

た(脱臼1例、骨折1例)。

疲労特性評価法の検討の結果、応力拡大係数幅 ΔK で整理するとよい相関が観察されなかったが、公称応力 σ で整理するよい相関が得られることがわかった。

6. 吸収性材料(人工硬膜)による長期生体影響のリスクアセスメント手法開発

1) 観察期間1ヶ月

1-1) 実験前の体重、埋め込み膜重量

埋め込んだ膜の重量は、モデル品PLGC膜の重量の平均値±標準誤差は $12.8 \pm 0.5\text{mg}$ 、高濃度OT含有ポリ乳酸ラクチド膜の重量の平均値±標準誤差 $14.3 \pm 0.3\text{mg}$ 、高濃度DBT含有ポリ乳酸ラクチド膜の重量の平均値±標準誤差 $14.1 \pm 0.6\text{mg}$ であった。

埋め込み手術時のラットの群別の平均体重±標準誤差は、control $371.7 \pm 5.3\text{g}$ 、モデル品PLGC膜埋め込み群 $364.9 \pm 6.3\text{g}$ 、高濃度OT含有ポリ乳酸ラクチド膜埋め込み群 $375.8 \pm 5.0\text{g}$ 、高濃度DBT含有ポリ乳酸ラクチド膜埋め込み群 $369.2 \pm 4.5\text{g}$ であった。

1-2) 埋め込み手術後の体重及び実験終了後の脳の肉眼解剖所見、膜の吸収

曝露期間を通じて、ラットの体重について群間で有意性はなかった。オープンフィールド試験時の各群の体重の平均値±標準誤差はcontrol $476.0 \pm 12.6\text{g}$ 、モデル品PLGC膜埋め込み群 $471.9 \pm 10.5\text{g}$ 、高濃度OT含有膜埋め込み群 $485.0 \pm 8.1\text{g}$ 、高濃度DBT含有膜埋め込み群 $467.4 \pm 10.9\text{g}$ であった。

膜の状態については、頭蓋骨裏面で、薄い膜に挟まれている状態が多く、骨と骨に挟まれているという訳ではなかった。高濃度OT含有膜では構造の崩れたものも多く、膜の初期重量と動物処理時の膜重量から計算した吸収量の平均値±標準誤差は、モデル品PLGC膜 $3.5 \pm 0.2\text{mg}$ 、高濃度OT含有膜 $8.5 \pm 0.6\text{mg}$ 、高濃度DBT含有膜が $4.1 \pm 0.7\text{mg}$ であった。こちらは群間で有意性は見られなかった。

脳の表面所見については、多くのラットで、大脳表面に骨の切り出しの円形に相当した痕が見いだされ、また、膜が脳表面に癒着したラットもあり、骨の切り出し(膜の形)に沿った脳皮質表面の痕が黄色様に変化し一部壊死している個体もあった。

そこで肉眼的に損傷が顕著と判断できる例を+とすると、+はcontrolではなかったが、モデル品PLGC膜埋め込み群2例、高濃度OT含有膜埋め込み群3例、高濃度DBT含有膜埋め込み群4例となった。これらは行動学試験の解析結果から除外した。結局、control 10例、モデル品PLGC膜埋め込み群8例、高濃度OT含有膜埋め込み群7例、高濃度DBT含有膜埋め込み群

6例を行動学試験の解析対象とした。臨床での癒着の有無や、その影響については、今後の残された課題である。

1-3) オープンフィールド試験

図1-1にオープンフィールド試験の移動距離((A)時間区別の移動距離、(B)観察期間全体の移動距離)の結果を示した。どの時間帯でも、総移動距離でも群間で有意性を示さなかった。

図1-2にオープンフィールド試験における群別の(A) wall rearing, center rearing, FW, BWの回数、脱糞数、排尿数、(B)グルーミングの開始までの時間の平均値を示した。全ての指標に関して群間で有意な差はなかった。

1-4) Prepulse inhibition (PPI) test

図1-3にPPI testの結果、%PPI at PP70、%PPI at PP75、%PPI at PP80について、群間で有意性を示さなかった。

2) 観察期間2ヶ月

2-1) 実験前の体重、埋め込み膜重量

モデル品PLGC膜の重量の平均値±標準誤差は $14.8 \pm 0.6\text{mg}$ 、高濃度OT含有PLGC膜の重量の平均値±標準誤差 $12.7 \pm 0.8\text{mg}$ 、高濃度DBT含有PLGC膜の重量の平均値±標準誤差 $13.6 \pm 0.4\text{mg}$ であった。

埋め込み手術時のラットの群別の平均体重±標準誤差は、control 群 $376.0 \pm 15.7\text{g}$ 、モデル品PLGC膜埋め込み群 $348.5 \pm 10.3\text{g}$ 、高濃度OT含有モデル品PLGC膜埋め込み群 $356.7 \pm 7.6\text{g}$ 、高濃度DBT含有モデル品PLGC膜埋め込み群 $354.5 \pm 7.6\text{g}$ であった。

2-2) 埋め込み手術後の体重及び実験終了後の脳の肉眼解剖所見、膜の吸収

曝露期間を通じて、ラットの体重について、群間で有意性はなかった。オープンフィールド試験時の各群の体重の平均値±標準誤差はcontrol群 $517.9 \pm 16.6\text{g}$ 、モデル品PLGC膜埋め込み群 $518.5 \pm 9.4\text{g}$ 、高濃度OT含有膜埋め込み群 $513.3 \pm 11.0\text{g}$ 、高濃度DBT含有膜埋め込み群 $514.9 \pm 11.6\text{g}$ であった。

膜の状態については、頭蓋骨裏面で、薄い膜に挟まれている状態が多く、高濃度OT含有膜では構造の崩れたものが多かった。回収した膜から計算した膜の吸収重量の平均値±標準誤差は、モデル品PLGC膜 $6.28 \pm 0.56\text{mg}$ 、高濃度OT含有PLGC膜は $9.75 \pm 0.86\text{mg}$ 、高濃度DBT含有PLGC膜は $5.94 \pm 0.39\text{mg}$ であった。

行動学試験終了後の脳の肉眼解剖所見については、多くのラットで、大脳表面に骨の切り出しの円形に

相当した痕が見いだされ、また、膜が脳表面に癒着したラットもあり、骨の切り出し（膜の形）に沿った脳皮質表面の痕が黄色様に変化し一部壊死している個体、大脳皮質の損傷が深く海馬に及んでいる個体もあった。壊死や損傷が海馬に及んでいるものを損傷が著しい個体と判断した。

脳表面の損傷が著しいcontrol群1匹、モデル品PLGC膜埋め込み群3匹、高濃度OT含有PLGC膜埋め込み群3匹、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群2匹は行動学試験の解析から除いた。その結果、control 10匹、モデル品PLGC膜埋め込み群、高濃度OT含有PLGC膜埋め込み群、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群8匹の解析となった。

2-3) オープンフィールド試験

図1-1（1ヶ月）、図2-1（2ヶ月）にオープンフィールド試験の移動距離（A）時間区分別の移動距離、（B）観察期間全体の移動距離の結果を示した。どの時間帯でも、総移動距離でも群間で有意性を示さなかった。

図1-2（1ヶ月）、図2-2（2ヶ月）にオープンフィールド試験における群別の（A）wall rearing, center rearing, FW, BWの回数、脱糞数、排尿数、（B）グルーミングの開始までの時間の平均値を示した。全ての指標に関して群間で有意な差はなかった。

2-4) PPI test

図1-3（1ヶ月）、図2-3（2ヶ月）には、PPI testの結果を示した。2ヶ月では、%PPI at P80についてのみANOVAで $P=0.059$ となったが群間で有意性を示すには至らなかった。

2-5) 神経伝達物質

図2-4に大脳における神経伝達物質及びその代謝産物の濃度について示した。高濃度DBT曝露群では、NE, 5-HT, 5-HIAA濃度がcontrol群に比べて有意に高かった。またpost hoc testでは有意水準に達しないが、分散分析ではDAについて有意であり、またDOPACについても $p=0.075$ であった。

表1-1ではNEについて大脳以外の部位中の濃度の平均値を示した。線条体において高濃度OT群がcontrolに比べてNEの平均値が有意に高かった。表1-2にはDA及びDA代謝産物の濃度を示した。いずれの部位についても、群間で有意性を示さなかった。DOPAC/DA, HVA/DAについても群間で有意な差はなかった。

図2-5に線条体、視床下部、海馬における5-HT, 5-HIAA濃度について示した。線条体については、モデル品PLGC膜挿入群、高濃度OT群、高濃度DBT群全てで5-HTの平均値がcontrolより有意に高かった。視床下部については、高濃度OT群の5-HIAAの平均値が

control群に比べ有意に高かった。海馬については、5-HIAAについて分散分析で $p=0.063$ であった。表1-3にその他の部位の5-HT, 5-HIAA濃度を示したが、群間で有意性はなかった。5-HIAA/5-HTの平均値について、線条体、視床下部、海馬について示したが、視床下部、海馬において、5-HIAA/5-HTの平均値は、モデル品PLGC膜挿入群、高濃度OT群、高濃度DBT群全てでcontrol群より有意に高かった。

7. コンピューターシミュレーションによる人工膝関節のリスクアセスメント手法開発に関する研究

簡易解析モデルで得られた結果を図7に示す。図は屈曲角度135度、内旋角度15度でのCFK脛骨インサート表面の相当応力分布状態を示している。図3に示したballとsocket部が接触することで応力集中が生じていることがわかる。また、図8に断面での相当応力分布状態を示す。Socket部の厚さ方向に亘って応力集中が生じていることがわかる。このように、開発した数値解析法を利用することで、任意の屈曲角度での応力状態を可視化することができ、安全性の評価が可能となる。

次に、Stryker社の代表的2機種であるSuperflexとNRGの屈曲135度、内旋10度での相当応力分布状態を図9に示す。SuperflexのPost部でより高い応力集中が生じていることがわかる。Post部における最大相当応力の推移を図10に示す。図10よりSuperflexに比べてNRGでは効果的に応力集中が低減されていることがわかる。また、Superflexでは内旋が10度加わると応力は増大するが、NRGでは内旋の影響はほとんど見られない。NRGはStrykerの後継機種であり可動性を向上させるためデザインの変更がなされているが、今回開発した解析モデルはデザインの差が応力状態に与える影響を明瞭に示しており、有効性が示された。

図11に膝関節モデル解析から得られた屈曲角度35°及び80°における動作状態と脛骨インサートのミーゼス相当応力分布図を示す。動作状態より、屈曲にともなって側副靭帯が大きく変形していることが確認できる。応力分布図をみると、35°では前方顆部関節面のみ若干の応力集中が生じていることが確認できる。一方、80°では、後方顆部関節面での応力集中に加えて、Post表面にもより高い応力集中が生じている。図12に顆部関節面とPost表面の屈曲にともなう最大相当応力値の変動を示す。変動の推移をみると、顆部関節面では屈曲角度が大きくなるにつれて最大応力値も増加するが、50°付近でピークを迎えた後は減少していく傾向にある。一方、Post表面ではPostと大腿骨コンポーネントのCamが接触し始める40°付近から急激に増加し、80°まで急激に増加し続けることが確認できる。これらの結果から、屈曲動作が繰り返されることで応力集中も

繰り返し生じ、その結果、脛骨インサートの摩耗や Post 部分の破損を生じる危険性が高まることが示唆される。また、TKA 後に屈曲角度が制限されることがあるが、このことは屈曲角度が増加するにつれて力学的抵抗が増大することと関係があると考えられる。

図 1 3 にバーチャル・シミュレータによる屈曲解析の最終の状態を示す。得られた屈曲角度は 135 度であった。前述の 2 種類の解析モデル（簡易モデルと膝関節モデル）は、強制的に大腿骨コンポーネントを回転させることで屈曲動作を再現していたが、今回開発したバーチャル・シミュレータは自然な屈曲に近い動作状態が再現することに成功した。図 1 4 に屈曲角度 45, 90, 135 度での脛骨インサート表面でのミーゼス相当応力分布図を示す。45 度では応力集中は condyle 面のみで生じており、post 部にはまだ応力は作用していない。90 度になると大腿骨コンポーネント cam と post が接触し post 表面に応力集中が発生している。屈曲角度が 135 度になると post 表面において応力集中は大幅に増大する。condyle 面でも応力集中は増大しているが、外側に偏って分布しており、特にインサートのエッジの部分に応力が集中している。これは屈曲動作に伴い脛骨部が外旋するため、最終的には 15 度の外旋が生じていた。図 1 5 に最大相当応力値の変化を示す。condyle 面では 120 度付近までは最大応力は屈曲と伴に次第に増加した後、135 度までの間に急激に増大する。これは脛骨の外旋の影響により脛骨インサートのエッジの部分で大腿骨コンポーネントと接触するためである。また、post 表面では 70 度付近から急激に応力は増加し、最終的には 40MPa 程度にまで増加する。このような応力レベルは UHMWPE の降伏応力を大幅に超えており、深屈曲状態では容易に塑性変形が生じることが示唆される。

8. 流体力学による脳動脈瘤用ステントのリスクアセスメント手法開発

結果を図 2 0 に示す。これにより、ストラットの位置によって、流速の下がり方に差があることがわかる。特に、血流を流入部や流出部で制御（減少）させようとしている場合には、ステントストラットの減少効果は非常に限定的であることに注目したい。このことは、血流を制御するために流入部や流出部を抑えるようなステントは必然的にマテリアルの量が多くなってしまふ。その結果、マテリアルと血流（血液）とが接触する頻度や度合いが高まり、結果的に血栓化のおそれがある。

図 2 1 に細かいメッシュのステントでの解析例を示す。メッシュが細かくても流れがメッシュの「隙間」から流れていくところが観察される。

9. コンピューターシミュレーションによる人工股関節のリスクアセスメント手法開発、ステントの力学適合性のコンピューターシミュレーション技術によるリスクアセスメント手法開発

光学式 3D デジタイザを用いた形状計測により、人工股関節ステムや口腔外科用骨固定プレート、人工股関節の UHMWPE ライナーについては精度良く形状を再現した形状データを得ることができた。しかし、冠動脈ステントは、今回用いたマイクロフォーカス X 線 CT では十分な精度の形状データを得ることができなかった。

口腔外科用骨固定プレートに対して弾塑性有限要素解析を行い、塑性ひずみ分布と残留応力分布を得た。図 1 は、測定された形状データを元に作成した形状モデルと解析の結果得られた相当塑性ひずみ分布である。変形の際の拘束部とその近傍の孔周辺に大きな相当塑性ひずみが生じる結果が得られた。

抜去人工股関節の UHMWPE ライナーを形状測定して得られた形状データの例を図 2 3(a)、また、この形状データに対して本研究の方法で摩耗前形状の推測を行い、その際に非摩耗部分として判断された箇所を図 2 3(b)に示す。この例では、目視によって主観的に判断した非摩耗箇所と計算によって推測された箇所に大きな違いは無かった。

10. ガイドワイヤーの臨床利用状況を考慮したリスクアセスメント手法開発

ガイドワイヤーのみによる血管穿孔は認められず、ダイレータ挿入角度が 45deg, 60deg のとき血管穿孔が確認された。ここで、挿入角度が 45deg 以下では、一度に 10N 以上の力が作用しなければ、血管穿孔の可能性は低い。また、ダイレータを繰り返し押し込むことにより血管が伸展、菲薄化し、血管が穿孔する可能性が示唆された。また、挿入角度が 60deg の場合 10N 以上の荷重が作用すると、ダイレータが血管を穿孔させる可能性が高かった。

平板、半球ともに三次元的な形状の再現性は高かった。ただし、カメラの中心から離れるにしたがって精度が低くなる傾向にあった。人体模型へのダイレータ挿入時の状況の形状については、人体模型や操作者の指の形状を三次元的に再現したが、操作対象であるダイレータの形状を再現するには十分でなかった。カテーテルのように径が小さく、長さのある医療機器については再現が難しいため、本ステレオカメラの計測結果だけでなく、他の計測方法も検討すべきである。

11. ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発

h-CLAT

生分解性バイオマテリアルでは、どの被験物質でも CD86 は RFI が 100 以下で高濃度になるにつれて、低くなる傾向がみられた。一方、CD54 の発現は、被験物質 P1, P3, P5, 6, 8 の場合は CD54 が RFI=200 であった。特に、被験物質 6 は 250ug/ml と比較的 low 濃度から 200 以上の発現が観察された。これに対し P2, P4, 7 では RFI が 200 を超えることはなかった。

一方、塩化トリブチルスズでは、試験したすべての濃度で CD86 の RFI が 30 前後であったのに対して、CD54 は最低濃度 (93ng/ml) から陽性基準である RFI=200 を超えており、さらに CV75 である 277.5ng/ml まで、濃度依存的に増強していた。

LLNA

今回用いた生分解性バイオマテリアルでは、感作性陽性と判断する Stimulation index (SI) ≥ 3 を超えたのは h-CLAT でも陽性判定であった P3 のみであった。一方、h-CLAT で陽性判定であった P1, P5 および h-CLAT で陰性判定であった P2 は LLNA では陰性と判定された。

塩化トリブチルスズでは、高濃度側で濃度依存的にリンパ球の活性化が上がっていることが分かった。特に最高濃度の 10 mg/ml で SI = 7 (307092 vs 43378) で陽性と判定された。

12. 医用材料埋植による炎症リスクアセスメント手法開発に関する研究

THP-1 に 3 種類の刺激剤を種々の濃度で添加した際の活性酸素産生量を検討したが、刺激剤濃度をいろいろと変化させた場合でも、また、3 種類の刺激剤を様々な組み合わせで加えても活性酸素の産生は全く見られなかった。

調製した表面の接触角測定と表面の ESCA 分析により、6 種類全ての官能基表面が調製できていることを示す結果を得た。また、2 官能基モデル表面に関しては、メチル基以外に使用した官能基の混合比率が高くなるに従って接触角が低下していくことが認められた。ESCA による表面分析で浸漬した溶液中の各試薬濃度が高くなるに従ってメチル基以外の官能基元素に起因したシグナルが強くなっていくことが認められ、試薬混合比と得られた表面での官能基存在比との間に関連があることが示唆された。しかしながら、アミノ基用、あるいはリン酸基用試薬を用いた場合には、その接触角は混合比率 20%、40% に増加するまでは直線的に低下し、その後は混合比率の増加に関わらず一定値を示すことが認められた。

単独官能基表面及びメチル・水酸基混合表面上で NH0st を培養したところ、メチル基単独表面でその接着、増殖及び分化の抑制が、またリン酸基及び硫酸基表面でその分化促進が示唆される結果を得たものの、それら以外の表面で NH0st の挙動が大きく変化する結果は認められなかった。また、接触角が同程度になるように調製した 4 種類の 2 官能基表面上で同

様の検討を行ったが、骨分化への影響は認められなかった。一方、代謝協同阻害試験においては、メチル基、水酸基単独表面上でその阻害が認められた。

13. 米国不具合報告データ解析による医療機器のリスクアセスメント手法開発

10 万件/年を超える不具合データを解析した。機器全体の分野別では、心臓血管系(27%)が最も多く、一般・形成外科系、一般病院系の順であった。一方、implant 機器では、心臓血管系(42%)が最多で、次いで、整形外科系、眼科系であった。糖尿病検査・治療関連の報告が非常に多かった。心臓血管系では、除細動器、ペースメーカ関連が多く、不具合内容に関しては、電気的不具合報告が他を圧倒していた。薬物放出型冠動脈ステントでは閉塞(44%)が多かった。総計で 100 万件を超える不具合データを解析した。製品に問題があるとされたものは全体の 65% で、さらに Adverse Event を伴った報告は全体の 9% であった。糖尿病関連機器は Adverse Event にまで至らない例が多かった。機器別では、除細動器、ペースメーカ機器が上位を独占し、近年の埋め込み型注入器と止血機器、及び埋め込み型脊髄刺激装置の増加が目立つ。不具合内容では、電気関係の不具合に続いて、人工関節でのゆるみ・摩耗が多く、人工股関節では脱臼が多かった。薬物溶出型冠動脈ステントでは閉塞が圧倒的に多かった。日本での報告の総計は 6 万件強であり、手動式医薬品注入器関連で全報告の 71% を占めていた。以下、眼内レンズ、中空糸型透析器、植込型心臓ペースメーカの導線と続いていた。

D. 考察

1. プロテオミクス解析による医用材料のリスクアセスメント手法開発

医用材料の蛋白質吸着については、血栓形成や細胞接着等に注目した研究が行われてきたが、材料に吸着する蛋白質の種類を網羅的に解析し、その吸着パターンから材料の機能や生体適合性を評価する研究は現在までに実施されていない。材料表面への蛋白質吸着挙動から細胞や組織に対する影響を評価する手法は材料プロテオームと呼ぶべき新しい分野のプロテオミクスとなる。プロテオミクスの技術は培養細胞や埋植材料周辺域における組織の性状変化の解析等にも利用できる。網羅的解析により特定のバイオマーカーを決定することができれば、標的プロテオミクスを利用した同マーカーの微量定量が可能となり、材料の機能や生体適合性、細胞又は組織の状態等を判断するための有益な評価手法となり得る。

IGF や TGF- β などの成長因子は NH0st の増殖と分化に深く関与していることが報告されており、スルホン化プ

レート吸着蛋白質のショットガン解析において、IGF 関連蛋白質 (IGF2 及び各種 IBP) と TGF- β 関連蛋白質 (TGBR3) が検出されたことは興味深い知見である。骨代謝には様々な蛋白質が関与している。TETN は NH0st の分化初期に重要な役割を果たしている蛋白質であり、PLMN と親和性を持つことが報告されている。Thiol protease inhibitor としてシステインファミリーに分類される SPP24 は非コラーゲン性の骨蛋白質であり、骨代謝の調節機能を持つことが知られている。また、VTDB は骨成長や骨リモデリングに関与する蛋白質である。

スルホン化プレート吸着蛋白質のショットガン解析では、上記の成長因子関連蛋白質、骨代謝関連蛋白質のほか、細胞外マトリクス関連蛋白質も検出されている。近年、細胞外マトリクスが細胞の増殖と分化に大きな影響を及ぼしており、コラーゲンは増殖促進、フィブロネクチンは分化進行に関与していることが明らかになってきた。スルホン化プレート吸着蛋白質のショットガン解析においても CO1A1、CO1A2、FINC が検出されているが、その他、軟骨系細胞外マトリクスである COMP と HABP2 が同定されたことは非常に興味深い知見である。また、VASP はアクチンフィラメント形成、細胞接着、遊走のほか、インテグリン細胞外マトリクス相互作用を制御する細胞内シグナル伝達に関与する蛋白質である。これらの蛋白質のほか、スルホン化プレート吸着蛋白質においては、TPIS や PEBP1 等が濃縮されていることも確認された。TPIS は ALPL の基質となる Toriose phosphate と親和性を持つ蛋白質であり、NH0st のアパタイト形成に間接的に関与する可能性がある。また、PEBP1 は種々の細胞内シグナル伝達に関与する Phosphatidylethanolamine と結合親和性を持つ蛋白質である。

スルホン化プレートは NH0st の分化進行を顕著に促進する機能を持つが、スルホン基自体が同細胞に直接的な影響を及ぼしているとは考え難い。現在までに、硫酸化多糖類は BMPs、FGFs、antithrombin III や GM-CSF などと相互作用することにより細胞機能を増進させることが示唆されていると共に、本研究においても、スルホン化プレートには NH0st の分化進行に深く関与すると思われる種々の蛋白質が吸着することが明らかになった。これらの知見から、スルホン化プレートが持つ NH0st の分化促進機能はバイオインターフェースに介在する蛋白質により制御されていることが容易に推察できる。

スルホン化プレート上で培養した NH0st の遺伝子発現解析を行った結果、培養初期から培養後期の各段階において、IGF、EGF、TGF- β 、BMP、PDGF 等の成長因子が骨芽細胞の分化進行に関与していることが示唆され

た。スルホン化プレート吸着蛋白質及び NH0st 細胞内蛋白質の発現解析においても、IGF 関連蛋白質 (IGF2、各種 IBP、EHD2)、EGF 関連蛋白質 (NRD1、SNX1)、TGF- β 関連蛋白質 (TGBR3、CCNB3) 及び BMP 関連蛋白質 (BMP1) が検出され、遺伝子及び蛋白質解析の結果には相関性が認められた。その他、NH0st 細胞挙動変化の解析においては、アパタイト形成に深く関与する ANXA2、Ca²⁺ホメオスタシスを制御する AT2B4、Ca 依存的細胞接着、骨形成、骨メンテナンスに関与する CAD11、CAD の機能制御に関与する CTND1 の発現量は蛋白質又は遺伝子レベルで上昇することが確認された。細胞増殖、分裂、生存性、分化、アポトーシスの細胞内シグナル伝達に関与する細胞外マトリクスである ITB1、インテグリンと親和性を持つ蛋白質であり、細胞接着や Cell-cell contact に関与している TLN1、トランスフォーメーションマーカーや平滑筋の分化初期マーカーとして知られている TAGL 及び TAGL2 の発現量も増加していた。ALPL の発現変動は蛋白質レベルでは確認できなかったが、遺伝子レベルでは培養開始後 8 時間から上昇する傾向が認められており、これらの蛋白質及び遺伝子群が細胞内で機能することにより、NH0st の分化進行が促進されているものと思われる。

スルホン化プレート吸着蛋白質では、抗アポトーシス作用を示すことが知られている PEDF が有意に濃縮されていたと共に、NH0st 細胞内蛋白質の発現解析においてもアポトーシスを抑制する一連の蛋白質が変動していることが判明した。また、遺伝子発現解析においても、培養初期において BCL-2 蛋白質群をコードする BCL2L11 遺伝子の発現量が上昇していたことから、アポトーシス抑制についても蛋白質及び遺伝子解析の結果に良好な相関性が認められた。

スルホン化プレート上で培養した NH0st は分化進行が促進されるため、増殖率自体は低下するが、培養開始後 7 日目までは経時的に増殖する。NH0st 細胞挙動変化の解析においては、増殖抑制や分化を誘導する PA2G4、増殖抑制効果を示す IQGA1、RAB5A、RAB7A、CIP2A、2A5D 及び PPP2R5C 等の発現量は蛋白質又は遺伝子レベルで低下している反面、Mitosis、細胞増殖、分化、転写調節等の細胞サイクルに関与する MAPK8、NEK10、SEPT9、GRP75、PTPRD 等の因子の発現量は上昇しており、NH0st 培養実験と相関する結果が得られた。但し、増殖抑制を示す RAB11B、BRAB15 及び SAPS3 は発現量が増加しており、同プレート上で NH0st を培養した際に認められる増殖率の低下には、分化進行の影響に加え、これらの蛋白質が関与している可能性も示唆された。

以上、スルホン化プレートが示す NH0st の分化促進機能には、同プレートに吸着する成長因子や細胞外マトリクスが深く関与していることが示唆された。また、培養初期における増殖、分化、アポトーシス等の細胞挙動変化に関する分子レベルの情報も得ることができた。今後、本研究において同定された興味ある蛋白質の絶対定量解析を行うと共に、各候補蛋白質の機能解析を行う予定である。また、分子モデリングツールを利用して、スルホン基/蛋白質間相互作用の有無についても検討する予定である。

2. ナノマテリアルの遺伝毒性を指標とするリスクアセスメント手法開発

粒子径だけでなく、分散液中の粒子の物理化学的特性には、比表面積、形状、結晶型、表面活性、Z 電位等があるが、毒性が観察された材料も、その構造等を修飾することによって同じ機能を持つ毒性の少ない材料を開発することが可能であると考えられ、正確な毒性を把握する事は、私達の健康を守るだけでなく、ナノマテリアルの開発を進め、日本の産業会の発展にも寄与するものと考えられる。

3. 骨系材料の骨結合能によるリスクアセスメント手法開発

チタン合金は、NaOH 処理により、チタン酸水素ナトリウムの層が材料表面に形成される。その後、CaCl₂ 溶液または Ca(OH)₂ 溶液に浸漬すると、チタン酸水素カルシウムに変化し、アパタイト形成能がより高くなる。今回検討した NaOH + Ca(OH)₂ 処理は、NaOH + CaCl₂ 処理に比べて、材料表面へカルシウムを多く導入できた。カルシウム導入量が高い試料は、高いアパタイト形成能を示した。また、未処理の Ti-6Al-4V は弱い細胞毒性を示すが、NaOH 処理によって細胞毒性は認められなくなった。さらに、NaOH 処理、NaOH + CaCl₂ 処理及び NaOH + Ca(OH)₂ 処理を施した Ti-Zr、Ti-Zr-4Nb、Ti-6Al-4V 及び Ti は、未処理のそれらと比べて、骨芽細胞の分化レベルを増加させた。すなわち、カルシウム導入量が高い試料の上で培養した骨芽細胞の分化は増加した。細胞毒性が無く、アパタイト形成能が高い材料は、骨芽細胞の分化を促進させることが示唆された。

4. 人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法開発

本研究では、人工心臓弁の機能不全を未然に防ぐ方法の確立を目指して、血栓形成やパルス形成の原因となり得る遺伝子多型を探索することを目的とした。人工心臓弁を現在使用している患者の血液を用いて、抗血液凝固薬として人工弁置換術後服用する

ワーファリンの薬効関連遺伝子や、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 TGF β やそのレセプターなど 11 遺伝子を対象とし、計 29SNPs を選択しタイピングを行った。人工心臓弁の機能不全が認められる患者 15 名（全例パルスによる機能不全と考えられる。うち 2 例は血栓も併発。）および人工弁の不具合が今のところ認められない患者 11 名と、対照として日本人の健康人（100 名）について検討したところ、血液凝固因子第 10 (F10) の SNP : rs3211736 で、人工心臓弁の機能不全の有無間での有意なアレル頻度の差が認められた。F10 はビタミン K 依存性凝固因子の一つであり、肝臓で生成される際にビタミン K を必要とする。抗血液凝固薬であるワーファリンの作用はビタミン K の働きを抑える事で発揮されるため、F10 はワーファリンの薬効に関連する遺伝子と考えられる。今回検討した人工心臓弁の機能不全が認められる患者は全てその原因がパルス形成によるものであると考えられるため、この結果から、F10 の SNP : rs3211736 (INTRON, c. 231+64C>T) がパルス形成の有無に関与する可能性が示唆された。ただし、現段階では患者の検体数が合計 26 と少ないため、今後さらに検体数を増やしていく事でより正確な遺伝子多型の検討が出来るものとする。

また、本研究における新たなターゲット SNP の選定の参考とするためにワーファリン使用量の決定に関連する遺伝子多型に関する欧米及び日本における最近の報告について調べた。その結果、ワーファリン使用量の決定に関わる遺伝子多型は欧米人と日本人では必ずしも一致しない事がわかった。また、ワーファリンのみならず様々な薬物代謝に大きな役割を果たしている CYP2C9 の多型の一つ CYP2C9*3 は欧米人でも日本人でもワーファリン使用量との関連が示唆されているものの、日本人においてはワーファリン使用量と VKORC1 の多型 (-1639G>A, 1173C>T, 1542G>C) の方が CYP2C9 の多型よりもその貢献度が高いと報告されている。このため今後は、VKORC1 の日本人における多型についても検討する必要があるかもしれない。さらに、人工弁置換術を施されている日本人患者のワーファリン使用量決定に関わる多型 (1173C>T) も示されており注目すべきであろう。

人工心臓弁の機能不全の有無や原因(血栓形成によるものかパルス形成によるものか等)によってアレルの頻度に有意な差が出てくる SNP が今後さらに特定できれば、血栓形成やパルス形成による人工

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。また、機械弁と生体弁の選択や抗血液凝固療法の程度の決定にも利用できる事が期待される。

5. 抜去インプラントの不具合要因解析によるリスクアセスメント手法開発

セメント仕様の人工股関節 2 例では術後早期にインプラント・セメント界面問題が見られ、短期間で再手術となっており、セメント手術手技のばらつきが不具合要因と推定された。

セメントレス仕様の人工股関節 2 例では、セメントレス仕様にもかかわらず、ステム部でポーラス構造を持っていないため、新生骨とインプラントの結合性が低く、不具合に至った可能性が考えられた。

破断により不具合に至った 1 例では、骨頭を保持するためのつめが破断しており、これが再置換の直接の原因となった。UHMWPE の酸化劣化やリム部でのデラミネーションも見られたが、28 年間機能していた。

2 例では、中心性移動による疼痛が要因で再置換に至っていたが、これらの症例ではいずれも、摺動面の摩耗やリム部のデラミネーションにより多量の摩耗粉が発生していたことが推測され、それに伴う寛骨臼側の骨溶解が人工骨頭の中心性移動に寄与した可能性が示唆された。

人工足関節の 1 例では、生体力学的な要因が不具合の第一要因として考えられた。

残る 2 例では、インプラントからは不具合が推定される要因が見られなかったが、診療情報からもインプラント以外に起因する再置換の原因が報告され、抜去インプラント解析の結果と合致した。

摩耗量の推定では、摩耗前の形状を測定した形状データから推定したが、全周にわたって摩耗が進行した場合は摩耗量を過小評価してしまう可能性があった。また、リム部のデラミネーションに伴う摩耗は計算されない。従って、バイポーラ型人工骨頭の摩耗量の推定方法としては、更なる検討が必要であると思われた。

本研究から、バイポーラ型人工骨頭のインプラントに起因する不具合の要因として、UHMWPE の酸化劣化、摺動部での摩耗、リム部でのインピンジ、骨頭保持機構部分の力学的脆弱性が挙げられた。

疲労特性評価法の確立の検討では、き裂先端の鈍化や試験片の塑性変形が観察されたため、応力拡大係数による整理ができなかったものと思われた。これに代わり、公称応力で整理可能であることがわかった。また、試験片の寸法の影響は見られないことから、抜去インプラントからの試験片の切り出しの際、高い精度が要求されず、有用な試験法であると考えられた。

6. 吸収性材料（人工硬膜）による長期生体影響のリスクアセスメント手法開発

吸収性人工硬膜は頭蓋内で吸収されることから、触媒として使用されるDBT、OTの脳への曝露を起す。臨床適用の前段階の毒性学的評価については課題が残っていた。今回は、頭蓋骨くり抜き直径を8mmと確定した上で、手術後の観察期間を1ヶ月または2ヶ月とし検討した。

1ヶ月、2ヶ月ともに、手術に成功したラットの体重は順調に増加し、明らかな臨床的な所見は見られなかった。1ヶ月の観察による膜の吸収量の平均値は、モデル品PLGC膜 3.5 mg、高濃度OT含有膜 8.5 mg、高濃度DBT含有膜が4.1 mgであったのと比べ、2ヶ月の吸収量はモデル品PLGC膜 6.3 mg、高濃度OT含有PLGC膜は 9.8 mg、高濃度DBT含有PLGC膜は5.9 mgとなり、一月の延長でより吸収は起こっていると判断できる。また、特に高濃度のOTを含む膜は頭蓋骨内埋め込み後、構造が弱くなり崩れてしまうというのは1ヶ月、2ヶ月の観察で同様であった。

脳表面の観察から、1ヶ月と、抗生物質投与を行った2ヶ月同様に、全ての群に切り出し部分と一致した痕が見られ、一部には痕部の黄変、壊死変化が見られた。以上から手術の手技の問題は抗生物質の投与では解決できなかった。しかし、脳表面の損傷がひどい例の割合は1ヶ月観察群がcontrol群0/10、モデル品PLGC膜群 2/10、高濃度OT含有膜群 3/10、高濃度DBT含有膜群 4/10に対して、2ヶ月観察群ではcontrol群1/11、モデル品PLGC膜群 3/11、高濃度OT含有PLGC膜群は 3/11、高濃度DBT含有PLGC膜群で2/10であり、統計学的に有意とは言えないものの、やや改善とも言える結果であり抗生物質投与の効果はあると考える。以上から2ヶ月のモデル実験として、今回の研究モデルは、脳表面の損傷の改善がなお必要とされるものの価値があると考えられる。

オープンフィールド試験は、新規環境下での移所運動活性（探索行動）、情動性を評価する。オープンフィールド試験では1ヶ月、2ヶ月観察群ともに、群間で有意差がなかった。これは先行研究と同様の結果であり、各群のn数が10に達しない問題点はあるが、少なくともそれぞれの膜の毒性を示す結果ではなかった。

PPI testでは認知、学習機能の影響を測定するが、こちらも影響は見られなかった。

但し神経伝達物質の評価に関しては、大脳において、NE、5-HT、5-HIAAで高濃度DBT含有膜挿入群がcontrol群に比べ、有意に高かった。DAについてもpost hoc testで有意差はなかったものの、分散分析では有意で、かつ高濃度DBT含有膜挿入群の平均値は高く、DOPAC（分散分析で $p < 0.1$ ）、HVAでも高濃度DBT膜挿入群の平均値は高かった。挿入した膜に接している大脳で、神経伝達物質及び代謝産物の増加が起

きたことは、高濃度DBTを含む膜による影響の可能性があり、この膜の挿入が神経伝達物質を指標とする場合には、毒性影響を起こす陽性対照として使える可能性を示唆する。但し神経伝達物質の濃度の変化は単純に毒性を示すものと解釈するのは難しいので、DBTの濃度などに更なる検討を行い、行動学試験とあわせての評価を今後行うべきであろう。

以上より、問題点は残されているが、現時点でPLGC膜を頭蓋内に挿入するモデル実験は、人工硬膜のリスクアセスメント手法として使用可能で、8mmの穴を頭蓋骨に開け、2ヶ月の観察期間を設定することが望ましいことが示唆された。かつPLGC膜の安全性に対して今回の使用した膜については探索、情動、認知、学習機能、神経伝達物質に影響は大きくないことが示唆された。

今回の研究は問題点として3点挙げられる。ひとつは麻酔薬でネブタールが製造中止で使用できなくなったため、手術の困難が増し、麻酔死が起こりやすくなったことである。麻酔薬の選択は課題が残った。二つめは、2ヶ月の観察期間の場合は、ラットの体重増が週令を重ねると共に顕著で、結果として、オープンフィールド試験の移動距離や、探索行動、情動の指標となる行為の回数が大きく減じたことがある。6週令あたりで手術を実施することが必要なのかもしれない。三つめは、高濃度DBTの陽性対照を目指した設定が神経伝達物質の評価のみで十分であるかということである。今後DBT濃度の設定には陽性対照を設定するのであれば検討の余地がある。

過去の一連の研究において、*in vivo*のモデル実験が吸収性の人工硬膜について可能となった。今まで大きな毒性を示す結果は得られておらず、*in vivo*のこのモデル実験は、吸収性材料の評価によって重要なステップとなっている。

材料の組織への癒着による機能障害等の発生の可能性については、別途検討する必要があると考えられる。

謝辞

手技にご指導頂いた大阪市立大学医学部、脇谷滋之先生、行動学試験をご指導頂いた北里大学医療衛生学部、佐治眞理先生の深謝申し上げます。

7. コンピューターシミュレーションによる人工膝関節のリスクアセスメント手法開発に関する研究

開発した簡易モデルを用いた深屈曲解析法を開発中の新型機種 CFK に適用したところ、本機種の最大の特徴である ball-socket が摺動部を形成する際に過度の応力集中が発生することがわかった。したがって、今後、ball-socket 構造の安全性をより詳細に検討する必要がある。また、現行の Stryker 社製2機種について簡易モデルを用いた解析法を適用したところ、2機種間のデザインの差が応力分布状態に

及ぼす影響を明瞭に示すことができ、さらに、後継機種安全性を定量的に示すことが可能となった。

次により詳細な膝関節構造を考慮したモデルを考案し、深屈曲解析に適用したところ、簡易モデルを持ちいて得られた応力分布状態と酷似しており、本解析モデルの妥当性を示す結果となった。しかし、本モデルには大腿四頭筋等の筋肉がなく、実際の膝関節を再現しているとは言えない。

そこで、膝関節の生体力学的実験で広く用いられている膝シミュレータを模擬したバーチャル・シミュレータを開発し、さらに大腿四頭筋を考慮した生体膝関節モデルを組み合わせて屈曲解析を行った。得られた結果は、これまでに得られた簡易モデルや膝関節モデルの結果と類似しており、本バーチャル・シミュレータモデルの妥当性を示す結果となった。しかし、本モデルでは筋肉として大腿四頭筋のみを考慮しており、ハムストリングスは考慮していない。そのため、脛骨の外旋が生じたことが考えられる。実際の生体膝関節あるいは人工関節で置換した膝関節では、ほとんどの場合、脛骨は内旋を生じることが知られている。したがって、より自然な屈曲動作を成り立たせるためにはハムストリングスモデルの導入が必要不可欠である。ハムストリングスモデルについては、現在検討中である。

最初に作成した簡易モデルは、計算時間も比較的短く計算効率に優れるモデルであり、さらに、比較的簡単に様々な動作条件を考慮することが可能であるため、人工膝関節の基本的な動作確認とリスクアセスメントには大変有効である。次に開発した生体膝関節モデルは、骨と軟組織の力学的相互作用をある程度考慮しており、より生体に近づいたモデルであった。しかし、自然な屈曲動作を再現しているとは言いがたい。第3のモデルであるバーチャル・シミュレータは、機械構造部分を有するものの、屈曲動作自体はより自然な状態を再現することができた。これらの異なる3種類のシミュレーションモデルを組み合わせることで、より高度なリスクアセスメント手法の開発が可能となるであろう。

8. 流体力学による脳動脈瘤用ステントのリスクアセスメント手法開発

本結果より、ステントストラットには血流の方向を変化させる可能性があることが分かった。これは、今後の脳動脈瘤ステント(頭蓋内ステントも含む)のレギュレーションにおいて、血流に関してのコメントがあった場合、血管とストラットに関して留意する必要があることを示唆している。さらに、ファインメッシュである場合においても、血流が完全に遮断されることはないことをこの結果では示している。これは、今後のレギュレーションにおいて、血流の

遮断能力に関して留意することが必要であることを示唆している。

なお、本ファイブメッシュを従来の離散化手法で解析までできたのは、本邦では初めてである。

コンピュータシミュレーションを用いたリスクアセスメントを考えると、

(形状)

1. 血管形状
2. 治療デバイス(ステントなど)形状
3. 精度

(離散化(メッシュを切るとも言う))

4. メッシュの精度や形状

(数値流体計算)

5. 初期インプット値

6. 解法

7. 残差

(数値流体解析)

8. visualization

9. WSS

10. 流速

が検討項目であろう。

9. コンピューターシミュレーションによる人工股関節のリスクアセスメント手法開発、ステントの力学適合性のコンピューターシミュレーション技術によるリスクアセスメント手法開発

人工関節ステムや骨固定プレートのように、計測装置の精度に対して十分大きい医療機器では、有限要素モデルを作成する目的には十分正確な形状計測データを得ることができた。これらの医療機器については、形状測定装置を用いることにより、製造者から設計に関する情報が得られない場合でも、その設計に関するリスク評価が可能であると考えられる。

実際に骨固定プレートに対して行った弾塑性有限要素解析の結果から、手術時の変形操作によって大きく強度が損なわれる可能性があることが示唆された。この対策としては、理想的には、各患者の顎形状に合わせて骨固定プレートをあらかじめ作ってしまうことが考えられる。

また、本研究では計測によって得られた UHMWPE ライナーの抜去品の形状データから、摩耗前形状を推測する計算手法を提案した。この手法により、より主観を排して摩耗量の算出や摩耗状態の把握が可能になったと考えている。

10. ガイドワイヤーの臨床利用状況を考慮したリスクアセスメント手法開発

本試験はブタから採取した静脈片を展開し、試験治具に固定することで実施した。展開した静脈片は

全周性に固定されている固定端となっており、生体内での静脈形態である扁平性や血管そのものの自由度が本試験と異なっている。そのため、取得された穿孔荷重を絶対値として解釈することは注意を要する。しかし、比較試験としてのダイレータ挿入角度に対する穿孔の有無や、相対的な穿孔荷重の比較はモデル試験として十分意味があるといえる。

手術室での応用を考えると、無影灯などによる光量、ステレオカメラの配置場所なども今後の検討課題として残されているが、実験室環境での訓練などの記録を残すには使い易い手法である。また、現在、三次元データを立体的に表示する技術が盛んになってきているため、臨場感ある手技の再現も可能になると考えられる。

11. ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発

最近開発の著しい生分解性バイオマテリアルのアレルギー性の評価を h-CLAT による結果と LLNA の結果との間で比較検討した結果、h-CLAT で陰性であった P2 は LLNA でも陰性であり相関がみられた。しかしながら、h-CLAT で陽性であった P1, P3, P5 のうち単独で LLNA 陽性の判定基準を上回ったのは P3 のみであった。これは、今回使用したサンプル条件では皮膚透過性が低かった可能性を示唆していると考えられる。今後、生分解性バイオマテリアルの分子量サイズと皮膚浸透性との関連および、分子量と感作性との関係を詳細に検討する必要がある。

さらに医用材料として使用されている生分解性ポリマーの合成時に触媒として使用されるジブチルスズの不純物として含有される可能性があるトリブチルスズのアレルギー性の評価を h-CLAT で行うことが可能であるかを検討した結果、h-CLAT でも LLNA でも陽性と判断された。特に h-CLAT では設定した試験濃度の最低濃度から CD54 の RFI が陽性基準の 200 を超えていた。一方、CD86 の RFI は低濃度から高濃度まで 30 前後と変化がみられなかった。この結果は生分解性ポリマーの h-CLAT の結果と酷似している。しかしながら、生分解性ポリマーでの結果が混在トリブチルスズの影響であるのか、もしくは全く別の原因に由来するのか、現在のところは不明である。また、これまでの報告にも CD54 のみ陽性基準を超える物質があるが、そのメカニズムが共通しているのか検討の余地がある。それには実験だけでなく、今まで蓄積されたデータを整理し、CD54 もしくは CD86 のいずれかのみ陽性基準をクリアしているもの、両方が基準を満たしているもの、またそれぞれの動物実験での感作性の強弱との関係がどうであるかを照らし合わせる作業も重要であると考えられる。

12. 医用材料埋植による炎症リスクアセスメント手

法開発に関する研究

通常、in vitro で材料表面上に接触するのみの刺激では炎症系細胞の活性化は弱く、細胞が測定可能な量の炎症関連物質を産生しない可能性があるため、実際の実験系では細胞を材料上で培養した後、刺激剤を添加して活性酸素や炎症関連サイトカインを測定する。よって、予め、実験時に添加する適切な刺激剤の量を決定する必要がある。そこで、種々の濃度の刺激剤を添加した THP-1 からの活性酸素産生量を測定してみたが、本研究での選択した条件でその産生は確認されなかった。THP-1 に関しては、使用した PKC を活性化する PMA により活性酸素を産生することが報告されているため、この系で活性酸素を産生しないと考えられない。しかしながら、THP-1 は継代を重ねることで数々の変異株を生じることも報告されているため、今回使用した株は外部刺激に対する反応性が変化している可能性もある。化学物質を用いて validation を行ったところ用いた活性酸素検出系に問題は見られなかったことから、細胞活性化指標としての活性酸素、あるいはこの株化細胞をモデル細胞として使用することは適切でないことが予想された。

自己組織化膜を利用することで、様々な化学的、物理化学的特性をもつモデル表面の調製が可能であることが認められた。特に、2 官能基モデル表面では、その調製時の試薬混合比を調製することで、表面の化学的特性をある程度制御できることが示された。また、接触角測定においてそのバラツキが小さかったことから、2 官能基モデル表面では 2 種類の官能基がある程度均一に存在していることが予想された。一方、アミノ基、あるいはリン酸基混合表面では、その接触角は混合比がある一定の値に上昇するまでは直線的に低下しその後は混合比の増加に関わらず一定値を示すことが認められたことから、官能基によっては表面の化学的特性と物理化学的特性とは必ずしも比例しないことが示された。

13. 米国不具合報告データ解析による医療機器のリスクアセスメント手法開発

機器全体の総報告数では、糖尿病関連の検査・治療機器での報告が目立つ。一方、心臓血管系の機器では、埋め込み型除細動器、ペースメーカー関連機器、冠動脈ステントなどでの報告数の増加が顕著であり、特に電気関連の不具合報告の急増が懸念される。また、薬物放出型冠動脈ステントの閉塞報告が急激に増加していることが最も懸念されることである。

心臓血管系や整形外科系では、Adverse Event を生じやすい傾向があると思われる。不具合数値解析は不具合解析の 1 面的なものに過ぎないが、傾向を知るには非常に有効な手段でもある。また、不具合報告が多い機器が不具合の確率が高いということにはならないため、今回の集計も注意喚起のためであり、リスク評価の一環であることに留意する必要がある。

E. 結論

1. プロテオミクス解析による医用材料のリスクアセスメント手法開発

スルホン化プレートが示す NH0st の分化促進作用は同プレートに吸着される蛋白質の機能により説明できる結果が得られた。また、同プレート上で培養した NH0st の細胞挙動に関する情報も得られたことから、プロテオミクス解析は医用材料の機能や生体適合性を評価する上で有益な手法になることが示された。

2. ナノマテリアルの遺伝毒性を指標とするリスクアセスメント手法開発

ナノマテリアルの安全性評価においては、生物試験に加えて、試験した分散液の分散状態を示すデータ（例：粒子径分布）も考慮に入れる必要がある。

3. 骨系材料の骨結合能によるリスクアセスメント手法開発

FT-IR/PAS 法は、材料表面に形成したアパタイト量を定量的に解析することが可能であった。また、NaOH + Ca(OH)₂ 処理は、チタン合金に高いアパタイト形成能を付与するとともに、骨芽細胞の分化を促進させることが明らかになった。材料のアパタイト形成能は、骨芽細胞の分化に関与するため、材料のアパタイト形成能を定量的に評価することは、骨結合性を有する材料の開発に必須であるとともに、骨系医用材料のリスクアセスメントに有用である。

4. 人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法開発

人工心臓弁使用者の中で人工心臓弁の機能不全が認められる患者および人工弁の不具合が認められない患者の血液を用いて SNP ジェノタイピングを行い、人工心臓弁（機械弁）を体に埋植した際の機能不全の原因となり得る血栓形成やパルス形成に関わる遺伝子多型を探索した。その結果、血液凝固因子第 10 (F10) の SNP : rs3211736 で、人工心臓弁の機能不全の有無間での有意なアレル頻度の差が認められた。

5. 抜去インプラントの不具合要因解析によるリスクアセスメント手法開発

不具合により抜去された整形インプラントと診療情報を入手し分析を行った。その結果、インプラントの分析結果と診療情報はよく合致し、インプラントに起因すると思われる症例はインプラントの分析から推測することが可能であった。インプラントの問題点としては、セメントレス仕様の人工股関節ステムと

骨との界面が挙げられた。また、バイポーラ型人工骨頭では、インピンジによるリム部破損と骨頭保持機構部分の力学的脆弱性が不具合要因として考えられた。

整形インプラントの不具合要因は技術の進歩とともに変化することが考えられ、今後も継続的な調査が必要であると考えられた。

小さな試験片を使用する疲労特性評価法は、抜去インプラントの疲労特性を簡便に評価する方法として有用であると考えられた。

6. 吸収性材料（人工硬膜）による長期生体影響のリスクアセスメント手法開発

行動学試験では有意な変化が膜埋め込み群と対照群の間では見られず、過去の研究と合わせて考えると、この方法での評価では、人工硬膜の埋め込みに害があるとは言えない。モデル実験として8mmの切り出しサイズは適当と考える。癒着等のリスクの有無については、検討を要する。

7. コンピューターシミュレーションによる人工膝関節のリスクアセスメント手法開発に関する研究

人工関節のリスクアセスメントへの応用を目的として、力学的に厳しい深屈曲を対象とし、動作状態での応力の推移を求めることができる3種類のシミュレーションモデルを考案した。新型人工膝関節と現行機種に適応した結果、本シミュレーション法の有効性を示すことができた。これらのモデルを条件に応じて使い分けることで、より信頼性の高い人工膝関節のリスクアセスメント法の開発が期待される。

8. 流体力学による脳動脈瘤用ステントのリスクアセスメント手法開発

脳動脈瘤ステント（頭蓋内ステントに瘤内血流制御能力を付与したステント）のレギュレーション構築のために、血流解析において数値流体解析技術の開発とステント効力を示し、シミュレーションが有効であることを示した。

9. コンピューターシミュレーションによる人工股関節のリスクアセスメント手法開発、ステントの力学適合性のコンピューターシミュレーション技術によるリスクアセスメント手法開発

実際の製品を形状計測することで、人工股関節や骨固定プレートについて、有限要素解析に適用可能な形状データを作成した。

計測により得られた骨固定プレートの形状データを用いて有限要素解析を行った。その結果、手術時に加えられる変形操作は強度を大きく低下させるリ

スクがあることが推測された。

抜去品の UHMWPE ライナーの形状測定データから摩耗前の形状を推測する計算手法を考案した。これによって、より客観的な摩耗状態評価を可能とした。

10. ガイドワイヤーの臨床利用状況を考慮したリスクアセスメント手法開発

カテーテル手技中の問題点を抽出するために、実験室系での臨床利用状況の評価手法の確立と手技を予め計測、記録できるシステムの開発を行った。これにより、セルジンガー法施行時における使用状況を再現する評価系を構築し、ダイレータ挿入角度と荷重の関係を定量化することが可能となった。また、ステレオカメラを用いた三次元形状計測により、作業領域の立体的な情報を取得できた。今後、手軽に使えるカメラで手術作業を記録した結果と実験室環境で臨床状況を再現する手法のリンクができれば、臨床での問題点抽出体制が整い、リスクアセスメントに役立つといえる。

11. ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発

サンプルの調製等更なる検討が必要ではあるが、h-CLAT は医療機器および医用材料のアレルギーのリスクアセスメントの *in vitro* の評価法として使用できる可能性が示唆された。

12. 医用材料埋植による炎症リスクアセスメント手法開発に関する研究

本研究で選択した THP-1 は通常の株から変異した可能性が示唆され、炎症系モデル細胞としては適切でない結果を得た。炎症評価系の構築のためには、使用するモデル細胞の選択に十分留意する必要があることが示唆された。

いくつかの材料表面特性による細胞挙動への影響を別々に考慮するために、2種類の官能基からなるモデル表面を自己組織化膜により調製し、その上で骨芽細胞及び繊維芽細胞の機能変化を観察したが、官能基の違いによる細胞挙動への明確な影響は見られなかった。一方、細胞の初期接着挙動と接触角との間にはその相関が示唆されたことから、着目した細胞挙動に応じた表面特性の影響程度を化学的及び物理化学的特性に分けて詳細に検討することが必要であること、その検討手段として自己組織化膜を利用したモデル表面は非常に有用であることが本研究において示唆された。

13. 米国不具合報告データ解析による医療機器のリスクアセスメント手法開発

心臓血管系を中心に取り上げ、糖尿病検査・治療関連の報告が非常に多いことや、心臓血管系の不具合の中でも埋め込み型除細動器・ペースメーカーの電気

関連の不具合(特に導線の破損)、薬物放出型冠動脈ステントでの閉塞に最も注意を払うべきと思われた。埋め込み型除細動器・ペースメーカー関連の電気的不具合、薬物溶出型冠動脈ステントでの閉塞、人工膝・股関節での摩耗・ゆるみ、人工股関節での脱臼、近年の埋め込み型注入器・止血機器・埋め込み型脊髄刺激装置の報告増加、などに最も注意を払うべきと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

- 伊佐間和郎、鹿庭正昭、土屋利江 アクセサリー類を除く金属製品に含有する鉛及びカドミウムの分析調査 中毒研究 2008 21, 393-395
- 中島晴信、沢辺善之、伊佐間和郎、土屋利江 高分子材料中のオクチル酸スズ (2-エチルヘキサン酸スズ) の分析 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 2008, 46, 97-102
- 猪熊 宏幹、姜 有峯、菅原 桂、原 実生子、鄭 徳泳、土屋 利江、堤 定美：再生軟骨の非接触式体積弾性率測定装置の開発に関する研究、日本臨床バイオメカニクス学会誌、2008、29、126 (147—151)
- 土屋利江：医療機器・細胞組織医療機器の品質・安全性、国立医薬品食品衛生研究所報告 2008、126、1-18.
- 伊佐間和郎、鹿庭正昭、土屋利江：キャピラリー電気泳動法によるアルカリ性洗浄剤中のナトリウムイオン、カリウムイオン及びモノエタノールアミンの分析、国立医薬品食品衛生研究所報告、2008、126 (71-75)
- 迫田 秀行、鄭 徳泳、佐藤 道夫、土屋 利江、脇谷 滋之、天正 恵治 微小試験片を用いた人工関節用 UHMWPE の疲労特性評価。日本臨床バイオメカニクス学会誌、2008、29、367-372
- 迫田 秀行、鄭 徳泳、佐藤 道夫、土屋 利江、脇谷 滋之、天正 恵治 人工関節の不具合要因分析。日本臨床バイオメカニクス学会誌、2008、29、361-365
- 土屋利江、再生医療の現状、再生医療品における幹細胞とバイオマテリアル=開発から臨床まで、土屋利江編、培風館、印刷中
- 澤田留美、松岡厚子、松田良枝、土屋利江：ヒト間葉系幹細胞の in vitro 培養期間中の変化について、—c-myc をターゲットとした遺伝子発現解析と染色体異常解析— 薬学雑誌 2008、128(12)、1851-1856
- Kazuhiko Machida, Hiroshi Suemizu, Kenji Kawai, Tsuyoshi Ishikawa, Rumi Sawada, Yasuyuki Ohnishi, Toshie Tsuchiya, Higher susceptibility of NOG mice to xenotransplanted tumors, J. Toxicol. Sci (Letter) 2009, 34(1), 123-127
- Bayar Hexig, Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Safety Evaluation of Surgical Materials by Cytotoxicity Test, J. Artificial Organ s (2008) accepted
- 土屋利江：細胞組織再生品のガイドライン、進みつつける細胞移植治療の実際 (下巻) —細胞移植治療の現状とその周辺要素の理解—、メディカルドゥ、大阪(2008), pp236-243.
- 土屋利江：“医療機器の安全性に関する非臨床試験と GLP について”、医薬品 GLP ガイドブック 2008、薬事日報社、東京(2008), pp21-46
- Takashi Yamada, Rumi Sawada and Toshie Tsuchiya, The effect of sulfated hyaluronan on the morphological transformation and activity of cultured human astrocytes. Biomaterials 2008, 29/26 3503-3513
- Takashi Yamada, Duk-Young Jung, Rumi Sawada, Atsuko Matsuoka, Ryusuke Nakaoka, and Toshie Tsuchiya, Different effects of [60] fullerene brain injection and i.p. injection on the brain monoamine and behavior in the rats., J. of Nanoscience and Nanotechnology 2008 8, 1-9.
- Saiffudin Ahmed, Toshie Tsuchiya, Misao Nagahata-Ishiguro, Rumi Sawada, Nasreen Banu and Tsutomu Nagira, Remarkable enhancing action by sulfated hyaluronan on Connexin-26, -32, and -43 gene expressions during the culture of normal human astrocytes, Journal of Biomedical Materials Research:Part A, in press.
- Tomomi Ito, Rumi Sawada, Yoko Fujiwara, Toshie Tsuchiya, FGF-2 increases osteogenic and chondrogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells by inactivation of TGF- β signaling. Cytotechnology 2008, 56, 1-7.
- Takashi Yamada, Duk-Young Jung, Rumi Sawada, Toshie Tsuchiya: Intracerebral microinjection of stannous 2-ethylhexanoate affects dopamine turnover in cerebral cortex and locomotor activity in rats. Journal of Biomaterial Materials Research: Part B-Applied Biomaterials accepted J Biomed Mater Res B : Appl Biomater. 2008

19. Kumada H., Haishima Y., Watanabe K., Hasegawa C., Tsuchiya T., Tanamoto K., Umemoto T., :Biological properties of the native and synthetic lipid A of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *Oral Microbiology Immunology* 2008, 23, 60-69.
20. Matsuoka A., Haishima Y., Hasegawa C., Matsuda Y. and Tsuchiya T.: Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro chromosome aberration test. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2008, 86, 13-22.
21. 土屋利江、粒子特性評価法及び毒性評価法—in vitro、「ナノ粒子・微粒子の毒性評価研究の動向と暴露対策の現状」技術情報協会、2007、371-380
22. 中岡竜介、松本富美子、宗林さおり、柳橋哲夫、土屋利江、視力補正を目的としないカラーコンタクトレンズの細胞毒性、衛研報告 2007、125、61-64.
23. Shigeyuki Wakitani, Masashi Nawata, Amu Kawaguchi, Takahiko Okabe, Kunio Takaoka, Toshie Tsuchiya, Ryusuke Nakaoka, Hiroya Madsuda, and Kyosuke Miyazaki, Serum Keratan sulfate is a promising marker of early articular cartilage breakdown. *Rheumatology* 2007 46:1652-1656,
24. Ahmed, S. and Tsuchiya, T, In vitro cytotoxic effects of tin compounds on normal human astrocytes, In: K. Ikura et al. (eds.) *Animal cell Technology: Basic & Applied Aspects*, 2008, Volume 15, pp.185-190. Springer, the Netherlands.
25. Banu, N. and Tsuchiya, T., Effects of tin compounds on human chondrogenic activity in vitro, In: K. Ikura et al. (eds.) *Animal cell Technology: Basic & Applied Aspects*, 2008 Volume 15, pp.191-196. Springer, the Netherlands.
26. 土屋利江、テイッシュエンジニアリングとガイドライン、テイッシュエンジニアリング 2007、岡野光夫、田畑泰彦編、2007、241-244 日本組織工学会監修、日本医学館。
27. 土屋利江、次世代医療機器審査 WG 平成 17 年度のまとめと 18 年度の間報告、日本歯科再生医学会誌、2007、vol.4、No.2、132-133
28. Nakaoka, R. and Tsuchiya, T. , The responses of osteoblasts and chondrocytes cultured on an alginate gel modified with nano-patterned cell adhesive peptides, *Proceedings of the 5th International Symposium on Nanotechnology*, 34-35 (2007)
29. Ito T, Sawada R, Fujiwara Y, Seyama Y, Tsuchiya T., FGF-2 suppresses cellular senescence of human mesenchymal stem cells by down-regulation of TGF- β 2, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359, 1, 108-114.
30. 澤田留美、伊藤友美、土屋利江、細胞組織利用医療機器に用いられる幹細胞の品質および安全性評価について、*薬学雑誌*、2007、127、5 851-856
31. 山口照英、土屋利江、細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価、*薬学雑誌*、2007、127、5、839-840
32. 土屋利江：細胞組織医療機器開発総論、*薬学雑誌*、2007 127、847-850
33. Banu N, Tsuchiya T, Sawada R., Effects of a biodegradable polymer synthesized with inorganic tin on the chondrogenesis of human articular chondrocytes., *J Biomed Mater Res A*. 2007, 82, 1, 263-264.
34. 土屋利江、俵木登美子、スペシャル対談日本の医療機器の研究開発と制度の動向、*バイオテクノロジージャーナル*、2007、3-4、198-203
35. Nasreen Banu, Toshie Tsuchiya, Markedly different effects of hyaluronic acid and chondroitin sulfate-A on the differentiation of human articular chondrocytes in micromass and 3-D honeycomb rotation culture. *J. Biomed. Mater. Res.* 2007, 80, 257-267.
36. 土屋利江、再生医療製品のギャップ結合細胞間連絡機能評価の重要性について、*再生医療技術の最前線*、岡野光夫、大和雅之監修、2007、pp241-248. シーエムシー出版
37. D.Y. Jung, Y.B. Kang, T. Tsuchiya, S. Tsutsumi, A novel non-destructive method for measuring elastic moduli of cultivated cartilage tissues *Key Engineering* 2007, 342-343, 853-856.
38. Tsutomu Nagira, Misao Nagahata-Ishiguro and Toshie Tsuchiya, Effects of sulfated hyaluronan on keratinocyte differentiation and Wnt and Notch gene expression. *Biomaterials* 2007, 28, 844-850.
39. 山越葉子、中澤憲一、土屋利江、原子間力顕微鏡(AFM)による蛋白質のイメージング、*日本臨床*、2007、二号、270-277
40. Masato Tamai, Kazuo Isama, Ryusuke Nakaoka and Toshie Tsuchiya, Synthesis of novel β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite biphasic calcium phosphate containing niobium ions and evaluation of osteogenic

- properties. *J Artif Organs*. 2007;10(1):22-28.
41. Imatsuoka, A., A. Onfel, Y. Matsuda, R. Nakaoka, Y. Haishima, M. Yudasaka, S. Iijima, T. Tsuchiya, Development of an in vitro screening method for safety evaluation of nanomaterials. *Bio-Med. Mater. Engineering*, 19, 19-27, 2009.
 42. 大嶋智子、尾崎麻子、中島晴信、伊佐間和郎、土屋利江：ポリ乳酸プラスチック中の有機スズ化合物の分析、大阪市立環境科学研究所報告、71、21-26 (2009)
 43. R. Nakaoka, Y. Yamakoshi, K. Isama, T. Tsuchiya: Effects of surface chemistry prepared by self-assembled monolayers on osteoblast behavior, *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, in press
 44. 迫田秀行、石川格、鄭徳泳、佐藤道夫、土屋利江、脇谷滋之、天正恵治：微小試験片を用いた高密度橋ポリエチレンの疲労特性評価 臨床バイオメカニクス, 30, 263-268 (2009)
 45. 迫田秀行、鄭徳泳、佐藤道夫、土屋利江、脇谷滋之、天正恵治：人工関節の不具合要因分析 第二報 人工股関節 臨床バイオメカニクス, 30, 319-323 (2009)
 46. M. Tsuji, Y. Inoue, C. Sugaya, M. Tsunoda, T. Sugaya, M. Takahashi, T. Yuba, T. Tsuchiya, Y. Aizawa, Higher toxicity of dibutyltin and poly-L-lactide with a large amount of tin but lower toxicity of poly-L-lactide of synthetic artificial dura mater exhibited on murine astrocyte cell line. *YAKUGAKU ZASSHI* 130, 847-855, 2010.
 47. 東藤 貢, 長嶺隆二, 高橋祐二, 医療用画像に基づく 3 次元膝関節モデルの構築と人工膝関節の応力解析への応用, *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, Vol. 30, 2009, 339-346.
 48. L. Augsburger, P. Reymond, E. Fonck, Z. Kulcsar, M. Farhat, M. Ohta, N. Stergiopoulos, D. A. Rüfenacht, Methodologies to assess blood flow in cerebral aneurysms: Current state of research and perspectives, *Journal of Neuroradiology*, 2009 (accepted)
 49. Makoto Suto, Hiroyuki Kosukegawa, Kaoru Maruta, Makoto Ohta, Kazuyuki Tohji, Balachandran Jeyadevan, Heat diffusion characteristics of magnetic nanoparticles dispersed hydro-gel in alternating magnetic field, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* June 27th, 2009, pp. 3483-3487
 50. Yuang-Seng Tsuei, Yasushi Matsumoto, Makoto Ohta, Toshio Nakayama, Masayuki Ezura, Akira Takahashi, Vertebrobasilar junction fenestration with dumbbell-shaped aneurysms formation: computational fluid dynamics analysis, *Surgical Neurology*, 2009 (accepted)
 51. Lei Liu, Hiroyuki Kosukegawa, Makoto Ohta, Toshiyuki Hayase, An isotropic in vitro Vessel Model Using (Vinyl Alcohol) Hydro Gel and Mesh Material, *Journal of Applied Polymer Science*, 2009 (accepted)
 52. ChangHo Yu, Hiroyuki Kosukegawa, Keisuke Mamada, Kanju Kuroki, Kazuto Takashima, Kiyoshi Yoshinaka, makoto Ohta, Study on Catheter Movement with Poly (vinyl alcohol) Hydrogel for the Development of an In Vitro Tracking System, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 2009 (accepted)
 53. Takashi Yamada, Ryusuke Nakaoka, Rumi Sawada, Atsuko Matsuoka, Toshie Tsuchiya. Effects of intracerebral microinjection of hydroxylated-[60] fullerene on brain monoamine concentrations and locomotor behavior in rats. *J. Nanoscience Nanotechnol.*, 2010, 10, 604-611.
 54. Ryusuke Nakaoka, Yoko Yamakoshi, Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya. Effects of surface chemistry prepared by self-assembled monolayers on osteoblast behavior. *J. Biomed. Mater. Res. A*, in press.
 55. 土屋利江、フラーレンの毒性、「ナノ材料のリスク評価と安全性対策」2010、印刷中、フロンティア出版 東京
 56. 土屋利江、医療用ナノ材料の国際標準化動向、「ナノ材料のリスク評価と安全性対策」2010、印刷中、フロンティア出版 東京
 57. 土屋利江、医療機器の製造販売承認について、特集「コラーゲン・テクノロジーの新展開」*Materials Integration* 23, 67-70, 2010.
- ## 2) 学会発表
1. 靛島由二, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 橋本宣子, 脇田比呂美, 中島敏治, 斉藤博久, 松田良枝, 土屋利江. ヒト細胞に対するスルホン化材料の機能解析に関する研究. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム (2008年11月・東京).
 2. 靛島由二, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 長谷川千恵, 浅見仁美, 山口 透, 土屋利江. スルホン基含有新規温度応答性細胞培養プレートの開発に関する研究. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム (2008年11月・東京).

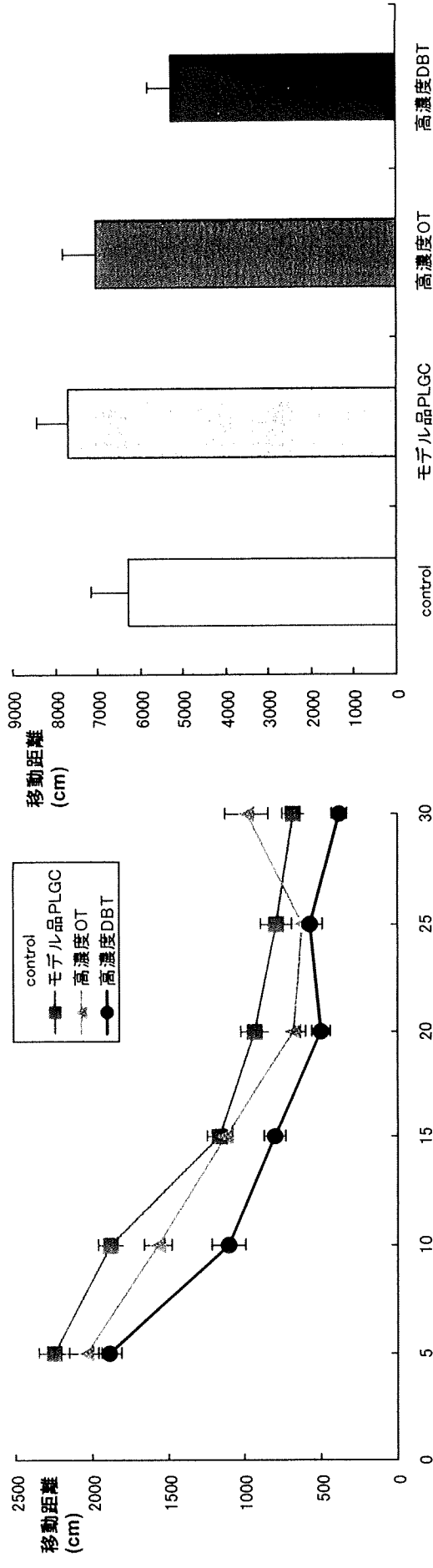
3. 中岡竜介, 齧島由二, 土屋利江. 種々の官能基表面調製とその細胞挙動への影響について. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム (2008年11月・東京).
4. A. Matsuoka, Y. Matsuda, R. Nakaoka, Y. Haishima, M. Yudasaka, S. Iijima, T. Tsuchiya: How small aggregates must be prepared in an in vitro safety evaluation system for nanomaterials? International Symposium on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical, Environmental Application of Fine Particles and Nanotubes" (ISNT2008) (2008年6月、札幌)
5. 松岡厚子, 松田良枝, 中岡竜介, 齧島由二, 土屋利江: ポリスチレンサイズ標準粒子の細胞毒性と遺伝毒性
日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2008 (平成20年11月)
6. 松岡厚子, 浅倉真澄, 中井誠, 藤島沙織, 松田良枝, 湯田坂雅子, 飯島澄男, 田中勲, 土屋利江: ナノ材料の細胞毒性に及ぼす粒子径の影響について
日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2008 (平成20年11月)
7. A. Matsuoka, Y. Matsuda, K. Isama, T. Tsuchiya: Cytotoxicity and genotoxicity of eleven size-different polystyrene particles 37th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (December, 2008)
8. A. Matsuoka, Y. Matsuda, M. Yudasaka, S. Iijima, I. Tanaka: Development of an in vitro safety evaluation system for nanomaterials - 3 Single-walled carbon nanohorns and multi-walled carbon nanotubes 37th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (December, 2008)
9. M. Asakura, T. Sugiyama, K. Nagano, A. Matsuoka, S. Fukushima: Development of an in vitro safety evaluation system for nanomaterials-1-Titanium dioxide 37th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (December, 2008)
9. 松岡厚子: ナノマテリアルの in vitro 安全性評価系の開発と課題
第3回ナノマテリアルの環境・健康影響評価および管理技術研究会 (平成21年1月27日)
10. 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: DEHP を含む PVC の紫外線照射により生成する毒性物質の同定、第45回全国衛生化学技術協議会年会 (2008年11月、佐賀)
11. 伊佐間和郎, 鹿庭正昭, 土屋利江: アクセサリー類を除く金属製品に含有する鉛量の調査、第45回全国衛生化学技術協議会年会 (2008年11月、佐賀)
12. 中島晴信, 沢辺善之, 伊佐間和郎, 土屋利江: 高分子材料中のオクチル酸スズ (2-エチルヘキサノ酸スズ) の分析、第45回全国衛生化学技術協議会年会 (2008年11月、佐賀)
13. 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: DEHP を含む PVC の紫外線照射により生成する毒性物質の同定、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008 (2008年11月、東京)
14. 伊佐間和郎, 河上強志, 鹿庭正昭, 土屋利江: アクセサリー類を除く金属製品に含有する有害金属の分析調査、日本薬学会第129年会 (2009年3月、京都)
15. 迫田秀行, 鄭徳泳, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 土屋利江: 人工関節の不具合要因分析 第34回 日本臨床バイオメカニクス学会, 34, 126 (2007年12月、東京)
16. 迫田秀行, 土屋利江: 微小試験片を用いた人工関節用 UHMWPE の疲労特性評価 第34回 日本臨床バイオメカニクス学会, 34, 127 (2007年12月、東京)
17. 迫田秀行: 微小試験片を用いた人工関節用 UHMWPE 疲労特性評価法 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・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究」成果発表会 (2008年2月、東京)
18. 迫田秀行, 鄭徳泳, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 土屋利江: 微小試験片による抜去人工関節 UHMWPE の疲労特性評価 日本機械学会 2008年度年次大会, 852- (2008年8月、横浜)
19. 迫田秀行, 石川格, 脇谷滋之, 天正恵治, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江: 人工関節の不具合要因分析 第2報 人工股関節 第35回 日本臨床バイオメカニクス学会, 35, 48 (2008年11月、大阪)
20. 迫田秀行, 石川格, 脇谷滋之, 天正恵治, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江: 微小試験片を用いた高密度架橋ポリエチレンの疲労特性評価 第35回 日本臨床バイオメカニクス学会, 35, 70 (2008年11月、大阪)
21. 佐藤道夫, 土屋利江: 医療機器の不具合情報について、第45回全国衛生化学技術協議会年会 (2008.11).
22. 角田正史, 辻雅善, 木村幸子, 張瑩, 菅谷ちえ

- 美、井上葉子、工藤雄一朗、佐藤敏彦、片桐裕史、秋田久直、佐治眞理、土屋利江、相澤好治 (2008) 人工脳硬膜の安全性評価に関する研究 (第2報): 人工硬膜埋め込みラットの行動学試験を用いた神経毒性評価. 日本衛生学雑誌、63(2), 457.
23. 角田正史、辻雅善、木村幸子、張瑩、菅谷ちえ美、井上葉子、工藤雄一朗、佐藤敏彦、片桐裕史、秋田久直、佐治眞理、土屋利江、相澤好治 (2008) 人工脳硬膜の安全性評価に関する研究: ポリ乳酸ラクチド膜埋め込みラットの神経伝達物質を用いた毒性評価. Biomedical Research on Trace Elements, 19(2), 195.
24. 石川 格: コンピュータシミュレーションによる歯科用骨固定材のリスクアセスメント. 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・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究」成果発表会 (2009年1月, 東京)
25. 植松美幸, 有田誠, 岩崎清隆, 田中隆, 太田友博, 梅津光生, 土屋利江: 頸静脈に対するガイドワイヤーおよびダイレータの挿入角度による血管穿孔可能性を評価する試験法の構築, 第46回日本人工臓器学会大会 (2008).
26. M., Uematsu, M., Arita, K., Iwasaki, T., Tanaka, T., Ohta, M., Umezu, T., Tsuchiya, "Development of Evaluation Test Method for the Possibility of Central Venous Catheter Perforation Caused by the Insertion Angle of a Guidewire and a Dilator", The 13th International Conference on Biomedical Engineering (2008)
27. 鄭連淑、加藤玲子、土屋利江: 生分解性ポリマーの遅延型アレルギー性の *in vitro* と *in vivo* 試験による評価 2008年11月17~18日 東京
28. 鄭連淑、加藤玲子、土屋利江: Skin sensitizer assessments of Local Lymph Node Assay using biodegradable polymers 第8回日本再生医療学会総会 2009年3月5~6日 東京
29. 中岡竜介、配島由二、土屋利江「種々の官能基表面調製とその細胞挙動への影響について」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、東京、2008年11月16、17日
30. Atsuko Matsuoka, Yoshie Matsuda, Ryusuke Nakaoka, Yuji Haishima, Masako Yudasaka, Sumio Iijima, Toshie Tsuchiya. How small aggregates must be prepared in an *in vitro* safety evaluation system for nanomaterials? International Symposium on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical, Environmental Application of Fine Particles and Nanotubes" (ISNT2008), Sapporo. 2008. 6. 16, 17.
31. 土屋利江、「次世代医療機器事業報告・再生医療品の発ガン性評価」第6回医療機器フォーラム、東京、2008年10月18日
32. 土屋利江、「レギュラトリーサイエンスの構築 開発から 製品化まで」平成20年度医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究成果発表会 東京、2009年1月16日
33. 土屋利江、石川烈、澤田留美、町田一彦、末水洋志、大西保行「高感度、高精度腫瘍細胞検出方法の開発と国際標準化に関する研究」第8回日本再生医療学会総会 2009年3月5日 東京
34. Toshie Tsuchiya Insight ISO 10993-3 with special focus on the mechanism of tumorigenesis induced by medical materials. Seminar Biological evaluation of medical devices based on ISO 10993 series. Jinan, China 18 April 2009.
35. Toshie Tsuchiya The requirements regarding biological evaluation of medical devices in Japan. Seminar Biological evaluation of medical devices based on ISO 10993 series. Jinan, China 18 April 2009.
36. 土屋利江、レギュラトリーサイエンスの構築 開発から製品化まで、東京大学 山上会館 2009. 7. 28
37. Toshie Tsuchiya, A general overview of safety control and the developed evaluation criteria on biomaterials and medical devices in Japan. Beijin 2009. 9. 28-29.
38. 土屋利江、再生医療品の製品化 第6回 Advanced Anti-Aging 研究会 2009. 10. 30.
39. 土屋利江、石川烈、石川格、松山晃文、澤芳樹, TR 実践のための戦略的高機能拠点整備事業生分解性材料の安全性試験(1): オリゴマーのモルモット遅延型アレルギー誘発能, 第47回日本人工臓器学会, 2009年11月12-14日
40. 石川烈、石川格、中岡竜介、齋藤充弘、松山晃文、澤芳樹、土屋利江, TR 実践のための戦略的高機能拠点整備事業医用材料の安全性試験(1): カーボンナノチューブの細胞毒性と形質転換活性, 第47回日本人工臓器学会, 2009年11月12-14日
41. 土屋利江、笠本佐和子、石川烈、石川格、松山晃文、澤芳樹, TR 実践のための戦略的高機能拠点整備事業生分解性材料の安全性試験(3): 生分解性材料の染色体異常試験, 第31回日本バイオマテリアル学会大会, 2009年11月16-17日
42. 石川烈、石川格、中岡竜介、齋藤充弘、松山晃文、澤芳樹、土屋利江, TR 実践のための戦略的高機能拠点整

- 備事業 医用材料の安全性試験(2):カーボンナノチューブとその誘導体の細胞毒性と形質転換活性, 第31回日本バイオマテリアル学会大会, 2009年11月16-17日
43. 土屋利江, 石川烈, 澤田留美, 白畑実隆, 松山晃文, 名井陽, 澤芳樹, 町田一彦, 浦野浩司, 川井健司, 腫瘍細胞の高感度検出法開発: NOG マウスにおける各種条件下での1及び10個腫瘍細胞増殖能, 第9回日本再生医療学会総会, 2010年3月18-19日
44. 石川 烈, 土屋利江, 齋藤充弘, 澤芳樹, 腫瘍細胞の検出方法: 迅速簡便な軟寒天コロニー形成試験法の検討, 第9回日本再生医療学会総会, 2010年3月18-19日
45. 靄島由二, 伊佐間和郎, 長谷川千恵, 松岡厚子, 土屋利江. スルホン化材料が持つ骨芽細胞分化促進機能と材料吸着蛋白質の相関性. 第31回日本バイオマテリアル学会大会 (2009年11月・京都).
46. Matsuoka, A, Y. Matsuda, K. Isama, H. Sakoda, T. Tsuchiya, Polyploidy induction by five size-different polystyrene particles in a Chinese hamster cell line CHL, 10th International Conference on Environmental Mutagens (2009年8月 イタリア・フィレンツェ)
47. K. Isama, T. Tsuchiya: Osteoblast compatibility of Ti-Zr-Nb alloys, Biomaterials Asia 2009 (2009. 4, Hong Kong)
48. 大嶋智子, 中島晴信, 伊佐間和郎, 土屋利江: 高分子材料中に不純物として含まれる有機スズ化合物の分析, 第46回全国衛生化学技術協議会年会 (2009年11月、盛岡)
49. 伊佐間和郎, 河上強志, 土屋利江, 松岡厚子: アルカリ処理・カルシウム導入による Ti-Zr-Nb 合金へのアパタイト形成能の付与, 第31回日本バイオマテリアル学会大会 (2009年11月、京都)
50. 伊佐間和郎: 金属材料の骨組織適合性評価—Ti-Zr-Nb合金の例—, 日本金属学会2010年春期講演大会 (2010年3月、つくば)
51. 澤田留美, 松山晃文, 大倉華雪, 土屋利江, 松岡厚子「細胞組織加工医療機器に用いられる幹細胞の *in vitro* 培養時における品質及び安全性評価に関する研究」 第9回日本再生医療学会 (2010. 3)
52. 迫田秀行, 土屋利江: ガンマ線照射と熱処理が UHMWPE の疲労特性に与える影響 日本機械学会2009年度年次大会, J0401-1-1 (2009年9月、盛岡市)
53. 迫田秀行, 石川格, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 松岡厚子: 人工関節用超高分子量ポリエチレンのフラクトグラフィに関する基礎的研究 第36回日本臨床バイオメカニクス学会, 36, T4-1 (2009年10月、松山市)
54. 石川格, 迫田秀行, 菅野伸彦, 松岡厚子: 光学式3Dデジタイザによる抜去人工股関節UHMWPEライナーの摩耗測定 第36回日本臨床バイオメカニクス学会, 36, 0-115 (2009年10月、松山市)
55. 迫田秀行, 松岡厚子: 超高分子量ポリエチレンの疲労特性に及ぼす脂質の影響 第31回日本バイオマテリアル学会, 31, 1P15 (2009年11月、京都市)
56. 迫田秀行, 石川格, 松岡厚子, 西井孝, 菅野伸彦: 破損したバイポーラ型人工骨頭の不具合要因分析 第40回 日本人工関節学会, 40, P2-048 (2010年2月、沖縄県宜野湾市)
57. 辻雅善, 井上葉子, 菅谷ちえ美, 角田正史, 菅谷津貴子, 高橋正身, 柚場俊康, 土屋利江, 相澤好治 (2009) 人工硬膜の主成分であるポリ乳酸ラクチド及び合成時の触媒であるジブチルスズ、オクチル酸スズのアストロサイト系細胞に対する毒性評価. 日本衛生学雑誌, 64, 463.
58. 角田正史, 菅谷ちえ美, 井上葉子, 工藤雄一郎, 佐藤敏彦, 片桐裕史, 秋田久直, 佐治眞理, 土屋利江, 相澤好治 (2009) 人工硬膜の安全性評価に関する研究 (第3報): 人工硬膜 (直径8mm) 埋め込みラットに対する行動学試験. 日本衛生学雑誌, 64, 464.
59. 角田正史, 峽戸孝也, 細川まゆ子, 工藤雄一郎, 土屋利江, 相澤好治 (2009) 合成吸収性人工硬膜の安全性評価に関する研究: 動物モデルの2ヶ月観察後の行動学試験. Biomedical Research on Trace Elements, 20(2), 170.
60. 東藤貢, 大野充孝, 日垣秀彦, 三浦裕正, 長嶺隆二, バーチャルシミュレータによる人工膝関節の応力解析, 第36回日本臨床バイオメカニクス学会, 2009, 230.
61. 大野充孝, 東藤貢, 日垣秀彦, 三浦裕正, バーチャルシミュレータによる人工関節置換膝の応力解析, 第22回バイオエンジニアリング講演会, 2010, 356.
62. M. Todo, Yuji Takahashi, Ryuji Nagamine, Shunji Hirokawa, Contact stress analysis for artificial knee joints during gait and flexional motions, World Tribology Congress 2009, 2009, 889.
63. M. Todo, L. Qian, R. Nagamine, W. J. Chen, T. Hara and Y. Sugioka, Comparison of Posterior Stabilized and Cruciate Retaining Type Knee Prostheses under Flexional Motion, The 22nd Annual Congress of International Society for Technology in Arthroplasty, 2009, A843.
64. Mamada, Kanju Kuroki, Lei Liu, Kosuke Inoue, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta, Study on the Development of Blood Vessel Biomodeling with Realistic Mechanical Properties Using Poly(vinyl alcohol) Hydrogel, 4th Asian Pacific Conference on Biomechanics, University

- of Canterbury, Christchurch, Apr. 14-17, 2009, pp.126-127
65. Chang-Ho Yu, Hiroyuki Kosukegawa, Keisuke Mamada, Kanju Kuroki, Kazuto Takashima, Kiyoshi Yoshikawa, Makoto Ohta, Study on a Catheter Movement with Poly (vinyl alcohol) Hydrogel for the Development of an In-Vitro Tracking System, 4th Asian Pacific Conference on Biomechanics, University of Canterbury, Christchurch, Apr. 14-17, 2009, pp.301-302
66. Zijing Zeng, Akira Takahashi, Hiroaki Shimizu, Makoto Ohta, Teiji Tominaga, Anne M. Robertson, A parametric model for side wall and bifurcation cerebral aneurysms, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.61
67. K. Takashima, M. Ohta, K. Yoshioka, T. Murai, S. Oota, Computational simulation for catheter and guidewire motion in blood vessels, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.75
68. S. Shida, H. Kosukegawa, K. Kuroki, M. Ohta, Optical properties measurement of Poly (vinyl alcohol) hydrogel biomodel for applying Particle Image Velocimetry, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.82
69. H. Kosukegawa, K. Mamada, K. Kuroki, L. Liu, K. Inoue, T. Hayase, M. Ohta, Evaluation of Poly (vinyl alcohol) Hydrogel Biomodeling by Using Ultrasound, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.83
70. C.H. Yu, H. Kosukegawa, K. Mamada, K. Kuroki, K. Takashima, K. Yoshinaka, M. Ohta, Experimental Study on a Catheter Movement for evaluating Catheter Designs, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.83
71. M. Ohta, T. Nakayama, H. Anzai, J. Cebra, L. Augsburger 10. 3rd Virtual Intracranial Stenting Challenge(VICS09), International Intracranial Stent Meeting 2009: Virtual Intracranial Stent Challenge 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.84
72. K. Tokunaga, H. Hyase, T. Nakayama, K. Sugiu, A. Nishida, S. Arimitsu, T. Hishikawa, S. Ono, M. Ohta, I. Date, Computational Fluid Dynamics of Carotid Arteries after Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting based on Postoperative Patient-specific Data, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.87
73. Y. Umeda, K. Hamada, K. Fukazawa, Y. Miura, F. Ishida, S. Matsushima, S. Shimosawa, W. Taki, M. Ohta, Improvement of Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA) and apply to the Computational Fluid Dynamics, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.93
74. H. Anzai, Y. Takeshima, T. Nakayama, M. Ohta, 3D Visualization of numerical simulation of blood flow on intracranial stent, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.93
75. K. Matsumoto, S. Noda, K. Fukasaku, R. Himeno, Makoto Ohta, Measurement of Flow Speed of In Vitro Aneurysm Models with Coils Using Particle Image Velocimetry (PIV), International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.97, Poster Presentation
76. M. Hirabayashi, M. Ohta, H. Kojima, K. Oiwa, D.A. Rufenacht, B. Chopard, Numerical Analysis on Characteristic Effects of Stent in Cerebral Vessels, International Intracranial Stent Meeting 2009, Sendai, Japan, Aug. 5-7, 2009, P.100
77. Hitomi Anzai, Toshio Nakayama, Yuriko Takeshima, Makoto Ohta, 3D Visualization of Numerical Simulation of Blood Flow on Intracranial Stent, Third Switzerland-Japan workshop on Biomechanics 2009(SLB 2009), Institute for Biomechanics, ETH Zurich, Engelberg, Switzerland, Sep. 1-4, 2009, P. 72
78. Hiroyuki Kosukegawa, Yoko Hashida, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta 18. Poly(vinyl alcohol) Hydrogel with Controlled Wall Thickness for Blood Vessel Biomodeling, Third Switzerland-Japan workshop on Biomechanics 2009(SLB 2009), Institute for Biomechanics, WTH Zurich, Engelberg, Switzerland, Sep. 1-4, 2009, P. 75
79. Shuya Shida, Hiroyuki Kosukegawa, Kanju Kuroki, Makoto Ohta, Development of Particle Image Velocimetry System for intra-aneurysmal flow in

- arterial biomodel made of Poly (vinyl alcohol) hydrogel, Third Switzerland-Japan workshop on Biomechanics 2009(SLB 2009), Institute for Biomechanics, ETH Zurich, Engelberg, Switzerland, Sep. 1-4, 2009, P. 76
80. Keisuke Mamada, Hiroyuki Kosukegawa, Vincent Fridrici, Philippe Kapsa, Makoto Ohta, Friction properties of PVA-H / steel ball contact, Proceedings of World Tribology Congress 2009, Kyoto International Conference Center, Sep. 6-11, 2009, p787
81. K. Ozawa, K. Yamaguchi, N. Oikawa, Y. Katakura, Y. Shibata, K. Kuroki, M. Ohta, Analysis of Drilling bone Biomodeling, International Bone-Tissue-Engineering Congress, Hannover, Germany, Oct. 8-11, 2009, p54
82. T. Nakayama, K. Srinivas, M. Ohta, Development of stent for Cerebral Aneurysm, Proceedings of the Ninth International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary fluid Integration(ATI/TFI 2009), Nov. 4-5, 2009, pp. 68-69
83. C. H. Yu, H. Kosukegawa, K. Mamada, K. Kuroki, K. Takashima, K. Yoshinaka, M. Ohta, Experimental Study on a Catheter Movement for Evaluating Catheter Designs Using an In-Vitro Tracking System, Sixth International Conference on Flow Dynamics(ICFD), Global COE Program, Nov. 4-6, 2009, pp. 352-353
84. Keisuke Shinohara, Kotoe Mizuki, Kazunari Katagiri, Hidemasa Tanaka, Makoto Ohta, Hideya Nishiyama, Dynamic response and Functionalization of Magneto-Rheological fluid flow in a biological tube, 第28回昆相流シンポジウム 昆相流学会年会講演会 The Japanese Society for Multiphase Flow (JSMF), 2009年8月7日, pp.116-117
85. Shuya Shida, Hiroyuki Kosukegawa, Kanju Kuroki, Makoto Ohta, Development of working fluid for Particle image velocimetry measurements of intra-aneurysmal flow in biomodel made of Poly(Vinyl alcohol) hydrogel, 計測自動制御学会東北支部 45周年記念学術講演会, 2009年9月7-8日, pp.27-28
86. Kaoru Matsumoto, Shigeo Noda, Kazuaki Fukasaku, Ryutaro Himeno, Makoto Ohta, Hemodynamic studies of coiling in cerebral aneurysm model, Mechanical Engineering Congress, 2009 Japan, Nihon Kikai Gakkai, Iwate University, Sep. 13-16, 2009, vol.6, pp.171-172
87. Hitomi Anzai, Yuriko Takeshima, Toshio Nakayama, Makoto Ohta, 3D visualization of numerical simulation of blood flow on intracranial stent, Mechanical Engineering Congress, 2009 Japan, Nihon Kikai Gakkai, Iwate University, Sep. 13-16, 2009, vol.6, pp.177-178
88. 松本薫、野田茂穂、深作和明、姫野隆太郎、太田信, コイルを留置させた脳動脈瘤モデルでの血流の定量的測定法の開発, Journal of Neuroendovascular Therapy, Vol 3. No. 4, The 25th Annual Meeting of the Japanese society for Neuroendovascular Therapy (第25回日本脳神経血管内治療学総会), 2009年11月19-21日, p.257
89. 深作和明、根来真、野田茂穂、松本薫、太田信、奈良一成、高木周、姫野隆太郎, 脳動脈瘤コイル塞栓後の血流変化の計算機流体力学による評価, Journal of Neuroendovascular Therapy, Vol 3. No. 4, The 25th Annual Meeting of the Japanese society for Neuroendovascular Therapy (第25回日本脳神経血管内治療学総会), 2009年11月19-21日, p.263
90. 石川格, 迫田秀行, 菅野信彦, 松岡厚子. 光学式 3D デジタイザによる抜去人工股関節 UHMWPE ライナーの摩耗測定. 日本臨床バイオメカニクス学会, 0-115 (2010年10月, 松山)
91. 中岡竜介、松岡厚子「種々の官能基表面調製とその細胞挙動への影響について(2): 細胞機能への影響を中心に」、第31回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009年11月16、17日
92. 土屋利江、日本の医療機器の研究開発と制度の動向、第59回高分子年次大会特別セッション「高分子・今・未来」2010年5月26-28日、横浜



(A) 時間別移動距離

(B) 総移動距離

図1-1 モデル品PLGC膜、高濃度OT含有膜または高濃度DBT含有膜を頭蓋内に埋め込んだラットのオープンフィールド試験における移動距離 (注) n=10 (control)、n=8 (モデル品PLGC)、n=7 (高濃度OT)、n=6 (高濃度DBT)。平均値±標準誤差で示す。(A)時間別(5分毎)に各移動距離を集計、(B)観察期間全体の移動距離