

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
52. Braunecker WA, Matyjaszewski K. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives. *Progress in Polymer Science* 2007;32(1):93-146.
 53. Saldívar-García AJ, Lopez HF. Microstructural effects on the wear resistance of wrought and as-cast Co-Cr-Mo-C implant alloys. *J Biomed Mater Res A*. 2005;74(2):269–274.
 54. Sheeja D, Tay BK, Nung LN. Tribological characterization of surface modified UHMWPE against DLC-coated Co–Cr–Mo. *Surf Coat Technol* 2005;190(2-3):231–237.
 55. Saikko V. Wear and friction properties of prosthetic joint materials evaluated on a reciprocating pin-on-flat apparatus. *Wear* 1993;166(2):169–178.
 56. Ishikawa Y, Hiratsuka K, Sasada T. Role of water in the lubrication of hydrogel. *Wear* 2006;261:500–504.
 57. Ho SP, Nakabayashi N, Iwasaki Y, Boland T, LaBerge M. Frictional properties of poly(MPC-co-BMA) phospholipid polymer for catheter applications. *Biomaterials* 2003;24(28):5121–5129.
 58. Naka MH, Morita Y, Ikeuchi K. Influence of proteoglycan contents and of tissue hydration on the frictional characteristics of articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 2005;219(3):175–182.
 59. Bell CJ, Ingham E, Fisher J. Influence of hyaluronic acid on the time-dependent friction response of articular cartilage under different conditions. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2006;220(1):23–31.
 60. Kobayashi M, Terayama Y, Hosaka N, Kaido M, Suzuki A, Yamada N, Torikai N, Ishihara K,

1
2 Takahara A. Friction behavior of high-density poly(2-methacryloyloxyethyl
3 phosphorylcholine) brush in aqueous media. *Soft Matter* 2007;2:740–746.
4
5
6
7

8
9 61. Yamamoto S, Ejaz M, Tsujii Y, Fukuda T. Surface interaction forces of well-defined,
10 high-density polymer brushes studied by atomic force microscopy. 2. Effect of graft density.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

62. Raviv U, Glasson S, Kampf N, Gohy JF, Jérôme R, Klein J. Lubrication by charged polymers.
Nature 2003;425:163–165.

Figure captions

TABLE I Chemical composition (%) of the Co-Cr-Mo alloy

TABLE II Coefficients of dynamic friction of various bearing couples in previous studies

Figure 1. Chemical reaction on Co-Cr-Mo during polymerization of MPC.

Figure 2. FT-IR/ATR spectra of untreated Co-Cr-Mo and Co-Cr-Mo-g-MPC surfaces with a 0.50-mol/L MPC concentration and a 90-min photoirradiation time.

Figure 3. Surface elemental concentrations in the Co-Cr-Mo-g-MPC surface as a function of the photoirradiation time for various MPC concentrations in feeds. Bar: standard deviations.

Figure 4. Static-water contact angle of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface as a function of the photoirradiation time for various MPC concentrations in feeds. Bar: standard deviations.

Figure 5. Cross-sectional TEM images of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface with various MPC concentration in feeds and a 90-min photoirradiation time. Aluminum coating layers

1
2
3 (approximately 70 nm) for preparation of TEM observation specimen are shown above
4
5
6 the poly(MPC) layer of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface. In (a) and (c), small
7
8
9 open-circles (P1–5) indicate EDX analysis points. Bar: 200 nm.

10
11
12
13
14
15 Figure 6. EDX spectra of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface with a 0.5-mol/L MPC concentration
16
17
18 and a 90-min photoirradiation time. The spectra were analyzed on the cross-section
19
20
21 (P1–5) of the untreated Co-Cr-Mo and Co-Cr-Mo-g-MPC in Fig. 5.
22
23
24

25
26
27
28 Figure 7. Coefficients of dynamic friction for the various types of pins sliding against the
29
30
31 untreated Co-Cr-Mo and Co-Cr-Mo-g-MPC plates. Bar: standard deviations.
32
33
34

35
36
37 Figure 8. Images of high-density grafted poly(MPC)/low-density grafted poly(MPC) and
38
39
40 high-density grafted poly(MPC)/high-density grafted poly(MPC) bearing interfaces.
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TABLE I Chemical composition (%) of the o-Cr-Mo alloy

Cr	Mo	C	Ni	Fe	Si	Mn	Al	Co
28.54	6.07	0.01	0.02	0.05	0.40	0.31	0.02	Bal.

For Peer Review

TABLE II Coefficients of dynamic friction of various bearing couples in previous studies

Bearing couple		Friction coefficient	Reference
Pin	Disc or plate		
Co-Cr-Mo	Co-Cr-Mo	0.19 – 0.27	41, 53
UHMWPE	Co-Cr-Mo	0.05 – 0.13	41, 54, 55
CLPE-g-MPC	MPC “grafted to” Co-Cr-Mo	0.07 – 0.13	41
Cartilage	Stainless steel	0.01 – 0.05	58
Cartilage	Cartilage	0.02	59

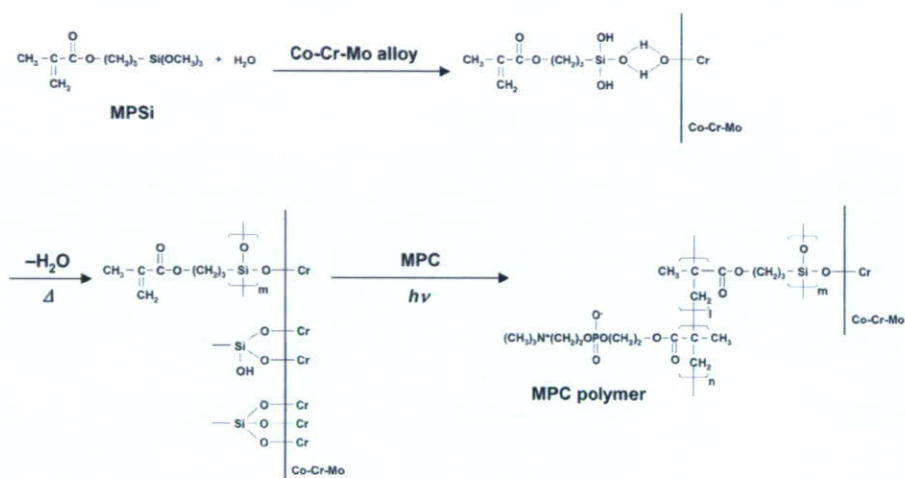


Figure 1. Chemical reaction on Co-Cr-Mo during polymerization of MPC.
61x34mm (600 x 600 DPI)

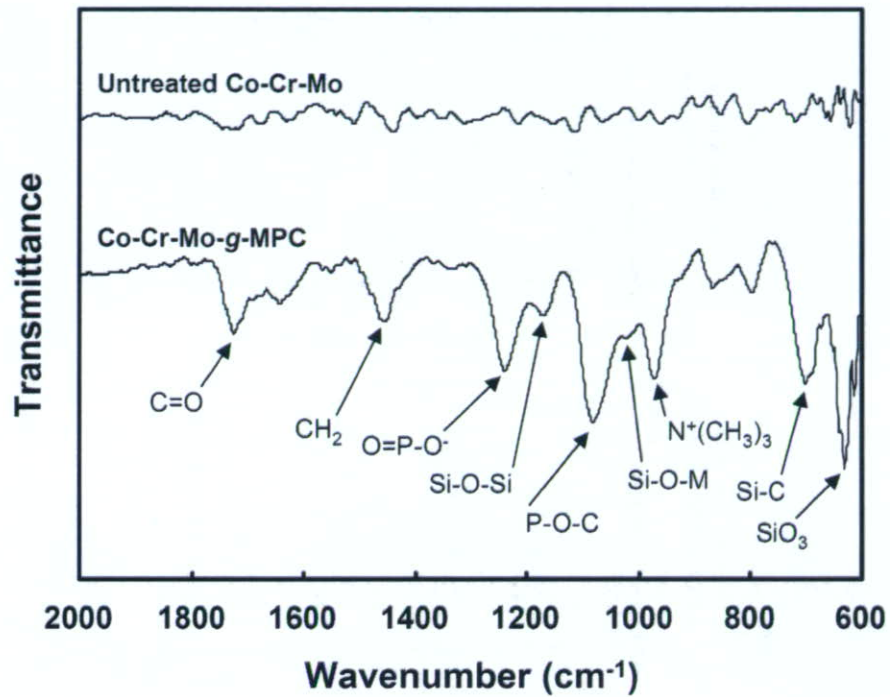


Figure 2. FT-IR/ATR spectra of untreated Co-Cr-Mo and Co-Cr-Mo-g-MPC surfaces with a 0.50-mol/L MPC concentration and a 90-min photoirradiation time. 61x49mm (600 x 600 DPI)

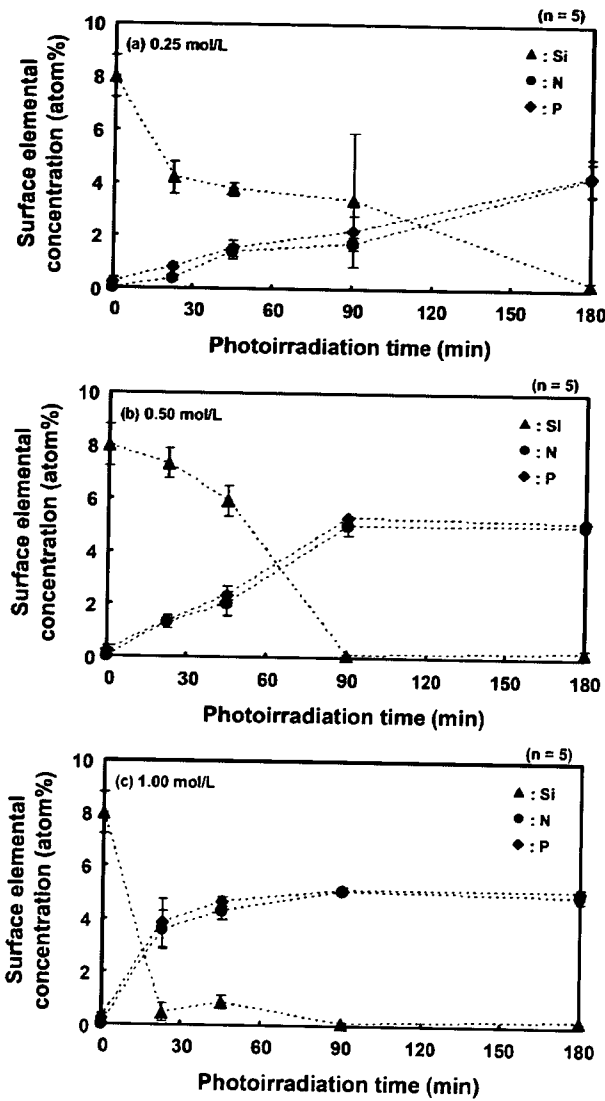


Figure 3. Surface elemental concentrations in the Co-Cr-Mo-g-MPC surface as a function of the photoirradiation time for various MPC concentrations in feeds. Bar: standard deviations.

152x272mm (600 x 600 DPI)

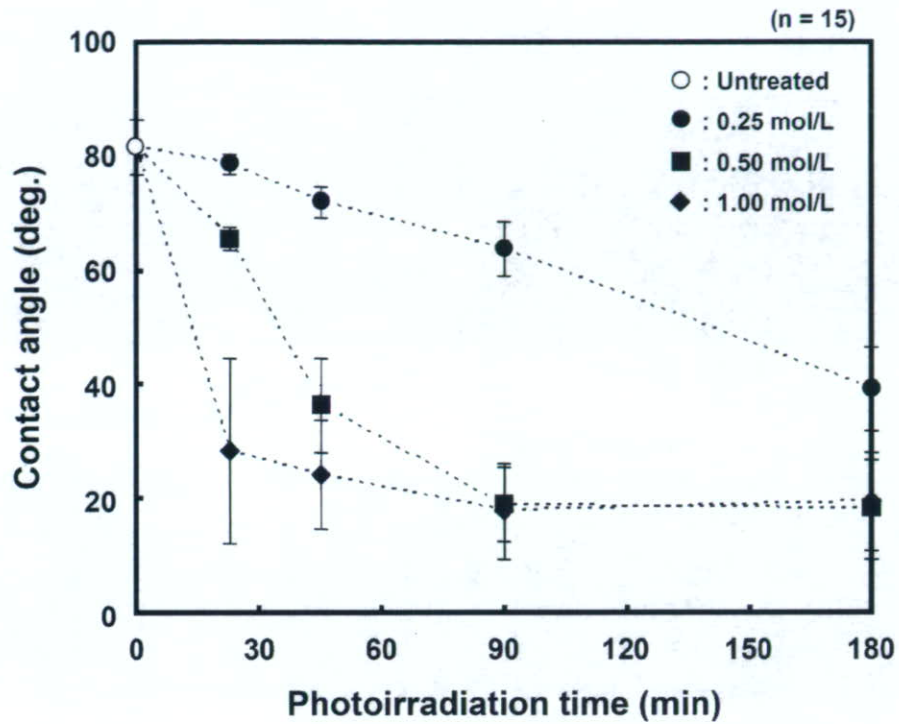


Figure 4. Static-water contact angle of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface as a function of the photoirradiation time for various MPC concentrations in feeds. Bar: standard deviations.
66x53mm (600 x 600 DPI)

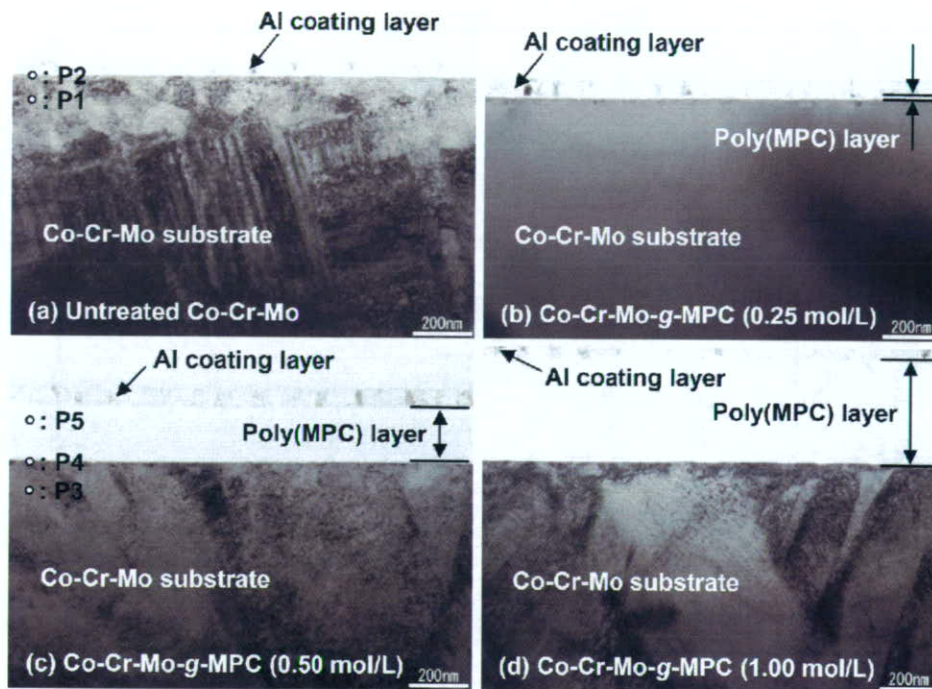


Figure 5. Cross-sectional TEM images of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface with various MPC concentration in feeds and a 90-min photoirradiation time. Aluminum coating layers (approximately 70 nm) for preparation of TEM observation specimen are shown above the poly(MPC) layer of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface. In (a) and (c), small open-circles (P1–5) indicate EDX analysis points. Bar: 200 nm.

82x62mm (600 x 600 DPI)

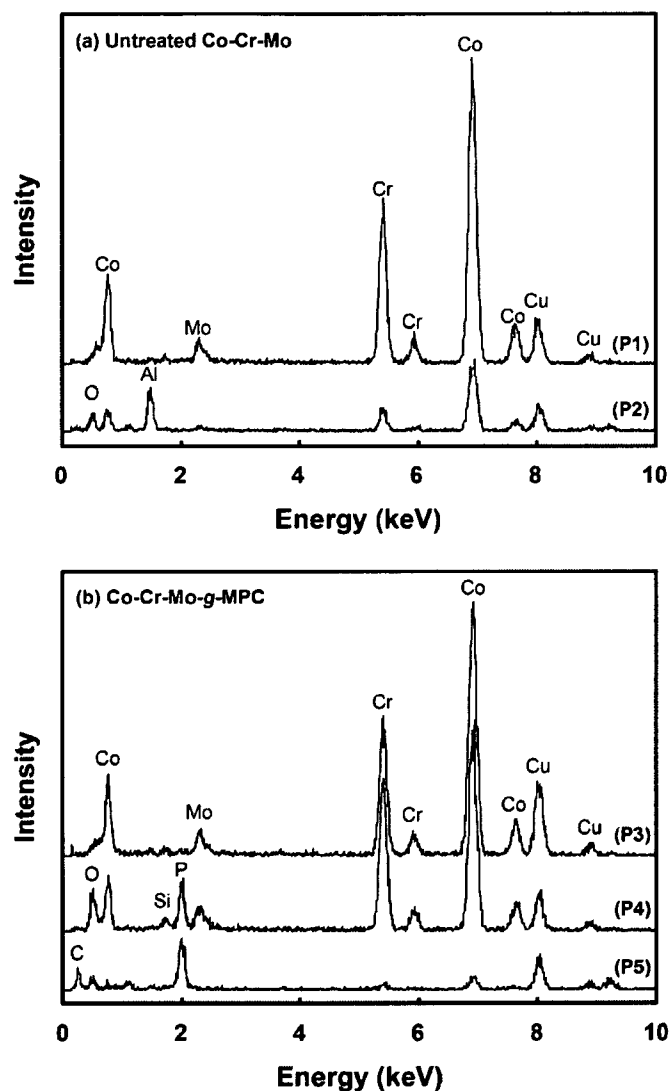


Figure 6. EDX spectra of the Co-Cr-Mo-g-MPC surface with a 0.5-mol/L MPC concentration and a 90-min photoirradiation time. The spectra were analyzed on the cross-section (P1–5) of the untreated Co-Cr-Mo and Co-Cr-Mo-g-MPC in Fig. 5.

123x194mm (600 x 600 DPI)

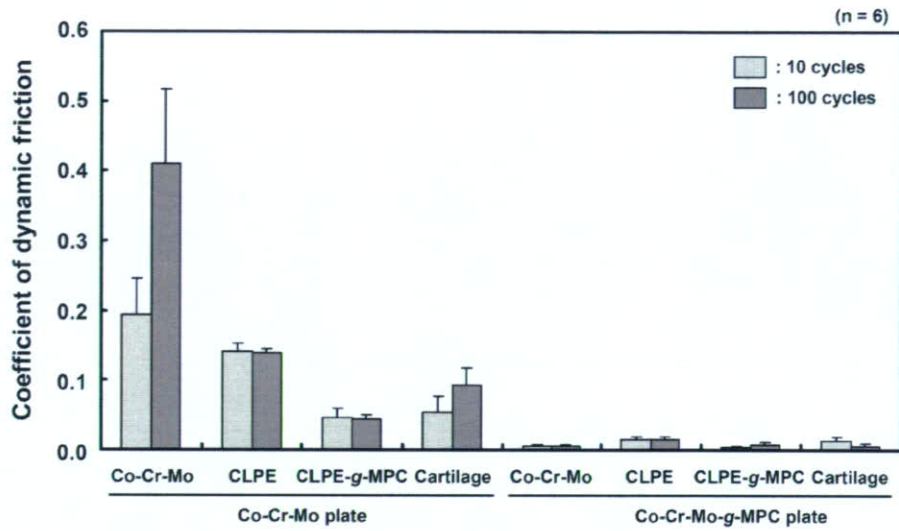


Figure 7. Coefficients of dynamic friction for the various types of pins sliding against the untreated Co-Cr-Mo and Co-Cr-Mo-g-MPC plates. Bar: standard deviations.
65x37mm (600 x 600 DPI)

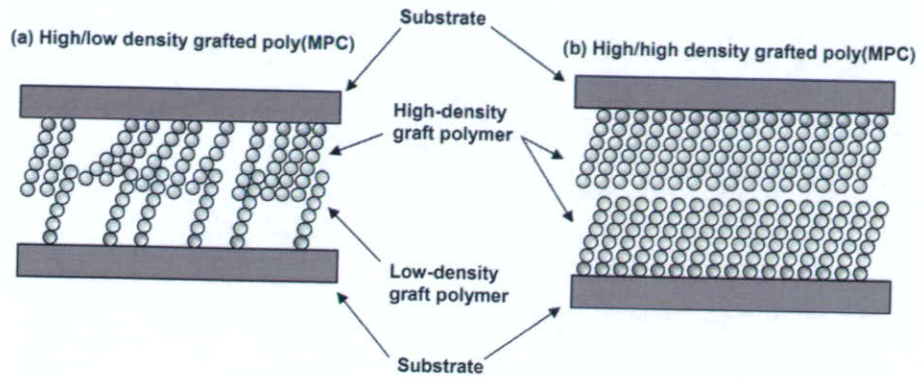


Figure 8. Images of high-density grafted poly(MPC)/low-density grafted poly(MPC) and high-density grafted poly(MPC)/high-density grafted poly(MPC) bearing interfaces.
45x19mm (600 x 600 DPI)

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

*Development of innovative artificial joints modified
with a high lubricious phospholipid polymer*

京本 政之* 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻
Masayuki KYOMOTO 兼 日本メディカルマテリアル株式会社研究部

石原 一彦 //
Kazuhiko ISHIHARA 兼 東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点

茂呂 徹
Toru MORO 東京大学医学部整形外科学教室

Abstract

Osteolysis caused by wear particles from ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) in the artificial joints is a serious issue. We developed a cross-linked polyethylene (CLPE) grafted 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymer (CLPE-*g*-MPC) in order to reduce UHMWPE wear. After hip joint simulator test, we observed no wear of CLPE-*g*-MPC cups. Although the steady wear rates of the untreated CLPE and CLPE-*g*-MPC cups with a low P-O group index were as high as 4 mg/10⁶ cycles; those of the CLPE-*g*-MPC cups with high P-O group indexes, i.e., 0.46 and 0.48, markedly decreased to -1.12 and 0.16 mg/10⁶ cycles, respectively. Therefore, the grafting of an MPC polymer with high density would be essential in order to maintain the long-term wear resistance of CLPE-*g*-MPC as an orthopedic bearing material. In view of its superior advantages, the CLPE-*g*-MPC is widely expected to be the innovative bearing material for artificial hip joints.

キーワード：人工関節，ポリエチレン，リン脂質，ホスホリルコリン，摩耗機構

1 はじめに

生体関節は運動機能を支える重要な器官である。関節疾患，すなわち運動機能の低下は日常の生活動作に大きな支障をきたす。高齢化が進んでいる現在，外傷や疾患により関節がその機能を発揮できなくなったとき，その代替として用いられている人工関節置換は患者の痛みをとり，より良い生活の質 (QOL) を取り戻す治療として既に確立している。

人工関節は，超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) と金属（主としてコバルトクロム合金）を組み合わせた摺動システムが主に使用さ

れている。しかし，UHMWPE の摩耗粉が引き起こすインプラント周囲の骨吸収と弛みは，人工関節の入れ換え（人工関節再置換術）にいたる主因の一つであり，人工関節置換術における深刻な問題である^{1),2)}。人工関節の耐用年数（寿命）は約 10~15 年といわれる現在において，人工関節置換術を受けた患者は再置換術の潜在的な対象である。10%前後の割合で必要となる再置換術は，患者やその家族に大きな負担を強いることになる³⁾。筆者らは，革新的な技術により人工関節の弛みを阻止し，完全に再置換術をなくす研究を継続している。

インプラント周囲の骨吸収と弛みの主因である UHMWPE 摩耗粉を減少させるために，摺動面の組み合わせや素材自体の改良といった様々な試みが

*〒 113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1
tel 03-5841-7124 fax 03-5841-8647
E-mail/kyomoto@mpc.t.u-tokyo.ac.jp

◎特集

行われている^{4),5)}。近年では、UHMWPEにガンマ線などの高エネルギー線(50~105kGy)を照射することで得られる架橋ポリエチレン(CLPE)が、摺動システムに投入され広く臨床使用されている。CLPEのin vitroにおける摩耗量は、UHMWPEのそれと比較して10~20%にまで低減したとの報告が数多くある^{6),7)}。これらの報告により、CLPEの有用性はすでに認められている一方で、in vivoにおける摩耗量は40~60%の低減にとどまっておき、更なる改善が求められている⁷⁾⁻⁹⁾。

筆者らは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CLPE表面にナノグラフトした革新的な人工関節用カップ(CLPE-g-MPC)を開発した¹⁰⁾⁻¹²⁾。MPCは、細胞膜を構成するリン脂質分子に着目し分子設計されたメタクリル酸エステルで、石原が大量合成法を確立し、そのポリマーは様々な方面で応用が進められている¹³⁾。このMPCポリマーを用いて基材表面を処理すると、容易に人工細胞膜構造を構築できる。この表面は優れた生体親和性、抗血栓性を発揮するとともに、親水性であることから水の薄膜層を形成する。これらの特性を利用した様々な医療デバイスが開発されており、すでに国内外で承認を受け臨床使用されるなどMPCポリマーの生体内での機能性、安全性は確立されている¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

2 高潤滑性MPCポリマーによる人工関節の創製

MPCポリマーの利点を活かし、高い潤滑性を持った人工関節摺動面を創製するため、その処理方法として紫外線による光開始ラジカル重合法を適用した。これは、CLPEから直接MPCをグラフト重合する方法で、MPCポリマー鎖の末端とCLPEの炭素原子が、安定した状態にて共有結合される(図1)。また、CLPE表面のみを改質させる方法であるため、基材であるCLPEの特性には影響を及ぼさない。

光増感剤であるベンゾフェノン(CLPE表面に吸着させ、これをMPC水溶液に浸漬し、紫外線(中心波長350nm)を10~360分間照射することでグラフト重合を行い、CLPE-g-MPCが得られる。CLPE-g-MPCの製造工程は、図2に示されるように既存

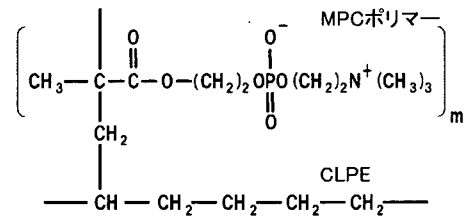


図1 CLPE-g-MPCの構造。

のCLPE製造工程の「機械加工」の後、「滅菌」の前にMPC処理工程が存在する以外は、従来のCLPEと同様である。

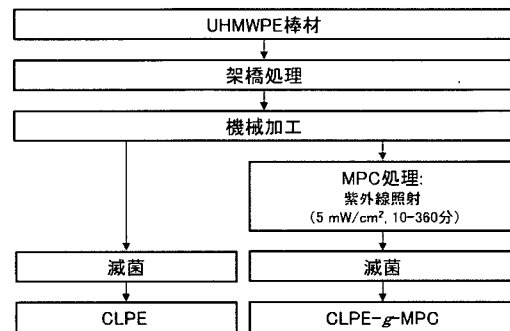


図2 CLPE-g-MPCの製造工程。

3 高潤滑性人工関節インターフェイスの特性

MPC処理前後のCLPEの表面ぬれ性をスプレー法で、摩擦特性をBall-on-Flat型摩擦試験で評価した。CLPEおよびCLPE-g-MPC表面イメージを観察すると、撥水性であったCLPE表面がMPC処理により親水性へと変化し、そのぬれ性が劇的に向上していることがわかった(図3)。ついで、摩擦試験で摩擦特性を評価すると、このぬれ性の向上に伴って、CLPE-g-MPCの動摩擦係数は、CLPEのその1/10にまで低減していた(図4)。MPCは非常に親水性の高い化合物であり、そのポリマーは水溶性である。したがって、このポリマーがグラフトされたCLPE-g-MPC表面には高い親水性が付与された。これにより、CLPE-g-MPCを摺動面とする人工関節ベアリングは高い潤滑性を持つと考えられる。生体関節軟骨表面にはナノスケールのリン脂質層が

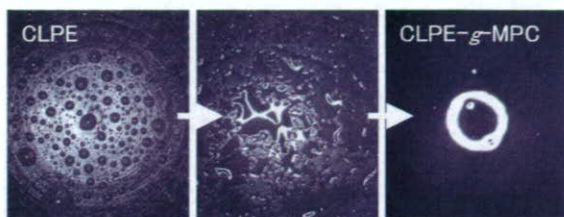


図3 スプレー後のCLPEおよびCLPE-g-MPC表面イメージ。

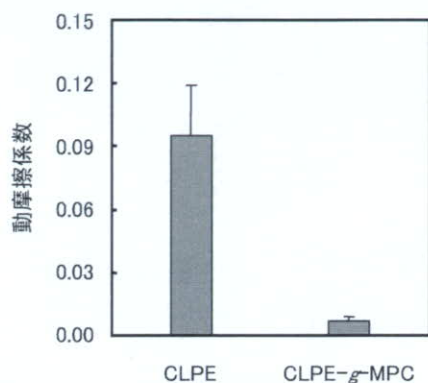


図4 Ball-on-Flat試験によるCLPEおよびCLPE-g-MPCの動摩擦係数。

存在し、この層が関節面の保護と潤滑作用に寄与していることがすでに知られている。すなわち、MPCポリマーの導入によりCLPE表面にナノスケールのリン脂質層の構築が可能となるCLPE-g-MPC人工関節インターフェイスの作用メカニズムは、生体関節軟骨表面のそれを模倣していると考えられる。

4 照射時間制御によるポリマー層の高密度化

異なる照射時間にて処理したCLPE-g-MPCについて、透過電子顕微鏡を用いて断面観察した(図5)。照射時間が45分間以上のCLPE-g-MPC表面には、厚さ100~200nmの均一なMPCポリマー層が観察された。重合時間が23分間のCLPE表面は、100~200nmのMPCポリマー層により部分的に覆われていた。ついで、フーリエ変換赤外分光分析により得られたスペクトルを用いてリン酸基を定量することで、CLPE表面に結合しているMPCユニット

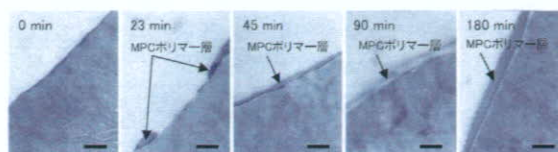


図5 異なる照射時間にて処理したCLPE-g-MPC断面の透過電子顕微鏡写真。スケールバー：200nm。

ト量を相対的に評価した(リン酸指数)。この指数は、以下の式により算出した。

$$\text{リン酸指数} = \frac{(1080\text{cm}^{-1}\text{ピーク強度})}{(1460\text{cm}^{-1}\text{ピーク強度})}$$

異なる照射時間にて処理したCLPE-g-MPCを評価した結果、照射時間の増加にもなってリン酸指数が増大した(図6)。

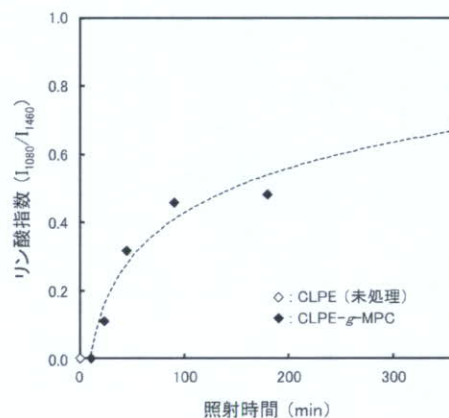


図6 異なる照射時間にて処理したCLPE-g-MPC表面のリン酸指数。

一般にラジカル重合では、その重合時間はポリマー鎖の数に対応する。したがって、図5および6に示すように、紫外線照射時間を長くするに伴ってCLPEの表面上に形成するMPCポリマー層は高密度化されたと考えられる。

5 人工股関節シミュレーション試験による摩耗特性の評価

歩行周期において股関節は、様々な方向から体重の数倍におよぶ負荷を受ける。生体内での人工関節

◎特集

の摩耗特性を評価するため、歩行周期を再現する人工股関節シミュレーション試験機を用いた。人工関節摺動面にはリン酸指数の異なる CLPE-*g*-MPC とコバルトクロム合金製骨頭（直径 26mm）を用いた。CLPE-*g*-MPC の経時的な摩耗量をその重量変化で検討すると、CLPE-*g*-MPC の摩耗量は未処理 CLPE に比べ、著しく少なかった。また、リン酸指数 = 0.32 以上の CLPE-*g*-MPC 群の定常摩耗率は、リン酸指数 = 0.11 以下の CLPE-*g*-MPC 群（未処理 CLPE 含む）のそれと比較して約 90% 以上の減少を示し、グラフト鎖密度の高い群で安定かつ良好な耐摩耗特性を示した（図 7）。

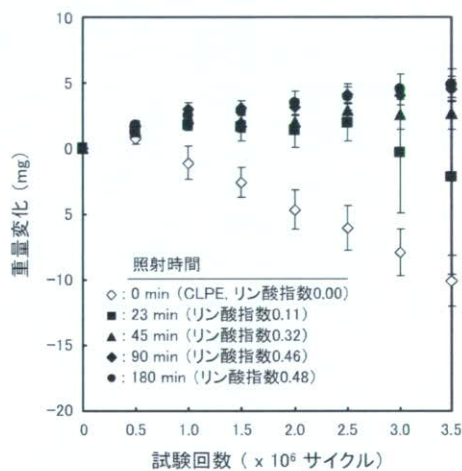


図 7 人工股関節シミュレーション試験による CLPE-*g*-MPC の摩耗特性。

人工関節シミュレーション試験後の試験体はクリープ変形を起こしており、表面観察により正確な摩耗特性を評価することが難しい。そこで UHMWPE の融点を超える温度で熱処理し、“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。この結果、試験後の CLPE-*g*-MPC 表面には、試験前のそれと同様に機械加工によるツールマークが観察でき、摩耗はほとんど生じていないことが明らかとなった（図 8）。

6 おわりに

多方向の動き、負荷が加えられる人工関節において、MPC ポリマーの安定した効果を維持するため

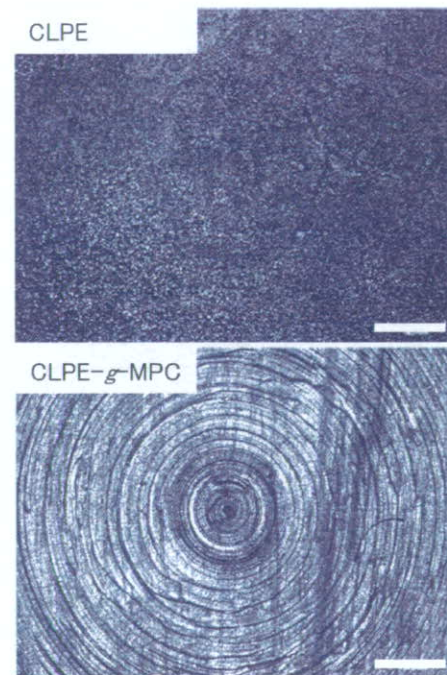


図 8 形状回復後（人工股関節シミュレーション試験後）の CLPE および CLPE-*g*-MPC の摩耗部表面。スケールバー：400 μ m。

には、2つのポイント；① MPC ポリマーと CLPE が強固に結合していること、② MPC ポリマーの層が高密度であることが重要と考えた¹⁸⁾⁻²⁰⁾。これらを実現するために、筆者らは紫外線を用いた光開始ラジカルグラフト重合を選択し、MPC ポリマー鎖の末端と CLPE の炭素原子を共有結合させた。また、高密度の MPC ポリマー層を得るため、紫外線の照射時間を制御した。人工関節用摺動材料として、より安定した摩耗特性を持続させるためには、高密度な MPC ポリマー層を持つことが重要であることを確認した。本稿では、その良好な摩耗特性から、すでに広く臨床使用されている CLPE を基材として選択したが、光開始ラジカルグラフト重合による MPC 処理は UHMWPE にも適用可能であり、同様に高い耐摩耗特性を付与できることを確認している。

CLPE-*g*-MPC は、ポリエチレン摩耗粉の発生を抑制することで、人工関節のゆるみを阻止する次世代の人工関節用摺動部材として、非常に期待されている。最近では、2000 万サイクル以上という長期の人工股関節シミュレーション試験後も安定して高

い耐摩耗特性を維持しているという結果が得られており、長寿命型の人工股関節の達成が期待される。CLPE-g-MPCは、再置換術フリー人工関節の創製へ道を開く革新的な技術として、医工、産学連携のもと、臨床への応用が進められている。この革新的な技術は、高齢化が進むに伴って増え続ける人工関節の再置換術を減らすとともに、これまで手術の適応が困難であった若年患者への治療法の選択肢が広がるなど多くの可能性を有する。MPCポリマーは石原らが創製した日本独自の材料であり、生体親和性も含めたこのMPCポリマーの優れた特性を活かしたCLPE-g-MPC人工関節は、日本発の長寿命型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と確信する。

[参考文献]

- 1) W. H. Harris. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **311**, 46 (1995).
- 2) D. H. Sochart. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **363**, 135 (1999).
- 3) S. Kurtz, F. Mowat, K. Ong, N. Chan, E. Lau, M. Halpern. *J. Bone Joint Surg. Am.* **87**, 1487 (2005).
- 4) H. Oonishi, I. C. Clarke, V. Good, H. Amino, M. Ueno. *J. Biomed. Mater. Res. A.* **70**, 523 (2004).
- 5) M. Kyomoto, Y. Iwasaki, T. Moro, T. Konno, F. Miyaji, H. Kawaguchi, Y. Takatori, K. Nakamura, K. Ishihara. *Biomaterials* **28**, 3121 (2007).
- 6) O. K. Muratoglu, C. R. Bragdon, D. O. O'Connor, M. Jasty, W. H. Harris. *J. Arthroplasty* **16**, 149 (2001).
- 7) H. Oonishi, S. C. Kim, Y. Takao, M. Kyomoto, M. Iwamoto, M. Ueno. *J. Arthroplasty* **21**, 944 (2006).
- 8) D. W. Manning, P. P. Chiang, J. M. Martell, J. O. Galante, W. H. Harris. *J. Arthroplasty* **20**, 880 (2005).
- 9) J. M. Martell, J. J. Verner, S. J. Incavo. *J. Arthroplasty* **18**, 55 (2003).
- 10) T. Moro, Y. Takatori, K. Ishihara, T. Konno, Y. Takigawa, T. Matsushita, U. I. Chung, K. Nakamura, H. Kawaguchi. *Nat. Mater.* **3**, 829 (2004).
- 11) T. Moro, Y. Takatori, K. Ishihara, K. Nakamura, H. Kawaguchi. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **453**, 58 (2006).
- 12) M. Kyomoto, T. Moro, T. Konno, H. Takadama, N. Yamawaki, H. Kawaguchi, Y. Takatori, K. Nakamura, K. Ishihara. *J. Biomed. Mater. Res. A.* **82**, 10 (2007).
- 13) K. Ishihara, T. Ueda, N. Nakabayashi. *Polym. J.* **22**, 355 (1990).
- 14) H. Ueda, J. Watanabe, T. Konno, M. Takai, A. Saito, K. Ishihara. *J. Biomed. Mater. Res. A.* **77**, 19 (2006).
- 15) R. R. Palmer, A. L. Lewis, L. C. Kirkwood, S. F. Rose, A. W. Lloyd, T. A. Vick, P. W. Stratford. *Biomaterials* **25**, 4785 (2004).
- 16) T. A. Snyder, H. Tsukui, S. Kihara, T. Akimoto, K. N. Litwak, M. V. Kameneva, K. Yamazaki, W. R. Wagner. *J. Biomed. Mater. Res. A.* **81**, 85 (2007).
- 17) K. K. Kuiper, J. E. Nordrehaug. *Am. J. Cardiol.* **85**, 698 (2000).
- 18) T. Matsuda, M. Kaneko, S. Ge. *Biomaterials* **24**, 4507 (2003).
- 19) M. Kobayashi, Y. Terayama, N. Hosaka, M. Kaido, A. Suzuki, N. Yamada, N. Torikai, K. Ishihara, A. Takahara. *Soft Matter* **2**, 740 (2007).
- 20) U. Raviv, S. Glasson, N. Kampf, J. F. Gohy, R. Jerome, J. Klein. *Nature* **425**, 163 (2003).