【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第２区分
【発行日】平成26年7月10日(2014.7.10)

【公表番号】特表2013-528072(P2013-528072A)
【公表日】平成25年7月8日(2013.7.8)
【年通号数】公開・登録公報2013-036
【出願番号】特願2013-512200(P2013-512200)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｌ　27/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　11/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/071　(2010.01)
Ｃ１２Ｍ　1/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｍ　3/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｌ　27/00　Ｚ
Ａ６１Ｋ　35/12
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ｃ１２Ｎ　11/02
Ｃ１２Ｎ　5/00　２０２Ａ
Ｃ１２Ｍ　1/00　Ａ
Ｃ１２Ｍ　3/00　Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成26年5月21日(2014.5.21)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞の成長をサポートするための細胞成長基質を含む、細胞成長基質であって、
前記細胞成長基質は少なくとも１つの細長い筒状通路を含み、
前記細長い筒状通路は、前記細胞成長基質本体の表面にある第１の管腔開口から前記細胞成長基質の内部領域内に延びる管腔を定める通路壁を有し、
前記管腔は、細胞含有液体培地の流れを受けて細胞を前記細胞成長基質の内部領域内に分散させるように構成され、
前記細胞成長基質は、多孔性マトリクス材料からなる基質体を含み、
前記基質体は、第１のシートと第２のシートとの間に少なくとも１つの細長い筒状通路を定めるように、前記第２のシートに接続された前記第１のシートを含み、
第１のシートおよび第２のシートを含み、
前記第１のシートおよび前記第２のシートは、少なくとも１つの細長い筒状通路を囲む接続領域に沿って互いに接続される、細胞成長基質。
【請求項２】
前記基質は、コラーゲンを含み、前記基質の外側にあり前記管腔開口に流動結合された合成ポリマー筒状要素も含む、請求項１に記載の細胞成長基質。
【請求項３】

複数の前記筒状通路を含む、請求項１または２に記載の細胞成長基質。
【請求項４】
前記少なくとも１つの細長い筒状通路は、少なくとも１つの一次筒状通路と、前記一次筒状通路から分岐する少なくとも１つの二次筒状通路とを含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項５】
前記筒状通路は、前記第１の管腔開口から、前記基質上で前記第１の管腔開口から間隔をあけて設けられる第２の管腔開口まで延びる、請求項１～４のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項６】
前記筒状通路は前記基質の中で終端をなす、請求項１～４のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項７】
前記第１のシートおよび前記第２のシートはリモデリング可能なコラーゲン性細胞外マトリクスシート材料を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項８】
前記リモデリング可能なコラーゲン性細胞外マトリクスシート材料が、前記シート材料のための動物ソース組織由来の成長因子、グリコサミノグリカン、およびプロテオグリカンを保持する、請求項７に記載の細胞成長基質。
【請求項９】
難分解性または生体吸収性ポリマーを含む筒状要素をも含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の細胞成長基質であって、
前記筒状要素は少なくとも１つの細長い筒状通路の間に収容され、
好ましくは、前記筒状要素は、多孔性の壁、または穴もしくは穿孔を有する壁を含む、細胞成長基質。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの細長い筒状通路は、複数の通路に流動結合する、共通する供給通路を含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項１１】
前記第１のシートが前記第２のシートに接続領域で、接着、融着、糊付け、または架橋されている、請求項１～１０のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項１２】
前記通路壁は、前記第１のシートの表面を含む第１の壁部分と、前記第２のシートの表面を含む第２の壁部分を有し、前記第１の壁部分は前記第２の壁部分と前記接続領域で接続される、請求項１～１１のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項１３】
前記細長い筒状通路は、複数の屈曲部を有する曲がりくねった通路を含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項１４】
前記細長い筒状通路に結合され、かつ前記細長い筒状通路から出て延びている複数の二次通路をさらに含む、請求項１３に記載の細胞成長基質。
【請求項１５】
前記二次通路の各々の断面積が、前記細長い筒状通路の断面積よりも小さい、請求項１４に記載の細胞成長基質。
【請求項１６】
細胞と組み合わされた、請求項１～１５のいずれか１項に記載の細胞成長基質。
【請求項１７】
細胞が播種された材料を調製するための方法であって、
請求項１～１５のいずれか１項に記載の細胞成長基質を細胞の液体懸濁液のソースに接続するステップであって、前記接続するステップは、前記細長い筒状通路を前記ソースの

輸送管腔と流動連結することを含むステップと、
ある量の前記細胞の液体懸濁液を前記輸送管腔を通して前記細長い筒状通路の中に輸送することにより、細胞を前記基質の内部領域に送達するステップとを含む、方法。
【請求項１８】
前記接続するステップは、前記細胞の液体懸濁液のソースに流動接続された投入チューブを有する細胞播種チャンバに前記細胞成長基質を挿入し、前記投入チューブを前記基質の第１の管腔開口に流動結合するステップを含む、請求項１７に記載の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４９】
システム２００はまた、導管２０８を介してチャンバ２０３に流動結合された処理培地ユニット２５０を含んでいてもよい。システム２００内において流体培地を移送するための他のすべての導管と同様、導管２０８を、任意のバルブ（図示せず）と、流体を培地ユニット２５０からチャンバ２０３に移送するための動力を与えるように機能するポンプ２０９とに、付随させてもよい。ポンプ２０９は、システム２００のさまざまなチャンバまたは他の構成要素のうちいくつかまたはすべての間において流体を移送するための動力を１つのポンプが与える、共有ポンプ機能によって提供されてもよいことが、理解されるであろう。したがって、システム２００に関しては別個のいくつかのポンプについて述べているが、これらポンプ機能はシステム２００の機能の中で共有されるものであっても別々のものであってもこれらを組合せたものであってもよいことが理解されるであろう。このようなバルブおよび／またはポンプは、以下でより詳細に説明するプロセスコントローラ２２９によって制御されてもよい。処理培地ユニット２５０は、モジュール２０１から与えられた細胞懸濁液組成物を加工または処理するためのさまざまな培地のうちいずれかを含むまたはいずれかで満たされた１つ以上のチャンバを含んでいてもよい。これら培地は、例として、たとえば細胞増殖相の異なる段階に対する異なる培地を含め、細胞成長基質に適用するための準備を細胞に対して行なうための、洗浄媒体、細胞培養培地、またはその他の材料を含み得る。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５８】
先に開示したように、他の実施の形態において、適用装置２２１は、細胞組成物を基質に適用している間動くように構成される。図９と合わせて図９Ｂを参照すると、（図９Ｂの点線で示される）図３の基質２０または図４の基質５０のような管が予め設けられた細胞成長基質に細胞組成物を与えるのに有用な、このような１つの適用装置２２１が示されている。図９Ｂの適用装置２２１は、投入マニホールド台２２１ｌに装着された複数のカニューレ２２１ｋを含む。投入マニホールド台２２１ｌは、投入開口２２１ｎを有する内部マニホールド通路２２１ｍを定め、マニホールド通路２２１ｍは、カニューレ２２１ｋに流動結合されこれに対する供給を行なう。投入開口２２１ｎは、システム２００の導管２１９に流動接続され、これはチャンバ２１０からの細胞組成物を供給する。投入マニホールド台２２１ｌは、台の柱２２１ｏに装着され、この柱は、柱供給台２２１ｐの開口において、移動可能な状態で収容される。電気モータ、ソレノイド、またはその他の動力機構（図示せず）が、柱２２１ｏに機械的に結合され、好ましくは一定の速度でまたは別の予め定められたやり方で、柱２２１ｏを台２２１ｐを通して後退させることにより、マニホールド台２２１ｌおよびこれに関連付けられたカニューレ２２１ｋを引戻す動作を生じ

させる。基質２０、５０は、この引戻す動作の間、基質２０、５０の周囲の少なくとも一部と係合するクランプ部材２２４ａによって、または、適用装置２２１に対して位置合わせされた基質の位置を保つための他の適切な機構によって、最初の位置で安定して保持される（位置合わせ装置２２４に関する以下のさらなる説明参照）。カニューレ２２１ｋは、最初は基質２０または５０の通路２２の中に収容されており、その遠位端はこの通路内における遠位位置にあり、自動化された引戻し動作が開始されると、その間に細胞組成物は予め定められた速度でポンピングされカニューレ２２１ｋの先端から押出される。このようにして、引戻す速度およびカニューレ２２１ｋからの流量を制御することにより、システム２００は、細胞成長基質に所与の流動性細胞組成物を非常に効果的に播種できる。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７３】
細胞の移送作業中の損失を最小にするために、細胞懸濁液の処理において使用するチャンバの数はできる限り少ない方が望ましいであろう。このため、ある実施の形態では、システム２００に最適化細胞調合チャンバ２１０およびこれに関連する検出器２１３を設けず、その代わりに、第１のチャンバ２０３内で細胞懸濁液を基質に与えるのに望ましい状態になるように処理してもよい。したがって、この代替の実施の形態において、点線で示されている導管２３４が、チャンバ２０３を適用装置２２１に流動接続する。導管２３４は、ポンプ２３５から動力を受けて、最適化された細胞懸濁液を装置２２１に移送してもよい。このより簡略化されたタイプのシステム２００はまた、調合培地チャンバ２１６から細胞懸濁液チャンバ２０３への供給を行ないポンプ２１８によって動力が与えられる導管２３６を含んでいてもよい。したがって、細胞懸濁液組成物は、チャンバ２５０からの処理培地、およびチャンバ２１６からの調合培地を用いて、すべて１つのチャンバ２０３の中で処理してもよい。さまざまな培地を用いる後続の処理ステップのために、チャンバ２０３は、上記フィルタのような与えられた培地を除去するための手段、または、加工培地をチャンバ２５０および／または２１６から与えた後で液体を除去できるまたは細胞の濃度を高めることができる他の装置を備えていてもよい。チャンバ２０３内で細胞懸濁液組成物を処理および調節した後、装置２０４を用いて、この細胞懸濁液組成物の細胞濃度が所望の範囲内であることを確認してもよく、その後、この組成物を基質２２３に与えるために適用装置２２１に送ってもよい。取扱いおよび作業の便宜上、システム２００は、本明細書に記載の構成要素のうちいくつかまたはすべてを収容するハウジング２３７を含んでいてもよい。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９３】
次に図１２Ｂを参照して、ある使用モードでは、移植片３２０Ａを針カニューレといった送達カニューレ３２６Ａと組合せてもよい。ある形態では、移植片３２０Ａのフィラメント基質３２１Ａのすべてまたは一部がカニューレ３２６Ａの管腔３２８Ａに収容されていてもよい。同様に、棘要素３２３Ａは、一部または全体がカニューレ３２６Ａに収容されてもよく、または、棘３２３Ａはたとえばその遠位に設けられてカニューレ３２６Ａの完全に外にあってもよい。例示されている実施の形態では、軸３２４Ａまたはその少なくとも一部がカニューレ３２６Ａの遠位領域の管腔に収容され、棘端部３２５Ａはカニューレ３２６Ａの組織に通された遠位端３２７Ａ（たとえば針の先端）を超えた場所に位置する。この状態で組合された装置を用いて、カニューレ３２６Ａおよび棘３２５Ａを、移植

片３２０Ａを受ける患者の組織に、患者の皮膚「Ｓ」に刺し下にある組織の所望の深さまで押出すことによって、挿入してもよい。その後、カニューレ３２６Ａを後退させる力を加え、棘の先端３２５Ａが患者の組織と係合しこの後退に抵抗している間に、カニューレ３２６Ａを後退させることによって、移植片３２０Ａをカニューレ３２６Ａを後退させている間に管腔３２８Ａから送達する。移植片３２０Ａはその後そのまま患者に移植され、細胞群３２２Ａはある実施の形態では患者の治療において増殖してもよい。この発明のある変形では、細胞群３２２Ａは、たとえば本明細書に記載の細胞を形成する内皮コロニーを含む内皮細胞および／または血管内皮前駆細胞を含む。治療の対象であり移植片３２０Ａが移植される組織は、たとえば心筋層の虚血組織または重大な肢虚血を原因とする虚血組織である、血管発生を必要とする組織であってもよい。このような用途では、細胞群３２２Ａを基質３２１Ａに沿う細長い領域に移植すると、細長い移植領域に沿って１つまたは複数の血管を生成できる。しかしながら、他の種類の細胞群３２２Ａおよびその他の疾患、欠陥、または病気をフィラメント移植片３２０Ａを用いて治療できる。

【手続補正６】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図９Ｂ
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図９Ｂ】

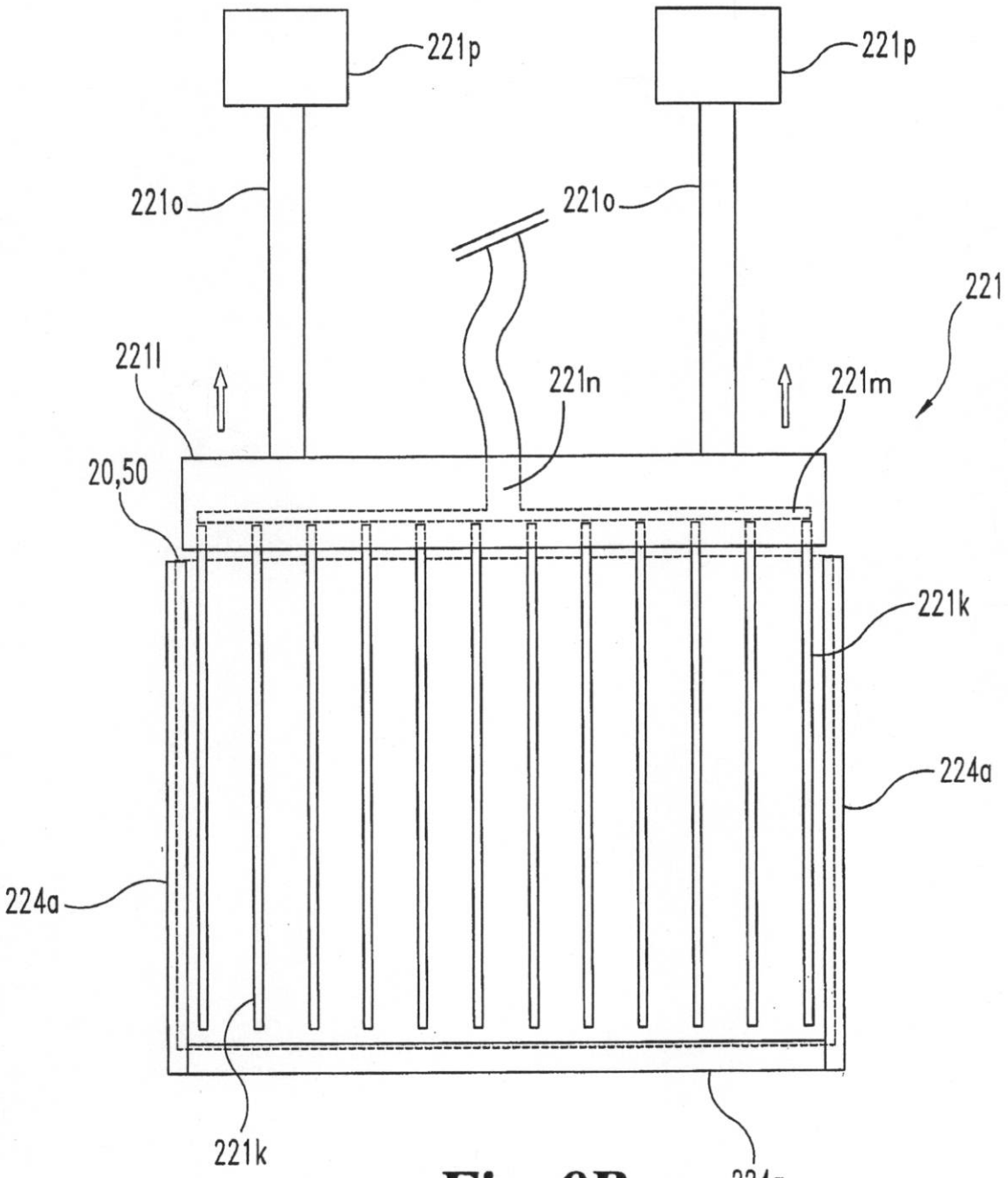

221p
221p
221o
221o
221
221l
221n
221m
20,50
221k
224a
224a
221k
224a

Fig. 9B