

後の推移に注目する必要がある。

接合材の不具合のみを取り出しているが、摩耗やゆるみの例はなく、実質的に破損報告だけである。全体的に増加傾向にあり、特に、近年、プレートの報告が急増しているが、原因は不明である。米国では、このような傾向は見られない。

結果的に3つの不具合報告(破損、磨耗、ゆるみ)がほぼ同じ数となっている。破損では接合材が半分を占めており、人工関節だけで考えると、磨耗、ゆるみの報告が破損よりも多いことになる。磨耗、ゆるみが同一症例で同時に起こっている例も少なくない。

年推移でも、同傾向だが、ゆるみの報告が減少しつつある。

磨耗について比較すると、膝より股関節の割合がやや増えている。また、その他の関節における磨耗報告が、出荷数に比べると割合が多い。既に述べたが、この中には股・膝関節と明示されていないものの、両関節に関係があると思われる報告も少なからず含まれているため、特に問題になる程ではないと考えている。

1999年からの股関節の磨耗報告増加が顕著である。同様の傾向は磨耗報告が増加したことによることが明らかである。米国でも1999年にピークはあるものの、特に増加傾向は見られていない。ポリエチレンの磨耗に関する議論が話題になったことによる報告数の増加という可能性もあるように感ずる。なお、機能不全が年々増えているように見えるが、「機能不全」という語が報告内に多く記載されるようになった現れと考えている。

ゆるみでは、磨耗よりも、さらに股関節での比率が多い。米国でも、磨耗は膝関節に圧倒的に多く、ゆるみは股関節の方が多くなっている。

年推移でも同様の傾向を示しているが、近年になって、顕著な減少傾向を示している。出荷数は年々増加している訳であるから、ゆるみは常識的になって報告に現れてこなくなったのか、用具の発達に伴って、ゆるみが実際に少なくなったのか、理由は明らかではないが後者であることを望みたい。米国では特に減少傾向は見られていない。

磨耗と共に、ゆるみでは、膝関節のほぼ動きのない年推移(図12)より、股関節の動

きが気にかかるところである。

破損においては、人工関節と接合材とに2分され、人工関節では、股関節、膝関節がほぼ同数である。出荷数や全体の不具合報告数を考慮すると、膝関節での破損比率が股関節より高いことが懸念される場所である。米国では、それ程の差が無く、膝関節の方が出荷数が多いことを考え合わせると、むしろ股関節の破損報告の比率がやや高くなると思われる。また、人工関節に比べて、接合材の報告の多さが顕著である。これは、FDAでも同様であり、出荷数が人工関節よりも多いことと相乗して、人工関節ほど強度が大きくないことも大いに関係がある。年推移でも、接合材と人工関節はほぼ同じで、接合材の報告の多さが目立つところである。

人工関節だけを見ると、近年は、膝関節よりも股関節の報告が上回っているようである。最近年では、共にやや減少傾向にある。

全体的に増加傾向にあるが、特にプレートの報告が急増していることが懸念される。2003年の報告数が全体的に少なくなっており、今後の動向が興味あるところである。

初年度の報告で示した日本整形外科学会でのアンケート調査の結果では、分類法、調査方法、時期などが異なるため、単純には比較できないが、1997年の結果と非常に良く一致している。破損文献報告数は、破損不具合数と直結しないとはいえ、本集計が現状と差が大きくないことを示している。

股関節だけを取ってみると、ゆるみが一番多く、破損報告の比率が少ない。年推移を見ると、ゆるみ、破損は減少傾向だが、磨耗の増加傾向が顕著であり、磨耗に注目する必要がある。米国の例では、破損がやはり少ないものの磨耗が一番多くなっている。

一方、膝では、破損が一番多くなっており、股関節より負担がかかりやすいことの現れとも考えられる。しかし、米国では、破損は股関節より実数は多いものの、比率的には一番小さくなっており、磨耗が圧倒的に多い。

[日米比較]

日米の大きな違いは、米国では膝関節の方が使用数が多いのに対し、日本では股関節の方が膝関節の2倍近くとなっていることである。米国の肥満度が日本より高く、

膝に負担がかかりやすいことに依るのであろう。また、米国の人口は日本の 2.2 倍に過ぎず、股関節の 3.3 倍、膝関節の 8.3 倍という数値は、人工関節置換手術が日本より広く行われているためと思われる。

同様に、不具合報告数でも、米国では膝関節の方が股関節より多いのに対し、日本では股関節文献数の方が膝関節の倍以上である。従って、股・膝関節に関する限り、不具合数の差は日米の体格の差と言うより、むしろ市販数と密接な関連があるように思われる。

#### FDA の不具合情報データベース

以前に、FDA の不具合報告全体のインハウス・データベースを作成したが、データ量が多すぎて検索時間が数分かかり、パソコンレベルでは種々の応用には限界があった。今回のように整形外科インプラント分野の有用な情報だけに限れば、他の用具の情報も混在せず、スピードも上昇して全文検索も可能となり、パソコンレベルでも有用なシステムになると予想した。

実際に構築したところ、16,620 件を取り扱っているため、上記のデータベースほどではないにしても、一つ一つの検索にやや時間を要した。とはいうものの、類似用具(同一分類用具)の不具合を一覧できたり、限定的ではあるが、材料やセメントの有無で整理できる点は価値があると考えている。新しいデータの更新は時間を要する困難な仕事になるが、より使いやすいインターフェースと共に改良を加えてみたい。

この研究の国内文献検索に御尽力頂いた、千葉大学整形外科の守屋秀繁、原田義忠、鈴木昌彦の各先生に深謝したい。

## B. 結論

### 1) 天然医用材料安全性確保・評価手法開発

抗菌活性や免疫増強作用などを持つことから注目されているキチン類に混在する LPS の回収と不活化に関する改良点と問題点について検討した結果、キチン、キトサンからの LPS 回収率は短時間の 0.1M 塩酸抽出を適用することにより飛躍的に改善されることが明らかになった。

アルカリ処理は各種天然材料スポンジの構造や機能を大きく変化させることなく、混在する LPS 量を低減する処理法とし

て有用であることが判明した。また、次亜塩素酸ナトリウム処理はスポンジ構造に影響を与えるが、LPS 不活化効果に加え、材料の種類によっては分解性の向上、異物反応の低減などを期待できることが明らかになった。

### 2) 新規材料の免疫原性評価手法開発

医用材料による即時型アレルギーを評価する手法として、BALB/c 系雌性マウスに試験物質をアジュバントとともに腹腔内投与し、血清中総 IgE 抗体価を測定する方法を開発し、OVA、BSA、トリプシンインヒビターなどの酵素類、ゼラチン、コラーゲン等の医用材料について適用した。タンパク質によって、陽性反応を起こす投与量、IgE 抗体価および高い値を示す動物の割合に差があり、それぞれのアレルギー性強度を順位づけられる可能性があった。IgE 以外では、総 IgG、IgG1 値は増加したが、IgG2a、IgG2b は変化が少なく、IgE に勝る指標とは考えられなかった。また、得られた反応の原因物質を決定するには、特異的 IgE 抗体の定量が必要である。低分子量化学物質については、IgE test ではなく、popliteal lymph node assay (PLNA) が有用であった。PLNA では IgE test に比べて高用量の試験物質を投与する必要がある。アレルギー性の評価には適切な抽出条件と試験法との組み合わせが必要である。

### 3) in vitro 発癌リスク評価手法

これまでに実施された、フィルム状の PLLA による in vitro 発癌活性およびラット皮下埋植試験での in vivo 発癌活性が、化学発癌によるものか材料発癌によるものかを調べるために、本研究で粒子状の PLLA を用いてトランスフォーメーション試験を実施した。その結果、粒子状 PLLA の in vitro 発癌活性は陽性であった。この結果から PLLA の発癌活性は化学的なものであることが示唆された。しかしながら、最終結論をだすためには、粒子状 PLLA や可能であれば溶液状の PLLA での in vivo 試験も含めた総合的な判断が必要と考えられる。

### 4) in vivo 発癌実験

病理検査が終了していないので最終的な結論はまだ得られていない。

## 5) セラミックス関節磨耗試験法開発

(1)人工関節用ポリエチレンを対象とする従来の磨耗試験法はセラミック/セラミック人工股関節の材料を評価するためには不適當である。

(2)繰り返し亜脱臼やインピンジメントによる破壊的な磨耗に対するセラミックスの信頼性を評価するためにエッジと円筒面を組み合わせた往復動試験磨耗試験を提案した。この場合には蒸留水を用いることができ、短時間の試験で十分である。

(3)以上2種類の極端に異なる試験を併用することによって長寿命で信頼性の高い人工関節用セラミックを開発することが可能である。

## 6)非破壊・耐久性試験法の開発

最終的な結論はまだ得られていないが、整形外科インプラントの力学的安全性の評価にあたっての問題点を明確にすることができた。

## 7)人工関節の力学・組織評価法開発

タクトイルセンサによる接触応力測定を行い臨床で用いられている4種類の人工関節ステムを評価した。固定法の良否を判断する評価基準として応力分布のリアルタイム2次元デジタル画像が有用であることを示した。緩みを防ぐ良好な固定には、接触応力の不安定な変動を押さえるべきであること。また、力を伝えたい部位には高い接触応力が現れるべきであることが明らかになった。

## 8)微小(バイオ)軟骨組織・動脈瘤栓塞材とステントの力学試験・解析法開発

### I. 微小(バイオ)軟骨組織の力学試験法開発

微小生体軟組織の強度特性を評価する手段として、加圧空気による体積変化を精密に測定し、体積弾性率を求める方法を考案した。試料を加工や損傷することなく、短時間で測定できるため、組織再生治療用に培養している細胞の成熟度を培養の途中段階で継続的に評価できる方法として利用できる。

### II. 動脈瘤栓塞材とステントの力学試験・解析法開発

人体の弾性率に近く透明な血管モデルを

作製できた。流体と構造の相互作用を考慮したコンピューターシミュレーション技術を開発する必要がある。

## 9)生体材料、再生材料の評価試験法開発

再生軟骨の耐摩耗性、形状保持性は生体軟骨に遠く及ばず、今後これらの諸元の測定が重要であろうと思われた。

## 10)形状記憶合金の力学試験法開発

超弾性Ti-Ni合金製ステント用疲労試験機を試作した。従来型の試験機に比べ優れている点を列記すると、内部循環系を採用していることにより、試験溶液の管理が容易であること、空気圧駆動方式でないため、圧力付加の信頼性が高いこと、供試体ステントに負荷する応力が実際の状況により近いことがあげられる。

## 11)正常ヒト骨芽細胞を用いたチタン合金の骨組織適合性評価に関する研究

従来から医療材料として使用されているTi-6Al-4Vは、骨芽細胞の増殖および分化を阻害した。一方、Ti-6Al-2Nb-1Ta-0.8Mo、Ti-15Mo-5Zr-3AlおよびTi-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pdは、Ti-6Al-4Vと比べて、骨芽細胞の増殖および分化を促進させた。今回試験した新規チタン合金は、従来から使用されているTi-6Al-4Vと比べて機械的性質も同等以上であり、細胞毒性のあるバナジウムを含んでいないことから、優れた金属材料である。

## 12)整形インプラント製品の不具合情報公開データ・ベースの構築・解析・利用手法の開発

本年度は過去20年間の人工関節、接合材の破損、摩耗、ゆるみに関する国内文献検索を行なってデータベースを作成すると共に、その集計を行った。その結果、日本では人工股関節の報告が他に比して多いことがわかり、米国の膝関節が多いのと対照的であった。股・膝関節の不具合報告数に関しては、日米とも、ほぼ市販数に比例していると思われた。また、人工関節の破損、摩耗、ゆるみについては、日米で異なった比率になると共に、それぞれの不具合の年推移も各不具合によって特徴があり、日本の股関節報告では、摩耗が増加傾向、ゆるみが減少傾向にあった。接合材ではプレー

トの破損報告が増加傾向にあり、米国でも傷害に繋がる破損報告が一番多いことと考え合わせると、プレートに最も注意を払うべきと考えられた。また、米国の整形外科インプラント用具の不具合情報についてもデータベースを作成し、Web で検索可能にした。なお、整形外科インプラントに関しては、日米英共に、安全性情報・回収などの安全対策は適切に行われているものと思われた。

## F. 健康危険情報

セラミック/セラミック人工股関節における亜脱臼の繰り返しによる破壊的摩耗に対して材料の安全性を評価するためには本研究で提案するエッジと円筒面を組み合わせた摩耗試験が有効である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 土屋利江, ティッシュエンジニアリング用マテリアルの製品化条件と国際標準化 再生医療 5月号 2004 印刷中
- 2) 土屋利江, バイオマテリアルの安全性を考える, バイオマテリア 3月号, 22-2, 69-70, 2004
- 3) Haishima Y., Hasegawa C., Yagami T., Tsuchiya T., Matsuda R. and Hayashi Y. Estimation of uncertainty in kinetic-colorimetric assay of bacterial endotoxins. J. Pharm. Biomed. Anal., 32, 495-503 (2003).
- 4) Nakagawa Y., Murai T., Hasegawa C., Hirata M., Tsuchiya T., Yagami T. and Haishima Y. Endotoxin contamination in wound dressings made of natural biomaterials. J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater., 66B, 347-355 (2003).
- 5) ・島由二. 発熱性物質試験. 医療材料・医療機器の安全性と生体適合性 (土屋利江監修), シーエムシー出版, p. 37-42 (2003).
- 6) ・島由二. エンドトキシン試験. 医療材料・医療機器の安全性と生体適合性 (土屋利江監修), シーエムシー出版, p. 43-50 (2003).
- 7) Ahmed S., Tsuchiya T., A novel role of TGF- $\beta$  and Connexin43 in mouse tumorigenesis caused by Poly-L-lactic acid: Increase of the TGF- $\beta$ 1 level suppress the expression of Connexin43 in higher tumorigenic mice J. Biomed. Mater. Res. In press.
- 8) Matsuoka A, Tsuchiya T. Gene expression profiling of BALB/3T3 transformants induced by poly(L-lactic acid) or polyurethane films in vitro: more potent osteosarcoma-like gene expression by the former than by the latter. J Biomed Mater Res 2004; in press.
- 9) Ikeuchi, K., Morita, Y., Nakata, K., Kim, Y. H., Sekino, T., Niihara, K.: Wear of alumina/zirconia nano-composite for ceramic/ceramic joint prostheses. Tribological Research and Design for Engineering Systems. : 257-261 (2003)
- 10) Shibata, N., Tomita, N., Ikeuchi, K. : Gamma-irradiation aggravates stress concentration along subsurface grain boundary of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) under sliding fatigue environment. Biomed Mater Eng. 13 : 35-45 (2003)
- 11) Shibata, N., Tomita, N., Ikeuchi, K. : Microscopic destruction of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) under uniaxial tension. Biomed Mater Eng. 13 : 47-57 (2003)
- 12) Shibata, N., Tomita, N., Onmori, N., Kato, K., Ikeuchi, K. : Defect initiation at subsurface grain boundary as a precursor of delamination in ultrahigh molecular weight polyethylene. J Biomed Mater Res. 67A : 276-284 (2003)
- 13) 池内 健 : 人工関節用ポリエチレンの摩耗試験. 「医療材料・医療機器の安全性と生体適合性」(土屋利江 編、シーエムシー出版、東京) 59-63 (2003)
- 14) 池内 健 : セラミック/セラミック人工股関節用材料の摩耗試験. 「医療材料・医療機器の安全性と生体適合性」(土屋利江 編、シーエムシー出版、東京) 64-67 (2003)

- 15) Ohta M, Takura A, Mabuchi K, Shibata T: Influence of Occlusion Failure on the Lubrication Mechanism of Temporomandibular Joints. Proceedings of the 4th International Biotribology Forum, Fukuoka, 82-83, 2003.
- 16) Sakai R, Mabuchi K: Digital simulation imaging the stress distribution in joint prostheses for the assessment of fixation methods. The Journal of the Institute of Image Electric Engineers of Japan, 32(5): 709-716, 2003.
- 17) 雨尾公暁, 三科博司, 酒井利奈, 吉野 洋, 野村寛之, 馬淵清資: 圧力分布の最適化を尺度とした人工股関節固定法の評価. 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 24, 293-297, 2003.
- 18) 酒井利奈, 糸満盛憲, 高平尚伸, 内山勝文, 雨尾公暁, 馬淵清資: 人工股関節における固定部接触面積に依存する応力分布のゆらぎ. 日本人工関節学会誌, 33, 155-156, 2003.
- 19) 酒井利奈, 雨尾公暁, 馬淵清資: 圧力分布の最適化を尺度とした人工股関節固定法の評価—広範囲接触と部分接触の比較—. 日本人工関節学会誌, 33, 157-158, 2003.
- 20) Mabuchi K, Ohta M, Sakai R, Ujihira M: Appropriate radial clearance of ceramic-on-ceramic total hip prostheses to realize squeeze-film lubrication. Clinical Biomechanics, in press.
- 21) 堤 定美, 姜 有峯, 鄭 徳泳: 微小生体組織の体積弾性率の in situ 測定法, 「医療材料・医療機器の安全性と適合性」(土屋利江編, シーエムシー出版, 東京): pp.193-199, 2003.
- 22) Yusuke Morita, Naohide Tomita, Hideyuki Aoki, Shigeyuki Wakitani, Yasushi Tamada, Toru Suguro and Ken Ikeuchi: Visco-elastic properties of cartilage tissue regenerated with fibroin sponge, Bio-medical Material and Engineering, 12, 291-298(2002)
- 23) YASUJI HARADA, NAOHIDE TOMITA, SHIGEYUKI WAKITANI, YOSHIO MII, MASANORI OKA and SADAMI TSUTSUMI: Use of Controlled Mechanical Stimulation in Vivo to Induce Cartilage Layer Formation on the Surface of Osteotomized Bone, TISSUE ENGINEERING, 8(6), 969-978(2002)
- 24) Koji Mori, Koji Hattori, Takashi Habata, Shigeo Yamaoka, Hideyuki Aoki, Yusuke Morita, Yoshinori Takakura, Naohide Tomita and Ken Ikeuchi: Measurement of the mechanical properties of regenerated articular cartilage using wavelet transformation, Tissue Engineering for Therapeutic Use, 6, 133-142(2002)
- 25) N. Tomita, H. Aoki, Y. Morita, S. Wakitani, Y. Tamada, K. Ikeuchi, K. Hattori and T. Suguro: Reconstruction of Knee Joint Using Total Knee Regeneration System, Tissue Engineering for Therapeutic Use, 6, 41-49(2002)
- 26) 青木秀之, 園部正人, 勝呂 徹, 富田直秀, 原田恭治, 森田有亮, 服部耕治, 玉田 靖, 脇谷滋之: フィブロインゲルを用いた軟骨再生の試み, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 23, 13-18(2002)
- 27) 寺田宏平, 竹中 慎, 池内 健, 富田直秀: 関節過重下での膝半月板のバイオメカニクス, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 23, 185-190(2002)
- 28) 森田有亮, 富田直秀, 池内 健, 青木秀之, 脇谷滋之, 玉田 靖: 培養軟骨再生過程における動的粘弾性特性の変化, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 23, 7-12(2002)
- 29) 森 浩二, 森田有亮, 富田直秀, 池内健, 服部耕治, 幅田 孝, 山岡茂雄, 高倉義典, 青木秀之: 超音波を利用した関節軟骨の力学特性の測定, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 23, 97-105(2002)
- 30) 園部正人, 青木秀之, 勝呂 徹, 服部耕治, 吉川隆章, 高倉義典, 富田直秀: 骨髄間質細胞に対するフルバスタチンの骨形成促進効果, 骨折, 25(1), 57-60, (2003)
- 31) 園部正人, 富田直秀, 青木秀之, 原田恭治, 森田有亮, 池内 健, 服部耕治,

- 玉田 靖, 脇谷滋之, 勝呂 徹: 硫酸化フィブロインスポンジを用いた軟骨再生の試み, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 24, 45-51(2003)
- 32) 森田有亮, 富田直秀, 青木秀之, 園部正人, 脇谷滋之, 玉田 靖, 勝呂 徹, 池内 健: 再生軟骨の潤滑特性, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 24, 53-58(2003)
- 33) Hideyuki Aoki, Naohide Tomita, Yusuke Morita, Koji Hattori, Yasuji Harada, Masato Sonobe, Shigeyuki Wakitani and Yasushi Tamada: Culture of chondrocytes in fibroin-hydrogel sponge, *Bio-Medical Materials and Engineering*, 13(4), 309-316(2003)
- 34) Yusuke Morita, Naohide Tomita, Hideyuki Aoki, Shigeyuki Wakitani, Yasushi Tamada, Toru Suguro and Ken Ikeuchi: Evaluation of dynamic visco-elastic properties during cartilage regenerating process in vitro, *Bio-Medical Materials and Engineering*, 13(4), 345-353(2003)
- 35) Hideyuki Aoki, Naohide Tomita, Yasuji Harada, Koji Hattori, Masato Sonobe and Toru Suguro: The report of the cartilage regeneration using Total Joint Regeneration System(Internal-fixator type), *Bio-Medical Materials and Engineering*, 13(4), 411-417(2003)
- 36) 富田直秀: 最近の生体材料設計に関して, *NEW DIAMOND*, 19(2), 5-8(2003)

## 2. 解説, 図書

- 1) Naohide Tomita (共同執筆): Polymeric biomaterials for orthopedic surgery, *Recent Research Developments in Biomaterials*, 275-287(2002)
- 2) 富田直秀: 人工膝関節用ポリエチレンの耐久性, 次々世代人工膝関節の提案(特集: TKAの手術成績を向上させるポイント), *関節外科: 基礎と臨床*, 19(8), 1011-1018(2000)
- 3) 原田恭治, 富田直秀: 軟骨再生における力学的環境の設定, *骨・関節・靭帯*, 14(8), 809-813(2001)
- 4) 富田直秀: 股・膝関節再生の課題と将来展望, *BIO INDUSTRY*, 19(7), 44-52(2002)
- 5) 富田直秀: 植木職人に転職して一材料設

計から環境設計へ, *バイオマテリアル*, 20(5), 357-358(2002)

- 6) 富田直秀: III. 最近の話題 生体吸収性材料の現状と展望, *関節外科*, 21(10月増刊号), 124-127(2002)
- 7) 富田直秀: 半月板, 再生医療工学の最先端, 第II部 再生組織 第6章 四肢部, 202-207(2002)
- 8) 富田直秀: 軟骨再生のための治療機器開発, *BME*, 16(2), 33-38(2002)
- 9) 富田直秀: 最近の生体材料設計に関して, *NEW DIAMOND*, 19(2), 5-8(2003)

## 3. 学会発表

- 1) 伊佐間和郎, 島由二, 長谷川千恵, 佐々木和夫, 土屋利江. ガンマ線照射コラーゲンスポンジの骨芽細胞に及ぼす影響. 第3回日本再生医療学会総会(2004年3月・幕張).
- 2) 島由二, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江. キチン類に混在するエンドトキシンの回収と不活化. 第25回日本バイオマテリアル学会大会(2003年12月・大阪).
- 3) 伊佐間和郎, 島由二, 土屋利江. ガンマ線照射コラーゲンの骨芽細胞に及ぼす影響. 第25回日本バイオマテリアル学会大会(2003年12月・大阪).
- 4) 五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江: 第25回日本バイオマテリアル学会大会(2003.12)
- 5) Kumatani, I., Hyon, S., Hayami, T., Matsumura, K., Morita, Y., Ikeuchi, K., Sakaguchi, K., Tutumi, S.: Effects of watercontents of poly(vinyl alcohol) hydrogel as an artificial articular cartilage on damage degree of natural articular cartilage. *Fukuoka International Forum: Biotribology 2003* (2003.8.30 福岡)
- 6) Mackova, H., Morita, Y., Kim, Y., Sekino, T., Niihara, K., Ikeuchi, K.: Wear test simulating concentrated contact during relocation after microseparation in all-ceramic hip joint. *Fukuoka International Forum: Biotribology 2003* (2003.8.30 福岡)
- 7) 池内 健: 生物とトライボロジー 「トライボロジー研究会 第14回講演

- 会」(2003.1.24 横浜)
- 8) 池内 健, 富田直秀 : 関節軟骨の測定と潤滑機能評価、医療機器フォーラム設立記念シンポジウム「21世紀の医療機器 Tissue Engineering -開発と評価」(2003.10.25 東京)
  - 9) 酒井利奈, 糸満盛憲, 野村寛之, 馬淵清資 : ネットワーク対応医用画像を用いた 3D-FEM解析による人工股関節固定法の評価. 第 31 回 画像電子学会年次大会, 九州, 2003.6.20. (予稿集 p.135-36)
  - 10) 内山勝文, 西 かおり, 長江祐吾, 氏平政伸, 馬淵清資, 糸満盛憲 : マイクロ波加温処理したウシ皮質骨の力学的強度の検討. 日本機械学会 2003 年度年次大会, 徳島, 2003.8.5-8. (発表 8.8. 講演論文集 VII No.03-1, 187-188).
  - 11) 馬淵清資 : 関節のトライボロジ. 日本顎口腔機能学会第 31 回学術大会特別講演, 札幌, 2003.10.4. (抄録集 p.6-9).
  - 12) 大田未知, 田倉明子, 馬淵清資, 柴田考典 : 顎関節の潤滑メカニズムに対する咬合の影響. 日本顎口腔機能学会第 31 回学術大会, 札幌, 2003.10.4. (抄録集 p.22-23).
  - 13) 内山勝文, 高平尚伸, 糸満盛憲, 氏平政伸, 長江祐吾, 西かおり, 馬淵清資, 柿沼祐子, 井上松久 : 第 30 回臨床バイオメカニクス学会, 宇部, 2003.11.27-28. 講演 27(抄録集 p.65).
  - 14) 大田未知, 馬淵清資, 田倉明子, 柴田考典 : 摩擦測定によるブタ顎関節の咬合適合性評価. 第 30 回臨床バイオメカニクス学会, 宇部, 2003.11.27-28. 講演 27 (抄録集 p.121).
  - 15) 酒井利奈, 糸満盛憲, 野村寛之, 恵良優子, 馬淵清資 : 股関節ステム固定部接触応力の感圧フィルムによる測定と三次元有限要素法解析. 第 30 回臨床バイオメカニクス学会, 宇部, 2003.11.27-28. 講演 28 (抄録集 p.179).
  - 16) 馬淵清資 : 人工関節の力学・組織評価方法開発. 医薬品等医療技術リスク評価研究事業「医療用具の有効性・安全性評価手法の開発に関する研究」成果報告部会, 東京, 3003.12.26.
  - 17) 酒井利奈, 糸満盛憲, 野村寛之, 恵良優子, 馬淵清資 : 股関節ステム初期固定評価のためのタクトイルセンサを用いた応力分布測定. 第 34 回日本人工関節学会, 千葉, 2004.1.30. 講演 I-5-17 (抄録集 p.181).
  - 18) 内山勝文, 高平尚伸, 酒井利奈, 馬淵清資, 高崎純孝, 山本豪明, 福島健介, 岩瀬大, 糸満盛憲 : IMC ステムの短期成績-X線学的評価—. 第 34 回日本人工関節学会, 千葉, 2004.1.31. 講演 II-3-31 (抄録集 p.252)
  - 19) 伊佐間和郎, 土屋利江, 金属塩の正常ヒト骨芽細胞の増殖及び分化に及ぼす影響, 第 23 回日本バイオマテリアル学会大会 (2001, 京都)
  - 20) 伊佐間和郎, 松下富春, 土屋利江, 正常ヒト骨芽細胞を用いたチタン合金の骨組織適合性の評価, 第 24 回日本バイオマテリアル学会大会 (2002, 東京)

#### 協力研究者

- |       |                      |
|-------|----------------------|
| 中岡竜介  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>療品部  |
| 長谷川千恵 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>療品部  |
| 松田良枝  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>療品部  |
| 小園 知  | 神奈川歯科大学高次口腔科学<br>研究所 |
| 佐々木和夫 | 日本ハム (株) 中央研究所       |

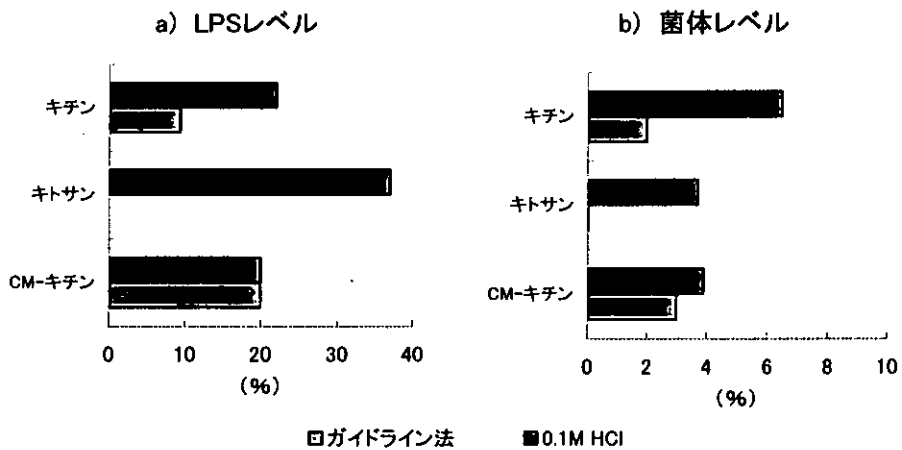
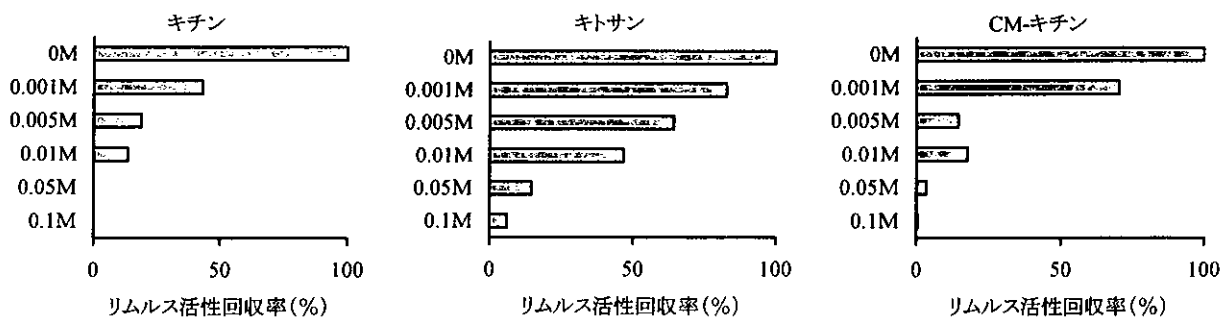


図1 エンドトキシン回収条件の検討

NaOH 処理



NaClO 処理

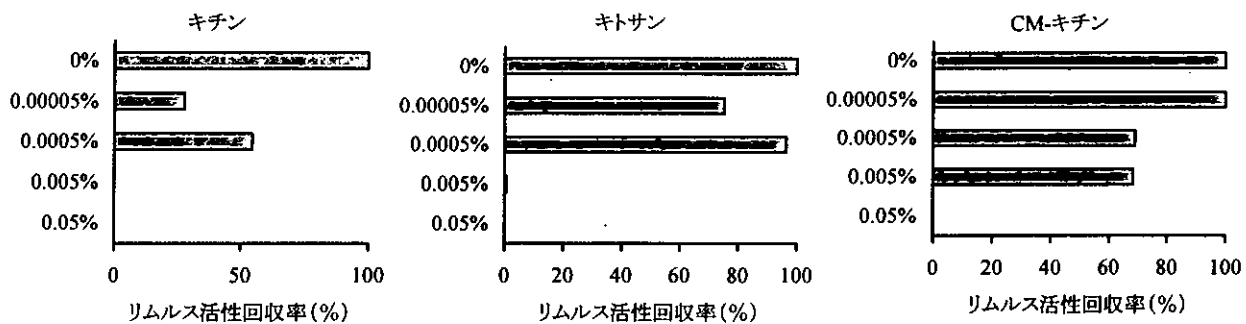


図2 LPS不活化条件の検索



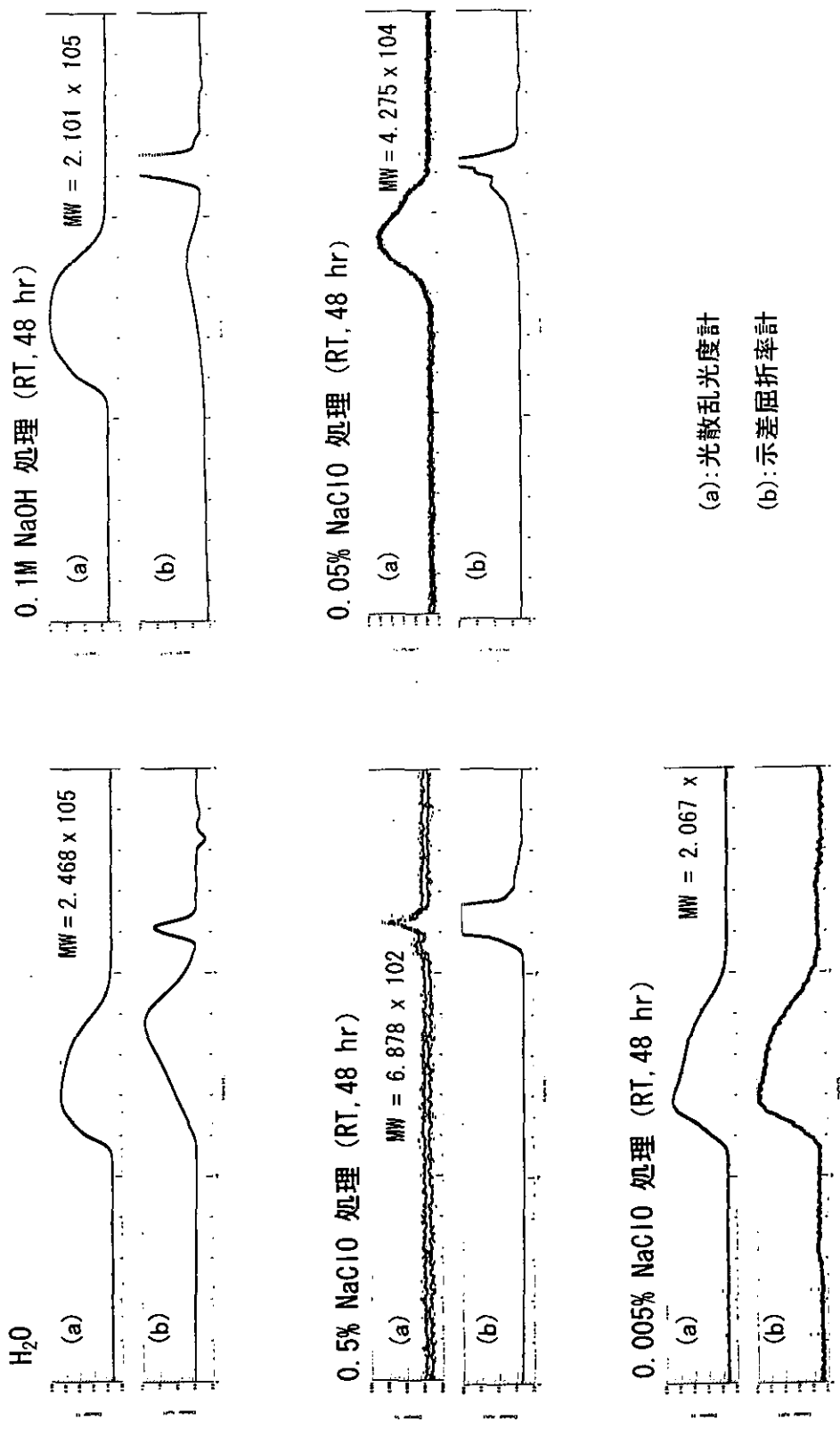
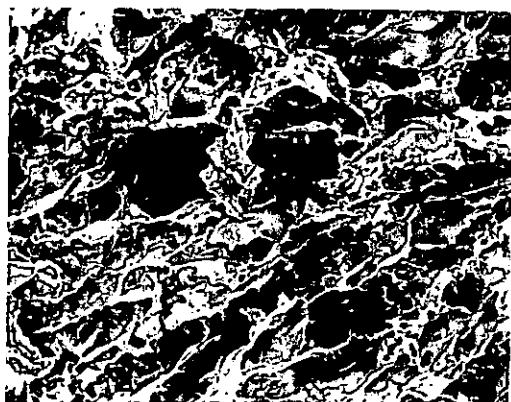


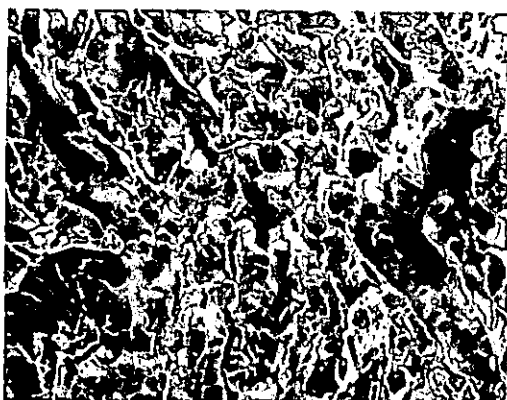
図3 CM-キチンの分子量変化



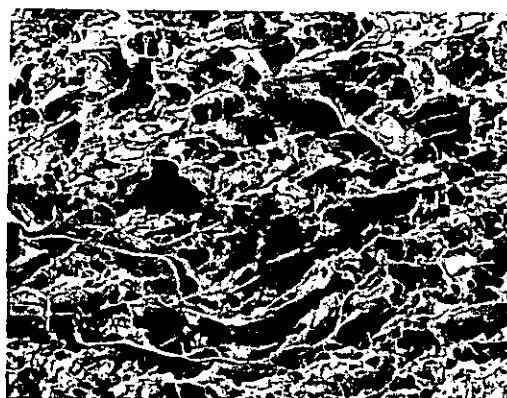
未処理



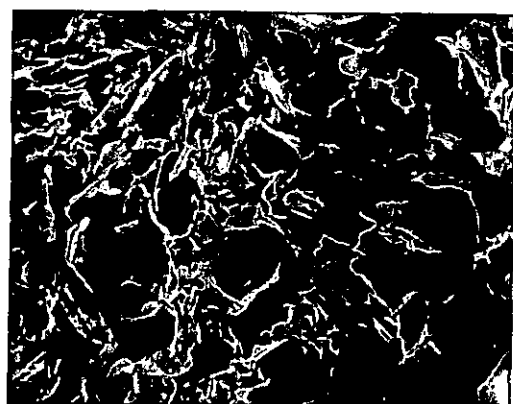
NaOH 0.1M 処理



NaOH 0.01M 処理



NaOH 0.005M 処理



NaClO 0.5% 処理

図 4 コラーゲンスポンジのSEM画像



未処理



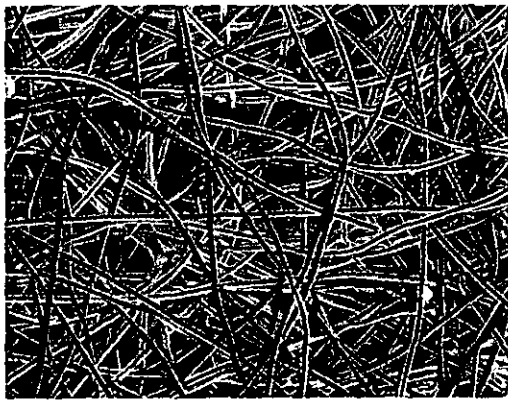
H<sub>2</sub>O処理



NaOH 0.1M 処理



NaOH 0.01M 処理

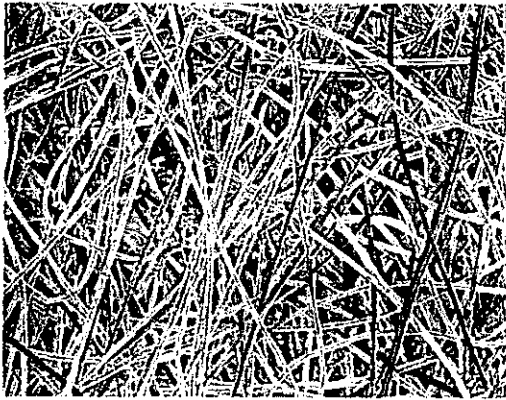


NaOH 0.005M 処理

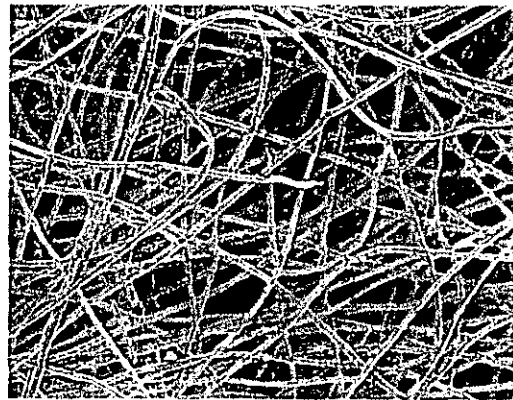


NaClO 0.5% 処理

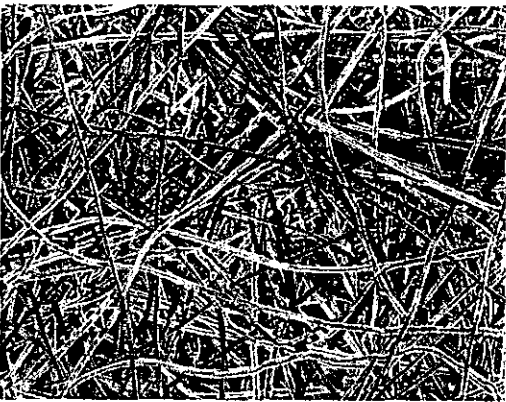
図 5 ベスキチンのSEM画像



未処理



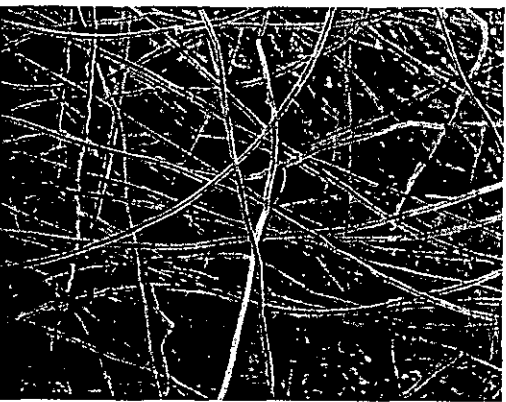
H<sub>2</sub>O 処理



NaOH 0.1M 処理



NaOH 0.01M 処理



NaOH 0.005M 処理



NaClO 0.5% 処理

図 6 ソープサンのSEM画像

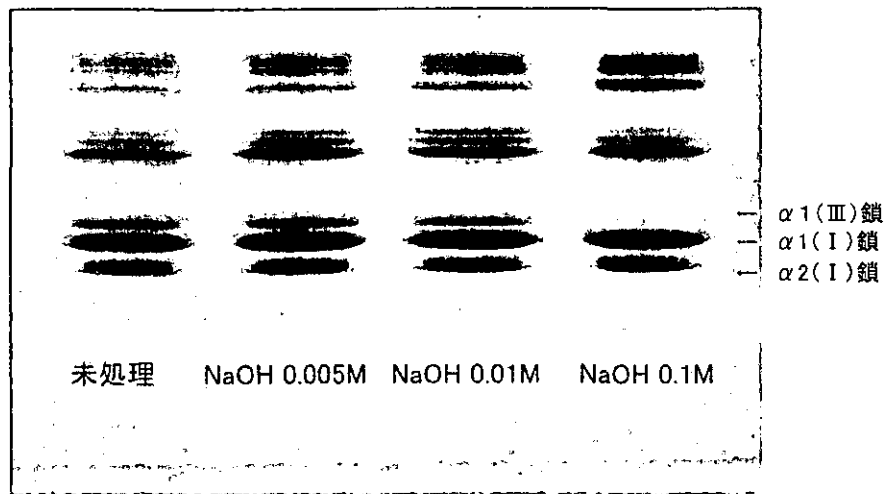


図7 アルカリ処理Type I アテロコラーゲンのSDS-PAGE

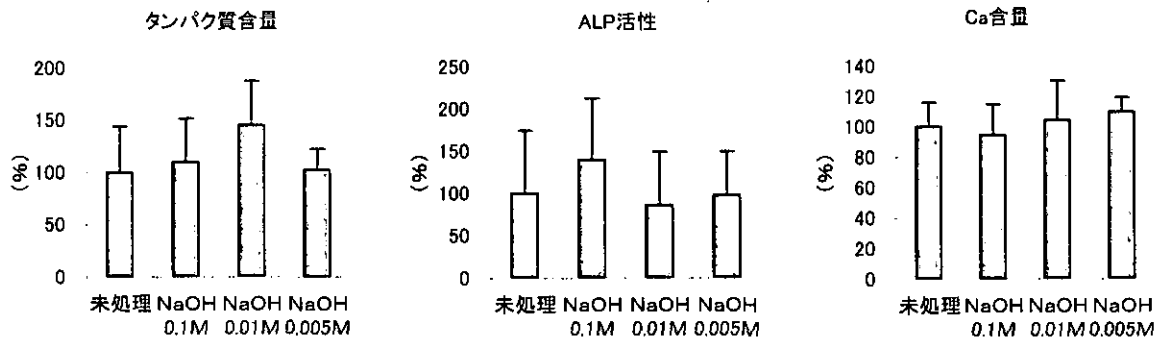


図8. コラーゲンの骨芽細胞の増殖と分化に及ぼす影響

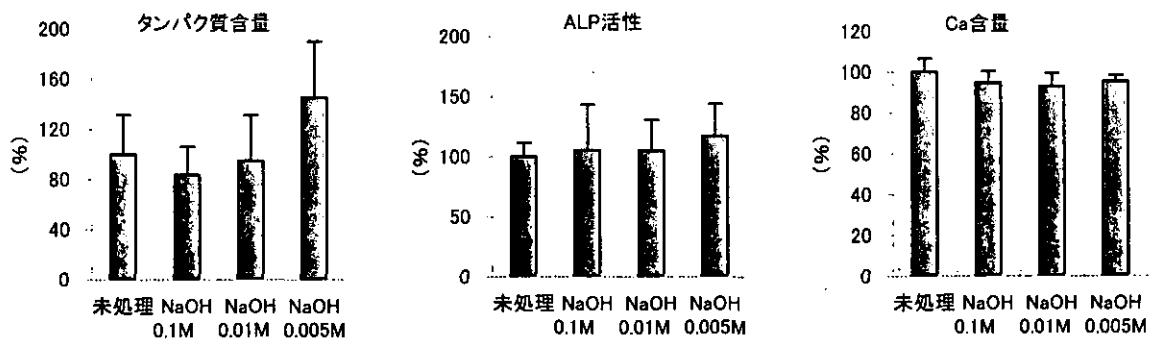
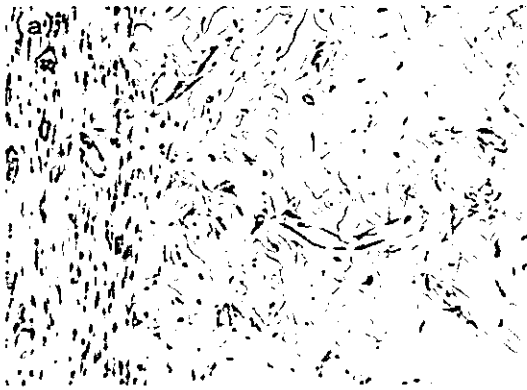


図9. ベスキチンの骨芽細胞の増殖と分化に及ぼす影響



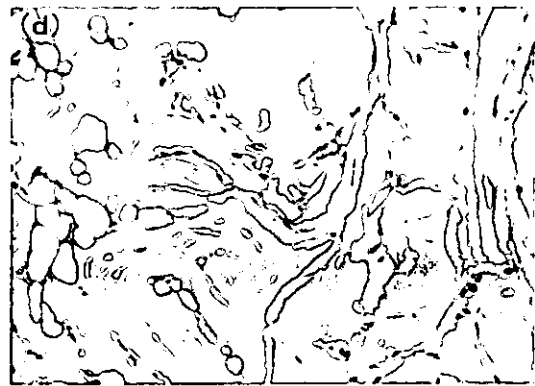
未処理 1週目



未処理 2週目



NaOH 0.1M 1週目



NaOH 0.1M 2週目



NaClO 0.5% 1週目

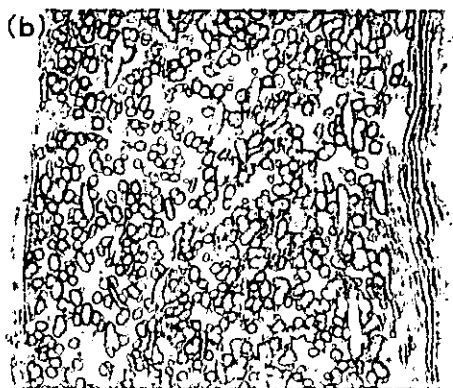


NaClO 0.5% 2週目

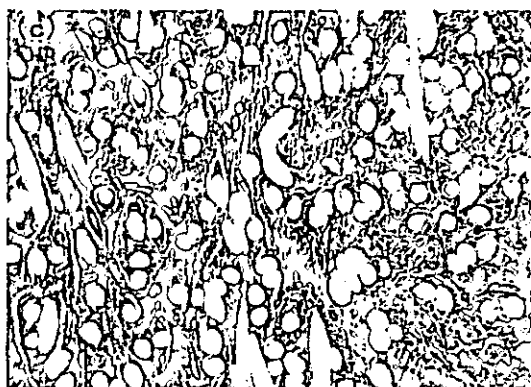
図10 ラット皮下埋植試験 組織画像(コラーゲンスポンジ)



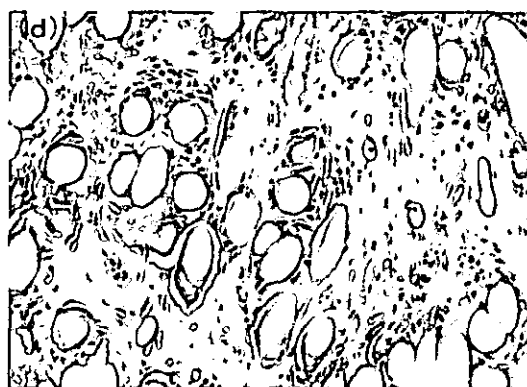
未処理 1週目



未処理 2週目-1



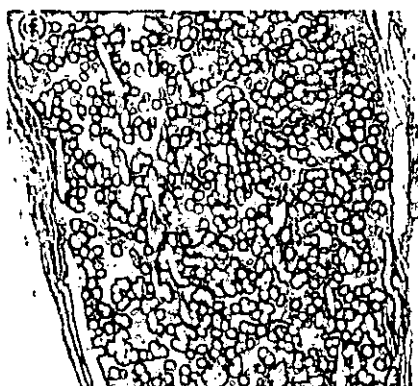
未処理 2週目-2



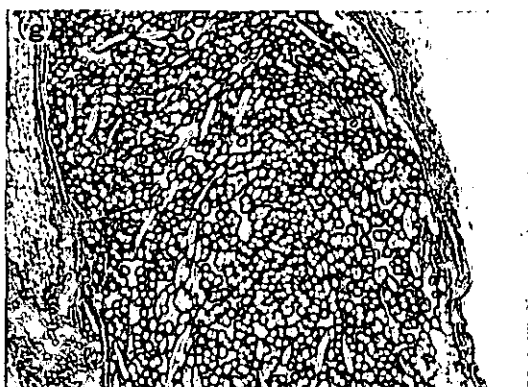
未処理 2週目-3



NaClO 0.5% 1週目

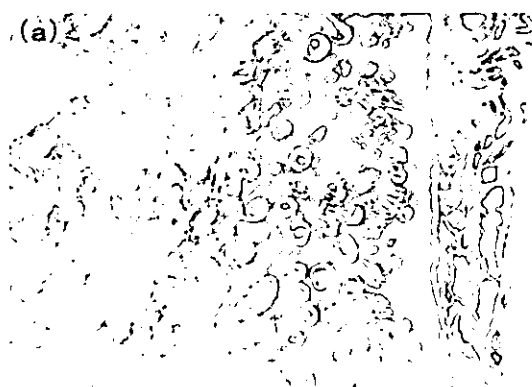


NaOH 0.1M 2週目

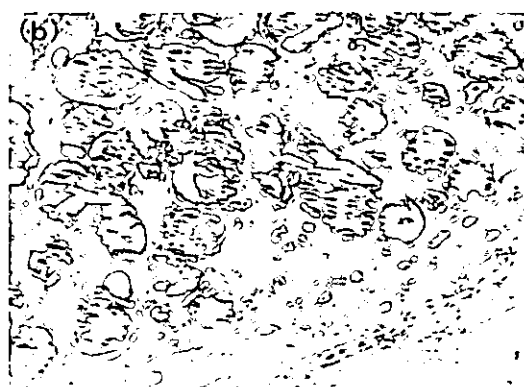


NaClO 0.5% 2週目

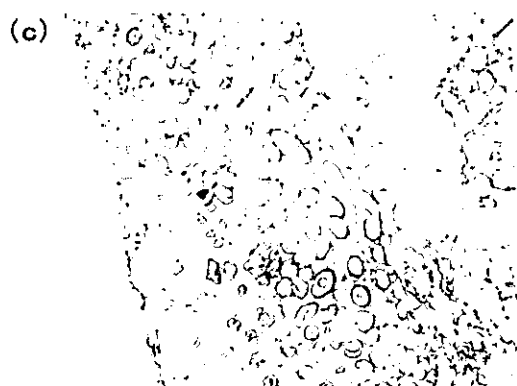
図11 ラット皮下埋植試験 組織画像(ベスキチン)



未処理 1週目-1



未処理 1週目-2



NaOH 0.1M 1週目



NaOH 0.1M 2週目



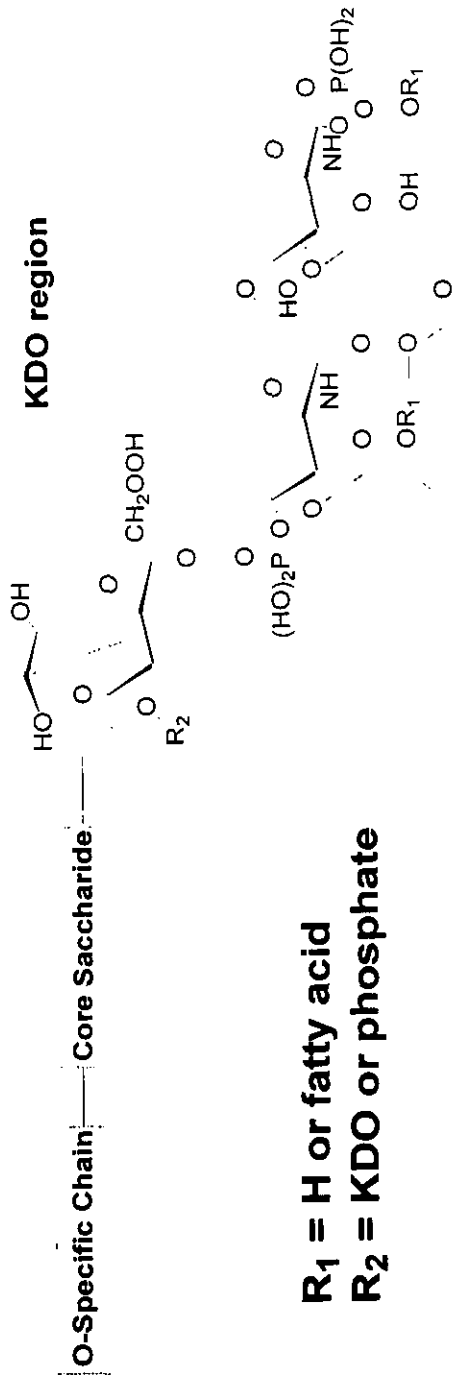
NaClO 0.5% 1週目



NaOH 0.1M 2週目

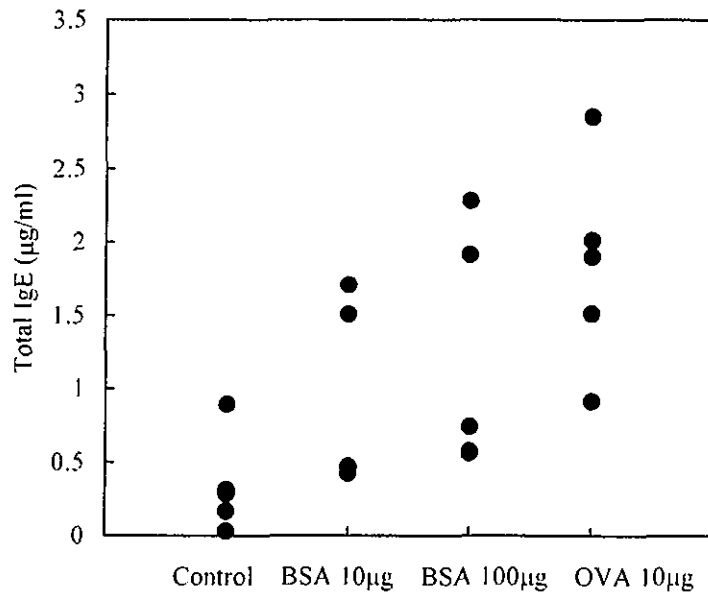
図12 ラット皮下埋植試験 組織画像(ソープサン)





## Lipid A

図13 エンドトキシンの一般的化学構造



Compound	Amount per time	Total IgE concentration (Mean ± SD, μg/ml)
Saline (control)		0.34 ± 0.33
BSA	10	0.92 ± 0.64
BSA	100	1.21 ± 0.82
OVA	10	1.84 ± 0.71

図14. ウシ血清アルブミン(BSA)及びオボアルブミン(OVA)投与による血清総IgE抗体価の変化

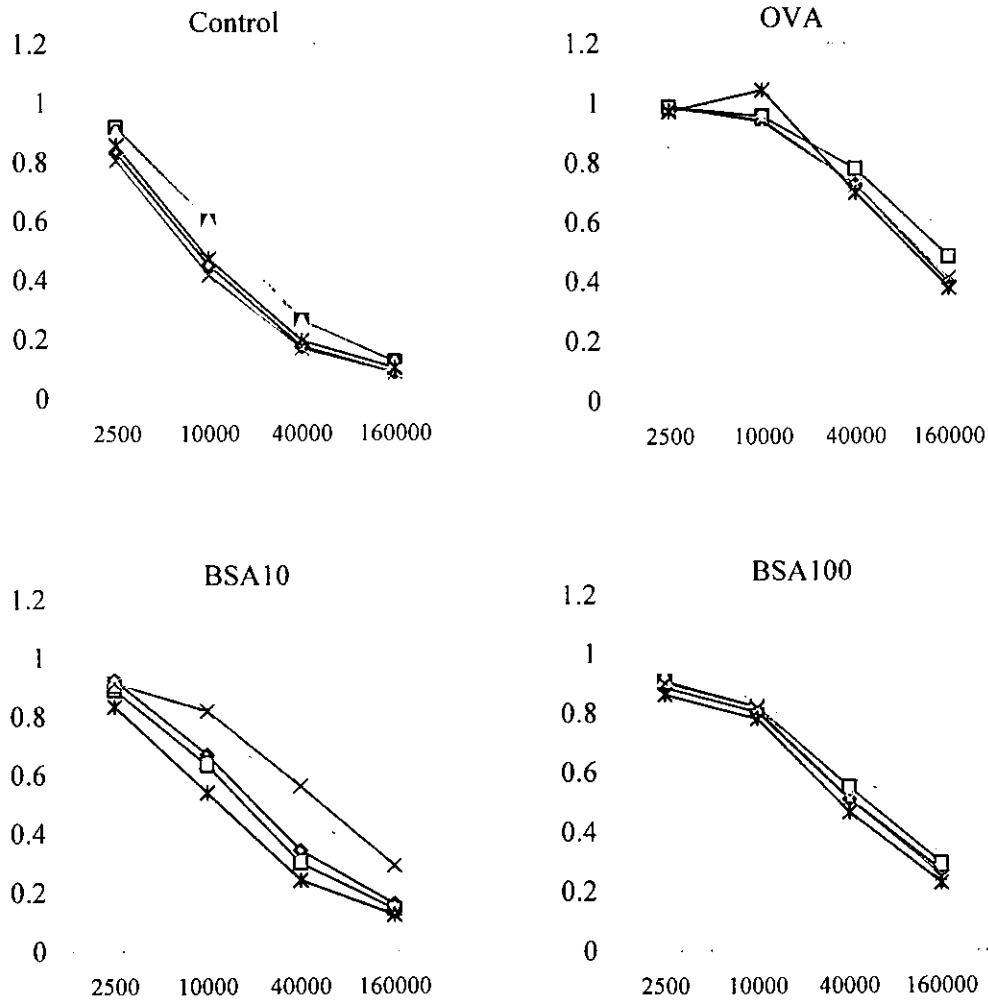


図15. 各種タンパク質による血清総IgG抗体価の変化 (1) IgG  
 試験物質 (BSAは10または100  $\mu$ g、OVAは10  $\mu$ g)をAlumアジュバントともに  
 3回投与後、採血した。得られた血清を段階的に希釈して、ELISA法によっ  
 て抗体価を測定した。希釈度を横軸に、その濃度に吸光度を縦軸にプロッ  
 トした。

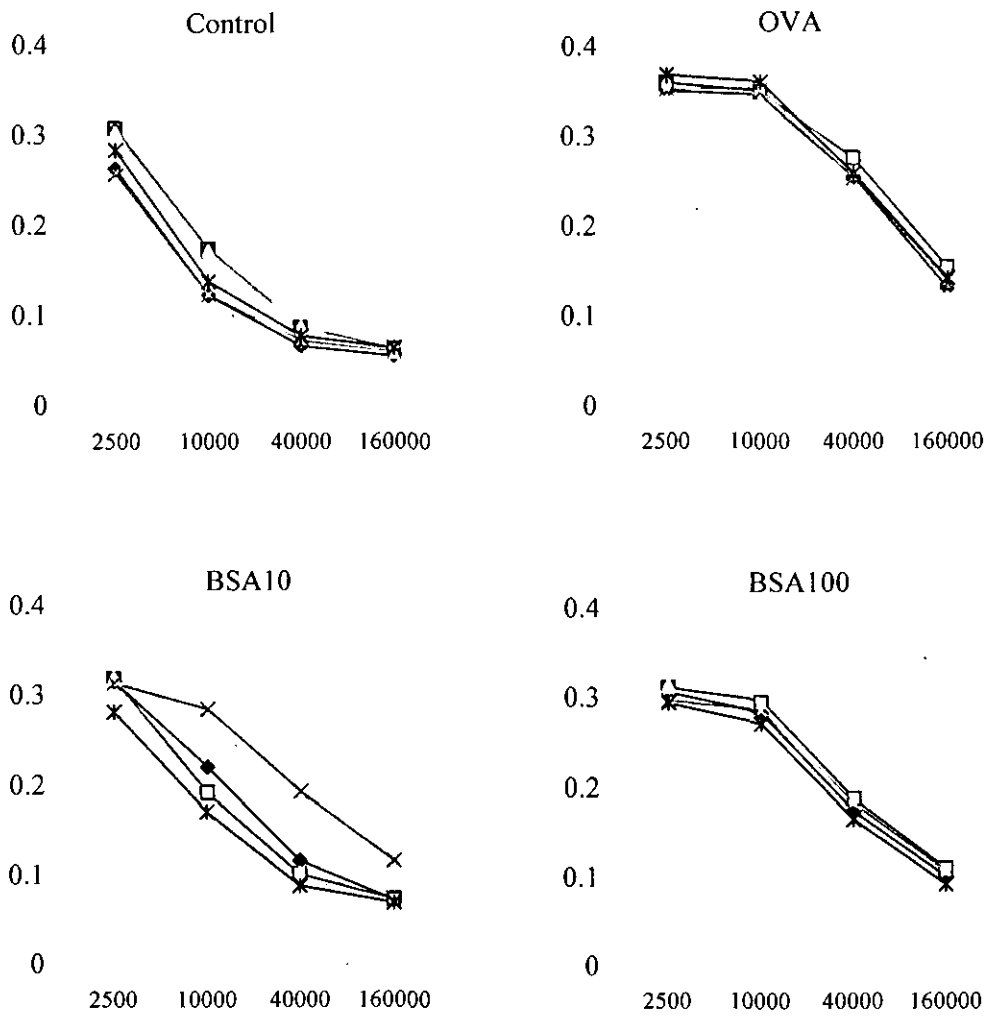


図15. 各種タンパク質による血清総IgG抗体価の変化(2)