

された。また、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化のマーカとなる osteocalcin の遺伝子発現が、Ca(OH)₂ 処理により 2 倍以上上昇した。また、Ca(OH)₂ 処理によっても NFAT の遺伝子発現が誘導された。

NFAT について、表面処理による遺伝子発現レベルへの影響について比較したところ、発現レベルは NaOH 処理 < CaCl₂ 処理 < Ca(OH)₂ 処理の順で上昇する傾向が見られた。

5) 生体適合性材料の機能と生物学的特性評価に関する検証試験

1. 表面構造

未処理が比較的滑らかなのに対して、化学処理を施した Ti はいずれも網目構造が観察された。さらに NaOH/Ca(OH)₂ 処理では立方体様の結晶の付着がみられた。

接触角は未処理が 83.8±7.0 度であったのに対して、化学処理を施したチタンプレートはいずれも水を表面に滴下するとすぐに広がってしまい、測定不可能であった。

2. タンパク質発現比較解析

骨芽細胞分化マーカーの発現について表 5 に示した。骨基質タンパク質であるコラーゲンタイプ I (COL1A1) やフィブロネクチン (FN) 以外のほとんどのマーカーにおいて、その発現を観察することは出来なかった。代表的なマーカーであるアルカリフォスファターゼ (ALP) は未処理 Ti を基準とすると、表 6 に骨形成に関与があるタンパク質および間葉系幹細胞を骨分化させた時に発現上昇が報告されているタンパク質 (一部抜粋) を示した。黄色が未処理 Ti に比して発現量が 2 倍以上 5 倍未満、ピンクが 5 倍以上、水色が 1/2 未満になったものを示している。骨形成

に関与のある細胞外マトリクス、シグナル伝達系、カルシウムチャネルタンパク質、グルタミン酸関連タンパク質およびカルシウム結合タンパク質類等が TCPS と未処理 Ti の比較ではほとんど変化がないのに対して、未処理 Ti に対して化学処理 Ti で有意に発現上昇していた。さらに hMSC の骨形成分化に伴い発現に変化があると報告のある膜タンパク質および分泌タンパク質の発現の比較検討を行った結果、こちらも TCPS と未処理 Ti での比較ではほとんど変化がないのに対して、化学処理 Ti で未処理 Ti に対して同等か高い発現が認められた。

6) 整形インプラント材料の界面特性に着目した新規評価方法の開発

1. 摩擦係数の評価

図 12 にコーティングを施していない、UHMWPE、PEEK、CFR-PEEK について接触応力を変化させた際の動摩擦係数の結果を示す。接触応力が高くなるにつれて摩擦係数が下がる傾向が見られた。また、PEEK と CFR-PEEK の摩擦係数は UHMWPE に比べ高いこと、また、ばらつきが大きいことがわかった。

PMPC コーティングを施した PMPC-PEEK、PMPC-CFR-PEEK はコーティングを施していない PEEK、CFR-PEEK とほぼ同等の高い摩擦係数を示した (図示していない)。その原因について検討するため、摺動開始直後の摩擦力の測定結果 (生データ) について調べた (図 13)。その結果、PMPC-PEEK の摩擦力は 1 サイクル目に徐々に上昇し、2 サイクル目からはコーティングなしと同等になることがわかった。このことから、コーティングの剥離が予想されたため、摺動面の観察を

行った。その結果、図 14 に示すように、辺縁部におけるコーティングの剥離が確認された。

2. 摩耗量の評価

図 15 に UHMWPE、PEEK、CFR-PEEK の重量変化を示す。PEEK と CFR-PEEK は UHMWPE の 20 倍以上吸水することがわかった。図 16 から図 18 に浸漬中の個々の試料ピンの寸法変化を示す。UHMWPE では、荷重下にあった 3 つのピンの寸法が減少していることが明らかであった。これに対して、PEEK と CFR-PEEK では、荷重による寸法への影響は認められなかった。

7) 分子シミュレーションを用いた材料表面水和状態の検討

【平成 22 年度】構造の似通った 11 種類の医用高分子材料を対象にし、モノメトリックな構造について調査した。PMEA、PEEA、PTHFA、PMPC は Cold crystallization が観測される材料であるが、バルク水の拡散係数と近い値を示していた。この材料表面の水分子の動きやすさを示す指標がバルク水に近いことと Cold crystallization がみられることに関係性があることが示唆された。つまり、ここでの初期的見解では、モノメトリックな構造からも表面近傍の水分子の拡散係数と cold crystallization の存在とに相関が見出せるのではないかという可能性を得た。

【平成 23 年度】オリゴマーの初期構造は主鎖がなるべく一方向に伸びるように配置することを想定し、ソフトウェアによる作図によって得た構造とシミュレーテッドアニーリングによって得た構造とのシミュレーション比較をしたが、どちらが想定に近い状態

であるかを推定するには十分な情報が得られなかった。

8) 表面処理を行った整形インプラント材料の潤滑状態の検討

ポリマーブラシの潤滑シミュレーションを 2 通りの手法、すなわち散逸粒子動力学法と連続体力学による手法とで試み、それぞれについてモデル化を行った。今後、連続体力学モデルによるシミュレーションの研究を進めることにより、ポリマーブラシ層が潤滑にどのように影響を与えているかについての知見が得られるものと考えられる。

9) 材料表面近傍の水和状態とタンパク質吸着挙動解析

1. ポリマーブラシ基板の特性評価

得られたポリマーブラシ表面の XPS 測定により、各モノマーユニットに特異的な元素ピークが検出された。また、ポリマーブラシ表面は乾燥状態で比較的小さい凹凸構造であり、表面粗さの指標である RMS 値は 1.0 nm 以下であった。

表 7 に示すように、エリプソメトリーによる乾燥膜厚解析から、ポリマーブラシ表面のグラフト密度はすべて 0.10 chains/nm² を超えた。さらに、概算される表面被覆率もすべ

表 7. 各ポリマーブラシ層の表面物性

Polymer	Graft density (chains/nm ²)	Surface coverage	Dynamic contact angle* (°)			ζ-potential* (mV)
			Advancing	Receding	Hysteresis	
Poly(MPC)	0.26	39%	21	17	4	-3.6
Poly(CBMA)	0.67	74%	22	16	6	-1.8
Poly(SBMA)	0.48	69%	23	17	6	-9.2
Poly(HEMA)	0.79	59%	65	24	41	-9.1
Poly(mOEGMA)	0.36	65%	50	37	13	-8.7
Poly(TMAEMA)	0.31	37%	62	19	43	4.2

* Polymer brush with 5-nm-thick (ζ-potential: 10 mM NaCl)

て 30 %を超えた。0.10 chains/nm² のグラフト密度や 30 %の表面被覆率はポリマーブラシ構造の閾値であり、本研究で作製されたポ

リマーブラシ基板はすべて高密度領域に達していた。

表 7 には、5 nm 程度の膜厚を有するポリマーブラシ表面の濡れ性および表面電位に関する結果を併記した。双性イオン性もしくはカチオン性のポリマーブラシ基板では 20° 以下の後退接触角であり、非イオン性のポリマーブラシ表面では比較的高い後退接触角であった。つまり非イオン性のポリマーブラシ表面は水中で多少疎水性であった。また、カチオン性のポリマーブラシ表面は 40 mV を超える電位を示し、非イオン性およびスルホベタイン構造のポリマーブラシ表面は -10 mV 程度と多少アニオン性であった。弱酸-弱塩基の組み合わせからなるホスホベタインやカルボキシベタイン構造を有するポリマーブラシ表面はほぼ中性であった。

このように高密度ポリマーブラシ表面により、精密な構造と水中における様々な特性を有するモデル表面を構築することができた。

2. タンパク質吸着挙動の解析

図 19 にタンパク質吸着力とタンパク質吸着量との関係を示す。

図 19 からわかるように、ポリマーブラシ表面において、タンパク質吸着力とタンパク質吸着量の間には正の相関があった。さらに、双性イオン性ポリマーブラシ表面はタンパク質吸着量もタンパク質吸着力も非常に小さいことがわかった。つまり、双性イオン性のポリマーブラシ表面は非常に高いタンパク質吸着抑制能を有しており、その抑制能は、タンパク質とポリマーブラシ層との相互作用が非常に小さいことに起因していることがわかった。

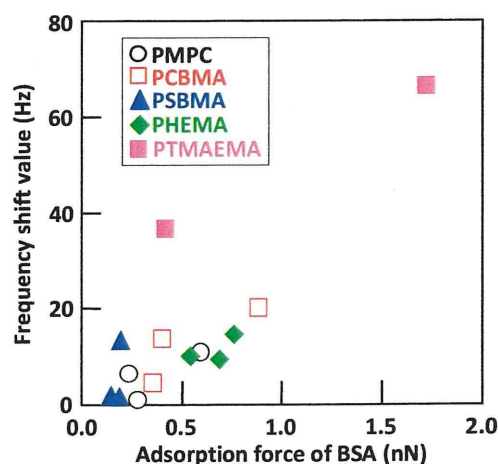


図 19. ポリマーブラシ表面におけるタンパク質吸着力とタンパク質吸着量の関係

3. 水和状態の解析

図 20 にタンパク質吸着力と水分子の自己拡散係数との関係を示す。

図 20 から分かるように、自己拡散係数が増加するに従い、タンパク質吸着力が低下した。特に、双性イオン性のポリマーブラシ表

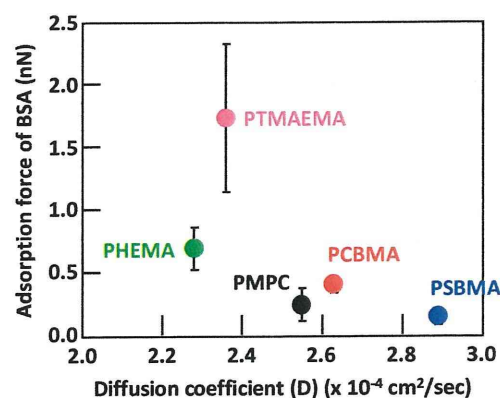


図 20. ポリマーブラシ表面におけるタンパク質吸着力と水分子の自己拡散係数の関係

面近傍の水分子は大きな自己拡散係数を有していることがわかった。つまり、双性イオン性のポリマーブラシ表面で、タンパク質との相互作用が非常に小さい要因のひとつと

して、同表面の水分子の運動性が非常に高いことが関与していることが示唆された。

2. 行政研究の部

平成22年度に4回、平成23年度に2回(各回4-5時間)の会議を開催し、改正案原案の作成を終了した。平成23年9月にPMDA医療機器審査第一部、第二部及び規格基準部並びに厚生労働省医療機器審査管理室担当者による修正、検討会による確認を経て、11月21日にパブリックコメントを電子政府(e-GOV)のHPにて公示し、約50件のコメント(重複を含む)をいただいた。平成24年2月厚労省担当者、PMDA医療機器審査担当、規格基準部及び検討会有志によるコメントへの回答の最終確認を行った。パブリックコメントでご指摘いただいた誤植等、及び回答に対応して必要な改正版の修正を行い、厚生労働省での行政手続きを経て、平成24年3月1日に医食機発0301第20号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知として発出した(H.通知参照)。

D. 考察

1) プロテオミクス解析を利用した医用材料の生体適合性・機能評価に関する研究

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着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。

チタン材料の生体適合性を高めるために化学処理を初めとした種々の方法が考案されているが、化学処理自体が同材料の骨親和性の向上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等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、化学処理したチタン材料表面には骨形成に深く関与すると思われる種々の蛋白質が顕著に吸着することが明らかになった。これらの知見から、化学処理を施したチタン材料が示す高い骨親和性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。蛋白質の吸着挙動はプレート毎に相違するが、No.2/No.4間、No.3/No.5間には類似性が認められた。

セロトニン結合能を持つセロトニントランスポートが材料表面上に濃縮された場合、同表面におけるセロトニン濃度が上昇し、セロトニン受容体を介して血小板が活性化される可能性がある。内因系血液凝固活性化リガンドであるコラーゲン及びビトロネクチンはGPVI受容体等を介して直接的に血小板を活性化する。血小板表面のGPⅡb/Ⅲa受容体を構成するインテグリンは血漿中のVWFやフィブリノゲンを連結することにより血小板を凝集させる機能を持つ。リン脂質

の蓄積は血液凝固反応を効率的に進行させる場として機能し、血液凝固を促進する。ホスホリパーゼ D₅ は、リン脂質をリン酸エステル部分で切断することにより、血液凝固に関与する陰性荷電リン脂質を遊離させる機能を持つ。このように、セロトニントランスポータ、コラーゲン、ビトロネクチン、インテグリン、リポ蛋白質及びホスホリパーゼ D₅ は、いずれも血液凝固を促進する機能を持つため、これらの蛋白質が全材料上で顕著に濃縮されたことは非常に興味深い。

本研究で実施した多変量解析は医用材料の機能及び生体適合性評価に関するバイオマーカー探索の第一歩である。チタンの生体適合性評価については、現在、本研究班に所属する別グループがチタン上で培養したヒト細胞の挙動変化を生化学的及び分子生物学的に追跡している。高分子材料の生体適合性については、近年、材料表面の水和状態が血液適合性（抗血栓性）の要因である蛋白質吸着能や細胞接着能に深く関与することが明らかになりつつある。多くの材料には超低温でも凍結しない不凍水と 0℃で凍結する自由水が共通して存在するが、血液適合性の高い材料は不凍水と自由水のほか、-50℃付近で低温結晶を形成する中間水を持つことが確認されており、現在までに PMPC や PMEA を初めとした血液適合性材料が開発されている。図 2 に示したように、今後、これらの知見や材料等を参考として更に検討を行うことにより、本研究において検出された種々の蛋白質の中から、チタン材料の骨親和性及び高分子材料の血液適合性と密接に関与する機能性蛋白質を選別する。また、同候補蛋白質の材料表面への吸着量を正確に測定するため、絶対定量解析を行い、チタン及び高

分子材料の生体適合性を判断する *in vitro* 評価法の確立を目指す。

2) 自己組織化膜を利用したモデル表面材料調製と細胞機能を利用した細胞挙動解析

細胞挙動変化の機構を明らかにするためには、官能基・細胞間相互作用と接触角（表面自由エネルギー）・細胞間相互作用のいずれが、あるいは両者がどの程度の割合でその変化を支配しているのかを区別できる実験系を構築する必要がある。そこで、メチル基とそれ以外の官能基を種々の比率で含む 2 官能基表面を調製して検討を行うことで、細胞挙動に対する接触角の影響を検討することができると同時に、それらの検討結果全てを比較検討することで、表面の化学特性が細胞に与える影響を考察することも可能となると考え、本研究を行った。

本研究により、得られた結果の概要は以下のようなになる。

- ・メチル基用試薬に対して他の官能基用試薬を混合した溶液を用いることで、同程度の接触角をもち、且つ異なる官能基から構成される 2 官能基モデル表面の調製が可能であることが明らかとなった。
- ・反応時の試薬仕込み比を変化させることで、調製された表面の特性を制御できることが明らかとなった。
- ・接触角測定結果の分散値が小さいことから、2 種類の官能基は調製した表面上にある程度均一に分散して存在することが示唆された。
- ・これらのことから、今回調製した 2 官能基モデル表面は本研究を行うために適切な材料だと判断された。
- ・モデル表面の物理化学的特性が、細胞の接

着初期における占有面積に影響を与えることが明らかとなった。

・一方、モデル表面の細胞毒性はその化学的特性に影響を受けることが示唆された一方、物理化学的特性の影響は受けなかった。

・代謝協同阻害試験は細胞占有面積に影響を受けるため、その影響を模倣する実験を行い、その上でモデル表面上における細胞間連絡機能阻害程度を推定したところ、その阻害には表面の化学的特性が影響する可能性が示唆された。

同程度の物理化学的特性をもつ表面であっても、細胞毒性試験の結果が大きく異なることがあったため、その化学的特性が細胞毒性に影響することは明らかであったが、明確な関連性は見いだせなかったため、この点について更なる検討が必要である。また、細胞間連絡機能については、硫酸基、リン酸基、あるいはカルボキシル基を含む表面でその阻害が生じることが示唆される結果を得た。なお、細胞間連絡機能の低下が示された官能基のうち、硫酸基及びリン酸基に関しては、単一官能基表面の場合には骨芽細胞の分化を促進することが確認されている。従来、我々は細胞間連絡機能を阻害する材料は好ましくないのではないかと仮定してきたが、用いた細胞は異なるものの、今回見られたような機能低下は分化のスイッチが入った結果の現れである可能性も考えられる。今後は、モデル表面上における細胞分化挙動との関連性も検討していく必要がある。

3) アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析

チタン及びジルコニウムは、どちらも生体

為害性が低く、埋植医療機器の材料として使用されている。チタンは、生体内や生体模擬環境において、材料表面にアパタイトを形成することが知られている。一方、ジルコニウムは、生体内や生体模擬環境において、アパタイトを形成しない⁶⁾。さらに、チタンにジルコニウムを添加していくと、チタンのアパタイト形成能は低下し、ついにはアパタイトを形成しなくなる⁶⁾。チタン-ジルコニウム基合金は、純チタンや純ジルコニウムに比べて、強度が高いという特長があり⁷⁾、チタン-ジルコニウム基合金に高いアパタイト形成能を付与できれば、医療機器としての応用範囲が益々広がることが考えられる。

チタン合金に骨結合性を付与する表面処理法として、アルカリ加熱処理技術が開発され、人工股関節に應用されている⁸⁾。さらに、アルカリ処理したチタン合金を塩化カルシウム溶液に浸漬し、表面にカルシウムを導入する方法が検討されている⁹⁾。チタン合金は、水酸化ナトリウム処理により、チタン酸水素ナトリウムの層が材料表面に形成される¹⁰⁾。その後、塩化カルシウム溶液に浸漬すると、ナトリウムイオンがカルシウムイオンと置換して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⁹⁾。我々は、アルカリ性条件下でカルシウムへの置換が可能な水酸化カルシウム溶液によるカルシウム導入法について検討した¹¹⁾。その結果、 Ca(OH)_2 処理は、 CaCl_2 処理に比べて、チタン表面へカルシウムを多く導入することができ、高いアパタイト形成能を示した¹¹⁾。そこで、チタン及びジルコニウムに CaCl_2 処理及び Ca(OH)_2 処理を施し、カルシウム導入量を比較した。その結果、 Ca(OH)_2 処理は CaCl_2 処理よりカルシウムを多く導入できる

ことが示され(表3及び表4)、Ca(OH)₂処理がチタン及びジルコニウムへのカルシウム導入法として優れていることが確認された。

チタン及びジルコニウムのどちらも、アルカリ処理及びカルシウム導入処理によりアパタイト形成能を付与することができた。また、NaOH処理及びCaCl₂処理は同程度のアパタイト形成能を付与し、CaCl₂処理は最も高いアパタイト形成能を付与した。Ca(OH)₂処理したチタンの高いアパタイト形成能は、早期のリン酸イオンの吸着に起因していると考えられた。また、ジルコニウムがアパタイトを形成したのは、これら処理によりリン酸ジルコニウムの形成が阻害されたと考えられた。

また、NaOH処理、CaCl₂処理及びCa(OH)₂処理したチタン及びジルコニウムに形成されたアパタイトのCa/P比はいずれも約1.5となり、ハイドロシキアパタイトの化学量論的Ca/P比の1.67より小さく、マグネシウムイオンを含んだいわゆる生体アパタイトが形成されたと考えられた。

4) 遺伝子発現の網羅的解析を利用した医用材料上で培養した細胞の生化学的・生物学的試験

医用材料上で培養した細胞の生化学的・生物学的試験として、遺伝子発現の網羅的解析を利用して検討を行った。医用材料として純Ti、細胞としてhMSCに着目し、骨再生医療製品等を想定して検討を行った。まず、純Ti上にてhMSCを培養してDNAマイクロアレイ解析を行い、hMSCの遺伝子発現に与える純Tiの影響について網羅的に解析した。

その結果、純Ti上での培養によりhMSCのCell Cycleに影響を及ぼすことがわかった。

TGF-βの発現上昇が見られ、TGF-βによるCell Cycleの制御から、G1期→S期への移行が抑制されるCell Cycle arrestの状態である事が推察された。筆者らは、hMSCにおいてTGF-βの発現上昇に伴うCell Cycle arrestは、FGF-2により抑制されることを確認している¹¹⁾ため、今回、純Ti上での培養によるFGFシグナル経路への影響について検討したところ、FGFやFGFレセプターの発現が有意に低下しており、さらにその下流のSTAT3などの複数の遺伝子が純Tiでの培養により発現が認められなくなった。このことから、hMSCの純Ti上での培養により、細胞増殖が止まる方向に変化していると考えられた。

また、骨再生に関連する遺伝子の発現に対し、純Ti上での培養が影響を与えている事がわかった。骨芽細胞の分化、破骨細胞の分化、骨格系の発達などに重要な因子の発現が純Ti上での培養により有意に上昇しており、hMSCが骨への分化の方向へ変化している事が示唆された。

以上の結果から、hMSCを純Ti上で培養する事により、細胞の増殖が止まり、hMSCが骨への分化の方向へ変化する可能性が示唆された。さらに骨再生医療製品への応用を考えた場合、材料のアパタイト形成能は重要な要素のひとつと考えられる。TiやTi合金は様々な表面処理を施す事により、より高いアパタイト形成能を獲得するといわれているため、次に、純Tiにアパタイト形成能を付与するために化学処理を施して純Ti表面にカルシウムイオンを導入することによってhMSCの遺伝子発現に与える影響について網羅的に解析した。

純Ti表面の化学処理により、未処理に比べて、hMSCの遺伝子の発現レベルが2倍以

上もしくは 1/2 以下に変化した遺伝子数よりも発現の有無に変化が見られた遺伝子数の方がはるかに多く、純 Ti の表面処理がその上で培養した hMSC において発現する遺伝子の種類を変化させたことがわかった。さらに、通常の培養ディッシュと純 Ti との差よりも、純 Ti の表面処理による hMSC の遺伝子発現の変化の方が大きい事が確認された。

Wnt/ β -カテニンシグナル伝達経路は骨芽細胞の分化に深く関わっており、体内の骨量調節にとって重要なシグナル経路である。さらに Wnt タンパク質が骨芽細胞を成熟した骨細胞へ促すだけでなく、未分化の間葉系細胞から骨芽細胞への分化にも必要である可能性も示されている。本研究において、純 Ti 表面の NaOH 処理及び CaCl₂ 処理によって β -カテニンを介した Wnt のシグナル経路に関わる Wnt、その細胞表面受容体である Frizzled、そして Wnt シグナル伝達経路の様々な構成分子を結合させる足場タンパク質である Axin や APC の遺伝子発現が誘導された。Ca(OH)₂ 処理ではさらに、Frizzled の共役受容体である LRP5/6 の遺伝子発現までも誘導された。一方、Wnt に関連するシグナル伝達経路には β -カテニン非依存性の経路もあり、細胞内の Ca²⁺ の上昇が関連する Ca²⁺ シグナル経路がその一つであるが、これは NFAT による破骨細胞分化の制御に関係している。本研究において、純 Ti 表面の化学処理によって hMSC の NFAT 遺伝子の発現が誘導された。以上の結果から、純 Ti 表面にカルシウムイオンを導入することにより hMSC の Wnt シグナル伝達経路が活性化されることが示唆された。

さらに、CaCl₂ 処理によって間葉系幹細胞

から骨芽細胞に分化する過程や石灰化ならびに骨形成に関与するタンパク質である BMP や同様に骨芽細胞への分化に関与する IGF-1 の遺伝子発現が誘導され、骨芽細胞への分化に関与する OPN の遺伝子発現が純 Ti 表面未処理に比べて 2 倍以上上昇した。Ca(OH)₂ 処理では、上記に加えてさらに破骨細胞分化因子である RANKL の遺伝子発現が誘導され、また、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化の後期で細胞が石灰化する時に高いレベルで発現する osteocalcin の遺伝子発現が、純 Ti 表面未処理に比べて 2 倍以上上昇した。また、破骨細胞分化の制御に関与する NFAT の遺伝子発現レベルは NaOH 処理 < CaCl₂ 処理 < Ca(OH)₂ 処理の順で上昇する傾向が見られた。以上の結果から、純 Ti にアパタイト形成能を付与するために化学処理を施して純 Ti 表面にカルシウムイオンを導入することにより、hMSC の骨芽細胞への分化や骨形成に関わる遺伝子の発現が誘導または上昇していることがわかった。

また、本研究で、純 Ti 表面の化学処理によるカルシウムイオン導入量は未処理 = NaOH 処理 (ほとんどなし) < CaCl₂ 処理 < Ca(OH)₂ 処理であり、さらに表面処理後の純 Ti を擬似体液に浸漬後のアパタイト形成能は、未処理 (ほとんどなし) < NaOH 処理 \leq CaCl₂ 処理 < Ca(OH)₂ 処理であることを見いだした。これらのことから、純 Ti 表面へのカルシウムイオン導入量やアパタイト形成能の増加に依存して、Wnt シグナル伝達系の活性化や骨形成に関する転写因子などの発現誘導や上昇が起こることにより hMSC の骨分化反応が高められている可能性が示唆された。本研究において、骨再生医療製品の材料として Ti 及び hMSC を想定した際の、

カルシウムイオン導入という Ti 表面特性の変化が幹細胞の遺伝子発現へ与える作用についての一端を明らかに出来たと考える。

5) 生体適合性材料の機能と生物学的特性評価に関する検証試験

増殖培地で培養した 7 日目のタンパク質発現変化の結果からは、未処理 Ti 上で培養した hMSC は TCPS で培養した hMSC に比して特に骨形成に関与するタンパク質の発現に大きな変化は認められなかった。一方、未処理 Ti 上に比べて化学処理を施した Ti 上で培養した hMSC では、骨形成に関与がある既知のタンパク質だけでなく hMSC を骨分化させた時に発現上昇がみられるタンパク質の発現も上昇する傾向がみられた。その傾向は NaOH 処理 \geq NaOH/CaCl₂ 処理 > NaOH/Ca(OH)₂ 処理の順で強かった。これは本研究で、化学処理を施した Ti を疑似体液に浸漬した際のアパタイト形成能が NaOH/Ca(OH)₂ 処理 > NaOH 処理 = NaOH/CaCl₂ 処理順で高かったこととは一致していない。しかしながら、そのタンパク質発現パターンは遺伝子発現パターンとも違いがあることなどから、両者の結果を単純に比較することはできない。これらを検証していくためには、タイムコースを追った培養を行い、処理の違いによる骨分化への影響をさらに詳細に検討する必要がある。

一方、本研究で、同様の化学処理を施した Ti 表面には、血清中のタンパク質で特に骨形成に関与が認められるタンパク質が結合しやすくなることを見いだした。さらに今回、表面構造解析から、化学処理を施すことで Ti 表面の水ぬれ性が上がり、網目構造が形成されることが観察され、表面構造が大きく

変わっていることが示された。これらのことより、化学処理が引き起こした Ti 表面構造変化により、その表面へ吸着されやすいタンパク質が変わり、特に骨形成に関与が認められるタンパク質が結合しやすくなったと推測される。その結果、その上で培養される hMSC の分化が骨方向へ進む傾向が強くなったと考えられる。

6) 整形インプラント材料の界面特性に着目した新規評価方法の開発

1. 摩擦係数の評価

PMPC コーティングを施した試料の摩擦係数は、低い値が計測されることが期待されていたが、実際にはコーティングを施していない試料とほぼ同様の結果であった。その原因は、コーティングの剥離であり、その位置がピン試料の辺縁であったことから、ピン試料の端面と相手面が完全に平行に接触せず、片当たりが生じていたためであると考えられた。その原因として、二次元摩耗試験装置の平行度の不足、ピン試料およびプレート試料の平行度の不足、ピン治具の平行度の不足などの可能性も否定できなかったが、ひずみゲージを貼付した摩擦力測定システムの剛性の不足が原因であった可能性が最も高いと考えられた。このことは、PMPC コーティングを施していない試料についても同様の片当たりが生じていた可能性を示唆しており、PEEK や CFR-PEEK の摩擦係数に大きなバラツキが見られた原因であった可能性も考えられた。

本研究では、当初予定していた PMPC コーティングを施した試料の摩擦係数測定ができなかったが、結果的に以下の 2 点の結論を得ることができた。第一に、PMPC コーテ

ィングは片当たりなどにより高い接触応力が発生すると 1 サイクルという短時間で剥離してしまうこと、第二に、PMPC コーティングが剥離した面は PMPC コーティングを施していない PEEK あるいは CFR-PEEK と同様の高い摩擦係数を示すことである。従って、このような材料を埋植医療機器の摺動面に応用することを考える場合、片当たりなどで高い接触応力が発生することがないように設計が必要であること、万が一コーティングが失われても直ちに不具合につながるような設計とすることが必要であると思われる。例えば、PMPC コーティングを埋植医療機器の摺動面として応用した事例として、人工股関節の UHMWPE 製摺動面に応用した事例があるが、この事例は以上のような条件が考慮された好例ではないかと考えられる。つまり、股関節はボールソケット型の摺動面であるため片当たりが生じる可能性が極めて低く、また、万が一コーティングが失われた場合でもすでに臨床使用されているコーティングが施されていない従来品と同等になるだけで、不具合のリスクを上昇させるものではないからである。

2. 摩耗量の評価

PEEK や CFR-PEEK の吸水量は UHMWPE の 20 倍以上であった。逆に、PEEK や CFR-PEEK の荷重による寸法変化は 20 分の 1 以下であった。UHMWPE は寸法が容易に変化する一方、吸水による重量変化が少ないことから、重量変化による摩耗量の評価が適当であることがわかった。これに対して PEEK や CFR-PEEK では、吸水量が多いため重量測定による摩耗量の評価が困難である可能性が高い一方、寸法の変化がほとんどな

いため形状測定による摩耗量評価が可能であることが示唆された。

レーザー顕微鏡などの技術の発展により非接触による高い精度の形状測定が可能になってきている。PMPC コーティングに代表される親水性コーティングが施された試料では、乾燥や脱水による水分量の制御がより困難になる可能性があること、コーティング剥離の危険性があるため積極的な洗浄が困難であることから、これらが不要な形状測定による方法が特に最適である可能性が高いと考えられる。

7) 分子シミュレーションを用いた材料表面水和状態の検討

分子の初期構造の与え方によって、主鎖、側鎖の配置が異なるために、エネルギー安定化に大きな影響がみられた。ポリマーでは左右に存在するユニットの割合の考慮も必要である。イソタクチック、シンジオタクチック、アタクチックの構造の違いによる差異についても今後十分に検討すべき課題である。イソタクチック、シンジオタクチックの比較でも立体構造では側鎖の配置の周期性が異なっていた。

ある程度周期的な構造を維持したまま、高分子材料が存在しているならば、平成 22 年度行ったモノメトリックな構造からも表面近傍の水分子の拡散係数と cold crystallization の存在とに相関が見出せるのではないかという考えが導けそうである。また、主鎖は一方向に伸びつつも、側鎖がアンバランスとなる場合にはある程度、部位ごとでシミュレーション特性を調べるなどの方法も考えられる。これは、アタクチックで考えるときも同様であると考えている。

8) 表面処理を行った整形インプラント材料の潤滑状態の検討

「C. 研究結果」参照

9) 材料表面近傍の水和状態とタンパク質吸着挙動解析

「C. 研究結果」参照

E. 結論

1. 実験研究の部

1) プロテオミクス解析を利用した医用材料の生体適合性・機能評価に関する研究

チタン材料の骨親和性と高分子材料の血液適合性は材料表面に吸着する蛋白質の挙動から予測可能であることが示唆された。今後、更なる検討を行うことにより、生体適合性評価マーカーを特定すると共に、その絶対定量を行う。

2) 自己組織化膜を利用したモデル表面材料調製と細胞機能を利用した細胞挙動解析

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目的で、SAM を用いて2種類の官能基からなるモデル表面を調製することができた。また、その化学的及び物理化学的表面特性の制御が可能であることも明らかとなった。この表面を用いることで物理化学的特性と化学的特性各々が細胞挙動に与える影響を検討することが可能であることが示された。この表面上における細胞挙動変化は、着目した指標に応じて表面における2つの特性が与える影響の度合いが異なり、それらのバランスが細胞挙動変化に重要であることが考えられた。もちろん、この2つ以外の要因も考慮する必要があるが、少なくとも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、

材料と相互作用した生体に引き起こされる様々な反応の機構を解明する上で重要であり、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された。今後、この材料を用いた材料/細胞相互作用解析をマクロな細胞挙動、遺伝子発現及び機能性タンパク質発現変化に着目して詳細に行っていくことで、材料の生体安全性及び適合性の指標候補の探索及びスクリーニングが可能となることが期待される。

3) アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析

チタン及びジルコニウムにアパタイト形成能を付与するために、NaOH 処理後にCaCl₂ 処理又はCa(OH)₂ 処理を施して、材料表面にカルシウムを導入した。それらを擬似体液に浸漬し、カルシウムイオン、マグネシウムイオン及びリン酸イオンの試料表面への吸着量を調査した。その結果、Ca(OH)₂ 処理は、CaCl₂ 処理と比べて、チタン及びジルコニウムのどちらの試料にもカルシウムも効率よく導入できたが、チタンと比べてジルコニウムのカルシウム導入量は少なかった。また、チタン及びジルコニウムのどちらの試料においても、NaOH 処理及びCaCl₂ 処理したもの比べて、Ca(OH)₂ 処理したものの方が高いアパタイト形成能を示した。しかし、いずれの処理を施しても、ジルコニウムのアパタイト形成能は、チタンのアパタイト形成能より低かった。Ca(OH)₂ 処理したチタンの高いアパタイト形成能は、早期のリン酸イオンの吸着に起因していると考えられた。いずれにせよ、カルシウム導入量の高いものはアパタイト形成能が高く、Ca(OH)₂ 処理により

チタン及びジルコニウムに高いアパタイト形成能を付与することができた。

4) 遺伝子発現の網羅的解析を利用した医用材料上で培養した細胞の生化学的・生物学的試験

hMSC の遺伝子発現に与える純 Ti の影響について網羅的に解析した。その結果、hMSC を純 Ti 上で培養する事により G1 期→S 期への移行が抑制される Cell Cycle arrest の状態となり、さらに骨芽細胞分化や破骨細胞分化において重要な役割を果たす因子の発現が上昇することがわかった。このことから、hMSC を純 Ti 上で培養する事により、細胞の増殖が止まり、hMSC が骨へと分化する方向へ変化する可能性が示唆された。さらに、純 Ti にアパタイト形成能を付与するために化学処理を施して純 Ti 表面にカルシウムイオンを導入することによって hMSC の Wnt シグナル伝達経路 (β -カテニンを介した経路と Ca^{2+} シグナル経路)が活性化され、さらに骨形成に関する転写因子などの発現が誘導または上昇する事を見出した。またそれは、純 Ti 表面へのカルシウムイオン導入量やアパタイト形成能の増加に依存する可能性が示唆された。

5) 生体適合性材料の機能と生物学的特性評価に関する検証試験

化学処理が Ti 表面にもたらす構造変化が hMSC の性質に与える影響をタンパク質発現挙動の観点から検討した結果、処理の違いにより程度の差はあるが、化学処理を施すことで Ti に骨形成促進能を付加できることが示唆された。Ti を材料とした医療製品等において、適切な化学処理を施すことで、骨再

生を促せる可能性がある。

6) 整形インプラント材料の界面特性に着目した新規評価方法の開発

二次元摩耗試験機を改造し構築した摩擦測定システムにより、UHMWPE、PEEK、CFR-PEEK の摩擦係数を広範囲の接触応力で測定した。その結果、高荷重になるにつれ摩擦係数が低下する傾向が見られた。また、PEEK や CFR-PEEK の摩擦係数は UHMWPE より高かった。

次に PMPC コーティングを施した試料の摩擦係数を測定したが、試料の片当たりによりコーティングが剥離し、コーティングを施していない試料と同等の高い摩擦係数が測定された。摩擦係数のデータから、コーティングは 1 サイクル目で剥離していることがわかった。

UHMWPE、PEEK、CFR-PEEK の吸水特性について牛血清水溶液を用いて調べたところ、PEEK や CFR-PEEK は UHMWPE の 20 倍以上吸水することがわかった。このことから、これらの材料について重量測定により微小な摩耗量を評価することは困難であると思われた。荷重による寸法の変化を調べたところ、PEEK や CFR-PEEK の寸法はほとんど変化せず、これらの材料については形状測定による摩耗量評価が適当である可能性が示唆された。

7) 分子シミュレーションを用いた材料表面水和状態の検討

本研究は血液適合性の新たな評価指標提案のため、材料の界面における水の構造がどのようにになっているのか分子動力的シミュレーションで明らかにし、血液適合性との

関係を解明することである。今回のシミュレーション結果のみでは妥当であるかどうかの判断がつかないが、シミュレーションによる方法のアプローチについてはより具体化したと考えている。モノメトリックのシミュレーション結果が応用できそうな期待を持ちつつも、NMRなどでの実験値との比較により考えていきたい。

8) 表面処理を行った整形インプラント材料の潤滑状態の検討

「C. 研究結果」参照

9) 材料表面近傍の水和状態とタンパク質吸着挙動解析

構造明確なポリマーブラシ表面によりバイオマテリアルのモデル表面を作製し、タンパク質吸着挙動および水和状態の解析を行った。タンパク質吸着量が非常に少ない双性イオン性のポリマーブラシ表面では、タンパク質との相互作用が非常に小さかった。さらに、双性イオン性ポリマーブラシ表面近傍に存在する水分子は高い運動性を有していることがわかった。つまり、タンパク質非相互作用表面の創製には、水分子の運動性が高い表面の構築が必要不可欠であり、これは双性イオン性の構造により実現されることがわかった。

2. 行政研究の部

医療機器の分類命名法「Global Medical Device Nomenclature (GMDN)」の現状について、イタリア及びオーストラリアの規制当局での調査を行い、各国の個別性に立脚した運用が抱える問題が認められた。また、平成15年に発出された医療機器の生物学的安全

性試験法の改正作業を行い、9年ぶりに改正版を公式に発出することができた（H. 通知参照）。基本的な方針である、「ISO 10993シリーズに準拠して」医療機器の生物学的安全性評価を行うことは平成15年版と同じである。改正版では、その運用がより明確になるように説明を追加することに注意を払った。又、旧版が発出された後に、新たな試験法がOECD毒性試験ガイドラインに追加された。改正版ではこれらの一部を追加したため、実施できる試験法の選択肢が増えた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 澤田留美、山田貴史、土屋利江、松岡厚子
ヒト間葉系幹細胞の網羅的遺伝子発現解析—無血清培地を用いた *in vitro* 培養期間中の遺伝子発現の変化について—
YAKUGAKU ZASSHI 130, 1387-1393 (2010)
- 2) 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
臨床バイオメカニクス 31, 187-191 (2010)
- 3) 石川 格、迫田 秀行、菅野 信彦、松岡 厚子、土屋 利江
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
臨床バイオメカニクス, 31, 299-304 (2010)
- 4) 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
日本人工関節学会誌 40, 550-551 (2010)
- 5) Matsuoka, A., Y. Matsuda, Kaniwa M.
Needle fibers of an azo-dye mixture induce
polyploidy in a Chinese hamster cell line
CHL. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 128, 65-70
(2010)
- 6) 松岡厚子
In vitro 培養ヒト間葉系幹細胞の細胞遺伝
学的安全性評価法に関する研究
国立医薬品食品衛生研究所報告 128,
50-57 (2010)
- 7) 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, 94A, 524-532
(2010).
- 8) B. Hexig, K. Isama, Y. Haishima, Y. Inoue, T.
Tsuchiya, T. Akaike: Self-organization of the
compositional gradient structure in hyaluronic
acid and poly(N-isopropylacrylamide),
J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 21, 1957-1970
(2010)
- 9) Sakoda, H., Ishikawa, I., Jung, D. Y.,
Wakitani, S., Tensho, K., Sato, M. and
Tsuchiya, T.: Direct evaluation of fatigue
property of ultra-high molecular weight
polyethylene components of retrieved knee
implants using small specimens.
Strength, Fracture and Complexity, 6,
103-114 (2010)
- 10) Yuuki Inoue, Tomoaki Nakanishi, Kazuhiko
Ishihara.: Adhesion force of proteins against
hydrophilic polymer brush surfaces
React. Funct. Polym. (2010) 71 (350-355).
- 11) Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara.: Reduction
of Protein Adsorption on Well-characterized
Polymer Brush Layers with Varying Chemical
Structures
Colloid Surf. B: Biointerface (2010) 81
(350-357).
- 12) Toru Moro, Yoshio Takatori, Masayuki
Kyomoto, Kazuhiko Ishihara, Saiga, Kouzo
Nakamura, Hiroshi Kawaguchi.: Surface
Grafting of Biocompatible Phospholipid
Polymer MPC Provides Wear Resistance of
Tibial Polyethylene Insert in Artificial Knee
Joints
Osteoarthritis Cartilage (2010) 18
(1174-1182).
- 13) Sang Ho Ye, Carl A. Johnson Jr, Joshua R.
Woolley, Hironobu Murata, Lara J. Gamble,
Kazuhiko Ishihara and William R. Wagner.:
Simple Surface Modification of a Titanium
Alloy with Silanated Zwitterionic
Phosphorylcholine or Sulfobetaine Modifiers
to Reduce Thrombogenicity
Colloid Surf. B: Biointerface (2010) 79
(357-364).
- 14) Masayuki Kyomoto, Toru Moro, Yasuhiko
Iwasaki, Fumiaki Miyaji, Hiroshi Kawaguchi,
Yoshio Takatori, Kozo Nakamura, and
Kazuhiko Ishihara.: Lubricity and Stability of
Poly(2-methacryloyloxyethyl
phosphorylcholine) Polymer Layer on
Co-Cr-Mo Surface for Hemi-arthroplasty to
Prevent Degeneration of Articular Cartilage
Biomaterials (2010) 31 (658-668).
- 15) Kimiaki Takami, Junji Watanabe, Madoka
Takai, Kazuhiko Ishihara, "Spontaneous
Formation of a Hydrogel Composed of

- Water-soluble Phospholipid Polymer Grafted with Enantiomeric Oligo(lactic acid) Chains", *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.* 22(1) 77-89 (2011).
- 16) Hyung Il Kim, Kazuhiko Ishihara, Seungbok Lee, Ji-Hun Seo, Hye Young Kim, Dongwhan Suh, Min Uk Kim, Tomohiro Konno, Madoka Takai, Jeong-Sun Seo.: Tissue response to poly(L-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents *Biomaterials* 32(9) 2241-2247 (2011).
- 17) 松岡厚子、伊佐間和郎
生体機能化されたチタン合金の生物学的安全性評価
日本金属学会分科会シンポジウム「バイオメタルサイエンス研究の最前線」予稿集 21-23 (2011)
- 18) Kawakami, T., K. Isama, A. Matsuoka, T. Nishimura.: Determination of Dimethyl Fumarate and Other Fumaric and Maleic Acid Diesters in Desiccants and Consumer Products in Japan *J. Health Sci.*, 57, 236-244 (2011)
- 19) Kawakami, T. Isama, K. Jinno, H. Matsuoka, A. Nishimura, T.: Transfer of phthalic acid diesters from a model PVC sheet to skin surface, *Organohalogen Compounds*, 73, 1116-1119(2011)
- 20) Isama, K., Kawakami, T., Tsuchiya, T., Matsuoka, A.: Osteoblast compatibility of calcium-incorporated Ti-Zr-Nb alloys *Proceedings of 24th European Conference on Biomaterials*, 57- 61(2011)
- 21) Matsuoka, A., Kodama, Y., Yoshida, M., Isama, K., Inoue, K., Kawakami, T., Nishikawa, A.: Toxicological studies of nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide *Proceedings of 24th European Conference on Biomaterials*, 87- 90 (2011)
- 22) 迫田秀行, 松岡厚子
打ち抜き試験による超高分子量ポリエチレンの機械特性評価
臨床バイオメカニクス, 32, 277-281 (2011)
- 23) Ye Yao, Kyoko Fukazawa, Nan Huang, and Kazuhiko Ishihara.: Effects of 3,4-dihydrophenyl groups in water-soluble phospholipid polymer on stable surface modification of titanium alloy *Colloid and Surfaces B: Biointerface*, (2011) 88 (215-220).
- 24) Ji-Hun Seo, Takashi Shibayama, Madoka Takai, Kazuhiko Ishihara.: Quick and simple modification of poly(dimethylsiloxane) surface by optimized molecular design of the anti-biofouling phospholipid copolymer *Soft Matter*, (2011) 7 (2968-2976).
- 25) 京本政之、茂呂 徹、石原一彦
MPC ポリマー処理架橋ポリエチレン人工関節の実用化
人工臓器 40,57-61(2011)
2. 学会発表
- 1) Matsuoka A., Matsuda Y., Isama K., Sakoda H.: Polyploidy induction of polystyrene particles with specific diameters in a Chinese hamster cell line
Nanatheranostics-Fabrication & Safety Concerns (2010.4 キプロスアギヤナパ)
- 2) 伊佐間和郎、児玉幸夫、吉田緑、中嶋富士雄、西川秋佳、松岡厚子：家庭用品に用いられるコロイダルシリカ及び銀ナノ粒

- 子の安全性評価
第 37 回日本トキシコロジー学会 (2010.6 沖縄)
- 3) 植松美幸, 中野喜隆, 許家群, 坂本怜, 梅津光生, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: An anatomical landmark point-based registration using tissue thickness correction based on Bayesian estimation
第 49 回日本生体医工学会大会 (2010.6 大阪)
- 4) 坂本怜, 植松美幸, 中野喜隆, 許家群, 梅津光生, 飯村浩, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: Error measurements for tissue thickness on an anatomical landmark point-based registration
第 49 回日本生体医工学会大会 (2010.6 大阪)
- 5) 許家群, 植松美幸, 中野喜隆, 坂本怜, 梅津光生, 東隆, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: An automatic image segmentation method assisting for endovascular stent-grafting
第 49 回日本生体医工学会大会 (2010.6 大阪)
- 6) Matsuoka A., Kodama Y., Yoshida M., Isama K., Nakajima F., Inoue K., Kawakami T., Nishikawa A.: Safety evaluation of nanomaterials used in household products
XII International Congress of Toxicology (2010.7 バルセロナ)
- 7) 松岡厚子: 医療機器の生物学的安全性試験を取り巻く現状: 日本生体医工学会医療機器レギュラトリーサイエンス専門別研究会第 1 回研究会 (2010.7 東京)
- 8) 伊佐間和郎, 河上強志, 土屋利江, 松岡厚子: カルシウム導入したチタン合金等のアパタイト形成能と細胞毒性
日本金属学会 2010 年秋期大会 (2010.9 札幌)
- 9) 迫田秀行, 松岡厚子: 高度架橋超高分子量ポリエチレンの疲労特性評価
日本機化学会 2010 年度年次大会 (2010.9 名古屋)
- 10) 松岡厚子: 不溶性粒子の粒子径依存的細胞毒性発現
第 83 回人工関節の機能高度化研究会 (2010.9 岡山)
- 11) Isama K., Kawakami T., Tsuchiya T., Matsuoka A.
Apatite-Forming Ability of Calcium-Incorporated Ti-Zr-Nb Alloys
23rd European Conference on Biomaterials (2010.9 Tampere, Finland)
- 12) 植松美幸: カテーテル挿入術における血管穿孔リスクの呈示システム
第 19 回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11 福岡)
- 13) 許家群, 植松美幸, 坂本怜, 市橋琢弥, 梅津光生, 東隆, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋: 大動脈ステントグラフト挿入術を支援する血管輪郭表示システム
第 19 回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11 福岡)
- 14) 佐藤生馬, 上内洋輝, 植松美幸, 鈴木孝司, 中村亮一, 正宗賢, 此枝央人, 櫻井裕之, 村垣善浩, 伊関洋: 乳房再建術用オーバーレイ表示ナビゲーションシステムの開発 ~プロトタイプシステムの開発~
第 19 回日本コンピュータ外科学会大会

- (2010.11 福岡)
- 15) 植松美幸, 坂本 怜, 許 家群, 市橋琢弥, 梅津光生, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関 洋: 胸腹部領域を対象にしたナビゲーションシステムの臨床応用の現状と課題
第 19 回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11 福岡)
- 16) 坂本 怜, 植松美幸, 許 家群, 市橋琢弥, 梅津光生, 飯村 浩, 青見茂之, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関 洋: 標的血管の位置合わせ誤差を軽減するためのレジストレーション法の比較検討
第 19 回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11 福岡)
- 17) 迫田秀行, 石川格, 松岡厚子: 次世代医療機器評価指標作成事業における整形インプラントの力学的安全性の考え方
第 37 回日本臨床バイオメカニクス学会 (2010.11 京都)
- 18) 迫田秀行, 松岡厚子: 打ち抜き試験による超高分子量ポリエチレンの機械特性評価
第 37 回日本臨床バイオメカニクス学会 (2010.11 京都)
- 19) 澤田留美, 手嶋英樹, 庄嶋賢弘, 高木数実, 田山栄基, 福永周司, 青柳成明, 土屋利江, 松岡厚子: 人工心臓弁の機能不全発症に関わる遺伝子多型の探索のための SNP 解析
第 48 回日本人工臓器学会大会 (2010.11 仙台)
- 20) 齋島由二, 長谷川千恵, 伊佐間和郎, 和田計也, 松岡厚子: 表面処理を施したチタンプレートに吸着する蛋白質の網羅的比較定量解析
第 32 回日本バイオマテリアル学会 (2010.11 広島)
- 21) 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 (3): 種々の官能基組成による細胞機能への影響
第 32 回日本バイオマテリアル学会 (2010.11 広島)
- 22) 迫田秀行, 齋島由二, 松岡厚子: 生体脂質による超高分子量ポリエチレンの酸化劣化
第 32 回日本バイオマテリアル学会 (2010.11 広島)
- 23) 伊佐間和郎, 河上強志, 土屋利江, 松岡厚子: カルシウム導入した Ti-Zr-Nb 合金の骨芽細胞適合性
第 32 回日本バイオマテリアル学会 (2010.11 広島)
- 24) 伊佐間和郎, 河上強志, 児玉幸夫, 中嶋富士雄, 吉田緑, 井上薫, 西川秋佳, 松岡厚子: 家庭用品に使用される酸化亜鉛ナノ粒子の安全性評価
第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11 神戸)
- 25) 迫田秀行, 松岡厚子: 超高分子量ポリエチレンのデラミネーション破壊発生特性評価法の開発
第 23 回バイオエンジニアリング講演会 (2011.1 熊本)
- 26) 石川格, 迫田秀行, 藤原邦彦, 杉本智広, 蔵本孝一, 土居憲司, 松岡厚子: 股関節シミュレータ摩耗試験後の UHMWPE ライナーを用いた新規ライナー摩耗量算出法の検証
第 41 回日本人工関節学会 (2011.2 東京)
- 27) 松岡厚子, 児玉幸夫, 吉田緑, 井佐間和

- 郎、中嶋富士雄、井上薫、河上強志、西川秋佳:家庭用品で使用されるナノ材料の安全性評価
第39回日本環境変異原学会 (2010.11 つくば)
- 28) 松岡厚子、宮島敦子、加藤玲子、酒井恵子、高久彩子、谷口彰良:各種細胞毒性試験のナノ粒子に対する感受性の比較
第39回日本環境変異原学会 (2010.11 つくば)
- 29) Sakoda H., Kawakami T., Haishima Y., Tensho K., Wakitani S., Masuoka A.: Quantitative analysis of lipids extracted from retrieved UHMWPE knee component by organic solvents
Orthopaedic Research Society, 57th Annual Meeting (2011.1 ロングビーチ、アメリカ)
- 30) 松岡厚子、澤田留美、加藤玲子:次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療審査WGの活動報告
第10回日本再生医療学会 (2011.3 東京)
- 31) 靄島由二、長谷川千恵、澤田留美、松岡厚子:間葉系幹細胞の増殖・分化能に及ぼすエンドトキシンの影響評価
第10回日本再生医療学会 (2011.3 東京)
- 32) 澤田留美、土屋利江、松岡厚子:細胞組織加工医療機器に用いられる間葉系幹細胞の品質評価—細胞の凍結保存による遺伝子発現への影響—
第10回日本再生医療学会 (2011.3 東京)
- 33) 中岡竜介:再生医療に適用可能な技術の国際標準化の現状 - ISO/TC 194/SC 1 の活動
第10回日本再生医療学会 (2011.3 東京)
- 34) 土屋利江、澤田留美、石川烈、名井陽、澤芳樹:ヒト間葉系幹細胞の染色体異常および遺伝子発現に及ぼす影響因子について—コネキシン遺伝子への影響—
第10回日本再生医療学会 (2011.3 東京)
- 35) Kato R., Sato M., Kokubo M., Mochida J., Matsuoka A.: The effects of cultured chondrocytes on immune reaction in vitro
The 24th Annual meeting of Japanese Society of Cartilage Metabolism (2011.3 福岡)
- 36) 栗原千明、山下香織、長幡友実、園田麻里子、曾根保子、西川可穂子、福原潔、松岡厚子、藤原葉子: Resveratrol と Stilbene 誘導体がマウス由来 C2C12 細胞に及ぼす影響
第65回日本栄養・食糧学会大会 (2011.5 東京)
- 37) 許家群、植松美幸、坂本 怜、市橋琢弥、梅津光生、東隆、青見茂之、中村亮一、鈴木孝司、村垣善浩、伊関洋:大血管ステントグラフト留置のための血管位置同定システム
第50回日本生体医工学会大会 (2011.4 東京)
- 38) Matsuoka, A. Kodama, Y. Yoshida, M. Isama, K. Inoue, K. Kawakami, T. Nishikawa, A.: In Vitro and Vivo Toxicity Studies of Nanomaterials Used in Household Products
ICAMT 2011 (2011.6 シンガポール)
- 39) 河上強志、伊佐間和郎、松岡厚子、西村哲治:家庭用品および乾燥剤中に含有されるフマル酸ジメチルおよび関連化合物の分析
第20回環境化学討論会 (2011.6 熊本)
- 40) 矢野一男、上野紘機、上崎勇一、古田光子、山本芳子、中村晃忠、土屋利江、松岡厚子:新しく発行された医療機器臨床試験の国際規格 (ISO 14155:2011) と ISO/TC

- 194/WG 4 活動報告
第 1 回レギュラトリーサイエンス学会
(2011.9 東京)
- 41) Matsuoka A., Kodama Y., Yoshida M., Isama K., Inoue K., Kawakami T., Nishikawa A.:
Toxicological Studies of Nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide
24th European Conference on Biomaterials
(2011.9 Dublin)
- 42) K. Isama, T. Kawakami, T. Tsuchiya, A. Matsuoka: Osteoblast compatibility of calcium-incorporated Ti-Zr-Nb alloys
24th European Conference on Biomaterials
(2011.9, Dublin)
- 43) K. Isama, T. Kawakami, A. Matsuoka: Adsorption behavior of ions on calcium-incorporated titanium in simulated body fluid
The 3rd Asian Biomaterials Congress (2011.9 Busan)
- 44) 田中 賢: 生体親和性高分子に形成される中間水と細胞接着との相関. 第 60 回第 60 回高分子討論会依頼講演
高分子科学とナノ医療 (2011.9 岡山)
- 45) 田中 賢: 高分子学会旭化成賞受賞講演
バイオ界面における水分子の役割の解明と医療高分子への応用. 第 60 回高分子討論会 依頼講演
高分子科学とナノ医療 (2011.9 岡山)
- 46) 伊佐間和郎、河上強志、松岡厚子: カルシウム導入したチタンのイオン吸着挙動とアパタイト形成能
日本金属学会 2011 年秋期講演大会
(2011.11 宜野湾市)
- 47) 松岡厚子: 医療機器の生物学的安全性試験法 (平成 15 年発出) の見直しについて
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都)
- 48) 藪島由二, 長谷川千恵, 田中 賢, 長部真博, 上野良之, 棚橋一裕, 松岡厚子: 高分子材料表面への蛋白質吸着挙動と血液適合性の相関性評価に関する研究
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都)
- 49) 藪島由二, 長谷川千恵, 柚場俊康, 田上昭人, 松岡厚子. 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都)
- 50) 伊佐間和郎、河上強志、松岡厚子: カルシウム導入したチタンの擬似体液浸漬によるイオン吸着挙動
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都市)
- 51) 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 (4): 初期細胞接着と細胞間連絡機能変化に関する検討
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都)
- 52) 澤田留美、松岡厚子「チタンディスク上で培養したヒト間葉系幹細胞の遺伝子発現に関する網羅的解析」
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都)
- 53) 加藤玲子, 藪島由二, 長谷川千恵, 松岡厚子: 異なる表面処理を施したチタンプレート上で培養したヒト間葉系幹細胞のタンパク質発現解析
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会
(2011.11 京都)
- 54) 迫田秀行, 松岡厚子: ガンマ線架橋超高

- 分子量ポリエチレンの酸化劣化に対する熱処理の影響
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11 京都)
- 55) 植松美幸, 中野達也, 瀬川勝智, 齋島由二, 中岡竜介, 松岡厚子: 分子動力的シミュレーションを用いた医用高分子材料表面の水和状態の可視化
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11 京都)
- 56) 宮島敦子, 加藤玲子, 酒井恵子, 松岡厚子: チタン系金属、合成高分子等の医用材料上で培養した CHL 細胞の細胞毒性および遺伝毒性
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11 京都)
- 57) 佐藤千香子, 青木麻紀子, 田中 賢: 血管内皮細胞接着性を有する抗血栓高分子表面の創製
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11 京都)
- 58) 北上恵理香, 青木麻紀子, 田中 賢: ヒト歯根膜細胞の接着と増殖を制御できる高分子バイオマテリアルの創製.
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11 京都)
- 59) 八木理美, 黒木千聖, 田中 賢: ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)表面上でのヒト癌細胞の選択的接着
第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11 京都)
- 60) 酒井 恵子, 宮島 敦子, 加藤 玲子, 岡田 恵里, 尾崎 正康, 松岡 厚子: ナノ材料の安全性評価における A549 細胞と CHL 細胞の感受性の比較
日本環境変異原学会第 40 回大会(2011.11 東京)
- 61) 植松美幸, 坂本 怜, 市橋琢弥, 梅津光生, 松岡厚子, 青見茂之, 飯村 浩, 中村亮一, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関 洋: 大血管手術用 TAAA Navigator の構築と臨床に向けた評価
第 20 回日本コンピュータ外科学会大会 (2011.11 横浜)
- 62) 藤原葉子, 長幡友実, 栗原千明, 長谷部未来, 日野温子, 園田麻里子, 福原潔, 澤田留美, 松岡厚子: レスベラトロール誘導体の生理作用とそのメカニズム
第 5 回日本ポリフェノール学会(2011.11 東京)
- 63) 河上強志, 伊佐間和郎, 中嶋晴信, 吉田仁, 大嶋智子, 大野浩之, 上村仁, 塩田寛子, 菊地洋子, 松岡厚子, 西村哲治: 有害物質含有家庭用品規制法における有機錫化合物試験法改定に向けたラウンドロビンテスト
第 48 回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11 長野)
- 64) Sonoda, M. Kurihara, C. Hasebe, M. Yamashita, K. Nagahata, T. Fukuhara, K. Matsuoka, A. Fujiwara, Y.: Resveratrol and its stilbene analogue improve glucose tolerance ICoFF (2011. 11 台北・台湾)
- 65) 迫田秀行, 松岡厚子: デラミネーションの再現と内部クラック観察
第 38 回 日本臨床バイオメカニクス学会, (2011.11 神戸)
- 66) 迫田秀行, 京本政之, 井上祐貴, 石原一彦, 松岡厚子: 人工関節摺動面用材料の形状変化による摩耗量評価の可能性の検討
第 38 回 日本臨床バイオメカニクス学会, (2011.11 神戸)