

を示している。

関節拘縮は、本来の関節可動域を制限し、筋骨格系の運動を阻害する大きな要因である。骨折後に良好な骨癒合が得られたとしても、骨折部が周囲の筋肉と癒着してしまうとその筋肉の収縮が抑制され、十分に筋力および腱の滑走を発生させることができず、関節可動域が制限される。これにより、当該関節は制限された可動域内でのみ運動することとなり、それ以上の可動性を失い、靭帯の柔軟性も失われ関節拘縮が生じる。このマウス大腿骨骨折モデルは高齢者の外傷として発生しやすい骨折を念頭に置いたモデルである。骨組織は腱や軟骨などの血流が乏しく細胞も少ない組織とは異なり、組織の修復が早期に望めるため、この実験モデルは MPC ポリマーゲルの効果をより早期に確認する上で非常に有用なモデルと考えられる。また、骨は単純レントゲン撮影や組織標本観察の他、骨密度測定やマイクロ CT 撮影など多くの検査方法が存在しており、多方面からの評価が可能である点も有用性が高い。

今後さらに増加することが予想される骨折後の関節拘縮による自立喪失を防止するため、このマウス大腿骨骨折モデルにおいて MPC ポリマーゲルが骨折部周囲の癒着を抑制することにより関節拘縮を予防できれば、運動器疾患の新規治療材として大いに期待できる。

関節拘縮防止策として、社会的制約の多い運動療法のみには頼るのではなく、骨折手術時に MPC ポリマーゲルで骨折部周囲を被覆することにより術後のリハビリテーションが容易になるのであれば、極めて独創的かつ画期的な関節拘縮防止策が実現することとなる。拘縮防止策が実現すること

となる。また、MPC ポリマーゲルは 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ため、臨床現場での手技が簡易である。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る。これらのことから、関節拘縮防止材として MPC ポリマーゲルの早期の実用化が望まれるところである。

E. 結論

本研究により、マウス大腿骨骨折モデルを確立し、MPC ポリマーゲルの被覆にて骨折部周囲の癒着抑制による関節拘縮防止と骨折部の骨癒合が両立することが示唆された。また、術後 3 週での関節固定解除時にはゲルが消失しており、関節可動域訓練に影響しないことが期待できた。この結果は、有効な関節拘縮防止材として MPC ポリマーゲルの臨床応用が期待でき、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と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) Konno T, Ishihara K: Temporal and spatially controllable cell encapsulation using a Photo-immobilization of a water-soluble phospholipid polymer with phenylboronic acid moiety. *Biomaterials* 28: 1770-1777, 2007
- 2) Kimura M, Konno T, Takai M,

- Ishiyama N, Moro T, Ishihara K: Prevention of tissue adhesion by a spontaneously formed phospholipid polymer hydrogel. *Key Engineering Materials* 342-343: 777-780, 2007.
- 3) Choi J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Biocompatible phospholipid polymer hydrogel layer on metal surface for releasing bioactive agents. *Trans Mater Res Soc Jpn* 32 (4): 1243-1246, 2007.
 - 4) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly (MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation. *J Biomed Mater Res B* 84: 320-327, 2008.
 - 5) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface. *J Biomed Mater Res A* 86: 439-47, 2008.
 - 6) Koyama Y, Miyashita M, Irie S, Yamamoto M, Karita T, Moro T, Takatori Y, Kazuma K: A study of disease management activities of hip osteoarthritis patients under conservative treatment. *J Orthop Nurs* 12: 75-83, 2008.
 - 7) Seo JH, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Surface Tethering of Phosphorylcholine Groups onto Poly(dimethylsiloxane) through Swelling-deswelling Methods with Phospholipids Moiety Containing ABA-type Block Copolymers. *Biomaterials* 29(10): 1367-1376, 2008.
 - 8) Fujii K, Matsumoto H, Koyama Y, Iwasaki Y, Ishihara K, Takakuda K: Prevention of Biofilm Formation with a Coating of 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer. *J Vet Med Sci* 70(2): 167-173, 2008.
 - 9) Watanabe J, Ishihara K: Multiple Protein Immobilized Phospholipid Polymer Nanoparticles: Effect of Spacer Length on Residual Enzymatic Activity and Molecular Diagnosis. *Nanobiotechnology* 3(2): 76-82, 2008.
 - 10) Ishihara K, Ando B, Takai M: Phosphorylcholine Group-immobilized Surface Prepared on Poly(dimethylsiloxane) Membrane by in situ Reaction for Its Reduced Biofouling. *Nanobiotechnology* 3(2): 83-88, 2008.
 - 11) Kihara T, Yoshida N, Mieda S, Fukazawa K, Nakamura C, Ishihara K, Miyake J: Nanoneedle Surface Modification with 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer to Reduce Nonspecific Protein

- Adsorption in a Living Cell. *Nanobiotechnology* 3(2): 127–134, 2008.
- 12) Futamura K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Rapid Development of Hydrophilicity and Protein Adsorption Resistance by Polymer Surfaces Bearing Phosphorylcholine and Naphthalene Groups. *Langmuir* 24(18): 10340–10344, 2008.
 - 13) Morisaku T, Watanabe J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Hydration of Phosphorylcholine Groups Attached to Highly Swollen Polymer Hydrogels Studied by Thermal Analysis. *Polymer* 49(21): 4652–4657, 2008.
 - 14) Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Structured Phospholipid Polymer Brush for Biointerface. *Trans Mater Res Soc Jpn* 33(3): 771–774, 2008.
 - 15) Hoshi T, Matsuno R, Sawaguchi T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Protein adsorption resistant surface on polymer composite based on 2D/3D controlled grafting of phospholipid polymers. *Appl Surf Sci* 255(2): 379–383, 2008.
 - 16) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Surface Immobilization of Biocompatible Phospholipid Polymer Multilayered Hydrogel on Titanium Alloy. *Colloid and Surfaces B : Biointerfaces* 67(2): 216–223, 2008.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Xu Y, Takai M, Ishihara K: Suppression of Protein Adsorption on a Charged Phospholipid Polymer Interface. *Biomacromolecules* 10(2): 267-274, 2009.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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).
- 35) 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).
- 36) 石原一彦: ナノバイオインターフェイス. *医療ナノテクノロジー—最先端医学とナノテクの融合—*片岡一則監修, 杏林図書, p109-126, 2007.
- 37) 金野智浩, 石原一彦: 細胞培養環境を可逆的に固体化するリン脂質ポリマーハイドロゲル. *医療用ゲルの最新技術と開発—バイオミメティックゲルの応用* 216 - 225, 2008.
- 38) 高井まどか, Yan Xu, James Sibarani, 石原一彦: リン脂質ポリマーを用いたマイクロ流体デバイスのバイオインターフェイス制御. *高分子論文集* 65(3): 228-234, 2008.
- 39) 高取吉雄: 股関節痛の診断. 特集 成人における股関節痛の診療. *Monthly Book Orthopaedics* 21: 1-8, 2008.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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、大江隆史、三浦俊樹、川口浩：生体適合性ポリマーゲルのニワトリ腱損傷モデルにおける癒着防止効果。第50回日本手の外科学会学術集会。山形，2007. 4. 19-20
- 2) 高取吉雄、茂呂徹、山本基、苅田達郎、伊藤英也、京本政之、川口浩、中村耕三：シンポジウム「各部位の人工関節の耐久性と問題点」未来に向けて何年もたせるか人工股関節の耐久性とMPC処理。第51回日本リウマチ学会・学術集会。横浜，2007. 4. 26-29
- 3) 石山典幸、茂呂徹、中村耕三、川口浩：術後癒着防止効果を有する生体内解離性ゲル。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。横浜，2007. 4. 26-29
- 4) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、金野智浩、京本政之、山脇昇、山本基、苅田達郎、中村耕三、川口浩：ポリエチレン表面のMPCグラフト処理による長寿命型人工関節の開発—処理密度の制御と対摩耗効果—。第80回日本整形外科学会学術総会。神戸，2007. 5. 24-27
- 5) 金野智浩、河手由美子、石原一彦：細胞の活性を保持するシグナル解離性リン脂質ポリマーハイドロゲル。第56回高分子学会年次大会。京都，2007. 5. 29-31
- 6) 高取吉雄：股関節疾患の診断と治療—問題点の検討 第11回整形外科研修会 Meet the Professional. 東京，2007. 6. 27
- 7) 高取吉雄：人工股関節の問題点と対策。第69回東京都城北整形外科医会。東京，2007. 7. 10
- 8) 金野智浩、石原一彦：細胞培養環境を可逆的に固体化するリン脂質ポリマーゲル“セルコンテナ”。第56回高分子討論会。名古屋，2007. 9. 19-21
- 9) 高取吉雄、苅田達郎、馬淵昭彦：多発性骨端異形成症：患者の変形性股関節症に対する外反骨切り術—MATN3 遺伝子の変異を同定できた2例での結果—。第56回東日本整形災害外科学会。軽井沢，2007. 9. 22
- 10) 高取吉雄、伊藤一弥、祖父江牟婁人、廣田良夫、糸満盛憲、松本忠美、浜田良機、進藤裕幸、山田治基、安永裕司、伊藤浩、森論史、大湾一郎、藤井玄二、大橋弘嗣、馬渡太郎、高平尚伸、杉森端三、杉山肇、岡野邦彦、苅田達郎、安藤謙一、濱木隆成、平山光久、岩田憲、松浦正典、神宮司誠也：(社)日本整形外科学会学術プロジェクト研究「日本人における白蓋形成不全による変形性股関節症に関する疫学調査」—変形性股関節症の単純X線写真における病期とX線指数-測定誤差と共同研究での合意形成について—。第34回日本股関節学会。金沢，2007. 10. 11
- 11) 金野智浩、石原一彦：リン脂質ポリマーハイドロゲル“セルコンテナ”による細胞保持技術。第29回日本バイオマテリアル学会大会。大阪，2007. 11. 26-27
- 12) 京本政之、岩崎泰彦、茂呂徹、宮路史明、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦：長寿命人工関節のためのリン脂質グラ

- フとポリマーによる高潤滑性
Co-Cr-Mo 合金の創製. **第29回日本バイオマテリアル学会大会**. 大阪, 2007. 11. 26-27
- 13) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、金野智浩、吉河美都奈、大山但、中村耕三、川口浩、石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルによる組織癒着防止材の開発. **第29回日本バイオマテリアル学会大会**. 大阪, 2007. 11. 26-27
- 14) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、京本政之、山本基、苅田達郎、伊藤英也、中村耕三、川口浩: 長寿命型人工股関節の開発—生体適合性ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理—. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 2007. 12. 7-8
- 15) 京本政之、茂呂徹、宮路史明、上野勝、橋本雅美、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: 高密度生体適合性リン脂質ポリマー表面による長寿命型人工関節. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 2007. 12. 7-8
- 16) 苅田達郎、高取吉雄、山本基、茂呂徹、馬淵昭彦、伊藤英也、齊藤貴志: 人工股関節においてジルコニア骨頭を架橋ポリエチレンと組み合わせた場合の線摩耗率. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 2007. 12. 7-8
- 17) 北野和彦、松野亮介、金野智浩、高井まどか、石原一彦: ナノ構造制御したリン脂質ポリマーブラシのバイオ特性. **第18回日本MRS学術シンポジウム**. 東京, 2007. 12. 8
- 18) 齊藤貴志、伊藤英也、苅田達郎、馬淵昭彦、高取吉雄、中村耕三: 手術シミュレーション骨モデルの有用性—RAPADILINO 症候群患者に対する人工股関節の経験. **第48回関東整形災害外科学会**. 東京, 2. 15, 2008.
- 19) 高取吉雄: 長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究. **トランスレーショナル研究成果発表会**. 東京, 2008. 2. 26
- 20) 高取吉雄、茂呂徹、山本基、苅田達郎、伊藤英也、齊藤貴志、京本政之、川口浩、中村耕三: 耐久性に優れた人工股関節の開発—ポリエチレン・ライナーのMPC処理. **第38回日本人工関節学会**. 沖縄, 2008. 2. 29
- 21) 京本政之、茂呂徹、宮路史明、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: 超耐久性高潤滑インターフェイスの構築による長寿命型人工関節. **第56回高分子討論会**. 名古屋, 2008. 3. 2-5
- 22) 金野智浩、石原一彦: 常温・常圧で細胞機能を保持管理する自発形成—解離性高分子ハイドロゲル「セルコンテナ」. **第7回日本再生医療学会総会**. 名古屋, 2008. 3. 13-14
- 23) 石原一彦: 分子インテグレーションを基盤としたナノバイオデバイス創製. 日本表面科学会中部支部総会. 2008. 5. 17. (名古屋)
- 24) 苅田達郎、高取吉雄、山本基、茂呂徹、馬淵昭彦、伊藤英也、齊藤貴志: 人工股関節のジルコニア骨頭は生体内で劣化するか—臨床成績からの検討—. **第81回日本整形外科学会学術総会**. 2008. 5. 22-25

(札幌)

- 25) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、山本基、苅田達郎、伊藤英也、金野智浩、京本政之、山脇昇、中村耕三、川口浩：人工股関節のポリエチレンライナーに MPC 処理を加える範囲が摩耗抑制効果に与える影響。第 81 回日本整形外科学会学術総会。2008. 5. 22-25 (札幌)
- 26) 石原一彦：ナノバイオ分野に向けたマテリアルデバイス創製。第 5 回 東レ先端融合研究シンポジウム。2008. 6. 18. (神奈川)
- 27) 京本政之、茂呂徹、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦：MPC ポリマーによる高潤滑インターフェイスが長寿命型人工関節を実現する。東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム。2008. 9. 23 (東京)
- 28) 雑賀健一、京本政之、茂呂徹、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦：高潤滑性ポリマーを用いた光開始グラフト重合による長寿命型人工関節の開発。東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム。2008. 9. 23 (東京)
- 29) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、森崎裕、金野智浩、吉河美都奈、大山但、石原一彦、中村耕三、川口浩：組織癒着防止効果を有する生体適合性 MPC ゲルの開発。東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム。2008. 9. 23 (東京)
- 30) 豊本泰央、石原一彦：リン脂質ポリマーハイドロゲルを用いた有機無機複合型骨再生用マトリックスの創製。第 57 回高分子討論会。2008. 9. 24-26. (大阪)
- 31) 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の可逆形成制御。第 57 回高分子討論会。2008. 9. 24-26. (大阪)
- 32) 田島宜幸、石原一彦：配向制御された Protein A を用いた高感度ナノバイオインターフェイスの創製。第 57 回高分子討論会。2008. 9. 24-26. (大阪)
- 33) 石原一彦：人工細胞膜による高潤滑表面創製と超低摩耗人工関節。第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会。2008. 10. 23-24 (京都)。
- 34) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、中村耕三、川口浩：腱癒着防止効果を有する生体内解離性 MPC ゲルの開発。第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会。2008. 10. 23-24 (京都)。
- 35) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、京本政之、山本基、苅田達郎、伊藤英也、齊藤貴志、中村耕三、高取吉雄：人工股関節ライナー表面の MPC グラフト処理による摩耗抑制効果：ライナーの架橋の有無および骨頭の材質による比較。第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会。2008. 10. 23-24 (京都)。
- 36) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、森崎裕、大山但、吉河美都奈、金野智浩、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の組織学的・分子生物学的検討。日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008。2008. 11. 17-18. (東京)
- 37) 京本政之、茂呂徹、岩崎泰彦、宮路史明、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦：リン脂質グラフトポリマーによる超潤

- 滑性 Co-Cr-Mo 合金表面の創製. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 38) 川合弘崇, 石原一彦: ハイブリッド型人工臓器のためのヘテロ細胞接着ポリマー膜. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 39) 清水堯紀, 石原一彦: IPN 構造により実現される超親水性シリコーンハイドロゲル. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 40) 磯江晋輔, 石原一彦: ポリマー末端官能基を利用した生体分子固定化表面の創製. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 41) 斉藤あや, 石原一彦: 糖タンパク質の特異的結合を促すフェニルボロン酸基を有するリン脂質ポリマー. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 42) 金野智浩, 石原一彦: 高い組織再生効率を実現する細胞親和型ソフトマテリアルデバイス. 第46回日本人工臓器学会. 2008. 11. 27-29. (東京)
- 43) 伊藤英也, 荻田達郎, 高取吉雄, 茂呂徹, 齊藤貴志, 中村耕三: セメントレス臼蓋コンポーネントによる人工股関節再置換術の長期成績. 第35回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
- 44) 高取吉雄, 荻田達郎, 茂呂徹, 馬淵昭彦, 伊藤英也, 齊藤貴志: 寛骨臼回転骨切り術後に回転寛骨臼が圧潰した症例の再検討. 第35回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
- 45) 高橋寛, 赤坂嘉之, 伊藤英也, 茂呂徹, 門野夕峰, 河野博隆, 荻田達郎, 高取吉雄, 中村耕三: 非典型的な画像所見を示した滑膜骨軟骨腫症に対する人工股関節全置換術の経験. 第49回関東整形外科災害外科学会. 2009. 3. 20-21. (東京)
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Ishihara K: High density grafting of

- nano-polymer makes ultra-longevity for artificial joints. *The 2007 Society for Biomaterials Annual Meeting and Exposition*. Chicago, USA, 2007. 4. 18-21
- 2) Ishihara K, Konno T: Cell recoverable polymer hydrogel matrix composed of phospholipid polymers. *7th International symposium on frontiers in biomedical polymers 2007 (FBPS2007)*. Ghent, Belgium, 2007. 6. 24-27
 - 3) Ishihara K: Spontaneous forming hydrogels composed of phospholipid polymers for biomedical application. *7th international gel symposium*. Tokyo, 2007. 8. 6-8
 - 4) Konno T, Ishihara K: Cell encapsulation hydrogel matrix "cell-container" prepared by spontaneous reversible gelation between water-soluble phospholipid polymer bearing phenylboronic acid moiety and polyols. *234th ACS National Meeting*. Boston, USA, 2007. 8. 19-23
 - 5) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nano-scale modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brings to ultra-longevity for orthopaedic bearing. *3rd UHMWPE International Meeting*. Madrid, Spain, 2007. 9. 14-15
 - 6) Konno T, Ishihara K: Cytocompatible phospholipid polymer hydrogel "cell-container" for reversible entrapment of stem cells. *45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs and 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs*. Osaka, 2007. 10. 28-31
 - 7) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai M, and Ishihara K: Regulation of cell response by multilayered phospholipids polymer hydrogels capable of controlling bioactive agents release. *1st Asian Biomaterials Congress (Integrated Congress of 6th Asian International Symposium on Biomaterials and 8th Asian Symposium on Biomedical Materials)*. Tsukuba, 2007. 12. 6-8
 - 8) Konno T, Ishihara K: Cytocompatible phospholipid polymer hydrogel "Cell-Container" for preservation of cells. *1st Asian Biomaterials Congress (Integrated Congress of 6th Asian International Symposium on Biomaterials and 8th Asian Symposium on Biomedical Materials)*. Tsukuba, 2007. 12. 6-8
 - 9) Ishihara K and Konno T: Cell Function Controllable Polymer Hydrogel System by Highly Cytocompatible Phospholipid Polymers. *1st Asian*

*Biomaterials Congress
(Integrated Congress of 6th
Asian International Symposium
on Biomaterials and 8th Asian
Symposium on Biomedical
Materials)*. Tsukuba,
2007. 12. 6-8

- 10) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible Anti-adhesion Effect of Biodissociated Phospholipid Polymer Hydrogel. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Francisco, USA, 2008. 3. 2-5
- 11) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Yamawaki N, Ishihara K: Advanced wear resistance of MPC grafted surface with various phosphate density on cross-linked polyethylene. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Francisco, USA, 2008. 3. 2-5
- 12) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Advanced wear resistance of artificial hip joints by nano-scaled grafting with biocompatible phospholipid polymers. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Francisco, USA, 2008. 3. 2-5
- 13) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Grafting of biocompatible polymer on the liner surface for extending longevity of artificial hip joints. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 14) Kyomoto M, Moro T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nanometer-scale high lubricious surface modification extends the durability of artificial joint. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 15) Futamura K, Ishihara K: Quick Providing of Hydrophilic and Protein Adsorption Resistant Surface by Phospholipid Polymers. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 16) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Investigation of biodissociated phospholipid polymer hydrogel that prevents tissue adhesion without impairing healing. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 17) Asanuma Y, Ishihara K: Multi-Biofunctional Phospholipid Block Polymer Alloys with Segmented

- Polyurethane. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 18) Matsuno R, Ishihara K: Well Defined Phospholipid Polymer Grafting over Quantum Dot using RAFT Polymerization. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 19) Goda T, Ishihara K: Protein Resistance on Polymer-grafted PDMS using Photoinitiation Performance of Ketones. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 20) Ishihara K: Cytocompatible Phospholipid Polymer Hydrogel Scaffold with Tunable Cell Capturing Ligand Density. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 21) Choi J, Ishihara K: Multilayered phospholipid polymer hydrogel for regulating cell functions by self-tuning bioactive agent. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 22) Konno T, Ishihara K: Non-fluidic Cell Culture Medium for Maintaining Cell Functions; Cell-Container Based on Reversible Phospholipid Polymer Hydrogel with Highly Cytocompatibility. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 23) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer grafting on liner surface of artificial hip joints enhances the wear resistance independently of liner cross-linking of femoral head material. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 24) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: The effect of biocompatible polymer grafting onto polyethylene liner surface: Improvement of lubricity regardless of the characteristics of bearing materials. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 25) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Anti-adhesion effect without impairing healing of biocompatible phospholipid polymer hydrogel. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 26) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K:

- Brush-like structure only gives high durability to cross-linked polyethylene among various surface-modified layers with MPC polymer. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.

- 35) 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

- 1) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、金野智浩、京本政之、山脇昇、橋本雅美、苅田達郎、伊藤英也、齋藤貴志、中村耕三、高取吉雄：MPC ポリマーの表面処理による低摩耗型人工関節。日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008。2008. 11. 17-18. (東京)
- 2) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、山脇昇、京本政之、川口浩：ミニシンポジウム「骨のバイオマテリアルと医工連携」MPC ポリマーのナノ表面修飾による新しい人工股関節の開発。第27回日本骨代謝学会学術集会。大阪，7. 23-25，2009.

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

椎弓切除モデルを用いた硬膜周囲癒着防止効果の検討

研究分担者 川口 浩（東京大学医学部附属病院 准教授）
三浦俊樹（東京大学医学部附属病院 助教）

研究要旨：脊椎変性疾患は高齢社会の到来に伴い増加しているが、良い治療結果を得るためには手術後の硬膜周囲の癒着を防止することが重要である。しかし癒着を防止するための方策は現時点において確立されていない。本研究の目的は、生体適合性と操作性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーゲルを脊椎外科手術後の硬膜周囲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。

平成 20 年度の研究では、MPC ポリマーゲルの硬膜周囲癒着防止効果を検討するため、まずラット椎弓切除モデルを確立し、癒着の評価方法の検討を実施した。椎弓切除術後 6 週および 8 週時点で硬膜周囲に癒着が確認され、硬膜の損傷や周囲組織の異常は見られなかったため、ラット椎弓切除モデルとして適当であると考えられた。

平成 21 年度の研究では、昨年度に確立したラット椎弓切除モデルおよび癒着評価方法を改良した上で使用し、MPC ポリマーゲルの硬膜周囲癒着防止効果を検討した。MPC ポリマーゲルで硬膜周囲を被覆した群では、コントロール群と比較し、硬膜周囲の癒着形成が抑制されていた。また、神経学的評価では MPC ポリマーゲル群とコントロール群において有意な差はなく、神経障害の可能性を示唆する所見は見られなかった。

以上の結果は、MPC ポリマーゲルが神経を傷害することなく癒着を防止することを示唆するものであり、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推進しうるものであった。

A. 研究目的

高齢社会の到来に伴い、脊柱管狭窄症や椎間板ヘルニアに代表される脊椎変性疾患は増加の一途をたどっている。例えば、米国の統計では、毎年人口の 1% が椎間板ヘルニアに罹患しているという報告がある。またわが国の平成 16 年度国民生活基礎調査によれば国民の有訴率の第 1 位は腰痛であることから、相当数の脊椎変性疾患

罹患者がいると考えられている。脊椎変性疾患は進行するにつれて背部や上下肢の疼痛の増強や上下肢の筋力低下を生じるため、特に高齢者においては ADL・QOL 低下の重要な原因と位置付けられている。また青壮年においてもこれらの疾患に罹患すると長期間休業せざるを得ないケースが多く、この場合の社会経済的損失は計り知れないものがある。したがって、こ

これらの疾患への対策は社会的にも
眉の課題となっている。

現在、脊椎変性疾患に対する治療は、
鎮痛剤や各種ブロック治療、理学療法
などの対症療法および、脊椎除圧術な
どの手術治療が一般的に行われてい
る。手術治療は多くの場合良好な術後
成績を示すものの、手術後数週間から
数カ月の経過とともに再悪化する成
績不良例は少なからず存在する。

Burton らは術後成績不良例の原因の
うち6~8%に硬膜外の癒着性病変を
認め、16%が癒着性クモ膜炎によるも
のだったとしている(*Clin
Orthop*,157,191,1980)。術中の硬膜周
囲の操作に起因することが指摘され
てはいるが、術中操作を極めて愛護的
に実施した場合においても癒着性病
変を認めることはある。また、手術時
に既に硬膜周囲の癒着を認める症例
では、硬膜と周囲組織の剥離操作を行
ったとしても、手術後次第に癒着が再
発し症状が悪化する症例がしばしば
存在する。これらの癒着性病変はひと
たび確立してしまうと、対症療法や手

術により症状を改善することは困難
であるため、硬膜周囲の癒着を防止す
ることは整形外科・脊椎外科の領域に
おいて重要な課題である。このため、
トロンビンベースの止血剤、酸化セル
ロース、ヒアルロン酸シート・ゲル、
抗がん剤、炭化メチルセルロース・酸
化ポリエチレンゲル複合体などを用
いた癒着防止材の研究開発が行われ
てきたが、生体適合性や手術野での固
定、生体内での解離や体外への排出な
どの問題があり、これまでに有効なも
のは実用化されていない。

そこで我々は、生体適合性の高い材料
で硬膜周囲を被覆することができれ
ば癒着を防止できると考え、

2-methacryloyloxyethyl

phosphorylcholine (MPC)ポリマーに
着目した。MPC ポリマーは研究分担
者の石原らが開発した生体適合性材
料で、細胞膜と同様の構造を有するた
め、生体内で異物として認識を受けず
優れた生体適合性を発揮する(2000年
日本人工臓器学会技術賞受賞、2001
年日本バイオマテリアル学会賞受
賞)(*Polym J*,22,355,1990)。また、
MPC ポリマーは、液性因子の透過を
妨げないこと、表面にタンパク質の吸
着が起きないことが明らかになって
おり、これらの特質をいかし、様々な
医療材料への応用研究が進んでいる
(*Nature Mater*,3, 829, 2004、*Clin
Orthop Relat Res*,453, 58, 2006,
Biomaterials,23,1455,2007)。本研究
では、この MPC を基盤として2液混
合型の生体内解離性ハイドロゲル

(PMBV/PVA ゲル)の癒着防止材を創案した。これは、MPC・*n*-butyl methacrylate・*p*-vinyl-phenylboronic acid からなる三元系ポリマー(PMBV)と poly vinyl alcohol (PVA) の 2 液からなるものがある。2 液のフェニルボロン酸基とポリオール化合物間の可逆的共有結合形成により自発的にゲル化し、粘性が高まり、手術部位に固定することができる。したがって術野に応じて瞬時に成型でき、持続して効果を発揮できる。また、ポリマーの分子設計によりゲルの解離時間を任意に制御することが期待できる。本研究の目的は、PMBV/PVA ゲルを脊椎手術における硬膜癒着防止材として実用化するための基礎検討を完成させることである。

B. 研究方法

1) ラット脊椎硬膜外癒着モデルの確立

生後 7-8 週令 (体重 200-220 g) の Sprague-Dawley(SD)ラットを使用した。

- a) 麻酔・体位：ジエチルエーテルによる麻酔導入後、腹腔内麻酔 (4% 抱水クロラル 2ml) および 1% キシロカイン 5ml で局所麻酔を実施し、ラットを腹臥位とした。背部を電動式バリカンにて剃毛し、四肢を電動式バリカンにて剃毛し、四肢を軽く固定し体位をとった。(図 1)



図 1. ラットを腹臥位とし剃毛

- 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電動式ドリル、リュエル、ケリソン鉗子を用いて L1~L4 の椎弓切除を行い、硬膜背側を展開した。(図 2) 筋層からの出血に対してはバイポーラメスで焼灼し止血した。骨からの出血は綿棒で圧迫止血した。



図 2. 椎弓切除および硬膜背側の展開

- c) 硬膜周囲の処置：剥離子を用いて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

生理食塩水にて洗浄、4-0 ナイロン糸にて皮膚を縫合し、閉創した。縫合部分にゲンタマイシン軟膏を塗布した。

- e) 術後処置：手術後はケージ内で自由に運動させた。
- f) 硬膜周囲癒着の評価：術後4週、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2)~5)で評価した。

2) 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。

3) 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。硬膜表面から癒着組織までの距離・硬膜の厚み・癒着中の炎症細胞数・クモ膜下腔の面積について測定した。同時に癒着防止材料の残存の有無・量についても評価した。

4) 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、ラット後肢の運動機能評価を行うBasso, Bresnahan, and Beatle(BBB)open field locomotor

rating score (*Experimental Neurology* 139,244,1996)を使用した。

5) 硬膜周囲癒着の力学的評価

上記の3)~5)の評価方法に加え、今年度から力学的評価法について検討を行った。硬膜および脊椎を周囲組織から切離後に、手術施行部位の全長にわたって採取する。図3に示すレオメーターシステムを用い、椎体および硬膜管をそれぞれエアチャックで把持し、遠位方向へ10 mm/minの速度で硬膜と椎体とが破断するまで牽引する(図4)。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。

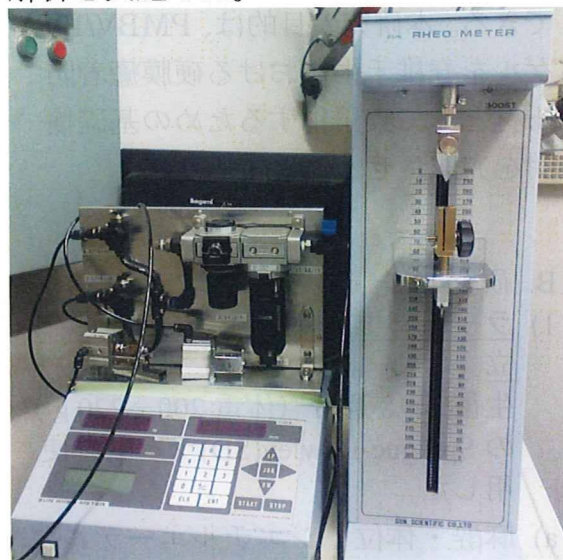


図3. レオメーターシステム

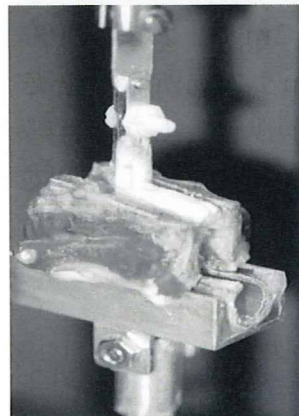


図4. レオメーターでの硬膜-椎体破

断張力の測定

6) 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。液を注入後数分でゲル化し、体位を移動させても流出しないことを確認後閉創した。(図5,6)

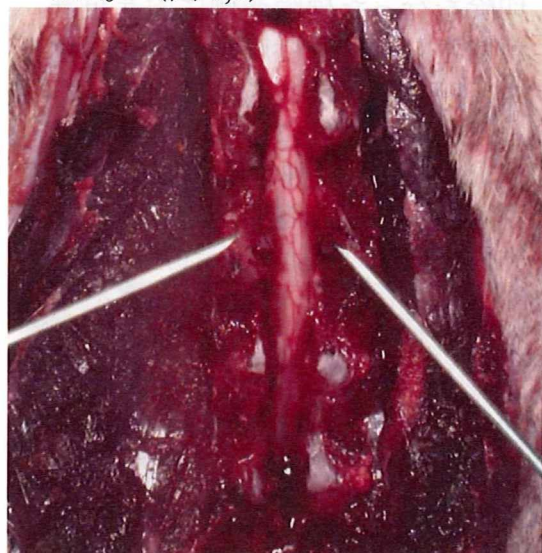


図5. MPC ポリマーゲルはA液とB液を混和して注入

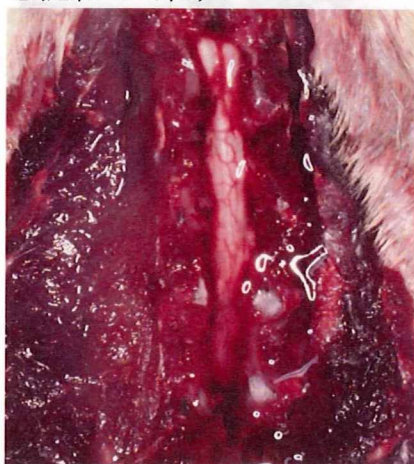


図6. 注入後数分でゲル化

硬膜周囲癒着の評価：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上記の2)~5)で評価した。

(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) ラット脊椎硬膜外癒着モデルの確立

麻酔による術中・術後死例はなく、麻酔からの覚醒も安定していた。また手術中の中途覚醒はなく十分な麻酔深度が得られていた。手術用顕微鏡を用いた慎重な操作により、出血のコントロールも良好であり、手術行程を妨げたり、生命の危険が心配されたりするような出血量はなかった。また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 n=6 において肉眼での観察では、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。(図7)癒着の程度が比較的軽度であったものもあったが(図8)全例で何らかの癒着が確認できた。Grade 0 : 0例、Grade 1 : 1例、Grade 2 : 3例、Grade 3 : 2例