

201427023B

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 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 新見伸吾

平成 27 (2015) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告	
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 配島 由二	30
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	42
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	71
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 澤田 留美	84
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	105
6. アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析 河上 強志	112
7. タンパク質吸着の動力的解析 河上 強志	118
8. 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	127
9. 中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成 田中 賢	148
10. 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	155

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）

161

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

I. 総合研究報告

総合研究報告書
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 薮島由二 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 再生・細胞医療製品部 第二室長
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
田中賢 山形大学大学院理工学研究科 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血液適合性を含めた生体適合性を *in vitro* 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。

血液適合性等の異なる様々な材料について基礎データの取得及び検証実験を行った結果、各種材料の血液適合性等は表面化学状態、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。また、チタンの Ca(OH)_2 処理により高いアパタイト形成能が付与され、hMSC の骨分化誘導が促進されることが明らかになった。既存試験法の予備的検証実験においては、本邦通知（薬食機発 0301 第 20 号、平成 24 年 3 月）及び、現在、改訂作業が進められている ISO/WD 10993-4.2（血液適合性試験）に掲げられている試験項目について基礎的検討を基に妥当性評価を行った結果、高分子材料の血液適合性は TAT 及び β -TG を指標として評価できる可能性が示された。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、材料表面近傍の水和状態に着目した分子動力的シミュレーションにより予測できる可能性が示された。高分子材料に対する蛋白質吸着の抑制には、蛋白質の離脱時の分子間相互作用を誘起しない表面の設計が重要であること、ポリマーの一次構造の制御により中間水を制御することが可能であることが判明した。歯科インプラントに関する研究では、歯科用インプラントの承認審査で行うべき疲労試験のワーストケース設定に関する考えについて、「課題解決に向けた提言」として取りまとめ、ワーストケース選定のためのフローチャート案（ISO 14801 準拠）の提案を行った。

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中で、循環器系医療機器はその他の医療機器と比較して圧倒的に使用頻度が多く、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。

本研究では、血液適合性を含めた生体適合性の異なる様々な材料について、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高分子材料の化学構造及び一次構造、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等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の疲労試験におけるワーストケースの選定の考え方について、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解釈の統一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、シリカ粒子及び金表面に MPC、CBMA、SBMA、HEMA、mOEGMA、TMAEMA 及び BMA のポリマーブランチを形成し、X 線光電子分光、分光エリプソメーター及び AFM 等により表面構造及び特性、NMR により水和構造、AFM フォースカーブにより表面相互作用、AFM フォースカーブ及び QCM-D により及び蛋白質との相互作用を解析した（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、血液適合性の異なる 23 種類の材料、DLC 系ステント材料及び新たに合成された生体適合性高分子に吸着するヒト血漿蛋白質を試料として、LC-MS/MS (LTQ/OrbiTrap 又は Q-Exactive/Advance Nano UPLC) を用いた網羅的比較定量解析及び絶対定量により、マーカ蛋白質の選定と検証を行った（齧島）。アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析では、チタンにカルシウムを導入し、表面形状及び表面化学状態を解析した。蛋白質吸着の動力学解析に関する研究では、水晶板上にスピノコータを用いて PMEA、PHEMA 及び MEA/

HEMA ランダム共重合体等をコーティングした QCM センサーと種々の濃度の ALB、FIB、FINC 及び VTNC 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、PMEA に含まれる酸素原子に対する水分子の配置、水の吸着エネルギーを比較し、さらに中間水が存在するとされるメトキシ基の酸素原子に対する水の相対速度、官能基周辺の水分子の捕捉時間等を調べた（植松）。血液適合性試験では、PET、PP あるいは PP-low bind チューブ中で PC、PMEA、PHEMA、MEA/HEMA ランダム共重合体材料、PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A 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）の蛋白質量を市販 ELISA により測定した（宮島）。regio 選択的な閉環メタセス重合法（ROMP）を用いてエチレングリコール構造を主鎖または副鎖に導入した新規ポリマーを合成し、DSC 法により中間水を、ヒト血小板粘着試験により抗血栓性を評価した（田中）。

(3) 細胞挙動解析

PMEA、PHEMA、MEA/HEMA ランダム共重合体、PMe3A、PTHFVE、PEOEVE の材料上で、hMSC、THP-1 細胞、HUVEC、TIME-GFP を常法に従って 1 日間又は 4 日間培養して、細胞内の遺伝子発現挙動解析を実施した。

また、カルシウム導入処理をしたチタン表面上で hMSC を 1 日培養し、細胞内の遺伝子発現解析を実施した。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 を用いて 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、TCPS、PET を PMEA および MEA/HEMA ランダム共重合体でコートした上で hMSC を常法に従って 2 日間培養し、TCPS、PC を PMEA、PHEMA、PMe3A、PTHFVE、PEOEVE でコートした上で THP-1 を常法に従って 1 日間又は 2 日間培養して、蛋白質発現網羅的解析、活性化マーカー蛋白質及び IL-8 の発現解析を実施した。蛋白質発現網羅的解析においては、PBS で洗浄した細胞を細胞溶解液に溶解し、2D clean 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 Nano LC/MS/MS ショットガン解析に供した後、PD v1.3/Mascot/SwissProt 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。活性化マーカー蛋白質の発現解析においては、冷 FACSBuffer で洗浄後、ヒトγグロブリン、さらに FITC 標識した抗活性化マーカー蛋白質抗体あるいはコントロール IgG1 とインキュベーションした THP-1 細胞を Flow Cytometry で解析した。THP-1 細胞培養上清中の IL-8 の量は市販の ELISA キットを用いて測定した（加藤）。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

アカデミア、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本歯科材料工業協同組合が連携し、歯科インプラントの機械強度に係る疲労試験の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について、審査側と申請者側で問題と考えている事項を把握し、明確な科学的エビデンスに基づき検討した。また、疲労試験におけるワーストケース設定に関し、FEM を用いた実験を行った（佐々木）。

2. 倫理面の配慮

本研究に用いた hMSC、HUVEC、TIME-GFP 及び THP-1 細胞は、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

イオン性ポリマーブラシ表面での水分子の自己拡散定数は非常に小さい値であった。カチオン性及びアニオン性側鎖を有する同種ブラシ表面では純水中で 100 nm 以上の距離から強い排斥が観測された。BSA の吸着量を BSA の理論単層吸着量と比較すると、双性イオン型及び非イオン型ポリマーブラシ表面でははるかに下回ったが、イオン性ポリマーブラシ表面では上回った。BSA とカチオン性側鎖を有す

るポリマーブラシ表面の相互作用、Lysと疎水性の側鎖及びアニオン性の電位を有するポリマーブラシ表面の相互作用は強かった。カルボキシル基、アミノ基、メチル基との相互作用は、双性イオン性側鎖を有するブラシ表面ではいずれも低く、カチオン性側鎖を有するブラシ表面ではカルボキシル基と強く、疎水性の側鎖を有するブラシ表面ではメチル基とアミノ基と強く、アニオン性の側鎖を有するブラシ表面ではいずれとも相互作用を示さなかった（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ーの探索に関する研究では、網羅的プロテオミクス解析により13種類の血液適合性マーカー候補を選定し、標的プロテオミクス解析によりそのマーカー候補から8種類が利用できる可能性を見出した。血管ステントの新たな金属材料である SUS/30%F/DLC に対する血液適合性評価マーカー候補蛋白質の吸着はその他の材料と比較して顕著に抑制されることが判明した。また、蛋白質吸着挙動から判定した新規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（藪島）。アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析では、Ca(OH)₂処理によりチタン表面に水に不溶性のチタン酸カルシウムが形成された。蛋白質吸着の動力学解析に関する研究では、どの蛋白質においても結合定数及び結合速度定数は汎用ポリマー（PET、PBT、PA6及び PA66）

より生体適合性ポリマー（PHEMA、PMEA及び HEMA/MEA ランダム共重合）のほうが小さく、解離定数及び解離速度定数は、汎用ポリマーより生体適合性ポリマーのほうが大きく、その傾向は特に FIB 及び VTNC で顕著であった（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、PMEA のエステル結合カルボニル酸素原子はメトキシ基の酸素原子に比べて水分子の吸着エネルギーが大きく、水分子を取り込みやすいことが示された。さらに、材料に吸着させた水分子に対し、周りに飽和状態で水分子を配置したうえでシミュレーションを行ったところ、エステル結合カルボニル酸素原子に吸着させた水分子は周りの水分子に比べて動きが拘束される傾向にあり、これによって不凍水を表現する可能性が示唆された。メトキシ基近くにとどまり続ける水と遠くに存在し続ける水があることが判明し、これが中間水にあたると考えられた（植松）。医用材料の血液適合性試験では、補体系マーカー（C3a、C5a、SC5b-9）で陽性対照と陰性対照シートにおける差が観察されなかったのに対し、TAT 及びβ-TG では陽性対照シートで増加し、HEMA/MEA シートでは MEA の増加に伴い減少し、PHEMA、PMe₃A、PTHFVE、PMEA、PEOEVE の順番で低下した（宮島）。中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成に関する研究では、エチレングリコールユニット数の増加に伴い中間水の増加が観察され、0.01g/g 以上の中間水の存在で血小板の粘着が抑制された（田中）。

(3) 細胞挙動解析

CaCl₂処理に比べ Ca(OH)₂処理をしたチタン表面上で1日培養した hMSC のほうが、骨分化関連遺伝子の発現増加の程度が顕著に高かった。hMSC において、細胞を運動性や未分化性の維持に関与する EMT Pathway の亢進が PMEА、PHEMA、MEA/HEMA コポリマーで認められ、Notch 誘導による EMT Pathway の亢進は PMEА のみにより顕著に亢進された。THP-1において、遺伝子群の発現変化が疾病関連機能及び生体機能に及ぼす影響について調べた結果、PMEА で上昇する機能が多くのに対し MEА が低下する機能が多く、コポリマーで影響を受ける機能は少なかった。TIME-GFP で同様に調べた結果、PMe3A で “Glucose metabolism disorder” など4種類が上昇し、“differentiation of cell” など8種類が低下、PEOEVE で aortic disorder” など3種類が上昇し、“differentiation of epithelial cells” など25種類が低下、PMEА で “proliferation of hematopoietic progenitor cells” など2種類が上昇し、“development of head” など2種類が低下した(澤田)。hMSC における発現蛋白質は PET、PMEА、PHEMA、MEA/HEMA コポリマーで細胞の集合及び組織化や細胞機能と維持に関わる機能に関連する蛋白質が多く変動したが、その方向性及び程度は材料により大きく異なった。THP-1細胞においては、PMEА で炎症系、血液凝固関連及び細胞形態や接着に関与する一群の蛋白質誘導が低下する傾向が認められた。また、CD54の発現は TCPS を対照とすると PMe3A、PEOEVE で2倍以上増加したが、CD86の発現はほとんど変わらなかった。

た。一方、培養上清中の IL-8の量は、PMe3A>>PEOEVE>> PMEА>PTHFVE>PHEMA の順番であった(加藤)。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

疲労試験のワーストケースの選定の基本的な考えについて、インプラント形状における長さ、径、アングルの有無、嵌合機構等の形状に関して審査基準に関する考え方を取りまとめると共に、FEMに加えて静的荷重試験を加えることを検討し、ワーストケース選定のためのフローチャート案を取りまとめて提案した(佐々木)。

D. 考察

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

イオン性ポリマーブラシ表面において、水分子がポリマー鎖と強く相互作用し、その運動性が抑制されること、同種ブラシ表面における斥力は静電的な相互作用に由来することが示された。BSAは生理的条件下で負に荷電していることから、多層吸着層の形成はカチオン性ポリマーブラシ表面との静電的な相互作用によると考えられる。ポリマーブラシ表面と蛋白質の相互作用において、単層以下での吸着量は両者の直接的相互作用により決まるため吸着量と吸着力は相関するのに対し、多層の吸着量は表面に吸着した全ての蛋白質を評価するため相関しないと考えられること、両者の静電的あるいは疎水的相互作用は、接触後の離脱を妨げる力として働いていることが明らかになった。バイオマテリアルにおいて、蛋白質との非特異的な相互作用を排除するためには、官能基レベルの相互作用を回避する必要があることが示された(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、血液凝固に関与するタンパク質群をマーカ候補として選定した。当該マーカ蛋白質の吸着挙動を指標として評価した DLC 系ステント材料の血液適合性は、過去に報告された *in vitro* 試験、動物実験及び臨床成績と一致したほか、新規高分子材料の血液適合性も蛋白質吸着特性から予測できることが示唆されたことから、材料表面の蛋白質吸着挙動に着目した解析法は医用材料の血液適合性を予測・評価するための新たな *in vitro* 試験法として妥当且つ有用であることが示唆された（藪島）。アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析では、チタンへの $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 処理による高いアパタイト形成能の付与は、水に不溶のチタン酸カルシウムの形成によるものであり、それには早期のリン酸イオンの吸着の関与が示唆された。蛋白質吸着の動力学解析に関する研究では、特に FIB 及び VTNC の吸着挙動により高分子材料の血液適合性をスクリーニングできる可能性が示された（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、本法は MEA50 量体周辺に存在する水分子が不凍水であるかの指標として使える可能性、水分子の補捉時間により中間水を示しうる可能性が見いだされた（植松）。血液適合性試験については、血液適合性が低い高分子材料でマーカ蛋白質産生量が

増加し、血液適合性が高い材料においてマーカ蛋白質産生量が減少した TAT 及び β -TG が、評価試験として適している可能性が示された（宮島）。中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の作成に関する研究では、中間水は不凍水と蛋白質との接触を抑制し、不凍水による吸着タンパク質の構造変化を低下させることにより、高分子材料の血小板への吸着を低下させたと考えられる（田中）。

(3) 細胞挙動解析

CaCl_2 あるいは $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 処理をしたチタン表面上での hMSC の骨分化関連遺伝子の発現プロファイルの違いは、チタン表面のカルシウムイオン導入量及びアパタイト形成量の違いによる可能性が示された。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、幹細胞用機能（未分化性等）の獲得などが示されており、MEA/HEMA 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及ぼす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。TIME-GFP においては、コーティングするポリマーの種類により血管内皮細胞の機能に与える影響は異なることが示された（澤田）。材料による hMSC における発現蛋白質の違いは、材料表面への吸着蛋白質の種類や量の違いによるものと考えられる。THP-1 細胞については PMEA が血液凝固及び炎症を促進する可能性は低いこと、血液適合性が高いことが

示されている高分子材料でCD54の発現は低く、ほぼ同様の傾向がIL-8で観察されることが明らかになった（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の選定には、フローチャートのような考え方の導入により、合理的かつ効率的な判断が可能となり審査の問題点の一部の改善につながるものと考えられる。申請者側に対しては、機械強度に関して科学的根拠に基づき説明可能な資料の作成の必要性が示された（佐々木）。

E. 結論

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

材料表面の違いにより、材料表面間における相互作用、表面近傍の水の運動性、蛋白質との相互作用は異なることが示され、蛋白質の離脱時の分子間相互作用を誘起しない表面の設計が蛋白質吸着に重要であることが明らかになった。引き続きNMR及びAFMフォースカーブを基盤技術として、材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析を高分解能で解析できる方法論を開発する必要がある（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、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、選定されたマーカ蛋白質の有用性を更に検証するため、標的プロテオミクスによる絶対定量を行う（藪島）。アパタイト

形成におけるイオン吸着挙動の解析では、チタンを $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 処理することによる高いアパタイト形成能の付与は、チタン酸カルシウムの形成によることが示唆された。蛋白質吸着の動力的解析に関する研究では、QCMセンサーを用いたFIB及びVTNCに対する吸着挙動の動力的解析により高分子材料の血液適合性をスクリーニングできる可能性が示された。引き続き血栓性試験用材料をコーティングしたQCMセンサーを作製し、蛋白質の吸着試験方法を開発する必要がある（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、PMEA中に含まれる酸素原子に対する強制的な水素結合の形成時における吸着エネルギー比較及び吸着した水分子の拡散の検討により不凍水を示すことができる可能性、算出された酸素原子の周りに存在する水分子の捕捉時間が中間水の存在を示す指標となりうる可能性が示された。中間水の存在状態を判定する指標を選定するため、引き続き幾つかのモデル化合物の表面近傍における水分子の吸着エネルギーと個数を分子動力的シミュレーションにより算出し、比較検討する必要がある（植松）。高分子材料の血液適合性評価においてTAT及び β -TGを指標にすることが適している可能性が示された。引き続き生体適合性の異なる高分子材料を用いて、現行の血液適合性試験法に掲げられている血栓形成に係るマーカの特性及び妥当性を総合的に検証する必要がある（宮島）。中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の作成に関する研究では、高分子の一次制御による水和構

造と抗血栓性の制御に成功し、抗血栓性の発現メカニズムを解明するための新たな知見を得ることができた。引き続き主鎖又は側鎖構造を変化させた PMEA 類似体を合成し、DSC 法等を用いて高分子の物理化学的な物性と中間水量との相関性を検討する必要がある（田中）。

以上、材料表面への静的及び動的蛋白質吸着挙動を指標とした評価法並びに材料との接触に伴う血液中の TAT 及び β -TG 変動に基づく評価法は、医用材料の血液適合性を予測・評価する新たな *in vitro* 試験法として利用可能であることが示唆された。

(3) 細胞挙動解析

CaCl₂処理に比べCa(OH)₂処理をしたチタン表面上で1日培養したhMSCのほうが、骨分化の誘導能は顕著に高いことが明らかになった。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、EMAの割合が高いほうがより亢進されやすい可能性のあることが示唆された。高分子材料がTIME-GFPの機能に及ぼす影響の評価には、網羅的遺伝子解析だけでなく、接着や増殖等他の評価も考慮する必要性が示された（澤田）。様々な高分子材料上で培養したhMSCにおいて細胞の集合及び組織化や細胞機能と維持に関わる機能に関連する蛋白質が多く変動したが、その方向性及び程度は材料により大きく変動した。THP-1細胞の蛋白質発現解析では、PMEAで血液凝固及び炎症を促進する蛋白質群の発現が低いこと、高分子材料の血液適合性評価においてCD54とIL-8が有用である可能性が示された（加藤）。

以上、医用材料の血液適合性は、CD54発現量及びIL-8産生量を指標として評価できる可能性が示唆された。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

承認審査で特に問題となっている歯科用インプラントの疲労試験におけるワーストケース設定などについて科学的エビデンスに基づき学術的に検討、整理し、歯科用インプラントが真に具備する要件を再考し、「課題解決に向けた提言」として取りまとめ、ワーストケース選定のためのフローチャート案（ISO 14801 準拠）の提案を行った（佐々木）。

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, 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. J. Biomed. Mater. Res.

- Part A, 101:2630-2643 (2013)
- 2) Sawada R, Kono K, Isama K, Haishima Y, Matsuoka A. Calcium-incorporated titanium surface influence the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 101: 2573-2585 (2013)
- 3) Hoshino T, Narukawa Y, Haishima Y, Goda Y, Kiuchi F. Two new sulfated oleanan saponins from *Achyranthes* root. *J. Nat. Med.*, 67:386-389 (2013)
- 4) 中村里香, 酒井信夫, 靛島由二, 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 中岡竜介, 靛島由二, 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*, 33:56-63 (2015)
- 10) 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)
- 11) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human

- mesenchymal stem cells. *Biologicals*, 43:146-149 (2015)
- 12) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Okura H, Tsutsumi H, Kawamata S, Sato Y. Characterization of in vivo tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2R γ null mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products. *Regenerative Therapy*, 1:30-37 (2015)
- 13) 澤田留美. 再生医療等製品開発における動物実験—指針及び評価指標について—. *オベリスク*, 20:25-31 (2015)
- 14) 澤田留美. 再生医療等製品とバイオマテリアル, そして評価指標. *バイオマテリアル—生体材料—*, 33:7-8 (2015)
- 15) Sasaki H, Takeuchi I, Okada M, Sawada R, Kanie K, Kiyota Y, Honda H, Kato R. Label-free morphology-based prediction of multiple differentiation potentials of human mesenchymal stem cells for early evaluation of intact cells. *PLOS ONE*, 9, e93952 (2014)
- 16) Kono K, Niimi S, Sawada R. Cyclin D2 promotes the proliferation of human mesenchymal stem cells. *J. Bone Marrow Res*, 2:1000136 (2013)
- 17) Ito-Nagahata T, Kurihara C, Hasebe M, Ishii A, Yamashita K, Iwabuchi M, Sonoda M, Fukuhara K, Sawada R, Matsuoka A, Fujiwara Y. Stilbene analogs of resveratrol improve insulin resistance through activation of AMPK. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 77:1229-1235 (2013)
- 18) Sato Y, Tsutsumi H, Sawada R, Suzuki T, Yasuda S. Regulatory science research to facilitate the development of cell/tissue-processed products. *国立医薬品食品衛生研究所報告*, 131:16-19 (2013)
- 19) 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. 再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み, シーエムシー出版 東京 (2012) pp. 28-37
- 20) 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—. 再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み, シーエムシー出版 東京 (2012) pp. 38-46
- 21) Muragaki Y, Uematsu M, Iseki H, Umezu M. Analysis of benefit-risk balance in decision-making of the food and drug administration for premarket approval of therapeutic medical devices. *Advanced Biomedical Engineering*, 2:101-106 (2013)
- 22) Uematsu M, Asato K, Ichihashi T, Umezu M, Nakaoka R, Matsuoka A, Aomi S, Iimura H, Suzuki T, Muragaki Y, Iseki H. A surgical navigation system for aortic vascular surgery: a practical approach. *Conf. Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc*, 5327-5330 (2013)
- 23) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明. EUに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)
- 24) 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)
- 25) 伊佐間和郎. ナノマテリアルのin vitro安全性評価のための基礎研究—金属酸化物ナノ粒子に対する細胞応答—. 薬学雑誌, 134:731-735 (2014)
- 26) Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y. Analysis of isothiazolinone preservatives in polyvinyl alcohol cooling towels used in Japan. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 49:1209-1217 (2014)
- 27) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明. イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎—家庭用品に起因する症例を中心として. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology*, 8:147-161 (2014)
- 28) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明. 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高速液体クロマトグラフィーを用いた確認試験に関する検討. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 132:57-66 (2014)
- 29) Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y. Analysis of 19 preservatives in polyvinyl alcohol cooling towels used in Japan by high performance liquid chromatography with photo diode array detector. *Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2:122 (2015)
- 30) Inoue K, Inoue Y, Ishihara K. Effects of dynamics of water molecules at hydrophilic polymer brush surfaces on protein adsorption behavior. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn*, 37:333-336 (2012)
- 31) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Quantitative evaluation of interaction force between functional groups in protein and polymer brush surfaces. *Langmuir*, 30:2745-2751 (2014)
- 32) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Nano-scale molecular interaction force measurement for analysis of protein adsorption on the surfaces. *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, 39:185-188 (2014)
- 33) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Molecular Interaction Forces Generated during the Protein Adsorption to Well-defined Polymer Brush Surfaces. *Langmuir*, 31:3108-3114 (2015)
- 34) Hoshiba T, Nikaido M, Tanaka M. Characterization of the mechanisms of attachment of tissue-derived cell lines to blood-compatible polymers, *Adv. Healthcare Mater*, 3:775-784 (2014)
- 35) Tanaka M, Sato K, Kitakami E, Kobayashi S, Hoshiba T, Fukushima K. Design of biocompatible and biodegradable polymers based on

- intermediate water concept. *Polym. J.* 47:114-121 (2014)
- 36) Ogawa T, Vandamme K, Zhang X, Naert I, Possemiers T, Chaudhari A, Sasaki K, Duyck J. Stimulation of titanium implant osseointegration through high-frequency vibration loading is enhanced when applied at high acceleration. *Calcif. Tissue Int.* 95:467-475 (2014)
- 37) Chatterjee M, Hatori K, Duyck J, Sasaki K, Naert I, Vandamme K. High-frequency loading positively impacts titanium implant osseointegration in impaired bone. *Osteoporosis International* 26:281-290, (2014)
- 38) Shigemitsu R, Yoda N, Ogawa T, Kawata T, Gunji Y, Yamakawa Y, Ikeda K, Sasaki K. Biological-data-based finite-element stress analysis of mandibular bone with implant-supported overdenture. *Comput. Biol. Med.* 54:44-52 (2014)
- 39) 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, Ogasawara K. NKG2D(+) IFN- γ (+) CD8(+) T Cells Are Responsible for Palladium Allergy. *PLoS One.* 12;9(2):e86810 (2014)
- 40) Ikai H, Odashima Y, Kanno T, Nakamura K, Shirato M, Sasaki K, Niwano Y. In vitro evaluation of the risk of inducing bacterial resistance to disinfection treatment with photolysis of hydrogen peroxide. *PLoS One*, 25;8(11):e81316 (2013)
2. 学会発表
- 1) 新見伸吾. 医療機器の開発から承認申請に至るまでのプロセスで産業界が留意すべき点. 第2回 JMAC シンポジウム バイオ産業基盤としての国際標準化 (2015. 1・東京)
- 2) 新見伸吾. 次世代医療機器の評価指標作成事業の取り組み. 医療機器ガイドライン活用セミナー #5 (2014.1・東京)
- 3) 新見伸吾. ガイドライン等の作成—一次世代医療機器評価指標作成事業—. 平成 25 年度厚生科学研究費補助金/地球規模保険課題推進研究事業「医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究」 医療機器開発における留意点と国際標準化に関する取り組み (2014.2・東京)
- 4) 藪島由二. 第7部:発熱性物質試験. 説明会:医療機器の生物学的安全性評価に関連する規格等の最近の改正について (2012.5・東京)
- 5) 藪島由二. 第7部:発熱性物質試験:各試験法の特徴と操作方法等について. 医療機器の生物学的安全性試験法講習会 (2012.9・東京)
- 6) 藪島由二, 福井千恵, 柚場俊康, 松岡厚子. 溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012.11・仙台)

- 7) 藪島由二, 河上強志, 福井千恵, 田上昭人, 柚場俊康, 伊佐間和郎, 松岡厚子. DEHP 代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発: 可塑剤溶出量と溶血性の関係について. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012.11・仙台)
- 8) 植松美幸, 藪島由二, 中岡竜介, 松岡厚子, 瀬川勝智, 中野達也. 医用高分子材料の表面近傍における水和状態のシミュレーション的評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012.11・仙台)
- 9) 迫田秀行, 藪島由二, 松岡厚子. スクアレンによる超高分子量ポリエチレンの劣化機構に関する検討. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012.11・仙台)
- 10) 河野 健, 澤田留美, 伊佐間和郎, 藪島由二, 松岡厚子. チタン表面の化学処理による間葉系幹細胞の骨分化誘導. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012.11・仙台)
- 11) 藪島由二, 河上強志, 福井千恵, 田上昭人, 柚場俊康, 伊佐間和郎, 松岡厚子. DEHP 代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発: 可塑剤溶出量と溶血性の関係について. 日本薬学会第 133 年会 (2013.3・横浜)
- 12) 藪島由二, 澤田留美, 福井千恵, 松岡厚子. 間葉系幹細胞の増殖に及ぼすエンドトキシンの影響について: 蛋白質発現の網羅的解析による検討. 第 12 回日本再生医療学会総会 (2013.3・横浜)
- 13) 澤田留美, 藪島由二, 福井千恵, 河野 健, 松岡厚子. 間葉系幹細胞の増殖に及ぼすエンドトキシンの影響について: 遺伝子発現の網羅的解析による検討. 第 12 回日本再生医療学会総会 (2013.3・横浜)
- 14) Sawada R, Kono K, Isama K, Haishima Y, 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)
- 15) 植松美幸, 藪島由二, 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 (2013.7・青海)
- 16) 藪島由二, 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 (2013.11・船堀)
- 17) 藪島由二, 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 (2013.11・船堀)
- 18) 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, 藪

- 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 (2013.11・船堀)
- 19) 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 (2013.11・船堀)
- 20) 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 (2013.11・船堀)
- 21) 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 (2013.11・船堀)
- 22) 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 (2013.11・富山)
- 23) 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: ラット精巢に及ぼす DOTP の影響評価. 日本薬学会第 134 年会 (2014.3・熊本)
- 24) 齧島由二, 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 (2014.3・京都)
- 25) 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)
- 26) 植松美幸, 齧島由二, 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 (2014.5・名古屋)
- 27) 中岡竜介, 齧島由二, 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 (2014.6・仙台)
- 28) 齧島由二, 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 (2014.11・船堀)
- 29) 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, 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 DOTP 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 (2014.11・船堀)
- 30) 藪島由二, 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, 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 (2014.11・船堀)
- 31) 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, 藪島由二. 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 (2014.11・船堀)
- 32) 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, 藪島由二. 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 (2014.11・船堀)
- 33) 加藤玲子, 藪島由二, 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 (2014.11・船堀)
- 34) 植松美幸, 藪島由二, 中岡竜介, 中野達也, 瀬川勝智, 新見伸吾. 分子動力的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 (2014.11・船堀)
- 35) 迫田秀行, 柚場俊康, 向井智和, 新見伸吾, 藪島由二. 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 (2014.11・船堀)
- 36) 藪島由二. 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 (2015.3・品川)
- 37) 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 (2015,3・San Diego).
- 38) Miyajima-Tabata A, Sakai K, Kato R, Matsuoka A. Studies on cytotoxicity and genotoxicity in CHL cells cultured on MPC polymers. Eurotox 2012 (2012.6・Stockholm)
- 39) Kubo T, Hori T, Kuroda Y, Hojyo M, Miyajima A, Sunouchi M, Anne Corlu A, Morel F, Ozawa S, Sekino Y, Ishida S. Comparative analyses of genomic DNA methylation and gene expression in hepatic cells. 第 27 回日本薬物動態学会年会 (2012.11・東京)
- 40) 宮島敦子, 加藤玲子, 酒井恵子, 松岡厚子. 高分子医用材料上で培養した細胞の細胞毒性および遺伝毒性. 2012 バイオマテリアル学会 (2012.11・仙台)
- 41) Miyajima-Tabata A, Kato R, Sakai K, Matsuoka A. Effects of culture on polymer biomaterials on the cellular responses to chemicals. Eurotox 2013 (2013.9・Interlaken)
- 42) 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