

## 明 細 書

発明の名称：シート状物貼付デバイス

### 技術分野

[0001] 本発明は、シート状物を目的部位に貼付するためのデバイスおよび当該デバイスを用いたシート状物を貼付するための方法に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、損傷した組織等の修復のために、種々の細胞を移植する試みが行われている。例えば、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患により損傷した心筋組織の修復のために、胎児心筋細胞、骨格筋芽細胞、間葉系幹細胞、心臓幹細胞、ES細胞、iPS細胞等の利用が試みられている（非特許文献1）。

[0003] このような試みの一環として、スキャフォールドを利用して形成した細胞構造物や、細胞をシート状に形成したシート状細胞培養物が開発されてきた（非特許文献2）。

シート状細胞培養物の治療への応用については、火傷などによる皮膚損傷に対する培養表皮シートの利用、角膜損傷に対する角膜上皮シート状細胞培養物の利用、食道がん内視鏡的切除に対する口腔粘膜シート状細胞培養物の利用などの検討が進められており、その一部は臨床応用の段階に入っている。

[0004] シート状細胞培養物を目的部位に投与する手術方法に関して、人体に対する低侵襲な手術方法として内視鏡下手術が広く用いられており、シート状細胞培養物を目的部位に送達して投与するための様々な器具が提案されている。

例えば、特許文献1に記載された運搬投与器具は、シート支持部材を筒状にして外筒内に格納することにより、人体に対する侵襲の度合いを低くして、移植部位までシート状の治療用物質を運搬することができる。

[0005] 特許文献2に記載されたシート貼付装置は、シート支持部の表面に沿って

配置された棒状部材を、シート支持部の表面に沿って移動させることにより剥離させて、シート状の物質を目的部位に貼付することができる。

特許文献3に記載された運搬投与具は、シート支持体に、シート状治療用物質を吸着保持させる陰圧と、シート支持体からシート状治療用物質を離脱させる陽圧を付与可能なシート脱着手段で、シートを投与することができる。

特許文献4に記載された搬送器具は、シート状治療用物質を保持したヘッドの表面に設けられた複数の通気孔から流体を噴出させることで、シート状治療用物質を貼付することができる。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0006] 特許文献1：特開2009-511号公報

特許文献2：特開2016-187601号公報

特許文献3：特開2008-173333号公報

特許文献4：国際公開第2014/069292号

#### 非特許文献

[0007] 非特許文献1：Haraguchi et al., Stem Cells Transl Med. 2012 Feb;1(2):136-41

非特許文献2：Sawa et al., Surg Today. 2012 Jan;42(2):181-4

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] このような中、本発明者らは、シート状物を効率よく目的部位に貼付するための手段を開発するにあたり、損傷や皺を発生させることなく、シート状物を効率よく迅速にデバイスから剥離させることは困難であるなど問題に直面した。したがって、本発明の目的は、そのような問題を解決し、単純な構成でかつ合理的なデバイスを実現することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を進める中で、シート状物を段階的に剥離することにより、シート状物の形状を保持しながら、効率よく目的部位に貼付できることを初めて見出し、かかる知見に基づいてさらに研究を続けた結果、本発明を完成させるに至った。

[0010] すなわち本発明は、以下に関する。

[1] シート状物貼付デバイスであって、シート状物を支持するための支持体と、支持体に係止された線條体とを含み、支持体に支持されたシート状物を体腔内の目的部位近傍に放出し、線條体を引っ張ることで支持体を回収することができる、前記デバイス。

[2] 支持体が、少なくとも1つの孔を有する、[1]に記載のデバイス。

[3] 支持体の一面を保護するための摩擦係数の低い保護部材をさらに含む、[1]または[2]に記載のデバイス。

[4] 保護部材に係止された線條体をさらに含む、[3]に記載のデバイス。

[5] シート状物を目的部位に貼付するための方法であって、シート状物を支持するための支持体と支持体に係止された線條体とを含むシート状物貼付デバイスを目的部位に送達するステップ、シート状物を支持体から剥離して目的部位に貼付するステップ、を含む前記方法。

[6] 支持体が複数の孔を有し、シート状物の支持体からの剥離が、放出位置を移動させながら複数の孔から流体を放出することにより行われる、[5]に記載の方法。

[7] シート状物の支持体からの剥離が、支持体に係止された線條体を段階的に引っ張ることで段階的に行われる、[5]または[6]に記載の方法。

[8] シート状物貼付デバイスであって、シート状物を支持するための支持体と、支持体の一面を保護するための摩擦係数の低い保護部材とを含み、シート状物を支持した支持体を保護部材で保護して丸め、筒状体内に挿通することができる、前記デバイス。

[9] 支持体が、シート状物を支持する面上に凹凸構造を有する、[8]に

記載のデバイス。

[10] 支持体が、少なくとも1つの孔を有する、[8]または[9]に記載のデバイス。

[11] シート状物、支持体および保護部材が円形状を有する、[8]～[10]のいずれか1つに記載のデバイス。

[0011] [12] シート状物を目的部位に貼付するための方法であって、シート状物を支持した支持体を保護部材で保護して丸めて鉗子で把持し、筒状体に挿通させるステップ、筒状体を介してシート状物貼付デバイスを目的部位に送達するステップ、支持体を展開してシート状物を支持体から剥離して目的部位に貼付するステップ、を含む前記方法。

[13] 鉗子による把持が、シート状物が存在しない2点を重ねた部分に対して行われる、[12]に記載の方法。

[14] 支持体の展開が、鉗子による把持を解放することにより行われる、[12]または[13]に記載の方法。

[15] 支持体の展開が、支持体の裏表を反転することを含む、[12]～[14]のいずれか1つに記載の方法。

[16] シート状物の支持体からの剥離が、支持体の端部を鉗子で段階的に引っ張ることで段階的に行われる、[12]～[15]のいずれか1つに記載の方法。

[17] 支持体が複数の孔を有し、シート状物の支持体からの剥離が、放出位置を移動させながら複数の孔から流体を放出することにより行われる、[12]～[16]のいずれか1つに記載の方法。

[18] シート状物を筒状体を介して体腔内に経腹腔的に挿入して目的部位に貼付するための[12]～[17]のいずれか1つに記載の方法。

[19] 目的部位が臓器であり、シート状物が臓器の創傷治癒を促進させるためのシート状細胞培養物であり、目的部位への貼付が、シート状細胞培養物の細胞マトリックス側が臓器側になるように行われる、[12]～[18]のいずれか1つに記載の方法。

## 発明の効果

[0012] 本発明のデバイスによれば、簡便な機構と、簡単な作業で効率よくシート状物を目的部位に貼付することができるため、作業性や製造コストの点において大きなメリットがある。

そして、シート状物を段階的に剥離できるため、シート状物の一部を剥離して目的部位へ位置決めして貼付した後に、その他の部分を段階的に剥離することで、皺などの発生を防止することができる。特に、シート状物を流体で剥離することにより、欠損などの発生を防止することができ、シート状物の形状を保持しながら、効率よく貼付することができる。

## 図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、第1実施態様に係るデバイス1の概念図である。

[図2]図2は、図1のデバイス1の使用例の概念図である。

[図3]図3は、支持体2の一態様を示す概念図である。

[図4]図4は、第2実施態様に係るデバイス1'の概念図である。

[図5]図5は、本発明のデバイスを使用した実施例1を示す。

[図6]図6は、本発明のデバイスを使用した実施例2を示す。

[図7]図7は、移植後3日目に術後穿孔／腹膜炎が起こっていないことを示す。

[図8]図8は、シート状細胞培養物の貼付部位の肉眼的・組織学的評価を示す。

## 発明を実施するための形態

[0014] 本発明における「シート状物」とは、物理的強度が低く、デバイスからの剥離などによって、破れ、破損、変形などが生じ得るシート状の物体をいう。かかるシート状物としては、とくに限定されないが、シート状構造物、例えば、シート状細胞培養物などの、生体由来材料からなる平膜状の膜組織や、プラスチック、紙、織布、不織布、金属、高分子、脂質といった種々の材質のフィルム等が含まれる。シート状構造物は、多角形や円形などであってもよく、幅、厚み、直径などは一様であってもなくてもよい。本発明におけ

るシート状構造物は、1枚のみを単層の状態で使用してもよいし、2枚以上を重ねた積層体の状態で使用してもよい。後者の場合、積層体の各層は互いに連結していても、連結していなくてもよく、連結している場合は、重なり合っている部分が全て連結していても、部分的に連結していてもよい。

[0015] 本発明において「シート状細胞培養物」とは、細胞が互いに連結してシート状になったものをいう。細胞同士は、直接（接着分子などの細胞要素を介するものを含む）および／または介在物質を介して、互いに連結していてもよい。介在物質としては、細胞同士を少なくとも物理的（機械的）に連結し得る物質であれば特に限定されないが、例えば、細胞外マトリックスなどが挙げられる。介在物質は、好ましくは細胞由来のもの、特に、細胞培養物を構成する細胞に由来するものである。細胞は少なくとも物理的（機械的）に連結されるが、さらに機能的、例えば、化学的、電氣的に連結されてもよい。シート状細胞培養物は、1の細胞層から構成されるもの（単層）であっても、2以上の細胞層から構成されるもの（積層（多層）体、例えば、2層、3層、4層、5層、6層など）であってもよい。また、シート状細胞培養物は、細胞が明確な層構造を示すことなく、細胞1個分の厚みを超える厚みを有する3次元構造を有してもよい。例えば、シート状細胞培養物の垂直断面において、細胞が水平方向に均一に整列することなく、不均一に（例えば、モザイク状に）配置された状態で存在していてもよい。

[0016] シート状細胞培養物は、好ましくはスキャフォールド（支持体）を含まない。スキャフォールドは、その表面上および／またはその内部に細胞を付着させ、シート状細胞培養物の物理的一体性を維持するために当該技術分野において用いられることがあり、例えば、ポリビニリデンジフルオリド（PVDF）製の膜等が知られているが、本発明のシート状細胞培養物は、かかるスキャフォールドがなくともその物理的一体性を維持することができる。また、本発明のシート状細胞培養物は、好ましくは、シート状細胞培養物を構成する細胞由来の物質のみからなり、それら以外の物質を含まない。

[0017] シート状細胞培養物を構成する細胞は、シート状細胞培養物を形成し得る

ものであれば特に限定されず、例えば、接着細胞（付着性細胞）を含む。接着細胞は、例えば、接着性の体細胞（例えば、心筋細胞、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、肝細胞、膵細胞、腎細胞、副腎細胞、歯根膜細胞、歯肉細胞、骨膜細胞、皮膚細胞、滑膜細胞、軟骨細胞など）および幹細胞（例えば、筋芽細胞、心臓幹細胞などの組織幹細胞、胚性幹細胞、i P S (induced pluripotent stem) 細胞などの多能性幹細胞、間葉系幹細胞等）などを含む。体細胞は、幹細胞、特に i P S 細胞から分化させたもの（i P S 細胞由来接着細胞）であってもよい。シート状細胞培養物を構成する細胞の非限定例としては、例えば、筋芽細胞（例えば、骨格筋芽細胞など）、間葉系幹細胞（例えば、骨髄、脂肪組織、末梢血、皮膚、毛根、筋組織、子宮内膜、胎盤、臍帯血由来のものなど）、心筋細胞、線維芽細胞、心臓幹細胞、胚性幹細胞、i P S 細胞、滑膜細胞、軟骨細胞、上皮細胞（例えば、口腔粘膜上皮細胞、網膜色素上皮細胞、鼻粘膜上皮細胞など）、内皮細胞（例えば、血管内皮細胞など）、肝細胞（例えば、肝実質細胞など）、膵細胞（例えば、膵島細胞など）、腎細胞、副腎細胞、歯根膜細胞、歯肉細胞、骨膜細胞、皮膚細胞等が挙げられる。i P S 細胞由来接着細胞の非限定例としては、i P S 細胞由来の心筋細胞、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、肝細胞、膵細胞、腎細胞、副腎細胞、歯根膜細胞、歯肉細胞、骨膜細胞、皮膚細胞、滑膜細胞、軟骨細胞などが挙げられる。

[0018] 本発明において、「線條体」とは、支持体に係止したときに、シート状物に過度の損傷を与えない線状の物体であれば特に限定されず、例えば、既知の任意の糸、細径の線材などを用いることができる。線條体は、天然素材（例えば、絹、綿、金属など）でできていても、合成素材（例えば、ナイロン、ポリエステル、ポリプロピレン、炭素繊維など）でできていてもよく、軟性であっても、硬性であってもよい。線條体を支持体に係止するとは、線條体を支持体に接続して引っ張ることができる状態を意味し、例えば、支持体に線條体を貫通させる、支持体に線條体を係合させるなどにより達成することができる。

[0019] 本発明において、「支持体」とは、シート状物をその形状を維持した状態で支持することができる平面を有する板状体をいう。支持体は可撓性と適度な柔軟性を有し、シート状物を支持した状態で湾曲させて、筒状体の内側などに沿って格納することができ、筒状体から露出させるとその復元性で平面状に展開させることができる。支持体の材料としては、特に限定されず、各種公知の材料を単独でまたは複数組み合わせる用いることができる。このような材料としては、例えば、金属、軟質塩化ビニル樹脂、ポリウレタン樹脂、シリコーンゴム、天然ゴム、合成ゴム、スチレンーエチレンーブチレンーstyrene共重合体（SEBS）、スチレンーエチレンープロピレンーstyrene共重合体（SEPS）、エチレン酢酸ビニル共重合体（EVA）、ナイロンなどのポリアミド樹脂及びポリアミドエラストマー、ポリエチレンテレフタレート（PET）などのポリエステル樹脂及びポリエステルエラストマー、ポリエチレンなどのオレフィン系樹脂、フッ素ゴム、フッ素樹脂等が挙げられ、これらのうち1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0020] 本発明において、「複数の孔」とは、支持体に設けられた2以上の貫通孔をいい、支持体のシート状物を支持している面と反対の面から流体を送り込み、孔を通して流体を吐出することで、シート状物を支持面から剥離させて貼付することができる。孔は、流体を吐出できればよく、支持体に少なくとも1つ設けられていればよい。

[0021] 複数の孔は、シート状物の剥離位置を調節できるように、支持体のシート支持面に離散的に配置されることが好ましい。例えば、複数の孔の少なくとも1つを支持体の縁部付近に設けることで、シート状物の剥離をその縁部付近から行えるように構成することもできる。複数の孔の配置は、例えば、 $2 \times 2 \sim 40 \times 40$ 、 $5 \times 5 \sim 20 \times 20$ など、行×列のマトリックス配置とすることができ、孔同士の間隔は、例えば、 $0.05 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ 、 $0.5 \text{ mm} \sim 2 \text{ mm}$ とすることができ、孔の径は、例えば、 $0.05 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ 、 $0.3 \sim 0.6 \text{ mm}$ とすることができるが、これらに限定されず、当

業者であればシート状物のサイズ、シート状物と支持体との接着度合いなどに合わせて自由に選択することができる。支持体の構造を網目構造とすることで、複数の孔のマトリックス配置を達成することもできる。

[0022] 本発明において、「流体」とは、シート状物を傷つけることなく押し出して剥離することができる、気体と液体の総称をいう。液体は、少なくとも1種の成分から構成され、その成分としてはとくに限定されないが、例えば、水、水溶液、非水溶液、懸濁液、乳液などの液体から構成される。液体を構成する成分は、シート状物に与える影響が少ないものであればとくに限定されない。シート状物が生体由来材料からなる膜である場合、液体を構成する成分は、生体適合性のもの、すなわち、生体組織や細胞に対して炎症反応、免疫反応、中毒反応などの望まない作用を起こさないか、少なくともかかる作用が小さいものが好ましい。

[0023] 本発明において、「目的部位」とは、シート状物を適用（貼付）する部分をいう。目的部位としては、例えば、管腔臓器における、損傷（創傷）が存在する部位や、損傷が存在する部位に対応する管腔壁の反対側などが挙げられる。「管腔臓器」は、体腔に収納されている内腔を有する臓器、すなわち管状または袋状の構造を有する臓器を意味し、例えば消化管系、循環器系、尿路系、呼吸器系、女性生殖器系の臓器などが挙げられる。典型的には消化管系の臓器である。また、「管腔壁」とは、管腔臓器の管または袋を構成する臓器壁を意味する。管腔壁には内腔に面した内側部と臓器の外表面を形成する外側部とがあり、「管腔壁の片側」という場合、管腔壁の内側または外側のいずれかを意味し、内側に対する外側または外側に対する内側を「反対側」という。また、片側のある領域に対して、管腔壁のちょうど反対側に位置する領域を「対応する反対側」という。

ある態様においては、管腔壁の少なくとも片側に損傷を有する管腔組織において、損傷が存在する部位に対応する反対側にシート状細胞培養物を移植することにより、組織の治癒を促進することができる。特に、内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、ESD）などの施術によって形成された損傷であっても

効果があるため、これらの施術後の合併症を予防し、予後を向上させることが可能となる。

[0024] 本発明において、「放出位置を選択」とは、複数の孔の内のどの位置にある孔から流体を放出するかを選択することをいう。かかる選択は、例えば、複数の孔の開閉を制御し、選択された特定の位置の孔は開け、それ以外の孔は閉じた状態で流体を放出したり、流体を送達する場所と、複数の孔との位置関係を変えながら流体を放出したりすることで、行うことができる。

本発明において、「段階的に剥離」とは、シート状物の剥離を部分段階的に行うことをいう。例えば、シート状物の一部（縁部など）を部分的に剥離させ、かかる一部を目的部位に貼付した後にデバイスを引くことで、シート状物に生じ得る皺などを伸展させながらシート状物を剥離することができる。また、剥離した一部に加えて、残りの部分も段階的に剥離することで、シート状物に生じ得る皺などの有無を確認しながら、シート状物を慎重かつ確実に剥離することもできる。

シート状物を支持している面をシート状物を適用する目的部位に対して空間的に離間させた状態で放出位置を選択し、段階的に支持体からシート状物を剥離することにより、シート状物を目的部位（シート状物適用部位）にシート状物の一部（縁部など）を部分的に接触させて配置することができる。そして、シート状物の残りの部分も段階的に剥離することで、デバイスを目的部位に接触させることなく、シート状物を慎重かつ確実に目的部位に配置することができるため、目的部位を不用意に傷つけるなどの問題を防止することができる。

[0025] 本発明において、「筒状体」とは、内部に空間を有するパイプ状の長尺物をいう。筒状体は、その両端に開口部を有し、かかる開口部および内部空間を通して、流体、支持体、線條体などを筒状体の先端側に送達することができる。筒状体としては、流体が漏出しないものであればとくに限定されず、市販の筒状体を含む任意のものを用いることができる。筒状体の材料としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、テフロン（登録商標）、ポリ

エチレンテレフタレート、ポリメチルメタクリレート、ナイロン6, 6、ポリビニルアルコール、セルロース、シリコン、ポリスチレン、ガラス、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、金属（例えば、鉄、ステンレス、アルミニウム、銅、真鍮）等が挙げられるがこれに限定されない。

筒状体は、可撓性を有する材料により構成してもよく、その場合は、腹腔鏡下手術や胸腔鏡下手術などに際して体内に挿入するための通路が湾曲していても、その通路の形態に合わせて湾曲させたり、筒状体と目的部位との相対的な角度を調節するために屈曲させたりすることができる。筒状体の外径は、特に限定されないが、例えば、2.2～25mm、好ましくは、5～15mmとすることができる。筒状体の内径は、特に限定されないが、例えば、2～20mm、好ましくは、3～15mmとすることができる。

[0026] ある態様においては、本発明のシート状細胞培養物は、非常に脆弱であり、取り扱いが困難である場合がある。したがって本発明のシート状細胞培養物は、取り扱いを簡便にし、破損のリスクを低減する目的で、さらに補強層を有してよい。補強層としては、本開示のシート状細胞培養物の機能を損なわず、構造を補強できるものであればいかなるものであってもよく、例えばゲルおよび／またはポリマーを含む補強層であってよいが、生体内に移植するものであるため、好ましくは、例えば生体適合性ゲルやポリマーなどを含む、生体適合性の補強層である。

本開示の補強層に用い得るゲル、好ましくは生体適合性ゲルとしては、生体内に導入した際に生体に悪影響を及ぼさないゲルであればいかなるものであってもよく、これに限定するものではないが、例えばフィブリンゲル、フィブリノーゲンゲル、ゼラチンゲル、コラーゲンゲルなどが挙げられる。

[0027] 本開示の補強層に用い得るポリマー、好ましくは生体適合性ポリマーとしては、生体内に導入した際に生体に悪影響を及ぼさないポリマーであればいかなるものであってもよく、これに限定するものではないが、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリジオキサノ、ポリグリカプロ、コラーゲンなどが挙げられる。

生体適合性ゲルを含む補強層の形成方法は、当該技術分野において公知の方法を用いることができる。かかる方法としては、これに限定するものではないが、例えばシート状細胞培養物上に生体適合性ゲルやポリマーまたはその材料となる成分を噴霧する方法、シート状細胞培養物上にゾル状の生体適合性物質を積層してゲル化する方法、液状のゲルに浸漬したのちゲルを固形化させる方法などのほか、特開 2016-52271 号公報等に記載の方法などが挙げられる。

一態様において、本発明のシート状細胞培養物は、細胞外マトリックス（ECM）を含む。

本発明において、シート状細胞培養物を構成する細胞により産生された細胞外マトリックスは、種々の条件によるが、例えば、細胞の培養基材への播種後、24 時間以上、例えば、24 時間、30 時間、36 時間、42 時間、48 時間、54 時間、60 時間、66 時間、72 時間、培養することにより、シート状細胞培養物の培養基材側に形成される。培養基材として温度応答性の基材を使用することで、細胞外マトリックスを含むシート状細胞培養物を簡単に剥離させることもできる。

細胞外マトリックスは、シート状細胞培養物が移植部位に接着することに寄与し、シート状細胞培養物を移植する際に、例えば縫合などの、移植部位にシート状細胞培養物を接着するステップを簡略化することができる。また細胞外マトリックスは細胞由来成分であるため、本発明に係るシート状細胞培養物と共に移植に供することにおいてなんら問題はない。

また、細胞外マトリックスが形成されたシート状細胞培養物を培養基材から剥離し、細胞外マトリックスの反対側にフィブリンゲルなどを噴霧して上記のような補強層を形成し、フィブリンゲル（補強層）、シート状細胞培養物、細胞外マトリックスの順に積層されたシート状細胞培養物（積層体）を作成することもできる。

[0028] 本発明において、「保護部材」とは、支持体を筒状体内で移動させる際に、支持体を包み込むように保護するシート状の部材をいう。保護部材は、摩

擦係数の低い（例：0.5以下、0.3以下、0.1以下、0.05以下など）材料で作製することが好ましく、それにより、支持体を保護しながら筒状体の内面上でスムーズに滑動させることができる。

[0029] 第1実施態様

以下、本発明の好適な実施態様1に係るデバイスについて、図面を参照しつつ詳細に説明する。

図1に示すように、本発明の第1実施態様に係るデバイス1は、シート状物Sを支持するための支持体2と、支持体2に係止される線條体3（便宜上、点線で表示）とを含む。支持体2は、複数の孔21がマトリックス状に設けられた網目構造24を有し、これを取り囲むように縁部23が設けられている。支持体2は可撓性と適度な柔軟性を有し、シート状物Sを支持した状態で湾曲させて、筒状体5などに挿通（格納）することができる。支持体2の輪郭の一部が凸形状を有するように成型し、かかる凸形状部分の頂部を筒状体5の開口部に当接させて押し付けることで湾曲させて、支持体2を筒状体5などに押し込みやすいように構成することもできる。支持体2を筒状体5から押し出す（または引き出す）と、支持体2はその復元性で平面状に展開できるように構成されている。

[0030] 支持体2の縁部23には、線條体3に係止するための係止部22が設けられており、支持体2に係止された線條体3を引っ張ることで支持体2を動かし、支持体2を筒状体5から引き出したり、支持体2を筒状体5に引き込んだりすることができる。係止部22は、縁部23上の複数箇所に設けてもよいが、複数の孔21に係止部22として利用してもよい。複数本の線條体3を支持体2に係止させてもよい。支持体2は、鉗子6などで把持して動かすことで、支持体2を筒状体5内に押し込んだり、支持体2を筒状体5から押し出したりすることもできる。また、支持体2の一面を摩擦係数の低い保護部材4で保護し、保護部材4が筒状体5の内面上を滑動するように配置することで、支持体2を簡単に挿通できるようにすることもできる。すなわち、デバイス1は、保護部材4、筒状体5、鉗子6の少なくとも1つをさらに含

むことができる。

[0031] 図2に示すように、デバイス1を使用する際は、シート状物Sを支持した支持体2を筒状体5内に挿通させる(図2A)。次に、支持体2を目的部位A近傍に配置してシート状物Sを剥離する(図2B)。そして、支持体2を線條体3で回収する(図2C)。シート状物Sの剥離は、シート状物Sを支持した支持体2を目的部位Aに載置して、支持体2を取り除くことで行うこともできる(図2D)。

[0032] 図2Aに示すように、シート状物Sは、支持体2上に水などの粘着性のある液体を介在させて設置し、支持体2を湾曲させて(丸めて)筒状体5に挿入(格納)する。この際に、シート状物Sが支持体2の内側に配置されるようにすることで、シート状物Sを保護することができる。筒状体5の代わりに、内視鏡外科手術などで使用するポートを使用してもよい。さらに、支持体2が保護部材4(図示せず)の内側に配置されるようにすることで、保護部材4の低い摩擦係数を利用して、支持体2を筒状体5内で容易に動かすこともできる。この場合は、線條体3を保護部材4に係止させておくことで、保護部材4の回収を容易にすることもできる。保護部材4としては、 $\phi 80 \mu\text{m}$ のナイロンメッシュなどを用いることができる。

[0033] 支持体2を筒状体5内に湾曲させて(丸めて)挿入する際は、支持体2を手で丸めて挿入してもよいし、支持体2を線條体3(図示せず)で引っ張り筒状体5の開口部に当接させて押し付けることで湾曲させて挿入してもよいし、支持体2を鉗子6で把持して筒状体5の開口部に押し付けることで湾曲させて挿入してもよい。この際に、支持体2の凸形状部分の頂部を筒状体5に押し付けることで、より簡単に湾曲させることができる。保護部材4を使用する場合は、保護部材4の輪郭の一部が凸形状を有するように成型し、かかる凸形状部分の頂部を筒状体5に押し付けることで、保護部材4と共に支持体2を湾曲させることもできる。

[0034] 筒状体5が、体腔内に既に挿入されている場合は、デバイス1を筒状体5の基端側から挿通して筒状体5の先端側に押し出すことで、体腔内に送達す

ることができる。筒状体 5 の先端側が体腔の外側にある場合は、デバイス 1 を筒状体 5 の先端側から挿通させて格納した上で、筒状体 5 を体腔内に挿入し、デバイス 1 を先端側に押し出すことで、体腔内に送達することもできる。後者の場合は、デバイス 1 の移動距離が短くなるため手技が簡単になる上に、支持体 2 を筒状体 5 内で長い距離移動させることにより、支持体 2 が不用意に鉗子 6 から外れるなどの問題を低減させることができる。

[0035] 図 2 B に示されるように、シート状物 S を目的部位 A に貼付する際は、支持体 2 を格納した筒状体 5 の先端を目的部位 A に近接させて位置決めを行う。この際に、筒状体 5 と目的部位 A との間に、ある程度の距離を持たせることで、筒状体 5 や支持体 2 が目的部位 A を傷つけるなどの問題を防止することができる。次に、鉗子 6 など支持体 2 を把持して筒状体 5 の先端側へ押し出し、支持体 2 を平面状に展開させる。この際、保護部材 4 を使用している場合は、保護部材 4 に線条体 3 を係止させて引っ張ることで、保護部材 4 を支持体 2 から取り外して筒状体 5 内に回収することもできる。また、筒状体 5 内に挿通された鉗子 6 とは別の鉗子（図示せず）を使用して、支持体 2 を把持したり、保護部材 4 を回収したりしてもよい。

[0036] そして、次に、支持体 2 のシート状物 S を支持している面とは反対側の面から流体を吹き付けることで、複数の孔 2 1 から矢印方向に流体を放出し、シート状物 S を支持体 2 から剥離する。この際に、流体を吹き付ける位置（流体の放出位置）を、支持体 2 の一端から他端へ移動させることで、シート状物 S を段階的に剥離させることもできる。例えば、シート状物 S の一部（例えば、縁部など）を部分的に剥離させ、かかる一部を目的部位に貼付し、残りの部分を段階的に剥離することで、シート状物 S に生じ得る皺などの有無を確認しながら、シート状物 S を慎重かつ確実に剥離して、目的部位 A に貼付することもできる。

[0037] 図 2 B において、支持体 2 は、鉗子 6 で把持することで目的部位との間にある程度の距離を保持しているが、これを鉗子 6 ではなく線条体 3 を使用することで達成することもできる。すなわち、支持体 2 に複数（2 以上）の係

止部を設けて複数の線條体3に係止し、かかる複数の線條体3を引っ張ることで、支持体2を中空に浮かせた状態、すなわち、目的部位との間にある程度の距離を保持した状態で、剥離作業を行うこともできる。例えば、線條体3が2本である場合は、かかる2本の線條体3を反対方向に引っ張ることで、支持体2を中空に浮かせることができる。また、線條体3が3本以上である場合は、かかる3本以上の線條体3を放射状に引っ張ることで、支持体2を中空に浮かせることができる。したがって、支持体2の少なくとも縁部23は、線條体3による引っ張り応力に耐え得るだけの強度を有することが好ましい。

[0038] 図2Cに示されるように、シート状物Sを目的部位Aに貼付した後は、支持体2に係止された線條体3を引っ張って筒状体5内に引き込むことで、支持体2を回収することができる。この際にも、支持体2を筒状体5の開口部に押し付けて丸めて格納する。したがって、支持体2の輪郭は、筒状体5に押し込む側と、筒状体5に引き込む側との両方が凸形状を有するように（例えば、図1の支持体2で示されるような円形でもよい）成型することもできる。支持体2を筒状体5内に回収（格納）することにより、筒状体5を引き抜くだけで体腔の外側に取り出すことができ、展開された支持体2が体腔内の他の部位を傷つけるなどの問題が起きにくい。また、支持体2が回収時に脱落しても、線條体3を引っ張ることで回収することもできる。このように、シート状物Sを支持するための支持体2と、支持体2に係止される線條体3とを含むデバイス1を、保護部材4、筒状体5、鉗子6などと組み合わせることで、シート状物Sの貼付作業を効率的に行うことができる。

[0039] 図2Dに示されるように、シート状物Sを支持した支持体2を目的部位Aに載置、すなわち、シート状物Sを支持体2と共に目的部位Aに貼付して、支持体2に係止された線條体3を段階的に引っ張ることで、支持体2をシート状物Sから段階的に取り除くこと、すなわち、シート状物Sを支持体2から段階的に剥離（放出）して目的部位Aに貼付することもできる。本発明の

デバイス 1 は、線條体 3 を引っ張る方向、速度、角度などを調節することで、シート状物 S の剥離（放出）位置や速度を調節することがきるため、シート状物に生じ得る皺などの有無を確認しながら、シート状物を慎重かつ確実に剥離することができる。この場合は、支持体 2 の先端側（図中、左側）に係止させた線條体 3 を支持体 2 の基端側（図中、右側）に引っ張り、支持体 2 の折れ曲がり角度が鋭角になるようにして取り除くことで、シート状物 S が支持体 2 に追従しないようにすることもできる。また、複数の孔 2 1 から流体を放出しながら、支持体 2 をシート状物 S から取り除くことで、シート状物 S が支持体 2 に追従しないようにすることもできるが、線條体 3 を引っ張ることでこの機能を達成することができるので、支持体 2 の複数の孔 2 1 は省略することもできる。

[0040] 図 3 A～図 3 C は、支持体 2 の一態様を示す。図示されるように、支持体 2 は複数の孔 2 1 がマトリックス状に配置された網目構造 2 4 を有しており、この網目構造を取り囲むように縁部 2 3 が設けられている（図 3 A）。図 3 B に示されるように、孔 2 1'、2 1'' は、 $300\mu\text{m} \times 1000\mu\text{m}$  の方形を有しており、孔 2 1' と孔 2 1'' との間の距離は、 $500\mu\text{m}$  である。図 3 C に示されるように、支持体 2 の縁部 2 3 の寸法は、 $2\text{mm} \times 500\mu\text{m}$  であり、支持体 2 の網目構造 2 4 の格子部分の寸法は、 $500\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$  である。図示されるように、縁部 2 3 は、網目構造 2 4 より厚みを有するため、例えば、線條体 3 を縁部 2 3 と網目構造 2 4 との間の孔 2 1 に挿通することで、孔 2 1 を係止部 2 2 として利用することもできる。すなわち、孔 2 1 に線條体 3 を挿通して係止部 2 2 として利用し、線條体 3 を支持体 2 の水平方向に引っ張る場合、線條体 3 が縁部 2 3 に引っかかるため、支持体 2 が破断するなどの問題が起きにくい。また、支持体 2 の表面は、網目構造 2 4 の網目部分と複数の孔 2 1 とが交互に配置されることで凸凹形状が形成されるため、シート状物 S が支持体 2 に水平にズレることを防止する摩擦力を発揮することができ、接触面積が小さいためシート状物 S から剥がしやすい。したがって、上記の様に、支持体 2 の複数の孔 2 1 を省略する

場合は、支持体 2 が表面に凹凸形状を有するように成型することで、摩擦力を発揮させることもできる。

[0041] 以上から明らかなように、デバイス 1 は、シート状物 S を支持するための支持体 2 と、支持体 2 に係止された線條体 3 とを少なくとも含んでいればよい。また、シート状物 S を支持した支持体 2 を目的部位 A に載置し、上記のように支持体 2 を線條体 3 で引っ張りながら段階的に取り除くことで、図 2 B で説明したような、シート状物 S の段階的な剥離を行うこと、すなわち、シート状物に生じ得る皺などの有無を確認しながら、シート状物を慎重かつ確実に剥離することもできる。支持体 2 は、腹腔鏡手術用摘出物バッグ（INZII（登録商標）など）を使用して回収することもできる。

[0042] 以上、本発明の第 1 実施態様に係るデバイス 1 によれば、簡便な機構と、簡単な作業で効率よくシート状物を目的部位に貼付することができるため、作業性や製造コストの点において大きなメリットがある。

そして、シート状物を段階的に剥離できるため、シート状物の一部を剥離して目的部位へ位置決めして貼付した後に、その他の部分を段階的に剥離することで、皺などの発生を防止することができる。特に、シート状物を流体で剥離することにより、欠損などの発生を防止することができ、シート状物の形状を保持しながら、効率よく貼付することができる。

[0043] 本発明のデバイスの使用は、例えば以下の工程によって順次行うことができる。

- (1) シート状物を設置した支持体を目的部位に近接させる。
- (2) 複数の孔の一部の孔から流体を放出する。
- (3) 剥離した部分を目的部位に貼付する。
- (4) 放出位置を移動して、別の孔から流体を放出する。
- (5) 剥離した部分を目的部位に貼付する。

シート状物を設置した支持体を目的部位に対して空間的に離間した状態で配置するには、シート状物を設置した支持体を目的部位に近接させればよい。このときシート状物は目的部位と接触しないように線條体を利用して中空

に浮かせることができる。シート状物をシート支持体から剥離した後もシート状物を目的部位に貼付するまでシート状物が目的部位と接触しない状態を保持することができる。シート状物の剥離と貼付とは別々でも、同時でもよい。また、シート状物の貼付を行った後に、貼付したシート状物の上から流体を噴射する工程を加えてもよい。これにより、シート状物をより確実に目的部位に接着させることができる。このときもシート支持体は目的部位と接触しない状態でシート状物を目的部位に接着させることができる。また、流体として、ゲルおよび／またはポリマーを噴射することで、シート状物を補強する補強層を形成するようにしてもよい。

[0044] 以上、本発明を図示の実施態様について説明したが、本発明はこれに限定されるものではない。

本発明においては、各構成は、同様の機能を発揮し得る任意のものと置換することができる、あるいは、任意の構成を付加することもできる。

例えば、上記のように、支持体2は線條体3を引っ張ることで回収することができるが、かかる回収を鉗子6で行うことで、線條体3を省略することもできる。以下、線條体3を省略した、本発明のデバイスについて説明する。

[0045] 第2実施態様

以下、本発明の好適な実施態様2に係るデバイスについて、図面を参照しつつ詳細に説明する。本実施態様において、デバイスは、線條体3を含まず、シート状物Sは、フィブリングル（補強層）、シート状細胞培養物、細胞外マトリックスの順に積層されたシート状細胞培養物（積層体）であるものとして説明する。

[0046] 図4に示すように、本発明の第2実施態様に係るデバイス1'は、シート状物Sを支持するための支持体2'と、支持体2'の一面を保護するための摩擦係数の低い保護部材4'とを含む。本実施態様において、支持体2'は、表面に凹凸形状を有するように成型されており、シート状物Sが支持体2'に対して水平方向にズレることを防止する摩擦力を発揮することができる。

。また、凹凸形状により、シート状物Sとの接触面積が小さくなるためシート状物Sを支持体2'から剥離しやすい。

[0047] 支持体2'および保護部材4'は円形形状を有している。すなわち、シート状物S（シート状細胞培養物）は、一般的に円形形状を有しているため、支持体2'でシート状物Sを適切に保護することができ、かつ、保護部材4'が無駄な面積を有しないため、筒状体5の内面上を滑動させる際の摩擦を最小限に抑えることができる。また、支持体2'および保護部材4'を共に円形に形成することで、上記のように、円形の頂部（凸部）を筒状体5の開口部に当接させて押し付けるだけで、デバイス1'を容易に湾曲させて筒状体5内に押し込むこともできる。

[0048] シート状物Sを目的部位A（図示せず）に貼付する際は、まず、シート状細胞培養物（積層体）を細胞外マトリックス側が上になるように支持体2'上に載置し、支持体2'のシート状物Sを載置した側とは逆側の面を保護部材4'で覆い、シート状物Sが内側になるようにデバイス1'を丸めて、シート状物Sが存在しない2点（例えば、支持体2'の両端部、保護部材4'の両端部など）を重ねる。次に、重なった部分を鉗子6で押さえて（把持して）筒状体5（例えば、腹腔鏡用ポート）内に挿入する。この際、丸められた状態のデバイス1'の先端側（筒状体5側）は、（その円形形状により）針の先端のように細くなっているため、筒状体5に容易に挿通させることができる。筒状体5を目的部位A（例えば、臓器）まで移動し、デバイス1'を筒状体5から押し出して鉗子6の押さえを解放すると、上記のように支持体2'はその復元性で平面状に展開されるため、シート状物Sを皺などを生じさせることなく適切に目的部位Aまで送達することができる。

[0049] 次に、シート状細胞培養物が目的部位A側に向くように、すなわち、シート状細胞培養物の細胞外マトリックス（ECM）側が目的部位A側に向くように、支持体2'の裏表を上下反転させて（ひっくり返して）、シート状物Sを支持したデバイス1'（支持体2'および保護部材4'）を目的部位Aに載置する。そして、鉗子6（または、別の鉗子）を使用して保護部材4'

、支持体 2' の順番で取り除く。この際に、支持体 2' の端部を鉗子 6 で把持して段階的に引っ張ることで、図 2 D で説明したような、シート状物 S の段階的な剥離を行うこと、すなわち、シート状物 S に生じ得る皺などの有無を確認しながら、シート状物 S を慎重かつ確実に剥離することもできる。また、この際に、放出位置を移動させながら複数の孔から流体を吐出することで、シート状物 S を支持体 2' から確実に剥離させて目的部位 A 上に貼付することもできる。また、支持体 2' の凹凸形状により、シート状物 S を支持体 2' から容易に剥離させることができる。

[0050] 支持体 2' および／または保護部材 4' を筒状体 5 内に回収することもできる。この際、支持体 2' および保護部材 4' は円形形状を有するため、鉗子 6 で円形形状の端部の任意の部分を掴んで筒状体 5 内に回収することができる。すなわち、円形形状の端部のどの部分も上記のような凸形状部分の頂部を掴むこととなり、この頂部を筒状体 5 に押し付けることで簡単に湾曲させて回収することができる。したがって、筒状体 5 や鉗子 6 の向き、鉗子 6 の支持体 2' および／または保護部材 4' に対する位置決めなどを精密に調整することなく、回収作業を効率化することができる。

[0051] 以上、本発明の第 2 実施態様に係るデバイス 1' によれば、簡便な機構と、簡単な作業で効率よくシート状物を目的部位に貼付することができるため、作業性や製造コストの点において大きなメリットがある。

そして、シート状物を段階的に剥離できるため、シート状物の一部を剥離して目的部位へ位置決めして貼付した後に、その他の部分を段階的に剥離することで、皺などの発生を防止することができる。特に、シート状物を流体で剥離することにより、欠損などの発生を防止ことができ、シート状物の形状を保持しながら、効率よく貼付することができる。

[0052] 以上、本発明を図示の実施態様について説明したが、本発明はこれに限定されるものではない。

本発明においては、各構成は、同様の機能を発揮し得る任意のものと置換することができ、あるいは、任意の構成を付加することもできる。

[0053] 実施例 1：シート状細胞培養物の臓器への移植

上からフィブリンゲル、シート状細胞培養物、ECMの順番で積層されたシート状細胞培養物を、線条体が係止され複数の孔が設けられたPDMS製の支持体上にECM側が上になるように載置し、支持体の載置側とは逆側をナイロンメッシュ製の保護部材で覆い、シート状細胞培養物が内側になるように丸めた状態で腹腔鏡用の把持鉗子で把持し、体腔内に挿入されている腹腔鏡用ポートに近接させた（図5A）。そして、丸めた状態の保護されたシート状細胞培養物を腹腔鏡用ポートの開口部（口径12mm）から挿入して腹腔内に到達させた（図5B）。次に、シート状細胞培養物を目的臓器に近接させ（図5C）、把持鉗子による把持を解除して展開し、支持体の裏表を上下反転させ、シート状細胞培養物のECM側を目的臓器上に配置した（図5D）。そして、保護部材を取り外し、支持体を取り外し（図5E）、シート状細胞培養物だけを目的臓器に貼付した（図5F）。支持体を取り外す際に、線条体を段階的に引っ張ることでシート状細胞培養物を適切に剥離させることができた。また、線条体を引っ張ることにより、適切に支持体と保護部材の回収を行うことができた。シート状細胞培養物の送達（運搬）、目的臓器への貼付、支持体の剥離をそれぞれ10回行って、全てにおいて成功した。

[0054] 実施例 2：ブタ十二指腸ESDモデルに対してシート状細胞培養物の十二指腸への移植

ESD後100%遅発性穿孔を来すブタ十二指腸ESDモデルに対して、デバイスを用いて腹腔鏡下で十二指腸漿膜側に自家骨格筋芽細胞シートを移植し、有効性を評価した。上からフィブリンゲル、シート状細胞培養物、ECMの順番で積層されたシート状細胞培養物を、シリコンフィルム（支持体）上にECM側が上になるように載置し、支持体の載置側とは逆側をメッシュ（保護部材）で覆い、シート状細胞培養物が内側になるように丸め、シート状細胞培養物が載置されていない部分を鉗子で押さえ、体腔内に挿入されている腹腔鏡用ポートに近接させた。そして、丸めた状態の保護されたシ

ート状細胞培養物を腹腔鏡用ポートの開口部（口径 12 mm）から挿入して腹腔内に到達させた。次に、シート状細胞培養物を十二指腸内の目的部位（患部）に近接させ（図 6 A）、把持鉗子による把持を解除して展開し、シート状細胞培養物の ECM 側が目的部位に接着するように支持体の裏表を上下反転させ、その後、メッシュ（図 6 B）を剥がし、シリコンフィルム（図 6 C）を剥がした。そして、シート状細胞培養物だけを目的部位上に配置（貼付）した（図 6 D）。支持体を剥がす際に、把持鉗子を用いてシリコンフィルムとシート状細胞培養物を適切に剥離させることができた。そして、保護部材と支持体を鉗子で掴んで再び腹腔鏡用ポート内に格納（回収）して、シート状細胞培養物だけを目的部位に貼付できたことを確認した。その結果、本デバイスでのシート状細胞培養物の運搬、貼付、剥離の成功率は 100% であった。また、細胞シート移植後 3 日目に術後穿孔／腹膜炎（Postoperative perforation／peritonitis）が起こっていないこと（A：なし、B：あり）（※ 1 例は ESD 時穿孔）を確認（図 7）した後、標本摘出を行い、シート状細胞培養物の貼付部位の肉眼的・組織学的評価を行って移植部位における組織の増生を確認し、シート状細胞培養物の残存を確認できた（図 8：病理組織所見（十二指腸））。

### 符号の説明

|        |             |      |
|--------|-------------|------|
| [0055] | 1、1'        | デバイス |
|        | 2、2'        | 支持体  |
|        | 21、21'、21'' | 孔    |
|        | 22          | 係止部  |
|        | 23          | 縁部   |
|        | 24          | 網目構造 |
|        | 3           | 線條体  |
|        | 4、4'        | 保護部材 |
|        | 5           | 筒状体  |
|        | 6           | 鉗子   |

S

シート状物

A

目的部位

### 請求の範囲

- [請求項1] シート状物貼付デバイスであって、  
シート状物を支持するための支持体と、支持体に係止された線條体とを含み、  
支持体に支持されたシート状物を体腔内の目的部位近傍に放出し、  
線條体を引っ張ることで支持体を回収することができる、  
前記デバイス。
- [請求項2] 支持体が、少なくとも1つの孔を有する、請求項1に記載のデバイス。
- [請求項3] 支持体の一面を保護するための摩擦係数の低い保護部材をさらに含む、請求項1または2に記載のデバイス。
- [請求項4] 保護部材に係止された線條体をさらに含む、請求項3に記載のデバイス。
- [請求項5] シート状物を目的部位に貼付するための方法であって、  
シート状物を支持するための支持体と支持体に係止された線條体とを含むシート状物貼付デバイスを目的部位に送達するステップ、  
シート状物を支持体から剥離して目的部位に貼付するステップ、  
を含む前記方法。
- [請求項6] 支持体が複数の孔を有し、シート状物の支持体からの剥離が、放出位置を移動させながら複数の孔から流体を放出することにより行われる、請求項5に記載の方法。
- [請求項7] シート状物の支持体からの剥離が、支持体に係止された線條体を段階的に引っ張ることで段階的に行われる、請求項5または6に記載の方法。
- [請求項8] シート状物貼付デバイスであって、  
シート状物を支持するための支持体と、支持体の一面を保護するための摩擦係数の低い保護部材とを含み、  
シート状物を支持した支持体を保護部材で保護して丸め、筒状体内

に挿通することができる、前記デバイス。

- [請求項9] 支持体が、シート状物を支持する面上に凹凸構造を有する、請求項8に記載のデバイス。
- [請求項10] 支持体が、少なくとも1つの孔を有する、請求項8または9に記載のデバイス。
- [請求項11] シート状物、支持体および保護部材が円形形状を有する、請求項8～10のいずれか一項に記載のデバイス。
- [請求項12] シート状物を目的部位に貼付するための方法であって、  
シート状物を支持した支持体を保護部材で保護して丸めて鉗子で把持し、筒状体に挿通させるステップ、  
筒状体を介してシート状物貼付デバイスを目的部位に送達するステップ、  
支持体を展開してシート状物を支持体から剥離して目的部位に貼付するステップ、  
を含む前記方法。
- [請求項13] 鉗子による把持が、シート状物が存在しない2点を重ねた部分に対して行われる、請求項12に記載の方法。
- [請求項14] 支持体の展開が、鉗子による把持を解放することにより行われる、請求項12または13に記載の方法。
- [請求項15] 支持体の展開が、支持体の裏表を反転することを含む、請求項12～14のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項16] シート状物の支持体からの剥離が、支持体の端部を鉗子で段階的に引っ張ることで段階的に行われる、請求項12～15のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項17] 支持体が複数の孔を有し、シート状物の支持体からの剥離が、放出位置を移動させながら複数の孔から流体を放出することにより行われる、請求項12～16のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項18] シート状物を筒状体を介して体腔内に経腹腔的に挿入して目的部位

に貼付するための請求項 12～17 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項19]        目的部位が臓器であり、シート状物が臓器の創傷治癒を促進させるためのシート状細胞培養物であり、目的部位への貼付が、シート状細胞培養物の細胞マトリックス側が臓器側になるように行われる、請求項 12～18 のいずれか一項に記載の方法。