

200913004A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

高齢者の寝たきり予防に役立つ
ナノ表面構築型人工股関節の開発に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高取吉雄

平成22(2010)年 4月

目次

I.	総括研究報告	
	高齢者の寝たきり予防に役立つ	
	ナノ表面構築型人工股関節の開発に関する研究	1
	高取吉雄	
II.	分担研究報告	
1.	MPC 処理の至適条件の検索	21
	石原一彦・伊藤英也・山脇昇	
2.	ポリエチレン (PE) 厚が MPC 処理効果に与える影響の検討	35
	高取吉雄・金野智浩	
3.	MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価	55
	中村耕三・橋本雅美	
4.	股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価	65
	埴隆夫・京本政之	
5.	股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析	77
	川口浩・岩崎泰彦	
6.	関節摺動面の安定性の検討	103
	茂呂徹・荻田達郎	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	113
IV.	研究成果の刊行物・別刷	115

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

総括研究報告書

高齢者の寝たきり予防に役立つナノ表面構築型人工股関節の開発に関する研究

主任研究者 高取吉雄（東京大学大学院医学系研究科 特任教授）

研究要旨：本研究の目的は、生体適合性材料・MPC ポリマーのナノ表面処理技術を応用し、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に役立つ革新的なナノ表面構築型人工股関節を開発することである。このため今年度は、① MPC 処理の至適条件の検索、② ポリエチレン厚が MPC 処理効果に与える影響の検討、③ 摩耗抑制効果（耐久性）の検討、④ 関節摺動面の安定性の検討を行った。

MPC 処理の至適条件の検索では、MPC によるナノ表面処理時の紫外線照射時間および紫外線強度について至適条件を検索した。この結果 CLPE 表面の PMPC 層は、紫外線を用いた光開始グラフト重合法により制御できるが、この方法は基材となる CLPE の材料特性に影響を与えないことが明らかとなった。

ポリエチレン厚が MPC 処理効果に与える影響の検討では、架橋処理を施した CLPE 板を作製し、上記の至適処理条件を用いて MPC 処理を行った。3～6 mm の厚さの PMPC 処理 CLPE を摩耗試験装置に用い、疲労特性の評価を行ったところ、この衝撃-摩耗負荷がかかる環境においても、PMPC 処理による耐摩耗特性の向上は有効であることが明らかになった。厚いほうが良好な耐衝撃-摩耗特性を示したものの、薄い CLPE においても重篤な欠陥は認められず、大径骨頭と組み合わせられる薄いライナーの適用の可能性が示唆された。

摩耗抑制効果（耐久性）の検討では、関節摺動面での摩擦トルクの測定、ライナーの重量変化による摩耗量の測定、ライナー表面の解析、潤滑液中の摩耗粉の回収及び解析による摩耗動態の分析、により、骨頭径を大きくしても、顕著な摩耗抑制効果が期待できることが明らかとなった。今後は骨頭径や骨頭種の条件設定を変え、より検討を進める予定である。

関節摺動面の安定性の検討では、抗脱臼機構および関節可動域を検討するため、圧縮試験機を用いた引き抜き試験を行った。摺動面の安定性のための関節可動域の増大には、骨頭部分の大径化が有効であることが確認された。また、関節摺動面の吸着性を向上するために、PMPC 処理は有効である可能性が示唆された。次年度以降はこのモデルを用いて関節摺動面の安定性・吸着性を向上する新規インプラントの形状検討する予定である。

以上の研究成果は、高齢者の寝たきり予防に役立つナノ表面構築型人工股関節の開発を推進しうるものであり、革新的な人工股関節の臨床応用が期待できる内容であった。

分担研究者

中村耕三	(東京大学医学部附属病院 教授)
川口浩	(東京大学医学部附属病院 准教授)
石原一彦	(東京大学大学院工学系研究科 教授)
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)
伊藤英也	(東京大学医学部附属病院 助教)
金野智浩	(東京大学大学院工学系研究科 特任准教授)
塙隆夫	(東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授)
岩崎泰彦	(関西大学化学生命工学部 准教授)
橋本雅美	(財団法人ファインセラミックスセンター 副主任研究員)
山脇昇	(日本メディカルマテリアル株式会社 股関節事業部長)
京本政之	(日本メディカルマテリアル株式会社 研究部係責任者)

A. 研究目的

本邦では長寿社会が確立されつつあるが、その一方で、運動器の機能障害が原因で支援や介護を要する高齢者が急激に増加している。この傾向は先進諸国で見られる現象であり、WHOが「運動器の10年」運動を発足させるなど、健康寿命の延伸と生活の質(QOL)の向上を目指す気運が高まっている。高齢者の運動器の機能障害の中で、特に歩行障害は重要であり、対策が十分に行われれば自立を保てるはずの高齢者が、現実には寝たきりに陥っている。歩行障害の原因として疾患や骨折等による股関節障害は非常に重要であり、治療には人工股関節が用いられている。この手術は2008年に9万4千件が行われているが、年率約10%で増加しているため、今後10年以内に2倍になる見通しである。

人工股関節手術後に高齢者の歩行能力を回復させ、将来寝たきりにならないようにするには、訓練(リハビリ

テーション)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を将来寝たきりにしないためには、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、欧米では骨頭の大径化が進められている。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。この結果、強度の低下、ポリエチレンの体積減少による耐久性の低下が懸念される。また、接触面積の増加により関節摺動面の摩耗の増加が予測され、摩耗粉による骨吸収の誘導や、人工関節のゆるみによる耐用年

数 (寿命)の低下をきたす危険性が高い。本研究の目的は、高齢者が寝たきりになることを防止するために、新技術を用いて安定性と耐久性に優れた革新的な人工股関節を開発することである。

申請者らは長寿科学総合研究事業 (平成 15~16 年度)、臨床応用基盤研究事業 (平成 17~19 年度)を通じて、長寿命型人工股関節を創出した (Nature Mater 3:829,2004)。この人工関節は、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 MPC ポリマーでライナー表面にナノメートル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。この技術を搭載した人工股関節の治験を 2007 年 4 月から 2009 年 10 月まで実施し、2010 年 4 月 2 日、医薬品医療器機総合機構 (PMDA)に承認申請を行った。本研究は、このわが国独自の技術を応用して 1) ポリエチレンを薄くすること、2) 関節摺動面間の吸着性の向上、3) 耐摩耗能の向上、4) コンポーネント形状の改良を行い、高齢者が歩行機能を維持するのに役立つ人工股関節を開発する点に獨創性がある。

B. 研究方法

① MPC 処理の至適条件の検索

(分担研究者：石原一彦・伊藤英也・山脇昇)

1. PMPC 処理表面の構築

CLPE 表面での PMPC 処理における

光照射時間、紫外線照射強度を変化させ、上記の表面解析手法を用いて、至適な処理条件について検討した。

圧縮成型ポリエチレン材に、不活性ガス雰囲気下にて 50 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120℃の熱処理を行ない、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、0.50 mol/L の MPC 水溶液を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、1.5~10.0 mW/cm²の紫外線 (中心波長 350nm) を 10~180 分間照射することで、光開始ラジカルグラフト重合法による PMPC 処理を行った。グラフト重合中、MPC 水溶液を 60℃になるよう調整した。重合後、CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE 試験体を得た。これらの PMPC 処理 CLPE の製造工程は、図 3 に示されるように既存の CLPE 製造工程の「機械加工」の後、「滅菌」の前に PMPC 処理工程が存在する以外は、従来の CLPE と同様である。

2. MPC の分析方法の検討

得られた PMPC 処理 CLPE 試験体について、XPS 分析、FT-IR 分析、水による静的接触角の測定、TEM 観察、Ball-on-plate 摩擦試験、引張り試験およびアイゾット衝撃試験を行った。

1) XPS 分析

PMPC 処理前後の CLPE 試験体の表面元素状態について、XPS 分析を行っ

た。

2) 水の静的接触角測定

試験体表面の静的なぬれ性（静的表面接触角）について、液滴法により評価した。静的表面接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1 μ L の純水を液滴後、60 秒間経過時点において測定した。

3) TEM 観察

PMPC 処理前後の CLPE 試験体表面の PMPC 層について、TEM を用いて断面観察した。TEM 観察には、日本電子製 JEM-1010 型を用い、加速電圧 100 kV とした。

4) Ball-on-plate 摩擦試験

PMPC 処理前後の CLPE 試験体表面の PMPC 層について、上記③に準じて TEM を用いて断面観察した。

5) 引張り試験

未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE を用いて、ASTM D638 規格および F648-07 規格に従って引張り試験を行った。機械加工により、ASTM D638 IV 号試験片を作製した。PMPC 処理 CLPE については、ダンベル型試験の片面に対し、PMPC 処理を施した。準備した試験片の引張り特性について、島津製作所製オートグラフ (ASG-5kNG) を用い、試験速度 50 mm/min にて評価した。

6) 衝撃試験

未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE を用いて、ASTM F648-07 規格に準拠したアイゾット衝撃試験を行った。機械加工により、63.5 x 6.4 x 12.7 mm³ の試験体を作製した。得られた試験体に対して、ノッチ深さ 4.57 \pm 0.08

mm のダブルノッチを入れた。PMPC 処理 CLPE については、ノッチを入れた後、ノッチを入れた 1 面に対し PMPC 処理を施した。これらのアイゾット衝撃強度を、オリエンテック製アイゾット衝撃試験機を用い、ハンマー容量 3.92 J にて測定した。

② ポリエチレン (PE) 厚が MPC 処理効果に与える影響の検討

(分担研究者：高取吉雄・金野智浩)

1. PMPC 処理 PE (CLPE) の作製

1) 試薬

ベンゾフェノンおよびアセトンは、和光純薬製を用いた。MPC モノマーは、日油製を用いた。PE 基材には、人工股関節に使用されている架橋 PE (CLPE) を用いた。

2) PMPC 処理

CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、5 mW/cm² の紫外線 (中心波長 350 nm) を 90 分間照射することでグラフト重合を行った。照射中、MPC 水溶液を 60°C になるよう調整した。重合後、CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE を得た。

2. Pin-on-disc 型摩耗試験装置を用い

た、PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験

本年度は、ASTM F732-00 規格を参考に、pin-on-disc 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD) を用い、衝撃-摩耗試験 (股関節におけるネックインピンジメントやマイクロセパレーション、膝関節におけるリフトオフを想定した試験) を行った。

Disc 型試験片には、厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE を用い、Pin 型試験片には、コバルトクロム合金 (Co-Cr) を用いた。衝撃-摩耗試験は、37°C のウシ血清にて行った。最大荷重は 150 N とし、摺動距離 10 mm、摺動速度 1 Hz の条件で 200 万回まで試験を行った。衝撃-摩耗試験は、5 万、20 万、50 万、100 万および 200 万サイクルの時点で重量測定を行い、Disc 型試験片の摩耗量として算出した。あわせて、外観観察を行うとともに、デジタルマイクロスコープ (キーエンス製 VHX-200) を用いて摺動部の観察を行った。

③ MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価

(分担研究者：中村耕三・橋本雅美)

摩耗試験は、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 (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 750 ml で、毎秒 1 回の歩行周期 (1 Hz) に 1.8 と 2.7 kN の 2 つのピークをもつ Double Peak Paul の歩行条件で、最大 1000 万サイクルの摩耗試験を行った。摩耗試験に関しては、50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行うと同時に、ライナーの回収、洗浄、乾燥、重量測定を行い、ライナーの乾燥重量の変化を計測した。試験部材のライナーには、(株) 日本メディカルマテリアル製の CL-PE ライナーに MPC ポリマー処理を行ったライナー (MPC-CL-PE) を使用した。対照には CL-PE ライナーを用い、長期の摩耗特性の違いを評価した。試験部材の骨頭には、(株) 日本メディカルマテリアル製の直径 40 mmφ アルミナ骨頭を使用した。対照には、26 mmφ のアルミナ骨頭および 40 mmφ のコバルトクロム合金製 (CoCr) 骨頭を使用した。

④ 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価

(分担研究者：塙隆夫・京本政之)

1. 人工股関節シミュレーター試験

上記③で行った試験の検体を用い以下の検討を行った。

2. 人工股関節シミュレーター試験後の試験体分析

1) 表面 LSM 観察

人工股関節シミュレーター試験 (1000 万回) 後における PMPC 処理

CLPE ライナーの摺動表面観察を、走査型共焦点レーザー顕微鏡 (LSM) にて、観察倍率 5 倍で観察した。観察部位はライナー天頂部とした。

2) 三次元形状測定

1000 万回の人工股関節シミュレーター試験前後による PMPC 処理 CLPE ライナーの摩耗を調査するため、ライナー摺動部の三次元形状測定を行った。測定には、三次元測定器を使用した。

また、ライナー摺動面について、図 5 に示す 4 方向 (0-180°線、45-225°線、90-270°線、および 135-315°線) に対し、0.2 mm 間隔にて中心位置から半径を測定した。得られた値と未使用ライナーの半径との差分を算出し、コンター図化した。代表例として、0-180°線に沿って測定した摺動面の半径をグラフ化した。

3) セラミック骨頭解析

1000 万回の人工股関節シミュレーター試験前後のアルミナセラミック骨頭について、表面粗さ測定、表面観察を行った。表面粗さ測定は、粗さ測定計を用い、骨頭天頂部、赤道部の算術平均粗さ (Ra) および最大高さ (Rmax) を測定した。観察部位は、天頂部 A 点と 45°部 B 点の 2 箇所とした。骨頭の表面観察は、走査型電子顕微鏡 (SEM) にて行った。測定倍率は 2000 倍、10 kV の加速電圧とした。

⑤ 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・橋本雅美)

上記③で行った試験の検体を用いて検討を行った

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から所定量を採取し、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 g/cm³ のショ糖/蒸留水混合液 10 ml と 0.919 g/cm³ 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 g/cm³ ショ糖/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 g/cm³ IPA/蒸留水混合液 10 ml を注ぎ、次に 0.919 g/cm³ 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 g/cm³ と 0.919 g/cm³ 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 μm 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 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解析プログラム:ImageJ

(National Institute of Health 製) を使用した。具体的には、摩耗粉の個数、面積、粒径、ECD(Equivalent Circle Diameter)、円環性およびアスペクト比の評価を行った。個数に関しては、9 視野分の摩耗粉個数をカウントし、総数を採取量で除することにより、1 ml あたりの個数とした。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。

⑥ 関節摺動面の安定性の検討

(分担研究者：茂呂徹・荻田達郎)

1. PMPC 処理 CLPE の作製

CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、5 mW/cm² の紫外線 (中心波長 350 nm) を 90 分間照射することでグラフト重合を行った。照射中、MPC 水溶液を 60°C になるよう調整した (図 1)。重合後、CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE を得た。

2. 関節可動域の計算

ライナー (K-MAX Q5 ライナー)、骨頭 (K-MAX HH-02 ボール) およびステムネック (K-MAX 9 mm ネック) は製品デザインを用いて、コンピュータ支援設計 (CAD) システムにより関節可動域の計算を行った。

3. 引き抜き試験による吸着力評価

引き抜き試験には、内径 26 mm の CLPE (CLQC) ライナー、PMPC 処理 CLPE ライナー (CLQC を MPC 処理したもの)、および骨頭径 26 mm のコバルトクロム (Co-Cr) 合金骨頭 (K-MAX HH-02) を、各々 3 セット準備した。

インストロン万能試験機 (5600R1) を用い、Co-Cr 合金骨頭を軸方向に引き抜く際に生じる抗力 (吸着力) により評価した。初期荷重 (50 kgf) を、関節摺動面に加えた後 (10 秒ほど静止させた後)、5~500 mm/min の離れ速度で骨頭を引き抜き、その吸着力を測定した。各条件につき、3 回の試験を行った。試験環境 (摺動面) には、蒸留水および 27% ウシ血清を用い、室温にて試験をおこなった。

C. 研究結果

① MPC 処理の至適条件の検索

(分担研究者：石原一彦・伊藤英也・山脇昇)

1. 種々の紫外線照射時間により作製された PMPC 処理 CLPE 表面の解析

1) XPS 分析

C_{1s} スペクトルにおいて、CLPE、PMPC 処理 CLPE とともに、C-C、C-H に帰属されるピーク (285 eV) が観察された。O_{1s} スペクトルにおいて、PMPC 処理 CLPE には C-O に帰属されるピーク (532 eV) が観察された。CLPE においても、CLPE 表面の酸化

もしくはコンタミネーションに由来する弱いピークが認められた。N_{1s} スペクトルおよび P_{2p} スペクトルにおいて、PMPC 処理 CLPE にのみ、各々、-N⁺(CH₃)₃ に帰属されるピーク (403 eV)、リン酸基に帰属されるピーク (134 eV) が認められた。

紫外線照射時間の増加とともに、P 原子濃度は増加した。紫外線照射時間 45~180 分間において、表面原子組成は、理論的な MPC ポリマーのそれとほぼ同じであった。

2) FT-IR 分析

未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE とともに 1460cm⁻¹ 付近にメチレンに帰属されるピークが観察された。一方、PMPC 処理 CLPE にのみ 1240、1080 および 970 cm⁻¹ にリン酸基に帰属されるピークが、1720 cm⁻¹ にケトン基に帰属されるピークが観察された。

3) 水による静的接触角の測定

紫外線照射時間の増加とともに、表面接触角は低下し、紫外線照射 45 分間以上にて、極めて高いぬれ性を示した。

4) TEM 観察

紫外線照射時間が 90 分間の PMPC 処理 CLPE 表面には、厚さ約 100 nm の PMPC 層が観察された。紫外線照射時間が 23 分間の CLPE 表面は、PMPC 層が覆っている部分と覆っていない部分があった。覆っている PMPC 層の厚さは約 100 nm であった。紫外線照射時間が 11 分間では、表面に MPC ポリマー層は認められなかった。

紫外線照射時間の増加とともに、PMPC 層の厚さは増加し、紫外線照射 45 分間にて、平均約 100 nm の PMPC 層を形成し、その後はほぼ一定であっ

た。

5) 摩擦試験

紫外線照射時間の増加とともに、動摩擦係数は低下し、紫外線照射 90 分間以上にて、動摩擦係数約 0.015 と極めて高い潤滑性を示した。

2. 種々の紫外線強度により作製された PMPC 処理 CLPE 表面の解析

6) XPS 分析

紫外線強度の増加とともに、N、P 原子濃度は増加した。紫外線強度 5~10 mW/cm² において、表面原子組成は、理論的な MPC ポリマーのそれとほぼ同じであった。

7) 水による静的接触角の測定

紫外線強度の増加とともに、PMPC 処理 CLPE 表面の水による静的接触角は低下し、紫外線強度 2.5 mW/cm² 以上にて、極めて高いぬれ性を示した。

8) 機械的特性の評価

PMPC 処理 CLPE の機械的特性は、いずれの紫外線強度による処理においてもほぼ一定であった。それらの値は未処理の CLPE の機械的特性とほぼ同等であった。

② ポリエチレン (PE) 厚が MPC 処理効果に与える影響の検討

(分担研究者：高取吉雄・金野智浩)

1. Pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験

200 万回の試験後、3 mm 厚の CLPE は重量減少 (摩耗) を示したのに対し、その他の試験片は重量増加を示した。いずれの厚さにおいても、未処理 CLPE に比べ、PMPC 処理 CLPE は高

い耐摩耗特性を示した。また、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE のいずれにおいても、6 mm 厚の試験片のほうが、3 mm 厚のそれに比べ、は高い耐摩耗特性を示した。

マイクロスコープによる観察において、200 万回の試験後の未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数増加とともに摺動面のツールマークが失われている様子が認められた。5 万回の試験回数において、背面ではすでに治具ホールによる円状の跡が形成されており、試験回数増加とともに傷より外側のツールマークの消失が進行した。この背面摩耗 (back-side wear) の進行は、未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群ともに、厚さ 3 mm の Disc 試験片で顕著であった。未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれの試験片においても、200 万回の試験終了時までデラミネーションや破損などの発生は認められなかった。

③ MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価

(分担研究者：中村耕三・橋本雅美)

直径 40 mm のアルミナ骨頭に対する、表面処理状態の異なるライナー (MPC-CL-PE、CL-PE) の長期摩耗試験の結果を検討すると、MPC-CL-PE ライナーの重量は、150 万回まで単調増加をし続け、その増加量は、約 2.7 mg 程度であった。その後、重量はわずかに減少したが、1000 万回を終了した時点でも試験

開始時より重量は増加し、その摩耗率は、500 万回までは $-0.4 \text{ mg}/10^6$ 回であり、500~1000 万回までは $-0.02 \text{ mg}/10^6$ 回であった。一方、対照の CL-PE では、最初から摩耗量が含水量を上回り単調減少し続けた。摩耗率は、 $1.1 \text{ mg}/10^6$ 回であった。

比較として、26 mmφ のアルミナ骨頭を使用した場合の摩耗試験を検討した結果、26 mmφ の場合も、MPC-CL-PE ライナーの重量は、150 万回まで単調増加をし続け、その後、重量はわずかに減少したが、1,000 万回を終了した時点でも試験開始時より重量は増加し、その摩耗率は、 $-1.05 \text{ mg}/10^6$ 回であった。

これらの結果から、アルミナ骨頭の場合、MPC ポリマー処理は骨頭径が 26 から 40 mm に増加しても、1,000 万回試験後まで十分に残存し、摩耗を低減させる効果を持続しうることが明らかとなった。

また、同様に比較として、骨頭に直径 40 mm の CoCr 合金を使用した場合、表面処理状態の異なるライナー (MPC-CL-PE、CL-PE) の長期摩耗試験の結果を検討すると、CoCr 合金を使用した場合には、MPC-CL-PE ライナーの重量は、150 万回まで単調増加をし続けたが、その後、重量は減少し、1,000 万回を終了した時点で 41 mg 減少していた。摩耗率は、 $4.12 \text{ mg}/10^6$ 回であり、CL-PE ライナーを用いた場合の 1/2.4 程度の摩耗抑制効果を示した。

④ 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価

(分担研究者：塙隆夫・京本政之)

1) 表面 LSM 観察

1000 万回のシミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE ライナーでは、摩耗（クリープ変形を含む）により、マシンマークが部分的に消失していた。しかし、天頂部において若干のマシンマークの残存が確認された。これに対し、CLPE ライナーでは、ほとんどのマシンマークが消失していた。

2) 三次元形状測定

1000 万回におよぶシミュレーター試験後では、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ライナーのいずれにおいても、僅かな形状変化が認められた。未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーの最大変形量は、それぞれ、約 0.12 mm、約 0.14 mm であった。

3) セラミック骨頭解析

いずれのアルミナセラミック骨頭の表面粗さも Ra0.015 μ m 以下であり、きわめて平滑な表面性状であった。試験前後におけるアルミナセラミック骨頭の表面粗さに有意な変化は認められなかった。未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE のいずれのライナーと組み合わせた場合においても、シミュレーション試験後のアルミナセラミック骨頭表面は、非常に滑らかな状態を保っており、表面粗さ測定の結果とも一致した。シミュレーション試験後のアルミナセラミック骨頭表面の性状において、対合する CLPE ライナーの PMPC 処理による影響を調査したが、

有意な差異は確認されなかった。

⑤ 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・橋本雅美)

40 mm ϕ アルミナ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、比較として 26 mm ϕ アルミナ骨頭と組み合わせた場合、40 mm ϕ Co-Cr 骨頭と組み合わせた場合の SEM 写真を検討すると、何れの骨頭種およびサイズの場合も、CL-PE ライナーから発生した摩耗粉の形状は、顆粒状および繊維状のものがほとんどであり、1 視野に非常に多数の摩耗粉が観察された。しかし、MPC-CL-PE ライナーからは、ほとんど粒状であり、摩耗粉の数も CL-PE の場合より少ないことがわかった。

種々の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、潤滑液中の摩耗粉の個数および面積を検討した結果、まず、40 mm ϕ アルミナ骨頭を用いた場合には、試験回数増加にともない摩耗粉の産生量が増加しているのがわかった。その産生量は、MPC 処理により著しく減少し、100 万回では 1/9、500 万回では 1/2 まで減少した。比較として 26 mm ϕ アルミナ骨頭を用いた場合にも、摩耗粉産生量は著しく減少し、100 万回では 1/400、500 万回では 1/350 まで減少することがわかった。40 mm ϕ の骨頭径の場合よりも摩耗粉産生量の減少割合は高かった。また、40 mm ϕ の Co-Cr 骨頭を用いた場合には、MPC 処理に

より摩耗粉発生量は100万回では1/70、500万回では1/30、1,000万回では1/5まで減少していた。

以上の結果から、何れの骨頭および径の場合も、CL-PEライナーのMPC処理により摩耗粉の発生量は減少し、その効果は1,000万回の長期間まで持続することがわかった。

次に、40 mmφアルミナ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、ECD、円環性およびアスペクト比分布を検討した結果、CL-PEライナー場合は、粒径が1.0～15 μmの摩耗粉が存在し、特に1 μmまでの割合が最も高かった。MPC-CL-PEライナーの場合には、0.25～4.25 μmの摩耗粉が存在し、0.25 μmまで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、0.2～0.5 μm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。円環性に関しては、CL-PEの場合0.15までの、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、0.10～1.0の範囲の繊維状から真円に近い物まで存在していた。最後にアスペクト比に関しても、CL-PEおよびMPC-CL-PEライナーの場合も3～10の範囲の摩耗粉がほぼ100%を占めていることがわかった。

一方、26 mmφアルミナ骨頭を使用した場合の粒径、ECD、円環性およびアスペクト比分布を検討した結果、骨頭径が40 mmφの時と比べて、26 mmφの場合は、MPC-CL-PEライナーから

発生した摩耗粉の粒径は小さく1 μm未満のものが100%であった。ECDに関しては、骨頭径の違いによる変化は見られなかった。円環性に関しては、骨頭径が40から26 mmφに減少することにより、CL-PEおよびMPC-CL-PEライナーの場合も小さくなる傾向を示した。

さらに、40 mmφCo-Cr骨頭を使用した場合の粒径、ECD、円環性およびアスペクト比分布を検討した結果、骨頭種がアルミナからCo-Crに変わり、骨頭径に変化がない場合には、何れの特性もほぼ同じ分布を示すことがわかった。

以上のように、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定量分析から、何れの骨頭種およびサイズの場合も、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。

⑥ 関節摺動面の安定性の検討

(分担研究者：茂呂徹・荻田達郎)

骨頭径が増加するにともなって、関節可動域も増加した。5 mm/min、50 mm/minのいずれの速度で骨頭を引き抜いたときも、PMPC処理CLPEライナーと骨頭の吸着力は、CLPEライナーと骨頭のそれに比べ高い値となった。蒸留水環境下において、離れ速度が5 mm/minから50 mm/minに増加したとき、CLPEライナーの吸着力は変化しなかったが、PMPC処理CLPEのそれは大きく増加した。蒸留水環境下において、CLPEの吸着力は、離れ速度に関わらず0.0005～0.0041 kNと低

い値を示した。これに対し、PMPC 処理 CLPE ライナーのそれは、離れ速度が 5 mm/min から 100 mm/min に増加するにともなって 0.0114 kN にまで増加したが、その後、200 mm/min 以上の離れ速度では徐々に低下した。蒸留水環境下において、50~100 mm/min の速度で骨頭を引き抜いたとき、PMPC 処理 CLPE ライナーと骨頭の吸着力は、CLPE ライナーと骨頭のそれに比べ 2.6~8.8 倍と高い値を示した。ウシ血清環境下では、離れ速度が 5~200 mm/min の範囲において、CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーの吸着力は低い値 (0.0003~0.0024 kN) でほぼ一定であった。その後、MPC 処理 CLPE の吸着力は離れ速度が 500 mm/min に増加しても変化なかったのに対し、CLPE ライナーのそれは 0.0088 kN にまで増加した。ヒアルロン酸製剤環境下では、離れ速度が 5 mm/min から 50 mm/min に増加するにともなって CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーの吸着力は、各々 0.0297 kN、0.0323 kN にまで増加したが、その後、500 mm/min 以上の離れ速度では徐々に低下した。ヒアルロン酸製剤環境下で得られた吸着力はいずれも、水およびウシ血清環境下で得られたそれらに比べ、高い値を示した。

D. 考察

本研究の目的は、生体適合性材料・MPC ポリマーのナノ表面処理技術を応用し、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に役立つ革新的なナノ表面構築型人工股関節を開発することである。このため、今年度は、① MPC 処理の至適条件の検索、② ポリエチレン厚が MPC 処理効果に与える影響の検討、③ 摩耗抑制効果 (耐久性) の検討、④ 関節摺動面の安定性

の検討を、行った。

MPC 処理の至適条件の検索では、MPC によるナノ表面処理時の紫外線照射時間および紫外線強度について至適条件を検索した。この結果 CLPE 表面の PMPC 層は、紫外線を用いた光開始グラフト重合により制御できるが、この方法は基材となる CLPE の材料特性に影響を与えないことが明らかとなった。

ポリエチレン厚が MPC 処理効果に与える影響の検討では、架橋処理を施した CLPE 板を作製し、上記の至適処理条件を用いて MPC 処理を行った。3~6 mm の厚さの CLPE 板について、PMPC 処理を行った CLPE の pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた疲労特性 (衝撃-摩耗) の評価を行った。この結果、衝撃-摩耗負荷がかかる環境においても、PMPC 処理による耐摩耗特性の向上は有効であることが分かった。PE が厚いほうが良好な耐衝撃-摩耗特性を示したものの、薄い CLPE においても重篤な欠陥は認められず、大径骨頭と組み合わせられる薄い CLPE ライナーの適用の可能性が示唆された。

摩耗抑制効果 (耐久性) については、手術後の歩行を再現する股関節シミュレーターを用い検討した。関節摺動面での摩擦トルクの測定、ライナーの重量変化による摩耗量の測定、ライナー表面の解析、潤滑液中の摩耗粉の回収及び解析による摩耗動態の分析、により、骨頭径を大きくしても、顕著な摩耗抑制効果が期待できることが明らかとなった。今後は骨頭径や骨頭種の条件設定を変え、より検討を進める予定である。

関節摺動面の安定性の検討では、抗

脱臼機構および関節可動域を検討するため、圧縮試験機を用いた引き抜き試験を行った。関節摺動面の安定性のための関節可動域の増大には、関節面を構成する骨頭部分の大径化が有効であることが確認された。また、関節摺動面の吸着性を向上するために、MPC ポリマーを用いた処理は有効である可能性が示唆された。次年度以降はこのモデルを用いて関節摺動面の安定性・吸着性を向上する新しいインプラントの形状検討する予定である。

E. 結論

以上の研究成果は、高齢者の寝たきり予防に役立つナノ表面構築型人工股関節の開発を推進しうるものであり、革新的な人工股関節の臨床応用が期待できる内容であった。

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, 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* 91(3): 730-41, 2009.
- 2) Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, 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* 30(16): 2995-3001, 2009.
- 3) 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* 90(2): 362-371, 2009.
- 4) Xu Y, Takai M, Ishihara K: Suppression of Protein Adsorption on a Charged Phospholipid Polymer Interface. *Biomacromolecules* 10(2): 267-274, 2009.
- 5) Kyomoto M, Ishihara K: Self-initiated Surface Graft Polymerization of 2-methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine on Poly(ether-ether-ketone) by Photocrosslinking. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 1(3): 537-542, 2009.
- 6) Yu B, Lowe AB, Ishihara K: RAFT Synthesis and Stimulus-Induced Self-Assembly in Water of Copolymers Based on the Biocompatible Monomer 2-(Methacryloyloxy)ethyl Phosphorylcholine. *Biomacromolecules* 10(4): 950-958, 2009.
- 7) Xu Y, Takai T, Ishihara K: Protein Adsorption and Cell Adhesion on Cationic, Neutral, and Anionic 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Copolymer Surfaces. *Biomaterials* 30(28): 4930-4938, 2009.

- 8) Seo JH, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Cell Adhesion on Phase-separated Surface of Block Copolymer Composed of Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) and Poly(dimethylsiloxane). *Biomaterials* 30(29): 5330-5340, 2009.
- 9) Ye SH, Johnson CA, Woolley JR, Oh H, Gamble LJ, Ishihara K, Wagner WR: Surface Modification of a Titanium Alloy with a Phospholipid Polymer Prepared by a Plasma-Induced Grafting Technique to Improve Surface Thromboresistance. *Colloid Surf B: Biointerface* 74(1): 96-102, 2009.
- 10) Hashimoto M, Mizuno M, Kitaoka S, Takadama H, Ueno M: Effect of lubricant on wear behavior of ultrahigh-molecular-weight polyethylene cups against zirconia Head in hip joint simulator: *Nano Biomedicine* 1(1), 41-50, 2009.
- 11) Hoven VP, Chombanpaew K, Iwasaki Y, Tasakorn P: Improving blood compatibility of natural rubber by UV-induced graft polymerization of hydrophilic monomers. *J Appl Polym Sci* 112: 208-217, 2009.
- 12) Chu M, Kudo H, Shirai T, Miyajima K, Saito H, Morimoto N, Yano K, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Mitsubayashi K: A soft and flexible biosensor using a phospholipid polymer for continuous glucose monitoring. *Biomed Microdevices* 11: 837-842, 2009.
- 13) Iwasaki Y, Kawakita T, Yusa S: Thermoresponsive polyphosphoesters bearing enzyme-cleavable side chains. *Chem Lett* 38: 1054-1055, 2009.
- 14) Kitano K, Inoue Y, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Evaluation of Lubricity on Well-defined Polymer Brush Surfaces Using QCM-D and AFM. *Colloid Surf. B: Biointerface* 74(1): 350-357, 2009.
- 15) Tanaka Y, Saito H, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Imai H, Hanawa H: Effect of pH on the interaction between zwitterion and titanium oxide. *J Colloid Interface Sci*, 330: 138-143, 2009.
- 16) Oya K, Tanaka Y, Saito H, Kurashima K, Nogi K, Tsutsumi H, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Hanawa T: Calcification by MC3T3-E1 cells on RGD peptide immobilized on titanium through electrodeposited PEG. *Biomaterials* 30(7): 1281-1286, 2009.
- 17) Tsutsumi Y, Nishimura D, Doi H, Nomura N, Hanawa T: Difference in surface reactions between titanium and zirconium in Hanks' solution to elucidate mechanism of calcium phosphate formation on titanium using XPS and cathodic polarization. *Mater Sci Eng C* 29: 1702-1708, 2009.
- 18) Tanaka Y, Kurashima K, Saito H, Nagai A, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Hanawa T: In vitro short term platelet adhesion on various metals. *J Artif Org* 12, 182-186, 2009.
- 19) Hanawa T: An overview of biofunctionalisation of metals in Japan. *J Royal Soc Interface* 6 : S361-S369, 2009.
- 20) Hanawa T: Materials for metallic stents. *J Artif Organ* 12: 73-79, 2009.
- 21) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Self-initiated surface grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on

- poly(ether-ether-ketone).
Biomaterials 31(6):1017-1024, 2010.
- 22) Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UL, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K: Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A* 92(4): 1273-1282, 2010.
- 23) Kyomoto K, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Lubricity and Stability of Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) Polymer Layer on Co-Cr-Mo Surface for Hemi-arthroplasty to Prevent Degeneration of Articular Cartilage. *Biomaterials* 31(4): 658-668, 2010.
- 24) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Cartilage-mimicking, high-density brush-like structure confers high durability to cross-linked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* (in press).
- 25) Kawasaki H, Yamamoto H, Fujimori H, Arakawa R, Iwasaki Y, Inada M. Stability of the DMF-protected Au nanoclusters: photochemical, dispersion, and thermal properties. *Langmuir* (in press).
- 26) 石原一彦: ポリマー界面でのナノバイオ機能. *高分子* 58(4) 199-203, 2009.
- 27) 石原一彦: ポリマーバイオマテリアル -医療のための分子設計-. コロナ社, 2009.
- 28) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: 人工臓器最近の進歩 人工関節. *人工臓器* 38 (3): 152-154, 2009.
- 29) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: 変形関節症 Up-to-date 長寿命型人工関節の開発. *Clin Calcium* 19 (11): 1629-37, 2009.
- 30) 水田安俊, 水野峰男, 橋本雅美, 池田泰: 高分解能X線CTによる多孔体の三次元構造解析とインプラント中の新生骨の解析: *非破壊検査* 58(6): 232-237, 2009.
- 31) 塙隆夫: 生体機能金属材料を目指した機能分子固定化技術. *工業材料* 57(6): 48-52, 2009.
- 32) 塙隆夫: 金属系バイオマテリアルの開発と将来展望. *材料の科学と工学* 46: 157-162, 2009.
- 33) 塙隆夫: 金属材料の強度と破壊. *臨床雑誌整形外科*, 60: 703-708, 2009.
- 34) 川口浩: Osteovisual 「変形性関節症における軟骨破壊のメカニズム」. *Arthritis* 16(3): 149-153, 2009.
- 35) 川口浩: 遺伝子変異マウスによる変形性関節症の病態解明へのアプローチ. *The Bone* (特集: 変形性関節症の基礎と臨床) 23(1): 35-40, 2009.
- 36) 川口浩: 変形性関節症: 研究・診療の現状と問題点. *日本老年病学会雑誌* (骨粗鬆症と変形性関節症: 研究と診療の最前線) 46(2): 121-127, 2009.
- 37) 川口浩: 変形性関節症に対する分子標的治療の展望. *CLINICAL CALCIUM* (特集: 変形性関節症 Up-to-date) 19(11): 1608-1614, 2009.

38) 井上佑貴, 石原一彦: バイオマテリアル表面のナノ創製と機能表面. 47(11) 388-398, 2010.

2.学会発表

① 国内学会

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 荻田達郎, 伊藤英也, 赤坂嘉之, 齊藤貴志, 中村耕三: 前・初期股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術の術後 30 年成績. 第 81 回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009.5.14-17.
- 2) 星野隆行, 金野智浩, 石原一彦, 森島圭祐: 細胞ナノシステムによるバイオハイブリッドナノマシン構築—ナノマシンの自己組織的組み立てに向けた細胞移動の制御—. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会. 2009.5.25-26.
- 3) 松野亮介, 後藤佑介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: 細胞内取り込み促進機能ペプチド担持量子ドット内包リン脂質ポリマーナノ粒子の創製と細胞内イメージング. 平成 21 年度繊維学会年次大会, 東京, 2009.6.10-13.
- 4) 松野大志, 岩崎泰彦: 細胞膜機能を持つポリマーの合成と特性. 第 55 回高分子研究発表会. 神戸, 2009.7.17.
- 5) 斉藤あや, 金野智浩, 伊掛浩輝, 栗田公夫, 石原一彦: フェニルボロン酸基を有する細胞親和性リン脂質ポリマーによる可逆細胞接着表面の創製. 平成 21 年度繊維学会年次大会, 東京, 2009.6.10-13.
- 6) 平田真, 釘宮典孝, 深井厚, 斉藤琢, 菅哲徳, 東川晶郎, 矢野文子, 池田敏之, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: C/EBP β は Runx2 と協調して MMP13 を転写誘導し、骨格成長や変形性関節症を制御する (優秀演題賞受賞). 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7.23-25.
- 7) 緒方直史, 矢野文子, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: Regulator of G protein signaling (RGS)-2 は G α q/PKC シグナルを抑制して副甲状腺ホルモン (PTH) の骨同化作用を増強する. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7.23-25.
- 8) 矢野文子, 鄭雄一, 池田敏之, 斎藤琢, 高戸毅, 中村耕三, 川口浩, 緒方直史: β カテニンは軟骨細胞の PTH/PTHrP 受容体の細胞内ドメインに直接結合して肥大分化を制御する. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7.23-25.
- 9) 伊藤祥三, 斎藤琢, 牛田正宏, 池田敏之, 矢野文子, 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: NF- κ B ファミリーメンバー RelA は Sox9 の転写誘導因子として軟骨細胞分化および骨格成長に必須である. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7.23-25.
- 10) 金野智浩, 石原一彦: 自発形成-解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルによる幹細胞保持と機能評価. 第 58 回高分子討論会, 熊本, 2009.9.16-18.
- 11) 伊藤英也, 荻田達郎, 茂呂徹, 高取吉雄: ねじ込み式人工股関節寛骨臼コンポーネントに対する再置換術. 第 36 回日本股関節学会大会. 京都, 2009.10.30-31.
- 12) 伊藤祥三, 斎藤琢, 牛田正宏, 池田敏之, 矢野文子, 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: NF- κ B ファミリー

- ーメンバーRelA は SOX9 の転写誘導因子として軟骨細胞分化および骨格成長に必須である. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009.11.5-6.
- 13) 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: Regulator of G protein signaling (RGS)-2 を介した Gαq シグナルによる副甲状腺ホルモン (PTH) の骨同化作用の制御. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009.11.5-6.
- 14) 平田真, 釘宮典孝, 斉藤琢, 深井厚, 河村直洋, 小笠原徹, 川崎洋介, 池田敏之, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: C/EBPβ / p57 シグナルは軟骨細胞の増殖から肥大分化への移行を促進して、骨格の成長および変形性関節症の発症を制御する. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009.11.5-6.
- 15) 豊本泰央, 松野亮介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: MPC ポリマー/HAp ハイブリッドマトリックスの創製と細胞応答. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009.11.16-17.
- 16) 金野智浩, 石原一彦: 細胞親和性ポリマーマトリックスを用いた均質細胞凝集塊形成とその機能. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009.11.16-17.
- 17) 磯江晋輔, 松野亮介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: ポリマーブラス表面がタンパク質吸着に与える因子の解明. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009.11.16-17.
- 18) 徐知勲, 松野亮介, 金野智浩, 坂田利弥, 高井まどか, 石原一彦: バイオ分子・MPC ポリマーコンジュゲートの光反応を利用した表面固定化と細胞パタン化への応用. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009.11.16-17.
- 19) 京本政之, 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦: ポリ芳香族ケトン表面からの自己開始光グラフト重合による生体親和性ポリマー層の構築. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009.11.16-17.
- 20) 塙隆夫: 学会賞受賞講演 生体機能金属バイオマテリアル. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009.11.16-17.
- 21) 伊藤英也, 荻田達郎, 茂呂徹, 高取吉雄, : ねじ込み式人工股関節寛骨臼コンポーネントに対する再置換術. 第 37 回日本関節病学会. 東京, 2009. 11.19-20.
- 22) 豊本泰央, 松野亮介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: MPC ポリマー/ ハイドロキシアパタイト複合体の作製. 第 19 回 MRS-J. 横浜, 2009.12.9.
- 23) 伊藤英也, 荻田達郎, 高取吉雄, 茂呂徹, 角田俊治, 馬淵昭彦, 中村耕三: Metal-on-metal THA で hypersensitivity による広範な骨溶解を生じた 1 例. **第 40 回日本人工関節学会**. 沖縄, 2010.2.26-27.
- 24) 高取吉雄, 茂呂徹, 荻田達郎, 伊藤英也, , 赤坂義之, 角田俊治, 馬淵昭彦: Q5LP カップと摺動面を傷つけないライナー固定法の開発. 第 50 回関東整形外科学会. 東京, 3.19-20, 2010.
- ② 国際学会

- 1) Iwasaki Y, Omichi Y, Iwata R: Site-specific dense immobilization of F(ab') on polymer brushes supported by organosilane nanofilaments. 33rd Society for Biomaterials Annual Meeting, San Antonio, USA, 2009.4.22-25.
- 2) Kawaguchi H, Chikuda H, Kawasaki Y, Hofmann F: Cyclic GMP-dependent protein kinase II promotes chondrocyte hypertrophy and skeletal growth. 4th International Conference on cGMP. Rosensburg, Germany, 2009. 6.19-21.
- 3) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible Poly(MPC) Grafting on the Liner Surface of Artificial Hip Joints Enhances the Wear Resistance Independently of Femoral Head Material. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 4) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Cross-linked brush-like structure of surface-modified layers gives high durability to joint replacement. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 5) Shibata Y, Iwasaki Y: Surface modification of photoluminescent silicon nanocrystals. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 6) Iwasaki Y, Kawakita T: Thermoresponsive polyphosphoesters bearing enzyme-cleavable side chains. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 7) Itoh S, Saito T, Ushita M, Ikeda T, Yano F, Ogata N, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: NF-kappa B family member RelA/p65, a transcription factor of Sox9, is essential for chondrogenic differentiation and skeletal growth (Young Investigator Award). 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montreal, Canada, 2009. 9.10-13.
- 8) Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Kan A, Higashikawa A, Yano F, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Distinct transcriptional control of chondrocyte hypertrophy and cartilage degeneration by C/EBP-beta and Runx2 during endochondral ossification. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montreal, Canada, 2009. 9.10-13.
- 9) Fukai A, Kawamura N, Saito T, Ikeda T, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in chondrocytes controls cartilage calcification during osteophyte formation in osteoarthritis. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montreal, Canada, 2009. 9.10-13.
- 10) Yano F, Ikeda T, Saito T, Ogata N, Hojo H, Kimura A, Takeda S, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: A novel thienoindazole-derivative small compound induces chondrogenic differentiation without promoting hypertrophy through Runx1 (Young Investigator Award). 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009. 9.11-15.
- 11) Saito T, Fukai A, Ikeda T, Yano F,