

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6483655号
(P6483655)

(45) 発行日 平成31年3月13日(2019.3.13)

(24) 登録日 平成31年2月22日(2019.2.22)

(51) Int.Cl.

A61M 5/158 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)

F 1

A 6 1 M 5/158 5 O O Z
A 6 1 M 5/178

請求項の数 11 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2016-500811 (P2016-500811)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月7日 (2014.3.7)
 (65) 公表番号 特表2016-515004 (P2016-515004A)
 (43) 公表日 平成28年5月26日 (2016.5.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/021699
 (87) 國際公開番号 WO2014/149977
 (87) 國際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 審査請求日 平成29年1月5日 (2017.1.5)
 (31) 優先権主張番号 61/789,518
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 512240408
 マフィン・インコーポレイテッド
 MUFFIN INCORPORATED
 アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、カンバーランド・アベニュー、1400
 (74) 代理人 100083895
 弁理士 伊藤 茂
 (74) 代理人 100175983
 弁理士 海老 裕介
 (72) 発明者 シスケン, リチャード, ピー.
 アメリカ合衆国 47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、ロビンフッド レーン 2150

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】細胞注入針

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞送達システムであって、
 長手方向軸線に沿って延びる第1部分と、前記長手方向軸線に沿って延びる第2部分と、を備え、組織穿通に適合されている遠位先端で終端している細長い針本体、を備えており、

前記第1部分は前記長手方向軸線に沿って伸びる空洞部と開口した遠位端を画定するシース部分を有し、前記第2部分は前記シース部分内を前記長手方向軸線に沿って延びるシャフト部分と該シャフト部分の遠位に配置された遠位部分とを有し、前記遠位部分は前記シャフト部分の直径よりも大きくされて前記遠位先端を形成するようにされており、

前記針本体は、組織内への刺入のための第1形態から、前記第2部分を前記第1部分に對して遠位方向に変位させることにより、前記針本体の一部分が療法の所望される組織場所に隣接したときに細胞を送達するための第2形態へ移行でき、

前記針本体が前記第1形態にあるときには、前記第2部分の前記遠位部分が、前記シース部分の前記開口した遠位端を封止して前記シース部分の内周面と前記シャフト部分の外周面との間の前記空洞部に複数の細胞を保持し、前記遠位部分から前記シース部分の外面にかけて連続する滑らかな移行部が形成されるようになっており、

前記針本体が前記第2形態にあるときには、前記遠位部分が前記開口した遠位端から遠位に延びて、前記シース部分の前記開口した遠位端が開放されて前記空洞部内に保持されている細胞が療法の所望される組織場所に向けて送達されるようにされた、システム。

10

20

【請求項 2】

前記空洞部と流体連通しているルーメンを更に備えている、請求項 1 に記載のシステム。
。

【請求項 3】

前記第 1 部分と前記第 2 部分の一方又は両方が、前記第 1 形態から前記第 2 形態へ移行する際に前記長手方向軸線に沿って動く、請求項 1 又は請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

組織を穿通する前記遠位先端に隣接するプライミング部分を更に備えており、
前記プライミング部分は、当該プライミング部分に隣接する組織に、前記空洞部から前記組織への細胞到着に先立って治癒応答又は再生応答を生成するように配設されている、
請求項 1 から請求項 3 の何れか一項に記載のシステム。 10

【請求項 5】

前記プライミング部分は研削面を備えている、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記プライミング部分は少なくとも 1 つの流体射出ポートを備えている、請求項 4 又は請求項 5 の何れか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記空洞部の内部に配置されている複数の細胞を更に備えている、請求項 1 から請求項 6 の何れか一項に記載のシステム。 20

【請求項 8】

細胞送達システムであって、
直線状のシャフト部分を有する中心キャリア部分、前記シャフト部分の遠位端に配置されたプライミング部分を有する遠位部分、及び開口した遠位端と細胞を送達するための空洞部を画定する内周面とを有するシース部分を備えていて、前記シャフト部分が前記シース部分の前記空洞部内を延びており、前記遠位部分の組織穿通部分で終端している細長い本体、を備えており、

前記本体が、前記遠位部分が前記開口した遠位端を封止して前記遠位部分から前記シース部分の外面にかけて連続する滑らかな移行部を形成する第 1 形態にあるときに、前記組織穿通部分は組織の中へ押し進められることで組織を穿通するように配設されており、

前記プライミング部分は、前記組織穿通部分に隣接して配置されていて、当該プライミング部分が療法の所望される組織場所に隣接したときに当該プライミング部分の隣接の組織に治癒応答又は再生応答を生成するように配設されており、 30

前記本体が、前記シャフト部分が遠位方向に押されて前記遠位部分が前記シャフト部分の前記開口した遠位端から遠位方向に延在して前記開口した遠位端を開放する第 2 形態にあるときに、前記空洞部が、複数の細胞を前記本体に隣接する組織へ送達するように配設されている、システム。

【請求項 9】

前記空洞部の内部に配置されている複数の細胞を更に備えている請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記プライミング部分は研削面を備えている、請求項 8 又は請求項 9 に記載のシステム。
。

【請求項 11】

前記プライミング部分は少なくとも 1 つの流体射出ポートを備えている、請求項 8 から請求項 10 の何れか一項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本開示は概略的には細胞を身体の中へ送達するための方法及び機器に関連する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

導入された細胞を宿主組織へ一体化させることができないかということが長きに亘って問題となっている。多くの場合、細胞は極めて小さい囊又は溜りに送達されており、細胞の多くは周囲組織と接触を持てないままになる。加えて、周囲組織に接触することのない細胞の多くは一体化にとって受容できる場所を見つけることができないでいる。従って、典型的には、過剰な細胞が注入されることとなり、細胞が自らの治療機能を周囲組織へ提供することが実質的に困難となる。故にこの分野には改善の必要性がある。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0003】**

一部の特定の態様では、本開示は、細胞の患者組織への一体化を改善する細胞送達システム及び方法を提供している。本開示の幾つかの形態によれば、その様なシステム及び方法は、患者の特定の組織場所を、当該組織場所が複数の細胞を受け入れるのに先立ってプライミングする（例えば、治癒応答、修復応答、再生応答、又は類似の応答を生成又は生成支援する）ように形態されている。具体的には、細胞を送達する方法の少なくとも1つの実施形態は、針シャフトと、針先端と、針先端に隣接していて隣接組織をプライミングする（例えば、以上に注記されている応答を生成するべく接触するなりそれ以外のやり方で影響を与える）ように配設されているプライミング部分と、を有する外科用針をヒト身体の組織の中へ刺入する段階と、プライミング部分を操作して隣接組織を前処置する段階と、針の先端領域から複数の細胞をそれら細胞が前処置された組織に向けて送達されるよう放出する段階と、を含んでいる。

10

【0004】

一部の特定の実施形態では、細胞送達システムは、長手方向軸線と、第1部分と、第2部分と、組織穿通遠位先端と、を有する細長い針本体を有している。第1部分と第2部分は組織内への刺入のための第1位置から組織内への細胞送達のための第2位置へ移行でき、第1部分と第2部分は針本体が第1位置にあるときは複数の細胞を保持できる第1空洞部を画定している。第1空洞部は針が第2位置に入ると組織と連通する。

20

【0005】

細胞送達システムの実施形態は、プライミング部分と、細胞担持部分と、終端又は遠位の組織穿通部分と、を有する細長い本体を含むものとすることができます。組織穿通部分は組織の中へ押し進められることで組織を穿通するように配設されている。プライミング部分は、組織穿通部分に隣接して配置されていて、プライミング部分に隣接する組織を前処置するように、例えば前処置される組織での再生応答又は修復応答を促進するように、配設されている。細胞担持部分は、複数の細胞を針本体に隣接する組織へ送達するように配設されている。

30

【0006】

細胞送達システムの幾つかの実施形態は、シリンジと、中空針と、を備えている。シリンジは使用者が簡単に細胞を装置の中へ装填できるように及び／又は細胞をシリンジから針を通して輸送できるようにしている。針は、細長い針本体を有していて、組織を穿通する、針刺入中又は刺入後に内部組織部位をプライミングする、及び／又は細胞を送達するのに使用することができる。「シリンジ」と「針」は例示としての形態であり、これらの構成要素の代用品又は代わりの構造が具体的な実施形態では使用されることもあるものと理解しておきたい。例えば、ポンプ、動力式注入器、インデフレータ、圧縮式プラダ、及び同種物の様な装置はどれもみなシリンジの代用品として使用され得る。また、「針」という用語は、皮下針、カニューレ、マイクロニードル、及びナノニードルを含み得る。

40

【0007】

細胞送達システムの幾つかの実施形態は、シリンジと、中空針と、傷害組織へ送達されることになっている細胞と、を含んでいる。「細胞」という用語の本開示での使用は、媒体又はゲルの様なキャリア材料中に懸濁している細胞を含み得る。「細胞」という用語の本開示での使用は更に固形又は半固形の（単数又は複数の）材料片に事前付着されている

50

細胞を含み得るものと理解しておきたい。例えば、細胞 / 細胞材料は細胞外基質 (ECM) 及び / 又は足場様基質であってもよい。この基質は全天然構造及び / 又は全天然組成を有していてもよい。その様な基質の 1 つの例がブタの小腸粘膜下組織 (SIS) である。

【0008】

細胞は、製造者によって装置中又は装置上に事前装填されて提供されてもよいし、又は細胞送達処置前又は細胞送達処置中に送達装置内へ又は送達装置上へ組み入れられるように別体の収容器又は配列で提供されていてもよい。細胞（媒体又はキャリア材料の有無を問わず）を針の中又は上へ装填したら続いて流体（食塩水、媒体、など）を押し流して細胞を先端付近に保つようにしてもよい。代わりに、装填段階を省略し、代わりに細胞をそのまま先端の位置へ又は組織内部の場所へ流し込むようにしてもよい。

10

【0009】

細胞送達システムの幾つかの実施形態は、シリンジと、組織穿通先端に隣接するプライミング部分を有する中空針と、を備えている。幾つかの実施形態では、シリンジは針のプライミング部分を操作するのに使用されている。例えば、シリンジはプライミング部分の物理的運動を生じさせることができる。プライミング部分は、回転する、起動する、又はそれ以外のやり方で針のシャフト部分又は針の先端部分に対して動くようになっていてもよい。代わりに、シリンジはプライミング部分を隣接組織に対して動くよう仕向けるようになっていてもよい。

【0010】

プライミング部分は、具体的な実施形態では、隣接組織に接触するか又はそれ以外のやり方で影響を与えて、送達される細胞を受け入れる組織の表面積が増加するように及び / 又は送達される細胞の受容及び利用に有利な再生応答又は修復応答又は治癒応答が誘発されるようになる。シリンジは、プライミング部分にパワー供給するようになっていてもよいし、又は食塩水を高圧の 1 つ又はそれ以上のパルスで関心組織に向けて又は関心組織の中へ注入するといったような加圧又は減圧によって隣接組織に直接影響を与えるようになっていてもよい。これらの実施形態は、更に、プライミングされた組織へ例えば装置の事前装填部分などから送達されることになっている細胞を含んでいてもよい。

20

【0011】

細胞送達システムの幾つかの実施形態は、プライミング部分のための又はプライミング部分と関連付けられている機械的パワー、電気的パワー、熱的パワーの供給源又は光源を備えている。プライミング部分を操作して隣接組織に影響を与えるために、例えばモータ又はアクチュエータが針のプライミング部分へ直接又は間接的に接続されていてもよい。加えて又は代わりに、電気パワー供給源、熱的パワー供給源、及び / 又は光源が、針のプライミング部分へ接続されていてもよい。これらの供給源は、隣接組織を前処置するためにプライミング部分にパワー供給するようになっていることもあれば、これらの供給源からのエネルギーが隣接組織の中へ直接移入されることもある。例えば、パルス生成器からの電気パルスがプライミング部分へ送達されてプライミング部分を動かし隣接組織を前処置することもある。代わりに電気パルスが周囲組織へ印加されることもある。熱的パワー供給源がプライミング部分に接続されていて、熱をプライミング部分及び / 又は当該プライミング部分に隣接する組織に対して移入又は移出するようになっていてもよい。同様に、レーザーの様な光源が使用されていてプライミング部分にパワー供給するようになり / 又は隣接組織へ直接影響を与えるようになっていてもよい。レーザー間質温熱療法 (LITT) 及びレーザーアブレーションはレーザーを使用して組織をプライミングしている少数例である。

30

【0012】

幾つかの実施形態は、第 1 位置から第 2 位置へ移行できる中空針を備えている。第 1 位置は針を標的組織へ刺入するための針の形態であり、第 2 位置はプライミングのための及び / 又は組織への細胞送達のための針の形態であるとしてもよい。細胞は、針を通って及び / 又は針から押し流されることによって、又は受動的ブラウン運動によって、又は組立体若しくは組立体の諸部分の運動によって、送達することができる。

40

50

【0013】

細胞を送達する方法が開示されており、一部の方法は、針シャフト及び先端領域を有する外科用針をヒトの身体組織の中へ刺入する段階と、針の刺入に続いて外科用針を操作して特定内部部位の組織をプライミングする段階と、針の先端領域から複数の細胞をそれら細胞がプライミングされた組織に向けて送達されるように放出する段階と、を含んでいる。

【0014】

本開示の更なる形態、目的、特徴、態様、恩恵、利点、及び実施形態は、ここに併せて提供されている詳細な説明及び図面から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

10

【0015】

【図1】細胞送達システムの1つの実施形態の側面図である。

【図2】細胞送達システムの1つの実施形態の側面図である。

【図3】或る接続部材の断面図である。

【図4】或る接続部材の断面図である。

【図5】細胞送達システムの1つの環境の図である。

【図6】第1位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図7】第2位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図8】第1位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図9】第2位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

20

【図10】第1位置にある針の1つの実施形態の側面図である。

【図11】第2位置にある針の1つの実施形態の側面図である。

【図12】第1位置にある針の1つの実施形態の斜視図である。

【図13】第2位置にある針の1つの実施形態の斜視図である。

【図14】第1位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図15】第2位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図16】流体噴出前の針の1つの実施形態の平面図である。

【図17】流体噴出中の針の1つの実施形態の平面図である。

【図18】第1位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

30

【図19】第2位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図20】第1位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【図21】第2位置にある針の1つの実施形態の平面図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示の原理の理解を促すことを目的に、これより図面に描かれている実施形態を参照してゆくが、説明に際して特定の言葉遣いを用いている。だからといってそれにより特許請求の範囲を限定することが意図されているのではないことを理解されたい。説明されている実施形態における何れかの変更及び更なる修正及びここに説明されている本開示の原理の何れかの更なる適用が、本開示に関係のある当業者には普通に発想され得るものと考えられる。少なくとも1つの実施形態が詳細に描かれているが、本開示に関連性のない一部の特徴は明解さを期して描かれていることもあるということが関連の当業者には自明であろう。

40

【0017】

図1は、細胞送達システム100の1つの実施形態を描いている。当該実施形態のシステム100は、少なくとも2つの構成要素、すなわちシリンジ102と細長い中空針104を含んでいる。シリンジ102は、接続部分106であってこの実施形態ではシリンジ102を針104へ及び少なくとも第1操作部材108（例えば、プランジャ）へ接続している接続部分106を含んでいる。操作部材108は、シリンジの内部の1つ又はそれ以上のチャンバを加圧してシリンジの内容物が接続部分106及び針104を通して押し進められるようにするのに使用することができる。この実施形態のシリンジ102は、針

50

104側のプライミング部分112を操作するのに使用することのできる第2操作部材110を有している。操作部材110は、針を第1の形態又は位置から第2の形態又は位置へ移行させるのにも使用することができる。第1位置は、針104を標的組織へ刺入するための針の形態であり、第2位置は特定組織又は選択組織に係合するか又はそれ以外のやり方で影響を与えてそれを（例えば（単回又は複数回の）細胞塗布の受容に向けて）前処置するための及び／又は細胞を組織へ送達するための針の形態である。

【0018】

この特定の実施形態では、細胞（視認できない）は、患者の組織内部への細胞送達に先立ってシリンジ102や針104内部に配置されている。細胞はシステム100を（シリンジ102と針104を別々に又は一体に）製造した後にシリンジ102や針104内部に事前装填されていてもよいし、又は細胞は細胞送達処置の直前に装填されるようになっていてもよい。

10

【0019】

図2は、細胞送達システムの別の実施形態200を描いている。上記実施形態と同様にシステム200はシリンジ202と中空針204を含んでいる。接続部材206がシリンジ202と針204を接続しており、接続部材206は管又はカテーテルの様な細長い可撓性の部材であってもよい。細長い接続部材206によって、装置200の操作中に針204をシリンジ202から遠く離れた位置に配置させることができる。加えて、可撓性の接続部材206によって、針204を患者の身体500（例えば図5）を通る曲線経路を前進させることができるとなる。場合によっては、針は患者の身体500内部で蛇行する脈管構造を通して進められることもある。第1操作部材208が提供されており、第1操作部材208はプランジャ又はそれ以外の同種の部材108とすることができる。

20

【0020】

図2は、更に、或る具体的な実施形態での第2操作部材210を描いている。当該実施形態では、第2操作部材210はシリンジ202側に配置されていない。シリンジ202とは別に操作部材210を有することにより、接続部材206や針204へのシリンジ202のより単純な取り付けや、接続部材206や針204からのシリンジ202のより単純な分離が可能となる。この実施形態での操作部材210の配設は、更に、機械的エネルギー、電気的エネルギー、熱的エネルギー、又は光エネルギーの供給源の様な、針204のプライミング部分212の操作のための追加の装置へのより簡単な接続を可能にさせる。例えば、先に示唆されている様に、操作部材210は、第2シリンジ、モータ、アクチュエータ、電気供給源、熱供給源、及び／又は光源に接続されていてもよい。

30

【0021】

図3は、接続部材の或る実施形態106を描いている。この実施形態では、接続部材106は中央ルーメン302を画定している壁300を含んでいる。先端制御部材304が中央ルーメン302内部に配置されていてもよく、先端制御部材304は第2操作部材110を針104のプライミング部分112と接続している。

【0022】

図4は、接続部材の別の実施形態206を描いている。この実施形態では、接続部材は1つより多いルーメンを有している。例えば、接続部材206は制御ルーメン402と流体送達ルーメン404を含んでいてもよい。制御ルーメン402は、第2操作部材210と針204のプライミング部分212の間の連通のために使用される1つ又はそれ以上の部材を収納するのに使用することができる。流体送達ルーメン404は、第1操作部材208と流体連通していて、材料をシリンジ202から接続部材206を通して針204へ送達するように配設されている。例えば、流体送達ルーメンは、滅菌剤、食塩溶液、細胞、ゲル、又は粉末を、装置200を通して送達することができる。

40

【0023】

図5は、システム100又は200が使用され得る1つの環境を描いている。この例では、システム100又は200は細胞を患者の身体500へ送達するのに使用されている。針104又は204は療法の所望される内的場所へ刺入される。とはいえ細胞送達シス

50

テム 100 又は 200 は同様に他の環境で使用されてもよい。例えば、システム 100 又は 200 は、臓器が患者に植え込まれるのに先立って、臓器移植の組織へ及び / 又は移植部位へ細胞を送達するのに使用されてもよい。

【 0024 】

図 6 及び図 7 は、100 又は 200 の様なシステムの或る実施形態の一部となり得る針 600 の 1 つの実施形態を描いている。この実施形態では、針 600 は、第 1 形態（例えば図 6）から第 2 形態（例えば図 7）へ動かされ又は再構成される。望ましくは、針 600 は、刺入時には第 1 形態にあり、その後、それが所望の組織区域又は身体部分を前処置し細胞を送達するのに使用される前又は使用されている際に体内で第 2 形態へ移行される。代わりに、針 600 は、隣接組織又は周囲組織をプライミングするのに使用された後に、細胞を放出する前又は放出中に第 2 形態へ移行させることもできる。10

【 0025 】

描かれている針 600 の実施形態は、シース部分 602 と中心キャリア部分 604 を含んでいる。シース部分 602 は、中心キャリア部分 604 が配置されている少なくとも 1 つの空洞部 608 を画定している少なくとも 1 つの内面 606 を含んでいる。シース部分 602 は、空洞部 608 内の細胞又は他の材料がそれらの放出を所望される以前に身体へ開放されないように閉じられた頂部を有し及び / 又は身体の外を延びている。空洞部 608 は、針 600 が第 1 形態にあるとき即ち空洞部 608 が周囲組織へ開放されていないときの複数の細胞を保持するのに使用されている。針 600 が第 2 形態に入ったら、空洞部 608 は隣接組織へ開放されて細胞を組織に向けて導入できるようになる。空洞部 608 は、更に、シリンジ 102 又は 202 の第 1 操作部材 108 又は 208 に向かって接続部分 106 又は 206 内のルーメン 302 又は 404 と連通していてもよい。空洞部 608 は、製造後に細胞を事前装填されていてもよいし、細胞送達処置の直前に細胞を装填されてもよい。細胞は処置中に空洞部 608 から又は空洞部 608 を通って押し流される。20

【 0026 】

中心キャリア部分 604 は、この実施形態ではノーズ部分 612 で終端しているキャリアシャフト 610 を含んでいる。ノーズ部分 612 は、中心キャリア部分 604 を針 600 のシース部分 602 から脱着可能に連結する連結部分 614 を有している。例えば、連結部分 614 は、シース部分 602 の内面 606 に当接するように配設されている少なくとも 1 つの連結面 616 を含んでいて、両者が滑り嵌め様式に接続されるようになっていてもよい。連結部分 614 は空洞部 608 の一端を封止する働きをする。連結部分 614 は、更に、中心キャリア部分 604 をシース部分 602 内部に整列させることもできる。図 6 に描かれている様に、連結部分 614 は中心キャリア部分 604 を空洞部 608 内で、中心キャリア部分 604 とシース部分 602 が長手方向軸線 626 を共有するように、中心に整列させる。中心キャリア部分 604 とシース部分 602 の整列は、針組立体がノーズ部分 612 からシース部分 602 にかけてのその外面上に連続する滑らかな移行部を維持できるようにする。30

【 0027 】

ノーズ部分 612 は、鋭く尖った遠位端の点、面、又は先である組織穿通部分 618 と、組織穿通部分 618 に隣接する組織分離部分 620 と、を含んでいてもよい。この実施形態の組織穿通部分 618 は、組織、例えば皮膚、筋肉、骨、及び / 又は所望治療場所へ通じる他の（単数又は複数の）組織、の表面を穿つように配設されており、一方、組織分離部分 620 は、ノーズ部分 612 のより広い部分及びシース部分 602 のための空きを作るために組織を分離するように配設されている。理解しておきたいこととして、治療場所への経路は別の針又は装置（図示せず）によって作られていてもよく、その場合、針 600 はその様な他の針又は装置と一緒に又は他の針又は装置を通して刺入されてもよいし、又はそれ以外のやり方で当該経路を通して設置されてもよい。40

【 0028 】

ノーズ部分 612 は、この実施形態では組織穿通部分 618 に隣接するプライミング部分 622 を含んでいる。プライミング部分 622 は、プライミング部分 622 に隣接する50

組織に影響を与えるように配設されており、当該対象部位に修復プロセス又は再生プロセスを生成することによって影響を与えるとされている。プライミング部分 622 は、プライミング部分 622 に隣接する組織での再生応答を促進する多数の特徴を含むことができる。例えば、プライミング部分 622 は、隣接組織を搔く、筋付けする、刺激する、又はそれ以外のやり方で擦るか又は削るのに使用される研削面、シース 602 との間に組織を挟むように使用されるリップ又は縁部 624、隣接組織を浅く裂く又は切るための 1つ又はそれ以上のエッジ又は突出部分、隣接組織への流体圧力を送達するように配設されている 1つ又はそれ以上の孔及び／又はポート、及び／又は電気エネルギー又は熱エネルギーを隣接組織へ送達する電気伝導体及び／又は熱伝導体の様な 1つ又はそれ以上の部材、を含んでいてもよい。

10

【0029】

針 600 及びその構成要素は、プライミング部分 622 の形態に依存する様々なやり方で操作することができる。1つの例として、プライミング部分 622 は、研削面又は突出部分を備えており、プライミング部分 622 は、隣接組織及び／又はシース部分 602 に対して、回転運動で操作され及び／又はその長手方向軸線 626 に沿って動かされて隣接組織に接触する。例として、キャリアシャフト 610 を押し出す、引く、及び／又は回してプライミング部分 622 を操作し、以上に示唆されている様に細胞を受容するために組織を研削する、挟む、切る、又はそれ以外のやり方でプライミングするようになっていてもよい。代わりに又は連係して、空洞部 608 内部の圧力を働かせて針 600 を第 1 形態（例えば図 6）から第 2 形態（例えば図 7）への又はその逆の間を少なくとも途中まで移行させるようにしてもよい。プライミング部分 622 が、流体圧力を送達するように配設されている 1つ又はそれ以上の孔及び／又はポートを備えている場合、システム 100 又は 200、針 600、及び／又はプライミング部分 622 を操作して、1つ又はそれ以上の圧力パルスを孔及び／又はポートから隣接組織へ向けて送達させるようにしてもよい。プライミング部分 622 が、電気エネルギー、熱エネルギー、及び／又は光エネルギーを送達する 1つ又はそれ以上の部材（例えばレーザー）を備えている場合、システム 100 / 200、針 600、及び／又はプライミング部分 622 を操作して、細胞の送達前又は送達中に、少なくとも 1つ又はそれ以上の部材にエネルギー供給し、次いで供給停止したり又は光を送信したりしてもよい。

20

【0030】

30

図 8 - 図 13 は針 800 の別の実施形態を描いている。この実施形態では、針 800 は第 1 の状態又は形態（例えば、図 8、図 10、及び図 12）から第 2 の状態又は形態（例えば、図 9、図 11、及び図 13）へ操作される。針 800 は、刺入中は第 1 形態にあり、その後、（単数又は複数の）組織部位をプライミングするための操作及び／又は細胞又は細胞材料を送達するための操作の前又は間に第 2 形態へ移行される。

【0031】

40

針 800 は、少なくとも、シース部分 802 と中心キャリア部分 804 を含んでいる。シース部分 802 は、空洞部 808 を画定している内面 806 を有している。シース部分 802 は更にテーパの付けられた遠位領域 814 を含んでいる。領域 814 は組織穿通遠位先端 818 に終端している。中心キャリア部分 804 はキャリアシャフト 810 と端領域 812 を有している。中心キャリア部分 804 の端領域 812 は、この実施形態では、シース部分 802 の内面 806 と実質的に面一の接点 816 に沿って接するように外方にテーパが付けられている。接点 816 は遠位領域 814 の付近又は遠位領域 814 内にある。接点 816 は針 800 の外面上に遠位領域 814 のシース部分 802 から中心キャリア部分 804 にかけて連続する滑らかな移行部を提供しているのが望ましい。連続移行部は接点 816 に沿って実質的にエッジの無いことが望ましい。接点 816 は、中心キャリア部分 804 を空洞部 808 内部で中心に位置付けし空洞部 808 の一方の端を封止する。針 800 がその第 1 形態で患者の組織を貫いて刺入されてゆくとき、接点 816 は追従縁 824 が当該組織へ追加の外傷を生じさせるのを予防する。

【0032】

50

シース部分 802 は組織穿通遠位先端 818 に隣接して組織分離部分 820 を有している。中心キャリア部分 804 は組織穿通遠位先端 818 に隣接してプライミング部分 822 を有している。幾つかの実施形態では、プライミング部分 822 は、隣接組織及び／又はシース部分 802 に対して、回転運動で操作され及び／又はその長手方向軸線 826 に沿って動かされる。例えば、キャリアシャフト 810 は、押し出す、引く、及び／又は回してプライミング部分 822 を操作するようになっていてもよく、特定の実施形態では部分 822 を関心組織に押し付ける又は擦り付けることによって操作している。シース部分 802 及び中心キャリア部分 804 が第1位置から第2位置へ移行してゆくとき及び／又は移行してしまったときに接点 816 から逃れ隣接組織をプライミングする（修復応答又は治癒応答を生成する）ために空洞部 808 内部の加圧も許容されている。第1形態（図 8、図 10、図 12）では、細胞又は細胞材料は空洞部 808 に保持されており、一方、第2形態（図 9、図 11、図 13）では、細胞又は細胞材料は所望部位、例えば針 800 の使用を通じて前処置された部位、に向けて空洞部 808 を出てゆく。

【0033】

図 14 及び図 15 は、空洞部 1408 を画定している内面 1406 を有する本体部分 1402 と、ノーズ部分 1412 と、を有している針 1400 の実施形態を描いている。空洞部 1408 は、針 1400 が第1形態（例えば図 14）にあるときには、一端をノーズ部分 1412 によって封止されている（即ち面 1414 が面 1406 に封止係合している）。針 1400 のノーズ部分 1412 は、空洞部 1408 内部の流体圧力により動かされる。空洞部 1408 が加圧されると、圧力がノーズ部分 1412 の（単数又は複数の）面（例えば面 1414）に作用してノーズ部分 1412 を第1形態での自身の場所（例えば図 14）から第2形態での自身の場所（例えば図 15）へ動かす。ノーズ部分 1412 が第2形態に入ると、空洞部 1408 からの流体は面 1414 側の開口 1424 の中へ進み空洞部 1426 を通って孔又はポート 1422 から外へ出る。対照的に図 14 では見て分かる様に孔 1422 は面 1406 によって閉じられ、面 1414 及び／又はストッパ部材 1428 が流体のルーメン 1408 からの流出を防いでいる。

【0034】

針 1400 の内面 1406 はストッパ部材 1428 を有している。ストッパ部材 1428 はノーズ部分 1412 の捕捉部材 1430 と相互作用してノーズ部分 1412 が本体部分 1402 から完全に分離するのを防止する。ストッパ部材 1428 と捕捉部材 1430 は第2位置では互いに当接する突起であってもよい。代わりに、ストッパ部材 1428 が溝であって捕捉部材 1430 は第2位置でストッパ部材 1428 へ入る付勢部材であってもよいし、その逆であってもよい。

【0035】

図 16 及び図 17 は、針 1600 がシース部分 1602 及びノーズ部分 1612 を備えている実施形態の描写である。シース部分 1602 は空洞部 1608 を画定している内面 1606 を有している。空洞部 1608 はポート又は孔 1622 及び操作部材（図示せず）へ流体接続されている流体送達ルーメン（図示せず）と流体連通している。操作部材は流体を流体送達ルーメンを通して空洞部 1608 の中へそして孔 1622 を通して隣接組織に向けて押し進める。

【0036】

図 18 及び図 19 は、シース部分 1802 と、長手方向軸線 1826 の周りで第1の形態又は相対位置（例えば図 18）から第2の形態又は相対位置（例えば図 19）へ回転して移行する中空シャフト部分 1810 と、を有する針 1800 の実施形態を描いている。シース部分 1802 は第1空洞部 1808 を画定している内面 1806 を備えている。中空シャフト部分 1810 は第2空洞部 1811 を有している。シャフト部分 1810 は、第1空洞部 1808 内部に配置されており、シース部分 1802 の内面 1806 に放出領域 1814 のところで実質的に当接している。シャフト部分 1810 と内面 1806 の密な当接は、第2空洞部 1811 の内容物がシャフト部分 1810 と内面 1806 の間に漏れてシース部分 1802 のポート又は孔 1822 から外へ漏出するのを実質的に阻止する

10

20

30

40

50

。

【0037】

図18は、刺入形態の一例を示している。針1800が身体内への刺入に向けた位置にあるとき、ポート1822はシャフト部分1810の孔1824と整列していない。それどころか、シース部分1802は孔1824を閉じている(図18)。所望通り刺入されたらシャフト部分1810をシース部分1802に対して回転させシース部分1802の孔1822をシャフト部分1810の孔1824と整列させると、図19の例示としての送達形態がもたらされる。孔1822を少なくとも部分的に孔1824と整列させると、中空シャフト部分1810内部の第2空洞部1811が放出領域1814に隣接する組織と連通する。

10

【0038】

図20及び図21は、細胞がシース部分2002と中心キャリア部分2004の間に収容されていて流体が中心キャリア部分2004を通して押し流される針2000の実施形態を描いている。この実施形態では、針2000は図20に描かれている第1の形態又は相対位置から図21に描かれている第2の位置へ移行される。針200は、刺入中は第1の形態又は相対位置にあり、隣接組織をプライミングする及び細胞を送達するのに使用される前又は間に第2の形態又は相対位置へ移行されるのが望ましい。

【0039】

図20及び図21は、シース部分2002と、中心キャリア部分2004と、を備えている針2000を描いている。シース部分2002は内面2006を有している。中心キャリア部分2004はシース部分2002内部に配置されていて、中心キャリア部分2004の外面2007とシース部分2002の内面2006は、少なくとも第1空洞部2008及びシール2032により分離されている第2空洞部2009を画定している。シール2032は、リング形状又は座金形状をしていてシャフト部分2010を取り囲みシース部分2002の内面2006に当接しているのが望ましい。シール2032は第1空洞部2008と第2空洞部2009の間の連通を防止している。中心キャリア部分2004はシャフト空洞部2011を画定しているシャフト部分2010を有している。シャフト空洞部2011は、針が第1の形態又は相対位置(例えば図20)にあるときは第2空洞部2009へ開いている孔2024と連通している。針が第2の形態又は相対位置(例えば図21)へ移行すると、孔2024は針2000の当該部分の周囲の組織と連通する。

20

【0040】

細胞(例えば適切な媒体中)は患者の身体内への刺入に先立って第2空洞部2009の中へ事前装填されているのが望ましい。針2000が(例えば第1の形態又は相対位置で)身体の中へ刺入された後で且つプライミング部分2022の操作前又は操作中に、針2000は第2の形態又は相対位置へ移行され、そして細胞が第2空洞部2009から針の周囲の組織へ向けて放出される。細胞の周囲組織へ向けた放出及び分配を支援するべく更に流体がシャフト部分2010内部のシャフト空洞部2011を通し及び孔2024を通して押し流されてもよい。

30

【0041】

針は更に処置中にX線又は超音波の様な画像化法によって装置をより視認し易くするためにマーカー又はマーカー部分を有していてもよい。装置をより視認し易くすることで、施術者は組立体が適切な場所にあるかどうかを、刺入中に、プライミング部材又はプライミング部分を操作するのに先立って、及び/又は装置からの細胞送達に先立って、より簡単に見極められるようになる。マーカー又はマーカー部分は、装置をX線下により視認し易くする金部分の様な放射線不透過性マーカーを含んでいてもよい。同様に、マーカー又はマーカー部分は、装置を超音波下により視認し易くする肌理及び/又は輪郭の付けられた表面を含んでいてもよい。

40

【0042】

細胞送達組立体は、上記実施形態の少なくとも1つ又はそれ以上及び見込まれる追加的な機器を備えたキットとして提供されていてもよい。場合によってはその様なキットは身

50

体内への刺入を意図した細胞又は細胞材料を含んでいてもよい。例えば、キットは細胞を事前装填されている針及び／又は針組立体を含んでいてもよい。代わりに、細胞は標的組織への細胞送達に先立って針の中へ挿入するのに適したカートリッジ又は注入できる溶液の様な装填可能な形態で提供されていてもよい。細胞は様々な形態で提供することができる。例えば、細胞は、溶液、ゲル、発泡体、又はシートで提供されていてもよく、送達装置中／装置上への装填に適するように及び／又は身体内の特定場所への送達に適するよう形態されていてもよい。

【0043】

キットは、更に、異なるサイズの、異なる細胞送達形態の、及び／又は異なるプライミング部分の、1つ又はそれ以上の針を提供していてもよい。同様に、キットは、針を操作するための、細胞を送達するための、及び／又は組織をプライミングするための様々なシリンジ及び／又はエネルギー源若しくは圧力源を提供していてもよい。

10

【0044】

上記実施形態は生体適合性材料で構築することができる。例えば、針全体又は部分はステンレス鋼の様な外科用金属で作られていてもよい。代わりに、針全体又は部分は、ポリエチレン、ポリエーテルエーテルケトン、又はポリイミドの様なポリマーで構築されていてもよい。装置と隣接の組織及び／又は脈管構造の間の摩擦を減らす親水性被覆の様な刺入を容易にする1つ又はそれ以上の被覆が装置の少なくとも一部分に施されていてもよい。代わりに、装置の諸部分が生体吸収性材料で構築されていてもよい。例えば、ノーズ部分は、ポリカプロラクトン、PLA、PGA、キトサン、又はSIS（小腸粘膜下組織）の様な生体吸収性材料で構築されていて、組織のプラミング及び／又は細胞送達の後はその場に残されるようになっていてもよい。

20

【0045】

送達方法

細胞送達に先立って、使用者（例えば医師又は他の医学専門家）は細胞のための送達部位を選択する。例えば、患者が心臓発作を患っているのであれば施術者は梗塞帯域又はその付近の場所を選定することになる。腹圧性尿失禁を患う患者については、施術者は横紋筋性括約筋（rhabdosphincter）又はその付近に標的場所を選定することになる。

30

【0046】

標的組織を選択した後、施術者は送達経路を選択する。組織場所が患者の皮膚付近の場合、施術者は単純に直達経皮進入法を選び、図1の実施形態と同様の実施形態を使用することができる。標的組織が患者の皮膚から遠隔にある場合又は直進的なアクセスを介してアクセスできない場所にある場合、施術者は刺入のための遠回り経路を選定することになる。例えば、施術者は装置を経管腔的に（例えば、食道、尿道、又は脈管系を経由して）送達することを選定することになる。

【0047】

標的組織に近づくための送達経路を選択した後、使用者はシステムを細胞送達に向けて準備する。準備には、針サイズを選択すること、プライミング装置又はプライミング部分を選択すること（選択された針の既存部分でない場合）、細胞送達機構を選択すること、及び細胞又は細胞材料の選択、が含まれ得る。施術者は、細胞又は細胞材料を必要に応じて下処理したり、それを装置中へ又は装置上へ装填したりすることができる。細胞を送達装置上へ装填する段階は、患者の身体内への針刺入の直前、又は針が刺入され及び／又は標的場所へ進められた後、又は組織が細胞のためにプライミングされた後、に起こっていてもよい。システムを準備する段階は、更に、何れかのプライミング部分又はプライミング装置を準備又は設定する段階を含んでいてもよい。例えば、施術者はシリンジを食塩水の様な流体溶液で満たし当該シリンジを針に取り付けることができる。

40

【0048】

送達装置は、針先端部分を患者組織の表面に近接させる段階と、針先端部分を組織の表面と接触させる段階と、針の組織穿通遠位先端が組織を穿通し組織分離部分が組織を分離

50

するような具合に針先端部分を組織の中へ前進させる段階と、によって操作される。針先端が組織の表面を穿通した後、X線及び／又は超音波の様な画像化法が使用されて針の場所が確定されるのが望ましい。画像化法は、標的部位への細胞送達に先立って患者の身体を通る針の軌道を追跡するべく1回又はそれ以上の回数若しくは継続的に遂行されることもあり得る。

【0049】

細胞の送達前又は送達中に使用者は細胞送達システムのプライミング部分を操作することができる。プライミング部分は患者の組織内部の1つ又はそれ以上の場所で1回又は複数回操作することができる。機械操作式プライミング部分（例えばアブレーダー又はカッター）については、プライミング部分は装置の別の部分に対して及び／又は周囲組織に関係付けて起動されてもよい。圧力を使用するプライミング部分については、傷害組織に向かた細胞送達に先立って1つ又はそれ以上の圧力パルスが針のプライミング部分から放出されてもよい。電気的パワー、熱的パワー、及び／又は光パワーの供給されるプライミング装置については、施術者は細胞の送達前及び／又は送達中に、電気エネルギー、熱エネルギー、又は光エネルギーの1つ又はそれ以上のパルスを標的組織へ送達してもよい。

10

【0050】

細胞を放出する段階は、押し流し、受動的ブラウン運動、及び／又は針組立体の一部分の運動、によって果たされてもよい。細胞はプライミング部分の操作後に細胞送達部分から隣接する前処置済みの組織へ放出されるのが望ましい。細胞は、プライミング部分が新たに放出される細胞に重大な影響を与えない場合には、プライミング部分の操作中に放出されてもよい。例えば細胞が操作中のプライミング部分に隣接していないのであれば、細胞はプライミング部分の操作中に放出されてもよい。同様に、細胞をプライミング部分の操作中に放出し、細胞がプライミング部分に隣接する前処置された組織に到達したらプライミング部分の操作を止める、というようにしてもよい。他の実施形態では、プライミング部分は異なったプライミング相で操作されていて、少なくとも1つの相は別の相とは（量的又は質的に）異なる効果を生じさせるものであり、細胞は影響がより少ない相の操作中に放出される。前処置された組織と結合する細胞又は細胞材料は、再生、修復、又は治癒、或いはバルキングの様な他の治療活動を支援する傾向を呈する。

20

【0051】

プライミング部分の操作及び／又は細胞放出の後、針を標的組織から後退させる。針の後退中に細胞を放出させて（又は放出させ続けて）、送達経路を前処置又は作成する際若しくは針を経路に沿って動かす際に起こり得る穿孔又は組織損傷の治癒を支援させることもできるものと理解しておきたい。後退中、針はその初期刺入形態にあってもよいし又はその細胞放出形態にあってもよい。以上に示唆されている様に、幾つかの実施形態では、送達経路に沿った後退の影響を回避する又は最小限にするために針をその初期刺入形態で後退させている。他の実施形態では、細胞放出形態で針を後退させ、後退経路に沿って細胞を放出させている。

30

【0052】

ここでの使用に際し「プライミング」という用語及びその変化形は、組織での治癒力スケード、修復応答又は反応、又は再生応答又は反応が開始、生成、又は援助される環境を作り出すことを指し、その様な環境は（単数又は複数の）層の細胞を（例えば、剥離、熱すなわちエネルギーの印加、切除、などにより）破壊することによって作り出されるものである。同様に、「プライミングされる」又は「前処置される」組織とは、細胞又は他の治療材料を設置するための受入部位又は場所、例えば細胞の受容のために治癒反応が生成される部位、を指す。

40

【0053】

本開示を図面及び以上の記述中に詳しく示し説明してきたが、それらは性質上説明が目的であり限定を課すものではなく、付随の特許請求の範囲の精神の内に入るあらゆる変更、等価物、及び修正は保護されることが望まれるものと理解している。1つの実施形態に関して具体的に記載されている特徴は、他の特徴又は他の実施形態へ適用できる若しくは

50

他の特徴又は他の実施形態と一緒に適用できるものと理解しておきたい。更に、同一の下2桁を有する識別番号を付してここに説明又は描写されている特徴は、構造及び／又は機能が互いに類似又は同一であると見なすことができる。本明細書に引用されている全ての出版物、特許、及び特許出願は、各個別の出版物、特許、又は特許出願が特定的に且つ個別に参考文献として援用される旨を指示されその全体がここに記載されているかのごとく、ここに参考文献として援用される。

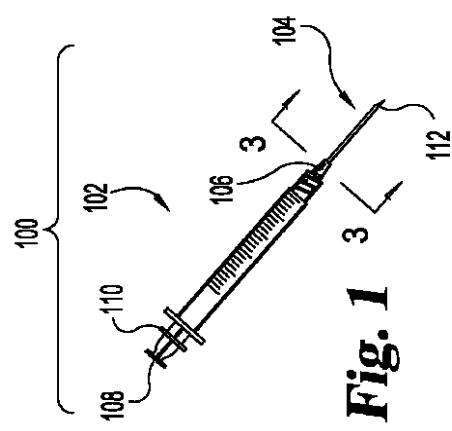
【符号の説明】

【0054】

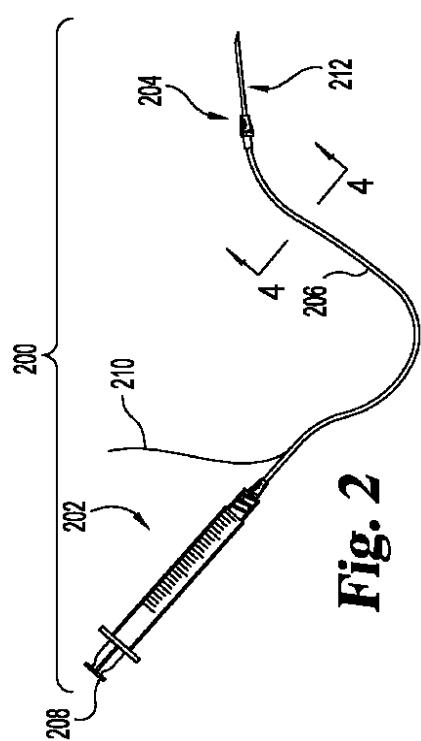
100	細胞送達システム	
102	シリンジ	10
104	中空針	
106	接続部分	
108	第1操作部材	
110	第2操作部材	
112	プライミング部分	
200	細胞送達システム	
202	シリンジ	
204	中空針	
206	接続部材	
208	第1操作部材	20
210	第2操作部材	
212	プライミング部分	
300	壁	
302	中央ルーメン	
304	先端制御部材	
402	制御ルーメン	
404	流体送達ルーメン	
500	患者の身体	
600	針	
602	シース部分	30
604	中心キャリア部分	
606	内面	
608	空洞部	
610	キャリアシャフト	
612	ノーズ部分	
614	連結部分	
616	連結面	
618	組織穿通部分	
620	組織分離部分	
622	プライミング部分	40
624	リップ又は縁部	
626	長手方向軸線	
800	針	
802	シース部分	
804	中心キャリア部分	
806	内面	
808	空洞部	
810	キャリアシャフト	
812	端領域	
814	遠位領域	50

8 1 6	接点	
8 1 8	組織穿通遠位先端	
8 2 0	組織分離部分	
8 2 2	プライミング部分	
8 2 4	追従縁	
8 2 6	長手方向軸線	
1 4 0 0	針	
1 4 0 2	本体部分	
1 4 0 6	内面	
1 4 0 8	空洞部	10
1 4 1 2	ノーズ部分	
1 4 1 4	面	
1 4 2 2	孔又はポート	
1 4 2 4	開口	
1 4 2 6	空洞部	
1 4 2 8	ストッパ部材	
1 4 3 0	捕捉部材	
1 6 0 0	針	
1 6 0 2	シース部分	
1 6 0 6	内面	20
1 6 0 8	空洞部	
1 6 1 2	ノーズ部分	
1 6 2 2	ポート又は孔	
1 8 0 0	針	
1 8 0 2	シース部分	
1 8 0 6	内面	
1 8 0 8	第1空洞部	
1 8 1 0	中空シャフト部分	
1 8 1 1	第2空洞部	
1 8 1 4	放出領域	30
1 8 2 2	シース部分のポート又は孔	
1 8 2 4	シャフト部分の孔	
1 8 2 6	長手方向軸線	
2 0 0 0	針	
2 0 0 2	シース部分	
2 0 0 4	中心キャリア部分	
2 0 0 6	内面	
2 0 0 7	外面	
2 0 0 8	第1空洞部	
2 0 0 9	第2空洞部	40
2 0 1 0	シャフト部分	
2 0 1 1	シャフト空洞部	
2 0 2 2	プライミング部分	
2 0 2 4	孔	
2 0 3 2	シール	

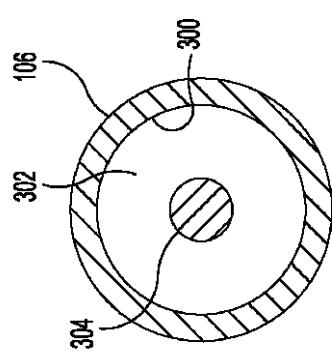
【図1】



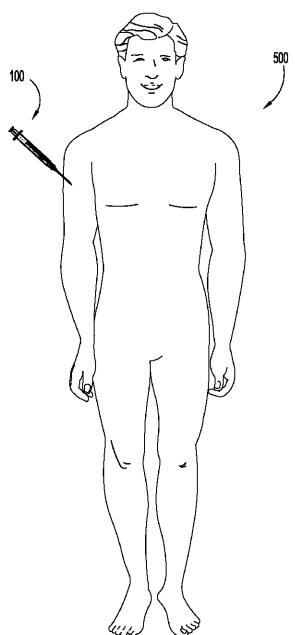
【図2】



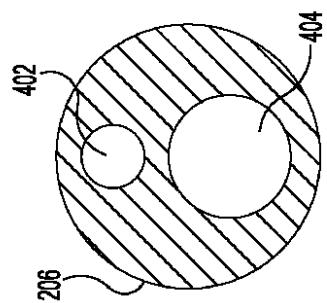
【図3】



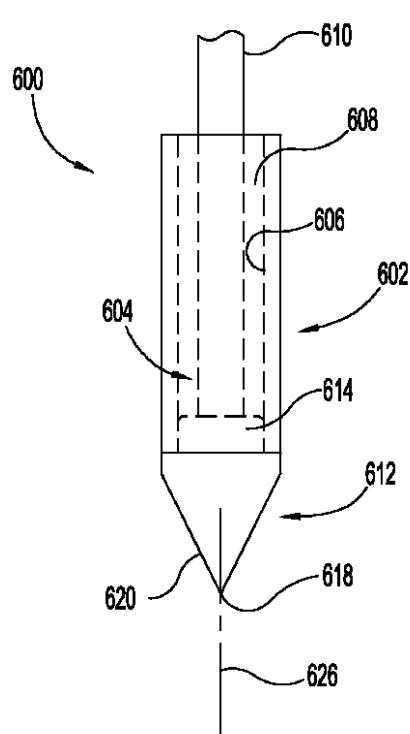
【図5】



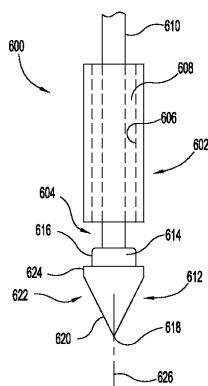
【図4】



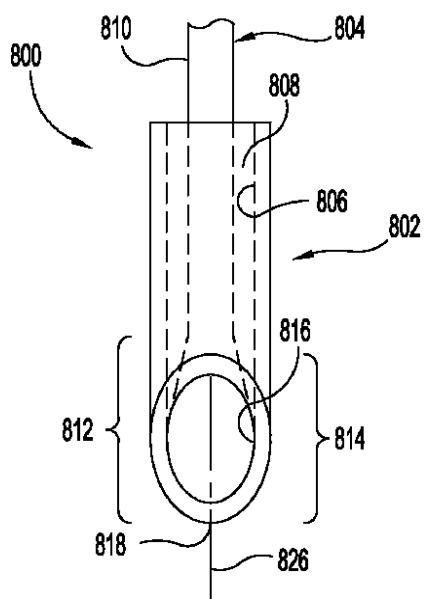
【図6】

**Fig. 6**

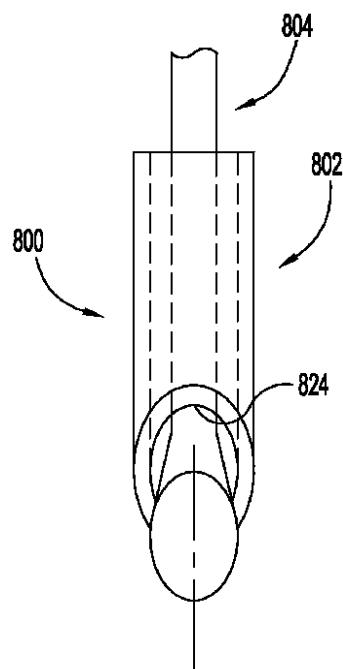
【図7】

**Fig. 7**

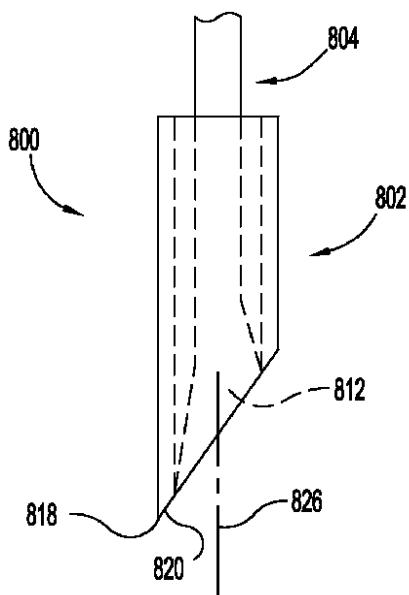
【図8】

**Fig. 8**

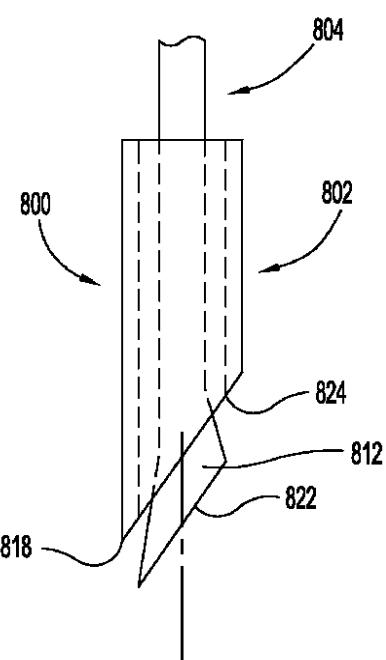
【図9】

**Fig. 9**

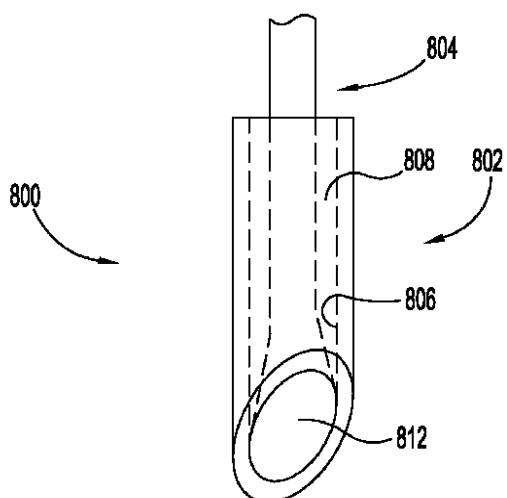
【図 10】

**Fig. 10**

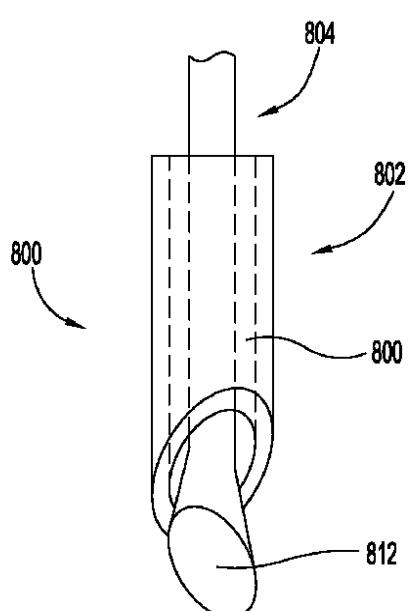
【図 11】

**Fig. 11**

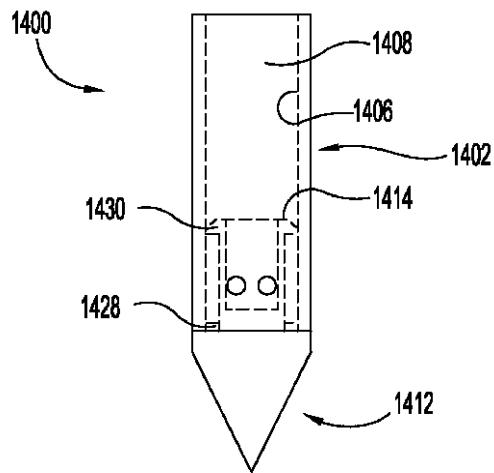
【図 12】

**Fig. 12**

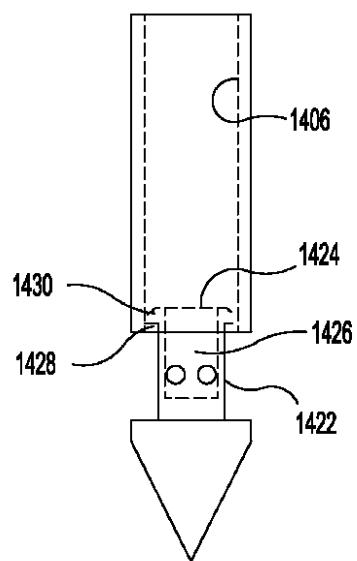
【図 13】

**Fig. 13**

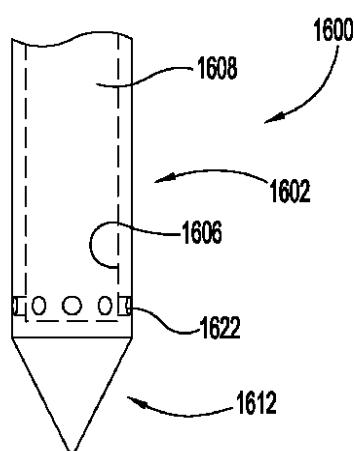
【図14】

**Fig. 14**

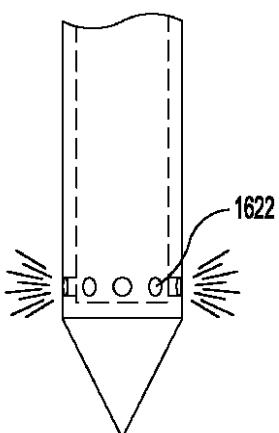
【図15】

**Fig. 15**

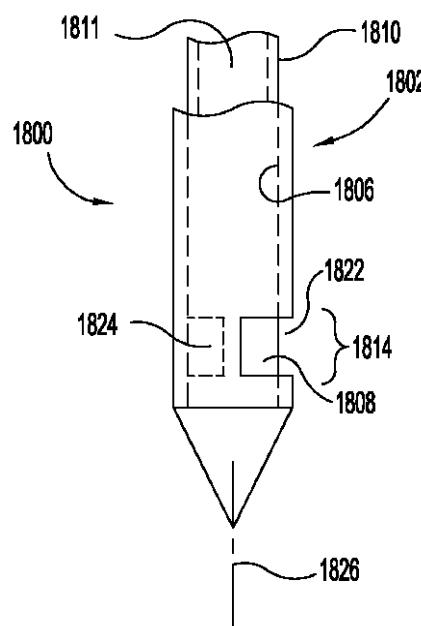
【図16】

**Fig. 16**

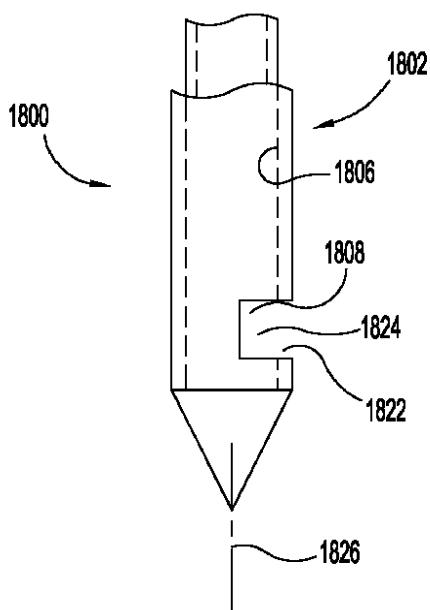
【図17】

**Fig. 17**

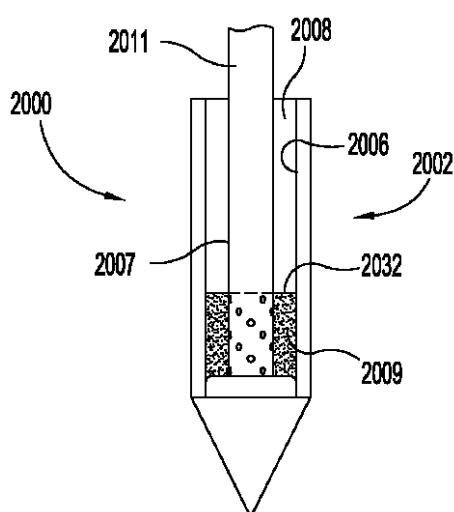
【図18】

**Fig. 18**

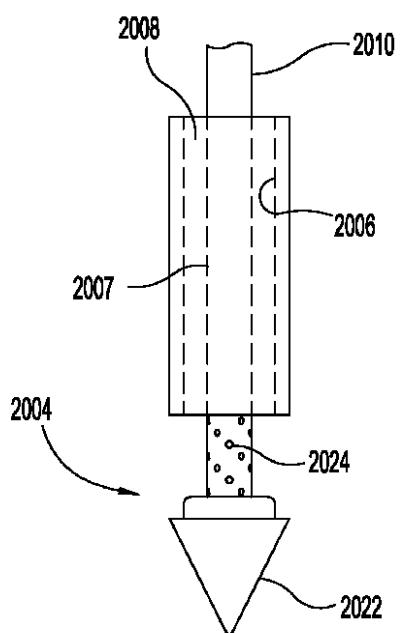
【図19】

**Fig. 19**

【図20】

**Fig. 20**

【図21】

**Fig. 21**

フロントページの続き

(72)発明者 プルーチニク , ライアン
アメリカ合衆国 15203 ペンシルバニア州 , ピッツバーグ , ビンガム ストリート 5
06

(72)発明者 フィッシャー , フランク , ジェイ .
アメリカ合衆国 47401 インディアナ州 , ブルーミントン , 37 サウス オールド
ステート ロード 4901

(72)発明者 シャルルボワ , スティーブン
アメリカ合衆国 47906 インディアナ州 , ウエスト ラファイエット , ロスコ ドライ
ブ 1530

審査官 家辺 信太郎

(56)参考文献 特表2004-528062(JP,A)
米国特許第6425854(US,B1)
特表2002-543868(JP,A)
特表2004-514462(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 5 / 158
A 61 M 25 / 00