

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 (2013.11・船堀)

43) 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 (2014.2・京都)

44) Miyajima-Tabata A, Kato R, Komoriya K, Niimi S. Cellular response of THP-1 cells cultured on the polymer biomaterials. Eurotox 2014 (2014.9・Edinburgh)

45) 宮島敦子, 小森谷薫, 田中賢, 比留間瞳, 加藤玲子, 新見伸吾. 血液適合性試験における HEMA/MEA ランダム共重合体材料に対する蛋白質マーカーの挙動について. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船堀)

46) Miyajima-Tabata A, Kawakami T, Komoriya K, Kato R, Niimi S, Isama K. Effects of metal oxide nanomaterials on cytotoxicity and immune response in THP-1 cells. The 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3・San Diego)

47) 加藤玲子, 佐藤正人, 小久保舞美, 河毛知子, 宮島敦子, 持田譲治, 松岡厚子. 積層化軟骨細胞シート上の同種 T 細胞におよぼす影響. 第 50 回日本人工臓器学会大会 (2012.11・福岡)

48) 宮島敦子, 河上強志, 加藤玲子, 酒井恵子, 小森谷薫, 新見伸吾, 伊佐間和郎. 酸化金属ナノマテリアルの

A549 細胞に対する細胞毒性および遺伝毒性. 日本薬学会第 134 年会 (2014.3・熊本)

49) 河上強志, 宮島敦子, 小森谷薫, 加藤玲子, 伊佐間和郎. NiO ナノ粒子の細胞毒性に及ぼす懸濁液中の二次粒子径の影響. 日本薬学会第 134 年会 (熊本, 2014.3)

50) 宮島敦子, 河上強志, 小森谷薫, 加藤玲子, 新見伸吾, 伊佐間和郎. 酸化金属ナノマテリアルに対する THP-1 細胞の細胞応答. 第 41 回日本毒性学会 (2014.7・神戸)

51) 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. 多指症組織由来細胞の免疫制御能の解析. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2014.10・鹿児島)

52) 河野 健, 新見伸吾, 澤田留美. 間葉系幹細胞における細胞分化と LINE-1 の発現について. 第 14 回日本再生医療学会総会 (2015.3・横浜)

53) 高田のぞみ, 河野健, 安田智, 澤田留美, 新見伸吾, 松山晃文, 佐藤陽治. 細胞増殖特性を利用した不死化細胞検出試験法の性能評価. 第 14 回日本再生医療学会総会 (2015.3・横浜)

54) 佐々木寛人, 高橋厚妃, 蟹江慧, 澤田留美, 本多裕之, 清田泰次郎, 加藤竜司. 骨髄由来および脂肪組織由来間葉系幹細胞の継代培養における品質劣化モニタリング. 第 14 回日本再生医療学会総会 (2015.3・横浜)

55) 澤田留美, 河野 健, 比留間瞳, 加藤玲子, 新見伸吾. 生体親和性高

- 分子材料によるヒト単球細胞の機能の制御について一遺伝子発現の網羅的解析による検討. 第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船橋)
- 56) Kono K, Niimi S, Sawada R. Analysis of Line1 expression in human mesenchymal stem cells, 12th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2014.6・Vancouver)
- 57) Sasaki H, Okada N, Kanie K, Kiyota Y, Honda H, Sawada R, Kato R. Image-based profiling of mesenchymal stem cells using non-label images. TERMIS-EU 2014 (2014.6・Genova)
- 58) 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・京都)
- 59) 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 (2014.3・京都)
- 60) 佐々木寛人, 蟹江慧, 澤田留美, 清田泰次郎, 本多裕之, 加藤竜司. 間葉系幹細胞の継代培養における品質劣化の細胞形態と発現プロファイリングとの相関解析. 第13回日本再生医療学会総会 (2014.3・京都)
- 61) 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 (2014.3・京都)
- 62) 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 (2013.12・神戸)
- 63) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Matsuyama A, Tsutsumi H, Kawamata S, 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 Diego)
- 64) Kono K, Sawada R, Matsuoka A. Overexpression of cyclin D2 promotes cell proliferation of human mesenchymal stem cells. 11th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2013.6・Boston)
- 65) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Kuroda T, Sawada R, Tsutsumi H, Kawamata S, Sato Y. Validation of in vivo tumorigenicity test for the process control of cell/tissue-engineered products using severe immunodeficient NOG mice. 11th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2013.6・Boston)
- 66) 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 (2013.5・東京)
- 67) 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—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 (2013.5・東京)
- 68) 河野 健, 澤田留美, 松岡厚子. 細胞・組織加工医療機器に用いられる間葉系幹細胞の品質評価. 第 12 回日本再生医療学会総会 (2013.3・京都)
- 69) 草川森士, 町田一彦, 安田智, 黒田拓也, 澤田留美, 伊藤守, 堤秀樹, 川真田伸, 佐藤陽治. 細胞・組織加工製品の製造工程管理法としての NOG マウス造腫瘍性試験系のバリデーション. 第 12 回日本再生医療学会総会 (2013.3・京都)
- 70) 澤田留美, 河野 健, 松岡厚子. 細胞・組織加工医療機器に用いられる間葉系幹細胞の品質評価—がん化の指標探索のための遺伝子発現解析—. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012.11・仙台)
- 71) Sasaki H, Matsuoka F, Takahashi A, Takeuchi I, Sawada R, Kiyota Y, Honda H, Kato R. Morphology-based prediction of differentiation potential of mesenchymal stem cells. 3rd TERMIS World Congress 2012 (2012.9・Vienna)
- 72) 澤田留美, 齋島由二, 福井千恵, 河野 健, 松岡厚子. 間葉系幹細胞の骨分化に及ぼすエンドトキシンの影響について(2)—遺伝子発現の網羅的解析による検討—. 第 11 回日本再生医療学会総会 (2012.6・横浜)
- 73) 齋島由二, 福井千恵, 澤田留美, 松岡厚子. 間葉系幹細胞の骨分化に及ぼすエンドトキシンの影響について(1)—蛋白質の網羅的発現解析による検討—. 第 11 回日本再生医療学会 (2012.6・横浜)
- 74) 佐々木寛人, 澤田留美, 清田泰次郎, 本多裕之, 加藤竜司. 骨髄由来間葉系幹細胞の画像情報解析による劣化度評価. 第 11 回日本再生医療学会総会 (2012.6・横浜)
- 75) 佐々木寛人, 高橋厚妃, 坪井泰樹, 澤田留美, 清田泰次郎, 本多裕之, 加藤竜司. 間葉系幹細胞画像の情報解析による細胞状態分類法の有効性. 第 11 回日本再生医療学会総会 (2012.6・横浜)
- 76) Sasaki H, Matsuoka F, Takeuchi I, Sawada R, Honda H, Kato R. Morphology-based cell quality assessment of differentiation potential of mesenchymal stem cells. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2012.6・Yokohama)
- 77) Uematsu M, Haishima Y, Nakaoka R, Nakano T, Segawa K, Niimi S. Developing a Biocompatibility Evaluation System Utilizing Molecular Dynamics Simulation of Hydration on Surface of Biomaterials. The 54th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (2015.5・Nagoya accepted)
- 78) 植松美幸, 高橋泰浩, 梅津光生, 中岡竜介, 新見伸吾, 青見茂之, 飯村浩, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋, 岩崎清隆. ユーザビリティを考慮した大血管ナビゲーションの設計開発.

- 第 23 回日本コンピュータ外科学会大会
(2014. 11・大阪)
- 79) 植松美幸, 此枝央人, 櫻井裕之, 正宗賢, 中岡竜介, 新見伸吾, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋. 皮弁挙上時の血管走行把握を支援するナビゲーション誤差検討. 第 22 回日本コンピュータ外科学会大会 (2013. 8・東京)
- 80) 植松美幸, 薮島由二, 中岡竜介, 松岡厚子, 瀬川勝智, 中野達也. 医用高分子材料の生体適合性評価指標開発に向けた分子動力的シミュレーション. 第 50 回日本人工臓器学会大会 (2012. 11・福岡)
- 81) 岸本眞治, 村垣善浩, 岡本淳, 吉光喜太郎, 鈴木孝司, 伊関洋, 吉澤晋, 梅村晋一郎, 植松美幸, 松岡厚子, 阿部信隆, 仲本秀和, 鍋木正志, 川畑健一, 石井宏志. 先端医療機器開発における国際標準化の役割. 第 33 回日本レーザー医学会総会 (2012. 10・大阪)
- 82) 安里権也, 植松美幸, 市橋琢弥, 梅津光生, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 飯村浩, 青見茂之, 山崎健二, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋. 解剖学的特徴点計測における誤差評価についての実験的検討. 第 21 回日本コンピュータ外科学会 (2012. 10・徳島)
- 83) 植松美幸, 市橋琢弥, 安里権也, 梅津光生, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 飯村浩, 吉見茂之, 山崎健二, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋. AAA Navigator の開発と臨床的評価の実際. 第 21 回コンピュータ外科学会 (2012. 10・徳島)
- 84) 市橋琢弥, 植松美幸, 安里権也, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 東隆, 山崎健二, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋. 弓部大動脈瘤用ステントグラフト留置過程のデータに基づく可視化に向けた初期的検討. 第 21 回日本コンピュータ外科学会大会 (2012. 10・徳島)
- 85) 此枝央人, 櫻井裕之, 植松美幸, 佐藤生馬, 上内洋輝, 正宗賢. 穿通枝皮弁 (DIEP flap) 挙上時の血管走行可視化の試み. 第 17 回日本形成外科手術手技学会 (2012. 7・東京)
- 86) 植松美幸, 薮島由二, 中岡竜介, 松岡厚子, 中野達也, 瀬川勝智. 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 1 報). 第 41 回医用高分子シンポジウム (2012. 6・東京)
- 87) Isama K, Kawakami T, Matsuoka A. Surface characteristics and apatite-forming ability of calcium-incorporating titanium. 25th European Conference on Biomaterials (2013. 9・Madrid)
- 88) 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. 11・船堀)
- 89) 薮島由二, 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—. 本薬学会第 134 年会 (2014. 3・熊本)
- 90) Isama K, Kawakami T, Miyajima A.

- Characteristics and cytotoxic effects of nanoparticles when coexisting with metal salts. 50th Congress of the European Societies of Toxicology (2014.9・Edinburgh)
- 91) 伊佐間和郎, 河上強志, 新見伸吾. 血液適合性材料に吸着するタンパク質の動力学的解析. 第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船堀)
- 92) 伊佐間和郎, 河上強志, 五十嵐良明. 亜リン酸エステル系酸化防止剤の細胞毒性及び皮膚感作性. 日本薬学会第135年会 (2015.3・神戸)
- 93) 配島由二, 福井千恵, 野村祐介, 藤澤彩乃, 山崎佳世, 熊田秀文, 井上薫, 森川朋美, 高橋美和, 河上強志, 伊佐間和郎, 柚場俊康, 宮崎謙一, 鄭雄一, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田緑. PVC製血液バッグに適用可能な新規可塑剤NJC-NPの毒性評価. 日本薬学会第135年会 (2015.3・神戸)
- 94) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Interaction forces related to protein adsorption on polymer brush surfaces. The Society For Biomaterials 2013 Annual Meeting and Exposition: Biomaterials Revolution Boston (2013.4・Boston)
- 95) 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 (2013.5・京都)
- 96) 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 (2013.9・金沢)
- 97) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Nano-force analysis for understanding protein-materials interactions. 2nd International Symposium on Nanomedicine Molecular Science 2013 (2013.10・Tokyo)
- 98) 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 (2013.11・船堀)
- 99) 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 (2013.12・横浜)
- 100) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Surface interaction forces governing protein adsorption analyzed by direct force measurement. The Society For Biomaterials 2014 Annual Meeting and Exposition: Pioneering the Future of Biomaterials (2014.4・Denver)
- 101) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. 表面で観測される力の解析に基づくタンパク質非吸着表面の創製. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 102) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. タンパク質吸着における分子間相互作用力の役割. 第43回医用高分子シンポジウム (2014.7・東京)
- 103) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. ポリマー表面における分子間相互作用力の精密解析とタンパク質吸着プロセスの理解. 第63回高分子討論会 長崎、 (2014.9・長崎)
- 104) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦.

- 種々の分子間相互作用力に基づくタンパク質吸着プロセスの理解. 第36回バイオマテリアル学会大会 (2014.1・船堀)
- 105) 井上祐貴, 石原一彦. マテリアル表面近傍の水和構造がタンパク質との相互作用に与える影響. 第36回バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船堀)
- 106) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Analysis of protein adsorption force generated at polymer surfaces for designing non-biofouling surfaces. The 10th International Polymer Conference (2014.12, ・Tsukuba)
- 107) Ishihara K, Sakata S, Inoue Y. Nanoforce measurements for understanding protein adsorption at the biocompatible surface. 8th International Symposium on Nanomedicine (2014.12, ・Matsuyama)
- 108) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. タンパク質吸着プロセスの理解を目指した分子間相互作用力の解析. 第24回日本MRS年次大会 (2014.12・横浜)
- 109) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢. 側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 110) 戸来奎介, 福田考作, 小林慎吾, 田中賢. 側鎖-側鎖間の炭素数を制御した新規PMEA類似体の合成とその抗血栓性評価. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 111) 福田考作, 戸来奎介, 小林慎吾, 田中賢. regio選択的な開環メタセシス重合による定序性ポリ(3,4-ジメトキシシクロオクテン)の合成とその抗血栓性評価. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 112) 片岡真依子, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. Regio選択的な開環メタセシス重合を用いた新規PTHFA類似体の合成とその血液適合性評価. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 113) Tsai M-Y, Inoue Y, Ota T, Fukushima K, Tanaka M. DSC study of hydrated aliphatic carbonyl polymers. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 114) 井上裕人, 佐藤千香子, 佐々木彩乃, 福島和樹, 田中賢. 抗血栓性脂肪族ポリカーボネートの細胞接着性と生分解性. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 115) 太田貴之, 蔡孟諭, 福島和樹, 田中賢. エーテル置換基を有する環状カルボニル化合物の合成と開環重合. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 116) 片岡真依子, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. テトラヒドロフラン環を側鎖に有する定序性ポリマーの合成. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 117) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢. 側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成とその水和構造解析. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 118) 泉井美幸, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. Poly(ω -methoxyalkyl acrylate)類の合成と抗血栓性評価. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 119) 甘三奇, 小林慎吾, 田中賢. 水酸基を有するポリ(メタ)アクリレート誘導体の合成とその血液適合性評価. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)

- 120) 福島和樹, 太田貴之, 高岡駿矢, 佐藤駿介, 松崎広大, 岸昂平, 田中賢. 有機分子触媒を用いた機能性バイオマテリアルの精密合成. 第63回高分子討論会 (2014. 9・長崎)
- 121) 福島和樹, 蔡孟諭, 太田貴之, 井上裕人, 岸昂平, 田中賢. 脂肪族エステル系ポリマーの抗血栓性と水和に及ぼす構造因子の解析. 第63回高分子討論会 (2014. 9・長崎)
- 122) 干場隆志, 佐藤一博, 大類寿彦, 丸山寛花, 遠藤千穂, 田中賢. 中間水が異なる高分子による細胞接着の制御とその応用. 第63回高分子討論会 (2014. 9・長崎)
- 123) 小林慎吾, 福田考作, 戸来奎介, 北上恵理香, 片岡真依子, 大澤康平, 田中賢. regioselective ROMP法を用いた定序性高分子の合成とバイオマテリアルへの応用. 第63回高分子討論会 (2014. 9・長崎)
- 124) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢. Regio 選択的な開環メタセシス重合による側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成とその水和構造解析. 第63回高分子討論会 (2014. 9・長崎)
- 125) Xue S, Kobayashi S, Tanaka M, Furusawa H. Measurements of hydration amount and viscoelasticity of biocompatible polymers using quartz-crystal microbalance with dissipation technique. SmsSys2014 (2014. 10・米沢)
- 126) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢. Synthesis of polymers having amide side-chains and analysis of hydration structure. SmsSys2014 (2014. 10・米沢)
- 127) 岸 昂平, 井上裕人, 佐々木彩乃, 佐藤千香子, 田中賢, 福島和樹. Polymeric Degradable Antimicrobials with Enhanced Blood Compatibility. SmsSys2014 (2014. 10・米沢)
- 128) 田中賢, 佐藤一博, 北上恵理香, 小林慎吾, 干場隆志, 福島和樹. 中間水コンセプトによる生体親和性高分子の設計と診断・治療デバイスへの応用. 第23回ポリマー材料フォーラム (2014. 11・奈良)
- 129) 泉井美幸, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. Poly(ω -methoxyalkyl acrylate)類の合成と抗血栓性評価. 第25回バイオマテリアル若手研究会 (2014. 11・八王子)
- 130) 片岡真依子, 小林慎吾, 田中賢. テトラヒドロフラン環を側鎖に有する定序性高分子の合成と抗血栓性評価. 2014 高分子学会東北支部会 (2014. 11・郡山)
- 131) 福島和樹. 機能性脂肪族ポリカーボネートを用いたバイオメディカル材料の新展開. 2014 高分子学会東北支部会 (2014. 11・郡山)
- 132) 佐藤一博, 小林慎吾, 綿引省吾, 及川昌彦, 干場隆志, 田中賢. エチレングリコール鎖に注目した Poly(2-methoxyethyl acrylate)類似体の高分子-水相互作用の解析と抗血栓性評価. 第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 133) 片岡真依子, 小林慎吾, 田中賢. テトラヒドロフラン環を側鎖に有する定

- 序性高分子の合成と抗血栓性評価. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 134) 福田考作, 戸来奎介, 小林慎吾, 田中賢. ポリ(3,4-ジメトキシイクロオクテン)の合成とその抗血栓性評価. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 136) 泉井美幸, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. Poly(ω -methoxyalkyl acrylate)類の合成と抗血栓性評価. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 137) 井上裕人, 佐藤千香子, 佐々木彩乃, 福島和樹, 田中賢. 抗血栓性を示す生分解性ポリカーボネートを含むポリウレタンの合成と特性評価. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 138) 太田貴之, 蔡孟諭, 井上裕人, 福島和樹, 田中賢. 生分解性ポリマーの水和に関与する構造因子の解析と抗血栓性への効果. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 139) 甘三奇, 小林慎吾, 田中賢. Water structure of blood compatible poly[hydroxyalkyl(meth)acrylate]s. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014. 11・船堀)
- 140) 戸来奎介, 福田考作, 小林慎吾, 田中賢. Synthesis and blood-compatibility evaluation of novel PMEA analogs having precisely placed side-chain branches. 第 10 回 IPC2014 (2014. 12・つくば)
- 141) 片岡真依子, 小林慎吾, 田中賢. Synthesis of novel polymers having precisely placed tetrahydrofurfuryl side-chain branches via regioselective ring-opening metathesis polymerization and their blood compatibility evaluation. 第 10 回 IPC2014 (2014. 2・つくば)
- 142) 福田考作, 小林慎吾, 田中賢. Synthesis of sequence- and geometry-specific poly(3,4-dimethoxycyclooctene)s and their antithrombotic evaluation. 第 10 回 IPC2014 (2014. 12・つくば)
- 143) 佐藤一博, 小林慎吾, 綿引省吾, 及川昌彦, 干場隆志, 田中賢. The relationship between water structure and blood compatibility in poly(2poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) analogues. 第 10 回 IPC2014 (2014. 12・つくば)
- 144) 福島和樹, 井上裕人, 岸昂平, 太田貴之, Meng-Yu Tsai, 佐藤駿祐, 松崎 広 大 . Functional degradable biomaterials based on organocatalysis and substituted cyclic carbonates. 第 10 回 IPC2014 (2014. 12・つくば)
- 145) 小林慎吾, 福田考作, 戸来奎介, 片岡真依子, 大澤康平, 田中賢. Synthesis of sequence-specific polymers via regioselective ROMP and biomaterial applications. 第 10 回 IPC2014 (2014. 12・つくば)
- 146) 甘三奇, 小林慎吾, 田中賢. Synthesis and anti-thrombotic evaluation of novel PHEMA analogs having different side-chain structures. 第 10

回 IPC2014 (2014.12・つくば)
147) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢.
Synthesis of novel regioregular
polymers having amide side-chains via
regioselective ring-opening
metathesis polymerization and their
biocompatibility evaluation. 第10回
IPC2014 (2014.12・つくば)
148) 大竹義雄, 高橋 哲, 山内健介,
小山重人, 佐々木啓一. 当院歯科イン
プラントセンターにおける 1年間の臨
床統計. 第34回日本口腔インプラント

学会 東北・北海道支部学会
(2014.11・山形)
149) Ogawa T, Shibamoto A, Zhang X,
Naert I, Sasaki K, Duyck J, Effect of
low-magnitude and high-frequency
loading on peri-implant bone healing
and osseointegration in rats.
China-Japan-Korea Dental Science
Symposium 2014 (2014.11・Dalian)

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: 薮島由二, 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

特願 2015-17514 (平成 27 年 1 月 30 日)「医療用バッグ」. 発明者: 薮島由二, 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

研究協力者

- 野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 研究員
- 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 再生・細胞医療製品部 主任研究官
- 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
- 柚場俊康 川澄化学工業株式会社
- 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
- 塙隆夫 東京医科歯科大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
- 長島利夫 上智大学理工学部 教授
- 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
CBMA: *N*-methacryloyloxyethyl *N,N*-dimethyl ammonium- α -*N*-methyl carboxylate
SBMA: [2-(methacryloyloxy) ethyl] dimethyl-(3-sulfopropyl) ammonium hydroxide
mOEGMA: Oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate
TMAEMA: 2-trimethylammoniummethyl methacrylate
BMA: *n*-butyl methacrylate
DLC: Diamond-like carbon
PEOEVE: Poly (2-ethoxy- ethyl vinyl ether)
PTHFVE: Poly (tetrahydrofurfuryl vinyl ether)
PMe3A: Poly [2-{2-(2-methoxy-ethoxy) ethoxy} ethyl acrylate-co-butyl acrylate]
Alb: albumin
Lys: Lysozyme (ニワトリ卵白由来)
AFM: Atomic Force Microscopy
PMEA : Poly(2-methoxyethyl acrylate)
HEMA : Poly(hydroxyl-ethyl methacrylate)
MEA : 2-methoxyethyl acrylate
HEMA : Hydroxyl-ethyl methacrylate)
FIB: Fibrinogen
FINC: Fibronectin
VTNC: Vitronectin
PMEM: Poly(2-methoxyethyl metacrylate)
QCM: Quartz Crystal Microbalance
QCM-D: Quartz Crystal Microbalance with dissipation monitoring system
PP: Polypropylene
PC: Polycarbonate
PET: Polyethylene terephthalate
 β -TG: β -Thromboglobulin
TAT: Thrombin-Antithrombin Complex
ROMP: Ring opening metathesis polymerization
DSC: Differential scanning calorimetry
HUVEC: Human umbilical vein endothelial cells
IL-8: Interleukin 8
IPA: Ingenuity pathways analysis

TCPS: Tissue culture-treated polystyrene

EMT: Epithelial-mesenchymal transition

hMSC: Human mesenchymal stem cells

PBT: Poly butylene terephthalate

PA: Polyamide

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

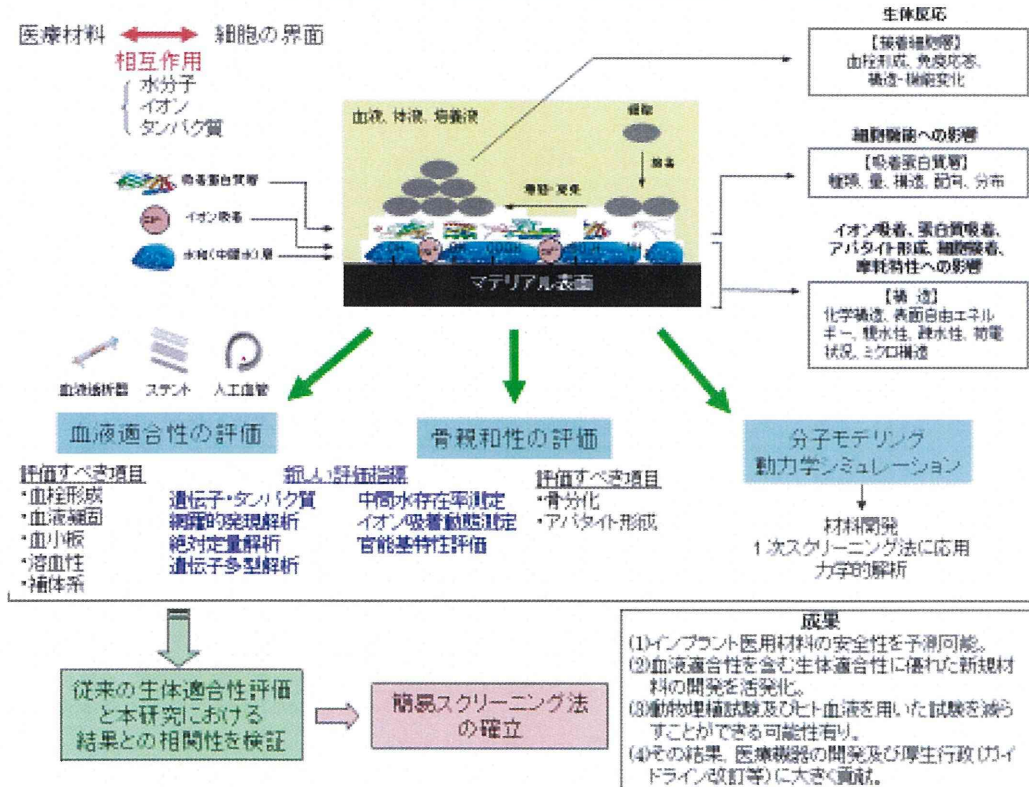


図1 革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

総合分担研究報告書

平成 24-26 年度厚生科学研究費補助金（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」
(H24-医薬-指定-018)

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

分担研究者 齋島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

協力研究者

田中 賢	山形大学	比留間 瞳	国立医薬品食品衛生研究所
中岡 竜介	国立医薬品食品衛生研究所	袖場 俊康	川澄化学工業株式会社
野村 祐介	国立医薬品食品衛生研究所	棚橋 一裕	東レ先端材料研究所
福井 千恵	国立医薬品食品衛生研究所		

研究要旨

本研究では、医用材料の血液適合性を蛋白質吸着特性から評価する新たな手法の開発を目指し、血液適合性の異なる種々の材料を対象としたプロテオミクス解析により、血液適合性評価マーカー蛋白質の探索及び検証実験を行った。

平成 24 年度は、血液適合性の異なる 23 種類の材料（チタン材料 6 種類、PVP/PSF 材料 6 種類、一般プラスチック 6 種類、MEA/HEMA 系材料 5 種類）に吸着する血漿蛋白質の網羅的プロテオミクス解析を行い、血液適合性評価マーカー候補として、FA7、FA9、FA12、C1r、C1s、C3、C5、FHR1、FIBB、FINC、VTNC、GPX3 及び PLD5 を選定した。平成 25 年度は、これらの候補蛋白質の有用性を標的プロテオミクス解析により検証し、FA7、FA9、C1s、C1r、C3、FINC、VTNC 及び FHR1 が血液適合性評価マーカーとして利用できる可能性を見出した。平成 26 年度は、検証データを収集する一環として、DLC 系ステント材料の血液適合性を網羅的プロテオミクス解析に評価した結果、過去に報告された *in vitro* 試験、動物実験及び臨床評価と一致する成績が得られた。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ー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ー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目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ー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ー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。そこで我々は、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、各種材料表面への蛋白質吸着挙動と血液適合性及び骨親和性の相関性について検討してきた。対照となる一般プラスチック材料(C-PET, CTA, PS, PTFE, PSF, UHMWPE)及び種々の化学処理を施したチタン材料への血漿蛋白質の吸着挙動解析は過去に実施した一連の試験において終了している。

本研究では、材料表面への蛋白質吸着特性と血液適合性の相関評価に係る基礎データを更に集積し、新たな試験法の提案に繋げるため、血液適合性の異なる種々の材料を対象としたプロテオミクス解析により、血液適合性評価マーカー

蛋白質の探索及び検証実験を行った。

B. 研究方法

(1)材料

高分子材料として、PVP含量の異なるPSFシート(PVP含量:0, 1, 5, 9, 20, 33 wt%)、PHEMA、PMEA、PTHFVE、PEOEVE、PMe3A及びMEA/HEMAランダム共重合体(MEA/HEMA=25/75, 50/50, 75/25)を使用した。

血管ステント用金属材料としては、SUS、SUS/DLC、SUS/Si-DLC、SUS/30%F/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。

(3)PCシートの作製

メタノールで洗浄したPCシート(φ33 mm、厚さ0.1 mm)をPTFEメンブランフィルタを介してスピンコートに固定し、4000 rpm回転下、PHEMA、PMEA、PTHFVE、PEOEVE、PMe3A又はMEA/HEMAランダム共重合体のメタノール溶液(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)表面解析

液滴法及び水中気泡法による静的接触角はERMA接触角測定器G-1-1000を用いて測定した。XPS解析は、島津製ESCA3200を用いて行った。SEM画像は試料をAu被覆した後、JEOL JSM-5800LV走査型電子顕微鏡を用いて取得した。

(5)血漿蛋白質の吸着と回収

各種材料をそれぞれ個別に15φcmガラス製シャーレ中で20 mLのヘパリン加ヒト血漿に37°C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を同様の方法により調製した。

(6) ペプチドの調製

常法に従って還元及びアルキル化した蛋白質試料を含む細胞溶解液に 50 mM NH_4HCO_3 、プロメガ社製 Protease Max Surfactant 及び Trypsin Gold を添加し、37°C で 4 時間インキュベーションした後、10% TFA 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) を使用して脱塩し、Speed Vac (Savant) に供して乾燥させた後、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°C で保存した。

TMT 標識ペプチドは、Thermo Scientific 社製 TMT 6plex 試薬を用いて常法に従って調製した。

(7) 定量用標準品の化学合成

13 種類の血液適合性評価用マーカー候補蛋白質を定量するため、各材料表面に吸着した蛋白質の網羅的解析において共通且つ高感度で検出されたペプチドを定量用プローブとして選択し、化学合成した。内部標準用ペプチドは安定同位体標識した任意のアミノ酸を 1 残基導入して調製した。

(8) LC-MS/MS 分析

質量分析計として、Thermo Scientific 社製 LTQ/Orbitrap (非標識ペプチド/網羅的解析)、Q-Exactive (TMT 標識ペプチド/網羅的解析) 及

び TSQ Vantage (SRM 定量解析) を使用した。試料のイオン化は ESI positive ion mode により行った。

Nano-LC としては、HTC-PAL オートサンプラーを装備した 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 x 5 mm, L-C18, 5 mm, 12 nm)、CERI 社製 L-column Micro L-C18 (0.1 x 150 mm, 3 μm , 12 nm) を使用した。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、一分析当たりの溶出時間は 150 分 (グラジエント条件: 0-40%B/125 min \rightarrow 40-55%B/130 min \rightarrow 100%B/135 min \rightarrow 100%B/140 min \rightarrow 0%B/150 min) とした。

(9) SRM チャンネルの最適化

定量用標準品を利用して、ペプチド毎に定量用チャンネル、定性用チャンネル、内部標準用チャンネルを最適化し、トランジットイオン、コリジョンエネルギー及び S-lens 電圧を設定した。定量用及び内部標準用チャンネルとしては、最も感度良く検出されるプロダクトイオンを選択し、定性用チャンネルには、その他の特徴的な解列に由来する 4 種のプロダクトイオンを利用した。

(10) 蛋白質の同定、比較定量及び絶対定量

蛋白質の同定及び TMT 標識体の比較定量解析は、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。非標識条件下における蛋白質の多変量解析はメディカルプロテオスコープ社製 i-RUBY ソフトウェアを用いて行った。絶対定量解析は、Xcalibur QUAN Browser を用いて行った。

C. 研究結果

(1) 高分子コーティング PC シートの検証

PBS 浸漬、培地浸漬及び未浸漬の各種 PC シートの表面特性を接触角測定、XPS 解析及び SEM 解析により評価した結果、いずれの高分子材料ともに良好にコーティングされており、PBS 及び培地浸漬後も剥離しないことが確認された。

(2) 血液適合性評価マーカ候補の選定

PVP 含有 PSF、PMEA、PHEMA 及び MEA/HEMA ランダム共重合体への蛋白質吸着挙動を解析し、過去に実施した対照材料（一般プラスチック 6 種類、化学処理チタン 6 種類）への蛋白質の吸着挙動を踏まえて比較検討した。その結果、1) 内因系血液凝固活性化リガンドとして VTNC 及び FINC、2) 補体及び補助因子として C1r、C1s、C3、C5 及び FHR1、3) 血液凝固因子として FA7、FA9、FA12 及び FIBB、4) その他の蛋白質として GPX3 及び PLD5 が血液適合性評価マーカとして利用できることが示唆された。

(2) 血液適合性評価マーカの検証

2-1. 標的プロテオミクスによる検証

血液適合性評価マーカ候補を対象とした SRM 解析を行った結果、PMEA、PHEMA 及び MEA/HEMA 系材料に吸着する FA7、FA9、C1s、FINC、VTNC 量は、その他の材料への吸着量を例外なく下回っていた。最も良好な血液適合性を有すると思われる PMEA を基準とした場合は、C1r、C3、FHR1 が有用な評価マーカとなり得ることが示唆された。一方、FA12、FIBB、C5、GPX3、PLD5 は偽陰性を示す材料が存在するため、評価マーカとして不適であることが示唆された。

2-2. 金属ステント材料の蛋白質吸着特性

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、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、VWF 等の吸着が顕著に抑制されていた。これらの蛋白質吸着特性から判定した各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。

(3) 新規高分子材料の血液適合性評価への応用

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、医用材料の血液適合性を蛋白質吸着特性から予測・評価する試験系の確立を目指し、23 種類の材料表面に吸着する血漿蛋白質を試料として、網羅的プロテオミクス解析による血液適合性評価マーカ候補蛋白質の検索と標的プロテオミクスによる評価マーカの検証を行った。また、検証実験の一環として、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) 高分子材料の水和状態

血液適合性材料として、超親水性表面、マイクロ相分離表面、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°C 付近で低温結晶を形成する中間水及び 0°C 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 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。

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。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°C 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°C 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。

(2) 血液適合性評価マーカ候補蛋白質の選定

内因系血液凝固活性化リガンドであるコラーゲン、FINC 及び VTNC は GPVI 受容体等を介して直接的に血小板を活性化する機能を持つため、血液凝固を引き起こす重要な因子の一つとなる。VTNC は、血液適合性に劣る材料上で有意に濃縮されると共に、その同定精度も高いことから、血液適合性評価マーカとして利用できる可能性が高い。Mascot score から判断する限り、FINC の吸着量は材料毎に異なる可能性が示唆されたため、FINC もマーカ候補蛋白質として選定した。各材料には種々のコラーゲンが吸着したが、共通性が乏しく、同定精度も低いため、マーカ候補蛋白質から除外した。

補体系には古典経路、第2経路及びレクチン経路があり、古典経路では抗原に結合した IgG 又は IgM 抗体の Fc 部分（H鎖）に C1q が結合することが引き金となり、C1r 及び C1s を介して、C2 から C9 に至る一連の補体系が活性化される。第2経路では、抗体を介することなく C3 が直接結合し、幾つかの過程を経た後、C5 が活性化されて C6 から C9 補体の活性化が誘導される。レクチン経路では、菌体表層に存在するマンナンとレクチン等のマンナン結合蛋白質が結合することにより MASP が活性化される。MASP は C1s

と類似した作用を持ち、C4 を活性化することにより C3 及び C5 から C9 補体を活性化する。すなわち、補体系においては C1 系、C3、C5 及び MASP が重要な役割を占める。血液適合性に劣る材料上には、C1r、C1s、C3 及び C5 が顕著に吸着した。PMEA 表面上では、これらの補体成分が濃縮される現象は観察されないが、水酸基を有する PHEMA 系材料や PVP 含量が比較的低い PSF 材料等では顕著に濃縮される。また、各補体因子の同定精度も高いことから、これら 4 種類の補体成分をマーカー候補蛋白質として選定した。MASP2 の吸着挙動についても興味ある結果が得られたが、MASP は酢酸セルロース等の糖質系材料との親和性が非常に高く、その他の材料への吸着量と比較することが難しいため、マーカー候補蛋白質から除外した。

補体系の活性化には種々の補助因子が必須である。各補助因子の吸着特性を解析した結果、FHR1 が上記 4 種の補体成分と類似した挙動を示すことから、同因子もマーカー候補蛋白質として選定した。

外因系血液凝固は組織損傷時に放出される組織トロンボプラスチンが引き金となり、FA7 が活性化されることにより一連の血液凝固カスケードが惹起される。また、血液が血管内皮細胞下の組織コラーゲンに接すると血液凝固カスケードの FA12 が活性化され、最終的にフィブリンの重合に至る。すなわち、血液凝固カスケードにおいては、FA7 と FA12 が重要な役割を果たしている。両因子は PVP 含有 PSF 材料上で濃縮される傾向があるが、MEA/HEMA 系材料では顕著な吸着が認められないことから、血液適合性評価マーカーとして利用できる可能性が高い。FIBB も同様な吸着挙動を示すことから、マーカー候補蛋白質として選定した。また、FA9 は PVP 含有 PSF 及び MEA/HEMA 系材料上で顕著に濃縮されたが、Mascot score から判断する限り、その吸着量は材料毎に異なる可能性が示唆されたため、FA9 もマーカー候補蛋白質として選定した。

ホスホリパーゼ群及びセロトニン受容体群は血液凝固に関与する主要な蛋白質の一つであるが、後述するサイトカイン類と同様、Mascot score と Peptide count の値を考慮して、マーカー候補蛋白質から除外した。しかし、PLD5 は PMEA 表面以外の多くの材料上で有意に濃縮されると共に、リン脂質をリン酸エステル部分で切断することにより、血液凝固に関与する陰性荷電リン脂質を遊離させる機能を持つ可能性があるため、マーカー候補蛋白質として選定した。

血液凝固に関与しないと思われる蛋白質群であっても、最も優れた血液適合性を示す PMEA 表面への吸着量が少なく、その他の材料上で顕著に濃縮される蛋白質は血液適合性評価マーカーとして利用できる可能性が非常に高い。各種蛋白質の吸着挙動を解析した結果、GPX3 は MEA/HEMA 系材料への吸着量が少なく、PVP 含有 PSF 材料及び 6 種類の対照材料上で顕著に濃縮されることが判明したため、同蛋白質を有益なマーカー候補蛋白質として選定した。

PVP 含有 PSF 材料、MEA/HEMA 系材料及び過去に測定した各種の対照材料には、多くのリポ蛋白質が吸着した。APOA 系蛋白質は線溶系蛋白質であるプラスミノゲンに類似した構造を持つため、プラスミノゲンに由来する線溶系の活性を低下させることが示唆されている。また、リポ蛋白質の主要構成糖脂質であるスルファチドは血液凝固阻害作用を持つことが報告されているが、リポ蛋白質と血液凝固の相関性には不明な点が多いため、マーカー候補蛋白質から除外した。IL-1 等の炎症性サイトカインは細胞膜表面に組織因子を出現させる機能を持つことが知られている。本研究において解析した各種材料上には、幾つかのインターフェロン及びインターロイキン群が有意に吸着したが、血液適合性との相関性が不明であると共に、いずれの蛋白質ともに Mascot score 及び Peptide count が低く、その同定が不確かなため、サイトカイン類もマーカー候補蛋白質から除外した。抗凝血作用を有