

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4421160号
(P4421160)

(45) 発行日 平成22年2月24日(2010.2.24)

(24) 登録日 平成21年12月11日(2009.12.11)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 33/50 (2006.01)	GO 1 N 33/50 X
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 2 1
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 F

請求項の数 23 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2001-517929 (P2001-517929)	(73) 特許権者 506238433 アイセンス・アクチエンゲゼルシャフト EyeSense AG スイス国、ツェーハー 4051 バーゼル、エリザベータンシュトラッセ 3
(86) (22) 出願日 平成12年8月24日(2000.8.24)	
(65) 公表番号 特表2003-507717 (P2003-507717A)	
(43) 公表日 平成15年2月25日(2003.2.25)	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2000/008285	
(87) 国際公開番号 W02001/013783	(74) 代理人 100078662 弁理士 津国 肇
(87) 国際公開日 平成13年3月1日(2001.3.1)	(74) 代理人 100075225 弁理士 篠田 文雄
審査請求日 平成19年8月8日(2007.8.8)	(72) 発明者 マーチ, ウェイン フロント アメリカ合衆国 テキサス 77551 ガルベストーン ドミニク 2946
(31) 優先権主張番号 60/150,792	審査官 赤坂 祐樹
(32) 優先日 平成11年8月26日(1999.8.26)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 60/185,980	
(32) 優先日 平成12年3月1日(2000.3.1)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼の被分析物センサー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被分析物 / 競合物質半体結合部位を含むレセプタ半体及び検出可能な標識を含む競合物質半体を含んでなる、眼の流体中の被分析物を検出するための眼のレンズ。

【請求項 2】

コンタクトレンズ、眼内レンズ、結膜下レンズ及び角膜内レンズから成る群の中から選択された、請求項 1 記載の眼のレンズ。

【請求項 3】

被分析物が、電解質、金属元素、ポリペプチドホルモン、慢性投与される薬剤、急性投与される薬剤、小分子ホルモン、炎症マーカー、アレルギーマーカー、脂質、タンパク質、感染マーカー及び代謝物質から成る群の中から選択される、請求項 1 又は 2 記載の眼のレンズ。

【請求項 4】

眼の流体が、なみだ、眼房水及び間質液から成る群の中から選択されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の眼のレンズ。

【請求項 5】

レセプタ半体が眼のレンズに共有結合されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の眼のレンズ。

【請求項 6】

重合体網細工を含み、該重合体網細工の孔は、(a) 被分析物 / 競合物質半体結合部位

に対して競合物質半体が可逆的に結合できるようにし、かつ (b) レセプタ半体及び競合物質半体が眼のレンズから外に拡散するのを防いでいる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の眼のレンズ。

【請求項 7】

レセプタ半体層；
高分子電解質層；及び
競合物質半体層、
を含んでなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の眼のレンズ。

【請求項 8】

検出可能な標識が蛍光標識である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の眼のレンズ。

10

【請求項 9】

中のレセプタ半体がグルコース / 競合物質半体結合部位を含んでいるレセプタ半体層；
第 1 及び第 2 の高分子電解質層；及び
中の競合物質半体が検出可能な標識を含んでいる競合物質半体層、
を含んでなる、眼の流体中のグルコースを検出するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の眼のレンズ。

【請求項 10】

レセプタ半体層がコンカナバリン A 分子を含んでなる、請求項 9 記載の眼のレンズ。

【請求項 11】

競合物質半体層がフルオレセインデキストラン分子を含んでなる、請求項 9 又は 10 記載の眼のレンズ。

20

【請求項 12】

(a) 請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の眼のレンズ (1) ；及び
(b) 検出可能な標識を検出するように構成された検出器 (5) 、
を含んでなる被分析物センサーシステム。

【請求項 13】

検出器 (5) が蛍光光度計を内含している、請求項 12 記載の被分析物センサーシステム。

【請求項 14】

検出器 (5) に連結され、検出可能な標識が検出器により検出されたか否かを示す信号 (10) をポンプ (11) まで伝送するように構成された送信機をさらに含んでなり、ポンプが体液又は組織中の被分析物の濃度を変動させるように構成されている、請求項 12 又は 13 記載の被分析物センサーシステム。

30

【請求項 15】

送信機が個人的備品の中に収納されている、請求項 14 記載の被分析物センサーシステム。

【請求項 16】

さらにポンプ (11) を含んでなる、請求項 14 又は 15 記載の被分析物センサーシステム。

【請求項 17】

送信機がさらに、無線でポンプ (11) に信号 (10) を伝送するように構成されている、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項記載の被分析物センサーシステム。

40

【請求項 18】

被分析物がグルコースであり、体液が血液である、請求項 14 ~ 17 のいずれか 1 項記載の被分析物センサーシステム。

【請求項 19】

ポンプ (11) がインシュリンポンプである、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 項記載の被分析物センサーシステム。

【請求項 20】

(a) 被分析物 / 競合物質半体結合部位を含むレセプタ半体及び検出可能な標識を含む

50

競合物質半体を含んでなり、該レセプタ半体がコンカナバリン A であり、検出可能な標識を含む競合物質半体がフルオレセインデキストランである、眼の流体中のグルコースを検出するための眼のレンズ (1) ;

(b) 検出可能な標識を検出するように構成された検出器 (5) ; 及び

(c) 検出可能な標識が検出器によって検出されたか否かを示す信号 (1 0) をインシュリンポンプ (1 1) に伝送するように構成され、該ポンプが血液中のグルコース濃度を変動させるように構成されている、検出器に連結された送信機、
を含んでなる、請求項 1 2 記載の被分析物センサーシステム。

【請求項 2 1】

さらにインシュリンポンプ (1 1) を含んでなる、請求項 2 0 記載の被分析物センサーシステム。

10

【請求項 2 2】

眼の流体中の被分析物の濃度を測定する方法において :

(a) 請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項記載の眼のレンズと眼の流体とを接触させる工程 ;
及び

(b) 検出可能な標識を検出する工程であって、該検出可能な標識の量が眼の流体中の被分析物の濃度を表わしている工程、
を含んでなる方法。

【請求項 2 3】

体液又は流体中の被分析物の濃度を変動させるための方法であって :

20

(a) 請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項記載の眼のレンズと眼の流体とを接触させる工程 ;
及び

(b) 検出可能な標識を検出する工程であって、検出された検出可能な標識の量が体液又は流体中の被分析物の濃度を表わしている工程 ;

(c) 体内組織又は体液中の被分析物の濃度を変動させるように構成されたポンプに対し眼の流体中の被分析物の濃度を示す信号を伝送する工程 ; 及び

(d) ポンプを介して体内組織又は体液まで調節物質半体を提供し、かくして体内組織又は体液中の被分析物の濃度が変動させられる工程、
を含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

光がアクセスできる眼の流体中の被分析物の量を決定するために、レセプタ半体を含む眼のレンズを使用することができる。レセプタ半体は、特定の被分析物又は検出可能な標識の付いた競合物質半体のいずれかと結合させることができる。被分析物によりレセプタ半体から移動された検出可能な標識の付いた競合物質半体の量は測定され、なみだ、眼房水及び間質液といったような眼の流体中の被分析物濃度を決定する手段を提供する。眼の流体中の被分析物の濃度は、転じて、血液又は細胞内流体といったようなアクセス不可能な体内の流体又は組織標本中の被分析物の濃度を表わす。

【0002】

被分析物、特にグルコースを測定するためのさまざまな非侵襲性の又は最小限に侵襲性の方法が記述されてきた。例えば March の米国特許第 3, 958, 560 号及び第 4, 014, 321 号は、角膜の一方の側に置いた光源を用いて患者の目を自動的に走査するグルコースセンサーを開示している。角膜のもう一方の側に配置されたセンサーが、角膜内を通過する光を検出する。患者の眼房水中の偏光の平面を回転させるグルコースレベルは、検出された放射線の量の関数である。しかしながら、このセンサーシステムは、体内組織又は体液標本中のグルコース又はその他の被分析物を検出できる生体分子の使用を駆使していないことから、必ずしも特定のでなく即ちグルコース以外の被分析物の検出に広く応用できない。生物学的分子は、周知のとおり、特定の被分析物についてのきわめて特定のかつ感応性の高い検出試薬を提供することができる。

40

【0003】

50

Schultzの米国特許第4,344,438号は、分析対象の血漿構成成分のための特定のレセプタ部位を含むチャンバが関与する、光学手段による血漿中の低分子量化合物を監視するためのシステムを開示している。しかしながらこのシステムは、皮下注射針を用いて血液流内に移植されなくてはならないことから、非常に侵襲的である。このシステムはまた、本来、装置のまわりの凝固、閉塞及び免疫反応、全身的過敏及び異物反応を含めたその他の不利な反応をひき起こす危険性をはらんでいる。

【0004】

本発明の実施形態は、眼の流体中の被分析物を検出するべく被分析物/競合物質半体結合部位を含むレセプタ半体を含んでなる眼のレンズを利用することによって、先行技術のこれらの欠点を克服する。本発明の実施形態に従った眼のレンズを用いて、さまざまな被分析物の濃度を測定することができる。このような被分析物には、電解質及び小分子（例えば、ナトリウム、カリウム、塩化物、フェニルアラニン、尿酸、ガラクトース、グルコース、システイン、ホモシステイン、カルシウム、エタノール、アセチルコリン、及びアセチルコリン類似体、オルニチン、血液尿素窒素、クレアチニン）、金属元素（例えば、鉄、銅、マグネシウム）、ポリペプチドホルモン（例えば、甲状腺刺激ホルモン、成長ホルモン、インシュリン、黄体化ホルモン、絨毛膜性生殖腺刺激ホルモン）、慢性投与される薬剤（例えば、ジラシチン、フェノバルビチル、プロプラノロール）、急性投与される薬剤（例えば、コカイン、ヘロイン、ケタミン）、小分子ホルモン（例えば、甲状腺ホルモン、ACTH、エストロゲン、コルチゾル、エストロゲン及びその他の代謝性ステロイド）、炎症及び/又はアレルギーマーカー（例えば、ヒスタミン、IgE、サイトカイン）、脂質（例えば、コレステロール）、血漿タンパク質及び酵素（例えば、補体、凝固因子、肝機能酵素、心損傷酵素、フェリチン）、感染マーカー（例えば、ウイルス成分、IgM、IgGなどといったような免疫グロブリン、プロテアーゼ、プロテアーゼ阻害物質）、及び/又は代謝物質（例えば、乳酸塩、ケトン体）が含まれるが、これらに制限されるわけではない。

【0005】

本発明の実施形態に従った眼のレンズは、霊長類好ましくはヒトを含めた哺乳動物における治療経過又は疾病レベルを監視するために使用することができる。さらに、本発明の実施形態に従った眼のレンズは、被分析物を非侵襲的に検出する1つの方法を提供することから、このようなレベルを監視する、より伝統的な形態に比較した場合に全く異なる利点を提供する。本発明の実施形態に従った眼のレンズは同様に、例えば、妊娠についてテストする（HCGを検出する）ため、血液化学（電解質、 Ca_2PO_4 、マグネシウム、ビリルビン、アルカリ性ホスファターゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼなど）を査定するため、及び感染を検出する（例えば、CMV、EBV、肝炎及びHIVといったようなウイルス又はStaphylococcus、Streptococcusなどといった細菌の成分を検出することによる）ためといった、診断目的でも有用である。これらは、同様に、有効な治療法として使用するための化合物を査定する過程の間にテスト化合物の血中レベルを監視するためにも有用である。

【0006】

本発明の実施形態に従った眼のレンズは、反復的に被分析物測定を提供するべく長期的に装着されてもよいし、また、一回の被分析物測定のために装着することもできる。定性的測定及び定量的測定の両方を実施することができる。

【0007】

眼のレンズ

本発明の実施形態に従った眼のレンズは、コンタクトレンズのように取外し可能なレンズであってもまた、眼内レンズ、結膜下レンズ又は角膜内レンズといった永久的に移植されたレンズであってもよい。本願発明についてその優先権が請求されている米国特許出願第60/150,792号及び第60/185,980号を参照のこと。永久的に移植されるレンズは、眼に障害（例えば白内障）が起きている個人ばかりか、糖尿病といったような被分析物の測定を必要とする慢性的条件を有する個人において使用するのに特に適して

10

20

30

40

50

いる。

【0008】

眼のレンズは、矯正レンズであってもよいし又は、視力に影響を及ぼさないような形で構築することもできる。コンタクトレンズは任意にはわずかに色を含んでいてよく、好ましくは使い捨てであり、こうしてユーザーにとっての感染の危険性が低減される。本書で使用する「眼のレンズ」という語は、同様に、眼の盲嚢（のう）にとどまりうるシャント又はインプラントをも意味し得る。

【0009】

レセプタ半体

眼のレンズ8はレセプタ半体を含んでなる。このレセプタ半体は、検出されるべき被分析物のための結合部位9を含む。結合部位は同様に、結合のために被分析物と競合する半体をも結合させ、したがって本書では「被分析物/競合物質半体結合部位」と呼ばれる。競合物質半体及び被分析物の両方の被分析物/競合物質半体結合部位への結合は可逆的である。レセプタ半体として使用される分子の性質は、検出されるべき被分析物の特定の被分析物によって左右されるが、最小限、被分析物/競合物質半体結合部位を含有するのに充分であるような分子の部分を含んでいる。

【0010】

例えば、グルコースが検出されるべき被分析物である場合、レセプタ半体は好ましくはコンカナバリンA (Mansouri & Schultz, Bio/Tech 2, 385, 1984) であるが、抗生物質、ボロン酸、遺伝子工学処理を受けた細菌フルオリプロテイン又はグルコースオキシダーゼといったようなその他の半体を使用することも可能である。フェニルアラニンが検出されるべき被分析物である場合、レセプタ半体は好ましくはフェニルアラニンヒドロキシラーゼの活性部位を含む。尿酸 - ウリカーゼ、アルコール - アルコールデヒドロゲナーゼ、銅 - セルロプラスミン、ガラクトース - ガラクトキナーゼ、システイン - 及び/又はホモシステイン - シスタチオニンシンセターゼ、アセチルコリン - アセチルコリンエステラーゼ、オルニチン - ジアミノオキシダーゼなどといったその他の被分析物/レセプタ半体結合対を決定することは、十分に当業者の技能範囲内に入る。

【0011】

競合物質半体

被分析物を検出する上で使用するために、本発明の実施形態に従った眼のレンズは、好ましくは検出可能な標識をもつ競合物質半体を含んでなる。競合物質半体は被分析物/競合物質半体結合部位に結合するために被分析物と競合する。検出可能な標識は、本来、競合物質半体の一部を成している可能性がある。代替的には、検出可能な標識は、天然には競合物質半体に付随されていないが共有結合といったような化学的結合により付着されている標識であり得る。好ましい実施形態では、競合物質半体は蛍光標識を含んでいる。発光標識又は比色標識といったようなその他の検出可能な標識も同様に使用可能である。

【0012】

ここでもまた、特定の被分析物/競合物質半体結合部位に結合するため被分析物と競合することになる競合物質半体を選択することは、当業者の技能範囲内に充分入る。例えば、以上で開示されている被分析物/レセプタ半体結合対と共に使用できる競合物質半体には、フルオレセインデキストラン（これはコンカナバリンAに対する結合についてグルコースと競合する）、フルオレセインポリグルタミルウレート（これはウリカーゼに対する結合について尿酸と競合する）、フルオレセインナノール（これはアルコールデヒドロゲナーゼに対する結合についてアルコールと競合する）、フルオレセイン - グルタミンフェニルアセテート（これは、フェニルアラニンヒドロキシラーゼに対する結合についてフェニルアラニンと競合する）、フルオレセイン - エリスロクプレイン（これはセルロプラスミンに対する結合について銅と競合する）、フルオレセイン - 2, 3, 6 - トリ - O - メチルガラクトース（これはガラクトキナーゼに対する結合についてガラクトースと競合する）、フルオレセイン - S - アデノシルポリホモシステイン（これはシスタチオニンシンセターゼに対する結合についてシステイン及びホモシステインと競合する）、フルオロポ

10

20

30

40

50

リグルタミルプロスチグミン（これはアセチルコリンエステラーゼに対する結合のためアセチルコリンと競合する）、及びフルオロスベルミン（これはジアミンオキシダーゼに対する結合についてオルニチンと競合する）が含まれる。

【0013】

最も好ましくは、検出可能な標識は、競合物質半体が被分析物/競合物質半体結合部位に結合されない場合に、より容易に検出可能である。かくして、競合物質半体が結合された場合に消光されるものの競合物質半体が結合されなかった場合には消光されないフルオレセイン、インドシアニングリーン、マラカイトグリーン及びローダミンといったような蛍光標識が、本発明の実施形態に従った眼のレンズにおいて使用するために好適である。

【0014】

眼のレンズ内にレセプタ半体及び競合物質半体を提供する

眼のレンズ内にレセプタ半体及び競合物質半体を提供するにはさまざまなオプションが利用可能である。さまざまなタイプの眼のレンズの構築は、当該技術分野において周知である。コンタクトレンズの構築については、例えば米国特許第5,965,631号、第5,894,002号、第5,849,811号、第5,807,944号、第5,776,381号、第5,426,158号、第4,099,859号、第4,229,273号、第4,168,112号、第4,217,038号、第4,409,258号、第4,388,164号、第4,332,922号、第4,143,947号、第4,311,573号、第4,589,964号及び第3,925,178号の中で教示されている。

【0015】

眼内レンズインプラントの構築については、なかんづく、米国特許第6,051,025号、第5,868,697号、第5,762,836号、第5,609,640号、第5,071,432号、第5,041,133号及び第5,007,928号の中で教示されている。結膜下レンズについては例えば米国特許第5,476,511号、第5,400,144号及び第5,127,901号の中で教示されている。角膜内レンズは、米国特許第6,090,141号、第5,984,961号、第5,123,921号及び第4,799,931号の中で教示されている。

【0016】

1つの実施形態においては、レセプタ半体は眼のレンズ材料に共有結合される。もう1つの実施形態においては、眼のレンズは、孔を含む重合体網細工を含んでなる。孔は、競合物質半体が被分析物/競合物質半体結合部位に対し可逆的に結合できるようにするものの、レセプタ半体及び競合物質半体が眼のレンズから外に拡散するのを防ぐようなサイズのものである。この目的に適した重合体が、当該技術分野において既知であり、ポリエチレングリコールヒドロゲル(P E G H) (March et al., 2000)の安定した重合体といったようなヒドロゲル及びネルフィルコンAといったような改質ポリビニルアルコールが含まれる。

【0017】

もう1つの実施形態においては、眼のレンズは、レセプタ半体層、高分子電解質層及び競合物質半体層を含んでなる。高分子電解質層は、一般に多数のイオン又はイオン化可能な官能基を伴う高分子量の重合体である1つ以上の高分子電解質を内含する。高分子電解質層中の少なくとも1つの高分子電解質は、レセプタ半体及び競合物質半体層の全体的電荷とは反対の電荷をもつ。適切な高分子電解質には、正に帯電したP D D A (ポリジアリルジメチルアンモニウム塩化物)及び負に帯電したP A A (ポリアクリル酸)が内含される。層の組立ては、相反する電荷をもつ多価イオンの連続吸着に基づいている。センサー及びスペーシング高分子電解質は、多孔質ポリビニルアルコール又は水素マトリクス上に10~15回の被着サイクルで、均質な薄膜(1~10nm)として被着させられ、結果として、きわめて生体適合性のある検知用膜のための100~500nmの厚いコーティングがもたらされる。グルコース検出のために適した眼のレンズの構築の標準的なシーケンスには、P D D A、P A A、P D D A、コンカナバリンA、P D D A、P A A、P D D A、フ

10

20

30

40

50

ルオレセインデキストラン、PDDA、PAA、PDDA、PAA、コンカナバリンA、PAA、フルオレセインデキストラン、PAAなどといった超薄膜(1~10nm)の被着サイクルが関与する。このような層を含む眼のレンズを構築するための技術が、例えばWO99/35520明細書の中で教示されている。

【0018】

本発明の実施形態に従った眼のレンズは、以下で記述するような被分析物濃度を測定するための説明書と共に、1つのキットの形で提供され得る。本発明は眼のレンズが標準的にコンタクトレンズ1である個々の患者が使用するように意図されたキットならびに、本書に記述されている眼のレンズのうちのいずれか又はその均等物を含むことのできる医師用のキットを提供している。

10

【0019】

被分析物センサーシステム

本発明の実施形態に従った眼のレンズは、被分析物センサーシステム内で使用することができる。被分析物センサーシステムは、眼のレンズ及び検出可能な標識を検出するように構成された検出器を含んでなる。例えば、標識が発光標識である場合、検出器は、ルミノメータを内含でき、標識が比色標識である場合には、検出器は比色計を内含でき、標識が蛍光標識である場合、検出器は蛍光光度計を内含しうる。このような装置の構築は、当該技術分野において周知である。蛍光標識を励起することになる波長をもつ光は、例えば、レーザー又は発光ダイオードといったような光源によって提供されうる。本発明の実施形態と共に使用するのに適した蛍光光度計は、Power Technology, Inc (Little Rock, AR) 製の発光ダイオードを用いて構築できる (March et al., Diabetes Technol. & Ther. 2, 27-30, 2000参照)。

20

【0020】

検出器は、独立型装置、卓上型装置又は手持ち式装置であり得る。便宜上、検出器は、小型化された装置であり、例えば眼鏡のフレーム内に取りつけた、又はシャツやセーターといった衣服にクリップどめした、又は首のまわりに吊下げた、又は手首のまわりに装着した又はベルトやキーリングにクリップ留めした状態で、個人的備品として装着又は持ち運びされうる。

【0021】

上述のように被分析物センサーシステム内で眼のレンズを使用した、本発明の実施形態は、眼の流体中の被分析物濃度を測定する方法を提供する。この測定は、それ自体、血液又は細胞内流体といったような体液又は体内組織の中の被分析物濃度の測定を提供するように操作され得る。例えば眼房水及び血液中のグルコース濃度の間の関係は、周知のことである。Sullmann, HANDBUCH DER PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE, Vol. II/a, p. 867ff. Springer, Berlin, 1956; Graymore, THE EYE, Vol. 1, p. 348, Davson, ed., Academic Press, NY, 1962; De Berardinis et al., Exp. Eye Res. 4, 179, 1965; Pohjola, Acta Ophthalmologica Suppl. 88, 1966; Reim et al., Ophthalmologica 154, 39-50, 1967; Kinsey & Reddy, Prince, ed., THE RABBIT AND EYE RESEARCH, C.C, Thomas, Springfield, IL, 1964, p. 218. を参照のこと。体内組織又は体液の中のもう1つの被分析物の濃度と眼の流体中の被分析物の濃度の間の関係は、当該技術分野において周知の方法により決定され得る。例えば、March et al., Diabetes Care 5, 259-65, 1982を参照のこと。検出器は、例えば血液といった関連する体液又は体内組織中の被分析物の濃度を反映する値へと被分析物濃度の測定値を変換するように構成されてもよい。

30

40

【0022】

望ましい場合、被分析物センサーシステムは同様に、検出可能な標識が検出されたか否か及び/又は検出されている検出可能な標識の量を表わす信号を伝送するように構成された送信機を含むこともできる。輸液ポンプその他のポンプといったような体液又は組織中の被分析物の濃度を変動させるように構成された装置が該信号を受信し、信号に対する濃度応答を変動させることができる。被分析物センサーシステムからの信号は、検出器により

50

生成される連続的又は不連続な遠隔計測信号を含むことができる。ポンプは、信号に応じて、インシュリンといったような調節物質半体を適切な量だけユーザーに提供することにより、体内の被分析物レベルを調整することができる。輸液ポンプは、予め選択され得るか又は一部のケースでは予めプログラミングされうる投与計画に従って、ヒト及びその他の動物を含めた患者に対し選択された薬剤を送達するため、当該技術分野において周知のものである。本発明において使用するためのポンプは、長期にわたり制御された用量で哺乳動物にインシュリンといったような特定の薬剤を送達するため、ヒトを含めた哺乳動物の体の外に装着させることもできるし、あるいはまた、体内に直接移植することもできる。このようなポンプは、周知のものであり、米国特許第5,957,890号、第4,923,375号、第4,573,994号及び第3,731,681号に記述されている。一定のレベルに最適に維持されるべき、バルビタール、バクロフェン、テオフィリンといった薬剤及び心臓及び血圧用薬剤も同じく輸液ポンプを用いて提供できる。

10

【0023】

実施例

本発明に従った被分析物センサーシステムの実施例が、図1及び図2に示されている。図1は、コンタクトレンズ1、蛍光光度計といったような放射線検出器5、及び、コンタクトレンズ1内に収納された競合物質半体中の蛍光標識を励起することになる第1の波長をもつ光3を発出する（好ましくは低出力のものである）レーザー又は発光ダイオードといったような放射線源2を利用する被分析物センサーシステムの概略図である。光3にตอบสนองして、レセプタ半体に結合されていない競合物質半体はかくして第2の異なる波長の光4を（例えば蛍光により）発出することになり、これは放射線検出器5によって検出され測定される。放射線検出器5及び放射線源2は、図1に示されているような手持ち式ユニットとして合わせて実施されうる。

20

【0024】

好都合なことに、放射線源2及び放射線検出器5の小型化されたバージョンを、1つの眼鏡の形に組込むべく構成されうる。その1つの実施例が図2A及び2Bの中に示されている。図2A及び2Bに示されている被分析物センサーシステムは、レセプタ半体と蛍光標識のついた競合物質半体とを含有する重合体9を含んでなる眼内レンズ8を利用している。眼鏡7のフレームの中に発光ダイオード6が取り付けられている。この発光ダイオード6は、競合物質半体内の蛍光標識を励起させることによる第1の波長で光3を発出する。かくして、レセプタ半体に結合されていない競合物質半体は、第2の異なる波長の光4を発出することになり、この光は、眼鏡フレーム7内に発光ダイオード6と合わせて取り付けられている蛍光光度計5により検出され測定され得る。体内の被分析物の適切なレベルを維持するべくインシュリンといったような調節物質半体を提供しうる輸液ポンプ11に対し、遠隔計測信号10が伝送される。遠隔計測信号10はアナログであってもデジタルであってもよく、また無線周波数又は赤外線伝送などを介して無線でも、またワイヤ60などのようなワイヤ又はケーブルを介して伝送され得る。遠隔計測信号10が無線で伝送される場合、被分析物センサーシステムは、このような無線伝送のためのアンテナ50、51を内含することができる。アンテナ50は、望まれる場合、眼鏡フレーム7内に埋込むこともできる。図2Cに示されているように、アンテナ50、51はそれぞれの無線送信機52及び無線受信機53と連結され得る。

30

40

【0025】

遠隔計測信号10は、被分析物が放射線検出器5によって検出されるか否かについての質的情報を内含し得る。例えば、検出された光4が予め定められた閾値以上である場合、遠隔計測信号10は、「検出済み」の状況を表わし得る（例えば遠隔計測信号10の存在）。検出された光4が閾値より低い場合、遠隔計測信号10は「未検出」状況を表わし得る（例えば遠隔計測信号10の不在）。代替的には、遠隔計測信号10は、被分析物濃度の変化を示すことができる。

【0026】

任意には、遠隔計測信号10は、放射線検出器5によりどれほどの光4が検出されている

50

かについての量的情報を内含しうる。例えば、振幅及び/又は周波数が光4の量を表わす場合、検出された光4の量にตอบสนองして遠隔計測信号10の振幅及び/又は周波数を変動させることができる。もう1つの例としては、遠隔計測信号10は、検出された光4の量を表わすデジタルデータを内含することができる。

【0027】

遠隔計測信号10がアナログである場合、該遠隔計測信号10は遠隔計測信号10の生成用変調器を内含しうる検出器5によって生成されうる。遠隔計測信号10がデジタルである場合、該遠隔計測信号10は、アナログ-デジタル(A/D)変換器70によって生成されうる。同様に、放射線検出器5により検出された光4の量を、CRTスクリーン又は液晶表示装置(「LCD」といったような表示装置71(これは表示駆動機構を内含しうる)上に示すこともできる。

10

【0028】

本開示中に引用された全ての特許及び特許出願は、本書に参考として明示的に内含されている。上述の開示は本発明を全体的に記述している。本発明の範囲を制限する意図を全く含まない、単なる一例として提供される以下の特定の例を参照することにより、さらに完全に理解することが可能である。

【0029】

例1

眼内グルコースセンサーの構築

眼内グルコースセンサーを構築するために、ポリエチレングリコールヒドロゲルの構造的に安定した重合体(PEGH, Shearwater Polymers Inc.)を使用する。PEGHを眼内レンズ(Alcon Laboratories, 円周6mm, 厚み1mm)の中に固定化させる。Ballerstadt & Schultz, Anal. Chim. Acta 345, 203-12, 1997, and Russell & Pishko, Anal. Chem. 71, 3126-32, 1999により記述されているようにUV光下での重合により競合物質半体としてフルオレセインイソチオシアネートデキストラン(FITC-デキストラン, Sigma)を取込み、化学的に固定化された懸垂テトラメチルローダミンイソチオシアネートコンカナバリンA(TRITC-ConA, Sigma)をレセプタ半体としてPEGH内に取込む。FITC-デキストランがTRITC-ConAに結合されている間、FITC蛍光は蛍光共振エネルギー伝達を介して消光される。グルコース濃度が増大するとFITC-デキストランが遊離され、グリコース濃度と正比例する蛍光が結果としてもたらされる。

20

30

【0030】

図4は、in vitroで3つのグルコース濃度での我々の蛍光眼内レンズの蛍光強度の関係を示す。フルオレセイン蛍光のピークである518nmにおいて0~500mg%の間で、正比例関係が起こる。575nmでのピークは、TRITC-ConA内のローダミンに起因している。

【0031】

例2

眼内グルコースセンサーのin vivo移植

例1で記述した眼内レンズグルコースセンサーを、112mg%の血中グルコース濃度で生きたニュージーランドウサギの目の前眼房内に移植する。インプラントは目の中で緑色蛍光(518nm)の明るい斑点として見える。生体顕微鏡スリットランプでの入念な検査では、移植から6カ月後に、いかなる毒性兆候も、拒絶もまた反応も示されていない。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の被分析物センサーシステムの実施例を示す図である。

【図2A】 目球及び眼鏡と、センサーシステムの配置とを示す側断面である。

【図2B】 目球及び眼鏡と、センサーシステムの配置とを示す正面面である。

【図2C】 センサーシステムの概略図である。

【図3A】 目球を示す正面図である。

【図3B】 目球の側断面図である。

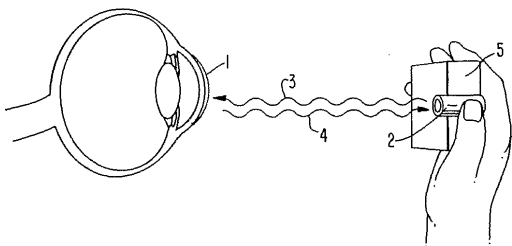
50

【図3C】 目球の側断面図である。

【図4】 3つのグルコース濃度に対する蛍光眼内レンズの蛍光強度の関係を示すグラフである。

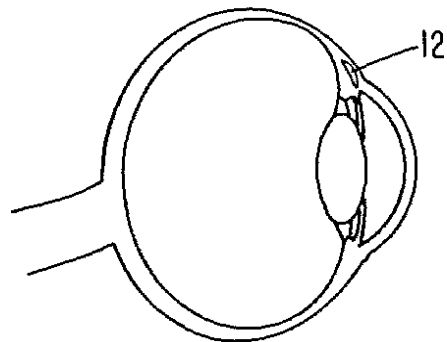
【図1】

FIG. 1



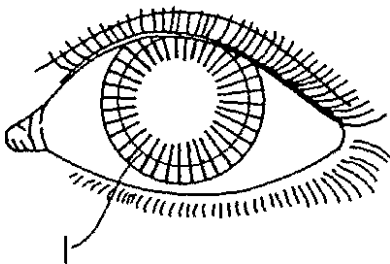
【図3B】

FIG. 3B



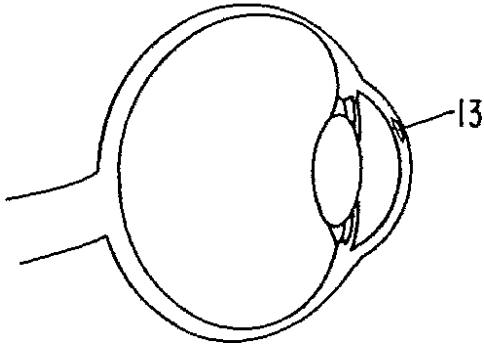
【図3A】

FIG. 3A



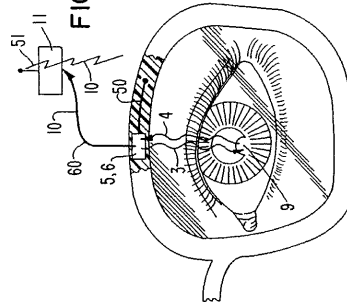
【図3C】

FIG. 3C



【図2B】

FIG. 2B



【図2A】

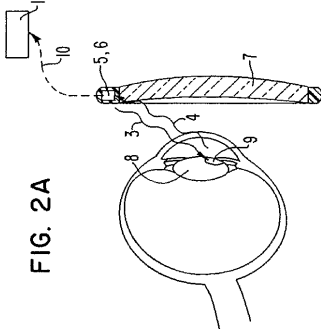
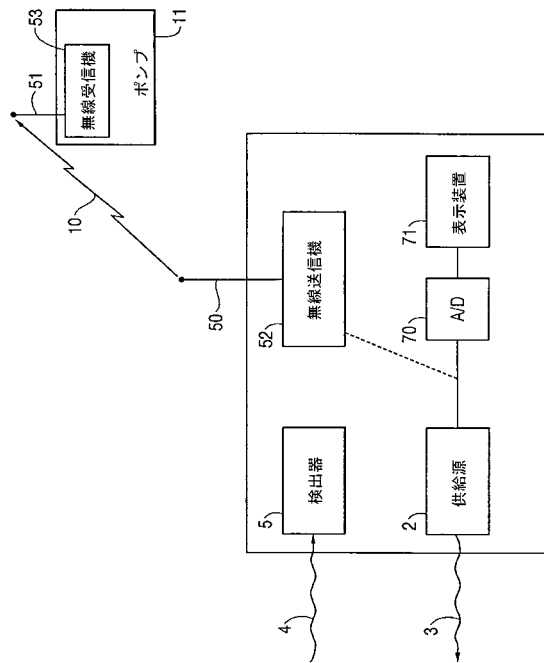
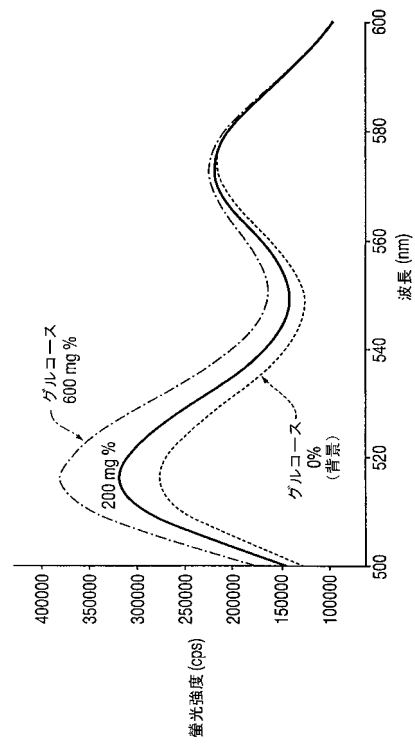


FIG. 2A

【図2C】



【図4】



フロントページの続き

- (56)参考文献 実開昭57-35660(JP,U)
特開平5-93723(JP,A)
特開昭59-207135(JP,A)
米国特許第5830139(US,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 33/50-33/543
G01N 21/64