

structure confers high durability to cross-linked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* (in press).

- 9) 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.
- 10) 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.

## 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) 平田真, 釘宮典孝, 深井厚, 齊藤琢, 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 $\beta$  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.
- 3) 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 $\alpha$ 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.
- 4) 矢野文子, 鄭雄一, 池田敏之, 齋藤琢, 高戸毅, 中村耕三, 川口浩, 緒方直史:  $\beta$  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.
- 5) 伊藤祥三, 齋藤琢, 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- $\kappa$ 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.
- 6) 伊藤祥三, 齋藤琢, 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- $\kappa$ 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24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 7) 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 G $\alpha$ q 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.
- 8) 平田真, 釘宮典孝, 齊藤琢, 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/EBP $\beta$  / 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.
- 9) 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.

- 10) 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.

## 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) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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 thienopyridone-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.
- 7) Saito T, Fukai A, Ikeda T, Yano F, Hirata M, Kan A, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Comprehensive control of endochondral ossification by HIF-2 $\alpha$  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.
- 8) 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 $\alpha$ q/PKC pathway in osteoblasts. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009. 9.11-15.
- 9) 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.
- 10) Hashimoto, M, Mineo, M, Kitaoka, S, Takadama, H, Ueno, M: Influence of Lubricant on Morphology of UHMWPE Debris in Hip Joint Simulator: 9<sup>th</sup> Asian Bioceramics Symposium (ABC2009), Nagoya Congress Center, Nagoya, Japan, 8-11 Dec. 2009
- 11) 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.
- 12) 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、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。
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 京本政之, 橋本雅美, 荻田達郎, 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.

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

#### 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

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

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 埴 隆夫（東京大学大学院医学系研究科 特任教授）  
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）

研究要旨：インプラント周囲の骨吸収と弛み、および脱臼は、人工股関節置換術後の術後成績を左右する合併症である。安定性と耐摩耗性を高め、高齢者の寝たきり予防に有効な革新的人工関節の開発を目的に、生体適合性に優れた Poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を人工股関節用架橋ポリエチレン (CLPE) 表面に導入した。本研究では、耐脱臼性を高めるために、40 mm と骨頭径の大きいアルミナセラミック骨頭を用いた人工股関節の表面観察を行い、人工股関節シミュレーション試験機を用いた 1000 万回におよぶ長期摩耗試験が与える影響について評価した。摺動面観察および 3 次元形状測定において、シミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE ライナーは、未処理 CLPE のそれらと比較して、高い耐摩耗性を示唆する結果が得られた。アルミナセラミック骨頭と PMPC 処理 CLPE ライナーを組み合わせた人工股関節においては、骨頭径の増加による摩耗量の増加はほとんど認められず、高い安定性と耐摩耗性が両立する可能性が示唆された。また、組み合わせた大径アルミナセラミック骨頭への MPC 処理層の攻撃性も認められないことが確認された。PMPC 処理は、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に大きく貢献できる技術として期待される。

A. 研究目的

生体関節は、運動機能を支える重要な器官であり、関節の疾患は日常生活動作に大きな支障をきたす。重度の関節疾患に対し、人工関節置換術は、極めて有効な治療法の一つである。しかしながら、特に人工股関節置換術において、術後約 10～15 年で、関節摺動部の摩耗などにより発生した弛み (loosening) から再置換手術を余儀なくされる症例も少な

くない。人工股関節摺動部の耐摩耗性の向上は、これらの観点から望まれており、人工股関節の長寿命化の一環として非常に重要な課題である。また、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である。人工関節置換術後の脱臼は、患者側にその原因を認める場合もあるが、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。患者側の脱臼発生の因子には、高齢、認

知症などの精神疾患、関節リウマチなどの炎症性股関節疾患、感染、股関節の手術歴、骨盤のアライメント異常などが挙げられる。一方、施術側の因子としては、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、骨頭径、骨性インピンジメントなどが挙げられる。

そこで、優れた生体適合性を持つ Poly ( 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を光開始グラフト重合した架橋ポリエチレン (CLPE) 表面を創製した。そして、更に、この親水性・高潤滑性に優れたナノメートルオーダーの PMPC 表面を 40 mm の大径セラミック骨頭と組み合わせて使用する CLPE ライナーへ導入した。その目的は、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人工股関節を開発することである。

本研究では、40 mm の大径セラミック骨頭と組み合わせて使用する PMPC 処理 CLPE ライナーに対して、股関節シミュレーション試験機を用いて 1000 万回にわたる長期摩耗試験を実施し、その表面状態および形状変化を評価した。合わせてセラミック骨頭の表面性状についても調査した。

## B. 研究方法

### 1. 人工股関節シミュレーション試験

PMPC 処理 CLPE ライナーの摩耗試

験は、MTS 社製人工股関節シミュレーション試験機 (図 1) を用いて、1000 万回まで行った。骨頭には、φ 40 mm のアルミナセラミック ( $Al_2O_3$ ) 骨頭 (日本メディカルマテリアル (株) ) を使用した。



図 1. MTS 社製人工股関節シミュレーション試験機

### 2. 人工股関節シミュレーション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ション試験 (1000 万回) 後における PMPC 処理 CLPE ライナーの摺動表面観察を、オリンパス株式会社製作所製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 (図 2)。



図 2. 走査型共焦点レーザー顕微鏡



観察部位はライナー天頂部とした（図3、①に示す部分）。

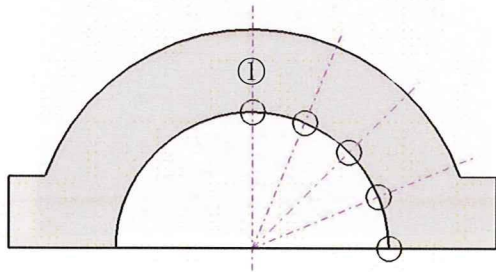


図3. ライナー観察部位

### ②3次元形状測定

1000万回の人工股関節シミュレーション試験前後による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3次元形状測定を行った。測定には、図4に示すミットヨ製CNC3次元測定器を使用した。



図4. ミットヨ製CNC3次元測定器

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、0.2mm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。

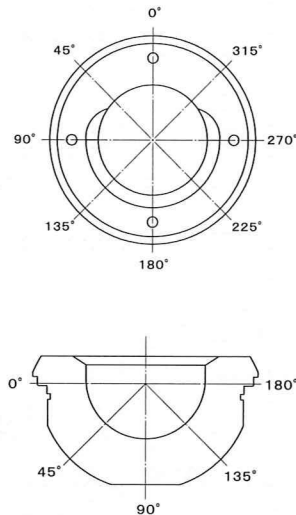


図5. ライナー測定箇所

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金属骨頭解析

1000万回の人工股関節シミュレーション試験前後の $Al_2O_3$ 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（図6）。

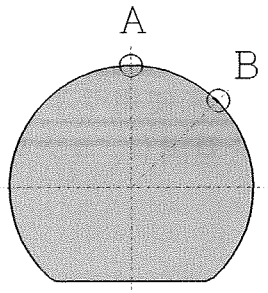


図 6. 表面粗さ測定部位

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。

### C. 研究結果

#### ①表面 LSM 観察

図 7 に、シミュレーション試験前の未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ライナー摺動表面 LSM 像を示す。未処理、PMPC 処理 (未掲載) に関わらずシミュレーション試験前のライナー摺動表面には、全域に機械加工によるマシンマークが見られた。

図 8 に、シミュレーション試験 1000 万回後の未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ライナー摺動面の LSM 像を示す。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。

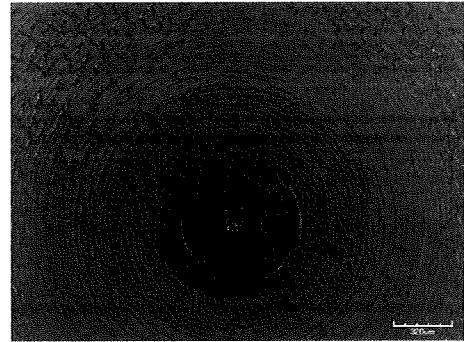


図 7. シミュレーション試験前の CLPE ライナー (40 mm) 摺動面の LSM 像

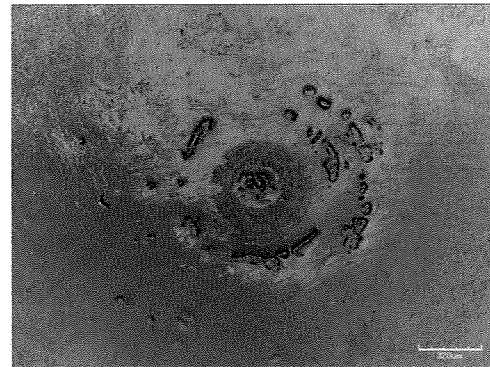


図 8-A. シミュレーション試験 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭と対合した CLPE ライナー (40 mm) 摺動面の LSM 像

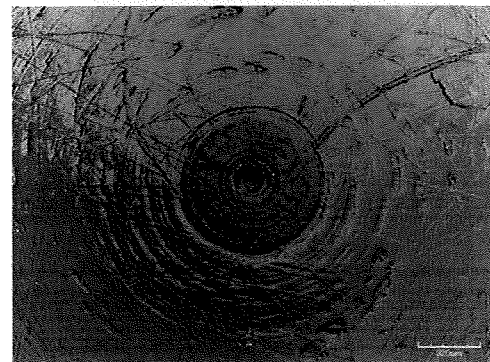


図 8-B. シミュレーション試験 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭と対合した PMPC 処理 CLPE ライナー (40 mm) 摺動面の LSM 像



### ②3 次元形状測定

図 9 に、コンター図の色調見本を示す（以下に示すコンター図は全てこれに従う）。図 10 に、シミュレーション試験前、図 11 に、シミュレーション試験 1000 万回後の未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ライナーの摺動面コンター図を各々示す。

1000 万回におよぶシミュレーション試験後では、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。

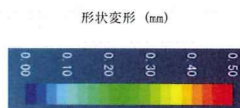


図 9. コンター図色調見本

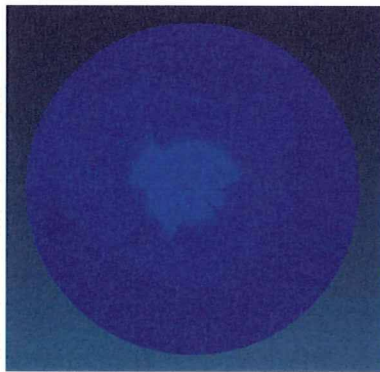


図 10. シミュレーション試験前の CLPE ライナー (40 mm) の摺動面コンター図

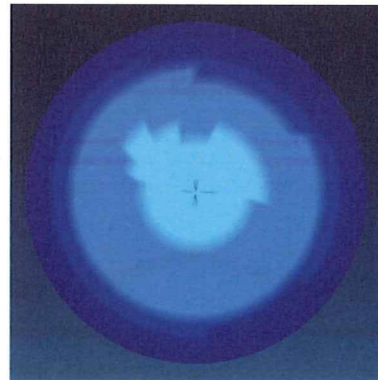


図 11-A. 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭と対合した CLPE ライナー (40 mm) の摺動面コンター図

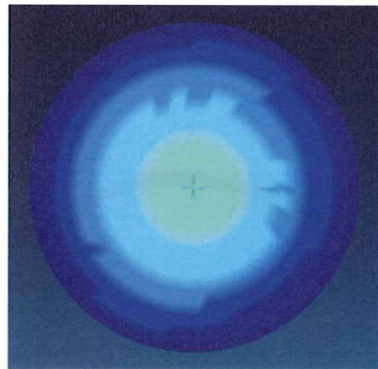


図 11-B. 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭と対合した PMPC 処理 CLPE ライナー (40 mm) の摺動面コンター図

図 12 に、シミュレーション試験前、図 13 に、シミュレーション試験 1000 万回後の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーの半径を示す。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。

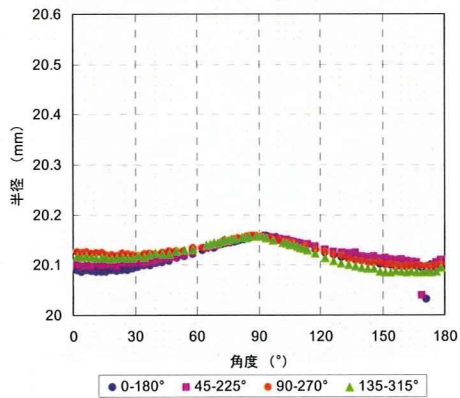


図 12. 試験前の CLPE ライナー (40 mm) の半径

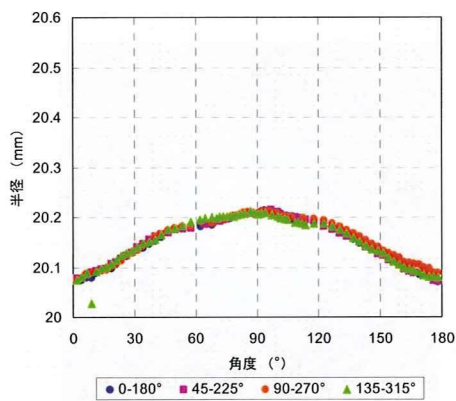


図 13-A. 試験 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭と対合した CLPE ライナー (40 mm) の半径

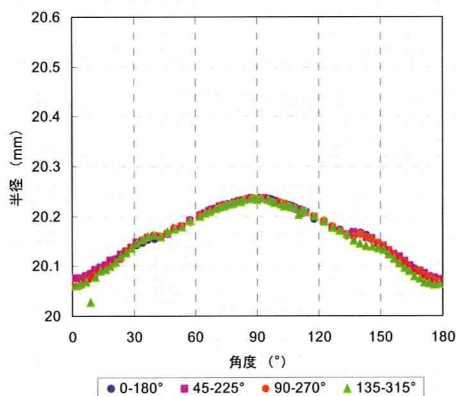


図 13-B. 試験 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭と対合した PMPC 処理 CLPE ライナー (40 mm) の半径

### ③セラミック骨頭解析

表 1 に、シミュレーション試験前および 1000 万回後における  $Al_2O_3$  骨頭の天頂部と赤道部の表面粗さ測定の結果を示す。

いずれの  $Al_2O_3$  骨頭の表面粗さも  $Ra0.015 \mu m$  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  $Al_2O_3$  骨頭の表面粗さに有意な変化は認められなかった。

図 14 に、シミュレーション試験前、図 15 に、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ライナーと組み合わせて 1000 万回まで試験を行った  $Al_2O_3$  骨頭の表面 SEM 写真を示す。

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  $Al_2O_3$  骨頭表面は、非常に滑らかな状態を保っており、表 1 に示される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  $Al_2O_3$  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。

表 1 試験に使用した  $Al_2O_3$  骨頭の表面粗さ測定結果

骨頭径	組み合わせ (試験回数)	測定部位	パラメータ	表面粗さ ( $\mu m$ )
40 mm	— (試験前)	A. 天頂	Ra	0.003
			Rmax	0.020
		B. 45°	Ra	0.003
			Rmax	0.020
	CLPE (1000 万回)	A. 天頂	Ra	0.014
			Rmax	0.121
		B. 45°	Ra	0.007
			Rmax	0.054
	PMPC 処理 CLPE (1000 万回)	A. 天頂	Ra	0.009
			Rmax	0.101
		B. 45°	Ra	0.008
			Rmax	0.070

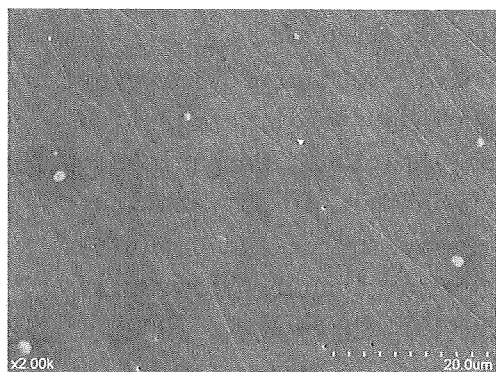


図 14-. 試験前の  $Al_2O_3$  骨頭 (40 mm) 表面 SEM 写真

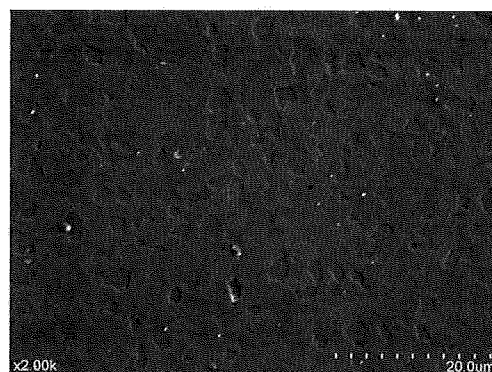


図 15-B. 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭 (40 mm) 表面 SEM 写真 (対合 : PMPC 処理 CLPE)

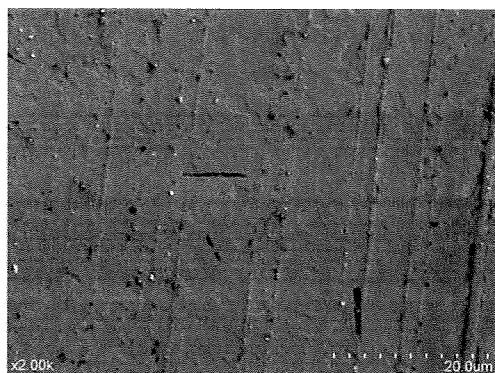


図 15-A. 1000 万回後の  $Al_2O_3$  骨頭 (40 mm) 表面 SEM 写真 (対合 : CLPE)

#### D. 考察

摺動面観察および 3 次元形状測定において、シミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE ライナーは、未処理 CLPE のそれらと比較して、高い耐摩耗性を示唆する結果が得られた。コバルトクロム合金骨頭と s 未処理 CLPE を組み合わせた人工股関節においては、骨頭径の増加にともなっ

て、その摩耗量は増加し、安定性と耐摩耗性がトレードオフの関係にあることが、諸家の研究において報告されている。したがって、現在、臨床において広く使用されている CLPE でも、大径骨頭を使用するためには更なる改が要求されている。アルミナセラミック骨頭と PMPC 処理 CLPE ライナーを組み合わせた人工股関節においては、骨頭径の増加による摩耗量の増加はほとんど認められず、高い安定性と耐摩耗性が両立する可能性が示唆された。また、組み合わせた大径アルミナセラミック骨頭への MPC 処理層の攻撃性も認められないことが確認された。PMPC 処理は、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に大きく貢献できる技術として期待される。

#### E. 結論

人工股関節シミュレーション試験において、大径の骨頭と組み合わせた場合の摩耗特性に対する PMPC 処理の有効性が確認された。また、長期間の人工股関節シミュレーション試験においても対合する骨頭に対して攻撃性を認めないも確認された。PMPC 処理は、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に大きく貢献できる技術として期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kyomoto M, Moro T, 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) 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.
- 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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.
  - 8) 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.
  - 9) Hanawa T: An overview of biofunctionalisation of metals in Japan. *J Royal Soc Interface* 6 : S361-S369, 2009.
  - 10) Hanawa T: Materials for metallic stents. *J Artif Organ* 12: 73-79, 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) 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.

16) 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.

17) 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.

18) 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.

19) 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.

## 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) 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.

3) 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.

### 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) 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.
  - 3) 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.
  - 4) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 京本政之, 橋本雅美, 荻田達郎, 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

股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析

分担研究者 川口 浩（東京大学医学部附属病院 准教授）  
橋本雅美（財団法人ファインセラミックスセンター  
材料技術研究所 副主任研究員）

研究要旨：股関節シミュレーターにより、生体適合性ポリマーである MPC ポリマーで表面処理したクロスリンクポリエチレン (CL-PE) ライナー (MPC-CL-PE) と、対照としての CL-PE ライナーの摩耗試験を実施し、その過程で発生する摩耗粉の評価解析を行った。相手材の骨頭には、40 mm φ の大径骨頭(アルミナまたはコバルトクロム合金)および 26 mm φ のアルミナ骨頭を使用し、骨頭の種類やサイズが摩耗粉の産生量および形状に与える影響を調べた。その結果、MPC ポリマー処理により、骨頭径が 40 mm φ になっても、26 mm φ の時と同様に 1,000 万回の長期試験後も CLPE ライナーの摩耗粉の産生量を大幅に低減することがわかった。その効果は、何れの骨頭種の場合も 1,000 万回まで持続していた。摩耗粉の形状に関しては、何れの骨頭種の場合も、MPC-CL-PE ライナーの場合には顆粒状のものが多かったのに対し、対照として用いた CL-PE ライナーの場合は顆粒状と繊維状のものが混在していた。骨頭径が大きくなると、繊維状の存在割合が大きくなる傾向を示した。MPC-CL-PE ライナーから発生した摩耗粉の粒径に関しては、何れの骨頭種の場合も、骨頭径が 26 mm φ の時には 1 μm 以下の粒子が 100%であったのに対し、40 mm φ の場合は 1 μm 以上 4 μm 以下の粒子も存在することがわかった。摩耗粉の毒性はサブミクロンサイズのものの方が高いため、40 mm φ の大径骨頭を用いることにより、より毒性の低い摩耗粉がしかも少量しか発生しないということがわかった。本研究の結果により、MPC ポリマー処理 CLPE ライナーは、骨頭径が増加しても摩耗粉の発生量が少なく、さらに MPC ポリマーは生体適合性ポリマーであるため、生物学的な作用からも弛みを抑制することが可能になり、長寿命型人工股関節の臨床応用につながると期待される。

A. 研究目的  
日本は急速な高齢化社会をむかえており、高齢者の ADL (activity of daily living) や QOL (quality of life) の重要

性が広く認識されるようになってきた。特に、ADL や QOL の獲得のためには、自力歩行が重要な要素の一つである。しかし、寝たきりの主要原因としては骨折、関節痛等が要因となる場合が多く、その機能の回復を図るために、様々な治療が行われている。特に、人工関節置換手術に関しては、日本だけでも平成 17 年度には、年間 7 万 9 千件以上の手術が行われており、QOL の向上や社会復帰に繋がっている。しかし、その耐用年限（寿命）は一般的に約 10 年とされる。

人工関節の寿命を決める主因は、骨に固定された人工関節の部品の周囲に骨吸収が起き、固定性が失われること（弛み：loosening）である。弛みを生じた人工関節は加速的に周囲の骨を吸収し、患者の QOL を著しく低下させる。人工関節の弛みを防止し、寿命を延長することは重要な課題である。

以前我々は、弛みの原因である関節摺動面を構成するポリエチレン（PE）摩耗粉の発生量を著しく減少させるために、生体適合性ポリマーである 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）ポリマーをナノスケールでポリエチレンに表面処理する技術を確立し、現状の人工股関節の寿命を飛躍的に延長させることに成功した。しかし、このような長寿命の人工股関節を高齢者に埋入した場合、高齢者の歩行能力を回復させ、将来寝たきりにならないためには、訓練（リハビリテーション）を早期に開始する

必要がある。しかし、高齢者は筋力低下のために、関節を支持する力が弱い。その結果、脱臼の危険性が高くなり、関節の可動域の獲得も困難にしている。そのため、高齢者に埋入しても脱臼が起こらない安定性を持ち、弱い筋力でも可動域を獲得可能な人工股関節が必要である。

欧米では、人工股関節の安定性確保のために、骨頭の大径化が進められている。日本人の場合、体格が欧米人より小さいために、骨頭の大径化を行うと、ポリエチレンライナーを薄くする必要があるので強度や耐久性の低下が懸念される。また、骨頭とライナーの接触面積の増加のために、関節摺動面の摩耗の増加が予想される。

しかし、大径骨頭を相手材として使用した場合の、ポリエチレンライナーへの MPC 処理効果は未だ明らかにされていない。

そこで本研究では、股関節シミュレーターを用い、大径骨頭と MPC ポリマー処理を施した CL-PE 表面を組み合わせ耐摩耗性試験を行い、骨頭のサイズおよび種類が摩耗動態に与える影響を調べた。

## B. 研究方法

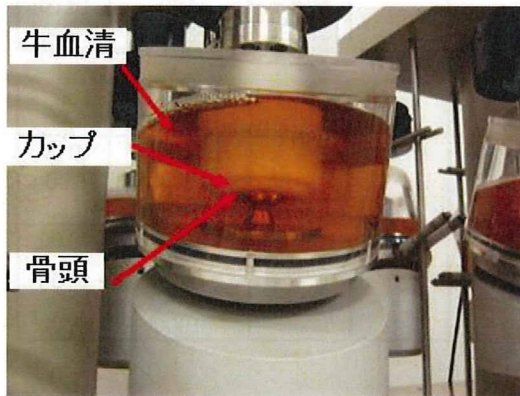
### (1)MPC 表面処理

摩耗試験用部材のライナーには、（株）日本メディカルマテリアル製のクロスリンクポリエチレン（CL-PE）に MPC ポリマー処理を行ったライナー（MPC-CL-PE）と対照として CL-PE ライナーを用いた。

MPC-CL-PE に関しては、MPC ポリマーをCL-PE ライナーに固定化する際のUV照射時間を1.5時間とした。



(a) 股関節シミュレーター全体像



(b) 試験片と環境槽

図1 シミュレーターの外観

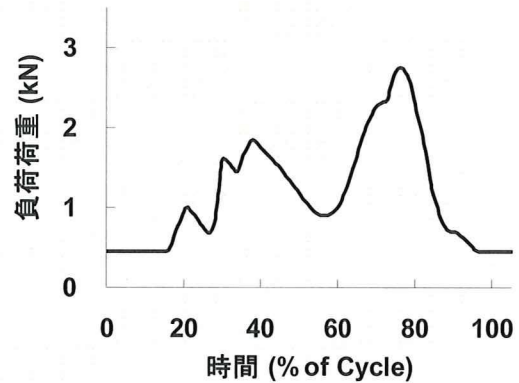


図2 荷重波形

## (2) 摩耗試験

摩耗試験は、図1に示すMTS社製の股関節シミュレーター (Multi-Station Hip Simulator) を用いて行った。

股関節シミュレーターを用いた摩耗試験の試験条件は、ISO 14242-1に準じ、潤滑液には0.1%のアジ化ナトリウム ( $\text{NaN}_3$ ) と20 mMのエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム ( $3\text{Na-EDTA}$ ) 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 (1Hz) に1.8と2.7 kNの2つのピークをもつDouble Peak Paulの歩行条件 (図2) で摩耗試験を行った。潤滑液は50万回毎に交換し、摩耗粉回収のために試験液を全量回収した。摩耗粉の分離を行った試験液は、100、500または1000万回試験後の液とした。たとえば500万回の試験液には、450~500万回の試験時に発生した摩耗粉が存在することとなる。

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 mm φ アルミナ骨頭を使用した。対照には、26 mm φ のアルミナ骨頭および 40 mm φ のコバルトクロム合金製 (CoCr) 骨頭を使用した。

### (3) 摩耗粉の分離および解析

試験液からの摩耗粉の抽出方法は、以下に示すように行った。試験後の潤滑液全量から表 1 に示す所定量を採取し、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/cm<sup>3</sup> のショ糖/蒸留水混合液 10 ml と 0.919 g/cm<sup>3</sup> 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/cm<sup>3</sup> 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/cm<sup>3</sup> IPA/蒸留水混合液 10 ml を注ぎ、次に 0.919 g/cm<sup>3</sup> 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/cm<sup>3</sup> と 0.919 g/cm<sup>3</sup> 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。

表 1 血清採取量

骨頭	ライナー	試験回数 (万回)	採取量 (ml)
40 mm アルミナ	CL-PE	100	10.00
		500	10.00
		1000	10.00
	MPC- CL-PE	100	10.00
		500	10.00

骨頭	ライナー	試験回数 (万回)	採取量 (ml)
26 mm アルミナ	CL-PE	100	10.13
		500	10.40
	MPC- CL-PE	100	10.00
		500	10.00

骨頭	ライナー	試験回数 (万回)	採取量 (ml)
40 mm Co-Cr	CL-PE	100	10.00
		500	9.86
		1000	9.86
	MPC- CL-PE	100	10.00
		500	10.00
		1000	10.00

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。

### C. 研究結果

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の SEM 写真を図 3~6 に、比較として 26 mm φ アルミナ骨頭と組み合わせた場合を図 7~10 に、40 mm φ Co-Cr 骨頭と組み合わせた場合を図 11~14 に示す。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。

表 2 に、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示す。まず、40 mm φ アルミナ骨頭を用いた場合には、試験回数の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 処理により摩耗粉産生量は 100 万回では 1/70、500 万回では 1/30、1000 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産生量は減少し、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 mm φ 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図 15~18 にそれぞれ示す。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