

た、今年度取り組んだビタミンE添加量、架橋照射線量、MPC処理条件の基礎検討において至適処理条件を確立できたため、ビタミンE添加CLPEのMPC処理によって、摩耗抑制効果が発揮されたと考えられる。

CLPEライナーおよびビタミンE添加CLPEライナーにMPC処理を施すことで、摩耗試験後の摺動面性状に大きな改善が見られた。LSM観察の結果より、MPC処理CLPEライナーおよびビタミンE添加CLPEライナーの摺動部にマシンマークが残存していることから、摩耗の著しい低減が示唆された。また、組み合わせたCo-Cr骨頭への攻撃性も認められないことが確認された。MPC処理およびビタミンE添加は、安定性と耐摩耗性に優れ、弛み、脱臼・破損という合併症を抑制する「革新的な人工股関節」を創出する基盤技術として期待される。

#### E. 結論

10～15年分の歩行負荷をかけたシミュレーター試験において、MPC処理により、ライナーの重量減少を顕著に抑制することができた。

特に、MPCポリマー処理ビタミンE添加CLPEは、きわめて高い耐摩耗性を示した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 Mech Behav Biomed Mater* (in press).
- 2) Hashimoto M: Evaluation method of artificial joint. *J Soc Inorg Mater Japan* 19: 480-485, 2012.
- 3) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Ito H, Kawaguchi H, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33: 4451-4459, 2012.
- 4) Kawashita M, Kamitani A, Miyazaki T, Matsui N, Li Z, Kanetaka H, Hashimoto M: Zeta potential of alumina powders with different crystalline phases in simulated body fluids. *Materials Science Engineering C* 32: 2617-2622, 2012.
- 5) Hayashi J, Kawashita M, Miyazaki T, Kudo T, Kanetaka H, Hashimoto M: MC3T3-E1 cell response to hydroxyapatite and alpha-type alumina adsorbed with bovine serum albumin. *Key Engineering Materials* 529-530: 365-369, 2012.

2. 学会発表

① 国際学会

- 1) Hayashi J, Kawashita M, Miyazaki T, Kudo T, Kanetaka H, Hashimoto M: MC3T3-E1 cell response to hydroxyapatite and alpha-type alumina adsorbed with bovine serum albumin. *24th International Symposium of Ceramics in Medicine*. Fukuoka, Japan, 21-24 Oct. 2012.
- 2) Hayashi J, Kawashita M, Miyazaki T, Kudo T, Kanetaka H, Hashimoto M: RAW264.7 cell response to hydroxyapatite and alpha-type alumina adsorbed with bovine serum albumin. *Archives of BioCeramics Research Volume 12*. Tainan, Taiwan, 18-21 Nov. 2012.
- 3) 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.

② 国内学会

- 1) 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.

- 2) 林 純平, 川下 将一, 宮崎 敏樹, 橋本 雅美, 金高 弘恭: δ型アルミナのアルブミン吸着挙動: 日本バイオマテリアル学会. 仙台, 2012. 11. 26.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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

抗感染性の検討

分担研究者 埴 隆夫 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授  
宮本比呂志 佐賀大学医学部 教授

研究要旨：手術後に生じる人工股関節周囲の感染は、長期予後を決する深刻な合併症である。人工股関節表面に細菌が付着すると、コロニー形成を経てバイオフィームが形成される。バイオフィーム内の細菌は抗菌薬や宿主の免疫反応から保護される。したがって、一度感染を生じると保存的に治療することは難しく、人工股関節の抜去・再置換が必要となることが多い。我々は人工股関節表面への細菌付着を抑制することができれば感染を阻止できると考え、生体親和性材料、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーに着目した。MPC ポリマー表面では細胞の接着や活性化が抑制されることがこれまでに明らかになっていることから、人工股関節のライナー表面を MPC で表面処理することで、細菌の付着と抑制し、感染を制御することが期待できる。そこで今年度は、タンパク質吸着に影響を与える材料表面の親水性と表面電荷を評価した。この結果、MPC 処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレンの表面は、親水性の高い、電気的中性の表面を有していることが明らかとなった。生体内においては、インプラント表面にまずタンパク質が吸着し、この吸着層に細菌が接着することから、タンパク質吸着、細菌付着の抑制が期待できる。また、来年度以降の検討に備え、金属試験片を用いて、「細菌付着抑制効果を検討するための実験系」の構築を行った。

A. 研究目的

人工関節置換術の合併症として重要なもののひとつに、術後感染が挙げられる。人工関節感染では、人工関節の表面で起炎菌のバイオフィームが形成されている。感染症発症の原因は、バイオフィームから菌体が持続的に

離脱することにあるため、人工関節感染の根治にはバイオフィームを含めた付着菌体の除去が必須である。しかし、バイオフィームのバリアをまとった菌体は宿主の防御機構や抗菌薬から守られるため、いったん形成されたバイオフィームを除去することは非

常に困難である。そのため、人工関節感染を発症した場合、新規のデバイスとの入れ替えを目的とした再手術を余儀なくされるのが現状である。再手術は患者にとって大きな負担であるので、バイオフィルムの形成そのものを阻害することによる感染防止策が求められている。

2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) は、生体リン脂質を模擬して合成された化合物であり、それを重合して得られる MPC ポリマーはその優れた性質 (生体親和性、親水性) から多くの医療材料に応用されている。

本研究の目的は、「MPC ポリマー処理ビタミンE 添加架橋ポリエチレン表面の細菌付着抑制効果」を検討することである。生体内においては、インプラント表面にまずタンパク質が吸着し、この吸着層に細菌が接着する。そこで、タンパク質吸着に影響を与える材料表面の親水性と表面電荷を評価することは極めて重要である。そこで今年度は、MPC 処理ビタミンE 添加架橋ポリエチレンの水による静的なぬれ性 (静的表面接触角) と表面ゼータ電位について評価を行った。さらに、来年度以降の検討に備え、金属試験片を用いて、「細菌付着抑制効果を検討するための実験系」の構築を行った。

## B. 研究方法

### 1. タンパク質吸着抑制効果の検討

本研究では、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) 処

理ビタミンE 添加架橋ポリエチレンの水による静的なぬれ性 (静的表面接触角) と表面ゼータ電位について評価を行った。

#### ① 接触角測定

未処理および MPC 処理ビタミンE 添加架橋ポリエチレン表面の水による静的なぬれ性 (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  $\mu\text{L}$  の純水を滴下後、60 秒時点において測定した。



図 1. ゼータ電位・粒径測定システム

#### ② ゼータ電位測定

未処理および MPC 処理ビタミンE 添加架橋ポリエチレン表面の表面ゼータ電位について、大塚電子社製ゼータ電位・粒径測定システム (ELSZ-2、図 1) を用い、レーザードップラー法により評価した。大塚電子社製ポリスチレン製モニター粒子溶液を、10 mM NaCl 水溶液で約 100 倍に希釈し、モニター用の電気泳動液とした。測定は、平均電場 17 V/cm、移動度測定は平板

用セルユニット内 10 箇所 (図 2)、室温にて行った。

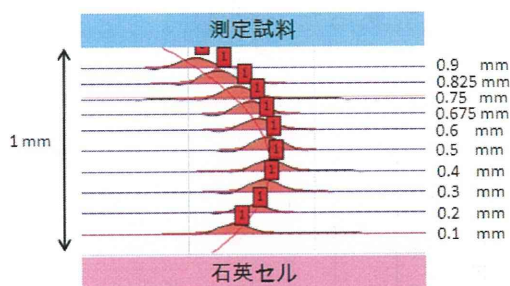


図 2. 平板用セルユニット内の移動度測定箇所

## 2. 細菌付着抑制効果の検討

本研究では、先行研究で既に表面処理方法を確立している純チタンを用い、実験系を確立することとした。

純チタンの表面を、表面粗さ 0.01 ~ 0.02  $\mu\text{m}$  になるよう研磨した後、米国材料試験協会 (ASTM) の基準に従って、不純物の除去と酸化被膜の形成のために 35 vol% の硝酸に 35 分浸漬した。硝酸処理した金属片を洗浄した後、速やかに 500 W の酸素プラズマ処理を 5 分間行った。

得られた純チタン試験体表面を、MPC ポリマーを用いたディップコーティング法により処理した。MPC と *n*-ブチルメタクリレート (以下、BMA) を予め共重合した PMB30 ポリマー (30 mol% の MPC を含有) を用いて、0.5 mass% となるように調整した PMB30 エタノール溶液を準備した。洗浄した純 Ti 試料を、PMB30 エタノール溶液に浸漬することで、ディップコーティングを行った。

人工関節感染の多くは、患者自身に常在しているブドウ球菌が起炎菌であるので、菌株には、バイオフィルムを形成する黄色ブドウ球菌の臨床分離株 *Staphylococcus aureus* UE0H-6 を使用した。

トリプトソイブロス (TSB) 中にて前培養を 16 時間行った *Staphylococcus aureus* UE0H-6 を遠心分離し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) またはウシ胎児血清 (FBS) に懸濁した。純チタン表面に菌を付着させるために、 $8 \times 10^8$  の菌を含む 500  $\mu\text{l}$  の懸濁液を、24 ウェルプレートに配置した直径 14 mm x 1 mm 厚の純チタン試験片上に接種して、37°C で 1 時間インキュベートした、その後、純チタン試験片表面を 1 ml の PBS で 3 回リンスして、未付着の細菌を除去した。純チタン試験片表面に残存した菌について、次の 3 つの項目について比較した。

### ① 付着生菌数測定

純チタン試験片を 10 mL の PBS 中で超音波処理を 10 分間行い、試験片表面に付着した菌を回収した。これを PBS で段階希釈して 110 番寒天培地に塗布し、37°C で 2 日間インキュベートした。出現したコロニーを計数し、付着生菌数 (colony-forming units) を求めた。

### ② 蛍光顕微鏡観察

純チタン試験片を FilmTracer LIVE/DEAD Biofilm Viability Kit (Invitrogen) により染色し、蛍光顕



微鏡で観察した。

### ③ 走査型電子顕微鏡観察

純チタン試験片を 2.5% グルタルアルデヒド中に室温で 1 時間浸漬した。洗浄後、5%きざみで 50%から 100%に調製したエタノール中に順次浸漬することで脱水を行った。乾燥後、試験片表面に金蒸着を施し、走査型電子顕微鏡で観察した。

## C. 研究結果

### 1. タンパク質吸着抑制効果の検討

#### ① 接触角測定

未処理ビタミンE添加架橋ポリエチレン表面の水による静的表面接触角は約 90°であったのに対し、MPC 処理したその表面接触角は約 35°であった (図 3)。

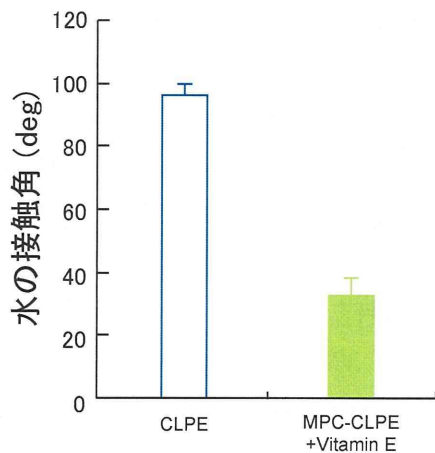


図 3. MPC 処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレン表面の水による静的表面接触角

#### ② ゼータ電位測定

未処理ビタミンE添加架橋ポリエチレン表面の表面ゼータ電位は-28.8～

-24.2 と負に帯電していたのに対し、MPC 処理したそれは-0.8～0.1 と電氣的に中性であった (図 4)。

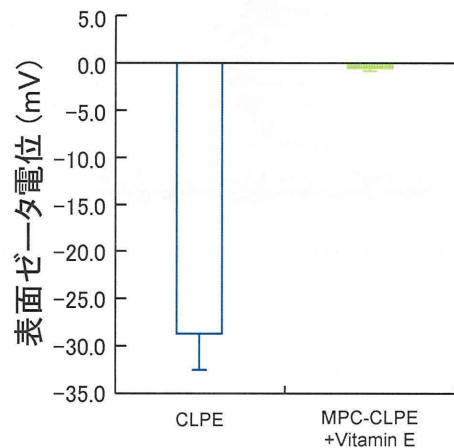


図 4. MPC 処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレン表面のゼータ電位

### 2. 細菌付着抑制効果の検討

#### 1) リン酸緩衝生理食塩水中での試験

まず、黄色ブドウ球菌の増殖に必要な栄養源を含まないリン酸緩衝生理食塩水をもちいて、貧栄養下での検討を行った。

#### ① 付着生菌数

まず、黄色ブドウ球菌の純チタン試験片表面へ付着した生菌数を知るために、リン酸緩衝生理食塩水中で、試験片表面に付着した黄色ブドウ球菌の数を測定した (図 5)。その結果、未処理群で  $7.4 \times 10^6$  個、MPC 処理群で  $8.6 \times 10^4$  個であった。MPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少することがわかった。

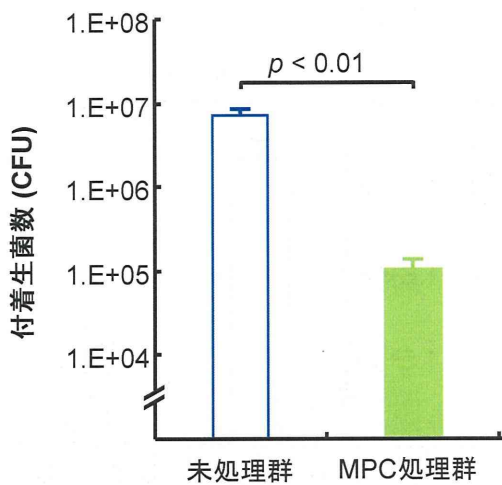


図 5. PBS 中における純チタン表面への黄色ブドウ球菌の付着生菌数

## ② 蛍光顕微鏡観察

次に、黄色ブドウ球菌の純チタン試験片表面への付着状態を観察するため、リン酸緩衝生理食塩水中で金試験片表面に付着した黄色ブドウ球菌を蛍光色素で染色し、蛍光顕微鏡で観察した（図 6）。未処理の純チタン表面では、ところどころに細菌塊が観察されたが、MPC 処理表面で点在する細菌がわずかに観察されたが、未処理の場合に比べて付着細菌が著しく減少していた。

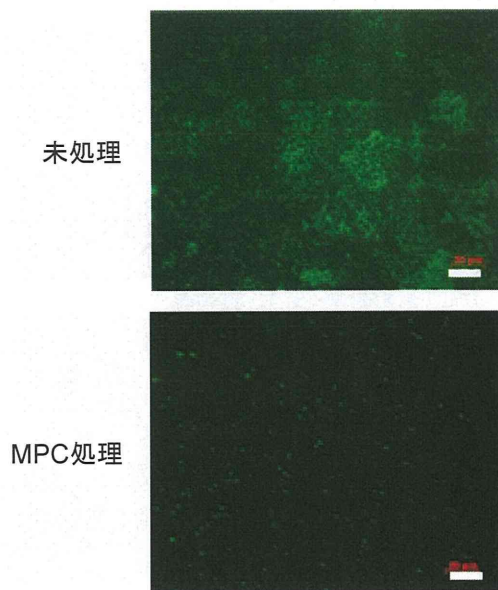


図 6. 生理食塩水中で黄色ブドウ球菌と接触させた純チタン表面の蛍光顕微鏡観察像（200 倍）Bars: 20  $\mu$ m

## ③ 走査型電子顕微鏡観察

黄色ブドウ球菌の純チタン試験片表面への付着状態をさらに詳しく観察するため、リン酸緩衝生理食塩水中で試験片表面に付着した黄色ブドウ球菌を走査型電子顕微鏡で観察した（図 7）。未処理の純チタン表面には多数の黄色ブドウ球菌が観察された。一方、MPC 処理を施した純チタン表面には、ほとんど菌が観察されなかった。

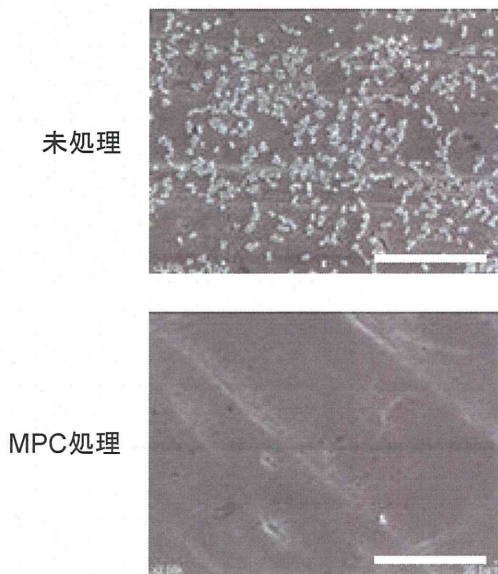


図 7. 生理食塩水中で黄色ブドウ球菌と接触させた純チタン表面の走査型電子顕微鏡観察像 (2000 倍)  
Bars: 20 μm

## 2) ウシ胎児血清中での試験

次に、人工膝関節が装着された生体内の環境を再現するために、ウシ胎児血清をもちいた検討を行った。

### ① 付着生菌数

表面に付着した黄色ブドウ球菌の数を測定すると、未処理群で  $2.1 \times 10^5$  個、MPC 処理群で  $1.6 \times 10^3$  個であった。生理食塩水中の場合と同様に、MPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99% 減少した (図 8)。

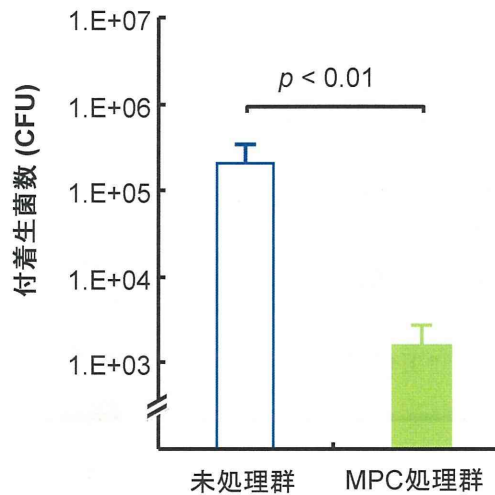


図 8. ウシ胎児血清中における純チタン表面への黄色ブドウ球菌の付着生菌数

### ② 蛍光顕微鏡観察

未処理の場合には点在する細菌が観察されたが、MPC で処理された表面では菌がほとんど観察されなかった (図 9)。

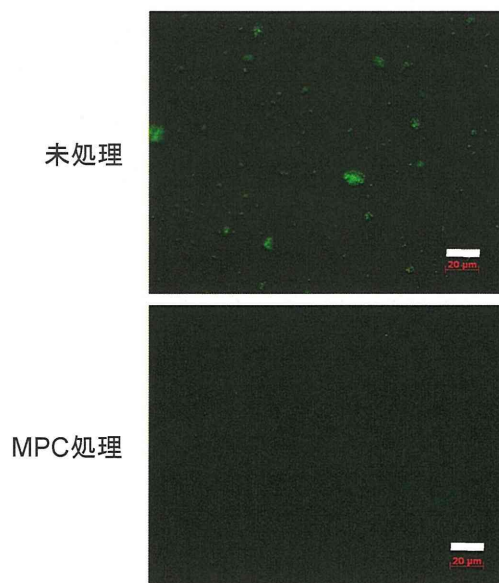


図 9. ウシ胎児血清中で黄色ブドウ球菌と接触させた純チタン表面の蛍光



顕微鏡観察像 (200 倍) Bars: 20  $\mu\text{m}$

### ③ 走査型電子顕微鏡観察

未処理の純チタン表面には凝集した細菌塊が観察された。一方、MPC 処理を施した純チタン表面には、ほとんど菌が観察されなかった (図 10)。

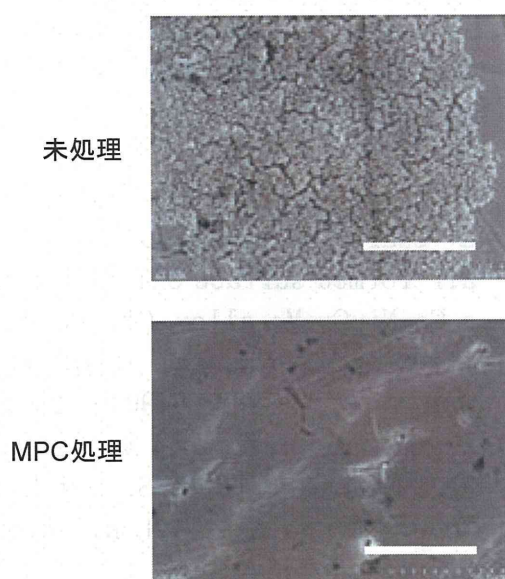


図 10. ウシ胎児血清中で黄色ブドウ球菌と接触させた純チタン表面の走査型電子顕微鏡観察像 (2000 倍) Bars: 20  $\mu\text{m}$

### D. 考察

MPC ポリマーは、生体の細胞膜表面と同様のホスホリルコリン基を有するため、異物としての認識を受けにくく、優れた生体親和性を発揮する。これまでに、MPC ポリマー表面では細胞の接着・活性化、タンパクの吸着、血栓の形成が抑制されることが明らかになっている。これらの特性を利用した様々な医療デバイスが開発されて

おり、国内外で実用化されるなど、MPC ポリマーの生体内での安全性と機能性は確認されている。

生体内においては、インプラント表面にまずタンパク質が吸着し、この吸着層に細菌が接着する。そこで、タンパク質吸着に影響を与える材料表面の親水性と表面電荷を評価することは極めて重要である。本研究では、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) 処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレンの水による静的なぬれ性 (静的表面接触角) と表面ゼータ電位について評価を行った。この結果、MPC 処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレンの表面は、親水性の高い、電気的中性の表面を有していることが明らかとなり、表面への細菌の付着および続発する感染を制御できる可能性が強く示唆された。細胞膜と同じ構成成分である MPC は双性イオンモノマーであり、MPC を重合して得られる MPC ポリマーは高い親水性を発現する。したがって、MPC ポリマーが表面にグラフト結合しているビタミン E 添加架橋ポリエチレンは、高い親水性およびほぼゼロに等しい表面ゼータ電位を示したと考えられる。

また、本研究では、MPC 処理を施すことにより、純チタンの表面への黄色ブドウ球菌の付着阻害効果が確認できた。人工関節感染は、インプラント表面でのバイオフィーム形成が直接の原因である。今年度は実験系の構築のため、金属片を用いた検討ではあったが、MPC 処理により、バイオフィル

ム形成の端緒となる「菌の付着」が顕著に阻害されたことから、MPC 処理を施したビタミン E 添加架橋ポリエチレンの表面においてもバイオフィルム形成を防止する効果が期待される。来年度はこの実験系を応用し、「MPC ポリマー処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレン表面の細菌付着抑制効果」について検討を継続する予定である。

#### E. 結論

MPC 処理ビタミン E 添加架橋ポリエチレンは、親水性の高い、電気的中性の表面を有しており、タンパク質吸着、細菌付着の抑制が期待できる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H. *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infect Chemother* (in press).
- 2) 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).
- 3) 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. *Acta Biomater* 8: 860-5, 2012.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Katagiri N, Shobuike T, Chang B, Kukita A, Miyamoto H: The human

- apoptosis inhibitor NAIP induces pyroptosis in macrophages infected with *Legionella pneumophila*. *Microbes and Infection* 14(13): 1123-1132, 2012.
- 9) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infection and Chemotherapy* 18 (3): 386-389, 2012.
- 10) Matsubara R, Kukita T, Ichigi Y, Takigawa I, Qu P-F, Funakubo N, Miyamoto H, Nonaka K, Kukita A: Characterization and identification of subpopulations of mononuclear preosteoclasts induced by TNF- $\alpha$  in combination with TGF- $\beta$  in rats. *PLoS ONE* 7(10): e47930, 2012.
- 11) Furuhashi K, Edagawa A, Miyamoto H, Morimoto Y, Fukuyama M: Identification of *Legionella rubrilucens* isolated from a hot spring for foot-soaking in Niigata, Japan. *Biocontrol Science* 17(2): 101-105, 2012.
- 12) Kukita A, Ichigi Y, Takigawa I, Watanabe T, Kukita T, Miyamoto H: Infection of RANKL-primed macrophages, RAW-D cells with *Porphyromonas gingivalis* promotes osteoclastogenesis in TNF- independent manner. *PLoS ONE* 7(6): e38500, 2012.
- 13) Sato R, Miyamoto H, Aoki Y, Hayashi S, Mizuta T, Tsuruoka N, Iwakiri R, Fujimoto K: Characteristics of Bacterial Species in Positive Blood Cultures among Hospitalized Patients in Three Wards in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology, *Hepatology and Respiratory*: Retrospective Chart Review during January 1999 to December 2008. *Internal Medicine* 51: 1159-1166, 2012.
- 14) Sano N, Yamashita Y, Fukuda K, Taniguchi H, Goto M, Miyamoto H: Comprehensive analysis of bacterial flora in postoperative maxillary cyst fluid by 16S rRNA gene and culture methods. *ISRN Dentistry* 1-11, 2012.
- 15) Nagata M, Ueda O, Shobuike T, Muratani T, Aoki Y, Miyamoto H: Emergence of optochin resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Open Journal of Medical Microbiology* 2: 8-15, 2012.
- 16) Park C, Kim B, Kim H, Yun Y, Ko K, Miyamoto H, Kim B: Yoon-Hoh Kook Analysis of Population Structure among Korean and Japanese *Legionella pneumophila* Isolates Using hsp60 Sequences. *Microbiol Immunol* 56: 572-578, 2012.
2. 学会発表
- ① 国内学会
- 1) 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀系抗菌生体材料の開発 (第6報). 第35回日本骨・関節感染症学会. 鹿児島, 2012. 4. 27-28.
- 2) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 秋山隆行, 米倉豊, 園

畑素樹, 馬渡正明: 銀系抗菌生体材料の開発—牛血清流動環境下における銀HA溶射被膜のバイオフィーム形成阻害作用の持続性の評価—。第35回日本骨・関節感染症学会。鹿児島, 2012. 4. 27-28.

- 3) 枝川亜希子, 木村明生, 田中榮次, 足立伸一, 宮本比呂志: レジオネラ属菌を検出するためのアメーバ共培養法に関する検討。日本防菌防黴学会。東京, 2012. 9. 11-12.
- 4) 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 江頭秀一, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 次世代型抗菌性HAコーティング (第5報)。第27回日本整形外科学会基礎学術集会。名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 5) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 流動環境における銀含有ハイドロキシアパタイト溶射被膜のバイオフィーム形成阻害効果の検討。第27回日本整形外科学会基礎学術集会。名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 6) 於保恵, 永沢善三, 東谷孝徳, 太田昭一郎, 末岡榮三朗, 宮本比呂志: 質量分析装置MALDIバイオタイパーでの同定精度に関する性能評価。第59回日本臨床検査医学会学術集会。京都, 2012. 11. 29-12. 2.

## ② 国際学会

- 1) 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.

- 2) 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. 25th Annual congress of International Society for Technology in Arthroplasty. Sydney, Australia, 2012. 10. 3-6.
- 3) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況特になし。



## 別添 5

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kyomoto M, Moro T, Ishihara K	Polymers for artificial joints.	Dumitriu S	Polymeric Biomaterials. Structure and Function.	CRS press	NY, USA	2013	851-883

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murakami T	Importance of adaptive multimode lubrication mechanism in natural and artificial joints.	<i>J Engineering Tribology</i>	226(10)	827-37	2012
Omata S, Sonokawa S, Sawae Y, Murakami T	Effects of both vitamin C and mechanical stimulation on improving the mechanical characteristics of regenerated cartilage.	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i>	424(4)	724-9	2012
Byambaa B, Konno T, Ishihara K	Cell adhesion control on photoreactive phospholipid polymer surfaces.	<i>Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</i>	99(1)	1-6	2012
Fukazawa K, Ishihara K	Simple surface treatment using amphiphilic phospholipid polymers to obtain wetting and lubricity on polydimethylsiloxane-based substrates.	<i>Colloid and Surfaces B: Biointerface</i>	97(1)	70-5	2012
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.	<i>Biomaterials</i>	33(18)	4451-9	2012
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.	<i>Langmuir</i>	28(18)	7212-22	2012
Seo J, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N	Designing dynamic surfaces for regulation of biological responses.	<i>Soft Matter</i>	8	5477-85	2012

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
---	--	--------------------------------	--	--	----------

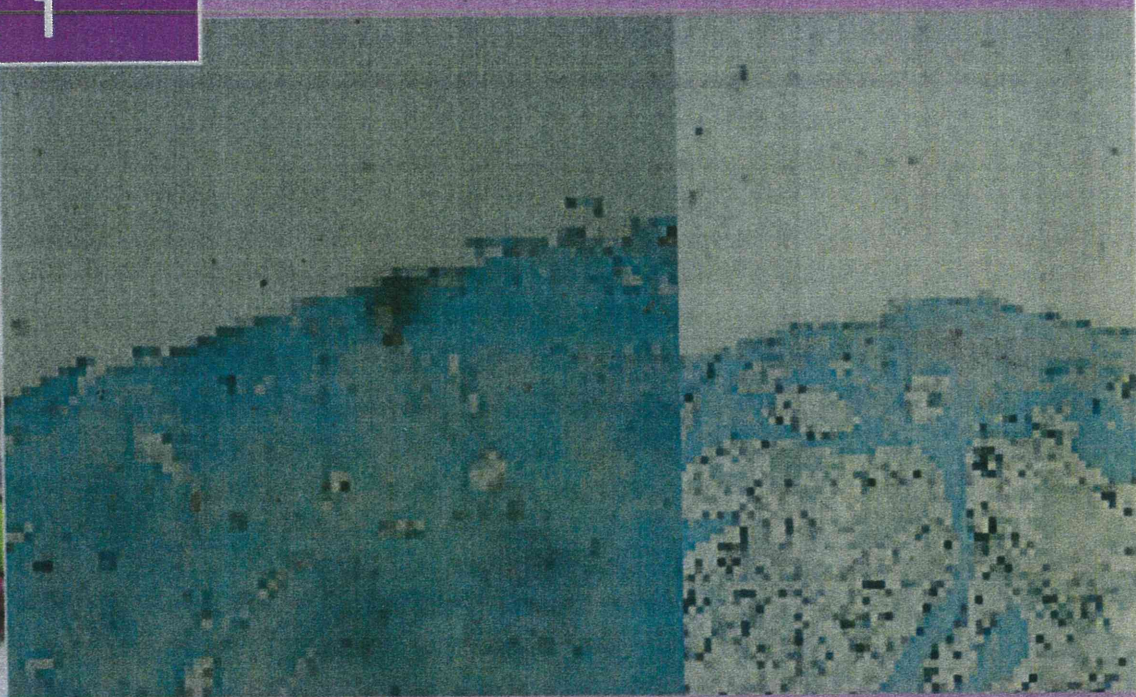


The Polymeric-Biomaterials 2-Volume Set, Third Edition

# POLYMERIC BIOMATERIALS

Structure and Function

VOLUME 1



Founding Editor  
**Severian Dumitriu**

Editor  
**Valentin Popa**



CRC Press  
Taylor & Francis Group



Materials Science & Engineering; and Polymer Science

The Polymeric Biomaterials 2-Volume Set, Third Edition

# POLYMERIC BIOMATERIALS

## Structure and Function

VOLUME 1

Biomaterials have had a major impact on the practice of contemporary medicine and patient care. Growing into a major interdisciplinary effort involving chemists, biologists, engineers, and physicians, biomaterials development has enabled the creation of high-quality devices, implants, and drug carriers with greater biocompatibility and biofunctionality. The fast-paced research and increasing interest in finding new and improved biocompatible or biodegradable polymers have provided a wealth of new information, transforming this edition of **Polymeric Biomaterials** into a 2-volume set.

This volume, **Polymeric Biomaterials: Structure and Function**, contains 25 authoritative chapters written by experts from around the world. Contributors cover the following topics:

- The structure and properties of synthetic polymers including polyesters, polyphosphazenes, and elastomers
- The structure and properties of natural polymers such as mucoadhesives, chitin, lignin, and carbohydrate derivatives
- Blends and composites—for example, metal-polymer composites and biodegradable polymeric/ceramic composites
- Bioresorbable hybrid membranes, drug delivery systems, cell bioassay systems, electrospinning for regenerative medicine, and more

Completely revised and expanded, this state-of-the-art reference presents recent developments in polymeric biomaterials: from their chemical, physical, and structural properties to polymer synthesis and processing techniques and current applications in the medical and pharmaceutical fields.



**CRC Press**  
Taylor & Francis Group  
an informa business

[www.taylorandfrancisgroup.com](http://www.taylorandfrancisgroup.com)

6000 Broken Sound Parkway, NW  
Suite 300, Boca Raton, FL 33487  
711 Third Avenue  
New York, NY 10017  
2 Park Square, Milton Park  
Abingdon, Oxon OX14 4RN, UK

9470X

ISBN: 978-1-4200-9470-1





---

# 25 Polymers for Artificial Joints

*Masayuki Kyomoto, Toru Moro, and Kazuhiko Ishihara*

## CONTENTS

25.1	Artificial Joint Replacement .....	851
25.1.1	Hip Joint Replacement and Its Clinical Performance.....	851
25.1.2	Knee Joint Replacement and Its Clinical Performance .....	853
25.1.3	Increase in Hip Joint Arthroplasty Procedures .....	854
25.1.4	Problems of Joint Replacement: Osteolysis .....	855
25.2	Bearing Materials for Joint Replacements.....	857
25.2.1	Polyethylene Bearing Material .....	857
25.2.1.1	History of Polyethylene in the Orthopedic Field .....	859
25.2.1.2	Cross-Linked Polyethylene .....	860
25.2.1.3	Antioxidants for Polyethylene.....	862
25.2.2	Phospholipid Polymers for Mimicking Articular Cartilage .....	864
25.2.2.1	Hydration Lubrication.....	864
25.2.2.2	Articular Cartilage and Material Design.....	864
25.2.2.3	Photo-Induced Surface “Grafting from” Polymerization .....	865
25.2.2.4	Poly(MPC)-Grafted Polyethylene.....	867
25.2.3	Poly(Ether-Ether Ketone) Bearing Materials .....	872
25.2.3.1	Structure and Properties .....	872
25.2.3.2	Tribological Properties .....	873
25.2.3.3	Surface Modification.....	873
25.3	Fixation Materials for Joint Replacements .....	875
25.3.1	Poly(Methyl Methacrylate) Bone Cement .....	875
25.3.2	Bone Cement History .....	876
25.3.3	Problems with PMMA Bone Cement .....	876
25.3.4	Solutions for the Problems of PMMA Bone Cement .....	876
25.3.4.1	Antibiotic-Loaded Acrylic Cement.....	876
25.3.4.2	Bone Bioactive Organic–Inorganic Hybrid Bone Cement .....	877
25.4	Future Perspectives .....	877
	References.....	878

## 25.1 ARTIFICIAL JOINT REPLACEMENT

### 25.1.1 HIP JOINT REPLACEMENT AND ITS CLINICAL PERFORMANCE

A normal joint in our body is made up of bones that are lined by surface cartilage. The joint is surrounded by a capsule with a thin lining of synovial cells that produce a thin layer of lubrication film. The lubrication film (synovial fluid) together with the surface cartilage (articular cartilage) acts as a shock absorber and allows the joint to move smoothly; this protective action endures for many years (such as 50–60 years). If the surface cartilage is badly damaged or if the joint surfaces are misaligned (e.g., hip dysplasia), then the cartilage will wear out much quicker than in normal wear and tear, and as a result, the bone under the cartilage layer becomes exposed. The exposed bone starts to rub against the other and the process of osteoarthritis (wear and tear) is established. Osteoarthritis

is, therefore, the result of mechanical wear and tear on a joint. Its main feature is a loss of surface cartilage with bone rubbing on bone and this may include joint pain, tenderness, stiffness, creaking, and locking of joints. This process produces pain and local inflammation. In osteoarthritis, a variety of potential forces—hereditary, developmental, metabolic, and the mechanical—may initiate processes leading to loss of cartilage. As the body struggles to contain ongoing damage, immune and regrowth processes can accelerate damage. Sometimes the body tries to relieve this pain by increasing the amount of fluid in the joint. This is why joints are swollen. The formation of bone spurs and cysts around the joint is another hallmark of osteoarthritis.

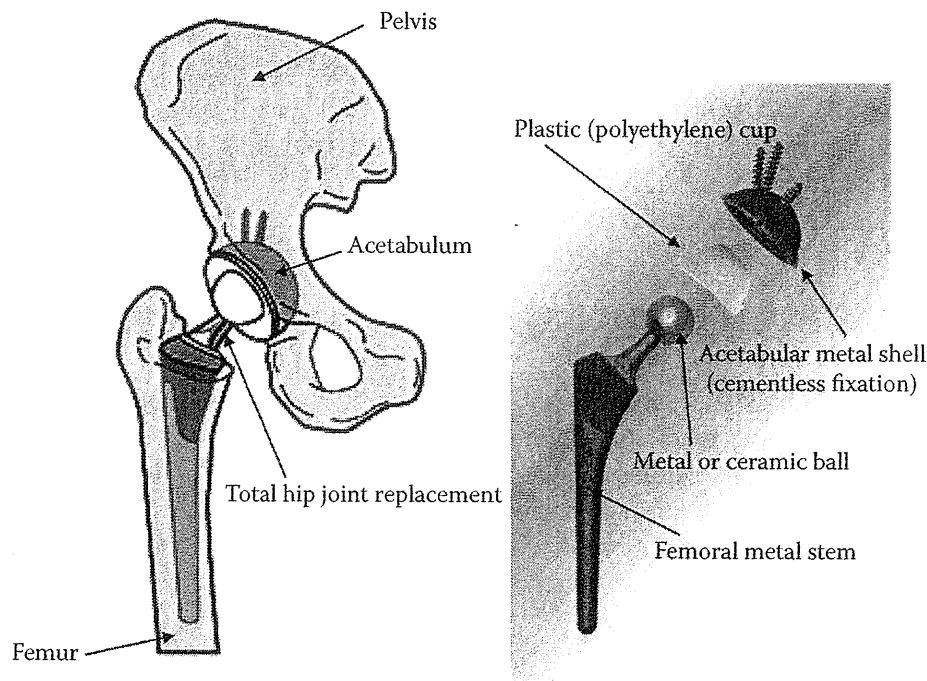
The most common type of arthritis leading to total hip replacement is degenerative arthritis (e.g., osteoarthritis) of the hip joint. This type of arthritis is generally seen with aging, trauma, or congenital abnormality (dysplasia) of the hip joint. Other conditions leading to total hip replacement include bone fractures, rheumatoid arthritis, and bone death (aseptic necrosis) of the femoral head. Bone necrosis can be caused by fracture of the hip, alcohol and drugs (such as prednisone and prednisolone), diseases (such as systemic lupus erythematosus), and conditions (such as kidney transplantation).

Total hip arthroplasty (THA) or hemi-arthroplasty is a surgical procedure whereby the diseased cartilage and the bone of the hip joint are surgically replaced with an artificial joint to restore joint movement (Figure 25.1). In general, total hip joint replacement consists of three (cement fixation) or four (cementless fixation) parts as follows:

- A plastic cup and metal shell that replaces the hip socket (acetabulum)
- A metal or ceramic ball that replaces the fractured femoral head
- A femoral metal stem that is attached to the shaft of the bone to add stability to the prosthesis

If a hemi-arthroplasty is performed, either the femoral head or the hip socket (acetabulum) will be replaced with a prosthetic device.

Upon inserting the prosthesis into the central core of the femur, it is fixed with a bone cement of poly(methyl methacrylate). Alternatively, a “cementless” prosthesis is used, which has microscopic



**FIGURE 25.1** Schematic model of total hip joint replacement and typical product.

pores that allow bone ingrowth from the normal femur into the prosthesis stem. This “cementless” hip is considered to have a longer duration and will be chosen especially for younger patients.

THA is one of the most successful joint surgeries performed today. The operation relieves pain and stiffness symptoms, and most patients (over 80%) need no help in walking. In well-selected patients who are appropriate candidates for total hip replacements, the effects of the procedure last for at least 10 years in nearly 95% of patients [1,2]. However, with time, many problems have been observed due to the limited long-term fixation of the replacement. Hence, improvements with new devices and techniques are necessary. The future will provide newer devices that will further improve patient outcomes and lessen the potential for complications. Moreover, with improved devices and techniques, the operation could be recommended for younger individuals.

### 25.1.2 KNEE JOINT REPLACEMENT AND ITS CLINICAL PERFORMANCE

The most common type of arthritis leading to knee replacement is also degenerative arthritis (i.e., osteoarthritis) of the knee joint. For patients with mild arthritis, which is confined to one of the condyles of the knee, the surgeon might decide to perform unicondylar knee arthroplasty (UKA). If the arthritis is more serious and both the condyles of the knee are diseased, the surgeon may perform a bicondylar total knee arthroplasty (TKA) (Figure 25.2). Finally, in the case of extreme circumstances, such as a revision operation or in the event of tumor resection, semi-constrained hinged knee design with metal or ceramic materials might be employed.

TKA includes a prosthesis consisting of three or four parts as follows:

1. A metal or ceramic femoral component
2. A plastic insert or all-plastic tibial component
3. A metal or ceramic tibial tray
4. A plastic patellar component

The plastic ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE) insert or all-plastic tibial component plays a primary role: articulating either against a metallic or ceramic femoral component; in several cases in patellar resurfacing, the UHMWPE may articulate against cartilage.

TKA continues to be a remarkably successful operation for pain relief. Cementless fixation of the artificial knee joint is much less common than cement fixation. Today, TKA yields beneficial and predictable results with a survival rate of over 90% at 10 years after surgery [3].

On the other hand, the number of primary TKA has continuously increased. Although the frequency of revision surgery has not changed, the failure mechanism that necessitates revision TKA appears to be increasingly related to UHMWPE wear and tear along with osteolysis. Rand et al.

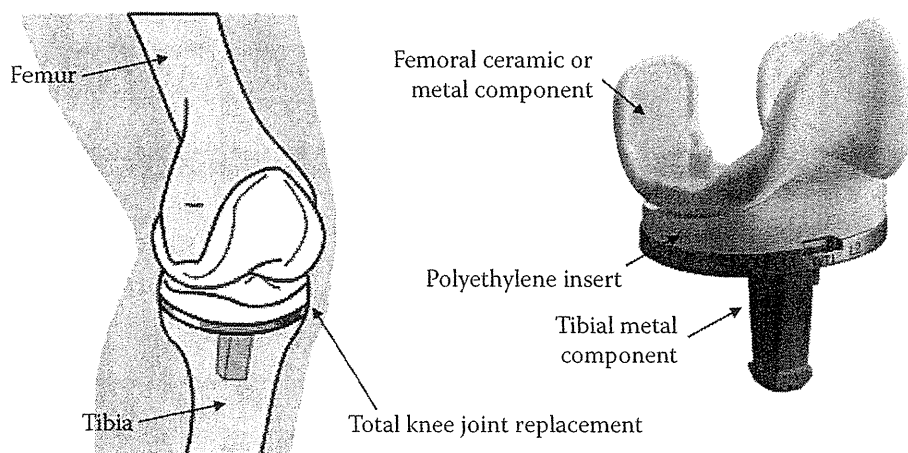


FIGURE 25.2 Schematic model of total knee joint replacement and typical product.

reported that implant loosening was the major mode of failure [4]. Aseptic loosening was the leading reason for revision arthroplasty, followed by osteolysis and polyethylene wear. However, the true wear and tear rate of polyethylene in TKA is not exactly known for a number of reasons as follows: no radiographic methods for measuring it have been established, the complex geometry of knee implants makes this task far more difficult than in THA, and the activity levels of the patient are largely unreported. In clinical outcome studies, the wear and tear of the tibial UHMWPE insert should be correlated with not only the period of clinical use but also the condition and type of use. The orthopedic community has also recognized that oxidative degradation can adversely affect the wear properties of UHMWPE. Oxidative degradation occurs due to prolonged shelf life and clinical use. An oxidatively degraded UHMWPE insert generally shows bad results with failure by wear and tear or osteolysis.

Wear and tear in TKA is far more dependent on alignment and ligament balancing techniques than wear and tear in THA is. The understanding of alterations in knee kinematics in TKA has markedly improved, but the surgical technique for TKA remains largely unchanged. Improvements in surgical technique with experience and teaching should reduce the frequency of component positioning that tends to accelerate wear and tear.

### 25.1.3 INCREASE IN HIP JOINT ARTHROPLASTY PROCEDURES

THA is widely recognized as a successful and effective treatment for degenerative hip joint disease. Worldwide, the number and rate of artificial hip joints used for primary and revised THA are substantially increasing every year. For example, the rate of primary THA per 100,000 persons increased by 46%, and the rates of revision THA increased by 60%, respectively, during 1990–2002 in the United States [1]. The number of primary THA increased from 119,000 in 1990 to 193,000 in 2002. Taking into account the population changes according to the United States Census Bureau, the overall rate of primary THA is 15 procedures per 100,000 persons per decade. On the other hand, in Japan, the number of primary THA and hemi-arthroplasties increased from 15,040 and 27,916 in 1994 to 35,793 and 49,315 in 2006, by 138% and 77%, respectively (Figure 25.3) [5]. Hip joint arthroplasties have important implications for health costs in Japan. For example, if the 85,108 hip joint arthroplasties performed in 2006 were to increase by 1%, the potential increase in cost could be 581 million ( $\approx$ \$5.81 million) based on recent procedural cost estimates of 0.7 million ( $\approx$ \$0.007 million) for each hip joint arthroplasty.

A general trend pointing to an increase in both the number and the rate of revision arthroplasties has also been observed. The number of revision THA increased from approximately 24,000 in 1990 to 43,000 in 2002 in the United States [1]. Further, the mean revision burden for THA was noted to be 17.5% (15.2%–20.5%). Taking into account the population changes according to the U.S. Census Bureau, the overall rate of revision THA was 3.7 procedures per 100,000 persons per decade.

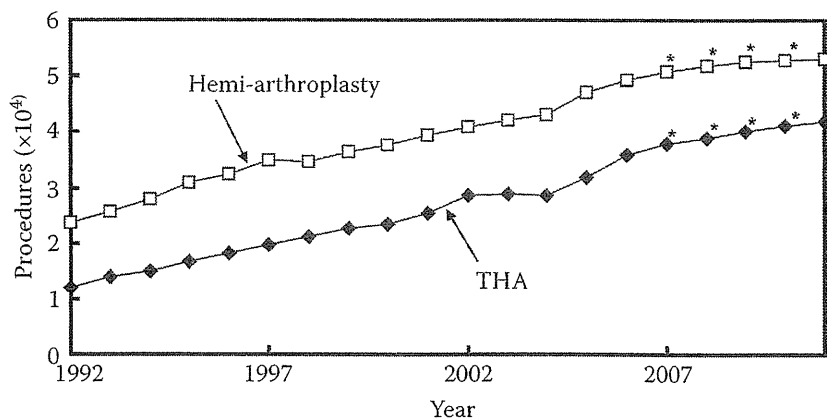


FIGURE 25.3 Procedures of primary THA and hemi-arthroplasty in Japan. \*Forecast value.