

- Hirata M, Kan A, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Comprehensive control of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis progression. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009. 9.11-15.
- 12) Hikata T, Saito T, Takaishi H, Akiyama H, Nakamura T, Yamaguchi A, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, and Kawaguchi H: Notch/RBPJk/Hes1 signaling controls terminal differentiation of chondrocytes during endochondral ossification. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009. 9.11-15.
- 13) Ogata N, Yano F, Chikazu D, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H: Regulator of G protein signaling (RGS)-2 enhances bone anabolic action of PTH through inhibition of G α q/PKC pathway in osteoblasts. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009. 9.11-15.
- 14) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High-density brush-like structure mimicking cartilage gives high durability to cross-linked polyethylene. 4th UHMWPE International Meeting. Torino, Italy, 2009. 9. 16-18.
- 15) Hashimoto, M, Mineo, M, Kitaoka, S, Takadama, H, Ueno, M: Influence of Lubricant on Morphology of UHMWPE Debris in Hip Joint Simulator: 9th Asian Bioceramics Symposium (ABC2009), Nagoya Congress Center, Nagoya, Japan, 8-11 Dec. 2009
- 16) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Self-initiated surface graft polymerization of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on PEEK and carbon fiber reinforced PEEK for orthopaedic and spinal applications. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.
- 17) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Biocompatible polymer layer on Co-Cr-Mo surface for hemi-arthroplasty prevents degeneration of cartilage. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.
- ③ シンポジウム・招待講演
- 1) 川口浩：変形性関節症の診断と治療：最近の進歩（カトリア教育研修講演：Arthritis 診断と治療 最新のトピックス）。第81回日本リウマチ学会総会・学術集会。東京，2009. 4.23-26.
- 2) 川口浩、阿久根徹、岡敬之、村木重之、中村耕三、吉村典子：変形性関節症の疫学研究の現状と問題点：ROADプロジェクト（シンポジウム：OAの病態と診断）。第81回日本リウマチ学会総会・学術集会。東京，2009. 4.23-26.
- 3) 茂呂徹，高取吉雄，石原一彦，山脇昇，京本政之，川口浩：ミニシンポジウム「骨のバイオマテリアルと医工連携」MPCポリマーのナノ表

- 面修飾による新しい人工股関節の開発. **第27回日本骨代謝学会学術集会**. 大阪, 7.23-25, 2009.
- 4) 塙隆夫: 表面処理による金属上のバイオフィルム形成防止. 日本防菌防黴学会第36回年次大会シンポジウム「バイオフィルム制御の新展開」, 大阪, 2009.9.15.
- 5) 川口浩: 変形性関節症の治療標的分子へのアプローチ. **第82回日本生化学** (シンポジウム「運動器形成・再生のための分子基盤」). 神戸, 2009. 10. 21-24.
- 6) 茂呂徹, 川口浩, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 山脇昇, 橋本雅美, 苅田達郎, 伊藤英也, 角田俊治, 中村耕三, 高取吉雄: シンポジウム「人工関節新規摺動面材料への挑戦」リン脂質ポリマーナノグラフィトを基盤とした人工関節の長寿命化. **第31回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 11.16-17, 2009.
- 7) 高取吉雄, 石原一彦, 茂呂徹, 金野智浩, 川口浩, 中村耕三; シンポジウム「医工連携の実践」医工連携—マテリアル工学と人工股関節での経験. **第18回日本コンピューター外科学会大会**. 東京, 2009.11.21-23.
- 8) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 京本政之, 橋本雅美, 苅田達郎, 伊藤英也, 赤坂義之, 角田俊治, 雑賀健一, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「近未来の人工関節とは? ~固定法、摺動面、デザインを科学する~」新しい摺動面への課題と展望. **第40回日本人工関節学会**. 沖縄, 2.26-27, 2010.
- 9) 茂呂徹: 関節摺動面のMPCポリマー処理による新しい人工股関節の開発. **第29回整形外科セラミック・インプラント研究会**. 名古屋, 2009.12.12.
- 10) 茂呂徹: MPCポリマーナノグラフィトを基盤にした新しい人工股関節の開発. **第5回超長期耐用をめざしたインプラントと骨との固着を語る会**. 大阪, 2010.3.20.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 特願 2009-242683 人工股関節用ライナー及びそれを用いた人工股関節 2009年10月21日出願
- 2) 特願 2009-190852 高潤滑性摺動部材およびそれを用いた人工関節 2009年6月24日出願
- 3) 国際特許 PCT/JP2009/71614 ポリマー摺動材料および人工関節部材 2009年12月25日出願
- 4) 国際特許 PCT/JP2009/69734 グラフト重合方法およびその生成物 2009年11月20日出願

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

分担研究報告書

MPC 処理の至適条件の検索

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

研究要旨：高齢者の寝たきり予防に有効な革新的人工関節の開発のため、人工股関節用架橋ポリエチレン（CLPE）ライナー上にて、光開始ラジカルグラフト重合法を用いて、生体親和性の Poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）鎖によるナノメートルオーダーでの改質を行い、高親水性・高潤滑性表面を構築した。本研究では、人工股関節における生体工学的な研究を完成させることを目的とし、PMPC によるナノメートルオーダーの表面処理（PMPC 処理）のための重合条件を変化させ、得られた試料表面を解析して至適条件を検索した。PMPC 処理した CLPE 表面の解析としては、表面の元素分析、官能基の分析、水の静的接触角測定、電子顕微鏡観察、Ball-on-plate 摩擦試験から PMPC グラフト層の解析を行った。また、引張り試験およびアイゾット衝撃試験により PMPC 処理 CLPE の CLPE 基材に由来する特性について評価した。至適処理条件検討の結果、紫外線照射時間・紫外線強度により表面に生成する PMPC 層が制御できた。紫外線照射 90 分、紫外線強度 5~10 mW/cm²において、高密度で均質な PMPC 層で覆われた CLPE 表面の調製ができた。これらの知見を応用することにより、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に有効な革新的人工関節を実用化することができる。

A. 研究目的

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

しかし、手術後に生じるインプラント周囲の骨吸収とそれに続発するインプラントの弛みは最大の合併症で

あり、これを防止し耐用年限（寿命）を延長することは、重要かつ緊急の課題である。弛みは、関節面を構成するポリエチレンの摩耗粉をマクロファージが貪食して惹起される人工関節周囲の骨吸収が主因である（図 1）。したがって摩耗の抑制あるいは骨吸収の抑制のいずれかを目指した研究が行われてきた。近年では、1998 年より 50~105 kGy のガンマ線や電子線による高エネルギー線照射による架橋ポリエチレン（CLPE）が人工関節シ

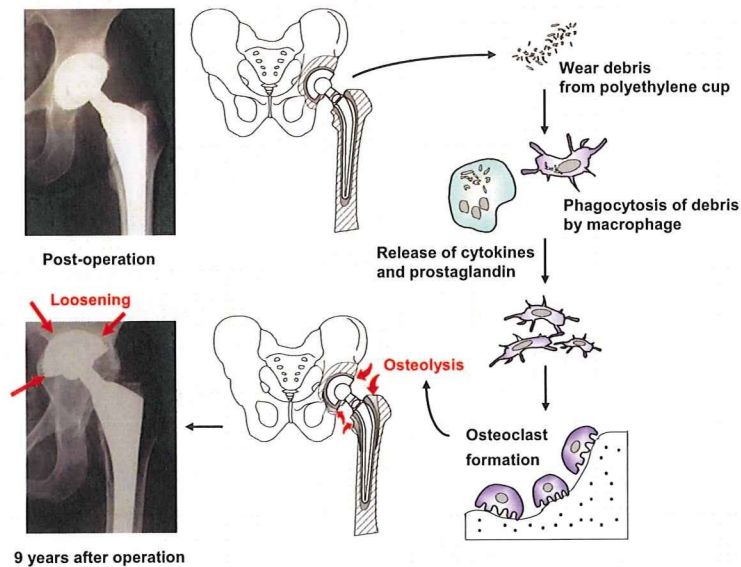


図 1. PE 摩耗粉が引き起こす骨吸収と弛み

ステムに投入され、広く臨床使用されている。しかしながら、摩耗の抑制あるいは骨吸収の抑制を同時に達成する、決定的な解決策は得られていない。

我々は、関節面の耐摩耗性と生体適合性を同時に達成できれば弛みを阻止できると考え、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり潤滑性の改善に寄与している、ナノメートルオーダーのリン脂質層に着目した。従って、人工関節表面を、リン脂質で覆うことができれば、生体軟骨表面と同様の構造を

構築できると考え、光開始ラジカルグラフト重合法を用いて、生体親和性の高い Poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) 鎖によるナノメートルオーダー表面改質を行い、高親水性・高潤滑性表面を構築した(図2)。この光開始ラジカルグラフト重合法は、表層のみの処理であり基材となる CLPE の性質に影響を与えない。また、PMPC は生体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されず、優れた生体親和

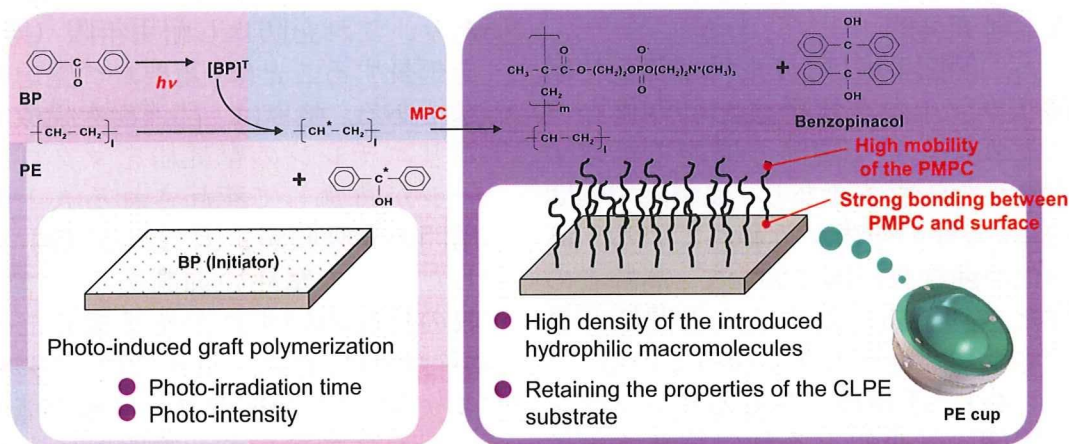


図 2. 光開始ラジカルグラフト重合法による PMPC 処理

性を発揮する。この特性をいかし、複数の医療器具・機器として既に実用化されており、生体内での安全性は担保されている。

本研究では、人工股関節における生体工学的な研究を完成させることを目的とし、PMPC 鎖によるナノメーターオーダーの表面処理 (PMPC 処理) のための重合条件：紫外線照射時間、紫外線強度を変化させ、得られた試料表面を解析して至適条件を検索した (図 2)。

B. 研究方法

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°C 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による PMPC 処理を行った。グラフト重合中、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 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。

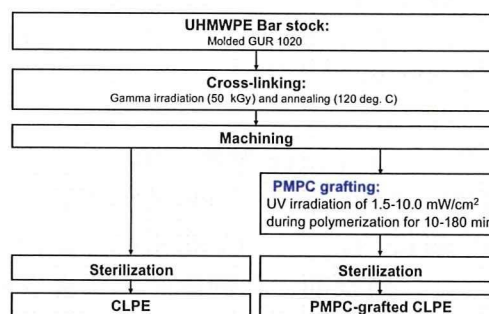


図 3. CLPE および PMPC 処理 CLPE の作製工程フロー

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。XPS 分析には、KRATOS ANALYTICAL 社製 XPS 分析装置 AXIS-HSi165 型を用い、X線源は Mg-K α 線、印加電圧を 15kV、光電子の放出角度を 90° とした。

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、協和界面科学社製表面接触角測定装置 DM300 を用い、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。観察前、試験体をエポキシ樹脂に包埋し、四塩化ルテニウム染色後超薄切片を切り出した。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、TEM を用いて断面観察した。観察前、試験体をエポキシ樹脂に包埋し、四塩化ルテニウム染色後超薄切片を切り出した。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。

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 ± 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。

C. 研究結果

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 (図 4)。

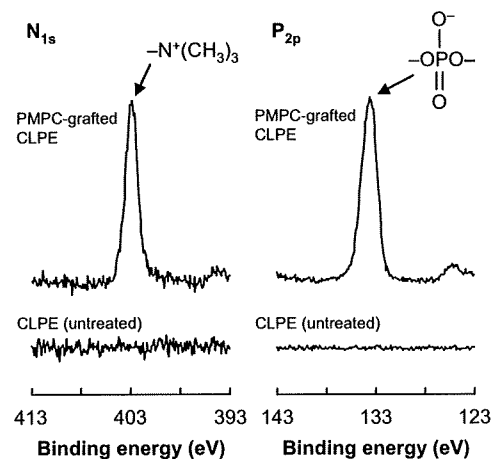


図 4. 未処理 CLPE および MPC 処理 CLPE (紫外線強度 5 mW/cm²、紫外線照射時間 90 分間) の XPS スペクトル

図 5 に、紫外線照射時間を変化させた PMPC 処理 CLPE 表面の P 原子濃度を示す。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。

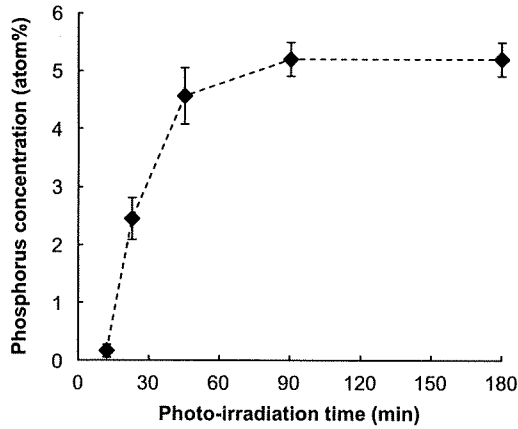


図 5. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5 mW/cm²) の表面 P 原子濃度

② FT-IR 分析

図 6 に、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE の FT-IR/ATR スペクトルを示す。

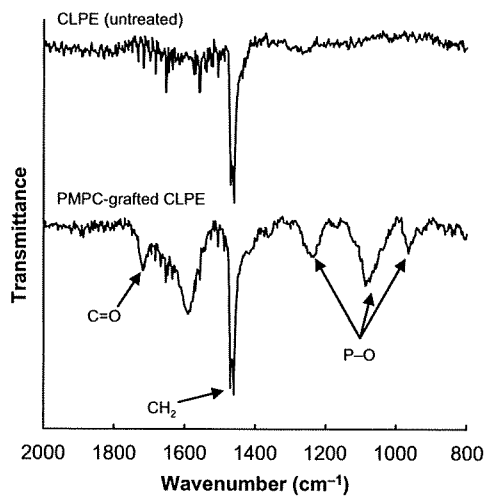


図 6. 未処理 CLPE および MPC 処理 CLPE (紫外線強度 5 mW/cm²、紫外線照射時間 90 分間) の FT-IR スペクトル

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

図 7 に、種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE の水による静的表面接触角をまとめる。

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。

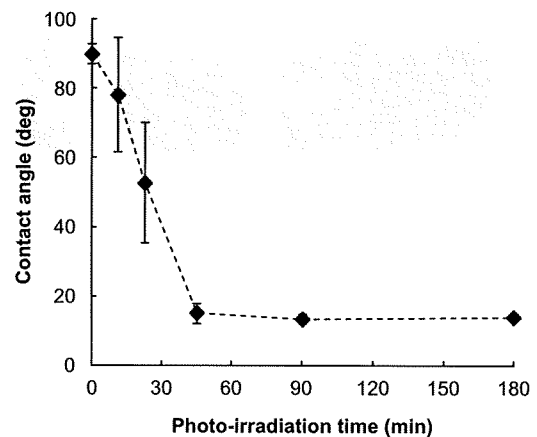


図 7. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5 mW/cm²) の水による静的表面接触角

④ TEM 観察

図 8 に、種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE の断面 TEM 写真および得られた TEM 写真より求めた PMPC 層の厚さを示す。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 (図 8 (A))。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。

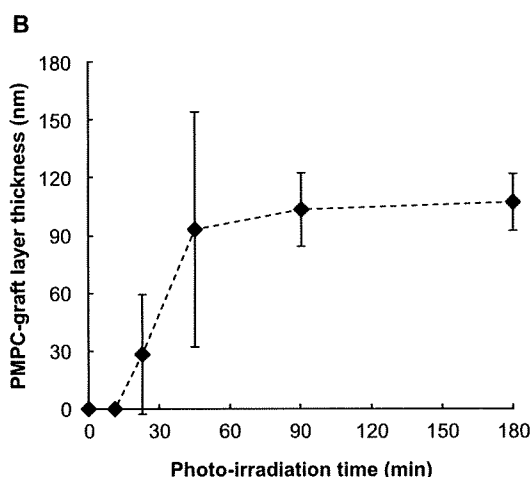
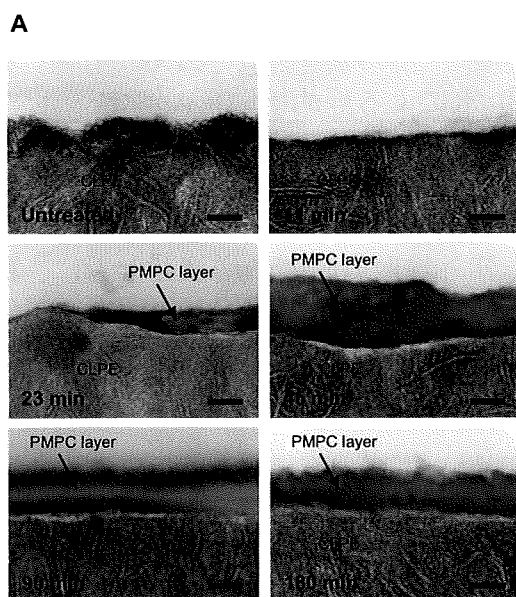


図 8. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5 mW/cm^2) の断面 TEM 写真 (A) および得られた TEM 写真より求めた PMPC 層の厚さ (B)

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 (図 8 (B))。

⑤ 摩擦試験

図 9 に、種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE の動摩擦係数を示す。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。

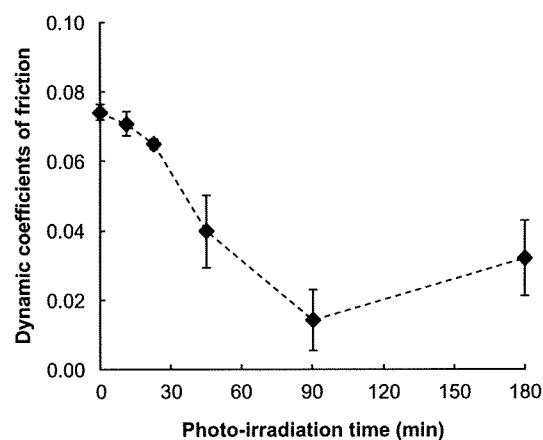


図 9. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5 mW/cm^2) の水による動摩擦係数

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

図 10 に、紫外線強度を変化させた PMPC 処理 CLPE 表面の N、P 原子濃度を示す。

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 $5 \sim 10 \text{ mW/cm}^2$ 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。

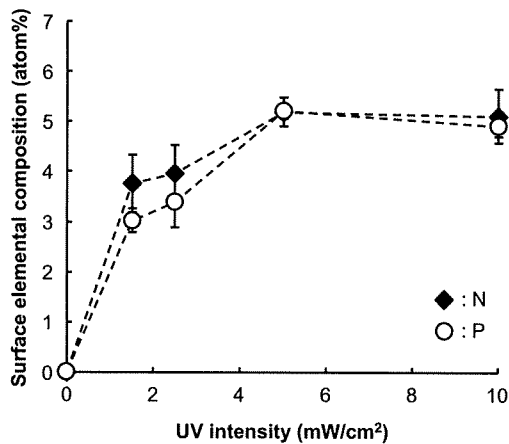


図 10. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) 表面の N、P 原子濃度

⑦ 水による静的接触角の測定

図 11 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の水による静的表面接触角を示す。

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。

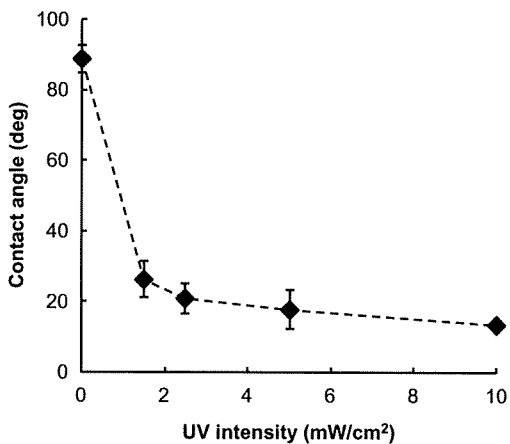


図 11. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) の水による静的表面接触角

⑧ 機械的特性の評価

図 12~14 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の機械的特性 (引張り破断強度・伸び、アイゾット衝撃強度) を示す。

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。

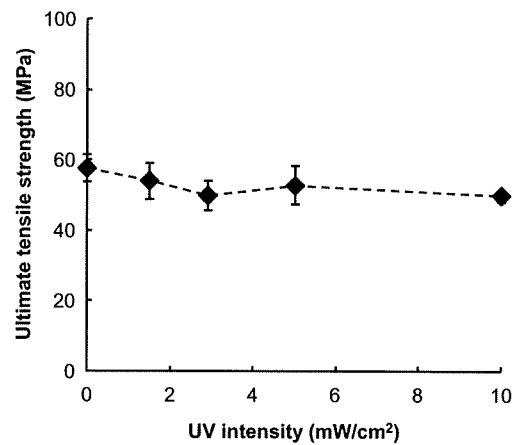


図 12. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) の引張り破断強度

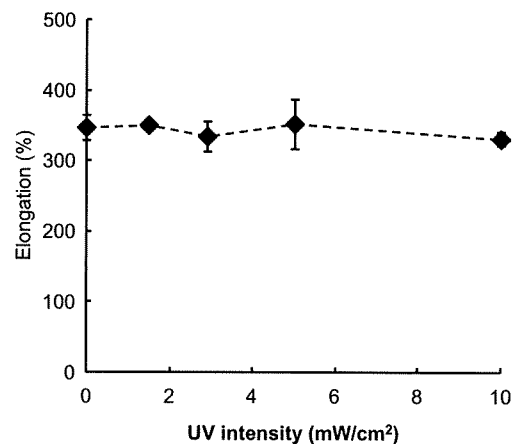


図 13. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) の引張り破断伸び

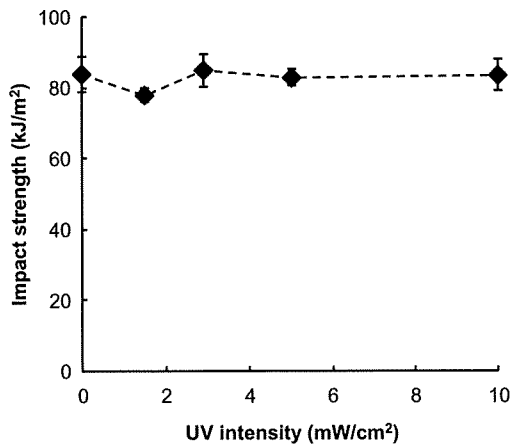


図 14. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) のアイゾット衝撃強度

D. 考察

1. PMPC 処理における紫外線照射時間の影響

一般に、ラジカル重合では、重合時間はポリマー鎖の数に対応するため、紫外線照射時間の制御により基材表面にグラフトされるポリマーの密度が変化する。これに基づき、高密度の PMPC 層を得るために、紫外線の照射時間（重合時間）を制御した。

図 5 に示めされるように、紫外線照射時間が延長するに従って、CLPE 表面の P 原子濃度が増加することにより確認された。紫外線照射時間 90 分以上の PMPC 処理 CLPE の P 原子濃度は、理論的な MPC ポリマーの値 (5.3 atom%) とほぼ同じになっていた。

紫外線照射時間を長くするに伴って、CLPE の表面上に PMPC 層が形成し、45 分間以上の紫外線照射時間で CLPE の表面の全てを覆った。形成する PMPC 層の厚みは、何れの状態でも約 100 nm であった (図 8 (B))。

しかし、100 nm の PMPC 層が CLPE 表面を覆い、その表面静的接触角が約 15° の PMPC 処理 CLPE 試験体の中でも、

動摩擦係数が 0.015~0.03 と変化した。これは CLPE 表面を覆っている PMPC 層において、ポリマー鎖密度が変化していることに由来すると考えられた。

2. PMPC 処理における紫外線強度の影響

紫外線強度の制御により基材表面にグラフトされるポリマーの重合度および密度が変化する。図 10 に示めされるように、紫外線強度が増加するに従って、CLPE 表面の N、P 原子濃度が増加することにより確認された。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。

PMPC 処理 CLPE の機械的特性（引張り破断強度・伸び、アイゾット衝撃強度）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。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形成されるが、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分かった。

E. 結論

紫外線照射時間および紫外線強度の制御により表面にグラフトされる PMPC 層が制御できた。紫外線照射 90 分、紫外線強度 5~10 mW/cm² において、高密度な PMPC 層で覆われた CLPE 表面の調製ができた。これにより、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に有効な革新的人工関節を実用化することができる。

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, 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 Photoirradiation. *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) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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).
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 磯江晋輔, 松野亮介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: ポリマーブラシ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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.

- 15) 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) 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.
- 2) 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.
- 3) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High-density brush-like structure mimicking cartilage gives high durability to

cross-linked polyethylene. 4th UHMWPE International Meeting. Torino, Italy, 2009. 9. 16-18.

- 4) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Self-initiated surface graft polymerization of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on PEEK and carbon fiber reinforced PEEK for orthopaedic and spinal applications. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.
- 5) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Biocompatible polymer layer on Co-Cr-Mo surface for hemi-arthroplasty prevents degeneration of cartilage. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.

③ シンポジウム・招待講演

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 山脇昇, 京本政之, 川口浩: ミニシンポジウム「骨のバイオマテリアルと医工連携」MPC ポリマーのナノ表面修飾による新しい人工股関節の開発. **第27回日本骨代謝学会学術集会**. 大阪, 7. 23-25, 2009.
- 2) 茂呂徹, 川口浩, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 山脇昇, 橋本雅美, 荻田達郎, 伊藤英也, 角田俊治, 中村耕三, 高取吉雄: シンポ

ジウム「人工関節新規摺動面材料への挑戦」リン脂質ポリマーナノグラフトを基盤とした人工関節の長寿命化. **第31回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 11. 16-17, 2009.

- 3) 高取吉雄, 石原一彦, 茂呂徹, 金野智浩, 川口 浩, 中村耕三; シンポジウム「医工連携の実践」医工連携—マテリアル工学と人工股関節での経験. **第18回日本コンピューター外科学会大会**. 東京, 2009. 11. 21-23.
- 4) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 京本政之, 橋本雅美, 苅田達郎, 伊藤英也, 赤坂義之, 角田俊治, 雑賀健一, 川口浩, 中村耕三; シンポジウム「近未来の人工関節とは? ~固定法、摺動面、デザインを科学する~」新しい摺動面への課題と展望. **第40回日本人工関節学会**. 沖縄, 2. 26-27, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願 2009-242683 人工股関節用ライナー及びそれを用いた人工股関節 2009年10月21日出願
- 2) 特願 2009-190852 高潤滑性摺動部材およびそれを用いた人工関節 2009年6月24日出願
- 3) 国際特許 PCT/JP2009/71614 ポリマー摺動材料および人工関節部材 2009年12月25日出願
- 4) 国際特許 PCT/JP2009/69734 グラフト重合方法およびその生成物 2009年11月20日出願

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

分担研究報告書

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（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 特任准教授）

研究要旨：社会の高齢化が進んでいる現在、多くの変形性関節症、関節リウマチ、骨壊死などの疾患に人工関節置換術が適用されている。しかしながら、短期臨床成績が良好であるものの、10年以上の長期臨床成績を考慮すると幾つかの問題：「ポリエチレン（PE）の摩耗粉が引き起こす骨の融解と弛み」および「人工関節置換術後の脱臼」などを抱えている。これらの問題に対して我々は、関節面の耐摩耗性と機械的安定性を同時に達成できれば、良好な10年以上の長期臨床成績を達成し、高齢者の寝たきり予防に役立てることできると考え、poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）をPE表面に光開始グラフト重合法により結合させた人工股関節材料を開発した。本研究では、PMPC処理CLPEについて、pin-on-disc型摩耗試験装置を用いて、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疲労特性（衝撃-摩耗）試験を行った。PMPC処理により、CLPEの耐衝撃-摩耗特性が向上することが確認された。紫外線を用いた光開始グラフト重合法は、基材となるCLPEの材料特性に影響を与えないことが分かった。また、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。

A. 研究目的

高齢化社会が進んでいる現在、多くの変形性関節症、関節リウマチ、骨壊死などの疾患に人工関節置換術が適用されている。人工関節置換術の最も大きな利点は、術後における疼痛の改善であり、成功を収めて

きた治療法である。しかしながら、短期臨床成績は良好であるものの、10年以上の長期臨床成績を考慮すると幾つかの問題を抱えている。例えば、人工関節置換術後において、摺動運動により生じるポリエチレン（PE）の摩耗粉が引き起こす骨の

融解 (osteolysis) と弛み (loosening) は、その合併症として大きな問題となっており、これを防止し耐用年限 (寿命) を延長することは、重要かつ緊急の課題である。

Osteolysis の解決方法の一つに、PE 摩耗粉を減少させることが挙げられる。そのため、摺動面の素材の組み合わせや素材自体の改良といった様々な試みが行われている。クリープ変形低減のためにカーボン繊維を複合化した PE (Poly II[®]) が開発され、高い耐クリープ変形を実現したが、摩耗特性は通常の PE にも劣った。また、通常の PE を高温、高圧で処理し、分子量の低下なしに密度を増大させた結晶化 PE (Hylamer[®]) が開発され臨床使用されたものの、早期に異常摩耗を発生させた。

人工股関節置換術後の脱臼も術後成績を左右する合併症の一つである。人工関節置換術後の脱臼は、手術手技やインプラントデザインが原因である場合も少なくない。その手術手技的因子としては、アプローチ方法、シェル、ライナーの設置位置・角度、大腿骨ステムの前捻角、軟部組織の剥離、骨性インピンジメントなどが挙げられる。インプラントデザインの因子としては、人工股関節のカップ-ネックインピンジメントまでの可動域などが挙げられる。カップ-ネックインピンジメントまでの可動域は、カップ外方開角、カップ前方開角、ネック前捻角、ネックステム

角、振幅角 (Oscillation angle) の 5 因子により決定される。中でも、振幅角はその値が大きくなるほど全方向への可動域が拡大するため、特に重要な因子である。インプラントデザインにおいては、より大きな振幅角を得るために、骨頭の大径化、ネックの小径化が必要である。しかしながら、患者の骨盤の大きさに限界があり、骨頭の大径か、PE ライナーの薄化を招き、摩耗や破壊の観点で大きな障害となる。

これらの問題に対して我々は、関節面の耐摩耗性と機械的安定性を同時に達成できれば、良好な 10 年以上の長期臨床成績を達成し、高齢者の寝たきり予防に役立てることできると考え、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり潤滑性の改善に寄与しているナノメーターオーダーのリン脂質層に着目し、poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を PE 表面に光開始グラフト重合により結合させた人工股関節材料を開発した。この PMPC 処理は、表層のみを修飾する処理であり基材となる PE の性質に影響を与えないと期待できる。つまり、耐摩耗特性のみでなく、機械的強度、耐破壊靱性が要求される大径骨頭と組み合わせられる薄い PE ライナーに対しては、最適な方法であるといえる。これまでの基礎研究において、PMPC による人工股関節表面へのグラフト重合処理は摩耗試験において PE の摩耗

量を著しく減少させることを明らかにした。

本研究では、PMPC 処理 CLPE について、pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いて、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疲労特性試験を行った。

B. 研究方法

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 (図 1-1 および 1-2)。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。



図 1-1. PMPC 処理装置全景



図 1-2. PMPC 処理装置 (処理槽拡大)

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、pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験を行った。

具体的には、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 (図 2)、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。



図 2. pin-on-disc 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD)

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。Disc 型試験片の位置 (変位)、Pin 型試験片の位置 (変位) および垂直荷重による動作波形を、図 3 に示す。

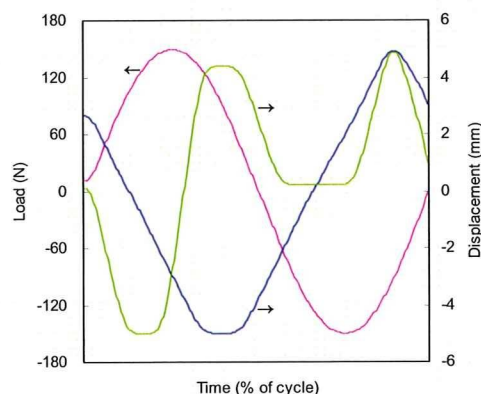


図 3. 衝撃-摩耗試験の動作波形
—: 荷重, —: disc 変位, —: pin 変位

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潤滑液の交換を行うと同時に、Disc 型試験片の回収、洗浄、乾燥、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。

C. 研究結果

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

図 4 に、衝撃-摩耗試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗量を示す。

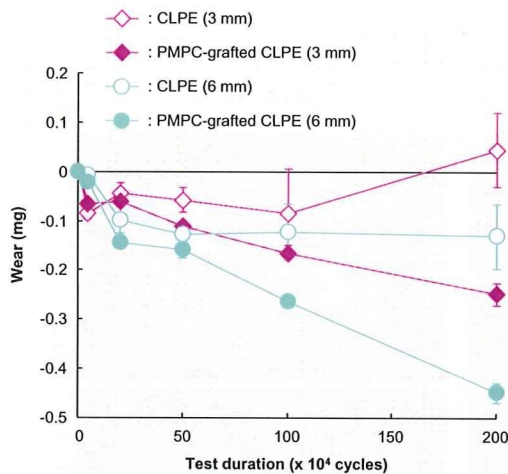


図 4. 衝撃-摩耗試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗量

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。

図 5 に、衝撃-摩耗試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE 摺動表面の各試験回数での代表的な外観写真を示す。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数の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観察された。また、背面は治具ホールによる円状の跡が形成され、試験回数とともに傷より外側のツールマークが消失し

ている様子が観察された。

図 6 に、衝撃-摩耗試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE 摺動表面の各試験回数での代表的なマイクロ스코ープを示す。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数の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観察された。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、試験回数の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。