(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5914464号
(P5914464)

(45)発行日　平成28年5月11日(2016.5.11)　(24)登録日　平成28年4月8日(2016.4.8)

(51)Int.Cl.		F I		
A61L 27/00	(2006.01)	A61L	27/00	U
A61L 31/00	(2006.01)	A61L	27/00	M
A61F 2/06	(2013.01)	A61L	31/00	B
A61F 2/30	(2006.01)	A61F	2/06	
H01J 37/317	(2006.01)	A61F	2/30	

請求項の数 13　(全 39 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-509264 (P2013-509264)
(86)(22)出願日　平成23年5月5日(2011.5.5)
(65)公表番号　特表2013-534835 (P2013-534835A)
(43)公表日　平成25年9月9日(2013.9.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2011/035349
(87)国際公開番号　WO2011/140332
(87)国際公開日　平成23年11月10日(2011.11.10)
審査請求日　平成26年5月2日(2014.5.2)
(31)優先権主張番号　61/473,359
(32)優先日　平成23年4月8日(2011.4.8)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/450,745
(32)優先日　平成23年3月9日(2011.3.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　508216552
エクソジェネシス　コーポレーション
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０１８２１，ビルリカ，フォーチュン　ドライブ　２０
(74)代理人　110000659
特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　コーリー，ジョセフ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０１８２１，ビルリカ，マニング　ロード　１０　エクソジェネシス　コーポレーション内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】表面のバイオ活性特性の改善方法およびそれにより改善された表面を有する物体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

減圧チャンバ内で加速中性粒子ビームを形成する工程と、

該減圧チャンバ内に物体を導入する工程と、

前記物体の表面の少なくとも第１の部分に、該加速中性粒子ビームを照射する工程と、を含み、

前記物体は、医療用プロテーゼ、外科用インプラント、外科用移植片、医療用プロテーゼの構成要素、外科用インプラントの構成要素、外科用移植片の構成要素、および生体哺乳動物への埋込みが意図される他の物体からなる群より選択され、

前記形成工程が、更に、イオン化ガスクラスターを含むガスクラスターイオンビームを形成する工程と、該ガスクラスターイオンビームを加速させる工程と、該ガスクラスターイオンビームを少なくとも一部中和する工程と、及び該少なくとも一部中和されたガスクラスターイオンビームを、中性粒子ビームとイオン化部分とに分離する工程と、を含む、埋込み用物体の表面のバイオ活性の改善方法。

【請求項２】

前記ガスクラスターイオンビームを少なくとも一部解離させることを含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

前記分離する工程が、静電選別手段の使用を含む、請求項１または２に記載の方法。

【請求項４】

前記表面または物体の該少なくとも一部分がポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）で構成されている、請求項１、２または３に記載の方法。
【請求項５】
前記中性粒子ビームには本質的に中間サイズクラスターが含まれていない、請求項１または２に記載の方法。
【請求項６】
前記中性粒子ビームが本質的にモノマービームである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項７】
前記中性粒子ビームが中性粒子ガスクラスターを含むものである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項８】
物体の表面の少なくとも一部分を選択する工程であって、前記部分はポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）で構成されている工程と、
減圧チャンバ内で加速中性粒子ビームを形成する工程と、
前記減圧チャンバ内に、その内部を減圧する前または後に前記物体を導入する工程と、
前記表面の前記少なくとも一部分に前記加速中性粒子ビームを照射する工程と、
前記物体を前記減圧チャンバから取り出す工程と、
前記表面の前記少なくとも一部分を生体細胞に曝露する工程と
を含み、
前記形成工程が、更に、イオン化ガスクラスターを含むガスクラスターイオンビームを形成する工程と、該ガスクラスターイオンビームを加速させる工程と、該ガスクラスターイオンビームを少なくとも一部中和する工程と、及び該少なくとも一部中和されたガスクラスターイオンビームを、中性粒子ビームとイオン化部分とに分離する工程と、を含む、物体上または物体隣接部での細胞成長を誘導する方法。
【請求項９】
物体のポリエーテルエーテルケトンで構成された表面の少なくとも一部分を、細胞の付着用に選択する工程と
減圧チャンバ内で加速中性粒子ビームを形成する工程と、
前記減圧チャンバ内に、その内部を減圧する前または後に前記物品を導入する工程と、
前記表面の前記少なくとも一部分に該加速中性粒子ビームを照射する工程と、
前記物体を前記減圧チャンバから取り出す工程と、
前記表面の前記少なくとも一部分を生体細胞に曝露する工程と
を含む方法によって調製され、
前記形成工程が、更に、イオン化ガスクラスターを含むガスクラスターイオンビームを形成する工程と、該ガスクラスターイオンビームを加速させる工程と、該ガスクラスターイオンビームを少なくとも一部中和する工程と、及び該少なくとも一部中和されたガスクラスターイオンビームを、中性粒子ビームとイオン化部分とに分離する工程と、を含む、細胞を付着させたポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）で構成された表面領域を有する物品。
【請求項１０】
減圧チャンバ内で加速中性粒子ビームを形成する工程と、
該減圧チャンバ内に物体を導入する工程と、
前記物体の表面の少なくとも第１の部分に、該加速中性粒子ビームを照射することと、
を含み、
前記物体の前記表面は電気絶縁性材料で構成され、
前記形成工程が、更に、イオン化ガスクラスターを含むガスクラスターイオンビームを形成する工程と、該ガスクラスターイオンビームを加速させる工程と、該ガスクラスターイオンビームを少なくとも一部中和する工程と、及び該少なくとも一部中和されたガスクラスターイオンビームを、中性粒子ビームとイオン化部分とに分離する工程と、を含む、

物体の表面のバイオ活性の改善方法。
【請求項１１】
前記表面の少なくとも第１の一部分が、（プラスチック、ポリマー、ガラス、ガラス状材料、ポリスチレン、ＰＴＦＥ、ＰＥＥＫ、石英、サファイア、ＰＥＴＥ繊維、ポリエチレン、固形樹脂材料、織物ポリマーもしくはコポリマー繊維、編物ポリマーもしくはコポリマー繊維、不織ポリマーもしくはコポリマー繊維、骨、コラーゲン、絹、天然繊維、またはセラミック）からなる群の任意の材料で構成されている、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記物体の表面がアモルファス材料で構成されている、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記表面の少なくとも第１の一部分が、金属、酸化物、金属合金、プラスチック、プラスチック、ポリマー、コポリマー、固形樹脂、ゴム、ガラス、石英、セラミック、サファイア、ガラス状材料、チタン、チタニア、チタンの合金、コバルト－クロム合金、コバルト－クロム－モリブデン合金、タンタル、タンタル合金、生物材料、薬物、ポリマーもしくはコポリマー繊維、シリコーン、骨、コラーゲン、絹、または天然繊維材料で構成されている、請求項１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、一般的に、物体の表面のバイオ活性特性の改善方法、および表面の少なくとも一部分のバイオ活性が改善された物体の作製に関する。より詳しくは、本発明は、ガスクラスターイオンビーム技術の使用によって、および／または中性粒子ガスクラスタービームおよび／または低エネルギーモノマービームの使用によってバイオ活性を増大させることによる表面の改善方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
物体は、生体の生物細胞の成長、付着および増殖を誘引し、受け入れる能力が高い表面を有していることがしばしば望ましい。これは、多くの場合、特定の生物学実験器具、例えば、組織培養皿、フラスコおよびローラーフラスコ、ウェルならびにチャンバスライド、プレート、ペトリ皿などの場合である。また、埋込みが意図される医療用物体、また、空気媒介性あるいは水媒介性混入物を試験するために使用される環境試験デバイスの場合もしばしばある。
【０００３】
本明細書で用いる場合、用語「バイオ活性」は、表面または物体または物体の一部分に関して使用し、生体の細胞および／または組織（例えば、骨もしくは体液）の誘引、あるいは、細胞および／または組織の活性の改善、あるいは、生体細胞の付着、あるいは、生体細胞の成長の促進、あるいは、生体細胞の増殖の促進に関する該表面または物体または物体の一部分の好適性を意味することを意図する。生体の細胞、組織および体液としては、現在生きている、もしくは最近まで生きていた哺乳動物（例えば、ヒト）から抽出された物質もしくはその体内にある物質、またはその合成模擬物などが挙げられる。本明細書で用いる場合、用語「チタニア」は、あらゆる形態（例えば、セラミック形態）のチタンの酸化物、およびチタン金属そのもの（またはその合金）とともに、チタン元素を含む自然酸化膜または他の酸化物（例えば限定されないが、TiO_2、およびまたは不完全な化学量論のTiO_2）の表面被膜を包含することを意図する。埋込み型医療用デバイスは、多くの場合、典型的にはチタニア表面（これは、自然酸化膜、または意図的に酸化させた表面、または別の様式のもののいずれかであり得る）を有するチタン金属（または合金）から製作されたものである。
【０００４】
本明細書で用いる場合、用語「薬物」は、治療用薬剤を意味するか、または一般的に有益な様式で活性であり、埋込み型医療用デバイスの近傍で局所放出もしくは局所溶出され

得、該デバイスの埋込みを助長する（例えば限定されないが、潤滑性をもたらすことによって）、あるいは該デバイスの埋込みの好都合な医療的もしくは生理学的転帰を助長する（例えば限定されないが、生物学的もしくは生化学的活性によって）物質（例えば、小分子医薬用薬物および大型生物製剤）を意味することを意図する。「薬物」の意味は、薬物とポリマーの混合物を包含することを意図し、該ポリマーは、該薬物と結合させる、もしくは該薬物との密着性をもたらす目的、該薬物を医療用デバイスに付着させる目的、または該薬物の放出もしくは溶出を制御するためのバリア層を形成する目的で使用されるものである。分子の緻密化、炭化もしくは一部炭化、一部変性、架橋もしくは一部架橋、または少なくとも一部の重合のためにイオンビーム照射によって改良された薬物も、「薬物」の定義に包含されることを意図する。

【０００５】

本明細書で用いる場合、用語「中間サイズ」は、ガスクラスターサイズまたはガスクラスターイオンサイズに言及している場合、Ｎ＝１０～Ｎ＝１５００のサイズを意味することを意図する。ここで、Ｎは、ガスクラスターまたはガスクラスターイオンを構成しているモノマーの個数を示す。

【０００６】

本明細書で用いる場合、用語「モノマー」は、単一の原子または単一の分子のいずれかを同等に示す。用語「原子」、「分子」および「モノマー」は互換的に用いていることができ、すべて、論考下のガスの特徴に適切なモノマー（クラスターの成分、クラスターイオンの成分、または原子もしくは分子のいずれか）をいう。例えば、アルゴンなどの単原子ガスは、原子、分子またはモノマーという用語で記載されることがあり、該用語は各々、単一の原子を意味する。同様に、窒素などの二原子ガスの場合でも、原子、分子またはモノマーという用語で記載されることがあり、各用語は二原子分子を意味する。さらに、CO_2などのガス分子も、原子、分子またはモノマーという用語で記載されることがあり、各用語は三原子分子などを意味する。このような約束事は、ガスおよびガスクラスターまたはガスクラスターイオン（これらがガス形態において単原子状、二原子状または分子状のいずれであるかは関係ない）の一般論考を簡単にするために用いている。

【０００７】

生物学実験器具は、細胞培養、組織培養、外植片培養、および組織操作の用途（例えば）に使用され得、通常、ガラス、石英、プラスチックおよびポリマーならびに特定の金属およびセラミックなどの一般的に不活性および／または生体適合性材料で形成されている。多くの場合、このような生物学実験器具の表面の少なくとも一部分を、そのバイオ活性が向上するように改良できることが望ましい。

【０００８】

例えば、医療用プロテーゼまたは外科用インプラントまたは移植片として哺乳動物（例えば、ヒト）の体内または身体組織内への埋込みが意図される医療用物体は、用途に適したものであり得、かつ適切に生体適合性であるさまざまな材料、例えば限定されないが、種々の金属、金属合金、プラスチックまたはポリマーまたはコポリマー材料（例えば限定されないが、織物、編物および不織ポリマー／コポリマー繊維ならびにポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）などの固形材料）、固形樹脂材料、ガラスおよびガラス状材料、生物材料（骨およびコラーゲン、絹および他の天然繊維など）、ならびに他の材料（例えば限定されないが、ポリ［グルタミン酸］、ポリ［乳酸－コ－グリコール酸］、およびポリ［Ｌ－ラクチド］）から製作されたものであり得る。一例として、特定のステンレス鋼合金、チタンおよびチタン合金（例えば、考えられ得る自然酸化膜）、コバルト－クロム合金、コバルト－クロム－モリブデン合金、タンタル、タンタル合金、ジルコニウム、ジルコニウム合金（例えば、考えられ得る自然酸化膜）、ポリエチレンおよび他の不活性プラスチック、ならびに種々のセラミック（例えば、チタニア、アルミナおよびジルコニアセラミック）が使用される。ポリマー／コポリマー繊維は、例えば、ポリエステル（例えば、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴＥ））、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、アラミド、ポリアミドまたは他の適当な繊維で形成されたものであり得る。埋込み

が意図される医療用物体としては、例えば限定されないが、血管用ステント、血管移植片および他の移植片、歯科用インプラント、人工関節および人体関節用プロテーゼ、心臓ペースメーカー、移植用水晶体など、ならびにその構成要素が挙げられる。多くの場合、このようなデバイスは、意図される目的に理想的とはいえない細胞接着特性および細胞増殖特性をもつ自然な表面状態を有するものであり得る。このような場合では、埋込み用途に対してより好適となるように、物体の表面の少なくとも一部分を、細胞付着が向上するように改良できることがしばしば望ましい。

【０００９】

環境試験用デバイスは、多くの場合、例えば、金属、プラスチックおよびポリマー、ガラスおよび石英などの材料を含む。

【００１０】

ここ１０年間で、ガスクラスターイオンビーム（ＧＣＩＢ）がよく知られるようになってきており、さまざまな表面および表面下（ｓｕｂｓｕｒｆａｃｅ）の加工用途に広く使用されている。ガスクラスターイオンは、典型的には大きな質量を有するため、相当なエネルギーに加速された場合であっても、比較的低速度で進行する傾向にある（従来のイオンと比べて）。このような低速度は、クラスター固有の弱い結合と相まって、従来のイオンビームおよび拡散性のプラズマと比べて表面浸透の低減および表面損傷の低減をもたらすという特異な表面加工能をもたらす。

【００１１】

ガスクラスターイオンビームは、多種多様な表面を平滑にするため、エッチングするため、清浄にするため、堆積物を形成させるため、あるいは別の様式で改良するために使用されている。アルゴンガスを用いたＧＣＩＢの形成が容易なため、およびアルゴンの不活性な性質のため、アルゴンガスＧＣＩＢを用いて埋込み型医療用デバイス（冠動脈ステント、整形外科用プロテーゼなど、および他の埋込み型医療用デバイス）の表面を加工する多くの用途が開発されている。例えば、Ｅｘｏｇｅｎｅｓｉｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの米国特許第６，６７６，９８９Ｃ１号（Ｋｉｒｋｐａｔｒｉｃｋらに対して発行）には、管状または柱状のワークピース（血管用ステントなど）の加工に適合させたホルダーおよびマニピュレータを有するＧＣＩＢ加工システムが教示されている。別の例では、Ｅｘｏｇｅｎｅｓｉｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの米国特許第６，４９１，８００Ｂ２号（Ｋｉｒｋｐａｔｒｉｃｋらに対して発行）に、他の型の非平面的な医療用デバイス（例えば、股関節プロテーゼ）の加工のためのワークピースのホルダーおよびマニピュレータを有するＧＣＩＢ加工システムが教示されている。さらに別の例では、Ｅｘｏｇｅｎｅｓｉｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの米国特許第７，１０５，１９９Ｂ２号（Ｂｌｉｎｎらに対して発行）に、ステント上の薬物コーティングの接着性を改善するため、およびコーティングからの薬物の溶出速度または放出速度を改良するためのＧＣＩＢ加工の使用が教示されている。

【００１２】

ガスクラスターイオンビーム（ＧＣＩＢ）照射は、ナノスケールでの表面改良のために使用されている。所有者が共通のＵＳ特許公開公報第２００９／００７４８３４Ａ１号（「ガスクラスターイオンビーム技術の適用による医療用デバイスの表面のぬれ特性の改良のための方法およびシステムならびにそれにより作製された医療用デバイス（Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ Ｍｏｄｉｆｙｉｎｇ ｔｈｅ Ｗｅｔｔａｂｉｌｉｔｙ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｏｆ ａ Ｓｕｒｆａｃｅ ｏｆ ａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅ ｂｙ ｔｈｅ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｇａｓ Ｃｌｕｓｔｅｒ Ｉｏｎ Ｂｅａｍ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｍａｄｅ Ｔｈｅｒｅｂｙ）」）には、ＧＣＩＢ照射によって非生物材料表面の親水特性が改良されることが示されている。細胞、例えば、限定されないが、接着依存性細胞（線維芽細胞および骨芽細胞など）は、充分な付着、成長または分化のために親水性の表面を好み、また、生理学的ｐＨにおいて荷電表面を好むことが一般的に知られている。親水性を増大させるため、または非生物学的表面上の電荷を改変するために、サン

ドブラスティング、酸エッチング、サンドブラスティング＋酸エッチング（ＳＬＡ）、被膜のプラズマ溶射、CO_2レーザースムージング、ならびに種々の形態の清浄法（例えば、機械的、超音波、プラズマおよび化学的清浄手法）などの多くの方法が使用されている。他のアプローチは、界面活性剤の添加または異なるぬれ特性を有する膜もしくは被覆の適用を含めたものである。また、表面の細胞接着特性を増大させるためにも種々の方法、例えば、ＵＶ処理、ＵＶ／オゾン処理、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）の共有結合、ならびにタンパク質製品（抗体の抗ＣＤ３４およびアルギニン－グリシン－アスパラギン酸ペプチド（ＲＧＤペプチド）など）の適用が使用されている。

【００１３】

イオンは、静電場および磁場によるその操作が自身の電荷によって助長されるため、長い間、多くの加工に好都合であった。このことにより、大きな加工柔軟性がもたらされる。しかしながら、一部の用途ではしばしば、薬物、生物材料および電気絶縁性材料の加工において、あらゆるイオン（例えば限定されないが、ＧＣＩＢの荷電ガスクラスターイオン）に固有の電荷が含まれると、一部の場合において、被加工表面に望ましくない効果が生じることがあり得る。単一電荷または少数の多重電荷を有するガスクラスターイオンでは、従来のイオン（単一の原子、分子または分子断片）と比べてずっと大きな質量流の輸送および制御が可能である（クラスターは、何百個または何千個もの分子からなるものであり得る）という点で、ＧＣＩＢは従来のイオンビームとは相違する利点を有する。特に、絶縁性材料の場合、イオンビーム加工された表面は、蓄積された電荷の急激な放電に起因する電荷誘導性の損傷、または該材料における損傷性の電場誘導性ストレスの発生（この場合も蓄積された電荷に起因）という欠点をしばしば有する。このような場合において、ＧＣＩＢは、質量あたりの電荷が比較的少ないため利点を有するが、多くの場合、ワークピースの帯電の問題は完全には解消され得ない。さらに、中程度から高度の電流強度のイオンビームでは、空間電荷誘導性のビームの大きな集束ずれという欠点を有することがあり得、これにより、良好に集束されたビームの長距離にわたる伝達が阻止される傾向となる。この場合も、質量あたりの電荷が少ないため、荷電ＧＣＩＢは、この点において利点を有するが、空間電荷輸送効果は完全には解消されない。

【００１４】

必要性または機会のさらなる例は、中性粒子の分子または原子のビームの使用により一部の表面加工用途および空間電荷のないビーム輸送において有益性がもたらされるが、ジェットの場合（この場合、エネルギーは一般的に原子または分子１個あたり数ミリ電子ボルト程度である）を除いて中性粒子分子または原子の強力ビームを生成させることは一般的に容易または経済的でなかったことから生じるものである。粒子１個あたりのエネルギーが高いことは、多くの用途で、例えば、清浄、エッチング、スムージング、堆積、表面化学効果または他の表面改良を容易にするために表面結合を破壊することが望ましい場合に有益または必要であり得る。このような場合において、粒子１個あたり１ｅＶ～数十ｅＶの（またはさらに高い）エネルギーは、多くの場合で有用であり得る。まず加速荷電ＧＣＩＢを形成し、次いで、該ビームの少なくとも一画分を中和し、または中和されるように配置し、荷電画分と非荷電画分を分離することにより、このような中性粒子ビームを形成するための方法および装置を本明細書において開示する。中性粒子ビームは、中性粒子ガスクラスター、中性粒子モノマーまたは両方の組合せからなるものであり得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１５】

【特許文献１】米国特許第６，６７６，９８９Ｃ１号
【特許文献２】米国特許第６，４９１，８００Ｂ２号
【特許文献３】米国特許第７，１０５，１９９Ｂ２号
【特許文献４】米国特許公開公報第２００９／００７４８３４Ａ１号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１６】
したがって、本発明の目的は、改善されたバイオ活性を有するようにＧＣＩＢ加工によって表面およびその表面の少なくとも一部分を改良する物体を提供することである。
【００１７】
本発明のさらなる目的は、改善されたバイオ活性を有するようにＧＣＩＢ技術を使用することによって表面またはその表面の少なくとも一部を改良する物体を形成する方法を提供することである。
【００１８】
本発明のさらなる目的は、改善されたバイオ活性を有するようにＧＣＩＢ技術を使用することによって表面またはその表面の少なくとも一部を改良する物体を形成する方法を提供することである。
【００１９】
本発明の別の目的は、中性粒子ビームがガスクラスター、モノマーまたはモノマーとガスクラスターの組合せを含む中性粒子ビーム技術を使用することにより、改善されたバイオ活性を有するように表面およびその表面の少なくとも一部を改良する物体を提供することである。
【００２０】
本発明のさらなる目的は、中性粒子ビームが加速ガスクラスターイオンビームから誘導されるガスクラスター、モノマーまたはモノマーとガスクラスターの組合せを含む中性粒子ビーム技術を使用することにより、改善されたバイオ活性を有するように表面およびその表面の少なくとも一部を改良する物体を提供することである。
【００２１】
本発明のさらに別の目的は、中性粒子ビームがガスクラスター、モノマーまたはモノマーとガスクラスターの組合せを含む中性粒子ビーム技術を使用することにより、表面または物体の表面の少なくとも一部分を、改善されたバイオ活性を有するように改良するための方法を提供することである。
【００２２】
本発明のまた別の目的は、ＧＣＩＢ加工によって表面の少なくとも一部分が改良され、医療的埋込み前に細胞をインビトロで付着させた医療的埋込みのための物体を提供することである。
【００２３】
本発明のなおさらなる目的は、ＧＣＩＢ技術によって、および医療的埋込みでの細胞のインビトロ付着によってその表面の少なくとも一部分が改良された医療的埋込みのための物体の形成方法を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００２４】
本発明の上記に示した目的ならびにさらなる他の目的および利点は、本明細書において以下に記載する本発明によって達成される。
【００２５】
組織操作における基本的な課題の１つは、種々の系統に由来する細胞が、ヒトの体内で見られる様式で成長および相互作用することを可能にすることであった。表面にＧＣＩＢ照射すると、細胞分化は維持されたまま、細胞の接着および増殖が大きく改善される。上皮細胞、内皮細胞、間葉細胞または神経細胞に由来する組織および器官における創傷修復は、ＧＣＩＢ照射によって表面改良した不活性またはバイオ活性な物質上で成長させる場合、有益となり得る。目的が、下地の骨と歯科用インプラントとの一体化、細胞浸潤および靭帯と結合させる骨との一体化、皮膚もしくは毛髪の移植片の一体化の向上、またはシナプスの再賦活（ｒｅ－ｉｎｉｔｉａｔｅ）ための神経再生のいずれを達成することであろうと、ＧＣＩＢ照射の使用は、組織操作および創傷修復の進行に有用なプロセスである。
【００２６】

本発明は、細胞付着が意図される物体上に、細胞の成長、付着および／または増殖を助長させるための改善されたバイオ活性特性を有する表面領域を形成するためのＧＣＩＢおよび／または中性粒子ビーム加工の使用に関する。また、本発明は、医療的／外科的埋込み前の医療用物体のＧＣＩＢ加工表面領域への細胞のインビトロ付着に関する。付着させる細胞は、医療的／外科的埋込みが意図される個体の身体に由来するものであってもよく、他の適合性の供給源に由来するものであってもよい。

【００２７】

細胞付着が意図される物体の表面の特定の選択された部分が改善されたバイオ活性特性を有するべきであることが意図される場合、かつ、物体の表面の他の部分は細胞付着プロセスに関与しないことが意図される場合、選択された部分のみのバイオ活性特性が増大するようにＧＣＩＢ加工を物体の表面の選択された部分にのみに限定することにより、ＧＣＩＢ加工が、該選択された部分に限定され得る。選択された表面部分のみに照射の程度を限定するため、ＧＣＩＢ断面積を制御すること、および／またはＧＣＩＢの走査および／または偏向を制御することにより、選択された領域へのＧＣＩＢ加工の限定が果たされ得る。あるいはまた、従来のマスキング技術を用いて、ＧＣＩＢ加工が所望されない表面部分をマスクし、ＧＣＩＢ加工が必要とされる選択された表面部分を露出させてもよい。続いて、マスク部およびマスクから露出した表面部分に拡散性または走査型のＧＣＩＢが照射され得る。表面または物体の表面の選択された領域に対してＧＣＩＢ照射を限定する種々の他の方法が当業者にわかるであろうし、本発明に包含されることを意図する。

【００２８】

加速された帯電原子または分子である従来のエネルギーイオンのビームは、半導体デバイスの接合部を形成するため、スパッタリングによって表面を改良するため、および薄膜の特性を改良するために広く利用されている。従来のイオンとは異なり、ガスクラスターイオンは、標準的な温度および圧力の条件下でガス状である物質（通常、例えば、酸素、窒素、または不活性ガス（アルゴンなど）であるが、任意の凝縮可能なガスがガスクラスターイオンの生成に使用され得る）の多数（平均値が２～３千である数百～数千個の典型的な分布を有する）の弱く結合された原子または分子のクラスターで形成されており、各クラスターは１個以上の電荷を共有しており、高電圧（約３ｋＶ～約７０ｋＶ程度またはそれ以上）下で一緒に加速され、高い総エネルギーを有する。ガスクラスターイオンが形成され、加速されると、その荷電状態は改変され得るか、または改変状態（さらには中和状態）となり得、該イオンは、断片化され得るか、あるいは小型クラスターイオンもしくはモノマーイオンおよび／または中和された小型クラスターや中和モノマーに断片化するように誘導され得るが、高電圧下で加速されたことに起因する比較的高い速度およびエネルギーを保持している傾向にあり、エネルギーは断片全体に分布している。ガスクラスターイオンが形成され、加速されると、その荷電状態は、他のクラスターイオン、他の中性粒子クラスター、残留バックグラウンドガス粒子との衝突によって改変され得るか、または改変状態（さらには中和状態）となり得、したがって、該イオンは断片化され得るか、あるいは小型クラスターイオンもしくはモノマーイオンおよび／または中和された小型クラスターや中和モノマーに断片化するように誘導され得るが、生じるクラスターイオン、中性粒子クラスターならびにモノマーイオンおよび中性粒子モノマーは、高電圧下で加速されたことに起因する比較的高い速度およびエネルギーを保持している傾向にあり、エネルギーは断片全体に分布している。

【００２９】

ゆるく結合されているため、ガスクラスターイオンは表面と衝突すると崩壊し、加速ガスクラスターイオンの総エネルギーが構成原子間で共有される。このエネルギー共有のため、クラスター内の原子は個々に、従来のイオンの場合よりもエネルギーがずっと少なくなり（崩壊後）、その結果、原子は、加速ガスクラスターイオンの高いエネルギーにもかかわらず、浸透する深さはずっと浅くなる。本明細書で用いる場合、用語「ＧＣＩＢ」、「ガスクラスターイオンビーム」および「ガスクラスターイオン」は、イオン化されたビームおよびイオンだけでなく、加速後に荷電状態の全部または一部が改良（例えば、中和

）された加速されたビームおよびイオンも包含することを意図する。用語「ＧＣＩＢ」および「ガスクラスターイオンビーム」は、非クラスター化粒子も含まれていても、加速されたガスクラスターで構成されたあらゆるビームを包含することを意図する。本明細書で用いる場合、用語「中性粒子ビーム」は、加速ガスクラスターイオンビームから誘導され、かつ該加速がガスクラスターイオンビームの加速によって生じるものである、中性粒子ガスクラスターおよび／または中性粒子モノマーのビームを意味することを意図する。

【００３０】

ガスクラスターイオンの個々の原子のエネルギーは非常に小さいため（典型的には数ｅＶ～数十ｅＶ）、原子は、衝突時、せいぜい、標的表面の数原子層までしか浸透しない。この衝突原子の浅い浸透（ビーム加速に応じて、典型的には数ナノメートル～約１０ナノメートル）は、クラスターイオン全体に担持されたすべてのエネルギーが、結果的に、１マイクロ秒より短い時間中に非常に浅い表面層内の極めて小さい容積内に放散されること意味する。これは、物質中への浸透が場合によっては数百ナノメートルであり、該物質の表面下で変化および相当な改良深度が生じる従来のイオンビームと異なる。ガスクラスターイオンの高い総エネルギーおよび極めて小さい相互作用容積のため、衝突部位の蓄積エネルギー密度は、従来のイオンによるボンバードメントの場合よりもはるかに大きい。したがって、表面のＧＣＩＢ加工により表面の特性が向上し、その後の細胞の成長、付着および増殖に対する好適性が改善されることになり得る改良がもたらされ得る。

【００３１】

加速ガスクラスターイオンが充分に解離され、中和されると、生じる中性粒子モノマーは、元の加速ガスクラスターイオンの総エネルギーを、元のガスクラスターイオンを構成していたモノマー数Ｎで除算したものにほぼ等しいエネルギーを有する。このような解離された中性粒子モノマーは、ガスクラスターイオンの元の加速エネルギーおよびガスクラスターのサイズに応じて、約１ｅＶ～数十程度あるいはさらに数百ｅＶのエネルギーを有する。

【００３２】

なんら特定の理論に拘束されることを望まないが、本発明の方法によりＧＣＩＢ照射または中性粒子ビーム照射によって加工された表面で観察されるバイオ活性の増大は、ＧＣＩＢ照射表面の構造の物理形態の変化によって生じるものであり得ると考えられる。

【００３３】

ガスクラスターイオンビームは、ワークピースに照射する目的で、既知の手法に従って生成され、輸送される。照射用ＧＣＩＢ路内の物体を保持するため、および物体を該物体の非常に多数の部分への照射が可能となるように操作するための種々の型のホルダーが当分野において知られている。

【００３４】

中性粒子ビームは、ワークピースに照射する目的で、本明細書において教示した手法に従って生成され、輸送される。

【００３５】

本発明によるビーム改善表面を有する物体は、（例えば、限定されないが）細胞培養、組織培養、外植片培養、組織操作、または他の細胞付着もしくは成長用途が意図される生物学実験器具において使用してもよく、哺乳動物または他の生物学的存在体の体内もしくは身体組織内または身体上もしくは身体組織上に医療的／外科的に埋め込んでもよく、環境試験用途などに使用してもよい。任意選択で、例えば、医療的／外科的埋込みの場合において、ビーム加工表面上への細胞のインビトロ付着がもたらされるように、適用前に物体をさらに加工してもよい。

【００３６】

本発明の一実施形態では、加速ガスクラスターイオンビームから、高ビーム純度の中性粒子ガスクラスターおよび／またはモノマービームを誘導するための方法が使用される。中性粒子ガスクラスターおよび／またはモノマービームは、さまざまな型の表面材質および浅い表面下材質の加工に使用され得、一部の用途のための従来のＧＣＩＢ加工と比べて

卓越した性能を発揮し得るものである。これにより、約１ｅＶ～約１００ｅＶ（あるいはさらに数百ｅＶ）の範囲のエネルギーを有する良好に集束された強力中性粒子モノマービームが得られ得る。これは、強力中性粒子ビームを形成するための単純で比較的廉価な装置では可能でなかったエネルギー範囲である。

【００３７】

このような中性粒子ビームは、まず従来の加速ＧＣＩＢを形成し、次いで、これを、ビーム内に不純物が導入されない方法および作動条件によって一部または充分に解離させ、次いで、ビームの残りの荷電部分を中性粒子部分から分離することにより形成され、生じた中性粒子ビームをワークピースの加工に使用する。ガスクラスターイオンの解離の度合に応じて、生成された中性粒子ビームは、中性粒子モノマーガスとガスクラスターの混合物であってもよく、本質的にすべて中性粒子モノマーガスからなるものであってもよい。

【００３８】

本発明の方法によって生成され得る中性粒子ビームの利点は、中性粒子ビームが、荷電イオンビームによって損傷され得るか、あるいは別の様式で有害な影響を受け得る物質（例えば（限定されないが）電気絶縁性材料）を加工するために、イオン化ビームの場合で起こり得るビーム輸送電荷によるこのような材料の表面の帯電のために物質に対して損傷がもたらされることなく、使用され得るということである。中性粒子ビームの使用により、ポリマー、誘電体および／または他の電気絶縁性材料、表面被膜、ならびにイオンビームによって帯電による許容され得ない副次的影響がもたらされ得る他の用途の膜の成功裡のビーム加工が可能となり得る。他の例では、ポリマーまたは他の誘電体材料の中性粒子ビーム誘導性の改良（例えば、滅菌、スムージング、生体適合性の改善、および薬物結合の改善）により、このような材料を医療的埋込みおよび他の医療的／外科的用途に使用することが可能となり得る。さらなる例としては、表面特性（粗さ、平滑性、親水性および生体適合性など）を改善するために使用され得る、ガラス、ポリマーおよびセラミック製のバイオカルチャー実験器具および／または環境サンプリング表面の中性粒子ビーム加工が挙げられる。

【００３９】

元のＧＣＩＢは荷電状態であるため、これは、所望のエネルギーまで容易に加速され、容易に集束、偏向、走査あるいは別の様式で取り扱われる。荷電イオンが解離された中性粒子ビームから分離されると、中性粒子ビーム粒子は、その初期の軌道を保持している傾向にあり、良好な集束で長距離輸送され得る。

【００４０】

ガスクラスターイオンは、さまざまな理由で、多くの場合、クラスターイオンからのモノマーの蒸発によって解離され得ると考えられる。イオン化装置では、入射加速電子によってエネルギーがクラスターに移動され得るとともに、クラスターのイオン化が誘導され得る。このエネルギー移動によってクラスターは励起状態のままとなり得、それにより、下流でのガスクラスターイオンからの中性粒子モノマーの蒸発がもたらされ得る。あるいはまた、加速ガスクラスターイオンは、残留ガス分子および／または他のクラスターと衝突することがあり得る。このような衝突により、クラスター断片化および／またはエネルギー移動がもたらされ得、続いて、ガスクラスターイオンからの中性粒子モノマーの蒸発がもたらされ得る。

【００４１】

解離は、電子との衝突、またはＧＣＩＢが形成されたものと同じガスのガス分子（および／またはガスクラスター）との衝突によって誘導されるため、解離プロセスによってビームに寄与する夾雑はない。

【００４２】

ＧＣＩＢのガスクラスターイオンを解離させるために使用され得る機構はいくつか存在する。また、このような機構のいくつかは、中性粒子ガスクラスタービームの中性粒子ガスクラスターを解離させる機能も果たす。ビーム内での衝突に完全に依存して解離をもたらすことにより、他の材料との衝突によるビームの夾雑が回避される。ノズルからの中性

粒子ガスクラスタージェットは、電子がクラスターをイオン化するように誘導されるイオン化領域内を進行するため、クラスターは、非イオン化状態のままであり得るか、または１つ以上の電荷の荷電状態を獲得し得る（入射電子によるクラスターからの電子の放出によって）。イオン化装置の作動条件は、ガスクラスターが特定の荷電状態となる尤度に影響を及ぼし、イオン化装置の条件が厳しいほど、高い荷電状態が得られる確率が高くなる。高イオン化効率がもたらされるより厳しいイオン化装置の条件は、高電子束および／または高（制限範囲内）電子エネルギーによってもたらされ得る。ガスクラスターがイオン化されると、これは、典型的にはイオン化装置から引き出され、ビームに集束され、電場内に落下されることによって加速される。加速の量は、加速電場の大きさを制御することにより容易に制御される。典型的な市販のＧＣＩＢ加工ツールでは、一般的に、約１ｋＶ～３０ｋＶ（以上）の調整可能な加速ポテンシャルＶＡｃｃを有する電場中で加速させるガスクラスターイオンが得られる。したがって、単一荷電ガスクラスターイオンでは１～３０ｋｅＶ（またはそれ以上）の範囲のエネルギーが得られ、多重荷電（例えば限定されないが、荷電状態，ｑ＝３の電子電荷）ガスクラスターイオンでは３～９０ｋｅＶ（またはそれ以上）の範囲のエネルギーが得られる。他のガスクラスターイオンの荷電状態および加速ポテンシャルについては、クラスター１つあたりの加速エネルギーはｑ×ＶＡｃｃである。所与のイオン化効率を有する所与のイオン化装置では、ガスクラスターイオンは、ゼロ（イオン化されていない）から６くらいの高値またはそれ以上であり得る数値までの荷電状態の分布を有するものであり、荷電状態の分布のピークは、イオン化装置効率の増大に伴って（電子束およびエネルギーが高いほど）増大する。また、イオン化装置効率が高いほど、イオン化装置内で形成されるガスクラスターイオンの数が増大することになる。多くの場合、ＧＣＩＢ加工の処理量は、イオン化装置を高効率で作動させることによりＧＣＩＢ電流を増大させると増大する。このような作動のマイナス面は、中間サイズのガスクラスターイオンの高い荷電状態によって該イオンによるくぼみの形成が増大し得ることであり、多くの場合、このようなくぼみの形成は、加工の目的に対して逆効果的に作用し得る。したがって、多くのＧＣＩＢ表面加工方策では、イオン化装置の作動パラメータの選択は、単にビーム電流を最大にするよりも多くの考慮事項を伴う傾向にある。一部の方法では、「圧力セル」（Ｓｗｅｎｓｏｎらに対する米国特許第７，０６０，９８９号参照）の使用を利用することにより、イオン化装置を高いイオン化効率で作動させることが可能であり得るが、高圧の「圧力セル」内でのガスの衝突によってビームエネルギーが緩和されることにより、依然として許容され得るビーム加工性能が得られる。

【００４３】

本発明では、イオン化装置を高効率で作動させる（実際には、このような作動は好ましい）というマイナス面はない。イオン化装置を高効率で作動させる場合、イオン化装置によって生成されるガスクラスターイオンには広範な荷電状態が存在し得る。これにより、イオン化装置と加速電極との間の引出し領域内のガスクラスターイオンに、また、下流ビームにも広範な速度がもたらされる。これにより、ビームのガスクラスターイオン間および該イオン同士の衝突頻度の向上がもたらされ得る（一般的に、最大のガスクラスターイオンの高い断片化度がもたらされる）。このような断片化により、ビームのクラスターサイズの再分布がもたらされ、小型クラスターサイズの方向に非対称となり得る。このようなクラスター断片は、その新たなサイズ（個数Ｎ）に比例したエネルギーを保持しており、そのため、エネルギー的には小さくなるが、本質的に、最初の断片化されていないガスクラスターイオンの加速度を保持している。速度の保持を伴うエネルギー変化は実験により確認されている（例えば、Ｔｏｙｏｄａ，Ｎ．ら，“Ｃｌｕｓｔｅｒ ｓｉｚｅ ｄｅｐｅｎｄｅｎｃｅ ｏｎ ｅｎｅｒｇｙ ａｎｄ ｖｅｌｏｃｉｔｙ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎｓ ｏｆ ｇａｓ ｃｌｕｓｔｅｒ ｉｏｎｓ ａｆｔｅｒ ｃｏｌｌｉｓｉｏｎｓ ｗｉｔｈ ｒｅｓｉｄｕａｌ ｇａｓ，”Ｎｕｃｌ．Ｉｎｓｔｒ．＆ Ｍｅｔｈ．ｉｎ Ｐｈｙｓ．Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂ ２５７ （２００７），ｐｐ６６２－６６５に報告されているとおり）。また、断片化により、クラスター断片内の電荷の再分布がもたらされることもあり得る。いくらかの非荷電断片が生じる可能性があり、多重荷電ガスク

ラスターイオンは、いくつかの荷電ガスクラスターイオンおよびおそらくいくらかの非荷電断片に断片化され得る。本発明の中性粒子ビームの実施形態の方法では、ビームラインのバックグラウンドガス圧は、良好なＧＣＩＢ伝達に通常必要とされるものより高い圧力を有するように設定され得る。イオン化装置とワークピースとの間でガスクラスターイオンが充分に短い平均自由路および充分に長い飛行路を有するように該圧力を設定すると、バックグラウンドガス分子との多重衝突が行なわれるはずである。Ｎ個のモノマーを含み、ｑの荷電状態を有し、Ｖボルトの電場ポテンシャル低下中で加速されたガスクラスターイオンでは、クラスターは、およそｑＶ／ＮｅＶ／モノマーのエネルギーを有する。最小のガスクラスターイオン以外は、このようなイオンとバックグラウンドガスモノマーとの衝突により、およそｑＶ／ＮｅＶがガスクラスターイオンに蓄積されることになる。このエネルギーは、ガスクラスターイオン全体のエネルギーと比べると比較的小さいが、一般的に、クラスターの加熱およびクラスターからのモノマーの蒸発がもたらされる。大型クラスターのこのような衝突ではクラスターはほとんど断片化されず、それよりも加温されるか、またはモノマーの蒸発がもたらされると考えられる。このような蒸発モノマーは、蒸発元のガスクラスターとほぼ同じエネルギーｑＶ／ＮｅＶおよびほぼ同じ速度を有する。ガスクラスターイオンからこのような蒸発が起こると、電荷は、残留ガスクラスターイオンとともに残留する確率が高くなる。したがって、一連のバックグラウンドガス衝突後、大型ガスクラスターイオンは、おそらく少量の残留ガスクラスターイオンを伴う一群の同時進行モノマーに縮小され得る。同時進行モノマーはすべて、元のガスクラスターイオンのものとほぼ同じ速度を有し、各々は、およそｑＶ／ＮｅＶのエネルギーを有する。小型のガスクラスターイオンでは、バックグラウンドガスモノマーとの衝突エネルギーにより、小型のガスクラスターが完全に激しく解離される可能性があり、このような場合において、生じるモノマーが継続してビームとともに進行するのか、またはビームから放出されるのかは不明である。

【００４４】

ＧＣＩＢがワークピースに到達する前に、ビーム内の残りの荷電粒子（ガスクラスターイオン、特に、小型および中間サイズのガスクラスターイオンならびに一部の荷電モノマー、しかしながら、残留した大型ガスクラスターイオン（あれば）も含まれる）を中性粒子ビームと分離し、ワークピースの加工のための中性粒子ビームのみを残す。好ましい作動条件のため、中性粒子ビームを、本質的に完全に中性粒子モノマーガスで構成されるように測定しておく。

【００４５】

典型的な作動では、全（荷電＋中性粒子）ビームのエネルギーに対する中性粒子ビームのエネルギーの比率は７０～９５％の範囲であり、そのため、本発明の方法および装置により、充分加速された荷電ビームの運動エネルギーの大部分を中性粒子ビームの運動エネルギーに変換させることが可能になる。

【００４６】

ガスクラスターイオンの解離、したがって、大きな中性粒子モノマービーム束の生成は、１）高加速電圧で作動させること（これにより任意の所与のクラスターサイズのｑＶ／Ｎが増大する）、２）高いイオン化装置効率で作動させること（これにより任意の所与のクラスターサイズのｑＶ／Ｎが増大し、引出し領域内でのクラスターイオン同士の衝突が増大する）、３）高いビームライン圧力で、または長ビーム路で作動させること（これにより、任意の所与のサイズのガスクラスターイオンでのバックグラウンドガス衝突の確率が増大する）、および４）高ノズルガス流で作動させること（これにより、ＧＣＩＢ軌道にクラスター化されたガスと、おそらくクラスター化されなかったガスの輸送が増大する）により助長される。引出し領域からワークピースまでのガスクラスターイオンビーム路長に該領域内の圧力を掛け算した積により、発生するガスクラスターイオンの解離の度合が求められる。３０ｋＶ加速では、１位以上の平均ガスクラスターイオン荷電状態および6×10^{-3}トール－ｃｍ（セ氏２５度で）の圧力×ビーム路長をもたらすイオン化装置パラメータにより、中性粒子エネルギーモノマーに本質的に充分に解離された中性粒子ビ

ームが得られる（残留荷電イオンとの分離後）。圧力とビーム路長の積をガスの目標厚として特性評価することは簡便で慣用的であり、６×１０$^{-3}$トール－ｃｍは、およそ１．９４×１０^{14}ガス分子／ｃｍ^{2}の目標ガス厚に相当する。例示的な（限定されないが）一実施形態では、バックグラウンドガス圧は６×１０$^{-5}$トールであり、ビーム路長は１００ｃｍであり、加速ポテンシャルは３０ｋＶであり、中性粒子ビームは、ビーム路の終点でモノマーに本質的に充分に解離されていることが観察される。

【００４７】

中性粒子ビームの測定は、ガスクラスターイオンビームでは簡便な電流測定では行なうことができない。ワークピースに中性粒子ビームを照射する際の線量測定を容易にするため、中性粒子ビーム電流センサーが使用される。中性粒子ビームセンサーは温度センサーであり、ビームまたはビームサンプルを遮る。センサーの温度上昇速度は、センサーのエネルギービーム照射により生じるエネルギー束と関連している。この温度測定は、センサーに対する入射エネルギーの熱再放射による誤差を回避するため、限定的なセンサー温度範囲で行なわなければならない。センサー測定およびビーム電流測定は、互いに相互較正するために使用され得る。

【００４８】

ガスクラスターイオンビームから誘導された中性粒子ビームの測定値の使用は、線量測定のための熱エネルギーセンサーと組み合わせて、全ガスクラスターイオンビームまたは遮断された部分もしくは方向転換された部分（これは、不可避的にガスクラスターイオンと中性粒子ガスクラスターおよび／または中性粒子モノマーとの混合物を含む）の測定と比較され得、これは、線量測定の目的で、ビーム電流測定を使用することにより以下のとおりに慣用的に測定される。１）線量測定は、ビームの総エネルギーが測定されるため、中性粒子ビームと温度センサーとによって、より厳密となり得る。線量測定に従来のビーム電流測定を使用するＧＣＩＢでは、ビームのイオン化部分の寄与のみが測定され、線量測定に使用される。ＧＣＩＢ装置の作動条件に対する分毎および設定毎の変化により、ＧＣＩＢ中の中性粒子モノマーおよびクラスターの量のばらつきがもたらされる。線量測定をビーム電流測定によって行なった場合、このようなばらつきによって加工のばらつきがもたらされ、これは、あまり制御され得ない。２）中性粒子ビームでは、帯電効果によって損傷されることがあり得る任意の材料（例えば、高度に絶縁性の材料および他の材料）が、イオン化ビームによってワークピースに輸送された電荷によるワークピースの帯電を抑制するための標的中和電子源を供給する必要なく加工され得る。使用される場合、標的中和は完璧であることはめったになく、多くの場合、中和電子源それ自体によって、例えば、ワークピースの加熱、電子源における蒸発またはスパッタリングに由来する夾雑などの問題が誘発される。中性粒子ビームでは電荷がワークピースに輸送されないため、このような問題が回避される。ならびに３）エネルギーモノマーイオンを中性粒子ビームから分離する必要がない。従来のＧＣＩＢの場合、エネルギーモノマーイオン（および他の小型クラスターイオン）がワークピースに輸送されるリスク（このとき、該イオンが浸透し、深部損傷をもたらす）は大きく、このような粒子をビームから分離するための高価な磁気フィルターが常套的に必要とされる。本発明の中性粒子ビーム装置の場合では、中性粒子ビームを生成させるためにすべてのイオンをビームから分離することにより、すべてのエネルギーモノマー（および他の小型の）イオンが内在的に除去される。

【図面の簡単な説明】

【００４９】

本発明とともに本発明の他の目的およびさらなる目的をより良く理解するために、添付の図面を参照する。

【図１】細胞の付着および増殖の速度を比較した図表である。

【図２】表面への細胞の付着を示す、未処理チタン薄片の表面の一部分の走査電子顕微鏡写真である。

【図３】表面に対する細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるＧＣＩＢ照射によって加工されたチタン薄片の表面の一部分の走査電子顕微鏡写真である。

【図４ａ】ＧＣＩＢ照射後の表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるガラス基材（対照およびＧＣＩＢ照射の両方）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図４ｂ】ＧＣＩＢ照射後の表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるガラス基材（対照およびＧＣＩＢ照射の両方）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図４ｃ】ＧＣＩＢ照射後の表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるガラス基材（対照およびＧＣＩＢ照射の両方）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図４ｄ】ＧＣＩＢ照射後の表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるガラス基材（対照およびＧＣＩＢ照射の両方）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図４ｅ】ＧＣＩＢ照射後の表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるガラス基材（対照およびＧＣＩＢ照射の両方）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図４ｆ】ＧＣＩＢ照射後の表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるガラス基材（対照およびＧＣＩＢ照射の両方）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ａ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｂ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｃ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｄ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｅ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｆ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｇ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｈ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図５ｉ】ＧＣＩＢ照射を受けた表面上への細胞の付着／増殖の改善を示す、本発明の一実施形態によるポリスチレン基材（対照、ＧＣＩＢ照射、および市販の細胞培養処理を含む）の表面の一部分の光学顕微鏡写真である。
【図６ａ】ＧＣＩＢ照射部分上への細胞の付着／増殖の改善を示す、ポリスチレン基材の表面の一部分の光学顕微鏡写真であり、該表面の一部分は、非照射マスク部分とＧＣＩＢ照射部分との並列比較が示されるように、ＧＣＩＢ照射中マスクされた。
【図６ｂ】ＧＣＩＢ照射部分上への細胞の付着／増殖の改善を示す、ポリスチレン基材の表面の一部分の光学顕微鏡写真であり、該表面の一部分は、非照射マスク部分とＧＣＩＢ

照射部分との並列比較が示されるように、ＧＣＩＢ照射中マスクされた。
【図７ａ】ＰＴＦＥ基材の表面の一部分の電子顕微鏡写真である。図７ａはイオンビーム非照射対照部分を示し、ＧＣＩＢ照射部分では、対照部分と比較して細胞の付着および／または増殖の有意な改善が示されている。
【図７ｂ】ＰＴＦＥ基材の表面の一部分の電子顕微鏡写真である。図７ｂはＧＣＩＢ照射部分を示し、ＧＣＩＢ照射部分では、対照部分と比較して細胞の付着および／または増殖の有意な改善が示されている。
【図８】非照射基材とＧＣＩＢ照射ＰＥＥＫ基材での細胞の付着および増殖の速度を比較した図表である。
【図９】ＧＣＩＢ照射部分と非照射部分の両方において高度の細胞付着／増殖を示す、アモルファス石英基材の表面の一部分の光学顕微鏡写真であり、該表面の一部分は、非照射マスク部分とＧＣＩＢ照射部分との並列比較が示されるように、ＧＣＩＢ照射中マスクされた。
【図１０】ＧＣＩＢ照射部分において高度の細胞付着／増殖を示す、結晶性サファイア基材の表面の一部分の光学顕微鏡写真であり、該表面の一部分は、非照射マスク部分とＧＣＩＢ照射部分との並列比較が示されるように、ＧＣＩＢ照射中マスクされた。
【図１１】ＧＣＩＢ照射部分への細胞の選好的付着を示す、ＰＥＴＥ繊維表面の表面の一部分の走査電子顕微鏡写真であり、該繊維表面の一部分は、非照射マスク部分とＧＣＩＢ照射部分との並列比較が示されるように、ＧＣＩＢ照射中マスクされた。
【図１２】ＧＣＩＢを用いてワークピースを加工するための先行技術のＧＣＩＢ加工装置１００の構成要素を模式的に図示している。
【図１３】ＧＣＩＢを用いたワークピースの加工のための別の先行技術のＧＣＩＢ加工装置２００の構成要素を模式的に図示している。この場合、イオンビームの走査とワークピースの操作が使用される。
【図１４】荷電ビームと非荷電ビームを分離するための静電偏向板が使用された、本発明の一実施形態による中性粒子ビーム加工装置３００の模式図である。
【図１５】中性粒子ビーム測定のための温度センサーが使用された、本発明の一実施形態による中性粒子ビーム加工装置４００の模式図である。
【図１６ａ】ラット頭蓋冠内に外科的に埋め込まれた（図１６ａ）対照の組織学的横断切片の、埋込みの４週間後の新たな骨の相対成長度を示す光学顕微鏡写真９００である。
【図１６ｂ】ラット頭蓋冠内に外科的に埋め込まれた（図１６ｂ）中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ円板の組織学的横断切片の、埋込みの４週間後の新たな骨の相対成長度を示す光学顕微鏡写真９２０である。
【発明を実施するための形態】
【００５０】
いくつかの例示的実施形態を開示し、バイオ活性を向上させるための本発明のＧＣＩＢまたは中性粒子ビーム加工法の有益性を享受し得る広範な種々の材質表面を示す。これらの実施例は、本発明の用途が広く、１つまたはいくつかの材質に限定されるものではなく、広範な材質表面に対して広く利用できることを例示するために選択したものである。
【００５１】
チタンの例示的実施形態
チタン表面の改善を第１の例示的実施形態において開示する。チタンは、多くの場合、哺乳動物への埋込みが意図される医療用物体に使用される材料である。０．０１ｍｍ厚のチタン薄片試験片を、まず、７０％イソプロパノール中で２時間清浄にし、次いで、安全キャビネット内で一晩風乾させた。清浄にしたこのチタン薄片試験片は、通常の大気条件に曝露させておいた任意チタンの場合と同様、不充分であり得、かつ不完全であり得る非常に薄い自然なチタニア表面被膜を有している可能性があることは理解されよう。次いで、薄片試験片を、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×10^{14}イオン／cm^2の線量までＧＣＩＢ照射するか、または対照として非照射のままにするかのいずれかとした。チタン薄片（照射試験片と対照試験片の両方）を、次いで

、０．９ｃｍ×０．９ｃｍの正方形に切断し、２４ウェルＭｕｌｔｉｗｅｌｌＴＭポリスチレンプレート（ＢＤ　Ｆａｌｃｏｎ　３５１１４７）の個々のウェルの底部に配置した（８つの対照正方形および８つのＧＣＩＢ照射正方形）。骨（ｈＦＯＢ　１．１９，ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１１３７２）から誘導したヒト胎児骨芽細胞を継代培養し、およそ３５００個の細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および０．３ｍｇ／ｍｌのＧ４１８抗生物質（ジェネテシンとしても知られている）を補給した１ｍｌの（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．）ダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物Ｆ－１２（ＤＭＥＭ／Ｆ１２）中の各チタンの正方形薄片の上面に置き、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。インキュベーションの１日後および５日後、培地試料を取り出し、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）ＡＱｕｅｏｕｓ　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ製）（製造業者の使用説明書に従って使用）を用いて細胞をアッセイした。測定は、Ｄｙｎｅｘ　ＯｐｓｙｓＭＲ　プレートリーダーを４９０ｎｍ波長で用いて行なった。次いで、アッセイ溶液をウェルから取り出し、次いで、ウェル内でチタンの正方形薄片上に－２０℃の冷メタノールを配置することにより、チタン薄片と細胞を少なくとも３０分間固定させた。固定後、チタンの正方形薄片を、次いで風乾させ、Ｈｉｔａｃｈｉ　ＴＭ１０００走査電子顕微鏡を用いて、チタンの正方形薄片に接着している骨芽細胞のイメージングを行なった。結果により、１日のインキュベーション後に薄片に接着している骨芽細胞は、対照薄片では６９４．５細胞＋／－１６４．８細胞であるが、ＧＣＩＢ照射薄片では２０８２．３細胞＋／－６０９．２細胞に向上することが示された（Ｐ＜０．０３）。５日間のインキュベーション後に増殖した骨芽細胞は、対照では１５９８．７細胞＋／－７２８．４細胞であったのに対し、ＧＣＩＢ照射薄片では３８９８．０細胞＋／－９４０．９細胞であった（Ｐ＜０．００３）。

【００５２】

図１は、ｈＦＯＢ　１．１９ヒト胎児骨芽細胞が、対照チタン薄片と比べてＧＣＩＢ照射チタン薄片上に向上した速度で接着し、増殖することを示す図表である。

【００５３】

図２は、５日間のインキュベーション後の対照チタン薄片の走査電子顕微鏡写真である。図３は、５日間のインキュベーション後のＧＣＩＢ照射チタン薄片の走査電子顕微鏡写真である。図２と図３はどちらも、同じ倍率および同じ画像表面積で示している。図２と図３の比較により、ＧＣＩＢ照射チタン薄片（図３）では骨芽細胞付着度が増大していること、ならびにより多くの骨芽細胞が拡延しており、細胞同士が接触している（これは、骨芽細胞および線維芽細胞などの接着依存性細胞における細胞増殖の開始に重要な要素であることが知られている）ようであることが示される。哺乳動物の体内への医療的／外科的埋込み用の物体の形成に使用される材料（チタンなど）へのＧＣＩＢ照射により、細胞の付着および増殖に対してより補助的（ｃｏｎｄｕｃｉｖｅ）となる表面の改良がもたらされる。

【００５４】

この効果を、哺乳動物の体内もしくは身体組織内または身体上への埋込みが意図される医療用物体の一体化を、該物体の表面を細胞の付着および増殖に対してより補助的にすることによって改善するために使用することは、１）一体化の向上がもたらされることが所望される埋込み用の物体を特定する工程、２）該物体の全表面にこのような向上が必要であるかどうか、または向上を物体の表面の一部分のみに限定することが好ましいかどうかを判定する工程（例えば、股関節プロテーゼの骨と結合される部分は付着の改善の恩恵を被るが、球体部すなわち臼蓋の摺動部分は細胞付着の増大の恩恵を受けない）、ならびに３）医療用物体の表面の一体化の向上が所望される部分のみにＧＣＩＢ照射すること、および最後に、該物体（一体化の向上のために改良されたもの）を医療的／外科的に哺乳動物の体内に埋め込む工程を伴う。もちろん、医療用物体の表面のすべての部分が一体化の向上の恩恵を被ることが好ましい場合では、好ましくは該表面のすべての部分にＧＣＩＢ照射する。

【００５５】

任意選択で、照射工程後、埋込み工程の前に、医療用物体の表面上で細胞を（インビトロで）成長させて付着させる工程を含むことにより、一体化をさらに向上させることができる。これは、医療用物体の埋込みが意図される特定の個体から細胞を単離し、培養し、インビトロで付着させることを含むものであってもよく、別の個体から、または幹細胞もしくは他の多能性細胞（同じ種もしくは異なる種のいずれかの哺乳動物由来）から得た細胞を使用することを含むものであってもよい。

【００５６】

照射工程は、任意選択で、物体の選択された部分にＧＣＩＢ加工を限定するためのマスクまたは有向ビームまたは他の方法の使用を含んでもよい。

【００５７】

先行技術では、微細粗面のチタン表面が骨芽細胞付着に選好的であることが示されている。ＳＬＡチタンは、骨インプラントに一般的に使用されている材料である。ＳＬＡプロセスにより、親水性が改善されると同時に、表面も微細粗面になる。ＳＬＡチタンおよび対照（平滑機械加工）チタン試験片を、ＧＣＩＢ照射ありとなしの両方で比較した。

【００５８】

平滑機械加工表面およびＳＬＡ表面の両方のチタン試験片（１ｃｍ×１ｃｍ×０．６ｍｍ）を、アルゴンＧＣＩＢ照射ありとなしの両方で比較した。平滑機械加工表面とＳＬＡ表面を、粗さについて原子間力顕微鏡での測定手法によって特性評価した。１平方マイクロメートルの走査面積で評価した２つの型の表面の平均粗さ（Ｒａ）の値を表１に示す。

【００５９】

【表１】

チタン試験片	Ｒａ（ｎｍ）
平滑機械加工	８．３８
ＳＬＡ表面	２０．０８

【００６０】

平滑機械加工表面とＳＬＡ表面は、３０ｋＶ加速電圧で5×10^{14}アルゴンクラスター／cm^2の線量のＧＣＩＢを照射するか、または対照として非照射のままにするかのいずれかとした。チタン片（各条件に対して９つの試験片、合計３６個の試験片）を２４ウェル皿の個々のウェルに入れ、およそ２５００個のヒト一次骨芽細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給した１ｍｌの（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．）ダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中の各チタン試験片上に配置し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。インキュベーション３日後、７日後および１０日後、各条件について３つの試験片を培地から取り出し、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）Ａｑｕｅｏｕｓ　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ製）（製造業者の使用説明書に従って使用）を用いて細胞をアッセイした。測定は、ＤｙｎｅｘＯｐｓｙｓＭＲ　プレートリーダーを４９０ｎｍ波長で用いて行ない、試験片に対する細胞付着を評価した。結果を表２に示す。

【００６１】

【表２】

	付着した細胞（３つの試験片の平均）		
試験片の型	３日間	７日間	１０日間
平滑機械加工 非照射	２４００	７６３３	７５６７
平滑機械加工 ＧＣＩＢ照射	３７６７	１３６００	１７９６７
ＳＬＡ 非照射	３８００	７３３３	８１００
ＳＬＡ ＧＣＩＢ照射	２７６７	７４６７	１１７００

【００６２】

表２に示した結果は、非照射平滑機械加工と非照射ＳＬＡチタン表面との間で、細胞増殖にほとんど差はないことを示す。他方で、どちらの場合も（平滑機械加工表面とＳＬＡ表面）、増殖は、ＧＣＩＢ照射表面上ではかなり向上したことがわかる。さらに、増殖の改善は、平滑機械加工（Ｒａ＝８．３８ｎｍ）表面上では、ＳＬＡ（Ｒａ＝２０．０８ｎｍ）表面と比べて有意に大きかった。ＳＬＡプロセスによる微細粗面は、過去において細胞の付着および増殖に好ましい表面状態とみなされていたが、ＧＣＩＢ照射により、低い粗さ値（Ｒａ＜１０ｎｍ）であっても卓越した結果が得られることが明らかである。

【００６３】

ガラスの例示的実施形態

ガラス表面の改善を第２の例示的実施形態において開示する。ガラスは、多くの場合、生物学実験器具に使用される材料である。また、ガラスおよびガラス状またはガラス様材料は、哺乳動物への埋込みが意図される医療用物体の製作にも使用される。ガラスカバースリップ（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｇｌａｓｓ　２８６５－２５）の形態の薄いガラス基材を、まず、７０％イソプロパノール中で２時間清浄にし、次いで風乾させた。このガラス試験片を、次いで、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×10^{14}イオン／cm^2の線量までＧＣＩＢ照射するか、または対照として未照射のままにするかのいずれかとした。ガラスカバースリップ（照射試験片と対照試験片の両方）に、次いで、ヒト一次骨芽細胞を４０，０００細胞／cm^2の初期密度にて、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。ガラスカバースリップを、最初の４時間に毎時間観察してイメージングし（光学顕微鏡検査）、細胞付着を観察した。４時間後、次いで、栄養混合物と非接着細胞を除去し、補給物を添加した新鮮栄養混合物と交換し、インキュベーションを継続した。播種の２４時間後と４８時間後に、さらなる顕微鏡画像を取得した。

【００６４】

図４ａ、図４ｃおよび図４ｅは、細胞の播種後４時間、２４時間および４８時間（それぞれ）の期間のときに取得した対照ガラスカバースリップの光学顕微鏡写真である。図４ｂ、図４ｄおよび図４ｆは、同様に細胞の播種後４時間、２４時間および４８時間（それぞれ）の期間のときに取得したＧＣＩＢ照射ガラスカバースリップの光学顕微鏡写真である。対照を各時点のＧＣＩＢ照射表面と比較することにより、ヒト胎児骨芽細胞は、ＧＣＩＢ照射ガラスカバースリップ表面上では非照射対照と比べて、より多くの数が付着し、より良好に増殖することが明白である。

【００６５】

ポリマーの例示的実施形態

第１のポリマー表面の改善を第３の例示的な実施形態において開示する。ポリマー材料

は、多くの場合、生物学実験器具に使用される材料である（例えば、ポリスチレン、ポリプロピレンなど）。また、ポリマー材料は、哺乳動物への埋込みが意図される医療用物体の製作にも使用される。ペトリ皿（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｆｉｓｈｅｒｂｒａｎｄ　０８－７５７－１２）の形態のポリスチレン基材を、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×１０^{14}イオン／ｃｍ^{2}の線量までＧＣＩＢ照射するか、または対照として非照射のままにするかのいずれかとした。さらに、細胞培養皿（ＢＤ　Ｂｉｏｓｉｅｎｃｅｓ　３５３００３）の形態のポリスチレン基材を、択一的ポリスチレン表面として比較のために使用した。この細胞培養皿は、細胞成長の向上が意図された特別に処理された表面を有する市販のものである。３例のポリスチレン試験片（照射ペトリ皿試験片と対照ペトリ皿試験片の両方、ならびに非照射択一的細胞培養皿）に、次いで、ヒト一次骨芽細胞を２，５００細胞／ｃｍ^{2}の初期密度にて、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。３例のポリスチレン試験片を、最初の４時間に毎時間観察してイメージングし（光学顕微鏡検査）、細胞付着を観察した。４時間後、次いで、栄養混合物と非接着細胞を除去し、補給物を添加した新鮮栄養混合物と交換し、インキュベーションを継続した。播種の２４時間後と４８時間後に、さらなる顕微鏡画像を取得した。

【００６６】

図５ａ、図５ｄおよび図５ｇは、細胞の播種後４時間、２４時間および４８時間（それぞれ）の期間のときに取得した対照ポリスチレンペトリ皿の表面の光学顕微鏡写真である。図５ｂ、図５ｅおよび図５ｈは、同様に細胞の播種後４時間、２４時間および４８時間（それぞれ）の期間のときに取得したＧＣＩＢ照射ポリスチレンペトリ皿の光学顕微鏡写真である。図５ｃ、図５ｆおよび図５ｉは、この場合も細胞の播種後４時間、２４時間および４８時間（それぞれ）の期間のときに取得したＧＣＩＢ照射ポリスチレン細胞培養皿の光学顕微鏡写真である。ペトリ皿対照を、各時点のＧＣＩＢ照射ペトリ皿表面および非照射細胞培養皿の表面と比較することにより、ヒト胎児骨芽細胞は、ＧＣＩＢ照射ガラスカバースリップ表面上では、非照射ペトリ皿対照または非照射細胞培養皿表面のいずれかと比べて、より多くの数が付着し、より良好に増殖することが明白である。

【００６７】

ペトリ皿（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｆｉｓｈｅｒｂｒａｎｄ　０８－７５７－１２）の形態のさらなるポリスチレン基材を一部マスクし、次いで、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×１０^{14}イオン／ｃｍ^{2}の線量までＧＣＩＢ照射した。使用したマスクは、ポリスチレン表面に近接させた非接触型シャドウマスクとした。非マスク部分には全ＧＣＩＢ線量が受容されるが、マスク部分にはＧＣＩＢ照射は受容されず、したがって、対照表面としての機能を果たした。次いで、ペトリ皿に、ヒト一次骨芽細胞を２，５００細胞／ｃｍ^{2}の初期密度にて、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。ポリスチレンペトリ皿を、最初の４時間に毎時間観察し（ＧＣＩＢ照射領域と非照射領域の境界部の光学顕微鏡検査）、細胞付着を観察した。４時間後、次いで、栄養混合物と非接着細胞を除去し、補給物を添加した新鮮栄養混合物と交換し、インキュベーションを継続した。播種の２４時間後と４８時間後に顕微鏡画像を取得した。

【００６８】

図６ａおよび図６ｂは、細胞の播種後２４時間および４８時間（それぞれ）の期間のときに取得し、マスクされた非照射領域とマスクされていないＧＣＩＢ照射領域の境界部を観察した一部マスクされたポリスチレンペトリ皿の光学顕微鏡写真である。ＧＣＩＢ照射領域は各図６ａおよび図６ｂの左側であり、非照射対照領域は各図６ａおよび図６ｂの右側である。両時点の非照射領域とＧＣＩＢ照射領域を比較することにより、ヒト胎児骨芽

細胞は、ポリスチレン表面のＧＣＩＢ照射部分上では非照射（マスク）部分と比べて、より多くの数が付着し、より良好に増殖することが明白である。

【００６９】

第２のポリマー表面の改善を第４の例示的実施形態において開示する。細片（長さ３０ｍｍ×幅１０ｍｍ×厚さ１．５ｍｍ）の形態のポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）基材を半分マスクし、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて5×10^{14}イオン／cm^2の線量までＧＣＩＢ照射するか、または対照として非照射のままにした。使用したマスクは、ＰＴＦＥ表面に近接させた非接触型シャドウマスクとした。非マスク表面部分には全ＧＣＩＢ線量が受容されるが、マスク表面部分にはＧＣＩＢ照射は受容されず、したがって、対照表面としての機能を果たした。ブタ一次線維芽細胞を新鮮な前靭帯から収集した。ＰＴＦＥ表面全体（照射部分と対照部分）に、５０００細胞／cm^2の初期密度にてこのブタ一次線維芽細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種して２４時間付着させ、加湿インキュベータ内で３７℃にてインキュベートした。２４時間後、培地を除去し、細胞を１×リン酸緩衝生理食塩水で手短にすすぎ洗浄し、メタノール（セ氏－２０度で予備冷却）中で１時間固定した。ＧＣＩＢ照射部分とＧＣＩＢ非照射対照部分のＰＴＦＥ表面の各々のイメージングを、Ｈｉｔａｃｈｉ　ＴＭ－１０００走査電子顕微鏡を用いて行なった。結果により、ＰＴＦＥ表面のＧＣＩＢ照射部分とＧＣＩＢ非照射部分（対比）間に細胞付着の明白な相違がみられることが示された。

【００７０】

図７ａは、細胞の播種の２４時間後に取得したＰＴＦＥ基材のＧＣＩＢ非照射対照表面の走査電子顕微鏡写真である。図７ｂは、同様に細胞の播種の２４時間後に取得したＰＴＦＥ基材のＧＣＩＢ照射表面の走査電子顕微鏡写真である（どちらも固定後）。

【００７１】

図７ａは、細胞が付着したのはＰＴＦＥ表面のＧＣＩＢ非照射対照部分の１％未満であることを示す。

【００７２】

図７ｂは、細胞がＰＴＦＥ表面のＧＣＩＢ照射部分のほぼ１００％付着したことを示す。

【００７３】

表面上への細胞付着に影響を及ぼすこの能力は、限定的な領域のみでの細胞成長が所望される多くの用途に極めて有用であり得る。例としては、心血管用ステント（これは、管腔側表面にＧＣＩＢ照射され得、再内皮化が可能になり、反管腔側の表面は、インタクトな（非照射）表面に維持され、平滑筋成長およびプラーク形成が抑制される）が挙げられる。このようなステントは、ＰＴＦＥ、コバルト－クロム合金、または他の材料から製作され得る。任意選択で、このようなステントの反管腔側表面を、反管腔側表面上での平滑筋（および／または他の細胞）の成長が抑止され、したがって再狭窄のリスクを低減させるための既知の技術を用いて薬物コーティングしてもよい。他の例の用途としては、神経再生を可能にするためのシリコーンゴムチューブのＧＣＩＢ照射、およびこのような他のものが挙げられる。

【００７４】

第３のポリマー表面の改善を第５の例示的実施形態において開示する。ポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）は、多くの外科的埋込み用途において、好都合なチタン代替物となってきている。ＰＥＥＫではチタンよりも大きな柔軟性の度合がもたらされ、これは、多くの用途（例えば、脊椎固定ケージの製作）において望ましい。ＰＥＥＫは、本質的に純粋な形態で使用され得るが、炭素繊維強化形態（および場合によっては、他の材料とのコポリマー形態）も使用されている。ＰＥＥＫの不都合点は、いくつかの他の材料（例えば、チタン）ほど細胞適合性またはバイオ活性でないことである。したがって、ＰＥＥＫインプラントは、必ずしも所望のとおりに一体化されるとは限らない。

【００７５】
ＰＥＥＫの適合性およびバイオ活性は、ＧＣＩＢ照射によって改善され、該材料は、細胞付着および一体化が所望される状況での外科的埋込みに対してより適したものとなる。０．００５インチ厚のＰＥＥＫシートを、７０％イソプロピルアルコール中に２時間入れた後、再蒸留水中で４回洗浄し（各洗浄は１５分間）、その後、生物学用ドラフト内でＵＶ光に１５分間置くことによって事前に清浄にした。次いで、ＰＥＥＫシートにアルゴンＧＣＩＢを５×１０^{14}アルゴンガスクラスターイオン／ｃｍ^{2}の線量まで照射し（または対照として未照射のままにし）、１／２インチの直径の円板に切断し、次いで、さらに１５分間ＵＶ照射した。このＰＥＥＫ円板を、２４ウェル滅菌ポリスチレンプレートの個々のウェルに入れた（プレートのプラスチックに細胞が付着するのを回避するために処理された非組織培養）。ヒト骨芽細胞をＰＥＥＫ円板の表面上に３，０００細胞／ｍｌの濃度で、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。ＰＥＥＫ円板１つあたり１ｍｌの細胞懸濁液を播種し、条件（照射／非照射）ならびにインキュベーション時間（４、７および１１日）あたりｎ＝３とした。すべてのＰＥＥＫ円板において細胞を２４時間付着させ、次いで、培地および非付着細胞（あれば）を吸引し、新鮮培地と交換し、プレートをインキュベータに戻した。続いて、細胞を１１日間までインキュベートしながら、ＰＥＥＫ円板の表面上に付着させ、増殖させた。各実験期間（播種の４日後、７日後および１１日後）に、ＰＥＥＫ試験片を顕微鏡で観察し、ＰＥＥＫ表面に本質的に１００％の細胞付着が起こったことを確認し、各ＰＥＥＫ円板をそのウェルと培地から取り出し、事前に細胞も培地も含めていない新たなウェルに入れた。ＭＴＳ／ＰＭＳ増殖アッセイ試薬を製造業者の使用説明書（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｇ５４２１）どおりに加えた新鮮培地を細胞アッセイに使用し、細胞アッセイではプレートリーダー（４９０ｎｍの波長で作動）を用いて測定した。吸光度の読み値を、ＭＴＳ／ＰＭＳアッセイの製造業者の手順に従って既知細胞数について事前に作成した較正曲線に基づいて細胞数に変換し、各ＰＥＥＫ試験片上の付着細胞数を特性評価した。各アッセイ後、細胞が付着したＰＥＥＫ試験片を検査し、ＰＥＥＫ上の細胞付着および細胞成長を走査電子顕微鏡検査およびＤＡＰＩ蛍光染色（光学蛍光顕微鏡検査によってイメージング）によって確認した。

【００７６】
図８は、上記のＰＥＥＫでの増殖および付着実験の結果をまとめた図表である。バー（標準偏差をエラーバーで示す）は、播種後１日、７日および１１日の期間のときの非照射対照ＰＥＥＫ表面とＧＣＩＢ照射ＰＥＥＫ表面のＭＴＳ／ＰＭＳ増殖アッセイの結果を示す。１１日目までに、ＧＣＩＢ照射ＰＥＥＫ上では（４，９７５±３９７細胞）、対照（２，６７５±２７８細胞、ｐ＜０．０２８）と比べて有意な細胞増殖の増大がみられる。この結果は、ＰＥＥＫ表面のＧＣＩＢ照射により、ＧＣＩＢ非照射ＰＥＥＫ表面と比べて細胞の付着および増殖の向上がもたらされることを示す。

【００７７】
アモルファス石英の例示的実施形態
アモルファス石英の表面加工を第６の例示的な実施形態において開示する。アモルファス石英材料は、多くの場合、生物学実験器具に使用される材料であり、また、哺乳動物への埋込みが意図される医療用物体の製作にも使用される。アモルファス石英は、細胞の表面付着および増殖に非常に好都合な材料であることが知られている。清浄な滅菌アモルファス石英基材を一部マスクし、次いで、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×１０^{14}イオン／ｃｍ^{2}の線量までＧＣＩＢ照射した。使用したマスクは、石英表面に近接させた非接触型シャドウマスクとした。非マスク部分には全ＧＣＩＢ線量が受容されるが、マスク部分にはＧＣＩＢ照射は受容されず、したがって、対照表面としての機能を果たした。ブタ一次線維芽細胞を新鮮な前靭帯から収集した。アモルファス石英表面に、５，０００細胞／ｃｍ^{2}の初期密度にてこのブタ一次線維芽細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給した

ダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。４時間後、次いで、培地と非接着細胞を除去し、新鮮培地と交換し、インキュベーションを継続した。表面を最初の４時間に毎時間、さらに、最初の播種の６時間後、２４時間後および４８時間後に観察し、イメージングした。

【００７８】

図９は、細胞の播種の２４時間後に取得し、マスクされた非照射領域とマスクされていないＧＣＩＢ照射領域の境界部を観察した一部マスクされたアモルファス石英基材の光学顕微鏡写真である。結果により、線維芽細胞は、アモルファス石英表面のＧＣＩＢ照射側に優先的に、中程度に付着することが示される。ＧＣＩＢ照射領域は図９の左側であり、非照射対照領域は図９の右側である。

【００７９】

結晶性サファイアの例示的実施形態

（単結晶）結晶性サファイア表面の改善を第７の例示的実施形態において開示する。清浄な滅菌結晶性サファイア基材を一部マスクし、次いで、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて5×10^{14}イオン／cm^2の線量までＧＣＩＢ照射した。使用したマスクは、サファイア表面に近接させた非接触型シャドウマスクとした。非マスク部分には全ＧＣＩＢ線量が受容されるが、マスク部分にはＧＣＩＢ照射は受容されず、したがって、対照表面としての機能を果たした。ブタ一次線維芽細胞を新鮮な前靭帯から収集した。結晶性サファイア表面に、５，０００細胞／cm^2の初期密度にてこのブタ一次線維芽細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で播種し、加湿インキュベータ内で３７℃および空気中５％のCO_2にてインキュベートした。４時間後、次いで、培地と非接着細胞を除去し、新鮮培地と交換し、インキュベーションを継続した。表面を最初の４時間に毎時間、さらに、最初の播種の６時間後、２４時間後および４８時間後に観察し、イメージングした。

【００８０】

図１０は、細胞の播種の２４時間後に取得し、マスクされた非照射領域とマスクされていないＧＣＩＢ照射領域の境界部を観察した一部マスクされた結晶性サファイア基材の光学顕微鏡写真である。ＧＣＩＢ照射領域は図１０の左側であり、非照射対照領域は図１０の右側である。非照射領域とＧＣＩＢ照射領域を比較することにより、ブタ線維芽細胞は、結晶性サファイア表面のＧＣＩＢ照射部分において非照射（マスク）部分と比べて、より多くの数が付着し、より良好に増殖することが明白である。

【００８１】

サファイアなどの結晶性物質にＧＣＩＢ照射することにより、非常に薄い表面層（数十オングストローム）の一部または完全なアモルファス化がもたらされると考えられる。なんら特定の理論に拘束されることを望まないが、該照射によってもたらされるアモルファス化表面改良が、細胞の付着および増殖の改善に寄与しているようである。この改善に寄与し得る他の考えられ得る機構は、材料の表面のぬれ性、親水性および／または表面荷電状態の改良の増大である。

【００８２】

ポリマーフィラメント／ポリマー繊維の例示的実施形態

繊維は、織ること、編むこと、および／または他の不織手法によってポリマーまたはコポリマーの繊維で形成されたものであり得る。特定のポリマー繊維（最も顕著には、ポリエチレンテレフタレート）は、血管移植片の作製に特に好適な繊維である。また、織物ポリエチレンテレフタレート（場合によっては、ポリ（エチレンテレフタレート）と表記され、ＰＥＴまたはＰＥＴＥと略記される）繊維は、その商標名の１つであるダクロンと称されることもあり得、血管移植片の製作用材料として一般的に使用されている。第８の例示的実施形態では、織物ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴＥ）繊維の表面の改善を開示する。ＰＥＴＥ繊維から製作された血管移植片は、場合によっては、血液の喪失を低減

させるためにタンパク質（コラーゲンもしくはアルブミンなど）で表面コーティングされる、および／または移植片の感染を抑制するために抗生物質で表面コーティングされる。薬理学的または生物学的試薬の使用によって再狭窄を低減させるために設計されるストラテジーのほとんどは、繊維表面上での血管平滑筋細胞増殖の直接的な抑止を伴うものである。しかしながら、択一法としては、平滑筋細胞増殖が、損傷部位および移植片部位での再内皮化の特異的助長によって間接的に抑止され得る。過去において、再内皮化は、多くの場合で低速または不完全であった。この実施形態において、本発明者らは、非表面コーティング織物ＰＥＴＥ繊維材料のＧＣＩＢ照射を評価し、該材料がよりバイオ活性となり、再内皮化の助長に対してより好適になることを示した。

【００８３】

織物ＰＥＴＥ繊維を１５ｍｍ×３０ｍｍ小片に切断した。この小片の半分をマスクし、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×１０^{14}イオン／ｃｍ^{2}の線量までＧＣＩＢ照射した。使用したマスクは、ＰＥＴＥ繊維表面に近接させ、該繊維小片の各々の片側の半分を覆う非接触型シャドウマスクとした。非マスク表面部分には全ＧＣＩＢ線量が受容されるが、マスク表面部分にはＧＣＩＢ照射は受容されず、したがって、対照表面としての機能を果たした。この繊維小片を個々のペトリ皿に入れ、マウス内皮生細胞（ＥＯＭＡ細胞株）を、ＰＥＴＥ繊維表面上の全体（照射部分と対照部分）に５０，０００細胞／繊維小片の初期密度にて播種し、加湿インキュベータ内で３７℃にてインキュベーション中に、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中で２４時間付着させた。２４時間後、培地と非接着細胞を除去した。メタノール（セ氏－２０度で１時間予備冷却）をＰＥＴＥ繊維上に１０分間配置し、接着細胞を固定させた。次いで、繊維および接着したマウス内皮細胞のイメージングを走査電子顕微鏡によって行なった。マウス内皮細胞が付着したＰＥＴＥ繊維のＧＣＩＢ照射部分と非照射対照部分の両方の表面領域のイメージングをＨｉｔａｃｈｉ　ＴＭ－１０００走査電子顕微鏡を用いて行なった。結果により、ＰＥＴＥ織物繊維表面のＧＣＩＢ照射部分とＧＣＩＢ非照射部分間に細胞付着の明白な相違がみられることが示された。

【００８４】

図１１は、マウス内皮細胞の播種の２４時間後に作製されたＰＥＴＥ繊維表面の処理小片の走査電子顕微鏡写真である（メタノール固定後）。画像の左側のＰＥＴＥ繊維部分は、播種前に照射されなかったＰＥＴＥ繊維のマスク部分である。画像の右側のＰＥＴＥ繊維部分は、細胞の播種前にＧＣＩＢ照射を受けた部分である。

【００８５】

図１１は、マウス内皮細胞による再内皮化が、ＰＥＴＥ繊維のＧＣＩＢ照射部分で非照射対照部分よりも有意にさらに進行したことを示す。ＥＯＭＡ細胞は、ＰＥＴＥ繊維のＧＣＩＢ照射を受けた部分に優先的に接着した。

【００８６】

コバルト－クロム合金の例示的実施形態

コバルト－クロム合金表面の改善を第９の例示的実施形態において開示する。コバルト－クロム合金は、多くの場合、哺乳動物への埋込みが意図される医療用物体（例えば、血管用ステント）に使用される材料である。コバルト－クロムクーポンを、まず、７０％イソプロパノール中で２時間清浄にした後、再蒸留水中で４回洗浄し（各洗浄は１５分間）、その後、生物学用ドラフト内でＵＶ光に１５分間置いた。次いで、このコバルト－クロム合金クーポンを、３０ｋＶの加速電圧を使用して加速させたアルゴンＧＣＩＢを用いて５×１０^{14}イオン／ｃｍ^{2}の線量までＧＣＩＢ照射するか、または対照として非照射のままにするかのいずれかとした。次いで、コバルト－クロム合金クーポン（照射試験片と対照試験片の両方）を、２４ウェルＭｕｌｔｉｗｅｌｌＴＭポリスチレンプレート（ＢＤ　Ｆａｌｃｏｎ　３５１１４７）の個々のウェル（３例の対照クーポンおよび３例のＧＣＩＢ照射クーポン）の底部に配置した。１ｍｌの細胞懸濁液（マウス内皮生細胞（ＥＯＭＡ細胞株），２，０００細胞／ｍｌ）を各コバルト－クロム合金クーポン上に播種し、条

件（照射／非照射）あたりｎ＝３とした。播種した細胞は、加湿インキュベータ内で３７℃にてインキュベーション中、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補給したダルベッコ改変イーグル培地栄養混合物（ＤＭＥＭ）中に懸濁状態とした。

【００８７】

すべてのコバルト－クロム合金クーポンにおいて細胞を２４時間付着させ、次いで、培地と非付着細胞（あれば）を吸引し、新鮮培地と交換し、プレートをインキュベータに戻した。続いて、細胞をさらに１０日インキュベートしながら、コバルト－クロム合金クーポンの表面上に付着させ、増殖させた。１０日間の最後に、コバルト－クロム合金クーポンを顕微鏡で観察し、コバルト－クロム合金クーポン表面に本質的に１００％の細胞付着が起こったことを確認した。各クーポンをそのウェルと培地から取り出し、事前に細胞も培地も含めていない新たなウェルに入れた。ＭＴＳ／ＰＭＳ増殖アッセイ試薬を製造業者の使用説明書（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｇ５４２１）どおりに加えた新鮮培地を細胞アッセイに使用し、細胞アッセイではプレートリーダー（４９０ｎｍの波長で作動）を用いて測定した。吸光度の読み値を、ＭＴＳ／ＰＭＳアッセイの製造業者の手順に従って既知細胞数について事前に作成した較正曲線に基づいて細胞数に変換し、各コバルト－クロム合金クーポンの付着細胞数を特性評価した。このアッセイにより、１０日間の最後に、非照射対照クーポン上でのＥＯＭＡ細胞の増殖および付着は４，４５２±８１７細胞であったのに対して、ＧＣＩＢ照射クーポン上では７，９００±１，１６４細胞であったことが示された（ｐ＜０．０２）。

【００８８】

加速ＧＣＩＢから誘導された加速低エネルギー中性粒子ビーム

本発明の一実施形態では、加速ガスクラスターイオンビームから誘導される中性粒子ビームを用いて、絶縁性（および他の感受性の）表面を加工する。

【００８９】

ここで、図１２を参照されたい。これは、先行技術のＧＣＩＢ加工装置１００の模式的構成を示す。低圧槽１０２は、流体により連通される３つのチャンバ、ノズルチャンバ１０４、イオン化／加速チャンバ１０６、および加工チャンバ１０８を有する。この３つのチャンバは、それぞれ、真空ポンプ１４６ａ、１４６ｂおよび１４６ｃによって真空にされる。ガス貯蔵シリンダー１１１内に貯蔵された凝縮性の加圧線源ガス１１２（例えば、アルゴン）は、ガス絞り弁１１３および供給チューブ１１４を通って貯留チャンバ１１６内へと流れる。貯留チャンバ１１６内の圧力（典型的には数気圧）により、ノズル１１０を通ってかなり低圧の真空内へのガスの放出がもたらされ、超音速ガスジェット１１８の形成がもたらされる。このジェットの膨張に起因する冷却により、一部のガスジェット１１８のクラスター（各々、数個から数千個の弱く結合された原子または分子からなる）への凝縮が引き起こされる。ガススキマー孔１２０を使用し、クラスタージェットに凝縮されなかったガス分子をクラスタージェットから一部分離することにより、下流チャンバ内へのガスの流れを制御する。下流チャンバにおける過剰な圧力は、ガスクラスターイオンの輸送が妨げられることにより、ならびにビームの形成および輸送に使用され得る高電圧の管理が妨げられることにより有害となり得る。好適な凝縮性の線源ガス１１２としては、限定されないが、アルゴンおよび他の凝縮性の希ガス、窒素、二酸化炭素、酸素、ならびに多くの他のガスおよび／またはガス混合物が挙げられる。超音速ガスジェット１１８中でのガスクラスターの形成後、ガスクラスターの少なくとも一部分がイオン化装置１２２内でイオン化され、該装置は、典型的には電子衝撃イオン化装置であり、１つ以上の白熱フィラメント１２４（または他の適当な電子源）からの熱放射によって電子を生成させ、この電子を加速および指向し、ガスジェット１１８中のガスクラスターとの衝突を可能にする。ガスクラスターとの電子衝撃によりガスクラスターの一部の部分から電子が放出され、該クラスターは陽イオン化状態となる。一部のクラスターでは、１個より多くの電子が放出されたものであり得、多重イオン化状態となり得る。加速後の電子の数およびそのエネルギーの制御は、典型的には、起こり得るイオン化数およびガスクラスターの多重

イオン化と単回イオン化との比に影響を及ぼす。サプレッサ電極１４２とアース電極１４４によりクラスターイオンがイオン化装置の排出孔１２６から引き出され、所望のエネルギーまで加速され（典型的には、数百Ｖ～数万Ｖの加速ポテンシャルで）、集束されてＧＣＩＢ　１２８が形成される。ＧＣＩＢ　１２８がイオン化装置の排出孔１２６とサプレッサ電極１４２の間を横断する領域は、引出し領域と称される。ガスクラスターを含む超音速ガスジェット１１８の軸（ノズル１１０において測定）は、ＧＣＩＢ　１２８の軸１５４と実質的に同じである。フィラメント電源１３６により、イオン化装置のフィラメント１２４を加熱するためのフィラメント電圧Ｖｆが供給される。アノード電源１３４により、フィラメント１２４から放出された熱電子を加速させ、クラスター含有ガスジェット１１８への熱電子の放射を引き起こし、クラスターイオンを生成させるためのアノード電圧ＶＡが供給される。抑制電源１３８により、サプレッサ電極１４２にバイアスをかけるための抑制電圧ＶＳ（数百から２～３千ボルト程度）が供給される。加速電源１４０により、ＶＡｃｃと等しい総ＧＣＩＢ加速ポテンシャルがもたらされるようにサプレッサ電極１４２およびアース電極１４４に対してイオン化装置１２２にバイアスをかけるための加速電圧ＶＡｃｃが供給される。サプレッサ電極１４２は、イオン化装置１２２のイオン化装置の排出孔１２６からイオンを引き出す機能、および所望されない電子が下流からイオン化装置１２２内に進入するのを抑制する機能、ならびに集束ＧＣＩＢ　１２８を形成する機能を果たす。

【００９０】

ワークピース１６０（これは、（例えば）医療用デバイス、半導体材料、光学素子、またはＧＣＩＢ加工での加工対象の他のワークピースであり得る）は、ワークピースホルダー１６２に保持される。該ホルダーは、ワークピースをＧＣＩＢ　１２８路内に配設する。ワークピースホルダーは、加工チャンバ１０８に取り付けられるが、電気絶縁体１６４によって電気的に絶縁されている。したがって、ワークピース１６０およびワークピースホルダー１６２に当てられたＧＣＩＢ　１２８は、導線１６８を通って線量処理部１７０に流れる。ビームゲート１７２により、軸１５４に沿ってワークピース１６０へとＧＣＩＢ　１２８の伝達が制御される。ビームゲート１７２は、典型的には開状態を有し、閉状態のときは、連結部１７４（これは（例えば）電気的、機械的、または電気機械的であり得る）によって制御される。線量処理部１７０によりビームゲート１７２の開／閉状態が制御され、ワークピース１６０およびワークピースホルダー１６２が受容するＧＣＩＢ線量が管理される。作動時は、線量処理部１７０によりビームゲート１７２が開放され、ワークピース１６０のＧＣＩＢ照射が開始される。線量処理部１７０では、典型的には、ワークピース１６０およびワークピースホルダー１６２に到達するＧＣＩＢ電流が積分され、蓄積されたＧＣＩＢ照射線量が算出される。所定の線量になると、線量処理部１７０によりビームゲート１７２が閉鎖され、所定の線量に達すると加工が終了する。

【００９１】

以下の説明では、図面における便宜上、先の図の対象物の符号を、論考なしに後の図に表示していることがあり得る。同様に、先の図に関して論考した対象物を、対象物の符号またはさらなる説明なしに後の図に表示していることがあり得る。このような場合において、同様の符号を有する対象物は、同様の対象物であり、先に記載した特徴および機能を有し、当該図面において対象物の符号を示していない対象物の図示は、先の番号の図に図示した同様の対象物と同じ機能を有する同様の対象物を指す。

【００９２】

図１３は、イオンビームの走査およびワークピースの操作が使用される、ＧＣＩＢを用いたワークピースの加工のための別の先行技術のＧＣＩＢ加工装置２００の模式的に図示した構成要素を示す。ＧＣＩＢ加工装置２００によって加工されるワークピース１６０は、ワークピースホルダー２０２に保持され、ＧＣＩＢ　１２８路内に配設される。ワークピース１６０の一様な加工がなされるようにするため、ワークピースホルダー２０２は、ワークピース１６０が一様な加工に必要とされ得るように操作されるように設計される。

【００９３】

非平面的、例えば、球面もしくはカップ状、円形、不定形または他の非平坦形状であるワークピースの表面（あれば）は、ワークピースの表面の最適なＧＣＩＢ加工が得られるように、ビーム入射に対してある角度範囲内の方向に向けてもよい。ワークピースホルダー２０２は、すべての非平面表面がＧＣＩＢ　１２８と適切に一直線になって加工され、加工の最適化および一様性がもたらされるように向きが変えられるのに充分に関節様に可動（ａｒｔｉｃｕｌａｔｅ）できるものである。より具体的には、加工対象のワークピース１６０が非平面的である場合、ワークピースホルダー２０２は、関節様可動／回転機構２０４によって回転動作２１０のように回転され、関節様可動動作２１２のように関節様に可動され得る。関節様可動／回転機構２０４により、長軸２０６（これはＧＣＩＢ　１２８の軸１５４と同軸である）周りの３６０度のデバイスの回転および軸２０６に垂直な軸２０８周りの充分な関節様可動が可能であり、ワークピースの表面が所望の範囲のビーム入射内に維持され得る。

【００９４】

特定の条件下では、ワークピース１６０のサイズに応じて、大型のワークピースの一様な照射をもたらすために、走査システムが望ましいことがあり得る。多くの場合、ＧＣＩＢ加工には必要でないが、２対の直交する向きの静電走査プレート１３０と１３２が、広範な加工領域全体にラスターまたは他の走査パターンをもたらすために利用され得る。このようなビーム走査が行なわれる場合、走査線発生部１５６によりＸ軸走査信号電圧が走査プレート対１３２に導線ペア１５９を通って供給され、Ｙ軸走査信号電圧が走査プレート対１３０に導線ペア１５８を通って供給される。走査信号電圧は、通常、異なる周波数の三角波であり、ＧＣＩＢ　１２８の走査ＧＣＩＢ　１４８への変換を引き起こし、これによりワークピース１６０の表面全体が走査される。走査ビーム画定孔２１４により走査領域が画定される。走査ビーム画定孔２１４は導電性であり、低圧槽１０２の壁に電気的に接続されており、支持部材２２０によって支持されている。ワークピースホルダー２０２は、柔軟性の導線２２２を介してファラデーカップ２１６に電気的に接続されており、該ファラデーカップは、ワークピース１６０およびワークピースホルダー２０２を囲んでおり、該画定孔２１４を通過する全電流を収集する。ワークピースホルダー２０２は関節様可動／回転機構２０４から電気的に遮蔽されており、ファラデーカップ２１６は絶縁部２１８によって低圧槽１０２から電気的に遮蔽され、載置されている。したがって、走査ビーム画定孔２１４を通過する走査ＧＣＩＢ　１４８からの全電流は、ファラデーカップ２１６内に収集され、導線２２４を通って線量処理部１７０へと流れる。作動時は、線量処理部１７０によりビームゲート１７２が開放され、ワークピース１６０のＧＣＩＢ照射が開始される。線量処理部１７０では、典型的には、ワークピース１６０およびワークピースホルダー２０２およびファラデーカップ２１６に到達するＧＣＩＢ電流が積分され、単位面積あたりに蓄積されたＧＣＩＢ照射線量が算出される。所定の線量になると、線量処理部１７０によりビームゲート１７２が閉鎖され、所定の線量に達すると加工が終了する。所定の線量の蓄積中、所望されるすべての表面の加工が確実となるように、ワークピース１６０を関節様可動／回転機構２０４によって操作してもよい。

【００９５】

図１４は、ＧＣＩＢの荷電部分と非荷電部分を分離するための静電偏向板が使用された、本発明の一実施形態による中性粒子ビーム加工装置３００の模式図である。ビームラインチャンバ１０７内には、イオン化装置および加速部領域およびワークピースの加工領域がある。ビームラインチャンバ１０７は、高いコンダクタンスを有し、そのため、圧力は全域で実質的に一様である。真空ポンプ１４６ｂによりビームラインチャンバ１０７が真空にされる。ガスはビームラインチャンバ１０７内に、ガスジェット１１８によって輸送されたクラスター化ガスおよび非クラスター化ガスの形態で、ならびにガススキマー孔１２０から漏出するさらなる非クラスター化ガスの形態で流れる。圧力センサー３３０からビームラインチャンバ１０７の圧力データが、電気的ケーブル３３２を通って圧力センサー制御部３３４に送られ、ここで、ビームラインチャンバ１０７内の圧力が測定され、表示される。ビームラインチャンバ１０７内の圧力は、ビームラインチャンバ１０７内への

ガス流と真空ポンプ１４６ｂのポンピング速度とのバランスに依存する。ガススキマー孔１２０の直径、ノズル１１０を通る線源ガス１１２の流れ、および真空ポンプ１４６ｂのポンピング速度を選択することにより、ビームラインチャンバ１０７内の圧力が、設計およびノズル流によって決定される圧力ＰＢと平衡になる。アース電極１４４からワークピースホルダー１６２までのＧＣＩＢ飛行路は、例えば１００ｃｍである。設計および調整により、ＰＢは、およそ6×10^{-5}トールであり得る。したがって、圧力×ビーム路長は、およそ6×10^{-3}トール－ｃｍであり、ビームの目標ガス厚はおよそ1.94×10^{14}ガス分子／$ｃｍ^{2}$であり、これは、ガスクラスターイオンのＧＣＩＢ　１２８への解離に有効であることが観察されている。ＶＡｃｃは、例えば３０ｋＶであり得、ＧＣＩＢ　１２８が該ポテンシャルによって加速される。１対の偏向板（３０２と３０４）は、ＧＣＩＢ　１２８の軸１５４周りに配設される。偏向部電源３０６により正の偏向電圧ＶＤが偏向板３０２に導線３０８を介して供給される。偏向プレート３０４は、電気的アースに導線３１２によって、および電流センサー／ディスプレイ３１０を介して接続されている。偏向部電源３０６は手作業で制御可能である。ＶＤは、ゼロからＧＣＩＢ　１２８のイオン化部分３１６が偏向板３０４に完全に偏向するのに充分な電圧（例えば、数千ボルト）まで調整され得る。ＧＣＩＢ　１２８のイオン化部分３１６が偏向板３０４に偏向されると、生じた電流ＩＤは、導線３１２および電流センサー／ディスプレイ３１０を通って流れ、表示される。ＶＤがゼロの場合、ＧＣＩＢ　１２８は偏向されず、ワークピース１６０およびワークピースホルダー１６２へと進行する。ＧＣＩＢビーム電流ＩＢは、ワークピース１６０およびワークピースホルダー１６２上に収集され、導線１６８および電流センサー／ディスプレイ３２０を通って電気的アースへと流れる。ＩＢは、電流センサー／ディスプレイ３２０で表示される。ビームゲート１７２は、連結部３３８を介してビームゲート制御部３３６によって制御される。ビームゲート制御部３３６は、手動式であってもよく、所定の間隔でビームゲート１７２を開放するための予備設定値によって電気的もしくは機械的な時限式であってもよい。使用時は、ＶＤはゼロに設定され、ワークピースホルダーに当たるビーム電流ＩＢが測定される。所与のＧＣＩＢ加工方策でのこれまでの経験に基づき、所与の加工での初期照射時間は、測定された電流ＩＢに基づいて決定される。ＶＤは、測定されたすべてのビーム電流がＩＢからＩＤまで移動し、ＩＤがもはやＶＤの増大に伴って増大しなくなるまで増大する。この時点で、最初のＧＣＩＢ　１２８のエネルギー的に解離された成分を含む中性粒子ビーム３１４がワークピースホルダー１６２に照射される。次いで、ビームゲート１７２が閉鎖され、ワークピース１６０が、ワークピースホルダー１６２上に従来のワークピース搭載手段（図示せず）によって配置される。ビームゲート１７２は、所定の初期放射時間の間、開放される。照射期間後、ワークピースは検査され得、所望量の中性粒子ビーム加工がもたらされるように、測定されたＧＣＩＢビーム電流ＩＢに基づき、必要に応じて加工時間が調整される。

【００９６】

中性粒子ビーム３１４には、加速ＧＣＩＢ　１２８の初期エネルギーの反復性（ｒｅｐｅａｔａｂｌｅ）画分が含まれている。元のＧＣＩＢ　１２８の残りのイオン化部分３１６は中性粒子ビーム３１４から取り出されており、アース接地偏向板３０４によって収集される。中性粒子ビーム３１４から取り出されたイオン化部分３１６は、モノマーイオンおよびガスクラスターイオン（中間サイズのガスクラスターイオンを含む）を含むものであり得る。クラスターのバックグラウンドガスの衝突エロージョンのモノマー蒸発機構のため、中性粒子ビームは実質的に中性粒子モノマーからなる。本発明者らは、これを、中性粒子ビームの再イオン化および生じたイオンの電荷質量比の測定を含む適当な測定によって確認した。以下に示すように、この中性粒子ビームを用いてワークピースを加工することにより、一定の卓越した加工結果が得られる。

【００９７】

図１５は、中性粒子ビーム測定のための温度センサーが使用された、本発明の一実施形態による中性粒子ビーム加工装置４００の模式図である。温度センサー４０２は、低熱伝導付着部４０４によって、ピボット４１２に取り付けられた回転支持アーム４１０に取り

付けられる。作動部４０８により、中性粒子ビーム３１４またはＧＣＩＢ　１２８が遮断される位置と、４１４で示す待機位置（この場合、温度センサー４０２には全くビームが遮断されない）との間で、温度センサー４０２が可逆的な回動動作４１６によって移動される。温度センサー４０２が待機位置（４１４で示す）にある場合、ＧＣＩＢ　１２８または中性粒子ビーム３１４は、進路４０６に沿ってワークピース１６０および／またはワークピースホルダー１６２の照射が継続される。温度センサー制御部４２０では、温度センサー４０２の位置決めが制御され、温度センサー４０２によって生成された信号の処理が行なわれる。温度センサー４０２は温度センサー制御部４２０と、電気的ケーブル４１８を介して連絡している。温度センサー制御部４２０は線量測定制御部４３２と、電気的ケーブル４２８を介して連絡している。ビーム電流測定デバイス４２４では、ＧＣＩＢ　１２８がワークピース１６０および／またはワークピースホルダー１６２に当たるときに導線１６８内を流れるビーム電流ＩＢが測定される。ビーム電流測定デバイス４２４は、電気的ケーブル４２６を介してビーム電流測定信号を線量測定制御部４３２に連絡する。線量測定制御部４３２では、連結部４３４から伝達された制御信号によってビームゲート１７２の開状態および閉状態の設定が制御される。線量測定制御部４３２では、偏向部電源４４０が電気的ケーブル４４２によって制御され、偏向電圧ＶＤが、電圧ゼロと、ＧＣＩＢ　１２８のイオン化部分３１６が偏向板３０４に完全に偏向されるのに充分な正の電圧との間で制御され得る。ＧＣＩＢ　１２８のイオン化部分３１６が偏向板３０４に当たると、生じた電流ＩＤが電流センサー４２２によって測定され、電気的ケーブル４３０を介して線量測定制御部４３２に連絡される。作動時、線量測定制御部４３２により温度センサー４０２が待機位置４１４に設定され、ビームゲート１７２が開放され、ＶＤがゼロに設定され、全ＧＣＩＢ　１２８がワークピースホルダー１６２および／またはワークピース１６０に当たるようになる。線量測定制御部４３２では、ビーム電流測定デバイス４２４から伝達されたビーム電流ＩＢが記録される。次いで、線量測定制御部４３２は、温度センサー制御部４２０から中継された指令によって、温度センサー４０２を待機位置４１４からＧＣＩＢ　１２８の遮断まで移動させる。温度センサー制御部４２０では、センサーの熱容量および温度センサー４０２の温度上昇速度（その温度が所定の測定温度（例えば、セ氏７０度）まで上昇し、計算されたビームエネルギー束が線量測定制御部４３２に連絡されたときのもの（次いで、該制御部では、温度センサー４０２によって測定されたビームエネルギー束およびビーム電流測定デバイス４２４によって測定された対応ビーム電流の較正が計算される））に基づいた計算によってＧＣＩＢ　１２８のビームエネルギー束が測定される。次いで、線量測定制御部４３２により温度センサー４０２が待機位置４１４に待機されて冷却が可能になり、ＧＣＩＢ　１２８のイオン化部分による電流ＩＤのすべてが偏向板３０４に移動するまで偏向板３０２に正のＶＤの印加が指令される。電流センサー４２２では、対応するＩＤが測定され、これが、線量測定制御部４３２に連絡される。また、線量測定制御部は、温度センサー制御部４２０から中継された指令によって、温度センサー４０２を待機位置４１４から中性粒子ビーム３１４の遮断まで移動させる。温度センサー制御部４２０では、先に測定された較正係数および温度センサー４０２の温度上昇速度（その温度が所定の測定温度まで上昇し、中性粒子ビームエネルギー束が線量測定制御部４３２に連絡されたときのもの）を用いて、中性粒子ビーム３１４のビームエネルギー束が測定される。線量測定制御部４３２では、中性粒子ビーム分率（これは、全ＧＣＩＢ　１２８のエネルギー束の熱測定値に対する中性粒子ビーム３１４のエネルギー束の熱測定値の比である）が計算される。通常の作動下では、約７０％～約９５％中性粒子ビーム分率が得られる。また、線量測定制御部４３２では電流ＩＤが測定され、ＩＢとＩＤ間の電流比が求められる。ＩＤ測定値にＩＢ／ＩＤ比を掛け算したものを、線量測定制御部４３２による加工の制御時の線量測定でのＩＢの測定の代用として使用する。したがって、線量測定制御部４３２により、全ＧＣＩＢ　１２８の実際のビーム電流測定が得られ得るであるかのように、ワークピースの加工時のビーム変動（あれば）が補正され得る。線量測定制御部では、中性粒子ビーム比を使用し、具体的なビーム加工に所望される加工時間がコンピュータ計算される。加工中、加工時間を、加工時のビーム変動（

あれば）の補正のために較正されたＩＤ測定値に基づいて調整してもよい。

【００９８】

加速低エネルギー中性粒子ビームを用いたポリマーの例示的実施形態

図８に示したＧＣＩＢ照射ＰＥＥＫ表面上での骨芽細胞増殖のインビトロでの増大に加え、インビボ試験でも、中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ表面での骨成長が非照射ＰＥＥＫ対照表面よりも容易に進行することが示される。この効果を実証するため、ラット頭蓋冠臨界サイズ欠損モデルを使用した。米動物福祉法およびその修正条項に従い、実験用ドブネズミ（Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ）（Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ系統）のラットに麻酔し、滅菌手法を用いて、３．０ｍｍトレフィンを有するドリルを使用し、各ラットの頭蓋冠から円板状の骨を除去し、臨界サイズの欠損（該動物の一生において自然に治癒しないサイズの欠損）を形成した。直径３．１２５ｍｍおよび厚さ１ｍｍの円形のＰＥＥＫ円板を欠損部位に埋め込んで充填し、軟質組織および皮膚を適切な層内に封入した。ラットを対照群と試験群に分けた。対照群には、滅菌した非照射ＰＥＥＫ円板インプラントを受容させた。試験群には、１ｍｍ厚の円筒型端部を除く３．１２５ｍｍの円形表面の両面に中性粒子ビームを照射しておいた滅菌したＰＥＥＫ円板インプラントを受容させた。対照群および試験群に関するデータを表３に示す。外科的埋込み後、創傷部を４週間治癒させた。４週間後、ラット（両群）を安楽死させ、組織学的検査および評価のために組織試料を収集した。埋込み部位を有するインタクトな非脱灰頭蓋冠（対照および試験）を樹脂に包埋し、微細に磨砕して横断切片を形成した。この切片を、従来のヘマトキシリン／エオシン組織学的手法を用いて染色し、顕微鏡で検査し、埋込み部位での骨成長の形成を評価した。

【００９９】

【表３】

群	外科用インプラント	ラットの数	１群あたりの埋込み部位の数	埋込み後の回復期間（週間）
１	非照射ＰＥＥＫ（対照群）	６	６	４
２	中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ（試験群）	６	６	４

【０１００】

試験群では、群内の６匹のうち５匹で、中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ円板の外表面にまばらないし中程度の骨被覆が示された。対照群では、６匹のうち２匹で、非照射ＰＥＥＫ円板の外表面上にわずかにまばらな骨成長が示された。

【０１０１】

試験群である第２群では、図１５のものと同様の装置を用いて中性粒子ビーム照射を行なった。図１５を参照すると、加速（３０ｋＶ加速ポテンシャル（ＶＡＣＣ）を使用）アルゴンＧＣＩＢ　１２８を形成させ、ＰＥＥＫ円板（ワークピース１６０）に指向させた。イオン化装置の排出孔１２６からワークピース１６０までの距離（ビーム路長）はおよそ６１ｃｍであった。低圧力槽１０２内の圧力をおよそ６．７×１０$^{-5}$トールに維持し、該圧力を形成しているバックグラウンドガスは実質的にアルゴンであった。したがって、圧力にビーム路長を掛け算した積はおよそ４．０９×１０$^{-3}$トール－ｃｍであり、したがって、イオン化装置の排出孔１２６とワークピース１６０との間の領域の対応するアルゴンガス目標厚はおよそ１．３２×１０^{14}アルゴンモノマーガス／ｃｍ^{2}となり、これは、ガスクラスターイオンをＧＣＩＢ　１２８に本質的に完全に解離させるのに有効であることが観察されている。ＧＣＩＢ　１２８の軸１５４周りに配設された１対の静電偏向板（３０２と３０４）を使用し、すべての荷電粒子をビーム軸１５４から完全に偏向させ、中性粒子ビーム３１４を形成し、これは本質的に充分に解離された。したがって、中性粒子ビーム３１４は加速モノマー中性粒子アルゴンビームであった。温度センサー４０２を用いて線量測定を行ない、円形のＰＥＥＫ円板の各面から送達された全中性粒子ビー

ム線量を較正し、加速（３０ｋＶ）ＧＣＩＢ　１２８（荷電粒子と非荷電粒子の両方を含む（電荷分離による中和は無し））による５×１０１４イオン／ｃｍ２の照射によって蓄積されるであろうエネルギーと同等の中性粒子ビーム蓄積エネルギーが、各面に受容されるようにした。

【０１０２】

図１６ａは、第１群である対照群の試料の代表的な横断切片の光学顕微鏡写真９００であり、埋込み後４週間の治癒後のラット頭蓋冠の外科的埋込み部位内の非照射ＰＥＥＫ円板９０４を示す。元の頭蓋冠の骨９０２は、横断切片に見られ、非照射ＰＥＥＫ円板９０４が充填された円形開口部を有する。非照射ＰＥＥＫ円板９０４は、元の頭蓋冠の骨９０２の該円形開口部を伴う境界部９０８を有する。非照射ＰＥＥＫ円板９０４は外表面９０６を有する。外表面９０６には、有意な骨の再成長は観察されない。また、脳組織９１０も顕微鏡写真で観察する。

【０１０３】

図１６ｂは、第２群である試験群の試料の代表的な横断切片の光学顕微鏡写真９２０であり、埋込み後４週間の治癒後のラット頭蓋冠の外科的埋込み部位内の中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ円板９２４を示す。元の頭蓋冠の骨９２２は、横断切片に見られ、中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ円板９２４が充填された円形開口部を有する。中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ円板９２４は、元の頭蓋冠の骨９２２の円形開口部を伴う境界部９２８を有する。中性粒子ビーム照射ＰＥＥＫ円板９２４は、中性粒子ビーム照射された外表面９２６を有する。骨の再成長部９３２が外表面９２６に観察される。また、脳組織９３０も顕微鏡写真で観察する。

【０１０４】

上記に開示したいくつかの実施形態では、本発明の方法には、表面改善および／またはバイオ活性や一体化の向上のための他の既に知られた方法、例えば限定されないが、サンドブラスティング、酸エッチング、被膜のプラズマ溶射、CO_2レーザースムージング、ならびに種々の形態の清浄法（例えば、機械的、超音波、プラズマおよび化学的清浄手法）、界面活性剤の使用、または異なるぬれ特性を有する膜もしくは被覆の適用、ＵＶ処理、ＵＶ／オゾン処理、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）の共有結合、ならびにタンパク質製品（抗体の抗ＣＤ３４および／またはアルギニン－グリシン－アスパラギン酸ペプチド（ＲＧＤペプチド）および／またはコラーゲンおよび／またはアルブミンなど）の適用との併用をさらに含めてもよい。このような併用は、本発明の範囲に包含されることを意図する。

【０１０５】

本発明は例示の目的で、チタン薄片、ガラス、ポリスチレン、ＰＴＦＥ、ＰＥＥＫ、石英、サファイア、ＰＥＴＥ繊維、およびコバルト－クロム合金表面の使用を説明したが、医療的埋込み用物体は、チタンおよび／またはチタン合金（酸化膜ありもしくはなし）、コバルト－クロム合金、コバルト－クロム－モリブデン合金、タンタル、タンタル合金、種々の他の金属および金属合金、プラスチックまたはポリマーまたはコポリマー材料（例えば、ポリエチレンおよび他の不活性プラスチック）、固形樹脂材料、ガラス状材料、織物、編物および不織ポリマー／コポリマー繊維、生物材料（骨、コラーゲン、絹および他の天然繊維など）、種々のセラミック（例えば、チタニア）、ならびに用途に適したものであり得、かつ適切に生体適合性である他の材料でも形成されることを理解されたい。本発明は医療的埋込み用物体の分野における種々の実施形態および用途に関して説明したが、その用途は該分野に限定されず、表面のＧＣＩＢ照射により該表面を細胞の成長、付着および付着に対してより補助的にするという概念は、当業者に自明の分野において広範な用途を有すると本発明者らは理解している。このような広範な用途は、本発明の範囲に包含されることを意図する。また、本発明は、本発明の精神および範囲内ならびに特許請求の範囲内で多種多様なさらなる他の実施形態が可能であることを認識されたい。

【０１０６】

本発明は例示の目的で、電荷感受性絶縁性材料であるＰＥＥＫを加工するためのガスク

ラスターイオンビームから誘導された中性粒子ビームの使用を説明したが、本発明者らは、このような中性粒子ビーム表面加工の適用によって得られる有益性はＰＥＥＫ材料に限定されず、多くの電荷感受性材料および電気絶縁性材料、例えば限定されないが、ガラス、ポリスチレン、ＰＴＦＥ、ＰＥＥＫ、石英、サファイア、およびＰＥＴＥ繊維に対しても改善がもたらされると理解している。医療的埋込み用物体は、プラスチックまたはポリマーまたはコポリマー材料（例えば、ポリエチレンおよび他の不活性プラスチック）、固形樹脂材料、ガラス状材料、織物、編物および不織ポリマー／コポリマー繊維、生物材料（骨、コラーゲン、絹および他の天然繊維など）、種々のセラミック（例えば、チタニア）、ならびに該用途に適したものであり得、かつ適切に生体適合性であり、また、イオンビームによる帯電または電荷損傷に対して感受性である他の材料で形成されている場合も中性粒子ビーム加工の恩恵を被ることは理解されよう。

【図１】

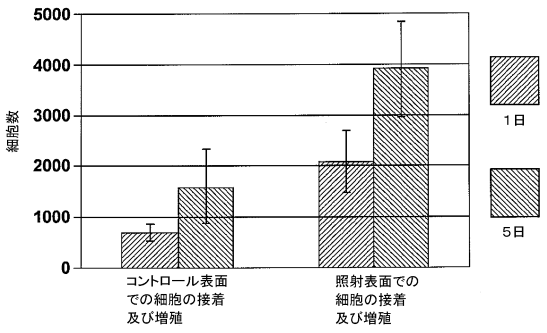

FIGURE 1

【図２】

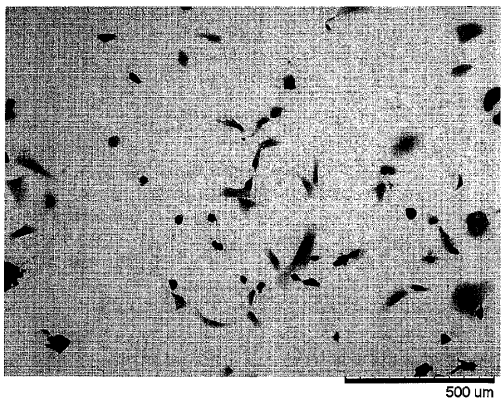

FIGURE 2

【図３】

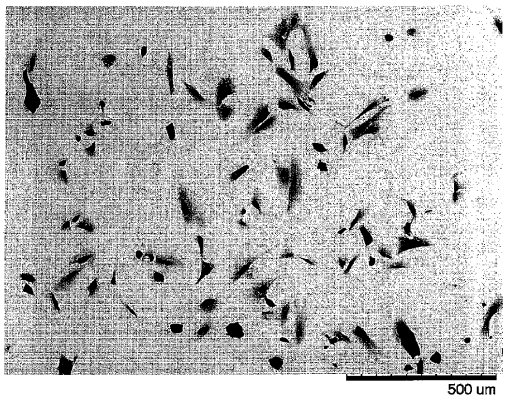

FIGURE 3

【図４ａ】

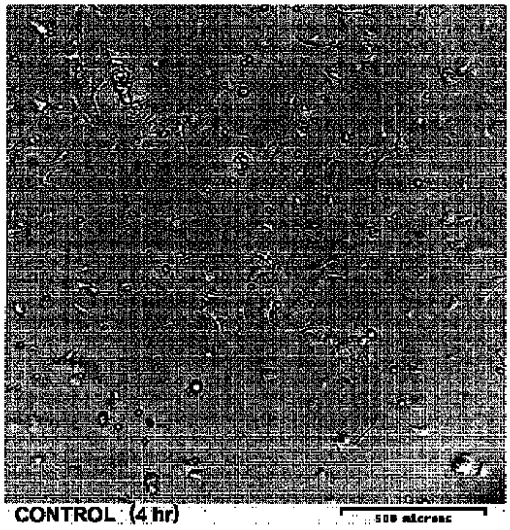

FIGURE 4a

【図４ｂ】

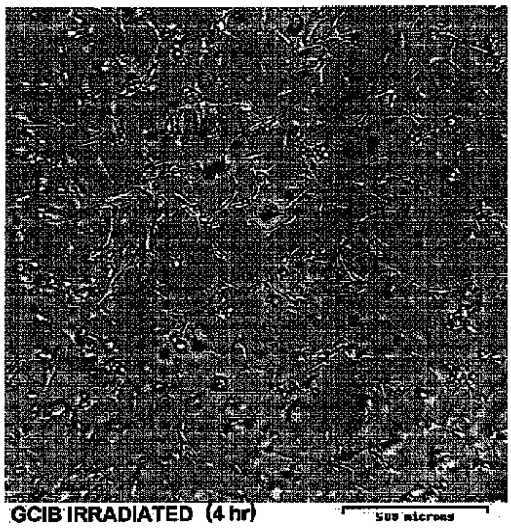

FIGURE 4b

【図４ｃ】

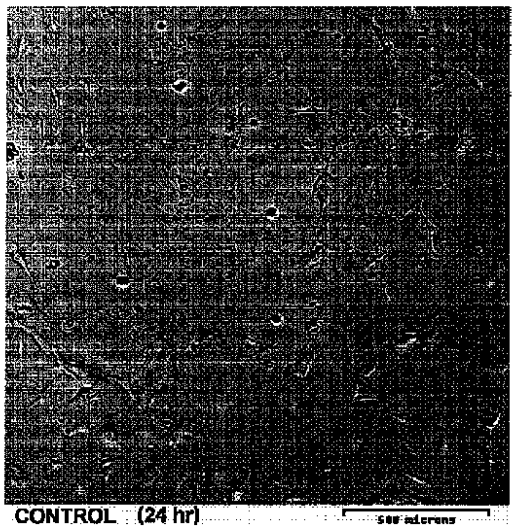

FIGURE 4c

【図４ｄ】

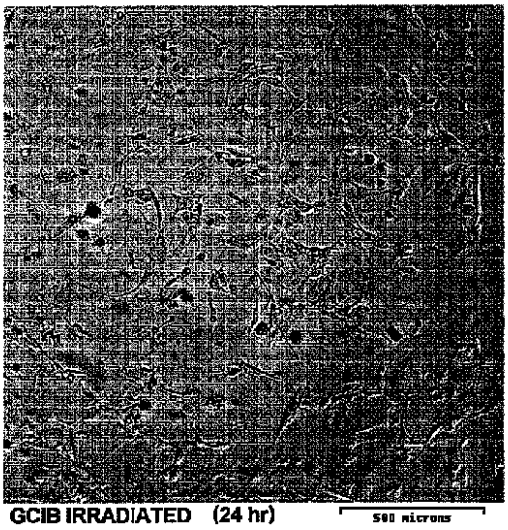

FIGURE 4d

【図４ｅ】

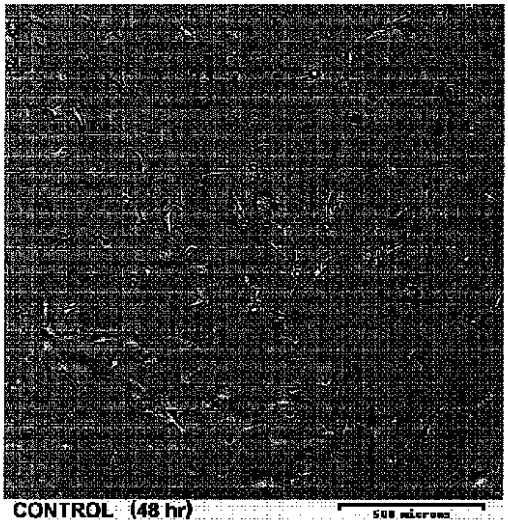

FIGURE 4e

【図４ｆ】

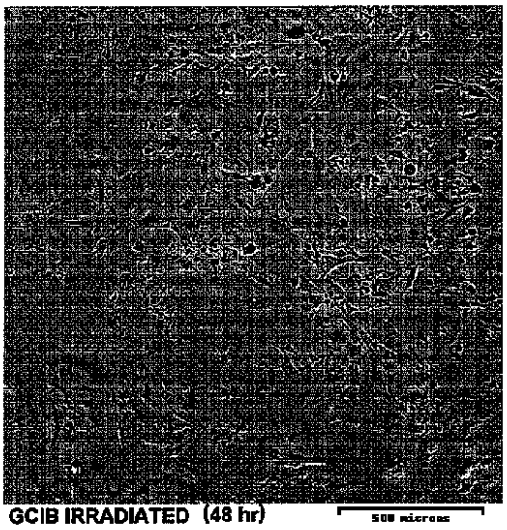

FIGURE 4f

【図５ａ】

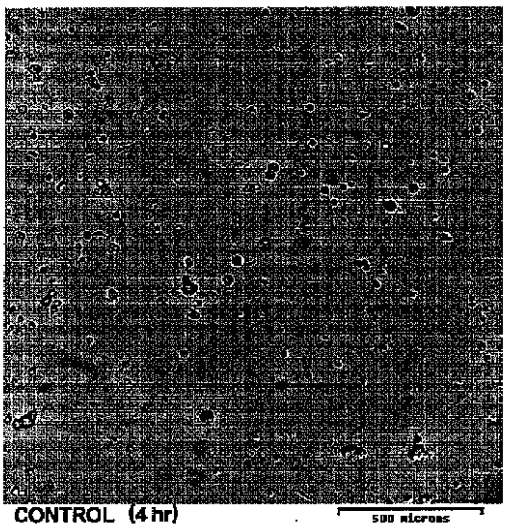

FIGURE 5a

【図５ｂ】

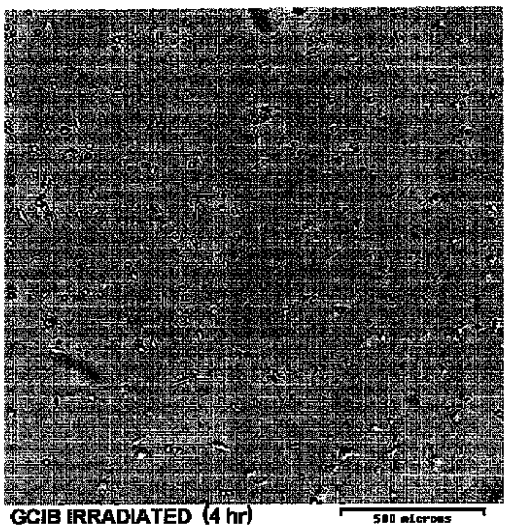

FIGURE 5b

【図５ｃ】

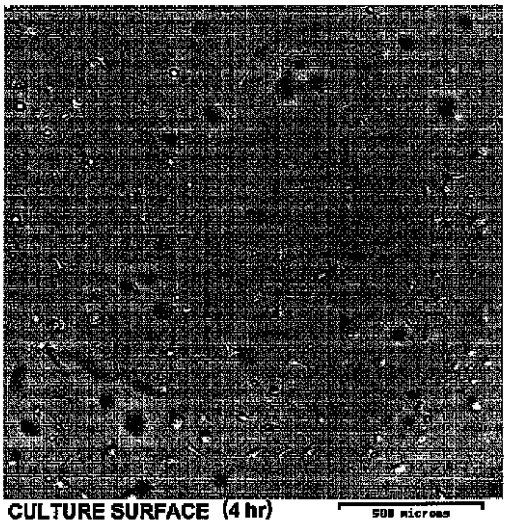

FIGURE 5c

【図５ｄ】

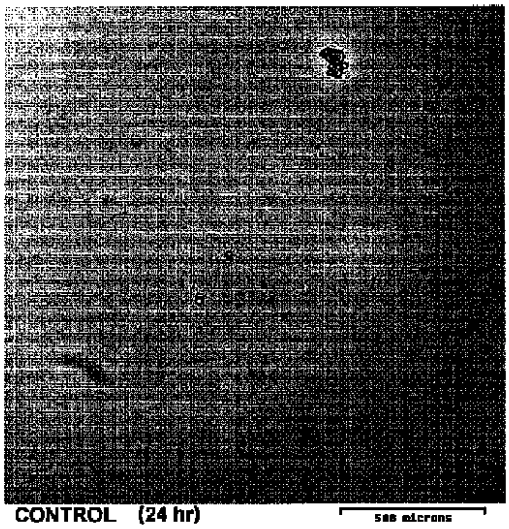

FIGURE 5d

【図５ｅ】

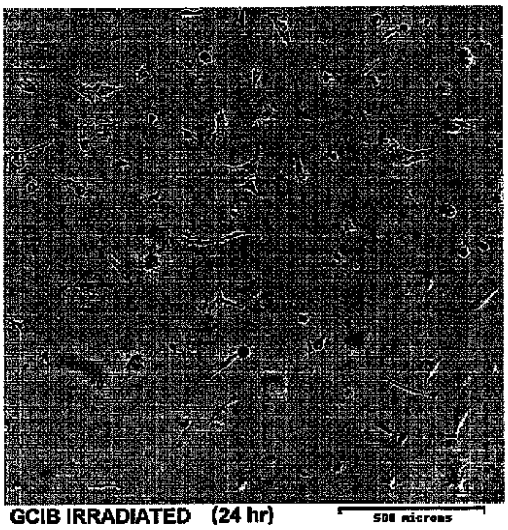

FIGURE 5e

【図５ｆ】

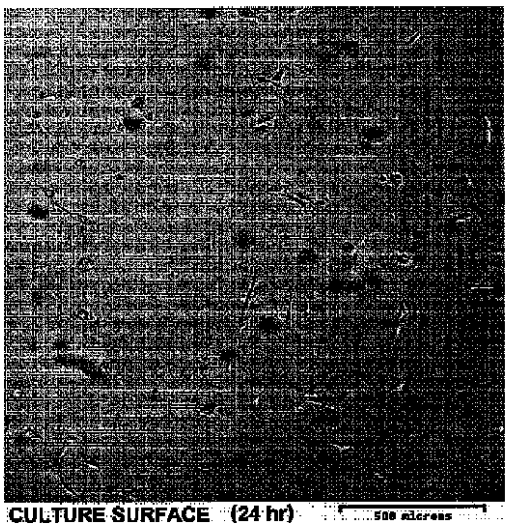

FIGURE 5f

【図５ｇ】

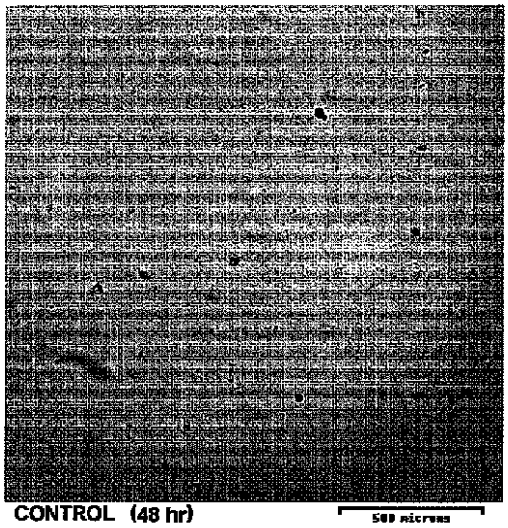

FIGURE 5g

【図５ｈ】

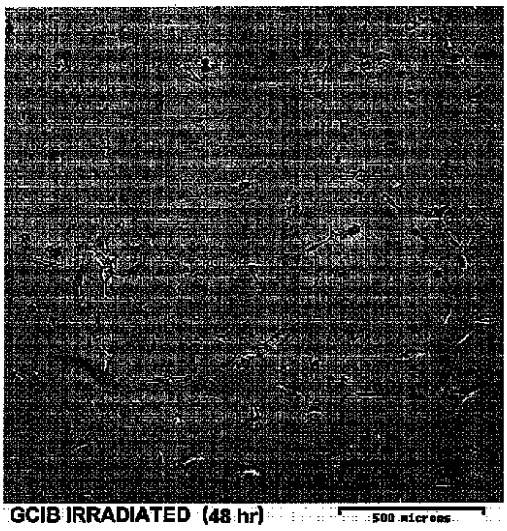

FIGURE 5h

【図５ｉ】

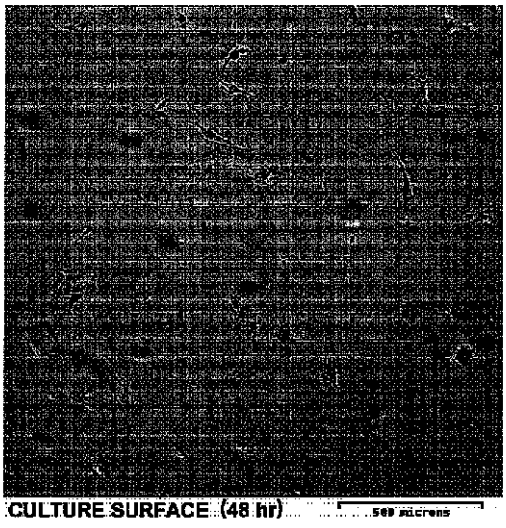

FIGURE 5i

【図６ａ】

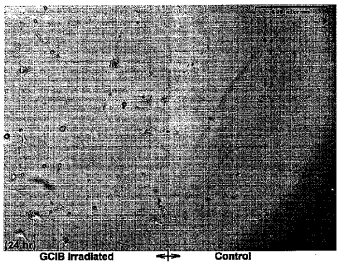

FIGURE 6a

【図６ｂ】

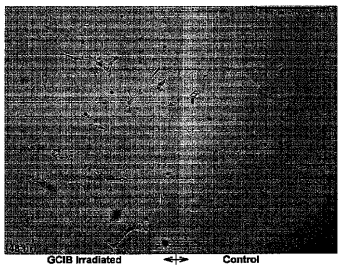

FIGURE 6b

【図７ａ】

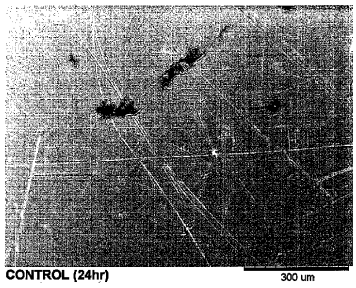

FIGURE 7a

【図７ｂ】

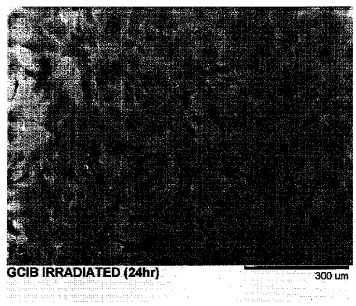

FIGURE 7b

【図８】

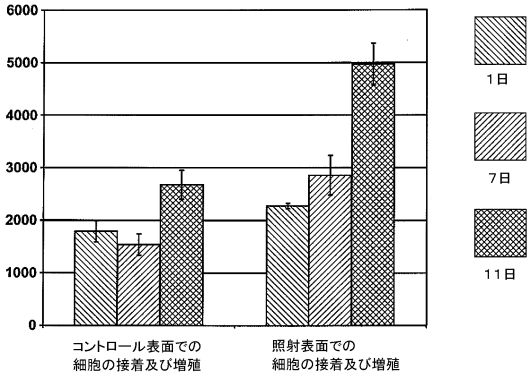

FIGURE 8

【図９】

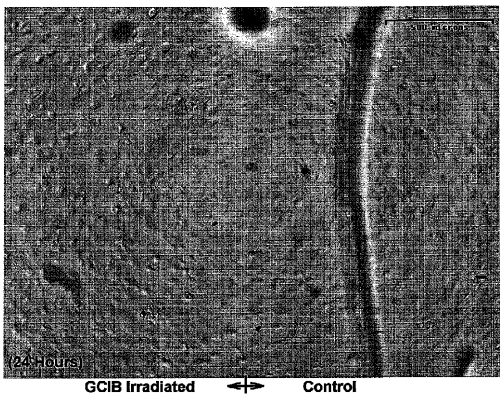

FIGURE 9

【図１０】

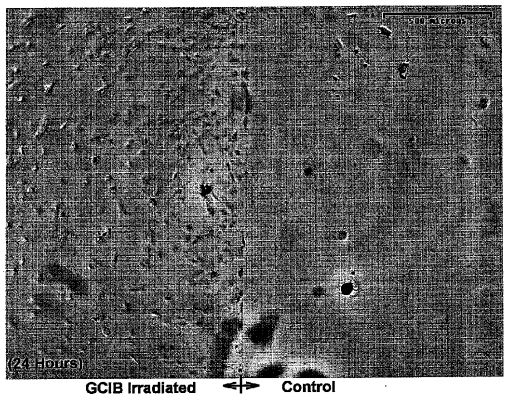

FIGURE 10

【図１１】

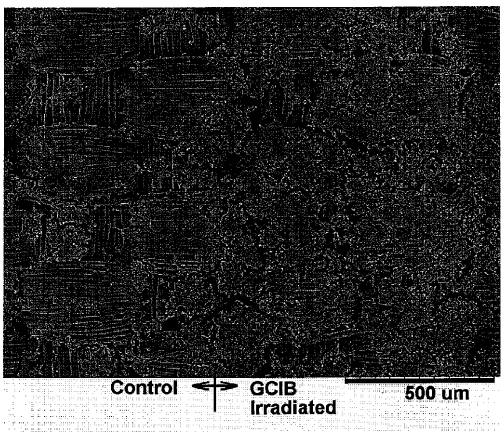

FIGURE 11

【図１２】

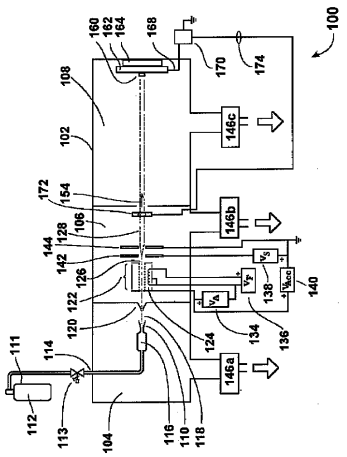

FIGURE 12

【図１３】

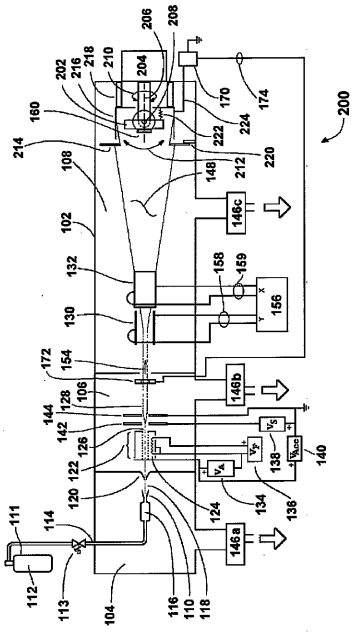

FIGURE 13

【図１４】

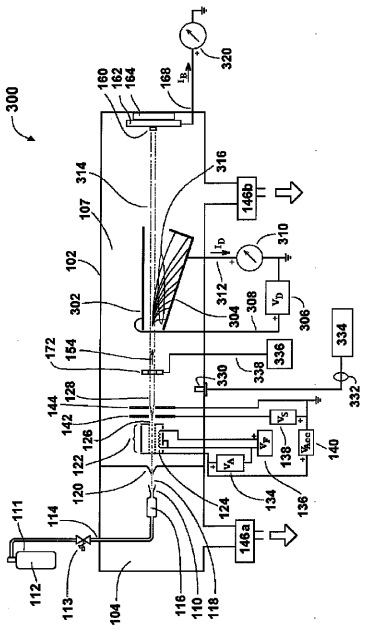

FIGURE 14

【図１５】

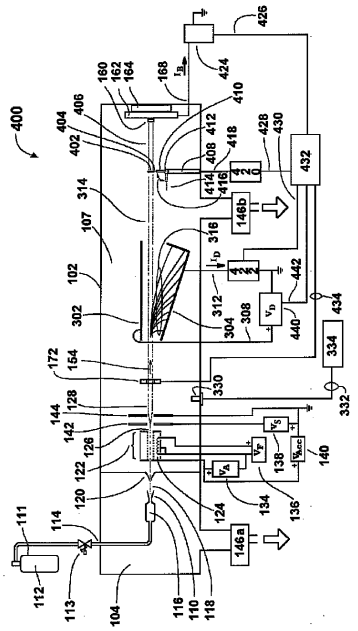

FIGURE 15

【図１６ａ】

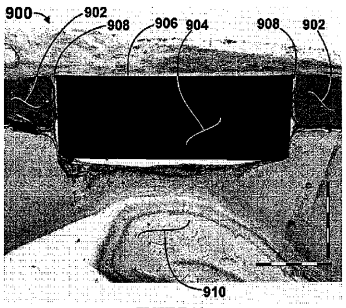

FIGURE 16a

【図１６ｂ】

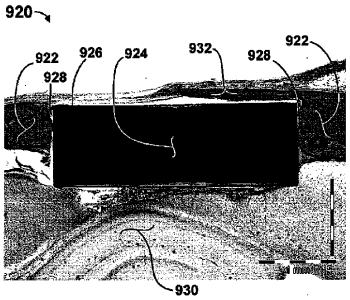

FIGURE 16b

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
G21K 1/00	*(2006.01)*	H01J	37/317	Z
		G21K	1/00	A

(31)優先権主張番号 61/376,225
(32)優先日 平成22年8月23日(2010.8.23)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/349,415
(32)優先日 平成22年5月28日(2010.5.28)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/331,630
(32)優先日 平成22年5月5日(2010.5.5)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 タラント, ローレンス, ビー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８２１, ビルリカ, マニング ロード １０ エクソジェネシス コーポレーション内
(72)発明者 カークパトリック, シーン, アール.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８２１, ビルリカ, マニング ロード １０ エクソジェネシス コーポレーション内
(72)発明者 スールガー, リチャード, シー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８２１, ビルリカ, マニング ロード １０ エクソジェネシス コーポレーション内

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特許第５７０１７８３（ＪＰ, Ｂ２）
特開２００８－２４５７７５（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２０１０／１０５０５４（WO, Ａ１）
国際公開第２０１０／１０５０５６（WO, Ａ１）
特開平１０－０６６７２１（ＪＰ, Ａ）
特表２００４－５０２５１４（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２００６／０９０７７６（WO, Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｌ ２７／００－２７／６０
Ａ６１Ｌ ３１／００－３１／１８
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）