

- 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).
6. Kawaguchi H: Transcriptional regulation of osteoarthritis progression (Symposium: Update on Osteoarthritis: from Bench to Bedside - APLAR-OARSI Co-Sponsored Symposium). The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9.23-27 (Yokohama, Japan).
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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)
 10. Iwasaki Y, Omichi Y, Iwata R: Site-specific dense immobilization of F(ab') on polymer brushes supported by organosilane nanofilaments. 33rd Society for Biomaterials Annual Meeting, San Antonio, USA, 2009.4.22-25.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
14. Shibata Y, Iwasaki Y: Surface modification of photoluminescent silicon nanocrystals. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
 15. Iwasaki Y, Kawakita T: Thermoresponsive polyphosphoesters bearing enzyme-cleavable side chains. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
 16. Itoh S, Saito T, Ushita M, Ikeda T, Yano F, Ogata N, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: NF- κ 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). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
 17. 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- β and Runx2 during endochondral ossification. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
 18. 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 foration in osteoarthritis. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
 19. 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, USA, 2009. 9. 11-15.
 20. 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, USA, 2009. 9.11-15.
21. 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, USA, 2009. 9.11-15.
 22. 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 $G\alpha_q$ /PKC pathway in osteoblasts. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009. 9.11-15.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Tsunoda T, Saiga K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer grafting improves the wear resistance of artificial hip joints regardless of the degree of cross-linking. 2010 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). 2010. 4. 21-24 (Seattle, USA)
 27. Matsuno H, Iwasaki Y: Metabolic expression of methacrylate-derivatized sialic acids and surface modification on the living cells. 2010 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). 2010. 4. 21-24 (Seattle, USA)
 28. Iwasaki Y, Nakai K, Morigaki, K: Specific protein binding on fluidic lipid bilayer microarray corralled by well-defined polymer brushes. 2010 Annual Meeting & Exposition

- of the Society for Biomaterials (SFB). 2010. 4. 21-24 (Seattle, USA)
29. Iwasaki Y, Nakai K, Morigaki K: Specific protein binding on phospholipid bilayer array corralled by nonfouling polymer brushes. 240th ACS National Meeting. 2010. 8 (Boston, USA)
 30. Yamaguchi E, Iwasaki Y: Synthesis of biocompatible block copolymers using well-defined polyphosphoester macroinitiators. 240th ACS National Meeting. 2010. 8 (Boston, USA)
 31. Kawaguchi H: Endochondral ossification signal: A potential therapeutic target for osteoarthritis (invited lecture). 2010 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2010. 9.23-26 (Brussels, Belgium).
 32. Matsuno H, Iwasaki Y: Metabolic expression of methacrylate-derivatized sialic acids and surface modification on the living cells. 2010 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). 2010. 4. 21-24 (Seattle, USA)
 33. Iwasaki Y, Nakai K, Morigaki, K: Specific protein binding on fluidic lipid bilayer microarray corralled by well-defined polymer brushes. 2010 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). 2010. 4. 21-24 (Seattle, USA)
 34. Fukai A, Saito T, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, Kawaguchi H: HIF2A / NF-kappa B signal in chondrocytes controls extensive steps of osteoarthritis development in mice and humans (Young Investigator Award). 2010 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2010. 9.23-26 (Brussels, Belgium).
 35. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Yano F, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Molecular network on the C/EBP-beta axis including Runx2, MMP13, and HIF2A controls osteoarthritis development (Young Investigator Award). 2010 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2010. 9.23-26 (Brussels, Belgium).
 36. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee: The ROAD study. 2010 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2010. 9.23-26 (Brussels, Belgium).
 37. Kawaguchi H, Oka H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Sato K, Matsushita T, and Nakamura K: A local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 for tibial shaft fractures: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 32th annual meeting of the American

- Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). 2010. 10.15-19 (Toronto, Canada).
38. Taniguchi Y, Saito T, Ikeda T, Chung UI, Nakamura H, Kawaguchi H: A Transcription factor p63 controls extensive steps of endochondral ossification through distinct functions of the isoforms (Young Investigator Award). 32th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). 2010. 10.15-19 (Toronto, Canada).
39. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K: Association of changes in serum levels of intact parathyroid hormone with changes in biochemical markers of bone turnover and bone mineral density: A 10-year follow-up of the Taiji Cohort. 32th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). 2010. 10.15-19 (Toronto, Canada).
40. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender differences in factors associated with falls in a population-based 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).
41. 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)
42. 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)
43. 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、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. 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.
3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
1. 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
 2. 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
 3. 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
 4. 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

関節摺動面の安定性の検討

分担研究者 茂呂 徹（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）
苅田達郎（東京大学医学部附属病院 講師）

研究要旨：人工股関節手術後に高齢者の歩行能力を回復させ、将来の寝たきりを予防するには、訓練を早期に開始しなければならない。このためには、人工股関節に脱臼をしない安定性と弱い筋力でも可動域を獲得できるという性能が必要である。

われわれは、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり潤滑性の改善に寄与している、ナノメーターオーダーのリン脂質層に着目し、生体適合性と潤滑特性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを用いてライナー表面にナノレベルの処理を施した長寿命型の人工股関節を創出した。

本研究では関節摺動面の安定性の向上を目的として、人工股関節のインプラントの形状を改良することである。このため、変形性股関節症患者のコンピューター断層撮影 (CT) 画像をもとに、当該患者の承諾を得て、三次元コンピューター支援設計 (CAD) 立体デザインシステム、三次元積層造形法 (ラピッドプロトタイピング) を用い石膏製の変形性股関節症三次元モデルを作製した。さらに、下肢の自重によって骨頭が引き下げられライナー面から離れる「浮き上がり防止」について、ライナー摺動面—骨頭間の吸着力を指標として、ライナー面の MPC ポリマー (PMPC) 処理が与える影響を検討した。

変形性股関節症三次元モデルは、従来のモデルと異なり、実際の手術器具および人工股関節のインプラントを用い、手術のシミュレーションを行うことが可能であった。PMPC 処理ライナーの摺動面—骨頭間の吸着力は未処理ライナーのそれに比べ高い値を示しており、MPC ポリマーを用いた処理は「浮き上がり防止」に対して有効である可能性が示唆された。また、骨頭の大径化によりその吸着力は増加する傾向を示しており、一層の安定性向上が期待された。

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。

人工股関節手術後に高齢者の歩行能力を回復させ、将来の寝たきりを予防するには、早期に歩行を開始しなければならない。しかしながら、高齢者は筋力が低下しており、股関節が脱臼する危険性

がある。そのため、人工股関節手術後早期の歩行開始のためには、安定した摺動面を有し、弱い筋力でも可動域を獲得できる人工股関節の実現が必要である。

この課題を解決するために、関節面を構成する骨頭の大径化が有効であることは諸家が報告している。しかし、体格の小さな日本人は臼蓋の容積に制限があるため、骨頭を大径化するためには対向して関節面を構成するポリエチレンライナーを薄くする必要がある。また、大径化による接触面積の増加は、人工股関節の弛みの主な原因の一つである摩耗粉の発生を増加させる。そのため、現在の人工股関節で用いられている摺動材料では短期間に入れ替えの手術が必要になる可能性が高い。したがって、より高い耐摩耗性、生体適合性、安定性を同時に達成することができる人工股関節が求められている。

われわれは、長寿科学総合研究事業、臨床応用基盤研究事業を通じて、耐摩耗性と生体適合性を両立した長寿命型人工股関節を創出した。この人工股関節は、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり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層に着目して創出したもので、10~15年といわれる人工股関節の寿命を飛躍的に延長させる目的で、生体適合性と潤滑特性に優れた poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を用いてライナー表面にナノメートルレベルの処理を加える、独自の新技术を用いたものである。平成19年から東京大学医学部附属病院などで治験が開始されている。

本分担研究の目的は、人工股関節の形状を改良し、PMPCを関節摺動面に適用することで、安定性を向上し高齢者の寝たきりを予防することのできる人工股関節を開発することである。

臨床で困っていることは、順調に機能

している人工股関節が何かの拍子ではずれ、使用者が強い痛みを感じて歩けなくなることである。医師は、患者が述べる脱臼寸前の身体の動きおよび整復時の所見に基づいて、脱臼に至った機転を推定するが、必ずしも特定できない。われわれは、今年度の研究にあたり、脱臼の機転を「衝突+回転」、「衝突+破壊」、「浮き上がり」の3つに整理した。ここでいう衝突とは、関節運動の極において大腿骨コンポーネントの頸部が寛骨臼コンポーネントの周縁部に接触し、そこが挺子の支点となって骨頭がライナー面から離れる現象を指す。

離れるだけであれば、逆方向の関節運動によって骨頭がライナー面に還納される。人工股関節使用者の中に、座位での体動時などに「はずれるような変な感じ」があると訴える例があり、骨頭がライナー面から離れ支持性を失った感覚を述べているのかもしれない。これに対し、離れた状態で回転が加わり骨頭がライナーの外に移動すると、逆方向の関節運動によって脱臼が成立する。また、ライナー素材によっては衝突によって破損することがあり、脱臼に至ることが報告されている。最後の「浮き上がり」は下肢の自重によって骨頭が引き下げられライナー面から離れる現象を指す。この事象が立体遊脚期に起きた場合には、足部の設置で骨頭はライナー面に還納される可能性が高い。しかし、坐座で起きた場合には、立ち上がり動作で脱臼が成立する可能性がある。筋電図を用いた生理学的研究において、安静時に大腰筋や中殿筋などの股関節周囲筋から電気活動が記録されていない事実はこの推定と矛盾しない。以上の検討から、「(a) 抗脱臼機構および関節可動領域の検討、(b) コンポーネント形状の改良、(c) 浮き上がりの防止」という課題を追求することにした。

「抗脱臼機構および関節可動領域の

検討」および「コンポーネント形状の改良」について検討するため、変形性股関節症患者のコンピューター断層撮影

(CT) 画像を元に、当該患者の承諾を得て三次元積層造形法(ラピッドプロトタイプイング)を用いて股関節の三次元モデルを作製した。また、コンピューター支援設計(CAD)モデルを用いてポリエチレンライナーとステムネック部の衝突までの関節可動域を算出し、骨頭径が与える影響を検討した。

「浮き上がり防止」について、ライナー摺動面—骨頭間の吸着力を指標として(1)架橋ポリエチレン(CLPE)と金属骨頭での標準値、(2)ライナー面のPMPC処理が与える影響、(3)骨頭の大径化による影響を検討した。

B. 研究方法

1. CT撮影および三次元モデルの作製

コンポーネント形状の検討に使用するため、変形性股関節症の中で最も頻度の高いCE角 -10° 以上 10° 以下の臼蓋形成不全を伴う症例を対象とした。人工股関節手術の対象は進行期から末期であるが、このような進行期のモデルを作製した場合骨頭側の変形が著しく、今回の検討には適さないため、X線像における病期は、初期から進行期の症例とした。また、同様の理由で、骨盤側、大腿骨側の骨切り術を受けた既往のない症例を対象とした。

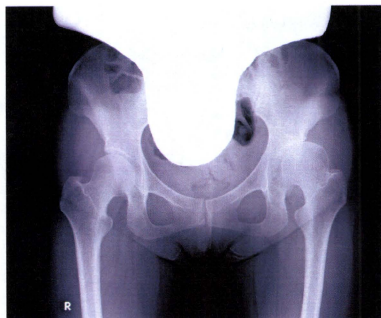


図1. 対象となった症例の股関節症画像
右側:CE角 10° の初期股関節症、左側:
CE角 -10° の進行期股関節症

上記の条件を満たす4症例について、当該患者の承諾のもとCT撮影を行った。CT装置はAquilion16(東芝社製)を使用、撮影条件は120 kv 300 mA、スライス幅0.5 mmヘリカルピッチ11とした。これらのデータをもとに、インクジェット粉末積層装置Z403 3D Printer (DICO社製)を利用し立体モデルを作製した(図2)。

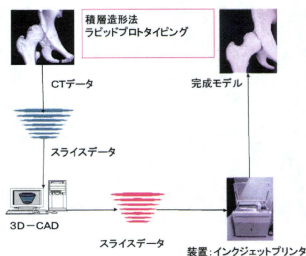


図2. 変形性股関節症三次元モデルの作製工程フロー

2. 関節可動域の計算

日本メディカルマテリアル株式会社製ライナー(K-MAX Q5ライナー)、骨頭

(K-MAX HH-02 ボール)、およびシステムネック (K-MAX 9 mm ネック) デザインを用いて、CAD システムにより関節可動域の計算を行った。

3. PMPC 処理 CLPE の作製

ベンゾフェノンおよびアセトンは、和光純薬製を用いた。MPC モノマーは、日油製を用いた。PE 基材には、人工股関節に使用されている CLPE を用いた。

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、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) 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、5 mW/cm² の紫外線 (中心波長 350 nm) を 90 分間照射することでグラフト重合を行った。照射中、MPC 水溶液を 60℃ になるよう調整した (図 3)。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 を得た。

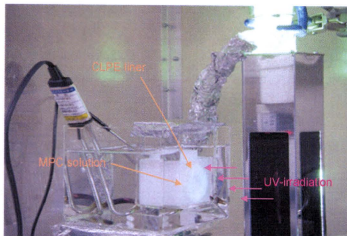


図 3. PMPC 処理装置

4. 引き抜き試験

引き抜き試験には、内径 26 mm、32 mm および 40 mm の日本メディカルマテリアル株式会社製 CLPE (CLQC) ライナー、PMPC 処理 CLPE ライナー (CLQC を PMPC 処理したもの)、および骨頭径 26 mm、32 mm

および 40 mm の日本メディカルマテリアル株式会社製コバルトクロム (Co-Cr) 合金骨頭 (K-MAX HH-02) を、各々 3 セット準備した。

インストロン万能試験機 (5600R1) を使い、Co-Cr 合金骨頭を軸方向に引き抜く際に生じる抗力 (吸着力) により評価した (図 4)。

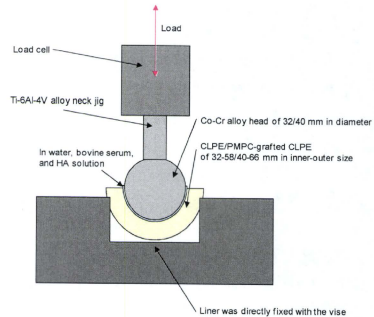


図 4-1. 引き抜き試験模式図

初期荷重 (50 kgf) を、関節摺動面に加えた後 (10 秒ほど静止させた後)、5 ~ 500 mm/min の離れ速度で骨頭を引き抜き、その吸着力を測定した。各条件につき、3 回の試験を行った。試験環境 (摺動面) には、蒸留水、27%ウシ血清およびヒアルロン製剤を用い、室温にて試験をおこなった。

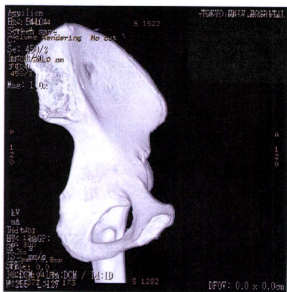


図 6-d. 変形性股関節症例の三次元 CT 像
(左股関節内側)



図 7-b. 変形性股関節症例の三次元 CT 像
(左股関節背面) : 大腿骨頭を外したイ
メージ

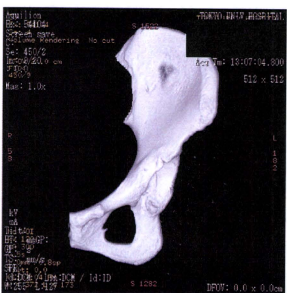


図 7-a. 変形性股関節症例の三次元 CT 像
(左股関節正面) : 大腿骨頭を外したイ
メージ

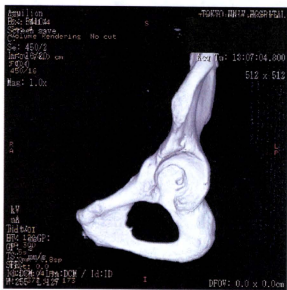


図 7-c. 変形性股関節症例の三次元 CT 像
(左股関節側面 (臼底部)) : 大腿骨頭
を外したイメージ

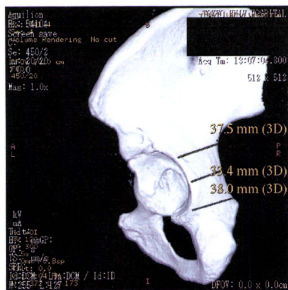


図 7-d. 変形性股関節症例の三次元 CT 像（左股関節側面）：大腿骨頭を外したイメージ、この画像上で各種の計測が可能

出力された STL データをもとに三次元 CAD 立体デザインシステムを利用して三次元データを一定間隔の厚みをもったスライスデータに変換した。各スライスを順番に積み重ねることで、三次元データと同じ形状の実物モデルを作製した（図 8）。

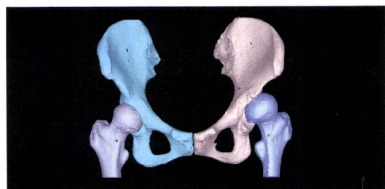


図 8-a. 三次元 CAD で作製した形状データ（両股関節正面）

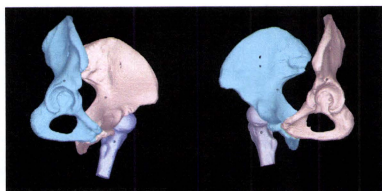


図 8-b. 三次元 CAD で作製した形状データ（両股関節側面）

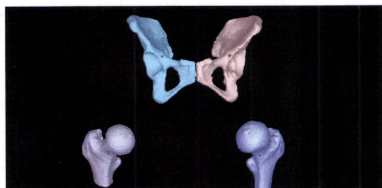


図 8-c. 三次元 CAD で作製した形状データ（骨盤・骨頭のイメージ）

これら CAD モデルデータを STL フォーマットに変換し、インクジェット粉末積層装置を利用して立体モデルを作製した（三次元積層造形法）。このモデルでは、以後の人工股関節手術シミュレーションのことを考慮し、石膏を粉体として使用した（図 9）。

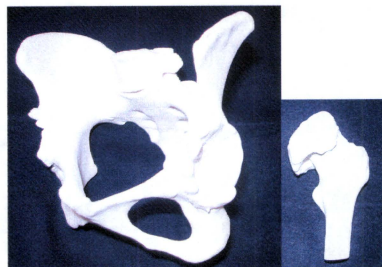


図 9. 三次元変形性股関節症モデル

そして、これらの三次元変形性股関節症モデルに人工股関節手術シミュレーションを行い、コンポーネント形状の検討を開始した（図 10）。



図 10-a. 三次元変形性股関節症モデルに対する人工股関節手術シミュレーション（白蓋コンポーネント）

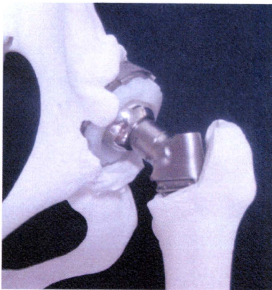


図 10-b. 三次元変形性股関節症モデルに対する人工股関節手術シミュレーション（大腿骨コンポーネントおよび関節摺動面）

2. 骨頭径が関節可動域に与える影響

図 11 に、CAD システムを用いて、種々の骨頭径をもつ骨頭とライナーを組み合わせたときの関節可動域を示す。

骨頭径が増加するにもなって、関節可動域も増加した。

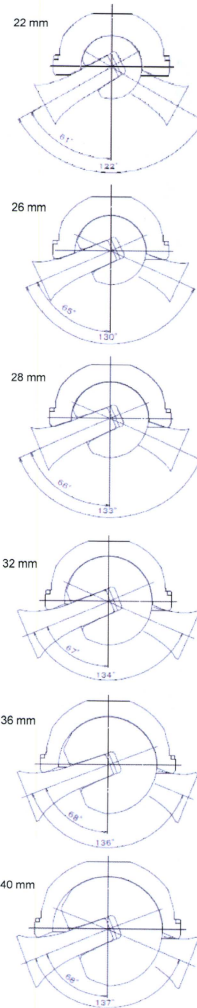


図 11-1. 種々の骨頭径をもつ骨頭とライナーを組み合わせたときの関節可動域

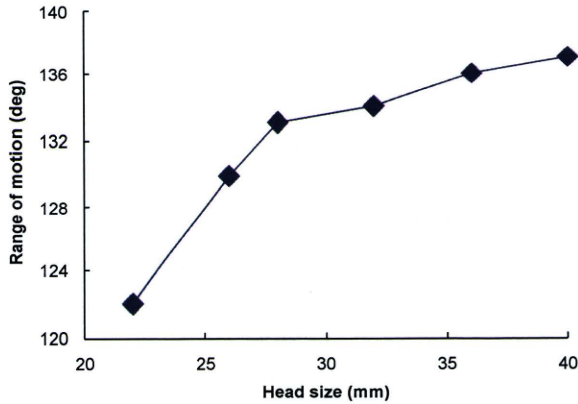


図 11-2. 関節可動域に及ぼす骨頭径の影響

3. 引き抜き試験

図 12 に、種々の潤滑液環境において、離れ速度を変化させたときの未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーと Co-Cr 骨頭との摺動面の吸着力の測定結果を示す。

蒸留水環境下において、26 mm 骨頭を用いた場合、未処理 CLPE の吸着力は、離れ速度に関わらず 0.0005~0.0041 kN と低い値を示した。これに対し、PMPC 処理 CLPE ライナーのそれは、離れ速度が 5 mm/min から 100 mm/min に増加するにともなって 0.0114 kN にまで増加したが、その後、200 mm/min 以上の離れ速度では徐々に低下した。蒸留水環境下において、50~100 mm/min の速度で骨頭を引き抜いたとき、PMPC 処理 CLPE ライナーと骨頭の吸着力は、未処理 CLPE ライナーと骨頭のそれに比べ 2.6~8.8 倍と高い値を示した。32 mm 骨頭を用いた場合は、離れ速度の増加とともに吸着力が上昇し、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0036~0.0196 kN となり、未処理 CLPE ライナーのそれ (0.0040~0.0093 kN) より高い値を示した。40 mm 骨頭を用いた場合も離れ速度に依存して吸着力は増大した。未処理 CLPE ライナーでは 0.0023~0.0210 kN、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0027~0.3010 kN となり、

PMPC 処理 CLPE ライナーが高い値を示した。40 mm 骨頭における吸着力は、未処理 CLPE ライナーでは 32 mm 骨頭の最大 3.1 倍、26 mm 骨頭の最大 8.3 倍、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 32 mm 骨頭の最大 2.9 倍、26 mm 骨頭の最大 12.6 倍におよぶ高い値を示した。

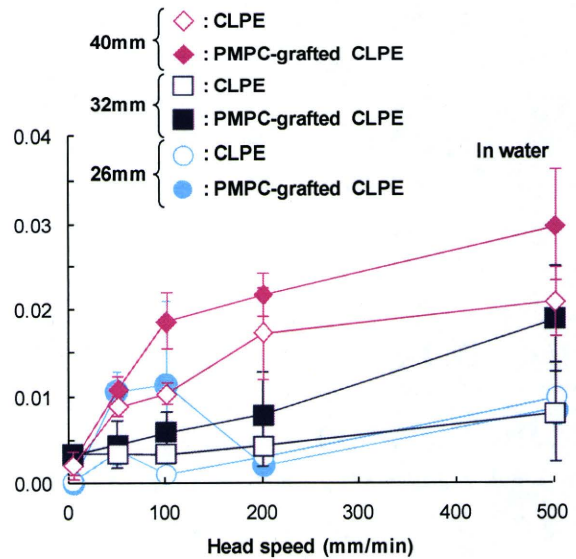


図 12-1. 蒸留水環境下における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーと Co-Cr 骨頭との摺動面における吸着力

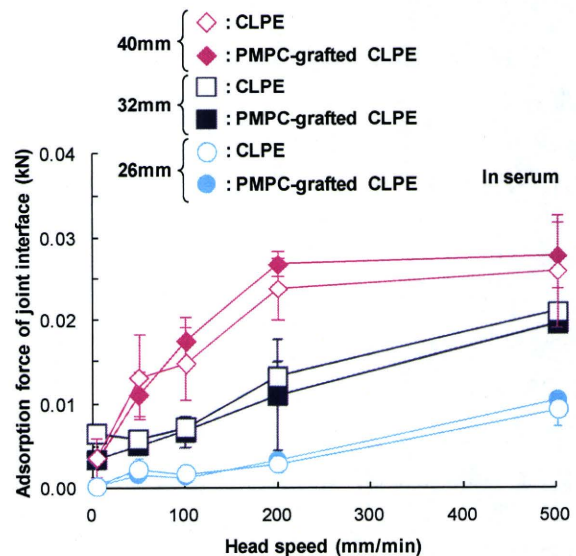


図 12-2. ウシ血清環境下における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナー

と Co-Cr 骨頭との摺動面における吸着力

ウシ血清環境下では、26 mm 骨頭を用いた場合、離れ速度が 5~200 mm/min の範囲において、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーの吸着力は低い値 (0.0003~0.0024 kN) でほぼ一定であった (図 4-2)。その後、離れ速度を 500 mm/min に増加させると、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0104kN、未処理 CLPE ライナーでは 0.0094 kN にまで増加した。32 mm 骨頭において、離れ速度の上昇に伴い、その吸着力も増大した。未処理 CLPE ライナーでは 0.0068~0.0211 kN、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0035 ~ 0.0197 kN となり、PMPC 処理の有無で吸着力に差は見られなかった。40 mm 骨頭では、離れ速度が 5~200 mm/min の範囲において速度上昇に伴い吸着力は増大したが、200~500 mm/min の範囲ではほぼ一定であった。その値は未処理 CLPE ライナーでは 0.0037~0.0260 kN、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0034~0.0279 kN となり、PMPC 処理の有無での差は認められなかった。

ヒアルロン酸製剤環境下では、すべての骨頭径において、離れ速度が 5 mm/min から 50 mm/min に増加するにともなって吸着力が大きく上昇した後、50 mm/min 以上の速度域では緩やかに上昇した。26 mm 骨頭を用いた場合の吸着力は、未処理 CLPE ライナーでは 0.0166~0.0323 kN、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0147~0.0319 kN であった。32 mm 骨頭において吸着力は、未処理 CLPE ライナーでは 0.0546~0.0763 kN、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0523~0.738 kN であった。40 mm 骨頭において、未処理 CLPE ライナーでは 0.0681~0.1194 kN、PMPC 処理 CLPE ライナーでは 0.0636~0.1116 kN であった。ヒアルロン酸製剤環境においても大径骨頭を用いることで高い吸着力を認めたが、PMPC 処理の有無による差

は認められなかった。

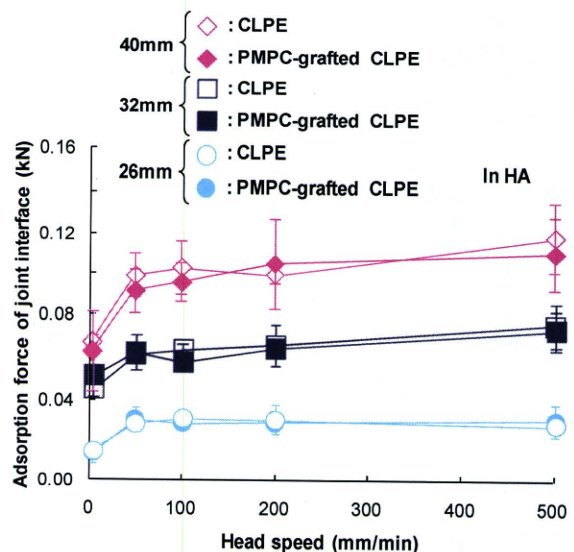


図 12-3. ヒアルロン酸製剤環境下における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE ライナーと Co-Cr 骨頭との摺動面における吸着力

D. 考察

インプラントの形状を改良することを目的とし、コンポーネント形状の検討に使用するため、三次元 CAD 立体デザインシステム、三次元積層造形法を用い、4 症例について石膏製の変形性股関節症三次元モデルを作製することができた。手術シミュレーションには、術者のイメージを容易に補完する立体モデルを用いる方法と、コンピュータ仮想空間での方法がある。コンピュータシミュレーションには高価な設備投資が必要であるが、立体モデルはハンドリングに長けており臨床の場で利点がある。しかし、従来の三次元モデルの欠点は作製にコストが高く、かつモデルの材質が生体骨の感触とかけ離れているという点であった。このため、モデルに手術手技を加えた場合、容易に破損する脆弱性や、硬度が高すぎるなどの理由で、実際の手術で使用する器具 (ノミやボーソー、高速

回転バー、ドリル、ラスポなど)を用いることが不可能であった。本研究で作製した変形性股関節症三次元モデルの大きな特色は、石膏を用いることでモデルの特性を形態の模倣から脱却し、形態+生体特性の維持という一歩前進させたことにある。この特色をいかし、実際の手術器具および人工股関節インプラントを用い、手術のシミュレーションを行うことが可能であった。

コンポーネント形状の検討として、骨頭径が関節可動域に与える影響について、CADシステムを用いて算出した。関節可動域は骨頭径の増大に伴い有意に上昇し、人工股関節の安定性獲得には骨頭の大径化が有用であることが示された。

人工股関節における摺動面の安定性の検討として、下肢の自重によって骨頭が引き下げられ、ライナー摺動面より離れる“浮き上がり”を評価するため、万能試験機を用いて、ライナーと骨頭との摺動面に生じる吸着力を検討した。

蒸留水環境下において、26 mm 骨頭を用いた場合未処理 CLPE の吸着力は、離れ速度に関わらず低い値を示した。これに対し、PMPC 処理 CLPE ライナーのそれは、離れ速度が 5 mm/min から 100 mm/min に増加するにともなって増加したが、その後、200 mm/min 以上の離れ速度では徐々に低下した。蒸留水環境下において、50~100 mm/min の速度で骨頭を引き抜いたとき、PMPC 処理 CLPE ライナーと骨頭の吸着力は、未処理 CLPE ライナーと骨頭のそれに比べ 2.6~8.8 倍と高い値を示した。32 mm 骨頭および 40 mm 骨頭では摺動面に生じる吸着力は引き抜き速度の上昇に伴い、未処理 CLPE ライナーおよび PMPC 処理 CLPE ライナーともに上昇した。その値は、PMPC 処理 CLPE ライナーが未処理 CLPE ライナーに比べ有意に高かった。32 mm 骨頭では、50~500 mm/min の速度で骨頭を引き抜いたとき、

PMPC 処理 CLPE ライナーと骨頭の吸着力は、未処理 CLPE ライナーと骨頭のそれに比べ 1.2~2.1 倍高い値を示した。40 mm 骨頭では PMPC 処理 CLPE ライナーにおいて 1.2~1.7 倍高い値を示した。これらの増加は、PMPC 層が保持した水による表面張力、PMPC 層の粘性抵抗などが影響したと考えられる。

また、骨頭径に着目すると、PMPC 処理 CLPE ライナーにおいて 40 mm 骨頭の吸着力は 26 mm 骨頭のそれに比べ 2.9~12.6 倍、32 mm 骨頭に比べ 1.5~2.9 倍におよぶ高い値を示した。これは、大径骨頭を用いることでライナーとの接触面が増大し、PMPC 層による抵抗力が顕著に表れたものと考えられる。

ウシ血清環境下では、26 mm 骨頭、32 mm 骨頭および 40 mm 骨頭ともに離れ速度の上昇に伴い吸着力は増大したが、その値に PMPC 処理の有無による差は認められなかった。未処理 CLPE ライナーと骨頭の界面では、各々の表面に吸着した血清由来のタンパク質が粘性抵抗となり吸着力を高めたと考えられる。これに対し、PMPC 処理 CLPE 表面ではタンパク質の吸着が抑制される一方、Co-Cr 表面にはタンパク質が吸着する。つまり、PMPC 層とタンパク質との間に吸着力が発生し難い上に、PMPC 処理 CLPE 表面と Co-Cr 骨頭表面の直接接触が防がれる効果が与えられるため、未処理 CLPE ライナーと PMPC 処理 CLPE ライナーにおける吸着力に差が生じなかったと考えられる。ヒアルロン酸製剤環境下で得られた吸着力はいずれも、水およびウシ血清環境下で得られたそれらに比べ、高い値を示した。これは、水、ウシ血清に比べ、ヒアルロン酸製剤の粘度が高いことに由来すると考えられる。

E. 結論

変形性股関節症患者の CT 画像を元に、当該患者の承諾を得て、三次元 CAD 立体

デザインシステム、三次元積層造形法を用い石膏製の変形性股関節症三次元モデルを作製した。

大腿骨コンポーネントの頸部が寛骨臼コンポーネントの周縁部に接触するまでの関節可動域を指標として、CADシステムにより骨頭径が与える影響を算出した。下肢の自重によって骨頭が引き下げられライナー面から離れる「浮き上がり防止」については、ライナー摺動面一骨頭間の吸着力を指標として、ライナー面の PMPC 処理が与える影響を検討した。

関節摺動面の安定性のための関節可動域の増大には、関節面を構成する骨頭部分の大径化が有効であることが確認された。また、関節摺動面の吸着性を向上するために、PMPC を用いた処理は有効であることが明らかとなった。

大径骨頭を用いた場合でも、PMPC 処理により関節摺動面の吸着力が増大することが示され、その効果は大径の骨頭を用いることで高くなる可能性が示唆された。大径骨頭に PMPC 処理を施すことで、関節摺動面の安定性および吸着性がともに向上し、「浮き上がり防止」に寄与することが期待された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
17. 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.
18. 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: Osteoarthritis hip joints in Japan: involvement of acetabular dysplasia. *J Orthop Sci* 16: 156-64, 2011.
19. 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.
20. Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Ishihara K: Cartilage-mimicking, high-density brush structure improves wear resistance of crosslinked polyethylene: a pilot study. *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：生体適合性ポリマーハイドロゲルによる癒着防止効果の検討。第51回日本手の外科学会学術集会。2008. 4. 17-18 (つくば)
2. 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擦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)
3. 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)
4. 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法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)
5. 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