(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5490722号
(P5490722)

(45)発行日　平成26年5月14日(2014.5.14)　(24)登録日　平成26年3月7日(2014.3.7)

| (51)Int.Cl. | | F I | | |
|---|---|---|---|---|
| A61F 2/06 | (2013.01) | A61F | 2/06 | |
| A61F 2/08 | (2006.01) | A61F | 2/08 | |
| A61B 17/00 | (2006.01) | A61B | 17/00 | 320 |
| A61M 29/02 | (2006.01) | A61M | 29/02 | |
| A61M 29/00 | (2006.01) | A61M | 29/00 | |

請求項の数 25　(全 24 頁)

(21)出願番号　特願2010-541454 (P2010-541454)
(86)(22)出願日　平成20年10月2日 (2008.10.2)
(65)公表番号　特表2011-502029 (P2011-502029A)
(43)公表日　平成23年1月20日 (2011.1.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/078639
(87)国際公開番号　WO2010/065026
(87)国際公開日　平成22年6月10日 (2010.6.10)
審査請求日　平成23年10月3日 (2011.10.3)
(31)優先権主張番号　60/997,472
(32)優先日　平成19年10月3日 (2007.10.3)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　506286973
ザ　ジェネラル　ホスピタル　コーポレーション
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　02114　ボストン　フルート　ストリート　55
55 Fruit Street, Boston, MA02114 (US).
(74)代理人　100102668
弁理士　佐伯　憲生

最終頁に続く

(54)【発明の名称】光化学的組織接着

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
生体膜及び光感作性物質を含有してなる、内腔解剖学的構造の内腔表面に接着するための光活性化可能な膜デバイスであって、
生体膜が、羊膜であり、
生体膜が、上皮層、基底膜層、及び結合組織層を含有しており、
光感作性物質が、ローズベンガル、リボフラビン－５－リン酸塩、メチレンブルー、及びＮ－ヒドロキシピリジン－２－（１Ｈ）－チオンの少なくとも１つよりなる群から選ばれる化合物であり、
膜デバイスが内腔解剖学的構造の形状に適合している、円筒の形状の膜デバイスである、光活性化可能な膜デバイス。
【請求項２】
光感作性物質が、生体膜上にコーティングされている、請求項１に記載の膜デバイス。
【請求項３】
光感作性物質が、生体膜の上皮層、基底膜層、及び結合組織層の１つ又はそれ以上の層にコーティングされている、請求項２に記載の膜デバイス。
【請求項４】
感受性物質が、生体膜上に、最高濃度から最低濃度に勾配させてコーティングされている、請求項２又は３に記載の膜デバイス。
【請求項５】

生体膜が、膜シートの１つ又はそれ以上の層から成っている、請求項１～４の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項６】
膜シートの層が、電磁放射によって互いに接着している、請求項１～５の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項７】
円筒の形状のものが、ステント又は被覆として用いられる、請求項６に記載の膜デバイス
【請求項８】
生体膜が、１つ又はそれ以上の孔を有している、請求項１～７の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項９】
孔の直径が、１０～７５０μｍの間である、請求項８に記載の膜デバイス。
【請求項１０】
生体膜の端部が、先細になっている、請求項１～９の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項１１】
生体膜の端部が、突起を含有している、請求項１０に記載の膜デバイス。
【請求項１２】
突起が、生体膜、羊膜、金属支柱、ニチノール支柱、プラスチック支柱、又はポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、テフロン（登録商標）、プラスチック、ゴム、ニチノール若しくは生分解性複合材料の少なくとも１つを含有してなる、請求項１１に記載の膜デバイス。
【請求項１３】
膜デバイスが、
膜デバイスを目的の内腔解剖学的構造の内腔表面に配置すること；及び
電磁エネルギーを加えること；
それによって生体膜を内腔解剖学的構造に接着すること：
を含有してなる、生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法において使用するためのものである、請求項１～１２の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項１４】
膜デバイスが、
膜デバイスを、安定化を必要としている内腔解剖学的構造に配置すること；
電磁エネルギーを、組織と結合するために有効な方法で、膜デバイスに加えること；
それによって内腔解剖学的構造の機械的特性を修正すること：
を含有してなる、内腔解剖学的構造の機械的特性を修正する方法において使用するためのものである、請求項１～１２の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項１５】
膜デバイスが、
膜デバイスを動脈硬化性プラークに配置すること；
電磁エネルギーを、膜を動脈硬化性プラークに結合するために有効な方法で、膜デバイスに加えること；それによって動脈硬化性プラークを治療又は予防すること：
を含有してなる、動脈硬化性プラークを治療又は予防する方法において使用するためのものである、請求項１～１２の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項１６】
動脈硬化性プラークが、薄皮膜線維粥腫（ＴＣＦＡ）、壊死性コア線維粥腫、薄皮膜線維粥腫、びらん、又は表在性石灰化の少なくとも１つである、請求項１５に記載の膜デバイス。
【請求項１７】
動脈硬化性プラークへの配置が、バルーンである、請求項１５に記載の膜デバイス。
【請求項１８】

電磁エネルギーを生体膜及び内腔解剖学的構造の一方又は両方に加える、請求項１３～１７の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項１９】
膜デバイスが、
膜デバイスを目的の内腔解剖学的構造の内腔表面に配置すること；及び
電磁エネルギーを加えること；
それによって目的の内腔解剖学的構造内の細胞増殖及び遊走を促進すること：
を含有してなる、目的の内腔解剖学的構造内の細胞増殖を促進する方法において使用するためのものである、請求項１～１２の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項２０】
細胞が、上皮型又は内皮型の細胞の少なくとも１つである、請求項１９に記載の膜デバイス。
【請求項２１】
細胞増殖が血栓生成を緩和する、請求項１９に記載の膜デバイス。
【請求項２２】
生体膜を内腔解剖学的構造の内腔内に位置付ける、請求項１３～１９の何れか一項に記載の膜デバイス。
【請求項２３】
この方法を実施する前に内腔解剖学的構造を修正しない、請求項２２に記載の膜デバイス。
【請求項２４】
この方法を実施する前に、内腔解剖学的構造の上皮細胞及び内皮細胞を除去する、請求項２２に記載の膜デバイス。
【請求項２５】
この方法を実施する前に、内腔解剖学的構造を前処理する、請求項２２に記載の膜デバイス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願及び参照による取り込み）
本国際出願は、２００７年１０月３日に出願した米国仮特許出願第６０／９９７，４７２号の優先権を主張し、この全内容を参照して本明細書に取り込む。
【０００２】
前記の出願、及びそこで引用されている全ての文献及びその文献で引用又は参照されている全ての文献、及び本明細書で引用又は参照されている全ての文献（これらは、何れかの米国及び外国特許又は公開された特許出願、国際特許出願を、更に何れかの非特許文献の参照及び何れかの製造会社の使用説明書も包含する）は、参照して本明細書に取り込まれている。
【０００３】
（政府の支援）
本願の研究支援は、米国国防総省の Medical Free Electron Problem によって、契約番号ＦＡ９５５０－０４－１－００７９で、支援された。政府は本発明中に幾らかの権利を有しうる。
【０００４】
本発明は、光化学的な組織接着の分野に関連していて、特に生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法及び内腔解剖学的構造へ結合するための配置に関する。
【背景技術】
【０００５】
ステントは、解剖学的内腔構造の開存性を保持するデバイスであって、典型的には、ニチノールのような金属、複合材料、プラスチック、又はその他の固体非生物学的物質から

加工され、そして腔内に広げられる。ステントストラットがステント表面の再内皮化又は再上皮化を可能にするように、ステントをパターン化できる。更に、当該ストラットの開口部を通って、血液、胆汁、又はリンパ液のような腔内組織の通過を可能にするように、ステントストラットを構造化できる。ステントストラットをペプチド又は抗生物質製剤、化学療法剤のような薬剤でコーティングして、再狭窄のようなステントに対するかなり過剰な宿主応答を阻止するか又はステントストラット表面の再内皮化を促進することができる。

【０００６】

ステントはステント配置プラットフォームを用いて配置される。これは典型的に膨らんだ時に内腔解剖学的構造表面内にステントを組み込むバルーンを含有している。ステントは、それが「自己拡張」でき、そのために、スタントストラットを内腔解剖学的構造表面に配置するためにバルーン配置機構に必ずしも依存しなくてよいという機械的特性を有することができる。ステントの構造的及び機械的な特性は、ステントを内腔解剖学的構造内へ挿入すること、及び配置したときにステントの構造的及び機械的な特性が当該内腔解剖学的構造の開存性を少なくとも部分的に保持するように、配置することを可能とする。ステントは更に、内腔解剖学的構造内でのステントの縦方向移動を阻止する、構造的及び機械的部分を、通常は近接及び遠位末端に含有することができる。

【０００７】

上記のようなステントデバイスは望ましくない特性を有しうる。例えば、ステントは通常不活性な材料から成っているにも関わらず、これらは一般に生体物質ではなく、宿主は外来物質に異常に反応する。更に、それらの半径方向圧縮性を含む、ステントの機械的な特性が、ステント及び内腔解剖学的構造の開存性を保持するために必要であろう。これらの機械的特性を実現するために、ステントは通常内腔構造を損傷するような様式に配置しなければならない。内腔解剖学的構造の損傷はステントへの不自然な治癒反応を引き起こし、これは続いて内腔構造の閉鎖又は再狭窄、又はステント表面の上皮化の不適切な再内皮化をもたらし、これは内腔解剖学的構造の自然な生物学的機能を減弱する。従って、デバイスが生体物質から成っていて、機械的安定性を与えることができるが、破壊的な配置を必要としない、開存性を保持するデバイスが望ましい。

【０００８】

また、ステントの機械的な性質により、ステントは通常円柱トポロジーから成っているべきであって、被覆が不要な解剖学的構造の部分を被覆しなければならないので、それによる悪影響の危険性が増大する。更に、この必要とされる円柱トポロジーは、内腔構造がステントと直径又は同じ円柱トポロジーを共有しなければ、適当ではないかもしれない。このトポロジーのミスマッチはしばしば起こり、そしてステントストラットの不完全密着(Malapposition)をもたらす。不完全密着は更に、宿主の不自然な様式でのステントへの反応を引き起こし、更に将来の不都合な合併症の可能性を増大する。従って、内腔解剖学的構造のトポロジーと少なくとも部分的に一致するように変形可能なデバイスが望ましい。

【０００９】

殆どのステントの適用では、ステントデバイスの目的は、崩壊性で、閉塞し、又は少なくとも一部分が損傷している内腔を有している内腔解剖学的構造の開口及び開存性を保持することであろう。従ってステントデバイスは通常、内腔解剖学的構造の開存性を保持することが可能でなければならない。しかしながら医薬分野においては、内腔開存性を保持することがステントの主要な機能ではないという状況がある。そのような例の一つは、薄皮膜線維粥腫（thin-capped fibroatheromas:ＴＣＦＡ）と呼ばれている動脈硬化性プラークのある種を安定化することである。薄皮膜線維粥腫は、壊死残屑を含む脂質が多い（lipid-rich）領域を覆っている薄い繊維又はコラーゲン含有キャップを含有している動脈硬化性プラークの病理組織学的な定義である。ＴＣＦＡは、大部分の急性心筋梗塞、急性冠不全症候群、突然心臓死を引き起こす、責任病変に関係があるとされている。キャップ内又はその近辺に存在している炎症性細胞は、メタロプロテイナーゼ及びカテプシンのよ

うなコラゲナーゼを含む、タンパク質分解酵素を産生することによって、キャップの機械的完全性を悪化する。その結果、外因性又は内因性の機械力が、キャップを分解又は破裂して、血栓形成性の脂質を血液に露呈させてしまう。この現象が起こると、破裂部位に血栓が形成され、血管の内腔の一部又は全部が塞がれて、急性冠不全症候群又は急性心筋梗塞がそれぞれ引き起こされる。

【００１０】

最近のステント留置プラットフォームは、引き続いて起こる破裂を防ぐためにこれらのタイプのアテローム性動脈硬化症を予め治療するために提供されている。しかしながら、通常のステント配置機構の性質は内腔構造に対して破壊的であるので、配置によって破裂を引き起こす。この医原性破裂は塞栓を下流に送り、これが動脈に引っかかって、更に梗塞を引き起こす。その後、不完全密着及び組織変化は、不適切なステントの血管内皮被覆度及び再狭窄をもたらす、ステントへの不自然な生物学的応答を引き起こす。最近のステントは、血栓の形成をもたらし得るステントストラット表面の血栓形成性特性によって、動脈挿入時の困難性をまねき、内腔の閉塞をもたらす。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

従って、ＴＣＦＡを含有している動脈壁の感受性領域に渡り、内腔解剖学的構造を破壊せず、動脈壁に良く並置できる安定化したデバイスを設置する方法が、医薬分野で必要とされている。この目的に対して、デバイスが、配置後に血栓を引き起こさずに適切な血流を可能にするということも望まれる。

【００１２】

それ故に、本明細書に上記のような欠陥を解決する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【００１３】

本発明のある特定の例示的な実施態様は、内腔被覆物質として光活性化可能生体膜（photoactivatable biological membrane；ＰＡＭ）の例示的な使用を提供できる。本発明の別の例示的な実施態様は、光活性化可能生体膜を用いて、解剖学的構造、例えば、内腔解剖学的構造を覆い、修復し、そして開存性を保持する例示的な方法を提供できる。

【００１４】

従って、一態様では、本発明は生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法を提供し、その方法は、生体膜を光感作性物質と接触させること；生体膜－光感作性物質複合体を目的の内腔解剖学的構造に配置すること；及び電磁エネルギーを加えること；それによって生体膜を内腔解剖学的構造に接着することを含有している。

【００１５】

本発明の更なる実施態様は、内腔解剖学的構造を安定化する方法に関していて、その方法は、生体膜を光感作性物質と接触させること；生体膜－光感作性物質複合体を安定化を必要としている内腔解剖学的構造に配置すること；電磁エネルギーを組織を結合するのに有効な方法で生体膜－光感作性物質複合体に加えること；それによって内腔解剖学的構造を安定化することを含有している。

【００１６】

本発明の更に別の実施態様は、動脈硬化性プラークを治療又は予防する方法に関していて、その方法は、動脈硬化性プラークを確認すること；生体膜を光感作性物質と接触させること；生体膜を動脈硬化性プラークに配置すること；電磁エネルギーを組織を結合するのに有効な方法で生体膜－光感作性物質複合体に加えること；それによって、動脈硬化性プラークを治療又は予防することを含有している。

【００１７】

これらの方法における電磁エネルギーは、生体膜及び内腔解剖学的構造の一方又は両方に、また組織を結合するのに有効な方法で加える。

【００１８】

電磁エネルギーは電磁放射、特に５３２ｎｍ～６６０ｎｍの間の波長が可能である。
【００１９】
本発明の方法では、接触工程を対象においてｅｘ　ｖｉｖｏ又はインビボで行うことができる。
【００２０】
本発明の別の態様は、生体膜及び光感作性物質を含有している、光活性化可能膜デバイスに関している。
【００２１】
本発明の生体膜は、哺乳動物由来、特にヒト由来の羊膜であってよい。生体膜は、合成又は天然のものであってよく、そして上皮層、基底膜層、及び結合組織層を含んでいてよい。
【００２２】
本発明の更なる実施態様では、光感作性物質は生体膜上にコーティングされている。光感作性物質は生体膜の１つ又はそれ以上の上皮層、基底膜層又は結合組織層の上に、最高濃度から最低濃度へ勾配をもたせてコーティングすることができる。
【００２３】
生体膜を、抗凝固剤、細胞遊走を増進する分子、プロテアーゼ、走化性を増進する分子、化学誘引物質、免疫抑制剤、化学療法剤、細胞の増殖を増進する分子、治癒を高める分子、抗体、小分子阻害剤、抗炎症剤及び抗酸化剤のような生体分子でコーティングしてもよい。
【００２４】
光感作性物質は、キサンテン類、フラビン類、チアジン類、ポルフィリン類、拡張ポルフィリン類、及びクロロフィル類よりなる群から選ばれる化合物であってよく、ここで光感作性物質は電磁エネルギー、特に電磁放射、そして最適には約５３２ｎｍ～６６０ｎｍの間の波長に中心がある電磁放射を用いて活性化される。
【００２５】
更には、本発明は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法に関していて、その方法は、生体膜を光感作性物質と接触させること；生体膜－光感作性物質複合体を目的の内腔解剖学的構造に配置すること；及び電磁エネルギーを加えること；それによって目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖及び遊走を促進することを含有している。
【００２６】
目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法は、上皮細胞又は内皮細胞の少なくとも一方の細胞型であってよく、ここで細胞の増殖は血栓形成を軽減する。
【００２７】
更に、生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法、又は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法では、生体膜を内腔解剖学的構造の内腔の中に配置する。この方法を実施する前に、内腔解剖学的構造は修正しない。または、この方法を実施する前に、内腔解剖学的構造の上皮細胞又は内皮細胞を除去する。
【００２８】
生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法、又は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法の別の実施態様では、この方法を実施する前に内腔解剖学的構造を前処理する。内腔解剖学的構造の前処理は、剥離又は乾燥よりなる方法から選ばれる。
【００２９】
生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法、又は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法の更に別の実施態様では、生体膜が膜シートの１つ又はそれ以上の層から成っていて、膜シートの層を電磁放射によって互いに接着することができる。
【００３０】
生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法、又は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法の更なる実施態様では、生体膜を１つの形状に統一し、この形状は、円筒、平面、目的の組織の輪郭と統一するように予備成形されたか、又は何れかの望まし

い輪郭に統一するように予備成形された何れの形状であってもよい。例えば、円筒をステント又は被覆として用いることができ、そして生体膜は１つ又はそれ以上の孔を有することができて、その孔は直径が１０～７５μｍであってよい。

【００３１】

生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法、又は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法の別の実施態様では、生体膜の端部は先細であって、そして生体膜の端部は突起を含んでいてよい。これらの突起は、少なくとも１つの生体膜、羊膜、金属支柱、ニチノール支柱、プラスチック支柱、又はポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、テフロン（登録商標）、プラスチック、ゴム、ニチノール又は生分解性複合材料などのような複合材料を含有している。

【００３２】

生体膜を内腔解剖学的構造に接着する方法、又は目的の内腔解剖学的構造にある細胞の増殖を促進する方法の更なる実施態様では、電磁エネルギーの第２の用量照射を実施する更なる工程があって、電磁エネルギーは生体膜配置の前又は後に加えるとができる。また、電磁エネルギーを生体膜が解剖学的構造に結合した後に加えることができて、電磁エネルギーは約５３２ｎｍ～６６０ｎｍの間の波長の中心にある電磁放射である。

【００３３】

また、本発明は、本発明の方法に用いるための生体膜及び光感作性物質、及びそれらを用いるための使用説明書を含有してなる、キットに関する。

【００３４】

本発明は、内腔解剖学的構造内へ移送可能なような形態を有する組織構造を含有してなる内腔解剖学的構造へ結合させるための配置アレンジにも関していて、ここでは組織構造が光活性化物質を含有していて、これは少なくとも１つの電磁放射によって活性化されたときに、内腔解剖学的構造の少なくとも１部分に結合する。

【００３５】

内腔解剖学的構造は冠状動脈又は膜であってよい。更に、組織構造の形態は円筒又はステントであってよく、それぞれは少なくとも１つの孔、膜の層、先細の末端又は固定した末端を有していてよい。

【００３６】

内腔解剖学的構造へ結合させるための配置アレンジに関する本発明は、内腔解剖学的構造内への組織構造の挿入の前に、間に、又は後にの少なくとも１つに、少なくとも１つの電磁放射を用いて、組織構造を照射する工程も包含できる。組織構造の照射は組織構造の少なくとも１つの機械的な特徴の変化を少なくとも１つ引き起こすことができる。

【００３７】

組織構造は、組織構造の内腔解剖学的構造への結合に応答する、内腔解剖学的構造の凝固、治癒、免疫性又は細胞増殖の少なくとも１つを修正するように構成されている少なくとも１つの追加物質を更に含有することができる。

【００３８】

更に、組織構造を内腔解剖学的構造に適用する前に、内腔解剖学的構造の治癒を向上するために組織構造を修正する。

【００３９】

内腔解剖学的構造へ結合させるための配置アレンジに関する本発明は、内腔解剖学的構造へ組織構造を適用する前に、組織構造に結合する拡張可能装置を更に含有していてもよい。拡張可能装置はバルーンであってよく、これは拡張すると、組織構造を内腔解剖学的構造の方へ配置する。更に、拡張可能装置は、低圧対応（compliant low-pressure)バルーンであってよく、これは拡張した時の内腔解剖学的構造の損傷を抑える。

【００４０】

内腔解剖学的構造へ結合させるための配置アレンジに関する本発明は、少なくとも１つの電磁放射を提供するように構成されている光ファイバー装置を更に含有していてもよい。

【００４１】
更に、内腔解剖学的構造へ結合させるための配置アレンジに関する本発明は、内腔解剖学的構造上に組織構造を適用する位置を提供するように構成されている誘導装置を含有することができる。
【００４２】
これらの及びその他の目的及び実施態様は、以下の詳細な説明中に記載されているか、又はこれから明瞭であって本発明の範囲内である。
本発明の更なる目的、特徴及び長所は、本発明の例示的な実施態様を示している添付の図面を併せて以下の詳細な説明から明らかになるだろう。
【図面の簡単な説明】
【００４３】
【図１】図１は、光活性化可能生体膜（ＰＡＭ）デバイスの例示的な実施態様の少なくとも１部分の略図である。
【図２】図２（ａ－ｃ）は、異なった例示的なＰＡＭデバイス形態又はトポロジーである。図２ａは、ＰＡＭのシートを含有している例示的なＰＡＭデバイス形態を表す。図２ｂは、ＰＡＭデバイスが円柱である例示的なＰＡＭデバイス形態を表している。図２ｃは、ＰＡＭデバイスが重複している円柱である例示的なＰＡＭデバイス形態を表している。
【図３】図３（ａ－ｃ）は、例示的なＰＡＭデバイスのパターンである。図３ａは、孔を有している例示的なＰＡＭデバイスを示す。図３ｂは、ＰＡＭデバイスの端部が先細になっていて内皮又は上皮細胞の遊走を更に有意に改善する、例示的なＰＡＭデバイスパターンを示す。図３ｃは、ＰＡＭデバイス形態が、実質的により厚く及び／又はＰＡＭへの機械的な安定性をもたらすように構成されている羊膜の層から成っている、例示的なＰＡＭデバイスを表す。
【図４】図４（ａ及びｂ）は、例示的なＰＡＭデバイスの固定パターンの略図である。図４ａは、例示的なＰＡＭデバイスの冠状断図である。図４ｂは、例示的なＰＡＭデバイスの断面図である。
【図５】図５は、コーティングした例示的なＰＡＭデバイスの略図である。
【図６】図６は、例示的なＰＡＭシステムの略図である。
【図７】図７（ａ－ｃ）は、例示的なバルーンＰＡＭデバイス配置デバイスカテーテルの略図である。図７ａは、内腔解剖学的構造の内腔にバルーンを曝す前の、バルーンＰＡＭ配置デバイスの例示的な実施態様の略図である。図７ｂは、内腔解剖学的構造の内腔にバルーンを曝した後の、バルーンＰＡＭ配置デバイスの例示的な実施態様の略図である。図７ｃは、バルーンを膨らませた後の、内腔解剖学的構造の内腔表面に実質的に近接近させてＰＡＭを位置付けた、例示的なＰＡＭデバイスのバルーン配置デバイスの略図である。
【図８】図８（ａ及びｂ）は、ＰＡＭデバイス配置デバイスカテーテル内の光学的配置アレンジの例示的な略図である。図８ａは、電磁放射が例示的なＰＡＭデバイス及び内腔解剖学的構造の内腔表面の少なくとも一部分を明るくするように構成されている、例示的なＰＡＭデバイス配置デバイスの一実施態様の光学的配置アレンジの例示実施態様の略図である。図８ｂは、電磁放射が例示的なＰＡＭデバイス及び内腔解剖学的構造の内腔表面の実質部分に拡散するように構成されている、ＰＡＭデバイスの配置デバイスの一実施態様の光学的配置アレンジの略図である。
【図９】図９は、本発明に従って、冠状動脈内でＰＡＭデバイスを配置して活性化する工程の例示的な実施態様を表すフローチャートである。
【図１０】図１０は、ステントと関連するように構成されているＰＡＭデバイスの例示的な実施態様の略図である。
【発明を実施するための形態】
【００４４】
（例示的な定義）
他に定義されない限り、本明細書で用いらる全ての技術及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって普通に理解されている意味を有している。その全ての開示が

参照して本明細書に取り込まれている、以下の参照文献は、本発明中で用いられている用語の多くの一般的な定義を当業者に提供している；Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。

本明細書で用いられているような、以下の用語は、別に特定されない限り、以下のそれらに帰する意味を有していてよい。しかしながら、当業者に公知である又は理解されている別の意味も可能であって、本発明の範囲内であるということを理解すべきである。

【００４５】

「動脈硬化性プラーク」に関しては、アテローム性動脈硬化等に起因する障害を意味していてよいが、決してこれに限定されない。例えば、多くの場合、プラークは血管壁内膜における脂質、コレステロール、カルシウム、細胞片の蓄積である。

【００４６】

「生体膜」に関しては、何れかの動物から採取した細胞の組織層を意味していてよいが、決してこれに限定されない。好ましい態様では、生体膜は羊膜である。別の例示的な態様では、生体膜は、哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ等、の羊膜から採取されてよい。別の好ましい態様では、生体膜は、例えば、分娩後に、ヒト妊婦から採取されてよい。

【００４７】

「細胞増殖」に関しては、細胞分裂又は細胞増殖等の工程を意味していてよいが、決してこれに限定されない。

【００４８】

「電磁エネルギー」に関しては、電磁放射などを意味していてよいが、決してこれに限定されない。例えば、電磁放射は、電磁スペクトルの可視領域又は部分、又はスペクトルの紫外及び赤外領域内の波長を有する光を包含できる。

【００４９】

「内腔解剖学的構造」に関しては、例えば血管又はその他の解剖学的導管の内腔表面上に見出される構造を意味していてよいが、決してこれに限定されない。

【００５０】

「内腔表面」に関しては、内表面を意味していてよいが、決してこれに限定されない。内腔は内部空間又は空洞、例えば血管の内部である。血管の内腔表面は血液に面しいる側面である。例えば、上皮細胞の内腔（又は尖端）側面は上皮を覆う管の内腔と通じている側面である。

【００５１】

「光感作性物質」に関しては、光活性化によって生物学的作用を生じる化学物質又は光活性化によって生物学的作用を生じる化合物の生物学的前駆物質などを意味していてよいが、決してこれに限定されない。例示的な光感作性物質は、電磁エネルギーを吸収するようなものでよい。例示的な光感作性物質は、これに限定されないが、ローズベンガル、リボフラビン－５－リン酸塩、及びメチレンブルーを包含できる。

【００５２】

「光活性化可能膜デバイス」に関しては、光を活性化できる膜を意味していてよいが、決してこれに限定されない。光活性化は、化合物、例えば、光感作性物質によってエネルギーが吸収され、それによって化合物を「励起」し、次いでエネルギーをエネルギーの別の形態、好ましくは化学エネルギーに変換することが可能になる工程を説明するために用いてよい。

【００５３】

「薄皮膜線維粥腫（ＴＣＦＡ）」に関しては、動脈硬化性プラークなどの１つのタイプを意味していてよいが、決してこれに限定されない。ＴＣＦＡは壊死残屑を含む脂質が多い領域を覆っている薄い繊維又はコラーゲン含有キャップを含有している。

【００５４】
（例示的な光活性化及び光感作性物質）
本明細書記載の、光活性化は、例えば、それによって電磁放射の形態にあるエネルギーが、化合物、例えば光感作性物質によって吸収され、それによって化合物を「励起」し、次いでエネルギーをエネルギーの別の形態、好ましくは化学エネルギーに変換することが可能になる、工程を説明するために用いられてよい。
電磁放射は、エネルギー、例えば、電磁スペクトルの可視領域又は部分、又はスペクトルの紫外及び赤外領域内の波長を有する光を包含できる。
化学エネルギーは、反応種、例えば、反応性酸素種、例えば一重項酸素、スーパーオキシドアニオン、ヒドロキシルラジカル、光感作性物質の励起状態、光感作性物質フリーラジカル又は基質フリーラジカル種の形態でありうる。
【００５５】
本明細書に記載されている例示的な光活性化工程は、吸収されたエネルギーの熱エネルギーへのごく僅かな移動を含むことができる。好ましくは、光活性化は、例えば、照射中の組織を観察するイメージング温度カメラによって測定して、３℃未満の温度上昇、より好ましくは２℃未満の上昇そしてさらにより好ましくは１℃未満の温度上昇を伴って起こる。このカメラを、最初の色素沈着領域、例えば創傷部、又は色素が拡散する創傷部に直近の部分に焦点を合わせることができる。
本明細書で用いられる、「光感作性物質」は、光活性化によって生物学的作用を生じる化学物質又は光活性化によって生物学的作用を生じる化合物の生物学的前駆物質である。例示的な光感作性物質は、光のような、電磁エネルギーを吸収するようなものであってよい。
【００５６】
学説に結びつけるつもりはないが、光感作性物質は励起された光感作性物質、又は組織、例えばコラーゲン組織と相互作用して結合、例えば、共有結合又は架橋を形成する派生種を生成することによって作用できる。ある特定の例示的な光感作性物質は通常、光吸収及び光活性化が可能な多重共役環を含有している化学構造を有している。多数の光感作性物質が当業者に公知であって、一般に多種の光感作性色素及び生体分子を包含している。
【００５７】
光感作性化合物の例は、これに限定されないが、キサンテン類、例えば、ローズベンガル及びエリスロシン；フラビン類、例えばリボフラビン；チアジン類、例えば、メチレンブルー；ポルフィリン類及び拡張ポリフィリン類、例えば、プロトポルフィリンＩからプロトポルフィリンＩＸ、コプロポルフィリン、ウロポルフィリン、メソポルフィリン、ヘマトポルフィリン及びサフィリン；クロロフィル類、例えば、バクテリオクロロフィルＡ及びそれらの光感作性誘導体を包含できる。
本明細書に記載されているような本発明の方法によれば、例示的な光感作性物質は、光に曝すと反応性中間体を生成することができ、実質量の熱エネルギーを放出しない光化学反応を引き起こすことが可能な化合物である。幾つかの例示的な光感作性物質は、ローズベンガル（ＲＢ）；リボフラビン－５－リン酸塩（Ｒ－５－Ｐ）；メチレンブルー（ＭＢ）及びＮ－ヒドロキシピリジン－２－（１Ｈ）－チオン（Ｎ－ＨＴＰ）を包含する。
【００５８】
ある特定の実施態様では、光感作性物質、例えば、ＲＢ、Ｒ－５－Ｐ、ＭＢ、又はＮ－ＨＴＰを生体適合性緩衝液又は溶液、例えば、食塩溶液に溶解して、約０．１ｍＭ～１０ｍＭ、好ましくは約０．５ｍＭ～５ｍＭ、より好ましくは約１ｍＭ～３ｍＭの濃度で用いることができる。
【００５９】
光感作性物質を、本明細書に記載されているようなＰＡＭデバイスによって、内腔表面に投与することができる。ＰＡＭデバイスはあらゆる方法を用いて送達され、ＲＢは以下の例示的な方法を用いて投与できる。
１．位置決めの前にＲＢでステントの外部表面をプレコーティングする。

２．（ａ）スプレー、（ｂ）塗布器（スポンジ、綿棒、その他）、（ｃ）血管をＲＢ溶液で満たして、６０秒後に除去するという方法でＲＢを内腔表面に塗布する。

【００６０】

例示的なデバイスは挿入可能であるか、又は例示的なデバイスは移植可能である。

【００６１】

電磁放射、例えば、光を適切な波長、エネルギー、及び時間で組織に照射して、光感作性物質が、組織内のアミノ酸構造に影響を及ぼす、例えば組織タンパク質を架橋する反応をするようにして、組織シールを作成することができる。光の波長を光感作性物質の吸収に対応させるか又は包含して、光感作性物質と接触している組織の領域に到達する、例えば光感作性物質を投与する領域内を透過するように、光の波長を選択することができる。光感作性物質の光活性化を達成するのに必要な電磁放射、例えば光は、約３５０ｎｍ～約８００ｎｍ、好ましくは約４００～７００ｎｍの波長を有していてよく、可視、赤外又は近紫外スペクトル内であってよい。このエネルギーを、約０．５～５Ｗ／ｃｍ$^2$の、好ましくは１～３Ｗ／ｃｍ$^2$の照射照度で送達することができる。照射の時間は、組織の１つ又はそれ以上のタンパク質、例えば組織コラーゲンの架橋を可能にするのに十分なものでよい。例えば、角膜組織では、照射の時間は約３０秒～３０分、好ましくは約１～５分でよい。光が散乱層を透過して創傷部に到達しなければならない組織、例えば皮膚又は腱では、照射の時間は実質的により長くてよい。例えば、必要な用量を皮膚又は腱の創傷部に送達する照射の時間は少なくとも１分～２時間の間、好ましくは３０分～１時間の間でよい。

【００６２】

適切な電磁エネルギー源は、これに限定されないが、市販のレーザ、ランプ、発光ダイオード、又はその他の電磁放射源を包含できる。光照射は単色レーザビーム、例えば、アルゴンレーザビーム又はダイオード励起の固体レーザビームの形態で供給できる。光ファイバーデバイスによって、光を非外表面組織へ供給することもできる。例えば、光ファイバーを小口径の皮下注射針又は関節鏡を通して光を供給することができる。光ファイバー又はカニューレで挿入される導波管を用いる経皮器具によって、光を送達することもできる。

【００６３】

エネルギー源の選択は通常、本方法で用いられる光感作性物質の選択と組み合わせてなされてもよい。例えば、アルゴンレーザはＲＢ又はＲ－５－Ｐの使用に適しているエネルギー源である、何故なら、これらの色素が、アルゴンレーザが放射する放射線の波長に対応する波長で最適に励起されるからである。

【００６４】

レーザと光感作性物質のその他の適切な組合わせは当業者に公知である。波長可変の色素レーザーも本明細書に記載の方法で用いることができる。

【００６５】

（生体膜）

本発明によるＰＡＭデバイスの例示的な実施態様は、生体膜を包含している。本明細書に記載されている本発明の例示的な実施態様の方法及びデバイスにおいて用いられる生体膜は、何れかの哺乳動物から得るれる。例えば、ある特定の例示的な実施態様では、生体膜を哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ等の羊膜から得ることができる。別の例示的な実施態様では、生体膜を、例えば、分娩後に、ヒト妊婦から得ることができる。

【００６６】

羊膜は胎膜を形成している三層の半透明最内層であって、胎児外胚葉から派生する。羊膜は羊水のホメオスタシスに寄与する。成熟時点では、羊膜は基底膜上の上皮細胞から成り、これは次々に、フィラメント状鎖によって薄結合組織膜又は間葉層に接続される。

【００６７】

本発明の例示的な実施態様で用いることができる単離された羊膜は、市販供給源から、例えば、OKTO OphthoからのAmbioDry and AmbioDry2 及びBio-TissueからのAMNIOGRAFTの

ような供給会社からのものを入手することができる。あるいは、羊膜は遺伝子組み換え型、又は天然素材を滅菌したものであってよい。羊膜組織は分娩後に入手し、次いで当該技術分野で公知の様々な方法（例えば、グリセロール、凍結乾燥、グルタールアルデヒド、等）によって保存することができる。さらに、非－ヒト由来の羊膜を用いることができる。

【００６８】

本発明の例示的な実施態様の膜は、例えば、厚さが１０μｍ、１５μｍ、２０μｍ、２５μｍ、３０μｍ、３５μｍ又はそれ以上の間である。ある特定の例示的実施態様では、膜は厚さが２０μｍで、そして羊膜である。

【００６９】

（膜デバイス）

これまでの研究は、膜、特に光活性化可能膜（ＰＡＭ）の物理学的性質を構成タンパク質を光架橋することによって変えることができることを示している。例えば、一例では、ＰＡＭの細片にローズベンガルを塗布し、棒の周りを３～４層で包み、照射して棒を除去して、管を作成した（New England Society of Plastic and Reconstructive Surgeons. New Castle, NH. June 2-4, 2006.; Photochemical sealing improves outcome following peripheral neuropathapy. O'Neill AC*, Bujold KE, Randolph MA, Kochevar IE, Redmond RW, Winograd JM.）これはその全てを参照して本明細書に取り込まれている。これまでの研究は、ヒト羊膜の扁平層が一緒に光架橋できることも示している（未公表）、その全てを参照して本明細書に取り込まれている。

【００７０】

更に、本発明の例示的実施態様の羊膜を、その堅さを変えるために修正することができる。例えば、生体適合性デバイスとしての増大した剛性を有する羊膜は、国際特許出願公開第ＷＯ００６００２１２８号公報（その全てを参照して本明細書に取り込まれている）に記載されている。

【００７１】

適用すべき構造のトポロジーに一致及び／又は修正するために、配置前、配置中又は配置後に膜デバイスを形成することができる。従って、ある特定の実施態様では、ＰＡＭデバイスは内腔解剖学的構造の形状を修正するように設計される。

【００７２】

このような例の１つでは、膜デバイスを膜のシート、例えば、羊膜のシートに形成できる。この形状は内腔解剖学的構造の一部分に安定性をもたらす用途に望ましくてよい。

【００７３】

ある特定の別の例では、内腔解剖学的構造に付着する腔内被覆デバイスが、当該内腔解剖学的構造の開存性を少なくとも部分的に保持する方法で、解剖学的構造を少なくとも部分的に被覆することができる。

【００７４】

別の例では、膜、好ましくは例示的なＰＡＭを、内腔解剖学的構造に、配置後に当該構造内を移動しないように付着する。別の好ましい例では、膜、好ましくはＰＡＭを内腔解剖学的構造に、当該内腔解剖学的構造少なくとも安定化する方法で、付着することができる。

【００７５】

膜、例えば、内腔解剖学的構造に付着する例示的なＰＡＭが当該構造を損傷しないことが好ましい。

【００７６】

その他の例では、解剖学的構造の欠陥を修復するためにこのトポロジーを用いることができる。ある特定の場合においては、本発明の膜を、解剖学的構造の一部のみを治療、修復又は被覆するために用いて、解剖学構造の別の部分はそのままにしておく。例えば、修正を利用する内腔解剖学的構造の一部のみを被覆し、その間内腔解剖学的構造の残りの部分をそのままにしておく。この一例は、被覆、又は腔内ステントのようなステントでよい

。このようなステント又は被覆は、例えば、それが被覆している構造（例えば、内腔解剖学的構造）の機械的な安定性を与える、被覆として作用する、又は少なくとも部分的な開存性を保持することができる。このステント又は被覆は、ある特定の例では、内腔解剖学的構造の機械的な安定性を与える、被覆として作用する、又は少なくとも部分的な開存性を保持する、サイズ変更可能なステント又は被覆でありうる。この例示的な方法では、ステント又は被覆の直径を所定のサイズに適合させる必要がなく、そして膜の重複領域がデバイスの配置による緩みを補う。

【００７７】

本発明の別の例示的な実施態様では、異なった生物学的機能又は能力を増強又は可能にする多数の異なったデバイスパターンが記載されている。

【００７８】

生体膜を、ある特定の例示的な形状になるように適合できる。例えば、生体膜を円筒、平面、目的の組織の輪郭に予備成形されたか、又は最良の臨床治療をもたらす望ましい輪郭に予備成形された何れかの形状に適合させることができる。ある特定の好ましい例では、円筒がステント又は被覆として用いられる。

【００７９】

別の例では、生体膜の端部が先細になっていて、ある特定の好ましい実施態様では、突起を含んでいてよい。突起は羊膜、金属支柱、ニチノール支柱、プラスチック支柱、又はポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、テフロン（登録商標）、プラスチック、ゴム、ニチノール又は生分解性複合材料などのような複合材料を含有している。

【００８０】

生体膜は孔で構成されていてもよい。生体膜は１、２、３、５、１０、２０、５０、１００、１５０、２００、３００、５００個又はそれ以上の孔又は異なった数の孔を有するように構成されていてよい。膜の孔は何れの配置であってもよく、そしてこれに限定されないが、血液、胆汁、又はリンパ液のような腔内組織の通過を可能にするように構成することができる。孔の例示的な最小直径は、赤血球及び白血球の通過を可能にするために、１０、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、４００、５００、６００、７５０μｍの間であってよいが、別の直径も考えられて、これは本発明の範囲内である。孔の例示的なパターンを、内皮又は上皮細胞又は別の細胞の膜デバイスを通過する遊走を可能にするように構成することができる。

【００８１】

孔及びそれに挟まれたスペースは、膜デバイスに更なる機械的安定性を与えるように構成することができる。例えば、膜デバイスの端部を、内皮又は上皮細胞の遊走を更に有意に改善するように先細にすることができる。

【００８２】

従って、内腔解剖学的構造に付着する例示的な膜デバイスが、当該解剖学的構造の再内皮化又は再上皮化を促進することが本発明の１つの目的である。それにより、このような例示的な膜デバイスを、例示的な光活性可能膜（ＰＡＭ）デバイスの配置を受けて、内腔解剖学的構造の内皮又は上皮細胞が遊走してステントを覆うことができるように構成することができる。例示的ＰＭＡの厚さ、孔又は開口部の数及び大きさを調節して、そして当該再内皮化又は再上皮化を促進する別の医薬品をＰＡＭデバイスに塗布することによって、この治癒過程の促進を、容易にすることができる。

【００８３】

ある特定の実施態様では、例示的な膜デバイスは、膜デバイスを実質的により厚くして、そして／又はよりこれに機械的安定性をもたらすように構成されている膜の層、例えば羊膜より成っている。本発明の例示的な実施態様の膜、例えば、光活性化可能膜（ＰＡＭ）は形状又は構造を変えるように修正することができる。例えば、１つ又はそれ以上の層、例えば、２、３、５、１０、２０、３０、５０層又はそれ以上の膜シートから成るようにできる。ある特定の例では、これらのシートを、電磁放射によって、互いに接着することができる。

【００８４】
ある例示的な実施態様では、光活性化可能色素から成る羊膜の層に電磁放射を適用する手段によって層を互いに接着することができる。
【００８５】
（方法の例示的な実施態様）
本明細書に記載の方法の例示的実施態様は、インビトロの実験室的な適用、エクスビボでの組織処理を含む、各種の適用において使用するのに好適でありえるが、生体、例えば、ヒトに対するインビボ処置に一層、そして内腔解剖学的構造を修復するのに一層好適でありえる。
【００８６】
本明細書に記載されている例示的な方法は、光感作性物質及び電磁エネルギーを用いて生体膜を内腔解剖学的構造に接着するために有用である。本明細書に記載されている例示的な方法は、内腔解剖学的構造を安定化して、動脈硬化性プラークを治療又は予防するためにも有用である。
【００８７】
本明細書に記載されている例示的な方法は、例えば、組織を結合するために用いることができる。組織結合は、例えば創傷後、又は施術後、又は病気又は病的事象を阻止するための予防対策の一部として、解剖学的な部位を接着するために用いられる。一例においては、例えば、例示的なＰＡＭ組織結合技術／処置はニューロラフィー（neurorraphy）部位を接着するために既に用いられている（Photochemical Sealing Improves Outcome Followong Peripheral Neurorraphy. A.C.O'Neill, M.A. Randolph, K.E. Bujold, I.E. Kochevar, R.W. Redmond, J.M. Winograd submitted to Experimental Neurology）（全てを参照して本明細書に取り込まれている）。この例では、ローズベンガルで染色したＰＡＭを修復部位（ラット坐骨神経）に巻き付けて、周波数２倍化Ｎｄ／ＹＡＧレーザを用いて、３０Ｊ／ｃｍ$^2$（各則に）５３２ｎｍ（放射照度＝０．５Ｗ／ｃｍ$^2$）に露光した。例えば、ＰＡＭは更に急速に声帯（上皮、固有層及び筋層）に結合できる（未公表、全てを参照して本明細書に取り込まれている）。この例では、ＰＡＭの角膜（上皮層がない）への結合に、１００Ｊ／ｃｍ$^2$のエネルギー密度が通常用いられている。ＰＡＭは真皮、表皮及び気管粘膜下層にも結合している。
【００８８】
本発明の例示的実施態様は、生体膜を内腔解剖学的構造に接着する例示的な方法を記載している。例示的な方法は、生体膜を光感作性物質と接触させること、及び生体膜－光感作性物質複合体を目的の内腔解剖学的構造に配置すること、及び次いで電磁エネルギーを加えること、及びそれによって生体膜に内腔解剖学的構造を接着させることを含有している。
【００８９】
本発明による方法の別の例示的な実施態様は、内腔解剖学的構造を安定化するために提供することができる。この例示的な方法は、生体膜を光感作性物質と接触させること、及び次いで生体膜を安定化を必要としている内腔解剖学的構造に配置すること、組織を結合するのに有効な手段で生体膜－光感作性物質複合体に電磁エネルギーを加えること、及びそれによって内腔解剖学的構造を安定化することを含有している。
【００９０】
本明細書に記載されているような本発明の更に別の例示的実施態様は、動脈硬化性プラークを治療又は予防する例示的な方法を提供することができる。この例示的な方法は、動脈硬化性プラークを確認すること、生体膜を光感作性物質と接触させること、生体膜を動脈硬化性プラークに配置すること、組織を結合するのに有効な手段で生体膜－光感作性物質複合体に電磁エネルギーを加えること、及びそれによって動脈硬化性プラークを治療又は予防することを含有している。
【００９１】
本発明の更に別の例示的実施態様によれば、目的の内腔解剖学的構造において細胞増殖

及び遊走の１つ又はそれ以上を促進する方法を提供することができる。この例示的な方法は、生体膜を光感作性物質と接触させること、生体膜－光感作性物質複合体を目的の内腔解剖学的構造に配置すること、及び電磁エネルギーを加えること、そしてそれによって目的の内腔解剖学的構造内の細胞増殖及び遊走を促進することを含有できる。

【００９２】

（例示的なキット）

本発明の例示的実施態様は、本明細書に記載されているような例示的な方法に従う光化学的組織結合に用いるためのキットも提供できる。このような例示的なキットは、実験室的及び臨床的適用に用いることができる。このようなキットは、本明細書に記載されているようなＰＡＭ、光感作性物質、例えば、本明細書に記載されているような光感作性物質、及び生体膜を内腔解剖学的構造に接着するための、内腔解剖学的構造を安定化するための、動脈硬化性プラークを治療又は予防するための、又は本明細書に記載のような目的の内腔解剖学的構造内の細胞増殖及び遊走の１つ又はそれ以上を促進するための使用説明書を包含している。例示的なキットは、保管のための容器、例えば、光感作性物質の保管のための光遮断及び／又は冷蔵容器を包含することができる。キットに包含されている光感作性物質を、多種の形態、例えば、粉末で、凍結乾燥して、結晶又は液体の形態で提供することができる。

例示的なキットは、使用のための説明書を包含することができる。

【実施例】

【００９３】

当然のことながら、本発明の例示的な実施態様はここに記載される実施例に限定されると解釈されるべきではなく、むしろ、本発明の例示的な実施態様は、本明細書で提供されている何れの及び全ての適用及び当業者の知識内の全ての変法を含んでいると解釈されるべきである。

【００９４】

実施例１：光活性化可能生体膜（ＰＡＭ）デバイス

図１は例示的なＰＡＭデバイスのごく一部を表している。この例示的なＰＡＭデバイスは羊膜のような、生体膜（１００）を含有していて、これはウシ、ブタ、ヒツジ等のような動物の羊膜から得られるか、又は１つの例示的な実施態様では、分娩後のヒト妊婦から得られる。生体膜は合成化学の手段によって構築される。好ましい実施態様では、生体膜は上皮表面、基底膜、及び結合組織層を含有している。

ある特定の実施例では、好ましくは羊膜であってよい、生体膜は光活性化可能色素（１２０）でその全体を被覆されているか又はこれを含んでいる。ある特定の好ましい実施態様では、色素がローズベンガルである。あるいは、リボフラビン－５－リン酸塩及びメチレンブルーを含む、その他の光活性化可能色素を用いることができる。光活性化可能色素であるローズベンガル、リボフラビン－５－リン酸塩及びメチレンブルーは一般に、それぞれ約５３２ｎｍ（ローズベンガル）、４８８ｎｍ（リボフラビン－５－リン酸塩）及び６６０ｎｍ（メチレンブルー）に波長中心がある電磁放射を用いて活性化される。

【００９５】

例示的なＰＡＭデバイスは、内腔解剖学的構造（１０５）の腔内に位置付けることができる。実質的に最も高い濃度の光活性化可能色素（１２０）密度を含有している側面を、内腔解剖学的構造（１３０）の内腔表面に直接隣接させて、接触させて、ごく接近又は接触させて、若しくはある特定の実施例では１μｍ未満以内に、位置付けることができる。一例示的実施態様では、内腔解剖学的構造の内腔表面は実質的に湿気及び汚染から保護されている。別の例示的な実施態様では、生体膜の結合組織又は基底膜の部分を、内腔解剖学的構造（１３０）の上皮又は内皮表面に直接隣接させて、接触させて、又はごく接近又は接触させて位置付けることができる。別の実施例では、光活性化可能色素（１２０）を生体膜の基底膜又は結合組織の部分の上に特異的に位置付けることができる。

【００９６】

例示的なＰＡＭデバイスが適用される内腔解剖学的構造を、必ずしもそうではないが、

ＰＡＭデバイスを適用する前に改変することができる。一例示的実施態様では、内腔解剖学的構造をＰＡＭデバイスを適用する前に改変しない。別の実施例では、生体膜を内腔解剖学的構造に結合する前に、内腔解剖学的構造（１３０）の上皮又は内皮細胞を除去する。更に別の例示的実施態様では、例示的なＰＡＭデバイス配置デバイスによって、剥離（１４０）を含む幾つかの形態に内腔解剖学的構造を前処置して、内腔解剖学的構造の内腔表面に対するＰＡＭデバイスの親和性特性を変えることができる。

【００９７】

実施例２：例示的ＰＡＭデバイスの構成

図２は異なった例示的ＰＡＭデバイス構造の略図である。これらの例示的な構造は、内腔解剖学的構造のトポロジーに適合させるそして／又はこれを修正するために配置前、配置中、又は配置後に形成されたＰＡＭデバイスの異なったトポロジーから成っていてもよい。

図２ａは、ＰＡＭのシート（２００）を含有している例示的なＰＡＭデバイスの構造を表している。一例示的実施態様におけるこの構造は、内腔解剖学的構造の一部分に安定性を与えるために適し得る。別の実施態様では、このトポロジーを内腔解剖学的構造の少なくとも一部分の欠陥を修復するために用いることがでできる。更に別の例示的実施態様では、この構造を、内腔解剖学的構造の残りの部分をそのままにしつつ、修正を必要としている内腔解剖学的構造の部分のみを処理、修復、又は被覆するために用いることができる。

【００９８】

図２ｂは、その他の例示的ＰＡＭデバイス構造を表していて、それによりＰＡＭデバイスを円筒（２１０）にできる。一例示的実施態様では、この構造は、当該内腔解剖学的構造に少なくとも機械的な安定性を与え、これを被覆して、又は少なくとも部分的な開存性を保持する、管腔内ステント又は被覆としての機能を果たす。

図２ｃは、更なる例示的なＰＡＭデバイス構造を示し、それによりＰＡＭデバイスを重なった円筒（２２０）にすることができる。この好ましい実施態様では、ＰＡＭデバイスは、当該内腔解剖学的構造に少なくとも機械的な安定性を与え、これを被覆して、又は少なくとも部分的な開存性を保持する、サイズ変更可能なステント又は被覆としての機能を果たす。図２ｂとは対照的に、この図２ｃの例示的な実施態様は、解剖学的内腔構造の所定認識の直径にその直径を一致させるようにＰＡＭデバイスを利用していない。ＰＡＭデバイスの重複領域（２４０）は、ＰＡＭ配置デバイスを用いるＰＡＭデバイスの配置による緩みを補う。

【００９９】

図３は、異なった生物学的機能又は能力を増強する又は可能にするように構成できるＰＡＭデバイスパターンの例示的実施態様を表す。

図３ａは、そこに孔（３１０）を有する例示的なＰＡＭデバイス（３００）を示す。このデバイス中の孔は、どのような配列でもよく、一例示的実施態様ではそこを通る血液、胆汁、又はリンパ液のような管腔内組織の通過を可能にするように構成される。更なる例示的実施態様では、そのような孔の最小直径は、赤血球及び白血球の通過を可能にするために、１０～５０ｕｍの間である。別の例示的実施態様では、孔のパターンは、内皮又は上皮細胞或は別の細胞がＰＡＭデバイスのＰＡＭデバイス内を通って遊走することを実質的に可能にするように構成される。更に別の例示的実施態様では、孔及びその間のスペースを、ＰＡＭデバイスに更なる機械的安定性を与えるように更に構成することができる。

図３ｂは、ＰＡＭデバイス（３２０）の例示的実施態様の断面を示し、そこではＰＡＭデバイスの端部が、内皮及び外皮細胞の遊走を更に有意に改善するように先細（３３０）になっている。

図３ｃは、ＰＡＭデバイス（３４０）の更に別の例示的実施態様を表して、そこではＰＡＭデバイス構造は、ＰＡＭデバイスを実質的により厚く及び／又はこれにより高い機械的安定性をもたらすように構成されている、羊膜の層（３５０）から成っている。一例示的実施態様では、光活性化可能色素から成る羊膜の層に電磁放射を加えることによりこの

膜を互いに接着することができる。

【０１００】

内腔解剖学的構造内に配置する前又は後の何れかに更に電磁放射を加えることによって、例示的なＰＡＭデバイスの機械的特性を修正することができる。ＰＡＭデバイス配置デバイス上に生体膜を載せる前、或は当該配置デバイス中に載せた後の更なる電磁放射の適用は、例示的実施態様では、ＰＡＭデバイスをより堅くして、内腔解剖学的構造の開存性を保持するための機械的特性をもたらす。また、別の例示的実施態様では、ＰＡＭデバイスを内腔解剖学的構造に結合させた後に更に電磁放射を加えることができ、そして、同様の方法で、当該ＰＡＭデバイスに更なる機械的安定性を提供することができる。更に別の実施態様では、更なる電磁放射を、内腔解剖学的構造内にＰＡＭデバイスを配置する前及びその後の両方に加えることができる。

【０１０１】

実施例３：ＰＡＭデバイスに対する内腔表面の修正

例示的ＰＡＭデバイスの一態様は、それを配置したときに、それが内腔解剖学的構造の内腔表面の内部を、横切って、又は沿って更に移動することが阻止又は制限されることである。ある程度は、移動は光活性化可能色素の接着特性によって制止されている。内腔解剖学的構造の内腔表面に対するＰＡＭデバイスの接着特性を、内腔表面の修正によって更に増強することができる。

【０１０２】

一例示的実施態様では、内腔解剖学的構造（１４０）の内腔表面の上皮又は内皮細胞層を部分的に廃棄又は削り取ることの少なくとも１つによって達成される。別の例示的実施態様では、ＰＡＭデバイスの固着特性を増強する方法は、ＰＡＭデバイスの端部が内腔解剖学的構造に更に接着するようにＰＡＭデバイスを更に増強することを含んでいる。一例示的実施態様では、このさらなる接着方法及び／又は配置は、配置中に内腔解剖学的構造（４２０）中に埋め込まれる更なる突起（４１０）を含有できるように、ＰＡＭデバイス（４００）をパターン化することを含有している。ＰＡＭデバイスの更なる突起は、羊膜、金属又はニチノールの支柱、又はその他のプラスチックを含有する支柱、複合材料などの追加部分を含有していてもよい。

【０１０３】

実施例４：ＰＡＭデバイスの修正－被覆及び付加分子

ＰＡＭデバイス（５００）の羊膜及び光活性化可能色素に加えて、例示的なＰＡＭデバイスは、被覆されているか、又は配置に続いて例示的な生物学的機能又は特性を達成するのに好ましい性質をＰＡＭデバイスにもたらす、付加分子（５１０）を含有していてもよい。一例示的実施態様では、ＰＡＭデバイスは、被覆されているか、又はこれに限定されないが、グリコプロテインＩＩｂ／ＩＩＩａ阻害剤、アスピリン又はそのＣＯＸ阻害剤類縁体、ヘパリン、クマディン、又はその凝固カスケードを阻害するその他の生体分子のような、抗凝固分子がその中に含有されていてもよい。別の例示的実施態様では、上皮又は内皮細胞の遊走を増進する分子を当該ＰＡＭデバイスの表面又はその中に組み込むように、ＰＡＭデバイスを修正することができる。表面遊走増進分子は、これに限定されないが、インテグリン、セレクチン、カドヘリン、アルギニン－グリシン－アスパラギン酸（ＲＧＤ）ペプチド、及びアルブミンを包含する。

【０１０４】

追加の走化性分子をＰＡＭデバイスの中に組み込むことができる。別の例示的実施態様では、過度に侵攻性又は激しい治癒反応を阻止するように設計された分子を追加することができ、これは、これに限定されないが、ラパマイシン、トブラマイシン等のような免疫抑制剤、パクリタキセル等のような抗増殖剤、５－フルオロウラシル等のような化学療法剤及びＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤などを包含する。更に別の好ましい実施態様では、実質的に治癒過程を生じさせる分子を更に含有するように構成されていて、これは、ＴＧＦ－ｂ、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、繊維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）などを包含する。これらの及びこれに関して記述されているその他の分子を、ＰＡＭデバイスの表面修

正によって、及び当該ＰＡＭデバイスの表面修正部への当該分子の化学結合によって、ＰＡＭデバイスに取り付けることができる。また、分子に対する抗体を、共有結合によって表面修正部に取り付けることができる。更に別の例示的実施態様では、当該分子の存在下で例示的なＰＡＭデバイスに光化学反応を行うことによって、当該分子がＰＡＭデバイス中に取り込まれる。

【０１０５】

実施例５：例示的なＰＡＭシステム

図６は、ＰＡＭシステムの例示的実施態様の概略図を表し、これはＰＡＭシステムコンソール（６００）、カテーテル又は内視鏡のようなプローブを含有しているＰＡＭデバイス配置デバイス（６１０）、及びＰＡＭデバイスそのもの（６２０）を組み込んでいる。一例示的実施態様では、ＰＡＭシステムはＰＡＭデバイス配置デバイスに連結している電磁放射源（６３０）を含有している。電磁放射源（６３０）は、ＰＡＭデバイスが内腔解剖学的構造の中に又は内腔表面に接近して置かれたときに、当該光活性化可能色素を活性化する電磁放射にＰＡＭデバイスを曝露することを電磁放射が可能なように、オペレータによって制御される。別の例示的実施態様では、電磁放射は、結合分岐点（６４０）を介して、ＰＡＭデバイスの配置デバイス（６１０）内に存在している光ファイバー装置（６５０）でＰＡＭデバイス設置デバイスに結合している。更なる一例示的実施態様では、電磁放射結合分岐点（６４０）は、光コネクタから成っている。光ファイバー装置（６５０）は電磁放射を（６１０）の遠位末端に送達して、（６２０）が電磁放射で照射されるような方法で終結する。

【０１０６】

図７は、ＰＡＭデバイス配置デバイス（７００）末端部の例示的実施態様の拡大図を表す。この例示的実施態様では、光ファイバー装置（７０５）を、さや(sheath)（７１０）で包むことができる。このさやは、（７００）が内腔解剖学的構造内の目的領域に進む間、（７１０）の中に収容されている、バルーン配置デバイス(７２０)を更に収容する。バルーン配置デバイスのバルーンは、バルーンが膨らんだときに、ＰＡＭデバイスが内腔解剖学的構造の内腔表面に実質的に近づいて位置するように、例示的なＰＡＭデバイスに関連して構成されてよい。１つの好ましい実施態様では、このバルーン配置デバイスの位置決めは、さや（７１０）に存在する放射線不透過性マーカー（７３０）の使用によって達成される。バルーン配置デバイスが所定の目的位置にあるときは、外側のさや（７１０）を引っ込めて、バルーン配置デバイス（７６０）を内腔解剖学的構造（７７０）の内腔内に露呈する。更なる例示的実施態様では、ＰＡＭデバイス配置デバイスを、経皮経管的経路に続いて冠動脈に挿入するためにカテーテル形態にすることができる。カテーテルは、食塩水洗浄のための供給、ガイドワイヤー供給による挿入、又はガイドワイヤー供給の迅速な交換の少なくとも１つを含むことができる。

【０１０７】

例示的なＰＡＭデバイスを、バルーンが収縮したときにＰＡＭデバイスが内腔解剖学的構造の内腔表面にごく接近して配置されるような方法で、バルーン配置デバイスに取り付けることができる（例えば、図７ｃを参照されたい）。別の例示的実施態様では、バルーン配置デバイスのバルーンは、適合するそして又は弾力性のある機械的特性を有しているソフトバルーンであって、低い圧力で収縮できる。バルーンは手動で又は自動的に空気又は食塩水を投入して膨張させることができる。別の例示的実施態様では、圧力センサー、光学センサー、又はその他のセンサーをＰＡＭデバイス配置デバイスに組み入れて、バルーン配置デバイスが目的の領域に位置していること、又はバルーンに付着しているＰＡＭデバイスが内腔解剖学的構造の内腔表面にごく接近していることを感知できる。バルーン配置デバイスは次いで、膨張してＰＡＭデバイスを内腔解剖学的構造の内腔表面にごく近づけて位置付けることができる。

【０１０８】

図８は、例示的なＰＡＭデバイス配置デバイスに存在する末端光学の異なった例示的実施態様の略図を表している。例示的なデバイスを、光ファイバー構造（８００）からバル

ーン配置デバイスを介してＰＡＭデバイスそのものへ電磁波を送達するために操作可能に構成することができる。光学構造は、導波管又は複数の導波管、好ましくはさや内に存在する１つ又はそれ以上の光ファイバーを含有していて、プローブのほぼ遠位末端からＰＡＭデバイス（８０５）へ電磁放射を送達するように構成されている。同じ導波管、複数の導波管又は更なる光ファイバー構造は、ＰＡＭデバイスから送られる光を受信できる。

【０１０９】

電磁放射は、、少なくとも１つの偏光器（プリズム、角度付けされたファイバーフェース（angled fiber face）、回折格子など）（８１０）を含有している及び更に当該電磁放射をＰＡＭデバイスの少なくとも一部に焦点を合わせるレンズ装置（８２０）を含んでいてもよい、遠位光学構成要素（８１０、８２０）によってＰＡＭデバイスに方向付けされている。一実施態様では、例えば、図８ａで示されているように、放射（８３０）をＰＡＭデバイスの少なくとも１つの特定領域に向けることができ、一方別の実施態様（図８ｂ）では、電磁放射（８５０）を広く拡散してＰＡＭデバイスの大部分をカバーするように構成する。例示的実施態様による拡散装置は、拡散器、アクシコン（axicon）、又はＰＡＭデバイス及び内腔解剖学的構造の内腔表面の大部分に広がって電磁放射を拡散するためのその他の拡散光学機器のような、拡散装置（８４０）を包含する。別の例示的実施態様では、光退色を検出して、ＰＡＭデバイスから反射、吸収、又は放出された光の少なくとも１つを送受信することによって光活性化が完了したことを確認するために用いることができる光検出装置を更に備えることができる。

【０１１０】

内腔解剖学的構造の内腔が狭窄、閉塞、あるいは少なくとも部分的に閉鎖されていて、腔内デバイスの少なくとも１つの目的が内腔解剖学的構造の開存性の保持であるときは、ＰＡＭデバイスを、従来の地金又は薬剤溶出ステントのような別の機械的デバイスと結合するか又は組み込むように構成することが更に有利であってよい。

図１０は、ステント（１０００）と結合しているＰＡＭデバイス（１０１０）を含んでいる、例示的実施態様を表している。ＰＡＭデバイスは、ステントを包含するか、又はステントと物理的に結合しているか又はこれと結びついていてもよい。別の実施態様では、ＰＡＭデバイスを、ステントの部分に対してのみ、ステントと結合又は結びつけてよい。ＰＡＭデバイスは、ステントとステントの内腔側（１０２０）又はステントの組織側（１０３０）のうちの少なくとも１方で結びついていてよい。

【０１１１】

ＰＡＭデバイスをステントの内腔側に位置付けて、再上皮化又は再内皮化を促進することができる。ＰＡＭデバイスは、内皮化を促進する孔を含有することができる。更に別の実施態様では、孔をステントパターンに対応させることができる。ＰＡＭデバイスとステントを同じバルーン膨張機構を用いて同時に又は連続して配置することができる；例えば、一実施態様では、ステントを配置し、引き続いてＰＡＭデバイスを配置する；別の実施態様では、ＰＡＭデバイスを配置し、引き続いてステントを配置する。別の実施態様のように、ＰＡＭデバイスの配置に続いて、ＰＡＭデバイスに電磁放射を加えて、ＰＡＭデバイス内腔解剖学的構造の内腔面に貼付する。本発明の更なる実施態様では、ステントがＰＡＭデバイスを内腔解剖学的構造に貼付して、電磁放射を行わない。

【０１１２】

実施例６：例示的なＰＡＭデバイスの配置

図９は、例示的なＰＡＭデバイスを冠動脈内に配置する方法の例示的実施態様について説明しているフローチャートを表している。処理手続き（９００）から開始して、カテーテルデバイスを動脈内の標的部位内に位置付けることができる；処理（９１０）。例示的実施態様では、標準的な経皮的処置を用いてカテーテルデバイスをガイドワイヤーにより位置付けることができる。放射線不透過性マーカーの血管造影局在性が標的病変内にあるか否かを確認する質問する；処理（９２０）。答えがＮＯなら、再配置を繰り返す。答えがＹＥＳなら、さやを逆に戻して、バルーン配置デバイスを動脈の内腔に露呈する：処理（９３０）。処理（９４０）でバルーンを膨張させると、恐らくＰＡＭデバイスが冠動脈

の内腔表面に実質的に接近して位置付けられる。次いで、ＰＡＭデバイス及び動脈に電磁放射を行うことができる；処理（９５０）。受信光学装置からのフィードバックを、ＰＡＭデバイスが実質的に活性化されたことを確認するために用いることができる；処理（９６０）。そのような実質的な活性化が起こらなかったら、ＰＡＭデバイスを電磁放射に曝露し続けることができる。そうでなければ、例示的な処置は完了し；処理（９７０）、バルーンを収縮できる；処理（９８０）。さやをバルーンを覆うために延伸することができる；処理（９９０）。次いで、例示的なＰＡＭデバイス配置デバイスを動脈から引き抜くことができて、処置を完了させることができる；処理（９９５）。

【０１１３】

実施例７：　生体膜の内皮表面への例示的な結合

別の例示的実施態様に従って、生体膜を切開した動脈の内皮表面に結合することができる。新たに採取したブタ頸動脈を縦方向に切り開いて、例えば６～８ｍｍの長さに切ることができる。勿論、別の長さでも使用できる。動脈長を平面を保持することの補強となる紙に載せる。表面を拭って乾燥する。ヒト羊膜の１片、ある特定の例では、ヒト羊膜の～４×４ｍｍ片（ニトロセルロース裏紙上の）の結合組織表面を光感作性物質で染色することができる。ある特定の例示的実施態様では、ローズベンガル（ＲＢ）の光感作性物質を用いることができる。しかしながら、本発明の例示的実施態様が、光感作性物質をＲＢのみに限定しないということを、当業者は理解できるであろう。その他の光感作性物質は、これに限定されないが、例えばローズベンガル（ＲＢ）、リボフラビン－５－リン酸塩（Ｒ－５－Ｐ）、メチレンブルー（ＭＢ）、又はＮ－ヒドロキシピリジン－２－（１Ｈ）－チオン（Ｎ－ＨＴＰ）を包含できる。好ましくは、０．１％のローズベンガル（ＰＢＳ中）を用いて１分間染色を実施しして、過剰の色素は拭き取る。染色したＰＡＭの表面を、動脈の内腔表面に接触させて電磁エネルギー源に曝露する。別の例示的実施態様では、電磁エネルギーは、例えば、３０Ｊ／ｃｍ$^2$５３２ｎｍ（周波数倍化 Ｎｄ／ＹＡＧ）である。これは優れた結合強度によるＰＡＭの内皮表面への結合をもたらす。

【０１１４】

（参照による取り込み）

本願の全体を通して引用されている、全ての参考文献、特許、審査中の特許出願、及び公開特許の内容は、参照して明確に本明細書中に取り込まれている。

【０１１５】

（均等）

本明細書に記載されている本発明の特定の実施態様の数多くの均等物を、当業者は認識して若しくは通常の実験を用いて確認することができるであろう。このような均等物は以下のクレームに包含されることが意図されている。

【図１】

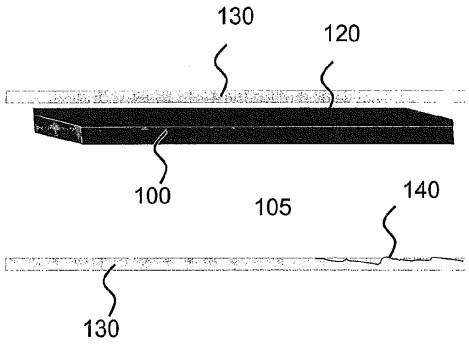


図 1

【図２】

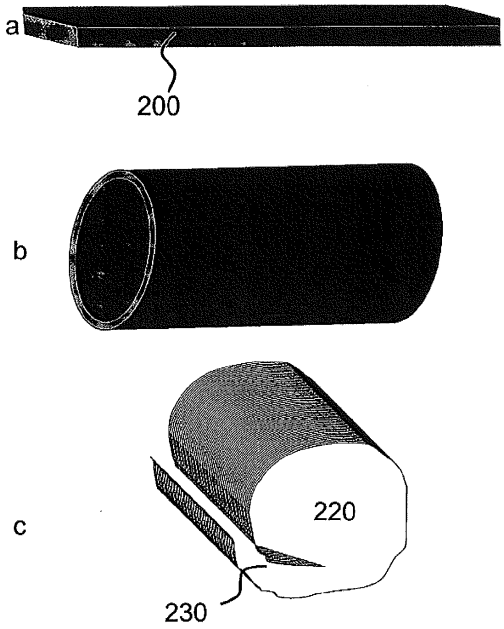


図 2

【図３】

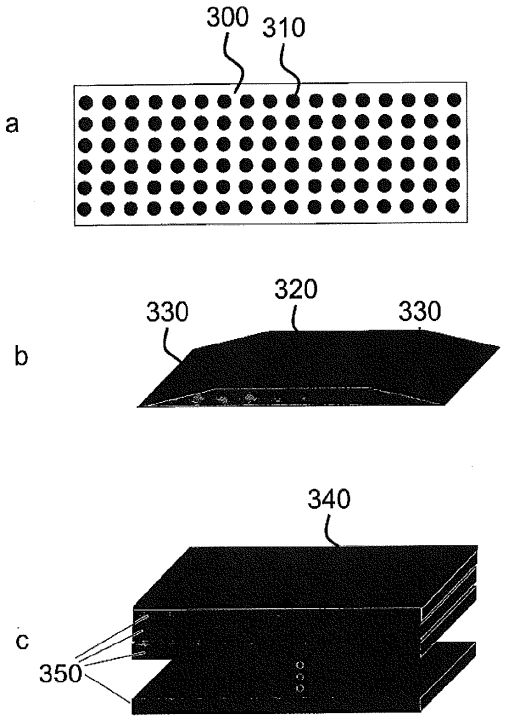


図 3

【図４】

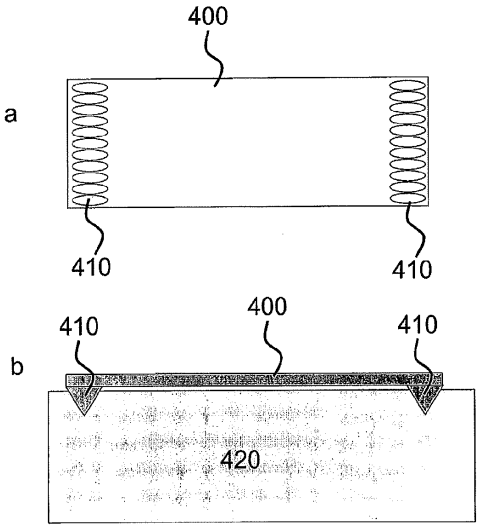


図 4

【図５】




図 5

【図６】

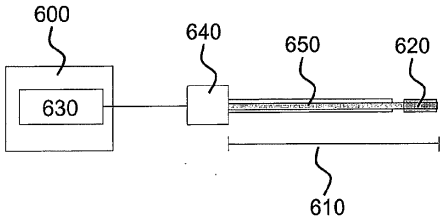


図 6

【図７】

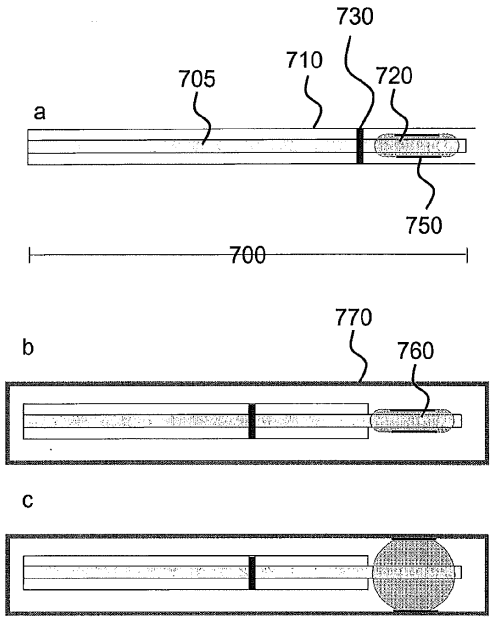


図 7

【図８】

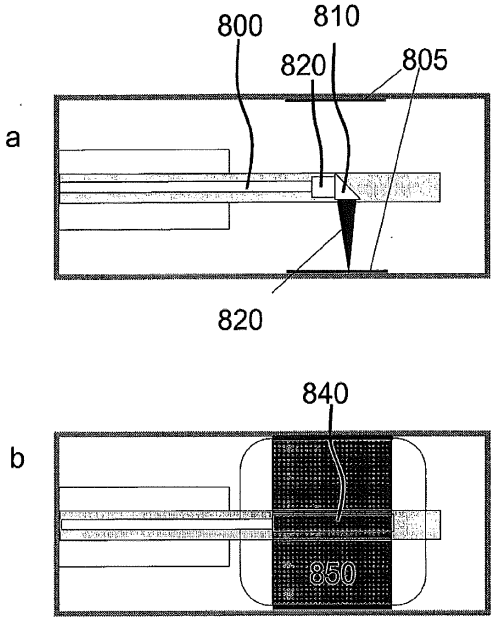


図 8

【図９】

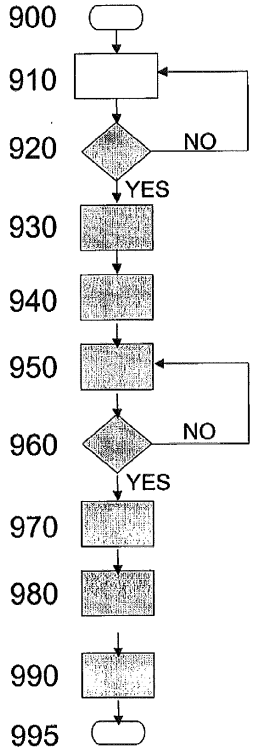
900
910
920
NO
YES
930
940
950
960
NO
YES
970
980
990
995

図 9

【図１０】

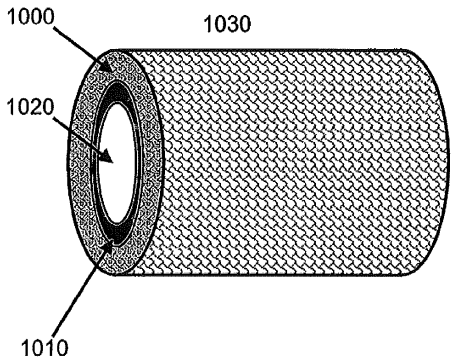
1000
1030
1020
1010

図 10

フロントページの続き

(72)発明者 ギレルモ ティアニー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１１４ ボストン フルート・ストリート ５５
(72)発明者 ブレット バウマ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１１４ ボストン フルート・ストリート ５５
(72)発明者 ロバート ダブリュー レドモンド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４６５ ウェスト・ニュートン ダービー・ストリート １７７
(72)発明者 アイリーン イー コーチヴァー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１２９ チャールズタウン モニュメント・スクエア １７

審査官 川島 徹

(56)参考文献 特表２００２－５２２１１１（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５３１６４７（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００２／０１８７９３５（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００７／０１６６３６９（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｆ ２／０６
Ａ６１Ｂ １７／００
Ａ６１Ｆ ２／０８
Ａ６１Ｍ ２９／００
Ａ６１Ｍ ２９／０２