation type of artificial pancreas

研究開発実施期間：2015年10月15日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：松元 亮

Akira Matsumoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人東京医科歯科大学大学 生体材料工学研究所 准教授

Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

## II 研究開発の概要

### 背景と目的

糖尿病は様々な合併症を発症するため、医療費の増大のみならず、健康寿命の短縮（約10年）、労働力逸失による経済的損失など、社会に及ぼす影響は非常に大きい。厳格な血糖コントロールは合併症の予防戦略の中核を成すが、安全かつ長期的に有効な治療法は未だ確立しておらず、糖尿病合併症も依然として増加している。また、インスリン療法は患者の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がある。心筋梗塞等の心血管合併症を予防するためには、より厳密な血糖コントロールが有効であるが、頻回の低血糖はむしろ予後を悪化させる。この急性かつ重篤なリスク（低血糖発作）を回避する結果、実臨床で、血糖コントロールは未だ不十分である。最近、マイクロコンピュータ制御による装着型インスリンポンプが欧米を中心に普及しつつあるが、これは予め設定されたアルゴリズムに従ってインスリンを投与するに留まり、オーダーメイド医療とは程遠いものである。また、本邦では、入浴習慣等の生活様式、文化的背景から、インスリンポンプ使用（機械の装着）に対する心理的抵抗が高く、実際、1型糖尿病患者におけるインスリンポンプの使用率は先進国の中でも最も低水準である。2型糖尿病患者における使用率はさらに低いが、超高齢社会に突入しつつある本邦においては、予防医学的、さらに医療経済的な観点からも、長期的な血糖値管理の厳格化が望まれる。従って、より簡便（負担を少なく）かつ連続的にインスリン供給制御が可能な代替技術が強く要請されている。我々は、生体由来材料や機械・エレクトロニクスを一切用いず、ボロン酸含有高分子ゲルによる自律型のインスリン供給技術を確立している。具体的には、ボロン酸がグルコースと可逆的に結合する際に、ゲルの含水率変化が誘起され、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する。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に拠ることで、週単位の持続性と秒単位の急性応答とを両立する世界唯一の方式である。

## 研究成果

まず、第一世代のプロトタイプ「カテーテル融合型デバイス」の開発を通じて、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「クローズド・ループ型」のインスリンデリバリーシステム、即ち、連続的な血糖値検知と血糖値変動に応答したゲルによる拡散制御からなるフィードバック機構を高いレベルで確立した。健常および糖尿病モデルマウスでの安全性、治療効果（急性応答性、持続性、特異性等）、3週間以上の耐久性等を実証した。なお、本成果は、国際科学誌 Science Advances (Science 姉妹：IF=12.804) に掲載されるとともに、表紙ハイライトへの採用、東京医科歯科大学・名古屋大学共同プレスリリースを経て、9 件の新聞掲載（日本産業経済新聞、日本経済新聞、日刊工業新聞、科学新聞、朝日新聞、朝日デジタル、日経産業、化学工業日報）、NHK 番組の放送テキスト「きょうの健康」への掲載に至った。

スケールアップとデバイスの小型化を志向した「中空糸融合型デバイス」についても予定通りに推進し、マウスに比べて 10 倍程度大型であるラットにおいて基本的な動作性と安全性を担保したうえで、グルコース負荷試験においては週単位の持続性を持って血糖値抑制効果をもたらすデバイス技術を確認した。また、当該デバイスの大量・均一製造法ならびにエチレンオキシドガスによる滅菌プロセスを併せて確立した。なお、開発の過程では、「シーリング法」、「リザーバー構造」、「温度耐性」、「(ラットでの) 繊維化」等いくつかの技術課題に直面したが、研究参画機関内での密な連携、アドバイザーとの相談や PMDA 助言を通じた議論を元に改良を進め、いずれも高いレベルで解決することができた。また体格の大きなラットの特徴を活かして、マウスでは実施できなかった評価を行った。即ち、グルコースクランプ法を応用して、生体においてデバイスからのインスリン放出動態を詳細に検討した。また、持続血糖モニタリング装置を組み合わせることにより、糖尿病ラットにおける血糖日内変動をデバイスが顕著に改善することを見出した。このように、スケールアップを達成するとともに、当初予想していなかった付加的価値を見出した。さらに、ニプロ社の有する従来技術を拡張し、装着時の心理的負担を大幅に軽減する効果が期待される新たなデバイス技術を創出した。

最終年度には、ブタ実験用プロトタイプを完成させた。スケールアップにおいては、外部委託機関との議論を元に、インスリン放出動態の数理モデル化を推進し、ブタおよびヒト用デバイスを作製するための理論的根拠を得た。さらに、デバイス機能部の再生セルロース膜による被覆と皮下挿入機能とを両立したデバイスのプロトタイプを完成させた。以上の検討結果を元にブタモデル実験を実施した。ブタ糖尿病モデルは報告が少なく、ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ブタモデルの作製を試みた。その後、ラット用に作成した中空糸融合型人工膵臓デバイスを最大 8 個まで留置し、血糖依存的にデバイスからインスリンが放出されることを確認した。一方で、血糖値を良好にコントロールするには至っておらず、インスリン放出量のさらなるスケールアップを図るとともに、低侵襲性と抜去時の安全性を両立したヒト仕様デバイス化への課題も明らかになった。なお、抜去時の安全性を含めた低侵襲化を図るデバイス設計の一つとして、マイクロニードル型のデバイス技術開発も並行して進めた。本成果は、国際科学誌 Advanced Functional Materials 誌 (IF=15.621) に掲載されるとともに、表紙ハイライトおよびビデオハイライトへの採用、東京医科歯科大学・名古屋大学・神奈川県立産業技術総合研究所共同プレスリリースを経て 15 件の新聞掲載（読売、高知・中国・徳島・山形・琉球・北海道・下野・大分合同・山陰中央・福井・四国・山陽・京都・熊本日誌）、「糖尿病ネットワーク」への記事掲載に至る等、社会的に大きな関心を持って受け止められた。以上の研究成果が認められ、一般財団法人バイオインダストリー協会バイオインダストリー奨励賞（松元亮：東京医科歯科大学）、日本高分子学会広報委員会

パブリシティ賞（松元亮ら：東京医科歯科大学）、日本糖尿病学会若手研究奨励賞（栗田博仁：名古屋大学環境医学研究所）、日本糖尿病肥満動物学会若手研究奨励賞（栗田博仁：名古屋大学環境医学研究所）等の受賞にも至っている。

#### 研究成果の要約

以上のように、スマートゲル技術による「完全合成型の人工膵臓」のプロトタイプを開発し、小・中動物モデルにおいて当初の目標スペックを上回る医学的効果と安全性を実証した。いくつかの技術課題に直面したが、研究に参画する3機関での密な連携、アドバイザーとの相談やPMDA助言を通じた議論を元に課題設定と改良を進め、一年間の期間延長を経て、概ねすべてのマイルストーンを達成することができた。モックアップの精緻化、製品スペックの設定、第三者機関による安全性試験の実施、薬事コンサル・病院等を通じた周辺交渉ルート作り、開発ロードマップの決定等、多岐にわたる成果を得た。

#### この研究の意義・社会インパクトについて

本研究は、糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズ（長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減）の解決を目指すものである。若年患者はもとより、合併症リスクの高い高齢患者、要介護患者、さらにその介護者にも及ぶ社会負担を格段に軽減し、産業的発展の基盤とともに少子高齢化社会の持続性確保にも資する技術革新を目指す。インスリン治療が絶対適応の1型糖尿病に加えて、肥満を背景に急増する2型糖尿病や境界型（国内だけで2,000万人超）、さらには20年以内に訪れる中国、インド、アフリカ地域における爆発的な患者の増加による巨大市場の獲得も見据え、安全、安価、均質化の要請に応える医療技術の創出にも繋がる。さらに、低コストで装着時の心理的負荷の低いデバイス技術が完成すれば、昨今「万病の元」として注目される「血糖値スパイク=食後高血糖」のような糖尿病患者以外のユーザーにも受け入れられる可能性がある。

(英文)

#### Background and Purpose

Since diabetes is caused by an absolute or relative lack of action of insulin, insulin therapy remains to be a fundamental option for the treatment of diabetes. The most common modality of this treatment is the patients' self-administration, termed "open-loop" insulin delivery. However, this method inevitably suffers from inaccuracy of the dose control, where the overdose must be strictly avoided, otherwise causing acute and fatal hypoglycemia. Although a tight glycemic control is effective to prevent cardiovascular complications such as myocardial infarction, frequent hypoglycemia rather worsens the prognosis. As a result of avoiding this acute and serious risk of hypoglycemia, glycemic control is still inadequate in practice. We have previously established an autonomous insulin supply technology using a phenyl boronic acid (PBA)-containing polymer gel without using any bio-derived materials or machines / electronics. A glucose-dependent shift in the equilibria of PBA (between uncharged and anionically charged), when integrated with optimally amphiphilic acrylamide gel backbone, could induce a reversible, glucose-dependent change in hydration of the gel. The resultant abrupt and rapid change in hydration led to the formation of a gel surface-emerging, microscopically dehydrated layer, so-called "skin layer", providing a mode that is able to effectively switch the release (diffusion) of the gel-loaded insulin. Being synthetic, our system is highly stable, free from

immunotoxicity issue and, owing to the diffusion control mechanism by the skin layer, represents so far the only known mechanism establishing both the weekly durability and the quickness of response being a matter of tens of seconds.

### Research achievement

First, we established a catheter-combined device that is suitably scaled for mouse model experiments. Subcutaneous implantation of the device in healthy and diabetic mice established a closed-loop system composed of “continuous glucose sensing” and “skin layer”-regulated insulin release. As a result, glucose metabolism was controlled in response to interstitial glucose fluctuation under both insulin-deficient and insulin-resistant conditions with at least 3-week durability. We then prepared a hemodialysis (semipermeable) fiber-combined device by installing a thin coat of the gel throughout the fiber surface but not within, thereby achieving both a dramatically increased diffusion-active surface area (as compared to the catheter-combined type) and a smooth supply of insulin. A mathematical model was developed to characterize such device concept and to provide a quantitative basis for the scaling. We successfully obtained a 10-fold scale-up in the power of the device which was suitable for treating rats, who weigh roughly ten times greater than mice. The chemical-structure of the gel was further optimized in order for the temperature-independent performance, which proved to be critical for the safety *in vivo*. Furthermore, both the mathematical model and *in vitro* investigation uncovered the excellence of our device in responding to acute patterns of glucose. In accordance, we could demonstrate *in vivo* a marked benefit of our device in coping with the glucose spike-like symptom over timescale of a day, to our knowledge, for the first time using an electronics-free system.

### Perspective

Currently, more than 80% of the expenditure for medical care of diabetes is made in developed countries. However, in developing countries where 80% of people with diabetes will soon live, not enough funds are spent to provide even the least expensive life-saving treatments, largely due to limited access to an adequate health care infrastructure. In this regard, the electronics-free feature of our device could potentially aid in the design of more user-friendly technology, which may facilitate its widespread use not only in developing countries but also by those patients who otherwise may not be strongly motivated, such as the elderly, infants, patients in need of nursing care, patients averse to electrical and mechanical medical devices, and so on. Further studies are required to apply our “smart gel” technology to clinical practice, such as production of the device for clinical use, confirmation of biocompatibility, and precise analysis of insulin pharmacokinetics. Nevertheless, a new paradigm aiming to develop inexpensive (disposable), more robust (tolerant of unconditioned environment), easy-to-access and easy-to-spread (even to developing regions) type of technology may eventually better address the well-recognized unmet medical needs in diabetes, that is, long-term glycemic management, avoidance of hypoglycemia, and improvement of patients’ QOL.

### III 事後評価総合所見

独自に開発したスマートゲルの技術を用いた単純な構造で安価かつ大量生産が容易なインスリン供給デバイスを試作し、マウス・ラットを用いた動物実験にて安全性と性能の評価を通じて主要機能（インスリン放出動態への対応、生体適合性など）を確認できたこと等、目標の達成度や、企業貢献度も高く、イノベーション創出の可能性は高いと評価されました。

一方で、大動物での評価については結論を得る段階には至らなかったこと、抜去時の安全性を含む低侵襲性や感染性を確保するデバイス設計の必要性が今後の課題として残りました。

今後、直接の血糖センシングやポンプによるインスリン注入と比較した優位性を更に明確化し、早期の臨床試験の実施と実用化が期待されます。