

インスリン発見から100年

注射からの解放を目指して



1921年のインスリンの発見から100年。インスリンアナログ製剤の登場で、糖尿病患者に対して生理的な分泌パターンを模倣したインスリン療法が可能になったが、依然として注射薬以外の選択肢がないのが現状だ。経口薬や人工膵臓に関する研究の最前線取材した。

カナダの医師フレデリック・バンティングとその助手チャールズ・ベストがインスリンを発見したのは、今からちょうど100年前の1921年。その翌々年の1923年には、世界初のインスリン製剤が発売され(写真1)、それまで飢餓療法の末に痩せ細り死を待たただけであった、多くの糖尿病患者の命を救った。当初はブタやウシの膵臓から抽出されていたインスリンだが、1980年代には遺伝子工学の発展によりヒトインスリンが製剤化。現在では、持効型や超速効型といったインスリンアナログ製剤の登場で、生理的な

分泌パターンを模倣したインスリン療法が可能になってきた。

しかし、依然としてインスリンの主な投与方法は皮下注射。吸入薬や口腔内スプレーなどのインスリン製剤も開発されているが、コスト面や利用可能な患者が制限されているなどの理由から普及に至っておらず、我が国で承認されたものはない。

実現までには2つの壁 経口インスリンの可能性は？

注射薬以外の剤形で最も求められ

ているインスリン製剤は経口薬ではないだろうか。注射の負担から患者を解放できるだけでなく、経口投与によってインスリンが消化管から吸収されれば、門脈を通過して初めに肝臓に到達するという、生理的なインスリン分泌の経路を再現できるからだ。

では、なぜこの100年間で経口インスリンは実現しなかったのか^A。

バイオ医薬品のドラッグデリバリーシステムに詳しい武田真莉子氏(神戸学院大学薬学部薬物送達システム学研究室教授)は、「インスリンなどのペプチドを経口投与しようとした場合、『消化酵素の壁』と『粘膜の壁』、2つの壁を越えなければならない」と説明する。消化酵素による分解から有効成分を保護し、消化管の粘膜上皮で速やかに吸収させるような吸収促進技術が経口インスリンの実現のためには必要不可欠だという。

インスリンと同じペプチドでありながら、ノボノルディスクが経口薬化に成功したGLP-1受容体作動薬セマグルチド(商品名リベルサス)の場合は、サルカプロゾートナトリウム(SNAC)という吸収促進剤の添加により、この2つの壁を乗り越えている。

しかし、SNACをもってしても経口セマグルチドのバイオアベイラビリティは1%程度。このような低い値では吸収量や薬効にばらつきが生じやすく、過剰摂取が低血糖に直結す

写真1 世界初のインスリン製剤「アイレチン」、発売当初のバイアルと注射器
(提供：Eli Lilly and Company)





るインスリンにとっては大きな課題となる。「インスリンを経口投与する際のバイオアベイラビリティは最低でも10%は必要」と武田氏は指摘する。

バイオアベイラビリティを向上させるため、現在も世界中の研究者が様々な吸収促進技術を提案しており、動物実験で優れた有効性を示したのものもある。「(そのような)有効性の高い吸収促進技術と、製薬企業の持つインスリンアナログ製剤を組み合わせることで臨床試験を行えば、経口インスリンは実現に向けて前進するのではないだろうか」と武田氏は期待を寄せる。

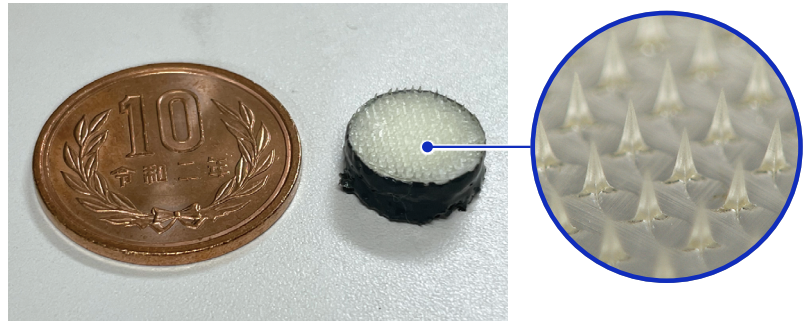
数年後の実用化を目指す パッチ式の「人工膵臓システム」

頻回の注射から患者を解放する手段は新しい剤形の開発だけではない。主に1型糖尿病患者が使用しているインスリンポンプを自動制御して「人工膵臓」のようにする取り組みもある。

基本的にインスリンポンプは、一定速度で基礎インスリンを持続的に注入しつつ、食事の前に手で追加インスリンを注入することで血糖をコントロールする。現在は「自動ブレーキ」を備えたものも登場している。日本メドトロニックの「ミニメド640G」は、リアルタイム持続血糖測定 (CGM) により常時、皮下グルコース濃度の変動をモニターし、低血糖を起こす可能性が高いと判断すると、自動的にインスリン注入を一時停止する。

このように着々と進歩しているインスリンポンプだが、高血糖時にインスリンを自動で増量し、食後高血糖に完全に対応できるようなシステムはまだ発展途上だ。また、多くのインスリンポンプは、スマートフォンサイズの本体

写真2 貼るだけ人工膵臓のプロトタイプ (2018年時点、提供: 松元氏)



から延びるチューブを、皮下に留置したカニューレにつなぐ形状となっており、機器を常に身に付けることへの心理的障壁も残されている。

こうした課題を解決するため、テルモは世界に先駆けてパッチ式インスリンポンプを用いたインスリン自動投与制御 (AID) システムの実用化を目指す^B。国内初のパッチ式インスリンポンプ「メディセーフウィズ」、最新の持続血糖測定器「Dexcom G6 CGMシステム」、そしてインスリン投与制御アルゴリズムを備えた専用端末「DBLG1」の3つを連動させ、皮下グルコース濃度に応じてインスリン投与量を自動制御するというものだ。

テルモで糖尿病事業を統括するホスピタルカンパニーDM・ヘルスケアグループ長の木川善也氏は、このAIDシステムについて「実現すれば、インスリン療法による治療効果と患者のQOLを両立できる。2022~26年の間には実用化したい」と意気込みを語る。

生体材料からインスリン放出 究極の貼るだけ人工膵臓

テルモの取り組みとは打って変わって、非機械的な人工膵臓の開発を目指すのは東京医科歯科大学生体材料工学研究所バイオエレクトロニクス分

野研究教授の松元亮氏らのグループだ^C。

松元氏らが開発を進める「貼るだけ人工膵臓」は、表面にマイクロニードルを敷き詰めたパッチを文字通り「貼るだけ」で、一切の操作なしに、皮下間質液中のグルコース濃度に応答してインスリン放出量が自動制御されるというもの (写真2)。

マイクロニードルの素材であるグルコース応答性ゲルは、グルコース濃度が低くなると収縮しインスリンの放出が抑制され、グルコース濃度が高くなると膨潤して、広がったゲルの隙間からインスリンが放出される特性がある。マウスでの実験では、人工的に生じさせた高血糖に反応してパッチからインスリンが放出され、血糖値上昇を和らげることが確認された。

松元氏は「最終的には、1週間貼ったまま使用できる、コインサイズの『貼るだけ人工膵臓』として実用化を目指す」と展望を語る。

発見から100年たった現在も、インスリンの進化は続く。経口薬や人工膵臓が実現する日もそう遠くないかもしれない。(今満 仁美)

本文の表記・内容などは2021年11月時点の情報に基づきます。私的使用など著作権上の例外を除き、本PDFの複製、印刷、配布等を禁じます。

©Nikkei Business Publications, Inc.
All Rights Reserved.