

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：82108

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282151

研究課題名(和文) 生体吸収性Mg合金の生物学的安全性評価手法の提案および生体内分解量推定法の開発

研究課題名(英文) Development of evaluation methods for biological safety and biodegradation rate of bioabsorbable Mg alloys

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・機能性材料研究拠点・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) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：Mg合金は、生体吸収性金属材料としての医療応用が広く期待されており、実用化に際して生物学的安全性等のリスクを適切に評価する必要がある。しかしながら、従来のリスク評価法(例えばISO10993)は既存の生分解性高分子・無機材料や高耐食性金属材料を対象にしており、Mg合金への適用は不適切であった。本研究では、Mg合金の生物学的安全性リスク評価手法の確立を目指し、Mg合金の分解特性試験を実施、リスク評価のための基本的な考え方を明示する。

研究成果の概要(英文)：Biomedical application of Mg and its alloys are widely expected as bioresorbable metallic devices. For their realization, it is important to evaluate their biological safety and other risks by appropriate procedures. However, current risk assessment methods such as ISO 10993 series is only targeting currently available bioresorbable polymeric and ceramic materials or metallic materials with relatively high corrosion resistance, therefore its application to Mg and its alloys is inappropriate. In this research, we attempt to establish appropriate methods for evaluating biological safety of Mg and its alloys. Degradation tests of Mg and its alloys under biological environment are carried out to offer basic understanding and principles for risk assessment of Mg and its alloys as bioresorbable medical devices.

研究分野：医療用材料学

キーワード：生体材料 医療・福祉 レギュラトリーサイエンス 動物実験代替法 特殊環境 生体吸収性金属材料

1. 研究開始当初の背景

生体吸収性高分子・セラミックス材料は、縫合糸・非荷重負荷部位の骨折固定材・骨補填材として成功を収めている。しかし、機械的特性の不足から金属材料の代替とはならず、荷重負荷部位への適用可能な生体吸収性金属材料が求められている。現在、欧州では冠動脈ステント及び骨折固定用小型中空スクリューとして Mg 合金の適用が進められている。生体吸収性高分子・セラミックス材料よりも優れた機械的特性を有するため、生体吸収性ステープルや気管・消化管用ステント、荷重負荷部位の組織欠損治療等への適用が可能であり、その応用範囲は広く、今後開発は加速することが予想される。

しかしながら、Mg 合金製医療デバイスの実用化に際しては、生物学的安全性評価という課題がある。医療機器の承認審査では、当該デバイスのリスク - ベネフィットバランスに基づき承認の可否を判断するため、適切なリスク評価を実施することが重要である。現在の医療機器・材料の標準的評価法である ISO10993 シリーズでは、材料の抽出液を作製し、細胞・動物に作用させ安全性を調べるよう定められている。その際の抽出条件は、材料からの溶出物濃度を最大にする目的で設定されており、埋入時の体内環境とはかけ離れている。埋入時よりも高い溶出物濃度でも生体に悪影響を及ぼさない、だから埋入時も安全である、という論理である。しかし、このような生体内とはかけ離れた条件で作製した抽出液が生体に影響を及ぼしたからといって、必ずしも埋入時に問題が生じるとは限らない。このような極端な抽出条件と埋入時の分解特性に大きな差がない、従来の高耐食合金や生体吸収性高分子・セラミックス材料には適用可能だが、Mg 合金への適用は不適切である。Mg 合金の腐食は溶液の組成に非常に敏感であり、生理食塩水中の腐食速度は埋入時の 50 倍以上と推測される (A. Yamamoto et al., 2009)。つまり、ISO 法ではリスクを過大に見積もることになる。Mg 合金製医用デバイスの迅速な実用化と適用範囲の拡大には、新材料に則した評価法の確立が必須である。

2. 研究の目的

本研究では Mg 合金製医療デバイスの生物学的安全性リスク評価に必要な新基準の提案のため、新たな評価手法の確立を目指す。我々は、これまで Mg 合金の分解特性・生体適合性評価を *in vitro*/*in vivo* の両面から進めてきた (A. Yamamoto et al, 2009; A. Yamamoto et al, 2014; Y. Shimizu et al, 2010)。その結果から、Mg 合金の適切なリスク評価には、生体内環境の解明および Mg 合金の生体内分解特性の理解が最も重要であり、従来の“架空の”ワーストケースで安全性を担保する論理ではなく、リスク評価のための新たな論理を構築する必要があることが示唆さ

れた。すなわち、埋入時に生じうる“合理的な”ワーストケースを明らかにし、それに基づいてリスク評価を行う必要がある。そのため、生体組織を模擬した環境中の Mg 合金分解挙動プロファイルを作製、各組織内環境の影響の解明を試みると同時に、得られたデータをリスク評価のための新規抽出条件確立に資する。

3. 研究の方法

生体安全性リスク評価の基本は、材料の分解物が有する為害性の確認 (hazard identification) と、分解物の生成量 (曝露量) の推定 (exposure estimation) である。金属材料の場合、溶出金属イオンの種類は合金組成により決まるため、為害性の確認は金属イオンの塩等を用いることにより調査可能であり、文献データも豊富である。したがって、Mg 合金の生物学的安全性リスク評価のために最も重要な点は、曝露量の推定、すなわち生体内埋入環境における材料の分解特性の把握である。しかし、これは容易でない。なぜならば、生体内埋入部位における環境が判明していないからである。

Mg 合金の分解機構は、先行する生体吸収性高分子・セラミックス材料とは異なる。水と反応して分解するが、その速度は抽出液の組成や緩衝能 (pH) の影響を大きく受け (A. Yamamoto et al, 2009)、総体液量および血流による拡散速度 (抽出液の流速) の影響を受ける (S. Hiromoto et al, 2008、J. Levesque, et al. 2008)。そのため、埋入組織やヒトと動物の間 (種差) で分解速度の違いが報告されている (E. Zhang et al, 2009、R. Waksman et al, 2006、P. Peeters et al, 2005)。つまり、分解特性の確認を動物への埋植試験のみで行うことには限界がある。

そこで、*in vitro* における Mg 合金の生体内分解特性の評価法を開発する。具体的には、従来の ISO10993 シリーズにおける抽出液作製条件を基に、Mg 合金の腐食に及ぼす各要件の影響を検討し、生物学的安全性試験実施のための適切な抽出液作製条件を提案する。さらに、*in vivo* 埋植試験における分解特性との比較を実施し、合理的な分解特性評価方法を明示する。

4. 研究成果

(1) 溶液の種類の影響

ISO10993 シリーズでは、生物学的安全性評価のための抽出液作製用溶液として、感作性試験・刺激性試験・全身毒性・血液適合性試験・発熱性試験には、純水 (H₂O)、生理食塩水 (0.9% NaCl)、植物油や有機溶媒が、細胞毒性試験・遺伝毒性試験には、H₂O、細胞培養液が推奨されている。一方、金属材料の電気化学測定法を定めた ISO10993-15 では、生食の他に (有機物を含まない) 人工血漿 (AP) や人工唾液の使用も認められている。金属材料の腐食には、試験溶液の組成が大きな影響

を及ぼすことはよく知られており、抽出溶媒の選択は重要である。抽出試験に用いる溶液が Mg の腐食に及ぼす影響を調べるため、生理食塩水、人工血漿、および細胞培養液 (E-MEM+10%FBS) を用いて、純 Mg および Mg 合金の電気化学測定を実施した。結果を表 1 に示す。

生理食塩水中では、電気化学測定後 pH が上昇し、生理的範囲 (7.4 前後) から逸脱したが、人工血漿・細胞培養液では試験後の溶液の pH はほぼ生理的範囲に保たれていた。これは、人工血漿・細胞培養液では体液と同じく炭酸緩衝系を有するためと推測される。実際の体内では、炭酸緩衝系の働きに加え、血流により腐食に伴い発生した Mg^{2+} 、 OH^- は速やかに拡散するため、体液の pH 恒常性は保たれると考えられる。

生理食塩水中では、溶液の pH 上昇により腐食が抑制されている状況でも、腐食電位 (E_{corr})・腐食電流密度 (I_{corr}) は人工血漿・細胞培養液よりも低電位および高電流密度であった。以上から、Mg 合金の分解特性評価には、生理食塩水よりも人工血漿・細胞培養液を用いる方が望ましいと言える。

表 1 各溶液中の電気化学測定結果(2h 浸漬)

		生理食塩水	人工血漿	細胞培養液
Mg	$E_{corr}(V)$	-1.405±0.019	-1.619±0.022	-1.548±0.035
	$E_{pitt}(V)$	-	-1.397±0.047	-1.398±0.014
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	69.29±14.23	64.00±13.81	10.40±4.20
	pH _{before}	6.20±1.64	7.50±0.04	7.44±0.04
	pH _{after}	9.68±0.14	7.57±0.05	7.53±0.11
AZ 31	$E_{corr}(V)$	-1.368±0.076	-1.417±0.020	-1.470±0.009
	$E_{pitt}(V)$	-	-1.357±0.007	-1.373±0.052
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	144.09±20.54	7.62±3.95	9.11±3.35
	pH _{before}	6.45±0.32	7.57±0.05	7.54±0.02
	pH _{after}	10.47±0.17	7.68±0.17	7.59±0.08

(2) CO₂, O₂ の影響

試験溶液の pH 恒常性維持には、炭酸緩衝系が重要である (A.Witecka et al., 2016)。5%CO₂ 雰囲気での再現には、炭酸ガスインキュベータ等の特殊な装置が必要なため、研究現場では他の緩衝系にて代用することも多い。そこで、炭酸緩衝系を有する無機塩溶液 (Earle's balanced salt solution) を用い、細胞培養等で多用される両性イオン性緩衝液 HEPES [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine-ethanesulfonic acid] により 5%CO₂ 環境と同等の結果が得られるかどうか、検討した (M.B.Kannan, et al., in printing)。その結果、HEPES 添加により腐食に伴う試験溶液の pH 上昇は抑制されるものの、5%CO₂ と比較して腐食電流密度が大幅に増加することが確認された。炭酸緩衝系では、溶出 Mg^{2+} が試料表面において不溶性の塩 ($MgCO_3$) を形成し、腐食を抑制することが推測されるが、HEPES ではその効果が得られないためと考えられる。したがって、Mg 合金の生体内分解特性

評価において、炭酸緩衝系を他の緩衝系に置換することは不適切であることが示された。

そこで、細胞培養液を用い、5%CO₂ 環境および O₂ 濃度が Mg 合金の腐食に及ぼす影響を検討した。結果を表 2 および 3 に示す。

0%CO₂ 雰囲気では細胞培養液であっても pH 恒常性が保たれず、電気化学測定後には溶液の pH が上昇した。そのため、腐食電位、腐食電流密度のいずれも、5%CO₂ 雰囲気の方が 0%CO₂ よりも低電位・高電流密度であった。しかし、孔食電位 (E_{pitt}) にはほとんど変化はなかった。Mg-Al 合金についてもほぼ同様の傾向が確認されたが、5%CO₂ 雰囲気では孔食電位も低下した。

不動態皮膜を形成する卑金属材料では、環境中の O₂ 濃度の低下により、腐食が促進される場合がある。Mg 合金については、環境中の酸素濃度の影響は知られていない。細胞培養液中での電気化学測定の結果、酸素濃度の低下に伴い、腐食電流密度には若干の増加が認められたが、腐食電位および孔食電位には大きな変化はなかった。総じて、CO₂ の方が Mg 合金の腐食に及ぼす影響が大きいことが確認された。

表 2 CO₂ 雰囲気下電気化学測定結果 (20%O₂, 24h 浸漬)

		0% CO ₂	5% CO ₂
Mg	$E_{corr}(V)$	-1.429±0.032	-1.558±0.016
	$E_{pitt}(V)$	-1.397±0.042	-1.354±0.014
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	2.22±1.84	6.69±1.69
	pH _{before}	7.51±0.02	7.55±0.06
	pH _{after}	8.97±0.18	7.60±0.04
Mg-Al	$E_{corr}(V)$	-1.452±0.029	-1.596±0.006
	$E_{pitt}(V)$	-1.240±0.016	-1.329±0.004
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	1.56±0.59	9.39±1.67
	pH _{before}	7.56±0.15	7.64±0.01
	pH _{after}	8.79±0.07	7.73±0.03

表 3 O₂ 雰囲気下電気化学測定結果 (5%CO₂, 24h 浸漬)

		1%O ₂	5%O ₂	10%O ₂
Mg	$E_{corr}(V)$	-1.563±0.010	-1.577±0.009	-1.576±0.016
	$E_{pitt}(V)$	-1.387±0.028	-1.384±0.029	-1.382±0.014
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	6.92±1.06	10.02±0.87	8.93±1.19
	pH _{before}	7.51±0.06	7.53±0.09	7.50±0.03
	pH _{after}	7.64±0.02	7.61±0.05	7.62±0.02
Mg-Al	$E_{corr}(V)$	-1.602±0.014	-1.579±0.031	-1.593±0.015
	$E_{pitt}(V)$	-1.291±0.035	-1.304±0.039	-1.312±0.032
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	14.24±3.36	12.78±2.14	13.13±2.48
	pH _{before}	7.50±0.02	7.55±0.05	7.50±0.02
	pH _{after}	7.63±0.01	7.60±0.01	7.64±0.04

(3) 細胞の影響

生体内に埋植された試料は、体液の他に生体組織と接する。そこで、生体組織の主要構成要素である細胞が Mg 合金の腐食に及ぼす影響について検討した。マウス結合組織由来線維芽細胞である L929 を用い、電気化学測

定を実施した結果を表 4 に示す。その結果、細胞の存在により腐食電位および孔食電位がわずかに卑に移動し、また腐食電流密度も若干増加した。

細胞が及ぼす影響についてより詳細に検討するため、インピーダンス測定を実施し、腐食抵抗 (R_p) を求めた。結果を表 5 に示す。細胞が存在しない (培養液のみ) の場合は、浸漬時間の増加に伴い R_p は増加したが、細胞が存在する場合は、12h 以降 R_p は減少した。

培養時間の経過に伴う細胞培養液の pH 測定結果を表 6 に示す。細胞がない場合は、培養期間を通じて pH はほぼ一定であったが、細胞がある場合は、培養時間の経過に伴い溶液の pH が低下する傾向が認められた。Mg 合金試料がある場合は、試料なし (細胞培養液のみ) と同様の傾向を示したが、pH はやや (~ 0.1) 高かった。

以上から、細胞は代謝により細胞培養液の pH を低下させ、結果として Mg 合金試料の腐食を促進することが判明した。Mg-Ca 合金 (M.B.Kannan et al., 2015) および Mg-Zn-Mn 合金 (A.Witecka et al., 2017) についても、細胞の存在により培養液 pH が低下し、Mg 合金の腐食を促進することを確認した。細胞培養後の試料表面の蛍光 X 線分析 (XRF) により、P および Ca 濃度の低下が観察されており、細胞培養液 pH の低下が、Mg 合金試料表面における不溶性塩の形成を抑制し、結果として腐食が促進される可能性が示唆された。

表 4 細胞が電気化学特性に及ぼす影響 (5%CO₂-20%O₂, 48h 浸漬)

		Without cells	With cells
AZ31	$E_{corr}(V)$	-1.474±0.006	-1.481±0.002
	$E_{pitt}(V)$	-1.290±0.017	-1.313±0.004
	$I_{corr}(\mu A/cm^2)$	6.80±1.01	9.25±0.73
	pH _{before}	7.46±0.03	7.76±0.18
	pH _{after}	7.56±0.07	7.43±0.02

表 5 細胞存在下の電気化学インピーダンス測定で求めた腐食抵抗値 ($R_p/\Omega cm^2$)

	h	Without cells	With cells
AZ31	2	7038±800	8372±1887
	6	9157±1301	9615±1869
	12	9896±1437	9478±1359
	24	10594±1817	8323±720
	48	10539±1639	7133±1167

表 6 培養時間の経過に伴う pH 変化

h	WOC	WC	AZ31WOC	AZ31WC
0	7.52±0.01	7.73±0.02	7.68±0.14	7.81±0.03
6	7.58±0.02	7.58±0.03	7.66±0.02	7.66±0.01
12	7.59±0.02	7.50±0.08	7.67±0.06	7.61±0.01
24	7.58±0.02	7.40±0.13	7.68±0.07	7.57±0.03
48	7.56±0.03	7.31±0.15	7.68±0.05	7.54±0.04

WOC: Without cells, WC: With cells

(4) 溶液量の影響

(1)~(3)の結果から、Mg 合金の腐食には用いる溶液組成の影響が最も大きく、ついで溶液の pH 恒常性を左右する炭酸緩衝系と CO₂ 雰囲気が必要であることが判明した。O₂ 濃度および細胞の存在はいずれも腐食を促進するが、その影響は前者 2 要素よりも小さいと推測された。そこで、生物学的安全性評価のための抽出液として、細胞培養液 (E-MEM+10%FBS) と人工血漿 (AP) を想定し、その際の溶液量が Mg の腐食に及ぼす影響を検討した。その結果を図 1 および 2 に示す。Mg 試料の腐食量は溶液量により変化し、細胞培養液では表面積当たりの溶液量の増加に伴い、溶出量が増加した。一方、人工血漿では 1mL/cm² 以上では同様の傾向が認められたが、0.33mL/cm² 以下では溶液量の減少に伴い溶出量が増加した。抽出試験終了時の溶液 pH は溶液量の減少に伴い増加し、1mL/cm² 以下では pH8 以上であった。

生体内ではどの組織においても血流があり、溶出イオンは速やかに拡散するため、体液の pH が生理的範囲を逸脱することは考えにくい。また、Mg および合金の腐食特性は pH の影響を大きく受けるため、このような生理的範囲を越えた pH での抽出試験は避けるべきである。溶液の pH 恒常性と腐食量の観点から、抽出試験には 10mL/cm² 以上の溶液量を用いることが望ましい。

図 3 に、抽出溶液中の Mg²⁺濃度と、細胞毒性が現れる濃度およびマウス (腹腔投与)・ラット (静脈投与) に対する半数致死量/全数致死量との関係を示す。表面積当たりの溶液量が小さい場合は、溶出 Mg²⁺濃度が高くなり、細胞毒性や実験動物を用いた急性毒性試験において、障害が生じる可能性がある。一方、実際のヒトへの埋植状況を考えて、溶出イオンは血流により速やかに拡散するため、全血漿量を考慮する必要がある。ステントやミニ・マイクロプレートシステムの場合、試料表面積に対する体液量は 1000mL/cm² を越える。したがって、溶液量が極端に少ない (<1mL/cm²) 条件は実際には起こりえず、“ワーストケース”として適切ではないことが確認された。

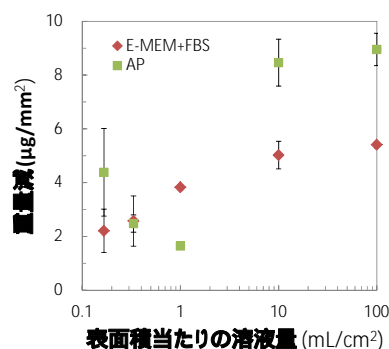


図 1 純 Mg を用いた抽出試験結果 (5%CO₂-20%O₂, 37°C, 72h)

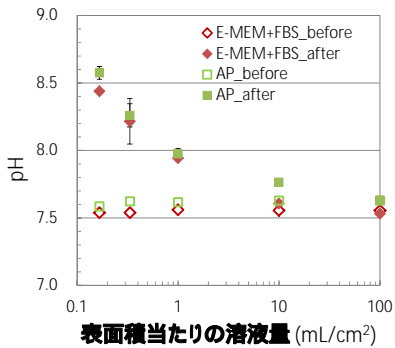


図2 純 Mg 抽出試験における溶液の pH

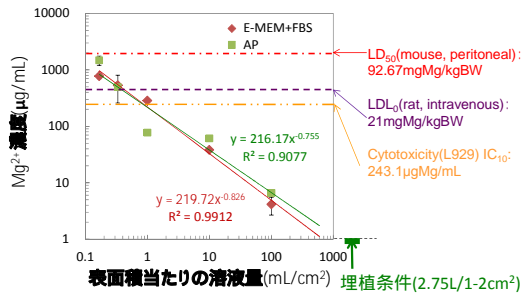


図3 純 Mg 抽出試験における溶出 Mg²⁺濃度と生体安全性に関する参照値との関係

(5) in vivo との相関

Mg 合金試料について、ラットを用いた埋植試験を実施し、マイクロ X 線 CT 観察により試料分解量を求め、in vitro における浸漬試験結果（クロム酸洗後の重量減）と比較した。図 4 に示す。試料の分解量は埋植部位により異なり、頭部（骨膜下）が最も分解量が多く、次いで背部（皮下）、大腿骨近傍（筋肉中）の順であった。ラットの体重を 200g、血液量を体重の 1/13、血漿は全血の 55% と仮定すると、ラットへの埋植試験は、約 50mL/cm² に該当する。しかし、得られた結果を in vitro 浸漬試験結果に当てはめると、埋植 4w 時点で頭部が約 30mL/cm²、背部が約 10mL/cm²、大腿骨近傍が約 1mL/cm² となった。全血漿量を考慮した条件との違いは、埋植部位での血流量の違いや、血漿中 Mg²⁺ 濃度は拡散や尿中への排泄により恒常性を有する点などが影響している可能性がある。一方で、埋入動物（ラット）の血漿中 Mg²⁺ の分析を実施したところ、正常値の範囲を逸脱する例は認められなかった。

埋植期間の増加に伴い、頭部および背部では分解量の増加が認められ、該当する in vitro 試験溶液量が増加した。試料形状および分解量算定方法が異なるため、その要因を特定することは難しいが、一因として埋植試料周辺の組織が初期の炎症状態から結合組織による隔離状態へと変化し、当該部位の血流量の変化が考えられる。より長期間の結果については、今後さらに検討を続ける必要はあるが、in vitro 試験により in vivo 分解特性が推測可能であることを示唆する、重要な結果である。

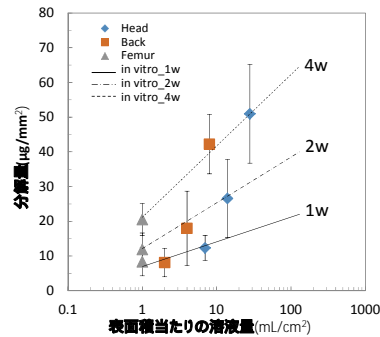


図4 in vivo 埋植試験と in vitro 浸漬試験における Mg-Al 合金試料の分解の比較

(6) 生物学的安全性評価におけるワーストケース

本研究の結果、Mg 合金の分解特性は試験溶液の組成や pH および緩衝系の影響を大きく受け、生体内と同等の 5%CO₂ 雰囲気下での実施が重要であることが明らかになった。また、in vitro 浸漬試験における表面積当たりの溶液量が多いほど分解量が大きくなる傾向が認められた。一方で、ISO10993-12 のように、極端に溶液量が少ない場合には体内とは異なる抽出環境となり、不適切であることが示された。

溶出イオンの生体安全性は、溶出イオン濃度に依存するため、分解量が多いほど溶出イオンの影響が現れやすくなる。その意味で、生体内における分解挙動の推定は重要である。理想的には、実際のデバイス使用状況と同等の条件で浸漬・抽出試験を実施することが望ましいが、それが難しい場合は、生体内と同等の分解挙動を示す環境下で、溶出液濃度が高くなる条件を選択すべきであろう。今回実施したラットへの埋植試験では、全血漿量から推定される条件（50mL/cm²）での in vitro 分解量を越える in vivo 分解例は確認されなかった。

実際のデバイス使用例では、埋植量が多いほど溶出イオン濃度が高くなる。例えば図 3 に示したように、ステントあるいはミニ・マイクロプレートシステムの使用時の試料表面積当たりのヒト血漿量は 1000mL/cm² を越える。仮にステントを 10 本埋植したとしても、100mL/cm² 以上である。想定デバイス使用数に適切な安全率をかけて定めればよいと思われる。現実的には 10~100mL/cm² が適切ではないかと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

M. B. Kannan, H. Khakbaz, A. Yamamoto, Understanding the influence of HEPES buffer concentration on the biodegradation of pure magnesium: An electrochemical study, Materials Chemistry and Physics, 査読有, in printing.

A. Witecka, A. Yamamoto, W. Swieszkowski, Influence of SaOS-2 cells on corrosion behavior of cast Mg-2.0Zn-0.98Mn magnesium alloy, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 査読有, 150(2017)288-296. doi:10/1016/j.colsurfb.2016.10.041.

山本玲子, 生体内分解性金属材料, 整形・災害外科, 査読無, 60(2017)195-200.

A. Witecka, A. Bogucka, A. Yamamoto, K. Mathis, T. Krajnak, J. Jaroszewicz, W. Swieszkowski, In vitro degradation of ZM21 magnesium alloy in simulated body fluids, Materials Science and Engineering C, 査読有, 65(2016)59-69. doi:10.1016/j.msec.2016.04.019.

M. B. Kannan, R. Walter, A. Yamamoto, Biocompatibility and in vitro degradation behavior of magnesium-calcium alloy coated with calcium phosphate using an unconventional electrolyte, ACS Biomaterials Science and Engineering, 査読有, 2(2016)56-64. doi:10.1021/acsbmaterials5b00343.

M. B. Kannan, A. Yamamoto, and H. Khakbaz, Influence of living cells (L929) on the biodegradation of magnesium-calcium alloy, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 査読有, 126(2015)603-606. doi:10.1016/j.colsurfb.2015.01.015.

[学会発表](計 11 件)

山本玲子, 医療用生体吸収性金属材料の生体安全性と分解特性, 日本バイオマテリアル学会九州講演会 2016, 2016.9.23、熊本大学(熊本県熊本市).

A. Yamamoto, A. Kikuta, Y. Kohyama, Effects of extract conditions on Mg alloy degradation for biological safety evaluation, 10th World Biomaterials Congress, 2016.5.17-22, Montreal(Canada).

A. Yamamoto, A. Kikuta, Y. Kohyama, The effect of CO₂ or O₂ on biocorrosion of Mg alloys, 8th Biometal---Symposium on Biodegradable Metals for Biomedical Applications, 2016.5.14-17, Montreal(Canada).

山本玲子、菊田明美、神山祐子、生物学的安全性試験のための Mg 合金抽出液作製条件の検討、日本金属学会春期講演大会

(2016), 2016.3.23-25, 東京理科大(東京都葛飾区).

A. Yamamoto, A. Kikuta, Y. Kohyama, Effects of testing conditions on the degradation rate of Mg alloys in biological environment, EUROMAT2015, 2015.9.20-24, Warsaw(Poland).

A. Yamamoto, The effects of cells and other factors on biocorrosion of Mg and its alloys, E-MRS 2015 Fall Meeting, 2015.9.15-18, Warsaw(Poland).

A. Yamamoto, Evaluation of the effect of cells on biodegradation of magnesium alloy, E-MRS 2014 Fall meeting, 2014.9.15-19, Warsaw(Poland).

[図書](計 0 件)

[産業財産権](計 0 件)

[その他]

山本玲子, IV-3 生体吸収性金属材料の現状と課題, 平成 27 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査 WG 報告書, pp.45-52.

山本玲子, III-3 生体吸収性金属材料の現状と課題, 平成 26 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査 WG 報告書, pp.33-41.

6. 研究組織

(1)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・機能性材料研究拠点・上席研究員
研究者番号: 20343882

(2)研究分担者

清水 良央 (SHIMIZU, Yoshinaka)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号: 30302152

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

Bobby Mathan Kannan, James Cook University

Agnieszka Witecka, Warsaw University of Technology

Wojciech Swieszkowski, Warsaw University of Technology