

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/JP2020/005783
International filing date:	14 February 2020 (14.02.2020)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: JP
	Number: 2019-030990
	Filing date: 22 February 2019 (22.02.2019)
Date of receipt at the International Bureau:	27 February 2020 (27.02.2020)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)

CERTIFICATE OF AVAILABILITY OF A CERTIFIED PATENT DOCUMENT IN A DIGITAL LIBRARY

The International Bureau certifies that a copy of the patent application indicated below has been available to the WIPO Digital Access Service since the date of availability indicated, and that the patent application has been available to the indicated Office(s) as of the date specified following the relevant Office code:

Document details: Country/Office: JP

Filing date: 22 Feb 2019 (22.02.2019)

Application number: 2019-030990

Date of availability of document: 25 Feb 2019 (25.02.2019)

The following Offices can retrieve this document by using the access code:

AR, AU, BR, CA, CL, CN, DK, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GE, IB, IL, IN, JP, KR, MA, NL, NO, NZ, SE, US

Date of issue of this certificate: 27 Feb 2020 (27.02.2020)

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2019年 2月22日

出 願 番 号
Application Number: 特願2019-030990

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

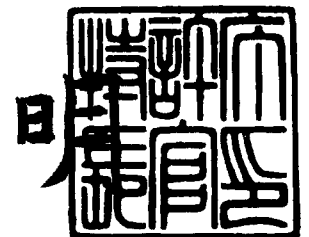
J P 2 0 1 9 - 0 3 0 9 9 0

出 願 人
Applicant(s): 東レ株式会社

2020年 2月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

松 永



【書類名】 特許願
【整理番号】 PTR-30069
【提出日】 平成31年 2月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61L 27/00
A61F 2/02

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内
【氏名】 張本 乾一

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内
【氏名】 坂口 博一

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市大江1丁目1番1号 東レ株式会社 瀬田工場内
【氏名】 山田 諭

【特許出願人】
【識別番号】 000003159
【氏名又は名称】 東レ株式会社

【代理人】
【識別番号】 110002147
【氏名又は名称】 特許業務法人酒井国際特許事務所
【代表者】 酒井 宏明

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 444695
【納付金額】 14,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 要約書 1
【物件名】 図面 1
【包括委任状番号】 1507991

【書類名】明細書

【発明の名称】神経再生誘導チューブ

【技術分野】

【0001】

本発明は、神経再生誘導チューブに関する。

【背景技術】

【0002】

従来、神経組織の中核側と末梢側との間に欠損部位が生じた場合において神経再生を誘導して治療する医療機器として、神経再生誘導チューブが知られている。神経再生誘導チューブを用いることによって、神経再生の障害となる結合組織が損傷部位に侵入することが抑制される。

【0003】

図13は、従来の神経再生誘導チューブの使用例を説明する図である。図13に示す神経再生誘導チューブ300には、一端側に神経細胞200およびシュワン細胞210が配置される。神経再生誘導チューブ300では、内部においてシュワン細胞211が増殖する。この増殖したシュワン細胞211の内部を、軸索201が延びていく。この間、神経再生誘導チューブ300により結合組織の進入が抑制されることにより、軸索201が伸長しようとする経路が阻害されることが抑制される。このようにして、神経再生誘導チューブ300を用いた神経再生が進んでいく。

【0004】

ところで、神経再生では、軸索201とシュワン細胞211が神経再生誘導チューブ300内に効率的に進入することが、神経再生を促進するのに重要である。特に、神経再生誘導チューブ300の長さが長いほど、チューブ内にシュワン細胞211が接着しやすく、軸索201がチューブ内をまっすぐ早く延びることが重要となる。神経再生を促進させる技術として、神経再生誘導チューブの長手方向に沿って延びる繊維の束を、神経再生誘導チューブ内に配置したものが知られている（例えば、特許文献1を参照）。特許文献1では、繊維の束が、シュワン細胞が接着するための足場となり、またチューブ内における軸索の伸長をガイドしている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2005-237476号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

神経再生のさらなる効率化のため、軸索の伸長速度をさらに向上させる技術が求められている。

【0007】

本発明は、上記課題に鑑みてなされたものであり、軸索の伸長速度を向上することができる神経再生誘導チューブ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】

上記課題を解決するため、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、管状をなす本体部と、前記本体部に収容され、該本体部の長手方向に延びる複数の繊維と、を備え、前記複数の繊維の少なくとも一部の繊維は、当該繊維の長手方向に延びる軸部と、当該繊維の長手方向に連続し、前記軸部から突出する凸条部であって、前記軸部からの高さが0.5μm以上である、少なくとも三本の凸条部と、を有する異形断面繊維であることを特徴とする。

【0009】

また、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、上記の発明において、前記異形断面繊維

維の断面において、当該断面に内接する円の直径に対する、当該断面に外接する円の直径の比である異型度が1.5～12.0であることを特徴とする。

【0010】

また、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、上記の発明において、前記凸条部の高さが1.0 μ m以上であることを特徴とする。

【0011】

また、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、上記の発明において、前記異形断面繊維は、10本以下の前記凸条部を有することを特徴とする。

【0012】

また、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、上記の発明において、前記異形断面繊維は、前記凸条部を3本有するY断面繊維、または前記凸条部を4本有するX断面繊維である、ことを特徴とする。

【0013】

また、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、上記の発明において、前記複数の繊維は、互いに異なる断面形状をなす繊維を含むことを特徴とする。

【0014】

また、本発明にかかる神経再生誘導チューブは、上記の発明において、前記本体部および前記複数の繊維の少なくとも一方が生体吸収性高分子からなることを特徴とする。

【発明の効果】

【0015】

本発明の神経再生誘導チューブによれば、シュワン細胞の遊走性を向上し、効率的な神経再生を実現することができるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブを模式的に示す斜視図である。

【図2】図2は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブに收容される異形断面繊維の一例を示す斜視図である。

【図3】図3は、図2に示す異形断面繊維の断面を示す図である。

【図4】図4は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブに收容される異形断面繊維の他の例を示す斜視図である。

【図5】図5は、図4に示す異形断面繊維の断面を示す図である。

【図6】図6は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブの使用例を説明する図である。

【図7】図7は、実験例で採用した織組織の組織図を示す図である。

【図8】図8は、実験例1の異形断面繊維の断面を示す図である。

【図9】図9は、実験例2の異形断面繊維の断面を示す図である。

【図10】図10は、比較実験例2の異形断面繊維の断面を示す図である。

【図11】図11は、細胞接着評価の結果を示す図である。

【図12】図12は、神経突起成長評価の結果を示す図である。

【図13】図13は、従来の神経再生誘導チューブの使用例を説明する図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明を実施するための形態を図面とともに詳細に説明する。なお、以下の実施の形態により本発明が限定されるものではないが、当業者には容易に理解されるように、本実施の形態の記載中の定義や、好ましい態様、バリエーションについての記載は、同時に上位概念としての本発明の神経再生チューブの説明と解釈し得るものである。また、以下の説明において参照する各図は、本発明の内容を理解でき得る程度に形状、大きさ、および位置関係を概略的に示してあるに過ぎない。すなわち、本発明は各図で例示された形状、大きさ、および位置関係のみに限定されるものではない。さらに、図面の記載におい

て、同一の部分には同一の符号を付している。

【0018】

(実施の形態)

本発明の実施の形態にかかる神経再生誘導チューブについて、図1～図3を参照して説明する。図1は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブを模式的に示す斜視図である。図1に示す神経再生誘導チューブ1は、筒状をなす本体部10と、本体部10の内部に設けられ、本体部10の中心軸方向に延びる異形断面繊維11（又は11A）とを有する。

【0019】

本体部10は、生体吸収性材料を用いて形成される。本体部10は、例えば、外周の直径が0.5mm以上4.0mm以下の円筒をなす。本体部10の肉厚は、使用態様によって適宜調整可能である。生体吸収性材料とは酸、アルカリ、または酵素によって分解される生分解性材料であり、体内においてその分解物が代謝や排出などによって消失する材料である。例えば、コラーゲンやゼラチンなどのタンパク質またはそれらの誘導體、キトサンなどの多糖類またはそれらの誘導體、乳酸、グリコール酸、カプロラクトンから選ばれる1種類以上のモノマーの共重合体、またはラクチド重合体などの脂肪族ポリエステルが挙げられる。また、本体部は体液が浸潤し内外で物質交換ができるよう多孔質である事が好ましい。

【0020】

異形断面繊維11（又は11A）は、本体部10の長手方向に沿って延びる繊維状をなす。異形断面繊維11の断面であって、長手方向と直交する平面を切断面とする断面は、円や楕円とは異なる異形をなす。異形断面繊維11（又は11A）は、生体吸収性材料を用いて形成される。

【0021】

図2は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブに収容される異形断面繊維の一例を示す斜視図である。図3は、図2に示す異形断面繊維の断面を示す図である。図2に示す異形断面繊維11は、円柱状の軸部110と、軸部から突出する三本の凸条部111とを有する。三本の凸条部111は、軸部110に対して互いに異なる方向に突出している。異形断面繊維11は、長手方向と直交する平面を切断面とする断面が、略Y字状をなすY断面繊維である。ここでいうY字状とは、隣り合う凸条部111同士のなす角度が、互いに同じである、120°（および240°、360°）の回転対称性を有する形状であってもよいし、角度が互いに同じではない、360°以外の回転対称性を有しない形状であってもよい。

【0022】

各凸条部111は、軸部110に対する高さが、0.5μm以上、好ましくは1.0μm以上である。ここで、凸条部111の高さとは、繊維断面に内接する内接円の接線に対して直交する方向の、該接線から、繊維断面の外縁までの距離のうちの最大の距離（例えば図3の高さh₁）である。本実施の形態では、繊維の断面において、軸部110の外形が、繊維断面の内接円に相当する。

【0023】

また、異形断面繊維11において、長手方向と直交する平面を切断面とする断面に外接する円S₁の直径d₁と、断面に内接する円S₂の直径d₂の比（d₁/d₂）として求められる異型度が1.5以上12.0以下である。

【0024】

図4は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブに収容される異形断面繊維の他の例を示す斜視図である。図5は、図4に示す異形断面繊維の断面を示す図である。図4に示す異形断面繊維11Aは、円柱状の軸部120と、軸部から突出する四本の凸条部121とを有する。四本の凸条部121は、軸部120に対して互いに異なる方向に突出している。異形断面繊維11Aは、断面が、略X字状をなすX断面繊維である。ここでいうX字状とは、隣り合う凸条部121同士のなす角度が、互いに同じである、90°

(おおよび 180° 、 270° 、 360°)の回転対称性を有する形状であってもよいし、角度が互いに同じではない、 360° 以外の回転対称性を有しない形状であってもよい。

【0025】

各凸条部121は、軸部120に対する高さが、 $0.5\mu\text{m}$ 以上、好ましくは $1.0\mu\text{m}$ 以上である。ここで、凸条部121の高さとは、断面に内接する内接円の接線に対して直交する方向の、該接線から、繊維断面の外縁までの距離のうちの最大の距離(例えば図5の高さ h_2)である。本実施の形態では、繊維の断面において、軸部120の外形が、繊維断面の内接円に相当する。

【0026】

また、異形断面繊維11Aにおいて、長手方向と直交する平面を切断面とする断面に外接する円 S_3 の直径 d_3 と、断面に内接する円 S_4 の直径 d_4 の比(d_3/d_4)として求められる異型度が1.5以上12.0以下である。

【0027】

このほか、断面において10本以下の凸条部を有する異形断面繊維を配設することができる。

本体部10には、異形断面繊維11、11A、または10本以下の凸条部を有する異形断面繊維が、単独、もしくは断面の形状が異なる二種以上の繊維の組み合わせで5本以上50000本以下の範囲で設けられる。

また、異形断面繊維と、従来の円形又は楕円形の繊維とを組み合わせ、本体部10に收容した構成としてもよい。すなわち、本実施の形態にかかる神経再生チューブ1には、少なくとも一部の繊維において、上述した異形断面繊維が採用される。

【0028】

図6は、本発明の一実施の形態にかかる神経再生誘導チューブの使用例を説明する図である。神経再生誘導チューブ1の一端側に神経細胞200およびシュワン細胞210を配置すると、内部においてシュワン細胞211が深部に向かって移動しつつ増殖する。その後、チューブ内に配置されたシュワン細胞211の内部を、軸索201が延びていく。この際、異形断面繊維とすることによって、軸索201の伸張性が向上される。このようにして、神経再生誘導チューブ1を用いた神経再生が進んでいく。

【0029】

上述した実施の形態では、神経再生誘導チューブ1が、筒状の本体部10と、本体部10の内部に設けられ、軸部110(又は120)に対する高さが、 $0.5\mu\text{m}$ 以上の凸条部111(又は121)とを有する構成とした。本実施の形態によれば、異形断面繊維を採用することによって、シュワン細胞が遊走するための表面積を大きくすることができる。本実施の形態にかかる神経再生誘導チューブ1を用いて神経再生を行うことによって、軸索の伸張性を向上し、効率的な神経再生を実現することができる。

【0030】

(実験例)

以下、シュワン細胞の接着性、軸索の伸張性を評価するための実験例について説明する。なお、本実験例により本発明が限定して解釈されるわけではない。

【0031】

[サンプル準備]

経糸として単糸径 $14.7\mu\text{m}$ の丸断面繊維を用い、全ての実験例、比較実験例で同じ経糸密度になるように準備した。緯糸として表1に記載の糸を用い、織条件は、共通の織組織として8枚朱子組織、緯糸密度として、表1の各緯糸の緯糸カバーファクター(以下緯糸CFと記載)が1300になるように緯糸密度を調整して織物サンプルを作製した。図7は、実験例で採用した織組織の組織図を示す図である。本実験例では、図7の組織図に示す8枚朱子組織を採用した。

ここで、緯糸CFは以下の式により算出する。

$$\text{緯糸CF} = \sqrt{A \times N}$$

A: 緯糸の織度(デンテックス)、

N : 緯糸の本数 (本 / 2.54 cm)

作製した織物サンプルを $\phi 15$ mm のポンチで打ち抜き円形の織片を作成した。99.5% エタノール (和光純薬株式会社製) に作成した織片を10分ほど浸して滅菌し、その後、安全キャビネット内で風乾させた。織片はさらに $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に調製したアテロコラーゲン溶液 (KOKEN社製) に30分浸し、風乾させた。その後、24穴ウェルプレート (ThermoFisher社製) の1ウェル内に織片をセットし、さらにオートクレーブで滅菌した外径 $\phi 14$ mm、内径 $\phi 12$ mm、高さ10 mmの筒型金属器具を重しとしてのせた。各サンプルにつき3つウェルを準備し、 $n = 3$ で評価を実施した。

【表1】

(表1)

	緯糸						織条件	
	単糸径 (μm)	断面形状	異形度	凸条部の高さ (μm)	0.5 μm 以上の 凸条部数	織組織	緯糸CF	
実験例1	14.7	略Y字形	1.89 \pm 0.071	0.78 \pm 0.21	3	8枚朱子	1300	
実験例2	15.9	略X字形	2.56 \pm 0.57	1.25 \pm 0.22	4	8枚朱子	1300	
比較実験例1	10.4	円形	1	0	0	8枚朱子	1300	
比較実験例2	12.7	略楕円形	1.73 \pm 0.070	0.85 \pm 0.23	2	8枚朱子	1300	

図8は、実験例1の異形断面繊維の断面を示す図である。実験例1では、図8に示すような、凸条部が3本ある略Y字形の断面を有する異形断面繊維を緯糸として用いて各評価を行った。

【0033】

<実験例2>

図9は、実験例2の異形断面繊維の断面を示す図である。実験例2では、図9に示すような、凸条部が4本ある略X字形の断面を有する異形断面繊維を緯糸として用いて各評価を行った。

【0034】

<比較実験例1>

比較実験例1では、断面が真円形の繊維を緯糸として用いて各評価を行った。

【0035】

<比較実験例2>

図10は、比較実験例2の異形断面繊維の断面を示す図である。比較実験例2では、図10に示すような、 $0.5\mu\text{m}$ 以上の凸条部が2本と $0.5\mu\text{m}$ 未満の凸状部が2本程度を有する略楕円形の異形断面繊維を緯糸として用いて各評価を行った。

【0036】

[細胞接着評価]

シュワン細胞であるIMS32（コスモ・バイオ株式会社製）をIMS32専用培地（コスモ・バイオ株式会社製）に懸濁し、 125000 個/ 1ml /ウェルとなるように播種し、 37°C 、飽和蒸気圧、 $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下で24時間培養した。その後、Cell Counting Kit（株式会社同仁化学研究所製）を用いて細胞数を測定した。具体的には、IMS専用培地に 10% のWST-8を添加した溶液を調製し、培養上清を除去したウェルに 1ml 添加した。 1 時間 37°C 、飽和蒸気圧、 $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下で培養した後、培地上清を $100\mu\text{l}$ 、96穴ウェルのウェルにそれぞれ回収し、マイクロプレートリーダー（SpectraMax M5、モルキュラーデバイス社製）で 480nm の吸光度を測定した。各実験例について測定した結果を図11に示す。図11は、細胞接着評価の結果を示す図である。図11からも分かるように、略Y字形または略X字形の異形断面繊維は、円形断面の繊維と同等の、しかし略楕円形断面の繊維よりも多くのシュワン細胞が接着しているといえる。

【0037】

[神経突起成長評価]

PC12（DSファーマバイオメディカル株式会社製）の細胞を 1% 馬血清（フナコシ株式会社製）、 100ng/ml のNGF（コスモ・バイオ株式会社製）入りのRPMI培地（Gibco社製）で懸濁し、 1000 個/ 1ml /ウェルとなるように播種した。 37°C 、飽和蒸気圧、 $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下で培養し、3または4日間置きに培地を交換した。

14日目に上清を除去した後、まず 4% パラフォルムアルデヒドリン酸緩衝液（富士フイルム和光純薬株式会社製）を 1ml ずつ加えて、10分間静置後に、上清を除去し、PBS（－）（富士フイルム和光純薬株式会社製） 1ml を注入と除去を3回繰り返して洗浄した。次に 2% に調製したギムザ染色液（富士フイルム和光純薬株式会社製）を 1ml 添加し10分静置し、上清を除去したのち、純水 1ml を注入と除去を3回繰り返して洗浄し、風乾させた。

顕微鏡（Hirox社製、KH-1300）で染色した織片サンプルを撮影し、付属の画像処理ソフト（2D Measure）を用いて、細胞本体から伸びる細長い突起の長さについて、細胞の核から突起の先端が到達した点との直線距離を測定した。各実験例について測定した結果を図12に示す。図12は、神経突起成長評価の結果を示す図である。図12からも分かるように、略Y字形または略X字形の異形断面繊維は、略楕円形状断面の繊維よりも神経突起長が長いといえる。

【0038】

本発明の神経再生誘導チューブは、軸索の伸張性を向上することが可能である。従って、本発明は、効率的な神経再生を実現できることから、産業上非常に有用である。

【符号の説明】

【0039】

1 神経再生誘導チューブ

10 本体部

11、11A 異形断面繊維

110、120 軸部

111、121 凸条部

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

管状をなす本体部と、
前記本体部に収容され、該本体部の長手方向に延びる複数の繊維と、
を備え、
前記複数の繊維の少なくとも一部の繊維は、
当該繊維の長手方向に延びる軸部と、
当該繊維の長手方向に連続し、前記軸部から突出する凸条部であって、前記軸部からの高さが0.5 μm 以上である、少なくとも三本の凸条部と、
を有する異形断面繊維である
ことを特徴とする神経再生誘導チューブ。

【請求項 2】

前記異形断面繊維の断面において、当該断面に内接する円の直径に対する、当該断面に外接する円の直径の比である異型度が1.5～12.0である
ことを特徴とする請求項 1 に記載の神経再生誘導チューブ。

【請求項 3】

前記凸条部の高さが1.0 μm 以上である
ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の神経再生誘導チューブ。

【請求項 4】

前記異形断面繊維は、10本以下の前記凸条部を有する
ことを特徴とする請求項 1～3 のいずれか一つに記載の神経再生誘導チューブ。

【請求項 5】

前記異形断面繊維は、前記凸条部を3本有するY断面繊維、または前記凸条部を4本有するX断面繊維である、
ことを特徴とする請求項 4 に記載の神経再生誘導チューブ。

【請求項 6】

前記複数の繊維は、互いに異なる断面形状をなす繊維を含む
ことを特徴とする請求項 1～5 のいずれか一つに記載の神経再生誘導チューブ。

【請求項 7】

前記本体部および前記複数の繊維の少なくとも一方が生体吸収性高分子からなる
ことを特徴とする請求項 1～6 のいずれか一つに記載の神経再生誘導チューブ。

【書類名】要約書

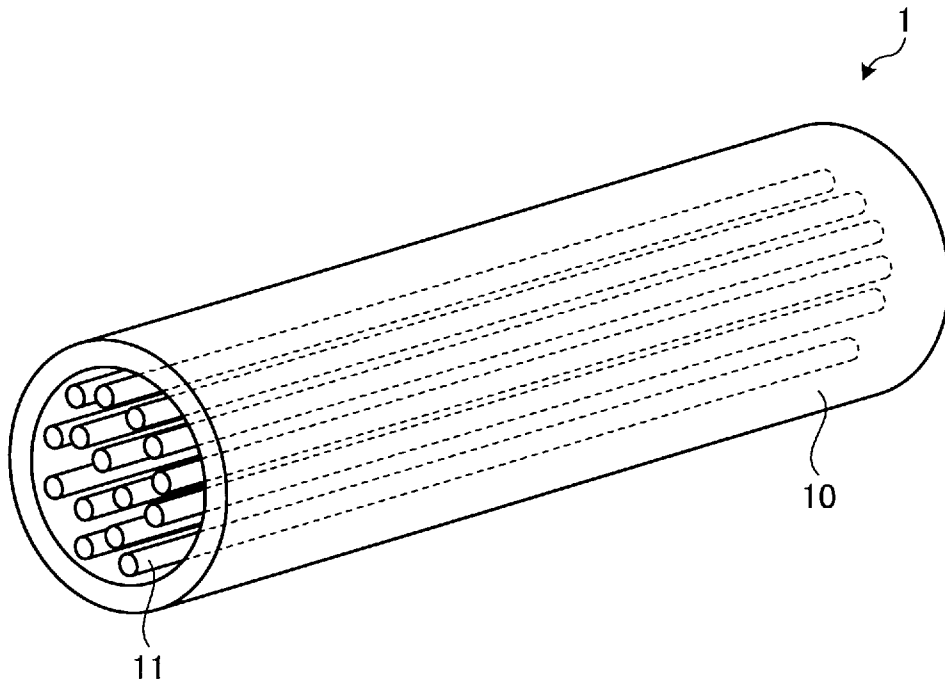
【要約】

【課題】軸索の伸張性を向上することができる神経再生誘導チューブを提供すること。

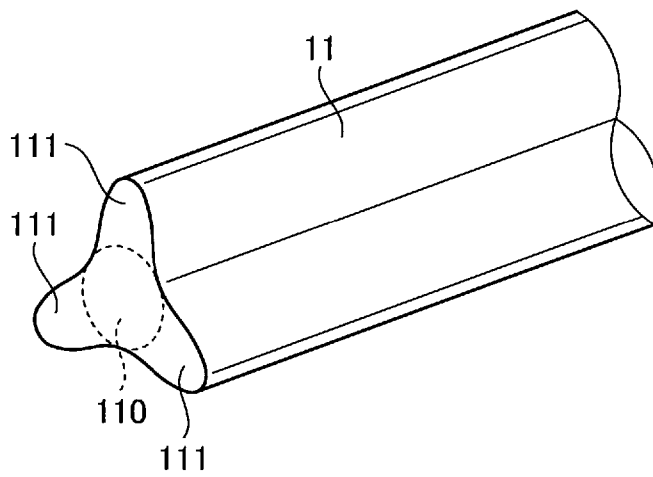
【解決手段】本発明にかかる神経再生誘導チューブは、管状をなす本体部と、本体部に収容され、該本体部の長手方向に延びる複数の繊維と、を備え、複数の繊維の少なくとも一部の繊維は、当該繊維の長手方向に延びる軸部と、当該繊維の長手方向に連続し、軸部から突出する凸条部であって、軸部からの高さが $0.5\mu\text{m}$ 以上である、少なくとも三本の凸条部と、を有する異形断面繊維である。

【選択図】図1

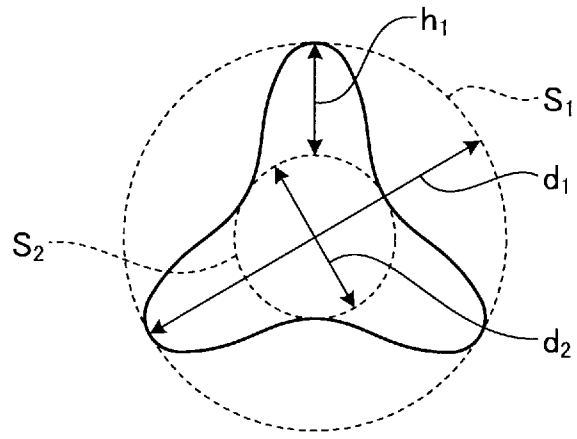
【書類名】 図面
【図 1】



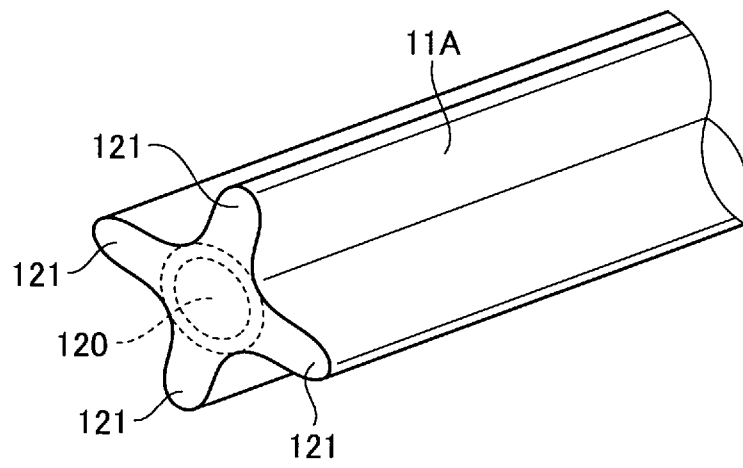
【図 2】



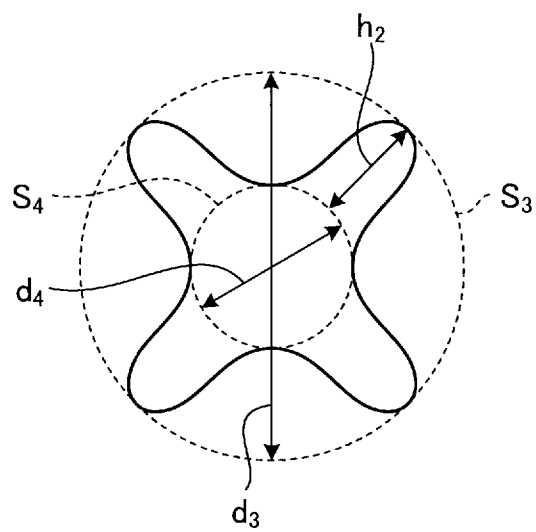
【图3】



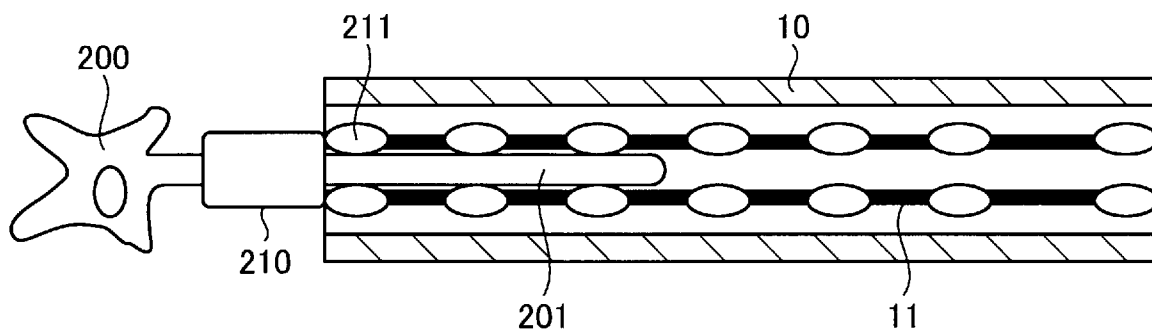
【图4】



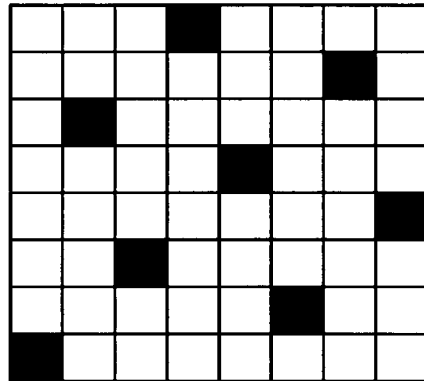
【图5】



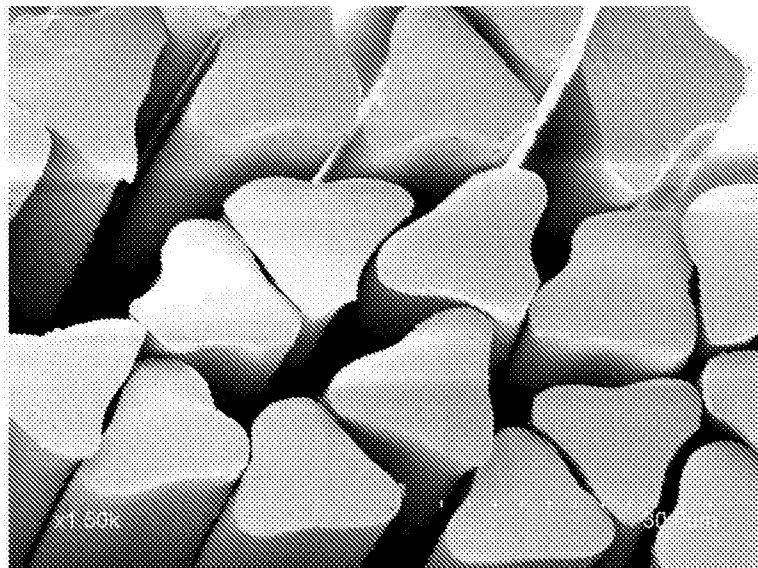
【图6】



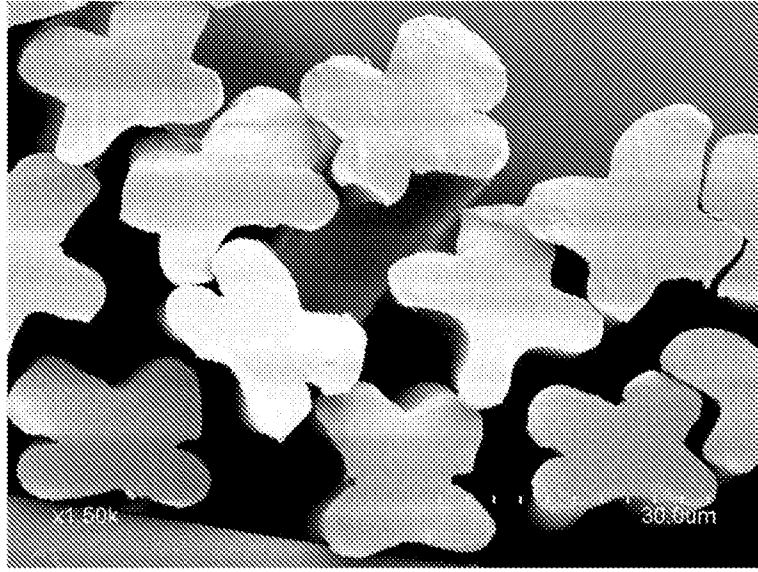
【图 7】



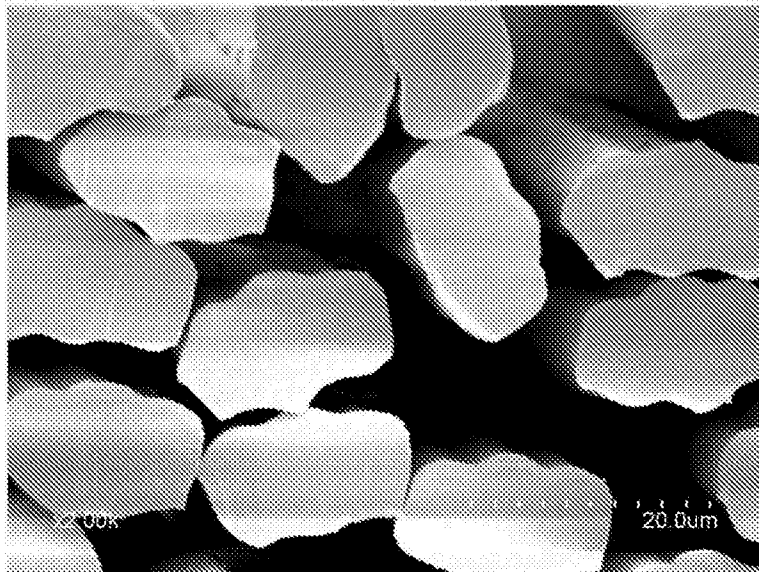
【图 8】



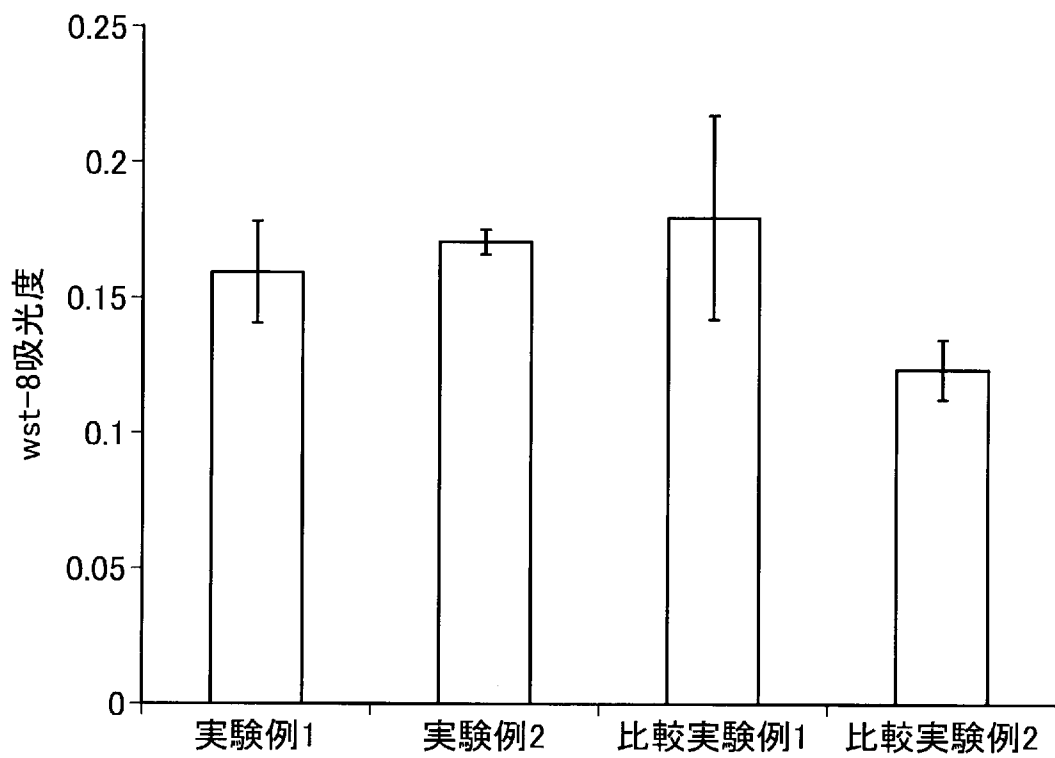
【图9】



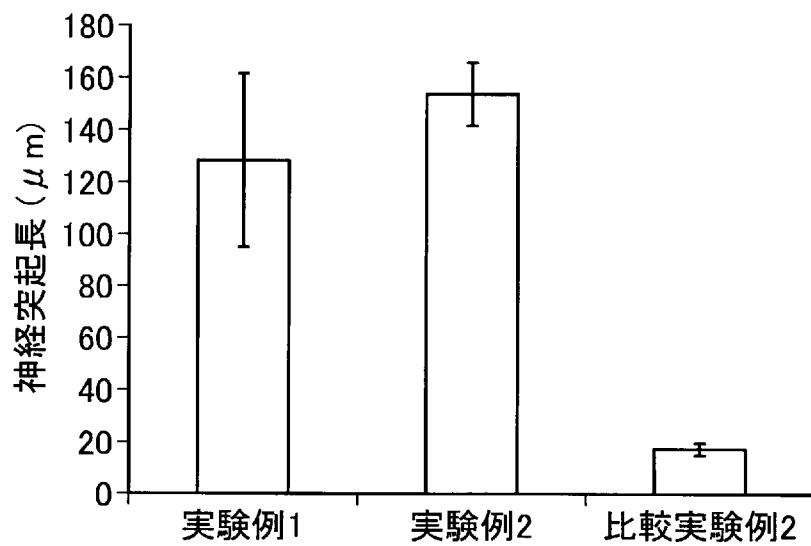
【图10】



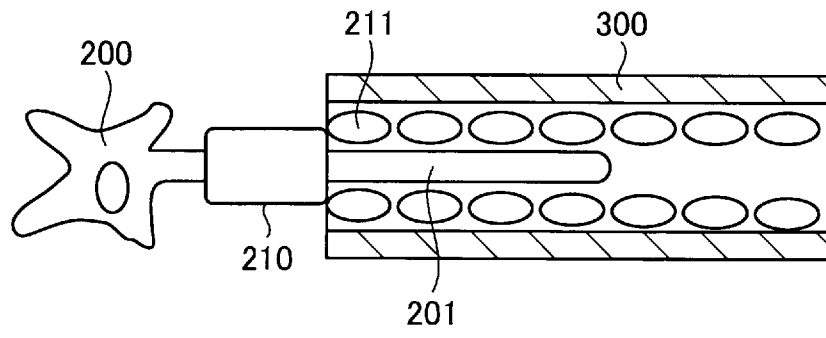
【図1 1】



【図1 2】



【图 1 3】



出願人履歴

000003159

20050818

住所変更

東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号

東レ株式会社