

(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2010-69013

(P2010-69013A)

(43) 公開日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/04 (2006.01)	A 6 1 F 2/04	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	4 C 0 9 7
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	P 4 C 1 6 7

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2008-239844 (P2008-239844)	(71) 出願人	000001339
(22) 出願日	平成20年9月18日 (2008. 9. 18)		グンゼ株式会社
			京都府綾部市青野町膳所 1 番地
		(74) 代理人	100086586
			弁理士 安富 康男
		(74) 代理人	100119529
			弁理士 諸田 勝保
		(74) 代理人	100135275
			弁理士 岡本 貴夫
		(72) 発明者	宮澤 光男
			埼玉県日高市山根 1 3 9 7 - 1 埼玉医科
			大学国際医療センター内
		(72) 発明者	筏 義人
			京都府宇治市五ヶ庄広岡谷 2 番地 1 8 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胆管組織再生材

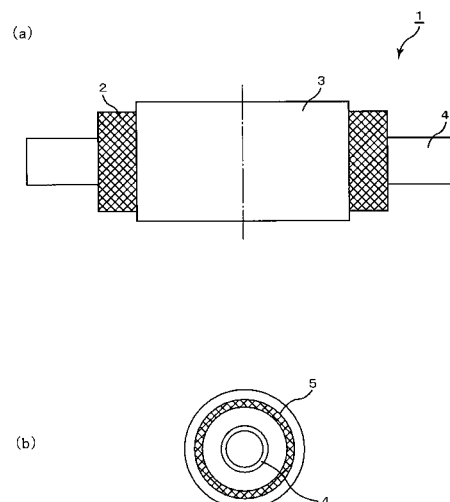
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】胆管組織の狭窄を防止するとともに、胆管組織再生の足場となって早期に胆管を再生することができる胆管組織再生材を提供する。

【解決手段】生体吸収性材料からなるステント基材 2 と前記ステント基材の外側並びに／又は内側を被覆する生体吸収性材料からなる多孔体 3 とからなる筒状体、及び、前記筒状体の内側に配置された、外径が前記筒状体の内径よりも小さいチューブ 4 からなる胆管組織再生材 1

。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体吸収性材料からなるステント基材と前記ステント基材の外側並びに／又は内側を被覆する生体吸収性材料からなる多孔体とからなる筒状体、及び、前記筒状体の内側に配置された、外径が前記筒状体の内径よりも小さいチューブからなることを特徴とする胆管組織再生材。

【請求項 2】

筒状体の内径に対するチューブの外径の割合が 10～80%であることを特徴とする請求項 1 記載の胆管組織再生材。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、胆管組織再生の足場となり、早期に胆管組織を再生することができる胆管組織再生材に関する。

【背景技術】**【0002】**

胆管に腫瘍が発生したり、何らかの原因で狭窄が生じたりした場合に、当該部位を切除して肝臓側胆管と腸とを吻合する手術治療がなされる。しかし、腸からの感染や吻合部の狭窄などの術後合併症がしばしば発生する。このような場合、再吻合手術が必要となり、最悪の場合には不具合が胆管に限定されているにもかかわらず、胆汁の流れが悪くなり、その結果として胆汁の停滞が生じて肝臓移植が必要となることがある。

20

また、肝臓移植の場合、移植臓器の慢性拒絶反応が起こると胆管が狭窄し、胆管のみに問題があるにもかかわらず移植した肝臓が機能しなくなるため、肝臓の再移植が必要となることがある。

更に、先天的に胆管狭窄を有する子供の場合、胆管を回腸につなぐ治療を行うが、術後に胆管炎を繰り返して黄疸を起こし、結果として肝臓移植が必要となる場合がある。

【0003】

このような場合、患部を切除した後に正常機能と同じような機能を発揮する胆管代替物を再生することができれば、病的な胆管の代替に用いることができ、肝臓移植にまで至らずに治療が可能となる。

30

【0004】

特許文献 1 には、生体吸収性材料からなるステント基材と該ステント基材の外側及び／又は内部を被覆する多孔体とからなる筒状の生体管路ステントが開示されている。このような生体管路ステントを用いれば、単に生体管路の狭窄を防止するというステント本来の役割のみならず、多孔体が生体管路の再生の足場となって早期治癒を達成することができるという優れた効果を発揮できる。特許文献 1 に記載された生体管路ステントは、生体管路の狭窄の治療や生体管路の再生に極めて有効なものであった。

しかしながら、特許文献 1 に記載された生体管路ステントを胆管組織再生の足場に用いた場合、ステント部に胆汁が絡み、胆汁栓が出来ることで良好な胆管組織が再生せず、ときに胆管炎や腸管炎が発症することがあるという問題があった。

40

【特許文献 1】特開 2007-130179 号公報**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

本発明は、上記現状に鑑み、胆管組織再生の足場となって早期に胆管を再生することができる胆管組織再生材を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】**【0006】**

本発明は、生体吸収性材料からなるステント基材と前記ステント基材の外側並びに／又は

50

内側を被覆する生体吸収性材料からなる多孔体とからなる筒状体、及び、前記筒状体の内側に配置された、外径が前記筒状体の内径よりも小さいチューブからなる胆管組織再生材である。

以下に本発明を詳述する。

【0007】

本発明者らは、特許文献1に記載された生体吸収性材料からなるステント基材と該ステント基材の外側及び／又は内部を被覆する多孔体とからなる筒状の生体管路ステントを用いた場合に、胆管組織の再生が阻害される原因を調査した。その結果、胆汁栓がステント基材に過剰に付着することにより、せっかく多孔体に侵入した上皮細胞が脱落してしまうことがあり、これにより胆管の再生が妨げられていることを突き止めた。一方、上皮組織を再生するためには、胆汁に含まれる成分が必要不可欠であり、常に新鮮な胆汁が生体管路ステントの多孔体に供給されることも必要である。

そこで本発明者らは、更に鋭意検討の結果、生体管路ステントを構成する筒状体の内側に、該筒状体の内径よりも小さい外径のチューブを配置することにより、胆管組織の再生が著しく改善することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

上記チューブの役割は、胆汁の流れを制御することにあると考えられる。上記チューブがない場合、大量の胆汁が生体管路ステントの内側を流れることになり、胆汁栓が形成されやすくなる。上記チューブを配置することにより、胆汁は該チューブの内側を流れるようになり、生体管路ステントの内側に胆汁栓が形成されるのを防止することができる。一方、チューブの外径を筒状体の内径よりも小さくすることにより、チューブと筒状体との間にも一部の胆汁が流れることから、胆管組織の再生は充分に可能となる。

【0009】

本発明の胆管組織再生材の一例を示す模式図を図1に示した。図1aは、胆管組織再生材1を横から見たところを表し、図1bは、胆管組織再生材1を図1aの破線部のところで切断した断面図を表す。

胆管組織再生材1は、ステント基材2と、多孔体3と、チューブ4とからなる。多孔体3は、ステント基材2の外側に位置し、ステント基材2と一体化して筒状体5を形成している。チューブ4は、筒状体5の内側に配置されている。チューブ4の外径は、筒状体5の内径よりも小さいことから、チューブ4と筒状体5の間には空間が形成される。

【0010】

本発明の胆管組織再生材は、ステント基材と多孔体からなる筒状体を有する。

上記ステント基材は、本発明の胆管組織再生材に強度を与えて、移植したときに胆管組織の内径を維持する役割を有する。

上記多孔体は、移植したときに、周りから細胞が侵入して増殖し、胆管の再生の足場となる役割を有する。

【0011】

上記ステント基材は、生体吸収性材料からなる。生体吸収性材料からなることにより、手術後に徐々に分解され生体内に吸収され、治癒後に再手術により取り出す必要がなく、患者の負担を軽減することができる。

【0012】

上記ステント基材を構成する生体吸収性材料としては特に限定されず、例えば、グリコリド、ラクチド（D体、L体、DL体）、カプロラクトン、ジオキサノン、エチレングリコール及びトリメチレンカーボネートからなる群より選択される少なくとも1種の単量体を重合してなる重合体等が挙げられる。なかでも、柔軟性と分解性のコントロールが可能であることから、ラクチド-カプロラクトン共重合体、グリコリド-カプロラクトン共重合体が好適である。

【0013】

上記ステント基材としては、再生される胆管組織の内径を維持できる程度の強度を有し、かつ、再生した胆管組織を傷つけない程度の弾力性を有するものであれば特に限定されず

10

20

30

40

50

、例えば、編物、織物、組紐等のいずれの構成であってもよい。なかでも、生体吸収性材料からなる繊維の編物、織物、組紐であって、該繊維の端部を有しないものが好適である。このような構成のステント基材は、フレキシブルであり、かつ、潰れ難く保形性に優れる。

なお、本明細書において「繊維の端部を有しない」とは、組紐状織物のように、一本のつながった繊維からなり、かつ、該一本の繊維の末端をつなぎ合わせるか、あるいは複数の隣接する繊維の末端同士をつなぎ合わせるにより、繊維の末端をなくすることを意味し、また、組紐状織物が1本の繊維から構成されていることを意味する。

【0014】

上記生体吸収性材料からなる繊維としては特に限定されず、例えば、モノフィラメント糸、マルチフィラメント糸、撚糸、組紐等が挙げられる。なかでもモノフィラメント糸が好適である。

上記生体吸収性材料からなる繊維の直径としては、0.1～0.8mmであることが好ましい。

【0015】

上記生体吸収性材料からなる繊維は、延伸により配向結晶化していることが好ましい。結晶化の程度としては、繊維中に結晶が40～60%程度含まれるのが好ましい。このような配向結晶化した繊維は、例えば繊維を5～10倍程度延伸することにより製造することができる。

【0016】

上記生体吸収性材料からなる繊維の断面としては特に限定されず、例えば、円、楕円、その他の異形（例えば、星形等）等のものを用いることができる。上記生体吸収性材料からなる繊維は、表面をプラズマ放電、電子線処理、コロナ放電、紫外線照射、オゾン処理等により親水化処理されていてもよい。

【0017】

上記ステント基材は、固定力を向上させるために、例えば、予めステントの両端の径を他の部分に比べて大きく構成しておいてもよい。

【0018】

上記多孔体としては特に限定されないが、柔軟性が高く、細胞との親和性にも優れることから、コラーゲン、ゼラチン、ラクチドとカプロラクトンとの共重合体、グリコリドとカプロラクトンとの共重合体等からなるスポンジ、不織布等が好適である。

なお、コラーゲンやゼラチンを用いる場合には、生体吸収性を調整する目的で、熱架橋、紫外線架橋、グルタルアルデヒド架橋、水溶性カルボジイミド架橋等の従来公知の架橋を施してもよい。

【0019】

上記多孔体は、生体吸収性材料からなる編物、織物、不織布等の繊維構造物にて補強されたものであってもよい。

上記生体吸収性材料からなる繊維構造物としては特に限定されないが、例えば、グリコリド、ラクチド（D体、L体、DL体）、カプロラクトン、ジオキサノン、エチレングリコール及びトリメチレンカーボネートからなる群より選択される少なくとも1種の単量体を重合してなる重合体からなるものが好適である。

【0020】

上記多孔体を製造する方法としては特に限定されず、例えば、上記生体吸収性材料を溶解した溶液を凍結乾燥する等の従来公知の方法が挙げられる。また、生体吸収性材料からなる繊維構造物にて補強する方法としては特に限定されず、例えば、上記繊維構造物に上記生体吸収性材料を溶解した溶液を浸漬した状態で凍結乾燥する方法や、別々に調製した多孔体と繊維構造物とを貼り合わせる方法等が挙げられる。

【0021】

上記多孔体の厚さとしては特に限定されないが、好ましい下限は0.15mm、好ましい上限は5mmである。上記多孔体の厚さが0.15mm未満であると、細胞の三次元足場

10

20

30

40

50

として機能しないことがあり、5 mmを超えると内腔が保持されないことがある。

【0022】

上記多孔体は、胆管の再生を促進する目的で、成長因子を含有してもよい。また、同様の目的により、予め細胞を播種し、培養せずに、あるいは、培養してから用いてもよい。

上記成長因子としては特に限定されないが、例えば、塩基性繊維芽細胞増殖因子（bFGF）等が挙げられる。

上記細胞としては、本発明の生体管路ステントの適用部位により適宜選択されるが、例えば、自家の骨髄細胞、繊維芽細胞、角化細胞、粘膜上皮細胞、内皮細胞等が挙げられる。

【0023】

上記筒状体においては、上記ステント基材の外側及び／又は内側を、上記多孔体で被覆する。

10

上記筒状体を製造する方法としては特に限定されず、例えば、ステント基材の表面に、シート状に成形した多孔体を被覆し、端部を接着したり、縫合したりする方法、ステント基材の表面に、筒状に成形した多孔体をそのまま被覆する方法、筒状に成形した多孔体の内部にステント基材を挿入する方法、ステント基材を、多孔体の原料となる生体吸収性材料を溶解した溶液に浸漬し、風乾、又は、凍結乾燥する方法等が挙げられる。

【0024】

上記筒状体は、胆管組織の再生という目的上、その外径は3～20 mm程度であることが好ましい。

【0025】

20

本発明の胆管組織再生材においては、上記筒状体の内側に、更にチューブを配置する。上記チューブは、胆汁の流れを制御し、形状を保ち、耐キンキングへの役割を有する。

【0026】

上記チューブの内径としては特に限定されないが、好ましい下限は1 mmである。1 mm未満であると、胆汁がチューブ内を十分に流れることができず、本発明の効果を発揮できないことがある。

【0027】

上記チューブの外径は、上記筒状体の内径よりも小さい。

上記筒状体の内径に対する上記チューブの外径の割合としては特に限定されないが、好ましい下限は10%、好ましい上限は80%である。上記筒状体の内径に対する上記チューブの外径の割合が10%未満であると、大部分の胆汁が上記筒状体に接するように流れることから、胆汁栓の発生を防止できないことがあり、80%を超えると、大部分の胆汁がチューブの内部のみを流れることとなり、胆管組織の再生の足場となる多孔体に必要な胆汁が接することができず、胆管組織の再生が妨げられることがある。上記筒状体の内径に対する上記チューブの外径の割合のより好ましい下限は15%、より好ましい上限は75%である。

30

【0028】

上記チューブは、上記ステント基材、多孔体と同様に生体吸収性材料からなることが好ましい。しかしながら、胆管組織再生後には自然に脱落して消化器から体外に排出されることが考えられることから、生体内非吸収性材料からなるものであっても特に問題はない。

40

【0029】

上記チューブの固定方法としては特に限定されないが、例えば、チューブの一方の端に糸等を用いて上記ステント基材を固定する方法、チューブの一方の先端と組織を一部縫合する方法、チューブの一方の先端をステントの先端に結合する方法等が挙げられる。

【発明の効果】

【0030】

本発明によれば、胆管組織再生の足場となって早期に胆管を再生することができる胆管組織再生材を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

50

以下に実施例を挙げて本発明の態様を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

【0032】

(実施例1)

(1) 多孔体の作製

繊維径140デニールのポリグリコリドの糸を筒状に編成した平編地を作成した。これを外径8mmのフッ素樹脂製の棒に装着した。

L-ラクチド-ε-カプロラクトン共重合体（モル比50：50）の4重量%ジオキサン溶液を調製し、この溶液中に平編地が装着された棒を浸漬した後、-80℃で凍結、-40℃～40℃で12時間凍結乾燥した。

次いで得られた複合体をフッ素樹脂製の棒から反転させながら取り外した後、再び多孔体側が棒に接するように棒に装着した。これをL-ラクチド-ε-カプロラクトン共重合体（モル比50：50）の4重量%ジオキサン溶液に浸漬した後、-80℃で凍結、-40℃～40℃で12時間凍結乾燥して、ポリグリコリド編地で補強されたサンドイッチ構造の筒状の多孔体を得た。なお、多孔体の厚さは両面で計約0.7mmであった。

【0033】

(2) ステント基材の作製

直径0.3mmのグリコリド-カプロラクトン共重合体（モル比75：25）からなるモノフィラメント糸を用いてステント基材を調製した。

作製方法は、直径5mmのポリスチレンチューブを一定の長さにカットし、その両端の円周上にそれぞれ8本のピンを立てた。そのとき、片端のピンは反対側のピンの中間に来るようにした。モノフィラメント糸をチューブに螺旋状に巻いていき、反対側のピンで折り返していった。また、途中で交差するときには、隣の交点と繊維の上下関係が交互に変わるように編んでいった。開始点まで編み終わると、繊維の両末端を部分的に重ね合わせて編むことにより接合、固定した。その後、真空下で80℃、3時間加熱し、円筒状に熱セットしてステント基材を得た。

【0034】

(3) 筒状体の作製

得られた多孔体を、ステント基材にかぶせ、筒状体を得た。得られた筒状体の内径は5mm、外径は8mmであった。

この筒状体の内側に、内径が1.5mm、外径が2mmのシリコン製のチューブを挿入して胆管組織再生材を得た。

【0035】

(比較例1)

シリコン製のチューブを挿入しなかった以外は実施例1と同様にして胆管組織再生材を得た。

【0036】

(評価)

ブタの胆管を一部切除し、肝臓側胆管と腸を吻合する際、実施例1及び比較例1で得られた胆管組織再生材に置換した。

術後3ヶ月後に犠牲死させ、置換した部分の組織を採取した。

実施例1及び比較例1の胆管組織再生材を用いて再生させた組織のHE染色像を図2、3に示した。

【0037】

図2より、実施例1の胆管組織再生材を用いて肝臓側胆管と腸との吻合を行った場合、術後3ヶ月後には置換した部分にきれいな胆管上皮の再生が確認された。

図3より、比較例1の胆管組織再生材を用いて肝臓側胆管と腸との吻合を行った場合、術後3ヶ月後には置換した部分に胆管上皮は再生されたものの、生着することなく剥がれてしまったことが判る。

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明によれば、胆管組織再生の足場となって早期に胆管を再生することができる胆管組織再生材を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】本発明の胆管組織再生材の一例を示す模式図である。

【図2】実施例1の胆管組織再生材を用いて吻合した場合の吻合部の組織のH E染色像である。

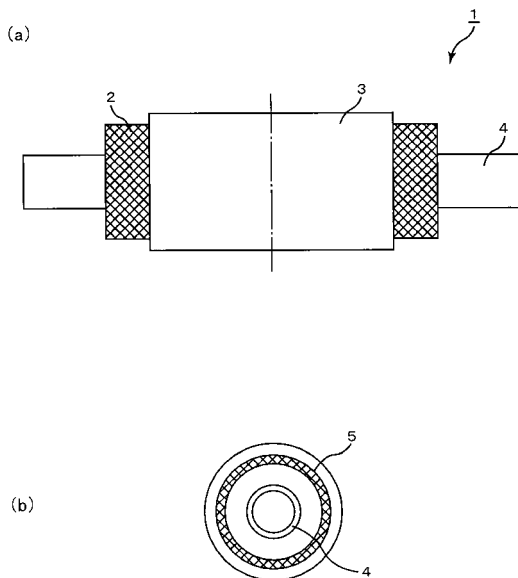
【図3】比較例1の胆管組織再生材を用いて吻合した場合の吻合部の組織のH E染色像である。

【符号の説明】

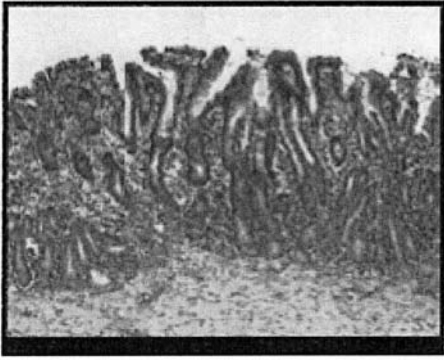
【0040】

- 1 胆管組織再生材
- 2 ステント基材
- 3 多孔体
- 4 チューブ
- 5 筒状体

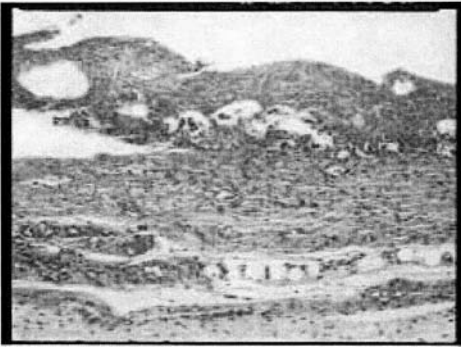
【図1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(72)発明者 坂元 悠紀

京都府綾部市井倉新町石風呂1 グンゼ株式会社研究開発センター内

(72)発明者 松田 晶二郎

京都府綾部市井倉新町石風呂1 グンゼ株式会社研究開発センター内

Fターム(参考) 4C081 AB12 AC09 BA12 BA16 CA172 CA271 CC01 DA03 DB03 DC04
DC06
4C097 AA14 BB01 CC01 CC05 CC12 DD01 DD11 FF03
4C167 AA45 AA46 AA49 BB11 BB12 BB13 GG43