

6. 1-5.
- 3) Inoue Y, Ishihara K: Nano-scaled analysis of protein adsorption behavior based on molecular mobility around biocompatible polymer brush surface. 9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
  - 4) Tateishi T, Kyomoto K, Yamaoka T, Ishihara K: Smart surface modification on PEEK by self-initiating graft polymerization for cardiovascular application. 9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
  - 5) Yao Y, Ishihara K, Fukazawa K, Ma W, Huang N: Hemocompatibility improvement of titanium substrate with mussel-inspired adhesive phosphorylcholine polymer. 9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
  - 6) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Araki T, Suzuki A: Adaptive multimode lubrication mechanism in articular cartilage and artificial hydrogel cartilage. International Conference on Biotribology BIOTRIBOLOGY XI'AN 2012, XI'AN, China, 2012. 06. 1
  - 7) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of Metabolic Risk Factors Raises The Risk of Occurrence and Progression of Knee Osteoarthritis: The ROAD Study. Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, Germany, 2012. 6. 6-9
  - 8) Inoue Y, Ishihara K: Nano-force analysis for protein adsorption on biocompatible phospholipid polymer brush surface. International Conference of Young Researchers on Advanced Materials, Singapore, 2012. 6. 1-6.
  - 9) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N: Adaptive multimode lubrication mechanisms in articular cartilage and artificial cartilage. ESB2012 18th Congress of European Society of Biomechanics, Lisbon, Portugal, 2012. 7. 3
  - 10) Ishihara K: Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices. Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials. Oulu, Finland, 2012. 8. 8.
  - 11) Noda I, Miyamoto H, Eto S, Tsukamoto M, Akiyama T, Yonekura Y, Kawano S, Sonohata M, Mawatari M: Next Generation Antibacterial HA coating. 31st European Bone and Joint Infection Society. Montreux, Switzerland, 2012. 9. 20-22.
  - 12) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymers for nanobiodevices. Biomaterials Day in Clemson, Society for Biomaterials, 2012. 9. 30.
  - 13) Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K,

- Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The relation between radiographic lumbar spinal stenosis and symptomatic persons in the general population -The Wakayama. Golden Jubilee Congress of The Asia Pacific Orthopaedic Association (APOA) and 7<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Knee Society (APKS), New Delhi, India, 2012. 10. 3-6.
- 14) Tsukamoto M, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Etou S, Akiyama T, Yonekura Y, Sonohata M, Mawatari M: The hydroxyapatite coating containing silver continuously inhibits the biofilm formation in a flow condition of fetal bovine serum. 25<sup>th</sup> Annual congress of International Society for Technology in Arthroplasty. Sydney, Australia, 2012. 10. 3-6.
- 15) Ishihara K: Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering. Korean Society for Biomaterials Symposium 2012, 2012. 11. 16.
- 16) Oho M, Nagasawa Z, Kusaba K, Higashitani T, Ohta S, Sueoka E, Miyamoto H: Application of MALDI-TOF MS-based strain typing for characterization of epidemiological relationships among bacterial strains. 12<sup>th</sup> Meeting of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. Kyoto, Japan, 2012. 11. 29-12. 1.
- 17) Ishihara K: Successful development of phospholipid polymer biomaterials designed with bioinspiration. New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, 2012. 12. 16.
- 18) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T; Mild Cognitive Impairment Increases The Risk of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up in The ROAD Study. IOF Regionals - 3<sup>rd</sup> Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 12. 13-16
- 19) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and women: The ROAD Study. IOF Regionals - 3<sup>rd</sup> Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 12. 13-16
- 20) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted polyethylene acetabular liners. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 21) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear

- resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 22) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Antioxidation and high wear resistance of life-long liners by vitamin E blending and poly(MPC) grafting. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 23) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on orthopedic polymeric bearing materials. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 24) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting*. Chicago, USA, 2013. 3. 19-23.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業（政策創薬探索研究事業））

## 分担研究報告書

### 摺動面材料の検討

分担研究者 石原一彦（東京大学大学院工学系研究科 教授）  
埴 隆夫（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授）  
京本政之（京セラメディカル株式会社研究部 課長）

研究要旨：外傷や疾患により、保存的治療が効果ない状態まで機能障害をきたした膝関節を人工の関節に置き換える人工膝関節置換手術は優れた治療法として健康寿命の延伸と QOL の獲得に貢献をしている。一方、ポリエチレン（PE）製コンポーネントの摩耗・破損、および続発する非感染性弛みは一度生じると入れ換えを余儀なくされる深刻な合併症である。これまで、我々は優れた生体親和性と高い潤滑性を兼ね備えた関節摺動面を創出することを目的として、合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを約 100～200 nm の厚さで PE 表面に結合させる技術（PMPC 処理）を搭載した人工膝関節について、研究開発を行ってきた。今年度の本研究では、PMPC 処理効果を効率的に発揮するための至適な架橋照射線量の検討として、最大 100 kGy のガンマ線照射を行うことで各種の架橋ポリエチレン（CLPE）試験体を作製し、機械的特性、物理特性について評価した。この結果、ガンマ線照射による架橋密度の増加に対応して、微小多軸引張り特性、クリープ変形量は徐々に低下した。一方、100 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲においては、いずれのレジンによる CLPE の結晶化度も、ほとんど変化しなかった。機械的強度や耐摩耗性など人工関節用材料として重要な特性と密接に関係している CLPE の物理的特性は、架橋密度であると示唆された。今回、得られた結果は、人工膝関節用材料に求められる機械的強度や耐摩耗性などを確保するのに十分なものであった。

#### A. 研究目的

変形性関節症などの疾患や外傷による膝関節の機能障害は、中高年者の健康寿命を短縮し、生活の質（QOL）を低下させる重大な病態であ

る。高齢化が急速に進むわが国において膝関節障害の患者数は今後も増え続けることは確実であり、その治療法を確立することは、重要な課題といえる。

外傷や疾患により、保存的治療が効果ない状態まで機能障害をきたした膝関節を人工の関節に置き換える人工膝関節置換手術は、実用化から約半世紀が経過し、優れた治療法として健康寿命の延伸と QOL の獲得に貢献をしている。一方、人工関節摺動面を構成する超高分子量ポリエチレン (UHMWPE: 以下 PE) 製コンポーネントの摩耗・破損は、骨溶解・インプラントの弛みを引き起こす。これらは、インプラントの入れ換え手術を必要とする深刻な合併症である。これらの合併症を克服する画期的な人工膝関節に対するニーズは高く、実現すると飛躍的に臨床成績を向上させると期待される。

近年、我々は優れた生体親和性と高い潤滑性を兼ね備えた摺動面を創出することを目的として、合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを約 150 nm の厚さで PE 表面に結合させる技術 (PMPC 処理) を開発した。この技術を搭載した人工股関節は、治験を経て、既に製品化されている。しかし、人工股関節と比べ、人工膝関節は関節面の適合性に劣り、摺動条件・環境が全く異なる。すなわち、PMPC 処理が、人工膝関節の摺動面においても効果を発揮するには、新たな研究が必要であった。

昨年度の本研究では、PMPC 処理効果を効率的に発揮するための至適架橋条件を検討するため、種々のガンマ線照射量により架橋された PE

(CLPE) を作製し、物理的特性 (密度、架橋密度) および機械的特性 (引張り特性、衝撃特性、硬さ) の評価を行った。

今年度の本研究では、引き続き、PMPC 処理効果を効率的に発揮するための至適架橋条件を検討するため、結晶化度、微小多軸引張り特性およびクリープ変形量の評価を行った。

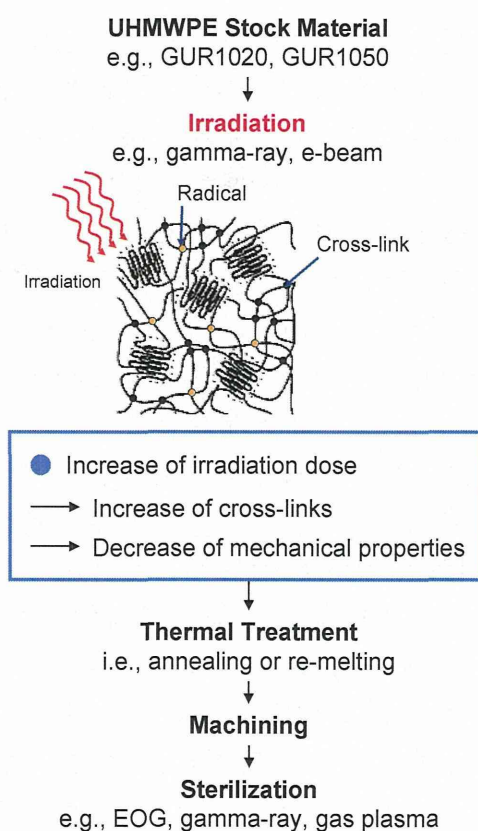


図 1. ガンマ線照射量による CLPE の作製

## B. 研究方法

### 1. 至適架橋条件の検討

PMPC 処理効果を効率的に発揮す

るための至適架橋条件を検討するため、種々のガンマ線照射量により架橋されたPE (CLPE) を作製し、その機械的特性を評価した。

分子量の異なる2種類の圧縮成型ポリエチレン材 (GUR1020 および GUR1050) に、25~100 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120°C の熱処理を行い、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により各種機械的特性評価用の CLPE 試験体を作製した。

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の機械的特性について、ASTM F648-98 規格、F2183-02 規格、D621-64 規格および国際標準化機構 (ISO) 5834-part2 規格を参照し、以下に示す試験を行った。

#### ① 結晶化度測定

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の結晶化度を、示差走査熱量分析装置 (DSC) を用いて測定した。セイコーインスツルメンツ製 DSC-6200 を用い、昇温速度 10 °C /min、測定温度は室温~300°C、窒素雰囲気条件にて、アルミ蓋付き容器を用いて溶解熱を測定した。既知である完全結晶の PE の融解熱量 281.07 J/g を使用して、CLPE 試験体の融解熱量と完全結晶 PE の融解熱量の比を結晶化度として算出した。

#### ② クリープ変形測定

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体のクリープ変形量を、ASTM F648-98 規格および D621-64

規格に準拠して測定した。

オリエンテック社製クリープ試験機 (CP6-L-1000 型) を用い、室温にて 1000 psi (6.90 MPa) の荷重をかけた試験片の 24 時間経過後の試験片高さ、および荷重を取り除いた後、1.5 時間後の試験片高さを測定した。試験には、12.7 x 12.7 x 12.7 mm<sup>3</sup> のブロック状試験片を用いた。

#### ③ 微小多軸引張り試験 (スモールパンチ試験)

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の微小多軸引張り特性を、ASTM F2183-02 規格に準拠して測定した。

試験パンチガイドと先端が半球に加工されたパンチを持つカスタムメイドのスモールパンチ試験治具に、直径 6.4 mm、厚さ 0.5 mm になるように加工した円板状試験片を固定した後、その試験治具を丸東製作所製骨強度測定装置 (MZ-500S) もしくはインストロン社製万能試験機に設置した (図 2)。負荷速度 0.5 mm/min にて、試験片が破断するまで試験した。試験では、試験片が多軸変形破断するまで、最大荷重、破断荷重、破断伸び、破断エネルギーを記録した。

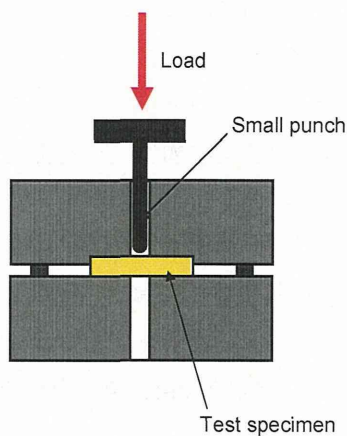


図 2. カスタムメイドスモールパンチ試験治具

### C. 研究結果

#### 1. 至適架橋条件の検討

##### ① 結晶化度測定

図 3 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の結晶化度を示す。

100 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲においては、いずれの分子量のレジンによる CLPE の結晶化度も、ほとんど変化しなかった。

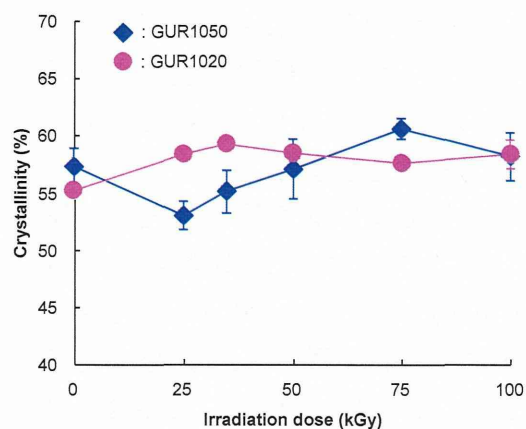


図 3. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の結晶化度

##### ② クリープ変形測定

図 4 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のクリープ変形量を示す。

ガンマ線照射線量が増加するに伴って、いずれの分子量のレジンによる CLPE もクリープ変形量は徐々に低下した。100 kGy 以下のガンマ線照射の範囲において、レジンによるクリープ変形量の差は認められなかった。また、いずれの CLPE の値も、ASTM が要求する値を満たした。

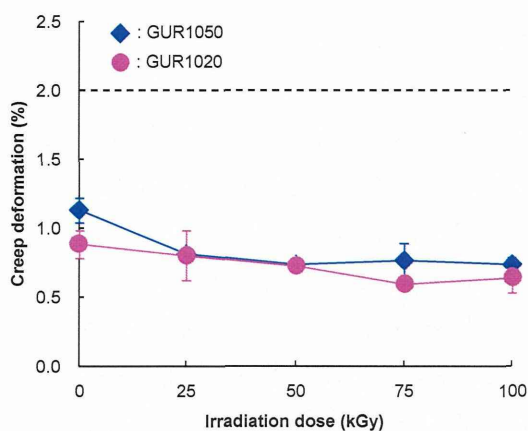


図 4. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のクリープ変形量  
破線は、ASTM 規格の要求値（上限）を示す

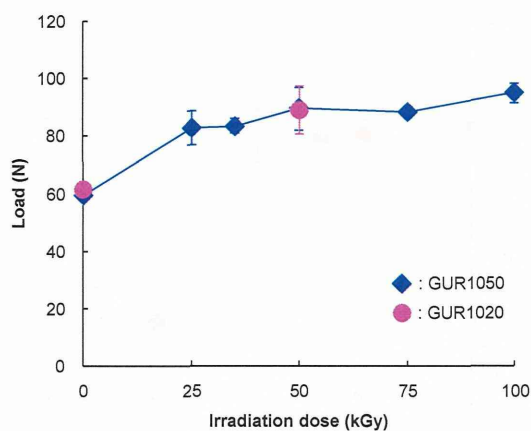


図 5. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り破断荷重

③ 微小多軸引張り試験（スモールパンチ試験）

図 5～7 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り特性を示す。

ガンマ線照射線量が増加するにともなって、いずれの分子量のポリエチレンの微小多軸引張り破断荷重も徐々に増加したのに対し、微小多軸引張り破断変位および微小多軸引張り破断エネルギーは徐々に減少した。50 kGy 以下のガンマ線照射の範囲において、レジジンによる微小多軸引張り特性の差は認められなかった。

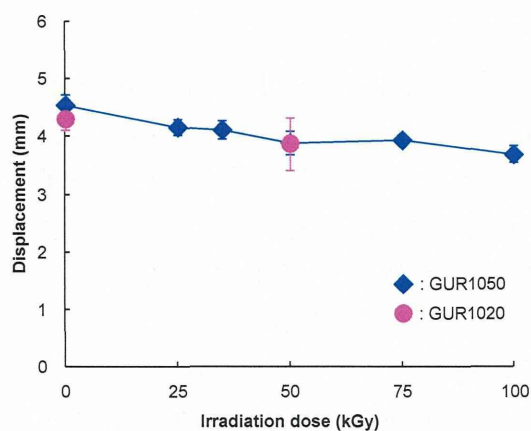


図 6. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り破断変位



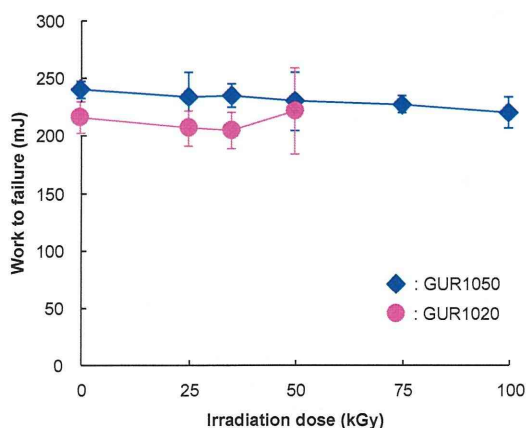


図 7. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り破断エネルギー

#### D. 考察

ガンマ線などの高エネルギー線を PE などの高分子材料に照射することで導入される架橋は、その耐摩耗性を劇的に向上させる一方で、その機械的特性を低下させることが知られている。しかしながら、この架橋処理は、人工股関節寛骨臼ライナーには 90 年代後半より使用されている技術であり、10 年以上におよぶ臨床成績も良好である。一方、関節面の適合性の低い人工膝関節では、局所的な力学的負荷は人工股関節以上であり、その応用は入念に検討する必要がある。そこで、本研究では、分子量の異なる PE に対して、25~100 kGy のガンマ線を照射し、その物理的特性、機械的特性を評価した。

昨年度の報告において、いずれの PE においても、ガンマ線照射線量が増加するにともなってその架橋密度

は増加し、75 kGy でほぼ一定となったことを確認した。また、分子量の高い GUR1050 レジンによる CLPE の架橋密度は、分子量の低い GUR1020 レジンのそれに比べ、いずれのガンマ線照射量においても、高い値を示したことを確認した。この架橋密度の増加に対応して、微小多軸引張り特性、クリープ変形量は徐々に低下した。一方、100 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲においては、いずれのレジンによる CLPE の結晶化度も、ほとんど変化しなかった。機械的強度や耐摩耗性など人工関節用材料として重要な特性と密接に関係している CLPE の物理的特性は、架橋密度であると示唆された。

今回、得られた結晶化度、微小多軸引張り特性およびクリープ変形量などの値は、人工膝関節用材料に求められる機械的強度や耐摩耗性などを確保するのに十分なものであった。

#### E. 結論

ガンマ線照射量が増加するにともなって、PE の微小多軸引張り特性、クリープ変形量は徐々に低下した。一方、100 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲では、PE の結晶化度はほとんど変化しなかった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

## 1.論文発表

- 1) Fukazawa K, Li Q, Seeger S, Ishihara K: Direct observation of selective protein capturing on molecular imprinting substrates. *Biosens Bioelectron* (in press).
- 2) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Photoresponsive and cytocompatible polymer substrate for maintaining higher functionality of photoinduced detached cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (in press).
- 3) Lee S, Matsuno R, Ishihara K, Takai M: Electron transfer with enzymes on nanofiliform titanium oxide films with electron-transport ability. *Biosens Bioelectron* (in press).
- 4) Silberberg Y, Mieda S, Amemiya Y, Sato T, Kihara T, Nakamura N, Fukazawa K, Ishihara K, Miyake J, Nakamura C: Evaluation of the actin cytoskeleton state using an antibody-functionalized nanoneedle and an AFM Original Research Article. *Biosens Bioelectron* (in press).
- 5) Nam K, Tsutsumi Y, Yoshikawa C, Tanaka Y, Fukaya R, Kimura T, Hanawa T, Kishida A: Preparation of novel polymer-metal oxide nanocomposites with nanophase separated hierarchical structure. *Bull Mater Sci* (in press).
- 6) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Takatori Y: Grafting of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mechan Behav Biomed Mater* (in press).
- 7) Lin X, Konno T, Takai M, Ishihara K: Redox phospholipid polymer microparticles as doubly functional polymer support for immobilization of enzyme oxidase. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 102: 857-63, 2013.
- 8) Ma C, Nagai A, Yamazaki Y, Toyama T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wang W, Yamashita K: Electrically polarized micro-arc oxidized TiO<sub>2</sub> coatings with enhanced surface hydrophilicity. *Act Biomater* 8: 860-5, 2012.
- 9) Hieda J, Niinomi M, Nakai M, Kamura H, Tsutsumi H, Hanawa T: Effect of terminal functional groups of silane layers on adhesive strength between biomedical Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy and segment polyurethanes. *Surf Coat Technol* 206: 3137-41, 2012.
- 10) Nagai A, Tsutsumi Y, Suzuki Y, Katayama K, Hanawa T, Yamashita K: Characterization of air-formed surface oxide film on a Co-Ni-Cr-Mo alloy (MP35N) and its change in Hanks' solution. *Appl Surf Sci* 258: 5490-8, 2012.
- 11) Tsutsumi Y, Bartakova S, Prachar P, Suyalatu, Migita S, Doi H, Nomura N, Hanawa T: Long-term corrosion behavior

- biocompatible b-type Ti alloy in simulated body fluid. *J Electrochem Soc* 159: C435-40, 2012.
- 12) Akazawa T, Murata M, Tazaki J, Hino J, Nakamura K, Yoshinari S, Tabata Y, Hanawa T, Takahata M, Iwasakai N, Ito M, Ohmori T, Yamachika H, Kikuchi M: Characterization of bio-absorbable and biomimetic granules produced from animal bone by the high velocity rotation-crushing and demineralizing technique. *Phosphate Res Bull* 26: 65-70, 2012.
- 13) Inoue Y, Ye L, Ishihara K, Yui N: Preparation and Surface Properties of Polyrotaxane-containing Tri-block Copolymers as a Design for Dynamic Biomaterials Surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 89(1): 223-227, 2012.
- 14) Choi J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Regulation of cell proliferation by multilayered phospholipid polymer hydrogel through controlled release of bioactive agent. *Biomaterials* 33(3): 954-61, 2012.
- 15) Mieda S, Amemiya Y, Kihara T, Okada T, Sato T, Fukazawa K, Ishihara K, Nakamura N, Miyake J, Nakamura C: Mechanical Force-Based Probing of Intracellular Proteins from Living Cells Using Antibody-Immobilized Nanoneedles. *Biosens Bioelectron* 31(1): 323-9, 2012.
- 16) Takahara A, Kikuchi M, Terayama Y, Ishikawa T, Hoshino T, Kobayashi M, Ogawa H, Masunaga H, Koike J, Horigome M, Ishihara K: Chain Dimension of Polyampholytes in Solution and Immobilized Brush States. *Polym J* 44(1): 121-30, 2012.
- 17) Bhuchar N, Thundat T, Sunasee R, Ishihara K, Narain R: Degradable Thermo-Responsive Nanogels for Proteins Encapsulation and Controlled Release. *Bioconjugate Chem* 23(1): 75-83, 2012.
- 18) Aikawa T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Continuous preparation of a spherical phospholipid polymer hydrogel for cell encapsulation using a flow-focusing microfluidic channel device. *Langmuir* 28(4): 2145-50, 2012.
- 19) Li Z, Konno T, Takai M, Ishihara K: Fabrication of polymeric electron-transfer mediator/enzyme hydrogel multilayer on an Au electrode in a layer-by-layer process. *Biosensor Bioelectron* 34(1): 191-6, 2012.
- 20) Yao Y, Fukazawa K, Ma W, Ishihara K, Huang N: Platelet adhesion-resistance of titanium substrate with mussel-inspired adhesive polymer bearing phosphorylcholine group. *Appl Surf Sci* 258(14): 5418-23, 2012.
- 21) Kotanen C, Nolan A, Ann W, Wilson M, Ishihara K: Anthony

- Guisseppi-Elie: Biomimetic hydrogels gate transport of calcium ions across cell culture inserts. *Biomed Microdevice* 14(3): 549-58, 2012.
- 22) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33(18): 4451-9, 2012.
- 23) Seo J, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N: Designing dynamic surfaces for regulation of biological responses. *Soft Matter* 8: 5477-85, 2012.
- 24) Kobayashi M, Terayama Y, Yamaguchi H, Terada M, Murakami D, Ishihara K, Takahara A: Wettability and antifouling behavior on the super hydrophilic polymer brush immobilized surfaces. *Langmuir* 28(18): 7212-22, 2012.
- 25) Fukazawa K, Ishihara K: Simple surface treatment using amphiphilic phospholipid polymers to obtain wetting and lubricity on polydimethylsiloxane-based substrates. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 97(1): 70-5, 2012.
- 26) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Cell adhesion control on photoreactive phospholipid polymer surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 99(1):1-6, 2012.
- 27) Sibarani J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nonbiofouling surfaces covered by bio-inspired 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brush by use of polymeric photoinitiator. *Nano LIFE* 2(4):1242003-11, 2012.
- 28) Inoue Y, Ye L, Ishihara K, Yui N: Preparation and surface properties of polyrotaxane-containing tri-block copolymers as a design for dynamic biomaterials surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 89(1): 223-7, 2012.
- 29) Watarai E, Matsuno R, Konno T, Ishihara K, Takai M: QCM-D analysis of material-cell interactions targeting a single cell during initial cell attachment. *Sensors Actuators B: Chemical* 171-2, 1297-302, 2012.
- 30) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K: *Polymeric Biomaterials. Structure and Function. Third Edition.* Chapter 25 Polymers for artificial joints. P. 851-883, 2013. CRS press.

## 2. 学会発表

### ① 国内学会

- 1) 井上祐貴, 井上和臣, 石原一彦: タンパク質との相互作用を回避するマテリアル表面近傍の水のネットワーク構造. 第61回高分子学会年次大会. 横浜, 2012. 5. 29.

- 2) 石原一彦：生体親和型ポリマーによる医療デバイスの表面修飾. プラスチック成形加工学会. 東京, 2012. 6. 13.
  - 3) 京本政之, 石原一彦：水和潤滑ポリマー表面の創製と人工関節への応用. 第41回医用高分子シンポジウム. 東京, 2012. 6. 25-26.
  - 4) 井上祐貴, 井上和臣, 石原一彦：ポリマーブラシ表面近傍の水和状態によるタンパク質吸着挙動の規定. 第41回医用高分子シンポジウム. 東京, 2012. 6. 25-26.
  - 5) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 中川匠, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄：人工膝関節環境における MPC 処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性の検討. 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 沖縄, 2012. 7. 19-21.
  - 6) 石原一彦：金属/ポリマー界面における高度潤滑機能と長寿命型人工股関節の創出. 日本バイオマテリアル学会東北地域講演会, 仙台, 2012. 9. 3.
  - 7) 鎗光清道, 茂呂徹, 京本政之, 雑賀健一, 村上輝夫, 石原一彦, 高取吉雄：リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンの潤滑性に対する除荷と再水和の影響. トライボロジー会議2012秋 室蘭市, 2012. 9. 17
  - 8) 井上祐貴, 石原一彦：タンパク質との直接的な相互作用を抑制するポリマーブラシ表面の動的特性. 第61回高分子討論会. 名古屋, 2012. 9. 19-21.
  - 9) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦：ポリマーブラシ表面へのタンパク質吸着過程を支配する相互作用力の解析. 第61回高分子討論会. 名古屋, 2012. 9. 19-21.
  - 10) 高取吉雄, 茂呂徹, 京本政之, 石原一彦, 川口浩, 中村耕三：シンポジウム「人工関節成績改善に繋がる近未来の医療用素材」 ポリエチレン摺動面の MPC ポリマー処理. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26.
  - 11) 井上祐貴, 石原一彦：ナノ構造制御された生体親和性ポリマーブラシ表面近傍の水和特性. 第34回日本バイオマテリアル学会. 仙台, 2012. 11. 26.
  - 12) 茂呂徹, 高取吉雄, 京本政之, 岩崎泰彦, 宮路史明, 田中栄, 伊藤英也, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦：シンポジウム「メタルベースハイブリッドバイオマテリアル」生体機能分子固定化による摩擦低減. 第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
  - 13) 石原一彦：ナノメディシン分子科学とバイオマテリアルサイエンス. 第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
  - 14) 高取吉雄：特別企画「カスタムメイド人工関節の臨床的必要性と評価指標策定動向」 カスタムメイド人工関節の評価指標と臨床的必要性. 第43回日本人工関節学会. 京都, 2013. 2. 23.
- ② 国際学会
- 1) Kyomoto M, Moro T, Saiga K,

- Takatori Y, Ishihara K:  
Cartilage-inspired surface and antioxidative substrate give high durability to orthopaedic polyethylene bearings. **9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress**. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 2) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K:  
Interaction force of protein at biocompatible polymer brush surface. **9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress**. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 3) Inoue Y, Ishihara K:  
Nano-scaled analysis of protein adsorption behavior based on molecular mobility around biocompatible polymer brush surface. **9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress**. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 4) Tateishi T, Kyomoto K, Yamaoka T, Ishihara K: Smart surface modification on PEEK by self-initiating graft polymerization for cardiovascular application. **9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress**. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 5) Yao Y, Ishihara K, Fukazawa K, Ma W, Huang N:  
Hemocompatibility improvement of titanium substrate with mussel-inspired adhesive phosphorylcholine polymer. **9<sup>th</sup> World Biomaterials Congress**. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 6) Inoue Y, Ishihara K: Nano-force analysis for protein adsorption on biocompatible phospholipid polymer brush surface. **International Conference of Young Researchers on Advanced Materials**, Singapore, July 1 -6, 2012.
- 7) Ishihara K: Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices. **Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials**. Oulu, Finland, August 8, 2012.
- 8) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymers for nanobiodevices. **Biomaterials Day in Clemson**, Society for Biomaterials, September 30, 2012.
- 9) Ishihara K: Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering. **Korean Society for Biomaterials Symposium 2012**, November 16, 2012.
- 10) Ishihara K: Successful development of phospholipid polymer biomaterials designed with bioinspiration. **New Innovations in Polymers and Materials**, Hawaii, December 16, 2012.
- 11) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of

- PMPC-grafted polyethylene acetabular liners. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
- 12) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
- 13) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Antioxidation and high wear resistance of life-long liners by vitamin E blending and poly(MPC) grafting. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
- 14) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on orthopedic polymeric bearing materials. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
- 15) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. *American*

*Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting*. Chicago, USA, March 19-23, 2013.

- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業（政策創薬探索研究事業））

## 分担研究報告書

### 衝撃耐久性の検討

分担研究者 中村耕三（国立障害者リハビリテーションセンター  
自立支援局長）  
村上輝夫（九州大学バイオメカニクス研究センター 教授）  
岡敬之（東京大学医学部附属病院 助教）

研究要旨：人工関節置換術において、ポリエチレンの摩耗・破損はその寿命（耐用年数）を制限する大きな要因となっている。超高齢社会が進んでいる現在、この手術をより多くの患者さんへ適用するために、長寿命な人工関節が期待されており、高い耐摩耗性と衝撃耐久性を持つ関節摺動面のポリエチレン（PE）材料の開発が急務である。我々は、これまでに poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）を架橋 PE（CLPE）表面に光開始グラフト重合により結合させた人工股関節材料（PMPC 処理 CLPE）を開発し、耐摩耗性と生体親和性の改善に成功した。本研究では、この基盤技術を人工膝関節に応用するため、PMPC 処理 CLPE の膝関節摺動環境下における摩耗特性を評価するとともに CLPE 基材の厚さが摩耗に与える影響を評価した。この結果、膝関節摺動環境下においても、PMPC 処理により摩耗量が減少することが明らかとなった。また、基材の厚さを薄くすると摩耗量が増加することを確認した。適切な基材厚さを持つ PMPC 処理 CLPE は、長寿命な人工膝関節材料として適当であることが示唆された。

#### A. 研究目的

人工膝関節置換術は、変形性膝関節症、関節リウマチ、骨壊死などに適用され、これまで良好な成績を収めてきた治療法である。しかし、長期的な臨床成績を考慮すると、超高分子量ポリエチレン（PE）の摩耗や破損は、人工膝関節の寿命（耐用年

数）を制限し、再置換の原因となる大きな課題である。我々はこれまで、生体の関節軟骨表面で数 10 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、合成リン脂質ポリマーである poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）を架橋



PE (CLPE) 表面に光開始グラフト重合法により結合させた人工股関節材料を開発した。この表面処理により、人工股関節の摺動面の耐摩耗性が劇的に向上すること、かりに MPC が摩耗粉になっても骨溶解を惹起しないこと、基材となる CLPE 基材自体には影響を与えないことを明らかにした。このため、本技術を人工膝関節材料に適用することができれば、耐摩耗性と機械的強度を併せ持つ人工膝関節を創出することが可能となる。

人工膝関節は、運動時に大腿骨コンポーネントのリフトオフ状態から脛骨コンポーネントへ衝突するなど、人工股関節とは異なる負荷がかかる。したがって、関節摺動面を構成する PE インサートは、層状剥離 (デラミネーション) 等の異常な摩耗、破損を起こす可能性がある。そのため、新しい材料を人工膝関節に応用する場合、人工膝関節特有の負荷環境における評価を行う必要がある。

昨年度は、Roller-on-flat 摩擦試験機を用い、人工膝関節環境下における PMPC 処理 CLPE の摩擦が低減されることを確認した。

本年度は、Pin-on-disk 型摩耗試験機を用い、膝関節における摩擦摩耗動作を想定した衝撃-摺動試験によって、PMPC 処理の効果および CLPE 基材の厚さの効果の評価した。

## B. 研究方法

### 1. PMPC 処理 CLPE の作製

#### ① 試薬

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、日本油脂製を用いた。PE 基材は GUR1020 レジン材を用い、不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120°C 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。

#### ② PMPC 処理

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/cm<sup>2</sup> 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°C 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 を得た。

### 2. Pin-on-disk 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の摩耗特性試験

ASTM F732-00 規格、F2025-06 規格を参考に、pin-on-disk 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD) を用い (図 1)、衝撃-摺動試験 (膝関節に

おける通常歩行時に生じる摩擦動作を想定した試験) を行った。

Disk 型試験片には、厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE を用い、pin 型試験片には、コバルトクロム合金 (Co-Cr) を用いた。衝撃-摺動試験は、37°C のウシ血清中にて行った。



図 1. Pin-on-disk 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD)

最大荷重は 150 N とし、摺動距離 10 mm、摺動速度 1 Hz の条件で 200 万サイクルまで試験を行った。disk 型試験片の位置 (変位)、pin 型試験片の位置 (変位) および垂直荷重による動作波形を、図 2 に示す。

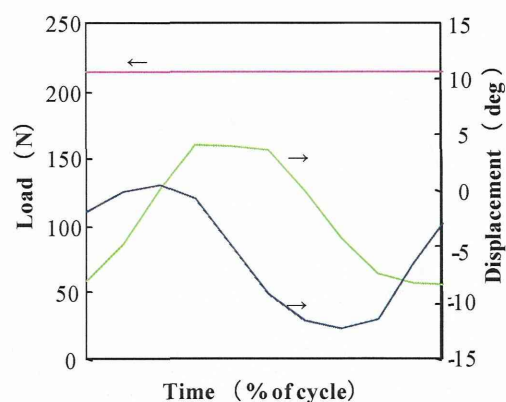


図 2. 衝撃-摺動試験の動作波形  
—: 荷重, —: disk 変位, —: pin 変位

衝撃-摺動試験は、5 万、20 万、50 万、100 万および 200 万サイクル終了時に潤滑液の交換を行うと同時に、disk 型試験片の回収、洗浄、乾燥、重量測定を行った。併せて、厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の試験片の soak 試験を行い、その重量変化から吸水量を補正することで摩耗量を算出した。また、外観観察を行うとともに、デジタルマイクロスコープ (キーエンス製 VHX-200) を用いて摺動部の観察を行った。

## C. 研究結果

### 1. Pin-on-disk 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の衝撃-摺動試験

図 3 に、衝撃-摺動試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗量を示す。

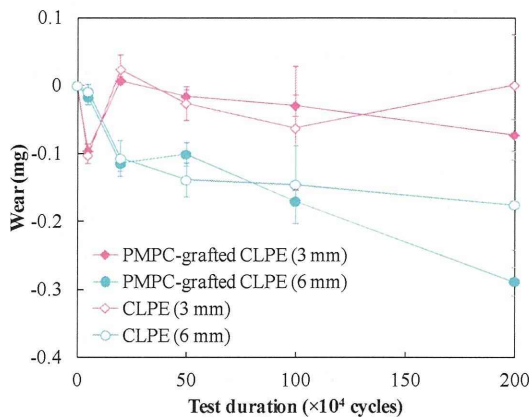


図 3. 衝撃-摺動試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗量

200 万サイクルの試験後、厚さ 3 mm および 6 mm の試験片ともに、未処理 CLPE に比べ PMPC 処理 CLPE は高い耐摩耗性を示した。また、未処理、PMPC 処理いずれにおいても、厚さ 3 mm の試験片が、6 mm のそれよりも摩耗する傾向が認められた。

図 4 に、衝撃-摺動試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE 摺動表面の各試験回数での代表的な外観写真を示す。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数の増加とともに摺動面のツールマークが失われている様子が観察された。また、背面は治具ホールによる円状の跡が形成され、試験回数とともに傷より外側のツールマークが消失している様子が観察された。

図 5 に、摩耗試験における未処理

CLPE および PMPC 処理 CLPE 摺動表面の各試験回数での代表的なマイクロスコープ観察像を示す。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数の増加とともに摺動面のツールマークが失われている様子が観察された。5 万サイクルの試験回数において、背面では治具ホールによる円状の跡が形成されており、試験回数の増加とともに傷より外側のツールマークの消失が進行した。この背面摩耗 (backside wear) の進行は、未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群ともに、厚さ 3 mm の disk 試験片で顕著であった。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれの試験片においても、200 万サイクルの試験終了時までデラミネーションや破損などの発生は認められなかった。

#### D. 考察

厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の衝撃-摺動試験を行った。いずれの試験片についても摩耗量がマイナスの値を示した。同様の研究を行っている諸家からも報告されているが、静的環境である soak 試験では、動的環境である摩耗試験下の CLPE 試験片の吸水重量を完全に再現することは難しいことが原因として考えられた。しかし、本試験は、同一試験条件下における試験片群間の摩耗特性の比較という性質を持ち合わ

せており、コントロールサンプルの吸水重量による補正を含む試験は、試験片の摩耗特性の傾向を評価する方法として妥当であると考えられた。

200万サイクルの試験後、いずれの厚さにおいても、PMPC処理CLPEの摩耗量は未処理CLPEのそれと比べて低く、PMPC処理によっ

て高い耐摩耗性を得ることがわかった。また、各材料において、厚さ3mmの試験片は、6mmの試験片と比べて高い摩耗量を示した。

マイクロスコープ観察および表面性状評価結果から未処理CLPEおよびPMPC処理CLPEのいずれにおいても、背面摩耗（backside wear）が生じることが明らかとなった。