

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-530899

(P2016-530899A)

(43) 公表日 平成28年10月6日(2016.10.6)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/06 (2013.01) A 6 1 F 2/06 4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2016-515363 (P2016-515363)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2014/069946</p> <p>(87) 国際公開番号 W02015/040139</p> <p>(87) 国際公開日 平成27年3月26日 (2015. 3. 26)</p> <p>(31) 優先権主張番号 13185086.9</p> <p>(32) 優先日 平成25年9月19日 (2013. 9. 19)</p> <p>(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)</p>	<p>(71) 出願人 510084138 ユニヴェルズイテーツシュピタル バーゼル スイス国 バーゼル シーエッチー403 1 ヘーベルストラッセ 32 レクツデ イエンスト</p> <p>(74) 代理人 100149032 弁理士 森本 敏明</p> <p>(72) 発明者 ヴィンクラー, ベルンハルト スイス国 ベルン シーエイチー3012 センヴェーク 2</p> <p>(72) 発明者 グラボウ, マーティン スイス国 バーゼル シーエイチー405 2 スォーネンヴェーク 13</p>
--	--

最終頁に続く

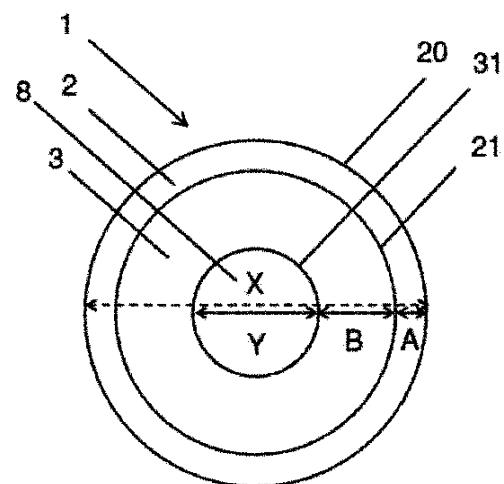
(54) 【発明の名称】 人工血管グラフト

(57) 【要約】

本発明は一次骨格構造を備える人工血管グラフトであって、該一次骨格構造は人工血管グラフトの内部空間を覆い、前記一次骨格構造は前記内部空間に面する内部表面及び前記内部空間から離れて面する外部表面、内部表面上の被覆を有し、複数の溝が前記内部表面の前記被覆に備えられる、前記人工血管グラフトに関連する。一次骨格構造は前記外部表面にさらに被覆を備える。一次骨格構造並びに前記内部表面及び前記外部表面の被覆は、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、細胞、具体的には前駆細胞が前記人工血管グラフトの末梢から、前記被覆の前記外部表面、前記一次骨格構造及び前記内部表面を通して前記内部空間に移動しうるような手段で設計される。本発明はさらに前記グラフトの製造方法に関連する。

【選択図】 図 1

Fig. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一次骨格構造(2)を備える人工血管グラフト(g r a f t)(1)であって、前記一次骨格構造(2)は前記人工血管グラフト(1)の内部空間(8)を覆い、前記一次骨格構造(2)は

- a . 前記内部空間(8)に面する内部表面(21)及び、
- b . 前記内部空間(8)から離れて面する外部表面(20)及び、
- c . 前記内部表面(21)及び前記外部表面(20)の被覆(3)

を有する、前記人工血管グラフト(1)であって、

複数の溝(4)が前記内部表面(21)の前記被覆(3)に備えられ、かつ、前記一次骨格構造(2)並びに前記内部表面(21)及び前記外部表面(20)の前記被覆(3)は、細胞、具体的には前駆細胞が前記被覆(3)の前記外部表面(20)、前記一次骨格構造(2)及び前記被覆(3)の前記内部表面(21)を通して前記内部空間(8)に移動しうるとする手段で設計されることを特徴とする、前記人工血管グラフト(1)。

10

【請求項 2】

前記一次骨格構造(2)及び/又は前記被覆(3)が管状の形によって特徴付けられる、請求項1に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項 3】

前記一次骨格構造(2)はおよそ1.5mm~40mmの範囲内の外径(X)を有し、具体的にはおよそ1.5mm~15mmの範囲内の外径(X)を有し、かつ、前記被覆(3)はおよそ1mm~35mmの範囲内の内径(Y)を有し、具体的にはおよそ3.5mm~5mmの範囲内の内径(Y)を有することを特徴とする、請求項2に記載の前記人工血管グラフト。

20

【請求項 4】

前記一次骨格構造(2)及び/又は前記被覆(3)が、400~1000%/2.93kPaの範囲内の伸展性(c o m p l i a n c e)で特徴付けられる材料を備え、具体的には600~800%/2.93kPaの範囲内の伸展性で特徴付けられる材料を備えることを特徴とする、請求項1~3のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項 5】

前記一次骨格構造(2)及び/又は前記被覆(3)が、前記人工血管グラフト(1)の長軸に対して垂直で対称な径方向の伸長後に、最初の状態へ萎縮しうるとする材料を備え、前記径方向の伸長が、前記一次骨格構造(2)の最初の前記外径(X)又は前記被覆(3)の最初の前記内径(Y)に対して、5%~40%の範囲内であり、具体的には15%~20%の範囲内であることを特徴とする、請求項1~4のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

30

【請求項 6】

前記一次骨格構造(2)が穴又はメッシュ構造を備えることを特徴とする、請求項1~5のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項 7】

前記一次骨格構造(2)が金属又は金属合金を備え、具体的には形状記憶合金を備えることを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

40

【請求項 8】

前記一次骨格構造(2)及び/又は前記被覆(3)がポリマー材料を備え、具体的にはセルロース材料を備えることを特徴とする、請求項1~7のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項 9】

前記被覆(3)が50nm~500nmの直径を有する細孔の形の構造パターンを備えることを特徴とする、請求項1~8のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項 10】

前記被覆(3)は、前記人工血管グラフト(1)の前記内部空間(8)に面している内部

50

被覆表面(31)を備え、かつ、前記被覆(3)は前記内部被覆表面(31)に第二被覆(7)を備え、具体的にはIV型コラーゲンを含む第二被覆(7)を備えることを特徴とする、請求項1~9のいずれか1項に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項11】

前記複数の溝(4)の各々の溝は $0.5\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ の幅(W)を基本的に有し、具体的には $1\mu\text{m} \sim 50\mu\text{m}$ の幅(W)を有し、より具体的には $2\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の幅(W)を有することを特徴とする、請求項1に記載の前記人工血管グラフト。

【請求項12】

人工血管グラフトの製造方法、具体的には請求項1~11のいずれか1項に記載の人工血管グラフトの製造方法であって、

- a. セルロース合成細菌を含むバイオリクターを準備する工程と、
 - b. 管状一次骨格構造(2)を前記バイオリクター内に導入し、その結果前記管状一次骨格構造(2)が内部空間を覆い、かつ、前記一次骨格構造(2)が前記内部空間に面する内部表面(21)を有する工程と、
 - c. 管状構造成分を前記内部空間内に導入し、それにより前記内部表面(21)と前記管状構造成分の境界との間の距離が $0.5\text{mm} \sim 6\text{mm}$ の範囲内であり、それにより前記管状構造成分が、前記管状構造成分の境界上にあり、かつ、前記管状構造成分の長さ伸長方向に沿って伸長する突出構造成分を備え、それにより前記突出構造成分がおよそ $2\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$ の範囲内の高さ及びおよそ $1\mu\text{m} \sim 50\mu\text{m}$ の範囲内の幅を備える工程と、
 - d. 前記一次骨格構造(2)を、被覆(3)を形成するセルロースで覆う工程と、
 - e. 前記一次骨格構造(2)から前記構造成分を除去する工程と
- を含む、前記方法。

【請求項13】

前記一次骨格構造(2)が請求項2~8のいずれか1項で定義されるような特徴を備え、かつ、前記被覆(3)が請求項2~5又は8~11のいずれか1項で定義されるような特徴を備える、請求項12に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は構造表面を有する人工血管グラフト(graft)に関連する。本発明はさらにそのようなグラフトの提供方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

動脈疾患の罹患率は、社会の高齢化に起因して、多くの国で増加している。この傾向は、西洋諸国の主な死亡原因である、冠動脈又は末梢血管の疾患などの、アテローム硬化性(atherosclerotic)血管疾患において特に重要である。一般に、それらの治療及び治療法は、下方四肢動脈の治療用の自家伏在静脈(タイラー、及びその他.; J. Vasc. Surg.; 11: 193 - 205; 1990)又は冠動脈バイパス手術用の内胸動脈(キャメロン、及びその他.; N. Eng. J. Med.; 334: 216 - 219; 1996)を使用することによるバイパス手術を含む。しかしながら、静脈グラフトの一つの主要な欠点は、全身の圧力誘起による組織変性の結果である閉塞(狭窄)であり、その結果、静脈グラフトの3分の1が10年以内に閉塞する。その上、それらの半分が著しいアテローム硬化性変化を示す(ラジャ、及びその他.; Heart Lung Circ.; 13: 403 - 409; 2004)。

【0003】

心臓手術、血管の外科的バイパス手術又は透析用シャント(shunt)を必要とする人々の増加量(2010年の心疾患におけるWHOの報告によれば、最大30%)には、既存の疾患が原因で、又はバイパス材料が既に既往手術に用いられているという理由で、最適な自家バイパス材料を提供し得ない。従って、自然の血管と同様の特徴を備える人工血管置換材料の需要は増加している。

10

20

30

40

50

【0004】

(冠動脈又は末梢血管に関しての)小型の直径のグラフトの差し迫った必要性に加えて、(罹患大動脈又は先天性心血管奇形の修復に関しての)大型の直径の血管に関する置換材料もまた相当に不足している。

【0005】

既存の人工血管は重大な欠点を有する。血管の代用品として用いられる合成材料に関しての一つの主要な問題は、血栓形成及びグラフト閉塞に起因する、グラフトの開存率である。

【0006】

具体的には、抗血栓特性を備える血管の代用品を製造するための多くの戦略の発展にもかかわらず、組織工学によって作製される小型の直径の血管グラフトは、幾つかの重大な欠点を備える(ティーブケン及びハーヴェリッヒ; G r a f t ; 5 ; 1 4 ; 2 0 0 2)。

10

【0007】

初期の取り組みは、内皮細胞を移植前の人工血管上へ直接播種することによる、合成グラフトの表面被覆に集中した。しかしながら、これらの合成グラフトは依然として低レベルの異物反応及び慢性炎症を誘発し、かつ、細菌感染の危険性が増加する(メルテンス、及びその他.; J . V a s c . S u r g . ; 2 1 : 7 8 2 - 7 9 1 ; 1 9 9 5)。

【0008】

より最近の戦略は、採取され培養された自己細胞(内管腔にしわを寄せるための、平滑筋細胞又は内皮細胞)が播種された三次元臨時手段を用いる、完全に自家の生体血管の代用品の開発に集中した。十分な数の増殖後、細胞は(合成又は天然材料に基づく)三次元骨格上に播種され、かつバイオリクター装置内で生理学的体外環境にさらされる。数週間後、組織の形成及び成熟は完了し、かつ血管代用品はすぐに移植可能である。付加的に、非骨格に基づく、細胞シートを用いる血管組織工学の概念が用いられる。主な欠点の一つは、準備に時間を要し、そのような人口グラフトを急に必要とする患者にとってこれらの人口グラフトを役に立たなくさせ、かつ、緊急性のない患者への適用を制限する。

20

【0009】

グラフトの開発に用いられる骨格材料の概観がシュミート及びヘルシュトルップ(M. サンティン(編者.); 再生医療の戦略; 第7章; D O I 1 0 . 1 0 0 7 / 9 7 8 - 0 - 3 8 7 - 7 4 6 6 0 - 9 _ 7)によって発表されている。

30

【0010】

用いられる天然骨格は、とりわけ、タンニン酸処理した(t a n n e d)牛の頸動脈、コラーゲン又は小腸の粘膜下層及びI型牛コラーゲンから形成されるコラーゲン生体材料に埋め込まれるポリエチレンテレフタレート(ダクロン(登録商標)デュボン社)のメッシュを含む。

【0011】

その上、血管源又は非血管源のいずれかから形成される脱細胞化組織は、生体内の宿主細胞によって再細胞化されることになるという仮定の下、いかなる体外の細胞播種なしに適用され、かつ移植される。しかしながら、脱細胞化の過程で組織から除去されるプロテオグリカンの結果として、脱細胞化血管の著しい収縮が認められた。加えて、脱細胞化異種グラフトの移植後の有害宿主反応、動脈瘤形成、感染及び血栓症が認められた。

40

【0012】

恒久的な合成骨格として、ポリエチレン(P U)及び緩く織られ、比較的弾力性のある、ポリエチレンテレフタレート(ダクロン(登録商標)デュボン社)に基づく骨格が適用された。しかしながら、これらの材料の主要な欠点は伸展性(c o m p l i a n c e)の欠如である。小直径の動脈の修復又は置換に用いられる場合、これらのグラフトは血栓症又は捻れによる閉塞のために、又は吻合部若しくは新生内膜の過形成のために機能しなくなる可能性がある。その上、吻合裂傷、促進される過剰な細胞応答、並びに流動パターンの障害及びストレスの増加による生着不全をもたらす可能性のある、宿主血管と合成人工血管との間での伸縮の不整合が生じうる。

50

【0013】

生分解性の合成骨格に関して、生体外の発生組織のための恒久的な機械的支持として生分解性ポリマーを適用するための、幾つかの試みが行われた。

【0014】

具体的には、ポリグリコール酸 (PGA) 又はそのコポリマー、ポリ乳酸 (PLA) 及びポリ-ε-カプロラクトン (PCL) が生分解性ポリマーとして用いられた。生分解性合成材料は恒久的な骨格として機能を果たし、かつ、新組織が十分な機械的特性を示すまでの組織増殖及び形成を導き、それにより、理論的には、骨格は一定期間後に完全に分解し、完全な自家血管グラフトを提供することになる。しかしながら、組織発達に比例する必要のある分解率の困難な制御は、これらのグラフトの主要な欠点である。結果として、材料分解の速度が血管グラフト内の組織の再生より速くなる場合、グラフトは断裂する可能性がある。

10

【0015】

人工グラフトの提供を考慮すると多くの欠点がある。例えば、大動脈の置換用の大型の直径の管の機械的特性を適合させることは、高血圧の変化のため、困難である。そのような機械的特性は、臨床適用をほとんど不可能な状態にさせる、長い体外培養時間でのみ獲得可能である。その上、長い体外培養時間は感染及び細胞の脱分化の危険性を増加させる。

【0016】

小型の直径の人工グラフトの需要は非常に高い。しかしながら、特に小型の直径血管の組織工学に関しては、言及される問題は十分に解決されなかった。これらの人工グラフトは大型の直径管と比較して低い流速による、特定の課題がいまだに残る。ハーゲン・ポアズイユ (Hagen-Poiseuille) の法則を念頭に置くと、一定の円形断面を備える円柱管中の非圧縮性の等粘性液体の、容積の層流定常流の流量特性を考慮して、流量は管の半径に大きく依存する。

20

【0017】

小型の直径グラフトに関連する特殊な問題は、グラフトの血栓性閉塞を誘導する段階的な肥厚と一体の、線維素性偽内膜の発達に主に関連するよう思われる。しかしながら、人工の小型の直径グラフトの開存率は自家静脈及び動脈グラフトと比較すると許容できない (ティープケン及びハーヴェリッヒ; Graft; 5; 14; 2002)。

30

【0018】

異物反応又は内皮細胞の欠如が原因である血栓症、炎症反応によって生じる内膜過形成及び吻合部での天然の管と人工グラフトとの伸展性の不整合が特に重要な未解決の問題である。

【0019】

要約すれば、既存のグラフト - 特に小型の直径のグラフト - は、(例えば、内皮細胞の播種による) 体外でのグラフトの製造時間、血栓症又は必要な安定性の欠如などの、幾つかの欠点を有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

従って、適切な自家バイパス材料が足りない患者用の、心臓血管のバイパス手術に用いられうる、最適な治療の人工血管グラフトの手段を提供するために、人工グラフトの提供、具体的には小型の直径の人工グラフトの提供は非常に望ましい。

40

【0021】

本発明の目的は、上記の状態を改善することであり、具体的には、既存の人工グラフトの欠点なく、開梱後すぐに用いられうる、安全かつ効果的な人工グラフト、及び前記グラフトの製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0022】

本目的は独立請求項の内容によって達成される。

50

【0023】

本発明は、人工血管グラフトの内部空間を覆う一次骨格構造を特徴とする、人工血管グラフトを提供する。一次骨格構造は内部空間に面する内部表面及び内部空間から離れて面する外部表面を有する。人工血管グラフトはさらに一次骨格構造の内部表面に被覆を備える。一次骨格構造の内部表面にある被覆は、人工血管グラフトの内部空間に面する内部被覆表面を有する。加えて、人工血管グラフトは、一次骨格構造の内部表面の被覆に複数の溝を備える。これらの溝は前記被覆の内部被覆表面にあり、それにより被覆の内部被覆表面は人工血管グラフトの内部空間に面する。

【0024】

一次骨格構造はさらに前記外部表面に被覆を備える。一次骨格構造並びに前記内部表面及び前記外部表面の被覆は、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、細胞、具体的には前駆細胞が前記人工血管グラフトの末梢から、前記被覆の前記外部表面、前記一次骨格構造及び前記内部表面を通して前記内部空間に移動しうるような手段で設計される。

10

【0025】

人工血管グラフトは少なくとも二つの開口部を備える。

【0026】

本発明の人工血管グラフトは、患者の病気又は機能不全の血管組織に取って代わることを目的とする。それにより、グラフトの開口部は一つ又はそれ以上の血管と接続される。具体的には、人工血管グラフトは天然の血管の一部の代替として用いられ、したがって、天然の血管の一部の除去後、患者に残る血管の末端は人工血管グラフトの開口部の一つと接続され、その結果血管のもう一方の末端は人工血管グラフトの別の開口部と接続される。これは人工血管グラフトの一つの開口部からもう一方の開口部への血流を可能にする。

20

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】本発明の一態様による人工血管グラフト1の概略断面図を示す。

【図2A】本発明の第二の態様による人工血管グラフト1の概略断面図を示す。

【図2B】図2Aの人工血管グラフト1の被覆3の部分の拡大される概略断面図を示す。

【図3】本発明の第三の態様による人工血管グラフト1の概略断面図を示す。

【図4A】被覆3の内部被覆表面31に位置する複数の溝4の異なる形の拡大された概略断面図を示す。

30

【図4B】被覆3の内部被覆表面31に位置する複数の溝4の異なる形の拡大された概略断面図を示す。

【図4C】被覆3の内部被覆表面31に位置する複数の溝4の異なる形の拡大された概略断面図を示す。

【図5】人工血管グラフト1の被覆3の内部被覆表面31に位置する複数の溝を異なる拡大レベルで拡大された画像を示し、Aは1 μ mの幅の溝(タイプ1)を示し、Bは2 μ mの幅の溝(タイプ2)を示し、Cは8 μ mの幅の溝(タイプ3)を示し、Dは8 μ mの幅の溝(タイプ4)を示し、目に見える「点」は捕獲された細胞である。

【図6】図5でA~Dとして表現されるタイプ1、2、3及び4(X軸)、並びにタイプ5(100 μ mの幅の溝)の分単位で測定される(顕微鏡の視界の4分の1毎に25の内皮細胞)、人工血管グラフト1の被覆3の内部被覆表面31への細胞の付着に関する図表を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0028】

いくつかの実施形態では、二つ以上の開口部を備える。限定されない実施例によって、人工血管グラフトはY字型の管(接合又は分岐)の形をとりうる。このY字型のグラフトは血流のために血管と接続することを同様に目的とする。

【0029】

人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、複数の溝を備える被覆の内部表面は、人工血管グラフトを流れる血液と接触しうる。

50

【0030】

一般に、一次骨格構造は必要な安定性及び構造の完全性を提供し、かつ被覆を支持する。一実施形態では、一次骨格構造は、一次骨格構造の内部及び外部表面に被覆を備える。従って、被覆は一次骨格構造を覆う。

【0031】

本発明による特徴を備える人工血管グラフトは、とりわけ、移植に用いられる可能性があり、具体的には血管又は心臓弁の移植に用いられる可能性がある。該人工血管グラフトはさらに透析用シャントとして、又は生命維持装置の血液の流出入用の管として用いられる可能性がある。

【0032】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は前記被覆は一般的な管状の形によって特徴付けられる。一つの付加的な管状の枝(文字「Y」に相当する形を得る)、又はそれ以上の管状の枝を備える管状の形は、分岐する可能性がある。

【0033】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は、およそ1.5mm~40mmの範囲内の外径を有し、具体的にはおよそ1.5mm、2mm、3mm、4mm、5mm、7.5mm、10mm、12.5mm又は15mmの外径を有する、一般的な管状の形を備える。

【0034】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は、およそ3.5mm~40mmの範囲内の外径を有する、一般的な管状の形を備える。いくつかの実施形態では、一次骨格構造は、およそ3.5mm~15mmの範囲内の外径を有する、一般的な管状の形を備える。

【0035】

一次骨格構造の外径は、管状の一次骨格構造の中心を通過して、かつ一次骨格構造の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、一次骨格構造の外部表面にある二点の最大距離である。

【0036】

いくつかの実施形態では、大型の直径の人工血管グラフト用としての一次骨格構造は、およそ6mm~40mmの範囲内の外径を有し、具体的にはおよそ6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm又は15mmの外径を有する、一般的な管状の形を備える。さらなる実施形態では、小型の直径の人工血管グラフト用としての一次骨格構造は、およそ1.5mm、2mm、3mm、4mm、5mm、又は6mmの外径を有する、一般的な管状の形を備える。

【0037】

一実施形態では、小型の直径の人工血管グラフト用としての一次骨格構造は、およそ1.5mm~4mmの範囲内の外径を有する、一般的な管状の形を備える。一実施形態では、小型の直径の人工血管グラフト用としての一次骨格構造は、およそ4mm~6mmの範囲内の外径を有する、一般的な管状の形を備える。

【0038】

一実施形態では、小型の直径の人工血管グラフト用としての一次骨格構造は、およそ3.5mm~5mmの範囲内の外径を有し、具体的にはおよそ4.5mmの外径を有する、一般的な管状の形を備える。

【0039】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造の厚さ(すなわち、一次骨格構造の内部表面と外部表面との間の距離)は0.05mmと1mmの間であり、具体的には0.1mmと0.3mmの間である。他の実施形態では、厚さはおよそ0.2mmである。言い換えれば、本文脈における「厚さ」という言葉は、一次骨格構造の外径と内径との間の差に言及し、それにより、一次骨格構造の内径は、管状の一次骨格構造の中心を通過して、かつ一次骨格構造の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、一次骨格構造の内部表面にある二点の最大距離である。

【0040】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、一次骨格構造の、一次骨格構造の長さ伸長方向に測定される長さは、少なくとも1 cmである。他の実施形態では、一次骨格構造の、一次骨格構造の長さ伸長方向に測定される長さは、8 cm ~ 40 cmの間であり、具体的には15 cm ~ 20 cmの間である。

【0041】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は、不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための、天然の管と同等な生理学的伸展性を示す。従って、一次骨格構造は伸展性が400 ~ 1000% / 2.93 kPa (22 mmHg) の範囲内であることで特徴付けられる材料を備え、具体的には600 ~ 800% / 2.93 kPa (22 mmHg) の範囲内であることで特徴付けられる材料を備える。

10

【0042】

別段の指示がない限り、「伸展性」という言葉は、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、一次骨格構造及び/又は被覆が内圧の増加に伴って膨張し、かつその容積を増加する能力に言及する。その上、「伸展性」という言葉は、与えられる内圧の変化に応じて人工血管グラフトが径方向に伸長するときの、一次骨格構造及び/又は被覆の直径変化の比率に言及し、かつ、以下で言及される伸展性の値は、動的な体外の試験に由来する。

【0043】

一実施形態では、一次骨格構造及び被覆の破裂圧力は133.32 kPa (1000 mmHg) より高い。

【0044】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は、人工血管グラフトに機械的支持を提供するための高い引張強度を有する材料を備え、その結果一次骨格構造の材料は人工血管グラフトの長軸に対して垂直で対称な径方向の伸長後に、最初の状態へ萎縮しうるものであり、前記径方向の伸長が、一次骨格構造の最初の外径又は被覆の最初の内径(以下の定義を参照)に対して、5% ~ 40%の範囲内であり、具体的には15% ~ 20%の範囲内である。次に、柔軟性は5% ~ 40%とみなされ、具体的には15% ~ 20%とみなされる。「最初の状態」という言葉は利用前の、具体的にはグラフトを圧力にさらす前の、一次骨格構造の外径又は被覆の内径の径の大きさに言及する。従って、一次骨格構造は動脈瘤形成を防ぐために萎縮を可能にする柔軟で弾力性のある材料を備える。

20

【0045】

要約すれば、一次骨格構造はそれに対応する天然物と同様の機械的特性を備え、かつ、目的通りに利用すれば、生理学的変化に適切な血管収縮及び緩和によって対応する。すなわち、一次骨格構造は過度の拡張も生着不全を誘導する悪化した不整合現象もなく機能する。

30

【0046】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は細胞、化合物及び気体の移動に適している、複数の穴を備える。具体的には、酸素及び二酸化炭素、血管成長因子、全ての体液性物質、内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞が一次骨格構造を通して移動することができる。言い換えれば、一次骨格構造は「穿孔」構造を備え、それにより穴は外部表面から内部表面に届き、従って一次骨格構造を貫く開口部を備える。骨格構造の必要な安定性及び構造的な完全性を維持すると同時に、それらが穴を通る前記移動ができるようになる限りは、どんな種類の対称形(例えば、円形、楕円形、長方形など)又は非対称形でもあり得る。その上、線状構造 - セルローズに相当する - が、一次骨格構造内で相互接続される空洞を備えるよう適用される可能性がある。従って前記移動ができるようになる。言い換えれば、前記「穿孔」構造は直線又は分岐のトンネルの形又は相互接続される空洞の形での、前記移動を可能にする穴を備える可能性がある。いくつかの実施形態では、穴の直径はおよそ20 μm ~ 500 μmの幅があり、具体的にはおよそ20 μm ~ 300 μmの幅がある。いくつかの実施形態では、穴の直径はおよそ35 μm ~ 50 μmの幅がある。より大きい直径及びより小さい直径も同様に採用される可能性がある。

40

【0047】

50

いくつかの実施形態では、穴の直径はおよそ $10\ \mu\text{m}$ ～ $500\ \mu\text{m}$ の幅があり、具体的にはおよそ $10\ \mu\text{m}$ ～ $200\ \mu\text{m}$ の幅がある。いくつかの実施形態では、穴の直径はおよそ $10\ \mu\text{m}$ ～ $100\ \mu\text{m}$ の幅がある。より大きい直径及びより小さい直径も同様に採用される可能性がある。

【0048】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は被覆材料を支持し、かつ上記の細胞、化合物及び気体の移動を可能にするためのメッシュ構造を備える。一実施形態では、一次骨格構造はニット、編み上げ、又は織物のメッシュ構造の形をとる可能性がある。一次骨格構造が上記のような血管の伸展性特性を模倣する方法で、弾力的な径方向の伸長を行うことができるように、一次骨格構造は必要な弾力性及び伸展性を備えるために適切に縮れている可能性がある。

10

【0049】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は金網の形をとる可能性がある。一実施形態では、線の厚さは $20\ \mu\text{m}$ ～ $500\ \mu\text{m}$ の間になりうるものであり、具体的には $50\ \mu\text{m}$ ～ $300\ \mu\text{m}$ の間になりうる。他の実施形態では、線の厚さは $100\ \mu\text{m}$ ～ $200\ \mu\text{m}$ の間になりうる。さらなる実施形態では、線の厚さは $50\ \mu\text{m}$ ～ $150\ \mu\text{m}$ の間になりうる。

【0050】

いくつかの実施形態では、隣接する線の間最大距離は、およそ $20\ \mu\text{m}$ ～ $500\ \mu\text{m}$ の幅がありうるものであり、具体的にはおよそ $100\ \mu\text{m}$ ～ $300\ \mu\text{m}$ の幅がありうる。一実施形態では、隣接する線の間最大距離は、およそ $20\ \mu\text{m}$ ～ $100\ \mu\text{m}$ の幅がありうる。一実施形態では、隣接する線の間最大距離は、およそ $35\ \mu\text{m}$ ～ $50\ \mu\text{m}$ の幅がありうる。従って、金網構造は表面に、選択される最大距離に応じておよそ $400\ \mu\text{m}^2$ ～ $250000\ \mu\text{m}^2$ の面積の「穴」を備える。金網は十字模様の形をとる可能性があり、又は相互接続される輪を備える可能性がある。いくつかの実施形態では、隣接する線の間最大距離は同一である。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、隣接する線の間最大距離は、およそ $10\ \mu\text{m}$ ～ $500\ \mu\text{m}$ の幅がありうるものであり、具体的にはおよそ $10\ \mu\text{m}$ ～ $200\ \mu\text{m}$ の幅がありうる。一実施形態では、隣接する線の間最大距離は、およそ $10\ \mu\text{m}$ ～ $100\ \mu\text{m}$ の幅がありうる。従って、金網構造は表面に、選択される最大距離に応じておよそ $100\ \mu\text{m}^2$ ～ $250000\ \mu\text{m}^2$ の面積の「穴」を備える。金網は十字模様の形をとる可能性があり、又は相互接続される輪を備える可能性がある。いくつかの実施形態では、隣接する線の間最大距離は同一である。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は被覆は、生体安定材料を備え、又は生体安定材料から成る。本発明の文脈中で用いられる「生体安定」材料という言葉は、生体組織への移植後にそれらの物理的及び化学的完全性を基本的に維持する能力を備える材料であると理解されるべきである。適用される材料の長期にわたってのわずかな分解(それぞれの低速な分解)は、本明細書の文脈において「生体安定」とであるとみなされると理解されるべきである。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は被覆は分解性材料を備え、又は分解性材料から成る。本明細書の文脈中で用いられる「分解性」材料という言葉は、生体組織への移植後の時間の経過中に崩壊する(分解する)材料であると理解されるべきであり、具体的には移植後に3～24ヶ月以内に最初の材料の50%が分解する材料であると理解されるべきである。

【0054】

従って、「生体安定」材料は長期間にわたって物理的及び化学的に不活性であると考えられるべきであり、その結果「分解性」材料は時間と共に分解する。

【0055】

50

一実施形態では、一次骨格構造は耐食性の生体安定材料を備え、又は耐食性の生体安定材料から成り、具体的には非合金の工業用純チタン (c p - T i) を備え、又は非合金の工業用純チタン (c p - T i) から成る。工業用純チタンは異なる工業用の有効グレードで利用される可能性があり、具体的にはグレード 1 ~ 4 (A S T M (米国材料試験協会) F 6 7 - 0 6 に準ずる : グレード 1 - U N S (識別番号システム) R 5 0 2 5 0 ; グレード 2 - U N S R 5 0 4 0 0 ; グレード 3 - U N S R 5 0 5 5 0 ; 及びグレード 4 - U N S R 5 0 7 0 0) で利用される可能性がある。

【 0 0 5 6 】

他の実施形態では、一次骨格構造は耐食性の生体安定金属合金を備え、又は耐食性の生体安定金属合金から成り、具体的には高グレードの、コバルト基合金鋼、ニッケル基合金鋼若しくはチタン基合金鋼を備え、又は高グレードの、コバルト基合金鋼、ニッケル基合金鋼若しくはチタン基合金鋼から成る。いくつかの実施形態では、一次骨格構造はコバルト - クロム - モリブデン合金、又はクロム - ニッケル - モリブデン合金を備える。

10

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は生体安定で、耐食性の形状記憶合金を備え、又は生体安定で、耐食性の形状記憶合金から成る。形状記憶合金はいわゆる「超弾性」特性を備える。従って、形状記憶合金は圧力下で大きな変形を受けることができ、かつ圧力が除去されるときはその後瞬時に最初の形に戻ることができる。形状記憶合金は 5 % ~ 4 0 % の柔軟性を備え、具体的には 1 5 % ~ 2 0 % の柔軟性を備える。その上、形状記憶合金は高耐久性、すなわち非常に良いひずみ制御疲労性能を備える。従って、目的通りに利用される場合の、人工グラフト内部の、圧力変化に基づく形状記憶合金の伸長及び萎縮による疲労破壊は、長期間にわたって認められなかった。

20

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、形状記憶合金はチタン - パラジウム - ニッケル、ニッケル - ジルコニウム - チタン、ニッケル - 鉄 - 亜鉛 - アルミニウム及び鉄 - マンガン - シリコン合金を備え、又は、チタン - パラジウム - ニッケル、ニッケル - ジルコニウム - チタン、ニッケル - 鉄 - 亜鉛 - アルミニウム及び鉄 - マンガン - シリコン合金から成る。

【 0 0 5 9 】

他の実施形態では、一次骨格構造は、医療デバイス及び移植手術用の鍛錬ニッケル - チタン形状記憶合金の標準仕様 (A S T M F 2 0 6 3 - 0 5 ; ニチノール (N i t i n o l)) に準じる、5 0 ~ 6 0 % のニッケル (基準) 及び 4 0 ~ 5 0 % のチタン (残余) の形状記憶合金を備え、又は 5 0 ~ 6 0 % のニッケル (基準) 及び 4 0 ~ 5 0 % のチタン (残余) の形状記憶合金から成り、具体的には 5 4 . 5 ~ 5 7 . 0 % のニッケル (基準) 及び 4 3 . 0 ~ 4 5 . 5 % のチタン (残余) の形状記憶合金を備え、又は 5 4 . 5 ~ 5 7 . 0 % のニッケル (基準) 及び 4 3 . 0 ~ 4 5 . 5 % のチタン (残余) の形状記憶合金から成る。

30

【 0 0 6 0 】

さらなる実施形態では、ニッケル - チタン合金 (ニチノール) は 5 % ~ 4 0 % の柔軟性を備え、具体的には 1 5 % ~ 2 0 % の柔軟性を備える。従って、一次骨格構造は、一次骨格構造の最初の直径に対して 5 % ~ 4 0 % の対称な径方向の伸長後に、具体的には 1 5 % ~ 2 0 % の対称な径方向の伸長後に、最初の状態へ萎縮しうる。その上、一次骨格構造の材料は 6 0 0 ~ 8 0 0 % / 2 . 9 3 k P a (2 2 m m H g) の範囲内の伸展性を備える。

40

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び / 又は被覆はポリマー材料を備え、又はポリマー材料から成る。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料はポリエチレンテレフタレート (P E T) 、ポリプロピレン (P P) 、ポリテトラ - フルオロエチレン (P T F E) 、延伸ポリテトラ - フルオロエチレン (e P T F E) 、ポリアクリロニトリル (P A N) 及びポリウレタン (P U) のような合成の、生体安定ポリマーを備え、又はポリエチレンテレフタレート (P E

50

T)、ポリプロピレン(P P)、ポリテトラ-フルオロエチレン(P T F E)、延伸ポリテトラ-フルオロエチレン(e P T F E)、ポリアクリロニトリル(P A N)及びポリウレタン(P U)のような合成の、生体安定ポリマーから成る。

【0063】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料はポリペプチド若しくは多糖類のようなバイオポリマーを備え、又はポリペプチド若しくは多糖類のようなバイオポリマーから成り、それにより「バイオポリマー」という言葉は、有機体で形成されるポリマー材料であると理解されるべきである。いくつかの実施形態は、バイオポリマーは生体安定コラーゲン、具体的にはI V型コラーゲン若しくは生体安定セルロースのような生体安定材料を備え、又は生体安定コラーゲン、具体的にはI V型コラーゲン若しくは生体安定セルロースのような生体安定材料から成る。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料は、形状記憶ポリマー材料を備え、又は形状記憶ポリマー材料から成り、具体的にはポリウレタン(P U)、ポリエチレンテレフタレート(P E T)、ポリエチレンオキシド(P E O)、ポリスチレン、ポリテトラヒドロフラン若しくはポリノルボルネンを備え、又はポリウレタン(P U)、ポリエチレンテレフタレート(P E T)、ポリエチレンオキシド(P E O)、ポリスチレン、ポリテトラヒドロフラン若しくはポリノルボルネンから成り、それにより形状記憶ポリマー材料は、形状記憶合金に関して既に述べた特性と同等の特性を備える。

【0065】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は形状記憶合金によって補強される形状記憶ポリマー材料を備え、具体的にはニチノールによって補強される形状記憶ポリマー材料を備える。

20

【0066】

一実施形態では、一次骨格構造は弾性の合成ポリマー若しくはバイオポリマー材料、例えばポリウレタンエラストマー若しくは弾性的に作用する複合繊維を備え、又は弾性の合成ポリマー若しくはバイオポリマー材料、例えばポリウレタンエラストマー若しくは弾性的に作用する複合繊維から成る。さらに - 限定されない - 例はフッ素エラストマー(F K M)、ペルフルオロエラストマー(F F K M)、又はテトラフルオロエチレン/プロピレンゴム(F E P M)及びエラストマーポリペプチドである。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、一次骨格材料及び/又は被覆は、分解性合成ポリマー若しくは分解性バイオポリマー材料を備え、又は分解性合成ポリマー若しくは分解性バイオポリマー材料から成り、具体的にはポリグリコール酸(P G A)若しくはそのコポリマー、ポリ乳酸(P L A)、ポリ- - カプロラクトン(P C L)若しくはデキストランを備え、又はポリグリコール酸(P G A)若しくはそのコポリマー、ポリ乳酸(P L A)、ポリ- - カプロラクトン(P C L)若しくはデキストランから成る。

【0068】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は被覆は、分解性バイオポリマー材料、例えばセルロースエステル、セルロースアセテート若しくはニトロセルロース及びその誘導体(セルロイド)のようなセルロース材料を備え、又は分解性バイオポリマー材料、例えばセルロースエステル、セルロースアセテート若しくはニトロセルロース及びその誘導体(セルロイド)のようなセルロース材料から成る。いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は被覆は分解性ポリマー材料、例えば分解性コラーゲン材料を備え、又は分解性ポリマー材料、例えば分解性コラーゲン材料から成る。

40

【0069】

上記の材料はニット、編み上げ、又は織物のメッシュ構造及び金網構造を備える一次骨格構造に利用されうる。具体的には、一次骨格構造は金属製、合金製又は形状記憶合金製の金網の形をとる可能性がある。穴を備える上記の構造も同様である。

【0070】

50

一実施形態では、米国ミネソタ州ミネアポリスのキップ・ベイ・メディカル社から購入可能である e S V S (登録商標)メッシュのニチノールメッシュが一次骨格構造として利用されうる。

【0071】

いくつかの実施形態では、一次骨格材料及び/又は被覆は、半透性材料を備え、又は半透性材料から成り、具体的には半透性ポリマー材料を備え、又は半透性ポリマー材料から成り、その結果、細胞、化合物及び気体、具体的には、酸素及び二酸化炭素、血管成長因子、全ての体液性物質、前駆細胞、より具体的には内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞が、一次骨格構造及び被覆を通して被覆の内部被覆表面へ移動することができ、その結果一次骨格構造及び被覆は血液の残留物質に対して不浸透性のままである。一次骨格構造並びに前記内部表面及び前記外部表面の被覆は、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、細胞、具体的には前駆細胞が前記人工血管グラフトの末梢から、前記被覆の前記外部表面、前記一次骨格構造及び前記内部表面を通して前記内部空間に移動しうるような手段で設計される。半透性能力に関して上記の詳細な説明を参照する。

10

【0072】

一次骨格構造並びに前記内部表面及び前記外部表面の被覆を通る細胞の遊走能はチェン、及びその他の公表文献(チェン Y、ウォン MM、カンパニョーロ P、シンブソン R、ウインクラ B、マルガリティ A、フー Y、シュー Q。静脈グラフト内の外膜幹細胞は新生内膜形成の一因となる多分解能を示す。Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013、8月号; 33(8): 1844-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300902を参照)で詳しく述べられるような仕様によって検査されうる。

20

【0073】

本発明による「半透明性」という言葉は、一次骨格構造並びに一次骨格構造の内部表面及び外部表面の被覆は、細胞、化合物及び気体、具体的には、酸素及び二酸化炭素、血管成長因子、全ての体液性物質、前駆細胞、より具体的には内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞が、一次骨格構造及び被覆を通して人工血管グラフトの内部空間(内腔)に移動しうるような手段で設計されると理解されるべきである。人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、血小板が自身を内腔に面する被覆に付着させ、かつ互いに相互接続して血液の残留物質のための「半透性壁」を提供するので、血小板、赤血球、白血球のような血液の物質は人工血管グラフトの内部空間(内腔)から一次骨格構造並びに一次骨格構造の内部及び外部表面の被覆を通して移動できない。しかしながら、細胞及び気体、具体的には前駆細胞は依然として血管グラフトの外側から - 人工血管グラフトの設計による - 内部空間(内腔)の方へ移動し、かつ前記血小板によって供給される前記半透性壁を通して移動する能力がある。

30

【0074】

間葉系幹細胞のような前駆細胞は変形及び相互作用によって、他の細胞の層を通して、具体的には血小板又は接着細胞を通して移動しうる。

【0075】

内腔への前駆細胞の移動は、内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞のグラフトの内部空間(内腔)への移動を可能にさせる、本節で上述及び後述されるような適切な穴、細孔又は相互接続される空洞を備えることにより、具体的に達成される。

40

【0076】

内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞は、具体的には間葉系幹細胞、局部常在前駆細胞、特に心外膜幹細胞又は静脈隣接外膜前駆細胞のような外膜常在及び脂肪組織常在である。

【0077】

血管成長因子は、血管グラフトの末梢からだが、主に人工血管グラフト内部の血液から、

50

一次骨格構造並びに内部表面及び外部表面の被覆に移動し、又は通って移動し、かつ、走化性（化学刺激に反応した生物の移動）によって細胞の移動を増進する。

【0078】

一般に、前駆細胞の大部分である、およそ80%は、人工血管グラフトの末梢から生じ、かつ、一次骨格構造の材料及び被覆材料及び「穴」又は空洞を通して移動し、ほんの一部（20%）が人工血管グラフト内部の血液から生じる（フー Y、シュー Q。前駆生物学：分化及び機能。Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011、7月号；31（7）：1523-9。doi：10.1161/ATVBAHA.110.221176を参照）。それにより、必要な前駆細胞の大部分はグラフトの内腔に（後述のような）分化過程のために準備される。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は被覆、具体的には被覆は、細胞移動を促進する水素結合をもたらす材料を備え、又は細胞移動を促進する水素結合をもたらす材料から成る（シャオ Q、ゼン L、チャン Z、マルガリティ A、アリ ZA、シャノン KM、シュー Q、フー Y。胚細胞に由来するScal+前駆細胞は動脈損傷後に血管修復能力のある内皮細胞へ分化する。Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006、10月号；26（10）：2244-51を参照）。

【0080】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は、繊維芽細胞のシートを備え、又は繊維芽細胞のシートから成る。いくつかの実施形態では、一次骨格構造は動脈の、それぞれ静脈が脱細胞化された同種グラフト又は異種グラフトを備える。

20

【0081】

一般に、一次骨格構造及び/又は被覆は、上記の移動を可能とし、かつ上記のような伸展性及び柔軟性を備える必要な構造、具体的には一般的な管状構造に成形する能力を有するいかなる生物学的に許容される材料からも製造される可能性がある。

【0082】

上記の材料の柔軟性は圧着又は焼き戻しの方法による組成の変更によって制御されうる。その上、金網構造の場合、線径又は隣接する線の間隔などが変化することにより、結果としてこの材料から作られる一次骨格構造は、天然の血管の伸展性の値及び柔軟性を、具体的にはタイミング、伸長及び萎縮の面において模倣する可能性がある。

30

【0083】

一実施形態では、被覆は一次骨格構造を完全に覆う。言い換えれば、一次骨格構造は完全に被覆材料に埋め込まれる。これは、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、繊維芽細胞及び炎症細胞の一次骨格構造への付着を防ぐ。その上、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、被覆は一次骨格構造の材料の周囲との相互作用、具体的には血液との相互作用を妨げる。一次骨格構造が金属又は合金の場合、被覆は金属イオンの分離及び前記イオンと人体との相互作用を妨げる。

【0084】

一実施形態では、被覆の長さ伸長方向で測定される、それぞれの一次骨格構造の長さより長い、2mm~20mmの長さであり、具体的には4mm~10mmの長さである、一般的な管状の形を備える。従って、被覆は一次骨格構造を越える突出を備える。この突出は人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、吻合中に血管と人工血管グラフトとを接続すると同時に保護する。

40

【0085】

一実施形態では、被覆材料は、被覆の最初の直径に対して5%~40%の対称な径方向の伸長、具体的には15%~20%の対称な径方向の伸長の後に萎縮しうる（柔軟性としても同様に言及される）。

【0086】

他の実施形態では、被覆は天然の対応するもの（例えば、血管）と同様の機械的特性を備える素材を備える。従って、被覆は伸展性が400~1000%/2.93kPa（22

50

mmHg)の範囲内であることで特徴付けられる材料を備え、具体的には600~800% / 2.93kPa(22mmHg)の範囲内であることで特徴付けられる材料を備える。

【0087】

従って、被覆材料は、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、動脈瘤形成を防ぐために萎縮することができ、及び/又は不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための、天然の管と同等な生理学的伸展性を示すことができる、弾性材料を備える。

【0088】

いくつかの実施形態では、被覆はおよそ1mm~35mmの範囲内の内径であり、具体的にはおよそ1mm、1.5mm、2mm、3mm、4mm、5mm、7.5mm、10mm、12.5mm又は15mmの範囲内の内径である、一般的な管状の形を有する。被覆の内径は、管状の被覆の中心を通過して、かつ管状の被覆の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、管状の被覆の内部被覆表面にある二点の最大距離である。いくつかの実施形態では、大型の直径の人工血管グラフト用としての被覆は、およそ6mm~10mmの範囲内の内径である、一般的な管状の形を有する。いくつかの実施形態では、小型の直径の人工血管グラフト用としての被覆は、およそ1mm~6mmの範囲内の内径であり、具体的にはおよそ4mm~6mmの範囲内の内径である、一般的な管状の形を有する。いくつかの実施形態では、小型の直径の人工血管グラフト用としての被覆は、およそ1mm~4mmの範囲内の内径であり、具体的にはおよそ1mm~3.5mmの範囲内の内径である、一般的な管状の形を有する。従って、被覆の内部被覆表面の直径は、吻合後に5未満の因数である拍動指数に影響を与えることなく50~200ml/分の流量を可能にする。

10

20

【0089】

いくつかの実施形態では、被覆の厚さ(それにより、厚さは、被覆の外径と内径との間の差である)は0.5mm~6mmの範囲内であり、具体的には2mm~4mmの範囲内である。被覆の外径は、管状の被覆の中心を通過して、かつ被覆の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、管状の被覆の外部被覆表面にある二点の最大距離である。いくつかの実施形態では、被覆は一次骨格構造に対して対称的に分布する。言い換えれば、一次骨格構造の外部表面から被覆の外部被覆表面までの距離は、一次骨格構造の内部表面から被覆の内部被覆表面までの距離と基本的に同じである。

30

【0090】

他の実施形態では、被覆は一次骨格構造の周囲に非対称的に分布する。従って、被覆は、被覆の内径と一次骨格構造の内径との間の差である内部の厚さ、及び被覆の外径と一次骨格構造の外径との間の差である外部の厚さを備え、その結果内部の厚さの値と外部の厚さの値は異なる。一実施形態では、被覆の外部の厚さは被覆の内部の厚さよりも厚い。

【0091】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び/又は被覆は、対称な管状の構造を備える。従って、一次骨格構造及び/又は被覆は、一次骨格構造と基本的に同一の外径及び/又は被覆と基本的に同一の内径を備える、-人工血管グラフトの全体にわたる-管状の構造を備える。

40

【0092】

一実施形態では、被覆は不活性かつ無菌の材料を備える。他の実施形態では、被覆は抗血栓性の材料を備える。いくつかの実施形態では、抗血栓性の材料はセルロース、IV型コラーゲン、マトリゲル(matrigel)、ヘパリン被覆ポリマー及びIPS(人工多能性幹)細胞から生じる新生内膜が利用されうる。いくつかの実施形態では、抗血栓性の材料はECM(細胞外基質)成分を含みうるものであり、それによりECMは3つの主要な種類、すなわちコラーゲン及びエラスチンのような構造蛋白、フィブリリン、フィブロネクチン及びラミニンのような特殊蛋白、並びにプロテオグリカンから成る。

【0093】

いくつかの実施形態では、被覆は無菌で、抗血栓性であり、かつ不活性な材料を備える。

50

従って、被覆はあらゆる患者に適合し、かつ、さらなる抗凝固は不要であり、かつ、人工血管グラフトは即座に移植に利用されうる。いくつかの実施形態では、被覆材料は移植後の感染に耐性を示し、かつ炎症及び過形成を防ぐように設計される。

【0094】

いくつかの実施形態では、被覆はポリマー若しくは分解性ポリマーを備え、又はポリマー若しくは分解性ポリマーから成り、それによりポリマー又は分解性ポリマーは無菌で、抗血栓性であり、かつ不活性である。いくつかの実施形態では、被覆は生物学的に不活性かつ無菌であるセルロース材料を備え、又は生物学的に不活性かつ無菌であるセルロース材料から成る。一実施形態では、被覆は抗血栓性能を有するセルロース材料を備え、又は抗血栓性能を有するセルロース材料から成る。

10

【0095】

いくつかの実施形態では、被覆は生物学的に不活性で、無菌であり、かつ抗血栓性のセルロース材料を備え、又は生物学的に不活性で、無菌であり、かつ抗血栓性のセルロース材料から成る。

【0096】

いくつかの実施形態では、被覆のセルロース材料は、被覆の最初の内径に対して5%~40%の対称な径方向の伸長、具体的には15%~20%の対称な径方向の伸長の後に萎縮しうる(柔軟性としても同様に言及される)。

【0097】

いくつかの実施形態では、被覆のセルロース材料は不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための、天然の管と同等な生理学的伸展性を示し、かつ、従って、400~1000%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備え、具体的には600~800%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備える。

20

【0098】

いくつかの実施形態では、被覆のセルロース材料は半透性能を備える。従って、細胞及び気体、具体的には、酸素及び二酸化炭素、血管成長因子、全ての体液性物質、内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞が、セルロース材料を通して被覆の内径へ移動することができ、その結果被覆材料は血液の残留物質に対して不浸透性のままである。従って、-相互接続繊維の形の三次元構造パターンを備える-セルロース材料は細胞、化合物及び気体の移動を可能にする。具体的には、酸素及び二酸化炭素、血管成長因子、全ての体液性物質、前駆細胞、より具体的には内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞が、セルロース材料の繊維間の相互接続される空洞を経由してセルロース材料を通して移動することである。

30

【0099】

言い換えれば、セルロース材料は「穴」それぞれの「細孔」構造を備え、それにより相互接続される空洞は外部表面から内部表面に達し、従って前記移動を可能にする、(曲がった)開口部を備える。いくつかの実施形態では、空洞の平均直径はおよそ20 μ m~500 μ mの幅があり、具体的にはおよそ20 μ m~300 μ mの幅がある。いくつかの実施形態では、穴の直径はおよそ35 μ m~50 μ mの幅がある。より大きい直径及びより小さい直径も同様に採用される可能性がある。いくつかの実施形態では、空洞の平均直径はおよそ10 μ m~500 μ mの幅があり、具体的にはおよそ10 μ m~200 μ mの幅がある。いくつかの実施形態では、空洞の直径はおよそ10 μ m~100 μ mの幅がある。

40

【0100】

「半透性能」のさらなる考察に関して上記の詳細な説明を参照する。

【0101】

いくつかの実施形態では、被覆のセルロース材料は無菌で不活性であり、かつ半透性能及び抗血栓性能、並びに上記のような柔軟性及び伸展性を備える。

【0102】

一実施形態では、セルロース繊維はアセトバクター(Acetobacter)属の細菌、具体的にはアセトバクター・キシリナム(Acetobacter xylinum)

50

A A T C 2 3 7 6 9 株から形成され、かつ無菌で不活性であり、かつ半透性能及び抗血栓性能、並びに上記のような柔軟性及び伸展性を備える。

【0103】

前記細菌から生成されるセルロース繊維は100nmの直径で、高いアスペクト比を有する。結果として、前記セルロースは非常に高い単位質量当たりの表面積を有する。繊維構造は、原繊維間及び原繊維内の水素結合がもたらす高強度の未乾燥ヒドロゲル状態によって結合する、植物セルロースと同様の化学構造を共有する、ナノフィブリルの三次元不織網から成る。

【0104】

一実施形態では、一次骨格構造及び被覆は、一次骨格構造の最初の外径又は被覆の最初の内径に対して5%~40%の柔軟性を備え、具体的には15%~20%の柔軟性を備え、かつ、400~1000%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備え、具体的には600~800%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備える。従って、被覆材料はあらゆる患者に適合し、かつ、さらなる抗凝固は不要であり、かつ、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、人工血管グラフトは動脈瘤形成を防ぐために萎縮することができ、かつ、不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための、天然の管と同等な生理学的伸展性を示すことができる。具体的に好ましい柔軟性は、15%~20%である。低すぎる柔軟性は必要な動脈と同等の拍動を妨げる剛性をもたらし、かつ、高すぎる柔軟性は再狭窄を誘導する乱流に至る、高い材料の変動をもたらすことになる。

10

20

【0105】

一実施形態では、被覆はポリマー材料を備え、具体的には前述の特徴を備えるセルロース材料を備え、かつ、一次骨格構造は形状記憶合金を備え、具体的にはニチノールを備える。

【0106】

一実施形態では、被覆は前述の特徴を備えるセルロース材料から成り、かつ、一次骨格構造は形状記憶合金を備え、具体的にはニチノールを備える。一次骨格構造及び被覆は一次骨格構造の最初の外径又は被覆の最初の内径に対して5%~40%の柔軟性を備え、具体的には15%~20%の柔軟性を備え、かつ、400~1000%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備え、具体的には600~800%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備える。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、被覆材料が一次骨格構造の「穴」を通して伸び、一次骨格構造と被覆との間に強い結合を得るような手段で、一次骨格構造は穴又はメッシュ構造を備え、かつ、被覆材料に埋め込まれ、具体的にはセルロース材料に埋め込まれる。

【0108】

それにもかかわらず、前記結合は上記の半透性に影響を与えない。

【0109】

いくつかの実施形態では、被覆は一次骨格構造の外部表面及び内部表面に、上記の材料から選択される、同一の被覆材料を備える。いくつかの実施形態では、被覆は一次骨格構造の外部表面及び内部表面に異なる被覆材料を備え、それにより各々の材料は上記の被覆材料から選択される。一実施形態では、外部表面は脱細胞化された繊維芽細胞又はゼラチンの被覆を備え、それにより内部表面は上記の材料から選択される被覆材料を備える。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造及び被覆は、人工血管グラフトの切断後に必要な安定性を与える(一般的な管状の形は原形を保つことになり、かつ、具体的には、一次骨格構造が埋め込まれる被覆によって、メッシュの線部分のような一次骨格構造のどの部分も生体組織と接触しないことになる)。

【0111】

一実施形態では、0.5µm~200µmの幅の被覆の内部被覆表面の複数の溝は、被覆

50

の長さ方向に伸び、かつ、互いに平行に位置する。一実施形態では、被覆の内部被覆表面の複数の溝は $1\ \mu\text{m} \sim 30\ \mu\text{m}$ の最大幅である。一実施形態では、被覆の内部被覆表面の複数の溝は $2\ \mu\text{m} \sim 15\ \mu\text{m}$ の最大幅であり、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の最大幅である。

【0112】

一実施形態では、被覆の内部被覆表面の複数の溝は $80\ \mu\text{m} \sim 120\ \mu\text{m}$ の最大幅である。一実施形態では、被覆の内部被覆表面の複数の溝は約 $100\ \mu\text{m}$ の最大幅である。

【0113】

一実施形態では、被覆の内部被覆表面の複数の溝は $1\ \mu\text{m} \sim 6\ \mu\text{m}$ の最大幅であり、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の最大幅である。一実施形態では、被覆の内部被覆表面の複数の溝は約 $2\ \mu\text{m}$ の最大幅である。この空間が表面受容体の大きさに合致し、かつ強制付着を誘導するように、この空間は前駆細胞の付着に影響を与えるので、より小さい幅が好ましい。

10

【0114】

溝の最大幅は、側面の長さ伸長方向に直角に測定される、溝の一側面と同一の溝の隣接する側面との間の最大距離である。

【0115】

いくつかの実施形態では、溝は長方形、半円形状又は台形状を備える。いくつかの実施形態では、溝の適用される形状の角、具体的には長方形又は台形の角は、丸みを帯び、後述のより良い層流を可能にする。いくつかの実施形態では、溝は半円形状を備え、 $2\ \mu\text{m} \sim 15\ \mu\text{m}$ の最大幅であり、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の最大幅である。いくつかの実施形態では、溝は長方形を備え、各々の溝は $2\ \mu\text{m} \sim 15\ \mu\text{m}$ の範囲内の基本的に同一な最大幅を備え、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の範囲内の基本的に同一な最大幅を備える。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、溝は $2\ \mu\text{m} \sim 15\ \mu\text{m}$ の範囲内の上部幅、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の範囲内の上部幅及び、上部幅の大きさの $50\% \sim 150\%$ の範囲内の下部幅、具体的には上部幅の大きさの $80\% \sim 120\%$ の範囲内の下部幅を備える。溝の上部幅は、被覆の内部被覆表面の内径の外周に沿って測定される、溝の一側面と同一の溝の隣接する側面との間の距離であり、かつ、溝の下部幅は、側面の長さ伸長方向に直角に、かつ溝の底に基本的に広がる面で測定される、溝の一側面と同一の溝の隣接する側面との間の距離である。従って、溝の上部幅は、被覆の内部被覆表面の内径の外周の近くに位置し、かつ、溝の下部幅は、溝の底に位置する。いくつかの実施形態では、溝は $2\ \mu\text{m} \sim 15\ \mu\text{m}$ の範囲内、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の範囲内の上部幅及び、上部幅の大きさの $50\% \sim 150\%$ の範囲内、具体的には上部幅の大きさの $80\% \sim 120\%$ の範囲内の下部幅の、長方形、半円形状又は台形状を備える。

30

【0117】

その上、被覆の内部被覆表面の内径の外周と溝の底との距離である溝の深さは、 $2\ \mu\text{m} \sim 15\ \mu\text{m}$ の範囲内であり、具体的には $2\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の範囲内である。いくつかの実施形態では、一つの溝の上部幅と深さは基本的に同一である。いくつかの実施形態では、一つの溝の上部幅及び下部幅並びに深さは基本的に同一である。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、隣接する溝の上部幅及び/又は下部幅及び/又は深さは基本的に同一である。いくつかの実施形態では、隣接する溝は異なる上部幅及び下部幅並びに異なる深さを備える。

【0119】

いくつかの実施形態では、隣接する溝間の距離は $10\ \mu\text{m}$ 未満であり、具体的には $1\ \mu\text{m}$ 未満である。いくつかの実施形態では、複数の溝における二つの隣接する溝間の距離は基本的に同一である。隣接する溝間の距離は、被覆の内部被覆表面の内径の外周に沿って測定される、溝の一側面と隣接する溝の隣接する側面との間の距離である。

【0120】

50

一般に、被覆は内皮細胞及び前駆細胞を捕獲することになる。これらの細胞は被覆の内面に自らを付着させることになる。前駆細胞は容易に得られ、かつ、天然グラフトへの損傷が発生した後に特に動員されるので、捕獲される細胞の大部分は前駆細胞であることになり、その結果内皮細胞はおよそ1%の範囲内のみ捕獲されることになる。一般に、およそ80%に達する、前駆細胞の大部分は、人工血管グラフトの末梢から生じ、かつ、一次骨格構造の材料の「穴」又は半透性一次骨格構造の材料及び半透性被覆材料を通して移動し（上記説明を参照）、かつ、ほんの一部（20%）が人工血管グラフト内部の血液から生じる。（末梢からの）前駆細胞は一般的に隣接する組織の外膜から生じる（いわゆるsc₁+前駆細胞である）。大動脈を考慮すると、細胞の大部分はそれぞれの壁に包み込まれる。

10

【0121】

前駆細胞は、人工血管グラフト内部の血流の条件によって、内皮細胞又は平滑筋細胞のどちらかに分化する。この分化過程を支配する主要な条件は、人工血管グラフト内部の前駆細胞へのせん断応力量及び乱流量である。せん断応力が高くなり、かつ乱流が低くなる程、前駆細胞が（平らかつ紡錘形状である）内皮細胞へ分化する可能性は高くなることになる。

【0122】

長さ方向の溝の配列及び形は人工血管グラフト内部の乱流を防ぎ、具体的には移植後の人工血管グラフト内部の血流条件下での溝に対して基本的に横方向の乱流を防ぐ。従って、内部表面の被覆に備えられる複数の溝は、乱流無しに、又は最小限の乱流で、血液の基本的な層流を可能にする。

20

【0123】

いくつかの実施形態では、移植後の人工血管グラフトの利用条件下での人工血管グラフト内部のせん断応力は、少なくとも $1.5 \text{ Pa (dyn/cm}^2)$ であり、具体的には $2.5 \text{ Pa (dyn/cm}^2)$ より大きい。一般に、細胞へのせん断応力は人工血管グラフトの被覆の内部被覆表面近くの位置から人工血管グラフトの径方向中心へ増加することになる。従って、細胞が人工血管グラフトの中心のより近くに位置する程、より大きいせん断応力が細胞に作用する。それ故に、前駆細胞が人工血管グラフトの径方向の中心のより近くに位置するほど、内皮細胞への分化の可能性は増加することになる。管状の形の人工血管グラフトの対称中心から最小の距離の細胞は、内腔細胞又は内腔位置の細胞として言及されることになる。

30

【0124】

近層流及び人工血管グラフト内部のせん断応力の組み合わせを考慮すると、捕獲される前駆細胞は特に、人工血管グラフトの内腔位置又は内腔位置近辺では内皮細胞に分化し、かつ、被覆の内側では平滑筋細胞に分化する。従って、前駆細胞の捕獲及びそれらの分化によって、人工グラフトは - 移植及びそれに続くグラフトに捕獲された細胞の分化の後 - （一次骨格構造に位置する）内部表面に平滑筋細胞を備え、かつ、それらの平滑筋細胞上に内皮細胞を備えることになる。それ故に、ヒト内皮細胞は特に人工グラフトの内腔位置に位置する。

【0125】

内皮細胞及び平滑筋細胞の量を制御するために、一次骨格構造及び被覆の適用材料並びに溝の形及び直径に応じて、層流及びせん断応力に関する条件は選択されうる。いくつかの実施形態では、捕獲される前駆細胞から分化する内皮細胞と平滑筋細胞との比は3~10日後に2:1であり、具体的にはおよそ7日後に2:1である。いくつかの実施形態では、5%~15%の（被覆に直接位置し、又は被覆近辺に位置する）平滑筋細胞及び95%~85%の（内腔位置に直接位置し、又は内腔位置近辺に位置する）内皮細胞が捕獲される前駆細胞から分化する。

40

【0126】

一般に、30分後に前駆細胞は被覆の内部被覆表面に捕獲される。7日後には、被覆の内部被覆表面の面積の約60%が定着される。被覆の外側はフィブリン及びその後癒痕組織

50

を含む繊維芽細胞に覆われることになる。

【0127】

一実施形態では、被覆は被覆材料としてI V型コラーゲン、又は被覆の内部被覆表面への内皮細胞及び前駆細胞の高い捕獲率及び前駆細胞の内皮細胞への分化率が基本的に100%であることを可能にする、ECM成分(細胞外基質)を含む材料を備える。

【0128】

一実施形態では、被覆は吻合部への細胞移動を促進するI V型コラーゲンを被覆材料として備える。従って、被覆は一成分としてI V型コラーゲンを含む。しかしながら、被覆は追加的な安定性を提供し、かつ高価なコラーゲンの量を減らすための、セルロース又はフィブリンのようなさらなる成分を含む可能性がある。選択的プルロニック(Pluronic) F125(CAS登録番号9003-11-6)及び2-オクチル-シアノアクリレート(CAS登録番号133978-15-1)が適用される可能性がある。さらなる例は実験の項を参照する。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、被覆は細孔の形の構造パターンを備える。いくつかの実施形態では、そのような細孔は50nm~500nmの直径を有する。いくつかの実施形態では、そのような細孔は1µm~15µmの直径を有する。いくつかの実施形態では、被覆は細孔の形の構造パターンを備える。いくつかの実施形態では、そのような細孔は10nm~100nmの直径を有する。構造パターンは-移動能力を除いて-被覆の内部被覆表面への内皮細胞及び前駆細胞のより高い捕獲率を可能にする。いくつかの実施形態では、被覆は細孔の形の構造パターンを有するセルロースを備える。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、被覆のセルロース材料は無菌で不活性であり、かつ半透性能及び抗血栓性能並びに上記の柔軟性及び伸展性を備え、それにより被覆は被覆の内部被覆表面におよそ1µm~50µm範囲内の最大幅の複数の溝を備える。いくつかの実施形態では、被覆はアセトバクター属の細菌から形成され、前述の特徴を備えるセルロース材料を備え、かつ、一次骨格構造は形状記憶合金を備え、具体的にはニチノールを備える。一次骨格構造及び被覆は一次骨格構造の最初の外径又は被覆の最初の内径に対して5%~40%の柔軟性を備え、具体的には15%~20%の柔軟性を備え、かつ、400~1000%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性、具体的には600~800%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性を備える。加えて、セルロースは細孔の形の構造パターンを備える。

30

【0131】

一実施形態では、人工血管グラフトは被覆の内部被覆表面に第二被覆を備え、それにより第二被覆は第二被覆の内部第二被覆表面に複数の溝を有し、かつ、第二被覆の内部第二被覆表面は人工血管グラフトの内部空間に面する。一実施形態では、第二被覆はI V型コラーゲンである。一次骨格構造及び被覆に関して上記の特性及び材料を参照する。いくつかの実施形態では、複数の溝は第二被覆の内部第二被覆表面及び一次骨格構造の内部表面に位置する被覆の内部被覆表面に備えられる。

【0132】

一実施形態では、第二被覆は吻合部への細胞移動を促進するI V型コラーゲンを被覆材料として備える。しかしながら、第二被覆は追加的な安定性を提供し、かつ高価なコラーゲンの量を減らすための、セルロース又はフィブリンのようなさらなる成分を含む可能性がある。

40

【0133】

第二被覆は90%の量のI V型コラーゲン及びフィブリンを含むスプレーの形で適用される可能性がある一方で、残りの10%は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)及びペニシリンストレプトマイシン(Pen/Strep)、又は適切な同等の材料から選択される可能性がある。I V型コラーゲン及びフィブリンの90%は、20~40%のI V型コラーゲン及び70%~50%のフィブリンを含む可能性があり、具体的には25~35%のI

50

V型コラーゲン及び65%～55%のフィブリンを含む可能性があり、より具体的には約30%のIV型コラーゲン及び約60%のフィブリンを含む可能性がある。選択的プルロニックF125(CAS登録番号9003-11-6)及び2-オクチル-シアノアクリレート(CAS登録番号133978-15-1)がフィブリンの代わりに適用される可能性がある。

【0134】

さらなる例は実験の項を参照する。

【0135】

いくつかの実施形態では、第二被覆は0.5mm～5mmの範囲内であり、具体的には1mm～2mmの範囲内である厚さ(それにより厚さは第二被覆の内径と被覆の内径との差である)を備える。第二被覆の内径は、管状の第二被覆の中心を通過して、かつ管状の第二被覆の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、管状の第二被覆の内部被覆表面にある二点の最大距離である。

10

【0136】

一実施形態では、一次骨格構造は、医療デバイス及び移植手術用の鍛錬ニッケル-チタン形状記憶合金の標準仕様(ASTM F2063-05;ニチノール)に準じた、50～60%のニッケル(基準)及び40～50%のチタン(残余)の形状記憶合金を備え、具体的には54.5～57.0%のニッケル(基準)及び43.0～45.5%のチタン(残余)の形状記憶合金を備え、かつ、被覆材料はセルロース材料を備える。一次骨格構造の特性及び材料並びにセルロース材料の形の被覆に応じて上記の詳細を参照する。加えて、人工血管グラフトは被覆の内部被覆表面に、第二被覆材料としてIV型コラーゲンを有する第二被覆を備え、それにより第二被覆は内部第二被覆表面に複数の溝を備える。別の方法では、被覆及び第二被覆はそれらの内部表面に複数の溝を備える。これは、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、上記のように、第二被覆の内部第二被覆表面への内皮細胞及び前駆細胞の高い捕獲率及び前駆細胞の内皮細胞への分化率が基本的に100%であることを可能にする。複数の溝に関して上記の特性を参照する。

20

【0137】

人工血管グラフトを目的通りに利用することによって、基本的な層流及び少なくとも1.5Pa(dyn/cm²)のせん断応力、具体的には2.5Paより大きいせん断応力が達成される。適用される一次骨格、被覆及び複数の溝は一定量、すなわち5%～40%、具体的には5%～15%の平滑筋細胞が分化し、かつ被覆の内部被覆上に付着しうることを可能にし、その結果残りの前駆細胞はヒト内皮細胞へ分化し、かつ内腔位置近くに位置する。それ故に、特定の型の細胞のみ、すなわち内腔位置の(大部分としての)ヒト内皮細胞、及び被覆の内部被覆表面又は第二被覆の内部第二被覆表面近くの一定かつ制限量の平滑筋細胞を、蓄積することが可能である。それらの細胞は人工グラフト内部のヒトの血管と比較して、非常によく似た条件を備える。

30

【0138】

内皮細胞の生体内での捕獲及び/又は分化によって、抗血栓特性を有する機能的内皮は内腔位置に形成される。密接な細胞間結合によって、形成される内皮は材料の通過及び白血球の血流内外への輸送を制御する、人工血管グラフトの内腔と周囲の組織との間の半選択的な障壁として働く。

40

【0139】

従って、人工グラフトは、目的通りに利用される場合、人体から形成される望ましい細胞によって生体内に定着する。感染及び反発の危険性を備える、外部の培養又は細胞提供は必要ではない。人工血管グラフトは時間遅延無しに利用される可能性があり、かつ、あらゆる患者に適合する。

【0140】

本発明による人工血管グラフトは、不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための適切な生理学的伸展性及び破裂圧力を含む、ヒトの血管と同じような血管の質を備え、かつ生理学的変化に対して適切な対応をする。これらの人工血管グラフトは追加の薬剤の必要な

50

く、各患者に高い適合性があり、医師が利用し易く、かつ、さらに問題ない貯蔵及び迅速な有用性を備える。人工血管グラフトは抗血栓性及び非免疫原性特性を備え、かつ感染に耐性を示す。その上、機能性内皮の生体内供給は、慢性炎症、過形成又は線維成被膜形成又は血栓症という結果を生じずに、人工血管グラフトの血管系への統合を提供する。

【0141】

第二の態様によれば、本発明は人工血管グラフトの製造方法、具体的には請求項1～11のいずれか1項に記載の人工血管グラフトの製造方法であって、

- a. セルロース合成細菌を含むバイオリアクターを準備する工程と、
 - b. 管状一次骨格構造をバイオリアクター内に導入し、その結果前記管状一次骨格構造が内部空間を覆い、かつ、前記一次骨格構造が前記空間に面する内部表面を有する工程と、
 - c. 管状構造成分を前記内部空間内に導入し、それにより前記内部表面と前記管状構造成分の境界との間の距離が0.5mm～6mmの範囲内であり、それにより前記管状構造成分が、前記管状構造成分の境界上にあり、かつ、前記管状構造成分の長さ伸長方向に沿って伸長する突出構造成分を備え、それにより前記突出構造成分の高さがおよそ2μm～15μmの範囲内であり、かつ、幅がおよそ1μm～50μmの範囲内である工程と、
 - d. 一次骨格構造を、被覆を形成するセルロースで覆う工程と、
 - e. 一次骨格構造から構造成分を除去する工程
- によって特徴付けられる、前記方法に関する。

10

【0142】

一実施形態では、セルロース合成細菌は液体細菌培地で提供される。

20

【0143】

いくつかの実施形態では、管状一次骨格構造及び管状構造成分は（例えば、垂直利用によって）液体細菌培地に覆われる。いくつかの実施形態では、管状一次骨格構造及び管状構造成分は純粋な酸素と（例えば、液体培地を通じた泡立ちによって）接触しうる。

【0144】

一実施形態では、管状一次骨格構造及び管状構造成分は、液体培地の表面に対して - 水平状態で形成され、その結果管状一次骨格構造及び管状構造成分の一部は液体細菌培地に覆われ、かつ一部は空気に覆われる。いくつかの実施形態では、管状一次骨格構造及び管状構造成分の約50%が液体細菌培地に覆われる。

【0145】

いくつかの実施形態では、管状一次骨格構造及び管状構造成分の前記一部の液体細菌培地及び空気との接触は定期的に変化し、具体的には管状一次骨格構造及び管状構造成分に取り付けられる回転装置によって変化する。

30

【0146】

いくつかの実施形態では、回転は1～10回転毎分（rpm）に設定され、具体的には3rpm～8rpmに設定され、より具体的には約6rpmに設定される。前記セルロースのより均一な分布を提供する、連続回転が好ましい。

【0147】

いくつかの実施形態では、液体細菌培地及びバイオリアクターの温度は26～28である。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、培養時間は1～10日間の範囲内であり、具体的には約2～8日間の範囲内であり、より具体的には約4日間である。

【0149】

液体細菌培地は適切な場合に交換される可能性があり、具体的には24時間毎に交換される可能性がある。

【0150】

いくつかの実施形態では、バイオリアクター内の大気は増加した（21%より多い）量の酸素を含む。

【0151】

50

いくつかの実施形態では、バイオリクター内の大気中の酸素含有量は、純酸素の定期的な添加によって増加し、具体的には酸素含有量が99.5%、99.95%、99.995%又は99.999%の純酸素の定期的な添加によって増加する。いくつかの実施形態では、バイオリクター内の大気中の酸素含有量は、6時間毎の純酸素の定期的な添加によって増加する。好ましい酸素の濃度は65%~80%の純酸素である。酸素の増加される量の利用はセルロース被覆の安定性を増加させる。「通常の」大気では26.66kPa(350mmHg)の安定性が達成される一方で、約80%の酸素含有量の利用は133.32kPa(1000mmHg)の安定性を与える。

【0152】

バイオリクター内の細菌によって合成されるセルロースは一次骨格構造及び管状構造成分を徐々に覆うことになる。5~7日後に一次骨格構造、突出成分及び管状構造成分の境界はセルロース被覆に覆われ、かつ管状構造成分は除去される。管状構造成分の除去後に突出構造成分が複数の溝を-反対模様によって-被覆の内部被覆表面にもたらずことになり、その結果残りの被覆の内部被覆表面は、管状構造成分の境界の形での増殖制限によって管状表面を備えることになる。

10

【0153】

一次骨格構造の内部表面と管状構造成分の境界との間の距離は、一次骨格構造の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される。従って、管状構造成分の対称中心及び一次骨格構造の対称中心の位置に応じて、一次骨格構造の円軌道に沿って見られる、一次骨格構造の内部表面と管状構造成分の境界との間の距離は異なる可能性がある。

20

【0154】

一実施形態では、管状構造成分の対称中心及び一次骨格構造の対称中心が一致するような手段で、管状構造成分は一次骨格構造内に配置される。従って、一次骨格構造の円軌道に沿って見られる、一次骨格構造の内部表面と管状構造成分の境界との間の距離は基本的に同一である。言い換えれば、管状一次骨格構造及び管状構造成分の対称中心は基本的に同一の場所にある。

【0155】

明確な外径を備える管状構造成分の本体は、管状構造成分の境界と見なされる。管状構造成分の境界に位置する突出構造成分は、上記距離の点から関係しない。従って、一次骨格構造をセルロースで被覆した後、被覆の内径は構造成分の外径によって制限されることになる。上に定義するような一次骨格構造の適用される径及び被覆の望まれる内径によって、管状構造成分の外径はそれに依りて選択されうる。例えば、6mmの外径の一次骨格構造が適用され、かつ4mmの内径の被覆が望まれる場合、管状構造成分の外径は2mmであることになる。

30

【0156】

その上、一次骨格構造の内部表面から管状構造成分の境界までの距離は、(一次骨格構造の内部表面から、一次骨格構造の内部表面に位置する被覆の内部被覆表面へ測定される)被覆材料の「内部の」厚さによって制限されることになる。一実施形態では、被覆材料の「内部の」厚さは、一次骨格構造の外部表面から、一次骨格構造の外部表面に位置する被覆の外部被覆表面へ測定される-「外部の」厚さとおおよそ同じである。一実施形態では、被覆材料の「外部の」厚さは「内部の」厚さより厚い。

40

【0157】

一実施形態では、突出構造成分は管状構造成分の境界から放射状に突出し、かつ、構造成分の長さ伸長方向に対して互いに平行に伸長する突出軌道の形を備え、かつ、およそ1 μ m~200 μ mの最大幅、具体的には1 μ m~50 μ mの最大幅を備える。さらなる実施形態では、管状構造成分の境界の突出軌道は1 μ m~30 μ mの最大幅を有する。一実施形態では、管状構造成分の境界の突出軌道の最大幅は2 μ m~15 μ mであり、具体的には2 μ m~5 μ mである。管状構造成分の境界の突出軌道の最大幅は、側面の長さ伸長方向に直角に測定される、突出軌道の一側面と同一の突出軌道の隣接する側面との間の最大距離である。

50

【0158】

いくつかの実施形態では、突出軌道は長方形状、半円形状又は台形状を備える。いくつかの実施形態では、突出軌道の形の適用される形状の角、具体的には長方形状又は台形状の角は、丸みを帯びる。いくつかの実施形態では、突出軌道は $2\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$ の最大幅、具体的には $2\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の最大幅の、半円形状を備える。いくつかの実施形態では、突出軌道は $2\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$ の最大幅、具体的には $2\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の最大幅の、長方形状を備える。

【0159】

いくつかの実施形態では、突出軌道は $2\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$ の範囲内、具体的には $2\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の範囲内の第一幅及び、第一幅の大きさの $50\% \sim 150\%$ の範囲内、具体的には第一幅の大きさの $80\% \sim 120\%$ の範囲内の第二幅を備える。第一幅は、管状構造成分の外部表面の外周に沿って測定される、突出軌道の一側面と同一の突出軌道の隣接する側面との間の距離であり、かつ、第二幅は、側面の長さ伸長方向に直角に、かつ管状構造成分の境界から最も遠くに位置する、突出軌道の点を通して広がる面で測定される、突出軌道の一側面と同一の突出軌道の隣接する側面との間の距離である。いくつかの実施形態では、突出軌道は $2\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$ の範囲内、具体的には $2\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の範囲内の第一幅及び、第一幅の大きさの $50\% \sim 150\%$ の範囲内、具体的には第一幅の大きさの $80\% \sim 120\%$ の範囲内の第二幅の、長方形状、半円形状又は台形状を備える。

10

【0160】

その上、側面の長さ伸長方向と直角に測定される、管状構造成分の境界から、管状構造成分の境界から最も遠くに位置する突出軌道の点（言い換えれば、突出軌道の頂点）までの距離である突出軌道の高さは、 $2\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$ の範囲内、具体的には $2\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の範囲内である。一の突出軌道の第一幅及び高さは基本的に同一である。いくつかの実施形態では、一の突出軌道の第一及び第二幅並びに高さは基本的に同一である。

20

【0161】

一実施形態では、管状構造成分の突出軌道はその長さ伸長方向に少なくとも一次骨格構造の長さの範囲内の長さを備える。

【0162】

一実施形態では、管状構造成分は、管状構造成分に力を加えることによって除去され、それにより力は基本的に一次骨格構造の長さ伸長方向に沿って向けられる。従って、管状構造成分は一次骨格構造の長さ伸長方向に沿って除去される。

30

【0163】

一実施形態では、構造成分の除去前に構造成分の外径が最小化されるような手段で、管状構造成分の外径は可変的に調節でき、その結果管状構造成分の突出成分は被覆素材から、管状構造成分の長さ伸長方向に垂直に除去される。管状構造成分は続いて、上記のように、一次骨格構造の長さ伸長方向に沿って除去される。従って、構造成分は被覆材料とのさらなる接触無しに除去される可能性がある。

【0164】

一実施形態では、第二被覆は内部表面のセルロース被覆であって、吻合部への細胞移動を促進するIV型コラーゲンを被覆材料として備える、前記セルロース被覆が適用される。その上、第二被覆は追加的な安定性を提供するための、フィブリンのようなさらなる成分を含む可能性がある。さらなる例は実験の項を参照する。第二被覆はスプレーの形で適用される可能性がある。

40

【0165】

いくつかの実施形態では、前記スプレーはグラフトの移植及び吻合の完了の後に用いられる可能性がある。

【0166】

一実施形態では、構造成分はロッド又は心棒の外部表面（境界）上の突出成分を含む、ロッド又は心棒の形を備える。

【0167】

50

一般に、 - 上記のような - 伸展性及び柔軟性を備える必要な管状構造に成形する能力を有する、いかなる生物学的に許容される材料も一次骨格に用いられうる。

【 0 1 6 8 】

一実施形態では、上記のように一次骨格構造は金属若しくは合金を備え、又は金属若しくは合金から成り、具体的には形状記憶合金を備え、又は形状記憶合金から成る。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は繊維芽細胞のシートを備え、又は繊維芽細胞のシートから成る。いくつかの実施形態では、一次骨格構造は動脈の、それぞれ静脈が脱細胞化された同種グラフト又は異種グラフトを備え、又は動脈の、それぞれ静脈が脱細胞化された同種グラフト又は異種グラフトから成る。

10

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は生体安定ポリマー材料若しくは分解性ポリマー材料を備え、又は生体安定ポリマー材料若しくは分解性ポリマー材料から成り、それによりポリマーは合成ポリマー又はバイオポリマーである可能性がある。これらの材料の先の説明を参照する。

【 0 1 7 1 】

一実施形態では、一次骨格構造はメッシュ構造の構造表面を備え、又はメッシュ構造の構造表面から成る。いくつかの実施形態では、一次骨格構造は上記のようなニット、編み上げ、又は織物のメッシュ構造又は金網構造を備える。

【 0 1 7 2 】

いくつかの実施形態では、一次骨格構造は上記のような形状記憶ポリマー若しくは弾性合成ポリマーを備え、又は上記のような形状記憶ポリマー若しくは弾性合成ポリマーから成る。

20

【 0 1 7 3 】

一実施形態では、一次骨格構造は上記のような金網構造から成る。金網構造の「穴」によって、セルロースは一次骨格構造を覆うだけでなく、金網の「穴」を通じても成長し、一次骨格構造とセルロース被覆との間の強い接合を供給することになる。

【 0 1 7 4 】

一実施形態では、一次骨格構造は、医療デバイス及び移植手術用の鍛錬ニッケル - チタン形状記憶合金の標準仕様 (A S T M F 2 0 6 3 - 0 5 ; ニチノール) に準じた、 5 0 ~ 6 0 % のニッケル (基準) 及び 4 0 ~ 5 0 % のチタン (残余) の一次骨格構造材料としての形状記憶合金を有し、具体的には 5 4 . 5 ~ 5 7 . 0 % のニッケル (基準) 及び 4 3 . 0 ~ 4 5 . 5 % のチタン (残余) の一次骨格構造の材料としての形状記憶合金を有する、金網構造から成る。一次骨格構造の特性及び材料に応じて上記の詳細を参照する。

30

【 0 1 7 5 】

一実施形態では、セルロースはアセトバクター属の細菌から形成され、かつ無菌で不活性であり、かつ半透性能及び抗血栓性能、並びに上記のような柔軟性及び伸展性を備える。

【 0 1 7 6 】

一実施形態では、セルロースはアセトバクター属の細菌から形成され、かつ、一次骨格構造は、医療デバイス及び移植手術用の鍛錬ニッケル - チタン形状記憶合金の標準仕様 (A S T M F 2 0 6 3 - 0 5 ; ニチノール) に準じた、 5 0 ~ 6 0 % のニッケル (基準) 及び 4 0 ~ 5 0 % のチタン (残余) の一次骨格構造材料としての形状記憶合金を有し、具体的には 5 4 . 5 ~ 5 7 . 0 % のニッケル (基準) 及び 4 3 . 0 ~ 4 5 . 5 % のチタン (残余) の一次骨格構造の材料としての形状記憶合金を有する、金網構造から成る。一次骨格構造の特性及び材料に応じて上記の詳細を参照する。

40

【 0 1 7 7 】

一実施形態では、セルロース繊維はアセトバクター属の細菌、具体的にはアセトバクター・キシリナム A A T C 2 3 7 6 9 株から形成され、かつ無菌で不活性であり、かつ半透性能及び抗血栓性能、並びに上記のような柔軟性及び伸展性を備える。

【 0 1 7 8 】

50

実験の項：

グルコース培地：セルロース合成用のグルコース 2.381% を含むアセトバクター・キシリナム培地

【表 1】

成分	百分率	分子量	溶剤 g/		溶剤 mg/	
			1L	2L	1L	2L
リン酸二水素カリウム	0.7		7.00g	14.00g		
硫酸マグネシウム7水和物	0.213		2.13g	4.26g		
ホウ酸	0.00043		0.0043	0.0086	4.3mg	8.6mg
ニコチンアミド	0.00007		0.0007	0.0014	0.7mg	1.4mg
硫酸鉄(II)7水和物	0.00095		0.010	0.019	9.5mg	19.0mg
リン酸水素二ナトリウム	0.134	142	1.34g	2.68g		
硫酸マグネシウム	0.354		3.54g	7.08g		
無水エタノール	0.473		4.73ml	9.46ml		
グルコース 50%	2.381		50ml	100ml		

表 1：グルコース 50%：250ml ミリQ 水中に 125g を開始し、フィルター滅菌する；食塩水を開始し、冷蔵庫に一晩保管する。加圧滅菌処理前にエタノールを直接加える。50%グルコース溶液を加圧滅菌処理後の室温の暖かい培地に加える； KH_2PO_4 - オルトリン酸二水素カリウム（純粋物、フルカ社、製品番号. 60230）； $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ - 硫酸マグネシウム7水和物（フルカ社、製品番号. 63142）； H_3BO_3 - ホウ酸（フルカ社、製品番号. 15660）；ニコチンアミド（細胞培養試験済、シグマ社、製品番号. N0636-100G）； $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ - 硫酸鉄(II)7水和物（シグマ社、製品番号. S3264-500G）； Na_2HPO_4 - リン酸水素二ナトリウム（シグマ社、製品番号. S3264-500G）； $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ - 硫酸アンモニウム（フルカ社、製品番号. 09980）；無水エタノール（>99.8%、フルカ社、製品番号. 02860）、物質はミリQ水（ISO 3696）に溶解される。

【0179】

細菌培地：アセトバクター・キシリナム開始培地

【表 2】

	%	分子量	1L	2L
無水D(+)グルコース シグマ社	2	180.16	20.0g	40.0g
プロテオースペプトン フルカ社、製品番号. 29185-50 OG-F	0.5		5.0g	10.0g
酵母エキス： シグマ社、製品番号. Y1625-250G	0.5		5.0g	10.0g
リン酸水素二ナトリウム シグマ社、製品番号. S3264-5 00G	0.27	142	2.7g	5.4g
クエン酸 シグマ社、製品番号. C2404-100G	0.15		1.5g	3.0g

表 2 : ミリ Q 水に成分 / 原料を連続して溶解させ、その後それをガラス瓶に満たし、かつ加圧滅菌 (2 0 分、1 2 1) する必要がある。

【 0 1 8 0 】

セルロース被覆の形成に関する実験例 :

上記の表の液体細菌培地 (5 0 0 m l の液体アセトバクター培地) 中にセルロース合成バクテリアを含むバイオリアクターの提供。ニチノールのメッシュの形の管状一次骨格構造が突出構造成分と共に管状構造成分 (心棒) に備えられる。心棒及びメッシュの約 5 0 % が液体細菌培地に覆われるような手段で、いずれも液体培地上に、前記液体培地に対して水平に配置され、かついずれも回転するバイオリアクターに回転可能に配置される。

【 0 1 8 1 】

心棒及びメッシュを (6 r p m で) 回転させることにより、心棒及びメッシュが液体細菌培地及び大気に定期的に接触する。バイオリアクター内の大気中の酸素含有量は、6 時間毎の純酸素の定期的な添加によって増加する。

【 0 1 8 2 】

液体細菌培地及びバイオリアクターの温度は 2 6 ~ 2 8 である。

【 0 1 8 3 】

培地は 2 4 時間毎に交換され、かつ心棒及びメッシュは 4 日間回転して、被覆を形成する。その後、反対模様によって内部表面に溝を備えるメッシュ上にセルロース被覆を形成する心棒は除去される。

【 0 1 8 4 】

第二被覆 :

第二被覆はスプレーの形で適用される可能性があり、具体的にはグラフトの移植及び吻合の完了の後に、吻合部への細胞移動を促進するためであり、かつ追加的な安定性が必要である場合に適用される可能性がある。スプレーは :

フィブリン 6 0 %、I V 型コラーゲン 3 0 % 及び残りの 1 0 % は V E G F (血管内皮細胞増殖因子) 2 5 n g / m l 及び 2 0 0 U / m l の P e n / S t r e p (ペニシリンストレプトマイシン「P e n - S t r e p」混合物は、ペニシリン G (ナトリウム塩) 及び 0 . 8 5 % 食塩水中の硫酸ストレプトマイシンを用いる、5 0 0 0 ユニットのペニシリン (基剤) 及び 5 0 0 0 μ g のストレプトマイシン (基剤) / m l を含む)

を含む可能性がある。

【 0 1 8 5 】

本発明は以下の図及び実施例によってさらに説明され、そこからさらなる利点及び実施形態が引き出されうる。図及び実施例は、請求項の発明の範囲を限定することを目的とするものではない。

【 実施例 】

【 0 1 8 6 】

図及び実施例

図 1 は本発明の一態様による人工血管グラフト 1 の概略断面図を示す。

【 0 1 8 7 】

人工血管グラフト 1 は、人工血管グラフト 1 の内部空間 8 を覆う一次骨格構造 2 を備える。一次骨格構造 2 は内部空間 8 に面する内部表面 2 1 及び内部空間 8 に離れて面する外部表面 2 0 を有する。人工血管グラフト 1 はさらに一次骨格構造 2 の内部表面 2 1 に位置する被覆 3 を備える。被覆 3 はさらに人工血管グラフト 1 の内部空間 8 に面する内部被覆表面 3 1 を備える。加えて、人工血管グラフト 1 は前記被覆 3 内であって、被覆 3 の内部被覆表面 3 1 に位置する、複数の溝を備える (明確性の理由によって示されていない ; 被覆 3 の内部被覆表面 3 1 の複数の溝に関しては図 2 A 及び 2 B を参照する) 。

【 0 1 8 8 】

一次骨格構造 2 及び被覆 3 は各々が、管状人工血管グラフト 1 を通して同一の直径を有する対称な管状の形を備える。

【 0 1 8 9 】

10

20

30

40

50

一次骨格構造 2 は、小型の直径の人工血管グラフト 1 用としておよそ 3 mm の外径 X を有する管状の形を備える。外径 X は、管状の一次骨格構造 2 の中心を通過して、かつ管状の一次骨格構造 2 の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、一次骨格構造 2 の外部表面 20 上にある二点の最大距離であり、それにより外径 X は図 1 に、明確性の理由によって、管状の一次骨格構造 2 の中心の少し上に描かれる。一次骨格構造 2 の厚さ A (一次骨格構造 2 の外径 X と内径との間の差) はおよそ 0.2 mm である。一次骨格構造 2 の外径 X 及び厚さ A に関して、先述の全ての値が用いられる可能性がある。

【0190】

一次骨格構造 2 は不活性で、無菌であり、抗血栓性かつ半透性のポリマー材料を備える。上記のポリマー材料を参照する。

10

【0191】

被覆 3 はおよそ 2 mm の内径 Y を有する管状の形を備える。内径 Y は、管状の被覆 3 の中心を通過して、かつ管状の被覆 3 の長さ伸長方向と垂直に広がる面で測定される、管状の被覆 3 の内部被覆表面 31 上にある二点の最大距離である。被覆 3 の内部の厚さ B (一次骨格構造 2 の内径と被覆 3 の内径 Y との間の差) はおよそ 0.8 mm である。被覆 3 の外径 Y 及び内部の厚さ B に関して、先述の全ての値が用いられる可能性がある。

【0192】

被覆 3 は不活性で、無菌であり、抗血栓性かつ半透性のポリマー材料を備える。上記のポリマー材料を参照する。

20

【0193】

一次骨格構造 2 及び被覆 3 は 600% / 2.93 kPa (22 mmHg) の伸展性、15% の柔軟性及び 133.32 kPa より高い破裂圧力を備える。上記の特性による伸展性及び柔軟性を備える他の材料が適用される可能性がある。

【0194】

それ故に、一次骨格構造 2 及び被覆 3 は対応する天然物と同様の機械的特性を備え、かつ、目的通りに利用される場合、生理学的変化に適切な血管収縮及び緩和によって対応する。一次骨格構造 2 及び被覆 3 は過度の拡張も生着不全を誘導する悪化した不整合現象もなく機能する。溝 4 の特性に関して、図 2 A 及び 2 B の説明を参照する。

【0195】

図 2 A 及び 2 B は本発明の第二の態様による人工血管グラフト 1 の概略断面図、及び複数の溝 4 を備える図 2 A の人工血管グラフト 1 の被覆 3 の拡大される概略断面図を示す。

30

【0196】

人工血管グラフト 1 は、人工血管グラフト 1 の内部空間 8 を覆う管状の一次骨格構造 2 を備える。溝の最大幅で、一次骨格構造 2 は内部空間 8 に面する内部表面 21 及び内部空間 8 に離れて面する外部表面 20 を有する。人工血管グラフト 1 は一次骨格構造 2 を取り囲む被覆 3 をさらに備える。被覆 3 は人工血管グラフト 1 の内部空間 8 に面する内部被覆表面 31 及び人工血管グラフト 1 の内部空間 8 に離れて面する外部被覆表面 30 を有する。

【0197】

加えて、人工血管グラフト 1 は被覆 3 内に、被覆 3 の内部被覆表面 31 に位置する複数の溝 4 を備える (図 2 で示されることになる)。

40

【0198】

一次骨格構造 2 及び被覆 3 は各々が、管状人工血管グラフト 1 を通して同一の直径を有する対称な管状の形を備える。

【0199】

一次骨格構造 2 は、小型の直径の人工血管グラフト 1 用としておよそ 4 mm の (先に定義されたような) 外径 X を有する管状の形を備え、それにより外径 X は図 2 に、明確性の理由によって、管状の一次骨格構造 2 の中心の少し上に描かれる。一次骨格構造 2 の厚さ A (一次骨格構造 2 の外径 X と内径との間の差) はおよそ 0.2 mm である。一次骨格構造 2 の外径 X 及び厚さ A に関して、先述の全ての値が用いられる可能性がある。

【0200】

50

被覆3はおよそ2.5mmの(先に定義されたような)内径Yを有する管状の形を備える。被覆3の内部の厚さB(一次骨格構造2の内径と被覆3の内径Yとの間の差)及び外部の厚さC(一次骨格構造2の外径Xと被覆3の外径との間の差)はおよそ0.8mmである。被覆3の外径Y、内部の厚さB及び外部の厚さCに異なる値が適用される可能性がある。

【0201】

一次骨格構造2は20%の柔軟性、700%/2.93kPa(22mmHg)の範囲内の伸展性及び133.32kPaより高い破裂圧力を備える、ニチノールメッシュから成る。ニチノールメッシュは金網構造を備え、それにより隣接する線の間最大距離は35 μ m~50 μ mの幅がある。従って、金網構造は表面に最大2500 μ m²までの面積の「穴」を備える。先述の異なる特性を有する他の材料または他の線が適用される可能性がある。

10

【0202】

被覆3はアセトバクター属の細菌から形成される、不活性で、無菌であり、抗血栓性かつ半透性のセルロースから成る。被覆3は700%/2.93kPaの伸展性、20%の柔軟性及び133.32kPaより高い破裂圧力をさらに備える。上記の特性による伸展性及び柔軟性を備える他の材料が適用される可能性がある。従って、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、被覆材料はあらゆる患者に適合し、かつ、さらなる抗凝固は不要であり、かつ、人工血管グラフトは動脈瘤形成を防ぐために萎縮することができ、かつ、不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための、天然の管と同等な生理学的伸展性を示すことができる。

20

【0203】

人工血管グラフトが目的通りに利用される場合、一次骨格構造2及び被覆3の柔軟性は2.5Paより大きいせん断応力を許容する。さらなる詳細について先の説明を参照する。

【0204】

それ故に、一次骨格構造2及び被覆3は対応する天然物と同様の機械的特性を備え、かつ、目的通りに利用されれば、生理学的変化に適切な血管収縮及び緩和によって対応する。それらは過度の拡張も生着不全を誘導する悪化した不整合現象もなく機能する。

【0205】

その上、被覆3のセルロース材料は一次骨格構造のメッシュ構造の「穴」を通して伸び、一次骨格構造と被覆との間に強い結合を得る。従って、人工血管グラフト1の予測される切断後に必要な安定性をもたらす(一次骨格構造2が完全に埋め込まれる被覆3によって、一次骨格構造2のメッシュのどの部分も生体組織に接触しないことになる)。

30

【0206】

加えて、一次骨格構造2のメッシュ構造及び被覆3の半透性セルロース材料は、グラフトが目的通りに利用される場合、特定の型の細胞及び気体の人工血管グラフト1の外側から人工血管グラフト1の内部空間8への移動のみを可能にする。具体的には、酸素及び二酸化炭素、血管成長因子、全ての体液性物質、内皮細胞系列及びマクロファージへ分化する能力がある前駆細胞が、一次骨格構造2及び被覆3を通して被覆3の内部被覆表面31へ移動することができ、その結果被覆3は血液の残留物質に対して不浸透性のままである。従って、被覆3は人工血管グラフト1内部の選択的な障壁として機能する。

40

【0207】

その上、被覆3の内部被覆表面31は、管状の被覆3の長さ伸長方向に沿って伸び、かつ、互いに平行に位置する複数の溝4を備える(図2B)。明確性の理由により、数又は溝は概略例にすぎない。

【0208】

被覆3の内部被覆表面31の複数の溝4は、およそ5 μ mの最大幅Wを有する。溝4の最大幅Wは、側面の長さ伸長方向に直角に測定される、溝の一側面と同一の溝の隣接する側面との間の最大距離である。その上、被覆3の内部被覆表面31の内径の外周と溝4の底との距離である溝4の深さDは、およそ2 μ mである。隣接する溝間の距離Nはおよそ1

50

μmである。隣接する溝間の距離Nは、被覆3の内部被覆表面31の内径の外周に沿って測定される、溝の一側面と隣接する溝の隣接する側面との間の距離である。

【0209】

人工血管グラフト1が目的通りに利用される場合、前駆細胞及び(少量の)内皮細胞は被覆3の内部被覆表面31に捕獲される。前駆細胞は、人工血管グラフト1内部の条件によって、内皮又は平滑筋細胞に分化する。二つの主要な条件は、人工血管グラフト1内部の前駆細胞へのせん断応力量及び乱流量である。さらなる詳細について先の説明を参照する。

【0210】

長さ方向(言い換えれば、血流の方向)の溝4の配列及び形は、人工血管グラフト1内部の乱流を防ぎ、具体的には溝に対して基本的に横方向の乱流を防ぐ。

10

【0211】

一般に、せん断応力が高くなり、かつ乱流が低くなる程、前駆細胞が内皮細胞へ分化する可能性は高くなることになる。他方では、人工血管グラフト1内部に乱流がより存在し、かつ前駆細胞へのせん断応力がより低くなる程、平滑筋細胞への分化が生じる可能性はより高くなる。近層流及び内腔位置又は近内腔位置近くの前駆細胞へのせん断応力の組み合わせを考慮すると、これらの位置の前駆細胞は内皮細胞に分化することになり、その結果低いせん断応力によって、被覆3近くの前駆細胞は平滑筋細胞に分化することになる。

【0212】

図2A及び図2Bの人工血管グラフト1は、目的通りに利用される場合、(被覆3に直接又はその近辺に位置する)約3分の1の平滑筋細胞及び(内腔位置に直接又はその近辺に位置する)約3分の2の内皮細胞が、捕獲された前駆細胞から3~10日後に分化することになり、具体的には7日後に分化することになる。

20

【0213】

内皮細胞の生体内での捕獲及び/又は分化によって、抗血栓特性を有する機能的内皮は内腔位置に形成される。密接な細胞間結合によって、形成される内皮は材料の通過及び白血球の血流内外への輸送を制御する、人工血管グラフトの内腔と周囲の組織との間の半選択的な障壁として働く。人工血管グラフト1は時間遅延無しに利用される可能性があり、かつ、あらゆる患者に適合し、かつ、不具合無しに血行動態の圧力変化に耐えるための適切な生理学的伸展性及び破裂圧力を含む、ヒトの血管と同じような血管の質を備え、かつ、生理学的変化に対しての適切な対応をし、かつ抗血栓性及び非免疫原性特性を備える。人工血管グラフト1は問題ない貯蔵及び迅速な有用性を備える。

30

【0214】

図3は本発明の第三の態様による人工血管グラフト1の概略断面図を示す。図3の人工血管グラフト1は先述の図2A及びBの人工血管グラフト1に類似する。図2A及び2Bで説明された詳細を参照する。

【0215】

主要な差は、図3の人工血管グラフト1は、被覆3の内部被覆表面31にIV型コラーゲンから成る第二被覆7を備え、それにより第二被覆7は第二被覆7の内部第二被覆表面71に複数の溝4を備え(明確性の理由により示されない)、かつ第二被覆7の内部第二被覆表面71は人工血管グラフト1の内部空間8に面する。

40

【0216】

第二被覆7の材料としてのIV型コラーゲンは、人工血管グラフトが目的通りに利用される場合に、上記のように、第二被覆7の内部第二被覆表面71への内皮細胞及び前駆細胞の高い捕獲率及び前駆細胞の内皮細胞への分化率が基本的に100%であることを可能にする。複数の溝に関して先述の特性を参照する。

【0217】

図4A~Cは被覆3の内部被覆表面31に位置する複数の溝4の異なる形の拡大された概略断面図を示す。

【0218】

50

図 4 A は長方形状の複数の溝 4 を示す。溝 4 は $2 \mu\text{m} \sim 15 \mu\text{m}$ の範囲内の上部幅 U を備え、具体的には $2 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$ の範囲内の上部幅 U を備える。上部幅 U は、被覆 3 の内部被覆表面 3 1 の内径の外周に沿って測定される、溝 4 の一側面と同一の溝 4 の隣接する側面との間の距離であり、かつ、溝の下部幅 L は溝 4 の底に位置し、かつ、側面の長さ伸長方向に直角に、かつ溝 4 の底に広がる面で測定される。下部幅 L は上部幅 U の大きさの $50\% \sim 150\%$ の範囲内、具体的には上部幅 U の大きさの $80\% \sim 120\%$ の範囲内である。被覆 3 の内部被覆表面 3 1 の内径の外周と溝 4 の底との距離である溝 4 の深さ D は、 $2 \mu\text{m} \sim 15 \mu\text{m}$ の範囲内であり、具体的には $2 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$ の範囲内である。隣接する溝間の距離 N は $10 \mu\text{m}$ 未満であり、具体的には $1 \mu\text{m}$ 未満である。隣接する溝間の距離 N は、被覆 3 の内部被覆表面 3 1 の外周に沿って測定される、溝 4 の一側面と隣接する溝 4 ' の隣接する側面との間の距離である。

10

【 0 2 1 9 】

図 4 B は部分的に丸みを帯びる、長方形状の複数の溝 4 を示す。上部幅 U、下部幅 L、深さ D 及び距離 N の定義及びパラメータに関して、図 4 A の説明を参照する。

【 0 2 2 0 】

図 4 C は半円状の複数の溝 4 を示す。上部幅 U、下部幅 L、深さ D 及び距離 N の定義及びパラメータに関して、図 4 A の説明を参照する。

【 0 2 2 1 】

図 4 A ~ C は実施例のみを示す。異なる形が適用される可能性がある。その上、上部幅及び / 又は下部幅及び / 又は隣接する溝の深さは基本的に同一であり得る。いくつかの溝は異なる上部幅及び / 又は下部幅及び / 又は隣接する溝と異なる深さを有する可能性がある。

20

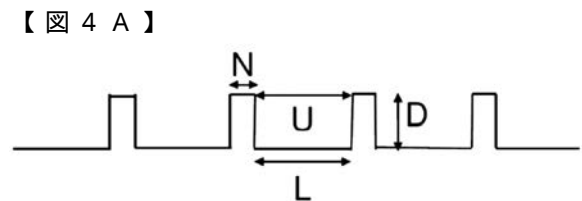
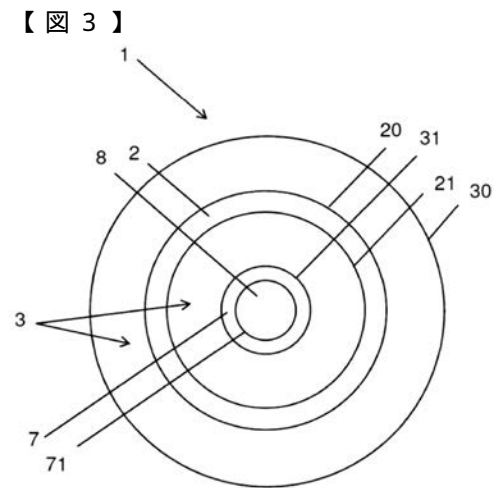
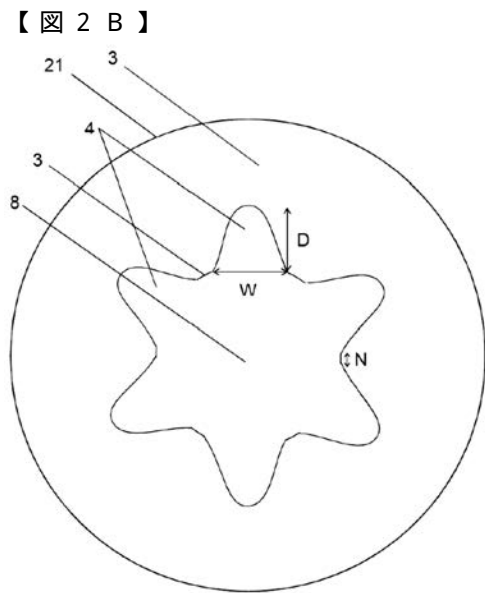
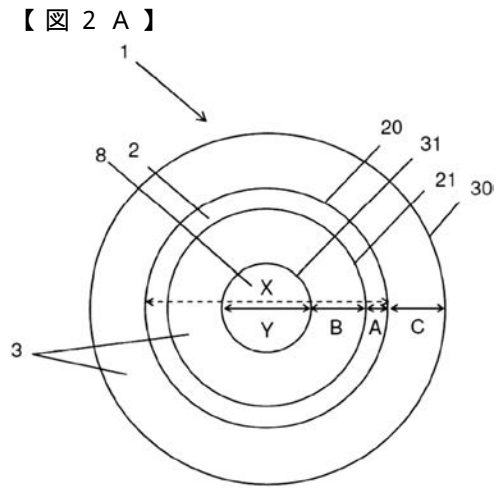
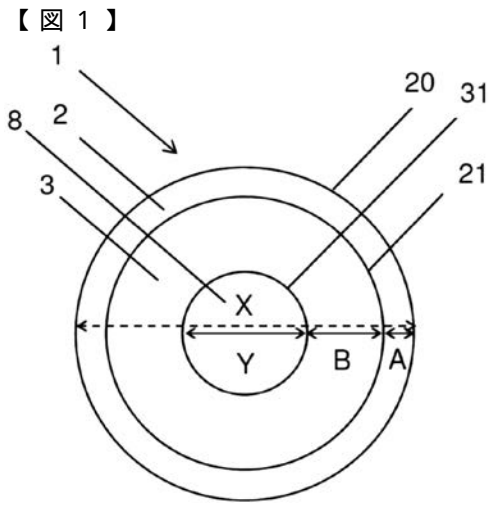
【 符号の説明 】

【 0 2 2 2 】

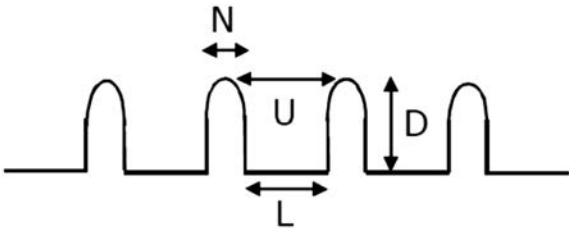
- 1 血管グラフト
- 2 一次骨格構造
- 2 0 一次骨格構造の外部表面
- 2 1 一次骨格構造の内部表面
- 3 被覆
- 3 0 被覆の外部被覆表面
- 3 1 被覆の内部被覆表面
- 4 溝
- 7 第二被覆
- 7 1 第二被覆の内部第二被覆表面
- 8 人工血管グラフトの内部空間
- A 一次骨格構造の厚さ
- B 被覆の内部の厚さ
- C 被覆の外部の厚さ
- D 溝の深さ
- N 隣接する溝の間の距離
- L 溝の下部幅
- U 溝の上部幅
- W 溝の最大幅
- X 一次骨格構造の外径
- Y 被覆の内径

30

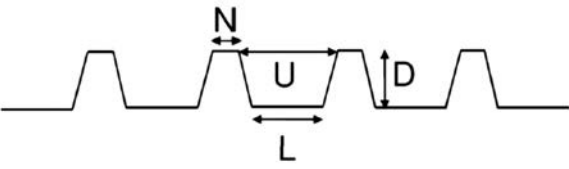
40



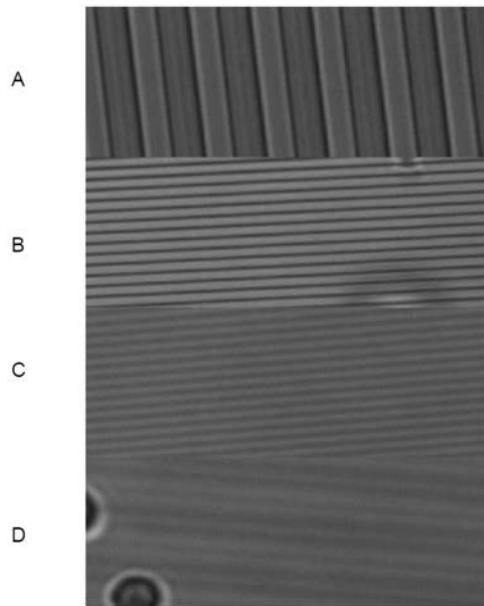
【 図 4 B 】



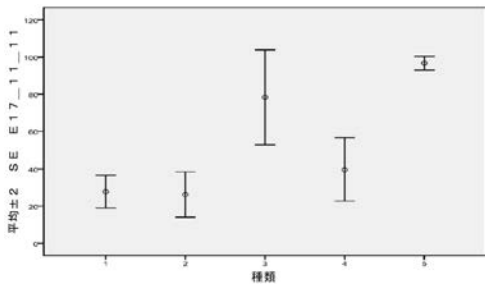
【 図 4 C 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2014/069946
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61F2/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/133019 A2 (BIOVIC SDN BHD [MY]; TARUN JOHN EDWIN [US]) 27 October 2011 (2011-10-27) page 12, line 9 - line 11; figures 5,7 -----	1-11
X	WO 2007/140320 A2 (UNIV NANYANG [SG]; VENKATRAMAN SUBRAMANIAN [SG]; BOEY YIN CHIANG [SG]) 6 December 2007 (2007-12-06) paragraphs [0036], [0082]; figures 2,3 -----	1
A	WO 2013/009520 A1 (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; FOLAN MARTYN [IE]; HORGAN FERGAL [IE];) 17 January 2013 (2013-01-17) page 27, line 1 page 10, line 14 - line 17 ----- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 October 2014		05/02/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Franz, Volker

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/069946

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/006608 A1 (ENDOTRONIX INC [US]; NUNEZ ANTHONY I [US]; ROWLAND HARRY D [US]) 8 January 2009 (2009-01-08) paragraph [0025]; figures 11,12 -----	1-11
A	WO 96/32077 A1 (UNIV QUEENSLAND [AU]; STUMP DAVID M [AU]; HART VINCENT G [AU]) 17 October 1996 (1996-10-17) page 5, line 39 - page 6, line 10 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2014/069946**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-11

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2014/069946

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11

Vascular graft comprising a primary scaffold structure that is coated inside and outside and that comprises grooves. This group of claims is directed towards solving the technical problem how to improve ingrowth of cells into a vascular graft.

2. claims: 12, 13

Method for production of a graft comprising the following steps: providing a bioreactor comprising cellulose producing bacteria; Introducing a primary scaffold into the bioreactor; introducing a tube with outer protrusions into the inner space of the primary scaffold; growing a cellulose coating on the inner surface of the primary scaffold; removal of the tube. This method solves the technical problem how to coat a scaffold with cellulose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069946

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011133019	A2	27-10-2011	NONE

WO 2007140320	A2	06-12-2007	EP 2020956 A2 11-02-2009
			US 2007299510 A1 27-12-2007
			US 2008097620 A1 24-04-2008
			WO 2007140320 A2 06-12-2007

WO 2013009520	A1	17-01-2013	EP 2731661 A1 21-05-2014
			US 2013018448 A1 17-01-2013
			WO 2013009520 A1 17-01-2013

WO 2009006608	A1	08-01-2009	US 2009011117 A1 08-01-2009
			WO 2009006608 A1 08-01-2009

WO 9632077	A1	17-10-1996	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72)発明者 エクスタイン, フリードリヒ
 スイス国 バーゼル シーエイチ - 4 0 3 1 スピタルストラッセ 2 1
- (72)発明者 フェラーリ, アルド
 スイス国 チューリッヒ シーエイチ - 8 0 5 7 セミナストラッセ 1 1 B
- (72)発明者 ポウリカコス, ダイモス
 スイス国 ツォーリコン シーエイチ - 8 7 0 2 ヴィブエル - ストラッセ 4
- (72)発明者 ボタン, シモーヌ
 スイス国 チューリッヒ シーエイチ - 8 0 0 5 ヨーセフストラッセ 1 7 4
- (72)発明者 フィッシャー, マキシミアン
 ドイツ国 ミュンヘン 8 2 0 3 1 ゼイレルストラベ 2 8 b
- (72)発明者 レンデンマン, トビアス
 スイス国 チューリッヒ シーエイチ - 8 0 3 8 セエブリックストラッセ 6 2
- Fターム(参考) 4C097 AA15 BB01 CC02 CC03 DD01 DD14 EE02 EE06 EE09 EE17
 EE19 FF05 MM01