

- International Society for Technology and Arthroplasty (ISTA). 2008.10.2-4. (Seoul, Korea).
- 15) Tsutsumi Y, Takano Y, Doi H, Noda K, Hanawa T. Corrosion behavior of Zr-Pt and Zr-Pd alloys for biomaterials in simulated body fluid. Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-State Science (PRIME2008). 2008.10. (Hawaii, U.S.A)
  - 16) Tanaka Y, Kondo R, Tsutsumi T, Doi H, Nomura N, Hanawa T. Magnetic susceptibility of Zr-Nb alloys to prevent artifacts in MRI. 4th International Symposium on Designing, Processing and Properties of Advanced Engineering Materials. 2008.11. (Nagoya, Japan)
  - 17) Kondo R, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Ikeda M, Hanawa T. Corrosion resistance and mechanical properties of dental cast Zr-Nb-Pt and Zr-Nb-Pd ternary alloys. 4th International Symposium on Designing, Processing and Properties of Advanced Engineering Materials. 2008.11. (Nagoya, Japan)
  - 18) Nomura N, Tagiri J, Jin T, Lee S-H, Hanawa T, Chiba A. Effect of boron and nitrogen addition on microstructure and mechanical properties of Co-29Cr-6Mo alloys for biomedical applications. 4th International Symposium on Designing, Processing and Properties of Advanced Engineering Materials. 2008.11. (Nagoya, Japan)
  - 19) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: The effect of biocompatible polymer grafting onto polyethylene liner surface: Improvement of lubricity regardless of the characteristics of bearing materials. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009.2.22-25 (Las Vegas, USA)
  - 20) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Brush-like structure only gives high durability to cross-linked polyethylene among various surface-modified layers with MPC polymer. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009.2.22-25 (Las Vegas, USA)
  - 21) Oonishi H, Kim SC, Kyomoto M, Iwamoto M, Ueno M, Oonishi H: Alumina ceramics versus metallics; comparison of roundness and roughness of retrieved femoral heads. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society

(ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)

- 22) Oonishi H, Kim SC, Kyomoto M, Iwamoto M, Ueno M, Oonishi H: In vivo wear and oxidation degradation of retrieved highly cross-linked polyethylene cup against ceramic femoral head. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)

製造方法」

発明者: 京本政之、石原一彦

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 2008-330513

出願日: 2008. 12. 25

### ③ シンポジウム

- 1) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、金野智浩、京本政之、山脇昇、橋本雅美、苅田達郎、伊藤英也、齋藤貴志、中村耕三、高取吉雄: MPC ポリマーの表面処理による低摩耗型人工関節. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 発明の名称: 「グラフト重合方法およびその生成物」  
発明者: 京本政之、石原一彦  
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 2008-298267  
出願日: 2008. 11. 21
- 2) 発明の名称: 「ポリマー摺動材および人工関節部材」  
発明者: 京本政之、石原一彦  
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 2008-330504  
出願日: 2008. 12. 25
- 3) 発明の名称: 「医療器具及びその

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 川口 浩（東京大学医学部附属病院 准教授）  
岩崎泰彦（関西大学化学生命工学部 准教授）

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 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。骨頭には耐脱臼性を高めるために臨床で使用されている 22 または 26 mm よりも大きい 40 mm の骨頭径のものを使用した。その結果、MPC ポリマー処理により、骨頭径が増加しても CLPE ライナーの摩耗粉の発生量は大幅に低減した。摩耗粉の形状に関しては、MPC-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、対照として用いた CL-PE ライナーの場合は顆粒状と繊維状のものが混在していた。しかし粒径分布に関しては、MPC-CL-PE の場合、 $0.5\ \mu\text{m}$  以下のものが大多数を占め、平均粒径は約  $0.2\ \mu\text{m}$  であった。一方、CL-PE の場合の場合には  $0.5\sim 4\ \mu\text{m}$  の範囲の粒子が多く観察され、平均粒径は約  $0.4\ \mu\text{m}$  であった。また、摩耗粉個数に関しては、CL-PE と比較すると約 1/15 であることがわかった。本研究の結果により、MPC ポリマー処理 CLPE ライナーの場合、骨頭径が増加しても摩耗粉の発生量の増加はほとんどなく、さらに 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の臨床応用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には、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。

以前、我々は臨床で使用されている直径が26mmの骨頭を相手材として用いた場合に、クロスリンクポリエチレン(CL-PE)の耐摩耗性がMPCポリマーで処理すると著しく上昇することを報告した。このような人工股関節に、さらに、安定性(耐脱臼性)を付与することができれば、高齢者用の寝たきり予防に非常に役立つことが期待される。そのためには、骨頭径を臨床で使用されている場合よりも大きくする必要はある。しかし、大径骨頭を相手材として使用した場合の、CL-PEライナーへのMPC処理効果は未だ明らかにされていない。

そこで本研究では、大径骨頭を用いて股関節シミュレーター試験を行い、摩耗試験で発生する摩耗粉の回収を試みた。大径骨頭を用いた場合に、CL-PEライナーへのMPC表面処理が摩耗動態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)にMPCポリマー処理を行ったライナー(MPC-CL-PE)と対照としてCL-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場合のUV照射時間を1.5時間とした。



(a) 股関節シミュレーター全体像



(b) 試験片と環境槽

図1 シミュレーターの外観

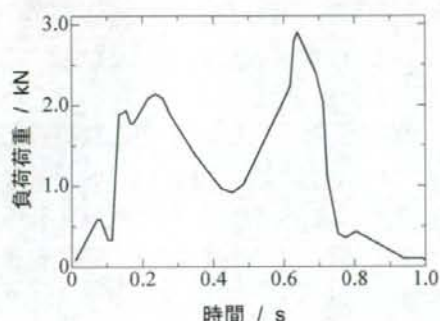


図2 荷重波形

## (2) 摩耗試験

摩耗試験は、図1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 ( $\text{NaN}_3$ ) 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1.8と2.7 kNの2つのピークをもつDouble Peak

Paulの歩行条件 (図2) 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100万サイクルまで行った。骨頭には、直径40 mmのコバルトクロムモリブデン合金製 (CoCr) 骨頭を使用した。

## (3) 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  $\text{g}/\text{cm}^3$ のシヨ糖/蒸留水混合液10 mlと0.919  $\text{g}/\text{cm}^3$  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  $\text{g}/\text{cm}^3$  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  $\text{g}/\text{cm}^3$  IPA/蒸留水混合液10 mlを注ぎ、次に0.919  $\text{g}/\text{cm}^3$  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  $\text{g}/\text{cm}^3$  と0.919  $\text{g}/\text{cm}^3$  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  $\mu\text{m}$



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、10,000 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 1/10 倍 (試験後の潤滑液の 10 ml 中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

まず摩耗試験の結果、骨頭に直径が 40 mm の Co-Cr を使用した場合、ライナーの MPC 処理により耐摩耗性が大きくなることがわかった。

摩耗試験を 100 万回行った CL-PE および MPC-CL-PE ライナーから発生した摩耗粉の SEM 写真を図 3~8 に示す。Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE ライナーから発生した摩耗粉では、顆粒状および繊維状のものが観察され、1 視野に非常に多数の摩耗粉が観察された。しかし、Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた MPC-CL-PE ライナーからは、摩耗粉をほとんど観察することができなかった。

表 1 に、Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE および MPC-CL-PE ライナーに対して、摩耗試験を 100 万回行った後の潤滑液中の摩耗粉の個数、粒径、ECD、総面積、円環性およびアスペクト比を示す。まず、個数および総面積の場合には、CL-PE > MPC-CL-PE の順に減少することがわかった。この結果は、ライナーの耐摩耗性のそれと一致していた。粒径および ECD に関しては、CL-PE ライナーの場合の方が大きい値を示し、それぞれ約 0.41  $\mu\text{m}$  および 0.25  $\mu\text{m}$  であった (試験回数 100 万回)。MPC-CL-PE ライナーの場合の粒径および ECD は、それぞれ約 0.22  $\mu\text{m}$  および 0.14  $\mu\text{m}$  であった (試験回数 100 万回)。円環性に関しては、MPC-CL-PE ライナーの方が大きい値で 1 に近い値を示すことから、より真円に近いことがわかった。アスペクト比に関しては、CL-PE ライナーの場合

には2.50であり、MPC-CL-PEライナーの場合には2.26であった。

Co-Cr大径骨頭と組み合わせた各ライナーから発生した摩耗粉の粒径分布を図9に示す。CL-PEライナー場合は、粒径が0.5～7 $\mu\text{m}$ の摩耗粉が存在し、特に1 $\mu\text{m}$ の割合が最も高かった。MPC-CL-PEライナーの場合には、0.5～1.5 $\mu\text{m}$ の摩耗粉が存在し、0.5 $\mu\text{m}$ の割合が最も大きかった。また、ECDに関しては、何れのライナーの場合も、0.2～0.4 $\mu\text{m}$ の存在割合が最も高かったが、CL-PEの方がMPC-CL-PEより大きい値を示した(図10)。円環性に関しては、CL-PEの場合0.15を示す、繊維状の形状の物が多かったのに対し、MPC-CL-PEライナーの場合には、0.80～1.0の範囲の真円に近い物がほとんどであった(図11)。最後にアスペクト比の場合も、CL-PEおよびMPC-CL-PEライナーの場合も2～6の範囲の摩耗粉が100%を占めた。しかし、MPC-CL-PEライナーに関しては、17程度のアスペクト比を示すものもわずかに存在した(図12)。

以上のように、Co-Cr大径骨頭と組み合わせたCL-PEおよびMPC-CL-PEライナーの摩耗性と摩耗粉の定量分析から、CL-PEライナーのMPC処理により耐摩耗性が著しく向上することがわかった。

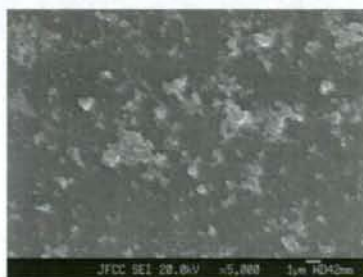
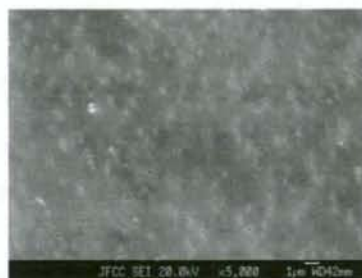
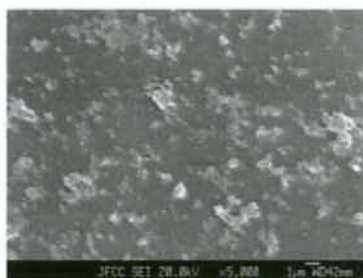


図 3 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた  
CL-PE ライナーから発生した  
摩耗粉 (5,000 倍)  
(白い部分:摩耗粉)

図 4 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた  
MPC-CL-PE ライナーから発生  
した摩耗粉(5,000 倍)  
(白い部分:摩耗粉)



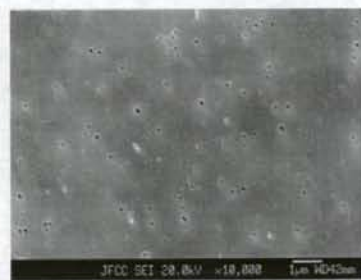
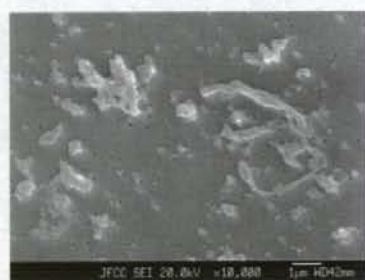
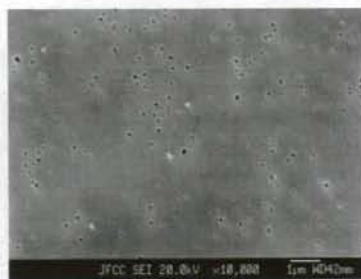
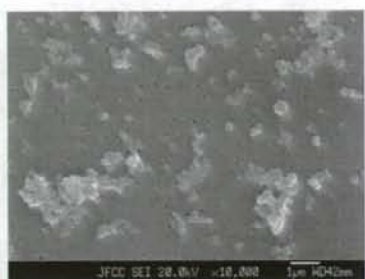


図 5 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた  
CL-PE ライナーから発生した  
摩耗粉 (10,000 倍)  
(白い部分:摩耗粉)

図 6 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた  
MPC-CL-PE ライナーから発生  
した摩耗粉(10,000 倍)  
(白い部分:摩耗粉)

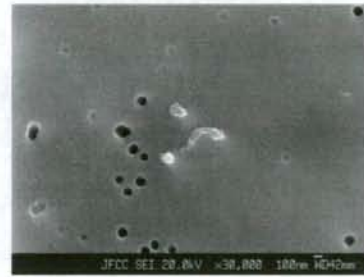
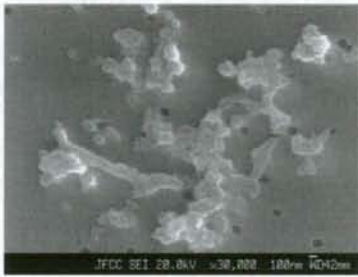
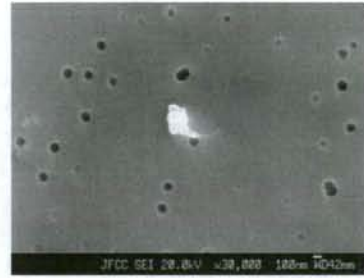
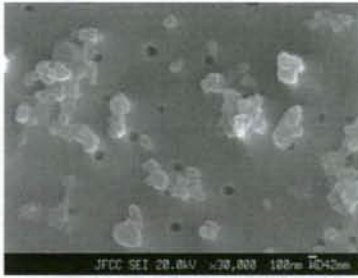


図 7 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた  
CL-PE ライナーから発生した  
摩耗粉 (30,000 倍)  
(白い部分:摩耗粉)

図 8 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた  
MPC-CL-PE ライナーから発生  
した摩耗粉(30,000 倍)  
(白い部分:摩耗粉)

表 1 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE および MPC-CL-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	CL-PE	MPC-CL-PE
個数 /(個/ml)	420	29
粒径 / $\mu\text{m}$	$0.41 \pm 0.53$	$0.22 \pm 0.13$
ECD	$0.25 \pm 0.28$	$0.14 \pm 0.08$
総面積 /( $\mu\text{m}^2/\text{ml}$ )	45.5	0.6
円環性	$0.76 \pm 0.27$	$0.88 \pm 0.17$
アスペクト比	$2.50 \pm 1.10$	$2.26 \pm 0.76$

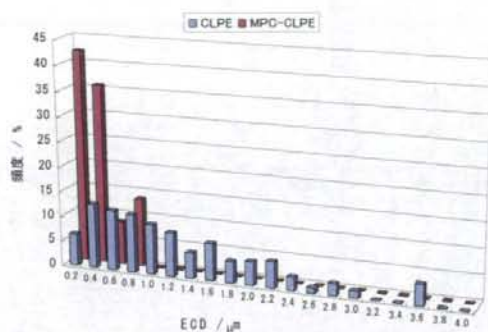


図 10 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE および MPC-CL-PE ライナーから発生した摩耗粉の ECD 分布

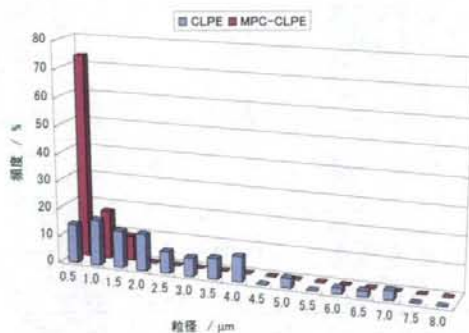


図 9 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE および MPC-CL-PE ライナーから発生した摩耗粉の粒径分布

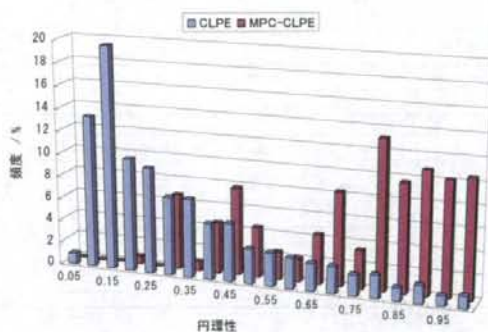


図 11 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE および MPC-CL-PE ライナーから発生した摩耗粉の円環性分布



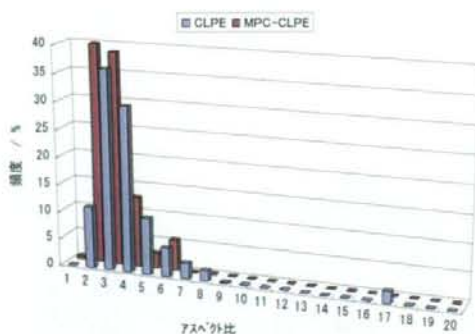


図 12 Co-Cr 大径骨頭と組み合わせた CL-PE および MPC-CL-PE ライナーから発生した摩耗粉のアスペクト比分布

#### 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 CL-PE < MPC-CL-PE であることが明らかになった。

上記2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 CL-PE ライナーの摩耗粉の個数および面積も減少し、それぞれ未処理の 1/15 および 1/75 になることがわかった。

従って、大径骨頭を用いた場合も 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。これは、CL-PE ライナー表面に高密度に形成された MPC ポリマー層が非常に水との親和性が高いた

めに潤滑作用を示し、吸着した水分子が相手材である骨頭と MPC ポリマー層との相互作用を減らすためと考えられる。

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、安定性と耐摩耗性を併せ持つ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 CL-PE ライナーの安定性と耐摩耗性を向上させるために、まず相手材として 40 mm 直径のコバルトクロム合金を用い、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 CL-PE ライナーに施すことにより、摩耗粉の産生量を著しく低減可能であることを明らかにした。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、高齢者の寝たきり予防に役立つ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. 論文発表

- 1) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, 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* 84: 320-327, 2008.
- 2) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and 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* 86: 439-47, 2008.
- 3) Kawaguchi H: Endochondral ossification signals in cartilage degradation during osteoarthritis progression in experimental mouse models. *Mol Cells* 25: 1-6, 2008.
- 4) Iwasaki Y, Omichi Y, Iwata R: Site-specific dense immobilization of antibody fragments on polymer brushes supported by silicone nanofilaments. *Langmuir* 24:8427-8430, 2008.
- 5) Fujii K, Matsumoto H, Koyama Y, Iwasaki Y, Ishihara K, Takakuda K: Prevention of Biofilm Formation with a Coating of 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer. *J Vet Med Sci* 70(2): 167-173, 2008.
- 6) Kawaguchi H: Regulation of osteoarthritis development by Wnt- $\beta$ -catenin signaling through the endochondral ossification process. *J Bone Miner Res* 24: 8-11, 2009.
- 7) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and 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) Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UI, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, and 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 press).
- 9) Kyomoto M, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K. Superlubricious surface mimicking articular cartilage by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on orthopaedic metal bearings. *J Biomed Mater Res A* (in press).
- 10) Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, and Takatori Y: Wear



resistance of artificial hip joints with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafted polyethylene: Comparisons with the effect of polyethylene cross-linking and ceramic femoral heads. *Biomaterials* (in press).

## 2. 学会発表

### ① 国内学会

- 1) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、川口浩: 生体適合性ポリマーハイドロゲルによる癒着防止効果の検討. 第51回日本手の外科学会学術集会. 2008. 4. 17-18 (つくば)
- 2) 中村耕三、川口浩、吉村典子、阿久根徹、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦: 変形性膝関節症: その課題とアプローチの現状 (プレナリーレクチャー) 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2008. 4. 20-23. (札幌)
- 3) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、山本基、荻田達郎、伊藤英也、金野智浩、京本政之、山脇昇、中村耕三、川口浩: 人工股関節のポリエチレンライナーにMPC処理を加える範囲が摩耗抑制効果に与える影響. 第81回日本整形外科学会学術総会. 2008. 5. 22-25 (札幌)
- 4) 川口浩、村木重之、岡敬之、阿久根徹、馬淵昭彦、中村耕三、吉村典子: 変形性関節症の大規模臨床統合データベースの構築と、これを用いた観察疫学・ゲノム疫学研究. 第81回日本整形外科学会学術総会. 2008. 5. 22-25 (札幌).
- 5) 川口浩: 変形性関節症: その病態解明・診断・治療の最前線. 福岡県臨床整形外科医会. 2008. 6. 7 (博多).
- 6) 川口浩: 変形性関節症: 研究・診療の現状と問題点 (シンポジウム: 骨粗鬆症と変形性関節症: 研究と診療の最前線). 第50回日本老年医学会学術集会・総会. 2008. 6. 19-21 (千葉).
- 7) 岩崎泰彦: 細胞膜表層に学ぶ生体機能高分子界面の構築と機能. 第54回高分子研究発表会. 2008. 7. 18. (神戸)
- 8) 中井康介、岩崎泰彦: ポリマーブラシを用いたリン脂質二分子膜アレイの調製. 第54回高分子研究発表会. 2008. 7. 18. (神戸)
- 9) 岩崎泰彦、河北崇、秋吉一成: 刺激応答性ポリリン酸エステル合成と特性. 第37回医用高分子シンポジウム講演要旨集. 2008. 7. 28-29. (東京)
- 10) 川口浩: 変形性関節症研究の現状と問題点 (シンポジウム: プロテオーム解析技術の新展開: 創薬ターゲット/臨床マーカー発見を目指して). 日本ヒトプロテオーム機構第6回大会. 2008. 7. 29-30 (大阪).
- 11) 川口浩: 変形性関節症 up-to-date: 診断と治療の最前線. 第1回TCOA (東京都臨床整形外科医会) up-to-date セミナー. 2008. 8. 30 (東京).
- 12) 川口浩: 変形性関節症 - その病態解明・診断・治療の最前線 (ランチョンセミナー). 第36回九州リウマチ学会. 2008. 9. 6-7 (佐賀).
- 13) 京本政之、茂呂徹、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: MPCポリマーによる高潤滑インターフェイスが長寿命型人工



- 関節を実現する. 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム, 2008. 9. 23 (東京)
- 14) 雑賀健一、京本政之、茂呂徹、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: 高潤滑性ポリマーを用いた光開始グラフト重合法による長寿命型人工関節の開発. 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム, 2008. 9. 23 (東京)
  - 15) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、森崎裕、金野智浩、吉河美都奈、大山但、石原一彦、中村耕三、川口浩: 組織癒着防止効果を有する生体適合性 MPC ゲルの開発. 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム, 2008. 9. 23 (東京)
  - 16) 中井康介、岩崎泰彦: 高密度ポリマーブラシに支持されたリン脂質吸着膜の調製と解析. 第 57 回高分子討論会, 2008. 9. 24-26. (大阪)
  - 17) 川口浩: 変形性関節症: その病態解明・診断・治療の最前線. 平成 20 年度 堺市医師会整形外科医会講演会, 2008. 10. 4 (大阪).
  - 18) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、中村耕三、川口浩: 腱癒着防止効果を有する生体内解離性 MPC ゲルの開発. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2008. 10. 23-24 (京都).
  - 19) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、京本政之、山本基、荻田達郎、伊藤英也、齊藤貴志、中村耕三、高取吉雄: 人工股関節ライナー表面の MPC グラフト処理による摩耗抑制効果: ライナーの架橋の有無および骨頭の材質による比較. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2008. 10. 23-24 (京都).
  - 20) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、森崎裕、大山但、吉河美都奈、金野智浩、中村耕三、川口浩、石原一彦: 生体内解離性ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果の組織学的・分子生物学的検討. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008. 11. 17-18. (東京)
  - 21) 京本政之、茂呂徹、岩崎泰彦、宮路史明、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: リン脂質グラフトポリマーによる超潤滑性 Co-Cr-Mo 合金表面の創製. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008. 11. 17-18. (東京)
- ② 国際学会
- 1) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Grafting of biocompatible polymer on the liner surface for extending longevity of artificial hip joints. 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
  - 2) Iwasaki Y, Enomoto S, Wachiralarpphaithoon C, Akiyoshi K: Biodegradable thermoresponsive phosphoesters. 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
  - 3) Kyomoto M, Moro T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nanometer-scale high lubricious surface modification extends the durability of

- artificial joint. 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 4) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Investigation of biodissociated phospholipid polymer hydrogel that prevents tissue adhesion without impairing healing. 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 5) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer grafting on liner surface of artificial hip joints enhances the wear resistance independently of liner cross-linking of femoral head material. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9. 18-21 (Rome, Italy).
- 6) Kawaguchi H: Transcriptional regulation of osteoarthritis progression (Symposium: Update on Osteoarthritis: from Bench to Bedside - APLAR-OARSI Co-Sponsored Symposium). The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9. 23-27 (Yokohama, Japan).
- 7) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: The effect of biocompatible polymer grafting onto polyethylene liner surface: Improvement of lubricity regardless of the characteristics of bearing materials. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 8) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Anti-adhesion effect without impairing healing of biocompatible phospholipid polymer hydrogel. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 9) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Brush-like structure only gives high durability to cross-linked polyethylene among various surface-modified layers with MPC polymer. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- ③ シンポジウム
- 1) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、金野智浩、京本政之、山脇昇、橋本雅美、苅田達郎、伊藤英也、齋藤貴志、中村耕三、高取吉雄: MPC ポリマーの表面処理による低摩耗型人工関節。日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008。2008. 11. 17-18。(東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況なし



分担研究報告書

関節摺動面の安定性の検討

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）  
                  荻田達郎（東京大学医学部附属病院 講師）

研究要旨：人工股関節手術後に高齢者の歩行能力を回復させ、将来の寝たきりを予防するには、訓練を早期に開始しなければならない。このためには、人工股関節の特性として、脱臼をしない安定性と、弱い筋力でも可動域を獲得できるという性能が必要である。

われわれは、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、ナノメートルオーダーのリン脂質層に着目し、生体適合性と潤滑特性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーでライナー表面にナノレベルの処理を加える、長寿命型の人工股関節を創出した。

本研究の目的は、関節摺動面の安定性・吸着性を向上するため、人工股関節のインプラントの形状を改良することである。このため、今年度は、変形性股関節症患者の CT 画像を元に、当該患者の承諾を得て、三次元 Computer Aided Design (CAD) 立体デザインシステム、三次元積層造形法（ラビッドプロトタイプング）を用い石膏製の変形性股関節症三次元モデルを作製した。このモデルは、従来のモデルと異なり、実際の手術器具および人工股関節のインプラントを用い、手術のシミュレーションを行うことが可能であった。次年度以降は、このモデルを使用し、臼蓋コンポーネント、ライナー、大腿骨コンポーネント等、インプラントのデザインに改良を加え、関節摺動面の安定性・吸着性を向上する新しい人工股関節の形状を検討する予定である。

A. 研究目的

人工関節手術は、変形性関節症や関節リウマチなど疾患または外傷などにより喪失した関節の機能を再建する優れた治療法であり、我が国で年間約 13 万件の手術が行われている。高齢化が進む我が国において、高齢者の寝たきり予防に対する人工関節が果たす役割は益々大きくなっている。

人工股関節手術後に高齢者の歩行能力を回復させ、将来の寝たきりを予防す

るには、訓練を早期に開始しなければならない。しかし、高齢者は筋力低下していて関節を支持する力が弱く、脱臼の危険性が高い。また、このことは関節の可動域の獲得も困難にしている。言い換えれば、人工股関節を入れた高齢者が将来寝たきりになるのを予防するには、人工股関節の特性として、脱臼をしない安定性と、弱い筋力でも可動域を獲得できるという性能が必要である。

この問題の解決に、関節面を構成する



骨頭部分の大径化が有効であることは諸家が報告している。しかし体格の小さな日本人では、骨頭を大径化するには、対向して関節面を構成するポリエチレンライナーを相当に薄くせざるを得ない。また、大径化による接触面積の増加は、人工股関節の弛みの主因となる摩耗粉の産生増加の原因となる。この結果、現行の耐摩耗性では短期間に入れ換えの手術が必要になる可能性が高い。したがって、関節面の耐摩耗性、生体適合性、安定性を同時に達成することができる人工股関節が求められている。

われわれは、長寿科学総合研究事業、臨床応用基盤研究事業を通じて、耐摩耗性と生体適合性を両立した長寿命型人工股関節を創出した。この人工股関節は、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、ナノメートルオーダーのリン脂質層に着目して創出したもので、10~15年といわれる人工股関節の寿命を飛躍的に延長させる目的で、生体適合性と潤滑特性に優れた2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーでライナー表面にナノレベルの処理を加える、独自の新技术を用いたものである。平成19年から東京大学医学部附属病院などで治験が開始されている。本研究の目的は、この技術の新たな可能性に着目し、さらに安定性に優れ、高齢者の寝たきり予防に役立つ革新的な人工股関節を開発することである。

本研究では、関節摺動面の安定性・吸着性を向上するためインプラントの形状を改良することを目的とし、今年度は平成21年度以降のコンポーネント形状の検討に使用するため、変形性股関節症患者のCT画像を元に、当該患者の承諾を得て三次元積層造形法(ラピッドプロトタイプング)を用いて股関節の三次元モデルを作製した。

## B. 研究方法

### 1. 対象症例

21年度以降のコンポーネント形状の検討に使用するため、変形性股関節症の中で最も頻度の高いCE角 $-10^{\circ}$ 以上 $10^{\circ}$ 以下の臼蓋形成不全を伴う症例を対象とした。人工股関節手術の対象は進行期から末期であるが、このような進行期のモデルを作製した場合骨頭側の変形が著しく、今回の検討には適さないため、X線像における病期は、初期から進行期の症例とした。また、同様の理由で、骨盤側、大腿骨側の骨切り術を受けた既往のない症例を対象とした。



図1. 対象となった症例の股関節症面像  
右側: CE角 $10^{\circ}$ の初期股関節症  
左側: CE角 $-10^{\circ}$ の進行期股関節症

### 2. CT撮影および三次元モデルの作製

上記1.の条件を満たす4症例について、当該患者の承諾のもとCT撮影を行った。CT装置はAquilion16(東芝社製)を使用、撮影条件は120 kv 300 mA、スライス幅0.5 mmヘリカルピッチ11とした。これらのデータをもとに、インクジェット粉末積層装置Z403 3D Printer(DICO社製)を利用し立体モデルを作製

した (図2)。

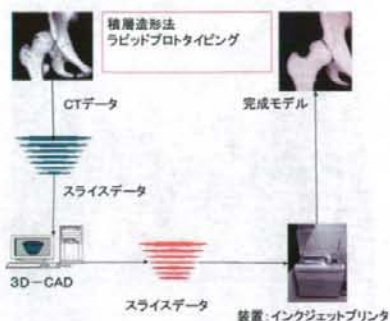


図2. 変形性股関節症三次元モデルの作製工程フロー

### C. 研究結果

撮影したCT画像(図3)はネットワーク(DICOM)によりデータ転送し、スライス画像より骨組織を描出するためのCT値を決め、得られた立体形状データをStandard Template Library(STL)形式ファイルとして出力した(図4、図5)。

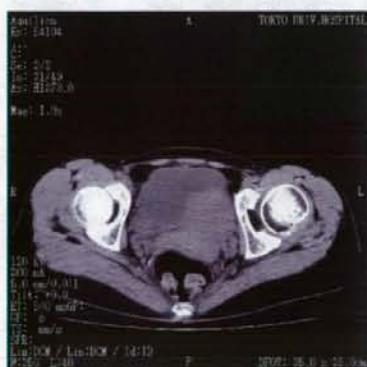


図3. 変形性股関節症例のCT像



図4-a. 変形性股関節症例の三次元CT像  
左股関節正面



図4-b. 変形性股関節症例の三次元CT像  
左股関節背面



図 4-c. 変形性股関節症例の三次元 CT 像  
左股関節外側



図 5-a. 変形性股関節症例の三次元 CT 像  
左股関節正面  
大腿骨頭を外したイメージ



図 4-d. 変形性股関節症例の三次元 CT 像  
左股関節内側



図 5-b. 変形性股関節症例の三次元 CT 像  
左股関節背面  
大腿骨頭を外したイメージ