

- 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.
- 8) 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.
- 9) Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Automated quantification and diagnosis of the knee on plain radiographs: The ROAD study. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montreal, Canada, 2009. 9.10-13.
- 10) Yano F, Ikeda T, Saito T, Ogata N, Hojo H, Kimura A, Takeda S, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: A novel 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, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 11) 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 α during skeletal growth and osteoarthritis progression. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, 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, Colorado, 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, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 14) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, and

- Akune T: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with mild cognitive impairment: The ROAD (Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability) study. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 15) Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with vertebral fracture, knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and other chronic diseases as well as low back pain and knee pain in a population-based cohort study in Japan: The ROAD study. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 16) 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.
- 17) Ishihara K, Konno T: Control of ES Cell Functions in Biocompatible Reversible Hydrogel System. 2009 Asia Conference for Biomaterials & Stem Cell Techniques. Taiwan, 2009. 9. 21.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T: Biocompatible MPC polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing the healing. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.
- 21) Fukai A, Kawamura N, Saito T, Oshima Y, Ikeda T, Yano F, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Akt1 in chondrocytes controls cartilage calcification during skeletal growth and osteophyte formation

in osteoarthritis. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.

- 22) Kawaguchi H, Matsushita T, Oka H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Sato K, Nakamura K: A Randomized, Double-blind, placebo-controlled trial of local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 for tibial shaft fractures. 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（カトレア教育研修講演：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) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願2007-303389 組織癒着および関節拘縮防止材 2007年11月22日出願
- 2) 国際特許PCT/JP2008/71168 組織癒着防止材および関節拘縮防止材 2008年11月14日出願

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

MPCポリマーゲル合成の至適条件の決定
— ポリマー分子構造の規格化 —

研究分担者 石原一彦（東京大学大学院工学系研究科 教授）
三浦俊樹（東京大学医学部附属病院 助教）

研究要旨：本研究の目的は、生体組織との親和性（生体適合性と潤滑特性）に優れる高分子材料（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。本年度は昨年度得られた知見に基づき MPC ポリマーゲルを構成する成分である水溶性 MPC ポリマーの分子組成、分子量を制御パラメーターとし、その分子構造の規格化を行った。また、MPC ポリマーゲルを構成する他成分であるポリビニルアルコール(PVA)の分子量制御について検討した。分子量制御したそれぞれのポリマーによる MPC ポリマーゲル形成特性について検討した。体外排泄時の評価に使用する蛍光性モノマーを組み込んだ MPC ポリマーを合成した。これらの検討の結果、MPC ポリマーの組成、分子量を制御することに成功した。PVA の分子量制御は限外ろ過法の適用により任意に分画することができた。これにより体外排泄の閾値とされる分子量のポリマーから形成する MPC ポリマーゲルの創製に成功した。蛍光性 MPC ポリマーはラット静脈内投与後に体外排泄性を確認することができた。本研究で調製した MPC ポリマーゲルは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事項を満足するものであった。

A. 研究目的

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発揮する高分子材料 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)を一成分とする MPC ポリマ

ーからなる生体内解離性ハイドロゲル（MPC ポリマーゲル）を創出した。

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。このため、今年度は、MPC ポリマーおよびポリビニルアルコールの分子量分布、MPC ポリマーのゲル化特性と生体内からの排泄特性について検討した。

B. 研究方法

1) 分子量分画を規定した低分子量

MPC ポリマーの合成

MPC ポリマーの分子組成、分子量とその分布、疎水性・親水性ユニットの構造を制御して合成した。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検索した。重合開始剤として α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)の他、*t*-ブチルパーオキシネオデカノエート(PBND)を利用した。得られたポリマーの精製はジエチルエーテル/クロロホルム (80/20 by vol.) を貧溶媒とした再沈殿法、透析(分画分子量 3500)、限外ろ過(分画分子量: 10000, 50000) 法により行った。

2) ポリビニルアルコールの分子量制御

重合度の異なるポリビニルアルコール(PVA)を調製した。重合度がそれぞれ 200, 300, 500, 1000, 1500 の PVA に対して、限外ろ過法により一定の分子量画分の PVA を獲得した。限外ろ過膜は分画分子量 5000, 10000, 30000 を使用した。

3) 蛍光分子標識型 MPC ポリマーの合成

MPC ポリマーゲルの生体内での解離後の体外排泄性を検討するため、蛍光性モノマー (Methacryloxyethyl thiocarbamoyl rhodamine B) を組み込んだ蛍光性 MPC ポリマーを合成した。合成した蛍光性 MPC ポリマーをラットに単回静脈内投与 (5mg/kg) し、蛍光光度計を用いて蛍光モノマーユニットに由来する尿中の蛍光を測定した。

C. 研究結果

1) MPC ポリマーの合成

MPC ポリマーの分子組成は親水性モノマーである MPC、疎水性モノマーである *n*-ブチルメタクリレート (BMA)、他のポリオール化合物との架橋構造を形成させるためのビニルフェニルボロン酸(VPBA)を含む MPC ポリマーを合成した。ポリマーの分子量を制御するために、合成時に使用する重合開始剤として AIBN または PBND を用いて合成した。AIBN または PBND を重合開始剤として用いて合成することにより得られた MPC ポリマーは、ともに水溶性ポリマーであることを確認した。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法と限外ろ過法により実施した。これにより $10000 < M_w < 50000$ の MPC ポリマーを得た。¹H-NMR 測定に基づく構造解析の結果、PMBV-AIBN および PMBV-PBND とともに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。

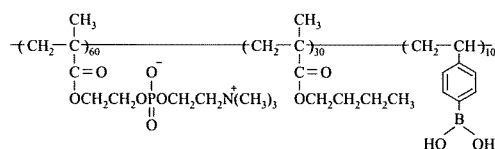


図 1 水溶性 MPC ポリマー(PMBV)の化学構造式

重合度の異なる PVA (重合度 200(PVA200)、重合度 300(PVA300)、重合度 1000(PVA1000)、および重合度 1500(PVA1500)) を調製した。最も分子量の小さい PVA200 と PMBV 系ポリマーとのゲル化は確認することができなかった。原因として PVA の分

子量分布が高範囲にわたっており、低分子量画分が多く含まれているためであることが考えられた。そこで、各種 PVA のうち低分子量画分を除去するために限外ろ過法を適用した。

PMBV と低分子量画分を除去した PVA200 とを室温条件下で混合し、MPC ポリマーゲル形成能について検討した。5 wt% の PMBV と 5 wt% の PVA200 とを等量で混和した。その結果、ポリマー溶液の混合比によってゲル形成に違いが認められ、混合比として PMBV:PVA=9:5 以上でゲル化を認めた (図 2)。

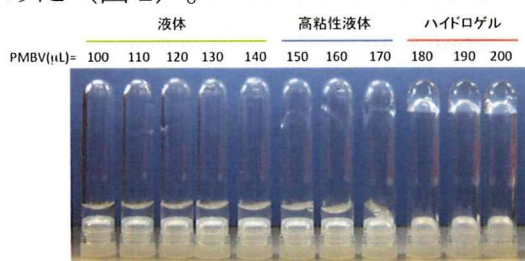


図 2 低分子量画分を除去した PVA200 (5 wt%, 100 μL) に対して、任意の量の PMBV(5wt %) を加えた際の溶液の様子

2) 蛍光分子標識型 MPC ポリマーの合成

側鎖にローダミン骨格を有する蛍光性モノマーを 0.1mol% 含む MPC ポリマーを合成した。精製は再沈殿法および限外ろ過法により行った。これにより、分子量画分の異なる 3 種類の蛍光性 MPC ポリマーを得た。(分子量画分、5000～10000, 10000～50000, 50000 以上)。この蛍光性 MPC ポリマーをラットに単回静脈内投与し、蛍光光度計を用いて尿中の蛍光を測定した。

その結果、5000～10000、10000～50000 および 50000 以上の各画分における投与後 3 日の累積尿中排泄率は投与量の 33.6%、7.1% 及び 4.5% であった

(図 3)。この結果、MPC ポリマーゲルに使用するポリマーの体外排泄性を確認することができた。また排泄性は分子量が小さいほど高くできることが確認された。

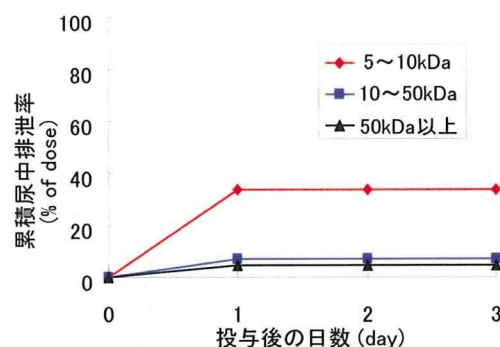


図 3 蛍光分子標識型 MPC ポリマーの体外排泄性

D. 考察

1) 分子量画分を規定した低分子量 MPC ポリマーの合成

当該年度は水溶性 MPC ポリマーの分子設計パラメーターとして組成および分子量に着目した。また、PVA の分子量に着目し、これを規定した PVA を獲得することができた。これにより、MPC ポリマーの分子量制御は重合条件(重合開始剤の種類、濃度)により制御可能であること、さらにその分布については透析法ならびに限外ろ過法によって、より明確に規格化することに成功した。PVA の分子量および分子量分布についても、限外ろ過法の利用によって、低分子量画分を除去することに成功した。MPC ポリマーゲルを創製するにあたり、これらの分子量および分子量分布の影響は顕著であった。本年度の研究により、PVA200 を成分とした MPC ポリマーゲルの創製に成功した。これにより、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項目 (MPC ポリマー組成・MPC ポリマー分子量) の制御、PVA の分子量分布制御を満足したと考えられる。

2) 蛍光分子標識型 MPC ポリマーの合成

当該年度では、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。

E. 結論

当該年度は MPC ポリマーおよび PVA の分子量分布、分子量画分を規定することに集中して研究を実施した。通常のラジカル重合法により獲得できるポリマーに対して、透析法および限外ろ過法を適用することで、一定の画分の分子量のポリマーを得ることができた。得られたポリマーを用いてのゲル化を確認することができた。体外排泄性を評価するための蛍光性 MPC ポリマーを合成した。この MPC ポリマーは分子量によって排泄性に違いを認めることができた。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Xu Y, Takai M, Ishihara K: Suppression of Protein Adsorption on a Charged Phospholipid Polymer Interface. *Biomacromolecules* 10(2): 267-274, 2009.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) Itoh S, Miura T, Oka H, Nakagawa T, Nakamura K: Reproducibility of measurements of thumb abduction. *Hand Surg* (in press).
- 21) 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).
- 22) Morizaki Y, Miura T: Unusual pattern of dislocation of the trapeziometacarpal joint with avulsion fracture of the trapezium. *Hand Surg* (in press).
- 23) 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).
- 24) 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.

- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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) 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.
- 4) 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.
- 5) 齊藤あや, 金野智浩, 伊掛浩輝, 栗田公夫, 石原一彦: フェニルボロン酸基を有する細胞親和性リン脂質ポリマーによる可逆細胞接着表面の創製. 平成21年度繊維学会年次大会, 東京, 2009. 6. 10-13.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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/ ハイドロキシアパタイト複合体の作製. 第19回 MRS-J. 横浜, 2009. 12. 9.
- 15) 豊本泰央, 松野亮介, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦: MPC ポリマー/ 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.
- 16) 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.
- ② 国際学会
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible Poly(MPC) Grafting on the Liner Surface of Artificial Hip Joints Enhances the Wear Resistance Independently of Femoral Head Material. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 4) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Cross-linked brush-like structure of surface-modified layers gives high durability to joint replacement. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 5) 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.
- 6) Ishihara K, Konno T: Control of ES Cell Functions in Biocompatible Reversible Hydrogel System. 2009 Asia Conference for Biomaterials & Stem Cell Techniques. Taiwan, 2009. 9. 21.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T: Biocompatible MPC polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing the healing. 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 特願2007-303389 組織癒着および関節拘縮防止材 2007年11月22日出願
- 2) 国際特許PCT/JP2008/71168 組織癒着防止材および関節拘縮防止材 2008年11月14日出願

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

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検討

研究分担者 川口 浩（東京大学医学部附属病院 准教授）
茂呂 徹（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）

研究要旨：我々は、超高齢社会へと向かう社会情勢を鑑み、高齢者の自立喪失の原因となる運動器疾患の克服を目指し、優れた生体適合性と潤滑特性を発揮するリン脂質材料・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。

関節軟骨表面にナノメートル単位のリン脂質層があり、軟骨表面の保護と関節の潤滑機構の改善に寄与することに着目し、生体内で安全かつ安定に長期間効果を発揮するリン脂質を投与すれば関節機能を改善できると考え、この新しいマテリアルを関節内投与剤として臨床応用するための基礎検討を行った。

今年度の研究では、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。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が明らかになった。

以上の結果は、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り、MPC ポリマーゲルの関節機能改善剤としての臨床応用が期待できる。

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は世界に例を見ない高齢社会となったが、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おり、長寿と生活の質（QOL）の維持・改善の両立が求められている。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。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発揮する高分子材料・2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine 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 とメタクリル酸、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形できること、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 (Biomaterials 26: 6853, 2005)。本研究の目的は、この MPC ポリマーゲルを変形性関節症治療のための関節内注射剤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 (図 1)。今年度は、分担研究者の石原らが至適合成条件で作製した MPC ポリマーを用い、Ball-on-Flat 型摩擦試験機を用い、MPC ポリマーが関節面の摩擦に与える影響を経時的に検討した。

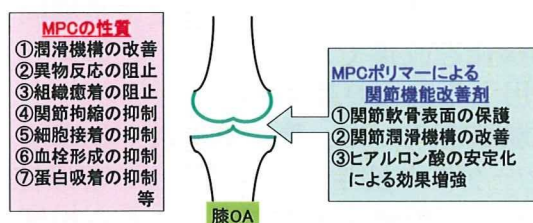


図 1. MPC ポリマーの性質と期待される効果

B. 研究方法

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 にはシリコーン系ウレタン (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 時点の値を求めた。

No.	潤滑液
1	蒸留水
2	1% PMC80 水溶液
3	2% PMC80 水溶液
4	1% ヒアルロン酸ナトリウム水溶液 (HA)
5	2% ヒアルロン酸ナトリウム水溶液 (HA)
6	1% MPC+1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液 (HA)
7	2% MPC+1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液 (HA)
8	1% MPC-HA 共重合体水溶液

表 1 試験に用いた潤滑液

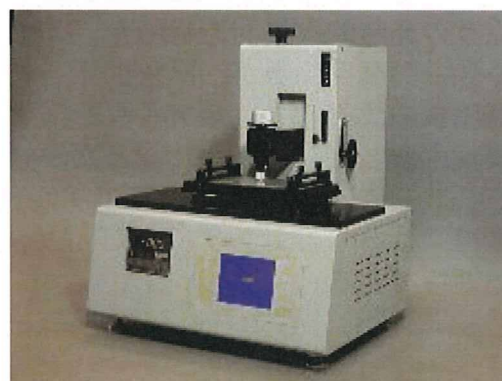


図 2. Ball-on-Flat 摩擦試験機

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。MPC-ヒアルロン酸ナトリウム (HA) 共重合体についてはこれまでの研究の結果 静摩擦係数、動摩擦係数とも改善の程度が軽度であったため、今回の試験群からは除外した。

試験条件は1)と同様とし、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にはシリコーン系ウレタン（Silicone polyether urethane）を用いた。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。

C. 研究結果

1) 摩擦試験

図 3 に、静摩擦係数を示す。

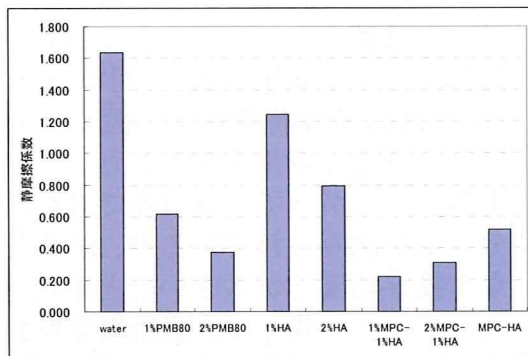


図 3 静摩擦係数

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、著名な改善を示した。

図 4 に動摩擦係数を示す。

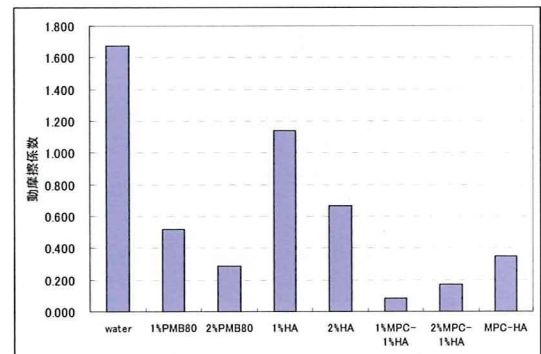


図 4 動摩擦係数

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、著名な改善を示した。

MPC-ヒアルロン酸ナトリウム (HA)共重合体水溶液の摩擦係数を計測すると、静摩擦係数 0.520、動摩擦係数 0.345 と、中等度の摩擦係数の改善がみられた。

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

図 5 に静摩擦係数の経時変化を示す。

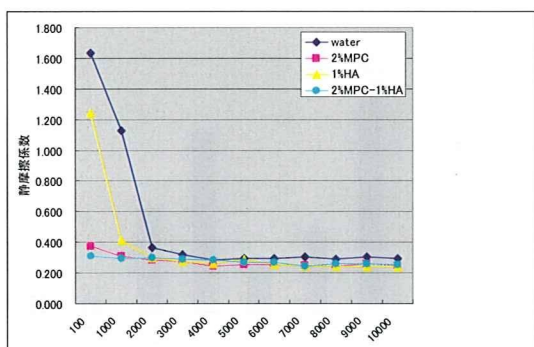


図5 静摩擦係数

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。

図6に静摩擦係数の経時変化を示す。

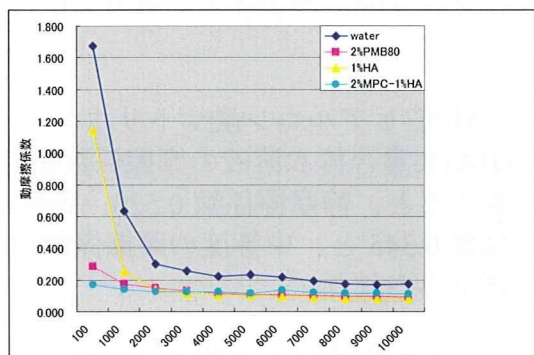


図6 動摩擦係数

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。

D. 考察

現在、変形性関節症の治療では、ヒアルロン酸 (HA) 製剤の関節内注射が汎用されているが、申請者らは関節液の主成分であるヒアルロン酸 (HA) 製剤の研究開発・臨床試験を行い実用化している(薬理と治療 22:267,1994)。この治療法は汎用される一方で、長期の効果を得ることが難しい、OA が進行した症例や高齢者ではその効果は少ないという問題点が指摘されている。これらの問題は、1)正常関節液中の HA の平均分子量は 500~1000 万であるにもかかわらず、実用化されている HA 製剤の平均分子量が 90 万と 190 万の 2 種類のみであること、2) HA の生体内での半減期が 20 時間であること、3) HA を摩擦環境下に置くと早期に低分子化し効果を失うこと、に起因する。したがって、国内外で HA の高分子化が試みられているが、急性炎症など投与時反応が大きいことが指摘されている。我々は、関節軟骨表面にナノメートル単位のリン脂質層があり、軟骨表面の保護と関節の潤滑機構の改善に寄与することに着目し、生体内で安全かつ安定に長期間効果を発揮するリン脂質を投与すれば効果を発揮できると考え今回の研究を創案した。本研究では、MPC ポリマー自体による軟骨表面の保護、関節潤滑機構の改善とともに、MPC ポリマーの多糖、タンパク質の保護作用による HA の安定化・効果発現時間の延長も期待できる。

今年度は、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 マウスを用いた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。

E. 結論

今年度の研究により、MPC ポリマーゲルの投与により関節面の静摩擦係数、動摩擦係数がともに改善することが明らかとなった。経時的な摩擦係数の検討でも、MPC ポリマー水溶液の関節内投与で安定した摩擦係数改善効果がみられたが、これはヒアルロン酸ナトリウム水溶液との混合によっても改善した。以上の結果は、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り、MPC ポリマーゲルの関節機能改善剤としての臨床応用が期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 β promotes transition from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes through transactivation of p57^{Kip2}. *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- κ 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) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) 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).
- 21) 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).

- 22) 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).
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.

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) 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 β 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 中