

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5117501号
(P5117501)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年10月26日(2012.10.26)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 F 2/82 (2013.01) A 6 1 M 29/02
A 6 1 L 27/00 (2006.01) A 6 1 L 27/00 Y

請求項の数 16 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2009-527366 (P2009-527366)	(73) 特許権者	500332814
(86) (22) 出願日	平成19年8月30日 (2007. 8. 30)		ボストン サイエントフィック リミテッド
(65) 公表番号	特表2010-502363 (P2010-502363A)		バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイスティングス ココナッツヒル #6
(43) 公表日	平成22年1月28日 (2010. 1. 28)		ピー. オー. ボックス 1317
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/019109	(74) 代理人	100068755
(87) 国際公開番号	W02008/030388		弁理士 恩田 博宣
(87) 国際公開日	平成20年3月13日 (2008. 3. 13)	(74) 代理人	100105957
審査請求日	平成22年8月27日 (2010. 8. 27)		弁理士 恩田 誠
(31) 優先権主張番号	60/842, 384	(74) 代理人	100142907
(32) 優先日	平成18年9月6日 (2006. 9. 6)		弁理士 本田 淳
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内皮細胞接着を促進するための被膜を有する医療器具およびそれを製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療器具の少なくとも一部を覆う被膜を有する医療器具であって、前記被膜は、

(a) 前記医療器具の表面に接着される一つ以上の細胞接着ポリペプチド、及び、

(b) 前記細胞接着ポリペプチド上に少なくとも部分的に配置されるか、又は前記細胞接着ポリペプチドを取り囲む生分解性バリアであって、赤血球及び血漿タンパク質に対するバリアとして作用する生分解性バリア

を含み、

前記一つ以上の細胞接着ポリペプチドは、前記医療器具を移植した後の生分解性バリアの分解の後に、内皮細胞を前記医療器具に接着させるための基材を提供する医療器具。

【請求項 2】

前記細胞接着ポリペプチドは、細胞外基質の細胞接着タンパク質の結合ドメインに由来するペプチドである請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 3】

前記細胞接着タンパク質は、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、エラスチン、フィブリノゲン、I 型コラーゲン、II 型コラーゲン、及びV 型コラーゲンからなる群より選択される請求項 2 に記載の医療器具。

【請求項 4】

前記ペプチドは、アルギニン - グリシン - アスパラギン酸 (R G D) (配列番号 1) 及びチロシン - イソロイシン - グリシン - セリン - アルギニン (Y I G S R) (配列番号 2)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む請求項 2 に記載の医療器具。

【請求項 5】

前記細胞接着ポリペプチドは医療器具の表面上に単分子層を形成する請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 6】

前記生分解性バリアは生分解性ポリマーからなる請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 7】

前記生分解性バリアは生分解性被膜からなり、前記生分解性被膜は前記細胞接着ポリペプチド上に少なくとも部分的に配置される請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 8】

医療器具を移植した後の前記生分解性バリアの分解は、医療器具の再内皮化の過程と同時に生じる請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 9】

前記生分解性バリアは、医療器具の患者への移植後 7 日以内に、細胞接着ポリペプチドを少なくとも部分的に生理環境に露出する速度で分解される請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 10】

前記生分解性バリアは、医療器具の患者への移植後 7 日以内に、細胞接着ポリペプチドを生理環境に露出する速度で分解される請求項 9 に記載の医療器具。

【請求項 11】

前記生分解性バリアは、医療器具の患者への移植後 7 日以内に分解される請求項 9 に記載の医療器具。

【請求項 12】

前記生分解性バリアは、医療器具の患者への移植後 4 日以内に、細胞接着ポリペプチドを少なくとも部分的に生理環境に露出する速度で分解される請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 13】

前記生分解性バリアは、医療器具の患者への移植後 4 日以内に、細胞接着ポリペプチドを生理環境に露出する速度で分解される請求項 12 に記載の医療器具。

【請求項 14】

前記生分解性バリアは、医療器具の患者への移植後 4 日以内に分解される請求項 12 に記載の医療器具。

【請求項 15】

医療器具を製造する方法であって、

(a) 医療器具の少なくとも一部を細胞接着ポリペプチドで被覆する段階であって、前記細胞接着ポリペプチドは前記医療器具の表面に接着する段階、及び、

(b) 細胞接着ポリペプチド被膜の少なくとも一部を覆う生分解性バリアであって、赤血球及び血漿タンパク質に対するバリアとして作用する生分解性バリアを適用する段階からなり、

前記細胞接着ポリペプチドは、前記医療器具を移植した後の生分解性バリアの分解の後に、内皮細胞を前記医療器具に接着させるための基材を提供する方法。

【請求項 16】

医療器具を移植した後の前記生分解性バリアの分解は、医療器具の再内皮化の過程と同時に生じる請求項 15 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、移植又は挿入可能な生物活性被膜を有する医療器具およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血管ステントの使用に関する問題は、ステント移植後の血管の再閉塞（再狭窄）である

10

20

30

40

50

。再狭窄を引き起こす重要な要因は、ステント移植の結果生じる、動脈内表面の天然の保護的な裏張りである血管内皮細胞の損傷又は損失である。この内皮細胞の内層の損失は動脈壁を露出させ、血栓症、感染症、癒痕化、又は異常な組織増殖に罹りやすくする。従って、ステント動脈内に内皮細胞の層を再構築すること（再内皮化）は、ステントの長期生体適合性の改善において重要であると考えられている。しかし、効果的な内皮化を促進するためには、内皮細胞が動脈の隣接領域から移動し、ステントの表面に接着する必要がある。

【0003】

ラミニン、フィブロネクチン、コラーゲン等の細胞外基質に存在する特定のタンパク質が内皮細胞接着の促進に関与することが知られている。さらに、RGD（配列番号1）及びYIGSR（配列番号2）等のタンパク質に由来する様々な生物活性ペプチド配列が、内皮細胞接着に適した基材を提供することも発見されている。

10

【0004】

そのため、再内皮化を促進する一つのアプローチは、特許文献1（Kanamaruら）に記載されているペプチド被覆ステントのように、生物活性ペプチドで被覆した表面を提供することである。ペプチドは、ここに参照として包含される特許文献2（Westら）に記載されているように、ポリウレタンのようなポリマー骨格に組み込まれること、又は、ここに参照として包含されるLinらの非特許文献1に記載されているように、ポリマー上にグラフトされることも示唆されている。

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許出願公開第2006/0052862号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2006/0067909号明細書

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Synthesis, Surface, and Cell-Adhesion Properties of Polyurethanes Containing Covalently Grafted RGD-Peptides, J. Biomed. Materials Res. 28(3): 329-42 (1994)

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

インビボでのそのような生物活性ペプチドの使用に関する問題の一つは、血漿タンパク質又は血小板の、ペプチドへの結合によって引き起こされる前記ペプチドのバイオフィウリングである。このバイオフィウリングは、ペプチドが標的的内皮細胞に結合する能力を無効にする。バイオフィウリングを防止する一つの示唆されたアプローチは、前記ペプチドを親水性ポリマーに包含させ、ポリエチレングリコール（PEG）を前記ポリマー上にグラフトさせることである。しかし、ペプチドをバイオフィウリングから保護するためのこの方法は一定の欠点を有している。そのため、生物活性ペプチドのバイオフィウリングを防止する代替の方法が必要とされている。また、医療器具を生物活性ペプチドで被覆する代替の方法も求められている。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、一つ以上の細胞接着ポリペプチドで少なくとも部分的に被覆された医療器具、及びバイオフィウリングに対するポリペプチドの一時的な保護手段を提供する。細胞接着ポリペプチドは、細胞外基質の細胞接着タンパク質又はそれらに由来するペプチドであり得る。前記一時的な保護手段は、生分解性ポリマーから形成された生分解性バリアであり得る。生分解性バリアは細胞接着ポリペプチド上に少なくとも部分的に配置された被膜、又は前記ポリペプチドを封入するミセルであり得る。生分解性バリアは、再内皮化の過

50

程と同じ期間内に分解されるように設計される。

【0009】

本発明はまた、細胞接着ポリペプチドの被膜を有し、かつ前記ポリペプチドはポリビスホスフォネートにグラフトされている医療器具を提供する。

本発明はまた、バクテリオファージを含む被膜を有し、かつ前記バクテリオファージは細胞接着ポリペプチドをディスプレイする医療器具を提供する。

【0010】

本発明はまた、細胞接着ポリペプチドの被膜を有し、かつ前記ポリペプチドは接着性ポリペプチドセグメントに連結されている医療器具を提供する。

本発明はまた、細胞接着ポリペプチドの単分子層を含む被膜を有する医療器具を提供する。

10

【0011】

本発明はまた、医療器具への内皮細胞接着を促進するための医療器具表面をもたらす方法を提供し、前記方法は、医療器具の少なくとも一部を細胞接着ポリペプチドで被覆する段階、及び細胞接着ポリペプチド被膜の少なくとも一部に生分解性ポリマー層を適用する段階からなる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】細胞接着ペプチドがグラフトされたポリビスホスフォネートのフラグメントを示す。

20

【図2】抗体に保持された細胞接着ポリペプチドを有する本発明の医療器具を示す断面模式図である。

【図3】変性細胞接着ポリペプチドを有する本発明の医療器具を示す断面模式図である。

【図4】細胞接着ポリペプチドをディスプレイしているグラフトされたバクテリオファージを有するポリビスホスフォネートのフラグメントを示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、内皮細胞を医療器具に接着させる基材を提供するための細胞接着ポリペプチド被膜を有する移植又は挿入可能な医療器具を提供する。ここで、「細胞接着ポリペプチド」という用語は、1分子につき、インテグリン等の内皮細胞の細胞表面分子を介して内皮細胞に結合可能な少なくとも2つのアミノ酸を有する化合物を指す。細胞接着ポリペプチドは、ここに参照として包含されるBoatengらの“RGD and YIGSR Synthetic Peptides Facilitate Cellular Adhesion Identical to That of Laminin and Fibronectin But Alter the Physiology of Neonatal Cardiac Myocytes,” *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 288:30-38 (2005)に記載されているように、フィブロネクチン、ピトロネクチン、ラミニン、エラスチン、フィブリノゲン、I型、II型及びV型コラーゲンを含む細胞接着に関与することが知られている細胞外基質の任意のタンパク質であり得る。さらに前記ポリペプチドは、結合ドメインを含有するフラグメント又は配列を含む上記の任意のタンパク質に由来する任意のペプチドであり得る。そのようなペプチドは、RGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン)(配列番号1)モチーフ、YIGSR(チロシン-イソロイシン-グリシン-セリン-アルギニン)(配列番号2)モチーフ、及び機能的に同等の関連ペプチドのような、インテグリン結合モチーフを有するものを含む。前記ペプチドはまた、ここに参照として包含される特許文献2(Westら)に記載されている任意のペプチドであってもよい。

30

40

【0014】

細胞接着ポリペプチドは、医療器具の様々なタイプの表面上又は表面内部に配置され得る。一実施形態では、その表面は被覆されていない露出した医療器具表面である。医療器具の露出面は滑らかでも多孔質でもよく、そのような多孔性ステント表面は米国特許出願

50

公開第2005/0266040号明細書(Gerberding)に記載されており、ここに参照として包含される。表面が多孔質である場合、細胞接着ポリペプチドは多孔質表面の孔内に堆積され得る。他の実施形態では、医療器具の表面は医療器具のポリマー被膜のような被膜の表面であり得る。本発明のあらゆる実施形態において、前記ポリペプチドは、共有結合、極性結合、イオン結合、配位結合、金属結合、静電結合、又は分子間双極子結合(ファン・デル・ワールス結合を含む)を含む任意の種類 of 化学的又は物理的接着手段によって、医療器具の表面に接着され得る。

【0015】

細胞接着ポリペプチドは、当技術分野において周知である被覆方法の使用を含む様々な方法で医療器具の表面に適用することができる。例えば、前記ポリペプチドは従来の静電塗装工程によって医療器具上に塗装され、その結果、荷電したペプチド含有液滴が医療器具上に堆積される。被膜流体が乾燥すると、前記ポリペプチドはポリペプチド上の側鎖基との分子内結合により、医療器具上に接着したまま残留する。堆積した前記ポリペプチドは医療器具の表面上に、ここに参照として包含されるVan Alsténの“Self-Assembled Monolayers on Engineering Metals: Structure, Derivation, and Utility,” *Langmuir* 15:7605-14(1999)に記載されているようなラングミュア単分子層又は自己組織化単分子膜のような単分子層を形成し得る。

10

【0016】

一実施形態では、前記細胞接着ポリペプチドはポリマーに包含され、その後ステント上に堆積される。一実施形態では、前記ポリペプチドはポリマー鎖の骨格に組み込まれる。例えば、ここに参照として包含されるJunらの“Development of a YIGSR-Peptide-Modified Polyurethane urea to Enhance Endothelialization,” *J. Biomaterials Sci., Polymer Ed.* 15(1):73-94(2004)に記載されているように、ポリマーはポリウレタン骨格にYIGSR(配列番号2)を含んで形成されることができる。当業者は、他の細胞接着ポリペプチドをポリウレタン又は他のポリマー骨格に組み込ませることができるであろう。

20

【0017】

一実施形態では、前記細胞接着ポリペプチドはポリマーにグラフトされた後に医療器具に堆積されてもよい。前記ポリペプチドは当技術分野で周知の様々な方法を用いてグラフトされ得る。一つの方法では、カルボジイミド反応のような従来の結合技術を用いて、エポキシド、ハロゲン化物、アミン、アルコール、スルホン酸、アジド、無水物、又はカルボン酸部分等の反応性官能基を含有する側枝を有するポリマーを、反応性側枝を介してポリペプチドのアミノ末端に共有結合することができる。例えば、Linらの非特許文献1に記載のように、RGD含有ペプチドはポリウレタン骨格にグラフトされている。別の実施形態では、Hanssonらの“Whole Blood Coagulation on Protein Absorption-Resistant PEG and Peptide Functionalised PEG-Coated Titanium Surfaces,” *Biomaterials* 26:861-872(2005)に記載のように、RGD含有ペプチドはポリエチレングリコール系ポリマーの側枝にグラフトされている。当業者は、ポリペプチドがポリペプチドのカルボキシ末端を介してポリマーに結合し得ることも理解するであろう。例えば、アミン又はヒドロキシル側基を有するポリマーは、カルボジイミド反応、或いはアミド又はエステル結合を形成するための濃縮反応によって、ポリペプチドのカルボキシ末端に結合され得る。

30

40

【0018】

別の例では、図1に示されるように、医療器具上の被膜はポリビスホスフォネート30にグラフトされた細胞接着ポリペプチド20(この例ではRGDを含有している)を含み得る。金属基材を被覆するために用いられ得るポリビスホスフォネートは、Fishbeinらの“Bisphosphonate-Mediated Gene Vector

50

Delivery From the Metal Surfaces of Stents," Proc. Natl. Acad. Sci. 103(1):159-164(2006)に記載されており、ここに参照として包含される。ポリアリアルアミンビスホスフォネートのようないくつかのポリビスホスフォネートは、カルボジイミド結合反応を用い、カルボキシ末端を介してペプチドに結合され得るアミノ官能基を有する。ポリペプチドがグラフトしたポリビスホスフォネートは、ラングミュア単分子層又は自己組織化単分子膜等の単分子層として医療器具上に被覆され得る。ここで、「自己組織化単分子膜」とは、表面上に自然に化学吸着した分子が、互いにほぼ平行かつ表面に対して概ね垂直に配向している比較的秩序だった分子の集合体を意味する。それぞれの分子は表面に接着する官能基、及び単分子層内で隣接する分子と相互作用し、比較的規則的な配列を形成する部分を含む。

10

【0019】

一実施形態では、医療器具の被膜は抗体に保持された細胞接着ポリペプチドを含む。ここで、「抗体」という用語は、その全体又は一部が自然に又は合成(組換え等)により生成された免疫グロブリンを意味する。抗体という用語は、更に抗体フラグメントを含み、抗体フラグメントとは、全長よりも短いが全長抗体の特異的結合能力の少なくとも一部を保有する抗体の任意の誘導体を意味する。抗体フラグメントの例は、Fab、Fab'、F(ab)₂、F(ab')₂、及びFvを含むが、これらに限定されない。図2に示されるように、抗体24は細胞接着ポリペプチド20に抗体24の抗原結合部位25を介して結合され得る。細胞接着ポリペプチドは医療器具を配置する前(例えば、医療器具の製造中)に抗体に結合され得る。或いは、細胞接着ポリペプチドは医療器具を配置した後に(例えば、血管内カテーテル送達によって)抗体に結合されることも可能である。

20

【0020】

抗体24は、ここに参照として包含される米国特許出願公開第2005/0043787(Kutrykら)に記載されている抗体被膜ステントの作製に用いられる方法を含め、当技術分野において周知の様々な方法を用いて医療器具10に固着され得る。例えば、医療器具10は合成材料(例えば、ポリウレタン、セグメント化ポリウレタン-尿素/ヘパリン、ポリ乳酸、セルロースエステル、又はポリエチレングリコール)又は天然材料(例えば、コラーゲン、ラミニン、ヘパリン、フィブリン、セルロース、又はカーボン)から形成された抗体結合マトリックス34で被覆され得る。抗体24は共有結合又は被共有結合のどちらかによって前記マトリックス上に結着される。

30

【0021】

一実施形態では、細胞接着ポリペプチドは医療器具の表面に対する接着性を高めるために変性され得る。特定のアミノ酸を含有するペプチドは、Willetらの"Differential Adhesion of Amino Acid to Inorganic Surfaces," Proc. Natl. Acad. Sci. 102(22):7817-7822(2005)に記載されているように、無機表面に対してより高い接着性を有することが知られており、ここに参照として包含される。本発明で用いられる細胞接着ポリペプチドがそのようなアミノ酸を含むように変性され、医療器具の表面に対する接着性が高められてもよい。例えば、図3に示されるように、細胞接着ポリペプチド20は疎水性配列又はポリリジンテイルのような荷電したアミノ酸からなる接着性ポリペプチドセグメント22と結合され得る。接着性ポリペプチドセグメント22は医療器具10の表面に向かって配向し、それによって医療器具10に対するポリペプチド20の接着を促進する。変性ポリペプチドは、ラングミュア単分子層又は自己組織化単分子膜等の単分子層として医療器具に被覆され得る。

40

【0022】

一実施形態では、ポリペプチドはバクテリオファージ(ファージ)にディスプレイされ得る。ファージディスプレイとは、バクテリオファージ粒子の表面におけるポリペプチドの発現である。ファージディスプレイ技術は、多種多様なポリペプチドをディスプレイするファージを作出するために用いられ得る。Willatsの"Phage Displ

50

ay: Practicalities and Prospects, " Plant Molecular Bio. 50: 837 - 854 (2002) を参照されたく、ここに参照として包含される。

【0023】

この実施形態では、図4に示されるように、医療器具10の表面に配置されたバクテリオファージ40は、頭部42、尾部44、及び尾繊維46を有している。頭部42はその表面にポリペプチド20をディスプレイするように変性されている。さらに尾繊維46は、医療器具の表面への接着を促進し得るアミノ酸（例えば正に荷電されたアミノ酸）を含むように変性されている。例えば、尾繊維46はポリリジン配列を含むように変性されてもよい。バクテリオファージに対するそのような変性は、頭部及び尾繊維で発現するタンパク質をコードするバクテリオファージ遺伝子を変換する技術のような、従来の任意の遺伝子工学技術によって行うことができる。

10

【0024】

内皮細胞は、細胞接着ポリペプチドの被膜に接着する前に、まずステント表面に移動する必要があるため、移植後には医療器具上の細胞接着ポリペプチド被膜がバイオフィウリングの影響を受けやすい一定の期間が存在する。そのため、一実施形態では、細胞接着ポリペプチドはバイオフィウリングからポリペプチドを一時的に保護するためのバリア手段を付与される。ここで、「バイオフィウリング」という用語は、ポリペプチド又はポリペプチドの被膜に対する標的細胞の結合を妨げるような、血漿タンパク質、血小板、及び赤血球細胞等の非標的材料の結合を意味する。

20

【0025】

前記一時的なバリアは、生分解性ポリマーのような生分解性材料から形成されるとともに、医療器具を移植すると分解されるように設計されており、それによって細胞接着ポリペプチドを再内皮化の過程と同じ期間内に生理環境に露出させる。血管ステントについて、再内皮化の過程は移植直後に開始することが知られている。ウサギにおける経時的分析では、移植から4日後では約20%のステント内皮化が確認され、7日後では約40%であった。Belleらの "Stent Endothelialization: Time Course, Impact of Local Catheter Delivery, Feasibility of Recombinant Protein Administration, and Response to Cytokine Expedition," Circulation 95: 438 - 448 (1997) を参照されたく、ここに参照として包含される。当技術分野で周知のように、生分解性高分子バリアの生分解速度は、バリアの組成物、構造、及び厚さ等の様々な要因によって調節され得る。従って当業者は、前記ポリペプチドのバイオフィウリングの機会を最小限に抑えながら、再内皮化過程と同じ期間内に生分解性バリアを分解させ、下層の細胞接着ポリペプチドを露出させるように設計することができる。例えば、移植後4日又は7日以内にポリペプチドが露出するように生分解性バリアを分解させる設計にしてもよい。様々な分解速度を有するポリ(L-ラクチド-コ-グリコリド)及びポリ(L-ラクチド)の特定のポリマーが、Zilbermanらの "Dexamethasone loaded bioresorbable films used in medical support devices: Structure, degradation, crystallinity and drug release," Acta Biomaterialia 1: 615 - 624 (2005) に報告されており、ここに参照として包含される。このポリマー分解速度は、ラクチド対グリコライドの比率やラクチドモノマーの化学形態を変化させることにより調節可能であることが示されている。さらに、被膜の厚さを調整してポリマーが露出される速度を微調整し、幅広い可能な露出輪郭を得ることもできる。

30

40

【0026】

一実施形態では、前記一時的バリアは細胞接着ポリペプチド上に少なくとも部分的に配置された生分解性ポリマー被膜である。前記ポリペプチドは、スプレー塗装、静電塗装、

50

及びディップ塗装等を含む当技術分野で周知の任意の方法を用いて医療器具表面に配置され得る。ポリペプチドは更に、上述した実施形態に記載されている任意の方法によって医療器具の表面に配置することができる。生分解性被膜は、医療器具の表面に対してそのような被膜を適用する任意の周知の方法を用いて医療器具に適用され得る。

【 0 0 2 7 】

適切な生分解性ポリマーの例は、ポリカルボン酸、無水マレイン酸ポリマーを含むポリ無水物；ポリオルソエステル；ポリアミノ酸；ポリエチレン・オキシド；ポリフォスファゼン；ポリ（L-乳酸）（PLLA）、ポリ（D, L-ラクチド）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、50/50（DL-ラクチド-コ-グリコリド）等の、ポリ乳酸、ポリグリコール酸それらのコポリマー及び混合物；ポリジオキサノン；フマル酸ポリプロピレン；ポリデブシペプチド；ポリ（D, L-ラクチド-コ-カプロラクトン）及びポリカプロラクトン コ-アクリル酸ブチル等のポリカプロラクトン及びそれらのコポリマー及び混合物；ポリヒドロキシブチル酸バレレート及び混合物；チロシン誘導体ポリカルボン酸及びアリレート、ポリイミノカルボン酸、及びポリジメチルトリメチルカルボン酸等のポリカルボン酸；シアノアクリル酸；リン酸カルシウム；ポリグリコサミノグリカン；ポリサッカライド（ヒアルロン酸；セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース；ゼラチン；デンプン；デキストラン；アルギン酸及びそれらの誘導体を含む）、タンパク質及びポリペプチド等の巨大分子；及び上記のものの任意の混合物及びコポリマーを含む。生分解性ポリマーは、ポリヒドロキシブチレート及びそのコポリマー、ポリカプロラクトン、ポリアンヒドリド（晶質及び非晶質の両方）、無水マレイン酸コポリマー、及びリン酸亜鉛カルシウム等の表面浸食性ポリマーであってもよい。

【 0 0 2 8 】

一実施形態では、一時的バリアは複数の生分解性小嚢を含み、細胞接着ポリペプチドは前記小嚢に封入される。前記小嚢は、ミセル、リポソーム、リポスフェア（liposphere）、マイクロスフェア、マイクロバブル、及びそれらの類似物であり得、ポリマー又は脂質から形成され得る。上記のように、小嚢壁は再内皮化の過程と同じ期間内に分解されるように設計することができる。小嚢の分解によりポリペプチドが放出され、その後医療器具の表面上に沈殿し、そこに接着する。小嚢は、当技術分野で周知の様々な方法で医療器具上に配置され得る。例えば、小嚢は医療器具の多孔質表面内に埋設されてもよい。

【 0 0 2 9 】

一実施形態では、医療器具は更に治療薬を備えていてもよい。治療薬は、医療器具上の一時的な保護バリア、或いは別のポリマー被膜の表面又は内部を含む医療器具の任意の構成要素の表面又は内部に保持される。いくつかの例では、治療薬は医療器具の表面上に、細胞接着ポリペプチドを接着させる任意の方法によって提供される。実際、治療薬は細胞接着ポリペプチドと同じ表面に提供され得る。

【 0 0 3 0 】

治療薬は、血管新生、内皮細胞の活性化、集合、又は移動を促進する物質であり得る。例えば、PD-ECGF（血小板由来内皮細胞増殖因子）又はVEGF（血管内皮増殖因子）、又は2-デオキシ-D-リボースのような内皮細胞化学走化性物質等の血管新生因子を医療器具から放出させ、内皮細胞を医療器具上に集合させることができる。

【 0 0 3 1 】

治療薬は、非遺伝子治療薬、生体分子、小分子、又は細胞等の製剤学的に許容される任意の物質であり得る。

代表的な非遺伝子治療薬は、ヘパリン、ヘパリン誘導体、プロスタグランジン（ミセル型プロスタグランジンE1を含む）、ウロキナーゼ、及びPPack（デキストロフェニルアラニン-プロリン-アルギニン-クロロメチルケトン）を含む抗血液凝固剤；エノキサパリン、アンジオペプチン、シロリムス（ラバマイシン）、タクロリムス、エベロリムス、ゾタロリムス、平滑筋細胞増殖を阻害可能なモノクローナル抗体、ヒルジン、及びアセチルサリチル酸等の抗増殖剤；デキサメタゾン、ロシグリタゾン、プレドニゾン、コ

10

20

30

40

50

ルチコステロン、ブデゾニド、エストロゲン、エストラジオール、スルファサラジン、アセチルサリチル酸、ミコフェノール酸、及びメサラミン等の抗炎症剤；パクリタキセル、エポシロン、クラドリピン、5 - フロロウラシル、メトトレキセート、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、シクロスポリン、シスプラチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、エポシロン、エンドスタチン、トラピジル、ハロフジノン、及びアンジオスタチン等の抗新生 / 抗増殖 / 抗分裂剤；c - m y c オンコジーンのアнтиセンスインヒビターのような抗癌剤；トリクロサン、セファロスポリン、アミノグリコシド、ニトロフラントイン、銀イオン、銀化合物、又は銀塩等の抗微生物剤；エチレンジアミンテトラ酢酸、O, O' - ビス(2 - アミノエチル)エチレングリコール - N, N, N', N' - テトラ酢酸及びそれらの混合物のような非ステロイド系抗炎症及びキレート剤等のバイオフィルム合成インヒビター；ゲンタマイシン、リファムピン、ミノサイクリン、及びシプロフロキサシン等の抗生物質；キメラ抗体及び抗体フラグメントを含む抗体；リドカイン、プピバカイン、及びロピバカイン等の麻酔薬；酸化窒素；リンシドミン、モルシドミン、L - アルギニン、NO - 炭水化物付加物、ポリマー又はオリゴマーNO付加物等の酸化窒素(NO)供与体；D - P h e - P r o - A r g クロロメチルケトン、R G D ペプチド含有化合物、ヘパリン、アンチトロンピン化合物、血小板受容体拮抗剤、抗トロンピン抗体、抗血小板受容体抗体、エノキサパリン、ヒルジン、ワルファリンナトリウム、ジクマロール、アスピリン、プロスタグランジンインヒビター、シロスタゾール及びダニ抗血小板因子のような血小板凝集インヒビター等の抗凝固剤；増殖因子、転写アクチベータ、翻訳プロモータ等の血管細胞増殖プロモータ；増殖因子インヒビター、増殖因子受容体拮抗剤、転写リプレッサー、翻訳リプレッサー、複製インヒビター、インヒビター抗体、対増殖因子抗体、増殖因子及びサイトトキシンからなる二官能性分子、抗体及びサイトトキシンからなる二官能性分子等の血管細胞増殖インヒビター；コレステロール低下剤；血管拡張剤；内因性血管作動機構を阻害する物質；ゲルダナマイシンのような熱ショックタンパク質インヒビター；アンジオテンシン変換酵素(A C E)インヒビター；ベータ - ブロッカー；A R キナーゼ(A R K)インヒビター；ホスホランパンインヒビター；アブラキサン(A B R A X A N E) (登録商標)のようなタンパク質結合粒子製剤；及び上記の任意の組合せ及びプロドラッグを含む。

【0032】

代表的な生体分子は、ペプチド、ポリペプチド及びタンパク質；オリゴヌクレオチド；二本鎖又は一本鎖DNA(裸のDNA及びcDNAを含む)、RNA、アンチセンスDNA及びRNA等のアンチセンス核酸、低分子干渉RNA(s i R N A)、及びリボザイム等の核酸；遺伝子；炭水化物；増殖因子を含む血管新生因子；細胞周期阻害剤；及び抗再狭窄剤を含む。核酸は、例えばベクター(ウイルスベクターを含む)、プラスミド、又はリポソーム等の輸送システムに包含され得る。

【0033】

タンパク質の非限定的な実施例は、s e r c a - 2 タンパク質、単球走化性タンパク質(M C P - 1)及び骨形成タンパク質(「B M P」)を含み、例えばB M P - 2、B M P - 3、B M P - 4、B M P - 5、B M P - 6(V G R - 1)、B M P - 7(O P - 1)、B M P - 8、B M P - 9、B M P - 10、B M P - 11、B M P - 12、B M P - 13、B M P - 14、B M P - 15等である。好ましいB M Pは、B M P - 2、B M P - 3、B M P - 4、B M P - 5、B M P - 6、及びB M P - 7のいずれかである。これらのB M Pはホモダイマー、ヘテロダイマー、又はそれらの組合せとして、単独又は他の分子と共に提供され得る。或いは、又はそれに加えて、B M Pの上流効果又は下流効果を誘発可能な分子が提供されてもよい。そのような分子は任意の「ヘッジホッグ」タンパク質又はそれらをコードするDNAを含む。遺伝子の非限定的な例は、アンチアポトーシスB c l - 2ファミリー因子及びA k t キナーゼ等の、細胞死から保護する生存遺伝子；s e r c a 2 遺伝子；及びそれらの組合せを含む。血管新生因子の非限定的な例は、酸性及び塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、上皮増殖因子、形質転換増殖因子 及び、血小板由来内皮増殖因子、血小板由来増殖因子、腫瘍壊死因子、肝細胞増殖因子、及びイン

10

20

30

40

50

スリン様増殖因子を含む。細胞周期阻害剤の非限定的な例は、カテプシンD (CD) インヒビターである。抗再狭窄剤の非限定的な例は、p15、p16、p18、p19、p21、p27、p53、p57、Rb、nFkB及びE2Fデコイ、チミジンキナーゼ及びそれらの組合せ及び細胞増殖の阻害に有効な他の物質を含む。

【0034】

代表的な小分子は、ホルモン、ヌクレオチド、アミノ酸、糖、及び脂質を含み、化合物は100kD未満の分子量である。

代表的な細胞は、幹細胞、前駆細胞、内皮細胞、成人心筋細胞、及び平滑筋細胞を含む。細胞はヒト由来の(自己又は他人の)もの、動物性の(異種の)もの、又は遺伝子工学的に作成されたものであってもよい。細胞の非限定的な例は、サイドポピュレーション(SP)細胞、Lin⁻CD34⁻、Lin⁻CD34⁺、Lin⁻cKit⁺を含む系統陰性(lineage negative)(Lin⁻)細胞、5-azaを有する間葉幹細胞を含む間葉幹細胞、臍帯血細胞、心臓又は他の組織由来の幹細胞、全骨髄、骨髄単核細胞、内皮前駆細胞、骨格筋芽細胞又は衛星細胞、筋由来細胞、go細胞、内皮細胞、成人心筋細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、成人心臓線維芽細胞+5-aza、遺伝子組換え細胞、組織工学的に作成されたグラフト、MyoD癒痕線維芽細胞、ペーシング細胞、胚性幹細胞クローン、胚性幹細胞、胎児又は新生児細胞、免疫学的にマスキングされた細胞、及び奇形腫由来細胞を含む。任意の治療剤が、生物学的に共存可能な組合せの範囲で組み合わせられ得る。

【0035】

本発明で用いられ得る医療器具の非限定的な例は、ステント、ステントグラフト、カテーテル、ガイドワイヤ、神経血管動脈瘤コイル、バルーン、フィルタ(例えば大静脈フィルタ)、血管グラフト、管腔内ペーピング(intraluminal paving)システム、ペースメーカー、電極、リード、除細動器、関節及び骨移植片、脊髄移植片、アクセスポート、動脈内バルーンポンプ、心臓弁、縫合糸、人工心臓、神経学的刺激物、内耳移植片、網膜移植片、及び治療用被膜との関係で用いられ得る他の器具を含む。そのような医療器具は移植されるか、又は血管系、消化管、腹部、腹膜、気道、食道、気管、結腸、直腸、胆道、尿道、前立腺、脳、脊椎、肺、肝臓、心臓、骨格筋、腎臓、膀胱、腸、胃、膵臓、卵巣、子宮、軟骨、目、骨、関節等の身体構造、体腔、内腔において用いられる。

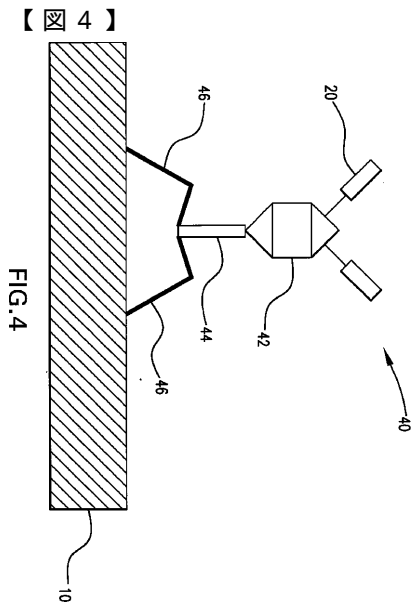
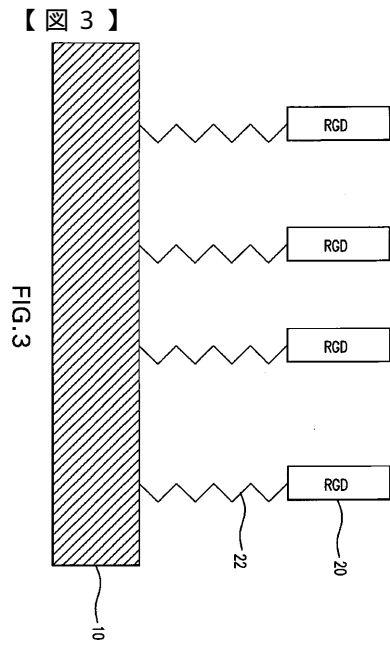
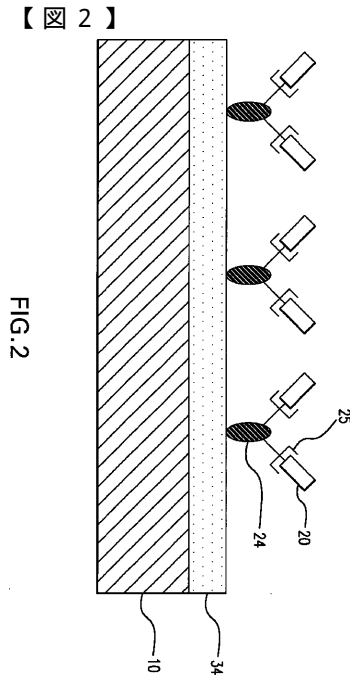
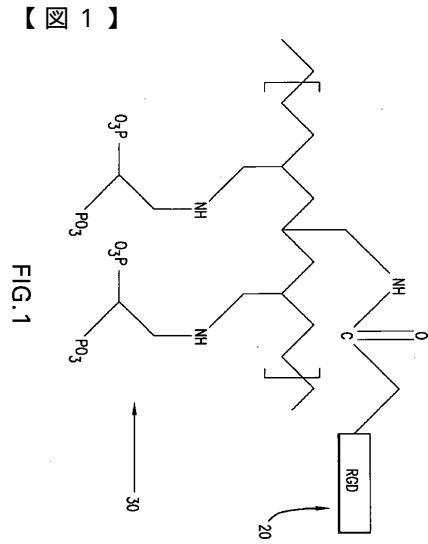
【0036】

上記の説明および例示は、単に本発明を例証するために記載されたものであり、限定するように意図されたものではない。開示された本発明の各態様および各実施形態は、個別に、又は他の態様、実施形態、及び本発明の変更例との組合せによる実施形態として考慮され得る。さらに、特に断りのない限り、本発明の方法におけるどの段階も、実施において特定の順序に限定されるものではない。本発明の趣旨及び要旨を含む開示された実施形態の変形例が当業者にとって想到可能であり、そのような変形例は本発明の範囲に含まれる。さらに、ここで引用された参考文献はすべて、参照によってその全体が包含される。

10

20

30



【配列表】

0005117501000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 ベンコ、ジョン
アメリカ合衆国 01746 マサチューセッツ州 ホリストン ローリング メドウ ドライブ
139
- (72)発明者 ボーデン、マーク
アメリカ合衆国 02830 ロードアイランド州 ハリス ジョスリン ロード 940
- (72)発明者 ブリト、シャイナ
アメリカ合衆国 01890 マサチューセッツ州 ウィンチェスター アダムズ ロード 34
- (72)発明者 ナイマーク、ウエンディ
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ州 ケンブリッジ フェアウェザー ストリート
61
- (72)発明者 ファム、ラン
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ナシュア ルーク ストリート 21

審査官 望月 寛

- (56)参考文献 特開2006-068378(JP, A)
国際公開第92/009312(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61F 2/82
A61L 27/00