

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7231570号
(P7231570)

(45)発行日 令和5年3月1日(2023.3.1)

(24)登録日 令和5年2月20日(2023.2.20)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F 2/28	
C 1 2 N 5/077(2010.01)	C 1 2 N 5/077	
A 6 1 L 27/36 (2006.01)	A 6 1 L 27/36	4 2 0
A 6 1 L 27/38 (2006.01)	A 6 1 L 27/38	1 1 1
A 6 1 L 27/56 (2006.01)	A 6 1 L 27/56	
請求項の数 11 (全17頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2019-571105(P2019-571105)	(73)特許権者	519326448 ベストランデツ イノバシオンセルスカ ップ アーエス Vestlandets Innova sjonsselskap AS ノルウェー王国、5 0 0 6 ベルゲン、 トルモーレンスガテ 5 1 Thormohlens gate 5 1 , 5 0 0 6 Bergen, Norw ay
(86)(22)出願日	平成30年3月12日(2018.3.12)	(74)代理人	110001807 弁理士法人磯野国際特許商標事務所
(65)公表番号	特表2020-511286(P2020-511286 A)	(72)発明者	ムスタファ、カマル バビケール エルン ノルウェー王国、5 0 2 0 ベルゲン、 ユニバーシティ オブ ベルゲン、デパー 最終頁に続く
(43)公表日	令和2年4月16日(2020.4.16)		
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/056124		
(87)国際公開番号	WO2018/162764		
(87)国際公開日	平成30年9月13日(2018.9.13)		
審査請求日	令和2年9月30日(2020.9.30)		
(31)優先権主張番号	1703832.4		
(32)優先日	平成29年3月10日(2017.3.10)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		
前置審査			

(54)【発明の名称】 生体組織工学用スキャフォールド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スキャフォールド(12)から成る生体組織工学用デバイスであって、前記スキャフォールドは、

第一組の一つ以上の壁に囲まれたチャネル(18)を備える内側部(14)であって、前記内側部は、実質的に中実な材料からなる無孔な構造から形成されて、前記第一組の一つ以上の壁に形成された複数の開口を備える内側部(14)と、

第二組の一つ以上の壁を備える外側部(16)であって、前記第二組の一つ以上の壁が、前記内側部(14)と前記外側部(16)との間に空洞(20)を画定する間隔を前記第一組の一つ以上の壁と前記第二組の一つ以上の壁との間に空けた状態で、前記第一組の一つ以上の壁を実質的に取り囲むように配置され、前記外側部は、実質的に中実な材料からなる無孔な構造から形成されて、前記第二組の一つ以上の壁に形成された複数の開口を備える外側部(16)と、

前記内側部(14)および前記外側部(16)をつなぎ、マイクロ繊維メッシュで構成された実質的に多孔質の材料から成る基体部(22)と、

前記内側部(14)と前記外側部(16)との間に画定された前記空洞(20)内にあり、海綿骨に類似する多孔性の充填材料と、を備える

ことを特徴とする生体組織工学用デバイス。

【請求項 2】

前記内側部(14)の前記第一組の一つ以上の壁は、前記壁の長さ方向に第一間隔だけ

離間して第一組の層に配置された複数の開口(26)を備え、前記外側部(16)の前記第二組の一つ以上の壁は、前記壁の長さ方向に第二間隔だけ離間して第二組の層に配置された複数の開口(26)を備え、前記第一組の層は前記第二組の層同士間の前記第二間隔と位置が一致するように配置され、前記第二組の層は前記第一組の層同士間の前記第一間隔と位置が一致するように配置される

ことを特徴とする、請求項1に記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項3】

前記内側部(14)の前記第一組の一つ以上の壁は、複数の第一開口(26)を備え、前記外側部(16)の前記第二組の一つ以上の壁は、前記外側部の前記第一開口と交互の層に形成された複数の第二開口(26)を備える

10

ことを特徴とする、請求項1または2に記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項4】

前記内側部(14)と前記外側部(16)は異なる形状を有する

ことを特徴とする、請求項1乃至請求項3のいずれかに記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項5】

前記内側部(14)は、前記第一組の壁に囲まれた三角形のチャネルを備え、前記外側部(16)は、前記三角形のチャネルを取り囲む円筒壁を備える

ことを特徴とする、請求項4に記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項6】

前記第二組の一つ以上の壁は、前記第一組の一つ以上の壁よりも厚い

20

ことを特徴とする、請求項1乃至請求項5のいずれかに記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項7】

前記基体部(22)は、前記内側部(14)および/または前記外側部(16)に実質的に垂直な平面内に延設する

ことを特徴とする、請求項1乃至請求項6のいずれかに記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項8】

前記基体部(22)は、前記外側部(16)の直径よりも大きい直径を有する

ことを特徴とする、請求項1乃至請求項7のいずれかに記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項9】

前記内側部(14)および前記外側部(16)のうち少なくとも一つは、ポリラクチドまたはポリカプロラクトン(PCL)から形成される

30

ことを特徴とする、請求項1乃至請求項8のいずれかに記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項10】

前記充填材料は、一つ以上のヒドロゲル材料を含むか、または一つ以上のヒドロゲル材料から成る

ことを特徴とする、請求項1乃至請求項9のいずれかに記載の生体組織工学用デバイス。

【請求項11】

前記充填材料は、セルロースナノフィブリル(CNF)ヒドロゲルまたはナノセルロースヒドロゲルを含む

ことを特徴とする、請求項10に記載の生体組織工学用デバイス。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スキャフォールドを使用した、生体組織工学用のデバイスおよび方法に関する。

【0002】

生体組織工学とは、一般に、成長時に支持体としてスキャフォールドを使用し、生体細胞から新しい結合組織または器官を成長させることに関するものである。生体組織工学技術を使用することによって、ドナー・ホストに移植して戻すための臓器または組織移植片を作製できる。生体組織工学では幹細胞が関与する場合は頻繁にあり、適切な場所に幹細

50

胞を移植することによって、骨、腱、および軟骨を生成させることができる。用途としては、皮膚創傷治癒および軟骨、靭帯、または骨の修復が含まれる。

【背景技術】

【0003】

骨の再生や修復には、通常、骨移植片の移植を伴う。ただし、骨移植片の不成功率は高くなりがちである。骨生体組織工学では、3D構造システムにおける幹細胞の骨形成および血管新生の潜在力が、体外および体内で実証されている。典型的な生体組織工学による治療では、合成されたスキャフォールドによって媒介された骨細胞を使用して、治療手順を加速する。骨再生の環境には、様々な細胞の種類、成長因子、栄養供給、機械的刺激などが含まれ、非常に複雑である。

10

【0004】

三次元骨移植片スキャフォールドの多孔性は、体内の場合の骨再生に重要な役割を果たすことが判明している。多孔度が大きいほど骨細胞の成長は成功することが多いが、このようにするとスキャフォールドの機械的安定性に悪影響を与える可能性がある。骨や軟骨などの耐荷重性生体組織にとっては、スキャフォールドが生体力学的に安定していることが特に重要である。

【0005】

生体適合性および生分解性を有して、骨形成時における細胞の生存機能性を支援できるスキャフォールドを基に骨移植片を形成することは広く知られている。セラミック、合成ポリマー、金属、またはヒドロゲルから作られたスキャフォールドは、以前から提案されている。例えば、マクロ多孔性ヒドロキシアパタイト(HA)などのセラミック製スキャフォールドを試用して臨床的に一応の成功を収めた例も、これまで存在する。ただし、セラミックは比較的高い材料であり、そのようなスキャフォールドは割れやすく、さらに、セラミック材料は容易に再吸収されないかもしれない。

20

【0006】

研究によれば、第一世代の共重合体スキャフォールドは体外および体内の両方で生体適合性があったが、主な欠点は血管新生と骨形成を促進する生物学的手がかりがないことであった。さらに、手動介入が必要なこと、スキャフォールドの再現性の欠如、ある程度機械的な特性が、溶液流延法/粒子溶出法および電界紡糸法などの典型的なスキャフォールド製造技術の欠点である。米国特許第8,702,808号は、多孔性管状スキャフォールドから成るスキャフォールド型インプラントについて記載している。このスキャフォールドは、ポリカプロラクトン(PCL)やPCLセラミック複合メッシュなどの、多孔性で生体吸収性のあるポリマーまたはポリマー複合材料で作られている。このスキャフォールドは、相互接続された細孔を形成するように、マイクロ繊維メッシュから成る各層で作られている。

30

【0007】

多孔性、機械的安定性、および形状に関して望ましい特性を組み合わせた生体組織工学用スキャフォールドの必要性は、依然として残ったままである。

【発明の概要】

【0008】

本発明の第一の態様によれば、スキャフォールドから成る生体組織工学用デバイスが提供され、前記スキャフォールドは、第一組の一つ以上の壁に囲まれたチャンネルを備える内側部と、第二組の一つ以上の壁を備える外側部であって、前記第二組の一つ以上の壁が、前記内側部と前記外側部との間に空洞を画定する間隔を前記第一組の一つ以上の壁と前記第二組の一つ以上の壁との間に空けた状態で、前記第一組の一つ以上の壁を実質的に取り囲むように配置された外側部と、前記内側部および前記外側部をつなぐ基体部と、を備える。

40

【0009】

したがって、ラピッドプロトタイピング(RP)や他のコンピューター制御製造技術に特に適していることがわかっている構造を有する三次元(3D)スキャフォールドから成

50

るデバイスが提供される。前記スキャフォールドの3D形状は、コンピュータ支援設計(CAD)用のデータまたはモデルから簡単に再現できる。前記スキャフォールドの形状および/または寸法は、一貫して、比較的狭い許容範囲内で再現できる。これによって、大量生産の品質管理を確実に行うことができる。

【0010】

さらに、前記スキャフォールドの3D形状は、様々な生体組織工学用途に合わせて容易にカスタマイズできる。例えば、前記3Dスキャフォールドは、生体組織工学プロセスのモデリング用のバイオリアクターに適合するように設計および成形されてもよい。例えば、前記3Dスキャフォールドは、生体外での薬物検査のために自然の骨環境を模倣するように設計および成形されてもよい。前記内側部によって画定されるチャンネルを使って、例えば、イオン交換を行ったり、酸素を流したり、スキャフォールドによって支持された培地から拡散されるタンパク質、グルコース、または薬物を輸送したりできる。

10

【0011】

例えば、移植可能な3Dスキャフォールドは、CTやMRIなどの非侵襲的撮像法を使用して製造用CADモデルを構築し、生対象物の既存の骨に一致するように設計および成形できる。この3Dスキャフォールドは、幹細胞および/または血管の体内成長用の支持体として使用、例えば、移植される。3Dスキャフォールドを作製する以前の試みと比較すると、前記デバイスの利点は、前記内側部と前記外側部が、前記基体部によって一緒につながる前記スキャフォールドの別々の構成要素であることである。これは、前記内側部と前記外側部がそれぞれ異なる機能に対して最適化されるように、独立した前記内側部と前記外側部の形状、材料、多孔性、機械的強度などの様々な要因を調整できることを意味する。

20

【0012】

このようなデバイスを生体組織工学用に使って、骨または他の体組織、例えば軟骨を形成してもよい。本出願人は、骨の自然な解剖学的構造を模倣する形状を有するスキャフォールドの利点を認識するに至った。典型的な骨の解剖学を、図1に関連付けて以下に説明する。内側部の壁によって画定されるチャンネルは、髄腔、すなわち、骨髄を保持する(長い、平らな、など)任意の骨の内側にある中心部領域と実質的に一致する大きさおよび/または形状にしてもよい。内側部と外側部との間に画定された空洞は、髄腔を取り囲む海綿骨に実質的に適合する大きさおよび/または形状にしてもよい。外側部の壁(複数でも可)は、任意の骨の外側を形成する緻密質な骨と実質的に一致する大きさおよび/または形状にしてもよい。スキャフォールドの機械的安定性は、内側部および外側部をつなぐ基体部によって確実になる。このようなスキャフォールドを既存の骨の再生のために移植すると、外側部は緻密質な骨に(から)機械的な力を伝えることができ、内側部の内側にあるチャンネルは髄腔内の骨髄に(から)運ばれる栄養物用の導管を提供できる。したがって、本明細書に記載のデバイスは、骨再生用に最適化できる。

30

【0013】

スキャフォールドの3D形状は、主に前記内側部および前記外側部の設計によって決まる。上述のように、前記内側部および前記外側部を互いに独立して設計および製造できることは、前記デバイスの大きな利点である。前記内側部および前記外側部は両方とも、任意の適切な三次元形状を有してもよい。前記第二組の一つ以上の壁は実質的に前記第一組の一つ以上の壁を取り囲むが、前記外側部は必ずしも連続していない。例えば、前記外側部は、間に小さな空隙を挟んだ二つの馬蹄形部か、または間隔を空けた複数の壁部を備えてもよい。ただし、好ましい一組の実施形態では、前記外側部は、連続した第二組の一つ以上の壁を備える。これは、前記内側部と前記外側部との間に画定された前記空洞内の第二組の壁によって、充填材(以下でさらに説明する)を収容できることを意味する。加えて、またはその代わりに、前記内側部は、連続した前記第一組の一つ以上の壁を備えるのが好ましい。これもまた、前記内側部と前記外側部との間に画定された前記空洞内に充填材料を収容するのに役立つ。好ましい実施形態では、前記外側部および/または前記内側部は、連続した環状壁を備える。もちろん、前記環状壁は、上から見たとき、または断

40

50

面で見たとときに、例えば、円形、長円形、楕円形、三角形、正方形、長方形、多角形など任意の適切なリング状の形状を有してもよく、さらに、前記内側部と前記外側部が実質的に同じ形状を有するか、または、前記内側部と前記外側部が異なる形状を有してもよい。一例では、前記内側部は、前記第一組の壁に囲まれた三角形のチャンネルを備えてもよく、前記外側部は、前記三角形のチャンネルを取り囲む、言い換えれば両者間の前記間隙によって前記空洞が確定される、円筒壁を備えてもよい。

【0014】

前記外側部の前記第二組の壁は、前記内側部の前記第一組の壁の周りに対称的に配置されていなくてもよい。例えば、これにより、前記空洞の周囲に一定でない、つまり様々な間隙が生じてもよい。実際には、そのようなデバイスの方が製造がより難しいかもしれないが、前記スキヤフォールドは天然の骨の断面形状に一致する可能性は高いかもしれない。ただし、少なくともいくつかの実施形態では、前記外側部は前記内側部の周りに実質的に対称的に配置される。こうすれば、前記スキヤフォールドの製造および/または組立が容易になる。一組の例では、前記スキヤフォールドは、前記外側部と前記内側部が回転対称に配置されている。一組の例では、前記第二組の一つ以上の壁は、前記第一組の壁の周りに同心円状に配置される。したがって、前記外側部および前記内側部は、同じ中心軸、例えば前記チャンネルによって画定される中心軸の周りに同心円状に配置されてもよい。

【0015】

前記外側部および/または前記内側部の前記一つ以上の壁は、等高線状または階段状であってもよい。一組の実施形態では、前記外側部および/または前記内側部の前記一つ以上の壁は、例えば大腿骨などの長骨のような天然の骨のテーパ形状に一致するようにテーパを付けてもよい。別の組の実施形態では、前記外側部および/または前記内側部の前記一つ以上の壁は、実質的に直線であってもよい。

【0016】

前記外側部および/または前記内側部の前記一つ以上の壁は、任意の適切な長さを有することができる。前記内側部の前記第一組の壁は、前記外側部の前記第二組の壁と同じ長さまたは異なる長さを有してもよい。前記第一組の壁と前記第二組の壁のいずれかの組が、他の組よりも長く延びていてもよい。前記スキヤフォールドの前記内側部および前記外側部を形成する壁の長さは、前記内側部および/または前記外側部の任意の直径とは無関係に選択してもよい。ただし、少なくともいくつかの実施形態では、前記外側部および/または前記内側部の前記一つ以上の壁は、前記外側部および/または前記内側部の直径よりも短い長さを有する。例えば、前記内側部の前記第一組の一つ以上の壁は、前記内側部の直径よりも短い第一の長さを有する。例えば、前記外側部の前記第二組の一つ以上の壁は、前記外側部の直径よりも短い第二の長さを有する。前記第一の長さは前記第二の長さと同じであってもよい。これは、前記スキヤフォールドが細長い形状ではなく、ほぼ平らな形状であることを意味する。前記外側部および/または前記内側部の直径と比較して前記壁の長さを最小化することによって、前記チャンネルおよび前記空洞は、デバイスを使用中に前記スキヤフォールドを通る、物質(例えば、細胞、栄養物、薬物、タンパク質など)の流れを必要以上に妨げないように、比較的広い状態を保つ。

【0017】

例えば前記3Dスキヤフォールドがバイオリアクターに適合するように設計および成形される第一組の実施形態では、前記内側部によって画定される前記チャンネルは、約3.5mmの直径を有する。このようなスキヤフォールドは、動物を使用する生体組織工学用のデバイスにも有用であり得る。

【0018】

好ましい一組の実施形態では、前記内側部によって画定される前記チャンネルは、前記デバイスが移植される骨の髄腔の直径に実質的に一致する直径を有する。この直径は、性別、体重、年齢など、各個人間の解剖学的多様性に応じて、変更しカスタマイズできる。人間の骨の平均髄腔は20mmである。少なくともいくつかの例では、前記チャンネルの直径は約15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25mmで

10

20

30

40

50

あってもよい。

【0019】

例えば前記3Dスキャフォールドがバイオリクターに適合するように設計および成形される第一組の実施形態では、前記内側部と前記外側部との間に画定される前記空洞は、約3.5mmの内径および約11.4mmの外径を有してもよい。少なくともいくつかの例では、前記外側部の直径は11.4mmであってもよい。

【0020】

好ましい一組の実施形態では、前記内側部と前記外側部との間に画定される前記空洞は、前記デバイスが移植される骨の海綿状骨の直径に実質的に一致する内径および/または外径を有する。例えば、前記空洞は、約20mmの内径および約25、26、27、28、29、または30mmの外径を有してもよい。これは、個々の解剖学的構造、つまりカスタムメイドのスキャフォールドに応じてやはり変更できる。

10

【0021】

好ましい一組の実施形態では、前記外側部は、前記デバイスが移植される骨の緻密質の直径に実質的に一致する直径を有する。少なくともいくつかの例では、前記外側部の直径は約26、37、28、29、または30mmであってもよい。例えば、これらの直径は、前記デバイスの移植先の骨であって当該の骨の中や上にその全体や一部を補って前記デバイスが移植される骨の画像から取得した一つ以上の測定値に基づいて選択してもよく、例えばCTスキャンが果たす各測定値に応じて変更してもよい。人間の大腿骨の平均直径は28.4mmである。

20

【0022】

本出願人は、前記スキャフォールドにとって細胞増殖を機能的に支援しつつ、物質が前記空洞および/または前記チャネルに流入する(から流出する)ことができる、十分な多孔性を設けることが重要であり得ると認識するに至った。一つの可能性としては、前記内側部および/または前記外側部を多孔性材料で形成することである。別の可能性としては、前記内側部および/または前記外側部を多孔性構造で形成することである。多孔質構造の一例は、メッシュ層、例えばマイクロ繊維メッシュを備える。ただし、本出願人はさらに、多くの多孔質材料および/または多孔質構造の問題として、細孔サイズが均一ではなく、多孔度が比較的広範囲に亘ってばらつく可能性があり、スキャフォールド間ならびにデバイス間の再現性を確保することが不可能ではないにしても困難であることを認識するに至った。例えば、マイクロ繊維メッシュの層から作られたスキャフォールドは、不均一で再現性のないランダムに相互接続された多孔質構造を有している。したがって、前記内側部を画定する前記第一組の一つ以上の壁は、前記第一組の一つ以上の壁に複数の開口を備える実質的に中実な材料からなることが好ましい。加えて、またはその代わりに、前記外側部は、前記第二組の一つ以上の壁に複数の開口を備える実質的に中実な材料からなることが好ましい。有利な点として、これは、前記内側部および/または前記外側部によって、機械的強度を損なわずに、多孔性を有する前記スキャフォールドを提供できることを意味する。さらに好ましいのは、前記複数の開口は、前記スキャフォールドの作製中に形成されることである。したがって、前記開口の数、分布、大きさ、および/または間隔は、作製処理中に制御することができる。これによって、前記スキャフォールドの多孔性と前記デバイスの再現性をより厳密に制御することができる。

30

40

【0023】

好ましい一組の実施形態では、前記内側部の前記第一組の一つ以上の壁は、前記壁の長さ方向に第一間隔だけ離間して第一組の層に配置された複数の開口を備える。前記層は、前記壁の長さ方向に前記第一間隔だけ均等に離間しているのが好ましい。好ましい一組の実施形態では、前記外側部の前記第二組の一つ以上の壁は、前記壁の長さ方向に第二間隔だけ離間して第二組の層に配置された複数の開口を備える。前記層は、前記壁の長さ方向に前記第二間隔だけ均等に離間しているのが好ましい。前記第二組の層の前記第二間隔は、前記第一組の層の前記第一間隔と同じであってもよい。前記第一組の層は前記第二組の層同士間の間隔と位置が一致するように配置され、前記第二組の層は前記第一組の層同士

50

間の間隔と位置が一致するように配置されるのが、さらに好ましい。言い換えれば、前記内側部の前記開口は、前記外側部の前記開口と交互の層に形成されてもよい。前記スキャフォールドの長さ方向に前記内側部と前記外側部との間の前記開口の軸方向位置を交互に配置することによって、前記壁の前記開口部同士の間には直線経路が決して存在しないので、前記デバイスに脆弱面がない。

【0024】

前記第一組および/または前記第二組の開口層の間隔は、100～800 μm の高さつまり厚さを有してもよい。前記開口以外は中実な前記内側部および/または前記外側部の材料内の前記開口同士の間にはかなりの間隔を設けることによって、前記スキャフォールドの機械的強度が過度に弱まることはなくなる。

10

【0025】

前記内側部および/または前記外側部において、開口を有する各層は、前記開口の高さ以上の間隔で前記壁の長さ方向に離間していてもよい。言い換えれば、各開口の高さは、隣接する前記開口層の間隔に等しいか、それよりも小さくしてもよい。例えば、各開口は、100～800 μm の範囲の高さを有してもよい。加えて、またはその代わりに、各層は、前記内側部の周囲に（等間隔または不等間隔で）離間している複数の開口を備えることが好ましい。各開口の幅は、同じ層内で隣接する開口同士の間隔より小さくてもよい。これらの特徴のいずれかまたは両方を有すれば、前記内側部および/または前記外側部が、前記スキャフォールドの前記壁の開口の存在によって過度に弱められないことを確実にするのに役立つ。

20

【0026】

前記内側部の前記第一組の一つ以上の壁は、前記外側部の前記第二組の一つ以上の壁と実質的に同じ厚さを有してもよい。上述した一連の例による、前記内側部と前記外側部の同心円状の配置では、前記第一組および/または第二組の一つ以上の壁の厚さは、同心円上の配置の中心軸から半径方向に測定した前記壁の幅として定義してもよい。ただし、本出願人は、前記第二組の一つ以上の壁が前記第一組の一つ以上の壁よりも厚いのが有益であり得ることを認識するに至った。これによって、前記外側部の方が前記内側部よりも機械的強度または剛性が確実に大きくなる。このことは、前記デバイスを例えば骨移植片を成長させるために生体内に移植つまり使用する場合に、前記外側部がやがて緻密質と整合して既存の骨に（から）荷重力を伝達することが好ましいので、重要になり得る。前記壁が連続して積層される材料層で構築される、3Dプリンティングなどのラピッドプロトタイプング技術による前記デバイスの作製を容易にするために、前記第二組の壁は、前記第一組の一つ以上の壁よりも x 倍厚くてもよく、ここで x は整数、例えば2、3、4などである。一組の例では、前記第二組の壁は前記第一組の一つ以上の壁の二倍の厚さである。

30

【0027】

以下でより詳細に説明するように、前記内側部の前記第一組の一つ以上の壁は第一材料で形成され、この第一材料は、前記外側部の前記第二組の一つ以上の壁を形成する第二材料と同じでも異なってもよい。

【0028】

前記基体部は、前記内側部および前記外側部を物理的につなぐように作用する限り、任意の適切な形状または形態を有してもよい。例えば、前記基体部は、前記内側部と前記外側部との間の前記空洞を画定する、前記第一組および前記第二組の一つ以上の壁同士の間隔を設定するのに役立ててもよい。前記基体部は、実質的に中実であってもよいし、一つ以上の開口を含んでもよい。例えば、前記基体部は、前記内側部と前記外側部との間でつながり合った不連続なスペーサーを配備することも考えられる。上述した一連の例によれば、前記内側部と前記外側部の同心状配置では、前記基体部は、前記内側部から前記外側部まで半径方向外向きに延設する複数のスポークを備えてもよい。ただし、前記基体部は、前記空洞に含まれる任意の充填材の支持体として作用し得るので、前記基体部は、前記内側部と前記外側部との間では実質的に連続的に延設するのが好ましい。

40

【0029】

50

加えて、またはその代わりに、前記基体部は、前記内側部および/または前記外側部と実質的に垂直な平面内に延設するのが好ましい。一組の例において、前記基体部は、前記内側部と前記外側部との間に延設するスペーサー板を備える。前記スペーサー板は、例えば、円形、長円形、正方形、長方形、多角形、または不整形な任意の適切な形状を有してもよい。前記スペーサー板の形状は、前記内側部および/または前記外側部の形状と一致してもしなくてもよい。ただし、一例では、スペーサー板は、前記チャンネルによって規定される中心軸の周りに実質的に対称的に配置された円形板を備える。前記基体部は、スペーサー板の形態であろうとなかろうと、実質的に平坦であってもよい。したがって、前記内側部と前記外側部は、前記基体部の平面内でつながられるように位置合わせしてもよい。前記基体部は、スペーサー板の形態であろうとなかろうと、前記外側部の直径よりも大きい直径を有していてもよい。したがって、前記基体部は、前記空洞に含まれる充填材だけでなく、前記スキャフォールドの外側の周りに成長する生体組織材料も支持してもよい。加えて、またはその代わりに、前記外側部を越えて延設する前記基体部は、前記スキャフォールドを強化する、および/または取り扱いを容易にするのに役立ててもよい。加えて、またはその代わりに、前記外側部を越えて延設する前記基体部は、前記デバイスを異なる種類のバイオリアクターに適合させるのに役立ててもよい。例えば、前記基体部は、24 ウェルまたは48 ウェルのマイクロタイター板を含むバイオリアクターシステムに適合するように、最大15 mmの外径を有してもよい。

【0030】

上述のように、前記スキャフォールドは自然の骨構造を模倣するように設計するのが好ましく、前記内側部によって画定される前記チャンネルは、骨の髄腔を模倣してもよい。前記基体部は、前記チャンネルと少なくとも部分的に位置合わせされた窓を備えるのが好ましい。前記窓は、前記基体部の残りの部分よりも多孔性の材料を含むか、または、こちらの方が好ましいが、前記窓は、前記基体部の開口から成ってもよい。したがって、前記窓は、前記基体部を通る流路を提供でき、結果として例えば、血球および栄養物が前記チャンネルに沿って流れ、前記内側部から前記スキャフォールドの残りの部分を通して外側に拡散させることができる。少なくともいくつかの例では、前記窓は前記チャンネルと位置合わせされて、同じサイズおよび/または形状を有することが好ましい。例えば、前記内側部が三角形のチャンネルを備える場合、前記基体部は、それに合う三角形の窓を備えてもよい。

【0031】

前記基体部は、任意の適切な材料、例えば、中実、多孔質、または半多孔質の材料で形成されてもよい。上述のように、前記基体部は、前記空洞に含まれる充填材を支持するように作用するのが好ましい。一組の実施形態では、前記基体部は実質的に中実な材料から成る。例えば、前記基体部は、リン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイトなど）やバイオガラスなどの一つ以上の材料を含むかまたは当該物から成っていてもよい。その結果として、前記基体部は、必要に応じて、前記内側部および/または前記外側部とともに、前記スキャフォールドの機械的強度および剛性に有利に寄与してもよい。実質的に中実な基体部は、前記デバイスが、例えば薬物検査の目的で、生体内で使用されることを意図している場合に特に適すると思われる。

【0032】

別の組の実施形態では、前記基体部は実質的に多孔質の材料から成る。例えば、前記基体部は、メッシュを含むか当該物から成っていてもよく、例としては、マイクロ繊維メッシュが挙げられる。このことは、例えば前記デバイスが、骨移植片を支持するために、生体内に移植されることを意図している場合に特に適している。前記基体部の多孔性は、前記スキャフォールドによって支持される生体組織細胞の種類、および支持される細胞への（からの）所望の材料の拡散などの多くの要因に基づいて選択してもよい。

【0033】

前記基体部は、前記内側部および/または前記外側部を形成する前記一つ以上の材料と同じまたは異なる材料で形成されてもよい。いくつかの適切な高分子材料について、以下でさらに説明する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

セラミック、ポリマー、金属、ヒドロゲルなど、様々な材料が前記スキャフォールドの作製に適している可能性がある。ただし、上記で概説したように、本発明の目的は、じょうぶで堅牢であって3Dプリンティングなどのラピッドプロトタイピング技術によって形成できるデバイスを提供することである。したがって、前記スキャフォールドは、(ポリマーベースの複合材料を含む)ポリマー材料から形成されることが好ましい。多くの実施形態では、前記スキャフォールドは、一つ以上の生体吸収性および/または生体適合性ポリマーを含むかまたは当該物から成ることが好ましい。このようなポリマーは、天然のもので合成のものでよい。そのため、前記スキャフォールドは骨移植片の生成などの生体内用途に適しているが、生体外用途でも、例えばバイオリアクター内で天然の骨環境をモデル化する際に、前記デバイスが生体吸収性および/または生体適合性であることによって恩恵を受け得る。前記スキャフォールドの前記内側部および/または前記外側部は、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンシュウ酸塩、ポリアルキレンコハク酸塩、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、ポリ(L-乳酸)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-バレレート)、およびコポリマー、ターポリマー、または上記ポリマー材料の組み合わせや混合物を含む一つ以上のポリマー材料から形成されてもよいが、これらに限定されるわけではない。一組の実施形態では、前記内側部および/または前記外側部はポリラクチドから形成される。一組の実施形態では、内側部および/または外側部は、ポリカプロラクトン(P C L)から形成される。

10

20

【 0 0 3 5 】

前記スキャフォールドの前記基体部は、必要に応じて、上述したのと同じ一つ以上のポリマー材料から形成されてもよい。様々な好ましい実施形態によれば、前記内側部および/または前記外側部は、実質的に中実な材料から成り、前記中実な材料に開口が形成されていることが好ましいが、前記基体部は、実質的に多孔質の材料を含むかまたは当該物から成っていてもよい。少なくともいくつかの実施形態では、前記基体部はマイクロ繊維メッシュとして作られている。PCLなどの上述したポリマーの多くは、マイクロ繊維メッシュの形成に適している。

30

【 0 0 3 6 】

前記スキャフォールドを形成する前記一つ以上のポリマー材料は、生体適合性、骨伝導性、および/または骨結合性(生物活性)であることが好ましい。これは、前記スキャフォールドを使用して、体外で骨様細胞外マトリックスを形成する未分化な、分化した、骨形成の、または(骨)前駆体の細胞を培養し、その後、前記生体細胞外マトリックスを含む前記ポリマー製スキャフォールドを生着部位に設置つまり移植できることを意味する。本明細書に記載の前記デバイスまたは前記方法のいずれにおいても、前記スキャフォールドは、細胞の生存が機能的であるよう支援するために、生体適合性および/または生分解性であることが好ましい。

40

【 0 0 3 7 】

本発明によるデバイスには、前記内側部と前記外側部との間に空洞、例えば環状空洞を画定する前記第一組と前記第二組の一つ以上の壁との間に間隔がある。前記第一組および前記第二組の一つ以上の壁は、それらの長さ方向全体に間隔を空けた状態で配置され、例えば連続した空洞を画定することが好ましい。ただし、前記第一組および前記第二組の一つ以上の壁は、何か所かで互いに接触し、例えば、いくつかの中断を伴う空洞を画定してもよいことも想定される。前記空洞は、少なくとも1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、または8mmの幅を有してもよい。

【 0 0 3 8 】

50

上述のように、前記スキャフォールドは、一般に解剖学的骨構造を模倣するような形状および/または大きさにしてもよい。前記内側部によって画定されるチャネルは、そのまま血管の代わりに骨髓へ(から)栄養物を拡散させる物理的チャネルを提供してもよい。前記チャネルは、必要に応じて、少なくとも部分的に充填材料で満たされていてもよい。前記デバイスは、前記内側部と前記外側部との間に画定された前記空洞内に充填材料を備えることが好ましい。前記空洞は、少なくとも部分的に多孔性充填材料、例えば海綿骨に類似する多孔性充填材料で充填されていてもよい。いくつかの実施形態では、前記充填材料の多孔性は、目標となる骨構造、例えば人間の骨の海綿骨の多孔性と実質的に一致していてもよい。いくつかの実施形態では、前記充填材料の多孔度は海綿骨の多孔度より高くてもよい。前記充填材料の多孔度は、海綿骨の多孔度の95%以上であるのが好ましい。前記充填材料は、例えば、約100 μ mを超える平均孔径を有してもよい。

10

【0039】

好ましい一組の実施形態において、前記充填材料は、一つ以上のヒドロゲル材料を含むかまたは当該物から成るのが好ましい。適切なヒドロゲル材料には、無水および水和された天然および合成ヒドロゲルが含まれる。適切なヒドロゲル材料は、ポリ(アクリル酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリアクリルアミド、ヒアルロン酸、コラーゲン、アルギン酸塩、キトサン、および多糖類を含むポリマー分子を(例えば、架橋剤を使用して)架橋することにより生成されてもよいがこれらに限定されない。一組の実施形態では、前記充填材料は、セルロースナノフィブリル(CNF)ヒドロゲルまたはナノセルロースヒドロゲルを含む。一組の実施形態では、前記充填材料はゼラチンヒドロゲルを含む。例えば、ゼラチンメタクリルアミド(Gel-MA)は、生分解性で生体適合性のあるヒドロゲルである。

20

【0040】

加えて、またはその代わりに、前記充填材料は、例えば複数の特性に利益をもたらす、粒子または繊維状材料を含むかまたは当該物から成っていてもよい。加えて、またはその代わりに、前記充填材料は、発泡構造を含むかまたは当該物から成っていてもよい。少なくともいくつかの実施形態では、前記充填材料は、エレクトロスピンニング、微粒子浸出、溶媒キャストリング、凍結乾燥、熱誘導相分離法、または他の技術によって生成されてもよい。

【0041】

前記充填材料、特に多孔質充填材料は、前記スキャフォールドの前記内側部および/または前記外側部を形成する材料とは明らかに異なることが理解されよう。前記充填材料のほうが、より柔らかく、より多孔性であるのが好ましい。したがって、前記デバイスは、前記充填材を収容および支持するのに必要な機械的強度を提供するのは、前記空洞を画定する第一組および第二組の壁に依存してもよい。

30

【0042】

上述のように、本発明に係る生体組織工学デバイスの利点は、前記スキャフォールドを容易に拡張性のある方法で作成できる点にあるので、前記スキャフォールドは広範囲の異なる目標物の特定の骨構造を模倣するように設計および作成できる。少なくともいくつかの実施形態では、前記スキャフォールドは3D繊維積層(3DF)法を使用して作製される。少なくともいくつかの実施形態では、前記スキャフォールドは、ラピッドプロトタイプリング(RP)法などのコンピュータ制御製造技術を使用して作製される。適切なRP法には、3Dプリンティング(たとえば、溶融積層モデリング)、選択的レーザー焼結、およびその他の多層化技術が含まれる。このような手法を使用すれば、前記スキャフォールドの設計を(RPマシンの解像度の限度内ではあるが)任意の寸法に拡大または縮小できる。少なくともいくつかの実施形態では、前記スキャフォールドは、コンピュータ支援設計(CAD)モデルに記録された、カスタマイズされた再現可能な設計から作成されたり、当該設計の元となったりする。

40

【0043】

このような技術を使用して本明細書に記載されるようなスキャフォールドを作製するの

50

は、それ自体が新規かつ進歩的であると考えられる。したがって、本発明の別の態様によれば、スキャフォールドを作製する方法が提供されて、前記スキャフォールドは、第一組の一つ以上の壁に囲まれたチャンネルを備える内側部と、第二組の一つ以上の壁を備える外側部であって、前記第二組の一つ以上の壁が、前記内側部と前記外側部との間に空洞を画定する間隔を前記第一組の一つ以上の壁と前記第二組の一つ以上の壁との間に空けた状態で、前記第一組の一つ以上の壁を実質的に取り囲むように配置された外側部と、前記内側部および前記外側部をつなぐ基体部と、を備え、前記方法は、3D繊維積層(3DF)、3Dプリンティング、選択的レーザー焼結、およびラピッドプロトタイピング法のその他の多層化技術のうち少なくとも一つを含む。

【0044】

このような、ラピッドプロトタイピングなどのコンピュータ制御による製造技術によれば、前記スキャフォールドを特注品として提供できるという優位性がある。好ましい一組の実施形態では、前記スキャフォールドは、ヒトまたは動物の対象物に存在する特定の骨環境の寸法に一致するようにカスタマイズすることができる。したがって、カスタマイズされたスキャフォールドから成るデバイスは、例えば骨移植片として生体内で、または例えば生体組織工学プロセスを模倣し分析するための、または管理された環境下での薬物放出を分析するための生物学的モデルとして体外で使用してもよい。前記スキャフォールドのカスタム寸法は、CTやMRIなどの非侵襲性撮像技術を使用して決定してもよい。

【0045】

本明細書に記載したようなスキャフォールドのカスタマイズは、それ自体が新規かつ進歩的であると考えられる。したがって、本発明の別の態様によれば、生体組織工学用のカスタマイズされたスキャフォールドの作製方法が提供されて、前記スキャフォールドは、第一組の一つ以上の壁に囲まれたチャンネルを備える内側部と、第二組の一つ以上の壁を備える外側部であって、前記第二組の一つ以上の壁が、前記内側部と前記外側部との間に空洞を画定する間隔を前記第一組の一つ以上の壁と前記第二組の一つ以上の壁との間に空けた状態で、前記第一組の一つ以上の壁を実質的に取り囲むように配置された外側部と、前記内側部および前記外側部をつなぐ基体部と、を備え、前記方法は、ヒトまたは動物の対象物に存在する骨環境を撮像することと、撮像された前記骨環境と実質的に一致する、前記内側部および/または前記外側部の一つ以上の寸法を選択することと、を含む。撮像ステップは、CTやMRIなどの非侵襲性撮像技術を含むのが好ましい。

【0046】

前記内側部および/または前記外側部の一つ以上の寸法を前記撮像された骨環境に一致させることは、少なくとも一つの内径または外径を選択することを含んでもよいことが理解されよう。また、前記チャンネルおよび/または前記空洞の幅は、前記撮像された骨環境に実質的に一致してもよい。スキャフォールドの寸法をそのようにカスタマイズすることは、骨生成(再生)環境が非常に複雑(例えば、様々な細胞種類、成長因子、栄養供給、機械的刺激などを含めて)であり、前記スキャフォールドが前記骨環境をより密接に模倣できればできるほど、インプラントによって骨の生成や再生が成功する可能性が高くなるので、インプラントにとって特に重要であり得る。

【0047】

上述のように、本明細書に開示される生体組織工学のデバイスおよび方法は、以下を含むがこれらに限定されない様々な用途で使用されてもよい。

- ・ 生体組織工学用の各種インプラント
- ・ 生体組織工学プロセスを模倣し分析するための各種の生物学的モデル
- ・ 管理された環境下での薬物放出を分析するための生化学的モデル
- ・ スキャフォールドを基にした、各種のバイオリアクター研究

これらの潜在的な用途は、各々が独自のスキャフォールド形状および機械的安定性を活用できる。

【0048】

本発明の別の態様によれば、上記したデバイスを使用する生体組織工学の方法が提供さ

10

20

30

40

50

れる。このような方法は、前記スキャフォールドの前記内側部と前記外側部との間に画定された前記空洞を充填材料で充填するステップと、前記スキャフォールドに生体組織細胞を播種するステップと、を含んでもよい。前記細胞は、前記充填材料と一緒に、または別々に導入してもよいことが理解されよう。上述のように、前記充填材料は、例えば一つ以上のヒドロゲル材料から形成される多孔性であるのが好ましい。前記空洞を充填するステップは、ヒドロゲル溶液を注入することと、多孔性の前記充填材料を形成するために架橋または凍結乾燥することと、を含むのが好ましい。前記充填材料の多孔性によって、前記スキャフォールド内に骨内部成長が発生するので、骨検体（例えば、体外で実験する場合）と骨インプラント（例えば生体内で生成や再生する場合）の成長が可能になる。このような方法は、必要に応じて、前記チャンネルを第二充填材料で充填することをさらにも含む。前記第二充填材料は、前記空洞内の前記充填材料と同じであっても異なってもよい。このような実施形態では、前記チャンネルの充填は、前記細胞播種ステップの前または後で行ってもよい。

10

【0049】

第一組の実施形態では、このような方法は、生体外で前記スキャフォールド上に生体組織を成長させることをさらにも含む。例えば、前記デバイスは、モデリングまたは検査のためにバイオリクター内に取り付けてもよい。

【0050】

第二組の実施形態では、このような方法は、生体対象物に前記デバイス（または少なくとも前記デバイスのスキャフォールド）を移植することをさらにも含む。本発明による前記デバイスは、骨の生成や再生が必要な様々な外科的治療に使用することができる。これらには、骨の生成や再生が必要な、整形外科、顎顔面外科、歯科、およびその他の分野におけるすべての骨欠損が含まれる。前記デバイスは、例えば歯科の誘導生体組織再生膜にも使用できる。

20

【0051】

本発明の別の態様によれば、骨の生成や再生の方法が提供され、前記方法は、上述したデバイス、できればカスタマイズされたスキャフォールドから成るデバイスを作製することと、前記スキャフォールドの前記内側部と前記外側部の間に画定された前記空洞を充填材で充填することと、前記スキャフォールドに生体組織細胞を播種することと、前記スキャフォールドをヒトまたは動物の患者の骨環境に移植することと、を含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0052】

ここで、ほんの一例として、本発明のいくつかの実施形態を添付図面を参照して説明する。

【図1】スキャフォールド形状が大腿骨などの長骨でどのようにモデル化できるかを模式的に示している。

【図2】本発明の一実施形態によるスキャフォールドの斜視図である。

【図3】図2のスキャフォールドの構成要素の分解図である。

【図4】スキャフォールドのマイクロCT画像であり、スキャフォールドの異なる高さでの異なる層の構造を示している。

40

【図5】以下に示す例に従って作成および充填されたスキャフォールドの上面画像である。

【発明を実施するための形態】

【0053】

図1(a)~(c)は、カスタマイズされたスキャフォールドを製造する際に、大腿骨などの長骨をどのようにモデル化できるかの概要を示している。図1(a)の斜視図と図1(b)の断面図で分かるように、骨の基本構造は、外側の緻密質2と、内側の海綿骨4と、骨髄がある中心部の髓腔6と、を含む。この基本構造は、図1(c)に模式的に示すように、概して同心の二組の壁としてモデル化できる。中心部のチャンネル8は、髓腔6に一致する寸法に設定できる。ヒトの平均的な骨髄腔は、直径が20mmである。二組の壁の間の空洞10は、海綿骨4に一致するように多孔質材料で充填することができる。この

50

ようにモデル化されたスキャフォールドの一例は、図 2 および 3 でより詳細に見ることができる。

【 0 0 5 4 】

図 2 は、中心管 1 4 の形態の内側部と、輪郭管 1 6 の形態の外側部と、を備えるスキャフォールド 1 2 を示す。この例では、中心管 1 4 は三角形の管として示されているが、内側部は、例えば円筒形などの任意の適切な形状を有するように製造してもよい。また、この例では、輪郭管 1 6 は円筒管として示されているが、任意の適切な断面形状を有してもよい。特に、スキャフォールド 1 2 が対象となる骨に実質的に一致するようにカスタマイズされた場合、その形状および/または寸法は適切に調整してもよい。また、スキャフォールドは、二つ以上の輪郭管 1 6、例えば、互いに内側に配置された多数の同心円筒を備えてもよい。中心管 1 4 の壁は、スキャフォールド 1 2 を通って延びる中心部のチャンネル 1 8 を取り囲んでいる。内側部 1 4 と外側部 1 6 との間に環状の空洞 2 0 が画定される。輪郭管 1 6 の主な機能は、空洞 2 0 内に収容および/または成長させることができる材料を支持することである。

10

【 0 0 5 5 】

同心管 1 4、1 6 は、基体板 2 2 によって接続されている。図 3 からより明確に分かるように、基体板 2 2 は、中心部のチャンネル 1 8 と一致するように形作られた、中心部の窓 2 4 を備える、概して円形のディスクである。この例では、窓 2 4 は、基体板 2 2 の材料の開口から成っている。したがって、流体は、スキャフォールド 1 2 を通って、すなわち窓 2 4 を通り中心部のチャンネル 1 8 に沿って縦方向に流れることができる。基体板 2 2 は、例えば、スキャフォールド 1 2 を特定のデバイスに組み込むのに、または細胞培養プレートまたはバイオリアクターチャンバなどの意図する容器に適合するのに役立つよう、異なる直径に作製することができる。

20

【 0 0 5 6 】

図 2 および図 3 の両方で、内管 1 4 および外管 1 6 の両方に周方向の開口 2 6 が設けられていることが分かる。開口 2 6 は、交互の層で開口している。例えば、内管 1 4 の層 1 および 2 に開口 2 6 が開口しているが外管 1 6 の層 1 および 2 は連続しており、外管 1 6 の層 3 および 4 に開口 2 6 が開口しているが内管 1 4 の層 3 および 4 は連続している。これは、図 4 (a) ~ (c) を参照すれば、より明確に理解されるかもしれない。開口 2 6 をこのように交互に配置すれば、スキャフォールド 1 2 を通した十分な半径方向の拡散が任意の所与の高さで可能であることが確実になる。また、外管 1 6 は、内管 1 4 と比較して二重壁厚で製造され得ることが図 4 (a) ~ (c) から分かる。こうすれば、外管 1 6 の機械的強度を高めるのに役立つ。開口 2 6 は、内管 1 4 および外管 1 6 のポリマー材料を積層するのに使用される積層プロセスの中断によって形成されてもよい。したがって、各開口 2 6 は、整数の製造層に対応する高さ、例えば 3 D プリンタによって積層される二層分の高さを有してもよい。

30

【 0 0 5 7 】

内管 1 4 および外管 1 6 は両方とも生体適合性ポリマー材料から作られている。内管 1 4 および外管 1 6 の両方に同じ材料を使用してもよいし、異なる機械的強度を提供するために異なる材料を使用してもよい。基体板 2 2 は、ポリマーマイクロ繊維のパターン、例えば漸進的に 6 0 度 (交互に 0 / 6 0 / 1 2 0 度) の層状パターンから形成される。もちろん、繊維同士の間角度および/または間隔を制御して、所望の多孔性の度合を設定することができる。したがって、基体板 2 2 は、内管 1 4 および外管 1 6 をつなぐと同時に、空洞 2 0 内に充填材料を収容できるメッシュを提供する。

40

【 0 0 5 8 】

このようなスキャフォールド 1 2 において、内側のチャンネル 1 8 は、血管を規定して栄養物の伝達 / 拡散を行うことができるので、培養基がスキャフォールド 1 2 を貫通できるようになる。内管 1 4 と外管 1 6 との間の空洞 2 0 は、例えば海綿骨を模倣する海綿構造を形成する、一つ以上の多孔性材料で充填することができる。

【 0 0 5 9 】

50

なお、スキャフォールド12の上部は、図示のように開いたままにしてもよいし、必要に応じて、基板22と同様のカバー板で閉じてよい。

【0060】

(製造例)

Solidworks、AutoCAD、ProE、Magicsなどの標準CADソフトウェアを使用してCADモデルに記録された、カスタマイズされ再現可能な設計からスキャフォールドを作成した。この設計は、STereolithography (STL) ファイル形式で、実際の骨の画像を参照して確認した寸法で記録された。別法として、STereolithography (STL) ファイル形式ではなく、Additive Manufacturing File Format (AMF) 標準形式またはOBJジオメトリ形式に従って設計を記録することもできたはずである。次に、このSTLファイルを読み取り、3Dスライサーソフトウェア(Slic3r、Bioplotter RP、Curaなど)に転送して積層構造に分割した。次に、このスライスされた各設計は、3Dプリンターなどのラピッドプロトタイピング(RP)マシンによる製造のためにRPソフトウェアに取り込んだ。

10

【0061】

二つのポリエステルを使用してスキャフォールド12を製造した。内側部14は、Purac(登録商標)から注文したポリ(ラクチド-コ-カプロラクトン)のコポリマーから作った。外側部16および基板部22は、ポリラクチドから作った。ポリラクチドは、中心部のチャンネル18を画定する内側部14を作るために使用するコポリマーの弾性率よりもはるかに高い弾性率を有するので、スキャフォールド12の主な耐荷重部品用として選択した。内側部14と外側部16との間の空洞20は、ゼラチン/CNFの注入されたヒドロゲル溶液を凍結乾燥することによって製造されたナノ繊維(TEMPO酸化ナノセルロース)海綿で充填した。修正後工程および洗浄工程によって、細胞播種用のスキャフォールドを準備した。細胞培養のために、L929(線維芽細胞)を凍結乾燥したナノセルロース海綿と混合した。

20

【0062】

細胞播種の一日後および三日後に撮影した走査型電子顕微鏡画像は、細胞の明確な付着と増殖活動を示した。図5は、スキャフォールド12での細胞培養の成長を示している。

【0063】

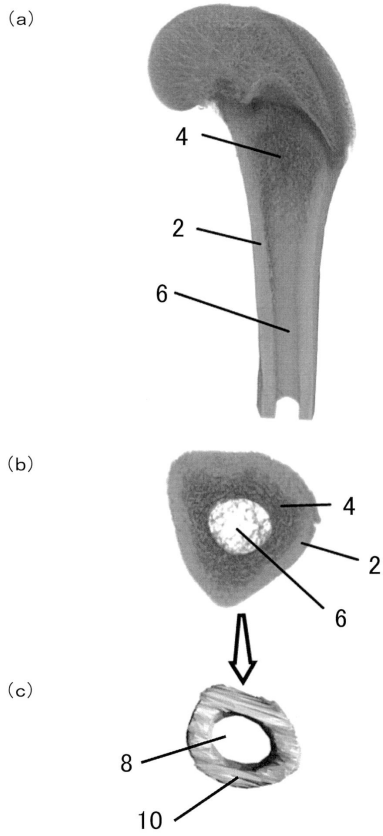
この例では、スキャフォールド12はバイオリアクターの48ウェル・プレートに適合するように作成された。外側輪郭管16は、1.4mmの外径と5.0mmの高さを有していた。三角形の内管14は、3.5mmの辺の長さと同じ高さを有していた。内管14と外管16の両方の開口26は、1.5mmの長さ、0.34mmの厚さの層二つに対応する(RP機により設定されたように)0.68mmの高さを有していた。基板22は、三角形の内管14に合うように、辺の長さが3.5mmの三角形の、中心部の窓24を備えていた。基板22の外径は11.4mmであった。基板22は、厚さ0.68mm、すなわち二層分の厚さに作られていた。スキャフォールドは、特定の環境に合わせて拡大または縮小できたことが理解されよう。例えば、外径は、バイオリアクターの24ウェル・プレートに合う15mmに設定できたであろう。

30

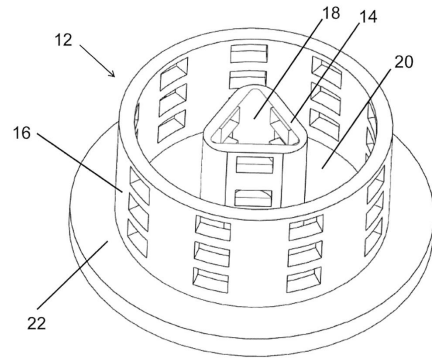
40

【図面】

【図 1】



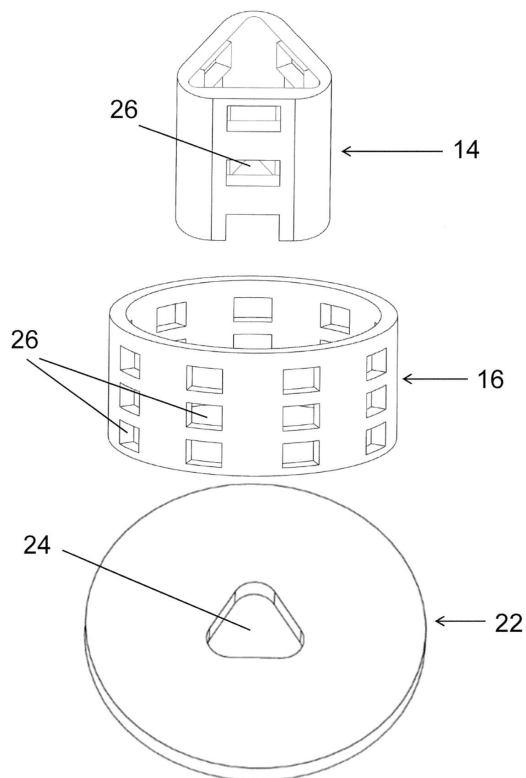
【図 2】



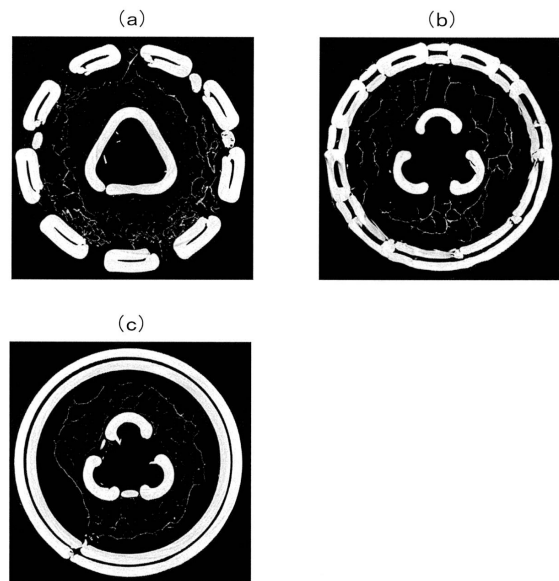
10

20

【図 3】



【図 4】

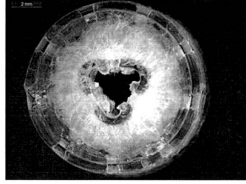


30

40

50

【 図 5 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 L	27/18	(2006.01)	A 6 1 L	27/18
A 6 1 L	27/20	(2006.01)	A 6 1 L	27/20
A 6 1 L	27/52	(2006.01)	A 6 1 L	27/52

トメント オブ クリニカル デンティストリー、ポストボックス 7 8 0 4

(72)発明者 エルシバハイ、アーマド ラシアド サード モハメッド
ノルウェー王国、5 0 2 0 ベルゲン、ユニバーシティ オブ ベルゲン、デパートメント オブ ク
リニカル デンティストリー、ポストボックス 7 8 0 4

(72)発明者 ビストランド、アンナ フィンネ
スウェーデン王国、ストックホルム、テクニクリンゲン 5 6 - 5 8、エス・エー 1 0 0 4 4、コ
ー・ター・ホー ロイヤル インスティテュート オブ テクノロジー、デパートメント オブ ファ
イバー アンド ポリマー テクノロジー

(72)発明者 スン、ヤン
中国 2 0 0 3 3 5 シャンハイ ピー . アール . シー、アイ・ビー・ピー チャンニン ディストリ
クト、ノース フーチュエン ロード 5 1 8、ビルディング 1 0、5 エフ

(72)発明者 バン・トル、アレックス
ドイツ連邦共和国、1 4 4 7 6 ポツダム、アム ミューレンベルク 1、マックス プランク イン
スティテュート オブ コロイズ アンド インターフェイスズ

審査官 岡 さき 潤

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 9 6 3 7 1 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 2 2 5 3 6 0 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 F 2 / 2 8
C 1 2 N 5 / 0 7 7
A 6 1 L 2 7 / 3 6
A 6 1 L 2 7 / 3 8
A 6 1 L 2 7 / 5 6
A 6 1 L 2 7 / 1 8
A 6 1 L 2 7 / 2 0
A 6 1 L 2 7 / 5 2