

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

長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

第1分冊 (1/2)

主任研究者 高取吉雄

平成20 (2008) 年 4月

目次

第1分冊

| | | |
|-----|--|-----|
| I | 総括研究報告 | |
| | 長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究 | 1 |
| | 高取吉雄 | |
| II | 分担研究報告 | |
| | 1. MPC ポリマー処理の同定方法および至適処理条件の確立 | 27 |
| | 高取吉雄・石原一彦 | |
| | 2. MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価 | 39 |
| | 水野峰男・橋本雅美・瀧川順庸 | |
| | 3. 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価 | 45 |
| | 茂呂徹 | |
| | 4. 股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析 | 57 |
| | 中村耕三 | |
| | 5. 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 | 91 |
| | 茂呂徹・山脇昇 | |
| | 6. 人工関節金属表面の MPC ポリマー処理に関する検討 | 105 |
| | 埴隆夫・岩崎泰彦 | |
| | 7. MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討 | 117 |
| | 川口浩 | |
| III | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 137 |

第2分冊

| | | |
|----|-------------|-----|
| IV | 研究成果の刊行物・別刷 | 143 |
|----|-------------|-----|

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）

総括研究報告書

長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究

主任研究者 高取吉雄（東京大学大学院医学系研究科 特任教授）

研究要旨：本研究の目的は「生体適合性材料 MPC ポリマーのナノ表面処理技術による人工関節の長寿命化」という、これまでの基礎研究成果を迅速に臨床応用するための検討を完成させることである。このため、今年度は長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討、長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討、MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討を行った。

長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討では、まず MPC ポリマー処理の至適処理条件として滅菌操作が与える影響について検討した。股関節シミュレーターによる耐摩耗性の検討では、片足連続 3000 万歩分の負荷をかけ、MPC ポリマー処理がポリエチレンライナーの摩耗を顕著に抑制すること、その処理効果は 3000 万サイクル後も残存することを明らかにした。また、アルミナ骨頭を用いた場合にも同様の摩耗抑制効果が見られることを明らかにした。

長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討では、膝関節シミュレーター用の人工膝関節を創成し、シミュレーター試験を行った。この結果、股関節と同様の摩耗抑制効果が得られることが明らかとなった。また、関節摺動面を構成する金属表面の MPC ポリマー処理方法を確立した。

MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討では、復帰突然変異試験、コロニー形成阻害試験、染色体異常試験、感作性試験、急性毒性試験を行い、毒性がないことを確認した。

以上の研究により、人工関節の最大の合併症である弛みを抑制する長寿命型人工関節の臨床応用を推進するための研究を完成することができた。長寿命型人工股関節については平成 19 年 4 月より治験が始まっており、当初の予定より早く、実用化に向けたプロジェクトが進行している。

分担研究者

中村耕三（東京大学医学部附属病院 教授）
川口浩（東京大学医学部附属病院 准教授）
茂呂徹（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）
石原一彦（東京大学大学院工学系研究科 教授）
埴隆夫（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）
岩崎泰彦（関西大学化学生命工学部 准教授）
水野峰男（財団法人ファインセラミックスセンター 主席研究員）
橋本雅美（財団法人ファインセラミックスセンター 副主任研究員）
瀧川順庸（大阪府立大学大学院工学系研究科 准教授）
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）

A. 研究目的

生体内には数多くの関節が存在し、生体の運動のほとんどは関節を介して行われる。関節は変形性関節症、関節リウマチ、骨壊死などの疾患や、骨折などの外傷によりその性質・形状に変化をきたす。これらが進行すると疼痛や運動制限の原因となり、関節の機能が喪失する。人工関節手術は機能を喪失した関節を人工関節に置き換え、股関節機能の再建と除痛をはかる優れた治療法である。我が国では年間10万件以上の手術が行われており、手術件数は年率約10%の割合で増加している。しかし、手術後約10～15年で生じる弛み（loosening）は最大の合併症である。弛みは人工関節周囲の骨吸収を伴い進行性であり、疼痛や歩行障害を引き起こすため、再置換手術が必要になる。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我が国においてはその件数は今後増加し続けると予想される。これらは患者自身の生活の質（QOL）のみならず医療費の問題、労働力という社会資本を考えた場合、深刻な社会問題であり、人工関節の寿命を延長することは、医療行政における緊急かつ重要な検討課題である。

弛みは、関節面を構成するポリエチレン（PE）の摩耗粉をマクロファージが貪食して惹起される人工関節周囲の骨吸収が主因である。この問題の解決のため、我々は分担研究者の石原

らが開発した生体適合性ポリマー・MPC（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine: 特許登録番号2890316, 287072）を人工関節摺動面のPEライナー表面にナノスケール（約100 nm）で光学的にグラフトする方法を確立した（特願2006-28529、2006-338601）。これまでの基礎研究で、1) MPCポリマー処理が人工股関節の関節面からの摩耗粉の産生を著しく抑制すること、2) MPCの摩耗粉が骨吸収を誘導しないこと、を明らかにした（*Nature Mater* 3,829-836, 2004）（長寿科学総合研究事業 H15-長寿-020 平成16年度で終了）。

本研究ではこれらの基礎研究の成果を臨床の現場に迅速に応用するため、人工股関節に関する生体工学的研究、生体内安全性の評価を完成させるとともに、人工股関節と並んで手術件数の多い人工膝関節への本技術の応用を目指し、生体工学的な検討を行う。また、実用化のため、MPCポリマー処理の非侵襲的同定方法を確立し、至適処理条件、滅菌操作の影響、長期保存の影響、を検討するとともに、MPCポリマー処理の生体内安全性の評価を行う。

B. 研究方法

① 長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討

1) MPCポリマー処理の同定方法および至適処理条件の確立

（分担研究者 高取吉雄、石原一彦）

人工関節の関節摺動面を構成する超高分子量ポリエチレン (UHMWPE、以下 PE) 表面の MPC ポリマー処理の臨床応用を目指し、ガンマ線滅菌操作が与える影響について検討した。昨年度までに検討を行った処理条件にて架橋 PE (以下 CLPE) 表面へ MPC ポリマーのグラフト処理を行った後、25 kGy、50 kGy の照射線量によるガンマ線滅菌を行った。得られた試験体について、X線光電子分光法 (XPS) 分析、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 分析、水による静的接触角の測定、Ball-on-Flat 摩擦試験、股関節シミュレーター試験を行った。

2) MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価

(分担研究者 水野峰男、橋本雅美、瀧川順庸)

a) 長期の摩耗特性の評価

耐摩耗性の評価は、人工股関節の手術後の歩行を再現する股関節シミュレーターを用いて行った。試験部材のライナーには、架橋 PE ライナー (CLPE) に MPC ポリマー処理を行ったライナー (MPC-CLPE) を使用した。対照には未処理 PE、未処理 CLPE を用い、片足連続 3000 万歩分 (3000 万サイクル) という長期の摩耗特性を評価した。ライナーに対合する骨頭には、直径 26 mm のコバルトクロムモリブデン合金製 (CoCr) 骨頭を使用した。

b) 骨頭の種類の影響

現在临床上は、コバルトクロムモリブデン合金製 (CoCr) 骨頭のほかにアルミナ (Al_2O_3) が使用されている。このため骨頭の種類が MPC ポリマー処理の耐摩耗効果に与える影響を検討するため、直径 26 mm のアルミナ骨頭を用い、MPC ポリマー処理/未処理の CLPE と組み合わせて片足連続 1000 万歩分 (1000 万サイクル) の股関節シミュレーター試験を行った。

3) 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価

(分担研究者 茂呂徹)

分担研究者の水野らが行った 3000 万サイクルの股関節シミュレーター試験後の試料 (ポリエチレンライナー、金属骨頭) の解析を、下記の手法にて行った。

a) ポリエチレンライナー表面の LSM 観察

MPC ポリマー処理/未処理 CLPE ライナーの摺動表面を、走査型共焦点レーザー顕微鏡 (LSM) にて、観察した。観察部位はライナー天頂部とした。シミュレーター試験後の試験体に対し、既報を参考にして融点を超える温度にて熱処理を行い、“形状記憶”によるクリープ変形の回復を行い、摺動表面を観察した。

b) ポリエチレンライナー表面の 3次元形状測定

MPC ポリマー処理/未処理 CLPE ライナーの摩耗を調査するため、ライ

ナー摺動部の3次元形状測定を行った。ライナー摺動面について、4方向(0-180°線、45-225°線、90-270°線、および135-315°線)に対し、0.2 mm 間隔にて中心位置から半径を測定した。得られた値と未使用ライナーの半径との差分を算出し、コンター図化した。

c) 金属骨頭表面の解析

シミュレーター試験前後のコバルトクロム合金骨頭について、表面粗さ測定、表面観察を行った。

表面粗さ測定は、粗さ測定計を用い、骨頭天頂部、赤道部の算術平均粗さ(Ra)および最大高さ(Ry)を測定した。

骨頭の表面観察は、走査型電子顕微鏡(SEM)にて行った。

4) 股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析

(分担研究者 中村耕三)

分担研究者の水野らが行った股関節シミュレーター試験において回収した潤滑液から摩耗粉を抽出し、走査型電子顕微鏡(SEM)により観察した。さらに解析用ソフトウェアを用い、摩耗粉の個数、粒径、総面積、円環性の評価を行った。

② 長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討

1) 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

a) MPC ポリマー処理後の摩擦係数の測定

人工膝関節用未処理 CLPE 及び MPC ポリマー処理 CLPE の摩擦係数について、Ball-on-plate 型摩擦試験機により評価した。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。また、特にインサートと大腿骨コンポーネントの適合性の違い(人工股関節と膝関節の違い)が、摩擦特性に与える影響を評価するために、CLPE プレート状試験体にくぼみをつけて摩擦運動を行った。

b) 膝関節シミュレーター試験

MPC ポリマー処理された人工膝関節用 CLPE 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を実施した。試験には、未処理 CLPE 及び MPC ポリマー処理 CLPE により作製されたインサートを用いた。また、従来のインサート製品として使用されている未処理 UHMWPE には、GUR1050 レジン及び GUR1020 レジンにてそれぞれ作製されたインサートを比較として試験した。

2) 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、岩崎泰彦)

a) 金属表面の MPC ポリマー処理と表面解析

人工関節の関節摺動面に用いられるコバルトクロムモリブデン合金

(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、3-メタクリロイルオキシプロピルトリメトキシシラン (MPSi) を処理すると同時に、光重合開始剤を CCM 合金表面に吸着させた。これを MPC 水溶液に浸漬し、紫外光を照射した。そして、この処理効果を判定するため、MPC ポリマー処理した CCM 合金の表面を全反射フーリエ変換赤外吸収スペクトル (ATR-FTIR)、X 線光電子分光分析 (XPS)、接触角測定により解析した。また、透過型電子顕微鏡 (TEM) を用い、試料縦断面を観察した。

b) 摩擦試験

MPC ポリマー処理した CCM 合金基板表面の摩擦試験は pin-on-plate 装置を用いて行った。評価には高さ直径 9 mm、高さ 5 mm のシリンダー状のピンを用いた。測定は純水中で行ない、0.98 N の荷重をかけながらピンを 1 Hz、25 mm の振り幅で最大 100 サイクル動かし行った。比較として、既報に従い MPC ポリマーを修飾した超高分子量ポリエチレンを用いた。

③ MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討 (分担研究者 川口浩)

人工関節用ポリエチレン表面に対し、MPC ポリマー処理した。これらを用い、厚生労働省医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本

的考え方について」に従い、ISO 10993 に準拠して、MPC ポリマー処理 UHMWPE の生物学的安全性を調べる目的で、細菌を用いた復帰突然変異試験、V79 細胞を用いたコロニー形成阻害試験、染色体異常試験、感作性試験、マウスを用いた急性毒性試験を行った。

a) 復帰突然変異試験

MPC ポリマー水溶液について細菌を用いる復帰突然変異試験をプレインキュベーション法により実施した。

b) コロニー形成試験

チャイニーズ・ハムスター肺由来の V79 細胞を用いたコロニー形成試験により、細胞毒性作用を検討した。

c) 染色体異常試験

染色体異常誘発作用を評価するため、MPC ポリマー水溶液のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した。

d) 皮膚感作性試験

MPC ポリマー水溶液の接触感作性の有無を検討する目的で、モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test) を実施した。

e) 急性毒性試験

マウスにおける急性毒性試験を行った。

(倫理面への配慮)

すべての動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保管等に関する基準

理府告示」、「東京大学医学部動物実験指針」に従って、東京大学医学部倫理委員会の承諾の下で行った。

C. 研究結果

① 長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討

1) MPC ポリマー処理の同定方法および至適処理条件の確立

a) XPS 分析

MPCポリマー処理CLPEにおいて、表面N及びP原子組成は、理論的なMPCポリマーのそれら (N = 5.3 atom%, P = 5.3 atom%) とほぼ同じであった。また、ガンマ線滅菌後において、これらの値は変化しなかった。

b) FT-IR 分析

CLPE、MPC ポリマー処理 CLPE とともに 1460cm^{-1} 付近にメチレンに帰属されるピークが観察された。一方、MPC ポリマー処理 CLPE にのみ 1240 、 1080 および 970cm^{-1} にリン酸基に帰属されるピークが、 1720cm^{-1} にケトン基に帰属されるピークが観察された。また、ガンマ線滅菌前後において、MPC ポリマー処理 CLPE の FT-IR/ATR スペクトルに変化は認められなかった。

c) 水による静的接触角の測定

ガンマ線滅菌前後において、CLPE の接触角に変化は認められなかった。照射線量 50 kGy のガンマ線滅菌を行なった場合においても同様に変化は認められなかった。一方、

MPC ポリマー処理することにより、接触角は小さくなり、濡れ性が高まった。また、ガンマ線滅菌後、更に接触角は低下した。照射線量による違いは認められなかった。

d) 摩擦試験 (Ball-on-Flat 摩擦試験)

MPC ポリマー処理 CLPE 表面の動摩擦係数は、約 $0.01\sim 0.02$ まで著しく低下した。これらの値は、未処理 CLPE のその約 $1/8$ であり、非常に低い値であった。また、MPC ポリマー処理 CLPE 表面の動摩擦係数は、ガンマ線滅菌の照射量が増加するに伴って、わずかに増加した。

e) 摩耗試験 (股関節シミュレーター試験)

500 万サイクルのシミュレーター試験の結果、MPC ポリマー処理 CLPE は、未処理の CLPE と比較して有意に低い摩耗量であった。特に、ガンマ線滅菌を行なった MPC ポリマー処理 CLPE は、非常に低い摩耗量であり、安定した特性を示した。

2) MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価

a) 長期の摩耗特性の評価

MPC-CLPE ライナーの重量は、3000 万サイクルまで単調増加を続けた。その増加量は、約 28 mg 程度であった。摩耗率は、1000 万サイクルまでは $-1.5\text{ mg}/10^6$ サイクルであり、1000~2000 万サイクルまでは $-1.2\text{ mg}/10^6$ サイクルであり、

2000～3000 万サイクルまでは $-0.95\text{mg}/10^6$ サイクルであった。一方、対照の CLPE では、最初は含水量が摩耗量を上回り重量増加を示したものの、100 万サイクル以降は摩耗量が含水量を上回り単調減少し続けた。定常摩耗率は、 $3.3\text{mg}/10^6$ サイクルであった。また PE では、最初から大きく単調減少し、定常摩耗率は、 $18\text{mg}/10^6$ サイクルであり、CLPE の約 6 倍の摩耗率を示した。また、昨年度の検討により、MPC ポリマー処理／未処理のライナーで含水量に有意な差がないことが明らかになっている。以上の結果から、MPC ポリマー処理は 3000 万サイクル試験後まで十分に残存し、摩耗を低減させる効果を持続しうるということが明らかとなった。

b) 骨頭の種類の影響

1000 万サイクル終了時の MPC-CLPE ライナーの重量は、 Al_2O_3 骨頭を用いた場合も増加することがわかった。定常摩耗率は、比較材として用いた CLPE ライナーの場合には、 $1.9\text{mg}/10^6$ サイクルであるのに対し、MPC-CLPE ライナーの場合には、 $-0.8\text{mg}/10^6$ サイクルであった。

3) 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価

a) ポリエチレンライナー表面の LSM 観察

MPC ポリマー処理、未処理に関わらず股関節シミュレーター試験前のライナー摺動表面には、全域に機械加工によるマシンマーク（研磨痕）が見られた。

人工股関節シミュレーター試験 2500 万、3000 万サイクル後の MPC ポリマー処理 CLPE ライナーでは、摩耗（クリープ変形を含む）により、マシンマークが部分的に消失していた。しかし、天頂部において若干のマシンマークの残存が確認された。昨年度までの本研究において、我々は、未処理の CLPE ライナーでは、摩耗（クリープ変形を含む）により、マシンマークは完全に消失したことを報告した。これらのことから、摩耗試験 3000 万回後においても、MPC ポリマー処理 CLPE はほとんど摩耗していないことが明らかとなった。未処理 CLPE に比べ、長期間におよぶ著しい摩耗量の低減が示唆された。

b) ポリエチレンライナー表面の 3次元形状測定

2500 万サイクルおよび 3000 万サイクルにわたる人工股関節シミュレーター試験後においても、MPC ポリマー処理 CLPE ライナーの変形量（線摩耗量）は $0.10\sim 0.11\text{mm}$ であり、著しく高い耐摩耗特性が確認された。また、動径半径のパターンにおいて、二峰性ピークが認められないことより、形状変化はクリープ変形に起因するものと推察された。

c) 金属骨頭表面の解析

試験前後における骨頭の表面粗さ

に変化は見られなかった。対合する MPC ポリマー処理 CLPE ライナーによる影響も認められなかった。また、股関節シミュレーター試験後のコバルトクロム合金骨頭表面を SEM にて観察したところ、対合する CLPE ライナーの MPC ポリマー処理による有意な差異は確認されなかった。

4) 股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析

MPC ポリマー処理により、PE および CLPE ライナーの摩耗粉の産生量は大幅に低減し、その効果は試験回数が 5000 万回に達するまで継続することがわかった。MPC ポリマーを CLPE ライナーに固定化する際の UV 処理時間は、0.75 および 1.5 時間が最適であった。また、MPC ポリマー処理を骨頭が接触する天頂部のみに行った場合でも、ライナー全面に処理した場合と同等の効果を示すことがわかった。さらに、この MPC ポリマー処理による摩耗粉産生量の低減は、骨頭の種類が異なっても (Co-Cr および Al_2O_3) 達成された。摩耗粉の形状に関しては、MPC-PE、MPC-CLPE および対照として用いた CLPE ライナーの場合には顆粒状のものが多かったのに対し、通常 PE ライナーの場合には繊維状のものが多かった。粒径分布に関しては、MPC-PE、MPC-CLPE および CLPE の場合、ほぼ同様の分布を示し、 $1\ \mu m$ 以下のものが多数を占め、平均粒径は約 $0.3\ \mu m$ であった。一方、

通常 PE ライナーの場合には $1\ \mu m$ 以上の粒子も多く観察され、平均粒径は約 $1.0\ \mu m$ であった。また、最も摩耗粉産生量の少なかった MPC-CLPE に対して、試験回数にともなう変化を調べた結果、摩耗粉個数は、試験回数の増加にともないわずかに増加することがわかった。しかし、CLPE と比較するとその個数は、約 1/100 であることがわかった。さらに、粒径に関しては試験回数が増加してもほとんどかわらず約 $0.3\ \mu m$ であることがわかった。

② 長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討

1) 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

a) MPC ポリマー処理後の摩擦係数の測定

CLPE 試験片が平面プレート状の試験の場合、未処理の CLPE の静摩擦係数は約 0.4 であった。これに対し、MPC ポリマー処理 CLPE のそれは 0.27~0.32 であり、約 2/3 に低減した。また、未処理の CLPE の動摩擦係数は約 0.095 であった。これに対し、MPC ポリマー処理 CLPE の動摩擦係数は 0.007 であり、約 1/12 にまで低減した。

CLPE の試験片形状を溝型にして、Ball との適合性を増したとき、未処理 CLPE では適合性にかかわらず一定の静、動摩擦係数を示したのに対して、MPC ポリマー処理のそれら

は増加する傾向を示した。

b) 膝関節シミュレーター試験

500万回の人工膝関節シミュレーター試験において、未処理のCLPEインサートは、従来、臨床使用されている非架橋の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ポリマー処理インサートは、全く摩耗しなかった(徐々に、インサート重量が増加した)。

また、500万回のLoad-soak試験において、未処理CLPE及びMPCポリマー処理CLPEインサートの吸水量には、有意な差が認められなかった。

さらに、500万回の試験終了後のCLPEおよびMPCポリマー処理CLPEインサート摺動部表面を走査型共焦点レーザー顕微鏡(LSM)で観察すると、MPCポリマー処理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。

2) 人工関節金属表面のMPCポリマー処理に関する検討

a) 金属表面のMPCポリマー処理と表面解析

■ FT-IR 分析

未処理のCCM基板では800から2000 cm^{-1} まで特徴的な吸収は認められなかった。一方、MPCを光重合した表面では、MPCユニットのカルボニル基(C=O)、アルキル基(- CH_2 -)、リン酸エステル基(-OP(=O)(-O)-O-)、アンモニウム基(- $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)に由来する吸収が、1720、1550、1240(1080)、970 cm^{-1}

にそれぞれ認められた。

■ XPS 分析

未処理のCCM合金では、Si、N、Pのいずれのシグナルも観察されなかった。MPSiをカップリングした表面では SiO_2 、 Si_2O_3 に由来するスペクトルが103eVに確認された。

CCM-g-PMPC基板表面ではN、Pのスペクトルが新たに確認され、重合時間が長くなるにつれSiのシグナルは減少した。

■ 水による静的接触角の測定

MPCの仕込み濃度ならびに紫外光照射時間が長くなるにつれ、接触角の低下が認められた。また、CCM-g-PMPC表面の接触角は約20°で安定した。

■ TEMによる試料縦断面の観察

MPCの仕込み濃度を増やすことにより、ポリマー相の厚さは増加した。1Mで重合した時に約190nmのポリマー層が確認された。

b) 摩擦試験

試験機のピンに未処理のCCM合金、架橋ポリエチレン(CLPE)、MPCポリマー処理CLPE(既報に従い調製)、ブタ関節より摘出した軟骨をそれぞれ使用した。一方、プレートには未処理のCCM合金とMPCポリマー処理したCCM合金を用いた。CCM/CCMとCLPE/CCMの動的摩擦係数は初期の10サイクルではそれぞれ0.19、0.14と高い値を示し、特にCCM/CCMの摩擦係数はサイクル数とともに増加し、100サ

イクルの段階で 0.41 を示した。試験後、試料表面を観察すると、摩耗痕がはっきりと認められた。

一方、MPC ポリマー処理 CLPE と未処理の CCM を用いた試験では CLPE/CCM に比べ 70% 程度摩擦が低下し、サイクル数に問わず 0.05 程度の低い摩擦係数を示した。MPC ポリマー処理した CCM と CCM との摩擦係数も CCM/CCM の摩擦係数に比べ著しく低下し、サイクル数が増しても摩擦の上昇は認められなかった。関節軟骨 / と MPC ポリマー処理した CCM との摩擦係数は 0.006 と極めて低い値を示した。

③ MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討

a) 復帰突然変異試験

S9 mix 非存在下および存在下ともに、用いたいずれの検定菌においても生育阻害は認められなかった。被験物質に由来する沈殿は、S9 mix 非存在下および存在下ともに、いずれの用量においても認められなかった。また、用いたいずれの検定菌においても、S9 mix の有無にかかわらず、陰性対照値の 2 倍以上となる変異コロニー数の増加は認められなかった。

すべての試験において、用いた最高用量の被験物質調製液および S9 mix への雑菌の混入は認められなかった。また、いずれの検定菌においても陽性対照物質の遺伝子突然変異誘発性が検出され、陽性対照値および陰性対照値は、ともに背景データの変動範囲内（平均値 \pm 3 \times 標準偏差）であったことから、本試験系の妥当性が確認された。

以上の結果に基づき、MPC ポリマー水溶液は、用いた試験系において遺伝子突然変異誘発性を有しない（陰性）と判定した。

b) コロニー形成試験

MPC ポリマー水溶液は、2.4 mg/mL 以下の濃度でコロニー形成率の低下はみられなかった。ただし、2.4 mg/mL 以上の濃度で濃度依存的にコロニーサイズが小さくなり、4.8 mg/mL の濃度でコロニー形成率が 71.3% とやや低下した。また、陰性対照群でのコロニー形成能は 1.2 であり、良好であった。

陽性対照物質を用いた試験で、ZDBC を培地に添加した場合の IC₅₀ 値は 3.3 μ g/mL であった。

陽性対照物質を用いた対照試験で得られた IC₅₀ 値および相対コロニー形成率は、「評価」の項に示した基準を満たすものであったことから、本実験は被験物質の細胞毒性作用を適正に評価していると考えられた。

以上の結果から、MPC リマー水溶液には、V79 細胞のコロニー形成を 50% 阻害する細胞毒性作用のないことが示された。

c) 染色体異常試験

いずれの条件においても増殖抑制作用は認められなかった。

染色体分析の結果、S9 mix 非存在下および存在下で短時間処理した場合、いずれの濃度群においても構造異常を有する細胞および倍数性細胞の統計学的に有意な増加は認められなかった。なお、S9 mix 存在下で短時間処理した中濃度群で観察された倍数性細胞のうち 1 細胞は核内倍加した細胞であった。

24 時間連続処理した場合には、中濃度群および高濃度群で構造異常を有する細胞が統計学的に有意に増加（出現率：それぞれ 10.0%および 16.5%）し、傾向性検定も有意となった。倍数性細胞については、統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照物質として用いた MMC は、S9 mix 非存在下の短時間処理および連続処理において染色体の構造異常を誘発し、CP は短時間処理の S9 mix 存在下において染色体の構造異常を誘発した。これらの陽性対照物質の結果より、本実験系の成立が確認された。

以上の結果より、MPC ポリマー水溶液は、本試験条件下では、24 時間連続処理した 2.4 mg/mL 以上の濃度で CHL/IU 細胞に染色体異常を誘発すると結論した。

d) 皮膚感作性試験

被験物質の投与に起因したと考えられる動物の途中死亡および一般状態の変化は認められなかった。また、明らかな体重増加の異常を示した動物は認められなかった。

MPC 投与群では、5、0.5、0.05、0.005、0.0005 w/v% MPC ポリマー水溶液で惹起した場合、いずれの判定時間においても陽性反応（紅斑および浮腫）は認められなかった。

陰性対照群においては、5、0.5、0.05、0.005、0.0005 w/v% MPC ポリマー水溶液および注射用水で惹起した場合、反応はすべて陰性であった。陽性対照群においては、0.1 w/v% DNCB エタノール溶液で惹起した場合、陽性率は、いずれの判定時間においても 100%、平均評価点は 5.2

（24 時間判定）および 5.4（48 時間判定）の陽性反応が認められた。また、0.01 w/v% DNCB エタノール溶液で惹起した場合、陽性率は、いずれの判定時間においても 100%、平均評価点は 3.0（24 時間判定）および 3.2（48 時間判定）の陽性反応が認められた。一方、エタノールで惹起した場合、反応はすべて陰性であった。

以上の結果より、この試験条件下では、MPC ポリマーはモルモットに対して皮膚感作性を示さないと結論した。

e) 急性毒性試験

試験液および対照液投与群のいずれの例においても、投与直後、投与後 4、24、48 および 72 時間の観察時点で、毒性症状は観察されず、一般状態に何ら変化はみられなかった。また、死亡例も認められなかった。

試験液および対照液投与群のいずれの例においても、投与後 24、48 および 72 時間の各測定日に体重の減少はみられず、試験液投与群の平均体重には、対照液投与群と比較し、有意な減少は認められなかった。

試験液および対照液投与群のいずれの例においても異常な病理解剖所見は観察されなかった。

試験液投与群のいずれの例においても、投与後の観察期間中に、一般状態の変化はみられず、対照投与群と比較して有意な体重の減少はみられなかった。また、観察終了後に実施した病理解剖においても異常所見は認められなかったことから、試験液中には、急性毒性を有する物質は存在しないと判断した。

以上の結果より、MPC ポリマー水

溶液は、判定基準に照らし、急性毒性なしと判定した。

D. 考察

長寿命型人工関節の臨床応用推進のため、① 長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討、② 長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討、③ MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討、を行った。

長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討では、まず MPC ポリマー処理条件として、ガンマ線滅菌を行っても処理効果に影響がないことを明らかにした。股関節シミュレーターを用いた耐摩耗性の検討では、片足連続 3000 万歩分（3000 万サイクル）の歩行負荷をかけ、MPC ポリマー処理がポリエチレンライナーの摩耗を顕著に抑制すること、その処理効果は 3000 万サイクル後も残存することを明らかにした。さらに、骨頭種による摩耗抑制効果を検討するため、アルミナ骨頭を用いシミュレーター試験を行い、金属骨頭を用いた場合と同等の効果がみられることを明らかにした。

長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討では、昨年度確立した方法を用いてポリエチレンインサート表面の MPC ポリマー処理を行い、膝関節シミュレーターを用いてその耐摩耗性を評価した。この結果、股関節と同様、顕著な摩耗抑制効果が期待できることが明らかとなった。また、関節摺動面の金属表面の処理方法については、昨年度の方法に改良を加え、高密度で均一性に富む MPC ポリマー層

を形成させることができた。この結果、安定して極めて低い摩擦係数を発現する CCM 表面の創製に成功した。

MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討では、厚生労働省医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」に従い、ISO 10993 に準拠して、細菌を用いた復帰突然変異試験、V79 細胞を用いたコロニー形成阻害試験、染色体異常試験、感作性試験、マウスを用いた急性毒性試験を行い、安全性を確認した。

以上の研究成果により、関節摺動面のナノ表面処理技術が、人工股関節・人工膝関節において、その耐久性を飛躍的に向上することが確認できた。この処理の生体内安全性も確認できたことから、「これまでの基礎研究成果を迅速に臨床応用するための検討を完成させる」という研究当初の目的は達成したと考えられる。特に長寿命型人工股関節については平成 18 年 12 月に治験申請し、平成 19 年 4 月より東京大学医学部附属病院を中心に治験が始まっており、当初の予定より早く、実用化に向けたプロジェクトが進行しており、1 年半以内の承認申請を目指している。また、長寿命型人工膝関節に関しては、今後、先行する長寿命型人工股関節の治験結果を待って治験のデザイン等を検討し、本研究の成果を国民に提供する予定である。

人工関節手術時の 1 か月あたりの入院費用は、材料費を含めて約 250 万円であり、手術月だけを見ても年間 2500 億円の医療費が費やされていることになる。このうち 10% が再置換手術と

考えると、長寿命型人工関節の実用化により、少なくとも年間 250 億円の医療費を削減することができる。また、現在の人工関節の耐用年数を考えた場合、若年者は人工関節手術の適応になり難いというのが実情であるが、長寿命型の人工関節の実用化により、若年者にも積極的に手術をおこなうことが可能となり、国民の健康維持・増進、労働力の確保に多大な貢献をもたらすことになる。

我が国の人工関節の市場規模は 625 億円であるが、80%以上が海外製品で占められている。一方で日本人は小柄な体型が多く、これら海外製品では適合が困難な症例もみられ、日本人の体型に合った日本独自の人工関節の開発が期待されている。MPC は分担研究者の石原が開発した日本独自の材料であり、本研究により海外製品に勝る性能を獲得する事は確実であり、貿易不均衡の是正に大きな貢献を果たす。また、全世界での人工関節の市場規模は 1 兆円を超えるが、海外においても本技術は注目を集めており、本開発により国際競争力を獲得し、この分野での産業育成に貢献することは確実である。

E. 結論

人工関節の最大の合併症である弛みを抑制する長寿命型人工関節の臨床応用を推進するための研究を完成することができ、人工股関節の治験を開始した。この研究によって医療費の削減、国民の健康維持増進、労働力の

確保、当該分野での国際競争力の獲得に多大な貢献をもたらすことが期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

① 和文

1) 京本政之, 茂呂徹, 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.

Materials Integration 20 (9): 28-32, 2007.

2) 橋本雅美: 酸化チタン・有機高分子複合人工骨の開発. *Materials Integration* 20 (9): 7-11, 2007.

3) 茂呂徹: 人工臓器. *医療ナノテクノロジー—最先端医学とナノテクの融合—*片岡一則監修, 杏林図書, p139-146, 2007.

4) 石原一彦: ナノバイオインターフェイス. *医療ナノテクノロジー—最先端医学とナノテクの融合—*片岡一則監修, 杏林図書, p109-126, 2007.

② 英文

1) 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* 28: 3121-3130, 2007.

- 2) Kimura M, Konno T, Takai M, Ishiyama N, Moro T, Ishihara K: Prevention of tissue adhesion by a spontaneously formed phospholipid polymer hydrogel. *Key Engineering Materials* 342-343: 777-780, 2007.
- 3) Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI: Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 383-390, 2007.
- 4) 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* 18: 1809-1815, 2007.
- 5) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* 82: 10-17, 2007.
- 6) Kobayashi M, Hosaka N, Kaido M, Suzuki A, Yamada N, Torikai N, Ishihara K, and Takahara A: Friction behavior of high-density poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Brush in Aqueous Media Soft Matter* 2: 740-746, 2007.
- 7) Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale surface grafting with phospholipid polymer to lubricate polypropylene surface. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn* 32(2): 579-582, 2007.
- 8) Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T: Mechanical properties and apatite forming ability of TiO₂ nanoparticles / high density polyethylene composite: effect of filler content. *J Mater Sci Mater Med* 18: 661-668, 2007.
- 9) Hashimoto M, Mizuno M, Kitaoka S: Influence of lubricant on morphology of UHMWPE debris in hip joint simulator. *Archives of BioCeramics Research* 7: 55-58, 2007.
- 10) Tanaka Y, Doi H, Iwasaki Y, Hiromoto S, Yoneyama T, Asamid K, Imai H, Hanawa T: Electrodeposition of amine-terminated poly (ethylene glycol) to titanium surface. *Mat Sci & Eng C* 27: 206-212, 2007.
- 11) Wachiralarpphaithoon C, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Enzyme-degradable phosphorylcholine porous hydrogels cross-linked with polyphosphoesters for biocompatible cell matrices. *Biomaterials* 28: 984-993, 2007.
- 12) Iwasaki Y, Takamiya M, Iwata R, Yusa S, Akiyoshi K: Surface modification with well-defined biocompatible triblock copolymers -Improvement of biointerfacial phenomena on a poly (dimethylsiloxane) surface-. *Colloids and Surface B: Biointerfaces* 57: 226-236, 2007.

- 13) Nagase U, Oku M, Iwasaki Y, Ishihara K: Preparations of aromatic monomers and copolyamides containing phosphorylcholine moiety and the biocompatibility of copolyamides. *Polym J*; 39: 712-721, 2007.
- 14) Hoven VP, Srinanthakul M, Iwasaki Y, Iwata R, Kiatkamjornwong S: Polymer brushes in nanopores surrounded by silicon-supported tris (trimethylsiloxy)silyl monolayers. *J Colloid Interface Sci* 314: 446-459, 2007.
- 15) Iwasaki Y, Takami U, Shinohara U, Kurita K, Akiyoshi K: Selective biorecognition and preserving cell function on carbohydrates-immobilized phosphorylcholine polymers. *Biomacromolecules* 8: 2788-2794, 2007.
- 16) Iwasaki Y, Takami U, Shinohara U, Akiyoshi K: Control of cell function on carbohydrate-immobilized phosphorylcholine polymer surfaces. *European Cells and Materials* 14:72, 2007.
- 17) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Site-directed immobilization of antibodies on well-defined polymer brushes. *European Cells and Materials* 14: 66, 2007.
- 18) Iwasaki Y, Wachiralarpphaitoon C, Akiyoshi K: Novel thermoresponsive polymers having biodegradable phosphoester backbone. *Macromolecules* 40: 8136-8138, 2007.
- 19) Ohtsu N, Ashino T, Ishihara M, Sakamoto F, Hanawa T: Calcium-phosphate formation on titanium modified with newly developed calcium-hydroxide-slurry treatment. *Mater Trans* 48: 105-110, 2007.
- 20) Tanaka Y, Doi H, Kobayashi E, Yoneyama T, Hanawa T: Determination of the immobilization manner of amine-terminated poly (ethylene glycol) electrodeposited on a titanium surface with XPS and GD-OES. *Mater Trans* 48: 287-292, 2007.
- 21) Kobayashi E, Ando M, Tsutsumi Y, Doi H, Yoneyama T, Kobayashi M, Hanawa T: Inhibition effect of zirconium coating on calcium phosphate precipitation of titanium to avoid assimilation with bone. *Mater Trans* 48: 301-306, 2007.
- 22) Ohtsu N, Ito A, Saito K, Hanawa T: Characterization of calcium-titanate thin films deposited on titanium with reactive sputtering and pulsed laser depositions. *Surf Coat Tech* 201: 7686-7691, 2007.
- 23) Ohtsu N, Sato K, Saito K, Asami K, Hanawa T: Calcium phosphates formation on CaTiO₃ coated titanium. *J Mater Sci Mater Med* 18: 1009-1016, 2007.
- 24) Tanaka Y, Kobayashi E, Hiromoto S, Asami K, Imai H, Hanawa T: Calcium phosphate formation on titanium by low-voltage electrolytic treatments. *J Mater Sci Mater Med* 18: 797-806, 2007.
- 25) Sakamoto H, Doi H, Kobayashi E,

- Yoneyama T, Suzuki Y, Hanawa T: Structure and strength at the bonding interface between a titanium-segmentated polyurethane composite through 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate for artificial organs. *J Biomed Mater Res A* 82A: 52-61, 2007.
- 26) Ohtsu N, Sato K, Yanagawa A, Saito K, Kohgo T, Yokoyama A, Asami K, Hanawa T: CaTiO₃ coating on titanium for biomaterial application - optimum thickness and tissue response. *J Biomed Mater Res A* 82A: 304-315, 2007.
- 27) Hanawa T, Sakamoto H, Tanaka Y: Biofunctional hybrid of titanium with polymers. *Mater Sci Forum* 539-543: 563-566, 2007.
- 28) Tanaka Y, Doi H, Iwasaki Y, Yoneyama T, Hanawa T: Immobilization of poly(ethylene glycol) terminated with amino to titanium surface by electrodeposition. *Adv Mater Res* 15-17: 205-208, 2007.
- 29) Sakamoto H, Doi H, Kobayashi E, Hanawa T: A new technique of titanium and segmentated polyurethane complex through 3-(trimethoxysilyl) propylmethacrylate for artificial implants. *Adv Mater Res* 15-17: 125-128, 2007.
- 30) Sakamoto H, Hirohashi Y, Doi H, Noda K, Hanawa T: Effects of cross-linkage and hydroxyl groups on bonding strength between titanium and segmented polyurethane through 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate. *Mater Sci Forum* 561-565: 1477-1480, 2007.
- 31) Tanaka Y, Matsuo Y, Saito H, Tsutsumi Y, Doi D, Yoneyama T, Imai H, Hanawa T: Biofunctionalization of metal surface by immobilization of poly(ethylene glycol) terminated amine. *Adv Mater Res* 26-28: 765-768, 2007.
- 32) Goda T, Ishihara K: Photografting of 2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine from polydimethylsiloxane: tunable protein repellency and lubrication property. *Colloid and Surfaces B: Biointerfaces* 63: 64-72, 2008.
- 33) Iwata R, Sato R, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Covalent immobilization of antibody fragments on well-defined polymer brushes via site-directed method. *Colloids and Surface B: Biointerfaces* 62: 288-298, 2008.
- 34) Fujii K, Matsumoto HN, Koyama Y, Iwasaki Y, Ishihara K, Takakuda K: Prevention of biofilm formation with a coating of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer. *J Vet Med Sci* 70: 167-173, 2008.
- 35) Goto K, Hashimoto M, Takadama H, Tamura J, Fujibayashi S, Kawanabe K, Kokubo T and Nakamura T: Mechanical setting and biological properties of bone cements containing micron-sized titania particles. *J Mater Sci Mater Med*, 19(3): 1009-1016, 2008.
- 36) 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 B Appl Biomater*, 84: 320-327, 2008.
- 37) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface. *J Biomed Mater Res A*, in press.
- 38) Iwasaki Y, Takamiya M, Iwata R, Yusa S, Akiyoshi K: Surface modification with well-defined biocompatible triblock copolymers -Improvement of biointerfacial phenomena on a poly (dimethylsiloxane) surface-. *Colloids and Surface B: Biointerfaces* in press.
- 39) Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T: Mechanical Properties and Apatite Forming Ability of TiO₂ Nanoparticles / High Density Polyethylene Composite: Effect of Filler Content. *J Mater Sci Mater Med* in press
- 40) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Effects of mobility/immobility of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer on the durability of polyethylene for artificial joints. *J Biomed Mater Res A*, in press.
- 41) Liu G, Ogasawara T, Watanabe J, Ishihara K, Asawa Y, Chung UI, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K: Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A*, in contribution.
- 42) Kyomoto M, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Super-lubricious surface mimicking articular cartilage by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on orthopaedic metal bearings. *J Biomed Mater Res A*, in contribution.
- 2.学会発表
- ① 国内学会
- 1) 石山典幸、茂呂徹、大江隆史、三浦俊樹、川口浩: 生体適合性ポリマーゲルのニワトリ腱損傷モデルにおける癒着防止効果. 第50回日本手の外科学会学術集会. 山形, 2007.4.19-20
- 2) 高取吉雄, 茂呂徹, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 京本政之, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「各部位の人工関節の耐久性と問題点」未来に向けて何年もたせるか人工股関節の耐久性と MPC 処理. 第51回日本リウマチ学会. 横浜, 4.26-29, 2007.
- 3) 石山典幸、茂呂徹、中村耕三、川口浩: 術後癒着防止効果を有する生体内解離性ゲル. 第51回日本リウマチ学会. 横浜, 4.26-29, 2007.
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野

- 智浩, 京本政之, 山脇昇, 山本基, 苅田達郎, 中村耕三, 川口浩: ポリエチレン表面のMPCグラフト処理による長寿命型人工関節の開発—処理密度の制御と耐摩耗効果—. **第80回日本整形外科学会学術総会**. 神戸, 5.24-27, 2007.
- 5) 高取吉雄: 股関節疾患の診断と治療—問題点の検討 **第11回整形外科研修会 Meet the Professional**. 東京, 6.27, 2007.
- 6) 齋藤陽香, 田中勇太, 堤祐介, 土居壽, 今井八郎, 塙隆夫: 金属への末端アミン修飾ポリエチレングリコール固定化に及ぼす表面水酸基の影響. **材料と環境2007(春季大会)**. 東京, 5月, 2007.
- 7) 坂本晴美, 土居壽, 田中勇太, 米山隆之, 塙隆夫: Ti表面水酸基量およびUV照射がTi/セグメント化ポリウレタン界面接合強度に及ぼす影響. **第49回日本歯科理工学会学術講演会**. 札幌, 5月, 2007.
- 8) 田中勇太, 坂本晴美, 土居壽, 米山隆之, 塙隆夫: 金属へのポリエチレングリコール固定化に及ぼす化学的因子の影響. **第49回日本歯科理工学会学術講演会**. 札幌, 5月, 2007.
- 9) 大家溪, 坂本晴美, 小林郁夫, 土居壽, 塙隆夫: TiとAuにおける骨芽細胞様細胞の骨分化特性. **第49回日本歯科理工学会学術講演会**. 札幌, 5月, 2007.
- 10) 合田達郎, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: PDMSを基盤とするバ
イオインターフェイスにおけるリン脂質ポリマーグラフト量の効果. **第56回高分子学会年次大会**. 京都, 5.29, 2007.
- 11) 北野和彦, 松野亮介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: リン脂質ポリマーのナノグラフトによる高度潤滑バイオインターフェイス. **第56回高分子学会年次大会**. 京都, 5.30, 2007.
- 12) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成: 抗体フラグメントを集積したポリマーブラシによる高感度分子認識界面の構築. **第56回高分子学会年次大会**. 京都, 5.30, 2007.
- 13) 岩崎泰彦: 生体に倣ったポリマーバイオマテリアルの設計, **第19回生体機能関連化学若手の会サマースクール**, 八王子, 8月, 2007.
- 14) 高取吉雄: 人工股関節の問題点と対策. **第69回東京都城北整形外科医会**. 東京, 7.10, 2007.
- 15) 小林元康, 松田靖弘, 海道昌孝, 鈴木厚, 石原一彦, 高原淳: 超親水性ポリマーゲル薄膜の固定化による水潤滑表面の構築. **第56回高分子討論会**. 名古屋, 9.21, 2007.
- 16) 榎本真司, 秋吉一成, 岩崎泰彦: ペプチドを複合化したポリホスホエステルの調製と機能. **第56回高分子討論会**. 名古屋, 9.21, 2007.
- 17) 岩田綾子, 秋吉一成, 岩崎泰彦: ポリマーブラシを用いた高感度分子認識界面の創製—ブラシ構造と抗体集積化の関係. **第56回高分子討**