

が考えられる。

連続体モデルでは、ポリマーブラシのブラシ状の分子構造をモデルの中で考慮することは難しい。このことは欠点であるが、その一方で、分子動力学法や散逸粒子動力学法といった手法に比べ、必要となるパラメータが少なく、さらにそれらのパラメータ値を実験的に定めることができる可能性がある。また、潤滑膜厚等の数値がより直接的に得られることから、潤滑状態が考察しやすい。このようなことから連続体モデルを選択した。

人工関節の軸受材料は、多くの場合、金属もしくはセラミックスと UHMWPE との組み合わせで構成されている。UHMWPE は軟質材であるため、体重負荷による摺動面の変形が潤滑に与える影響を無視できない。しかも、本研究は、UHMWPE 表面にさらに軟質であることが想定されるポリマーブラシ層が存在している場合を対象としている。そのため、この潤滑シミュレーションを連続体力学モデルで行うためには、摺動面の変形が潤滑に与える影響を考慮する弾性流体潤滑 (Elasto-Hydrodynamic Lubrication, EHL) 理論による必要がある。

一般的に、EHL シミュレーションは次の方程式群の連立問題になる。

- Reynolds 方程式
- 軸受材料表面の弾性変形式
- 潤滑液のレオロジー特性式
- 力の釣り合いの式

この中の Reynolds 方程式は、流体潤滑の基礎式である。この式は、流体運動の基礎式である Navier-Stokes の方程式と連続の式とに対して、潤滑問題特有の条件を考慮して簡略化することにより導かれる。今年度は、この Reynolds 方程式、ひいては EHL シミュ

レーション問題全体を差分法で解く際に用いられる数値計算技法 (多重格子法) について基礎理論を整理した。

B. 研究方法

B.1. Reynolds 方程式について[3], [4]

次のように変数を定義する。

x, y, z	: 座標 [m]
t	: 時刻 [s]
u, v, w	: 速度 [m/s]
r	: 半径 [m]
p	: 圧力 [Pa]
ρ	: 密度 [kg/m ³]
η	: せん断粘性係数 [Pa·s]
h	: 潤滑膜厚 [m]

このとき、流体潤滑の基礎式である Reynolds 方程式は次のような式で表される。

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\rho h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\rho h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial y} \right) \\ = \frac{u_1 + u_2}{2} \frac{\partial(\rho h)}{\partial x} \\ + \frac{v_1 + v_2}{2} \frac{\partial(\rho h)}{\partial y} \\ + \frac{\rho h}{2} \frac{\partial}{\partial x} (u_1 + u_2) \\ + \frac{\rho h}{2} \frac{\partial}{\partial y} (v_1 + v_2) \\ + \frac{\partial}{\partial t} (\rho h) \end{aligned} \quad (1)$$

この式は、図 2 のような速度境界条件下にある潤滑膜の流体において成り立つ方程式である。

Reynolds 方程式は、対象としている潤滑問題によっては、さらに簡略化できる[4]。実際の計算対象に合わせ、以下の式から適切なものを使用することが必要である。

まず、対象問題を図 3 に示すように、

ball-in-socket geometry から, ball-on-plate geometry に等価的に変換して考えることができる場合を考える (この図では, 表面のコーティング層を考慮して図を描いているが, ここではコーティング層は考えないものとする). このとき,

$$\begin{aligned} u_1 &= u, & u_2 &= 0 \\ v_1 &= 0, & v_2 &= 0 \end{aligned}$$

と置くことができ, この場合 Reynolds 方程式は,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\rho h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\rho h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial y} \right) \\ = \frac{u}{2} \frac{\partial(\rho h)}{\partial x} + \frac{\rho h}{2} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial t} (\rho h) \end{aligned}$$

となる. さらに, もし u が一定であり, 密度 ρ の変化が無視出来るとするならば,

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial y} \right) = \frac{u}{2} \frac{\partial h}{\partial x} + \frac{\partial h}{\partial t}$$

となる. もし経時変化がない場合には, 右辺第 2 項を省略でき,

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial y} \right) = \frac{u}{2} \frac{\partial h}{\partial x}$$

となる. 加えて, 考察の対象としている軸受が x 方向に比べ y 方向に非常に長い状態, つまり線接触 (line contact) の状態にあるならば, この式はさらに次のように単純化できる.

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{h^3}{12\eta} \frac{\partial p}{\partial x} \right) = \frac{u}{2} \frac{\partial h}{\partial x}$$

B.2. 多重格子法 (Multi-Grid, MG 法) について[4][5]

解析的に解くことが困難な Reynolds 方程式を数値計算により近似解を求める際には, Reynolds 方程式を差分法 (finite-difference method) により離散化し, それによって置き換えられた連立一次方程式を緩和法

(relaxation method) で解くという手法が用いられる. 緩和法には, Jacobi 法 (Jacobi relaxation) や Gauss-Seidel 法 (Gauss-Seidel relaxation) などの手法がある. 緩和法は反復解法であるが, 格子節点での値を緩和 (残差を 0 に向かわせること) させる際, 残差の波長によって収束率が異なることが知られている. つまり, 計算に用いた格子の格子間隔に対して短波長 (高周波) の残差は容易に緩和するが, 長波長 (低周波) のものはゆっくりとしか緩和しないのである.

多重格子法 (Multi-Grid method, MG 法) は, 異なる寸法の格子を用い, すべての波長の残差を効率よく緩和しようとする手法である. 緩和が遅くなった後もターゲットグリッド (target grid) で収束演算を続けるのではなく, より粗いグリッドに変えて誤差の修正を行う

多重格子法には次の 2 つの異なる実装法がある.

1 : Correction Scheme (CS) : 線形方程式にのみ適用可能

2 : Full Approximation Scheme (FAS) : 線形問題にも非線形問題にも適応出来る

ここでは, Correction Scheme の基礎についてのみ述べる.

B.2.1. Correction Scheme

離散化して得られた連立一次方程式が次のように表されるとする.

$$L^h \underline{u}^h = \underline{f}^h \quad (2)$$

ここで, L^h は線形演算子 (linear operator) である. また, \underline{u}^h と \underline{f}^h はそれぞれメッシュサイズ h のグリッド (格子) 上の値を表すベクトルとする. ある小さい数 ν_1 回の掃引 (sweep) (緩和演算を一通りグリッド点全体に行うこと) の後に, \underline{u}^h の近似解として $\underline{\hat{u}}^h$

が得られたとする。この時、残差 (residual) ベクトル \underline{r}^h を次のように定義する。

$$\underline{r}^h = \underline{f}^h - L^h \underline{u}^h \quad (3)$$

もし、 $\underline{r}^h = \underline{0}$ ならば $\underline{u}^h = \underline{u}^h$ 、すなわち正確に解が求められていることを意味する。

式(2)を式(3)に代入すると、

$$\underline{r}^h = L^h \underline{u}^h - L^h \underline{u}^h$$

L^h は線形演算子であることを考慮すると、

$$\underline{r}^h = L^h (\underline{u}^h - \underline{u}^h) \quad (4)$$

この式の中で、正解 \underline{u}^h と近似解 \underline{u}^h との差 $\underline{u}^h - \underline{u}^h$ は、近似解 \underline{u}^h の誤差と定義できる。そこで、次のように数値誤差ベクトル \underline{v}^h を定める。

$$\underline{v}^h = \underline{u}^h - \underline{u}^h$$

このとき、式(4)は次のような残差と誤差の関係に置き換えられる。

$$L^h \underline{v}^h = \underline{r}^h \quad (5)$$

ある \underline{u}^h に対する残差 \underline{r}^h は式(3)によって計算できるため、上式の右辺は既知であり、上式を解くことによって誤差ベクトル \underline{v}^h を得ることができる。式(5)は式(2)と同じ形の方程式であるが右辺ベクトルのみが異なっている。

上記したように、多くの緩和法は、数回の反復後には誤差 \underline{v}^h はあるメッシュサイズ h の格子では滑らかな値分布になり、それ以上の緩和はしにくくなる。そこで、図 4 に示すようにメッシュサイズ $H = 2h$ のより粗い格子 (コースグリッド) を用意し、この格子状で同じ計算を行えばより低周波の残差成分についてはより早い収束が得られるはずである。

このコースグリッドでの誤差ベクトル \underline{v}^H は、式(5)をコースグリッド上でたてた次の式から求めることができる。

$$L^H \underline{v}^H = I_h^H \underline{r}^h \quad (6)$$

ただし、

L^H : L^h のコースグリッド近似。

I_h^H : ファイングリッドからコースグリッドへの限界集計演算子 (restriction operator)。

\underline{v}^H : ファイングリッドでの誤差 \underline{v}^h のコースグリッド近似。

である。この式を解くには、オリジナルの方程式(5)と同じ反復解法を用いることができる。得られた誤差ベクトル \underline{v}^H を用いれば、近似解 \underline{u}^h を次のようにして修正することができる。

$$\underline{u}^h = \underline{u}^h + I_h^H \underline{v}^H \quad (7)$$

ただし、 I_h^H は、コースグリッドからファイングリッドへの延長補間演算子 (interpolation operator)、 \underline{u}^h はファイングリッド h 上の修正された近似解である。さらに数回 (v_2 回) の掃引をファイングリッド上で実行することによって、新たに生じた高周波数誤差を \underline{u}^h から取り除くことができる。

B.2.2. グリッド間移動 (Inter-grid Transfers)

コースグリッドでの式(6)の右辺ベクトルを求めるためには、ファイングリッドでの残差ベクトル \underline{r}^h の値をコースグリッド上に持ってくる必要があった。このタスクを実行する演算子を I_h^H で表し、限界集計演算子 (restriction operator) と呼ぶ。また、コースグリッド上で求められた誤差 \underline{v}^H は、コースグリッド上でのみ値が存在する。これをファイングリッド上の近似解 \underline{u}^h の修正に用いるためには、この値をファイングリッド上での値に置き換える必要がある。このタスクを行う演算子として I_h^H を定義した。この演算子は延長補間演算子 (interpolation operator (もしくは prolongation operator)) と呼ばれる。ここでは、これらについて説明する。

B.2.5. Coarse Grid Operator L^H

コースグリッド作用素 (coarse grid operator) L^H について述べる. コースグリッドは, ファイングリッドに対する近似を提供し, ファイングリッドでは収束しにくい低周波数の誤差成分を解くために供せられる. それ故に, コースグリッド作用素は, 低い周波数成分に対してファイングリッド作用素の良い近似になっていなければならない. 式(6)のコースグリッド作用素は, 式(5)を限界集計することによって形成できる.

$$I_h^H (L^h \underline{v}^h) = I_h^H \underline{r}^h$$

$\underline{v}^h = I_H^h \underline{v}^H$ を代入すると,

$$I_h^H (L^h I_H^h \underline{v}^H) = I_h^H \underline{r}^h$$

括弧内を再配置すると,

$$(I_h^H L^h I_H^h) \underline{v}^H = I_h^H \underline{r}^h$$

したがって, L^H を定義する一つの方法は次のようになる.

$$L^H = I_h^H L^h I_H^h \quad (11)$$

コースグリッド作用素 L^H を定義するもう一つの方法は, ファイングリッドで行ったのと同様の離散化をコースグリッド上でも行うことである. 次元問題ではどちらの方法でも同じ結果になる.

B.2.6. Coarse Grid Correction Cycle

ファイングリッドからコースグリッドへの過程, およびその逆過程は 2 つの実装方法が考えられる. 一つは, 残差をモニターしておき, 収束率がある限界値を下回ればより粗いグリッドに変えるという自動調整アルゴリズムである. しかし, もう一つの方法がよりシンプルである. それは, ファイングリッドとコースグリッド間のサイクルを固定パターンで行う方法である. あるグリッドを「レベル」と表記すると, コー

スグリッドとファイングリッドの 2 つのグリッドを使う場合に対しては, 次のような 2 レベルサイクルを考えることができる.

Two-Level Cycle (v_1, v_2)

- v_1 回の緩和によって, グリッド h で \underline{u}^h の近似解 \underline{u}^h を得る.
- グリッド h からグリッド H へ残差を限界集計する.
- 式(6)で定義されるグリッド H での問題を解く.

$$L^H \underline{v}^H = I_h^H \underline{r}^h$$

- 延長補間し, グリッド H からグリッド h への修正値を式(7)にしたがって加算する.

$$\underline{u}^h = \underline{u}^H + I_H^h \underline{v}^H$$

- さらに v_2 回の緩和をグリッド h で行う

この 2 レベルサイクルでは, コースグリッドでの計算は正確に解けている (例えば, コースグリッド上では多数の反復を行なって収束させる) ものと仮定している. しかし, もしコースグリッドでも多数の格子点を有していた場合, このグリッドでの収束速度はわずかな反復回数うちに遅くなり, 反復回数を重ねることによって問題を解くことは非常に計算コストが高くなってしまふ. それゆえ, コースグリッドでの計算を効率的に行うには, さらに粗いグリッドを使った修正を行うことが有効である. この原理は反復演算コストが安いグリッド, すなわち格子数が少ない粗いグリッドに至るまで再帰的に適用することができる. このように再帰的に適用した場合, このサイクルは多数のグリッドを必要とする. 一般的にこれらのグリッドは「レベル」と呼ばれ, 番号付けされる. 最も粗いグリッドは「レ

ベル 1], 最も細かいグリッドは「レベル k 」と呼ばれる。加えて、メッシュサイズを表す上付き文字 $h \cdot H$ は、レベルを表す上付き文字で置き換えられる。標準的なコースグリッド化では、レベル k のメッシュサイズは、 $h^k = 2^{-(k-1)}h^1$ となる。ただし、 h^1 はレベル 1 でのメッシュサイズである。レベル k に対するコースグリッド修正サイクルは次のようになる。

Multi-Level Cycle (k, v_1, v_2, γ)

もし $k > 1$ ならば、

- v_1 回の緩和を次式に対して行い、近似解 \underline{u}^k を得る。

$$L^k \underline{u}^k = \underline{f}^k$$

- グリッドをレベル $k-1$ に粗くし、次のレベル $k-1$ 問題を定義する。

$$L^{k-1} \underline{u}^{k-1} = \underline{f}^{k-1} \quad (12)$$

ただし、

$$\begin{aligned} \underline{f}^{k-1} &= I_k^{k-1} \underline{r}^k \\ \underline{r}^k &= \underline{f}^k - L^k \underline{u}^k \end{aligned}$$

である。

- γ 回のマルチレベルサイクル (Multi-Level Cycle) ($k-1, v_1, v_2, \gamma$) を実行し、式(12)で定義されるコースグリッド問題の近似解 \underline{u}^{k-1} を得る。
- グリッド k の近似解 \underline{u}^k を修正する。

$$\bar{\underline{u}}^k = \underline{u}^k + I_{k-1}^k \underline{u}^{k-1}$$

- v_2 回の緩和をグリッド k で行う。

もし $k \neq 1$ ならば、

- v_0 回目の緩和を $L^k \underline{u}^k = \underline{f}^k$ に対して実行する。

コースグリッド上での変数が v ではなく、 u になっていることに注意する。

マルチグリッド、もしくはマルチレベルコースグリッド修正サイクルには 3 つの主

要なパラメータ v_1, v_2, γ がある。 v_1 回緩和演算はグリッドを粗くする前に誤差を滑らかにする演算、 v_2 回緩和演算は修正値の延長補間により新たに導入されてしまった誤差を取り除くためのものである。パラメータ γ は、ファイングリッドに戻る前にコースグリッド問題がどれだけ正確に解かれたかを決定するパラメータになる。

図 8 は、 $\gamma = 1$ 、レベル 4 の場合に対するコースグリッド修正サイクルの流れ図である。あるグリッドに対する緩和演算は、 γ_i を囲む丸で表される。より粗いグリッドへの移行は、下向きの矢印で表される。ファイングリッドへの修正ステップは、上向きの矢印で表される。この流れ図の形から、 $\gamma = 1$ のサイクルは V サイクル、もしくは、 $V(v_1, v_2)$ サイクルと呼ぶ。

いくつかの特定の問題、例えば弾性流体潤滑問題のような全体の力のバランス式に依存するような問題に対しては、上記のような V サイクルでは問題を正確に解くためには不十分になってしまう。このようなタイプの問題に対しては、 $\gamma = 2$ のサイクルが使用される。このケースでは、流れ図が図 9 のようになることから、 $W(v_1, v_2)$ サイクルと呼ばれる。この図において、 $v_3 = v_1 + v_2$ である。

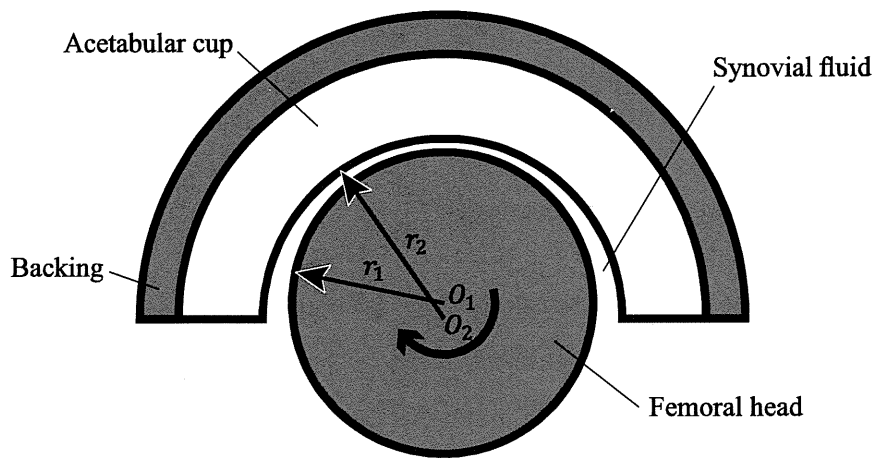
レベル 2 から始まる W サイクルは、 V サイクルと同じ形をしていること、そしてもっとも粗いグリッドには一度だけいつていることが分かる。レベル 3 から始まる W サイクルは、最も粗いグリッドに 2 度行っている。レベル 4 から始まる W サイクルは、4 度である。一般的に、レベル k から始まる W サイクルは、最も粗いグリッドに 2^{k-2} 回行く。

C. 結論

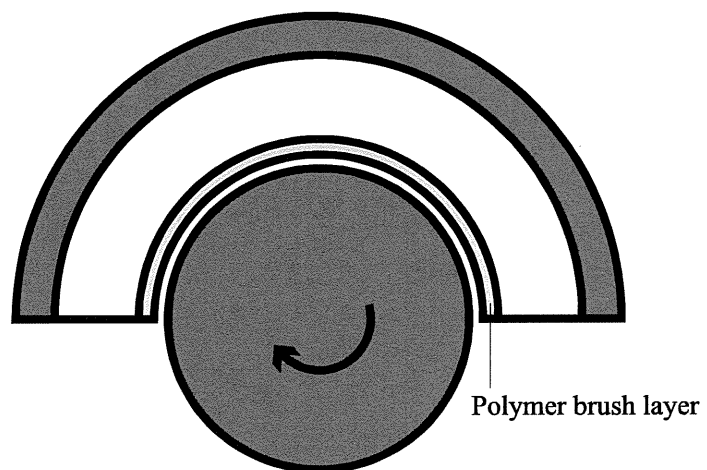
ポリマーブラシを付与した整形インプラント材料の弾性流体潤滑シミュレーションを行う上で Reynolds 方程式を解くことが必要になるが，その際に用いられる数値計算法である多重格子法についてまとめた．現在，この手法に基づいてプログラムの実装を進めており，今後，「流体潤滑シミュレーション」→「弾性流体潤滑シミュレーション」→「薄膜を考慮した弾性流体潤滑シミュレーション」と漸次開発・研究を進めていく予定である．

D. 参考文献

- [1] T. Moro, H. Kawaguchi, K. Ishihara, M. Kyomoto, T. Karita, H. Ito, K. Nakamura, and Y. Takatori, “Wear resistance of artificial hip joints with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafted polyethylene: Comparisons with the effect of polyethylene cross-linking and ceramic femoral heads,” *Biomaterials*, vol. 30, no. 16, pp. 2995–3001, Jun. 2009.
- [2] D. Jalali-Vahid and Z. M. Jin, “Transient elastohydrodynamic lubrication analysis of ultra-high molecular weight polyethylene hip joint replacements,” *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*, vol. 216, no. 4, pp. 409–420, Jan. 2001.
- [3] 山本雄二, 兼田楨宏, トライボロジー, 第1版. 理工学社, 1998.
- [4] C. H. Venner and A. A. Lubrecht, *MULTILEVEL METHODS IN LUBRICATION*. Elsevier Science B. V., 2000.
- [5] 大宮司久明, 数値流体力学大全. [Online]. Available: <http://www.caero.mech.tohoku.ac.jp/publicData/Daiguji>.



(a) ポリマーブラシ層なし



(b) ポリマーブラシ層あり

図 1 連続体モデルでの人工股関節の計算モデル

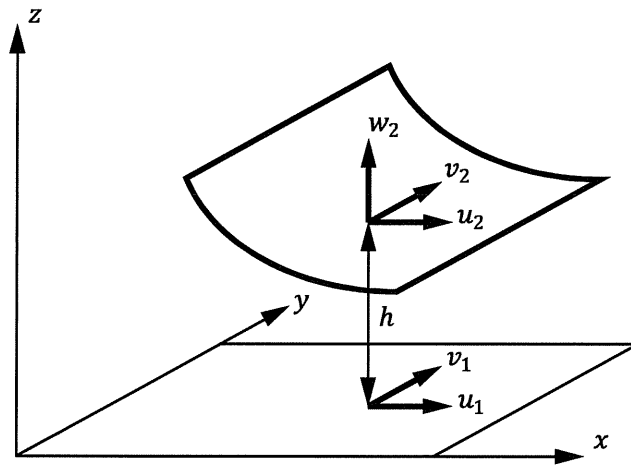


図 2 速度境界条件

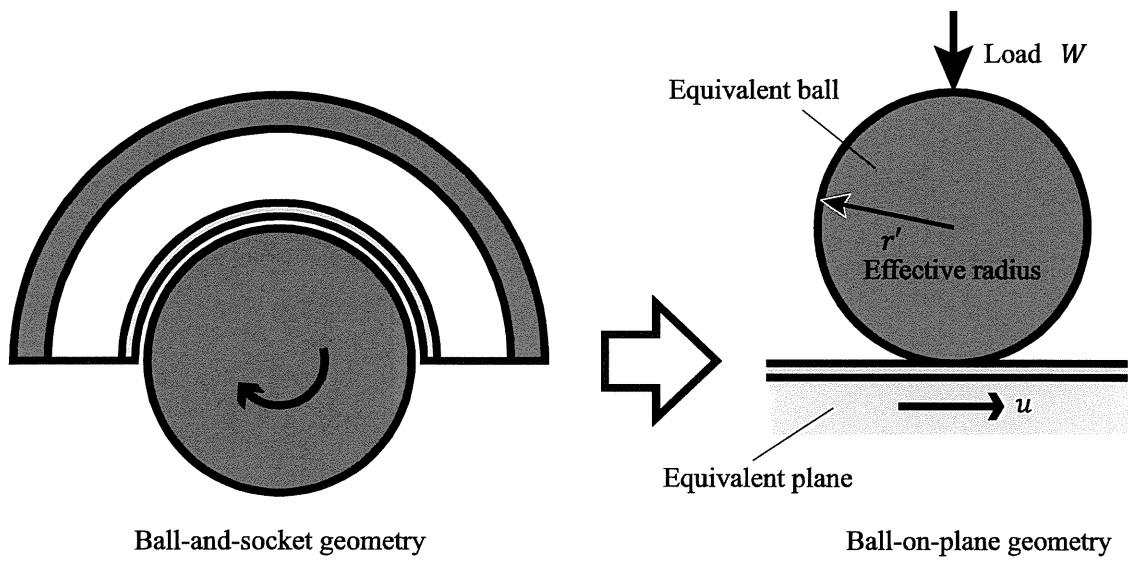


図 3 Ball-on-plane geometry への置き換え

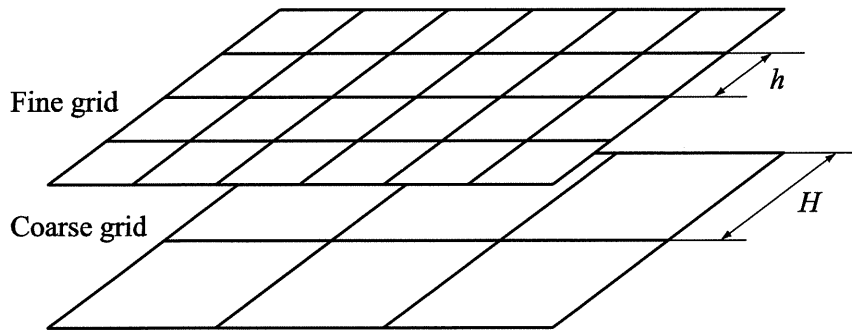


図 4 メッシュサイズ h のファイングリッドとメッシュサイズ $H = 2h$ のコースグリッド
(2次元の場合)

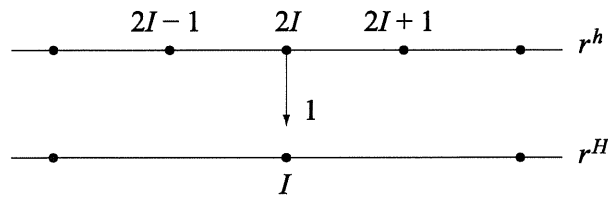


図 5 ファイングリッドからコースグリッドへの限界集計 (injection)

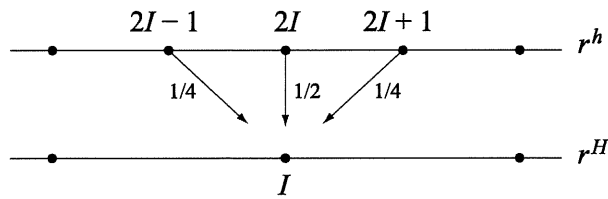


図 6 ファイングリッドからコースグリッドへの限界集計 (full weighting)

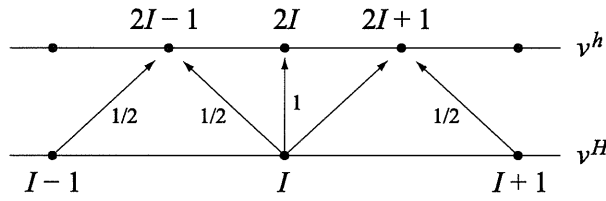


図 7 コースグリッドからファイングリッドへの延長補間（線形補間）

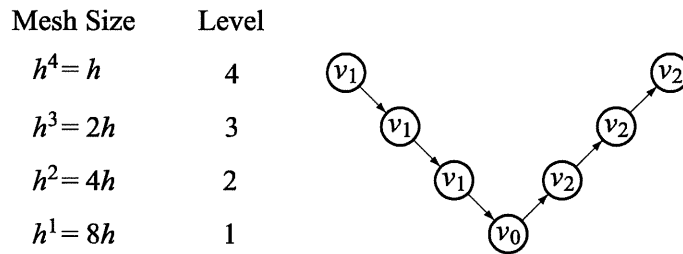


図 8 $8V(v_1, v_2)$ サイクルの流れ図（4 レベル）

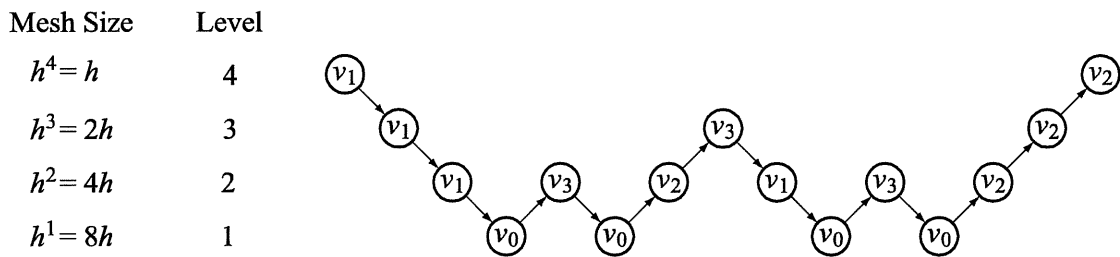


図 9 $9W(v_1, v_2)$ サイクルの流れ図（4 レベル）

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松岡厚子	第3部遺伝毒性試験	ISO/TC194 国内委員会	和英対訳 医療機器の製造販売承認申請等に必要 な生物学的安全性評価の基本的考え方について	薬事日報社	東京	2012	80-93
澤田留美	「再生医療製品に使用される間葉系幹細胞の安全性評価の実際」	岩田博夫 松岡厚子 岸田晶夫	再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み	(株)シーエム シー出版	東京	2012	28-37
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―再生医療分野―」	岩田博夫 松岡厚子 岸田晶夫	再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み	(株)シーエム シー出版	東京	2012	38-46

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Haishima Y., Isama K., Hasegawa C., Yuba T., Matsuoka A.	A development and biological safety evaluation of novel PVC medical devices with surface structures modified by UV irradiation to suppress plasticizer migration.	Journal of Biomedical Materials Research: Part A		In press	
Sawada R., Kono K., Isama K., Haishima Y., Matsuoka A.	The effect of calcium ions incorporation into titanium surface by chemical treatment on osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.	Journal of Biomedical Materials Research: Part A		In press	
迫田 秀行 松岡 厚子	デラミネーション破壊の再現と内部クラック観察	臨床バイオメカニクス	Vol.33	303-310	2012
迫田 秀行 松岡 厚子 京本 正之 井上 祐貴 石原 一彦	人股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	臨床バイオメカニクス	Vol.33	311-316	2012
小関 弘展 志田 崇之 依田 周 堀内 英彦 迫田 秀行 尾崎 誠	生体人工材料表面におけるバイオフィルム形成	関節外科基礎と臨床	Vol.32, No.1	101-105	2013
Yasuhiko Iwasaki, Kazuhiko Ishihara	Cell membrane-inspired phospholipid polymers for developing medical devices with excellent biointerfaces.	Sci. Technol. Adv. Mater.	13	064101(14pp)	2012
Kazuomi Inoue, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara	Effects of dynamics of water molecules at hydrophilic polymer brush surfaces on protein adsorption behavior.	Trans. Mater. Res. Soc. Jpn	37(3)	333-336	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masayuki Kyomoto, Toru Moro, Kenichi Saiga, Masami Hashimoto, Yoshio Takatori, Kazuhiko Ishihara	Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials.	Biomaterials	33(18)	4451-4459	2012
T. Hayashi, Y. Tanaka, Y. Koide, M. Tanaka, M. Hara	Mechanism Underlying Bioinertness of Self-assembled Monolayers of Oligo(ethyleneglycol)-terminated Alkanethiols on Gold: Protein Adsorption, Platelet Adhesion, and Surface Forces	Physical Chemistry Chemical Physics	14	10194-10206	2012
I. Javakhishvili, M. Tanaka, K. Jankova, S. Hvilsted	Synthesis of graft copolymers based on poly(2-methoxyethyl acrylate) and investigation of the associated water structure	Macromol. Rapid Commun	33	319-325	2012
T. Hatakeyama, A. Kishi, M. Tanaka	Comparison of measurement techniques for the identification of bound water restrained by polymers	Thermochim Acta	532	159-163	2012
M. Tanaka, K. Sato	Thermal Characterization of Novel Polymers for Biomedical Applications	Netsu Sokutei	39(4)	151-157	2012
M. Tanaka, T. Hayashi, S. Morita	The Roles of Water Molecules in the Biointerface and Application of Medical Polymers	Polymer Journal	In press		

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

和英対訳

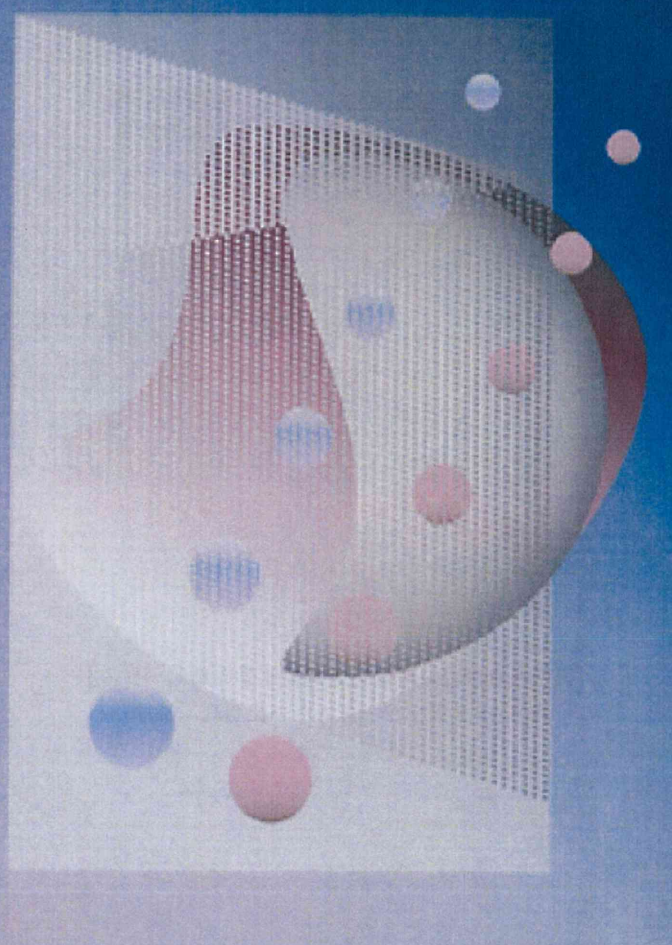
医療機器の製造販売承認申請等に必要 な生物学的安全性評価の基本的考え方について

Bilingual in Japanese and English

Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices

ISO/TC 194 国内委員会 訳

Translated by the Japanese domestic committee of ISO/TC 194



第1章4節 再生医療製品に使用される間葉系幹細胞の安全性評価の実際

澤田留美

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第三室 室長

第1章5節 次世代医療機器評価指標作成事業—再生医療分野—

松岡厚子^{*1}，澤田留美^{*2}，加藤玲子^{*3}

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
^{*1}部長／^{*2}第三室 室長／^{*3}主任研究官

『再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み』

2012年5月 シーエムシー出版刊 抜刷

4 再生医療製品に使用される間葉系幹細胞の安全性評価の実際

澤田留美*

4.1 はじめに

様々な原因により機能を失った組織の修復や再生を目指す「再生医療」は、これまで治療法がないとされていた多くの難病をも救うことができる新たな治療法となり得ると大きな期待が寄せられている。その実現化、実用化に向けて我が国でも現在、産・官・学が手を結び、また官も省庁の枠を超えて国を挙げての様々な取り組みがなされている。

再生医療製品とは、本人または他人の細胞や組織に培養などの加工を施して製品とし治療に用いられるものであり、製品の形態としては、細胞のみを用いたものだけでなく細胞と足場材料とのコンビネーション製品も考えられるが、その中で幹細胞は再生医療製品において重要な役割を担うと考えられる。現在、研究などで用いられている幹細胞には、①体性幹細胞、②胚性幹 (ES) 細胞、③人工多能性幹 (iPS) 細胞が挙げられる。体性幹細胞とは、あらゆる組織や臓器に存在する多能性幹細胞であり、現在様々な分野での臨床研究なども進み、上記3種類の幹細胞の中で最も再生医療製品への応用が現実的な幹細胞であろう。ちなみに、2010年に東北大学の出澤教授らのグループが発見したヒト多能性幹細胞である Muse 細胞 (Multilineage-differentiating Stress Enduring Cell)¹⁾は、体性幹細胞の一部と考えられている。一方、ES 細胞は初期胚から人工的に作製された幹細胞であるため、体を構成するあらゆる種類の細胞を作り出す能力があり万能細胞とも呼ばれる。しかしながら、受精卵を用いることから倫理的な問題があり、実用化に向けては大きな壁となっている。さらに、2007年に京都大学の山中教授らのグループがその開発技術を発見し世界中の注目を集めた iPS 細胞²⁾は、細胞をいくつかの方法により初期化することによって得られる、ES 細胞と同様にあらゆる細胞へ分化する能力を持つ万能細胞であり、現在では様々な体細胞から作製できることが報告されている。iPS 細胞は、ES 細胞のような倫理的問題がなく、さらに再生医療分野における有効性については体性幹細胞よりも大きな可能性を秘めているが、現時点では、iPS 細胞作製段階での安定性など検討課題もいくつか残されており、今後の研究の発展に期待したい。

再生医療の実用化に向けて、再生医療製品の安全性評価法の確立は最優先されるべき検討事項であろう。そこで本節では、特に、再生医療製品に使用される幹細胞、その中で臨床応用がすでになされ現時点では実用化に最も近いと思われる体性幹細胞について、その安全性の評価法の確立のために我々がこれまでに取り組んできた研究内容についていくつか紹介したい。

4.2 *in vitro* 培養期間中の間葉系幹細胞の変化について

間葉系幹細胞は、骨、軟骨、脂肪、筋肉などへの分化能を持つ細胞であり^{3~7)}、さらに神経細胞⁵⁾や肝細胞^{3,8)}、心筋^{9,10)}、皮膚など胚葉を越えた分化も可能なため幅広い医療分野での臨床研

* Rumi Sawada 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第三室 室長