

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-149534
(P2004-149534A)

(43) 公開日 平成16年5月27日(2004.5.27)

| | | |
|--------------------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 45/00 | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 6 6 |
| A 6 1 K 35/28 | A 6 1 K 35/28 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 M 31/00 | A 6 1 M 31/00 | 4 C 0 8 7 |
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 9/10 | A 6 1 P 9/10 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 43 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2003-366451 (P2003-366451)
 (22) 出願日 平成15年10月27日 (2003.10.27)
 (31) 優先権主張番号 281709
 (32) 優先日 平成14年10月28日 (2002.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598155324
 バイオセンス・インコーポレイテッド
 Biosense, Inc.
 アメリカ合衆国、08933-7003
 ニュージャージー州、ニューブランズウィック、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ (番地なし)
 One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933-7003, U.S.A.
 (74) 代理人 100066474
 弁理士 田澤 博昭
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

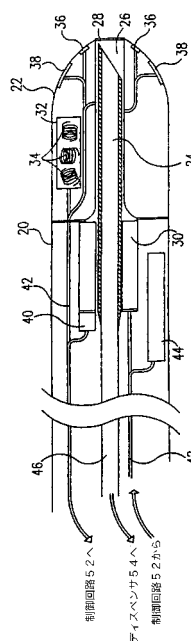
(54) 【発明の名称】 活性化治療薬または物質による組織内における一定の標的領域に対する胚芽幹細胞のホーミング

(57) 【要約】

【課題】 一定の哺乳類動物の組織内において脈管増殖を誘発するための方法。

【解決手段】 上記方法は一定の組織における標的領域に一定のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引物質等のような一定の転座刺激因子を配給する工程、および種々のヒト胚芽幹細胞を上記哺乳類動物に導入してこれらのヒト胚芽幹細胞を上記組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域において脈管増殖を行なう工程を含む。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一定の哺乳類動物の組織内における脈管増殖を誘発するための方法において、
 (a) 前記組織の一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および
 (b) 種々のヒト胚芽幹細胞を前記哺乳類動物に導入して当該ヒト胚芽幹細胞をその組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域において脈管増殖を行なう工程を含む方法。

【請求項 2】

一定の哺乳類動物の組織内における筋発生を誘発するための方法において、
 (a) 前記組織の一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および
 (b) 種々のヒト胚芽幹細胞を前記哺乳類動物に導入して当該ヒト胚芽幹細胞をその組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域において筋発生を行なう工程を含む方法。

【請求項 3】

一定の哺乳類動物の組織内における再成形を誘発するための方法において、
 (a) 前記組織の一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および
 (b) 種々のヒト胚芽幹細胞を前記哺乳類動物に導入して当該ヒト胚芽幹細胞をその組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域において再成形を行なう工程を含む方法。

【請求項 4】

一定の哺乳類動物の組織内における一定の瘢痕を置換するための方法において、
 (a) 一定の標的領域として前記瘢痕を設定する工程、
 (b) 前記組織の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および
 (c) 種々のヒト胚芽幹細胞を前記哺乳類動物に導入して当該ヒト胚芽幹細胞をその組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域における前記瘢痕の置換を行なう工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は現在において米国特許第 6,309,370 号として発行されている 1998 年 2 月 5 日に出願されている米国特許出願第 09/019,453 号の一部継続出願である 1999 年 8 月 24 日に出願されている米国特許出願第 09/379,540 号の一部継続出願である。

本発明は一般に侵襲性の心臓治療のための種々の方法および装置を含む細胞に基づく治療法に関連しており、特に、心臓虚血の最少侵襲性の治療のための方法および装置に関連している。

【背景技術】

【0002】

心臓病または心不全は依然として西洋世界における死亡の主原因となっている。心臓病の最も一般的な形態の一例は、慢性の冠動脈病またはこれに続く急性の心筋梗塞のいずれかによる、血液灌流の欠乏により生じる心筋層内における虚血領域の形成である。このような虚血領域内の細胞は最終的に死に至る段階的かつ概ね不可逆的な退化過程を示す（非特許文献 1 を参照されたい）。この過程は虚血領域の生存能力の相当な進行的退化として発現される。

【0003】

冠動脈の病状を治療するための現在において有効と考えられる手法は噴門上部の冠動脈樹状部における大きな局在化部分への血流の回復（血管形成）および一定のバイパス移植片による冠動脈内における閉塞部の全体的なバイパス形成処理を含む。

【0004】

また、例えば、嫌気性細胞の生存能力を延長する細胞保護性の化合物の投与等の薬物投

与、および心筋患部への血液供給を改善するレーザーによる心筋血管再生等が（一部はまだ試験中ではあるが）虚血症を治療するための別の治療手法である。

【0005】

虚血組織への酸素供給量を増大するために心臓内において新しい副行血管が成長する可能性があることが心筋虚血症の一部の場合において観察されている。このような現象は新脈管形成として知られている。脈管内皮増殖因子（VEGF）および線維芽細胞増殖因子（FGF）等の増殖因子として知られる天然物質に基づいてこのような新脈管形成を制御する機構を理解することにおける最近の進歩に伴って、心臓への外因性の脈管形成増殖因子の投与に基づく新しい有望な治療形態が開発されている。

【0006】

このような慢性および/または急性の虚血症の軽減において見られる増殖因子の有効な作用を説明するために幾つかの機構が提案されている。これらの機構には、新脈管形成、筋細胞の生存能力および障害に対する抵抗力の増大、虚血障害を受けた内皮依存性の血管運動の回復、先在する副行血管の漸増が含まれる（本明細書に参考文献として含まれる、非特許文献2を参照されたい）。

【0007】

非特許文献3（本明細書に参考文献として含まれる）は段階的（人為的に誘導した）冠動脈閉塞部を有する豚への塩基性の線維芽細胞増殖因子（bFGF）の外膜周囲投与により冠動脈血流の改善および梗塞領域の減少が改善され、ペーシング誘導性の血流力学的衰退が防止できることを報告している。この増殖因子は、bFGFを含有するビーズを保有する多数個のカプセルを供給してこれらを動脈に固定することにより閉塞した動脈およびその周辺の動脈の両方に管腔の外部から投与されている。これらのビーズはbFGFが心筋の患部領域に効果的に吸収されて運ばれるように一定の延長された期間にわたり所定速度でそれらのbFGF内容物を徐々に放出するように設計されている。

【0008】

一方、継続的な全身的注入を含むbFGFの静脈内投与は、外膜周囲投与に比べて、主に血流により薬物が流れ出して希釈され、その維持時間が短くなるという理由により、消極的な血管形成作用しか示さないことが報告されている（非特許文献4、非特許文献5、および非特許文献6を参照されたい。なお、これらは本明細書に参考文献として含まれる）。

【0009】

さらに最近の文献（非特許文献7、本文献は本明細書に参考文献として含まれる）において、著者は豚における脈管内皮増殖因子（VEGF）と同様の有効な脈管形成作用を報告している。このVEGFはアメロイド・コンストリクタ（ameroid constrictor）（すなわち、動脈の段階的閉塞部を誘発するために動脈の周辺に配置した適当な内径の外部リング）の近くに配置されて当該コンストリクタの先端側における心筋系に直接固定されたマイクロカテーテルにより投与される。このマイクロカテーテルは胸壁の内側で心臓周囲の空腔部の外側に配置された一定の浸透圧ポンプ（カリフォルニア州パロ・アルトのアルザ社（Alza）によるアルゼット（ALZET））に接続している。

【0010】

新脈管形成を刺激するための別の手法として遺伝子療法がある。非特許文献8（本文献は本明細書に参考文献として含まれる）は導入物質としてアデノウイルスベクターを用いる遺伝子導入配給法により投与した場合のイン・ビボ（生体内）での心筋の新脈管形成を誘発する能力を有するさらに別の増殖因子であるFGF-5を報告している。同様に、非特許文献9（本文献は本明細書に参考文献として含まれる）は遺伝子コード化脈管内皮増殖因子（phVEGF）を含む「裸のDNA（naked DNA）」の動脈内投与による重度の四肢虚血症の治療を報告している。すなわち、プラスミドDNAの溶液を血管形成バルーンのヒドロゲル被膜に加えると、当該被膜が遺伝子導入部位において上記バルーンが膨張するまで上記DNAを保持するので、このDNAが動脈壁に導入される。

【0011】

10

20

30

40

50

これらの結果を合わせて考慮すると、種々の増殖因子に対応して選択される薬物配給手法は全身系的（静脈内）な配給手法よりも局所的な配給手法にすべきであることが示されている。このような局所的配給の優先性は注入される b F G F の半減期が短いことと短い保持時間によると考えられる。一方、b F G F の延長された全身系的な静脈内配給は治療後 4 週間経過しても完全に消失しない相当な血液学的毒性および血圧低下作用を生じることが報告されている。加えて、血流による薬物の流出に伴う希釈作用により、このような手法における薬物の必要量が許容度を超えて高くなる（本明細書に参考文献として含まれる、非特許文献 10、および非特許文献 11 を参照されたい）。

【0012】

一方、局所的な持続型の配給は上記の不都合点の少なくとも一部分を含まず、さらに効果的であることが明らかである。なお、上述のような現在において有効と考えられる技法を用いる局所的配給法における主な欠点は侵襲性が高いことである。すなわち、上記の種々の文献に記載されている方法は開胸手術を含む。従って、生理学的かつ治療的に明らかな利点があるにも関わらず、特に制御された放出投与法に基づく、心臓内薬物配給のための効果的で局所的目的の最少侵襲性の技法に適応し得る有効な技法が現在においては存在していない。

10

【0013】

全て本明細書に参考文献として含まれる特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5 および特許文献 6 は一般に内視鏡を伴う使用目的の患者の内部器官への流体および固体カプセルの薬物配給用のカテーテルを記載している。これらのカテーテルは一般的にその先端部に配置されて導管を介して流体または固体ディスペンサに連絡している一定の針または管を備えている。しかしながら、これらの開示されているカテーテルは治療用薬物の正確な位置制御された配給のための手段を備えていない。

20

【特許文献 1】米国特許第 4, 578, 061 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 4, 588, 395 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 4, 668, 226 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 4, 871, 356 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 5, 385, 148 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 5, 588, 432 号明細書

【非特許文献 1】M. C. フィッシュバイン (M. C. Fishbein) および M. B. マクレーン (M. B. McLean) 他, 「エクスペリメンタル・マイオカージアル・インファークション・イン・ザ・ラット (Experimental myocardial infarction in the rat)」, アメリカン・ジャーナル・オブ・パソロジー (Am. J. Pathol.), 90 巻, 57 頁乃至 70 頁, 1978 年

30

【非特許文献 2】J. A. ウエア (J. A. Ware) および M. シモンズ (M. Simons), 「アンジオゲネシス・イン・イスキミック・ハート・デイズイーズ (Angiogenesis in ischemic heart disease)」, ネイチャー・メデイシン (Nature Medicine), 3 (2) 巻, 158 頁乃至 164 頁, 1997 年

【非特許文献 3】ハラダ (Harada) 他, 「ベイシック・フィブロブラスト・グロウス・ファクター・インブルーブズ・マイオカージアル・ファンクション・イン・クロニカリー・イスキミック・ポルシン・ハーツ (Basic fibroblast growth factor improves myocardial function in chronically ischemic porcine hearts)」, ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスト (J. Clin. Invest.), 94 巻, 623 頁乃至 630 頁, 1994 年

40

【非特許文献 4】E. R. エデルマン (E. R. Edelman) 他, 「ペリバスキュラー・アンド・イントラベナス・アドミニストレーション・オブ・ベイシック・フィブロブラスト・グロウス・ファクター (Perivascular and intravenous administration of basic fibroblast growth factor: Vascular and solid organ deposition)」, プロック・ナチュラル・アカデミック・ソサイエティ・U S A (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 90 巻, 1513 頁乃至 1517 頁, 1993 年

【非特許文献 5】G. F. ウエーレン (G.F. Whalen) 他, 「ザ・フェイト・オブ・イン

50

トラベナスリー・アドミニスタード・bFGF・アンド・ジ・エフェクト・オブ・ヘパリン (The fate of intravenously administered bFGF and the effect of heparin)」、グロウス・ファクターズ (Growth Factors)、1巻、157頁乃至164頁、1989年
 【非特許文献6】E. F. アンガー (E. F. Unger) 他、「ア・モデル・トウ・アセス・インターベンションズ・トウ・インブルー・コラテラル・ブラッド・フロー：コンティニューアス・アドミニストレーション・オブ・エージェント・イントウ・ザ・レフト・コロナリー・アーテリー・イン・ドッグズ (A model to assess interventions to improve collateral blood flow: continuous administration of agents into the left coronary artery in dogs)」、カージオパスキュラー・リサーチ (Cardiovasc. Res.)、27巻、785頁乃至791頁、1993年

10

【非特許文献7】K. ハラダ (K. Harada) 他、「バスキュラー・エンドセリアル・グロウス・ファクター・アドミニストレーション・イン・クローニク・マイオカージアル・イスキミア (Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia)」、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.)、270巻 [ハート・サーキュレトリー・フィジオロジー (Heart Circ. Physiol.)、39巻]、H1791頁乃至H1802頁、1996年

【非特許文献8】シモンズ (Simons) およびウエア (Ware)、「フード・フォー・スタービング・ハート (Food for starving heart)」、ナチュラール・メデイシン (Nature Medicine)、2(5)巻、519頁乃至520頁、1996年

【非特許文献9】J. M. イスナー (J. M. Isner)、「アンジオゲネシス・フォー・レバスキュラリゼーション・オブ・イスキミック・ティシュー (Angiogenesis for revascularization of ischaemic tissues)」、ヨーロッパアン・ハート・ジャーナル (European Heart Journal)、18巻、1頁乃至2頁、1997年

20

【非特許文献10】J. J. ロペス (J. J. Lopez) 他、「ローカル・ペリバスキュラー・アドミニストレーション・オブ・ベイシック・フィブロボラスト・グロウス・ファクター：ドラッグ・デリバリー・アンド・トキシコロジカル・エバリュエーション (Local perivascular administration of basic fibroblast growth factor: drug delivery and toxicological evaluation)」、ドラッグ・メタボリズム・アンド・デイスポジション (Drug Metabolism and Disposition)、24(8)巻、922頁乃至924頁、1996年

【非特許文献11】J. J. ロペス (J. J. Lopez) およびM. シモンズ (M. Simons)、「ローカル・エクストラバスキュラー・グロウス・ファクター・デリバリー・イン・マイオカージアル・イスキミア (Local extravascular growth factor delivery in myocardial ischemia)」、ドラッグ・デリバリー (Drug Delivery)、3巻、143頁乃至147頁、1996年

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は一般に侵襲性の心臓治療のための種々の方法および装置を含む従来に比して優れた細胞に基づく治療法を提供することであり、特に、心臓虚血の最少侵襲性の治療のための優れた方法および装置を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の一部の態様における目的は心筋層への薬物の心臓内投与のための正確な最少侵襲性の方法および装置を提供することである。

【0016】

本発明の一部の態様において、上記の方法および装置は制御された放出の薬物配給装置の正確な配置のために使用される。

【0017】

なお、本特許出願の明細書および特許請求の範囲の記載内容において、用語の「制御された放出 (controlled-release)」とは、ポリマーを基材とする遅速放出 (slow-release

50

）および局所的な継続的注入の全ての形態を含む、液体または溶解可能な化合物の持続された、制御された配給（delivery）の任意または全ての技法を意味する。

【0018】

本発明の一部の態様は、脈管形成増殖因子が境界生存能力を示す心臓虚血領域内に適当に投与された場合に新脈管形成を誘発および/または促進して血液灌流を増大するという上記の発見に基づいている。好ましくは、上記の増殖因子は心臓組織内において既知の所定の深さに投与される。

【0019】

従って、本発明の好ましい実施形態において、最少侵襲性の心臓内薬物配給（MI2D2）装置（すなわち心臓内薬物投与用装置）は、心臓の一室内に挿入するための先端部を有するカテーテルから成る。このカテーテルは心筋層内の1個以上の所定の場所に薬物を投与するために使用される。このカテーテルは上記1個以上の所定の場所のそれぞれの近くにカテーテルを案内して位置決めする位置センサーと、ディスペンサに連結されて所定の場所において薬物を投与するための薬物配給装置を備えている。この薬物配給装置はカテーテルの先端部またはこの近くに配置されて、薬物を心筋層内の適当な深さに注入または配給する。

10

【0020】

本発明の一部の好ましい実施形態において、上記のカテーテルは薬物投与を必要とする心筋層内の部位の診断および特定用の1個以上の生理学的センサーをさらに備えている。好ましくは、これらのセンサーは増殖因子を投与する必要のある虚血領域を特定するために使用される。最も好ましくは、これらの生理学的センサーを上記の位置センサーと共に使用して心臓の活性度マップを作成し、このマップに従って後に詳述するように薬物が投与される。

20

【0021】

本発明の一部の好ましい実施形態において、上記カテーテルは所定量の薬物を計量して分配する薬物ディスペンサ（すなわち薬物配給装置）と、装置を制御しかつ始動するための制御回路を伴って動作する。このカテーテルにおける薬物配給装置は当該カテーテルの長さに沿って延在する内孔部または管のような適当な導管を介してディスペンサに連通しているのが好ましい。本発明の好ましい実施形態において、上記カテーテルおよびこれに付属する薬物配給装置は心筋層に増殖因子を投与するために使用されるが、当該装置が別の種類の治療薬剤も正確に投与するために同様に使用できることが理解されると考える。

30

【0022】

好ましくは、上記位置センサーは本明細書に参考文献として含まれるPCT特許出願公開第W096/05768号において記載されるような磁気位置センサーにより構成されている。さらに好ましくは、上記カテーテルは、例えば、本特許出願の譲受人に譲渡されて本明細書に参考文献として含まれる米国仮特許出願第60/042,872号において記載されるような操縦機構を備えている。あるいは、この操縦機構は全て本明細書に参考文献として含まれるPCT特許出願のPCT/US95/01103号または米国特許第5,404,297号、同第5,368,592号、同第5,431,168号、同第5,383,923号、同第5,368,564号、同第4,921,482号および同第5,195,968号のいずれかにおいて記載されるような当該技術分野において既知の任意の適当な種類のものであってよい。

40

【0023】

上述したように、虚血領域の境界および心臓壁部内の深さに対する薬物投与部位の正確な位置は治療を有効に完了する上で重要であり、健康な組織における増殖因子の過剰量の存在は当該領域に悪影響を及ぼす可能性がある。また、薬物が血液により洗い流される可能性のある、虚血領域の境界を越えた領域または心臓内壁の表面近くの領域への増殖因子を投与することは治療の効果を低下させ、毒性の危険性を伴い、所望の治療効果を達成するために必要とされる薬物の量を不必要に増加する。それゆえ、薬物投与に指定された虚血領域に対してカテーテルを正確に案内して位置や方向を定めること、および、カテーテ

50

ルの係合面と心臓壁部との間の適正な接触を確認することが重要である。

【0024】

カテーテルの正確な位置および方向決めは上述した位置センサーおよび操縦機構により達成できる。さらに、本発明の一部の好ましい実施形態において、カテーテルは当該カテーテルおよび心臓壁部との間の接触を感知して確認するための1個以上の近接または接触センサーを備えている。また、これらの好ましい実施形態の一部において、カテーテルは当該カテーテルの先端部の表面上に配置された少なくとも3個の接触センサーを備えていて、カテーテルおよび心臓壁部との適正な接触を確認し、最終的に、注入した薬物の所望の深さへの浸透を確認することができる。

【0025】

本発明の一部の好ましい実施形態においては、一方に適正に灌流されている領域があって他方に梗塞した不活性な領域がある、虚血状態ではあるが依然として生存能力のある心筋部分の領域を特定する生存マップに基づいてカテーテルが案内されて位置決めされる。このようなマップは、例えば、本明細書に参考文献として含まれる米国特許第5,568,809号またはPCT特許出願のPCT/IL97/00010号に記載される方法により製造することができ、当該方法においては、局所的な生存度(活性度)を示す心臓の幾何学的マップが形成される。好ましくは、このようなマップ上にカテーテルにより薬物を注入する位置の点格子により治療すべき虚血領域が標識される。好ましくは、このマップおよび格子は位置座標を伴って局所的組織生存度を示す心臓の生理学的活性度に基づいて決定される。

【0026】

本発明の一部の好ましい実施形態において、生存度のマッピングが同一のカテーテルを用いる薬物投与により行なわれる。これらの実施形態においては、カテーテルは心筋組織の生存または非生存を決定するためのセンサーを備えている。このようなセンサーは1個以上の電気-生理学的検出装置または機械-生理学的検出装置を備えており、これらの検出装置は、上記の米国特許第5,568,809号およびPCT/IL97/00010号に記載されるように、それぞれ局所的な心筋の電氣的または機械的な活性度を感知する。あるいは、または、さらに、上記のセンサーは光学センサーを備えており、当該光学センサーは、好ましくは、カテーテル内の適当な光源および光ファイバーによる光ガイド手段に連結されていて、当該技術分野において知られるように、生存度の指示手段としての心筋組織におけるNADHの自己蛍光を検出する。

【0027】

あるいは、上記の生存度マップは上述の方法の一つを用いて薬物投与の前に予め作成してMID2装置の制御回路に供給できる。

【0028】

本発明の一部の好ましい実施形態において、薬物配給装置は、例えば、上記の米国特許第4,578,061号、同第4,668,226号および同第5,588,432号において記載されるような好ましくは後退可能な中空の針を備えている。この針はカテーテルの心臓内への挿入および心臓からの除去時に後退しているが、カテーテルの先端部から延出して心臓の内側に薬物を配給する。好ましくは、この針は当該技術分野において既知のシリコン隔壁のような任意の適当なシール材によりシールされた開口部を通して延出して、カテーテル内への血液の逆流を防ぎながら、多数回の針の突出および後退を可能にしている。必要に応じて、例えば、上記の米国特許第4,871,356号に記載されるような弁を用いて、針自体をシールして血液成分が中に流入しないように防ぐことができる。

【0029】

好ましくは、上記の薬物配給装置は針に連結した後退機構を備えていて、当該後退機構が薬物配給の前後においてそれぞれ針をカテーテルから突出および後退させて、多数回の突出/後退動作を可能にする。従って、この後退機構は当該技術分野において既知の制限されたストローク長を有するピストンまたは他の適当な装置により構成できる。好ましく

10

20

30

40

50

は、センサーが上記の後退機構または針自体に連結して、薬物投与に先立って、針がカテーテルから心臓壁部に完全に突出した時点を検知できる。最も好ましくは、このセンサーは針がカテーテル内に完全に後退した時点も検知して、カテーテルが別の場所に安全に移動できることが確認できる。好ましくは、カテーテルが心臓壁部に適正に接触して針が所望の長さまで突出している場合を除いて、薬物投与が自動的に停止できる。あるいは、または、さらに、装置の使用者は、自動停止機能の有無によらず、針の位置を通知される。

【0030】

さらに好ましくは、上記薬物配給装置またはディスペンサは、例えば、当該技術分野において既知の、圧力センサー、超音波トランスデューサまたは流量計のような閉塞検出装置を備えており、当該検出装置が針のあらゆる閉塞の発生または導管内の流動障害を検知する。このような閉塞検出により薬物の流動経路に沿って破裂を生じる可能性のある圧力蓄積を防ぐことができ、薬物の所望の場所への信頼性の高い投与が確実に行なえるようになる。

10

【0031】

一般的に、心筋層内の虚血領域は 10 cm^2 までの面積にわたって延在するが、局所的な増殖因子の注入が及ぶ一般的な面積は僅かに数平方ミリメートルである。従って、患部領域全体に対して増殖因子の投与のための単一の針を使用することは手間と時間がかかる。それゆえ、本発明の別の好ましい実施形態においては、薬物配給装置が、導管により供給される薬物配給マニホールドに接続して集合的な突出-後退動作または独立的な突出-後退動作が可能で、互いに適当に離間する複数の針を備えている。

20

【0032】

本発明の一部の好ましい実施形態においては、カテーテルによる薬物投与の制御が心臓の周期(心拍)に応じて調節される。好ましくは、薬物配給装置は心臓の周期に応じて周期的に変化する心臓壁部の厚さに応じて制御される。それゆえ、例えば、薬物が心臓拡張期の終点時において配給される場合は、心臓壁部がほぼ最小の厚さになっており、薬物が一般に心筋層内に最も深く分散される。

【0033】

このような好ましい実施形態の一例において、カテーテルは、例えば、上記PCT出願のPCT/US95/01103号において記載されるような、心臓壁部の局所的な厚さを測定するために使用される超音波センサーをその先端部に備えている。このような厚さ測定を薬物放出の制御に使用することにより、上記のように、薬物を好ましくは2mm乃至3mmの心筋層内の最適な深さに投与することができる。好ましくは、薬物投与部位における心臓壁部の厚さを心臓の周期における幾つかの時点において測定して、この厚さの測定値を用いて薬物投与の当該周期における時点を決し、これに従って、薬物を放出するように薬物配給装置を制御する。

30

【0034】

本発明の好ましい実施形態を主に薬物投与について説明しているが、上記のような心臓壁部の厚さに対して薬物放出を制御する方法は別の種類の心臓療法にも適用できることが理解されると考える。例えば、この厚さによる制御法は不整脈の治療のための心臓組織の切除またはレーザー心筋脈管再生(LMR)において有効に利用できる。例えば、LMRのための方法および装置は本明細書に参考文献として含まれるPCT特許出願のPCT/IL97/00011号において記載されている。経皮的な心筋脈管再生(PMR)として一般に知られるこれらの方法においては、カテーテルが心臓の中に挿入されて、レーザー・ビームがカテーテル内の導波管により伝送されて心臓の中を通して心筋層内に通路が形成される。また、心筋内外脈管再生(TMR)として知られる別の方法においては、プローブが胸壁を通して挿入されて、心外膜および心筋層を通して心臓の一室内に進入する通路を形成するために使用される。

40

【0035】

それゆえ、本発明の一部の好ましい実施形態においては、LMRに使用されるレーザー

50

が心臓壁部の厚さに対応して制御される。好ましくは、LMRがPMR法により行なわれている場合に、レーザーは心臓壁部がほぼ最大の厚さになる心臓収縮中に発射するように制御されて、レーザーの通路が心臓壁部全体を貫通したり、心外膜を貫通する危険性を最小にする。一方、TMR方を使用する場合は、レーザーが心臓拡張中に発射されるように制御されて、最小のレーザー・エネルギーにより心臓壁部内に通路が形成できるようにする。

【0036】

本発明の一部の好ましい実施形態において、LMRが脈管形成作用を高める増殖因子の投与と共に使用される。このような実施形態においては、一体化されたカテーテルが上述した心臓内薬物配給用の構成要素と共にLMRレーザー供給源およびカテーテル先端部に 10
おける適当な光学装置に連結した導波管を備えている。このレーザーは心筋層内にLMR通路を形成するために作動し、その後増殖因子の投与量が当該通路の一部または全ての中に挿入される。LMRを伴う増殖因子の使用は心臓の虚血領域内の新脈管形成をさらに容易にすると考えられる(例えば、上記のJ. A. ウエア(J. A. Ware)およびM. シモンズ(M. Simons)を参照されたい)。

【0037】

上記の好ましい実施形態において、増殖因子の薬物が、例えば、上記の米国特許第4, 588, 395号または同第4, 578, 061号において記載されるような適当な固体薬物配給媒体により形成された遅速放出(slow-release)型カプセル内に収容されているのが好ましい。このカプセルはLMR通路内に挿入されるか、LMRを使用せずに心筋層 20
内に押し込むことができる。このカプセルはその大きさが治療期間を通してほぼ一定に保たれるように構成されていて、カプセルが所定の場所に固定されてその偶発的な移動を防止することにより、当該治療期間中に適当な局所的薬物投与が確実に行なえることが好ましい。

【0038】

本発明の別の好ましい実施形態においては、例えば、RF(高周波)または超音波放射のような別の種類の放射線による心臓組織の放射を伴って増殖因子またはその他の薬物が投与される。

【0039】

増殖因子またはその他の薬物が液体の形態または液体キャリヤ内に分散した遅速放出型 30
マイクロカプセルとして心筋層内に注入される本発明の一部の好ましい実施形態においては、薬物ディスペンサがカテーテルの基端部に連結した計量ポンプを備えている。このようなポンプは当該技術分野において既知であり、例えば、回転ピストン計量ポンプおよび往復運動ピストン計量ポンプ、蠕動ポンプまたはその他の任意の高精度で微量液体を分配し得る容量形ポンプを含む。あるいは、このディスペンサは装置の使用者により手動で作動する医療用注射器により構成できる。

【0040】

本発明の別の好ましい実施形態、とりわけ、制御放出(controlled-release)型カプセルを採用する実施形態において、上記ディスペンサは別個のフィーダー(供給器)を備えている。好ましくは、このフィーダーはカプセル溜め、カプセルの通路を制御するための 40
弁、チューブに沿うカプセルの通過を検出する検出器、およびカプセル溜めからチューブに沿ってカテーテルの先端部までカプセルを搬送するための制御された生理流体の供給手段により構成されている。

【0041】

さらに、別の好ましい実施形態において、増殖因子の投与が移植あるいはカテーテルまたはその一部分を一定の延長期間にわたって心筋層内に固定することにより行なわれる。このディスペンサは、例えば、浸透圧ポンプであって、患者の胸部内に移植されるのが好ましく、心臓内に残るカテーテルの部分に連結されて一定の延長期間にわたって治療を行なう。必要に応じて、このディスペンサは患者の体外に配置されて、カテーテルの基端部が当該ディスペンサに体外で接続される。

10

20

30

40

50

【0042】

本発明の好ましい実施形態によれば、心臓の一室内に挿入されて心臓壁部内の一定の部位に係合するカテーテルを含む心臓内薬物投与用の装置が提供され、当該カテーテルは、心臓内におけるカテーテルの位置に応じて信号を発生する少なくとも1個の位置センサーと、上記位置センサーからの信号に応じて決定される部位に所望量の治療用薬物を投与する薬物配給装置を備えている。

【0043】

好ましくは、上記の治療用薬物は増殖因子である。この薬物は好ましくは固体カプセルを含む遅速放出型基材中に収容されているのが最も好ましい。

【0044】

好ましい実施形態において、上記カテーテルは当該カテーテルの先端側の表面上に配置された接触センサーを備えており、当該センサーはカテーテル表面の心臓壁部に対する接触を感知する。好ましくは、この接触センサーは圧力センサーである。

【0045】

好ましくは、上記位置センサーは外部から供給される磁場に応じて信号を発生する磁気位置センサーを含む。

【0046】

好ましくは、上記位置センサーの信号は位置および方向の座標情報を発生するために用いられて、当該情報に応じて薬剤の投薬物が配給される。

【0047】

好ましい実施形態において、上記カテーテルは少なくとも1個の生理学的センサーを備えており、当該センサーが上記部位における心臓の生存度(viability)を示す信号を発生する。好ましくは、この少なくとも1個の生理学的センサーは電極を含む。さらに好ましくは、上記装置は上記信号に基づいて心臓の生存度マップを作成し、これに応じて薬物を投与する。

【0048】

さらに、別の好ましい実施形態において、上記装置は心筋組織を照射するための放射線供給源を備えており、この場合に、上記カテーテルは放射線供給源に連携する導波管を備えている。好ましくは、上記薬物配給装置は照射により組織内に形成される通路の中に薬物を投与し、固体カプセルの形態で薬物を投与するのが最も好ましい。

【0049】

好ましくは、上記の薬物配給装置は、カテーテルから延出し心臓組織内に進入して薬物投与量を配給する中空の針を含む。

【0050】

好ましい実施形態において、上記の針は螺旋形状を有していて、当該針の回転移動により心臓壁部内の所定部位に固定される。

【0051】

好ましくは、上記の針は薬物投与量の配給の前後においてカテーテル内に後退する。さらに好ましくは、この針はカテーテル内の開口部を通してカテーテルから延出し、この開口部は穿刺シール材により被覆されている。好ましくは、上記薬物配給装置は針を後退する移動機構を備えており、この場合に、当該移動機構はカテーテルから針が延出する距離を制御するのが好ましく、これにより、心臓壁部内に所定の深さで薬物が投与できる。

【0052】

好ましい実施形態において、上記の薬物投与が所定部位における心臓壁部の厚さの変化に応じて制御される。好ましくは、上記カテーテルは心臓壁部の厚さを示す信号を発生する超音波トランスデューサを備えており、薬物配給装置が心臓壁部の所定の厚さにおいて薬物を投与するように制御される。

【0053】

本発明の別の好ましい実施形態によれば、心臓内治療用の装置が提供され、当該装置は

10

20

30

40

50

心臓の一室内に挿入されて心臓壁部に治療用薬物を投与するためのカテーテルと、
心臓壁部の厚さに応じて信号を発生するセンサーと、
上記センサーから信号を受信して心臓壁部の厚さに応じて治療を制御するコントローラ
により構成されている。

【0054】

好ましくは、上記センサーは超音波トランスデューサを備えており、当該トランスデュー
サは上記カテーテルの先端部近傍において当該カテーテルに固定されているのが好まし
い。

【0055】

あるいは、または、さらに、上記センサーは位置センサーを備えており、当該位置セン
サーは上記カテーテルの先端部近傍において当該カテーテルに固定されている。 10

【0056】

好ましい実施形態において、上記カテーテルは薬物配給装置を備えており、上記の治療
が心臓壁部内の一定部位への治療用物質の投与を含む。

【0057】

さらに、別の好ましい実施形態において、上記装置は放射線供給源を備えており、この
場合に、上記の治療は当該供給源による心筋組織の照射を含み、上記カテーテルは放射線
供給源に連携する導波管を備えている。

【0058】

好ましくは、上記コントローラは心臓の周期の一部分において上記治療用物質が投与さ
れるように治療を制御する。好ましくは、上記コントローラは心臓壁部の厚さが最大の時
、あるいは、心臓壁部の厚さが最小の時に治療用物質を投与するように治療を制御する。 20

【0059】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、心臓内薬物投与のための方法が提供され
、当該方法は、

カテーテルを心臓の一室内に導入する工程と、

上記カテーテルの位置座標を感知する工程と、

上記座標を用いて所望部位における心臓壁部に係合した状態で上記カテーテルを位置決
めする工程と、

上記カテーテルを用いて上記部位に治療用薬物を投与する工程により構成されている。 30

【0060】

好ましくは、上記治療薬物を投与する工程は増殖因子の投与を含む。好ましくは、この
増殖因子は線維芽細胞増殖因子(FGF)あるいは脈管内皮増殖因子(VEGF)を含む
。好ましい実施形態において、この増殖因子は増殖因子をコードする遺伝子を含む。

【0061】

好ましくは、上記治療薬物を投与する工程は心筋層内への薬物の遅速放出調製剤の注入
を含む。好ましくは、この遅速放出調製剤は液体を含む。あるいは、この遅速放出調製剤
は心筋層内に挿入される薬物を収容するカプセルを含む。

【0062】

好ましい実施形態において、上記方法は心筋層の脈管再生を生じるための、好ましくは
レーザー放射線による、心臓壁部の照射処理を含む。好ましくは、上記心臓壁部の照射処
理は心筋層内の通路の形成を含み、上記治療用薬物の投与は当該通路内への薬物の挿入を
含む。 40

【0063】

別の好ましい実施形態において、上記カテーテルの位置決め工程はカテーテル上に配置
された接触センサーにより発生される信号を受信することによりカテーテルと心臓壁部と
の間の接触を確認する処理を含む。

【0064】

好ましくは、上記方法は心臓から生理的信号を受信する処理を含み、この場合に、上記
治療用薬物の投与が当該生理的信号に応じて薬物を投与する処理を含む。好ましくは、こ 50

の生理的信号は機械 - 生理的信号および / または電気 - 生理的信号を含む。

【0065】

好ましくは、上記治療薬物を投与する工程が上記の生理的信号により決定される組織の生存度の測定値に応じて薬物を投与する処理を含み、当該治療薬物の投与が概ね心臓における虚血状態であるが生存能力を有する領域にのみ薬物を投与する処理により構成されているのが好ましい。さらに好ましくは、上記治療薬物を投与する工程が組織の生存度のマップに応じて薬物を投与する処理を含む。

【0066】

好ましくは、上記位置座標を感知する工程がカテーテルの方向の座標を感知する処理を含み、上記カテーテルを位置決めする工程が当該方向の座標に応じて心臓壁部に対して所望の方向にカテーテルを配向する処理を含む。

10

【0067】

さらに好ましくは、上記カテーテルを位置決めする工程が心臓の形状マップにおける薬物投与に対応する領域を画定する点の格子に対してカテーテルを位置決めする処理を含む。

【0068】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、心臓内治療の方法が提供され、当該方法は、

心臓の壁部の厚さにおける変化を示す信号を受信する工程と、

上記厚さの変化に応じて心臓壁部における一定部位に治療薬物を投与する工程により構成されている。

20

【0069】

好ましくは、上記治療薬物を投与する工程はカテーテルを心臓の中に挿入して当該カテーテルを上記一定部位の近くに運搬する処理を含む。

【0070】

さらに好ましくは、上記治療薬物を投与する工程はカテーテルを介して伝送されるレーザー放射線により心臓壁部を照射する処理を含む。

【0071】

あるいは、または、さらに、上記治療薬物を投与する工程はカテーテルを用いて心臓壁部内に治療薬物を導入する処理を含む。

30

【0072】

好ましくは、上記信号を受信する工程はカテーテルに固定されるセンサー、最も好ましくはカテーテルに固定される位置センサーからの信号を受信する処理を含む。

【0073】

好ましい実施形態において、上記信号を受信する工程は超音波信号を受信する処理を含む。

【0074】

さらに、別の好ましい実施形態において、上記信号を受信する工程は電気生理的信号を受信する処理を含む。

【0075】

好ましくは、上記治療薬物を投与する工程は上記心臓壁部の厚さの変化に応じて治療薬物を制御する処理を含む。好ましくは、この治療薬物を制御する処理は一定の心臓周期中に心臓壁部の厚さがほぼ最大になる時、あるいは、一定の心臓周期中に当該厚さがほぼ最小になる時に治療薬物を投与する処理を含む。

40

【0076】

あるいは、または、さらに、上記治療薬物を制御する処理は治療薬物が心臓壁部内の所望の深さにおいて配給されるように当該治療薬物を制御する処理を含む。

【0077】

本発明はまた一定の哺乳類動物の組織内における脈管の増殖を誘発するための一定の方法も含み、この場合に、この方法は (a) 上記哺乳類動物から種々の内皮先祖細胞または

50

骨髄由来幹細胞を単離する工程、(b)上記組織における一定の標的領域に一定のサイトカインまたは化学誘引物質を配給する工程、および(c)上記の単離した内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記哺乳類動物に再導入して、その内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域において脈管増殖を行なう工程を含む。

【0078】

本発明による方法は脈管形成による脈管増殖、血管形成による脈管増殖、または動脈形成による脈管装飾を行なうために用いられる。

【0079】

哺乳類動物の血液から単離した内皮先祖細胞または哺乳類動物の骨髄から単離した骨髄由来幹細胞が上記の本発明による方法において用いられる。加えて、(必要とされる場合に)体外における上記の単離した内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞の培養または増殖が行なわれる。

10

【0080】

上記方法はさらに一定のマーカまたは標識物質あるいは治療用タンパク質を生成するために種々の内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を遺伝子工学的に処理する随意的な工程を含む。

【0081】

VEGF、GM-CSF、bFGF、PDGF、IGF-1、PLGF、SDF-1、ANG1、ANG2、TIE2、HGF、TNF、TGF、SCGF、セレクチン、インテグリン、MMP、PECAM、カドヘリン、NO、CXC、MCP-1、HIF、COX-2およびこれらの全ての異性体または類似体から成る群から選択される少なくとも1種類の転座刺激因子が本発明の方法と共に用いられる。これらのサイトカイン、ケモキネシス、化学誘引物質等のような転座刺激因子は注入、好ましくは一定のカテーテルの使用により上記組織の標的領域に配給される。上記方法はさらに上記カテーテルにおける一定の位置センサーにより当該カテーテルを上記標的領域に操縦する処理を含む。また、上記の転座刺激因子は心筋、噴門上部、心内膜、心臓の一定の血管内、または心臓の血管の壁部に注入される。

20

【0082】

上記の方法はさらに上記の単離した内皮先祖細胞を静脈内投与または上記組織の標的領域の近くにおける投与により再導入する処理を含む。

30

【0083】

上記方法はさらに上記の単離した骨髄由来幹細胞を静脈内投与または上記組織の標的領域の近くにおける投与により再導入する処理を含む。

【0084】

本発明はまた一定の哺乳類動物の組織内における筋発生を誘発するための方法を含み、この場合に、この方法は(a)上記哺乳類動物から種々の内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を単離する工程、(b)上記組織における一定の標的領域に一定の転座刺激因子を配給する工程、および(c)上記単離した内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記哺乳類動物に再導入して、その内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記組織の標的領域に対してホーミング処理することにより当該標的領域において筋発生を行なう工程を含む。

40

【0085】

本発明はまた一定の哺乳類動物の組織を再造形する方法も含み、この方法は(a)上記哺乳類動物から内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を単離する工程、(b)上記組織の一定の標的領域に一定の転座刺激因子を配給する工程、および(c)上記の単離した内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記哺乳類動物に再導入して、当該内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記組織の標的領域に対してホーミング処理することにより、当該標的組織領域における組織の再造形を行なう工程を含む。

【0086】

本発明はまた一定の哺乳類動物の組織内における一定の瘢痕を置換するための方法も含

50

み、この方法は (a) 上記哺乳類動物から内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を単離する工程、 (b) 上記癒痕を一定の標的領域として設定する工程、 (c) 上記組織の標的領域に一定の転座刺激因子を配給する工程、および (d) 上記の単離した内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記哺乳類動物に再導入して、当該内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞を上記組織の標的領域に対してホーミング処理することにより、当該標的組織領域における癒痕の置換を行なう工程を含む。

【 0 0 8 7 】

本発明はまた組織内の一定の標的領域にドナー細胞をホーミング処理または転座処理するための一定の方法も含む。本発明の一例の実施形態によれば、一定の哺乳類動物の組織内において脈管の増殖を誘発するための方法は (a) 上記哺乳類動物の組織における一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および (b) 当該哺乳類動物にドナー前駆体細胞を導入して当該ドナー前駆体細胞を上記組織の標的領域に対してホーミング処理することにより、その標的領域における脈管の増殖を行なう工程を含む。上記ドナー前駆体細胞は一定の同種異系供給源または異種供給源からの種々の内皮先祖細胞または骨髄由来幹細胞である。上記方法はさらに一定の免疫抑制物質を上記哺乳類動物に投与する工程も含む。

10

【 0 0 8 8 】

本発明による上記の方法において使用する転座刺激因子は以下の V E G F、 G M - C S F、 b F G F、 P D G F、 I G F - 1、 P L G F、 S D F - 1、 A N G 1、 A N G 2、 T I E 2、 H G F、 T N F、 T N F、 S C G F、セレクチン、インテグリン、MMP、P E C A M、カドヘリン、N O、C X C、M C P - 1、H I F、C O X - 2 およびこれらの全ての異性体および類似体から成る群からの種々のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引因子の内の少なくとも 1 種類を含む。

20

【 0 0 8 9 】

上記の転座刺激因子は、好ましくは一定のカテーテルにおける一定の位置センサーを使用して上記標的領域に対して当該カテーテルを操縦することによる注入用の一定のカテーテルを用いる、注入により上記組織の標的領域に対して配給される。

【 0 0 9 0 】

本発明の別の実施形態は一定の哺乳類動物の組織内における筋発生を誘発するための方法を含み、この方法は (a) 上記哺乳類動物の組織における一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および上記哺乳類動物にドナー前駆体細胞を導入して上記組織標的領域に対して上記ドナー前駆体細胞をホーミング処理することにより、当該標的領域における筋発生を行なう工程を含む。

30

【 0 0 9 1 】

本発明の別の実施形態は一定の哺乳類動物の組織内における再成形を誘発するための方法を含み、この方法は (a) 上記哺乳類動物の組織における一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および (b) 上記哺乳類動物にドナー前駆体細胞を導入して上記組織の標的領域に対して上記ドナー前駆体細胞をホーミング処理することにより、当該標的領域における再成形を行なう工程を含む。

【 0 0 9 2 】

本発明の別の実施形態は一定の哺乳類動物の組織における一定の癒痕の置換を誘発するための方法を含み、この方法は (a) 上記癒痕を一定の標的領域として設定する工程、 (b) 上記哺乳類動物の組織における標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および (c) 上記哺乳類動物に対してドナー前駆体細胞を導入して上記組織の標的領域に対して上記ドナー前駆体細胞をホーミング処理することにより、当該標的領域における癒痕の置換を行なう工程を含む。

40

【 0 0 9 3 】

本発明はまた組織における一定の標的領域に対して胚芽幹細胞をホーミング処理または転座処理するための方法も含む。本発明の一例の実施形態によれば、一定の哺乳類動物の組織内における脈管の増殖を誘発するための方法は (a) 上記組織における一定の標的領

50

域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および(b)上記哺乳類動物に対してヒト胚芽幹細胞を導入して上記組織の標的領域に対して上記ヒト胚芽幹細胞をホーミング処理することにより、当該標的領域における脈管の増殖を行なう工程を含む。この方法はさらに脈管形成、血管形成、または動脈形成により脈管増殖を行なう工程も含む。

【0094】

上記の転座刺激因子は、例えば、VEGF、GM-CSF、bFGF、PDGF、IGF-1、PLGF、SDF-1、ANG1、ANG2、TIE2、PDGF、HGF、TNF、TNF、SCGF、セレクチン、インテグリン、MMP、PECAM、カドヘリン、NO、CXCL1、MCP-1、HIF-1、COX-2およびこれらの全ての異性体および類似体から成る群からの種々のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引因子の内

10

【0095】

本発明の別の実施形態は一定の哺乳類動物の組織における筋発生を誘発するための方法を含み、この方法は(a)組織における一定の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および(b)上記哺乳類動物に対してヒト胚芽幹細胞を導入して上記組織の標的領域に対して上記ヒト胚芽幹細胞をホーミング処理することにより、当該標的領域における筋発生を行なう工程を含む。

【0096】

本発明の別の実施形態は一定の哺乳類動物の組織内における一定の瘢痕を置換するための方法を含み、この方法は(a)上記瘢痕を一定の標的領域として設定する工程、(b)上記組織の標的領域に対して一定の転座刺激因子を配給する工程、および(c)上記哺乳類動物に対してヒト胚芽幹細胞を導入して上記組織の標的領域に対して上記ヒト胚芽幹細胞をホーミング処理することにより、当該標的領域における瘢痕の置換を行なう工程を含む。

20

【0097】

以下の各図面に基づく本発明の好ましい種々の実施形態についての詳細な説明により、本発明がさらに完全に理解される。

【発明の効果】

【0098】

従って、本発明によれば、一般に侵襲性の心臓治療のための従来に比して優れた方法および装置が提供でき、特に、心臓虚血症の最少侵襲性の治療のための優れた方法および装置が提供できる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0099】

図1および図2は本発明の好ましい実施形態による最少侵襲性の心臓内薬物配給用のカテーテル20の概略的部分断面図である。これらの図に示すように、カテーテル20は心筋層内に薬物を注入するための中空の針24を当該カテーテルの先端部22の中に備えている。図1において、この針24は第1の形態で示されていて、当該形態において、針24はカテーテル20の内側のシース26の中に後退している。一方、図2において、針24は薬物の注入のためにカテーテルの先端部22よりも先端側に延出している。

40

【0100】

好ましくは、上記の薬物は、例えば、上述のVEGFまたはbFGFのような増殖因子により構成されている。好ましい実施形態において、この薬物はFGF-4またはFGF-5により構成されている。さらに、別の好ましい実施形態において、この薬物はpHVEGFのような遺伝子療法剤により構成されている。針24は導管46を介してディスペンサ54(図4)に接続しており、このディスペンサ54は薬物を収容してこれを針を介して所定の投与量で分配する。

【0101】

好ましくは、針24は1mm以下程度の外径を有している。図2の延出した形態において、針24はカテーテル20の先端部22の先端から2mm乃至3mm延出しているのが

50

好ましい。シース 26 は針 24 の外径よりも僅かに幅が広く、例えば、シリコン隔壁のような適当なシール材 28 によりその先端部が閉塞されている。このシール材 28 はシースおよびカテーテルの中への血液の逆流を防ぐと共に、針のカテーテルに対する延出および後退の反復動作を可能にする。針 24 が後退している場合は、図 1 に示すように、針 24 はシース 26 の中に完全に収容されていて、当該針と体内組織との間の接触はほとんど完全に阻止される。カテーテル 20 の心臓内への挿入時および心臓からの取り外し時、およびカテーテルが後述するように心臓内の一定位置から他の位置に案内されている時は、針 24 は上記の後退位置に維持される。

【0102】

移動機構 30 が薬物を投与するために図 2 に示す形態で針 24 を先端部 22 から先端側に延出させ、投与処理の間は図 1 に示す位置に針 24 を後退させる。好ましくは、この移動機構 30 は一定の適当に制限されたストローク長を有する液圧式ピストン、またはソレノイドのような電気機械的装置、または、例えば本明細書に参考文献として含まれる上記の米国特許第 4,578,061 号において記載されるような、当該技術分野において既知の他の任意の適当な遠隔駆動機構により構成されている。あるいは、この移動機構 30 はスプリング負荷型 (spring-loaded) 機構により構成することができ、当該機構はその起動時に針 24 を心内膜の中に駆動し、次に薬物投与後に針 24 をシース 26 の中に引き戻す。

10

【0103】

好ましくは、針センサー 40 は機構 30 および/または針 24 または導管 46 に連結している。センサー 40 は圧力トランスデューサまたは当該技術分野において既知の他の流量計量装置により構成されているのが好ましく、針のあらゆる閉塞または導管内の流れの障害を感知して針の中の適正な薬物配給を確認する。あるいは、または、さらに、センサー 40 は、薬物の注入前に針 24 が完全に延出していること、および/または、カテーテルを移動する前に針 24 が完全に後退していることを確認するためのマイクロスイッチまたはその他の機械的センサーにより構成されている。

20

【0104】

好ましくは、カテーテル 20 は先端部 22 を操縦して案内するための先端部偏向機構 44 を備えている。好ましくは、この機構 44 は上記の米国仮特許出願第 60/042,872 号に記載されるような 1 本以上の引張りワイヤ (図示せず) により作動する。あるいは、この機構 44 は上記の PCT 特許出願の PCT/US95/01103 号または米国特許第 5,404,297 号、同第 5,368,592 号、同第 5,431,168 号、同第 5,383,923 号、同第 5,368,564 号、同第 4,921,482 号および同第 5,195,968 号に記載されるような当該技術分野において既知の任意の適当な種類のものとすることができる。

30

【0105】

カテーテル 20 はさらにカテーテル先端部 22 の位置および方向の座標を決定するための位置センサー 32 を備えている。好ましくは、センサー 32 は上記の PCT 出願公開第 WO 96/05768 号に記載されるような外部から加えられる磁場に応じて信号を発生するコイル 34 を備えている磁気位置センサーにより構成されている。このカテーテル 20 は上記のような位置センサーにより案内および位置決めされて、薬物、好ましくは上記の選択された増殖因子を心臓内において指定されて正確に選択された部位に配給する。従って、カテーテル 20 は当該技術分野において既知の装置および方法により実現し得なかった最少侵襲性の様式での増殖因子の効果的な投与に必要とされる薬物の高精度な局所的配給を可能にする。

40

【0106】

好ましくは、カテーテル 20 はさらに、例えば、圧力センサーのような 1 個以上の接触センサー 36 を備えており、これらのセンサー 36 はカテーテル先端部 22 と心臓壁部との間の接触に応じて信号を発生して、針 24 が延出する前にカテーテルと心臓壁部との間の適正な接触を確認する。加えて、このカテーテル 20 は心臓組織の局所的生存度を検量

50

してマッピングするために心臓壁部内の電氣的活性度を測定するために使用される 1 個以上の電極 38 を備えることができる。この生存度のマッピングについては、例えば、上記の PCT 特許出願の PCT/IL97/00010 号および米国特許第 5,568,809 号に詳細に記載されている。なお、生存度マップは後述するように薬物投与の前またはこれと同時に作成できる。

【0107】

図 3 は本発明の別の好ましい実施形態による心臓内薬物配給用のカテーテル 45 の概略的部分断面図である。このカテーテル 45 は螺旋状の針 47 を有していることを除いて上記のカテーテル 20 とほぼ同一である。このカテーテルが薬物を配給すべき心臓壁部内の部位に係合された後に、針 47 がコルクネジ状の回転移動により壁部の中にねじ込まれる。この回転移動はカテーテル内の針の回転またはカテーテル全体の回転のいずれかにより行なうことができる。この針の心臓壁部内へのねじ込みにより、薬物投与中にカテーテル 45 を確実に所定部位に固定保持できる。

10

【0108】

図示しない別の好ましい実施形態において、カテーテル 45 はその先端部 22 内に螺旋状または円筒形の空孔部を有していて、この空孔部により、カテーテルの心臓内への挿入時における、好ましくは、カテーテルの心臓内における 1 個の投薬部位から他の投薬部位への移動中における針 47 のカテーテル内への後退が可能になる。

【0109】

図 4 は本発明の好ましい実施形態による心臓内薬物配給システム 48 を示す概略的な斜視図である。このシステム 48 はカテーテル 20 の基端部が接続されるコンソール 50 を備えている。このコンソール 50 は制御回路 52 を備えており、好ましくは、当該制御回路 52 はコンピュータにより構成されている。さらに、このコンピュータにはユーザー入力装置 56 およびディスプレイ 58 が連結されていて、一般に医者である使用者により当該システムを操作および作動することが可能になっている。上記の回路 52 はセンサー 32, 36, 38 および 40 並びに図 1 および図 2 に示すような機構 30 および機構 40 を含むカテーテル 20 にワイヤ 42 を介して連結している。

20

【0110】

さらに、コンソール 50 は導管 46 を介して連結して針 24 により所定投与量で薬物を分配するためのディスペンサ 54 を備えている。好ましくは、ディスペンサ 54 は薬物を液体の形態で充填する液溜めと、当該液溜めに連通する流体計量ポンプを備えている。このポンプは回転または往復動ピストン式計量ポンプ、蠕動ポンプまたは、例えば、ニューヨーク州オイスター・ベイのフルイド・メターリング社 (Fluid Metering Inc.) により製造されるピップ (Pip) ・バルプレス・ピストン・ポンプのような、当該技術分野において既知の他の任意の容量形ポンプにより構成されている。あるいは、ディスペンサ 54 は当該技術分野において同様に既知の上記液溜めからカテーテルを通るマイクロカプセルの通過を制御するための別個のフィーダーにより構成することができる。なお、マイクロカプセルは、例えば、以下の図 8 に示しかつこれに基づいて説明するように心筋層内に移植される。

30

【0111】

好ましくは、回路 52 は心臓のマップ、好ましくは生存度マップを作成し、このマップはディスプレイ 58 上に表示される。この生存度マップは薬物投与の適当な候補領域、すなわち、心臓組織における虚血領域ではあるがまだ生存可能な領域を特定するのに有用であり、このような候補領域は、増殖因子療法が無効であるか毒性を及ぼす梗塞状態および生存不能な領域または良好に灌流される健康な領域に対して、増殖因子療法が最も有効に適用できる。さらに、回路 52 は薬物を投与する必要がある候補領域を所望の密度 (各点の間隔) で覆いながらマップ上に点格子を決定して標識する。この生存度マップは薬物投与のためにカテーテル 20 を挿入する前に別に作成することができるが、位置センサー 32 および電極 38 を用いて心臓の電氣的活性をマッピングすることにより、当該薬物投与と同時にその直前に作成するのが好ましい。

40

50

【0112】

図5は本発明の好ましい実施形態による心臓内薬物配給システム48およびカテーテル20を用いる生存度マッピングと薬物投与を同時に行なうための方法を示すフローチャートである。すなわち、カテーテルがまず心臓内に、好ましくは経皮的に挿入された後に、自動または使用者の制御により薬物投与の候補領域に案内される。次に、この薬物投与の候補場所において、位置センサー32を用いてカテーテル先端部22を心内膜に対して当該膜の表面に対してほぼ垂直の方向で位置決めする。好ましくは、回路52は接触センサー36からの信号を受け取って分析することによりカテーテル先端部と心内膜との間の適正な接触を確認する。あるいは、または、さらに、回路52は数回の心臓周期にわたり（当該心臓周期における任意の段階において）位置座標がほぼ一定に保たれていることが決定できる程度まで、位置センサーから読取値を受け取ってからカテーテル先端部22が心内膜に対して適正に接触していることを推定できる。

10

【0113】

カテーテル先端部22の位置決めが確定した後に、回路52は、好ましくは電極38により受信されたエレクトログラム（電位図）信号の波形および振幅に基づいて、当該先端部の位置における心臓組織の生存度を評価する。また、心臓周期の多数の段階におけるセンサー32からの位置読取値を用いて上記の位置における心臓壁部の移動プロファイルを作成して生存度検量に使用することも可能である。この方法において、回路52はカテーテル先端部22の位置の近傍における心臓組織が虚血状態ではあるがまだ生存可能であることを当該位置における薬物投与の前に確認することが好ましい。すなわち、既に説明したように、心臓の非虚血領域への増殖因子のような薬物の投与は逆効果を生じるおそれがあり、一般的に、必要以下に抑えた正確な投与量を適用して全身系的な毒性が発生するおそれを回避することが望ましい。このような理由から、上記の生存度における条件に合致しない場所における薬物の投与を回路52が防止するか、少なくとも当該場所の生存度状態を使用者に通知することが好ましい。

20

【0114】

カテーテル20の先端部22が虚血部位に確実に位置決めされたことが確認されると、針24が図2に示すようにシース26から延出して一定量の薬物が投与される。次に、回路52はこの場所、生存度状態および投薬情報を心臓のマッピング上に標識し、カテーテルが格子上の次の点に移動する。好ましくは、この方法は候補領域全体が標識で覆われるまで継続され、この時点で、カテーテルは心臓から取り出される。この生存度マッピング処理は後日に繰り返されて薬物治療の効果が評価され、必要であれば、付加的な投薬が行なわれる。

30

【0115】

あるいは、または、さらに、カテーテル20は薬物投与の制御および/またはモニターおよび心臓の生存度マッピングにおいて使用するための別の種類のセンサーを備えることができる。このような種々のセンサーを有するマッピング・カテーテルは、例えば、上記のPCT特許出願のPCT/IL97/00010号および米国特許第5,568,809号に記載されている。さらに、例えば、局所的な微小循環血流速度を測定する灌流検出器、または局所的な血液灌流に関連する蛍光発光を感知する光検出器のような別の生理学的検出装置も使用できる。

40

【0116】

図6は本発明の好ましい実施形態による心臓内薬物注入用の別のカテーテル64の概略的部分断面図である。カテーテル64は上記のカテーテル20とほぼ同一であるが、超音波放射線62のビームを発生して心臓壁部により反射した超音波を受け取る超音波トランスデューサ60をさらに備えている。このトランスデューサ60は上記のPCT特許出願のPCT/US95/01103号に記載されるように心臓壁部の厚さを測定してマッピングするために使用されるのが好ましい。あるいは、または、さらに、このトランスデューサは心臓内部および/または心臓内部の表面の超音波画像を作成するために使用できる。この場合に、トランスデューサ60はトランスデューサ素子のアレイにより構成されて

50

いて、詳細な画像が高解像度で作成できるのが好ましい。

【0117】

図7は心臓70の概略的断面図であり、当該心臓の中にカテーテル64が薬物を投与するために挿入されている。既に説明したように、カテーテル64の先端部22は心内膜72に係合されている。トランスデューサ60により受け取られた超音波信号は心内膜から心外膜74の外表面までの距離を測定するために用いられて、心臓壁部の厚さWが決定される。カテーテル先端部22が薬物投与に適する生存能力を有する場所に適正に位置決めされると、針24がカテーテルから心筋層76の中に延出する。

【0118】

好ましくは、針24による薬物の分配は心臓壁部の厚さにおける変化に応じて制御される。心筋層76内における最適な分散および薬物の維持は針が薬物を心筋層のほぼ中央に分配することにより概ね達成できると考えられる。しかしながら、心臓の収縮および拡張により心臓の壁部の厚さが変化するために、この厚さをトランスデューサ60により測定する。針の長さは既知であるので、図7に示すように、心臓壁部の厚さWがカテーテルから延出する針の長さの少なくとも2倍にほぼ等しい時に薬物を分配するのが好ましい。あるいは、薬物の分散を任意の所望の心臓壁部の厚さの時にこなって、当該薬物を心臓壁部内の概ね任意の所望の深さにおいて分配できる。あるいは、または、さらに、針24の挿入の深さを上記の厚さWに応じて調節して、厚さが増すと針を深く挿入するようにできる。

【0119】

図8は本発明の別の好ましい実施形態によるレーザー心筋層脈管再生(LMR)および心臓内薬物投与を組み合わせるためのカテーテル78の先端部22を概略的に示している図である。また、図9はカテーテル78を使用する組合せ型LMRおよび薬物療法のためのシステム96の概略的な斜視図である。このシステム96は制御コンソール50を備えており、当該コンソール50は図4に基づいて既に説明したものとほぼ同一であるが、システム96におけるものはLMR処理に使用するためのレーザー供給源94をさらに備えている。

【0120】

図8および図9の実施形態において、投与される薬物は、好ましくは増殖因子により構成されていて、固体高分子基材カプセル88の中に収容されている。このカプセルはディスプレイ54からカテーテルに沿って延在する通路92の中に適当に加圧されたキャリア流体と共に供給されて、当該カテーテルから心臓壁部の中に挿入される。好ましくは、一方向弁90が通路92の先端部を閉じていて、カプセル88の排出を可能にするが、通路内への血液や破片の侵入および凝結等を防ぐ。

【0121】

さらに、カテーテル78はレーザー供給源94よりも先端側で光学装置82よりも基端側に接続される導波管80を備えており、光学装置82はレーザー供給源からの放射線を集光して心臓壁部に供給する。好ましくは、カテーテル78はさらに位置センサー32および1個以上の接触センサー36および/または電極38、並びに、既に説明したような操縦機構(図8に示さない)を備えている。さらに、カテーテル78は大動脈のような血管を介して心臓の一室内に経皮的に供給されて上記の操縦機構および位置センサーにより心臓の虚血領域に案内されるのが好ましい。

【0122】

上記の制御回路52により心臓のマップ上に決定および指定された虚血領域における格子の各点において、例えば、上記PCT/IL97/00011号において記載されるように、レーザー供給源94が作動して心筋層内に脈管再生用の通路が形成される。通路が形成されると、当該LMR通路内に適合するように構成された遅速放出型カプセル88が適当に湾曲した先端部分を有する導管92から弁90を介して排出される。あるいは、この薬物は、例えば、上記の米国特許第4,588,395号および同第4,578,061号に記載されるような、当該技術分野において既知の任意の他の適当な種類の固体カプ

10

20

30

40

50

セル配給システムにより分配できる。

【0123】

好ましくは、カプセル88は治療期間中にその寸法がほぼ一定に保たれるように構成されており、カプセルが指定された場所に固定されて移動しないようになっており、これにより、治療継続期間中の適当な局所的薬物投与が確実に行なえる。さらに好ましくは、上記の増殖因子が埋め込まれる媒体は、例えば、上記のハラダ(Harada)他およびイスナー(Isner)の各文献に記載されるような、ヘパリン等の生体許容性のポリマー基材やその他の補助剤により構成されている。この増殖因子はカプセルと周囲の組織との間の浸透圧の勾配により心筋層の血液循環に伴ってカプセルから溶出して組織内に分散する。好ましくは、このカプセルは適当な機構により治療完了時に崩壊するように構成されている。例えば、基材の溶解度を薬物の拡散速度に対応させたり、高速の基材溶解を所定成分の一定濃度値に応じて開始させることができる。この結果、治療終了点の到達時において、カプセルを迅速に溶解させてその成分を洗い流すことができる。

10

【0124】

カテーテル78はLMR放射と共に固体薬物カプセルの配給を行なうものとして説明したが、薬物投与プロトコルに従ってこれらの処理要素を独立して使用できることが理解されると考える。例えば、カプセル88を針(適当に構成された針24のようなもの)または他の微小外科手術装置、あるいは導管92を介する圧力による噴出手段等を用いて心臓壁部内に移植できる。

【0125】

あるいは、上記のLMR療法を液体基材内における増殖因子のような薬物の投与により行なうことができる。この場合に、針24のような針が心臓壁部に穴をあけて、このLMR通路の近くの部位に薬物を投与することにより、当該薬物の治療有効時間の少なくとも大部分において、通路の境界領域が増殖因子の作用の及ぶ一定範囲内に入るようにする。なお、このような増殖因子およびLMRの同時使用は既に説明したように脈管形成をさらに容易にすると考えられる。

20

【0126】

図10は本発明の好ましい実施形態によるレーザー供給源94を制御する場合に使用する各信号を概略的に示すタイミング図である。このレーザー供給源は治療を受けている患者の皮膚上の身体表面電極またはカテーテル78における電極38のいずれかから受信したECG信号に応じて始動する。この方法におけるレーザー始動により、心臓壁部がその収縮中に一定の所望の厚さ、好ましくはその最大の厚さである時にレーザー・パルスを中心筋層内に確実に照射することができる。

30

【0127】

図10に示すように、カテーテル78が心内膜に対して適当に位置決めされた後に、ECGのR-波のピークが検出され、その後、好ましくは20ミリ秒程度乃至50ミリ秒程度の短時間の内に位置センサー32から位置読取値が得られる。このR-波の検出および位置読取値の採取は数回の心臓周期にわたって連続的に行なわれる。さらに、回路52が連続周期におけるR-R間の間隔を調べて、連続的した位置読取値を比較する。この比較はレーザーを照射する前に患者の心臓の周期的変動およびカテーテル先端部22の位置の両方が安定していることを確認するために行なわれる。それゆえ、回路52は、上記のR-R間隔が2個以上の先行する周期の間隔における所定制限範囲以内、好ましくは±12%または120ミリ秒以内であり、センサー32からの位置読取値が所定の距離、好ましくは0mm乃至12mmの範囲、最も好ましくは3mm乃至6mmの範囲以内よりも大きくずれない場合にのみ、レーザー供給源94を使用可能にする。

40

【0128】

回路52が心臓の周期的変動およびカテーテル位置が安定していることを確認すると、各周期におけるR-波の検出時点後の所定の遅延時間において、各心臓周期毎に1回レーザー・イネーブル・パルスを供給する。この遅延時間は回路52により自動的に調節されるか、あるいは、システム96の使用者により調節されて、心臓壁部が所望の厚さになる

50

心臓周期における時点においてのみレーザーが照射するようになる。この結果、使用者がコンソール50上のレーザー・スイッチを作動すると、回路52により供給される各レーザー・イネーブル・パルスに応じて1個以上の放射パルスを一列に照射する。レーザー供給源94を駆動するために使用される高電圧電子機器における固有の遅延により、このレーザー・パルス列は一般に約5ミリ秒乃至25ミリ秒の微小で不規則な遅延時間だけレーザー・イネーブル・パルスの立ち上がり端部に対して一般に遅延する。

【0129】

随意的に、図6に示すトランスデューサ60のような超音波トランスデューサを用いて心臓壁部の厚さを測定し、この測定値に従ってレーザー供給源94を始動できる。あるいは、または、さらに、心臓周期の過程においてセンサー32から受信した位置読取値における変化を用いて心臓壁部の厚さを推定してレーザーを始動できる。いずれの場合においても、レーザーは心臓壁部の厚さが最大の時に照射するように制御されて、心筋層に比較的幅の広い通路を形成すると共に通路が心外膜を貫通するおそれを減少することが好ましい。

10

【0130】

細胞配給による新脈管形成

本発明の目的において、用語の「治療用薬物 (therapeutic drug)」は新脈管形成に利用される細胞を含む。当該技術分野において既に確立されているように、筋芽細胞または筋細胞のような細胞、特に心筋細胞が種々の形態の病気を治療するために遺伝子またはそのプロモータのような組換え分子を伝達するために利用される。治療用物質を配給するための発現ベクターのような配給ビヒクルとしての細胞の使用が本明細書に参考文献として含まれる米国特許第5,602,301号(フィールド, ローレン(Field, Loren))およびPCT出願公開第WO 96/18303号(ロー, ピーター(Law, Peter))に記載されている。すなわち、上記の点について、筋芽細胞または筋細胞は全般的な遺伝子導入ビヒクルとして利用されて、心臓組織のような組織に直接的に配給される。従って、筋芽細胞または筋細胞は組織に治療作用を与える組換えタンパク質およびその他の分子のような治療用物質を最終的に発現するための発現ベクターとして使用される。例えば、このような治療作用の一例は増殖因子またはその他のタンパク質のような脈管形成因子を発現する要因となる配給ビヒクルとして筋芽細胞または筋細胞を利用することである。これらの増殖因子はさらに副行血管を形成して組織における新脈管形成を生じる要因となる。さらに、これらの副行血管は塩基性および酸性の線維芽増殖因子(FGF)、形質転換増殖因子(TGF)、脈管内皮増殖因子(VEGF)等のような脈管形成因子により形成される。この種の治療手法は改善された血流を必要とする組織または器官に対して明らかに有利である。例えば、この手法の応用は心臓組織における脈管再生において特に有用である。

20

30

【0131】

細胞配給手法を利用する利点の一つはウイルス・ベクターの使用が省けることであり、この理由は、配給ビヒクルとしてウイルスを使用することに対して偏りが生じることが時々あるためである。そこで、本発明は配給ビヒクルとしてウイルスを使用する代わりに上述のような所望の増殖因子またはその他の因子またはタンパク質を発現するように特異的に遺伝子操作した細胞を利用する。

40

【0132】

さらに、細胞配給手法の別の利点はウイルス・ベクターを利用した場合の生体内(イン・ビボ)で到達するトランスフェクションの速度がかなり遅いのに対して、トランスフェクションの速度を生体外(エクス・ビボ)で大幅に速くできることである。従って、この細胞配給手法は治療効果を顕著に高めることができ、ウイルス・ベクター手法よりもはるかに改善されている。

【0133】

さらに、配給ビヒクルとして移植細胞を利用する別の利点はこれらの細胞がウイルス・ベクターまたは増殖因子の場合に時々見られるような注入部位からの導入の傾向が比較的

50

少ないことである。それゆえ、この細胞配給療法は実際に局所的手法であり、心臓組織に対して集中した治療を行なうことができる。

【0134】

細胞配給手法のさらに別の利点は、配給した細胞による増殖因子の発現が、例えば細胞が生存する期間のような細胞寿命期間にわたって、あるいは、例えば発現が活性化または不活性化されるように細胞が巧妙にプログラムされる期間のような遺伝子操作細胞のプログラム期間にわたって、継続可能であることである。この後者の手法は配給された細胞の発現された増殖因子に対応する実際に「制御された放出 (controlled release)」処理である。従って、この手法は、ベクターまたは増殖因子配給手法が本質的に時間に制限されるために、これらの手法よりも優れた特別な利点を提供する。

10

【0135】

細胞移植による筋発生

本発明の目的において、用語の「治療用薬物」は筋発生のために移植できる任意の種類

の細胞も含む。筋芽細胞または筋細胞のような細胞が細胞の移植により筋発生を促進するために使用できることが知られている。このような特別の技法が本明細書に参考文献として含まれる PCT 出願公開第 WO 96/18303 号 (ロー, ピーター (Law, Peter)) および米国特許第 5,602,301 号 (フィールド, ローレン (Field, Loren)) において記載されている。細胞移植による筋発生を有効にするために、別の細胞と融合できる細胞を特定して利用することが重要である。

【0136】

このような技法の一例として公的寄託機関から入手できる提供者の筋芽細胞の利用がある。一般に、筋芽細胞は互いに融合して遺伝的に正常な筋線維の形成を可能にする特性を有している。この方法は退化した筋線維の補充を可能にして、これらの筋芽細胞の正常な遺伝子の完全な補体をこの種の療法において標的とされる器官における異常な細胞内に統合することができる。さらに、心臓のような器官または筋肉内に移植するのに適する所望の細胞を得るために幹細胞のような細胞が培養および処理可能であることも考えられる。

20

【0137】

提供者の筋芽細胞を利用する場合は、これら細胞が処理されている場合がある。このような処理の一例が免疫抑制剤の使用である。また、このような筋芽細胞の別の処理は遺伝的に優れた細胞系統の作成を目的としている。

30

【0138】

筋発生に利用できる筋芽細胞のような細胞の別の供給源は患者から由来する筋芽細胞の供給源である。この方法は PCT 出願公開第 WO 96/18303 号 (ロー, ピーター (Law, Peter)) の第 9 頁に記載されているような生検および接種技法である。この技法の最初の工程は注入処理の前に採取した細胞または注入処理に伴って即時に、例えば、注入処理と共に採取した細胞のいずれかにより患者から筋肉生検材料を得ることである。次の工程は正常な遺伝子により「接種 (seed)」量の衛星細胞をトランスフェクションすることである。その後、このトランスフェクション処理された細胞の筋原性を確認する。次に、トランスフェクション処理した筋芽細胞を移植時に有効に作用する程度に十分に増殖する。さらに、最後の工程はこの筋芽細胞を配給システムにより患者の体内の目的の部位に投与することである。

40

【0139】

別の生検技法は患者から直接に心筋細胞を採取して、正常な細胞を必要とする患者の体内部位に投与して戻すために十分な数の心筋細胞を増殖することを可能にする様式で処理することである。この目的は生存可能な心臓組織内の正常な細胞を必要とする領域を標的にして当該部位のみにおける生検を行なって、採取した心筋細胞が、処理の後に、心筋梗塞領域、瘢痕組織領域、虚血領域または適当な移植治療を必要とする心臓における他の任意の領域のような治療を必要とする領域において移植できるようにすることである。

【0140】

細胞を移植するための別の技法は、例えば、哺乳類動物モデルのような人間以外の供給

50

源から得られる細胞等の、異種移植片を利用することである。このような細胞または異種移植片は、例えば、免疫抑制剤の使用により上記のような方法で処理して異常な細胞が同時に存在している特に心臓のような器官の領域に移植できる。

【0141】

配給の方法

上記の細胞治療技法を有効に配備するために、薬物配給システム48(図4)、およびLMRおよび配給システム96(図9)が特にこの目的に対して有用である。例えば、細胞はカテーテル20(図1および図2)、カテーテル45(図3)、およびカテーテル64(図6)により配給される。既に説明したように、生存度マップはそれぞれ当該生存度マップを作成するためのシステム48またはシステム96を用いて作成される。さらに、心臓の生存度マップは制御回路52により作成されてディスプレイ58上に表示される。表示された生存度マップの有用な目的の一つは、例えば、まだ生存可能であって治療を必要としている心臓組織の領域のような心臓組織における虚血領域を特定することである。加えて、生存度マップは心筋梗塞に罹った領域および癒痕領域並びに心臓内における解剖構造的な目標を特定するためにも有用である。システム48およびシステム96は目標の治療計画の一部として生存度マップ上に点の格子を決定して標識するための回路52を用いることにより当該目標の治療計画の効果的な組み立てを着実に可能にする。従って、医者は点から点の間隔の間に所望密度の細胞配給を計画することができる。

10

【0142】

医者が上記のシステム48またはシステム96により作成される生存度マップを利用することに制限されないことに注目することが重要である。むしろ、医者は細胞治療処理の前に別のマッピング技法により作成した別の種類の生存度マップを利用できる。

20

【0143】

さらに、システム48またはシステム96を利用することにより、医者は治療薬物配給計画を所望に展開できる。この治療薬物配給計画は心筋梗塞または癒痕の影響を受ける心臓の領域のみを目標とするように構成でき、さらに、この計画は虚血領域のような心臓の別の領域を目標にすることができる。梗塞領域を目標にする場合は、医者は生存度マップ上の梗塞領域を標識して正常な組織に対する梗塞の割合を決定する。細胞配給計画の一部として、梗塞領域内または当該領域における好ましい注入部位が生存度マップ上に特定および標識される。この結果、好ましい注入部位が梗塞領域の癒痕の境界領域上に実際に存在するようにできる。

30

【0144】

注入部位が特定されると、カテーテル20, 22または45が各目標部位に配置されて、治療用細胞が治療薬物配給計画に従って各部位に配給される。配給した細胞の最大の効果および効率を得るための技法の一つは目標部位に一定の斜角で細胞を配給または注入することである。この場合に、カテーテルは当該カテーテルの先端部に配置した位置センサー32から得た位置情報により適当な斜角に位置決めできる。

【0145】

既に説明したように、各部位に配給した細胞は心筋細胞のような筋芽細胞または筋細胞のいずれかとして行うことができる。これら両方の細胞配給手法が本発明の場合に使用可能である。従って、細胞は脈管形成因子が発現できる発現ベクターまたは筋発生を生じ得る細胞融合機構のいずれかとして配給できる。

40

【0146】

これらの細胞は特定の例である中空の針24または螺旋状の針47のような配給装置を通して注入できる。さらに、本発明に適する別の配給技法により細胞配給に先立って通路を形成できる。さらに、これらの通路は目標部位において一定の斜角で形成され、適当な通路形成技法により作成できる。このような通路を形成するための好ましい実施形態の一例はLMRおよび薬物配給カテーテル78(図8)を用いてまず光学装置82によりレーザー通路を形成し、次に当該形成した通路内に直接に細胞を配給する方法である。

【0147】

50

上記の特定の配給装置は本発明により考えられる配給機構の一部に過ぎないと考えることが重要である。すなわち、圧力噴出手段のような別の配給装置もまた本発明により考えられる。さらに、既に説明したように、針 2 4 および針 4 7 がカテーテル 2 0 およびカテーテル 4 5 の先端部 2 2 の外部からそれぞれ後退可能である。この後退手段は手動制御、または細胞配給後に針 2 4 を自動的に後退させるスプリング負荷機構のような移動機構 3 0 (図 1 および図 2) の使用による自動後退手段のいずれでもよい。

【 0 1 4 8 】

目的の配給計画が実行されると、心臓組織の経時的な生存度マップを評価して心臓組織の特性変化を追跡すると共に治療後の組織の生存度を確認することができる。

【 0 1 4 9 】

本発明による別の方法は心筋層の生検材料から心筋細胞を採取することである。この処理は心臓の室内に生検カテーテルを挿入して通常は中隔壁部から生検材料を採取することにより行なわれる。この心筋層生検において最も共通に複雑な処理は心臓壁部の穴あけである。提案される治療の候補である心臓病を有する患者においては、1 個以上の梗塞状態または虚血状態の領域が中隔壁部内に存在している可能性がある。それゆえ、心筋層の最も健康な部分により生検を行なうことが有利である。このことは、虚血領域および健康組織領域の特定を経て生検に最適な部位を決定するための生存度マップを用いた後に、当該部位に案内して可能な限り安全な方法で健康な組織領域における生検を行なうための位置センサーを有する生検カテーテルを用いることにより行なうことができる。その後、これらの生検材料または収穫された細胞は上記の技法に従って処理および移植される。

【 0 1 5 0 】

サイトカイン、ケモキネシス、および化学誘引物質を媒介とする細胞の転座

本発明による上記の方法およびシステムはまた組織内の一定の標的領域に対する種々のサイトカイン媒介型および/または化学誘引物質媒介型の細胞の転座にも関連している。このように転座処理された細胞はその患者(哺乳類動物)に対して生体内で配給される種々の前駆体細胞である。なお、以下において定められているように、用語の「前駆体細胞 (precursor cell)」は一定の自己由来細胞または一定のドナーから由来している細胞(ドナー前駆体細胞)のいずれかを含む任意の種類の細胞を意味する。ドナー前駆体細胞はまた一定の同種異系の供給源から由来している種々の細胞も含み、これらの細胞はヒト胚芽幹細胞(hES)並びに一定の異種供給源から由来している種々の細胞を含む。このような異種のドナー前駆体細胞は、マロウフ(Malouf)他(「アダルト-デライブド・ステム・セルズ・フロム・ザ・リバー・ピカム・マイオサイト・イン・ザ・ハート・イン・ビボ (Adult-Derived Stem Cells from the Liver become Myocytes in the Heart in Vivo)」, アメリカン・ジャーナル・オブ・パソロジー (American Journal of Pathology), 158 巻, 6 号, 2001 年 6 月, 1929 頁乃至 1934 頁)により利用されている WB-F344 成人幹細胞系等のような、成人の肝組織から由来している成人幹細胞を含む間葉組織および種々の器官から由来している細胞等のような異種の成人幹細胞を含む。加えて、上記用語の「前駆体細胞 (precursor cell)」はさらに一定の胚芽幹細胞(hES または異種胚芽幹細胞)から由来している一定の血管芽細胞または一定の血管芽細胞様細胞として分類されている任意の細胞として定義される。このような血管芽細胞様細胞は種々の内皮先祖細胞(EPCs)、すなわち、種々の血管芽細胞、造血幹細胞(HSCs)、および骨髄由来幹細胞(BMSCs)およびその他の成人幹細胞を含む。従って、本発明によれば、上記において定められている全ての細胞型が上記「前駆体細胞 (precursor cell)」の定義に含まれると考えられる。

【 0 1 5 1 】

本発明による上記の方法およびシステムは一定の患者に対して生体内で配給される種々の前駆体細胞のホーミング処理、転座処理または反応速度に関連している。本発明によれば、上記方法は組織内における脈管増殖、筋発生、組織再造形、または一定の癒痕の置換を誘発することに関連している。特に、本発明による方法は任意の種類の組織内における、特に、組織内の特定の部位または場所、すなわち、一定の標的領域に対する脈管増殖、

10

20

30

40

50

筋発生、組織再造形または一定の瘢痕の置換を誘発するために利用できる。特に、本発明は心筋層、心内膜または心外膜等のような心臓組織内の一定の虚血領域（標的領域）における脈管増殖、筋発生、組織再造形、または置換を誘発するために利用できる。

【0152】

生体内で配給される種々の前駆体細胞を介する本発明による脈管増殖の誘発は（１）一定の原始脈管網状構造の形成におけるＥＰＣまたは血管芽細胞の移動および造血幹細胞の移動を含む脈管形成、（２）組織の再造形における毛細管増殖および脈管新芽形成を示す過程である血管形成（平滑筋細胞の漸増も含む）、および（３）種々の内皮細胞（脈管の内側）および平滑筋細胞（脈管の外側）の移動および増殖に関連する種々の脈管の副行的な増殖を含む動脈形成を生じる。

10

【0153】

上記のカテーテル２０（図１、図２および図３）を含むシステム４８は上記の本発明の方法に従って用いられる。特に、組織内の一定の標的領域がカテーテル２０における先端部２２の位置および配向の各座標を決定するために１個以上の電極３８および位置センサー３２を用いる一定のマッピング処置により確認される。すなわち、既に述べられているこれらのマッピングおよびカテーテル操縦の様子が用いられて、新しい脈管の増殖、組織再生、新しい筋細胞の発育、一定の瘢痕の置換等のような組織の再造形または既存組織の置換に適している組織内の一定のまたは種々の領域を確認するために、カテーテル２０がその組織内の標的領域に案内される。特に、本発明による方法は心筋層、心内膜または心外膜等のような心臓組織内の標的領域として種々の虚血領域を確認するために有用である。さらに、回路５２は既に説明されているように上記標的領域（虚血領域）における生活能力のマッピングを行なうために特に有用である。従って、本発明によれば、上記方法は生体内において配給されるサイトカインまたは化学誘引物質を媒介としている種々の前駆体細胞に関連する細胞に基づく治療法を受けるために、心臓内の虚血組織等のような、組織内の一定の適当な領域または区域の確認に基づく一定の標的領域確認工程を含む。さらに、このことは配給される種々の前駆体細胞およびサイトカイン、ケモキネシスおよび化学誘引物質による置換または組織再造形のための一定の標的領域として一定の瘢痕を設定する処理を含む。

20

【0154】

さらに、心臓７０における組織（心内膜７２、心筋層７６および／または心外膜７４）のマッピング処理は脈管増殖、筋発生、組織再造形または組織置換を誘発するための本発明による方法を行なうことにおいて有用である。既に説明されているように、生活能力マッピング処理は上記回路５２による一定の目的の療法プランの組み立ておよび表示装置５８における表示のための一定の生活能力マップの発生のために用いられる。

30

【0155】

さらに、本明細書に参考文献として含まれる米国特許第６，４００，９８１号において記載されている、上記の生活能力マップを発生するための方法および装置のような一定の高速マッピング技法を用いることができる。これにより、心室の内の１個（例えば、左心室）等のような心臓の室部の内の１個以上のマッピングを促進するために、例えば、３個程度の、さらに、一例の特定の実施例においては、６個乃至１０個程度の一定の選択数の点をを用いて形成することができる。これにより、一定の基準線の生活能力マップが種々の電氣的パラメーター（低ピーク対ピークの単極または双極電圧、インピーダンス、回転速度、フラグメント化等）および／または種々の電磁的パラメーター（局所的な壁部移動測定値等）に基づく治療法の計画のために形成される。

40

【0156】

加えて、例えば、二心室マッピング処理としても知られている、両方の心室の生活能力マッピング処理等のような心臓７０における２個以上の室部についての生活能力マッピング処理を行なうことが必要であるか望ましいと考えられる。これにより、一定の二心室マッピング処理が上記のカテーテル２０および制御回路５２、あるいは、一定の二心室高速マッピング処理のための米国特許第６，４００，９８１号において記載されているカテー

50

テルおよびシステムを用いて行なわれる。すなわち、上記心臓 70 の両方の心室の生活能力マッピング処理がそれぞれの心室について 6 個乃至 10 個のマッピング点等のような一定の選択された少数のマッピング点における関連の電氣的パラメーター情報および/または電磁的パラメーター情報を収集する等のような一定の高速マッピング技法を用いて行なわれる。従って、上記のような二心室マッピング処理は所望の種々のサイトカイン、ケモキネシスおよび/または化学誘引物質等のような 1 種類以上の所望の転座刺激因子を注入するためのカテーテル 20 を用いる一定の二心室注入療法を可能にする。さらに、上記カテーテル 20 による注入療法 (G T x) の後に、第 2 の生活能力マップまたは一定のフォロー・マップ (別の生活能力マップ)、すなわち、追加 G T x 療法情報が同時の医療処置中または配給された治療の作用効果を決定するために一定時間の経過後に行なわれる後続の医療処置中において得られる。このような経時的に反復される生活能力マッピング処理は医者において一定の長期医療計画または患者に対する追跡調査として考えられる。このような反復された生活能力マッピング処理の結果 (後続の生活能力マップ情報) は、上記基準線の生活能力マップおよび初期の生活能力マップの各情報に対して比較される場合に、測定された種々の電氣的パラメーターおよび/または電磁的パラメーターにおける変化の検出およびその心臓組織の再造形の決定のために使用できる。さらに、このことが望まれる場合に、一定の心臓内生検が、例えば、注入部位から 2 mm 乃至 7 mm の範囲内における心臓の一定の所望の場所において行なわれる。この心臓内生検は組織化学的分析のために心臓内組織を除去することを可能にする。このような組織化学的分析の幾つかの適当な例は毛細管密度、瘢痕組織指標、例えば、心筋細胞または内皮細胞のような脈管の細胞等の特定の細胞型の新細胞の数の調査を含む。加えて、上記のような反復型の生活能力マッピング処理の結果は望まれる場合に反復型の G T x 配給療法を生じることができる。

【 0 1 5 7 】

本発明による方法を行なう場合に、自己由来の前駆体細胞を利用する場合に、これらの自己由来前駆体細胞は一定の患者から収穫される。このような自己由来前駆体細胞は生体内における配給または投与に適している種々の前駆体細胞の一定の供給源を入手するための一定の収穫工程の一部として患者から入手される。この収穫工程において、血管芽細胞様細胞 (E P C s、H S C s、B M S C s または成人幹細胞) が血液収集および細胞濾過または骨髓吸引および細胞濾過等のような種々の技法または当業界において知られているその他の細胞収穫技法により一定の患者から収集される。

【 0 1 5 8 】

所望の前駆体細胞がこれらの前駆体細胞の特定のマーカーに基づいて不所望な種々の細胞型から単離される。例えば、E P C s に対する一部の関連のまたは選択可能なマーカーは V E G F R - 2、V E - カドヘリン、C D 3 4、B D N F、E - セレクチンまたは C X C R 4 を含む。加えて、B M C S s に対する関連のまたは選択可能なマーカーは C - キット、P - グリコプロテイン、M R D 1 または S c a - 1 ような例示的なマーカーを含む。さらに、種々の前駆体細胞に対応する関連のまたは選択可能なマーカーがコッヘル (Kocher) 他、「ネオバスキュラ - リゼーション・オブ・イスケミック・マイオカージウム・バイ・ヒューマン・ボーン - マロウ - デライブド・アンジオブラスト・プリベンツ・カージオマイオサイト・アポプトシス、レデュース・リモデリング・アンド・インブルーブズ・カージアック・ファンクション (Neovascular-ization Cardiomyocyte Apoptosis, Reduces Remodeling and Improves Cardiac Function)」, ネイチャー・メディシン (Nature Medicine), 7 巻, 4 号, 2 0 0 1 年 4 月, 4 3 0 頁乃至 4 3 6 乃至において概説されている。これらの関連のマーカーはまた C D 1 1 7、F L K 1 レセプタ、および種々のタンパク質の発現、T I E - 2、A C 1 3 3、G A T A - 2 および G A T A - 3 を含む種々の因子および転写因子も含む。さらに、成人幹細胞 (人間または異種) あるいは胚芽幹細胞 (人間または異種) のいずれかのような、種々のドナー前駆体細胞を本発明の上記方法において用いることを含むために、種々の幹細胞を本発明による前駆体細胞として用いる場合に、これらの幹細胞はそれぞれの関連の選択可能なマーカーにより単離され、これらのマーカーはネスチン、段階特定の胚芽抗原 (S S E A)、T R A - 1 - 6 0、T R A

- 1 - 8 1、アルカリ・ホスファターゼ、および G L - 7 および G B - 5 等のようなグロブ - シリーズ糖タンパク質を含む関連の選択可能な種々のマーカーを含むことができる。

【 0 1 5 9 】

本発明による方法における付加的な工程は一定の患者に対する生体内配給のための一定の適当な治療量の細胞を発生するために上記の収穫した前駆体細胞を精製、培養および増殖する一定の随意的な工程である。当業界において知られている種々のプロトコル等のような精製、培養および増殖の種々のプロトコルが一定の患者に対する生体内配給のための一定の適当量の前駆体細胞を発生するために用いられる。例えば、治療に有効な細胞の数は 1×10^4 個乃至 1×10^7 個の細胞の範囲である。

【 0 1 6 0 】

上記の収穫した前駆体細胞（一定の自己由来型の手法における細胞）またはドナー前駆体細胞（一定の非自己由来型の手法における、例えば、一定の同種異系または異種の細胞供給源による細胞）に対応する別の随意的な工程は一定の所望の作用効果を得るためにこれらの前駆体細胞を遺伝子工学的に処理することである。例えば、これらの前駆体細胞は種々の因子、サイトカインまたは増殖因子、リガンド、信号発生分子またはアポトーシス因子等のような細胞表面レセプタまたはマーカーまたは治療タンパク質を分泌または生成するために転換された前駆体細胞に対する発現ベクターとして裸の DNA またはウイルス・ベクターを利用している適当な細胞変換技法により遺伝子工学的に処理される。なお、このような自己由来前駆体細胞またはドナー前駆体細胞の遺伝子工学的処理は当該技術分野において知られているプロトコルを含む種々のプロトコルにより行なわれる。

【 0 1 6 1 】

一定の非自己由来のドナー細胞手法を採用する場合に、免疫抑制性の種々の薬物、化合物または物質が以下において概説されている配給または投与の工程に対する一定の免疫応答を回避するために利用できる。適当な免疫抑制性の薬物の例はシクロスポリン、シロリマス（ラパマイシン）、タクロリマス（FK - 506）、OKT3、アザチオプリン、マイコフェノレート・モフェチル等を含むがこれらに限らない。従って、これらの免疫抑制性の薬物は上記前駆体細胞の配給工程の前、その途中、またはその後、あるいは、これらの時間の任意の組み合わせにおいて、すなわち、上記前駆体細胞の配給工程の前および後または当該工程の途中および後等において一定の患者に投与される。

【 0 1 6 2 】

本発明の方法による別の工程は種々の前駆体細胞のホーミング処理、転座または媒介型の運動を容易にするための種々の刺激因子として用いるために1種類以上のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引物質等のような一定の信号発生分子または信号発生化合物を全身系的に投与するか、一定の部位特定の様式において、すなわち、一定の患者の組織における標的領域に対して局所的に配給することである。このような種々のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引物質の投与または局所的配給は、上記システム48と共に上記位置センサー32により上記カテーテル20の操縦および案内を採用する場合に、「GTx」と呼ばれている。以下において本明細書に定められているように、用語の「転座刺激因子（translocation stimulator）」は上記前駆体細胞のホーミング処理を誘引するか容易にするために一定の標的領域において局所的に（または全身系的に）配給される一定のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引物質（またはこれらの組み合わせ）等のような任意の信号発生分子または信号発生化合物を定義するために用いられている。開示の目的のために、用語の「サイトカイン（cytokine）」、「ケモキネシス（chemokine）」および「化学誘引物質（chemoattractant）」は交換可能に用いられており、一定の前駆体細胞（上記において定義されているような細胞）のホーミング処理、転座または媒介型の運動を容易にするために用いられる任意の信号発生分子または信号発生化合物を意味する。また、これらの用語の「サイトカイン」、「ケモキネシス」および「化学誘引物質」は上記のような種々の信号発生分子または信号発生化合物を分泌するか分泌するように誘引される任意の細胞型を意味してこれらを含むことも目的としている。上記の本発明による前駆体細胞の転座刺激工程を行なう場合に、上記の転座刺激因子は全身系的に投与

10

20

30

40

50

されるか、あるいは、例えば、一定の標的領域に連絡している一定の脈管内腔の中または当該標的領域の近くにおける一定の脈管壁部の中または当該標的領域の近くにおける組織の中において、その標的領域の組織にまたはその中に直接的に、あるいは、当該標的領域の近隣または近傍に、上記針 24 を配置することにより、上記カテーテル 20 の針 24 を用いる注入による一定の部位特定の様式において局所的に配給される。このカテーテル 20 の上記位置センサー 32 の使用による案内は上記の G T x 工程を行なう場合に有用である。特に、心臓血管の用途において、上記の転座刺激因子は冠動脈等のような一定の虚血領域に連絡している脈管を含むように心臓組織内における一定の虚血領域等のような一定の標的領域に対して直接的にまたは当該領域の近くに配給される。種々の転座刺激因子の心臓血管組織に対する局所的な配給において、虚血領域等のような適当な標的領域が心筋層、心内膜または心外膜の中、あるいは、冠動脈等の種々の脈管の中またはこれらの脈管の壁部の中に存在する。従って、上記の転座刺激因子は一定の心臓における心筋層、心内膜または心外膜の中、あるいは、種々の脈管の内腔の中、あるいは、冠動脈等のような心臓血管系における種々の脈管を含む一定の脈管の壁部の中に注入される。

【0163】

上記組織の標的領域に局所的に投与または配給する適当な種類のサイトカインは V E G F、G M - C S F、b F G F、P D G F、I G F - 1、P L G F、S D F - 1、A N G 1、A N G 2、T I E 2、P D G F、H G F、T N F、T G F、S C G F、セレクチン、インテグリン、M M P、P E C A M、カドヘリン、N O、C X C、M C P - 1、H I F、C O X - 2 および本明細書において記載されているそれぞれのサイトカインの全ての異性体および類似体およびこれらサイトカイン全体のあらゆる組み合わせを含む。さらに、適当な種類のケモキネシスまたは化学誘引物質もまた使用可能である。

【0164】

あるいは、上記のサイトカインまたは化学誘引物質は既に述べられている固体高分子基材カプセル 88 と共に使用する場合のような一定の「遅速放出型 (slow-release)」または「持続放出型 (sustained release)」の方式で含有されている。例えば、既に述べられているように、上記生体相容性のポリマー基材カプセル 88 の基材溶解度は上記の遅速放出型または持続放出型の方式および高速基材溶解度の方式の両方における所望の薬物拡散速度と共に共同作用する。従って、上記カテーテル 20 の針 24 は一定の標的領域の組織にまたはその中に直接的に、あるいは、当該標的領域の近隣または近傍に上記のポリマー基材 - サイトカイン組み合わせ型のカプセル 88 を配給または注入するために用いられる。

【0165】

本発明によるサイトカインの配給のための一例の特定の実施例は脈管内皮増殖因子 - 2 (p h V E G F - 2) をコード化する裸の血漿 D N A の注入による。この本発明の配給工程はベール (Vale) 他、「ランダマイズド・シングル・ブラインド・プラシーボ・コントロールド・パイロット・スタディ・オブ・カテーテル・ベースド・マイオカージアル・ジーン・トランスファー・フォー・テラポイチック・アンジオゲネシス・ユージング・レフト・ベントリキュラー・エレクトロメカニカル・マッピング・イン・ペイシエント・ウィズ・クロニック・マイオカージアル・イスキミア (Randomized, Single-Blind, Placebo Controlled Pilot Study of Catheter-Based Myocardial Gene Transfer for Therapeutic Angiogenesis Using Left Ventricular Electromechanical Mapping in Patients with Chronic Myocardial Ischemia)」, サーキュレーション (Circulation), (2001 年), 102 巻, 2138 頁において記載されているような慢性の心筋虚血症に罹っている人間の患者に関連する最近の臨床調査において概説されている。本発明の上記システム 48 を利用している上記の人間の臨床調査において、一定の 27 ゲージの針 24 を含む 8 フレンチ (F) の操縦可能で偏向可能なカテーテル 20 (装置および処置は G T x と呼ばれることもある) の形態のカテーテル 20 が慢性の心筋虚血症を伴う 6 人の患者の左心室の心筋層に経皮的に進行している。これらの患者は各虚血症の心筋層内における 6 回の注入として投与される p h V E G H - 2 (合計の投与量、200 μ g) またはブラシ

ーボ（無効処置）を受けるために無作為化（1：1）されている。さらに、これらの注入はNOGA（登録商標）（カリフォルニア州、ダイヤモンド・バーのバイオセンス・ウェブスター社（Biosense Webster, Inc.））の上記システム48による左心室の電気機械的マッピング処理により案内されている。ブラシーボに対して初期的に無作為化された各患者はそれぞれの初期的な処置後の90日目に全く臨床的な改善が見られない場合に上記phVEGF-2のGTx（上記システム48およびカテーテル20により案内された療法）に対して適格であるとした。カテーテルの注入（n=36）は心拍数または血圧において変化を全く生じなかった。また、持続した心室の不整脈、梗塞形成のECGの形跡、または心室の穿孔は全く観察されなかった。phVEGF-2によりトランスフェクションを生じた患者はGTx後の360日目までにわたる減少したアンギナ（GTxの前対後、36.2±2.3対3.5±1.2のエピソード/週）および減少したニトログリセリン消費（33.8±2.3対4.1±1.5錠剤/週）、電気機械的マッピング処理による減少した虚血症（虚血の平均面積、10.2±3.5対2.8±1.6cm²、P=0.04）、および対照の処置後に得られた画像に対して比べた場合にGTx後の90日目までにわたるSPECTセスタミビ操作処理（SPECT-sestamibi scanning）による改善された心筋層灌流を経験した。

10

【0166】

上記の52kDaのヒトVEGF-2（バスキュラー・ゲネティクス社（Vascular Genetics, Inc.））をコード化する相補的DNAシーケンスを含有しているphVEGF-2プラスミドを上記の注入用カテーテルにより投与した。この発現プラスミドは5283塩基対の長さであり、ヒューマン・ゲノム・サイエンスイズ社（Human Genome Sciences）により構成されている。phVEGF-2により形質転換処理した大腸菌の培養体からの調製および精製をピュアシン・ポリフロ（Puresyn PolyFlo）法により行ない、リン酸塩緩衝液化した塩水（20mmol/L、pH7.2、0.01% [重量/容量]のエデト酸二ナトリウム含有）中において1.22mg/mLのプラスミドDNAを含有していた。

20

【0167】

上記LVEEMM処理（左心室の電磁的マッピング処理）の完了後に、そのマッピング用カテーテルを一定の改良した8フレンチ（F）のマッピングカテーテルであり、その先端部分に4mm乃至6mmだけ前進または後退する27ゲージ（G）の針24が組み込まれている注入カテーテル20（バイオセンス・ウェブスター社（Biosense Webster））に取り替えた。このカテーテル20は注入前に30分間乃至45分間にわたり無菌の塩水により洗浄されているので、上記の循環系の中にこのカテーテル20を導入する前にその内孔内に充填されている。その後、この注入カテーテル20は大動脈弁を横切り左心室内に到る大腿動脈切開部を介して進行して、既に得られている3次元（3D）マップ上に重ねられた標的領域（標的領域）内における上記のパラメーターに基づいて安定な複数の点を得るために操縦される。

30

【0168】

1個の安定な点を得られると、上記針24が、一時的な心筋層の外傷部および/またはその心筋層の中への針の侵入の証拠としての永久的な心室の収縮により検出される心臓内電位図により、その心筋層の中に4mm乃至6mmだけ進行する。一方、GTxに対して無作為化された患者において（1：1でブラシーボに対して無作為化されている）、6回の注入が、例えば、標的領域である虚血領域（維持される電圧および異常な壁部の移動の組み合わせにより示される）に対して行なわれる。各注入は、200μgのphVEGF-12の全体の投与量に対して、一定の1mLの注射器から配給される1mLの溶液（全容量、6mL/患者）により構成されている。各注入の完了後に、上記針が後退して、上記カテーテル20が虚血の標的領域内における別の心筋層の部位に移動する。その後、最後の注入後の針の後退前に、その内孔部が0.1mLの無菌塩水により再び洗浄される。

40

【0169】

ブラシーボに対して無作為化されている患者において一定の処置の変化が採用されてお

50

り、これらの患者においては、有益性の可能性のある物質が全く投与されないので、上記の針 24 は全く延出していない（患者に対する考察のため）。しかしながら、これ以外の全ての点において、上記の処置は、6 種類の異なる領域へのカテーテルの進行、および適当な虚血部位を位置決した時に、個別のワーク・ステーションの操作および一定の注入の「開始（beginning）」または「終了（ending）」の患者に対する可聴の指示に関する説明を含み、そのオペレーターが上記の注入処理をまねることを含んで繰り返されている。

【0170】

上記対照グループに対して初期的に無作為化された各患者は、これらの人が臨床的な改善の証拠を示さずに、SPECTセスタミビ操作処理またはLV-NOGA-EMM（上記のシステム48およびマッピング・カテーテルによる左心室の電磁的マッピング処理）による心筋層の灌流における改善を全く示さない場合に、90日後にGTxによる治療に移ることに適格であるとして将来的に指定されている。全ての患者は意識的な鎮静処置の分別ある使用、ヘッドホンを介して演奏されるテープによる音楽、および上記の対照患者におけるオペレーターによるGTxの偽装による試みによる処置を通して盲検的に処理されている。

10

【0171】

6人の患者は合計で36回のカテーテルによる心筋層の注入を受け、これらの患者はphVEGF-2のGTxに対して初期的に無作為化されている3人の患者および対照グループに対する初期的な無作為化の90日以上経過後にGTxに移った3人の患者を含む。なお、上記の注入は心拍数（注入前、 74 ± 5 bpm、注入後、 74 ± 5 bpm）、収縮期血圧（ 147 ± 14 mmHg 対 148 ± 11 mmHg）、または拡張時血圧（ 69 ± 6 mmHg 対 70 ± 5 mmHg）においていずれも有意な変化を全く生じなかった。なお、上記針が心筋層の中に延在している時に一次的で単一焦点状の脈管の異所性の活動が観察された。また、全ての患者において、散在的で早発性の心室収縮が注入中に生じたが、持続された心室（または動脈）の不整脈のエピソードは全く見られなかった。さらに、心臓内電位図により記録されるような注入時における持続された傷害パターンも全く観察されなかった。

20

【0172】

上記GTx処理（本発明のシステム48およびカテーテル20による）の後の24時間にわたる継続的なECGモニターにより、持続された心室または動脈の不整脈が全く見られなかった。さらに、GTx処理後に記録された種々のECGの結果はあらゆる患者において急性の心筋の梗塞または虚血の証拠を全く示さなかった。また、クレアチン・キナーゼ-MBの量はGTx処理後のあらゆる患者において正常な制限値を超えて増加しなかった。また、主要な合併症も全く存在せず、心内膜液浸出および/または心タンポナーデの心エコー図による証拠も全く存在しなかった。

30

【0173】

臨床的に、phVEGFのトランスフェクションの作用を受けた患者は、GTx後の360日目までにわたり、1週間当たりにおけるアンギナのエピソードにおける一定の減少（ 36.2 ± 2.3 対 3.5 ± 1.2 のエピソード/週、 $P = 0.002$ ）およびニトログリセリン錠剤の消費量における一定の減少（ 33.8 ± 2.3 対 4.1 ± 1.5 、 $P = 0.002$ ）を報告している。これに対して、上記対照グループに対して無作為化された盲検処理を受けた患者は1週間にわたるアンギナのエピソードおよびニトログリセリンの消費量において一定の初期的な減少を報告しているが、このような変化した臨床的なプロフィールは30日の経過後まで持続しなかった。実際に、処理の割当後から90日までに、上記対照グループ内の各患者は各基準線値に対して統計学的に異なっていないそれぞれの値に戻っている。

40

【0174】

改良型ブルース・プロトコル（Modified Bruce protocol）の運動許容試験を上記GTx処理後の90日目、180日目、および360日目における全ての患者について行なった。この結果、上記phVEGF-2のトランスフェクションの作用を受けた患者の6人

50

の内の4人がGT×処理後の360日目までにわたり改善された運動の耐久性、すなわち、7秒から127秒（平均、 72 ± 25 秒）の範囲に及ぶ運動の耐久性における増加を示した。一方、運動の耐久性が改善されなかった残りの2人の患者においては、一人はアンギナの理由により、また、他の一人は跛行の理由により試験を停止した。さらに、3人の元々において対照の患者の内の2人は対照の割当後の90日目まで改善されなかったが、p h V E G F - 2のGT×処理への移行後において、両人共にそのGT×処理後の180日目までにわたり改善された。さらに、運動試験が対照の割当後の90日において改善されていた残りの一人の元々において対照の患者も継続していたアンギナおよびS P E C T - セスタミビ操作処理およびL V - N O G A - E M Mにおける一貫した虚血によりGT×処理に移行することが認められた。

10

【0175】

L V E F 値（左心室駆出率）はGT×処理後の360日目までにわたり有意差を伴って変化しなかった。p h V E G F - 2のトランスフェクションの作用を受けた患者の場合において、GT×処理前の平均のL V E F 値は $44 \pm 9\%$ であり、GT×処理後の平均値は $49 \pm 7\%$ であった（ $P = 0.07$ ）。一方、対照の患者の場合には、処理前および処理後の平均のL V E F 値はそれぞれ $43 \pm 4\%$ および $47 \pm 7\%$ であった（ $P = 0.423$ ）。

【0176】

さらに、虚血部分における心筋層の生活能力を定めているそれぞれ > 5 m V および > 2 m V の平均のU p V 値および双極電圧の読取値はGT×後において有意差を伴って変化しなかった。しかしながら、心筋層の虚血部分における平均のL L S 値はp h V E G F - 2によるトランスフェクションの作用を受けた患者において $5.3 \pm 1.4\%$ から $12.5 \pm 1.4\%$ まで有意差を伴って改善された（ $P = 0.02$ ）。この結果、虚血性の心筋層の面積はGT×処理前の 10.2 ± 3.5 c m² からGT×処理後の 2.8 ± 1.6 c m² まで減少した（ $P = 0.04$ 、上記の患者において）。

20

【0177】

加えて、本発明のサイトカイン配給工程による前駆体細胞としての骨髄由来幹細胞のホーミング処理を誘引および容易にするための種々のサイトカインS C F（幹細胞因子）およびG - S C F（顆粒球コロニー刺激因子）の局所的配給を利用している別のプロトコルがオルリック（Orlic）他、「モビライズド・ボーン・マロウ・セルズ・リペア・ザ・インファクテド・ハート、インブルーピング・ファンクション・アンド・サバイバル（Mobilized Bone Marrow Cells Repair the Infarcted Heart, Improving Function and Survival）」、P N A S 初版、（6月29日、2001年）において詳述されている。このオルリック他の調査において、 $200 \mu\text{g} / \text{KG} / \text{日}$ での組換えラットS C F および $50 \mu\text{g} / \text{KG} / \text{日}$ での組換えヒトS C F（アムゲン・バイオロジカルズ社（Amgen Biologicals））の配給が生後2ヶ月のC 5 7 B L / 6のオスのマウスに対して5日間にわたり1日に1回行なわれている。さらに、これらのC 5 7 B L / 6マウスの左心室の露出および冠動脈の結紮の後に、付加的なS C F および G - C S F をさらに3日間にわたり投与した。この調査において、上記のS C F および G - C S F は上記マウスの心筋層組織内における一定の標的領域として誘発された心筋梗塞の部分に直接的に注入され、これにより、循環している種々の前駆体幹細胞が上記心筋梗塞の領域または標的領域に移動して、27日間の一定期間内に当該標的領域において有意な程度の組織再生を生じている。これらのS C F および G - C S F のサイトカインの局所的注入により、循環している前駆体幹細胞の数が29種の幹細胞（未処理の対照のマウスの場合）から上記のサイトカインにより処理されたマウスにおける7,200種の幹細胞に増加している。加えて、このサイトカイン誘発型の心臓治療は死亡率を68%、梗塞領域の大きさを40%、空洞性の拡張を26%および拡張期の応力を70%だけ減少している。また、上記のサイトカインにより治療したマウスにおける駆出率は漸進的に増加しており、その血行力学は小動脈および毛細管を伴う約 15×10^6 個の新しい筋細胞の形成の結果として有意に改善されている。従って、この調査による結果により、種々のサイトカインの局所的な注入がこの局所的なサ

30

40

50

イトカインの配給の部位に対して誘引される種々の循環幹細胞の数に一定の有意義な影響を与えることが示されている。従って、上記のサイトカインSCFおよびG-CSFは本発明のカテーテル20による一定の組織の標的領域内への注入に適している。

【0178】

さらに、上記の転座刺激因子の中で、例えば、種々のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引物質が上記前駆体細胞の一定の標的領域に対する転座を容易にするために一定の組織の標的領域に、またはその内部または近くにおいて注入される。これらのケモキネシスまたは化学誘引物質の適当な治療量の範囲は $1\mu\text{l}$ 乃至 $5.0\mu\text{l}$ の範囲である。

【0179】

さらに、本発明によれば、上記本発明の方法は一定の患者の体内に再導入するための上記において概説されているような一定の様式で収穫および単離されている自己由来前駆体細胞、または同種異系または異種の供給源の両方からの成人または胚芽の幹細胞を含む同種異系または異種の供給源からのドナー前駆体細胞のいずれかの前駆体細胞の配給または投与のための工程を含む。さらに、一定の患者に対して上記において定められているような一定の免疫抑制性の薬物または物質を投与する随意的な工程が同種異系または異種の前駆体細胞による一定の免疫応答を防止するためにこれらの細胞を上記患者に対して配給する状況において用いられる。この免疫抑制性の物質は上記前駆体細胞の配給工程の前、途中、またはその後のいずれかにおいてこれらの工程の1種類以上の段階を含むように投与される。

【0180】

本発明によれば、上記の前駆体細胞は一定の患者の適当な脈管の中への静脈内投与のような方法により全身系的に、または本発明のカテーテル20による局所的配給により上記患者に対して配給される（自己由来前駆体細胞の場合には再導入される）。上記の本発明の方法による投与または配給の工程において任意の量の前駆体細胞が利用できるが、適当な治療量の前駆体細胞が幾つかの既知のプロトコルにおいて概説されている。例えば、コッヘル（Kocher）他（上記において引用されている）において、CD-34マーカーを有する種々の前駆体細胞が単離されて、一定の治療量の 2×10^6 個の前駆体細胞が誘発した急性の心筋梗塞を有する種々のラットにおける梗塞領域（標的領域）の中に静脈を介して注入されており、これらの細胞の静脈内注入により上記の心臓における左前下行動脈の結紮から48時間以内に上記の標的領域または梗塞領域に対する上記細胞の浸潤が生じている。加えて、EPCsの形態の同様の治療量の前駆体細胞がカワモト（Kawamoto）他、「テラポイチック・ポテンシャル・オブ・エクス・ビボ・エクスパンデッド・エンドセリアル・プロゲネレーター・セルズ・フォー・マイオカージアル・イスケミア（Therapeutic Potential of Ex-Vivo Expanded Endothelial Progenerator Cells for Myocardial Ischemia）」、サーキュレーション（Circulation）、2001年、634頁乃至637頁により行なわれている一定の調査において有効であることが証明されており、この場合に、一定の治療的に有効量のヒトEPCs（ 1×10^6 個の細胞）を用いて左前下行冠動脈の結紮後の無胸腺症ヌード・ラットにおける虚血の誘発後の約3時間において静脈内注射によりこれらのラットに投与している。上記のカワモト（Kawamoto）他の調査において指摘されているように、 1×10^6 個の前駆体細胞（EPCs）は対照のラットの毛細管密度よりも約 100mm^2 多い毛細管密度を誘発することにおいて有効であると共に、線維症領域を上記対照のラットに対してこのEPC投与したラットの場合に約5%だけ減少している。従って、一定の組織における上記のような治療効果を生じるために静脈内に投与される同等量の前駆体細胞の治療効果もまた本発明の上記の前駆体細胞投与工程において適している。

【0181】

加えて、本発明によれば、上記の前駆体細胞は上記カテーテル20（GTx）により行なわれる案内および操縦による一定の局所的な部位特異的な様式で一定の標的領域において、またはその中またはその近くに局所的に配給される。例えば、種々のブタを含む症状発現前の調査において、本発明のカテーテル20がフックス（Fuchs）他、「トランスエ

ンドカージアル・デリバリー・オブ・オートロガス・ボーン・マロウ・エンハンスイズ・コラテラル・プロフュージョン・アンド・リージョナル・ファンクシオン・イン・ピッグズ・ウィズ・クロニック・エクスペリメンタル・マイオカージアル・イスキミア (Transendocardial Delivery of Autologous Bone Marrow Enhances Collateral Profusion and Regional Function in Pigs with Chronic Experimental Myocardial Ischemia)」、ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・カレッジ・オブ・カージオロジー (Journal of the American College of Cardiology)、37巻、6号、2001年、1726頁乃至1732頁のプロトコルにおいて利用されている。この調査において、10頭の虚血症のブタにおける上記の先端部偏向式注入カテーテル20 (バイオセンス・ウェブスター社 (Bioense Webster)、ダイヤモンド・バー、カリフォルニア州) による自己由来骨髄 (ABM) の経心内膜注入における実行可能性および安全性が評価されている。各注入部位は1対9の比率においてフルオレスブライト (Fluoresbrite) YG2.0 μm の微小球体 (ポリサイエンス社 (Polysciences, Inc.)、ウオーリングトン、ペンシルベニア州) を ABM に対して添加することにより標識されている。0.2 ml の10回の注入が虚血領域 (標的領域) およびその境界領域 (側壁部、 $n = 5$) の中および非虚血領域 (前-中隔壁部、 $n = 5$) の中において約1 cm だけ離間して均一に分布されている。その後、これらの動物体は1日目、3日目、7日目および21日目 (各時点において $n = 2$) においてそれぞれ犠牲にされている。さらに、2頭の動物体が0.5 ml の ABM 注入後の3週間目において犠牲にされている。

10

20

【0182】

次に、第2の段階において、複数の動物体を上記の予備調査と同様の様式で虚血領域およびその境界領域に対してそれぞれ0.2 ml の新鮮に収穫された ABM 吸引物 ($n = 7$) または同等量のヘパリン添加した塩水 ($n = 7$) の12回の注入を受容するように無作為化した。心拍数および全身系の血圧を継続的に測定して、左心房の圧力をこの心筋層の血流の調査において記録した。

【0183】

さらに、心筋層の虚血を伴わない別の7頭の動物体を正常な心筋層内への ABM の経心内膜的な注入が局所的な血流を増加するか否かを決定するために調査されている。さらに、これらの動物体は上述したように側壁部内への ABM ($n = 4$) またはヘパリン添加塩水 ($n = 3$) の注入に対して無作為化されている。

30

【0184】

副行流 (虚血 / 正常領域 $\times 100$) は ABM 処理を受けたブタにおいて改善されていた (ABM: 98 ± 14 対 83 ± 12 (静止状態)、 $p = 0.001$ 、 89 ± 18 対 78 ± 12 (アデノシン処理中)、 $p = 0.025$ 、対照: 92 ± 10 対 89 ± 9 (静止状態)、 $p = 0.49$ 、 78 ± 11 対 77 ± 5 (アデノシン処理中)、 $p = 0.75$)。同様に、収縮性も ABM 処理を受けたブタにおいて増加していた (ABM: 83 ± 21 対 60 ± 32 (静止状態)、 $p = 0.04$ 、 91 ± 44 対 36 ± 44 対 36 ± 43 (ペーシング中)、 $p = 0.056$ 、対照: 69 ± 48 対 64 ± 46 (静止状態)、 $p = 0.74$ 、 65 ± 56 対 37 ± 56 (ペーシング中)、 $p = 0.23$)。

40

【0185】

種々の骨髄細胞は内皮細胞増殖を誘発する種々の脈管形成因子を分泌し、経心内膜的に注入される場合に、副行灌流を増加して虚血の心筋層内の心筋機能を高める。

【0186】

さらに、カルカ (Kalka) 他、「トランスプランテーション・オブ・エクス・ビボ・エクスパンデッド・エンドセリアル・プロゲニター・セルズ・フォー・テラポイチック・ネオバスキュラリゼーション (Transplantation of Ex Vivo Expanded Endothelial Progenitor Cells for Therapeutic Neovascularization)」、PNAS、(3月28日、2000年)、97巻、7号、3422頁乃至3427頁乃至により行なわれている調査において、一定の適当な治療量の EPCs の形態の前駆体細胞が治療的に有効であることが示されており、この場合に、 5×10^5 個の培養および増殖した EPCs が無胸腺ヌード・マ

50

ウスの後方肢の虚血組織内におけるヒト内皮先祖細胞の局所的注入によりその心臓内に直接的に注入されている。従って、上記の量のEPCsはさらに本発明のカテーテル20による組織の一定の標的領域における一定の治療効果を誘発するために適している。

【0187】

従って、脈管の増殖、筋発生、組織再造形または癒痕組織等のような組織の置換を誘発するための本発明による方法は、静脈内投与等のような一定の技法により全身系的に、または一定組織の標的領域においてまたはその近くにおいて一定の比較的局在化された配給技法と組み合わせられている種々のサイトカイン、ケモキネシスまたは化学誘引物質等のような転座刺激因子の上記組織の標的領域に対する局所的な配給の工程を含むように、上記において概説されている工程の1個以上を利用している。

10

【0188】

上記の好ましい実施形態は例示的な目的で記載したものであり、本発明の完全な範囲は特許請求の範囲およびその実施態様によってのみ制限される。

【産業上の利用可能性】

【0189】

本発明による方法およびシステムは一定の患者に対して生体内で配給される種々の前駆体細胞のホーミング処理、転座処理または反応速度に関連している。本発明によれば、上記方法は組織内における脈管増殖、筋発生、組織再造形、または一定の癒痕の置換を誘発することに関連しており、特に、本発明による方法は任意の種類組織内における、特に、組織内の特定の部位または場所、すなわち、一定の標的領域に対する脈管増殖、筋発生、組織再造形または一定の癒痕の置換を誘発するために利用できる。さらに、本発明は心筋層、心内膜または心外膜等のような心臓組織内の一定の虚血領域(標的領域)における脈管増殖、筋発生、組織再造形、または置換を誘発するために利用できる。

20

【0190】

本発明の具体的な実施態様は以下のとおりである。

(1) さらに、脈管形成により脈管増殖を行なう処理を含む請求項1に記載の方法。

(2) さらに、血管形成により脈管増殖を行なう処理を含む請求項1に記載の方法。

(3) さらに、動脈形成により脈管増殖を行なう処理を含む請求項1に記載の方法。

(4) さらに、種々のヒト胚芽幹細胞を遺伝子工学的に処理して一定の治療用のタンパク質を生成する処理を含む請求項1に記載の方法。

30

(5) さらに、VEGF、GM-CSF、bFGF、PDGF、IGF-1、PLGF、SDF-1、ANG1、ANG2、TIE2、HGF、TNF、TGF、SCGF、セレクチン、インテグリン、MMP、PECAM、カドヘリン、NO、CXCL1、MCP-1、HIF、COX-2およびこれらの全ての異性体または類似体から成る群からの少なくとも1種類の転座刺激因子を配給する処理を含む請求項1に記載の方法。

【0191】

(6) さらに、注入により前記組織の標的領域に前記転座刺激因子を配給する処理を含む請求項1に記載の方法。

(7) さらに、前記転座刺激因子の注入において一定のカテーテルを使用する処理を含む実施態様(6)に記載の方法。

40

(8) さらに、前記カテーテル上における一定の位置センサーを用いて前記標的領域に前記カテーテルを操縦する処理を含む実施態様(7)に記載の方法。

(9) さらに、心臓における一定の心筋層の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(7)に記載の方法。

(10) さらに、心臓における一定の心外膜の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(7)に記載の方法。

【0192】

(11) さらに、心臓における一定の脈管の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(7)に記載の方法。

(12) さらに、心臓における一定の脈管の壁部の中に前記転座刺激因子を注入する処

50

F、セレクチン、インテグリン、MMP、PECAM、カドヘリン、NO、CXCR、MCP-1、HIF、COX-2およびこれらの全ての異性体または類似体から成る群からの少なくとも1種類の転座刺激因子を配給する処理を含む請求項3に記載の方法。

(34)さらに、注入により前記組織の標的領域に前記転座刺激因子を配給する処理を含む請求項3に記載の方法。

(35)さらに、前記転座刺激因子の注入において一定のカテーテルを使用する処理を含む実施態様(34)に記載の方法。

【0197】

(36)さらに、前記カテーテル上における一定の位置センサーを用いて前記標的領域に前記カテーテルを操縦する処理を含む実施態様(35)に記載の方法。

10

(37)さらに、心臓における一定の心筋層の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(35)に記載の方法。

(38)さらに、心臓における一定の心外膜の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(35)に記載の方法。

(39)さらに、心臓における一定の脈管の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(35)に記載の方法。

(40)さらに、心臓における一定の脈管の壁部の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(35)に記載の方法。

【0198】

(41)さらに、生活能力について前記組織をマッピング処理することにより前記標的領域を確認する処理を含む請求項3に記載の方法。

20

(42)さらに、一定の電極を有する一定のカテーテルを用いて生活能力について前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(41)に記載の方法。

(43)さらに、前記カテーテル上における一定の位置センサーを用いて前記カテーテルを操縦する処理を含む実施態様(42)に記載の方法。

(44)さらに、静脈内投与により前記ヒト胚芽幹細胞を導入する処理を含む請求項3に記載の方法。

(45)さらに、前記組織の標的領域の近くに前記ヒト胚芽幹細胞を導入する処理を含む請求項3に記載の方法。

【0199】

30

(46)種々のヒト胚芽幹細胞を遺伝子工学的に処理して一定の治療用のタンパク質を生成する処理を含む請求項4に記載の方法。

(47)さらに、VEGF、GM-CSF、bFGF、PDGF、IGF-1、PLGF、SDF-1、ANG1、ANG2、TIE2、HGF、TNF、TGF、SCGF、セレクチン、インテグリン、MMP、PECAM、カドヘリン、NO、CXCR、MCP-1、HIF、COX-2およびこれらの全ての異性体または類似体から成る群からの少なくとも1種類の転座刺激因子を配給する処理を含む請求項4に記載の方法。

(48)さらに、注入により前記組織の標的領域に前記転座刺激因子を配給する処理を含む請求項4に記載の方法。

(49)さらに、前記転座刺激因子の注入において一定のカテーテルを使用する処理を含む実施態様(48)に記載の方法。

40

(50)さらに、前記カテーテル上における一定の位置センサーを用いて前記標的領域に前記カテーテルを操縦する処理を含む実施態様(49)に記載の方法。

【0200】

(51)さらに、心臓における一定の心筋層の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(49)に記載の方法。

(52)さらに、心臓における一定の心外膜の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(49)に記載の方法。

(53)さらに、心臓における一定の脈管の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(49)に記載の方法。

50

(54) さらに、心臓における一定の脈管の壁部の中に前記転座刺激因子を注入する処理を含む実施態様(49)に記載の方法。

(55) さらに、生活能力について前記組織をマッピング処理することにより前記標的領域を確認する処理を含む請求項4に記載の方法。

【0201】

(56) さらに、一定の電極を有する一定のカテーテルを用いて生活能力について前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(55)に記載の方法。

(57) さらに、前記カテーテル上における一定の位置センサーを用いて前記カテーテルを操縦する処理を含む実施態様(56)に記載の方法。

(58) さらに、静脈内投与により前記ヒト胚芽幹細胞を導入する処理を含む請求項4 10
に記載の方法。

(59) さらに、前記組織の標的領域の近くに前記ヒト胚芽幹細胞を導入する処理を含む請求項4に記載の方法。

(60) さらに、心臓における2個以上の室部の中の生活能力についてマッピングする処理を含む実施態様(14)に記載の方法。

【0202】

(61) さらに、二心室マッピング処置を行なう処理を含む実施態様(60)に記載の方法。

(62) さらに、一定の高速マッピング技法により前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(60)に記載の方法。 20

(63) さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(62)に記載の方法。

(64) さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(63)に記載の方法。

(65) さらに、一定の高速マッピング技法を用いて前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(14)に記載の方法。

【0203】

(66) さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(65)に記載の方法。

(67) さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(66)に記載の方法。 30

(68) さらに、心臓における2個以上の室部の中の生活能力について前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(28)に記載の方法。

(69) さらに、二心室マッピング処置を行なう処理を含む実施態様(68)に記載の方法。

(70) さらに、一定の高速マッピング技法により前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(68)に記載の方法。

【0204】

(71) さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(70)に記載の方法。 40

(72) さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(71)に記載の方法。

(73) さらに、一定の高速マッピング技法を用いて前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(28)に記載の方法。

(74) さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(73)に記載の方法。

(75) さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(74)に記載の方法。

【0205】

(76) さらに、心臓における2個以上の室部の中の生活能力について前記組織をマッ 50

ピングする処理を含む実施態様(42)に記載の方法。

(77)さらに、二心室マッピング処置を行なう処理を含む実施態様(76)に記載の方法。

(78)さらに、一定の高速マッピング技法により前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(76)に記載の方法。

(79)さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(78)に記載の方法。

(80)さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(79)に記載の方法。

【0206】

(81)さらに、一定の高速マッピング技法を用いて前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(42)に記載の方法。

(82)さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(81)に記載の方法。

(83)さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(82)に記載の方法。

(84)さらに、心臓における2個以上の室部の中の生活能力について前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(56)に記載の方法。

(85)さらに、二心室マッピング処置を行なう処理を含む実施態様(84)に記載の方法。

【0207】

(86)さらに、一定の高速マッピング技法により前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(85)に記載の方法。

(87)さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(86)に記載の方法。

(88)さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(87)に記載の方法。

(89)さらに、一定の高速マッピング技法を用いて前記組織をマッピングする処理を含む実施態様(56)に記載の方法。

(90)さらに、6個乃至10個の点を用いて一定の生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(89)に記載の方法。

(91)さらに、3個程度の少ない点を用いて前記生活能力マップを形成する処理を含む実施態様(90)に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0208】

【図1】本発明の好ましい実施形態による第1の後退した形態における心臓内薬物配給用の針を備えているカテーテルの概略的部分断面図である。

【図2】針が第2の延伸した形態である図1のカテーテルを示す概略的部分断面図である。

【図3】本発明の別の好ましい実施形態による心臓内薬物配給用の針を備えているカテーテルの概略的部分断面図である。

【図4】本発明の好ましい実施形態による図1および図2のカテーテルを備えている心臓内薬物配給用のシステムを示す概略的斜視図である。

【図5】本発明の好ましい実施形態による図4のシステムの動作方法を示すフローチャートである。

【図6】本発明の別の好ましい実施形態による心臓内薬物配給において使用するためのカテーテルの概略的部分断面図である。

【図7】本発明の好ましい実施形態による心臓に薬物を配給するために図6のカテーテルを挿入した人間の心臓を示す概略的断面図である。

【図8】本発明の好ましい実施形態によるレーザー心筋脈管再生(LMR)および心臓内

10

20

30

40

50

薬物配給を同時に行なうのに使用するためのカテーテルの概略的部分断面図である。

【図 9】本発明の好ましい実施形態による図 8 のカテーテルを備えている L M R および心臓内薬物配給用のシステムを示す概略的斜視図である。

【図 10】本発明の好ましい実施形態による図 9 のシステムを用いる L M R 治療に伴う信号を示すタイミング図である。

【符号の説明】

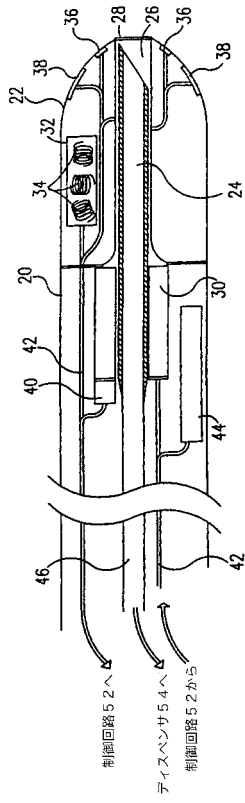
【 0 2 0 9 】

- 2 0 カテーテル
- 2 4 針
- 3 0 移動機構
- 3 2 位置センサー
- 3 6 接触センサー
- 3 8 電極
- 4 0 針センサー
- 4 5 カテーテル
- 4 7 螺旋状の針
- 4 8 配給システム
- 5 0 制御コンソール
- 5 2 制御回路
- 5 4 ディスペンサ
- 5 8 ディスプレイ
- 6 0 トランスデューサ
- 6 4 カテーテル
- 7 8 カテーテル
- 8 0 導波管
- 8 2 光学装置
- 8 8 カプセル
- 9 4 レーザー供給源
- 9 6 L M R および配給システム

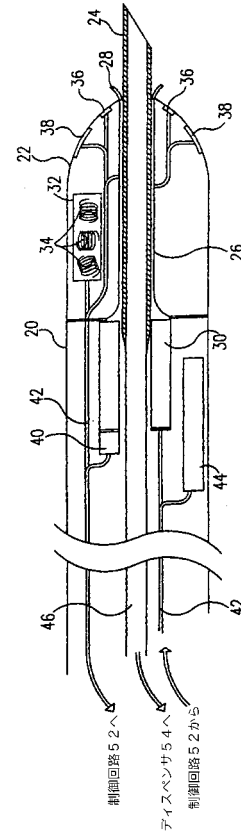
10

20

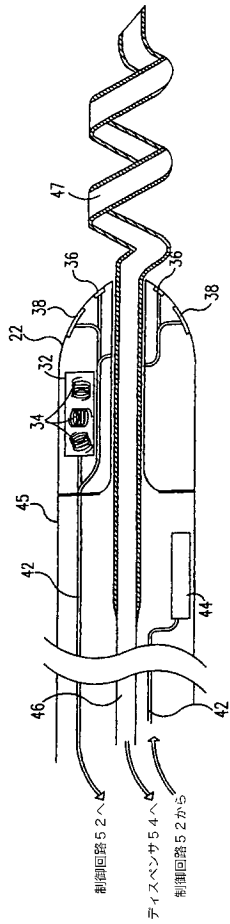
【 図 1 】



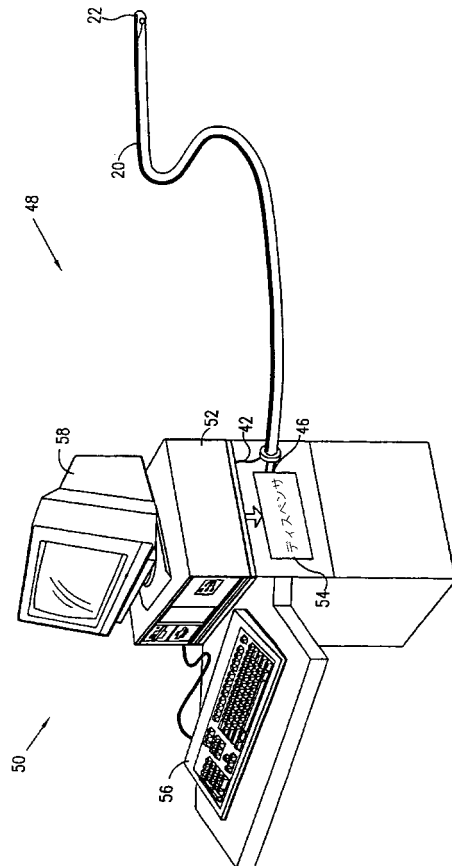
【 図 2 】



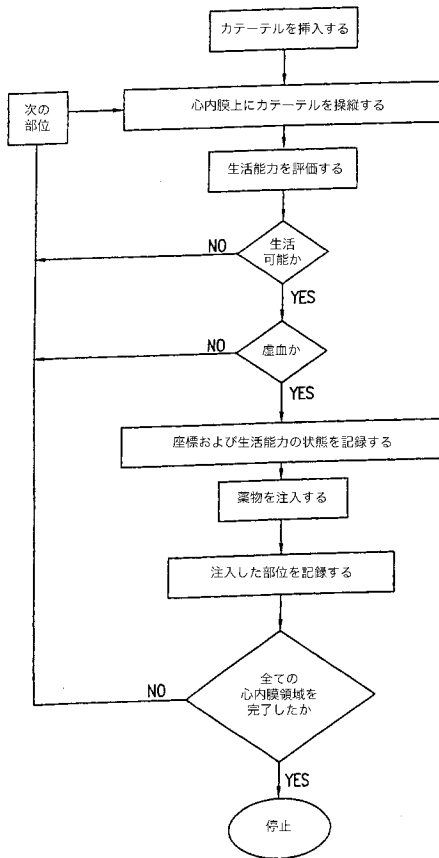
【 図 3 】



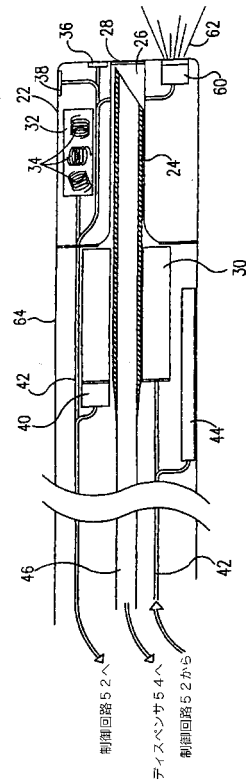
【 図 4 】



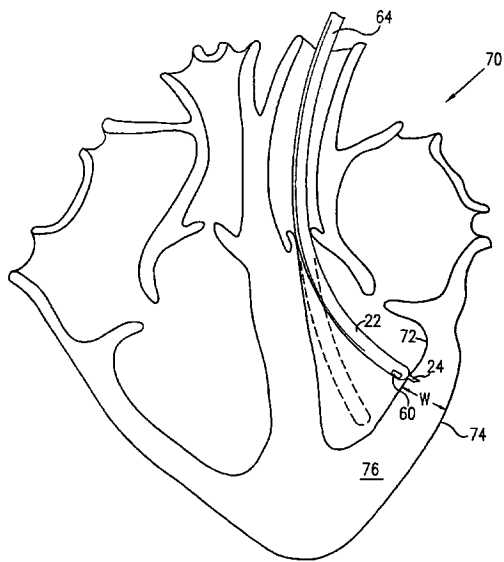
【 図 5 】



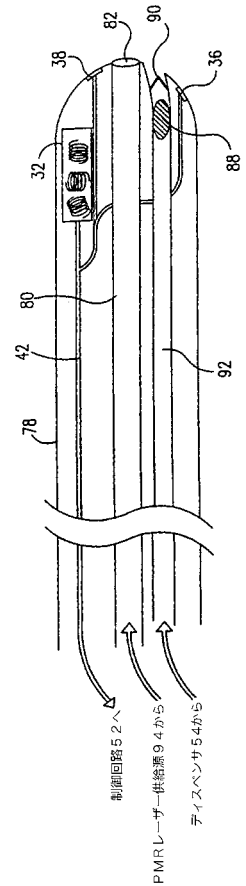
【 図 6 】



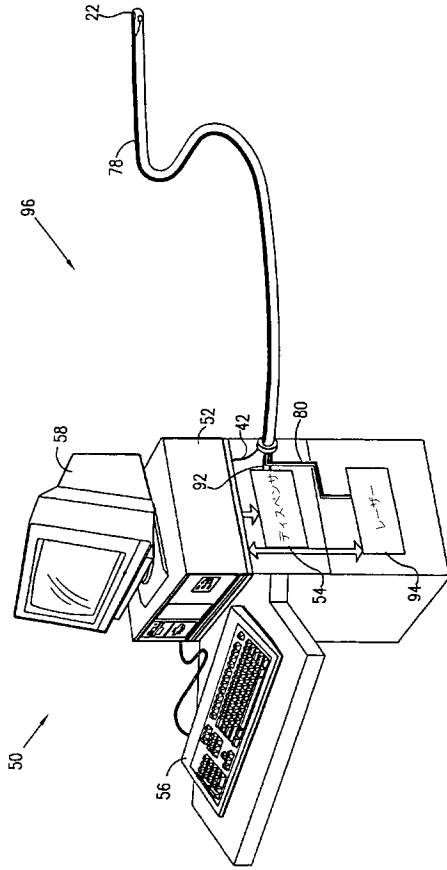
【 図 7 】



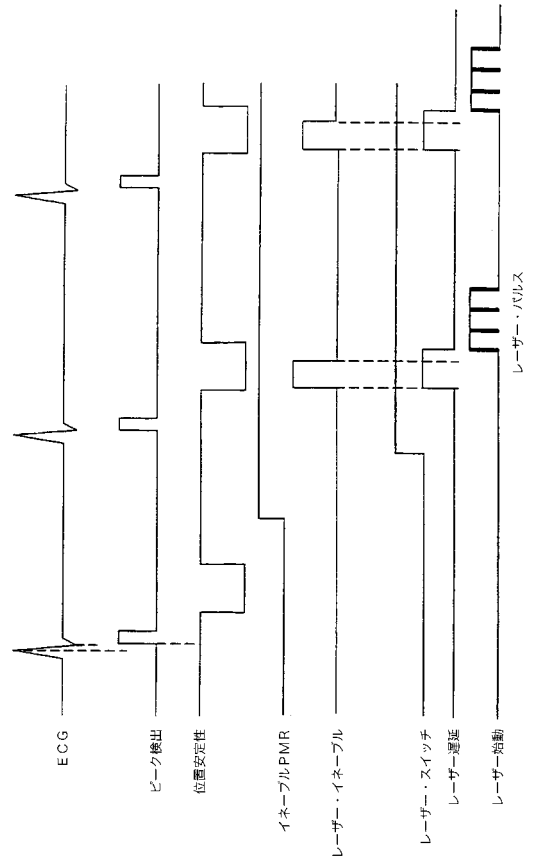
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



フロントページの続き

| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|---|-----------------|------------|
| A 6 1 P 21/00 | A 6 1 P 21/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 43/00 | 1 0 5 |
| | | |
| (74)代理人 100123434 | | |
| 弁理士 田澤 英昭 | | |
| (74)代理人 100101133 | | |
| 弁理士 濱田 初音 | | |
| (72)発明者 イッツハック・シュワルツ | | |
| イスラエル国、3 4 6 0 6 | ハイファ、ハントケ・ストリート | 2 8 |
| Fターム(参考) 4C066 AA10 BB01 FF01 HH01 KK03 QQ52 QQ82 | | |
| 4C084 AA17 AA19 MA02 NA14 ZA362 ZA372 ZA942 ZB212 | | |
| 4C087 AA01 BB44 BB63 CA04 MA02 MA67 NA14 ZA36 ZA37 ZA40 | | |
| ZA94 ZB21 | | |