(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3615785号
(P3615785)
(45)発行日　平成17年2月2日(2005.2.2)　(24)登録日　平成16年11月12日(2004.11.12)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
B01J 20/26	B01J 20/26	H
A61M 1/36	A61M 1/36	545
B01D 15/00	B01D 15/00	M

請求項の数 3　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平6-91793
(22)出願日　平成6年4月28日(1994.4.28)
(65)公開番号　特開平7-289891
(43)公開日　平成7年11月7日(1995.11.7)
審査請求日　平成13年3月27日(2001.3.27)

(73)特許権者　000109543
テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷２丁目４４番１号
(72)発明者　本村　忠広
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内
(72)発明者　宮下　裕子
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内
(72)発明者　大和田　尚
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内
(72)発明者　大西　誠人
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＩＶ及びその関連物質除去材料

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
多孔質体と、該多孔質体の細孔表面に担持されてなるポリ硫酸化合物とを有するＨＩＶ及びその関連物質除去材料であって、
前記ポリ硫酸化合物は、実質的に硫酸基がカリウム塩またはナトリウム塩の形で存在することを特徴とするＨＩＶ及びその関連物質除去材料。
【請求項２】
前記ポリ硫酸化合物は、低タンパク吸着性の親水性グラフト鎖を介して担持されてなる請求項１に記載のＨＩＶ及びその関連物質除去材料。
【請求項３】
前記親水性グラフト鎖は、アクリルアミド系高分子、ポリエーテル系高分子、ポリアルコキシアルキルアクリレート系高分子のうちの１以上からなる請求項２に記載のＨＩＶ及びその関連物質除去材料。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、ヒト免疫不全症候群ウイルス（以下ＨＩＶと呼ぶ）及びその関連物質除去材料に関する。詳しくは、血漿中や血液成分を含んだ蛋白溶液より、ＨＩＶやその関連物質を選択的に吸着除去する膜に関する。
【０００２】

【従来の技術】
多くのウイルス粒子の等電点（ｐＩ）は、３～６であり、中性領域では負電荷を有しているため、不純物の少ない水などからは、静電相互作用によりウイルスを吸着することができる。そのようなウイルス除去材料としては、特開平３－１２３６３０号に記載されているように、ポリビニルピリジニウム構造を表面に有する材料や多孔質膜がある。しかしながら、この多孔質膜は、血漿中や血液中などに代表される高蛋白濃度の溶液中では、蛋白質の非特異的吸着が強いため、ウイルスを選択的に除去することができなかった。
【０００３】
体液中や蛋白溶液中などよりウイルスを除去するフィルターとしては、特開平２－１６７２３２号に記載の再生セルロース膜がある。この膜の孔径は、ウイルス粒子（ＨＩＶ）より小さいため、ＨＩＶは透過できない。しかしながら、孔径が小さいために透過速度が小さく、目詰まりが生じやすいといった問題点を有していた。また、ＨＩＶの病原性は、ＨＩＶ粒子以外にもその外皮タンパク質（ｇｐ１２０やｇｐ１６０）にもあるとの報告が、例えばＭｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，Ｍａｒ．１９９３，ｐ１８３－２８９「Ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ　ｏｆ　ＨＩＶ　ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」（マイクロバイオロジカルレビュー、３月号、１９９３年，１８３－２８９頁「パソジェネシス　オブ　ヒューマンイミュノデフィシェンシーウイルス　インフェクション」）になされている。そして、この膜では、ｇｐ１２０は小さすぎて捕捉することができなかった。
【０００４】
生物学的親和性を利用して血中や血漿中などよりウイルスを分離する材料として、細胞表層に存在するウイルスとの結合部位（リセプター）を材料表面に固定化した材料が、ＷＯ８９／０１８１３に記載されている。しかしながら、この方法は、細胞からリセプターを精製するプロセスやそのリセプターを基材に結合させるプロセスが煩雑であり、また生体由来成分を用いているため、コスト、性能の安定化、経時的変化などが問題となっていた。
【０００５】
また、特開平２－３６８７８号（ＵＳＰ５，０４１，０７９）には、表面が弱酸性または弱塩基性を示す固体物質からなるＨＩＶそれ自体および／または該ＨＩＶの関連物質を除去するための除去剤が開示されている。この除去剤は、表面に－ＣＯＯＨや－SO_3Ｈを有し、表面のｐＨが２．５～６．９の弱酸性を示すことが特徴とされており、－SO_3Ｎａのように塩の形の陽イオン交換樹脂では、ＨＩＶの吸着除去能がないと明細書中に明記されている。さらに、特開平２－３６８７８号に記載されている方法では、体液を除去剤に接触させるとｐＨが変化することが確認されており、タンパクの変性等が生じ、必ずしも血液等にとって好ましい条件ではなかった。
【０００６】
【発明が解決しようとする課題】
本発明は、蛋白質等を含む血液や血漿製剤のような溶液中より、ＨＩＶ及びその関連物質を、簡便でしかも高い精度で選択的に除去可能な材料を提供することにある。
【０００７】
【課題を解決するための手段】
上記課題を解決するため、本発明は下記の通り構成される。
（１）　多孔質体と、該多孔質体の細孔表面に担持されてなるポリ硫酸化合物とを有するＨＩＶ及びその関連物質除去材料であって、前記ポリ硫酸化合物は、実質的に硫酸基がカリウム塩またはナトリウム塩の形で存在することを特徴とするＨＩＶ及びその関連物質除去材料。
（２）　前記多孔質体は、疎水性高分子材料からなり、かつ平均孔径０．１～１μの多孔質膜である上記（１）に記載のＨＩＶ及びその関連物質除去材料。
（３）　前記ポリ硫酸化合物は、低タンパク吸着性の親水性グラフト鎖を介して担持されてなる上記（１）または（２）に記載のＨＩＶ及びその関連物質除去材料。
（４）　前記親水性グラフト鎖は、アクリルアミド系高分子、ポリエーテル系高分子、ポ

リアルコキシアルキルアクリレート系高分子のうちの１以上からなる上記（３）に記載のＨＩＶ及びその関連物質除去材料。

【０００８】

本発明において、ＨＩＶ及びその関連物質除去材料とは、ＨＩＶやその関連物質を不活化もしくは除去する材料であり、好ましくは、血液や体液より吸着除去する材料である。ＨＩＶ関連物質とは、ＨＩＶを構成する糖蛋白質で病原性があるといわれているｇｐ１２０やｇｐ１６０、あるいはそれらと生体成分との複合体を例示することができる。

【０００９】

ＨＩＶ及びその関連物質除去材料は、材料表面に硫酸基が実質的に塩の形で存在している。すなわち、プロトン型（－SO_3H）ではなく、カリウム塩（－SO_3K）やナトリウム塩（－SO_3Na）で存在していることが特徴である。硫酸基がプロトン型で存在する材料（特開平２－３６８７８号）は、体液やタンパク溶液と接触するとイオン交換反応により局所的にｐＨが変化しＨＩＶが不活化するものの、蛋白成分の吸着や変性が生じる。予め硫酸塩として存在する材料では、蛋白の非特異的吸着も少なくなりＨＩＶやｇｐ１２０などの除去率が向上することとなる。

【００１０】

ＨＩＶ及びその関連物質除去材料に要求される硫酸基の存在量は、材料の形状などにも影響されるが、好ましくは、1×10^{-4}モル／ｇ以上である。硫酸基の存在量が1×10^{-4}モル／ｇより少ないとＨＩＶやｇｐ１２０の除去率が低下する。さらに好ましくは、2×10^{-4}モル／ｇ以上である。また、被処理液体が接触する材料表面に局在している方が好ましい。

【００１１】

本発明のＨＩＶ及びその関連物質除去材料は、血液のように多種の蛋白質を含む溶液からもＨＩＶを選択的に除去することが特徴であり、ＡＩＤＳ（エイズ）やＡＲＣ（エイズ関連症候）といったＨＩＶ感染者の治療に使用することが可能である。ＡＩＤＳ治療には、ウイルス拡散の阻止、ウイルス負荷の低減、ウイルス複製の阻害が重要とされている。ＨＩＶ血症となった患者の体液よりＨＩＶやｇｐ１２０を除去することは、ウイルス負荷の低減やウイルス拡散の阻止に有利に働くこととなり、患者のＱＯＬ（生命・生活の質）の改善や病状進行の抑制に効果が見られる可能性がある。

【００１２】

本発明において、ＨＩＶ及びその関連物質除去率は、５０％培養細胞ウイルス感染量（$TCID_{50}$／ｍｌ）として算出されたＨＩＶ感染価の減少率で表す。例えば、φ２５ｍｍのディスク状フィルターを用いた場合、数十～数百（$TCID_{50}$／ｍｌ）の血漿を２ｍｌを通過させた場合（膜面積０．５m^2のモジュールで１０リットルの血漿の処理、あるいは２０リットル以上の血液の処理に相当する）には、少なくとも８５％、好ましくは９０％、更に好ましくは９５％以上のＨＩＶ除去率が必要である。

【００１３】

本発明において、硫酸基を材料表面に担持するとは、水や血液中に溶出しないように材料表面に硫酸基を化学的に結合することであり、その方法としては、種々の公知の方法が適用可能である。例えば、グラフト重合法、コーティング法、化学修飾法、酸化法、架橋法などにより、エポキシ基、アミノ基、アルデヒド基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、酸クロライド基などの官能基を材料表面に導入した後、ポリ硫酸化合物と直接もしくはカップリング剤やスペーサーを介して材料表面に担持させる方法である。そのような方法として、好ましくは、高分子材料表面に反応性官能基を有する表面グラフト鎖を導入し、該反応性官能基にポリ硫酸化合物を固定化する方法である。また、材料表面を硫酸や亜硫酸塩等を用いて硫酸化することにより、ポリ硫酸化合物が担持された構造を形成させてもよい。そのような方法として、好ましくは、エポキシ基やヒドロキシル基を有する化合物をグラフト重合した後、硫酸化する方法である。

【００１４】

反応性官能基を有するグラフト鎖は、グリシジルアクリレートもしくはグリシジルメタク

リレートなどのエポキシ基を有する単量体を構成成分とするグラフト鎖が好ましい。

【００１５】

ポリ硫酸化合物とは、分子内に複数の硫酸基を有する化合物であればよく特に限定されないが、硫酸化デキストラン、硫酸化セルロース、カードラン硫酸などの硫酸化多糖類、スルホエチルアクリレート、ビニル硫酸、スチレンスルホン酸などのスルホン化モノマーの重合体及び共重合体などを例示することができる。さらに好ましくは、ガラス転移点（Ｔｇ）が３００Ｋ以下の低タンパク吸着性の親水性グラフト鎖、例えば、アクリルアミド系高分子、ポリエーテル系高分子、ポリアルコキシアルキルアクリレート系高分子などを形成させた後、上記の反応性官能基を有する表面グラフト鎖を導入し、該反応性官能基にポリ硫酸化合物を固定化する方法である。

【００１６】

ＨＩＶ及びその関連物質除去材料の形態は特に限定されず、繊維状、フィルター状、チューブ状など任意の形態を取り得るが、好ましくは、平均孔径が０．１μ～５０μの範囲にあるフィルターであり、平膜、中空糸膜、不織布、織布などを例示できる。血漿や培養液などを対象とした場合は、平均孔径が０．１μ～１０μ　が好ましい。平均孔径が０．１μ以下だと、孔径が小さくなるため十分な濾過量が得られなくなる。平均孔径は、ＡＳＴＭ－Ｆ３１６に記載されたパームポロメーター（ポーラスマテリアル社製）を用いて求めた値であり、実際の透過孔を反映する値である。また、フィルターの通水量は、０．７ｋｇ／ｃｍ^{2}の圧力下で、２５℃±２℃で測定した値で、１０ｍｌ／ｍｉｎ／ｍ^2／ｍｍＨｇ以上、好ましくは１００ｍｌ／ｍｉｎ／ｍ^2／ｍｍＨｇ以上であることが、濾過圧を低くできるため好ましい。また、不織布状の基材の場合、フィルター材を形成するフィラメントは、モノフィラメントであってもマルチフィラメントであってもよいが、平均直径（走査型電子顕微鏡で観察したフィラメントの長径と短径の平均値）が１００μｍ以下、好ましくは、５０μｍ以下であると、膜の表面積が大きくなり吸着部位が増加することとなるため好ましい。さらに、異形フィラメントであっても多孔質フィラメントであっても良い。さらに、下式（Ａ）で算出されたフィルターの空孔部の割合（空孔率）は、２０％以上、好ましくは５０％以上である。

【００１７】

【数１】

$$\text{空孔率}(\%) = \frac{\text{空孔部の体積}}{\text{（空孔部＋フィルター実質部）の体積}} \times 100 \quad (A)$$

【００１８】

ＨＩＶ及びその関連物質除去材料の材質は、特に限定されず、セルロースやその誘導体などの天然高分子、あるいはポリオレフィン、ポリアミド、ポリイミド、ポリウレタン、ポリエステル、ポリサルホン、ポリアクリルニトリルなどの高分子材料を例示できるが、好ましくは、寸法安定性に優れ水に対して低膨潤性の材料、たとえばポリプロピレンやポリフッ化ビニリデンなどの疎水性高分子材料である。より好ましくは、表面が親水性に改質されているものが好ましい。

【００１９】

本発明において、蛋白質を含む溶液とは、血液、血漿、血清、尿などの体液成分や体液成分を含む液体、細胞や微生物などの培養液やそれら生物の生産物を含む液体などを好適に例示できる。ＨＩＶが混入している可能性のある液体を、本発明の材料に接触させることにより、ＨＩＶ活性やＨＩＶ感染の危険性を低下させることが可能となるが、その具体的方法としては、バッチ方式での浸漬法、種々の形状のカラムを利用したフロー方式、フィ

ルターを用いた濾過方式などが例示できるが、好ましくは濾過である。
【００２０】
ＨＩＶ及びその関連物質除去材料が、硫酸基が実質的に塩の形で細孔表面に存在している平均孔径０．１～１．０μの多孔質膜であれば、血液を水平濾過することにより、血漿を分離すると同時に血漿中に含まれるＨＩＶ及びその関連物質を吸着除去することが可能となり、簡便なＨＩＶ除去システムを作製することが可能となる。
【００２１】
【実施例】
（実施例１、２、比較例１、２）
平均孔径０．５μ、空孔率５８％、膜厚８０μのポリプロピレン膜に、アルゴンプラズマ（１００Ｗ、０．１Ｔｏｒｒ、１５秒間）を照射した後、２－メトキシエチルアクリレートガス（１．０　Ｔｏｒｒ）に３分間、グリシジルアクリレートガス（０．７Ｔｏｒｒ）に７分間接触させて表面グラフト重合を行い、表面にエポキシ基を有する親水性多孔質膜を得た。続いて、濃アンモニア水中、４０℃で４８時間反応させ、エポキシ基をアミノ基へ変換し、アミノ化親水性多孔質膜を得た。また、デキストラン硫酸（シグマ社製、分子量５０００、硫酸化度２．２）は、所定濃度（５ｗｔ％）の過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化させアルデヒド化デキストラン硫酸を得た。次に、アミノ化親水性多孔質膜にアルデヒド化デキストラン硫酸を水中で反応させ、さらに１０ｗｔ％$NaBH_4$水溶液による還元操作により膜への結合の強化を行った。試料として、水酸化ナトリウムで中和した後、蒸留水で十分洗浄した多孔質膜表面上の硫酸基がＮａ塩型（実施例１、実施例２）と、０．１Ｎ希塩酸で処理した後、蒸留水で洗浄したＨ型（比較例１、２）とを作製した。尚、膜の硫酸基導入量は、酸－塩基滴定（ＮａＯＨ－ＨＣｌの逆滴定）により求めた。
【００２２】
この試料を、ニュークリポア製スウインロックフィルターホルダー（φ２５ｍｍ）にセットし、ＨＩＶ含有人血漿５ｍｌ（ＨＩＶ感染価：１７４$TCID_{50}$／ｍｌ）を濾過し、濾過前後でのＨＩＶ感染価及びｐ２４の除去性能を測定し、表１に示した。また、ＨＩＶ外被タンパクであるｇｐ１２０の除去能については、ＨＩＶを含有した２％ＦＣＳ含有ＲＰＭＩ１６６０培地を５ｍｌ濾過し、濾過前後での濃度より求め、表１に示した。
【００２３】
ＨＩＶ含有人血漿は、ＨＩＶ（ＨＴＬＶ－ＩＩＩＢ）持続感染細胞、Ｍｏｌｔ－４／ＨＩＶを１０％ＦＣＳ含有ＲＰＭＩ１６４０培地中で培養し、遠心分離によりＨＩＶ溶液を採取した後、人血漿を添加して調整した。ＨＩＶ感染価は、細胞変性効果を肉眼観察及び蛍光抗体法によって行い５０％培養細胞ウイルス感染量（$TCID_{50}$／ｍｌ）として産出した。
【００２４】
ｐ２４抗原の定量は、セルラープロダクト社製ｐ２４ＥＬＩＳＡキットを使用して測定した。
【００２５】
【表１】

（表　1）

	硫酸基含量（モル／ｇ）	硫酸基	ＨＩＶ除去率（％）	ｇｐ１２０除去率（％）	ｐ２４除去率（％）
実施例１	7.2×10^{-4}	$-SO_3Na$	９９．２	９５以上	９８以上
実施例２	3.7×10^{-4}	$-SO_3Na$	９７．２	９５以上	９８以上
比較例１	7.2×10^{-4}	$-SO_3H$	５４．４	６２	５８
比較例２	3.7×10^{-4}	$-SO_3H$	５８．２	５５	５２

【００２６】
（実施例３、比較例３）
平均孔径０．４μ、空孔率６４％、膜厚８０μのポリフッ化ビニリデン多孔質膜にアルゴンプラズマ（１００Ｗ、０．１Ｔｏｒｒ、１５秒間）を照射した後、グリシジルアクリレートガス（０．７Ｔｏｒｒ）に３分間接触させて表面グラフト重合を行い、表面にエポキシ基を有する多孔質膜を得た。
【００２７】
デキストラン硫酸（シグマ社製、分子量５０００、硫酸化度２．２）に、４－アミノブチルジエトキシメチルシランによりアミノ基を導入し、前述のエポキシ基を導入した多孔質膜に固定化（結合）した。試料として、水酸化ナトリウムで中和した後、蒸留水で十分洗浄したＮａ塩型（実施例３）と、０．１Ｎ希塩酸で処理した後、蒸留水で洗浄したＨ型（比較例３）とを作製した。ＨＩＶの除去性能を実施例１と同様に測定し、表２に示した。
【００２８】
【表２】

（表　2）

	硫酸基含量（モル/ｇ）	硫酸基	ＨＩＶ除去率（％）
実施例３	5.3×10^{-4}	$-SO_3Na$	９８．２
比較例３	5.3×10^{-4}	$-SO_3H$	６３．３

【００２９】
（実施例４、５、比較例４）
平均孔径０．４μ、空孔率５４％、膜厚８０μのポリプロピレン膜に、アルゴンプラズマ（１００Ｗ、０．１Ｔｏｒｒ、１５秒間）を照射した後、２－メトキシエチルアクリレートガス（１．０　Ｔｏｒｒ）に３分間、グリシジルアクリレートガス（０．７Ｔｏｒｒ）に７分間接触させて表面グラフト重合を行い、表面にエポキシ基を有する親水性多孔質膜を得た。続いて、硫酸で酸性にした２０％亜硫酸ナトリウム溶液中（４０℃）で１、１２、２４時間硫酸化を行ない、エポキシ基を硫酸基に変換した。試料として、水酸化ナトリウムで中和した後、蒸留水で十分洗浄したＮａ塩型（実施例４、５）と、０．１Ｎ希塩酸で処理した後、蒸留水で洗浄したＨ型（比較例４）とを作製した。ＨＩＶ及びｇｐ１２０の除去性能を実施例１と同様に測定し、表３に示した。
【００３０】
【表３】

（表　3）

	硫酸基含量 （モル／ｇ）	硫酸基	ＨＩＶ 除去率 （％）	ｇｐ１２０ 除去率 （％）
実施例４	7.5×10^{-4}	$-SO_3Na$	９９．５	９５以上
実施例５	6.4×10^{-4}	$-SO_3Na$	９８．８	９５以上
比較例４	4.6×10^{-4}	$-SO_3H$	５２．０	１２

【００３１】
（比較例５、６）
硫酸基を表面に有するビーズとのＨＩＶ除去性能の比較を行ない、表４に示した。各ビーズは実施例５で作製した硫酸化ポリプロピレン膜と同様の硫酸基量を有するよう容量を設定し、３ｍｌの１０％ＦＣＳ含有ＲＰＭＩ培地中のＨＩＶと３０分間、転倒混和して接触させた。ＨＩＶの除去性能を実施例１と同様に測定し、表４に示した。
【００３２】
【表４】

（表　4）

		総SO_3Na量 （モル）	ＨＩＶ除去率 （％）
実施例５	硫酸化ポリプロピレン膜	1.9×10^{-5}	９９
比較例５	ＳＰ－セファロース （ファルマシア社製）	2.1×10^{-5}	１８
比較例６	ＩＲ１２０Ｂ （オルガノ社製）	1.9×10^{-5}	２１

【００３３】
（比較例７、８）
平均孔径０．４μ、空孔率５４％、膜厚８０μのポリプロピレン膜に、アルゴンプラズマ（１００Ｗ、０．１Ｔｏｒｒ、１５秒間）を照射した後、２－メトキシエチルアクリレートガス（１．０　Ｔｏｒｒ）に３分間、メタクリル酸ガス（０．８Ｔｏｒｒ）に５分間接触させて表面グラフト重合を行い、カルボキシル基を有する親水性多孔質膜を得た。試料として、水酸化ナトリウムで中和した後、蒸留水で十分洗浄したＮａ塩型（比較例８）と０．１Ｎの希塩酸で処理した後蒸留水で洗浄したＨ型（比較例９）とを作製した。尚、膜のカルボキシル基量は、酸－塩基滴定により（６．３×１０$^{-4}$モル／ｇ）であった。
【００３４】
この膜を、ニュークリポア製スウインロックフィルターホルダー（φ２５ｍｍ）にセットし、ＨＩＶ含有人血漿５ｍｌを濾過し、濾過前後でのＨＩＶ除去性能を実施例１と同様に測定し、表５に示した。Ｎａ型、Ｈ型いずれのポリカルボン型膜も、ＨＩＶ除去率は１０％程度であり、ＨＩＶ除去率は低かった。

【００３５】
【発明の効果】
本発明のＨＩＶ及びその関連物質除去材料は、血液中よりＨＩＶを除去することができる。従って、ＨＩＶ感染者（ＡＩＤＳ、ＡＲＣ）の血中ＨＩＶやその関連物質を吸着除去することにより、患者へのＨＩＶによる負荷が低減されＡＩＤＳ進行の抑制や病態の改善が期待できる。また血液や血液製剤などよりＨＩＶを減少させることができるため、感染の危険性を低減させることが可能となる。
【００３６】
また、カラムや膜モジュールなどを用いる公知の分離方法や分離装置で使用することができる。さらに、感染予防や診断などの健康管理製品や医療製品として、材料単独での使用はもちろんのこと、練り込み・内包・積層などの方法により複合化して使用することもできる。
【００３７】
すなわち、血漿などの蛋白質が混在する液体中のＨＩＶ及びその関連物質を除去する目的で主に使用できるが、血液や体液の飛散や接触により、ＨＩＶ感染の危険性が生じる恐れがある環境での使用も好適に例示できる。たとえば医療現場や救急治療、ＨＩＶ感染者や感染の恐れのある生物に適用する医療用具や日常生活品、あるいはＨＩＶ感染を防ぐ目的で健常な人が使用する日常生活品などである。また、エアーフィルター等のＨＩＶフリーの環境を提供する製品などにも使用することができる。

フロントページの続き

(72)発明者　山本　直樹
東京都渋谷区恵比寿南３丁目１１番１７号

審査官　新居田　知生

(56)参考文献　特開平０３－０２１３４２（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－０３６８７８（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－０６０６６０（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０７８３８２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
B01J 20/00～34
A61M 1/36