

明 細 書

発明の名称：

注入器、並びに該注入器を用いた空隙の形成方法、及び対象に蓄積した間質液を減少させる方法

技術分野

[0001] 本開示は注入器、並びに該注入器を用いた空隙の形成方法、及び対象に蓄積した間質液を減少させる方法に関する。

背景技術

[0002] 注入対象に薬液を注入する注入器として、注射針を介して注射を行う有針注射器、注射針を介することなく注射を行う無針注射器などが存在する。また、薬液を注入対象に輸送するために注射針や駆動源を備えたカテーテル、多孔注射針なども利用される。

[0003] このうち無針注射器では、加圧ガスやバネ、電磁力により注射液が収容された収容室に対して圧力を加えることで注射成分を射出する構成が採られることがある。例えば、注射器本体の内部に複数のノズル孔が形成されるとともに、各ノズル孔に対応して射出時に駆動されるピストンを配置させる構成が採用されている（特許文献1）。この構成により、複数のノズル孔から注射液を同時に噴射させて対象への均一な注射を実現しようとしている。そして、ルシフェラーゼ遺伝子を含むプラスミドをラットに注射し、高効率に細胞移入できている。

また、無針注射器における注射液の射出動力源として、加圧ガスを利用する形態がある。例えば、射出初期に瞬間的に大きく加圧した後、40～50msecかけて加圧力を徐々に低減させていく加圧形態が例示されている（特許文献2）。

[0004] 一方で、注入時に薬液に空気を混在させて注入する方法が知られている。例えば、骨髓異形成症候群の治療薬であるアザシチジンを有針注射器で皮下投与する際、空気を混在させないで通常のとおりに投与すると、注射痕が赤く

なる、注射部位の痛み、注射部位があざになるなどの患者が不快になるような副作用がある。これに対し、空気を混在させて投与すると、上皮と薬液との接触が防がれて副作用が軽減されることが報告されている（非特許文献1）。

また、生体分子を含む溶液と所定の気体とを注入対象に注入する方法が知られている。この方法によれば、該注入対象において機能する生体分子の割合が大きくなることが開示されている（特許文献3）。

[0005] リンパ浮腫は細胞間質浮腫の一種である。リンパ浮腫は、主にがん治療に起因してリンパの流れが滞ること等により発症し、典型的には手足に生じる。

現在、リンパ浮腫の治療法としては、圧迫療法、運動療法、生活指導、スキンケア、リンパドレナージ等を組み合わせる複合的治療や、リンパ管静脈吻合によりリンパ液の滞りを解消する手術療法が知られる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2004-358234号公報

特許文献2：米国特許出願公開第2005/0010168号明細書

特許文献3：国際公開第2022/149550号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Can. Oncol. Nurs. J., 22(4):222-34, 2012

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本開示の課題は、少なくとも次である。すなわち、対象に空隙を形成することができる注入器の提供である。また、空隙の新規形成方法の提供である。また、間質液を減少させる新規な方法の提供である。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、所定の注入器

により、上記課題を解決できることを見出した。

[0010] すなわち、本開示の要旨は以下のとおりである。

[1] 注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、

前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、

作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することとで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備え、

前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合は、60%を超え80%以下である、

注入器。

[2] 前記気体が空気である、[1]に記載の注入器。

[3] 前記対象に対して注入することが、対象にジェット注射によって注入することである、[1]又は[2]に記載の注入器。

[4] 前記液体と前記気体の射出速度が $83.3\mu\text{L}/\text{s}$ を超える、[1]～[3]のいずれかに記載の注入器。

[5] 前記液体が生体内機能物質を含む、[1]～[4]のいずれかに記載の注入器。

[6] 前記生体内機能物質が核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子化合物からなる群から選択される1種以上である、[5]に記載の注入器。

[7] 対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器であって、

注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、
作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧すること
で前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備える、

対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器。

〔８〕 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合は、
３０％以上８０％以下である、〔７〕に記載の注入器。

〔９〕 前記気体が空気である、〔７〕又は〔８〕に記載の注入器。

〔１０〕 前記対象に対して注入することが、対象にジェット注射によって
注入することである、〔７〕～〔９〕のいずれかに記載の注入器。

〔１１〕 前記液体と前記気体の射出速度が $83.3\mu\text{L}/\text{s}$ を超える、〔
７〕～〔１０〕のいずれかに記載の注入器。

〔１２〕 前記液体が生体内機能物質を含む、〔７〕～〔１１〕のいずれか
に記載の注入器。

〔１３〕 前記生体内機能物質が核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子
化合物からなる群から選択される１種以上である、〔１２〕に記載の注入器
。

〔１４〕 注入器を用いた、空隙の形成方法であって、

前記注入器は、

注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の
構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入
する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、

前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対
象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、

作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することとで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備える、

注入器であり；

前記形成方法は、

前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程；

前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程；及び

、

前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程

を含み、

前記対象の注入箇所は25℃における粘弾性率が47%以上、82%以下である、

注入器を用いた、空隙の形成方法。

[15] 前記注入する工程において、対象にジェット注射によって注入する、[14]に記載の空隙の形成方法。

[16] 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合が、30%以上80%以下である、[14]又は[15]に記載の空隙の形成方法。

[17] 前記気体が空気である、[14]～[16]のいずれかに記載の空隙の形成方法。

[18] 前記液体と前記気体の射出速度が83.3μL/sを超える、[14]～[17]のいずれかに記載の空隙の形成方法。

[19] 前記対象の注入箇所は25℃で粘弾性測定をした際の緩和時間が0.89ms以上、4.39ms以下である、[14]～[18]のいずれかに記載の空隙の形成方法。

[20] 注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法であって、

前記注入器は、
注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、
前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、
作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、
を備える、
注入器であり；
前記減少方法は、
前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程；
前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程；及び
、
前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程
を含み、
注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法。
〔２１〕 前記対象は、ヒト以外の哺乳動物である、〔２０〕に記載の方法。
〔２２〕 前記注入する工程において、対象にジェット注射によって注入する、〔２０〕又は〔２１〕に記載の方法。
〔２３〕 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合が、３０％以上８０％以下である、〔２０〕～〔２２〕のいずれかに記載の方法。
〔２４〕 前記気体が空気である、〔２０〕～〔２３〕のいずれかに記載の方法。

〔25〕 前記液体と前記気体の射出速度が $83.3\mu\text{L}/\text{s}$ を超える、〔20〕～〔24〕のいずれかに記載の方法。

〔26〕 前記液体が生体内機能物質を含む、〔20〕～〔25〕のいずれかに記載の方法。

〔27〕 前記生体内機能物質が核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子化合物からなる群から選択される1種以上である、〔26〕に記載の方法。

〔28〕 前記注入する工程により形成された空隙に生体内機能物質を含む溶液又は細胞を注入する工程をさらに含む、〔20〕～〔27〕のいずれかに記載の方法。

発明の効果

〔0011〕 本開示は、少なくとも、所定の対象に空隙を形成することができるという効果を奏し得る。また、間質液を減少させる新規な方法を提供し得る。

図面の簡単な説明

〔0012〕 〔図1〕本開示の一実施形態に係る注入器の概略構成を示す図である。

〔図2〕試験例1の組織切片の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

〔図3〕試験例2の組織切片の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

〔図4〕試験例3の組織切片の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

〔図5〕試験例4の組織切片の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

〔図6〕皮膚剥離後21日目と28日目の尾の直径の相対値を示すグラフである。

〔図7〕こんにゃくゼリーに気体比率50%で液体及び気体を注入した後の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

〔図8〕こんにゃくゼリーに気体比率60%で液体及び気体を注入した後の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

[図9]こんにゃくゼリーに気体比率80%で液体及び気体を注入した後の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

[図10]0.7%アガロースゲルに気体比率80%で液体及び気体を注入した後の観察像である（図面代用写真）。

[図11]0.5%アガロースゲルに気体比率80%で液体及び気体を注入した後の観察像である（図面代用写真）。

[図12]マシュマロに気体比率50%で液体及び気体を注入した後の観察像である（図面代用写真）。

[図13]マシュマロに気体比率60%で液体及び気体を注入した後の観察像である（図面代用写真）。

[図14]マシュマロに気体比率80%で液体及び気体を注入した後の観察像である（図面代用写真）。

[図15]ブタ腹部に気体比率50%で液体及び気体を注入した後の切片の実体顕微鏡における観察像である（図面代用写真）。

発明を実施するための形態

[0013] 各実施形態における各構成及びそれらの組み合わせ等は、一例であって、本開示の主旨から逸脱しない範囲内で、適宜、構成の付加、省略、置換、及びその他の変更が可能である。本開示は、実施形態によって限定されることはなく、クレームの範囲によってのみ限定される。また、本明細書に開示された各々の態様は、本明細書に開示された他のいかなる特徴とも組み合わせることができる。

また、「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載された数値を下限値及び上限値として含む範囲を意味し、「A～B」は、A以上B以下であることを意味する。

[0014] 本開示は、注入器の発明（第一の実施形態）、対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器の発明（第二の実施形態）、注入器を用いた、空隙の形成方法の発明（第三の実施形態）、注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法の発明（第四の実施形態）、対象に蓄積した間質液を減

小させる方法（第五の実施形態）を含む。

[0015] <第一の実施形態>

本開示の第一の実施形態は、

注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、

前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、

作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備える、

注入器である。

[0016] 本実施形態において、前記収容部に前記液体と前記気体とが存在することにより、加圧とともに前記液体に前記気体が溶け込みながら対象へ前記液体が注入される。対象に注入された後、減圧とともに前記液体に溶け込んでいた前記気体の一部が気体に戻ることで、無数の微細気泡が発生し、当該気泡のせん断作用により対象に複数の空隙を形成することができると推測される。当該空隙は、通常約 $10\ \mu\text{m}$ ～ 約 $1000\ \mu\text{m}$ 程度の最大径を有するが、複数の空隙が連通することによってより大きな空隙を形成することもある。空隙が形成されたことは実体顕微鏡等を用いることによって確認できる。

当該空隙は、例えば任意の液体や気体の流路又はリザーバーとして利用することができる。

[0017] [液体]

本実施形態において、収容部が収容する液体は、例えば水であってよく、好ましくは動物の体液に等張な液であり、具体的には生理食塩水やリンゲル液、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液等を好適に用いる

ことができる。これらは公知の方法によって作製することができ、市販品を用いることもできる。

本実施形態に係る注入器が注入し得る液体は、必要に応じて、生体内機能物質、緩衝剤、等張化剤、pH調整剤、抗酸化剤、増粘剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、などの慣用の添加剤、油脂を含んでよいが、これらを含まない場合においても所定の対象に空隙を形成することができ、また、間質液を減少させることができる。

[0018] 生体内機能物質は、対象において生理活性を発揮する限り特に限定されない。前記生体内機能物質は、一種でもよく複数種でもよい。前記生体内機能物質は、天然物であってもよいし、人工的に合成されたものであってもよい。

[0019] 前記生体内機能物質は、好ましくは核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子化合物からなる群から選択される1種以上である。

[0020] 核酸としては、例えばDNA、RNA及びPNAが挙げられる。また、前記核酸は、タンパク質をコードする部分を含む核酸であってもよいし、タンパク質をコードする部分を含まない核酸（非コード核酸）であってもよい。

[0021] ペプチドやタンパク質としては、例えば、抗原（すなわち、該ペプチドやタンパク質に対する抗体を産生させるもの）、抗体、ペプチドワクチン、タンパク質ワクチン、ペプチドホルモン、タンパク質ホルモン、成長因子、サイトカイン、血液凝固因子、血清アルブミン、消化酵素、抗炎症性ペプチド、抗炎症性タンパク質等が挙げられる。

タンパク質として、細胞外マトリクスを用いることもできる。細胞外マトリクスは、人体を構成する非細胞性の成分であり、細胞の足場として空隙の維持に寄与することが期待される。細胞外マトリクスの例としてはコラーゲンやフィブロネクチン、ラミニン等が挙げられる。

[0022] 低分子化合物とは、通常分子量が2000以下の化合物を指すがこれに限られず、当業界において低分子化合物として扱われうる化合物を含む。低分子化合物の分子量の好ましい範囲としては、例えば、50以上、100以上

が挙げられる。また、2000以下、1000以下等が挙げられる。すなわち、50～2000、50～1000、100～2000を挙げることができる。

[0023] 本開示において、生理活性とは、生体の特定の生理調節機能に対する作用を指す。生理活性の評価指標は目的に応じて適宜設定することができ、定性的あるいは定量的指標のいずれであってもよいが、定量的指標が好ましい。例えば、特定のmRNA量、タンパク質量、サイトカイン量、抗体価、特定の細胞種の細胞数等を指標とすることができる。これらの定量的指標は当業界において公知の方法によって定量することができる。

[0024] 特に、生体内機能物質がタンパク質をコードする部分を含む核酸である場合、当該核酸によってコードされるタンパク質の量を定量し、これを生理活性の評価指標とすることができる。また、当該タンパク質の活性を定量評価してもよい。例えば、当該タンパク質がルシフェラーゼである場合、生物発光の強度を測定することで生理活性を評価することができる。

[0025] 生体内機能物質が核酸である場合、当該核酸はウイルスベクターに組み込んで、又はリピッドナノパーティクルに担持させて前記液体に含ませてもよいが、ウイルスベクターやリピッドナノパーティクルを用いなくてもよい。ウイルスベクターやリピッドナノパーティクルを用いない場合、対象においてアナフィラキシー等の副反応が誘発される可能性を低減することができる。

[0026] 前記液体全量に対する前記生体内機能物質の含有量は、前記生体内機能物質の種類や、対象、前記生体内機能物質が注入された対象において前記生体内機能物質が発揮する生理活性等に基づいて適宜設定することができる。

[0027] 緩衝剤としては、例えば、リン酸を用いた緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）（PBS（+）であってもよく、PBS（-）であってもよい。）、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（D-PBS）、クエン酸・リン酸緩衝液、クエン酸・リン酸緩衝生理食塩水等）、クエン酸緩衝剤、トリスヒドロキシメチルアミノメタン-HCl緩衝剤（トリス

塩酸緩衝剤)、酢酸緩衝剤、GOOD緩衝剤(例えば、HEPES-NaOH緩衝剤等)、アミノ酸系緩衝剤(例えば、グリシン-塩酸緩衝剤、グリシン-NaOH緩衝剤、グリシルグリシン-NaOH緩衝剤、グリシルグリシン-KOH緩衝剤等)、イミダゾール緩衝剤などを使用することができる。

これらの中でも、汎用性の観点から、リン酸を用いた緩衝液が好ましい。

[0028] 等張化剤としては、イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤等が挙げられる。

イオン性等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の塩が挙げられる。

非イオン性等張化剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グルコース、ソルビトール、マンニトール、トレハロース、マルトース、スクロース等が挙げられる。

これらの中でも、汎用性の観点から、塩化ナトリウムが好ましい。

[0029] pH調整剤としては、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0030] 抗酸化剤としては、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、トコフェロール等が挙げられる。

[0031] 増粘剤としては、アルギン酸、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

[0032] 油脂としては、ゴマ油や、ダイズ油、なたね油、オリーブ油などが挙げられる。また、油脂を構成するグリセリンを用いることもできる。これらの油脂は、形成された空隙に残存することで、空隙の維持に寄与することが期待される。

[0033] [気体]

本実施形態において、収容部が収容する気体は、特に制限されないが、空気が例示できる。前記空気は、一般的に用いられる空気であってよく、その

組成は特段限定されない。例えば、約8割の窒素と約2割の酸素の混合気体が挙げられる。また、前記気体としては、窒素、酸素、オゾン、二酸化炭素、水素、一酸化炭素が例示でき、これらのうちのいずれか二種以上の混合気体が例示できる。また、好ましい一態様では、前記気体は、微生物等を含まない気体や、微生物等を含む場合でもそれが死滅した気体である。

[0034] 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合は特に限定されないが、30%以上であることが好ましく、60%を超えることがより好ましい。また、100%未満が好ましく、80%以下がより好ましい。すなわち、気体の体積の割合の好ましい範囲として、30%以上100%未満、30%以上80%以下、60%を超え80%以下が挙げられる。気体の体積がこの範囲である場合、対象に複数の空隙を形成しやすい。

[0035] [対象]

本実施形態に係る注入器が注入し得る対象は生物であっても非生物であってもよい。本実施形態における対象は、例えば、細胞、細胞シート、細胞塊、組織、器官（皮膚や臓器等）、器官系、個体（生体）等からなる群から選択される一以上であってよい。また、組織、器官（皮膚や臓器等）、器官系、個体（生体）等からなる群から選択される一以上であってよい。in vitro系、in vivo系、ex vivo系をはじめ、いずれであってよい。前記細胞塊は3次元培養で得られた細胞塊であってよく、前記器官（皮膚や臓器等）はオルガノイドであってよい。

[0036] また、前記対象に対して注入される場合、それに含まれる下の階層に注入されてもよい。すなわち、例えば、個体（生体）を対象とする場合、該個体（生体）に含まれる組織に注入されてもよく、該個体（生体）に含まれる細胞に注入されてもよく、両者に注入されてもよい。また、組織を対象とする場合、該組織に含まれる細胞に注入されてもよく、該組織に含まれる細胞外マトリクスに注入されてもよく、両者に注入されてもよい。

[0037] また、本実施形態における対象が、細胞、細胞シート、細胞塊、組織、器官（皮膚や臓器等）、器官系からなる群から選択される一以上である場合、

個体（生体）に存在する状態での、細胞、細胞シート、細胞塊、組織、器官（皮膚や臓器等）、器官系からなる群から選択される一以上であってよく、個体（生体）に存在しない状態（例えば、個体（生体）から摘出や分離がされた状態や、個体（生体）外で作製された状態）での、細胞、細胞シート、細胞塊、組織、器官（皮膚や臓器等）、器官系からなる群から選択される一以上であってよい。

[0038] また、本実施形態における対象は、iPS細胞（人工多能性幹細胞）などの幹細胞由来の、細胞、細胞シート、細胞塊、組織、器官（皮膚や臓器等）、器官系からなる群から選択される一以上であってよく、これらは、個体（生体）に存在する状態であってよく、個体（生体）に存在しない状態（例えば、個体（生体）から摘出や分離がされた状態や、個体（生体）外で作製された状態）であってよい。

[0039] 前記個体（生体）は、好ましくは哺乳動物の個体（生体）である。前記哺乳動物としては特に制限されないが、ヒト、ヒトを除く哺乳動物が挙げられる。ヒトを除く哺乳動物としては、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、サル、イヌ、ネコ等が挙げられる。

[0040] 前記臓器は、関節腔、眼球、皮膚、筋肉、骨、軟骨、骨髄、靱帯、脳、脊髄、肺、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、胆のう、消化管、膀胱、生殖器、リンパ節、リンパ網、及び血管、並びにこれらのいずれか1つに発生した腫瘍からなる群から選択される1以上であってよい。生殖器としては精巣、卵巣などが挙げられる。

[0041] また、本実施形態における対象が上記のいずれであっても、細胞に注入がされる場合には、該細胞の細胞質に注入がされてもよく、該細胞の細胞核に注入がされてもよく、該細胞の細胞質及び細胞核の両者に注入がされてもよい。

[0042] また、本実施形態における対象は特に制限されないが、好ましくは、哺乳動物の個体（生体）の皮膚内の皮内（intradermal space）、皮下（subcutaneous space）及びその下部にある筋層からなる群から選択される一以上であ

る。この場合、注入器から皮膚表面に向けて前記液体と前記気体とを射出して皮膚に注入し、該皮膚内の皮内（intradermal space）、皮下（subcutaneous space）及びその下部にある筋層からなる群から選択される一以上に注入する方法を採用できる。

[0043] 特に、本実施形態における対象は、哺乳動物の個体（生体）の皮膚内の細胞間質浮腫が生じている箇所であることが好ましい。

本実施形態の注入器を用いて、細胞間質浮腫が生じている箇所に液体と気体とを注入すると、複数の空隙が生じる。当該空隙が間質液の流路となり、局所的に蓄積した間質液が減少すると考えられる。

[0044] 対象の注入箇所は、25℃における粘弾性率が47%以上、82%以下であることが好ましい。粘弾性率とは、下式によって得られる値であり、対象の粘性要素と弾性要素の割合を示す。

$$\text{粘弾性率} = (\text{粘性歪量}) / (\text{粘性歪量} + \text{弾性歪量})$$

理想的な弾性体の場合は0%で、理想的な粘性体の場合は100%となる。

対象の25℃における粘弾性率は、47%以上、71%以下がより好ましい。

[0045] 対象の注入箇所は、25℃で粘弾性測定をした際の緩和時間が0.89ms以上、4.39ms以下であることが好ましく、0.89ms以上、3.11ms以下がより好ましい。

緩和時間は粘弾性体の応力緩和挙動の時間定数で、粘弾性物質の振動周波数特性を表わす指数である。以下の式によって求めることができる値である。

$$\text{緩和時間} = (\text{粘性データ}) / (\text{弾性データ})$$

粘弾性率及び緩和時間は、ベスマーター（生体測定用、E-100HS、WAVECYBER CORP.）の取り扱い説明書に従って測定できる。具体的には、室温（25℃）において、ベスマーターのプロブを測定対象に上から垂直にあて、同一箇所を4～35回測定し、その平均値を測定値と

することができる。

[0046] 〔注入器〕

上述のように、本実施形態に係る注入器は、液体と気体とを収容した収容部と、前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部を備えており、ノズル部の射出口から前記液体と前記気体とを射出することで、前記液体と前記気体とを対象に対して注入するものである。

[0047] 本実施形態に係る注入器は、注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、前記液体及び前記気体を前記対象に対して注入するものである。本実施形態に係る注入器は、例えば、注入器本体から対象までの距離が大きい場合等に、液体及び気体を注入器本体から対象まで誘導するもの、例えば、カテーテル等のような所定の構造物を含んでもよい。したがって、本実施形態に係る注入器とは、そのような所定の構造物を含んでも含まなくてもよい。

[0048] 本実施形態に係る注入器において、液体と気体とを加圧するための、加圧部によるエネルギー付与は、公知の加圧技術によるエネルギー付与の形態を採用できる。付与されるエネルギーの一例としては、化学的に生成されるエネルギー、例えば、火薬・爆薬等の酸化反応によって生じる燃焼エネルギーであってもよい。また別法として、当該加圧のためのエネルギーは、電氣的に生成されてもよく、その一例としては、投入された電力により駆動される圧電素子や電磁アクチュエータに起因するエネルギーであってもよい。さらに別法としては、当該加圧のためのエネルギーは、物理的に生成されてもよく、その一例としては、弾性体による弾性エネルギーや圧縮ガス等の圧縮物体が有する内部エネルギーであってもよい。すなわち、当該加圧のためのエネルギーは、注入器において前記液体の射出を可能とするエネルギーであればいずれでも構わない。また、当該加圧のためのエネルギーは、これらの燃

焼エネルギー、電力によるエネルギー、弾性エネルギー等の内部エネルギーを適宜組み合わせた複合型のエネルギーであっても構わない。

[0049] 以上のことから、加圧部は、例えば、点火装置によって点火される火薬の燃焼により生じる圧力を利用して加圧するものであってもよいし、圧縮ガスが解放される際に生じる圧力を利用して加圧するものであってもよい。また、加圧部は、圧縮バネの付勢力を利用して加圧するものであってもよいし、電磁力を利用した加圧、例えば、リニア電磁アクチュエータを利用して加圧するものであってもよい。加圧部は、好ましくは、少なくとも、点火装置によって点火される火薬の燃焼により生じる圧力を利用する態様であり、さらには、上記他の加圧態様のいずれかと併用してもよい。

[0050] 加圧部が、火薬の燃焼により生じる圧力を利用する場合、火薬としては、例えば、ジルコニウムと過塩素酸カリウムを含む火薬（ZPP）、水素化チタンと過塩素酸カリウムを含む火薬（THPP）、チタンと過塩素酸カリウムを含む火薬（TiPP）、アルミニウムと過塩素酸カリウムを含む火薬（APP）、アルミニウムと酸化ビスマスを含む火薬（ABO）、アルミニウムと酸化モリブデンを含む火薬（AMO）、アルミニウムと酸化銅を含む火薬（ACO）、アルミニウムと酸化鉄を含む火薬（AFO）のうちいずれか一つの火薬、又はこれらのうち複数の組み合わせからなる火薬であってもよい。これらの火薬の特徴としては、その燃焼生成物が高温状態では気体であっても常温では気体成分を含まないため、点火後、燃焼生成物が直ちに凝縮する。

[0051] また、加圧部が、ガス発生剤の燃焼により発生するエネルギーを射出エネルギーとして利用する場合、ガス発生剤として、シングルベース無煙火薬（GG）や、エアバッグ用ガス発生器やシートベルトプリテンショナ用ガス発生器に使用されている各種ガス発生剤を用いることも可能である。シングルベース無煙火薬としては、例えば、ニトロセルロース98質量%、ジフェニルアミン0.8質量%、硫酸カリウム1.2質量%を含むシングルベース無煙火薬が挙げられる。

[0052] 以下に、図面を参照して本実施形態の注入器の例として、注射器 1（無針注射器）について説明する。なお、以下の構成は例示であり、これに限定されるものではない。なお、注射器 1 の長手方向における相対的な位置関係を表す用語として、「先端側」及び「基端側」を用いる。当該「先端側」は、後述する注射器 1 の先端寄り、すなわち射出口 3 1 a 寄りの位置を表し、当該「基端側」は、注射器 1 の長手方向において「先端側」とは反対側の方向、すなわち駆動部 7 側の方向を表している。また、本例示は、点火装置によって点火される火薬の燃焼エネルギーを射出エネルギーとして加圧に用いる例示であるが、本開示はこれに限定されるものではない。

[0053] （注射器 1 の構成）

図 1 は、注射器 1 の概略構成を示す図であり、注射器 1 のその長手方向に沿った断面図でもある。注射器 1 は、シリンジ部 3 とプランジャ 4 とで構成されるサブ組立体と、注射器本体 6 とピストン 5 と駆動部 7 とで構成されるサブ組立体とが一体に組み立てられた注射器組立体 1 0 が、ハウジング（注射器ハウジング）2 に取り付けられることで構成される。

[0054] 上記の通り、注射器組立体 1 0 は、ハウジング 2 に対して脱着自在となるように構成されている。注射器組立体 1 0 に含まれるシリンジ部 3 とプランジャ 4 との間に形成される収容部 3 2 には液体と気体とが充填され、そして、当該注射器組立体 1 0 は、前記液体と前記気体との射出を行う度に使い捨てられるユニットである。なお、収容部 3 2 は、気体を収容する第一の収容部と、液体を収容する第二の収容部とからなるものであってもよい。一方で、ハウジング 2 側には、注射器組立体 1 0 の駆動部 7 に含まれる点火器 7 1 に電力供給するバッテリー 9 が含まれている。バッテリー 9 からの電力供給は、ユーザがハウジング 2 に設けられたボタン 8 を押下する操作を行うことで、配線を介してハウジング 2 側の電極と、注射器組立体 1 0 の駆動部 7 側の電極との間で行われることになる。なお、ハウジング 2 側の電極と注射器組立体 1 0 の駆動部 7 側の電極とは、注射器組立体 1 0 がハウジング 2 に取り付けられると、自動的に接触するように両電極の形状及び位置が設計されてい

る。またハウジング2は、バッテリー9に駆動部7に供給し得る電力が残っている限りにおいて、繰り返し使用することができるユニットである。なお、ハウジング2においては、バッテリー9の電力が無くなった場合には、バッテリー9のみを交換しハウジング2は引き続き使用してもよい。

[0055] 次に、注射器組立体10の詳細について説明する。まず、シリンジ部3及びプランジャ4を含むサブ組立体について説明すると、シリンジ部3は、その内部に前記液体と前記気体とを収容可能な空間である収容部32が形成されている。より詳しくは、図1に示すように、シリンジ部3の軸方向に延びる内壁面に沿ってプランジャ4が摺動自在に配置されており、シリンジ部3の内壁面とプランジャ4によって収容部32が画定されている。また、シリンジ部3は、収容部32と連通するノズル部31を有し、ノズル部31の先端側に射出口31aが形成されている。ノズル部31は、その流路断面積が収容部32側から射出口31a側に向かって徐々に減少しており、収容部32に充填されている液体と気体を射出口31aに導くための流路である。図1に示す例では、プランジャ4の先端側の形状は、ノズル部31の形状と概ね一致している。

[0056] 次に、注射器本体6、ピストン5、及び駆動部7を含むサブ組立体について説明する。ピストン5は、例えば金属製であり、駆動部7の点火器71で生成される燃焼生成物（燃焼ガス）により加圧されて、注射器本体6の内部に形成されている貫通孔を摺動するように構成されている。注射器本体6は、概略円筒状の部材であり、その軸方向に延在する内壁面に沿ってピストン5が摺動自在に収容されている。なお、ピストン5は樹脂製でもよく、その場合、耐熱性や耐圧性が要求される部分には金属を併用してもよい。また、図1に示すように、ピストン5は、プランジャ4と一体に連結されている。

[0057] 次に、駆動部7について説明する。図1に示すように、駆動部7は、注射器本体6における貫通孔を基準として基端側に固定されている。駆動部7は、電気式点火器である点火器71を有している。点火器71は、注射器本体6における貫通孔の内部を臨むように配置されており、その内部には点火薬

が収容されている。点火薬としては、上掲の通り種々の火薬を採用することができる。また、点火薬は、例えば、適宜の薄肉金属によって形成された火薬カップに収容することができる。

[0058] 上記のように構成される注射器 1 は、収容部 3 2 に収容された気体の体積が、例えば、収容部 3 2 の容積の 3 0 % 以上 8 0 % 以下となるように調整されている。

[0059] 次に、上記構成の注射器 1 の動作内容について説明する。図 1 に示すように、ハウジング 2 に対して注射器組立体 1 0 を装着した状態で、ノズル部 3 1 の射出口 3 1 a から液体と気体を吸引することができる。これにより、液体と気体を収容部 3 2 内に充填することができる。この状態から、例えば、注射器 1 における射出口 3 1 a を対象に当接させた状態で、ユーザがハウジング 2 に設けられたボタン 8 を押下する操作を行うと、これをトリガとして、バッテリー 9 から駆動部 7 の点火器 7 1 に作動電力が供給され、点火器 7 1 が作動する。点火器 7 1 が作動すると、点火薬が点火されることで燃焼し、燃焼生成物（火炎や燃焼ガスなど）が生成される。その結果、例えば点火器 7 1 の火薬カップが開裂し、点火薬の燃焼ガスが注射器本体 6 における貫通孔内に放出される。これにより、注射器本体 6 の貫通孔内の圧力が急激に高まり、注射器本体 6 の先端側に向けてピストン 5 が押圧される結果、注射器本体 6 における貫通孔の内壁面に沿って先端側に向かってピストン 5 が摺動する。上記の通り、ピストン 5 と一体にプランジャ 4 が連結されているため、ピストン 5 に連動してプランジャ 4 もシリンジ部 3 の内壁面に沿って摺動することとなる。すなわち、プランジャ 4 がシリンジ部 3 の先端側に位置するノズル部 3 1 に向かって押し込まれることで、液体と気体が収容されている収容部 3 2 の容積が減少し、急激に加圧されることとなる。その結果、収容部 3 2 に充填されている液体と気体がノズル部 3 1 に押し込まれ、射出口 3 1 a から高圧で射出される。これにより、液体と気体を、対象に注入することができる。

[0060] また、図 1 に示す注射器本体 6 内には、特に追加的な火薬成分は配置され

ていないが、ピストン5を介して前記液体と前記気体とにかけられる圧力推移を調整するために、点火器71での火薬燃焼によって生じる燃焼生成物によって燃焼しガスを発生させるガス発生剤等を、点火器71内や注射器本体6の貫通孔内に配置することもできる。点火器71内にガス発生剤を配置する構成は、国際公開公報01-031282号や特開2003-25950号公報等の開示されているように既に公知の技術である。また、ガス発生剤の一例としては、ニトロセルロース98質量%、ジフェニルアミン0.8質量%、硫酸カリウム1.2質量%を含むシングルベース無煙火薬が挙げられる。また、エアバッグ用ガス発生器やシートベルトプリテンショナ用ガス発生器に使用されている各種ガス発生剤を用いることも可能である。貫通孔内に配置されるときにガス発生剤の寸法や大きさ、形状、特に表面形状を調整することで、該ガス発生剤の燃焼完了時間を変化させることが可能である。これにより、前記液体と前記気体とにかけられる圧力推移を所望の推移、すなわち対象に前記液体と前記気体とが適切に到達し得る推移とすることができる。本実施形態では、必要に応じて使用されるガス発生剤なども駆動部7に含まれるものとする。本実施形態においては、プランジャ4及びピストン5を含んで「加圧部」が構成される。

[0061] 本実施形態における、注入器によって液体と気体とを対象に注入することは、対象にジェット注射によって注入することであってよい。

ここで、本開示において「ジェット注射」とは、液体と気体とが射出口から対象に向けて射出され、それにより対象の内と外との境界を貫通する貫通孔が形成され、該貫通孔を通じて液体と気体とを対象内に注入することができる高圧の超極微液流が生まれることを特徴とする、注射を指す。例えば、該対象が哺乳動物の個体（生体）である場合、該哺乳動物の個体（生体）の、例えば、皮膚を貫通することができる高圧の超極微液流が生まれることを特徴とする注射を指す。

[0062] 本実施形態に係る注入器は、通常 $83.3\mu\text{L}/\text{s}$ を超える射出速度で前記液体と前記気体とを射出することができる。射出速度は、好ましくは20

0 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上であり、より好ましくは 250 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上であり、さらに好ましくは 300 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上であり、よりさらに好ましくは 350 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上であり、よりさらに好ましくは 400 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上であり、最も好ましくは 500 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上である。また、上限は特に限定されないが、5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下が挙げられる。すなわち、射出速度の好ましい範囲として、83.3 $\mu\text{L}/\text{s}$ 超 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下、200 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下、250 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下、300 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下、350 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下、400 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下、500 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以上 5000 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以下が挙げられる。

射出速度が上記範囲内であると、対象への注入をジェット注射としやすい。

[0063] 本開示において射出速度は射出口から射出される時の液体の速度であり、例えば射出した容量を射出の開始から終了までに要する時間で除することで算出することができる。射出の開始から終了までに要する時間は、例えば射出口から液体が射出される様子を高速度カメラ等の撮像装置により撮像することで計測することができる。

射出速度は、ノズル部の形状、材質ならびに液体の容量、粘度等に応じて射出エネルギーを調整することで、上記範囲内とすることができる。

[0064] 対象への前記液体の注入量は、前記収容部の容積と前記収容部に收容された前記気体の体積に応じて決定される。

対象への前記液体の注入量は、例えば、10 μL 以上、50 μL 以上、又は 100 μL 以上等が挙げられる。また、50 mL 以下、10 mL 以下、5 mL 以下等が挙げられる。すなわち、10 μL ~ 50 mL、50 μL ~ 10 mL、100 μL ~ 5 mL 等が挙げられる。

[0065] 対象への前記液体の注入に要する時間は、前記注入量の液体を前記射出速度で射出し得る時間であれば特に限定されないが、例えば、0.001 秒以上、0.005 秒以上、又は 0.01 秒以上等が挙げられる。また、100

秒以下、50秒以下、10秒以下等が挙げられる。すなわち、0.001～100秒、0.005～50秒、0.01～10秒等が挙げられる。

[0066] <第二の実施形態>

本開示の第二の実施形態は、
対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器であって、
注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、
前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、
作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することによって前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、
を備える、
対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器である。

[0067] がん治療の手術などでリンパ管の一部が切除されたり、破損したりすると、リンパ液（間質液とも称する。）の流れが滞り、局所的に蓄積することで、細胞間質浮腫が生じることがある。この状態はリンパ浮腫と称される。

本実施形態の注入器を用いて、細胞間質浮腫が生じている箇所に液体と気体とを注入すると、複数の空隙が生じる。当該空隙が間質液の流路となり、局所的に蓄積した間質液が減少すると考えられる。このように、本実施形態の注入器は対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器として用いることができる。また、前記間質液がリンパ管由来である場合は、リンパ浮腫治療用注入器として用いることもできる。

[0068] 本実施形態における液体、気体、対象、注入器については、第一の実施形態の説明を援用する。前記液体が生体内機能物質を含む場合、生体内機能物質としては、コラーゲンが好ましい。

[0069] <第三の実施形態>

本開示の第三の実施形態は、
注入器を用いた、空隙の形成方法であって、
前記注入器は、
注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、
前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、
作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することとで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、
を備える、
注入器であり；
前記形成方法は、
前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程；
前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程；及び
、
前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程
を含み、
前記対象は 25℃における粘弾性率は、47%以上、82%以下である、
注入器を用いた、空隙の形成方法である。

[0070] 本実施形態における液体、気体、対象、注入器については、第一の実施形態の説明を援用する。

[0071] 前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程は、特に限定されないが、ノズル部の射出口を介して注入器の外部から前記液体と前記気体を吸引することにより収容部に収容する工程であってよい。

[0072] 前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程における加圧部によるエネルギー付与は、公知の加圧技術によるエネルギー付与の形態を採用できる。具体的には、第一の実施形態の注入器の説明を援用する。

[0073] 前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程は、例えば、射出口を対象に当接させた状態で、前記液体と前記気体とを加圧する工程により生じた射出エネルギーにより、ノズル部を介して液体と気体を射出する態様が挙げられる。

[0074] 前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程、前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程、及び前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程は1回実施されてもよく、複数回実施されてもよい。また、前記注入する工程が複数回実施される場合、対象の注入箇所は同じであってよく、異なってもよい。

[0075] <第四の実施形態>

本開示の第四の実施形態は、

注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法であって、

前記注入器は、

注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、

前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、

作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備える、

注入器であり；

前記減少方法は、
前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程；
前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程；及び
、
前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程
を含む、

注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法である。

上記間質液がリンパ管に由来する場合は、本実施形態に係る方法はリンパ浮腫の治療方法であってよい。

[0076] 本実施形態における液体、気体、対象、注入器については、第一の実施形態の説明を援用する。

[0077] 前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程、前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程、及び、前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程については、第三の実施形態の説明を援用する。

[0078] 本実施形態に係る減少方法は、前記注入する工程により形成された空隙に生体内機能物質を含む溶液又は細胞を注入する工程をさらに含んでもよい。

前記注入する工程により形成された空隙を、生体内機能物質を含む溶液又は細胞のリザーバーとして利用することで、これらの溶液等を局所に分布、滞留させることができる。

[0079] 生体内機能物質を含む溶液は、第一の実施形態において用いられ得る生体内機能物質を、第一の実施形態において用いられ得る液体に溶解（本開示では、懸濁、乳化を含むものとする）させたものが挙げられる。前記液体が生体内機能物質を含む場合、前記液体に含まれる生体内機能物質と、前記溶液に含まれる生体内機能物質は、同一であってよく、異なってもよい。

[0080] 生体内機能物質を含む溶液又は細胞を注入する工程において用いられる細胞は、生体から摘出した細胞であってよく、iPS細胞（人工多能性幹細胞）などの幹細胞由来の培養細胞であってよい。また、当該細胞は細胞シート、細

胞塊等の形態であってもよい。前記細胞塊は3次元培養で得られた細胞塊であってよい。

[0081] 生体内機能物質を含む溶液又は細胞を注入する工程は、前記注入器を用いて行ってもよく、他の注入器を用いて行ってもよい。他の注入器としては、シリンジとプランジャと注射針からなる注射器が挙げられるがこれに限定されない。

[0082] 前記注入する工程により形成された空隙に生体内機能物質を含む溶液又は細胞を注入する工程は1回実施されてもよく、複数回実施されてもよい。

[0083] <第五の実施形態>

本開示の第五の実施形態は、

処置を必要とする対象に蓄積した間質液を減少させる方法であって、液体及び気体を含む組成物を対象の注入箇所へ注入することを含む、方法である。

本実施形態において、前記注入は無針注射器を用いることができる。また、前記注入は第一の実施形態における注入器を用いることができる。

[0084] 本実施形態において、前記液体は加圧されてもよい。また、本実施形態に係る方法は、注入器において前記液体及び前記気体を加圧することをさらに含んでもよい。

[0085] 本実施形態における液体、気体、対象、注入器については、第一の実施形態の説明を援用する。

実施例

[0086] 以下、実施例を参照して本開示を具体的に説明する。ただし、本開示は以下の実施例の態様に制限されない。

[0087] [実験1：ラット又はブタの皮内（intradermal space）への空隙の形成]
（投与対象）

ラット：SDラット、雌、8週齢を用いた。麻酔をかけ、毛を刈った後に側腹部が上を向くように寝かせ、保定して側腹部に投与を行った。

ブタ：SPF家畜ブタを用いた。麻酔をかけ、毛を刈った後に腹部が上を

向くように寝かせ、腹部又は鼠径部に投与を行った。

[0088] (液体及び気体の充填、投与方法)

注入器として、図 1 に示す構造を有する注入器を使用した。PBS (ナカライテスク、14249-95) 溶液を注入器の収容部の該注入器のノズルより吸い上げた。その後、PBS 溶液を吸い上げることなくさらにプランジヤを引き上げて、通常の実験室内の空気を充填した。吸い上げた液体及び気体の容量を表 1 に示す。空気がプランジヤ側に存在し、PBS 溶液はノズルの先端側に存在することを確認して投与対象に投与した。

[0089] [表1]

表 1				
	対象	気体	液体	気体比率
試験例 1	ラット	9 μ L	21 μ L	30%
試験例 2	ラット	15 μ L	15 μ L	50%
試験例 3	ブタ	45 μ L	105 μ L	30%
試験例 4	ブタ	75 μ L	75 μ L	50%

[0090] 投与後、麻酔を施した状態で脱血によって安楽死させた。

投与部位を中心に皮膚を回収し、10%-中性緩衝ホルムアルデヒド液 (ナカライテスク、37152-51) にて1~3晩固定した。その後、PBS にて皮膚を2回洗浄し、新しいPBS に浸漬した。PBS から取り出した皮膚をエタノールに浸漬し、脱水、脱脂を行った。その後、キシレンへの置換、パラフィン置換を行った。組織をパラフィンへ包埋後、薄切した。得られた切片に対しキシレン、エタノールを用いて脱パラフィン処理を行った。ヘマトキシリン染色を行い、水洗後、エオシン染色を行い、エタノールで脱色を行った。エタノールによる脱水を行った。キシレンに置換後、封入剤を用いてスライドガラス上に封入した。その後、顕微鏡観察を行った。

切片の画像をキーエンスオールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-X710) を用いて取得した。

[0091] 図 2~5 の通り、画像観察によって真皮層全体に空隙が形成されていることを確認した。

[0092] [実験2：ラット尻尾の浮腫への投与]

ラットに麻酔を施し、尻尾の付け根から10mmの位置の皮膚を長軸方向に5mmの範囲で帯状に皮膚全層性剥離、切除した。その後、剥離部の尾側方にあるリンパ管及び静脈を電気メスで焼灼した。処置を行ったラットを浮腫の形成が確認できるまで飼育した。

皮膚を剥離した箇所に周方向に90度ずつずらしながら4箇所に液体及び気体を投与した。液体及び気体の容量はそれぞれ30 μ L、20 μ L（気体比率40%）である。

投与の28日後に安楽死させてサンプリングした。

[0093] 前記尾皮膚剥離部を形成後、21、22、及び23日目に乳酸リンゲル液（LRS）、5%グリセリンを含む乳酸リンゲル液（glycerin）、5%ごま油を含む乳酸リンゲル液（Sesame）、又は5%ごま油を含むコラーゲン液（ColSes）を注入した。ここで、コラーゲン液は、日本ハム ブタ皮膚製アテロコラーゲン溶液（濃度1%）と、10xMinimum Essential Medium（MEM）と、再構成用緩衝液（0.05N NaOH水溶液100mLに対し重炭酸ナトリウム2.2g、HEPES4.77g溶解）を8:1:1の割合で混合して調製した。遠位5mmの位置での直径に関して、皮膚剥離後21日目と28日目の値で比較した。結果を図6に示す。

注入群はいずれも非注入群（Cont）と比較して有意に尾の直径が小さかった。エラーバーは標準偏差を示す。また、検体数はCont:9、Glycerin:9、LRS:6、Sesami:6、ColSes:6である。

[0094] 乳酸リンゲル液、グリセリン、ごま油、コラーゲンそれぞれ30 μ Lを空気20 μ Lと混入させ注射した結果、リンパ浮腫が改善することが示唆された。

[0095] [実験3：種々の投与対象に対する空隙の形成]
（投与対象）

マウス：B u l b / c マウス、雌、8 週齢を用いた。麻酔をかけ、毛を刈った後に上を向くように寝かせ、保定して側腹部に投与又は測定を行った。

ブタ：S P F 家畜ブタを用いた。麻酔をかけ、毛を刈った後に腹部が上を向くように寝かせ、腹部又は鼠径部に投与又は測定を行った。又は、毛を剃った後に、うつ伏せに寝かせて、背中に投与又は測定を行った。腹部への投与又は測定は、通常の状態のまま実施したものと、腹腔内に空気を導入し皮膚を張った状態で実施したのものとあり、表及び図では前者を「（空気なし）」、後者を「（空気あり）」と表記した。

こんにゃくゼリー：蒟蒻畑（登録商標）、マンナンライフ。物性の測定時はこんにゃくゼリーにプロワイプ（大王製紙）を1枚置き、その上から測定した。

アガロースゲル（0.5%、0.7%又は1%）：P B S に上記濃度となるようアガロース（アガロースME（中電気浸透）クラシックタイプ100G、ナカライテスク、01158-56）を添加し、電子レンジで加熱した後、4℃で静置して作製した。

マシュマロ：ホワイトマシュマロ（株式会社エイワ）に投与した。

[0096]（物性の測定方法）

ベスマーター（生体測定用、E-100HS、WAVE CYBER CORP.）の取り扱い説明書に従って測定した。具体的には、室温（25℃）において、ベスマーターのプローブを測定対象に上から垂直にあて、同一箇所を4～35回測定し、その平均値を測定値とした。

[0097]（液体及び気体の充填、投与方法）

注入器として、図1に示す構造を有する注入器を使用した。1%マラカイトグリーン（ナカライテスク社製マラカイトグリーンしゅう酸塩、21015-12）を含むD-PBS（-）（ナカライテスク、14249-24）溶液を注入器の収容部の該注入器のノズルより所定量吸い上げた。その後、溶液を吸い上げることなく100μLの目盛りまでプランジャを引き上げて、通常の実験室内の空気を充填した。これにより、収容部における空気の体

積の割合を30～80%とした。空気がプランジャ側に存在し、D-PBS溶液はノズルの先端側に存在することを確認して投与対象に投与した。

[0098] (液体及び気体の投与後の観察)

こんにゃくゼリーは、投与位置を含む約7mmの切片を作成し、顕微鏡下で観察した。アガロースゲルは、50mL遠沈管内で作製・投与を行い、遠沈管の外から目視観察を行った。マシュマロは、投与の中心位置を目印に縦に割り、目視観察を行った。

マウス及びブタは、実験1と同様にして切片を作成し、顕微鏡下で観察した。

各対象の観察像を図7～15に示す。

[0099] 以下の基準に従って、空隙の形成の評価を行った。

A：対象に複数の空隙が形成された。こんにゃくゼリー、アガロース、マシュマロでは、マラカイトグリーンの色の中に、気泡状に観察される空隙が複数観察される状態を指す。

B：対象に一つの大きな空隙が形成された。こんにゃくゼリー、アガロース、マシュマロでは、マラカイトグリーンの色の中に1つの空隙が観察される状態を指す。

C：空隙が形成されなかった。

気体比率、ベスマーターによる硬度、弾性、粘性係数、粘弾性率、緩和時間の測定結果及び空隙の形成の評価を表2に示す。ブタ鼠径部は複数の個体を測定しており、その結果をそれぞれブタ鼠径部1、ブタ鼠径部2と表記し、識別している。

[0100]

[表2]

表 2

対象	気体比率 (%)	硬度	弾性(kPa)	粘性係数 (Pa・s)	粘弾性率 (%)	緩和時間 (ms)	空隙形成
1 %アガロースゲル	50	27.7	245.2	218.6	47.8	0.89	A
1 %アガロースゲル	60	27.7	245.2	218.6	47.8	0.89	A
1 %アガロースゲル	80	27.7	245.2	218.6	47.8	0.89	A
ブタ鼠径部1	50	4.4	109.6	245.6	58.6	2.27	A
ブタ鼠径部1	30	4.4	109.6	245.6	58.6	2.27	A
こんにゃくゼリー	50	5.0	76.0	235.4	60.9	3.11	A
こんにゃくゼリー	60	5.0	76.0	235.4	60.9	3.11	A
こんにゃくゼリー	80	5.0	76.0	235.4	60.9	3.11	A
0.7%アガロースゲル	50	15.4	225.3	365.2	61.1	1.63	A
0.7%アガロースゲル	60	15.4	225.3	365.2	61.1	1.63	A
0.7%アガロースゲル	80	15.4	225.3	365.2	61.1	1.63	A
ブタ鼠径部2	50	3.2	102.7	276.3	62.6	2.69	A
ブタ鼠径部2	30	3.2	102.7	276.3	62.6	2.69	A
ブタ腹部（空気あり）	50	2.6	123.8	276.9	63.0	2.25	A
ブタ背中	50	20.6	274.6	428.6	64.2	1.61	A
ブタ腹部（空気なし）	50	1.6	91.8	280.7	65.7	3.09	A
0.5%アガロースゲル	50	12.1	204.9	409.1	66.0	2.00	A
0.5%アガロースゲル	60	12.1	204.9	409.1	66.0	2.00	A
0.5%アガロースゲル	80	12.1	204.9	409.1	66.0	2.00	A
マウス側腹部	50	3.3	116.6	324.4	70.0	2.90	A
マシュマロ	50	1.3	103.4	453.1	81.9	4.39	B
マシュマロ	60	1.3	103.4	453.1	81.9	4.39	B
マシュマロ	80	1.3	103.4	453.1	81.9	4.39	B

[0101] 表2に示されるとおり、25℃における粘弾性率が47%以上、82%以下であり、緩和時間が0.89ms以上、4.39ms以下である対象に対して、空隙が形成された。

請求の範囲

- [請求項1] 注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、
- 前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
- 前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、
- 作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、
- を備え、
- 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合は、60%を超え80%以下である、
- 注入器。
- [請求項2] 前記気体が空気である、請求項1に記載の注入器。
- [請求項3] 前記対象に対して注入することが、対象にジェット注射によって注入することである、請求項1又は2に記載の注入器。
- [請求項4] 前記液体と前記気体の射出速度が $83.3\mu\text{L}/\text{s}$ を超える、請求項1又は2に記載の注入器。
- [請求項5] 前記液体が生体内機能物質を含む、請求項1又は2に記載の注入器。
- [請求項6] 前記生体内機能物質が核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子化合物からなる群から選択される1種以上である、請求項5に記載の注入器。
- [請求項7] 対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器であって、
- 注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを
前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、
作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧
することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて
射出する加圧部と、
を備える、
対象に蓄積した間質液を減少させるための注入器。

[請求項8] 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合は
、30%以上80%以下である、請求項7に記載の注入器。

[請求項9] 前記気体が空気である、請求項7又は8に記載の注入器。

[請求項10] 前記対象に対して注入することが、対象にジェット注射によって注
入することである、請求項7又は8に記載の注入器。

[請求項11] 前記液体と前記気体の射出速度が $83.3\mu\text{L}/\text{s}$ を超える、請求
項7又は8に記載の注入器。

[請求項12] 前記液体が生体内機能物質を含む、請求項7又は8に記載の注入器
。

[請求項13] 前記生体内機能物質が核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子化
合物からなる群から選択される1種以上である、請求項12に記載の
注入器。

[請求項14] 注入器を用いた、空隙の形成方法であって、
前記注入器は、
注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記
所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象
に対して注入する注入器であって、
前記液体と前記気体とを収容した収容部と、
前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを
前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、

作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備える、

注入器であり；

前記形成方法は、

前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程；

前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程；及び、

前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程を含み、

前記対象の注入箇所は25℃における粘弾性率が47%以上、82%以下である、

注入器を用いた、空隙の形成方法。

[請求項15] 前記注入する工程において、対象にジェット注射によって注入する、請求項14に記載の空隙の形成方法。

[請求項16] 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合が、30%以上80%以下である、請求項14又は15に記載の空隙の形成方法。

[請求項17] 前記気体が空気である、請求項14又は15に記載の空隙の形成方法。

[請求項18] 前記液体と前記気体の射出速度が $83.3 \mu\text{L}/\text{s}$ を超える、請求項14又は15に記載の空隙の形成方法。

[請求項19] 前記対象の注入箇所は25℃で粘弾性測定をした際の緩和時間が0.89ms以上、4.39ms以下である、請求項14又は15に記載の空隙の形成方法。

[請求項20] 注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法であって、

前記注入器は、

注入器本体から、所定の構造物が対象内に挿入された状態での前記所定の構造物を介した注入を行うことなく、液体と気体とを前記対象に対して注入する注入器であって、

前記液体と前記気体とを収容した収容部と、

前記収容部と連通するノズル部であって、前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出するための射出口を有するノズル部と、

作動時に前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧することで前記射出口から前記液体と前記気体とを前記対象に向けて射出する加圧部と、

を備える、

注入器であり；

前記減少方法は、

前記液体と前記気体とを前記収容部に収容する工程；

前記収容部に収容されている前記液体と前記気体とを加圧する工程；及び、

前記液体と前記気体とを前記対象に対して注入する工程を含み、

注入器を用いた、対象に蓄積した間質液を減少させる方法。

[請求項21] 前記対象は、ヒト以外の哺乳動物である、請求項20に記載の方法。

[請求項22] 前記注入する工程において、対象にジェット注射によって注入する、請求項20又は21に記載の方法。

[請求項23] 前記液体と前記気体の体積の合計に対する前記気体の体積の割合が、30%以上80%以下である、請求項20又は21に記載の方法。

[請求項24] 前記気体が空気である、請求項20又は21に記載の方法。

[請求項25] 前記液体と前記気体の射出速度が83.3 $\mu\text{L}/\text{s}$ を超える、請求項20又は21に記載の方法。

- [請求項26] 前記液体が生体内機能物質を含む、請求項20又は21に記載の方法。
- [請求項27] 前記生体内機能物質が核酸、ペプチド、タンパク質、及び低分子化合物からなる群から選択される1種以上である、請求項26に記載の方法。
- [請求項28] 前記注入する工程により形成された空隙に生体内機能物質を含む溶液又は細胞を注入する工程をさらに含む、請求項20又は21に記載の方法。