

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年10月21日(21.10.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/210639 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 27/24 (2006.01) *A61C 8/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/015570
- (22) 国際出願日: 2021年4月15日(15.04.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-074322 2020年4月17日(17.04.2020) JP
- (71) 出願人: 学 校 法 人 日 本 大 学 (NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号 Tokyo (JP). 学校法人愛知学院(AICHI GAKUIN) [JP/JP]; 〒4648650 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 池田 貴之(IKEDA Takayuki); 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号

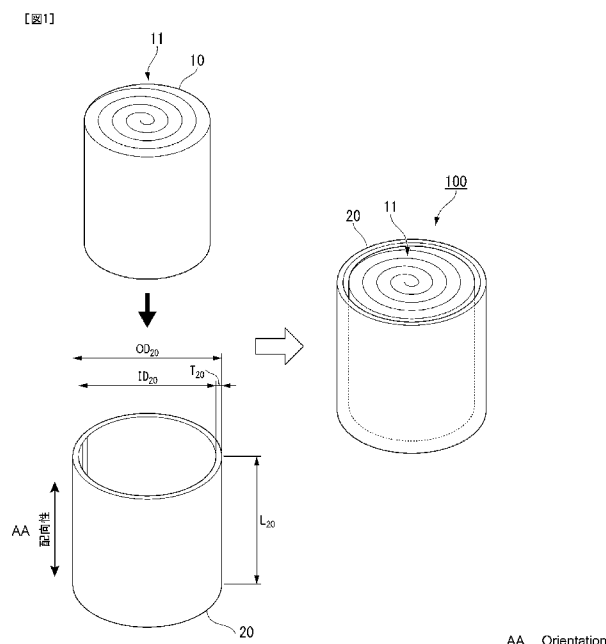
学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 本田 雅規(HONDA Masaki); 〒4648650 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内 Aichi (JP). 磯部 仁博(ISOBE Yoshihiro); 〒6391136 奈良県大和郡山市本庄町275-1 株式会社アトリー内 Nara (JP). 佐久 太郎(SAKU Taro); 〒6391136 奈良県大和郡山市本庄町275-1 株式会社アトリー内 Nara (JP). 磯部 峻興(ISOBE Takaoki); 〒6391136 奈良県大和郡山市本庄町275-1 株式会社アトリー内 Nara (JP).

(74) 代理人: 西澤 和純, 外(NISHIZAWA Kazuyoshi et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,

(54) Title: BONE AUGMENTATION STRUCTURE

(54) 発明の名称: 骨増生用構造体



(57) Abstract: This bone augmentation structure comprises a collagen tube and a collagen structure stored within the collagen tube. The collagen tube has a porosity of 70-98%.

(57) 要約: コラーゲンチューブと、前記コラーゲンチューブ内に収容されるコラーゲン構造体と、を含み、前記コラーゲンチューブ内の空隙率が、70~98%である、骨増生用構造体。

[続葉有]

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：骨増生用構造体

技術分野

[0001] 本発明は、骨増生用構造体に関する。

本願は、2020年4月17日に、日本に出願された特願2020-074322号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] インプラント治療は、補綴治療方法の一種であり、多くの臨床の場で用いられるようになっている。インプラント治療の利点は、咬合力が向上する点、臨在歯への処置が不必要である点、可撤式の義歯ではなく固定式の補綴治療が可能である点、義歯の維持及び安定性が向上する点等、多岐に渡っている。一方、インプラント治療には、インプラント体の埋入可能な骨量が必要であり、骨量及び骨質による影響が大きい。

[0003] 歯周病等で歯槽骨を喪失している場合は、顎骨等から骨を採取して移植する自家移植を行うか、又は β -TCP等の人工骨を用いて、インプラントを埋入部位の骨を構築する必要がある。自家移植は、骨誘導能が高く、抗原性が低い、骨を採取するため、患者への外科的侵襲性が大きく、適用範囲が限られる。人工骨は、自家移植に比べて、感染抵抗性がやや劣る傾向がある。また、人工骨は、顆粒状であることが多い、成形性に乏しく、メンブレン等の併用が必要である。さらに、自家移植及び人工骨ともに、十分な骨量を増生するまでに時間を要し、時間をかけても十分な骨量を増生できない場合がある。

[0004] コラーゲンは、組織工学において細胞の担体として最も汎用されている生体材料の1つである。例えば、特許文献1には、配向されたコラーゲンを、組織再生用に用いることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第5 6 6 9 7 6 0号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] インプラント治療等の骨量が求められる医療技術では、簡便且つ安定的に骨を増生することができる、骨の増生方法が必要とされている。

[0007] そこで、本発明は、簡便且つ安定的に骨を増生することができる、骨増生用構造体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

[0008] 本発明は以下の態様を含む。

[1] コラーゲンチューブと、前記コラーゲンチューブ内に收容されるコラーゲン構造体と、を含み、前記コラーゲンチューブ内の空隙率が、70～98%である、骨増生用構造体。

[2] 前記コラーゲンチューブが、前記コラーゲンチューブの軸方向に配向性を有する、[1]に記載の骨増生用構造体。

[3] 前記コラーゲン構造体が配向性を有し、前記コラーゲン構造体の配向性の方向が、前記コラーゲンチューブの配向性の方向と一致するように、前記コラーゲン構造体が前記コラーゲンチューブ内に收容されている、[2]に記載の骨増生用構造体。

[4] 前記コラーゲン構造体が、軸方向に配向性を有する複数のコラーゲンストリングを含み、前記複数のコラーゲンストリングの配向性の方向と、前記コラーゲンチューブの配向性の方向とが一致している、[3]に記載の骨増生用構造体。

[5] 前記コラーゲン構造体において、前記複数のコラーゲンストリングは、隣接する前記コラーゲンストリングの中心間の距離が100～400 μ mであるように配置されている、[4]に記載の骨増生用構造体。

[6] 前記コラーゲン構造体がシート形状のコラーゲン構造体である、[1]～[5]のいずれか1つに記載の骨増生用構造体。

[7] 前記シート形状のコラーゲン構造体が、巻回体を形成して、前記コラ

ーゲンチューブ内に收容されている、〔６〕に記載の骨増生用構造体。

〔８〕前記コラーゲン構造体がチューブ形状のコラーゲン構造体である、〔１〕～〔５〕のいずれか１つに記載の骨増生用構造体。

〔９〕前記コラーゲンチューブに、複数個の前記チューブ形状のコラーゲン構造体が收容されている、〔８〕に記載の骨増生用構造体。

〔１０〕前記複数個のチューブ形状のコラーゲン構造体が、外径が相互に異なる２種以上のチューブ形状のコラーゲン構造体から構成される、〔９〕に記載の骨増生用構造体。

〔１１〕歯科用材料である、〔１〕～〔９〕のいずれか１つに記載の骨増生用構造体。

〔１２〕歯槽骨増生用である、〔１０〕に記載の骨増生用構造体。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、簡便且つ安定的に骨を増生することができる、骨増生用構造体が提供される。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]本発明の一実施形態に係る骨増生用構造体の構成例を説明する図である。

[図2]本発明の一実施形態に係る骨増生用構造体の構成例を説明する図である。

[図3]骨増生用構造体の一例を示す写真である。

[図4A]本発明の一実施形態に係る骨増生用構造体の構成例を説明する斜視図である。

[図4B]図４Ａの骨増生用構造体の上面図である。

[図5]Type I～Type IVの骨密度の状態を示す模式図である。

[図6]実施例１で作製した骨増生用構造体の形体保持性を評価した結果を示す。

[図7]実施例１で作製した骨増生用構造体の細胞接着性を評価した結果を示す。

[図8]実施例1で作製した骨増生用構造体のALP活性を評価した結果を示す。

[図9]ラット大腿骨への埋入試験における骨増生用構造体の埋入状態を示す。

[図10A]実施例1で作製した骨増生用構造体を用いて、ラット大腿骨への埋入試験を行った結果を示す。

[図10B]比較例1で作製した骨増生用構造体を用いて、ラット大腿骨への埋入試験を行った結果を示す。

[図11A]実施例2で作製した骨増生用構造体を用いて、ラット大腿骨への埋入試験を行った結果を示す。埋入試験後のラット大腿骨の写真である。

[図11B]埋入試験を行ったラット大腿骨において、骨増生の評価指標として測定した長径及び短径を説明する図である。

[図12A]実施例2で作製した骨増生用構造体を用いた埋入試験後に、ラット大腿骨の長径を測定した結果を示す。

[図12B]実施例2で作製した骨増生用構造体を用いた埋入試験後に、ラット大腿骨の短径を測定した結果を示す。

[図13]実施例2で作製した骨増生用構造体を用いた埋入試験後の、ラット大腿骨のCT画像である。

[図14]実施例2で作製した骨増生用構造体を用いた埋入試験後の、ラット大腿骨の断面CT画像である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、場合により図面を参照しつつ、本発明の実施形態について詳細に説明する。図面中、同一又は相当部分には同一又は対応する符号を付し、重複する説明は省略する。各図における寸法比は、説明のため誇張している部分があり、必ずしも実際の寸法比とは一致しない。

[0012] 特段の記載がない限り、骨増生用構造体、コラーゲンシート、コラーゲンチューブ、及びコラーゲンストリング等の長さ、幅、及び距離等は、これらのコラーゲン構造体が乾燥状態にあるときのものを示す。

[0013] 「コラーゲン構造体」とは、コラーゲンから構成される構造体を意味する

。コラーゲン構造体の形状は、特に限定されない。

コラーゲンチューブは、チューブ形状のコラーゲン構造体である。チューブ形状とは、中空な円筒の形状であって、円筒の両端部が開放されている形状を指す。チューブ形状の軸方向の長さは、特に限定されない。チューブ形状の外径及び内径のサイズは、特に限定されない。

コラーゲンシートは、シート形状のコラーゲン構造体である。シート形状とは、平板な形状を指す。シート形状の２次元形状は、特に限定されない。シート形状は、表面に凹凸を有していてもよい。

[0014] [骨増生用構造体]

一実施形態において、本発明は、骨増生用構造体を提供する。本実施形態の骨増生用構造体は、コラーゲンチューブと、前記コラーゲンチューブ内に收容されるコラーゲン構造体と、を含む。前記コラーゲンチューブ内の空隙率は、70～98%である。

[0015] <第1実施形態>

第1実施形態の骨増生用構造体の構成例について、図1及び図2を参照して説明する。

図1に示す骨増生用構造体100では、コラーゲンシート10の巻回体11が、コラーゲンチューブ20内に收容されている。コラーゲンシート10は、シート形状のコラーゲン構造体である。図2に示すように、コラーゲンシート10は、複数のコラーゲンストリング1を含んでいる。コラーゲンシート10の巻回体11は、コラーゲンストリング1の配向性の方向とコラーゲンチューブ20の配向性の方向とが一致するように、コラーゲンチューブ20内に收容されている。図3は、骨増生用構造体の具体例の写真を示す。図3の写真には、合計12個の骨増生用構造体が写っている。

[0016] コラーゲンは、タンパク質の1種であり、皮膚、筋肉、内蔵、骨など体内のあらゆる組織に含まれる。コラーゲンは、他のタンパク質とは異なり、細胞と細胞との隙間、つまり細胞の外側に存在する。コラーゲンは、細胞の外側に繊維及び膜などの構造体を形成している。コラーゲンは、そのほとんど

が水に溶けずに存在している。コラーゲンは、生体内において、細胞と細胞とをくっつけるのりのような役割を果たすとともに、細胞を正しい位置に配列させる仕切りのような役割を果たしていると考えられる。コラーゲンは、細胞マトリックスの一種である。

[0017] 本実施形態の骨増生用構造体に用いるコラーゲンは、特に限定されない。コラーゲンは、いかなる生物種、及び組織に由来するものであってもよい。コラーゲンは、例えば、ラット尾、豚皮、牛皮、ダチョウ、魚などの動物等から抽出したものを使用できる。例えば、哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ウサギ、ネズミ等）又は鳥類（例えば、ニワトリ等）の皮膚、骨、軟骨、腱又はその他の臓器等から得られるコラーゲンを使用してもよい。また、魚類（例えば、タラ、ヒラメ、カレイ、サケ、マス、マグロ、サバ、タイ、イワシ、サメ等）の皮、骨、軟骨、ひれ、うろこ又はその他の臓器等から得られるコラーゲン様タンパク質を使用してもよい。コラーゲンの抽出方法は、特に限定されず、公知の抽出方法で抽出されたものを特に制限なく使用することができる。コラーゲンは、遺伝子組み替え技術によって得られたものであってもよい。また、抗原性を抑えるために酵素処理したアテロコラーゲンをを用いてもよい。また、酸可溶性コラーゲン、塩可溶性コラーゲン、又は酵素可溶化コラーゲン（アテロコラーゲン）等の未修飾可溶性コラーゲン；アシル化（サクシニル化、フタル化等）、エステル化（メチル化等）、又はアルカリ可溶化による脱アミド化等の化学修飾コラーゲン；及びテンドンコラーゲン等の不溶性のコラーゲンをを用いてもよい。

[0018] （コラーゲンチューブ）

コラーゲンチューブは、コラーゲンで構成されるチューブである。コラーゲンチューブは、図1に示すコラーゲンチューブ20のように、軸方向に配向性を有するものを用いることができる。コラーゲンチューブの軸方向とは、チューブの延伸方向を意味する。コラーゲン構造体が配向性を有するとは、当該コラーゲン構造体を構成するコラーゲン繊維の走行方向が所定の方に揃っていることを意味する。すなわち、軸方向に配向性を有するコラーゲ

ンチューブとは、当該コラーゲンチューブを構成するコラーゲン繊維の走行方向が、軸方向に揃っているコラーゲンチューブである。

[0019] 軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブは、公知の方法により作製することができる。例えば、特許第5669760号公報、及び特開2016-154866号公報等に記載の方法を用いることができる。例えば、コラーゲン溶液をゲル化する過程で一定方向の流れを与えることにより、軸方向に配向性を有するストリング状（紐状）コラーゲンゲルを形成する。次いで、前記ストリング状コラーゲンゲルの配向性を揃えてシート形状に配列した後、心棒等を用いてチューブ形状に成形し、コラーゲンゲルチューブを作製する。このとき、前記ストリング状コラーゲンゲルの配向性が、チューブの軸方向となるようにする。前記コラーゲンゲルチューブを乾燥させることにより、軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブを得ることができる。前記方法に加えて、コラーゲン構造体に配向性を付与する方法としては、例えば、ストリング状コラーゲンゲルが形成される過程において強力な磁場を印加する方法、コラーゲンゲルをスピンコートする方法、コラーゲンゲルを一定方向にメカニカルに（物理的に）延伸する方法等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0020] コラーゲンチューブは、単層からなるものであってもよく、複数層からなるものであってもよい。複数層のコラーゲンチューブは、配向性を有するように形成された複数枚のシート形状コラーゲンゲルを、それらの配向性の方向が一致するように積層し、心棒等を用いてチューブ形状に成形し、乾燥することにより作製することができる。

[0021] コラーゲンチューブは、市販のものを用いてもよい。市販のコラーゲンチューブとしては、例えば、株式会社アトリー製の配向性コラーゲンシームレスチューブ、及び複合型配向性コラーゲンシームレスチューブ等が挙げられる。

[0022] コラーゲンチューブのサイズは、特に限定されず、用途に応じて適切なサイズを選択することができる。コラーゲンチューブの長さ L_{20} は、例えば、

1～30 mmとすることができる。コラーゲンチューブの長さ L_{20} は、例えば、2～20 mmが好ましく、3～15 mmがより好ましく、4～10 mmがさらに好ましく、4～8 mmが特に好ましい。コラーゲンチューブの長さ L_{20} が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすい。

[0023] コラーゲンチューブの内径 ID_{20} は、例えば、0.5～20 mmとすることができる。コラーゲンチューブの内径 ID_{20} は、例えば、1～15 mmが好ましく、2～10 mmがより好ましく、3～8 mmがさらに好ましく、3～5 mmが特に好ましい。コラーゲンチューブの内径 ID_{20} が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすく、コラーゲンチューブ内の空隙率が維持されやすい。

[0024] コラーゲンチューブの厚さ T_{20} は、例えば、5～200 μ mとすることができる。コラーゲンチューブの厚さ T_{20} は、例えば、20～100 μ mが好ましく、30～80 μ mがより好ましく、30～60 μ mがさらに好ましく、30～50 μ mが特に好ましい。コラーゲンチューブの厚さ T_{20} が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすくなり、生体内に移植した場合に骨増生用構造体内に細胞が取り込まれやすい。

[0025] コラーゲンチューブの外径 OD_{20} は、例えば、0.6～20 mmとすることができる。コラーゲンチューブの外径 OD_{20} は、例えば、1～15 mmが好ましく、2～10 mmがより好ましく、3～8 mmがさらに好ましく、3～5 mmが特に好ましい。コラーゲンチューブの外径 OD_{20} は、前記内径 ID_{20} 及び厚さ T_{20} により規定される。

[0026] (コラーゲンシート)

コラーゲンシートは、コラーゲンで構成されるシートである。コラーゲンシートは、軸方向に配向性を有する複数のコラーゲンストリングを含んでもよい。例えば、図2に示すコラーゲンシート10は、コラーゲン基体2の表面に、複数のコラーゲンストリング1が、互いに略平行に配置された構造を有している。

[0027] <コラーゲンストリング>

コラーゲンストリングは、ストリング状（紐状）のコラーゲン構造体である。コラーゲンストリングは、軸方向に配向性を有するものを用いることができる。コラーゲンストリングの軸方向とは、ストリングの延伸方向を意味する。軸方向に配向性を有するコラーゲンストリングとは、当該コラーゲンストリングを構成するコラーゲン繊維の走行方向が、軸方向に揃っているコラーゲンストリングである。

[0028] 軸方向に配向性を有するコラーゲンストリングは、公知の方法により作製することができる。例えば、上記の軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブと同様に、特許第5669760号公報、及び特開2016-154866号公報等に記載の方法を用いることができる。例えば、上記の配向性を有するコラーゲンチューブの作製方法で記載したストリング状コラーゲンゲルを乾燥させることにより、軸方向に配向性を有するコラーゲンストリングを得ることができる。

[0029] コラーゲンストリングは、市販のものを用いてもよい。市販のコラーゲンストリングとしては、例えば、株式会社アトリー製の配向性コラーゲンストリング等が挙げられる。

[0030] コラーゲンストリングのサイズは、特に限定されず、用途に応じて適切なサイズを選択することができる。コラーゲンストリングの長さ L_1 は、例えば、1～30mmとすることができる。コラーゲンストリングの長さ L_1 は、例えば、2～20mmが好ましく、3～15mmがより好ましく、4～10mmがさらに好ましく、4～8mmが特に好ましい。コラーゲンストリングの長さ L_1 が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすい。コラーゲンストリングの長さ L_1 は、コラーゲンチューブの長さ L_{20} よりも長くてもよく、短くてもよいが、コラーゲンチューブの長さ L_{20} と略同等の長さであることが好ましい。コラーゲンストリングの長さ L_1 は、後述のコラーゲン基体の長さ L_2 に合わせて選択することが好ましい。コラーゲンストリングの長さ L_1 を、コラーゲン基体の長さ L_2 に合わせることで、生

体内に移植したときに、コラーゲン繊維の流出が抑制され、且つ骨増生用構造体内に細胞が取り込まれやすくなる。

[0031] コラーゲンスtringの直径 D_1 は、例えば、 $10 \sim 500 \mu\text{m}$ とすることができる。コラーゲンチューブの直径 D_1 は、例えば、 $20 \sim 300 \mu\text{m}$ が好ましく、 $30 \sim 200 \mu\text{m}$ がより好ましく、 $40 \sim 100 \mu\text{m}$ がさらに好ましく、 $45 \sim 60 \mu\text{m}$ が特に好ましい。コラーゲンスtringの直径 D_1 が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすく、コラーゲンチューブ内の空隙率が維持されやすい。

[0032] <コラーゲン基体>

コラーゲン基体は、平板状のコラーゲン構造体である。コラーゲン基体は、配向性を有するものであってもよく、配向性を有しないものであってもよい。コラーゲン基体の形状は、平板状であれば特に限定されない。コラーゲン基体の2次元形状としては、例えば、多角形状（長方形状、正方形状、平行四辺形状、台形状等）、円形状、楕円形状等が挙げられるが、これらに限定されない。コラーゲン基体の2次元形状としては、長方形状又は正方形状が好ましく、長方形状がより好ましい。

[0033] 図2に示すコラーゲン基体2は、長方形状をしている。コラーゲン基体が長方形状である場合、コラーゲン基体の長さ L_2 は、例えば、 $1 \sim 30 \text{mm}$ とすることができる。コラーゲン基体の長さ L_2 は、例えば、 $2 \sim 20 \text{mm}$ が好ましく、 $3 \sim 15 \text{mm}$ がより好ましく、 $4 \sim 10 \text{mm}$ がさらに好ましく、 $4 \sim 8 \text{mm}$ が特に好ましい。コラーゲン基体の長さ L_2 が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすい。コラーゲン基体の長さ L_2 は、コラーゲンチューブの長さ L_{20} よりも長くてもよく、短くてもよいが、コラーゲンチューブの長さ L_{20} と略同等の長さであることが好ましい。コラーゲン基体の長さ L_2 を、コラーゲンチューブの長さ L_{20} に合わせることにより、骨増生用構造体の形体が保持されやすくなる。また、生体内に移植したときに、コラーゲン繊維の流出が抑制され、且つ骨増生用構造体内に細胞が取り込まれやすくなる。

- [0034] コラーゲン基体が長形状である場合、コラーゲン基体の幅 W_2 は、コラーゲンチューブの内径に合わせて適宜選択することができる。コラーゲン基体の幅 W_2 は、コラーゲンチューブ内の空隙率が70～98%となり得るように設定される。コラーゲン基体の幅 W_2 は、例えば、1～100mmとすることができる。コラーゲン基体の幅 W_2 は、例えば、5～80mmが好ましく、10～70mmがより好ましく、15～60mmがさらに好ましく、20～50mmが特に好ましい。コラーゲン基体の幅 W_2 が前記好ましい範囲内であると、コラーゲンチューブ内の空隙率が維持されやすくなる。
- [0035] コラーゲン基体の厚さ T_2 は、特に限定されないが、例えば、5～200 μ mとすることができる。コラーゲン基体の厚さ T_2 は、例えば、20～100 μ mが好ましく、30～80 μ mがより好ましく、30～60 μ mがさらに好ましく、30～50 μ mが特に好ましい。コラーゲン基体の厚さ T_2 が前記好ましい範囲内であると、骨増生用構造体の形体が保持されやすくなり、コラーゲンチューブ内の空隙率が維持されやすくなる。
- [0036] コラーゲンシートは、コラーゲン基体と、複数のコラーゲンストリングとから構成されることが好ましい。例えば、図2に示すように、コラーゲン基体2の一方の面に複数のコラーゲンストリング1が配置されていてもよい。あるいは、複数のコラーゲンストリングの一部がコラーゲン基体の一方の面に配置され、残りのコラーゲンストリングがコラーゲン基体の他方の面に配置されていてもよい。あるいは、複数のコラーゲンストリングの一部又は全部が、コラーゲン基体内に埋め込まれていてもよい。コラーゲン基体の表面に配置されるコラーゲンストリングは、コラーゲン基体の表面に接着していることが好ましい。
- [0037] コラーゲン基体が配向性を有する場合、複数のコラーゲンストリングの配向性の方向と、コラーゲン基体の配向性の方向とが一致するように、前記複数のコラーゲンストリングがコラーゲン基体の表面に配置されることが好ましい。複数のコラーゲン構造体の配向性の方向が一致するとは、配向性を有する複数のコラーゲン構造体の間で、それらの有する配向性が同一方向であ

ることを意味する。例えば、図2のコラーゲンシート10において、コラーゲン基体2の配向性の方向とコラーゲンストリング1の配向性の方向とが一致する場合、コラーゲン基体2は長さ方向（ L_2 方向）に配向性を有する。

[0038] コラーゲンシートが複数のコラーゲンストリングを含む場合、複数のコラーゲンストリングの配向性の方向が互いに一致するように、複数のコラーゲンストリングが互いに略平行に配置されていることが好ましい。コラーゲンストリング間の距離は、コラーゲンチューブ内の空隙率が70～98%となる限り、特に限定されない。例えば、隣接するコラーゲンストリングの中心間の距離 d は、100～400 μm とすることができる。隣接するコラーゲンストリングの中心間の距離 d は、150～350 μm であることが好ましく、160～300 μm であることがより好ましく、170～300 μm であることがさらに好ましい。

[0039] コラーゲンシートが含むコラーゲンストリングの数は、コラーゲンチューブ内の空隙率が70～98%となる限り、特に限定されない。コラーゲンストリングの数は、コラーゲン基体の幅 W_2 及び厚さ T_2 、コラーゲンチューブの内径 ID_{20} 、並びにコラーゲンストリングの直径 D_1 に応じて、適宜選択可能である。例えば、コラーゲン基体の幅 W_2 及び厚さ T_2 がそれぞれ7mm及び0.01mmであり、コラーゲンチューブの内径 ID_{20} が3mmであり、コラーゲンストリングの直径 D_1 が50 μm である場合、コラーゲンストリングの数は20～30本とすることができ、20本であることが好ましい。コラーゲン基体の幅 W_2 に対するコラーゲンストリングの本数は、コラーゲン基体の厚さ及びコラーゲンストリングの直径にもよるが、例えば、1～5本/mmであってよく、2～3本/mmであってよい。

[0040] コラーゲン基体とコラーゲンストリングとから構成されるコラーゲンシートは、公知の方法により作製することができる。例えば、コラーゲン基体の表面に、軸方向に配向性を有する複数のストリング状コラーゲンを配置して、乾燥させることにより、コラーゲンシートを作製することができる。

[0041] コラーゲンシートがコラーゲンストリングを含まない場合、コラーゲンシ

ートは、コラーゲン基体のみから構成される。

[0042] 本実施形態の骨増生用構造体において、コラーゲンシートは、コラーゲンチューブ内に收容されている。コラーゲンチューブ及びコラーゲンシートが配向性を有する場合、コラーゲンシートの配向性の方向がコラーゲンチューブの配向性の方向と一致するように、コラーゲンシートがコラーゲンチューブ内に收容されることが好ましい。コラーゲンシートが複数のコラーゲンストリングを含む場合、複数のコラーゲンストリングの配向性の方向とコラーゲンチューブの配向性の方向とが一致していることが好ましい。

[0043] 例えば、図1及び図2の例では、コラーゲンシート10は巻回体11を形成して、コラーゲンチューブ20に收容されている。巻回体11の長さ L_{11} は、コラーゲン基体2の長さ L_2 に一致する。コラーゲンシートは、図1及び図2に示すように、巻回体を形成してコラーゲンチューブに收容されることが好ましい。コラーゲンシートを巻回し、巻回体としてコラーゲンチューブに收容することにより、コラーゲンチューブ内の構造を制御しやすくなり、骨増生用構造体の保形性が向上する。コラーゲンシートの巻回体を形成する場合、コラーゲンシートは、コラーゲンストリングの配向性の方向と平行方向に巻回される。すなわち、コラーゲンシートの巻回体において、巻回体の軸方向（図2の L_{11} 方向）は、コラーゲンストリングの軸方向と一致することが好ましい。コラーゲンシートの巻回体は、図1に示されるように、巻回体11の軸方向がコラーゲンチューブ20の軸方向と一致するように收容されることが好ましい。これにより、複数のコラーゲンストリング1の配向性の方向とコラーゲンチューブ20の配向性の方向とが一致するように、コラーゲンシート10をコラーゲンチューブ20に收容することができる。

[0044] <<第2実施形態>>

第2実施形態の骨増生用構造体の構成例について、図4A及び図4Bを参照して説明する。図4Aは、本実施形態の骨増生用構造体の一例である骨増生用構造体200の斜視図である。図4Bは、骨増生用構造体200の上面図である。

骨増生用構造体200では、コラーゲンチューブ20内に、5個のコラーゲンチューブ10a及び4個のコラーゲンチューブ10bが、収容されている。コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bは、チューブ形状のコラーゲン構造体である。コラーゲンチューブ20は、骨増生用構造体の外殻を形成する第1のコラーゲンチューブである。コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bは、第1のコラーゲンチューブ20内に収容される第2のコラーゲンチューブである。

[0045] コラーゲンチューブ20は、前記第1実施形態と同様のものを使用することができる。

[0046] コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bは、コラーゲンチューブ20よりも、外径及び内径が小さいコラーゲンチューブである。コラーゲンチューブ10bは、コラーゲンチューブ10aよりも、外径及び内径が小さいコラーゲンチューブである。コラーゲンチューブ20内には、5個のコラーゲンチューブ10aが、十字状に配置されている。コラーゲンチューブ20の内周に近接して隣り合うコラーゲンチューブ10aの間には、それぞれ1個のコラーゲンチューブ10bが配置されている。したがって、コラーゲンチューブ20の内周に沿って、コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bが交互に4個ずつ配置されている。

[0047] コラーゲンチューブ10aの長さ L_{10a} 及びコラーゲンチューブ10bの長さ L_{10b} は、コラーゲンチューブ20の長さ L_{20} と略同等の長さであることが好ましい。

[0048] コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} は、コラーゲンチューブ20の内径 ID_{20} 及びコラーゲンチューブ20内に収容されるコラーゲンチューブ10aの数に応じて、適宜選択することができる。骨増生用構造体200では、コラーゲンチューブ20の径方向に3個のコラーゲンチューブ10aが収容されている。そのため、コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} は、コラーゲンチューブ20の内径 ID_{20} の $1/3$ 以下となる。この場合、コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} は、コラーゲンチューブ20の内径 ID_{20} の

1/3と略同等であることが好ましい。コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} は、例えば、0.2~7mmとすることができる。コラーゲンチューブの外径 OD_{20} は、例えば、0.3~5mmが好ましく、0.7~3mmがより好ましく、1~3mmがさらに好ましく、1~2mmが特に好ましい。

[0049] コラーゲンチューブ10aの厚さ T_{10a} は、例えば、5~200 μ mとすることができる。コラーゲンチューブの厚さ T_{10a} は、例えば、20~100 μ mが好ましく、30~80 μ mがより好ましく、30~60 μ mがさらに好ましく、30~50 μ mが特に好ましい。

[0050] コラーゲンチューブ10aの内径 ID_{10a} は、例えば、0.2~7mmとすることができる。コラーゲンチューブ10aの内径 ID_{10a} は、例えば、0.3~5mmが好ましく、0.7~3mmがより好ましく、1~3mmがさらに好ましく、1~2mmが特に好ましい。コラーゲンチューブ10aの内径 ID_{20} は、コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} 及び厚さ T_{10a} により規定される。

[0051] コラーゲンチューブ10bの外径 OD_{10b} は、コラーゲンチューブ20の内径 ID_{20} 、コラーゲンチューブ20内に収容されるコラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} 及び数、並びにコラーゲンチューブ20内に収容されるコラーゲンチューブ10bの数に応じて、適宜選択することができる。例えば、コラーゲンチューブ10bの外径 OD_{10b} は、コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} の1/4~3/4程度とすることができ、コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} の1/3~2/3が好ましい。コラーゲンチューブ10bの外径 OD_{10b} は、例えば、コラーゲンチューブ10aの外径 OD_{10a} の1/4程度とすることができる。コラーゲンチューブ10bの外径 OD_{10b} は、例えば、0.1~5mmとすることができる。コラーゲンチューブの外径 OD_{20} は、例えば、0.2~3mmが好ましく、0.3~2mmがより好ましく、0.5~1mmがさらに好ましく、0.5~0.8mmが特に好ましい。

[0052] コラーゲンチューブ10bの厚さ T_{10b} は、例えば、5~200 μ mとすることができる。コラーゲンチューブの厚さ T_{10b} は、例えば、20~100 μ m

mが好ましく、30～80 μ mがより好ましく、30～60 μ mがさらに好ましく、30～50 μ mが特に好ましい。

[0053] コラーゲンチューブ10bの内径 $I D_{10b}$ は、例えば、0.1～5mmとすることができる。コラーゲンチューブの内径 $I D_{10b}$ は、例えば、0.2～3mmが好ましく、0.3～2mmがより好ましく、0.5～1mmがさらに好ましく、0.5～0.8mmが特に好ましい。コラーゲンチューブ10bの内径 $I D_{10b}$ は、コラーゲンチューブ10bの外径 $O D_{10b}$ 及び厚さ T_{10b} により規定される。

[0054] コラーゲンチューブ10aは、軸方向に配向性を有することが好ましい。コラーゲンチューブ10bは、軸方向に配向性を有することが好ましい。コラーゲンチューブ20、コラーゲンチューブ10a、及びコラーゲンチューブ10bが、それぞれ軸方向に配向性を有する場合、コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bの軸方向を、コラーゲンチューブ20の軸方向に合わせて、コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bをコラーゲンチューブ20内に収容することが好ましい。これにより、コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bの配向性の方向と、コラーゲンチューブ20の配向性の方向とを、一致させることができる。

[0055] コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bは、それぞれコラーゲンスtringを含んでいてもよい。コラーゲンチューブ10aが含むコラーゲンスtringの数は、コラーゲンチューブ20内の空隙率が70～98%となる限り、特に限定されない。コラーゲンチューブ10bが含むコラーゲンスtringの数は、コラーゲンチューブ20内の空隙率が70～98%となる限り、特に限定されない。例えば、コラーゲンチューブ10aの外径が1mmである場合、コラーゲンチューブ10aは、4～6本のコラーゲンスtringを含むことができる。例えば、コラーゲンチューブ10bの外径が0.5mmである場合、コラーゲンチューブ10bは、2～4本のコラーゲンスtringを含むことができる。

[0056] コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bが配向性を有し

、且つコラーゲンストリングを含む場合、コラーゲンチューブ及びコラーゲンチューブ10bの配向性の方向と、コラーゲンストリングの配向性の方向とは、一致することが好ましい。例えば、コラーゲンチューブ10aが軸方向に配向性を有する場合、コラーゲンストリングは、コラーゲンストリングの軸方向がコラーゲンチューブ10aの軸方向に一致するように、コラーゲンチューブ10aに配置されることが好ましい。例えば、コラーゲンチューブ10bが軸方向に配向性を有する場合、コラーゲンストリングは、コラーゲンストリングの軸方向がコラーゲンチューブ10bの軸方向に一致するように、コラーゲンチューブ10bに配置されることが好ましい。

コラーゲンチューブ10a又はコラーゲンチューブ10bに対するコラーゲンストリングの配置方法は、前記第1実施形態のコラーゲンシートと同様とすることができる。コラーゲンチューブ10a及びコラーゲンチューブ10bは、前記第1実施形態のコラーゲンシートをチューブ形状に成形したものであってもよい。

[0057] <変形例>

第1のコラーゲンチューブ内に収容される第2のコラーゲンチューブは、全て同じサイズであってもよい。

第1のコラーゲンチューブ内に収容される第2のコラーゲンチューブは、外径が相互に異なる3種以上のコラーゲンチューブから構成されてもよい。

第1のコラーゲンチューブ内に第2のコラーゲンチューブが収容されており、第2のコラーゲンチューブ内に第3のコラーゲンチューブが収容されてもよい。

第1のコラーゲンチューブ内に収容される第2のコラーゲンチューブの数は、1個であってもよく、複数個であってもよいが、複数個であることが好ましい。第2のコラーゲンチューブの数は、例えば、2～20個、3～15個、又は5～12個とすることができる。

[0058] <<空隙率>>

本実施形態の骨増生用構造体は、コラーゲンチューブ（第1のコラーゲン

チューブ)内の空隙率が70～98%である。コラーゲンチューブ内の空隙率を前記範囲内とすることにより、生体内に移植したときに、骨増生用構造体の保形性を維持しつつ、骨増生用構造体内に細胞が取り込まれやすくなる。空隙率は、75～98%であることが好ましく、80～98%であることが好ましく、85～97%であることがさらに好ましく、90～95%であることが特に好ましい。

[0059] コラーゲンチューブ内の空隙率は、下記の式(1)により算出することができる。

$$\text{空隙率(\%)} = (V_{20} - V_{10}) / V_{20} \times 100 \quad (1)$$

V_{20} : コラーゲンチューブ内の容積

V_{10} : コラーゲンチューブ内に収容されるコラーゲン構造体の体積

[0060] コラーゲンチューブ内の容積 V_{20} は、下記式(2)により算出することができる。

$$V_{20} = (1/2 \times ID_{20})^2 \pi \times L_{20} \quad (2)$$

ID_{20} : コラーゲンチューブの内径

L_{20} : コラーゲンチューブの長さ

[0061] コラーゲンチューブ内に収容されるコラーゲン構造体がシート形状である場合、コラーゲン構造体の体積 V_{10} は、下記式(3)により算出することができる。コラーゲン構造体がコラーゲンストリングを含まない場合、 $n_1 = 0$ となる。

$$V_{10} = (1/2 \times D_1)^2 \pi \times L_1 \times n_1 + L_2 \times W_2 \times T_2 \quad (3)$$

ID_{20} : コラーゲンチューブの内径

L_{20} : コラーゲンチューブの長さ

D_1 : コラーゲンストリングの直径

L_1 : コラーゲンストリングの長さ

n_1 : コラーゲンストリングの本数

L_2 : コラーゲン基体の長さ

W_2 : コラーゲン基体の幅

T_2 : コラーゲン基体の厚さ

[0062] コラーゲンチューブ内に収容されるコラーゲン構造体がチューブ形状である場合、コラーゲン構造体の体積 V_{10} は、下記式 (4) により算出することができる。コラーゲン構造体がコラーゲンスtringを含まない場合、 $n_{1a} = 0$ となる。

$$V_{10} = \left[\left(\frac{1}{2} \times D_{1a} \right)^2 \pi \times L_{1a} \times n_{1a} + \left\{ \left(\frac{1}{2} \times OD_{10a} \right)^2 \pi - \left(\frac{1}{2} \times ID_{10a} \right)^2 \pi \right\} \times L_{10a} \right] \times m_{10a} \quad (4)$$

D_{1a} : コラーゲンスtringの直径

L_{1a} : コラーゲンスtringの長さ

n_{1a} : 1 個のコラーゲン構造体に含まれるコラーゲンスtringの本数

OD_{10a} : チューブ形状のコラーゲン構造体の外径

ID_{10a} : チューブ形状のコラーゲン構造体の内径

L_{10a} : チューブ形状のコラーゲン構造体の長さ

m_{10a} : チューブ形状のコラーゲン構造体の数

[0063] チューブ形状のコラーゲン構造体が、外径が相互に異なる 2 種以上のチューブ形状のコラーゲン構造体 $a_1 \sim a_i$ から構成される場合、コラーゲン構造体の体積 V_{10} は、下記式 (5) により算出することができる。

$$V_{10} = \left[\left(\frac{1}{2} \times D_{1a1} \right)^2 \pi \times L_{1a1} \times n_{1a1} + \left\{ \left(\frac{1}{2} \times OD_{10a1} \right)^2 \pi - \left(\frac{1}{2} \times ID_{10a1} \right)^2 \pi \right\} \times L_{10a1} \right] \times m_{10a1} + \dots + \left[\left(\frac{1}{2} \times D_{1ai} \right)^2 \pi \times L_{1ai} \times n_{1ai} + \left\{ \left(\frac{1}{2} \times OD_{10ai} \right)^2 \pi - \left(\frac{1}{2} \times ID_{10ai} \right)^2 \pi \right\} \times L_{10ai} \right] \times m_{10ai} \quad (5)$$

D_{1a1} : コラーゲン構造体 a_1 に含まれるコラーゲンスtringの直径

L_{1a1} : コラーゲン構造体 a_1 に含まれるコラーゲンスtringの長さ

n_{1a1} : 1 個のコラーゲン構造体 a_1 に含まれるコラーゲンスtringの本数

OD_{10a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_1 の外径

ID_{10a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_1 の内径

L_{10a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_1 の長さ

m_{1a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 $a1$ の数

D_{1ai} : コラーゲン構造体 a_i に含まれるコラーゲンストリングの直径

L_{1ai} : コラーゲン構造体 a_i に含まれるコラーゲンストリングの長さ

n_{1ai} : 1 個のコラーゲン構造体 a_i に含まれるコラーゲンストリングの本数

OD_{10ai} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の外径

ID_{10ai} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の内径

L_{10ai} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の長さ

m_{1ai} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の数

[0064] チューブ形状のコラーゲン構造体は、チューブの厚さが小さい場合、チューブを軸方向に切り開いたシート形状とみなして、コラーゲン構造体の体積 V_{10} を計算してもよい。この場合、コラーゲン構造体の体積 V_{10} は、下記式 (6) により算出することができる。

$$V_{10} = \{ (1/2 \times D_{1a1})^2 \pi \times L_{1a1} \times n_{1a1} + OD_{10a1} \times L_{10a1} \times T_{10a1} \} \times m_{10a1} + \dots + \{ (1/2 \times D_{1ai})^2 \pi \times L_{1ai} \times n_{1ai} + OD_{10ai} \times L_{10ai} \times T_{10ai} \} \times m_{10ai} \quad (6)$$

D_{1a1} : コラーゲン構造体 $a1$ に含まれるコラーゲンストリングの直径

L_{1a1} : コラーゲン構造体 $a1$ に含まれるコラーゲンストリングの長さ

n_{1a1} : 1 個のコラーゲン構造体 $a1$ に含まれるコラーゲンストリングの本数

OD_{10a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 $a1$ の外径

L_{10a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 $a1$ の長さ

T_{10a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 $a1$ の厚さ

m_{1a1} : チューブ形状のコラーゲン構造体 $a1$ の数

D_{1ai} : コラーゲン構造体 a_i に含まれるコラーゲンストリングの直径

L_{1ai} : コラーゲン構造体 a_i に含まれるコラーゲンストリングの長さ

n_{1ai} : 1 個のコラーゲン構造体 a_i に含まれるコラーゲンストリングの本数

OD_{10a_i} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の外径

L_{10a_i} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の長さ

T_{10a_i} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の厚さ

m_{1a_i} : チューブ形状のコラーゲン構造体 a_i の数

[0065] 《使用方法》

本実施形態の骨増生用構造体は、生体内の所望の位置で骨を増生するために用いることができる。本実施形態の骨増生用構造体を適用する生物は、骨を有する生物であれば特に限定されず、脊椎動物に適用することが好ましい。脊椎動物としては、哺乳類が好ましく、例えば、ヒト、又はヒト以外の哺乳類に好適に使用することができる。ヒト以外の哺乳類としては、特に限定されないが、霊長類（サル、チンパンジー、ゴリラなど）、げっ歯類（マウス、ハムスター、ラットなど）、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ウマ等が挙げられる。

[0066] 本実施形態の骨増生用構造体の適用部位は、特に限定されず、骨の増生が必要な所望の部位に適用可能である。骨の増生が必要な部位としては、例えば、歯槽骨が挙げられる。インプラント治療は、インプラントを歯槽骨に埋入するため、十分な骨量の歯槽骨が必要である。そのため、歯周病等で歯槽骨を喪失している場合、インプラント治療が困難となる。そのような場合に、本実施形態の骨増生用構造体を用いて、歯槽骨を増生することができる。

[0067] 本実施形態の骨増生用構造体は、例えば、骨増生を行う部位の骨に埋込孔を形成し、前記埋込孔に本実施形態の骨増生用構造体を埋込することにより、骨増生を行うことができる。埋込孔は、例えば、図9の下図に示されるように、骨髓に達するように形成することが好ましい。これにより、骨増生用構造体を埋込孔に埋入した際に、骨増生用構造体が骨髓液に接触し、骨髓液が構造体内に吸収される。骨増生用構造体は、図9の下図に示されるように、残存骨辺縁から突出するように埋込孔に埋入することが好ましい。残存骨辺縁から突出する高さは、特に限定されず、骨増生が必要な高さに応じて設定することができる。骨増生用構造体は、乾燥状態のまま埋入してもよいし

、適当な緩衝液等に浸漬して湿潤状態としてから埋入してもよい。

[0068] 骨増生用構造体の埋入後、埋入した骨増生用構造体内に骨髓液が取り込まれる。骨増生用構造体内及び骨増生用構造体の周辺部で、骨髓液に含まれる間葉系幹細胞から骨細胞への分化が誘導されて、骨が増生される。この過程で、骨増生用構造体は、骨組織内に吸収される。そのため、骨増生用構造体の埋入後は、適時経過観察を行うだけでよい。

[0069] 本実施形態の骨増生用構造体は、コラーゲンチューブと、前記コラーゲンチューブ内に收容されるコラーゲン構造体とから構成されている。これにより、骨増生用構造体が骨内に埋入されて骨髓液に接触した場合に、コラーゲンチューブ内に毛細管現象が働き、骨増生用構造体内への骨髓液の吸収が促進される。また、コラーゲンチューブ内の空隙率が70～98%であることにより、骨髓液が保持される空間が十分に存在し、骨再生が促進される。

[0070] コラーゲンチューブが軸方向に配向性を有する場合、コラーゲンチューブの軸方向への骨髓液の移動が促進される。これにより、コラーゲンチューブの軸方向への骨増生が促進される。

[0071] コラーゲンチューブに收容されるコラーゲン構造体の配向性の方向が、コラーゲンチューブの配向性の方向と一致する場合、それらの配向性の方向への骨髓液の移動がより促進される。これにより、コラーゲンチューブの軸方向への骨増生がより促進される。

[0072] コラーゲンチューブに收容されるコラーゲン構造体がコラーゲンストリングを含む場合、骨増生用構造体が骨内に埋入されたときに周囲粘膜からの圧力に対する抵抗性が増し、保形性が向上する。

[0073] コラーゲンチューブに收容されるコラーゲン構造体がチューブ形状である場合、骨増生用構造体が骨内に埋入されたときに周囲粘膜からの圧力に対する抵抗性が増し、保形性が向上する。チューブ形状のコラーゲン構造体の数及びサイズを調整することにより、コラーゲンチューブ内の空隙率のバラつきを制御することができる。さらに、外径が相互に異なる2種以上のチューブ形状のコラーゲン構造体を組み合わせて用いることにより、コラーゲンチ

ューブ内の空隙率のバラツきの制御がより行いやすくなる。

[0074] 本実施形態の骨増生用構造体は、保形性が高く、生体内に移植された場合にも形体が保持され得る。形体保持力は、生体において粘膜の侵襲に対する抵抗力となる。そのため、骨再生よりも早い段階で治癒する粘膜の侵襲を防ぎ、骨増生のスペースを保持することができる。

[0075] 本実施形態の骨増生用構造体は、細胞接着性が高く、構造体内部に多くの細胞を保持できる。そのため、骨増生用構造体内で多くの細胞の分化誘導が可能であり、骨増生が促進される。

[0076] 本実施形態の骨増生用構造体は、骨増生用構造体内の細胞のALP活性を向上させる。ALP活性は、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化マーカーである。ALP活性が高いことは骨芽細胞への分化誘導が促進されていることを意味する。

[0077] 本実施形態の骨増生用構造体は、骨内に埋入した場合に、既存骨より上部まで骨を増生することができる。そのため、既存骨の骨量が減少している患者においても、効果的に骨量を増加させることができる。

[0078] 本実施形態の骨増生用構造体は、骨増生が必要な所望の部位の骨に埋入するだけで、簡易且つ安定的に骨増生を行うことができる。そのため、インプラント治療等の歯科医療の歯科用材料として好適に用いることができる。本実施形態の骨増生用構造体は、特に、歯槽骨増生用として好適に用いることができる。

[0079] 本実施形態の骨増生用構造体は、インプラントの施術に適した状態の骨密度で骨増生を行うことができる。骨密度は、以下のType I～Type IVに分類することができる（図5参照）。インプラントの施術に適した骨密度は、Type II及びType IIIとされている。Type Iでは、インプラント施術時に骨組織の破壊が強く（孔周囲組織の熱破壊）、インプラントの骨結合が不良である。Type IVでは、インプラント埋入時の初期固定が得にくいため、インプラントの骨結合が不良である。本実施形態の骨増生用構造体は、Type II又はType IIIの骨密

度の状態に、骨増生することができる。

Type I（デンス・ボーン）：厚い皮質骨と密度の高い海綿骨。

Type II、III（ミディアム・ボーン）：中等度の厚さの皮質骨と密度高～中等度の海綿骨。

Type IV：薄い皮質骨と密度の低い海綿骨。

[0080] [他の態様]

一態様において、本発明は、前記実施形態の骨増生用構造体を骨に埋入する工程を含む、骨増生方法を提供する。

一態様において、本発明は、前記実施形態の骨増生用構造体を、歯槽骨に埋入する工程を含む、歯槽骨の増生方法を提供する。

一態様において、本発明は、前記実施形態の骨増生用構造体を骨に埋入して骨増生する工程と、前記骨増生された部位に対してインプラントを埋入する工程とを含む、インプラントの埋入方法を提供する。

一態様において、本発明は、前記実施形態の骨増生用構造体を歯槽骨に埋入して骨増生する工程と、前記骨増生された歯槽骨部位に対してインプラントを埋入する工程とを含む、インプラントの埋入方法を提供する。

実施例

[0081] 以下、実験例により本発明を説明するが、本発明は以下の実験例に限定されるものではない。

[0082] [コラーゲンシート構造体の形体保持性の検討]

以下の構造体について、形体保持性を検討した。 α MEM培地1 mLを入れた20 mmセルカルチャーディッシュに、各例の構造体を設置して、6時間後及び24時間後に、構造体の形体変化を観察した。

[0083] 構造体1：コラーゲンシート（長さ7 mm、幅10 mm、厚さ0.01 mm）（株式会社アトリー製）を積層し、厚さ7 mm、直径10 mmの立方体に成型した構造体。コラーゲンシートは、軸方向に配向性を有する直径50 μ mのコラーゲンストリングを20本含むものを使用した。コラーゲンシートにおいて、20本のコラーゲンストリングは、隣接するコラーゲンストリ

ングの中心間の距離が約 $285\text{ }\mu\text{m}$ となる間隔で、互いに略平行に配置されていた。構造体の空隙率は 92% であった。

[0084] 構造体 2 : テルプラグ (サイズ S S ; 直径 8 mm 、長さ 15 mm) (テルモ株式会社製)。

[0085] 構造体 3 : コラーゲンシートとして、コラーゲンストリングを 30 本含むものを使用したこと以外は、構造体 1 と同様に、構造体を作製した。コラーゲンシートにおいて、30 本のコラーゲンストリングは、隣接するコラーゲンストリングの中心間の距離が約 $177\text{ }\mu\text{m}$ となる間隔で配置されていた。構造体の空隙率は 88% であった。

[0086] 結果を図 6 に示す。図 6 中、1 ~ 3 は、それぞれ構造体 1 ~ 3 を示す。いずれの構造体においても、時間の経過とともに、 $\alpha\text{ MEM}$ 培地が構造体内に吸収された。構造体 1 及び構造体 3 では、24 時間後も形体が保持されていた。一方、構造体 2 では、24 時間後は形体が保持できず、転倒していた。この結果から、構造体 1 及び構造体 3 は、構造体 2 と比較して、形体保持性が優れていることが確認された。構造体 1 は、構造体 3 と比較して、 $\alpha\text{ MEM}$ 培地の吸収速度が速かった。これは、構造体 1 の空隙率の方が大きいためであると考えられた。培地の吸収速度が速い方が、生体内に移植した場合に、構造体内部に細胞が取り込まれやすく、骨増生が促進されると推測される。そこで、以下の実施例では、構造体 1 の空隙率を参考に骨増生用構造体を作製した。

[0087] [骨増生用構造体の作製 (1)]

(実施例 1)

コラーゲンシート (長さ 7 mm 、幅 20 mm 、厚さ 0.01 mm) (株式会社アトリー製) を巻回し、軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブ (内径 3 mm 、長さ 7 mm 、厚さ $40\text{ }\mu\text{m}$) (配向性コラーゲンシームレスチューブ、株式会社アトリー製) に収容することにより、骨増生用構造体を作製した。コラーゲンシートは、軸方向に配向性を有する直径 $50\text{ }\mu\text{m}$ のコラーゲンストリングを約 60 本含むものを使用した。コラーゲンシートにおい

て、約60本のコラーゲンストリングは、隣接するコラーゲンストリングの中心間の距離が約285 μm となる間隔で、互いに略平行に配置されていた。骨増生用構造体のコラーゲンチューブ内の空隙率は95%であった。作製した骨増生用構造体を図3に示す。実施例1の骨増生用構造体は上記構造体1と同じ空隙率を有するが、外殻がコラーゲンチューブで覆われているため、構造体1よりも形体保持性が向上していると考えられる。

[0088] (比較例1)

テルプラグ(サイズSS; 直径8mm、長さ15mm)(テルモ株式会社製)を購入し、骨増生用構造体として用いた。

[0089] [細胞接着性の評価]

(細胞の調製)

細胞として、8週齢の雄Sprague-Dawleyラットから採取した、ラット骨髓由来間葉系幹細胞を用いた。細胞採取後4日目までに、100mmセルカルチャーディッシュに付着した細胞のみを分離し、継代を行った。試験には、培養7日目までの細胞を使用した。セルカルチャーディッシュに播種する細胞濃度は、 3×10^4 個/ cm^2 とした。培地には、 αMEM を用いた。培養温度は、37℃とした。

[0090] (細胞接着性の測定)

20mmセルカルチャーディッシュ(12wellプレート)に、1mLの細胞培養液を入れ、実施例1及び比較例1の骨増生用構造体を設置して、37℃で細胞を培養した。骨増生用構造体を設置して24時間後、48時間後及び72時間後に、骨増生用構造体を別のセルカルチャーディッシュに移動させ、WST-8(Roche Applied Science)を用いて、吸光度計(ELISA)にて吸光度を測定した。さらに、EDTA-4Naで骨増生用構造体を処理し、血球計算盤にて細胞数を測定した。

[0091] 結果を図7に示す。実施例1における接着細胞数は、比較例1における接着細胞数の約2倍であった。この結果から、実施例1の骨増生用構造体は、細胞接着性が優れていることが確認された。接着細胞数の増加は、骨増生用

構造体内での細胞保有数が多いことを示しており、骨増生に有利である。骨増生用構造体内に多くの細胞が存在することで、細胞接着後の細胞増殖に有利となり、結果として細胞分化後の骨再生に有利となる。

[0092] [アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の評価]

[細胞接着性の評価]と同様の方法で、細胞を調製した。20mmセルカルチャーディッシュ(12wellプレート)に、1mLの細胞培養液を入れ、実施例1及び比較例1の骨増生用構造体を設置して、37℃で細胞を培養した。骨増生用構造体を設置して5日後及び10日後に、0.9mMのnaphthol AS-MX及び1.8mMのfast red TRを用いてALP陽性細胞を染色した。また、骨増生用構造体を円柱の正中で縦断し、縦断面の染色面積を測定した。さらに、p-nitrophenyl-phosphate (Lab Assay ATP, Wako Pure Chemicals)を用いて、ALP活性の定量を行った。

[0093] 結果を図8に示す。実施例1におけるALP活性は、比較例1におけるALP活性よりも高い値であった。この結果から、実施例1の骨増生用構造体は、ALP活性を向上させる効果を有することが確認された。ALP活性は、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を確認するマーカーである。ALP活性が高いことは、骨増生用構造体内の細胞が骨芽細胞に分化誘導され、骨増生に有利な状態であると考えられる。

[0094] [ラット大腿骨への埋入試験(1)]

ラット大腿骨に直径4mm、深さ2mmの骨欠損を作製し、欠損部位に実施例1及び比較例1の骨増生用構造体を埋め込んだ。深さ2mmの骨欠損は、皮質骨を貫通し、骨髓まで達する。長さ7mmの骨増生用構造体を前記骨欠損に埋入すると、骨増生用構造体は骨髓に到達し、骨髓液及び血液を吸収して膨張する。骨増生用構造体は、残存骨辺縁から垂直方向に2mm突出するように、大腿骨に埋め込んだ(図9参照)。骨増生用構造体の埋入から30日後に、埋入部位の大腿骨を採取し、肉眼観察を行った。さらに、大腿骨の切片を作製し、Villanueva Goldner (VG) 染色によ

り観察した。

[0095] 結果を図10に示す。図10Aは、実施例1の骨増生用構造体を埋入した大腿骨である。図10Bは、比較例1の骨増生用構造体を埋入した大腿骨である。実施例1の骨増生用構造体を埋入したものでは、既存骨より上部に骨が認められた。また、切片の観察から、既存骨の上部に形成された骨は、完全に骨化していることが確認された。一方、比較例1の骨増生用構造体を埋入したものでは、既存骨より上部の骨形成は認められなかった。この結果から、実施例1の骨増生用構造体は、簡便な処置で既存骨より高位に骨増生できることが確認された。

[0096] [骨増生用構造体の作製(1)]

(実施例2)

軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブA(外径1mm、長さ7mm、厚さ50 μ m、直径50 μ mのコラーゲンストリングを4~5本含む)(株式会社アトリー製)、及び軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブB(外径0.5mm、長さ7mm、厚さ40 μ m、直径50 μ mのコラーゲンストリングを2本含む)(株式会社アトリー製)を準備した。5個のコラーゲンチューブA及び4個のコラーゲンチューブBを、図4A及び図4Bに示す配置で、軸方向に配向性を有するコラーゲンチューブ(内径3mm、長さ7mm、厚さ50 μ m)(配向性コラーゲンシームレスチューブ、株式会社アトリー製)に收容することにより、骨増生用構造体を作製した。前記式(5)により算出される骨増生用構造体のコラーゲンチューブ内の空隙率は84%であった。

[0097] (比較例2)

比較例1と同様のテルプラグ(サイズSS;直径8mm、長さ15mm)(テルモ株式会社製)を、骨増生用構造体として用いた。

[0098] [ラット大腿骨への埋入試験(2)]

[ラット大腿骨への埋入試験(1)]と同様の方法で、ラット大腿骨に、実施例2又は比較例2の骨増生用構造体を埋め込んだ。骨増生用構造体の埋

入から2カ月後に、埋入部位の大腿骨を採取し、肉眼観察を行った。さらに、コンピュータ断層撮影（CT）により、大腿骨を観察した。

[0099] 図11Aは、骨増生用構造体を埋入して2カ月後に採取したラット大腿骨の写真である。上の大腿骨が実施例2の骨増生用構造体を埋入したものであり、下の大腿骨が比較例2の骨増生用構造体を埋入したものである。

これらのラット大腿骨の断面形状を楕円形とみなし、長径及び短径を測定した（図11B参照）。その結果を図12A及び図12Bに示す。図12Aが長径の測定結果であり、図12Bが短径の測定結果である。実施例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、比較例2の骨増生用構造体を埋入したものと比較して、長径及び短径のいずれも増大していることが確認された。

[0100] 図13は、骨増生用構造体を埋入して2カ月後に採取したラット大腿骨のCT画像である。実施例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、骨増生用構造体の挿入方向に骨が延長していることが確認された。また、骨髓内に海綿骨が増生していることが確認された。この結果から、骨質も良好であると推測された。

一方、比較例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、埋入部位の治癒が確認されたが、骨量の増加は観察されなかった。

[0101] 図14は、骨増生用構造体を埋入して2カ月後に採取したラット大腿骨の断面のCT画像である。実施例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、骨に置換する前の骨増生用構造体の形体が確認された。また、骨増生用構造体の挿入部位から大腿骨中央にかけて、海綿骨様の不透過像が観察された。また、皮質骨も厚くなっていた。これらの観察から、実施例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、骨密度がミディアム（Type II、又はType III）に近い状態であると考えられた。

一方、比較例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、骨増生用構造体の挿入部位の治癒が確認された。しかしながら、骨量の増加はみとめられず、皮質骨も薄かった。大腿骨中央部に、海綿骨様の不透過像が少量観察された。これらの観察から、比較例2の骨増生用構造体を埋入したものでは、骨密

度がソフト（Type I V）に近い状態であると考えられた。

[0102] 以上の結果より、実施例2の骨増生用構造体を埋入することにより、インプラントの施術に適した骨密度で骨増生できることが示された。

産業上の利用可能性

[0103] 本発明によれば、簡便且つ安定的に骨を増生することができる、骨増生用構造体を提供が提供される。

符号の説明

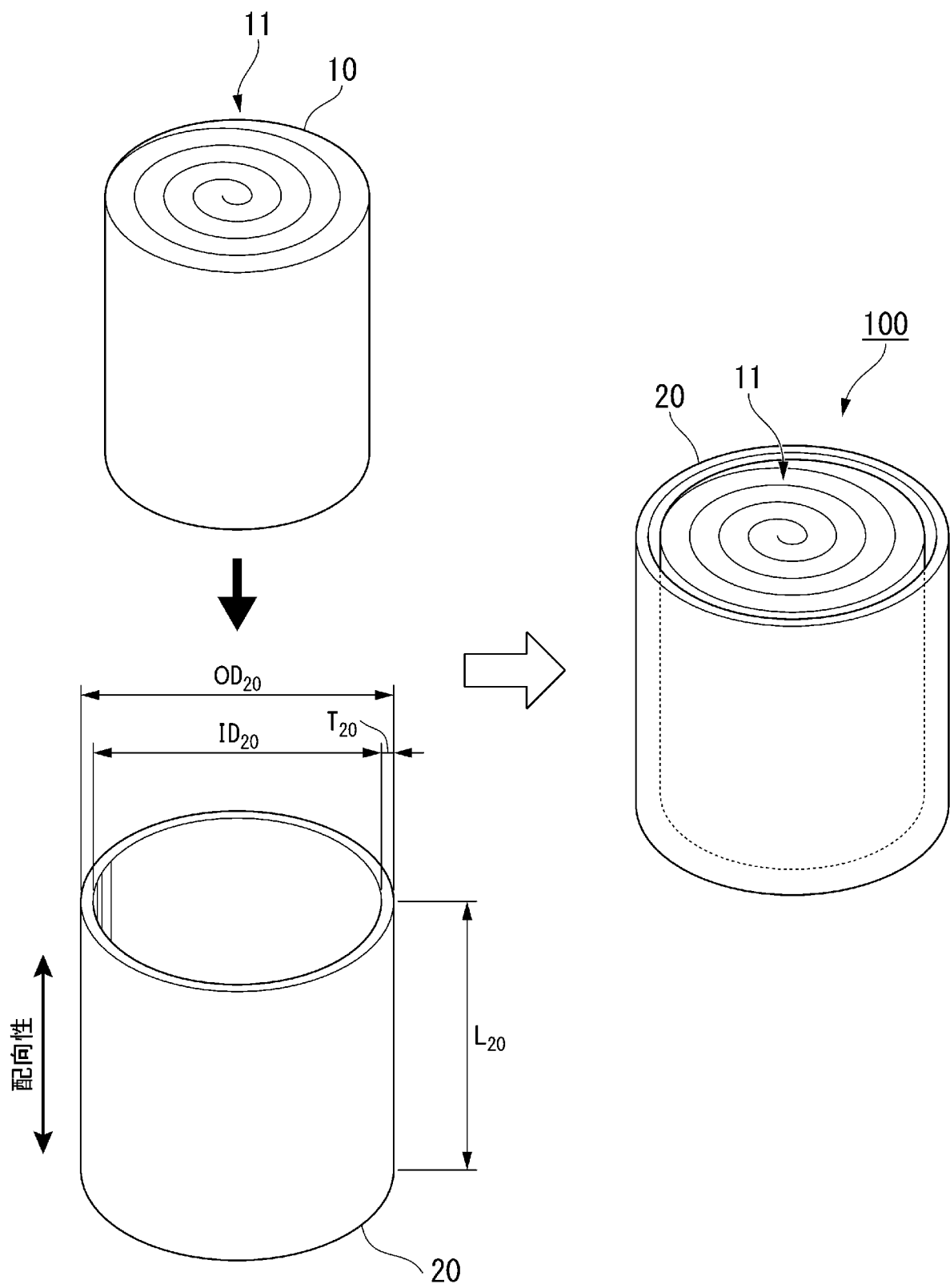
- [0104]
- 1 コラーゲンストリング
 - 2 コラーゲン基体
 - 10 コラーゲンシート（シート形状のコラーゲン構造体）
 - 10a, 10b コラーゲンチューブ（チューブ形状のコラーゲン構造体）
 - 11 巻回体
 - 20 コラーゲンチューブ
 - 100, 200 骨増生用構造体

請求の範囲

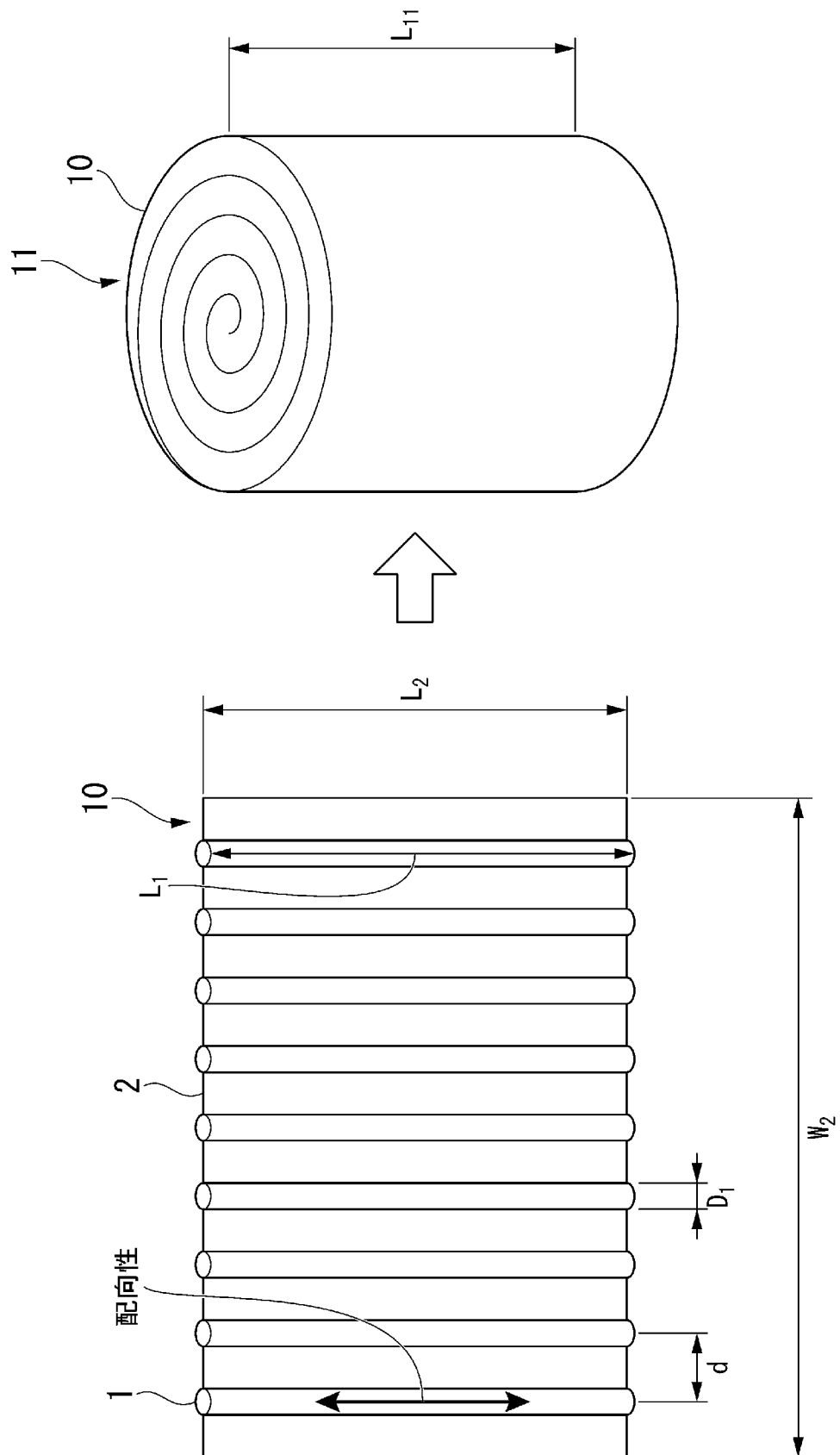
- [請求項1] コラーゲンチューブと、
前記コラーゲンチューブ内に収容されるコラーゲン構造体と、を含み、
前記コラーゲンチューブ内の空隙率が、70～98%である、
骨増生用構造体。
- [請求項2] 前記コラーゲンチューブが、前記コラーゲンチューブの軸方向に配向性を有する、請求項1に記載の骨増生用構造体。
- [請求項3] 前記コラーゲン構造体が配向性を有し、
前記コラーゲン構造体の配向性の方向が、前記コラーゲンチューブの配向性の方向と一致するように、前記コラーゲン構造体が前記コラーゲンチューブ内に収容されている、
請求項2に記載の骨増生用構造体。
- [請求項4] 前記コラーゲン構造体が、軸方向に配向性を有する複数のコラーゲンストリングを含み、前記複数のコラーゲンストリングの配向性の方向と、前記コラーゲンチューブの配向性の方向とが一致している、
請求項3に記載の骨増生用構造体。
- [請求項5] 前記コラーゲン構造体において、前記複数のコラーゲンストリングは、隣接する前記コラーゲンストリングの中心間の距離が100～400 μm であるように配置されている、請求項4に記載の骨増生用構造体。
- [請求項6] 前記コラーゲン構造体がシート形状のコラーゲン構造体である、請求項1～5のいずれか一項に記載の骨増生用構造体。
- [請求項7] 前記シート形状のコラーゲン構造体が、巻回体を形成して、前記コラーゲンチューブ内に収容されている、請求項6に記載の骨増生用構造体。
- [請求項8] 前記コラーゲン構造体がチューブ形状のコラーゲン構造体である、請求項1～5のいずれか一項に記載の骨増生用構造体。

- [請求項9] 前記コラーゲンチューブに、複数個の前記チューブ形状のコラーゲン構造体が収容されている、請求項8に記載の骨増生用構造体。
- [請求項10] 前記複数個のチューブ形状のコラーゲン構造体が、外径が相互に異なる2種以上のチューブ形状のコラーゲン構造体から構成される、請求項9に記載の骨増生用構造体。
- [請求項11] 歯科用材料である、請求項1～9のいずれか一項に記載の骨増生用構造体。
- [請求項12] 歯槽骨増生用である、請求項10に記載の骨増生用構造体。

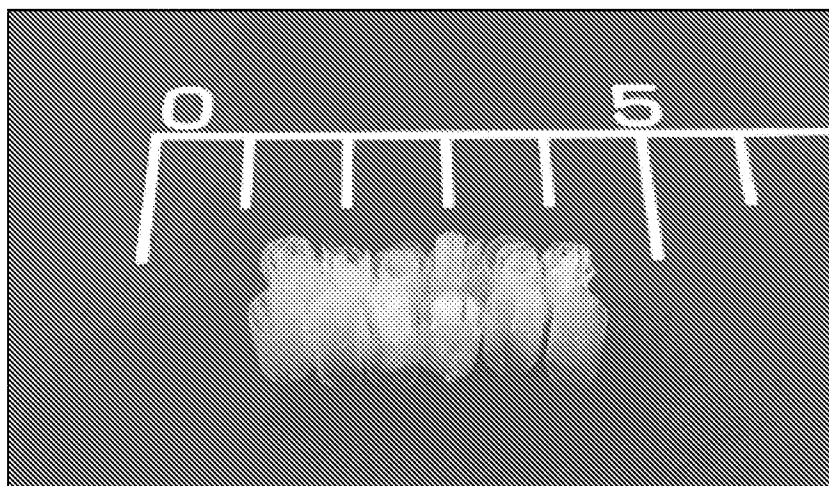
[図1]



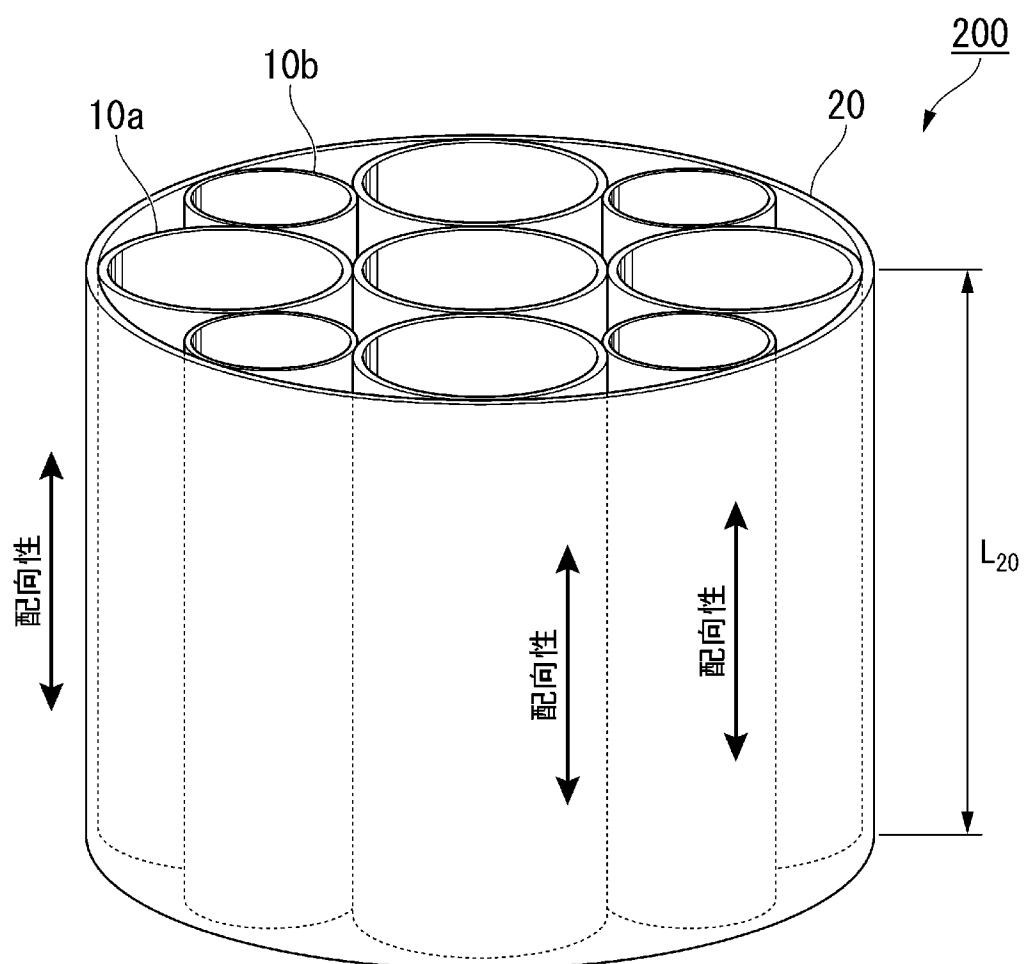
[図2]



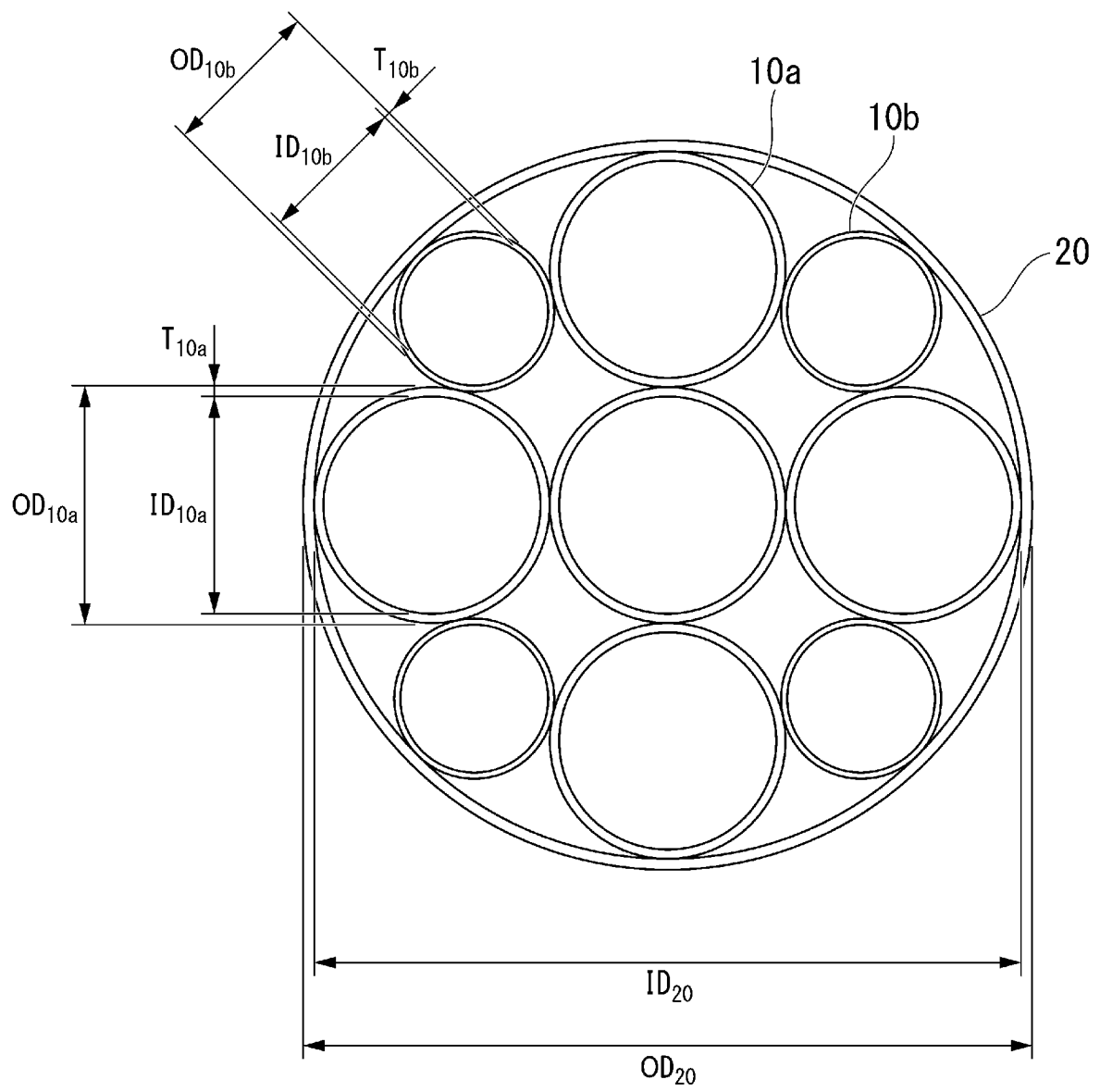
[図3]



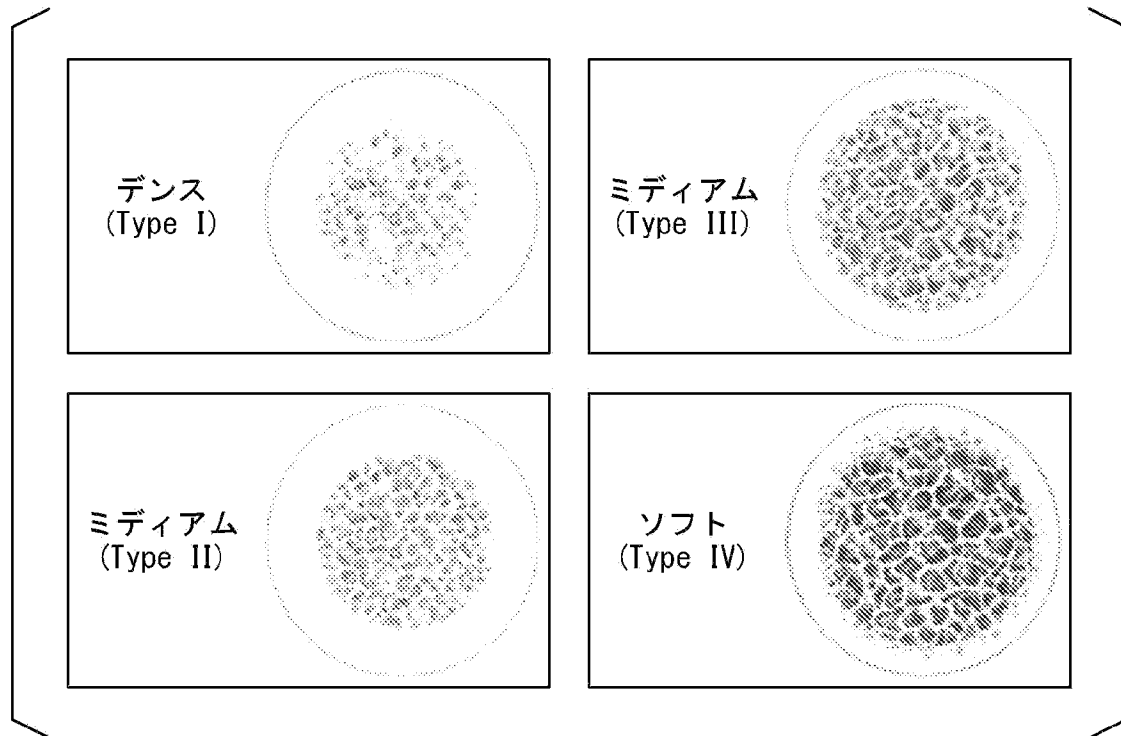
[図4A]



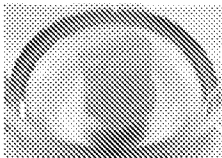
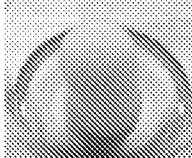
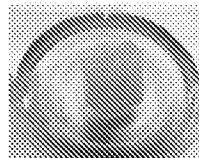
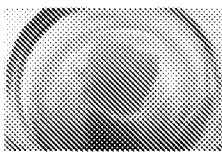
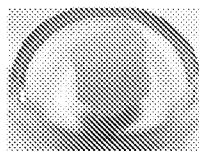
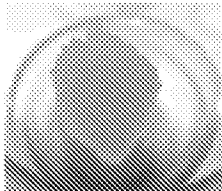
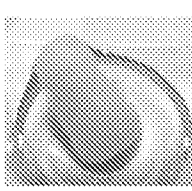
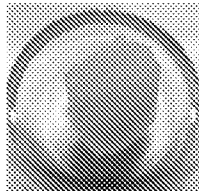
[図4B]



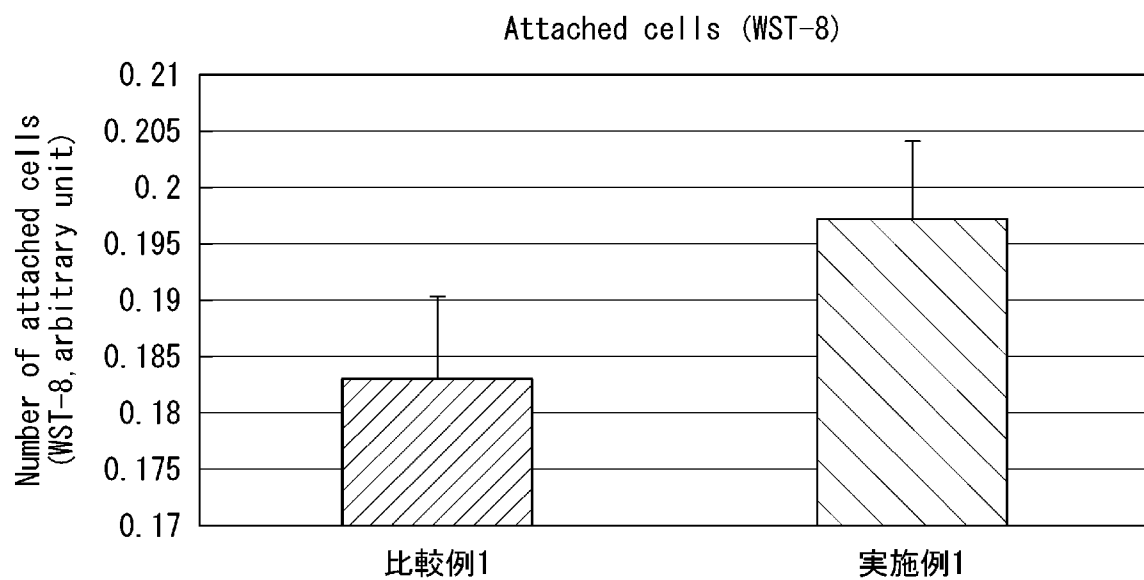
[図5]



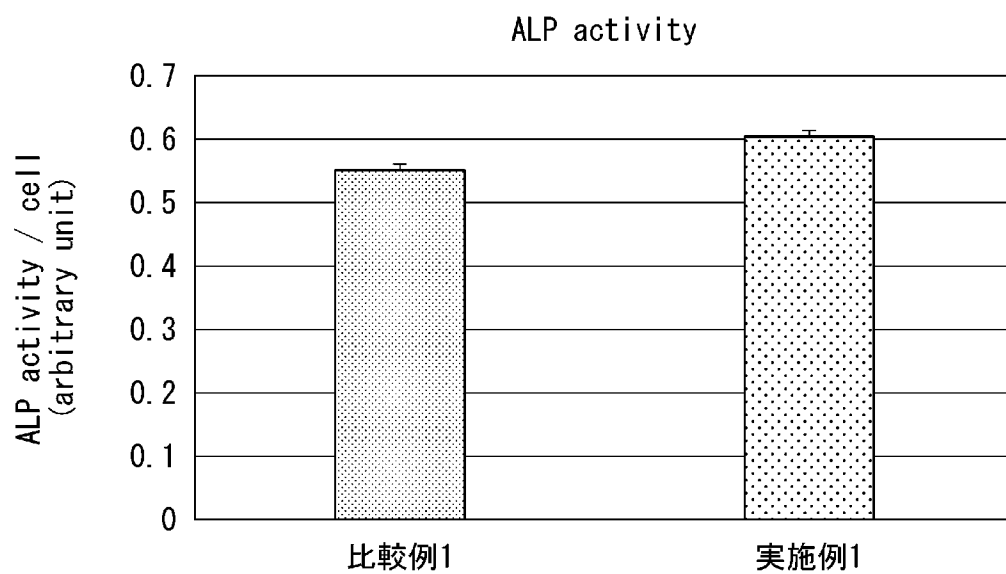
[図6]

	1	2	3
播種直後			
6時間後			
24時間後			

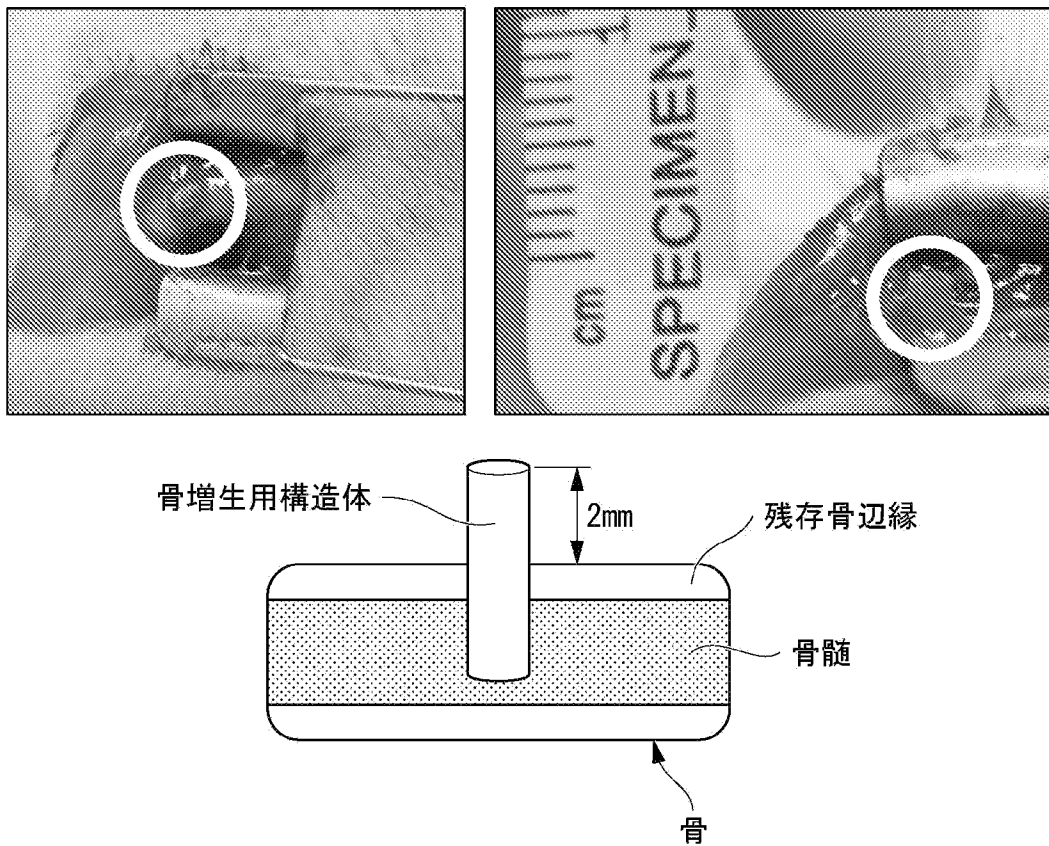
[図7]



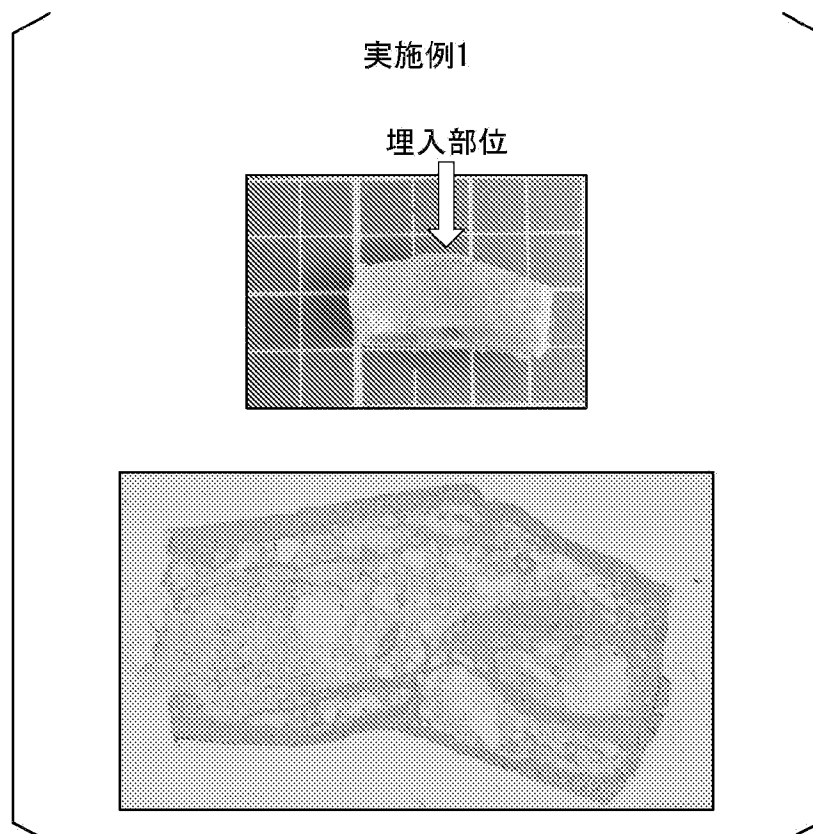
[図8]



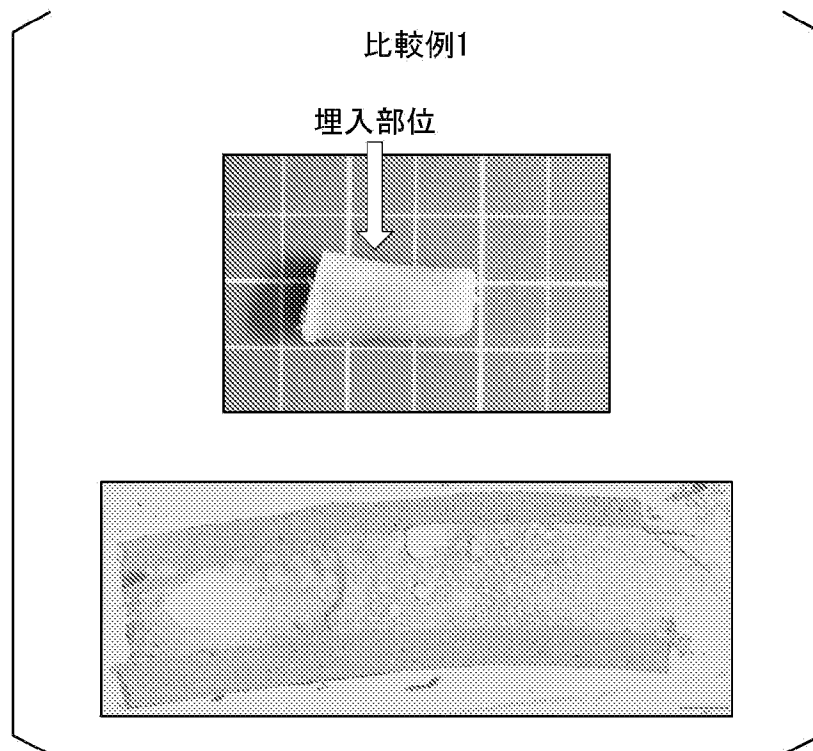
[図9]



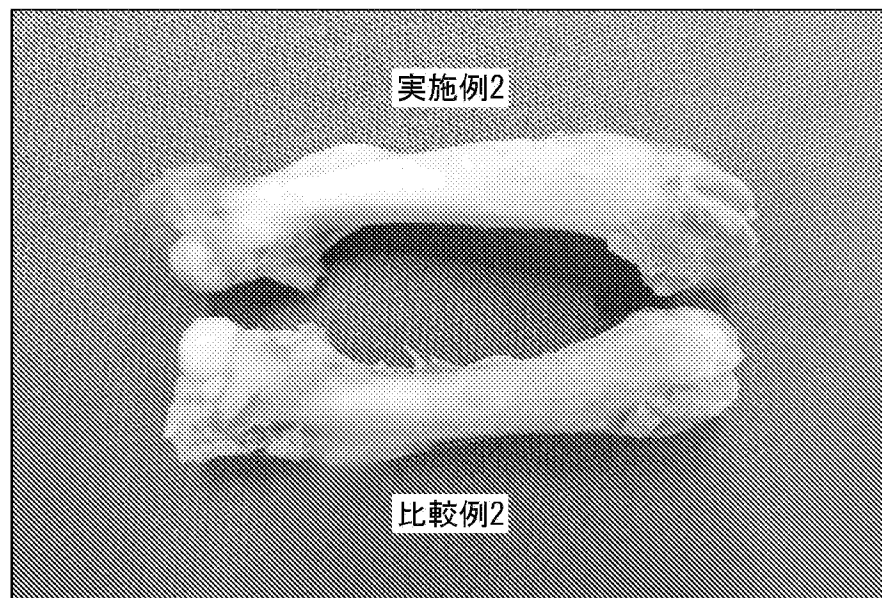
[図10A]



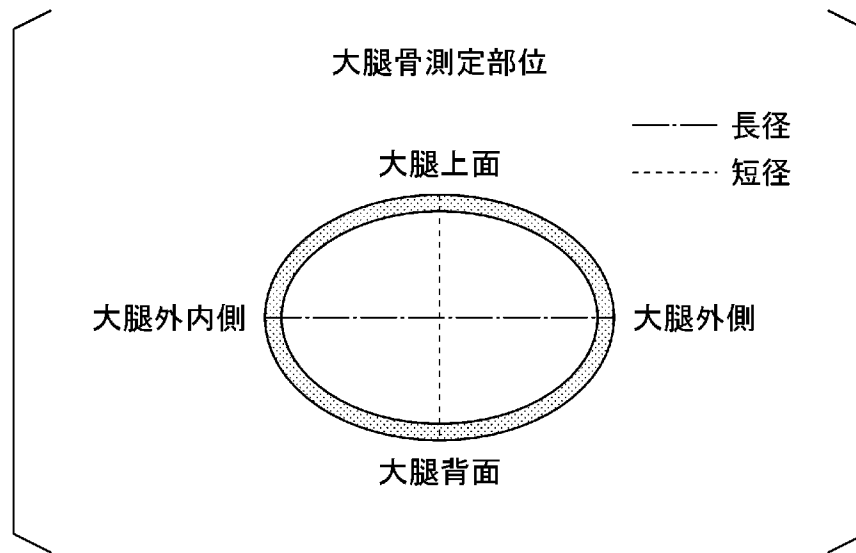
[図10B]



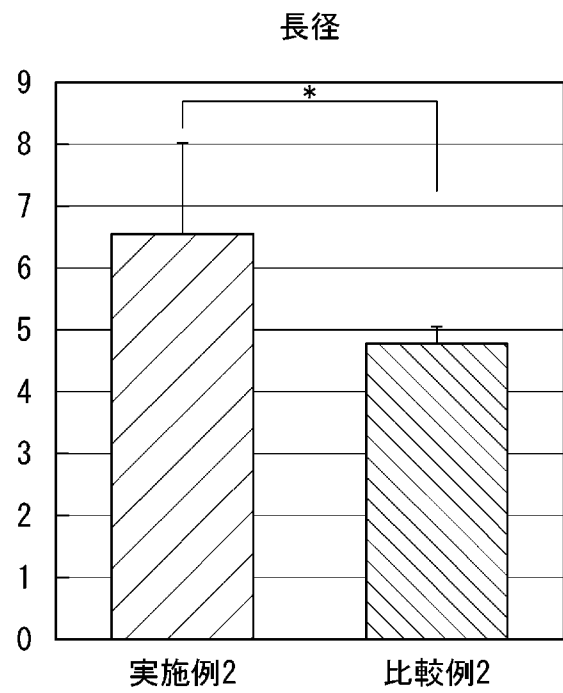
[図11A]



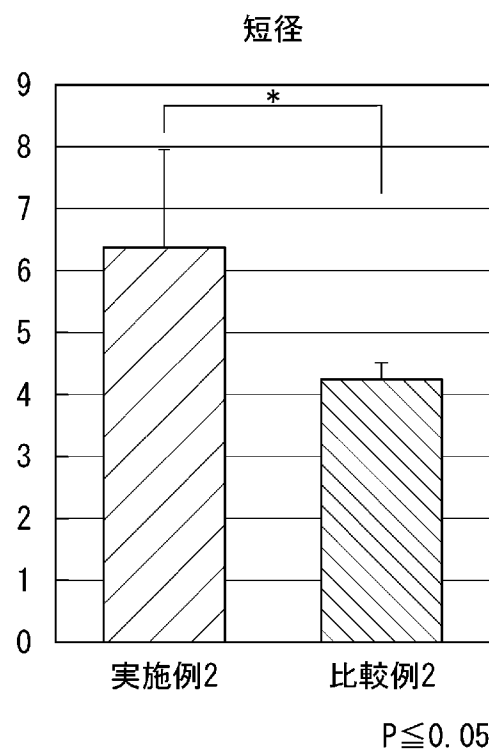
[図11B]



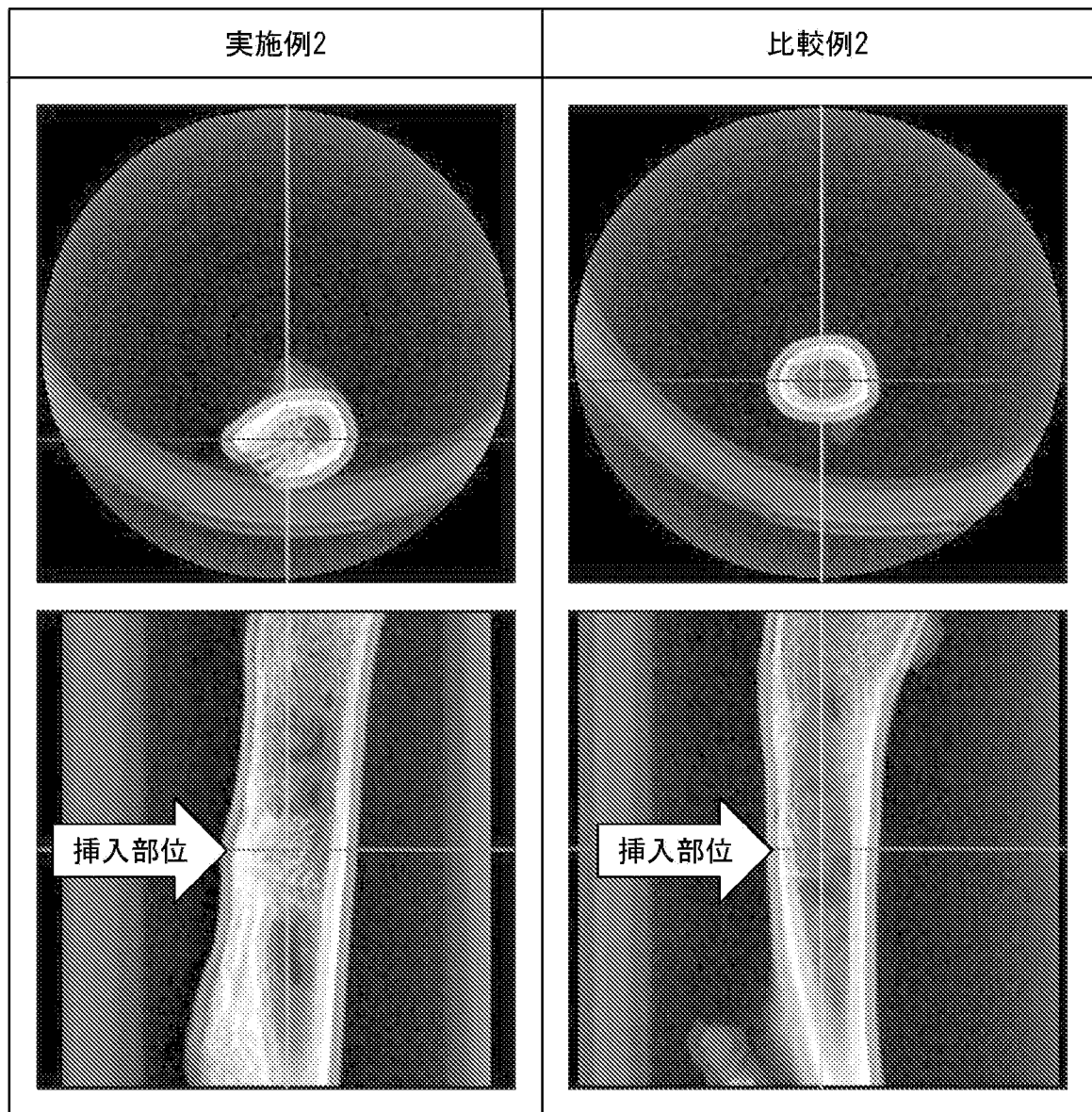
[図12A]

 $P \leq 0.05$

[図12B]

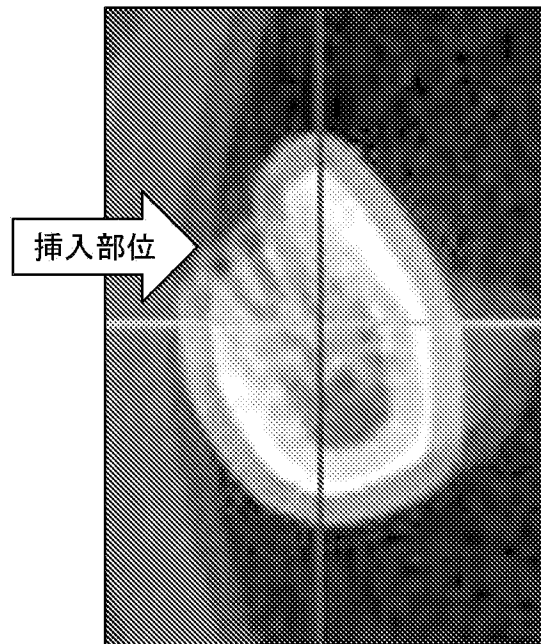


[図13]

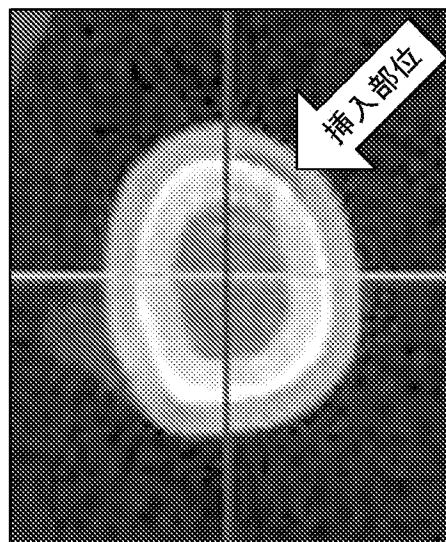


[図14]

実施例2



比較例2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/015570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/24(2006.01)i; A61C 8/00(2006.01)i
FI: A61L27/24; A61C8/00 Z

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L27/24; A61C8/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2002-320630 A (NIPRO CORP.) 05 November 2002 (2002-11-05) claim 13, fig. 1, etc.	1, 2, 6-12 3-5
Y A	WO 2013/105665 A1 (NIPPI, INC.) 18 July 2013 (2013-07-18) claims, paragraphs [0053]-[0054]	1, 2, 6-12 3-5
Y A	JP 2002-502822 A (OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY) 29 January 2002 (2002-01-29) claims, fig. 2, etc.	6, 7 1-5, 8-12
A	JP 2009-95522 A (INDEPENDENT ADMINISTRATIVE INSTITUTION NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) 07 May 2009 (2009-05-07) entire text, all drawings	1-12
A	JP 7-148243 A (TAKIRON CO., LTD.) 13 June 1995 (1995-06-13) entire text, all drawings	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May 2021 (26.05.2021)

Date of mailing of the international search report
08 June 2021 (08.06.2021)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/015570

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-263445 A (NOISSHIKI, Yasuharu) 05 October 2006 (2006-10-05) entire text, all drawings	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/015570

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2002-320630 A	05 Nov. 2002	US 2002/0161450 A1 claim 13, fig. 1 EP 1254671 A1	
WO 2013/105665 A1	18 Jul. 2013	US 2015/0004414 A1 claims, paragraphs [0073]-[0074] EP 2803371 A1 CN 104144715 A	
JP 2002-502822 A	29 Jan. 2002	WO 1999/039724 A1 claims, fig. 2, etc. (Family: none)	
JP 2009-95522 A	07 May 2009	US 5711960 A	
JP 7-148243 A	13 Jun. 1995	entire text, all drawings JP 677297 A1	
JP 2006-263445 A	05 Oct. 2006	US 2009/0215009 A1 entire text, all drawings EP 1852135 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61L 27/24(2006.01)i; A61C 8/00(2006.01)i FI: A61L27/24; A61C8/00 Z		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61L27/24; A61C8/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2002-320630 A（ニプロ株式会社）05.11.2002（2002-11-05） 請求項13、[図1]等	1, 2, 6-12 3-5
Y A	WO 2013/105665 A1（株式会社ニッピ）18.07.2013（2013-07-18） 請求の範囲、[0053]-[0054]	1, 2, 6-12 3-5
Y A	JP 2002-502822 A（オレゴンヘルスサイエンスユニバーシティー） 29.01.2002（2002-01-29） 特許請求の範囲、[図2]等	6, 7 1-5, 8-12
A	JP 2009-95522 A（独立行政法人物質・材料研究機構）07.05.2009（2009-05-07） 全文、全図	1-12
A	JP 7-148243 A（タキロン株式会社）13.06.1995（1995-06-13） 全文、全図	1-12
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 26.05.2021		国際調査報告の発送日 08.06.2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 藤代 亮 4C 3850 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-263445 A (野一色 泰晴) 05.10.2006 (2006 - 10 - 05) 全文、全図	1-12

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/015570

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2002-320630	A	05.11.2002	US	2002/0161450	A1	
				Claim 13, Fig. 1			
				EP	1254671	A1	
WO	2013/105665	A1	18.07.2013	US	2015/0004414	A1	
				Claims, [0073]-[0074]			
				EP	2803371	A1	
				CN	104144715	A	
JP	2002-502822	A	29.01.2002	WO	1999/039724	A1	
				Claims, FIG. 2等			
JP	2009-95522	A	07.05.2009	(ファミリーなし)			
JP	7-148243	A	13.06.1995	US	5711960	A	
				全文、全図			
				EP	677297	A1	
JP	2006-263445	A	05.10.2006	US	2009/0215009	A1	
				全文、全図			
				EP	1852135	A1	