

(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2006-296896

(P2006-296896A)

(43) 公開日 平成18年11月2日(2006.11.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 C	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/10 (2006.01)	A 6 1 F 2/10	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 9 7
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2005-125804 (P2005-125804)
 (22) 出願日 平成17年4月22日 (2005.4.22)

(71) 出願人 504157024
 国立大学法人東北大学
 宮城県仙台市青葉区片平2丁目1番1号
 (74) 代理人 100108121
 弁理士 奥山 雄毅
 (72) 発明者 堀 義生
 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
 国立大学法人東北大学内
 Fターム(参考) 4C081 AB11 AB19 BA12 BA14 BA16
 BC01 BC02 CD121 CE01 CE02
 DA02 DA12 DC12 EA01 EA03
 EA11

最終頁に続く

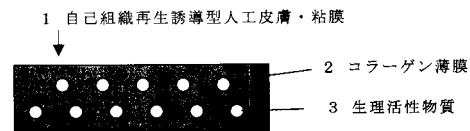
(54) 【発明の名称】 コラーゲン薄膜シート、その製造方法、それを用いた再建方法、および自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜

(57) 【要約】

【課題】 倫理上の問題もなく、安全で、安定して供給され、保存・輸送も容易で、生体への適用後は、自己の細胞が速やかに入り込み、自己の組織と置き換わって吸収される生体材料で、自己の組織に対して、再生促進作用のあるコラーゲン薄膜シート、その製造方法、それを用いた再建方法、および自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜を提供することを目的とする。

【解決手段】 細胞の再生を誘導する生理活性物質を含有するコラーゲンハイドロゲルを低温で乾燥させて薄膜のシート状にしたコラーゲン薄膜シートであって、前記コラーゲン薄膜シートは、生体に適用したとき、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、生体内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導する。また、コラーゲン薄膜シートが自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜であるときは、皮膚・粘膜の欠損部分に適用することにより、自己組織の再生を誘導して皮膚・粘膜の機能を再建する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

細胞の再生を誘導する生理活性物質を含有するコラーゲンハイドロゲルを、低温で乾燥させて薄膜のシート状にしたコラーゲン薄膜シートであって、前記コラーゲン薄膜シートは、生体に適用して、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、生体内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導することを特徴とするコラーゲン薄膜シート。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のコラーゲン薄膜シートは、生理活性物質を含有するコラーゲン酸性溶液を中性化して得られるコラーゲンハイドロゲルを、4 ~ 10 で自然乾燥させて薄膜のシート状にして得られることを特徴とするコラーゲン薄膜シートの製造方法。

10

【請求項 3】

請求項 1 に記載のコラーゲン薄膜シートを再水和させてコラーゲンハイドロゲル薄膜シートとし、前記コラーゲンハイドロゲル薄膜シートを、生体に適用して、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、生体内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導して、生体の機能を再建することを特徴とするコラーゲン薄膜シートを用いた生体の機能の再建方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のコラーゲン薄膜シートは、細胞増殖や分化を促し、血管新生を誘導する蛋白質が生理活性物質である場合には自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜となり、前記自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜は、自己皮膚・粘膜の欠損部分に適用して、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、自己皮膚・粘膜内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導して、自己皮膚・粘膜の機能を再建することを特徴とする自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜。

20

30

40

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚および粘膜等の欠損部の治療等に用いる自己組織再生誘導型のコラーゲン薄膜シート、その製造方法、それを用いた再建方法、および自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、熱傷や悪性腫瘍など各種疾患のため生じた皮膚や粘膜の欠損部位の再建には、自家皮膚移植が行われてきた。しかしながら、自家皮膚移植の場合には、移植皮膚採取部位にまた新たに皮膚欠損ができてしまうという欠点があった。これまでに、培養細胞を用いた多くの人工皮膚・粘膜が考案され試みられてきたが、これらはいずれも生きた細胞であり、その保存輸送が困難でコストがかかり、移植皮膚の供給の限界、さらに培養に使用する血清などによる感染症の危険が常に伴っていた。また、死体から採取した皮膚なども開発されているものの、なお感染症の危険と、さらに倫理的問題が伴うという問題がある。

10

【0003】

上記人工皮膚・粘膜の問題を解決するため改良を進めている従来技術としては、生体親和性高分子（コラーゲンや培養皮膚細胞）を素材とした人工皮膚であって、その適宜の位置に取扱い性を改善するための補強部を設けた人工皮膚の例がある（例えば、特許文献1参照。）。また、細胞外マトリックス成分を有するガラス化されたゲルの水和物からなる薄膜であって、その薄膜は、薄膜そのものとして、または所望により保持体と一体化されたものとして、細胞培養基質や臓器癒着防止用に有用な適度な強度を有し、取扱いを容易にした細胞外マトリックス成分含有ハイドロゲル薄膜の例がある（例えば、特許文献2参照。）。さらに、細胞成長因子蛋白質を徐放可能に含浸したハイドロゲルからなる育毛用ハイドロゲルの例がある（例えば、特許文献3参照。）。

20

【0004】

【特許文献1】特開2001-104346号公報

【特許文献2】特開平8-228768号公報

【特許文献3】特開2003-81866号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

本発明は、上記問題点に鑑みてなされたものであり、倫理上の問題もなく、安全で、安定して供給され、保存・輸送も容易で、生体への適用後は、自己の細胞が速やかに入り込み、自己の組織と置き換わって吸収される生体材料で、自己の組織に対して、再生促進作用のあるコラーゲン薄膜シート、その製造方法、それを用いた再建方法、および自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜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】

本発明の請求項1に係る発明は、細胞の再生を誘導する生理活性物質を含有するコラーゲンハイドロゲルを、低温で乾燥させて薄膜のシート状にしたコラーゲン薄膜シートであって、前記コラーゲン薄膜シートは、生体に適用して、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、生体内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導することを特徴とするコラーゲン薄膜シートである。

40

本発明のコラーゲン薄膜シートは、コラーゲンハイドロゲルの薄膜に生理活性蛋白質を含有させることにより、一種のドラッグデリバリーシステムとして働くだけではなく、コラーゲン自体も生体に対して人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、徐々に生体内で分解吸収されながら、自己の組織に置き換わっていく性質をもちうる。

【0007】

本発明の請求項2に係る発明は、請求項1に記載のコラーゲン薄膜シートが、生理活性物質を含有するコラーゲン酸性溶液を中性化して得られるコラーゲンハイドロゲルを、4

50

～ 10 で自然乾燥させて薄膜のシート状にして得られることを特徴とするコラーゲン薄膜シートの製造方法である。

【 0 0 0 8 】

本発明の請求項 3 に係る発明は、請求項 1 に記載のコラーゲン薄膜シートを再水和させてコラーゲンハイドロゲル薄膜シートとし、前記コラーゲンハイドロゲル薄膜シートを、生体に適用して、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、生体内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導して、生体の機能を再建することを特徴とするコラーゲン薄膜シートを用いた生体機能の再建方法である。

【 0 0 0 9 】

本発明の請求項 4 に係る発明は、請求項 1 に記載のコラーゲン薄膜シートが、細胞増殖や分化を促し、血管新生を誘導する蛋白質が生理活性物質である場合には自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜となり、前記自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜は、自己皮膚・粘膜の欠損部分に適用して、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、自己皮膚・粘膜内で徐々に分解吸収されながら自己組織の再生を誘導して、自己皮膚・粘膜の機能を再建することを特徴とする自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜である。

本発明の自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜は、自己皮膚・粘膜などの欠損部分を被覆することによって、その場所で、生理活性物質を保持して創傷治癒を促進し、また自身も組織再生の足場として働くことによって、自己組織の再生を誘導し、自己皮膚・粘膜の機能を再建するものである。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 0 】

本発明によれば、自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜を、倫理上の問題もなく、安定して供給し、自己皮膚・粘膜の欠損部位を補填する材料として用いることができる。また、生体内適用後、自己皮膚・粘膜が再生するまでの期間、残存して、自己組織再生促進作用を示す一方、徐々に分解吸収されるため、生体組織に長時間残存して、炎症などを惹起することなく、安全に使用することができる。また、再生する組織が自己皮膚・粘膜であるため、移植のように免疫抑制剤を服用する必要もなく、拒絶反応の心配もない。さらに、自家皮膚移植のように移植皮膚の採取のような無用な皮膚切開が不要であり、手術の侵襲を小さくすることで、患者の手術に伴う苦痛を軽減することができる。

【 0 0 1 1 】

また、本発明のコラーゲン薄膜シートに添加する生理活性物質は、必要と目的に応じて適宜選択することができる。例えば、抗生物質を添加すれば、感染予防機能と創傷治癒促進作用を併せ持つ創傷保護シートに使用でき、bFGF（塩基性線維芽細胞成長因子）やVEGF（血管内皮増殖因子）などの細胞増殖や分化を促し、血管新生を誘導する蛋白質を添加すれば、床ずれや皮膚潰瘍の治療用シートあるいは心筋梗塞の治療用のシートに使用でき、ステロイド剤などの抗炎症物質を添加すれば、皮膚癬痕あるいはケロイド治療用シートなどに使用できるほか、消化管吻合部などの狭窄予防シート、あるいは手術時の癒着予防シート、婦人科用の不妊治療癒着防止シートなどにも応用できる。さらに、筋肉細胞を誘導するような蛋白質を作用させれば、心筋梗塞後の再生医療などに使える可能性が出てくる。同様に、粘膜の再生を誘導する蛋白質を作用させれば、消化管や口腔外科の治療に使えるものとなる。

さらに、従来のコラーゲンはもろく、取扱いが難しかったが、本発明では薄膜のシート状にしたことにより、取扱いを容易にし、また乾燥した薄膜シートとして保存できるので、その保存輸送が簡易であり、安全に安定供給できる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 2 】

以下に、本発明を実施するための最良の形態を、図 1 に基づいて説明する。

図 1 は、自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜の概略構成を示した断面図である。自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜 1 は、コラーゲン薄膜 2 中に自己組織の再生を誘導する生理活性物質 3 を含有したシート状のものからなる。

10

20

30

40

50

自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜 1 は、自己組織の再生を誘導する生理活性物質 3 を含有するコラーゲン酸性溶液を中性化し、37 に加温することで得られるコラーゲンハイドロゲルを、4 で自然乾燥させ、コラーゲン薄膜シートにして製造する。使用に際しては、これを再水和させてコラーゲンハイドロゲル薄膜シートとし、皮膚欠損部もしくは粘膜欠損部を被覆する。生理活性物質 3 が周囲の組織からの再生を誘導するとともに、コラーゲン薄膜シート自体も、組織再生の足場として働くことで、皮膚・粘膜の再生を誘導する。

【0013】

ここで、自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜 1 を形成する生理活性物質 3 には、細胞増殖や分化を促し、血管新生を誘導する物質として、bFGF や VEGF が挙げられるが、組織の再生を誘導する物質であるならば、とくにこれらに限定されるものではない。

10

また、コラーゲン薄膜 2 に添加する生理活性物質 3 は、必要と目的に応じて適宜選択することができる。

【実施例】

【0014】

次に、本発明の実施例について、図 2 から 4 に基づいて説明する。

図 2 は、サンプル採取後の経過時間と溶出した bFGF 量との関係を示したグラフである。bFGF を 100 ng/ml 含有させたコラーゲン薄膜ゲルを、37 のリン酸緩衝生理食塩水中に静置して、周囲の溶液中に溶出してくる bFGF 量を測定した。48 時間経過後も、少量ずつ徐々に bFGF が溶出されていることが確認された。

20

【0015】

図 3 は、マウスの背部皮下に bFGF を 1 µg/ml 含有させたコラーゲンハイドロゲル薄膜シートを埋め込んでから 7 日後の様子を示した写真である。前記コラーゲンハイドロゲル薄膜シートは自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜である。これを再水和させてコラーゲンハイドロゲル薄膜とし、マウスの背部皮下に埋め込んだところ、図 3 の写真に見られるように、表面に多数の新生血管が誘導され、多数の毛細血管となって現れた。この様子から、自己細胞が移入してきて、組織の再生がなされたことがわかる。

【0016】

図 4 は、マウスの背部皮下に bFGF を含有しない薄膜シートを埋め込んでから 7 日後の様子を示した写真である。図 4 の写真では、図 3 の写真と比べて、表面に新生血管が少なく、血管誘導は認められない。組織の再生も十分ではなく、時間もかかった。

30

【0017】

これらの所見により、本発明の人工皮膚・粘膜を用いた生体の機能の再建法は、人工皮膚・粘膜が、その補填後に、人工の細胞外マトリックスの役割を果たし、生体内で分解吸収されながら再生する自己皮膚・粘膜に置き換わるものである。コラーゲンマトリックスと添加された生理活性物質による自己組織再生誘導効果を有するとともに、正常な自己組織を再生させるという点で、従来的人工皮膚・粘膜よりも優れていることが認められた。

本発明の自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜は、難治性皮膚潰瘍の治療や悪性腫瘍に伴う粘膜切除後の再建など、皮膚科領域、形成外科領域、血管外科領域、頭頸部外科領域、歯科・口腔外科領域等の様々な分野に活用されうる。

40

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図 1】自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜の概略構成を示した断面図である。

【図 2】サンプル採取後の経過時間と溶出した bFGF 量との関係を示したグラフである。

【図 3】マウスの背部皮下に bFGF を 1 µg/ml 含有させたコラーゲンハイドロゲル薄膜シートを埋め込んでから 7 日後の様子を示した写真である。

【図 4】マウスの背部皮下に bFGF を含有しない薄膜シートを埋め込んでから 7 日後の様子を示した写真である。

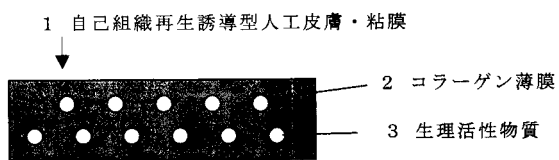
【符号の説明】

50

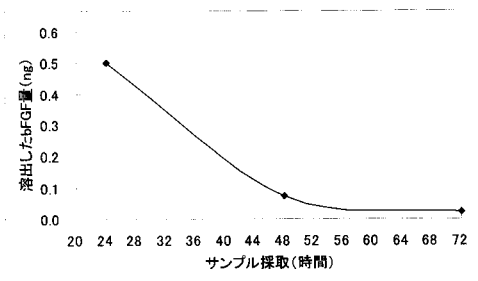
【 0 0 1 9 】

- 1 自己組織再生誘導型人工皮膚・粘膜
- 2 コラーゲン薄膜
- 3 生理活性物質

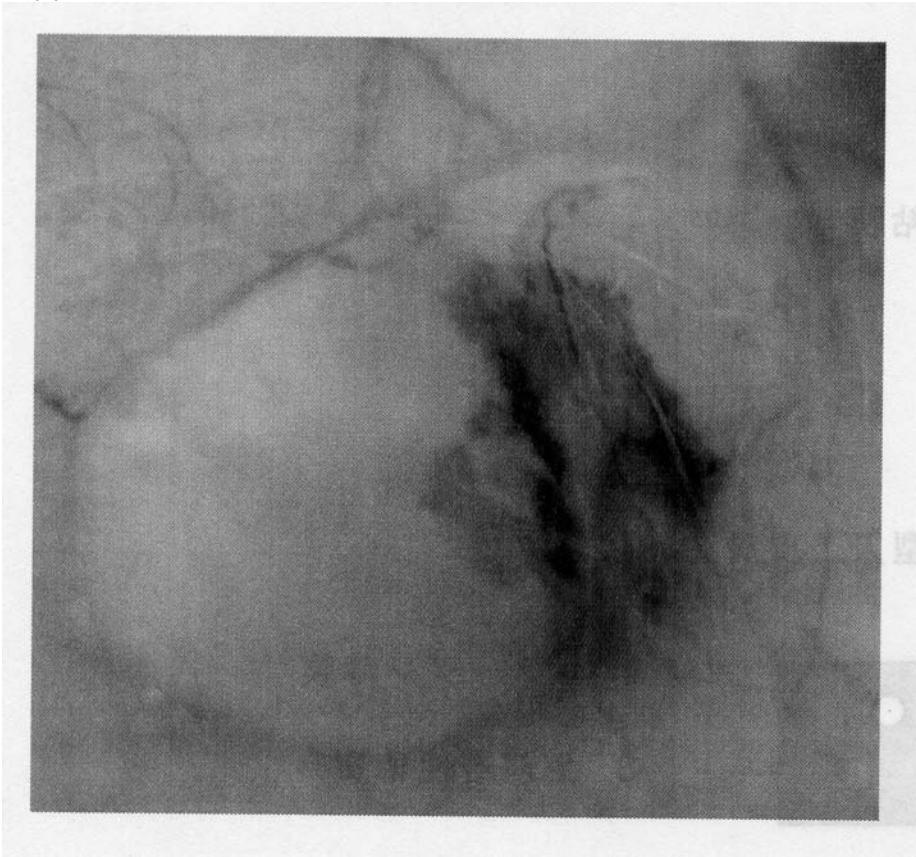
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K	37/24	

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA17 DB52 DB54 DC50 MA05 MA32 MA67 NA13
 NA14 ZA36 ZA40 ZA66 ZA67 ZA89 ZA94 ZB11 ZB22 ZB35
 4C086 AA01 DA08 MA02 MA05 MA32 MA67 NA13 NA14 ZA36 ZA40
 ZA66 ZA67 ZA89 ZA94 ZB11 ZB22 ZB35
 4C097 AA23 BB01 DD05 EE19 MM04