

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 7 年 6 月 11 日現在

機関番号：82108

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22H03988・23K25242

研究課題名（和文）生体吸収性金属材料の有効性・安全性リスク評価のための分解特性評価手法の開発

研究課題名（英文）Development of a new evaluation method for corrosion properties of biodegradable metals for the risk assessment in their efficacy and safety as medical devices

研究代表者

山本 玲子（Yamamoto, Akiko）

国立研究開発法人物質・材料研究機構・高分子・バイオ材料研究センター・上席研究員

研究者番号：20343882

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：生体内分解性金属材料の医療応用の成否には、体内腐食速度が大きな影響を及ぼす。よって臨床応用のリスク低減には、腐食特性を適切に評価する必要がある。そこで、臨床使用における影響因子として血流量と炎症反応を想定し、これらを考慮した評価法を開発した。血流量の異なる組織の再現には、疑似組織を用いた。インピーダンス測定により、疑似組織は溶液中よりも腐食を抑制すること、拡散速度の変化の影響は合金種により異なることが判明した。炎症反応の再現には、免疫系細胞の活性化を用いた。細胞培養下インピーダンス測定の結果、炎症反応を模した超活性化状態により、材料の腐食が著しく促進されることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ステントや骨接合材は損傷部位の修復後には不要になるが、現行の非吸収性デバイスの除去には再手術が必要であり、患者の肉体的・金銭的負担であった。生体内分解性金属材料デバイスの実用化は、これらの負担の解消に有用である。本研究で開発した血流量・炎症反応を模擬した評価法は、生体内分解性金属材料の患者体内における腐食挙動の理解に繋がり、臨床使用時のリスク評価ならびにデバイス開発・実用化に資する。材料の生体内腐食特性評価において、組織中物質拡散速度を考慮した例はない。また免疫細胞の活性化による生体分解性金属材料の腐食挙動を明らかにした例もなく、いずれも貴重な成果であり学術的意義が高い。

研究成果の概要（英文）：Success in biomedical application of biodegradable metals depends on their corrosion/degradation rates in patient bodies. It is necessary to appropriately evaluate corrosion properties of biodegradable metals for reduction of risks in their clinical application. Therefore, we developed new in vitro evaluation methods for biodegradable metals considering blood flow and inflammation as influencing factors of their corrosion properties in patient bodies.

In order to simulate the difference in blood flow inside the tissue, we employed model tissues with different ion and gas diffusion rates. Electrochemical impedance spectroscopy revealed the decrease of corrosion rate in the model tissue. For the recreation of the inflammation in the tissue, we employed macrophages with different activation levels. The electrochemical impedance spectroscopy with hyper-activated macrophages demonstrated acceleration in corrosion rate of AZ31 alloy.

研究分野：生体材料学

キーワード：レギュラトリーサイエンス 生体吸収性金属材料 炎症反応 インピーダンス 疑似組織

1. 研究開始当初の背景

生体内分解・吸収性材料は治療部位の修復後に分解・消失し、除去手術を必要としないため、縫合糸や一時的な組織修復材としての適用が広がっている。しかし、従来の生体吸収性高分子・セラミックス材料は機械的特性に劣り、強度が必要な骨接合材や血管ステント等への適用が難しかった。近年、生体内分解性金属材料としてマグネシウム (Mg) や亜鉛 (Zn)、鉄 (Fe) の合金の研究開発・医療応用が急速に進んでいる。これらの材料は機械的特性に優れており、従来材では難しかった治療デバイスが実現しつつある。既に、Mg 合金製冠動脈ステント及び骨接合用スクリューが上市されており、Zn や Fe の合金についても材料強度や分解特性の最適化を目指した前臨床試験が行われている。しかし、生体内分解性金属材料の体内分解機構は従来の生体吸収性高分子・セラミックス材料とは異なるため、これまでの評価法や承認基準の適用は不可であり、適切な手法や基準の整備が急務である。

生体内分解性金属材料は、体液中の水と反応して水素を発生し、腐食する。そのため、先行する Mg 合金製デバイスでは、埋植部における空孔形成が報告されている[1]。過剰な空孔形成は血流阻害を招き、組織の治癒に悪影響を及ぼす。舟状骨骨折治療への適用では骨癒合の遅延（通常3ヶ月程度が当該治験では6ヶ月）が生じ、治験は中止された[2]。すなわち、生体内分解性金属材料デバイスの有効性・安全性は、体内における腐食/分解特性に大きく依存する。

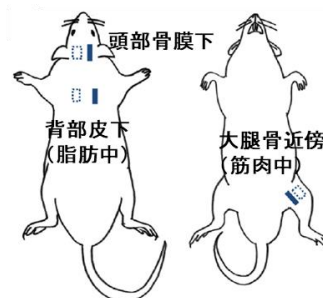
Mg 合金の生体内腐食及び空孔形成挙動は、埋入部位や個々の患者により異なることが報告されている[3]。同一組織であっても動物とヒトでは種差があり、また患者ごとに病態や血流量等の違いがあるため、材料の埋植後腐食挙動の推定は容易ではない。前述した Mg 合金製スクリューについても臨床前に動物埋植試験が実施されているが、それでも臨床で問題が生じており、動物試験のみに依存した分解特性評価では、臨床使用時のリスクが十分に推定できていないことがわかる。Mg 合金製冠動脈ステントにおいては、埋植血管やその病態により早期圧壊が生じることが報告され、欧州では臨床試験外使用が禁止された[4]。上市後も長く臨床試験外使用が禁止されると、臨床試験を含めた開発費用の高額化ならびに費用回収期間の増加により、新規医療機器開発が抑制される恐れがある。このような事態を打開するためには、臨床使用に先立つ、適切な分解特性評価によるリスク管理が重要である。

我々は、生体内分解性金属材料の腐食挙動評価において疑似体液の pH や組成、中でもアミノ酸やタンパク質等有機物の影響が大きいこと[5]、体内と同様の炭酸緩衝系及び5%CO₂環境が重要なこと[6]を明らかにした。しかし、埋植組織中では溶液中よりもイオン・ガスの拡散が抑制されていると推測される。そこで、疑似体液に増粘剤を添加し、物質拡散速度を制御した疑似組織を開発した。これを用いて Mg 合金の浸漬試験を実施した結果、拡散速度が Mg 合金の腐食に影響することを明らかにした[7]。これらのことから、疑似組織の使用により従来よりも生体内に近い環境で材料の分解特性評価が可能であると考えられる。生体組織中の物質拡散は主に毛細血管の血流によるため、埋植組織や部位により異なる血流量が生体内分解性金属材料の腐食に及ぼす影響を模擬できる可能性がある (図1、[8-9])。

一方、難治性の舟状骨骨折および関節炎の二次治療として自家骨を用いた STT (舟状大菱形小菱形骨間) 関節再建に Mg 合金製スクリュー2本を使用した例では、早期分解によりスクリュー周辺に骨融解性の嚢胞 (空孔) が発生、関節固定が得られなかった[10]。そのため STT 関節再建を諦めざるを得ず、三次治療として残存スクリュー及び骨グラフト除去後、非吸収性スクリュー3本を用いて4-corner fusion (有頭月状有鉤三角骨間関節固定術) が実施された[10]。本症例は Mg 合金製デバイスによる治療の成否を分ける一因として、炎症反応の関与を示唆している。既に我々は細胞培養下電気化学インピーダンス測定により、線維芽細胞[11]及び骨芽細胞[12]が Mg 合金の腐食に及ぼす影響を明らかにした。本技術を炎症性細胞、例えばマクロファージ (Mφ) に適用することにより、炎症反応下の材料の腐食挙動を評価するという発想を得た。本法を用いれば炎症反応の強さを人為的に制御可能であり、材料に及ぼす炎症性因子の影響やリスク評価が可能であると考えた。

これまで、医用材料の安全性・機能性評価においては、常に *in vitro* 試験よりも *in vivo* 試験、すなわち動物への埋植が重視されてきた。しかし、動物試験の多くは健康かつ若年の小型動物を用いるため、臨床における使用状況・病態を再現することは不可能であり、臨床とは異なる結果を与えることも多い。ならば、*in vitro* 試験は特定因子の制御が容易であり、ヒト組織中環境ならびに病態に近づけられる可能性がある。*in vitro* 試験でも、鍵となる条件・環境の再現と制御により、臨床でのリスク評価に資する科学的根拠を得る可能性がある。

2. 研究の目的



部位	血流量[8] [mL/min/100g]	重量減@4w [mg/mm ²][9]
骨膜下(骨)	2.3±2.0	0.051
皮下(脂肪)	9.8±1.3	0.042
筋組織	33	0.021

図1 Mg合金のラット埋植部位と血流量・腐食量 (血流量が小さいほど、重量減は大きい傾向)

本研究では、埋植時における生体内分解性金属材料の腐食特性に影響を及ぼす主要因子を解明し、これらの再現と制御を可能にする評価手法開発を目的とする。動物個体を用いた埋植試験は医用材料一般に広く実施されているが、動物実験に関する 3R (Replacement, Reduction, Refinement) の原則から、代替・削減が強く求められている。そのような状況の下、試験条件・環境を広範囲で独立制御可能な *in vitro* 手法により臨床における様々な状態を再現し、材料評価に用いるアプローチは革新的であり、医療機器・材料の有効性評価において重要な手法となる可能性を秘めている。

これまで、材料の腐食特性評価は生理食塩水や細胞培養液等、溶液中浸漬試験や電気化学測定で実施されており、必ずしも実際の生体組織環境は再現されていなかった。本研究では疑似組織や培養細胞を活用し、生体組織環境に近づけることを目指す。疑似組織を材料の特性評価に適用する研究はこれまでに例を見ない。本手法は組織中環境のみでなく、患者における病態を再現できる可能性があり、発展性に優れている。

3. 研究の方法

体内に埋植された材料は、組織・細胞間を満たす間質液（組織間液）や、切開等の手術操作に伴い出血した血液などの体液と接することになる。間質液は、血液の液体成分である血漿が毛細血管から組織中に滲出したものであり、最終的にはリンパ管を介して血管中に戻るため、血漿と近い組成を有している。成人男子では体重の約 60% が体液であり、間質液はそのうち約 25%（体重の約 15%）、血漿が約 8%（体重の約 5%）を占める。

埋植された材料から溶出した金属イオンは、間質液中を拡散し、毛細血管あるいはリンパ管を介して組織外へ拡散していく。生体組織はいわば体液が細胞外マトリックス (ECM) の網目構造により構造化され、その中に細胞が点在している状態である。したがって、溶出イオンの拡散は単純な試験溶液中よりも遅いことが推測される。このような状態を模擬するため、ヒト血漿組成を基に開発された Eagle 最小必須培地 (E-MEM) に新生仔牛血清 (NBS) を 10% 添加した細胞培養液に対し、増粘剤を添加して疑似組織を調製した。増粘剤濃度により、組織中の拡散速度を制御することが可能である [13]。E-MEM はヒト血漿同様炭酸緩衝系を有するため、疑似組織も体内と同様の 5%CO₂ 環境下において pH 7.4 前後を示す。本研究では、疑似体液を用いた腐食試験（浸漬試験、電気化学インピーダンス測定）は全て 5%CO₂ 下で実施した。

炎症反応の再現手法として、ヒト由来培養マクロファージの活性化・超活性化を検討した。組織中のマクロファージは定常状態にあり、食食・異物分解活性は高くない。しかし、異物侵入シグナルを受信すると活性化し、食食活性の向上および抗原提示能が発現する。さらに、侵入者として対処すべき細菌の細胞壁成分を認識すると超活性化が起こり、食食活性が著しく上昇し異物を分解するためのリソソーム酵素・活性酸素を放出する。そこで、本研究では超活性化マクロファージ存在下で電気化学インピーダンス測定を実施し、生体分解性金属材料の腐食に及ぼす影響を検討する。ヒトリンパ腫由来 U937 細胞を用い、常法に従い 10% 血清添加 RPMI-1640 培地に Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) を 1mM になるように添加し、24 時間培養にて活性化した。さらにリポ多糖 (LPS) を 1μg/mL になるよう添加して超活性化し [14]、電気化学測定に供した。

電気化学インピーダンス測定には、独自に開発した電気化学測定セルを使用した (図 2)。体内と同様の 5%CO₂ 下で測定できるよう、インキュベータ内で使用可能な小型セルであるが、試料表面積に対する溶液量は 15mL/cm² と、ISO16428 および 16429 規格 (最少 10mL/cm²) を満たしている。

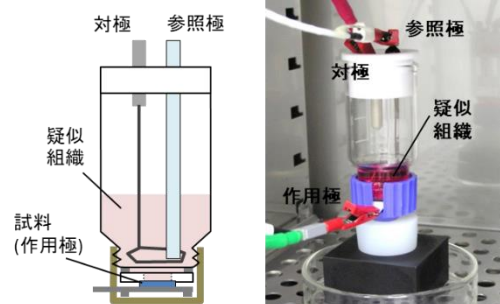


図 2 5%CO₂ 下、細胞培養下で測定可能な小型電気化学セルの例

4. 研究成果

(1) 疑似組織中電気化学インピーダンス測定

純 Mg (pMg)、WE43 合金ならびに AZ31 合金について、増粘剤濃度の異なる疑似組織中でインピーダンス測定を実施し、それぞれ適切な等価回路モデルを用いて解析した [15, 16]。得られたパラメータおよび腐食抵抗 (R_p) 値の一部を表 1 に示す。いずれの合金についても疑似組織中の方が疑似体液 (増粘剤未添加) 中よりも R_p は増加、すなわち腐食速度が低下する傾向が認められた。しかし、その傾向は合金種により異なった。pMg、WE43 については、疑似組織中の増粘剤濃度の増加に伴い、 R_p が増加した。特に WE43 合金は、増粘剤濃度変化による R_p の変化が明瞭であった。一方、AZ31 については、増粘剤濃度の増加に伴い R_p が減少する傾向を示した。

腐食反応速度 v は、試料—電解液界面での電荷移動速度 k と腐食生成物等の物質移動速度 m に依存する。 k が十分に大きいときは m が律速となり、 m の低下に伴い v は減少する。一方、 m が十分に大きいときは k が律速となるため、 m が v に及ぼす影響は小さくなると推測される。 k は電荷移動抵抗 (R_{ct}) の逆数 ($1/R_{ct}$) に比例すると考えられ、また m は増粘剤濃度の増加に伴い減少すると推測される。疑似体液中の R_{ct} が最も小さかった WE43 は、増粘剤濃度の増加に伴い明確に v が減少することから、 m が律速であると推定される。一方、疑似体液中の R_{ct} が最も大きかった AZ31 は、 m よりも k が v を支配していると推測される。疑似組織中の腐食挙動の違いは腐食に伴い試料表面に形成される不溶性塩層の抵抗値 (R_{film}) にも現れており、pMg では増粘剤濃度に依存して増加したが、WE43 では減少した。

表 1 インピーダンス測定より得られた等価回路パラメータ・腐食抵抗値ならびに動電位測定結果[15,16]

Material	増粘剤濃度 (wt%)	インピーダンス測定@24h			動電位測定@24h		
		R_p ($\times 10^3 \Omega \cdot \text{cm}^2$)	R_{ct} ($\times 10^3 \Omega \cdot \text{cm}^2$)	R_{film} ($\times 10^2 \Omega \cdot \text{cm}^2$)	E_{corr} (V vs Ag/AgCl)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	E_{pit} (V vs Ag/AgCl)
pMg	0	6.7 ± 2.2	6.4 ± 2.1	3.4 ± 0.9	-1.55 ± 0.01	18.0 ± 3.7	-1.28 ± 0.01
	0.1	5.7 ± 2.4	5.4 ± 2.3	3.6 ± 1.3	-1.54 ± 0.04	20.3 ± 3.1	-1.34 ± 0.05
	0.2	6.9 ± 2.6	6.5 ± 2.5	4.7 ± 0.9	-1.47 ± 0.05	16.5 ± 3.6	-1.21 ± 0.05
	0.3	11.7 ± 2.8	10.8 ± 2.8	9.6 ± 1.1	-1.53 ± 0.03	12.6 ± 3.1	-1.32 ± 0.09
WE43	0	6.44 ± 1.24	4.56 ± 1.18	20.1 ± 12.6	-1.59 ± 0.05	14.5 ± 5.1	-1.31 ± 0.05
	0.1	10.1 ± 3.7	4.28 ± 0.22	58.2 ± 34.4	-1.52 ± 0.02	10.9 ± 2.2	-1.25 ± 0.02
	0.2	22.6 ± 12.5	20.3 ± 14.6	23.6 ± 31.3	-1.63 ± 0.04	7.75 ± 0.62	-1.31 ± 0.01
	0.3	50.8 ± 10.0	50.7 ± 10.0	1.15 ± 0.33	-1.57 ± 0.03	3.46 ± 0.39	-1.32 ± 0.01
AZ31	0	8.88 ± 1.92	8.75 ± 1.89	1.33 ± 0.33	-1.50 ± 0.01	4.35 ± 2.14	-1.31 ± 0.01
	0.1	11.2 ± 0.83	11.0 ± 0.80	1.30 ± 0.42	-1.43 ± 0.01	3.69 ± 3.83	-1.27 ± 0.04
	0.2	9.86 ± 2.59	9.52 ± 2.60	3.32 ± 0.73	-1.44 ± 0.02	1.74 ± 1.01	-1.22 ± 0.05
	0.3	9.37 ± 2.74	9.15 ± 2.70	2.14 ± 0.64	-1.41 ± 0.05	2.01 ± 0.82	-1.17 ± 0.14

v の指標として 24h 浸漬後の動電位測定により腐食電流密度 (I_{corr}) を求め、 R_{film} に対してプロットした結果を図 3 に示す。AZ31 および pMg については、 R_{film} が大きいほど I_{corr} が小さくなる傾向が認められた。一方 WE43 については、疑似体液 (0% と標記) の結果を除くと R_{film} が高いほど I_{corr} が大きくなる傾向が認められた。以上から、合金種により疑似組織中の腐食挙動や不溶性塩形成挙動が異なることが示唆された。

疑似組織に浸漬した pMg 試料表面の不溶性塩層について、走査型電子顕微鏡観察下エネルギー分散型 X 線分光法による元素分析および顕微ラマン分光分析を実施した。その結果、疑似組織中拡散速度が小さい (= 高増粘剤濃度) 場合には水酸化物及び炭酸塩の形成が認められたが、拡散速度が大きい (= 低増粘剤濃度) 場合には水酸化物の析出は認められず、初期には炭酸塩が、浸漬時間の増加に伴いリン酸塩が主体となることが判明した[17]。これらの結果は、Mg 合金の腐食に伴う不溶性塩形成挙動が組織中の拡散速度の影響を受けることを示唆しており、インピーダンス測定の結果を支持している。

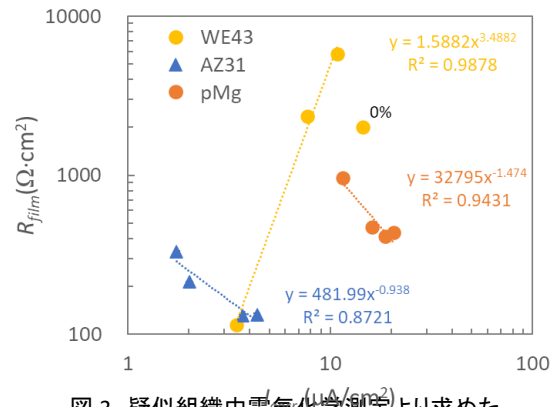


図 3 疑似組織中電気化学測定より求めた腐食速度と試料表面皮膜抵抗の相関性

表 2 顕微ラマン分光分析により検出された疑似組織浸漬後試料断面の官能基[17]

測定部位	増粘剤濃度 (wt%)		
	0.2	0.3	0.5
最表面	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺ , OH ⁻
浅部	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺ , OH ⁻
中間部	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺ , OH ⁻
最深部	CO ₃ ²⁻	CO ₃ ²⁻	CO ₃ ²⁻ , OH ⁻

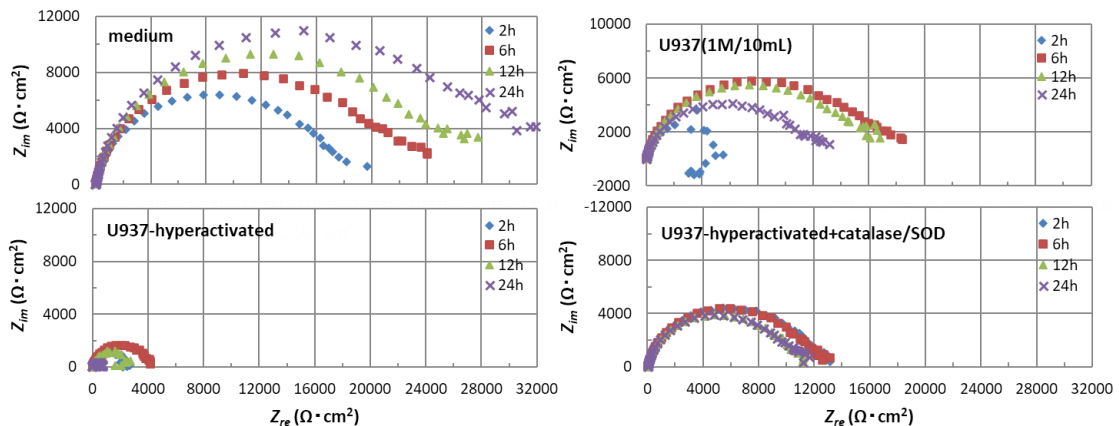


図 4 マクロファージ培養下インピーダンス測定結果の例

(2)免疫細胞培養下電気化学インピーダンス測定

AZ31 合金について、U937 培養下インピーダンス測定結果の一部を図 4 に示す。細胞密度により材料の腐食に及ぼす影響が異なり、定常状態の U937 であっても、培地のみの場合よりもインピーダンスを低下させた。しかし、超活性化によりインピーダンスは著しく減少し、腐食が促進されることが明らかになった。一方、超活性化状態の細胞に活性酸素消去酵素（カタラーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ）を共存させると、腐食促進効果は減少した。このことから、超活性化状態のマクロファージが放出する活性酸素が Mg 合金の腐食促進に関与していることが示唆された。以上から、細胞数、活性化状態、ならびに活性酸素消去剤との共存により炎症反応の強度を制御可能であり、模擬炎症反応条件下で簡便に材料の腐食特性を評価できる有用な手法であることが示唆された。

(3)埋植処理に伴う出血の影響の検証

生体内分解性金属材料デバイスの臨床使用時の懸念事項の一つとして、これまで検討してきた組織中血流量（物質拡散速度）や炎症反応の影響の他に、切開等の外科操作に伴う出血の影響が考えられる。そこで、ラットを用いた初期埋植モデルにおいて意図的に血腫を作成し、埋植材（pMg）の腐食に及ぼす影響を検証した。その結果、血腫下に埋植した方が、血腫のない状態よりも有意に腐食量が多いことが判明した[18]。さらに、埋植試料表面に形成される不溶性塩の組成が血腫の有無で異なることが確認された。埋植後試料表面の顕微ラマン分光分析により、血腫がある場合には埋植初期に水酸化物および炭酸塩が形成され、埋植期間の増加に伴いリン酸塩の形成が認められるが、血腫がない場合には水酸化物は検出されず、埋植初期からリン酸塩が検出された[18]。埋植試料の走査型電子顕微鏡観察下エネルギー分散型 X 線分光法による元素分析により、血腫下埋植試料では試料表面の Ca、P 濃度が血腫のない埋植試料よりも有意に低かった[18]。

表 3 顕微ラマン分光分析により検出された埋植後試料表面の官能基[18]

埋植期間(d)	血腫なし	血腫あり
1	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻	PO ₄ ³⁻ or CO ₃ ²⁻ , OH ⁻
3	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻
7	PO ₄ ³⁻ , CH ₃ ⁺	PO ₄ ³⁻ , CO ₃ ²⁻ , CH ₃ ⁺

血腫においては、凝固系の働きにより血漿・血球がフィブリン網にて固化した状態にあるため、血腫内の物質拡散速度は血腫のない状態よりも小さいと推測される。埋植初期において血腫下埋植試料にのみ水酸化物の形成が認められたことは、拡散濃度の低い疑似組織中への浸漬結果と一致しており、*in vivo* において組織中拡散速度が埋植試料の腐食ならびにそれに伴う不溶性塩の形成挙動に影響することを示す例である。このことは同時に、*in vitro* における生体内模擬環境の再現により、生体内分解性金属材料の実践的な（臨床使用時に近い）腐食特性評価が可能であることを示しており、本研究のアプローチの有効性を支持している。むしろ、「疑似組織」により正常な状態の組織だけでなく、血腫のようなやや特殊な状況の再現が可能であり、例えば埋植時の止血不備により血腫が形成されるケースなど、術者の技術的要因・患者の病理的要因等の可変要素から発生しうるリスクの事前検討が可能になり、製品開発や適用症例の拡大等において有益である。血腫については術後比較的速やかに吸収され他組織に置換されるが、創傷治癒課程を含めた生体の組織変化が生体内分解性金属材料の腐食に及ぼす影響については、ほとんど解明されていない。変化する生体組織と埋植材料の界面構造や生体内分解特性に及ぼす影響の検証ならびに評価法の開発は今後の課題である。

《参考文献》

- [1] C. Plaass *et al.*: *J Orthopaedic Rec.*, 34(2016)2207-2214.
- [2] R. Meier *et al.*: *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.*, 49(2017)37-41.
- [3] D. Zhao *et al.*: *Biomater.*, 112(2017)287-302.
- [4] F.-J. Neumann *et al.*: *European Heart Journal* 40(2029)87-165.
- [5] A. Yamamoto and S. Hiromoto: *Mater. Sci. Eng. C*, 29(2009)1559-1568.
- [6] A. Witecka, A. Bogucka, A. Yamamoto *et al.*: *Mater. Sci. Eng. C*, 65(2016)59-69.
- [7] A. Yamamoto and A. Kikuta: *ACS Biomater. Sci. Eng.* 8(2022)2437-2444.
- [8] F. Witte *et al.*: *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 12(2008) 63–72
- [9] C. Miura *et al.*: *Biomed Mater.* 11(2016)025001.
- [10] A. Wichelhaus, *et al.*: *Case Rep Orthop.* 2016(2016)7049130.
- [11] M.B. Kannan, A. Yamamoto *et al.*: *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 126(2015)603-606.
- [12] A. Witecka, A. Yamamoto *et al.*: *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 150(2017)288-296.
- [13] 山本玲子, 科学研究費助成事業研究成果報告書(17H02116), 2020.
- [14] 山本玲子, 科学研究費助成事業研究成果報告書(16K12637), 2018.
- [15] M.R. Sahu and A. Yamamoto: *J Biomed Mater. Res. A*, 113(2025)e37878.
- [16] M.R. Sahu and A. Yamamoto: *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 251(2025)114621.
- [17] M. Hayashi, A. Yamamoto, *et al.*: *Biomed. Mater.* 19(2024)025010.
- [18] Y. Yusa *et al.*: *Biomed. Mater.* 19(2024)055043.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sahu Manas Ranjan, Yamamoto Akiko	4. 巻 113
2. 論文標題 Investigating the Effect of Thickener Concentrations on the Corrosion Behavior of Pure Mg	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.a.37878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sahu Manas Ranjan, Yamamoto Akiko	4. 巻 251
2. 論文標題 Effect of diffusion in the model tissue on biocorrosion of Mg alloys	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 114621 ~ 114621
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfb.2025.114621	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sahu Manas Ranjan, Yamamoto Akiko	4. 巻 13
2. 論文標題 An overview of the recent developments in biodegradable Mg-Zn alloy	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Magnesium and Alloys	6. 最初と最後の頁 486 ~ 509
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jma.2025.01.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kumbhar Nilesh K., Yamamoto Akiko, Wadhonkar Khandu, Baig Mirza S., Hosmani Santosh S.	4. 巻 1010
2. 論文標題 The effect of severe surface deformation on microstructure refinement, corrosion, and biocompatibility of Mg5Zn0.2Ca alloy	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Alloys and Compounds	6. 最初と最後の頁 178259 ~ 178259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jallcom.2024.178259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yusa Yu, Shimizu Yoshinaka, Hayashi Masanobu, Aizawa Takayuki, Nakahara Takahiro, Ueno Takahiro, Sato Akimitsu, Miura Chieko, Yamamoto Akiko, Imai Yoshimichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Effect of hematoma on early degradation behavior of magnesium after implantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 055043 ~ 055043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1748-605X/ad7085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Masanobu, Yamamoto Akiko, Aizawa Takayuki, Yusa Yu, Shimizu Yoshinaka, Imai Yoshimichi	4. 巻 19
2. 論文標題 In vitro analysis of insoluble salt formation mechanism associated with Mg corrosion--- variations depending on the diffusion environment in model tissue	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 025010 ~ 025010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1748-605X/ad1d7f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Akiko, Kikuta Akemi	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of a Model System for Gas Cavity Formation Behavior of Magnesium Alloy Implantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 2437 ~ 2444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.1c01429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Manas Ranjan Sahu, Akiko Yamamoto
2. 発表標題 Effect of diffusion in the model tissue on biocorrosion of Mg alloys
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山本玲子、菊田明美
2. 発表標題 生体吸収性金属材料の腐食減量推定のためのX線CT像解析法の検討
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Manas Ranjan Sahu, Akiko Yamamoto
2. 発表標題 Investigating the effect of thickener concentrations on the corrosion behaviour of Pure Mg
3. 学会等名 12th World Biomaterials Congress (WBC 2024) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Akiko Yamamoto, Akemi Kikuta
2. 発表標題 A new approach for the estimation of biodegradable scaffold volume by microfocus X-ray CT observation
3. 学会等名 12th World Biomaterials Congress (WBC 2024) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 相澤貴之 遊佐優 林昌伸 及川美穂 佐野有哉 山本 玲子 宮崎雅矢 中原崇博 上野太裕 清水良央 今井啓道
2. 発表標題 マグネシウムの生体内分解挙動解析における疑似生体組織埋植の有用性に関する検討
3. 学会等名 第31回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 玲子 菊田 明美
2. 発表標題 生体吸収性金属材料の腐食特性評価のための疑似組織の開発
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	今井 啓道 (Imai Yoshimichi) (80323012)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	清水 良央 (Shimizu Yoshinaka) (30302152)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	サフ マナス ランジャン (Sahu Manas Ranjan)		
研究協力者	菊田 明美 (Kikuta Akemi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------