

化学駆動式の薬物放出システムを用いた グルコース濃度の自律制御に関する研究

Autonomous drug release system for feedback control of glucose

○森 大典¹、栗原 康司²、ムンフジャルガル ムンフバイヤル³、當麻 浩司³、
荒川 貴博³、矢野 和義¹、三林 浩二^{2,3}

(1. 東京工科大, 2. 医科歯科大院, 3. 医科歯科大生材研)

○Daisuke Mori¹, Koji Kurihara², Munkhjargal Munkhbayar³, Koji Toma³,
Takahiro Arakawa³, Kazuyoshi Yano¹, Kohji Mitsubayashi^{2,3}

1. School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo University of Technology

2. Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental Univ.

3. Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental Univ.

E-mail: m.bdi@tmd.ac.jp

【はじめに】

筆者らは、これまでにグルコース酸化酵素 (glucose oxidase, GOD) を用いて、血糖成分であるグルコースの化学エネルギーを力学エネルギーに変換する「減圧機構」を構築し、そのエネルギーを利用することで、新規な人工すい臓のモデルとして駆動する「薬物放出システム」(Fig.1)を考案した。本システムは、酵素反応の酸素消費による減圧を利用して、薬物放出の駆動を可能としている。しかし、既存のシステムでは血糖値の 2.5 倍以上のグルコース濃度を必要とする課題がある。本研究では、酵素反応系を改良し高出力化を図ることで、血糖相当のグルコース濃度にて作動が可能な減圧機構の開発を試み、薬物放出システムによる閉ループ系でのグルコース濃度制御を評価した。

【実験方法】

減圧機構は、グルコースを酸化触媒する酵素の固定化膜を隔膜とする気液反応セルにより構成される。本機構では、液相セルにグルコース溶液を送液することで、隔膜での酵素反応により気相セル内の酸素を消費し、能動的な減圧を発生する。酵素膜は、GOD とピラノース酸化酵素 (POD) を光架橋性樹脂 PVA-SbQ にて透析膜上に包括固定化した。得られた複合酵素膜を隔膜とする減圧機構を構築し、グルコース溶液を送液に伴う気相セル内の圧力変化を測定し、減圧特性を調べた。最後に、*in-vitro* 閉ループ系(Fig.1)の実験として、25 mmol/l のグルコース、ATP、MgCl₂ を含むリン酸緩衝液を主流路に循環させ、疑似薬物としてヘキソキナーゼを薬物放出チャンバーに充填し、閉ループ系内のグルコース濃度の経時変化を調べた。

【結果及び考察】

GOD と POD の複合酵素膜を減圧機構に組み込み、減圧特性を調べた結果、血糖値相当のグルコース濃度において薬物放出機構の動作に必要な減圧能(減圧速度: -7.2 Pa/sec)が得られ、GOD のみの酵素膜と比較して、減圧特性を 2.5 倍向上することができた。閉ループ実験では HK の放出により、グルコース濃度が減少 (25 → 13 mmol/L) し、それに伴って減圧速度が低下することで、薬物放出の間隔が 12 分から 20 分へと遅延する様子が観察された。改良を行った減圧機構にて、薬物放出システムを用いた 25 mmol/L グルコース濃度での自律的なフィードバック制御を確認し、以前のシステムに比べて、4 分の 1 のグルコース濃度で薬物放出を行うことが可能になった。以上、性能を向上した減圧機構を開発し、グルコース溶液での自律制御の可能性が示唆された。今後はシステムの小型化や長時間の安定性を実現し、人間の血糖レベルで動作可能な人工すい臓への展開を目指す。

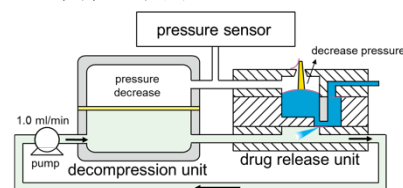


Fig.1 Schematic diagram of autonomous drug release system with glucose-driven vacuum unit