

- 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.
- 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) 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.
  - 3) 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
  - 4) 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.
  - 5) 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 - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 12. 13-16
  - 6) 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 - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 12. 13-16
  - 7) 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.
  - 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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  
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

抗酸化剤添加 CLPE への至適 MPC 処理条件の検討

分担研究者 石原一彦 東京大学大学院工学系研究科 教授  
田中 栄 東京大学医学部附属病院 教授  
茂呂 徹 東京大学医学部附属病院 特任准教授

研究要旨：高齢化が進む現在、人工関節の役割はますます大きくなっている。一般に、人工関節の寿命は15～20年と言われており、その耐用年数を限定する最も大きな原因は、ポリエチレン（PE）の摩耗粉の産生に起因する人工関節周囲の骨吸収（Osteolysis）である。PEの耐摩耗性を向上させるために、ガンマ線などの高エネルギー線を照射した架橋PE（CLPE）が広く臨床使用されている。しかし、高エネルギー線の照射によってPE主鎖が切断されフリーラジカルが発生する。このフリーラジカルが酸素と結合し安定化することでPEの分子量が低下し、結果として、その機械的特性を低下させる恐れがある。そこで、フリーラジカルの抑制を目的として、抗酸化剤を添加したCLPEの開発が盛んとなっている。我々はこれまでに、CLPE表面に生体適合性材料2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholineポリマー（PMPC）を光開始ラジカルグラフト重合（PMPC処理）し、高い耐摩耗特性を実現した。抗酸化剤添加CLPEに本技術が適用できれば、抗酸化性と耐摩耗性を併せ持つ人工関節が実現できると考えられる。本研究では、抗酸化剤添加CLPEへのMPCの至適処理条件として、①紫外線照射強度、②紫外線照射時間、③MPCモノマー濃度について検討した。紫外線照射強度を制御することでPMPC層の密度が制御でき、 $5.0 \text{ mW/cm}^2$ 以上に至適条件があることがわかった。紫外線照射時間を制御することで、PMPC層の被覆率を制御することができ、45分以上の重合によって、基材全体が均一なPMPC層で被覆されることが確認された。MPCモノマー濃度を制御することで、PMPC層の厚みを制御することができ、 $0.33\sim 0.50 \text{ mol/L}$ が至適条件であることがわかった。以上の結果より、抗酸化剤添加CLPEへのPMPC処理至適条件を確立できた。抗酸化性と耐摩耗性を併せ持つ人工関節の実現が期待される。

A. 研究目的

社会の高齢化が進む現在、外傷や疾患により関節がその機能を発揮でき

なくなった患者へ、人工関節置換術が実績のある治療法としてますます多く適用されている。人工関節置換術の

大きな利点は疼痛の改善であるが、長期臨床成績を鑑みると、いくつかの課題がある。人工関節の寿命は一般に15～20年といわれている。その耐用年数を限定している大きな要因は、インプラントの弛みである。弛みは、関節面を構成するポリエチレン (PE) の摩耗粉をマクロファージが貪食することによって引き起こされる人工関節周囲の骨吸収 (Osteolysis) が主な原因である。したがって人工関節の摩耗粉を抑制すること、つまり耐摩耗性を向上させることは重要な課題である。これまで、人工関節の耐摩耗性を向上させるために様々な研究が行われてきた。その一つが、ガンマ線や電子線などの高エネルギー線を PE に照射した架橋 PE (CLPE) であり、現在広く臨床使用されている。しかしながら、高エネルギー線の照射によって、PE 主鎖を切断することで発生したフリーラジカルが酸素と反応して安定化することで、PE の分子量を低下させ、結果として、その機械的強度を低下させることが危惧されている。そこで近年、PE 内部のフリーラジカルを消失させるために抗酸化剤を添加した CLPE を用いた製品の開発が進められている。

我々はこれまでに、優れた生体適合性をもつ poly

(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を約 100～200 nm の厚さでグラフト結合させた CLPE を開発した。PMPC 処理は、水和潤滑表面を創出する技術であり、PMPC 処理 CLPE は優れた耐

摩耗性を示すことが明らかとなっている。また、本技術は、表層のみを修飾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とも明らかになっている。

そこで、この PMPC 処理技術を抗酸化剤の一つであるビタミン E ( $\alpha$ -トコフェロール) を添加した CLPE (CLPE (VE)) に適用することで、抗酸化性と耐摩耗性を併せ持つ長寿命な人工関節の実現が期待できる。

本研究では、抗酸化剤を添加した CLPE への PMPC 処理条件を確立することを目的とし、至適な紫外線 (UV) 照射強度、UV 照射時間および MPC モノマー濃度について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 種々の条件における PMPC 処理 CLPE (VE) の作製

CLPE (VE) への PMPC 処理の至適条件を検討するため、① UV 照射強度、② UV 照射時間、および③ MPC モノマー濃度を変化させたサンプルを作製した。

#### ① UV 照射強度

CLPE (VE) 表面の PMPC 処理条件について、UV 照射強度を変化させ、至適な処理条件について検討した。

0.1% のビタミン E 添加 PE 材 (GUR1020E) に、不活性雰囲気にて 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 (VE) を得た。徐冷後、機械加工により CLPE (VE) 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 (VE) 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 (VE) 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、1.5~20.0 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 (VE) 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 (VE) 試験体を得た。

## ② UV 照射時間

CLPE (VE) 表面の PMPC 処理条件について、UV 照射時間を変化させ、至適な処理条件について検討した。

1-① 項において使用した CLPE (VE) と同じ CLPE (VE) 試験体に対し、PMPC 処理を行った。CLPE (VE) 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 (VE) 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 15~180 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 (VE) 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 (VE) 試験体を得た。

## ③ MPC モノマー濃度

CLPE (VE) 表面の PMPC 処理条件について、MPC モノマー処理濃度を変化させて、至適な処理条件について検討した。

1-① 項において使用した CLPE (VE) と同じ CLPE (VE) 試験体に対し、PMPC 処理を行った。CLPE (VE) 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、0~1.0 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 (VE) 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 (VE) 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 (VE) 試験体を得た。

## 2. PMPC 処理 CLPE (VE) の評価

### ① XPS 分析

1 項で作製した PMPC 処理 CLPE (VE) 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 $\alpha$  線、印加電圧を 15 kV、光電子の放出角度を 90°とした。

## ② FT-IR 分析

1 項で作製した PMPC 処理 CLPE (VE) 試験体の表面官能基振動について、FT-IR 分析を行った。FT-IR 分析には、日本分光株式会社製 FT-IR 装置 FT/IR-6300 type A を用い、ATR 法により行った。分解能 4 cm<sup>-1</sup>、積算回数 64 回とした。得られたスペクトルから PMPC に含まれるリン酸基を定量することで、CLPE (VE) 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。

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

## ③ 水による静的接触角の測定

CLPE (VE) 表面の静的な濡れ性 (水による静的接触角) 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。水による静的接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1  $\mu$ L の純水を液滴後、60 秒時点において測定した。

## ④ TEM 観察

1 項で作製した PMPC 処理 CLPE (VE) 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。

## C. 研究結果

### 1. PMPC 処理の至適条件の検討

#### ① UV 照射強度

表 1 に、UV 照射強度を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の表面 XPS 原子濃度をまとめる。0~5.0 mW/cm<sup>2</sup> の範囲では、UV 照射強度の増加とともに N、P 原子濃度は増加した。UV 照射強度が 5.0 mW/cm<sup>2</sup> において表面原子濃度は理論的な PMPC のそれと同様の値となった。UV 照射強度が 5.0 mW/cm<sup>2</sup> 以上では、N、P 原子濃度は 4.0~4.5 atom% であった。

表 1. UV 照射強度を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の表面原子濃度 (atom%)

UV照射強度 (mW/cm <sup>2</sup> )	C	O	N	P
0 (未処理CLPE (VE) )	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	77.1	16.8	3.2	2.9
5.0	65.0	24.6	5.2	5.2
10.0	66.1	25.1	4.4	4.4
20.0	64.5	26.7	4.5	4.3

図 1 に、UV 照射強度を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の FT-IR/ATR スペクトルより算出したリン酸指数を示す。照射強度が 1.5 mW/cm<sup>2</sup> 以上になると、リン酸指数はほぼ一定であった。

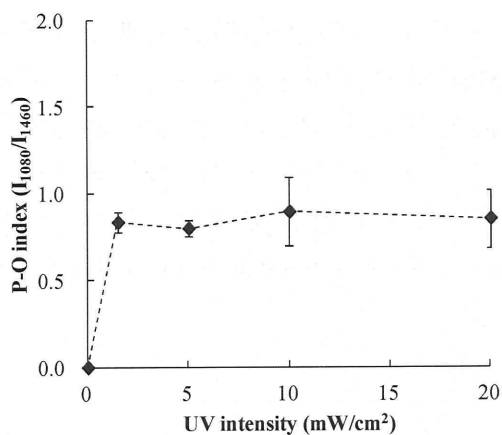


図 1. UV 照射強度を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) のリン酸指数

図 2 に、UV 照射強度を変化させた PMPC 処理 CLPE (VE) の水による静的接触角を示す。UV 照射強度の増加とともに、水による静的接触角は低下した。1.5 mW/cm<sup>2</sup> 以上では水による静的接触角は 40° 以下を示した。

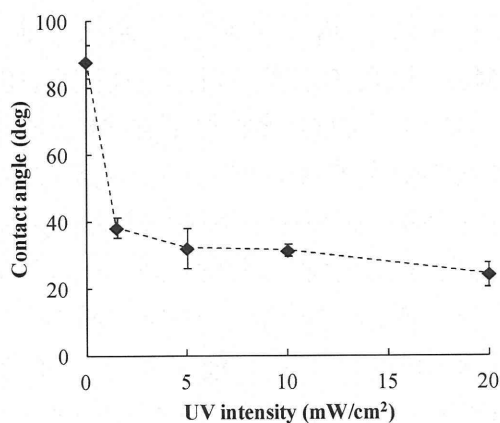


図 2. UV 照射強度を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の水による静的表面接触角

図 3 に、UV 照射強度を変化させた PMPC 処理 CLPE (VE) の断面 TEM 写真を示す。UV 照射強度が 1.5 mW/cm<sup>2</sup> 以上で、100~200 nm の PMPC 層の形成が認められた。

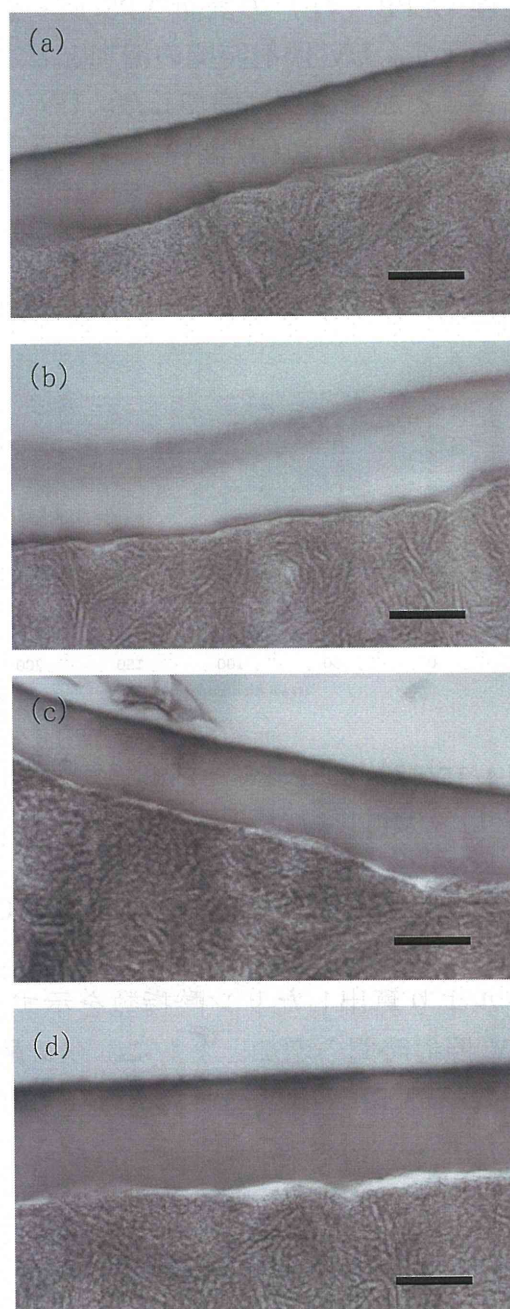


図 3. UV 照射強度を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の断面 TEM 写真 (Bar : 100 nm)  
 (a) 1.5 mW/cm<sup>2</sup> の PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (b) 5.0 mW/cm<sup>2</sup> の PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (c) 10.0 mW/cm<sup>2</sup> の PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (d) 20.0 mW/cm<sup>2</sup> の PMPC 処理 CLPE (VE)

## ② UV 照射時間

図 4 に、UV 照射時間を変えた PMPC

処理 CLPE (VE) の表面 XPS 原子濃度を示す。UV 照射時間の増加とともに N、P 原子濃度は増加した。UV 照射時間が 90 分以上において N、P ともに表面原子濃度は、理論的な PMPC のそれと同様の値となった。

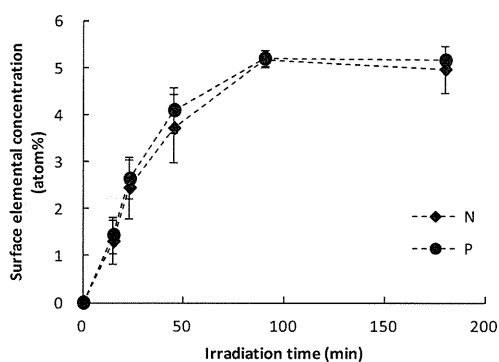


図 4. UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の表面原子濃度

図 5 に、UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の FT-IR/ATR スペクトルより算出したリン酸指数を示す。UV 照射時間の増加とともに、リン酸指数は増加する傾向を示した。

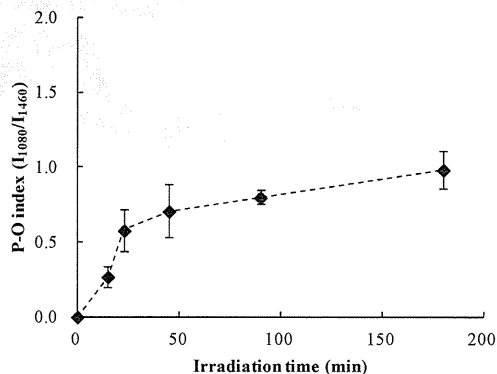


図 5. UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) のリン酸指数

図 6 に、UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の水による静的接触角を示す。UV 照射時間の増加とともに、水による静的接触角は低下した。UV 照射時間が 180 分にまで至ると、その静的接触角はわずかに増加した。

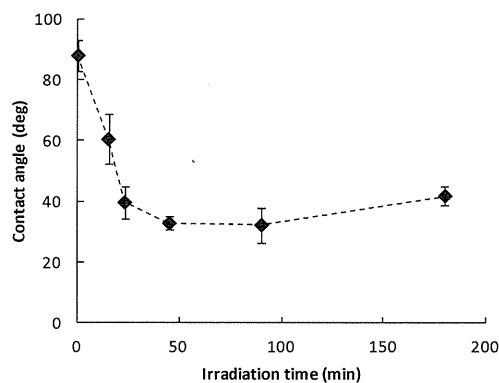


図 6. UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の水による静的表面接触角

図 7 に、UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の断面 TEM 写真を示す。UV 照射時間が 45 分以上の PMPC 処理 CLPE (VE) 表面には、厚さ 100~200 nm の PMPC 層が観察された。UV 照射時間が 23 分以下の CLPE (VE) 表面は、PMPC 層の被覆は部分的であった。覆っている PMPC 層の厚さは 100~200 nm であった。



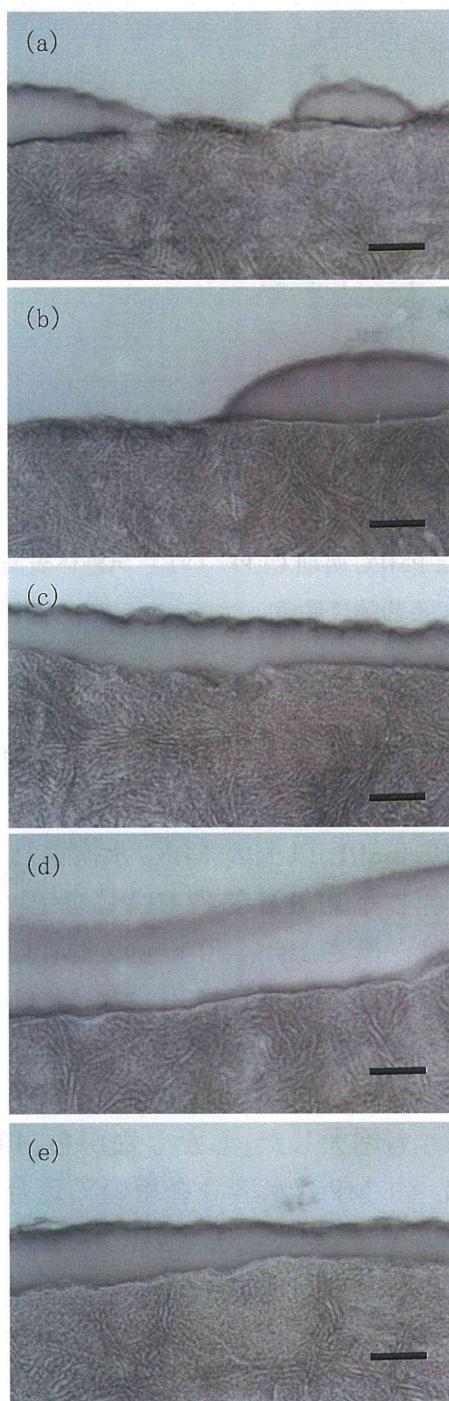


図 7. UV 照射時間を変えた PMPC 処理 CLPE (VE) の断面 TEM 写真 (Bar : 100 nm)  
 (a) 照射時間 15 分 PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (b) 照射時間 23 分 PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (c) 照射時間 45 分 PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (d) 照射時間 90 分 PMPC 処理 CLPE (VE)  
 (e) 照射時間 180 分 PMPC 処理 CLPE (VE)

### ③ MPC モノマー濃度

図 8 に、種々の濃度の MPC 水溶液を用いて調製した PMPC 処理 CLPE (VE) 試験体表面の N、P 原子濃度を示す。グラフト重合に用いる MPC 水溶液の濃度が増加する (0 ~ 0.50 mol/L) につれて、徐々に N、P 濃度が増加した。0.50 ~ 1.00 mol/L では N、P 濃度が減少し、約 4.0 atom% の値を示した。0.50 mol/L の MPC 濃度により重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 表面の原子組成は、理論的な PMPC のそれとほぼ同じであった。

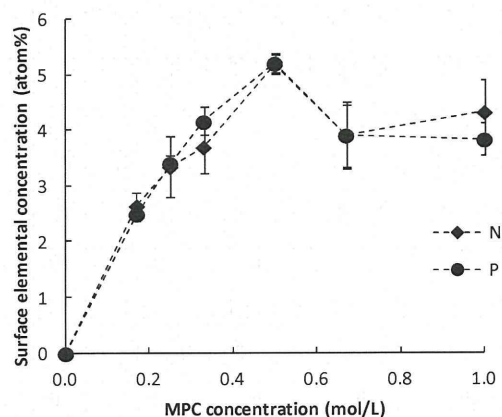


図 8. 種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 試験体表面の原子 (N、P) 濃度

図 9 に、種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) の FT-IR/ATR スペクトルより算出したリン酸指数を示す。MPC 水溶液の濃度が増加するとともにリン酸指数は増加する傾向を示した。

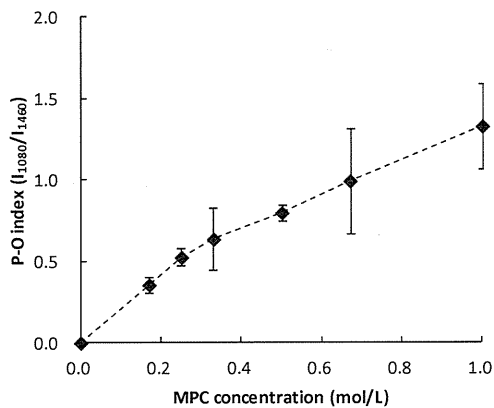


図 9. 種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) のリン酸指数

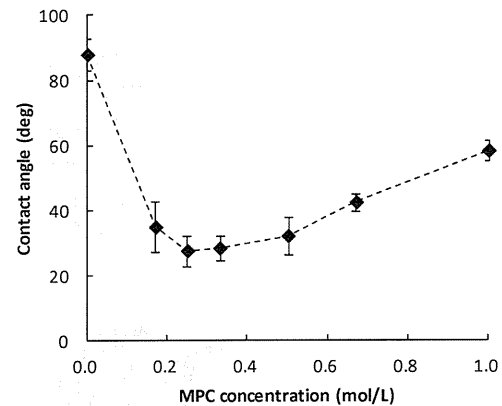


図 10. 種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 試験体表面の水による静的接触角

図 10 に、種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) の静的接触角測定結果を示す。PMPC 処理することにより、水による静的接触角は小さくなり、濡れ性が高まった。MPC 水溶液の濃度が増加するにつれて、接触角は徐々に低下した。特に、0.25~0.50 mol/L の MPC 水溶液により重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 表面の接触角は約 30°にまで低減した。その後、0.67 mol/L 以上の MPC 水溶液により重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 表面では、接触角が増加した。

図 11 に、種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) の断面 TEM 写真を示す。

0.17 mol/L 以上の MPC 水溶液により重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 表面には、厚さ 10~250 nm の PMPC 層が観察された。重合に用いた MPC 水溶液の濃度が増加するにつれて、CLPE (VE) 表面に形成する PMPC 層の厚さも増大した。しかしながら、1.00 mol/L の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 表面では PMPC 層と CLPE (VE) 基材の間に空隙が認められた。また、0.10 mol/L 未満の MPC 水溶液により重合した PMPC 処理 CLPE (VE) において、表面に PMPC 層は認められなかった。

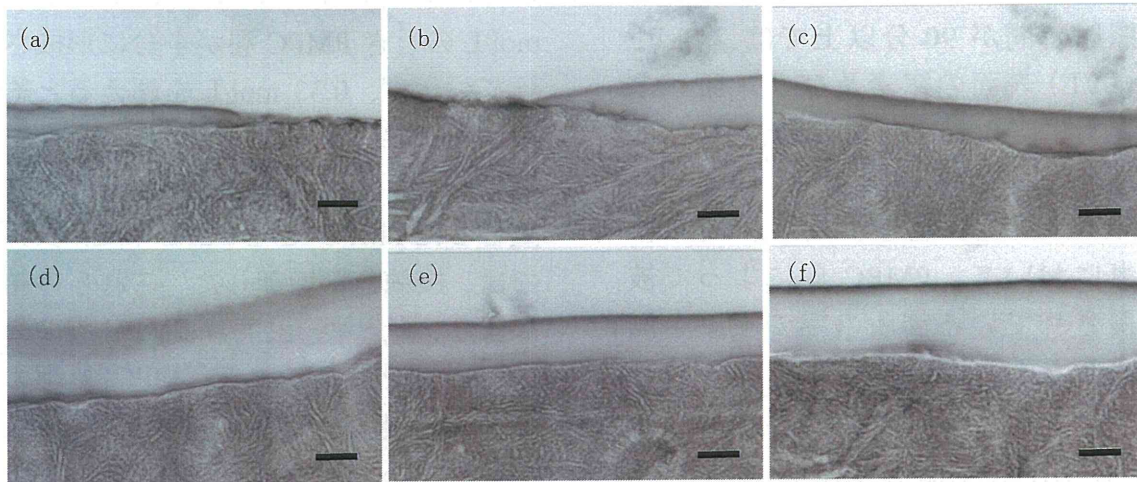


図 11. 種々の濃度の MPC 水溶液を用いて重合した PMPC 処理 CLPE (VE) の断面 TEM 写真 (Bar: 100 nm)

- (a) PMPC 処理 CLPE (VE) (MPC 濃度 0.17 mol/L)
- (b) PMPC 処理 CLPE (VE) (MPC 濃度 0.25 mol/L)
- (c) PMPC 処理 CLPE (VE) (MPC 濃度 0.33 mol/L)
- (d) PMPC 処理 CLPE (VE) (MPC 濃度 0.50 mol/L)
- (e) PMPC 処理 CLPE (VE) (MPC 濃度 0.67 mol/L)
- (f) PMPC 処理 CLPE (VE) (MPC 濃度 1.00 mol/L)

#### D. 考察

本研究では、CLPE (VE) への、MPC 処理の至適処理条件 (UV 照射強度、UV 照射時間および MPC モノマー濃度) について検討した。

ラジカル重合において、UV 照射強度は反応開始点の数に対応し、PMPC 層の密度に影響を与えると考えた。TEM 写真より  $1.5 \sim 20.0 \text{ mW/cm}^2$  において、 $100 \sim 150 \text{ nm}$  の PMPC 層が CLPE (VE) 表面に形成されていることがわかった。これは、接触角やリン酸指数から得られた傾向と同様であった。これに対し、 $1.5 \text{ mW/cm}^2$  の UV 照射強度で処理したサンプル表面の N、P 原子濃度は、 $5.0 \text{ mW/cm}^2$  以上のそれらと比べて低い値を示した。これにより、 $1.5 \text{ mW/cm}^2$  の UV 照射強度で処理したサンプルに、部分的に PMPC 層が形

成していない箇所がある可能性が示唆された。以上より、UV 照射強度は CLPE (VE) 表面に形成される PMPC 層の密度に影響を与えることが確認された。

次に、UV 照射時間を変化させ、その至適条件を検討した。UV 照射時間は、ラジカル重合において UV 照射強度と同様に、反応開始点の数に対応し、PMPC 層の密度に影響を与えると考えた。UV 照射時間が 23 分以上では、CLPE (VE) 表面の接触角は  $40^\circ$  以下を示し、高い濡れ性を発現することが確認された。UV 照射時間が長くなるにつれて、リン酸指数及び PMPC 層の厚さは徐々に増加し、45 分を超えるとその増加率はなだらかになる傾向を示した。UV

照射時間が 90 分以上では、CLPE (VE) 表面の窒素及びリン原子はともに 5.0 atom% を超え、MPC の理論的な原子濃度である 5.3 atom% に近い値を示した。TEM 写真において、PMPC 層によって被覆されている箇所のみ膜厚を測定したところ、今回評価した 11~180 分の全範囲において、形成された PMPC 層の厚さは 100~150 nm であることがわかった。

以上の結果より、UV 照射時間は CLPE (VE) 表面に形成される PMPC 層の被覆率 (密度) に影響を与えており、CLPE (VE) 表面全体を PMPC で被覆するには少なくとも 45 分の照射時間が必要と考えられた。

続いて、重合に用いられる MPC モノマー濃度について検討した。一般にラジカル重合において、重合に用いられるモノマー濃度は、ポリマーの分子量に対応するため、グラフト重合においては、基材表面に形成するグラフト層の厚さに対応すると考えられた。リン酸指数測定結果および TEM 写真より、MPC モノマー濃度が増加するにつれて、PMPC 層の厚さが厚くなることがわかった。一方、MPC モノマー濃度が 1.00 mol/L にまで至ると、PMPC 層と CLPE (VE) 基材との間に空隙が観察された。これは、MPC モノマー濃度が濃いと、グラフト重合速度よりも、水溶液中での単一重合速度のほうが速くなるためと考えられる。また、表面原子濃度結果より、0.25

mol/L のとき PMPC 層が十分に形成されておらず、0.33 mol/L を超えると約 4.0 atom% 以上の結果を得た。さらに、0.67 mol/L 以上の MPC 水溶液により重合した PMPC 処理 CLPE (VE) 表面では、接触角が増加した。これらの結果より、モノマー濃度は PMPC 層の暑さに影響を与えており、MPC 処理のモノマー濃度として 0.33~0.50 mol/L が適当であると考えられた。

#### E. 結論

CLPE (VE) への PMPC 処理至適す条件の検討を行った。UV 照射強度 5.0 mW/cm<sup>2</sup> 以上、UV 照射時間 45 分以上、MPC モノマー濃度 0.33~0.50 mol/L が適当であると考えられた。

これらの条件にて得られた PMPC 処理 CLPE (VE) により、長寿命型人工股関節の実現が期待される。

#### 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) 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).
  - 6) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* (in press).
  - 7) Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol* (in press).
  - 8) Taketomi S, Inui H, Nakamura K, Hirota J, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T: Three-Dimensional Fluoroscopic Navigation Guidance for Femoral Tunnel Creation in Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy Techniques* (in press).
  - 9) 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.
  - 10) Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52(1): 516–23, 2013.
  - 11) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(11): 1217–26, 2012.

- 12) Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S: Natural course and prognostic factors in patients with mild cervical spondylotic myelopathy with increased signal intensity on t2-weighted magnetic resonance imaging. *Spine* 37(22):1909-13, 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 Guiseppi-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) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 膝関節裂隙狭小化および骨棘形成における痛みおよび身体機能への影響の違い —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪, 2012. 6. 7-9
- 3) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口

- 浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：経口摂取栄養素が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD Study—：第 32 回日本骨形態計測学会 大阪 2012. 6. 7-9
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘形成が ADL/QOL に与える影響 —The ROAD Study—：第 24 回日本運動器科学会 東京、2012. 7. 7
- 8) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度者の特徴とその経過：ROAD 追跡調査より  
Characteristics of individuals being high bone density: A follow-up of the ROAD cohorts：第 30 回日本骨代謝学会 東京、2012. 7. 19-21
- 9) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：複数回転倒の危険因子：ROAD 追跡調査より Risk Factors for Multiple Falls: A follow-up of the ROAD cohorts：第 30 回日本骨代謝学会 東京、2012. 7. 19-21
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度を有する者の特徴とその予後：第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市、2012. 9. 27-29
- 16) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典



- 子：大規模住民追跡調査による複数回転倒の危険因子：ROAD スタディ：第14回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市、2012.9.27-29
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 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, 2012. 6. 1-6.
- 7) Ishihara K: Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices. Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials. Oulu, Finland, 2012. 8. 8.
  - 8) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymers for nanobiodevices. Biomaterials Day in Clemson, Society for Biomaterials, 2012. 9. 30.
  - 9) Ishihara K: Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering. Korean Society for Biomaterials Symposium 2012, 2012. 11. 16.
  - 10) 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. 12th Meeting of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. Kyoto, Japan, 2012. 11. 29-12. 1.
  - 11) Ishihara K: Successful development of phospholipid polymer biomaterials designed with bioinspiration. New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, 2012. 12. 16.
  - 12) 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 - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 12. 13-16
  - 13) 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 - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 12. 13-16
  - 14) 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.
  - 15) 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.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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  
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

多方向摺動試験による耐摩耗特性の評価

分担研究者 村上輝夫 九州大学バイオメカニクス研究センター  
特命教授  
雑賀健一 京セラメディカル株式会社 研究員

研究要旨:超高齢社会を迎えた現在、人工関節置換術を必要とする患者数は年々増加している。人工関節の寿命は一般に 15～20 年と言われており、より多くの患者へその適用を拡大するために、より耐用年数の長い（長寿命な）人工関節の開発が必要とされている。人工関節の耐用年数を限定する大きな要因は、摩耗粉が産生することによって引き起こされるインプラントの弛みである。摩耗粉の産生を抑制するために、ポリエチレン（PE）に架橋処理を施した耐摩耗性の高い架橋ポリエチレン（CLPE）が臨床使用されている。しかし、架橋処理時、PE 主鎖の切断により生じたフリーラジカルが酸素と結合し安定化することで、PE の分子量は低下し、結果として、その機械的特性を低下させるという問題があった。近年、抗酸化剤を添加した PE の開発が進められている。我々はこれまでに、関節面の耐摩耗性を高めるため、poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）を 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（PMPC 処理 CLPE）を開発した。本技術を抗酸化剤添加 PE に適用することができれば、抗酸化性と耐摩耗性を併せ持つより長寿命な人工関節の創出ができると期待される。本分担研究では、抗酸化剤の 1 つであるビタミン E（VE）を添加した CLPE（CLPE（VE））における PMPC 処理の摩耗低減効果を、pin-on-disk 型摩耗試験装置を用いて、股関節における摩擦摩耗動作を想定した摩耗特性（多方向摺動）試験によって評価した。この結果、PMPC 処理により、CLPE（VE）の耐摩耗性が向上することが確認された。PMPC 処理 CLPE（VE）は耐摩耗性と抗酸化性を併せ持つ新しい人工関節材料として期待されることが示唆された。

A. 研究目的

近年、社会の高齢化が進行し、支援および介護が必要な患者数が増加

している。これらの患者のなかで、股関節の外傷（骨折など）または股関節の疾患（変形性股関節症および