



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118541117 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 23

(21) 申请号 202280088613.8

(22) 申请日 2022.11.01

(30) 优先权数据

2022-003381 2022.01.12 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/040856 2022.11.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/135906 JA 2023.07.20

(71) 申请人 国立研究开发法人理化学研究所

地址 日本

申请人 住友制药株式会社

(72) 发明人 万代道子 栗本康夫 桑原笃

中川隆 真锅耕一郎

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

专利代理师 刘新宇 岳红杰

(51) Int.Cl.

A61F 9/007 (2006.01)

A61F 2/14 (2006.01)

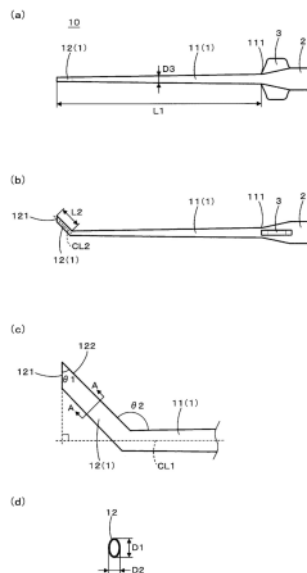
权利要求书2页 说明书12页 附图7页

(54) 发明名称

组织移植用树脂制移植头、组织移植用器件、视网膜组织移植方法和视网膜组织移植用套件

(57) 摘要

本发明提供易于移植被抽吸到内部的组织的组织移植用树脂制移植头等。本发明的组织移植用树脂制移植头(10)具备能够插入到眼球内的针管(1)。针管具备:主体部(11),其呈直线状延伸;以及前端部(12),其相对于主体部弯折且呈直线状延伸,从该前端部(12)的前端(121)排出组织(T)。针管的长度L1为25mm以上且50mm以下,前端部的截面外形是长径D1为0.8mm以上且1.5mm以下并且短径D2为0.5mm以上且1.0mm以下的椭圆形形状,前端部的前端是沿相对于主体部大致正交的方向延伸且斜角角度θ1为50°以上且85°以下的斜面,前端部的硬度为0.15N以上且0.30N以下,针管的中央的硬度为0.80N以上且1.50N以下。



1. 一种组织移植用树脂制移植头,其是为了将组织移植到眼球内的视网膜下而使用的树脂制移植头,其中,

该组织移植用树脂制移植头具备能够插入到眼球内的针管,

所述针管具备:

主体部,其呈直线状延伸;以及

前端部,其相对于所述主体部弯折且呈直线状延伸,从该前端部的前端排出所述组织,

所述针管的长度为25mm以上且50mm以下,

所述前端部的截面外形是长径为0.8mm以上且1.5mm以下并且短径为0.5mm以上且1.0mm以下的椭圆形形状,

所述前端部的前端是沿相对于所述主体部大致正交的方向延伸且斜角角度为 50° 以上且 85° 以下的斜面,

所述前端部的硬度为0.15N以上且0.30N以下,所述针管的中央的硬度为0.80N以上且1.50N以下。

2. 根据权利要求1所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

所述前端部的硬度为0.20N以上且0.30N以下。

3. 根据权利要求1或2所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

所述前端部的长度为2mm以上且小于6mm。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

所述前端部以相对于所述主体部成 120° 以上且 160° 以下的角度的方式弯折。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

所述针管的中央的外径为1.5mm以上且3.5mm以下。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

所述针管具有能够从外部视觉辨认在所述针管的内部移动的所述组织的透明度。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

该组织移植用树脂制移植头由聚烯烃系树脂、环烯烃系树脂、聚酯系树脂、氟系树脂、聚碳酸酯和聚酰亚胺中的至少一种树脂形成。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

该组织移植用树脂制移植头在所述主体部具备防止所述组织向所述针管的后端侧移动的止挡件。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,

所述组织为视网膜组织,

短径为 $400\mu\text{m}$ 以上且 $800\mu\text{m}$ 以下并且厚度为 $400\mu\text{m}$ 以上且 $600\mu\text{m}$ 以下的所述视网膜组织能够在所述针管的内部移动。

10. 一种组织移植用器件,其中,

该组织移植用器件具备:

旋塞阀;

权利要求1至9中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其与所述旋塞阀的一个端口连接;以及

注射器,其与所述旋塞阀的另一个端口连接。

11. 一种视网膜组织移植方法, 其将视网膜组织移植到患有基于视网膜组织的障碍或损伤的疾病的患者的眼球内的视网膜下, 其中,

该视网膜组织移植方法包含:

通过使用权利要求10所述的组织移植用器件并提拉所述注射器, 从而将所述视网膜组织抽吸到所述组织移植用树脂制移植头的所述针管的内部的工序;

将抽吸有所述视网膜组织的所述针管插入到所述患者的眼球内的视网膜下空间的工序; 以及

将所述视网膜组织从所述针管的内部向所述视网膜下空间排出的工序。

12. 一种视网膜组织移植用套件, 其中,

该视网膜组织移植用套件具备:

视网膜组织; 以及

权利要求1至8中任一项所述的组织移植用树脂制移植头。

组织移植用树脂制移植头、组织移植用器件、视网膜组织移植方法和视网膜组织移植用套件

技术领域

[0001] 本发明涉及为了将组织移植到眼球内的视网膜下而使用的组织移植用树脂制移植头、具备该组织移植用树脂制移植头的组织移植用器件、使用该组织移植用器件的视网膜组织移植方法和视网膜组织移植用套件。特别是,本发明涉及易于移植被抽吸到内部的组织的组织移植用树脂制移植头、组织移植用器件、视网膜组织移植方法和视网膜组织移植用套件。

背景技术

[0002] 以往,提出了为了将视网膜组织等组织移植到眼球内的视网膜下而使用的组织移植用树脂制移植头(例如参照专利文献1、非专利文献1的Supplementary Appendix)。

[0003] 如下述那样使用所述组织移植用树脂制移植头。即,在将组织抽吸到组织移植用树脂制移植头的内部之后,将组织移植用树脂制移植头插入到患者的眼球内的视网膜下空间(subretinal space),从组织移植用树脂制移植头的前端向视网膜下空间排出组织,从而移植组织。

[0004] 然而,以往的组织移植用树脂制移植头的组织易移植性未必充分,寻求进一步易于移植的组织移植用树脂制移植头。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:美国专利第5941250号说明书

[0008] 非专利文献

[0009] 非专利文献1:M.Mandai,et.Al,“Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration”,The New England Journal of Medicine, 2017年3月16日,376,p.1038-1046

发明内容

[0010] 发明要解决的问题

[0011] 本发明的课题在于,提供易于移植被抽吸到内部的组织的组织移植用树脂制移植头、组织移植用器件、视网膜组织移植方法和视网膜组织移植用套件。

[0012] 用于解决问题的方案

[0013] 为了解决所述课题,本发明人等反复进行组织移植用树脂制移植头的试制并进行了深入研究,结果发现,通过使组织移植用树脂制移植头所具备的针管的形状/尺寸/硬度最优化,能够得到易于将被抽吸到内部的组织移植到眼球内的视网膜下的组织移植用树脂制移植头,完成了本发明。

[0014] 即,为了解决所述课题,本发明提供一种组织移植用树脂制移植头,其是为了将组织移植到眼球内的视网膜下而使用的树脂制移植头,其中,该组织移植用树脂制移植头具

备能够插入到眼球内的针管,所述针管具备:主体部,其呈直线状延伸;以及前端部,其相对于所述主体部弯折且呈直线状延伸,从该前端部的前端排出所述组织,所述针管的长度为25mm以上且50mm以下,所述前端部的截面外形是长径为0.8mm以上且1.5mm以下并且短径为0.5mm以上且1.0mm以下的椭圆形形状,所述前端部的前端是沿相对于所述主体部大致正交的方向延伸且斜角角度为 50° 以上且 85° 以下的斜面,所述前端部的硬度为0.15N以上且0.30N以下,所述针管的中央的硬度为0.80N以上且1.50N以下。

[0015] 在本发明中,“组织”指的是细胞集团的结构体,该细胞集团的结构体具有形态、性质不同的一种或多种细胞以一定的模式立体地配置而成的结构。

[0016] 另外,在本发明中,“针管的长度”是指,针管的前端(针管的前端部的前端)与针管的后端(针管的主体部的后端)之间的、与主体部的长度方向(延伸方向)平行的方向上的尺寸(与针管的主体部的中心轴线平行的方向上的尺寸)。“前端”是指将针管先插入到眼球内的那侧的端,“后端”指的是其相反侧的端。在本发明的一方案中,在组织移植用树脂制移植头具备后述的“连接部”的情况下,针管的“后端”指的是连接部的前端、或者指的是针管与连接部之间的交界。

[0017] 另外,在本发明中,“前端部的截面外形”是指针管的前端部的与其长度方向(延伸方向)正交的方向上的截面外形。

[0018] 另外,在本发明中,“相对于主体部大致正交的方向”是指,相对于针管的主体部的中心轴线大致正交的方向。在本发明的一方案中,“相对于主体部大致正交的方向”是指,相对于针管的主体部的中心轴线为 80° 以上(优选为 85° 以上、 87° 以上、 88° 以上或者 89° 以上)且 100° 以下(优选为 95° 以下、 93° 以下、 92° 以下或者 91° 以下)的方向。

[0019] 另外,在本发明中,“斜角角度”是指,针管的前端部的前端(斜面)与同该前端相邻的、针管的前端部的外表面所成的锐角。

[0020] 并且,在本发明中,“硬度”是指,在将组织移植用树脂制移植头的后端固定后的状态下使测量硬度的部位位移5mm所需的载荷。

[0021] 根据本发明的组织移植用树脂制移植头,针管的前端部相对于针管的主体部弯折且呈直线状延伸,并且针管的前端部的前端是沿相对于针管的主体部大致正交的方向延伸且斜角角度为 50° 以上且 85° 以下(例如大约 60°)、优选为 60° 以上且 85° 以下(例如大约 75° ($75^{\circ} \pm 3^{\circ}$ 、 $75^{\circ} \pm 2^{\circ}$ 、 $75^{\circ} \pm 1^{\circ}$))的斜面。因此,易于将针管的前端部插入到患者的眼球内的视网膜下空间并提起视网膜,并且易于从针管的前端部的前端排出组织。

[0022] 另外,根据本发明的组织移植用树脂制移植头,针管的前端部的硬度为0.15N以上且0.30N以下,针管的中央(长度方向中央)的硬度为0.80N以上且1.50N以下。因此,能够防止针管在眼球内晃动。此外,若为本领域的技术人员,则能够制造具有彼此硬度不同的针管的中央和前端部的组织移植用树脂制移植头。作为一方案,通过设计成越朝向前端部越减小树脂的厚度、截面外形,能够制造如上所述那样硬度根据部位而不同的组织移植用树脂制移植头。

[0023] 本发明的组织移植用树脂制移植头除了具有上述斜角角度、硬度的特征之外,针管的长度和针管的前端部的截面外形的形状也被规定在上述规定范围内,由此能够将抽吸到针管的内部的组织容易且可靠地移植到期望的视网膜下。

[0024] 优选的是,所述前端部的硬度为0.20N以上且0.30N以下。

- [0025] 根据上述优选的结构,能够进一步防止针管在眼球内晃动。
- [0026] 优选的是,所述前端部的长度为2mm以上且小于6mm。
- [0027] 在上述优选的结构中,“前端部的长度”是指,针管的前端部的前端与针管的前端部的后端之间的、与前端部的长度方向(延伸方向)平行的方向上的尺寸(与针管的前端部的中心轴线平行的方向上的尺寸)。
- [0028] 根据上述优选的结构,能够将被抽吸到针管的内部的组织进一步容易且可靠地移植到期望的视网膜下。
- [0029] 优选的是,所述前端部以相对于所述主体部成 120° 以上且 160° 以下的角度的方式弯折。更优选的是,所述前端部以相对于所述主体部成 120° 以上(进一步优选成 130° 以上)且 150° 以下的角度的方式弯折。
- [0030] 根据上述优选的结构,易于将针管的前端部沿着患者的眼球内的视网膜插入到视网膜下空间中。
- [0031] 优选的是,所述针管的中央的外径为1.5mm以上且3.5mm以下。
- [0032] 根据上述优选的结构,能够进一步防止针管在眼球内晃动。
- [0033] 优选的是,所述针管具有能够从外部视觉辨认在所述针管的内部移动的所述组织的透明度。
- [0034] 根据上述优选的结构,由于能够从外部视觉辨认针管内的组织的位置,因此能够进一步容易地移植组织。
- [0035] 本发明的组织移植用树脂制移植头例如由聚烯烃系树脂(聚丙烯、聚乙烯、聚甲基戊烯)、环烯烃系树脂[环烯烃聚合物(COP)、环烯烃共聚物(COC)]、聚酯系树脂(聚对苯二甲酸乙二醇酯)、氟系树脂[聚四氟乙烯(PTFE)、全氟烷氧基烷烃(PFA)、全氟乙烯丙烯共聚物(FEP)、乙烯-四氟乙烯共聚物(ETFE)、聚偏氟乙烯(PVDF)、聚三氟氯乙烯(PCTFE)或乙烯三氟氯乙烯共聚物(ECTFE)]、聚碳酸酯和聚酰亚胺中的至少一种树脂形成。
- [0036] 优选的是,本发明的组织移植用树脂制移植头在所述主体部具备防止所述组织向所述针管的后端侧移动的止挡件。本领域技术人员能够对主体部中的设置止挡件的位置(主体部的内部空间变窄的位置)、止挡件的形状和止挡件的长度进行自由地设计。作为一方案,例如能够在距针管的前端10mm~30mm的位置设置止挡件。作为止挡件,例如能够使用插入到针管的主体部的内部或者与主体部一体成型的、树脂或不锈钢制的管状构件。另外,例如,也能够是,设置压迫针管的主体部的表面而使内部空间变窄的缩径部,并使该缩径部作为止挡件发挥功能。
- [0037] 根据上述优选的结构,由于组织不会移动到比设有止挡件的位置靠后端侧的位置,因此,不会过度地将组织抽吸到针管的内部,能够进一步可靠地移植组织。
- [0038] 所述组织优选为视网膜组织。
- [0039] 在上述优选的结构中,“视网膜组织”是指如下组织:一种或多种在生物体视网膜中构成各视网膜层的视细胞、水平细胞、双极细胞、无长突细胞、视网膜神经节细胞、视网膜色素上皮细胞、它们的前体细胞、或视网膜前体细胞等视网膜细胞以层状且立体地排列而成的组织。作为一方案,上述视网膜细胞的一种或多种细胞可以以一定的模式形成单层或多层。可以将视网膜组织所能够包含的层称作视网膜色素上皮层、外界膜、视细胞层(外核层)、外丛状层、内核层、内丛状层、神经节细胞层、神经纤维层和内界膜。

[0040] 视网膜组织可以从生物体(例如胎儿)切除而得到的视网膜组织,也可以是从自体或异体多能干细胞(例如胚胎干细胞(ES细胞)、诱导多能干细胞(iPS细胞))分化诱导而得到的视网膜组织。视网膜组织也可以是包括神经视网膜(包括视细胞)的视网膜组织。

[0041] 从生物体准备视网膜组织的方法是本领域技术人员公知的。具体而言,能够在麻醉下切出视网膜组织。

[0042] 作为从多能干细胞向视网膜组织进行分化诱导的方法,可举出W02011/055855、W02013/077425、W02015/025967、W02016/063985、W02016/063986、W02017/183732、“PloS One.2010Jan 20;5(1):e8763.”、“Stem Cells.2011Aug;29(8):1206-18.”、“Proc Natl Acad Sci USA.2014Jun 10;111(23):8518-23”、“Nat Commun.2014Jun 10;5:4047”、W02012/173207、W02015/053375、W02015/053376、W02015/068505、W02017/043605、“Stem Cell Reports,2(2),205-218(2014)”、“Cell Stem Cell,10(6),771-785(2012)”等文献所公开的方法,但并不特别限定。

[0043] 所述组织的大小只要是能够在所述针管的内部移动的大小即可,没有特别限定。例如,优选的是,短径为400 μm 以上且800 μm 以下并且厚度为400 μm 以上且600 μm 以下的所述组织能够在所述针管的内部移动。上述大小的视网膜组织能够通过将利用上述方法准备的视网膜组织切出来准备。

[0044] 本发明的组织移植用树脂制移植头例如通过与注射器连接,能够抽吸、排出组织,但不限于此。

[0045] 作为一方案,将注射用注射器和本发明的组织移植用树脂制移植头连接起来,并提拉注射用注射器,由此将组织抽吸到组织移植用树脂制移植头的针管的内部。通过按压注射用注射器,从而从组织移植用树脂制移植头的针管的内部排出组织。作为排出方法的其他方案,也可以使用连接有白内障/玻璃体手术装置的注射套件来排出组织。具体而言,将在针管的内部抽吸有组织的组织移植用树脂制移植头从注射用注射器取下,将其与注射套件连接。然后,将组织移植用树脂制移植头的针管插入到患者的眼球内的视网膜下空间,之后利用白内障/玻璃体手术装置使注射套件做动作,由此从针管的内部向视网膜下空间排出组织。

[0046] 作为其他方案,也可以将连接有白内障/玻璃体手术装置的注射套件的注射器与本发明的组织移植用树脂制移植头直接连接。由于白内障/玻璃体手术装置通常具备抽吸功能,因此,使该抽吸功能起作用,将组织抽吸到组织移植用树脂制移植头的针管的内部。之后,通过与上述相同的方法从针管的内部向视网膜下空间排出组织。

[0047] 另一方面,如上所述,在将在针管的内部抽吸有组织的组织移植用树脂制移植头与注射套件再连接时,组织暴露在外部环境中,并且伴随着再连接,组织在组织移植用树脂制移植头内的位置有可能偏移。因而,与注射器之间的连接优选经由后述的旋塞阀进行连接。另外,即使在最初就将组织移植用树脂制移植头与注射套件连接的情况下,抽吸控制功能也存在极限,难以精密地控制组织移植用树脂制移植头中的组织的位置。因此,优选使用后述的旋塞阀。

[0048] 另外,为了解决上述课题,本发明还提供一种组织移植用器件,其具备旋塞阀、与所述旋塞阀的一个端口连接的所述组织移植用树脂制移植头和与所述旋塞阀的另一个端口连接的注射器。也可以是,组织移植用树脂制移植头和注射器不与旋塞阀的各端口直接

连接,而经由管(例如,EAGLE LABS公司制的“眼睛冲洗管(Ocular Irrigation Tube)”REF#169-30L-6)等与各端口连接。

[0049] 在本发明中,作为“旋塞阀”,可以使用三通旋塞阀或二通旋塞阀。

[0050] 根据本发明的组织移植用器件,例如,在具备三通旋塞阀作为旋塞阀的情况下,能够如下那样使用。即,在三通旋塞阀的一个端口连接组织移植用树脂制移植头,在另一个端口连接注射器。然后,通过将连接有组织移植用树脂制移植头的端口和连接有注射器的端口打开(敞开)并提拉注射器,从而将组织抽吸到组织移植用树脂制移植头的针管的内部。接下来,在三通旋塞阀的剩余的端口例如连接注射套件,在注射套件连接白内障/玻璃体手术装置,使连接有组织移植用树脂制移植头的端口和连接有注射套件的端口打开(敞开)。接着,在将组织移植用树脂制移植头的针管插入到患者眼球内的视网膜下空间后,利用白内障/玻璃体手术装置使注射套件做动作,由此从针管的内部向视网膜下空间排出组织。通过以上的动作,能够移植组织。组织移植用树脂制移植头、注射器和注射套件可以分别与三通旋塞阀的各端口直接连接,也可以经由管(例如,EAGLE LABS公司制的“眼睛冲洗管(Ocular Irrigation Tube)”REF#169-30L-6)进行连接。

[0051] 另外,根据本发明的组织移植用器件,例如,在具备二通旋塞阀作为旋塞阀的情况下,能够如下那样使用。即,在二通旋塞阀的一个端口连接组织移植用树脂制移植头,在另一个端口连接注射器。然后,通过使连接有组织移植用树脂制移植头的端口和连接有注射器的端口打开(敞开)并提拉注射器,由此将组织抽吸到组织移植用树脂制移植头的针管的内部。接下来,关闭(封闭)连接有注射器的端口,取下注射器,之后,例如,在该端口连接注射套件,在注射套件连接白内障/玻璃体手术装置,使该端口打开(敞开)。接着,在将组织移植用树脂制移植头的针管插入到患者眼球内的视网膜下空间后,利用白内障/玻璃体手术装置使注射套件做动作,由此从针管的内部向视网膜下空间排出组织。通过以上的动作,能够移植组织。组织移植用树脂制移植头、注射器和注射套件可以分别与二通旋塞阀的各端口直接连接,也可以经由管(例如,EAGLE LABS公司制“眼睛冲洗管(Ocular Irrigation Tube)”REF#169-30L-6)进行连接。

[0052] 另外,为了解决所述课题,本发明还提供一种视网膜组织移植方法,其将视网膜组织移植到患有基于视网膜组织的障碍或损伤的疾病的患者的眼球内的视网膜下,其中,该视网膜组织移植方法包含:通过使用所述组织移植用器件并提拉所述注射器,从而将所述视网膜组织抽吸到所述组织移植用树脂制移植头的所述针管的内部的工序;将抽吸有所述视网膜组织的所述针管插入到所述患者的眼球内的视网膜下空间的工序;以及将所述视网膜组织从所述针管的内部向所述视网膜下空间排出的工序。

[0053] 作为基于视网膜组织的障碍的疾病,例如可举出视网膜变性疾病、黄斑变性症、年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性、青光眼、角膜疾病、视网膜脱离、中心性浆液性脉络膜视网膜症、视锥细胞营养不良、视锥视杆细胞营养不良等眼科疾病。作为基于视网膜组织的损伤的疾病(视网膜组织的损伤状态),例如,可举出视细胞、视网膜色素上皮细胞等变性、萎缩、细胞死亡的状态等。

[0054] 并且,为了解决所述课题,本发明还提供一种视网膜组织移植用套件,其具备视网膜组织和所述组织移植用树脂制移植头。

[0055] 也可以是,本发明的视网膜组织移植用套件还具备注射器、注射套件和管(例如

EAGLE LABS公司制的“眼睛冲洗管(Ocular Irrigation Tube)”REF#169-30L-6)中的至少一者以上。

[0056] 综上所述,本发明涉及以下事项。

[0057] [1]一种组织移植用树脂制移植头,其是为了将组织移植到眼球内的视网膜下而使用的树脂制移植头,其中,该组织移植用树脂制移植头具备能够插入到眼球内的针管,所述针管具备:主体部,其呈直线状延伸;以及前端部,其相对于所述主体部弯折且呈直线状延伸,从该前端部的前端排出所述组织,所述针管的长度为25mm以上且50mm以下,所述前端部的截面外形是长径为0.8mm以上且1.5mm以下并且短径为0.5mm以上且1.0mm以下的椭圆形形状,所述前端部的前端是沿相对于所述主体部大致正交的方向延伸且斜角角度为50°以上且85°以下的斜面,所述前端部的硬度为0.15N以上且0.30N以下,所述针管的中央的硬度为0.80N以上且1.50N以下。

[0058] [2]根据[1]所述的组织移植用树脂制移植头,其中,所述前端部的硬度为0.20N以上且0.30N以下。

[0059] [3]根据[1]或[2]所述的组织移植用树脂制移植头,其中,所述前端部的长度为2mm以上且小于6mm。

[0060] [4]根据[1]~[3]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,所述前端部以相对于所述主体部成120°以上且160°以下的角度的方式弯折。

[0061] [5]根据[1]~[4]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,所述针管的中央的外径为1.5mm以上且3.5mm以下。

[0062] [6]根据[1]~[5]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,所述针管具有能够从外部视觉辨认在所述针管的内部移动的所述组织的透明度。

[0063] [7]根据[1]~[6]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,该组织移植用树脂制移植头由聚烯烃系树脂、环烯烃系树脂、聚酯系树脂、氟系树脂、聚碳酸酯和聚酰亚胺中的至少一种树脂形成。

[0064] [8]根据[1]~[7]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,该组织移植用树脂制移植头在所述主体部中,具备防止所述组织向所述针管的后端侧移动的止挡件。

[0065] [9]根据[1]~[8]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其中,所述组织为视网膜组织,短径为400 μm 以上且800 μm 以下并且厚度为400 μm 以上且600 μm 以下的所述视网膜组织能够在所述针管的内部移动。

[0066] [10]一种组织移植用器件,其中,该组织移植用器件具备:旋塞阀;[1]~[9]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头,其与所述旋塞阀的一个端口连接;以及注射器,其与所述旋塞阀的另一个端口连接。

[0067] [11]一种视网膜组织移植方法,其将视网膜组织移植到患有基于视网膜组织的障碍或损伤的疾病的患者的眼球内的视网膜下,其中,该视网膜组织移植方法包含:通过使用[10]所述的组织移植用器件并提拉所述注射器,从而将所述视网膜组织抽吸到所述组织移植用树脂制移植头的所述针管的内部的工序;将抽吸有所述视网膜组织的所述针管插入到所述患者的眼球内的视网膜下空间的工序;以及将所述视网膜组织从所述针管的内部向所述视网膜下空间排出的工序。

[0068] [12]一种视网膜组织移植用套件,其中,该视网膜组织移植用套件具备:视网膜组

织;以及[1]~[8]中任一项所述的组织移植用树脂制移植头。

[0069] 发明的效果

[0070] 根据本发明,能够提供易于移植被抽吸到内部的组织的组织移植用树脂制移植头、组织移植用器件、视网膜组织移植方法和视网膜组织移植用套件。

附图说明

[0071] 图1是表示本发明的一个实施方式的组织移植用树脂制移植头的概略结构的图。

[0072] 图2是说明对图1所示的针管的硬度进行测量的方法的图。

[0073] 图3是示意性地表示利用图1所示的移植头进行移植的组织的概略结构例的立体图。

[0074] 图4是表示图1所示的移植头的变形例的概略结构的图。

[0075] 图5是表示本发明的一个实施方式的组织移植用器件的概略结构的俯视图。

[0076] 图6是表示使用图5所示的器件的组织的移植方法的一例的图。

[0077] 图7是对使用了各移植头的评价试验的内容进行说明的图。

[0078] 图8是表示非专利文献1所记载的移植头的概略结构的侧视图。

具体实施方式

[0079] 以下,适当参照附图的同时,对本发明的一个实施方式进行说明。另外,需要注意的是,各图是为了参考而示出的,各图所示的构成元件的尺寸、比例尺和形状有时与实际不同。

[0080] 图1是表示本发明的一个实施方式的组织移植用树脂制移植头(以下,适当简称为“移植头”)的概略结构的图。图1的(a)是表示本实施方式的移植头的概略结构的俯视图(从沿着通过移植头所具备的针管的主体部和前端部的平面的方向观察时的图)。图1的(b)是表示本实施方式的移植头的概略结构的侧视图(从与通过移植头所具备的针管的主体部和前端部的平面正交的方向观察时的图)。图1的(c)是将本实施方式的移植头的前端部附近的概略结构放大表示的侧视图。图1的(d)是图1的(c)所示的AA向视剖视图。

[0081] 图1所示的本实施方式的移植头10是为了将组织移植到眼球内的视网膜下而使用的树脂制移植头。具体而言,本实施方式的移植头10适合用于将视网膜组织移植到患有基于视网膜组织的障碍或损伤的疾病的患者的眼球内的视网膜下。如图1所示,本实施方式的移植头10具备能够插入到眼球内的针管1。另外,本实施方式的移植头10具备:中空的连接部2,其与针管1的后端连接,且与针管1连通;以及叶片部3,其设于连接部2的外表面。此外,“前端”是指将针管1先插入到眼球内的那侧(图1的(a)~图1的(c)的左侧)的端,“后端”指的是其相反侧(图1的(a)~图1的(c)的右侧)的端。

[0082] 叶片部3起到使移植头10相对于后述的旋塞阀20的端口20a可靠地连接的功能。另外,叶片部3也能够被用作将针管1插入到眼球内时的针管1的后端的标记。

[0083] 针管1具备:主体部11,其呈直线状延伸;以及前端部12,其相对于主体部11弯折且呈直线状延伸,从前端121排出组织。本实施方式的针管1的主体部11的截面外形为圆形形状,具有越朝向前端部12侧其截面的外径越小的楔状外形。

[0084] 主体部11具有楔状的外形,由此针管1的后端的硬度提高,能够有效地防止针管1

在眼球内晃动。

[0085] 针管1的长度L1为25mm以上且50mm以下。此处,针管1的长度L1是指,针管1的前端121(针管1的前端部12的前端121)与针管1的后端111(针管1的主体部11的后端111)之间的、与主体部11的长度方向(延伸方向)平行的方向上的尺寸(与针管1的主体部11的中心轴线CL1平行的方向上的尺寸)。此外,针管1的后端111与叶片部3的前端齐平。

[0086] 针管1的前端部12的截面外形(针管1的前端部12的与其长度方向(延伸方向)正交的方向上的截面外形)是前端部12的侧面侧(从与通过针管1的主体部11和前端部12的平面正交的方向观察时的一侧)为长径的椭圆形形状,长径D1为0.8mm以上且1.5mm以下,且短径D2为0.5mm以上且1.0mm以下。

[0087] 针管1的前端部12的前端121是沿相对于主体部11大致正交的方向延伸且斜角角度 θ_1 为 50° 以上且 85° 以下的斜面。此处,如图1的(c)所示,“相对于主体部11大致正交的方向”是指相对于针管1的主体部11的中心轴线CL1大致正交的方向。另外,“斜角角度 θ_1 ”是指针管1的前端部12的前端121(斜面)与同前端121相邻的、针管1的前端部12的外表面122所成的锐角。

[0088] 由于针管1的前端部12相对于针管1的主体部11弯折且呈直线状延伸,并且针管1的前端部12的前端121是沿相对于针管1的主体部11大致正交的方向延伸且斜角角度 θ_1 为 50° 以上且 85° 以下的斜面,因此,易于将针管1的前端部12插入患者的眼球内的视网膜下空间并提起视网膜,并且易于从针管1的前端部12的前端121排出组织。

[0089] 针管1的前端部12的硬度为0.15N以上且0.30N以下(优选为0.20N以上且0.30N以下),针管1的中央(为针管1的长度方向中央,是距针管1的前端121的距离为长度L1的1/2处的、具有图1的(a)的外径D3的部位)的硬度为0.80N以上且1.50N以下。此处,“硬度”是指,在将移植头10的后端固定后的状态下使测量硬度的部位(针管1的前端部12、针管1的中央)位移5mm所需的载荷。

[0090] 通过将针管1的前端部12的硬度和中央的硬度设定在上述范围内,能够防止针管1在眼球内晃动。

[0091] 此外,针管1的各部位的硬度能够通过适当设定针管1的形成材料、壁厚等来进行调整。

[0092] 图2是说明对针管1的硬度进行测量的方法的图。在图2中,图示了对针管1的前端部12的硬度进行测量的情况。如图2所示,在测量针管1的硬度时,使用平坦的支承台50、小型虎钳(Mini vice)60、注射器(例如ベテル公司制0.5mL注射器)70、测力计(例如IMADA公司制数字测力计“DVS-5N”)80和安装于测力计80的V型附件81。

[0093] 在对针管1的前端部12的硬度进行测量时,将小型虎钳60固定于支承台50,并将注射器70安装于小型虎钳60。然后,将移植头10以前端部12朝下的方式安装于注射器70的鲁尔接口部(未图示)。在该状态(移植头10的后端被固定的状态)下,使V型附件81从上方抵接于前端部12(具体而言为前端部12的后端),使测力计80和V型附件81朝下位移5mm(由此,前端部12也朝下位移5mm),将在该状态下由测力计80测量的载荷(峰值载荷)作为针管1的前端部12的硬度。在测量针管1的中央的硬度时,使V型附件81从上方与针管1的中央抵接,使测力计80和V型附件81朝下位移5mm(由此,针管1的中央也朝下位移5mm),将在该状态下由测力计80测量的载荷(峰值载荷)作为针管1的中央的硬度。

[0094] 本实施方式的移植头10除了具有上述斜角角度 θ_1 、硬度的特征之外,针管1的长度L1和针管1的前端部12的截面外形的形状也被规定在上述的规定范围内,由此能够将抽吸到针管1的内部组织容易且可靠地移植到期望的视网膜下。

[0095] 针管1的前端部12的长度L2为2mm以上且小于6mm(作为一技术方案,小于4mm)。此处,针管1的前端部12的长度L2是指,针管1的前端部12的前端121与针管1的前端部12的后端(主体部11的前端)之间的、与前端部12的长度方向(延伸方向)平行的方向上的尺寸(与针管1的前端部12的中心轴线CL2平行的方向上的尺寸)。

[0096] 针管1的前端部12以相对于针管1的主体部11成 120° 以上且 160° 以下的角度(弯折角度) θ_2 的方式弯折。

[0097] 通过将弯折角度 θ_2 设定在上述范围内,从而易于将针管1的前端部12沿着患者的眼球内的视网膜插入视网膜下空间。

[0098] 针管1的中央的外径为1.5mm以上且3.5mm以下。

[0099] 针管1具有能够从外部视觉辨认在针管1的内部移动的组织的透明度。针管1的透明度能够通过适当设定针管1的形成材料、壁厚等来进行调整。

[0100] 本实施方式的移植头10(针管1、连接部2和叶片部3)由聚烯烃系树脂(聚丙烯、聚乙烯、聚甲基戊烯)、环烯烃系树脂[环烯烃聚合物(COP)、环烯烃共聚物(COC)]、聚酯系树脂(聚对苯二甲酸乙二醇酯)、氟系树脂[聚四氟乙烯(PTFE)、全氟烷氧基烷烃(PFA)、全氟乙烯丙烯共聚物(FEP)、乙烯-四氟乙烯共聚物(ETFE)、聚偏氟乙烯(PVDF)、聚三氟氯乙烯(PCTFE)或乙烯三氟氯乙烯共聚物(ECTFE)]、聚碳酸酯和聚酰亚胺中的至少一种树脂形成。

[0101] 针管1、连接部2和叶片部3可以将上述树脂作为材料并使用模具来一体成型,也可以单独成型并通过粘接剂等进行接合。

[0102] 图3是示意性表示通过本实施方式的移植头10移植的组织的概略结构例的立体图。

[0103] 图3所示的组织T为视网膜组织,短径D4为 $400\mu\text{m}$ 以上且 $800\mu\text{m}$ 以下,厚度H为 $400\mu\text{m}$ 以上且 $600\mu\text{m}$ 以下。长径D5为 $1200\mu\text{m}$ 左右。本实施方式的移植头10构成为,使得组织T能够以组织T的长径D5沿着针管1的长度方向、组织T的短径D4沿着针管1的前端部12的长径D1方向、组织T的厚度H沿着针管1的前端部12的短径D2方向的方式在针管1的内部移动(针管1的内径被设定为不阻碍组织T的运动的尺寸)。在组织T在针管1的前端部12移动时,存在组织T的短径D4和厚度H发生可逆的变形(收缩)的情况。

[0104] 图4是表示本实施方式的移植头10的变形例的概略结构的图。图4的(a)是表示变形例的移植头10A的概略结构的侧视图(从与通过移植头10A所具备的针管1的主体部11和前端部12的平面正交的方向观察时的图)。图4的(b)是图4的(a)所示的BB向视放大剖视图。

[0105] 图4所示的变形例的移植头10A仅在针管1的主体部11具备止挡件4这一点上与移植头10不同。止挡件4起到防止组织T向针管1的后端侧移动的功能。具体而言,在图4所示的例子中,使用了被插入到针管1的主体部11的内部且具有组织T无法通过的(组织T即使收缩也无法通过的)内径的钝针(例如25G无斜面针)作为止挡件4。

[0106] 根据变形例的移植头10A,由于组织T不会向比设有止挡件4的位置靠后端侧的位置移动(不会向比图4的(a)所示的BB线靠右侧的位置移动),因此不会将组织T过度抽吸到针管1的内部,能够进一步可靠地移植组织T。

[0107] 此外,在图4中,例示了使用被插入到针管1的内部的钝针的结构作为止挡件4,但并不限于此,只要起到防止组织T向针管1的后端侧移动的功能,能够采用各种形态。例如,也能够针管1自身设置缩径部,使该缩径部作为止挡件4发挥功能。

[0108] 图5是表示本发明的一个实施方式的组织移植用器件的概略结构的俯视图。

[0109] 如图5所示,本实施方式的组织移植用器件100具备旋塞阀20、与旋塞阀20的一个端口连接的本实施方式的移植头10、以及与旋塞阀20的另一个端口连接的注射器(例如1ml注射器、0.5ml注射器)30。此外,在本实施方式中,至少由组织T和移植头10构成视网膜组织移植用套件。也可以是,视网膜组织移植用套件除了具备组织T和移植头10之外,还具备注射器30、后述的注射套件和管中的至少一者以上。

[0110] 本实施方式的组织移植用器件100具备具有3个端口20a、20b、20c的三通旋塞阀作为旋塞阀20。但是,本发明并不限于此,作为旋塞阀20,也能够采用具备二通旋塞阀的结构。在图5所示的例子中,移植头10经由锁定适配器40与端口20a连接,注射器30与端口20b连接。

[0111] 以下,对使用组织移植用器件100进行的组织T(视网膜组织)的移植方法的一例进行说明。

[0112] 首先,使用白内障/玻璃体手术装置(例如ALCON公司制Constellation Vision系统),进行通常的玻璃体显微镜下切除术。此时,根据需要进行后部玻璃体脱离。

[0113] 接下来,在白内障/玻璃体手术装置连接注射套件(例如MEDONE注射套件),向该注射套件填充平衡盐溶液,在注射套件连接插管(例如MEDONE插管、认证编号226AFBZI00075000)。然后,使用白内障/玻璃体手术装置的液体注入功能将填充至注射套件中的平衡盐溶液经由插管注入视网膜下空间,进行局部视网膜脱离。然后,利用玻璃体剪刀等将视网膜的发生脱离的部位局部地切开,形成移植用创口。

[0114] 另一方面,将要移植的组织T从收纳容器移至培养皿内并使其浮起。然后,在使组织移植用器件100的连接有移植头10的端口20a和连接有注射器30的端口20b如图5所示那样打开(敞开)后的状态下,使移植头10的前端121接近在培养皿内浮起的组织T。接着,通过提拉注射器30,将组织T抽吸到移植头10的针管1的内部(例如到针管1的中央)。此外,优选的是,在提拉注射器30而抽吸组织T之前,通过使针管1的内部充满眼科手术用眼睛冲洗液来进行启动加注。在将组织T抽吸到针管1的内部之后,至少将连接有注射器30的端口20b关闭(封闭),之后从端口20b取下注射器30。此外,为了有效地抑制组织T因从端口20b取下注射器30时产生的抽吸压、空气运动所导致的排出压而移动,优选在将连接有注射器30的端口20b和剩余的端口20c都关闭(封闭)之后,从端口20b取下注射器30。

[0115] 接下来,在组织T被抽吸到移植头10的针管1的内部的状态下,在旋塞阀20的剩余的端口20c连接注射套件(例如MEDONE注射套件),在注射套件连接上述的白内障/玻璃体手术装置,使连接有移植头10的端口20a和连接有注射套件的端口20c打开(开放)。此外,在将注射套件与端口20c连接时,优选使眼科手术用眼睛冲洗液充满端口20c的死腔。另外,也能够是,不将注射套件与端口20c直接连接,而是经由管进行连接。

[0116] 接下来,如图6所示,将移植头10的针管1从在患者的眼球E的巩膜E1上制作的切口插入到眼球E的内部,使前端部12到达在视网膜R上制作的上述移植用创口R1。然后,将针管1的前端部12从移植用创口R1插入到视网膜下空间,之后使用白内障/玻璃体手术装置的液

体注入功能使注射套件做动作,由此将组织T从针管1的内部向视网膜下空间排出。此外,根据需要,也可以使用视网膜下镊子等来调整排出后的组织T的位置。通过以上的动作,能够将组织T移植到眼球E内的视网膜下。

[0117] 以下,对医生分别使用本实施方式的移植头10、非专利文献1所记载的移植头和在想到本发明的过程中所试制的移植头来实际进行组织T的移植手术,并对易移植性进行了评价的试验结果的一例进行说明。

[0118] 图7是说明评价试验的内容的图。图7的(a)是表示各移植头的条件和评价结果的图。图7的(b)是对移植头的前端部的前端为“朝上的斜面”的含义进行说明的图。图8是表示非专利文献1所记载的移植头的概略结构的侧视图(从与通过移植头所具备的针管的主体部和前端部的平面正交的方向观察时的图)。

[0119] 图7的(a)所示的“比较例”是非专利文献1所记载的移植头的条件和评价结果,“参考例1”~“参考例4”是试制的移植头的条件和评价结果,“实施例1”~“实施例5”是本实施方式的移植头10的条件和评价结果。

[0120] 如图8所示,与本实施方式的移植头10同样地,比较例的移植头10B具备针管1(主体部11和前端部12)和连接部2。另外,与上述的变形例的移植头10A同样地具备止挡件4。但是,比较例的移植头10B不具备叶片部3。另外,比较例的移植头10B的前端部12的前端121不是斜面,而是沿相对于前端部12的长度方向(延伸方向)正交的方向延伸的面。在图7的(a)中,为了便于图示,记载成比较例的斜角角度为 90° ,但这是指如上述那样前端121沿相对于前端部12的长度方向正交的方向延伸。对于图7的(a)所示的参考例1也是同样的。

[0121] 另外,在图7的(a)所示的参考例3的“斜角角度 $[\circ]$ ”的栏中记载成“70(朝上)”,“朝上”是指,如图7的(b)所示,前端部12的前端121为朝上的斜面。朝上的斜面是指,沿相对于针管1的主体部11大致平行的方向(相对于针管1的主体部11的中心轴线CL1大致平行的方向)延伸的面。并且,“斜角角度 $[\circ]$ ”的栏中所记载的“70(朝上)”是指,如图7的(b)所示,前端121(朝上的斜面)与同前端121相邻的、针管1的前端部12的外表面122所成的锐角 θ_1 为 70° 。

[0122] 此外,在图7的(a)所示的参考例2、参考例4、实施例1~实施例5的“斜角角度 $[\circ]$ ”的栏中记载成“(横向)”,这是指,参照图1的(c)如所述的那样,前端部12的前端121为沿相对于主体部11大致正交的方向延伸的斜面。

[0123] 在图7的(a)中,施加有阴影的栏中的数值是指,不满足本发明的组织移植用树脂制移植头所需的条件。

[0124] 另外,图7的(a)所示的“移植评价”的栏中记载的“ Δ ”是指,组织T向视网膜下的移植稍微困难。“ \circ ”是指,组织T向视网膜下的移植大致良好。“ \odot ”是指,组织T向视网膜下的移植没有问题且良好。“ $\odot\odot$ ”是指,组织T向视网膜下的移植没有问题且最良好。

[0125] 具体而言,在比较例、参考例1~参考例4、实施例1、实施例2中,使用组织移植用树脂制移植头,对将组织T移植到猴子的视网膜下的情况进行了评价。在实施例3~实施例5中,对使用组织移植用树脂制移植头将组织T移植到所摘除的猪眼的视网膜下的情况进行了评价。

[0126] 如图7所示,若使用本实施方式的移植头10(实施例1~实施例5),则组织T向视网膜下的移植大致良好或者没有问题且良好。尤其可知的是,若使用实施例2~实施例5的组

织移植用树脂制移植头,则组织T向大动物的视网膜下的移植特别良好。

[0127] 即,能够确认的是根据本发明的组织移植用树脂制移植头,易于移植被抽吸到内部的组织T。

[0128] 附图标记说明

[0129] 1、针管;2、连接部;3、叶片部;10,10A、组织移植用树脂制移植头;11、主体部;12、前端部;100、组织移植用器件;111、针管的后端;121、针管的前端;L1、针管的长度;D1、针管的前端部的截面外形的长径;D2、针管的前端部的截面外形的短径;T、组织; $\theta 1$ 、斜角角度; $\theta 2$ 、弯折角度。

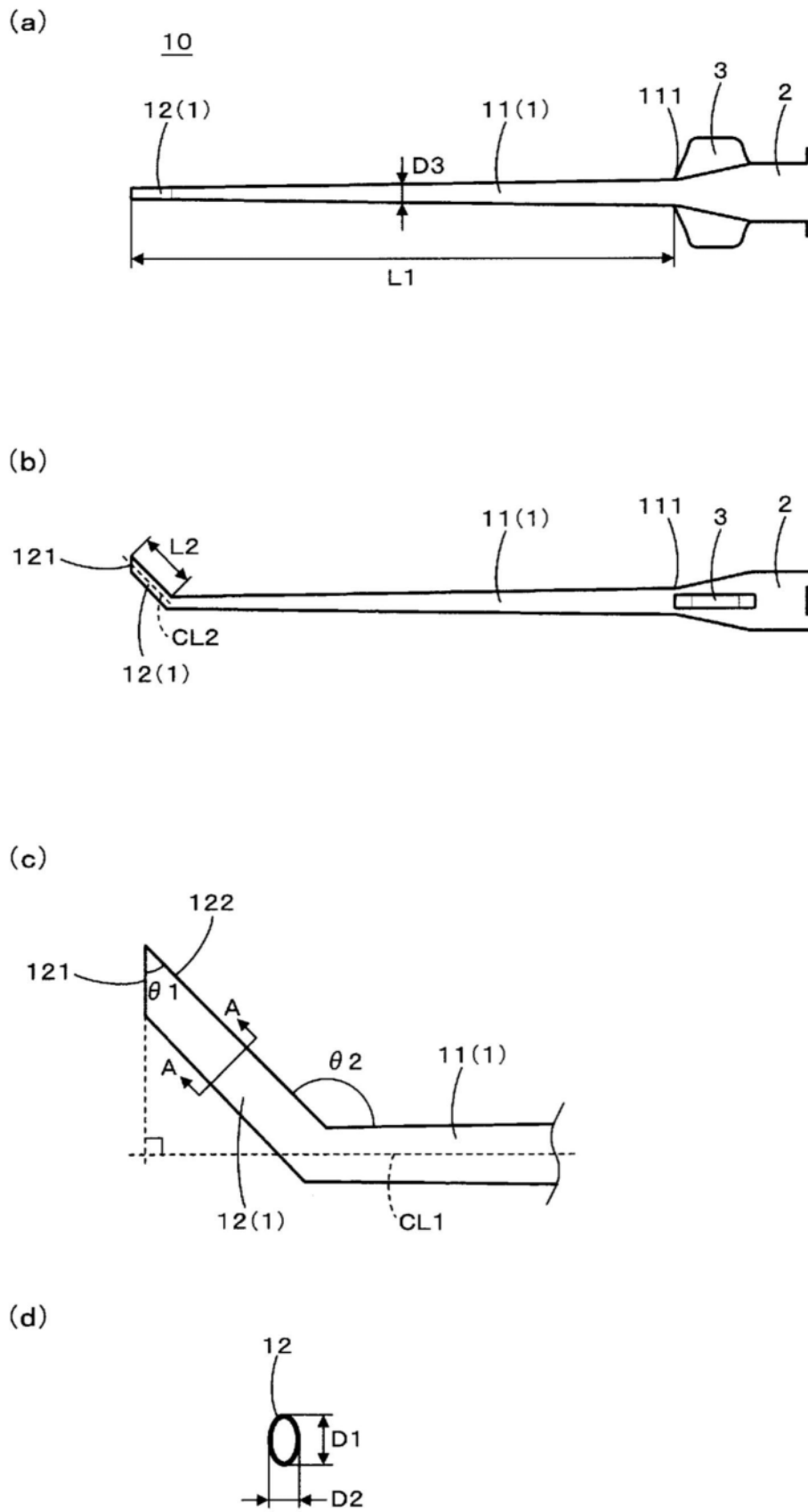


图1

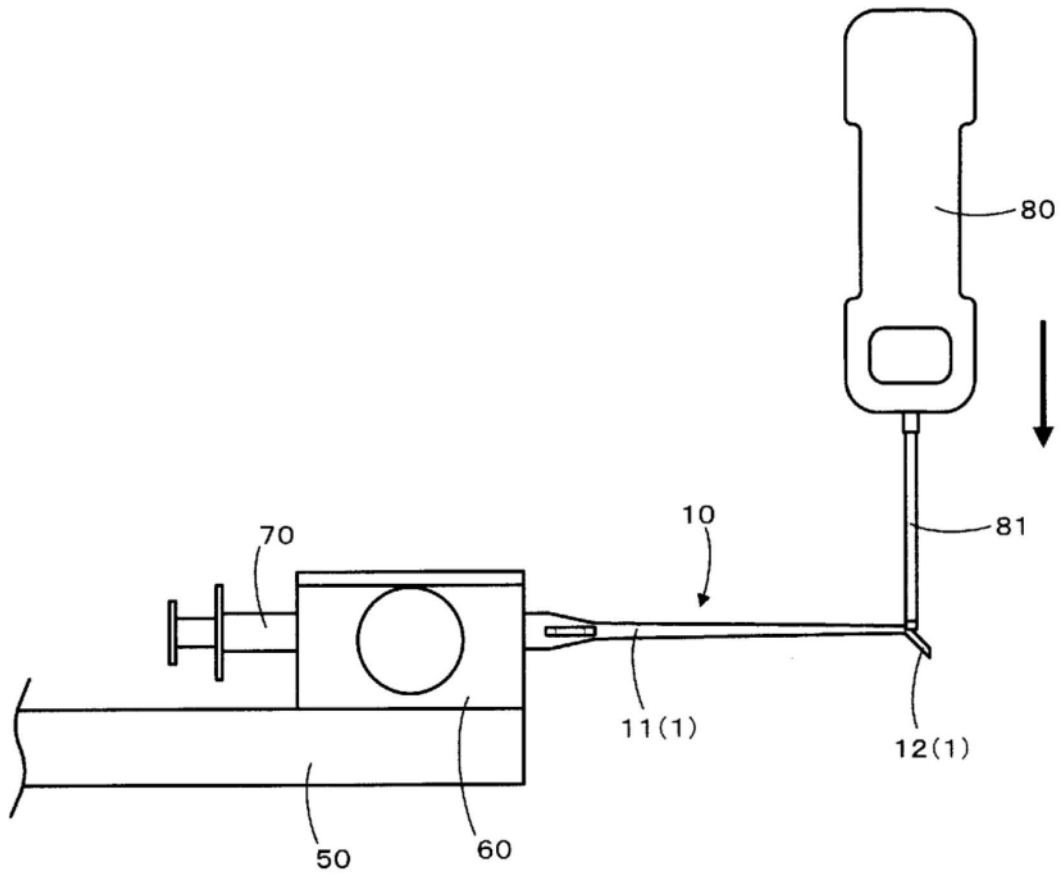


图2

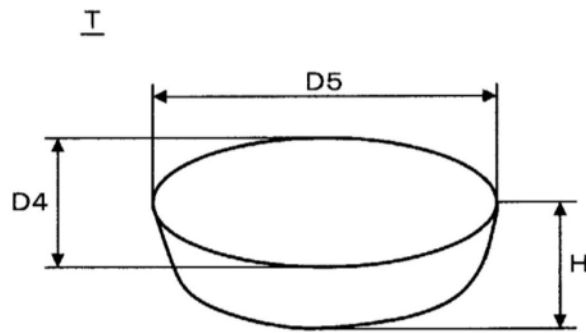


图3

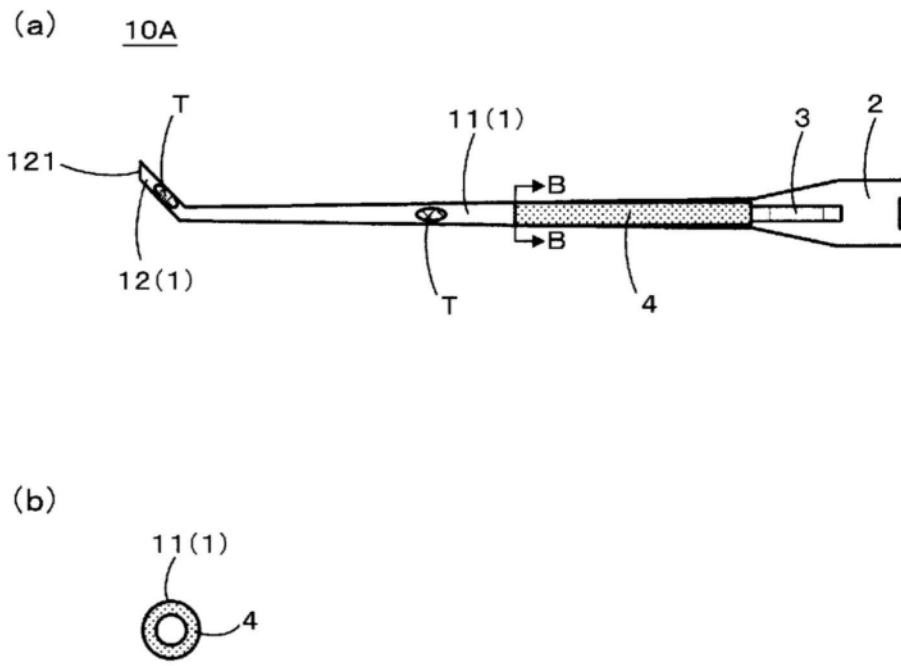


图4

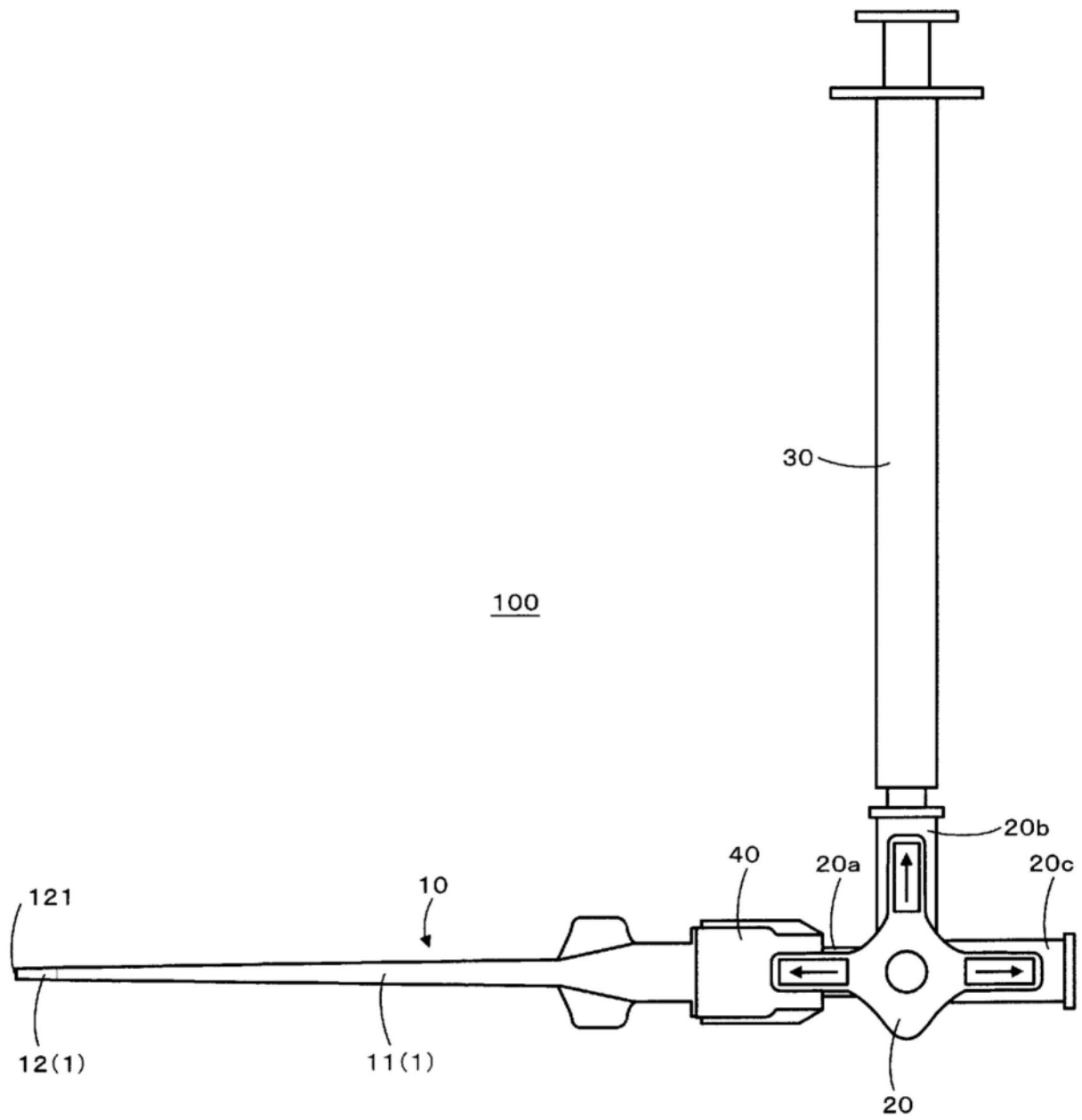


图5

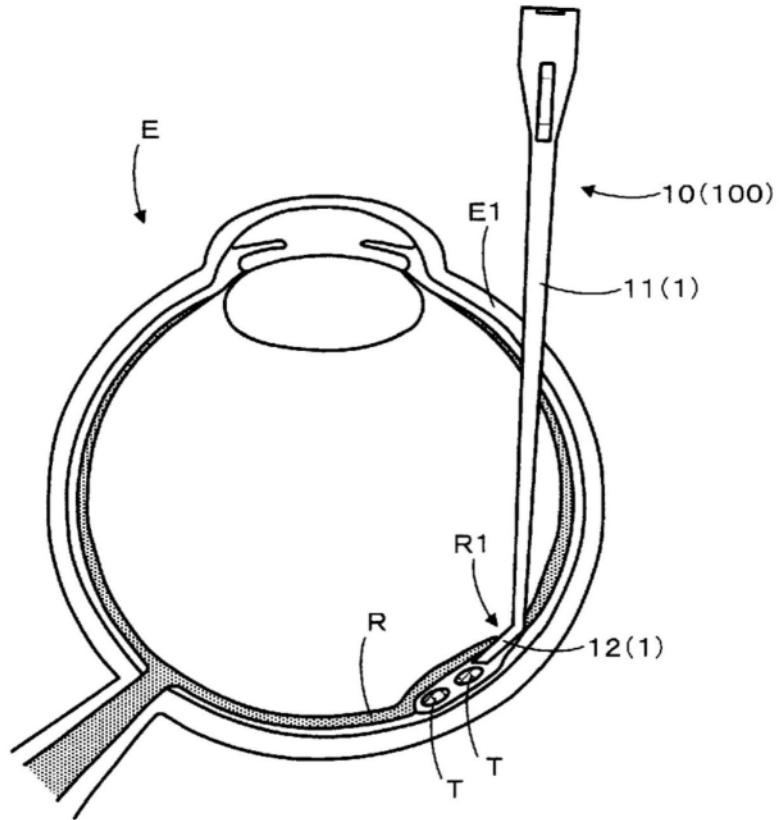


图6

(a)

| | 针管 | | 前端部 | | | | | | 针管中央 | | | 移植评价 |
|------|--------|--------|--------|---------|-------|--------|---------|-------|--------|--------|----|------|
| | 长度[mm] | 长径[mm] | 短径[mm] | 斜角角度[°] | 硬度[N] | 长度[mm] | 弯折角度[°] | 硬度[N] | 长径[mm] | 短径[mm] | | |
| 比较例 | 29 | 1.3 | 0.6 | 90 | 0.12 | 4 | 135 | 0.37 | 1.0 | 1.0 | △ | |
| 参考例1 | 41 | 1.0 | 0.7 | 90 | 0.07 | 8 | 135 | 0.37 | 2.4 | 1.4 | △ | |
| 参考例2 | 40 | 0.9 | 0.7 | 70(横向) | 0.06 | 8 | 135 | 0.28 | 1.8 | 1.4 | △ | |
| 参考例3 | 47 | 0.9 | 0.7 | 70(朝上) | 0.06 | 8 | 135 | 0.25 | 1.5 | 1.1 | △ | |
| 参考例4 | 44 | 0.9 | 0.7 | 45(横向) | 0.07 | 8 | 135 | 0.45 | 2.5 | 2.5 | △ | |
| 实施例1 | 41 | 1.1 | 0.5 | 60(横向) | 0.16 | 5 | 135 | 0.92 | 2.0 | 2.0 | ○ | |
| 实施例2 | 41 | 1.1 | 0.7 | 60(横向) | 0.21 | 3 | 135 | 1.20 | 2.0 | 2.0 | ◎ | |
| 实施例3 | 41 | 1.2 | 0.6 | 65(横向) | 0.21 | 5 | 135 | 1.20 | 2.0 | 2.0 | ◎ | |
| 实施例4 | 41 | 1.2 | 0.6 | 70(横向) | 0.21 | 5 | 135 | 1.20 | 2.0 | 2.0 | ◎ | |
| 实施例5 | 41 | 1.2 | 0.6 | 75(横向) | 0.21 | 5 | 135 | 1.20 | 2.0 | 2.0 | ◎◎ | |

(b)

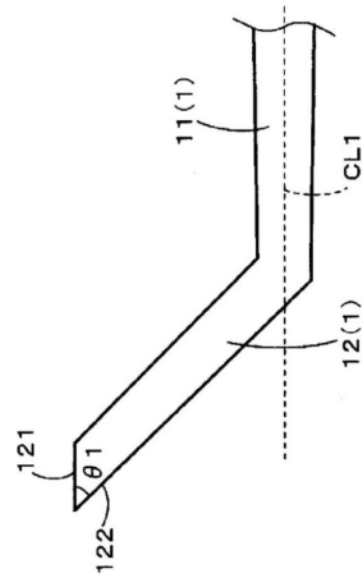


图7

10B

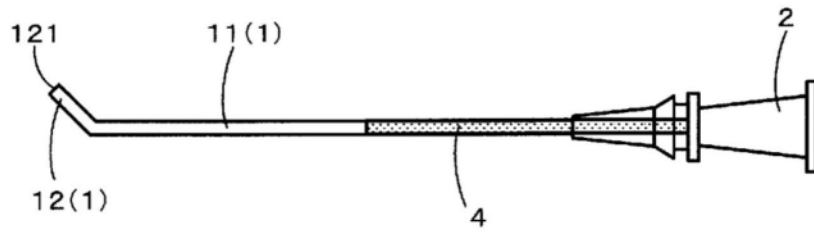


图8