

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4662665号
(P4662665)

(45) 発行日 平成23年3月30日 (2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月14日 (2011.1.14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M	1/36	(2006.01)	A 6 1 M	1/36	5 4 0
A 6 1 M	1/02	(2006.01)	A 6 1 M	1/02	5 4 0
A 6 1 M	1/18	(2006.01)	A 6 1 M	1/02	5 5 0
B 0 1 D	15/00	(2006.01)	A 6 1 M	1/02	5 7 5
B 0 1 D	61/24	(2006.01)	A 6 1 M	1/18	5 1 3

請求項の数 19 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-501351 (P2001-501351)
 (86) (22) 出願日 平成12年5月24日 (2000.5.24)
 (65) 公表番号 特表2004-500154 (P2004-500154A)
 (43) 公表日 平成16年1月8日 (2004.1.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/040049
 (87) 国際公開番号 W02000/074824
 (87) 国際公開日 平成12年12月14日 (2000.12.14)
 審査請求日 平成19年5月15日 (2007.5.15)
 (31) 優先権主張番号 60/137, 407
 (32) 優先日 平成11年6月3日 (1999.6.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/566, 510
 (32) 優先日 平成12年5月8日 (2000.5.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501467452
 アドバンスド エクストラバスキュラー
 システムズ
 ADVANCED EXTRAVASCULAR SYSTEMS
 アメリカ合衆国 90024 カリフォル
 ニア, ロサンゼルス, ウェストウッド ブ
 ールバード 1551, スイート 11
 O
 (74) 代理人 100064344
 弁理士 岡田 英彦
 (74) 代理人 100087907
 弁理士 福田 鉄男
 (74) 代理人 100105728
 弁理士 中村 敦子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 循環血液からの好ましくない分子の一段階除去

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液中の好ましくない抗体の数を減少させる装置であって、血液を通すための閉鎖通路を有し、前記閉鎖通路は半透性の中空ファイバを有し、前記中空ファイバは、該中空ファイバに直交するよう配置された膜を備えており、前記血液中の好ましくない抗体に対して結合可能な抗原が前記膜に固定されている装置

。

【請求項 2】

前記閉鎖通路の少なくとも一部は、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラス
 チック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリビニルアルコール - エチレンコポ
 リマー、およびそれらの組み合わせから選択される物質から形成されている請求項 1 の装
 置。

【請求項 3】

前記中空ファイバは、該中空ファイバ内における血液の混合を促進するために凹凸また
 はねじりを有している請求項 1 の装置。

【請求項 4】

前記好ましくない抗体に結合可能な抗原が前記中空ファイバの壁に固定されている請求
 項 1 の装置。

【請求項 5】

前記膜が前記中空ファイバ内に二枚以上設けられることによって、前記中空ファイバの内部空間が長手方向に三つ以上の部位に区切られている請求項 1 の装置。

【請求項 6】

二枚の前記膜の間に半透性の球体が配置されており、

前記球体の直径は前記中空ファイバの直径よりも小さく、

前記好ましくない抗体に結合可能な抗原が前記球体に固定されている請求項 5 の装置。

【請求項 7】

前記好ましくない抗体は、抗 A 血液タンパク質抗体または抗 B 血液タンパク質抗体である請求項 1 の装置。

【請求項 8】

前記抗原は、化学的修飾、共有結合、強イオン結合、水素結合、およびリンカーの使用から選択される方法によって前記膜に固定される請求項 1 の装置。

【請求項 9】

前記化学的修飾は、臭化シアン、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1, 4 - ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換塩化スルホニル、およびフルオロメチルピリジニウム塩から選択される化合物を用いて処理されることで行われる請求項 8 の装置。

【請求項 10】

前記抗原は、アビジンまたはビオチンリンカーによって前記膜に固定されている請求項 1 の装置。

【請求項 11】

血液中の抗原の数を減少させる装置であって、

血液を通すための閉鎖通路を有し、

前記閉鎖通路は半透性の中空ファイバを有し、

前記中空ファイバは、該中空ファイバに直交するよう配置された膜を備えており、

前記血液中の抗原に対して結合可能な抗体が前記膜に固定されている装置。

【請求項 12】

前記閉鎖通路の少なくとも一部は、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラスチック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリビニルアルコール - エチレンコポリマー、およびそれらの組み合わせから選択される物質から形成されている請求項 11 の装置。

【請求項 13】

前記中空ファイバは、該中空ファイバ内における血液の混合を促進するために凹凸またはねじりを有している請求項 11 の装置。

【請求項 14】

前記抗原に結合可能な抗体が前記中空ファイバの壁に固定されている請求項 11 の装置

。

【請求項 15】

前記膜が前記中空ファイバ内に二枚以上設けられることによって、前記中空ファイバの内部空間が長手方向に三つ以上の部位に区切られている請求項 11 の装置。

【請求項 16】

二枚の前記膜の間に半透性の球体が配置されており、

前記球体の直径は前記中空ファイバの直径よりも小さく、

前記好ましくない抗原に結合可能な抗体が前記球体に固定されている請求項 15 の装置

。

【請求項 17】

前記抗体は、化学的修飾、共有結合、強イオン結合、水素結合、およびリンカーの使用から選択される方法によって前記膜に固定される請求項 11 の装置。

【請求項 18】

前記化学的修飾は、臭化シアン、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒド

10

20

30

40

50

リン、1,4-ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換塩化スルホニル、およびフルオロメチルピリジニウム塩から選択される化合物を用いて処理されることで行われる請求項17の装置。

【請求項19】

前記抗体は、アビジンまたはビオチンリンカーによって前記膜に固定されている請求項11の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、好ましくない分子の存在を、ホストの血液から除去する技術に関連する。好ましくない分子は、疾患状態に関連する分子や移植臓器や組織の拒絶反応において発生する分子を含んでいる。特に、この発明は、抗A及び抗B抗体のような不適な分子の存在を一段階の除去プロセスで減少させる方法及びシステムを開示する。また、本発明は、好ましくない抗体、抗原などを実質的に含まない血液も開示する。

10

【0002】

【発明の背景】

伝統的に、臓器あるいは組織移植は、移植片の拒絶を回避するために、ABO血液型の適合性を要求している。一般的に、ホストの血液は、異種の血液型抗原に対する循環抗体を含有している。ABO血液型間の移植は、最初の24時間以内に移植片の超急性拒絶反応を引き起こす(Kuby J: Immunology. New York, W.H. Freeman and Company, 1997)。

20

循環抗体は、移植臓器や組織に見出される赤血球細胞、上皮細胞、及び内皮細胞中に存在する血液抗原に結合する。このような、抗体-抗原複合体は、ホストの補体系を活性化させ、結果として、移植された臓器や組織へ好中球の侵入を生じる。

好中球は、移植片の内皮細胞を破壊する分解酵素を放出し、血小板が付着できる傷害された組織表面を供給する。移植片の毛細血管内部で、塊状の血餅が生成し、このような全体の炎症反応が、血管新生を妨げる。

【0003】

拒絶反応を低減させる最近の処置としては、移植手術の前後に、複数の免疫抑制剤を投与する方法がある。ABO抗原に対する特異的抗体を除去する方法については、研究がなされてきている。これらの方法は、移植された臓器あるいは組織の超急性拒絶反応を低減することについての有益な効果を示している。これらの方法は、ドナー/アクセプターのABO型適合の要求性を緩和し、次いで、生存するドナーと死体臓器や組織のプールとを顕著に拡大できる可能性がある点で重要である。

30

【0004】

ABO抗体を除去する近年の技術としては、溶解性のABO抗原の血管投与と組み合わせた血漿交換がある(Alexandre GPJ, et al., Neth J Med 28:231-234, 1985)。すなわち、遠心分離あるいは濃縮赤血球細胞を使用する免疫吸着を伴う二重ろ過血漿搬出(double filtration plasmapheresis)(DFFP)による全血液からの血漿の分離(Slapak M, et al., Transplantation 31:4-7, 1981)や、シリカビーズに結合させたA抗原及びB抗原を用いた抗A及びB抗体のカラム免疫吸着を伴うDFPP(Tanabe K et al., Transplantation Proceedings, 27(1) 1020-1023, 1995)がある。

40

【0005】

これらの先行する技術は、標準的治療としての適合性を妨げるという重大な問題を備えている。第1は、感染のリスクである。遠心分離による血漿交換は、血漿タンパク溶液の置換を必要とするため、ウイルス感染のリスクがある。さらに、既述した技術は、最初に全血液からの血漿を分離することと、その後、ABO抗体を血漿から除去するという追加の工程とを要する。分離された血漿は、その後、シリカビーズに結合させたABO抗原によりカラム上で免疫吸着することにより抗A及びB抗体が除去される。

【0006】

腎臓移植についての一つの研究は、1あるいは2セッションのDFPP及び3あるいは4

50

セッションのカラム免疫吸着を受容したＡＢＯ不適合の移植患者が、ＡＢＯ適合移植片を受容した患者と比較して生存率について大きな差がないことを示している（Tanabe, supra）。さらに、突発的なＡＢＯ不適合腎臓移植に伴う超急性拒絶反応が、赤血球細胞による免疫吸着を伴う血漿搬出によって回復したケースが報告されている（Slapak, supra）。

【 ０ ０ ０ ７ 】

【発明の要旨】

この発明は、非自己の臓器あるいは組織表面あるいは内部の異種抗原の存在によって引き起こされる、これらの臓器あるいは組織の移植片によるホストの拒絶反応を低減する方法及びシステムを提供する。この発明は、異種抗原を指向するホスト血液中の抗体の一段階除去のための方法を提供することによって達成される。例えば、ＡＢＯ間の拒絶反応は、ホストの血液中から、一段階で、抗Ａ抗体および／または抗Ｂ抗体を除去することによって、消去されうる。これは、ホストから抽出された血液を、必要に応じて半透過性であり、この経路に固定され、抗Ａ抗体及び抗Ｂ抗体に結合するような抗原のような前記抗体に特異的な抗原を備える経路に沿って移動させ、その後、血液をホストの内部循環系に返すことによってなされる。

10

【 ０ ０ ０ ８ 】

他の実施形態では、この発明は、ある種の疾患状態時に存在するような過剰の抗体を、ホストから抽出した血液を、一つの経路、必要に応じて半透過性あって、この経路に固定化され、好ましくない抗体に特異的な抗原や抗－抗体を含有する経路に沿って移動させ、この血液をホストの内部循環系に返すことによって、ホストの血液から、一段階で除去する方法を提供する。

20

【 ０ ０ ０ ９ 】

さらに、他の実施形態では、ホストから抽出した血液を、一つの経路、必要に応じて半透過性であって、この経路に固定化され、前記抗原に特異的な抗体を含有する経路を移動させ、そして、その血液をホストの内部循環系に返すことによって、ホストの血液から好ましくない抗原が除去される。

【 ０ ０ １ ０ 】

他の実施形態では、この発明は、抗Ａ抗体や抗Ｂ抗体のような好ましくない分子を実質的に含まない血液を提供する。なお、Ａ及びＢは、血液型抗原である。好ましくない分子は、血液中に過剰に存在する抗体を含む疾患状態に関連する抗体、ウイルス、その他の好ましくない抗原でありうる。

30

【 ０ ０ １ １ 】

本発明の好ましい実施態様では、中空状ファイバーが、血流からＡ及びＢ抗原に特異的な抗体を分離可能なＡ血液型抗原及びＢ血液型抗原を固定している。他の好ましい実施態様では、抗原を付着させた中空状ファイバーが、同時に、血液を透析あるいは血漿分離を許容する、半透過性の中空部を有している。さらに好ましい実施態様では、この中空状ファイバーは、抗原を固定した直立状の膜が組み合わされている。また、この複数個の膜は、ファイバー内にその長さにわたって、長手方向に沿って配置されることもできる。最も好ましい実施態様では、前記抗原が、中空状ファイバーの壁部に沿って固定されている。さらに好ましい実施例では、中空状ファイバーは、血液が流れあるいは通過することのできる密閉容器内の平坦な膜によって置換することができる。この実施態様では、半透過性膜が、当該膜を介して交換しようとする、抗体のような血液成分を誘導するスラリーから血流を分離するために備えられている。

40

【 ０ ０ １ ２ 】

この発明は、また、ホストの血液から、移植された臓器あるいは組織中に存在する異種抗原に特異的な抗体を一段階で除去することにより、移植に利用可能な臓器や組織のプールを増大させる方法を提供する。

【 ０ ０ １ ３ 】

また、この発明は、血液から抗原に特異的な抗体を一段階で除去するためのワンステップ

50

システムを提供する。

【0014】

また、他の実施態様では、この発明は、好ましくない分子を実質的に含有しない循環血液を提供する。これらの分子は、特異的にあるいは非特異的に、一つの経路に固定化可能な結合パートナーに対して結合可能である。特に、この発明は抗A血液タンパク及び抗B血液タンパク抗体を実質的に含有しない循環血液を提供する。

【0015】

【好ましい実施形態の詳細な説明】

この発明は、ホストの血液から移植された器官又は組織内に存在する異種抗原に対して特異的な抗体を一段階で除去する方法及びシステムを提供する。これは、宿主から抽出された血液を結合すなわち固定化された特異抗原を有する中空のファイバ又は平板状の透析器などの閉鎖通路に沿って移動させ、その血液をホストの内部循環に戻すことによって行われる。血液成分は通路の膜を通して透析される一方、同時に、抗体は固定化抗原に結合することによって血液から除去される。結合は、抗原が抗体の特異的な結合パートナーとなるように選択されている場合には、特異的であってもよく、タンパクA又はタンパクGのような一般的な結合分子が抗体との結合に使用される場合には、非特異的であってもよい。

【0016】

このようにして、抗体は、望ましくない小さい分子（尿素、クレアチニン、アンモニア）といっしょに、ホストの血液から除去される。さらに、これらの抗体はそれらをそれらの結合パートナーから解放することによって収集可能である。

【0017】

この技術についてさらに詳しく述べると、この発明はホストの血液から他の不要な分子を除去する手段も提供する。たとえば、宿主のウィルス感染によって血液中に存在するビリオンの除去がそのビリオンに対する固定化抗体（モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体のいずれか）を用いることによって可能である。

【0018】

材料

閉鎖通路

この発明は閉鎖通路を有する。この通路は血液の流れを許容し、抗体と抗原などの結合対の結合パートナーの一方を捕捉するものである。この装置は種々の物質から形成できる。これらの物質には、限定的ではないが、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラスチック、ゴム、ポリアクリルアミド、寒天、ビニルアルコール-エチレンコポリマー (poly(vinylalcohol-co-ethylene)) 等、及びそれらの組み合わせが含まれる。この物質としては、微小分子を通路の外へ透過させることのできる半透性のものが好ましい。

【0019】

この装置は種々の形状に形成できる。その形状としては、限定的ではないが、平板状の透析器、半透膜、半透性の中空ファイバ、コイル、透析膜、血漿交換フィルタ、それらの複合体及び組み合わせが含まれる。

図1に示される好ましい実施の形態は商業透析法のための半透性の中空ファイバ1を使用している。このファイバはそのチューブの壁4に抗原3が取り付けられている。チューブの壁は相互に結合しているリンカー分子(linker molecule)、たとえば、PEG（ポリエチレングリコール）を有する場合もそうでない場合もある。付着した抗原を有する透析膜の使用は特異抗体5の直接的な膜免疫吸着を許容し、同時に血漿交換が行われる。

【0020】

また、固定化結合パートナーのための別のアンカーが単独又は組み合わせで使用できる。たとえば、中空のファイバ1は複数の平板状の膜9を有することが可能である。これらの膜はファイバの長手方向に沿って配置されるか（図3）、又は、ファイバに直交するように配置される（図2）。これら複数の膜9に非拡散状にリンクされる抗原3は、特異抗体5が中空のファイバ1に沿って通過するときに、それらを血液から隔離する。膜9、好ま

10

20

30

40

50

しくは、高流量(hi-flux)膜は血液の細胞及び成分を透過させ、目詰まりを発生させない。チューブそれ自体には凹凸、ねじり、その他の変形を付与して、病原体及び抗原の混合性及び結合性を向上させることもできる。

【0021】

図4は中空のファイバ1の別の実施の形態を示している。この場合、抗原は複数の膜9の間に配置された自在浮動性の透過性の球体11にリンクされる。これらの球体は、それらの寸法のために、高流量膜の間に捕捉されている。球体11上の抗原3は特異抗体5を隔離し、それによって、それらを血液から除去する。さらに混合及び結合させるために、空気又はその他の無毒性ガスを微細気泡として低い位置から添加することができる。そのガスはその後標準的な気泡トラップを用いて高い位置から除去することができる(図示せず)。ガスで誘起された混合はシェル側又はチューブ(管腔)側で起こる。

10

【0022】

図5はこの発明の別の実施の形態を示している。この場合、抗原3は中空のファイバの代わりの平板状のプレート透析器15の平板状の半透膜13に取り付けられている。血液の血漿(下向きの矢印17で示されている)は対流によって膜を通過するけれども、特異抗体は膜に保持される。血液は、連続的に又は一時的な中断を伴って、図示の左から右へ通路に沿って移動する。

【0023】

結合対

この発明は結合対とともに使用可能である。結合対としては、限定的ではないが、抗原及び抗体、受容体及びリガンド、抗抗体及び抗体、又はこれらの分子の結合部分が含まれる。「結合部分」という用語は、パートナー分子に対して、特異的又は非特異的に、結合して血液から除去されるか、又は血液から結合パートナーを除去することのできる分子の一部を意味する。

20

【0024】

この発明の好ましい実施の形態においては、A B O血液型の抗原は管腔面に結合され、それらに対応する抗体を血液から除去する。抗原/抗体結合対は逆転可能であり、その場合、抗体が管腔面に結合され、抗原が血液から除去される。主要な組織適合性複合体(MHC)分子又はこれらの分子の部分などのような他の抗体、抗抗体及び抗原は、これらの分子に対して特異的な抗体を捕捉するのに使用できる。抗原/抗体対は、さらに、特異的親和性を有する複数組の結合対のメンバーと交換可能である。例としては、病原体に対する何らかの特異性を有するリガンド及び受容体がある。

30

【0025】

物質A及びB抗原はスイスのデイド・インターナショナル(Dade International)から調達(商標名: Neutr-AB)できる。物質A及びB抗原のこの混合物は各種の天然供給源から調達することができる。その供給源としては、限定的ではないが、ウシ、ブタ、ウマ及びヒトが含まれる。これらの抗原はそれらの最大還元形態の三糖類の状態で人工的に製造することもできる。抗原が抗体の産生をもたらす元の抗原に適合する場合には、その抗原に対する高い親和性が存在する。同様に、抗原が精製されればされるほど、反応性は高くなる。

40

【0026】

より多くの抗原が存在し、管腔面に直接固定されたり、閉鎖通路内の結合分子によって取り付けられたりしていると、それだけ多くの特異抗体が流動血液から除去可能である。同様に、コーティングされた膜の表面積が大きくなればなるほど、所望の抗体に結合する能力も高くなる。たとえば、中空のファイバに非拡散的にリンクされた100mgの抗原は平均値からそれより高い範囲の力価の300から400mlの血液の抗A及び抗B力価を著しく低減することができる。力価は標準的な血球凝集法を用いることによって測定される。このことは、膜結合抗原は抗A及び抗B抗体を特異的に除去可能であることを示すとともに、この除去が、元の力価に関わらず、最初の15分の流動(膜に対する約3回の血液の通過)において行われることを示している。また、物質A又はBなどの一つの抗原タイプ

50

を使用することができる。

【 0 0 2 7 】

図 7 は抗 A 抗体に対する A 抗原で修飾されたフィルタの能力を示している。図 8 は抗 B 抗体に対する B 抗原を用いた場合の同様な能力を示している。血液の連続的なサンプルは膜に通され、その膜が飽和状態になるまで続けられた。その時点では、血液サンプル中の抗体の力価はもはや膜に通しても減少しなかった。抗 A コーティングされた膜はおよそ 3 0 0 - 4 0 0 ml の平均値からそれより高い範囲の力価の血液に対応する能力を有していた。抗 B コーティングされた膜はおよそ 6 0 0 ml に対応する能力を有していた。

【 0 0 2 8 】

標準抗原をさらに精製することによって、抗原 1 mg 当たりの抗 A 及び抗 B 抗体を除去する能力は少なくとも 6 倍増大した。精製は、透析によって、市販の抗原溶液から 1 2 , 0 0 0 ドルトン未満の分子量を有する成分を除去することによって行われた。たとえば、約 4 0 mg の精製抗原で修飾された透析フィルタの抗 A 抗体能力は 6 個の 1 5 0 ml の血液サンプルそれぞれの抗 A 力価を 2 又はそれ以下まで低下させるものであった。標準的な未精製抗原で修飾されたフィルタは最初のサンプルの抗 A 力価を 3 2 から 8 へ低下させたが、他の 5 つのサンプルの力価を低下させることはなかった。この結果は抗 B 抗体についても同様であった。したがって、1 0 0 mg の精製された抗原で修飾された透析フィルタは 1 . 8 から 2 . 4 L の平均値からそれより高い範囲の力価の血液の抗 A 及び抗 B 力価を著しく低下させることができることが予想される。

【 0 0 2 9 】

閉鎖通路への結合パートナーの結合

抗原、抗体、結合対膜、リガンド、又はそれらの結合部分は、各種の一般的な結合方法によって閉鎖通路に結合可能である。結合方法としては、限定的ではないが、化学的修飾、共有結合、強いイオン又は水素結合、リンカーの使用などが含まれる。好ましい方法は標準的な臭化シアニド (CNBr) 結合を使用している。この結合は閉鎖通路を CNBr で処理した後、抗原及び修飾された通路をインキュベーションすることによって開始する。抗原プロテインの N - 末端は CNBr リンカーに共有結合によって結合する。閉鎖通路を処理するための別の化合物としては、限定的ではないが、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1,4-ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換塩化スルホニル、又はフルオロメチルピリジニウム塩、及び同様な方法で適合された抗原が含まれる。アビジン及びビオチンなどの標準的な化学リンカーも使用可能である。

【 0 0 3 0 】

プロセス

濾過

血液からの好ましくない分子の濾過は、一方の腕から血液を採ってそれを他方の腕に戻す標準的な腎臓透析タイプの設備を利用して達成することができる。これに代えて、患者に二箇所で連結されて一箇所から血液を抜いてそれを他方に戻すいかなるポンプシステムでも有効に働く。血液は固定化結合パートナーを有する囲まれた経路を流れて流れる。結合パートナーは好ましくない分子をそれらが移動するに伴って結合させる。特定の好ましくない分子を完全に除去するには血液を経路に沿って何回も通過させることが必要であろう。

【 0 0 3 1 】

経路を流れて動く血液の流速は凝固を防止するのに十分速くなければならないが、血液細胞を損傷するほど速いものであってはならない。この範囲の例としては、毎分血液が約 1 0 ~ 約 1 0 0 0 ml であり、好ましくは約 5 0 及び約 7 5 0 ml/min であり、最も好ましくは、本発明を利用した抗体の除去のための流速は約 1 0 0 ~ 約 5 0 0 ml/min である。凝固を防止するために血液にヘパリンを添加できる。ホスト血液の全体量 (~ 5 L) の処理には、血液から抗体或いはその他の好ましくない分子の完全な除去を達成するために、約 2 . 5 時間必要であろう。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

流れは連続的であり得る。それに代えて、好ましくない分子とそれらの固定化結合パートナーとの相互作用を強めるために流れを断続させることもできる。同様に、固定化結合パートナーを有する装置の形状は、或る程度の渦及び逆流をもたらして好ましくない分子と固定化結合パートナーとの相互作用時間を増加させるようなものであり得る。

【 0 0 3 3 】

用途

本発明は移植された器官或いは組織において見出される外来抗原に対する特定の抗体を除去し、そして、これらの抗体がほばない循環血液を提供することによって、器官や組織の移植拒絶を減少させるのに利用できる。本発明は血液に見出される特定の抗体について
10
の定量分析の一部としても利用できる。例えば、抗 A 及び抗 B 抗体の力価測定濃度についての全体的な体分析を行うことができる。第 1 に、上記の濾過によって血液から抗体が除去できる。第 2 に、結合した抗体が自由浮遊抗原或いはその他の結合を防止するための非常に低いイオン強度バッファと競合させることによって解放される。第 3 に、解放された抗体を血球凝集分析のような方法を利用して力価測定できる。

【 0 0 3 4 】

本発明はまた、血漿瀉血の要なく血液から特定の抗体を予め取り除くのに利用できる。その段階は上記の定量分析と同様である。

【 0 0 3 5 】

さらに、本発明は血液中に存在する過剰な量の抗体を除去するのに利用できる。
20

【 0 0 3 6 】

また、本発明はビリオンやリガンドのような結合パートナーを有する他の分子を識別し、定量化し、及び／もしくはホストの血液から除去するのに利用できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の第 1 の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う断面図である。

【図 2】 本発明の第 2 の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う透視図である。

【図 3】 本発明の第 3 の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う斜視図である。
30

【図 4】 本発明の第 4 の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う斜視図である。

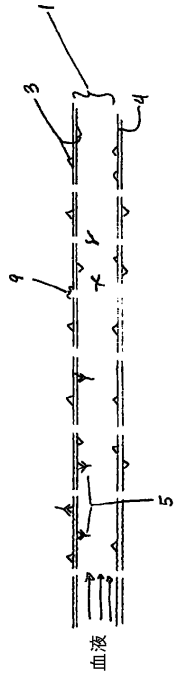
【図 5】 本発明の第 5 の実施形態に基づく抗体除去システムの上部斜視図である。

【図 6】 抗 A 抗体及び抗 B 抗体を血液から除去するための本発明の方法を使用した場合のアッセイ結果を示す。

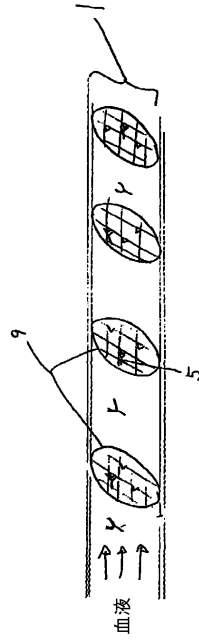
【図 7】 抗 A 抗体を血液から除去するための本発明の方法を使用した場合のアッセイ結果を示す。本発明に係る製品の高い能力を示している。

【図 8】 抗 B 抗体を血液から除去するための本発明の方法を使用した場合のアッセイ結果を示す。本発明に係る製品の高い能力を示している。

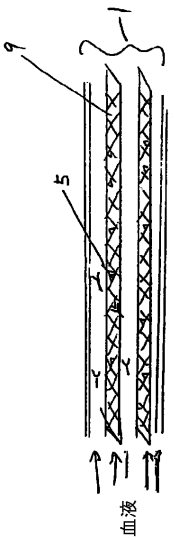
【図 1】



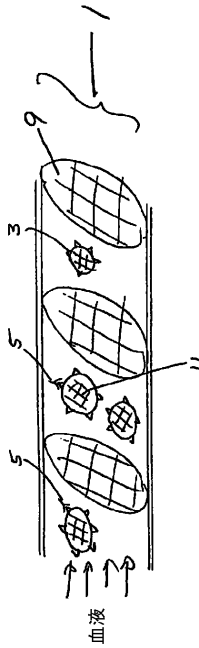
【図 2】



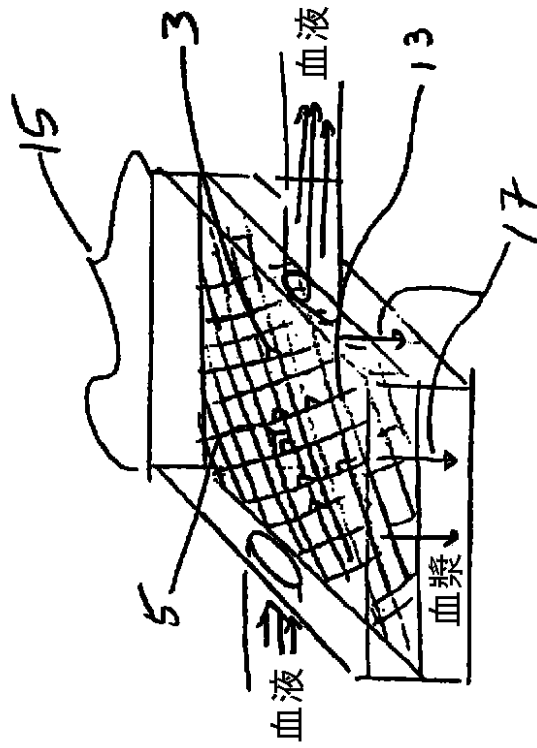
【図 3】



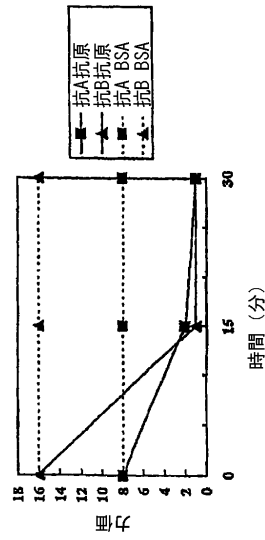
【図 4】



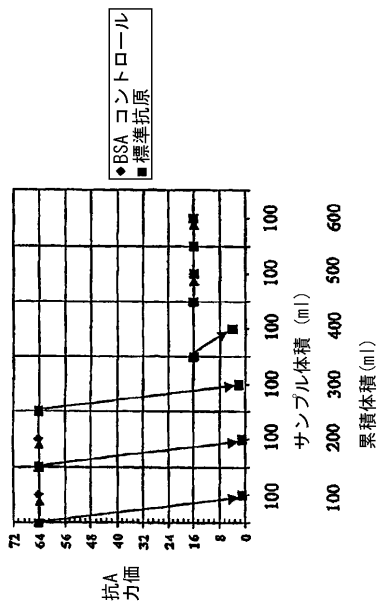
【図5】



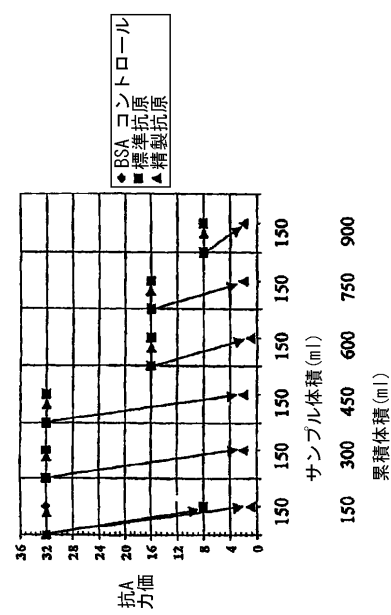
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

B 0 1 D	71/08	(2006.01)	A 6 1 M	1/18	5 2 3
B 0 1 D	71/10	(2006.01)	B 0 1 D	15/00	Z
B 0 1 D	71/20	(2006.01)	B 0 1 D	61/24	
B 0 1 D	71/24	(2006.01)	B 0 1 D	71/08	
B 0 1 D	71/38	(2006.01)	B 0 1 D	71/10	
B 0 1 D	71/40	(2006.01)	B 0 1 D	71/20	
B 0 1 D	71/56	(2006.01)	B 0 1 D	71/24	
			B 0 1 D	71/38	
			B 0 1 D	71/40	
			B 0 1 D	71/56	

(72)発明者 ブリストウ, デューク, ケイ

アメリカ合衆国 9 0 0 2 4 カリフォルニア, ロサンゼルス, ウェストウッド ブールバード
1 5 5 1, スイート 1 1 0

審査官 小原 深美子

(56)参考文献 特開昭 6 1 - 0 9 0 6 7 2 (J P , A)

特開平 0 2 - 0 2 9 2 6 0 (J P , A)

特開平 0 6 - 2 2 5 9 3 8 (J P , A)

特公昭 5 5 - 0 0 4 4 1 7 (J P , B 1)

特開昭 6 3 - 1 9 4 6 6 7 (J P , A)

米国特許第 0 5 7 5 3 2 2 7 (U S , A)

米国特許第 0 5 8 7 1 6 4 9 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61M 1/36

A61M 1/02

A61M 1/18

B01D 15/00

B01D 61/24

B01D 71/08

B01D 71/10

B01D 71/20

B01D 71/24

B01D 71/38

B01D 71/40

B01D 71/56