

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7757575号
(P7757575)

(45)発行日 令和7年10月22日(2025. 10. 22)

(24)登録日 令和7年10月14日(2025. 10. 14)

(51)Int. Cl.	F I
A 6 1 L 15/20 (2006. 01)	A 6 1 L 15/20
A 6 1 L 15/28 (2006. 01)	A 6 1 L 15/28
A 6 1 L 15/26 (2006. 01)	A 6 1 L 15/26
A 6 1 L 15/32 (2006. 01)	A 6 1 L 15/32
A 6 1 B 90/00 (2016. 01)	A 6 1 B 90/00

請求項の数 5 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-211557(P2024-211557)	(73)特許権者	304021417
(22)出願日	令和6年12月4日(2024. 12. 4)		国立大学法人東京科学大学
(65)公開番号	特開2025-90032(P2025-90032A)		東京都目黒区大岡山二丁目1 2 番 1 号
(43)公開日	令和7年6月16日(2025. 6. 16)	(73)特許権者	504255685
審査請求日	令和6年12月6日(2024. 12. 6)		国立大学法人京都工芸繊維大学
(31)優先権主張番号	特願2023-204690(P2023-204690)		京都府京都市左京区松ヶ崎橋上町1 番地
(32)優先日	令和5年12月4日(2023. 12. 4)	(73)特許権者	592019213
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		学校法人昭和医科大学
			東京都品川区旗の台1 丁目5 番 8 号
早期審査対象出願		(74)代理人	100139594
			弁理士 山口 健次郎
		(74)代理人	100194973
			弁理士 尾崎 祐朗

最終頁に続く

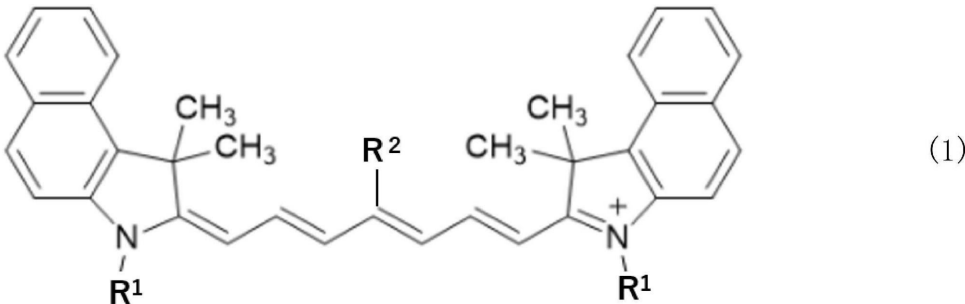
(54)【発明の名称】 蛍光繊維体及び蛍光繊維体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(1):

【化 1】



(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、
 R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン酸基、又はアミド基であり、
 R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、
 R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、

n は 3 ~ 10 の整数である。)

で表される化合物又はその塩が、セルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセレート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体からなる群から選択される繊維体の繊維に結合している、蛍光繊維体であって、

(1) 前記化合物を溶液の状態では繊維体に付着させた後に前記繊維体を蒸熱処理されたか、

(2) 前記化合物を溶液の状態では繊維体に付着させながら蒸熱処理されたか、又は

(3) 前記化合物を溶液の状態では繊維体に付着させながら蒸熱処理された後、さらに蒸熱処理された、

蛍光繊維体であって、前記蒸熱処理の温度が 103 ~ 150 である、蛍光繊維体。

10

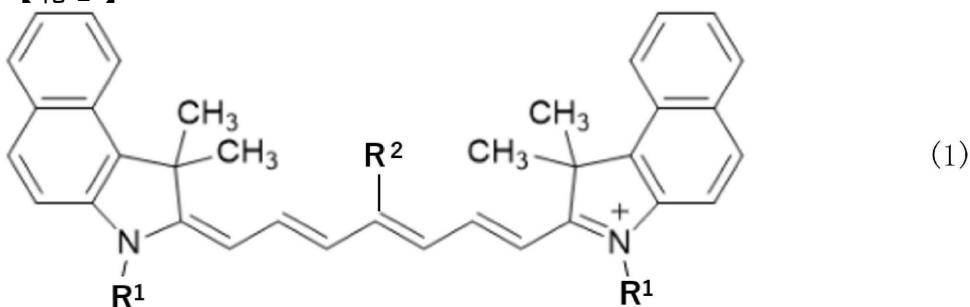
【請求項 2】

蛍光イメージングシステムを用いた外科手術用である、請求項 1 に記載の蛍光繊維体。

【請求項 3】

(A) 下記式 (1) :

【化 2】



(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、

R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン酸基、又はアミド基であり、

R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、

30

R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、

n は 3 ~ 10 の整数である。)

で表される化合物又はその塩を、溶液の状態ではセルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセレート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体からなる群から選択される繊維体に付着させる工程、及び

(B) 前記化合物が付着した繊維体を 103 ~ 150 の温度で蒸熱処理 (高温高压水蒸気処理) する工程、を含む、蛍光繊維体の製造方法。

【請求項 4】

前記工程 (A) 及び前記工程 (B) をその順序で実施するか、又は前記工程 (A) 及び前記工程 (B) を一緒に実施する、請求項 3 に記載の蛍光繊維体の製造方法。

40

【請求項 5】

前記工程 (A) 及び前記工程 (B) を一緒に実施した後に (B2) 前記繊維体を 103 ~ 150 の温度で蒸熱処理 (高温高压水蒸気処理) する工程を更に含む、請求項 4 に記載の蛍光繊維体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、蛍光繊維体及び蛍光繊維体の製造方法に関する。本発明によれば、蛍光イメージングシステム (FIS) を用いた外科手術に効果的に用いることができる。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

外科手術に使用されるガーゼや医療器具が手術後に体内に残置され、事故として報告されている。これを防ぐ方法として、金属糸を織り込んだガーゼを使用し、術後にX線を患者に照射し、その透視画像を観察することが一般に行われている。また、患者の体内に挿入・留置された医療器具の体内での位置を確認する場合、X線を患者に照射し、その透視画像を観察することによって行われる。しかし、これらの方法は施術している間に術者と患者がX線の被爆を受け続けるという問題がある。またX線を透過する繊維や樹脂製の医療器具には利用し難いという問題もある。

一方、外科手術において腹腔鏡手術やロボット手術が主流になるにつれ、外科手術室には近赤外蛍光色素であるインドシアニングリーン（ICG）の励起／発光波長に合わせた蛍光イメージングシステム（FIS）が標準装備されつつある。さらに最近は、プロジェクションマッピングの技術を応用し、患者の体表や臓器にリアルタイムで直接手術ガイド情報を投影できるMedical Imaging Projection System（MIPS）手術支援装置と呼ばれる蛍光イメージングシステムが実用化されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 3 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 1 7 - 1 0 4 1 4 7 号 公 報

【 特許文献 2 】 米国特許出願公開 2 0 1 7 / 0 3 0 3 8 1 7 号 明 細 書

【 非特許文献 】

【 0 0 0 4 】

【 非特許文献 1 】 「 クリニカル・ケース・リポート（Clinical Case Reports）」 2 0 2 2 年（米国）vol. 1 0、e 6 3 5 6

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

前記の手術事故を防ぐために、特許文献 1 には、ガーゼに蛍光体マーカーを取り付け、近赤外線により励起し、発光をカメラで検出する方法が開示されている。しかしながら、発光をカメラで検出するため、新たな機器の導入が必要であった。さらに、特許文献 1 の方法では、十分な感度が得られなかった。また、特許文献 2 及び非特許文献 1 には、ICGでスポンジを処理することが記載されている。しかしながら、これらの処理では、十分な蛍光が得られなかった。

本発明の目的は、外科手術においてガーゼなどの残置事故を簡便で高感度に防ぐ方法を提供することである。また、手術を円滑に行うための解剖学的位置情報の獲得や、手術の進行方向を正確に誘導（ガイド）するための蛍光発光性の標識（マーカー）として、患者の患部組織に一時的に密着させるか、または患者の体内に一時的に挿入・留置して使用することができる、各種繊維体からなる医療器具（ガーゼ、スポンジ、ステント、カテーテル、チューブ、手術糸等）を提供することである。さらに、これらの医療器具から蛍光発光性の色素が容易に漏洩しない染色堅牢性の高い医療器具を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

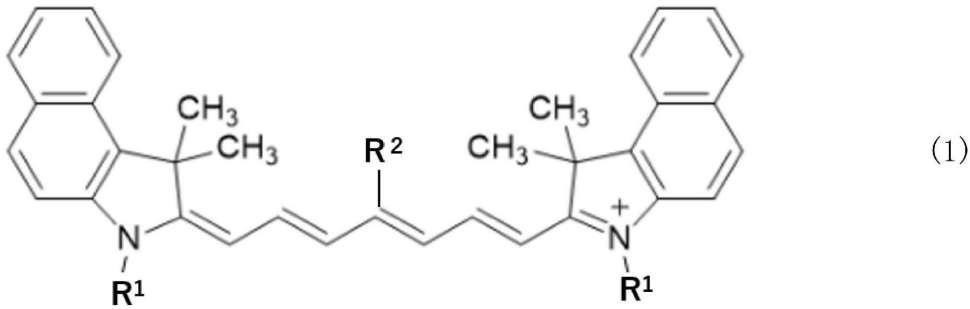
本発明者は、外科手術におけるガーゼなどの残置事故を防ぐ簡便で高感度な方法について、鋭意研究した結果、ガーゼなどの繊維体を特定の蛍光物質で染色した蛍光発光性の繊維体を用いることにより、外科手術においてガーゼなどの残置事故を、簡便且つ確実に防ぐことができることを見出した。また、特定の蛍光化合物に染色した蛍光繊維体をガーゼやスポンジ、多種類の医療器具として用いることにより、患者の体内に一時的に挿入・留置して使用することができ、かつ手術を円滑に行うための解剖学的位置情報の獲得や、手術の進行方向を正確に誘導（ガイド）するための蛍光発光性の標識（マーカー）として使用できることを見出した。

本発明は、こうした知見に基づくものである。

従って、本発明は、

[1] 下記式 (1) :

【化 1】



(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、

R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン酸基、又はアミド基であり、

R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、

R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、

n は 3 ~ 10 の整数である。)

20

で表される化合物又はその塩が、セルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体からなる群から選択される繊維体の繊維に結合している、蛍光繊維体であって、

(1) 前記化合物を溶液の状態では繊維体に付着させた後に前記繊維体を蒸熱処理されたか、

(2) 前記化合物を溶液の状態では繊維体に付着させながら蒸熱処理されたか、又は

(3) 前記化合物を溶液の状態では繊維体に付着させながら蒸熱処理された後、さらに蒸熱処理された、

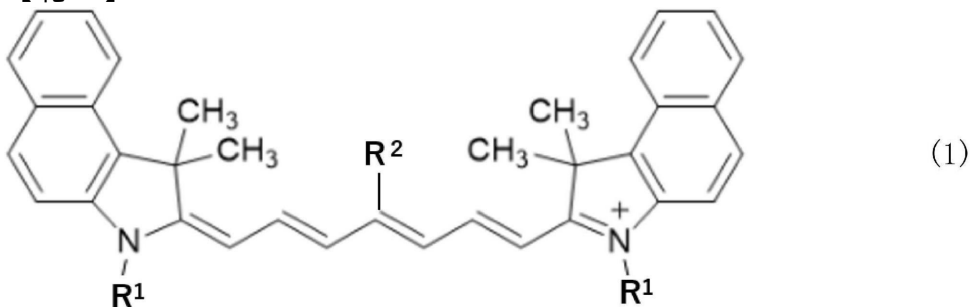
蛍光繊維体、

[2] 蛍光イメージングシステムを用いた外科手術用である、[1] に記載の蛍光繊維体

30

[3] (A) 下記式 (1) :

【化 2】



(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、

R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン酸基、又はアミド基であり、

R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、

R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、

n は 3 ~ 10 の整数である。)

で表される化合物又はその塩を、溶液の状態でセルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体からなる群から選択される繊維体に付着させる工程、及び

(B) 前記化合物が付着した繊維体を蒸熱処理(高温高压水蒸気処理)する工程、を含む、蛍光繊維体の製造方法、

[4] 前記工程(A)及び前記工程(B)をその順序で実施するか、又は前記工程(A)及び前記工程(B)を一緒に実施する、[3]に記載の蛍光繊維体の製造方法、及び

[5] 前記工程(A)及び前記工程(B)を一緒に実施した後に(B2)前記繊維体を蒸熱処理(高温高压水蒸気処理)する工程を更に含む、[4]に記載の蛍光繊維体の製造方法、

に関する。

【発明の効果】

【0007】

本発明の蛍光繊維体によれば、蛍光イメージングシステム(FIS)を用いた外科手術において、簡便に且つ高感度にガーゼなどの残置事故を防ぐことができ、また蛍光ガイドとして使用することができる。本発明によれば、蛍光繊維体が臓器の内部や裏側に位置している場合も、組織の厚さが15mm以下であれば、FISによって簡易に検出することができる。また、本発明の蛍光繊維体は、外科手術において、体内で蛍光発光性の色素が容易に漏洩しない。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】化合物付着工程(A)のみの製造方法(蒸熱処理工程(B)を行わない)で得られた綿蛍光繊維体の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図2】化合物付着工程(A)のみの製造方法(蒸熱処理工程(B)を行わない)において、異なる濃度のICG水溶液で得られた綿蛍光繊維体(綿ガーゼ)の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図3】化合物付着工程(A)のみの製造方法(蒸熱処理工程(B)を行わない)で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体(織布)、(3)ナイロン66蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体、(7)絹蛍光繊維体の蛍光を発した写真(A)と発光差スペクトル(B)のグラフである。

【図4】本発明の実施態様1の製造方法で得られた綿蛍光繊維体の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図5】本発明の実施態様1の製造方法において、異なる濃度のICG水溶液で得られた綿蛍光繊維体(綿ガーゼ)の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図6】本発明の実施態様2の製造方法で得られた綿蛍光繊維体の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図7】本発明の実施態様2の製造方法において、異なる濃度のICG水溶液で得られた綿蛍光繊維体(綿ガーゼ)の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図8】本発明の実施態様2の製造方法で得られた綿蛍光繊維体の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

【図9】本発明の実施態様3の製造方法において、異なる濃度のICG水溶液で得られた綿蛍光繊維体(綿ガーゼ)の、蛍光を発した写真(A)、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ(B)、及び発光差スペクトルを示したグラフ(C)である。

10

20

30

40

50

【図 10】本発明の実施態様 2 の製造方法において、異なる染色時間で得られた綿蛍光繊維体（綿ガーゼ）（A）と、それらさらに蒸熱処理した実施態様 3 の製造方法によって得られた蛍光繊維体（B）の、発光差スペクトルを示したグラフである。

【図 11】参考例（化合物付着工程（A）のみの方法）、本発明の実施態様 1、実施態様 2、及び実施態様 3 の製造方法で得られた綿蛍光繊維体を、ヒトの体液を模した模擬体液中で継続的に攪拌した場合に、綿蛍光繊維体から模擬体液中に漏出した ICG 濃度の時間変化を示したグラフである。

【図 12】本発明の実施態様 1 の製造方法で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体、(7)絹蛍光繊維体の蛍光を発した写真（A）と発光差スペクトル（B）のグラフである。

10

【図 13】本発明の実施態様 2 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $4.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 14】本発明の実施態様 2 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 15】本発明の実施態様 2 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $4.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

20

【図 16】本発明の実施態様 2 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 17】本発明の実施態様 2 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $4.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

30

【図 18】本発明の実施態様 3 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $4.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 19】本発明の実施態様 3 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 20】本発明の実施態様 3 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $1.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

40

【図 21】本発明の実施態様 3 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 22】本発明の実施態様 3 の製造方法（ICG 水溶液濃度： $4.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ）で得られた(1)ジアセテート蛍光繊維体、(2)綿蛍光繊維体（織布）、(3)ナイロン 66 蛍光繊維体、(4)ポリエステル蛍光繊維体、(5)アクリル系蛍光繊維体、(6)羊毛蛍光繊維体の

50

白色灯下および蛍光発光を写した写真と発光差スペクトルのグラフである。

【図 2 3】本発明の実施態様 2 の製造方法において、異なる染色温度で得られた綿蛍光繊維体（綿ガーゼ）の蛍光を発した写真（A）と発光差スペクトル（B）のグラフである。

【図 2 4】化合物付着工程（A）のみの製造方法、本発明の実施態様 1、実施態様 2 の製造方法で得られたポリウレタンスポンジ蛍光繊維体の、蛍光を発した写真（A）及び発光差スペクトルを示したグラフ（B）である。

【図 2 5】本発明の実施態様 2 の製造方法で得られた綿不織布蛍光繊維体と、異なる染色温度で得られたポリウレタン透明チューブの蛍光を発した写真（A）及び発光差スペクトルを示したグラフ（B）である。

【図 2 6】本発明の実施態様 2 の製造方法において、蒸留水洗浄 5 回で得られた綿蛍光繊維体、および生理食塩水洗浄 4 回と蒸留水洗浄 1 回で得られた綿蛍光繊維体の蛍光を発した写真（1 a, 2 a）、蛍光繊維体と未染色の繊維体の発光スペクトルのグラフ（1 b, 2 b）、及び発光差スペクトルを示したグラフ（1 c, 2 c）である。

【図 2 7】蛍光イメージングシステム（F S I）を用いて、本発明の実施態様 2 の製造方法で得られた綿ガーゼ蛍光繊維体を蛍光緑色モード、蛍光青／橙モード、又は蛍光モノクロモードで検出した写真である。

【図 2 8】実施態様 3 の製造方法において異なる溶液濃度で得られた I C G 染色の綿ガーゼをヒトの大腸の裏側に配置し、F I S によりディスプレイを通して観察した写真である。

【図 2 9】実施態様 3 の製造方法で得られた I C G 染色の綿ガーゼを M I P S 手術支援装置によりディスプレイを通さずに直接観察した写真である。

【図 3 0】F I S を用いて、実施態様 2 の製造方法で得られた綿蛍光繊維体（綿ガーゼ）を、実際の消化器系外科手術で用いた際に、綿ガーゼを蛍光緑色モードで検出した過程を示す写真である。

【図 3 1】化合物付着工程（A）のみの製造方法、本発明の実施態様 1、及び実施態様 2 の製造方法で得られた綿蛍光繊維体の発光スペクトルのグラフ（1 a, 2 a, 3 a）、及び発光差スペクトルを示したグラフ（1 b, 2 b, 3 b）である。

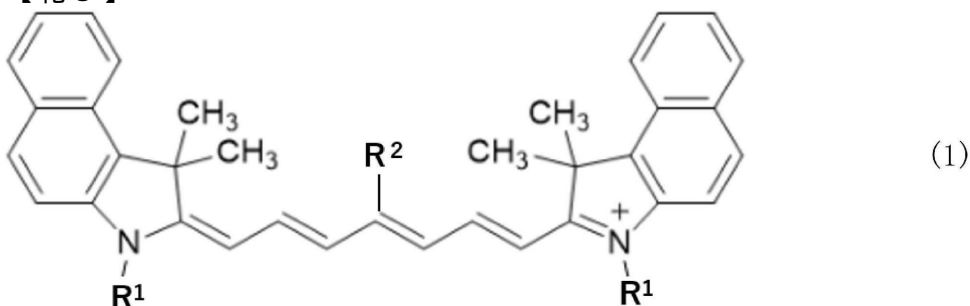
【発明を実施するための形態】

【0009】

[1] 蛍光繊維体

本発明の蛍光繊維体は、下記式（1）：

【化 3】



（式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、 R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン基、又はアミド基であり、 R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基（ $-N^3$ ）であり、 R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、 n は 3 ~ 10 の整数である。）

で表される化合物又はその塩が、セルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体からなる群から選択される繊維体の繊維に結合している。

10

20

30

50

前記繊維体と、式(1)で表される化合物との結合は、限定されるものではなく、化学的結合であっても、物理的結合であってもよいが、化学的結合が好ましい。

ここで、化学的結合とは、式(1)で表される化合物が繊維体表面と静電的な相互作用により結合を形成していることを指す。静電的な相互作用とは、水素結合、イオン間相互作用(イオン結合)などを指す。また、物理的結合とは、式(1)で表される化合物がファンデルワールス力による物理吸着により繊維体表面と結合を形成していることを指す。

また、式(1)で表される化合物同士が、例えば水素結合等により結合して2分子以上積層している部分があってもよい。

【0010】

《式(1)の化合物》

本発明に用いる式(1)で表される化合物(以下、化合物Aと称することがある)は、近赤外波長域に発光スペクトルを示す蛍光性化合物(蛍光物質)である。化合物Aはインドシアニングリーン(以下、ICGと称することがある)、又はインドシアニン誘導体である。この化合物Aは、長波長可視光または近赤外光(波長:650~810nm)により励起され、より長波長の近赤外光の蛍光を発色する。例えば、ICGは、医療診断に用いられる蛍光色素であり、好適な励起波長は730~810nm、発光波長は、780~880nmである。ICGは現時点で、ヒトで唯一使用が認められている近赤外蛍光物質であり、心拍出量、肝機能、肝臓又は胃の血流測定、眼血管造影又は脳血管造影などに広く使用されている。

【0011】

化合物Aは、限定されるものではないが、主として2つのベンゾインドール環がポリエーテル鎖をはさむ構造により蛍光を発すると考えられている。すなわち、 R^1 及び R^2 の基は、蛍光の発色には大きな影響は与えないと推定され、化合物Aの親水性及び疎水性などの性質に影響すると推定される。

【0012】

化合物Aの2つの R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ である。 R^1 は限定されるものではないが、化合物Aに親水性の性質を与えている。 n は3~10の整数であり、限定されるものではないが、 n が3以上であることによって、化合物Aの疎水性が強くなる。

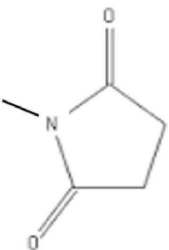
【0013】

R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ である。 R^1 のいずれか1つは $-(CH_2)_n-SO_3^-$ である。限定されるものではないが、 $-SO_3^-$ を有することによって、化合物Aの親水性が強くなり、水への可溶性が大きく向上する。

R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ である。 R^4 は、酸素原子であるか、又は $-O-$ 若しくは $-NH-$ を有する基である。 $-O-$ 若しくは $-NH-$ には、炭素数1~3のアルキレン基が結合してもよいが、アルキレン基を有さなくてもよい。すなわち、 $-O-$ 若しくは $-NH-$ に結合している $-(CH_2)_m-$ における m は0~3の整数である。

R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数3~5のアルキン基、アミノ基、又はアジ基($-N^3$)が挙げられる。ジオキソピロリジン基は、下記式:

【化4】



で表される基である。

炭素数3~5のアルキン基としては、 $-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv CH$

10

20

30

40

50

、又は - (CH₂)₃ - C ≡ CH が挙げられる。

ジオキソピロリジン基の置換基としては、限定されるものではないが、-SO₃⁻、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子が挙げられる。

【0014】

R²は、限定されるものではないが、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、カルボキシル基、スルホニル基、又はアミド基が挙げられる。

【0015】

前記化合物Aの塩としては、無機塩基又は有機塩基等との塩であって、本発明の繊維体の染色に用いることのできる塩であれば限定されない。具体的な無機塩基又は有機塩基等との塩としては、無機塩基、有機塩基、又は金属アルコキシドとの塩が挙げられる。前記化合物Aと無機塩基、有機塩基、又は金属アルコキシドとの混合により生成しうる。

塩を形成しうる無機塩基としては、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、又はカリウム等）の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、酢酸塩、又は水素化物；アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウム、又はバリウム）の水酸化物、又は水素化物等が挙げられる。塩を形成しうる有機塩基としては、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、又はコリジン等が挙げられる。また、金属アルコキシドとしては、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、又はマグネシウムメトキシド等が挙げられる。化合物Aの塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩又はそれらの組み合わせが好ましい。

また、具体的な酸との塩としては、無機酸、又は有機酸との塩が挙げられる。塩を形成しうる無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸など、有機酸としては、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

【0016】

具体的な化合物A又はその塩としては以下の化合物が挙げられる。

The image displays a collection of chemical structures for various photosynthetic reaction center subunits and their associated prosthetic groups. The structures are arranged in a grid-like fashion, showing the following components:

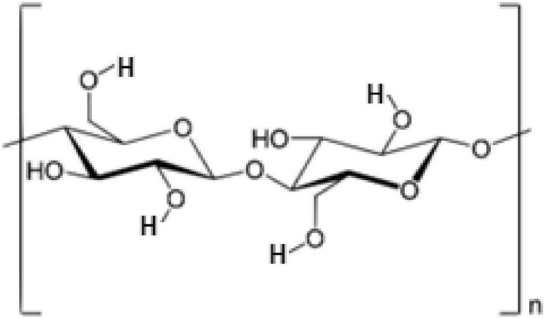
- Top Left:** A structure of a reaction center subunit (likely L or M) featuring a bacteriopheophytin chromophore (a naphthalene ring with a methylated nitrogen) and a long, conjugated polyene chain. It is linked to a bacteriopheophorbide (BPh) chromophore (a naphthalene ring with a methylated nitrogen) via a disulfide bridge. The BPh is further linked to a long, conjugated polyene chain, which is then linked to a bacteriopheophytin chromophore. The structure is shown with a sodium ion (Na^+).
- Top Right:** A structure of a reaction center subunit (likely H) featuring a bacteriopheophytin chromophore and a long, conjugated polyene chain. It is linked to a bacteriopheophorbide (BPh) chromophore via a disulfide bridge. The BPh is further linked to a long, conjugated polyene chain, which is then linked to a bacteriopheophytin chromophore. The structure is shown with a sodium ion (Na^+).
- Middle Left:** A structure of a reaction center subunit (likely L or M) featuring a bacteriopheophytin chromophore and a long, conjugated polyene chain. It is linked to a bacteriopheophorbide (BPh) chromophore via a disulfide bridge. The BPh is further linked to a long, conjugated polyene chain, which is then linked to a bacteriopheophytin chromophore. The structure is shown with a sodium ion (Na^+).
- Middle Right:** A structure of a reaction center subunit (likely H) featuring a bacteriopheophytin chromophore and a long, conjugated polyene chain. It is linked to a bacteriopheophorbide (BPh) chromophore via a disulfide bridge. The BPh is further linked to a long, conjugated polyene chain, which is then linked to a bacteriopheophytin chromophore. The structure is shown with a sodium ion (Na^+).
- Bottom Left:** A structure of a reaction center subunit (likely L or M) featuring a bacteriopheophytin chromophore and a long, conjugated polyene chain. It is linked to a bacteriopheophorbide (BPh) chromophore via a disulfide bridge. The BPh is further linked to a long, conjugated polyene chain, which is then linked to a bacteriopheophytin chromophore. The structure is shown with a sodium ion (Na^+).
- Bottom Right:** A structure of a reaction center subunit (likely H) featuring a bacteriopheophytin chromophore and a long, conjugated polyene chain. It is linked to a bacteriopheophorbide (BPh) chromophore via a disulfide bridge. The BPh is further linked to a long, conjugated polyene chain, which is then linked to a bacteriopheophytin chromophore. The structure is shown with a sodium ion (Na^+).

《繊維体》

本発明の蛍光繊維体に用いられる繊維体は、限定されるものではないが、セルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセレート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体が挙げられる。

セルロース系繊維体は、下記式で表される植物由来のセルロース、又はそれを化学的に再生して繊維化した再生セルロースを主成分として含む繊維体であり、限定されるものではないが、綿、麻、レーヨン、キュプラ、又はリヨセルが挙げられる。

【化6】



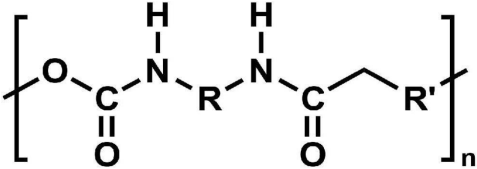
医療用ガーゼまたは医療用スポンジとして用いられるセルロース系繊維体は、主成分としてセルロースを含む繊維体である。例えば、綿はほとんどがセルロースからできている。具体的なセルロース系繊維体としては、ガーゼ、スポンジ、脱脂綿、清浄綿又は包帯が挙げられる。

20

【0018】

ポリウレタン繊維体は、主成分としてウレタン結合を有する高分子からなる繊維体である。ポリウレタンは、一般にイソシアノ基とアルコール性水酸基が反応して、ウレタン結合を形成した高分子化合物であり、下記式で表される。

【化7】



医療用スポンジとして用いられるポリウレタン繊維体は、主成分としてポリウレタンを含む繊維体である。具体的なポリウレタン繊維体としては、スポンジ又はストレッチ性の繊維製品が挙げられる。また、ポリウレタンは、樹脂として様々な形態に加工が可能である。従って、ポリウレタンは、医療用のカテーテル、又はチューブなどに使用され、具体的には胃管チューブ、胆管カテーテル、又は尿管カテーテルの材料として使用されている。本発明における「ポリウレタン繊維体」は、ステント、カテーテル、又はチューブに加工されたポリウレタン樹脂を含む。

【0019】

獣毛繊維体は、基本的に獣毛から作製されるケラチンを主成分とする繊維体であり、限定されるものではないが、羊毛、カシミア、モヘヤ、アンゴラ、又はアルパカの毛が挙げられる。

40

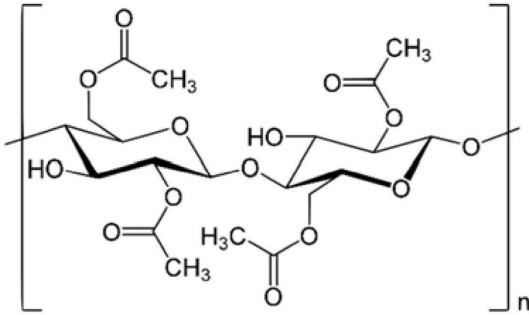
【0020】

シルク繊維体は、基本的に昆虫の繭やクモなどからとったポリアミノ酸（ポリペプチド・タンパク質）を主成分とする動物繊維から作製される繊維体であり、限定されるものではないが、家蚕の繭から作製された絹が挙げられる。

【0021】

アセレート系繊維体は、基本的に木材パルプを原料に無水酢酸を反応させたアセチルセルロースより作られる繊維体であり、限定されるものではないが、下記式で表されるジアセレートや、水酸基がすべてアセチル化されたトリアセレートが挙げられる。

【化 8】

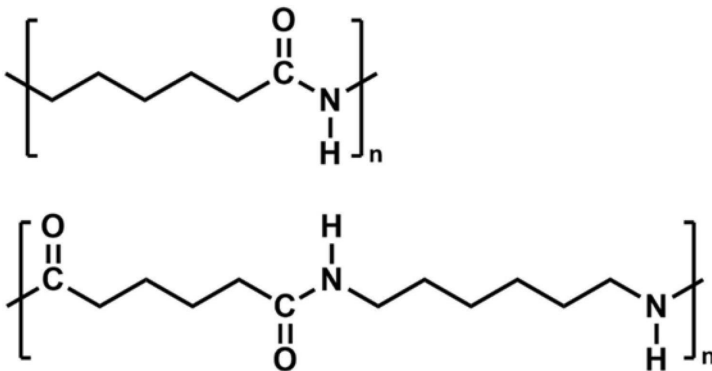


【 0 0 2 2 】

10

脂肪族ポリアミド繊維体は一般にナイロンと呼ばれ、主成分として、脂肪族アミド結合を有する高分子からなる繊維体である。ナイロン繊維体としては、下記式で表されるナイロン 6、ナイロン 6, 6 が挙げられる。

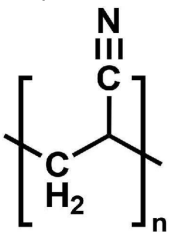
【化 9】



【 0 0 2 3 】

アクリル系繊維体は、下記式で表されるポリアクリロニトリルを主成分として含む繊維体であり、ポリアクリロニトリルに加え、アクリロニトリルと塩化ビニル、スチレンスルホン酸ナトリウムまたはメタリルスルホン酸ナトリウムの共重合体が挙げられる。

【化 1 0】



【 0 0 2 4 】

《実施態様》

本発明の蛍光繊維体は、(1) 前記化合物又はその塩を溶液の状態繊維体に付着させた後に前記繊維体を蒸熱処理する方法、(2) 前記化合物又はその塩を溶液の状態繊維体に付着させながら蒸熱処理する方法、又は(3) 前記化合物又はその塩を溶液の状態繊維体に付着させながら蒸熱処理した後、さらに蒸熱処理する方法によって製造することができる。これらの製造方法については、後述の蛍光繊維体の製造方法において詳細に説明する。これらの 3 つの実施態様は、すなわち、化合物 A を溶液の状態前記繊維体に結合させた後に蒸熱処理を行う実施態様 1、化合物 A を溶液の状態繊維体に付着させながら蒸熱処理を行う実施態様 2、及び化合物 A を溶液の状態繊維体に付着させながら蒸熱処理した後、さらに蒸熱処理を行う実施態様 3 である。本発明の蛍光繊維体は、前記 3 つの実施態様であることにより優れた発光強度を示す。

【 0 0 2 5 】

《発光強度》

本発明の蛍光繊維体は、近赤外光(例えば、730~810nm)で励起されることに

40

50

より、800～880nm程度の長波長の近赤外光の蛍光を発する。

本発明の蛍光繊維体の発光強度は、特に限定されるものではないが、以下の方法で測定及び計算することができる。

未染色の繊維体および染色された蛍光繊維体を1.5cm四方に切り出す。ここで、繊維体は網目が大きく照射光が容易に透過する場合は、複数枚を重ねて使用する。次に、未染色の繊維体を絶対発光量子収率測定装置（浜松ホトニクス社、C9920-02）の積分球内に設置し、LED光源から光ファイバで導かれた近赤外光（中心波長730nm）を照射した際の発光スペクトルを得る（観測波長域600～960nm）。ここで、近赤外光に含まれる785nm以上の成分は、ローパスフィルター（セムロック社、BSP01-785R）で遮断する。未染色の繊維体は観測波長域に蛍光を発しないため、得られた発光スペクトルには730nmを中心とする照射光由来の発光ピークのみが観測される。次に、蛍光繊維体について、同様に発光スペクトルを測定すると、730nm付近に照射光由来の発光ピーク、830nm付近に蛍光体由来の蛍光ピークが観測される。ここで、前者のピーク強度を基準とし、未染色の繊維体の発光スペクトルにおける照射光由来の発光ピークを規格化することで参照スペクトルを得る。最後に、蛍光繊維体の発光スペクトルからこの参照スペクトルを減算することで、蛍光繊維体のみの発光差スペクトルを得て、このスペクトルの800～960nmの波長範囲におけるピーク強度を、発光強度 χ とした。ここで発光強度は、上記の絶対発光量子収率測定装置における任意単位である。

【0026】

《量子収率》

発光量子収率は、試料が吸収した光子数を、試料から放出された光子数で割った値で定義される。吸収した光子数は、未染色の繊維体の発光スペクトルで観測される照射光のスペクトル面積から、蛍光繊維体の発光スペクトルで観測される照射光のスペクトル面積を差し引いた値とし、それぞれのスペクトルの強度は670～800nmの波長範囲の積分値とした。次に、放出された光子数は、蛍光繊維体のみの発光スペクトルにおいて、800～950nmの波長範囲の積分値とした。以上のように算出した値を用い量子収率を計算して、100を乗算した値を量子収率 ϕ （単位：%）とした。

【0027】

《蛍光イメージングシステム》

本発明の蛍光繊維体は、蛍光イメージングシステム（以下、FISと称することがある）を用いた外科手術用に用いることができる。FISは、蛍光物質からの蛍光発光を用いて生体組織を可視化することにより、外科手術中に医師がリアルタイムで映像をみながら手術を正確に行うのに役立つ装置であり、近赤外波長域の発光素子、蛍光カメラ、蛍光マイクロスコープ、蛍光エンドスコープなどから構成される。

図13に示すように、FISを用いて、蛍光緑色モード、蛍光青／橙モード、又は蛍光白黒モードなどを使い分けることが可能であり、高感度に蛍光繊維体を捕捉することができる。すなわち、本発明の蛍光繊維体の蛍光発色を、外科手術において、効率的に検出することが可能である。更に、FISを用いることにより、臓器の裏側の蛍光繊維体を検出することも可能であり、外科手術におけるガーゼなどの残置事故を、簡便にかつ高感度に防ぐことができる。

さらに最近では、プロジェクションマッピングの技術を応用し、患者の体表や臓器にリアルタイムで直接手術ガイド情報を投影できるMIPS手術支援装置と呼ばれる蛍光イメージングシステムが実用化されている。MIPSは、ヘッドユニット（照明装置、カメラ、プロジェクタ等）とスタンド（制御装置、モニタ等）で構成され、赤外光カメラで捉えたICGからの蛍光情報を画像変換処理し、プロジェクションマッピング技術で画像を患者患部へ投影することにより蛍光分布域を可視化することができる。

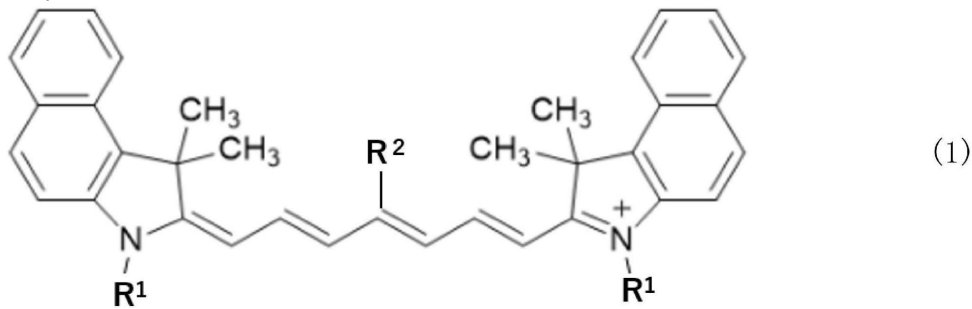
【0028】

[2] 蛍光繊維体の製造方法

本発明の蛍光繊維体の製造方法は、

(A) 下記式(1)：

【化 1 1】



(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、 R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホニル基、又はアミド基であり、 R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、 R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、 n は 3 ~ 10 の整数である。)

で表される化合物を、溶液の状態でセルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、及び脂肪族ポリアミド繊維体からなる群から選択される繊維体に付着させる工程、を含む。式 (1) の化合物、及び繊維体は、前記「[1] 蛍光繊維体」に記載の化合物 A、及び繊維体を限定することなく用いることができる。

【0029】

《化合物付着工程 (A)》

化合物付着工程 (A) は、前記式 (1) で表される化合物 A を溶液の状態でセルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、又は脂肪族ポリアミド繊維体に付着させる。具体的には、化合物付着工程 (A) は、上記繊維体を化合物 A によって染色する工程である。

【0030】

(溶液濃度)

化合物付着工程 (A) における化合物 A の溶液濃度は、特に限定されるものではないが、 $1 \times 10^{-8} M \sim 1 \times 10^{-2}$ であり、好ましくは $1 \times 10^{-7} M \sim 1 \times 10^{-3} M$ であり、より好ましくは $1 \times 10^{-6} M \sim 5 \times 10^{-4} M$ である。しかしながら、化合物 A の溶液濃度は、化合物の種類、繊維体の種類、染色条件 (温度、圧力、時間)、洗浄条件 (溶媒または溶液、温度、時間)、乾燥条件 (温度、湿度、時間) に応じて、十分な発光強度が得られるように適宜調整することができる。

化合物 A を溶解する溶媒は、特に限定されるものではないが、水、食塩水、又は少量のエチルアルコールを含む水が挙げられる。

例えば、化合物付着工程 (A) における化合物 A (例えば、ICG) の濃度は前記の通り、繊維体が染色される限りにおいて、本発明の効果が得られるものであり、限定されるものではない。しかしながら、繊維体の種類によって、最適な濃度範囲が存在する。濃度の上限は、それぞれの繊維体が染色される限りにおいて限定されるものではなく、また染色に掛かるコストに依存するため、例えば前記の通り、いずれの繊維体においても $1 \times 10^{-2} M$ 以下であり、ある態様では $5 \times 10^{-3} M$ 以下であり、ある態様では $1 \times 10^{-3} M$ 以下であり、ある態様では $5 \times 10^{-4} M$ 以下である。

濃度の下限は、本明細書の記載から、当業者であれば適宜選択することができるが、例えばセルロース系繊維体における化合物 A (例えば、ICG) の濃度の下限は、 $7.5 \times 10^{-7} M$ 以上であり、ある態様では $1.0 \times 10^{-6} M$ 以上であり、ある態様では $1.5 \times 10^{-6} M$ 以上である。

ポリウレタン繊維体における化合物 A (例えば、ICG) の濃度の下限は、 $1.5 \times 10^{-8} M$ 以上であり、ある態様では $5.0 \times 10^{-8} M$ 以上であり、ある態様では 1.5

$\times 10^{-7}$ M以上である。

獣毛繊維体における化合物 A（例えば、ICG）の濃度の下限は、 1.5×10^{-8} M 以上であり、ある態様では 5.0×10^{-8} M 以上であり、ある態様では 1.5×10^{-7} M 以上である。

シルク繊維体における化合物 A（例えば、ICG）の濃度の下限は、 1.5×10^{-8} M 以上であり、ある態様では 5.0×10^{-8} M 以上であり、ある態様では 1.5×10^{-7} M 以上である。

アセテート繊維体における化合物 A（例えば、ICG）の濃度の下限は、 1.5×10^{-6} M 以上であり、ある態様では 5.0×10^{-6} M 以上であり、ある態様では 1.5×10^{-5} M 以上である。

10

脂肪族ポリアミド繊維体における化合物 A（例えば、ICG）の濃度の下限は、 1.5×10^{-8} M 以上であり、ある態様では 5.0×10^{-8} M 以上であり、ある態様では 1.5×10^{-7} M 以上である。

それぞれの繊維体において、前記上限と下限とを適宜組み合わせて、最適な範囲とすることができる。

【0031】

（時間）

化合物付着工程（A）における反応時間は、染色が十分に行われる限りにおいて、特に限定されるものではないが、例えば 1 分～4 時間で実施することができる。下限はある態様では 1 分以上であり、ある態様では 3 分以上であり、ある態様では 5 分以上であり、ある態様では 10 分以上であり、ある態様では 20 分以上であり、ある態様では 30 分以上である。上限は、ある態様では 4 時間以下であり、ある態様では 3 時間以下であり、ある態様では 2 時間以下であり、ある態様では 1 時間以下であり、ある態様では 30 分以下であり、ある態様では 20 分以下である。前記上限と下限とは、適宜組み合わせることができる。また、反応時間は、後述の反応温度が高い場合は短くしてもよく、反応温度が低い場合は長くすることができる。

20

【0032】

（温度）

化合物付着工程（A）における反応温度は、染色が十分に行われる限りにおいて、特に限定されるものではないが、大気圧下において例えば 1 ～ 100 で実施することができる。下限はある態様では 1 以上であり、ある態様では 10 以上であり、ある態様では 20 度以上であり、ある態様では 30 以上であり、ある態様では 40 以上であり、ある態様では 50 以上である。上限は、ある態様では 100 以下であり、ある態様では 90 以下であり、ある態様では 80 以下であり、ある態様では 70 以下であり、ある態様では 60 以下である。前記上限と下限とは、適宜組み合わせることができる。また、反応温度は、前記反応時間が長い場合は低くしてもよく、前記反応時間が短い場合は高くすることができる。

30

【0033】

当業者であれば、前記化合物 A の溶液濃度、反応時間、及び反応温度を、化合物の種類、及び繊維体の種類に応じて、十分な発光強度が得られるように適宜調整することができる。

40

【0034】

（洗浄）

化合物付着工程（A）における洗浄温度および回数は、繊維体への付着が不十分な ICG 分子の洗浄が十分に行われる限りにおいて、特に限定されるものではないが、例えば 1 ～ 100 で実施することができる。温度の下限はある態様では 1 以上であり、ある態様では 10 以上であり、ある態様では 20 度以上であり、ある態様では 30 以上であり、ある態様では 40 以上であり、ある態様では 50 以上である。上限は、ある態様では 100 以下であり、ある態様では 90 以下であり、ある態様では 80 以下であり、ある態様では 70 以下であり、ある態様では 60 以下である。前記上限と下限

50

とは、適宜組み合わせることができる。また、洗浄温度は、前記反応温度が高い場合は高くしてもよく、前記反応温度が低い場合は低くすることができる。

また、回数は十分な洗浄効果が得られる範囲、すなわち1回～10回で実施することができる。回数はある態様では1回以上であり、ある態様では2回以上であり、ある態様では3回以上であり、ある態様では4回以上であり、ある態様では5回以上である。

洗浄に用いる洗浄水は、特に限定されるものではないが、水、生理食塩水（低濃度の食塩水）、又は少量のエチルアルコール及び／又は非イオン性の界面活性剤を含む水が挙げられる。

【0035】

（脱水・乾燥）

化合物付着工程（A）における脱水・乾燥は、繊維体に含まれる含水量が作業環境と平衡状態、あるいはそれ以下まで脱水・乾燥が十分に行われる限りにおいて、特に限定されるものではないが、例えば、遠心式脱水機にて脱水後、大気圧中または1気圧以下の飽和水蒸気量の低い状態に置いて、1～100で実施することができる。

【0036】

《蒸熱処理工程（B）》

蒸熱処理工程（B）は、圧力を付与した高温水蒸気中での熱処理（蒸熱処理）である。蒸熱処理は、例えばオートクレーブ（高圧蒸気滅菌器）を用いて実施することができる。蒸熱処理は、設定温度での飽和水蒸気圧において実施することができる。すなわち、蒸熱処理工程（B）においては、オートクレーブなどを用いて、化合物Aの付着した繊維体、あるいは化合物Aを溶液状態で付着させようとする繊維体を蒸熱処理する。

【0037】

（温度）

蒸熱処理工程（B）における処理温度（設定温度）は、限定されるものではないが、例えば105～150である。下限は、下限はある態様では103以上であり、ある態様では105以上であり、ある態様では110以上であり、ある態様では115以上である。上限は、ある態様では150以下であり、ある態様では140以下であり、ある態様では130以下であり、ある態様では125以下である。前記上限と下限とは、適宜組み合わせることができる。

【0038】

（圧力）

蒸熱処理工程（B）における圧力は、処理温度における飽和水蒸気圧と等しくなることから、上記の処理温度に応じて1.2～4.7気圧であり、好ましくは1.5～3.3気圧であり、好ましくは2.0～2.9気圧である。

【0039】

（時間）

蒸熱処理工程（B）における時間は、限定されるものではないが、例えば1分～60分で実施することができる。下限はある態様では1分以上であり、ある態様では3分以上であり、ある態様では5分以上であり、ある態様では10分以上であり、ある態様では20分以上であり、ある態様では30分以上である。上限は、ある態様では60分以下であり、ある態様では45分以下であり、ある態様では30分以下であり、ある態様では20分以下であり、ある態様では10分以下である。前記上限と下限とは、適宜組み合わせることができる。

【0040】

（洗浄・脱水・乾燥）

蒸熱処理工程（B）における洗浄・脱水・乾燥の条件は、化合物付着工程（A）と同様でよい。

【0041】

当業者であれば、蒸熱処理工程（B）の圧力、時間、及び温度を、染色・洗浄・脱水・乾燥工程後、または染色・洗浄後、繊維体から十分な発光強度が得られるように適宜調整

10

20

30

40

50

することができる。

【0042】

本発明における蒸熱処理は、水溶性の化合物A（例えば、インドシアニングリーン（ICG））を繊維に結合させた後に、凝集体の形成を抑制しつつ化合物Aを繊維に強固に固定することができる。水溶性の化合物A（例えば、ICG）は、一般に綿やジアセートなどのセルロース系繊維にはごく微量しか吸着させることができない。しかしながら、本発明の蒸熱処理によって、綿などの繊維に強固に吸着することができる。

従って、蒸熱処理を行うことにより、ICGと繊維との吸着が堅牢になり、例えば手術中において、術野へのICGの漏出を防ぐことができる。術野にICGが漏出すると、医療器具の手術における蛍光ガイドとしての使用が妨げられる。本発明によって得られる蛍光を有する医療器具は、手術におけるガイドとして、効果的に使用することができる。

10

【0043】

《実施態様1》

本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様1は、前記工程（A）及び前記工程（B）をその順序で実施する態様である。実施態様1においては、前記化合物付着工程（A）及び蒸熱処理工程（B）をその順序で実施すればよい。また、化合物付着工程（A）の後に、繊維体に付着していない化合物Aを洗浄するのが好ましい。

化合物付着工程（B）における脱水・乾燥工程を終えた後、必要に応じて、滅菌処理を行うことができる。滅菌処理の方法には、病院内で一般的なオートクレーブによる「高圧蒸気滅菌」のほか、酸化エチレンガスを使う「EOG滅菌」や電子線を用いる「電子線滅菌」があるが、高い安全性を確保するため、製品梱包後の滅菌処理が可能なEOG滅菌や電子線滅菌が好ましい。

20

【0044】

《実施態様2》

本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2は、化合物Aによる繊維体の染色処理を、蒸熱処理を用いて高温高圧下で行う実施態様である。化合物Aの溶液濃度、圧力、温度、及び時間は、前記化合物付着工程（A）及び蒸熱処理工程（B）の条件を用いることができるが、《実施態様1》で十分な発光強度が得られる条件と《実施態様2》で十分な発光強度が得られる条件は、必ずしも同一ではない。

【0045】

《実施態様3》

本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様3は、実施態様2で得られた繊維体を、さらに蒸熱処理工程（B2）を用いて高温高圧下で行う実施態様である。蒸熱処理は、前記蒸熱処理工程（B）の条件を用いることができるが、《実施態様1》又は《実施態様2》で十分な発光強度が得られる条件と《実施態様3》で十分な発光強度が得られる条件は、必ずしも同一ではない。

30

【0046】

（溶液濃度）

実施態様2又は3における化合物Aの溶液濃度は、特に限定されるものではないが、 $1 \times 10^{-7} \text{ M} \sim 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ であり、好ましくは $1 \times 10^{-6} \text{ M} \sim 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ であり、より好ましくは $1 \times 10^{-5} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-4} \text{ M}$ である。しかしながら、化合物Aの溶液濃度は、化合物の種類、及び繊維体の種類に応じて、十分な発光強度が得られるように適宜調整することができる。化合物Aを溶解する溶媒は、特に限定されるものではないが、水、生理食塩水（低濃度の食塩水）、又は少量のエチルアルコールを含む水が挙げられる。

40

【0047】

実施態様2又は3における圧力は、限定されるものではないが、1.2～4.7気圧であり、好ましくは1.5～3.3気圧であり、好ましくは2.0～2.9気圧である。

【0048】

（温度）

50

実施態様 2 又は 3 における温度は、限定されるものではないが、例えば 105 ~ 150 である。下限は、下限はある態様では 103 以上であり、ある態様では 105 以上であり、ある態様では 110 以上であり、ある態様では 115 以上である。上限は、ある態様では 150 以下であり、ある態様では 140 以下であり、ある態様では 130 以下であり、ある態様では 125 間以下である。前記上限と下限とは、適宜組み合わせることができる。

【0049】

(時間)

実施態様 2 又は 3 における時間は、限定されるものではないが、例えば 1 分 ~ 60 分で実施することができる。下限はある態様では 1 分以上であり、ある態様では 3 分以上であり、ある態様では 5 分以上であり、ある態様では 10 分以上であり、ある態様では 20 分以上であり、ある態様では 30 分以上である。上限は、ある態様では 60 分以下であり、ある態様では 45 分以下であり、ある態様では 30 分以下であり、ある態様では 20 分以下であり、ある態様では 10 分以下である。前記上限と下限とは、適宜組み合わせることができる。

実施態様 2 又は 3 における乾燥工程を終えた後、必要に応じて、滅菌処理を行うことができる。

【0050】

《作用》

本発明の蛍光繊維体が優れた蛍光の発光強度を示す作用機序は、未だ詳細に解析されているわけではないが、以下のように推定することができる。しかしながら、本発明は以下の記載によって限定されるものではない。

本発明において、化合物 A は近赤外蛍光を発する ICG 又は ICG 誘導体の蛍光物質であり、これらの物質を構成する分子が液体状態または固体状態で集合し、いわゆる「凝集体」を形成すると「凝集誘起消光」と呼ばれる現象により、蛍光の発生が弱くなり、発光強度が低下することが知られている。ICG 又は ICG 誘導体が繊維体に付着した場合、低い濃度では分子が凝集しにくく、1 分子あたりでは比較的高い発光強度を示すが、発光する分子数密度が少ないため、繊維体からの発光強度は不十分である。一方、高濃度では、分子が繊維体に付着した状態で凝集体を形成することがあり、この状態では分子数密度が高いにもかかわらず発光強度が低下することから、結果として最適な染色条件の探索が必要となる。加えて本発明においては、このような凝集体が繊維体上に存在する状態で蒸熱処理をすると、ICG 又は ICG 誘導体の凝集体の構造が変化して 1 分子の状態に近くなるため発光強度が回復し、あるいは高温高圧下での染色処理の過程で凝集体の形成が効果的に抑制された結果、発光強度が低下しないと推定される。なお、ポリエステル系繊維、及びアクリル系繊維においては、蒸熱処理を行っても水溶性染料である ICG 又は ICG 誘導体の固定が十分ではない。これは、ポリエステル系繊維及びアクリル系繊維の繊維構造が、セルロース系繊維体とアセレート系繊維体が有する水酸基 (-OH 基)、ポリウレタン繊維体が有するウレタン結合 (-NH-CO-O- 結合)、そして獣毛繊維体、シルク繊維体、又は脂肪族ポリアミド繊維体が有するアミド結合 (-NH-CO- 結合) のような極性基や極性結合をその構造中に有しないためと推定される。

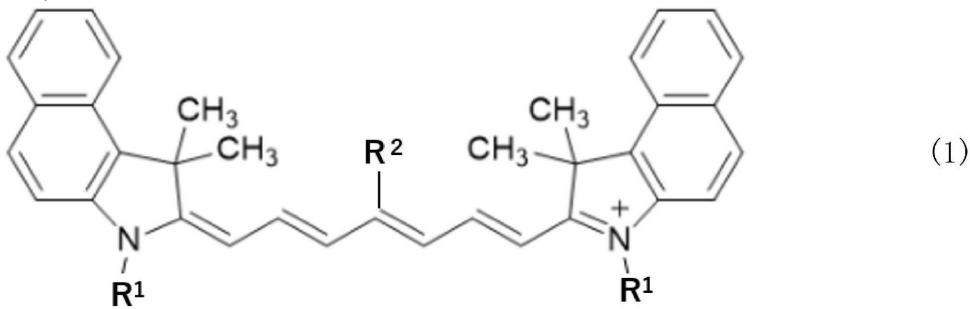
さらに、ICG 又は ICG 誘導体の蛍光は、主として 2 つのベンゾインドール環がポリエーテル鎖をはさむ構造により得られると考えられる。従って、ICG 誘導体の R¹ 及び R² の基は、蛍光の発色に大きな影響は与えないと推定される。また、前記の凝集体の形成も主として 2 つのベンゾインドール環がポリエーテル鎖をはさむ構造に由来することから、ICG 誘導体も ICG と同様の性質を示すと推定される。

【0051】

なお、本明細書は、

[1] 下記式 (1) :

【化 1 2】



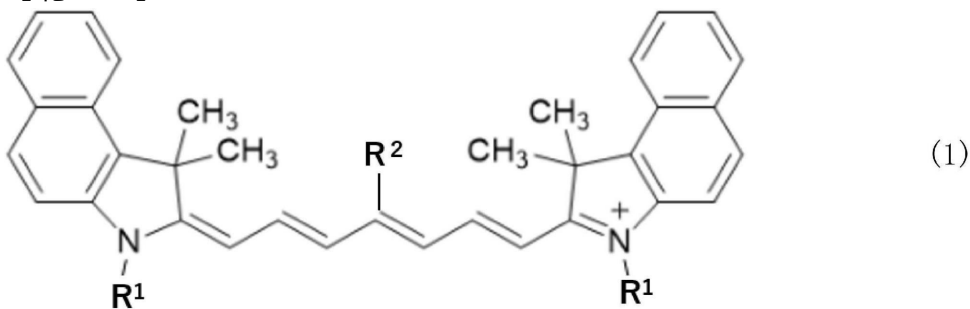
(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、 R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン酸基、又はアミド基であり、 R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、 R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、 n は 3 ~ 10 の整数である。) で表される化合物又はその塩が、セルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、脂肪族ポリアミド繊維体、及びアクリル系繊維体からなる群から選択される繊維体の繊維に結合している、蛍光繊維体、

[2] (1) 前記化合物を溶液の状態繊維体に付着させ、蒸熱処理 (高温高压水蒸気処理) されていないか、(2) 前記化合物を溶液の状態繊維体に付着させた後に前記繊維体を蒸熱処理されたか、又は (3) 前記化合物を溶液の状態繊維体に付着させながら蒸熱処理された、[1] に記載の蛍光繊維体、

[3] 蛍光イメージングシステムを用いた外科手術用である、[1] 又は [2] に記載の蛍光繊維体、

[4] (A) 下記式 (1) :

【化 1 3】



(式中、 R^1 は、それぞれ独立して $-(CH_2)_n-R^3$ であり、 R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、カルボキシル基、スルホン酸基、又はアミド基であり、 R^3 は、 $-SO_3^-$ 、又は $-CO-R^4$ であり、 R^4 は、酸素原子、 $-O-(CH_2)_m-R^5$ 、又は $-NH-(CH_2)_m-R^5$ であり、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 R^5 は置換基を有することのあるジオキソピロリジン基、炭素数 3 ~ 5 のアルキン基、アミノ基、又はアジ基 ($-N^3$) であり、 R^1 のいずれか 1 つは、 $-(CH_2)_n-SO_3^-$ であり、 n は 3 ~ 10 の整数である。) で表される化合物又はその塩を、溶液の状態セルロース系繊維体、ポリウレタン繊維体、獣毛繊維体、シルク繊維体、アセテート系繊維体、脂肪族ポリアミド繊維体、及びアクリル系繊維体からなる群から選択される繊維体に付着させる工程、を含む、蛍光繊維体の製造方法、

[5] (B) 前記化合物が付着した繊維体を蒸熱処理 (高温高压水蒸気処理) する工程、を更に含む、[4] に記載の蛍光繊維体の製造方法、及び

[6] 前記工程 (A) 及び前記工程 (B) をその順序で実施するか、又は前記工程 (A) 及び前記工程 (B) を一緒に実施する、[5] に記載の蛍光繊維体の製造方法、に関する発明を開示する。

【実施例】**【0052】**

以下、参考例および実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【0053】**《参考例1～3》**

本参考例では、綿ガーゼとICG水溶液（濃度：参考例1： 5×10^{-4} M、参考例2： 5×10^{-5} M、参考例3： 5×10^{-6} M）を用いて、化合物付着工程（A）を行い、蒸熱処理工程（B）を行わずに蛍光繊維体を製造した。

（準備）室温にて濃度： $1 : 5 \times 10^{-4}$ M、 5×10^{-5} M、 5×10^{-6} M（ここで、Mは、物質濃度： mol/L を示す）のICG水溶液（染色処理液）を調製した。ICG（分子量：774.96、（一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団より購入）は染色処理の直前に蒸留水に溶解し、均一に溶解するまで攪拌機により攪拌して使用した。次いで染色に使用する「綿ガーゼ」2枚（白十字社ステラーゼ、12枚折り畳み、 $7.5 \times 7.5 \text{ cm}$ 、約2.4 g/枚）の質量を測定し、綿ガーゼの秤量値から、浴比1：50に基づきICG染色処理液の質量を算定した。染色処理液を秤量して染色処理用ガラス瓶に入れ、次いで綿ガーゼを浸漬した。ここで、浴比は綿ガーゼと染色処理液の質量比である。

（染色）上記のガラス瓶を蓋で密閉し、水で満たした室温の恒温振とう槽（ヤマト科学、BT-10型振とう式恒温水槽）に入れ、振とう速度80 rpmで瓶を振り混ぜながら、水温を80℃まで加熱し、80℃に達した後、60分間、振とうした。その後、空の恒温振とう機に移動し、振とうさせながら室温まで自然冷却した。

（洗浄）染色処理した綿ガーゼを、蒸留水を満たした別のガラス瓶に浸漬し（浴比：1：1000）、40℃で5分間振とうして洗浄した。蒸留水を替えて同様の操作を3～5回繰り返した（染色処理液の濃度に応じて回数を調整）。

（脱水）上記ガラス瓶から綿ガーゼを取り出し、厚手の吸水紙（キムタオル）で挟み、上下から圧をかけて脱水した。

（乾燥）遮光した低湿乾燥器（サンプラテック社、ドライキーパーオートC型）に移し、室温で6 h～24 h乾燥した。

図1Aに示すように、参考例1～3の蛍光繊維体は、発光ダイオードから出射される730 nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、830 nm付近を中心とした蛍光を発した。ここで、蛍光発光の様子は近赤外線カメラで撮影されており、肉眼では発光を確認できなかった。

【0054】

得られた参考例1～3の蛍光繊維体（綿ガーゼ）の発光スペクトルと発光差スペクトルを以下のように測定及び規定した。

まず、未染色の繊維体および参考例1～3で染色された蛍光繊維体を1.5 cm四方に切り出した。繊維体は網目が大きく照射光が容易に透過するため、2枚重ねで使用した。次に、未染色の繊維体を浜松ホトニクス社、C9920-02）の積分球内に設置し、LED光源から光ファイバで導かれた近赤外光（波長730 nm）を照射した際の発光スペクトルを得た（観測波長域600～960 nm）。未染色の繊維体は観測波長域に蛍光を発しないため、得られたスペクトルには730 nmを中心とする照射光由来の発光ピークのみが観測された。次に、切り出した参考例1～3の蛍光繊維体について、同様に発光スペクトルを測定したところ、730 nm付近に照射光由来の発光ピーク、830 nm付近に蛍光体由来の蛍光ピークが観測された。その結果、図1Bに示すように、800～960 nmで蛍光発色が見られた。

【0055】

得られた参考例1～3の蛍光繊維体の発光強度を以下のように測定及び計算した。

ここで、前者のピーク強度を基準とし、未染色の繊維体の発光スペクトルにおける照射光由来の発光ピークを規格化することで参照スペクトルを得た。最後に、蛍光繊維体の発

10

20

30

40

50

光スペクトルからこの参照スペクトルを減算することで、蛍光繊維体のみの発光差スペクトルを得た。得られたスペクトルの800～960 nmの波長範囲におけるピーク強度を、発光強度 χ とした。

【0056】

得られた参考例1～3の蛍光繊維体の量子収率を以下のように測定及び計算した。

光量子収率は、試料が吸収した光子数を、試料から放出された光子数で割った値で定義される。吸収した光子数は、未染色の繊維体の発光スペクトルで観測される照射光のスペクトル面積から、参考例1～3の蛍光繊維体の発光スペクトルで観測される照射光のスペクトル面積を差し引いた値とし、それぞれのスペクトルの強度は670～800 nmの波長範囲の積分値とした。次に、放出された光子数は、蛍光繊維体のみの発光スペクトルにおいて、800～950 nmの波長範囲の積分値とした。以上のように算出した値を用い量子収率を計算して、100を乗算した値を量子収率 ϕ （単位：%）とした。

10

【0057】

《参考例4～8》

本参考例では、綿ガーゼとICG水溶液を用いて、化合物付着工程（A）を行い、蒸熱処理工程（B）を行わずに、蛍光繊維体を製造した。ICG水溶液の濃度を 4.5×10^{-6} M（参考例4）、 1.5×10^{-5} M（参考例5）、 4.5×10^{-5} M（参考例6）、 1.5×10^{-4} M（参考例7）、 4.5×10^{-4} M（参考例8）にした以外は、参考例1～3の操作を繰り返して、蛍光繊維体を製造した。

なお、脱水は、ガラス瓶から綿ガーゼを取り出し、高速回転式脱水機（Alumis社、APD-6.0）で脱水した。

20

【0058】

得られた参考例4～8の蛍光繊維体（綿ガーゼ）の発光スペクトルと発光差スペクトルは、参考例1～3のように測定及び規定した。図2Bに示すように、800～960 nmで蛍光発色が見られた。

【0059】

得られた参考例4～8の蛍光繊維体の発光強度および発光ピーク波長を以下のように測定及び計算した。

ここで、前者のピーク強度を基準とし、未染色の繊維体の発光スペクトルにおける照射光由来の発光ピークを規格化することで参照スペクトルを得た。最後に、蛍光繊維体の発光スペクトルからこの参照スペクトルを減算することで、蛍光繊維体のみの発光差スペクトルを得た。得られたスペクトルの800～960 nmの波長範囲におけるピーク強度を発光強度 χ とし、また、得られた差スペクトルでピーク強度を示す発光波長を、ピーク波長 λ とした。

30

図2Cの発光差スペクトルに示すように、ピーク波長が815～857 nmとなる蛍光発色が見られた。参考例4～8のうち、参考例6の 4.5×10^{-5} Mの溶液濃度で得られた蛍光繊維体が、最も高い発光強度と829 nmのピーク波長を示した。一方、参考例8の 4.5×10^{-4} Mの溶液濃度で得られた蛍光繊維体は、溶液濃度が高いにもかかわらず、弱い発光強度と857 nmのピーク波長を示した。前述のように、ICGは水溶液中あるいは固体状態で容易に凝集体を形成することが知られており、発光強度の高い単量体（1分子）のピーク波長が825 nm付近であるのに対して、J会合体と呼ばれる凝集体は850 nm以上にピーク波長を示し、かつその発光効率は低いことが報告されている（Chem. Phys. Lett. 220巻、385-392頁（1997年））。すなわち、参考例8では、溶液濃度が濃すぎるために、水溶液中あるいは蛍光繊維体の表面付近で凝集体が形成され、それによってICGの発光強度が低下したと考えられる。このことは、強い発光強度を得るために最適の溶液濃度があることを示しており、かつ発光スペクトルのピーク波長から凝集体の形成状態を知りうることを示している。

40

【0060】

得られた参考例4～8の蛍光繊維体の量子収率は、参考例1～3と同様に測定及び計算した。

50

【0061】

《参考例9～15》

本参考例では、化合物付着工程（A）を行い、蒸熱処理工程（B）を行わない蛍光繊維体の製造方法により、ジアセテート、綿、ナイロン66、ポリエステル、アクリル系繊維、羊毛、絹とICG水溶液（ 7.5×10^{-5} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロス（SDC；色染社）を用いたこと、及びICG水溶液の濃度を 7.5×10^{-5} Mとしたことを除いては、参考例4～8に準じた操作を繰り返して蛍光繊維体を得た。

図3に示すように、ピーク波長が820～920 nmとなる蛍光発色が見られたが、特にナイロン66、羊毛、絹においては、ピーク波長が900 nmを越えていることから、ICGが濃厚に付着・集積した結果として、凝集体の形成が強く疑われる。

10

【0062】

《実施例1～2》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様1により、綿ガーゼとICG水溶液（実施例4： 5×10^{-4} M、実施例5： 5×10^{-5} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。

（準備）～（脱水）の工程は、参考例1～3の場合と同様である。

（蒸熱処理）オートクレーブ（SKメディカル電子社、ラボクレーブII/V型）内に所定量の蒸留水を入れ、次いで染色処理された綿ガーゼを支持金具にかけて入れ、132、8分間の設定で蒸熱処理した。

20

（乾燥）の工程は、参考例1～3と同様である。

図4Aに示すように、実施例1～2の蛍光繊維体は、発光ダイオードから出射される730 nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、830 nm付近を中心とした蛍光を発した。

【0063】

得られた実施例1～2の蛍光繊維体の発光スペクトルと発光差スペクトル、発光強度、及び量子収率は参考例1～3と同様の操作により取得した。

図4Bに示すように、800～960 nmで蛍光発色が見られた。

【0064】

《実施例3～7》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様1により、綿ガーゼとICG水溶液を用いて蛍光繊維体を製造した。ICG水溶液の濃度を 4.5×10^{-6} M（実施例3）、 1.5×10^{-5} M（実施例4）、 4.5×10^{-5} M（実施例5）、 1.5×10^{-4} M（実施例6）、 4.5×10^{-4} M（実施例7）にした以外は、実施例1～2の操作を繰り返して、蛍光繊維体を製造した。

30

【0065】

図5Cに示すように、ピーク波長が815～844 nmとなる蛍光発色が見られ、中でも実施例4の 1.5×10^{-4} Mの溶液濃度で得られた蛍光繊維体が、最も高い発光強度と837 nmのピーク波長を示した。ここで、参考例4～8と発光強度を比較すると、低濃度の 4.5×10^{-6} Mと 1.5×10^{-5} Mでは、実施例3及び4の強度が参考例4及び5を下回っているが、それ以上の濃度では、実施例5～7が参考例6～8を上回っており、前記化合物付着工程（A）に続いて、蒸熱処理工程（B）を加えることで、発光強度を大きく向上させることが可能であることを示している。特に高濃度側において、発光強度の増大効果が顕著である。

40

なお、実施態様1における蒸熱処理は、病院等で手術前に行われる「蒸熱滅菌処理」（高温高圧水蒸気処理）で代替することができ、参考例1～15で製造した蛍光繊維体に「蒸熱滅菌処理」を施すことにより、実施態様1と同等の効果を得ることが可能である。

【0066】

《実施例8～9》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2により、綿ガーゼとICG

50

水溶液（実施例 8： 5×10^{-5} M、蒸熱（高温高压）染色時間 10 分、実施例 9： 5×10^{-5} M、同時間 20 分）を用いて蛍光繊維体を製造した。

（準備）の工程は、参考例 1～3 の場合と同様である。

（蒸熱処理工程（B））オートクレーブ（SK メディカル電子社、ラボクレーブ II/V 型）内に所定量の蒸留水を入れ、染色処理液と綿ガーゼの入った染色処理用ガラス瓶に突沸防止のための沸石を数個加え、蓋をしないままの状態オートクレーブ内に設置し、132 で 10 分間または 20 分間の設定で蒸熱処理した。

（洗浄）～（乾燥）の工程は、参考例 1～3 の場合と同様である。

図 6 A に示すように、実施例 8 及び 9 の蛍光繊維体は、730 nm を中心とした近赤外光（照射光）の励起により、830 nm 付近を中心とした蛍光を発した。

10

【0067】

得られた実施例 8 及び 9 の蛍光繊維体の発光スペクトルと発光差スペクトル、発光強度、及び量子収率は、参考例 1～3 と同様の操作により取得した。

図 6 B に示すように、800～960 nm で蛍光発色が見られた。図 6 C に示すように、実施態様 2 で得られた蛍光繊維体は優れた発光強度を示した。なお、発光強度は、蒸熱処理工程（B）の時間が 10 分から 20 分に増加するにしたがってわずかに低下したが、以下に示す実施例 27～31（実施態様 2）、実施例 32～36（実施態様 3）から明らかなように、蒸熱処理工程（B）の時間は、10 分を超えると発光強度にほとんど影響を与えない。従って、実施態様 2 と実施態様 3 における蒸熱処理工程（B）の時間は、15 分を基準とすることとした。

20

【0068】

《実施例 10～15》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、綿ガーゼと ICG 水溶液を用いて蛍光繊維体を製造した。ICG 水溶液の濃度を 4.5×10^{-6} M（実施例 10）、 1.5×10^{-5} M（実施例 11）、 4.5×10^{-5} M（実施例 12）、 1.5×10^{-4} M（実施例 13）、 4.5×10^{-4} M（実施例 14）、 1.5×10^{-3} M（実施例 15）にした以外は、実施例 8～9 の操作を繰り返して、蛍光繊維体を製造した。

なお、蒸熱処理工程（B）は、132 で 15 分間の設定とした。

【0069】

図 7 A に示すように、実施例 10～14 の蛍光繊維体は、730 nm を中心とした近赤外光（照射光）の励起により、830 nm 付近を中心とした蛍光を発した。

図 7 C に示すように、ピーク波長が 811～852 nm となる蛍光発色が見られ、中でも実施例 9 の 1.5×10^{-4} M の溶液濃度で得られた蛍光繊維体が、最も高い発光強度と 834 nm のピーク波長を示した。ここで、実施態様 1 の実施例 3～7 と比較すると、発光強度が低めであるが、化合物付着工程（A）と蒸熱処理工程（B）を同時に行うことで、染色工程に要する時間が 1/6 以下に短縮された。

30

【0070】

《実施例 16～20》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、綿ガーゼと ICG 水溶液（実施例 8： 1×10^{-5} M、実施例 9： 2.5×10^{-5} M、実施例 10： 5.0×10^{-5} M、実施例 11： 7.5×10^{-5} M、実施例 12： 1.0×10^{-4} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。

ICG の溶液濃度を 1×10^{-5} M～ 1.0×10^{-4} M としたこと、及び蒸熱処理工程（B）の時間を 15 分としたことを除いては、実施例 8～9 の操作を繰り返して、蛍光繊維体を得た。

得られた実施例 16～20 の蛍光繊維体の発光スペクトルと発光差スペクトル、発光強度、及び量子収率は参考例 1～3 と同様の操作により取得した。

【0071】

図 8 A に示すように、実施例 16～20 の蛍光繊維体は、730 nm を中心とした近赤

40

50

外光（照射光）の励起により、830nm付近を中心とした蛍光を発した。図8Bに示すように、800～960nmで蛍光発色が見られた。図8Cに示すように実施例16～20で優れた発光強度を示したが、特に実施例19（ 7.5×10^{-5} M）の発光強度が高かった。

【0072】

《実施例21～26》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様3により、実施例10～15で得た蛍光繊維体に、追加の蒸熱処理（B2）を施した。

蒸熱処理工程（B2）の工程は、実施態様1（実施例3～7）の場合と同様である。

図9Aに示すように、実施例21～26の蛍光繊維体は、発光ダイオードから出射される730nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、830nm付近を中心とした蛍光を発した。

図9Cに示すように、ピーク波長が810～861nmとなる蛍光発色が見られ、中でも実施例24の 1.5×10^{-4} Mの溶液濃度で得られた蛍光繊維体が、最も高い発光強度と829nmのピーク波長を示した。ここで、実施態様2（実施例10～15）と発光強度を比較すると、高濃度の 1.5×10^{-4} M以上では、実施例24～26が実施例13～15を上回っており、実施態様2に蒸熱処理工程（B）を加えることで、発光強度をさらに向上させることが可能であることを示している。

【0073】

《実施例27～31》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2により、綿ガーゼとICG水溶液（ 1.5×10^{-4} M）を用いて、異なる蒸熱処理工程（B）の時間（実施例27：10分、実施例28：20分、実施例29：30分、実施例30：45分、実施例31：60分）で蛍光繊維体を製造した。ここで、（準備）、（染色＋蒸熱処理）、（洗浄）～（乾燥）の工程は、実施態様2（実施例10～15）の場合と同様である。

図10Aに示すように、実施例27～31の蛍光繊維体は、発光ダイオードから出射される730nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、ピーク波長が834～843nmとなる蛍光発色が見られ、その発光強度には有意な差が見られなかった。すなわち、実施態様2で染色した場合、蒸熱処理時間は蛍光繊維体の発光特性に顕著な影響を与えないと言える。

【0074】

《実施例32～36》

本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様3により、実施例27～31で得た蛍光繊維体に、追加の蒸熱処理工程（B2）を施した。

蒸熱処理の工程は、実施態様1（実施例3～7）の場合と同様である。

図10Bに示すように、実施例32～36の蛍光繊維体は、発光ダイオードから出射される730nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、ピーク波長が824～833nmとなる蛍光発色が見られ、その発光強度には有意な差が見られなかった。すなわち、実施態様3で染色した場合も、蒸熱処理時間は蛍光繊維体の発光特性に顕著な影響を与えないと言える。ここで、実施態様2（実施例27～31）と発光強度を比較すると、すべての実施例32～36で実施態様2を上回っており、実施態様2に蒸熱処理工程（B）を加えることで、発光強度をさらに向上させることが可能であることを示している。

なお、実施態様3における蒸熱処理は、病院等で手術前に行われる「蒸熱滅菌処理」（高温高圧水蒸気処理）で代替することができ、実施態様2で製造した蛍光繊維体に「蒸熱滅菌処理」を施すことにより、実施態様3と同等の効果を得ることができる。

実施態様1～3により製造した実施例3～7、10～15、及び21～36を俯瞰すると、発光強度が120を越えた場合のピーク波長は、すべて 834 ± 10 nmの範囲に入っており、この範囲の外では発光強度が低下することから、発光強度と発光ピーク波長の間の相関関係が見て取れる。

【0075】

《漏出試験》

本発明の製造方法による蛍光繊維体において、ガーゼに付着したICGの人体内における付着安定性（堅牢性）を検証するため、以下の漏出試験を行った。

綿ガーゼとICG水溶液（ 1.5×10^{-4} M）を用い、浴比1：100にて、(1)付着工程（A）のみ（80分、60分）、(2)実施態様1（80分、60分+蒸熱滅菌）、(3)実施態様2（132分、15分）、(4)実施態様3（132分、15分+蒸熱滅菌）の条件で染色し、それらを脱水後、界面活性剤（Tween 20、(株)バイオメディカルサイエンス）水溶液（ 9.0×10^{-5} mol・L⁻¹、浴比：1：200）で1回、蒸留水で3回洗浄した。ここで、洗浄液の液温は50℃とし、洗浄ごとに毎回脱水を行った。

これらの蛍光繊維体を、人の体液を模したヒトアルブミン生理食塩水溶液（5.0重量%）に37℃、浴比：1：20にて浸漬し、可視紫外分光光度計を用いて、ガーゼ1枚から浸漬液に漏出したICGの物質量を経時的に8時間後まで測定した（図11）。なお、血漿タンパク質の主要成分であるアルブミンとICGは、分子レベルで強く結合することが知られている。その結果、漏出したICGの量は極めて微量であるものの、高感度にて定量可能であった。(1)付着工程（A）のみの蛍光繊維体は、8時間後においても漏出が続いていたのに対し、それを蒸熱滅菌した(2)実施態様1の試料は1時間後までわずかに漏出するものの、その量は極めてわずかであった。また、(3)実施態様2のみの蛍光繊維体は、5時間後まで漏出が続いたものの、その漏出量は(1)の半分以下であり、かつそれを蒸熱滅菌した(4)実施態様3の試料は、1時間後までわずかに漏出するものの、その量は極めてわずかであった。これらの結果より、ICG水溶液による染色後に蒸熱滅菌処理を施すことにより、蛍光繊維体に付着したICG分子がきわめて高い付着安定性（堅牢性）を獲得することが明らかとなった。

【0076】

《実施例37～41、参考例16～17》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様1により、ジアセテート（実施例37）、綿（実施例38）、ナイロン66（実施例39）、ポリエステル（参考例16）、アクリル系繊維（参考例17）、羊毛（実施例40）、絹（実施例41）とICG水溶液（ 7.5×10^{-5} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例9～15と同様である。

（準備）～（脱水）の工程は、参考例9～15の場合と同様である。

（蒸熱処理）と（乾燥）の工程は、実施態様1（実施例3～7）の場合と同様である。

図12に示すように、ピーク波長が810～900nmとなる蛍光発色が見られたが、特にナイロン66、羊毛、絹においては、ピーク波長が900nmであることから、凝集体の形成が強く疑われる。実施例37～41のすべての蛍光繊維体で発光強度が参考例9～15を大きく上回っており、前記化合物付着工程（A）に続いて、蒸熱処理工程（B）を加えることで、発光強度を大きく向上させることが可能であることを示している。特にジアセテート（実施例37）、綿（実施例38）、ナイロン66（実施例39）、羊毛（実施例40）において、発光強度の増大効果が顕著である。

【0077】

《実施例42～45、参考例18～19》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2により、ジアセテート（実施例42）、綿（実施例43）、ナイロン66（実施例44）、ポリエステル（参考例18）、アクリル系繊維（参考例19）、羊毛（実施例45）とICG水溶液（ 4.5×10^{-5} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例9～15と同様である。

（準備）の工程は、参考例9～15の場合と同様である。

（染色+蒸熱処理）の工程は、実施態様2（実施例10～15の場合と同様である。

（洗浄）～（乾燥）の工程は、参考例9～15の場合と同様である。

図13に示すように、ピーク波長が818～920nmとなる蛍光発色が見られたが、

ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 4 2 のジアセテートは、中でも最も高い発光強度を示した。

【0078】

《実施例 4 6 ~ 4 9、参考例 2 0 ~ 2 1》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、ジアセテート（実施例 4 6）、綿（実施例 4 7）、ナイロン 6 6（実施例 4 8）、ポリエステル（参考例 2 0）、アクリル系繊維（参考例 2 1）、羊毛（実施例 4 9）と ICG 水溶液（ $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 1 5 と同様である。

（準備）の工程は、参考例 9 ~ 1 5 の場合と同様である。

（染色 + 蒸熱処理）の工程は、実施態様 2（実施例 1 0 ~ 1 5 の場合と同様である。

（洗浄）~（乾燥）の工程は、参考例 9 ~ 1 5 の場合と同様である。

図 1 4 に示すように、ピーク波長が 8 1 1 ~ 9 2 0 nm となる蛍光発色が見られた。ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 4 8 のナイロン 6 6 は、中でも最も高い発光強度を示した。

【0079】

《実施例 5 0 ~ 5 3、参考例 2 2 ~ 2 3》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、ジアセテート（実施例 5 0）、綿（実施例 5 1）、ナイロン 6 6（実施例 5 2）、ポリエステル（参考例 2 2）、アクリル系繊維（参考例 2 3）、羊毛（実施例 5 3）と ICG 水溶液（ $1.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 1 5 と同様である。

（準備）の工程は、参考例 9 ~ 1 5 の場合と同様である。

（染色 + 蒸熱処理）の工程は、実施態様 2（実施例 1 0 ~ 1 5 の場合と同様である。

（洗浄）~（乾燥）の工程は、参考例 9 ~ 1 5 の場合と同様である。

図 1 5 に示すように、ピーク波長が 8 1 2 ~ 8 4 6 nm となる蛍光発色が見られたが、ジアセテート、ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 5 2 のナイロン 6 6 と実施例 5 3 の羊毛は、ICG 水溶液が低濃度あるにもかかわらず高い発光強度を示した。

【0080】

《実施例 5 4 ~ 5 7、参考例 2 4 ~ 2 5》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、ジアセテート（実施例 5 4）、綿（実施例 5 5）、ナイロン 6 6（実施例 5 6）、ポリエステル（参考例 2 4）、アクリル系繊維（参考例 2 5）、羊毛（実施例 5 7）と ICG 水溶液（ $7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 1 5 と同様である。

（準備）の工程は、参考例 9 ~ 1 5 の場合と同様である。

（染色 + 蒸熱処理）の工程は、実施態様 2（実施例 1 0 ~ 1 5 の場合と同様である。

（洗浄）~（乾燥）の工程は、参考例 9 ~ 1 5 の場合と同様である。

図 1 6 に示すように、ピーク波長が 8 1 3 ~ 8 2 9 nm となる蛍光発色が見られたが、ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 5 6 のナイロン 6 6 と実施例 5 7 の羊毛は、ICG 水溶液が低濃度あるにもかかわらず、マルチファイバークロスを用いた実施態様 2 の中で最高の発光強度を示した。

【0081】

《実施例 5 8 ~ 6 1、参考例 2 6 ~ 2 7》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、ジアセテート（実施例 5 8）、綿（実施例 5 9）、ナイロン 6 6（実施例 6 0）、ポリエステル（参考例 2 6）、アクリル系繊維（参考例 2 7）、羊毛（実施例 6 1）と ICG 水溶液（ $4.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ）を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 1 5 と同様である。

(準備)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

(染色 + 蒸熱処理)の工程は、実施態様 2 (実施例 10 ~ 15 の場合と同様である。

(洗浄) ~ (乾燥)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

図 17 に示すように、ピーク波長が 808 ~ 824 nm となる蛍光発色が見られたが、ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 60 のナイロン 66 と実施例 61 の羊毛は、中でも最も高い発光強度を示した。

【0082】

《実施例 62 ~ 65、参考例 28 ~ 29》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 3 により、ジアセテート (実施例 62)、綿 (実施例 63)、ナイロン 66 (実施例 64)、ポリエステル (参考例 28)、アクリル系繊維 (参考例 29)、羊毛 (実施例 65) と ICG 水溶液 ($4.5 \times 10^{-5} \text{ M}$) を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 15 と同様である。

(準備)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

(染色 + 蒸熱処理)の工程は、実施態様 3 (実施例 21 ~ 26 の場合と同様である。

(洗浄) ~ (乾燥)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

図 18 に示すように、ピーク波長が 812 ~ 914 nm となる蛍光発色が見られた。ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 62 のジアセテートは、中でも最も高い発光強度を示した。

【0083】

《実施例 66 ~ 69、参考例 30 ~ 31》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 3 により、ジアセテート (実施例 66)、綿 (実施例 67)、ナイロン 66 (実施例 68)、ポリエステル (参考例 30)、アクリル系繊維 (参考例 31)、羊毛 (実施例 69) と ICG 水溶液 ($1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$) を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 15 と同様である。

(準備)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

(染色 + 蒸熱処理)の工程は、実施態様 2 (実施例 21 ~ 26 の場合と同様である。

(洗浄) ~ (乾燥)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

図 19 に示すように、ピーク波長が 807 ~ 896 nm となる蛍光発色が見られた。ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 68 のナイロン 66 は、中でも最も高い発光強度を示した。

【0084】

《実施例 70 ~ 73、参考例 32 ~ 33》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 3 により、ジアセテート (実施例 70)、綿 (実施例 71)、ナイロン 66 (実施例 72)、ポリエステル (参考例 32)、アクリル系繊維 (参考例 33)、羊毛 (実施例 73) と ICG 水溶液 ($1.5 \times 10^{-6} \text{ M}$) を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 15 と同様である。

(準備)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

(染色 + 蒸熱処理)の工程は、実施態様 2 (実施例 21 ~ 26 の場合と同様である。

(洗浄) ~ (乾燥)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

図 20 に示すように、ピーク波長が 807 ~ 838 nm となる蛍光発色が見られたが、ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 72 のナイロン 66 と実施例 73 の羊毛は、他の繊維体がほとんど発光しないにもかかわらず、最も高い発光強度を示した。

【0085】

《実施例 74 ~ 77、参考例 34 ~ 35》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 3 により、ジアセテート (実施例 74)、綿 (実施例 75)、ナイロン 66 (実施例 76)、ポリエステル

(参考例 34)、アクリル系繊維(参考例 35)、羊毛(実施例 77)と ICG 水溶液($7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$)を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 15 と同様である。

(準備)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

(染色 + 蒸熱処理)の工程は、実施態様 2 (実施例 21 ~ 26 の場合と同様である。

(洗浄) ~ (乾燥)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

図 21 に示すように、ピーク波長が 807 ~ 824 nm となる蛍光発色が見られたが、ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 76 のナイロン 66 は、マルチファイバークロスを用いた実施態様 3 の中で最高の発光強度を示した。

10

【0086】

《実施例 78 ~ 81、参考例 36 ~ 37》

本実施例及び参考例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 3 により、ジアセテート(実施例 78)、綿(実施例 79)、ナイロン 66 (実施例 80)、ポリエステル(参考例 36)、アクリル系繊維(参考例 37)、羊毛(実施例 81)と ICG 水溶液($4.5 \times 10^{-6} \text{ M}$)を用いて蛍光繊維体を製造した。これらの繊維が一体で縫製されているマルチファイバークロスを用いた点は、参考例 9 ~ 15 と同様である。

(準備)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

(染色 + 蒸熱処理)の工程は、実施態様 2 (実施例 21 ~ 26 の場合と同様である。

(洗浄) ~ (乾燥)の工程は、参考例 9 ~ 15 の場合と同様である。

20

図 22 に示すように、ピーク波長が 806 ~ 821 nm となる蛍光発色が見られたが、ポリエステル、アクリル系では、発光がほとんど検知されなかった。一方、実施例 80 のナイロン 66 と実施例 81 の羊毛は、中でも最も高い発光強度を示した。

【0087】

《実施例 82》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 2 により、綿ガーゼと ICG 水溶液($1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$)を用いて、異なる蒸熱処理温度(121)で蛍光繊維体を製造した。

(準備、染色 + 蒸熱処理、洗浄 ~ 乾燥)の工程は、実施態様 2 (実施例 13)の場合と同様である。

30

図 23 A および図 23 B に示すように、実施例 82 と実施例 13 の蛍光繊維体は、発光ダイオードから出射される 730 nm を中心とした近赤外光(照射光)の励起により、ピーク波長が 834 nm となる蛍光発色が見られ、発光強度は 121 で染色した実施例 47 がわずかに大きな値を示したが、低温での染色工程は ICG の堅牢性の低下が懸念されることから、本発明では、蒸熱滅菌処理装置で標準的な 132 を標準的な蒸熱処理温度とした。

【0088】

《実施例 83 ~ 84、及び参考例 38》

本参考例及び実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法により、ポリウレタンスポンジ(アズワン、SE-EMT-1)と ICG 水溶液($7.5 \times 10^{-5} \text{ M}$)を用いて、蛍光繊維体を製造した。参考例 38 は、本発明の蛍光繊維体の製造方法の化合物付着工程(A)のみの製造方法により、実施例 83 は、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 1 により、実施例 84 は、実施態様 2 により製造した。図 24 に示すように、実施例 83 ~ 84 の蛍光繊維体は、730 nm を中心とした近赤外光(照射光)の励起により、910 nm 付近を中心とした長波長域に蛍光を発した。図 24 に示すように、800 ~ 960 nm で蛍光発色が見られたが、実施態様 1 により製造した実施例 83 の発光強度がやや強かった。

40

ピーク波長がいずれも 900 nm 付近であることから、強固な凝集体の形成が推測される。ポリウレタンはその繰り返し単位に、ICG と親和性の高い極性ウレタン結合を有することから、より低い溶液濃度で染色することで、さらに高い発光強度が得られることが

50

予想される。

【0089】

《実施例85》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2により、綿不織布ガーゼ（白十字、フリーゼ）とICG水溶液（ 1.5×10^{-4} M）を用いて、蛍光繊維体を製造した。繊維体として綿不織布を用いた以外は、（準備、染色＋蒸熱処理、洗浄～乾燥）の工程は、実施例13と同一である。

図25に示すように、実施例85の蛍光繊維体は、730 nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、829 nmを中心とした長波長域に蛍光を発した。綿ガーゼを用いた実施例13と比較すると、発光波長はほぼ同じであり、発光強度がやや低めであるが、蛍光繊維体として十分な発光性能を有している。

10

【0090】

《実施例86～87》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2により、医科用透明ポリウレタンチューブ（バイオリサーチセンター(株)、Micro-Renathane、MRE160 50FT）とICG水溶液（ 1.5×10^{-4} M）を用いて、異なる蒸熱処理温度（121、132）で蛍光繊維体を製造した。

（準備、染色＋蒸熱処理、洗浄～乾燥）の工程は、実施態様2（実施例37と実施例13）と同一であるが、透明チューブの外径は4 mm、肉厚は0.875 mmと厚いことから、蒸熱処理の時間を90分に延長した。

20

図25に示すように、実施例86と実施例87の蛍光繊維体は、730 nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、824 nmを中心とした長波長域に蛍光を発した。ポリウレタンスポンジを用いた実施例84と比較すると、発光波長が大幅に短波長化したことから凝集体の形成が抑制されており、透明ポリウレタンチューブも蛍光繊維体として十分な発光性能を有している。なお、発光強度が相対的に低いのは、透明チューブが光ファイバとして機能するため、ICGからの蛍光発光がチューブ内に閉じ込められて伝搬し、外部に出にくくなったためである。現在、透明ポリウレタンチューブは、外科手術用の胃管チューブ、胆管カテーテル、尿管カテーテルとして使用される例があり、これらが蛍光発光することで、これらの存在を外部から明確に知ることができるとともに、蛍光発光性の標識（マーカー）としても使用することが可能である。

30

【0091】

《実施例88～89》

本実施例では、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様2により、綿ガーゼとICG水溶液（ 7.5×10^{-5} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。ここで、実施例88では、染色処理した綿ガーゼを、蒸留水を満たした別のガラス瓶に浸漬し、40℃で5分間振とうして洗浄した。蒸留水を替えて同様の操作を5回繰り返した。実施例89では、染色処理した綿ガーゼを、生理食塩水（0.9 w/v %の食塩水）を満たした別のガラス瓶に浸漬し、40℃で5分間振とうして洗浄した。生理食塩水を替えて同様の操作を4回繰り返し、その後、蒸留水を満たした別のガラス瓶に浸漬し、40℃で5分間振とうして1回洗浄した。図26に示すように、実施例88、89の蛍光繊維体は、730 nmを中心とした近赤外光（照射光）の励起により、830 nm付近を中心とした蛍光を発した。図26（1C、2C）に示すように、800～960 nmで蛍光発色が見られたが、生理食塩水により洗浄した実施例89の発光強度がわずかに高かった。

40

【0092】

表1に各実施例の繊維体、実施態様、及び発光強度を纏めた。

いずれの実施例の蛍光繊維体において800～880 nm程度の長波長の近赤外光の蛍光発光を確認できたことから、ICG又はICG誘導体が繊維体に結合していると判断できる。

【0093】

【表 1 - 1】

例	繊維体	実施態様	ICG濃度 (M)	染色温度 (℃)	染色時間 (分)	事後蒸熱 処理	発光強度 (任意 単位)	発光ピーク 波長 (nm)
参考例 1	綿ガーゼ	Aのみ	1.5×10^{-4}	80	60	無	36	—
参考例 2			5.0×10^{-5}				150	
参考例 3			5.0×10^{-6}				53	
参考例 4	綿ガーゼ	Aのみ	4.5×10^{-6}	80	60	無	46	815
参考例 5			1.5×10^{-5}				103	821
参考例 6			4.5×10^{-5}				153	829
参考例 7			1.5×10^{-4}				123	843
参考例 8			4.5×10^{-4}				60	857
参考例 9	ジアセテート	Aのみ	7.5×10^{-5}	80	60	無	53	820
参考例 10	綿						85	855
参考例 11	ナイロン 66						68	915
参考例 12	ポリエステル						17	825
参考例 13	アクリル系						78	835
参考例 14	羊毛						19	920
参考例 15	絹						74	900
実施例 1	綿ガーゼ	1	5.0×10^{-4}	80	60	有	95	—
実施例 2			5.0×10^{-5}				64	
実施例 3	綿ガーゼ	1	4.5×10^{-6}	80	60	有	34	815
実施例 4			1.5×10^{-5}				88	818
実施例 5			4.5×10^{-5}				164	821
実施例 6			1.5×10^{-4}				180	837
実施例 7			4.5×10^{-4}				115	844
実施例 8	綿ガーゼ	2	5.0×10^{-5}	132	10	無	137	—
実施例 9					20		120	
実施例 10	綿ガーゼ	2	4.5×10^{-6}	132	15	無	15	811
実施例 11			1.5×10^{-5}				51	819
実施例 12			4.5×10^{-5}				114	824
実施例 13			1.5×10^{-4}				135	834
実施例 14			4.5×10^{-4}				90	852
実施例 15			1.5×10^{-3}				45	888
実施例 16	綿ガーゼ	2	1.0×10^{-5}	132	15	無	43	—
実施例 17			2.5×10^{-5}				71	
実施例 18			5.0×10^{-5}				108	
実施例 19			7.5×10^{-5}				143	
実施例 20			1.0×10^{-4}				120	
実施例 21	綿ガーゼ	3	4.5×10^{-6}	132	15	有	20	810
実施例 22			1.5×10^{-5}				31	813
実施例 23			4.5×10^{-5}				78	815
実施例 24			1.5×10^{-4}				174	829
実施例 25			4.5×10^{-4}				152	843
実施例 26			1.5×10^{-3}				75	861

【表 1 - 2】

例	繊維体	実施態様	ICG濃度 (M)	染色温度 (℃)	染色時間 (分)	事後蒸熱 処理	発光強度 (任意 単位)	発光ピーク 波長 (nm)
実施例 27	綿ガーゼ	2	1.5×10^{-4}	132	10	無	146	838
実施例 28					20		144	838
実施例 29					30		137	834
実施例 30					45		138	843
実施例 31					60		140	843
実施例 32	綿ガーゼ	3	1.5×10^{-4}	132	10	有	171	824
実施例 33					20		168	824
実施例 34					30		186	833
実施例 35					45		173	829
実施例 36					60		176	833
実施例 37	ジアセテート	1	7.5×10^{-5}	80	60	有	156	810
実施例 38	綿						173	830
実施例 39	ナイロン 66						220	900
参考例 16	ポリエステル						44	820
参考例 17	アクリル系						58	825
実施例 40	羊毛						86	900
実施例 41	絹						89	900
実施例 42	ジアセテート	2	4.5×10^{-5}	132	15	無	247	818
実施例 43	綿						170	843
実施例 44	ナイロン 66						125	898
参考例 18	ポリエステル						10	832
参考例 19	アクリル系						5	828
実施例 45	羊毛						58	920
実施例 46	ジアセテート	2	1.5×10^{-5}	132	15	無	128	811
実施例 47	綿						175	829
実施例 48	ナイロン 66						243	892
参考例 20	ポリエステル						7	824
参考例 21	アクリル系						5	834
実施例 49	羊毛						58	920
実施例 50	ジアセテート	2	1.5×10^{-6}	132	15	無	7	820
実施例 51	綿						49	814
実施例 52	ナイロン 66						384	839
参考例 22	ポリエステル						7	815
参考例 23	アクリル系						5	812
実施例 53	羊毛						301	846
実施例 54	ジアセテート	2	7.5×10^{-7}	132	15	無	5	820
実施例 55	綿						20	813
実施例 56	ナイロン 66						383	827
参考例 24	ポリエステル						4	818
参考例 25	アクリル系						3	814
実施例 57	羊毛						300	829

【表 1 - 3】

例	繊維体	実施態様	ICG濃度 (M)	染色温度 (℃)	染色時間 (分)	事後蒸熱 処理	発光強度 (任意 単位)	発光ピーク 波長 (nm)
実施例 5 8	ジアセテート	2	4.5×10^{-7}	132	15	無	5	820
実施例 5 9	綿						14	812
実施例 6 0	ナイロン 6 6						379	824
参考例 2 6	ポリエステル						3	809
参考例 2 7	アクリル系						2	808
実施例 6 1	羊毛						313	823
実施例 6 2	ジアセテート	3	4.5×10^{-5}	132	15	有	221	812
実施例 6 3	綿						179	829
実施例 6 4	ナイロン 6 6						127	898
参考例 2 8	ポリエステル						15	849
参考例 2 9	アクリル系						10	843
実施例 6 5	羊毛						50	914
実施例 6 6	ジアセテート	3	1.5×10^{-5}	132	15	有	83	807
実施例 6 7	綿						153	821
実施例 6 8	ナイロン 6 6						249	892
参考例 3 0	ポリエステル						12	835
参考例 3 1	アクリル系						7	826
実施例 6 9	羊毛						161	896
実施例 7 0	ジアセテート	3	1.5×10^{-6}	132	15	有	8	811
実施例 7 1	綿						29	815
実施例 7 2	ナイロン 6 6						393	836
参考例 3 2	ポリエステル						10	807
参考例 3 3	アクリル系						6	816
実施例 7 3	羊毛						294	838
実施例 7 4	ジアセテート	3	7.5×10^{-7}	132	15	有	4	800
実施例 7 5	綿						9	813
実施例 7 6	ナイロン 6 6						398	824
参考例 3 4	ポリエステル						6	808
参考例 3 5	アクリル系						3	807
実施例 7 7	羊毛						307	824
実施例 7 8	ジアセテート	3	4.5×10^{-7}	132	15	有	3	800
実施例 7 9	綿						7	811
実施例 8 0	ナイロン 6 6						375	820
参考例 3 6	ポリエステル						3	813
参考例 3 7	アクリル系						2	806
実施例 8 1	羊毛						283	821
実施例 8 2	綿ガーゼ	2	1.5×10^{-4}	121	15	無	152	834
参考例 3 8	ポリウレタン スポンジ	Aのみ	7.5×10^{-5}	80	60	無	95	910
実施例 8 3		1		80	60	有	108	900
実施例 8 4		2		132	15	無	82	910

【表 1 - 4】

例	繊維体	実施態様	I C G濃度 (M)	染色温度 (℃)	染色時間 (分)	事後蒸熱 処理	発光強度 (任意 単位)	発光ピーク 波長 (nm)
実施例 8 5	綿不織布	2	1. 5 x 1 0 ⁻⁴	1 3 2	1 5	無	1 0 7	8 2 9
実施例 8 6	ポリウレタン チューブ	2		1 2 1	9 0		3 5	8 2 4
実施例 8 7				1 3 2	9 0		7 3	8 2 3
実施例 8 8	綿ガーゼ	2	7. 5 x 1 0 ⁻⁵	1 3 2	1 5	無	8 5	—
実施例 8 9							1 0 8	
参考例 3 9	絹	Aのみ	7. 5 x 1 0 ⁻⁵	8 0	6 0	無	7 4	—
実施例 9 0		1		8 0	6 0	有	8 9	
実施例 9 1		2		1 3 2	1 5	無	1 7 2	

【0097】

《使用例 1》

図 27 は、I C G 濃度の異なる水溶液を用い、実施態様 2 にて製造した綿ガーゼ（実施例 10 ~ 15）を、蛍光イメージングシステム（F I S、S T R Y K E R 社、S P Y - P H I システム）を用いて、蛍光緑色モード、蛍光青 / 橙モード、又は蛍光モノクロモードで検出した写真である。図 28 に示すように、すべての綿ガーゼが明るい緑色で映写されており、大腸を透過しながら十分な発光強度を有している。

20

【0098】

《使用例 2》

本使用例では、実施例 24 で製造した I C G 染色の綿ガーゼを M I P S 手術支援装置（三鷹光機）によりディスプレイを通さずに直接、観察している。図 29 に示すように、I C G の蛍光波長は 830 nm を中心とする近赤外光であるため肉眼では視認できないが、プロジェクションマッピング技術の応用により明るい青色で投影されており、目視による十分な視認感を有している。

【0099】

《使用例 3》

本使用例では、実施例 24 で製造した I C G 染色の綿ガーゼを、実際の消化器系外科手術で用い、綿ガーゼ蛍光繊維体を蛍光緑色モードで検出した写真である（図 30）。個々の写真の説明は以下の通り。a . 胃小網背側へ I C G 蛍光ガーゼを留置する前の様子。b . 胃小網背側に I C G 蛍光ガーゼ留置後、白色光下ではガーゼは同定できない。c . ガーゼからの I C G 蛍光が胃小網を透過している様子。d . 白色光下で I C G 蛍光ガーゼを同定。e . 結腸間膜下へ I C G 蛍光ガーゼ配置前。f . ガーゼからの I C G 蛍光が結腸間膜を透過している様子。白色光下ではガーゼは同定できない。g . 蛍光を頼りに結腸間膜を後腹膜から剥離して白色光下で I C G 蛍光ガーゼを同定。h . 白色光下で I C G 蛍光ガーゼを同定。i . ガーゼの術中紛失を想定、小腸間膜背側へ I C G 蛍光ガーゼを留置する前の様子。j . ガーゼからの I C G 蛍光。k . 小腸間膜背側に I C G 蛍光ガーゼ留置後、白色光下ではガーゼは同定できない。l . ガーゼからの I C G 蛍光が小腸間膜を透過している様子。ガーゼの紛失予防になること示された。m . ガーゼの術中紛失を想定、I C G 蛍光ガーゼを脾臓背側に留置、白色光下では同定できない。n . 脾臓背側に留置した I C G 蛍光ガーゼが近赤外光下で同定可能。o . I C G 蛍光を頼りに結腸間膜を後腹膜から剥離した後の様子。p . ガーゼを取り除いた後、組織からの I C G 蛍光はなく、ガーゼからの漏出は認めないことが確認できる。

30

【0100】

《参考例 39 及び実施例 90 ~ 91》

本参考例及び実施例では、化合物付着工程（A）のみの製造方法、本発明の蛍光繊維体の製造方法の実施態様 1 ~ 2 により、絹布帛と I C G 水溶液（ 7.5×10^{-5} M）を用いて蛍光繊維体を製造した。絹布帛（羽二重、色染社）を用いたこと、及び I C G 水溶液

50

の濃度を $7.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ としたことを除いては、参考例 1 ~ 3、実施例 1 ~ 2、又は実施例 8 ~ 9 に準じた操作を繰り返して蛍光繊維体を得た。

図 3 1 に示したように、800 ~ 960 nm で蛍光発色が見られた。

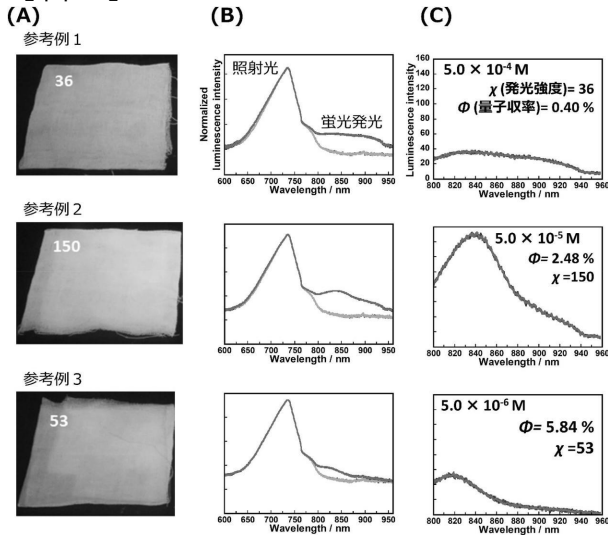
【産業上の利用可能性】

【0101】

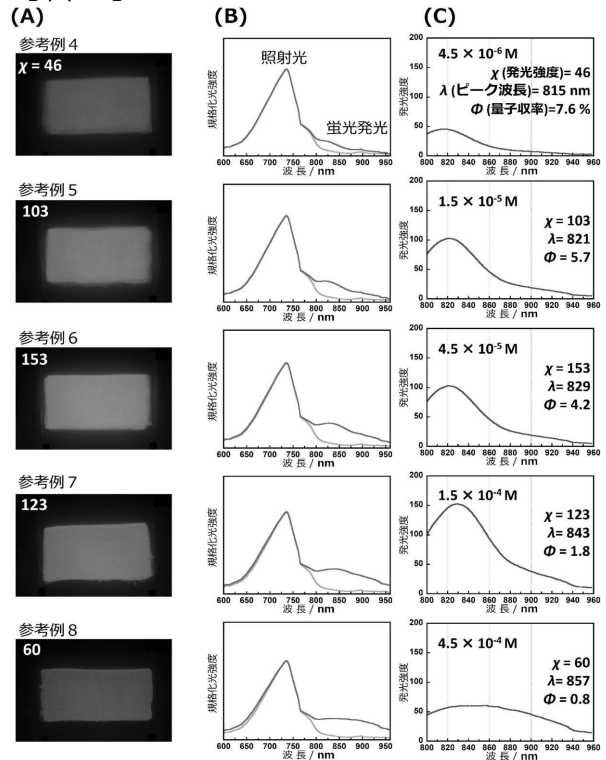
本発明の蛍光繊維体は、蛍光イメージングシステム (FIS) を用いた外科手術において、効果的に使用することができ、簡便に且つ高い確率でガーゼなどの残置事故を防ぐとともに、これらの繊維体をガーゼやスポンジ、多種類の医療器具として用いることにより、患者の体内に一時的に挿入・留置して使用することができ、かつ手術を円滑に行うための解剖学的位置情報の獲得や、手術の進行方向を正確に誘導 (ガイド) するための蛍光発光性の標識 (マーカー) として使用することができる。

10

【図 1】



【図 2】



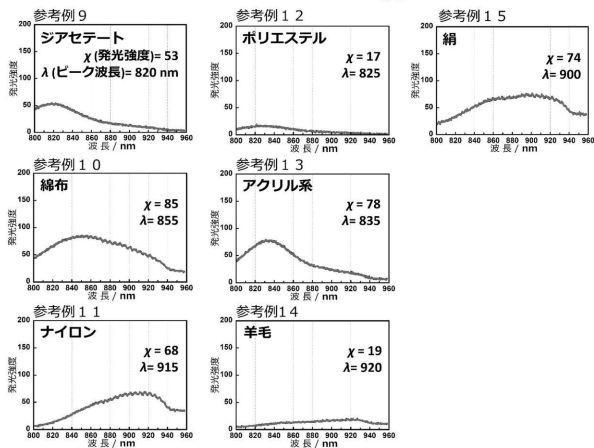
【図 3】

(A)



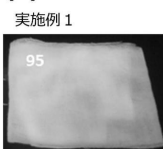
- ① ジアセテート
② 綿
③ ナイロン66
④ ポリエステル
⑤ アクリル系
⑥ 羊毛
⑦ 絹

(B)

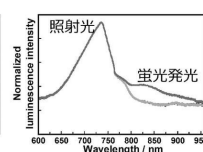


【図 4】

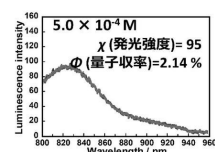
(A)



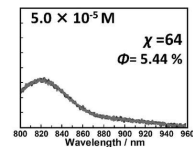
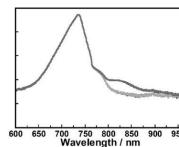
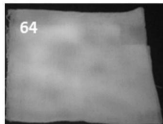
(B)



(C)

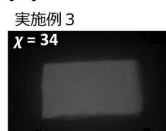


実施例 2

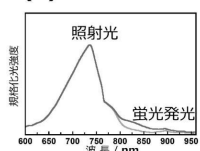


【図 5】

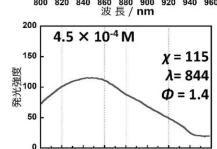
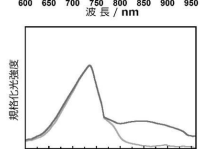
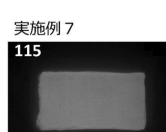
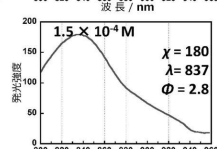
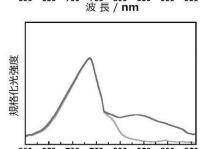
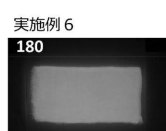
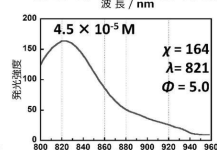
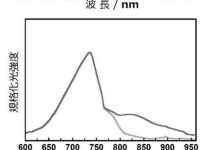
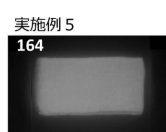
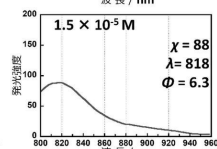
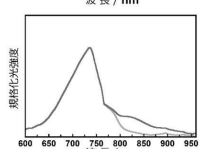
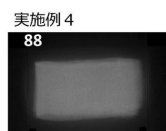
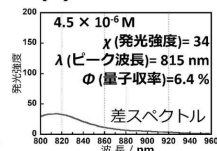
(A)



(B)

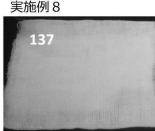


(C)

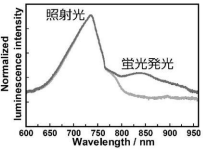


【図 6】

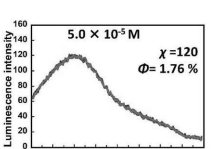
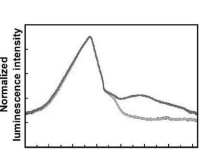
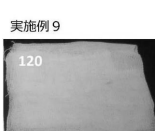
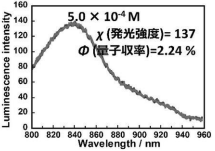
(A)



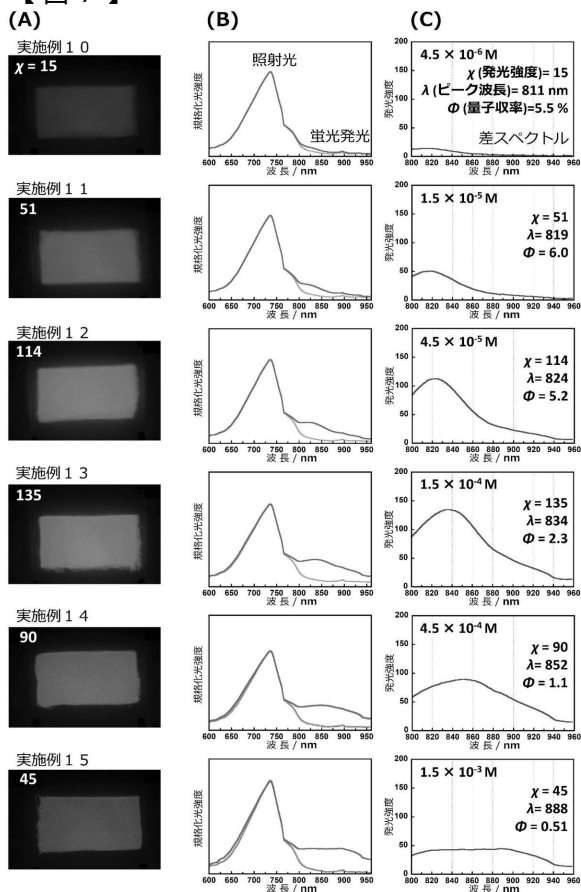
(B)



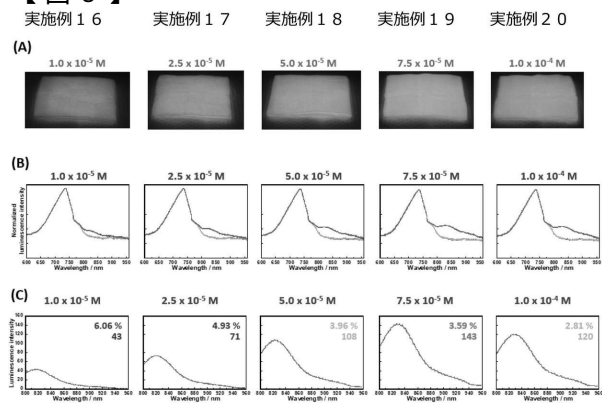
(C)



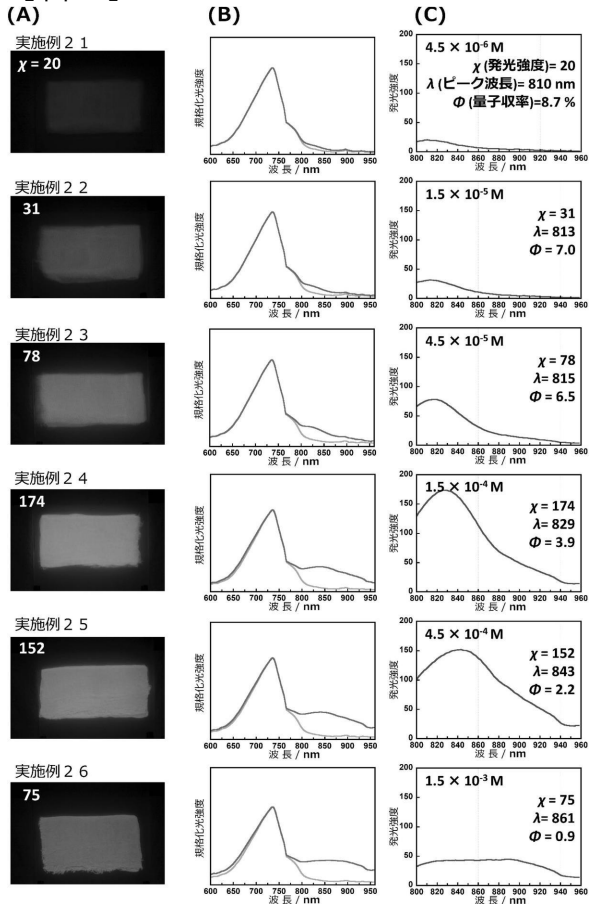
【図 7】



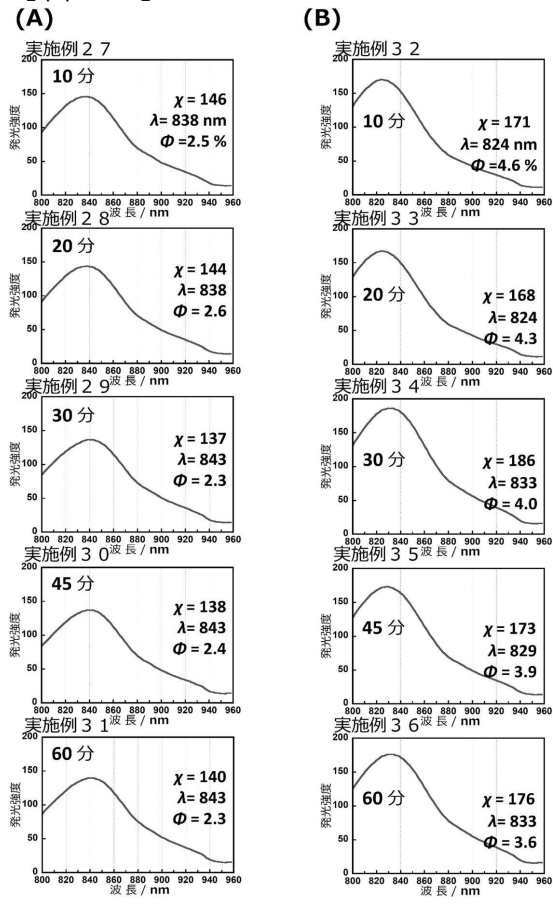
【図 8】



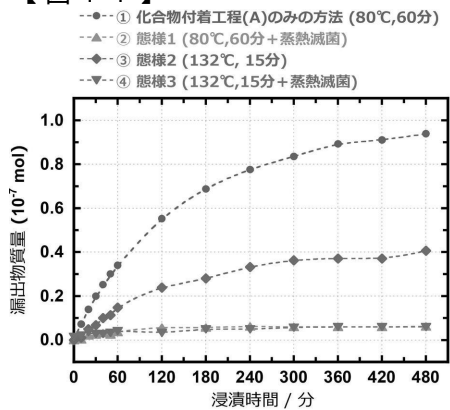
【図 9】



【図 10】

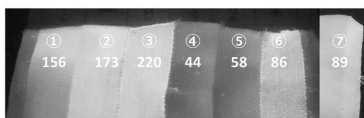


【図 1 1】



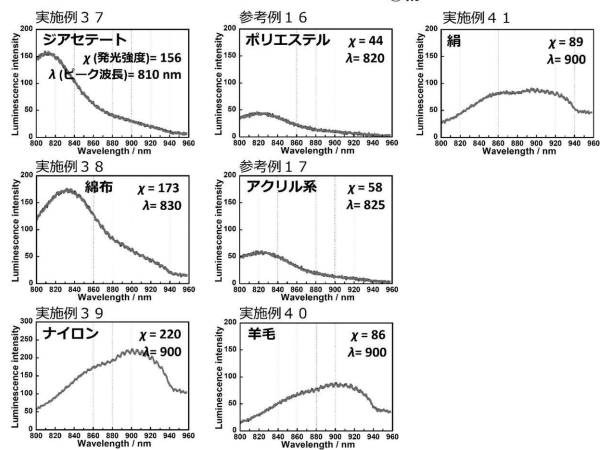
【図 1 2】

(A)

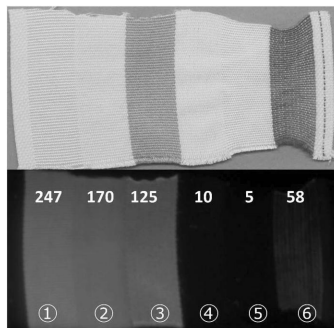


- ① ジアセート
 ② 綿
 ③ ナイロン66
 ④ ポリエステル
 ⑤ アクリル系
 ⑥ 羊毛
 ⑦ 絹

(B)

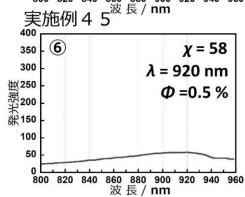
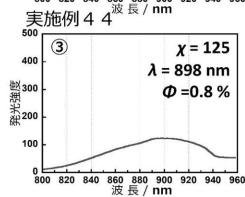
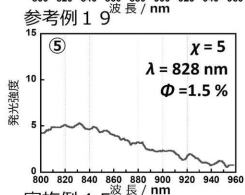
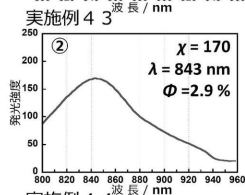
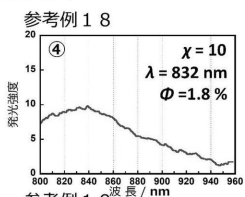
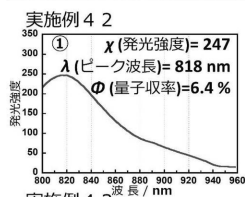


【図 1 3】

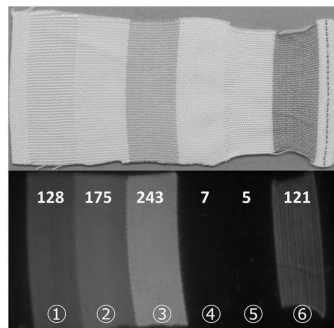


態様 2
 4.5×10^{-5} M

- ① ジアセート
 ② 綿
 ③ ナイロン66
 ④ ポリエステル
 ⑤ アクリル系
 ⑥ 羊毛

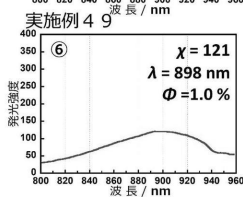
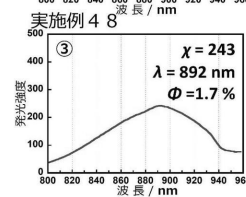
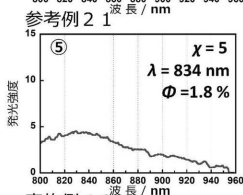
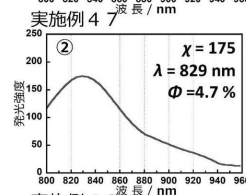
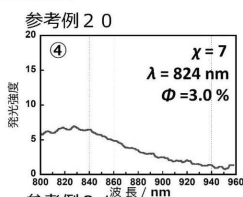
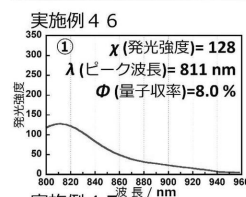


【図 1 4】

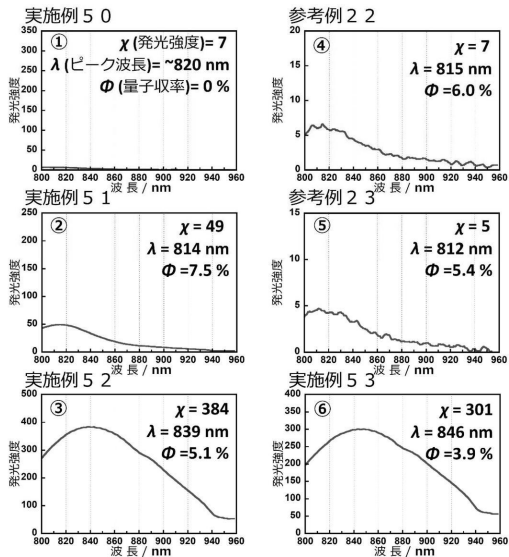
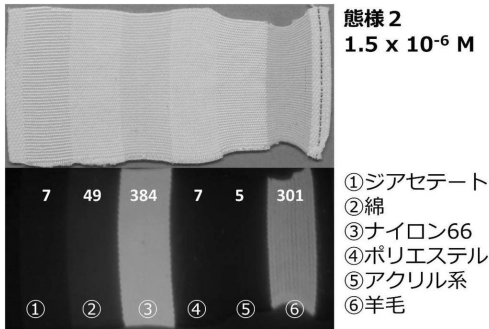


態様 2
 1.5×10^{-5} M

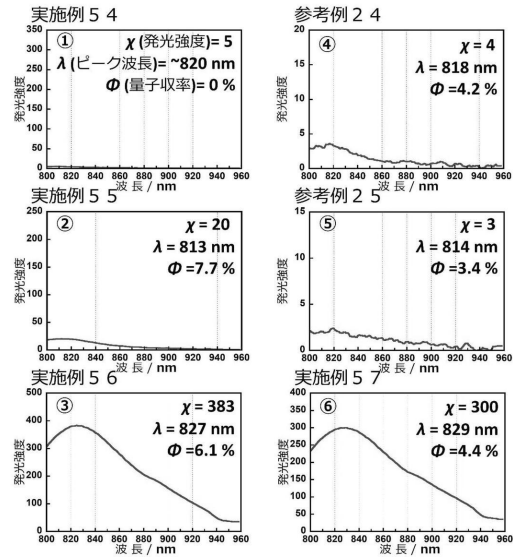
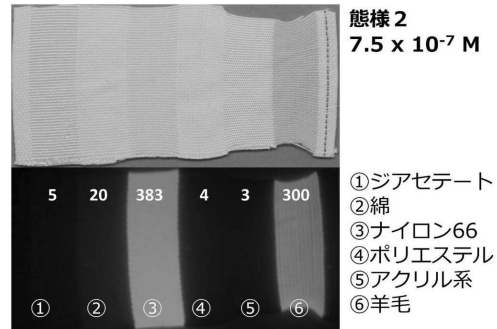
- ① ジアセート
 ② 綿
 ③ ナイロン66
 ④ ポリエステル
 ⑤ アクリル系
 ⑥ 羊毛



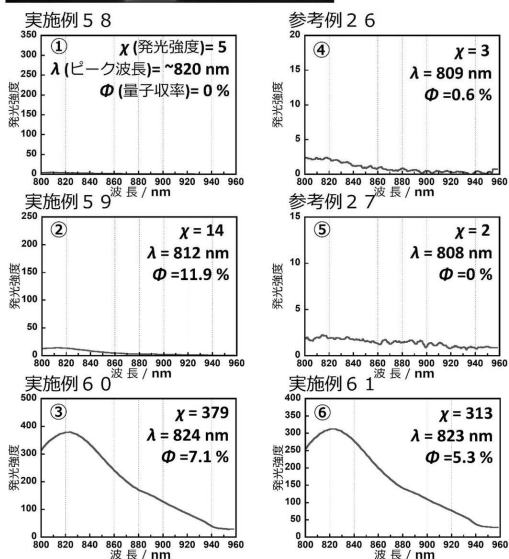
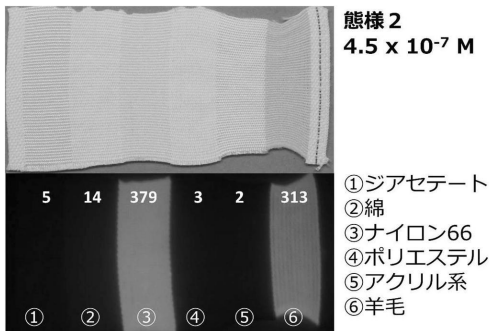
【図 15】



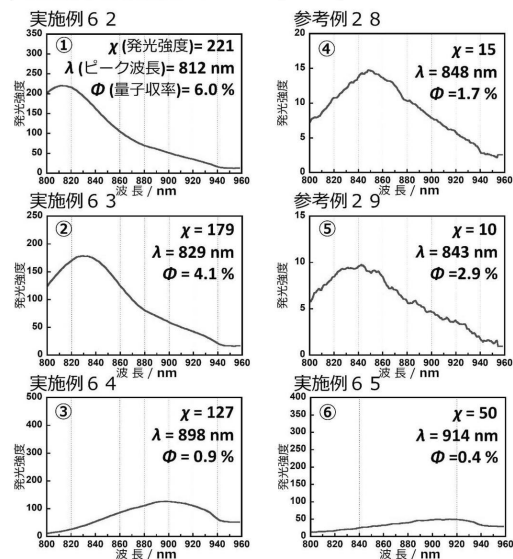
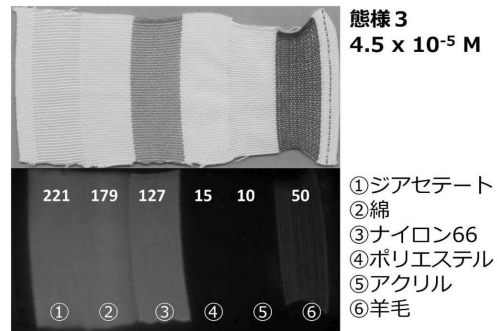
【図 16】



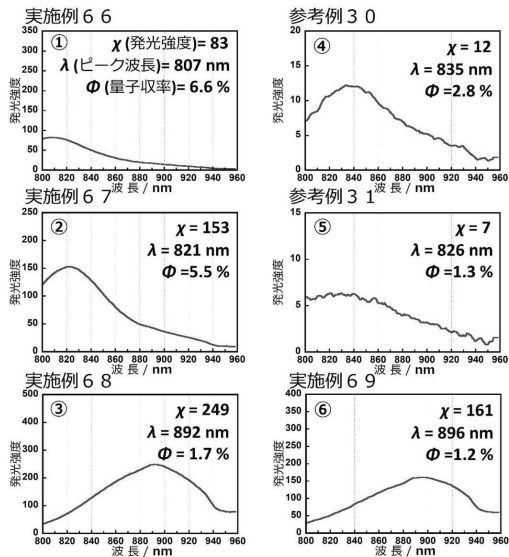
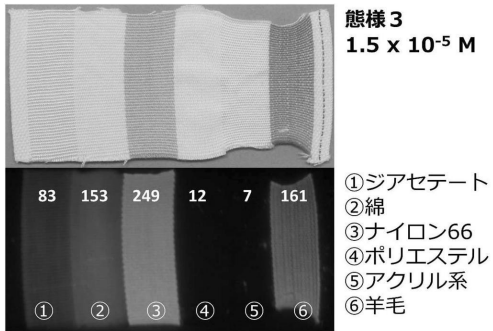
【図 17】



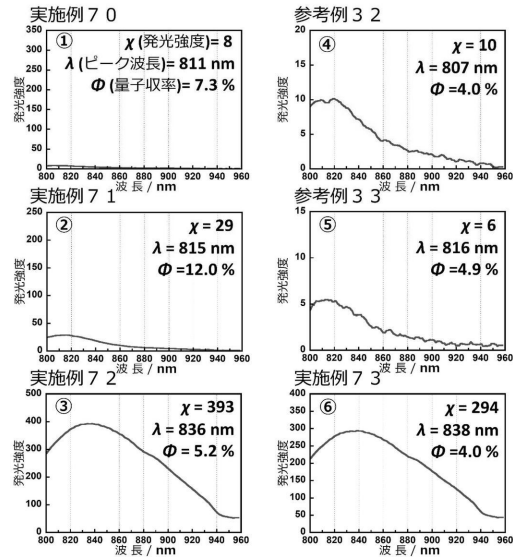
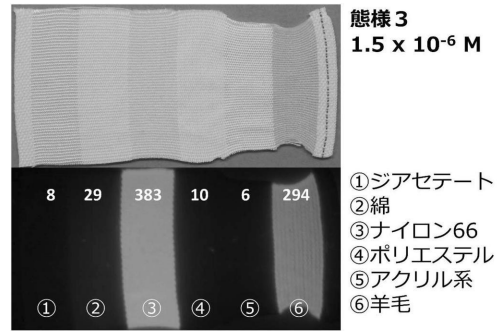
【図 18】



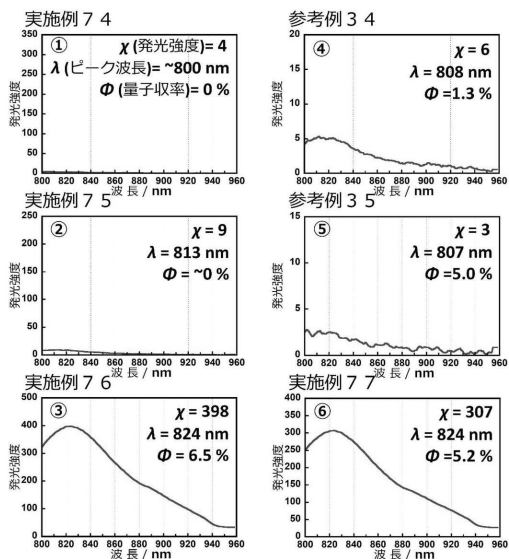
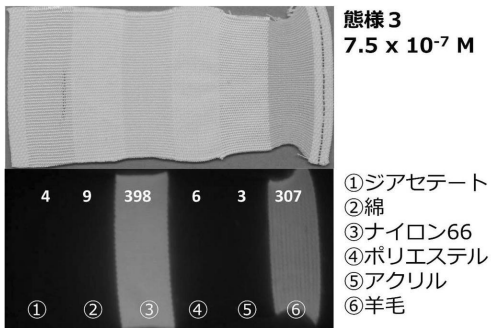
【図 19】



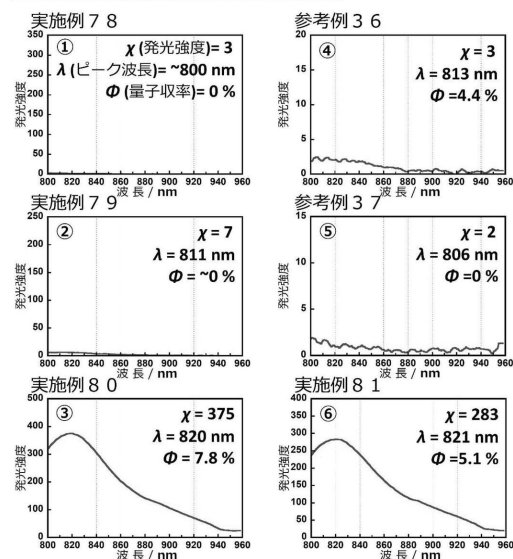
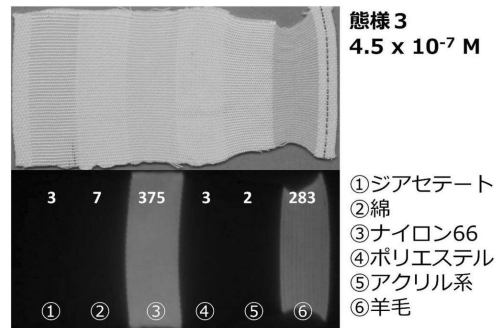
【図 20】



【図 21】



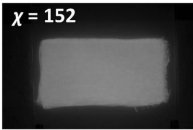
【図 22】



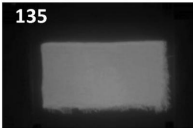
【図 2 3】

(A)

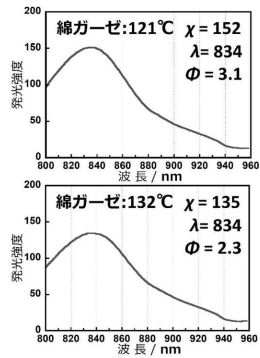
実施例 8 2
 $\chi = 152$



実施例 1 3
135

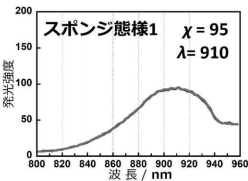
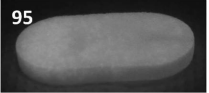


(B)

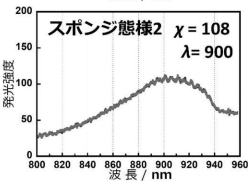
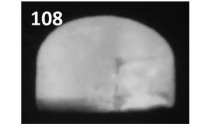


【図 2 4】

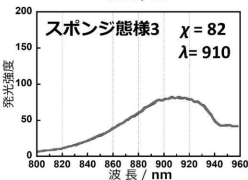
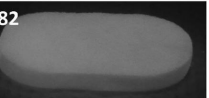
参考例 3 8



実施例 8 3



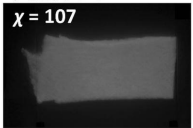
実施例 8 4



【図 2 5】

(A)

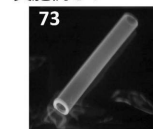
実施例 8 5
 $\chi = 107$



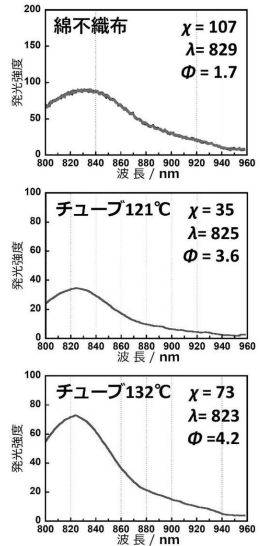
実施例 8 6
35



実施例 8 7
73



(B)



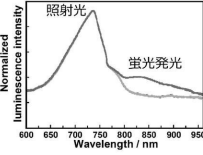
【図 2 6】

(A)

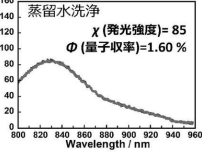
実施例 8 8



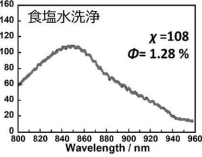
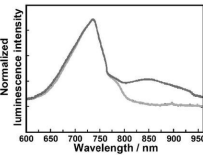
(B)



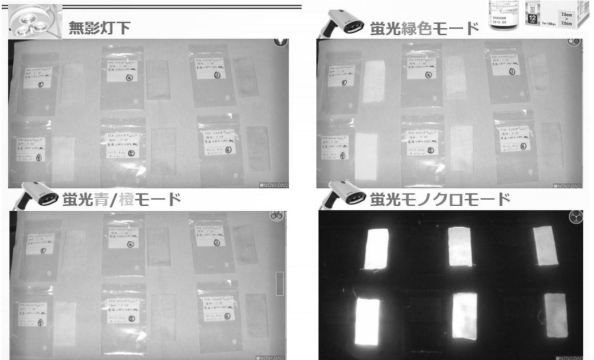
(C)



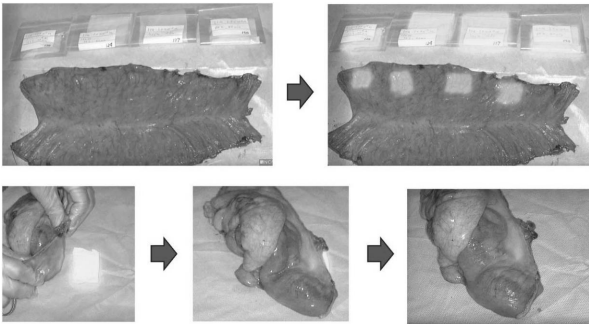
実施例 8 9



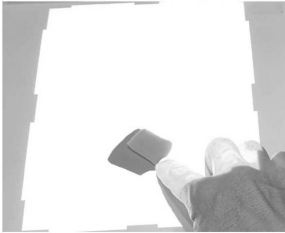
【図 2 7】



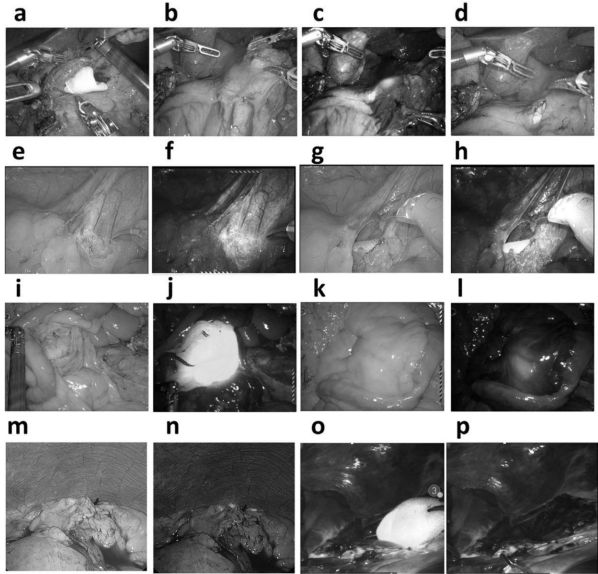
【図 28】



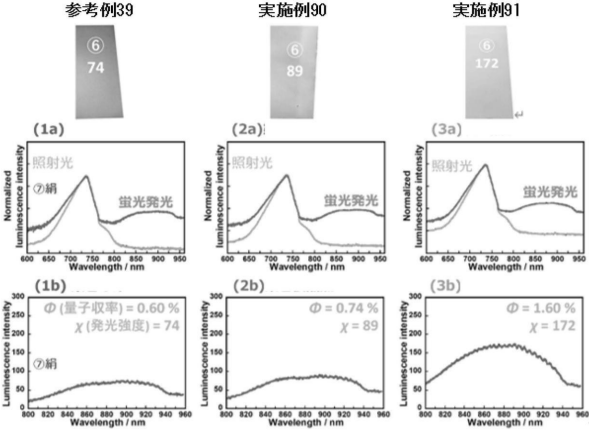
【図 29】



【図 30】



【図 31】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
D 0 6 M 13/473 (2006.01) D 0 6 M 13/473
C 0 9 K 11/06 (2006.01) C 0 9 K 11/06
D 0 6 M 13/07 (2006.01) C 0 9 K 11/06 6 4 5
D 0 6 M 13/07

(72)発明者 安藤 慎治
東京都目黒区大岡山二丁目 1 2 番 1 号 国立大学法人東京科学大学内
(72)発明者 安永 秀計
京都府京都市左京区松ヶ崎橋上町 1 番地 国立大学法人京都工芸繊維大学内
(72)発明者 田代 良彦
東京都品川区旗の台一丁目 5 番 8 号 学校法人昭和大学内

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 3 0 3 8 1 7 (U S , A 1)
中国特許出願公開第 1 1 6 8 0 8 2 7 2 (C N , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 0 3 4 9 0 (U S , A 1)
中国特許出願公開第 1 0 9 1 7 2 5 1 6 (C N , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 L 1 5 / 0 0 - 3 3 / 1 8
D 0 6 M 1 3 / 0 0 - 1 5 / 7 1 5
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)