

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年8月28日 (28.08.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/102847 A1

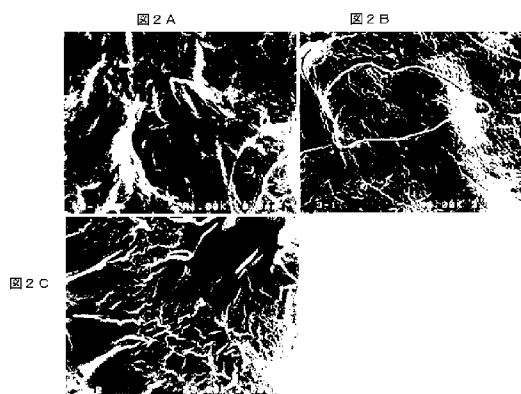
- (51) 国際特許分類:
A61L 27/00 (2006.01) C12N 5/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/052973
- (22) 国際出願日: 2008年2月21日 (21.02.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-043814 2007年2月23日 (23.02.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人富山大学 (NATIONAL UNIVERSITY COR-
PORATION UNIVERSITY OF TOYAMA) [JP/JP]; 〒
9308555 富山県富山市五福3 1 9 0 Toyama (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 二階堂 敏雄
(NIKAIDO, Toshio) [JP/JP]; 〒9300194 富山県富山市
杉谷 2 6 3 0 富山大学杉谷キャンパス内 Toyama
(JP). 岡部 素典 (OKABE, Motonori) [JP/JP]; 〒9300194
富山県富山市杉谷 2 6 3 0 富山大学杉谷キャン
パス内 Toyama (JP). 吉田 淑子 (YOSHIDA, Toshiko)
[JP/JP]; 〒9300194 富山県富山市杉谷 2 6 3 0 富山大
学杉谷キャンパス内 Toyama (JP). 遠藤 俊郎 (ENDO,
Shunro) [JP/JP]; 〒9300194 富山県富山市杉谷 2 6 3 0
富山大学杉谷キャンパス内 Toyama (JP). 林 央周
(HAYASHI, Nakamasa) [JP/JP]; 〒9300194 富山県富山
市杉谷 2 6 3 0 富山大学杉谷キャンパス内 Toyama
(JP). 齋藤 滋 (SAITO, Shigeru) [JP/JP]; 〒9300194 富山
県富山市杉谷 2 6 3 0 富山大学杉谷キャンパス内
Toyama (JP).

[続葉有]

(54) Title: MEDICAL SUBSTITUTE MEMBRANE, USE THEREOF, AND METHOD FOR REPAIR OF MEMBRANE TISSUE IN LIVING BODY

(54) 発明の名称: 医用代用膜、その使用及び生体内部の膜組織の修復方法

[図2]



(57) Abstract: The object is to overcome the disadvantages of a conventional lyophilized amniotic membrane or the like which causes damages in a cell membrane or amniotic membrane tissue and is therefore not suitable for use as a substitute membrane for a membrane tissue in a living body, and to provide a novel medical substitute membrane comprising a dry amniotic membrane, which can be used as a substitute membrane for a membrane tissue in a living body. Disclosed is a dry amniotic membrane which is produced by drying a fresh amniotic membrane that envelopes an embryo of an animal including human and which can be used as a substitute membrane for a membrane tissue in a living body. The dry amniotic membrane is dehydrated and dried so that the dry amniotic membrane can be stored in a dry air in a sterile state. When hydrated again by immersing in water or a buffer solution, the amniotic membrane still has an epithelial cell, a basement membrane and a connective tissue which constitute the fresh amniotic membrane. The dry amniotic membrane is useful as a medical substitute membrane for a membrane tissue in a living body such as a dura mater, a meninx, a pericardium, a pleura and a peritoneum.

(57) 要約: 細胞膜や羊膜組織が破壊され、生体内の膜組織の代用膜として用いることが好ましくない従来の凍結乾燥羊膜などの課題を解決し、生体内の膜組織の代用膜として使用できる乾燥羊膜を用いた新たな医用代用膜を提供する。 生体内の膜組織の代用膜として用いられる、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して

[続葉有]

WO 2008/102847 A1



(74) 代理人: 綿貫 隆夫 (WATANUKI, Takao); 〒3800935
長野県長野市中御所3丁目12番9号クリエイティブ
タービル Nagano (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, 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, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

得た乾燥羊膜であって、前記乾燥羊膜が無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されている。かかる乾燥羊膜は、硬膜、髄膜、心膜、胸膜、腹膜などの生体内部にある膜組織の医用代用膜として有用である。

明 細 書

医用代用膜、その使用及び生体内部の膜組織の修復方法

技術分野

[0001] 本発明は、医用代用膜、その使用及び生体内部の膜組織の修復方法に関し、更に詳細には乾燥羊膜から成る医用代用膜、その使用及び生体内の膜組織の修復方法に関する。

背景技術

[0002] 硬膜は、頭蓋骨と脳との間の髄膜を構成する最も外側の膜であり、脳を保護し、脳脊髄液の漏出を防止している。硬膜は脊髄も被覆し同様の機能を提供する。神経外科分野では、硬膜の修復に様々な材料が用いられてきた。

例えば、ヒト由来硬膜同種移植片が、硬膜を修復するために最も利用される材料であった。しかし、ヒト死体硬膜の使用を介したクロイツフェルトヤコブ病(CJD)の原因となる病原体への感染によりその使用は大幅に減少された。加えて、ヒト硬膜同種移植片は、相同性が低く且つ供給が制限されるなどの問題がある。

このため、硬膜の代用品としては、従来、患者自身の大腿筋膜やポリテトラフルオロエチレンを延伸加工したフィルムとポリウレタンポリマーが複合化した人工皮膚(ゴアテックス:登録商標)が使用されている。

しかし、かかる人工皮膚も、その使用に伴う慢性異物反応が発現し、その取扱特性が低いといった問題があるため、新たな生体適合性材料の人工硬膜の開発が行われている。

一方、羊膜は、子宮内にある胎盤の一部で、胎児を包んでいる薄い膜であり、出産後に破棄される。

かかる羊膜は、厚い基底膜を持ち、血管成分を含まず、移植に用いても拒絶反応が起こりにくいという特性を有する。

また、羊膜は、炎症反応を抑え、傷の修復を促進する作用をもつため、古くから、外科領域において、皮膚熱傷後の被覆や腹腔内手術後の臓器の癒着防止に利用が試みられている。

更に、羊膜は、液体漏出阻止能があり、創傷治癒促進作用を持つなど医用材料として有用な素材であるため、膀胱、尿道、尿管の補綴材料としての利用(特許文献1)、羊膜の緻密層(コラーゲン層)を利用した医用材料(特許文献2)、羊膜由来の2層のコラーゲン膜の間に、シート状の多孔中間剤からなる積層体を、脳硬膜、心膜など代用膜とするもの(特許文献3)が提案されている。

特許文献1:特開昭63-260549号公報

特許文献2:特開平8-266613号公報

特許文献3:特開平10-113384号公報

発明の開示

[0003] この様に、羊膜は種々の医用材料に利用されている。このため、羊膜それ自体を、脳硬膜、心膜などの代用膜として用いることができるように考えられる。

かかる羊膜を、脳硬膜などの代用膜として使用する場合も、無菌状態で得た人を含む動物胎児を包む生羊膜、特に人の帝王切開分娩で得られた胎盤から採取された生羊膜を、直ちに使用することが最も好ましい。

しかし、好適な生羊膜は使用したいときに常に入手できるとは限らず、予め入手した生羊膜を保存することが必要である。

羊膜の保存としては、一般的に、生羊膜を保存液に浸漬して -80°C で冷凍保存し、使用の際に、冷凍された羊膜を室温で解凍して使用するが、冷凍保存された羊膜の保存期間は3ヶ月程度であり、保存期間を経過した羊膜は焼却処分される。

しかも、生羊膜を冷凍する際に、羊膜を構成する細胞内の水が凍って大きな氷結晶が生成されると、生成された氷結晶によって細胞膜が破壊されることがあるため、細胞中に細胞膜を破壊するような大きな氷結晶を生成させることなく冷凍することを要し、生羊膜が冷凍するまでの降温速度等に格別の注意が必要である。

また、乾燥方法として、凍結乾燥を採用した場合も、凍結時に羊膜組織が破壊される点では、生羊膜を冷凍保存する場合と同様である。

この様に、細胞膜や羊膜組織が破壊された乾燥羊膜を、脳硬膜などの生体内の膜組織の代用膜として用いることは好ましくない。

そこで、本発明は、細胞膜や羊膜組織が破壊され、生体内の膜組織の代用膜とし

て用いることが好ましくない従来の凍結乾燥羊膜などの課題を解決し、生体内の膜組織の代用膜として使用できる乾燥羊膜を用いた新たな医用代用膜、その使用及び生体内部の膜組織の修復方法を提供することにある。

本発明者等は、前記課題を解決すべく検討した結果、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を、その組織を保存して乾燥処理した乾燥羊膜は、水又は緩衝液に浸漬して再水和したとき、生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されていることを知り、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、生体内の膜組織の代用膜として用いられる、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、前記乾燥羊膜が無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されていることを特徴とする医用代用膜にある。

また、本発明は、生体内の膜組織の代用膜として用いられる、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、前記乾燥羊膜が無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されていることを特徴とする医用代用膜の使用にある。

更に、本発明は、生体内の膜組織の修復に用いる代用膜として、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されている乾燥羊膜を用いることを特徴とする生体内部の膜組織の修復方法でもある。

かかる本発明において、乾燥羊膜は、硬膜の代用膜として好適に用いることができる。

[0004] 発明の効果

本発明で用いる乾燥羊膜は、その管理維持及び運搬について、特別の注意を払うことなく容易に行うことができる。

しかも、本発明で用いる乾燥羊膜を水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には

、生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されている。このため、かかる乾燥羊膜を生体内の膜組織の代用膜と使用した場合、生羊膜を用いた場合と同等の効果を奏することができる。

図面の簡単な説明

- [0005] [図1]生羊膜の乾燥に用いる乾燥装置の一例の概略を示す概略図である。
- [図2]図2A～図2Cは、得られた乾燥羊膜の表面の走査電子顕微鏡写真を示す。
- [図3]図3Aは乾燥羊膜をリン酸緩衝液に浸漬して再水和した羊膜、図3Bは生羊膜、及び図3Cは凍結乾燥羊膜をリン酸緩衝液に浸漬して再水和した羊膜の各々の光学顕微鏡写真を示す。
- [図4]図4A及び図4Bは、ラット脳頭蓋の組織像を示す。図4Aの矢印は人工皮膜(ゴアテックス:登録商標)を示す。
- [図5]ラット脊髄の組織像を示す。

発明を実施するための最良の形態

- [0006] 本発明で用いる乾燥羊膜は、生羊膜を減圧下でマイクロ波及び遠赤外線を同時に用いて得ることができる。

具体的には、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥する乾燥装置として、生羊膜を載置した処理槽内を減圧状態とする減圧手段と、減圧状態の処理槽内に載置した羊膜を加温する加温手段と、処理槽内の減圧状態を大気圧方向に復圧する復圧手段とを具備する乾燥装置を用い、減圧手段によって減圧状態の処理槽内に載置した羊膜を、加温手段によって加温しつつ、その構成する基底膜及び結合組織が破壊されることのない温度に保持すべく、減圧手段によって処理槽内を減圧状態とする減圧操作と、復圧手段によって減圧状態の処理槽内を大気圧方向に復圧する復圧操作とを、交互に複数回繰り返して、処理槽内に載置した生羊膜を脱水乾燥する。

かかる乾燥羊膜の製造では、加温手段としては、遠赤外線ヒータ及びマイクロ波照射装置の少なくとも一方を好適に用いることができる。かかる加温手段の設定温度を50℃以下とすることによって、羊膜を構成する細胞組織の破壊を可及的に少なくできる。

更に、乾燥に処する生羊膜として、人由来の生羊膜を好適に用いることができ、生

羊膜を処理槽内にシート状に広げて載置することによって、生羊膜の脱水を容易に行うことができる。

かかる処理槽内を復圧操作によって復圧したとき、処理槽内の圧力を大気圧よりも低圧とすることによって、次の減圧操作によって処理槽内を早期に最高減圧到達圧力とすることができる。

この方法で製造された乾燥羊膜(以下、単に乾燥羊膜と称する)は、乾燥剤が封入された滅菌パック中に滅菌・密閉することによって長期間の保存が可能である。また、乾燥羊膜は、生羊膜の細胞組織が実質的に破壊されることなく保持されているため、水又は緩衝液に浸漬して再水和することによって、ほぼ生羊膜様の羊膜を得ることができる。

この様な、乾燥羊膜は、脳硬膜、脊髄硬膜などの硬膜、髄膜、骨膜、筋膜、心膜、胸膜、腹膜などの生体内部にある膜組織の代用膜として使用することができる。

乾燥羊膜を術創に適用すると、術創周辺に残存している硬膜、髄膜、心膜、胸膜、腹膜など生体膜が、乾燥羊膜との接触箇所から、乾燥羊膜を足場として伸展し再生する一方、乾燥羊膜自体は生体によって分解吸収される。

更に、乾燥羊膜は、膀胱、尿道、尿管の補綴材料としての利用することもできる。

乾燥羊膜を代用膜材料として使用するには、適宜な大きさに切断した乾燥状態のものを術創部分に貼付、被覆及び埋込、或いは欠損部への充填などとして行えばよい。また、使用する前に蒸留水、生理食塩液、緩衝液などで水和させたものを用いることもできる。

更に、グルタルアルデヒド処理など化学処理により強度を増強した乾燥羊膜を医用代用膜とすることもできる。

或いは、生体適合の糖鎖ポリマーや薬剤を浸透させた乾燥羊膜を医用代用膜とすることもできる。

(実施例)

実施例1

(1)生羊膜の採取

予め同意を得た妊婦の帝王切開分娩で排出された胎盤を、直ちに無菌生理食塩

水によって漿膜や血塊などを除去洗浄して生羊膜を採取した。採取した生羊膜は直ちに生理食塩水と共に滅菌スピッツ内に密閉して冷蔵保存した。

(2) 生羊膜の乾燥

図1に示す乾燥装置を用いて生羊膜の乾燥を行った。この乾燥装置では、マイクロ波照射装置30としては、出力1.5KWのマグネトロンを用いた。また、遠赤外線ヒータ14の温度設定を50℃とし、遠赤外線を羊膜に対して乾燥開始から終了まで連続照射した。

更に、処理槽10内に羊膜を載置していないとき、真空ポンプ18による最高減圧到達圧力を0.4kPaとなるように設定した。

羊膜を乾燥する際に、耐油紙に両面シリコン樹脂加工したシート上に滅菌スピッツから取り出した生羊膜50gをシワのないように広げ、これらをトレイ上に載置した。さらに、このトレイを処理槽10内の回転テーブル12上に載置した後、回転テーブル12を回転した。この回転テーブル12は、乾燥開始から終了まで連続回転した。

次いで、遠赤外線ヒータ14をONとして、真空ポンプ18を駆動すると共に電磁弁20を開けて処理槽10内を減圧する減圧操作を開始した。減圧開始から暫くすると減圧速度が低下してきたため、最高減圧到達圧力が0.90kPaに到達したとき、真空ポンプ18を停止すると共に電磁弁20を閉じ、電磁弁26を開いて、フィルター24によってゴミや細菌が濾過された空気を処理槽10内に導入する復圧操作を開始し、処理槽10内の圧力を4.53kPaに復圧した。復圧操作の開始と同時に、マイクロ波照射装置30としてのマグネトロンをONとしてマイクロ波を回転テーブル12上の羊膜に照射する加温操作を施した。

遠赤外線ヒータ14とマグネトロンとによる加温操作を3分間照射した後、マグネトロンをOFFにして、遠赤外線ヒータ14をONとしつつ減圧操作を再開した。再開した減圧操作によって処理槽10内を0.62kPaまで減圧状態とした後、処理槽10内を4.63kPaに復圧する復圧操作と、遠赤外線ヒータ14とマグネトロンとによる3分間の加温操作とを施した。減圧操作、加温操作及び復圧操作を合計で6回施して羊膜の乾燥を終了した。乾燥終了は、第5回目の減圧操作による処理槽10内の最高減圧到達圧力と、処理槽10内に羊膜を載置していないときの最高減圧到達圧力とによって判

断した。すなわち、第6回目の減圧操作の最高減圧到達圧力が0.40kPaに到達し、処理槽10内に羊膜を載置していないときの最高減圧到達圧力と等しくなったため、乾燥終了と判断した。

乾燥を終了した乾燥羊膜は、処理槽10に載置した生羊膜50gに対して1gに脱水乾燥されており、乾燥剤が封入された滅菌パック中に滅菌・密閉して保存した。

(3) 乾燥羊膜の状態

乾燥羊膜の両面を走査電子顕微鏡によって観察したところ、図2A～図2Cに示す様に、平坦で起伏、断裂に乏しく一定の構造を保持していた。図2A～図2Cは、乾燥羊膜表面の異なる部分の走査電子顕微鏡写真であり、平坦で起伏、断裂に乏しく一定の構造を保持していた。図2(b)には、線で囲んだ部分が1個の細胞と考えられる部分であり、鱗状に細胞が存在することが観察される。

但し、図2Bの反対側面である図2A及び図2Cでは、明瞭な構造が観察されず、上皮下に存在する結合組織が基質成分を含めきちんと保持されているためと考えられる。

また、乾燥羊膜をリン酸緩衝液に浸漬して再水和した羊膜を、通常の光学顕微鏡標本作成方法に準拠して作成した標本を、光学顕微鏡を用いて観察したところ、図3Aに示す様に、図3Bに示す生羊膜と同様に、上皮細胞(En)、結合組織(Ct)及び間葉系の細胞(矢印M)が認められた。

参考までに、凍結乾燥した羊膜をリン酸緩衝液に浸漬して再水和した顕微鏡写真を図3Cに示す。凍結乾燥した羊膜は著しく萎縮しており、上皮細胞(En)や結合組織(Ct)は認められなかった。

(4) 乾燥羊膜の骨膜への適用

ラットにペントバルビタールを腹腔投与で麻酔し、腹臥位で固定後、一側頭部に皮膚切開をおき、一側頭蓋骨を露出し、電動式ドリルを用いて硬膜面を約1センチ四方で露出した。

硬膜を切除後、硬膜欠損部に得られた乾燥羊膜を載せた。骨欠損部はボーンワックス骨蠟で補填後、皮膚縫合を行った。対照群は、乾燥羊膜に代え、人工皮膚(ゴアテックス:登録商標)を使用した。

経時的に創部状態の観察を行った。2週間後、ペントバルビタール麻酔下で動物をホルマリンにて還流固定した。頭部を切断、脱灰処置して包埋し、形態学的手法により移植羊膜の性質を検討した。また、処置ラットは処置後3ヶ月においても生存し、この間、処置箇所には炎症は観察されなかった。

(5) 組織学変化

対照群では脳硬膜除去後、4週間経過後も、断裂した頭蓋骨間に組織的な連絡は見られず、わずかに骨膜から結合組織が伸びている像が観察されるだけであった。脳頭蓋除去部位の頭部皮膚では頭蓋腔からの脳脊髄液の流出による空胞の形成(空胞内にはエオジン好性物質の沈着、cell debrisの存在)、細胞浸潤が広範囲に観察された。また、対照群の移植片はそのままの状態に残存していた(図4A)。

乾燥羊膜を貼付した群では、羊膜を支持体とし、脳頭蓋の骨膜から細胞が増殖し、解離した骨端が連絡したことによって頭蓋腔が閉鎖され、頭蓋腔を外部から隔離することが可能であった。

このため、真皮層、皮下組織の構造が無処置部位と同様に正常に保たれていた。骨膜から伸展した組織は頭部皮膚側と頭蓋骨側に分かれ空胞を形成するが、その中に細胞浸潤、cell debrisの存在は確認されなかった(図4B)。

また、頭蓋腔側の細胞増殖層の下には、薄い骨質の形成が確認された。

実施例2

(1) 乾燥羊膜の硬膜への適用

ラットにペントバルビタールを腹腔投与で麻酔し、腹臥位で固定後、胸腰部に切開をおき椎体を露出。電動式ドリルを用いて椎弓を一部切除し硬膜を露出させる。約1センチ四方で硬膜を切除し硬膜欠損部に、実施例1で得られた乾燥羊膜を載せた。骨欠損はそのままし筋肉、皮下組織を縫合した。対照群は、乾燥羊膜に代え、人工皮膚(ゴアテックス:登録商標)を使用した。

経時的に創部の観察を行った。2週間後、ペントバルビタール麻酔下で動物をホルマリンにて還流固定した。羊膜を載せた欠損部前後1椎体を含めて椎体ごと切断。脱灰処置して包埋し、形態学的手法により移植羊膜の性質を検討した。

(2)組織学変化

乾燥羊膜の使用群、対照群ともに外見上の性質の異なりは観察されなかった。乾燥羊膜を載せた群では、図5に示す様に、羊膜と骨膜の接合が観察された。また、羊膜上に骨新生を認め本来の脊髄硬膜としての性能を保持していた。

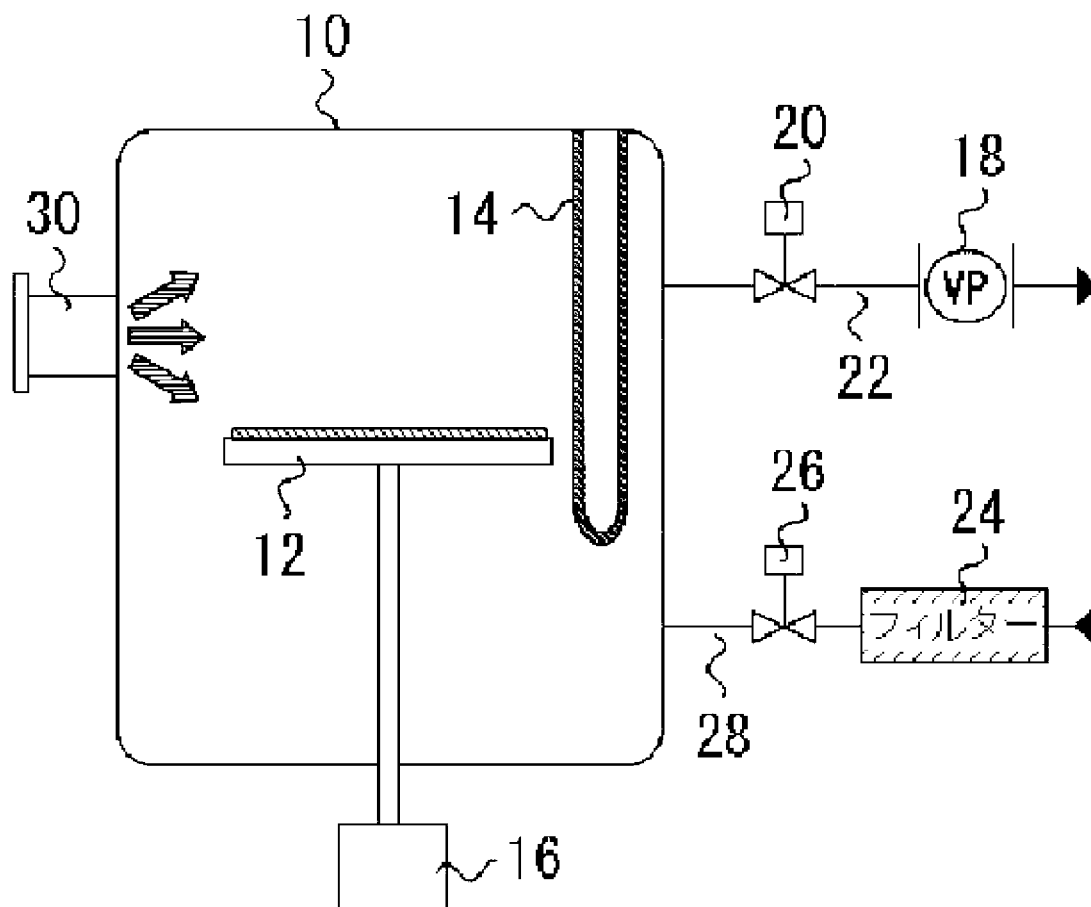
産業上の利用分野

[0007] 本発明に係る乾燥羊膜は、硬膜、髄膜、心膜、胸膜、腹膜などの生体内部にある膜組織の代用膜として有用である。

請求の範囲

- [1] 生体内の膜組織の代用膜として用いられる、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、
- 前記乾燥羊膜が無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されていることを特徴とする医用代用膜。
- [2] 代用膜が、硬膜の代用膜として用いられる請求項1記載の医用代用膜。
- [3] 生体内の膜組織の代用膜として用いられる、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、
- 前記乾燥羊膜が無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されていることを特徴とする医用代用膜の使用。
- [4] 代用膜が、硬膜の代用膜として用いられる請求項3記載の医用代用膜の使用。
- [5] 生体内の膜組織の修復に用いる代用膜として、人を含む動物の胎児を包む生羊膜を乾燥処理して得た乾燥羊膜であって、無菌状態の乾燥大気中で保存できるように脱水乾燥されており、かつ水又は緩衝液に浸漬して再水和した羊膜には、前記生羊膜を構成する上皮細胞、基底膜、及び結合組織が保持されている乾燥羊膜を用いることを特徴とする生体内部の膜組織の修復方法。
- [6] 代用膜を硬膜の修復に用いる請求項5記載の生体内部の膜組織の修復方法。

[図1]



[図2]

図2A

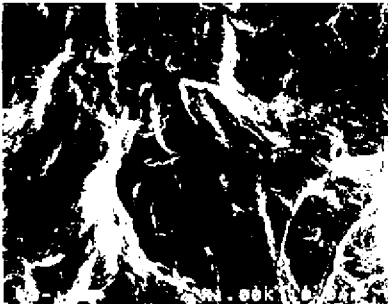


図2B

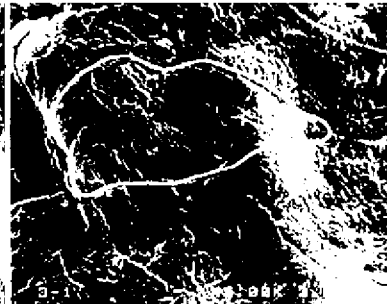
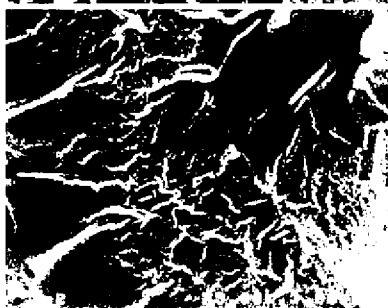
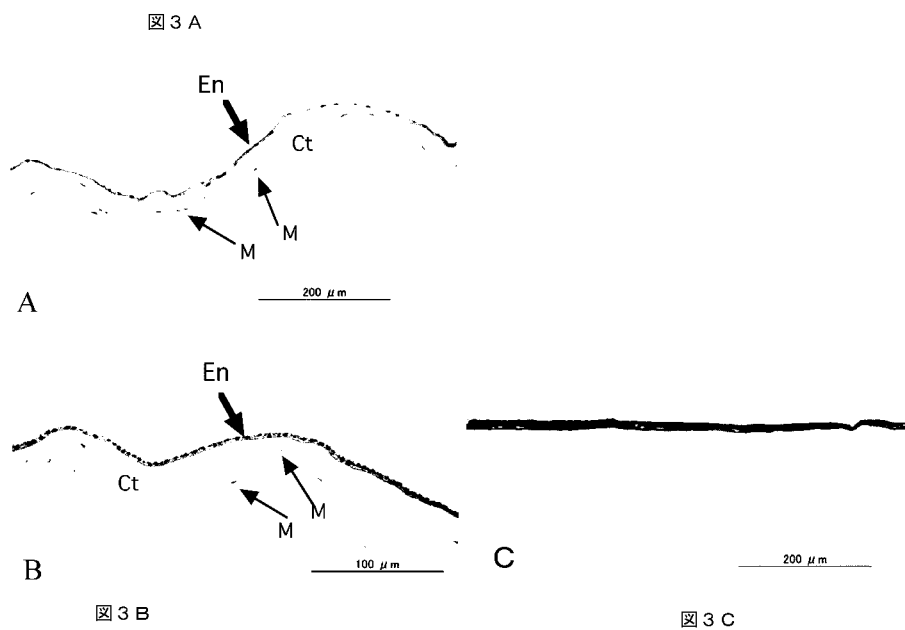


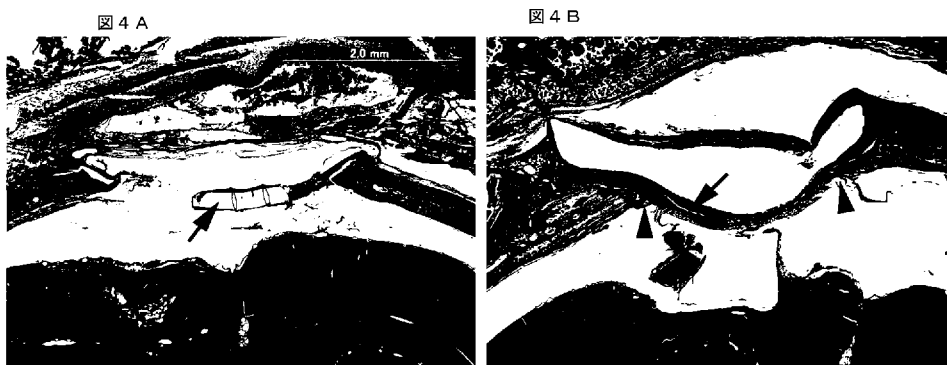
図2C



[[图3]]



[[图4]]



[[图5]]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2008/052973
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 A61L27/00(2006.01) i, C12N5/06(2006.01) i

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)
 A61L27/00, C12N5/06

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/129673 A1 (ArBlast Co., Ltd.), 07 December, 2006 (07.12.06), Full text; particularly, Par. Nos. [0082], [0087], [0093], [0099], [0105], [0111] (Family: none)	1-2
P, X	WO 2007/23750 A1 (University of Toyama), 01 March, 2007 (01.03.07), Full text & JP 2007-054015 A & JP 2008-036345 A	1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 26 March, 2008 (26.03.08)	Date of mailing of the international search report 08 April, 2008 (08.04.08)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/052973

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: 3-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The use of a medical substitute membrane as claimed in claims 3-4 and the method for the repair of a membrane tissue in a living body as claimed in claims 5-6 pertain pertains to a method for treatment of the human body by
(continued to extra sheet)
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- the
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052973

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

therapy. Thus, the inventions of these claims relate to a subject matter which this international searching authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L27/00(2006.01)i, C12N5/06(2006.01)i			
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)) Int.Cl. A61L27/00, C12N5/06			
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 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008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) CPlus/MEDLINE (STN)			
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 請求の範囲の番号	
X	WO 2006/129673 A1 (アルブラスト株式会社) 2006. 12. 07, 文献全体、特に段落 0082、0087、0093、0099、0105、0111 (ファミリーなし)	1 - 2	
P X	WO 2007/23750 A1 (国立大学法人富山大学) 2007. 03. 01, 文献全体 & JP 2007-054015 A & JP 2008-036345 A	1 - 2	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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矛盾するものではなく、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. 03. 2008		国際調査報告の発送日 08. 04. 2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 天野 貴子	4C 9444 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 3-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 3-4 の医用代用膜の使用、請求の範囲 5-6 に記載された生体内部の膜組織の修復方法は、治療による人体の処置方法に関するものであって、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。