

10

特集 糖尿病領域における再生医療の現状と展望

マイクロ・ナノデバイス技術の糖尿病医療への応用

竹内昌治

東京大学生産技術研究所 統合バイオメディカルシステム国際研究センター

本稿では、加速度センサやインクジェットプリンタのヘッドなどの加工に利用されているマイクロナノデバイス技術、とくにMEMS技術やこれを利用してバイオや化学研究分野に展開するマイクロ流体デバイス技術を糖尿病関連研究に応用する取り組みについて紹介する。MEMSは、Micro Electro Mechanical Systemsの略で、半導体の製作工程を利用して作られる「電気駆動の小さな機械」を総称されている。主に、半導体の電気回路を作る技術を応用して製作された微細なモータやセンサによって構成されるシステムとして利用されている。身近なモノだと、ゲーム機のコントローラの角度検出や車のエアバックが開く際に使われている加速度センサ、インクジェットプリンタのヘッド、手のひらサイズのプロジェクタの中核を担う光ミラーデバイスなどがあり、年間1兆円の産業に発展している。最近ではMEMS技術を利用して、微小な流路を作製し、バイオ研究や化学工学へ応用するためのマイクロ流体デバイス技術が注目されている。たとえば、入口が2つ、出口が1つのY字型の微小流路（流路幅は数百 μm 程度）を作り、一方に赤液、他方に青液を適当な速さで流すと、交差して1本となった流路では、赤と青のきれいな層流ができる。ここに細胞や分子などを配置しておけば、それぞれの生体試料を赤と青の2種類の薬品で局所的に刺激できる¹⁾。また、流す液体に光や温度変化、混合反応などによってゲル化する溶液を用いれば、内部に層構造を持つようなファイバやビーズなど微小な水素ゲル構造を連続的に作製することができる。一方、油と水など相分離を起こす液体を用いると、層流ではなくエマルジョンができるが、マイクロ流路の中でそれぞれの流量を一定に保つと油中で均一直径の水滴を大量に作製できる。この水滴の内部に薬液や細胞を閉じ込めることによって、体積がフェムトリットルからピコリットルという極めて小さく均一なマイクロリアクタとして利用する試みもなされている²⁾。このようにマイクロ流体デバイス技術は、これまで扱にくかった流体や生体材料を制御性良く操作したり、微細な構造体を作製できる画期的な技術として注目されている³⁾。ここでは、これらのデバイス技術を利用して生体適合材料である水素ゲルを加工し、糖尿病のモニタリングや、移植医療へ応用する筆者の研究室の研究について紹介する。

24時間連続モニタリングのための体内埋め込み型血糖値センサ

糖尿病は、放置しておけば、脳梗塞や心筋梗塞、失明な

ど重大な疾患を併発する可能性があるため、血糖値の厳正な管理が必要不可欠である。現在、最も多くの患者が行っている血糖値計測は、酵素反応による電気化学的な計測であり、1日数回、指などに針を刺して採取した血液を用いて簡便に行なわれている。しかし血糖値は、食事や運動など

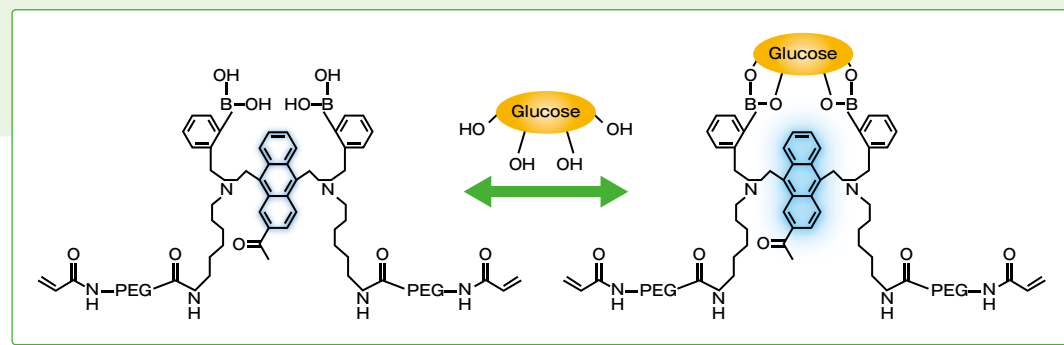


図1 血糖値に応じて蛍光強度を変化させる水素ゲル材料 (文献5)

グルコースとの親和性の高いボロン酸にグルコースが結合することで、中心部にあるアントラセンの蛍光強度が変化する。この反応は可逆的であり、血糖値の上下によって蛍光の強度を再現性よく変化させることができる。

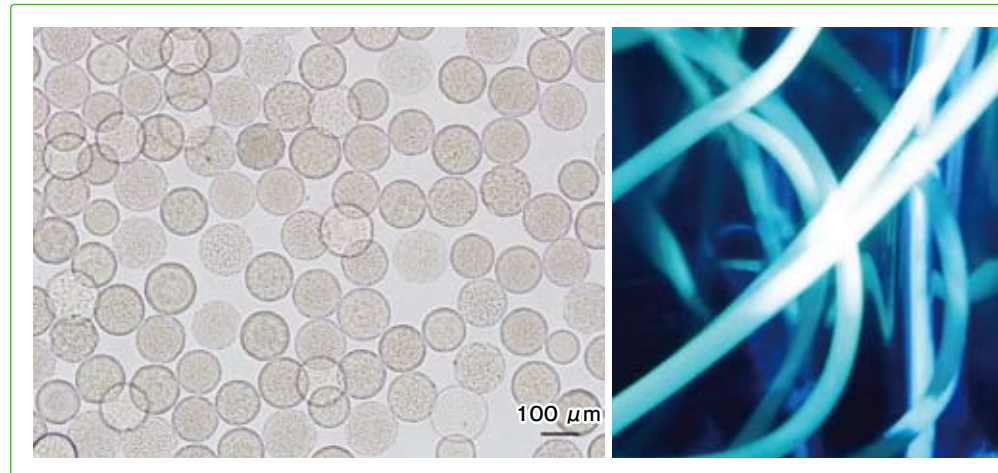


図2 血糖応答性水素ゲルで作製したビーズやファイバ

それぞれ直径は約100 μm と1mm。注射針などを使って容易に埋め込むことができる。また、ファイバ形状は、計測後にピンセットなどで取り出すことができる。

によって、時々刻々と変動するため、1日数回の計測では、細かい変化をとらえることは困難であり、24時間連続して血糖値計測が行なえる方法が望まれている。

そこで筆者らのグループでは、体内埋め込み型の血糖値センサの研究を行なっている^{4,5)}。体内に完全に埋め込んでしまうため、採血する必要がない。また、半埋め込みタイプのデバイスの場合に懸念される感染症の問題がなく、患者のQOL (Quality of Life) が向上すると考えている。また、計測を自動化することで、睡眠中など自らが計測することができない場合でも、無意識のうちに血糖値を連続して計測できるため、血糖値の変化に異常がないか24時間管理することができるようになる。

検知部として、血糖値に応じて光（蛍光）の強度を変化させる水素ゲルを用いた。血糖値が高くなると、体内で強く光り、その光の強度を体外からモニタリングする方式を提案した。酵素反応による電気化学的な計測法に比べ、体内に電源や配線など不要であり、体外からワイヤレスで計測できるため、長期間安定して機能させることができる。

具体的には、センサの材料として、図1のようなボロ

ン酸を持つアントラセン誘導体という血糖（グルコース）と結合すると蛍光を発する物質を、ポリアクリルアミドに化学結合させた水素ゲル材料を利用した⁶⁾。この材料を、微小流体のハンドリングに適したマイクロ流体デバイス技術を利用して加工し、図2のような直径の揃ったマイクロビーズ⁴⁾やファイバ⁵⁾を作製することに成功した。均一直径の水素ゲルビーズや微小径のファイバにすることによって、たとえば細径の注射針からでも体内に導入することができ、低侵襲な埋め込みが可能となる。

*In vitro*のテストでは、血糖値が100～400 mg/dl程度の範囲では、グルコースの濃度に応じて比較的線形に蛍光強度が変化することがわかった。また、50 mg/dl以下でも、蛍光強度の変化を捉えられたことから、低血糖の範囲でもセンサとして機能することが示唆された。実際の埋め込み実験では、図3のように、マウスの体の中でも皮膚が薄い耳にゲルセンサを埋め込んだ。405 nmの励起光を当てたときに488 nmの蛍光を発し、体内のグルコース濃度の変化に応じて蛍光強度が変わる様子を体外からモニタすることに成功した。また、ファイバ式の場合、