

(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  
2010年10月28日(28.10.2010)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2010/122773 A1

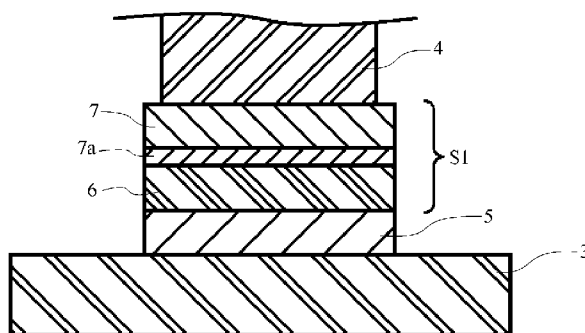
- (51) 国際特許分類:  
A61F 2/06 (2006.01) A61L 31/00 (2006.01)  
A61B 17/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/002828
- (22) 国際出願日: 2010年4月20日(20.04.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2009-102468 2009年4月20日(20.04.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人茨城大学 (IBARAKI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒3108512 茨城県水戸市文京2丁目1番1号 Ibaraki (JP). 国立大学法人東京医科歯科大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島1-5-4 5 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 増澤徹 (MASUZAWA, Toru) [JP/JP]; 〒3168511 茨城県日立市中成沢町四丁目12番1号 国立大学法人茨城大学 工学部内 Ibaraki (JP). 尾関和秀 (OZEKI, Kazuhide) [JP/JP]; 〒3168511 茨城県日立市中成沢町四丁目12番1号 国立大学法人茨城大学 工学部内 Ibaraki (JP). 岸田晶夫 (KISHIDA, Akio) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島1-5-4 5 国立大学法人東京医科歯科大学内 Tokyo (JP). 加藤綾子 (KATOU, Ayako) [JP/JP]; 〒3500034 埼玉県川越市仙波町2-15-1-206 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 堀城之, 外 (HORI, Shiroyuki et al.); 〒1000013 東京都千代田区霞が関3-3-1 尚友会館1階 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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,

[続葉有]

(54) Title: DEVICE FOR ADHERING ARTIFACT TO BIOLOGICAL TISSUE, AND STENT

(54) 発明の名称: 生体組織と人工物の接着装置、ステント

[図2]



(57) Abstract: Disclosed is a device whereby an artifact is well adhered, in a desired form, to a biological tissue. An adhesion device (A) is provided with an oscillator (piezo actuator) (3). Above the oscillator (3), a ceramic heater (4) is provided. Between the oscillator (3) and the ceramic heater (4), a sample (S1), which has a laminate structure of a blood vessel (6) that is a biological tissue and a stainless stent (7) that is an artifact, is positioned via a sample contact zone (5). By using an F-free DLC or an F-DLC using a starting material gas comprising not more than 40% of CF<sub>4</sub> (CH<sub>4</sub>≥60%) as the sample contact zone (5), the adhesion of the sample contact zone (5) to the blood vessel (biological tissue) (6) can be inhibited.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2010/122773 A1



GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 (条約第 21 条(3))

人工物を所望の形態で生体組織と良好に接着させる。接着装置 A には振動子(ピエゾアクチュエータ) 3 が配置されている。この振動子 3 の上方に、セラミックヒータ 4 が配置されている。振動子 3 とセラミックヒータ 4 の間には、試料接触部 5 を介して、生体組織である血管 6 及び人工物であるステンレス製ステント 7 の積層構造とされた試料 S 1 が載置される。試料接触部 5 として、F を含有しない DLC あるいは  $CF_4 40\%(CH_4 60\%)$  以下の原料ガスを用いた F-DLC を用いれば、試料接触部 5 と血管(生体組織) 6 とが接着することが抑制される。

## 明 細 書

**発明の名称**：生体組織と人工物の接着装置、ステント

### 技術分野

[0001] 本発明は、生体組織と人工物（ステント）とを接着させる接着装置の構成に関する。また、生体組織と接着されて用いられる人工物（ステント）の構成に関する。

### 背景技術

[0002] 血管等の生体組織に接着させることができる医療機器として、特許文献 1 に示されるステント、ステントグラフト等が広く知られている。

[0003] この特許文献 1 に示されているステント、ステントグラフト等は、その表面に生体組織接着性材料からなる部分を有する。この生体組織接着性材料としては、例えば湿潤コラーゲン、ポリウレタン、ビニロン、ゼラチン又はこれらの複合材料が示されている。この生体組織接着性材料に、生体組織を接触させた状態において、 $9 \times 10^2 \sim 1 \times 10^5 \text{ N/m}^2$  の圧力、 $60 \sim 140$  °C の温度、及び  $1 \sim 100 \text{ kHz}$  の振動を付加している。

[0004] また、特許文献 2 に示されるように、スパッタリングにより基材に酸化チタンを表面コーティングした細胞接着性基材が知られている。ここでは、表面に酸化チタンをコーティングした基材を用いて細胞を培養させ、基材の細胞接着の状態を顕微鏡で観察している。表面に酸化チタンをコーティングした基材に培養した神経細胞は、神経細胞突起の伸長及グリア細胞の増殖に優れていることが示されている。

[0005] また、特許文献 3 に示されるように、フッ素化ダイヤモンドライクカーボン薄膜を用いたコーティングが知られている。フッ素化炭化水素化合物を含むガスを用いて製造されたダイヤモンドライクカーボン（ダイヤモンド状炭素）薄膜は、切削工具、金型、電子材料、光情報記録媒体、偏光板保護フィルム等の表面保護膜として有用である。

[0006] また、特許文献 4 に示されるように、ハイブリッド複合体を用いた医療用

材料も知られている。ここでは、リン酸カルシウムまたは酸化チタンと基材とが化学結合してなる複合体の少なくとも一部が、さらに、軟組織に対して親和性を有する軟組織親和性向上物質で被覆されたハイブリッド複合体が示されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2007-229271号公報  
特許文献2：特開2002-253204号公報  
特許文献3：特開2007-213715号公報  
特許文献4：特開2006-130007号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

- [0008] しかしながら、従来の接着装置では、従来のステント等（人工物）を生体組織に、所要の接着強度をもって良好に接着することが困難であった。
- [0009] これは、従来の接着装置では、接着の際に、人工物であるステント等が生体組織に対してずれること、使用したかん子が生体組織に癒着してしまい生体組織から容易に取れなくなること、あるいは、本来はステントを接着させたくない箇所にステントが接着すること、等が原因である。特許文献1～4に記載の技術においても、こうした問題点が発生するために、ステントを所望の形態で生体組織と接着することは困難であった。
- [0010] 本発明は、かかる問題点に鑑みてなされたものであり、上記問題点を解決する発明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

- [0011] 本発明は、上記課題を解決すべく、以下に掲げる構成とした。
- 本発明の生体組織と人工物の接着装置は、金属製の人工物と生体組織とを積層して支持する支持手段と、積層された金属製の人工物と生体組織に振動、熱及び圧力の少なくとも一つを付与する付与手段とを具備する、生体組織

と人工物の接着装置であって、前記支持手段における前記生体組織と接する箇所に、フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon：DLC）、又は $CF_4$ の組成比率を40%以下とした $CH_4$ と $CF_4$ の混合ガスを用いて高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素（F-DLC）からなるコーティング膜が形成されていることを特徴とする。

本発明の生体組織と人工物の接着装置において、前記コーティング膜がステンレス鋼の上に形成されている構成を具備することを特徴とする。

本発明の生体組織と人工物の接着装置は、前記付与手段によって、前記積層された金属製の人工物と生体組織における接着圧力が10MPa以上、又は接着温度が200°C以上とされることを特徴とする。

本発明のステントは、生体組織と接着されて用いられる金属製のステントであって、 $CF_4$ の組成比率を70%以上とした $CH_4$ と $CF_4$ の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素（F-DLC）が、前記生体組織と接着される面にコーティングされていることを特徴とする。

本発明のステントは、前記生体組織と接着される面と異なる面に、フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon：DLC）、又は $CF_4$ の組成比率を40%以下とした $CH_4$ と $CF_4$ の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素（F-DLC）がコーティングされていることを特徴とする。

本発明のステントは、ステンレス鋼又はNiTi合金からなることを特徴とする。

## 発明の効果

[0012] 本発明によれば、人工物を所望の形態で生体組織と良好に接着させることができる。

## 図面の簡単な説明

[0013] [図1]本発明の実施の形態となる生体組織と人工物の接着装置の構成図である。

[図2]本発明の実施の形態となる生体組織と人工物の接着装置において、特に接着される試料周辺の構成を示す断面図である。

[図3]各種のコーティング材料をステンレス製ステントに施した場合におけるステントと血管の接着強度を示す図である。

[図4]フッ素（F）を添加したDLC（F-DLC）におけるフッ素濃度を変えた際のステントと血管の接着強度を測定した結果である。

[図5]剥離試験後において、コーティングを施したステンレス鋼上に残った血管組織を観察した結果の画像写真である。

[図6]本発明の実施の形態となるステントと生体組織とをかん子を用いて接着する際の構成を示す断面図である。

[図7]CF<sub>4</sub>の割合を変化させて基板にダイヤモンド状炭素（DLC）のコーティングを行なったときのラマンスペクトルである。

[図8]CF<sub>4</sub>の割合を変化させたときのC 1 sのC-C結合ピークを示すX線光電子分析結果である。

[図9]CF<sub>4</sub>の割合を変化させたときのF 1 sのC-F結合ピークを示すX線光電子分析結果である。

### 発明を実施するための形態

[0014] 本発明の生体組織と人工物の接着装置、あるいはステントの実施の形態について説明する。これらにおいては、特にそのコーティング材料を使い分けられている。初めに、このコーティング材料について説明する。このコーティング材料としては、非晶質炭素、及び酸化チタン（TiO<sub>x</sub>）からなるグループから少なくとも一つの材料が選択される。

[0015] このコーティング材料としては、まず非晶質炭素がある。ここで、非晶質炭素は、非晶質炭素と非晶質炭素に元素を添加した非晶質炭素を含む。非晶質炭素に添加する（ドーピングする）元素としては、Si、Ti、Cr、Al、Fe、Ni、Cu、Ag、Mo、W、F、H、N等がある。

- [0016] ここで、非晶質炭素として、ダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon：DLC）膜について説明する。ダイヤモンド状炭素（DLC）膜は、炭素間の結合を骨格構造としたダイヤモンドに近いアモルファス炭素膜である。炭素原子から構成される物質は、その原子配列から結晶体固体、分子結晶体固体、非結晶体固体に分類できる。
- [0017] 結晶体固体は、その原子配列において長距離秩序を有する物質で、炭素からなる結晶体固体には結合状態によって数種類の同素体が存在する。分子結晶体固体は、炭素原子で構成される分子同士が分子間力で結合している物質である。非結晶体固体は、構成原子の長期的な配列規則性がなく、中距離秩序や短距離秩序が存在する物質と定義され、アモルファスと呼ばれる。非結晶体炭素膜は、アモルファス炭素と呼ばれる。
- [0018] ダイヤモンド状炭素（DLC）は、アモルファス膜に含まれる。アモルファス膜の組成は主に炭素と水素からなる。膜中の $sp^3$ （結合角 $120^\circ$ の立体的な結合）結合性結晶、 $sp^2$ （結合角 $120^\circ$ の平面的な結合）結合性結晶の結合比率と水素の含有量により、その物性が大きく変化する。
- [0019] ダイヤモンド状炭素（DLC）膜は、高硬度、高耐摩耗性、低摩擦係数、絶縁性、高化学安定性、高腐食性、高ガスバリア性、高熱伝導率、高生体親和性、高赤外透過性等の特徴を有している。DLC膜は、電気・電子機器や切削工具、金型、自動車部品、光学部品、医療用機材（人工骨、眼内レンズなど）、PET（ポリエチレンテレフタレート）ボトルの酸素バリア膜など幅広く応用されている。
- [0020] DLCの成膜法としては、アークイオンプレーティング法やスパッタリング法の物理蒸着法（PVD法）、高周波プラズマCVD法、イオン化蒸着法等がある。
- [0021] 成膜法によって、DLC膜の特性は異なる。例えば、高周波プラズマCVD法によって得られる膜質は、膜中の水素が多いため平滑性に優れ、摩擦係数も小さいが若干硬度が低い。イオン化蒸着法では、イオン化した炭化水素を直流で加速するため、膜中から水素がたたき出され膜が硬くなるが、若干

面粗度が悪くなる。スパッタリング法は、水素フリーにすることが可能で膜を高硬度とすることができるが、これにより得られるDLC膜の粘性は低い。

[0022] また、同一の成膜方法を用いた場合でも、その成膜に用いる各種条件を変えることによって、得られるDLC膜の摩擦係数や硬度は変化する。摩擦係数や硬度は、膜中の水素含有量によって変化する。この水素含有量は、各種条件によって変化する。例えば、高周波プラズマCVD法によって成膜する場合、DLC膜の原料となる炭化水素系ガスの流量や圧力、電力などを変化させることにより、膜中の水素含有量を変化させることができる。

[0023] また、摺動環境において、DLC膜の低摩擦・高耐摩耗性を有効に機能させるためには、基板との密着力を確保する必要がある。摺動中に膜が消失してしまう要因として、DLC膜と基板との密着力が低いことが挙げられる。一般にシリコンや炭化タングステンを基板とした場合には比較的密着力が高いが、鉄や銅は密着力が低いために、その対応策が必要となる。

[0024] また、ダイヤモンド状炭素(DLC)膜の応力制御としてダイヤモンド状炭素(DLC)膜と基板との境界に中間層を形成し、それぞれの材料間の密着力を向上させ、ダイヤモンド状炭素(DLC)膜の高い内部応力を緩和することができる。

[0025] この中間層材料には、Si、W、Ti、Cr及びその炭化化合物が用いられる。また、DLC膜の内部応力を意図的に緩和する方法として、DLC膜への他元素の添加が有効である。この場合、DLC膜への内部応力を減少させてDLC膜の剥離を抑制する一方で、DLC膜の硬度や摩擦係数が変化することから、元素添加量が重要となる。フッ素(F)を添加したDLC膜(F-DLC)の場合、従来のDLCよりも膜の応力は下がり更に軟性化するため、基板への密着性、追従性が向上する。

[0026] この点を調べるため、DLCの薄膜を堆積させる基板としてSi基板を用いた場合について調べた。Si基板を用いた理由は、レーザーラマン分光光度計によるラマンスペクトルに基板の影響が少ないためである。Si基板は



、アセトンに浸し10分間の超音波洗浄を行なった。DLCの成膜には高周波プラズマCVD装置を使用し、原料ガスはDLCの成膜材料となる $\text{CH}_4$ 、Fを添加するための材料として $\text{CF}_4$ を用いた。また、Fの添加量を変えるために、 $\text{CF}_4$ の割合を全流量( $\text{CH}_4 + \text{CF}_4$ )に対して0%、20%、40%、60%、80%と $\text{CF}_4$ の割合が異なる5種類の試料を作成した。

[0027] DLC膜の膜厚は $0.2\ \mu\text{m}$ とし、コーティングした材料をレーザーラマン分光光度計で測定し、C原子とF原子の結合の状態を調べ、DLCあるいはF-DLCの成膜を確認した。測定条件は、レーザ光波長： $514.54\ \text{nm}$ 、波数分解能： $0.82\ \text{cm}^{-1}$ 、露光時間： $60\ \text{sec}$ とした。

[0028] 試料の作製にあたって、基板には大きさ $20\ \text{mm} \times 8\ \text{mm} \times 0.03\ \text{mm}$ のステンレスSUS316を用い、 $\text{CF}_4$ の割合を全流量( $\text{CH}_4 + \text{CF}_4$ )に対して0%、20%、40%、60%、80%でコーティングを行なった。また、ダイヤモンド状炭素(DLC)の付着強度を向上させるため、中間層としてシリコン(Si)をスパッタリングによりコーティングした。分析はX線光電子分光分析(X-ray Photoelectron Spectroscopy: XPS)測定を行なった。

[0029] 上述のコーティング条件を表1に示す。

[表1]

	成膜
原料ガス	$\text{CH}_4$ 、 $\text{CF}_4$
ガス流量 [ $\text{sccm}$ ]	45
圧力 [ $\text{Pa}$ ]	13
電力 [ $\text{W}$ ]	250
基板間距離 [ $\text{mm}$ ]	45
全流量に対する $\text{CF}_4$ の割合 [%]	0、20、40、60、80
DLC膜厚 [ $\mu\text{m}$ ]	0.2
中間層膜厚(Si) [ $\mu\text{m}$ ]	0.2

[0030] ラマンスペクルの $\text{CF}_4$ 流量依存性を図7に示す。図7により、 $1350\ \text{cm}^{-1}$ 付近のDバンドと、 $1550\ \text{cm}^{-1}$ 付近のGバンドが $\text{CF}_4$ 60%( $\text{CH}_4$ 40%)までは確認でき、DLCが成膜されていることがわかった。しかし、 $\text{CF}_4$ 80%( $\text{CH}_4$ 20%)ではピークが確認できなかったため、DLC

膜となっていないことがわかった。

- [0031]  $C 1 s$ の $C-C$ 結合ピークのX線光電子分光分析(XPS)結果を図8に、 $F 1 s$ の $C-F$ 結合ピークのX線光分光分析結果を図9に示す。図7により、 $CF_4$ の割合を増やしていくと、 $C-C$ 結合が減少していることがわかった。また、図9により、 $CF_4$ の割合を増やしていくと $C-F$ 結合が増加していることがわかった。
- [0032] ラマン分光分析の結果から、 $CF_4$  60% ( $CH_4$  40%) までの試料がDL Cであると確認されたが、 $CF_4$  80% ( $CH_4$  20%) ではDL Cのピークが確認されなかった。
- [0033] ここで、XPSの $C 1 s$ ピークの結果を見ると、 $CF_4$ の割合を増やすと $C-C$ 結合が減少している。
- [0034]  $F 1 s$ のピークを見ると、 $CF_4$ の割合増加によって $C-F$ 結合の増加が確認された。 $C-F$ 結合は $CF_2$ や $CF_3$ が主体となっていると考えられ、これらの結合が多く存在すると、DL C膜の表面の疎水性が高くなる。
- [0035] なお、上記の通り、 $CF_4$ が60%以下の場合にはダイヤモンド状炭素であることが確認され、 $CF_4$ が80%以上である場合にはもはや厳密にはダイヤモンド状炭素とはなっていないことが確認された。しかしながら、以下では、便宜上、 $CF_4$ が0%の場合に得られた材料をDL C、 $CF_4$ が含まれる場合( $CF_4$ が80%以上の場合も含む)に得られた材料をF-DL Cと呼称する。
- [0036] 次に、表面コーティング材料の他の例として、酸化チタン( $TiO_x$ )がある。本発明の人工物の表面コーティング材料である酸化チタン( $TiO_x$ )として、代表例なものとして二酸化チタン( $TiO_2$ )がある。
- [0037] ここで、酸化チタンの代表例である $TiO_2$ を用いた膜の作製方法について述べる。大きさ20mm×8mm×0.03mmのステンレスSUS316基板をアセトンにて10分間の超音波洗浄を行ない、 $TiO_2$ のコーティングを施すための成膜を行なった。成膜には高周波マグネトロンスパッタ装置を使用し、スパッタリングガスはアルゴン(Ar)とした。条件を表2に示す

。

[表2]

ターゲット	TiO <sub>2</sub> 粉末
使用ガス	A r
ガス流量 [s c c m]	1 0 . 0
放電電力 [W]	1 0 0
放電圧力 [P a]	8
膜厚 [ $\mu$ m]	0 . 2

[0038] 本発明の実施の形態となる生体組織と人工物の接着装置について説明する。この生体組織と人工物の接着装置では、低エネルギーの振動、熱及び圧力のいずれか一つの単エネルギー又は振動、熱及び圧力を合わせて複合エネルギーにすることにより生体組織と人工物を接着する。

[0039] 特許文献3に示されるようなフッ素化ダイヤモンドライクカーボン薄膜の物理蒸着法に比較して、本発明の上記実施例では高周波プラズマCVD法により原料ガスのCH<sub>4</sub>とCF<sub>4</sub>との割合比率を変えるという簡便な方法でフッ素含有量を制御することができる。

[0040] フッ素含有量の上昇に伴い、表面濡れ性における接触角は上昇し、表面エネルギーは減少する。単純に考えれば、フッ素含有量が上昇すれば表面エネルギーは減少し、基材との接触角が減少すると推察できる。しかしながら、上記の例によれば、使用する原料ガス中ではフッ素含有量が高い場合に接着力が高いことが判明した。

[0041] これらのコーティング材料を用いた接着装置について説明する。図1は、本発明の実施の形態となる生体組織と人工物との接着装置Aの構成を示す。図1において、接着装置Aは、L字状の断面で下部に突出台1aを有する載置体1を有する。この載置体1の突出部1aの上部にロードセル2（荷重変換器）が載置され、このロードセル2の上部に振動子（ピエゾアクチュエータ）3が配置されている。一方、載置体1の上部で、この振動子3の上方に、セラミックヒータ4が配置されている。

[0042] 振動子3とセラミックヒータ4の間には、試料接触部5を介して、生体組

織である血管6及び人工物であるステンレス製ステント7の積層構造とされた試料S1が載置される。図2は、この状況を拡大した構成の断面図である。

[0043] 図2に示すように、人工物であるステント7の表面には第1のコーティング膜7aが施されていることにより、ステント7の表面が改質されている。このように、生体組織である血管6及び人工物であるステント7は、重ね合わせられ接触させられた状態で試料接触部5の上部に配置され、血管6及びステント7は重ね合わされ接触させられた状態で、振動子3とセラミックヒータ4の間に配置され挟持されている。すなわち、振動子3とセラミックヒータ4は、これらの間において血管6とステント7とを積層して支持する支持手段となる。

[0044] セラミックヒータ4の先端は、ステント7の上部に接触している。ステント7と血管6は、セラミックヒータ4からの熱と圧力を受ける。振動子3は、試料接触部5、血管6及びステント7に所定の振動を与える。ステント7、血管6、試料接触部5は、振動子3とセラミックヒータ4で挟まれており、この場合は低エネルギーの振動、熱及び圧力を同時に加えられている。すなわち、振動子3（あるいは試料接触部5）とセラミックヒータ4は、血管6とステント7の積層構造に圧力を印加する付与手段となる。また、振動子3は、この積層構造に振動を印加する付与手段となり、セラミックヒータ4は、この積層構造に熱を加える付与手段となる。

[0045] このように上記の接着装置Aでは、単独ではたんぱく質変性を生じさせない低エネルギーの振動と熱及び圧力を合わせて複合エネルギーにすることにより、たんぱく質変性を生じさせ、生体組織である血管6と人工物であるステント7を接着させることができる。

[0046] セラミックヒータ4は、セラミックヒータ4の温度を制御するセラミックヒータコントローラ8に接続されている。セラミックヒータコントローラ8は、セラミックヒータ4を設定温度に保つ。また、振動子3は、振動子3の振動を制御するピエゾアクチュエータドライバ9に接続されている。ピエゾ

アクチュエータドライバ8は、振動子3の振動周波数と振動振幅の大きさを決定する。

[0047] また、セラミックヒータ4の側面には、静電容量型変位計（静電容量型ギャップ検出器）10が配置されている。この静電容量型変位計10は、振動子3とセラミックヒータ4間のギャップを検出する。

[0048] さらに、上記の接着装置Aは、オシロスコープ11を備え、このオシロスコープ11は、セラミックヒータ4の電圧等を測定する。また、上記接着装置Aは、サーモグラフィ12を有し、このサーモグラフィ12は、ステント7、血管6の表面の温度を測定・画像化し、これによって、操作者は、ステント7、血管6の表面の温度状態を診断することができる。このように、振動振幅・温度・圧力は、オシロスコープ11、サーモグラフィ12及びロードセル2を用いて計測される。

[0049] 上記した接着装置Aは、AD変換装置13を備え、このAD変換装置13は、ロードセル2のデータを電圧等のデータに変換する。サーモグラフィ12とAD変換装置13は、パーソナルコンピュータ14に接続されている。

[0050] 図2の構成においては、接着後における血管（生体組織）6とステント7（第1のコーティング膜7a）との間の接着強度が高いことが要求される。この接着強度は、第1のコーティング膜7aの材料として適切なものを用いることにより、向上させることができる。

[0051] 一方で、上記の圧力・温度は、これらの間の界面に印加されるだけでなく、接着装置Aの一部、例えば図2におけるセラミックヒータ4とステント7との界面、あるいは血管6と試料接触部5との界面にも印加される。このうち、特に血管6と試料接触部5との界面が接着されてその接着強度が高くなった場合には、血管6とステント7とが接着された構造を、この接着装置Aから分離することが困難である。あるいは、この分離の際に、血管6が破損することがある。従って、この界面における接着強度を、前記と逆に、極力小さく、あるいはこの界面を接着させないようにすることが必要である。そのため、この試料接触部5としては、血管（生体組織）6との密着性の低い

PTFE板（Polytetrafluoroethylene板：フッ素樹脂加工板）が使用される。

- [0052] ここで、ステンレス鋼（ステント）にコーティングを施すことで、血管との接着強度を大きくすることが可能かどうか確認するため、コーティングを施したステンレス鋼と血管との接着実験を行った。コーティング材料として、（１）DLC（Fドーピングなし）、（２）CF<sub>4</sub>40%（CH<sub>4</sub>60%）の原料ガスを用いたF-DLC、（３）CF<sub>4</sub>60%（CH<sub>4</sub>40%）の原料ガスを用いたF-DLC、（４）CF<sub>4</sub>80%（CH<sub>4</sub>20%）の原料ガスを用いたF-DLC、（５）TiO<sub>2</sub>の5種類を用いた。
- [0053] 振動子の上にPTFE板を敷き、その上にコーティングを施したステンレス鋼、血管の順番で載せた。コーティングを施したステンレス鋼は、厚み0.03mmとし8mm×20mmの短冊型とした。血管は、8mm×20mmの短冊型とし、コーティングを施したステンレス鋼と血管を5mm重ねて接触させて接着した。セラミックヒータの押付面の大きさは、4mm×1mmとした。前記の通り、この構成においては、PTFE板と血管との接着は生じていない。
- [0054] 接着条件は、振動無付加の場合には、接着温度230℃、接着圧力2.5MPa、接着時間120secとし、振動付加の場合には、接着温度230℃、接着圧力2.5MPa、接着時間120sec、振動周波数12kHz、振動全振幅2μmとした。
- [0055] F-DLC（図3における（４））膜のコーティングを施したステンレス製ステントと血管を接着した試験片の引張試験を行なった後、F-DLCコーティングを施したステンレス鋼表面の組織観察を行なった。F-DLC膜のコーティングを施したステンレス鋼表面には、血管と見られる組織が残っており、組織が残っていない面と残っている面の境界の表面を走査型電子顕微鏡（Scanning Electron Microscope: SEM）で観察した。
- [0056] まず、血管とステンレス鋼（無コーティング）の接着実験の結果を表3に

示す。

[表3]

ヒータ側 試料	振動子側 試料	接着温度 [°C]	接着圧力 [MPa]	接着時間 [sec]	接着強度 [MPa]
SUS	血管	130	10	120	x
SUS	血管	200	10	120	0.21
血管	SUS	200	10	120	0.21

[0057] 血管の上にステンレス鋼（無コーティング）を載せ、接着圧力10MPa、接着時間120sec、接着温度130°Cとした場合は、接着しなかった。接着圧力10MPa、接着時間120sec、接着温度200°Cの場合は、接着した。このように、上記の接着装置Aを用いることにより、接着時間を120secと従来に比較して大幅に短縮できた。また、試験片の順番を入れ替え、ステンレス鋼（SUS）の上に血管を載せた場合も接着し、血管の上にステンレス鋼（SUS）を載せた場合よりも接着強度が大きかった。従って、この接着装置Aにおいては、接着圧力としては10MPa以上、接着温度としては200°C以上が特に好ましい。

[0058] 次に、コーティング材料による血管のステントへの接着強度の変化を調べた。図3は、各種のコーティング材料（コーティング材料無しも含む）を用い、ステントの表面にコーティング（コーティング無しも含む）した場合のステントと血管の接着強度を示したもので、各材料につき4回分の実験データを示す。

[0059] 図3において、1は、無コーティングのステントと血管の接着強度、2はCH<sub>4</sub>100%（CF<sub>4</sub>を使用せず）の原料ガスを用いたFを含有しないDLCをコーティングしたステントと血管の接着強度、3はCF<sub>4</sub>40%（CH<sub>4</sub>60%）の原料ガスを用いたF-DLCをコーティングしたステントと血管の接着強度、4はCF<sub>4</sub>80%（CH<sub>4</sub>20%）の原料ガスを用いたF-DLCをコーティングしたステントと血管の接着強度、5はTiO<sub>2</sub>をコーティングしたステントと血管の接着強度をそれぞれ示す。

[0060] Fを含有しないDLC（2）あるいはCF<sub>4</sub>40%（CH<sub>4</sub>60%）以下の

原料ガスを用いたF-DLC（3）をコーティングした場合は、コーティングを施していないステント（1）よりも接着強度が小さくなり、CF<sub>4</sub>80%（CH<sub>4</sub>20%）以上の原料ガスを用いたF-DLC（4）をコーティングした場合には、コーティングを施していないステント（1）よりも接着強度が大きい傾向が見られた。また、TiO<sub>2</sub>（5）コーティングの場合の場合の接着強度も、（4）と同様に大きくなった。

[0061] 更に、DLC、F-DLCに限定してこの接着強度の測定を行った。ここでは、F-DLCを成膜する際のCF<sub>4</sub>濃度を0%、20%、40%、60%、70%、80%とした。血管との接着は、ヒーター予熱温度125℃、振動子予熱温度50℃とし、接着温度120℃、圧力125MPa、振動周波数11.84kHz、振動振幅5μm、接着時間120secで行った。サンプルの数は、各条件で5回以上とした。この場合に得られた接着強度を図4に示す。なお、ここで、接着条件が図3の場合とは等しくないために、接着強度が図3の場合とはわずかに異なる。CF<sub>4</sub>が0~40%の場合には、無コーティングの場合と比べて接着強度は低下し、CF<sub>4</sub>が70%以上では無コーティングの場合と比べて接着強度は向上する。

[0062] CF<sub>4</sub>80%（CH<sub>4</sub>20%）以上の原料ガスを用いたF-DLCのコーティングを施したステンレス鋼と血管とを接着し、剥がした後、コーティングを施したステンレス鋼上に残った血管を観察した結果のSEM画像写真を図5に示す。図5において、F-DLCコーティングを施したステンレス鋼表面には、血管とみられる組織が残っており、組織が残っていない面と残っている面の組織の境界の表面をSEMで観察した。なお、倍率1000倍で、加速電圧は1kVであった。図5の画像写真に、血管組織15とステンレス鋼16が示されている。この場合、血管組織15が網目状となっている様子がわかった。また、約1μmの太さの繊維があることを確認した。

[0063] この結果より、特にこのコーティングを施したステントと血管との接着が可能であり、かつ血管同士の接着強度よりも強固であることから、例えば、ステントを血管に接着し、ステントのずれを防ぐことが可能である。



- [0064] 図3、4の結果より、 $CF_4$  70%以上 ( $CH_4$  30%以下)の原料ガスを用いたF-DLC又は $TiO_2$ を第1のコーティング膜7aの材料として用いることで、非常に強固な接着を実現できることが明らかである。
- [0065] 一方で、試料接触部5として、前記のPTFE板の代わりに、Fを含有しないDLCあるいは $CF_4$  40% ( $CH_4$  60%)以下の原料ガスを用いたF-DLCを用いれば、試料接触部5と血管(生体組織)6とが接着することが抑制される。この場合には、図2において、振動子3表面にステンレス鋼を接続し、この表面をこれらの材料でコーティングすればよい。更に、この部分だけでなく、接着装置Aの内部において、接着作業を行なう際に血管6が接触する可能性のある箇所これらの材料をコーティングすることによって、血管6を本来接着すべきステント7以外の箇所に血管6が接着されることを抑制することができる。
- [0066] 特に、DLC又はFの含有量が低い( $CF_4$ が40%以下の)F-DLCと、Fの含有量の高い( $CF_4$ が70%以上の)F-DLCは、同一の材料系であり、同一の成膜装置を用いて形成できるにも関わらず、両者は、生体組織との間の接着性に対しては、逆の特性をもつ。このため、同一の成膜装置を用い、前者を接着装置A側に、後者をステント7側にコーティングすることにより、生体組織とステント7とを、この接着装置Aを用いて特に確実に強固に接着することが可能となる。
- [0067] 本発明の一実施例として、生存中の豚の大動脈に一部切り込みを入れ、8mm×20mmの短冊型にカットしたステントを血管内に接着した。接着条件は、接着時間50sec、振動周波数12kHzとした。 $CF_4$  80% ( $CH_4$  20%)の原料ガスを用いたフッ素(F)を含有するF-DLC膜のコーティングを施したステンレス製ステントを使用した。接着手順は、(1)豚の大動脈の血管を半分に切断冷却する工程、(2)血管内にステントを挿入する工程、(3)血管とステントを接着する工程、及び(4)接着した血管とステントを冷却して組織損傷を抑える工程であった。その結果、上記の接着装置を用いて、血管に損傷を与えずに、ステントを血管に装着することが

できた。また、約 1 時間の拍動下において接着したステントと血管が剥がれないことを確認した。

[0068] 上記の例では、接着装置 A に装着されていない他の装置（手段）で前もって第 1 のコーティング膜 7 a をステント 7 上に形成する。このコーティング済みのステント 7 を接着装置 A における支持手段に装着している。しかしながら、これらのコーティング膜を形成するコーティング手段を接着装置内に設けることもできる。この場合は、上記の振動子 3 やセラミックヒータ 4 等と離れた箇所において高周波プラズマ CVD 装置等（DLC、F-DLC の場合）あるいは高周波マグネトロンスパッタ装置等（TiO<sub>2</sub> の場合）と同様の機構を設ける。これにより、ステント 7 の表面に第 1 のコーティング膜 7 a を形成した後に、図 2 の構成で血管 5 とこのコーティング済みのステント 7 とを接着すればよい。

[0069] また、圧力を加える付与手段、振動を加える付与手段、熱を加える付与手段としては、上記の構成以外にも各種の構成のものが適用できる。これによっても、同様の効果を奏することは明らかである。この際、少なくとも圧力、振動、熱のいずれかが加えられることによってステント 7 と血管（生体組織） 6 とを接着することができる。

[0070] 上記の例では、ステンレス製ステントにおける生体組織が接着される側のみに、その接着性を高めるコーティングを施した。しかしながら、このステントにおいても、上記の 2 種類のコーティングを使い分けて使用することができる。この例が図 6 に示された構成である。図 6 で、試料 S 2 を構成する 2 種類のコーティング材料を上下両表面に施した人工物であるステンレス製ステント 2 2 と生体組織である血管 2 1、試料 S 2 であるステント 2 2 と血管 2 1 を上下に挟持するかん子 2 3 の構成図である。図 6 において、生体組織である血管 2 1 は、かん子 2 3 に両側から圧力を加えられることによって、人工物であるステント 2 2 に接着される。

[0071] ステント 2 2 は、上表面（かん子 2 3 側）に、DLC（例えば図 3 における（2））あるいは F 濃度の低い F-DLC（例えば図 3 における（3））

からなる第2のコーティング膜22a、下表面（血管21側）にF濃度の高いF-DLC（例えば図3における（4））からなる第1のコーティング膜22bが形成されている。前記と同様に、第1のコーティング膜22bとして、TiO<sub>2</sub>（図3における（5））を用いてもよい。

[0072] 上述の例の場合、血管21が仮にステント22とかん子23（上側）側に入り込んでも、その接着強度は低くでき、ステント22と血管21（下側）の接着強度は高くできる。すなわち、ステント22とかん子23側における血管21の接着強度が低いために両者は接着し難く、一方ステント22と血管21の接着強度は高いために両者は強固に接着する。

[0073] 上記の接着装置Aを用いずに、かん子23を用いて血管23とステント22とを接着する場合、この構成でコーティングされたステント22を用いることによって、両者を強固に接着することができる。また、上記の接着装置Aを用いる場合においても、生体組織をステントの一面（第1のコーティング膜22bが形成された面）以外に付着させたくない場合には、ステント22に上記の構成のコーティングを施すことは有効である。

[0074] また、上記の例では、人工物であるステントの1面において1種類の材料からなるコーティングを施していた。しかしながら、これを2種類以上とすることも可能である。例えば、図6中のステント22の下側の面において、血管21を接着させたい領域とこれを接着させたくない領域とがある場合、前者の領域にはF濃度の高いF-DLC（CF<sub>4</sub>が70%以上のF-DLC）からなる第1のコーティング膜22bを形成し、後者の領域には上側の面と同様にF濃度の低いF-DLCあるいはDLC（CF<sub>4</sub>が40%以下のF-DLC又はDLC）からなるコーティング膜を形成することも可能である。こうした場合には、特にDLCあるいはF-DLCをこれらのコーティング材料として用いることにより、原料ガスの成分（CF<sub>4</sub>/CH<sub>4</sub>）の調整を行うだけで、同一のコーティング装置を用いて、これらのコーティング膜の形成を行うことができる。

[0075] また、上記の例では、人工物であるステントとしてステンレス製のものに

ついて述べたが、ステントのその他の材料として、例えばNiTi合金等も使用することができる。

[0076] 上述したように、血管とステントの接着実験により、血管とステントの接着が可能であり、かつ血管同士の接着強度よりも強固な接着を実現できた。また、ステンレス鋼にフッ素含有率を変更したF-DLC膜のコーティングを施すことで、ステントと血管との接着強度の向上を実現できた。あるいは、フッ素含有率をこれと変えることによって、血管とステントとの接着をさせないことができることも確認された。血管が接着することが好ましくない箇所はこの組成のコーティング膜を形成することにより、この箇所への血管の付着を抑制することができた。

### 符号の説明

- [0077] A 生体組織と人工物の接着装置
- S 1、S 2 試料
    - 1 載置体
      - 1 a 突出台
    - 2 ロードセル（荷重変換器）
    - 3 振動子（ピエゾアクチュエータ）
    - 4 セラミックヒータ
    - 5 試料接触部
    - 6、2 1 血管（生体組織）
    - 7、2 2 ステント
      - 7 a、2 2 b … 第1のコーティング膜
    - 8 セラミックヒータコントローラ
    - 9 ピエゾアクチュエータ（振動子）ドライバ
    - 1 0 静電容量型変位計（静電容量型ギャップ検出器）
    - 1 1 オシロスコープ
    - 1 2 サーモグラフィ
    - 1 3 AD変換器

14 パーソナルコンピュータ

15 血管組織

16 ステンレス鋼

22 a 第2のコーティング膜

23 かん子

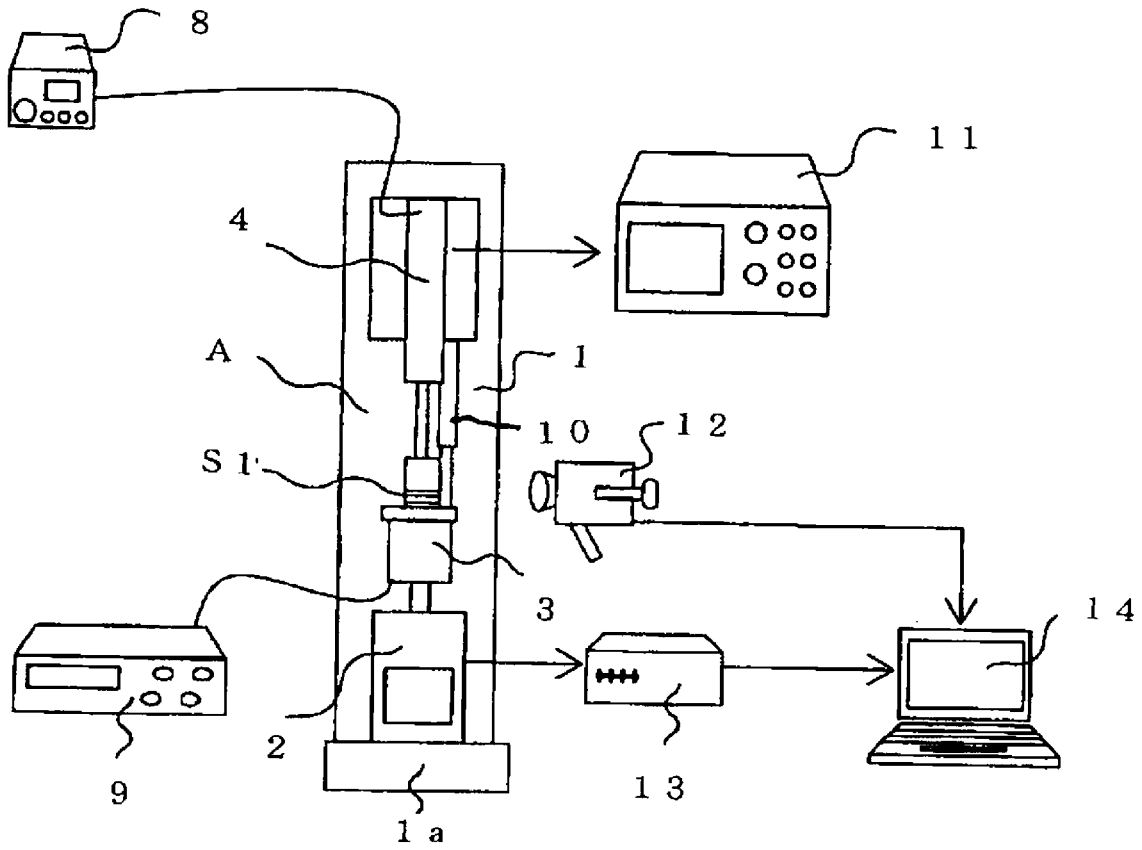
## 請求の範囲

- [請求項1] 金属製の人工物と生体組織とを積層して支持する支持手段と、積層された金属製の人工物と生体組織に振動、熱及び圧力の少なくとも一つを付与する付与手段とを具備する、生体組織と人工物の接着装置であって、
- 前記支持手段における前記生体組織と接する箇所に、
- フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon：DLC）、又は $CF_4$ の組成比率を40%以下とした $CH_4$ と $CF_4$ の混合ガスを用いて高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素（F-DLC）からなるコーティング膜が形成されていることを特徴とする、生体組織と人工物の接着装置。
- [請求項2] 前記コーティング膜がステンレス鋼の上に形成されている構成を具備することを特徴とする請求項1に記載の、生体組織と人工物の接着装置。
- [請求項3] 前記付与手段によって、
- 前記積層された金属製の人工物と生体組織における接着圧力が10MPa以上、又は接着温度が200℃以上とされることを特徴とする請求項1又は2に記載の、生体組織と人工物の接着装置。
- [請求項4] 生体組織と接着されて用いられる金属製のステントであって、
- $CF_4$ の組成比率を70%以上とした $CH_4$ と $CF_4$ の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素（F-DLC）が、前記生体組織と接着される面にコーティングされていることを特徴とするステント。
- [請求項5] 前記生体組織と接着される面と異なる面に、
- フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon：DLC）、又は $CF_4$ の組成比率を40%以下とした $CH_4$ と $CF_4$ の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によ

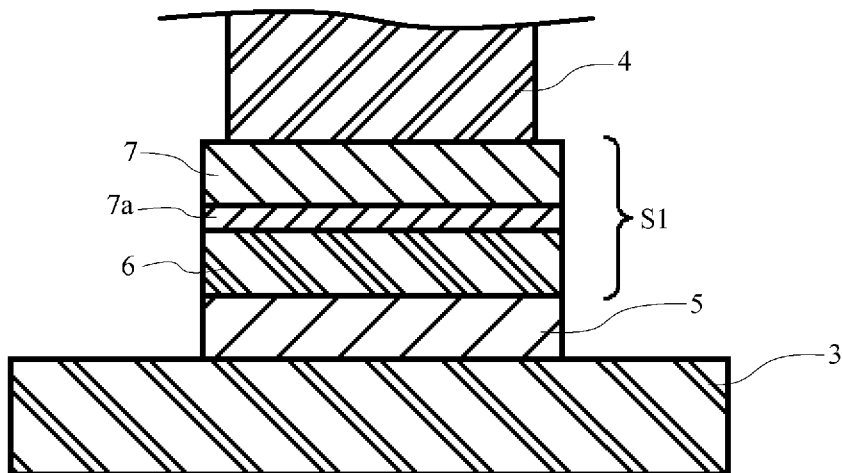
って形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素（F-DLC）がコーティングされていることを特徴とする請求項4に記載のステント。

[請求項6]        ステンレス鋼又はNiTi合金からなることを特徴とする請求項4又は5に記載のステント。

[図1]

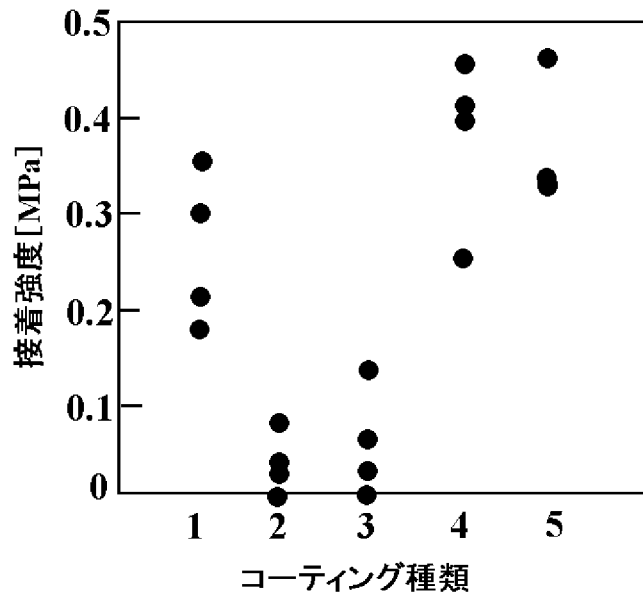


[図2]

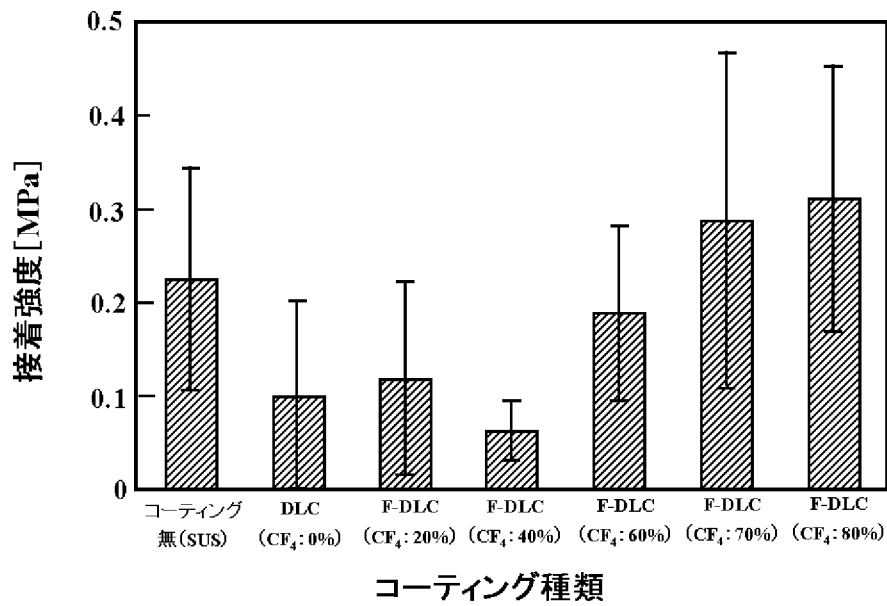




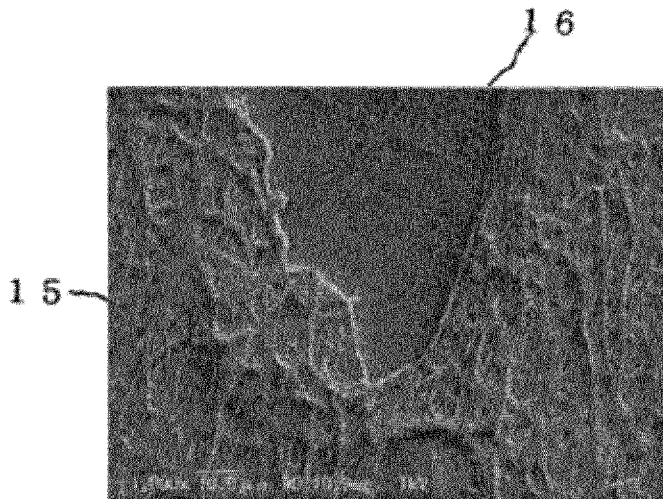
[図3]



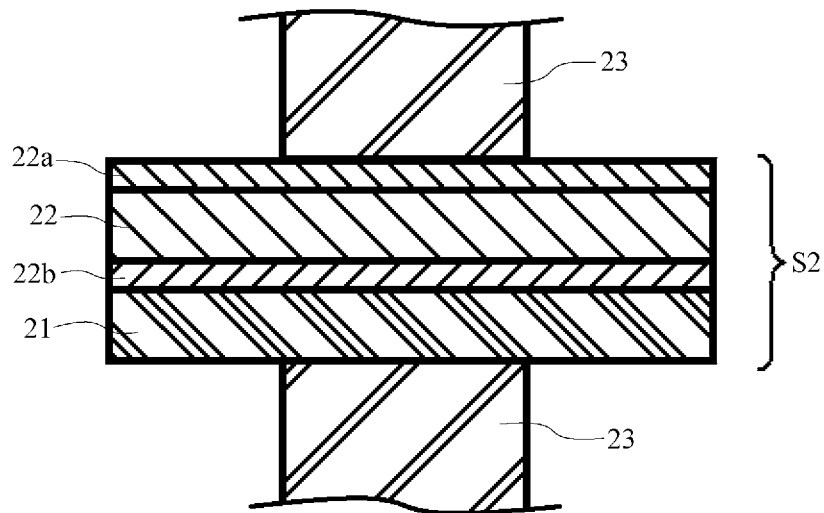
[図4]



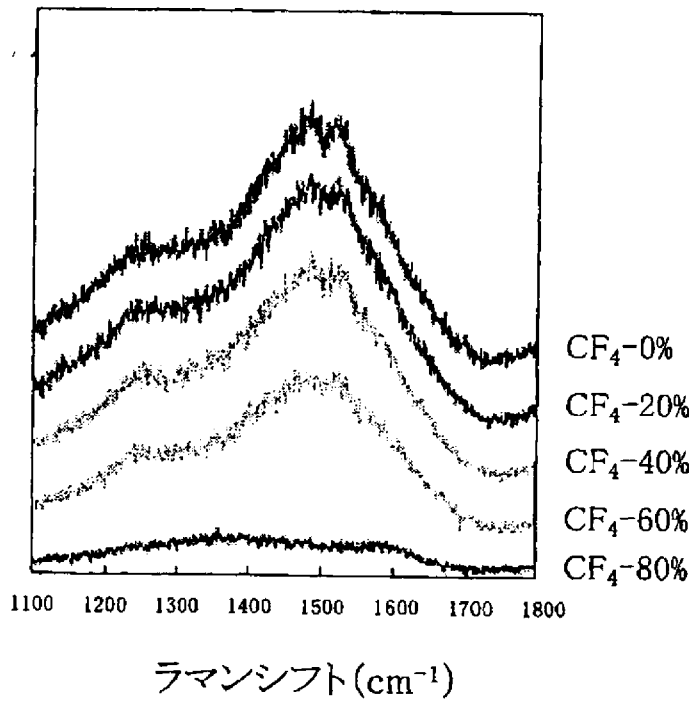
[図5]



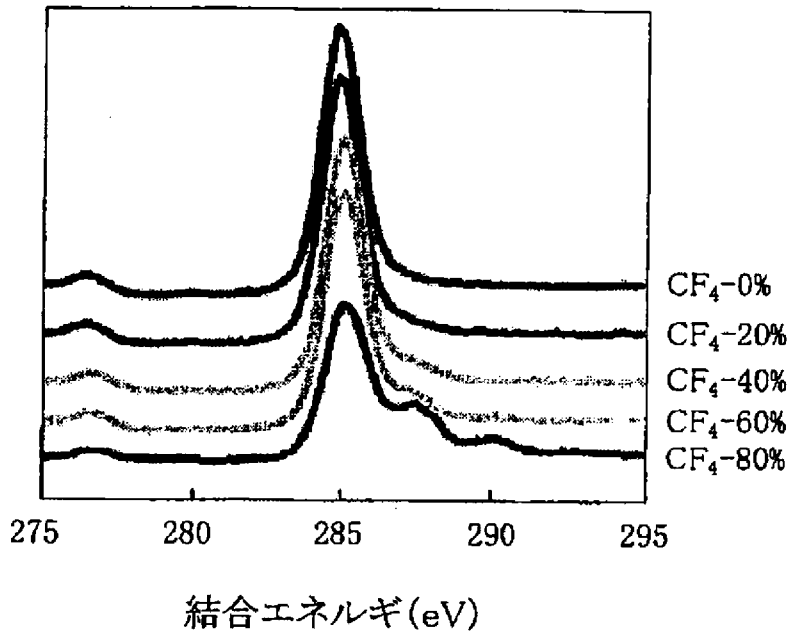
[図6]



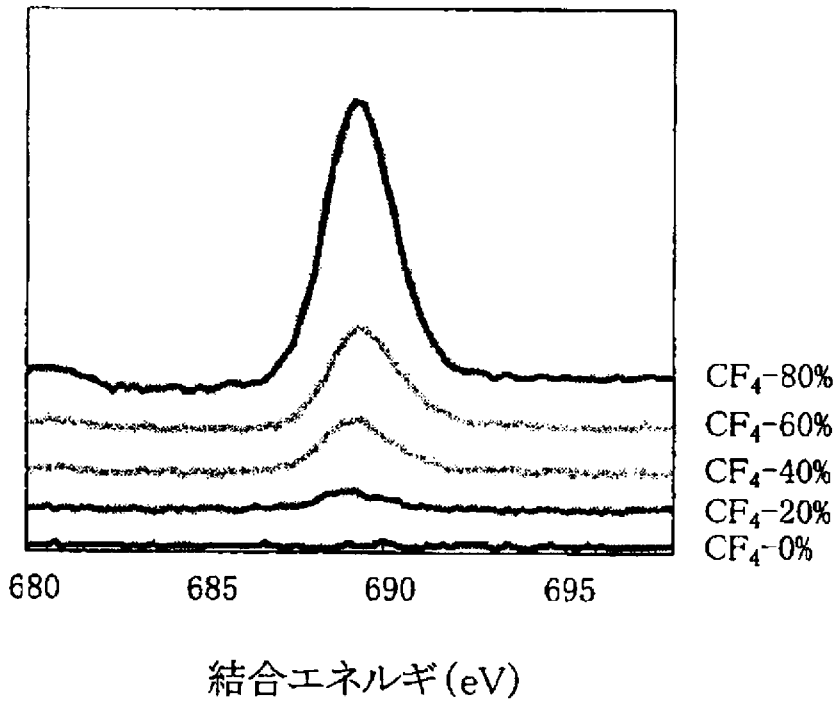
[図7]



[図8]



[図9]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2010/002828

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61F2/06(2006.01) i, A61B17/00(2006.01) i, A61L31/00(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)

A61F2/00-2/80, A61B17/00, A61L15/00-33/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

**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 2001-29447 A (Terumo Corp.), 06 February 2001 (06.02.2001), claims 1, 2; paragraphs [0013], [0025] to [0046] (Family: none)	4, 6 1-3, 5
Y	JP 8-337874 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 24 December 1996 (24.12.1996), claim 11; paragraph [0067] (Family: none)	4, 6
A	JP 2001-238962 A (Nippon LifeLine Co., Ltd.), 04 September 2001 (04.09.2001), entire text & WO 2001/064276 A1	1-6

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  
14 May, 2010 (14.05.10)

Date of mailing of the international search report  
25 May, 2010 (25.05.10)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2010/002828

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 2007-229270 A (Tokyo Medical and Dental University, Ibaraki University, Shimane University), 13 September 2007 (13.09.2007), paragraphs [0027], [0028] & US 2009/0105701 A1 & EP 1992294 A1 & WO 2007/100063 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61F2/06(2006.01)i, A61B17/00(2006.01)i, A61L31/00(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. A61F2/00-2/80, A61B17/00, A61L15/00-33/00

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 1971-2010年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2010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)

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 2001-29447 A (テルモ株式会社) 2001.02.06, 請求項 1, 2, [0013], [0025]-[0046] (ファミリーなし)	4, 6 1-3, 5
Y	JP 8-337874 A (松下電器産業株式会社) 1996.12.24, 請求項 11, [0067] (ファミリーなし)	4, 6
A	JP 2001-238962 A (日本ライフライン株式会社) 2001.09.04, 全文 & WO 2001/064276 A1	1-6

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 14.05.2010	国際調査報告の発送日 25.05.2010
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) 内山 隆史 電話番号 03-3581-1101 内線 3346

C (続き) . 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 2007-229270 A (国立大学法人東京医科歯科大学、国立大学法人茨城大学、国立大学法人島根大学) 2007.09.13, [0027][0028] & US 2009/0105701 A1 & EP 1992294 A1 & WO 2007/100063 A1	1-6