

201328030A

厚生労働科学研究費補助金

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

革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新見伸吾

平成 26 (2014) 年 4 月

正誤表

6頁/E. 結論 (追加)

(4) 歯科用インプラントに関する研究

関連学会や大学等のアカデミアと独立行政法人医薬品医療機器総合機構とが連携して、現在の歯科インプラント承認審査の様々な課題を抽出、その解決策を検討し、国際標準に整合する有効性・安全性評価を提案することにより、新たな歯科インプラント材料の審査基準を構築するためにコンセンサスを得て、「課題解決に向けた提言」として取り纏めることができた(佐々木)。

目次

I. 総括研究報告

革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究 新見 伸吾	1
-------------------------------------	---

II. 分担研究報告

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 齧島 由二	15
2. 医用材料の血液適合性を含む生体適合性における細胞応答に関する研究 宮島 敦子	28
3. 細胞内タンパク質発現解析を利用した医用材料の血液適合性評価に関する研究 加藤 玲子	44
4. 遺伝子発言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 澤田 留美	58
5. 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 植松 美幸	96
6. タンパク質吸着の動力的解析 河上 強志	104
7. 材料表面近傍の水和状態とタンパク質吸着挙動解析 石原 一彦	116
8. 国際標準歯科インプラント材料の有効性及び安全性評価に関する研究 佐々木 啓一	122

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（雑誌）

129

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

I. 總 括 研 究 報 告

総括研究報告書
厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究」

研究代表者 新見伸吾 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部長

研究分担者 齋島由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第一室長
宮島敦子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第二室長
加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第三室長
植松美幸 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官
河上強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官
石原一彦 東京大学大学院 工学系研究科 教授
佐々木啓一 東北大学大学院 歯学研究科 科長

研究要旨

近年、材料／細胞界面特性を支配する主要因子である水和状態、イオン及び蛋白質吸着挙動等は、医用材料が持つ血液適合性や骨親和性のほか、力学的特性にも関与することが明らかになりつつある。本研究では、これら支配因子の他、材料上で培養した細胞の挙動を分子レベルで詳細に検討後、医用材料が示す生物学的特性等との相関の総合的な検証により、各因子を指標とした医用材料の生体適合性を *in vitro* 材料で評価する簡易スクリーニング系を開発することを目的として検討を行っている。

今年度は、高分子材料の血液適合性を評価・予測する簡易 *in vitro* 試験法の開発を目指して、種々の基礎データを収集した結果、同材料の血液適合性は表面に吸着する血漿蛋白質の種類と量、結合・解離速度定数のほか、材料上で培養した細胞の遺伝子及び蛋白質発現挙動を指標として評価できる可能性を見出した。既存試験法の予備的検証実験においては、現在、改訂作業が進められている ISO/WD 10993-4 (血液適合性試験) に掲げられている試験項目の妥当性評価を兼ねて検討した結果、高分子材料の血液適合性は TAT 活性を指標として評価できる可能性が示唆された。また、血液適合性と密接に関与する中間水の存在の有無は、実際に材料を化学合成することなく、その構造から分子動学的シミュレーションを用いた *in silico* 解析により予測できる可能性が示唆されたと共に、新規生体適合性高分子材料の創製にあたっては、官能基との相互作用を引き起こす分子間相互作用を排除する表面設計が必要不可欠であることが判明した。歯科

用インプラントに関する研究では、歯科用インプラントの機械的強度の承認審査で行うべきワーストケース設定やインプラント表面処理方法等に関する考え方を科学的根拠に基づいて学術的に検討・整理し、歯科インプラントが真に具備すべき要件を再考し、「課題解決に向けた提言」を取りまとめた。

A. 研究目的

身体と接触する医療機器及び医用材料の生体適合性は、種々の溶出物及び残留物等に由来する各種毒性、微生物汚染に由来する感染性因子の他、材料表面の物理学的特性に大きく影響される。これは医用材料が細胞や組織のような生きた生体システムと接触し、その界面（バイオインターフェイス）で起こる分子間相互作用を介して機能を発揮することに由来する（図1）。医用材料を生体内に埋植すると、材料表面に水やイオンが速やかに吸着し、次いで生体蛋白質の吸着が起こる。すなわち、医用材料と細胞は吸着蛋白質層を介して相互作用するため、同蛋白質は材料の機能発現や生体適合性に大きく関与すると考えられている。近年、材料／細胞界面特性を支配する主要因子である水和状態、イオン及び蛋白質挙動等は、材料が持つ血液適合性や骨親和性の他、力学的特性にも関与することが明らかになりつつある。そこで本研究では、これらの諸因子と材料の生物学的特性との相関性を解明し、新規医療機器の安全性と有効性を評価するための新たな簡易評価法として応用すると共に、製品開発における材料選択を支援することを目指して検討を行なっている。

一方、臨床現場において生体適合性が問題となる医療機器の使用頻度は循環器系医療機器がその他の医療機器と比較し

て圧倒的に多いのが現状であり、長期間にわたって血液凝固や血栓等を起こさないことが要求される。また、歯科インプラント分野においては新規製品の開発が顕著化しているが、検査方法や国内外の審査基準の相違等に由来するデバイス・ラグを解消することが大きな課題となっている。

今年度は、主に血液適合性に着目して、生体適合性に優れたPMEA/PHEMA コポリマー等の高分子材料を、材料／細胞界面特性を支配する水和状態、材料への蛋白質吸着及び官能基の影響、並びに材料上で培養した細胞の遺伝子及び蛋白質の発現状態等について検討した。さらに、歯科用インプラントについて、科学的な根拠に基づく学術的な研究による承認審査基準の策定を目指した検討を行った。

本研究の成果は医療機器の開発及び厚生行政に大きく貢献することが期待される。

B. 研究方法

研究方法の概略を以下に記載する。詳細については各分担研究報告書を参照のこと。

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

ATRP 法によりシリコン基板上に MPC、TMAEMA、SPMA 及び BMA のポリマーブラシを形成し、蛋白質 (BSA、Lys) 及び官能基 (COOH、NH₂ 及び CH³ 基 SAM) との相

相互作用を AFM フォースカーブ測定により解析した (石原)。

(2) 材料/細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究では、これまでに選定したマーカ候補蛋白質の有用性を検証するために、定量用標準ペプチドを化学合成し、血液適合性の異なる 23 種類の材料に吸着するヒト血漿蛋白質を試料として、LC-MS/MS (TSQ Vantage / Advance NanoUPLC) を用いて各候補蛋白質の絶対定量を行った (鮎島)。蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究では、水晶板上にスピニコータを利用して PMEA、PHEMA 及び MEA/HEMA ランダム共重合体をコーティングした QCM センサーと種々の濃度の ALB、FIB 及び FINC との相互作用を緩和法により測定し、その QCM センサーグラムから、データ解析ソフトウェア (AQUA Ver. 2.0) を利用して結合速度定数、解離速度定数、結合定数及び解離定数を算出した (河上)。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、主な解析ソフトウェアとして Materials Studio を利用し、エネルギーを最小化した PMEA 50 量体分子に 100 個の水分子を配置させたセル構造を作成した後、300K から 500K の Annealing 処理及び Dynamics 解析を行い、メトキシ基周辺に存在する水分子の個数と同基からの距離に応じた水分子の動きを計算した (植松)。また、既存試験法の予備的検証実験では、PP チューブ中で PC、PET、PMEA、PHEMA、PMPC 及び MEA/HEMA

ランダム共重合体材料を浸漬した用時調製ヘパリン加ヒト血液の補体 (C3a、C5a、SC5b-9)、血小板 (β -TG) 及び血液凝固系 (TAT) 活性を市販 ELISA により測定すると共に、溶血性を簡易法により評価した (宮島)。

(3) 細胞挙動解析

TCPS、PC、PMEA、PHEMA 及び組成比の異なる MEA/HEMA ランダム共重合体等の材料上で hMSC 又は THP-1 細胞を常法に従って 1 日又は 2 日間培養し、細胞内の遺伝子及び蛋白質発現挙動を解析した (澤田、加藤)。遺伝子発現プロファイルの解析においては、培養細胞から RNeasy Mini Kit を用いて total RNA を調製し、Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array を利用して mRNA 発現を網羅的に測定した後、GeneSpring GX 12.5 ソフトウェアによる統計学的・生物学的解析及び IPA を用いたパスウェイ解析を実施した (澤田)。蛋白質発現挙動の解析においては、PBS で洗浄した細胞を細胞溶解液に溶解し、2D clean-Up Kit による精製、蛋白質定量、還元、アルキル化及び脱塩した試料を NanoLC-MS/MS ショットガン解析に供した後、PD v1.3/Mascot/Swiss-Prot データベース解析により蛋白質を同定し、SIEVE 2.0 ソフトウェアを用いて多変量解析を行った (加藤)。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

日本補綴歯科学会、日本口腔インプラント学会及び日本歯科理工学会等と連携し、歯科インプラントの機械的強度に係るワーストケース設定の根拠やインプラント表面処理方法等の考え方につ

いて国際的な動向を踏まえて討議した。平成 25 年度は班会議を 3 回開催し、厚生労働省医療機器審査管理室及び PMDA 関係者を交えて、審査の現状や問題点等についても協議した（佐々木）。

2. 倫理面の配慮

本研究に用いた骨髄由来間葉系幹細胞及びヒト単球は、市販品であり、倫理的に問題はないと考えられる。ヒト血液を用いる実験では国立医薬品食品衛生研究所研究倫理委員会規定に従って実施している。

C. 研究結果

研究結果の概略を以下に記載する。詳細は各分担研究報告書に記載の通りである。

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析に関する研究では、AFM のフォースカーブ測定により、材料表面と蛋白質の相互作用を定量的に分析する手法を確立した。ポリマーブラシ表面への蛋白質吸着挙動は官能基レベルの静電的及び疎水性相互作用に比例することが示された（石原）。

(2) 材料／細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究では、FA7、FA9、C1s、FINC 及び VTNC が血液適合性評価マーカとして利用できることが確認された（藪島）。蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究では、FIB は MEA 比率の増加に伴って解離速度定数が増加

し、結合定数が低下する傾向を示すことが確認された（河上）。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、メトキシ基近傍に存在する水分子がバルク水と交換される現象が観測されたことから、当該水分子がシミュレーションで判別できる中間水に相当する可能性が示唆された（植松）。また、既存試験法の予備的検証実験において、血液適合性の異なる高分子材料を浸漬したヒト血液において TAT 活性は材料が有する血液適合性と相関する可能性が示唆された（宮島）。

(3) 細胞挙動解析

hMSC の遺伝子発現プロファイルにおいて、細胞の運動性や未分化性の維持等に関与する EMT Pathway の亢進が全群に認められ、MEA の割合が高い方がより亢進され易い可能性があることが示唆された。また、THP-1 を用いて遺伝子群の発現変化によって疾病関連機能や生体機能に及ぼされる影響について評価した結果、PMEA では有意に上昇する機能が多く観察され、PHEMA では逆に低下する機能が多く認められた（澤田）。また、THP-1 の細胞内蛋白質発現挙動において、血液適合性の高い PMEA では炎症系蛋白質、血液凝固関連蛋白質及び細胞形態・接着に関与する一連の蛋白質の誘導が低下する傾向が認められた（加藤）。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

アカデミア及び PMDA との連携のもと、歯科用インプラントの機械的強度の承認審査で行うべきワーストケース設定やインプラント表面処理方法等に関する考え方

を科学的根拠に基づいて学術的に検討・整理し、歯科インプラントが真に具備すべき要件を再考し、「課題解決に向けた提言」を取りまとめた（佐々木）。

D. 考察

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析に関する研究では、材料表面への蛋白質吸着を高度に抑制するには、官能基との相互作用を引き起こす分子間相互作用を排除することが不可欠であることが判明した（石原）。

(2) 材料／細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究では、今回利用出来ることが明らかとなった血液適合性マーカ蛋白質については、繰り返し測定を行い、血液適合性の適否を判定する閾値を平均値と RSD から提案する予定である（靄島）。蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究では、その他の血液適合性が異なる高分子材料及び血液適合性評価マーカ蛋白質を用いて同様な解析を行う予定である（河上）。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、中間水とバルク水の差異をより適切に示すため、今後、官能基に捕捉された時間を用いた解析についても検討する（植松）。血液適合性試験については、今後も引き続き、試験系に適切性、検出感度等に関する基礎データを収集し検証する（宮島）。

(3) 細胞挙動解析

EMT の誘導により細胞の運動性の亢進や細胞外基質の蓄積、細胞老化の抑制、幹細胞様機能（未分化性など）の獲得などが示されており、PMEA/PHEMA コポリマーコーティング材料が hMSC におけるこれらの機能へ影響を与える可能性が示唆された。一方、THP-1 細胞においては疾病関連機能や生体機能に関連する遺伝子群に対し、PMEA と PHEMA は相反する作用を示すことが示唆された（澤田）。PHEMA 及び PEMA ポリマー材料が、THP-1 細胞の細胞内蛋白質挙動に及ぼす結果から、これらポリマー材料が血液凝固、炎症を促進する可能性は低いことが示唆された（加藤）。今後は内皮細胞等その他の血液関連細胞を用いて同様の検討を行う予定である（澤田、加藤）。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

疲労試験におけるワーストケースについては、審査側と申請者の考え方が一致していない点が多く見受けられ、種々の観点から「課題解決に向けた提言」の取り纏めを行った意義は大きい。今後は有限解析データの適切な活用方法、既承認品との比較方法等について検討することとする（佐々木）。

E. 結論

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析に関する研究では、AFM のフォーカス測定により、材料表面と蛋白質の相互作用を定量的に分析する手法を確

立した。(石原)。

(2) 材料／細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究では、FA7、FA9、C1s、FINC 及び VTNC が血液適合性評価マーカとして利用できることが確認された(藪島)。蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究では、FIB は MEA 比率の増加に伴って解離速度定数が増加し、結合定数が低下する傾向を示すことが確認された(河上)。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、メトキシ基近傍に存在し、バルク水と交換される水分子がシミュレーションで判別できる中間水に相当する可能性が示唆された(植松)。また、既存試験法の予備的検証実験において、TAT 活性は材料が有する血液適合性と相関する可能性が示唆された(宮島)。

(3) 細胞挙動解析

遺伝子発現解析では、hMSC の運動性や未分化性の維持等に関与する EMT Pathway の亢進が認められ、MEA の割合が高い方がより亢進され易い可能性があることが示唆された。また THP-1 では、PMEA によって有意に上昇する疾病関連機能や生体機能が多く観察され、PHEMA では逆に低下する機能が多く認められた(澤田)。THP-1 の細胞内蛋白質発現解析では、血液適合性の高い PMEA では炎症系蛋白質、血液凝固関連蛋白質及び細胞形態・接着に関与する一連の蛋白質の誘導が低下す

る傾向が認められた(加藤)。

本研究で得られた成果は、将来、JIS 及び ISO 規格として標準化することを視野に入れている。また、歯科分野に係る研究成果として、新たな歯科インプラント材料の審査基準が策定されるため、同材料のデバイス・ラグを解消できることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(論文及び総説)

- 1) Haishima Y, Hasegawa C, Nomura Y, Kawakami T, Yuba T, Shindo T, Sakaguchi K, Tanigawa T, Inukai K, Takenouchi M, Isama K, Matsuoka A, and Niimi S. Development and performance evaluation of a positive reference material for hemolysis testing. J. Biomed. Mater. Res. Part B, in press (2014)
- 2) Haishima Y, Kawakami T, Hasegawa C, Tanoue A, Yuba T, Isama K, Matsuoka A, and Niimi S. Screening study on hemolysis suppression effect of an alternative plasticizer for the development of a novel blood container made of polyvinyl chloride. J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102:721-728 (2014)

- 3) Haishima Y, Isama K, Hasegawa C, Yuba T and Matsuoka A. A development and biological safety evaluation of novel PVC medical devices with surface structures modified by UV irradiation to suppress plasticizer migration. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 101:2630-2643 (2013)
- 4) Hoshino T, Narukawa Y, Haishima Y, Goda Y and Kiuchi F. Two new sulfated oleanan saponins from *Achyranthes* root. *J. Nat. Med.*, 67:386-389 (2013)
- 5) 中村里香, 酒井信夫, 齋島由二, 福井千恵, 鈴木孝昌, 中村亮介, 蜂須賀曉子, 安達玲子, 手島玲子. ショットガンプロテオミクスによる加水分解小麦とその原料であるグルテンに含まれるタンパク質の網羅的解析. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 131:50-57 (2013)
- 6) Usami M, Mitsunaga K, Irie T, Miyajima A and Doi O. Proteomic analysis of ethanol-induced embryotoxicity in cultured post-implantation rat embryos. *J. Toxicol. Sci.* 39:285-292 (2014)
- 7) Sawada R, Kono K, Isama K, Haishima Y and Matsuoka A. The effect of calcium ions incorporation into titanium surface by chemical treatment on osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Biomed. Mater. Res. Part A*, 101:2573-2585 (2013)
- 8) Kono K, Niimi S and Sawada R. Cyclin D2 promotes the proliferation of human mesenchymal stem cells. *J. Bone Marrow Res*, in press
- 9) Ito-Nagahata T, Kurihara C, Hasebe M, Ishii A, Yamashita K, Iwabuchi M, Sonoda M, Fukuhara K, Sawada R, Matsuoka A and Fujiwara Y. Stilbene Analogs of Resveratrol Improve Insulin Resistance through Activation of AMPK. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77:1229-1235 (2013)
- 10) Sato Y, Tsutsumi H, Sawada R, Suzuki T and Yasuda S. Regulatory science research to facilitate the development of cell/tissue-processed products. *Bull. Natl. Inst. Health. Sci.* 131:16-19 (2013)
- 11) Harashima M, Seki T, Ariga T and Niimi S. Role of p16(INK4a) in the inhibition of DNA synthesis by HGF or EGF in primary cultured rat hepatocytes. *Biomed. Res.* 34:269-273 (2013)
- 12) Arakaki N, Yamashita A, Niimi S and Yamazaki T. Involvement of reactive oxygen species in osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells accompanied by mitochondrial morphological dynamics. *Biomed. Res.* 34:161-166 (2013)

- 13) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: EU おける繊維および革製品中のアゾ染料由来の特定芳香族アミン類の違反事例の特徴. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 131:66-74 (2013)
- 14) 味村真弓, 中島晴信, 吉田仁, 吉田俊明, 河上強志, 伊佐間和郎: 有害物質含有家庭用品規制法で規制されている繊維製品中のトリス (2,3-ジブロモプロピル) ホスフェイト分析法の改定に向けた検討. 薬学雑誌, 134:259-268 (2014)
- 15) Sakata S, Inoue Y and Ishihara K. Quantitative evaluation of interaction force between functional groups in protein and polymer brush surfaces. *Langmuir*. 30:2745-2751 (2014)
- 16) Kawano M, Nakayama M, Aoshima Y, Nakamura K, Ono M, Nishiya T, Nakamura S, Takeda Y, Dobashi A, Takahashi A, Endo M, Ito A, Ueda K, Sato N, Higuchi S, Kondo T, Hashimoto S, Watanabe M, Watanabe M, Takahashi T, Sasaki K, Nakamura M, Sasazuki T, Narushima T, Suzuki R and Ogasawara K. NKG2D(+) IFN- γ (+) CD8(+) T cells are responsible for palladium allergy. *PLoS One*. 9:e86810, (2014)
- 17) Ikai H, Odashima Y, Kanno T, Nakamura K, Shirato M, Sasaki K and Niwano Y. In vitro evaluation of the risk of inducing bacterial resistance to disinfection treatment with photolysis of hydrogen peroxide. *PLoS One*. 8:e81316, (2013)
2. 学会発表
- 1) 齋島由二, 福井千恵, 澤田留美, 河野健, 野村祐介, 新見伸吾. ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の増殖能に対する抗酸化剤の影響評価. 第13回日本再生医療学会総会 (2014年3月・京都)
- 2) Uematsu M, Haishima Y, Nakaoka R, Niimi S, Segawa K, and Nakano T. A novel evaluation methodology of materials for medical devices based on molecular dynamics simulation. The 15th International Conference on Biomedical Engineering (2013.12, Singapore).
- 3) 齋島由二, 福井千恵, 長部真博, 上野良之, 菅谷博之, 棚橋一裕, 野村祐介, 松岡厚子, 新見伸吾. ポリスルホン材料表面に吸着する蛋白質の網羅的比較定量解析: PVP 含量と血液適合性の相関性について. 第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013年11月・船堀)
- 4) 齋島由二, 福井千恵, 田中賢, 野村祐介, 松岡厚子, 新見伸吾. HEMA/MEA ランダム共重合体表面に吸着する蛋白質の網羅的比較定量解析: 血液適合性評価マーカの選定について. 第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013年11月・船堀)

- 5) 野村祐介, 河上強志, 福井千恵, 柚場俊康, 新藤智子, 坂口圭介, 谷川隆洋, 犬飼香織, 竹ノ内美香, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 新見伸吾, 齧島由二. 溶血性試験用陽性対照材料 Genapol X-080 含有 PVC シートの性能評価. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀)
- 6) 加藤玲子, 齧島由二, 福井千恵, 澤田留美, 宮島敦子, 新見伸吾. 生体親和性高分子材料によるヒト骨髄由来間葉系幹細胞の機能への影響 (2) : タンパク質発現の網羅的解析. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀)
- 7) 植松美幸, 齧島由二, 中岡竜介, 新見伸吾, 瀬川勝智, 中野達也. 血液適合性評価のための中間水同定シミュレーション. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀)
- 8) 中岡竜介, 比留間 瞳, 齧島由二, 新見伸吾. SAM を利用したベタイン構造模倣表面調製とその構造に関する研究. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀)
- 9) 中村里香, 齧島由二, 福井千恵, 鈴木孝昌, 中村亮介, 安達玲子, 手島玲子. 加水分解小麦 (グルパール 19S) に特異的に発現するペプチドの探索及び同定. 第 50 回全国衛生化学技術協議会年会 (2013 年 11 月・富山)
- 10) 植松美幸, 齧島由二, 中岡竜介, 瀬川勝智, 中野達也. 医用高分子材料表面の水和状態に関する分子動力的解析 (第 2 報). 第 42 回医用高分子シンポジウム (2013 年 7 月・青海)
- 11) Sawada R, Kono K, Isama K, Haishima Y, and Matsuoka A. The effect of calcium-incorporated titanium surfaces on the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013.6, Boston)
- 12) 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法の確立を目指して. 日本バイオマテリアル学会 2013 年度第 1 回セミナー (2013 年 5 月)
- 13) 松岡厚子, 澤田留美, 加藤玲子, 河野健. 次世代医療機器評価指標作成事業 ー再生医療分野審査 WG 活動報告. 日本バイオマテリアル学会 2013 年度第 1 回セミナー (2013 年 5 月)
- 14) Kono K, Sawada R, and Matsuoka A. Overexpression of cyclin D2 promotes cell proliferation of human mesenchymal stem cells. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013.6, Boston)
- 15) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Kuroda T, Sawada R, Tsutsumi H, Kawamata S, and Sato Y. Validation of in vivo tumorigenicity test for the process control of

- cell/tissue-engineered products using severe immunodeficient NOG mice. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013.6, Boston)
- 16) 河野 健, 澤田留美, 新見伸吾. 間葉系幹細胞におけるレトロトランスポジションの解析とその影響に関する研究. 第 36 回日本分子生物学会年会 (2013 年 12 月)
- 17) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Matsuyama A, Tsutsumi H, Kawamata S, and Sato Y. Characterization of in vivo tumorigenicity test using severe immunodeficient NOG mice for quality assessment of human cell-processed therapeutic products. World Stem Cell Summit 2013 (2013.12, San Antonio)
- 18) 河野 健, 澤田留美, 新見伸吾. 間葉系幹細胞の増殖培養過程における品質評価のための遺伝子発現解析 第 13 回日本再生医療学会総会 (2014.3)
- 19) 河野 健, 新見伸吾, 澤田留美. 間葉系幹細胞におけるレトロトランスポジションの解析とその影響に関する研究. 第 13 回日本再生医療学会総会 (201 年 3 月)
- 20) 佐々木寛人, 高橋厚妃, 蟹江慧, 竹内一郎, 澤田留美, 清田泰次郎, 本多裕之, 加藤竜司. 細胞画像情報解析による間葉系幹細胞分化能の品質プロファイリング. 第 13 回日本再生医療学会総会 (2014 年 3 月)
- 21) Miyajima-Tabata A, Kato R, Sakai K, and Matsuoka A. Effects of culture on polymer biomaterials on the cellular responses to chemicals. Eurotox 2013 (2013.9, Interlaken)
- 22) 宮島敦子, 加藤玲子, 小森谷薫, 新見伸吾. 生体適合性高分子医用材料上で培養したマクロファージ系細胞の細胞応答. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀)
- 23) 加藤玲子, 佐藤正人, 岡田恵里, 阿久津英憲, 小久保舞美, 河毛知子, 宮島敦子, 梅澤明弘, 持田譲治, 新見伸吾. 多指症由来軟骨細胞の同種 T 細胞におよぼす影響. 第 27 回日本軟骨代謝学会 (2014 年 2 月・京都)
- 24) 澤田留美, 河野健, 加藤玲子, 新見伸吾. 生体親和性高分子材料によるヒト骨髄由来間葉系幹細胞の機能への影響 (1): 遺伝子発現の網羅的解析. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀)
- 25) Isama K, Kawakami T, and Matsuoka A. Surface characteristics and apatite-forming ability of calcium-incorporating titanium. 25th European Conference on Biomaterials (2013.9, Madrid)
- 26) 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表面特性とアパタイト形成能. 第 35 回

- 日本バイオマテリアル学会大会
(2013年11月・船堀)
- 27) 齧島由二, 福井千恵, 山崎佳世, 野村祐介, 小園知, 熊田秀文, 藤澤彩乃, 井上薫, 森川朋美, 市村亮平, 前田潤, 高橋美和, 河上強志, 伊佐間和郎, 柚場俊康, 浜田信城, 鄭雄一, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田緑. DEHP 代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発ーラット精巢に及ぼす DOTP の影響評価ー, 日本薬学会第 134 年会 (2014 年 3 月・熊本)
- 28) Sakata S, Inoue Y, and Ishihara K. Interaction forces related to protein adsorption on polymer brush surfaces. The Society For Biomaterials 2013 Annual Meeting and Exposition: Biomaterials Revolution (2013.4, Boston)
- 29) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. 種々の力が作用するポリマーブラシ表面へのタンパク質の吸着挙動. 第 62 回高分子学会年次大会 (2013 年 5 月・京都)
- 30) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. タンパク質非吸着を実現する表面相互作用力の定量解析. 第 62 回高分子討論会 (2013 年 9 月・金沢)
- 31) Sakata S, Inoue Y, and Ishihara K. Nano-force Analysis for Understanding Protein-Materials Interactions. 2nd International Symposium on Nanomedicine Molecular Science 2013 (2013.10, Tokyo)
- 32) 井上祐貴, 坂田翔, 石原一彦. タンパク質吸着の AFM ナノフォース解析. 第 35 回バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・東京)
- 33) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. タンパク質吸着の理解を目指したナノスケールの相互作用力解析手法の確立. 第 23 回日本 MRS 年次大会 (2013 年 12 月・横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2013-104082 (平成 25 年 5 月 16 日)「血液バッグ」. 発明者: 齧島由二, 河上強志, 福井千恵, 田上昭人, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 柚場俊康

研究協力者

- 田中賢 山形大学大学院理工学研究科 教授
- 中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 埋植医療機器評価室長
- 伊佐間和郎 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 第四室長
- 河野健 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 研究員
- 中野達也 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第四室長
- 瀬川勝智 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官
- 福井千恵 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
- 比留間瞳 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
- 小森谷薫 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
- 新家光雄 東北大学金属材料研究所 研究所長・教授、日本金属学会 理事
- 埴隆夫 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 研究所長・教授、
日本歯科理工学会 理事長
- 渡邊文彦 日本歯科大学新潟生命歯学部 教授、日本口腔インプラント学会 理事長
- 古谷野潔 九州大学歯学研究院 教授、日本口腔インプラント学会 理事・学術委員長、
日本補綴歯科学会 理事・前理事長
- 矢谷博文 大阪大学大学院歯学研究科 教授、日本補綴歯科学会 理事長
- 窪木拓男 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 歯学部長・教授、
日本補綴歯科学会 理事・学術委員長
- 東藤貢 九州大学応用力学研究所 准教授
- 金高弘恭 東北大学大学院歯学研究科 准教授、PMDA医療機器審査第二部

【本文で使用された略号】

ATRP: Atom Transfer Radical Polymerization
MPC: 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine
TMAEMA: Tri(methyl)ammonium ethylmethacrylate
SPMA: 3-sulfopropylmethacrylate
BMA: *n*-butyl methacrylate
BSA: bovine serum albumin
Lys: Lysozyme (ニワトリ卵白由来)
AFM: Atomic Force Microscopy
PMEA : Poly(2-methoxyethyl acrylate)
PHEMA : Poly(hydroxyl-ethyl methacrylate)
ALB: Albumin
FIB: Fibrinogen
FINC: Fibronectin
QCM: Quartz Crystal Microbalance
PP: Polypropylene
PC: Polycarbonate
PET: Polyethylene terephthalate
PMPC: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)
 β -TG: β -Thromboglobulin
TAT: Thrombin-Antithrombin Complex
TCPS: Tissue culture-treated polystyrene
hMSC: Human Mesenchymal Stem Cells
FA7: Factor VII
FA9: Factor IX
C1s : Complement C1s subcomponent
EMT: Epithelial-Mesenchymal Transition

革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

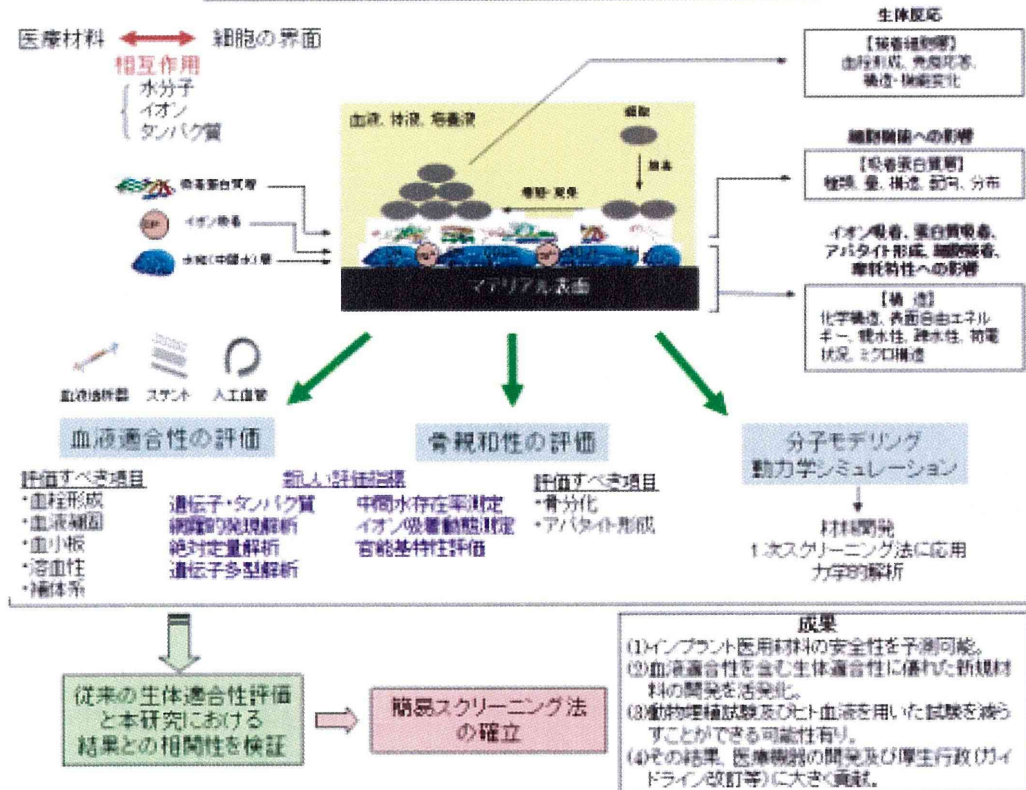


図1 革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告