

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4566008号  
(P4566008)

(45) 発行日 平成22年10月20日 (2010.10.20)

(24) 登録日 平成22年8月13日 (2010.8.13)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C 1 2 N</b> 5/071 (2010.01)	C 1 2 N 5/00 2 O 2 A
<b>C 1 2 M</b> 3/00 (2006.01)	C 1 2 M 3/00 Z

請求項の数 34 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2004-572055 (P2004-572055)	(73) 特許権者	505434342
(86) (22) 出願日	平成15年5月23日 (2003.5.23)		ホイゼルマン・ハンス・イェルク
(65) 公表番号	特表2006-525789 (P2006-525789A)		スイス国、8038 チューリヒ、ベラリア
(43) 公表日	平成18年11月16日 (2006.11.16)		アストラーセ、38
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/002153	(74) 代理人	100069556
(87) 国際公開番号	W02004/104159		弁理士 江崎 光史
(87) 国際公開日	平成16年12月2日 (2004.12.2)	(74) 代理人	100092244
審査請求日	平成18年5月19日 (2006.5.19)		弁理士 三原 恒男
		(74) 代理人	100111486
			弁理士 鍛冶澤 實
		(72) 発明者	ホイゼルマン・ハンス・イェルク
			スイス連邦、チューリヒ、ベラリア
			アストラーセ、38

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インビトロの組織を機械的に活性化する方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 一つあるいは幾つかの組織片 (1) を備え、この組織片が組織キャリア (2) 内に保持され、それにより前記組織片 (1) の一つあるいは幾つかの第一面 (3) を示す工程、  
 b) ローラ型活性化手段 (4) を備え、この活性化手段がその周囲において配置された、一つあるいは幾つかの第二面 (5) を有している工程、および  
 c) 前記第二面 (5) を介して、前記第一面 (3) 上で一定の力をかけるために、前記ローラ型活性化手段 (4) と前記組織キャリア (2) の間に相対運動を生じさせる工程を備えた、インビトロの組織 (1) を機械的に活性化させるための方法において、  
 前記第一面 (3) が一つの共通の平面 (X) 内に配置されており、前記相対運動が前記共通の平面 (X) に対して平行な相対運動 (T) を含んでいることを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

前記相対運動が、その軸線を中心にした、前記ローラ型活性化手段 (4) の回転 (R) を含むことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記ローラ型活性化手段 (4) が、その第二面 (5) での周速度が少なくとも一時的に前記平面 (X) に対して平行な相対運動 (T) の速度とは異なるような回転速度で回転し、それにより、前記第一面 (3) と前記第二面 (5) の間の剪断力が生じることを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

20

ローラ型活性化手段の回転（Ｒ）が、前記共通の平面（Ｘ）に対して平行な前記相対運動に機械的に結合していることを特徴とする請求項２または３に記載の方法。

【請求項５】

前記ローラ型活性化手段（４）の前記回転（Ｒ）が、前記共通の平面（Ｘ）に対して平行な前記相対運動（Ｔ）のための駆動装置（９）から分離している駆動手段、または速度および／またはトルク制御部を備えた電動モータ、により生じることを特徴とする請求項２または３に記載の方法。

【請求項６】

前記ローラ型活性化手段（４）の前記回転（Ｒ）が、前記共通の平面（Ｘ）に対して平行な前記相対運動（Ｔ）中に、前記第一面（３）および／またはさらなる面（１１）にわたって摩擦接触状態にある、前記第二面（５）を回転させることにより生じることを特徴とする請求項２または３に記載の方法。

10

【請求項７】

剪断力が前記ローラ型活性化手段の回転（Ｒ）に対抗する一定の制動力を加えることにより、前記第一面（３）と前記第二面（５）の間で生じることを特徴とする請求項６記載の方法。

【請求項８】

組織キャリア（２）が、弾性かあるいは粘弾性の材料でできており、かつ組織片（１）を保持するための一つあるいは幾つかの凹部（１２）を備えた受容面（１１）を有することを特徴とする請求項１～７のいずれか一つに記載の方法。

20

【請求項９】

前記組織片（１）が、前記第一面（３）と前記受容面（１１）が前記共通の平面（Ｘ）内に通例配置されているようにして前記凹部（１２）の内部で保持されることを特徴とする請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記共通の平面（Ｘ）に対して平行な相対運動（Ｔ）中に、前記剪断力により生じる、前記組織キャリア（２）の前記弾性かあるいは粘弾性の材料の変形を緩和できるように、前記剪断力を一時的に解放することを特徴とする請求項３～７のいずれか一つ、かつ、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

前記剪断力の解放が、第一面（３）および／または受容面（１１）から前記ローラ型活性化手段（４）を一時的に間隔をあけることにより達せられることを特徴とする請求項１０記載の方法。

30

【請求項１２】

剪断力の解放が、前記ローラ型活性化手段（４）に加えられる回転駆動力あるいは制動力を一時的に解放することにより達せられることを特徴とする請求項１０記載の方法。

【請求項１３】

前記第一面（３）と前記第二面（５）の間において、変形可能な隔壁（１４）は、前記第一面（３）と前記第二面（５）の間で無菌のバリアを形成するために配置されていることを特徴とする請求項１～１２のいずれか一つに記載の方法。

40

【請求項１４】

インビトロで製造されてきた組織片（１）が使用されることを特徴とする請求項１～１３のいずれか一つに記載の方法。

【請求項１５】

軟骨かあるいは軟骨から採取した組織片（１）が使用されることを特徴とする請求項１～１４のいずれか一つに記載の方法。

【請求項１６】

使用される組織片（１）が組織／骨複合物の一部であることを特徴とする請求項１～１５のいずれか一つに記載の方法。

【請求項１７】

50

少なくとも前記平行な相対運動（Ｔ）と前記ローラ型活性化手段（４）の回転（Ｒ）が、一定の活性化サイクルを達成するために、コンピュータ化された制御手段により個別に制御されることを特徴とする請求項１～１６のいずれか一つに記載の方法。

【請求項１８】

第二面（５）と第一面（３）および／または受容面（１１）の間に生じる力が測定され、前記相対運動（Ｔ）および／または回転（Ｒ）を制御することにより予め設定された値に調節されることを特徴とする請求項１７記載の方法。

【請求項１９】

d) 一つあるいは幾つかの組織片（１）を保持するための組織キャリア（２）を備え、それにより前記組織片（１）により形成された一つあるいは幾つかの第一面（３）を示し、  
e) ローラ型活性化手段（４）を備え、このローラ型活性化手段が周辺部に一つあるいは幾つかの第二面（５）を備え、そして

10

f) 前記組織キャリア（２）と前記ローラ型活性化手段の間に相対運動を生じさせるための駆動手段を備え、前記ローラ型活性化手段が、前記組織片（１）を機械的に活性化させるために、前記第二面（５）を介して、前記第一面（３）に一定の力をかけるために設けられている、請求項１～１８のいずれか一つに記載の方法を実施するための、インピットの組織（１）を機械的に活性化させる装置において、

組織キャリア（２）は、前記第一面（３）が一つの共通の平面（Ｘ）内で配置されるように、前記組織片（１）を受容しかつ取付けるのに適していること、および

前記駆動手段が前記ローラ型活性化手段（４）と前記組織キャリア（２）の間の相対運動を生じさせるように構成されており、この相対運動が前記平面（Ｘ）に対して平行な相対運動（Ｔ）を含んでいることを特徴とする装置。

20

【請求項２０】

前記駆動手段が、その軸線を中心にして前記ローラ型活性化手段（４）の回転（Ｒ）を生じさせるように構成されていることを特徴とする請求項１９記載の装置。

【請求項２１】

前記駆動手段が、第二面（５）での周速が前記平面（Ｘ）に対して平行な相対運動（Ｔ）の速度とは異なるような速度で、前記平面（Ｘ）に対して平行な相対運動（Ｔ）中に前記ローラ型活性化手段を回転させるように構成されており、それにより前記第一面（３）と前記第二面（５）の間に剪断力が生じることを特徴とする請求項２０記載の装置。

30

【請求項２２】

駆動手段が前記平面（Ｘ）に対して平行な前記相対運動（Ｔ）と、前記ローラ型活性化手段（４）の回転（Ｒ）を機械的に結合させるための結合手段を備えていることを特徴とする請求項２１記載の装置。

【請求項２３】

前記結合手段が駆動輪（６）を備え、この駆動輪は、前記ローラ型活性化手段（４）に連結するとともに、少なくとも前記相対運動（Ｔ）が行われている間は、摩擦通路と摩擦的に、あるいは、ギヤロッド（７）又はチェーン部分と確実に結合し、そして、これら摩擦通路、ギヤロッド、チェーン部分は、少なくとも第一面の前記共通の平面に対して平行な相対運動中は組織キャリアに対して静止しており、そして前記平面（Ｘ）に対して平行に延びていることを特徴とする請求項２２記載の装置。

40

【請求項２４】

前記駆動手段が、ローラ型活性化手段（４）を回転させるための制御可能な駆動装置、または速度および／またはトルク用の電子制御部を備えた電動モータ、を備えていることを特徴とする請求項２１記載の装置。

【請求項２５】

前記第一面（３）および／前記平面（Ｘ）に対して平行な、前記相対運動（Ｔ）中の別の面（１１）にわたり、摩擦接触している前記第二面を転がすことによりその軸線を中心にして前記ローラ型活性化手段（４）の回転を生じさせるように前記駆動手段が構成されていることを特徴とする請求項１９～２１のいずれか一つに記載の装置。

50

## 【請求項 26】

さらに前記駆動手段がトルク手段(10)、すなわちローラ型活性化手段(4)の前記回転(R)に対抗するトルクを生じさせるための、及びそれにより前記第一面(3)と前記第二面(5)の間で剪断力を生じさせるための電動駆動機構あるいは摩擦ブレーキ機構(10)を備えていることを特徴とする請求項25記載の装置。

## 【請求項 27】

前記組織キャリア(2)が、その中に組織片(1)を受容しかつ取付けるための、一つあるいは幾つかの凹部(12)を備えた平面の受容面(11)を有しており、その受容面(11)が弾性あるいは粘弾性の材料により形成されており、かつ前記平面(X)に対して平行であることを特徴とする請求項19~26のいずれか一つに記載の装置。

10

## 【請求項 28】

前記装置が、前記剪断力により生じる、前記組織キャリア(2)の前記弾性あるいは粘弾性の材料の変形を緩和するために、前記平面(X)に対して平行な相対運動(T)中に、前記剪断力を一時的に解放することができるように構成されていることを特徴とする請求項22、23、24、26のいずれか一つ、かつ、請求項27に記載の装置。

## 【請求項 29】

前記駆動手段が、前記剪断力を解放するために、ローラ型活性化手段(4)を前記第一面(3)および/または前記受容面(11)から一時的に間隔をおいて配置するように構成されていることを特徴とする請求項28記載の装置。

## 【請求項 30】

20

ローラ型活性化手段(4)が円筒状体あるいは円錐状体であり、この円筒状体あるいは円錐状体が周辺部において少なくとも一つの平坦部(13)を有しており、この平坦部が前記ローラ型活性化手段(4)の回転(R)中に第二面(5)と、前記第一面(3)および/または前記受容面(11)との間に一時的に間隙を形成し、それにより前記剪断力が解放されるように構成されていることを特徴とする請求項28記載の装置。

## 【請求項 31】

前記駆動手段が前記ローラ型活性化手段(4)に加えられる回転駆動力あるいは回転ブレーキ力を一時的に解放するように構成されており、それにより前記剪断力が解放されることを特徴とする請求項28記載の装置。

## 【請求項 32】

30

前記第一面(3)と前記第二面(5)の間において、変形可能な隔壁(14)が前記第一面(3)と前記第二面(5)の間に無菌のバリアを形成するために配置されていることを特徴とする請求項19~31のいずれか一つに記載の装置。

## 【請求項 33】

予め設定された相対運動パターンを得るために、少なくとも開ループあるいは閉ループ運転で、前記組織キャリア(2)と前記ローラ型活性化手段(4)の間の平行な相対運動(T)および/または前記ローラ型活性化手段(4)の回転(R)を制御するためのプログラム可能なコンピュータ制御手段をさらに備えていることを特徴とする請求項19~32のいずれか一つに記載の装置。

## 【請求項 34】

40

前記第二面(5)と、前記第一面(3)および/または前記受容面(11)との間に生じる力を測定するための、および前記制御手段を介してこれらの力を制御するための前記制御手段と接続しているセンサー手段をさらに備えていることを特徴とする請求項33記載の装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、独立請求項の上位概念による、インビトロの組織を機械的に活性化するための方法と装置、ならびにインビトロの機械的活性化中に組織片を保持するための組織キャリアに関する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

インビトロで培養された筋骨格の組織は、機械的負荷に応答する組織のユニークな能力があるので、組織の培養中に組織に機械的負荷パターンをかけることにより、例えば移植片として、組織のその先のインビトロの使用のために最適化し、かつ“仕立てる”ことができることがよく知られている。

## 【0003】

特許文献1には、インビトロの生体ポリマー組織構造に、例えば各々剪断力、摩擦力、ねじり力、圧縮力あるいはこれらの組合せ力のような選択された力をかけるための幾つかの装置と方法が開示されている。このように行うために、組織は組織キャリア上に取付けられ、次いでプランジャ型かあるいはローラ型の活性化手段により機械的に活性化される。

プランジャ型活性化手段を有する装置により、小さい組織片を活性化することができるが、ローラ型活性化手段を有する装置により、円筒形の組織キャリアの内部に配置された大きな組織面を活性化することができる。しかしながら、これらの装置を自動化された工業生産に効率的に組み込むことはほとんど不可能である。というのも、特に多くの個別組織片が関わっている場合、多数の円筒形の組織キャリアを一つの活性化手段でまかない、かつこれら組織キャリアにおいて組織を安全に取付けることは難しいからである。

【特許文献1】米国特許第5882929号明細書

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

したがって本発明の課題は、前に述べた短所を有していない方法、装置及び組織キャリアを提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明の第一の側面は、機械的なインビトロの組織の活性化のための方法に関する。本発明の第一工程によれば、一つあるいは幾つかの組織片が設けられており、これらの組織片が活性化されるべき第一面を示すように組織キャリア内に保持されている。本方法の他の工程によれば、ローラ型活性化手段が設けられており、これらの活性化手段は外周部に配置された、一つあるいは幾つかの第二面を有している。本発明のさらに別の工程によれば、前記ローラ型活性化手段と前記組織キャリアは、例えば剪断力、摺動があるかあるいはない摩擦力、ねじり力、圧搾力、圧縮力あるいはこれらの組合せ力のような一定の力が、前記組織片を機械的に活性化するための前記ローラ型活性化手段の第二面を介して、前記組織片の第一面にかかるようにして、互いに相対的に運動する。

## 【0006】

組織片の第一面が一つの共通の平面（以下、「共通平面」ともいう。）内に現われるようにして組織キャリア内で組織片を保持することにより、かつ組織片の活性化中にローラ型活性化手段を移動することにより、組織キャリア上で組織片を安全に取付けることと、一つの活化工具により幾つかの組織キャリアを扱うことは容易に行われ、したがってこの活性化法を自動化工業生産に組み込むことは実用的になる。

## 【0007】

本方法の好ましい実施例において、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動が、その軸線を中心にした、前記ローラ型活性化手段の回転を含み、その際、前記ローラ型活性化手段は、その周速度、すなわちその第二面での周速度が少なくとも一時的に第一面の共通平面に対して平行な相対運動の速度とは異なるような回転速度で回転するのが好ましい。そうすることにより、前記組織キャリアに対するローラ型活性化手段の運動は、理想的な回転運動ではなく、前記第一面と前記第二面の間の剪断力を生じさせる。

## 【0008】

このことは、好ましい一実施例においては、ローラ型活性化手段の運動を第一面の共通

10

20

30

40

50

平面に対して平行な、組織キャリアとローラ型活性化手段の間の相対運動に機械的に結合することにより達せられ、その結果両方の運動の間に機械的かつ強制的結合が生じる。このようにしてこれらの運動を結合することは、別々の制御手段を全く必要としないという長所を有する。

【 0 0 0 9 】

他の好ましい実施例において、このことは、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動の停止を生じさせるための手段と機械的に結合せず、別個に制御できるローラ型活性化手段を回転させるための駆動手段を使用することにより達せられ、それにより相対運動を調節する点で高い自由度が得られ、その結果、汎用性がある活性化パターンが得られる。ローラ型活性化手段を回転させるための分離した駆動手段は、個別の速度および / またはトルク制御部を備えた電動モータを備えているのが好ましい。

10

【 0 0 1 0 】

さらに別の好ましい実施例において、このことは、第一面の共通平面に対して平行な、組織キャリアとローラ型活性化手段の間の前記相対運動中に、前記第一面にわたっておよび / またはさらなる面、例えば組織キャリアの受容面にわたって摩擦接触状態にある、その第二面を備えた前記ローラ型活性化手段を回転させることにより達せられる。剪断力が組織片の第一面とローラ型活性化手段の第二面との間で生じる場合、ローラ型活性化手段の回転運動は、例えば摩擦制動により、その軸線を中心にして前記ローラ型活性化手段の回転に対抗する制動力を加えることにより妨げられる。このようにして、制御された剪断力を、極めてコスト効率がいい方法で組織片にかけることができる。

20

【 0 0 1 1 】

組織キャリアは、本発明の第一側面による方法で使用されるのが好ましく、この組織キャリアは弾性かあるいは粘弾性の材料でできており、かつ受容面を有する。受容面内において、一つあるいは幾つかの凹部あるいは穴は、その第一面と受容面が、共通平面内に配置されているようにして組織片を保持するために形成されており、従って実質的に一つの共通平面を形成する。これにより、組織片は組織キャリアの内部で安全に保持される。

【 0 0 1 2 】

受容面を備えた共通平面内に配置された組織片の第一面に剪断力をかけると、前記組織キャリアの弾性かあるいは粘弾性の材料は、受容面にかかる剪断力により変形することがある。このような変形は組織キャリア内の組織片の安全な保持に不都合な影響を与えるかもしれないので、この変形を緩和できるように、例えばある一定の期間において、前記剪断力を一時的に解放するのが有利である。

30

【 0 0 1 3 】

好ましい一実施例において、このように前記剪断力を解放することは、受容面から前記ローラ型活性化手段を一時的に間隔をあけることにより達せられる。このことが動作カムに沿って前記ローラ型活性化手段の案内された運動を介して行われる場合、機械的かつ強制的な運動の結合により動作は安全になる。

【 0 0 1 4 】

他の好ましい実施例において、このような剪断力の解放は、前記ローラ型活性化手段に加えられる回転駆動力あるいは制動力を一時的に解放することにより達せられる。この方法により高度に汎用的である長所が得られる。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の第一の側面による方法のさらに別の好ましい実施例において、変形可能な隔壁は、前記第一面と前記第二面の間で無菌のバリアを形成している一方で、組織片を機械的に活性化できるように、前記第一面と前記第二面の間に配置されているが、その一方で前記第一面と前記第二面の間で無菌のバリアを形成している。このことは、幾つかの組織キャリアが一つのローラ型活性化手段により扱われるべきである場合、特に重要であり、さらにこの場合に、隔壁が組織キャリアの一部であることが好ましい。

【 0 0 1 6 】

本方法は機械的に活性化している組織片のために使用され、これらの組織片はインビト

50

口で製造され、軟骨があるいは軟骨から採取した組織であり、および／または組織／骨複合物の一部であるのが好ましい。というのも、このような使用の場合にこの方法の長所が明らかになるからである。

#### 【 0 0 1 7 】

さらに、好ましくはコンピュータ化された制御手段により、少なくとも前記平行な相対運動と前記ローラ型活性化手段の回転を個別に制御するのが好ましく、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動を全て個別に制御するのが有利である。さらに、第二面と第一面および／または受容面の間に生じる力が測定され、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動を制御することにより設定された値に調節される場合、高い汎用性が得られる。

10

#### 【 0 0 1 8 】

本発明の第二の側面は、インピトロの組織を機械的に活性化する装置に関し、この装置は本発明の第一の側面による方法を実施するのに使用するのが好ましい。装置は組織キャリアと、ローラ型活性化手段と作動手段とを備えている。組織キャリアは組織片が共通平面内で一つあるいは幾つかの面を示すように、一つあるいは幾つかの組織片を保持できるように構成されている。ローラ型活性化手段はその周囲において、前記第一面に作用するための、一つあるいは幾つかの第二面を有する。作動手段は相対運動を生じさせるために構成されており、この相対運動は組織キャリアとローラ型活性化手段の間の第一面の前記共通平面に対して平行な相対運動を含み、それにより組織片を機械的に活性化させるために、第一面と第二面の間で、一定の力あるいは機械的負荷パターンが各々生じる。このよ

20

#### 【 0 0 1 9 】

装置の好ましい実施例において、作動手段はその軸線を中心にして前記ローラ型活性化手段に回転を生じさせるように構成されている。作動手段は適所において、第一面の共通平面に対して平行な、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動の速度とは異なる周速で、前記平面に対して平行な相対運動中に、前記ローラ型活性化手段を回転させるようになっているのが好ましい。従って、理想的回転運動とは異なる相対運動は、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間で得られ、これにより第一面と第二面の間に剪断力が生じる。

30

#### 【 0 0 2 0 】

ローラ型活性化手段に回転を生じさせるために、作動手段はローラ型活性化手段の回転と、第一面に対して平行な、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動との間で強制的かつ機械的結合を得るための機械的結合手段を備えている。機械的結合手段は駆動輪を備えているのが好ましく、この駆動輪は機械的結合手段を駆動させるためのローラ型活性化手段に連結しており、好ましくはローラ型活性化手段に取付けられている。駆動輪は、- 実施例に従属している - 摩擦通路と摩擦的に、あるいは、ギヤロッド又はチェーン部分と確実に結合しており、これらは、少なくとも第一面の前記共通平面に対して平行な相対運動中は組織キャリアに対して静止している。この実施例は、一度ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の第一面に対して平行な相対運動があると、ローラ型活性化手段の回転が自動的に生じ、それにより信頼性のある運転が可能になる。

40

#### 【 0 0 2 1 】

装置の駆動手段が、ローラ型活性化手段を回転させるための個々に制御可能な駆動手段、例えば速度および／またはトルク用の電子制御部を備えた電動モータを備えている場合、特定の要求に合わせた相対運動に適合した高度な汎用性が得られる。

#### 【 0 0 2 2 】

さらに、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の第一面の共通平面に対して平行な相対運動中に、前記第一面および／または例えば組織キャリアの受容面のような別の面にわたり、摩擦接触している第二面を備えた前記ローラ型活性化手段を転がすことによりその軸線を中心にして前記ローラ型活性化手段の回転を生じさせるように作動手段が構成され

50

ているのが好ましい。この場合、さらに作動手段がトルク手段、例えばローラ型活性化手段の回転に対抗するトルクを生じさせるための、及びそれにより低コストで前記第一面と前記第二面の間で一定の剪断力を生じさせるための電動駆動機構あるいは摩擦制動機構を備えていると有利である。

#### 【0023】

本装置の別の好ましい実施例において、その組織キャリアはその中に組織片を受容しかつ取付けるための、一つあるいは幾つかの凹部を備えた平面の受容面を有している。受容面は弾性あるいは粘弾性の材料により形成されており、かつ第一面の共通平面に対してほぼ平行であるかあるいは第一面の共通平面内に配置されている。このような組織キャリアにより、機械的な活性化時に組織片を安全に取付けることができるようになる。

10

#### 【0024】

装置が前述の組織キャリアを備え、作動手段がローラ型活性化手段の第二面と組織キャリアの受容面の間に剪断力を生じさせるように構成されている場合、さらに作動手段は前記剪断力により生じる、前記組織キャリアの前記弾性あるいは粘弾性の材料の変形を緩和するために、組織片の第一面の共通平面に対して平行な、ローラ型活性化手段と組織キャリアの間の相対運動中あるいはこの相対運動に追従して、前記剪断力を一時的に解放することができるように構成されているのが好ましい。それにより、組織片の初期取付け状態が再度確保される。

#### 【0025】

これを容易にするために、作動手段はローラ型活性化手段を受容面から一時的に間隔において配置するように構成することができ、ローラ型活性化手段は円筒状体あるいは円錐状体として形成することができ、この円筒状体あるいは円錐状体は周辺部において少なくとも一つの平坦部を有しており、この平坦部は前記ローラ型活性化手段の回転中に第二面と受容面の間に一時的に間隙を形成する。もしくは作動手段は前記ローラ型活性化手段に加えられる回転駆動力あるいは回転制動力を一時的に解放するように構成することができる。

20

#### 【0026】

さらに別の好ましい実施例において、装置は変形可能な隔壁を備え、この隔壁は組織片とローラ型活性化手段の間に無菌のバリアを形成するために、第一面と第二面の間に配置されている。

30

装置のさらに好ましい実施例は、制御手段、好ましくは開ループあるいは閉ループ運転で、前記組織キャリアと前記ローラ型活性化手段の間の相対運動を制御するためのプログラム可能なコンピュータ制御手段を備えている。実施例が前記第二面と、前記第一面および/または前記受容面との間に生じる力を測定するための、および特に前記制御手段を介してこれらの力を制御するための前記制御手段と接続しているセンサー手段を付加的に備えているとさらに好ましい。このような装置は設定された活性化サイクルに容易にかつ繰り返して適合することができる。

#### 【0027】

本発明の第三の側面は、インピトロの機械的活性化中に組織片を安全に保持するための、好ましくは本発明の第一の側面による方法で使用するための、あるいは本発明の第二の側面による装置のための組織キャリアに関する。組織キャリアは、弾性かあるいは粘弾性の材料により形成された平坦か、凹状かあるいは凸状の受容面を有しており、かつ前記組織キャリアにおいて前記組織片を受容しかつ取付けるための、前記受容面の内部に配置された一つあるいは幾つかの凹部を有している。このような組織キャリアにより、機械的活性化中に組織片を安全に取付けることができる。組織キャリアの好ましい実施例において、凹部は穴を形成しており、これらの穴は受容面から穴の底部へ方向に広がっており、それにより確実にロックすることで組織片を前記凹部内に固定することができる。

40

#### 【0028】

これらの穴は、好ましくは円形あるいは多角形の横断面を備えた、特に六角形の横断面を備えた円錐形状を有しているのが好ましい。

50



## 【 0 0 2 9 】

組織キャリアの別の好ましい実施例において、凹部の壁は凹部内において組織片の確実な固定を容易にするための周囲の溝あるいは有歯部を備えている。

## 【 0 0 3 0 】

組織キャリアのさらに別の好ましい実施例において、受容面と凹部を備えた組織キャリアの一部は、弾性があるいは粘弾性の材料のスラブにより、特に好ましくは流し込み成形により形成されたシリコンスラブにより形成されている。凹部はスラブ内で止まってもよくあるいは受容面に対してほぼ垂直な方向でスラブを貫通して延びていてもよい。このようなスラブは消耗品として低コストで大量に生産することができる。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 3 1 】

本発明を、実施例により以下に詳しく説明する。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 3 2 】

本発明の一般的概念は、図 1 により概略的に説明できる。軟骨組織の細片 1 は、細片が平面 X 内で活性化されるべき第一面 3 を示すような方法で、組織キャリア 2 の受容面 1 1 における凹部 1 2 内で保持されている。受容面 1 1 は弾性のあるいは粘弾性の材料、例えばゴム、シリコン、ポリウレタン、あるいはラテックスの扁平なスラブ 1 5 により形成されており、かつ平面 X 内に延在している。円筒ローラ 4 の形のローラ型活性化手段 4 は、受容面 1 1 にわたり、かつ第一面 3 にわたりその周囲に配置された第二面 5 により回転し、それによりローラ 4 はその軸線を中心にして回転運動 ( R ) を行い、かつ前記平面 X に平行な組織キャリア 2 に対して並進運動 T を行う。回転運動中、ローラ 4 は一定の力により受容面 1 1 と第一面 3 とに抗して押圧されるので、圧縮しかつ圧搾する力が第二面 5 を介してこれらの面 3 , 1 1 にかかり、それにより組織片 1 は活性化する。

## 【 0 0 3 3 】

同じ原理を図 2 に示してあるが、ローラ 4 の第二面 5 と組織キャリア 2 の受容面 1 1 と組織細片 1 の第一面 3 との間の相違により、弾性材料、例えば無菌処置のバリアを形成するラテックスすなわちゴムの変形可能な隔壁 1 4 が配置されている。この処置により、無菌領域 1 6 が、組織細片 1 の周囲に形成されており、この無菌領域により活性化サイクル中において組織 1 を汚染する危険は著しく減り、かつ横方向の汚染の危険もなく、同じローラにより様々な組織キャリア内で保持された組織細片を活性化することができる。無菌領域は、特殊なガスおよび / または特殊な液体、例えば養液により満たされており、さらに例えば温度、湿度及び圧力に関して十分調整されている。組織キャリア 2 と隔壁 1 4 が、自動的に操作可能な閉鎖された無菌容器モジュールを共に形成すると有利である。この場合、共通の活性化機械に対して多くのこのようなモジュールを自動的にかつ所定の間隔で供給することにより、工業的規模の活性化プラントを新設するのは容易である。

## 【 0 0 3 4 】

図 3 は図 1 に似た活性化原理を示す。この図において、二つの組織片 1 が組織キャリア 2 内で保持されており、それにより組織片は各々、共通平面 X 内で第一面 3 を示している。図 1 に示した原理とは対照的に、制動力がローラ 4 にかかり、この制動力は、平面 X に平行な並進運動 T の間、受容面 1 1 および / または第一面 3 との摩擦接触により起こされた自由回転に抵抗する。したがって、ローラの回転速度は、自由回転運動に対して低減され、その結果その周速度と平面 X に平行な並進運動の速度の間に差が生じ、それにより第二面 5 と、受容及び第一面 1 1 , 3 との間に剪断力が生じる。次にこれらの剪断力により、スラブ 1 5 はローラ 4 の正面で膨らむ。組織キャリア 2 内で組織細片 1 を確実に取付けるために、この剪断力あるいは変形は各々、例えば制動力を一時的に解放することにより、あるいはローラ 4 の第二面 5 を組織キャリア 2 の受容面 1 1 から間隔をおいて配置することにより解放されることが多い。

## 【 0 0 3 5 】

図 4 は活性化原理を示しており、その周囲に均等に分配された四つの平坦部 1 3 を有す

10

20

30

40

50

るローラ 4 が使用されていて、これらの平坦部は各々二つの隣接した第二面 5 を分離している。ローラ 4 は受容面 1 1 あるいは平面 X の各々に対して平行に運動し、かつ同時に（図示していない）別の駆動手段により、その軸線を中心にして回転する。回転 R の速度は、第二面 5 におけるその周速度が平面 X に平行な並進運動の速度よりも遅い程度であり、それにより第二面 5 と、受容及び第一面 1 1 , 3 との間に剪断力が生じ、次いでローラ 4 の正面においてスラブ 1 5 は膨らんで変形する。一度組織細片 1 の第一面 3 が、ローラ 4 の第二面 5 により活性化されると、この第二面 5 は並進運動 T の間、ローラ 4 の回転 R のために、ローラ 4 と受容面 1 1 の間の隙間生じさせる平坦部 1 3 により追従され、それにより剪断力は解放され、かつスラブ 1 5 の変形は緩和される。さらなる並進運動 T と回転 R の最中に、ローラ 4 の第二面 5 は、次の第一面 3 と受容面 1 1 と摩擦接触し、かつさらに第二面 5 とこれらの面 3 , 1 1 との間に各々、圧縮力、圧搾あるいは混練力、そして剪断力を発生させる。

#### 【 0 0 3 6 】

図 5 は図 4 に開示された原理に従って作動する活性化装置の概略図を示す。装置は、図 4 から知られた組織キャリア 2 とローラ 4 の他に、平面 X に対して平行でかつ垂直なローラ 4 の案内される運動を支持しかつ可能にするための支持構造部 1 7 を備えている。平面 X 内には、組織キャリア 2 の受容面 1 1 と活性化されるべき組織片 1 の第一面 3 が配置されている。支持構造部はエンコーダを備えた電動モータ 9 により、平面 X に対して平行に運動でき、この電動モータは、支持構造部 1 7 に取付けられたギヤロッド 1 9 を動かす歯車 1 8 を駆動させ、それにより、さらにローラ 4 は前記平面 X に対して平行に運動する。平面 X に対して垂直なローラ 4 の位置は、調節ネジ 2 0 を使用して手動かあるいは自動で調節することができ、それにより、ローラ 4 の第二面 5 と、組織キャリア 2 の受容面 1 1 および / または組織片 1 の第一面 3 との間の圧縮力を調節することができる。自動調節の場合、例えば、組織キャリア 2 内の組織片 1 の下方に設置された圧力センサを使用して、圧縮力を測定することにより、閉ループで調節を行うのが好ましい。その上ローラ 4 は一方の端部に歯車 6 を備え、この歯車はその第二面 5 により規定されたローラ 4 の直径よりも大きい有効ピッチ円直径を有し、平面 X に対して平行に延びておりかつ組織キャリア 2 上に取付けられたギヤロッド 7 の歯と噛合う。これにより、ローラ 4 は支持構造部 1 7 を介してモータ 9 により平面 X に対して平行に運動すると自動的に回転する。歯車 6 の有効ピッチ円直径とその第二面 5 により規定されたローラ 4 の直径の間の差のために、ローラ 4 の周速度は、平面 X に対して、あるいは受容面 1 1 と第一面 3 の各々に対して平行な並進速度と異なっており、それにより、圧縮および圧搾だけでなく、平面 X に対して平行に移動した距離と共に増大する、面 3 , 5 , 1 1 の間の剪断力が生じる。この剪断力は前述の様式における平坦部 1 3 の一つにより初めて解放される。

#### 【 0 0 3 7 】

図 6 は、ローラ 4 の回転 R と、平面 X に対して平行なローラの並進運動 T とを生じさせるための機構に関する、図 5 の活性化装置に極めて類似の活性化装置の概略図を示す。主たる相違は、圧縮力が生じ、剪断力が解放される様式であることにある。平面 X に対して垂直なローラ 4 の位置を調節する調節ネジ 2 0 の代わりに、この実施例においては、交換可能な押圧おもり 2 1 を備えた垂直案内機構が使用されている。ローラは平坦部 1 3 を全く有していないが、図 1 ~ 3 からすでにわかるように、一つの連続した第二面 5 を備えた円筒ローラ 4 として示してある。平面 X に対して平行に移動する間に、ローラ 4 を支承する支持構造部 1 7 の部分に取付けられたカムフォロワー 2 3 は、カム通路 2 2 に沿って移動する。そのように移動することにより、カムフォロワーは間隔をおいて、押圧おもり 2 1 の重力に抗して、ローラ 4 と一緒に支持構造部 1 7 のこの部分を持ち上げ、それにより剪断力は、ローラ 4 を組織キャリア 2 から間隔をおくことにより解放される。平面 X に対して垂直な方向での比較的小さい調節範囲が、歯車 6 とギヤロッド 7 の有歯部内で吸収できる、図 5 に示した実施例とは対照的に、この場合、絶対的に必要ではないが、案内ロッド 7 により歯車 6 が垂直に移動するのを追跡するのがよい。このことはバネ手段により、歯車 6 に抗して案内ロッドを押圧することにより達せられる。

## 【 0 0 3 8 】

ギヤロッド 7 を伴った歯車 6 の代わりに、例えばチェーンを伴ったチェーンホイールあるいは摩擦通路を移動する摩擦ホイールを使用し、剪断力とその方向をこれらのホイールの有効直径を変えることにより変化させることができるのは当業者にとっては明らかである。

## 【 0 0 3 9 】

図 7 は図 3 に開示された原理に従って作動する活性化装置の概略図を示す。装置は、図 3 からわかる組織キャリア 2 とローラ 4 に加えて、支持構造部 1 7 を備え、この支持構造部は平面 X に対して平行なローラ 4 を支持しかつ動かすためのリニア駆動機構 2 4 を備えており、この平面 X 内には、組織キャリア 2 の受容面 1 1 と組織片 1 の第一面 3 が配置されている。さらに、支持構造部 1 7 はローラ 4 と摩擦制動部 1 0 の形のトルク手段 1 0 により、第一面 3 と受容面 1 1 にかかる圧縮力を調節するための交換可能な押圧おもり 2 1 を備えている。この摩擦制動はローラ 4 の回転 R に対抗する一定の制動トルクを発生させる。平面 X に対して平行に移動している間に、第二面 5 を備えたローラは、これらの面 3 , 1 1 に圧縮および圧搾力をかけるだけでなく、摩擦制動部 1 0 により生じる制動トルクにより、平面 X に対して平行に移動している間に、前に論じた実施例とは対照的に、一定でかつ増大しない剪断力もかける。図 6 に示した実施例からすでにわかるように、ローラ 4 を支承する支持構造部 1 7 の部分に取付けられた（破線で示した）カムフォロワー 2 3 は、この平行な運動 T の間、組織キャリア 2 上に取付けられたカム通路 2 2 に沿って移動し、それにより所定の位置で支持構造部 1 7 は押圧おもり 2 1 の重力に抗してローラ 4 と一緒に持ち上がり、剪断力はローラ 4 を組織キャリア 2 から間隔をおくことにより解放される。

## 【 0 0 4 0 】

図 8 ~ 1 0 は、図 5 の略図に従って作動する活性化装置の第一実施例の異なる図を示す。装置は組織キャリア 2 と、ローラ 4 と、ローラ 4 を支持しかつ組織キャリア 2 に対してローラの案内運動を行わせるための可動な支持構造部 1 7 とを収容するための頑丈な骨組構造部 2 5 を備えている。組織キャリア 2 は、養液容器 2 6 内に配置されており、かつ図 5 に示したようにその上部にシリコンスラブ 1 5 を設けてあり、このシリコンスラブは、幾つかの組織片 1 が共通の水平平面 X 内で第一面 3 を示すような方法でこれらの組織片 1 を取付けるための、凹部 1 2 を有する平らな受容面 1 1 を備えている。ローラ 4 はその周囲に配置された幾つかの第二面 5 を有しており、これらの第二面は幾つかの平坦部 1 3 により分離されている。図 5 の論議において説明した作動モードを容易にするために、ギヤードサーボモータ 9 は支持構造部 1 7 に取付けられたギヤロッド 1 9 の歯と噛合う歯車 1 8 を駆動し、それにより支持構造部 1 7 は前後方向で、水平に移動する。支持構造部 1 7 において回転可能に支持されたローラ 4 は、一方の端部に配置された歯車 6 を備えており、この歯車はその第二面 5 により規定されたローラ 4 の直径よりも大きい有効ピッチ円直径を有する。この歯車 6 は骨組構造部 2 5 に不動に取付けられたギヤロッド 7 の歯と係合し、それによりローラ 4 は、前後方向で水平に移動している一方で、時計回りおよび反時計回りに回転する。受容面 1 1 において、および組織片 1 の第一面 3 においてローラ 4 の第二面 5 によってかかる圧縮力を調節するために、支持構造部は、ローラ 4 の垂直位置を調節するための手動で調節可能なマイクロメータネジ 2 0 を有する垂直案内部を備えている。

## 【 0 0 4 1 】

図 1 1 は本発明による組織活性化装置の第二実施例の平面図を示す。この実施例の組織キャリア 2 は環状の養液容器 2 7 と平坦なシリコンスラブ 1 5 を設けてあり、このシリコンスラブは前記容器 2 7 の内部において、水平平面内で延在している環状の受容面 1 1 を備えている。受容面 1 1 は、受容面 1 1 により規定された中心の周囲における二つの異なる直径上に配置された多数の穴 1 2 を備えており、この穴の中には組織片 1 が受容面 1 1 の水平平面内で活性化されるべき第一面 3 を示すようにして取付けられている。さらに、装置はローラシャフト 2 8 に不動に取付けられた円筒ローラ 4 を備えている。ローラシャ

フト 28 は受容面 11 により規定された中心に向って延びており、受容面においてローラシャフトは、受容面 11 と第一面 3 に対して垂直な前記中心で回転する駆動シャフトの駆動端部 29 に回転可能に取付けられている。駆動シャフトはさらに受容面 11 と第一面 3 に向いた一定の圧縮力でもってローラ 4 を押圧する。ローラシャフト 28 上には、ローラ 4 と駆動シャフトの駆動端部 29 の間に歯車 6 が配置されており、この歯車は受容面 11 の中心の周囲で芯出しされ、受容面 11 と容器 27 に対して回転不能であるギヤリム 30 の歯と係合する。駆動シャフトが回転するので、ローラ 4 は受容面 11 の中心の周りで、かつ組織片 1 の第一面 3 により規定された平面に対して平行に水平方向の並進運動 T を行い、かつ同時に歯車 6 によりその軸線を中心にして回転する。図示した例において、歯車 6 の直径とローラ 4 の直径は、組織片 1 が配置されている二つの直径の間に置かれた、受容面 11 の中心の周囲を囲む（破線で示した）中間直径において、ローラ 4 が受容面 11 で自由回転運動を行うように寸法を決められているが、その一方で組織片が配置されている直径において、周速度は各々水平方向の並進運動に比べて低いあるいは高い。これにより、組織片 1 の第一面 3 と受容面 11 には、圧縮及び圧搾力がかかるだけでなく、剪断力もかかる。シリコンスラブ 15 の変形を緩和するようにこれらの剪断力を頻繁に解放するために、容器 27 の内壁 31 はその上部で、カム通路 22 として具現化されている。このカム通路は、ローラ 4 が近傍の組織片 1、ローラシャフト 28 とそれと共にローラ 4 を持上げるタペット 32、駆動シャフトの駆動端部 29 及びギヤリム 30 の間にあるときに、ローラシャフト 28 により通過される領域内に配置されており、それにより頻繁にローラ 4 を受容面 11 から一時的に間隔をおき、かつ剪断力を解放することができる。このようにして組織キャリア 2 を具現化することにより、カム通路 22 が組織キャリアの組織片分配パターンと常に一致し、異なる組織片分配パターンを備えた組織キャリアを使用するのに活化工具を改造する必要がないという長所が得られる。この装置の他の長所は、可動構成部材全ての動作が、複雑でかつ高価な案内手段と制御手段とを必要としない連続した動作であり、多くのこのような装置が同じ駆動機構を使用して空間を節約するようにして配置することができることである。駆動シャフトの回転方向を変えることにより、対向する剪断力がかかることがある。さらにローラ 4 が円錐形ローラとして形成されており、さらに例えば歯車の代わりに、ローラあるいは摩擦車の周囲に配置された平坦部のような、前に論議された他の原理の全てが、この設計の装置に適用できることは当業者にとっては明らかである。

#### 【0042】

図 12 ~ 14 は、本発明による組織キャリア 2 の異なる実施例を示す。組織キャリア 2 は全て、例えばパネル 33 と、たとえばゴム、シリコン、ポリウレタンあるいはラテックスのような弾性あるいは粘弾性材料のスラブ 15 のような支持部材 33 により形成されている。スラブ 15 は受容面 11 を形成し、この受容面は、組織片 1 により示される第一面 3 に選択された力をかけることにより機械的に活性化されるべき組織片 1 をその中に受容しかつ取付けるための幾つかの穴 12 を有する。支持部材 33 はスラブ 15 を支持する。しかしながら、さらに金属ワイヤあるいはシート金属の構造体の周囲でスラブ 15 を形成することにより、スラブがいかなる支持部材 33 なしでも使用できるような方法で、スラブを補強することも可能である。

#### 【0043】

図 12 で示した実施例において、スラブ 15 と穴 12 は、シリコンを金型内で流し込み成形することにより形成される。穴 12 は円錐形状を有し、かつ受容面 11 から穴 12 の底部へ向う方向に広がっており、それにより組織片 1 を確実にロックすることによって穴内に保持することができる。穴 12 の底部は、スラブ 15 の内部に配置されている。

#### 【0044】

図 13 は流し込み成形により作られたスラブ 15 を同様に有する実施例を示す。しかしながら、この場合、穴 12 は受容面 11 に対して垂直な方向でスラブ 15 を貫通しており、従って穴の底部はパネル 33 により形成されている。この実施例において、穴 12 の壁は周囲の溝 34 を有しており、これらの溝により確実にロックすることにより組織片 1 を

穴 1 2 の内部に同様に保持することができる。

【 0 0 4 5 】

図 1 4 に示した組織キャリア 2 は図 1 3 に示したのと同じ原理を採用しているが、この組織キャリアは平面ではなく弓形になっている。さらにこのような組織キャリアを組織キャリアドラムとして形成することも可能であり、この組織キャリアドラムは、その内側面に配置された、組織片 1 を受容しかつ取付けるための幾つかの穴を有している。

【 0 0 4 6 】

目下のところ好ましい本発明の実施例を示しかつ説明してあるが、本発明は、それに限定されるものではなく、従属する請求項の範囲内において、様々に形成されかつ実施されるものであることがわかる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 7 】

【図 1】本発明による第一の活性化法の概略図を示す。

【図 2】本発明による第二の活性化法の概略図を示す。

【図 3】本発明による第三の活性化法の概略図を示す。

【図 4】本発明による第四の活性化法の概略図を示す。

【図 5】本発明による第一の活性化装置の概略図を示す。

【図 6】本発明による第二の活性化装置の概略図を示す。

【図 7】本発明による第三の活性化装置の概略図を示す。

【図 8】本発明による活性化装置の第一実施例の正面図を示す。

【図 9】図 8 の活性化装置の図を示す。

【図 1 0】図 8 の活性化装置の平面図を示す。

【図 1 1】本発明による活性化装置の第二実施例の平面図を示す。

【図 1 2】本発明による第一組織キャリアの断面図を示す。

【図 1 3】本発明による第二組織キャリアの断面図を示す。

【図 1 4】本発明による第三組織キャリアの断面図を示す。

【符号の説明】

【 0 0 4 8 】

- 1        組織片
- 2        組織キャリア
- 3        第一面
- 4        ローラ型活性化手段
- 5        第二面
- 6        駆動輪
- 7        ギヤロッド
- 9        駆動装置（電動モータ）
- 1 0      トルク手段
- 1 1      受容面
- 1 2      凹部
- 1 3      平坦部
- 1 4      隔壁
- 1 5      シリコンスラブ
- R       回転
- T       相対運動
- X       平面（共通の平面）

10

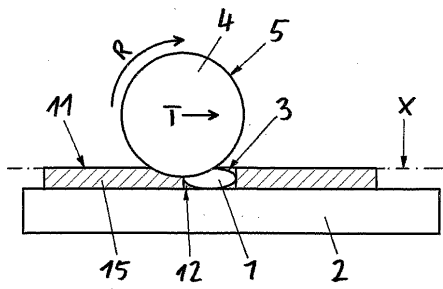
20

30

40

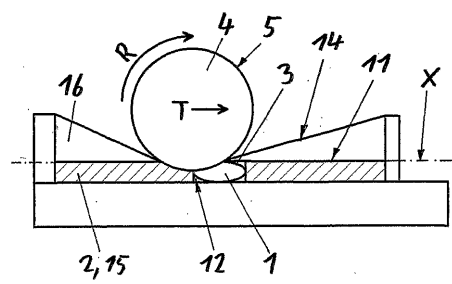
【図 1】

Fig.1



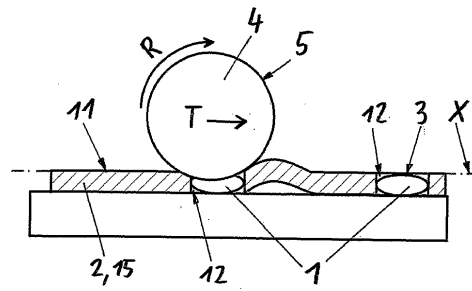
【図 2】

Fig.2



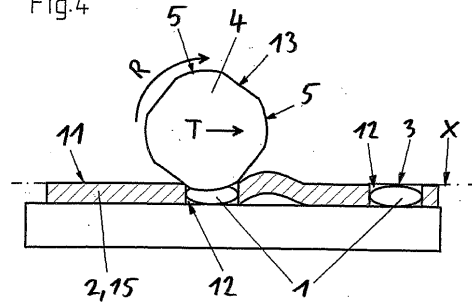
【図 3】

Fig.3



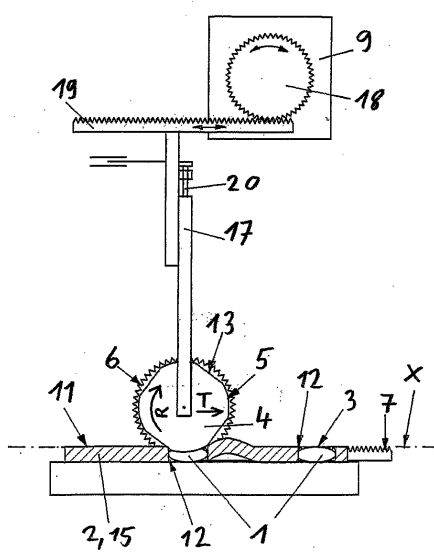
【図 4】

Fig.4



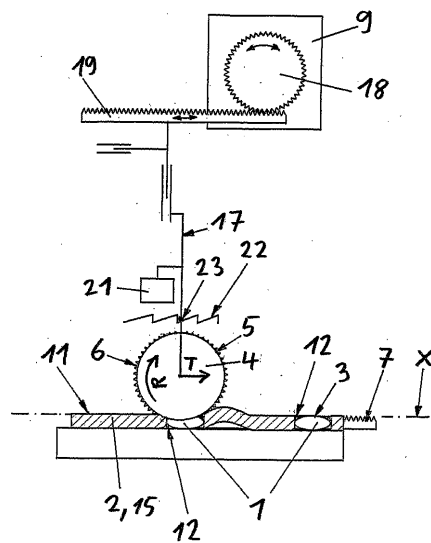
【図 5】

Fig.5



【図 6】

Fig.6



【図 7】

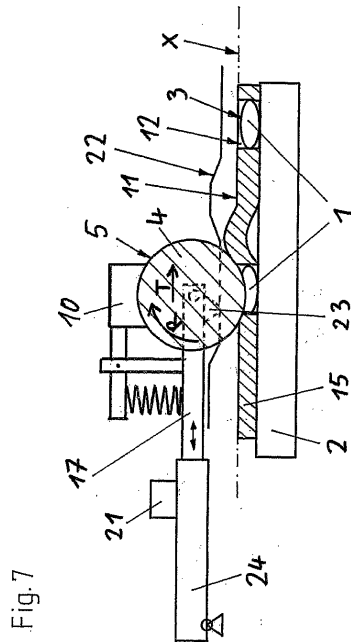
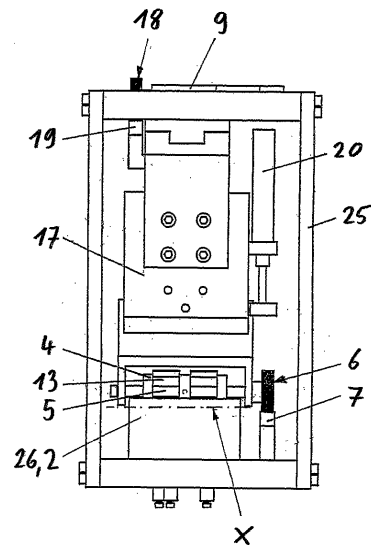


Fig.7

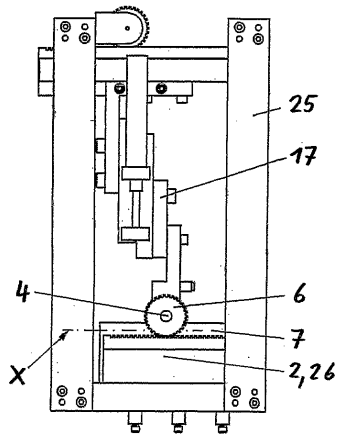
【図 8】

Fig.8



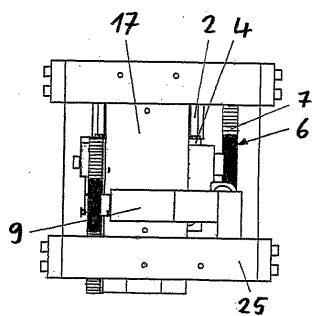
【図 9】

Fig.9



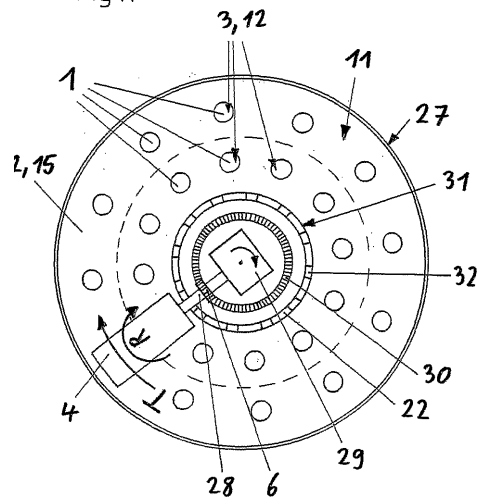
【図 10】

Fig.10



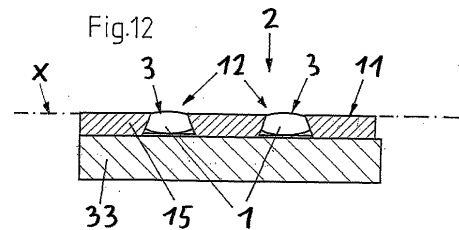
【図 11】

Fig.11

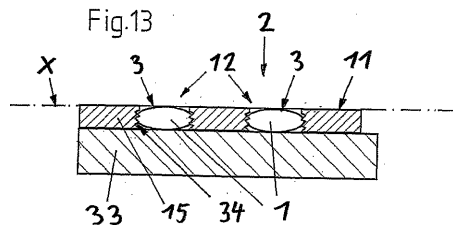


【図 12】

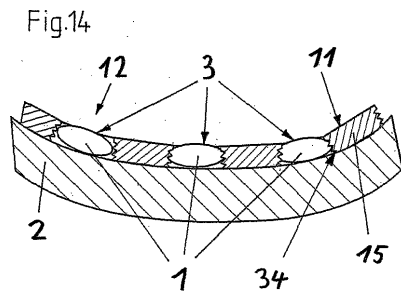
Fig.12



## 【図 13】



## 【図 14】





---

フロントページの続き

- (72)発明者 ムーザー・マルクス  
スイス連邦、ヴェーデンスヴィル、ゼーストラーセ、 7 9
- (72)発明者 ニーデラー・ペーター  
スイス連邦、チューリヒ、ノルドストラーセ、 3 6 6
- (72)発明者 ストッダート・マーティン  
スイス連邦、チューリヒ、ツヴェンギヴェーク、 1 3
- (72)発明者 ヘドボム・エリク  
スイス連邦、チューリヒ、クローネンストラーセ、 3 4

審査官 吉森 晃

- (56)参考文献 米国特許第 0 5 3 4 8 8 7 9 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 2 1 7 8 9 9 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 8 8 2 9 2 9 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 1 5 3 1 3 6 ( U S , A )  
米国特許第 0 6 1 0 7 0 8 1 ( U S , A )  
米国特許第 0 6 0 6 6 4 9 5 ( U S , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 2 8 5 6 7 ( J P , A )  
国際公開第 0 1 / 0 5 5 2 9 7 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C12N 5/00-5/28  
C12M 3/00-3/10  
CAPLUS/BIOSIS/MEDLINE(STN)  
PubMed  
Science Direct