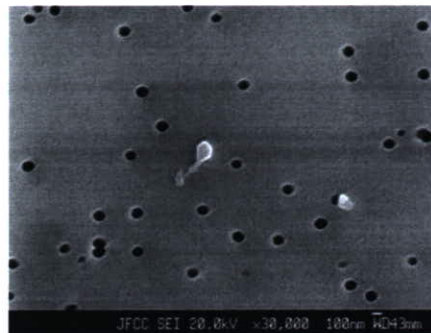
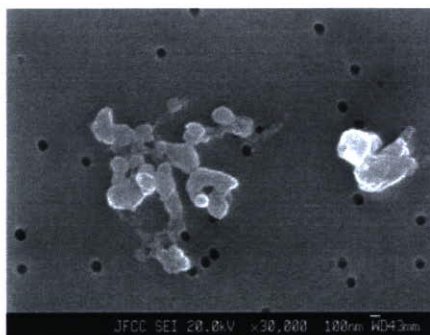


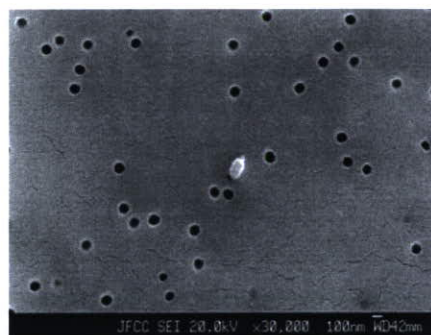
(a) 100 万回



(a) 100 万回



(b) 300 万回



(b) 300 万回

図 34 Co-Cr 骨頭と組み合わせた PE ライナーから発生した摩耗粉 (30,000 倍)

図 35 Co-Cr 骨頭と組み合わせた MPC-PE ライナーから発生した摩耗粉 (30,000 倍)

よびアスペクト比に関しても CL-PE を用いた場合と同等であることがわかった。

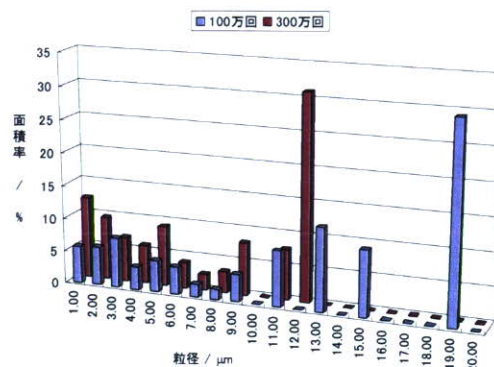
表 5 PE および MPC-PE ライナーから発生した摩耗粉の個数、粒径、ECD、総面積、円環性およびアスペクト比

ライナーの種類	個数 / 個	粒径 / μm	ECD / μm
PE 100 万回	31,500	1.01 ± 1.77	0.56 ± 0.98
PE 300 万回	36,450	0.83 ± 1.62	0.48 ± 0.90
MPC-PE 100 万回	13,800	0.27 ± 0.11	0.19 ± 0.07
MPC-PE 300 万回	5,925	0.27 ± 0.13	0.19 ± 0.08

表 5 続き

ライナーの種類	総面積 / μm^2	円環性	アスペクト比
PE 100 万回	31,650	0.68 ± 0.29	0.43 ± 0.16
PE 300 万回	29,850	0.71 ± 0.28	0.45 ± 0.15
MPC-PE 100 万回	435	0.89 ± 0.14	0.50 ± 0.11
MPC-PE 300 万回	202	0.92 ± 0.15	0.52 ± 0.11

PE



MPC-PE

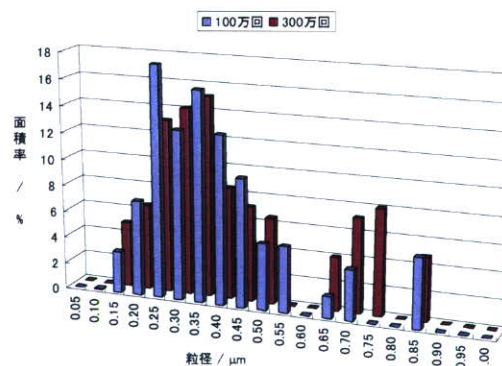
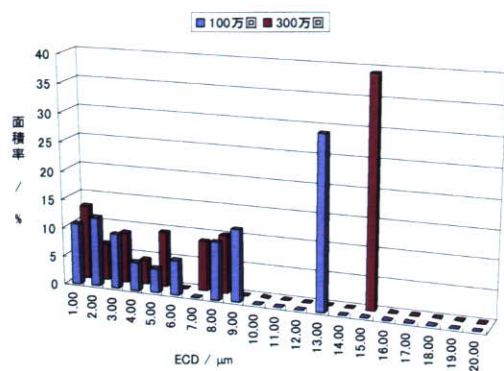
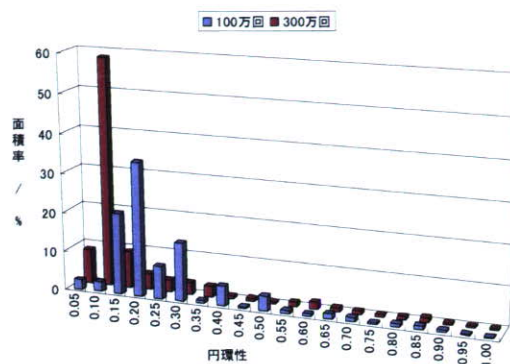


図 36 PE および MPC-PE ライナーから発生した摩耗粉の粒径分布

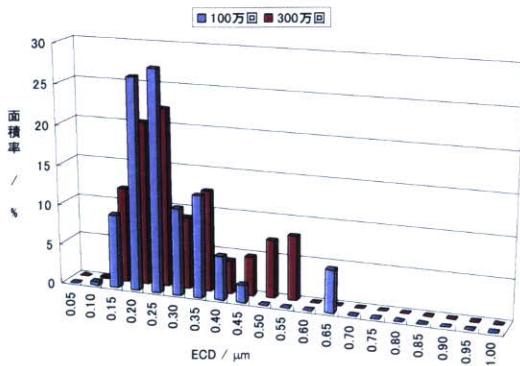
PE



PE



MPC-PE



MPC-PE

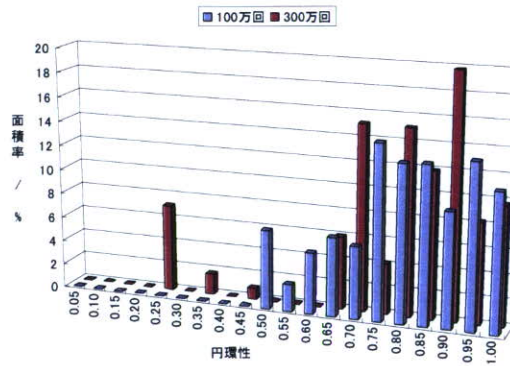
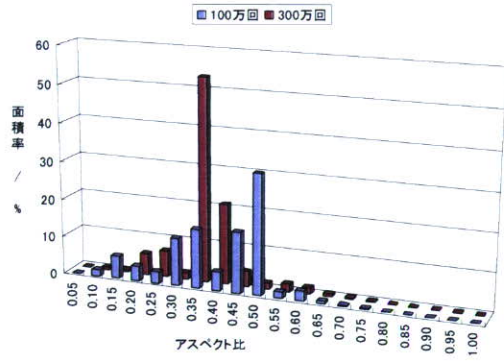


図 37 PE および MPC-PE ライナーから発生した摩耗粉の ECD 分布

図 38 PE および MPC-PE ライナーから発生した摩耗粉の円環性分布

PE



MPC-PE

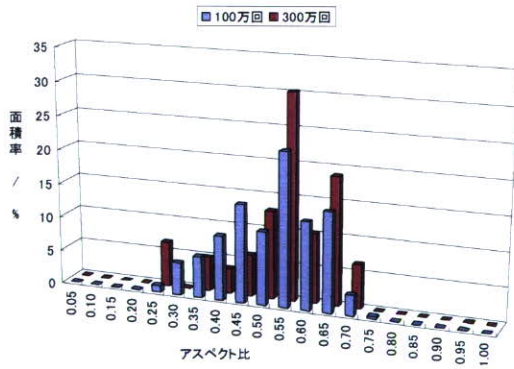


図 39 PE および MPC-PE ライナーから発生した摩耗粉のアスペクト比分布

D. 考察

本研究では、MPC ポリマーで表面処理を施した CL-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。まず、ライナーの耐摩耗性は $PE < CL-PE < MPC-PE = MPC-CL-PE$ であることが明らかになった。

上記4種類のライナーから発生した摩耗粉の解析を行った結果、MPC 処理により PE および CL-PE ライナーの摩耗粉の個数は著しく減少し、発生した摩耗粉の面積も減少し、1/100 になることがわかった。

従って、MPC ポリマー処理により、摩耗粉自体の発生量を低減させることが可能となった。

試験回数が増加しても、MPC-CL-PE から発生した摩耗粉の個数および面積は、CL-PE のその 1/100 を保ち続けた。よって、MPC 処理の効果は、6,000 万回という長期の試験にも関わらず残存することが明らかとなった。

UV 処理時間に関しては、0.375 時間の試料では摩耗粉が多く、処理時間が 0.75 時間の場合は少なく、3.0 時間の試料では、0.75 時間より多くなった。この原因は、UV 処理時間が 0.375 時間と短いと、MPC ポリマー処理された表面処理層が非常に薄いため（図 40）、摩耗試験過程ですぐに削り取られて失われてしまうためと考えられる。そのため、十分な MPC ポリマー処理効果を発揮するためには、処理時間は 0.75~1.5 時間が好ましいと考えられる。ただ、3 時間の UV 照射を行

うと、形成される MPC ポリマー鎖が長くなり、親水性部が MPC ポリマー内に潜り込むことが考えられる（図 40）。そのため、最表面に存在する耐摩耗性に影響を与える親水性部の存在割合が低くなる可能性が高い。そのため、照射時間は 0.75~1.5 時間が最適と考えられる。

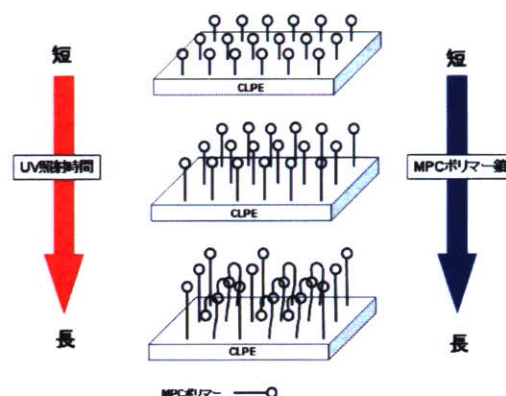


図 40 UV 処理時間を変えた場合に形成される MPC ポリマー層

MPC ポリマー処理による摩耗抑制機序の解明に関しては、マスキング試料では、ライナー全面を処理したものよりは摩耗抑制効果が若干劣ってはいたが、摩耗量の産生量が非常に少なかった。この原因は、MPC ポリマーが摺動部に残存することで、摺動面への潤滑液の導入を促し、摩耗抑制に効果的な摺動面が形成されたためと考えられる。次に、逆マスキング試料では、軽度の摩耗抑制効果が見られるもののすぐに効果を失い、未処理の

CL-PE ライナーとほぼ同じ摩耗粉産生量であった。この原因は、関節摺動面近傍に存在する MPC ポリマーが摺動面に潤滑液の導入を促し、流体潤滑の改善に若干の寄与を示す一方、関節摺動面には MPC ポリマー処理表面がほとんど存在せず、摩耗抑制に効果的な摺動面が形成されないためと考えられる。

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、何れの部材でも摩耗量の低減が見られた。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し、CL-PE ライナーとの組み合わせでは、摩耗性は $\text{CoCr} \geq \text{Al}_2\text{O}_3 > \text{ZrO}_2$ の順に低くなることが報告されている。しかし、今回の摩耗粉産生量から見ると、 $\text{Al}_2\text{O}_3 > \text{CoCr}$ の順に減少することを確認した。今回ライナーに MPC-CL-PE を使用している場合は、CoCr と Al_2O_3 の摩耗量はほとんど変わらなかったと考えられる。

また、MPC は生体適合性ポリマーであるため、MPC ポリマー処理を行った CL-PE から発生した摩耗粉は、Loosening を惹起しない可能性も期待される。そのため、ライナー表面に MPC ポリマーを導入することは、摩耗粉の産生量の低減からだけでなく、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。

E. 結論

臨床応用されている PE および 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により、摩耗粉の産生量を著しく低減させるだけでなく、生物学的な作用からも Loosening を抑制す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

G. 研究発表

1.論文発表

- 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) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 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 Mater Res B Appl Biomater*, 84: 320-327, 2008.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.

2.学会発表

① 国内学会

- 1) 高取吉雄, 茂呂徹, 山本基, 菊田達郎, 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.
- 2) 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.

- 3) 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, 荻田達郎, 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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「人工関節の開発課題とバイオメカニクス」長寿命型人工関節の開発—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.
- 8) 齊藤貴志, 伊藤英也, 荻田達郎, 馬淵昭彦, 高取吉雄, 中村耕三: 手術シミュレーション骨モデルの有用性-RAPADILINO 症候群患者に対する人工股関節の経験. **第48回関東整形災害外科学会**. 東京, 2.15, 2008.
- 9) 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.
- 10) 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) Nakamura K: Surface nano-grafting with biocompatible polymers for longevity of artificial hip joint. *The 6th UT-SNU Joint Conference 2008*. Tokyo, Japan, February 15, 2008.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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

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）
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：社会の高齢化が進んでいる現在、多くの変形性関節症、関節リウマチ、骨壊死などの疾患に人工関節置換術が適用されている。しかしながら、短期臨床成績が良好であるものの、10年以上の長期臨床成績を考慮すると幾つかの問題を抱えている。長寿命人工膝関節の開発のため、ポリエチレン（PE）インサート表面に、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine ポリマー（PMPC）を光開始ラジカル重合によりグラフト結合させ、耐摩耗特性の向上を図った。本研究では、PMPC 処理技術の人工膝関節への応用を目指し、人工膝関節用 PMPC 処理架橋ポリエチレン（CLPE）の Ball-on-Plate 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。人工膝関節の運動に近い往復運動の Ball-on-Plate 試験において、PMPC 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、500 万回の人工膝関節シミュレーション試験において、PMPC 処理 CLPE インサートは摩耗をほとんど発生させず、従来、臨床使用されている PE 及び未処理 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、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、多くの変形性関節症、関節リウマチ、骨壊死などの疾患に人工関節置換術が適用されている。人工関節置換術の最も大きな利点は、術後における疼痛の改善であり、成功を収めてきた治療法である。しかしながら、短期臨床成績が良好であるものの、10年以上の長期臨床成績を考慮すると幾つかの問題を抱えている。例えば、人工関節置換術後において、摺動運動により生じ

るポリエチレン（PE）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、超高分子量 PE（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。

クリープ変形低減のためにカーボン繊維を複合化したPE (Poly II[®]) が開発され、高い耐クリープ変形を実現したが、摩耗特性は通常のPEにも劣った。

また、通常のPEを高温、高圧で処理し、分子量の低下なしに密度を増大させた結晶化PE (Hylamer[®]) が開発され臨床使用されたものの、早期に異常摩耗を発生させた。

近年では、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架橋PE (CLPE) を人工膝関節システムに応用した「Durasul[®]」「Prolong[®]」といった製品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をもつ2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine ポリマー (PMPC) をPE表面にグラフト結合した人工股関節材料を開発した。このPMPC処理は、表層のみを修飾する処理であり基材となるPE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PE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、PMPC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PEの摩耗量を著しく減少させることを明らかにした。

また、人工膝関節は、その可動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。昨年までに、人工膝関節シミュレーション試験により、PE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(図1)。

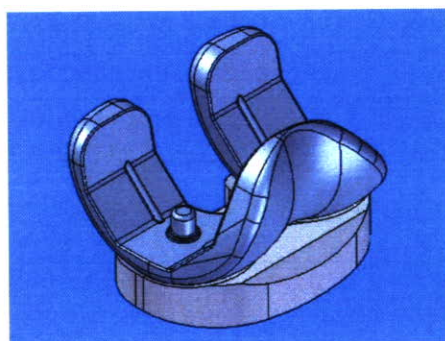


図 1-A. シミュレーション試験用人工膝関節デザイン (全景)

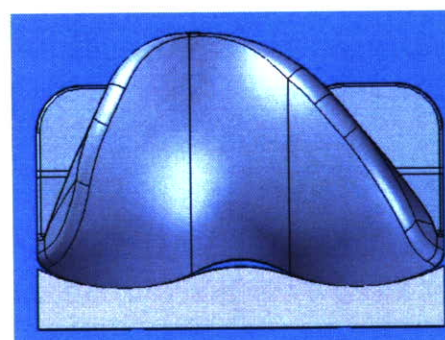


図 1-B. シミュレーション試験用人工膝関節デザイン (冠状面)

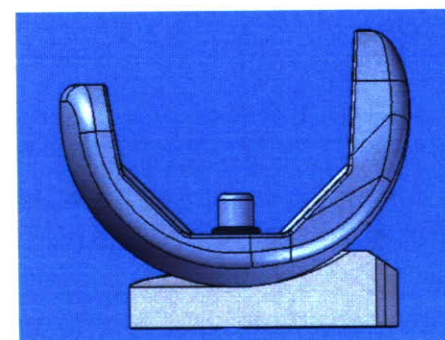


図 1-C. シミュレーション試験用人工膝関節デザイン (矢状面)

本研究では、人工膝関節表面へ、これらPMPC処理を応用し、長寿命のインプラントを開発することを目指し、

検討を行った。

B. 研究方法

1. 人工膝関節用 PMPC 処理 PE の創成

1) 人工膝関節用 PE インサートの PMPC 処理

以下に示すように、人工膝関節用 PE インサート表面に対し、PMPC 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 PMPC 処理

昨年度の報告書において、設計された人工膝関節用 PE もしくは CLPE インサートを用い、PMPC 処理を行った (図 2)。

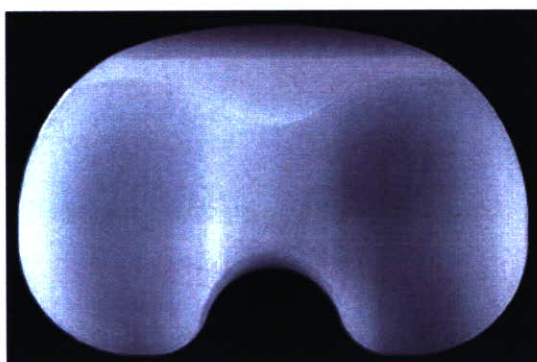


図 2. PE 製人工膝関節コンポーネント

PE または CLPE 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 PE または CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、 5 mW/cm^2 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、PE または CLPE 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 PMPC 処理 PE または PMPC 処理 CLPE を得た。

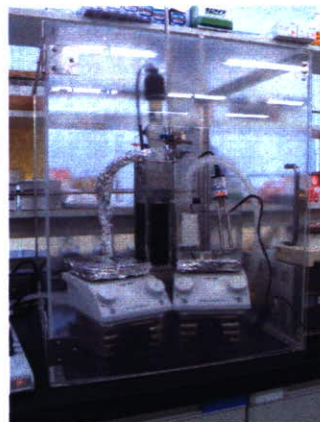


図 3-A. 人工膝関節用 MPC 処理 PE の PMPC 処理 (装置全景)

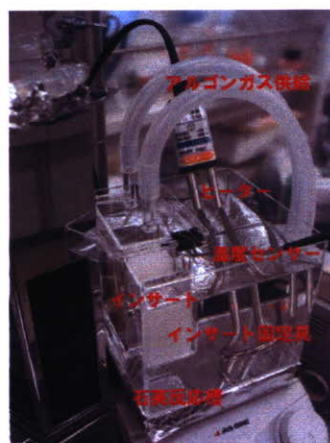


図 3-B. 人工膝関節用 MPC 処理 PE の PMPC 処理 (処理槽拡大)

2. MPC 処理後の摩擦係数

人工膝関節用未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE の摩擦係数について、Ball-on-plate 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-plate 摩擦試験機

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 (図 5)。

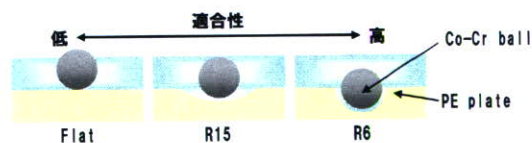


図 5. 摺動面適合を変化させたサンプルの模式図

3. 人工膝関節用未処理 UHMWPE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE の人工膝関節シミュレーション試験による摩擦試験

PMPC 処理された人工膝関節用 CLPE が生体内で安定した耐摩擦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。試験には、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE により作製されたインサートを用いた。また、GUR1050 レジン及び GUR1020 レジンより作製された未処理 UHMWPE インサートを比較対象として試験した。

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 6) を用いて試験を行なった。



図 6. 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

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 CLPE の評価装置として適当である。

人工膝関節用 MPC 処理 CLPE 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/伸展及

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。波形を図 7 に示す。

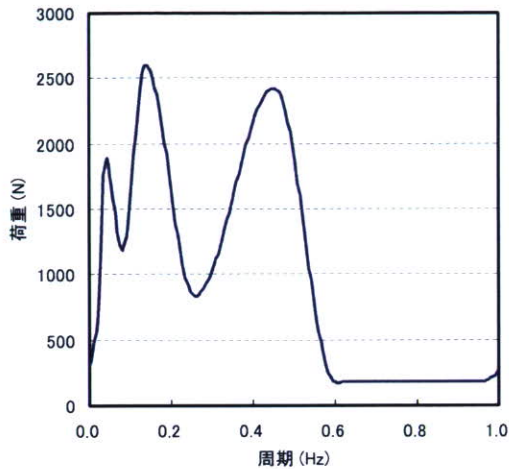


図 7-A. 人工膝関節シミュレーション試験における荷重波形

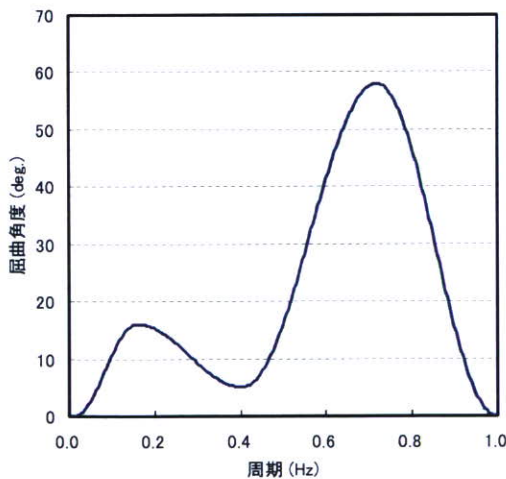


図 7-B. 人工膝関節シミュレーション試験における屈曲波形

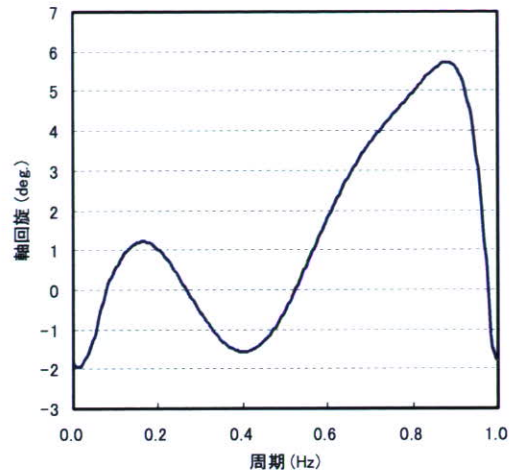


図 7-C. 人工膝関節シミュレーション試験における回旋角度波形

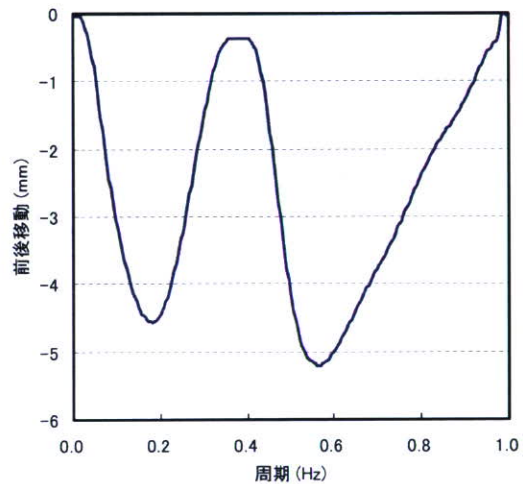


図 7-D. 人工膝関節シミュレーション試験における前後移動波形

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) を用いた。

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

また、試験後のインサートの摺動部分の形状変化を三次元形状測定 (BHN-305, ミットヨ (株)) により行った (図 8)。

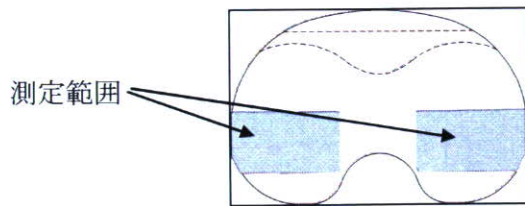


図 8. 人工膝関節シミュレーション試験後の 3 次元形状測定部位

試験後のインサートの摺動部分の摺動表面観察を、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。

C. 研究結果

1. 摩擦試験

図 9 に人工膝関節用未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE、PE の摩擦係数を示す。CLPE 試験片が平面プレート状の試験の場合、図 9-A において、未処理の CLPE の静摩擦係数は約 0.4 であった。これに対し、PMPC 処理 CLPE のそれは 0.27~0.32 であり、約 2/3 に低減した。図 9-B において、未処理の CLPE の動摩擦係数は約 0.095 であった。これに対し、PMPC 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、PMPC 処理 CLPE のそれらは増加する傾向を示した。

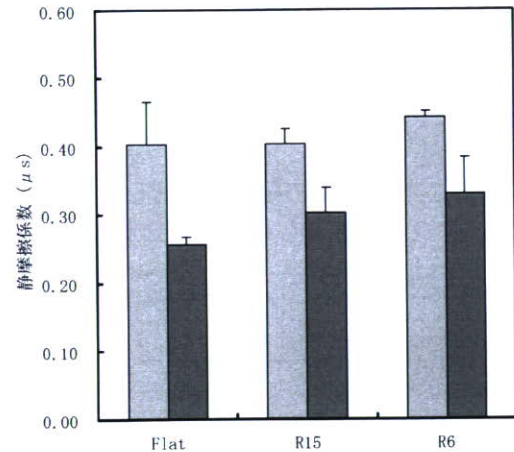


図 9-A. Ball-on-Plate 試験による CLPE 及び PMPC 処理 CLPE の静摩擦係数

■: CLPE, ■: PMPC 処理 CLPE

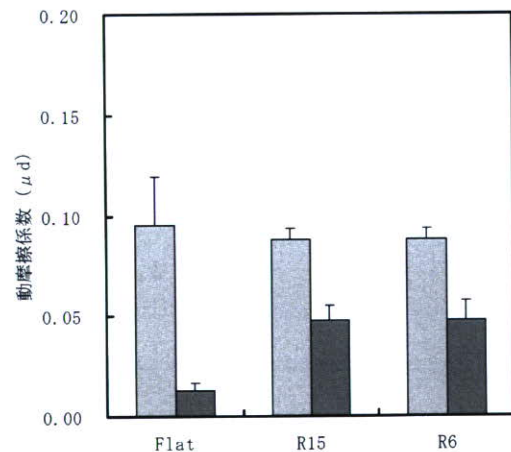


図 9-B. Ball-on-Plate 試験による CLPE 及び PMPC 処理 CLPE の動摩擦係数

■: CLPE, ■: PMPC 処理 CLPE

2. 摩耗試験

図 10 に、人工膝関節シミュレーション試験による未処理 UHMWPE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE のインサートの摩耗量を示す。

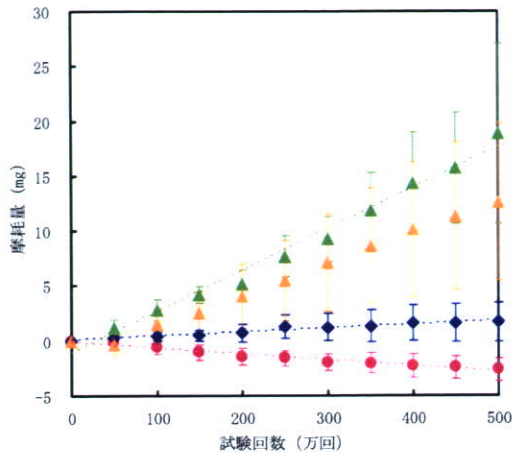


図 10-A. 人工膝関節シミュレーション試験による未処理 PE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗量
 ▲: PE (GUR1050 レジン) ,
 ▲: PE (GUR1020 レジン) ,
 ◆: CLPE, ●: PMPC 処理 CLPE

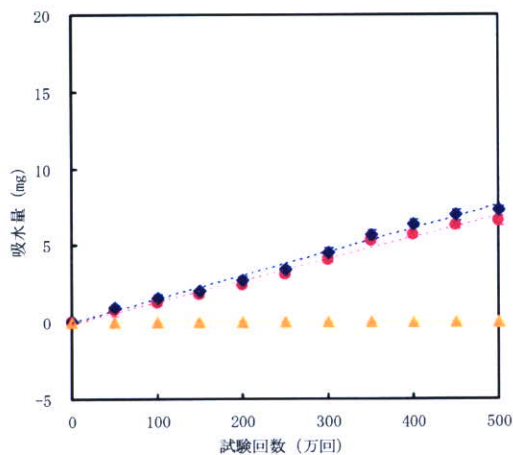


図 10-B. 未処理 PE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの Load-soak 試験による吸水量
 ▲: PE (GUR1050 レジン) ,
 ▲: PE (GUR1020 レジン) ,
 ◆: CLPE, ●: PMPC 処理 CLPE

図 10-A において、500 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、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、PMPC 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 10-B に示されるとおり、500 万回の Load-soak 試験において、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの吸水量は、従来、臨床使用されている非架橋の PE のそれと比べ高い値であった。これは、多くの既報において示されている傾向と同様であった。基材が同一の CLPE を使用した未処理 CLPE インサートと PMPC 処理 CLPE インサートの吸水量に有意な差が認められなかった。

図 11 に、500 万回における人工膝関節シミュレーション試験による未処理 UHMWPE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE のインサートの形状変化を示す。図 11-A 及び B において、人工膝関節シミュレーション試験（500 万回）後の未処理 UHMWPE インサート摺動部表面では大きな形状変化が認められた。これに対し、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE のインサート摺動部表面ではわずかに形状変化が認められた。未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE では、重量変化による摩耗計測において、ほとんど摩耗が認められなかったため、これらの形状変形はクリープ変形によるものと推察される。

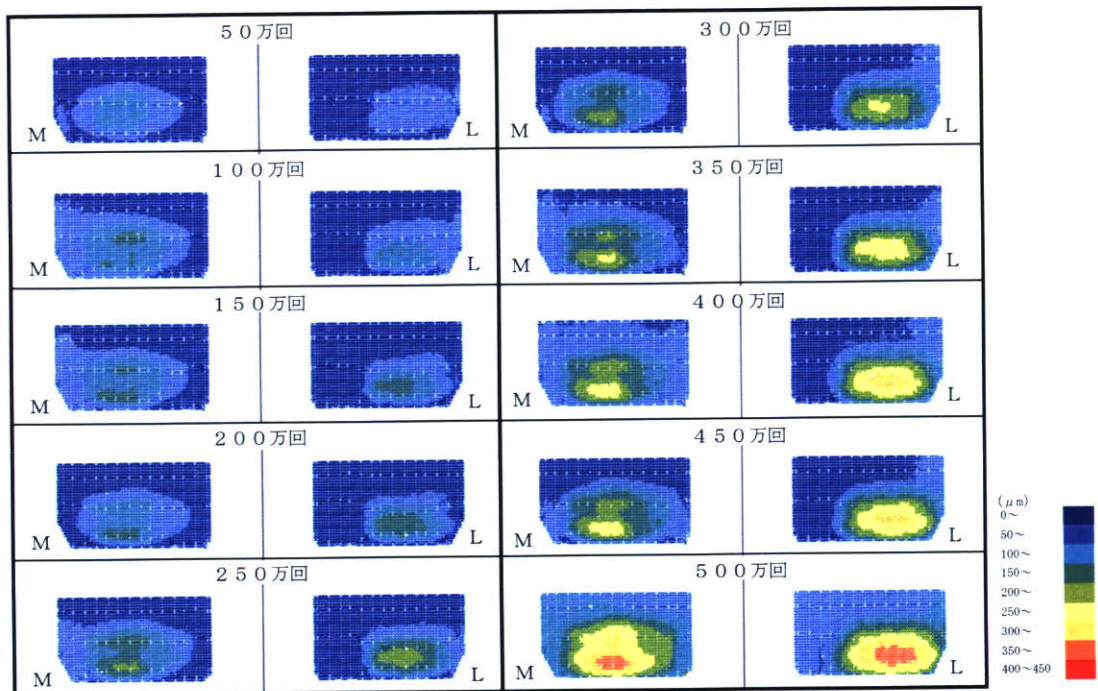


図 11-A. 人工膝関節シミュレーション試験後の PE (GUR1050 レジン) インサートの形状変化

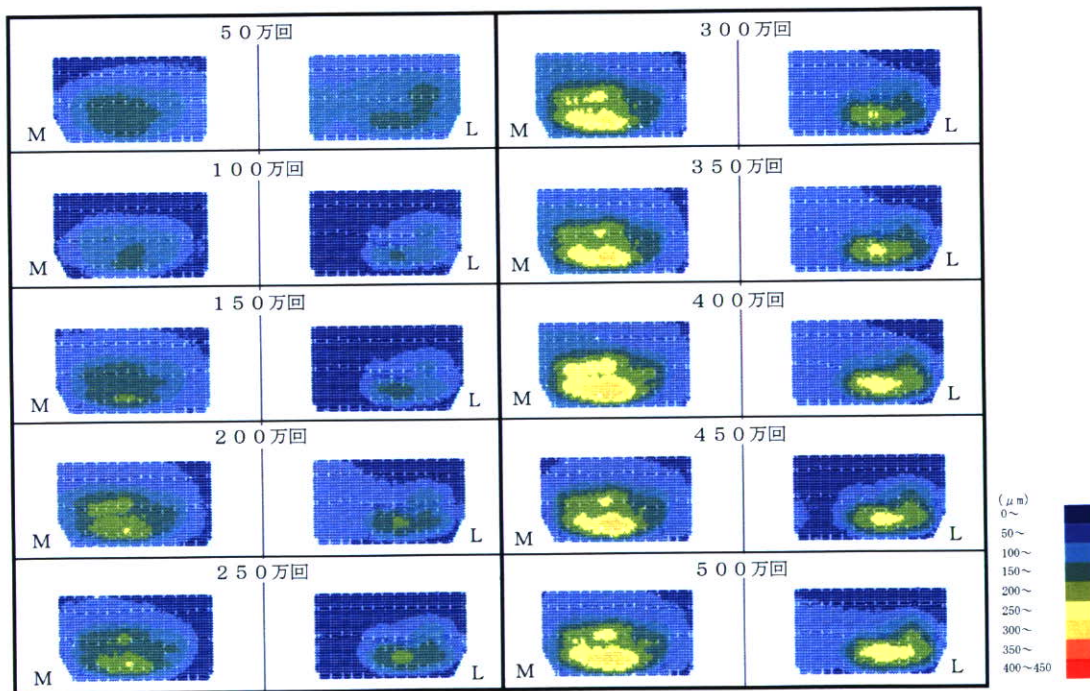


図 11-B. 人工膝関節シミュレーション試験後の PE (GUR1020 レジン) インサートの形状変化

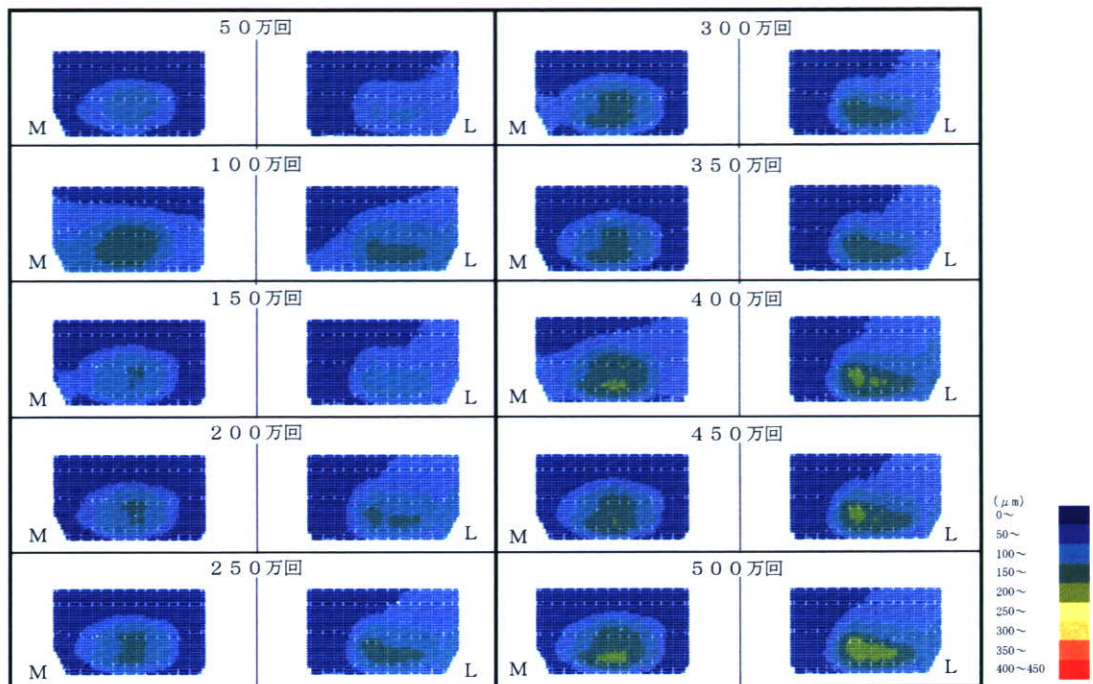


図 11-C. 人工膝関節シミュレーション試験後の CLPE インサートの形状変化

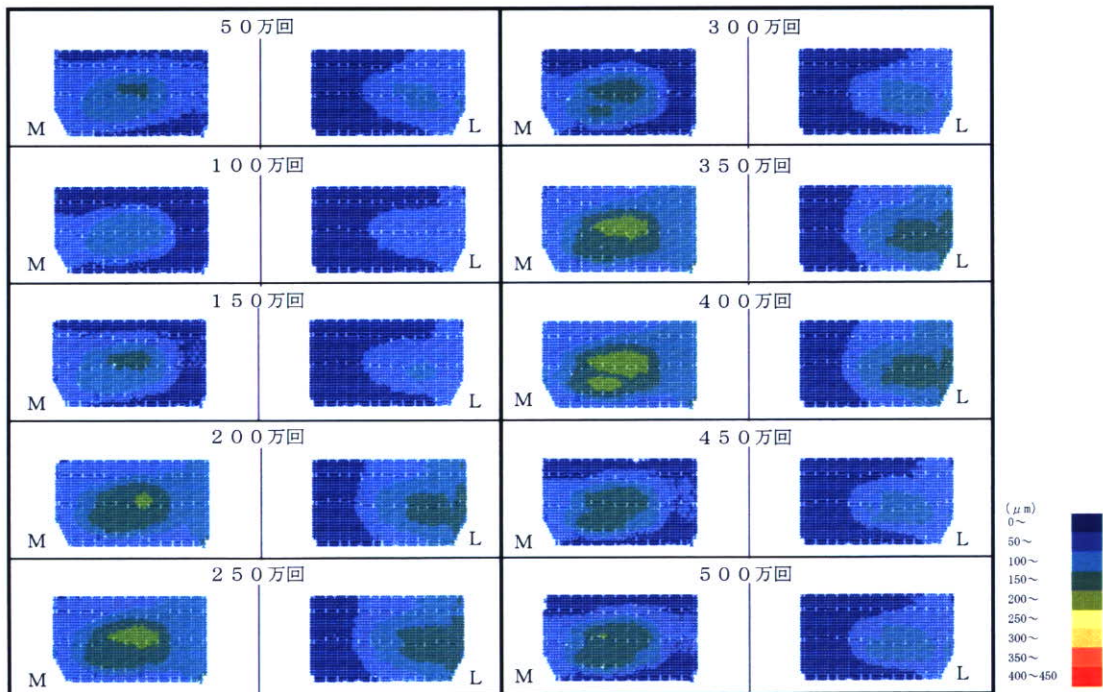


図 11-D. 人工膝関節シミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE インサートの形状変化

図 12 に人工膝関節シミュレーション試験後の CLPE および PMPC 処理 CLPE インサート摺動部表面 LSM 写真を示す。500 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、滑らかな面状態であることが観察された。一方、PMPC 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。

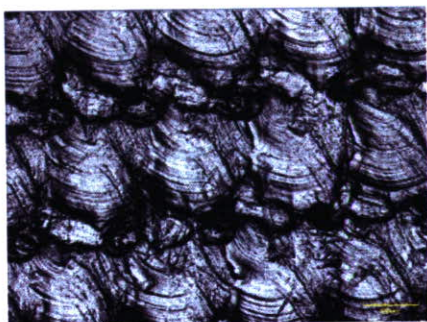


図 12-A. 試験前、未処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真



図 12-B. 500 万回後、未処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真

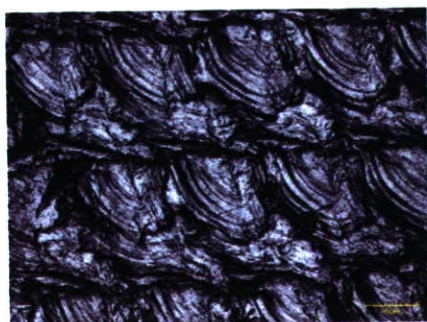


図 12-C. 試験前、PMPC 処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真



図 12-D. 500 万回後、PMPC 処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真

D. 考察

Ball-on-Plate 型摩擦試験の結果より、CLPE に PMPC 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。

500 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、PMPC 処理 CLPE インサートは、僅かに重量が増加した。PMPC 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。従来、臨床において使用されている PE インサートの摩耗量に比べると、約 1/20 にまで摩耗量は低減されており、優れた摩耗特性を有していることが明らかとなった。

現在、本研究課題の成果である PMPC 処理 CLPE を用いた人工股関節について、臨床試験(治験)を実施中である。人工膝関節の生体内での機能性や周

囲の組織との反応性は、人工股関節のそれらと同等と考えられる。従って、PMPC 処理 CLPE を用いた人工膝関節を臨床応用するための検討は十分行えたものと考えられる。今後、先行する長寿命型人工股関節の治験の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。

E. 結論

長寿命型人工膝関節に関して、脛骨側摺動面の CLPE に PMPC 処理を加える技術を確立できた。また、これを金属製大腿骨コンポーネントと組み合わせたシミュレーター試験によって、摩擦抑制効果を発揮することが実証できた。本研究において分担研究者の川口がこの処理の安全性を確認していることから、臨床応用のための検討は十分行えたものと考えられる。今後、先行する長寿命型人工股関節の治験の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。

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, 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.