

涯に数回の再置換手術が必要となるため、その件数は今後飛躍的に増加し続けることが予想される。したがって、人工関節の弛みを防止し、寿命を延長することは、重要な課題である。

Loosening は関節摺動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 (MΦ) が貪食して液性因子を分泌し、これが破骨細胞の形成・活性化を促進して人工関節周囲の骨吸収が生じる結果として発生する。そこで我々は、loosening の抑制を達成するため、生体適合性ポリマーである 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーをナノスケールで表面処理したクロスリンク PE ライナー (CL-PE) を創製した。

我々はこれまでの先行研究で、表面に MPC ポリマー処理を施した CL-PE が摩耗を著しく抑制することを明らかにした。しかし、長期耐久性、骨頭の材質の影響等、まだその詳細は不明である。

本研究では、まず股関節シミュレーターを用い、MPC ポリマー処理を施した CL-PE 表面の耐摩耗性の長期試験を行った。また、骨頭の材質が耐摩耗性に与える影響を調べることを目的とした。

B. 研究方法

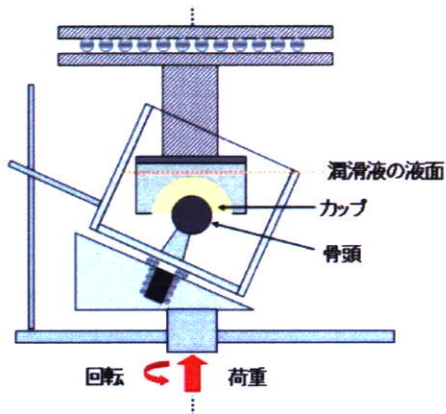
摩耗試験は、図 1(a)に示す MTS 社製の股関節シミュレーター (Multi-Station Hip Simulator) を用いて行った。

股関節シミュレーターを用いた摩耗試験の試験条件は ISO 14242-1 に準じ、潤滑液には 0.1%のアジ化ナトリウム (NaN_3) と 20 mM のエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム (3Na-EDTA) を含有する 25%牛血清を用い、液量約 750 ml で、毎秒 1 回の歩行周期 (1 Hz) に 183 と 280 kgf の 2 つのピークをもつ Double Peak Paul の歩行条件 (図 2) で、最大 2000 万サイクルの摩耗試験を行った (図 1(b))。

摩耗試験に関しては、50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行うと同時に、ライナーの回収、洗浄、乾燥、重量測定を行い、ライナーの乾燥重量の変化を計測した。



(a) 股関節シミュレーター全体像



(b) 摩耗試験時の試験片と環境槽

図1 シミュレーターの外観

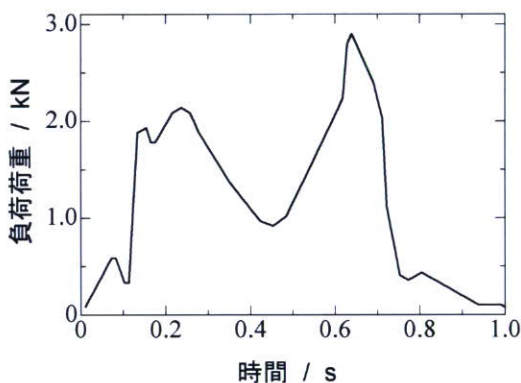


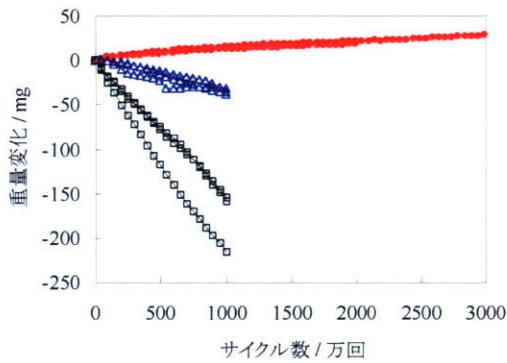
図2 荷重波形

試験部材のライナーには、(株)日本メディカルマテリアル製の CL-PE ライナーに MPC ポリマー処理を行ったライナー (MPC-CL-PE) を使用した。対照には通常 PE ライナー (PE)、CL-PE を用い、長期の摩耗特性の違いを評価した。同様に、試験部材の骨頭にも、(株)日本メディカルマテリアル製の直径 26 mm のコ

バルトクロムモリブデン合金製 (CoCr) またはアルミナ(Al_2O_3) 骨頭を使用した。

C. 研究結果

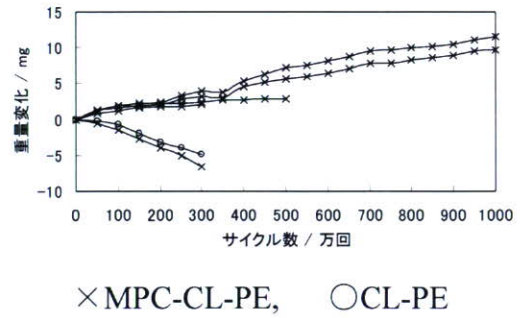
直径 26 mm の CoCr 骨頭に対する、表面処理状態の異なるライナー (MPC-CL-PE、CL-PE、PE) の長期摩耗試験の結果を図 3 に示す。その結果、MPC-CL-PE ライナーの重量は、3000 万サイクルまで単調増加を継続した。その増加量は、約 28 mg 程度であった。摩耗率は、1000 万サイクルまでは $-1.5 \text{ mg}/10^6$ サイクルであり、1000~2000 万サイクルまでは $-1.2 \text{ mg}/10^6$ サイクルであり、2000~3000 万サイクルまでは $-0.95 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。一方、対照の CL-PE 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。これらの結果から、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ことが明らかとなった。



● MPC-CL-PE, △ CL-PE, □ PE

図 3 表面処理条件の異なるライナーの長期摩耗試験結果

次に、直径 26 mm の Al_2O_3 骨頭に対する、表面処理状態の異なるライナー (MPC-CL-PE、CL-PE) の摩耗試験の結果を図 4 に示す。昨年度の報告で MPC 処理により耐摩耗性を確認したが、今年度は n 数を増やし、再度 Al_2O_3 骨頭と組み合わせた場合の MPC 処理の効果を確認した。その結果、1,000 万サイクル終了時の MPC-CL-PE 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 CL-PE 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-CL-PE ライナーの場合には、 $-0.8 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。



× MPC-CL-PE, ○ CL-PE
図 4 Al_2O_3 骨頭と組み合わせた MPC-CL-PE および CL-PE ライナーの長期摩耗試験結果

D. 考察

本研究では、股関節シミュレーターを用いて、生体適合性ポリマーである MPC ポリマーで表面処理を施した CL-PE ライナーの摩耗特性を評価した。その結果、ライナーの耐摩耗性は $\text{PE} < \text{CL-PE} < \text{MPC-CL-PE}$ であることが明らかになった。摩耗を抑制する方法として既に臨床応用されているクロスリンク処理よりも、MPC ポリマー処理を行うことでさらに摩耗を抑制することが可能であることが明らかとなった。さらに、その効果は 3,000 万サイクルまで耐摩耗性を維持する程、高いものであることがわかった。

次に、骨頭の材質の影響を評価した結果、MPC-CL-PE ライナーとの組み合わせでは、何れの部材でも重量変化は増加し、その増加量は $\text{CoCr} \geq \text{Al}_2\text{O}_3$ であった。この原因として、一般的にはセラミックスは金属骨頭より優れた摩耗特性を示すが、CL-PE ライナーとの組み合わせでは、摩耗性は

CoCr \geq Al₂O₃>ZrO₂の順に低くなることが報告されている。今回ライナーに MPC-CL-PE を使用しているが、CL-PE の場合とほぼ同様に CoCr と Al₂O₃ の摩耗量はほとんど変わらなかったと考えられる。

以上の結果から、MPC ポリマー処理表面により、摩耗が大幅に抑えられること、骨頭非接触部の MPC ポリマーが、水を引き込むなど、流体潤滑の改善に何らかの寄与をしている可能性があることが示唆された。さらに、この MPC ポリマー処理は長期間の摩耗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ため、新規な長寿命型人工股関節部材として期待される。

E. 結論

臨床応用されている CL-PE ライナーに、生体適合性ポリマーである MPC ポリマーでナノスケールの表面処理を施すことで、摩耗量を著しく低減させることが可能となった。これらの研究成果は、長寿命型人工股関節部材の開発につながると期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1) 1. 論文発表

1. 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. *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 18: 661-668, 2007

2. Hashimoto, M, Mizuno, M, Kitaoka, S :Influence of Lubricant on Morphology of UHMWPE Debris in Hip Joint Simulator. *Archives of BioCeramics Research* Volume7, Proceeding of the Asian BioCeramics 55-58, 2007
3. Hashimoto, M, Mizuno, M, Kitaoka, S, Kokubo, T, Goto, K, Nakamura, T :Mechanical and Bioactive Behaviors of PMMA/TiO₂ Bone Cement. *The 24th International Japan-Korea Seminar on Ceramics*, Proceedings of the 24th International Japan-Korea Seminar on Ceramics, 133-136, 2007
4. 橋本雅美: 酸化チタン・有機高分子複合人工骨の開発: *マテリアルインテグレーション*. 20: 9, 7-11 (2007)
5. 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. Mat. Res., Part B: Applied Biomaterials*, in press
6. 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: *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, in press

7. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K and Ishihara K: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J. Biomed. Mat. Res., Part A*, in press
- 20-22, 2007, Kakegawa, Japan
- ② 国内学会
1. 橋本雅美,水野峰男,北岡諭: ロックウール代替生体溶解性繊維の開発: 平成19年度日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会、名城大学、2007年12月8日
2. 学会発表
- 1) ① 国際学会
1. Takadama, H, Hashimoto, M, Mizuno, M: Artificial Lubricant Solution Analogous to Bovine Serum as a Test Medium for Wear Characterization of Artificial Hip Joint. *10th International Conference and Exhibition of the European Ceramic Society*, Berlin, Germany, 17-21 June, 2007
2. Kyomoto, M, Moro, T, Miyaji, F, Hashimoto, M, Kawaguchi, H, Takatori, Y, Nakamura, K, Ishihara, K: Nano-scale Modification of 2-methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer Brings to Ultra-longevity for Orthopaedic Bearings. *3rd UHMWPE International Meeting, Polyethylene in Total Joint Replacement Systems: Concerns and Solutions*, Madrid, Spain, 14-15 Sep, 2007
3. Hashimoto, M, Mizuno, M, Kitaoka, S: Influence of Lubricant on Morphology of UHMWPE Debris in Hip Joint Simulator. *Archives of BioCeramics Research* Volume7, Osaka, Japan, 25-28 Sep, 2007
4. Hashimoto M, Mizuno M, Kitaoka S, Kokubo T, Goto K and Nakamura T: Mechanical and Bioactive Behaviors of PMMA/TiO₂ Bone Cement. *The 24th International Japan-Korea Seminar on Ceramics*, Shizuoka, Japan, Nov.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 無機繊維、橋本雅美、水野峰男 (財) ファインセラミックスセンター、2007年11月16日 (特願2007-298534)

分担研究報告書

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（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）

研究要旨：長寿命型人工股関節の開発を目的に、生体適合性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine ポリマー (PMPC) を関節摺動部材であるポリエチレン (PE) の表面に導入した。3000 万回におよぶ人工股関節シミュレーション試験後における摺動面観察の結果、人工股関節シミュレーション試験後の PMPC 処理架橋 PE (CLPE) ライナーでは、摺動表面に機械加工によるマシンマークの残存が認められた。これらのことから、摩耗試験 3000 万回後においても、PMPC 処理 CLPE はほとんど摩耗していないといえる。また、3次元形状測定においても、PMPC 処理 CLPE ライナーは、その形状変化量が大幅に減少し、ほとんど摩耗していない様子が観察された。また、対合する金属骨頭への攻撃性も認められないことが確認された。MPC ポリマー処理は、長寿命摺動インプラントの摩耗特性改善に大きく貢献できる技術として期待される。

A. 研究目的

生体関節は、運動機能を支える重要な器官であり、関節の疾患は日常生活動作に大きな支障をきたす。重度の関節疾患に対し、人工関節置換術は、極めて有効な治療法の一つである。しかしながら、特に人工股関節置換術において、術後約 10～15 年で、関節摺動部の摩耗などにより発生した弛み (loosening) から再置換手術を余儀なくされる症例も少なくない。人工股関節摺動部の耐摩耗性の向上は、これらの観点から望まれており、人工股関節の長寿命化の一環として非常に重要な課題である。

我々は、先行研究において生体適合性をもつ、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine ポリマー (PMPC)

を光グラフト重合したポリエチレン (PE) 表面を創製し (PMPC 処理)、その耐摩耗性を人工股関節シミュレーターにより評価した。この結果、PMPC 処理 PE の著しい低摩耗を確認した。昨年度の研究において、我々は、人工股関節シミュレーション試験 2000 万回後の表面状態および形状変化について報告した。

今年度の本研究では、PMPC 処理架橋 PE (CLPE) ライナーに対して、股関節シミュレーション試験機を用いて 3000 万回にわたる長期摩耗試験を実施し、その表面状態および形状変化を評価した。合わせて金属骨頭の表面性状についても調査した。

B. 研究方法

1. 人工股関節シミュレーション試

験

PMPC 処理 CLPE ライナーの摩耗試験は、MTS 社製人工股関節シミュレーション試験機（図 1）を用いて、3000 万回まで行った。骨頭には、 $\phi 26 \text{ mm}$ のコバルトクロム合金骨頭（日本メディカルマテリアル（株））を使用した。



図 1. MTS 社製人工股関節シミュレーション試験機

2. 人工股関節シミュレーション試験後の試験体分析

①表面 LSM 観察

人工股関節シミュレーション試験（2500 万回および 3000 万回）後における PMPC 処理 CLPE ライナーの摺動表面観察を、オリンパス株式会社製作所製走査型共焦点レーザー顕微鏡（LSM）にて、観察倍率 5 倍で観察した（図 2）。観察部位はライナー天頂部とした（図 3、①に示す部分）。



図 2. 走査型共焦点レーザー顕微鏡

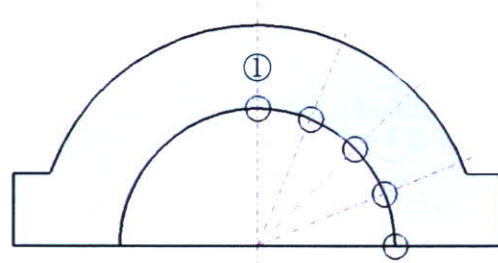


図 3. ライナー観察部位

②3次元形状測定

2500 万回および 3000 万回の人工股関節シミュレーション試験前後による PMPC 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。測定には、図 4 に示すミットヨ製 CNC3 次元測定器を使用した。



図 4. ミットヨ製 CNC3 次元測定器

図 5 に、測定したライナーの概要図を示す。使用したライナー摺動部の内径は 26.2 mm である。ライナー摺動面について、図 6 に示す 4 方向（ $0-180^\circ$ 線、 $45-225^\circ$ 線、 $90-270^\circ$ 線、および $135-315^\circ$ 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。代表例として、0-180° 線に沿って測定した摺動面の半径をグラフ化した。

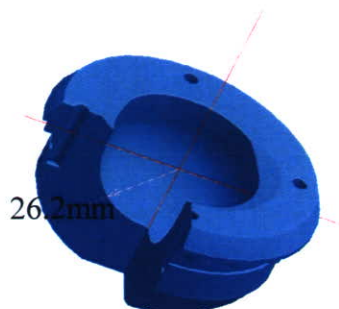


図 5. ライナー概要図

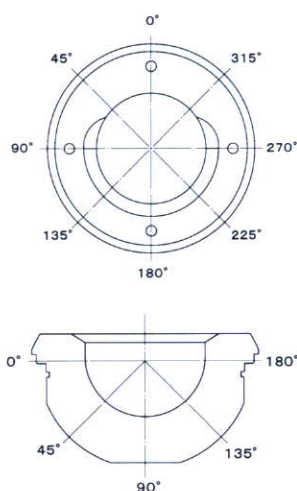


図 6. ライナー測定箇所

③金属骨頭解析

2000 万回の人工股関節シミュレーション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 (Rmax) 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。測定倍率は 2000 倍、10 kV の加速電圧とした。観察部位は、天頂部 A 点と 45° 部 B 点の 2 箇所とした (図 7)。

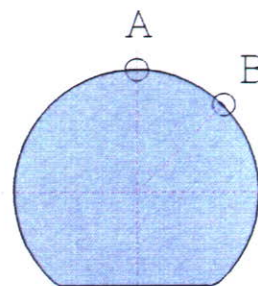


図 7. 骨頭 SEM 観察部位

C. 研究結果

①表面 LSM 観察

図 8 に、人工股関節シミュレーション試験前 PMPC 処理 CLPE ライナー摺動表面 LSM 像を示す。PMPC 処理、未処理に関わらず人工股関節シミュレーション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 (切削痕) が見られた。



図 8. 人工股関節シミュレーション試験前の PMPC 処理 CLPE ライナー摺動表面 LSM 像

図 9 に、人工股関節シミュレーション試験 2500 万回および 3000 万回後の CLPE 処理 CLPE ライナー摺動表面 LSM 像を示す。

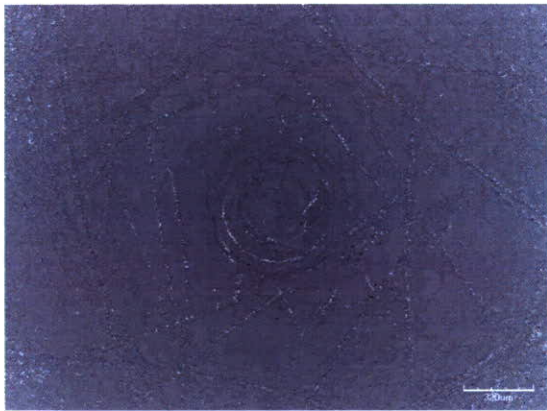


図 9-A. 人工股関節シミュレーション試験 2500 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナー摺動表面 LSM 像

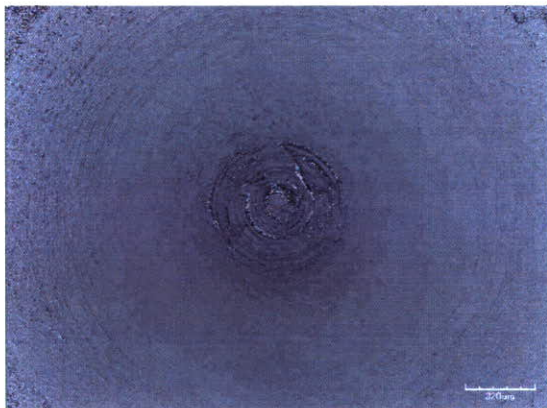


図 9-B. 人工股関節シミュレーション試験 3000 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナー摺動表面 LSM 像

2500 万回以上の人工股関節シミュレーション試験後の PMPC 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。過去の研究において、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、PMPC 処理 CLPE はほとんど摩耗していないと考えられ

た。

②3 次元形状測定

図 11 に、コンター図の色調見本を示す（以下に示すコンター図は全てこれに従う）。図 12 に、人工股関節シミュレーション試験前の PMPC 処理 CLPE ライナーの摺動面コンター図を示す。図 13 に、人工股関節シミュレーション試験 2500 万回および 3000 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナーの摺動面コンター図を示す。

形状変形 (mm)



図 11. コンター図色調見本



図 12. 人工股関節シミュレーション試験前の PMPC 処理 CLPE ライナー摺動面コンター図

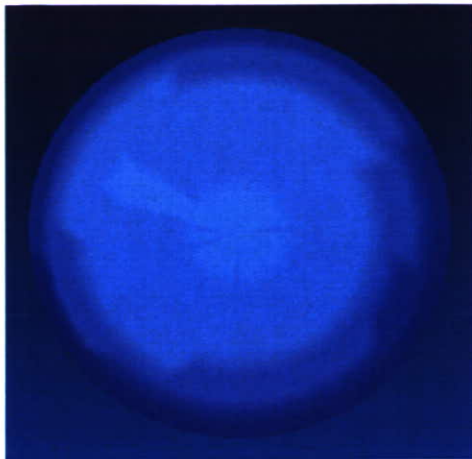


図 13-A. 人工股関節シミュレーション試験 2500 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナー摺動面コンター図

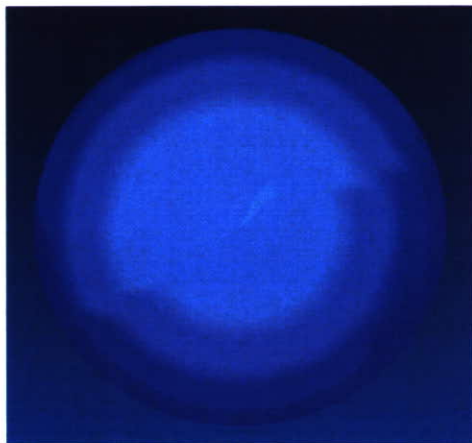


図 13-B. 人工股関節シミュレーション試験 3000 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナー摺動面コンター図

2500 万回および 3000 万回におよぶ人工股関節シミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE ライナーでは僅かな形状変化が認められた。

図 14 に人工股関節シミュレーション試験前の PMPC 処理 CLPE ライナーの 0-180° 間半径を示す。図 15 に人工股関節シミュレーション試験 2500 万回および 3000 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナーの 0-180° 間半径を示す。

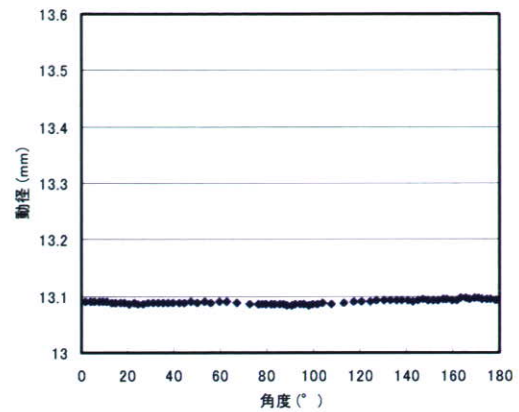


図 14. 人工股関節シミュレーション試験前の PMPC 処理 CLPE ライナーの 0-180° 間半径

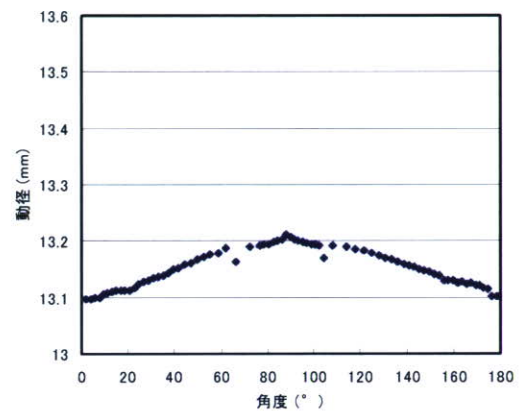


図 15-1 人工股関節シミュレーション試験 2500 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナーの 0-180° 間半径

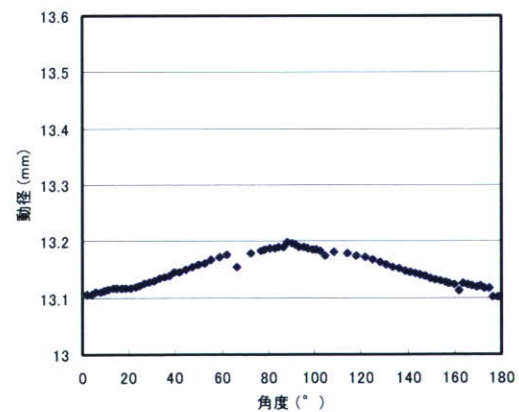


図 15-2 人工股関節シミュレーション試験 3000 万回後の PMPC 処理 CLPE ライナーの 0-180° 間半径

図 15 より、2500 万回および 3000 万回にわたる人工股関節シミュレーション試験後においても、PMPC 処理 CLPE ライナーの変形量（線摩耗量）は 0.10~0.11 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。

③金属骨頭解析

表 1 に、人工股関節シミュレーション試験前および 2500 万回および 3000 万回後におけるコバルトクロム合金骨頭の天頂部と赤道部の表面粗さ測定の結果を示す。

表 1 骨頭表面粗さ測定結果

摺動回数 (万回)	測定部位	モード	表面粗さ (μm)
0 (試験前)	A. 天頂	Ra	0.04
		Rmax	0.29
	B. 45°	Ra	0.05
		Rmax	0.40
2500	A. 天頂	Ra	0.02
		Rmax	0.07
	B. 45°	Ra	0.02
		Rmax	0.11
3000	A. 天頂	Ra	0.02
		Rmax	0.11
	B. 45°	Ra	0.02
		Rmax	0.11

試験前後における骨頭の表面粗さに有意な変化は認められなかった。対合する PMPC 処理 CLPE ライナーによる影響も認められなかった。

図 16-1 に、人工股関節シミュレーション試験前のコバルトクロム合金骨頭、図 16-2 に、PMPC 処理 CLPE ライナーを用いて 2000 万回まで試験を行った骨頭の表面 SEM 写真について、各々示す。

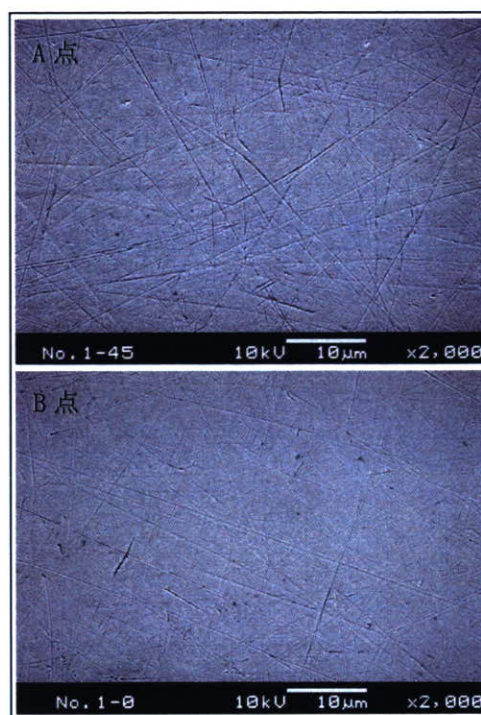


図 16. 試験前のコバルトクロム合金骨頭表面 SEM 写真



図 17-1. 2500 万回後のコバルトクロム合金骨頭表面 SEM 写真（対合：PMPC 処理 CLPE）

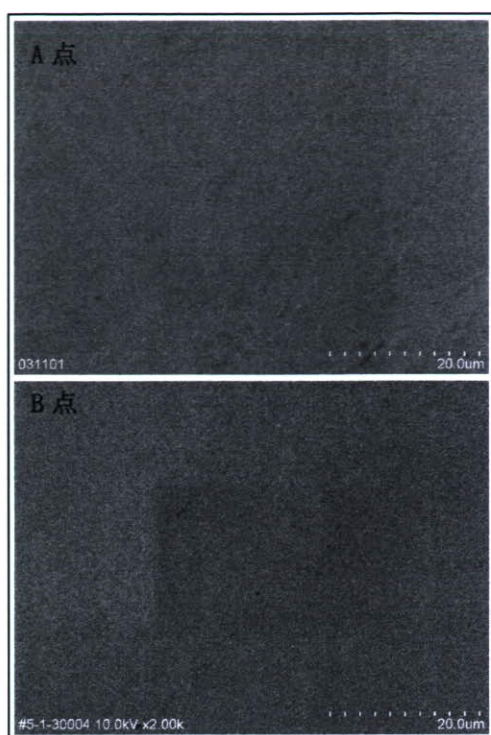


図 17-2. 3000 万回後のコバルトクロム合金骨頭表面 SEM 写真（対合：PMPC 処理 CLPE）

人工股関節シミュレーション試験後のコバルトクロム合金骨頭表面の性状において、対合する CLPE ライナーの PMPC 処理による影響を調査したが、有意な差異は確認されなかった。

D. 考察

CLPE ライナーに PMPC 処理を施すことで、摩耗試験後の摺動面性状に大きな改善が見られた。LSM 観察の結果より、3000 万回におよぶ人工股関節シミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE ライナーでは、摺動表面に機械加工によるマシンマークの残存が認められた。これらのことから、摩耗試験 3000 万回後においても、PMPC 処理 CLPE はほとんど摩耗していないといえる。3 次元形状測定の結果より、クリープ変形も含む線摩耗は 0.12 mm、線摩耗率は 0.006 mm/10⁶ 回であり、昨年度に報告した PE、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。

以上より、PMPC 処理は CLPE ライナーの摩耗特性の改善に有意に作用していることが確認された。対合するコバルトクロム合金骨頭についても PMPC 処理による影響も認められず、良好な表面性状を示した。また、3000 万回におよぶ試験中においても異物混入による異常摩耗（Third Body Wear）も認められなかった。

E. 結論

人工股関節シミュレーション試験において、CLPE ライナーの摩耗特性に対する PMPC 処理の長期有効性が確認された。また、長期間の人工股関節シミュレーション試験においても対合する骨頭に対して攻撃性を認めないことから、長寿命型人工股関節の実現が期待される。

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) 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.
- 3) 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, p147-152, 2007.

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) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

トライボロジー会議 2007 秋 佐賀. 佐賀, 9.27, 2007.

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, 苅田達郎, 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ー処理密度の制御と耐摩耗効果ー. **第80回日本整形外科学会学術総会**. 神戸, 5.24-27, 2007.
- 5) 茂呂徹: 関節摺動面の MPC 処理による人工股関節の耐久性の向上.
- 6) 茂呂徹: 関節摺動面のナノ処理による新しい人工股関節の開発. **第13回人工関節基礎研究会**. 東京, 9.29, 2007.
- 7) 茂呂徹: 耐摩耗性を高めた新しい人工関節の開発. **茨城整形外科講演会**. 水戸, 10.25, 2007.
- 8) 京本政之, 岩崎泰彦, 茂呂徹, 宮路史明, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 長寿命人工関節のためのリン脂質グラフトポリマーによる高潤滑性 Co-Cr-Mo 合金の創製. **第29回日本バイオマテリアル学会**. 大阪, 11.26-27, 2007.
- 9) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、金野智浩、吉河美都奈、大山但、中村耕三、川口浩、石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルによる組織癒着防止材の開発. **第29回日本バイオマテリアル学会大会**. 大阪, 11.26-27, 2007.
- 10) 茂呂徹: オーガナイズドセッション「ナノメディシン ー研究と人材育成ー」ナノ表面処理による新しい人工関節の開発. **第51回日本学術会議材料工学連合講演会**. 京都, 11.27-29, 2007.
- 11) 京本政之, 茂呂徹, 宮路史明, 上野勝, 橋本雅美, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 高密度生体適合性リン脂質ポリマー表面による長寿命型人工関節. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京,

12.7-8, 2007.

12) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「人工股関節の開発課題とバイオメカニクス」長寿命型人工股関節の開発—生体適合性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34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 12.7-8, 2007.

13) 荻田達郎, 高取吉雄, 山本基, 茂呂徹, 馬淵昭彦, 伊藤英也, 齊藤貴志: 人工股関節においてジルコニア骨頭を架橋ポリエチレンと組み合わせた場合の線摩耗率. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 12.7-8, 2007.

14) 高取吉雄, 茂呂徹, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 齊藤貴志, 京本政之, 川口浩, 中村耕三: 耐久性に優れた人工股関節の開発—ポリエチレン・ライナーの MPC 処理. **第38回日本人工関節学会**. 沖縄, 2.29, 2008.

15) 京本政之, 茂呂徹, 宮路史明, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 超耐久性高潤滑インターフェイスの構築による長寿命型人工関節. **第56回高分子討論会**. 名古屋, 3.2-5, 2008.

② 国際学会

1) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Ishihara K: High density grafting of nano-polymer makes ultra-longevity for artificial joints. **The 2007 Society for Biomaterials**

Annual Meeting and Exposition (SFB). Chicago, USA, April 18-21, 2007.

2) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nano-scale modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brings to ultra-longevity for orthopaedic bearing. **3rd UHMWPE International Meeting**. Madrid, Spain, September 14-15, 2007.

3) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Nakamura K, Kawaguchi H, Nakamura K: Biodissociatable phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing. **62nd annual meeting of the American Society for Surgery of the Hand (ASSH)**. Seattle, USA, September 27-29, 2007.

4) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Motoi Y, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Advanced wear resistance of artificial hip joints by nano-scaled grafting with biocompatible phospholipid polymers. **54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)**. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.

5) 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. **54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)**. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.

- 6) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Itoh S, Konno T, Yoshikawa M, Oyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible anti-adhesion effect of biodissociated phospholipid polymer hydrogel. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 発明の名称: 「生体適合性および低摩擦性部材及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法」

発明者: 京本政之、石原一彦、
中村耕三、川口浩、
高取吉雄、茂呂徹

出願者: 日本メディカルマテリアル株式会社、東京大学

出願番号: 特願 2007-260191

出願日: 2007.10.3

2. 発明の名称: 「医療用具及びその製造方法」

発明者: 京本政之、石原一彦、
中村耕三、川口浩、
高取吉雄、茂呂徹

出願者: 日本メディカルマテリアル株式会社、東京大学

出願番号: 特願 2007-330917

出願日: 2007.12.21

厚生労働科学研究費補助金（長寿総合研究事業）

分担研究報告書

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（東京大学医学部附属病院 教授）

研究要旨：股関節シミュレーターにより、生体適合性ポリマーである MPC ポリマーで表面処理したポリエチレン (PE) ライナー (MPC-PE) およびクロスリンクポリエチレン (CL-PE) ライナー (MPC-CL-PE) と、対照としての CL-PE と PE ライナーの摩耗試験を実施し、その過程で発生する摩耗粉の評価解析を行った。その結果、MPC ポリマー処理により、PE および CL-PE 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 6,000 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 CL-PE 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 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 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-CL-PE および対照として用いた CL-PE 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-CL-PE および CL-PE の場合、ほぼ同様の分布を示し、1 μm 以下のものが多数を占め、平均粒径は約 0.3 μm であった。一方、通常 PE ライナーの場合には 1 μm 以上の粒子も多く観察され、平均粒径は約 1.0 μm であった。また、最も摩耗粉産生量の少なかった MPC-CL-PE 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、CL-PE 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 μm であることがわかった。本研究の結果により、MPC ポリマーは、生体適合性ポリマーであるため、生物学的な作用からも Loosening を抑制することが可能になり、長寿命型人工股関節部材の開発につながると期待される。

A. 研究目的

日本は急速な高齢化社会をむかえており、高齢者の ADL (activity of daily

living) や QOL (quality of life) の重要性が広く認識されるようになってきた。特に、ADL や QOL の獲得のため

には、自力歩行が重要な要素の一つである。しかし、寝たきりの主要原因としては骨折、関節痛等が要因となる場合が多く、その機能の回復を図るために、様々な治療が行われている。特に、人工関節置換手術に関しては、日本だけでも年間 10 万件以上の手術が行われており、QOL の向上や社会復帰に繋がっている。

しかし、人工股関節の耐用年限（寿命）は一般的に約 10 年とされる。人工関節の寿命を決める主因は、骨に固定された人工関節の部品の周囲に骨吸収が起き、固定性が失われること（弛み：Loosening）である。特に、人工股関節部材としてポリエチレン（PE）ライナーを使用した場合は、Loosening は関節摺動面に生成した PE 摩耗粉をマクロファージ（MΦ）が貪食して液性因子を分泌し、これが破骨細胞の形成・活性化を促進して人工関節周囲の骨吸収が生じる結果として発生する。この Loosening を生じた人工関節は、加速的に周囲の骨を吸収し、患者の QOL を著しく低下させる。従って、人工関節の弛みを防止し、寿命を延長することは、重要な課題である。

そのためには、PE 摩耗粉自体の発生量を低減させることが極めて重要であるが、その形状を解析することも非常に重要である。しかし、MPC ポリマー処理条件の影響、長期試験、骨頭の材質の影響等、まだその詳細は不明である。また、MPC ポリマーを処理した CLPE および PE ライナーから発生する摩耗粉の形状や粒径分布は、

まだ明らかにされていないのが現状である。

そこで本研究では、股関節シミュレーターを用いた摩耗試験で発生する摩耗粉の回収を試み、MPC 表面処理条件やマスキング効果、長期試験、骨頭の材質等が摩耗粉の形状や粒径分布に与える影響を調べた。

B. 研究方法

(1)MPC 表面処理

摩耗試験用部材のライナーには、（株）日本メディカルマテリアル製のクロスリンクポリエチレン（CL-PE）または PE に MPC ポリマー処理を行ったライナー（MPC-CL-PE または MPC-PE）と対照として CL-PE および通常 PE ライナーを用いた。MPC-CL-PE に関しては、MPC ポリマーを CL-PE ライナーに固定化する際の UV 照射時間を 0.375 h から 3.0 h の範囲で変化させた。

(2)ライナーのマスキング処理

MPC ポリマー処理をライナーの一部にのみ施した試料も使用した。骨頭が接触する天頂部のみ MPC ポリマー処理したライナー（マスキング）、骨頭が接触しない辺縁部のみ MPC 処理したもの（逆マスキング）の 2 種を用いた（図 1）。

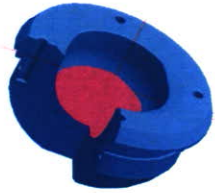
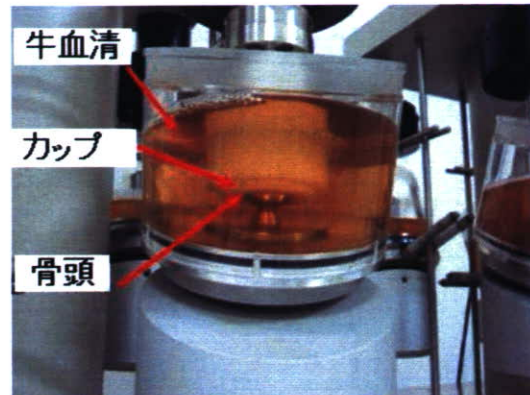


図 1-a マスキングライナー：
骨頭が接触する天頂部のみ
MPC ポリマー処理した



図 1-b 逆マスキングライナー：
骨頭が接触しない辺縁部の
み MPC 処理した



(b) 試験片と環境槽

図 2 シミュレーターの外観

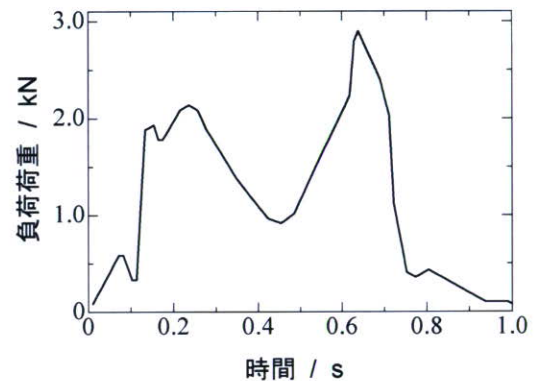


図 3 荷重波形



(a) 股関節シミュレーター全体像

(3) 摩耗試験

摩耗試験は、図 2 に示す MTS 社製の股関節シミュレーター (Multi-Station Hip Simulator) を用いて行った。

股関節シミュレーターを用いた摩耗試験の試験条件は、ISO 14242-1 に準じ、潤滑液には 0.1% のアジ化ナトリウム (NaN_3) と 20 mM のエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム (3Na-EDTA) を含有する 25% 牛血清を用い、液量約 750 ml で、毎秒 1

回の歩行周期(1Hz)に183と280 kgfの2つのピークをもつ Double Peak Paul の歩行条件(図3)で摩耗試験を行った。潤滑液は50万サイクル毎に交換し、摩耗粉回収のために試験液を全量回収した。試験は6000万サイクルまで行った。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)またはアルミナ(Al_2O_3)骨頭を使用した。

(4)摩耗粉の分離および解析

試験液からの摩耗粉の抽出方法は、以下に示すように行った。試験後の潤滑液全量(750 ml)から10 mlを採取し、その中に10 mlの5N-NaOHを加えて、65°Cで3時間振動処理を行った。室温で1日冷却後、密度1.2 g/cm^3 のシヨ糖/蒸留水混合液10 mlと0.919 g/cm^3 イソプロパノール(IPA)/蒸留水混合液10 mlを加えて遠心分離(25,500 rpm, 5°C, 3時間)を行った。遠心分離後の溶液の境界層を10 mlのピペットで取り出し、20 mlのメタノールを加えて超音波により1分攪拌した。遠心分離を行い(25,500 rpm, 5°C, 3時間)、摩耗粉部を沈降させ、上澄みを捨てた。この操作を2回繰り返した。その後、5°Cに冷却後、1.05 g/cm^3 シヨ糖/蒸留水混合液10 mlを注ぎ、超音波で1分間攪拌させた。その上に、まず0.973 g/cm^3 IPA/蒸留水混合液10 mlを注ぎ、次に0.919 g/cm^3 IPA/蒸留水混合液10 mlを注ぎ、遠心分離を行った(25,500 rpm, 5°C, 3時間)。遠

心分離後、0.973 g/cm^3 と0.919 g/cm^3 IPA/蒸留水混合液の境界層をピペットで採取し、最終的に0.1 μm のフィルターを用いて、ライナーから発生する摩耗粉をろ過抽出した。

走査型電子顕微鏡(SEM)により抽出した摩耗粉を観察した。観察箇所は、フィルター上の任意9カ所とし、倍率は5,000および30,000倍とした。

また、摩耗粉の形状や粒径分布の評価にはImageJ(National Institute of Health製)という解析プログラムを使用した。具体的には、摩耗粉の個数、粒径、ECD(Equivalent Circle Diameter)総面積、アスペクト比および円環性の評価を行った。個数に関しては、9視野分の摩耗粉個数をカウントし、総数を75倍(試験後の潤滑液の1/75の液量分の摩耗粉を観察したため)した。面積は、ImageJを用いて求めた。粒径は、摩耗粉の最大長さとし、ECDは、摩耗粉を円と仮定し、面積の値を使用して、次式により計算で求めた。

$$\text{粒径}(\mu\text{m}) = 2(\text{面積}/\pi)^{1/2}$$

円環性は、摩耗粉がどの程度円に近いかを表す尺度であり、値が1の場合には完全な円であり、0に近いほど形態が繊維状であることを示す。

C. 研究結果

(1)UV照射時間の影響

まず、摩耗試験の結果、UV処理時