

- ロジの最前線」MPC ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発 ―耐摩耗性と生体適合性の検討―. **第44回生体医工学会大会 (日本エム・イー学会)**. つくば, 2005.4.25-27
- 3) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性材料・MPCによる関節摺動面のナノ表面処理は人工関節の弛みを抑制する ―長寿命型人工股関節の開発―. **第78回日本整形外科学会学術総会**. 横浜, 2005. 5.12-15
 - 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 鄭雄一, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による高潤滑インターフェイスは人工関節の弛みを抑制する. **第8回日本組織工学会**. 東京, 2005.9.1-2.
 - 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性リン脂質ポリマーのナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発. **第32回日本股関節学会学術集会**. 新潟, 2005.11.6-8
 - 6) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. **第27回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 2005.11.28-29
 - 7) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: ポリマーナノグラフト型人工股関節の生体適合機能. **第27回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 2005.11.28-29
 - 8) 石山典幸, 茂呂徹, 大江隆史, 石原一彦, 金野智浩, 木村美都奈, 三浦俊樹, 中村耕三, 川口浩: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果. **第27回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 2005.11.28-29
 - 9) 木村美都奈, 金野智浩, 高井まどか, 石山典幸, 茂呂徹, 石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの特性. **第27回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 2005.11.28-29
 - 10) 茂呂徹: ナノ表面制御による人工関節ライナーの低摩擦化と生体適合性に関する研究. **第43回日本人工臓器学会大会**. 東京 2005. 11.30-12.2
 - 11) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「日本発の人工臓器: 基盤技術の創出と開発の現況」生体適合性ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発. **第43回日本人工臓器学会大会**. 東京 2005.11.30-12.2
 - 12) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「ポリエチレン摩耗の問題」MPC ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理. **第36回日本人工関節学会**. 京都, 2006.2.3-4

- 13) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成. タンパク質集積に適した精密ブロックポリマーブラス表面の調製. 第54回高分子学会年次大会, 横浜, 2005年5月.
- 14) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成. 高密度リン脂質ポリマーブラスによるバイオフィインターフェイスの精密制御. 第34回医用高分子シンポジウム, 東京, 2005年8月.
- 15) 岩崎泰彦, 秋吉一成, 越野有子, 栗田公夫. 生体に倣った両親媒性ポリマーの精密設計と会合特性. 第34回医用高分子シンポジウム, 東京, 2005年8月.
- 16) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成. 高感度バイオフィ認識界面の創製を目指したブロックポリマーブラスの精密設計. 第54回高分子討論会, 山形, 2005年9月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願 2006-28529 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」
- 2) 特許出願予定 「生体材料、及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法」

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

分担研究報告書

人工膝関節用ポリエチレンインサートの表面処理と 膝関節シミュレーター試験に関する検討

分担研究者 山脇昇

（日本メディカルマテリアル株式会社 研究開発部副部長）

研究要旨：長寿命型人工膝関節の開発のため、人工膝関節用超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）インサート表面に生体適合性材料 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine（MPC）ポリマーを光開始ラジカル重合（MPC ポリマー処理）によりグラフト結合させた。本研究では、MPC ポリマー処理技術の人工膝関節への応用を目指し、人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE インサートの創製およびその表面の解析を行った。人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE インサート表面には、XPS 分析により MPC ポリマー特有の窒素、リン等のスペクトルを観察することができ、また、FT-IR 分析により MPC に由来するリン酸基のピークを確認することができた。これらの結果より、UHMWPE インサート適切に MPC ポリマー処理されたと判断できた。さらに、表面の接触角を測定すると、本来、撥水性の UHMWPE 表面が親水性に変化しており、塗れ性が向上していた。従って、MPC ポリマー処理は人工膝関節用 UHMWPE インサートの濡れ性を向上させ、摩擦抵抗を低減できる技術と期待される。

また、人工膝関節シミュレーター試験の方法について検討を行い、人工膝関節としての運動機能を満足し、人工膝関節の耐久性を適切に評価できる試験条件を設定し、予備的に、短期（50 万回）における摩耗特性を評価した。今後、この人工膝関節シミュレーター試験において、MPC ポリマー処理 UHMWPE インサートの長期耐久性を評価する予定である。

本人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE インサートは、将来的に長寿命のインプラントになることが期待できる。

A. 研究目的

高齢化社会を迎え、「自分で歩くことができる」ということが患者のクオリティー・オブ・ライフ (QOL) の向上に必須であることが強く認識されてきた。疾病等によって歩行が困難にな

った膝関節を、再び歩行可能できる人工膝関節置換術の重要性は益々大きくなっている。

ほとんどの人工膝関節の摺動面は、コバルトクロム合金と超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）からなり、コ

ンポーメントの弛み、感染などの人工関節に由来する問題を抱えている。中でも、手術後に生じるインプラントの弛みは最大の合併症であり、これを防止し耐用年限（寿命）を延長することは、重要かつ緊急の課題である。

弛みは、関節面を構成する UHMWPE からの摩耗粉をマクロファージが貪食することで誘発される人工関節周囲の骨吸収により起こる。したがって摩耗の抑制あるいは骨吸収の抑制のいずれかを目指した研究が行われてきた。

我々は、関節面の耐摩耗性と生体適合性を同時に達成できれば弛みを阻止できると考え、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり潤滑性の改善に寄与しているナノオーダーのリン脂質層に着目し、分担研究者の石原らが開発した生体適合性ポリマーである 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を UHMWPE 表面にグラフト重合した人工股関節材料を開発した。この処理は、表層のみの処理であり基材となる UHMWPE の性質に影響を与えない。また、MPC は生体細胞膜と同様の構造を有するため生体内で異物として認識されず、優れた生体適合性を発揮する。これまでの基礎研究において、MPC ポリマーによる人工股関節表面へのグラフト重合処理は摩耗試験において UHMWPE の摩耗量を著しく減少させることを明らかにした。

本研究では、これら技術の人工膝関節へ応用することを目指し、検討を行った。

B. 研究方法

1. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の創製

以下に示すように、人工膝関節用 UHMWPE 表面に対し、MPC ポリマー処理した。

1) 試薬；

ベンゾフェノンおよびアセトンは、和光純薬製を用いた。

2) MPC グラフト重合処理；

人工膝関節コンポーメントとして、広く使用されている人工膝関節用 UHMWPE インサートを用い、MPC グラフト処理を行った（図 1）。

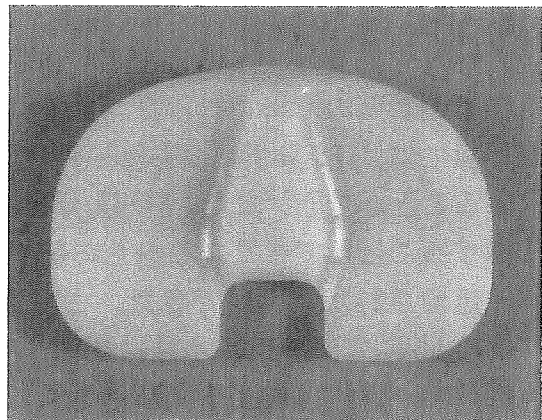


図 1. UHMWPE 製人工膝関節コンポーメント

UHMWPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした UHMWPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、5 mW/cm² の紫外線（中心波長 350 nm）を 90 分間照射することでグラフト重合を行った。照射中、MPC

水溶液を 60℃になるよう調整した(図 2-A および 2-B)。重合後、UHMWPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE を得た。

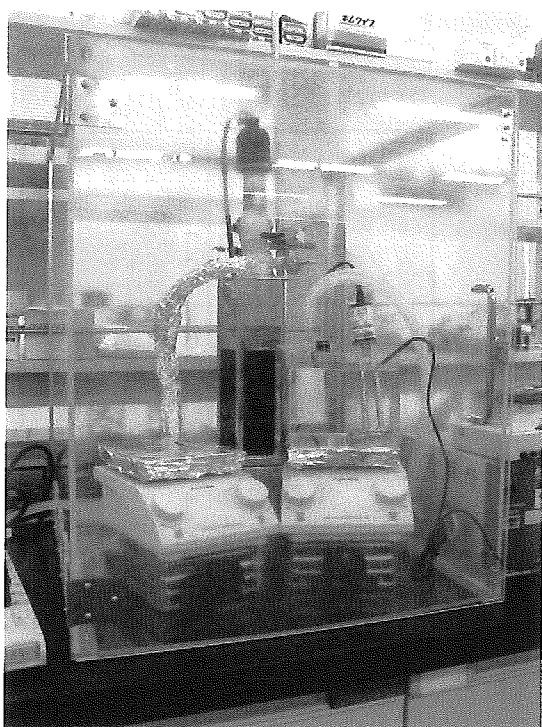


図 2-A. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の MPC ポリマー処理 (装置全景)

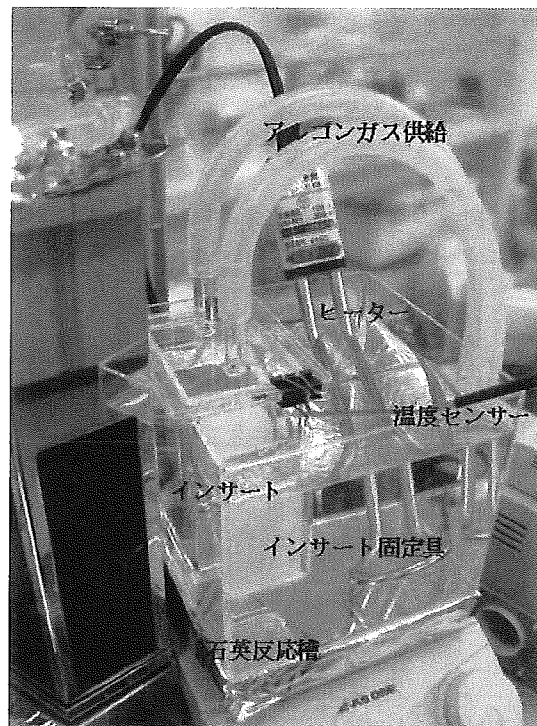


図 2-B. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の MPC ポリマー処理 (処理槽拡大)

3) MPC ポリマー処理後の表面分析；

人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の表面について X 線光電子分光分析 (XPS)、フーリエ変換赤外分光分析 (FT-IR) および水による静的接触角測定を行った。

XPS 分析には、KRATOS ANALYTICAL 社製 XPS 分析装置 AXIS-HSi165 型を用い、X 線源は Mg-K α 線、印加電圧を 15kV、光電子の放出角度を 90° とした。

FT-IR 分析には、パーキンエルマー社製 FT-IR 分析装置 1650 型を用い、ATR 法により行った。分解能 4 cm^{-1} 、積算回数 100 回とした。

静的表面接触角について、協和界面科学社製表面接触角測定装置 DM300 を用い、液滴法により評価した。静的表

面接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1 μL の純水を液滴後、60 秒時点において測定した。

2. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の人工膝関節シミュレーター試験方法の検討

MPC ポリマー処理された人工膝関節用 UHMWPE が生体内で安定した耐摩耗特性を発現するかを評価するため、人工膝関節シミュレーター試験方法を検討した。

3. 短期摩耗試験

上記 2. で検討した人工膝関節シミュレーター試験により MPC ポリマー処理された人工膝関節用 UHMWPE を評価した。

C. 研究結果

1. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の創製

図 3 に、人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の XPS スペクトル (C_{1s} 、 O_{1s} 、 N_{1s} 、 P_{2p}) を示す。 C_{1s} スペクトルにおいて、C-C、C-H に帰属されるピーク (285 eV) が観察された。 O_{1s} スペクトルにおいて、C-O に帰属されるピーク (532 eV) が観察された。 N_{1s} スペクトルおよび P_{2p} スペクトルにおいて、各々、 $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ に帰属されるピーク (403 eV)、リン酸基に帰属されるピーク (134 eV) が認められた。

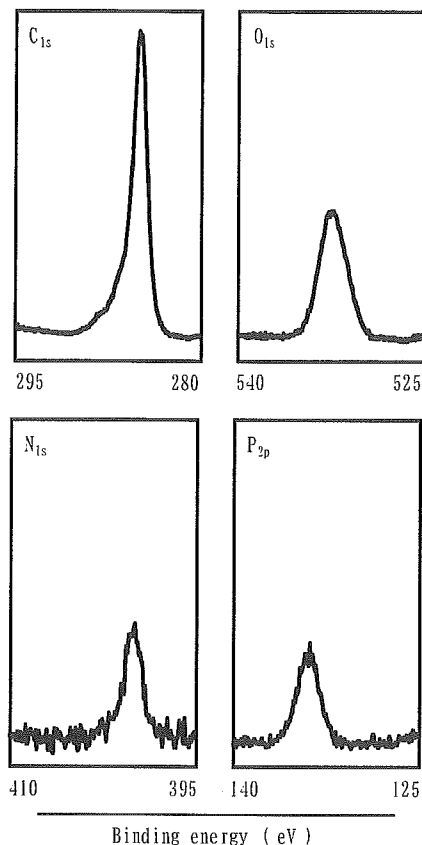


図 3. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の XPS スペクトル (C_{1s} 、 O_{1s} 、 N_{1s} 、 P_{2p})

図 4 に、人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の FT-IR/ATR スペクトルを示す。1460 cm^{-1} 付近にメチレンに帰属されるピークが観察された。1240、1080 および 970 cm^{-1} にリン酸基に帰属されるピークが、1720 cm^{-1} にケトン基に帰属されるピークが観察された。

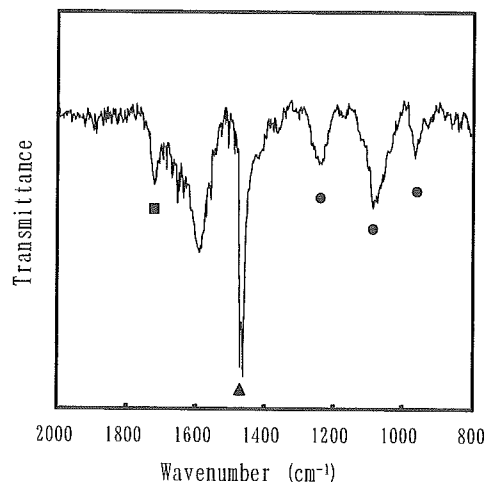


図4. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の FT-IR/ATR スペクトル

図5に人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の静的表面接触角を示す。UHMWPE の静的接触角は約 80° であった。一方、MPC ポリマー処理 UHMWPE の静的接触角は約 50° であった。両群には、有意な差が認められた。

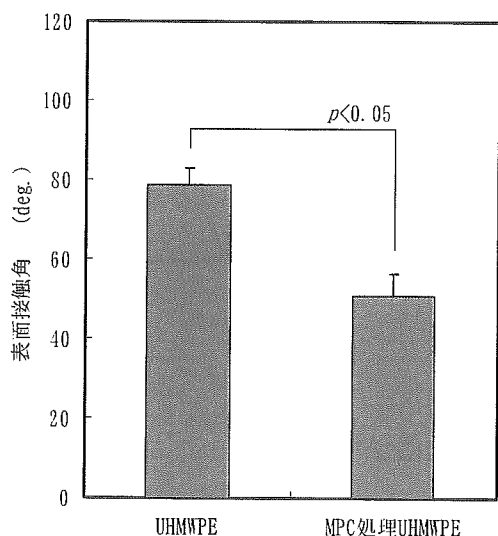


図5. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の静的表面接触角

2. 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の人工膝関節シミュレー

ター試験方法の検討

人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の耐摩耗性について適切な評価をするべく、試験方法について検討したので報告する。

1) 使用予定試験装置；
AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーター試験装置 (Advanced Mechanical Technology Inc., Boston MA) (図6)



図6. AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーター試験装置

2) 試験機スペック；

Number of Stations	6
Axial Load	4.5 kN
Load Stroke	38 mm
A/P Translation	+/-25 mm
Int. / Ext. Rotation	+/-20 deg.
Extension / Flexion	134 deg. (+/-67 deg.)
Cycle rate	0-2 Hz

本試験装置は大腿骨側、脛骨側合わせて6軸の自由度を有しており、この内、屈曲／伸展、前後移動、軸回旋および荷重の4つの軸を制御することで膝関節運動を再現することができる。従って、人工膝関節用 MPC ポリマ

一処理 UHMWPE の評価装置として適当である。

人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE に対する人工膝関節シミュレーター試験では平地歩行を想定し、屈曲／伸展および荷重は PS. Walker, A. Seireg らの報告を参考に最大屈曲角度 70 度、最大荷重 4.0 kN を与えるものとした（荷重は 1 周期中に heel strike 時 3.5 kN、toe off 時 4.0 kN の 2ヶ所のピークがある）。また、脛骨コンポーネントの回旋運動と、大腿骨コンポーネントの前後運動を同期させることで、Medial Pivot 運動を再現することとした。

3) 試験条件;

Axial Load	0-4.0 kN
Extension / Flexion	0-70 deg.
Int. / Ext. Rotation	0-8.6 deg.
A/P Translation	0-3.5 mm

波形を図 7 に示す。

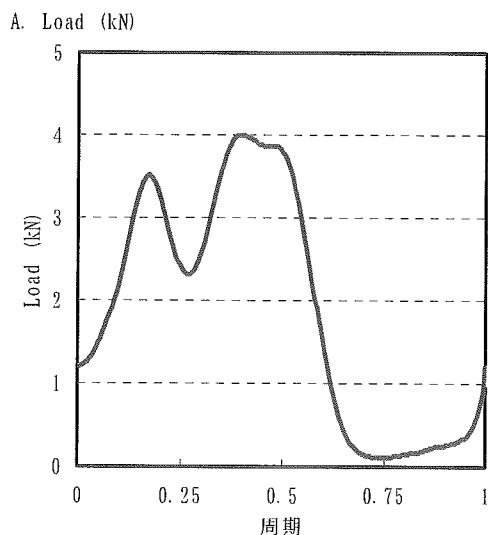


図 7-A. 人工膝関節シミュレーター試験における荷重波形

B. Flexion Angle (deg.)

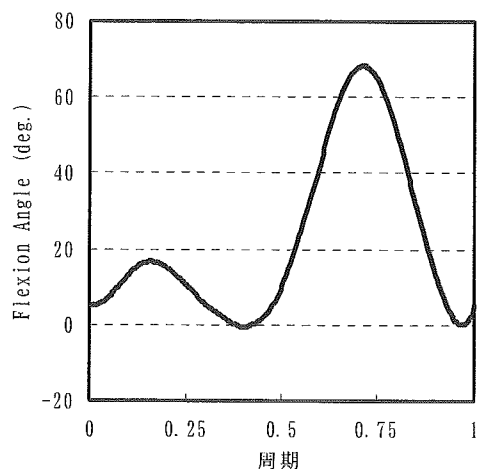


図 7-B. 人工膝関節シミュレーター試験における屈曲／伸展波形

C. External Rotation (deg.)

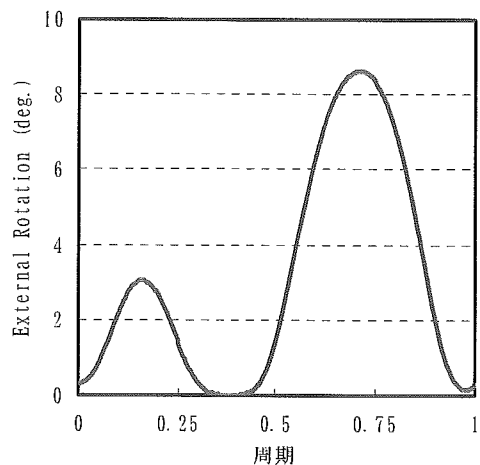


図 7-C. 人工膝関節シミュレーター試験における回旋角度波形

D. A-P Translation (mm)

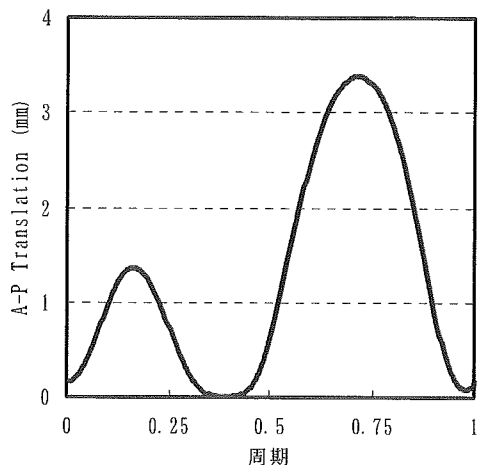


図 7-D. 人工膝関節シミュレーター試験における前後変位波形

運動／荷重周波数は 1.5 Hz、潤滑液には 37℃ に保たれた 27 wt% 牛血清水溶液（20 mM エチレンジアミン四酢酸三ナトリウムと 0.2% アジ化ナトリウムを添加）を用いた。

試験開始後、50 万回ごとに試験機を停止し、ポリエチレンプレートを洗浄・乾燥させた後、重量測定を行うことで摩耗量を計測した（潤滑液は 50 万回ごとに回収・交換した）。

4) 洗浄工程；

- ①流水洗浄
- ②アルカリ性洗浄液にて 10 分間超音波洗浄
- ③蒸留水にて 10 分間超音波洗浄
- ④エタノールに 5 分間浸漬
- ⑤真空放置 1 時間

また、UHMWPE インサートの摺動部分の形状変化（3 次元測定機を用いた形状計測）、表面状態の変化（レーザー顕微鏡による表面観察）、および回収した潤滑液中の摩耗粉観察による

検討を実施する。

3. 短期摩耗試験結果

図 8 に、短期（50 万回）における人工膝関節シミュレーター試験による MPC ポリマー処理 UHMWPE インサートの重量変化を示す。

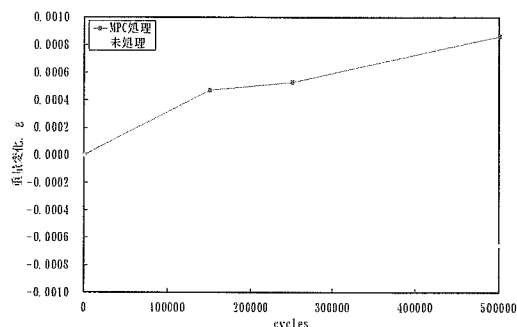


図 8. 短期における人工膝関節シミュレーター試験による MPC ポリマー処理 UHMWPE インサートの重量変化

50 万回までにおいて、MPC ポリマー処理 UHMWPE インサートの重量は、僅かに増加した。一方、未処理の UHMWPE インサートの重量は、徐々に減少した。

D. 考察

XPS 分析結果より、MPC ポリマー処理した UHMWPE 表面には MPC 由来の N、P 成分が検出された。FT-IR 分析結果より、MPC ポリマー処理した UHMWPE 表面には MPC 由来の P-O 基が検出された。以上より、UHMWPE の表面は、適切に MPC ポリマー処理がなされていると判断できる。また、静的接触角測定結果より、人工膝関節用 UHMWPE インサートに MPC ポリマー処理を施すことで濡れ性の向上が図れたことが確認された。

人工膝関節は、機能上、非常に複雑な運動負荷が与えられ、その耐久性を評価方法は複雑である。今回、設定し

た人工膝関節シミュレーター試験の方法は、これら人工膝関節としての運動機能を満足し、人工膝関節の耐久性を適切に評価できると考えられる。

50万回までの、短期シミュレーター試験において、未処理のUHMWPEインサートは摩耗により徐々に重量減少したのに対し、MPCポリマー処理UHMWPEインサートは、僅かに重量が増加した。MPCポリマー処理UHMWPEの重量増加は、ほとんど摩耗せず、潤滑血清中の水分を吸収したために重量が増加したと考えられる。今回の予備試験結果は、N数が少なく(N=1)、あるいはサイクル数が少ない(50万回)ため、18年度はN数およびサイクル数を増やして試験を継続する予定であるが、今回の結果は人工膝関節におけるMPCポリマー処理の効果を期待させるものである。

E. 結論

MPCポリマー処理は、人工膝関節用UHMWPEインサートの濡れ性を向上させ、摩擦抵抗を低減できる技術であるため、MPCポリマー処理された人工股関節臼蓋ライナーと同様に、将来的に長寿命のインプラントになることが期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: ポリエチレンライナー表面のMPCポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—ナノ表面制御による長寿命型人

工股関節の開発— *Hip Joint* 31
469-474, 2005

- 2) 茂呂徹, 石原一彦: MPCポリマー. *整形外科* 56 (12) 1600, 2005
- 3) 茂呂徹: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止. *バイオマテリアル* 23 (6) 407-412, 2005
- 4) 茂呂徹: ナノ表面制御による新しい人工股関節の開発. *リウマチ科* 33 (6) 639-645, 2005
- 5) 石原一彦, 茂呂徹, 金野智浩: 人工細胞膜表面構築による超機能人工関節の開発. *材料科学* 42 (4) 2-6, 2005
- 6) 茂呂徹: 高潤滑人工関節インターフェイス. *バイオマテリアル* 23 (4) 296-302, 2005
- 7) 茂呂徹: 人工関節 新素材採用で長寿命化に成功. *治療* 87 (4): 1642-1645, 2005
- 8) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: 新素材による人工股関節の開発. *整・災外* 48: 245-250, 2005
- 9) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩: 関節のナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止. *整形外科* 56: 170, 2005
- 10) 茂呂徹, 高取吉雄: 人工臓器 最近の進歩 人工関節. *人工臓器* 34(3): 166-170, 2005
- 11) Konno T, Hasuda H, Ishihara K, Ito

- Y: Photo-immobilization of a Phospholipid Polymer for Surface Modification. *Biomaterials* 26 (12): 1381-1388, 2005
- 12) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. *バイオマテリアル* 24 (2) in press
- 13) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop* in press
- 14) Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, and Ishihara K: Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photoinduced Free Radical Polymerization. *Biomaterials* in contribution
- 15) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci* in contribution
- 16) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Takatori Y, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface and wear-resistant properties of MPC polymer grafted cross-linked polyethylene. *Biomaterials* in contribution
- 2.学会発表
- ① 国際学会
- 1) Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Biomimetic surface on polyethylene liner for obtaining excellent lubrication. *19th European Conference on Biomaterials*. Sorrento, Italy, 2005.9.11-15
- 2) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: Nano-grafting of biocompatible phospholipid polymer on the polyethylene liner surface for preventing aseptic loosening of the artificial hip joint. *18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. Kyoto, Japan, 2005.9.30-10.1
- 3) Karita T, Takatori Y, Yamamoto M, Mabuchi A, Moro T, Ushida M, Miura S, Nakamura K: A metal head vs a zirconia head in regard to the rate of polyethylene wear in cementless total hip replacements. *18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. Kyoto, Japan, 2005.9.30-10.1
- 4) Moro T: Extending longevity of artificial hip joints by surface grafting on cross-linked polyethylene liner with biocompatible MPC polymer. *52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. Chicago., USA, 2005.3.19-22
- 5) Moro T: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity

of artificial hip joints. *73rd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*. Chicago, USA, 2006.3.22-26

② 国内学会

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩: 関節摺動面のMPCポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—耐摩耗性と生体適合性に優れた新規人工股関節の開発—. *第49回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2005.4.17-20 (横浜)
- 2) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「バイオトライボロジーの最前線」MPCポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発—耐摩耗性と生体適合性の検討—. *第44回生体医工学学会大会 (日本エム・イー学会)*. 2005.4.25-27 (つくば)
- 3) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性材料・MPCによる関節摺動面のナノ表面処理は人工関節の弛みを抑制する—長寿命型人工股関節の開発—. *第78回日本整形外科学会学術総会*. 2005.5.12-15 (横浜)
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 鄭雄一, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による高潤滑インターフェイスは人工関節の弛みを抑制する. *第8回日本組織工学会*. 東京, 2005.9.1-2.
- 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性リン脂質ポリマーのナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発. *第32回日本股関節学会学術集会*. 新潟, 2005.11.6-8
- 6) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 7) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: ポリマーナノグラフト型人工股関節の生体適合機能. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 8) 石山典幸, 茂呂徹, 大江隆史, 石原一彦, 金野智浩, 木村美都奈, 三浦俊樹, 中村耕三, 川口浩: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 9) 木村美都奈, 金野智浩, 高井まどか, 石山典幸, 茂呂徹, 石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの特性. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 10) 茂呂徹: ナノ表面制御による人工関節ライナーの低摩擦化と生体適合性に関する研究. *第43回日本人工臓器学会大会*. 東京, 2005.11.30-12.2

11) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「日本発の人工臓器: 基盤技術の創出と開発の現況」生体適合性ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発. 第43回日本人工臓器学会大会. 東京
2005.11.30-12.2

12) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「ポリエチレン摩耗の問題」MPC ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理. 第36回日本人工関節学会.
2006.2.3-4 (京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願 2006-28529 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」
- 2) 特許出願予定 「生体材料、及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法」

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分担研究報告書

人工関節金属表面のMPCポリマー処理に関する検討

分担研究者 塙隆夫（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）
岩崎泰彦（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教授）

研究要旨：人工関節の摺動面の潤滑性・耐摩耗性を改善し長寿命化を図ることを本研究の目的とし、細胞膜に倣って合成された2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）ポリマーによる人工関節用Co-Cr-Mo（CCM）合金の表面修飾について検討したので報告する。MPCポリマーをCCM合金の表面に化学的に結合させるために、まずCCM合金表面を歯科矯正用接着性モノマーとしても利用されている4-メタクリロイルオキシエチルトリメリット酸無水物（4-META）を被覆・反応させ、その後、MPCと光重合開始剤を溶解した溶液にCCM合金を浸漬し、紫外光を照射した。所定時間の後、CCM合金を洗浄し、表面をX線光電子分光分析により解析したところ、MPCポリマー処理した表面では、ホスホリルコリン基に含まれるリンおよび窒素に由来するスペクトルが顕著に認められ、本手法によりMPCポリマーの金属表面の処理が可能であることを確認した。

A. 研究目的

2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC，図1）ポリマーは、生体膜表面の構造に着目して合成され、これまでにタンパク質の吸着や血液細胞の粘着や活性化を抑制し、優れた血液適合性を示すことが報告されている。また、MPCポリマーはポリウレタンやポリオレフィンの表面摩擦を低減させるためにも有効であることも示されている。

茂呂らは、人工股関節の超高分子量ポリエチレン製臼蓋部にMPCポリマーを修飾することにより、表面の耐摩耗性が著しく改善されることを明らかにした。人工関節には高分子材料のみならず金属材料やセラミックスも利用されていることから、これらの

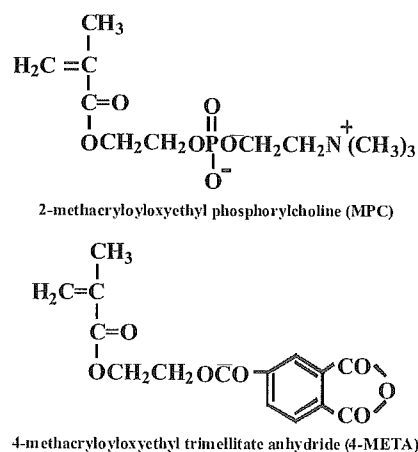


図1 モノマーの構造

表面をMPCポリマーで修飾する技術開発は長寿命型人工関節を実現するために極めて重要な課題である。本研究では、人工関節に用いられているCo-Cr-Mo（CCM）の表面にMP

C ポリマーを修飾するための新たな方法を見出すことを目的とした。

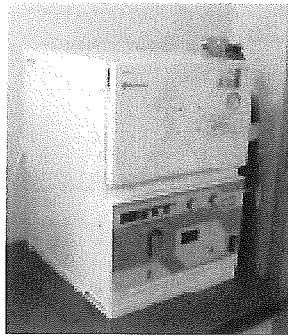


図2 酸素プラズマ装置の外観

CCM合金表面におけるMPCポリマーの修飾安定性を獲得するために、金属酸化膜とイオン結合する4-メタクリロイルオキシエチルトリメリット酸無水物(4-META)で予めCCM表面を処理し、引き続き4-METAとMPCを光重合した。

B. 研究方法

生体材料用CCM合金(ASTM F75)を準備し、表面を研磨した。研磨後、アセトンを用いて10分間、2回の超音波洗浄を行った。洗浄後、速やかに500Wの酸素プラズマ処理を5分間行った(図2)。処理後、速やかに10wt%4-METAを含有するアセトン溶液をCCM表面にスピコーティングし、40℃で3時間乾燥した。図3に示すようにCCM合金を、2wt%MPC、0.1wt%イルガキュア(D2959)を含むエタノール溶液に浸漬し、5mW/cm²の強度をもつ紫外線

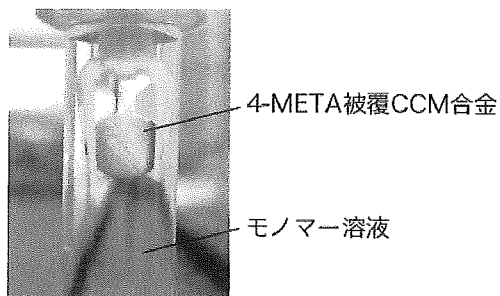


図3 CCM合金試料片

(波長300~400nm)を10分間照射した(図4)。照射後、清浄なエタノー

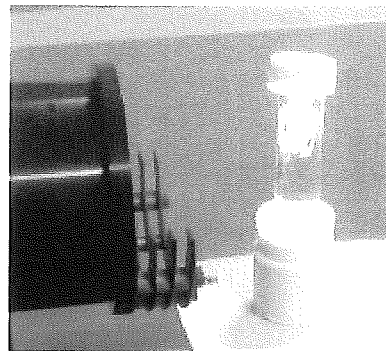
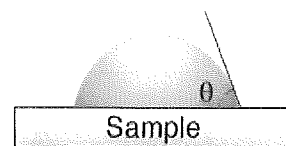


図4 光重合過程

ルに浸漬し、終夜、攪拌洗浄を行った。MPCポリマー処理したCCM合金の表面を接触角測定(図5)ならびにX線光電子分光分析(XPS, 図5)により解析した。

接触角測定



X線光電子分光分析

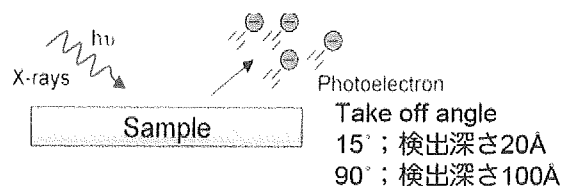


図5 表面分析法

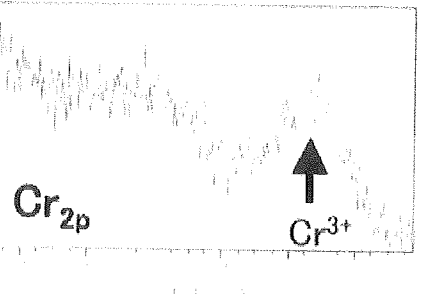
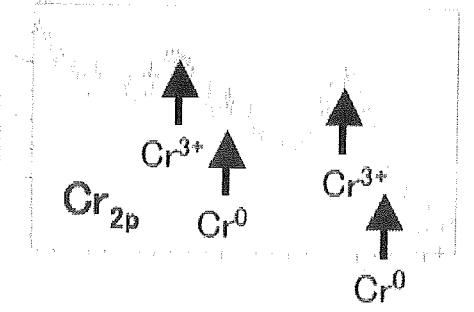
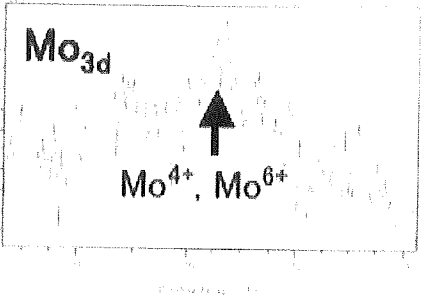
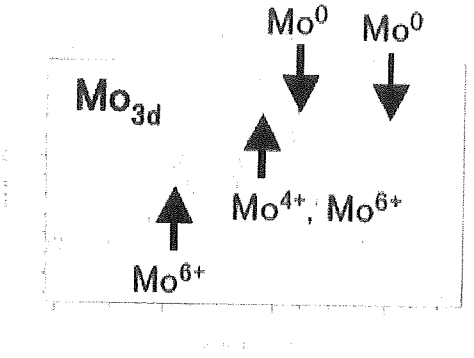
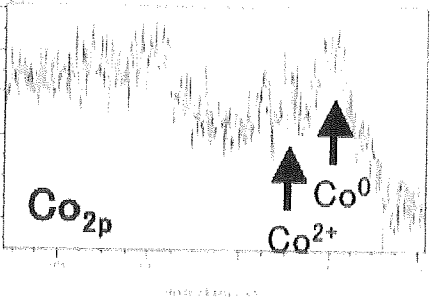
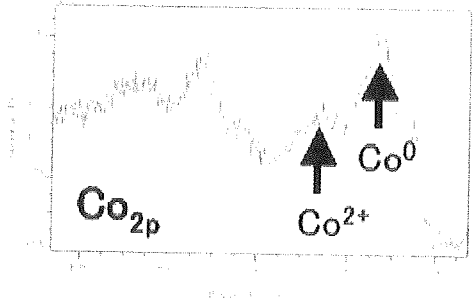
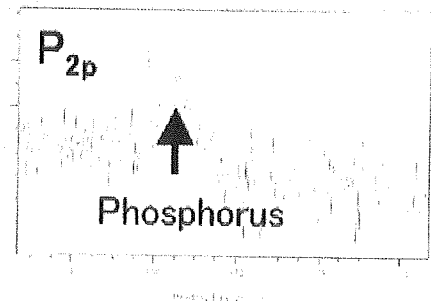
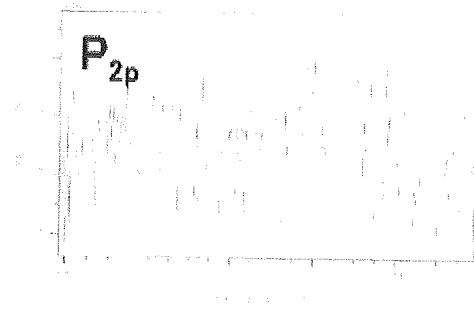


図6 CCM合金のXPS
スペクトル (放出角度90°)

図7 CCM合金のXPS
スペクトル (放出角度15°)

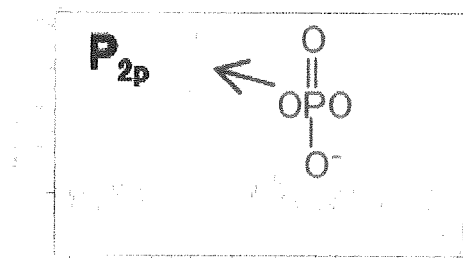


図8 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度90°)

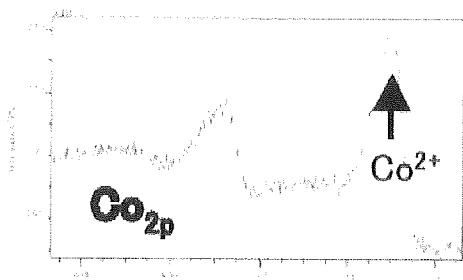


図8 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度90°)

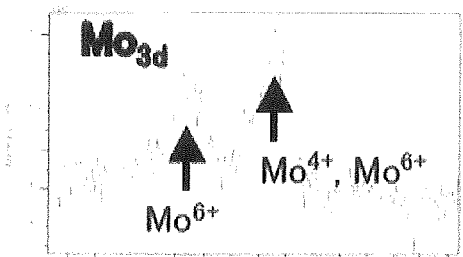


図8 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度90°)

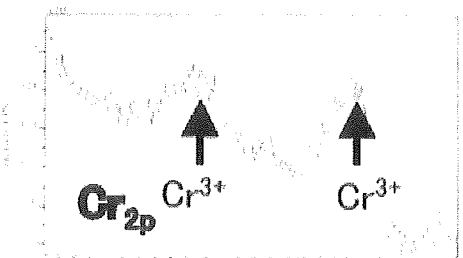


図8 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度90°)

図8 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度90°)

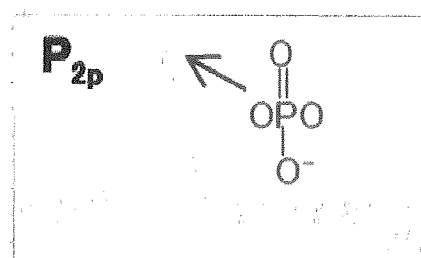


図9 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度15°)

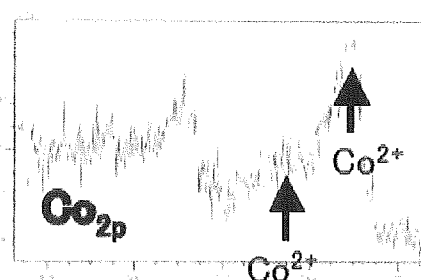


図9 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度15°)

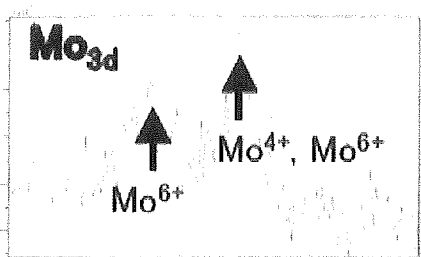


図9 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度15°)

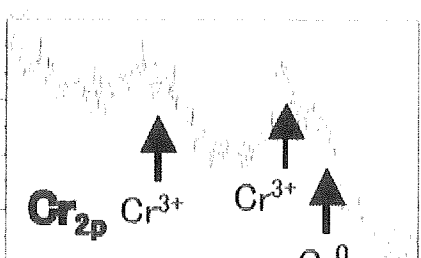


図9 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度15°)

図9 MPC ポリマー処理した CCM合金のXPSスペクトル (放出角度15°)

C. 研究結果

未処理のCCM合金とMPCポリマー処理したCCM合金のXPSスペクトルを図6～9に示す。

未処理のCCM表面(図6、7)では光電子の放出角 90° (検出深さ100Å)においてリンのシグナルは確認されず、各Co、Cr、Moに由来するスペクトルは認められた。光電子の放出角度を低角 15° に設定し、同様に解析したところリンに由来するスペクトルがわずかに認められた。一方、金属元素由来のスペクトル強度は検出域が浅くなると小さくなった。

MPCポリマーを処理した表面では、光電子の放出角度に関わらず、リン元素に由来するスペクトルが顕著に観察された。各金属に由来するスペクトルも観察されたが、未処理の表面に比べ若干の強度低下が認められた。

表1にXPS解析より求めた表面の元素分析結果をまとめた。MPCポリマーを修飾することによりリン元素の割合が著しく増加した。また、MPCポリマーを構成する元素C、O、N、Pの各元素の割合は検出深さによって大きな変化は認められなかった。

MPCポリマーは親水性が高く、接触角測定にもポリマーの存在が影響すると予測できる。未処理のCCM合金の接触角を測定したところおよそ 75° であった。一方、MPCポリマー処理したCCM合金では表面の接触角が $10\text{--}15^\circ$ に低下した。

D. 考察

4-METAをバインダー化合物として利用することによりCCM合金表面にMPCポリマーを修飾することができた。MPCポリマーを修飾した合金表面をXPSにより解析したところ、光電子の放出角を変化させても大きな変化が認められなかったことから、ポリマーの修飾層は10 nmにおよぶことが示唆された。一方、蛍光観察では吸着ローダミンの分布が一様でないことからMPCポリマーによる修飾が均一さに乏しいことが危惧される。今後、重合条件をさらに検討し、より信頼性の高い表面修飾を行えるよう検討を続けて行く予定である。

表1 XPS分析より求めた元素比

Surface treatment	Take off angle	XPS elemental concentration (%)						
		C _{1s}	O _{1s}	N _{1s}	P _{2p}	Co _{2p}	Cr _{2p}	Mo _{3d}
Non treatment	90 deg.	36.1	43.3	0.5	0.0	14.4	4.4	1.3
	15 deg.	62.3	29.2	0.9	0.5	4.8	1.6	0.3
MPC treatment	90 deg.	32.8	46.0	2.5	2.1	13.1	3.2	0.4
	15 deg.	54.8	36.7	1.3	2.3	3.3	1.5	0.2

E. 結論

本研究では、人工関節用 C C M合金の潤滑性、耐摩耗性を改善する目的で M P C ポリマーの表面修飾を試みた。金属表面と反応する 4-M E T A で合金表面を前処理することにより M P C ポリマーを修飾することができた。M P C ポリマーを修飾したことにより C C M合金の表面のぬれ性も向上したため、高い潤滑特性が期待できる。早急に最適化を進め耐摩耗性の評価に移行する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: ポリエチレンライナー表面の MPC ポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—ナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発—. *Hip Joint* 31 469-474, 2005
- 2) 茂呂徹, 石原一彦: MPC ポリマー. *整形外科* 56 (12) 1600, 2005
- 3) 茂呂徹: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止. *バイオマテリアル* 23 (6) 407-412, 2005
- 4) 茂呂徹: ナノ表面制御による新しい人工股関節の開発. *リウマチ科* 33 (6) 639-645, 2005
- 5) 石原一彦, 茂呂徹, 金野智浩: 人工細胞膜表面構築による超機能人工関節の開発: *材料科学* 42 (4) 2-6, 2005
- 6) 茂呂徹: 高潤滑人工関節インターフェイス. *バイオマテリアル* 23 (4) 296-302, 2005
- 7) 茂呂徹: 人工関節 新素材採用で長寿命化に成功. *治療* 87 (4): 1642-1645, 2005
- 8) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: 新素材による人工股関節の開発. *整・災外* 48: 245-250, 2005.
- 9) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩: 関節のナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止. *整形外科* 56: 170, 2005.
- 10) 茂呂徹, 高取吉雄: 人工臓器 最近の進歩 人工関節. *人工臓器* 34(3): 166-170, 2005
- 11) Konno T, Hasuda H, Ishihara K, Ito Y: Photo-immobilization of a Phospholipid Polymer for Surface Modification. *Biomaterials* 26 (12): 1381-1388, 2005
- 12) Patel J, Iwasaki Y, Ishihara K, and Anderson JM: Phospholipid polymer surfaces yield reduced bacterial and leukocyte adhesion under dynamic flow conditions. *J. Biomed. Mater. Res.* 73A: 359-366, 2005
- 13) Iwasaki Y, Tabata E, Kurita K, Akiyoshi K: Selective cell attachment to a biomimetic polymer surface through the recognition of cell-surface tags. *Bioconjugate Chem.* 16: 567-575, 2005

- 14) Morimoto N, Endo T, Ohtomi M, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Hybrid nanogels with physical and chemical cross-linking structures as drug carrier. *Macromol. Biosci.* 5: 710-716, 2005
- 15) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Takahara A: Well-controlled nanobiointerface generated from phosphorylcholine block copolymers brushes via a "grafting from process". *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* 30: 735-738, 2005
- 16) Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M and Kokubo T: Enhancement of mechanical strength of TiO₂/high-density polyethylene composites for bone repair with silane-coupling treatment. *Materials Research Bulletin* 41: 515-524, 2005
- 17) Kokubo T and Takadama H: How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* 27 (15): 2907-2915, 2006
- 18) Hatsuno K, Mukohyama H, Horiuchi S, Iwasaki Y, Yamamoto N, Akiyoshi K, Taniguchi H: Poly(MPC-co-BMA) coating reduces the adhesion of *Candida albicans* to poly(methyl methacrylate) surfaces. *Prosthodont. Res. Pract.* 5: 21-25, 2006
- 19) Iwasaki Y, Akiyoshi K: Synthesis and characterization of amphiphilic polyphosphates with hydrophobic graft chains and cholesteryl groups as nanocarriers. *Biomacromolecules* in press.
- 20) Sawada S, Iwasaki Y, Nakabayashi N, Ishihara K: Stress response of adherent cells on a blend polymer surface composed of a segmented polyurethane and MPC copolymers. *J. Biomed. Mater. Res.* in press
- 21) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. *バイオマテリアル* 24 (2) in press
- 22) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop* in press
- 23) Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, and Ishihara K: Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photoinduced Free Radical Polymerization. *Biomaterials* in contribution
- 24) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci* in contribution
- 25) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Takatori Y, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface and wear-resistant properties of MPC polymer grafted cross-linked polyethylene.