

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6230138号

(P6230138)

(45) 発行日 平成29年11月15日 (2017.11.15)

(24) 登録日 平成29年10月27日 (2017.10.27)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00 A
C 1 2 M 1/26 (2006.01)	C 1 2 M 1/26
C 1 2 N 5/071 (2010.01)	C 1 2 N 5/071
C 1 2 N 15/00 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z

請求項の数 21 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2016-526272 (P2016-526272)	(73) 特許権者	513304035
(86) (22) 出願日	平成26年11月12日 (2014.11.12)		ステムビューティクス・リサーチ・ブライ
(65) 公表番号	特表2016-537972 (P2016-537972A)		ベート・リミテッド
(43) 公表日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		インド・560066・カルナータカ・バ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/065975		ンガロール・ホワイトフィールド・フェイ
(87) 国際公開番号	W02015/071829		ズ・1ーエリア・アクシャイ・テク・パー
(87) 国際公開日	平成27年5月21日 (2015.5.21)		ク・72アンド73・セカンドフロア・イ
審査請求日	平成28年5月19日 (2016.5.19)		ーピーアイピー・ゾーン
(31) 優先権主張番号	5151/CHE/2013	(74) 代理人	100126561
(32) 優先日	平成25年11月13日 (2013.11.13)		弁理士 原嶋 成時郎
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織試料の加工システムおよび加工方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織の加工を行う自動化システム (500) であって、

組織試料、緩衝溶液、酵素および試薬の少なくとも1つをそれぞれ貯蔵する複数の容器 (505) と、

組織の加工を行う組織加工容器 (703) と、

前記組織加工容器 (703) に連結され、前記組織加工容器 (703) を前記複数の容器 (505) のそれぞれに向けて搬送し、組織試料、緩衝溶液、酵素および試薬の少なくとも1つを重力の作用で収集するために該組織加工容器 (703) の注入口を該複数の容器 (505) のそれぞれの注出口 (516) に位置合わせして、前記組織加工容器 (703) を多数の平面内に移動し、洗浄工程、温浸工程、相分離工程およびこれらの工程の組合せの少なくとも1つを行い、温浸した前記組織試料から水分画と脂肪分画を分離するように構成したロボット操作アセンブリ (100) と、

前記ロボット操作アセンブリ (100) にインタフェースで接続され、該ロボット操作アセンブリ (100) の動作を制御して前記組織の加工を行う制御装置 (511) と、を備えることを特徴とするシステム。

【請求項 2】

前記組織は、脂肪組織、胎盤組織および臍帯組織の少なくとも1つから選択する哺乳類の組織である、ことを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

10

20

前記脂肪組織を加工することにより間質血管分画（SVF）細胞を単離し、また胎盤および臍帯組織から多能幹／間質細胞を単離する、ことを特徴とする請求項2に記載のシステム。

【請求項4】

細胞を単離するために温浸した組織の水分画を濾過するように構成され、前記組織加工容器（703）から水分画組織試料を受け取る細胞濃縮装置（507）をさらに備える、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項5】

前記細胞濃縮装置（507）は、フィルタアセンブリ、スピナーおよび遠心分離アセンブリの少なくとも1つである、ことを特徴とする請求項4に記載のシステム。

10

【請求項6】

前記組織加工容器（703）から組織の水分画と組織の脂肪分画の少なくとも1つを受け取る廃物収集装置（508）を備える、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項7】

室（503）に収納されていることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項8】

前記制御装置（511）は、組織の加工に必要なパラメータを供給するための表示装置（506）と、入力ボタンを有するユーザインタフェースを備える、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項9】

20

室（503）の温度を測定かつ調節するために前記室（503）内に設けられる少なくとも1つの温度センサ（504）を備え、前記温度センサ（504）は前記制御装置（511）にインタフェースで接続される、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項10】

室（503）内に設けた少なくとも1つの加熱素子（502）を備え、前記加熱素子（502）は、前記室（503）の温度を所定の制限内に維持するために前記制御装置（511）にインタフェースで接続されて前記組織加工容器（703）を加熱する、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項11】

前記複数の容器（505）のそれぞれの注出口（516）と前記組織加工容器（703）の注入口に、バルブアセンブリ（515）を設ける、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

30

【請求項12】

前記バルブアセンブリ（515）は、前記制御装置（511）にインタフェースで接続される、ことを特徴とする請求項11に記載のシステム。

【請求項13】

前記ロボット操作アセンブリ（100）に連結するように構成された洗浄容器（514）を備える、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項14】

前記ロボット操作アセンブリ（100）は、
前記洗浄容器（514）を前記複数の容器（505）に向けて搬送し、洗浄緩衝溶液を収集するために該洗浄容器（514）の注入口を洗浄緩衝溶液を貯蔵している容器の注出口に位置合わせして、

40

前記洗浄容器（514）を細胞濃縮装置（507）に向けて搬送し、水分画組織試料を洗浄するために、前記細胞濃縮装置（507）に洗浄緩衝溶液が供給されるように該洗浄容器（514）の注出口を該細胞濃縮装置（507）の注入口に位置合わせするように構成した、ことを特徴とする請求項13に記載のシステム。

【請求項15】

前記複数の容器（505）のそれぞれと前記組織加工容器（703）は、無線周波数識別タグを具備する、ことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

50

【請求項 16】

前記ロボット操作アセンブリ（100）は複数のセンサ（S）を備える、ことを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 17】

前記複数のセンサ（S）は、前記ロボット操作アセンブリ（100）の動作を所定の軌道で制御するために前記制御装置（511）にインタフェースで接続される、ことを特徴とする請求項 16 に記載のシステム。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の自動化システム（500）を用いて組織の加工を行う方法であって、

a. 前記ロボット操作アセンブリが前記組織加工容器（703）の注入口を組織試料と洗淨緩衝溶液との少なくとも 1 つを貯蔵する前記容器（505）の注出口（516）に位置合わせして、前記組織加工容器（703）に前記組織試料または前記洗淨緩衝溶液を重力の作用で受け取り、

10

b. その混合物を前記ロボット操作アセンブリ（100）によって前記組織加工容器（703）で攪拌することにより洗淨緩衝溶液で組織試料を洗淨して、該ロボット操作アセンブリ（100）が該組織加工容器（703）を多数の平面内に移動し、

c. 該混合物を相分離させて初期脂肪上部分画と初期水下部分画を得るために、前記ロボット操作アセンブリ（100）が前記組織加工容器（703）を X 軸に対して 90° の角度で傾け、

d. 前記ロボット操作アセンブリ（100）が廃物収集装置（508）の注入口を前記組織加工容器（703）の注出口に位置合わせして、ステップ（c）で得た初期水下部分画を重力の作用で廃物収集装置（508）に配置し、

20

e. 前記ロボット操作アセンブリ（100）が前記組織加工容器（703）の注入口を温浸緩衝溶液を貯蔵する温浸緩衝剤容器の注出口に位置合わせして、前記温浸緩衝剤容器に含まれた所定量の温浸緩衝剤を重力の作用で前記組織加工容器（703）に受け取り、

f. その混合物を前記ロボット操作アセンブリ（100）によって前記組織加工容器（703）で攪拌することにより上記脂肪上部分画を温浸緩衝剤で温浸して、該ロボット操作アセンブリ（100）が該組織加工容器（703）を多数の平面内に移動し、

g. 前記組織加工容器（703）で該混合物を相分離させて最終脂肪上部分画と最終水下部分画を得るために、前記ロボット操作アセンブリ（100）が該組織加工容器（703）を X 軸に対して 90° の角度で傾けることを含む、ことを特徴とする方法。

30

【請求項 19】

前記ロボット操作アセンブリ（100）の位置をセンサによって検出し、前記制御装置（511）が該ロボット操作アセンブリ（100）を統制して前記組織加工容器（703）を前記複数の容器と前記廃物収集装置（508）のそれぞれに向けて搬送することを含む、ことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記組織加工容器（703）が前記複数の容器（505）と前記廃物収集装置（508）の少なくとも 1 つに位置合わせされたことを制御装置（511）によって検出し、バルブアセンブリを作動させることを含む、ことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 21】

生体組織試料の加工のために用いる請求項 1 に記載の自動化システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、生体組織試料を加工するシステムおよび方法に関し、さらに、特に実施の形態は、細胞を単離するために組織を加工する自動化システムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

間葉系の幹／間質細胞（MSC）は、とりわけ、骨髄、脂肪、胎盤および臍帯などの成

50

長した組織から単離することができ、高い有望性を有する再生医療の源である。骨髄が従来より最たるMSC源であるが、臨床への応用においては、骨髄内のMSC濃度は極めて低いという大きな制約がある。有望な代替源として、MSC含有量が高い皮下脂肪組織があり、脂肪吸引や脂肪切除などの方法によって容易に得ることができる。

【0003】

脂肪組織は酵素によって分裂され、2つの主要な細胞個体群として、成熟した脂肪細胞と間質血管分画(SVF)が生成される。SVFは、前駆脂肪細胞、成熟した内皮細胞(EC)、内皮原種細胞(EPIC)、血管の平滑筋細胞(SMC)、周細胞(周皮)、体腔・血管の壁に生じる細胞、大食細胞、線維芽細胞、および、脂肪から誘導した幹/間質細胞(ASC)を含む、異成分からなる細胞混合物である。ASCは、脂肪細胞、骨芽細胞および軟骨細胞に容易に分化可能な自己回復する多能間葉系原種である。さらに、複数の研究者は特定の誘導的条件の下でASCから内皮、筋原性、肝臓および神経の系族も誘導した。その可塑性に加えて、ASCはさらに、免疫調節剤および栄養作用に関する、抗細胞枯死、抗はん痕、血管形成および細胞の有糸分裂の因子などの生体に影響する分子を分泌する。このように、脂肪組織に由来するSVFとASCは、細胞を基にした治療において極めて高い潜在能力を有する。

【0004】

非拡張SVF細胞は、自己移植の細胞治療に特に適しており、患者自身の脂肪から誘導した幹細胞(ASC)の臨床投与を最小限の手技で移植して戻すことができる。SVF細胞は、複数の臨床前の疾病モデルにおいて、および、クローン病、対宿主性移植片病、多発性硬化症および炎症性腸疾患に類する自己免疫およびアレルギー性の病状、心筋梗塞、手足の虚血、治癒しない慢性の傷、放射能による傷害、および尿失禁などの適応症に対する臨床試験において、治療的有益性があることが示されている(Gimble et al. Stem Cell Research & Therapy 2010)。SVF細胞はさらに、美容整形および形成医療において極めて高い潜在能力を有しており、自己移植の脂肪移植組織の生存期間を長くすることが示されている。Yoshimura et al. (Yoshimura et al. Aesth Plast Surg, 2008)が行った臨床研究では、豊胸の脂肪移植にSVFが富んでいるという効験を立証している。脂肪移植は、術後の乳房形成、美容整形の豊胸、顔面起伏の再構築、皺の除去、および多数の他の柔組織欠陥に適用できる。動物モデルの研究では、SVF細胞によって脂肪移植組織を富ませることで、移植組織の血管成長を改善するとともに、脂肪細胞の代謝回転、および抗細胞枯死の因子の分泌作用が高まることによって移植治療が向上することが示されている。実際に、SVFの異成分からなる組成、特に内皮原種細胞の高含有量は、血管形成を刺激する細胞の治療および血管修復にとって理想的である。複数のグループが、SVF中には、直接にまたはLGF-1、HGFおよびVEGFなどの成長因子の放出を通じて、血管形成を刺激することができるCD34陽性細胞が存在することを明らかにしており、SVF細胞は動物モデルにおいて脈管新生の潜在能力を有することが示されている。

【0005】

SVFを単離する従来の手順は、手作業による加工を必要として、脂肪吸引組織をコラゲナーゼで酵素温浸し、間質マトリクスを分解してSVF細胞を放出する。それから、SVF細胞を遠心分離により脂肪分画から分離する。従来の手作業による単離手順は、臨床への応用という事情において、いくらかの限界がある。

【0006】

第1に、脂肪組織を病院からGMPの規格に従う研究所に輸送する必要がある、脂肪組織の貯蔵、取り扱いおよび輸送によって、SVFに含有された細胞の収率、生存能力および品質が影響を受けることがあり得る。さらに、細胞の輸送、隔離および配送のために極めて長い時間を要する。

【0007】

第2に、患者は治療場所でひと座りの時間よりも長い間、耐えなければならず、細胞を即座に必要なとする緊急の事態で利用することができない(たとえば、傷の治療、やけど、心筋梗塞など)。さらに、ベンチトップ型開放系処理であるため、治療用製品には厳格な

10

20

30

40

50

品質管理が必要である。

【0008】

幹細胞を加工するために自動化された閉鎖式デバイス／システムを開発する取り組みが既に実施されている。このような生体試料の加工を行う自動化システムの1つが、PCT公報No.WO2005012480（‘480公報と以下に記載）に開示されている。‘480公報の自動化システムは、1つまたは2つ以上の収集室、加工室、廃物室、出力室および試料室を含む。各室は、1つまたは2つ以上の導管を介して共に連結されて、生体物質を含有する流体が閉じた無菌の流体／組織通路で1つの室から別の室に流れるようになっている。ある実施の形態では、廃物室、出力室および試料室は任意となっている。このシステムはさらに複数のフィルタを含む。これらのフィルタは、とりわけ、コラーゲン、脂肪細胞、および脂肪組織の加工と関連して溶液中に存在するかもしれない組織離解剤から、幹細胞および／または原種細胞を分離するのに効果的である。

10

【0009】

このように生体試料の加工を行う別の自動化システムが、米国特許公報No.US 20080014181（‘181公報と以下に記載）に開示されている。‘181公報の自動化システムの装置が、多種の治療を支持する細胞収集デバイスおよび／またはソディグ装置などの補完的なデバイスとの組合せで用いられる。‘181公報の自動化装置は、媒質貯蔵器を有する細胞分離装置を含む。この細胞分離装置は細胞加工デバイスを備え、該細胞加工デバイスは、少なくとも1つの注入口、少なくとも1つの注出口、第1のローブ、および第2のローブを備える。さらに細胞分離装置は、流体の流れの進路を変えたり、流れを止めたりするように構成した、少なくとも1つのポンプと少なくとも1つのバルブを備える。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2005／012480号

【特許文献2】米国特許出願公開第2008／0014181号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

上記従来技術の文書に開示された自動化デバイスでは、貯蔵容器と加工容器の間で液体を供給する導管やホースなどの流体供給媒体が用いられている。この流体供給媒体は工程を開始する前に手作業で接続されるので、手違いが起こり得る。さらに、手作業による接続がリスク要因となり、細胞単離システムの無菌状態や無菌の性質を危うくするおそれがある。不適切な取り扱いによって、細菌による汚染や、細胞単離システムの閉鎖特性に欠陥が生じる可能性がある。さらに、流体媒体を通して流体を供給するためにポンプを用いている。そのポンプは、貯蔵容器から流体を引き出して細胞濃縮装置に供給するので、液体に圧力がかかることになる。細胞を抽出するために用いる組織に、圧力をかけるべきではないことは周知であるが、圧力をかけることにより組織内の細胞に影響を及ぼして生存能力のある細胞の収率が低下してしまう。それゆえ、導管やホースを用いずに無菌の状態

30

40

【0012】

上述の考察の観点から、上記の問題を克服するために、生体組織試料の加工を行う改良した自動化システムを開発する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

この開示の実施の形態は、多数の平面内に動作して多数の機能を実行できる自動化システムであり、さらなる利点を有して、この開示の請求の範囲に記載するようなシステムの規定を通して提供される。

【0014】

この開示の技術を通して、さらなる特徴と利点を実現する。この開示の他の実施の形態

50

と態様が本明細書において詳細に説明されているが、請求の範囲に記載する開示の一部とみなされる。

【0015】

この開示の限定しない一実施の形態では、細胞を単離するために組織の加工を行う、導管を用いない自動化システムを提供する。本システムは、組織試料、緩衝溶液、酵素および試薬の少なくとも1つをそれぞれ貯蔵する複数の容器を備える。また、組織の加工を行う組織加工容器と、前記組織加工容器に連結されて組織の加工を行うために該組織加工容器を搬送するロボット操作アセンブリとを備える。前記ロボット操作アセンブリは、前記組織加工容器を前記複数の容器のそれぞれに向けて搬送して組織試料、緩衝溶液、酵素および試薬の少なくとも1つを重力の作用で収集するために該組織加工容器の注入口を該複数の容器のそれぞれの注出口に位置合わせし、前記組織加工容器を多数の平面内に移動して洗浄工程、温浸（蒸解）工程、相分離工程およびこれらの工程の組合せの少なくとも1つを行って温浸した前記組織試料から水分画と脂肪分画を分離するように構成される。本システムはさらに、前記ロボット操作アセンブリにインタフェースで接続され、該ロボット操作アセンブリの動作を制御して前記組織の加工を行う制御装置を備える。

10

【0016】

この開示の一実施の形態では、前記組織は、脂肪組織、胎盤組織および臍帯組織の少なくとも1つから選択する哺乳類の組織である。典型的な実施の形態において、本システムは、前記脂肪組織を加工することにより間質血管分画（SVF）細胞を単離し、また胎盤および臍帯組織から多能幹／間質細胞を単離するために利用される。

20

【0017】

この開示の一実施の形態では、構成要素を成す細胞を単離するために温浸した組織の水分画を濾過するように構成されて前記組織加工容器から水分画試料を受け取る細胞濃縮装置を備える。前記細胞濃縮装置は、フィルタアセンブリ、スピナーおよび遠心分離アセンブリの少なくとも1つである。

【0018】

この開示の一実施の形態では、本システムは任意に室に収納される。

この開示の一実施の形態では、前記制御装置は、組織の加工に必要なパラメータを供給するために表示装置と入力ボタンを有するユーザインタフェースを備える。

【0019】

この開示の一実施の形態では、本システムは、室の温度を測定かつ調節するために前記室内に設けられる少なくとも1つの温度センサを備え、前記温度センサは前記制御装置にインタフェースで接続される。さらに、少なくとも1つの加熱素子が室の内部に設けられ、前記加熱素子は、前記室の温度を所定の温度範囲内に維持するために前記制御装置にインタフェースで接続されて前記組織加工容器の内容物を加熱する。本システム内の全体・周囲の温度を制御するために、追加の加熱モジュール、温度センサおよび制御器を用いてもよい。

30

【0020】

この開示の一実施の形態では、前記複数の容器のそれぞれの注出口と前記組織加工容器の注入口に、バルブアセンブリを設けている。前記バルブアセンブリは前記制御装置にインタフェースで接続される。

40

【0021】

この開示の一実施の形態では、本システムは、前記ロボット操作アセンブリが固定して作動させるように構成された洗浄容器を備える。前記ロボット操作アセンブリは、前記洗浄容器を前記複数の容器に向けて搬送して洗浄緩衝溶液を収集するために該洗浄容器の注入口を洗浄緩衝溶液を貯蔵している容器の注出口に位置合わせし、前記洗浄容器を細胞濃縮装置に向けて搬送して水分画組織試料を洗浄するために前記細胞濃縮装置に洗浄緩衝溶液が供給されるように該洗浄容器の注出口を該細胞濃縮装置の注入口に位置合わせするように構成される。

【0022】

50

この開示の一実施の形態では、前記複数の容器のそれぞれと前記組織加工容器は無線周波数識別タグを具備する。

【0023】

この開示の一実施の形態では、前記ロボット操作アセンブリは複数のセンサを備える。前記複数のセンサは、前記ロボット操作アセンブリの動作を所定の軌道で制御するために前記制御装置にインタフェースで接続される。

【0024】

この開示の別の限定しない一実施の形態では、本自動化システムを用いて組織の加工を行う方法を提供する。本方法は、前記ロボット操作アセンブリが前記組織加工容器の注入口を組織試料と洗浄緩衝溶液との少なくとも1つを貯蔵する前記容器の注出口に位置合わせして、前記組織加工容器に前記組織試料または前記洗浄緩衝溶液を重力の作用で受け取る。それから、その混合物を前記ロボット操作アセンブリによって前記組織加工容器で攪拌することにより洗浄緩衝溶液で組織試料を洗浄して該ロボット操作アセンブリが該組織加工容器を多数の平面内に移動し、該混合物を相分離させて初期脂肪上部分画と初期水下部分画を得るために前記ロボット操作アセンブリが前記組織加工容器をX軸に対して90°の角度で傾け、前記ロボット操作アセンブリが廃物収集装置の注入口を前記組織加工容器の注出口に位置合わせしてステップ(c)で得た初期水下部分画を重力の作用で廃物収集装置に配置する。それから、前記ロボット操作アセンブリが前記組織加工容器の注入口を温浸緩衝溶液を貯蔵する温浸緩衝剤容器の注出口に位置合わせして、前記温浸緩衝剤容器に含まれた所定量の温浸緩衝剤を重力の作用で前記組織加工容器に受け取る。また、その混合物を前記ロボット操作アセンブリによって前記組織加工容器で攪拌することにより上記脂肪上部分画を温浸緩衝剤で温浸して該ロボット操作アセンブリが該組織加工容器を多数の平面内に移動し、前記組織加工容器で該混合物を相分離させて最終脂肪上部分画と最終水下部分画を得るために前記ロボット操作アセンブリが該組織加工容器をX軸に対して90°の角度で傾ける。

【0025】

この開示の一実施の形態では、本方法は、前記ロボット操作アセンブリの位置をセンサによって検出し、前記制御装置が該ロボット操作アセンブリを統制して前記組織加工容器を前記複数の容器と前記廃物収集装置のそれぞれに向けて搬送する。

【0026】

この開示の一実施の形態では、本方法は、前記組織加工容器が前記複数の容器と前記廃物収集装置の少なくとも1つに位置合わせされたことを制御装置によって検出し、前記バルブアセンブリを作動させる。

【0027】

上述の開示の態様と実施の形態を、相互に任意に組合せることができると理解されるべきである。上記態様と実施の形態のいくらかを組合せることにより、この開示のさらなる実施の形態を形成してもよい。

【0028】

上記概要は例示にすぎず、決して限定することを意図するものではない。上述の例示的な態様、実施の形態および特徴に加えて、さらなる態様、実施の形態および特徴が、図面を参照して以下の詳細な説明から明白になるであろう。

【発明の効果】

【0029】

この発明によれば、導管を用いないことで、以下の利点を提供する。

a) 無菌状態の確実な実現: 手作業による接続がリスク要因となり、細胞単離システムの無菌状態や無菌の性質を危うくするかもしれない。不適切な取り扱いによって、細菌による汚染や、細胞単離システムの閉鎖特性に欠陥が生じる可能性がある。ロボット工学および同期作動バルブで実現した、この開示の導管を用いないシステムにより、細菌による汚染のおそれを除去する閉じた無菌の流路が確実に実現される。

b) 不正確な接続から生じる手作業のミスの除去: 最小限の人的介入。ロボット工学で

実現したシステムは、最小限の手作業による介入で作動され、手作業ミスの確率と汚染の可能性が減少する。

c) 導管を用いないシステムはポンプを使用しないので、SVF／細胞が圧力による歪やそれによって引き起こされる損壊を被ることがない。

【0030】

また、この発明によれば、ロボット工学で実現したシステムでは精度が向上するので、性能の卓越した一貫性と信頼性が実現される。

【0031】

さらに、この発明によれば、工程の変更は、多かれ少なかれ、ソフトウェア／アルゴリズムの変更で容易に導入できる。ソフトウェア／アルゴリズムの追加の変更、およびそのための投資は必要とされない。工程の変更とは、限定するものではないが、下記を含むことができる。

a) 異なる生体組織のための異なる工程は、異なるソフトウェアを入力して、同じハードウェアを用いて取り扱うことができる。

b) 今後、軌道や攪拌速度などの現行工程に改良を加えることにより、最終生成物の収率／生存能力を向上させる。

c) 今後、現行工程に修正を加えることにより、同じ組織から異なる細胞の個体群を得る。

【図面の簡単な説明】

【0032】

この開示の新奇な特徴と特性を追加的説明で提示するが、この開示自体、および、この開示の好ましい利用形態、さらなる目的と利点は、例示的な実施の形態の以下の詳細な説明を添付図面に関連させて参照することにより、最善に理解されよう。ここでは、1つまたは2つ以上の実施の形態が単に例として添付図面を参照して記載されているが、それら図面では、類似した参照番号は同じ類似した構成要素を表す。

【図1a】組織から細胞を単離する自動化システムの正面図である。

【図1b】組織から細胞を単離する自動化システムの斜視図である。

【図2】この開示による組織から細胞を単離する自動化システムのロボット操作アセンブリを示す図である。

【図3】この開示による組織から細胞を単離する自動化システムのロボット操作アセンブリを示す図である。

【図4】ロボット操作アセンブリが形成する軌道のグラフを示す図である。

【図5】この開示による組織から細胞を単離する自動化システムのブロック図である。

【図6】この開示による組織から細胞を単離する自動化システムの遠隔操作モニタリングを行うための典型的体系のブロック図である。

【図7】この開示による組織から細胞を単離する自動化システムのロボット操作アセンブリとそれに連結された組織加工容器を示す図である。

【図8】組織加工容器を保持する掴み部を備えるロボットアームの斜視図である。

【図9a】注入状態におけるロボットアームと組織加工容器の位置を示す。

【図9b】注出状態におけるロボットアームと組織加工容器の位置を示す。

【0033】

上記図面は、例示のみを目的として、この開示の実施の形態を描写する。当業者は、本明細書で説明した開示の本質から逸脱することなく、本明細書で例示した構造と方法に関して他の実施の形態を用いることができることを、以下の説明から容易に認識するであろう。

【発明を実施するための形態】

【0034】

上述の説明では、この開示の特徴と技術的利点を概略的に説明したが、この開示に関する以下の詳細な説明をより理解できるようにするためである。この開示の請求の範囲の項目を構成する、この開示のさらなる特徴と技術的利点を以下に説明する。当業者は、開示

10

20

30

40

50

した概念および実施の形態が、この開示と同じ目的を実行するために他の構造を修正または設計する基礎として容易に活用できることを理解するであろう。当業者はさらに、添付した請求の範囲に記載されたような同等の構成が、開示の精神と範囲から逸脱しないことを理解するであろう。この開示を特徴づけると考えられる新奇な特徴は、その構成と操作方法の両方に関して、さらなる目的と利点とともに、添付図面と関連させて検討するとき以下に以下の説明からより良く理解されるであろう。しかしながら、各図面は、例示と説明だけの目的で提示されており、この開示の範囲の定義を意図するものではないことを明確に理解するべきである。

【0035】

上記背景および従来の技術の項目で記述した欠点を克服するために、この開示は、吸引した脂肪組織などの組織から、限定するものではないが間質血管分画（SVF）などの臨床段階の細胞を単離するために、治療場所で作動させる導管を用いないシステムを提供する。したがって、この開示は、SVFを単離するために脂肪組織の加工を行う、自動化したベンチトップ／テーブルトップ型すなわち運搬可能な治療場所で作動させる無菌のシステムを開示しており、ユーザ機械インタフェースがユーザに指示を与えながら作動させるようにプログラムされている。

【0036】

この開示において開示されるシステムは、閉鎖式、自動化、治療場所で作動させる、ベンチトップ型すなわち移動用ベッドに搭載または固定する、導管を用いないシステムであり、ロボット操作機構が援用されている。このシステムは、脂肪組織から臨床段階の間質血管分画（SVF）の単離を行うものであり、該システムを利用することによって脂肪組織試料から間質血管分画（SVF）の単離を行う方法を開示する。治療場所で作動させるシステムによって、最終の細胞生成物の加工と配送に要する時間が最小限で済み、診療所／病院の環境の中で数時間の脂肪吸引施術内のほんのひと座りの時間で、その細胞が患者に配送されることが確実に成る。本システムはさらに、赤血球を任意に除去する手段が設けられている。このような手順の自動化により、優良製造規則（GMP）の経験を有する専門スタッフの必要性が削減され、最終生成物の一貫性が維持される。すべての単離手順は、臨床段階の殺菌した使い捨て構成部品を備えたロボット操作機構を援用する閉鎖式自動化システムにおいて実施されよう。

【0037】

この自動化システムは概して、2つのモジュールを含む。モジュール1は、組織加工容器とロボット操作アセンブリを備え、組織試料を洗浄して酵素温浸を行う。一方、モジュール2は、例えばSVFなどの濃縮細胞を濾過または遠心分離を通して得るための細胞濃縮装置である。濾過は、限定するものではないが、単純な濾過、圧力支援型濾過、真空支援型濾過、振動支援型濾過およびこれらの任意の組合せの技術により行うことができる。さらに、遠心分離工程は、当技術分野で周知である任意の遠心分離工程により行うことができる。さらに、本システムは自動化されており、ロボット操作機構と、電子部品と、病院／診療所の環境の中で無菌状態下の哺乳類組織の温浸、加熱、洗浄、分離および細胞の濃縮を行うためのコンピュータ管理した制御システムを含む。

【0038】

この開示はさらに、上述した本システムを用いて、例えば、脂肪組織から間質血管分画（SVF）得るように組織から細胞を得るために組織の加工を行う方法を開示する。この方法は、上記ロボット操作アセンブリを用いて貯蔵容器を上記組織加工容器のバルブシステムに接続することにより、貯蔵容器からの洗浄緩衝溶液が追従する所定量の組織試料を、該組織加工容器に移送することを含む。この開示の任意の一実施の形態では、該組織加工容器と組織採取缶の間に導管を接続することにより、組織を該組織加工容器に供給する。それから、組織試料を洗浄緩衝溶液で洗浄し、該ロボット操作アセンブリを援用して該組織加工容器内で混合物を攪拌し、該組織加工容器で混合物を相分離させて初期脂肪上部分画と初期水下部分画を得る。この開示の一実施の形態では、本明細書において上記および以下に言及した相分離工程は、脂肪組織の加工を行いながら実行する。その前工程から得た

初期水下部分画は、該ロボット操作アセンブリを用いて該組織加工容器を廃物収集装置に向けて搬送し、それらがバルブ系統を介して接続されることにより廃物収集装置に配置される。それから、該ロボット操作アセンブリの動作によって該組織加工容器を貯蔵容器に接続することにより、所定量の温浸緩衝剤をその貯蔵容器から該組織加工容器に移送する。温浸緩衝剤の移送後に、上記初期脂肪分画を温浸緩衝剤で温浸（蒸解）するために、該組織加工容器が、ロボットアームの動作によって所定の軌道に沿って所定時間攪拌される。そして、該ロボット操作アセンブリを援用して上記組織加工容器で混合物を相分離させて、最終脂肪上部分画と最終水下部分画を得る。それから、そのSVF細胞を含有する最終水下部分画が、該ロボット操作アセンブリの動作によって細胞濃縮装置に移送される。その最終水分画が、任意にSVF細胞を得るための赤血球の除去と共に、該細胞濃縮装置の濾過アセンブリを用いて細胞を濃縮するために該細胞濃縮装置に供給される。該組織と接触する本システムの構成要素はすべて、1回のみ使用の使い捨て部品であるように設計している。

10

【0039】

上述の用語である「備える」や「備えている」、または、それらの任意の他の変形形態は、非排他的な包含に及ぶことを意図しており、構成要素やステップのリストを含んだ設定システム、装置または方法が、それら構成要素やステップだけしか含まないのではなく、明確に列挙されていない、あるいは、そのような設定、装置または方法には本来備わっていない他の構成要素やステップも含むことができる。換言すれば、“comprises … a” (備える)に続くシステムまたは装置における1つまたは2つ以上の構成要素は、さらに多くの制約がない限り、該システムまたは装置における他の構成要素や追加の構成要素の存在を排除するものではない。

20

【0040】

組織の加工、例えば、脂肪組織からSVFの細胞を単離するために利用するシステムおよび方法を図面を援用して説明する。図面は、例示のみを目的としており、その配設に限定していると解釈されるべきではない。同じあるいは類似の構成部品を説明するために、その参照番号を可能な限り用いている。

【0041】

図1aおよび図1bはそれぞれ、この開示の典型的な実施の形態であり、組織から細胞を単離する自動化システム(500)の正面図および斜視図を示す。システム(500)は、システム(500)のすべての構成要素を支持する基礎フレーム(501)と、基礎フレーム(501)の上に搭載され、ハウジングとも称される囲い部(503)を備える。囲い部(503)は、システム(500)の貯蔵容器(505)、ロボット操作アセンブリ(100)、組織加工容器(703)、細胞濃縮装置(507)および廃物収集装置(508)を含め、システム(500)の全構成要素を支持/収納するように構成している。この開示の一実施の形態で、囲い部(503)の幾何図形的外形を変更できるが限定されずに、立方体、正方形、長方形、円柱形および他の周知の幾何図形的外形が当該目的のために使用可能である。

30

【0042】

図1aに示すように、システム(500)は、組織試料、緩衝溶液、酵素、および任意の他の試薬などの液体を貯蔵するために、所定の形状を有する複数の貯蔵容器(505a, 505b, 505c, 505d, 505e, 505f, …, 505n) [集合的に505と記載]を備える。この開示の任意の一実施の形態では、組織は、組織加工容器(703)と組織採取缶(図示略)の間に導管を接続することにより組織加工容器(703)に直接に供給される。本明細書において上記および以下に言及した用語の組織採取缶は、患者から組織試料を収集するために用いるデバイスである。一実施の形態では、複数の貯蔵容器(505)が、囲い部(503)の上にまたは内部に取り付けられる。しかし、この開示の範囲から逸脱することなく、貯蔵容器(505)を囲い部(503)の内部の一場所に取り付けてもよいことに注目すべきである。この開示の一実施の形態では、複数の貯蔵容器(505)は円形状を有しており、限定するものではないが、長形状、正形状

40

50

、円錐形状および楕円形状も含む。この開示の一実施の形態では、複数の貯蔵容器（５０５）は、例えば楕円形状で角張った縁部または境界部がないように形成されている。容器の角張った境界部では、容器の内部に突出領域または流体滞留領域を形成する傾向がある。すなわち、貯蔵する流体が貯蔵容器に注入されると、流体粒子が貯蔵容器内の角張った境界部に滞留する傾向があるので、流体粒子を完全に取り除くことが不可能になる。したがって、この問題を回避するために、複数の貯蔵容器（５０５）は、突出領域または流体滞留領域を有しない楕円形状、すなわち角張った境界部を有しないように構成される。それゆえ、この形態の貯蔵容器（５０５）では、流体を完全に取り除くことが可能であろう。これにより、貯蔵容器（５０５）の内部で組織が突出することを回避でき、容器に貯蔵した組織を組織加工容器（７０３）に完全に注出することができる。さらに、組織試料の加工を行うシステム（５００）は、所定の形状を有する洗浄／温浸室とも称される組織加工容器（７０３）を備える。組織加工容器（７０３）は、システム（５００）が備えるロボット操作アセンブリ（１００）に連結され、ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）を多数の平面内に移動させる。ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）を所定の平面内に移動させ、組織を加工するために洗浄工程、温浸工程、相分離工程およびこれらの工程の組合せを行って、温浸した組織の水分画と脂肪分画を分離する。この開示の一実施の形態では、本明細書において上記および以下に言及した相分離ステップは、脂肪組織の加工を行いながら実行する。この開示の一実施の形態では、組織加工容器（７０３）は、組織加工容器（７０３）内への流体の注入および注出用の共通の注入／注出口（７０３a）を備えて設計している。代替の実施の形態では、組織加工容器（７０３）は、２つの口部を具備して、一方の口部は流体の注入に用いて他方の口部は流体の注出に用いてもよい。

【００４３】

図２および図３は、システム（５００）で用いるロボット操作アセンブリ（１００）を示す。この開示の一実施の形態では、ロボット操作アセンブリ（１００）は、６段階の自由度で構成され、組織の加工のために組織加工容器（７０３）を所定の軌道で移動／回転させる。この６段階の自由度とは、三次元空間における剛性体の移動の自由度を表す。すなわち、剛性体は、しばしばピッチ、ヨーおよびロールと呼ばれる、３つの垂直軸周りの回転と組み合わせて、前方／後方、上方／下方、左方向／右方向（３つの垂直軸における物体の移行）に自由に移動する。

【００４４】

ロボット操作アセンブリ（１００）は、ロボット操作アセンブリ（１００）の第１のアームとして〔図１に最良に示す〕システム（５００）の基礎フレーム（５０１）に搭載した基礎アーム（１０１）を備える。基礎アーム（１０１）の最上端には、第１のモータ（１０２）が取り付けられて、Ｙ軸（軸１）周りに第１段の自由度を発生させる。第１のモータ（１０２）は、第１の“Ｙ”形状フォーク（１０５）に連結され、第１の“Ｙ”形状フォーク（１０５）は、Ｙ軸に沿って３６０°の角度で回転するように構成されている。第１の“Ｙ”形状フォーク（１０５）は、ショルダーアームとも呼ばれる第２の“Ｙ”形状フォーク（１０８）を収納する機構を備える。第２のモータ（１０７）は、基礎アーム（１０１）に垂直に、ショルダーアームとも呼ばれる第２の“Ｙ”形状フォーク（１０８）と第１の“Ｙ”形状フォーク（１０５）との接続結合点に取り付けられて、Ｘ軸（軸２）周りに第２段の自由度を発生させる。第２のモータ（１０７）は、ショルダーアーム（１０８）を所定の角度まで、すなわち、Ｘ軸に対して０～１８０°の角度で回転させるように構成されている。さらに、リストリンクとも呼ばれる第３の“Ｙ”形状フォーク（１１１）がショルダーアーム（１０８）の端部に連結される。リストリンク（１１１）は、第３のモータ（１１０）に挟まれて、Ｚ軸（軸３）周りに第３段の動作を発生させる。リストリンク（１１１）を横切って、第４のモータ（１１１a）が取り付けられ、ＸＹ平面（軸４）に沿って第４段の動作を発生させる。リストリンク（１１１）の後に、攪拌十字形リンク（１１２）が配設され、その攪拌十字形リンク（１１２）に、第１および第２の十字形リンクモータ（１１３および１１５）が接続され、ＸＺおよびＹＺ平面（軸５およ

び軸 6) に沿って第 5 段および第 6 段の動作を成し遂げて、多数の連続する多数平面の動作が達成される。

【0045】

一実施の形態では、攪拌十字形リンク (112) の上に、所定の形状と構成を有する容器保持器 (117) が配設され、異なる容量の組織加工容器 (703) を保持する。さらに、所定の形状を有する組織加工容器 (703) が取外し可能に容器保持器 (117) に取り付けられ、細胞、組織、または異なる濃度の液体を受け取り、保持し、かつ、混合する。容器保持器 (117) は、容器 (703) の突出ピンを受け入れる中央窪み部 (118) を備え、容器保持器 (117) には、所定の構成を有する複数のリブ (図示略) が設けられ、容器 (703) の表面をしっかりと掴むことによって、容器 (703) の何らかの弛みによる動きを防止する。この開示の一実施の形態では、掴み部 (517) [図 8 に示す] が、ロボット操作アセンブリ (100) のアームに取り付けられて、一組のスリーブブロックを用いた特別に設計した保持フレーム (図示略) を介して、組織加工容器 (703) をしっかりと保持する。

10

【0046】

この開示の一実施の形態では、使用するモータ (102, 107, 110, 111a, 113 および 115) は、限定するものではないが、サーボモータなどの回転型アクチュエータの類型であり、ギアボックスが該モータと一体になっている。これらに、ロボット操作アセンブリのアームが取り付けられる。一実施の形態では、ロボット操作アセンブリ (100) には、ロボットアームを駆動させるために遊星歯車式ギアボックスが用いられる。これらの遊星歯車式ギアボックスは、より長期の利用に対して信頼性が高い。しかし、例えば、サイズを小型化でき、かつ、ロボット操作アセンブリ (100) においてトルク必要量を増加させる調和振動式ギアボックスなどの他の形式のギアボックスを用いてもよい。さらに、ロボット操作アセンブリ (100) の所定の位置に、多数の軸を横切る移動の力の釣合いをとるために、釣合いおもり (701) [図 7] を設けている。

20

【0047】

さらに、図 3 に示すように、少なくとも 1 つの位置センサ (S1, S2, S3, S4, S5, S6, ..., Sn) [集合的に S と記載] が、ロボット操作アセンブリ (100) の各モータ (102, 107, 110, 111a, 113 および 115) の結合点に配設されて、ロボット操作アセンブリ (100) の初期位置とも呼ばれるホーム位置を検知する。位置センサ (S) は、制御装置 (511) にインタフェースで接続され、制御装置 (511) がロボット操作アセンブリ (100) の動作を所定の軌道で [図 4 に最良に示す] 制御することにより、組織加工容器 (703) を多数の平面で移動させる。本明細書において上記および以下に言及した用語である多数の平面での移動は、6 段階の動作を伴った組織加工容器 (703) と共に作動するロボットアームの組合せ動作と定義される。制御装置 (511) は、モータ (102, 107, 110, 111a, 113 および 115) にインタフェースで接続され、制御装置 (511) が、制御装置 (511) に保存したロボット動作の操作に基づいて、モータ (102, 107, 110, 111a, 113 および 115) への電気パルス信号を変化させることにより、モータ (102, 107, 110, 111a, 113 および 115) を制御する。位置センサ (S) は、ロボット操作アセンブリ (100) を最初の地点から最後の地点まで高い精度で移動させるのに役立つ。必要な電気配線が設けられ、電力管理システムにインタフェースで接続される。この開示の一実施の形態では、位置センサ (S) は、近接覚センサなどを含む。

30

40

【0048】

図 1b に示すように、複数の容器 (505) のそれぞれの注出口 (516) と組織加工容器 (703) の注入／注出口 (703a) には、複数の容器 (505) のそれぞれから組織加工容器 (703) への流体の流れを容易にするために、バルブアセンブリ (515) が具備されている。この開示の一実施の形態では、バルブアセンブリは、限定するものではないが、モータ (図示略) などのアクチュエータによって作動される。そのモータは、制御装置 (511) にインタフェースで接続され、制御装置 (511) は、バルブアセ

50

ンブリを開閉するためにモータを作動させて液体の流れを調節する。ロボット操作アセンブリ（１００）はさらに、組織加工容器（７０３）を貯蔵容器（５０５）に搬送して、組織加工容器（７０３）のバルブアセンブリをそれに対応する貯蔵容器（５０５）のバルブアセンブリ（５１５）に位置合わせして貯蔵容器（５０５）に貯蔵する液体を収集するように構成されている。組織加工容器（７０３）のバルブアセンブリ（５１５）が貯蔵容器（５０５）のバルブアセンブリ（５１５）に位置合わせされると、そのバルブアセンブリに配設された位置センサ（図示略）が、液体を移送するためにバルブアセンブリ（５１５）を作動させるように制御器に通報する。これによって、貯蔵容器（５０５）から組織加工容器（７０３）に、導管などのいかなる液体搬送手段も用いずに重力により液体が移送されよう。このように導管を削除することによって、貯蔵容器（５０５）から組織加工容器（７０３）に液体を供給するために用いるポンプも削除できる。ポンプの削除と重力を利用した液体の移送によって、組織などの液体に分与される圧力を削除され、細胞への損傷が減少する。これにより、工程の収率と効率が向上する。

10

【００４９】

先の図１aと図１bを参照して、システム（５００）はさらに、組織加工容器（７０３）から受け取った組織の水分画を濾過する細胞濃縮装置（５０７）を含む。ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）を細胞濃縮装置（５０７）の注入口に搬送して、組織の水分画を移送するために、組織加工容器（７０３）を細胞濃縮装置（５０７）の注入バルブに接続させる。この開示の一実施の形態では、細胞濃縮装置（５０７）の注入バルブはバルブアセンブリ（５１５）に備える。さらに、細胞濃縮装置（５０７）は、フィルタアセンブリと遠心分離アセンブリの少なくともどちらかである。一例として、細胞濃縮装置（５０７）は、互いに流動的に接続された所定の形状を有する複数のフィルタ室を含む濾過装置／アセンブリである。そして、濾過アセンブリには、濾過支援機構が接続されている。濾過アセンブリはさらに、濾過の後に組織の水分画の残余部分を収集するために、任意にフィルタ室（図示略）に取り付ける廃物室を備えてもよい。上記濾過は、限定するものではないが、単純な濾過、圧力支援型濾過、真空支援型濾過、振動支援型濾過およびこれらの任意の組合せの技術により行うことができる。さらに、システム（５００）は廃物収集装置（５０８）を備え、この廃物収集装置（５０８）は、細胞濃縮装置（５０７）および組織加工容器（７０３）から組織の廃物分画を受け取るように構成されている。この開示の一実施の形態では、廃物収集装置（５０８）は、複数の容器（５０５）のそれぞれに配設されたバルブアセンブリ（５１５）と同様のバルブアセンブリ（５１５）を具備している。

20

30

【００５０】

システム（５００）は、貯蔵容器（５０５）、組織加工容器（７０３）、フィルタ要素、および廃物収集装置（５０８）などの１つまたは２つ以上の使い捨て要素を備える。システム（５００）で用いる使い捨て要素はすべて、臨床的使用を意図する生体試料の加工に適切な医療等級材料で作成される。この使い捨て要素はすべて、γ線照射または当技術分野で周知の任意の他の手段により殺菌が施され、一回限り／一回の使用のみを意図しており、殺菌した一括品としてシステム（５００）で供給される。他の一実施の形態では、その殺菌した一括品は、ＲＦＩＤタグを利用してシステム（５００）と組み合わせてもよい。この開示の一実施の形態では、制御装置（５１１）が囲い部（５０３）の上面の上に搭載され、制御装置（５１１）は、組織の加工に必要なパラメータを供給するための表示器と入力ボタンを有するユーザインタフェース（５０６）を備える。

40

【００５１】

図１bを参照して、システム（５００）は、囲い部（５０３）の内部に洗浄容器（５１４）を備える。洗浄容器（５１４）は、囲い部（５０３）の内部のハンド交換置場（参照番号略）に設けられている。この開示の一実施の形態では、洗浄容器（５１４）は、組織加工容器（７０３）と同様の形状を有しているが、その目的を果たす他のいかなる形状であってもよい。洗浄容器（５１４）は、任意の一実施の形態としてシステム（５００）に備わっており、細胞を単離するために貯蔵容器（５０５）から洗浄緩衝溶液を受け取って

50

細胞濃縮装置（５０７）に洗浄緩衝溶液を供給する。組織加工容器（７０３）から細胞濃縮装置（５０７）に加工した組織を供給した後で、ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）を廃棄置場（図示略）に廃棄して、それから、掴み部（５１７）が容器保持器（１１７）に取り付けられる。それから、ロボット操作アセンブリ（１００）は、ハンド交換置場から洗浄容器（５１４）を取り出し、予めプログラムされた軌道で動作して以降の操作を実行する。一実施の形態では、予めプログラムされた軌道は、制御装置（５１１）に格納されている。

【００５２】

この開示の一実施の形態では、システム（５００）は、囲い部（５０３）の内部の温度を測定して調節するために、囲い部（５０３）内に配置する、少なくとも１つの温度センサ（５０４）〔図５に最良に示す〕を備える。温度センサ（５０４）は、制御装置（５１１）にインタフェースで接続され、囲い部（５０３）の温度を所定の制限内に維持する。囲い部（５０３）の内部の温度は、約３５℃～約３８℃、好ましくは３６．５℃～３７．５℃の範囲に維持される。この開示の一実施の形態では、工程中に必要なときに組織加工容器（７０３）を加熱するために、加熱素子（５０２）がシステム（５００）の所定の位置に設けられ、加熱素子（５０２）はさらに、囲い部（５０３）の内部の温度が所定の制限よりも低下した場合には、熱を囲い部（５０３）内に放散する。加熱素子（５０２）は、制御装置（５１１）にインタフェースで接続され、制御装置（５１１）は、組織温浸工程で必要とされる囲い部（５０３）内の所定の温度を維持するために、加熱素子（５０２）の動作を統制する。この開示の一実施の形態では、加熱素子（５０２）は鋳造セラミックスであるが、熱負荷に応じて、他の種類の従来から周知の加熱器を用いることもできる。

【００５３】

この開示の他の一実施の形態では、限定するものではないが、暖かい空気の循環、または、赤外線加熱機構やこの種の当技術分野で周知の他の技術の利用を含むグループから選択する方法によって、囲い部の内部の温度を維持することができる。

【００５４】

この開示の他の一実施の形態では、貯蔵容器（５０５）と組織加工容器（７０３）は、無線周波数識別（ＲＦＩＤ）タグを備えてもよい。ＲＦＩＤタグは、制御装置（５１１）にインタフェースで接続され、制御装置（５１１）は、システム（５００）において貯蔵容器（５０５）のＲＦＩＤタグを用いて、その該当する貯蔵容器（５０５）のそれぞれの位置に関するデータを格納する。さらに、制御装置（５１１）は、ロボット操作アセンブリ（１００）を操作して、ＲＦＩＤタグから受信するデータに基づいて貯蔵容器（５０５）の特定の位置に移動させる。さらに、ＲＦＩＤ信号がデータ自動計測器に保存される。システム（５００）は、自動化システムの遠隔操作モニタリングのための体系にインタフェースで接続され〔図６に最良に示す〕、すべての信号をタイムスタンプで連続的に追跡して、メモリにデータを格納するプロセッサを備える。このデータは、インターネットを通じて、所定の間隔で中央サーバに移送される。このサーバはアプリケーション層を有しており、このアプリケーション層によって、フィールドで作動する各装置からのデータがアーカイブに適切に収められて特定の計器盤用に処理されることを確実にするであろう。バックエンドで作動するアプリケーションによって、システム（５００）の機能実行において生じる任意の逸脱に対して早期の警報を発する。ＳＭＳを通じて配信される情報によって、サービススタッフが先を見越して顧客と情報交換を行うことが可能になる。このようなサービス体系を用いて、試料の加工中に必要性が生じたときに顧客の支援を行ったり、信頼性の高い性能のために規定通りの維持管理を行ったりする。

【００５５】

図７は、組織加工容器（７０３）を備えたロボット操作アセンブリ（１００）を示す、この開示の典型的な実施の形態である。組織加工容器（７０３）は、ロボット操作アセンブリ（１００）の容器保持器（１１７）に取外し可能に取り付けられる。容器保持器（１１７）は、組織加工容器（７０３）の突出ピンを受け入れる中央窪み部（１１８）を備え

、容器保持器（１１７）には、所定の構成を有する複数のリブが設けられ、組織加工容器（７０３）の表面をしっかりと掴むことによって、組織加工容器（７０３）の何らかの弛みによる動きを防止する。この開示の他の一実施の形態では、少なくとも１つの洗浄容器（５１４）がシステム（５００）のハンド交換置場に配設されている〔図１〕。洗浄容器（５１４）は、組織加工容器（７０３）と異なる／同じ寸法を有し、ロボット操作アセンブリ（１００）の容器保持器（１１７）に取外し可能に固定されるように構成されている。洗浄容器（５１４）は、特定の目的を達成するために、限定するものではないが洗浄または異なる種類の温浸などの追加の工程に用いてもよい。洗浄工程中には、ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）の掴み部を廃棄置場に廃棄して、ハンド交換置場から新しい掴み部を自動的に取り出すように構成されている。新しい掴み部を容器保持アーム（１１７）に取り付けるとすぐに、ロボット操作アセンブリ（１００）は、ハンド交換置場から洗浄容器（５１４）を取り出し、予めプログラムされた軌道で動作して以降の操作を実行する。この開示の他の一実施の形態では、洗浄容器（５１４）を洗浄緩衝溶液で満たして、それから、濾過によってＳＶＦ濃縮物を洗浄するために細胞濃縮装置（５０７）に供給してもよい。洗浄緩衝剤を細胞濃縮装置（５０７）の室のいずれか１つの中に、好ましくは、ＳＶＦ濃縮物を含有する最終の室の中に供給することもできる。

10

【００５６】

図９aおよび図９bはそれぞれ、ロボット操作アセンブリ（１００）のロボットアームの位置と、流体注入および注出状態中の組織加工容器（７０３）を示す、この開示の典型的な実施の形態である。流体注入状態では、ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）を複数の容器（５０５）のそれぞれに向けて搬送し、流体注入のために、組織加工容器（７０３）の注入／注出口（７０３a）に設けたバルブアセンブリ（５１５）をそれに対応する容器（５０５）のバルブアセンブリ（５１５）に位置合わせする。複数の容器（５０５）から組織加工容器（７０３）に流体を注入している間は、図９aに示すように直立した位置に保持される。バルブアセンブリ（５１５）が位置合わせされるとすぐに、制御装置（５１１）がバルブアセンブリ（５１５）を作動させることにより、流体が重力の作用で貯蔵容器（５０５）から組織加工容器（７０３）に流れることになる。流体注入状態では、ロボット操作アセンブリ（１００）は、組織加工容器（７０３）を廃物収集装置（５０８）と細胞濃縮装置（５０７）の少なくとも１つに向けて搬送し、組織加工容器（７０３）から加工した組織を注出するために、組織加工容器（７０３）の注入／注出口（７０３a）に設けたバルブアセンブリ（５１５）を廃物収集装置（５０８）と細胞濃縮装置（５０７）のバルブアセンブリ（５１５）に位置合わせする。組織加工容器（７０３）から流体を注出している間は、図９bに示すように反転した位置に保持される。バルブアセンブリ（５１５）が位置合わせされるとすぐに、制御装置（５１１）がバルブアセンブリ（５１５）を作動させることにより、流体が重力の作用で組織加工容器（７０３）から廃物収集装置（５０８）に流れることになる。

20

30

【００５７】

この開示の他の一実施の形態では、制御装置（５１１）をシステム（５００）で、あるいは、システム（５００）にインタフェースで接続されたコンピュータ装置で実施してもよい。制御装置（５１１）は、処理装置とも呼ぶことができる。この処理装置は、ユーザまたはシステムが発生した要求を実行するためのプログラム構成要素を実行する、少なくとも１つデータプロセッサを備えてもよい。このプロセッサは、統合システム（バス）コントローラ、メモリ管理制御装置、浮動小数点装置、グラフィクス処理装置およびデジタル信号処理装置などの特殊化した処理装置を含んでもよい。当該処理装置は、AMDのAthlon, Duron または Opteron, ARMのアプリケーション、埋込みまたは高信頼プロセッサ、IBMのPowerPC、インテルのCore, Itanium, Xeon, Celeron または他の型のプロセッサなどのマイクロプロセッサを含んでもよい。当該処理装置は、メインフレーム、分散型プロセッサ、マルチコア、パラレル、グリッドまたは他の体系を用いて実施してもよい。いくらかの実施の形態では、アプリケーション特定の集積回路（ASIC

40

50

s)、デジタル信号プロセッサ(DSPs)、Field Programmable Gate Arrays(FPGAs)などのような埋込み型の技術を活用してもよい。

【0058】

いくつかの実施の形態では、サーバ[図6に示す]は、中央処理装置(「CPU」または「プロセッサ」)を備えてもよい。このプロセッサは、ユーザまたはシステムが発生したビジネスプロセスを実行するためのプログラム構成要素を実行する、少なくとも1つデータプロセッサを備えてもよい。ユーザは、人、この開示に含まれる人などのデバイスを使用する人、またはこのようなデバイス自体を含んでもよい。当該プロセッサは、統合システム(バス)コントローラ、メモリ管理制御装置、浮動小数点装置、グラフィックス処理装置およびデジタル信号処理装置などの特殊化した処理装置を含んでもよい。当該プロセッサは、1つまたは2つ以上の入力/出力(I/O)装置(図示略)との通信に配設されてもよい。このI/Oインターフェースは、限定するものではないが、音声、アナログ、デジタル、モノオーラル方式、RCA、ステレオ方式、IEEE-1394、シリアルバス、ユニバーサル・シリアルバス(USB)、赤外線方式、PS/2、BNC、同軸方式、コンポーネント、コンポジット、デジタル映像インターフェース(DVI)、高品位マルチメディアインターフェース(HDMI(登録商標))、RFアンテナ、Sビデオ、VGA、IEEE 802.n /b/g/n/x、Bluetooth(登録商標)、セルラー(例えば、コード分割マルチアクセス(CDMA)、高速パケットアクセス(HSPA+)、移動通信手段用グローバルシステム(GSM(登録商標))、ロングターム・エボリューション(LTE)、WiMaxなど)などの通信プロトコル/方法を用いてもよい。当該I/Oインターフェースを用いて、コンピュータシステムが、1つまたは2つ以上の入力/出力(I/O)装置(図示略)と通信してもよい。例えば、当該入力装置は、アンテナ、キーボード、マウス、ジョイスティック、(赤外線方式)リモコン、カメラ、カード読取り機、ファックス装置、ドングル、生物測定学の読取り機、マイクロフォン、タッチ画面、タッチパッド、トラックボール、スキャナ、記憶装置、トランシーバー、またはビデオ装置/電源などであってもよい。当該出力装置は、プリンター、ファックス装置、ビデオディスプレイ(例えば、ブラウン管(CRT)、液晶ディスプレイ(LCD)、発光ダイオード(LED)、プラズマ、プラズマディスプレイ・パネル(PDP)、有機発光ダイオードディスプレイ(OLED)など)、音響機器用スピーカーなどであってもよい。いくつかの実施の形態では、上記プロセッサは、メモリ705(例えば、図6に図示略のRAM、ROMなど)との通信に配設されてもよい。このメモリは、限定するものではないが、シリアル先端技術アタッチメント(SATA)、インテグレートッド・ドライブ・エレクトロニクス(IDE)、IEEE-1394、ユニバーサル・シリアルバス(USB)、ファイバーチャネル、スモール・コンピュータシステム・インターフェース(SCSI)などの接続プロトコルを用いて、メモリドライブ、着脱可能なディスクドライブなどを含んでもよい。このメモリはさらに、ドラム、磁気ディスクドライブ、光磁気ドライブ、リダンダントアレイ・オブ・インディペンデントディスク(RAID)、ソリッドステートメモリ装置、ソリッドステートドライブなどを含んでもよい。

【0059】

この開示の好ましい実施の形態では、以下に記載する工程のステップを実行することにより間質血管分画を得る。

a. 組織加工容器のバルブを組織貯蔵容器のバルブに接続することにより、所定量の組織試料(例えば、脂肪組織)を該組織加工容器に供給する。この開示の任意の一実施の形態では、組織加工容器と組織採取缶の間に導管を接続することにより、上記組織を該組織加工容器に供給する。

b. それから、組織加工容器のバルブを洗浄緩衝溶液が含まれた貯蔵容器のバルブに接続することにより、該貯蔵容器の洗浄緩衝溶液を該組織加工容器に供給する。

c. それから、ロボット操作アセンブリを援用して該組織加工容器で混合物を攪拌することにより、組織試料を洗浄緩衝溶液で洗浄するが、該ロボット操作アセンブリが該組織加工容器を所定の軌道で移動させる。

d. 該組織加工容器でその混合物を相分離させることにより、該混合物は初期脂肪上部分画と初期水下部分画に分離するが、この相分離は、該ロボット操作アセンブリがその温浸室をX軸に対して90°の角度で傾けることにより行う。

e. 前ステップで得た初期水分画を廃物収集装置に配置するが、ステップb～eを1～6回、好ましくは3～4回繰り返す。

f. 該組織加工容器のバルブを温浸緩衝剤が含まれた容器のバルブに接続することにより、該温浸緩衝剤容器に含まれた所定量の温浸緩衝剤を該組織加工容器に送る。

g. 該組織加工容器で上記混合物を所定の回数で攪拌することにより、上記初期脂肪上部分画と上記温浸緩衝剤を混合して温浸工程を行う。温浸工程中は、制御装置にインタフェースで接続された加熱素子と温度センサを援用して、囲い部で所定の温度が維持される。

10

h. 該組織加工容器で上記混合物の相分離を行うことによって、その混合物をSVFを含有する最終脂肪上部分画と最終水下部分画に分離する。

i. 上記ロボット操作アセンブリが該組織加工容器を搬送して前ステップで得た最終水下部分画を細胞濃縮装置に供給することにより、その最終水下部分画を細胞濃縮装置に導く。当該最終水下部分画を供給するために、該組織加工容器のバルブを該細胞濃縮装置のバルブに接続する。

j. その最終水分画が濾過アセンブリを含む上記細胞濃縮装置内で濾過されるが、SVF細胞を含有する最終水分画を濃縮するために任意に赤血球の除去を行う。

それから、上記最終のSVF細胞懸濁液から温浸酵素を除去するために、該SVF濃縮物を洗浄緩衝溶液で洗浄する。このSVF洗浄は以下のように行う。

20

【0060】

オプション1

a. 上記組織加工容器の最終脂肪分画を上記廃物収集装置に配置する。

b. それから、該組織加工容器を所定量の洗浄緩衝溶液で満たし、任意に攪拌によりすすぎ洗浄を行って残余の組織と酵素を除去する。そして、洗浄緩衝剤を該廃物収集装置に配置する。

c. 上記すすぎ洗浄を行った組織加工容器を洗浄緩衝溶液で再度満たしてから、そのSVF濃縮物を濾過により洗浄するために、上記細胞濃縮装置に供給する（洗浄緩衝剤を上記濾過装置の室のいずれか1つに供給してもよい）。

30

d. 温浸酵素を完全に除去して最終のSVF生成物を得るために、ステップcを1回または複数回実行してもよい。

【0061】

オプション2

a. 上記ロボットアームが上記組織加工容器を廃棄置場に廃棄する。

b. 該ロボットアームが上記ハンド交換置場から洗浄容器を取り出す。この洗浄容器は、組織加工容器、または任意の他の形状および大きさを有する容器であってもよい。

c. その洗浄容器を洗浄緩衝溶液で満たしてから、当該SVF濃縮物を濾過により洗浄するために、上記細胞濃縮装置に供給する（洗浄緩衝剤を上記濾過装置の室のいずれか1つに供給してもよい。好ましくは、SVF濃縮物を含有する最終室に直接に供給してもよい。）。)

40

d. 温浸酵素を完全に除去して最終のSVF生成物を得るために、ステップcを1回または複数回実行してもよい。

【0062】

従来のシステムとの比較による、この開示に記載のロボット工学で実現したシステムの効果

1. 導管を用いないシステム:この開示に記載のロボット工学で実現したシステムは、導管を用いずに作動する。導管を用いないシステムは以下の利点を提供する。

a) 無菌状態の確実な実現:手作業による接続がリスク要因となり、細胞単離システムの無菌状態や無菌の性質を危うくするおそれがある。不適切な取り扱いによって、細菌に

50

よる汚染や、細胞単離システムの閉鎖特性に欠陥が生じる可能性がある。ロボット工学および同期作動バルブで実現した、この開示の導管を用いないシステムにより、細菌による汚染のおそれを除去する閉じた無菌の流路が確実に実現される。

b) 不正確な接続から生じる手作業のミス除去:最小限の人的介入。ロボット工学で実現したシステムは、最小限の手作業による介入で作動され、手作業ミスの確率と汚染の可能性が減少する。

c) 導管を用いないシステムはポンプを使用しないので、SVF/細胞が圧力による歪やそれによって引き起こされる損壊を被ることがない。

【0063】

2. 精度の向上:このロボット工学で実現したシステムでは精度が向上するので、性能の卓越した一貫性と信頼性が実現される。

【0064】

3. 融通性:工程の変更は、多かれ少なかれ、ソフトウェア/アルゴリズムの変更で容易に導入できる。ソフトウェア/アルゴリズムの追加の変更、およびそのための投資は必要とされない。工程の変更とは、限定するものではないが、下記を含むことができる。

a) 異なる生体組織のための異なる工程は、異なるソフトウェアを入力して、同じハードウェアを用いて取り扱うことができる。

b) 今後、軌道や攪拌速度などの現行工程に改良を加えることにより、最終生成物の収率/生存能力を向上させる。

c) 今後、現行工程に修正を加えることにより、同じ組織から異なる細胞の個体群を得る。

【0065】

均等

本明細書において実質的にいかなる複数および/または単数の用語の使用に関しても、当業者は、当該文脈および/または適用に適切であるように、複数から単数におよび/または単数から複数に解釈することができる。その種々の単数/複数置換は、明らかにするために本明細書において明確に記載してよい。

【0066】

当業者は、一般に本明細書において、特に添付した請求の範囲（例えば、添付した請求の範囲の本体）において使用する用語は、「開いた」用語を一般に意図することを理解されよう（例えば、「含んでいる」の用語は「限定するものではないが含んでいる」と、「有している」の用語は「少なくとも有している」と、「有する」の用語は「限定するものではないが有する」などと解釈されるべきである。）。当業者はさらに、特定の数量の導入される請求項の記載が意図されている場合には、そのような意図が当該請求項で明確に記載され、そのような記載がないときには、当該意図は存在しないであろうことを理解されよう。例えば、理解の助けとして、添付した請求の範囲は、請求項の記載を導入するために、「少なくとも1つ」および「1つまたは2つ以上」の導入句の使用を含んでもよい。しかし、そのような句の使用は、不明瞭な冠詞である“a”および“an”を用いた請求項の記載を導入がそのような導入された請求項の記載を含む任意の特定の請求項をたった1つのそのような記載を含む発明に制限することを暗示すると解釈されるべきではない。このことは、以下に示す場合でも当てはまる：同じ請求項が「1つまたは2つ以上」または「at least one」の導入句、および、“a”または“an”などの不明瞭な冠詞を含むとき（例えば、“a”および/または“an”は、典型的に「少なくとも1つ」または「1つまたは2つ以上」を意味すると解釈されるべきである）；同じことが請求項の記載を導入するために使用される明瞭な冠詞の使用にも当てはまる。さらに、特定の数量の導入される請求項の記載が明確に示されていても、当業者は、そのような記載は少なくとも記載された数量を意味すると典型的に解釈されるべきであることを認識するであろう（例えば、他の修飾語がなしで、「2つの記載」というだけの記載は典型的に、少なくとも2つの記載または2つ以上の記載を意味する）。さらに、それらの例では「A, B, Cなどの少なくとも1つ」に類似した慣例を使用して、一般にそのような構成は、当業者がその慣例を

10

20

30

40

50

理解するであろうという趣旨で意図されている（例えば、「A, B, Cの少なくとも1つを有するシステム」は、限定するものではないが、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AとBを共に、AとCを共に、BとCを共に、および／または、AとBとCを共に有するシステムなどを含むだろう）。それらの例では「A, B, Cなどの少なくとも1つ」に類似した慣例を使用して、一般にそのような構成は、当業者がその慣例を理解するであろうという趣旨で意図されている（例えば、「A, B, Cの少なくとも1つを有するシステム」は、限定するものではないが、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AとBを共に、AとCを共に、BとCを共に、および／または、AとBとCを共に有するシステムなどを含むだろう）。当業者はさらに、2つまたは3つ以上の代替の用語を表す実質的にいかなる離接的な語および／または句も、明細書、請求の範囲または図面に係わらず、当該用語の1つ、当該用語のいずれか一方、または当該用語の両方を含む可能性を予期するように解釈されるべきことが理解されよう。例えば、「AまたはB」の句は、「A」または「B」または「AおよびB」の可能性を含むことが理解されよう。

10

【0067】

本明細書において、種々の態様および実施の形態を開示したが、当業者にとっては他の態様および実施の形態も明白であろう。本明細書において開示したこれら種々の態様および実施の形態は例示のためであって、限定することを意図しておらず、この開示の真の範囲と精神を以下の請求の範囲で指摘する。

【符号の説明】

【0068】

20

- 500 組織の加工システム
- 501 システムの基礎
- 502 加熱素子
- 503 囲い部
- 505 a～505 f 貯蔵容器
- 506 表示モニター
- 507 細胞濃縮装置
- 508 廃物収集装置
- 511 制御装置
- 512 R F I D接続モジュール
- 513 キャスター車輪
- 514 洗浄容器
- 515 バルブアセンブリ
- 516 貯蔵容器の注出口
- 517 掴み部
- 703 組織加工容器
- 703 a 組織加工容器の注入／注出口
- 701 釣合いおもり
- 100 ロボット操作アセンブリ
- 101 ロボット操作アセンブリの基礎
- 102 第1のモータ
- 105 第1の“Y”形状フォーク
- 107 第2のモータ
- 108 第2の“Y”形状フォーク
- 110 第3のモータ
- 111 第3の“Y”形状フォーク
- 111 a 第4のモータ
- 112 攪拌リンク
- 113 および115 十字形リンクモータ
- 117 容器保持器

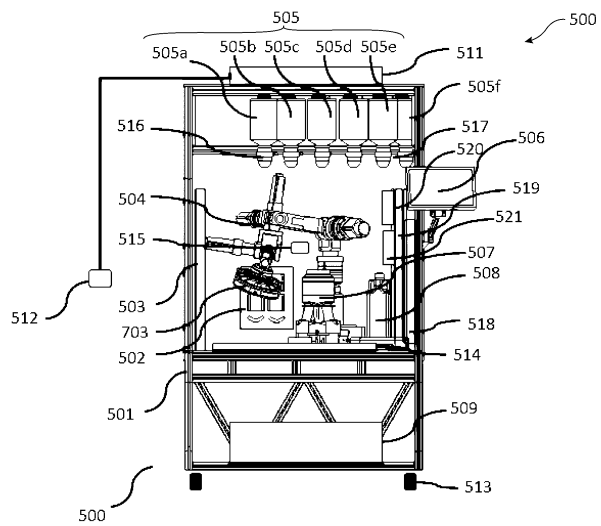
30

40

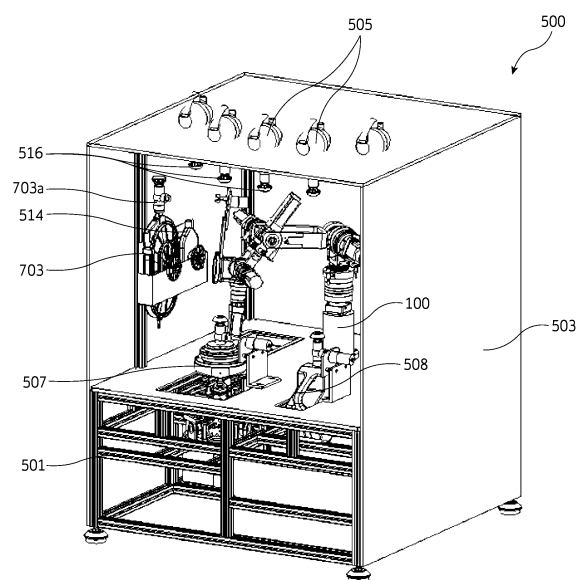
50

S 1 ~ S 6 位置センサ

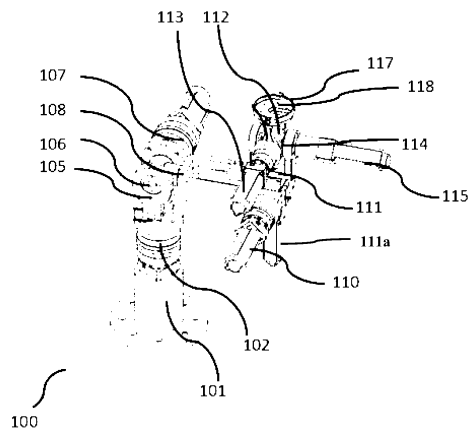
【図 1 a】



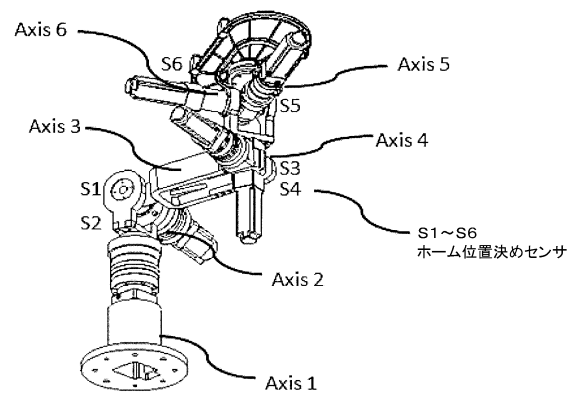
【図 1 b】



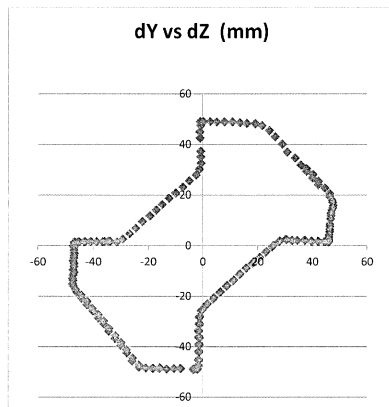
【図 2】



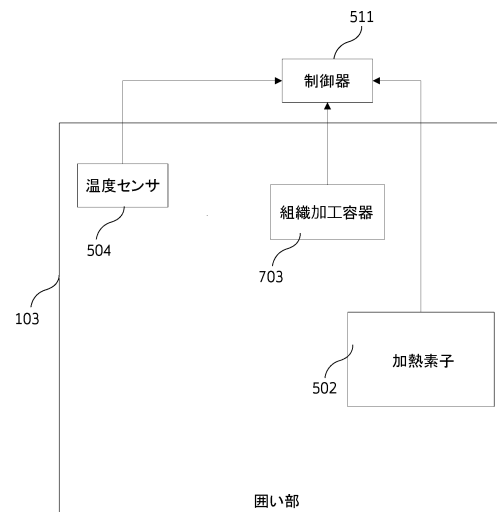
【図 3】



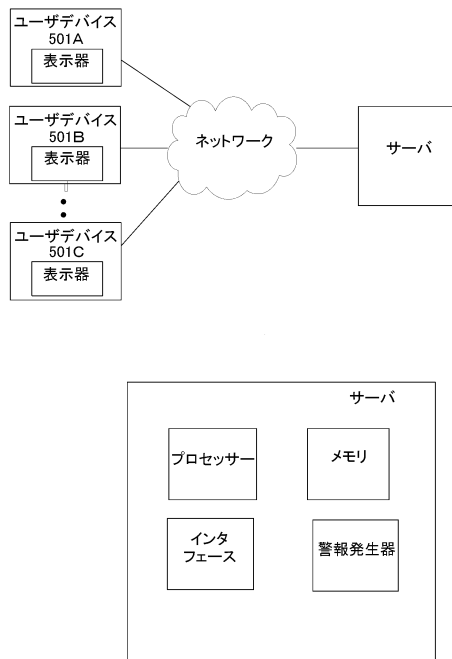
【図 4】



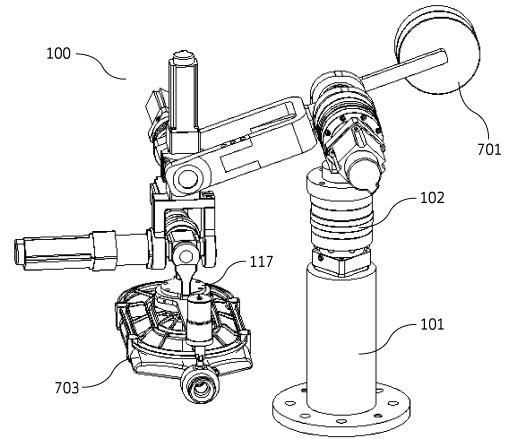
【図 5】



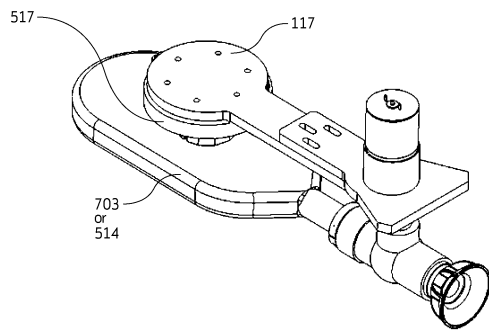
【図 6】



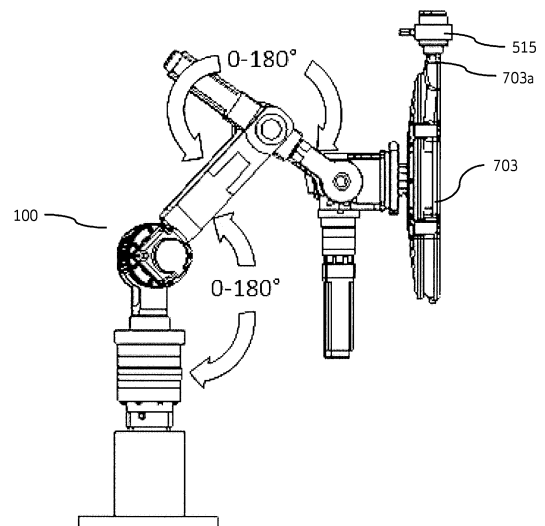
【図 7】



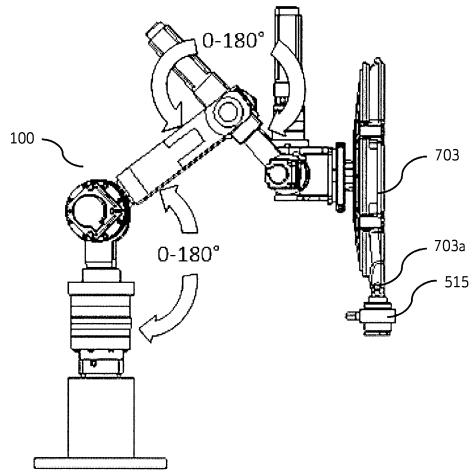
【図 8】



【図 9 a】



【図 9 b】



フロントページの続き

- (72)発明者 ムラリ, チェラト
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内
- (72)発明者 アロク, ダムレ
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内
- (72)発明者 スワチ, サンダーラ ラジ
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内
- (72)発明者 アニシュ セン, マジウムダール
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内
- (72)発明者 アビヒジート, デシュムク
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内
- (72)発明者 バイアラッパ, マンジュナート, サシャ クマール
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内
- (72)発明者 プラジョド スィルバンパッティル, ロヒダクシャン
インド・560066・カルナータカ・バンガロール・ホワイトフィールド・フェイズ・1ーエリ
ア・アクシャイ・テク・パーク・72アンド73・セカンドフロア・イーピーアイピー・ゾーン・
ステムピューティクス・リサーチ・プライベート・リミテッド内

審査官 中村 勇介

- (56)参考文献 国際公開第2013/030761 (WO, A1)
特表2009-535015 (JP, A)
国際公開第2004/073846 (WO, A1)
国際公開第2013/086199 (WO, A1)
Sundar Raj, Development of an Automated Device for Point-Of-Care Isolation of Stromal
Vascular Fraction Cells from Adipose Tissue Lipoaspirate, IPRAS journal, 2013年
7月 1日, Issue 13, p.43-44
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12M1/00-3/10
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)