

- cohort study in Japan: The ROAD study. 32th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). 2010. 10.15-19 (Toronto, Canada).
77. Oonishi H, Mizokawa S, Oonishi H, Kyomoto M, Iwamoto M, Ueno M: Radiographic and retrieval wear of alumina ceramic on cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. 7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies. 2010. 10. 16-20 (Kyoto, Japan)
 78. Mizokawa S, Oonishi H, Kyomoto M, Iwamoto M, Ueno M, Oonishi H: Surface comparison of alumina ceramic TKP and cobalt-chrome alloy TKP retrieved in long-term clinical use. 7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies. 2010. 10. 16-20 (Kyoto, Japan)
 79. Hanawa T: Biomedical materials Research in IBB-TMDU, Invited Lecture, International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science thorough Advanced Measurements and Simulation and Advanced Materials Development and Integration of Novel Structured Metallic and Inorganic Materials (Visual-JW2010). 2010.11.11 (Osaka, Japan)
 80. Hanawa T: Electrodeposition of collagen to titanium. Invited Speaker, 10th International Symposium on Biomaterials. Kyungpook National University. 2010.11.16 (Daegu, Korea)
 81. Hashimoto M, Kashiwagi K, Kitaoka S,: Surface Nitriding Dependence on Apatite Formation of Biomedical Titanium Metal in a Simulated Body Fluid. 3rd International Congress on Ceramics. 2010.11.14-18 (Osaka Japan)
 82. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Saiga K, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface grafting of biocompatible phospholipid polymer MPC provides wear resistance of tibial polyethylene insert in artificial knee joints. 57th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2011. 1. 13-17 (Long Beach, USA)
 83. Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Hashimoto M, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Smart PEEK by self-initiated surface graft polymerization of MPC for orthopaedic applications. 57th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2011. 1. 13-17 (Long Beach, USA)

84. Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Controlled biocompatible phospholipid polymer-brush mimicking cartilage gives high durability to joint replacement. 57th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2011. 1. 13-17 (Long Beach, USA)
- 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、荻田達郎、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. 山脇昇：整形外科領域におけるチタン合金の適用。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)
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 塙隆夫：表面処理による金属上のバイオフィルム形成防止。日本防菌防黴学会第 36 回年次大会シンポジウム「バイオフィルム制御の新展開」，大阪，2009. 9. 15.
 7. 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.
 8. 茂呂徹，川口浩，石原一彦，京本政之，雑賀健一，山脇昇，橋本雅美，荻田達郎，伊藤英也，角田俊治，中村耕三，高取吉雄：シンポジウム「人工関節新規摺動面材料への挑戦」リン脂質ポリマーナノグラフトを基盤とした人工関節の長寿命化。第 31 回日本バイオマテリアル学会大会。京都，11.16-17, 2009.
 9. 高取吉雄，石原一彦，茂呂徹，金野智浩，川口 浩，中村耕三；シンポジウム「医工連携の実践」医工連携—マテリアル工学と人工股関節での経験。第 18 回日本コンピ

ューター外科学会大会. 東京,
2009. 11. 21-23.

10. 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 京本政之, 橋本雅美, 荻田達郎, 伊藤英也, 赤坂義之, 角田俊治, 雑賀健一, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「近未来の人工関節とは? ~固定法、摺動面、デザインを科学する~」新しい摺動面への課題と展望. **第40回日本人工関節学会**. 沖縄, 2. 26-27, 2010.
11. 茂呂徹: 関節摺動面の MPC ポリマー処理による新しい人工股関節の開発. **第29回整形外科セラミック・インプラント研究会**. 名古屋, 2009. 12. 12.
12. 茂呂徹: MPC ポリマーナノグラフトを基盤にした新しい人工股関節の開発. **第5回超長期耐用をめざしたインプラントと骨との固着を語る会**. 大阪, 2010. 3. 20.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 発明の名称: 「グラフト重合方法およびその生成物」
発明者: 京本政之、石原一彦
出願者: 日本メディカルマテリアル株式会社、東京大学
出願番号: 特願 2008-298267
出願日: 2008. 11. 21
2. 発明の名称: 「ポリマー摺動材および人工関節部材」
発明者: 京本政之、石原一彦
出願者: 日本メディカルマテリアル株式会社、東京大学
出願番号: 特願 2008-330504

出願日: 2008. 12. 25

3. 発明の名称: 「医療器具及びその製造方法」
発明者: 京本政之、石原一彦
出願者: 日本メディカルマテリアル株式会社、東京大学
出願番号: 特願 2008-330513
出願日: 2008. 12. 25
4. 特願 2009-242683 人工股関節用ライナー及びそれを用いた人工股関節 2009 年 10 月 21 日出願
5. 特願 2009-190852 高潤滑性摺動部材およびそれを用いた人工関節 2009 年 6 月 24 日出願
6. 国際特許 PCT/JP2009/71614 ポリマー摺動材料および人工関節部材 2009 年 12 月 25 日出願
7. 国際特許 PCT/JP2009/69734 グラフト重合方法およびその生成物 2009 年 11 月 20 日出願

分担研究報告書

MPC 処理の至適条件の検索

分担研究者 石原一彦（東京大学大学院工学系研究科 教授）
伊藤英也（東京大学医学部附属病院 助教）
山脇 昇（日本メディカルマテリアル株式会社
研究技術調査室長）

研究要旨：高齢者の寝たきり予防に有効な革新的人工関節の開発のため、人工股関節用架橋ポリエチレン（CLPE）ライナー上にて、光開始ラジカルグラフト重合法を用いて、高い生体親和性を有する Poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）鎖によるナノメーターオーダーでの改質を行い、高親水性・高潤滑性表面を構築した。本分担研究では、人工股関節における生体工学的な研究を完成させることを目的とし、PMPC によるナノメーターオーダーの表面処理（PMPC 処理）のための重合条件を変化させ、得られた試料表面を解析して至適条件を検索した。PMPC 処理した CLPE 表面について、表面の元素分析、官能基の分析、水の静的接触角測定、蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色と電子顕微鏡観察、Ball-on-plate 摩擦試験から PMPC グラフト層の解析を行った。また、引張り試験により PMPC 処理した CLPE の基材に由来する特性について評価した。至適処理条件検討の結果、紫外線照射時間により表面に生成する PMPC 鎖の密度が制御でき、紫外線照射時間 90 分間において十分に高密度な PMPC 層で覆われた CLPE 表面が創製できた。また、紫外線強度により表面に生成する PMPC 層の厚さと均一性（密着性）が制御でき、紫外線強度 $3.5 \sim 7.5 \text{ mW/cm}^2$ において高密度で均質な PMPC 層で覆われた CLPE 表面が創製できた。これらの知見を応用することにより、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に有効な革新的人工関節を実用化することができる。

A. 研究目的

人工関節手術は、変形性関節症や関節リウマチなど疾患または外傷などにより喪失した関節の機能を再建する優れた治療法であり、我が国で年間約 13 万件の手術が行われている。高齢化が進む我が国において、高齢者の寝たきり予防に対する人工関節が果たす役割は益々大きくなっている。

しかし、手術後に生じるインプラ

ント周囲の骨吸収とそれに続発するインプラントの弛みは最大の合併症であり、これを防止し耐用年限（寿命）を延長することは、重要かつ緊急の課題である。弛みは、関節面を構成するポリエチレンの摩耗粉をマクロファージが貪食して惹起される人工関節周囲の骨吸収が主因である（図 1）。したがって摩耗の抑制あるいは骨吸収の抑制のいずれかを旨とした研究

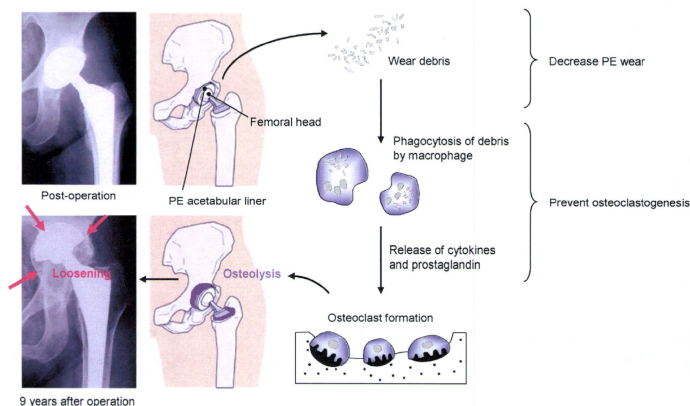


図 1. PE 摩耗粉が引き起こす骨吸収と弛み

が行われてきた。近年では、1998 年より 50~105 kGy のガンマ線や電子線による高エネルギー線照射による架橋ポリエチレン (CLPE) が人工関節システムに投入され、広く臨床使用されている。しかしながら、摩耗の抑制あるいは骨吸収の抑制を同時に達成する、決定的な解決策は得られていない。

我々は、関節面の耐摩耗性と生体適合性を同時に達成できれば弛みを阻止できると考え、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり関節面の保護と潤滑性の改善に寄与している、ナノメートルオーダーのリン脂質分子層に着目した。人工関節表面を関節軟骨表面と同様にリン脂質分子で覆うことが

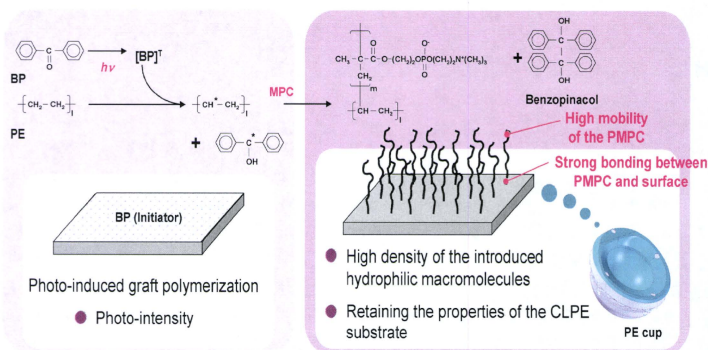


図 2. 光開始ラジカルグラフト重合法による PMPC 処理

できれば、数十年にわたり効果を発揮する人工関節面を実現できると考え、光開始ラジカルグラフト重合法を用いて、高い生体適合性を有する Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) 鎖によるナノメートルオーダー表面改質を行った。この改質表面は、高い親水性と潤滑性を発現した (図 2)。

PMPC は生体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されず、優れた組織適合性を発揮することが、世界的に研究されており、既によく知られている。この特性をいかした複数の医療機器が既に実用化されており、生体内での安全性は担保されている。また、紫外線を用いた光開始ラジカルグラフト重合法は、表層のみに作用する処理であり、基材となる CLPE の性質に影響を与えない。これは、仮にグラフトした PMPC 層が何らかの理由により生体内で剥離しても、従来の CLPE が持っている機能を損なうことなく発揮できるということであり、臨床上、重要な意味をもつ。

本分担研究では、人工股関節における生体工学的な研究を完成させることを目的とし、PMPC 鎖によるナノメートルオーダーの表面処理 (PMPC 処理) のための重合条件、紫外線照射時間および紫外線強度を変化させ、得られた試料表面を解析して至適条件を検索した (図 2)。

B. 研究方法

1. PMPC 処理表面の構築

CLPE 表面での PMPC 処理における紫外線照射時間および紫外線照射強度を変化させ、様々な表面解析手法を用いて至適な処理条件を検討した。

圧縮成型ポリエチレン材に、不活性ガス雰囲気下にて 50 kGy のガンマ線

を照射した。照射後、120℃の熱処理を行ない、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、0.50 mol/L の MPC 水溶液を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、1.5~15.0 mW/cm² の紫外線を 10~360 分間照射することで、光開始ラジカルグラフト重合法による PMPC 処理を行った。グラフト重合中、MPC 水溶液を 60℃になるよう調整した。重合後、CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE 試験体を得た。これらの PMPC 処理 CLPE の製造工程は、図 3 に示されるように従来の CLPE 製造工程に PMPC 処理が存在するのみである。

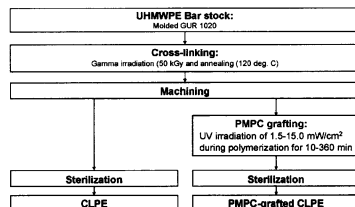


図 3. CLPE および PMPC 処理 CLPE の作製工程フロー

2. MPC の分析方法の検討

得られた PMPC 処理 CLPE 試験体について、X 線光電子分光 (XPS) 分析、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 分析、水による静的接触角の測定、蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕

微鏡観察、透過電子顕微鏡 (TEM) 観察、Ball-on-plate 摩擦試験および引張り試験を行った。

① XPS 分析

PMPC 処理前後の CLPE 試験体の表面元素状態について、XPS 分析を行った。XPS 分析には、KRATOS ANALYTICAL 社製 XPS 分析装置 AXIS-HSi165 型を用い、X線源は Mg-K α 線、印加電圧を 15kV、光電子の放出角度を 90° とした。

② FT-IR 分析

PMPC 処理前後の CLPE 試験体の官能基振動について、FT-IR 分析を行った。FT-IR 分析には、日本分光製 FT-IR 分析装置 FT/IR615 型を用い、全反射 (ATR) 法により行った。波数 800～2000 cm⁻¹、分解能 4 cm⁻¹、積算回数 100 回とした。

得られたスペクトルから PMPC 層に含まれるリン酸基を定量することで、CLPE 試験体表面に結合している MPC ユニット量を相対的に評価した。その相対量をリン酸指数として定義し、以下の式により算出した。

$$\text{リン酸指数} = \frac{1080\text{cm}^{-1} \text{ピーク強度}}{1460\text{cm}^{-1} \text{ピーク強度}}$$

③ 水の静的接触角測定

試験体表面の静的なぬれ性 (静的表面接触角) について、協和界面科学社製表面接触角測定装置 DM300 を用い、液滴法により評価した。静的表面接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1 μ L の純水を液滴後、60 秒間経過時点において測定した。

④ 蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察

200 ppm に調製したローダミン 6G

水溶液を染色に用いた。蛍光発光イメージングには、カールツァイス社製蛍光顕微鏡モデル Axioskop 2 plus が使用された。レンズ倍率は、5 倍で、サンプルによって、適切な感光時間にて撮影した。

⑤ TEM 観察

PMPC 処理前後の CLPE 試験体表面の PMPC 層について、TEM を用いて断面観察した。観察前、試験体をエポキシ樹脂に包埋し、四塩化ルテニウム染色後超薄切片を切り出した。TEM 観察には、日本電子製 JEM-1010 型を用い、加速電圧 100 kV とした。

⑥ Ball-on-plate 摩擦試験

MPC 処理前後の CLPE 試験体表面の摩擦係数について、新東科学製 Ball-on-plate 型摩擦試験機 (Tribostation 32) により評価した (図 4)。すべり速度 50 mm/min、すべり距離 25 mm、荷重 0.49～9.8 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。

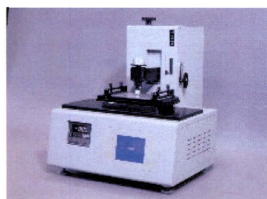


図 4. Ball-on-plate 摩擦試験機

⑦ 引張り試験

PMPC 処理前後の CLPE 試験体を用いて、ASTM D638 規格および F648-07 規格に従って引張り試験を行った。機械加工により、ASTM D638 IV 号試験片を作製した。PMPC 処理 CLPE については、

ダンベル型試験の片面に対し、PMPC 処理を施した。準備した試験片の引張り特性について、島津製作所製オートグラフ (ASG-5kNG) を使い、試験速度 50 mm/min にて評価した。

C. 研究結果

1. 種々の紫外線照射時間により作製された PMPC 処理 CLPE 表面の解析

① XPS 分析

C_{1s} スペクトルにおいて、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE とともに、C-C、C-H に帰属されるピーク (285 eV) が観察された。 O_{1s} スペクトルにおいて、PMPC 処理 CLPE には C-O に帰属されるピーク (532 eV) が観察された。未処理 CLPE においても、CLPE 表面の酸化もしくはコンタミネーションに由来する弱いピークが認められた。 N_{1s} スペクトルおよび P_{2p} スペクトルにおいて、PMPC 処理 CLPE にのみ、各々、 $-N^+(CH_3)_3$ に帰属されるピーク (403 eV)、リン酸基に帰属されるピーク (134 eV) が認められた (図 5)。

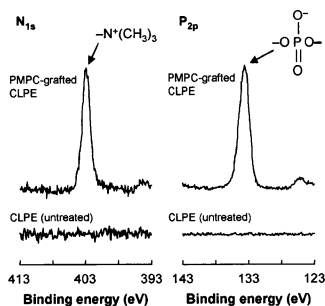


図 5. 未処理 CLPE および MPC 処理 CLPE (紫外線強度 5.0 mW/cm²、紫外線照射時間 90 分間) の XPS スペクトル

図 6 に、光照射時間を変化させた PMPC 処理 CLPE 表面の P 原子濃度を示す。紫外線照射時間の増加とともに、P 原子濃度は増加した。紫外線照射時間 45~90 分間において、表面原子組成は、理論的な MPC ポリマーのそれとほぼ同じであった。

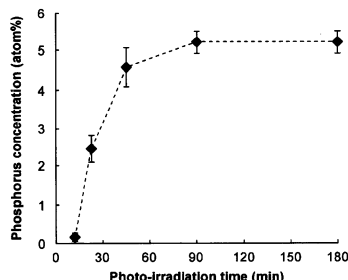


図 6. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5.0 mW/cm²) 表面の P 原子濃度

② FT-IR 分析

図 7 に、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE の FT-IR/ATR スペクトルを示す。

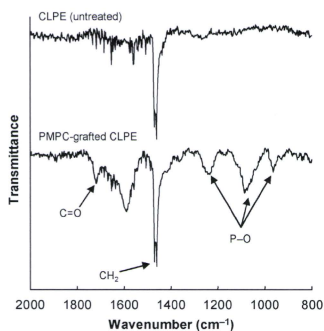


図7. 未処理CLPEおよびMPC処理CLPE（紫外線強度 5.0 mW/cm^2 、紫外線照射時間 90 分間）の FT-IR スペクトル

未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ともに 1460 cm^{-1} 付近にメチレンに帰属されるピークが観察された。一方、PMPC 処理 CLPE にのみ $1240, 1080$ および 970 cm^{-1} にリン酸基に帰属されるピークが、 1720 cm^{-1} にケトン基に帰属されるピークが観察された。

図 8 に、紫外線照射時間をかえた PMPC 処理 CLPE の FT-IR/ATR スペクトルより算出したリン酸指数をまとめる。紫外線照射時間の増加とともに、リン酸指数は増加した。紫外線照射時間 45 分間以上にて、リン酸指数はほぼ一定であった。

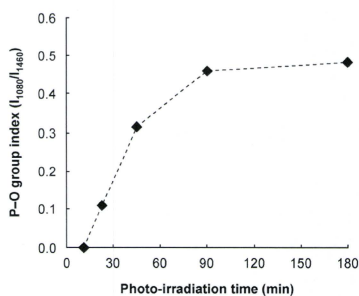


図 8. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE（紫外線強度 5.0 mW/cm^2 ）表面のリン酸指数

③ 水による静的接触角の測定

図 9 に、紫外線照射時間をかえた PMPC 処理 CLPE の水による静的表面接触角をまとめる。

紫外線照射時間の増加とともに、表面接触角は低下し、光照射 45 分間以上にて、極めて高いぬれ性を示した。

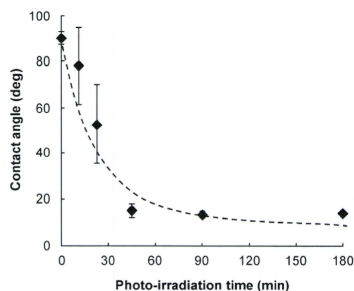


図 9. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE（紫外線強度 5.0 mW/cm^2 ）の水による静的表面接触角

④ 蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察

図 10 に、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の蛍光顕微鏡写真を示す。

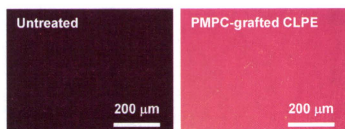


図 10. 未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5.0 mW/cm^2 、紫外線照射時間 90 分間) の蛍光顕微鏡写真

CLPE では、ほとんど蛍光発光が見られないのに対し、PMPC 処理 CLPE では、表面全域において発光が見られた。

⑤ TEM 観察

図 11 に、紫外線照射時間をかえた PMPC 処理 CLPE の断面 TEM 写真を示す。紫外線照射時間が 90 分間の PMPC 処理 CLPE 表面には、厚さ約 100 nm の PMPC 層が観察された。紫外線照射時間が 23 分間の CLPE 表面は、PMPC 層が覆っている部分と覆っていない部分があった。覆っている PMPC 層の厚さは約 100 nm であった紫外線照射時間が 11 分間では、表面に PMPC ポリマー層は認められなかった。

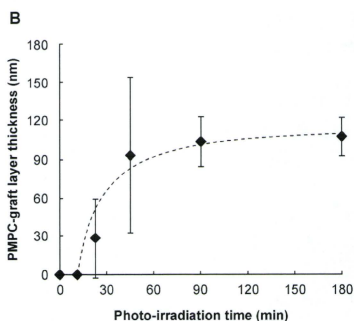
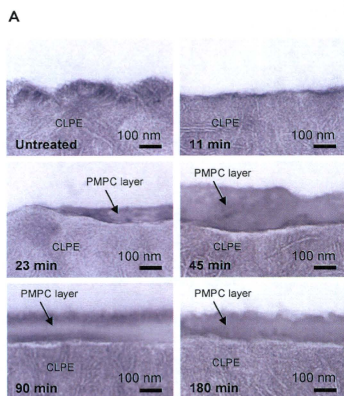


図 11. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5.0 mW/cm^2) の断面 TEM 写真 (A) および PMPC 層の厚さ (B)

⑥ 摩擦試験

図 12 に、種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE の動摩擦係数を示す。紫外線照射時間の増加とともに、動摩擦係数は低下し、紫外線照射時間 90 分間のときに、動摩擦係数約 0.01 と極めて高い潤滑性を示した。

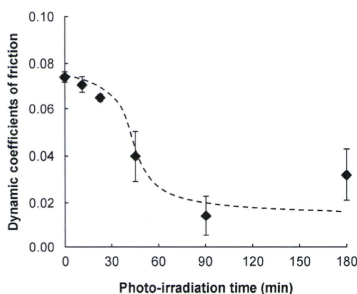


図 12. 種々の紫外線照射時間にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線強度 5.0 mW/cm²) の水による動摩擦係数

2. 種々の紫外線強度により作製された PMPC 処理 CLPE 表面の解析

① XPS 分析

図 13 に、紫外線強度を変化させた PMPC 処理 CLPE 表面の P 原子濃度を示す。紫外線強度の増加とともに、P 原子濃度は増加した。紫外線強度 5.0～7.5 mW/cm²において、表面原子組成は、理論的な MPC ポリマーのそれとほぼ同じであった。その後、紫外線強度 10.0～15.0 mW/cm²において、P 原子濃度は徐々に低下した。

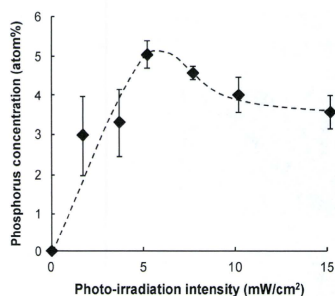


図 13. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) 表面の P 原子濃度

② FT-IR 分析

図 14 に、紫外線強度を変化させた PMPC 処理 CLPE の FT-IR/ATR スペクトルより算出したリン酸指数をまとめる。紫外線強度の増加とともに、リン酸指数は増加し、紫外線強度 5.0 mW/cm² のとき、最も高い値を示した。その後、紫外線強度 10.0～15.0 mW/cm²において、リン酸指数は徐々に低下した。

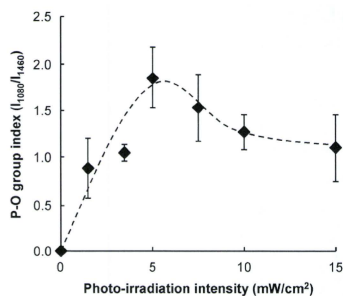


図 14. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) 表面のリン酸指数

③ 水による静的接触角の測定

図 15 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の水による静的表面接触角を示す。

紫外線強度の増加とともに、PMPC 処理 CLPE 表面の水による静的接触角は低下し、紫外線強度 3.5 mW/cm^2 以上にて、 $30 \sim 40^\circ$ の高いぬれ性を示した。

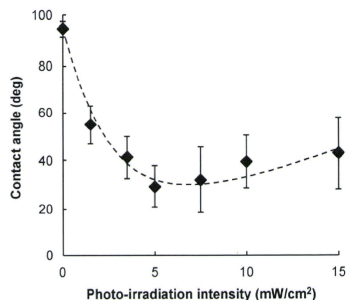


図 15. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE（紫外線照射時間 90 分）の水による静的表面接触角

④ 蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察

図 16 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の蛍光顕微鏡写真を示す。

CLPE では、ほとんど蛍光発光が見られないのに対し、PMPC 処理 CLPE では、表面全域において発光が見られ、紫外線強度が増大するにともなって、その発光は大きくなった。

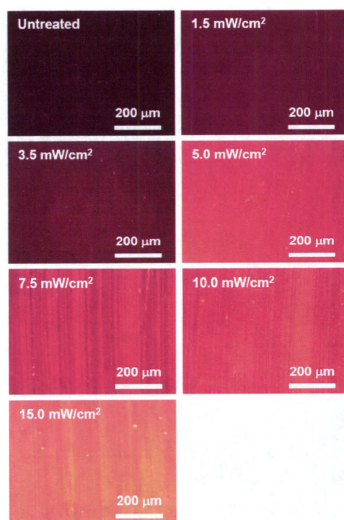
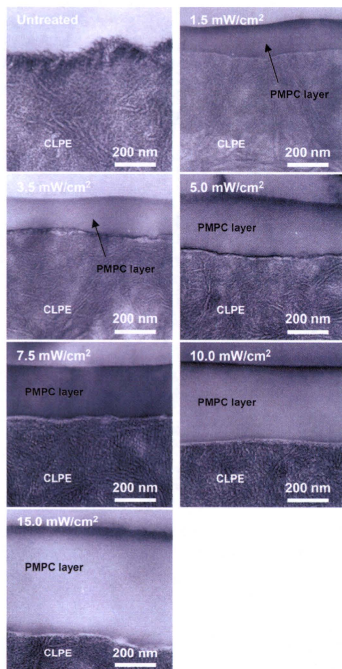


図 16. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE（紫外線照射時間 90 分）の蛍光顕微鏡写真

⑤ TEM 観察

図 17 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の断面 TEM 写真および得られた TEM 写真より求めた PMPC 層の厚さを示す。紫外線強度の増加とともに、PMPC 層の厚さは徐々に増加した。

A



B

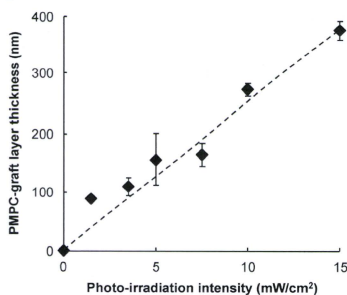


図 17. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の断面 TEM 写真 (A) および PMPC 層の厚さ (B)

⑥ 摩擦試験

図 18 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の動摩擦係数を示す。紫外線強度の増加とともに、動摩擦係数は低下し、紫外線強度 3.5～7.5 mW/cm² に、動摩擦係数約 0.01 と極めて高い潤滑性を示した。一方、紫外線強度 10.0～15.0 mW/cm² のとき、その動摩擦係数は増加し、その傾向は高荷重のとき顕著であった。

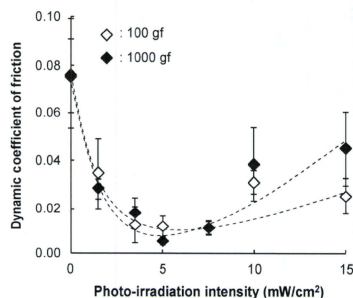


図 18. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の水による動摩擦係数

⑦ 機械的特性的評価

図 19～20 に、種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE の機械的特性 (引張り破断強度・伸び) を示す。

PMPC 処理 CLPE の機械的特性は、いずれの紫外線強度による処理においてもほぼ一定であった。それらの値は未処理の CLPE の機械的特性とほぼ同等であった。

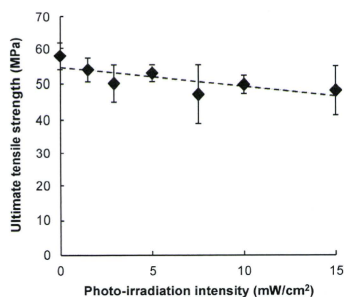


図 19. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) の引張り破断強度

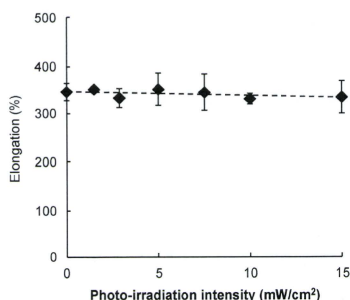


図 20. 種々の紫外線強度にて処理した PMPC 処理 CLPE (紫外線照射時間 90 分) の引張り破断伸び

D. 考察

一般に、ラジカル重合では、重合時間はポリマー鎖の数に対応するため、紫外線照射時間の制御により基材表面にグラフトされるポリマーの密度が変化する。これに基づき、高密度の PMPC 層を得るために、紫外線の照射時間(重合時間)を制御した(図 21)。

図 6 に示めされるように、光照射時間が延長するに従って、CLPE 表面の P

原子濃度が増加することにより確認された。MPC 水溶液濃度 0.5 mol/L、光照射時間 90 分間の PMPC 処理 CLPE の P 原子濃度は 5.2 atom%であり、理論的な MPC ポリマーの値 (5.3 atom%) とほぼ同じになっていた。

光照射時間を長くするに伴って、CLPE の表面上に PMPC 層が形成し、45 分間以上の光照射時間で CLPE の表面の全てを覆った。形成する PMPC 層の厚みは、何れの状態でも約 100 nm であった(図 11)。しかし、PMPC 層が CLPE 表面を覆い、その表面静的接触角が約 15° の PMPC 処理 CLPE 試験体の中でも、FT-IR/ATR スペクトルを用いて算出した PMPC に由来するリン酸指数が 0.3~0.5 と変化した。これは CLPE 表面を覆っている PMPC 層において、ポリマー鎖密度が変化していることに対応している(図 21)。表面のリン酸指数が高い PMPC 処理 CLPE 試験体は、定常摩耗率が低いと期待される。

また、重合速度はラジカル生成速度に依存する。光開始ラジカル重合では、重合速度は、照射する光の強度に依存する。また、その重合速度は、生成するポリマーの重合度に影響を与える。したがって、紫外線強度の制御により基材表面にグラフトされるポリマーの重合度が変化するといえる(図 21)。

図 17 に示めされるように、紫外線強度が増加するに従って、CLPE 表面に形成する MPC 層の厚さは増大した。この結果は前述の考察を支持しているといえる。

PMPC 処理 CLPE の機械的特性(引張り破断強度・伸び)は、いずれの紫外線強度による処理においてもほぼ一定であった。それらの値は未処理の CLPE の機械的特性とほぼ同等であった。CLPE 表面の PMPC 層は、紫外線を用いた光開始グラフト重合法により

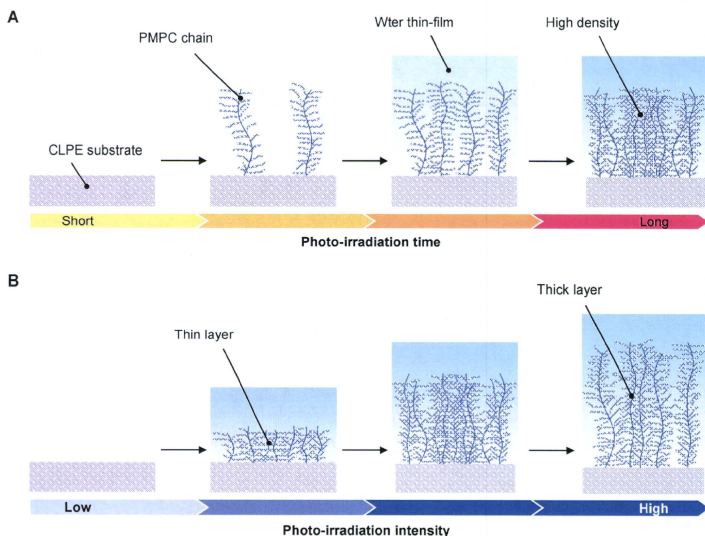


図 21. ラジカルグラフト重合反応条件：(A) 紫外線照射時間 (B) 紫外線強度が PMPC 層形成に与える影響

形成されるが、この方法は基材となる CLPE の材料特性に影響を与えないことが分かった。

E. 結論

紫外線照射時間の制御により表面にグラフトされる PMPC の密度が制御できた。紫外線照射 90 分間において、高密度な PMPC 層で覆われた CLPE 表面が創製できた。

紫外線強度の制御により表面にグラフトされる PMPC 層の厚さと均一性（密着性）が制御できた。紫外線強度 $3.5 \sim 7.5 \text{ mW/cm}^2$ において、均質な PMPC 層で覆われた CLPE 表面が創製できた。これにより、安定性と耐摩耗性に優れ、高齢者の寝たきり予防に有効な革新

的人工関節を実用化することができる。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Structured Phospholipid Polymer Brush for Biointerface. *Tans Mater Res Soc Jpn* 33(3): 771-774, 2008.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Takatori Y: Wear resistance of artificial hip joints with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafted polyethylene: Comparisons with the effect of polyethylene cross-linking and ceramic femoral heads. *Biomaterials* 30(16): 2995-3001, 2009.
16. 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.
17. Xu Y, Takai M, Ishihara K: Suppression of Protein Adsorption on a Charged Phospholipid Polymer Interface. *Biomacromolecules* 10(2): 267-274, 2009.
18. 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.
19. Yu B, Lowe AB, Ishihara K: RAFT Synthesis and Stimulus-Induced Self-Assembly in Water of Copolymers Based on the Biocompatible Monomer 2-(Methacryloyloxy)ethyl Phosphorylcholine. *Biomacromolecules* 10(4): 950-958, 2009.
20. Xu Y, Takai T, Ishihara K: Protein Adsorption and Cell Adhesion on Cationic, Neutral, and Anionic 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Copolymer Surfaces. *Biomaterials* 30(28): 4930-4938, 2009.

21. Seo JH, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Cell Adhesion on Phase-separated Surface of Block Copolymer Composed of Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) and Poly(dimethylsiloxane). *Biomaterials* 30(29): 5330-5340, 2009.
22. Ye SH, Johnson CA, Woolley JR, Oh H, Gamble LJ, Ishihara K, Wagner WR: Surface Modification of a Titanium Alloy with a Phospholipid Polymer Prepared by a Plasma-Induced Grafting Technique to Improve Surface Thromboresistance. *Colloid Surf B: Biointerface* 74(1): 96-102, 2009.
23. Kitano K, Inoue Y, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Evaluation of Lubricity on Well-defined Polymer Brush Surfaces Using QCM-D and AFM. *Colloid Surf. B: Biointerface* 74(1): 350-357, 2009.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: 人工臓器 最近の進歩 人工関節. *人工臓器* 38 (3): 152-154, 2009.
30. 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: 変形関節症 Up-to-date 長寿命型人工関節の開発. *Clin Calcium* 19 (11): 1629-37, 2009.
31. 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.
32. Takatori Y, Ito K, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Mawatari T, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita

- T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Matsuura M, Jingushi S: Analysis of interobserver reliability for radiographic staging of coxarthrosis and indexes of acetabular dysplasia: a preliminary study. *J Orthop Sci* 15: 14-9, 2010.
33. Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M, Mawatari T: Multiinstitutional epidemiological study regarding osteoarthritis of the hip in Japan. *J Orthop Sci* 15: 626-31, 2010.
 34. Kyomoto K, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, 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: 658-68, 2010.
 35. 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: 1017-24, 2010.
 36. Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UI, 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: 1273-82, 2010.
 37. 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: 4009-16, 2010.
 38. Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga KI, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface grafting of biocompatible phospholipid polymer MPC provides wear resistance of tibial polyethylene insert in artificial knee joints. *Osteoarthritis Cartilage* 18: 1174-82, 2010.
 39. Goda T, Goto Y, Ishihara K: Cell-penetrating macromolecules: direct penetration of amphipatic phospholipid polymers across plasma membrane of living cells. *Biomaterials* 31:

- 2380-7, 2010.
40. Shimizu T, Goda T, Takai M, Ishihara K: Super-hydrophilic silicone hydrogels with interpenetrating poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) networks. *Biomaterials* 31: 3274-80, 2010.
 41. Xu Y, Jang K, Konno T, Ishihara K, Mawatari K, Kitamori T: The biological performance of cell-containing phospholipid polymer hydrogels in bulk and microscale form. *Biomaterials* 31: 8839-46, 2010.
 42. Ukawa M, Akita H, Masuda T, Hayashi Y, Konno T, Ishihara K, Harashima H: 2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer (MPC)-coating improves the transfection activity of GALA-modified lipid nanoparticles by assisting the cellular uptake and intracellular dissociation of plasmid DNA in primary hepatocytes. *Biomaterials* 31: 6355-62, 2010.
 43. Ye SH, Johnson CA, Woolley JR, Murata H, Gamblee LJ, Ishihara K, Wagner WR: Simple surface modification of a titanium alloy with silanated zwitterionic phosphorylcholine or sulfobetaine modifiers to reduce thrombogenicity. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces* 79: 357-64, 2010.
 44. Ishihara K, Kyomoto M: Photo-induced Functionalization on Biomaterials Surfaces. *J Photopolym Sci Technol* 23: 161-6, 2010.
 45. Ishihara K, Goto G, Matsuno R, Inoue Y, Konno T: Novel polymer biomaterials and interfaces inspired from cell membrane functions. *Biochim Biophys Acta-General* 1810: 268-75, 2010.
 46. Kim H, Ishihara K, Lee S, Kim HY, Suh D, Kim MU, Seo JS: Tissue response to poly(L-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents. *Biomaterials* 32: 2241-7, 2011.
 47. Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Ohyama T, Yoshikawa M, Kyomoto M, Saito T, Nakamura K, Kawaguchi H: Reduction of peritendinous adhesions by hydrogel containing biocompatible phospholipid polymer MPC for tendon repair. *J Bone Joint Surg Am* 93: 142-9, 2011.
 48. Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M,