

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））

総括研究報告書

生体親和性材料によるナノ表面処理を用いた 画期的な人工膝関節の開発に関する研究

主任研究者 茂呂 徹（東京大学医学部附属病院 特任准教授）

研究要旨：本研究の目的は、生体親和性に優れた MPC ポリマー（PMPC）のナノ表面処理技術を応用し、耐久性と抗感染能に優れた画期的な人工膝関節を開発することである。今年度は、滅菌方法の検討、荷重支持性の検討、摩耗抑制効果の検討、抗感染性の検討、を行った。

滅菌方法の検討では、PMPC 処理 PE の滅菌には、一般的な医療機器の滅菌法である、ガンマ線照射法、ガスプラズマ法、エチレンオキサイドガス法のいずれも適応が可能であることを明らかにした。

荷重支持性の検討では、ピンオンディスク型摩耗試験機を用いて、膝関節に生じるリフトオフ後の衝突を再現した衝撃-摺動試験を行い、PMPC 処理を施した架橋ポリエチレンの荷重支持性および耐衝撃特性を評価した。

摩耗抑制効果の検討では、 γ 線滅菌またはガスプラズマ滅菌を行った PMPC 処理 CLPE インサートを用いて膝シミュレータ - 試験を実施し、その摩耗抑制効果について検証した。この結果、 γ 線滅菌およびガスプラズマ滅菌したインサートの両方で、PMPC 処理の摩耗抑制効果が確認された。

抗感染性の検討では、ディップコーティング法およびグラフトコーティング法にて PMPC 処理を施した金属の表面において細菌の付着およびバイオフィルム形成が顕著に阻害されることを明らかにした。

以上の研究成果は、生体親和性材料によるナノ表面処理を用いた画期的な人工膝関節の開発を推進しうるものであり、革新的な人工膝関節の臨床応用が期待できる内容であった。

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 総長)
川口 浩	(東京厚生年金病院 脊髄脊椎センター センター長)
石原一彦	(東京大学大学院工学系研究科 教授)
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)
宮本比呂志	(佐賀大学医学部附属病院 教授)
埜 隆夫	(東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授)
武富修治	(東京大学医学部附属病院 助教)
岡 敬之	(東京大学医学部附属病院 助教)
京本政之	(京セラメディカル株式会社 課長)

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。

人工膝関節手術は、高度の膝関節障害に対する治療法である。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、超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)製コンポーネントの摩耗・破損、非感染性弛み、人工関節表面へのバイオフィーム形成に続発する感染、は一度生じると入れ換え(再置換手術)を余儀なくされる深刻な合併症である。手術成績の向上のため、これらの合併症を克服する画期的な人工膝関節のニーズは高い。

我々は平成15年度長寿科学総合研究事業を通じて、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを約100~200 nmの厚さでUHMWPE表面に結合させる技術(PMPC処理)を開発した。PMPC処理は、人工関節の関節摺動面に水和潤滑表面を創出する技術であり、この技術を搭載した人工股関節は、平成23年10月に実用化されている(AQUALA[®])。しかし人工股関節と比べ、人工膝関節は関節面の適合性が低く、摺動条件が全く異なる。このため、PMPC処理が効果を発揮するには、新たな研究が必要である。また、PMPC処理表面は、細胞やタンパク質の吸着を抑制することから、感染の誘因となるバイオフィームの形成を抑制する効果も期待できる。

本研究の目的は、生体親和性に優れたMPCポリマーのナノ表面処理技術を応用し、耐久性と抗感染能に

優れた画期的な人工膝関節を開発することである。この目的で、衝撃吸収能を有する水和潤滑ゲル層の創出、耐摩耗性に優れた関節摺動面の創出、抗感染性表面の創出を達成するための基礎検討を完成させる。

B. 研究方法

滅菌方法の検討

(分担研究者：石原一彦・埴隆夫・京本政之)

総ガンマ線照射量が 75 kGy となるよう各試験体を作製した後、PMPC 処理を施した。PMPC 処理 CLPE 試験体の機械的特性を評価するため、引張試験、衝撃試験およびスモールパンチ試験を、物理的特性を評価するため、密度測定および架橋密度測定を、化学的安定性を評価するため、酸化誘導時間測定を実施した。

1. 種々の滅菌条件における PMPC 処理 CLPE の作製

1) PMPC 処理 CLPE (ガンマ線) の作製

UHMWPE 材 (GUR1020) に、不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行い、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。得られた PMPC 処理 CLPE に不活性雰囲気下でガンマ線を照射し、PMPC 処理 CLPE (ガンマ線) を得た。

2) PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) の作製

UHMWPE 材 (GUR1020) に、不活性雰囲気にて 75 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行い CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。得られた PMPC 処理 CLPE にガスプラズマ滅菌およびエチレンオキサイドガス滅菌を施し、PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) を得た。対照として、滅菌前の PMPC 処理 CLPE (未滅菌) を用いた。

2. PMPC 処理 CLPE の評価

1) 機械的特性

引張試験、アイゾット衝撃試験、スモールパンチ試験にて評価した。

2) 物理的特性

架橋密度にて評価した。

3) 化学的安定性

酸化誘導時間測定にて評価した。

衝撃耐久性の検討

(分担研究者：中村耕三・村上輝夫・岡敬之)

1. CLPE および PMPC 処理 CLPE ディスク試験片の作製

1) CLPE ディスク試験片の作製

GUR1020 レジン材を不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射し、120 の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により厚さ 3 mm または 6 mm ディスク型試験片を切り出した。pin 型試験片には、コバルトクロム合金 (CCM 合金) を用いた。

2) PMPC 処理 CLPE ディスク試験片の

作製

CLPE ディスク試験片を 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 モノマー（日油製）の水溶液（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 ディスク試験片を、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。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た。

3) CLPE および PMPC 処理 CLPE ディスク試験片の滅菌

得られたディスク試験片を不活性雰囲気にて 25 kGy のガンマ線を照射し、最終試験片を得た。

2. 衝撃-摺動試験

ASTM F732-00 規格、F2025-06 規格を参考に、pin-on-disk 型試験装置（AMTI 製 Ortho-POD）を用いて、衝撃-摺動試験を行った。ピンには Co-Cr-Mo 合金（CCM 合金）を用いた。ディスク試験片は、中心に直径 8 mm のスクリーホールを模擬したホールを持つチタン合金製試験治具に固定された。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。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。同時に、同形状の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の試験片の浸漬試験を行い、その重量変化から吸水量を補正して摩耗量を算出した。

200 万サイクル終了後、走査型共焦点レーザー顕微鏡（オリンパス製 OLS1200）を用いて、ディスク試験片表面の衝撃部および背面の孔部の観察を行った。加えて、マイクロ CT 装置（島津製作所製 InspecXio）を用いて、ディスク試験片内部の観察を行った。

摩耗抑制効果の検討

（分担研究者：川口浩・武富修治）

1. γ線滅菌 CLPE インサートの評価

1) インサートの切り出し

GUR1020 の棒材を不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射し、120 の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により京セラメディカル社製 Bi-Surface 5（BS5）PS 型の形状をした CLPE インサートを切り出した。

2) インサートの PMPC 処理

CLPE インサートを 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、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 モノマーの水溶液（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 インサートを、MPC 水溶液に浸漬し、5

mW/cm² の紫外線を 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。重合後、インサートを超純水およびエタノールにて十分に洗浄した。

3) インサートの γ 線滅菌

インサートを不活性雰囲気にて 25 kGy のガンマ線を照射した。

4) 膝シミュレータ - 試験

ISO 14243 に準拠し、2 台の膝シミュレータ - を用いて摩耗試験を実施した。入力荷重は ISO 14243-1 に準拠し、ヒトの歩行動作パターンを再現した荷重波形を入力した。対向する大腿骨コンポーネントは Co-Cr-Mo 合金製 BS5 大腿骨コンポーネントを用いた。インサートは BS5 脛骨トレーに設置後、試験機に固定した。軸荷重線は、生理学的下肢アライメントを再現するため、コンポーネント中心から 5 mm 内側にオフセットさせた。潤滑液は約 30% ウシ血清溶液を用いた。50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行い、同時インサートの洗浄、乾燥、重量測定を行った。試験は 500 万サイクルまで実施した。加えて、摩耗試験と同様の軸荷重のみを加えた浸漬試験を同時に実施し、吸水重量補正を行った。

2. ガスプラズマ滅菌 CLPE インサートの評価

1) インサートの切り出し

GUR1020 の棒材を不活性雰囲気にて 75kGy のガンマ線を照射し、123 の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により Bi-Surface 5 PS 型インサート

を切り出した。

2) インサートの PMPC 処理

前述の γ 線滅菌 CLPE インサートと同様の方法で PMPC 処理を実施した。

3) インサートの滅菌

ガスプラズマ滅菌装置を用いて、インサートの滅菌を実施した。

4) 摩耗試験

ISO 14243 に準拠し、膝シミュレータ - を用いて摩耗試験を実施した。入力荷重は ISO 14243-3 に準拠し、ヒトの歩行動作パターンを再現した荷重波形を入力した。対向する大腿骨コンポーネントは Co-Cr-Mo 合金製 BS5 大腿骨コンポーネントとした。インサートは BS5 脛骨トレーに設置され、試験機に固定された。潤滑液は 27% ウシ血清溶液を用いた。50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行い、同時インサートの洗浄、乾燥、重量測定を行った。試験は 500 万サイクルまで実施した。加えて、摩耗試験と同様の軸荷重のみを加えた浸漬試験を同時に実施し、吸水重量補正を行った。

5) 基材の靱性評価

試験後の基材の靱性を評価するため、ASTM F2183-02 に準拠し、以下のとおりスモールパンチ試験を実施した。1 つのインサートにつき内側摺動部、外側摺動部、非摺動部（顆間部）よりそれぞれ表面近傍と深さ 1.5 mm、深さ 3.0 mm の位置から、 $\phi 6.35 \times 0.5$ mm の試験片を切り出した。試験片をスモールパンチ試験治具に固定した後、その試験治具を引張・圧縮試験機に設置し、ヘッドスピード 0.5 mm/min

にて半球形のパンチを試験片に押し当て、試験片が破断するまでの荷重と変位を記録した。得られた荷重-変位曲線から、Bluehill 3 Ver.3.13 (を用いて最大荷重、最大変位および破断エネルギーを算出した。

抗感染性の検討

(分担研究者：茂呂徹・宮本比呂志)

1. 材料

人工膝関節に用いられている純チタン (Ti)、およびコバルトクロムモリブデン (Co-Cr-Mo) 合金について、直径 14 mm × 1 mm 厚の試験金属片を作製した。試験金属片表面を、前年度までに確立した方法で、MPC ポリマーを用いたディップコーティング法 (PMB30 処理)、ポリ MPC (PMPC) を用いたグラフトコーティング法 (PMPC 処理) により処理した。

人工関節感染の多くは、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* UEOH-6 を使用した。

2. 細菌付着抑制効果の検討

トリプトソイブロス (TSB) 中にて前培養を 16 時間行った黄色ブドウ球菌を遠心分離し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) または非働化したウシ胎児血清 (FCS) に懸濁した。金属材料表面に菌を付着させるために、 8×10^8 の菌を含む 0.5 mL の懸濁液を、24 ウェルプレートに配置した試験金属片上に接種して、37 °C で 1 時間インキュベ

ートした。その後、試験金属片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスして、未付着の細菌を除去した。試験金属片表面に残存した菌について、純 Ti/Co-Cr-Mo 合金の表面処理 (PMB30 処理/PMPC 処理) で、蛍光顕微鏡観察、走査型電子顕微鏡観察、付着生菌数測定 の 3 項目について比較した。

3. バイオフィルム形成抑制効果

バイオフィルムを効率よく形成させるため、グルコース濃度を 0.5% に調整した TSB で 6×10^5 /mL に希釈した対数増殖期の黄色ブドウ球菌を 0.5 mL ずつ、24 ウェルプレートに配置した純 Ti 試験片上に接種して、37 °C で 24 時間インキュベートした。その後、純 Ti 試験片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスし、2 種の表面処理 (PMB30 処理、PMPC 処理) で、蛍光顕微鏡観察、付着生菌数測定 の 2 の項目を比較した。

4. 細菌遺伝子発現の定量的評価

前項に記載した方法で、純 Ti 試験片上で黄色ブドウ球菌を培養し、バイオフィルムと非付着菌をそれぞれ回収した。両者から全 RNA を抽出し、GeneChip *S. aureus* Genome Array (Affymetrix) にて網羅的な遺伝子発現解析をおこなった。

C. 研究結果

滅菌方法の検討

(分担研究者：石原一彦・埴隆夫・京本政之)

1. 機械的特性の評価

1) 引張試験

PMPC 処理 CLPE (GP) が滅菌前と比較して有意に低い最大強度を示した。破断点歪みは滅菌前後で有意な差がみられなかった。いずれの滅菌条件においても最大強度および破断点歪みともに ASTM F648 の規格を満たす結果であった。

2) アイゾット衝撃試験

PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) は有意に高い衝撃強度を示した。いずれの滅菌条件においても ASTM F648 の規格を満たす結果であった。

3) スモールパンチ試験

最大荷重はいずれの滅菌前後においても有意差がなかった。破断点距離は、PMPC 処理 CLPE (GP)、PMPC 処理 CLPE (EOG) が滅菌前と比較して有意に高い値を示した。破断エネルギーは、PMPC 処理 CLPE (GP) が滅菌前と比較して有意に高い値を示した。その他の滅菌前後には有意差はみられなかった。

2. 物理的特性

各滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の架橋密度を比較すると、いずれの滅菌前後においても有意差がなかった。

3. 化学的安定性

滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の酸化誘導時間を比較すると、いずれの滅菌前後においても有意差がなかった。

衝撃耐久性の検討

(分担研究者：中村耕三・村上輝夫・岡敬之)

1. 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

200 万サイクル終了後では、厚さ 3 mm および 6 mm の試験片ともに、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて低い摩耗量を示した。PMPC 処理試験片では、厚さ 3 mm、6 mm とともに試験開始時よりも重量が増大した。

200 万サイクル終了後のディスク試験片をレーザ顕微鏡で観察すると、表面では、全ての試験片において、衝撃部におけるツールマークの消失が認められた。いずれの試験片においても、デラミネーションなどの異常摩耗は認められなかった。ディスク背面では、全ての試験片において、チタン合金製治具の中央に設けたホールによる円形の痕が形成された。ホールの外側、チタン合金製治具と接する領域ではツールマークが薄くなる傾向が見られた。円形痕の形成およびホール部外側のツールマークの薄化は厚さ 3 mm の試験片において顕著であった。

200 万サイクル終了後のディスク試験片をマイクロ CT で評価すると、いずれの試験片においても、内部クラックの発生は認められなかった。

摩耗抑制効果の検討

(分担研究者：川口浩・武富修治)

1. γ 線滅菌 CLPE インサートの評価

重量摩耗を検討すると、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE とともに試験

サイクルの増加に伴い重量摩耗は増加した。PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。

試験後のインサートの摺動表面を観察すると、内外側に研磨面様の摩耗が確認された。ピッチングやデラミネーション等の異常摩耗は発生しなかった。摩耗領域は外側よりも内側の方が広い傾向が見られた。全てのインサートにおいて、内側のポスト部に僅かな摩耗が確認された。インサートの背面では、小さな傷の発生と、脛骨トレースのスクリーホールによる円形痕の発生が認められた。背面の大部分でツールマークの残存が確認された。

試験後の大腿骨コンポーネントの摺動面を観察すると、ごく一般的な小さな傷の発生が認められた。いずれのコンポーネントにおいても摩耗を増大させるような大きな傷の発生は認められなかった。

2. 滅菌 CLPE インサートの評価

重量摩耗を検討すると、PMPC 処理 CLPE インサートは未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少ない傾向が見られたが、500 万サイクル終了時の摩耗量に有意差はみられなかった。

膝シミュレータ - 試験後の未処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位と破断エネルギーにおいて、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の

最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。深さ 1.5 mm から切り出した試験片の最大荷重、最大変位および破断エネルギーにおいて、外側摺動部と非摺動部との間に有意差を認めた。

抗感染性の検討

(分担研究者：茂呂徹・宮本比呂志)

1. 純チタン表面における細菌付着抑制効果の検討

1) PBS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

純 Ti 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この結果、未処理の場合にところどころに観察された細菌塊が、PMB30 処理表面ではわずかに点在する細菌が観察されるのみで、付着細菌が著しく減少していた。驚いたことに、PMPC 処理表面では付着細菌がまったく観察されなかった。

b) 走査型電子顕微鏡観察

未処理の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 Ti 表面には、PMB30 処理、PMPC 処理どちら場合でも、ほとんど菌が観察されなかった。

c) 付着生菌数

純 Ti 表面への PMB30 処理および PMPC 処理は、付着生菌数を約 99%減少させることがわかった。

2) FCS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

未処理の純 Ti 表面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、PMB30 処理、PMPC 処理ともに、ほとんど観察されなかった。

b) 走査型電子顕微鏡観察

未処理の純 Ti 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 Ti 表面には、PMB30 処理、PMPC 処理どちらの場合でも、ほとんど菌が観察されなかった。

c) 付着生菌数

純 Ti 表面に PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した。

2. Co-Cr-Mo 合金表面への細菌付着抑制効果の検討

1) PBS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

未処理表面では菌が全表面に均一に付着していたのに対し、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことで、菌の付着が顕著に抑制されていた。

b) 走査型電子顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、MPC 処理によって菌の付着が顕著に抑制された。

c) 付着生菌数

純 Ti の場合と同様に、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した。

2) FCS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、未処理表面で観察された細菌が、MPC 処理表面ではほとんど観察されなかった。

b) 走査型電子顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、PMPC 処理によって菌の付着が顕著に抑制された。

c) 付着生菌数

純 Ti の場合と同様に、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことで、菌の付着が約 99%減少した。

3. バイオフィーム形成抑制効果

MPC 処理による黄色ブドウ球菌の付着抑制効果は金属材料で差がなかったため、純 Ti で検討を行った。

a) 蛍光顕微鏡観察

未処理の場合には純 Ti 試験片表面が多数の菌体とバイオフィームに覆われていたが、MPC で処理された表面では、PMB30 処理、PMPC 処理ともに、菌体とバイオフィームがほとんど観察されなかった。

b) 付着生菌数

純 Ti 表面に PM30 処理および PMPC 処理を施すことで、付着菌数が 99%減少した。一方、浮遊菌数は、MPC 処理の有無で差がなかった。

4. 遺伝子発現の定量的評価

純 Ti 表面で形成されたバイオフィーム中の菌と、未付着の浮遊菌とで遺伝子発現を定量的に比較し、バイオフィームで発現が上昇している遺伝子を探索した。その結果、純 Ti 表面のバイオフィームでは、物質輸送、細胞壁、鉄イオン結合、代謝、などに関与する遺伝子の発現が、浮遊菌に比べて亢進していることがわかった。

D. 考察

本研究の目的は、生体親和性に優れ

た MPC ポリマー (PMPC) のナノ表面処理技術を応用し、耐久性と抗感染能に優れた画期的な人工膝関節を開発することである。今年度は、摺動面材料の検討、荷重支持性の検討、摩耗抑制効果の検討、抗感染性の検討、を行った。

滅菌方法の検討では、ガンマ線滅菌、GP 滅菌および EOG 滅菌が PMPC 処理 CLPE へ与える影響について検討した。

総ガンマ線照射量を揃えるために、ガンマ線滅菌用試験片は 50 kGy ガンマ線照射 (架橋) 熱処理 25 kGy ガンマ線照射 (滅菌) の工程を経て作製するのに対し、未滅菌、GP 滅菌および EOG 滅菌用試験片は 75 kGy ガンマ線照射 熱処理の工程により作製した。この工程の違いがあるにも関わらず、機械的特性の評価において、ガンマ線滅菌後の試験片は未滅菌のものと比較して有意に差がない結果を示した。

一方、GP 滅菌後の試験片は滅菌前と比較して、有意に低い引張強度および有意に高い衝撃強度とスモールパンチ試験結果と相反する結果を示した。滅菌前後で同一の棒材を使用しており、架橋密度測定の結果からも基材由来の原因とは考えにくい。また、一般に GP 滅菌は基材に影響の少ない低温プラズマを用いており、PE の機械的特性に影響しないと考えられている。今回の試験においても GP 滅菌工程に特段の異常は見られなかった。これらのことより、試験片の製作条件および試験実施時の条件等が機械的

性に大きく影響を与えたと考えられ今後再検討が必要である。

さらに、EOG 滅菌後の試験片について滅菌前と比較して有意に高い衝撃強度およびスモールパンチ試験結果を得た。EOG 滅菌用の基材は未滅菌と同じものを使用している。また、EOG 滅菌は EOG を基材に流通させる滅菌法であり基材への影響が少ないと考えられている。このため、GP 滅菌と同様に、試験片の製作条件および試験実施時の条件等が機械的特性に大きく影響を与えたと考えられ今後再検討が必要である。

しかし、いずれの滅菌を施した PMPC 処理 CLPE も ASTM F648 の規格を満たす結果となり、いずれの滅菌によっても人工関節材料としての機械的特性を担保できることがわかった。

化学的安定性の評価として各種滅菌後の酸化誘導時間を測定したところ、いずれの滅菌を施した PMPC 処理 CLPE も滅菌前と比較して有意な差がなく、滅菌による基材の化学的変質の可能性がないことがわかった。

以上の結果より PMPC 処理 CLPE への滅菌は、ガンマ線滅菌、GP 滅菌および EOG 滅菌のいずれも選択可能であると考えられた。

荷重支持性の検討では、厚さ 3 mm および 6 mm の試験片ともに、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて低い摩耗量を示した。PMPC 処理層による水和潤滑の機構により、衝撃-摺動による摩耗も抑制されたと考えられ

た。

200 万サイクル終了後のディスク表面では、全ての試験片において、衝撃部におけるツールマークの消失が認められた。よって、PMPC 処理層による衝撃の緩衝効果は、200 万サイクル終了後のレーザ - 顕微鏡による表面観察だけでは確認できなかった。ディスク背面では、全ての試験片において、ホールによる円形の痕が形成された。つまりチタン合金製治具と接する領域ではツールマークが薄くなる傾向が見られた。PMPC 処理は基材の機械特性に影響を与えないため、PMPC 処理の有無はディスク背面の変化に影響を与えなかったと考えられた。円形痕の形成およびホール部外側のツールマークの薄化は厚さ 3 mm の試験片において顕著であった。ディスクが薄いことで試験片にかかる応力が高くなったため、背面の変形が顕著になったと考えられた。背面にスクリーホールのある CLPE 製品の設計においては、厚さについて考慮する必要があると考えられた。いずれの試験片においても、デラミネーションなどの異常摩耗や、内部クラックの発生は認められなかった。実際の体内の人工膝関節で発生するデラミネーションやコンポーネント破損は、手術後長期間経過した製品での報告が多く、体内での材料の酸化が進行した状態になっていると推測される。本試験で用いた試験片は不活性ガスを充填したバックに保管されており、開封直後に試験を実施したため、材料の酸化劣化が進んでいな

かったと考えられた。

摩耗抑制効果の検討では、線滅菌またはガスプラズマ滅菌を行った PMPC 処理 CLPE インサートを用いて膝シミュレータ - 試験を実施し、その摩耗抑制効果について検証した。

線滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験において、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。また対向する大腿骨コンポーネントの表面に大きな傷などの異常は認められなかった。

ガスプラズマ滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験において、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少ない傾向が見られた。

膝シミュレータ - 試験後の未処理 CLPE インサートおよび PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、未処理 CLPE インサート、PMPC 処理インサートともに、表面から切り出した試験片の最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。膝シミュレータ - 試験によって受けた摺動が、材料の表面を疲労させ、材料の伸び特性を劣化させたと推測された。PMPC 処理 CLPE インサートの最大荷重、最大変位および破断エネルギーは、未処理 CLPE インサートのそれらに比べて低い値を示した。PMPC 処理は基材の機械特性に影響を与えないことが知られているため、差の原因は材料のばらつきや材料ロットの違いにあ

ると考えられた。

抗感染性の検討では、ディップコーティング法およびグラフトコーティング法にて PMPC 処理を施した金属の表面において細菌の付着およびバイオフィルム形成の抑制効果を検討した。純 Ti と Co-Cr-Mo 合金どちらの場合でも、MPC 処理によって菌の付着が著しく抑制されることがわかった。また、未処理純 Ti 表面でバイオフィルムがしっかりと形成される条件でも、MPC 処理によりバイオフィルム形成が劇的に抑制された。ただ、PMB30 処理表面では PMPC 処理表面の 10 倍程度の菌が付着していた。これは、長時間の培養による、コーティングの剥がれによるものであると考えられる。人工膝関節が生体内に長期間留置されることを考えると、抗感染性の観点からは、耐久性に優れた PMPC 処理が適していると考えられる。また、MPC 処理の有無で浮遊菌数に差が認められないことから、MPC 処理による試験片表面の付着菌の減少は、菌の殺滅によるものではなく、表面への菌の付着そのものが阻害されたことによるものであるといえる。

E. 結論

以上の研究成果は、生体親和性材料によるナノ表面処理を用いた画期的な人工膝関節の開発を推進しうるものであり、革新的な人工膝関節の臨床応用が期待できる内容であった。

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, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. *Biomaterials* (in press)
- 2) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Effect of UV-irradiation intensity on graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on orthopedic bearing substrate. *J Biomed Mater Res A* (in press)
- 3) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Hashimoto M, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S, Kawaguchi H: Long-term hip simulator testing of the artificial hip joint bearing surface grafted with biocompatible phospholipid polymer. *J Orthop Res* 32(3): 369-376, 2014.
- 4) 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* 34: 100-106, 2014.
- 5) Fukazawa K, Li Q, Seeger S, Ishihara K: Direct observation of selective protein capturing on molecular imprinting substrates. *Biosens Bioelectron* 40(1): 96-101, 2013.
- 6) Byambaa B, Konno T, Ishihara K:

- Photoresponsive and cytocompatible polymer substrate for maintaining higher functionality of photoinduced detached cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 103: 489-495, 2013.
- 7) Lee S, Matsuno R, Ishihara K, Takai M: Electron transfer with enzymes on nanofiliform titanium oxide films with electron-transport ability. *Biosens Bioelectron* 40: 289-293, 2013.
 - 8) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Poly(ether-ether-ketone) orthopedic bearing surface modified by self-initiated surface grafting of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) *Biomaterials* 34: 7829-7839, 2013.
 - 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) Hanawa T: Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. *Sci Technol Adv Mater* 13: 064102, 2013.
 - 11) Tsutsumi Y, Kobayashi E, Ogo M, Suyalatu, Migota S, Doi H, Nomura N, Noda K, Hanawa T: Accelerated calcium phosphate formation on titanium utilizing galvanic current between titanium and gold in Hanks' solution. *Mater Trans* 54: 149-155, 2013.
 - 12) Zhu S, Xie G, Qin F, Wang X, Hanawa T: Ti Particles dispersed Ti-based metallic glass matrix composite prepared by spark plasma sintering. *Mater Trans* 54: 1335-1338, 2013.
 - 13) 茂呂徹, 京本政之, 高取吉雄: 人工股関節ポリエチレンライナーのMPC処理. *Bone Joint Nerve* 10(3): 417-424, 2013.
 - 14) 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* 23: 722-728, 2013.
 - 15) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
 - 16) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N: Influence of synovia constituents on tribological behaviors of articular cartilage. *Friction* 1: 150-162, 2014.
 - 17) Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N, Murakami T: Influence of Phospholipid and Protein Constituents on Tribological Properties of Artificial Hydrogel Cartilage Material. *J. Biomechanical Science and Engineering* 8: 257-267, 2013.
 - 18) 趙昌熙, 村上輝夫, 澤江義則: 超高分子量ポリエチレン脛骨インサートの微細加工痕の接触解析. *日本臨床バイオメカニクス学会誌* 34: 171-178, 2013.
 - 19) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Suzuki A: Superior Lubricity in Articular Cartilage and Artificial Hydrogel Cartilage. *J.*

- Engineering Tribology* 228: (in press)
- 20) Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 21) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Nishiwaki Y, Shimizu Y, Yoshida H, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Meta* (in press)
- 22) Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 23) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporosis Int* 24: 459-66, 2013.
- 24) Hosaka Y, Saito T, Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai F, Taniguchi Y, Hirata M, Akiyama H, Chung UI, and Kawaguchi H: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 1875-1880, 2013.
- 25) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, and 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)
- 26) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, and Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
- 27) 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* 23: 722-728, 2013.
- 28) Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 29) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, and Takatori Y: Grafting of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mech Behav Biomed* (in press)

- 30) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Hashimoto M, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S, Kawaguchi H: Long-term hip simulator testing of the artificial hip joint bearing surface grafted with biocompatible phospholipid polymer. *J Orthop Res* (in press)
- 31) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S, Nakagawa T: An additional reference axis improves femoral rotation alignment in image-free computer navigation assisted total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(5): 766-771, 2013.
- 32) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T: Influence of navigation system updates on total knee arthroplasty. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 5(1): 10, 2013.
- 33) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infect Chemother* (in press)
- 34) Akiyama T, Miyamoto H, Yonekura Y, Tsukamoto M, Ando Y, Noda I, Sonohata M, Mawatari M: Silver oxide-containing hydroxyapatite coating has in vivo antibacterial activity in the rat tibia. *J Orthop Res* 31(8): 1195-1200, 2013.
- 35) 枝川亜希子, 木村明生, 三輪由佳, 田中英次, 足立伸一, 宮本比呂志: レジオネラ検査ろ過濃縮法におけるメンブランフィルター材質の回収率比較. *防菌防黴学会雑誌* 41(2): 63-66, 2013
- 36) Furuhashi K, Edagawa A, Miyamoto H, Kawakami Y, Fukuyama M: *Porphyrobacter colymbi* sp. nov. isolated from swimming pool water in Tokyo, Japan. *J Gen Appl Microbiol* 59: 245-250, 2013
- 37) 宇木望, 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バイオタイパーによる血液培養陽性ボトルからの直接迅速同定法に関する検証. *臨床病理* 61(3): 224-230, 2013.

2.学会発表

国内学会

- 1) 川口浩: 変形性関節症治療の現状と未来: 国内外の治療ガイドラインと標的分子の探索. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4.18-20, 2013.
- 2) 中嶋和弘, 村上輝夫: 摩擦挙動に寄与する蛋白質吸着膜の構造. トライボロジー会議 2013 春. 東京, 5.22, 2013.
- 3) 大熊雄祐, 飛松好子, 赤居正美, 藤野圭司, 川島真人, 畑野栄治, 稲波弘彦, 本田雅人, 土肥徳秀, 中村耕三, 岩谷力: ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第 86 回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 4) 岩谷力, 土肥徳秀, 中村耕三, 赤居正美, 星野雄一, 飛松好子, 星地亜都司: ロコモティブシンドロームの操作的定義 ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第 86 回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 5) 緒方徹, 土肥徳秀, 赤居正美, 岩谷力, 中村耕三: ロコモティブシンドロームに対するポピュレーションアプローチ ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第 86 回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 6) 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 延與良夫, 吉田宗人, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 時村文秋, 山本精三,

- 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 膝における関節裂隙狭小化および骨棘形成が QOL に与える影響. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 7) 大嶋浩文, 伊藤英也, 田中滋之, 田中健之, 岡敬之, 茂呂徹, 高取吉雄, 田中栄: 寛骨臼回転骨切り術後の変形性股関節症に対する人工股関節全置換術 —RAO がその後の THA に及ぼす影響—. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 8) 茂呂徹, 高取吉雄: シンポジウム「セメントレス THA の摺動面とインプラントデザイン」MPC ポリマー処理を施した人工股関節摺動面の特性. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 9) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦: 種々の力が作用するポリマーブラシ表面におけるタンパク質の吸着挙動. 第 62 回高分子学会年次大会. 京都, 5.29-31, 2013.
- 10) 井上祐貴, 石原一彦: タンパク質吸着挙動における溶解鎖ポリマーブラシ表面の動的特性の役割. 第 62 回高分子学会年次大会. 京都, 5.29-31, 2013.
- 11) 村上輝夫: 生体関節におけるバイオレオロジー. 第 36 回日本バイオレオロジー学会年会. 福岡, 6.7, 2013.
- 12) 山口哲生, 村上輝夫: 低摩擦ハイドロゲルにおける応力-拡散結合. 第 36 回日本バイオレオロジー学会年会. 福岡, 6.7, 2013.
- 13) 石原一彦, 深澤今日子, 井上祐貴, 金野智浩, 京本政之, 茂呂徹: マテリアル光科学の創成を基盤とする超バイオ機能表面構築技術の開拓. 第 13 回東京大学生命科学シンポジウム. 東京, 6.8, 2013.
- 14) 石原一彦, 金野智浩, 井上祐貴: ナノメディシン分子科学. 第 13 回東京大学生命科学シンポジウム. 東京, 6.8, 2013.
- 15) 山根史帆里, 京本政之, 茂呂徹, 雑賀健一, 石原一彦, 高取吉雄: 人工関節環境下における PMPC 処理 CLPE の耐摩耗性検討. 第 13 回東京大学生命科学シンポジウム. 東京, 6.8, 2013.
- 16) 石原一彦: 細胞工学・組織再生医療を担うポリマーバイオマテリアルの創出. 新化学技術推進協会ライフサイエンス技術部会・材料分科会講演会. 東京, 6.11, 2013.
- 17) 塙隆夫. 医療ニーズに基づいた金属材料の生体機能化. 科学技術フォーラム第 133 回セミナー. 東京, 7.3, 2013.
- 18) 上田修, 永沢善三, 宮本比呂志: 質量分析装置 MALDI バイオタイパーを用いた MRSA の多変量解析による疫学解析. 第 25 回臨床微生物迅速診断研究会. 東京, 7.6, 2013.
- 19) 塙隆夫. 生体材料の表面処理. 表面技術協会めっき部会 7 月例会. 東京, 7.31, 2013.
- 20) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦; タンパク質非吸着を実現する表面相互作用力の定量解析. 第 62 回高分子討論会. 金沢, 9.11-13, 2013.
- 21) 新関尚史, 野田和彦, 堤祐介, 蘆田茉希, 陳鵬, 土居壽, 塙隆夫: 抗菌性と硬組織適合性を両立する Ti 表面の創製. 2013 年秋期講演大会(第 153 回) 日本金属学会. 石川, 9.17-19, 2013.
- 22) 中嶋和弘, 工藤奨, 村上輝, Stefano Mischler: 蛋白質吸着膜の摩擦負荷による変化のその場観察. 生体医工学シンポジウム. 福岡, 9.20,

- 2013.
- 23) 石原一彦: 医工連携による長寿命型人工股関節の創出. 東京大学疾患生命工学研究センター開所10周年記念シンポジウム. 東京, 9.24, 2013.
- 24) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである: The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 25) 村木重之, 阿久根徹, 田中栄, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛およびADL障害への影響: The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 26) 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: 銀含有ハイドロキシアパタイトコーティングインプラントの *in vivo* における生体安全性評価. 第28回日本整形外科学会基礎学術集会. 千葉, 10.17-18, 2013.
- 27) 石原一彦: バイオミメティックポリマーバイオマテリアル技術を搭載した長寿命人工関節の実現. 山形大学特別講演会. 山形, 10.21-22, 2013.
- 28) 石原一彦: ポリマー系医療材料の現状と展望. 日本学術振興会加工プロセスによる機能発現第176委員会第24回研究会. 東京, 11.1, 2013.
- 29) 塙隆夫. 金属材料の医療応用と研究最前線. 加工プロセスによる材料新機能発現第176委員会第24回研究会, 東京, 11.1, 2013.
- 30) 村上輝夫: Superior Lubrication Mechanism in Natural Synovial Joints and Its Application to Artificial Joints. 日本機械学会バイオエンジニアリング部門生体システム技術研究会 第26回研究会. 九州大学バイオメカニクス研究センター第6回バイオメカニクスセミナー. 福岡, 11.7, 2013.
- 31) 伊藤英也, 田中健之, 大嶋浩文, 茂呂徹, 高取吉雄, 田中栄: 患者固有人工股関節設置ガイドの臨床試験. 第40回日本股関節学会学術集会. 広島, 11.9-10, 2013.
- 32) 迫田秀行, 京本政之, 井上祐貴, 石原一彦, 新見伸吾: 人工関節摺動面材料の形状変化に基づく新規摩耗量評価法の開発. 第40回日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.22-23, 2013.
- 33) 趙昌熙, 村上輝夫, 澤江義則: 人工関節用金属部品の表面突起形状の許容基準に関する研究. 日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.22, 2013.
- 34) 新関尚史, 堤祐介, 蘆田菜希, 陳鵬, 土居壽, 野田和彦, 塙隆夫: Ti表面への抗菌性酸化皮膜の形成とその評価. 第35回日本バイオマテリアル学会, 東京, 11.25-26, 2013.
- 35) 石原一彦: 細胞工学・組織再生医療を担うポリマーバイオマテリアルの創出. 日本バイオマテリアル学会北陸ブロック講演会. 富山, 12.16, 2013.
- 36) 京本政之: バイオミメティック技術を基盤とした新しい人工関節の開発と実用化. 第3回国際産学連携低侵襲医療シンポジウム. 東京, 1.15, 2014.
- 37) 金野智浩, 石原一彦: 先端バイオマテリアル工学を基盤とするナノ

- 医療革命. 東大病院先端医療開発フォーラム (アカデミア発研究開発における産官学連携の加速). 東京, 1.24, 2014.
- 38) 村上輝夫: Elucidation of adaptive lubrication mechanism with low friction and minimum wear in natural synovial joints and development of artificial hydrogel cartilage with super lubricity based on bionic design (Part 2). 第2回バイオメカニクス研究センター&エレクトロニクス実装学会九州支部合同研究会. 福岡, 2.3, 2014.
- 39) 京本政之: リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンとセラミック骨頭による摺動面の摩耗特性. 第44回日本人工関節学会. 宜野湾, 2.21-22, 2014.
- 40) 茂呂徹, 高取吉雄, 鴨川盛秀, 織田弘美, 森本修平, 梅山剛成, 田中栄, 苅田達郎, 伊藤英也, 田中健之, 川口浩, 中村耕三: MPC 処理ポリエチレンライナーを用いた人工股関節の臨床成績. 第44回日本人工関節学会. 沖縄, 2.21-22, 2014.
- 41) Lei Zhang, Yoshinori Sawae, Teruo Murakami, Hong Yang: Correlation between the oxidation and radiation dose and wear properties of shelf-aged gamma-irradiated ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE). 第34回バイオリポロジシンポジウム. 京都, 3.8, 2014.
- 42) 村上輝夫, 鎗光清道, 中嶋和弘, 澤江義則, 坂井伸朗: 変性関節軟骨の潤滑機構における潤滑液成分の影響. 第34回バイオリポロジシンポジウム. 京都, 3.8, 2014.
- 43) Chen P, Ashida M, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T: Effect of metal surfaces on osteoblast-like cell behaviors in vitro. 日本金属学会 2014 年春期 (第154回) 講演大会. 東京, 3.21-23, 2014.
- 44) 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: 銀含有ハイドロキシアパタイトコーティングインプラントの in vivo における生体安全性評価 - 銀の体内蓄積性の評価 -. 第43回日本人工関節学会. 京都, 2.22-23, 2013.
- 45) 葛蒲池健夫, 片桐菜々子, 久木田明子, 宮本比呂志: レジオネラ自然抵抗性遺伝子によるマクロファージの生存調節. 第86回日本細菌学会総会. 千葉, 3.18-20, 2013.
- 国際学会
- 1) Ishihara K: Intracellular dynamics of oligopeptide-modified phospholipid polymernanoparticles. Society for Biomaterials (SFB). Boston, USA, 4.10-13, 2013.
- 2) Fukazawa K, Ishihara K: Versatile Surface Modification of Biomaterials Using Biocompatible and Photoreactive Phospholipid polymer. Society for Biomaterials (SFB). Boston, USA, 4.10-13, 2013.
- 3) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K: Interaction Forces Related to Protein Adsorption on Polymer Brush Surfaces. Society for Biomaterials (SFB). Boston, USA, 4.10-13, 2013.
- 4) Inoue Y, Onodera Y, Ishihara K: Initial Cell Adhesion on RGD-immobilized Phospholipid Polymer Brush Layer with Different Molecular Mobility. Society for Biomaterials (SFB). Boston, USA, 4.10-13, 2013.
- 5) Murakami T: Superior lubrication mechanism in natural and artificial joints. Fourth Advanced Forum on Tribology. Beijing, China, 4.14,

- 2013.
- 6) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Smart modification of PEEK by self-initiated surface graft polymerization for orthopedic bearings. 1st PEEK International Meeting. Philadelphia, USA, 4.25-26, 2013.
 - 7) Akai M, Doi T, Uehara K, Okuma Y, Ogata T, Seichi A, Nakamura K, Iwaya T: "Locomotive Organ Dysfunction" in Elderly People; An Important Aspect of Geriatric Frailty in a "Super-aged" Society. 7th ISPRM Congress. Beijing, China, 6.19, 2013.
 - 8) Inoue Y, Ishihara K: Water Structure on Biocompatible Polymer Brush Surfaces. The 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
 - 9) Hanawa T: Development of new alloys and functional surfaces meeting clinical demands. The 4th Asian Biomaterials Congress, Hong Kong, 6.26-29, 2013.
 - 10) Ishihara K, Kyomoto M: Photoinduced and self-initiated fabrication of biocompatible phospholipid polymer layer on poly(ether-ether-ketone) (PEEK). 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
 - 11) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials. The 8th Pacific Rim International Congress on Advanced Materials and Processing (PRICM-8). Hawaii, USA, 8.4-9, 2013.
 - 12) Hanawa T: Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. 5th TMDU International Summer Program (ISP2013), Tokyo, Japan, 8.26, 2013.
 - 13) Hanawa T, Kyuzo M, Inoue Y, Nagai A, Tsutsumi Y, Doi H, Ishihara K: Electrodeposition of phospholipid polymer to titanium to improve the biocompatibility. 25th European Conference on Biomaterials, Madrid, Spain, 9.8-12, 2013.
 - 14) Nakashima K, Sawae Y, Murakami T, Mischler S: Behavior of Adsorbed Albumin film on CoCrMo Alloy under In-situ observation. World Tribology Congress 2013. Torino, Italy, 9.10, 2013
 - 15) Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Murakami T: Effect of Synovial Fluid Constituents on Tribological Performance of Artificial Hydrogel Cartilage Material. World Tribology Congress 2013. Torino, Italy, 9.12, 2013.
 - 16) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Araki T, Suzuki A: Superior Lubricity in Articular Cartilage and Artificial Hydrogel Cartilage. World Tribology Congress 2013. Torino, Italy, 9.12, 2013.
 - 17) Ishihara K: Photoinduced and self-initiated biocompatible surface modification on poly(ether-ether-ketone) medical device. 韓国バイオマテリアル学会. Seoul, Korea, 9.25-28, 2013.
 - 18) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: Effects of antioxidative substrate and cartilage-inspired surface on the durability of acetabular liner. 6th International UHMWPE Meeting. Torino, Italy, 10.10-11, 2013.
 - 19) Siskey RL, Kurtz SM, Kyomoto M, Ueno M, Weisenburger J, Haider H: Wear Performance of MPC-grafted UHMWPE for Total Hip Replacement. 6th International UHMWPE Meeting. Torino, Italy, 10.10-11, 2013.

- 20) Hanawa T: Introduction of IBB and development of metallic materials for medicine. Joint Symposium between Chulalongkorn University and IBB/TMDU on Biomedical Materials and Engineering, Bangkok, Thailand, 10, 2013.
- 21) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Suzuki A: Effective biphasic lubrication in artificial hydrogel cartilage for joint prostheses. 26th Annual Congress of International Society for Technology in Arthroplasty. Palm Beach, USA, 10.18, 2013.
- 22) Ishihara K: Cell membrane permeable and cytocompatible phospholipid polymer nanoprobe conjugated with molecular beacons. ナノメディシン協会国際シンポジウム. Kitakyushu, Japan, 11.7-9, 2013.
- 23) Hanawa T: Development of new alloys and surface treatment techniques meeting clinical demands. 2013 Research Center for Oral Disease Regulation of the Aged International Symposium. Gwangju, Korea, 11, 2013.
- 24) Hanawa T: Current and future metal-based biomaterials. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 25) Hanawa T: Recent researches on surface modification of metals for biomedical use. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 26) Tsutsumi Y, Niizeki N, Chen P, Ashida M, Doi H, Noda K, Hanawa T: Improvement of biocompatibility of metallic biomaterial by electrochemical surface treatments. International Conference on Surface Engineering (ICSE2013), Busan, Korea, 11.18-21, 2013.
- 27) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials meeting clinical demands. TMDU-TMU Symposium on Advances of Biomaterials and Regenerative Medicine. Taipei, Taiwan, 11.30, 2013.
- 28) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymer biomaterials for innovative medical device. International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials. Hangzhou, China, 12.1-5, 2013.
- 29) Hanawa T: Research and development of metallic biomaterials meeting clinical demands. 5th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues (ICMoBT 2013), Barcelona, Spain, 12.8-12, 2013.
- 30) Hanawa T: Development of new alloys and surface modification techniques based on clinical demand. International Symposium on EcoTopia Science 2013 (ISETS '13) -Innovation for Smart Sustainable Society-. Nagoya, Japan, 12.13-15, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。