

200921006A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

新しいマテリアル創製を基盤とする  
運動器疾患治療法の開発

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川口浩

平成22(2010)年 4月

## 目次

I.	総括研究報告	
	新しいマテリアル創製を基盤とする運動器疾患治療法の開発……………	1
	川口浩	
II.	分担研究報告	
1.	MPC ポリマーゲル合成の至適条件の決定……………	23
	石原一彦・三浦俊樹	
2.	マウス変形性関節症(OA)モデルを用いた関節潤滑機構改善効果の……………	33
	検討	
	川口浩・茂呂徹	
4.	屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討……………	47
	茂呂徹・金野智浩	
5.	マウス骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討……………	61
	石原一彦・高取吉雄	
6.	椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討……………	71
	川口浩・三浦俊樹	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表……………	89
IV.	研究成果の刊行物・別刷……………	93

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

新しいマテリアル創製を基盤とする運動器疾患治療法の開発

研究代表者 川口浩（東京大学医学部附属病院 准教授）

研究要旨：生体適合性高分子材料 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを用いた生体内解離性ハイドロゲル (MPC ポリマーゲル) による新規運動器疾患治療法を開発するため、① MPC ポリマーゲル合成の至適条件の決定、② 変形性関節症 (OA) モデルを用いた関節潤滑機構改善効果の検討、③ 屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討、④ マウス骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討、⑤ ラット脊椎椎弓切除モデルを用いた神経・硬膜外癒着防止効果の検討、を行った。

MPC ポリマーゲル合成の至適条件の決定では、体外排泄を考慮した合成至適条件を検討し、MPC ポリマーとしては分子量 50000 以下、PVA としては低分子量画分を除去した重合度 200 のポリマーを利用して、それぞれ 5 wt% の水溶液を PMBV:PVA=9:5 以上で形成する MPC ポリマーゲルが望ましいことを明らかにした。

変形性関節症 (OA) モデルを用いた関節潤滑機構改善効果の検討では、Ball-on-Flat 型摩擦試験機を用いて、静摩擦係数、動摩擦係数の経時的な検討を行った。この結果、MPC ポリマーゲルの投与により関節面の静摩擦係数、動摩擦係数が、試験開始当初より安定して低値を示すこと、これらの摩擦係数の改善効果はヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液との混合によっても改善することを明らかにした。

屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討では、昨年度確立したウサギ趾腱損傷モデルの評価系を使用し、MPC ポリマーゲルが、創傷治癒過程の最初の 3 週間術野にとどまり、治癒を妨げることなく癒着を防止すること、ゲルが解離した後も新たな癒着が形成されることなく、損傷部の治癒もはかれることを明らかにした。

マウス骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討では、昨年度確立した大腿骨骨折モデルの評価系を使用し、MPC ポリマーゲルが接合した骨組織の治癒を阻害することなく、効果的に骨折部周囲の癒着を防ぐことを明らかにした。

椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討では、昨年度に確立したラット脊椎硬膜外癒着モデルを使用し、MPC ポリマーゲルは脊椎硬膜周囲の癒着形成を抑制し、癒着を防止すること、ラットの神経を傷害しないこと、を明らかにした。

以上の研究成果は、新しいマテリアル創製を基盤とする運動器疾患治療法を開発を推進しうるものであり、MPC ポリマーゲルの臨床応用が期待できる内容であった。

## 分担研究者

石原一彦	(東京大学大学院工学系研究科 教授)
高取吉雄	(東京大学大学院医学系研究科 特任教授)
茂呂徹	(東京大学大学院医学系研究科 特任准教授)
三浦俊樹	(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)

## A. 研究目的

医療の進歩と生活環境基盤の整備により日本人の平均寿命は男性・女性共に世界一となっており、日本は世界に例を見ない高齢社会を迎えている。そして、この結果として、支援や介護を要する高齢者が急激に増加傾向を示してきている。生命活動を維持する臓器のみの機能が保たれていても、運動器による意図的な身体活動が制限されているのであれば QOL を保つことはできず、長寿と QOL の維持・改善の両立が求められている。平成 16 年度の厚生労働省の国民生活調査によると、支援や介護を要する高齢者の中で「関節疾患」・「骨折・転倒」の運動器疾患が原因となる要支援・軽度の要介護高齢者が多くを占めており、運動器疾患対策を充実させれば自立を保てるはずの高齢者が、現実には自立喪失に陥っていることが示されている。この高齢者が自立喪失に陥っていく過程は二分される。一つは、変形性関節症 (OA) 等の慢性疼痛による廃用症候群として徐々に自立喪失に陥る例、もう一つは骨折等の外傷や手術、その後の関節拘縮・組織癒着により急激に自立喪失に陥る例である。そこで我々はこの問題の解決のための新規治療法として、優れた生体適合性と潤滑特性を發揮する高分子材料・2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を用いた生体内解離性ハイドロゲル (MPC ポリマ

ーゲル) を創出した。これは、MPC とブチルメタクリレート、ビニルフェニルボロン酸の共重合体を組み合わせたもので、1) 患部・術野にあわせて瞬時に成型できること、2) ナノ単位の小孔を有する三次元構造からなり液性因子の透過を妨げないこと、3) 表面に細胞の接着が起きないため癒着する可能性が少ないこと、4) 生体の異物反応を惹起しないこと、5) 潤滑性に優れること、6) 生体内の解離速度を制御可能であること、が判明している。

本研究の目的は、MPC ポリマーゲルを変形性関節症、骨折後の関節拘縮、外傷・手術後の組織癒着の治療法として臨床応用するために必要な基礎的検討を完成させることである。この目的で今年度は MPC ポリマーゲルの至適合成条件を検索するとともに、関節機能改善効果、組織癒着防止効果、関節拘縮防止効果、神経・硬膜外癒着防止効果、の検討を行った。

## B. 研究方法

### ① MPC ポリマーゲル合成の至適条件の決定

(分担研究者 石原一彦、三浦俊樹)

#### 1. ポリマー分子構造の規格化

##### 1) 分子量分画を規定した低分子量 MPC ポリマーの合成

透析法および限外ろ過法を適用し、MPC ポリマーの分子量を明確

に規格化した。このポリマーを利用し、a) 効率的な固化・成形、b) 有効な粘弾性、c) 適切な解離速度、d) 周囲組織からの液性因子の効率的な供給、を獲得する分子構造を決定した。

## 2) ポリビニルアルコールの分子量制御

重合度 200 のポリビニルアルコール(PVA200)を要素とした MPC ポリマー-ハイドロゲルの形成条件を検討し、これに成功した。

## 2. 蛍光分子標識型 MPC ポリマーの合成

### 1) 蛍光標識した MPC ポリマーの合成と体外排泄試験

蛍光性モノマーを組み込んだ水溶性 MPC ポリマーを合成した。合成した蛍光性ポリマーをラット美静脈から単回投与し、経時的に尿中の蛍光を測定した。

### ② 変形性関節症 (OA) モデルを用いた関節潤滑機構改善効果の検討 (分担研究者 川口浩、茂呂徹)

#### 1. 摩擦試験

MPC ポリマーもしくはヒアルロン酸ナトリウム (HA) を添加した潤滑液を用いたときの、静摩擦係数、動摩擦係数について、Ball-on-Flat 型摩擦試験機 (Tribostation 32, 新東科学 (株)) により評価した (図 2)。すべり速度 50 mm/min、すべり距離 25 mm、荷重 0.98 N、運動周波数は 1 Hz とし、潤滑液には蒸留水 (室温) を用いた。また、Ball にはコバルトクロム (Co-Cr) 合金、Flat にはシリコン系ウレタン (Silicone polyether urethane) を用いた。使用した潤滑液を下記の表 1 に示す。蒸留水、MPC 単剤、ヒアルロン酸ナ

トリウム (HA) 単剤、MPC とヒアルロン酸ナトリウム (HA) の混合液、昨年度作成した MPC とヒアルロン酸ナトリウム (HA) の共重合体について、濃度の条件を変えて使用した。摩擦係数は、摺動回数 100 回時点の値を求めた。

## 2. 摩擦係数の経時的な変化の検討

上記 1) および昨年までの研究結果に基づき、蒸留水、1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液、2% MPC 水溶液、2% MPC+1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 混合液の 4 群で、Ball-on-Flat 型摩擦試験機を用い、静摩擦係数、動摩擦係数を計測した。

試験条件は 1) と同様とし、1000 サイクルごとに 10000 サイクルまで静摩擦係数、動摩擦係数を計測し、比較検討した。

### ③ 屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討

(分担研究者 川口浩、三浦俊樹)

#### 1. ウサギ趾腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果の経時的検討

- 1) 麻酔・前処置・体位：筋注麻酔を行い、抗生剤を皮下注射し、ウサギを腹臥位とした。
- 2) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に右足第 2 趾および第 4 趾を皮膚切開後、腱鞘を切除した。
- 3) 趾屈筋腱の損傷・縫合：趾屈筋腱を剪刀にて切断した。Kessler 法にて深趾屈筋腱をコア縫合し、周囲縫合を追加した。
- 4) MPC ポリマーゲルの局所投与：ウサギを無作為に 2 群に分類し、5.0% PMBV、2.5% PVA の水溶液から生成される MPC ポリマーゲルまたは対照となる蒸留水の術野への局所投与 (100  $\mu$ L) を行った。

- 5) 閉創：創内を生理食塩水にて洗浄後、皮膚縫合し、閉創した。
- 6) ギプス固定・覚醒：閉創後、右後肢をギプス固定した上で麻酔からの覚醒を待ち、以後はケージ内で自由に運動させた。
- 7) 腱癒着の評価：術後 1、3、6 週で、腱癒着状態を以下の i)-iii)の方法で評価した。

- i) 肉眼的評価：癒着形成の程度を、腱周囲の線維性癒着組織のみ残存させて定性的に評価し、さらに、腱の遊離に鋭的切離が必要になる区画が全 40 区画に占める割合 (%) を癒着率として定量的に評価した。
- ii) 組織学的評価：ウサギの第 2 趾にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した。癒着グレードを使用し、腱周囲の癒着の所見を重症度に従って分類した。
- iii) 生体力学的評価：第 4 趾の趾屈曲仕事量をレオメーターシステムにて測定し、組織癒着の指標として統計学的に検討した。

## 2. ウサギ趾腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織修復への影響についての経時的検討

上記 1 と同様の実験操作を行い、術後 1、3、6 週で、術後の腱組織の修復の状態を以下の i)-ii)の方法で評価することとした。

- i) 組織学的評価：ウサギの第 2 趾にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した。炎症グレードを使用し、腱周囲の炎症の所見を重症度に従って分類した。
- ii) 生体力学的評価；腱最大破断張力をレオメーターシステムにて組織修復の指標として測定し、統計学的に検討した。

## ④ 骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討

(分担研究者 石原一彦、高取吉雄)

1. マウス大腿骨骨折モデルにおける MPC ポリマーゲルの関節拘縮防止効果の検討 (組織所見)
  - 1) 麻酔・前処置・体位・皮切：腹腔内麻酔を行い、右大腿部を消毒後、マウスを左側臥位とし、大腿骨直上を皮膚切開した。
  - 2) 大腿骨の全周性剥離：右大腿骨骨幹部を全長に渡り全周性に剥離し、骨と筋肉を分離した。
  - 3) 大腿骨の骨折操作：電動ボーンソーを使用して、骨幹部中央にて大腿骨を骨折した。
  - 4) 骨折部の内固定：22G スパイナル針の内針を髓内釘として骨折部を内固定した。
  - 5) MPC ポリマーゲルの滴下・閉創：創内を生理食塩水にて洗浄後、MPC ポリマーゲル (PMBV:PVA[%]=5.0:2.5) を 200  $\mu$ l 滴下し、骨折部を含む大腿骨周囲を被覆し、対照群では生理食塩水 200  $\mu$ l を創内に滴下した。6-0 ナイロン糸にて皮膚縫合し、閉創した。
  - 6) 覚醒・運動：麻酔からの覚醒後はケージ内で自由に運動させた。
  - 7) 骨折部周囲の癒着評価：術後 3 週で、周囲の筋肉を含めて大腿骨を組織標本とし、Hematoxylin および Eosin (H-E) にて染色した。顕微鏡にて観察し、骨折部と周囲の筋肉との癒着状態を評価した。合わせて骨癒合の状態も観察した。
2. マウス大腿骨骨折モデルにおける MPC ポリマーゲルの骨癒合への影響についての検討 (骨塩量所見)
 

上記 1-6 まで行い、術後 1・3・6

週で、骨折部の骨塩量変化を術前の骨塩量に対する割合 (%) として計算し、骨癒合状態を評価した。

## ⑤ 椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討

(分担研究者 石原一彦、高取吉雄)

### 1) ラット脊椎硬膜外癒着モデルの作成

- a) 麻酔・体位：腹腔内麻酔および局所麻酔後、ラットを腹臥位とした。
- b) 腰椎椎弓切除：背側正中切開をおき、第1腰椎 (L1) から第4腰椎 (L4) までの棘突起および椎弓を展開した。次に手術用顕微鏡下において L1~L4 の椎弓切除を行い、硬膜背側を展開した。
- c) 硬膜周囲の処置：硬膜側面の剥離操作を実施し、硬膜表面の血管をバイポーラメスで焼灼した。
- d) 閉創：止血を確認した後、創内を洗浄、皮膚を縫合し、閉創した。
- e) 術後処置：手術後はケージ内で自由に運動させた。

### 2) MPC ポリマーゲルの被覆による硬膜周囲の癒着防止効果についての検討

1) で確立したラット脊椎硬膜外癒着モデルを使用して、実験動物を2群に分け、1群は MPC ゲル 1ml を硬膜周囲に注入し、他群は生理食塩水を硬膜周囲に注入した。2群に分けた実験動物をいずれも、術後6週、8週の時点で、術後の硬膜周囲組織の癒着の状態を以下の3)~6) で評価した。

### 3) 硬膜周囲癒着の肉眼的評価

硬膜周囲の癒着の程度を肉眼所見で分類した。Grade0(癒着なし)、1(弱い引っ張り力ではがれる)、2(中等度から強度の引っ張り力で剥離でき

る)、3(鋭的な切除でのみ剥離できる) の4段階評価を行った。

### 4) 硬膜周囲の組織学的評価

摘出した脊椎および硬膜から組織切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色によって組織学的に観察した。

### 5) 神経学的評価

癒着防止材が脊髄・硬膜の治癒を妨げず、神経機能に障害を与えないことを確認するため、神経学的評価を行った。評価基準には、BBB score を使用した。

### 6) 硬膜周囲癒着の力学的評価

硬膜および脊椎を周囲組織から切離し、レオメーターシステムを用い、椎体および硬膜管を把持し、遠位方向へ硬膜と椎体とが破断するまで牽引する。この際の最大破断張力を癒着程度の指標として測定し、統計学的解析を実施した。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### ① MPC ポリマーゲル合成の至適条件の決定

#### 1. ポリマー分子構造の規格化

##### 1) MPC ポリマーの合成

MPC ポリマーの分子量は合成時に使用する重合開始剤の種類に依存して制御することができた。生体外排泄性を考慮した MPC ポリマーゲルを設計するために、ポリマーの分子量分画を

透析と限外ろ過により実施した。これにより  $10000 < M_w < 50000$  の MPC ポリマーを得た。<sup>1</sup>H-NMR 測定に基づく構造解析の結果、重合時の仕込みモノマー組成通り MPC/BMA/VPBA=60/30/10 (mol%) または 50/30/20 (mol%) であることを確認した。

### 2) ゲル調製の至適条件の決定

重合度の異なるポリビニルアルコールを調製した。体外排泄を考慮して最も分子量の小さい PVA200 と PMBV 系ポリマーとのゲル化を実現するために、PVA200 の低分子量画分を除去するために限外ろ過法を適用した。低分子量画分を除去した PVA200 を用いた MPC ポリマーゲル形成能について検討した。その結果、5 wt% の PMBV と 5 wt% の PVA200 とを等量で混和した。その結果、PVA200 からなる MPC ポリマーゲルの創製ができた。

### 3) 蛍光分子標識型 MPC ポリマーの合成

MPC ポリマーの体外排泄性について検討した。体外排泄性を評価する際に、MPC ポリマーへの蛍光標識を必要とした。そこで、側鎖にローダミン骨格を有するモノマーを成分に加えた蛍光性 MPC ポリマーを合成した。合成した MPC ポリマーをラットに静注後、経時的に尿中への排泄を確認することができた。本年度の研究により、MPC ポリマーとしては分子量 50000 以下、PVA としては低分子量画分を除去した重合度 200 のポリマーを利用して、それぞれ 5 wt% の水溶液を PMBV:PVA=9:5 以上で形成する MPC ポリマーゲルが望ましいと考えられた。

## ② 変形性関節症 (OA) モデルを用い

## た関節潤滑機構改善効果の検討

### 1. 摩擦試験

蒸留水の静摩擦係数は 1.635 だったが、1%、2% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液ではそれぞれ 1.244、0.794 と、期待したほど摩擦係数は改善しなかった。これに対し、1%、2% MPC 水溶液の摩擦係数はそれぞれ 0.615、0.376 と改善がみられた。さらにこれらを混合した際の摩擦係数を観察すると、1% MPC 水溶液、2% MPC+1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 混合液の摩擦係数がそれぞれ 0.220、0.310 と、著大な改善を示した。

これらの傾向は、動摩擦係数でも同様であった。つまり、蒸留水の静摩擦係数は 1.675 だったが、1%、2% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液ではそれぞれ 1.142、0.665 と、摩擦係数の改善は軽度であった。これに対し、1%、2% MPC 水溶液の摩擦係数はそれぞれ 0.515、0.285 と改善がみられた。さらにこれらを混合した際の摩擦係数を観察すると、1% MPC 水溶液、2% MPC+1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 混合液の摩擦係数がそれぞれ 0.081、0.168 と、著大な改善を示した。

以上の研究結果を鑑み、蒸留水、1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液、1% MPC 水溶液、2% MPC+1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 混合液の 4 群で、下記 2) において経時的な摩擦係数を計測することとした。

### 2. 摩擦係数の経時的な変化の検討

2% MPC 水溶液、2% MPC+1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 混合液の 2 群では 1000 万サイクル時の摩擦係数が 0.311、0.296、5000 万サイクルで 0.254、0.270、10000 万サイクルで 0.251、0.257 と、経時的に各タイミングで安定して効果を発揮した。



動摩擦係数においても、静摩擦係数と同じ傾向の結果が見られた。つまり、2%MPC水溶液、2%MPC+1%ヒアルロン酸ナトリウム(HA)混合液の2群では1000万サイクル時の摩擦係数が0.177、0.139、5000万サイクルで0.108、0.118、10000万サイクルで0.093、0.113と、経時的に各タイミングで安定して効果を発揮した。

### ③ 屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討

#### 1. ウサギ趾腱損傷モデルにおけるMPCポリマーゲルの組織癒着防止効果の経時的検討

肉眼所見では、対照群において、術後1週では線維性癒着の形成が乏しかったが、術後3週以降は線維性の癒着が高度であった。一方、MPC群では術後1週以降、線維性の癒着が少なかった。癒着率は、対照群(n=5)と比較し、MPC群(n=5)では低値をとり、特に術後3週では有意に低値であった。

組織所見では、対照群では、術後1週から癒着形成が出現し、以後も癒着が増強していくことが観察された。一方、MPC群では、MPCポリマーゲルが術後1、3週の時点で残存し、術後6週では解離して消失することが観察され、いずれの時点においても、明らかな癒着形成は観察されなかった。癒着グレード(各群n=5)は、観察期間を通してMPC群で低値をとり、特に術後3、6週において有意に低値であった。

生体力学所見では、趾屈曲仕事量(各群n=10)は、術後3週において、MPC群で有意に低値であり、6週でも低下がみられた。

#### 2. ウサギ趾腱損傷モデルにおけるMPCポリマーゲルの組織修復への影響についての経時的検討

組織所見では、白血球の浸潤に関しては観察期間を通して両群間で明らかな差異はなく、MPC群で炎症反応の増強はみられなかった。炎症グレード(各群n=5)は、観察期間を通して両群間で有意な差はみられなかった。

生体力学所見では、腱最大腱破断張力(各群n=7)は、術後3週までは両群間で有意な差はみられず、6週においてはMPC群でむしろ有意に増強していた。

#### ④ 骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討

(分担研究者 石原一彦、高取吉雄)

#### 1. マウス大腿骨骨折モデルにおけるMPCポリマーゲルの関節拘縮防止効果の検討(組織所見)

大腿骨を周囲の筋肉とともにHE染色した組織所見では、術後3週での対照群において、骨折部と周囲筋肉との間隙が見られず癒着が高度であった。一方、MPC群では骨折部と周囲筋肉との境界に間隙が見られ、癒着が抑制されていた。また、ゲルの残存は確認できなかった。また、両群ともに骨折部の離開はなく、骨癒合は同程度に進行していた。

#### 2. マウス大腿骨骨折モデルにおけるMPCポリマーゲルの骨癒合への影響についての検討(骨塩量所見)

骨塩量の変化(各群n=3)は、術後1・3・6週のすべてにおいて両群間で有意な差はみられず、骨癒合の過程が同程度であった。

## ⑤ 椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討

### 1) ラット脊椎硬膜外癒着モデルの作成

麻酔死例はなく覚醒も安定しており、十分な麻酔深度が得られていた。出血コントロールも良好であり、椎弓切除や硬膜の剥離操作において硬膜および脊髄神経の肉眼的損傷はなかった。

### 2) 硬膜周囲癒着の肉眼的評価

コントロール群において、術後6週および8週の時点において、硬膜周囲の癒着がみられ、鈍的剥離のみでは硬膜を周囲組織から遊離させることは困難で、剪刀による鋭的切離を必要とした。癒着の程度が比較的軽度であったものもあったが全例で何らかの癒着が確認できた。

MPC群においても全例で何らかの癒着がみられたが、その程度はコントロール群と比較してやや軽度であった。

### 3) 硬膜周囲の組織学的評価

コントロール群において、硬膜周囲の癒着および脊柱管の圧迫所見が見られた。椎弓切除を行った硬膜背側に肉芽組織が増生し脊柱管は圧排され扁平化していた。

MPC群では硬膜周囲の癒着および癒痕形成は存在するものの、その層は薄く組織内に多数の空胞形成がみられ、脊柱管の圧排はなかった。

硬膜の損傷・硬膜周囲組織の異常所見・創部感染等は特になく、MPCポリマーゲルの残存はなかった。

### 4) 神経学的評価

MPCポリマー群およびコントロール群の両群においていずれも、BBB scoreは21点であり神経障害は見られ

なかった。

### 5) 硬膜周囲癒着の力学的評価

コントロール群およびMPC群の両群において、椎体と硬膜管との間の癒着はほとんどなく、最大破断強度は、両側の神経根の引き抜き強度とほぼ同等の強度であった。次に背側の軟部組織と硬膜とを把持して同様の牽引試験を行ったが、背側の軟部組織の強度が牽引検査に耐えうるほどではなく、容易に破損を生じたため、正確な最大破断強度を得られることはできなかった。

## D. 考察

分担研究者の石原らが開発したMPCポリマーは、生体細胞膜と同様のホスホリルコリン機を有するため、生体内で異物としての認識を受けず、優れた生体適合性を発揮する。また、MPCポリマー表面ではタンパクの吸着、細胞接着、血栓形成が抑制されることが明らかとなっており、様々な医療材料への応用研究が行われており、その一部は既に実用化されている。近年ではMPCポリマーを用いたわが国独自の人工心臓、人工股関節の治験が国内で行われている（人工股関節の治験は分担研究者の高取、茂呂が担当）。今回の新規運動器疾患治療法の有効性が明らかにできた場合、次の目的は実用化ということになるが、主任・分担研究者らはこれまでのMPCポリマーを応用した医療機器の研究開発を通し、厚生労働省医薬審発第0213001号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」およびISO 10993に準拠して、生体内安全性試験、体内代謝動態の検討を終えている。MPCポリマーを用いたクラスⅢの材料（カ

テーテル等) が認可を受け実用化されていることと考え合わせると、速やかな実用化が期待できる。

本研究の目的は、MPC ポリマーゲルを運動器疾患の革新的な治療法として臨床応用するために必要な基礎的検討を完成させることである。この目的で今年度は MPC ポリマーゲルの至適合成条件を検索するとともに、関節機能改善効果、組織癒着防止効果の検討を行った。

MPC ポリマーゲルの至適合成条件の検討では、まずポリマー分子構造の規格化を行った。この結果、MPC ポリマーの分子量は合成時に使用する重合開始剤の種類に依存して制御することができた。また、生体外排泄性を考慮した MPC ポリマーゲルを設計するための検討を行い、重合時の仕込みモノマー組成通り MPC /BMA /VPBA= 60 /30 /10 (mol%) または 50/30/20 (mol%) であることを確認した。さらに蛍光分子標識型 MPC ポリマーを用いて MPC ポリマーの体外排泄性について検討した。本年度の研究により、MPC ポリマーとしては分子量 50000 以下、PVA としては低分子量画分を除去した重合度 200 のポリマーを利用して、それぞれ 5 wt% の水溶液を PMBV:PVA=9:5 以上で形成する MPC ポリマーゲルが望ましいと考えられた。

関節機能改善効果に関する検討では、Ball-on-Flat 型摩擦試験機を用い静摩擦係数、動摩擦係数の経時的な変化を検討した。単剤を投与した場合の摩擦係数は、静摩擦係数、動摩擦係数とも、MPC ポリマー水溶液 < ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液 < 蒸留水の順に改善がみられた。また MPC ポリマー水溶液にヒアルロン酸ナトリウム (HA) 水溶液を混合すると、そ

れぞれ単剤の場合と比較して摩擦係数の改善がみられた。昨年度までに行った、C57Black/6J マウスを用いマウス変形性関節症 (OA) モデルを用いた関節潤滑効果の検討でも、2% MPC+1% ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 混合液を関節内投与した群で関節の潤滑機構の改善と関節軟骨の保護効果がみられており、今年度の研究成果はこの結果を強く支持するものであった。

屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討では、昨年度確立したウサギ趾腱損傷モデルを使用し、癒着率・癒着グレード・趾屈曲仕事量による組織癒着の評価と炎症グレード・腱最大破断張力による組織修復への影響の評価を経時的・定量的に行った。この結果、MPC ポリマーゲルが、創傷治癒過程の最初の 3 週間術野にとどまり、治癒を妨げることなく癒着を防止すること、ゲルが解離した後も新たな癒着が形成されることなく、損傷部の治癒もはかれること、が明らかとなり、腱をはじめとした組織癒着形成を防止する上で、理想的な材料になり得ると考えられた。

マウス骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討では、昨年度確立したマウス大腿骨骨折モデルを使用し、骨折部の組織所見での骨折部の癒着による関節拘縮の定性的評価と骨塩量による骨癒合の定量的評価を行った。この結果、接合した骨組織の治癒を阻害することなく、効果的に骨折部周囲の癒着を防ぐことが明らかとなり、極めて独創的かつ画期的な関節拘縮防止策の実現が期待できた。

椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討では、昨年度に確立したラット脊椎硬膜外癒着モデルを使用し、MPC ポリマーゲルの被覆に

よる硬膜周囲の癒着防止効果についての実験を行った。本研究の結果から、MPC ポリマーゲルは脊椎硬膜周囲の癒着形成を抑制し、癒着を防止することが示唆された。また、ラットの神経を傷害する可能性を示唆する所見は見られなかった。しかしレオメーターシステムを使用した硬膜—椎体破断張力の測定においては有意な差はみられず、これは測定方法に限界があるためと考えられた。

本研究開発によりこれらの新規運動器疾患の治療法の有効性が証明できれば、高齢者の支援や介護（自立喪失）の主因となる運動器疾患の革新的な治療法となることは確実であり、高齢者の QOL の維持・改善とともに支援介護費用までも含めた医療費の削減に多大な貢献ができる。また、これらの運動器疾患は高齢者のみならず、世界中の中壮年者、関節リウマチ患者においても深刻な疾患となっており、新規治療法の開発は労働力という社会資本の確保、当該分野での国際競争力の獲得にも多大な貢献が期待できる。

#### E. 結論

今年度の研究により、MPC ポリマーゲルの至適合成条件を確立するとともに、関節機能改善効果、組織癒着防止効果、関節拘縮防止効果、神経・硬膜外癒着防止効果を確認することができた。以上の成果は、新しいマテリアル創製を基盤とする運動器疾患治療法の開発を推進しうるものであった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Higashikawa A, Saito T, Ikeda T, Kamekura S, Kawamura N, Kan A, Oshima Y, Ohba S, Ogata N, Takeshita K, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Identification of the core element responsive to runt-related transcription factor 2 in the promoter of human type x collagen gene. *Arthritis Rheum* 60: 166-178, 2009.
- 2) Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Ohba S, Kawamura N, Ogasawara T, Kawasaki Y, Saito T, Yano F, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: C/EBP  $\beta$  promotes transition from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes through transactivation of p57<sup>Kip2</sup>. *PLoS ONE* 4: e4543, 2009.
- 3) Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: A large-scale population-based study. *Arthritis Rheum* 61: 779-786, 2009.
- 4) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kinoshita H, Yoshida M, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T: Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?:

- The Miyama study. *Osteoporosis Int* 20: 999–1008, 2009.
- 5) Ushita M, Saito T, Ikeda T, Yano F, Higashikawa A, Ogata N, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: Transcriptional induction of SOX9 by NF- $\kappa$ B family member RelA in chondrogenic cells. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 1065–1075, 2009.
  - 6) Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis* 68: 1401–1406, 2009.
  - 7) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Yoshida H, Suzuki T, Yamamoto S, Ishibashi H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 27: 620–628, 2009
  - 8) Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 1137–1143, 2009.
  - 9) Kan A, Ikeda T, Saito T, Yano F, Fukai A, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Screening of chondrogenic factors by a real-time fluorescence monitoring cell line ATDC5-C2ER: Identification of sorting nexin 19 as a novel factor. *Arthritis Rheum* 60: 3314–3323, 2009.
  - 10) Oka H, Akune T, Muraki S, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Low dietary vitamin K intake is associated with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci* 14: 687–692, 2009.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Choi J, Konno T, Takai M, and Ishihara K: Smart controlled preparation of multilayered hydrogel for releasing bioactive molecules. *Current Applied Physics* 9(4): 259–262, 2009.
- 15) Shimizu T, Konno T, Takai M and Ishihara K: Super-hydrophilic silicone hydrogels composed of interpenetrating polymer networks with phospholipid polymer. *Trans. Mater. Res. Soc* 34(2): 193–196, 2009.
- 16) Choi J, Konno T, Takai M, and Ishihara K: Controlled drug release from multilayered phospholipid polymer hydrogel on titanium alloy surface. *Biomaterials* 30(28): 5201–5208, 2009.
- 17) Jang K, Sato K, Konno K, Ishihara K, and Kitamori T: Surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine coupled to a photolabile linker for cell micropatterning. *Biomaterials* 30(7): 1413–1420, 2009.
- 18) Xu Y, Takai M, Ishihara K: Suppression of Protein Adsorption on a Charged Phospholipid Polymer Interface. *Biomacromolecules* 10(2): 267–274, 2009.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Ishiyama N, Moro T, Ishihara K, Ohe T, Miura T, Konno T, Ohyama T, Kimura M, Kyomoto M, Nakamura K, Kawaguchi H: The prevention of peritendinous adhesions by a phospholipid polymer hydrogel formed in situ by spontaneous intermolecular interactions. *Biomaterials* 31: 4009-4016, 2010.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Ishiyama N, Moro T, Ishihara K, Ohe T, Miura T, Konno T, Ohyama T, Yoshikawa M, Kyomoto M, Nakamura K, Kawaguchi H: Reduction of peritendinous adhesions by hydrogel containing biocompatible phospholipid polymer MPC for tendon repair. *J Bone Joint Surg Am* (in press).
- 29) 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).
- 30) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T: Cohort profile: Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study. *Int J Epidemiol* (in press).

- 31) Fukai A, Kawamura N, Saito T, Oshima Y, Ikeda T, Kugimiya F, Higashikawa H, Yano F, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in chondrocytes controls cartilage calcification during endochondral ossification under physiological and pathological conditions. *Arthritis Rheum* (in press).
- 32) Itoh S, Miura T, Oka H, Nakagawa T, Nakamura K: Reproducibility of measurements of thumb abduction. *Hand Surg* (in press).
- 33) Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Hirata M, Miura T, Saito T, Nakamura K, Chung U, Ogata N: Mechanisms Underlying Catabolic and Anabolic Functions of Parathyroid Hormone on Bone by Combination of Culture Systems of Mouse Cells. *J Cell Biochem* (in press).
- 34) Morizaki Y, Miura T: Unusual pattern of dislocation of the trapeziometacarpal joint with avulsion fracture of the trapezium. *Hand Surg* (in press).
- 35) Miura T, Tokuyama N, Ohya J: Spontaneous rupture of the flexor digitorum superficialis tendon of the little finger with aplasia of the flexor digitorum profundus tendon. *J Hand Surg Eur* (in press).
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 川口浩: 線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) と骨折治癒. *CLINICAL CALCIUM* (特集: 骨折とその治癒機転) 19(5): 653-659, 2009.
- 43) 川口浩: インスリン・IGF と骨. *CLINICAL CALCIUM* (特集: ホルモンと骨粗鬆症 UPDATE) 19(7): 1015-1025, 2009.
- 44) 三浦俊樹, 森崎裕, 伊藤祥三, 大数加光治, 石山典幸: 母指CM関節症における骨関節形態変化. *日本手の外科学会雑誌* 26(2): 1001-1004, 2009.
- 45) 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) 石山典幸, 茂呂徹, 三浦俊樹, 大江隆史, 川口浩: 生体内解離性ポリマーゲルの腱癒着防止効果に対する組織学的・分子生物学的検討. 第52回日本手の外科学会学術集会, 東京, 2009. 4. 16-17.
- 2) 三浦俊樹, 森崎裕, 大数加光治, 中村耕三: 母指CM関節の形態変化. 第52回日本手の外科学会学術集会, 東京, 2009. 4. 16-17.
- 3) 川崎洋介, 釘宮典孝, 筑田博隆, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: cGKIIはGSK3 $\beta$ をリン酸化することによって軟骨細胞の肥大分化を制御する(学会奨励賞受賞講演). 第82回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 4) 岡敬之, 阿久根徹, 村木重之, 吉村典子, 中村耕三, 川口浩: X線画像における変形性膝関節症患者の外側関節裂隙狭小は膝痛増悪を予見する - Osteoarthritis Initiative (OAI) Database 解析 -. 第82回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 5) 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82回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 6) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 変形性膝関節症のX線学的重症度と膝症状および下肢機能との関連 - ROADプロジェクト-. 第82回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 7) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 腰椎圧迫骨折や変形性関節症は、高齢者のQOLに対して脳梗塞や心疾患と同程度の強い影響がある - ROADプロジェクト -. 第82回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 $\beta$ 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.
- 12) 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.
- 13) 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:  $\beta$  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.
  - 14) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 腰椎圧迫骨折および変形性関節症の健康関連 QOL への影響 - the ROAD study -. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
  - 15) 深井厚, 河村直洋, 斎藤琢, 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: 軟骨細胞の Akt1 はピロリン酸産生分子を抑制することによって生理的・病的な軟骨石灰化を促進する. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
  - 16) 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- $\kappa$ 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.
  - 17) 岡敬之, 阿久根徹, 村木重之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: X 線学的変形性膝関節症の重症度定量化と自動診断に関する検討 - ROAD (Research on osteoarthritis against disability) プロジェクト. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
  - 18) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 腰痛と変形性膝関節症との関連および運動機能への影響: The ROAD (Research on osteoarthritis against disability) Study. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
  - 19) 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.
  - 20) 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- $\kappa$ 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.
  - 21) 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.
  - 22) 平田真, 釘宮典孝, 斎藤琢, 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.
  - 23) 岡敬之, 阿久根徹, 村木重之, 吉村典子, 中村耕三, 川口浩: 変形性膝関節症患者の疼痛増悪予測因

- 子に関する X 線学的検討 - Osteoarthritis Initiative (OAI) データベース解析. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 24) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、金野智浩、古河美都奈、大山但、石原一彦、中村耕三、川口浩：生体内解離性ハイドロゲルのウサギ指屈筋腱損傷モデルにおける組織癒着防止効果. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 25) 深井厚、河村直洋、斎藤琢、緒方直史、鄭雄一、中村耕三、川口浩：軟骨細胞の Akt1 シグナルはピロリン酸産生分子を抑制することによって生理的・病的な軟骨石灰化を促進する. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 26) 星和人、浅輪幸世、高戸毅、中川匠、中村耕三、川口浩：脱分化に伴うヒト軟骨細胞の表面マーカー変化の解析と再生医療における細胞品質管理への応用. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 27) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、金野智浩、古河美都奈、大山但、中村耕三、川口浩、石原一彦：生体内解離性ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果に関する経時的検討. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009. 11. 16-17.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 福栄晟、金野智浩、石原一彦：可逆形成-自発解離型 MPC ポリマーハイドロゲルによる細胞の長期固定化と細胞周期の同調. 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009. 11. 16-17.
- 34) 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.
- 35) 福栄晟、金野智浩、石原一彦：細胞親和性リン脂質ポリマーハイド

ロゲルによる細胞機能の保持. 第19回MRS-J. 横浜, 2009. 12. 9.

- 36) 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.
- 37) 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) 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.
- 2) Ishihara K, Matsuno R, Konno T, Takai M, and Asanuma Y: Antithrombogenic Polymer Alloy with Well-defined Block-type Phospholipid Polymer and Segmented Polyurethane for Cardiovascular Medical Devices. 2nd Asian Congress of Biomaterials. Singapore, Singapore, 2009. 6. 26.
- 3) Ishihara K, Goto Y, Matsuno R, Konno T, Takai M: Novel stable fluorescence nanoparticles covered with biocompatible phospholipid polymers and

specific biomolecules. Controlled Release Society Annual Meeting. Copenhagen, 2009. 7. 21.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Hirata M, Kugimiya F, Fukai A,