

高い SI 値を示した。更に多くの物質について検討する必要がある。

医療機器の感作性を評価するには、その抽出物を用いて試験するのが一般的である。各溶媒での抽出物には、感作性物質以外にも刺激性を有する物質や免疫抑制作用を示すような物質も溶出してくる可能性もある。したがって、こうした物質について、あるいはこれらが複雑に混和されている場合についての反応性についても調べておく必要がある。今回は、刺激性物質 MS、免疫抑制作用のある DBT、及び液性免疫の気道アレルギーを起こす TMA について試験した。

薄い濃度の DBT を塗布し生存したマウスのリンパ節の各種指標はいずれもコントロールよりも増加した。TMA は著しいリンパ節活性化反応を起こしたが、MS についてはいずれの指標とも SI 値は 1.8 程度と陽性にはならなかった。このように、リンパ節細胞の増殖に伴う指標の変化を追う限り、TMA と DNCB の違い、あるいは DBT による活性化のメカニズム等については解釈が難しい。

Gerberick らは B220 陽性細胞が感作性物質の投与によりリンパ節中に多く出現すると報告し、これが LLNA での刺激性物質と感作性物質を区別するための有用な指標ではないかとしている。また、CD4、CD8 陽性細胞の比率も変化すると報告もある。

フローサイトメトリーによる解析では、DNCB、DBT、TMA 及び MS を塗布したとき B 細胞比率は程度の差はあるが増加し、必ずしも B 細胞の出現が感作性を意味するものではないのではないかと思われた。しかし、TMA については著しい B 細胞の増加があり、これは液性免疫

を誘発しやすいという評価になるのではないかと考えられた。B 細胞数の増加に伴い T 細胞比率は減少するが、T 細胞サブpopulation 比率は試験物質によって違いが認められた。DNCB ではヘルパー T 細胞の増加と細胞傷害性 T 細胞の減少、DBT では逆にヘルパー T 細胞の減少が起こった。一方、TMA 及び MS は T 細胞サブセットの比率に対し変化を示さなかった。したがって、こうした T 細胞サブセットの比率は感作性物質や刺激性物質との区別に有用な指標となるかもしれない。フローサイトメーター測定の実量性については試験ごとにかかなりの差があるため、まだルーチン的に確固たる指標とするには問題があるが、LLNA で偽陽性や偽陰性になった物質について評価、解析に有用ではないかと思われる。

今後は、これまで開発した非 RI 指標を用いて、種々の物質について用量反応性を調べる。更には、感作性物質と刺激性物質、あるいは感作性物質と免疫抑制剤などのように抽出物で認められるような混合物での試験を行う必要がある。

#### 4. 医療機器に併用される抗血栓薬の適合性評価手法の開発

VAMP8、TGFβ1、TGFβレセプター I (TGFβRI)、TGFβレセプター II (TGFβRII) の 4 遺伝子、計 6SNP を選択しタイピングを行った。VAMP8 は、昨年度検討したγ-グルタミルカルボキシラーゼと同じ 2 番染色体上にあり、両者は近くの位置の裏表の関係にあるが、場所は重なっていない。しかし、日本人の SNP データベースである JSNP においてγ-グルタミルカルボキシラーゼについて検索したときに得られた SNP のリス

トには VAMP8 上の 2 つの SNP が含まれていたため、今年度は引き続き VAMP8 の SNP である IMS-JST041766、IMS-JST085287 についてタイピングを行った。さらに、生体における免疫系、創傷治療や発癌など様々な環境下で重要な役割を果たしている TGFβ に着目し、TGFβ とそのレセプターについて SNP を検索したところ、TGFβ1 は日本人における SNP の報告 (IMS-JST096736) があつたものの、TGFβRI 及び TGFβRII では日本人における報告はなつたため、他人種での報告による SNP のうちコーディング領域でアミノ酸変異の伴うものを中心に選択しタイピングを行った。TGFβ2 についても検索を行ったが今のところ SNP の報告がなく、今回のタイピングの対象とはならなかつた。今年度も昨年度に引き続き、広く日本人の対照データを得るために、健常人 100 名 (男性 50 名、女性 50 名) 由来の DNA を用いて検討し、それぞれの wild / mutant の頻度をまとめた。今回、日本人での報告がなされている 3 SNP は、全て mutant が確認された。VAMP8 の SNP は両者とも γ-グルタミルカルボキシラーゼの SNP タイピング結果と個人レベルでの関連が認められた (data not shown)。このため、両遺伝子は同じ染色体上の近くの位置の裏表の関係にあるが場所は重なっていないため違う遺伝子ではあるものの、両者には機能的に関連があるのかもしれない。一方、これまでに日本人での報告がなされていない 3 SNP については全て Wild Type であつた。来年度以降、実際に人工心臓弁使用者の血液サンプルを用いて今年度までに行った 29 SNP についてタイピングを行い、健常人との比

較検討を行う予定である。wild / mutant の頻度に差が出てくる SNP が特定できれば、血栓形成による人工心臓弁機能不全の原因となり得る遺伝的背景を探る手がかりとなるであろう。

## 5. 金属材料の安全性評価手法の開発 【米国の不具合報告】

医療機器全体と埋植医療機器の報告総数は、1996 年後半から企業報告の収集を開始したため、1996 年から急激に報告数が増え、1997 年が共にピークとなつていた。2000 年から 2005 年までの報告は漸増の傾向にあつた。

埋植機器の使用後の転帰は、機器全体と異なり、傷害例が最も多かつた。埋植機器の性質上、機器の不具合が健康被害に直結することが多いのであろう。

機器全体の一般的名称分類別の集計結果で、臨床検査用ヘキサキナーゼについては、米国では従来から体外診断薬も医療機器に含まれていることによる。注入ポンプについては、我が国でも医薬品注入器の報告が突出しているが、家庭用として患者さんに使用されている事例も含まれているのかもしれない。なお、年推移には記載していないが、超音波手術機器が 2001 年には多かつた (2,744 件) のもの、ここ数年 300~600 件だつたものが、2005 年になって再び 1,524 件に急増したことが懸念される。

埋植機器の一般的名称分類別の集計結果のペースメーカー電極では、日本国内ではペースメーカー導線の報告が多いが、米国では他に導線の分類がないため、導線の不具合もこの中に含まれている (9,500 件の報告の一般名に lead と記されている) ようである。眼内レンズは定常的に数

多くの報告があるが、使用数が国内でも百万件に近いと思われるため、今後も続いてゆくと考えられる。シリコン乳房は、米国では新規の埋め込みが困難なために、過去に埋め込まれた事例の報告が続いているものと思われる。薬物放出冠動脈ステントは、新規な機器で話題性も高く、かつ使用数も急上昇していると考えられ、これらが主因であろうか。

整形外科関連埋植機器については、特に Patellofemorotibial タイプの報告数が目立つと共に、年々顕著に増加傾向があるのが懸念される場所である。2001年の膝と股関節の急増については、共に特定製品の5百件以上の報告集中がその原因であった。

2006年から MAUDE に追加された不具合内容の項目については、これらの不具合項目の具体的な説明は無かったため、各々の failure の違いを明確にできないのが残念である。

埋植機器の機器別不具合内容集計では、「Loose」に関しては人工関節のゆるみを想定して選択した項目であったが、予想通り、整形外科分野に特徴的であった。

「Device breakage」に関しても、力学的な負荷が一番かかる整形外科分野で多かった。

埋植機器の不具合別の年推移では、「Loose」に漸増の傾向があり、特に2005年の報告の多さは異常である。特定の機器によるものかと思われたため、機器別の集計を行ってみたが、どの機器においても2005年のゆるみの報告が増加していることが分かる。ゆるみの評価がこの年だけ違っているのかもしれないが、原因は不明である。

#### 【薬事・食品衛生審議会への不具合報告】

埋植機器の健康被害度について考察すると、機器全体の健康被害度(13%)に比べて、殆どの埋植機器は30%以上であった。報告数が少ない機器に関しては、健康被害が起こった時のみに報告された可能性が高いと思われる。逆に報告数が多いものは、比較的軽度のものも報告している傾向があるように感じる。尤も、人工股関節と眼内レンズは健康被害を伴った集中報告のために例外的に高くなっている。ペースメーカーや導線での不具合が健康被害に繋がらない例は、普段から機器のモニターが定期的に行われているために、早めに不具合を発見できているためかと思われる。同様に、これらの機器で不具合報告が多いのも、定期的にチェックが行われることによって、他の機器に比して不具合発見例が多くなるためと考えられる。

深部に埋植するにもかかわらず健康被害が起こっていない事例は、埋植手術前、若しくは操作中に不具合が生じ、別の機器で手術を継続したなどのためではないか(ステントでの脱落・バルーン不良など)と推察する。なお、心臓弁の不具合で健康被害が意外に少ないのは、一部狭窄や機能不全が起こっても、健康状態には影響を及ぼさないケースがあることが理由と思われた。

日本国内の不具合集計では、集計期間が短いために、この期間に集中報告された事例が、そのまま総数に反映されてしまうケース(透析器、眼内レンズ、コンタクトレンズ、人工股関節、人工呼吸器など)が多かった。従って、今回の集計結果を全体的な傾向と見るのは無理があることを留意する必要がある。

また、医療機器は、機器自身の不具合と断定することが困難な場合も多い。医薬品と異なって、機器は複雑な操作を必要とする場合(特に埋植機器では手術や挿入操作が必須)があり、さらに、患者さんへの適応状態も様々であり、個々のケースを詳細に検討しなければ、断定は困難であると共に、検討しても原因が不明なこともある。100%安全な機器は科学的にはあり得ないわけであるから、使用数との対応による、不具合の発生比率も考慮に入れる必要がある。とはいえ、不具合比率が低いからといって、当の患者さんには、まさに 100%になるわけであるから、不具合は少数に留まることが望まれる。

要するに、本集計での不具合が多いことを、そのまま、各機器の安全性の評価に直結して考えないでいただきたい。あくまでも、注意喚起として捉えていただくことを願うものである。同様に、今回は数が少ないからといって安全というわけではなく、今後も見守ってゆく必要がある。

#### 【金属アレルギーなど金属関連例】

2005 年における米国の不具合情報での薬物放出冠動脈ステントの例では、患者さんは機器のリスク・ベネフィットの説明を受けていると思われるが、手術後に Ni アレルギーと分かるなどの例も少なくないようである。全体的にステンレス中の Ni によるアレルギーが大半を占めている。幸い、Ti/Ni 合金によるアレルギーの報告はまだ見られていない。埋植機器においては、機器に由来するアレルギーと判明すれば、現状では抜去するしか有効な手立てはないため、安全性を

確認しておくことは非常に重要なことである。

#### 6. 金属材料の化学的及び生物学的安全性評価手法の開発に関する研究

コロニー法をよる細胞毒性試験には、試料の抽出液を用いて細胞を培養する抽出法と、試料の上に直接細胞を播種して培養する直接接触法がある。昨年度に実施した直接接触法によるコロニー法を用いた細胞毒性試験において、Ti-6Al-4V は弱い細胞毒性を示した。一般的に直接接触法によるコロニー法は細胞毒性の検出感度が高いとされており、同材料が抽出法で細胞毒性を示すかどうかを確認する必要があった。

抽出法によるコロニー法では、試験に用いる細胞株および抽出条件によって、試料の細胞毒性強度が異なることがある。今回の細胞毒性試験は、医療機器の生物学的安全性評価のための試験法に従い、V79 細胞を用いて 6 cm<sup>2</sup>/ml および 24 時間の抽出条件で試験を行った。その結果、いずれの試料も IC<sub>50</sub> は >100% となつて、細胞毒性は無いが非常に弱いことしか確認できなかった。抽出条件として 72 時間抽出も行えば、よりの確な結果が得られたであろう。

直接接触法によるコロニー法において、Ti-6Al-4V に弱い細胞毒性が認められたものの、Nb 含量にかかわらず Ti-Zr 基合金にはいずれも細胞毒性が認められなかった。また、純金属の Ti、Zr、Nb にはいずれも細胞毒性が認められなかったが、Al に非常に弱い細胞毒性が認められた。Ti-6Al-4V は細胞毒性が高い V を含むばかりでなく、弱いながらも細胞毒性を示した Al を含んでおり、やはり安全性に

問題があると言わざるを得ない。一方、Nb を添加した Ti-Zr 基合金は、構成元素の純金属を含めて、いずれも細胞毒性が無く、安全性が高いと考えられる。

次に、試料の骨芽細胞適合性を正常ヒト骨芽細胞 NHOst の増殖および分化に及ぼす影響を指標として評価した。Nb 含量にかかわらず Ti-Zr 基合金は、Ti-6Al-4V と比べて、いずれも NHOst 細胞の増殖および分化を促進させた。Ti-6Al-4V は、コロニー法による細胞毒性試験でも示されたように、NHOst 細胞の増殖を抑制していることが確認された。また、純金属では、Ti、Zr、Nb は骨芽細胞の増殖および分化を促進させ、Al はどちらも抑制した。また、骨芽細胞の分化レベル、すなわち細胞数当たりの ALP 活性を求めたところ、Ti-Zr 基合金および Ti、Zr、Nb は、いずれも骨芽細胞の分化レベルを促進させることが分かった。一方、Al 上で培養された骨芽細胞の分化レベルは、顕著に低下することが分かった。さらに、Ti-Zr 基合金は Ti より骨芽細胞の増殖および分化を促進させた。今回試料とした Ti-Zr 基合金に含まれている Zr および Nb は、合金の不動態皮膜中で安定な酸化物となって、不動態皮膜をより強固にする働きがある。そのため、純 Ti よりも Ti イオンの溶出が抑えられ、骨芽細胞適合性も向上したと考えられる。

#### 7. Ti-Ni 合金の安全性評価手法の開発

3 種類の合金の耐食性の順位は純 Ni < Ti-Ni 合金 < Ti-6Al4V 合金の順にすぐれていた。Ti-6Al4V 合金の順にすぐれていた。溶液別では 0.9%食塩水 < 1.0%乳酸 < 0.05%塩酸の順に溶出量が大きか

った。

多様な環境において超弾性 Ni-Ti 合金を使用する可能性を考慮に入れると、環境などの溶出条件にもっとも敏感に反応して、溶出試験データに十分な差異が認められたのは 0.9%NaCl 水溶液/3 週間の試験、もしくは 0.05%塩酸/3 週間の試験であった。今後、細胞培養試験、生体埋入試験などの結果を比較してより有効な試験法を確立するに際しては、これらの条件を参考に試験プロトコルを検討することが有効であることが示唆された。

#### 8. 医歯科材料・インプラントによる皮膚科的症例の安全性評価手法の開発

本邦においても、ニッケル、クロム、コバルト、マンガン、銅による皮膚不具合例は、臨床経過、組織学的検討、X 線マイクロアナライザーによる組織内金属の検出、パッチテスト結果、原因インプラント除去による皮膚症状の改善効果などによって、アレルギー機序による因果関係が明確な症例が報告されている。したがって、これらの金属ではパッチテスト試料が決定できており、ヒトにおける安全性評価方法の基本的評価法は確保されていると言える。しかし、近年汎用されるようになったチタンをはじめとするアレルギー症例が極めて稀な金属については、金属のアレルギーを証明する確実な評価法がまだ確立できていない。今後ともにパッチテスト至適濃度について検討していく予定である。

インプラントによる皮膚障害の診断基準を作成することが、安全性評価法開発のゴールドスタンダードとなる。この点については、岡田らあるいは Rostoker

らの提唱した診断基準がある。後者の基準の金属除去後2カ月で治癒とする条件は、これまでの報告例の臨床経過をみると、短い可能性が高い。本研究において、さらに多くの症例を集積して、診断基準を提案したい。

慢性再発性インスメント再狭窄における金属アレルギー反応においては、冠動脈ステントは常に血管内を流れる炎症細胞と直接接触する機会が多いと推測される。そのような状況下で、ステンレススチールから腐食し溶出したニッケル、コバルト、クロムなどがマクロファージに抗原提示され感作が成立する、あるいはアレルギー反応を惹起して、再狭窄や再々狭窄を引き起こす可能性がある。今回のわれわれの研究結果も、ニッケルのアレルギーが再狭窄あるいは再々狭窄に関与していることを明らかにした。冠動脈は生命に関わる重要かつ緊急性に富む部位である。したがって、金属アレルギー発症が少ない、チタン合金などのより安全なインプラント材料へ変更が必要と考えた。

当科で1994年から2000年までの7年間に施行した1302例（男性323例、女性979例）のジャパニーズスタンダードシリーズ25種と金チオ硫酸ナトリウムのパッチテストの結果、当科でも上位10位内に金属アレルギーが7種も含まれ、いかに金属アレルギーがわれわれの日常生活に密着したアレルギーであるかが伺える。またnickel sulfateとgold sodium thiosulfateは、統計学的にも女性に優位に多いアレルギーであった。

陽性頻度の高かった金属アレルギーについて、それぞれ性別、年代別の比較では、cobalt chlorideはいずれの年代層に

においても、パッチテスト陽性率が高く、統計学的に性差はみられなかったが、生活密着型アレルギーの様相を呈していると考えられる。Nickel sulfateは、20歳代の女性に優位に陽性率が高かった。これは、ピアスやイヤリングなどの装身具の使用頻度ももちろん関係するが、カーラー、ビューラー、ブラジャーのワイヤーなどのように、直接皮膚に接触する器具を連日使用する機会が男性より多いことも一要因と考えられる。Potassium dichromateは、30歳代以降はすべて男性の陽性率の方が高く、特に30歳代と70歳代以降に優位差がみられた。セメントの改良により、依然ほどセメント皮膚炎と診断する機会は少なくなっているが、職業性の関与が考えられる。

Gold sodium thiosulfateは、従来の報告通り女性の方がパッチテスト陽性率は高く、特に20、60歳代の女性に優位に陽性率が高かった。20歳代の女性に金感作が多いことは、ピアスの普及が一因をなしていると思われる。Mercuric chlorideは、60歳代以降の男性に優位に陽性頻度が高かった。Mercuric chlorideは、殺菌、消毒剤として、依然家庭で使用されてきた赤ちゃんやマーキュロクロムに含有されていたが、幼少時に使用した可能性の高い世代の男性が、パッチテスト陽性率が高いと思われる。Ammoniated mercuric chlorideは、50、60歳代の男性に陽性頻度が高かった。Thimerosalは、60歳代男性に優位に陽性頻度が高かった。

パッチテスト陽性上位アレルギーは、時代の変遷と共に変化してきており、当科のパッチテスト結果から見た大きな変化は、金属アレルギーの陽性率が上昇し

ていることである。従来の上位アレルギーと入れ替わり 10 位の中に 7 種もの金属アレルギーが含まれており、いかに金属アレルギーが日常生活に密着したアレルギーであるかが伺えた。

金の女性優位の現象についてのマウスモデルによる研究から、ヒトのアレルギー陽性率が、その接触機会にのみならず、性差および性ホルモンなどの影響を強く受けることが明らかになった。インプラントの安全性評価においても、年齢、性差、基礎疾患などの患者個々のリスクファクターの検討も必要と考えられる。

藤田保健衛生大学病院は病床数 1505 床の最大規模の病院である。平成 16 年度の実績では循環器では年間心臓カテーテル検査は 1600 件、ステント 257 件、ペースメーカー植え込み手術 59 件、植え込み型除細動機植え込み手術 10 件、整形外科での人工股関節置換術は 88 件、人工膝関節置換術は 42 件、人工骨頭置換術は 32 件である。今回の当科で把握しているインプラントによる皮膚科的症例は過去 8 年間に 10 例であった。そのうちで金属のアレルギー機序で発症したと考える症例は確実 1 例、可能性 2 例であり、全体に占める割合は少ない。

しかし、インプラントは生体内に長く埋め込まれ、その安全性が患者一人一人の生命と健康に直接大きく関与するものであり、より良い製品の開発は国民の健康と QOL(Quality of life)の向上に極めて重要な課題といえる。平成 18 年度はさらに残された課題に取り組む予定である。

## 9. 神経機能に及ぼす人工脳硬膜の安全性評価手法の開発

PPI testでは人工硬膜埋め込み群についてcontrol群と差がない一方、DBT含有膜埋め込み群では、80dBのprepulseがあった場合に対照群及び人工硬膜群に有意に%PPIの平均値が低いという結果となった。Prepulseが70dB, 75dBでも群間で有意性を示さないものの、平均値自体は同様にDBT含有膜埋め込み群で低かった。Prepulseが80dBであった場合、差を検出するには感度が高く、一番適当であった。PPI testは認知機能、学習機能を評価するものである。DBTが、膜中に存在すると認知機能、学習機能を傷害する可能性が示唆された。人工硬膜の埋め込みによっては差がなかったが、DBTの量が多くなると神経毒性を示すことが示唆されたことより、埋め込み膜の量が多くなるとどうなるか、更に検討する必要があると考える。

オープンフィールド試験は、主に新規環境下での移所運動活性を測定し、あわせて一般適応行動変化を捉えるために古くから行われている方法である。移動距離で移所運動活性を判定し、探索行動としてrearingの回数、情動性の測定としてのface washing, body washingの回数、排便数、排尿数を指標とする。また適応行動としてラットが移所に適応し、落ち着いた時点を示す指標として、最初にグルーミングを始める時間を測定する。またbody washingの回数もラットの適応を示すものと考えられることができる。以上を指標として、運動活性と一般適応行動の変化を判定する訳であるが、今回の実験の群間では、差が見られなかった。但し広く行動変化を見るためのスクリーニング方法であるので、人工医療材料に関する行動神経毒性の評価法としては、意義が

あると考える。

今回の実験の限界として、実際の手術のモデルとして埋め込み手術を行ったものの、ラットは骨の再生が盛んであるために、膜の内側から骨が再生し、手術時に切り出して元に戻した骨片と、再生骨がサンドイッチのように膜を挟み込んだという問題があった。完全に骨内に封入された場合であっても、それまでは頭蓋内で吸収されているので、一定のモデルの役割を果たしているとは言えるが、現実とは異なる。骨の再生が盛んであっても、もう少し埋め込んだ膜が長期間脳内にとどまり溶出しう続ける状態を作るためには、より大きな骨片を切り出す必要があると考える。今回のように4週間で評価する場合には、例えば今回の倍の直径の1cmの円形の骨片を切り出すのが有効と考える。穴が大きくなれば、より膜の投与量が多くできるという利点もある。

行動学試験に加え、病理学的な検討や、今までの神経毒性の評価に使われてきた神経伝達物質及びその代謝産物の測定も有効かもしれない。今後の更なる研究が必要である。

#### 10. 脊椎固定器具等の力学的安定性評価手法の開発

現在、有限要素解析は、実験が不可能な場合や、実験前の予備検討などの目的で様々な分野で用いられている。有限要素解析における結果は、各因子の影響を相対的に比較・検討できる。一方、インプラントの力学的安定性を評価するためには、応力や歪などの相対的な比較よりも、実験との一致性が確認されたモデルによる絶対値的な評価が重要となる。本研究では、まず三次元有限要素モデルに

よって得られた引抜強度を実験結果と比較し、妥当性を評価した結果、実験結果の誤差範囲内に収まり、モデルの妥当性が確認された。脊椎固定器具をはじめとする、インプラントの実験手法による安定性評価は大変難しく、誤差も大きい。有限要素解析を用いれば、時間的・コスト的な面だけでなく、同じ条件下において様々なパラメータの影響を考慮した解析が可能である。

特にインプラントの長期安定性に関しては、ルーズニングなどの重要な問題が生じるにも関わらず、評価法が無い。現在、本研究グループにおいて骨のリモデリング現象を考慮した有限要素解析が確立されつつあり、この技術を用いて、スクリューの設計パラメータと生体への影響を考慮した評価シミュレーションを行う予定である。

#### 11. 軟骨修復のヒト臨床使用類似モデルによる有効性・安全性評価手法の開発

ミニブタを使った関節軟骨欠損モデルでヒトに類似した手術を施行できることが明らかになった。膝関節の形状がヒトに類似し、大きさも近いので、欠損を作成し、担体の縫合もヒトと同様に施行可能である。

評価方法もヒトと同様に、Magnetic resonance imaging (MRI) 施行可能である。また組織が大きいので、様々な力学的試験の施行が可能である。これらのデータと組織学的評価を比較し、その相関を明らかにする。それにより、組織標本を採りにくいヒトでの修復を、MRI や力学的試験で類推できるようになると考えられる。



## E. 結論

### 1. 感染因子含有材料の *in vivo* 動態評価手法の開発

種々の量の菌体成分を添加したコラーゲンを試料としてラット埋植試験を行い、組織や臓器への影響、骨再生に対する影響について検討した。また、抗菌作用および LPS 中和活性を付与した新規抗菌材料の開発に着手した。

### 2. 再現性のある滅菌バリデーション達成法に関する研究

1. 健常菌の場合には培地メーカーに拠る顕著な生育菌数の差は認められない。
2. 損傷菌生育培地に、カルシウム、L-アラニン、複合アミノ酸、ピルビン酸、グルコース添加が損傷回復に有効であり、培地メーカー間の生育性能の差を少なくさせる効果がある。
3. 損傷菌については培養温度が低く、長い期間培養する必要がある。

### 3. 医療材料の免疫毒性評価手法の開発

LLNA に従って DNCB 及び HCA などの感作性物質を塗布したときのリンパ節活性化の非 RI 指標として、耳介リンパ節の重量及びリンパ節細胞数、リンパ節細胞の ATP 量、alarBlue 色素取り込み量及び BrdU 取り込み量を測定した。リンパ節の摘出は塗布後 7 日目に行い、試験物質の塗布を一定期間後に 1 回追加すると著しく反応性が増加した。検討した指標のうちでは、リンパ節細胞数、ATP 量及び alamarBlue 取り込み量の SI 値は、BrdU 取り込み量や B 細胞数比率に比べると高い値を示した。

免疫抑制作用を有する DBT はリンパ節細胞の増殖を起こすが、ヘルパー T 細

胞比率の低下など溶媒対照群とは変化が生じた。

### 4. 医療機器に併用される抗血栓薬の適合性評価手法の開発

人工心臓弁を体に埋植した際の血栓形成の原因となる遺伝子多型を探索することを目的として、今年度は昨年度に引き続き対照データを得るために、健常人の血液由来の DNA (100 検体) を用いて SNP タイピングを行った。ターゲットとした遺伝子は、VAMP8、TGF $\beta$ 1、TGF $\beta$ レセプター I (TGF $\beta$ RI)、TGF $\beta$ レセプター II (TGF $\beta$ RII) の 4 遺伝子、計 6SNP を選択しタイピングを行った。そして、6SNP それぞれの wild / mutant の頻度をまとめた。今年度までに得られた 29SNP 分のデータを対照として、来年度以降、人工心臓弁を使用中の患者さんの血液サンプルを用いて同様の SNP タイピングを行い、それぞれの結果を比較することによって人工心臓弁を体に埋植した際の血栓形成の原因となる遺伝子多型を探索していく。

### 5. 金属材料の安全性評価手法の開発

米国の医療機器不具合報告を集計し、機器全体、及び埋植機器に関して、各治療分野、機器分類別の総報告数、年推移、不具合内容について解析を行い、各機器の不具合傾向を明らかにした。また、金属アレルギーについても検索を行った。さらに、厚生労働省に報告された不具合報告を整理し、機器分類別に集計して、その傾向を掴むと共に、金属・合金に関するものをリストアップした。

### 6. 金属材料の化学的及び生物学的安全

## 性評価手法の開発に関する研究

コロニー法による細胞毒性試験および正常ヒト骨芽細胞を用いた骨芽細胞適合性試験を実施し、Nb を添加した Ti-Zr 基合金の生物学的安全性および有効性について検討した。Nb 含量にかかわらず Ti-Zr 基合金は、いずれも細胞毒性が無く、骨芽細胞の増殖および分化を促進させた。また、純金属の Ti、Zr、Nb もいずれも細胞毒性が無く、骨芽細胞の増殖および分化を促進させた。一方、Al は非常に弱い細胞毒性が認められ、骨芽細胞の増殖を抑制し、分化を顕著に阻害した。

Nb を添加した Ti-Zr 基合金は、構成元素の純金属も含めて、いずれも細胞毒性が無く、従来から使用されている Ti-6Al-4V と比べて骨組織適合性にも優れていた。Nb を添加した Ti-Zr 基合金は力学的性質にも特徴があり、生物学的安全性および有効性の高い金属材料として、埋植医療機器への応用が大いに期待できる。

## 7. Ti-Ni 合金の安全性評価手法の開発

多様な環境において超弾性 Ni-Ti 合金を使用する可能性を考慮に入れると、環境などの溶出条件にもっとも敏感に反応して、溶出試験データに十分な差異が認められたのは 0.9%NaCl 水溶液/3 週間の試験、もしくは 0.05%塩酸/3 週間の試験であった。

## 8. 医歯科材料・インプラントによる皮膚科的症例の安全性評価手法の開発

チタンをはじめとするアレルギー症例が極めて稀な金属については、アレルギーを証明する評価法がまだ確立できていない。インプラントによる皮膚障害の診

断基準を作成することが、安全性評価法開発のゴールドスタンダードとなる。

慢性再発性インスメント再狭窄における金属アレルギー反応においては、ニッケルのアレルギーが再狭窄あるいは再々狭窄に関与している。

金属アレルギーはわれわれの日常生活に密着したアレルギーであり、近年、陽性率が上昇している。

金の女性優位の現象についてのマウスモデルによる研究から、ヒトのアレルギー陽性率が、その接触機会にのみならず、性差および性ホルモンなどの影響を強く受けることが明らかになった。インプラントの安全性評価においても、年齢、性差、基礎疾患などの患者個々のリスクファクターの検討も必要と考えられる。

インプラントによる皮膚科的症例のうちで金属のアレルギー機序で発症したと考える症例は全体に占める割合は少ない。しかし、インプラントは生体内に長く埋め込まれ、その安全性が患者一人一人の生命と健康に直接大きく関与するものであり、より良い製品の開発は国民の健康と QOL(Quality of life)の向上に極めて重要な課題といえる。

## 9. 神経機能に及ぼす人工脳硬膜の安全性評価手法の開発

人工硬膜に含まれている DBT の濃度が高いと認知機能、学習機能を傷害する可能性がある。PPI test は吸収性人工硬膜の神経毒性の評価法として感度が高く、適当である可能性が示唆された。

## 10. 脊椎固定器具等の力学的安定性評価手法の開発

三次元有限要素モデルによって得られ

た引抜強度を実験結果と比較し、妥当性を評価した結果、実験結果の誤差範囲内に収まり、モデルの妥当性が確認された。脊椎固定器具をはじめとする、インプラントの実験手法による安定性評価は大変難しく、誤差も大きい。有限要素解析を用いれば、時間的・コスト的な面だけでなく、同じ条件下において様々なパラメータの影響を考慮した解析が可能である。

#### 1 1. 軟骨修復のヒト臨床使用類似モデルによる有効性・安全性評価手法の開発

ミニブタをヒト類似動物モデルとして使用できるかを評価した。

1. ミニブタに対してヒトと同じ軟骨欠損修復法を施行可能であった。
2. ミニブタに対してヒトと同じ評価法（MRI、力学的試験など）の施行が可能であった。
3. 担体+自己骨髄間葉系細胞移植が良好な修復を得られた

#### F. 健康危険情報

骨粗しょう症を持つ患者において、脊椎固定器具の繰り返し負荷条件の下でのリスクが予想以上に高い恐れがあるので、究明を急ぐべきである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Saiffudin Ahmed, Toshie Tsuchiya, A mouse strain difference in tumorigenesis induced by biodegradable polymers, *J. Biomed. Mater. Res.* accepted., 2006.
2. 米山隆之、川端隆司、岡野光夫、明石満、土屋利江、堤定美、松下富春、バイオマテリアルと未来社会、バイオマテリアル—生体材料、2006、24-1、

11-24.

3. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya, Rumi Sawada, Effects of biodegradable polymer synthesized with inorganic tin on the chondrogenesis of human articular cartilage, *J Biomed Mater Res*, 2005, 77, 84-89..
4. Yoshiaki Ikarashi, Kazuhiro Toyoda, Equo Kobayashi, Hisashi Doi, Takayuki Yoneyama, Hitoshi Hamanaka, Toshie Tsuchiya, Improved Biocompatibility of Titanium-Zirconium (Ti-Zr) Alloy: Tissue Reaction and Sensitization to Ti-Zr Alloy Compared with Pure Ti and Zr in Rat Implantation Study. *Materials Transaction*, 2005, 10, 2260-2267.
5. 矢上晶子, 加野尚生, 松永佳世子, 矢上健, 薮島由二, 土屋利江, 国内の天然ゴム製品から溶出する主要なアレルギー蛋白は何か?, *日本ラテックスアレルギー研究会誌*, accept
6. Nasreen Banu, Yasmin Banu, Masamune Sakai, Tadahiko Mashino, Toshie Tsuchiya, Biodegradable polymers in chondrogenesis of human articular chondrocytes, *J Artif Organs*, 2005, 8(3), 184-191.
7. Atsuko Matsuoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, In vitro induction of polyploidy and chromatid exchanges by culture medium extracts of natural rubbers compounded with 2-mercaptobenzothiazole as a positive control candidate for genotoxicity tests, *J Biomed Mater Res*, 2005, 75(2), 439-444.
8. Tsutomu Nagira, Susan Bijoo Matthew,

- Yoko Yamakoshi, Toshie Tsuchiya, Enhancement of Gap Junctional Intercellular Communication of Normal Human Dermal Fibroblasts Cultured on Polystyrene Dishes Grafted with Poly-N-isopropylacrylamide(PIPAAm), *Tissue Engineering*, 2005, 11(9-10),1392-1397.
9. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics, *Archives of Bioceramics Research.*, 2005, 5, 158-161.
  10. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Cytotoxicity of Various Calcium Phosphate Ceramics, *Bioceramics, Key Material Eng.* 2005, Vol.309-311, 263-266.
  11. Masato Tamai, Ryusuke nakaoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal human osteoblasts, *Bioceramics*, 2005, *Key Material Eng.* 2005. Vol. 309-311, 97-100..
  12. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Enhancement of differentiation and homeostasis of human osteoblasts by interaction with hydroxyapatite in microsphere form, *Bioceramics*, 2005, *Key Material Eng.* 2005, Vol. 309-311, 1293-1296.
  13. Yuping Li, Tsutomu Nagira, Toshie Tsuchiya, The effect of hyaluronic acid on insulin secretion in HIT-T15 cells through the enhancement of gap junctional intercellular communication, *Biomaterial*, 2006, 27, 1437-1443..
  14. Sadami tsutsumi, Duck-Young JUNG, Yu-Bong KANG, Toshie Tsuchiya, A Novel Non -Destructive Method To Measure Elastic Mduli Of Cartilage Cell In Situ, *IFMBE*, 2005, in press.
  15. Rie Ito, Fumie Seshimo, Yuji Haishima, Chie Hasegawa, Kazuo Isama, Takeshi Yagami, Keisuke Nakahashi, Haruko Yamazaki, Koichi Inoue, Yoshihiro Yoshimura, Koichi Saito, Toshie Tsuchiya, Hiroyuki Nakazawa, Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices, *Int J Pharm*, 2005, 303(1-2), 104-112.
  16. Ryusuke Nakaoka Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Hydroxy apatite microspheres enhance gap junctional intercellular communication of human osteoblasts composed of connexin 43 and 45, *J Biomed Mater Res A*, 2005, 74(2), 181-186.
  17. Misao Nagahata, Ryusuke Nakaoka, Akira Teramoto, Koji Abe, Toshie Tsuchiya, The response of normal human osteoblasts to anionic polysaccharide polyelectrolyte complexes, *Biomaterials*, 2005, 26(25), 5138-5144.
  18. Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Osteoblast Differentiation and Apatite Formation on Gamma-Irradiated PLLA Sheets, *Key Engineering Materials*, 2005 288-289, 409-412
  19. 石黒 (長幡) 操, 寺本彰, 阿部康次, 中岡竜介, 土屋利江, ラット頭蓋

- 冠由来骨芽細胞のALPase活性を促進する硫酸化ヒアルロン酸の効果, 繊維学会誌 (報文), 2005, 61, 98-102
20. 土屋利江, 再生医療・繊維工学・人工臓器に使用される医療用材料の安全性・有効性に関する基本的考え方, 繊維学会誌 (繊維と工業), 2005, 61, 148-149
  21. Yuji Haishima, Fumie Seshimo, Tae Higuchi, Haruko Yamazaki, Chie Hasegawa, Shun-ichiro Izumi, Tsunehisa Makino, Keisuke Nakahashi, Rie Ito, Koichi Inoue, Yoshihiro Yoshimura, Koichi Saito, Takeshi Yagami, Toshie Tsuchiya, Hiroyuki Nakazawa, Development of a simple method for predicting the levels of di(2-ethylhexyl) phthalate migrated from PVC medical devices into pharmaceutical solutions, *Int J Pharm*, 2005, 14;298(1), 126-142.
  22. Nagahata M, Tsuchiya T, Ishiguro T, Matsuda N, Nakatsuchi Y, Teramoto A, Hachimori A, Abe K, A novel function of N-cadherin and Connexin43: marked enhancement of alkaline phosphatase activity in rat calvarial osteoblast exposed to sulfated hyaluronan. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004, 315(3), 603-11.
  23. Atsuko Matsuoka, Toshie Tsuchiya, Gene expression changes in BALB/3T3 transformants induced by poly(L-lactic acid) or polyurethane films. *J Biomed Mater Res A*. 2004, 68(2), 376-82.
  24. Toshie Tsuchiya, A useful marker for evaluating the safety and efficacy of tissue engineered products, *Tissue Engineered Medical Products (TEMPS) ASTM 2004, STP 1452, 254-261*
  25. Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Novel mechanism of tumorigenesis: Increased transforming growth factor-beta 1 suppresses the expression of connexin 43 in BALB/cJ mice after implantation of poly-L-lactic acid. *J Biomed Mater Res*, 70, 335-340, 2004
  26. 土屋利江, 第7章 再生医療とその周辺 再生医療をとりまく規制とその現状・今後, 立石 哲也, 田中 順三, 図解再生医療工学, 工業調査会, 296-303, 2004.
  27. 柳楽 勤, 土屋利江, メカニカルストレスに対する細胞応答の分子機構, 大森豊明, 生体物理刺激と生体反応, フジテクノシステム, 667-677, 2004
  28. 土屋利江, バイオマテリアルの安全性を考える, バイオマテリアル-生体材料-, 2004, 22-2, 69-70, 2004.
  29. 土屋利江, 細胞組織医療機器等の品質・安全性確保について, 再生医療, 2004, 3巻, 2月号, 107-110.
  30. 土屋利江, 細胞組織医療機器等の製品化のためのガイドライン・環境整備について, 高分子, 2004, 53巻, 3月号, 144-146
  31. 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, 2004, 3巻, 5月号, 71-75
  32. 土屋利江, バイオマテリアルの許認可と留意点, バイオマテリアル-生体材料-, 2004, 22-4, 258-264
  33. 増田茂樹, 土屋利江, 臨床研究・治験に係る規制の概要, バイオマテリアル-生体材料-, 2004, 22-5, 333-342

34. Takeshi Yagami, Yuji Haishima, Toshie Tsuchiya, Akiko Tomitaka-Yagami, Hisao Kano, Kayoko Matsunaga, Proteomic Analysis of Putative Latex Allergens, *Allergy Immunology*, 2004, 135, 3-11.
35. Yuji Haishima, Rie Matsuda, Yuzuru Hayashi, Chie Hasegawa, Toshie Tsuchiya, Risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate released from PVC blood circuits during hemodialysis and pump-oxygenation therapy. *Int. J. Pharm.* 2004, 274 (1-2), 119-129.
36. 土屋利江, バイオマテリアルの安全性について 組織工学用材料を中心として, 日本再生歯科医学会誌, 2004, 2, 1-8
37. 矢上健, 齋島由二, 土屋利江, 富高晶子, 加野尚生, 松永佳世子, プロテオミクスの手法を用いたラテックスアレルギーの解析. 日本ラテックスアレルギー研究会誌, 2003, 7, 38-43
38. 伊佐間和郎, 土屋利江, 金属製医用材料のヒト骨芽細胞の骨分化機能に及ぼす影響評価. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 2003, 121, 111-112
39. Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya, Enhancing effect of poly(L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells, *Biomaterials*, 2003, 24, 3303-3309.
40. Yoshinori Katakura, Eriko Nakata, Yukiko Tabira, Takumi Miura, Kiichiro Teruya, Toshie Tsuchiya, and Sanetaka Shirahata, Decreased Tumorigenicity In Vivo When Transforming Growth Factor  $\beta$  Treatment Causes Cancer Cell Senescence. *Biosci, Bioechnol. Biochem*, 2003, 67(4), 815-821
41. Haishima Y, Hasegawa C, Yagami T, Tsuchiya T, Matsuda R, Hayashi Y, Estimation of uncertainty in kinetic-colorimetric assay of bacterial endotoxins. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 32(3), 495-503.
42. Nakagawa Y, Murai T, Hasegawa C, Hirata M, Tsuchiya T, Yagami T, Haishima Y, Endotoxin contamination in wound dressings made of natural biomaterials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003, 66(1), 347-55.
43. J. Yang, A. Ichikawa, T. Tsuchiya, A novel function of connexin 32: Marked enhancement of liver function in a hepatoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 307, 80-85.
44. Haishima Y, Seshimo F, Higuchi T, Yamazaki H, Hasegawa C, Izumi S, Makino T, Nakahashi K, Ito R, Inoue K, Yoshimura Y, Saito K, Yagami T, Tsuchiya T, Nakazawa H. Development of a simple method for predicting the levels of di(2-ethylhexyl)phthalate migrated from PVC medical devices into pharmaceutical solutions. *Int. J. Pharm.*, 298:126-142, 2005.
45. Ito R, Seshimo F, Haishima Y, Hasegawa C, Isama K, Yagami T, Nakahashi K, Yamazaki H, Inoue K, Yoshimura Y, Saito K, Tsuchiya T, Nakazawa H. Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices. *Int. J. Pharm.*, 303:104-112, 2005.
46. 大森英二、米田健二、横山繁樹、新

- 谷英晴。過酢酸と過酸化水素との混合ガスに抛る医薬品製造ゾーン内の滅菌効果について。防菌防黴 33 : 643-650、2005
47. 新谷英晴。医療用品に使用される滅菌剤、殺菌剤、保存剤について。防菌防黴 33 : 417-424、2005
48. 新谷英晴、環境に存在する損傷菌および貧栄養菌の特性ならびにこれらの菌の修復・培養について。環境管理技術 24 : 22-32、2006
49. 新谷英晴、微生物の生育に与える種々因子のバリデーションについて。防菌防黴 33 : 669-675、2005
50. 新谷英晴、数馬昂始。日本に於ける滅菌保証達成に於ける問題点と解決法-第9報-。防菌防黴 33 : 287-297、2005
51. 新谷英晴、バイオバーデン・環境菌測定法、問題点ならびに解決法、医療用品製造現場の清浄度維持管理のために一。クリーンテクノロジー、15 (5)、7-13、(2005)
52. Shintani H., Yamase Y、 Yamaguchi T. Characterization of radiation sterilization-tolerant polysulfones free from bisphenol A. *Biocontrol Science* 10 : 131-138、 (2005)
53. Shintani H. Modification of polymer surfaces of medical device to prevent infections. *Biocontrol Science* 10 : 3-11、 (2005)
54. Shintani H. Bulk and/or surface modification of medical polymers to attain antimicrobial activity and/or biocompatibility. *Biocontrol Science* 10 : 13-19、 (2005)
55. .Shintani H、 Kazuma K. Several aspect of biological indicator for sterility assurance. *Biocontrol Science* 10 : 121-130、 (2005)
56. .Shintani H、 Hayashi F、 Sakakibara Y、 Kurosu S、 Miki A、 Furukawa T. Relationship between the contamination of the nurse's caps and their period of use in terms of microorganism numbers, *Biocontrol Science* 11 : 11-16、 (2006)
57. .Shintani H、 Kurosu S、 Miki A、 Hayashi F、 Kato S. Sterilization efficiency of the photocatalyst against environmental microorganisms in a health care facility. *Biocontrol Science* 11 : 17-26、 (2006)
58. .Ikarashi Y、 Toyoda K、 Kobayashi E、 Doi H、 Yoneyama T、 Hamanaka H、 Tsuchiya T. Improved biocompatibility of titanium-zirconium (Ti-Zr) alloy: Tissue reaction and sensitization to Ti-Zr alloy compared with pure Ti and Zr in rat implantation study. *Materials Transactions* 46(10): 2260-2267、 2005
59. .Isama K、 Tsuchiya T. Osteoblast differentiation and apatite formation on gamma-irradiated PLLA sheets. *Key Engineering Materials* 288-289: 409-412、 2005.
60. .Ito R、 Seshimo F、 Haishima Y、 Hasegawa C、 Isama K、 Yagami T、 Nakahashi K、 Yamazaki H、 Inoue K、 Yoshimura Y、 Saito K、 Tsuchiya T、 Nakazawa H. Novel approach for reducing migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical device. *International journal of pharmaceutics* 303: 104-112、 2005.

61. Matsuoka A, Isama K, Tsuchiya T. In vitro induction of polyploidy and chromatid exchanges by culture medium extracts of natural rubbers compounded with 2-mercaptobenzothiazole as a positive control candidate for genotoxicity tests. *Journal of biomedical materials research. Part A.* 75: 439-444, 2005.
62. Tamai M, Nakaoka R, Isama K, Tsuchiya T. Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal human osteoblasts. *Key Engineering Materials* 309-311: 97-100, 2005.
63. Nawata M, Wakitani S, Nakaya H, Tanigami A, Seki T, Nakamura Y, Saito N, Sano K, Hidaka E, Takaoka K. Use of bone morphogenetic protein-2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis Rheum* 52:155-163,2005
64. Nakamura Y, Tensho K, Nakaya H, Nawata M, Okabe T, Wakitani S. Low dose fibroblast growth factor-2 (FGF-2) enhanced bone morphogenetic protein (BMP-2) induced ectopic bone formation in mice. *Bone* 36(3):399-407,2005
65. Nakamura Y, Nawata M, Wakitani S. Expression profiles and functional analyses of Wnt-related genes in human joint disorders. *Am J Pathol* 167:97-105,2005
66. Nakaya H, Shimizu T, Isobe K, Tensho K, Okabe T, Yoshikawa H, Takaoka K, Wakitani S. Microbubble-enhanced ultrasound exposure promotes uptake of methotrexate into synovial cells and enhanced anti-inflammatory effects in rabbit antigen-induced arthritic knees. *Arthritis Rheum* 52(8):2559-2566,2005
67. Nishimoto S, Takagi M, Wakitani S, Nihira T, Yoshida T. Effect of chondroitin sulfate and hyaluronic acid on gene expression in a three-dimensional culture of chondrocytes. *J Biosci Bioeng* 100(1):123-126,2005
68. Ohta H, Wakitani S, Tensho K, Horiuchi H, Wakabayashi S, Saito N, Nakamura Y, Nozaki K, Imai Y, Takaoka K. The Effects of heat denaturation on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Bone Mineral Metabolism* 23:420-425,2005
69. Nakamura Y, Wakitani S, Saito N, Takaoka K. Expression profiles of BMP-related molecules induced by BMP-2 or -4 in muscle-derived primary culture cells. *J Bone Mineral Metabolism* 23:426-434,2005
70. Harada Y, Tomita N, Nakajima M, Ikeuchi K, Wakitani S. Effect of low loading and joint immobilization for the spontaneous repair of osteochondral defect in the knees of weightless (tail suspension) rats. *J Orthop Sci* 10:508-514,2005

## 2. 学会発表



1. 伊藤友実、澤田留美、藤原葉子、脊山洋右、土屋利江：「ヒト間葉系幹細胞における TGF- $\beta$  の関与する増殖機構に関する研究」第 5 回日本再生医療学会総会 (2006.3) 岡山
2. 土屋利江：「医用材料・医療器具の安全性」バイオメディカルエンジニアリング工学技術による新しい医療の創出(2006.2) 東京
3. 玉井将人、中岡竜介、伊佐間和郎、土屋利江：「N b イオン置換型新規ハイドロキシアパタイトセラミックスの合成とその骨形成能」第 4 回ナノテクノロジー総合シンポジウム (JAPAN NANO 2006) (2006.2) 東京
4. 土屋利江：「ナノイメージングによる分子構造と機能解析—新規材料開発—」萌芽的先端医療技術 (ナノメディシン) ナノイメージング成果報告部会 (2006.1) 東京
5. Banu Nasreen, Toshie Tsuchiya: Novel role of different tin products on chondrogenesis of human articular chondrocytes. JSAO 2005, 2005.12, Tokyo
6. Ahmed Saifuddin, Toshie Tsuchiya: Effect of stannous 2-ethylhexanoate in human normal astrocytes. JSAO 2005, 2005.12, Tokyo
7. Bayar Hexig、中岡竜介、土屋利江：「吸収性局所止血材量・癒着防止材料の安全性評価に関する研究 (1) 細胞毒性試験による評価」第 43 回日本人工臓器学会大会 (2005.12) 東京
8. 澤田留美、土屋利江：「医療機器に併用される抗血栓薬の適合性評価手法の開発—ワーファリン関連遺伝子に関する SNP 解析—」第 43 回日本人工臓器学会大会 (2005.12) 東京
9. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya: Cytotoxicity of Various calcium Phosphate Ceramics. Bioceramics18, 2005 12, Kyoto
10. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya: Novel calcium phosphate ceramics: The remarkable promoting action on the differentiation of the normal human osteoblasts. Bioceramics18, 2005 12, Kyoto
11. Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya: Differentiation of human osteoblasts was enhanced by co-culture with hydroxy apatite microspheres but not with alumina and polymeric microspheres. Bioceramics18, 2005 12, Kyoto
12. 伊佐間和郎、齋島由二、長谷川千恵、鹿庭正昭、土屋利江：「紫外線照射によるポリ塩化ビニルの細胞毒性変化」第 42 回全国衛生化学技術協議会総会・研究会 (2005.11) 東京
13. 伊佐間和郎、小林郁夫、土屋利江：「Ti-Zr 基合金の正常ヒト骨芽細胞を用いた骨組織適合性評価」第 27 回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
14. Bayar Hexig、中岡竜介、土屋利江：「外科手術材料の安全性に関する研究 (1) 細胞毒性試験による評価」第 27 回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
15. 伊藤友実、澤田留美、土屋利江：「ヒト間葉系幹細胞の細胞老化に関する

- 研究」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
16. 中岡竜介、土屋利江：「ナノ蛍光イメージングによる細胞-多糖 Scaffold 間相互作用観察の試み」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
  17. 齋島由二、長谷川千恵、小園知、佐々木和夫、矢上健、土屋利江：「菌体成分含有コラーゲンの生体親和性と組織再生に対する影響」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
  18. 齋島由二、伊佐間和郎、松岡厚子、長谷川千恵、松田良枝、柚場俊康、中橋敬輔、矢上健、土屋利江：「表面改質処理を施した軟質 PVC シートの化学的・生物学的特性評価」第27回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11) 京都
  19. Ahmed Saifuddin, Toshie Tsuchiya: Novel role of modified hyaluronic acid on normal human astrocytes. 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Biomaterials, 2005.11, Kyoto
  20. Banu Nasreen, Toshie Tsuchiya: Effects of various kinds of tin catalysts on chondrogenesis of human articular. 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Biomaterials, 2005.11, Kyoto
  21. Masato Tamai, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya: In vitro study on the osteogenesis of normal human osteoblasts cultured on the discs of various kinds of calcium phosphate ceramics. 5th Asian BioCeramics Symposium (ABC2005), 2005 10, Sapporo
  22. Sadami Tsutsumi, Duk Young Jung, Yu Bong KANG, Tsohise Tsuchiya: A NOVEL NON-DESTRUCTIVE METHOD TO MEASURE ELASTIC MODULI OF CARTLAGE CELLS IN SITU. The 7<sup>th</sup> International Conference on Cellular Engineering, 2005.9, Korea
  23. 中岡竜介、土屋利江：「軟骨組織再生を目指した新規アルギン酸ゲルの *in vitro* 機能評価」第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
  24. 伊藤友実、澤田留美、土屋利江：「ヒト間葉系幹細胞の細胞老化における TGF- $\beta$  発現への影響」第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
  25. 松岡厚子、土屋利江：「In vitro 培養ヒト間葉系幹細胞の安全性評価法の開発」第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
  26. Ahmed Saifuddin, Toshie Tsuchiya, Effect of modified hyaluronic acid on the cellular function of normal human astrocytes. 第8回日本組織工学会 (2005.9) 東京
  27. Masato Tsunoda, Kyoko Ito, Yoko Inoue, Takeo Miki, Mitsuyasu Watanabe, Yuichiro Kudo, Toshihiko Satoh, Yoshiharu Aizawa, Toshie Tsuchiya: The effects of dibutyltin, octyl acid tin and poly-L-lactides on the viability of murine astrocyte-lineage cells. 第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(2005.6) 大阪
  28. 土屋利江：「わが国の医療機器規制の動向」第2回次世代医療システム産業化フォーラム 2005 (2005.5) 大阪

29. 土屋利江：「再生医療実用化に向けて－学官産の連携を－」第2回未来医療交流会 (2005.4) 大阪
30. Ahmed S, Tsuchiya T. Effect of stannous 2-ethylhexanoate in human normal astrocytes. The 43rd annual meeting of the Japanese society for Artificial Organs. 2005 11. Tokyo
31. Ahmed S, Tsuchiya T. Novel role of modified hyaluronic acid on normal human astrocytes. The 27<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for biomaterials. 2005 11. Kyoto
32. Ahmed S, Tsuchiya T. Effect of modified hyaluronic acid on the cellular function of normal human astrocytes. The 8<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for Tissue Engineering. 2005 3. Tokyo
33. Ahmed S, Tsuchiya T. Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: Effect of new polysaccharides on Human mesenchymal stem cells. The 7<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for Tissue Engineering. 2004 7. Tokyo
34. Ahmed S, Tsuchiya T. Studies on the different tumorigenic activities of PLLA between two strains of mice. The meeting of the Japanese society for Regenerative Medicine. 2004 3. Chiba
35. Ahmed S, Tsuchiya T and Kariya Y. Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: Enhancement of proliferation of Human mesenchymal stem cells by the new polysaccharides. The 17th annual and international meeting of Japanese association for animal cell technology. 2004 11. Nagoya
36. Nasreen Banu, Tsuchiya T. Novel role of different tin products on chondrogenesis of human articular chondrocytes. The 43rd annual meeting of the Japanese society for Artificial Organs. 2005 11. Tokyo
37. Nasreen Banu, Tsuchiya T. Effects of various kinds of tin catalysts on chondrogenesis of human articular chondrocytes. The 27<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for biomaterials. 2005 11. Kyoto
38. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya. Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: Influence of a catalyst used in the synthesis of biodegradable polymer on chondrogenesis of human articular cartilage. The 7<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for Tissue Engineering. 2004 7. Tokyo
39. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya. Effect of catalyst used in biodegradable polymers on chondrogenesis of human articular cartilage. The meeting of the Japanese society for Regenerative Medicine. 2004 3. Chiba
40. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya, Saifuddin Afmed and Rumi Sawada: Studies on the efficacy, safety and quality of the tissue engineered products: toxic effects of catalyst used in chondrogenesis of human articular cartilage. The 17<sup>th</sup> Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell technology. 2004 11. Nagoya
41. 齋島由二, 長谷川千恵, 小園 知, 佐々木和夫, 矢上 健, 土屋利江. 菌体成分

- 含有コラーゲンの生体親和性と組織再生に対する影響. 第 27 回日本バイオマテリアル学会大会 (2005 年 11 月・京都).
42. 齧島由二, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 松田良枝, 柚場俊康, 中橋敬輔, 矢上 健, 土屋利江. 表面改質処理を施した軟質 PVC シートの化学的・生物学的特性評価. 第 27 回日本バイオマテリアル学会大会 (2005 年 11 月・京都).
43. 齧島由二. 感染因子含有材料の *in vivo* 動態評価手法の開発. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医療機器・医用材料の安全性評価手法開発に関する研究」成果発表会 (2006 年 3 月・東京).
44. 伊佐間和郎, 齧島由二, 松岡厚子, 長谷川千恵, 松田良枝, 柚場俊康, 土屋利江. 紫外線照射処理を施した PVC 製医療機器の化学的・生物学的特性. 日本薬学会第 126 年会 (2006 年 3 月・仙台).
45. 新谷英晴、話題提供 6 : エチレンオキサイド. 第 114 回ゴム技術シンポジウム (2005 年 6 月・東京)
46. 新谷英晴. 環境菌測定法の問題点と解決法ならびに環境菌除去法. 室内環境学会 (2005 年 4 月・東京)
47. 新谷英晴、クリーンルーム並びに製造環境清浄度維持へのオゾンガスの適用. 第 2 回オゾン・ラジカル殺菌研究会 (2005 年 9 月・名古屋)
48. 新谷英晴. 医療機関での空中浮遊菌に対する光触媒の滅菌効果. 2005 年度防菌防黴秋季合同シンポジウム (2005 年 11 月・津)
49. 新谷英晴. 光触媒を用いた浮遊菌の滅菌ならびにエアーサンプラーに拠る効果の判定. 光触媒製品技術協議会 (2005 年 12 月・刈谷)
50. 新谷英晴. 加熱滅菌での滅菌バリデーションに於いて損傷菌を考慮する意義について. 第 33 回日本防菌防黴学会年次大会 (2006 年 4 月・東京)
51. 伊佐間和郎、小林郁夫、土屋利江. Ti-Zr 基合金の正常ヒト骨芽細胞を用いた骨組織適合性評価. 第 27 回日本バイオマテリアル学会大会 (2005.11、京都).
52. 伊佐間和郎、小林郁夫. 安全性・有効性に優れた新規チタン合金の開発と評価手法の開発. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医療機器・医用材料の安全性評価手法開発に関する研究」成果発表会 (2006.3、東京).
53. 伊佐間和郎、齧島由二、長谷川千恵、鹿庭正昭、土屋利江. 紫外線照射によるポリ塩化ビニルの細胞毒性変化. 第 42 回全国衛生化学技術協議会年会 (2005.11、東京).
54. 鹿庭正昭、伊佐間和郎、五十嵐良明. 市販製品における製品表示及び化学物質等安全データシート (MSDS) の実態調査 : 身の回り品. 第 42 回全国衛生化学技術協議会年会 (2005.11、東京).
55. 鹿庭正昭、伊佐間和郎、五十嵐良明. 健康被害の発生実態及び製品情報の理解度に関する消費者アンケート調査 : 身の回り品. 第 42 回全国衛生化学技術協議会年会 (2005.11、東京).
56. 鹿庭正昭、伊佐間和郎、五十嵐良明. 抗菌剤の皮膚感作性評価 : モルモットマキシミゼーションテスト法 (GPMT 法) の代替試験法としての非放射性マ