

mg/mL の濃度を最高処理濃度として、公比 2 で計 4 濃度群を設定した。その他、陰性（溶媒）対照群および陽性対照群を設けた。1 濃度あたり 4 枚のディッシュ（ただし、陽性対照群では 2 枚）を用い、そのうちの 2 枚は染色体標本作製し、別の 2 枚については単層培養細胞密度計により細胞増殖率を測定した。また、陰性対照群と被験物質処理群については、処理開始時および処理終了時における培養液中の沈殿の有無を肉眼で調べた。陽性対照群については、日局注射用水（大塚製薬工場）を 10 vol% 加えたのち、MMC（20 μ g/mL）を、S9 mix 非存在下の短時間処理では 15 μ L/ディッシュ（最終濃度：0.1 μ g/mL）、連続処理では 12.5 μ L/ディッシュ（最終濃度：0.05 μ g/mL）添加した。S9 mix 存在下の短時間処理では、日局注射用水を 10 vol% 加えたのち、CP（1 mg/mL）を 30 μ L/ディッシュ（最終濃度：10 μ g/mL）添加した。なお、MMC および CP は上記の濃度で染色体の構造異常を誘発することが知られている。

染色体標本作製用のディッシュについては、培養終了の 2 時間前にコルセミドを最終濃度が 0.1 μ g/mL となるように添加した。培養終了後、培養液を捨て、0.02 w/v% EDTA 含有 PBS（Ca²⁺および Mg²⁺不含）をディッシュあたり 5 mL 加えて細胞をはがし、15 mL の遠沈管に移した。遠沈（1000～1500 rpm、約 5 分）し、上清を捨てた後、3 mL の 0.075 mol/L KCl 水溶液を加え、約 30 分間低張処理を行った。低張処理後、固定液（メタノール：氷酢酸 = 3 : 1 (v/v)）を約 6 mL 加えて静かに攪拌し、遠沈した。その後、上清を捨て、再び新鮮な固定液を加えて遠沈した。この固定操作を数回行った後、少量の固定液を加えて細胞を懸

濁し、その少量をスライドグラス（あらかじめフロスト部分に試験番号、コード番号およびスライド番号を記入）上に滴下し、そのまま風乾した。1 ディッシュあたり 6 枚のスライド標本作製した。

作製したスライド標本を 70 vol% メタノールに軽く浸漬したのち 3 vol% ギムザ液（pH6.8 の 1/15 mol/L リン酸緩衝液で希釈調製）で約 8 分染色後、水道水ですすいで風乾した。

(f) 染色体分析

染色体分析に先立って、1 ディッシュから得られた 1 枚の標本を用いて濃度の高い方から分裂指数の分析（500 細胞/標本）を行った。0.5% 未満の分裂指数を示した場合は染色体分析不可能と判断し、分析可能な最高濃度群を決定し、その濃度とそれより低い 2 濃度を観察対象群とした。

染色体がよく広がり、かつ散逸していない分裂中期像を探し、1 群あたり 200 個の分裂中期細胞（染色体数：23～27 本）について構造異常の種類と数を、1 群あたり 800 個の分裂中期細胞について倍数性細胞（染色体数が 38 本以上）の数を調べた。その結果に基づいて構造異常を持つ細胞と倍数性細胞の出現率を求めた。

ギャップおよび切断を除く構造異常の分類は、日本環境変異原学会・哺乳動物試験分科会による分類法に基づいて行った。

4. モルモットにおける皮膚感作性試験

PMPC 水溶液の接触感作性の有無を検討する目的で、モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization test）を実施した。

(a) 被検物質 (PMPC)

被検物質である PMPC 水溶液は、透明粘性の液体で、日本油脂株式会社から提供され、使用時まで室温下で保管した。

(b) 陽性対照物質

陽性対照物質には、1-chloro-2, 4-dinitrobenzene (DNCB、和光純薬工業) を選択した。DNCB は、一次感作および二次感作ではオリブ油、惹起ではエタノールに溶解した。DNCB の濃度は、皮膚感作性が誘発されることが知られている濃度、すなわち、一次感作および二次感作では 0.1 w/v%、惹起では 0.1 および 0.01 w/v% とした。検体は、いずれも用時調製した。

(c) 免疫増強剤と感作増強剤

一次感作時には、免疫増強剤として Freund' s complete adjuvant (FCA、Difco Lab.) を用いた。FCA と注射用水および PMPC 水溶液は、等量 (v/v) ずつポリエチレンチューブで接続したルアーロックシリンジに入れて混合し、油中水 (w/o) 型乳化物とした。FCA と DNCB とは等量混合液とした。これらの検体は、いずれも用時調製した。

二次感作時には、感作増強措置として 10 w/w% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS、和光純薬工業) を用いた。

(d) 使用動物

4 週齢の Hartley 系モルモット (Slc : Hartley、SPF) を、日本エスエルシーから購入し、入荷日を含む 7 日間の検疫・馴化終了後、飼育室に移して群分けを行い、投与開始前日までをさらに馴化期間とした。動物の一般状態および体重増加にはなんら異常

は認められなかった (表 4)。

表 4 使用したモルモット

動物の入荷日、入荷動物数、性および体重
動物入荷日:2007年8月2日
入荷動物数、性:28匹、雌(非妊娠、未經産)
入荷時体重:244~269g
検疫終了時体重:304~343g
予備試験動物の適用日体重(6匹):354~382g
本試験動物の実験開始日体重(20匹):369~443g

本試験の群分けは、検疫終了時の体重を基に、体重別層化無作為抽出法に従い 20 匹を選択し、群分け後の体重に群間差 (Student' s t 検定) が無いことを確認した。予備試験用の動物は、本試験用動物の群分け後の健康な余剰動物から、体重の重い順に 6 匹 (貼付用 3 匹、皮内投与用 3 匹) を選択した。

(e) 感作性試験

表 5 に、群構成、動物数および動物番号を示す。

表 5 群構成

群	動物数	動物番号
I 群 : P(MPC)投与群	10匹	(I-1~I-10)
II 群 : 陰性対照群	5匹	(II-1~II-5)
III 群 : 陽性対照群(DNCB)	5匹	(III-1~III-5)
計 20匹		

一般状態の観察は、動物飼育期間中毎日 1 回行った。体重測定は、予備試験開始日、実験開始日 [一次感作日 (処置第 1 日)]、二次感作開始日 (処置第 8 日)、処置第 15 日、惹起開始日 (処置第 22 日) および実験終了日 (処置第 25 日、貼付物除去後 48 時間判定日) に行った。なお、体重測定の結果は、群の平均値と標準偏差を求めた。

感作皮内投与を行う前日にバリカンを用いて剪毛しておいた肩甲骨上部皮膚のうち、約 2×4 cm の区画の 6

か所（図1の①～③、左右対称）に油性フェルトペンで印をつけた後、以下の①～③に示した投与検体を0.1 mLずつ皮内投与（処置第1日）した。なお、DNCBにおいてFCAとの混合液を投与する③では、②で用いた各投与検体の2倍の濃度のものにFCAを等量加えて混合し、最終濃度を②と同じ濃度にしたもの投与した。

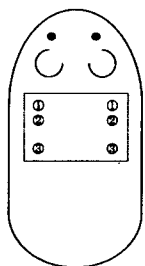


図1 感作皮内投与の位置

1) 前方左右

全群共通：

FCAと注射用水の1:1の油中水（w/o）型乳化物

2) 中部左右

I群：5 w/v% PMPC水溶液

II群：注射用水

III群：0.1 w/v% DNCBオリブ油溶液

3) 後方左右

I群：FCAと5 w/v% PMPC水溶液の1:1油中水（w/o）型乳化物

II群：FCAと注射用水の1:1の1油中水（w/o）型乳化物

III群：FCAと0.2 w/v% DNCBオリブ油溶液の1:1の混合液

一次感作の6日後（処置第7日）に、皮内投与部位を含む肩甲骨上部の区域（図1の点線内）に10 w/w% SLSを開放塗布し、その翌日（処置第8日）、SLSをティシュペーパーで拭き取った

後、二次感作を開始した。SLSの塗布では、前日に、塗布予定部位をバリカンとシェーバーを用いて剪毛および剃毛しておいた。二次感作では、SLS塗布部に、以下に示した投与検体を0.2 mLずつ吸収させた濾紙を貼付し、さらにその上を粘着性伸縮包帯で保持して48時間閉塞塗布した。なお、貼付物除去後、貼付部位には投与検体の残留は認められなかったため、拭き取りは行わなかった。

感作貼付物質

I群：5 w/v% PMPC水溶液

II群：注射用水

III群：0.1 w/v% DNCBオリブ油溶液

(f) 惹起

二次感作を開始した14日後（処置第22日）に惹起を開始した。惹起に先立ち、前日にバリカンおよびシェーバーを用いて左右側腹部を剪毛および剃毛した。惹起では、図2に示した各部位（1～6）に、以下に示した投与検体を0.1 mLずつ吸収させたリント布を貼付し、その上を粘着性伸縮包帯で保持して24時間閉塞貼付した。

貼付物除去後、各貼付部位の4隅に油性フェルトペンで印をつけ、貼付部位とその周辺部を、シェーバーを用いて軽く剃毛した。なお、貼付物除去後、貼付部位には投与検体の残留は認められなかったため、拭き取りは行わなかった。



図2 惹起の位置

惹起物質

I、II 群：

[左側腹部]

前部・腹側 1 : 5 w/v% PMPC 水溶液

前部・背側 2 : 0.5 w/v% PMPC 水溶液

後部 3 : 0.05 w/v% PMPC 水溶液

[右側腹部]

前部・背側 4 : 0.005 w/v% PMPC 水溶液

前部・腹側 5 : 0.0005 w/v% PMPC 水溶液

後部 6 : 注射用水

III 群：

[左側腹部]

腹側 1 : 0.1 w/v% DNCB エタノール溶液

背側 2 : 0.01 w/v% DNCB エタノール溶液

[右側腹部]

4 : エタノール

(g) 判定および評価

判定は、貼付物除去後 24 時間および 48 時間における各貼付部位の皮膚反応について、Draize 法の判定基準に準拠して行った (表 6 及び 7)。

惹起濃度ごとに評価点が 1 以上を示した動物を陽性として、陽性率および平均評価点を各々次式から求めた。

表 6 紅斑および痂皮の形成 (紅斑)

	評価点
紅斑なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑からわずかな痂皮の形成(深部損傷まで)	4
	[最高点 4]

表 7 浮腫の形成 (浮腫)

	評価点
浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫(約 1 mm の膨隆)	3
高度浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4
	[最高点 4]
	[紅斑・痂皮及び浮腫の合計点数の最高点 8]

陽性率：

$$(\text{群の陽性動物数} / \text{群の動物数}) \times 100$$

平均評価点：

$$\text{群の評価点の総計} / \text{群の動物数}$$

5. マウスにおける急性毒性試験

マウスにおける急性毒性試験を行った。

(a) 被検物質 (PMPC)

被検物質である PMPC 水溶液は、透明粘性の液体で、日本油脂株式会社から提供され、使用時まで室温下で保管した。

(b) 試験液および対照液

被検物質をそのまま試験液として用いた。また、対照液として日局生理食塩液 (光製薬) を用いた。

(c) 動物と飼育方法

3 週齢の雄マウス (Cr1j:CD1 (ICR)、SPF 動物、日本チャールス・リバー) を 15 匹購入 (入荷時体重: 9.8~11.3 g) し、検疫ならびに飼育環境への馴化のため入荷日を含め 7 日間飼育した。試験には、検疫終了時の体重が 17~23 g の動物を 10 匹選択して使用した。群分けは、検疫終了時の測定体重を基に、体重別層化無作為抽出法により群分け処理を行い、1 群 5 匹からなる 2 群に分け、群間の平均体重に有意差がないことを確認した (投与時体重: 20.6~22.2 g)。

表 8 急性毒性試験における群分け

群	投与液	投与経路	投与容量	動物数	動物番号
第 1 群	対照液	静脈内投与	50 mL/kg	5 匹	1~5
第 2 群	試験液	静脈内投与	50 mL/kg	5 匹	6~10

(d) 投与方法と容量

投与容量および投与経路は「医療機器審査 No. 36」に従った。但し、投与経路は水溶液である被験物質をそのまま用いることから、より過酷な投与経路として静脈内投与のみを選択した。また、投与速度は「ASTM F750-87」および予備検討の結果に従った。

試験液を1群5匹(第2群)のマウスの尾静脈内に50 mL/kg[投与日(群分け時)の体重を基に算出]の容量で0.1 mL/5秒の速度で1回投与した。他の群の5匹(第1群)には同様の方法で対照液を投与した。

(e) 一般状態の観察

全例について、投与直後、投与後4、24、48 および 72 時間に一般状態を観察し、表9に示した一般状態の分類に従って、毒性症状を記録した。

表9 一般状態の分類

反応	投与後の症状
Normal,no symptoms(正常)	副作用は認められない。
Slight(軽度な反応)	軽度の運動機能低下、呼吸困難、腹腔刺激性の症状が認められる。
Moderate(中等度の反応)	腹腔刺激性、呼吸困難、運動機能低下、眼瞼下垂、下痢が明確に認められる。
Marked(著しい反応)	虚脱、チアノーゼ、痙攣あるいは重度の腹腔刺激性、下痢、眼瞼下垂、呼吸困難が認められる。
Dead(死亡)	死亡

(f) 病理解剖

観察期間終了後、全例をペントバルビタールナトリウムで麻酔し、放血致死させ、投与部位、脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、大動脈、気管、気管支、肺、肝臓、胆嚢、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巣、精巣上部、前立腺、精嚢を肉眼的に観察した。

C. 結果と考察

1. 細菌を用いる復帰突然変異試験

S9 mix 非存在下および存在下とも

に、用いたいずれの検定菌においても生育阻害は認められなかった。被験物質に由来する沈殿は、S9 mix 非存在下および存在下ともに、いずれの用量においても認められなかった。また、用いたいずれの検定菌においても、S9 mix の有無にかかわらず、陰性対照値の2倍以上となる変異コロニー数の増加は認められなかった(表10)。

すべての試験において、用いた最高用量の被験物質調製液および S9 mix への雑菌の混入は認められなかった。また、いずれの検定菌においても陽性対照物質の遺伝子突然変異誘発性が検出され、陽性対照値および陰性対照値は、ともに背景データの変動範囲内(平均値 $\pm 3 \times$ 標準偏差)であったことから、本試験系の妥当性が確認された。

以上の結果に基づき、PMPC 水溶液は、用いた試験系において遺伝子突然変異誘発性を有しない(陰性)と判定した。

表 10 細菌を用いる復帰突然変異試験の結果

With (+) or without (-) S9 mix	Test article dose (µL/plate)	Experimental period: August 7, 2007 - August 10, 2007									
		Number of revertants (number of colonies / plate, Mean)									
		Base - pair substitution type					Frameshift type				
		TA100		TA1535		WP2 <i>uvrA</i>		TA98		TA1537	
S9 mix (-)	0	95	99	11	8	31	35	20	26	5	7
		(97)		(10)		(33)		(23)		(6)	
	6.25	100	84	12	6	42	28	20	23	8	6
		(92)		(9)		(35)		(22)		(7)	
	12.5	106	95	6	9	35	35	27	20	8	7
		(101)		(8)		(35)		(24)		(8)	
25.0	93	94	10	10	30	32	25	13	8	4	
	(94)		(10)		(31)		(19)		(6)		
50.0	84	92	14	12	27	50	24	20	5	7	
	(88)		(13)		(39)		(22)		(6)		
100	107	100	9	9	25	31	22	19	4	5	
	(104)		(9)		(28)		(21)		(5)		
S9 mix (+)	0	114	99	6	11	40	38	37	33	15	11
		(107)		(9)		(39)		(35)		(13)	
	6.25	101	88	11	13	39	30	32	32	16	10
		(95)		(12)		(35)		(32)		(13)	
	12.5	91	89	10	15	51	46	39	25	11	10
		(90)		(13)		(49)		(32)		(11)	
25.0	87	103	7	8	51	31	33	35	9	15	
	(95)		(8)		(41)		(34)		(12)		
50.0	97	98	5	8	45	33	34	36	12	12	
	(98)		(7)		(39)		(35)		(12)		
100	94	109	10	12	36	32	30	36	12	14	
	(102)		(11)		(34)		(33)		(13)		
Positive control S9 mix (-)	Chemical	AF-2		SA		AF-2		AF-2		9AA	
	Dose (µg/plate)	0.01		0.5		0.01		0.1		80	
	Number of colonies / plate	376	403	521	507	116	138	492	530	435	412
	(390)		(514)		(127)		(511)		(424)		
Positive control S9 mix (+)	Chemical	2AA		2AA		2AA		2AA		2AA	
	Dose (µg/plate)	1		2		10		0.5		2	
	Number of colonies / plate	948	936	457	387	709	634	514	503	276	254
	(942)		(422)		(672)		(509)		(265)		

Negative control, Water for injection JP

AF-2, 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide; SA, Sodium azide; 9AA, 9-Aminoacridine; 2AA, 2-Aminoanthracene

2. V79 細胞を用いたコロニー形成試

PMPC 水溶液は、2.4 mg/mL 以下の濃度でコロニー形成率の低下はみられなかった。ただし、2.4 mg/mL 以上の濃度で濃度依存的にコロニーサイズが小さくなり、4.8 mg/mL の濃度でコロニー形成率が 71.3% とやや低下した。また、陰性対照群でのコロニー形成能は 1.2 であり、良好であった (表 11、図 3)。

陽性対照物質を用いた試験で、ZDBC を培地に添加した場合の IC₅₀ 値は 3.3 µg/mL であった (表 12)。

陽性対照物質を用いた対照試験で得られた IC₅₀ 値および相対コロニー形成率は、「評価」の項に示した基準を満たすものであったことから、本実験は被験物質の細胞毒性作用を適正に評価していると考えられた。

表 11 PMPC 水溶液の V79 細胞におけるコロニー形成試験の結果

物質名	濃度 (mg/mL)	コロニー ^a /ウェル					S.D.	相対コロニー 形成率 (%)	IC ₅₀ (mg/mL)
		1	2	3	平均 ±				
注射用水 (陰性対照)	10 vol %	99	130	116	115.0 ±	15.5	100.0		
MPCホモポリマー水溶液	0.038	104	109	95	102.7 ±	7.1	89.3		
	0.075	124	113	100	112.3 ±	12.0	97.7		
	0.15	108	92	94	98.0 ±	8.7	85.2		
	0.30	108	118	98	108.0 ±	10.0	93.9	- ^b	
	0.60	116	107	90	104.3 ±	13.2	90.7		
	1.2	105	91	100	98.7 ±	7.1	85.8		
	2.4 ^c	95	109	98	100.7 ±	7.4	87.6		
4.8 ^{c,d}	89	93	64	82.0 ±	15.7	71.3			

- a: 多目的画像解析装置 (PCA-11) でのコロニー数計測は、測定するエリア、コロニーの大きさ、コロニー同士の密着度等の状態により設定された係数 (1.3) を乗じて得られた数値を、小数点第1位で四捨五入して整数で表記した。
 b: 最高処理濃度においても IC₅₀ 値を求められるようなコロニー形成阻害はみられなかった。
 c: 濃度依存的にコロニーサイズが小さかった。
 d: コロニーが薄く PCA-11 での検出が不十分であったため、目視でカウントした。

表 12 陽性対照物質の V79 細胞におけるコロニー形成試験の結果

物質名	濃度 (μg/mL)	コロニー ^a /ウェル					S.D.	相対コロニー 形成率 (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
		1	2	3	平均 ±				
DMSO (陰性対照)	0.5 vol %	105	120	104	109.7 ±	9.0	100.0		
ZDBC (陽性対照物質)	1.0	109	112	100	107.0 ±	6.2	97.5		
	2.0	127	113	107	115.7 ±	10.3	105.5		
	3.0	75	85	87	82.3 ±	6.4	75.0	3.3	
	4.0	3	16	8	9.0 ±	6.6	8.2		
	5.0	0	0	1	0.3 ±	0.6	0.3		

- a: 多目的画像解析装置 (PCA-11) でのコロニー数計測は、測定するエリア、コロニーの大きさ、コロニー同士の密着度等の状態により設定された係数 (1.3) を乗じて得られた数値を、小数点第1位で四捨五入して整数で表記した。

以上の結果から、PMPC 水溶液には、V79 細胞のコロニー形成を 50% 阻害する細胞毒性作用のないことが示された。

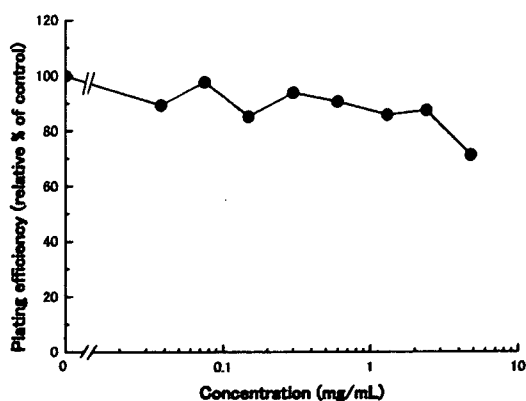


図 3 PMPC 水溶液の V79 細胞のコロニー形成率に対する影響

3. 培養細胞を用いる染色体異常試験
 いずれの条件においても増殖抑制作用は認められなかった (図 4)。

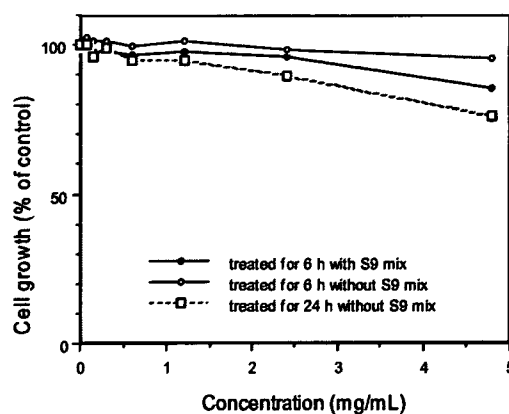


図 4 PMPC 水溶液の CHL/IU 細胞増殖に対する影響

染色体分析の結果、S9 mix 非存在

下および存在下で短時間処理した場合、いずれの濃度群においても構造異常を有する細胞および倍数性細胞の統計学的に有意な増加は認められなかった。なお、S9 mix 存在下で短時間処理した中濃度群で観察された倍数性細胞のうち 1 細胞は核内倍加した細胞であった。

24 時間連続処理した場合には、中濃度群および高濃度群で構造異常を有する細胞が統計学的に有意に増加（出現率：それぞれ 10.0%および 16.5%）し、傾向性検定も有意となった。倍数性細胞については、統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照物質として用いた MMC は、S9 mix 非存在下の短時間処理および連続処理において染色体の構造異常を誘発し、CP は短時間処理の S9 mix 存在下において染色体の構造異常を誘発した。これらの陽性対照物質の結果より、本実験系の成立が確認された。以上の結果より、PMPC 水溶液は、

本試験条件下では、24 時間連続処理した 2.4 mg/mL 以上の濃度で CHL/IU 細胞に染色体異常を誘発すると結論した。

4. モルモットにおける皮膚感作性試験

被験物質の投与に起因したと考えられる動物の途中死亡および一般状態の変化は認められなかった。また、明らかな体重増加の異常を示した動物は認められなかった。

皮膚感作性試験の結果の総合評価は表 13 に示す。また、24 時間判定時に撮影した写真のうち各群の代表例を添付した（図 5）。

MPC 投与群では、5、0.5、0.05、0.005、0.0005 w/v% PMPC 水溶液で惹起した場合、いずれの判定時間においても陽性反応（紅斑および浮腫）は認められなかった。

表 13 PMPC のモルモットにおける皮膚感作性試験の結果

群	感作		惹起		貼付物除去後				
	適用物質	濃度(w/v %)		適用物質	濃度(w/v %)	24 時間判定		48 時間判定	
		一次	二次			陽性率	平均評価点	陽性率	平均評価点
I P(MPC)	P(MPC)	5	5	P(MPC)	5	0	0.0	0	0.0
					0.5	0	0.0	0	0.0
					0.05	0	0.0	0	0.0
					0.005	0	0.0	0	0.0
					0.0005	0	0.0	0	0.0
					0	0	0.0	0	0.0
II 陰性対照	注射用水			P(MPC)	5	0	0.0	0	0.0
					0.5	0	0.0	0	0.0
					0.05	0	0.0	0	0.0
					0.005	0	0.0	0	0.0
					0.0005	0	0.0	0	0.0
					0	0	0.0	0	0.0
III 陽性対照	DNCB	0.1	0.1	DNCB	0.1	100	5.2	100	5.4
					0.01	100	3.0	100	3.2
					0	0	0.0	0	0.0

陽性率：(群の陽性動物数/群の動物数)×100

平均評価点：群の評価点の総計/群の動物数

溶媒（感作物質）：(P(MPC)およびオリーブ油(DNCB))

溶媒（惹起物質）：注射用水(P(MPC)、エタノール(DNCB))

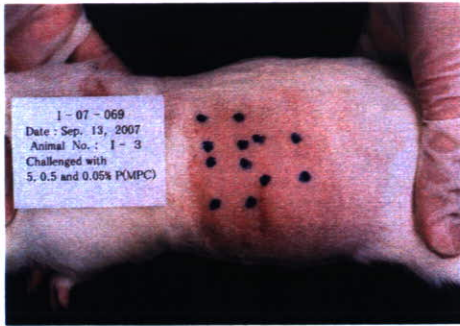


図 5-A. PMPC 投与群の左側腹部
 前部：背側：0.5 w/v% PMPC
 前部：腹側：5.0 w/v% PMPC
 後部：**：0.05 w/v% PMPC



図 15-D. 陰性対照群の右側腹部
 前部：背側：0.005 w/v% PMPC
 前部：腹側：0.0005 w/v% PMPC
 後部：**：注射用水



図 5-B. PMPC 投与群の右側腹部
 前部：背側：0.005 w/v% PMPC
 前部：腹側：0.0005 w/v% PMPC
 後部：**：注射用水



図 15-E. 陽性対照群の左側腹部
 背側：0.01 w/v% DNCB
 腹側：0.1 w/v% DNCB

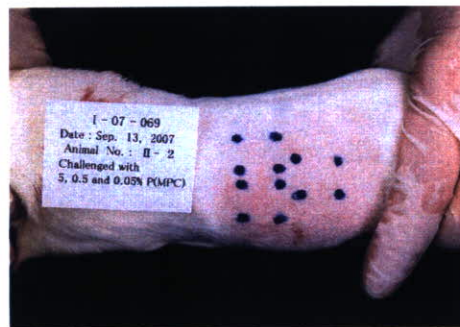


図 15-C. 陰性対照群の左側腹部
 前部：背側：0.5 w/v% PMPC
 前部：腹側：5.0 w/v% PMPC
 後部：**：0.05 w/v% PMPC

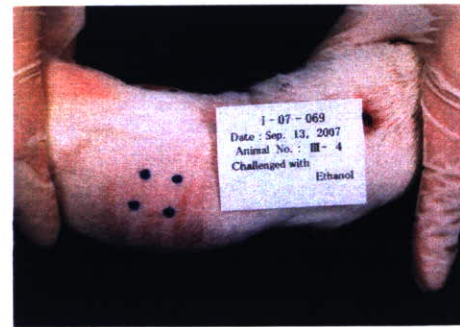


図 15-F. 陽性対照群の右側腹部
 エタノール

陰性対照群においては、5、0.5、0.05、0.005、0.0005w/v% PMPC 水溶液および注射用水で惹起した場合、反応はすべて陰性であった。陽性対照群においては、0.1 w/v% DNCB エタノール溶液で惹起した場合、陽性率は、いずれの判定時間においても 100%、平均評価

点は5.2(24時間判定)および5.4(48時間判定)の陽性反応が認められた。また、0.01 w/v% DNCB エタノール溶液で惹起した場合、陽性率は、いずれの判定時間においても100%、平均評価点は3.0(24時間判定)および3.2(48時間判定)の陽性反応が認められた。一方、エタノールで惹起した場合、反応はすべて陰性であった。

以上の結果より、この試験条件下では、PMPCはモルモットに対して皮膚感作性を示さないと結論した。

5. マウスにおける急性毒性試験

試験液および対照液投与群のいずれの例においても、投与直後、投与後4、24、48および72時間の観察時点で、毒性症状は観察されず、一般状態に何ら変化はみられなかった。また、死亡例も認められなかった。

試験液および対照液投与群のいずれの例においても、投与後24、48および72時間の各測定日に体重の減少はみられず、試験液投与群の平均体重には、対照液投与群と比較し、有意な減少は認められなかった。

試験液および対照液投与群のいずれの例においても異常な病理解剖所見は観察されなかった(表14)。なお、

毒性学上問題と考えられる所見が認められなかったため写真撮影は行われなかった。

試験液投与群のいずれの例においても、投与後の観察期間中に、一般状態の変化はみられず、対照投与群と比較して有意な体重の減少はみられなかった。また、観察終了後に実施した病理解剖においても異常所見は認められなかったことから、試験液中には、急性毒性を有する物質は存在しないと判断した。

以上の結果より、PMPC水溶液は、判定基準に照らし、急性毒性なしと判定した。

D. 結論

以上の結果から、本試験条件下において、PMPC水溶液の安全性が確認された。PMPC処理UHMWPEの臨床使用状況を考慮して、細胞、局所組織及び全身の各レベルにわたって生物学的安全性上の問題を見出そうとしたが、いずれの試験項目についても、毒性の兆候は認められず、MPCホモポリマーが生物学的安全性の面で極めて高い安全性を有することが確認された。また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で、生物

表14 PMPCのマウスにおける急性毒性試験の結果

投与液	動物番号	投与部位	観察器官													
			脳	下垂体	甲状腺	心臓	胸腺	大動脈	肺 a)	肝臓 b)	腎臓	副腎	脾臓	膵臓	消化管 c)	生殖器 d)
対照液	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
試験液	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): 気管および気管支を含む b): 胆嚢を含む c): 胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸 d): 精巣、精巣上体、前立腺、精囊
-: 異常なし

学的安全性の評価が十分であると考
えられる。

E. 健康危険情報
特になし。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* 28: 3121-3130, 2007.
- 2) Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI: Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 383-390, 2007.
- 3) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci Mater Med* 18: 1809-1815, 2007.
- 4) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* 82: 10-17, 2007.
- 5) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly(MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 84: 320-327, 2008.
- 6) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface. *J Biomed Mater Res A*, in press.
- 7) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Effects of mobility/immobility of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer on the durability of polyethylene for artificial joints. *J Biomed Mater Res A*, in contribution.
- 8) Kyomoto M, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Super-lubricious surface mimicking articular cartilage by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on orthopaedic metal bearings. *J Biomed Mater Res A*, in contribution.
- 9) Liu G, Ogasawara T, Watanabe J, Ishihara K, Asawa Y, Chung UI,

Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K: Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A*, in contribution.

2.学会発表

① 国内学会

- 1) 石山典幸、茂呂徹、大江隆史、三浦俊樹、川口浩: 生体適合性ポリマーゲルのニワトリ腱損傷モデルにおける癒着防止効果. **第50回日本手の外科学会学術集会**. 山形, 2007.4.19-20
- 2) 高取吉雄, 茂呂徹, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 京本政之, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「各部位の人工関節の耐久性と問題点」未来に向けて何年もたせるか人工股関節の耐久性と MPC 処理. **第51回日本リウマチ学会**. 横浜, 4.26-29, 2007.
- 3) 石山典幸、茂呂徹、中村耕三、川口浩: 術後癒着防止効果を有する生体内解離性ゲル. **第51回日本リウマチ学会**. 横浜, 4.26-29, 2007.
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 京本政之, 山脇昇, 山本基, 荻田達郎, 中村耕三, 川口浩: ポリエチレン表面のMPCグラフト処理による長寿命型人工関節の開発—処理密度の制御と耐摩耗効果—. **第80回日本整形外科学会学術総会**. 神戸, 5.24-27, 2007.
- 5) 京本政之, 岩崎泰彦, 茂呂徹, 宮路史明, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 長寿命人工関節のためのリン脂質グラフトポリマーによる高潤滑性 Co-Cr-Mo 合金の創製. **第29回日本バイオマテリアル学会**. 大阪, 11.26-27, 2007.
- 6) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、金野智浩、吉河美都奈、大山但、中村耕三、川口浩、石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルによる組織癒着防止材の開発. **第29回日本バイオマテリアル学会大会**. 大阪, 11.26-27, 2007.
- 7) 京本政之, 茂呂徹, 宮路史明, 上野勝, 橋本雅美, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 高密度生体適合性リン脂質ポリマー表面による長寿命型人工関節. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 12.7-8, 2007.
- 8) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「人工股関節の開発課題とバイオメカニクス」長寿命型人工股関節の開発—生体適合性ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理—. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 12.7-8, 2007.
- 9) 高取吉雄, 茂呂徹, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 齊藤貴志, 京本政之, 川口浩, 中村耕三: 耐久性に優れた人工股関節の開発—ポリエチレン・ライナーの MPC 処理. **第38回日本人工関節学会**. 沖縄, 2.29, 2008.
- 10) 京本政之, 茂呂徹, 宮路史明, 金野

智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 超耐久性高潤滑インターフェイスの構築による長寿命型人工関節. **第56回高分子討論会. 名古屋**, 3.2-5, 2008.

② 国際学会

- 1) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Ishihara K: High density grafting of nano-polymer makes ultra-longevity for artificial joints. **The 2007 Society for Biomaterials Annual Meeting and Exposition (SFB)**. Chicago, USA, April 18-21, 2007.
- 2) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nano-scale modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brings to ultra-longevity for orthopaedic bearing. **3rd UHMWPE International Meeting**. Madrid, Spain, September 14-15, 2007.
- 3) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Nakamura K, Kawaguchi H, Nakamura K: Biodissociatable phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing. **62nd annual meeting of the American Society for Surgery of the Hand (ASSH)**. Seattle, USA, September 27-29, 2007.
- 4) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Motoi Y, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Advanced wear resistance of artificial hip joints by nano-scaled grafting with biocompatible phospholipid polymers. **54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society**

(ORS). San Francisco, USA, March 2-5, 2008.

- 5) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Yamawaki N, Ishihara K: Advanced wear resistance of MPC grafted surface with various phosphate density on cross-linked polyethylene. **54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)**. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.
- 6) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Itoh S, Konno T, Yoshikawa M, Oyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible anti-adhesion effect of biodissociated phospholipid polymer hydrogel. **54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)**. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 発明の名称: 「生体適合性および低摩擦性部材及びそれをを用いた人工関節並びにその製造方法」

発明者: 京本政之、石原一彦、
中村耕三、川口浩、
高取吉雄、茂呂徹

出願者: 日本メディカルマテリアル株式会社、東京大学

出願番号: 特願 2007-260191

出願日: 2007.10.3

2. 発明の名称: 「医療用具及びその製造方法」

発明者: 京本政之、石原一彦、
中村耕三、川口浩、

高取吉雄、茂呂徹

出願者：日本メディカルマテリア
ル株式会社、東京大学

出願番号：特願2007-330917

出願日：2007.12.21

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K	High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine).	<i>Biomaterials</i>	28	3121 -3130	2007
Kimura M, Konno T, Takai M, Ishiyama N, Moro T, Ishihara K	Prevention of tissue adhesion by a spontaneously formed phospholipid polymer hydrogel.	<i>Key Engineering Materials</i>	342 -343	777-780	2007
Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI	Identification and characterization of the human SOX6 promoter.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	357	383-390	2007
Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K	Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>	18	1809 -1815	2007
Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K	Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine).	<i>J Biomed Mater Res A</i>	82	10-17	2007
Kobayashi M, Hosaka N, Kaido M, Suzuki A, Yamada N, Torikai N, Ishihara K, Takahara A	Friction behavior of high-density poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine).	<i>Brush in Aqueous Media Soft Matter</i>	2	740-746	2007

Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K	Nanoscale surface grafting with phospholipid polymer to lubricate polypropylene surface.	<i>Trans. Mater. Res. Soc. Jpn</i>	32(2)	579-582	2007
Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T	Mechanical properties and apatite forming ability of TiO ₂ nanoparticles / high density polyethylene composite: effect of filler content.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>	18	661-668	2007
Hashimoto M, Mizuno M, Kitaoka S	Influence of lubricant on morphology of UHMWPE debris in hip joint simulator.	<i>Archives of BioCeramics Research</i>	7	55-58	2007
Tanaka Y, Doi H, Iwasaki Y, Hiromoto S, Yoneyama T, Asamid K, Imai H, Hanawa T	Electrodeposition of amine-terminated poly(ethylene glycol) to titanium surface.	<i>Mat Sci & Eng C</i>	27	206-212	2007
Wachiralarppha ithoon C, Iwasaki Y, Akiyoshi K	Enzyme-degradable phosphorylcholine porous hydrogels cross-linked with polyphosphoesters for biocompatible cell matrices.	<i>Biomaterials</i>	28	984-993	2007
Iwasaki Y, Takamiya M, Iwata R, Yusa S, Akiyoshi K	Surface modification with well-defined biocompatible triblock copolymers -Improvement of biointerfacial phenomena on a poly(dimethylsiloxane) surface-.	<i>Colloids and Surface B: Biointerfaces</i>	57	226-236	2007
Nagase U, Oku M, Iwasaki Y, Ishihara K	Preparations of aromatic monomers and copolyamides containing phosphorylcholine moiety and the biocompatibility of copolyamides.	<i>Polym J</i>	39	712-721	2007
Hoven VP, Srinanthakul M, Iwasaki Y, Iwata R, Kiatkamjornwo ng S	Polymer brushes in nanopores surrounded by silicon-supported tris (trimethylsiloxy)silyl monolayers.	<i>J Colloid Interface Sci</i>	314	446-459	2007
Iwasaki Y, Takami U, Shinohara U, Kurita K, Akiyoshi K	Selective biorecognition and preserving cell function on carbohydrates-immobilized phosphorylcholine polymers.	<i>Biomacromolecules</i>	8	2788 -2794	2007
Iwasaki Y, Takami U, Shinohara U, Akiyoshi K	Control of cell function on carbohydrate-immobilized phosphorylcholine polymer surfaces.	<i>European Cells and Materials</i>	14	72	2007
Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K	Site-directed immobilization of antibodies on well-defined polymer brushes.	<i>European Cells and Materials</i>	14	66	2007
Iwasaki Y, Wachiralarppha ithoon C, Akiyoshi K	Novel thermoresponsive polymers having biodegradable phosphoester backbone.	<i>Macromolecules</i>	40	8136 -8138	2007
Ohtsu N, Ashino T, Ishihara M, Sakamoto F, Hanawa T	Calcium-phosphate formation on titanium modified with newly developed calcium-hydroxide-slurry treatment.	<i>Mater Trans</i>	48	105-110	2007

Tanaka Y, Doi H, Kobayashi E, Yoneyama T, Hanawa T	Determination of the immobilization manner of amine-terminated poly(ethylene glycol) electrodeposited on a titanium surface with XPS and GD-OES.	<i>Mater Trans</i>	48	287-292	2007
Kobayashi E, Ando M, Tsutsumi Y, Doi H, Yoneyama T, Kobayashi M, Hanawa T	Inhibition effect of zirconium coating on calcium phosphate precipitation of titanium to avoid assimilation with bone.	<i>Mater Trans</i>	48	301-306	2007
Ohtsu N, Ito A, Saito K, Hanawa T	Characterization of calcium-titanate thin films deposited on titanium with reactive sputtering and pulsed laser depositions.	<i>Surf Coat Tech</i>	201	7686 -7691	2007
Ohtsu N, Sato K, Saito K, Asami K, Hanawa T	Calcium phosphates formation on CaTiO ₃ coated titanium.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>	18	1009 -1016	2007
Tanaka Y, Kobayashi E, Hiromoto S, Asami K, Imai H, Hanawa T	Calcium phosphate formation on titanium by low-voltage electrolytic treatments.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>	18	797-806	2007
Sakamoto H, Doi H, Kobayashi E, Yoneyama T, Suzuki Y, Hanawa T	Structure and strength at the bonding interface between a titanium-segmentated polyurethane composite through 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate for artificial organs.	<i>J Biomed Mater Res A</i>	82A	52-61	2007
Ohtsu N, Sato K, Yanagawa A, Saito K, Kohgo T, Yokoyama A, Asami K, Hanawa T	CaTiO ₃ coating on titanium for biomaterial application - optimum thickness and tissue response.	<i>J Biomed Mater Res A</i>	82A	304-315	2007
Hanawa T, Sakamoto H, Tanaka Y	Biofunctional hybrid of titanium with polymers.	<i>Mater Sci Forum</i>	539-543	563-566	2007
Tanaka Y, Doi H, Iwasaki Y, Yoneyama T, Hanawa T	Immobilization of poly(ethylene glycol) terminated with amino to titanium surface by electrodeposition.	<i>Adv Mater Res</i>	15-17	205-208	2007
Sakamoto H, Doi H, Kobayashi E, Hanawa T	A new technique of titanium and segmentated polyurethane complex through 3-(trimethoxysilyl) propylmethacrylate for artificial implants.	<i>Adv Mater Res</i>	15-17	125-128	2007
Sakamoto H, Hirohashi Y, Doi H, Noda K, Hanawa T	Effects of cross-linkage and hydroxyl groups on bonding strength between titanium and segmented polyurethane through 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate.	<i>Mater Sci Forum</i>	561-565	1477 -1480	2007

Tanaka Y, Matsuo Y, Saito H, Tsutsumi Y, Doi D, Yoneyama T, Imai H, Hanawa T	Biofunctionalization of metal surface by immobilization of poly(ethylene glycol) terminated amine.	<i>Adv Mater Res</i>	26-28	765-768	2007
Goda T, Ishihara K	Photografting of 2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine from polydimethylsiloxane: tunable protein repellency and lubrication property.	<i>Colloid and Surfaces B: Biointerfaces</i>	63	64-72	2008
Iwata R, Sato R, Iwasaki Y, Akiyoshi K	Covalent immobilization of antibody fragments on well-defined polymer brushes via site-directed method.	<i>Colloids and Surface B: Biointerfaces</i>	62	288-298	2008
Fujii K, Matsumoto HN, Koyama Y, Iwasaki Y, Ishihara K, Takakuda K	Prevention of biofilm formation with a coating of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer.	<i>J Vet Med Sci</i>	70	167-173	2008
Goto K, Hashimoto M, Takadama H, Tamura J, Fujibayashi S, Kawanabe K, Kokubo T, Nakamura T	Mechanical setting and biological properties of bone cements containing micron-sized titania particles.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>	19(3)	1009-1016	2008
Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K	Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly(MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation.	<i>J Biomed Mater Res B Appl Biomater</i>	84	320-327	2008
Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K	Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface.	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in press.
Iwasaki Y, Takamiya M, Iwata R, Yusa S, Akiyoshi K	Surface modification with well-defined biocompatible triblock copolymers -Improvement of biointerfacial phenomena on a poly (dimethylsiloxane) surface-.	<i>Colloids and Surface B: Biointerfaces</i>			in press.
Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T	Mechanical Properties and Apatite Forming Ability of TiO ₂ Nanoparticles / High Density Polyethylene Composite: Effect of Filler Content.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>			in press.

Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K	Effects of mobility/immobility of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer on the durability of polyethylene for artificial joints.	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in press.
Liu G, Ogasawara T, Watanabe J, Ishihara K, Asawa Y, Chung UI, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K	Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates.	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in contribution.
Kyomoto M, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K	Super-lubricious surface mimicking articular cartilage by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on orthopaedic metal bearings.	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in contribution.
京本政之, 茂呂徹, 石原一彦	高潤滑性ポリマーナノグラフト法による革新的な人工関節の開発.	<i>Materials Integration</i>	20 (9)	28-32	2007
橋本雅美	酸化チタン・有機高分子複合人工骨の開発.	<i>Materials Integration</i>	20 (9)	7-11	2007
茂呂徹	人工臓器.	医療ナノテクノロジー—最先端医学とナノテクの融合—片岡一則監修	杏林図書	p139-146	2007
石原一彦	ナノバイオインターフェイス.	医療ナノテクノロジー—最先端医学とナノテクの融合—片岡一則監修	杏林図書	p109-126	2007

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

第2分冊 (2/2)

主任研究者 高取吉雄

平成20 (2008) 年 4月