

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5113787号
(P5113787)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 M 25/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/00 (2006.01)

A 6 1 M 25/00 3 0 9 Z

A 6 1 B 5/00 N

A 6 1 M 25/00 3 1 4

請求項の数 7 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2009-47543 (P2009-47543)	(73) 特許権者	000004226
(22) 出願日	平成21年3月2日 (2009.3.2)		日本電信電話株式会社
(65) 公開番号	特開2010-200876 (P2010-200876A)		東京都千代田区大手町二丁目3番1号
(43) 公開日	平成22年9月16日 (2010.9.16)	(74) 代理人	100121706
審査請求日	平成23年1月5日 (2011.1.5)		弁理士 中尾 直樹
		(74) 代理人	100128705
			弁理士 中村 幸雄
		(74) 代理人	100147773
			弁理士 義村 宗洋
		(74) 代理人	100066153
			弁理士 草野 卓
		(72) 発明者	加藤 康広
			東京都千代田区大手町二丁目3番1号 日 本電信電話株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織プローブ、その製造方法及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体組織に刺入される生体組織プローブであって、
前記生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、前記生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部と、
生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行う流体機構部と、
前記チューブ部の外周面に形成された薄膜と、を有し、
前記薄膜によって前記チューブ部の外周面側に凹部が形成されており、
前記チューブ部の内部には、前記流体機構部の少なくとも一部が収納される、
ことを特徴とする生体組織プローブ。

10

【請求項2】

生体組織に刺入される生体組織プローブであって、
前記生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、前記生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部と、
生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行う流体機構部と、
前記チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に形成された金属層と、
前記金属層の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第2絶縁層と、を有し、

20

前記金属層は、外部に露出した電極領域と、前記第2絶縁層に覆われた配線領域と、を含み、

少なくとも前記第2絶縁層と前記金属層とが、それぞれ薄膜であり、

前記チューブ部の外周面又は当該チューブ部の外周面を覆う前記第1絶縁層の表面は、外部に露出した領域であるアンカー底面領域を含み、前記アンカー底面領域の周囲は、前記第1絶縁層及び／又は前記第2絶縁層によって囲まれ、前記アンカー底面領域を底面とし、前記アンカー底面領域の周囲を囲む前記第1絶縁層及び／又は前記第2絶縁層を内壁面とした凹部が形成されており、

前記チューブ部の内部には、前記流体機構部の少なくとも一部が収納される、
ことを特徴とする生体組織プローブ。

10

【請求項3】

請求項1または2の生体組織プローブであって、

前記チューブ部は、前記流体機構部から分離可能であり、

前記流体機構部は、前記チューブ部の少なくとも一端から前記チューブ部の内部に挿入可能であり、前記チューブ部の内部に挿入された前記流体機構部は、前記チューブ部の当該一端から取り出し可能である、
ことを特徴とする生体組織プローブ。

【請求項4】

請求項1から3の何れかの生体組織プローブであって、

前記流体機構部は、半透膜である透析膜を含み、当該透析膜を介して生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行うマイクロダイアリシスプローブである、

20

ことを特徴とする生体組織プローブ。

【請求項5】

(a) 外周面の少なくとも一部が曲面又は凹凸面である筒状のチューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に金属層を形成するステップと、

(b) 前記金属層が形成された面全体に電着フォトリソ層を形成するステップと、

(c) 所定の形状が描画されたマスクを用い、前記電着フォトリソ層を露光し、露光された前記電着フォトリソ層を現像し、前記電着フォトリソ層を電極領域と配線領域とを含む形状に加工するステップと、

30

(d) ステップ(c)で露光及び現像された前記電着フォトリソ層が形成された前記金属層をエッチングするステップと、

(e) 前記電着フォトリソ層を除去するステップと、

(f) ステップ(d)によってエッチングされた前記金属層側の面全体に感光性絶縁材料からなる第2絶縁層を形成するステップと、

(g) 所定の形状のマスクを前記第2絶縁層上に配置し、前記第2絶縁層を露光し、露光された前記第2絶縁層を現像して、前記金属層の配線領域を覆いつつ電極領域を外部に露出させる形状に前記第2絶縁層を加工するステップと、を有し、

前記チューブ部は、前記生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、前記生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成されており、

40

前記ステップ(g)は、前記第2絶縁層の一部を除去することで、前記チューブ部の外周面の一部又は当該チューブ部の外周面を覆う前記第1絶縁層の表面の一部であるアンカー底面領域を外部に露出させ、前記アンカー底面領域を底面とし、前記アンカー底面領域の周囲を囲む前記第1絶縁層及び／又は前記第2絶縁層を内壁面とした凹部を形成するステップを含む、

ことを特徴とする生体組織プローブの製造方法。

【請求項6】

(a) 動物（人間を除く）の生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、前記生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部を加熱し、前記チューブ部をオーステナイト相に変化させるステップと、

50

(b) オーステナイト相に変化した前記チューブ部を前記生体組織に刺入するステップと

、
(c) 前記生体組織に刺入された前記チューブ部がマルテンサイト相となって軟化した後、生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行う流体機構部を、前記生体組織に刺入された前記チューブ部の一端から前記チューブ部に挿入するステップと、

(d) 前記チューブ部を用い、前記生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行うステップと、

を有する生体組織プローブの使用法。

【請求項 7】

(a) 動物（人間を除く）の生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、前記生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部を加熱し、前記チューブ部をオーステナイト相に変化させるステップと、

(b) 前記チューブ部を前記生体組織に刺入するステップと、

(c) 生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行う流体機構部を、前記生体組織に刺入された前記チューブ部の一端から前記チューブ部に挿入するステップと、

(d) 前記チューブ部を用い、前記生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行うステップと、

を有し、

前記チューブ部の外周面側には凹部が形成されており、

前記ステップ(b)は、前記チューブ部の外周面側に形成された凹部が前記生体組織に到達する位置まで、前記チューブ部を前記生体組織に刺入するステップである、

ことを特徴とする生体組織プローブの使用法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体組織へ刺入され、生体組織の反応を検出する生体組織プローブ、その製造方法及び使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

脳や肝臓などの生体組織における化学反応を検出する一般的な方法として、マイクロダイアリシスプローブを対象部位に刺入し、留置して計測する方法がある（非特許文献1参照）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】 Sugimoto A, Aikawa Y, Kobayashi R, Kurosawa M, "Responses of hepatic glucose output to noxious mechanical stimulation of the skin in anaesthetized rats", Auton Neurosci, vol. 102, No. 1-2, pp. 45-53 (2002).

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、マイクロダイアリシスプローブが硬い材質によって構成されていた場合、柔らかい生体組織に刺入されたマイクロダイアリシスプローブがその生体組織の動きに追従できず、生体組織を損傷させたり、マイクロダイアリシスプローブが生体組織から外れたりするといった問題がある。

【0005】

一方、マイクロダイアリシスプローブがやわらかい材質によって構成されていた場合、マイクロダイアリシスプローブを生体組織に刺入する前にマイクロダイアリシスプローブ

10

20

30

40

50

が曲がり、生体組織に刺入できない、又は目的部位に到達できない場合もある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明では、上記の課題を解決するために、生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部と、生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行う流体機構部とを有し、チューブ部の内部に流体機構部の少なくとも一部が収納される生体組織プローブが提供される。

【0007】

ここで、チューブ部は、生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成されている。そのため、生体組織に刺入する前のチューブ部をオーステナイト相にすれば、チューブ部はその刺入時に生体組織を貫通し、目的部位に到達できるだけの十分な強度を保ち、生体組織へ留置された後にチューブ部がマルテンサイト相となれば、チューブ部は軟化して生体組織の動きに従従する。

【発明の効果】

【0008】

本発明では、生体組織への刺入時にチューブ部に十分な強度を持たせ、生体組織への留置後にチューブ部を柔らかくして生体組織の動きに従従させることができる。そして、生体組織へ留置されたチューブ部の内部に流体機構部を挿入することで、生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、本実施形態の生体組織プローブの斜視図である。

【図2】図2は、本実施形態の生体組織プローブを構成する流体機構部をガイド管から分離した様子を示した斜視図である。

【図3】図3は、図2のIII-III断面図である。

【図4】図4は、ガイド管が変形した様子を示す斜視図である。

【図5】図5は本実施形態の生体組織プローブの製造方法を説明するための断面図である。

【図6】図6は本実施形態の生体組織プローブの製造方法を説明するための断面図である。

【図7】図7は本実施形態の生体組織プローブの製造方法を説明するための流れ図である。

【図8】図8は、Ni-Ti系の形状記憶合金におけるNiの含有率と形状回復温度との関係を例示したグラフである。

【図9】変形例1の生体組織プローブの製造方法を説明するための流れ図である。

【図10】変形例2を説明するための断面図である。

【図11】図11(a)～(d)は、ガイド管の変形例を例示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下では、本形態の原理を説明した後、その詳細を説明する。

〔原理〕

本形態の生体組織プローブは、生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部と、生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行う流体機構部とを有し、チューブ部の内部には流体機構部の少なくとも一部が収納される。なお、流体機構部の一例は、半透膜である透析膜を含み、当該透析膜を介して生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行うマイクロダイアリシスプローブである。

【 0 0 1 1 】

この構成により、前述のように、生体組織への刺入時にチューブ部に十分な強度を持たせ、生体組織への留置後にチューブ部を軟化させて生体組織の動きに追従させることができる。そして、生体組織へ留置されたチューブ部の内部に流体機構部を挿入することで、生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行うことができる。

【 0 0 1 2 】

また、本形態の生体組織プローブにおいて好ましくは、チューブ部の外周面に形成された薄膜をさらに含み、薄膜によってチューブ部の外周面側に凹部（以下「アンカー」と呼ぶ）が形成される。

【 0 0 1 3 】

非特許文献 1 などの従来のマイクロダイアリシスプローブは、刺入された脳などの生体組織内でその位置を安定させるための構造を持たない。そのため、従来のマイクロダイアリシスプローブでは、その材質の硬さにかかわらず、刺入された生体組織の動きに追従できずに位置ずれを起こしてしまう。この場合、刺入されたマイクロダイアリシスプローブによって生体組織が損傷や死滅したり、マイクロダイアリシスプローブが計測又は刺激可能範囲外へ移動したりし、結果として安定した計測や刺激を困難にしていた。

【 0 0 1 4 】

これに対し、上述したチューブ部の外周面側にアンカーを単数又は複数設けた構成では、前述した形状記憶合金の特性との兼ね合いで、このような問題を解決できる。すなわち、アンカーが生体組織に到達する位置にまでチューブ部が刺入され、生体組織内に留置されると、凹部であるアンカーに生体組織が侵入する。これにより、生体組織内でのチューブ部の位置が安定する。そして、前述のように、生体組織に刺入されたチューブ部がマルテンサイト相となって軟化することでチューブ部が生体組織の動きに追従し、その位置ずれを防止する。その結果、チューブ部によって生体組織が損傷や死滅したり、チューブ部が計測又は刺激可能範囲外へ移動したりすることを防止できる。

【 0 0 1 5 】

また、本形態の生体組織プローブにおいて好ましくは、チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第 1 絶縁層上に形成された金属層と、金属層の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第 2 絶縁層とを含み、金属層は、外部に露出した電極領域と、第 2 絶縁層に覆われた配線領域とを含む。なお、少なくとも第 2 絶縁層と金属層とは、それぞれ薄膜である。

【 0 0 1 6 】

このように設けられた電極領域は、生体組織の電気信号の測定及び／又は生体組織への電気刺激を行うための電極として利用できる。つまり、この構成では、流体機構部によって生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行い、電極領域によって生体組織の電気信号の測定及び／又は生体組織への電気刺激を行うことができる。また、この構成では、少なくとも一部が曲面又は凹凸面である筒状のチューブ部の外周面側に電極領域が設けられるため、電極領域の配置位置の自由度が高く、電極領域の位置に応じ、チューブ部の中心軸を中心としたあらゆる放射方向の電気信号の測定や電気刺激を行うことができる。また、本発明の構成で電極のチャンネル数を増加させるためには、金属層や第 2 絶縁層のパターンを変化させるだけでよく、これによる体積の増加はほとんどない。

【 0 0 1 7 】

また、このような生体組織プローブにおいて前述のアンカーを設ける場合には、チューブ部の外周面又は当該チューブ部の外周面を覆う第 1 絶縁層の表面が、外部に露出した領域であるアンカー底面領域を含み、アンカー底面領域の周囲が、第 1 絶縁層及び／又は第 2 絶縁層によって囲まれ、アンカー底面領域を底面とし、アンカー底面領域の周囲を囲む第 1 絶縁層及び／又は第 2 絶縁層を内壁面とした凹部が形成されればよい。

【 0 0 1 8 】

また、本形態において好ましくは、チューブ部は、流体機構部から分離可能であり、流

10

20

30

40

50

体機構部は、チューブ部の少なくとも一端からチューブ部の内部に挿入可能であり、チューブ部の内部に挿入された流体機構部は、チューブ部の当該一端から取り出し可能である。

【 0 0 1 9 】

このような構成では、生体組織の計測や刺激を行っている途中で、組織液の回収及び／又は薬液の注入を行う流体機構部が詰まったり故障したりして機能不全に陥った場合であっても、チューブ部を生体組織内に留置したままで、機能不全に陥った流体機構部を新しいものに交換することができる。

【 0 0 2 0 】

また、チューブ部が流体機構部から分離可能な構成では、その使用方法の自由度も向上する。すなわち、このような構成では、チューブ部を加熱してオーステナイト相に変化させ、チューブ部を生体組織に刺入し、その後、流体機構部を生体組織に刺入されたチューブ部の一端からチューブ部に挿入し、挿入されたチューブ部を用いて生体組織からの組織液の回収及び／又は生体組織への薬液の注入を行うことができる。流体機構部は、組織液の回収や薬液の注入時のみにチューブ部に挿入されてもよい。このような構成では、チューブ部を生体組織内に留置したままで流体機構部を交換できる。そのため、複数種類の流体機構部を使い分け、生体組織内に注入する薬液を変えたり、生体組織から回収する組織液を変えたりすることもできる。

【 0 0 2 1 】

また、チューブ部を生体組織に刺入した直後は、チューブ部が刺入された生体組織部分が安定していない。そのため、チューブ部を生体組織に刺入した後、その生体組織が安定するまでその状態を維持し、生体組織が安定してから流体機構部をチューブ部に挿入してもよい。これにより、安定した生体組織の活動が計測できる。

【 0 0 2 2 】

また、前述した電極領域を備えた生体組織プローブは、例えば、以下のステップによって製造できる。

(a) 筒状のチューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に金属層を形成するステップ。

(b) 金属層が形成された面全体に電着フォトリソ層を形成するステップ。

(c) 所定の形状が描画されたマスクを用い、電着フォトリソ層を露光し、露光された電着フォトリソ層を現像し、前記電着フォトリソ層を電極領域と配線領域とを含む形状に加工するステップ。

(d) ステップ(c)で露光及び現像された電着フォトリソ層が形成された金属層をエッチングするステップ。

(e) 電着フォトリソ層を除去するステップ。

(f) ステップ(d)によってエッチングされた金属層側の面全体に感光性絶縁材料からなる第2絶縁層を形成するステップ。

(g) 所定の形状のマスクを第2絶縁層上に配置し、第2絶縁層を露光し、露光された第2絶縁層を現像して、金属層の配線領域を覆いつつ電極領域を外部に露出させる形状に第2絶縁層を加工するステップ。

【 0 0 2 3 】

また、アンカーを設ける場合には、ステップ(g)において、第2絶縁層の一部を除去することで、チューブ部の外周面の一部又は当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層の表面の一部であるアンカー底面領域を外部に露出させ、アンカー底面領域を底面とし、アンカー底面領域の周囲を囲む第1絶縁層及び／又は第2絶縁層を内壁面とした凹部（アンカー）を形成する。

【 0 0 2 4 】

本形態では、電着フォトリソ層や感光性絶縁材料からなる第2絶縁層を用いることで、チューブ部の外周面が曲面又は凹凸面であったとしても、その上に所望の電極領域を高い精度で形成できる。

すなわち、従来、生体組織の電気信号の計測等を行う電極を薄膜形成する場合には、プラズマエッチングやリアクティブイオンエッチング等のドライエッチング工程を用いることが一般的であった。

【 0 0 2 5 】

しかし、ドライエッチング工程は、エッチング対象が平面上に配置された場合にしか利用できない。その理由は、ドライエッチング工程によるエッチング量が、深さ成分（或る平面に対する垂直成分）の長さに対して一定であり、エッチング対象が曲面上や凹凸面上に配置されたものである場合には、当該曲面上や凹凸面上でエッチング量が均一となるように加工することができない。

【 0 0 2 6 】

これに対し、本形態の製造工程では、ドライエッチング工程を行うことなく、露光と現像によってパターン形成を行う。そのため、上記のドライエッチング工程が備える問題を回避し、チューブ部の外周面が曲面又は凹凸面であったとしても、その外周面上に、マイクロメートルサイズの高い精度で、単数又は複数の電極領域を一挙に形成できる。

【 0 0 2 7 】

〔実施形態〕

次に、本発明の実施形態を説明する。

< 構成 >

図 1 は、本実施形態の生体組織プローブ 1 の斜視図である。また、図 2 は、本実施形態の生体組織プローブ 1 を構成する流体機構部 1 2 をガイド管 1 1 から分離した様子を示した斜視図である。また、図 3 は、図 2 の III-III 断面図である。また、図 4 は、ガイド管 1 1 が変形した様子を示す斜視図である。

【 0 0 2 8 】

図 1 から図 3 に示すように、本形態の生体組織プローブ 1 は、筒状のガイド管 1 1 と、生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入を行う流体機構部 1 2 と、中空部を有する環状部分を備えた固定部 1 3 , 1 8 と、複数のピンを備えたコネクタ 1 5 と、ケーブル 1 6 と、グランド電極 1 7 a と、参照電極 1 7 b とを有する。

【 0 0 2 9 】

〔ガイド管 1 1 〕

図 1 から図 3 に示すように、本形態のガイド管 1 1 は、生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、生体組織の体温でマルテンサイト相となる形状記憶合金によって構成された筒状のチューブ部 1 1 c と、チューブ部 1 1 c の外周面を覆う第 1 絶縁層 1 1 d と、第 1 絶縁層 1 1 d 上に形成された金属層 1 1 a と、金属層 1 1 a の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第 2 絶縁層 1 1 e とを含む。金属層 1 1 a は、外部に露出した電極領域 1 1 a a と第 2 絶縁層 1 1 e に覆われた配線領域 1 1 a b とを含む。図 1 から図 3 に示すように、本形態では、複数の電極領域 1 1 a a が設けられる。これらの電極領域 1 1 a a には、生体組織の電気信号の測定及び / 又は生体組織への電気刺激を行う電極と、グランド電極と、参照電極とが含まれる。生体組織の電気信号の測定及び / 又は生体組織への電気刺激を行う電極である各電極領域 1 1 a a は互いに絶縁され、それぞれと導通する互いに絶縁された各配線領域 1 1 a b 及びケーブル 1 6 を通じて、コネクタ 1 5 の各ピンと電氣的に接続されている。また、グランド電極や参照電極である各電極領域 1 1 a a も他の電極領域 1 1 a a から絶縁され、それぞれと導通する互いに絶縁された各配線領域 1 1 a b を通じて、グランド電極 1 7 a や参照電極 1 7 b に電氣的に接続されている。

【 0 0 3 0 】

なお、本形態で示す電極領域 1 1 a a の形状、配置、数は一例であり、本発明を限定するものではない。すなわち、電極領域 1 1 a a の平面形状は、円形、楕円形、多角形等どのようなものでもよい。また、複数の電極領域 1 1 a a がガイド管 1 1 の長手方向に複数個配置されてもよいし、このように電極領域 1 1 a a が長手方向に複数個配置された列が単数又は複数設けられてもよい。また、複数の電極領域 1 1 a a がガイド管 1 1 の外周面を環状に周回するように配置されてもよい。また、電極領域 1 1 a a は複数設けられてい

10

20

30

40

50

てもよいし、１個のみ設けられていてもよい。このように本形態の構成では、多様な電極領域 11 a a の配置態様が可能である。或いは、電極領域 11 a a や金属層 11 a を設けない構成であってもよいし、チューブ部 11 c そのものがガイド管 11 であってもよい。

【 0 0 3 1 】

また、図 1 から図 3 に示すように、チューブ部 11 c の外周面は、外部に露出した領域であるアンカー底面領域 11 b a を含む。アンカー底面領域 11 b a の周囲は、第 1 絶縁層 11 d 及び第 2 絶縁層 11 e によって囲まれ、アンカー底面領域 11 b a を底面とし、アンカー底面領域 11 b a の周囲を囲む第 1 絶縁層 11 d 及び第 2 絶縁層 11 e を内壁面 11 b b とした凹部であるアンカー 11 b が形成されている。

【 0 0 3 2 】

なお、本形態で示すチューブ部 11 c の形状は一例であり、本発明を限定するものではない。すなわち、チューブ部 11 c は円筒形状に限らず、断面が楕円や多角形であるその他の筒形状であってもよい。また、本形態で示すアンカー底面領域 11 b a の形状、配置、数は一例であり、本発明を限定するものではない。すなわち、アンカー底面領域 11 b a の形状は、円形、楕円形、多角形等どのようなものでもよい。また、複数のアンカー 11 b がガイド管 11 の長手方向に複数個配置されてもよいし、このようにアンカー 11 b が長手方向に複数個配置された列が単数又は複数設けられてもよい。また、複数のアンカー 11 b がガイド管 11 の外周面を環状に周回するように配置されてもよい。また、アンカー 11 b は複数設けられていてもよいし、１個のみ設けられていてもよい。このように本形態の構成では、多様なアンカー 11 b の配置態様が可能である。或いは、アンカー 11 b を設けない構成であってもよい。

【 0 0 3 3 】

なお、チューブ部 11 c を構成する形状記憶合金は、生体組織の体温よりも高い温度でオーステナイト相となり、生体組織の体温でマルテンサイト相となるものを用いる。すなわち、生体組織の体温よりも形状回復温度が高い形状記憶合金を用いる。なお、形状記憶合金の結晶構造は、温度の上昇に従い、マルテンサイト相→マルテンサイト相とオーステナイト相との 2 相領域→オーステナイト相と変化する。形状回復温度とは、この 2 相領域からオーステナイト相へ変化する温度を意味する。形状記憶合金には、例えば、Ni-Ti 系合金、Cu 系合金、Fe 系合金などがあるが、加工のし易さや材料の安定性などから Ni-Ti 系合金が好ましい。図 8 は、Ni-Ti 系の形状記憶合金における Ni の含有率と形状回復温度との関係を例示したグラフである。なお、「at.%」は原子百分率 (atomic %) を示し、「wt.%」は重量百分率 (weight %) を示す。図 8 に示すように、Ni-Ti 系の形状記憶合金の場合、Ni の含有率が低いほど形状回復温度が高くなる。

【 0 0 3 4 】

オーステナイト相の形状記憶合金は硬く、それによって構成されたチューブ部 11 c を含むガイド管 11 は、生体組織への刺入に適している。また、オーステナイト相となったときにガイド管 11 が生体組織への刺入に適した形状 (例えば、まっすぐな形状) になるように処理されていたならば、このようなガイド管 11 はマルテンサイト相に戻ったとしても、そのような刺入に適した形状を維持する限り、生体組織への刺入に適している。一方、マルテンサイト相の形状記憶合金は柔らかく、外から力を加えることによって容易に変形する。そのため、生体組織に留置され、結晶構造がマルテンサイト相となったガイド管 11 は、生体組織の動きに応じて柔らかく変形し (図 4)、その動きに柔軟に追従できる。

【 0 0 3 5 】

また、金属層 11 a の材料の例は、白金 (Pt)、金 (Au)、窒素チタン (TiO_2)、酸化銀 (Ag_2O)、タングステン (W)、スズ添加酸化インジウム (Indium Tin Oxide)、酸化スズ (SnO , SnO_2 , SnO_3)、クロム (Cr)、銅 (Cu)、ニッケル (Ni)、アルミニウム (Al) などである。これらの中でも、微細加工が容易で導電性が高く柔軟な白金や金が望ましい。

【 0 0 3 6 】

また、第 2 絶縁層 11 e を構成する感光性絶縁材料の例は、感光性ポリイミド、感光性

10

20

30

40

50

ポリアミド、感光性ポリエステル、感光性ベンゾシクロブテン、感光性パリレン、感光性エポキシ、感光性アクリレートなどである。この中でも、加工が容易な感光性ポリイミドを用いることがより望ましい。また、使用する感光性絶縁材料は、生体への悪影響が小さく、ガイド管の変形に追従する柔軟さを有し、なおかつ、必要な膜厚に加工可能な材料であることが望ましい。そのような感光性絶縁材料の一例は、感光性ポリイミドの一種である富士フィルム製 "Durimide (登録商標) 7510" である。

【 0 0 3 7 】

また、製造工程の効率面から、第 1 絶縁層 1 1 も第 2 絶縁層 1 1 e と同じ感光性絶縁材料によって構成されることが望ましい。しかし、第 1 絶縁層 1 1 の微細加工が必要でない場合には、第 1 絶縁層 1 1 を他の絶縁材料によって構成してもよい。例えば、薄膜で生体適合性がよい絶縁材料 (例えば、パリレン) を用い、第 1 絶縁層 1 1 を構成してもよい。

【 0 0 3 8 】

[流体機構部 1 2]

図 3 に示すように、本形態の流体機構部 1 2 は、生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入を行う通常のマイクロダイアリシスプローブである。なお、マイクロダイアリシスプローブは、透析膜を介して隔てられた液体が濃度勾配の低い方向へ拡散する性質を利用し、透析膜を介して、生体組織からの組織液の回収や生体組織への薬液の注入を行うものである。その詳細は、例えば、非特許文献 1 に記載されている。

【 0 0 3 9 】

本形態の流体機構部 1 2 は、半透膜である透析膜 1 2 a と、ステンレス等の導体又はガラスやセラミックなどの絶縁体で形成された筒状のチューブ部 1 2 d と、還流液や薬液を透析膜 1 2 a の一方の面側に供給する供給管 1 2 b と、還流液や薬液や透析膜 1 2 a を介して生体組織から採取した組織液を回収する返送管 1 2 c と、固定キャップ 1 2 e と、柔軟性の接続管 1 2 f とを有する。チューブ部 1 2 d の一端の開口部 1 2 d a には透析膜 1 2 a が固定され、この開口部 1 2 d a が透析膜 1 2 a によって覆われている。また、その他端の開口部 1 2 d b 側には接続管 1 2 f の一端が取り付けられ、接続管 1 2 f の他端の開口部 1 2 f a から供給管 1 2 b と返送管 1 2 c の一端側がそれぞれ挿入され、それらが固定キャップ 1 2 e によって接続管 1 2 f の開口部 1 2 f a 側に固定されている。流体機構部 1 2 の使用時には、供給管 1 2 b によってチューブ部 1 2 d の内部に還流液や薬液が供給され、返送管 1 2 c によってチューブ部 1 2 d 内部の還流液や薬液や透析膜 1 2 a を介して拡散された組織液が回収される。

【 0 0 4 0 】

なお、本形態では、流体機構部 1 2 がマイクロダイアリシスプローブを構成する例を示すが、流体機構部 1 2 が別の構成によって、生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入を行うものであってもよい。例えば、流体機構部 1 2 が、組織液を生体組織から吸い出したり、薬液を生体組織に注入したりする注射器の注射針であってもよい。

【 0 0 4 1 】

[配置]

ガイド管 1 1 の開口部 1 1 f 側の外周側面には、前述のように配線領域 1 1 a b に接続されたグラウンド電極 1 7 a、参照電極 1 7 b 及びケーブル 1 6 が接続され、ケーブル 1 6 の他端にはコネクタ 1 5 が接続されている。さらに、ガイド管 1 1 は固定部 1 3 の環状の中空部分に挿入され、この固定部 1 3 の中空部分の内壁面がガイド管 1 1 の外周面に固定されている。また、接続管 1 2 f は固定部 1 8 の環状の中空部分に挿入され、この固定部 1 8 の中空部分の内壁面が接続管 1 2 f の外周面に固定されている。

【 0 0 4 2 】

< 製造方法 >

図 5 及び図 6 は本実施形態の生体組織プローブ 1 の製造方法を説明するための断面図であり、図 7 はその製造方法を説明するための流れ図である。なお、図 5 はネガ型の感光性絶縁材料及び電着フォトレジストを使用する場合の例を示し、図 6 はポジ型の感光性絶縁

10

20

30

40

50

材料及び電着フォトレジストを使用する場合の例を示す。また、描画の都合上、図5及び図6では加工対象が平面上に配置されているが、加工対象は曲面上に配置されていてもよいし、凹凸面上に配置されていてもよい。なお、本形態の流体機構部12は通常のマイクロダイアリススプローブであるため、以下では、流体機構部12の製造工程の説明は省略し、ガイド管11の製造工程のみを説明する。

【0043】

[S101] チューブ部11cの外周面に第1絶縁層11dを形成する(図5(a)~(c)、図6(a)~(c))。図5(a)~(c)及び図6(a)~(c)に示した例では、第1絶縁層11dは感光性絶縁材料からなる。この例では、まず、チューブ部11cの外周面全体に第1絶縁層11dを形成する(図5(a)、図6(a))。次に、アンカー底面領域11baに位置する第1絶縁層11dを除去するための形状が描画されたマスク101を用い、第1絶縁層11dを露光し、露光された第1絶縁層11dを現像する(図5(b)、図6(b))。これにより、アンカー底面領域11baに位置する第1絶縁層11dが除去される(図5(c)、図6(c))。

10

【0044】

[S102] チューブ部11cの外周面を覆う第1絶縁層11d上に金属層11aを形成する(図5(d)、図6(d))。

[S103] ステップS102で金属層11aが形成された面全体に電着フォトレジスト層102を形成する(図5(e)、図6(e))。なお、電着フォトレジスト層102を構成する電着フォトレジストの一例は、株式会社シミズ製の“エレコートEU-XCシリーズ”である。

20

【0045】

[S104] 所定の形状が描画されたマスク103を用い、電着フォトレジスト層102を露光し、露光された電着フォトレジスト層102を現像し、電着フォトレジスト層102を電極領域11aaと配線領域11abとを含む形状に加工する(図5(f)(g)、図6(f)(g))。電極領域11aaと配線領域11abとを含む形状の例は、電極領域11aaと配線領域11abとからなる形状や、電極領域11aaと配線領域11abと抵抗やコイルなどの素子領域とからなる形状などである。

【0046】

[S105] ステップS104で露光及び現像された電着フォトレジスト層102が形成された金属層11aをウェットエッチングする(図5(h)、図6(h))。これにより、金属層11aが電極領域11aaと配線領域11abとを含む形状に加工される。

30

[S106] 電着フォトレジスト層102を除去する(図5(i)、図6(i))。

[S107] ステップS105によってウェットエッチングされた金属層11a側の面全体に感光性絶縁材料からなる第2絶縁層11eを形成する(図5(j)、図6(j))。

【0047】

[S108] 所定の形状のマスク104を第2絶縁層11e上に配置し、第2絶縁層11eを露光し、露光された第2絶縁層11eを現像して、金属層11aの配線領域11abを覆いつつ電極領域11aaを外部に露出させ、さらに、アンカー底面領域11baを外部に露出させる形状に第2絶縁層11eを加工する(図5(k)(l)、図6(k)(l))。このように第2絶縁層11eの一部を除去することで、金属層11aの電極領域11aaと、チューブ部11cの外周面のアンカー底面領域11baとを外部に露出させる。これにより、ガイド管11cの外周面に、アンカー底面領域11baを底面とし、アンカー底面領域11baの周囲を囲む第1絶縁層11d及び第2絶縁層11eを内壁面11bbとした凹部であるアンカー11bと、電極領域11aaとが形成される。

40

【0048】

<使用方法>

次に、本形態の生体組織プローブ1の使用方法を説明する。

【0049】

50

まず、ガイド管 11 を形状回復温度以上に加熱し、そのチューブ部 11c をオーステナイト相に変化させる。これにより、ガイド管 11 は、生体組織への刺入に適した形状（例えば、まっすぐな形状）となる。なお、本形態では、ガイド管 11 の内部に流体機構部 12 が収納されていない状態でガイド管 11 を加熱する。これにより、ガイド管 11 の加熱するための熱によって、流体機構部 12 が破損したり、変形したりすることを防止できる。

【0050】

次に、ガイド管 11 を、動物（例えば、人間や人間を除く動物）の脳などの生体組織に刺入し、固定部 13 によって生体組織に固定する。この時点は、流体機構部 12 はガイド管 11 の内部に挿入されていない。また、本形態では、ガイド管 11 の表面に形成されたアンカー 11b の少なくとも一部が生体組織に到達する位置まで、ガイド管 11 が生体組織に刺入される。これにより、凹部であるアンカー 11b に生体組織が侵入し、生体組織内でのガイド管 11 の位置が安定する。

【0051】

その後、必要に応じて生体組織が安定するまで時間をおいた後、生体組織に刺入されたガイド管 11 の開口部 11f から流体機構部 12 の透析膜 12a 側をガイド管 11 内に挿入し、固定部 18 によって生体の表面に固定する。この状態で、流体機構部 12 を用い、生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行う。また、電極領域 11aa を電極として用い、生体組織への電気刺激及び／又は生体組織の電気信号の計測を行う。また、生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行った後は、流体機構部 12 をガイド管 11 の開口部 11f 側から取り出してもよいし、さらに、別の組織液の回収や別薬液の注入が可能な他の流体機構部 12 を、開口部 11f 側からガイド管 11 の内部に挿入して生体組織の測定や刺激を継続してもよい。

【0052】

〔本実施形態の変形例 1〕

チューブ部 11c が絶縁体材料で形成されている場合には、前述のステップ S101 の処理は不要となる。図 9 は、この場合の製造方法を説明するための流れ図である。この場合には、ステップ S101 を実行することなく、以下の製造工程によって生体組織プローブが製造される。

【0053】

〔S202〕チューブ部 11c の外周面上に金属層 11a を形成する。

〔S203〕ステップ S202 で金属層 11a が形成された面全体に電着フォトリソト層 102 を形成する。

〔S104～S108〕その後、S104～S108 の工程を行う。

【0054】

なお、本実施形態の変形例 1 では第 1 絶縁層 11d が存在しない。よって、チューブ部 11c の外周面の一部がアンカー底面領域 11ba となる。この例の場合、アンカー底面領域 11ba を底面とし、アンカー底面領域 11ba の周囲を囲む第 2 絶縁層 11e を内壁面とした凹部がアンカー 11b となる。

【0055】

〔本実施形態の変形例 2〕

本実施形態のアンカー底面領域 11ba は、チューブ部 11c の外周面の一部であった。しかし、図 10 に例示するように、チューブ部 11c の外周面を覆う第 1 絶縁層 11d 上の一部がアンカー底面領域 11ba であってもよい。この例の場合、アンカー底面領域 11ba を底面とし、アンカー底面領域 11ba の周囲を囲む第 2 絶縁層 11e を内壁面とした凹部がアンカー 11b となる。なお、図 10 において、本実施形態と同じ部分については、本実施形態と同じ符号を用いている。

【0056】

〔本実施形態の変形例 3〕

図 11(a)～(d) は、ガイド管の変形例を例示した図である。図 11(a) に例示

10

20

30

40

50

したガイド管 3 1 は、第 1 , 2 実施形態と同様な電極領域 1 1 a a を備えるが、アンカー 1 1 b の配置が異なる例である。この例のアンカー 1 1 b は、ガイド管 3 1 の外周を環状に周回するように配置され、そのように配置されたアンカー 1 1 b が二段構成されている。また、図 1 1 (b) (c) に例示したガイド管 4 1 は、その一端がガイド管 4 1 の長手方向に対して斜めに切削されている。これにより、ガイド管 4 1 の切削された一端が尖り、ガイド管 4 1 の生体組織への刺入が容易になる。なお、図 1 1 (b) (c) に例示したガイド管 4 1 はアンカー 1 1 b を具備しないが、このガイド管 4 1 がアンカー 1 1 b を具備する構成であってもよい。また、図 1 1 (d) に例示したガイド管 5 1 は、その一端側の外周側面の一部を貫通した穴である窓部 5 1 a が構成されたものである。このようなガイド管 5 1 が生体組織に刺入された場合、この窓部 5 1 a を通じて組織液をガイド管 5 1 の内部に取り込んだり、薬液をガイド管 5 1 の外部に放出したりできる。この場合、流体機構部の透析膜は窓部 5 1 a 近傍に配置される。

10

【 0 0 5 7 】

〔本実施形態の変形例 4 〕

本形態では、チューブ部 1 1 c を含むガイド管 1 1 が流体機構部 1 2 から分離可能な構成であった。しかし、流体機構部 1 2 を構成するチューブ部 1 2 d、供給管 1 2 b 及び返送管 1 2 c が、上述の加熱に耐えうる耐熱性を有する柔軟な材質や上述の形状記憶合金で構成されているのであれば、ガイド管 1 1 が流体機構部 1 2 から分離できない構成であってもよい。すなわち、流体機構部 1 2 の少なくとも一部がガイド管 1 1 の内部に収納された状態でガイド管 1 1 に固定されていてもよいし、ガイド管 1 1 のチューブ部 1 1 c が流体機構部 1 2 のチューブ部 1 2 d を兼ねていてもよい。なお、ガイド管 1 1 のチューブ部 1 1 c が流体機構部 1 2 のチューブ部 1 2 d を兼ねる場合には、チューブ部 1 2 d は不要となる。

20

【 0 0 5 8 】

この場合の使用方法を以下のようにする。

まず、ガイド管 1 1 を形状回復温度以上に加熱し、そのチューブ部 1 1 c をオーステナイト相に変化させる。これにより、ガイド管 1 1 は、生体組織への刺入に適した形状（例えば、まっすぐな形状）となる。

【 0 0 5 9 】

次に、ガイド管 1 1 を、動物の脳などの生体組織に刺入し、固定部 1 3 によって生体組織に固定する。本形態では、流体機構部 1 2 がガイド管 1 1 に固定されているため、この際、透析膜 1 2 も生体組織に刺入される。また、ガイド管 1 1 の表面に形成されたアンカー 1 1 b の少なくとも一部が生体組織に到達する位置まで、ガイド管 1 1 が生体組織に刺入される。これにより、凹部であるアンカー 1 1 b に生体組織が侵入し、生体組織内での生体組織プローブの位置が安定する。

30

【 0 0 6 0 】

この状態で、流体機構部 1 2 を用い、生体組織からの組織液の回収及び／又は前記生体組織への薬液の注入を行う。また、電極領域 1 1 a a を電極として用い、生体組織への電気刺激及び／又は生体組織の電気信号の計測を行う。

【 0 0 6 1 】

なお、本発明は上述の実施の形態に限定されるものではない。例えば、チューブ部の外周面に金属層や絶縁層が多層形成されてもよい。これにより、高い密度で配線層を配置できる。その他、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で適宜変更が可能であることはいうまでもない。

40

【産業上の利用可能性】

【 0 0 6 2 】

本発明は、例えば、脳や肝臓などの生体組織における化学反応を検出する分野に利用できる。

【符号の説明】

【 0 0 6 3 】

50

1 生体組織プローブ

【図 1】

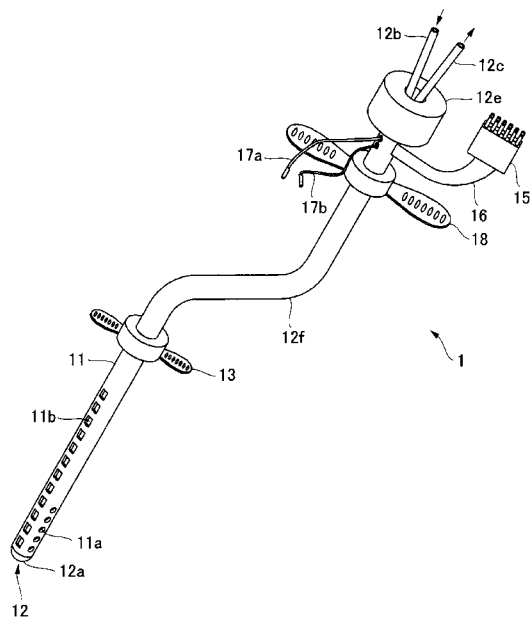


図 1

【図 2】

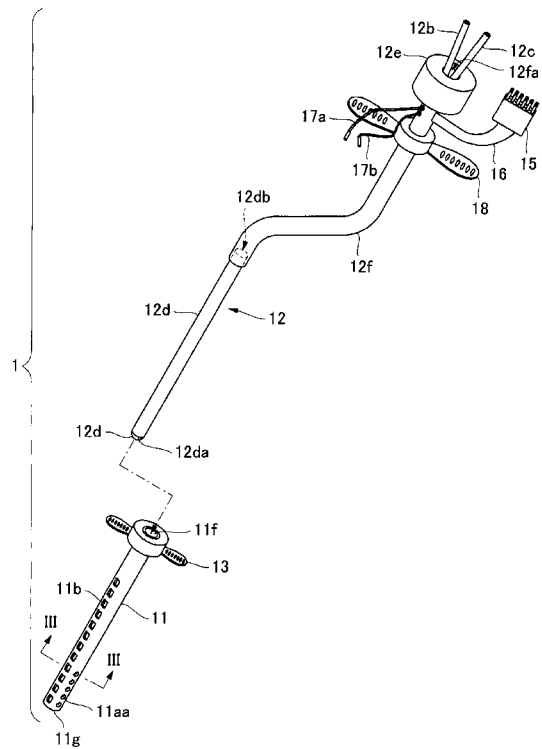


図2

【図 3】

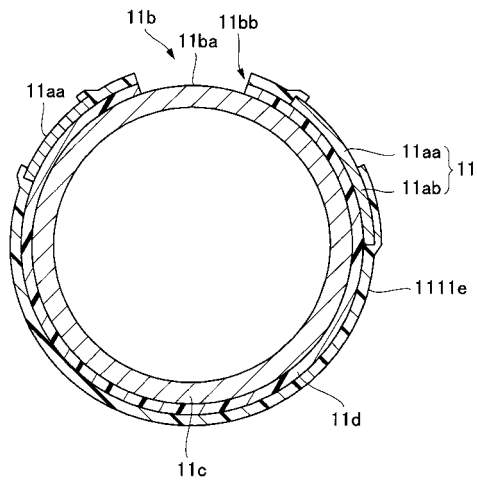


図3

【図 4】

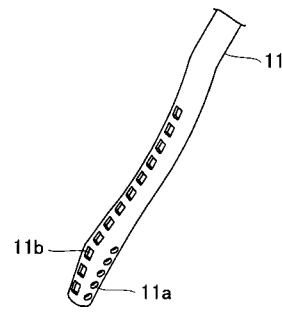


図4

【図 5】

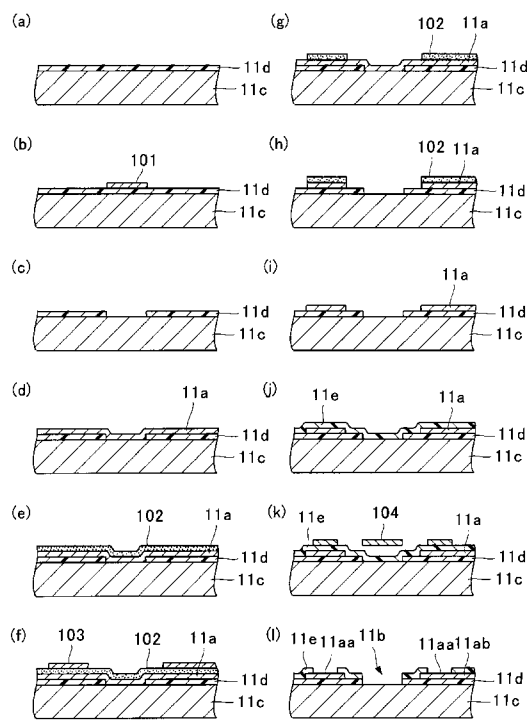


図5

【図 6】

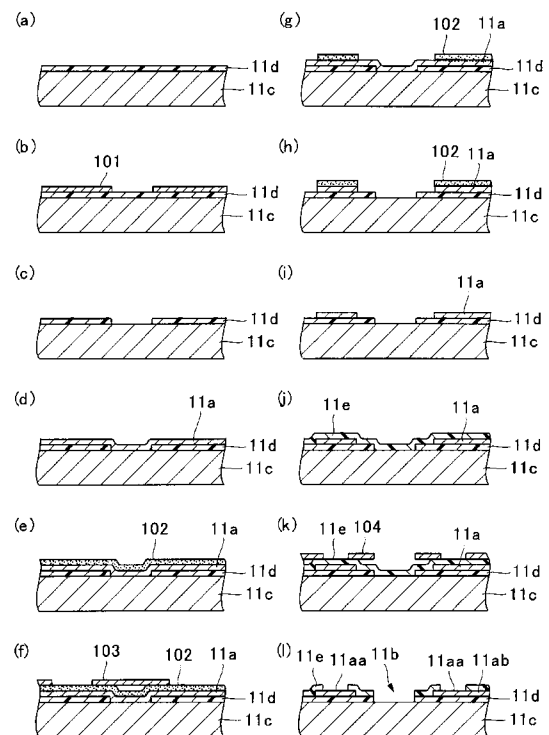


図6

【図 7】

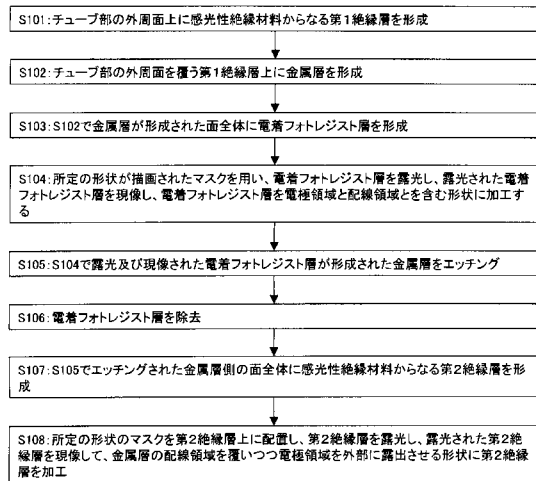


図7

【図 8】

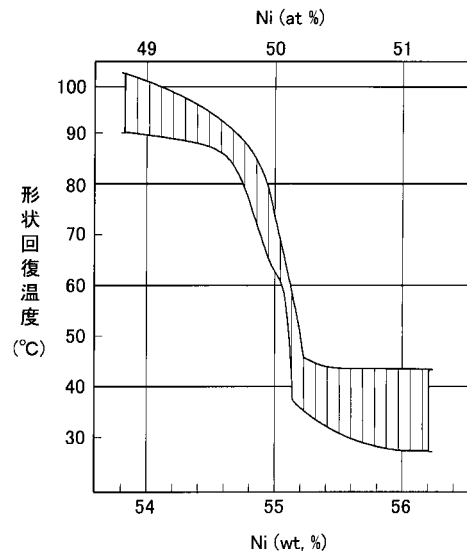


図8

【図 9】

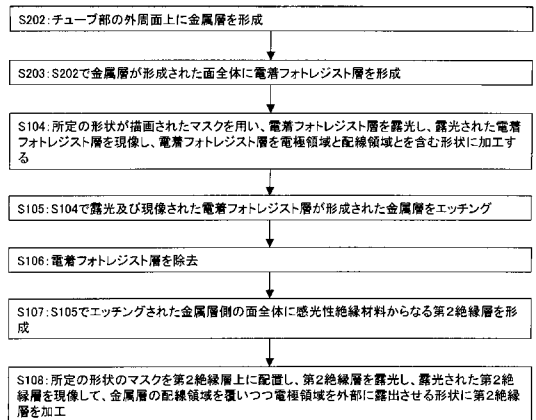


図9

【図 10】

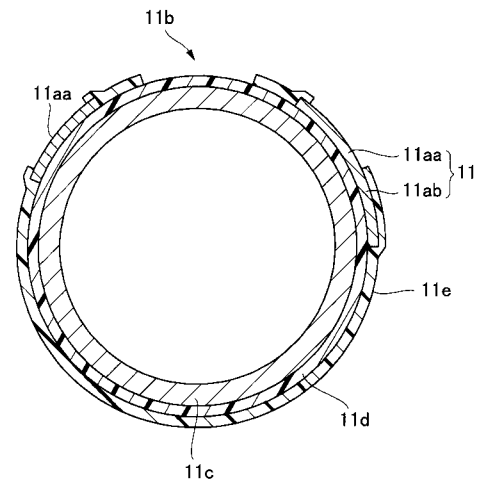
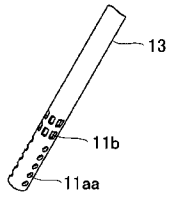


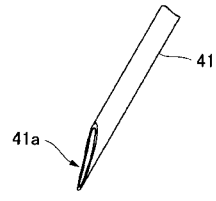
図10

【図 11】

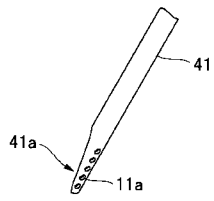
(a)



(c)



(b)



(d)

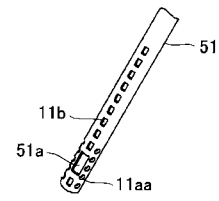


図 11

フロントページの続き

審査官 武内 大志

- (56)参考文献 特開 2 0 0 6 - 2 6 3 2 9 0 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 0 5 3 0 2 (J P , A)
特開平 1 0 - 1 5 1 1 1 5 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 2 3 2 6 5 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 4 5 4 0 2 (J P , A)
特開 2 0 0 4 - 2 9 0 5 8 3 (J P , A)
特開平 0 6 - 0 3 8 9 2 3 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 8 8 2 5 4 (U S , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 M 2 5 / 0 0 - 2 5 / 1 8
A 6 1 M 5 / 0 0 - 5 / 5 2
A 6 1 B 5 / 0 0

专利名称(译)	生物组织探针，其制造方法和用途		
公开(公告)号	JP5113787B2	公开(公告)日	2013-01-09
申请号	JP2009047543	申请日	2009-03-02
[标]申请(专利权)人(译)	日本电信电话株式会社		
申请(专利权)人(译)	日本电信电话株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	日本电信电话株式会社		
[标]发明人	加藤康広		
发明人	加藤 康広		
IPC分类号	A61M25/00 A61B5/00		
FI分类号	A61M25/00.309.Z A61B5/00.N A61M25/00.314 A61M25/00.500 A61M25/00.520 A61M25/06.556		
F-TERM分类号	4C117/XB01 4C117/XC21 4C117/XE12 4C167/AA04 4C167/AA05 4C167/BB02 4C167/BB08 4C167/BB25 4C167/CC12 4C167/CC22 4C167/GG22 4C167/GG35 4C167/GG36 4C167/HH08 4C167/HH17 4C267/AA04 4C267/AA05 4C267/BB02 4C267/BB08 4C267/BB25 4C267/CC12 4C267/CC22 4C267/GG22 4C267/GG35 4C267/GG36 4C267/HH08 4C267/HH17		
代理人(译)	中尾直树 中村幸夫 大沽草野		
其他公开文献	JP2010200876A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：实现将活体组织的探针穿入活组织以检测其反应的容易性以及探针在保留在活组织中后对组织的跟踪能力之间的兼容性。
 ŽSOLUTION：用于活组织的探针具有由形状记忆合金构成的圆柱形管，其在高于活组织体温的温度下变成奥氏体相，并且在活组织的体温下变成马氏体相，并且用于从活组织回收组织液和/或将液体药物注射到活组织中的流体机构。该管至少部分地包含流体机构。Ž

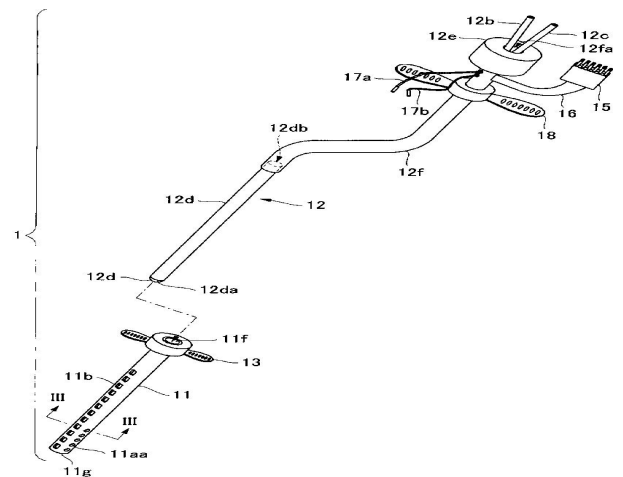


图2