

だけを削って金属に置換するものである。この人工股関節の利点としては、①骨切除量が少ないため、骨を温存することができ、将来の再置換術が容易である、②従来骨頭の大径化は摩耗に不利とされたが、金属対金属の組み合わせでは摩耗を顕著に抑制させることができるため大径化が可能であり、脱臼の防止が期待できる、ということがある。一方、関節の変形が高度な症例では適用できないという短所を有する。また、体内への金属イオンの溶出による発癌性への懸念も、現時点では疫学的に有意差はみられていないものの、今なお議論の続いているところである^{7)~9)}。以上の特質により、わが国においても若年に対する人工股関節として選択されており、近年良好な短期成績も報告され始めている。これらの流れはこれまで金属対金属の人工股関節の導入に慎重であった米国にも波及しており、1999年に米食品医薬局(FDA)の承認を受け、数多くのインプラントメーカーがIDE (Investigational Device Exemption)を行っている。2005年9月には初めての諮問委員会が開催され、委員会はFDAに対しPMA (Premarket Approval)承認を与えることを勧告した。

3. セラミックス対金属の関節摺動面を持つ人工股関節

金属対金属の人工股関節では、使用初期から馴染むまでの摩耗、いわゆる“bedding-in wear”が問題点となる。この初期摩耗についてSieberらは、術後1年の摩耗量は術後3年目以降の年間摩耗量の約5倍であると報告している¹⁰⁾。この問題の解決のため、Fisherらは骨頭にアルミナ、白蓋コンポーネントに金属を用いた、セラミックス対金属の人工股関節を開発した¹¹⁾。股関節シミュレーター試験におけるこの人工股関節の摩耗量は、金属対金属の人工股関節の摩耗量の約1/100であり、“bedding-in wear”も顕著に抑制されたと報告している。この人工股関節は、まもなく臨床試験が開始される予定である。

4. クロスリンクポリエチレン

PEを改質して摩耗粉の量を抑制する試みも行われている。大西らは100 Mradという高線量の γ 線照射をすることでPEの非結晶部分の架橋(crosslink)を増加させたクロスリンクポリエチレン(CLPE)を開発した。大西らは基礎実験で優れた摩耗抑制効果を報告するとともに、臨床的にも1970年代から人工股関節の関節摺動面に使用して優れた長期成績を報告している¹²⁾。大西らの研究成果により各社が積極的な研究開発を行い、現在では5~10 Mrad程度の γ 線を照射したCLPEが人工股関節の関節摺動面に実用化されており、短期~中期の臨床成績も報告され始めている^{13)~15)}。

一方、人工膝関節の関節摺動面におけるCLPEの有効性は

今なお議論の分かれるところであり^{16),17)}、この分野への応用は積極的には進んでいない。また、通常のPEの場合と比較して、架橋により体積摩耗量は減少するものの、弛みの主因となるsubmicron sizeの摩耗粉の割合が大きくなることから、摩耗粉自体の骨吸収誘導能への影響を危惧する報告も近年行われており、体積摩耗量のみならず、摩耗粉の量、粒径分布、形状等を総合的に検討していく必要がある^{18),19)}。

5. 生体適合性リン脂質ポリマーの関節摺動面のナノ表面処理

生体の関節軟骨表面にはナノスケールのリン脂質層が存在し、少なくとも数十年にわたり関節表面の保護と潤滑機構の改善に寄与している^{20),21)}。そこで筆者らは、人工関節摺動面のPE表面を生体適合性の高いリン脂質で覆うことができれば、PE摩耗粉産生の抑制と摩耗粉による骨吸収の誘導の阻止を同時に達成でき、弛みの問題を解決できると考えた。そして、生体適合性リン脂質ポリマー・2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーをPEライナー表面にナノスケール(約100~150 nm)で光学的にグラフトする方法(MPC処理)を創案した^{22)~24)}。

MPCポリマーは、生体細胞膜と同様ホスホリルコリン基を有するため、生体内で異物としての認識を受けず、優れた生体適合性を発揮する^{25),26)}。この特性を活かし、様々な医療材料への応用研究が進められており、その一部はすでに認可を受け臨床応用されており、生体内での安全性は確立されている^{27),28)}。筆者らは、耐摩耗性と摩耗粉が骨吸収に与える影響の観点から、MPC処理の弛みの阻止効果を検討してきた^{29),30)}。

耐摩耗性の評価は、手術後の歩行を再現する股関節シミュレーター試験で行った。まず摺動面の摩擦トルクを計測すると、MPC処理により未処理群の10%まで改善していた。また、20年分以上の歩行負荷をかけても、重量変化・三次元解析・走査電子顕微鏡(SEM)による表面観察においてMPC処理群の摩耗量は著明に抑制されていた。さらに試験終了後のライナー表面をX線光電子分光分析装置(XPS)で解析すると、MPCユニットの窒素、リンのスペクトルを同定することができ、MPC処理効果は残存していた^{31),32)}。

摩耗粉が骨吸収に与える影響は、MPC処理した微粒子を*in vitro/vivo* mouse particle-induced osteolysis modelに用いて評価した。まず微粒子をマウスM ϕ 培養系に曝露し、食の有無を検討すると、MPCポリマーは生体内で異物としての認識を受けないため、MPC処理した微粒子は貪食されなかった。またこれらの培養上清中の骨吸収を誘導する液性因子濃度(TNF- α , IL-1, IL-6, PGE₂)を測定すると、すべての因子に

において未処理微粒子曝露群の濃度は、溶液のみを加えたコントロール群と比べ、4~46倍高値を示したが、MPC処理微粒子曝露群ではこれらの濃度上昇が見られず、コントロール群と有意な差が見られなかった。さらにこの上清をマウス骨芽細胞培養系に添加してRANKLのmRNAの発現を、マウス骨髄細胞と骨芽細胞の共存培養系に添加して破骨細胞の形成を観察したところ、未処理微粒子曝露群ではRANKLの発現、破骨細胞の形成とも強力に誘導したが、MPC処理微粒子曝露群では誘導されなかった。次にマウス頭蓋骨上に微粒子を移植して骨吸収の有無を判定したところ、未処理微粒子移植群では酒石酸耐性酸性ホスファターゼ(TRAP)染色陽性の破骨細胞が形成され、骨吸収が強力に誘導されたが、MPC微粒子移植群ではこれらが誘導されなかった²⁴⁾。

以上の研究開発により人工関節摺動面のMPC処理は、弛みの主因となるPE摩耗粉の産生を著減させ、その効果は長期の歩行負荷をかけても継続すること、仮に摩耗粉を生じても骨吸収を誘導しないこと、が明らかとなり、人工股関節の弛みを阻止する独創的な新技術であることが示された。現在臨床試験の準備を進めているとともに、同技術の人工膝関節への応用を目指し、基礎検討を行っている。

6. アルカリ加熱処理を施した チタンセメントレス人工股関節

人工股関節の長期成績を安定させるためには、インプラントと周囲骨との固定性を早期に確保することも重要な要素である。中村らはアルカリ加熱処理したチタンセメントレス人工股関節の開発に成功した。チタン合金製の人工股関節をNaOH水溶液に24時間程度浸漬した後600℃の熱処理を加え、これを生体内や疑似体液(SBF)中におくとチタン金属表面にアパタイトが析出し始め、最終的に表面全体が均一な微小薄膜のアパタイト層に覆われる³³⁾。このアパタイトは人工的に合成されたアパタイトと異なり骨類似のアパタイトであり、骨と速やかに結合する。この現象により、人工股関節を早期に強固に固定することができ長期成績の安定化が期待できる。また、特に高齢者においては手術から離床・歩行訓練までの期間を短縮することが可能となり、寝たきりの防止、歩行能力の回復など、よりよいADL(activities of daily living)、QOL(quality of life)の獲得も期待できる。さらに、従来のアパタイトコーティングと比べ熱変性がなく、またアパタイト粒子の脱落がないため、third body wearの心配がない。この技術は*in vitro/vivo*の研究開発の後^{34),35)}、2000年から2003年まで臨床試験が行われ、その固定性について良好な成績を獲得した³⁶⁾。近く実用化が見込まれる。

7. レジストレーションシステム

わが国では年間13万件以上の人工関節手術が行われており、優れた臨床成績が報告されている。しかしながら、人工関節には年々、様々な改良が加えられているため、実際に使用されている人工関節は長期的な臨床成績の検討が不十分な新しい人工関節であることが少なくない。例えば人工股関節のPEライナーについては、5~10 Mrad程度のγ線を照射したCLPEが90%以上の症例で用いられている。しかし、股関節シミュレーター試験の結果からは優れた摩耗抑制効果が期待できるものの、臨床的には術後数年という短期~中期の成績が報告されているにすぎず、臨床的なエビデンスが十分であるとは言えない。このため、様々なインプラントに関して合併症の発生率や耐用性に関し前向き調査体制を確立し、医師にこれらの情報をフィードバックすることは術後の合併症や再置換手術を回避するために極めて重要である。

こうした、National Registryの動きは北欧を中心に拡大しており、スウェーデン、フィンランド、デンマーク、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなどの諸国で実施されている^{37)~42)}。わが国ではこの体制の整備において立ち後れていたが、日本整形外科学会のインプラント委員会を中心に、全国的な人工膝及び股関節登録体制の確立へ向けた準備が進んでおり、まず日本整形外科学会の研修指定病院から選抜された約50施設で試行される予定である。この制度を1979年より確立したスウェーデンにおいては、臨床的に良好な成績をおさめた数種類の人工股関節の使用比率が70%を超えており、人工関節の再置換の頻度が減少している。わが国においても、長期成績の安定化が期待できる。

8. おわりに

以上のように、本稿で紹介できなかったものも含め、人工関節の長寿命化のために様々な研究開発がマテリアルの観点から行われている。一方、整形外科医の観点からも、適切な手術を行うための術前の評価方法、手術手技、術後管理、合併症の対策など様々な研究が行われている。これらの技術により、生涯入れ換える必要のない人工関節が開発されることを期待している。そのためには医学・工学・産業・官がこれまで以上に連携を強めていくことが肝要と考える。

謝 辞

本稿で紹介した筆者らの研究の一部は、日本人工臓器学会のJSAO-Grantにより行われました。深謝申し上げます。

文 献

- 1) Harris WH: Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin Orthop* **393**: 66-70, 2001
- 2) 茂呂 徹, 高取吉雄, 金井宏幸, 他:【人工関節によらない末期変形性股関節症の治療】寛骨臼回転骨切り術. *整形・災害外科*(0387-4095) **44**: 637-42, 2001
- 3) Goodman SB, Chin RC, Chiou SS, et al: A clinical-pathologic-biochemical study of the membrane surrounding loosened and nonloosened total hip arthroplasties. *Clin Orthop* **244**: 182-7, 1989
- 4) Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al: Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* **393**: 71-7, 2001
- 5) McMinn D, Treacy R, Lin K, et al: Metal on metal surface replacement of the hip. Experience of the McMinn prothesis. *Clin Orthop Relat Res* **329**: 89-98, 1996
- 6) Daniel J, Pynsent PB, McMinn DJ: Metal-on-metal resurfacing of the hip in patients under the age of 55 years with osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* **86**: 177-84, 2004
- 7) Visuri T, Pukkala E, Paavolainen P, et al: Cancer risk after metal on metal and polyethylene on metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* **329**: 280-9, 1996
- 8) Nyren O, McLaughlin JK, Gridley G, et al: Cancer risk after hip replacement with metal implants: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* **87**: 28-33, 1995
- 9) Gillespie WJ, Frampton CM, Henderson RJ, et al: The incidence of cancer following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* **70**: 539-42, 1988
- 10) Sieber HP, Rieker CB, Kottig P: Analysis of 118 second-generation metal-on-metal retrieved hip implants. *J Bone Joint Surg Br* **81**:46-50, 1999
- 11) Firkins PJ, Tipper JL, Ingham E, et al: A novel low wearing differential hardness, ceramic-on-metal hip joint prosthesis. *J Biomech* **34**: 1291-8, 2001
- 12) Oonishi H, Kadoya Y, Masuda S: Gamma-irradiated cross-linked polyethylene in total hip replacements-analysis of retrieved sockets after long-term implantation. *J Biomed Mater Res* **58**: 167-71, 2001
- 13) Digas G: New polymer materials in total hip arthroplasty. Evaluation with radiostereometry, bone densitometry, radiography and clinical parameters. *Acta Orthop Suppl* **76**: 3-82, 2005
- 14) Martell JM, Verner JJ, Incavo SJ: Clinical performance of a highly cross-linked polyethylene at two years in total hip arthroplasty: a randomized prospective trial. *J Arthroplasty* **18**: 55-9, 2003
- 15) Dorr LD, Wan Z, Shahrar C, et al: Clinical performance of a Durasul highly cross-linked polyethylene acetabular liner for total hip arthroplasty at five years. *J Bone Joint Surg Am* **87**: 1816-21, 2005
- 16) Jasty M, Rubash HE, Muratoglu O: Highly cross-linked polyethylene: the debate is over-in the affirmative. *J Arthroplasty* **20**: 55-8, 2005
- 17) Ries MD: Highly cross-linked polyethylene: the debate is over-in opposition. *J Arthroplasty* **20**: 59-62, 2005
- 18) Galvin AL, Tipper JL, Ingham E, et al: Nanometre size wear debris generated from crosslinked and non-crosslinked ultra high molecular weight polyethylene in artificial joints. *Wear* **259**: 977-83, 2005
- 19) Ingram JH, Stone M, Fisher J, et al: The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response to ultra high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials* **25**: 3511-22, 2004
- 20) Hills BA, Butler BD: Surfactants identified in synovial fluid and their ability to act as boundary lubricants. *Ann Rheum Dis* **43**: 641-8, 1984
- 21) Kirk TB, Wilson AS, Stachowiak GW: The morphology and composition of the superficial zone of mammalian articular cartilage. *J Orthop Rheumatol* **6**: 21-8, 1993
- 22) Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. *Polym J* **22**: 355-60, 1990
- 23) Ishihara K, Iwasaki Y, Ebihara S, et al: Photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on polyethylene membrane surface for obtaining blood cell adhesion resistance. *Colloids Surf B Biointerfaces* **18**: 325-35, 2000
- 24) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nat Mater* **3**: 829-36, 2004
- 25) Ishihara K, Miyazaki H, Kurosaki T, et al: Improvement of blood compatibility on cellulose dialysis membrane. III. Synthesis and performance of water-soluble cellulose grafted with phospholipid polymer as coating material on cellulose dialysis membrane. *J Biomed Mater Res* **29**: 181-8, 1995
- 26) Ishihara K, Nomura H, Mihara T, et al: Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J Biomed Mater Res* **39**: 323-30, 1998
- 27) Kihara S, Yamazaki K, Litwak K, et al: In vivo evaluation of a MPC polymer coated continuous flow left ventricular assist system. *Artif Organs* **27**: 188-92, 2003
- 28) Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW: Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre-and post-implantation. *Biomaterials* **23**: 1697-706, 2002
- 29) 茂呂 徹: 人工関節～新素材採用で長寿命化に成功. *治療* **87**: 1642-5, 2005
- 30) 茂呂 徹: ナノ表面制御による新しい人工股関節の開発. *リウマチ科* **33**: 639-45, 2005
- 31) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al: New biocompatible and wear-resistant articulating surface of artificial joints for preventing aseptic loosening. *Proceedings of 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* 2005, 408.
- 32) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al: Biocompatible polymer grafting inhibits loosening of artificial joint based on macrophage activation. *Proceedings of 72nd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2005, 318.
- 33) Kokubo T, Miyaji F, Kim HM, et al: Spontaneous formation of bonelike apatite layer on chemically treated titanium metals. *Journal of the American Ceramic Society* **79**: 1127-9, 1996
- 34) Nishiguchi S, Nakamura T, Kobayashi M, et al: The effect of heat treatment on bone-bonding ability of alkali-treated titanium. *Biomaterials* **20**: 491-500, 1999
- 35) Nishiguchi S, Fujibayashi S, Kim HM, et al: Biology of alkali- and heat-treated titanium implants. *J Biomed Mater Res A* **67**: 26-35, 2003
- 36) 中村孝志, 川那辺圭一, 田村治郎, 他: アルカリ加熱処理を施したチタンセメントレス人工股関節の治療成績. *新医療*

機器研究 9: 59-67, 2004

- 37) Malchau H, Herberts P, Eisler T, et al: The Swedish Total Hip Replacement Register. *J Bone Joint Surg Am* **84**: 2-20, 2002
- 38) Ostendorf M, Johnell O, Malchau H, et al: The epidemiology of total hip replacement in The Netherlands and Sweden: present status and future needs. *Acta Orthop Scand* **73**: 282-6, 2002
- 39) Puolakka TJ, Pajamaki KJ, Halonen PJ, et al: The Finnish Arthroplasty Register: report of the hip register. *Acta Orthop Scand* **72**: 433-41, 2001
- 40) Smabrekke A, Espehaug B, Havelin LI, et al: Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31, 745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2001. *Acta Orthop Scand* **75**: 524-32, 2004
- 41) Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, et al: The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73,000 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 2000, **71**: 337-53.
- 42) Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, et al: The type of cement and failure of total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* **84**: 832-8, 2002



ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした 耐摩耗人工股関節の創製

茂 呂 徹*

JJSB

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

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

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

Toru Moro*

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

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

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

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

人工関節の弛みの機序と抑制のための研究

1. 弛みの機序

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

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

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



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

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

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

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

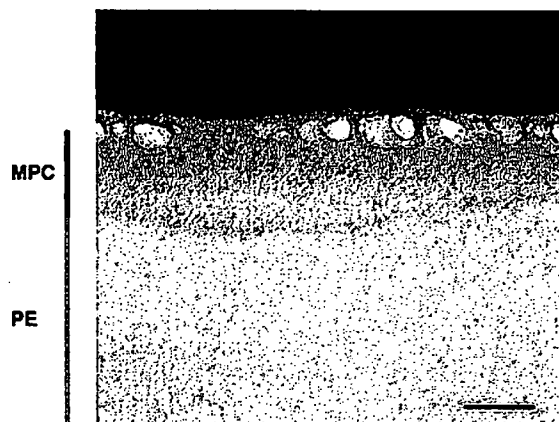


図2 ポリエチレンライナー表面のFE-TEM像
(Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)

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

2. 生体の関節軟骨表面の構造

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

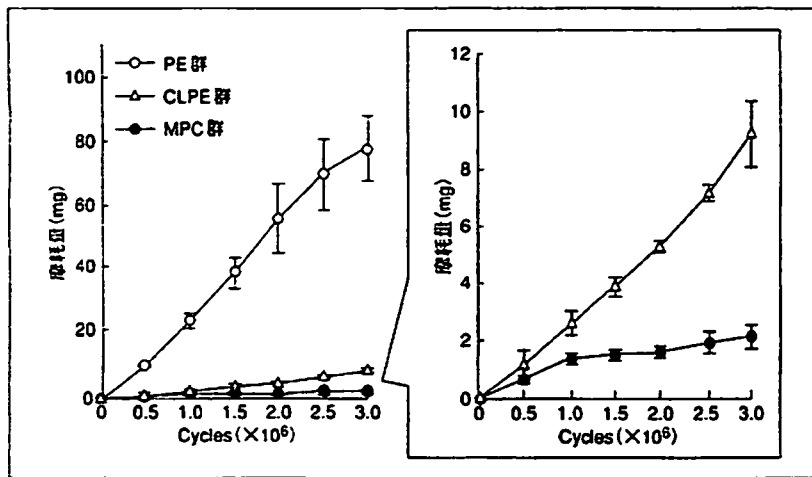


図3
ポリエチレンライナーの摩耗量
(Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)
MPC群の摩耗量はPE群の1/40,
CLPE群の1/4と著明に抑制された。

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

人工股関節摺動面のMPCポリマー処理

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

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

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

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

耐摩耗特性の評価

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

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

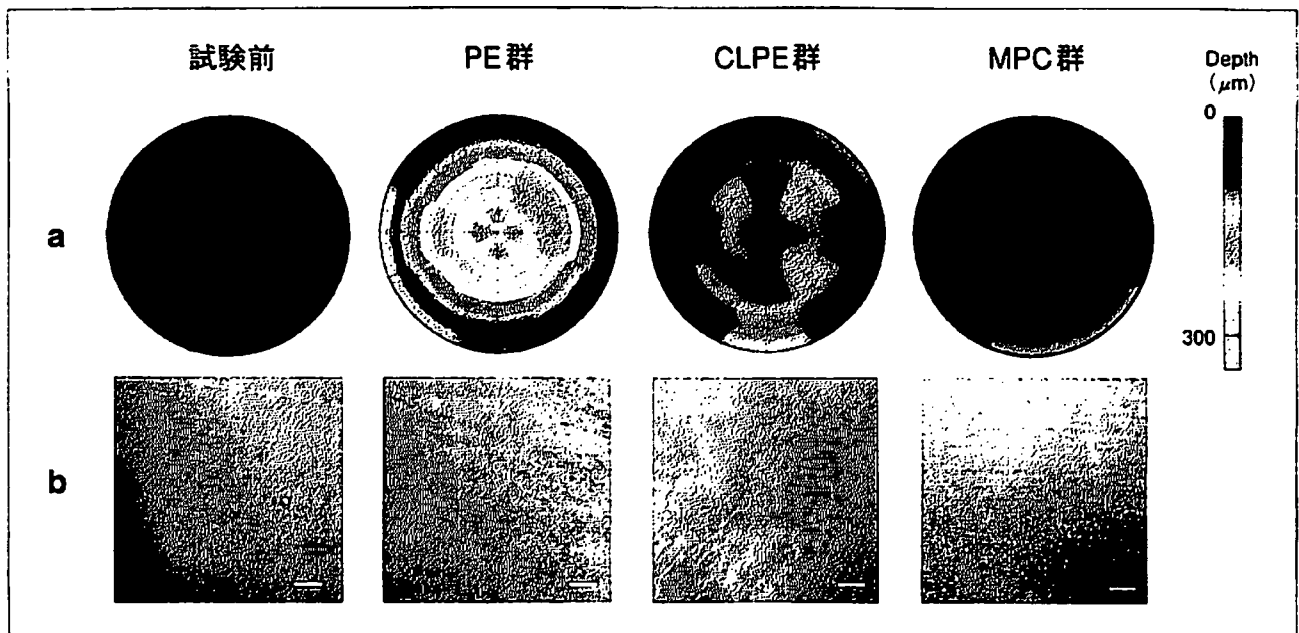


図4 シミュレーター試験後のポリエチレンライナー表面の解析 (Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)
 a: 三次元解析の結果, MPC群ではほとんど摩耗がみられない。
 b: SEM観察の結果, MPC群では同心円状の研磨痕が残存している。(Scale bars 500 μ m)

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

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

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

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

摩耗粉が骨吸収に与える影響の評価

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

1. *In vitro*マウス骨吸収モデル

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

ついで、MPC微粒子あるいは未処理微粒子をマウ

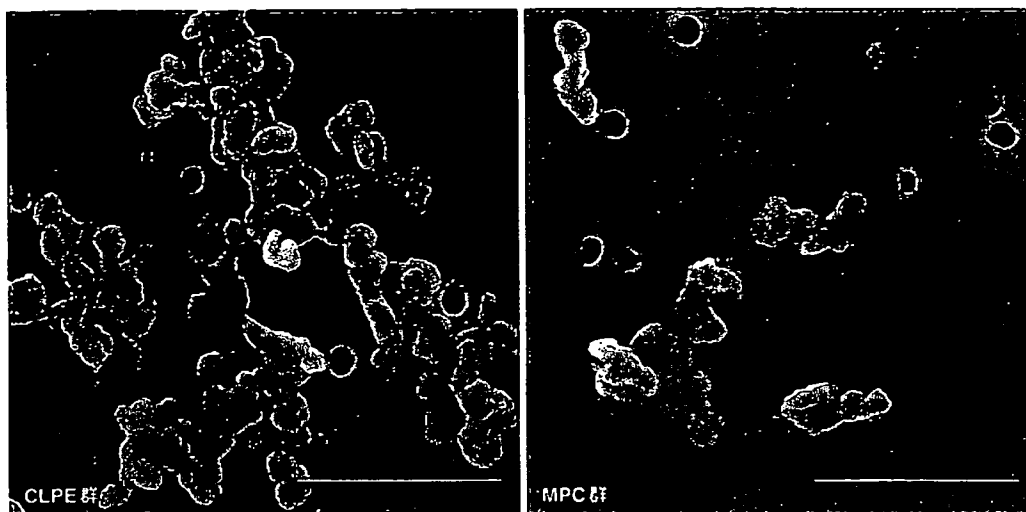


図5 摩耗粉のSEM像 (茂呂 徹・他, 2004¹⁴⁾より一部改変)
 摩耗粉の95%以上はサブミクロンのサイズであり、摩耗粉の粒径分布・形状に明らかな差はみられなかった。(Scale bars 1 μm)

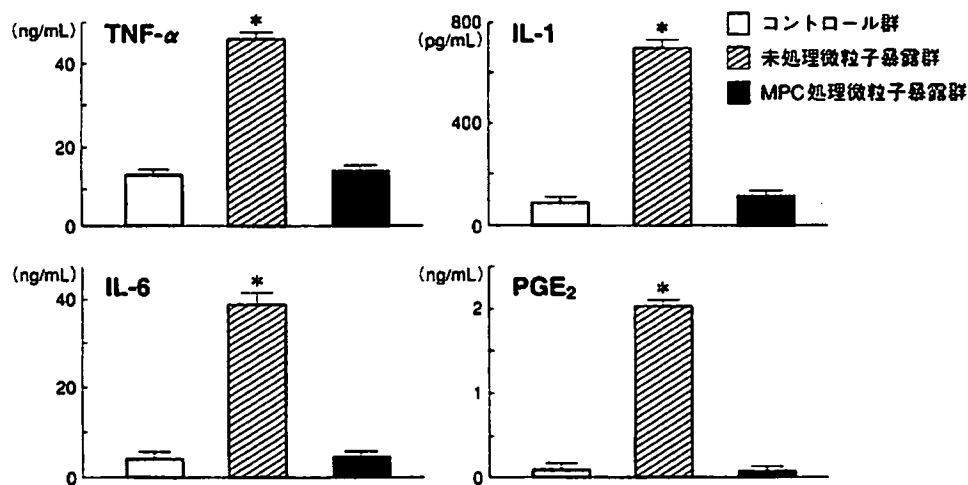


図6 *In vitro* マウス骨吸収モデルの結果 (Moro T et al., 2004¹⁵⁾より一部改変)
 MPC 処理微粒子を曝露した群では骨吸収を誘導する液性因子の分泌が抑制された。

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

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

未処理微粒子曝露群による破骨細胞形成・活性

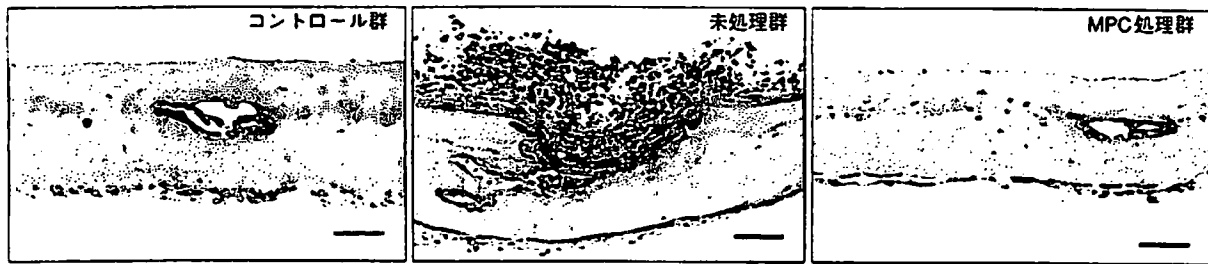


図7 *In vivo* マウス骨吸収モデルの結果 (Moro T et al., 2004¹²⁾より一部改変)
MPC処理微粒子を移植した群では破骨細胞形成、骨吸収が誘導されなかった。(Scale bars 100 μ m)

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

2. *In vivo* マウス骨吸収モデル

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

おわりに

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

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

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

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

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

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

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

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

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

文 献

- 1) Chamley J: Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet* 1961, 1 (7187): 1129-1132.
- 2) Wroblewski BM, Fleming PA, Siney PD: Charnley low-frictional torque arthroplasty of the hip. 20-to-30 year results. *J Bone Joint Surg Br* 1999, 81 (3): 427-430.
- 3) Harris WH: Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin Orthop* 2001, 393: 66-70.
- 4) Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, Hallab NJ, Glant TT: Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001 (393): 71-77.
- 5) 茂呂 徹: 高潤滑人工関節インターフェイス、バイオマテリアル 2005, 4: 296-302.
- 6) Hills BA, Butler BD: Surfactants identified in synovial fluid and their ability to act as boundary lubricants. *Ann Rheum Dis* 1984, 43 (4): 641-648.
- 7) Kirk TB, Wilson AS, Stachowiak GW: The morphology and composition of the superficial zone of mammalian articular cartilage. *J Orthop Rheumatol* 1993, 6 (21): 21-28.
- 8) Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. *Polym J* 1990, 22: 355-360.
- 9) Ishihara K, Nomura H, Mihara T, Kurita K, Iwasaki Y, Nakabayashi N: Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J Biomed Mater Res* 1998, 39 (2): 323-330.
- 10) Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW: Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. *Biomaterials* 2002, 23 (7): 1697-1706.
- 11) Ishihara K, Iwasaki Y, Ebihara S, Shindo Y, Nakabayashi N: Photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on polyethylene membrane surface for obtaining blood cell adhesion resistance. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000, 18 (3-4): 325-335.
- 12) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takigawa Y, Matsushita T, Chung UJ, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nat Mater* 2004, 3 (11): 829-836.
- 13) 茂呂 徹: 新素材による人工股関節の開発。整・災外 2005, 48: 245-250.
- 14) 茂呂 徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口 浩, 石原一彦: ポリエチレンライナー表面のMPC処理は人工股関節の弛みを抑制する。 *Hip Joint* 2004, 31: 469-474.
- 15) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: New biocompatible and wear-resistant articulating surface of artificial joints for preventing aseptic loosening. *Proceedings of 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* 2005: 408.
- 16) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible polymer grafting inhibits loosening of artificial joint based on macrophage activation. *Proceedings of 72nd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2005: 318.

MPC ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理

高取吉雄¹, 茂呂 徹¹, 川口 浩¹, 中村耕三¹, 石原一彦², 高玉博朗³, 山脇 昇⁴¹ 東京大学大学院医学系研究科整形外科² 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻³ 財団法人ファインセラミックスセンター試験研究所⁴ 日本メディカルマテリアル株式会社

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

対象および方法

(1) 生物学的実験

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

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

(2) シミュレータ実験

クロスリンクポリエチレンのライナーとコバルトクロム合金の骨頭 (直径 26 mm) を用いて, ウシ血清を添加した液中で股関節用シミュレータを運転した。10 万サイクルごとにライナーの重量を計測し, 100 万サイクルまで運転した。実験終了時にライナー摺動面の三次元計測と走査電子顕微鏡による観察を行った。

結 果

(1) 生物学的実験

A 食食実験

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

B サイトカイン測定

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

C 破骨細胞形成能

微粒子を添加しなかった群と比べ, 対照群では約 7 倍の

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

D 骨吸収能

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

(2) シミュレータ実験

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

考 察

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

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

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

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

結 語

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

文 献

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

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

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

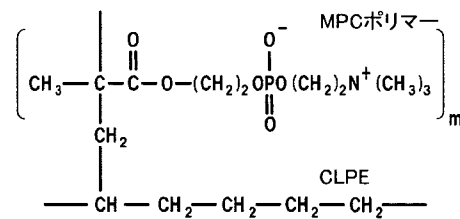


図1 CLPE-g-MPCの構造。

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。

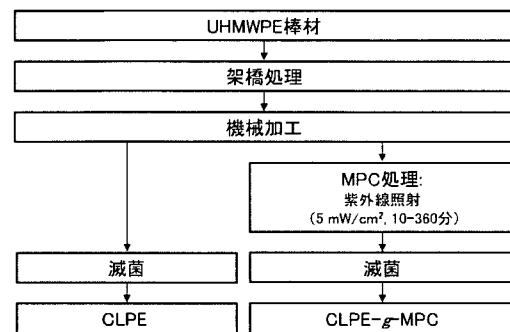


図2 CLPE-g-MPCの製造工程。

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のそれの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

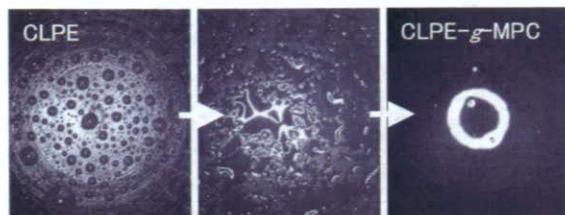


図3 スプレー後のCLPEおよびCLPE-g-MPC表面イメージ。

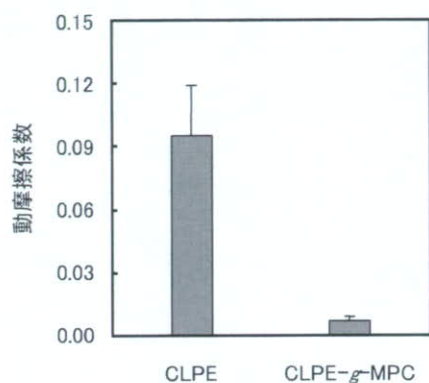


図4 Ball-on-Flat試験によるCLPEおよびCLPE-g-MPCの動摩擦係数。

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

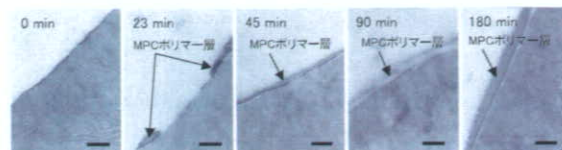


図5 異なる照射時間にて処理したCLPE-g-MPC断面の透過電子顕微鏡写真。スケールバー：200nm。

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。

リン酸指数 =

$$(1080\text{cm}^{-1}\text{ピーク強度}) / (1460\text{cm}^{-1}\text{ピーク強度})$$

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

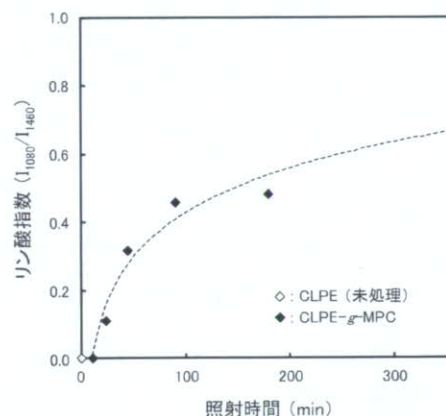


図6 異なる照射時間にて処理したCLPE-g-MPC表面のリン酸指数。

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）。

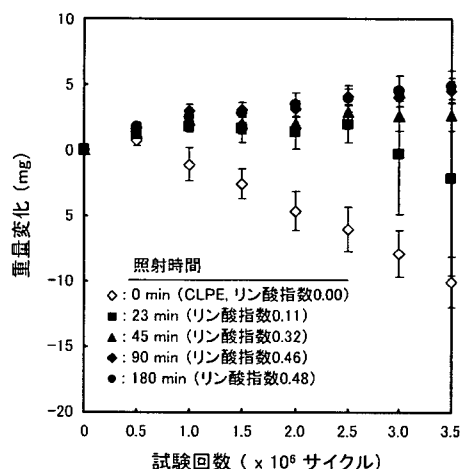


図 7 人工股関節シミュレーション試験による CLPE-*g*-MPC の摩耗特性。

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

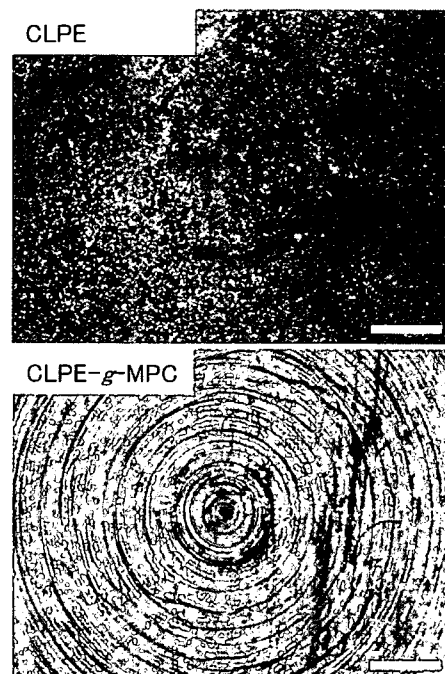


図 8 形状回復後（人工股関節シミュレーション試験後）の CLPE および CLPE-*g*-MPC の摩耗部表面。スケールバー：400 μ m。

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).