

- with biocompatible MPC polymer.
- 52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS).** Chicago., USA, March 19-22, 2006
- 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, March 22-26, 2006
 - 6) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible MPC polymer grafting prevents aseptic loosening of the artificial hip joints. **JOA-KOA Joint Symposium.** Yokohama, Japan, May 18-21, 2006
 - 7) Kimura M, Konno T, Takai M, Ishiyama N, Moro T and Ishihara K: Antiadhesion by a Spontaneously Formed Phospholipid Polymer Hydrogel. **7th Asian Symposium on Biomedical Materials (ASBM-7).** Jeju Island, Korea, August 20-23, 2006
 - 8) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Surface and bulk properties of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafted cross-linked polyethylene. **19th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA).** New York, USA, October 6-9, 2006
 - 9) Nakamura K: Biocompatible MPC polymer grafting prevents aseptic loosening of the artificial hip joint. **50th Anniversary Congress Korean Orthopaedic Association.** Korea, October 20, 2006
 - 10) Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Antiwearable and biocompatible surface of artificial hip joints by nano-scaled grafting with phospholipid polymers. **AICHe Annual Meeting.** San Francisco, USA, November 12-17, 2006
 - 11) Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Kimura M, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing the healing. **53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS).** San Diego, USA, February 11-14, 2007
 - 12) Kyomoto M, Moro T, Konno T,

- Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Yamawaki N, Ishihara K: Advanced wear resistance of MPC grafted surface with various phosphate density on cross-linked polyethylene. *53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Diego, USA, February 11-14, 2007
- 5.12-15, 2005
- 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, 9.1-2, 2005
- 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*. 横浜, 4.17-20, 2005
- 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回生体医工学会大会 (日本エム・イー学会)*. つくば, 4.25-27, 2005
- 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,
- 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, 11.6-8, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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 11.30-12.2, 2005
- 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 11.30-12.2, 2005
- 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, 2.3-4, 2006
- 13) 茂呂徹, 高取吉雄: 長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究. トランスレーショナル研究成果発表会. 東京, 3.2, 2006
- 14) 茂呂徹, 中村耕三, 高戸毅, 牛田多加志: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による新規人工臓器・医療デバイスの開発. 第2回先端研究拠点クラスター合同シンポジウム. 東京, 4.21, 2006
- 15) 中村耕三: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」人工関節治療. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 16) 茂呂徹: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」材料の進歩. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 17) 高取吉雄: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」股関節疾患の治療法. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 18) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 山脇昇, 京本政之, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「バイオマテリアルと生体の相互作用」生体適合性ポリマーと生体の相互作用 —摩耗粉が骨吸収に与える影響の検討— 第27回日本炎症・再生医学会. 東京, 7.11-12, 2006
- 19) 石原一彦: 人工細胞膜ナノテクノ

- ロジーが摩耗による人工股関節の再置換をなくすーナノバイオ・インテグレーション工学の貢献ー. *人工関節学術検証会*, 長崎, 10.14, 2006
- 20) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「新生体材料の開発と臨床応用への関門」ナノ表面処理による人工股関節の長寿命化. *第21回日本整形外科学会基礎学術集会*. 長崎, 10.19-20, 2006
- 21) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 京本政之, 山本基, 荻田達郎, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーナノグラフトを基盤とした長寿命型人工関節の開発. *東京大学生命科学ネットワークシンポジウム*. 東京, 11.25, 2006
- 22) 京本政之, 茂呂徹, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 橋本雅美, 山脇昇, 石原一彦: 高潤滑性ポリマーナノグラフト法による革新的な人工関節の開発. *第28回バイオマテリアル学会大会*, 東京, 11.27-28, 2006
- 23) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 橋本雅美, 山脇昇, 京本政之, 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処理による人工股関節の長寿命化. *第37回日本人工関節学会*. 東京, 2.2-3, 2007
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」
特願：2006-28529
出願日：2006.2.6
同様の内容で国際出願を予定
- 2) 「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」
特願：2006-91544
出願日：2006.03.29
同様の内容で国際出願を予定
- 3) 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」
特願：2006-338601
出願日：2006.12.15
同様の内容で国際出願を予定

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 股関節事業部長）

研究要旨：長寿命人工膝関節の開発のため、超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）インサート表面に、生体適合性材料である 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine（MPC）を光開始ラジカル重合（MPC 処理）によりグラフト結合させた。本研究では、MPC 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 処理架橋 UHMWPE（MPC 処理 CLPE）の Ball-on-Flat 試験による摩擦特性評価および人工膝関節シミュレーション試験による摩耗特性評価を行った。特に、人工膝関節シミュレーション試験においては、評価する上で適切な人工膝関節をデザインし、試験に用いた。

人工膝関節の運動に近い往復運動の Ball-on-Flat 試験において、MPC 処理 CLPE の動摩擦係数は、未処理 CLPE の摩擦係数に比べ最大 1/12 にまで低減した。また、300 万回の人工膝関節シミュレーション試験において、MPC 処理 CLPE インサートは摩耗をほとんど発生させず、未処理 CLPE インサートと比較して、非常に優れた耐摩耗特性を有していた。以上から、人工膝関節用 MPC 処理 CLPE インサートは、将来的に長寿命のインプラントとなることが期待できる。

A. 研究目的

社会の高齢化が進んでいる現在、外傷や疾患により関節がその機能を発揮できなくなったとき、その代替として用いられる人工関節の役割はますます大きくなっている。特に、人工膝関節置換術が適用される症例は、年々増加の一途である。人工関節において、超高分子量ポリエチレン（Ultra High Molecular Weight Polyethylene, UHMWPE）と金属（主としてコバルトクロム合金）の摺動システムが実用化の当初から現在まで主役であり続けている。しかし、人工関節置換術後において、摺動運動により生じる UHMWPE の摩耗粉が引き起こす骨の融解

（osteolysis）と弛み（loosening）は、その合併症として大きな問題となっており、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。Osteolysis の解決方法の一つに、UHMWPE 摩耗粉を減少させることが挙げられる。そのため、摺動面の素材の組み合わせや素材自体の改良といった様々な試みが行われている。

近年では、1998 年より 50～105 kGy のガンマ線や電子線による高エネルギー線照射による架橋ポリエチレン（CLPE）が人工股関節システムに投入され、広く臨床使用されている。人工膝関節システムにおいても、

「Durasul®」「Prolong®」といった CLPE が投入されているものの、機械的強度の低下や疲労強度の低下に対する懸念から、人工股関節システムにおける CLPE ほど、広く普及するには至っていない。

これらの問題に対して我々は、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。つまり、耐摩耗特性のみでなく、機械的強度、耐破壊靱性が要求される人工膝関節 UHMWPE インサートに対しては、最適な方法であるといえる。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 処理 UHMWPE の創成

1) 人工膝関節コンポーネントのデザイン

人工膝関節は、その稼働性や機構により複雑なデザインを有しており、そのデザインコンセプトによって特性も多岐に及んでいる。人工膝関節シミュレーション試験により、UHMWPE インサートの摩耗特性を評価する上で適切な人工膝関節を設計した。

① 冠状面デザイン
内顆/外顆とも適合性の高い Round on Round デザインとした。大腿骨コンポーネント: R=30、脛骨コンポーネント: R=35 と設定した。

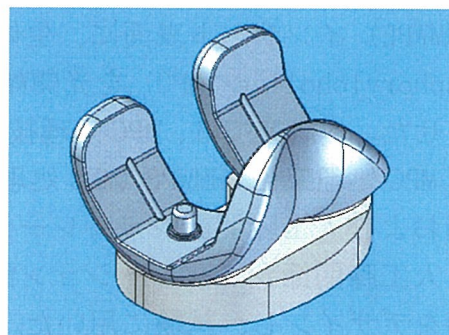


図 1-A. 人工膝関節シミュレーション試験用人工膝関節デザイン (全景)

② 矢状面デザイン

大腿骨コンポーネントデザインを単純化し、伸展位から屈曲位にかけて滑らかな屈曲運動ができる Single Radius デザイン (R=30) とした。

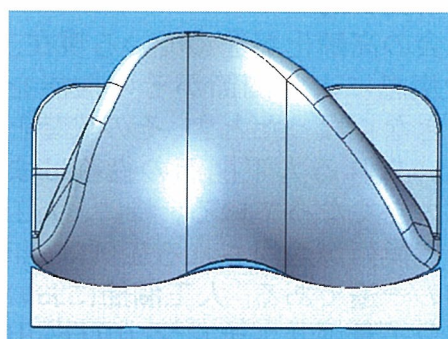


図 1-B. 人工膝関節シミュレーション試験用人工膝関節デザイン (冠状面)

③ 脛骨コンポーネント

前方は適合性の高い Round デザイン (R=35) とし、後方は滑らかに Roll Back する Flat デザインとした。

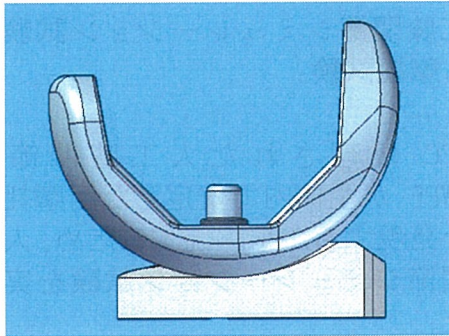


図 1-C. 人工膝関節シミュレーション試験用人工膝関節デザイン (矢状面)

2) 人工膝関節用 PE インサートの MPC 処理

以下に示すように、人工膝関節用 UHMWPE インサート表面に対し、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。MPC モノマーは、Ai バイオチップス製を用いた。

② MPC グラフト重合処理

1-1) で設計・作製された人工膝関節用 UHMWPE インサートを用い、MPC グラフト処理を行った (図 2)。

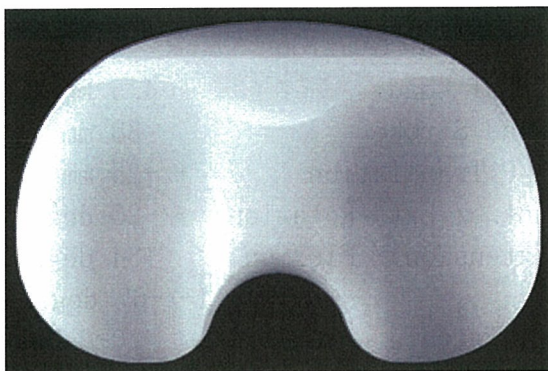


図 2. UHMWPE 製人工膝関節コンポーネント

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°C になるよう調整した (図 3-A および 3-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 処理 UHMWPE を得た。



図 3-A. 人工膝関節用 MPC 処理 UHMWPE の MPC 処理 (装置全景)



図 3-B. 人工膝関節用 MPC 処理 UHMWPE の MPC 処理 (処理槽拡大)

2. MPC 処理後の摩擦係数 ;

人工膝関節用 MPC 処理 UHMWPE の摩擦係数について、Ball-on-Flat 型摩擦試験機 (Tribostation 32, 新東科学 (株)) により評価した。すべり速度 50 mm/min、すべり距離 25 mm、荷重 0.98 N、運動周波数は 1 Hz とし、潤滑液には蒸留水 (室温) を用いた。



図 4. 新東科学製 Ball-on-Flat 摩擦試験機

3. 人工膝関節用 MPC 処理 UHMWPE の人工膝関節シミュレーション試験による摩耗試験

MPC 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ション試験を実施した。

1) 試験装置

AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーション試験装置 (Advanced Mechanical Technology Inc., Boston MA) (図 5)



図 5. AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーション試験装置

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

うち、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 処理 UHMWPE の評価装置として適当である。

人工膝関節用 MPC 処理 UHMWPE に対する人工膝関節シミュレーション試験では平地歩行を想定し、屈曲／伸展および荷重は ISO 規格 (ISO14243-3) を参考に最大屈曲角度 58 度、最大荷重 2.6 kN を与えた。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 運動を再現した。

3) 試験条件:

荷重	0.17 — 2.60 kN
屈曲	0 — 58 deg.
軸回旋	-2.0 — 5.7 deg.
前後移動	0 — 5.2 mm

波形を図 6 に示す。

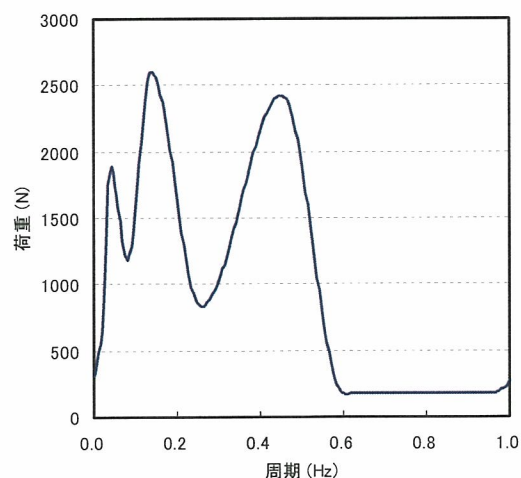


図 6-A. 人工膝関節シミュレーション試験における荷重波形

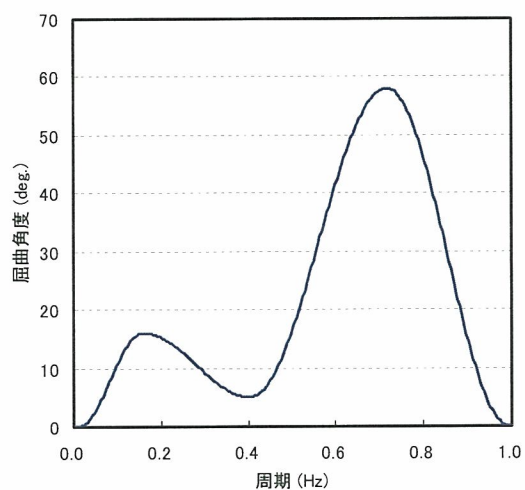


図 6-B. 人工膝関節シミュレーション試験における屈曲波形

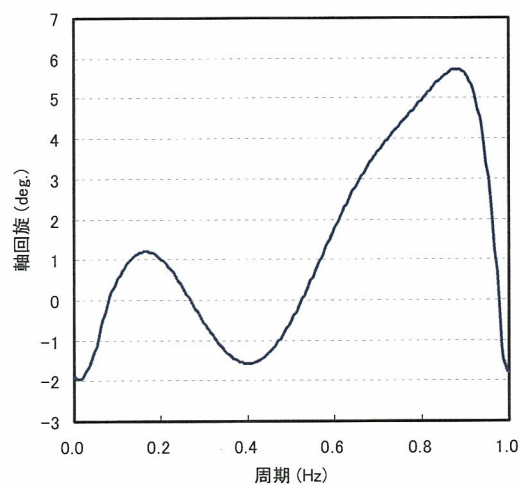


図 6-C. 人工膝関節シミュレーション試験における回旋角度波形

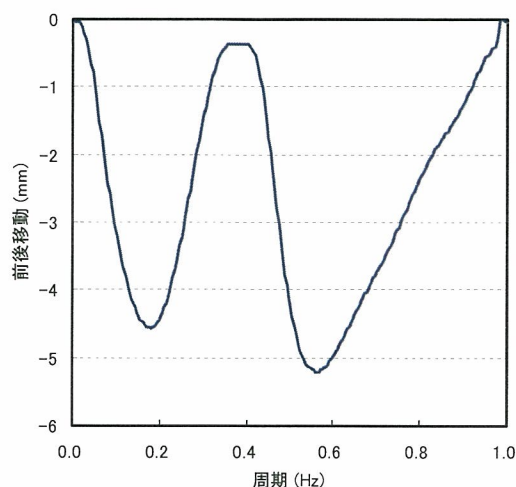


図 6-D. 人工膝関節シミュレーション試験における前後移動波形

運動／荷重周波数は 1 Hz、潤滑液には 37°C に保たれた 27vol% 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）を用いる。

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する（潤滑液は 50 万回ごとに回収・交換する）。

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表面状態の変化を光学顕微鏡観察により行った。

C. 研究結果

1. 摩擦試験

図 7 に人工膝関節用 MPC 処理 CLPE、

PE の摩擦係数を示す。図 7-A において、MPC 未処理の CLPE および PE の静摩擦係数は 0.35~0.42 であった。これに対し、MPC 処理 CLPE および PE のそれらは 0.20~0.27 であり、約 1/2 に低減した。図 7-B において、MPC 未処理の CLPE および PE の動摩擦係数は 0.067~0.095 であった。これに対し、MPC 処理 CLPE および PE のそれらは 0.007~0.020 であり、1/3~1/12 にまで低減した。

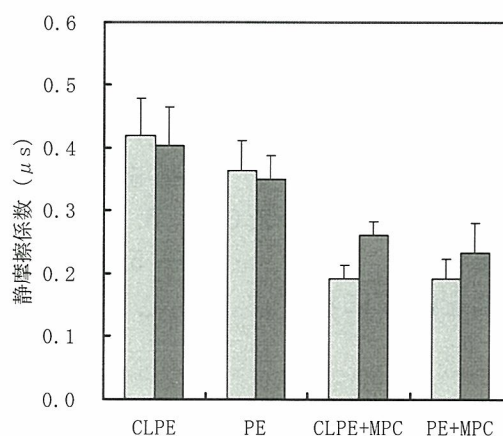


図 7-A. Ball-on-Flat 試験による静摩擦係数

■: 10 cycles, ■: 100 cycles

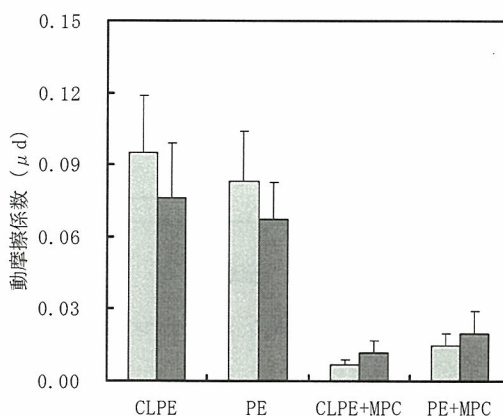


図 7-B. Ball-on-Flat 試験による動摩擦係数

■: 10 cycles, ■: 100 cycles

2. 摩耗試験

図 8 に、300 万回における人工膝関節シミュレーション試験による MPC 処理 CLPE インサートの摩耗量を示す。

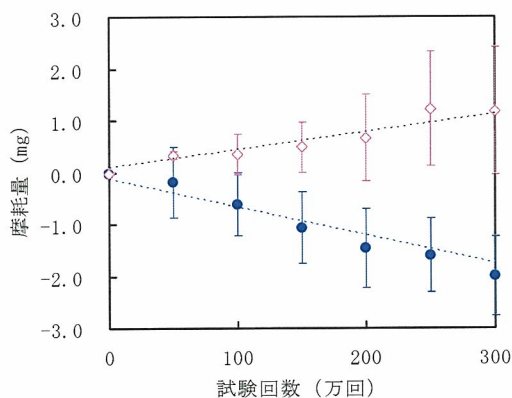


図 8. 人工膝関節シミュレーション試験 (300 万回) による MPC 処理 CLPE インサートの摩耗

◇: CLPE, ●: MPC 処理 CLPE

300 万回の人工膝関節シミュレーション試験において、未処理の CLPE インサートは、従来、報告されている非架橋 PE の摩耗量に比べ低い値であったが、徐々に摩耗した。一方、MPC 処理 CLPE インサートは、全く摩耗しなかった (徐々に、インサート重量が増加した)。

図 9 に人工膝関節シミュレーション試験 (100 万回) 後の CLPE および MPC 処理 CLPE インサート摺動部表面写真を示す。100 万回のシミュレーション試験において、CLPE インサート摺動部表面では、形状変化を起こし、光沢面状態であることが観察された。一方、MPC 処理 CLPE インサート摺動部表面では、機械加工時のツールマークの残存が認められた。

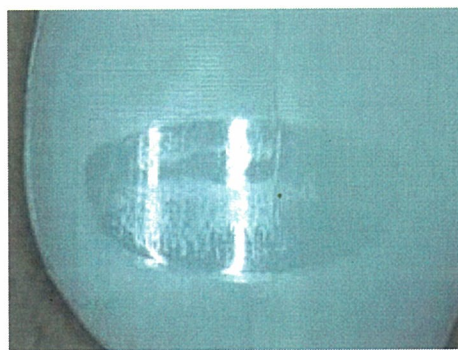


図 9-A. 人工膝関節シミュレーション試験 (100 万回) 後の CLPE インサート摺動部表面写真 (内顆側)

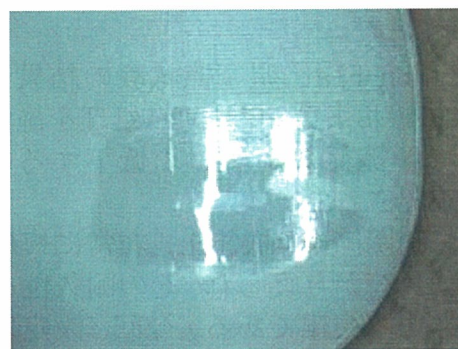


図 9-B. 人工膝関節シミュレーション試験 (100 万回) 後の CLPE インサート摺動部表面写真 (外顆側)

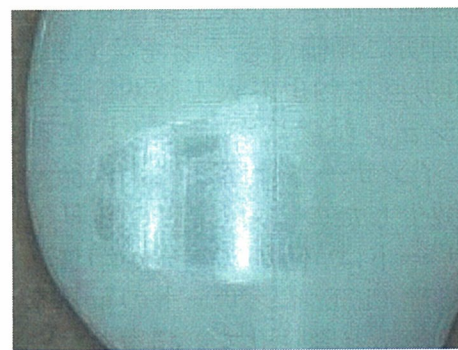


図 9-C. 人工膝関節シミュレーション試験 (100 万回) 後の MPC 処理 CLPE インサート摺動部表面写真 (内顆側)



図 9-D. 人工膝関節シミュレーション試験 (100 万回)後の MPC 処理 CLPE インサート摺動部表面写真 (外顆側)

D. 考察

Ball-on-Flat 型摩擦試験の結果より、CLPE および PE に MPC 処理を施すことで摩擦係数が著しく低下することが確認された。

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ション試験の方法および試験に用いたコンポーネントは、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。

300 万回におよぶ人工膝関節シミュレーション試験において、未処理の CLPE 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 処理 CLPE インサートは、僅かに重量が増加した。MPC 処理 CLPE インサートの重量増加は、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。

E. 結論

MPC 処理は、人工膝関節用インサートの摩擦抵抗を低減することで、その摩耗を著しく抑制する技術である。MPC 処理された人工股関節臼蓋ライナーと同様に、MPC 処理人工膝関節用インサートは、将来的に長寿命のインプ

ラントになると期待できる。

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: 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
- 2) 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
- 3) 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
- 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: 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
- 8) 茂呂徹, 石原一彦: MPC ポリマー. *整形外科* 56 (12) 1600, 2005
- 9) 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
- 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) 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): 108-114, 2006 (2005年日本バイオマテリアル学会「科学奨励賞」受賞)
- 12) 高取吉雄, 茂呂徹, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇: 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. *日本人工関節学会誌* 36: 242-243, 2006
- 13) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: 2006 Frank Stinchfield Award: Grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop* *Relat Res* 453: 58-63, 2006
- 14) Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, and Ishihara K: Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photo-induced Free Radical Polymerization. *Biomaterials* 27: 5151-5160, 2006
- 15) Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* in press
- 16) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Takatori Y, Nakamura K, Kawaguchi H: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* in press
- 17) 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 Mater Med* in press
- 18) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Influences of MPC concentration variability on graft polymerization and its nano-scale modification brings to wear reduction of orthopaedic bearing. *J Biomed Mater Res A* in contribution
- 19) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly(MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation. *J Biomed Mater Res appl Biomater* in contribution
- 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, September 30-October 1, 2005
- 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, September 30-October 1, 2005
- 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, March 19-22, 2006
- 5) Moro T: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip
- 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, September 11-15, 2005

- joints. *73rd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*. Chicago, USA, March 22-26, 2006
- 6) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible MPC polymer grafting prevents aseptic loosening of the artificial hip joints. *JOA-KOA Joint Symposium*. Yokohama, Japan, May 18-21, 2006
 - 7) Kimura M, Konno T, Takai M, Ishiyama N, Moro T and Ishihara K: Antiadhesion by a Spontaneously Formed Phospholipid Polymer Hydrogel. *7th Asian Symposium on Biomedical Materials (ASBM-7)*. Jeju Island, Korea, August 20-23, 2006
 - 8) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Surface and bulk properties of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafted cross-linked polyethylene. *19th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. New York, USA, October 6-9, 2006
 - 9) Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Antiwearable and biocompatible surface of artificial hip joints by nano-scaled grafting with phospholipid polymers. *AICHe Annual Meeting*. San Francisco, USA, November 12-17, 2006
 - 10) Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Kimura M, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing the healing. *53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Diego, USA, February 11-14, 2007
 - 11) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Yamawaki N, Ishihara K: Advanced wear resistance of MPC grafted surface with various phosphate density on cross-linked polyethylene. *53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Diego, USA, February 11-14, 2007
- 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.
横浜, 4.17-20, 2005
- 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回生体医工学会大会(日本エム・イー学会)*. つくば, 4.25-27, 2005
- 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, 5.12-15, 2005
- 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, 9.1-2, 2005
- 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, 11.6-8, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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 11.30-12.2, 2005

- 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 11.30-12.2, 2005
- 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, 2.3-4, 2006
- 13) 茂呂徹, 高取吉雄: 長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究. トランスレーショナル研究成果発表会. 東京, 3.2, 2006
- 14) 茂呂徹, 中村耕三, 高戸毅, 牛田多加志: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による新規人工臓器・医療デバイスの開発. 第2回先端研究拠点クラスター合同シンポジウム. 東京, 4.21, 2006
- 15) 茂呂徹: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」材料の進歩. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 16) 高取吉雄: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」股関節疾患の治療法. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 17) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 山脇昇, 京本政之, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「バイオマテリアルと生体の相互作用」生体適合性ポリマーと生体の相互作用 —摩耗粉が骨吸収に与える影響の検討— 第27回日本炎症・再生医学会. 東京, 7.11-12, 2006
- 18) 石原一彦: 人工細胞膜ナノテクノロジーが摩耗による人工股関節の再置換をなくす —ナノバイオ・インテグレーション工学の貢献—. 人工関節学術検証会, 長崎, 10.14, 2006
- 19) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「新生体材料の開発と臨床応用への関門」ナノ表面処理による人工股関節の長寿命化. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 長崎, 10.19-20, 2006
- 20) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 京本政之, 山本基, 荻田達郎, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーナノグラフトを基盤とした長寿命型人工関節の開発. 東京大学生命科学ネットワークシンポジウム. 東京, 11.25, 2006

21) 京本政之, 茂呂徹, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 橋本雅美, 山脇昇, 石原一彦: 高潤滑性ポリマーナノグラフト法による革新的な人工関節の開発. 第28回バイオマテリアル学会大会, 東京, 11.27-28, 2006

22) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 橋本雅美, 山脇昇, 京本政之, 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処理による人工股関節の長寿命化. 第37回日本人工関節学会. 東京, 2.2-3, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」

特願：2006-28529

出願日：2006.2.6

同様の内容で国際出願を予定

2) 「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」

特願：2006-91544

出願日：2006.03.29

同様の内容で国際出願を予定

3) 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」

特願：2006-338601

出願日：2006.12.15

同様の内容で国際出願を予定

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 埜隆夫 （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コバルトクロムモリブデン（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、まずCCM合金表面に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。また、MPCポリマーを修飾することによりCCM合金の表面潤滑性を改善できることを明らかにした。

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）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。

分担研究者の茂呂らは、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



図1 酸素プラズマ装置の外観

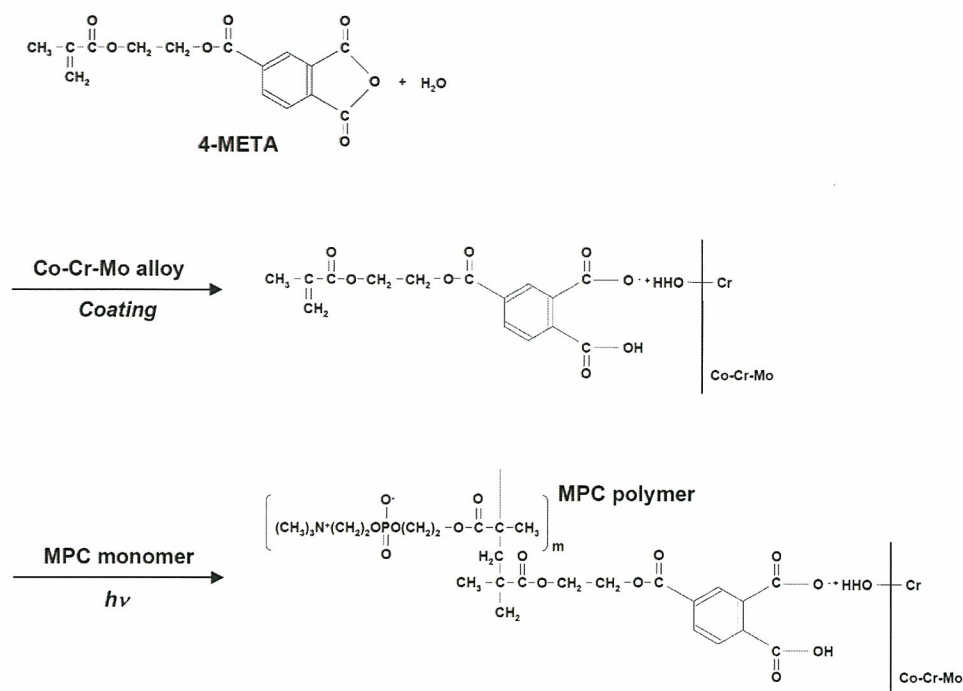


図2 MPCによる表面改質の反応スキーム

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コバルトクロムモリブデン (Co-Cr-Mo、以下CCM) 合金の表面にMPC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。本年度は前年度までに考案した金属接着性モノマーとMPCを併用した表面改質の最適化と表面特性の解析を行ったので報告する。

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。表面の凹凸は約0.01-0.02 μ

m程度であった。研磨後、不純物の除去と酸化薄膜の形成のために35 v o 1%の硝酸に35分浸漬した。この処理は表面のCr組成を高める効果もある。硝酸処理した金属片を洗浄した後、速やかに500Wの酸素プラズマ処理を5分間行った (図1)。

上記の通り洗浄した金属試料を10wt% 4-METAを含有するアセトン溶液をCCM表面にスピニングし、40°Cで3時間乾燥した。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 (波長300~400nm) を10分間照射し重合反応を行った。MPCによる表面改質の反応スキームを図2に示す。照射後、清浄なエタノールに浸漬し、終夜、攪拌洗浄を行った。MPCポリ