

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2023年11月2日(02.11.2023)



(10) 国際公開番号

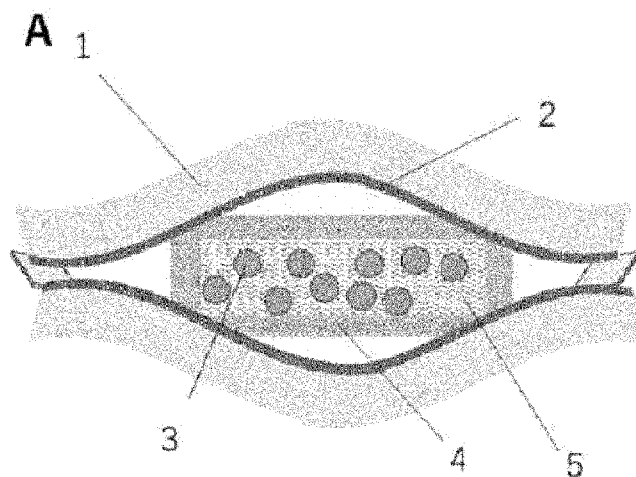
WO 2023/210765 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61L 27/16 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)  
A61L 27/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/016713
- (22) 国際出願日: 2023年4月27日(27.04.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2022-075173 2022年4月28日(28.04.2022) JP
- (71) 出願人:株式会社クラレ(KURARAY CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒7100801 岡山県倉敷市酒津162  
1番地 Okayama (JP). クラレクラフレックス  
株式会社(KURARAY KURAFLEX CO., LTD.)
- [JP/JP]; 〒7028045 岡山県岡山市南区海岸通  
二丁目4番9号 Okayama (JP).
- (72) 発明者: 小林 悟朗 (KOBAYASHI, Goro);  
〒3050841 茨城県つくば市御幸が丘41番  
地 株式会社クラレ内 Ibaraki (JP). 綾野 賢  
(AYANO, Satoru); 〒3050841 茨城県つくば市  
御幸が丘41番地 株式会社クラレ内 Ibaraki  
(JP). 藤田 明士 (FUJITA, Akio); 〒3050841 茨  
城県つくば市御幸が丘41番地 株式会社ク  
ラレ内 Ibaraki (JP). 松下 和宏 (MATSUSHITA,  
Kazuhiro); 〒7028045 岡山県岡山市南区海岸  
通二丁目4番9号 クラレクラフレックス  
株式会社内 Okayama (JP). 友居 正典 (TOMOI,  
Masanori); 〒7938585 愛媛県西条市朔日市89  
2番地 株式会社クラレ内 Ehime (JP).

(54) Title: IMMUNOISOLATION DEVICE

(54) 発明の名称: 免疫隔離デバイス

[図3A]



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an immunoisolation device: that realizes both a reduction in diffusion distance, which is effective for improving the permeation of physiologically active substance, nutrients, etc., and improved durability that can withstand long-term implantation; and that includes a cell-capturing layer that can prevent the departure of cells or a cluster of cells. Provided is an immunoisolation device comprising a cell-capturing layer (A) and an immunoisolation layer (B) that covers the cell-capturing layer (A). The cell-capturing layer (A) includes a fibrous structure (a1).

(57) 要約: 生理活性物質及び栄養素等の物質透過率向上に有効な拡散距離の低減化と、長期間移植に耐えうる耐久性向上の両立化を実現し、さらに、細胞又は細胞塊の逸脱防止が可能な細胞捕捉層を有した免疫隔離デバイスを提供することを課題とする。細胞捕捉層(A)と、細胞捕捉層(A)を覆う免疫隔離層(B)を有する免疫隔離デバイスであって、前記細胞捕捉層(A)が繊維構造体(a1)を含む、免疫隔離デバイスを提供する。



WO 2023/210765 A1

(74) 代理人: 弁理士法人三枝国際特許事務所  
(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府  
大阪府中央区道修町 1 - 7 - 1 北浜  
コニシビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,  
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,  
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,  
TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,  
IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：免疫隔離デバイス

### 技術分野

[0001] 本発明は、免疫隔離デバイスに関する。

### 背景技術

[0002] 免疫抑制剤の投与の必要なく、細胞移植治療を行う手段として、免疫隔離デバイスが開発されている。特にがん化リスク等が懸念されるiPS細胞由来の体性細胞移植、移植細胞の機能低下等の際に、移植部位を特定でき、デバイスを交換できるという点において、マクロカプセル化免疫隔離デバイスは有効な方法とされている。マクロカプセル化免疫隔離デバイスとして必要な機能としては、細胞又は細胞塊を均一に会合させることなく分散固定できること、移植細胞への酸素及び栄養成分を容易に透過させうること、治療効果として必要な細胞が放出する目的とする生理活性物質（サイトカイン、ホルモン、成長因子等）を細胞応答に応じて容易に放出させうること、且つ免疫応答細胞及び免疫応答因子を透過させないこと、及び移植されたデバイスが生体適合性に優れ、周囲組織との癒着、肉芽等の炎症反応を惹起しにくいことが重要である。

[0003] これまで多孔質膜を用いた多くの免疫隔離デバイスが検討されてきたが（特許文献1）、多孔質膜素材へのタンパク吸着及び／又は線維化による透過率の低下、周囲組織への癒着等による透過率の低下がひとつの課題とされてきた。

細胞塊等の内部ネクロシスは500 $\mu$ m以上の直径を超えると惹起されるとされており、包埋細胞の被移植体への生着維持と生理活性物質の放出を容易に達成するには、デバイス全体の厚みを適切に制御する必要があり、デバイスを構成する免疫隔離層は可能な限り薄膜であることが望ましい。一方で、体内への移植を想定した場合、デバイスの破れ捻じれ等を防止する膜強度及び耐久性の向上も必要となるが、薄膜化と耐久性向上を両立することは

容易ではない。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0004] 特許文献1：日本国特表2012-508584号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、長期移植において、耐久性が高く、免疫隔離効果を維持しつつ移植に必要な生理活性物質の拡散効率向上に適した免疫隔離デバイスを提供することを1つの目的とする。

[0006] また、本発明は、細胞、細胞塊等の被移植物の生着を妨げることなく、生体適合性に優れ、免疫隔離性を維持しつつ、デバイス内の拡散距離を小さく、同時に耐久性向上を達成する発明を提供することを他の目的とする。

[0007] さらに、本発明は、細胞又は細胞塊の逸脱防止が可能な細胞捕捉層を有した免疫隔離デバイスを提供することを他の目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下の免疫隔離デバイスを提供するものである。

[0009] [1]

細胞捕捉層(A)と、細胞捕捉層(A)を覆う免疫隔離層(B)を有する免疫隔離デバイスであって、

前記細胞捕捉層(A)が繊維構造体(a1)を含む、免疫隔離デバイス。

[2]

前記繊維構造体(a1)が90%以上の空隙率を有する、[1]に記載の免疫隔離デバイス。

[3]

前記繊維構造体(a1)の厚みが100~2000 $\mu$ mである、[1]又は[2]に記載の免疫隔離デバイス。

[4]

前記繊維構造体（a 1）がエチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、[1]～[3]のいずれかに記載の免疫隔離デバイス。

[5]

前記細胞捕捉層（A）が、前記繊維構造体（a 1）及び緻密繊維構造体（a 2）を含み、前記繊維構造体（a 1）の周囲に前記緻密繊維構造体（a 2）が配置され、

前記緻密繊維構造体（a 2）の平均孔径が35  $\mu\text{m}$ 以下である、[1]～[4]のいずれかに記載の免疫隔離デバイス。

[6]

前記緻密繊維構造体（a 2）の厚みが1500  $\mu\text{m}$ 以下である、[5]に記載の免疫隔離デバイス。

[7]

前記緻密繊維構造体（a 2）がエチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、[5]又は[6]に記載の免疫隔離デバイス。

[8]

前記繊維構造体（a 1）の周囲に緻密繊維構造体（a 2）を配置した、繊維構造体（a 1）に捕捉された細胞又は細胞塊の逸脱防止が可能な細胞捕捉層（A）を有し、

緻密繊維構造体（a 2）は、細胞又は細胞塊の逸脱を防止する機能を有する、[1]に記載の免疫隔離デバイス。

[9]

前記免疫隔離層（B）が、多孔質膜（b 1）又は繊維構造体（b 2）を含み、

前記多孔質膜（b 1）又は前記繊維構造体（b 2）が、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、[1]～[8]のいずれかに記載の免疫隔離デバイス。

[10]

前記免疫隔離層 (B) が、前記多孔質膜 (b1) 又は前記繊維構造体 (b2)、及びハイドロゲル (b3) を含む複層免疫隔離層 (B') である、[9] に記載の免疫隔離デバイス。

[11]

前記複層免疫隔離層 (B') の厚みが500 $\mu$ m以下である、[10] に記載の免疫隔離デバイス。

[12]

前記複層免疫隔離層 (B') の最外層が前記多孔質膜 (b1) 又は繊維構造体 (b2) であり、最内層が前記ハイドロゲル (b3) である、[10] 又は [11] に記載の免疫隔離デバイス。

[13]

前記複層免疫隔離層 (B') の最外層が前記ハイドロゲル (b3) であり、最内層が前記多孔質膜 (b1) 又は繊維構造体 (b2) である、[10] 又は [11] に記載の免疫隔離デバイス。

[14]

前記ハイドロゲル (b3) がポリビニルアルコールを含み、前記ポリビニルアルコールの平均重合度が300~10000である、[10] ~ [13] のいずれかに記載の免疫隔離デバイス。

[15]

繊維構造体 (a1) を含む細胞捕捉層 (A) と、細胞捕捉層 (A) を覆う複層免疫隔離層 (B') を含む免疫隔離デバイスの製造方法であって、

- (1) 多孔質膜 (b1) にハイドロゾル溶液を塗布する工程、
- (2) 前記ハイドロゾル溶液を熱、温度、光又は化学的な作用によってハイドロゲル化させて複層免疫隔離層 (B') を形成する工程、及び、
- (3) 前記複層免疫隔離層 (B') を熱溶着によりパウチ状に成形する工程、を含む、免疫隔離デバイスの製造方法。

[16]

前記工程（１）のヒドロゾル溶液がポリビニルアルコールを含み、  
前記ポリビニルアルコールの重合度が３００～１００００であり、  
前記ヒドロゾル溶液の固形分濃度が３～１５質量％である、〔１５〕に  
記載の免疫隔離デバイスの製造方法。

〔１７〕

前記工程（３）の熱融着が２層の複層免疫隔離層（Ｂ'）の間に樹脂を挟  
んで行われ、前記２層の複層免疫隔離層（Ｂ'）がヒドロゲル面で向か  
い合い、

前記樹脂がエチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテート  
からなる群より選択される少なくとも１種を含む、〔１５〕又は〔１６〕に  
記載の免疫隔離デバイスの製造方法。

## 発明の効果

[0010] 本発明によれば、生理活性物質及び栄養素等の物質透過率向上に有効な拡  
散距離の低減化と、長期間移植に耐えうる耐久性向上の両立化を実現し、生  
体適合性に優れ、さらに、細胞又は細胞塊の逸脱防止が可能な細胞捕捉層を  
有した免疫隔離デバイスを提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0011] [図1]袋状の免疫隔離デバイスの斜視図

[図2]管状の免疫隔離デバイスの断面図

[図3A]繊維構造体（不織布）を細胞捕捉層とした免疫隔離デバイスの概念図

[図3B]繊維構造体（不織布）を細胞捕捉層とした免疫隔離デバイスの概念図

[図4]細胞捕捉層の概念図

[図5]緻密繊維構造体（a 2）の透過光顕微観察像

[図6]多孔質膜とヒドロゲルとの２層構造の免疫隔離層の断面図

[図7]不織布とヒドロゲルを複層化した免疫隔離層の断面図

[図8]製造例１における、免疫隔離層（Ｂ）の断面のSEM画像

[図9]物質透過率試験の概略

## 発明を実施するための形態

[0012] 本明細書において、単数形 (a, an, the 等) は、本明細書で別途明示がある場合又は文脈上明らかに矛盾する場合を除き、単数と複数を含むものとする。

本明細書において、「含有する (comprise) 」は、「実質的にのみからなる (consist essentially of) 」、及び「のみからなる (consist of) 」も包含する概念である。

[0013] 本発明の免疫隔離デバイスは、被移植体である細胞を捕捉することが可能な細胞捕捉層 (A) と免疫隔離層 (B) を備え、前記細胞捕捉層 (A) は免疫隔離層 (B) で覆われることで、免疫細胞とサイトカインの細胞捕捉層 (A) への侵入を抑制することができる。細胞捕捉層 (A) は、繊維構造体 (a 1) を含む。また、免疫隔離層 (B) は、多孔質膜 (b 1) 又は繊維構造体 (b 2)、及びハイドロゲル (b 3) から構成されることが好ましい。

[0014] <細胞捕捉層 (A) >

(繊維構造体 (a 1))

細胞捕捉層 (A) に含まれる繊維構造体 (a 1) は、被移植体である細胞又は細胞塊を捕捉する足場材として機能するものである。細胞捕捉層 (A) を構成する繊維構造体 (a 1) としては、不織布、織物、編物が挙げられ、不織布が好ましい。

[0015] 繊維構造体 (a 1) の材質としては、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも 1 種を含むことが好ましく、エチレンビニルアルコール共重合体を含むことがより好ましい。これらは 1 種単独で用いて繊維構造体 (a 1) を構成しても良く、2 種以上を組み合わせることで繊維構造体 (a 1) を構成しても良い。なお、繊維構造体 (a 1) は、コラーゲン繊維等の細胞足場材料であってもよい。

[0016] なお、エチレンビニルアルコール共重合体は、通常、エチレンービニルエステル共重合体をけん化することで得ることができる。エチレンービニルエステル共重合体の製造およびけん化は、公知の方法により行うことができる。ビニルエステルとしては酢酸ビニルが代表的であるが、ギ酸ビニル、プロ

ピオン酸ビニル、バレリン酸ビニル、カプリン酸ビニル、ラウリン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、ピバリン酸ビニル、バーサティック酸ビニル等のその他の脂肪酸ビニルエステルであってもよい。

[0017] エチレンビニルアルコール共重合体におけるエチレン単位含有量は、20モル%以上が好ましく、25モル%以上がより好ましい。また、エチレンビニルアルコール共重合体におけるエチレン単位含有量は60モル%以下が好ましく、55モル%以下がより好ましく、50モル%以下がさらに好ましい。

[0018] エチレンビニルアルコール共重合体のけん化度は80モル%以上が好ましく、90モル%以上がより好ましく、95モル%以上がさらに好ましい。またエチレンビニルアルコール共重合体のけん化度は100モル%以下であってもよく、99.99モル%以下であってもよい。エチレンビニルアルコール共重合体のけん化度は、<sup>1</sup>H-NMR測定を行い、ビニルエステル構造に含まれる水素原子のピーク面積と、ビニルアルコール構造に含まれる水素原子のピーク面積とを測定して算出できる。

[0019] また、エチレンビニルアルコール共重合体は、本発明の目的が阻害されない範囲で、エチレンとビニルエステル及びそのけん化物以外の他の単量体由来の単位を有していてもよい。エチレンビニルアルコール共重合体が他の単量体単位を有する場合、エチレンビニルアルコール共重合体の全単量体単位に対する他の単量体単位の含有量は、30モル%以下が好ましく、20モル%以下がより好ましく、10モル%以下がさらに好ましく、5モル%以下が特に好ましい。また、エチレンビニルアルコール共重合体が上記他の単量体由来の単位を有する場合、その下限値は0.05モル%であってもよいし0.10モル%であってもよい。他の単量体としては、例えば、プロピレン、ブチレン、ペンテン、ヘキセン等のアルケン；3-アシロキシ-1-プロペン、3-アシロキシ-1-ブテン、4-アシロキシ-1-ブテン、3,4-ジアシロキシ-1-ブテン、3-アシロキシ-4-メチル-1-ブテン、4-アシロキシ-2-メチル-1-ブテン、4-アシロキシ-3-メチル-1-

ーブテン、3, 4-ジアシロキシ-2-メチル-1-ブテン、4-アシロキシ-1-ペンテン、5-アシロキシ-1-ペンテン、4, 5-ジアシロキシ-1-ペンテン、4-アシロキシ-1-ヘキセン、5-アシロキシ-1-ヘキセン、6-アシロキシ-1-ヘキセン、5, 6-ジアシロキシ-1-ヘキセン、1, 3-ジアセトキシ-2-メチレンプロパン等のエステル基を有するアルケン又はそのけん化物；アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタコン酸等の不飽和酸又はその無水物、塩、又はモノ若しくはジアルキルエステル等；アクリロニトリル、メタクリロニトリル等のニトリル；アクリルアミド、メタクリルアミド等のアミド；ビニルスルホン酸、アリルスルホン酸、メタアリルスルホン酸等のオレフィンスルホン酸又はその塩；ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリエトキシシラン、ビニルトリ(β-メトキシ-エトキシ)シラン、γ-メタクリルオキシプロピルメトキシシラン等ビニルシラン化合物；アルキルビニルエーテル類、ビニルケトン、N-ビニルピロリドン、塩化ビニル、塩化ビニリデン等が挙げられる。

また、エチレンビニルアルコール共重合体は、ウレタン化、アセタール化、シアノエチル化、オキシアルキレン化等の後変性されていてもよい。

エチレンビニルアルコール共重合体は、1種単独で用いても良く、2種以上を組み合わせて用いても良い。

[0020] 繊維構造体(a1)は、ポリエステル等と組み合わせて構成してもよい。また、繊維の芯がポリエステルで鞘がエチレンビニルアルコール共重合体であるような芯鞘構造を有する複合繊維で構成してもよい。また、複合繊維の横断面構造としては、並列型(サイドバイサイド型又は多層貼付型)であってもよく、偏芯芯鞘であってもよい。その場合、エチレンビニルアルコール共重合体が繊維表面の50%以上被覆していることが好ましい。さらに、繊維構造体(a1)は、前記複合繊維が50質量%以上含まれていることが好ましく、他の材質からなる繊維が混合されていてもよい。他の材質としては、ポリエステル等が挙げられる。

[0021] 繊維構造体(a1)に用いる繊維の平均繊度は1.0~10d texが好

ましい。織度が上記範囲内であると細胞又は細胞塊を捕捉するための空間を得やすいため、好ましい。

繊維構造体（a 1）に用いる繊維の平均繊維長は特に限定されず、長繊維であっても短繊維であってもよい。CAD法によって繊維構造体（a 1）を製造する場合は、紡出性の観点から、平均繊維長が32～62mmであることが好ましい。

[0022] また、繊維構造体（a 1）は、1種の繊維構造体から構成されてもよく、2種以上の繊維構造体を積層してもよい。

[0023] 繊維構造体（a 1）は空隙率が、90%以上であることが好ましく、93%以上であることがより好ましく、95%以上であることがさらに好ましい。繊維構造体（a 1）における繊維間の空隙が上記範囲内であると、細胞又は細胞塊が繊維構造体（a 1）中に捕捉されやすいため、好ましい。繊維構造体（a 1）の空隙率の上限は特に限定されないが、例えば、好ましくは99.9%以下、より好ましくは99.5%以下、さらに好ましくは99.0%以下のものが挙げられる。また、例えば、繊維構造体（a 1）の空隙率は90.0～99.9%であることが好ましく、93.0～99.5%であることがより好ましく、95.0～99.0%であることがさらに好ましい。

なお、本明細書において、空隙率は、繊維構造体の目付量C（g/m<sup>2</sup>）、厚みD（cm）及び繊維の平均比重E（g/cm<sup>3</sup>）から、下記式により算出することができる。

$$\text{空隙率 (\%)} = 100 - ((C/D/E) \times 10^{-4} \times 100)$$

[0024] 繊維構造体（a 1）の厚みは、100～2000μmであることが好ましく、300～1500μmであることがより好ましく、300～1000μmであることがより好ましい。厚みが上記範囲内であると、十分な細胞数を保持することができ、細胞への酸素等の供給が阻害され難いため、好ましい。

[0025] 繊維構造体（a 1）の目付量は、20～300g/m<sup>2</sup>が好ましく、30～200g/m<sup>2</sup>がより好ましく、40～100g/m<sup>2</sup>がさらに好ましい。

[0026] 繊維構造体 (a 1) の面積は、特に限定されないが、 $1.5 \sim 150 \text{ cm}^2$  が好ましい。

[0027] 繊維構造体 (a 1) の製法は、特に限定されないが、繊維間が熱接着により接着点を形成していることが好ましく、細胞又は細胞塊を捕捉しうる空間を提供し、かつ圧縮に抗する硬さを獲得するためにスチームジェット法が好適に用いられる。

[0028] (緻密繊維構造体 (a 2))

また、細胞捕捉層 (A) は、繊維構造体 (a 1) に加えて、繊維構造体 (a 1) に捕捉された細胞又は細胞塊の逸脱を防止する機能を有する緻密繊維構造体 (a 2) を含むことが好ましい。緻密繊維構造体 (a 2) は、繊維構造体 (a 1) の片面に、緻密繊維構造体 (a 2) / 繊維構造体 (a 1)、又は、繊維構造体 (a 1) / 緻密繊維構造体 (a 2) のように積層されていても良く、繊維構造体 (a 1) の両面に、緻密繊維構造体 (a 2) / 繊維構造体 (a 1) / 緻密繊維構造体 (a 2) のように積層されていても良い。また、緻密繊維構造体 (a 2) は、繊維構造体 (a 1) の一部又は全部の周囲を覆うように配置されていても良い。繊維構造体 (a 1) に捕捉された細胞又は細胞塊の逸脱を防止するためには、緻密繊維構造体 (a 2) / 繊維構造体 (a 1) / 緻密繊維構造体 (a 2) のように積層されている、又は、緻密繊維構造体 (a 2) が繊維構造体 (a 1) の全部の周囲を覆うように配置されていることが好ましく、緻密繊維構造体 (a 2) が繊維構造体 (a 1) の全部の周囲を覆うように配置されていることがより好ましい。また、緻密繊維構造体 (a 2) / 繊維構造体 (a 1) / 緻密繊維構造体 (a 2) のように積層されている場合には、繊維構造体 (a 1) の全部の周囲を覆うような形で積層されていることが好ましい。

なお、細胞又は細胞塊の逸脱を防止する機能とは、細胞又は細胞塊が細胞捕捉層から逸脱することなく捕捉されていることを意味する。例えば、後述する実施例で評価される細胞生存率が80%以上であることを意味する。

[0029] 緻密繊維構造体 (a 2) としては、不織布、織物、編物が挙げられ、製造

条件で孔径の制御が容易である点から不織布が好ましい。緻密繊維構造体（a 2）の材質としては、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含むことが好ましく、エチレンビニルアルコール共重合体を含むことがより好ましい。エチレンビニルアルコール共重合体については、繊維構造体（a 1）において記載したものを好ましく用いることができる。また、繊維の芯がポリエステルで鞘がエチレンビニルアルコール共重合体であるような芯鞘構造を有する複合繊維であってもよい。

[0030] 緻密繊維構造体（a 2）は、平均孔径が $5\ \mu\text{m}$ 以上 $35\ \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $5\ \mu\text{m}$ 以上 $25\ \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましい。緻密繊維構造体（a 2）の平均孔径が $5\ \mu\text{m}$ 以上であると、繊維構造体（a 1）に捕捉された細胞又は細胞塊への酸素等の供給が阻害され難い。緻密繊維構造体（a 2）の平均孔径が $35\ \mu\text{m}$ 以下であると、繊維構造体（a 1）に捕捉された細胞又は細胞塊が繊維構造体（a 1）から逸脱され難く、好ましい。

なお、本明細書において、平均孔径は次の手順で測定することができる。実体顕微鏡を用いて、透過照明を照射し、繊維構造体（a 2）の表面を10倍に拡大した写真を撮影する。画像解析ソフトを用いて前記顕微鏡写真から光を透過している輝点を50個以上抽出し、各輝点の面積を測定する。その面積を真円の面積として算出した直径を、その輝点の孔径とし、50個以上の輝点について、その孔径の平均値を平均孔径とする。

[0031] 緻密繊維構造体（a 2）の厚みは、 $1500\ \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $1000\ \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $500\ \mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましく、 $300\ \mu\text{m}$ 以下であることが特に好ましい。また、緻密繊維構造体（a 2）の厚みは、 $50\ \mu\text{m}$ 以上であることが好ましく、 $100\ \mu\text{m}$ 以上であることが好ましい。厚みが $50\sim 1500\ \mu\text{m}$ であると、細胞への酸素等の供給が阻害され難いため、好ましい。

[0032] 緻密繊維構造体（a 2）の目付量は $3\sim 300\ \text{g}/\text{m}^2$ であることが好ましく、 $10\sim 100\ \text{g}/\text{m}^2$ であることがより好ましい。目付量が上記範囲内で

あると、前記の好適な平均孔径を実現し、かつ前記の好適な厚みを実現できるため、好ましい。

[0033] 緻密繊維構造体 (a 2) の空隙率は、90%未満であることが好ましく、87%以下であることがより好ましく、85%以下であることがさらに好ましく、80%以下であることが特に好ましい。また、30%以上であることが好ましく、50%以上であることがより好ましく、60%以上であることがさらに好ましく、70%以上であることが特に好ましい。緻密繊維構造体 (a 2) における繊維間の空隙が上記範囲内であると、細胞又は細胞塊の逸脱を防止する機能に優れる傾向にあるため、好ましい。また、例えば、緻密繊維構造体 (a 2) の空隙率は30.0~89.9%であることが好ましく、50.0~87.0%であることがより好ましく、60.0~85.0%であることがさらに好ましく、70.0~80.0%であることが特に好ましい。

[0034] 緻密繊維構造体 (a 2) の面積は、特に限定されないが、1.0~400 cm<sup>2</sup>が好ましく、1.0~200 cm<sup>2</sup>がより好ましく、1.5~150 cm<sup>2</sup>がさらに好ましい。緻密繊維構造体 (a 2) の面積は、繊維構造体 (a 1) を覆える程度に、繊維構造体 (a 1) より大きいことが好ましい。

[0035] 緻密繊維構造体 (a 2) の製法については特に限定されないが、好適な平均孔径を実現するためにメルトブローン法が好適に用いられる。また緻密繊維構造体 (a 2) の表面はカレンダー加工が施されていても良い。

[0036] 細胞捕捉層 (A) 中に保持される細胞数は、特に限定されないが、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 個/cm<sup>3</sup>が好ましく、 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 個/cm<sup>3</sup>がより好ましい。

[0037] <免疫隔離層 (B)>

本発明の免疫隔離デバイスは、細胞捕捉層 (A) を覆う免疫隔離層 (B) を備える。典型的な実施形態において、十分な免疫隔離効果を得る観点から、本発明のデバイスにおいて、免疫隔離層 (B) は、細胞捕捉層 (A) の全面を覆っていることが好ましい。同様の趣旨から、免疫隔離層 (B) は、当

該膜を貫通するピンホール等の孔が開いていないことが好ましい。

免疫隔離層（B）は、多孔質膜（b1）又は繊維構造体（b2）、及びハイドロゲル（b3）を含む複層免疫隔離層（B'）であることがより好ましい。

[0038]（多孔質膜（b1））

免疫隔離層（B）を構成する多孔質膜（b1）は、複数の孔を有する膜である。多孔質膜であることは、膜断面の走査型電子顕微鏡（SEM）画像又は透過型電子顕微鏡（TEM）画像で確認することができる。

[0039] 多孔質膜（b1）の厚みは、特に限定されないが、好ましくは300 $\mu$ m以下、より好ましくは15 $\mu$ m～290 $\mu$ m、より好ましくは30 $\mu$ m～150 $\mu$ mである。厚みが上記範囲内であると、免疫隔離層（B）の強度を保持しつつ、細胞への酸素等の供給が阻害され難いため、好ましい。

[0040] 多孔質膜（b1）の平均孔径は、特に限定されないが、好ましくは0.01 $\mu$ m～10 $\mu$ m、より好ましくは0.01 $\mu$ m～5 $\mu$ m、さらに好ましくは0.01～3 $\mu$ mである。平均孔径は、SEM画像又はTEM画像より決定することができる。例えば、SEMを用いて多孔質膜表面を観察し、表面に形成されている孔から任意に50個選択する。それぞれの孔の長径を計測し、50個の長径の平均値を導出して平均孔径とする。

[0041] 多孔質膜（b1）の最大孔径は、特に限定されないが、好ましくは0.01 $\mu$ m～10 $\mu$ m、より好ましくは0.01 $\mu$ m～5 $\mu$ m、さらに好ましくは0.01 $\mu$ m～4 $\mu$ mである。最大孔径が上記の範囲内であれば、免疫応答細胞及び免疫系液性因子のデバイス内への侵入を抑制し、かつ、アミノ酸、ビタミン、無機塩及びグルコース等の炭素源等の栄養物質、酸素、二酸化炭素、サイトカイン、ホルモン、インスリン等の生理活性物質を十分に透過させることができる。なお、最大孔径は、SEM画像又はTEM画像より決定することができる。例えば、SEMを用いて多孔質膜表面を観察し、表面に形成されている孔から任意に50個選択する。それぞれの孔の長径を計測し、50個の長径の中の最大値を、最大孔径とする。

[0042] 多孔質膜（b 1）は、レシピエントからの細胞の浸潤を抑制するとともに、被移植物である細胞のリークを防止させうる機能を有する必要性から、平均孔径又は最大孔径は細胞径より小さな孔径 5  $\mu\text{m}$  以下が望ましい。

[0043] 多孔質膜（b 1）はポリマーを含み、実質的にポリマーから構成されていることが好ましい。

ポリマーの例としては、熱可塑性又は熱硬化性のポリマーが挙げられる。ポリマーの具体的な例としては、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリスルホン、酢酸セルロース等のセルロースアセテート、ニトロセルロース、スルホン化ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアクリロニトリル、スチレン-アクリロニトリルコポリマー、スチレン-ブタジエンコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリカーボネート、オルガノシロキサン-ポリカーボネートコポリマー、ポリエステルカーボネート、オルガノポリシロキサン、ポリフェニレンオキシド、ポリアミド、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリベンズイミダゾール、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）等を挙げることができる。これらは、溶解性、光学的物性、電気的物性、強度、弾性等の観点から、ホモポリマーであってもよく、コポリマー、ポリマーブレンド、ポリマーアロイ等であってもよい。多孔質膜を構成するポリマーは、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール等の親水性ポリマーを含んでいてもよい。親水性ポリマーと疎水性ポリマーを組み合わせることで生体適合性を向上させることができる。

[0044] 多孔質膜（b 1）を形成するポリマーは、レシピエントの移植周辺組織との癒着、炎症等を惹起させにくい生体適合性に優れた材料であることが好ましい。多孔質膜（b 1）は、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも 1 種を含むことが好ましく、エチレンビニルアルコール共重合体を含むことがより好ましい。エチレンビニルアルコール共重合体については、繊維構造体（a 1）において記載したものを好ましく用いることができる。

[0045] 多孔質膜（b1）は、1種の多孔質膜から構成されてもよく、2種以上の多孔質膜を積層してもよい。また、多孔質膜（b1）が2以上の多孔質膜を含む場合、それらの多孔質膜は直接積層されてもよく、2つの多孔質膜の間にハイドロゲル又は繊維構造体を介在させてもよい。

多孔質膜（b1）は単一の層として1つの組成物から形成された膜であることが好ましい一態様であり、複数層の積層構造ではないことが好ましい一態様である。

[0046] （繊維構造体（b2））

免疫隔離層（B）を構成する繊維構造体（b2）は、不織布、織物、編物が挙げられ、不織布が好ましい。繊維構造体は、繊維を熱、機械的又は化学的作用によって接着又は絡み合わせたものである。繊維径及び／又は繊維量により、目付量（単位面積当たりの重量）を調整させることができ、その結果、強度に加えて、透過率、ろ過性等を制御することが可能である。繊維構造体（b2）の目付量は、10～100g/m<sup>2</sup>が好ましい。繊維構造体（b2）の厚みは、被移植植物からの生理活性物質の物質拡散効率を考慮すると、300μm以下が好ましく、200μm以下の可能な限り薄厚が望ましい。繊維構造体（b2）の厚みの下限は特に限定されないが、例えば、好ましくは50μm以上、より好ましくは100μm以上のものが挙げられる。

[0047] また、繊維構造体（b2）の繊維材料としては、ゼラチン、コラーゲン、キチン、キトサン、フィブロネクチン、デキストラン、セルロース、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリビニルアルコール（PVA）、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、メタアクリル変性PVA、アクリル変性PVA等のモノマーで変性されたPVA、ポリカプロラクトン、ポリグリセロールセバシン酸、ポリヒドロキシアルカン酸、ポリブチレンサクシネート、ポリメリレンカーボネート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、メチルセルロース、プロピルセルロース、ベンジルセルロース、カルボキシメチルセルロース

等のセルロースアセテート、フィブロイン、絹等が挙げられる。多孔質膜（b 1）と同様に、繊維構造体の繊維材料は生体適合性であることが好ましい。また、繊維構造体（b 2）は、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含むことが好ましく、エチレンビニルアルコール共重合体を含むことがより好ましい。エチレンビニルアルコール共重合体については、繊維構造体（a 1）において記載したものを好ましく用いることができる。また、繊維構造体表面を熱的、機械的又は化学的処理により平滑化することが好ましい。

[0048] （ハイドロゲル（b 3））

免疫隔離層（B）を構成するハイドロゲル（b 3）を製造するためのハイドロゾルとしては、例えば、金属イオンの存在下でゲル化してハイドロゲルを形成するゾル、pHに応答してゲル化してハイドロゲルを形成するゾル、光に応答してハイドロゲルを形成するゾル等が挙げられる。金属イオンとpHは、化学的な作用の例示である。これらのハイドロゾルをゲル化するためには、用いたゲルの特性に応じて、金属イオンを接触させる、温度をゲル化条件に調整する、pHをゲル化条件に調整する、ゲル化条件の光を照射する、ゲル化条件の磁場を与える等の操作を行えばよい。

[0049] 金属イオンの存在下でゲル化するハイドロゲルとしては、二価又は三価の金属イオン、好ましくはカルシウムイオン、マグネシウムイオン等のアルカリ土類金属イオンの存在下でゲル化するアルギン酸ゲル；カルシウムイオン及び／又はカリウムイオンの存在下でゲル化するカラギーナンゲル；ナトリウムイオンの存在下でゲル化するアクリル酸系合成ゲル等が挙げられる。

[0050] pH応答性ハイドロゲルとしては、アルギン酸ゲル、キトサンゲル、カルボキシメチルセルロースゲル、アクリル酸系合成ゲル等が挙げられる。

[0051] 光応答性ハイドロゲルとしては、骨格にアゾベンゼンとシクロデキストリンを組み合わせた合成ゲル、フマル酸アミドをスペーサーとした超分子からなるゲル、ニトロベンジル基を介して架橋又は結合されているゲル、変性ポリビニルアルコールからなるゲル等が挙げられる。

前記変性ポリビニルアルコールとしては、例えば、(メタ)アクリロイル基変性ポリビニルアルコールが挙げられる。(メタ)アクリロイル基は、ポリビニルアルコールの側鎖である水酸基に対して、エチレン性不飽和基含有化合物を塩基存在下で、エステル化反応又はエステル交換反応させることにより導入できる。エチレン性不飽和基含有化合物としては、例えば、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸無水物、(メタ)アクリル酸ハロゲン化合物、(メタ)アクリル酸エステル等の(メタ)アクリル酸又はその誘導体が挙げられる。

[0052] ハイドロゲル(b3)の好ましい例としては、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、キトサン、アルギン酸塩等が挙げられる。ハイドロゲル(b3)は、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましく、ポリビニルアルコールを含むことがより好ましい。ポリビニルアルコールは、例えば、ビニルエステル系単量体を重合して得られるポリビニルエステルをけん化し、該ポリビニルエステル中のエステル基を水酸基に変換することによって製造することができる。

[0053] 前記ビニルエステル系単量体としては、例えば、ギ酸ビニル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、n-酪酸ビニル、イソ酪酸ビニル、ピバリン酸ビニル、バーサチック酸ビニル、カプロン酸ビニル、カプリル酸ビニル、カプリン酸ビニル、ラウリン酸ビニル、ミリスチン酸ビニル、パルミチン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、及びオレイン酸ビニル等の脂肪族ビニルエステル；安息香酸ビニル等の芳香族ビニルエステル等が挙げられる。これらの1種を単独で又は2種以上を併用してもよい。

[0054] 前記ビニルエステル系単量体の中でも、脂肪族ビニルエステルが好ましく、製造コストの観点から、酢酸ビニルがより好ましい。すなわち前記ポリビニルエステルは、酢酸ビニルを重合したポリ酢酸ビニルであることが好ましい。

[0055] また、前記ポリビニルエステルは、本発明の効果を損なわない範囲で、任

意選択でビニルエステル系単量体以外の他の単量体に由来する構造単位を含んでもよい。該他の単量体としては、例えば、エチレン、プロピレン、*n*-ブテン、イソブチレン等の $\alpha$ -オレフィン；アクリル酸又はその塩；アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸*n*-プロピル、アクリル酸*i*-プロピル、アクリル酸*n*-ブチル、アクリル酸*i*-ブチル、アクリル酸*t*-ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸ドデシル、アクリル酸オクタデシル等のアクリル酸アルキルエステル化合物；メタクリル酸又はその塩；メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸*n*-プロピル、メタクリル酸*i*-プロピル、メタクリル酸*n*-ブチル、メタクリル酸*i*-ブチル、メタクリル酸*t*-ブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸ドデシル、メタクリル酸オクタデシル等のメタクリル酸アルキルエステル化合物；アクリルアミド、*N*-メチルアクリルアミド、*N*-エチルアクリルアミド、*N,N*-ジメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、アクリルアミドプロパンスルホン酸又はその塩、アクリルアミドプロピルジメチルアミン又はその塩若しくは4級塩、*N*-メチロールアクリルアミド又はその誘導体等のアクリルアミド誘導体；メタクリルアミド、*N*-メチルメタクリルアミド、*N*-エチルメタクリルアミド、メタクリルアミドプロパンスルホン酸又はその塩、メタクリルアミドプロピルジメチルアミン又はその塩若しくは4級塩、*N*-メチロールメタクリルアミド又はその誘導体等のメタクリルアミド誘導体；*N*-ビニルホルムアミド、*N*-ビニルアセトアミド等の*N*-ビニルアミド誘導体；メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテル、*n*-プロピルビニルエーテル、*i*-プロピルビニルエーテル、*n*-ブチルビニルエーテル、*i*-ブチルビニルエーテル、*t*-ブチルビニルエーテル、ドデシルビニルエーテル、ステアリルビニルエーテル等のビニルエーテル化合物；アクリロニトリル、メタクリロニトリル等のニトリル化合物；塩化ビニル、フッ化ビニル等のハロゲン化ビニル；塩化ビニリデン、フッ化ビニリデン等のハロゲン化ビニリデン；酢酸アリル、塩化アリル等のアリル化合物；マレイン酸又はその塩、エステル若しくは酸無水物；ビニルトリ

メトキシシラン等のビニルシリル化合物；酢酸イソプロペニル等を挙げることができる。これらの1種を単独で又は2種以上を併用してもよい。

[0056] ポリビニルアルコールの平均重合度は、300～10000が好ましく、500～5000がより好ましく、1000～5000がさらに好ましく、1500～5000がよりさらに好ましく、2000～5000が特に好ましい。上記範囲内であると、物質透過性及び複層化ハンドリング性の観点から好ましい。

なお、本明細書におけるポリビニルアルコールの平均重合度は、JIS K 6726：1994に準じて測定される平均重合度をいう。具体的には、原料PVAをけん化し、精製した後に30℃の水中で測定した極限粘度から求めることができる。

[0057] ポリビニルアルコールのけん化度は、ポリビニルアルコールの水溶性を向上させる観点から、好ましくは50モル%以上、より好ましくは60モル%以上、更に好ましくは65モル%以上である。

[0058] また、ハイドロゾル溶液の高粘度化を抑制し、該ハイドロゾル溶液の保存安定性を向上させる観点から、ポリビニルアルコールのけん化度は、好ましくは99.9モル%以下、より好ましくは99.5モル%以下、さらに好ましくは99.0モル%以下である。

[0059] 本明細書において、ポリビニルアルコールのけん化度は、原料PVA中のけん化によりビニルアルコール単位に変換されうる構造単位（例えば酢酸ビニル単位）とビニルアルコール単位との合計モル数に対して該ビニルアルコール単位のモル数が占める割合（モル%）を意味し、JIS K 6726：1994に準じて測定することができる。

[0060] ハイドロゲル（b3）の厚みは、特に限定されないが、好ましくは1～300 $\mu$ m、より好ましくは5～200 $\mu$ m、さらに好ましくは10～100 $\mu$ mである。

[0061] ハイドロゲル（b3）は、架橋によりグルコース等の栄養物質、インスリン等の生理活性物質、免疫系液性因子等の透過率、強度等を調節することが

できる。

[0062] ハイドロゲル (b3) のゲル強度は、20~300 kPa が好ましく、50~200 kPa がより好ましい。なお、ゲル強度は引張試験機を用いた次の手順により測定することができる。

まず、ハイドロゾル溶液を1 mm厚のスペーサーを挟み込んだガラス板間に流し込み、所定のゲル化条件で処理することで1 mm厚のゲルシートを得る。このゲルシートからJIS K-6251-3規格のダンベルカッターを用いて試験片を切り出す。インストロン社製引張試験機(5566型)に試験片をセットして、画像データを取得しながら破断応力及び破断歪を測定し、試験片が破断した時点の応力をゲル強度と定義する。

[0063] (免疫隔離層(B)の構成等)

免疫隔離層(B)は、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む多孔質膜(b1)、又は、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む繊維構造体(b2)であることが好ましい。さらに、免疫隔離層(B)は、多孔質膜(b1)又は繊維構造体(b2)に加え、多孔質膜(b1)及び繊維構造体(b2)以外の層をさらに含む複層構造を有していてもよい。多孔質膜(b1)及び繊維構造体(b2)以外の層としてはハイドロゲル(b3)が好ましい。本明細書において、多孔質膜(b1)又は繊維構造体(b2)及びハイドロゲル(b3)を含む免疫隔離層を複層免疫隔離層(B')と示すことがある。

[0064] ハイドロゲル(b3)との複層化により、免疫隔離性がより強くなるとともに、免疫隔離層(B)としての強度も向上する。透過率と免疫隔離性の両立は、多孔質膜の孔径とハイドロゲル(b3)のゲル強度及び/又は架橋度により調整が可能である。

[0065] 多孔質膜(b1)にて、細胞浸潤と細胞リークは抑制可能であるが、必要な生理活性物質の透過率を抑制することなく、且つIgG抗体の様な免疫系液性因子を浸潤抑制することは容易ではない。そこで、多孔質膜(b1)に

複層化させたハイドロゲル（b 3）のゲル強度あるいは架橋密度を調整することにより、生理活性物質の透過率を抑制することなく、I g G抗体の様な免疫系液性因子を浸潤抑制することが可能となる。

[0066] また、繊維構造体（b 2）単層では、細胞浸潤と細胞リークのみならず、必要な生理活性物質の透過率を抑制することなく、且つI g G抗体の様な免疫系液性因子を浸潤抑制することは容易ではない。そこで、繊維構造体（b 2）に複層化させたハイドロゲル（b 3）のゲル強度あるいは架橋密度を調整することにより、生理活性物質の透過率を抑制することなく、細胞浸潤と細胞リークに加えて、I g G抗体の様な免疫系液性因子を浸潤抑制することが可能となる。

[0067] 多孔質膜（b 1）、繊維構造体（b 2）、ハイドロゲル（b 3）は、各々層を形成し、それらの境界は明確に分かれていてもよく、2つの層の境界は明確でなくてもよく、2種又は3種が一体化されて1つの層を形成してもよい。

例えば、繊維構造体（b 2）とハイドロゲル（b 3）の2種を含む免疫隔離層は、繊維構造体とハイドロゲルが明確に分かれていてもよく、繊維構造体とハイドロゲルの間に繊維構造体とハイドロゲルが混在した層を有していてもよく、繊維構造体とハイドロゲルが完全に一体化されて1つの層を形成してもよい。

繊維構造体（b 2）と多孔質膜（b 1）の2種を含む免疫隔離層は、繊維構造体と多孔質膜が明確に分かれていてもよく、繊維構造体と多孔質膜の間に繊維構造体と多孔質膜が混在した層を有していてもよく、繊維構造体と多孔質膜が完全に一体化されて1つの層を形成してもよい。

ハイドロゲル（b 3）と多孔質膜（b 1）の2種を含む免疫隔離層は、ハイドロゲルと多孔質膜が明確に分かれていてもよく、ハイドロゲルと多孔質膜の間にハイドロゲルと多孔質膜が混在した層を有していてもよく、ハイドロゲルと多孔質膜が完全に一体化されて1つの層を形成してもよい。

[0068] 本発明の特に好ましい免疫隔離デバイスは下記の（i）～（i i i）の3

種類のいずれかの多層構造から構成される。

(i) 多孔質膜 (b 1) を基材として、多孔質膜 (b 1) にハイドロゲル (b 3) を塗布又は含浸形成させる。

(i i) 繊維構造体 (b 2) を基材として、繊維構造体 (b 2) にハイドロゲル (b 3) を塗布又は含浸形成させる。

(i i i) 繊維構造体 (b 2) を基材として、多孔質膜 (b 1) を製膜させ、更にハイドロゲル (b 3) を塗布又は含浸形成させる。

[0069] 免疫隔離層 (B) が複数の層を有する場合、それらの層は、接着剤、熱、圧力等により接着させてもよく、隣接する層が相溶性の高い材質で構成される場合には、順次層を形成していくことで接着させることができる。

[0070] 具体的には、多孔質膜 (b 1) を基材とし、ハイドロゾル溶液を直接多孔質膜へ塗布し、熱、温度、光又は化学的な作用によって、ハイドロゲル化させることにより複層化される。又は、繊維構造体 (b 2) を基材とし、ハイドロゾル溶液を直接繊維構造体へ塗布し、熱、温度、光又は化学的な作用によって、ハイドロゲル化させることにより複層化される。多孔質膜 (b 1) の代わりにハイドロゲル (b 3) をコートした不織布等の繊維構造体 (b 2) を用いることで、ハイドロゲル (b 3) により免疫隔離性を担保しつつ、多孔質膜 (b 1) よりも物質透過性が高く、高強度な免疫隔離層 (B) を構成することが可能となる。

[0071] ハイドロゾル溶液は、固形分濃度が 3 ~ 15 質量%であることが好ましく、3 ~ 10 質量%であることがより好ましく、3 ~ 8 質量%であることがさらに好ましく、3 ~ 5 質量%であることが特に好ましい。上記範囲内であれば、グルコース、インスリン等の物質透過性を維持しつつ、免疫系液性因子である IgG 等の透過を抑制できるため好ましい。

[0072] また、ハイドロゲル (b 3) を基材とし、多孔質膜 (b 1) の原料である高分子溶液を基材上に直接塗工し、相転移現象である相分離にて、多孔質膜 (b 1) の原料を固化させて、多孔質膜 (b 1) を形成させることが可能となる。多孔質膜 (b 1) の原料によっては、ハイドロゲル (b 3) を予め乾

燥させて含水率を低下させる前処理が必要となる場合もある。

[0073] 本発明の好ましい1つの実施形態において、耐久性に優れた繊維構造体（b2）を基材とし、繊維構造体（b2）上にハイドロゲル（b3）、又は繊維構造体（b2）上に多孔質膜（b1）とハイドロゲル（b3）の両方を形成させることにより、免疫隔離効果を維持しつつ、生理活性物質の拡散効率を向上させるデバイスの薄層化と強度向上による耐久性を両立させることが可能となる。

[0074] 免疫隔離層（B）の厚みは、特に限定されないが、好ましくは10 $\mu$ m以上500 $\mu$ m以下であり、より好ましくは300 $\mu$ m以下であり、さらに好ましくは200 $\mu$ m以下であり、よりさらに好ましくは170 $\mu$ m以下であり、特に好ましくは150 $\mu$ m以下である。また、免疫隔離層（B）が、複層免疫隔離層（B'）である場合も同様に、上記の範囲であることが好ましい。なお、複層免疫隔離層（B'）の厚みは、被移植体からの生理活性物質の物質拡散効率を考慮すると、500 $\mu$ m以下が好ましく、より好ましくは300 $\mu$ m以下、さらに好ましくは100 $\mu$ m以下の可能な限り薄膜であることが望ましい。

免疫隔離層（B）の面積は、特に限定されないが、1.0~400 $\text{cm}^2$ が好ましく、1.0~200 $\text{cm}^2$ がより好ましく、1.5~150 $\text{cm}^2$ がさらに好ましい。免疫隔離層（B）の面積は、細胞捕捉層（A）を覆うことができるよう、細胞捕捉層（A）と同等以上が好ましい。

[0075] 免疫隔離層（B）の最外層は、異物として認識されることを抑えるために生体適合性であることが好ましい。免疫隔離層（B）は、内部の被移植体に十分な酸素と栄養分を透過させるのに必要な透過率を有することが求められる。

[0076] 免疫隔離層（B）の最外層は、多孔質膜（b1）又は繊維構造体（b2）、ハイドロゲル（b3）のいずれであってもよく、これらの2種又は3種が混在したものであってもよい。また、免疫隔離層（B）の最内層は、多孔質膜（b1）又は繊維構造体（b2）、ハイドロゲル（b3）のいずれであっ

てもよく、これらの2種又は3種が混在したものであってもよい。なお、本明細書において、免疫隔離層（B）の最外層とは、免疫隔離層（B）において、本発明の免疫隔離デバイスの外側部分を構成する層、即ち移植部位周辺組織（ホスト）と接する層を意味し、免疫隔離層（B）の最内層とは、免疫隔離層（B）において、本発明の免疫隔離デバイスの細胞捕捉層（A）と接する部分（内側部分）を構成する層を意味する。

[0077] 免疫隔離層（B）の最外層が多孔質膜（b1）である場合、多孔質膜（b1）は、ハイドロゲル（b3）よりも生体適合性に優れた素材が望ましく、ハイドロゲル（b3）のレシピエント移植部位組織との癒着、炎症等の惹起を防御する役目も担う。

[0078] 免疫隔離層（B）の最外層が繊維構造体（b2）である場合、繊維構造体（b2）は、ハイドロゲル（b3）よりも生体適合性に優れた素材が望ましく、ハイドロゲル（b3）のレシピエント組織との癒着、炎症等の惹起を防御する役目も担うことから、最外層である繊維構造体（b2）表面を熱、機械的又は化学的処理により平滑化することが望ましい。

[0079] ハイドロゲル（b3）の改質によって炎症反応惹起を抑制することにより、最外層をハイドロゲル（b3）とし、最内層を多孔質膜（b1）とすることも可能となる。その場合は、ハイドロゲルへ生理活性物質を担持させ、血管新生等を惹起する等の機能性を付与することも可能となる。

[0080] （免疫隔離層（B）の物質透過率）

免疫隔離層（B）のグルコース、インスリン、免疫系液性因子等の透過量は、二つの同一の容量のガラスチャンバーの連結部位に免疫隔離層を挟み込み、チャンバーaに既知濃度のインスリン等のサンプル溶液を入れ、チャンバーbに水を入れ、37℃で攪拌下にて、一定時間経過後にチャンバーbからサンプリングした液に含まれるインスリン等の量をELISA等によって定量することで測定できる（図9）。なお、チャンバーa及びbの液量は、チャンバーaにサンプル溶液を入れた時点で等しくなるよう調整する。

[0081] 免疫隔離層（B）のグルコース、インスリン、免疫系液性因子等の透過率

は、上記の方法で測定したチャンバー b への各物質の 20 時間後の透過量が、平衡に達する濃度、すなわちチャンバー a に入れた濃度の半分に対して、どれだけの量にあたるかを百分率で表した値とする。より具体的には、例えば、透過率は以下の式で求めることができる：

$$\text{[各物質の透過率 (\%)]} = \text{[測定 20 時間後のチャンバー b における各物質の濃度]} \div \{ \text{[測定開始時のチャンバー a における各物質の濃度]} \div 2 \} \times 100$$

[0082] 免疫隔離層 (B) のインスリン及びグルコースの透過率は、好ましくは 50% 以上、より好ましくは 90% 以上、さらに好ましくは 95% 以上である。

[0083] 免疫隔離層 (B) の免疫系液性因子の透過率は、好ましくは 30% 以下、より好ましくは 10% 以下である。

[0084] 各物質の透過率の制御は、多孔質膜 (b1) の孔径、繊維構造体 (b2) の繊維目付量、又はハイドロゲル (b3) の強度と架橋度により制御可能である。免疫隔離機能の発現には、多孔質膜 (b1) の孔径は細胞を透過しないサイズ以下が望ましく、ハイドロゲル (b3) は生理活性物質の透過を抑制せず、細胞及び抗体等の免疫応答因子の透過を抑制できることが望ましい。

[0085] 免疫応答細胞としては、マクロファージ、細胞傷害性 T 細胞、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞、ヘルパー T 細胞等が挙げられ、免疫系液性因子としては、抗体、補体、サイトカイン等が挙げられる。

[0086] <免疫隔離デバイス>

本発明の好ましい実施形態の免疫隔離デバイスは、袋状、管状、円筒状、角筒状、球状、立方体状、直方体状、シート状又は中空糸状であり、内部に細胞捕捉層 (A) を封入する。細胞捕捉層 (A) には被移植物が導入される。被移植物は、細胞、細胞塊、細胞シート、移植片等であってもよく、細胞以外の酵素、ホルモン、サイトカイン、薬剤等の生理活性物質も使用できる。好ましい細胞、細胞塊又は移植片は、生理活性物質を免疫隔離デバイスか

ら外に放出するものである。すなわち、好ましい実施形態において、細胞、細胞塊又は移植片は、生理活性物質の産生細胞を含む。

[0087] 細胞捕捉層（A）への被移植物の導入は、被移植物の懸濁液を繊維構造体（a1）へピペット等にて一様に注入・播種する。播種後、繊維構造体からの被移植物の逸脱を防止する目的で、更に空隙が小さい異なる仕様の緻密繊維構造体（a2）を用いて周囲を被覆することで、細胞捕捉層からの被移植物の逸脱を防止することができる。すなわち、緻密繊維構造体（a2）の空隙率が、繊維構造体（a1）の空隙率よりも小さいことが好ましい。

[0088] 上記の方法にて作製した細胞捕捉層（A）の周囲を、免疫隔離層（B）で被覆した後に、デバイスの周囲部分を熱融着にてシールし、パウチ状に成形することで、免疫隔離デバイスを作製してもよい。又は、予め免疫隔離層（B）で作製したデバイスに開口部を設け、そこから細胞捕捉層（A）を挿入し、その後開口部を熱融着にて閉鎖することにて、前記開口部からの免疫応答細胞及び免疫系液性因子の侵入を阻止するようにしてもよい。酸素、栄養分等は前記開口部以外の免疫隔離層（B）から透過できるので、開口部は、栄養分も含めて物質の透過を抑えるように閉じることができる。

[0089] なお、熱融着の際には、免疫隔離層（B）（複層免疫隔離層（B'））の間に樹脂を挟んで行うことができる。樹脂を挟んで熱融着することにより、免疫隔離デバイスにおける上下の免疫隔離層（B）の最内層側をいずれもハイドロゲルとした場合（上下の免疫隔離層（B）において、ハイドロゲルが向かい合った状態である場合）にも容易に熱融着することができる。熱融着に用いる樹脂としては、特に限定されないが、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、エチレンビニルアルコール共重合体であることがより好ましい。又は、免疫隔離層（B）の間に緻密繊維構造体（a2）を挟んで熱融着することもできる。

[0090] 本発明の免疫隔離デバイスを生体内に埋め込んだ後に、機能の低下した被移植物を取り出して、新しい機能性の被移植物を導入し、この操作を繰り返

し、免疫隔離デバイスを繰り返し被移植物の導入に使用してもよく、被移植物とともに免疫隔離デバイスを取り出してもよい。

[0091] 本発明の免疫隔離デバイスは十分な強度を持ち、レシピエントの体内で安定に存在し、免疫担当細胞の細胞捕捉層（A）への侵入を抑制することができるので、細胞捕捉層（A）内部の被移植物のレシピエント体内への侵入も同時に抑制することができる。したがって、被移植物のがん化が懸念されるIPS細胞由来のものであっても安心して使用することができる。

[0092] 本発明の免疫隔離デバイスは、好ましい実施形態では生体内での十分な強度を有するための保形性を有することが好ましい。

[0093] 免疫隔離デバイスとしての機能性維持には、細胞捕捉層（A）として用いられる繊維構造体（a1）、緻密繊維構造体（a2）、及び、免疫隔離層（B）として用いられる多孔質膜（b1）、繊維構造体（b2）、ハイドロゲル（b3）は、いずれも安全性と生体適合性に優れた素材が望ましい。

周囲組織との癒着防止、線維化防止には、免疫隔離層（B）は、生体適合性に優れた素材にて構成するのが望ましい。免疫隔離層（B）が複数の素材から構成される場合は、生体適合性に優れた素材が、移植側、すなわちレシピエントの移植部位に接触する最外層の接触面となることが望ましい。生体適合性に優れた素材とは、例えばエチレンビニルアルコール共重合体が挙げられる。

[0094] 本発明の免疫隔離デバイスの厚みは、レシピエント組織、被移植物等によっても異なり、特に限定されないが、400～2000 $\mu\text{m}$ が好ましい。また、本発明の免疫隔離デバイスの面積についても、レシピエント組織、被移植物等によっても異なり、特に限定されないが、1.0～200 $\text{cm}^2$ が好ましい。

[0095] 以下において本発明の好ましい実施形態を図面に基づいて説明する。

[0096] デバイス概略図としては、前記免疫隔離層（B）を袋状（図1）又は管状（図2）に成形したものを示す。袋状デバイス（図1）は下記に示す複層からなる免疫隔離層（B）（x1及びx2）を、細胞捕捉層（A）を封入する

空間を確保するために、一定距離（ $\times 4$ ）を隔てて、熱、超音波、高周波、電子線等にて溶着（ $\times 3$ ）させることにより成形されている。一定距離（ $\times 4$ ）を確保するためにスペーサーを設けても良い。

[0097] 管状デバイス（図2）は、管状に成形された各々の免疫隔離層（B）（ $y 1$ ,  $y 2$ ,  $y 3$ ）にて構成され、管状内部（ $y 4$ ）に細胞捕捉層（A）を封入させ、管状の両端を熱、超音波、高周波、電子線等にて溶着封止させることにより成形されている。

[0098] 図3A、3Bは、本発明の一実施形態における免疫隔離デバイスの概念図を示す。図3A、3Bにおいて、免疫隔離層（B）の最外層は、移植部位に接し、最内層は、細胞捕捉層（A）に接する。

[0099] 免疫隔離デバイスの概念図である図3A、3Bに示すとおり、免疫隔離デバイスは袋状又は管状の形状からなり、被移植物を分散させた細胞捕捉層を、デバイス内部に封入する。当該実施形態においては、細胞捕捉層（A）は、細胞、細胞塊等の被移植物が細胞捕捉層（A）内部の繊維構造体（ $a 1$ ）（5）に均一に分散固定されたものを示す。繊維構造体（ $a 1$ ）（5）としては、生体適合性に優れた、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含むことが好ましく、コラーゲン繊維等の細胞足場材料であってもよい。

繊維構造体（ $a 1$ ）（5）は、いずれも滅菌処理されたものを使用することができる。繊維構造体（ $a 1$ ）（5）は、免疫隔離層（B）で囲まれた細胞捕捉層（A）に被移植物の導入前に存在していてもよく、免疫隔離層（B）から構成される免疫隔離デバイスに対し、被移植物（3）と繊維構造体（ $a 1$ ）（5）を細胞捕捉層（A）として後から導入してもよい。

また、細胞捕捉層（A）を構成する繊維構造体（ $a 1$ ）に被移植物を分散させる際に、ポリビニルアルコール又はポリエチレングリコール系ハイドロゲル粒子、ブロック状構造体等を被移植物と懸濁させることで、被移植物である細胞又は細胞塊同士の凝集・会合を防止させるのもであってもよい。

[0100] 図4は、細胞捕捉層（A）の概念図を示す。細胞捕捉層（A）は、繊維構

造体（a1）及び緻密繊維構造体（a2）の2種類を含み、被移植物を捕捉する繊維構造体（a1）と、捕捉された被移植物の繊維構造体からの逸脱を防止する為に、繊維構造体（a1）の周囲を、より空隙が小さい緻密繊維構造体（a2）にて被覆した構造であることが好ましい。

[0101] 図5は、緻密繊維構造体（a2）の透過光顕微観察像である。このような画像を取得し、画像解析ソフトを用いて光を透過している各輝点の面積を測定する。その面積を真円の面積として算出した直径を、その輝点の孔径とし、50個以上の輝点について、その孔径の平均値を平均孔径とする。

[0102] 図6、7に示す免疫隔離層（B）は、以下に示す複数の材料の組み合わせにより構成される。最外層は、レシピエントの移植部位組織に接し、最内層は、細胞捕捉層（A）に接する。これらの免疫隔離層（B）を用いて、袋状（図1）又は管状（図2）に成形し、内部に被移植物である細胞及び／又は細胞塊を固定した細胞捕捉層（A）を封入し、免疫隔離デバイスとする。

[0103] 図6は、多孔質膜（b1）（6）とハイドロゲル（b3）（8）との複層化を示す。ハイドロゲル（b3）（8）は、多孔質膜（b1）（6）に含浸形成（7）されており、最外層表面（9）は多孔質膜（b1）にて構成され、最内層表面（10）は、ハイドロゲル（b3）にて構成される。

[0104] 図7は、繊維構造体（b2）（11）とハイドロゲル（b3）（12）の複層化を示す。ハイドロゲル（b3）（12）は、繊維構造体（b2）（11）に塗布又は含浸形成され、最外層表面（13）は、繊維構造体（b2）にて構成され、最内層表面（14）はハイドロゲル（b3）にて構成される。

## 実施例

[0105] <複層免疫隔離層（B'）の製造>

[製造例1]

エチレンビニルアルコール共重合体（以下EVOH）を用いて製膜した多孔質膜と、メタクリロイル基変性したポリビニルアルコール（以下MA-PVA）を主成分とするハイドロゲルを以下の手順で複層化した。

[0106] (1) EVOH (「エバル」 (登録商標)、F101A、株式会社クラレ製) を用いて、高分子相分離反応により多孔質膜 (平均孔径  $1.8 \mu\text{m}$ 、最大孔径  $3.4 \mu\text{m}$ 、厚み  $100 \mu\text{m}$ ) を作製した。

(2) MA-PVA (平均重合度 1700、けん化度 98.0~99.0モル%、メタクリロイル基変性率 1.2モル%、以下MA-PVA) の濃度が 10質量%の水溶液に対して、0.1質量%となるよう水溶性光ラジカル重合開始剤であるフェニル (2, 4, 6-トリメチルベンゾイル) ホスフィン酸リチウム塩を加えて溶解し、ゾルを調製した。

(3) このゾルを、バーコーターを用いてPETフィルム上に厚み  $50 \mu\text{m}$  となるようコートした。

(4) ゾルの上に多孔質膜を載せて、ラミネーターでゾルと多孔質膜を密着させた。

(5) その後、ゾル面を上にして、 $365 \text{nm}$ の光を強度  $15 \text{mW}/\text{cm}^2$  で3分間照射することによって、ハイドロゲルを多孔質膜上に形成させ、複層免疫隔離層 (B') を作製した。得られた複層免疫隔離層 (B') の断面のSEM像を図8に示す。多孔質膜中にハイドロゲルが  $3\sim 6 \mu\text{m}$  程度浸透していることが分かった。

[0107] [製造例2]

MA-PVA (平均重合度 3500、けん化度 87.0~89.0モル%、メタクリロイル基変性率 1.2モル%) の濃度が 4質量%の水溶液を用いて、製造例1と同様の方法により、ハイドロゲルを多孔質膜上に形成させ、複層免疫隔離層 (B') を作製した。

[0108] <物質透過率試験>

製造例1で用いた多孔質膜と、製造例1又は2で得られた複層免疫隔離層 (B') についてグルコース、インスリン、及びIgGの透過率を以下の手順で測定した。

(1) 多孔質膜又は複層免疫隔離層をチャンバーaとbの間 (図9) に挟み、チャンバーaに、インスリン ( $30 \text{U}/\text{L}$ )、グルコース ( $5 \text{mg}/\text{mL}$ )

）、及び I g G ( 0 . 5  $\mu$  g / m L ) を含む水溶液 ( 6 5 m L ) を調合した。チャンバー b には水 ( 6 5 m L ) を入れた。

( 2 ) 3 7  $^{\circ}$ C 恒温下にてスターラー攪拌し、2 0 時間後にチャンバー b から液をサンプリングし、インスリン、グルコース及び I g G の濃度変化を E L I S A 法にて測定した。

( 3 ) ( 2 ) の結果から各物質の透過率を算出した ( 表 1 ) 。

[ 各物質の透過率 ( % ) ] = [ 測定 2 0 時間後のチャンバー b における各物質の濃度 ] / { [ 測定開始時のチャンバー a における各物質の濃度 ]  $\div$  2 }  $\times$  1 0 0

[ 0 1 0 9 ] [ 表 1 ]

		2 0 時間後透過率 [ % ]		
		グルコース	インスリン	I g G
参考例 1	EVOH 多孔質膜	72	25	3
製造例 1	複層免疫隔離層	60	8	0
製造例 2	複層免疫隔離層	69	17	0

[ 0 1 1 0 ] < 細胞捕捉層の作製 >

[ 製造例 3 ]

( 繊維構造体 ( a 1 ) の作製 )

( 1 ) ポリエステルを芯材に、エチレンビニルアルコール共重合体を鞘材に持つ芯鞘型複合繊維 ( 織度 3 . 3 d t e x 、比重 1 . 2 5 、商品名 : 「ソフィスタ」 S - 2 2 0 、株式会社クラレ製、エチレンビニルアルコール共重合体のエチレン含有量 4 4 モル % 、けん化度 9 8 . 4 モル % ) を用いて、カード法によりウェブと呼ばれる繊維のシートを作製した。

( 2 ) ウェブをコンベアで挟んで成形した。

( 3 ) 続いて、スチームジェット工程に通し、蒸気による熱と噴流で繊維間の接着加工を施して、目付量 5 0 g / m <sup>2</sup> 、厚み 1 m m の不織布シートを得た。

( 4 ) 不織布シートを直径 1 5 m m の打ち抜きポンチを用いて円形に切り抜き、細胞捕捉用の繊維構造体 ( a 1 ) ( 空隙率 9 6 % ) を作製した。なお、

空隙率は、繊維構造体の目付量 $C$  ( $\text{g}/\text{m}^2$ )、厚み $D$  ( $\text{cm}$ ) 及び繊維の平均比重 $E$  ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) から、下記式により算出した。

$$\text{空隙率}(\%) = 100 - ((C/D/E) \times 10^{-4} \times 100)$$

[0111] [製造例4]

(緻密繊維構造体(a2)の作製)

(1) 一般的なメルトブローン設備を利用し、溶融したエチレンビニルアルコール共重合体(エチレン含有量44モル%、けん化度99.3モル%、株式会社クラレ製「E105」)をダイから吐出し、繊維径 $8\mu\text{m}$ のメルトブローン不織布シートを得た。

(2) メルトブローン不織布シートを $100^\circ\text{C}$ に加熱した金属ロール及びゴムロールに圧力 $40\text{kg}/\text{cm}$ 、速度 $3\text{m}/\text{min}$ で通しカレンダー処理を行った。処理後に得られたメルトブローン不織布は目付量 $76.6\text{g}/\text{m}^2$ 、厚み $0.24\text{mm}$ 、空隙率73%であった。なお、空隙率は、緻密繊維構造体の目付量 $C$  ( $\text{g}/\text{m}^2$ )、厚み $D$  ( $\text{cm}$ ) 及び繊維の平均比重 $E$  ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) から、下記式により算出した。

$$\text{空隙率}(\%) = 100 - ((C/D/E) \times 10^{-4} \times 100)$$

(3) メルトブローン不織布を $24\text{mm}$ 四方に切り抜き、細胞逸脱防止用の緻密繊維構造体(a2)(平均孔径 $11\mu\text{m}$ )を作製した。なお、緻密繊維構造体(a2)の透過光顕微鏡画像(図5)から、画像解析ソフトを用いて光を透過している各輝点の面積を測定し、その面積を真円の面積として算出した直径(50個)の平均値を平均孔径とした。

[0112] <細胞の調製>

[製造例5]

細胞捕捉層の細胞及び細胞塊捕捉機能を確認する為に、MIN6(マウス膵島様細胞株)を用いた。MIN6をDMEM培地を入れた浮遊細胞培養フラスコ(住友ベークライト株式会社製)に $2.8 \times 10^5$ 細胞/ $\text{cm}^2$ の密度で播種し、 $37^\circ\text{C}$ で7日間培養して、直径約 $100-200\mu\text{m}$ の細胞塊を作製した。前記フラスコから $1\text{mL}$ の細胞懸濁液を採取し、 $1\text{mL}$ のトリプ

シンーEDTAで処理して細胞塊を1細胞単位に分散させ、血球計算盤を用いて細胞密度を測定した。測定された細胞密度に基づき、以下の実施例で細胞播種する際には、繊維構造体に $5 \times 10^5$ 個の細胞となるよう液量を調整して試験に供した。

[0113] <免疫隔離デバイスの作製と評価>

[実施例1]

1) 細胞の播種、免疫隔離デバイスへの封入

(1) 製造例2で作製した複層免疫隔離層(B')を24mm四方に切り出し、ハイドロゲル面を上にして置いた。その上に製造例4で作製した緻密繊維構造体(a2)を重ねて置き、さらにその上に製造例3で作製した繊維構造体(a1)を中心に置いた。

(2) 次に、製造例5で調製したMIN6細胞塊懸濁液(DMEM培地50 $\mu$ lに細胞 $5 \times 10^5$ 個が含まれる)を繊維構造体(a1)にマイクロピペットを使用して、上部から播種し、30秒間放置させて、繊維構造体(a1)へ細胞塊懸濁液を浸透させた。

(3) 細胞を播種した繊維構造体(a1)の上に製造例4で作製した緻密繊維構造体(a2)を置き、さらに製造例2で作製した複層免疫隔離層(B')を、ハイドロゲル面を下にして置いた。重ねた免疫隔離層(B')及び緻密繊維構造体(a2)の四辺をヒートシーラー(テクノインパルス製クリップシーラーZ-1)で溶着し、免疫隔離デバイスを作製した(図3B)。

[0114] 2) 細胞生存率の評価

前項で作製した免疫隔離デバイスを6ウェルプレートに入れ、DMEM培地を7mL添加して、37 $^{\circ}$ Cで1週間培養を行った。なお、培地は毎日半量(3.5mL)を交換した。また、比較対照として超低接着表面6ウェルプレート(コーニング社製)にDMEM培地7mLを加え、前項で播種した同数の細胞塊懸濁液を入れて、毎日半量(3.5mL)の培地交換を行いながら37 $^{\circ}$ Cで1週間培養した。

培養1週間後に培地を全量除去し、新たに培地1mLを加えた後、ATP

活性測定試薬（「Cell Titer-Glo」（登録商標）、プロメガ社製）を1 mL加えて、2分間プレートシェーカーで振とうした。その後室温で10分間静置し、上澄み液を100 μL採り、白色96ウェルプレートに移し替えて、プレートリーダー（ARVO X2；パーキンエルマー社製）を用いて発光強度を測定した。その結果、比較対照の細胞塊から得られた発光強度を生存率100%としたとき、デバイス封入した細胞塊から得られた発光強度は生存率103%となった。

[0115] [実施例2]

繊維構造体（a1）の目付量を100 g/m<sup>2</sup>（空隙率92%）に変えた以外は実施例1と同様にして、免疫隔離デバイスを作製した。実施例1と同様の方法で細胞生存率を測定したところ、88%となった。

[0116] [実施例3]

繊維構造体（a1）の目付量を25 g/m<sup>2</sup>、厚みを0.5 mm（空隙率96%）に変えた以外は実施例1と同様にして、免疫隔離デバイスを作製した。実施例1と同様の方法で細胞生存率を測定したところ、103%となった。

[0117] [実施例4]

緻密繊維構造体（a2）の目付量を22.3 g/m<sup>2</sup>、厚みを0.12 mm（平均孔径23.5 μm、空隙率84%）に変えた以外は実施例1と同様にして、免疫隔離デバイスを作製した。実施例1と同様の方法で細胞生存率を測定したところ、96%となった。

[0118] [表2]

	細胞捕捉層 (A)								複層免疫隔離層 (B')		細胞生存率 [%]
	繊維構造体 (a1)				緻密繊維構造体 (a2)				最外層	最内層	
	目付量 [g/m <sup>2</sup> ]	厚み [mm]	密度 [g/cm <sup>3</sup> ]	空隙率 [%]	目付量 [g/m <sup>2</sup> ]	厚み [mm]	平均孔径 [μm]	空隙率 [%]			
実施例1	50	1	0.05	96	76.6	0.24	11	73	EVOH多孔質膜	ハイドロゲル	103
実施例2	100	1	0.1	92	76.6	0.24	11	73	EVOH多孔質膜	ハイドロゲル	88
実施例3	25	0.5	0.05	96	76.6	0.24	11	73	EVOH多孔質膜	ハイドロゲル	103
実施例4	50	1	0.05	96	22.3	0.12	23.5	84	EVOH多孔質膜	ハイドロゲル	96

[0119] 表2の結果から明らかなように、実施例1～4では、細胞捕捉層（A）か

ら細胞塊が逸脱することなく、細胞塊を捕捉することができる。

また、適切な空隙率を有する繊維構造体（a 1）は、細胞塊を高い生存率を維持させながら捕捉することができる。さらに、適切な平均孔径を有する緻密繊維構造体（a 2）は繊維構造体（a 1）から細胞塊が逸脱することを防止できる。

### 産業上の利用可能性

[0120] 本発明は、細胞移植治療等に使用する移植用デバイスに関するものであり、特に被移植物の免疫拒絶反応から防御するための免疫隔離デバイスに関するものである。

当該免疫隔離デバイスは、主として再生医療等製品として細胞移植治療に用いられることを想定しているが、細胞以外の酵素、ホルモン、薬剤等の生理活性物質の移植にも応用可能である。

### 符号の説明

- [0121] x 1 免疫隔離層（B）
- x 2 免疫隔離層（B）
- x 3 溶着
- x 4 一定距離
- y 1 免疫隔離層（B）
- y 2 免疫隔離層（B）
- y 3 免疫隔離層（B）
- y 4 管状内部
- 1 多孔質膜（b 1）
- 2 ハイドロゲル（b 3）
- 3 被移植物
- 4 緻密繊維構造体（a 2）
- 5 繊維構造体（a 1）
- 6 多孔質膜（b 1）
- 7 含浸形成

- 8     ハイドロゲル（b 3）
- 9     最外層表面
- 10    最内層表面
- 11    繊維構造体（b 2）
- 12    ハイドロゲル（b 3）
- 13    最外層表面
- 14    最内層表面

## 請求の範囲

- [請求項1] 細胞捕捉層（A）と、細胞捕捉層（A）を覆う免疫隔離層（B）を有する免疫隔離デバイスであって、  
前記細胞捕捉層（A）が繊維構造体（a 1）を含む、免疫隔離デバイス。
- [請求項2] 前記繊維構造体（a 1）が90%以上の空隙率を有する、請求項1に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項3] 前記繊維構造体（a 1）の厚みが100～2000 $\mu$ mである、請求項1又は2に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項4] 前記繊維構造体（a 1）がエチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項5] 前記細胞捕捉層（A）が、前記繊維構造体（a 1）及び緻密繊維構造体（a 2）を含み、前記繊維構造体（a 1）の周囲に前記緻密繊維構造体（a 2）が配置され、  
前記緻密繊維構造体（a 2）の平均孔径が35 $\mu$ m以下である、請求項1～4のいずれか1項に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項6] 前記緻密繊維構造体（a 2）の厚みが1500 $\mu$ m以下である、請求項5に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項7] 前記緻密繊維構造体（a 2）がエチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、請求項5又は6に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項8] 前記繊維構造体（a 1）の周囲に緻密繊維構造体（a 2）を配置した、繊維構造体（a 1）に捕捉された細胞又は細胞塊の逸脱防止が可能な細胞捕捉層（A）を有し、  
緻密繊維構造体（a 2）は、細胞又は細胞塊の逸脱を防止する機能を有する、請求項1に記載の免疫隔離デバイス。
- [請求項9] 前記免疫隔離層（B）が、多孔質膜（b 1）又は繊維構造体（b 2

) を含み、

前記多孔質膜 (b 1) 又は前記繊維構造体 (b 2) が、エチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の免疫隔離デバイス。

[請求項10] 前記免疫隔離層 (B) が、前記多孔質膜 (b 1) 又は前記繊維構造体 (b 2)、及びハイドロゲル (b 3) を含む複層免疫隔離層 (B') である、請求項9に記載の免疫隔離デバイス。

[請求項11] 前記複層免疫隔離層 (B') の厚みが500 $\mu$ m以下である、請求項10に記載の免疫隔離デバイス。

[請求項12] 前記複層免疫隔離層 (B') の最外層が前記多孔質膜 (b 1) 又は繊維構造体 (b 2) であり、最内層が前記ハイドロゲル (b 3) である、請求項10又は11に記載の免疫隔離デバイス。

[請求項13] 前記複層免疫隔離層 (B') の最外層が前記ハイドロゲル (b 3) であり、最内層が前記多孔質膜 (b 1) 又は繊維構造体 (b 2) である、請求項10又は11に記載の免疫隔離デバイス。

[請求項14] 前記ハイドロゲル (b 3) がポリビニルアルコールを含み、前記ポリビニルアルコールの平均重合度が300～10000である、請求項10～13に記載の免疫隔離デバイス。

[請求項15] 繊維構造体 (a 1) を含む細胞捕捉層 (A) と、細胞捕捉層 (A) を覆う複層免疫隔離層 (B') を含む免疫隔離デバイスの製造方法であって、

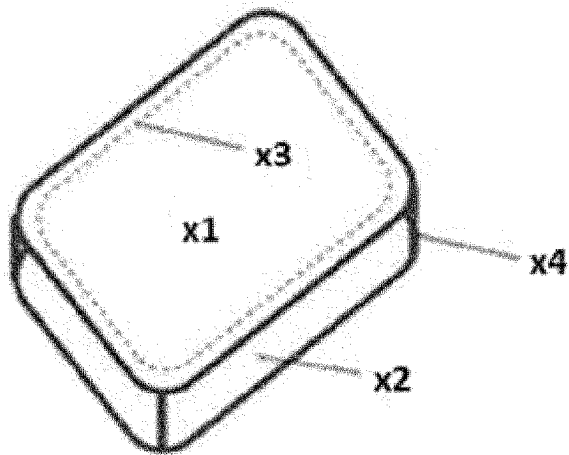
(1) 多孔質膜 (b 1) にハイドロゾル溶液を塗布する工程、

(2) 前記ハイドロゾル溶液を熱、温度、光又は化学的な作用によってハイドロゲル化させて複層免疫隔離層 (B') を形成する工程、及び、

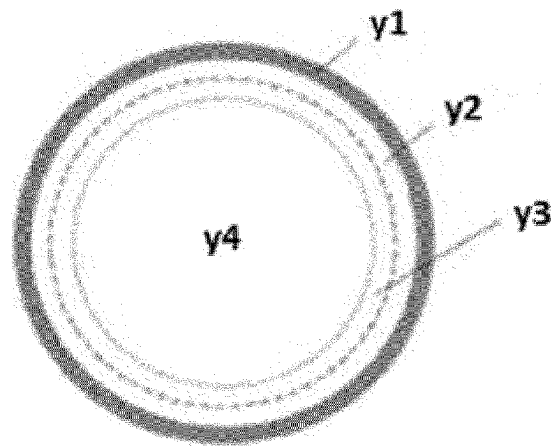
(3) 前記複層免疫隔離層 (B') を熱溶着によりパウチ状に成形する工程、を含む、免疫隔離デバイスの製造方法。

- [請求項16] 前記工程（１）のヒドロゾル溶液がポリビニルアルコールを含み、
- 前記ポリビニルアルコールの重合度が300～10000であり、
- 前記ヒドロゾル溶液の固形分濃度が3～15質量％である、請求項15に記載の免疫隔離デバイスの製造方法。
- [請求項17] 前記工程（３）の熱融着が2層の複層免疫隔離層（B'）の間に樹脂を挟んで行われ、 前記2層の複層免疫隔離層（B'）がヒドロゲル面で向かい合い、
- 前記樹脂がエチレンビニルアルコール共重合体及びセルロースアセテートからなる群より選択される少なくとも1種を含む、請求項15又は16に記載の免疫隔離デバイスの製造方法。

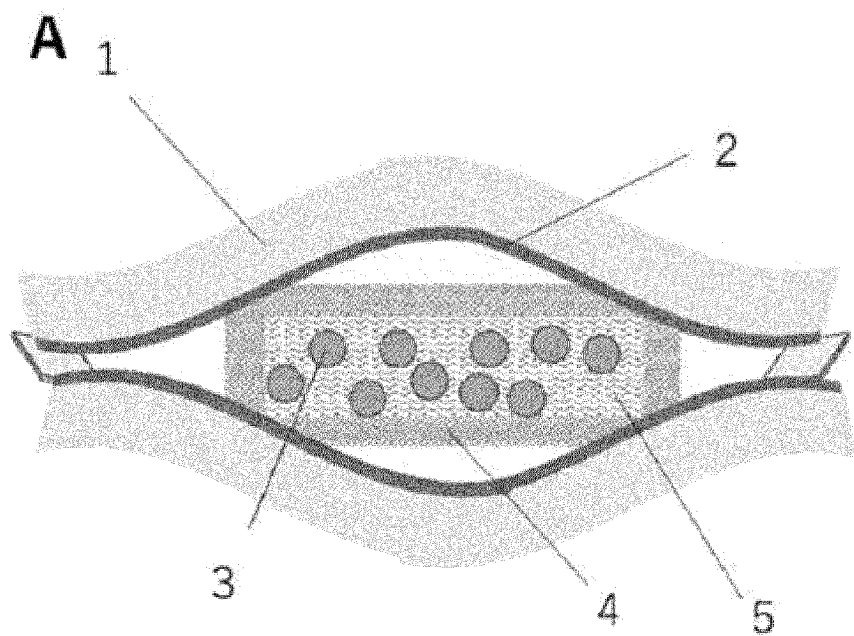
[図1]



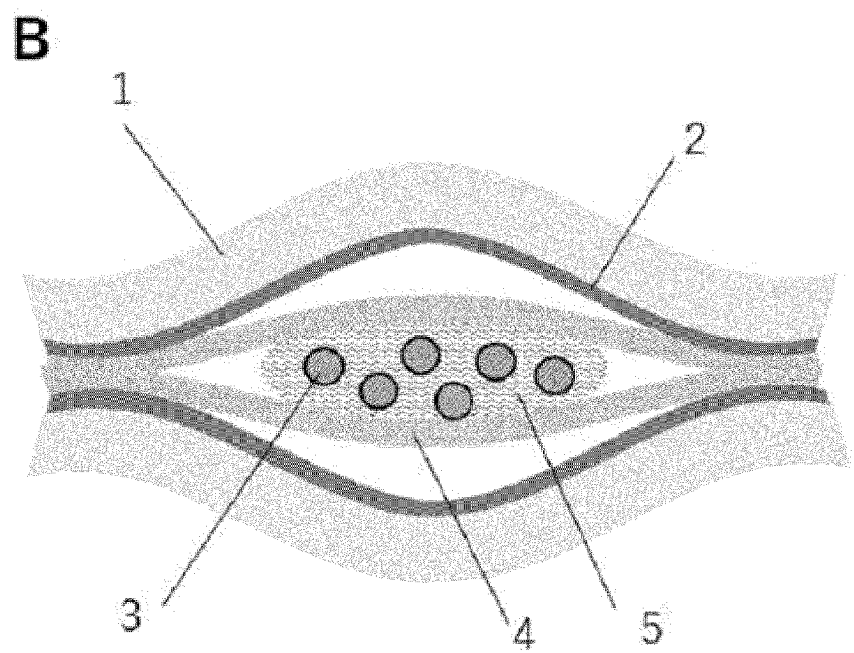
[図2]



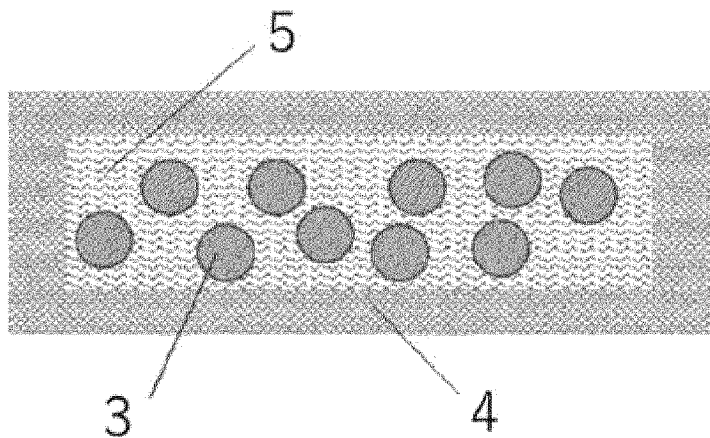
[図3A]



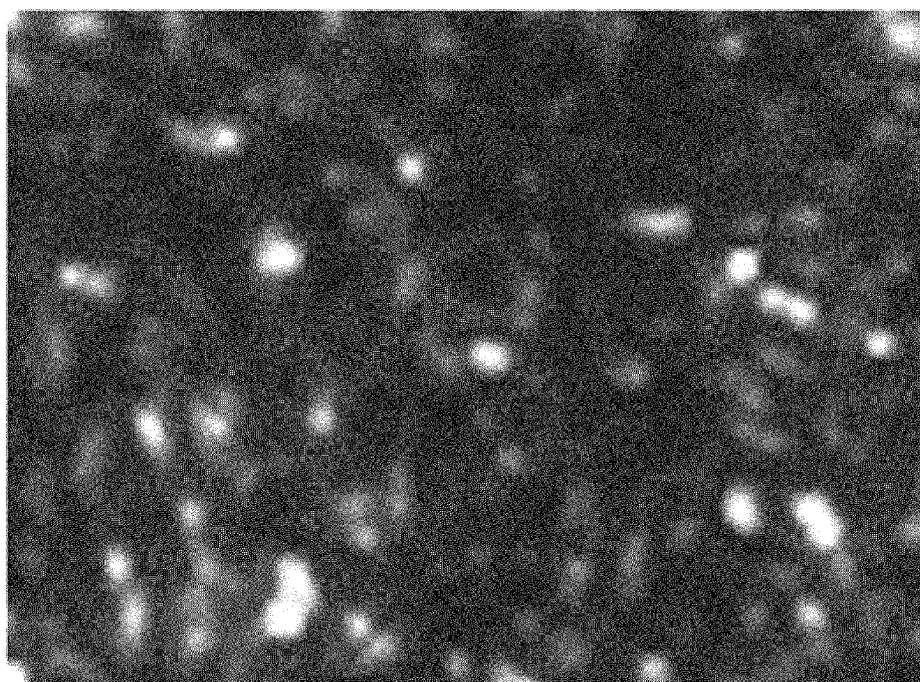
[図3B]



[図4]

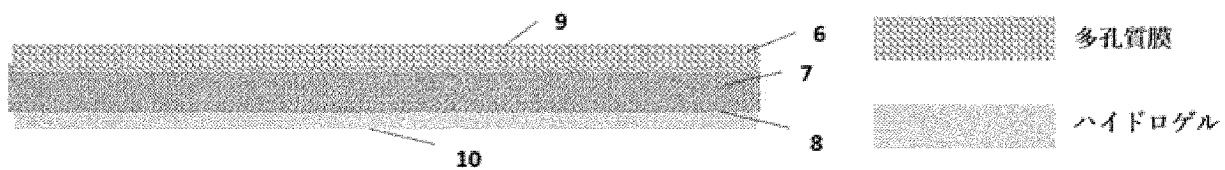


[図5]

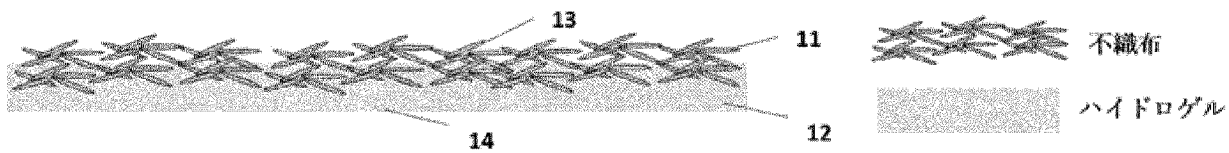


20μm

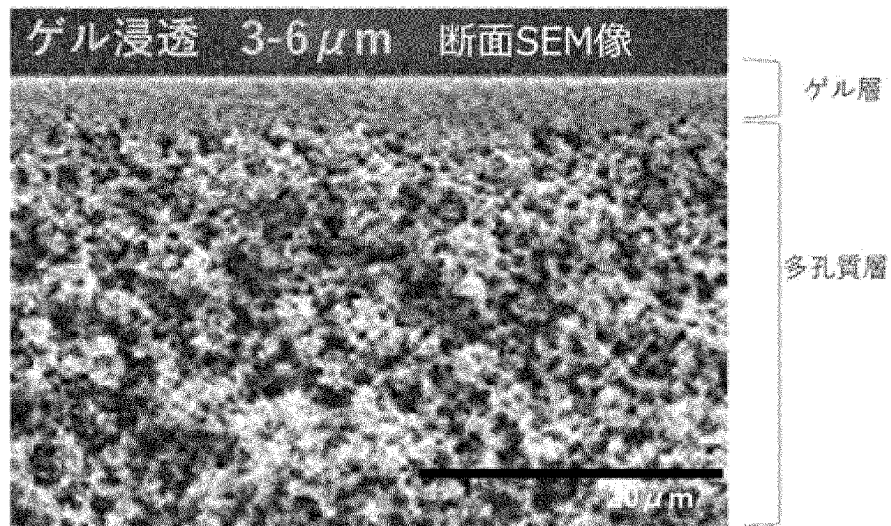
[図6]



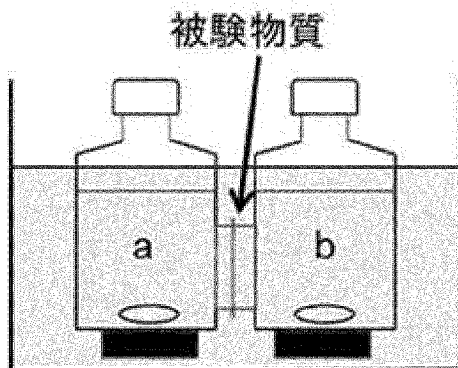
[図7]



[図8]



[図9]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/016713

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61L 27/16(2006.01)i; A61L 27/20(2006.01)i; A61L 27/52(2006.01)i FI: A61L27/16; A61L27/20; A61L27/52		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L27/16; A61L27/20; A61L27/52		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2021-3527 A (HITACHI, LTD.) 14 January 2021 (2021-01-14) claims 1, 6, 7, paragraphs [0025], [0026], fig. 2	1-17
Y	JP 2021-500160 A (EMBODY INC.) 07 January 2021 (2021-01-07) claims 1, 5, paragraph [0135]	1-17
Y	JP 2016-524967 A (INST. NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 22 August 2016 (2016-08-22) claims 1, 8, 15	1-17
Y	JP 9-503941 A (THE REGENTS OF THE UNIV. OF MICHIGAN) 22 April 1997 (1997-04-22) claim 9, page 24	4-7, 9-14, 17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>07 July 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>18 July 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/016713**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2021-3527	A 14 January 2021	(Family: none)	
JP 2021-500160	A 07 January 2021	US 2022/0176017 A1 claims 1, 5, paragraph [0179] WO 2019/084209 A1 claims 1, 5, paragraph [0197] EP 3700462 A1 claims 1, 5, paragraph [193]	
JP 2016-524967	A 22 August 2016	US 2016/0136330 A1 claims 1, 8, 15 WO 2015/007797 A1 claims 1, 8, 15 EP 3021880 A1 claims 1, 8, 15	
JP 9-503941	A 22 April 1997	US 5686289 A page 9, lines 29, 30 WO 1995/011048 A2 claim 8, paragraph [0047]	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61L 27/16(2006.01)i; A61L 27/20(2006.01)i; A61L 27/52(2006.01)i FI: A61L27/16; A61L27/20; A61L27/52		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61L27/16; A61L27/20; A61L27/52 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2021-3527 A (株式会社日立製作所) 14.01.2021 (2021-01-14) 請求項 1, 6, 7, [0025] - [0026]、図2	1-17
Y	JP 2021-500160 A (エムボディ インコーポレイテッド) 07.01.2021 (2021-01-07) 請求項 1, 5, [0135]	1-17
Y	JP 2016-524967 A (アンステイチュ ナショナル ドウ ラ サンテ エドウ ラ ルシェ ルシュ メディカル) 22.08.2016 (2016-08-22) 請求項 1, 8, 15	1-17
Y	JP 9-503941 A (ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン) 22.04.1997 (1997-04-22) 請求項 9、p24	4-7,9-14,17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	07.07.2023	国際調査報告の発送日 18.07.2023
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  石井 裕美子 4C 2665  電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2023/016713

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2021-3527 A	14.01.2021	(ファミリーなし)	
JP 2021-500160 A	07.01.2021	US 2022/0176017 A1 請求項 1, 5, [0179]	
		WO 2019/084209 A1 請求項 1, 5, [0197]	
		EP 3700462 A1 請求項 1, 5, [193]	
JP 2016-524967 A	22.08.2016	US 2016/0136330 A1 請求項 1, 8, 15	
		WO 2015/007797 A1 請求項 1, 8, 15	
		EP 3021880 A1 請求項 1, 8, 15	
JP 9-503941 A	22.04.1997	US 5686289 A p9 29-30行	
		WO 1995/011048 A2 請求項 8, [0047]	