

図 3-16 PEEK 単独試験片と PEEK/CNT 試験片上のカルシウムの時系列変化

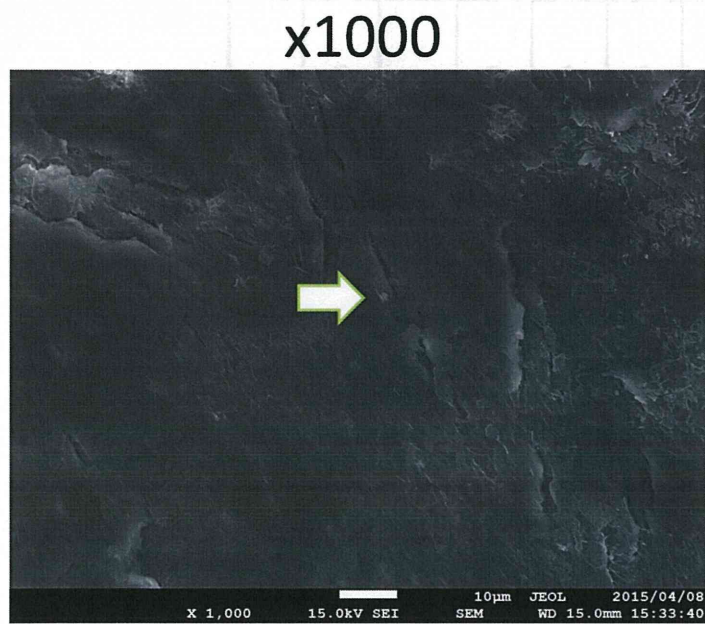


図 3-17 PEEK/CNT 試験片上に析出している HA

4. ナノカーボン PEEK 複合材料の GLP 試験による有効性・安全性検討

4-1. GLP 試験

ナノカーボン PEEK 複合材料に係る GLP 試験を実施した。表 4-1 にガイドラインに示され

る毒性試験一覧を示す。平成 24 年 3 月にガイドラインの改正が行われた関係で試験の追加が発生した。本 PJ においてはその全ての項目に関して実施した。実施した内容を表 4-2 に示す。

表 4-1 GLP 試験に関する項目

分類		試験名								
体内埋込機器	組織/ 骨 長期的 接触	細胞 毒性	感 作 性	刺 激 性 / 皮 内 反 応	急 性 全 身 毒 性	亜 急 性 毒 性	遺 伝 毒 性	発 熱 性	埋 植 試 験	血 液 適 合 性
医薬審発 第0213001号 平成15年2月13日		○	○					○	○	
薬食機発0301第20号 平成24年3月1日		○	○	○	○	○	○		○	

4-2. GLP 試験のの実施結果

本研究開発で実施した内容を表 4-2 に示す。これらの GLP 試験の結果は、安全性に関して特に問題となる事象は確認出来なかった。こ

の事より、CNT/PEEK 材料では特に問題となる安全性の課題は現在の所認められないと考えている。

表 4-2 実施した GLP 試験

実施内容	実施状況
培養細胞を用いる細胞毒性試験	実施済み
モルモットを用いる感作性試験（生理食塩水抽出）	実施済み
最近を用いる復帰突然変異試験	実施済み
培養細胞を用いる染色体異常試験	実施済み
ウサギを用いる骨内埋植試験	実施済み
ラットを用いる亜急性毒性試験	実施済み
ラットを用いる亜慢性毒性試験	実施済み

5. 後方椎体固定術におけるインプラントの力学的評価

5-1. はじめに

後方椎体固定術に用いられるインプラントの設計において、力学的評価は必須である。脊椎スペーサーの材料設計における、インプラント素材の材料特性が骨に及ぼす影響に関する情報は、骨とインプラントとの力学適合性を考える上で重要である。特にCNT/PEEK材を用いることにより脊椎ケージの材料特性を変化させられる可能性がある。ここでは脊椎ケージの材料特性として極端に異なる弾性係数を設定し、素材の材料特性の差異によって及ぼされる骨応力分布への影響を調べた。

5-2. 方法

5-2-1. 三次元有限要素モデルの構築

後方椎体固定術が腰椎L3～L4間で行われたと想定し、3Dスキャナを用いて脊椎モデルからL3およびL4椎体とその間の椎間板に対する表面の形状データを得た。得られた椎体および椎間板の形状データに基づき、骨強度評価ソフトウェア(MECHANICAL FINDER、計算力学研究センター、Ver. 7.0)により四面体一次要素にメッシュ分割し、図5-1に示す正常腰椎モデルを作成した。後方椎体固定術モデルに関しても同様に、椎体の形状データと脊椎ケージ、ロッドおよびスクリューのCADデータをもとに骨強度評価ソフトウェアを用いて、ロッドとスクリューの挿入、ケージ挿入位置の骨の除去を行った。ロッドは直径5mm、長さ50mmの丸棒と仮定した。スクリューはM5の長さ20mmのネジとし、計算時間の節約のためにネジ部の凹凸を円筒形に簡略化し、解析要素を減らした。椎体におけるケージとの接触面形状は、ケージ輪郭に対し外形上に沿う形で骨を除去した。モデルを汎用有限要素解析ソフトウェア(Abaqus SIMULIA、Ver. 6.14)に取り込み、ケージ形状に合わせ

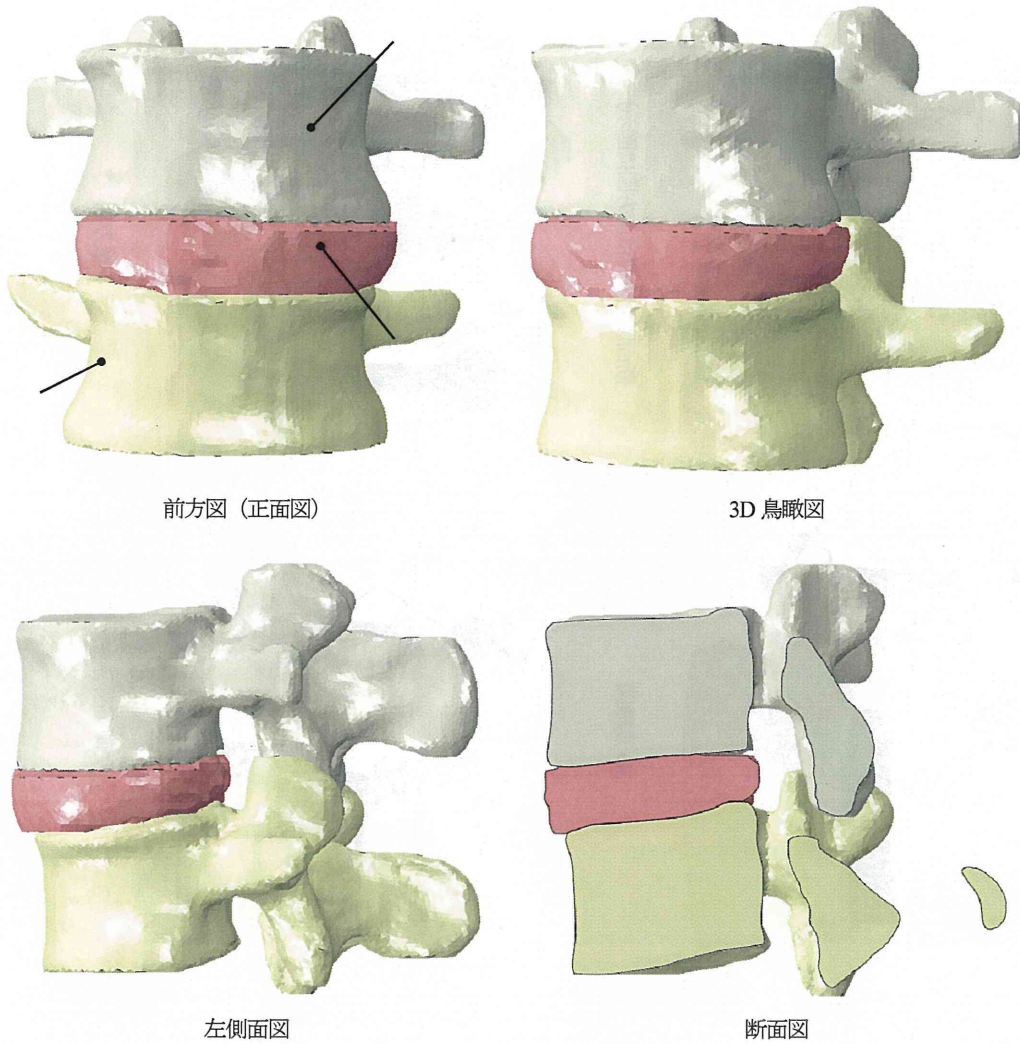
て骨を除去した位置に、脊椎ケージを2個挿入し、四面体一次要素でメッシュ分割を行った。使用した脊椎ケージのCAD形状を図5-2に示す。得られた後方椎体固定術の有限要素モデルを図5-3に示す。図に示す断面の位置は、上面図に図示した。

5-2-2. 材料特性

解析対象の材料特性として、脊椎ケージ、ロッド、スクリュー、椎体および椎間板はすべて等方線形弾性体と仮定した。生体骨の弾性係数は10-30GPaといわれているので、椎体の材料特性は弾性係数10GPa、ポアソン比0.3を与えた。椎間板の材料特性は、文献値¹⁾を参考に弾性係数7.5MPa、ポアソン比0.4とした。ロッドおよびスクリューはチタン合金(Ti-6Al-4V)製として弾性係数106GPa、ポアソン比0.31とした²⁾。脊椎ケージの材料特性としては、PEEKにCNTを複合させることにより材料特性が変化可能であるとし、弾性係数の差異による応力分布への影響を調べるために極端に異なる3種類の弾性係数を設定した。ケージの弾性係数は1GPa(樹脂材相当)、10GPa(骨と同等)、100GPa(金属材相当)とし、ポアソン比はすべて0.4を与えた。

5-2-3 有限要素解析

正常腰椎モデルおよび後方椎体固定術モデルの圧縮解析は、Abaqusを用いて行った。境界条件は、スペーサーの有限要素解析の報告³⁾を参考に図5-4に示す腰椎L4底面を完全固定し、腰椎L3上面に対し垂直下向きに1,000Nの圧縮力を負荷した。脊椎ケージと椎体のアセンブリにおいて、ケージと椎体が接する領域を接触表面とし、接触相互作用特性として摩擦係数0.5の接触条件を設定した。スクリューと椎弓間、スクリューとロッド間はすべての面において完全固定とした。椎体と椎間板の間の面は固着しているとして節点共有とした。



前方図 (正面図)

3D 鳥瞰図

左側面図

断面図

図 5-1 正常腰椎の形状モデル

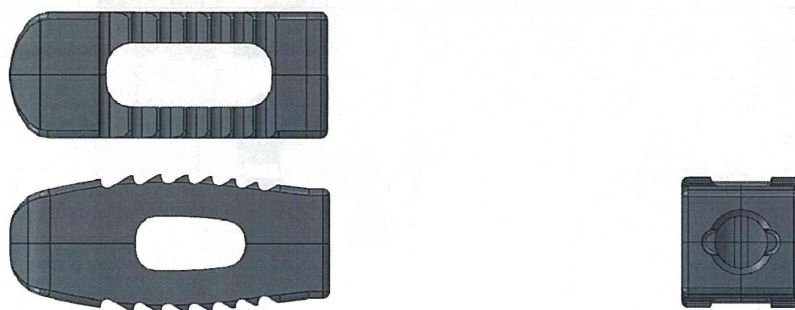


図 5-2 脊椎ケージの CAD モデル

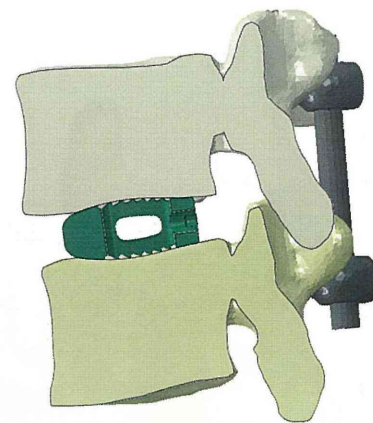
図 5-3 後方椎体固定術モデル



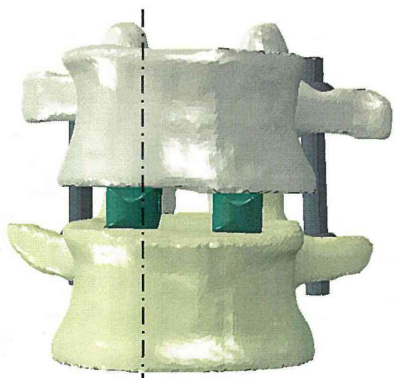
上方図



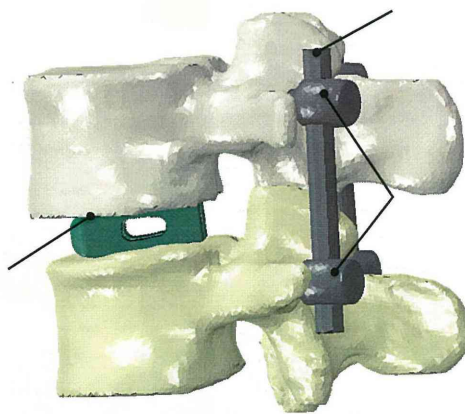
3D 鳥瞰図



断面図 (位置は前方図に図示)



前方図



左側面図



後方図

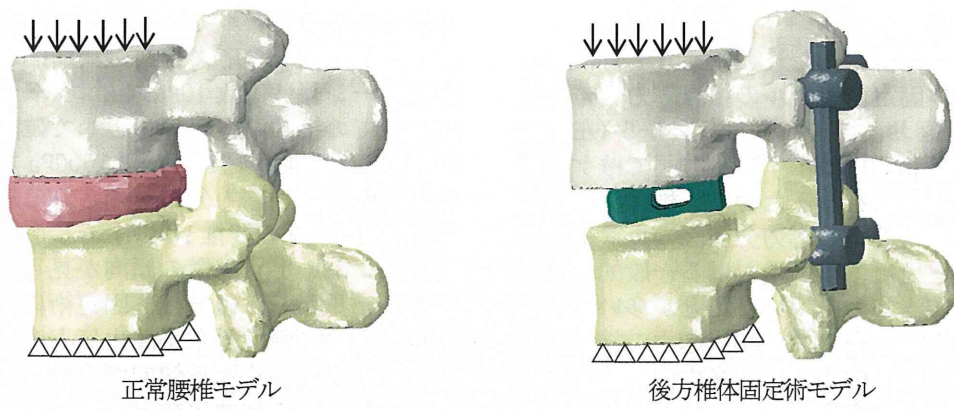


図 5-4 正常腰椎モデルおよび後方椎体固定術モデルの境界条件

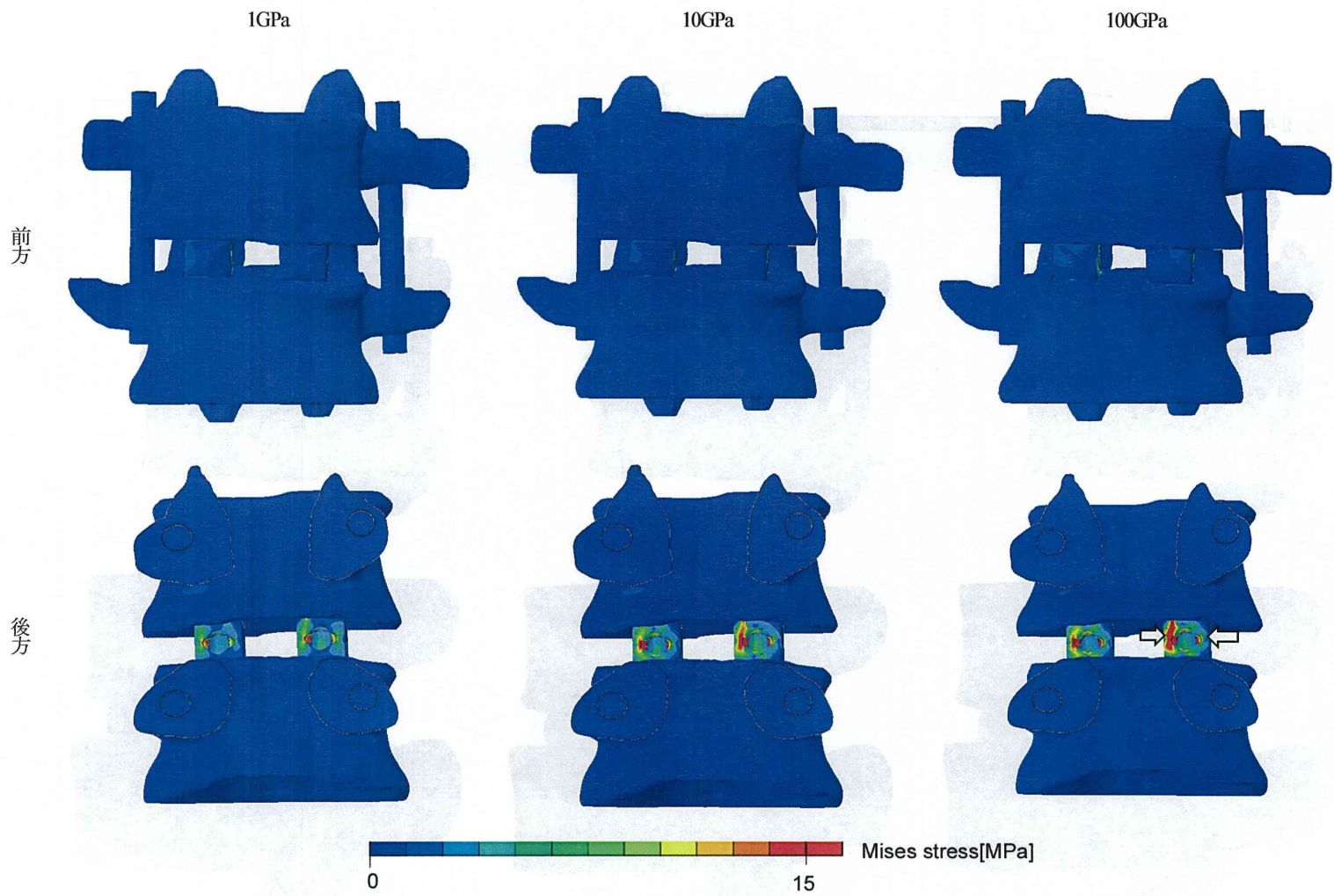
5-3. 結果

解析により得られた最大圧縮負荷時における後方椎体固定術モデルの相当応力分布を図 5-5 (前方図および後方図) と図 5-6 (左側面図および断面図) に示す。後方図ではケージ後方の応力分布をみるために、椎弓を削除して示す。各条件での応力分布図のカラーレンジは一致させた。設計における一般的な応力評価では相当応力を用いることが多いことから、ここでもミーゼスの相当応力の結果を示した。ミーゼス応力とは、多方向から複合的に荷重が加わるようなある部位の応力場において、一軸の引張応力へ投影したスカラー値である。ミーゼス応力において前方図からは顕著な違いが見られないが、後方図、左側面図、断面図ではケージの弾性係数を高く設定するにつれてケージ内部および表面の応力が大きかった。後方図では、ケージ後方の貫通孔横のザグリ穴 (図中の白抜き矢印) で大きな応力が見られ、断面図でもケージ後方 (図中の白抜き矢印) の応力が高値を示した。脊椎ケージの圧縮においてケージ後方に強い圧縮が見られることは、単純一軸圧縮試験の結果とも一致している 4)。生体内における一軸圧縮など単純な力学状態のシミュレーションにおいて、先行研究のような単純一軸圧縮試験による応力評価でも、ケージ内部の応力集中部位の特定では一定の成果を得られる可能性が示唆された。

後方椎体固定術モデルおよび正常腰椎モデルにおけるミーゼス応力分布の比較を図 5-7 (前方図)、図 5-8 (断面図)、図 5-9 (腰椎 L3 の下方接触面)、図 5-10 (腰椎 L4 の上方接触面) にそれぞれ示す。各条件での応力分布図のカラーレンジは一致させた。図 5-7 前面図において、いずれの条件も椎体表面の応力は同程度のオーダーであった。図 5-8 断面図においては、ケージを挿入した後方椎体固定術モデルでは、高い応力が見られた。また、ケージの弾性係数が高いほどケージ内部には大きな応力が広範囲に発生した。骨内部の応力分布は、局所的に高い応力が発生した。図 5-9 の腰椎 L3 の下方接触面上の応力分布において、正常腰椎モデルでは椎間板との接触面では広範囲に小さな応力分布が見られた。後

方椎体固定術モデルでは、ケージ弾性係数が高いと接触面上の応力分布は局所的となった。特にケージ弾性係数 1GPa では、ケージ波状突起部分での接触が応力分布として確認できるが、ケージ弾性係数 10GPa や 100GPa では徐々に局所的な高い応力分布が見られる結果となった。図 5-10 の腰椎 L4 の上方接触面上の応力分布においても同様の傾向が見られた。これらの結果から、後方椎体固定術において、脊椎ケージの弾性係数が高いほど応力分布は局所的にかつ高くなる傾向が見られた。特に金属材料相当の弾性係数とした 100GPa の結果では、ケージと椎体との接触面で応力分布の局所化が他の弾性係数での結果に比べて顕著であった。椎体内の応力分布が局所的な事から、負荷による骨への力学刺激も不均一なものとなると考えられる。骨に比べて非常に高い弾性係数を有する金属製インプラントは、負荷のほとんどを担い、骨に十分な力学的刺激が与えられないと危惧されている 3)。本結果は、インプラント材の弾性係数を変化させた応力分布比較からこの現象が確認できたと考えられる。これらの結果から、後方椎体固定術後の腰椎の圧縮において、脊椎ケージの材料特性は樹脂材程度の弾性係数とした方が椎体内に広範囲に力学刺激を与えられる可能性がある。ケージ素材の母材と考えている PEEK の弾性係数は 3-5GPa とされ、本解析条件のケージ弾性係数 1GPa または 10GPa の結果に類似すると推察される。特に本解析に用いた脊椎ケージは椎間板の代替物であることから、インプラント材の材料特性は骨と同程度か、より椎間板の数値に近い値をとることが望ましい。CNT 添加により今回材料特性条件として検討したオーダーが変わるほど弾性係数を変化させることは現状では困難であるが、インプラントの材料設計において本解析のような試みは骨への影響に関する重要な情報をもたらす可能性がある。今回、椎体は均質な材料特性を有する等方弾性体と仮定したが、椎体内は不均質な海綿骨骨梁構造により内部の弾性係数は不均一であることが知られている 5)。骨の不均一な材料特性を考慮できれば、インプラントが骨の応力分布へ与える影響をより正確に評価できるものと考えられる。

図 5-5 後方椎体固定術モデルの相当応力分布 (前方および後方図)



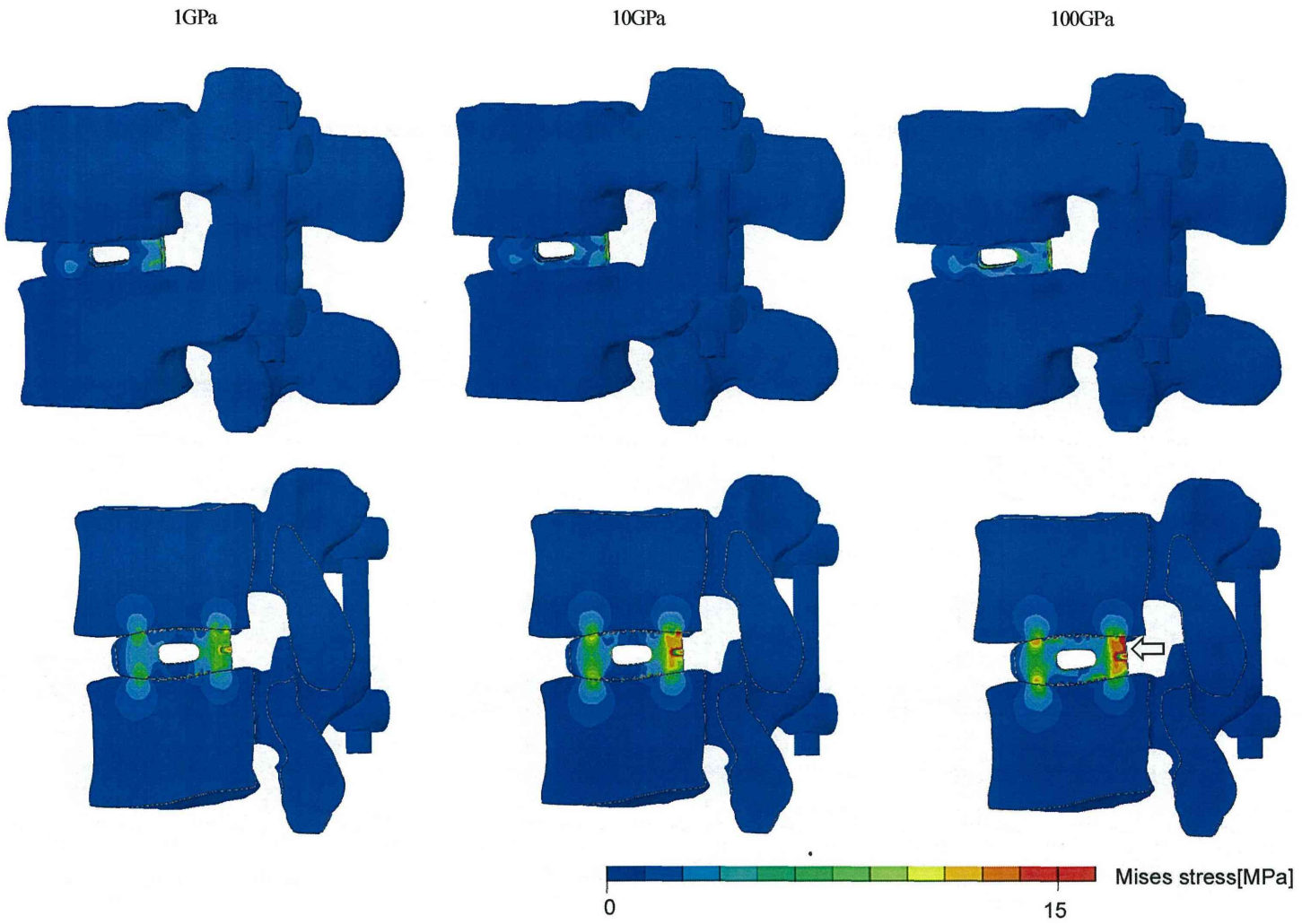
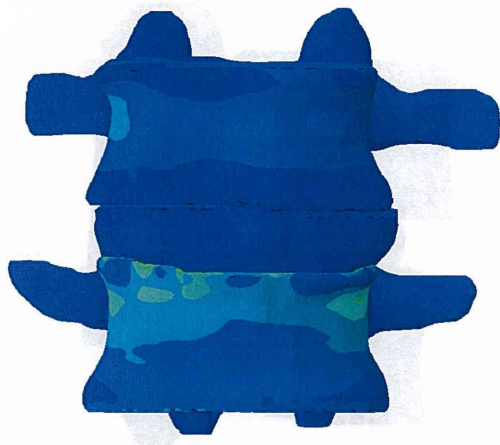


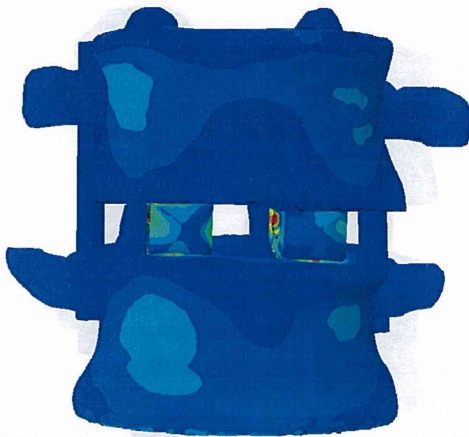
図 5-6 後方椎体固定術モデルの相当応力分布 (左側面および断面図)



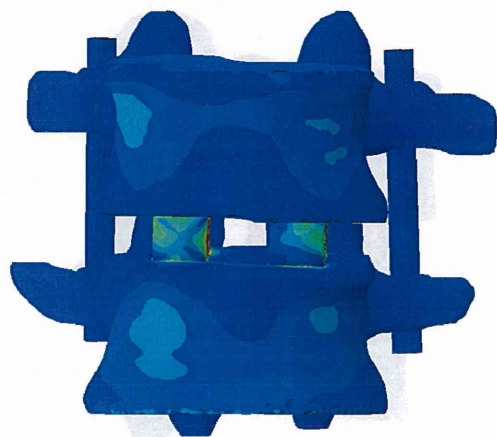
正常 (椎間板の弾性係数 = 7.5 MPa)



ケージの弾性係数 = 1 GPa



ケージの弾性係数 = 10 GPa



ケージの弾性係数 = 100 GPa

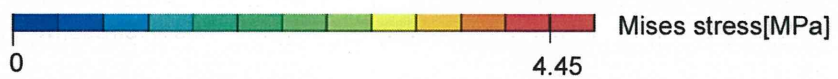


図 5-7 正常腰椎および後方椎体固定術の相当応力(前方図)

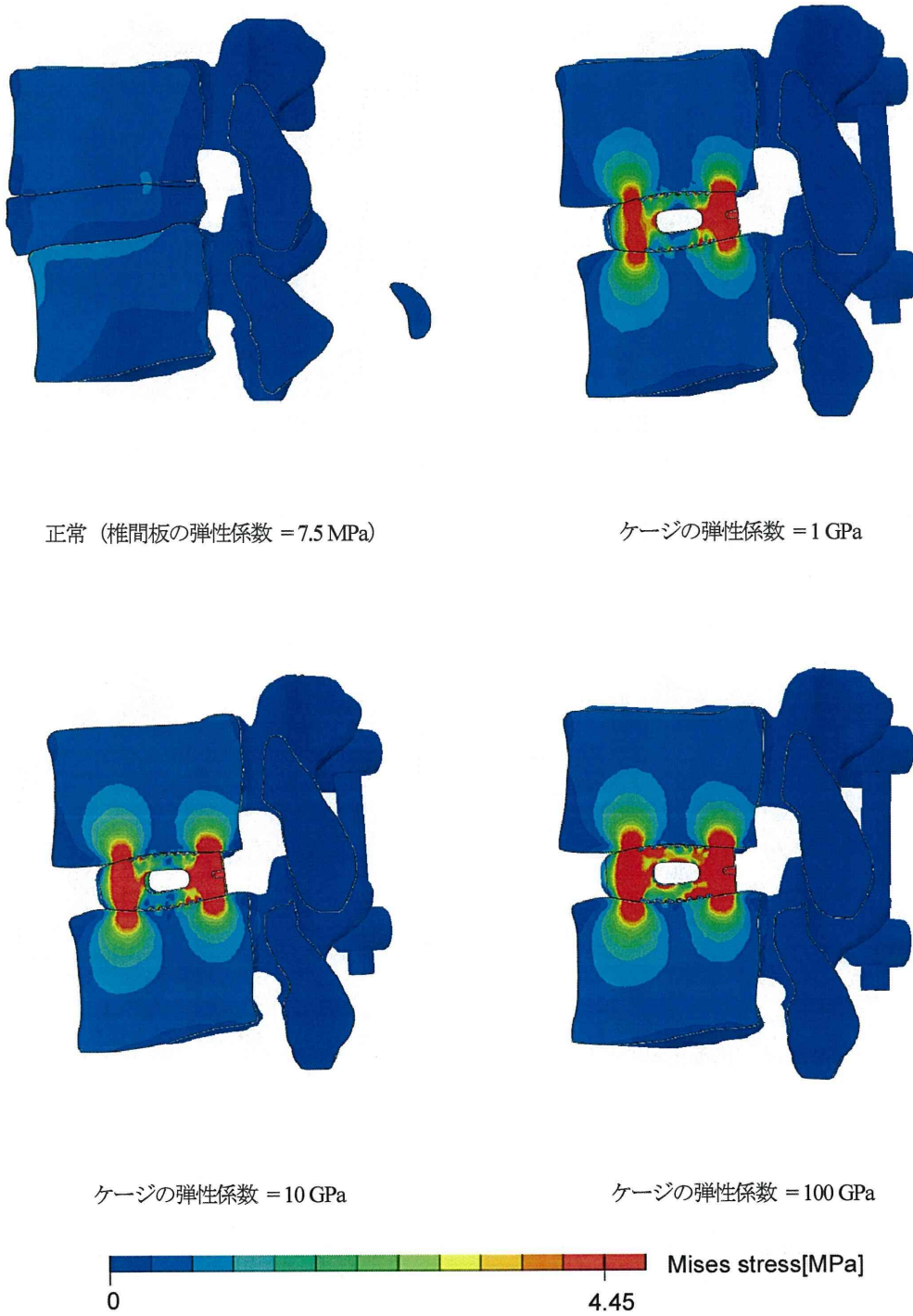
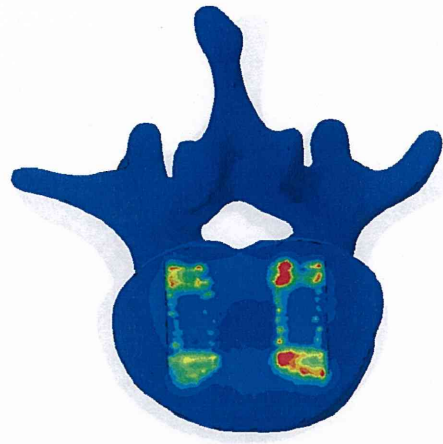


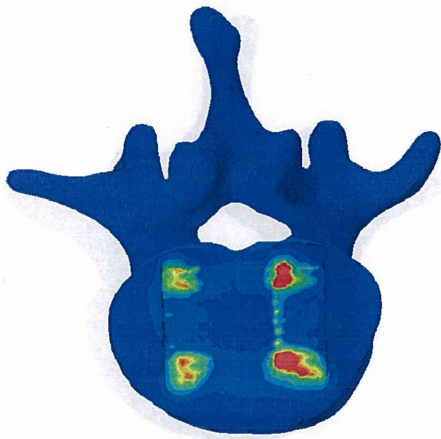
図 5-8 正常腰椎および後方椎体固定術の相当応力(断面図)



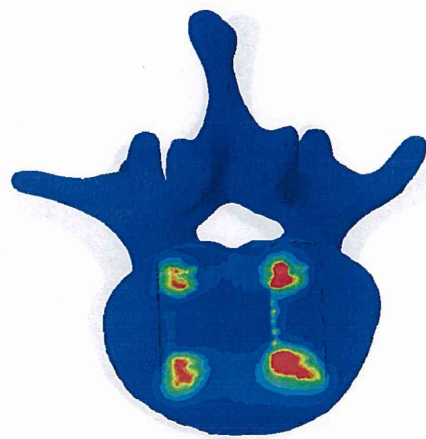
正常 (椎間板の弾性係数 = 7.5 MPa)



ケージの弾性係数 = 1 GPa



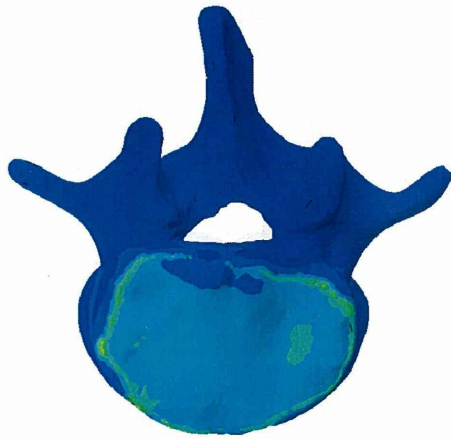
ケージの弾性係数 = 10 GPa



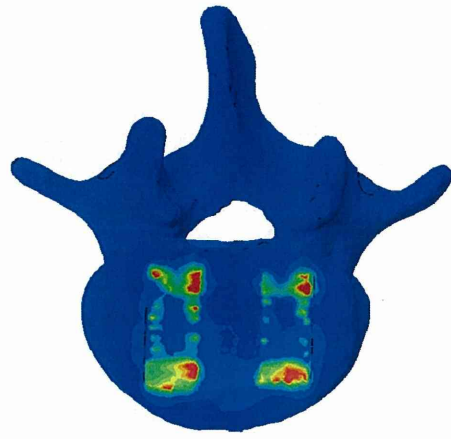
ケージの弾性係数 = 100 GPa



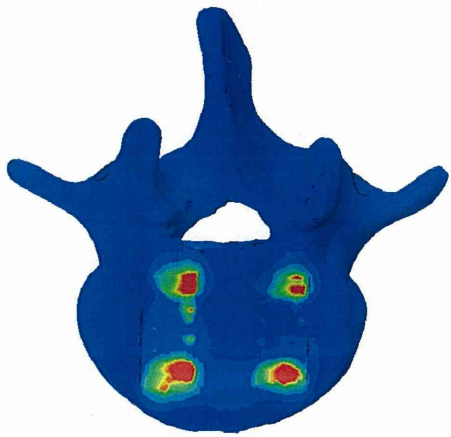
図 5-9 正常腰椎および後方椎体固定術の相当応力(L3 下方接触面)



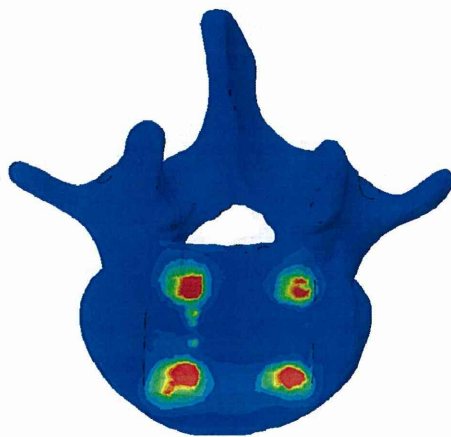
正常 (椎間板の弾性係数 = 7.5 MPa)



ケージの弾性係数 = 1 GPa



ケージの弾性係数 = 10 GPa



ケージの弾性係数 = 100 GPa



図 5-10 正常腰椎および後方椎体固定術の相当応力 (L4 上方接触面)

5-4. まとめ

腰椎、脊椎ケージ、スクリュー、ロッドのCADデータを用いた後方椎体固定術後の腰椎の有限要素シミュレーションを行い、腰椎およびインプラント表面および内部の応力分布を評価することができた。脊椎ケージの弾性係数を変化させ応力解析を行ったことにより、椎体内の応力分布からインプラント素材の材料特性が骨へ与える影響を評価することができた。ケージ弾性係数を金属材相当に設定すると、骨内の応力分布は局所的かつ高くなる傾向が見られた。骨が有する不均一な材料特性が考慮できれば、脊椎ケージなどのインプラントが骨の応力分布へ与える影響評価の精度向上が期待できる。本解析のような試みは、インプラントの材料設計において骨への影響に関する重要な情報を簡便にもたらし可能性が示唆された。

参考文献

1) Hato T, Kawahara N, Tomita K, Murakami

H, Akamaru T, Tawara D, Sakamoto J, Oda J, Tanaka S : Finite-element analysis on closing-opening correction osteotomy for angular kyphosis of osteoporotic vertebral fracture, Journal of Orthopedic Science, 12(4), 354-360, 2007.

2) MatWeb : <http://www.matweb.com/>

3) 永村和真, 日垣秀彦, 岩本幸英, 水田博志, 中西義孝 : 椎体間スペーサー開発における力学試験とFEM解析の比較, 臨床バイオメカニクス, 34, 33-40, 2013.

4) 大澤恭子, 森山茂章, 湯谷知世, 杉本智広 : 有限要素解析および赤外線サーモグラフィによる脊椎ケージの応力評価, 臨床バイオメカニクス, 35, 77-82, 2014.

5) 田原大輔, 野呂健太, 辻上哲也, 岡本義之, 村上英樹 : 骨粗鬆症性椎体骨折に対する後方固定術の応力解析-ロッドの力学的特性とスクリューの緩みとの関連-, 臨床バイオメカニクス, 34, 53-61, 2013.

E. 結論

1. 主たる研究成果

1-1. CNT/PEEK材料開発

インプラントグレードのPEEKとCNTの複合材料の素材設計、生体親和性構造設計、試験片製造、機械的特性評価を実施し、引張り試験・粘弾性試験・シャルピー衝撃試験でPEEKそのものの高い機械的特性を維持し、圧縮試験でCNT含有により圧縮強さと弾性率が向上した。この弾性率は、骨(10-30MPa)に近い数値であった。またCNTが核材となり、結晶成長速度が大幅に向上するという想定外の利点を初めて明らかにした。

1-2. インプラントのデザイン設計技術開発

腰椎、脊椎スペーサーケージ、スクリュー、ロッドのCADデータを用いた後方椎体固定術後の腰椎の有限要素シミュレーションを行い、腰椎およびスペーサー表面および内部の応力分布を評価できた。脊椎スペーサーの弾性係数を変化させ応力解析を行ったことにより、椎体内の応力分布からインプラント素材の材料特性が骨へ与える影響を明らかにした。新規性の高い本技術開発により、力学的に最適なインプラントの材料とデザインの設計が可能になった。

1-3. CNT/PEEKの生体安全性評価、骨親和性評価

CNT/PEEK試験片の皮下埋込み試験、CNT/PEEK試験片の細胞試験で、CNTを含まないPEEKと比較し、生体親和性は同等であった。遺伝子改変発癌性マウスを用いたCNT皮下埋植による発癌性評価で発癌性を示さず、安全性は高いと評価できた。骨親和性については、CNT/PEEK試験片の表面性状を工夫して骨埋込み試験を実施したが、Push-out試験で高値を得ることができなかった。また、CNT/PEEK試験片を用いてin vitroのCa、HA析出評価、骨芽細胞接着性・増殖試験、骨芽細胞分化マーカー定量試験等を実施し、CNT複合の効果は一部でしか認められなかった。これらの結果から、CNT/PEEKが高度な骨親和性を得るためには、更なる改良が必要であることが明らかになった。この解決策として、PEEK表面の化学的修飾の研究を実施し、骨親和性を向上させる新技術として特許を取得した(研究分担者が本研究事業外で実施)。

1-4. 安全性試験

外部GLP試験対応機関において、GLP規格に基づいた試験を実施した。試験項目は、①細胞毒性試験、②感作性試験、③復帰突然変異試験、④染色体異常試験、⑤皮内反応試験、⑥急性全身毒性試験、⑦骨内埋植試験4週、⑧骨内埋植試験12週、⑨亜急性毒性試験であり、全て問題がなかった。また、抽出率は、メタノール、アセトン、n-ヘキサン全て0%であり、DMSOを加えても、検体に変化はなかった。PMDA薬事戦略相談については、平成26年後半に、使用していた日本の代表的なCNT(MWNT7、保土谷化学)が突然製造中止になったため、CNTの変更が必要になった。また、1-3十分な骨親和性の向上が認められなかったため、「2. 今後の課題と方向性」に記載した開発を実施後にPMDA相談を行うこととした。

2. 今後の課題と方向性

本研究期間におけるCNT/PEEK脊椎椎体スペーサーの研究開発は、次の3点において大きく進展した。

第1に、インプラントグレードのPEEKにCNTを複合する技術開発により、実用上十分な機械的特性を得た。弾性率としては骨(皮質骨)と比較すると若干低い値だが、今後カーボンファイバー等を併せて添加することにより、骨と同等の弾性率が製造可能である。また、成形の段階ではCNTが核材となり、他の材料を添加した場合に比較して、結晶成長速度が大幅に向上することが明らかになった。CNT/PEEKは、工業製造時において工程の削減が可能である等、非常に優位性の高い材料である。

第2に、インプラントの構造解析を3D-CAD形状データに基づいた一軸圧縮試験の有限要素シミュレーションを実施した。腰椎およびスペーサー表面と内部の応力分布をインプラントにフィードバックし、最適な形状デザインを設計する新しい技術を開発した。

第3に、生体安全性評価を徹底的に実施し、大きな問題が認められなかった。特にGLP試験は必要な項目を完了し、全て問題がなかった。安全性の面では、PMDAの開発前相談が実施できるデータが整った。しかし平成26年後半に、使用していたCNTが突然製造中止になったため、CNTの変更が必要になった。現在AMEDで進行しているCNT複合ポリエチレンを応用した人工関節でも同様の課題があり、既にCNT変更に伴う追加研究に取り組んでいる。この先行研究の実績を活用すれば、今後の本研究のPMDA対応は容易であると考えている。

十分な結果が得られなかったのは、CNT/PEEKの骨親和性であった。原因は、機械的特性が最適となるPEEKへのCNT複合率が7%と低く、表面加工の工夫だけでは十分な骨親和性が得られなかったためと考える。CNT複合率の大幅な増加は困難であるため、全く異なるアプローチによる解決策に既に取り組んでいる。

この解決策はPEEK表面の化学的修飾であり、フッ素処理により親水基を導入すると、骨基質の主成分であるハイドロキシアパタイトの析出が容易になった(研究分担者が本研究事業外で実施)。本技術は新規性が高いため、骨親和性・骨形成性を付加したPEEK材として特許を出願した。一方、CNTは表面反応性が高いためカルボキシル基などの導入が容易である。CNTとPEEKを複合すれば、その相乗効果によって、骨親和性の格段の向上が期待できる。今後はCNT/PEEK表面の化学的修飾研究に取り組み、高い骨親和性の実現を目指す。

以上のように、本研究課題によりCNT/PEEKの脊椎椎体スペーサーは、機械的特性や製品製造性が高く、最適なデザイン設計が可能で、生体安全性が高いことが明らかになったため、骨親和性の向上が達成できれば、早期にPMDA開発前相談を実施することができる。今後取り組む骨親和性向上の技術は、CNT/PEEK表面の化学的修飾である。既にPEEKのみの先行研究で特許を出願していることから実現性は高く、早期に次のステップに移行する予定である。AMEDで先行しているCNT複合ポリエチレン応用人工関節開発の成果を有効に活用しながら、CNT変更に伴う生体安全性評価を慎重に実施し、最終目標である薬事承認、実用化を達成したいと考えている。

3. 中間評価

平成26年3月12日に「医療機器開発推進研究事業中間・事後評価委員会」が行われ、本研究の評価は10

点中7.45点（平均点6.80）で16件中2-6位のランクに入った。

4. 備考

4-1. 研究推進会議

信州大学・福岡大学・ナカシマメディカル株式会社で、平成24年度3回、平成25年度4回、平成26年度4回、合計11回の研究推進会議を行った。

4-2. 企業との研究協力、共同研究の状況

- ・平成25年3月27日に、本研究を基盤として信州大学とナカシマメディカル株式会社が社会連携協定を締結した。
- ・平成26年4月30日に、ナカシマメディカル株式会社と共同研究契約を締結した。

4-3. 受賞

- ・平成26年1月にナカシマメディカル株式会社湯谷知世研究員が、本研究に関する「カーボンナノチューブを用いた医療用コンポジット材料の開発」で、「ファイラー研究会技術奨励賞」を受賞した。
- ・平成27年5月に信州大学清水政幸助教が、本研究に関する学術論文「Carbon nanotubes induce bone calcification by bidirectional interaction with osteoblasts」で、「平成26年度松医会奨励賞」を受賞した。

4-4. その他

- ・平成24年9月18日に医薬基盤研究所による実地調査が行われ、研究概要の説明、施設見学を実施した。その時の議論を基に、研究計画の整理を行った。
- ・平成26年4月に、本研究の成果としてインパクトファクターが世界3位（45.661）のChemical Reviews誌に論文を発表した（Saito N, et al. Chem Rev 114: 6040- 6079, 2014）。この論文発表について記者会見を行い、多数の新聞に掲載された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

国際学会発表 (CNTに関連するものを記載した)

1. Tsuruoka S, Takeuchi K, Koyama K, Endo M, Matsumoto H, Saito N, Usui Y, Porter DW, Castranova V. ROS evaluation for a series of cnts and their derivatives using esr method with dmpo. International Conference on Safe production and use of nanomaterials, Nanosafe 2012, Grenoble, France, November 13-15, 2012.
2. Haniu H, Saito N, Matsuda Y, Usui Y, Takanashi S, Kobayashi S, Okamoto M, Shimizu M, Ogihara N, Ishigaki N, Nakamura K, Kato H. Study of the manufacturing process of multi-walled carbon nanotubes for improving biocompatibility. The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology, Sendai, Japan, July 20, 2012.
3. Ueda N, Yamakami T, Yamaguchi T, Endo M, Saito N, Taruta S. Estimation of microstructure development of CNTs/alumina composites by electrical conductivity measurement. 4th International Congress on Ceramics, Chicago, USA, July 15-19, 2012.
4. Tsuruoka S, Saito N, Usui Y, Koyama K, Takeuchi K. CNT's physicochemical properties & safety for applications. The 2nd Symposium on Carbon Nanoforms, jointed with the 6th Annual Meeting of Nano Biomedical Soc, Tsukuba, Japan, July 9, 2012. (Lecture)
5. Aoki K, Ogihara N, Ishigaki N, Nakamura K, Shimizu M, Haniu H, Kato H, Usui Y, Nishi K, Noguchi T, Nishimura N, Saito N. Mechanical property and bone tissue compatibility of MWCNT (multi-walled carbon nanotube)-polyethylene complex. 6th International Conference on Nanotoxicology, Beijing, China, September 4-7, 2012.
6. Tsuruoka S, Takeuchi K, Koyama K, Endo M, Fujisawa K, Tristan F, Terrones M, Matsumoto H, Saito N, Usui Y, Porter DW, Castranova V. ROS evaluation for series of CNTs using ESR method and its cnt concentration effects. The 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology, Texas, USA, March 10-14, 2013.
7. Tsuruoka S, Takeuchi K, Koyama K, Endo M, Fujisawa K, Matsumoto H, Saito N, Usui Y, Porter DW, Castranova V. ROS evaluation for series of CNTs using the ESR method and the effects of cnt morphology. TechConnect World Conference and Expo 2013, Washington DC, USA, May 12-16, 2013.
8. Kobayashi S, Tsuruoka S, Usui Y, Haniu H, Aoki K, Shimizu M, Takanashi S, Okamoto M, Kato H, Saito N. An innovative method to evaluate biodistribution and kinetics of carbon nanotubes using CNT peapods. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Nagoya, Japan, October 28-31, 2013.
9. Aoki K, Takanashi S, Shimizu M, Haniu H, Kato H, Usui Y, Nishi K, Noguchi T, Nishimura N, Saito N. Strength improvement and tissue compatibility of multi-walled carbon nanotubes-polyethylene complex for prosthetic joint. 25th European Conference on Biomaterials, Madrid, Spain, September 8-12, 2013.
10. Aoki K, Haniu H, Shimizu M, Takanashi S, Okamoto M, Kobayashi S, Nomura H, Usui Y, Kato H, Saito N. Drug delivery system by carbon nanotubes for sarcoma cells. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Nagoya, Japan, October 28-31, 2013.
11. Takanashi S, Haniu H, Usui U, Aoki K, Okamoto M, Kobayashi S, Nomura H, Tanaka M, Kato H, Saito N. Carcinogenicity evaluation of carbon nanotubes in rsh2 mice. The 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Nagoya, Japan, October 28-31, 2013.
12. Haniu H, Saito N, Matsuda N, Maruyama K, Tsukahara T, Usui Y, Takanashi S, Aoki K, Kobayashi S, Nomura H, Okamoto M, Shimizu M, Kato H. Endocytosis of MWCNT in BEAS-2B cells are affected by the culture medium type. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Nagoya, Japan, October 28-31, 2013.
13. Haniu H, Saito N, Matsuda N, Usui Y, Aoki K, Takanashi S, Kobayashi S, Nomura H, Okamoto M, Kato H. The biological response to carbon nanotubes in the BEAS-2B cell line is affected by medium condition

- s. The 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Antonio, USA, March 10-14, 2013.
14. Nomura H, Haniu H, Takanashi S, Kobayashi S, Okamoto M, Aoki K, Maruyama K, Usui Y, Kato H, Saito N. Intraarticular reaction and secretion of inflammatory chemokines to Multi wall carbon nanotubes. 8th Combined Meeting of Orthopaedic Research Societies, Venice, Italy, October 13-16, 2013.
 15. Nomura H, Haniu H, Takanashi S, Kobayashi S, Okamoto M, Aoki K, Maruyama K, Usui Y, Kato H, Saito N. Intraarticular reaction and secretion of inflammatory chemokines to Multi wall carbon nanotubes. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Nagoya, Japan, October 28-31, 2013.
 16. Nomura H, Haniu H, Takanashi S, Kobayashi S, Okamoto M, Aoki K, Maruyama K, Usui Y, Kato H, Saito N. Comparison of intraarticular reactions to Multi Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) by injection at once with three divided times. 22th Annual Meeting of the European Orthopaedic Research Society, Nantes, France, July 2-4, 2014.
 17. Aoki K, Okamoto M, Kobayashi S, Nomura H, Tanaka M, Kato H, Usui U, Haniu H, Saito N. Effects for osteosarcoma cells by carbon nanotubes. ANZBMS Annual Scientific Meeting, Queenstown, New Zealand, September 7-10, 2014.
 18. Tsuruoka S, Matsumoto H, Takeuchi K, Koyama K, Saito N, Usui Y, Kobayashi S, Akiba E, Porter DW, Castranova V, Cassee F, Endo M. Determination of stoichiometric ROS degeneration and relationship between redox potential and bioavailability to design safe CNTs. Society of Toxicology Annual Meeting 2014, Phoenix AZ, March 23-27, 2014.
- 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

1. 出願番号:特願2013-036244(2013/02/26出願)
 発明の名称:超高分子量ポリエチレン複合材料およびその製造方法 ナカシマメディカル(株)/MEFS(株)/信州大学

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
なし							

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
大澤恭子, 森山茂章, 湯谷知世, 西村直之, 薄井雄企, 齋藤直人.	一軸圧縮試験における脊椎ケージの有限要素応力解析.	日本機械学会講演論文集	133-3	261-262	2013
Yanase K, Moriyama S, JuHaniu JW.	Effects of CNT waviness on the effective elastic responses of CNT-reinforced polymer composites.	Acta Mech	224	1351-1364	2013
Haniu H, Saito N, Matsuda Y, Tsukahara T, Maruyama K, Usui Y, Aoki K, Takanashi S, Kobayashi S, Nomura H, Okamoto M, Shimizu M, Kato H.	Culture medium type affects endocytosis of multi-walled carbon nanotubes in BEAS-2B cells and subsequent biological response.	Toxicol in Vitro	27(6)	1679-1685	2013
Saito N, Haniu H, Usui Y, Aoki K, Harara K, Takanashi S, Shimizu M, Narita N, Okamoto M, Kobayashi S, Nomura H, Kato H, Nishimura N, Taruta S, Endo M.	Safe clinical use of carbon nanotubes as innovative biomaterials.	Chem Rev	114(11)	6040-6079	2014
Haniu H, Saito N, Matsuda N, Tsukahara T, Usui Y, Maruyama K, Takanashi S, Aoki K, Kobayashi S, Nomura H, Tanaka M, Okamoto M, Kato H.	Biological responses according to the shape and size of carbon nanotubes in BEAS-2B and MESO-1 cells.	Int J Nanomed	9	1979-1989	2014