

Figure 4
Click here to download high resolution image

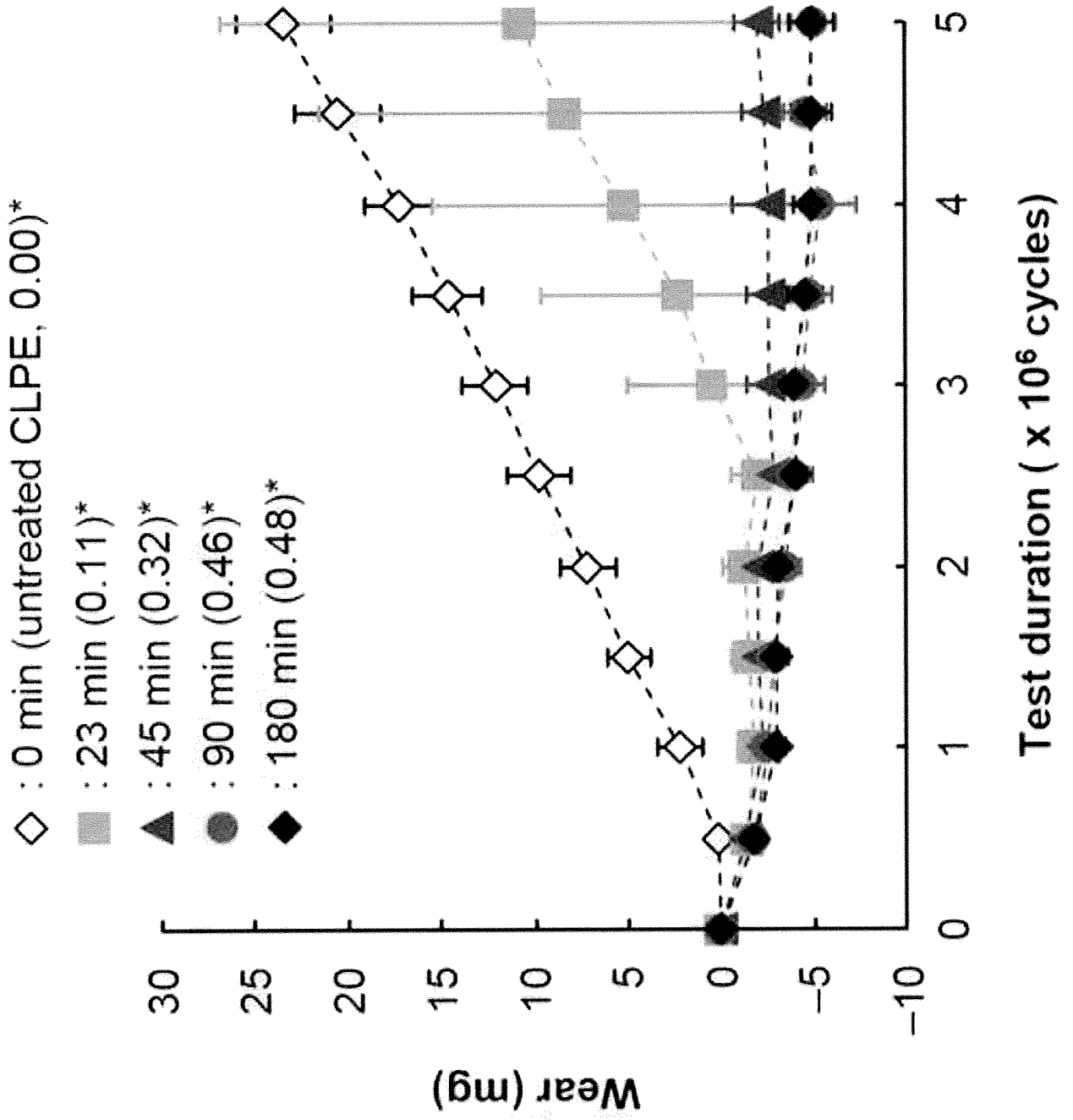
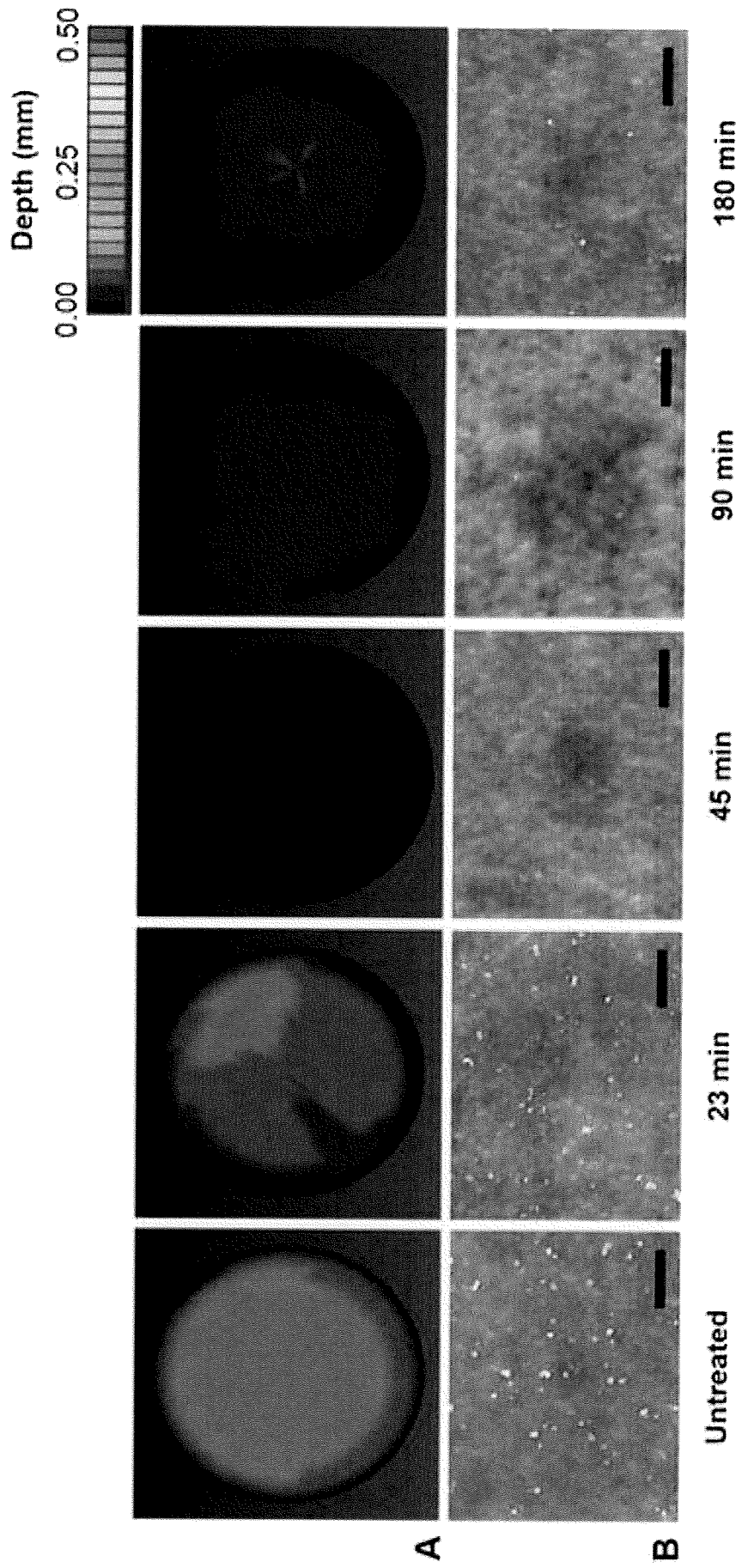


Figure 5
[Click here to download high resolution image](#)

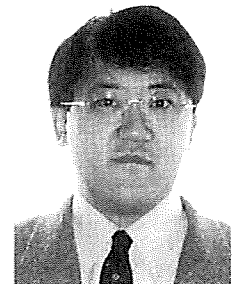


生体適合性と耐摩耗性に優れた人工股関節の開発

*¹東京大学大学院医学系研究科関節機能再建学講座, *²東京大学大学院医学系研究科
感覚・運動機能医学講座, *³東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻

茂呂 徹*^{1,2}, 高取 吉雄*^{1,2}, 石原 一彦*³, 京本 政之*^{1,3},
中村 耕三*², 川口 浩*²

Toru MORO, Yoshio TAKATORI, Kazuhiko ISHIIHARA, Masayuki KYOMOTO,
Kozo NAKAMURA, Hiroshi KAWAGUCHI



1. はじめに

人工股関節手術は実用化から40年以上が経過し、重症の股関節症に悩む患者のADL (activities of daily living)・QOL (quality of life)を改善する優れた治療法として確立されている。一方、骨に固定された人工股関節の周囲に骨吸収 (osteolysis) が起き、固定性が失われる「弛み」は、その長期予後を決する深刻な合併症である¹⁾。ひとたび固定性を失った人工股関節は加速度的に周囲の骨を吸収し、疼痛、歩行障害、関節可動域制限の原因となり再置換手術が必要となる。したがって、人工股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。

人工股関節の弛みの原因には、手術手技、術後管理、合併症など様々なものがあるが、材料側の原因としては、関節摺動面から生じるナノメートル単位の摩耗粉が引き起こす骨吸収であることが諸家により報告されている。これらの摩耗粉には、関節摺動面から生じる超高分子量ポリエチレン (ultra high molecular weight polyethylene: UHMWPE, 以下PE)、金属、セラミックス、骨セメントなどがあり、それぞれの微粒子が骨吸収に与える影響については諸説があるものの、微粒子の中ではPEの微小摩耗粉が圧倒的に多く、弛みの主因と考えられている²⁾。これらの摩耗粉は異物として認識されることでマクロファージに貪食され、マクロファージは生体活性物質を分泌する。これらの生体活性物質が破骨細胞の形成・活性化を促進し、人工股関節周囲に骨吸収を生じ、弛みに至る。したがって、弛み抑制のための研究開発は、摩耗粉を減少させること、あるいは、

骨吸収を抑制すること、の2つの方向性で行われており、その代表的なものについては2005年の本誌にて紹介した³⁾。本稿では、関節摺動面の表面構造に着目した、筆者らの研究開発について紹介する。

2. 生体の関節軟骨の表面構造

生体の関節軟骨は、生涯にわたり荷重や運動の負荷を受け続けるにもかかわらず、少なくとも数十年にわたり関節面を保護し、その潤滑機構を改善するなど、優れた表面構造を構築する。人工股関節の構造は、生体本来のものに近づくように設計されているにもかかわらず、関節面に関しては、PE・金属・セラミックスの組み合わせが用いられており、その表面構造を生体の関節軟骨表面に近づける試みはほとんど行われていない。

関節軟骨表面にはナノメートルスケールのリン脂質の組織化層が存在し、この層が関節面の保護と潤滑機構の改善に寄与していることが報告されている⁴⁾。したがって、人工股関節の関節表面にナノメートルスケールのリン脂質層を構築できれば、生体の関節軟骨表面に近づけることができる。一方、荷重という特殊な環境下で表面処理が早期に剥離したり、剥離した材料自体が骨吸収を誘導したり、あるいは表面処理により基材の性質が変化したりすると、人工股関節の弛みの阻止を達成できない。

以上の事実から、生体適合性とリン脂質構造をあわせ持つポリマーにより関節摺動面にインターフェイスを創製すると、人工股関節の弛みの阻止に有効であると考えた。そこで筆者らは、すでにポリマーバイオマテリアルとして利用されているリン脂質ポリマー、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーに着目した。

■ 著者連絡先

東京大学大学院医学系研究科関節機能再建学講座
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)
E-mail. moro-ort@h.u-tokyo.ac.jp

3. 生体適合性に優れたMPCポリマーによる 高潤滑人工股関節摺動面の構築

MPCは、生体細胞膜表面にリン脂質極性基が配列することに着目して分子設計されたメタクリル酸エステルである⁵⁾。このMPCポリマーを用いて基材表面を処理すると、その表面は優れた生体適合性を発揮し、生体との相互作用も抑制される。例えば、表面への蛋白質吸着や血栓形成が抑制されるほか⁶⁾、MPCポリマーで表面処理された微粒子は異物としての認識を受けにくく、マクロファージによる貪食やこれに続く破骨細胞の形成・活性化が抑制されることが明らかになっている⁷⁾。また、MPCポリマーは親水性であることから、湿潤環境下では表面に水の薄膜を形成する。これらの優れた特性を活かし、MPCポリマーで表面処理した様々な医用材料の研究開発が行われており、その一部はすでに認可を受け国内外で実用化されるなど、生体内の安全性は確立されている。

筆者らは、人工関節の弛みの抑制のため、関節摺動面を構成するPEライナーをMPCポリマーで表面処理することを考えた。この際、他の医療機器のMPCポリマー表面処理に用いたdip coatingでは荷重条件下での剥離がみられたため⁸⁾、光開始ラジカル重合法を適用し、PEライナー表面をMPCポリマーでナノ表面処理する手法(MPCポリマー処理)を創案した⁷⁾。この処理法は、紫外線を用いてPEから直接MPCをグラフトするもので、MPCポリマー鎖の末端とPEの炭素原子同士が安定した状態で共有結合される。また、ナノメートルスケール(100~200 nm)の表面処理であるため、基材となるPEの特性に影響を与えない⁹⁾。MPCポリマー処理前後のPE表面の水ぬれ性を接触角、スプレー法で評価すると、撥水性であったPE表面がMPCポリマー処理により親水性へと変化し、その水ぬれ性が劇的に向上していることが明らかとなった。さらに、摩擦試験で摩擦特性を評価すると、動摩擦係数はMPCポリマー処理により1/7~1/10にまで低減していた。MPCは非常に親水性の高い化合物であり、そのポリマーは水溶性である。したがってこのポリマーがグラフトされた表面には高い親水性が付与されることとなり、高い潤滑性を有することになると考えられる。

さらに筆者らは、MPCポリマー処理技術の実用化のため、MPC水溶液濃度¹⁰⁾、紫外線処理時間など¹¹⁾、MPCポリマー処理条件の最適化を行った。例えば、紫外線照射時間を変えてMPCポリマー処理を行い、表面を透過電子顕微鏡で観察したところ、照射時間23分の群でPEライナー表面が部分的にMPCポリマー層で覆われ始め、照射時間

45分以上の群では厚さ100~200 nmの均一な層で覆われていた。また、フーリエ変換赤外分光分析により表面のリン酸基を定量化したところ、照射時間の増加に伴いMPCポリマー層が高密度化することが明らかとなった。さらに、これらの表面の動摩擦係数も、MPCポリマー層の高密度化により低減することが明らかとなった。

4. 股関節シミュレーターによる耐摩耗性の評価

生体の股関節は、その歩行周期の中で様々な方向から体重の数倍の負荷を受ける。そこで、より生体内に近い環境下での耐摩耗効果を観察するため、生体の歩行周期を再現する股関節シミュレーターを用い、手術後の患者の連続1,000万歩分の歩行負荷をかけ検討した。骨頭はコバルトクロム合金骨頭(径26 mm)を用いた。ライナーに架橋PE(CLPE)表面をMPCポリマー処理したもの(MPC群)を用い、未処理のCLPE(CLPE群)と比較した。ライナーの摩耗量を重量変化で計測すると、CLPE群では経時的に重量が減少したのに対し、MPC群ではこれらの重量変化がみられなかった。さらに、試験終了後のライナー表面を三次元解析装置で解析すると、CLPE群では顕著な摩耗がみられたのに対し、MPC群ではほとんど摩耗していなかった。また、レーザー顕微鏡を用い、ライナー加工時に表面に形成される同心円状のマシンマークの有無を観察すると、CLPE群ではこのマークが消失し顕著な摩耗がみられたのに対し、MPC群では残存しており、ほとんど摩耗していなかった。

以上の結果により、MPCポリマーでナノ表面処理を施した高潤滑人工関節インターフェイスが人工股関節の弛みの主因となるPEライナーの摩耗を抑制すること、長期の歩行負荷をかけてもその処理効果は持続することが明らかになった¹²⁾。最近では、2,000万歩分以上という長期の歩行負荷をかけても安定して高い耐摩耗性を維持するという結果が得られている。さらに、骨頭にアルミナセラミックスを用いた場合、あるいはライナーに非架橋PEを用いた場合も同様の高い耐摩耗性を示すことが明らかとなっており¹³⁾、人工股関節の耐用年数の延伸(長寿命化)が期待できる。

5. おわりに

2008年、社団法人日本整形外科学会は、超高齢社会を迎えた我が国における健康寿命の延伸を目指し、ロコモティブシンドローム(locomotive syndrome: 運動器症候群)を提唱した¹⁴⁾。これは、骨、関節など運動器の障害によって、介護が必要な状態や介護が必要となるリスクが高い状態を

示す新しい概念である。運動器の障害はそれ自体が要介護の原因となるだけでなく、認知症や内臓疾患など他の要介護原因にも関係している。社会の超高齢化とともに、人工股関節手術を受けた患者のその後の人生が長期化していることと考え合わせても、人工股関節の長寿命化は、医工連携で解決すべき重要な課題であり、今回紹介した革新的な新技術はその解決策の一つとなり得ると考える。

文 献

- 1) Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al: Osteolysis: basic science. *Clin Orthop* **393**: 71-7, 2001
- 2) Goodman SB, Chin RC, Chiou SS, et al: A clinical-pathologic-biochemical study of the membrane surrounding loosened and nonloosened total hip arthroplasties. *Clin Orthop* **244**: 182-7, 1989
- 3) 茂呂 徹, 高取吉雄: 人工関節. *人工臓器* **34**:166-70, 2005
- 4) Hills BA, Butler BD: Surfactants identified in synovial fluid and their ability to act as boundary lubricants. *Ann Rheum Dis* **43**: 641-8, 1984
- 5) Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. *Polym J* **22**: 355-60, 1990
- 6) Ishihara K, Nomura H, Mihara T, et al: Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J Biomed Mater Res* **39**: 323-30, 1998
- 7) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nat Mater* **3**: 829-36, 2004
- 8) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, et al: 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**: 362-71, 2008
- 9) Kyomoto M, Moro T, Konno T, et al: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci Mater Med* **18**: 1809-15, 2007
- 10) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, et al: 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
- 11) Kyomoto M, Moro T, Konno T, et al: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* **82**: 10-7, 2007
- 12) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al: 2006 Frank Stinchfield Award: grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop Relat Res* **453**: 58-63, 2006
- 13) Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, et al: 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**: 2995-3001, 2009
- 14) 中村耕三: 超高齢社会とロコモティブシンドローム. *日整会誌* **82**: 12, 2008

長寿命型人工関節の開発

茂呂 徹^{*1)} 高取 吉雄^{*2)} 石原 一彦^{**}
京本 政之^{***} 中村 耕三^{****1)} 川口 浩^{****2)}

高齢者の増加に伴い体内に人工関節をもつ人口は増加し、その耐用年限の延長は喫緊の課題と言える。人工関節の寿命は、摺動面のポリエチレンが摩耗してできる微小粉が骨溶解を誘導し、骨との固定が弛むことで決まる。我々は、骨溶解の抑制には摩耗の低減と摩耗粉が骨溶解を誘導しにくいことの2点を同時に達成することが必要と考え、合成リン脂質である2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) の重合体 (MPC ポリマー) をポリエチレン表面に共有結合させる技術を開発した。最初の臨床応用として人工股関節を選び、前臨床試験によって安全性と有効性が確認できたため、2007年から治験を実施している。

Progress of Research for Osteoarthritis.

Invention of longer lasting artificial joints.

*Division of Science for Joint Reconstruction/Orthopaedic Surgery,
Sensory & Motor System Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.*

Toru Moro, Yoshio Takatori

Materials Engineering, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo.

Kazuhiko Ishihara

Division of Science for Joint Reconstruction, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.

Masayuki Kyomoto

Orthopaedic Surgery, Sensory & Motor System Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.

Kozo Nakamura, Hiroshi Kawaguchi

* 東京大学大学院医学系研究科関節機能再建学寄付講座 / 感覚運動機能医学講座整形外科学 ¹⁾ 特任准教授 (もろ・とおる)

²⁾ 特任教授 (たかとり・よしお)

** 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学 (いしはら・かずひこ)

*** 東京大学大学院医学系研究科関節機能再建学寄付講座 (きょうもと・まさゆき)

**** 東京大学大学院医学系研究科感覚運動機能医学講座整形外科学 ¹⁾ 教授 (なかむら・こうそう)

²⁾ 准教授 (かわぐち・ひろし)

In the advent of the aging society, the lifetime of artificial joints is a matter of concern. The major cause of revision surgery is periprosthetic osteolysis caused by polyethylene wear particles. To prevent osteolysis, both the reduction of wear and the suppression of osteoclast induction are necessary. For these purposes, we developed a new technology for grafting 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymer on the surface of polyethylene liners. On the basis of encouraging results of the preclinical studies, we have started a large-scale clinical trial of new artificial hip joints since 2007.

はじめに

人工関節置換術は、変形性関節症 (osteoarthritis: OA) 等により機能を喪失した関節を人工関節に置換し、関節機能の再建を図る手術である。関節痛を緩和し、生活の質 (quality of life: QOL) を改善する治療法として確立され、わが国では 2006 年度に約 14 万件の手術が行われている。また、わが国は 2007 年に 65 歳以上の高齢者が 22% となり、超高齢社会を迎えたが、こうした社会の高齢化とともに人工関節置換術の件数は増加し、人工関節を入れた患者のその後の人生も長期化している。

一方、手術後に人工関節の周囲に生じる骨溶解 (osteolysis) と、これに続発する弛み (loosening) は、今なお解決策が得られていない合併症である。弛みによって不安定になった人工関節は、周囲の骨を急速に吸収し、疼痛や可動域制限を生じるため、入れ替え (再置換術) が必要となる¹⁾。すなわち弛みは、人工関節の耐用年限 (寿命) を決める重要な要因であり、人工関節を入れた患者は、再置換術の潜在的な対象である。前述の社会状況を考えれば、わが国では再置換術の件数が飛躍的に増加し続けるものと予想できる。従って骨溶解を抑制し、人工関節の長寿命化を図ることは喫緊の課題と言える。

骨溶解の原因と対策

骨溶解の原因は、関節摺動面を構成するポリエチレン (polyethylene, 以下 PE) 製ライナーや、金属製あるいはセラミック製の骨頭から生じる、ナノメートル単位 (サブミクロンサイズ) の摩耗粉であることが明らかとなっている²⁾。これらの摩耗粉はマクロファージに貪食され、マクロファージはサイトカインやプロスタグランジンを分泌する。これらの生体活性物質は周囲の間葉系細胞に作用し、破骨細胞分化因子である receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) の発現を誘導する。その結果、破骨細胞の形成・活性が促進されて骨が吸収され、骨溶解に至るとというのが定説である。

関節摺動面から生じる摩耗粉の素材は PE が圧倒的に多く、骨溶解の主因と考えられている³⁾。人工股関節全置換術を受けた患者の retrospective な検討によれば、PE の年間線摩耗量が 0.1 ~ 0.3 mm 程度⁴⁾、再置換手術時のインプラント周囲の解析では組織 1 g あたり 1×10^{10} 個の摩耗粉の産生が骨吸収を生じる境界値とされている⁵⁾。すなわち、これ以下の摩耗の患者では骨溶解は観察されにくく、骨溶解は PE の摩耗粉の数量に依存した現象であることがわかっている。

従って、骨溶解の抑制に関する先行研究は、①摩耗粉を減少させること、②骨吸収過程を抑制すること、の 2 つの目標のいずれかで行われてき

OA : osteoarthritis (変形性関節症), PE : polyethylene (ポリエチレン), RANKL : receptor activator of NF- κ B ligand

た。しかし、これらの研究では決定的な解決策を得るには至っておらず、我々はこの2つの目標を同時に達成する解決策が必要と考えた。

我々の研究の概念

生体の関節軟骨表面にはナノスケールのリン脂質層が存在し、少なくとも数十年にわたり表面潤滑の改善の役割を果たしている⁶⁾。従って、人工関節の摺動面にナノスケールのリン脂質層を構築(表面処理)できれば、生体の軟骨表面に近づけることができる。この視点から、我々は「リン脂質構造を有し生体適合性に優れた生体材料」を摺動面に結合させることができれば、①摩耗粉を減少させること、②骨吸収過程を抑制すること、の2つを同時に達成し、骨溶解の抑制に有効であると考えた。具体的には、合成バイオマテリアルである2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) に着目した。

生体適合性に優れた MPC ポリマーによる高潤滑人工股関節摺動面の構築

MPC ポリマーは、生体適合性表面として生体細胞膜表面のリン脂質極性基が配列した構造に着目して合成・開発された高分子材料である⁷⁾。MPC ポリマーで処理した表面は細胞膜類似構造を有するため、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ほか、生体との相互作用も抑制される。すなわち、MPC ポリマーの存在によって、表面へのタンパク質吸着の抑制や血栓形成の抑制が実現する^{8) 9)}。これらの特性をいかし、医療分野への応用を目指したさまざまな研究が行われ、一部は認可を受けた医療機器として国内外の臨床で使用されるなど、MPC ポリマーは生体内安全性が確立されている¹⁰⁾。

前述のように、骨溶解は PE の摩耗粉の数量に

依存した現象である。そこで我々は、関節摺動面を構成する PE ライナーへ MPC ポリマーを表面処理することにした。この際、ほかの医療機器の MPC 表面処理に用いた dip coating 法では、荷重という特殊な環境下で表面処理が早期に剥離する可能性が考えられたため¹¹⁾、光開始ラジカル重合法を用いて表面処理する方法を創案した(MPC ポリマー処理)(図1)¹²⁾。これは紫外線を用いて PE の炭素原子と MPC ポリマーの炭素原子を結合させる方法であり、安定した共有結合を有するだけでなく、ナノスケールの表面処理(100~200 nm)であるため関節摺動面以外の PE の性質に影響を与えない¹³⁾。

MPC ポリマー処理後の PE 表面の水ぬれ性を、接触角およびスプレー法で評価すると、撥水性であった表面が親水性へと変化し、そのぬれ性が劇的に向上していることが明らかとなった。さらに、表面の摩擦特性を評価すると、動摩擦係数は MPC ポリマー処理により 1/7 ~ 1/10 にまで低減していた。MPC は親水性の非常に高い化合物であり、ポリマーがグラフトされた表面は高い親水性が付与され、水の薄膜層が形成されることとなり、高い潤滑性を有することになると考えられる¹⁴⁾。

MPC ポリマー処理の最適化のため、我々は、MPC 水溶液濃度¹⁵⁾や紫外線照射時間¹⁶⁾等の条件を変化させ、条件を変化させて検討した。例えば紫外線照射時間を変えて MPC ポリマー処理を行い、表面を透過電子顕微鏡で観察すると、照射時間 23 分間の群では表面の一部が MPC ポリマー層で覆われ、照射時間 45 分間以上の群では厚さ 100 ~ 200 nm の均一な層で覆われることが判明した(図2)。また、赤外分光分析により表面のリン酸基を定量化すると、照射時間の増加に伴い MPC ポリマー層が高密度化しており、表面の動摩擦係数も低減していた。

MPC : 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine

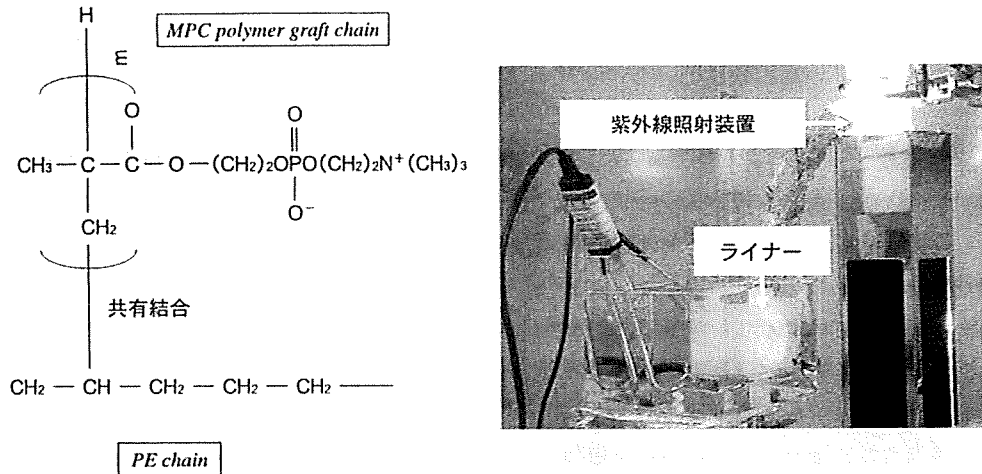


図1 MPC ポリマー処理

紫外線を用いて MPC ポリマー鎖とポリエチレン (PE) の炭素原子同士に安定な共有結合をさせるもので、ナノスケールの表層のみの処理であり、基材である PE 自体には影響を及ぼさない。

(筆者ら作成)

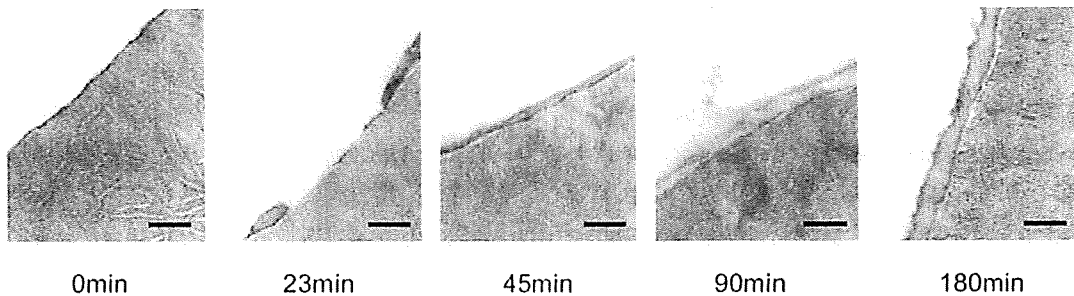


図2 紫外線照射線による MPC ポリマー層の変化 (透過電子顕微鏡写真)

照射時間 23 分の群で PE 表面が部分的に MPC ポリマー層で覆われはじめ、照射時間 45 分以上の群で、厚さ 100 ~ 200 nm の均一な層で覆われていた。

スケールバー：200 nm

(文献 16 より一部改変)

人工股関節摺動面の耐摩耗性の評価

最初の臨床応用として人工股関節を選択したため、この項では人工股関節(図3)の実用化に向けた前臨床試験について紹介する。

ヒトの歩行周期では、股関節にはさまざまな方向から体重の数倍の負荷を加わる。そこで、生体内により近い環境下での耐摩耗効果を検証するた

め、生体の歩行周期を再現する「股関節シミュレータ」を用いた。骨頭には市販品のコバルトクロム合金骨頭(径 26 mm)、ライナーは同じく市販品の架橋 PE (CLPE) 表面を MPC ポリマー処理したもの (MPC 群) を用い、未処理の CLPE (未処理群) と比較した。試験条件は ISO 1424-3 に準じて、潤滑液は 25% 牛血清を用い、毎秒 1 回

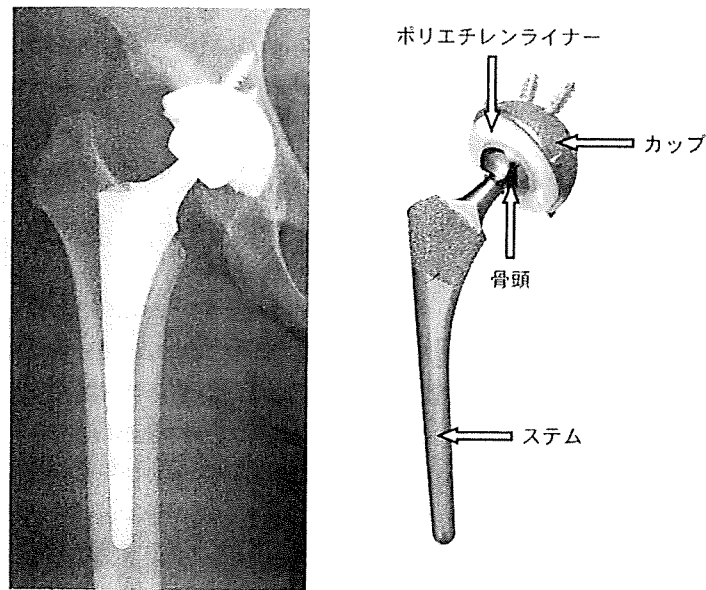


図3 人工股関節の構造

ポリエチレンライナーと骨頭との間で関節摺動面が構成される。

(筆者ら提供)

の歩行周期として、183kgfと280kgfの2つのピークを持つDouble Peak Paulの歩行条件とした。

連続1,000万歩分(1,000万サイクル)の摩耗試験を行った¹⁷⁾。①50万サイクルごとにライナーの重量を計測し、ライナーの摩耗量を計測した。その結果、未処理群では経時的に重量が減少したのに対し、MPC群では重量減少がみられず摩耗が抑制されていた。②試験終了後のライナー表面を三次元形状測定機で解析した。未処理群では顕著な摩耗がみられたのに対し、MPC群ではほとんど摩耗がみられなかった。③試験終了後のライナー表面をレーザー顕微鏡で観察し、ライナー加工時に摺動面に形成される「同心円状のマシンマーク」の形状を調べた。未処理群では、顕著な摩耗によってマークが消失していたのに対し、MPC群では残存しており、ほとんど摩耗していなかった(図4)。④潤滑液から摩耗粉を回収して解析した。両群間で、摩耗粉の形状や粒径分布に

差は認められなかったが、摩耗粉の数はMPC群で顕著に抑制されていた。

以上の結果より、PEライナーをMPCポリマーでナノ表面処理することで、人工股関節の弛みの主因となるPEの摩耗を顕著に抑制できること、また長期の歩行負荷後もその効果が持続することが明らかになった。換言すれば、MPCポリマー処理によってPE表面には高潤滑人工関節インターフェイスが構築された。

最近では、2,000万歩分以上という長期の歩行負荷を加えた実験が終了しているが、高い耐摩耗性を安定して維持するという知見が得られている。さらに、臨床の場での使用を想定し、径22mmの骨頭を用いた場合¹²⁾、骨頭にアルミナセラミックスを用いた場合¹⁸⁾、ライナーに非架橋PEを用いた場合¹⁹⁾、滅菌操作が与える影響等についても検討を行っているが¹⁷⁾¹⁹⁾、いずれの条件でも高い耐摩耗性を示すという結果を得ている(図5)。

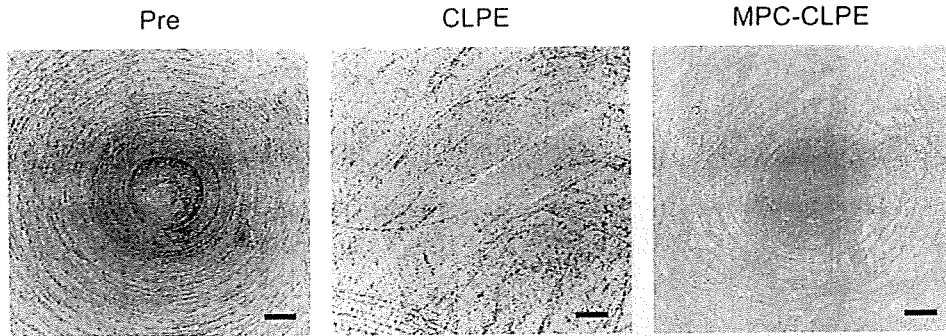


図4 1,000万サイクル後のPEライナー表面の評価(レーザー顕微鏡写真)

ライナー加工時に表面に形成される同心円状のマシンマークの有無を観察すると、未処理の架橋PE (CLPE) ではこのマークが消失しており顕著な摩耗がみられたのに対し、MPC処理CLPE (MPC-CLPE) では残存しており、ほとんど摩耗していなかった。

スケールバー：200 μ m

(文献 17 より一部改変)

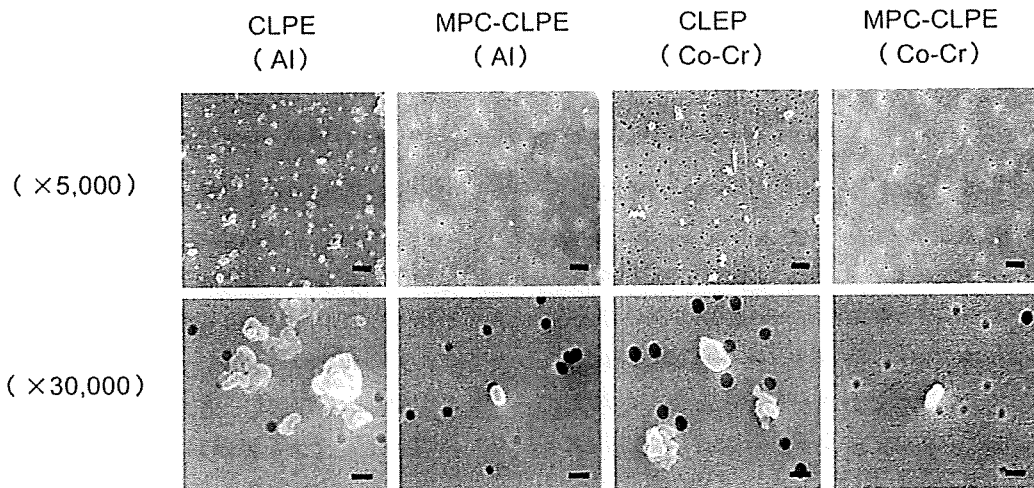


図5 骨頭の材質がMPC処理の摩耗抑制効果に与える影響の評価(走査型電子顕微鏡写真)

CLPEライナーと組み合わせてシミュレーター試験を行い、潤滑液から摩耗粉を抽出して評価すると、骨頭にアルミナを用いた場合 (Al)、コバルトクロム合金を用いた場合 (Co-Cr) とも、ライナーにMPC処理をした群 (MPC-CLPE) で摩耗粉の産生量が顕著に抑制された。

スケールバー：上段 1.0 μ m, 下段 0.1 μ m

(文献 18 より一部改変)

MPC 摩耗粉が骨吸収に及ぼす影響の評価

前述のように、人工関節の弛みの主因となる摩耗粉は、サブミクロンサイズである。そこで平均粒径約 500 nm の MPC ナノ微粒子を作製し²⁰⁾、

MPC の微小摩耗粉が生じた場合に骨吸収に与える影響を *in vitro/in vivo* のマウス骨吸収モデルを用いて検討した¹²⁾。

① 微粒子を蛍光物質で標識し、マウスマクロ

ファーゼ培養系に曝露して食食実験を行った。未処理の微粒子はマクロファーゼに大量に食食されたが、MPC 処理微粒子はマクロファーゼにほとんど食食されなかった。

② MPC 処理 / 未処理の微粒子溶液または微粒子を含まない溶液(対照群)をマウスマクロファーゼ細胞株・J774.1 細胞に曝露して 24 時間後に培養上清を回収し、これらを conditioned medium として以下の検討を行った。まず破骨細胞の形成・活性化を促進する液性因子濃度として TNF (tumor necrosis factor)- α , IL-1, IL-6, PGE₂ の濃度を計測した。未処理微粒子曝露群の濃度は、対照群と比べ、約 4~46 倍高値を示したが、MPC 処理微粒子曝露群ではこれらの濃度上昇がみられず、対照群と有意な差がみられなかった(図 6)。次にマウス骨芽細胞培養系に condi-

tioned medium を添加して RANKL の mRNA の発現を検討すると、未処理微粒子曝露群では RANKL の発現を強力に誘導したが、MPC 処理微粒子曝露群では誘導されなかった。さらにマウス骨髄細胞と骨芽細胞の共存培養系に conditioned medium を添加して破骨細胞形成能を検討すると、未処理微粒子曝露群では溶液のみを加えた対照群に比し 7 倍の破骨細胞が形成されたが、MPC 処理微粒子曝露群では対照群と有意差がみられなかった。また、未処理微粒子曝露群による破骨細胞形成・活性化は、TNF- α , IL-1, IL-6 それぞれの抗体, cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害剤, OPG の添加により抑制されたが、これらの抑制効果は微粒子の MPC 処理による抑制効果と有意な差がみられなかった。

③ *in vivo* マウス骨吸収モデルにおいて、マウス

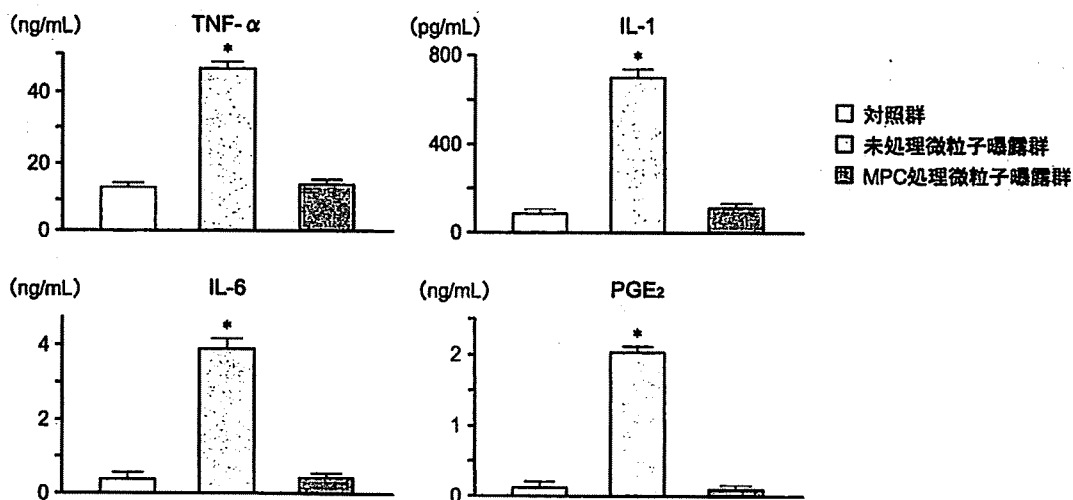


図 6 *In vitro* マウス骨吸収モデルの結果

骨吸収を誘導する液性因子濃度: 未処理微粒子曝露群の濃度は、溶液のみを加えた対照群と比べ約 4~46 倍高値を示したが、MPC 処理微粒子を曝露した群ではこれらの濃度上昇がみられず、対照群と有意な差がみられなかった。

*: $p < 0.01$

(文献 12 より一部改変)

COX-2: cyclooxygenase-2, TNF: tumor necrosis factor, TRAP: 酒石酸耐性酸性ホスファターゼ

頭蓋骨上に MPC 微粒子あるいは未処理微粒子を移植し、7日後に標本を作製した後、骨吸収を観察し、単位面積あたりの破骨細胞数 (Oc.N/B.Pm) および骨吸収面 (ES/BS) の計測を行った。未処理微粒子を移植した群では酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色陽性の破骨細胞が多数形成され、骨吸収が強力に誘導されたが、MPC 処理微粒子を移植した群ではこれらが誘導されなかった。また、未処理微粒子を移植した群では破骨細胞数・骨吸収面が対照群のそれぞれ5倍、8倍を示したのに対し、MPC 処理微粒子を移植した群では対照群と有意な差がみられなかった。

以上の *in vitro/in vivo* マウス骨吸収モデルを用いた検討により、MPC ポリマーはマクロファージに異物としての認識を受けないため、MPC の微小粉は貪食されず、その結果、破骨細胞の形成・活性化および骨吸収を誘導しないことが明らかになった。

おわりに

今回紹介した研究から、人工関節の PE 摺動面の MPC 処理は、骨溶解の主因となる PE 摩耗粉の産生を著減させること、仮に摩耗粉を生じても骨吸収を誘導しないこと、が明らかになった。すなわち、① 摩耗粉を減少させること、② 骨吸収過程を抑制すること、の2つの目標が同時に達成できることが示された。この結果、我々は本技術が、長寿命型の人工関節の創出につながるものと考え、2007 年から MPC 処理を加えた PE 摺動面を搭載した人工股関節の治験を行っている。

本稿では、主として人工股関節に関する研究を紹介したが、人工膝関節においても高い耐摩耗効果を期待できるという知見を得ており、基礎検討を進めている。また、金属表面やセラミックス表面の MPC ポリマー処理技術の確立も進めており、今後、さまざまな臨床応用の道が開けるものと期待している²¹⁾。

文 献

- 1) Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al : Osteolysis : basic science. Clin Orthop **393** : 71-7, 2001.
- 2) Harris WH : Wear and periprosthetic osteolysis : the problem. Clin Orthop **393** : 66-70, 2001.
- 3) Goodman SB, Chin RC, Chiou SS, et al : A clinical-pathologic-biochemical study of the membrane surrounding loosened and non-loosened total hip arthroplasties. Clin Orthop **244** : 182-187, 1989.
- 4) Manley MT, D'Antonio JA, Capello WN, et al : Osteolysis : a disease of access to fixation interfaces. Clin Orthop **405** : 129-137, 2002.
- 5) Kadoya Y, Kobayashi A, Ohashi H : Wear and osteolysis in total joint replacements. Acta Orthop Scand Suppl **278** : 1-16, 1998.
- 6) Hills BA, Butler BD : Surfactants identified in synovial fluid and their ability to act as boundary lubricants. Ann Rheum Dis **43** : 641-648, 1984.
- 7) Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N : Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. Polym J **22** : 355-360, 1990.
- 8) Ishihara K, Miyazaki H, Kurosaki T, et al : Improvement of blood compatibility on cellulose dialysis membrane III. Synthesis and performance of water-soluble cellulose grafted with phospholipid polymer as coating material on cellulose dialysis membrane. J Biomed Mater Res **29** : 181-188, 1995.
- 9) Ishihara K, Nomura H, Mihara T, et al : Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? J Biomed Mater Res **39** : 323-330, 1998.
- 10) Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW : Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. Biomaterials **23** : 1697-1706, 2002.
- 11) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, et al : 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** : 362-371, 2008.
- 12) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al : Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nat Mater* **3** : 829-836, 2004.
- 13) Kyomoto M, Moro T, Konno T, et al : Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci Mater Med* **18** : 1809-1815, 2007.
- 14) Dowson D, Fisher J, Jin ZM, et al : Design considerations for cushion form bearings in artificial hip joints. *Proc Inst Mech Eng H* **205** : 59-68, 1991.
- 15) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, et al : 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** : 439-447, 2008.
- 16) Kyomoto M, Moro T, Konno T, et al : Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* **82** : 10-17, 2007.
- 17) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al : 2006 Frank Stinchfield Award : grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop Relat Res* **453** : 58-63, 2006.
- 18) Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, et al : 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** : 2995-3001, 2009.
- 19) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, et al : 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 Appl Biomater* **84** : 320-327, 2008.
- 20) Konno T, Kurita K, Iwasaki Y, et al : Preparation of nanoparticles composed with bioinspired 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer. *Biomaterials* **22** : 1883-1889, 2001.
- 21) Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, et al : High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* **28** : 3121-3130, 2007.

