(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
2005 年2 月24 日 (24.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/016324 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/00, A61F 2/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/012138

(22) 国際出願日: 2004 年8 月18 日 (18.08.2004)

(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2003-207850 2003 年8 月19 日 (19.08.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 Saitama (JP). 財団法人化学及血清療法研究所 (THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE) [JP/JP]; 〒8600083 熊本県熊本市大窪１丁目６番１号 Kumamoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 氏家 弘 (UJIIE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1580083 東京都世田谷区奥沢６－３－７－３０７ Tokyo (JP). 鈴木 嘉昭 (SUZUKI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 岩木 正哉 (IWAKI, Masaya) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 内田 隆徳 (UCHIDA, Takanori) [JP/JP]; 〒8600083 熊本県熊本市大窪１丁目６番１号 財団法人化学及血清療法研究所内 Kumamoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目８番７号 京橋日殖ビル８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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2005/016324 A1

(54) Title: MATERIAL FOR ANEURYSM CURING

(54) 発明の名称: 動脈瘤治療用材料

(57) Abstract: A polymeric material having been improved with respect to histocompatibility by ion beam irradiation, which is used to prevent the rupture of aneurysm whose danger of rupture is high. In particular, there is provided a material for aneurysm curing comprised of a polymeric material containing carbon as a constituent element, which has at least part of the surface thereof reformed by ion bombardment.

(57) 要約: 本発明の目的は、破裂の危険性がある動脈瘤の破裂を防止するイオンビーム照射によって組織適合性を改善した高分子材料を提供することである。本発明によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、動脈瘤治療用材料が提供される。

明細書

動脈瘤治療用材料

技術分野

本発明は、動脈瘤の治療のために使用することができる動脈瘤治療用材料、およびその製造方法に関する。

背景技術

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血は毎年人口１０万人に対して約１２人発生する。日本の人口１億２千６百万人の内、約１万５千人発生している。約５０％が初回くも膜下出血により死亡し、治療しなければ　２５～３０％　は再出血で死亡する。

動脈瘤の治療法は開頭手術による動脈瘤ネック部分のクリッピング（図 1a)、または脱着型コイルを用いた血管内治療による動脈瘤部の血栓形成による方法（図 1b）が採られている。これらの方法はドーム型の動脈瘤には効果を発揮するがワイドネックと呼ばれる破裂の危険性を有する脳動脈瘤の治療では、クリッピングは不可能であり、またコイルによる治療も血流で末梢にコイルが流されるため行えない。このワイドネック型の動脈瘤の破裂防止には ePTFE ファイバー、ePTFE シート、絹繊維によりラッピング後、フィブリングルーと呼ばれる生体組織接着剤により行われる。しかしこれら素材は血管壁の親和性およびフィブリングルーの接着性が非常に乏しく、しばしば解離し、強固なラッピングによる破裂防止が行われないのが現状である。このワイドネック型脳動脈瘤を迅速にかつ強固にラッピングし、破裂防止可能な素材が臨床医から要望されている。

また、イオン衝撃により改質した高分子材料を各種の生体材料として使用することが提案されている。例えば、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる細胞接着性材料（特開平５－４９６８９号公報)、並びに、炭素を構成元素として含む高分子材料

より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、骨及び／又は筋膜に接着性を有する材料（特開２００２－３１５８２１号公報）などが報告されている。イオン衝撃による表面改質としては、上記以外にも、例えば、Endothelial Cell Adhesion to Ion Implanted Polymers, Y. Suzuki, M. Kusakabe, J.-S. Lee, M. Kaibara, M. Iwaki and H. Sasabe. Nucl. Instr. and Meth., B65, (1992) pp 142-147.、高分子材料へのイオンビーム照射と人工硬膜への応用、鈴木嘉昭、村上 泰、中尾愛子、岩木正哉、貝原 真、神尾正巳、アイオニクスーイオンの科学と技術－ Vol: 25, No.284 (1999) pp47-54、イオンビーム照射による高分子の表面改質、鈴木嘉昭、日下部正宏、岩木正哉、高分子、41巻 5月号、338 (1992)、イオンビーム照射したePTFEの人工硬膜への応用、鈴木嘉昭、岩木正哉、貝原 真、谷 諭、大橋元一郎、神尾正巳、アイオニクスーイオンの科学と技術－ Vol. 27, N..7 (2001) pp. 3-11、A New Surface Modification Technique of Platinum Coils by Ion Implantation and Protein Coating. Use in Intravascular Treatment of Brain Aneurysms, Y. Murayama, Y. Suzuki, F. Vinuela, T. F. Massoud, H. M. Do, G. Guglielmi, M. Iwaki, M. Kamio and T. Abe. Nucl. Instr. and. Meth. in Phys. Res. B127/128 (1997) pp. 1015- 1018、Ion Implantation and Protein Coating of Detachable Coils for Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysmas：Concepts and Preliminary Results in Swine Models. Y. murayama, F. Vinuela, Y. Suzuki, H. M. Do, T. F. Massoud. G. Guglielmi, D. Ji, M. Iwaki, M. Kusakabe, M. Kamio, and T. Abe. Neurosurgery, Vol. 40, No.6 (1997) pp.1233-1244.、Development of a Biologically Active Guglielmi Detachable Coil for the Treatment of Cerebral Aneurysms. Part I: In Vitro Study, Y. Murayama, Y. Suzuki, F. Vinuela, M. Kaibara, K.Kurotobi, M.Iwaki and T.Abe. AJNR Am J Neuroradiol 20:1986-1991 (1999)、並びに、Development of a Biologically Active Guglielmi Detachable Coil for the Treatment of Cerebral Aneurysms. PartII: An Experimental Study in a Swine Aneurysm Model. Y. Murayama, F. Vinuela, Y. Suzuki, Y. Akiba, A.Ulihoa, G.

Duckwiler, Y. Gobin, H. Vinters, M. Iwaki and T. Abe., AJNR Am J Neuroradiol 20:1992-1999 (1999)などに記載がある。

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、破裂の危険性がある動脈瘤の破裂を防止するイオンビーム照射によって組織適合性を改善した高分子材料を提供することである。

イオンビーム照射したePTFEは細胞接着性を有する。この素材を動脈瘤破裂を防止するためにラッピング材に用いた場合、血管外壁との親和性を示し破裂防止効果を示す。またラッピング内部で動脈瘤破裂を生じた場合も、その強固な固定性から脳内での血液漏出を阻止する性質を持つ。また細胞接着性を有するため血管壁の自己修復性も改善される。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

即ち、本発明によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、動脈瘤治療用材料が提供される。

好ましくは、炭素を構成元素として含む高分子材料は、延伸ポリテトラフルオロエチエン（ePTFE)、ポリ乳酸、シリコーン又は絹である。

好ましくは、加速エネルギーは１ｋｅＶから２ＭｅＶの範囲内のイオンビームを用いてイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う。

好ましくは、ドース量 ϕ は$1\times10^{12}\leqq\phi<1\times10^{17}$個／ｃｍ^{2}となる範囲でイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う。

本発明の別の側面によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料の表面の少なくとも一部にドース量 ϕ が$1\times10^{12}\leqq\phi<1\times10^{17}$個／ｃｍ^{2}となる範囲でイオン注入を行うことを特徴とする、動脈瘤治療用材料の製造方法が提供される。

好ましくは、炭素を構成元素として含む高分子材料は、延伸ポリテトラフルオ

ロエチエン（ePTFE)、ポリ乳酸、シリコーン又は絹である。

本発明の別の側面によれば、動脈瘤治療用材料の製造のための、炭素を構成元素として含む高分子材料であって表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる高分子材料の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料であって表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる高分子材料を用いて患者の動脈瘤をラッピングすることを含む、動脈瘤を治療する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図１は、動脈瘤の治療法の概要を示す。図１ａは動脈瘤ネック部分のクリッピングを示し、図１ｂは血栓形成による方法を示し、図１ｃはラッピング（ePTFEで動脈瘤周囲を巻く）を示す。

図２は、ePTFEの構造式を示す。

図３は、(a) 未照射 ePTFE (b) Ar^+ $5x10^{14}$ 照射試料、及び(c) Kr^+ $1x10^{14}$ 照射試料のSEM像（×8000）を示す。

図４は、(a) 未照射 ePTFE (b) Ar^+ $5x10^{14}$ 照射試料、及び(c) Kr^+ $1x10^{14}$ 照射試料のFT-IR-ATR スペクトルを示す。

図５は、ePTFE試料のラマンスペクトルを示す。

図６は、細胞培養位相差顕微鏡観察像を示す。

(a)Ar^+ $5x10^{14}$，１日目

(b)Kr^+ $1x10^{14}$，１日目

(c)Ar^+ $5x10^{14}$，２日目

(d)Kr^+ $1x10^{14}$，２日目

図７は、本発明の試料をウサギ頸動脈へラッピングした後の状態を示す。

図８は、ビーグル犬頸動脈に作成した動脈瘤モデルを示す。

図９は、ビーグル犬の動脈瘤をラッピングした状態を示す。

図１０は、ウサギの頚動脈にラッピングした未照射ePTFEの組織学写真(3ヶ月)を示す。(a)は、100倍、(b)は400倍

図１１は、ウサギの頚動脈にラッピングした Ar^+照射ePTFEの組織学写真(1週間)を示す。(a)は、100倍、(b)は400倍

図１２は、ウサギの頚動脈にラッピングした Kr^+照射材料の組織学写真(1週間)を示す。(a)は、100倍、(b)は400倍

図１３は、ウサギの頚動脈にラッピングした Ar^+照射ePTFEの組織学写真(1ヶ月)を示す。(a)は、100倍、(b)は400倍

図１４は、ウサギの頚動脈にラッピングした Kr^+照射材料の組織学写真(1ヶ月)を示す。(a)は、100倍、(b)は400倍

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

前述のようにワイドネック型の脳動脈瘤の治療は、動脈瘤全体を高分子素材でラッピングした後にフィブリングルーと呼ばれる血液由来接着剤で接着し破裂を防止する方法のみである。現在この素材はePTFEあるいは絹などが用いられているが、細胞接着性が乏しく血管外壁との親和性がなく、かつフィブリングルーによる固定も脆弱性を否めないのが現状である。

イオンビーム照射したePTFEなどの高分子材料は、細胞接着性を有し、ラッピングした血管外壁との親和性を有し、ラッピング内部で動脈瘤破裂を生じた場合も、その強固な固定性から脳内での血液漏出を阻止する性質を持つ。また細胞接着性を有するため血管壁の自己修復性も改善される。さらに生体外実験および動物実験でフィブリングルーの接着性に関してもイオンビーム照射によって著しく改善されることが判明した。この素材を用いることによってより完全な未破裂動脈瘤の治療が可能となる。即ち、本発明は、高分子材料（例えば、延伸ポリテトラフルオロエチレン、ポリ乳酸、シリコーン、絹など）にイオンビーム照射して細胞接着性を付与させることにより形成した動脈瘤治療用材料に関するものであ

る。

本発明で使用される炭素を構成元素として有する高分子材料は、生体適合性があり、操作が容易である材料であれば特に限定されず任意の材料を使用できる。本発明で好ましい高分子材料としては、延伸ポリテトラフルオロエチエン(ePTFE)、ポリ乳酸、シリコーン又は絹などが挙げられ、特に延伸ポリテトラフルオロエチエン（ePTFE）が好ましい。

本発明の動脈瘤治療用材料の高分子材料の表面の少なくとも一部は、イオン衝撃により改質されている。注入するイオン種としてはH^+，He^+，C^+，N^+，Ne^+，Na^+，N^+，O^+，Ar^+，Kr^+等が例示されるが、溶出して細胞の成育を阻害するものでなければこれらに特に限定されるものではない。

ドース量 ϕ は、$1\times10^{12}\leqq\phi<1\times10^{17}$個／$cm^2$の範囲であることが好ましい。$1\times10^{12}$個／$cm^2$より低いと、細胞接着性の顕著な改善効果が小さくなり、1×10^{17}個／cm^2より高いと高分子材料が破壊され易くなり、何れも好ましくない。より好ましくは、ドース量 ϕ は、$1\times10^{13}\leqq\phi<1\times10^{16}$個／$cm^2$の範囲である。

イオン加速エネルギーに関しては、その高低によりエネルギー伝達機構に差異が生ずるものと考えられるが、実用的には、加速エネルギーは1keV から5MeV の範囲であり、例えば、1keV から3MeV の範囲内であり、加速エネルギーの下限値は例えば、1keV、2keV、3keV、5keV、10keV、20keV、30keV、50keV 又は100keV とすることができ、加速エネルギーの上限値は例えば、5MeV、3MeV、2MeV、1MeV とすることができ、上記した下限値と上限値の任意の組合せの範囲内とすることができる。

ビーム電流密度はおおよそ0．5μA／cm^2を越えない範囲に設定することが好ましい。これは、ビーム電流密度が過大になるとターゲットである高分子材料の温度が上がり過ぎ、高分子材料自身が劣化する上、細胞の接着性が低下する恐れがあるからである。

本発明においてイオン衝撃を与える手段としてはイオン注入が挙げられる。イ

オン注入は、その反応自体がイオン・ビームと被注入材料（ターゲット材料）との間の相互作用に限られる。しかも、イオン入射エネルギーを選択することにより表面から任意に深さイオンを埋め込むことができ、極めて制御性に優れている。これは、プラズマ処理にはない特徴である。注入されたイオンは、比較的質量の軽いイオンに対しては拡散初期に電子阻止能が働き、比較的質量の重いイオンに対しては始めから核阻止能が働くという機構上の差異はあるものの、高分子材料に格子振動による加熱をもたらし（熱的非平衡状態）、溶融，アモルファス化等を引き起こす。

以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

実施例１：ラッピング用素材

本実施例では、Gore-Tex 社のゴアテックス EPTFE パッチ II／心膜用シート(PSM-01200) 厚さ 0.1mm を用いた。図２に ePTFE の構造式を示す。滅菌包装済みの PSM-01200 を開封し、イオンビーム照射後、動物実験用にはエチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。

実施例２：イオンビーム照射

イオン注入器 RIKEN 200kV Low Current Implanter で、加速電圧 150keV、照射量を Ar^+ $5x10^{14}$ ions/cm^2、Kr^+ $1x10^{14}$ ions/cm^2 とし、イオンビーム照射試料を作成した。イオンビーム電流は 0.05 μA/cm^2 で照射した。

実施例３：物理化学的性質

（１）電解放射型走査電子顕微鏡(FE-SEM, Jeol 社製 JSM6330F)による表面形状観察

(a) 未照射 ePTFE、(b) Ar^+ $5x10^{14}$ ions/cm^2 照射試料、及び(c) Kr^+ $1x10^{14}$ ions/cm^2 照射試料の SEM 像（×8000）を図３に示す。

照射試料と未照射試料を比べると、未照射試料の方が密度が高く、節同士の間の糸状の部分が多い。これは、イオン照射することでその結合が切断されるからである。Ar^+照射試料とKr^+照射試料を比べるとAr^+照射試料のダメージが大きい。

（2）フーリエ変換赤外分光全反射法（FT-IR-ATR 法）による測定

フーリエ変換赤外分光全反射法(Nicolet 社製 Nexsus470)を用いてイオン注入によって生成された官能基及び、結合切断の測定を行った。測定は、内部エレメント；Ge 45° 、分解能；cm^{-1}、積算回数 200 回の条件で行った。

図４に FT-IR-ATR スペクトルを示す。イオン注入することによって、-OH 基、炭素の２重結合が Control, Kr, Ar の順に増加し、CF_2 が Control, Kr, Ar の順に減少しているのが観察された。

官能基生成量とCF_2分解量の関係からイオンビーム照射によってCF_2が分解され、結果的に炭素２重結合が形成される。分解量の大きいAr^+イオンビーム照射ほど官能器生成量も大きいものとなる。

（3）顕微 Raman 分光法による測定

顕微ラマン分光法（Joban Yvon 社製 LabRam）を用いて試料の分析を行った。測定条件 He-Ne レーザー；632.817nm、積算回数；5 times/3sec で行った。図５にラマンスペクトルを示す。

CF_2が Control, Kr, Ar の順に減少している。また炭素の二重結合 Control, Kr, Ar の順に増加していることが観察された。

（4）細胞接着実験

円形約 100 ミクロンにパターン化照射した試料を紫外線滅菌した後、直径 60mm のシャーレーに入れ、L929 の $2.5x10^4$（個/ml）の懸濁液を 5ml 滴下し、37℃、5%CO_2 のインキュベータ内で数日間培養した。培養後、リン酸緩衝液（PBS(-)）で２回洗浄し、2%グルタルアルデヒドを用いて１時間冷蔵庫内で固定した後、50, 70, 90, 100%エタノール上昇系列で脱水を行った。100%エタノールに浸したことにより透明になった ePTFE を位相差顕微鏡を用いて倍率 100 倍にて観察した。細胞培養の位相差顕微鏡観察像を図６に示す。

L929 繊維芽細胞は未照射の ePTFE 部分にはほとんど接着しないのに対して、イオンビーム照射部位には選択的に細胞は接着する。また初期接着は Kr^+ イオンビーム照射部に対して Ar^+ イオンビーム照射部分が良好である。

実施例４：動物実験

in vivo （生体内）評価は日本白色家兎（体重 3～4.5 kg）13 羽を実験に使用した。Gore-Tex 社のゴアテックス EPTFE パッチ II／心膜用シート(PSM-01200) 厚さ 0.1mm に加速エネルギー150 keV で Ar^{++} $5x10^{14}$, Kr^+ $1x10^{14}$ を全面照射した２種類の試料を用いて、頚動脈にラッピングした。血管の上流側はラッピングのみ行い、下流側は自己修復性を見るために外膜を除去した後にイオン照射面が血管に接するようにしラッピングし、血漿分画製剤生体組織接着剤ボルヒール（化血研製）で接着した後、クリップで留めた。急性（1 週間)、慢性（1 ヶ月、3 ヶ月）の実験を行った。図７にラッピング後の状態を示す。

また、ビーグル犬の成犬（体重 10kg）５匹を用いて、動脈瘤モデルを作り、その周りに試料を血漿分画製剤生体組織接着剤ボルヒールのみで貼り付ける実験を行った。図８には、動脈瘤モデル、図９にラッピングした状態を示す。

上述の方法にてラッピングしたウサギの頚動脈を摘出し、ホルマリン固定した後にヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を行い、位相差顕微鏡で観察したウサギの頚動脈にラッピングした材料の組織学検査を行った。

図１０に未照射の ePTFE をラッピングした試料の組織学写真を示す。(a)は、100 倍、(b)は 400 倍の倍率で観察を行った。血管壁と未照射試料は接着を示さなかった。

図１１に Ar^+, $5x10^{14}$ 照射材料の組織学写真(1 週間)を示す。Ar^+照射試料は血管壁と良好な接着を示した。

図１２にウサギの頚動脈にラッピングした Kr^+照射 $1x10^{14}$ の組織学写真(1 週間)を示す。Ar^+ 照射試料と同様に照射面は血管壁と良好に接着した。

図１３に Ar^+, $5x10^{14}$ 照射材料の組織学写真(1 ヶ月)を示す。照射面と接着した

血管壁の修復が観察された。

図１４にウサギの頚動脈にラッピングした Kr^+照射 $1x10^{14}$ の組織学写真(1 ヶ月)を示す。Ar^+ 照射試料と同様に照射面は血管壁と良好に接着し、修復状態も良好であった。

これら組織学写真の結果から、ePTFE の未照射部分には、血管壁に対する接着性が無く、イオンビーム照射部分は接着性を有することが明らかになった。イオンビーム照射 ePTFE でラッピングした場合、外膜を除去した部分では、自己修復が見られた。これらの結果より、破裂の危険性がある動脈瘤外壁に本材料をラッピングすることで十分な破裂防止効果を有することがわかる。

産業上の利用可能性

本発明により、動脈瘤を治療することができる生体適合性を有する材料およびその製造方法が提供されることになった。本発明の動脈瘤治療用材料は、血管壁に対する接着性と自己修復性とを併有しており、動脈瘤を効果的に治療することができる。

請求の範囲

１．　炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、動脈瘤治療用材料。

２．　炭素を構成元素として含む高分子材料が、延伸ポリテトラフルオロエチエン（ePTFE)、ポリ乳酸、シリコーン又は絹である、請求項１に記載の動脈瘤治療用材料。

３．　加速エネルギーが１ｋｅＶから２ＭｅＶの範囲内のイオンビームを用いてイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う、請求項１又は２に記載の動脈瘤治療用材料。

４．　ドース量 ϕ が $1\times10^{12}\leqq\phi<1\times10^{17}$ 個／ｃｍ^2 となる範囲でイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う、請求項１から３の何れかに記載の動脈瘤治療用材料。

５．　炭素を構成元素として含む高分子材料の表面の少なくとも一部にドース量 ϕ が $1\times10^{12}\leqq\phi<1\times10^{17}$ 個／ｃｍ^2 となる範囲でイオン注入を行うことを特徴とする、動脈瘤治療用材料の製造方法。

６．　炭素を構成元素として含む高分子材料が、延伸ポリテトラフルオロエチエン（ePTFE)、ポリ乳酸、シリコーン又は絹である、請求項５に記載の製造方法。

図1

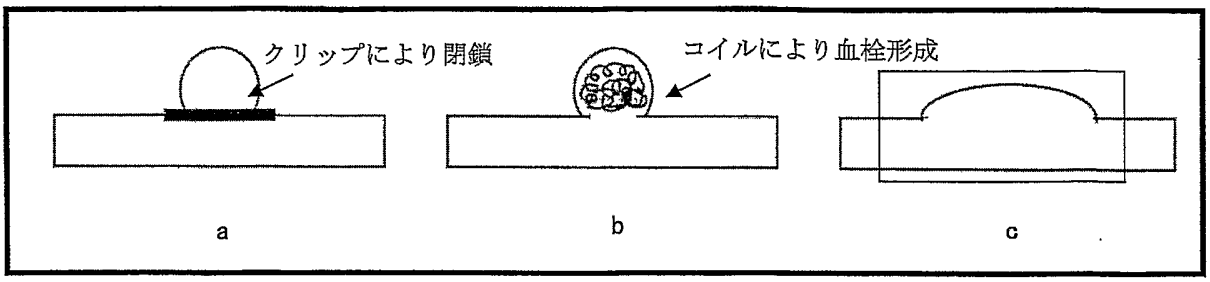


図2

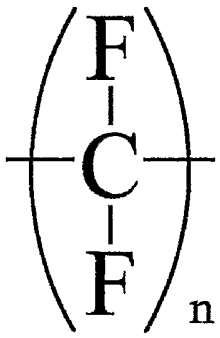


図3

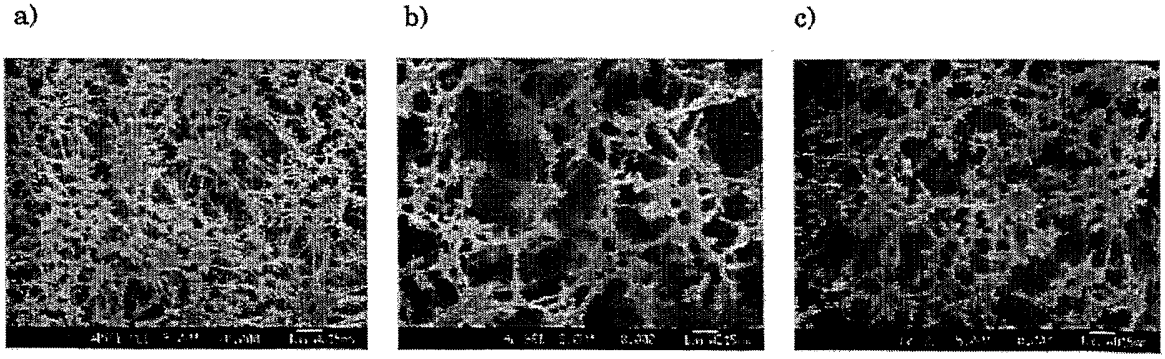


図4

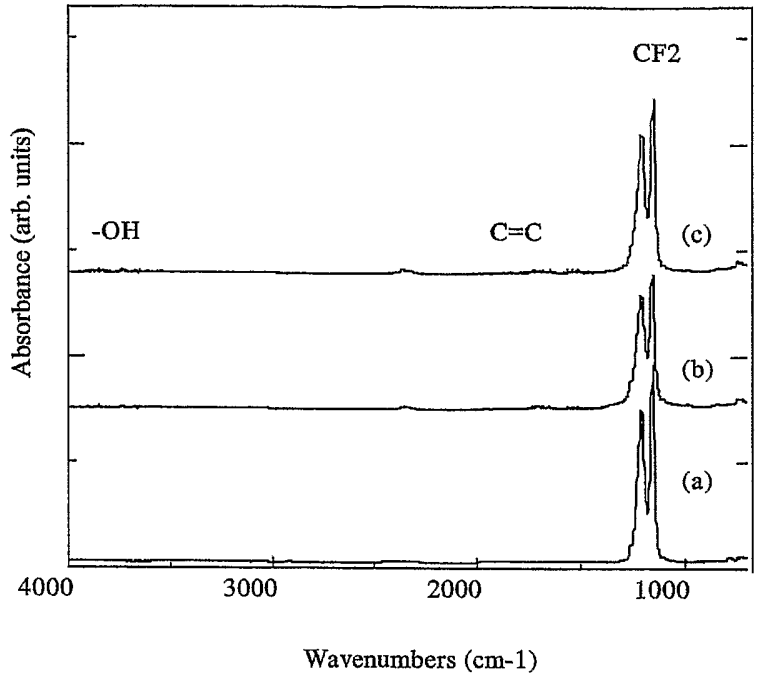

CF2
-OH
C=C
(c)
(b)
(a)
Absorbance (arb. units)
4000
3000
2000
1000
Wavenumbers (cm-1)

図5

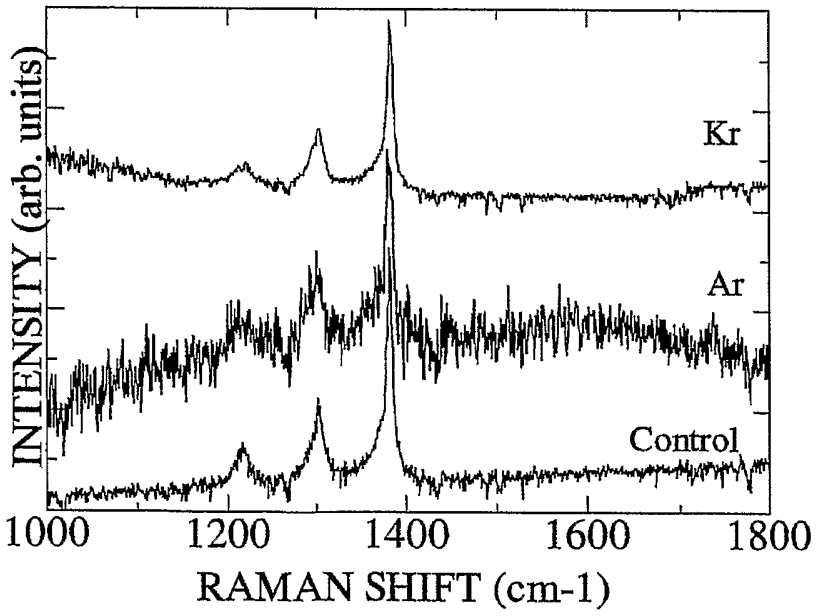

Kr
Ar
Control
INTENSITY (arb. units)
1000
1200
1400
1600
1800
RAMAN SHIFT (cm-1)

図 6

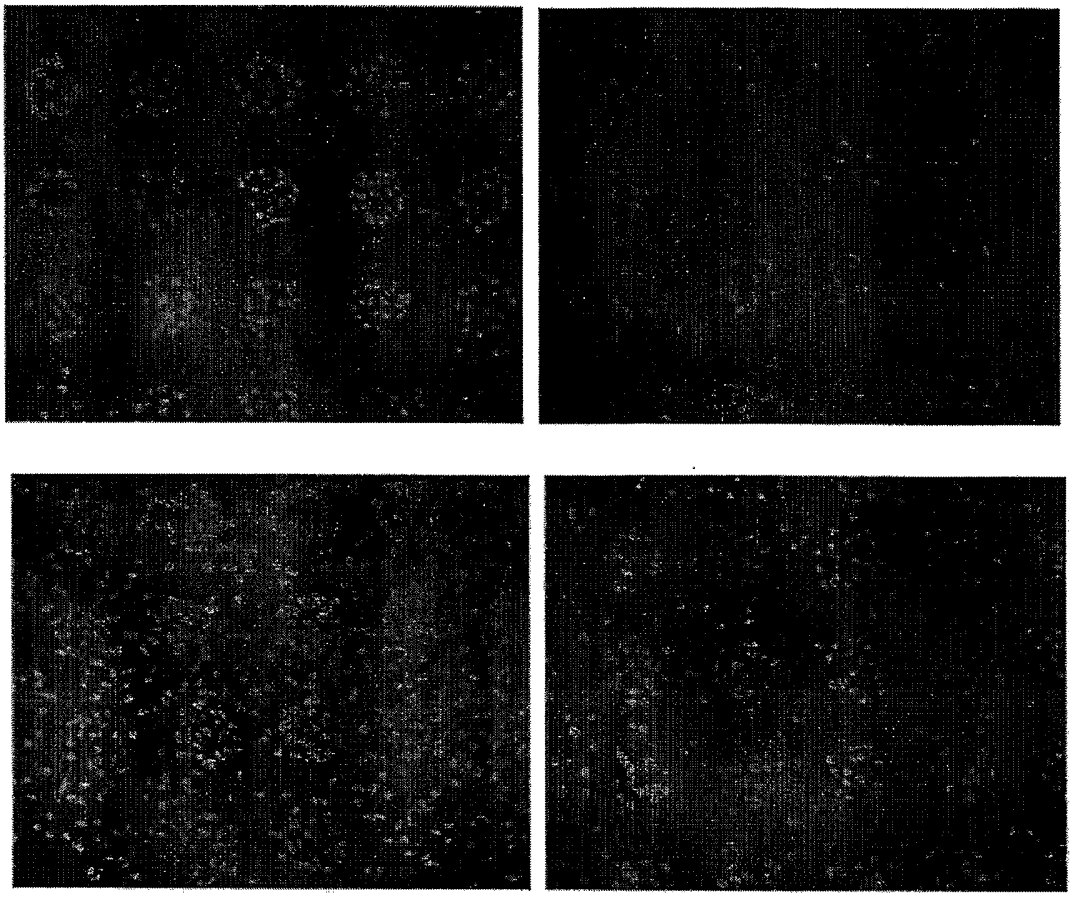


図 7



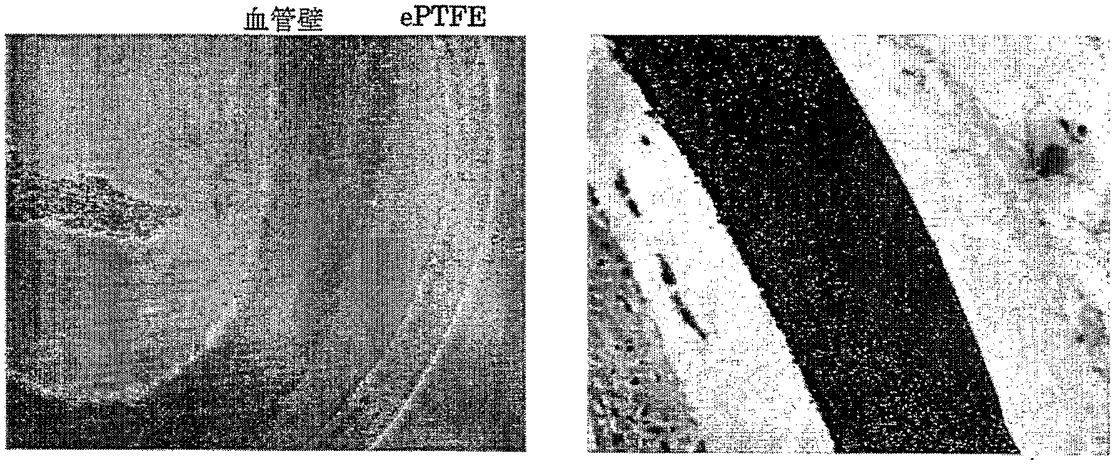
図 8



図 9

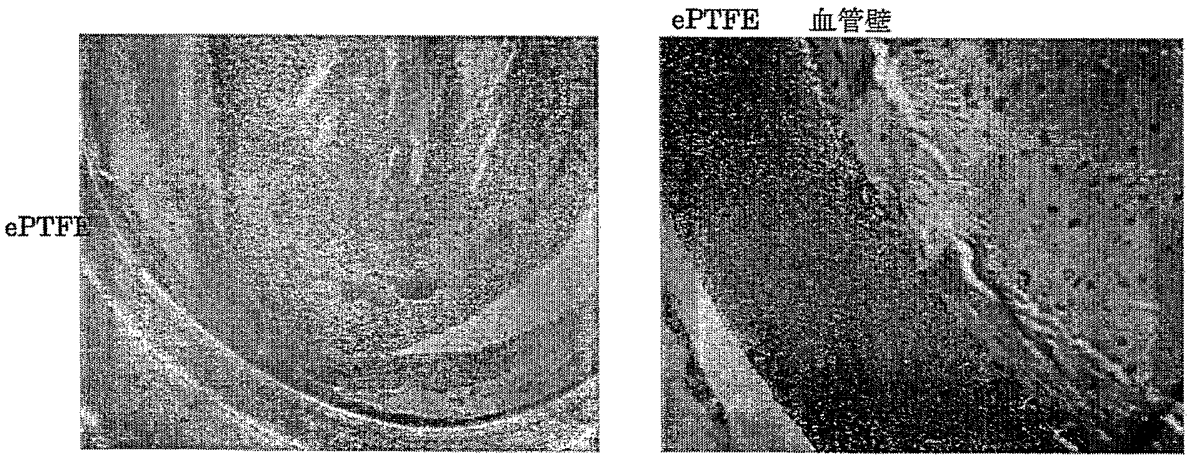


図１０



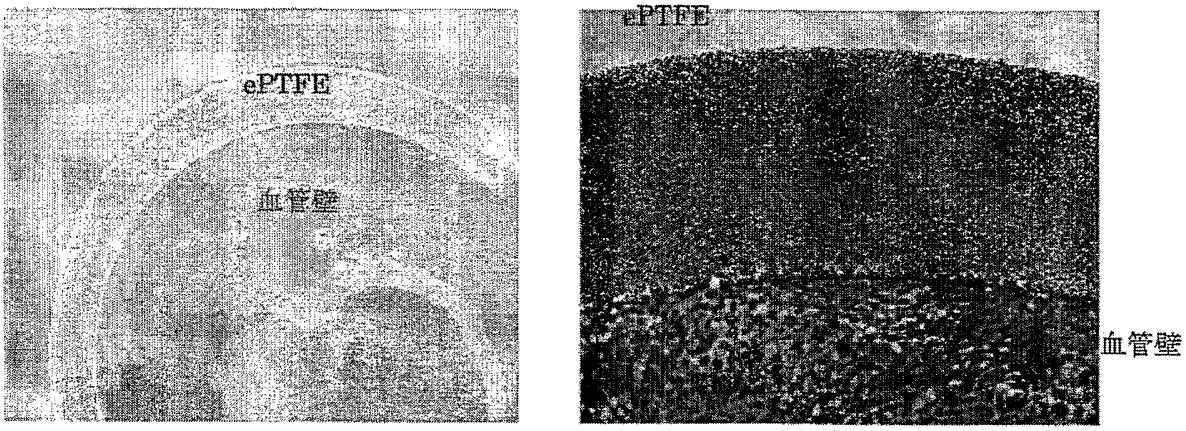
(a) (b)

図１１



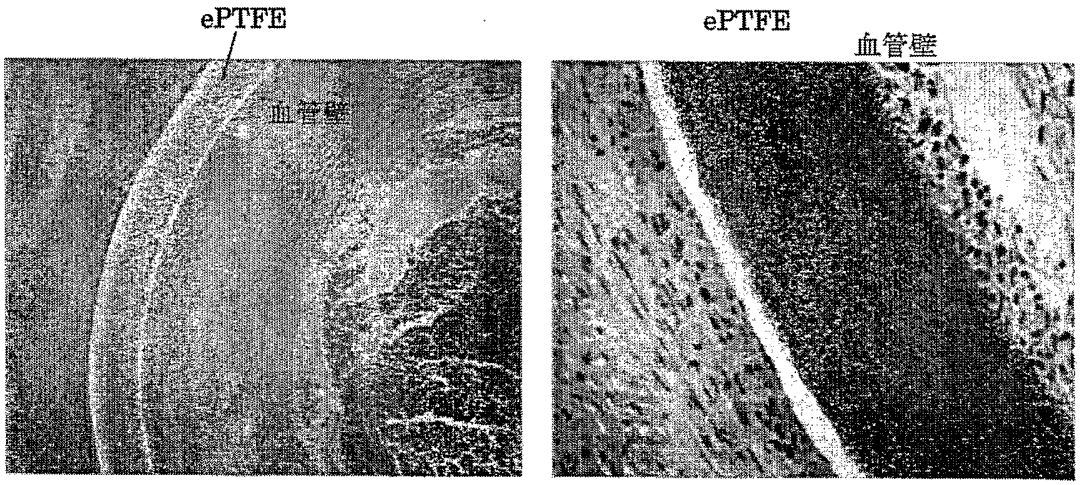
(a) (b)

図１２



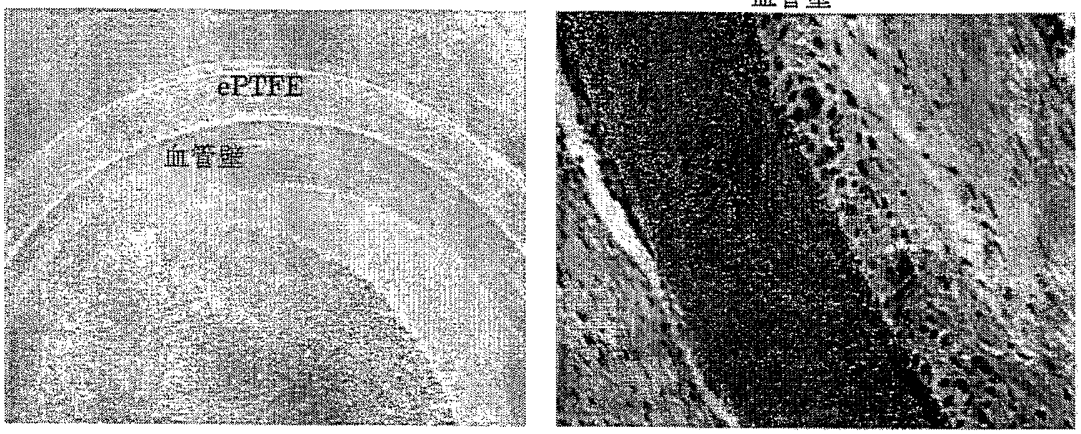
(a) (b)

図１３



(a) (b)

図１４



(a) (b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/012138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/00, A61F2/06

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)
Int.Cl[7] A61K31/00, A61F2/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPLUS/JMEDPLUS(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Yoshiaki SUZUKI et al., "Ion Beam ni yoru Seitaiyo Polymer no Hyomen Kaishitsu", Journal of the Surface Science Society of Japan, 10 September, 1999 (10.09.99), Vol.20, No.9; pages 634 to 639 (ISSN: 0388-5321) [Japanese]	1,3-5 2,6
P,A	JP 2004-089361 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 25 March, 2004 (25.03.04), Full text (Family: none)	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	Date of mailing of the international search report
19 October, 2004 (19.10.04)	09 November, 2004 (09.11.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/012138

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	Yoko ONO et al., "Ion Beam Shosha shita ePTFE no Domyakuryu Chiryo Zairyo eno Oyo", 21 Seiki Rengo Symposium Ronbunshu, 16 November, 2003 (16.11.03), Vol.2; pages 167 to 168 (ISSN: 1347-9717) [Japanese]	1-6
A	JP 5-049689 A (Sony Corp.), 02 March, 1993 (02.03.93), Full text & US 5308704 A1	1-6
A	JP 3-112560 A (Sony Corp.), 14 May, 1991 (14.05.91), Full text & US 5152783 A1	1-6
A	JP 2002-315821 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 29 October, 2002 (29.10.02), Full text & EP 1252902 A1	1-6

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP2004／012138

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁷ A61K31／00, A61F2／06

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. Cl⁷ A61K31／00, A61F2／06

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

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）

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN)　　JSTPLUS/JMEDPLUS(JOIS)

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	関連する請求の範囲の番号
X A	鈴木嘉昭ら、イオンビームによる生体用ポリマーの表面改質 、表面科学、1999.09.10、 VOL. 20 NO. 9； PAGE. 634-639 (ISSN：0388-5321) [Japanese]	1,3-5 2,6
P，A	ＪＰ ２００４－０８９３６１ Ａ （理化学研究所） ２００４．０３．２５，全文，　（ファミリーなし）	1－6
P、X	小野陽子ら、イオンビーム照射した ePTFEの動脈りゅう治療材料への応用、21世紀連合シンポジウム論文集、2003.11.16、VOL. 2； PAGE. 167-168 (ISSN: 1347-9717) [Japanese]	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の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	国際調査報告の発送日
１９．１０．２００４	09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	川口　裕美子	４Ｃ	９８２９
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５０		

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	関連する請求の範囲の番号
Ａ	ＪＰ　５－０４９６８９　Ａ　（ソニー株式会社） １９９３．０３．０２，全文，　& US 5308704 A1	１－６
Ａ	ＪＰ　３－１１２５６０　Ａ　（ソニー株式会社） １９９１．０５．１４，全文，　& US 5152783 A1	１－６
Ａ	ＪＰ　２００２－３１５８２１　Ａ　（理化学研究所） ２００２．１０．２９，全文，　& EP 1252902 A1	１－６