

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 3 日現在

機関番号：82601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25871153

研究課題名(和文) 生体内物質による医用材料の劣化機構の解明

研究課題名(英文) Degradation mechanism of biomaterials by biogenic substances.

研究代表者

迫田 秀行 (Sakoda, Hideyuki)

国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・主任研究官

研究者番号：50443099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：人工関節の摺動面に使用される超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)には、使用中に生体内の脂質が浸入する。生体脂質の一つであるスクアレンを人工的に浸入させ加速酸化処理を行うと、UHMWPEの表面近傍で力学特性や摩耗特性が低下した。また、再置換のため抜去されたコンポーネントの表面近傍でも、強度低下が認められたことから、生体脂質によるUHMWPEの劣化が示唆された。一方、コンポーネントから抽出される脂質を含む抽出物の量は、骨折や骨壊死の場合に比べ変形性関節症の場合で多く、病変に伴う関節液成分の違いが影響している可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Lipids such as squalene (SQ) have been reported to be absorbed in ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) components of joint prostheses during use in vivo. SQ absorption and subsequent accelerated aging was found to induce the degradation of the mechanical and wear properties of UHMWPE in vitro, especially near the surfaces. Investigation of retrieved components revealed the degraded strength near the surfaces in most of the components, indicating lipid-induced degradation of UHMWPE in vivo. Larger quantities of extracts were collected from components retrieved from patients with osteoarthritis than those from patients with fracture or osteonecrosis, indicating the influence of the differences in constituents of the joint fluids due to the disease.

研究分野：機械工学、生体材料学、レギュラトリーサイエンス

キーワード：人工関節 超高分子量ポリエチレン 生体脂質 耐久性

1. 研究開始当初の背景

人工関節など、長期埋植型インプラントの耐久性は、その時間的制約から動物実験や臨床試験による評価が難しいため、工学的な試験が必須である。工学的試験の妥当性は、最終的に長期の臨床成績によって検証されるが、工学的試験から得られた結果より早期に不具合が発生することが多い。

このような工学的試験と臨床成績の差の原因は、工学的試験において生体内環境が適切に再現されていないためと考えられる。例えば整形外科分野では、人工関節の摺動面に使用される超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)の耐久性が、人工関節の寿命を制限する最大の要因であり、耐久性(耐摩耗性)を向上させた新材料の開発が進められてきた。現在、人工関節の摩耗試験では、歩行を模した動きと変動荷重および生体関節液を模した潤滑液の使用が標準化されているが、上述のような試験結果と臨床成績との不一致は、まだ不十分な点があることを示している。その原因として、生体内物質による材料の劣化があると考えられる。

Costaら[1]は抜去されたUHMWPEからの抽出物を分析し、スクアレン(SQ)を含む生体由来の脂質が含まれることを報告した。また、Oralら[2]は、SQを浸入させたUHMWPEでは、酸化劣化が進行することを示唆する報告を行った。しかし、これらの報告では、定量的な検討が行われておらず、SQの酸化をUHMWPEの酸化と誤認している可能性もあり、不十分な点がある。また、力学特性や摩耗特性に関する報告がなく、劣化機構の解明にも至っていないため、臨床における脂質による影響を考察できていない。

2. 研究の目的

本研究では、前述の課題に対応するため、生体内でUHMWPEに浸入する脂質の定量的評価、脂質の浸入による力学的特性への影響評価、劣化機構の解明などを目的とした。具体的には、抜去インプラントの分析と試作した劣化モデルの分析を両輪とした。

抜去インプラントの分析では、臨床使用中にUHMWPEに浸入する脂質の定量的評価と、臨床で生じる脂質によるUHMWPEの力学的特性への影響評価を目的とした。さらに、劣化の程度、分布、患者背景との関連性などの解明を目指した。

試作した劣化モデルの分析では、SQを用いて劣化モデルを試作し、生体脂質によるUHMWPEの力学的特性や耐久性への影響を評価した。また、浸入した脂質によるUHMWPEの劣化機構の解明も目指した。

抜去インプラントの分析と試作した劣化モデルの分析の結果を総合することで、UHMWPEに浸入する脂質が臨床成績に与える影響を定量的に評価することが可能になると考えられた。

3. 研究の方法

(1) 抜去インプラントの分析

生体内物質の定量的評価

再置換術のため抜去された人工股関節2例、バイポーラ型人工骨頭15例の計17例を対象とした。

うち12例のUHMWPE製コンポーネントに対し、ヘキサン抽出を行った。摺動部の中央付近から一辺約10mmのブロックを切り出した。うち8例はこのブロックを試料とし、残り4例は、さらにブロックをマイクロームで厚さ100 μm の薄片とし、試料とした。約0.35-1.4gの試料を100mLのヘキサン中で一晩還流抽出し、抽出物を回収、計量した。抽出に使用した試料の重量に対する抽出物の重量を抽出率とした。

抽出物に含まれるトリグリセリド(TG)、リン脂質(PL)、コレステロール(Cho)、コレステロールエステル(ChoE)を定量キット(TG: BioVision K622、PL: Abnova KA1635、Cho, ChoE: Abnova KA1303)を用いて測定した。抽出物に含まれるSQはガスクロマトグラフ質量分析計(GC-MS)を用いて定量した。陰性対照として、未使用のUHMWPE(Virgin)から作製した薄片を用い、同様にヘキサン抽出および脂質の定量を行った。

また、UHMWPE製コンポーネントのリム部と摺動部の中央付近から、マイクロームにより厚さ約100-200 μm の薄片を作製し、フーリエ変換型赤外分光光度計(FT-IR)で測定した。得られた吸収スペクトルから、酸化度(OI)[3]、結晶化度指数(CI)[4]、トランスビニレン指数(TVI)[5]を計算した。また、OIの算出に用いられる1650-1850 cm^{-1} のピークは、UHMWPEの酸化に由来する1715 cm^{-1} 付近のピークと、浸入した脂質に由来する1740 cm^{-1} 付近のピークから構成されていると考えられる[1]ことから、ピーク分離により浸入した脂質量を評価する指数として、脂質指数(LI)を算出した[6]。具体的には、1650-1850 cm^{-1} のピークがこれら二つのピークのみで構成されており、かつ、各ピークはコーシー分布であると仮定した。測定されたスペクトルとの偏差が最小となるコーシー分布のパラメータ(高さ、位置、半値幅)を、Microsoft Excel上で一般化簡約勾配法(Generalized Reduced Gradient Method, GRG法)により求めた。OIの算出方法を参考に、求められた1740 cm^{-1} 付近のピークの面積を1370 cm^{-1} 付近のピークの面積で割った値をLIと定義した。

算出されたそれぞれの指数について、内面から外面までコンポーネントの厚さ方向のプロファイルを作成した。OIとLIは、プロファイル中の最大値OI_{max}、LI_{max}、プロファイルの面積OI_{area}、LI_{area}、および面積をコンポーネント厚さで割った平均値OI_{ave}、LI_{ave}も求めた。CIとTVIは全測定点の平均値を用いた。これらの値と、埋植期間などの患者背景との関連性を調べた。

劣化の力学的手法による評価

抜去インプラントから作製可能な試験片は限られるため、抜去インプラントにおける劣化の力学的手法による評価に適用可能な試験法は少ない。また、後述のように、生体脂質に起因する UHMWPE の劣化は、表面近傍で局所的に生じる可能性があり、局所的な力学特性を評価できる試験法が必要であった。そこで本研究では、微小硬度計を用いたインデンテーション試験と、マイクロスラリージェットエロージョン (MSE) 試験を行った。

試料には、いずれも再置換術のため抜去された人工股関節 2 例、バイポーラ型人工骨頭 15 例の計 17 例を用いた。摺動部の中央付近から一辺約 5 mm のブロックを切り出し、試料とした。

インデンテーション試験による評価には、ダイナミック超微小硬度計 (島津製作所、DUH-211S) を用いた。負荷-除荷曲線から弾性率、硬度などを求めた。各 5 か所を測定し、平均値を用いた。

MSE 試験には、MSE 試験装置 (MSE-A、株式会社パルメソ) を用いた。平均粒子径 5 μm の球状シリカを含むスラリーを試料表面に投射し、投射量 5 g 毎に接触式形状計測機によりくぼみ形状を計測した。最深部の深さをエロージョン深さとし、得られた投射量-エロージョン深さ曲線より、エロージョン率を求めた。試料に限られるため、試験回数は各試料 1 回とした。なお、抜去インプラントへ適用する前に、後述する劣化モデルを MSE 試験により評価し、この試験法により UHMWPE の劣化が評価可能か検証を行った。劣化モデルを用いた検証では、各試料 3 回測定した。

(2) 劣化モデルの分析

劣化による力学的特性への影響評価

力学的特性の評価として、引張試験、圧縮試験、打抜試験および前述のインデンテーション試験を行った。また、耐久性の評価として、摩耗試験、デラミネーション試験、疲労亀裂進展試験を行った。

引張試験には、機械加工により作製した JIS 2 号試験片 [7] を用い、50 mm/min で試験した。圧縮試験には、機械加工により作製した 4 x 8 x 60 mm の試験片を用い、1.2 mm/min で 96 N まで圧縮荷重を加えた。5 本の試験片に対し 10 回ずつ繰り返して試験を行い、圧縮弾性率を求めた。打抜試験は、我々が考案した試験法 [8, 9] で、直接圧縮成型で作製した厚さ約 0.5 mm のシートから、約 6 x 6 mm の試験片を切り出し試料とした。これを治具に固定し、0.5 mm/min の速度で、直径 2.5 mm の半球面状のポンチで打ち抜き、剛性、破断荷重などを求めた。摩耗試験には、機械加工で作製した摩耗面直径 6 mm のピン型試験片を用いた。pin-on-plate 型摩耗試験機を用いて、アルミナセラミックス製プレートを相手面とし、牛血清潤滑液中で 5 x 10 mm の矩形

状に速度 30 mm/s で摺動距離 7.5 km まで試験した [10, 11]。デラミネーション試験も我々が考案した試験法で、人工関節用 UHMWPE 製コンポーネントに発生するデラミネーション破壊を再現可能である [11, 12]。40 x 40 x 10 mm の試験片を作製し、摩耗試験機を使用して、直径 6 mm の半球状端面を持つ CoCr 合金製ピンで 196 N の荷重を加え、10 x 1 mm のコの字形摺動を加えた。適宜試験を止めデラミネーション発生の有無を目視で確認し、デラミネーション発生までのサイクル数に応じて、別途定めたデラミネーション特性スコア [12] によりデラミネーション特性を評価した。疲労亀裂進展試験は、規格 [13] に準じて行った。予亀裂を導入後、疲労試験機で荷重比 0.1 の正弦波引張荷重を 1 Hz で加えた。デジタルマイクロスコープにより撮影した画像から亀裂長さを計算し、応力拡大係数幅 K を計算した。荷重値を次第に減少させ、疲労亀裂が進展する K の下限値 K_{th} を求めた後、 K を増大させ破壊まで試験した。結果は K_{th} により評価した。

試料には、成型したままの UHMWPE (Virgin) Virgin に真空中で 100 kGy のガンマ線を照射し架橋を施した後、再溶解処理を行ったもの (G100R)、同様に架橋処理後、アニーリング処理を行ったもの (G100A)、安定剤としてビタミン E を約 0.05 % 含む SQ を浸漬により浸入させたもの (SQ+)、同様に SQ を浸入させた後、加速酸化処理 [14] を施したもの (SQ+AA)、Virgin に安定剤を含まない SQ を浸入させた後、加速酸化処理を施したもの (SQ-AA)、空気中における 25 kGy のガンマ線照射と、その後の加速酸化処理により意図的に酸化劣化を生じさせたもの (G25AA) を用意した。これらの処理は、一部の例外を除いて、各試験に使用する試験片を機械加工などにより作製した後に行われた。

劣化機構の解明

前述の劣化モデル試料からマイクロトームにより厚さ約 100-200 μm の薄片を作製し、FT-IR で測定した。得られた吸収スペクトルから、OI、CIなどを求めた。また、SQ が 840 cm^{-1} 付近にピークの持つことから、このピークの高さより、UHMWPE 中の SQ の量を評価した。これらの測定結果より、SQ による UHMWPE の劣化機構について、総合的に考察した。

4. 研究成果

(1) 抜去インプラントの分析

生体内物質の定量的評価

抜去された UHMWPE 製コンポーネントからの抽出率は、0.12-1.67 % であった。薄片を用いた場合と、ブロックを用いた場合で違いはなかった。なお、Virgin から 0.09 % に相当する抽出物が得られた。

抽出物中の TG、PL、Cho、ChoE、SQ の量はそれぞれ、平均 3.2 % (最大 4.2 %、最小 0.9 %)

平均 0.1 % (最大 0.2 %、最小 0.1 %)、平均 4.5 % (最大 11.2 %、最小 1.0 %)、平均 6.2 % (最大 14.5 %、最小 2.2 %)、平均 0.4 % (最大 1.0 %、最小 0.1 %) であり、同定できなかった物質が平均 87.1 % (最大 93.1 %、最小 80.8 %) 含まれていた。生体に含まれる代表的な脂質として、TG、PL、Cho、ChoE、SQ の定量を行ったが、定量された脂質は抽出物のごく一部であり、その他の物質が多量に含まれていることがわかった。これらの物質の候補として、今回定量の対象としなかったその他の生体脂質、脂質の分解物、分解した UHMWPE の断片などが考えられた。今後のさらなる分析が必要である。

また、先行研究において抜去された UHMWPE 製コンポーネントから検出[1]され、UHMWPE の劣化に寄与する可能性[2]が報告されている SQ が、ほとんど検出されなかったことも興味深い。一つの可能性として、UHMWPE を酸化劣化させると同時に、自身も化学変化を起こし、別の物質に変わってしまったことが考えられる。また、SQ は皮脂に多く含まれる物質であり、容易に混入する。実際、皮脂に接触させた試料について測定したところ、測定試料と同程度の SQ を検出したほか、埋植していない UHMWPE からの抽出物からもわずかに SQ を検出している。さらなる検討が必要と思われる。

抽出率は、Llave との間に高い相関 ($p < 0.001$) が見られ (図 1)、その相関係数は 0.1 など、その他の結果との相関 (Olave 以外は図示していない) より高かった。このことから、LI が UHMWPE に浸入した脂質量を評価する指数として有用であることが示唆された。なお、抽出率と Llave はいずれも体積当たりの物質質量を示しているため、表面積当たりの物質質量を示す Llarea より高い相関が得られたものと考えられた。

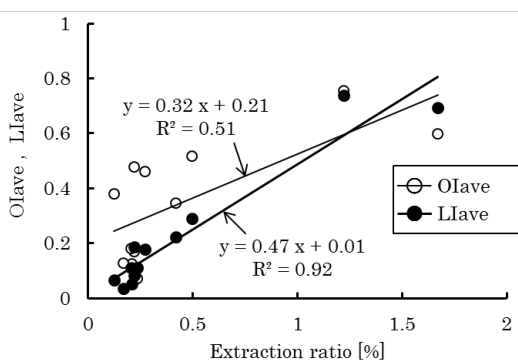


図 1 抽出率と Olave、Llave との関係。

脂質は表面から浸入するため、埋植期間などの患者背景との関連性は、表面積当たりの脂質量を示す Llarea を中心に調べた。その結果、変形性関節症 (OA) の患者からの抜去試料の Llarea が、骨折 (F) や骨壊死症 (ON) の患者のものより高い傾向があり、特にバイポーラ型人工骨頭に限定すると、差は有意で

あった (図 2)。一方、Llarea やその他指数と埋植期間、体重などとの間に相関は見られなかった。関節疾患や外傷による関節液成分への影響が報告されている [15-18] ことから、UHMWPE 製コンポーネントへの脂質の浸入には、関節液成分の個体差が最も大きく影響していると考えられた。

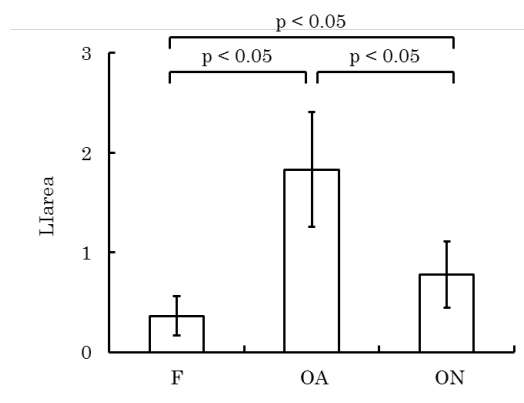


図 2 バイポーラ型人工骨頭の 15 例を対象とした原疾患別の Llarea の値。F: 骨折、OA: 変形性関節症、ON: 骨壊死症。

劣化の力学的手法による評価

インデンテーション試験により得られた各種測定結果と、患者背景、埋植期間、UHMWPE 製コンポーネントの OI、LI、CI、破損の程度などとの関係について考察を行ったが、これらに関係性は見つけられなかった。インデンテーション試験では、装置のクリアランスが小さいため、人工股関節の UHMWPE 製コンポーネントの凹面状の摺動面を測定するには、試験片を 5 mm 以下に小さく切るなどの準備が必要であることがわかった。また、小さく切断した試料を試験装置に適切に固定するには困難が伴い、試料の固定方法が試験結果に影響する可能性も考えられた。

試作した劣化モデルに対して MSE 試験を適用したところ、G100R や G100A などの架橋 UHMWPE や SQ+のエロージョン率は Virgin の 1.5 倍以内で、顕著な差は見られなかった。これに対し、SQ+AA や SQ-AA のエロージョン率は Virgin の約 7 倍で、表層で最も高く、内部に行くに従い次第に低下していた。また、G25AA のエロージョン率は、Virgin の約 40 倍で、深さ約 50 μm のまでの最表層では比較的低値だったが、それ以降は高値でほぼ一定だった。この結果より、UHMWPE が SQ により劣化すること、および UHMWPE の劣化が MSE 試験で評価可能であることがわかった。また、試験片形状に制限がほとんどなく、数 mm の微小領域の評価が可能であること、材料の破壊に対する強さの評価法であること、深さ方向の分解能が高いことなどの利点があることがわかった。そのため、抜去された UHMWPE 製コンポーネントに適用した。

図 3 には、MSE 試験により得られたエロ-

ジョン率の一例を示す。表層近くにおけるエロージョン率が、より深層に比べ高く、表層付近における強度低下が認められた。このような表層における強度低下は、17 例中 13 例で認められた。前述のように、劣化モデルを用いた試験では、SQ の浸入に起因して劣化した試料のエロージョン率は、表層で最も高かったのに対し、ガンマ線に起因して劣化した試料のエロージョン率は、内部で高値であったこと、また、後述のように、SQ の浸入に起因して劣化した劣化モデルでは、力学特性の変化が表層に局在していたことから、抜去された UHMWPE 製コンポーネントは、脂質による劣化が生じたため、表層におけるエロージョン率が高くなっていったものと考えられた。

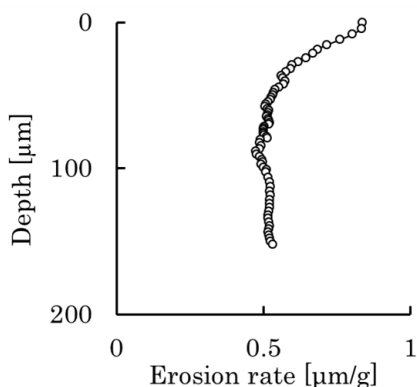


図 3 抜去された UHMWPE 製コンポーネントのエロージョン率の一例。試料番号 OUH005。

(2) 劣化モデルの分析

劣化による力学的特性への影響評価

引張試験や圧縮試験では、Virgin と SQ+AA や SQ-AA との間に大きな差は見られなかった (図 4)。これに対し、打抜試験やインデンテーション試験では、顕著な弾性率の上昇や伸びの減少が見られた (図 5)。

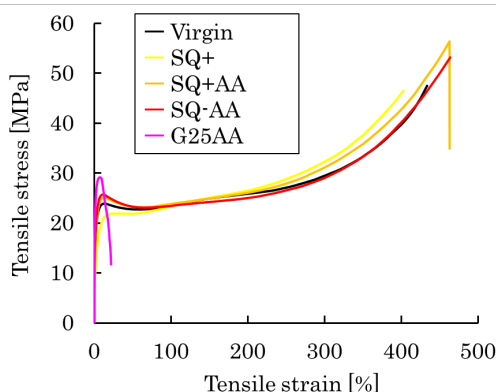


図 4 引張試験結果。

厚さが数 mm 程度の試験片を使用する引張試験や圧縮試験では、差が見られなかったのに対し、厚さが 0.5 mm の試験片を使用した打抜試験や、表層の 0.1 mm 程度の範囲の評価を行っているインデンテーション試験で

は、顕著な変化が見られたことから、SQ による UHMWPE の劣化は表層付近に局在して生じると考えられた。

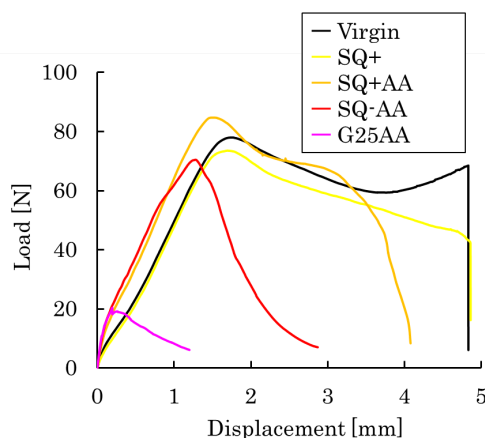


図 5 打抜試験結果。引張試験結果と異なり、SQ+AA や SQ-AA の伸びが減少し、UHMWPE の劣化が見られた。

劣化機構の解明

SQ+AA や SQ-AA の OI は、最大 8 程度で、4 程度であった G25AA より高値であった。ただし、酸化した SQ も OI の算出に使用する 1650-1850 cm^{-1} に吸収ピークを持つことから、OI の値のみでは UHMWPE が酸化したとは断定できない。SQ+では、840 cm^{-1} 付近に吸収ピークが観察され、SQ の存在が確認された。これに対し SQ+AA や SQ-AA では、このピークが失われており、加速酸化処理により SQ が何らかの化学変化を起こし、失われることがわかった。SQ の CI は、Virgin とほぼ同程度であったのに対し、SQ+AA や SQ-AA の CI は有意に上昇していた。

ガンマ線照射に起因する UHMWPE の劣化では、ラジカルに起因して分子鎖が切断され、力学的特性が低下するとともに、分子鎖の運動性が向上することから結晶化度が上昇すると考えられている。SQ に起因する UHMWPE の劣化でも、CI の上昇が見られたことから、分子鎖の切断を伴っていると推定された。また、SQ は内部でも化学変化により消失していたが、UHMWPE の劣化は表面近傍でのみ著しかったことから、SQ の化学変化に加え、酸素の存在が UHMWPE の劣化に影響していると考えられた。

<引用文献>

- [1] Costa L et al. Biomaterials 2001;22:307-315.
- [2] Oral E et al. Journal of Biomedical Materials Research (Applied Biomaterials) 2012;100B:742-751.
- [3] ASTM F2102-01
- [4] Costa L et al. Polymer Testing 2001;20:649-659.
- [5] ASTM F2381-04

- [6] 迫田秀行他 . 日本人工関節学会誌 2014;44:609-610.
- [7] JIS K7113-1995
- [8] 迫田秀行他 . 臨床バイオメカニクス 2011;32:277-281.
- [9] Sakoda H et al. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2016;53:218-225.
- [10] 迫田秀行他 . 臨床バイオメカニクス 2014;35:207-210.
- [11] 迫田秀行他 . 第 28 回 バイオエンジニアリング講演会 2016;28:1G21.
- [12] 迫田秀行他 . 臨床バイオメカニクス 2012;33:303-309.
- [13] ASTM E647-00
- [14] ASTM F2003-00
- [15] Bole GG. Arthritis and Rheumatism. 1962;5:589-601.
- [16] Kosinska MK et al. PLoS One. 2014;9(3):e91769.
- [17] Rabinowitz JL et al. Clinical orthopaedics and related research. 1984 Nov(190):292-298.
- [18] Wise CM et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1987;16:222-230.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

迫田秀行, 新見伸吾, 菅野伸彦: 抜去した人工関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントに含まれる生体脂質の定量. 臨床バイオメカニクス 2016;37(掲載確定済) 査読有

Sakoda H, Niimi S: Impact of lipid-induced degradation on the mechanical properties of ultra-high molecular weight polyethylene for joint replacements. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2016;53:218-225. 査読有 DOI:10.1016/j.jmbbm.2015.08.025

迫田秀行, 新見伸吾, 菅野伸彦: 抜去した股関節インプラントの超高分子量ポリエチレンコンポーネントに含まれる脂質の測定. 日本人工関節学会誌 2014;44:609-610. 査読なし

[学会発表](計9件)

迫田秀行, 新見伸吾: 脂質に起因する劣化が超高分子量ポリエチレンの耐久性に与える影響. 第 28 回 バイオエンジニアリング講演会 2016;28:1G21. 2016/1/9, 東京工業大学(東京)

迫田秀行, 新見伸吾, 菅野伸彦: 抜去した人工関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントに含まれる生体脂質の定量. 第 42 回 日本臨床バイオメカニクス

学会 2015;42:06-5. 2015/11/13, ソラシティカンファレンスセンター(東京)
迫田秀行, 新見伸吾: マイクロ・スラリージェット・エロージョン法による生体内材料劣化評価の可能性. 第 37 回 日本バイオマテリアル学会大会 2015;37:1C-02. 2015/11/9, 京都テルサ(京都市)

Sakoda H, Niimi S: Effects of lipids on the wear of ultra-high molecular weight polyethylene used for total artificial joints. The 8th International Biotribology Forum 2015;8:13. 2015/9/21, 横浜シンポジア(横浜市)

Sakoda H, Niimi S: Effects of absorbed lipids on fatigue crack growth rates of ultra-high molecular weight polyethylene. Orthopaedic Research Society, 61st Annual Meeting 2015;61:1812. 2015/3/30, Las Vegas NV, USA

Sakoda H, Niimi S: Development of methods for evaluating mechanical properties of retrieved ultra-high molecular weight polyethylene components of artificial joints. ISTA 2014 2014;2014:2-12-2. 2014/9/25, 京都ホテルオークラ(京都市)

迫田秀行: 抜去人工関節分析に基づく人工関節材料の耐久性評価法の開発. 第 53 回 日本生体医工学会大会 2014;53:PD2-01-4. 2014/6/25, 仙台国際センター(仙台市)

迫田秀行, 新見伸吾: スクアレンに起因する超高分子量ポリエチレンの劣化機構の耐久性評価による検討 第 26 回 バイオエンジニアリング講演会 2014;26:1C41. 2014/1/11, 東北大学(仙台市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

迫田 秀行 (SAKODA, Hideyuki)

国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・主任研究官

研究者番号: 50443099

(2) 研究協力者

菅野 伸彦 (SUGANO, Nobuhiko)

大阪大学・医学系研究科・寄付講座教授
研究者番号: 70273620

河上 強志 (KAWAKAMI, Tsuyoshi)

国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部・主任研究官

研究者番号: 00434043