

Figure 5. Weight change (gravimetric wear) of gamma-ray sterilized CLPE cups and non-sterilized and gamma-ray sterilized CLPE-g-MPC cups in the hip joint simulation test. Bar; Standard deviations.

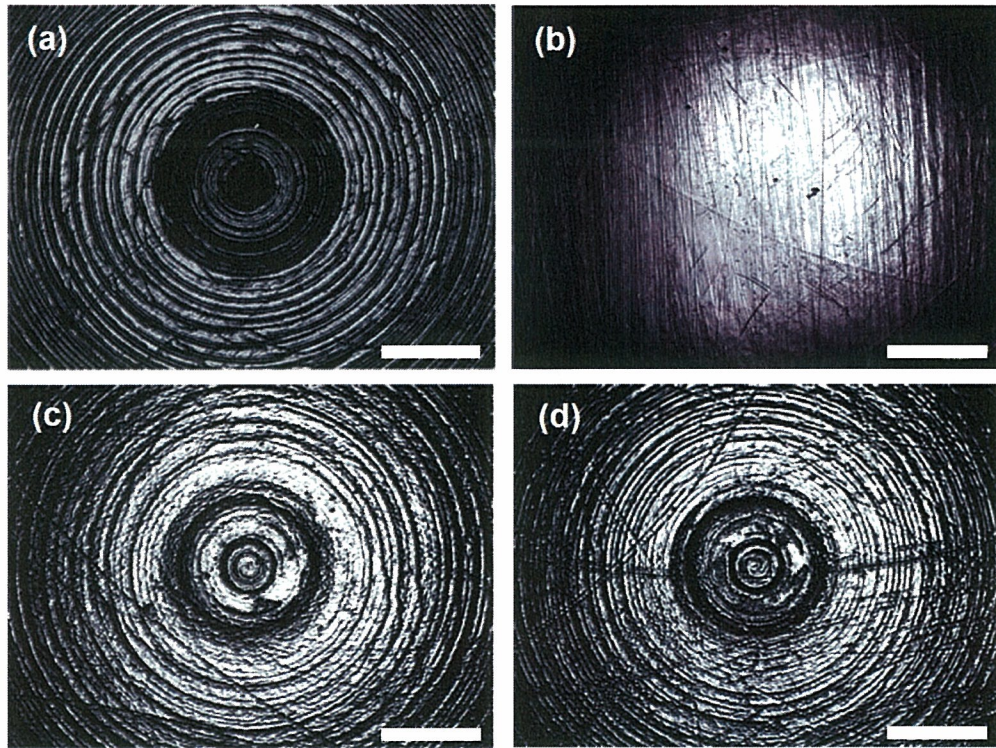


Figure 6. Confocal laser scanning microscope images of the CLPE and CLPE-*g*-MPC bearing surfaces before and after the hip simulator test. (a) CLPE before the hip simulator test, (b) CLPE (gamma-ray sterilized), (c) CLPE-*g*-MPC (non-sterilized) and (d) CLPE-*g*-MPC (gamma-ray sterilized) after the hip simulator test. The bar indicates 500 μ m.

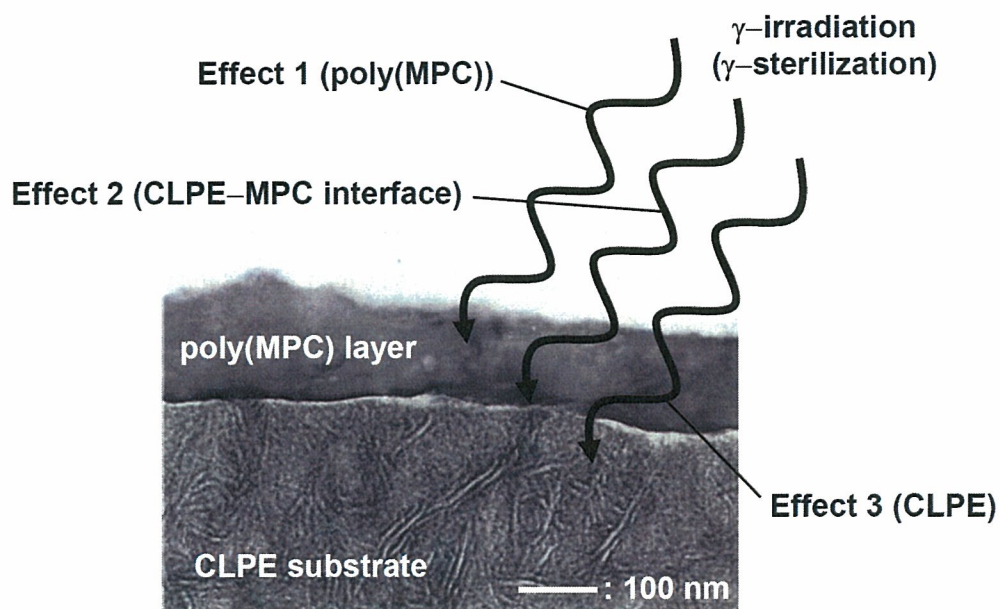


Figure 7. Schematic diagram of the effects of gamma-ray irradiation on CLPE-g-MPC.

(n = 5)

Sample (sterilization method)	C	O	N	P
CLPE (non-sterilized)	99.8 (0.3)**	0.2 (0.3)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
CLPE (25 kGy γ -sterilized)	99.5 (0.2)	0.6 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
CLPE (50 kGy γ -sterilized)	99.1 (0.2)	0.9 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
CLPE-g-MPC (non-sterilized)	58.0 (0.2)	31.5 (0.2)	5.2 (0.1)	5.3 (0.1)
CLPE-g-MPC (25 kGy γ -sterilized)	63.7 (2.3)	26.0 (2.3)	5.2 (0.1)	5.1 (0.2)
CLPE-g-MPC (50 kGy γ -sterilized)	65.0 (0.6)	24.6 (0.5)	5.2 (0.1)	5.2 (0.1)
MPC polymer*	57.9	31.6	5.3	5.3

*Theoretical elemental composition of MPC polymer.

**The standard deviation is in parentheses.

TABLE I Surface elemental composition (%) of gamma-ray sterilized CLPE and CLPE-g-MPC

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



茂 呂 徹*

JJSB

Development of artificial hip joints with excellent anti-wear property based on polymer grafting in nano-scale

To elongate the survival time of artificial hip joints, we grafted a novel biocompatible polymer, 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC), on the surface of polyethylene liners and investigated the mechanical and biological effects. MPC grafting markedly decreased wear production in the hip simulator study. Additionally, MPC particles did not induce osteoclastogenesis in the murine osteolysis model. From mechanical and biological advantages, we believe that MPC grafting should improve the longevity of artificial hip joints by preventing aseptic loosening. We are now designing a clinical trial.

人工股関節の最大の合併症である弛みを阻止するため、生体の関節軟骨表面の構造に着目し、潤滑性と生体適合性にすぐれた MPC ポリマーでナノ表面処理した耐摩耗人工股関節を創製した。摩耗の抑制効果、摩耗粉が骨吸収に与える影響を検討したところ、MPCポリマーでナノ表面処理した人工股関節摺動面が弛みの主因となるポリエチレンの摩耗粉の産生を抑制すること、その処理効果は長期の歩行負荷をかけても持続すること、MPCの微小摩耗粉は骨吸収を誘導しないこと、が明らかとなった。人工股関節の寿命を延長する新技術として、臨床試験の準備を進めている。

Toru Moro*

Key words : aseptic loosening, artificial joint, osteolysis, wear, biocompatible polymer

人工股関節置換術は、変形性股関節症、関節リウマチ、特発性大腿骨頭壊死症、外傷などで機能を喪失した股関節を、高分子材料、金属、セラミックスで構成される人工股関節に置き換える手術である。疼痛を寛解し、よりよい ADL (activities of daily living)、QOL (quality of life) を獲得するすぐれた治療法として確立されており、たとえばわが国では年間 7 万件以上の手術が行われている。

1961 年に Charnley が発表した low friction arthroplasty が、骨盤側に超高分子量ポリエチレン (ultra high molecular weight polyethylene : PE)、大腿骨側に金属あるいはセラミックス骨頭を用いるという現在の人工股関節の原型とされているが¹⁾、実用

化から 40 年以上が経過し、材料、手術手技、術後管理、デザインなどの進歩により、その臨床成績は格段に改善されている²⁾。しかしながら、インプラント周囲に生じる骨吸収 (osteolysis) と、これに続発する弛み (loosening) は、常にその長期予後を決定する深刻な合併症である³⁾。弛みを生じたインプラントは固定性を失い、疼痛や可動域制限のため、再置換手術が必要となる (図 1)。したがって、人工関節を受けた患者は再置換術の潜在的な対象であり、人口の高齢化が進むわが国においてはその件数は今後増加しつづけると予想される。このため、人工関節の弛みを阻止し、その耐用年数 (寿命) を延長することは重要な課題である。

人工関節の弛みの機序と抑制のための研究

1. 弛みの機序

弛みの過程は、関節摺動面を構成する PE が骨頭との摩擦により摩耗し、微小摩耗粉を生じることからはじまる。この摩耗粉はマクロファージ (MΦ) に

* Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター

【略歴】 1992年 東京大学医学部整形外科教室入局。1998年 東京大学医学部附属病院整形外科助手。2004年 東京大学大学院医学系研究科外科専攻修了 (医学博士)。2004年 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター医療ナノテクノロジー人材養成ユニット特任教員、現在に至る。日本整形外科学会専門医、日本整形外科学会認定リウマチ医、日本整形外科学会スポーツ医、日本整形外科学会脊椎脊髄医、日本リウマチ学会専門医、日本医師会健康スポーツ医。専門：整形外科学、生体材料学、分子生物学。趣味：野球、読書

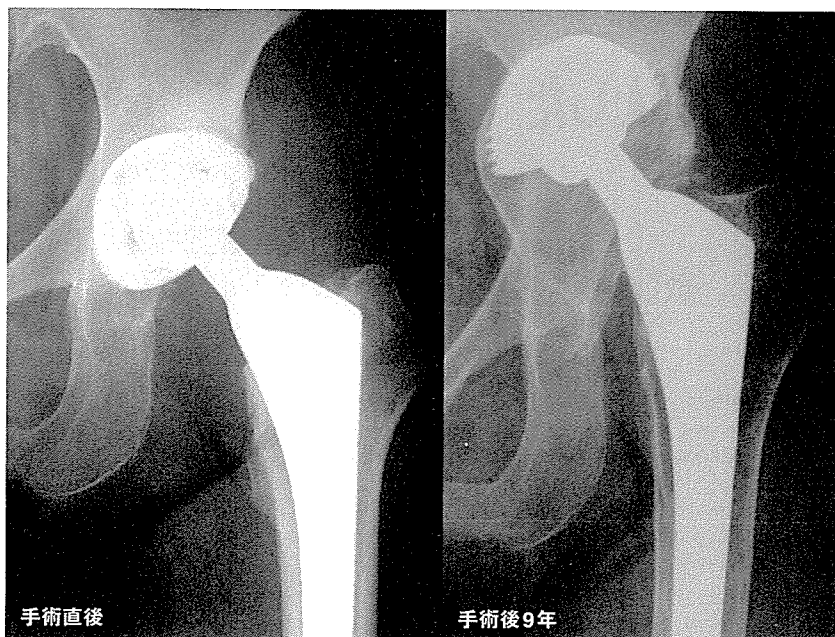


図1
人工股関節の弛み
インプラント周囲の骨吸収により
固定性を失った人工股関節が
体内を上方へ移動している。

貪食され、MΦは tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6などのサイトカインやプロスタグランジンE₂(PGE₂)を分泌する。これらの生体活性物質は周囲の間葉系細胞に作用し、破骨細胞分化因子・receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)の発現を誘導する。その結果、破骨細胞の形成・活性化が促進され、人工股関節周囲に骨吸収を生じ、弛みに至る⁴⁾。

したがって、これまでの弛み抑制のための研究は、PEの摩耗粉を減少させること、あるいは、摩耗粉による骨吸収の誘導を抑制すること、の二つの方向性で検討されてきた。摩耗粉を減少させる試みとしてはPEの改質やPEを使わない人工股関節の開発などが、骨吸収を抑制する試みとしては抗サイトカイン抗体などを用いた薬物治療や遺伝子治療の研究などが行われてきたが、摩耗と骨吸収のどちらかの抑制を目指した研究では、決定的な解決策を得るには至っておらず、双方を同時にかなえる研究が求められている⁵⁾。

筆者らは、人工股関節摺動面の潤滑性を高め、かつ摩耗粉による細胞系の活性化を抑制すれば弛みを阻止できると考え、理想的なインターフェイスとして生体の関節軟骨の表面構造に着目した。

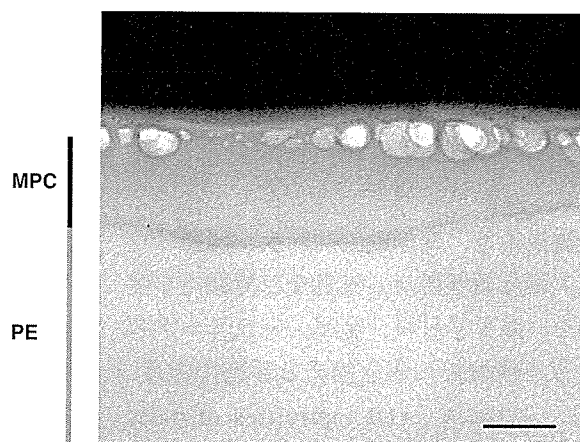


図2 ポリエチレンライナー表面のFE-TEM像
(Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)

ポリエチレンの表層に厚さ100~200 nmのMPCポリマー層が形成される。表層の空胞は標本作製時のもので、実際のライナー表面には存在しない。(Scale bar 100 nm)

2. 生体の関節軟骨表面の構造

生体の関節軟骨は、生涯にわたり荷重や運動の負荷を受けつづけるにもかかわらず、少なくとも数十年にわたり関節面を保護し、その潤滑機構を改善するなど、すぐれた表面構造を構築するが、関節軟骨表面にナノスケールのリン脂質層が存在すること、この層が関節面の保護と潤滑機構の改善に寄与していることが、諸家により報告されている^{6,7)}。したがって、生体適合性とリン脂質の構造を併せ持つポリマーで関節面を処理できれば、関節軟骨と同様の

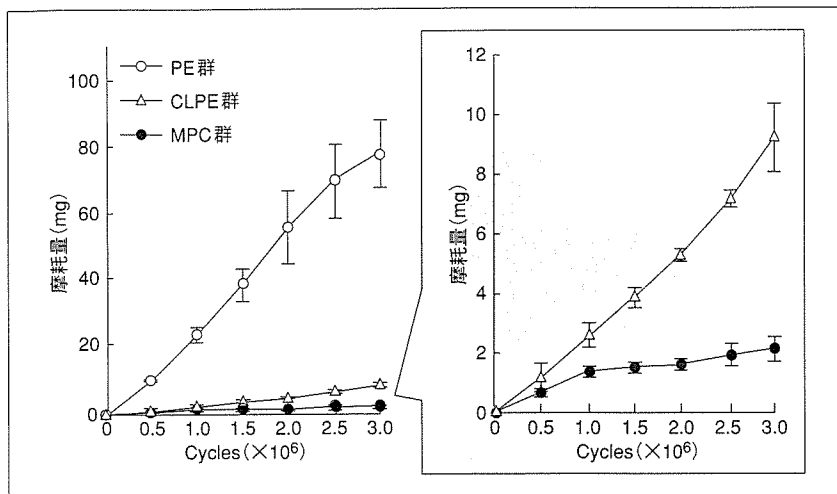


図3
ポリエチレンライナーの摩耗量
(Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)
MPC群の摩耗量はPE群の1/40,
CLPE群の1/4と著明に抑制された。

表面構造を構築でき、人工股関節の弛みの阻止に有効であると考え、生体適合性リン脂質ポリマーである 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーに着目した。

人工股関節摺動面のMPCポリマー処理

MPCポリマーは、石原らが合成・開発した高分子材料である⁸⁾。MPCポリマーは生体細胞膜と同様、ホスホリルコリン基を有するため、生体内で異物として認識を受けず、すぐれた生体適合性を発揮する。また、生体との相互作用も抑制されるため、MPCポリマー表面の蛋白吸着や血栓形成が抑制される⁹⁾。さらに、MPCポリマーは親水性であり、ポリマー表面の水の運動性制御が可能である。これらのすぐれた特性を活かし、医療分野への応用を目指したさまざまな研究開発が行われており、その一部はすでに認可を受け実用化されるなど、生体内の安全性は確立されている¹⁰⁾。

筆者らは、人工股関節の弛みの抑制のため、PEライナー表面へMPCポリマーをグラフト重合させる手法を創案した(MPCポリマー処理)^{11,12)}。この処理は、紫外線を用いて、MPCポリマー鎖とPEの炭素原子同士に安定な共有結合をさせるもので、表層のみの処理であり、基材であるPE自体には影響を及ぼさない。具体的には、光増感剤であるベンゾフェノンにPEライナー上に吸着させ、これをMPCモノマー溶液に浸漬した。これに350 nm程度の紫外光

を照射することにより、ベンゾフェノンを活性化し、水素引き抜き反応を誘起させた。これによりPE表面にラジカルが生じてMPCの重合が進行し、MPCポリマー鎖がグラフトされた。電界放射型透過電子顕微鏡(field emission transmission electron microscope: FE-TEM)による表面観察で、その処理の厚みが約100~200 nmと、ナノスケールであることが明らかになっている(図2)¹³⁾。

筆者らは、人工股関節のPEライナー表面のMPCポリマーによるナノ表面処理が弛みの阻止に与える影響を、耐摩耗性と摩耗粉が骨吸収に与える影響の観点から検討し、人工股関節の寿命を飛躍的に延長しうる知見を得た¹²⁾。

耐摩耗特性の評価

まず、PE表面をMPCポリマー処理し、その潤滑特性を観察した。PE表面は疎水性であり、表面の水の接触角を測定すると85.0°であるが、親水性のMPCポリマーで表面処理して接触角を測定すると15.1°と、“水なじみ”が著明に改善した。また、摩擦係数も未処理群の約1/7に改善していた。

ついで、人工股関節手術を受けた関節により近い環境下での耐摩耗効果を観察するため、生体の歩行周期を再現する股関節シミュレーターを用いて連続300万サイクル(片足連続300万歩分)の試験をISO 14242-1の条件に準じて行った。骨頭には市販品のコバルトクロムモリブデン合金骨頭(径22 mm)を用

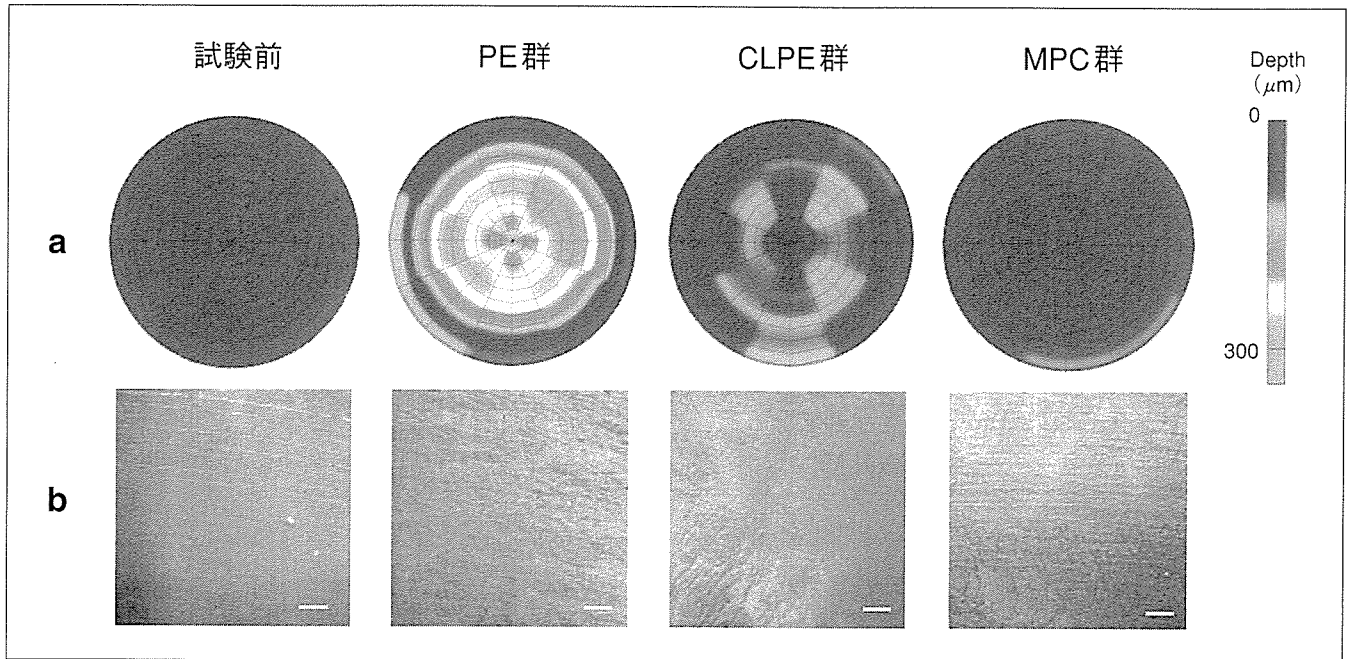


図4 シミュレーター試験後のポリエチレンライナー表面の解析 (Moro T et al., 2004¹³⁾より一部改変)
 a: 三次元解析の結果. MPC群ではほとんど摩耗がみられない.
 b: SEM観察の結果. MPC群では同心円状の研磨痕が残存している. (Scale bars 500 μ m)

いた. ライナーは同じく市販品の架橋PE (CLPE) 表面を MPC ポリマー処理したもの (MPC 群) を用い, 通常のPE (PE群) および未処理のCLPE (CLPE群) と比較した.

まず関節摺動面の摩擦トルクを測定すると, MPC群のトルクはPE群, CLPE群の約1/10と改善していた. つぎにライナーの重量を50万サイクルごとに計測し, その摩耗量を検討すると, MPC群の摩耗量はPE群の1/40, CLPE群の1/4と著明に改善していた (図3). さらに試験終了後のライナー表面を三次元解析装置で解析すると, PE群, CLPE群では顕著な摩耗がみられたのに対し, MPC群ではほとんど摩耗していなかった (図4a). また, 走査電子顕微鏡 (scanning electron microscopy: SEM) を用い, ライナー加工時に表面に形成される同心円状の研磨痕の有無を観察すると, PE群, CLPE群では消失しており顕著な摩耗がみられたのに対し, MPC群では残存しており, ほとんど摩耗していなかった (図4b).

ライナー表面の MPC ポリマー処理効果の残存の有無を X 線光電子分光分析装置 (X-ray photoelectron spectroscopy: XPS) により検討すると, 試験終了後の MPC 群のライナー表面に MPC ユニット特有のリン

(P)・窒素(N)のスペクトルが観察でき, MPC ポリマー処理層は残存していた. さらに, 試験終了後の MPC 群のライナーを FE-TEM で解析しても, 同様に MPC ポリマー処理層は残存していた.

摩耗粉が骨吸収に与える影響の評価

股関節シミュレーター試験の潤滑液から摩耗粉を抽出すると, MPC群, CLPE群とも, 摩耗粉の95%以上はサブミクロンのサイズであり, 摩耗粉の粒径分布・形状に明らかな差はみられなかった (図5). そこで, 平均粒径約500 nmのMPCナノ微粒子を作製し, *in vitro/vivo* のマウス骨吸収モデルに用いて MPC 微小摩耗粉が骨吸収に与える影響を検討した.

1. *In vitro* マウス骨吸収モデル

まず, 微粒子を蛍光物質で標識し, マウス腹腔内 M Φ 培養系に曝露して貪食実験を行った. この結果, 未処理の微粒子は M Φ に大量に貪食されたが, MPC 処理微粒子は M Φ に異物として認識されず, ほとんど貪食を受けなかった.

ついで, MPC 微粒子あるいは未処理微粒子をマウ

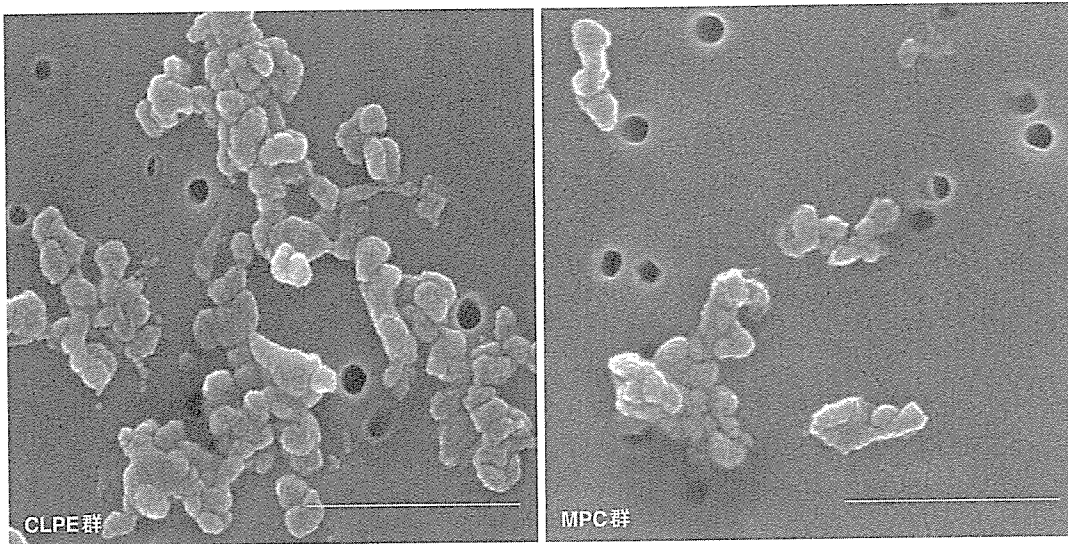


図5 摩耗粉のSEM像(茂呂 徹・他, 2004¹⁴⁾より一部改変)
 摩耗粉の95%以上はサブミクロンのサイズであり, 摩耗粉の粒径分布・形状に明らかな差はみられなかった。(Scale bars 1 μ m)

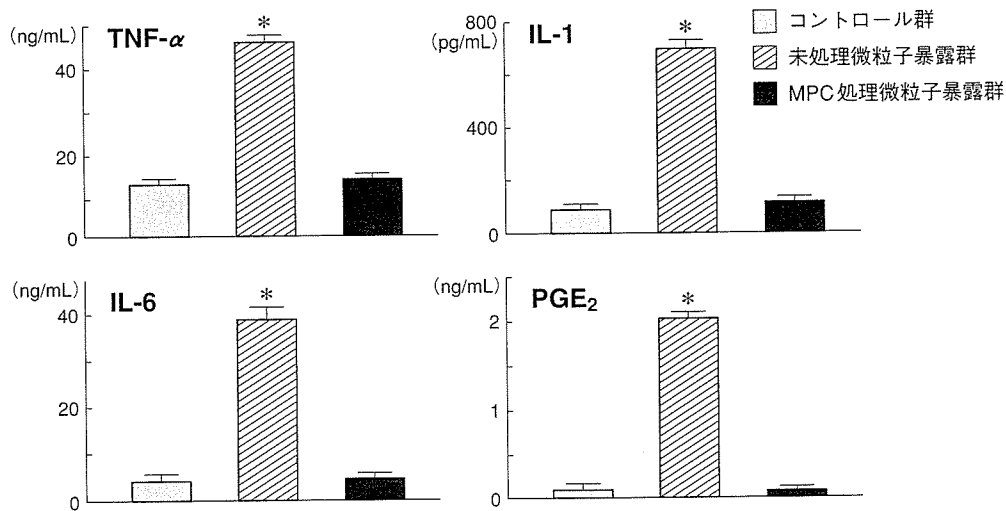


図6 *In vitro* マウス骨吸収モデルの結果 (Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)
 MPC処理微粒子を曝露した群では骨吸収を誘導する液性因子の分泌が抑制された。

スM Φ 様細胞株・J774.1細胞に曝露して24時間後に培養上清を回収し, conditioned medium として以下の実験に用いた。まず, conditioned medium 中の骨吸収を誘導する液性因子濃度(TNF- α , IL-1, IL-6, PGE₂)を測定すると, すべての因子において未処理微粒子曝露群の濃度は, 溶液のみを加えたコントロール群とくらべ, 4~46倍高値を示したが, MPC処理微粒子曝露群ではこれらの濃度上昇がみられず, コントロール群と有意な差がみられなかった(図6)。

つぎに, conditioned medium をマウス骨芽細胞培

養系に添加してRANKLのmRNAの発現を検討すると, 未処理微粒子曝露群ではRANKLの発現を強力に誘導したが, MPC処理微粒子曝露群では誘導されなかった。さらに, conditioned medium をマウス骨髄細胞と骨芽細胞の共存培養系に添加して破骨細胞形成を調べると, 未処理微粒子曝露群では溶液のみを加えたコントロール群に比し7倍の破骨細胞が形成されたが, MPC処理微粒子曝露群ではコントロール群と有意な差がみられなかった。

未処理微粒子曝露群による破骨細胞形成・活性

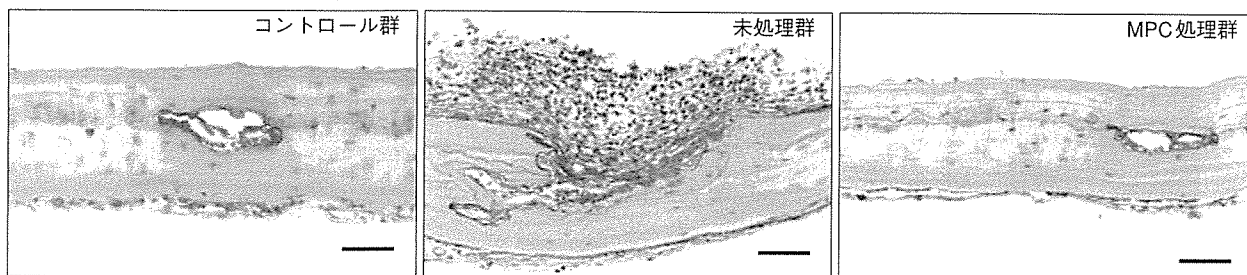


図7 *In vivo* マウス骨吸収モデルの結果 (Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)
MPC処理微粒子を移植した群では破骨細胞形成、骨吸収が誘導されなかった。(Scale bars 100 μ m)

化は、TNF- α 、IL-1、IL-6 それぞれの抗体、cyclooxygenase-2 阻害剤、破骨細胞形成抑制因子 (osteoprotegerin : OPG)の添加により抑制されたが、これらの抑制効果は微粒子のナノ MPC 処理による抑制効果と有意な差がみられなかった。

2. *In vivo*マウス骨吸収モデル

マウス頭蓋骨上に MPC 微粒子あるいは未処理微粒子を移植し、7日後に標本を作製したあと、骨吸収を観察し、単位面積当たりの破骨細胞数 (Oc.N/B.Pm) および骨吸収面 (ES/BS) の計測を行った。未処理微粒子を移植した群では酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色陽性の破骨細胞が多数形成され、骨吸収が強力に誘導されたが、MPC処理微粒子を移植した群ではこれらが誘導されなかった(図7)。また、未処理微粒子を移植した群では破骨細胞数、骨吸収面がコントロール群のそれぞれ5倍、8倍を示したのに対し、MPC処理微粒子を移植した群ではコントロール群と有意な差がみられなかった¹⁴⁾。

おわりに

人工股関節の構造は、生体本来のものに近くように設計されているにもかかわらず、関節面に関しては、PE・金属・セラミックスの組み合わせが用いられており、その表面構造を生体の関節軟骨表面に近づける試みはほとんど行われてこなかった。

筆者らの研究成果により、人工股関節摺動面を MPC ポリマーでナノ表面処理することで、生体関節軟骨の表面と同様の構造を構築することが可能となること、弛みの主因となる PE 摩耗粉の産生を著減させること、かりに MPC が摩耗粉となってもそれ

自体は骨吸収を誘導しないこと、が明らかになり、従来の人工股関節における課題が同時に解決できることが示された。

また、最近では、研究を重ねて MPC ポリマー処理方法を改善し、片足連続 2,000 万歩以上という長期の負荷をかけても著明な摩耗抑制効果がみられ、その処理効果も維持されるという結果を得ている^{15,16)}。現在、臨床上使用されている PE ライナーが連続 300 万~1,000 万歩程度の摩耗試験を経て実用化されていることを考えると、長寿命型の人工股関節の達成を期待できる研究成果と考えている。さらに、臨床応用を考えた場合、MPC ポリマーで表面処理したステント、カテーテルなどの医用材料の臨床応用によって、生体内での安全性が確立されていることは利点である。最近では、MPC ポリマーで表面処理された補助人工心臓の臨床試験も国内で開始されている。

特にわが国においては将来の再置換手術回数をなるべく減らすため、基本的に人工股関節手術の適応が中高年以降となることが多く、若年者には骨切り術などの別の手術方法が選択されることが多いが、実際の臨床の場合においては人工股関節手術以外では治療しえない末期の股関節症の若年患者も少なくなく、治療に難渋することも多い。人工股関節の寿命を飛躍的に延長することにより、高齢社会を迎えたわが国において、関節の機能、ADL、QOLの改善に貢献するばかりでなく、従来手術の適応になり難かった若年の症例でも積極的に人工股関節手術を選択肢に加えられるなど、治療方法の選択を変える可能性を秘めている。さらに、本稿で紹介した研究成果は、荷重条件が厳しく、弛みの頻度が高い人工股関節に関するものであるが、同様の摩耗抑制機序が、

膝, 肘, 肩などの人工関節にも応用できるものと考え, 基礎検討を開始している. なお, 本稿で紹介した耐摩耗人工股関節については, 現在臨床試験の準備を進めている.

わが国の人工関節の市場の80%以上が海外製品で占められているが, 小柄な日本人の体格にあった人工関節も求められている. MPCポリマーは, 石原らが開発した日本独自の材料であり, この特性を活かした本技術は, 日本発の耐摩耗人工股関節として, 国内はもとより海外においても広く用いられることが期待できる.

今回, 日本バイオマテリアル学会より栄えある賞をいただくことができたが, 今後はこの日本発の技術の実用化を目指すことはもちろん, 臨床医の立場から医・工・産・学の連携を深め, 新しいバイオマテリアル技術の発展に少しでも貢献することができればよいと考えている.

本稿で紹介した内容は, 東京大学医学部整形外科・脊椎外科の中村耕三教授, 高取吉雄助教授, 川口浩助教授, 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻の石原一彦教授, 金野智浩氏, 財団法人ファインセラミックスセンターの高玉博朗氏, 日本メディカルマテリアル株式会社の山脇昇氏, 京本政之氏をはじめ, 研究室の諸先生方との共同研究の成果です. この場を借りて感謝の意を表します.

文 献

1) Charnley J: Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet* 1961, 1 (7187): 1129-1132.

- 2) Wroblewski BM, Fleming PA, Siney PD: Charnley low-frictional torque arthroplasty of the hip. 20-to-30 year results. *J Bone Joint Surg Br* 1999, 81 (3): 427-430.
- 3) Harris WH: Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin Orthop* 2001, 393: 66-70.
- 4) Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, Hallab NJ, Glant TT: Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001 (393): 71-77.
- 5) 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* 2005, 4: 296-302.
- 6) Hills BA, Butler BD: Surfactants identified in synovial fluid and their ability to act as boundary lubricants. *Ann Rheum Dis* 1984, 43 (4): 641-648.
- 7) Kirk TB, Wilson AS, Stachowiak GW: The morphology and composition of the superficial zone of mammalian articular cartilage. *J Orthop Rheumatol* 1993, 6 (21): 21-28.
- 8) Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. *Polym J* 1990, 22: 355-360.
- 9) Ishihara K, Nomura H, Mihara T, Kurita K, Iwasaki Y, Nakabayashi N: Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J Biomed Mater Res* 1998, 39 (2): 323-330.
- 10) Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW: Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. *Biomaterials* 2002, 23 (7): 1697-1706.
- 11) Ishihara K, Iwasaki Y, Ebihara S, Shindo Y, Nakabayashi N: Photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on polyethylene membrane surface for obtaining blood cell adhesion resistance. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000, 18 (3-4): 325-335.
- 12) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takigawa Y, Matsushita T, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nat Mater* 2004, 3 (11): 829-836.
- 13) 茂呂 徹: 新素材による人工股関節の開発. *整・災外* 2005, 48: 245-250.
- 14) 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処理は人工股関節の弛みを抑制する. *Hip Joint* 2004, 31: 469-474.
- 15) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: New biocompatible and wear-resistant articulating surface of artificial joints for preventing aseptic loosening. *Proceedings of 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* 2005: 408.
- 16) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible polymer grafting inhibits loosening of artificial joint based on macrophage activation. *Proceedings of 72nd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2005: 318.

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

高取吉雄¹, 茂呂 徹¹, 川口 浩¹, 中村耕三¹, 石原一彦², 高玉博朗³, 山脇 昇⁴

¹ 東京大学大学院医学系研究科整形外科

² 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻

³ 財団法人ファインセラミックスセンター試験研究所

⁴ 日本メディカルマテリアル株式会社

ポリエチレン摩耗に対する対策としてライナー表面の MPC (2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) ポリマー処理法について報告する。MPC は石原らによって合成された物質であり¹⁾, 細胞膜と同様にホスホリルコリン基を有する。光グラフト法を用いることで MPC とポリエチレンの炭素原子同士が共有結合し, ポリエチレンライナー表面は 100 ~ 200 nm にわたり改質される。本論文ではこの技術を MPC ポリマー処理と呼ぶことにする。われわれは MPC ポリマー処理が人工股関節の寿命を飛躍的に延長することを期待し, 以下の実験を行った²⁾。

対象および方法

(1) 生物学的実験

直径 500 nm のポリスチレン微粒子を MPC ポリマー処理し, マウスのマクロファージ培養系に添加し, 貪食実験, サイトカイン測定, 破骨細胞形成能測定を行った。対照には MPC ポリマー処理していない微粒子を用いた。貪食実験では微粒子を蛍光物質で標識し, 位相差顕微鏡で観察した。サイトカイン測定は貪食実験の培養上清を用いて TNF- α , IL-1 α , IL-6, PGE2 の濃度を測定した。破骨細胞形成能測定は, 同じ培養上清をマウスの骨髄細胞と骨芽細胞の共存培養系に加え, 産生された破骨細胞数を計測した。

また, 生体内での反応を調べるため, マウスの頭蓋骨の表面に微粒子を投与し骨吸収を誘導するかどうかを検討した。

(2) シミュレータ実験

クロスリンクポリエチレンのライナーとコバルトクロム合金の骨頭 (直径 26 mm) を用いて, ウシ血清を添加した液中で股関節用シミュレータを運転した。10 万サイクルごとにライナーの重量を計測し, 1000 万サイクルまで運転した。実験終了時にライナー摺動面の三次元計測と走査電子顕微鏡による観察を行った。

結 果

(1) 生物学的実験

A 貪食実験

対照群ではマクロファージに一致して蛍光が観察され, 微粒子は貪食されていた。これに対し MPC 群では, 微粒子はほとんど貪食されていなかった。

B サイトカイン測定

微粒子を添加しなかった群と比べ, 対照群では 4 倍から 20 倍という高値を示した。これに対し, MPC 群では有意の上昇を示さなかった。

C 破骨細胞形成能

微粒子を添加しなかった群と比べ, 対照群では約 7 倍の

破骨細胞を形成された。これに対し, MPC 群では有意の増加を示さなかった。

D 骨吸収能

対照群では骨吸収が明らかであったが, MPC 群では骨吸収はほとんど見られなかった。

(2) シミュレータ実験

MPC ポリマー処理を施さなかったライナー (対照群) では, 重量は 100 万サイクルまで増加し, 以後は単調に減少した。これに対し MPC 群では 1000 万サイクルまで単調に増加した。三次元解析では, 対照群では頂点を中心にライナー表面の摩耗が明らかであった。これに対し, MPC 群ではほとんど摩耗していなかった。走査電顕では, MPC 群ではマシンマークが残っている像が観察された。

考 察

生物学的実験の結果は, ポリエチレン微粒子によって惹起される骨溶解は, MPC が加わることによって増強する可能性が極めて低いことを示唆している。このことは, 臨床応用において重要な意味をもつ。

次にシミュレータ実験であるが, 重量の変化は含水による増加と摩耗による減少の差と考えられている³⁾。MPC ポリマー処理した群での重量の単調増加は, ライナーの摩耗が著しく少ないことを示している。この推定は表面観察からも裏付けられた。仮に人工股関節を入れた患者が 1 日に 5000 歩 (人工関節側で 2500 歩) 歩くとした場合, シミュレータの 1000 万サイクルは約 11 年分に該当する。すなわち本実験は, 11 年にわたりポリエチレンの摩耗がほとんど起きないという予測を示している。

MPC ポリマー処理が低摩耗性を付与した理由として, ポリマーの側鎖が水分をとらえることで潤滑性が高まるのが考えられる。すなわち関節軟骨において lamina splendens が果たしている機能に類似した機能を摺動面が獲得した可能性である。しかし, この点についてはさらに研究が必要である。

今後, 改正薬事法に準拠した治験を行い, 本技術の臨床的有用性を検討する方針である。

結 語

MPC ポリマー処理は, クロスリンクポリエチレンを用いた人工股関節の耐用性を飛躍的に高める画期的な新技術と考えられる。

文 献

- 1) Ishihara K, Ueba T, Nakabayashi N: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. Polym J, 22: 355-360, 1990.

- 2) Moro T, Takatori T, Ishihara K, et al.: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nature Materials*, 3: 829-836, 2004.
- 3) Clarke IC, Starkebaum W, Hosseinian A, et al.: Fluid-sorption phenomena in sterilized polyethylene acetabular prostheses. *Biomaterials*, 6: 184-188, 1985.