

- patients: Application of fully automatic KOACAD system to OAI public data. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 15) Morita M, Yamada H, Yoshimura N, Date H, Oka H, Muraki S, Akune T, Ichinose H, Kawaguchi H, Nakamura K: Evaluation of the usefulness of biomarkers in knee osteoarthritis or lumbar spondylosis in mass cohort study of Japan. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 16) Fukai A, Kawamura N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Akt1 contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification. . 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 17) 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).
- 18) Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic severity of knee osteoarthritis with symptomatic parameters: The ROAD study. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9.23-27 (Yokohama, Japan).
- 19) Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Lateral joint space narrowing on radiographs predicts pain progression in knee osteoarthritis patients: Application of fully automatic KOACAD system to OAI public data. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9.23-27 (Yokohama, Japan).
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ikeda T, Kan A, Moro T, Ohba S, Ogata

N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi
H: Transcriptional Regulation of
Type X Collagen Expression and
Hypertrophic Differentiation of
Chondrocytes by Runx2 during
Osteoarthritis Progression. The
55th Annual Meeting of the
Orthopaedic Research Society (ORS),
2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)

吉河美都奈
出願番号: PCT/JP2008/071168
出願日: 2008. 11. 14

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: 「医療器具及びその製造
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) 発明の名称: 「組織癒着防止材および
関節拘縮防止材」
発明者: 石原一彦、金野智浩、茂呂徹、
石山典幸、川口浩、中村耕三、大山但、

分担研究報告書

MPCポリマーゲル合成の至適条件の決定
— ポリマー分子量の規定 —

分担研究者 石原一彦（東京大学大学院工学系研究科 教授）
三浦俊樹（東京大学医学部附属病院 助教）

研究要旨：本研究の目的は、生体組織との親和性（生体適合性と潤滑特性）に優れる高分子材料（MPC ポリマーゲル）を変形性関節症、骨折後の関節拘縮、外傷・手術後の組織癒着の治療法として臨床応用するために必要な基礎的検討を完成させることである。本年度はMPC ポリマーハイドロゲルを体内に埋植後の体外排泄を考慮してポリマー構造、とりわけ分子量を制御パラメーターとしたポリマーの低分子量化を中心に行った。MPC ポリマーの体外排泄を考慮すると分子量として10000以下が望ましい。ポリマー合成段階において重合開始剤の濃度およびモノマー濃度の割合を変化させることによって低分子量化について検討した。これらの検討の結果、ポリマー合成時の仕込み組成比によって、組成、分子量を制御することに成功し、その結果、体外排泄可能な分子量として推察できるポリマーを獲得することができた。ポリビニルアルコールとの混和によるゲル化現象、および解離過程も確認することができ、本年度の研究により、体外排泄可能なMPC ポリマーハイドロゲルの調製の最適化を行うことができた。

A. 研究目的

高齢者が自立喪失に陥っていく過程は二分される。一つは、変形性関節症（OA）等の慢性疼痛による廃用症候群として徐々に自立喪失に陥る例、もう一つは骨折等の外傷や手術、その後の関節拘縮・組織癒着により急激に自立喪失に陥る例である。そこで我々はこの問題の解決のための新規治療法として、優れた生体適合性と潤滑特性を発揮する高分子材料・2-メタクリロイルオキシエチルホスホリコリン（MPC）を一成分とするポリマーからなる生体内解離性ハイドロゲル（MPC ポリマーゲル）を創出した。

本研究の目的は、MPC ポリマーゲルを変形性関節症、骨折後の関節拘縮、外傷・手術後の組織癒着の治療法として臨床応用するために必要な基礎的検討を完成させることである。このため、今年度は、MPC ポリマーのゲル化特性と生体内からの離脱を考えた分子構造設計を行い、合成と構造解析を中心に研究を遂行した。

B. 研究方法

1) 低分子量化 MPC ポリマーの合成

MPC ポリマーの分子量として10000以下を獲得するためのポリマー合成、精製法の確立を行った。MPC ポリマーの重合時に要する重合開始剤として、 α, α' -

アゾビスイソブチロニトリルを選択した。重合開始剤の濃度、および仕込みモノマー濃度、組成を変化させて系統的に MPC ポリマー合成を行った。

2) ゲル解離特性の検討

5wt%の MPC ポリマー水溶液と 2.5wt%のポリビニルアルコール (PVA) 水溶液の等量混合により PMBV ハイドロゲルを調製した。これを種々の糖分子 (D-グルコース、D-ガラクトース、D-フルクトース) を含むリン酸緩衝溶液に浸漬し、37°Cに静置した。経時的にハイドロゲルの重量を計測し、重量変化率を求めることで PMBV ハイドロゲルの解離特性について検討した。

C. 研究結果

1) 低分子量化 MPC ポリマーの合成

ポリマー合成時における重合開始剤濃度と仕込みモノマー濃度の組成を変化させることで、得られるポリマーの分子量を制御することができる。本研究における MPC ポリマーの分子組成としては水溶性ポリマーである必要から親水性モノマーである MPC を 60 mol% 含み、親水性-疎水性のバランスを考慮して *n*-ブチルメタクリレート (BMA) を 30 mol%、他のポリオール化合物との架橋構造を形成させるためのビニルフェニルボロン酸 (VPBA) として 10 mol% を含む MPC ポリマー (PMBV、図 1) を合成した。

重合開始剤として代表的なアゾ系開始剤として知られる α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) を用いて合成した。得られたポリマーは水溶性であることを確認した。ポリマーの分子量解析をゲル浸透クロマトグラフィー法に基づき行った。表 1 に PMBV の重合結果を示す。また、¹H-NMR 測定に基づく構造解析の結果、重合時の仕込みモノマー組成に対応した組成であることを確認し

た。

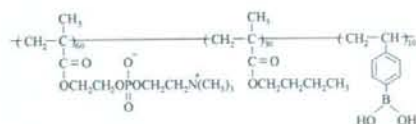


図 1. 水溶性 MPC ポリマーの化学構造式

サンプル	Mn	Mw	Mw/Mn	in polymer (mol%)		
				MPC	BMA	VPBA
PMBV-1	22000	44000	2.0	52	35	12
PMBV-2	10000	32000	3.2	53	38	9
PMBV-3	25000	60000	2.4	52	37	11
PMBV-4	34000	77000	2.3	48	36	16
PMBV-5	18000	33000	1.8	48	36	16
PMBV-6	34000	91000	2.7	51	38	11
PMBV-7	24000	61000	2.5	52	35	13
PMBV-8	21000	53000	2.5	52	36	12
PMBV-9	20000	55000	2.8	52	36	12
PMBV-10	22000	57000	2.6	55	37	8
PMBV-11	25000	68000	2.7	55	38	7
PMBV-12	9000	22000	2.4	54	36	10
PMBV-13	11000	22000	2.0	53	35	12
PMBV-14	17000	38000	2.2	55	37	8

表 1 PMBV の合成結果

体外排泄を考慮した MPC ポリマーの分子量としては PMBV-12, PMBV-13 または PMBV-14 は満足するものであった。PMBV と代表的なポリオール化合物としてポリビニルアルコール (PVA) とを室温条件下で混合することによって MPC ポリマーゲルの形成を確認した。PVA は完全ケン化型で平均重合度が 500 または 1000 を用いた。5 wt% の PMBV 水溶液と 5 wt% の PVA 水溶液とを等量で混和した。その結果 PVA500, PVA1000 とともにゲル形成を確認した。一方で、PVA の平均重合度が 300 または 200 の PVA についてはゲル化に至らなかったが、ポリマー濃度を上げることで溶液の粘性は著しく増加した。

2) ゲル解離特性の検討

MPC ポリマーハイドロゲルの解離実験を試みた。溶媒には PBS または 0.2M の D-グルコース、D-ガラクトース、または D-フルクトースを含む PBS を用いた。図 2 に示すように MPC ポリマーハイドロゲルの解離特性に有意な差を認めた。特に D-フルクトースを用いた系では迅速に解離できることがわかった。その系列はフェニルボロン酸との結合定数の大きさ(Flu>Gal>Glu)に従った。

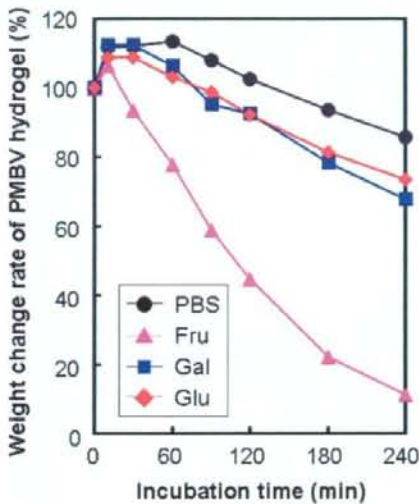


図 2 MPC ポリマーハイドロゲルの解離特性

D. 考察

1) MPC ポリマーの合成

当該年度は体外排泄を考慮して分子量の低い低分子量化 MPC ポリマーの合成を中心に行った。モノマー濃度と開始剤濃度の割合を制御することで、体外排泄可能と推察される分子量 10000 を目処とした MPC ポリマーの合成に成功した。また、MPC ポリマー組成としては親水性ユニットである MPC を 50 mol% 以上含ませることで水溶性とすることを確認できた。PMBV-12, PMBV-13 または

PMBV-14 は分子量、組成ともに本年度の計画を満足できるものであった。これらのポリマー溶液と PVA 溶液の混和から形成する MPC ポリマーハイドロゲルは PVA の重合度が 500 または 1000 の場合において、5wt% 水溶液の等量混和で認めた。一方で、PVA の重合度が 200 または 300 の場合は、ゲル化を確認するためにはより高濃度にする必要があると考えられた。これにより、MPC ポリマーゲルを変形性関節症、骨折後の関節拘縮、外傷・手術後の組織癒着の治療法として臨床応用するために必要な基礎的検討のひとつである体外排泄を考慮した MPC ポリマーの低分子量化に満足したと考えられる。

2) ゲル調製の至適条件の決定

昨年度までにポリオール化合物である PVA との混和による MPC ポリマーゲルは三次元ネットワーク構造を形成しており、癒合に必要なサイトカインをはじめとする液性因子の透過を妨げないこと、また、MPC ポリマーゲルは形成時の混合比を変化させることで力学特性に変化を持たせられることが確認されている。本年度は MPC ポリマーハイドロゲルの解離過程の検討をフェニルボロン酸基と可逆的に結合可能な種々の糖分子の存在下で行った。MPC ポリマーハイドロゲルは体内に埋植した後で、任意に解離できることが望ましい。ハイドロゲルを解離させる方法としては化学的なシグナルに応じた解離特性が望ましい。PMBV 内に組み込んだフェニルボロン酸基は *cis*-ジオール基と可逆的に結合することが可能であり、MPC ポリマーハイドロゲルは糖分子の存在下で PVA との交換反応により解離させることができる。とりわけ、結合定数の最も高い D-フルクトースを共存させた系において迅速な解離を認めることができた。これにより、MPC ポリマーハ

イドロゲルは体内に埋植後に解離過程を経て、体外へと排泄可能であることが考えられる。昨年度までの結果から MPC ポリマーハイドロゲルは体内埋植後、異物巨細胞の出現も認められずに極めて高い生体親和特性を有することが明らかとされており、本年度の結果と併せて考慮すると、MPC ポリマーハイドロゲルは、埋植後に解離過程を経て安全に体外排泄するものと考えられる。

今後の検討課題として、MPC ポリマーゲルの生体内からの排泄過程を追跡することができる系を計画している。蛍光性の MPC ポリマーを合成して、体外排泄過程を定量的に検討可能な MPC ポリマーハイドロゲルとすることが望ましいと考えられる。併せて、癒着防止効果について、より精査な *in vivo* 試験を行うことで MPC ポリマー構造の最適化と同時に本研究の目的である臨床応用に供するに必要な工学的パラメーターの制御基盤技術を確立することが必要と考えられる。

E. 結論

当該年度は MPC ポリマーの低分子量化合成を中心に行った。体外排泄を考慮したポリマー合成の結果、分子量 10000 以下の MPC ポリマーの合成に成功した。この MPC ポリマーは PVA との混和によりゲル化することが可能であることがわかった。ただし、理想的には PVA の重合度として 200 または 300 でのゲル化が望ましく、そのためには混和時におけるポリマー濃度を制御しつつ、最適化を図る必要があげられる。

体外排泄を考慮すると、MPC ポリマーハイドロゲルは体内で任意に解離できることが望ましい。分子設計内に組み込んだフェニルポロン酸基の特徴を活かして、種々の糖分子との結合定数の違いによって、解離過程を制御できることを明らかとした。

これら当該年度の研究成果は臨床応用するための基礎的検討項目を満足するものであるといえる。

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, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and 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) Seo JH, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Surface Tethering of Phosphorylcholine Groups onto Poly(dimethylsiloxane) through Swelling-deswelling Methods with Phospholipids Moiety Containing ABA-type Block Copolymers. *Biomaterials* 29(10): 1367-1376, 2008.
- 4) 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.
- 5) Watanabe J, Ishihara K: Multiple Protein Immobilized Phospholipid Polymer Nanoparticles: Effect of Spacer Length on Residual Enzymatic Activity and Molecular Diagnosis. *Nanobiotechnology* 3(2): 76-82, 2008.
 - 6) Ishihara K, Ando B, Takai M: Phosphorylcholine Group-immobilized Surface Prepared on Poly(dimethylsiloxane) Membrane by in situ Reaction for Its Reduced Biofouling. *Nanobiotechnology* 3(2): 83-88, 2008.
 - 7) Kihara T, Yoshida N, Mieda S, Fukazawa K, Nakamura C, Ishihara K, Miyake J: Nanoneedle Surface Modification with 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer to Reduce Nonspecific Protein Adsorption in a Living Cell. *Nanobiotechnology* 3(2): 127-134, 2008.
 - 8) Futamura K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Rapid Development of Hydrophilicity and Protein Adsorption Resistance by Polymer Surfaces Bearing Phosphorylcholine and Naphthalene Groups. *Langmuir* 24(18): 10340-10344, 2008.
 - 9) Morisaku T, Watanabe J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Hydration of Phosphorylcholine Groups Attached to Highly Swollen Polymer Hydrogels Studied by Thermal Analysis. *Polymer* 49(21): 4652-4657, 2008.
 - 10) Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Structured Phospholipid Polymer Brush for Biointerface. *Tans Mater Res Soc Jpn* 33(3): 771-774, 2008.
 - 11) Hoshi T, Matsuno R, Sawaguchi T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Protein adsorption resistant surface on polymer composite based on 2D/3D controlled grafting of phospholipid polymers. *Appl Surf Sci* 255(2): 379-383, 2008.
 - 12) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Surface Immobilization of Biocompatible Phospholipid Polymer Multilayered Hydrogel on Titanium Alloy. *Colloid and Surfaces B: Biointerfaces* 67(2): 216-223, 2008.
 - 13) 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).
 - 14) 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).
 - 15) 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).

- 16) 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).
 - 17) Kyomoto M, Ishihara K: Self-initiated surface graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on poly(ether-ether-ketone) by photo-irradiation. *ACS Applied Materials & Interfaces* (in press).
 - 18) Xu Y, Takai M, Ishihara K: Charged Coating with High Protein-adsorption Resistance Prepared Using Anionic Polymer Bearing Phosphorylcholine Groups. *Biomacromolecules* (in press).
 - 19) Kitano K, Matsuno R, Inoue Y, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Evaluation of Lubricity and Biocompatibility on Well-defined Polymer Brush Surfaces using QCM-D and AFM. *Langmuir* (in contribution).
 - 20) 高井まどか, Yan Xu, James Sibarani, 石原一彦: リン脂質ポリマーを用いたマイクロ流体デバイスのバイオインターフェイス制御. *高分子論文集* 65(3): 228-234, 2008.
 - 21) 高本康史, 三浦俊樹, 大数加光治, 田中榮, 中村耕三: 上腕骨滑車中央部に生じた無症候性離断性骨軟骨炎の1例. *関東整災誌* 39(4): 143-147, 2008.
 - 22) 大数加光治, 三浦俊樹, 石山典幸, 大江隆史, 中村耕三: 橈骨遠位端骨折手術における術中CアームCTの有用性について. *日本手の外科学会雑誌* 24(5): 593-596, 2008.
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) 三浦俊樹, 石山典幸, 大数加光治, 伊藤祥三, 中村耕三: 母指CM関節障害に対するLRTI法術後の早期回復過程. 第51回日本手の外科学会学術集会. 2008. 4. 17-18. (つくば)
 - 3) 伊藤祥三, 三浦俊樹, 岡敬之, 中村耕三: 母指外転測定法の信頼性. 第51回日本手の外科学会学術集会. 2008. 4. 17-18. (つくば)
 - 4) 大数加光治, 三浦俊樹: 橈骨遠位端骨折手術における遠位スクリー位置と術後矯正損失. 第51回日本手の外科学会学術集会. 2008. 4. 17-18. (つくば)
 - 5) 石原一彦: 分子インテグレーションを基盤としたナノバイオデバイス創製. 日本表面科学会中部支部総会. 2008. 5. 17. (名古屋)
 - 6) 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擦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)
 - 7) 石原一彦: ナノバイオ分野に向けたマテリアルデバイス創製. 第5回東レ先端融合研究シンポジウム. 2008. 6. 18. (神奈川)
 - 8) 山脇昇: 医療分野におけるチタン合

- 金. 日本金属学会分科会シンポジウム, 2008. 8. 25. (東京)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 豊本泰央, 石原一彦: リン脂質ポリマーハイドロゲルを用いた有機無機複合型骨再生用マトリックスの創製. 第57回高分子討論会, 2008. 9. 24-26. (大阪)
- 13) 金野智浩, 石原一彦: 細胞親和性リン脂質ポリマーハイドロゲルの可逆形成制御. 第57回高分子討論会, 2008. 9. 24-26. (大阪)
- 14) 田島宜幸, 石原一彦: 配向制御されたProtein Aを用いた高感度ナノバイオインターフェイスの創製. 第57回高分子討論会, 2008. 9. 24-26. (大阪)
- 15) 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).
- 16) 石原一彦: 人工細胞膜による高潤滑表面創製と超低摩耗人工関節. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 2008. 10. 23-24 (京都).
- 17) 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).
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 川合弘崇, 石原一彦: ハイブリッド型人工臓器のためのヘテロ細胞接着ポリマー膜. 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) 清水堯紀, 石原一彦: IPN構造により実現される超親水性シリコーンハイドロゲル. 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)
- 22) 磯江晋輔, 石原一彦: ポリマー末端官能基を利用した生体分子固定化表面の創製. 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)
- 23) 齊藤あや, 石原一彦: 糖タンパク質の特異的結合を促すフェニルボロン酸基を有するリン脂質ポリマー. 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)
- 24) 金野智浩, 石原一彦: 高い組織再生効率を実現する細胞親和型ソフトマテリアルデバイス. 第46回日本人工臓器学会. 2008. 11. 27-29. (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. 8th World Biomaterials Congress (WBC). 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 2) Kyomoto M, Moro T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nanometer-scale high lubricious surface modification extends the durability of artificial joint. 8th World Biomaterials Congress (WBC). 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 3) Futamura K, Ishihara K: Quick Providing of Hydrophilic and Protein Adsorption Resistant Surface by Phospholipid Polymers. 8th 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. 8th World Biomaterials Congress (WBC). 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 5) Asanuma Y, Ishihara K: Multi-Biofunctional Phospholipid Block Polymer Alloys with Segmented Polyurethane. 8th World Biomaterials Congress (WBC). 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 6) Matsuno R, Ishihara K: Well Defined Phospholipid Polymer Grafting over Quantum Dot using RAFT Polymerization. 8th World Biomaterials Congress (WBC). 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 7) Goda T, Ishihara K: Protein Resistance on Polymer-grafted PDMS using Photoinitiation Performance of Ketones. 8th World Biomaterials Congress (WBC). 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 8) Ishihara K: Cytocompatible Phospholipid Polymer Hydrogel Scaffold with Tunable Cell Capturing Ligand Density. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 9) Choi J, Ishihara K: Multilayered phospholipid polymer hydrogel for regulating cell functions by self-tuning bioactive agent. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 10) Konno T, Ishihara K: Non-fluidic Cell Culture Medium for Maintaining Cell Functions; Cell-Container Based on Reversible Phospholipid Polymer Hydrogel with Highly Cytocompatibility. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)

- 11) 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).
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)

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
- 4) 発明の名称: 「組織癒着防止材および関節拘縮防止材」
 発明者: 石原一彦、金野智浩、茂呂徹、石山典幸、川口浩、中村耕三、大山但、吉河美都奈
 出願番号: PCT/JP2008/071168
 出願日: 2008. 11. 14

分担研究報告書

MPCポリマーゲル合成の至適条件の決定

— 細胞の移動性・生存性・移動性に及ぼす影響の検討 —

分担研究者 高取吉雄（東京大学大学院医学系研究科 特任教授）
金野智浩（東京大学大学院工学系研究科 助教）

研究要旨：本研究の目的は、新規のマテリアルである 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーゲルの関節軟骨保護材や組織癒着防止材および関節拘縮防止材としての至適条件を検討することである。このため、今年度は *in vitro* での細胞の移動性・生存性に与える影響について検討した。

組織癒着に主に関係する線維芽細胞の細胞株である NIH3T3 細胞に対し、2層性の細胞培養ディッシュを使用し、まず MPC ポリマーゲルが細胞の移動性を抑制するか評価した。続いて MPC ポリマーゲルが細胞の生存性に与える影響を検討した。これらの結果、MPC ポリマーゲルは NIH3T3 細胞の生存性に影響を与えることなくゲル内への移動を防止することが判明し、これらの機序によって MPC ポリマーゲルが組織癒着を防止するのではないかと考察された。

本研究により、昨年度の研究で確認された MPC ポリマーゲルの組織癒着防止材としての効果発生メカニズムの一端が解明されることとなった。また、MPC ポリマーゲルが細胞を傷害せず生体内に利用可能であり、このゲルで被覆することにより組織を保護することが示唆され、関節軟骨保護材や組織癒着防止材および関節拘縮防止材としての臨床応用を期待できた。

以上の結果は、新しいマテリアル創製を基盤とする運動器疾患治療法の開発を推進しうる結果と考えられる。

A. 研究目的

現在のわが国における急速な高齢化は既に周知の事実であるが、高齢化が進むに伴い、自立喪失に陥った高齢者には支援や介護が必要となり、受け手の増加のみに限らず、与え手となる支援者・介護者の確保や公的サービスの向上・財源の確保が社会問題化している。これらの問題は高齢者の割合が増加していく以上、今後もさらに深刻化していくことは自明の理である。このため、現時点では存在しない新規の有効な解決策が必要となってくる。そ

こで我々は、これらの問題の解決のための新規治療法として、優れた生体適合性と潤滑特性を発揮する高分子材料・2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を用いた生体内解離性ハイドロゲル (MPC ポリマーゲル) を創出した。この MPC ポリマーゲルは、MPC・メタクリル酸・ブチルメタクリレート・ビニルフェニルボロン酸の共重合体 (PMBV) 溶液 (A液) とポリビニルアルコール (PVA) 溶液 (B液) を混合して形成するものである。MPC ポリマーは生体細胞膜

類似構造を有するため生体親和性も高く、様々な医療材料に臨床応用されている。また、今回の MPC ポリマーゲルは、ナノメートル単位の小孔を持つ蜂巢状の三次元微細構造を有するため、組織の修復に必要な液性因子の透過が期待できる一方、表面へのタンパク吸着や細胞接着を抑制するため拘縮・癒着防止効果も期待できる。さらにこのゲルは、生体内で A 液と B 液の 2 剤に解離する。これらの性質は運動器疾患の新規治療法への応用を考えた場合、優れた特質といえる。

一方、疾患治療方法への応用を考えた場合、疾患や投与部位により、様々な解離速度を求められることとなる。たとえば関節軟骨保護効果を発揮するためには生体内で長期間解離しない必要があり、癒着防止効果を発揮するためには組織修復が進んだ時点で解離することが望ましい。これらの性質は昨年度の研究により確認されたが、実際にこの癒着防止効果が細胞レベルでどのように働いているのかはわかっていない。そこで、本研究では、MPC ポリマーゲルを臨床応用するため、*in vitro* での細胞の移動性・生存性に与える影響について検討した。

B. 研究方法

1) 対象細胞種の選択・培養条件

これまでの文献報告からは組織癒着に働く主な細胞として、線維芽細胞が挙げられている。このため、今回の研究では培養細胞の管理や入手がしやすい線維芽細胞のマウス細胞株である NIH3T3 細胞 (図 1) を使用することとした。培養条件は、37 °C および 5% CO₂ とし、培養液は、DMEM に 10% FBS および 1% ペニシリン-ストレプトマイシンを混合したものを使用した。



図 1. NIH3T3 細胞 (培養後 24 h)

2) MPC ポリマーゲルの細胞移動性への影響の検討

MPC ポリマーゲルがゲル内への細胞の移動を抑制することによって癒着の形成を防止している可能性を確認するため、新たな実験系である細胞移動モデルを確立した。これは、2 層性の細胞培養ディッシュ (図 2) を使用し、上層に前述の細胞培養液における FBS を 10% から 2% に変更した培養液の細胞懸濁液 (5000 cells/well) を、下層には前述の細胞培養液をそのまま入れることで低栄養状態となった細胞を上層から下層へ誘導する細胞培養系である。



図 2. 細胞培養ディッシュ (2 層性)

上層と下層を分離する細胞接着膜に多数開存している小孔は、細胞が通行できる 8.0 μm 径のものを使

用した。24 h 培養後、細胞接着膜を採取し、上層側に接着している細胞はコットンスワブにて除去した後、4%パラホルムアルデヒドにて固定し、風乾させてからギムザ液にて染色した。小孔を通過して下層側に移動し、染色された細胞数を画像解析アプリケーションソフトを用いてパーソナル・コンピュータにてカウントする細胞移動性試験を行った。MPC 群では下層を細胞接着膜上面まで MPC ポリマーゲルで被覆し、対象群では MPC ポリマーゲルを使用せず、それぞれ細胞を培養した。移動・染色された細胞数を統計学的に検定し、細胞の移動性を検討した (n=3)。

3) MPC ポリマーゲルの細胞生存性への影響の検討

MPC ポリマーゲルが細胞を障害することによって癒着の形成を防止している可能性を確認するため、新たな実験系である細胞生存モデルを確立した。これは、前述の2層性の細胞培養ディッシュを使用し、細胞培養液の FBS 濃度は 10% のままとし、上層に細胞懸濁液 (5000 cells/well) を、下層には培養液のみをそれぞれ入れ、24 h 培養後に試薬を加える実験系である。上層と下層を分離する細胞接着膜に多数開存している小孔は、細胞が通行しにくい 3.0 μm 径のものを使用した。MPC 群では下層を細胞接着膜下面まで MPC ポリマーゲルで被覆し、対象群では MPC ポリマーゲルを使用せず、それぞれ細胞を培養した。試薬を加えて 1 h 後に上層の培養液を採取して、これをサンプルとした MTT アッセイ法による細胞生存性試験を行った。プレートリーダーに

て測定された吸光度を統計学的に検定し、細胞の生存性を検討した (n=3)。

C. 研究結果

1) MPC ポリマーゲルの細胞移動性への影響の検討

図 3 に、培養 24 h 後の細胞接着膜のギムザ染色像を示す。青紫色に染色されているのが NIH3T3 細胞である。



図 3-a. NIH3T3 細胞
(コントロール、24 h、ギムザ染色)

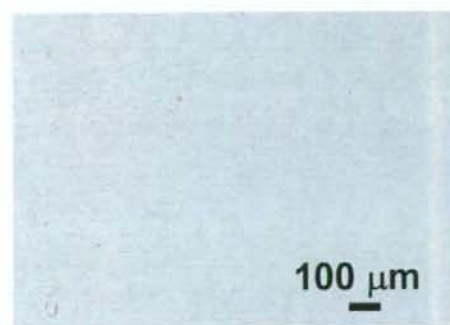


図 3-a. NIH3T3 細胞
(MPC、24 h、ギムザ染色)

画像解析アプリケーションソフトによる細胞数の定量評価では、対象群と比較し、移動した細胞数は MPC 群で有意に少数であった(図 4)。

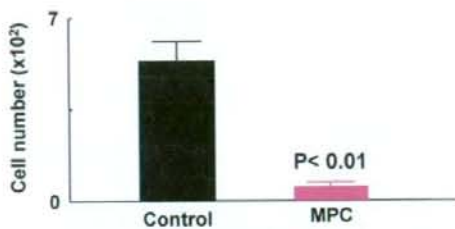


図 4. 細胞移動性試験

これにより、MPC ポリマーゲルがゲル内への細胞の移動性を抑制することが確認された。

2) MPC ポリマーゲルの細胞生存性への影響の検討

図 5 に、培養 24 h 後の細胞接着膜の顕微鏡像を示す。両群間に NIH3T3 細胞の形態・密度に明確な差異はみられなかった。

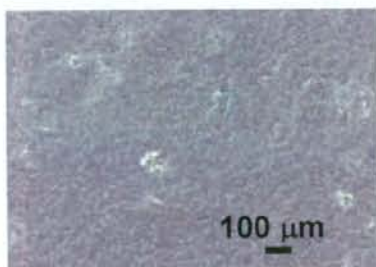


図 5-a. NIH3T3 細胞
(コントロール、24 h、細胞接着膜)

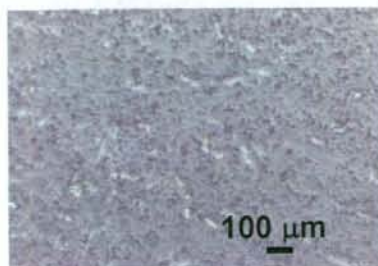


図 5-a. NIH3T3 細胞

(MPC、24 h、細胞接着膜)

MTT アッセイ法による細胞培養液の吸光度の定量評価では、対象群と MPC 群で有意な差異はなかった (図 5)。

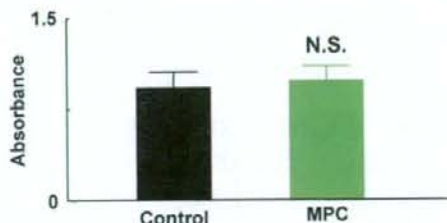


図 6. 細胞生存性試験

これにより、MPC ポリマーゲルが細胞の生存性に影響しないことが確認された。

D. 考察

今年度の本研究では、MPC ポリマーゲルの至適合成条件を検討するため、*in vitro* での細胞の移動性・生存性に与える影響について検討した。

昨年度のラットアキレス腱における組織癒着の研究では MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果が確認されたが、この効果が細胞レベルではどのように発揮されているかは解明されていなかった。また、MPC ポリマーゲルを臨床応用するためには、たとえ組織癒着防止効果がみられたとしても、細胞を障害するような影響により効果を発揮しているのであれば、安全性の問題が懸念されることになる。

そこで、今年度の研究では、組織癒着形成に働く主な細胞である線維芽細胞のマウス細胞株である NIH3T3 細胞を用いて、MPC ポリマーゲルの細胞移動性および生存性への影響を検討することで、臨床応用の可能性を確

認することとした。そのため、新たな実験系を2つ考案し、細胞の移動性と生存性のそれぞれに適用した。

その結果、MPC ポリマーゲルはゲル内への細胞の移動性を抑制し、これによって線維芽細胞が癒着形成に働かず、組織癒着が防止されることが推察された。また、MPC ポリマーゲルは細胞の生存性に影響せず、この点において臨床応用する上での安全性に問題は生じないことが明らかとなった。これらの結果より、関節軟骨保護材や組織癒着防止材および関節拘縮防止材としての臨床応用が期待できると考えられた(特願 2007-303389)。なお、次年度以降もさらに至適な合成条件が存在する可能性を検討するため、PMBV ポリマー濃度、PVA との混合比等に変更を加えて継続する予定である。また、分担研究者らの関節機能改善材、組織癒着防止材等への応用研究に至適条件で合成したゲルを提供し、その結果からさらに至適な条件を検索するなど、新規運動疾患治療法の開発に向け、今後ともいっそう連携を深めていく予定である。

E. 結論

今年度の研究により、MPC ポリマーゲルは、組織癒着形成に働く主要な細胞である線維芽細胞に対し、ゲル内への細胞移動性を抑制することで組織癒着を防止すること、また細胞生存性には影響せずこの組織癒着防止効果を発揮していることが考察された。以上の結果は、新しいマテリアル創製を基盤とする運動器疾患治療法の開発を推進しうる結果と考えられる。

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, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and 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) Koyama Y, Miyashita M, Irie S, Yamamoto M, Karita T, Moro T, Takatori Y, Kazuma K: A study of disease management activities of hip osteoarthritis patients under conservative treatment. *J Orthop Nurs* 12: 75-83, 2008.
- 4) Seo JH, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Surface Tethering of Phosphorylcholine Groups onto Poly(dimethylsiloxane) through Swelling-deswelling Methods with Phospholipids Moiety Containing ABA-type Block Copolymers. *Biomaterials* 29(10): 1367-1376, 2008.
- 5) Futamura K, Matsuno R, Konno T,

- Takai M, Ishihara K: Rapid Development of Hydrophilicity and Protein Adsorption Resistance by Polymer Surfaces Bearing Phosphorylcholine and Naphthalene Groups. *Langmuir* 24(18): 10340-10344, 2008.
- 6) Morisaku T, Watanabe J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Hydration of Phosphorylcholine Groups Attached to Highly Swollen Polymer Hydrogels Studied by Thermal Analysis. *Polymer* 49(21): 4652-4657, 2008.
- 7) Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Structured Phospholipid Polymer Brush for Biointerface. *Tans Mater Res Soc Jpn* 33(3): 771-774, 2008.
- 8) Hoshi T, Matsuno R, Sawaguchi T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Protein adsorption resistant surface on polymer composite based on 2D/3D controlled grafting of phospholipid polymers. *Appl Surf Sci* 255(2): 379-383, 2008.
- 9) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Surface Immobilization of Biocompatible Phospholipid Polymer Multilayered Hydrogel on Titanium Alloy. *Colloid and Surfaces B : Biointerfaces* 67(2): 216-223, 2008.
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) 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).
- 13) 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).
- 14) Kitano K, Matsuno R, Inoue Y, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Evaluation of Lubricity and Biocompatibility

on Well-defined Polymer Brush Surfaces using QCM-D and AFM. *Langmuir* (in contribution).

- 15) 高取吉雄: 股関節痛の診断. 特集 成人における股関節痛の診療. *Monthly Book Orthopaedics* 21: 1-8, 2008.
2. 学会発表
- ① 国内学会
- 1) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、山本基、苅田達郎、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)
- 2) 苅田達郎、高取吉雄、伊藤英也、齊藤貴志、中村耕三: 実物大骨モデルを用いた手術シミュレーション-高度形態異常に対する人工股関節全置換術. 第57回東日本整形災害外科学会, 2008. 9. 12-13. (東京)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 金野智浩、石原一彦: 細胞親和性リン脂質ポリマーハイドロゲルの可逆形成制御. 第57回高分子討論会, 2008. 9. 24-26. (大阪)
- 7) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、京本政之、山本基、苅田達郎、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).
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 金野智浩、石原一彦: 高い組織再生効率を実現する細胞親和型ソフトマテリアルデバイス. 第46回日本人工臓器学会, 2008. 11. 27-29. (東京)
- 11) 伊藤英也、苅田達郎、高取吉雄、茂呂徹、齊藤貴志、中村耕三: セ

メントレス白蓋コンポーネントによる人工股関節再置換術の長期成績. 第35回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)

- 12) 高取吉雄, 苅田達郎, 茂呂徹, 馬淵昭彦, 伊藤英也, 齊藤貴志: 寛骨臼回転骨切り術後に回転寛骨臼が圧潰した症例の再検討. 第35回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
 - 13) 高橋寛, 赤坂嘉之, 伊藤英也, 茂呂徹, 門野夕峰, 河野博隆, 苅田達郎, 高取吉雄, 中村耕三: 非典型的な画像所見を示した滑膜骨軟骨腫症に対する人工股関節全置換術の経験. 第49回関東整形外科災害外科学会. 2009. 3. 20-21. (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. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 2) Kyomoto M, Moro T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nanometer-scale high lubricious surface modification extends the durability of artificial joint. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008.
 - 3) 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. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 4) Futamura K, Konno T, Takai M, Ishihara K: Quick Providing of Hydrophilic and Protein Adsorption Resistant Surface by Phospholipid Polymers. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 5) Asanuma Y, Matsumoto R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Multi-Biofunctional Phospholipid Block Polymer Alloys with Segmented Polyurethane. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 6) Matsuno R, Goto Y, Konno T, Takai M, Ishihara K: Well Defined Phospholipid Polymer Grafting over Quantum Dot using RAFT Polymerization. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 7) Goda T, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Protein Resistance on Polymer-grafted PDMS using Photoinitiation Performance of Ketones. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 8) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Multilayered

- phospholipid polymer hydrogel for regulating cell functions by self-tuning bioactive agent. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 9) Konno T, Ishihara K: Non-fluidic Cell Culture Medium for Maintaining Cell Functions; Cell-Container Based on Reversible Phospholipid Polymer Hydrogel with Highly Cytocompatibility. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 10) 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).
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 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: 「組織癒着防止材および関節拘縮防止材」
 発明者: 石原一彦、金野智浩、茂呂徹、石山典幸、川口浩、中村耕三、大山但、吉河美都奈
 出願番号: PCT/JP2008/071168
 出願日: 2008. 11. 14