

- 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.
- 7) 平田真, 釘宮典孝, 深井厚, 斎藤
 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 β 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.
- 8) 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 α
 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.
- 9) 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: β 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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- κ 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.
- 13) 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.
- 14) 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
- 15) 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- κ 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.
- 16) 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 α 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.

- 17) 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 β / 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.

- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
thienoindazole-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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High-density brush-like structure mimicking cartilage gives high durability to cross-linked polyethylene. 4th UHMWPE International Meeting. Torino, Italy, 2009. 9. 16-18.
- 15) 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.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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（カトリア教育研修講演:Arthritis 診断と治療 最新のトピックス）. **第81回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 東京, 2009. 4. 23-26.
 - 2) 川口浩、阿久根徹、岡敬之、村木重之、中村耕三、吉村典子：変形性関節症の疫学研究の現状と問題点：ROADプロジェクト（シンポジウム：OAの病態と診断）. **第81回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 東京, 2009. 4. 23-26.
 - 3) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 山脇昇, 京本政之, 川口浩: ミニシンポジウム「骨のバイオマテリアルと医工連携」MPCポリマーのナノ表面修飾による新しい人工股関節の開発. **第27回日本骨代謝学会学術集会**. 大阪, 7. 23-25, 2009.
 - 4) 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

屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討

研究分担者 茂呂 徹（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）
金野智浩（東京大学大学院工学系研究科 特任准教授）

研究要旨：本研究の目的は、生体適合性と操作性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーゲルを外傷・手術後の組織癒着防止材として臨床応用するための基礎的検討を完成させることである。

MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果を検討するため、昨年度の研究ではウサギ趾屈筋腱損傷モデルを確立し、このモデルを使用してゲルの有効性の一部を確認した。今年度の研究では、このウサギ趾屈筋腱損傷モデルを使用し、術後の評価時期を3週のみでなく、1週・6週も設定し、経時的な評価を行うことにより組織癒着防止材としての有効性をさらに検討した。この結果、MPC ポリマーゲルで腱縫合部を被覆した群では、被覆しない対照群と比較し、特に術後3週において、腱を周囲組織から遊離するために要する切離範囲が小さく、また、組織標本における癒着グレードおよび生体力学試験における趾屈曲仕事量も低値であり、癒着が有意に抑制されていた。一方、組織標本における炎症グレードは MPC ポリマーゲルで被覆した群と対照群との間で有意な差がなく、また、生体力学試験における腱最大破断張力は観察期間を通して術後3週までは両群間で有意な差はみられず、6週では MPC 群でむしろ有意に増強し、ゲルによる修復の阻害はみられなかった。さらに、組織標本において術後3週まではゲルが残存し6週では消失することも観察できた。

以上の結果は、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示し、この新しいマテリアルを組織癒着防止材として臨床応用するための研究開発を今後さらに推進しうるものであった。

A. 研究目的

長寿と生活の質 (QOL) の維持・改善の両立は、支援や介護を要する高齢者が急激に増加してきているわが国において、希求の問題である。QOL を極めて低下させる自立喪失へ高齢者が陥る過程は次のように二分される。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。この問題解決のため、我々は新規治療法として、優れた生体適合性と潤滑特性を発揮する高分子材料である 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) を創出した。本研究の目的は、この新規のマテリアルを外傷や手術後の組織癒着の防止材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。

組織癒着は組織の可動性（例えば、腱であれば滑走運動、筋であれば収縮運動、腸管であれば蠕動運動）を損ない、ときに関節拘縮等の著しい機能障害を惹起する。しかも、組織癒着は一度発生すると外科的処置を用いなければ、通常は解消困難である。このため、これまでに様々な組織癒着防止材の研究が行われてきた。これらは合成高分子材料と生体吸収性材料に大別できるが、液性因子の透過性がないため損傷部の修復に悪影響を及ぼす、生体親和性が低く異物反応を惹起する、解離速度の制御ができない等の理由で、運動器疾患に使用できる有効な組織癒着防止材はこれまでに国内外で実用化されていない。そこで我々は、分担研究者の石原らが開発した MPC ポリマーゲルを新規組織癒着防止材に応用することを創案した。この MPC ポリマーゲルは、MPC・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 (PMBV) 溶液 (A 液) とポリビニルアルコール (PVA) 溶液 (B 液) を混合して形成するものである。MPC ポリマーは生体細胞膜類似構造を有するため生体親和性も高く、様々な医療材料に臨床応用されている。また、今回の MPC ポリマーゲルは、ナノメートル単位の小孔を持つ蜂巢状の三次元微細構造を有するため、組織の修復に必要な液性因子の透過が期待できる一方、表面へのタンパク吸着や細胞接着を抑制するため癒着防止効果も期待できる。さらに、分担研究者の金野らの今年度の研究において、このゲルが生体内で A 液と B 液の 2

剤に解離し、その速度が制御可能であることが明らかとなっている。生体内解離性も有するものである。

今年度の本研究の目的は、MPC ポリマーゲルの *in vivo* での組織癒着防止効果を一昨年度および昨年度に引き続き、さらに評価することである。このゲルが「損傷組織の修復を妨げずに、周囲組織との癒着を防止する」ことを明らかにするため、ウサギ屈筋腱損傷モデルを用いて、肉眼所見、組織所見および生体力学所見にて経時的に評価し、検討を行った。

B. 研究方法

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

- a) 麻酔・前処置・体位：麻酔薬として塩酸ケタミン (50 mg/ml) とキシラジン (20 mg/ml) を 2:1 にて混合した薬物を準備し、これを筋注 (1 ml/kg) することで麻酔を行った。右後肢をバリカンで剃毛し、抗生剤のエンフロキサシン (5 mg/kg) を皮下注したうえで大腿部に巻いた空気止血帯に送気して止血した (図 1)。



図 1. ウサギ右後肢の剃毛・止血処理

右後肢を 0.5%ヒビテン水溶液にて消毒後、ウサギを腹臥位として手

術野以外を滅菌布にて被覆した。

- b) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に右後足第2および4趾の趾屈筋腱直上を皮膚切開後、腱鞘を切除した。
- c) 趾屈筋腱の損傷・縫合：ヒトの指において腱癒着が問題となりやすい Zone II に相当する部位において、剪刀にて深趾屈筋 (FDP) 腱を切断した。非吸収性の 6-0 ポリエステル糸を用いて Kessler 法にて FDP 腱をコア縫合し、非吸収性の 8-0 ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した (図 2)。



図 2. 深趾屈筋腱の縫合

- d) 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、創内を生理食塩水にて洗浄後、5.0% PMBV 水溶液および 2.5% PVA 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 μ L) を行なった (図 3)。



図 3. MPC ポリマーゲルの局所投与

- e) 閉創：創内を生理食塩水にて洗浄後、6-0 ナイロン糸にて皮膚縫合し、閉創した。
- f) 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。
- g) 腱癒着の評価：術後 1、3、6 週で、術後の腱組織の癒着状態を以下の i)-iii) の方法で評価することとした。
- i) 肉眼的評価：腱周囲の膜性癒着組織を鉗子先で鈍的に剥離した後、線維性 (帯状も含む) 癒着組織のみ残存させた。癒着形成の程度を腱の背側に血管テープを通過させることの難易度で定性的に評価した。さらに、腱の全周を 40 区画に等分した際に、腱の遊離に鋭的切離 (図 4) 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。癒着率は、癒着形成の程度が強いほど、高値を示し、実験群および術後期間に関して盲検化された 1 名の観察者が評価した。



図 4. 線維性癒着の鋭的切離

ii) 組織学的評価：ウサギの第2趾を4%パラホルムアルデヒドにて固定し、パラフィンに包埋後、4- μm 厚に薄切して、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した (各群 $n=5$)。腱周囲の癒着の所見を重症度に従って分類するため、癒着グレードを使用した。癒着グレードでは、観察された癒着の所見に対し、量的ポイント (0:癒着なし、1:幾つかの短い線維、2:多くの線維、3:無数の線維) と質的ポイント (0:明確な癒着なし、1:通常もしくは伸張した良好な線維性癒着、2:不整もしくは混在、短縮した線維性癒着、3:肥厚した带状癒着) を設定し、これらを合算して癒着の重症度を評価した。これは、癒着形成の程度が強いほど、合計ポイントが高値を示し、実験群および術後期間に関して盲検化された1名の観察者が評価した。

iii) 生体力学的評価：趾屈曲仕事をレオメーターシステムにて測定した (図5)。



図 5. レオメーターシステム

趾屈曲仕事量は、腱が滑走する際に腱鞘内で受ける抵抗を克服するため必要となる仕事量を表し、癒着が強いほど高値を示す。ウサギの第4趾 (各群 $n=10$) を腱と腱鞘を温存したまま採取し、FDP 腱の近位端を把持した上で、趾の末節部が基節部に対して 120° の屈曲位となるまで 20 mm/min の速度で牽引した (図6)。

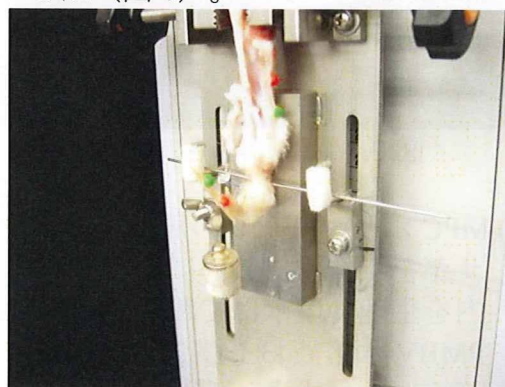


図 6. 趾屈曲仕事量の測定

クランプに作用する力とクランプの滑走する距離を測定し、これらの測定値の積分にて趾屈曲仕事を算出した。

- 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
 - a) 麻酔・前処置・体位：上記 1)-a) と同様に行った。

- b) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に右後足第2趾の趾屈筋腱直上を皮膚切開後、腱鞘を切除した。
- c) 趾屈筋腱の損傷・縫合：ヒトの指において腱癒着が問題となりやすいZone IIに相当する部位において、剪刀にてFDP腱を切断した。非吸収性の6-0ポリエステル糸を用いてKessler法にてFDP腱をコア縫合し、非吸収性の8-0ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した。
- d) MPCポリマーゲルの局所投与：上記1)-d)と同様に行った。
- e) 閉創：上記1)-e)と同様に行った。
- f) ギプス固定・覚醒：上記1)-e)と同様に行った。
- g) 腱修復の評価：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趾を4%パラホルムアルデヒドにて固定し、パラフィンに包埋後、4- μ m厚に薄切して、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施した(各群n=5)。腱周囲の炎症の所見を重症度に従って分類するため、炎症グレードを使用した。炎症グレードは、観察された炎症性変化に対し、5段階のポイント(0：炎症なし、1：腱鞘内への白血球の浸潤、2：滑膜および腱上膜への白血球の浸潤、3：腱内膜への白血球の浸潤、4：腱および腱鞘を越えた白血球のび慢性浸潤)を設定し、炎症の重症度を評価した。これは、炎症反応の程度が強いほど、高値を示し、実験群および術後期間に関して盲検化された1名の観察者が評価した。
- 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

測定した(図6)。

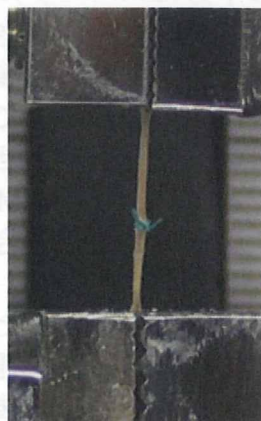


図6. 腱破断張力の測定

腱最大破断張力は、腱が牽引されて破断する際に必要となる張力の最大値であり、腱の治癒状態が良好であるほど高値を示す。この腱最大破断張力を測定するため、ウサギの第2趾のFDP腱(各群n=7)を採取し、腱の近位端と遠位端を縫合部よりそれぞれ5mm離れた部位で把持した。腱を600mm/minの速度で破断するまで牽引し、その際の最大張力を測定した。

(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) 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

腱周囲の膜性癒着を鈍的に剥離した後の肉眼所見では、ゲルを使用しなかった対照群において、術

後1週では線維性癒着の形成が乏しく腱の下方にスパーテルよりも柔軟な血管テープを通過させることは容易であったが、術後3週以降は線維性の癒着が高度であったため血管テープを通過させることは困難であった。一方、MPCポリマーゲルを使用して腱縫合部を被覆したMPC群では術後1週以降、線維性の癒着が少なかったために腱の下方に血管テープを通過させることは容易であり、術後6週でも可能であった(図7、スケールバー:2mm)。

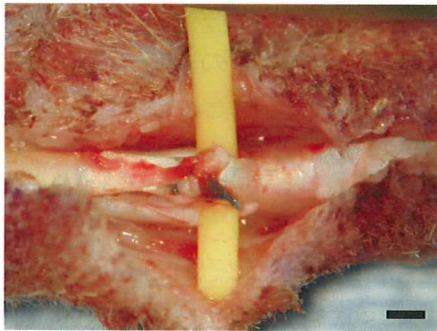


図7-a. ウサギ深趾屈筋腱
(対照群、術後1W)

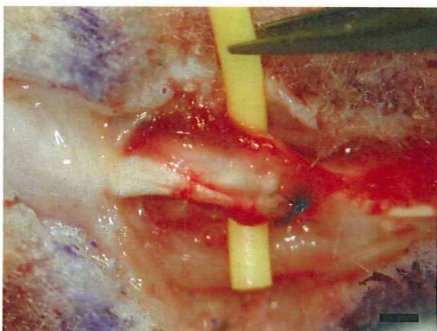


図7-b. ウサギ深趾屈筋腱
(MPC、術後1W)

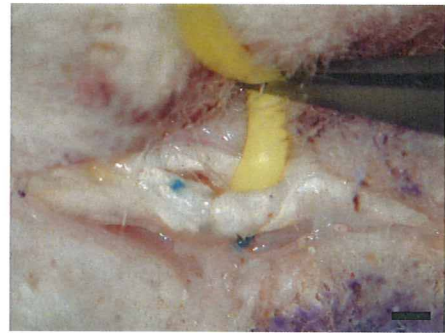


図7-c. ウサギ深趾屈筋腱
(対照群、術後3W)

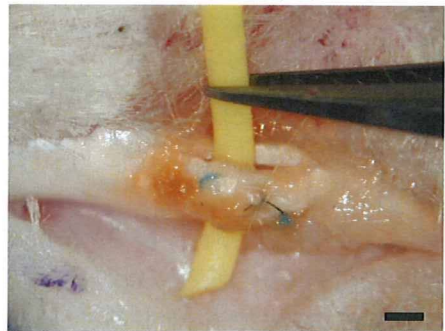


図7-d. ウサギ深趾屈筋腱
(MPC、術後3W)



図7-e. ウサギ深趾屈筋腱
(対照群、術後6W)

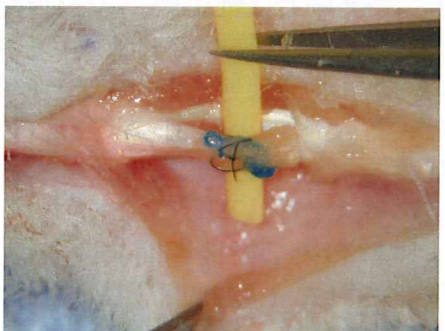


図7-f. ウサギ深趾屈筋腱
(MPC、術後6W)

癒着形成の程度を癒着率にて定量評価したところ、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 (図 8、バー：平均値、エラーバー：標準誤差、*P<0.05 vs. 対照群)。

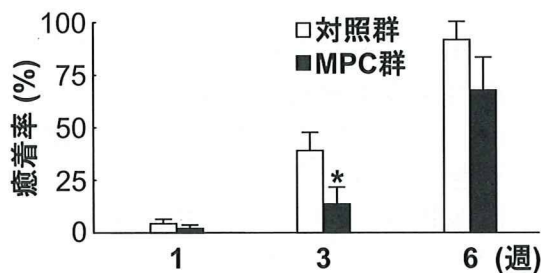


図 8. 癒着率

組織所見 (図 9、HE 染色、黒矢頭：組織間隙、スケールバー：100 μ m) の検討では、対照群では腱と隣接皮下組織の境界面 (図 9-a) および腱と隣接骨組織の境界面 (図 9-b) で、術後 1 週から癒着形成が出現し、以後も両境界面において癒着が増強していくことが観察された。一方、MPC 群においては、MPC ポリマーゲルが術後 1、3 週の時点で両境界面に残存し、術後 6 週では解離して消失することが観察された。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。

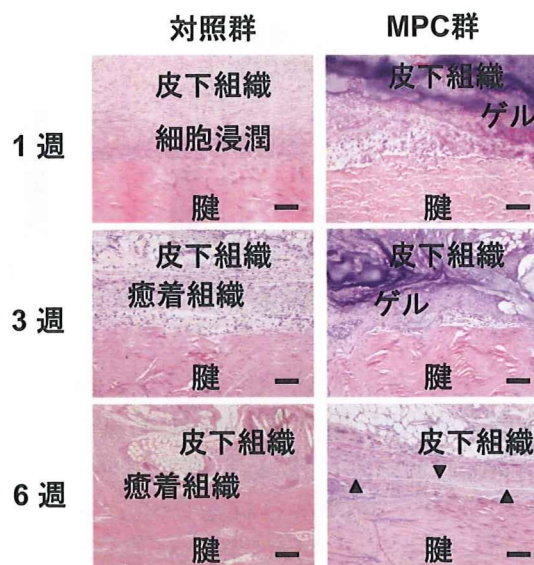


図 9-a. 組織所見 (皮下組織～腱)

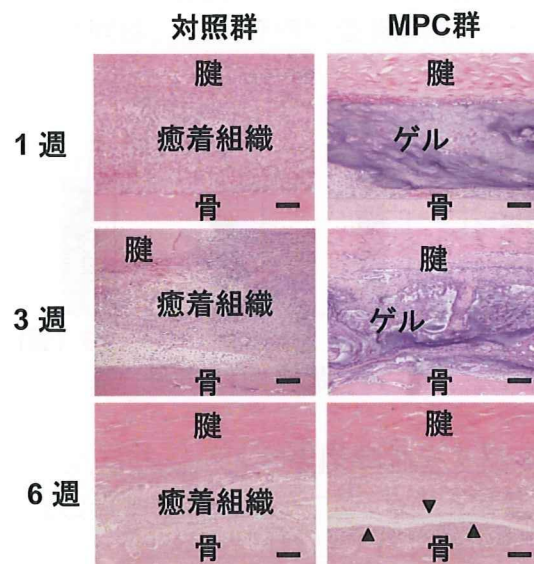


図 9-b. 組織所見 (腱～骨組織)

これらの組織所見を定量評価したところ、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 (図 10、バー：平均値、エラーバー：標準誤差、*P<0.05 vs. 対照群)。

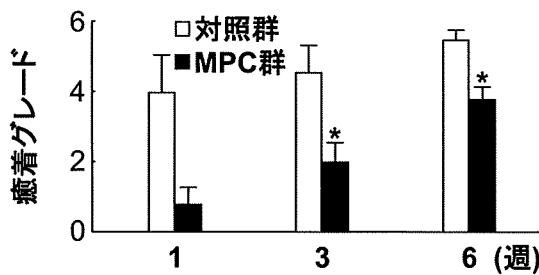


図 10. 癒着グレード

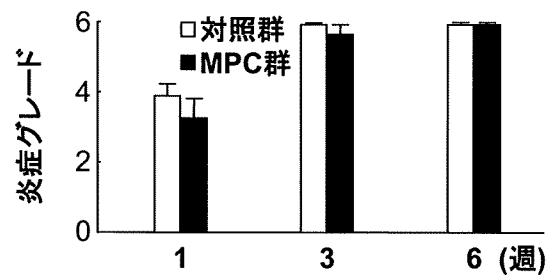


図 12. 炎症グレード

生体力学所見の検討では、腱癒着の程度を表す趾屈曲仕事量（各群 n=10）は、術後 1 週では両群間に有意な差はみられなかったが、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（図 11、バー：平均値、エラーバー：標準誤差、*P<0.05 vs. 対照群）。

生体力学所見の検討では、腱治癒の程度を表す腱最大腱破断張力（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（図 13、バー：平均値、エラーバー：標準誤差、*P<0.05 vs. 対照群）。

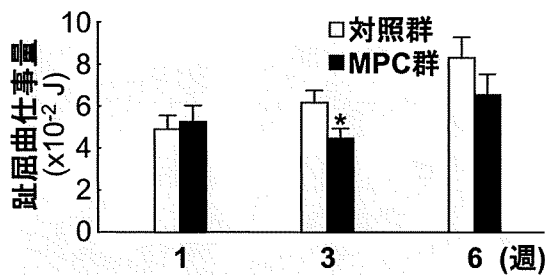


図 11. 趾屈曲仕事量

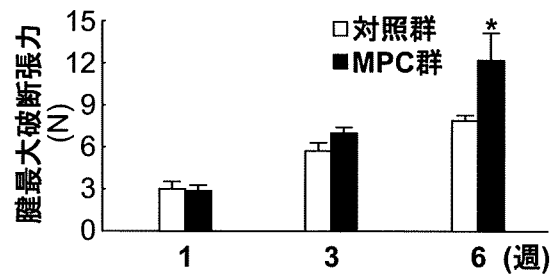


図 13. 腱最大破断張力

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（図 9、HE 染色、黒矢頭：組織間隙、スケールバー：100 μm ）の検討では、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。この組織所見を定量評価したところ、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（図 12、バー：平均値、エラーバー：標準誤差、*P<0.05 vs. 対照群）。

D. 考察

今年度の研究では、昨年度確立したウサギ趾腱損傷モデルを使用し、これまでの研究にて組織癒着防止材としての有効性が特に示唆されていた

MPC ポリマーゲル

（PMBV:PVA[%]=5.0:2.5）を用い、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・定量的に行うことができた。

この結果、MPC ポリマーゲルが縫合した腱組織の治癒を阻害することなく、効果的に腱周囲の癒着を防止することが明らかとなった。また、術後

3週まではゲルが残存し6週では消失すること、特に術後3週で腱癒着が有意に防止されること、術後1、3、6週でゲルによる腱治癒の阻害はみられず、術後6週ではむしろ腱最大破断張力の有意な増強がみられること、が明らかになった(図7-13)。この腱破断張力の増強は、サイトカインや成長因子がゲルに妨げられることなく持続的に損傷部に到達したことや、癒着防止により腱の可動性が改善し適度な力学的ストレスが加わったことなどに起因するものと考えられた。以上の結果から、MPCポリマーゲルは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、が明らかとなった。これらのことは、治療に関して理解の難しい小児や、骨や血管の損傷を伴う場合など、患部の安静期間が長期になることが予測される症例においてもMPCポリマーゲルの局所投与効果が期待できることを示しており、早期の実用化が望まれる。

腱は外傷や手術後に癒着を生じ、機能障害を惹起しやすい組織である。また、腱組織が筋力を骨へと伝達するためには円滑な滑走と強靱な力学的強度が求められるが、腱は内部の血流が乏しく細胞数も少ない組織であり、治癒が進みにくい。そのため、癒着防止と組織治癒の両立を検討する上で非常に適した組織であると考えられる。さらに、このように条件の厳しい腱組織においてMPCポリマーゲルの癒着防止材としての有効性を確立できれば、他組織に対する癒着防止にも応用できる可能性が高いと考えられる。一方、観察期間も重要であり、腱損傷の治療において患部を安静に保つ必要

がある期間は、一般に3週間程度とされる。創傷治癒過程の最初の3週間、周囲組織との癒着を防止すれば早期の機能回復をはかることができる。したがって、本研究では、この3週間という期間を中心にMPCポリマーゲルの組織癒着防止効果を検討した。

現在、国内で実用化されている組織癒着防止材は、腹腔・骨盤腔内手術で使用される2種類のみである。これらの癒着防止材は、その大きさ

(14.7×12.7 cm, 10.2×7.6 cm)から広い部位にしか使えない、柔軟性がなく割れることがある、希望の位置にとどめるための固定化が困難であるなどの欠点がある。また、その癒着防止効果自体が不十分であるともいわれており、腹腔・骨盤腔内手術での標準的な治療法とはなり得ていない。一方、整形外科領域の手術後に生じる組織の癒着も、深刻な機能障害を惹起することにつながるため、これまで国内外で様々な生体材料や合成材料を用いた癒着防止材の研究開発が行われてきたが、現在までに国内で実用化されているものはなく、国外でも標準的な治療法として汎用されるものがないのが現状である。そこで、PMBVとPVAの水溶液を混合し、術野にあわせた量を局所へ注入することで対象組織をしっかりと被覆することができる

MPCポリマーゲルは、臨床現場での手技が簡易であり、しかも生体細胞膜の類似構造を有するため、生体内で異物反応を惹起しないと考えられ、これらの特質により、これまでの研究開発が克服し得なかった、治癒の阻害、炎症反応、材料辺縁部での癒着形成、取り扱いや固定の難しさなどの諸問題を解決する画期的な解決策となることが期待できる性質を有している。以上より、MPCポリマーゲルは腱をは

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る。

E. 結論

今年度の研究により、ウサギ趾腱損傷モデルを使用し、MPC ポリマーゲルの被覆により損傷腱組織の治癒を阻害することなく、癒着形成を抑制することが明らかとなった。また、癒着防止に重要な期間、損傷部にとどまり、その後解離する性質を示すことも確認できた。

以上の結果は、生体適合性・解離性ハイドロゲル、MPC ポリマーゲルを用いた新規癒着防止材に、従来の研究では克服できなかった課題の画期的な解決策となることが期待でき、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今後も推進しうるものである。

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: Controlled drug release from multilayered phospholipid polymer hydrogel on titanium alloy surface. *Biomaterials* 30(28): 5201-5208, 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) 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.
- 6) 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.
- 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) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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).
- 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).
- 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) 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.
 - 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: フェニルポ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—ヒ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: 生体内解離性ヒ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ヒ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.
- 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.
- 17) 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.
- 18) 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) 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

マウス骨折モデルを用いた関節拘縮防止効果の検討

研究分担者 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）

研究要旨：本研究の目的は、我々が独自に創製した生体適合性と操作性に優れる 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーゲルを外傷・手術後の関節拘縮防止材として臨床応用するための基礎的検討を完成させることである。

昨年度の研究では、MPC ポリマーゲルの関節拘縮防止効果を検討するため、マウス大腿骨骨折モデルを確立し、このモデルを使用してゲルの有用性の一部を確認した。今年度の研究では、同モデルにおいて、MPC ポリマーゲルで骨折部を被覆した MPC 群と、被覆しない対照群とを骨折部の組織所見および骨塩量所見で比較した。この結果、対照群と比較し、術後 3 週において、組織標本における骨折部の周囲筋肉との癒着は MPC 群で抑制されており、これにより関節拘縮を防止できるものと考えられた。また、骨癒合の進行も両群間で明らかな差はみられなかった。一方、術後 1、3、6 週において、骨塩量の変化は両群間に有意な差はみられなかった。これらにより、MPC ポリマーゲルは骨癒合に影響しないと考えられた。

以上の結果は、MPC ポリマーゲルが骨の組織修復を妨げることなく関節拘縮を防止することを期待できるものであり、この新しいマテリアルを関節拘縮防止材として臨床応用するための研究開発を今後さらに推進しうるものであった。

A. 研究目的

骨と筋肉・腱・靭帯は身体内で近接しており、骨折の発生に伴い骨の治癒過程により互いの癒着が生じ、筋肉の収縮・腱の滑走・靭帯の柔軟性を喪失させることになり、ひいては関節拘縮を引き起こすに至る。一度生じた関節の拘縮には自然寛解は期待できず、特に重度の関節拘縮には長期の治療期間と多大な医療費を費やすリハビリテーションや追加手術として癒着剥離を行う関節授動術を要することになる。現在、高齢者が自立喪失に陥る過程の一つである骨折等の外傷や手

術、その後の関節拘縮・組織癒着により、長寿と生活の質（QOL）の維持・改善の両立が困難となっている。この問題解決は、支援や介護を要する高齢者が急激に増加してきているわが国において、希求の問題である。このため、我々は新規治療法として、優れた生体適合性と潤滑特性を発揮する高分子材料である 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）を創出した。本研究の目的は、この新規のマテリアルを骨折等の外傷や手術後の関節拘