

にて組織癒着防止材としての有効性が特に示唆されていた MPC ポリマーゲル (PMBV:PVA[%]=5.0:2.5) を用い、切離回数・癒着グレード・趾屈曲仕事量による組織癒着の評価と腱最大破断張力による組織修復への影響の評価を定量的に行うことができた。

この結果、コントロール群と比較し、MPC 群では癒着の切離回数が少なく、これにより MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果が明らかとなった。また、腱最大破断張力はコントロール群と MPC 群の間で有意な差がなく、MPC ポリマーゲルは組織の力学的強度の修復に影響しないと考えられた。

腱組織は血流が乏しく細胞も少ない組織であるため、修復が進みにくい組織であるが、一方で筋力を骨へと伝達する上で滑らかに滑走することが求められる。つまり、組織修復と癒着防止の両立を検討する上で最適な組織である。また、多くの屈筋腱には伸筋腱よりも大きな筋力が負荷されるため、損傷された屈筋腱にはより十分な修復と周囲組織との分離が必要となる。これらのことから、修復条件の厳しい屈筋腱で良好な組織修復と癒着防止効果が得られれば、他の組織においても応用可能になることが期待できる。しかも、これまで腱損傷後の癒着を効果的に確実に防止することは非常に困難とされており、実用化されれば極めて独創的かつ画期的な組織癒着防止材が実現することとなる。

次年度以降は、H-E 染色に加え van Gieson 染色による組織学的評価、残存ゲルの物性評価等も評価に加え、術後の評価時期も 3 週のみでなく、1 週・6 週も設定し、経時的な評価を行うことにより組織癒着防止材としての有効性をさらに検討する予定である。また、分担研究者の石原らが順次

確立する至適合成条件の結果を応用するとともに、PMBV ポリマー濃度、PVA との混合比等についても検討を加え、効率的に効果を発揮する MPC ポリマーゲルを創製する予定である。

E. 結論

今年度の研究により、ウサギ趾屈筋腱損傷モデルを確立し、MPC ポリマーゲルの被覆により損傷腱の癒着防止と組織修復が両立することが明らかとなった。この結果は、有効な組織癒着防止材として MPC ポリマーゲルの臨床応用が期待でき、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ものである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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).
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) 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)
- 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)
- 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、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)。
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 伊藤英也、苅田達郎、高取吉雄、茂呂徹、齊藤貴志、中村耕三：セメントレス臼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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 14) 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)

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、荻田達郎、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

分担研究報告書

マウス骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討

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）
石原一彦（東京大学大学院工学系研究科 教授）

研究要旨：本研究の目的は、我々が創製した生体適合性と操作性に優れる 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーゲルを外傷・手術後の関節拘縮防止材として臨床応用するための基礎的検討を完成させることである。

今年度の研究では、MPC ポリマーゲルの関節拘縮防止効果を検討するため、マウス大腿骨骨折モデルを確立し、このモデルの有用性を検討した。また、ゲルの関節拘縮防止効果の有効性を確認するため、MPC ポリマーゲルで骨折部を被覆した群と、被覆しないコントロール群とを肉眼所見および単純レントゲン所見で比較した。この結果、大腿骨周囲を全周性に剥離した後には躯体の小さなマウスでも MPC ポリマーゲルを滴下できるスペースを得られることがわかった。また、骨接合手術後 1・3 週において MPC ポリマーゲルを使用した方が骨折部周囲の癒着が抑制されていた。一方、術後 1 週・3 週における骨折部の治癒過程は両群に明確な差はみられず、MPC ポリマーゲルが骨折部の骨癒合を阻害せずに骨折部周囲の癒着を抑制することが示唆された。

以上の結果は、MPC ポリマーゲルが骨の組織修復を妨げることなく関節拘縮を防止することにつながることを期待できるものであり、この新しいマテリアルを関節拘縮防止材として臨床応用するための研究開発を推進するものであった。

A. 研究目的

骨と筋肉・腱・靭帯は身体内で近接しており、骨折の発生に伴い骨の治癒過程による互いの癒着が生じ、筋肉の収縮・腱の滑走・靭帯の柔軟性を喪失させることになり、ひいては関節拘縮を引き起こすに至る。一度生じた関節の拘縮には自然寛解は期待できず、特に重度の関節拘縮には長期の治療期間と、多大な医療費を費やすリハビリテーションや追加手術として癒着剥離を行う関節授動術を要することになる。現在、高齢者が自立喪失に陥る過程の一つである骨折等の外傷や手術、その後の関節拘縮・組織癒着によ

り、長寿と生活の質（QOL）の維持・改善の両立が困難となっている。このことは、支援や介護を要する高齢者が急激に増加してきているわが国において、希求の問題である。このため、我々は新規治療法として、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) ポリマー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。本研究の目的は、この新規のマテリアルを骨折等の外傷や手術後の関節拘縮の防止材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。

骨折は、骨強度の低下した高齢者に頻発する代表的な外傷であり、上腕骨近位部・橈骨遠位端・脊椎椎体・大腿骨頸部が主な発症部位であるが、転倒様式により様々な骨折が生じる。骨折発生後、骨折部の骨癒合過程が進むに従い、骨と近接する筋肉・腱・靭帯とが癒着しそれぞれが独立した運動器としての役割を果たせなくなった結果、関節が拘縮する。関節拘縮は正常な関節運動を障害し、それまで容易であった動作も困難なものにしてしまう。しかも、重度な関節拘縮は一度発生すると長期のリハビリテーションや大掛かりな外科的処置を用いなければ、通常は解消困難である。このため、拘縮が発生する前の予防策が求められ、これまで主として運動療法の有効性が報告されてきた。しかし、効果的な運動療法には人材の確保、患者本人の向上意欲、必要となる運動器具の用意など複数の要素が求められる。しかし、これらをすべて満たすケースばかりでないことは医療現場の現状として明らかであり、運動療法とは異なる観点からの現状打開策が期待される。そこで、我々は、分担研究者の石原らが開発した MPC ポリマーゲルを新規関節拘縮防止材に応用することを創案した。この MPC ポリマーゲルは、MPC・ブチルメタクリレート・ビニルフェニルポロン酸の共重合体 (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巣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癒着防止効果も期待できる。さらに、分担研究者の金野らの昨年度の研究

において、このゲルが生体内で A 液と B 液の 2 剤に分離し、その速度が制御可能であることが明らかとなっており、生体内解離性をも有するものである。

今年度の本研究の目的は、MPC ポリマーゲルの *in vivo* での関節拘縮防止効果を評価することである。このゲルが「骨折部の骨癒合を妨げずに、関節の拘縮を防止する」ことを明らかにするため、マウス大腿骨骨折モデルを確立し、骨折部の単純レントゲン所見によりゲルの有用性を検討した。

B. 研究方法

1) マウス大腿骨骨折モデルの確立

a) 麻酔・前処置・体位・皮切：麻酔薬として Avatin を準備し、これを腹腔内注射 (0.02 ml/g) することで麻酔を行った。右大腿部を除毛クリームで除毛し、70%エタノールにて消毒後、マウスを左側臥位とし、手術用顕微鏡下に大腿骨直上を皮膚切開した。



図 1. マウス右大腿部の除毛・皮切

b) 大腿骨の全周性剥離：手術用顕微鏡下に右大腿骨骨幹部を全長に渡り全周性に剥離し、骨と筋肉を分離した (図 2)。



図 2. 第 2 趾の屈筋腱鞘切除



図 4. 骨折部の内固定

- c) 大腿骨の骨折: 電動ボーンソーを使用して、骨幹部中央にて大腿骨を骨折した (図 3)。



図 3. 大腿骨の骨折

- d) 骨折部の内固定: 23G 普通針にて骨髓腔を拡大後、22G スパイナル針の内針を髓内釘として骨折部を内固定した (図 4)。

- e) MPC ポリマーゲルの滴下・閉創: 創内を生理食塩水にて洗浄後、MPC ポリマーゲルを滴下し、大腿骨周囲を被覆することができた。6-0 ナイロン糸にて皮膚縫合し、閉創した。



図 5. MPC ポリマーゲルの滴下

- f) 覚醒・運動: 閉創後、麻酔からの覚醒を待ち、以後はケージ内で自由に運動させた。
- g) 骨折部の癒着と骨癒合の評価: 術後 1・3 週で、術後の骨折部の癒着および癒合の状態を以下の 2)、3) で評価することとした。

2) MPC ポリマーゲルの関節拘縮防止効果についての検討

MPC ポリマーゲルの原材料である PMBV ポリマーと PVA ポリマーの溶液

濃度は、昨年度の研究結果にて最も効果が高い組み合わせであった PMBV:PVA[%]=5.0:2.5 として、関節拘縮防止効果を検討した。

骨内固定後に、MPC 群では MPC ポリマーゲルを創内に 200 μ l 滴下し、骨折部周囲を含む骨幹部全体をゲルで被覆し、対照群では生理食塩水 200 μ l を創内に滴下した。

上記 1) の術後 1 週および 3 週の時点で、右大腿の手術創を再切開し、創内を肉眼的に評価した。

3) MPC ポリマーゲルの骨癒合への影響についての検討

術後 1・3 週で、術後の骨折部の骨癒合の状態を単純レントゲン所見にて評価した。

(倫理面への配慮)

すべての動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保管等に関する基準総理府告示」、「東京大学医学部動物実験指針」に従って、東京大学医学部倫理委員会の承諾の下で行った。

C. 研究結果

1) マウス大腿骨骨折モデルの確立

麻酔による術中・術後死例はなく、麻酔からの覚醒も安定していた。手術用顕微鏡を用いた慎重な操作により、出血のコントロールも良好であり、手術行程を妨げたり、生命の危険が心配されたりするような出血量はなかった。

対照群の骨折部周囲の癒着は術後 1 週では軽微であった (図 6)。

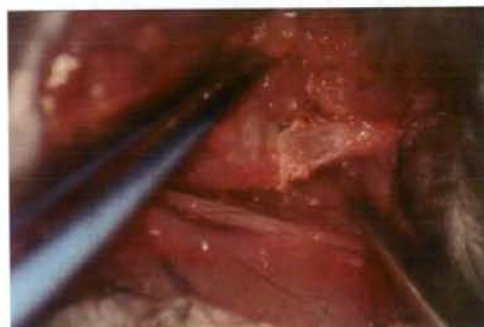


図 6. マウス大腿骨
(コントロール、術後 1W)

しかし、術後 3 週では著明にみられ (図 7)、鉗子による鈍的剥離のみでは骨を周囲組織から遊離させることは困難で、剪刀による鋭的切離を必要とした。



図 7. マウス大腿骨
(コントロール、術後 3W)

対照群の単純レントゲン所見による評価では、術後 1 週では骨折部に特に変化はみられなかった (図 8)。



図 8. マウス大腿骨
(コントロール、術後 1 W、単純 X-P)

しかし、術後 3 週において骨折部の仮骨形成は良好 (図 9) で、再骨折・縫合部の離解や菲薄化・創部感染等は特にみられなかった。



図 9. マウス大腿骨
(コントロール、術後 3 W、単純 X-P)

以上より、このマウスの骨折モデルは今回の研究において適当であると考えられたため、以後の実験でも使用することとした。

2) MPC ポリマーゲルの関節拘縮防止効果についての検討

1) のマウスの骨折モデルにおける 1・3 での MPC 群の骨折部の肉眼所見を図 10 および図 11 に示す。いずれも対照群と比較し、対照群と比較し、MPC 群では骨折部周囲の癒着の形成

が少なく、これにより MPC ポリマーゲルによる関節拘縮防止効果が期待できた。



図 10. マウス大腿骨
(MPC、術後 1 W)



図 11. マウス大腿骨
(MPC、術後 3 W)

3) MPC ポリマーゲルの骨癒合への影響についての検討

1) のマウスの骨折モデルにおける 1・3 での MPC 群の骨折部の単純レントゲン所見を図 12 および図 13 に示す。いずれも対照群と比較し、骨の形成は両群で同程度であり、明確な差はみられなかった。



図 12. マウス大腿骨
(MPC、術後 1 W、単純 X-P)



図 13. マウス大腿骨
(MPC、術後 3W、単純 X-P)

D. 考察

今年度の研究では、マウス大腿骨骨折モデルを確立し、昨年度の研究にて組織癒着防止材としての有効性が特に示唆されていた MPC ポリマーゲル

(PMBV:PVA[%]=5.0:2.5) を用い、肉眼所見による組織癒着の評価と単純レントゲン所見による骨癒合への影響の評価を定性的に行うことができた。

この結果、対照群と比較し、MPC 群では骨折部周囲の癒着の形成が少なく、MPC ポリマーゲルによる関節拘縮防止効果が期待された。また、骨折部の単純レントゲン所見は対照群と MPC 群の間で明確な差がなく仮骨の形成は両群で同程度であった。以上より、MPC ポリマーゲルは骨癒合を妨げることなく骨折部周囲の癒着を抑制することが示唆

された。

骨組織は腱や軟骨などの血流が乏しく細胞も少ない組織とは異なり、組織の修復が早期に望めるため、今回のマウス骨折モデルは MPC ポリマーゲルの効果をより早期に確認する上で非常に有用なモデルと考えられる。また、骨は単純レントゲン撮影や組織標本観察の他、骨密度測定やマイクロ CT 撮影など多くの検査方法が存在しており、多方面からの評価が可能である点も有用性が高い。しかも、高齢者の外傷として発生しやすい骨折を念頭に置いたモデルであるため、今後さらに増加することが予想される、骨折後の関節拘縮による自立喪失を防止するためのモデルとしても大いに期待できる。

関節拘縮防止策として、社会的制約の多い運動療法のみには頼るのではなく骨折手術時に MPC ポリマーゲルで骨折部周囲を被覆することにより術後のリハビリテーションが容易になるのであれば、極めて独創的かつ画期的な関節拘縮防止策が実現することとなる。

次年度は、今回行った術後 1 週および 3 週での評価に加え、さらに長期の術後 6 週での評価を予定している。評価方法は今年度の項目に加え、H-E 染色や免疫組織化学による評価や膝関節可動域測定などの評価を行う予定であり、MPC ポリマーゲルの関節拘縮防止材としての有効性をさらに検討する予定である。また、分担研究者の石原らが順次確立する至適合成条件の結果を応用するとともに、PMBV ポリマー濃度、PVA との混合比等についても検討を加え、効率的に効果を発揮する MPC ポリマーゲルを創製する予定である。

E. 結論

今年度の研究により、マウス大腿骨骨折モデルを確立し、MPC ポリマーゲルの被覆により骨折部周囲の癒着防止と骨折部の骨癒合が両立することが示唆

された。この結果は、有効な関節拘縮防止材として MPC ポリマーゲルの臨床応用が期待でき、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ものである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) 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.
 - 14) 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).
 - 15) 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).
 - 16) 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).
 - 17) 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).
 - 18) 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).
 - 19) Xu Y, Takai M, Ishihara K: Charged Coating with High Protein-adsorption Resistance Prepared Using Anionic Polymer Bearing Phosphorylcholine Groups. *Biomacromolecules* (in press).
 - 20) 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).
 - 21) 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) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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).
- 12) 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).
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
 - 16) 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)
 - 17) 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)
 - 18) 斉藤あや, 石原一彦: 糖タンパク質の特異的結合を促すフェニルポ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)
 - 19) 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)
 - 20) 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)
 - 21) 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)
 - 22) 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. 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、荻田達郎、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

椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討

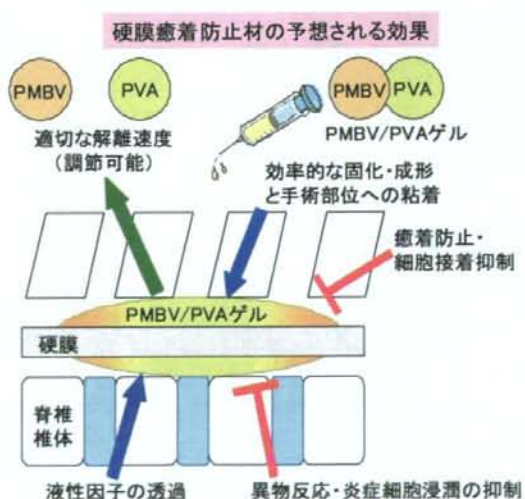
分担研究者 川口 浩（東京大学医学部附属病院 准教授）
三浦俊樹（東京大学医学部附属病院 助教）

研究要旨：脊椎変性疾患は高齢社会の到来に伴い増加しているが、良い治療結果を得るためには手術後の硬膜周囲の癒着を防止することが重要である。しかし癒着を防止するための方策は現時点において確立されていない。本研究の目的は、生体適合性と操作性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーゲルを脊椎外科手術後の硬膜周囲癒着防止材として臨床応用するための基礎的検討を完成させることである。

今年度の研究では、MPC ポリマーゲルの硬膜周囲癒着防止効果を検討するため、まずラット椎弓切除モデルを確立し、癒着の評価方法の検討を実施した。椎弓切除術後 6 週および 8 週時点で硬膜周囲に癒着が確認され、硬膜の損傷や周囲組織の異常は見られなかったため、ラット椎弓切除モデルとして適当であると考えられた。このモデルを使用して今後 MPC ポリマーゲルの有効性の検討を開始する予定である。

A. 研究目的

高齢社会の到来に伴い、脊柱管狭窄症や椎間板ヘルニアに代表される脊椎変性疾患は増加の一途をたどっている。例えば、米国の統計では、毎年人口の 1% が椎間板ヘルニアに罹患しているという報告がある。またわが国の平成 16 年度国民生活基礎調査によれば国民の有訴率の第 1 位は腰痛であることから、相当数の脊椎変性疾患罹患者がいると考えられている。脊椎変性疾患は進行するにつれて背部や上下肢の疼痛の増強や上下肢の筋力低下を生じるため、特に高齢者においては ADL・QOL 低下の重要な原因と位置付けられている。また青壮年においてもこれらの疾患に罹患する



と長期間休業せざるを得ないケースが多く、この場合の社会経済的損失は計り知

れないものがある。したがって、これらの疾患への対策は社会的にも焦眉の課題となっている。

現在、脊椎変性疾患に対する治療は、鎮痛剤や各種ブロック治療、理学療法などの対症療法および、脊椎除圧術などの手術治療が一般的に行われている。手術治療は多くの場合良好な術後成績を示すものの、手術後数週間から数カ月の経過とともに再悪化する成績不良例は少なからず存在する。Burtonらは術後成績不良例の原因のうち6~8%に硬膜外の癒着性病変を認め、16%が癒着性クモ膜炎によるものだったとしている (*Clin Orthop*, 157, 191, 1980)。術中の硬膜周囲の操作に起因することが指摘されているが、術中操作を極めて愛護的に実施した場合においても癒着性病変を認めることはある。また、手術時に既に硬膜周囲の癒着を認める症例では、硬膜と周囲組織の剥離操作を行ったとしても、手術後次第に癒着が再発し症状が悪化する症例がしばしば存在する。これらの癒着性病変はひとたび確立してしまうと、対症療法や手術により症状を改善することは困難であるため、硬膜周囲の癒着を防止することは整形外科・脊椎外科の領域において重要な課題である。このため、トロンピンペースの止血剤、酸化セルロース、ヒアルロン酸シート・ゲル、抗がん剤、炭化メチルセルロース・酸化ポリエチレンゲル複合体などを用いた癒着防止材の研究開発が行われてきたが、生体適合性や手術野での固定、生体内での解離や体外への排出などの問題があり、これまでに有効なものは実用化されていない。そこで我々は、生体適合性の高い材料で

硬膜周囲を被覆することができれば癒着を防止できると考え、

2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーに着目した。MPCポリマーは研究分担者の石原らが開発した生体適合性材料で、細胞膜と同様の構造を有するため、生体内で異物として認識を受けず優れた生体適合性を発揮する(2000年 日本人工臓器学会技術賞受賞、2001年 日本バイオマテリアル学会賞受賞) (*Polym J*, 22, 355, 1990)。また、MPCポリマーは、液性因子の透過を妨げないこと、表面にタンパク質の吸着が起きないことが明らかになっており、これらの特質をいかに、様々な医療材料への応用研究が進んでいる (*Nature Mater*, 3, 829, 2004, *Clin Orthop Relat Res*, 453, 58, 2006, *Biomaterials*, 23, 1455, 2007)。本研究では、このMPCを基盤として2液混合型の生体内解離性ハイドロゲル(PMBV/PVAゲル)の癒着防止材を創案した。これは、MPC・*n*-butyl methacrylate・*p*-vinyl-phenylboronic acidからなる三元系ポリマー(PMBV)とpoly vinyl alcohol (PVA)の2液からなるものがある。2液のフェニルボロン酸基とポリオール化合物間の可逆的共有結合形成により自発的にゲル化し、粘性が高まり、手術部位に固定することができる。したがって術野に応じて瞬時に成型でき、持続して効果を発揮できる。また、ポリマーの分子設計によりゲルの解離時間を任意に制御することが期待できる。本研究の目的は、PMBV/PVAゲルを脊椎手術における硬膜癒着防止材として実用化するための基礎検討を完成させるこ