

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
Acceleration Transformative research for Medical innovation

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Development of an innovative artificial pancreas using hollow fiber for the treatment of diabetes

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授 松元亮  
所属 役職 氏名： (英語) Akira Matsumoto, Associate Professor  
Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 中空糸融合型人工膵臓デバイスの開発  
開発課題名： (英語) Development of an innovative artificial pancreas using hollow fiber

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授 松元亮  
所属 役職 氏名： (英語) Akira Matsumoto, Associate Professor  
Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

菅波孝祥教授 (名古屋大学 環境医学研究所)、吉田博部長・取締役 (ニプロ株式会社 企画開発技術事業部 総合研究所 第三研究開発部) らのグループとともに、「スマートゲル・中空糸融合型人工膵臓デバイスの開発」を推進した。中空糸材料の選定、ゲルの固定化方法、デバイス構造の最適化、ポリエチレングリコール薄膜利用による生体接触界面構造の最適化、インスリン供給リザーバーおよび挿入部構造の検討、リザーバーおよび皮下挿入部一体化等の各要素項目について取り組み、H28年度のマイルストーンとした「マウス実験用プロトタイプ (第二世代：インスリンリザーバーあり) の完成」を達成した。具体的には、培養細胞、マウス、ラットにおける医学的機能評価を実施し、グルコース応答性、インスリン放出制御、個体レベルでのグルコース投与の容量依存性、グルコース特異性、長期間 (～3週間) の耐用性、また、血液や病理組織の解析による生体適合性等を評価し、いずれも臨床応用に要求される条件を

満たす結果を得た。本研究の進展により、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医療技術の創出が期待される。

## 英文

In collaboration with Prof. Takayoshi Suganami (Nagoya University, Research Institute of Environmental Medicine) and Dr. Hiroshi Yoshida (Nipro Corp.), progress was made on our effort to develop an artificial pancreas by combining a glucose-responsive smart gel and hollow fibers for the treatment of diabetes. The elements of study ranged from selection of hollow fiber to optimization of the gel attachment, the combined device structure, surface improvement by exploiting poly(ethyleneglycol) thin coat, reservoir design, rational skin-insertion design and the whole integration. By addressing each element, our annual technological milestone, that is, validation of “the 2<sup>nd</sup> generation prototype” was achieved. We first characterized the device in vitro for its glucose-sensitivity, self-regulated insulin-release capability, dose-dependency and the glucose-selectivity. Subcutaneous implantation of the device in healthy and diabetic mice and rats established a closed-loop system composed of “continuous glucose-sensing” and “skin-layer”-regulated insulin release. As a result, the glucose metabolism was controlled in response to the interstitial glucose fluctuation under both insulin-deficient and insulin-resistant conditions with at least three-week durability. Furthermore, hematological and histological analyses confirmed biocompatibility of the device meeting the requirement for clinical use. Our “smart-gel” technology could offer user-friendly and remarkably economic (disposable) alternative to the current state-of-the-art, thereby facilitating prevalence not only to diabetic patients in developing countries, but also to those who otherwise may not be strongly motivated such as the elderly, infants and patients in need of nursing care.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 2件）

1. Akira Matsumoto, Shohei Sato, Tomoko Sakamaki, Mai Sanjo, Miyuki Tabata, Tatsuro Goda, Taka-aki Asoh, Akihiko Kikuchi, Yuji Miyahara, "Demonstration of Thermo-Sensitive Tetra-Gel with Implication for Facile and Versatile Platform for a New Class of Smart Gels", *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2017, accepted.
2. Akira Matsumoto, Mai Yuasa, Mai Sanjo, Miyuki Tabata, Tatsuro Goda, Toru Hoshi, Takao Aoyagi, Yuji Miyahara, "Boronate Functionalized Polymer Gel Based Insulin Delivery System with Improved Stability in Performance: A Comparative Structure-Function Study", *Chem. Lett.*, 2016, *45(4)*, 460-462.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Matsumoto A, Suganami T. 口頭, Electronics-free and synthetic materials based approach toward artificial pancreas, Seminar at City of Hope, City of Hope Seminar, 2016/8/23, 国外
2. Matsumoto A, Suganami T, Matsumoto H, Tanaka M, Ochi K, Moro-oka Y, Ogawa Y, Ishii T, Kataoka K, Miyahara Y. 口頭, Electronics-free and synthetic polymeric materials based approach toward artificial pancreas, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo, 2016/11/28-30, 国内
3. Matsumoto A, Synthetic Gel based Approaches towards “Electronics-free” Artificial Pancreas, EPFL, Tokyo Tech, TMDU Joint Workshop, 2016.4.19, TMDU, 国内
4. Sakamaki T, Matsumoto A, Kondo S, Sakai T, Sato S, Kikuchi A, Tei Y, Goda T, Miyahara Y, Demonstration

of environment-sensitive tetra-gel by using stimuli-sensitive macromer, The International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science through Advanced Measurements and Simulation in conjunction with Symposium on the Research Activities of Joint Usage/Research Center on Joining and Welding & The 1st International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development (iLIM-1), 2016.10.17-18, Hotel Hankyu Expo Park, Osaka, 国内

5. Akira Matsumoto, Synthetic boronate gel-driven "closed-loop" insulin delivery system with feasible safety and efficacy in mice, 11th International Gel Symposium, Nihon University, March 9, 2017, 国内
6. Sakamaki T, Matsumoto A, Kondo S, Sakai T, Sato S, Kikuchi A, Tei Y, Goda T, Miyahara Y, Preparation of environment-sensitive tetra-gel by using stimuli-sensitive macromer, International Symposium on Biomedical Engineering, 2016.11.10-11, Tokyo, 国内
7. Sakamaki T, Matsumoto A, Kondo S, Sakai T, Sato S, Kikuchi A, Tei Y, Goda T, Miyahara Y, Preparation of environment-sensitive tetra-gel by using stimuli-sensitive macromer, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo, 2016.11.28-30, Tokyo, 国内
8. Matsumoto A, Suganami T, Matsumoto H, Tanaka M, Ochi K, Moro-oka Y, Ogawa Y, Ishii T, Kataoka K, Miyahara Y, Electronics-free and synthetic polymeric materials based approach toward artificial pancreas, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo, 2016.11.28-30, Tokyo, 国内
9. 松元 亮, 松本 裕子, 田中 都, 越智 梢, 菅波 孝祥, 小川 佳宏, 片岡 一則, 宮原 裕二, スマートゲルと透析用中空糸を融合した人工膵臓デバイスの検討, 第 65 回高分子学会年次大会, 2016.5.25-27 神戸国際会議場・展示場, 国内
10. 坂巻智子, 松元亮, 近藤真司, 酒井崇匡, 鄭雄一, 合田達郎, 宮原裕二, 温度応答性マクロマーを利用した環境応答性テトラゲルの創製, 第 65 回高分子学会年次大会, 2016.5.25-27 神戸国際会議場・展示場, 国内
11. 坂巻智子, 松元亮, 近藤真司, 酒井崇匡, 鄭 雄一, 合田達郎, 宮原裕二, 佐藤祥平, 菊池明彦, 刺激応答性マクロマーを利用した環境応答型テトラゲルの創製, 第 65 回高分子討論会, 2016.9.14-16 神奈川大学, 国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 松元 亮, “ボロノレクチン”を利用した生体計測と DDS, 先端科学・材料技術部会 新素材分科会講演会, 2016.5.31 新科学技術推進協会, 国内
2. 松元 亮, “ボロノレクチンを利用した生体計測とドラッグデリバリーシステム、化学特別講義 2セミナー, 2016.12.7 東京理科大学神楽坂キャンパス, 国内
3. 松元 亮, “体に貼りつける人工膵臓デバイス、(独)日本学術振興会先端ナノデバイス・材料テクノロジー第 151 委員会 平成 28 年度 第 7 回研究会, 2017.3.2 ライフイノベーションセンター, 国内
4. 松元 亮, “「糖尿病患者の QOL 向上を目指したエレクトロニクスフリーな人工膵臓の開発」, 再生・細胞医療産業化促進セミナー, 2016.12.8 ライフイノベーションセンター, 国内

### (4) 特許出願

1. PCT/JP2016/081407 号

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology  
Transfer  
Acceleration Transformative research for Medical innovation

研究開発課題名：(日本語) 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  
(英語) Development of an innovative artificial pancreas using hollow fiber  
for the treatment of diabetes

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授 松元亮  
所属 役職 氏名：(英語) Akira Matsumoto, Associate Professor  
Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) リザーバーおよび挿入部一体型デバイスの開発  
開発課題名：(英語) Development of Reservoir and integrated device

研究開発分担者 (日本語) ニプロ株式会社 取締役酵素センター長兼総合研究所第三研究開発部長  
吉田 博  
所属 役職 氏名：(英語) Hiroshi Yoshida, Director  
Nipro Corp., R&D

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者(課題リーダー)：東京医科歯科大学生体材料工学研究所 松元亮 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
Acceleration Transformative research for Medical innovation

研究開発課題名：(日本語) 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  
(英語) Development of an innovative artificial pancreas using hollow fiber  
for the treatment of diabetes

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授 松元亮  
所属 役職 氏名：(英語) Akira Matsumoto, Associate Professor  
Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 中空糸融合型人工膵臓デバイスの医学的機能評価  
開発課題名：(英語) Functional evaluation of an innovative artificial pancreas using hollow fiber

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学環境医学研究所 教授 菅波孝祥  
所属 役職 氏名：(英語) Takayoshi Suganami, Professor  
Nagoya University, Research Institute of Environmental Medicine

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者(課題リーダー): 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 松元亮 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0件、国際誌 0件)  
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Matsumoto A, Suganami T. 口頭, Electronics-free and synthetic materials based approach toward artificial pancreas, Seminar at City of Hope, City of Hope Seminar, 2016/8/23, 国外

2. Matsumoto A, Suganami T, Matsumoto H, Tanaka M, Ochi K, Moro-oka Y, Ogawa Y, Ishii T, Kataoka K, Miyahara Y. 口頭, Electronics-free and synthetic polymeric materials based approach toward artificial pancreas, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo, 2016/11/28-30, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

肥満は万病の元！？の科学、菅波孝祥、第57回名大祭ラボレクチャー、2016/6/2-3、国内

(4) 特許出願

該当なし