

分担研究報告書
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」

分担研究課題名

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

| | | | |
|-------|------|---------------|-------|
| 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 |
| 研究協力者 | 田中 賢 | 山形大学大学院理工学研究科 | |
| | 野村祐介 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 医療機器部 |
| | 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 |
| | 柚場俊康 | 川澄化学工業株式会社 | |

研究要旨

平成 26 年度の本研究では、材料/細胞界面特性に着目した新たな血液適合性試験法の有用性を検証する一環として、金属ステント材料の血液適合性を我々が選定した血液適合性評価マーカ蛋白質の吸着特性から検討し、得られた成績を過去に報告された *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果と比較検討した。また、新規材料開発支援ツールとしての応用を目指し、新たに合成された生体適合高分子材料の血液適合性を蛋白質吸着挙動から予測・評価した。

血管ステントの新たな金属材料である SUS/30%F/DLC に対する血液凝固関連蛋白質の吸着は SUS 及び Co-Cr と比較して顕著に抑制されており、ヒト血液を用いた *in vitro* 血小板吸着試験やミニプタを使用した *in vivo* 再狭窄評価試験と一致する成績が得られた。本研究において予測された SUS/DLC 及び中間層にケイ素を導入した SUS/Si-DLC の血液適合性は SUS 以上、Co-Cr 以下であり、この成績は DLC ステントが臨床使用において顕著な再狭窄抑制効果を示さなかった報告と一致していた。また、新たに合成された生体適合高分子である PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A の血液適合性も蛋白質吸着特性から予測・評価できることが示唆される等、本研究において得られた成績は、我々が選定した血液適合性評価マーカの有用性を検証する上で非常に有益な情報となった。

本研究により、医用材料の血液適合性は、その表面に吸着する血漿蛋白質の種類及び量から予測・評価できることが示唆された。今後、標的プロテオミクスにおける標準誤差が統計学的に 95%信頼区間に入るまで繰り返し測定 (n=10) を行い、我々が選定した血液適合性評価マーカの有用性を更に検証する。また、本評価法を公定法として広めるため、ELISA 等の簡易な測定系を利用した試験法の開発を目指す。

A．研究目的

医療機器及び医用材料の生体適合性は、種々の溶出物や残留物質等の毒性、微生物汚染に由来する感染因子のほか、材料表面の物理化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ース）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。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。細胞は材料表面上で構造変化した吸着蛋白質を介して材料に接着することにより、最終的な生体反応を誘導する。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。

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眼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。

インプラント型の循環器系医療機器では、長期間に渡って血液凝固や血栓形成等を起こさないことが要求される。血液適合性の評価としては、血栓形成、血液凝固、血小板、溶血性及び補体系の5つの試験項目が存在するが、未だ国際的に十分整合されていない状況にある。そこで本研究では、バイオインターフェースの特性に着目した医用材料の新規評価方法を開発することを目的として、高分子材料等の表面への蛋白質吸着挙動と血液適合性の相関性について検討してきた。

平成 24・25 年度の本研究において、血

液適合性の異なる 23 種類の材料に吸着する血漿蛋白質の網羅的比較定量解析（マーカ候補蛋白質の検索）及び標的プロテオミクス解析（マーカ候補蛋白質の有用性検証）を行った結果、FA7、FA9、C1s、C1r、C3、FINC、VTNC 及び FHR1 が血液適合性評価マーカとして利用できる可能性が示唆された。

平成 26 年度の本研究では、医用材料の血液適合性と蛋白質吸着挙動の相関性に係る基礎データを更に収集するため、血管ステント用金属材料と新たに合成した高分子材料の蛋白質吸着特性を解析した。

B．研究方法

(1)金属ステント材料

SUS、SUS/DLC (Diamond-like carbon)、SUS/30%F/DLC、SUS/Si-DLC、Co-Cr 及び Ni-Ti を使用した。Ni-Ti は円筒状、Co-Cr は半円筒状、その他の材料はプレート状であり、いずれの材料も表面粗さを統一した。

(2)高分子材料

図1に示した Poly (2-methoxyethyl acrylate) (PMEA)、Poly (2-hydroxy ethyl methacrylate) (PHEMA)、Poly (2-ethoxy-ethyl vinyl ether) (PEOVE)、Poly (tetrahydrofurfuryl vinyl ether) (PTHFVE)、Poly [2-{2-(2-methoxy-ethoxy) ethoxy} ethyl acrylate-co-butyl acrylate] (PMe3A)のほか、対照として超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) を使用した。

(3)PCシートの作製

メタノールで洗浄した菅原工芸製ポリカーボネート (PC) シート (33 mm、厚さ 0.1 mm) を ADVANTEC 製 PTFE メンブラ

ンフィルタ(47 mm、ポアサイズ 0.5 μm) を介して KYOWARIKEN 製スピンコート (K-359SD- 1 SPINNER) に固定し、4000 rpm 回転下、PMEA、PHEMA、PEOEVE、PTHFVE 又は PMe3A のメタノール溶液 (1 w/v%、100 μL) を PC シートの中央に滴下し、10 秒間保持した。乾燥後、同様の操作を再度繰り返すことにより、表面を均一にコーティングした。片面のコーティングが終了した後、もう片面を同様に処理して両面コート PC シートを作製した。

(4) 血漿蛋白質の吸着と回収

各高分子をコーティングした PC シート (30 枚/試料, PHEMA のみ 60 枚/試料) 又は金属材料 (総面積 100 cm^2) をそれぞれ個別に 15 cm ガラス製シャーレ中で 20 mL のヘパリン加ヒト血漿 (コージンバイオ) に 37 で 1 時間緩やかに振とう/浸漬した後、同血漿を除去した。次いで、同材料を氷冷した 1 mM PBS により 5 回洗浄した後、20 mL の細胞溶解液 (尿素 7M、チオ尿素 2M、Tris 30 mM、CHAPS 4%:pH 8.5) を添加し、室温で 60 分間、緩やかに振とうした。同溶液を Corning 社製 Spin-X UF (Cut Off = 5 kDa) により濃縮し、冷メタノール沈殿法により蛋白質画分を回収し、細胞溶解液に再溶解した後、アプロサイエンス社製 XL-Bradford により蛋白質量を測定した。得られた蛋白質は試験に供するまで凍結保存した。対照試料として、尿素変性ヒト血漿蛋白質及び UHMWPE 吸着蛋白質を同様の方法により調製した。

(5) TMT 標識ペプチドの調製

常法に従って還元 (TBP) 及びアルキル化 (ヨードアセトアミド) した蛋白質試

料 (5 μg) を含む細胞溶解液 4 μl に 50 mM NH_4HCO_3 (43.6 μl)、プロメガ社製 Protease Max Surfactant (1%, 1.5 μl) 及び Trypsin Gold (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.9 μl) を添加し、37 で 4 時間インキュベーションした後、10% TFA 2.625 μl を加え、室温で 5 分間放置して反応を停止させた。得られたペプチドはバリアン社製 OMIX Tip (C18, 100 μl) を使用して脱塩し、Speed Vac (Savant) に供して乾燥させた後、200 mM Triethylammonium bicarbonate を 50 μl 添加して溶解した。Thermo Scientific 社製 TMT 6plex 試薬をアセトニトリル 41 μl に溶解した後、各ペプチド試料に同溶液 20 μl を添加し、室温下、1 時間インキュベーションして標識した (表 1)。次いで、5% Hydroxylamine をそれぞれ 4 μl ずつ添加し、室温下、15 分間インキュベートして過剰な標識試薬を失活させた後、各試料を等量ずつ混合した。混合サンプルを Speed Vac に供して、アセトニトリルを揮発させた後、脱塩処理を行った。脱塩したペプチド溶液を、再度、Speed Vac に供して乾燥させた後、0.4 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の濃度になるように 0.1% TFA 含有 2% アセトニトリルを加えて溶解し、LC-MS/MS 分析に供するまで 4 で保存した。

(6) LC-MS/MS 分析

質量分析計は、Thermo Scientific 社製四重極/フーリエ変換 (FT) ハイブリッド型質量分析計 Q-Exactive を使用し、測定前に Tyrosine-1,3,6- Standard (CS Bio Co.) を用いてチューニング及び質量校正を行った。

試料のイオン化は ESI positive ion mode (スプレー電圧 1.6 kV, キャピラリー温度 250) により行った。スキャンデ

ータ (MS スペクトル) は FT analyzer (分解能 70,000, AGC target 1×10^6 , 測定質量範囲 m/z 350-1400, Lock mass = フタル酸ジエチルヘキシル及びシロキサン, Profile mode) により取得し、XCalibur data dependent mode により、各スキャンにおけるイオン強度の高い 10 種のピークを順次選択して FT analyzer により MS/MS スペクトルを測定した (CID, Collision energy 35 kV, AGC target 5×10^5 , Dynamic exclusion duration 30 s, Centroid mode, 分解能 35,000)。測定時間は 150 分間とし、価数判別機能を利用して 1 価イオンの MS/MS スペクトルは測定しないように設定した。

Nano-LC としては、HTC-PAL オートサンプラー (CTC Analytics) を装備した ADVANCE NanoUPLC (AMR) を使用した。トラップカートリッジ及び分析用逆相カラムとしては、それぞれ CERI 社製 L-Trap (0.3×5 mm, L-C18, 5 mm, 12 nm)、CERI 社製 L-column Micro L-C18 (0.1×150 mm, 3 μ m, 12 nm) を使用した。イオン源としては、バックグラウンド低減装置 (AMR 製 ABIRD) を装備した AMR 社製 Captive Spray イオン源を使用した。Nano-LC の移動相には、A 溶媒 (0.1% TFA) と B 溶媒 (アセトニトリル) を使用した。流速は 300 nL/min とし、サンプル注入 (2.0 μ g) はオートサンプラーを使用して行った。一分析当たりの溶出時間は 150 分とし、サンプル注入後、0-40%B/125 min 40-55%B/130 min 100%B/135 min 100%B/140 min 0%B/150 min のグラジエント条件により溶出した。次の分析に移行する前に流路を 2 回洗浄した。

(7) 蛋白質の同定と比較定量

Thermo Scientific 社製蛋白質解析用プラットフォーム Proteome Discoverer ソフトウェア v1.4 を用いて行った。検索エンジン及びデータベースとしては、それぞれ Mascot 及び UniProtKB/Swiss-Prot を利用した。

C. 研究結果

(1) 金属材料の蛋白質吸着挙動

各金属材料から回収された血漿蛋白質量は 0.024-0.212 μ g/cm² であった (表 1)。また、血漿蛋白質試料に含まれるアルブミン量を 1.00 とした際のアルブミン回収比は 0.016-0.100 であり、洗浄工程により血漿成分が除去されていることが確認された。

LC-MS/MS ショットガン解析において、危険率 5%未満の精度で同定された 169 種類の蛋白質 (総同定数: 2,796) 中、血液凝固に関連すると思われる蛋白質の比較定量解析結果 (SUS=1.00) を表 2 に示した。対照として使用した SUS と比較して、SUS/Si-DLC は C1 系補体と一部の抗体の吸着量が半減していたが、その他の血液凝固関連蛋白質の吸着挙動は SUS と同等であった。SUS/DLC には、FIBB 及び FIBG が有意に吸着したが、その他の蛋白質群の吸着量は全体的に SUS を下回ることが確認された。一方、SUS/30%F/DLC、Co-Cr 及び Ni-Ti への血液凝固関連蛋白質の吸着量はいずれも低値であり、特に SUS/30%F/DLC 及び Ni-Ti では、C3、C4、CFAB、VTNC 及び VWF 等の吸着が抑制されていた。これらの蛋白質吸着挙動から判定した各金属材料の血液適合性は SUS/30%F/DLC=Ni-Ti>Co-Cr>SUS/DLC>SUS/Si-DLC>SUS の順になることが明らかになった。

(2)高分子材料の蛋白質吸着挙動

各高分子材料をコーティングした PC シート表面から回収された血漿蛋白質量は 0.028-0.155 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった (表 1)。また、血漿蛋白質試料に含まれるアルブミン量を 1.00 とした際のアルブミン回収比は 0.018-0.099 であり、洗浄工程により血漿成分が除去されていることが確認された。

LC-MS/MS ショットガン解析において、危険率 5%未満の精度で同定された 149 種類の蛋白質 (総同定数: 2,704) 中、血液凝固に関連すると思われる蛋白質の比較定量解析結果 (UHMWPE=1.00) を表 3 に示した。対照として使用した UHMWPE と比較して、いずれの高分子材料もアルブミン吸着量は低下していたが、PMe3A には補体、FINC 及び抗体が有意に吸着することが判明した。一方、PMEA と PTHFVE への血液凝固関連蛋白質の吸着量は全体的に少なく、血液適合性評価マーカとして着目している C1r、C1s、C3、FINC 及び VTNC とともに低値を示した。UHMWPE と比較して、PHEMA では FINC 及び ITA1 の吸着が 1/2 程度に抑制されていたが、補体及び抗体の中には有意に濃縮される蛋白質が散見された。PEOEVE の場合、C1q、C1s、C9、ITA1 及び VTNC のほか、フィブリノゲン、FINC 及び抗体の吸着量が低下する傾向が認められた。これらの蛋白質吸着挙動から判定した各高分子材料の血液適合性は PMEA=PTHFVE>>PEOEVE>PHEMA>UHMWPE>>PMe3A の順になることが明らかになった。

D. 考 察

本研究では、バイオインターフェースの特性に着目した新たな血液適合性試験法の有用性を検証する一環として、金属

ステント材料の血液適合性を我々が選定した血液適合性評価マーカ蛋白質の吸着特性から予測し、得られた成績を過去に報告された *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果と比較検討した。また、新規材料開発支援ツールとしての応用を目指し、新たに合成された生体適合高分子材料の血液適合性を蛋白質吸着挙動から予測・評価した。

(1)金属材料

近年、狭心症、心筋梗塞及び重症下肢虚血等の虚血性疾患に対してステント治療が盛んに行われている。血管ステントには冠動脈ステント、下肢 (末梢血管用) ステント及び頸動脈ステント等が存在する。最近では、ポリ乳酸、ポリ乳酸/ポリグリコール酸重合体及びマグネシウムを使用した生体吸収性ステントが開発されているが、従来のステントのプラットフォームは SUS、Co-Cr、Ni-Ti 等の金属から構成されている。ステント治療の有害事象として観察される再狭窄とステント血栓症の問題は未解決であり、新規材料や新たな *in vivo* 評価法の開発が進められている。

ステント留置後の再狭窄は、ステントストラット及び血管内皮の損傷部位への血栓付着を契機として活性化された好中球やマクロファージ等がサイトカインや成長因子等を放出し、中膜平滑筋細胞が内膜側に遊走・増殖して細胞外基質を巻き込んだ厚い新生内膜を形成することに由来する¹⁻³⁾。従来、ステント留置に伴う再狭窄は主にブタ冠動脈を用いた動物実験における病理組織学的解析により行われてきたが、同一個体内における経時の変化を検討することを目的として、血管

内超音波法を利用してステント留置後の血管壁や血管内腔の経時的な変化を評価する方法が開発された⁴⁾。

DLC は低摩擦や低摩耗、高硬度、化学的安定性等様々な特性を有するため、1990 年代よりバイオマテリアル分野への応用研究が始まり、DLC の優れた生体適合性や血小板吸着の抑制効果や蛋白質吸着抑制効果効果が報告された⁵⁻⁷⁾。ステントへの応用は 2000 年頃から報告されており、DLC コーティングによる抗血栓性効果や新生内膜増殖の抑制効果が血液回路を用いた *in vitro* 実験や動物実験等により明らかとされた^{8,9)}。これらの結果に基づき DLC 系コーティングステントが発売されたが、臨床使用においては従来の金属ステントと比較して著明な再狭窄抑制効果が認められなかった¹⁰⁻¹²⁾。一方、DLC にフッ素を組み込むことにより、疎水性、柔軟性及び抗血栓性を付与したフッ素添加 DLC (F-DLC) は、SUS や DLC と比較して、ヒト血液を利用した実験において血小板付着抑制能を示すと共に、ラット皮下における炎症反応を過度に惹起しないことが確認されている¹³⁻¹⁵⁾。F-DLC は DLC と比較して血小板の活性化を抑制する効果や蛋白質吸着を減少させる効果を有することも *in vitro* 実験において確認された¹⁶⁾。ステントへの DLC 系コーティングは、ステント拡張時のコーティングの剥離やひび割れが問題視されてきたが¹⁷⁾、フッ素添加による柔軟性の向上とケイ素を含有した中間層を追加して表面自由エネルギーを調整することにより、F-DLC 膜の基材への接着性が向上し、ステント拡張時の剥離やひび割れの問題が解決されている¹⁸⁾。近年、ミニブタを用いた動物実験において、F-DLC ステント留

置後の新生内膜の増殖から軽度退縮に至る経時的変化が血管内超音波法により評価された結果、従来の金属ステントと比較して、F-DLC ステントの狭窄率ピークは有意に低下することが明らかにされている⁴⁾。

本研究において使用した SUS/30%F/DLC に吸着する総蛋白質量は、その他の材料と比較して若干高い傾向が認められたが(表 1)、血液凝固関連蛋白質の吸着は SUS や Co-Cr と比較して顕著に抑制されており、ヒト血液を用いた *in vitro* 試験(血小板付着抑制)やミニブタを使用した *in vivo* 試験(再狭窄抑制)と一致する成績が得られた。本研究において確認された SUS/DLC 及び中間層にケイ素を導入した SUS/Si-DLC の血液適合性は SUS 以上、Co-Cr 以下であり、この成績は DLC ステントが臨床使用において顕著な再狭窄抑制効果を示さなかった報告と一致していた。

血管ステント留置後の再狭窄は、ステント自体の血液適合性、血管内壁に対する物理的刺激による損傷又は炎症誘導のほか、溶出する金属イオン等によるアレルギー性炎症反応の惹起に起因する。Ni-Ti は、総蛋白質吸着量が最も低く、血液凝固関連蛋白質の吸着挙動から、SUS/30%F/DLC に匹敵する優れた血液適合性を有することが予測された。しかし、従来の金属ステントと比較して、SUS/30%F/DLC の再狭窄率は有意に低いことが過去に報告された *in vivo* 試験により示唆されていることから、血管ステントの生物学的安全性は血液適合性のほか、材質や形状の相違による周辺組織への影響も含めて、総合的に評価する必要があることが再確認された。

(2)高分子材料

血液適合性材料として、超親水性表面、ミクロ相分離表面、細胞膜類似表面及び生理活性分子固定化表面等が開発され、その有効性が報告されて来たが、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。材料表面における水分子は存在様式により、超低温でも凍結しない不凍水、-50 付近で低温結晶を形成する中間水及び 0 で凍結する自由水に大別される。不凍水と自由水は多くの材料に共通して存在する水分子であるが、血液適合性の高い材料は不凍水と自由水のほか、中間水を持つことが確認されている。

細胞膜と類似したベタイン構造を持つポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) (PMPC) は中間水を有する代表的な高分子材料の一つであり、蛋白質吸着能や細胞接着能が非常に低く、血栓が形成されない性質を持つことから、血液適合性が要求される医療機器や医用材料の表面加工に利用されている¹⁹⁻²²⁾。

PMEA も中間水を有する代表的な高分子材料である。PMEA は、有機溶媒への易溶解性、非水溶性、透明性、粘着性を併せ持っていることから様々な基材へのコーティングが可能である²³⁻³⁰⁾。また、PMEA 表面は、血漿蛋白質の吸着・変性が少なく、脱離速度も早い特徴を持つことが知られている。PHEMA も蛋白質吸着が比較的少ない生体適合性材料であり、コンタクトレンズをはじめとした各種の医療機器に利用されている。PHEMA は、PMEA と異なり -50 付近に中間水ピークが認められないが、核酸や多糖類等の生体成分と同様、低温凝固水を有する高分子材料で

ある。

PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A は PMEA 類縁体であり、いずれも中間水を有する化合物である。PTHFVE は含水量 (42.4%) が比較的高い高分子材料であり、中間水の融解点が -7 付近に存在する。また、PTHFVE は血小板吸着数が低く、優れた抗血栓性を有することが予測されている。MEA とブチルアクリレート (BA) のランダム共重合体 (MEA/BA=30/70) である PMe3A の中間水量は 0.008 g/g であり、PMEA (0.042 g/g) と比較して低い値を示す。PEOEVE も中間水を有する化合物であるが、血小板粘着等をはじめとした各種特性は検証中である。

現在までに選定した血液適合性評価マーカ候補に着目して、新規高分子材料である PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A の特性を検討した結果、PMe3A は対照として用いた UHMWPE よりも血液適合性に劣る成績が得られた。これは PMe3A の中間水量が PMEA と比較して少ないと共に、中間水を持たない BA ユニットが密集する構造が分子中に存在する可能性があることに由来すると考えられる。後者の問題は、ランダム共重合体ではなく、ユニット共重合体を合成することにより解消できるため、今後、分子設計を最適化する必要があると思われる。一方、血液適合性評価マーカ候補蛋白質の吸着挙動が PMEA とほぼ同等である PTHFVE は PMEA に匹敵する優れた血液適合性を有することが示唆された。PEOEVE への血液凝固関連蛋白質の吸着は抑制される傾向が認められたが、C1 系及び C9 を除く補体の吸着量が UHMWPE と同等であると共に、FINC 及び VTNC の吸着能も十分抑制されていないことから、PEOEVE の血液適合性は PMEA 及び PTHFVE

と比較して劣ることが示唆された。水酸基を有する PHEMA は UHMWPE とほぼ同等の補体吸着特性を示し、PMEA や PTHFVE と異なり、補体を吸着し易い性質を有することが再確認された。

以上、医用材料の血液適合性は、その表面に吸着する血漿蛋白質の種類及び量から予測・評価できることが示唆された。今後、標的プロテオミクスにおける標準誤差が統計学的に 95%信頼区間に入るまで繰り返し測定 (n=10) を行い、我々が選定した血液適合性評価マーカの有用性を更に検証する。また、本評価法を公定法として広めるため、ELISA 等の簡易な測定系を利用した試験法の開発を目指す。

E . 結 論

蛋白質吸着挙動から予測・評価した金属ステント材料の血液適合性は、過去に報告された各種血管ステントの *in vitro* 試験、動物実験及び臨床評価において得られた知見と一致していた。また、新たに合成された生体適合高分子の血液適合性も蛋白質吸着特性から予測・評価できることが示唆される等、本研究において得られた成績は、我々が選定した血液適合性評価マーカの有用性を検証する上で非常に有益な情報となった。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表等

<誌上発表>

- 1)Haishima Y, Kawakami T, Fukui C, Tanoue A, Yuba T, Ozono S, Kumada H, Inoue K, Morikawa T, Takahashi M,

Fujisawa A, Yamasaki K, Nomura Y, Isama K, Chung U, Ogawa K, Niimi S, Yoshida M. Characterization of alternative plasticizers in polyvinyl chloride sheets for blood containers. *J. Vinyl Add. Technol.*, in press (2015).

- 2)Haishima Y, Hasegawa C, Nomura Y, Kawakami T, Yuba T, Shindo T, Sakaguchi K, Tanigawa T, Inukai K, Takenouchi M, Isama K, Matsuoka A, Niimi S. Development and performance evaluation of a positive reference material for hemolysis testing. *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, 102B:1809-1816 (2014).
- 3)Haishima Y, Kawakami T, Hasegawa C, Tanoue A, Yuba T, Isama K, Matsuoka A, 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*, 102B: 721-728 (2014).
- 4)靛島由二 . 第 1 部 : 医療機器市場の拡大と新規製品の開発 : 開発 , 上市化 , 市場確保において留意すべきポイント . 生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略 (監修 : 田中 賢). サイエンス & テクノロジー , pp.3-21 (2014) .
- 5)新見伸吾 , 梅津光夫 , 伊関 洋 , 岩崎清隆 , 笠貫 宏 , 原田 昇 , 光石 衛 , 北森武彦 , 鄭 雄一 , 中岡竜介 , 靛島由二 . 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) 及び東京大学大学院工学

系研究科との連携による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業．国立医薬品食品衛生研究所報告，132:16-18 (2014)．

- 6) 中岡竜介，齋島由二，新見伸吾．医療機器・材料の国際標準化動向．バイオマテリアル-生体材料，33(1):56-63 (2015)．

<学会発表>

- 1) 植松美幸，齋島由二，中岡竜介，中野達也，瀬川勝智，新見伸吾．医用材料の生体適合性評価指標開発を目的とした表面の水和上体に関する分子動力学シミュレーション．第54回日本生体医工学会大会(2014年5月・名古屋)．
- 2) 中岡竜介，齋島由二，新見伸吾．橋渡し研究及び国際標準化の行政的支援．第53回日本生体医工学会大会(2014年6月・仙台)．
- 3) 齋島由二，福井千恵，比留間 瞳，野村祐介，田中 賢，新見伸吾．蛋白質吸着挙動に基づく血液適合性評価マーカの検証に関する研究．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 4) 齋島由二，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，鄭 雄一，小川久美子，新見伸吾，吉田 緑．新規血液バッグ用代替可塑剤 DOTH のラット亜慢性毒性試験．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 5) 齋島由二，河上強志，福井千恵，田上昭人，柚場俊康，向井智和，野村祐介，伊佐間和郎¹，新見伸吾．新規血液バッグ素材 DOTH/DINCH 配合 PVC シートの性能評価．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 6) 野村祐介，福井千恵，柚場俊康，新藤智子，坂口圭介，谷川隆洋，杉山知子，竹ノ内美香，新見伸吾，齋島由二．簡易溶血性試験法の性能評価と公定法との比較検証．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 7) 野村祐介，福井千恵，戸井田 瞳，新見伸吾，宮川 伸，金 玲，中村義一，齋島由二．RNA アプタマーを用いた新規医用材料の開発．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 8) 加藤玲子，齋島由二，福井千恵，比留間 瞳，宮島敦子，新見伸吾．ヒト単球系細胞の蛋白質発現挙動に基づく医用材料の血液適合性評価マーカの探索．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 9) 植松美幸，齋島由二，中岡竜介，中野達也，瀬川勝智，新見伸吾．分子動力学シミュレーションによる PMEA 分子に存在する水の挙動解析．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 10) 迫田秀行，柚場俊康，向井智和，新見伸吾，齋島由二．新規血液バッグ素材 DOTH/DINCH 配合 PVC シートの力学特性．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)．
- 11) 齋島由二．医療機器・再生医療等製品分野におけるエンドトキシンの諸問題．第30回 GMP とバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム

(2015 年 3 月 ・ 品川) .

12) Olsen DS, Lee M, Turley A, Sasaki S, Yamasaki K, Fukui C, Nomura Y, Kato R, Yuba T, Sakaguchi K, Haishima Y. Extractable positive control for in vitro skin irritation testing of medical devices. 54th Annual Meeting and ToxExpo (March 22-25, 2015, San Diego).

<知的財産権の出願・登録状況>

1) 齋島由二, 福井千恵, 河上強志, 迫田秀行, 野村祐介, 伊佐間和郎, 新見伸吾, 柚場俊康, 向井智和, 清麻里子. 「医療用バッグ」. 出願番号: 特願 2015-17514, 出願日: 2015 年 1 月 30 日.

参照資料

- 1) Welt FG, Rogers C. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 22:1769 (2002).
- 2) Anderson HV, McNatt J, Clubb FJ, Herman M, Maffrand JP, DeClerck F, Ahn C, Buja LM, Willerson JT. *Circulation*, 104:2331 (2001).
- 3) Rosanio S, Tocchi M, Patterson C, Runge MS. *Thromb. Haemost.*, 82 Suppl 1:164 (1999).
- 4) 石川 治. ミニブタを用いたステント評価モデルの確立とその応用: ステント内狭窄の経時的な解析 .NEDO/イノベーション推進事業成果報告書(http://repository.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/dspace/bitstream/2261/52978/1/h23_ishikawa.pdf) .
- 5) Thomson LA, Law FC, Rushton N, Franks J. *Biomaterials*, 12:37 (1991).
- 6) Yang P, Huang N, Leng YX, Chen JY, Fu RK, Kwok SC, Leng Y, Chu PK. *Biomaterials*, 24:2821 (2003).
- 7) Jones MI, McCall IR, Grant DM, Parker KG, Parker TL. *J. Biomed. Mater. Res.* 52:413 (2000).
- 8) Gutensohn K, Beythien C, Bau J, Fenner T, Grewe P, Koester R, Padmanaban K, Kuehl P. *Thromb. Res.*, 99:577 (2000).
- 9) De Scheerder I, Szilard M, Yanming H, Ping XB, Verbeken E, Neerinck D, Demeyere E, Coppens W, Van de Werf F. *J. Invasive Cardiol.*, 12:389 (2000).
- 10) Airoidi F, Colombo A, Tavano D, Stankovic G, Klugmann S, Paolillo V, Bonizzoni E, Briguori C, Carlino M, Montorfano M, Liistro F, Castelli A, Ferrari A, Sgura F, Di Mario C. *Am. J. Cardiol.*, 93:474 (2004).
- 11) Meireles GC, de Abreu LM, Forte AA, Sumita MK, Sumita JH, Aliaga Jdel C. *Arq. Bras. Cardiol.*, 88:390 (2007).
- 12) Riezebos R, Ronner E, Kiemeneij F, Laarman GJ. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.*, 6:137 (2004).
- 13) Ho JY, Matsuura T, Santerre JP. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 11:1085 (2000).
- 14) Lamperti A, Bottani CE, Ossi PM. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 16:126 (2005).
- 15) Hasebe T, Shimada A, Suzuki T, Matsuoka Y, Saito T, Yohena S, Kamijo A, Shiraga N, Higuchi M, Kimura K, Yoshimura H, Kuribayashi S. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 76:86 (2006).
- 16) Hasebe T, Yohena S, Kamijo A, Okazaki Y, Hotta A, Takahashi K, Suzuki T. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 83:1192 (2007).
- 17) Roy RK, Lee KR. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl Biomater.*, 83:72 (2007).
- 18) Hasebe T, Murakami K, Nagashima S, Takahashi K, Suzuki T. *Diamond & Related Materials*, 20:902 (2011).
- 19) K. Ishihara, H. Nomura, T. Mihara, K. Kurita, Y. Iwasaki and N. Nakabayashi. *J. Biomed. Mater. Res.*, 39:323 (1998).
- 20) K. Ishihara, E. Ishikawa, T. Mihara, Y. Iwasaki and N. Nakabayashi. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 10:1047 (1999).
- 21) H. Kitano, M. Imai, T. Mori, M. Gemmei-Ide, Y. Yokoyama and K. Ishihara. *Langmuir*, 19:10266 (2003).
- 22) T. Hatakeyama, M. Tanaka and H. Hatakeyama. *Acta. Biomaterialia.*, 3:6091 (2009).
- 23) M. Tanaka, T. Motomura, M. Kawada, T. Anzai, Y. Kasori, T. Shiroya, K. Shimura, M. Onishi and A. Mochizuki. *Biomaterials*,

- 21 : 1471 (2000).
- 24) M. Tanaka, T. Motomura, N. Ishii, K. Shimura, M. Onishi, A. Mochizuki and T. Hatakeyama. *Polym. Int.*, 49 : 1709 (2000).
- 25) M. Tanaka, A. Mochizuki, T. Motomura, K. Shimura, M. Ohnishi and Y. Okahata. *Colloids. Surf., A*, 193 : 145 (2001).
- 26) M. Tanaka, A. Mochizuki, T. Shiroya, T. Motomura, K. Shimura, M. Ohnishi and Y. Okahata. *Colloids. Surf., A*, 203 : 195 (2002).
- 27) T. Ansai, A. Okumura, M. Kawamura, K. Yokoyama, H. Oshiyama, T. Kido and C. Nojiri. *Jpn. J. Artif. Organs.*, 9 : 73(2000).
- 28) N. Saito, S. Motoyama and J. Sawamoto. *Jpn. J. Artif. Organs.*, 24 : 547 (2000).
- 29) M. Tanaka and A. Mochizuki, *J. Biomed. Mater. Res., A*, 68 : 684 (2004).
- 30) M. Tanaka, A. Mochizuki, N. Ishii, T. Motomura and T. Hatakeyama. *Biomacromolecules*, 3 : 36 (2002).

表1. TMT標識と蛋白質回収量

| Metal sample | TMT repoter ion (m/z) | Protein recovery (µg/cm ²) | Polymer sample | TMT repoter ion (m/z) | Protein recovery (µg/cm ²) |
|--------------|-----------------------|--|----------------|-----------------------|--|
| SUS/DLC | 126 | 0.137 | PHEMA | 126 | 0.028 |
| SUS/30%F/DLC | 127 | 0.212 | PMEA | 127 | 0.062 |
| Co-Cr | 128 | 0.118 | PEOEVE | 128 | 0.040 |
| Ni-Ti | 129 | 0.024 | PTHFVE | 129 | 0.038 |
| SUS/Si-DLC | 130 | 0.079 | PMe3A | 130 | 0.089 |
| SUS | 131 | 0.126 | UHMWPE | 131 | 0.155 |

表2. 金属材料に吸着する血液凝固関連蛋白質の比較定量解析結果

| Description | MW [kDa] | Calc. pI | Score | Coverage | Unique Peptides | SUS/DLC | SUS/30%F/DLC | Co-Cr | Ni-Ti | SUS/Si-DLC |
|--|----------|----------|----------|----------|-----------------|---------|------------------|-------|-------|------------|
| Coagulation factor V [FA5] | 251.5 | 6.05 | 35.80 | 0.63 | 1 | 0.733 | 0.068 | 0.118 | 0.060 | 1.153 |
| Collagen alpha-1(VIII) chain [CO8A1] | 73.3 | 9.61 | 0.00 | 1.34 | 1 | 0.372 | 0.066 | 0.210 | 0.047 | 1.167 |
| Complement C1q subcomponent subunit A [C1QA] | 26.0 | 9.11 | 28.49 | 11.02 | 1 | 0.044 | 0.042 | 0.041 | 0.032 | 0.355 |
| Complement C1q subcomponent subunit B [C1QB] | 26.7 | 8.63 | 50.68 | 18.18 | 2 | 0.088 | 0.161 | 0.129 | 0.044 | 0.720 |
| Complement C1r subcomponent [C1R] | 80.1 | 6.21 | 147.47 | 17.16 | 8 | 0.152 | 0.031 | 0.069 | 0.024 | 0.416 |
| Complement C1s subcomponent [C1S] | 76.6 | 4.96 | 180.34 | 15.99 | 7 | 0.154 | 0.043 | 0.085 | 0.111 | 0.390 |
| Complement C3 [CO3] | 187.0 | 6.40 | 875.47 | 16.60 | 17 | 0.541 | 0.085 | 0.164 | 0.069 | 0.986 |
| Complement C4-A [CO4A] | 192.7 | 7.08 | 75.46 | 3.61 | 1 | 0.765 | 0.076 | 0.202 | 0.074 | 1.224 |
| Complement C4-B [CO4B] | 192.6 | 7.27 | 68.43 | 3.61 | 1 | 0.830 | 0.068 | 0.372 | 0.074 | 1.224 |
| Complement component C9 [CO9] | 63.1 | 5.59 | 87.23 | 14.13 | 4 | 0.411 | 0.091 | 0.121 | 0.053 | 0.869 |
| Complement factor B [CFAB] | 85.5 | 7.06 | 0.00 | 1.83 | 1 | 0.638 | 0.069 | 0.889 | 0.050 | 1.418 |
| Fibrinogen alpha chain [FIBA] | 94.9 | 6.01 | 579.65 | 10.97 | 10 | 1.716 | 0.085 | 0.215 | 0.066 | 1.459 |
| Fibrinogen beta chain [FIBB] | 55.9 | 8.27 | 316.51 | 18.33 | 7 | 3.771 | 0.037 | 0.133 | 0.052 | 1.972 |
| Fibrinogen gamma chain [FIBG] | 51.5 | 5.62 | 337.08 | 32.45 | 9 | 4.293 | 0.152 | 0.182 | 0.057 | 1.956 |
| Fibrinectin [FINC] | 262.5 | 5.71 | 410.77 | 3.86 | 5 | 1.352 | 0.141 | 0.108 | 0.049 | 1.153 |
| Ig alpha-2 chain C region [IGHA2] | 36.5 | 6.10 | 90.59 | 9.41 | 1 | 0.337 | 0.097 | 0.107 | 0.096 | 0.578 |
| Ig gamma-1 chain C region [IGHG1] | 36.1 | 8.19 | 2463.90 | 55.76 | 10 | 0.340 | 0.048 | 0.146 | 0.036 | 0.748 |
| Ig gamma-2 chain C region [IGHG2] | 35.9 | 7.59 | 718.02 | 36.20 | 5 | 0.478 | 0.065 | 0.151 | 0.039 | 0.789 |
| Ig gamma-3 chain C region [IGHG3] | 41.3 | 7.90 | 1,000.44 | 42.44 | 4 | 0.318 | 0.045 | 0.132 | 0.031 | 0.751 |
| Ig heavy chain V-III region GAL [HV320] | 12.7 | 8.48 | 0.00 | 7.76 | 1 | 0.366 | 0.038 | 0.294 | 0.030 | 0.751 |
| Ig heavy chain V-III region VH26 [HV303] | 12.6 | 8.28 | 95.34 | 16.24 | 1 | 0.644 | 0.080 | 0.119 | 0.073 | 1.013 |
| Ig kappa chain C region [IGKC] | 11.6 | 5.87 | 2942.73 | 64.15 | 5 | 0.239 | 0.060 | 0.098 | 0.050 | 0.615 |
| Ig kappa chain V-I region CAR [KV104] | 11.7 | 9.41 | 0.00 | 16.82 | 1 | 0.332 | 0.076 | 0.206 | nd | 0.718 |
| Ig kappa chain V-I region HK102 (Fragment) [KV110] | 12.8 | 6.51 | 57.40 | 15.38 | 1 | 0.418 | 0.036 | 0.265 | 0.058 | 0.812 |
| Ig kappa chain V-I region Lay [KV113] | 11.8 | 7.96 | 36.52 | 8.33 | 1 | 0.254 | 0.014 | 0.181 | nd | 0.587 |
| Ig kappa chain V-I region Roy [KV116] | 11.8 | 5.36 | 32.93 | 7.41 | 1 | 0.344 | nd ¹⁾ | 0.194 | nd | 0.545 |
| Ig kappa chain V-III region B6 [KV301] | 11.6 | 9.25 | 83.10 | 16.67 | 1 | 0.431 | 0.225 | 0.233 | 0.187 | 0.881 |
| Ig kappa chain V-III region NG9 (Fragment) [KV303] | 10.7 | 6.52 | 35.19 | 9.00 | 1 | 0.298 | 0.054 | 0.166 | 0.022 | 0.539 |
| Ig kappa chain V-III region SIR [KV302] | 11.8 | 8.48 | 127.44 | 39.45 | 1 | 0.270 | 0.051 | 0.176 | 0.041 | 0.547 |
| Ig kappa chain V-III region TI [KV304] | 11.8 | 8.50 | 135.73 | 39.45 | 1 | 0.479 | 0.060 | 0.129 | 0.031 | 0.651 |
| Ig kappa chain V-III region VG (Fragment) [KV309] | 12.6 | 4.96 | 0.00 | 26.09 | 1 | 0.409 | 0.387 | 0.383 | 0.385 | 0.367 |
| Ig kappa chain V-IV region Len [KV402] | 12.6 | 7.93 | 54.77 | 7.89 | 1 | 0.604 | 0.064 | 0.259 | 0.052 | 0.933 |
| Ig lambda chain V-III region LO1 [LV302] | 11.9 | 5.08 | 0.00 | 7.21 | 1 | 0.497 | 0.026 | 0.517 | 0.013 | 0.773 |
| Ig lambda-2 chain C regions [LAC2] | 11.3 | 7.24 | 1365.87 | 79.25 | 2 | 0.403 | 0.077 | 0.099 | 0.060 | 0.749 |
| Ig lambda-7 chain C region [LAC7] | 11.3 | 8.28 | 555.88 | 55.66 | 1 | 0.261 | 0.064 | 0.076 | 0.047 | 0.589 |
| Ig mu chain C region [IGHM] | 49.3 | 6.77 | 1777.56 | 34.73 | 4 | 0.226 | 0.087 | 0.124 | 0.092 | 0.471 |
| Ig mu heavy chain disease protein [MUCB] | 43.0 | 5.24 | 1676.62 | 38.11 | 1 | 0.244 | 0.089 | 0.124 | 0.096 | 0.452 |
| Immunoglobulin lambda-like polypeptide 5 [IGLL5] | 23.0 | 8.84 | 1158.28 | 35.05 | 2 | 0.388 | 0.098 | 0.101 | 0.076 | 0.851 |
| Serum albumin [ALBU] | 69.3 | 6.28 | 814.77 | 29.56 | 18 | 0.515 | 0.068 | 0.260 | 0.061 | 1.644 |
| Vitronectin [VTNC] | 54.3 | 5.80 | 99.07 | 16.53 | 7 | 0.612 | 0.050 | 0.147 | 0.033 | 0.967 |
| von Willebrand factor [VWF] | 309.1 | 5.48 | 0.00 | 0.64 | 1 | 0.236 | 0.088 | 0.228 | 0.059 | 1.232 |

¹⁾nd, not detected.

吸着量 (SUS=1.00) : ■ 2倍以上, □ 1/2以下, ■ 1/5以下

表3. 高分子材料に吸着する血液凝固関連蛋白質の比較定量解析結果

| Description | MW [kDa] | Calc. pI | Score | Coverage | Unique Peptides | PHEMA | PMEA | PEOEVE | PTHFVE | PMe3A |
|--|----------|----------|---------|----------|-----------------|-------|-------|--------|-----------------|--------|
| Coagulation factor V [FAS] | 251.5 | 6.05 | 41.02 | 0.63 | 1 | 0.388 | 0.079 | 0.298 | 0.059 | 1.191 |
| Complement C1q subcomponent subunit A [C1QA] | 26.0 | 5.11 | 46.18 | 11.02 | 1 | 2.734 | 0.250 | 0.342 | nd ^a | 16.248 |
| Complement C1r subcomponent [C1R] | 80.1 | 6.21 | 35.72 | 2.13 | 1 | 1.167 | 0.012 | 0.573 | nd | 2.446 |
| Complement C1s subcomponent [C1S] | 76.6 | 4.96 | 28.49 | 3.49 | 2 | 1.464 | 0.075 | 0.228 | 0.121 | 2.753 |
| Complement C3 [CO3] | 187.0 | 6.40 | 1991.45 | 26.70 | 34 | 0.935 | 0.231 | 1.227 | 0.223 | 5.535 |
| Complement C4-A [CO4A] | 192.7 | 7.08 | 723.81 | 14.51 | 1 | 1.207 | 0.598 | 1.034 | 0.347 | 7.346 |
| Complement C4-B [CO4B] | 192.6 | 7.27 | 855.34 | 14.51 | 1 | 1.255 | 0.556 | 1.023 | 0.347 | 7.346 |
| C4b-binding protein alpha chain [C4BPA] | 67.0 | 7.30 | 107.39 | 16.58 | 6 | 1.048 | 0.381 | 0.981 | 0.397 | 5.591 |
| C4b-binding protein beta chain [C4BPB] | 28.3 | 5.14 | 43.88 | 5.86 | 1 | 0.889 | 0.491 | 0.677 | 0.188 | 9.606 |
| Complement C5 [CO5] | 188.2 | 6.52 | 161.86 | 3.40 | 3 | 0.920 | 0.092 | 0.989 | 0.106 | 2.211 |
| Complement component C9 [CO9] | 63.1 | 5.59 | 63.54 | 8.94 | 3 | 0.541 | 0.071 | 0.298 | 0.065 | 2.155 |
| Complement factor B [CFAB] | 85.5 | 7.06 | 0.00 | 1.83 | 1 | 0.986 | 0.045 | 0.884 | 0.039 | 1.171 |
| Fibrinogen alpha chain [FIBA] | 94.9 | 6.01 | 509.54 | 16.05 | 13 | 0.781 | 0.058 | 0.492 | 0.066 | 1.365 |
| Fibrinogen beta chain [FIBB] | 55.9 | 8.27 | 131.65 | 17.52 | 9 | 0.664 | 0.034 | 0.406 | 0.054 | 1.377 |
| Fibrinogen gamma chain [FIBG] | 51.5 | 5.62 | 217.85 | 31.13 | 10 | 0.645 | 0.045 | 0.461 | 0.038 | 1.149 |
| Fibronectin [FN1C] | 262.5 | 5.71 | 159.62 | 0.71 | 1 | 0.506 | 0.261 | 0.579 | 0.238 | 3.265 |
| Ig alpha-2 chain C region [IGHA2] | 36.5 | 6.10 | 37.16 | 9.41 | 1 | 1.048 | 0.287 | 0.326 | 0.241 | 3.849 |
| Ig gamma-1 chain C region [IGHG1] | 36.1 | 8.19 | 1687.89 | 42.42 | 6 | 0.555 | 0.051 | 0.456 | 0.031 | 1.835 |
| Ig gamma-2 chain C region [IGHG2] | 35.9 | 7.59 | 414.59 | 26.07 | 5 | 0.523 | 0.036 | 0.440 | 0.040 | 1.493 |
| Ig gamma-3 chain C region [IGHG3] | 41.3 | 7.90 | 1183.90 | 32.10 | 3 | 0.825 | 0.047 | 0.448 | 0.046 | 1.973 |
| Ig heavy chain V-III region BUT [HV306] | 12.4 | 9.25 | 36.20 | 16.52 | 1 | 0.931 | 0.068 | 0.317 | 0.041 | 2.186 |
| Ig heavy chain V-III region GAL [HV320] | 12.7 | 8.48 | 0.00 | 7.76 | 1 | 1.169 | 0.156 | 1.243 | 0.068 | 4.457 |
| Ig heavy chain V-III region TE1 [HV316] | 12.8 | 8.50 | 35.69 | 15.97 | 1 | 0.900 | 0.061 | 0.335 | 0.071 | 1.655 |
| Ig heavy chain V-III region VH26 [HV303] | 12.6 | 8.28 | 104.19 | 16.24 | 1 | 0.944 | 0.030 | 0.293 | 0.070 | 1.434 |
| Ig kappa chain C region [IGKC] | 11.6 | 5.87 | 1728.03 | 64.15 | 5 | 0.476 | 0.070 | 0.409 | 0.086 | 1.738 |
| Ig kappa chain V-I region HK102 (Fragment) [KV110] | 12.8 | 6.51 | 38.82 | 15.38 | 1 | 0.778 | 0.118 | 0.443 | 0.058 | 2.666 |
| Ig kappa chain V-I region Lay [KV113] | 11.8 | 7.96 | 0.00 | 8.33 | 1 | 0.575 | 0.048 | 0.436 | nd | 1.543 |
| Ig kappa chain V-III region B6 [KV301] | 11.6 | 9.25 | 34.59 | 16.67 | 1 | 1.010 | 0.616 | 1.171 | 0.548 | 3.067 |
| Ig kappa chain V-III region SIE [KV302] | 11.8 | 8.48 | 45.05 | 22.94 | 2 | 0.944 | 0.140 | 0.688 | nd | 2.307 |
| Ig kappa chain V-IV region Len [KV402] | 12.6 | 7.93 | 80.28 | 7.89 | 1 | 0.677 | 0.094 | 0.568 | 0.152 | 1.998 |
| Ig lambda chain V-III region LO1 [LV302] | 11.9 | 5.08 | 30.31 | 7.21 | 1 | 0.619 | 0.034 | 0.721 | 0.117 | 1.152 |
| Ig lambda-2 chain C regions [LAC2] | 11.3 | 7.24 | 861.47 | 65.09 | 2 | 0.556 | 0.097 | 0.444 | 0.091 | 2.903 |
| Ig lambda-7 chain C region [LAC7] | 11.3 | 8.28 | 296.57 | 55.66 | 1 | 0.610 | 0.088 | 0.561 | 0.061 | 2.343 |
| Ig mu chain C region [IGHM] | 49.3 | 6.77 | 2070.82 | 44.69 | 8 | 2.301 | 0.323 | 1.141 | 0.285 | 6.867 |
| Ig mu heavy chain disease protein [MUCB] | 43.0 | 5.24 | 1920.61 | 42.20 | 1 | 2.366 | 0.327 | 1.145 | 0.301 | 6.991 |
| Immunoglobulin lambda-like polypeptide 5 [IGLL5] | 23.0 | 8.84 | 737.56 | 34.58 | 3 | 0.605 | 0.121 | 0.473 | 0.188 | 3.373 |
| Integrin alpha-1 [ITA1] | 150.8 | 6.29 | 0.00 | 1.10 | 1 | 0.514 | 0.036 | 0.295 | 0.022 | 1.523 |
| Serum albumin [ALBU] | 69.3 | 6.28 | 699.54 | 27.59 | 17 | 0.255 | 0.041 | 0.088 | 0.036 | 0.368 |
| Vitreonectin [VTNC] | 54.3 | 5.80 | 29.16 | 7.32 | 3 | 1.151 | 0.107 | 0.430 | 0.070 | 1.181 |

^and, not detected.

吸着量 (UHMWPE=1.00): ■5倍以上, ■2倍以上, ■1/2以下, ■1/5以下

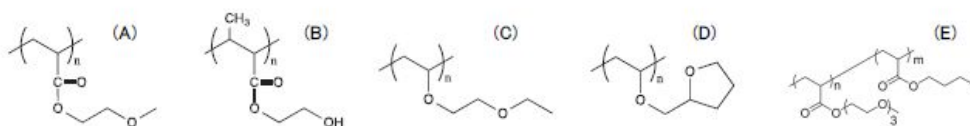


図1. 高分子材料の化学構造. A) PMEA, B) PHEMA, C) PTHFVE, D) PEOEVE, E) PMe3A.