

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5512754号  
(P5512754)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(51) Int.Cl. F I  
**C 1 2 M 1/42 (2006.01)** C 1 2 M 1/42  
**C 1 2 N 1/02 (2006.01)** C 1 2 N 1/02

請求項の数 11 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2012-155505 (P2012-155505)  
 (22) 出願日 平成24年7月11日(2012.7.11)  
 (65) 公開番号 特開2013-230137 (P2013-230137A)  
 (43) 公開日 平成25年11月14日(2013.11.14)  
 審査請求日 平成24年7月11日(2012.7.11)  
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0045751  
 (32) 優先日 平成24年4月30日(2012.4.30)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 304059937  
 コリア・インスティテュート・オブ・マシ  
 ナリー・アンド・マテリアルズ  
 KOREA INSTITUTE OF  
 MACHINERY & MATERIA  
 LS  
 大韓民国大田市儒城区柯亭北路156(長  
 洞)  
 156, GAJEONGBUK-RO,  
 YUSEONG-GU, DAEJEO  
 N 305-343, REPUBLIC  
 OF KOREA  
 (74) 代理人 100107308  
 弁理士 北村 修一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁場を利用する自己細胞抽出装置およびこれを利用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞液から分離対象となる有効細胞を抽出するための装置であって、  
 上部基板および磁性を有する下部基板が相互結合し、内部に前記細胞液が流動するための流動路が形成される流路ケーシングと、  
 前記流動路上に配置され、前記細胞液に含まれる細胞のうちで抽出対象となる前記有効細胞の通過を選択的に遮断する分離チャネルを備えた分離部と、  
 前記流路部の内部に磁場を形成し、前記分離チャネルを遮断する前記有効細胞を前記分離チャネルから分離する磁場制御部と、を含む磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項2】

前記分離チャネルは、前記細胞液の流動方向に沿って幅が次第に狭まるように構成される請求項1に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項3】

前記分離部は、前記細胞液の流動方向に沿って幅が次第に広くなり、前記分離チャネルを形成するように相互離隔して配置される複数の微細構造物を含む請求項2に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項4】

前記複数の微細構造物は、前記磁場制御部および前記下部基板の間に発生する磁場の勾配を増加させるように構成される請求項3に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項5】

前記流動路の両端部には、前記細胞液が投入されるための投入ポート、および、前記分離部を通過した非有効細胞を外部に排出させるための排出ポートをそれぞれ形成してある請求項 4 に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項 6】

前記下部基板は、高分子樹脂および強磁性粒子の混合液が硬化して形成される請求項 1 に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項 7】

前記磁場制御部は、前記分離チャンネルが前記有効細胞によって遮断される場合に、前記流動路内に磁場を作動させて制御する請求項 1 に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

10

【請求項 8】

前記磁場制御部は、電磁石で構成され、印加される電流を制御して磁場の強度を調節する請求項 1 に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の磁場を利用する自己細胞抽出装置を利用する方法であって、前記流路ケーシングの前記流動路内に抽出対象である有効細胞と非抽出対象である非有効細胞を含む細胞液を投入させる投入段階と、

複数の分離チャンネルそれぞれに前記細胞液を通過させ、前記非有効細胞を通過させて前記有効細胞を選択的に抽出させる抽出段階と、

前記有効細胞が前記分離チャンネルを遮断しないように前記流動路内に磁場を発生させる磁場発生段階と、を含む磁場を利用する細胞抽出方法。

20

【請求項 10】

前記磁場発生段階では、前記投入段階と同時に磁場を発生させ、前記有効細胞が前記分離チャンネルを遮断することを防ぐ請求項 9 に記載の磁場を利用する細胞抽出方法。

【請求項 11】

前記磁場発生段階では、磁場を選択的に発生させ、前記分離チャンネルを遮断する前記有効細胞を前記分離チャンネルから分離する請求項 9 に記載の磁場を利用する細胞抽出方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、磁場を利用する自己細胞抽出装置およびこれを利用する方法に関し、より詳細には、細胞液から有効細胞を容易に抽出することができる磁場を利用する自己細胞抽出装置およびこれを利用する方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

一般的に、生化学試料は、2 種以上の物質が混在して存在するため、所望する成分のみを分析したり、混合物から特定成分のみを精製したりするための分離技術は、試料の前処理過程において極めて重要である。特に、微細流路、混合器、ポンプ、バルブなどを単一チップに集積化して少量の試料を高速および高効率に処理しようとする概念であるラボオンチップ (Lab-on-a-chip) において、精製および分離のような試料準備過程は、下位分析過程に先立って先行しなければならない核心技術である。

40

【0003】

また、生物学または医学的分析において重要な細胞に基づいた臨床診断 (Cell-based diagnostics) は、血液分析、細胞研究、微生物分析、または組織移植からなる。最近では、細胞研究および細胞分析、またはタンパク質と DNA 分析技術の発展に伴い、このような臨床診断の手順を微細流体素子 (Microfluidic Device) の形態に単一化、集積化しようとする研究が先行している。

【0004】

しかし、既存の微細流体チャンネルなどを利用した細胞分離方法および装置の場合には、細胞分離性能が期待に達しておらず、実質的な利用に困難があった。

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

したがって、本発明は、このような従来の問題点を解決するためのものであって、分離チャンネルを利用して細胞を選択的に分離すると同時に磁場を発生させ、能動的に有効細胞が分離チャンネルを遮断することを防ぐことができる磁場を利用する自己細胞抽出装置、および、これを利用する方法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】

## 【0006】

上述した目的は、本発明により、細胞液から分離対象となる有効細胞を抽出するための装置であって、上部基板および磁性を有する下部基板が相互結合し、内部に前記細胞液が流動するための流動路が形成される流路ケーシングと、前記流動路上に配置され、前記細胞液に含まれる細胞のうちで抽出対象となる前記有効細胞の通過を選択的に遮断する分離チャンネルを備えた分離部と、前記流路部の内部に磁場を形成し、前記分離チャンネルを遮断する前記有効細胞を前記分離チャンネルから分離する磁場制御部と、を含む磁場を利用する自己細胞抽出装置によって達成される。

10

## 【0007】

前記分離チャンネルは、前記細胞液の流動方向に沿って幅が次第に狭まるように構成してもよい。

## 【0008】

前記分離部は、前記細胞液の流動方向に沿って幅が次第に広くなり、前記分離チャンネルを形成するように相互離隔して配置される複数の微細構造物を含んでもよい。

20

## 【0009】

前記複数の微細構造物は、前記磁場制御部および前記下部基板の間に発生する磁場の勾配を増加させるように構成してもよい。

## 【0010】

前記流動路の両端部には、前記細胞液が投入されるための投入ポート、および、前記分離部を通過した非有効細胞を外部に排出させるための排出ポートをそれぞれ形成してもよい。

## 【0011】

前記下部基板は、高分子樹脂および強磁性粒子の混合液が硬化して形成されたものとしてもよい。

30

## 【0012】

前記磁場制御部は、前記分離チャンネルが前記有効細胞によって遮断される場合に、前記流動路内に磁場を作動させて制御してもよい。

## 【0013】

前記磁場制御部は、電磁石で構成され、印加される電流を制御して磁場の強度を調節してもよい。

## 【0014】

また、上述した目的は、本発明により、流路ケーシングの流動路内に抽出対象である有効細胞と非抽出対象である非有効細胞を含む細胞液を投入させる投入段階と、複数の分離チャンネルそれぞれに前記細胞液を通過させ、前記非有効細胞を通過させて前記有効細胞を選択的に抽出させる抽出段階と、前記有効細胞が前記分離チャンネルを遮断しないように前記流動路内に磁場を発生させる磁場発生段階と、を含む磁場を利用する細胞抽出方法によって達成される。

40

## 【0015】

前記磁場発生段階では、前記投入段階と同時に磁場を発生させ、前記有効細胞が前記分離チャンネルを遮断することを防いでもよい。

## 【0016】

前記磁場発生段階では、磁場を選択的に発生させ、前記分離チャンネルを遮断する前記有

50

効細胞を前記分離チャンネルから分離してもよい。

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、分離チャンネル磁場を利用して分離対象となる有効細胞を容易に自己抽出 (self-extraction) することができる、磁場を利用する自己細胞抽出装置が提供される。

【0018】

また、磁場を発生させ、抽出対象である有効細胞が分離チャンネルを遮断することを防ぐことができる。

【0019】

また、分離チャンネルが有効細胞によって遮断される場合にのみ磁場を選択的に発生させ、有効細胞が自己除去されるようにできる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】本発明の一実施形態に係る磁場を利用する自己細胞抽出装置の概略的な斜視図である。

【図2】図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置の概略的な分解斜視図である。

【図3】図1の上部基板を除去した磁場を利用する自己細胞抽出装置の概略的な平面図である。

【図4】図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置の切断線IV-IV'に沿って切断した断面を示す図である。

【図5】図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置によって有効細胞を分離する作動原理を示す図である。

【図6】図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置によって有効細胞を分離する作動原理を示す図である。

【図7】図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置において、分離チャンネルを遮断する有効細胞が分離する原理を示す図である。

【図8】図7の磁場を利用する自己細胞抽出装置の切断線VIII-VIII'に沿って切断した断面を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下、添付の図面を参照しながら、本発明の一実施形態に係る磁場を利用する自己細胞抽出装置について詳細に説明する。

【0022】

図1は、本発明の一実施形態に係る磁場を利用する自己細胞抽出装置の概略的な斜視図である。図2は、図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置の概略的な分解斜視図である。図3は、図1の上部基板を除去した磁場を利用する自己細胞抽出装置の概略的な平面図である。図4は、図1の磁場を利用する自己細胞抽出装置の切断線IV-IV'に沿って切断した断面を示す図である。

【0023】

図1～図4を参照すれば、本発明の一実施形態に係る磁場を利用する自己細胞抽出装置100は、抽出対象である有効細胞20と非抽出対象である非有効細胞10を含む細胞液から有効細胞20のみを選択的に自己抽出する細胞抽出装置に関し、流路ケーシング110と分離部120と磁場制御部130を含む。

【0024】

前記流路ケーシング110は、内部に細胞液が流動するための流動路114を形成するものであって、上部基板111と側壁112と下部基板113を含む。

【0025】

前記上部基板111は、流動路114が形成されるように後述する側壁112および下部基板113と結合するものであって、平板形状に形成される。本実施形態において、上

10

20

30

40

50

部基板 1 1 1 としては、ポリジメチルシロキサン (PDMS:PolyDimethylSiloxane)、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE:polytetrafluoroethylene)、ポリメチルメタクリレート (PMMA:PolyMethylMethacrylate)、シクロオレフィン共重合体 (COC:CyclicOlefin Copolymer) などが利用されてもよいが、一般的な高分子物質であれば制限なく用いられてもよい。

【 0 0 2 6 】

前記側壁 1 1 2 は、上部基板 1 1 1 と後述する下部基板 1 1 3 の間に介在して両構成要素を連結するものであって、流路ケーシング 1 1 0 の内部に流動路 1 1 4、投入ポート 1 1 5、および排出ポート 1 1 6 が備えられるように内部に空間を形成する。

【 0 0 2 7 】

すなわち、側壁 1 1 2 は、上部基板 1 1 1 と下部基板 1 1 3 の間で枠を構成し、内部には流動路 1 1 4 としての空間を形成する。これを詳しく説明すれば、側壁 1 1 2 には、中央領域が最も広い幅を有して、両端部に行くほど幅が狭まる形態の流動路 1 1 4 が形成される。また、流動路 1 1 4 の一端部には細胞液が投入されるための投入ポート 1 1 5 が形成され、流動路 1 1 4 の他端部には分離部 1 2 0 を通過した非有効細胞 1 0 を外部に排出させるための排出ポート 1 1 6 が形成される。

【 0 0 2 8 】

一方、後述する下部基板 1 1 3 と側壁 1 1 2 は、単一工程内において同じ素材で一体形に成形されてもよいが、精密加工によって別途に製作されて、互いに頑丈に付着する形態で製作されてもよい。

【 0 0 2 9 】

前記下部基板 1 1 3 は、上述した側壁 1 1 2 および後述する分離部 1 2 0 と一体形に製作され、流動路 1 1 4 を下方で締め切るものであって、上部基板 1 1 1 と同じ平板形状に形成される。

【 0 0 3 0 】

前記分離部 1 2 0 は、流路ケーシング 1 1 0 内部の流動路 1 1 4 上に備えられ、細胞液から抽出対象となる有効細胞 2 0 のみを選択的に抽出するためのフィルタの役割を行うと同時に、後述する磁場制御部 1 3 0 から発生する磁場の勾配を増加させるための構造物の役割を行うものであって、複数の微細構造物 1 2 1 および微細構造物 1 2 1 の間の分離チャンネル 1 2 2 で構成される。

【 0 0 3 1 】

前記微細構造物 1 2 1 は、分離チャンネル 1 2 2 を形成するように複数の流動路 1 1 4 の幅方向に沿って相互離隔するように配置されるものであって、それぞれの微細構造物 1 2 1 は細胞液の流動方向 (D) に沿って幅が次第に広がる形状を有する。

【 0 0 3 2 】

したがって、細胞液の流動方向 (D) に沿って幅が広がる微細構造物 1 2 1 間の離隔空間の間に形成される分離チャンネル 1 2 2 は、微細構造物 1 2 1 の形状とは反対に、細胞液の流動方向 (D) に沿って幅が次第に狭まる形状を有する。

【 0 0 3 3 】

一方、微細構造物 1 2 1 の幅、幅の変化程度、高さなどは、細胞液の流動速度、細胞液の種類、および抽出しようとする有効細胞 2 0 の種類や大きさなどを総合的に考慮した上で設計することが好ましい。

【 0 0 3 4 】

また、微細構造物 1 2 1 は、後述する磁場制御部 1 3 0 との間で発生する磁場の勾配を増加させる構造物の役割を行うものであって、生成される磁場勾配も考慮した上で形状を決定することが好ましい。

【 0 0 3 5 】

一方、一体形に形成される側壁 1 1 2、下部基板 1 1 3、および分離部 1 2 0 は、磁性を有することができるように強磁性粒子 1 1 8 を液型の高分子樹脂 1 1 7 と混合させた混合材を硬化して製作する。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

本実施形態で用いられる強磁性粒子 118 は、ニッケル (Ni)、コバルト (Co)、鉄 (Fe) などのナノまたはマイクロ粒子が用いられてもよい。また、本実施形態において、高分子樹脂 117 としては、ポリジメチルシロキサン (PDMS: PolyDimethylSiloxane)、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE: polytetrafluoroethylene)、ポリメチルメタクリレート (PMMA: PolyMethylMethacrylate)、シクロオレフィン共重合体 (COC: Cyclic Olefin Copolymer) などが利用されてもよいが、一般的な高分子物質であれば制限なく用いられてもよい。

【0037】

また、混合材には、強度、電気伝導性、熱伝導性などの特性が向上されるように、別途の非強磁性添加物がさらに含まれてもよい。

10

【0038】

このような非強磁性添加物としては、炭素ナノチューブ (CNT: Carbon NanoTube)、炭素繊維、ガラス繊維、またはこれらのうちの 2 つ以上が混合されて用いられてもよく、硬化後に混合材の特性が向上することを助けるものであれば制限されない。

【0039】

したがって、上述した流路ケーシング 110 および分離部 120 の構造によれば、両端部に投入ポート 115 と排出ポート 116 が形成される流動路が流路ケーシングの内部に備えられ、下部基板 113、側壁 112、および分離部 120 は均一に分布した強磁性粒子 118 を含んでいるため磁性を有するようになる。

【0040】

20

前記磁場制御部 130 は、抽出対象となる有効細胞 20 が分離チャンネル 122 を遮断することを防いだり、または、有効細胞 20 が分離チャンネルを遮断したりしている場合にのみ選択的に作動し、これを遮断解除するために、下部基板 113 および微細構造物 121 内の強磁性粒子 118 と作用して磁場を発生させることにより、下部基板 113 の下方に備えられる。

【0041】

また、本実施形態において、磁場制御部 130 は、磁性の強度および作動を制御可能なように電磁石の形態で備えられ、印加される電流量を調節して全体的な磁場の強度を調節することができる。しかし、磁場制御部 130 の形態はこれに制限されることはなく、永久磁石の形態で備えられてもよい。

30

【0042】

また、磁場制御部 130 は電磁石として備えられてもよく、永久磁石など磁場を発生させることができれば制限なく使用してもよい。

【0043】

以下において、上述した磁場を利用する自己細胞抽出装置 100 の一実施形態の作動について説明する。

【0044】

図 5 および図 6 は、図 1 の磁場を利用する自己細胞抽出装置によって有効細胞を分離する作動原理を示す図である。

【0045】

40

まず、抽出対象となる有効細胞 20 および抽出対象ではない非有効細胞 10 を含む細胞液を、流動路 114 端部の投入ポート 115 を介して連続的に投入させる。投入ポート 115 を介して投入された細胞液は、流動路 114 に沿って持続的に流動して分離部 120 に到達する。

【0046】

このとき、図 5 に示すように、分離チャンネル 122 の幅よりも小さい直径を有する非有効細胞 10 は、分離部 120 の分離チャンネル 122 を通過して、流動路 114 端部の排出ポート 116 を介して外部に排出される。

【0047】

これと同時に、図 6 に示すように、分離チャンネル 122 の幅よりも大きい直径を有する

50

有効細胞は、分離チャンネル 1 2 2 を完全に通過することができない。

【 0 0 4 8 】

図 7 は、図 1 の磁場を利用する自己細胞抽出装置において、分離チャンネルを遮断する有効細胞が分離する原理を示す図である。

【 0 0 4 9 】

一方、上述した細胞液の流動と共に、磁場制御部 1 3 0 は、下部基板 1 1 3 および微細構造物 1 2 1 との間で磁場を発生させ、発生する磁場は流動路 1 1 4 内部に形成される。

【 0 0 5 0 】

図 7 に示すように、磁場制御部 1 3 0 の動作によって発生する磁場から有効細胞 2 0 に加えられる力 ( $F_{cell}$ ) により、有効細胞 2 0 は分離チャンネル 1 2 2 を遮断せずに自己抽出 (self-extraction) するようになる。

【 0 0 5 1 】

【数 1】

$$F_{cell} = \frac{1}{2} \frac{\Delta\chi \cdot V_{cell}}{\mu_0} \nabla |B|^2 \quad \dots (1)$$

【 0 0 5 2 】

ただし、数式 ( 1 ) において、 $F_{cell}$  : 有効細胞に加えられる力、 $V_{cell}$  : 有効細胞の体積、 $|B|$  : 磁場の勾配、 $\Delta\chi$  : 有効細胞と細胞液の磁化率の差、 $\mu_0$  : 真空での投資率、である。

すなわち、上述した有効細胞 2 0 の自己抽出についてもう一度説明すれば、重力および細胞液自体による流動力を除けば、磁場制御部 1 3 0 から発生する磁場により、有効細胞 2 0 に加えられる力 ( $F_{cell}$ ) は前記数式 ( 1 ) のように示されるようになる。

【 0 0 5 3 】

図 8 は、図 7 の磁場を利用する自己細胞抽出装置の切断線 VIII-VIII' に沿って切断した断面を示す図である。

【 0 0 5 4 】

このとき、図 8 に示すように、下部基板 1 1 3 から上側に突出する形態の微細構造物 1 2 1 は、流動路 1 1 4 内での磁場の勾配 ( $|B|$ ) を増加させる役割を行うようになる。数式 ( 1 ) に示すように、分離チャンネル 1 2 2 から有効細胞 2 0 を分離するために有効細胞 2 0 に直接作用する力 ( $F_{cell}$ ) は、磁場の勾配 ( $|B|$ ) の自乗に比例するものである。そのため、微細構造物 1 2 1 は分離チャンネル 1 2 2 からの細胞分離の除去に用いられる力を増加させ、有効細胞 2 0 が分離チャンネル 1 2 2 を遮断することを防ぎ、全体的に有効細胞 2 0 の自己抽出能力が向上する。

【 0 0 5 5 】

一方、本実施形態では、細胞液の抽出工程と同時に磁場制御部 1 3 0 を作動させることにより、有効細胞 2 0 が分離チャンネル 1 2 2 を遮断することを防いで有効細胞 2 0 を自己抽出した。しかし、このような態様に限らず、他の変形例では、有効細胞 2 0 が分離チャンネル 1 2 2 を遮断した場合にのみ磁場制御部 1 3 0 が選択的に磁場を発生させることにより、分離チャンネル 1 2 2 を遮断する有効細胞 2 0 を分離チャンネル 1 2 2 から抽出してもよい。

【 0 0 5 6 】

したがって、本発明によれば、抽出作業と同時に磁場を発生させたり、または磁場を選択的に発生させたりすることにより、有効細胞が分離チャンネルを遮断することを防ぐことができ、有効細胞が容易に自己抽出されるようにできる。

【 0 0 5 7 】

本発明の権利範囲は上述した実施形態に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲内において多様な形態の実施形態で実現される。特許請求の範囲で請求する本発明の要

10

20

30

40

50

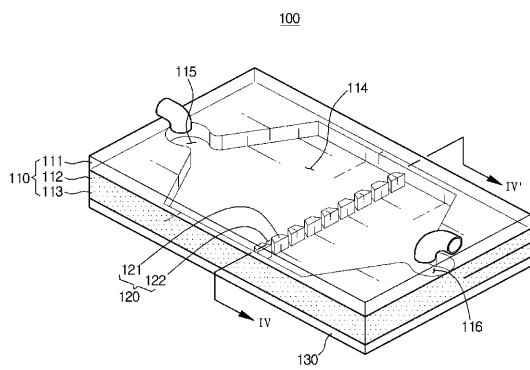
旨を逸脱することなく、当該発明が属する技術分野において通常の知識を有する者であれば、変形可能な多様な範囲まで本発明の請求範囲の記載の範囲内に存在することが理解できるであろう。

【符号の説明】

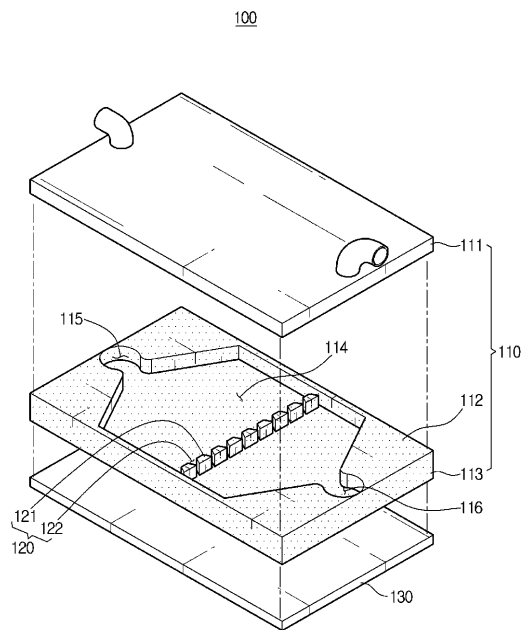
【0058】

- 100 自己細胞抽出装置
- 110 流路ケーシング
- 111 上部基板
- 113 下部基板
- 114 流動路
- 120 分離部
- 122 分離チャンネル
- 130 磁場制御部

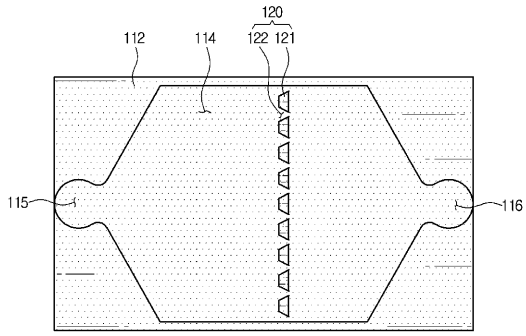
【図1】



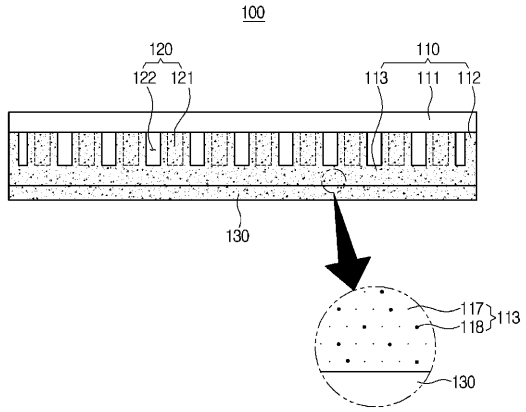
【図2】



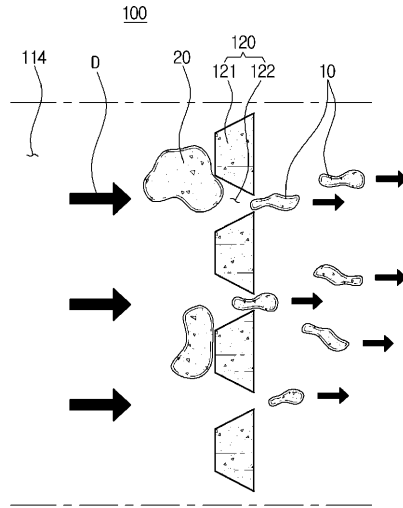
【 図 3 】



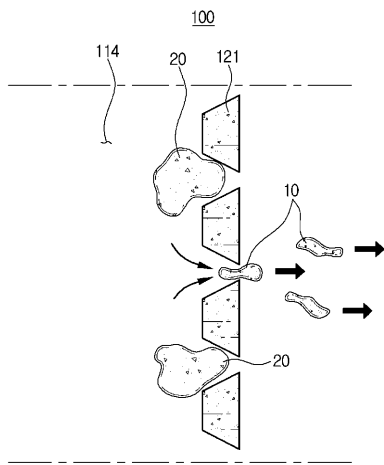
【 図 4 】



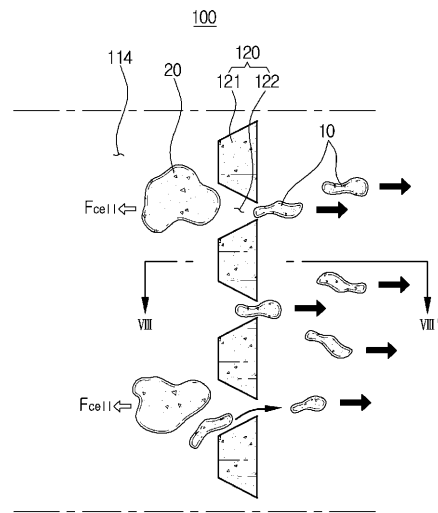
【 図 5 】



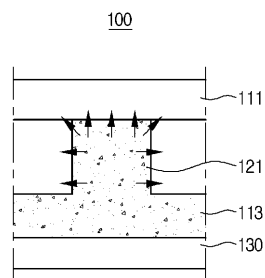
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100120352  
弁理士 三宅 一郎
- (74)代理人 100126930  
弁理士 太田 隆司
- (72)発明者 張 聖煥  
大韓民国 大田市 儒城区 官坪洞(無番地) 大徳テクノバリアpartment 910棟 702号
- (72)発明者 柳 榮殷  
大韓民国 ソウル市 江南区 驛三2洞(無番地) レミアングレイトンアパートメント 204棟 905号
- (72)発明者 金正 ユップ  
大韓民国 大田市 儒城区 田民洞(無番地) エキスポアパートメント 410棟 1108号
- (72)発明者 玄 承 ミン  
大韓民国 大田市 儒城区 智足洞(無番地) バンソクマウルアパートメント 106棟 1503号
- (72)発明者 黄 キュン ヒュン  
大韓民国 ソウル市 江南区 大峙洞1014 3 大峙三星アパートメント 108棟 1305号

審査官 三原 健治

- (56)参考文献 特表平7-506257(JP,A)  
特表2011-510656(JP,A)  
国際公開第2010/144745(WO,A2)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00-3/10  
C12Q 1/00-3/00  
G01N 35/00-37/00  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus(STN)  
MEDLINE(STN)  
BIOSIS(STN)