

201322016A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業

免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

関節リウマチ患者の関節機能を再建する
革新的な人工股関節の創出

平成25年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高取吉雄

平成26(2014)年 4月

目次

I.	総括研究報告	
	関節リウマチ患者の関節機能を再建する革新的な人工股関節の創出	1
	高取吉雄	
II.	分担研究報告	
1.	酸化誘導時間・酸化劣化の検討	25
	中村耕三・京本政之	
2.	多方向摺動試験による耐摩耗特性の評価	35
	石原一彦・村上輝夫	
3.	衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価	47
	田中栄・山根史帆里	
4.	大径骨頭と組み合わせたビタミンE入り MPC 処理 CLPE ライナーの耐摩耗性の検討	59
	茂呂徹・馬淵昭彦	
5.	臨床での長期使用による酸化劣化を模擬した MPC 処理ライナーの耐摩耗性の検討	69
	橋本雅美・伊藤英也	
6.	抗感染性の検討	79
	埴隆夫・宮本比呂志	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	87
IV.	研究成果の刊行物・別刷	89

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

分担研究報告書

関節リウマチ患者の関節機能を再建する革新的な人工股関節の創出

主任研究者 高取吉雄 (東京大学医学部附属病院 特任教授)

研究要旨：本研究の目的は、独創的な基盤技術に医療材料分野における最新の知見を取り入れ、革新的な人工股関節を創出するための基礎検討を完成させることである。このため、今年度は、MPC 処理の至適条件の検索、多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討、摩耗抑制効果の応用検討、抗感染性の検討を行った。

MPC 処理の至適条件の検索では、MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE の酸化誘導時間・酸化劣化を検討し、抗酸化剤であるビタミン E を CLPE 基材に添加することできわめて高い耐酸化効果を得られることを明らかにした。

多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討では、多方向摩耗試験および衝撃-摩耗試験を行い、MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE において、基材の機械的特性を損なうことなく、高い摩耗抑制効果を得られることを明らかにした。

摩耗抑制効果の応用検討では、大径骨頭と組み合わせた場合でも、MPC 処理によってきわめて高い耐摩耗特性が得られることを明らかにした。これは疎水性の CLPE 表面を親水性の MPC ポリマーでナノ表面処理することにより、関節摺動面に水和潤滑機構が働くようになったためと考えられる。また、酸化劣化処理を施した MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE ライナーでも高い耐摩耗特性が見られたことから、MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE が高い耐酸化性を有し、その摩耗抑制効果は酸化劣化の影響を受けないことを明らかにした。

抗感染性の検討では、MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE 表面への黄色ブドウ球菌の付着が抑制されることを明らかにした。これは、MPC ポリマーを結合させた結果、その高い親水性と電気的中性により、表面への黄色ブドウ球菌の定着が抑制されたものと考えられた。また、MPC ポリマーに接触した浮遊菌数には減少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、表面への付着そのものが阻害されたことによるものであると考えられた。

以上の研究成果は、革新的な人工股関節の創出が十分に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)
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)
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)
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)
馬淵昭彦	(東京大学大学院医学系研究科 准教授)
伊藤英也	(東京大学医学部附属病院 講師)
橋本雅美	(ファインセラミックスセンター 上級研究員)
京本政之	(京セラメディカルマテリアル株式会社 課長)
山根史帆里	(京セラメディカルマテリアル株式会社 研究員)

A. 研究目的

生物学的製剤などの導入により関節リウマチ(RA)の薬物療法が劇的に進歩している一方で、関節破壊により機能障害が進行している患者は数多く存在する。人工股関節手術はこうした患者の歩行能力の再建、自立性喪失の防止に重要な役割を果たしている。一方、人工関節の弛み、脱臼・破損、感染、は一度生じると入れ換え(再置換)を余儀なくされる深刻な合併症である。RA患者は変形性関節症(OA)の患者と比べ若い時期に手術を受けることが多い。また、筋力低下に伴う脱臼のリスク、および免疫抑制剤などの内服による感染リスクの増大も危惧される。したがってこれらの合併症を制御し、人工股関節の耐久性(耐用年数)を向上させることは、重要な課題といえる。

本研究の特色は、関節摺動表面に 2-methacryloyloxyethyl

phosphorylcholine(MPC)ポリマーをナノメーター単位で結合する基盤技術(MPC処理)と、生体内での酸化劣化を抑制する抗酸化技術を融合し、三大合併症を一挙に制御することで人工股関節の耐久性を飛躍的に高めようとする点である。人工関節摺動面のポリエチレン(PE)に対する MPC 処理は申請者らが開発したものであり、日本発の独創性に富んだ新技術である。これまでの基盤研究の成果から、MPC 処理は摩耗と骨溶解を同時に抑制し、弛みを制御することを明らかにしている。また、脱臼の制御には骨頭の大径化が有効であるが、MPC 処理は大径化に伴う諸問題に対応可能なことを明らかにしている。さらに細菌付着を抑制することも予測され、感染を制御できる可能性が高い。本研究は、日本独自の材料・MPC を用いて摺動面表層の特性を向上させ、人工股関節の三大合併症を制御するという他に類を

見ないものであり、次世代の摺動面を目指した「抗酸化剤添加 CLPE」をはるかに凌駕する、革新的な研究といえる。

今年度は、MPC 処理の至適条件の検索（酸化誘導時間・酸化劣化の検討）、多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討、摩耗抑制効果の応用検討、抗感染性の検討を行った。

B. 研究方法

① 酸化誘導時間・酸化劣化の検討 (分担研究者：中村耕三・京本政之)

本研究では、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE、未処理ビタミン E 添加 CLPE および PMPC 処理ビタミン E 添加 CLPE の 4 種類の材料を評価した。

1. 酸化誘導時間測定

ASTM D3895-07 規格に従って酸化誘導時間測定を行った。分析には、各材料からなるディスク試験片を用いた。窒素ガス雰囲気中において、ディスク試験片を 200℃まで 20℃/分の速度で速やかに昇温した後、窒素ガスから酸素ガスに切り替え、酸化による発熱ピークの立ち上がりを確認し、酸素ガスに切り替えた時から発熱ピークの立ち上がりまでの時間を測定した。

2. 加速試験による酸化劣化測定

1) 酸化加速試験

準備した 4 種類の材料を、ASTM F2003-00 に準じ、室温の 5~10 年保存相当となる大気中、80℃にて 3 週間、人為加速的に劣化させた。

2) 酸化度測定

FT-IR 分析装置（を用いて、酸化加速試験前後の上記 4 種類の材料から切り出した約 100 μm の薄切片を用いて測定した。得られた FT-IR スペクトルから、メチレン（CLPE の主鎖）に帰属されるピークと、酸化によって生じるケトンに帰属されるピークの面積を求め、それらの比から相対的な酸化度を算出した。

② 多方向摺動試験による耐摩耗特性の評価

(分担研究者：石原一彦・村上輝夫)

1. CLPE (VE) および PMPC 処理 CLPE (VE) のディスク型試験片の作製

1) 試験片の切り出し

0.1 % の VE を添加した PE (GUR1020E レジン) 材に対し、不活性雰囲気にて 100 kGy のガンマ線を照射し、機械加工により厚さ 3 または 6 mm ディスク型試験片を切り出した。

2) 試験片の PMPC 処理

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 モノマーの水溶液を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE ディスク試験片を、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、

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) 試験片の滅菌

得られた試験片に対し、不活性雰囲気にて 25 kGy のガンマ線を照射した。

2. 多方向摺動試験

ASTM F732-00 規格、F2025-06 規格を参考に、ピンオンディスク型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD) を用いて、多方向摺動試験を行った。ピンには Co-Cr-Mo 合金 (CCM 合金) を用いた。ディスク型試験片は、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 213 N とし、10 mm×5 mm の長方形を描く軌跡にて、摺動速度 1 Hz で、100 万サイクルまで試験を行った。25 万サイクルごとに潤滑液の交換を行うと同時に、ディスク型試験片の洗浄、乾燥、重量測定、およびデジタルマイクロスコプによる摺動表面および背面の観察を行った。同時に、同形状の未処理 CLPE (VE) および PMPC 処理 CLPE (VE) 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することで摩耗量を算出した。100 万サイクルの試験終了後、非接触式超精密表面性状測定機を用いてディスク型試験片の摺動表面および背面の計測を行い、摺動部 (背面については、摺動部直下) の範囲外を基準面として、試験片の体積変形量を計測した。

③ 衝撃-摩耗試験による耐摩耗特性

の評価

(分担研究者：田中栄・山根史帆里)

1. ディスク型試験片の作製

②-1.の方法で試験片を作製した。

2. 衝撃-摺動試験

ASTM F732-00、F2025-06 を参考に、ピンオンディスク型試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD) を用いて、衝撃と摺動を伴う過酷な摩擦試験を行った。ピンには Co-Cr-Mo 合金 (CCM 合金) を用いた。ディスク型試験片は、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、ディスク型試験片の洗浄、乾燥、重量測定およびデジタルマイクロスコプによる摺動表面および背面の観察を行った。同時に、同形状、同処理、同材質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することで摩耗量を算出した。200 万サイクル終了後、非接触式超精密表面性状測定機を用いて、ディスク型試験片の摺動表面および背面の形状測定を行った。加えて、走査型共焦点レーザー顕微鏡を用いて、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うとともに、マイクロ CT 装置を用いて、ディスク型試験片内部の観察を行った。

④ 摩耗抑制効果（耐久性）の応用検討

(分担研究者：茂呂徹・馬淵昭彦
・伊藤英也・橋本雅美)

1. 股関節シミュレーター試験

耐摩耗性評価試験は、MTS 社製の股関節シミュレーターを用いて行った。試験条件は国際標準化機構 (ISO) 14242-3 に準じ、潤滑液には 25%牛血清を用い、液量約 750 ml で、毎秒 1 回の歩行周期 (1 Hz) に 1.8 と 2.7 kN の 2 つのピークをもつ Double Peak Paul の歩行条件で、最大 1000 万サイクル (10~15 年分の歩行不可に相当) までの摩耗試験を行った。50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行うと同時に、ライナーの回収、洗浄、乾燥、重量測定を行った。Load-soak control で計測した含水量で補正してライナーの重量の変化を計測した。

今年度は、大径骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果および、臨床での長期使用による酸化劣化を加速試験で模擬した MPC 処理ライナーの耐摩耗性を検討した。大径骨頭と組み合わせた検討では、骨頭に市販品のコバルトクロム合金大径骨頭 (径 32 mm) を、臼蓋コンポーネント (ライナー) は未処理/MPC ポリマー処理架橋 PE

(CLPE/MPC 処理 CLPE)、未処理ビタミン E 添加/MPC ポリマー処理ビタミン E 添加 CLPE(CLPE+E/MPC 処理 CLPE+E) を用いた。酸化劣化に関する検討では、臼蓋コンポーネント (ライナー) には酸化劣化処理を行った未

処理ビタミン E 添加

CLPE(CLPE+E(Aging))および MPC ポリマー処理ビタミン E 添加 CLPE(MPC 処理 CLPE+E(Aging))を用いた。

2. 摩耗粉の分離および解析

試験液からの摩耗粉の抽出方法は、以下に示すように行った。試験後の潤滑液全量から 10 ml 採取し、その中に 10 ml の 5N-NaOH を加えて、65°C で 3 時間振動処理を行った。室温で 1 日冷却後、密度 1.2 g/cm³ のシヨ糖/蒸留水混合液 10 ml と 0.919 g/cm³ イソプロパノール (IPA) /蒸留水混合液 10 ml を加えて遠心分離

(25,500 rpm, 5°C, 3 時間) を行った。遠心分離後の溶液の境界層を 10 ml のピペットで取り出し、20 ml のメタノールを加えて超音波により 1 分攪拌した。遠心分離を行い (25,500 rpm, 5°C, 3 時間)、摩耗粉部を沈降させ、上澄みを捨てた。この操作を 2 回繰り返した。その後、5°C に冷却後、1.05 g/cm³ シヨ糖/蒸留水混合液 10 ml を注ぎ、超音波で 1 分間攪拌させた。その上に、まず 0.973 g/cm³ IPA/蒸留水混合液 10 ml を注ぎ、次に 0.919 g/cm³ IPA/蒸留水混合液 10 ml を注ぎ、遠心分離を行った (25,500 rpm, 5°C, 3 時間)。遠心分離後、0.973 g/cm³ と 0.919 g/cm³ IPA/蒸留水混合液の境界層をピペットで採取し、最終的に 0.1 μm のフィルターを用いて、ライナーから発生する摩耗粉をろ過抽出した。走査型電子顕微鏡 (SEM) により抽

出した摩耗粉を観察した。観察箇所は、フィルター上の任意9カ所とし、倍率は5,000倍とした。

また、摩耗粉の形状や粒径分布の評価には解析プログラム:ImageJ

(National Institute of Health 製)を使用した。具体的には、摩耗粉の個数、面積、体積、粒径および円環性の評価を行った。個数に関しては、9視野分の摩耗粉個数をカウントし、総数を採取量で除することにより、1 ml あたりの個数とした。面積および体積は、ImageJ を用いて求めた。粒径は、摩耗粉の最大長さとした。円環性は、摩耗粉がどの程度円に近いかを表す尺度であり、値が1の場合には完全な円であり、0に近いほど形態が繊維状であることを示す。

⑤ 抗感染性の検討

(分担研究者：塙隆夫・宮本比呂志)

1. 材料

人工股関節のライナー部に用いられている架橋ポリエチレン (CLPE) およびビタミンE添加CLPEについて、直径14 mm × 1 mm 厚の試験片を作製した。さらに、ビタミンE添加CLPE試験片表面を、前年度までに確立した方法で、MPC ポリマーをグラフトコーティングした (MPC 処理)。

2. 蛋白質吸着抑制効果の検討

CLPE 試験片表面への蛋白質吸着量を、ピシンコニン酸 (BCA) Protein Assay 試薬を用いて測定し、吸着抑制効果を評価した。測定前、いずれの試

験片も、リン酸緩衝液 (PBS) に1時間浸漬させた。試験体を、ウシ血清アルブミン (BSA、 $M_w = 6.7 \times 10^4$; シグマ-アルドリッチ社製) 溶液に、37°C で1時間浸漬させた。BSA 溶液は、ヒトの血漿の10%の濃度になるように、それぞれ4.5 g/L に調製した。浸漬後、試験体は、PBS で5回洗浄した後、室温で1時間、界面活性剤溶液に浸漬した。試験片表面より引き剥がされたBSAの量は、micro-BCA Protein Assay 試薬 (#23235) を用いて、評価した。

3. 細菌付着抑制効果の検討

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、菌株には黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* を使用し、臨床より分離された2株 (UEOH-6 株、NBRC12732 株) について検討した。

トリプトソイブロス (TSB) 中にて前培養を18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) に懸濁した。試験片表面に菌を付着させるために、 1×10^8 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。試験片表面に残存した菌について、以下の2つの項目について検討した。

1) 蛍光顕微鏡観察

試験片表面の菌体をSYTO-9により染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

2) 付着生菌数測定

試験片表面をセルスクレーパーで掻き取ることにより、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 (colony-forming unit, CFU)、付着生菌数を求めた。試験片に付着しなかった菌も別途回収し、付着菌と同様に生菌数を測定した。

C. 研究結果

① 酸化誘導時間・酸化劣化の検討 (分担研究者：中村耕三・京本政之)

1. 酸化誘導時間

未処理/PMPC 処理の非添加 CLPE 群における酸化誘導時間は約 0.3 分であった。これに対し、未処理/PMPC 処理のビタミン E 添加 CLPE を基材とする群における酸化誘導時間はそれぞれ 8.3 ± 0.3 分、 7.8 ± 0.6 分と、顕著に延長していた。また、ビタミン E 添加 CLPE を基材とする群、非添加 CLPE 群のいずれにおいても、PMPC 処理の有無による酸化誘導時間に差は認められなかった。

2. 加速試験による酸化劣化測定

1) 引張り試験

酸化加速試験前、すべての群の FT-IR スペクトルにおいて、 1720 cm^{-1} 付近にケトンに帰属されるピークは認められなかった。酸化加速試験後、ビタミン E 添加 CLPE を基材とする群の FT-IR スペクトルにはケトンに帰属されるピークは認められなかったの

に対し、非添加 CLPE を基材とする群ではそのピークが確認された。ビタミン E 添加 CLPE を基材とする群 (未処理、PMPC 処理) の酸化度はいずれも 0.0 であったのに対し、非添加 CLPE 群 (未処理、PMPC 処理) のそれらは 0.8 ± 0.1 および 0.8 ± 0.0 であった。ビタミン E 添加 CLPE を基材とする群、非添加 CLPE 群のいずれにおいても、PMPC 処理の有無による酸化加速試験後の酸化度の差は認められなかった。

② 多方向摺動試験による耐摩耗特性の評価

(分担研究者：石原一彦・村上輝夫)

3 mm および 6 mm の試験片ともに、PMPC 処理 CLPE (VE) は未処理 CLPE (VE) に比べて有意に低い摩耗量を示した。

試験片の摺動表面および背面をマイクロスコープで観察すると、摺動表面では、未処理 CLPE (VE)、PMPC 処理 CLPE (VE) とともに、試験回数の増加とともにツールマークが消失した。背面ではチタン合金製治具の中央に設けたホールによる円状の跡が形成された。ホールの外側、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徐々に消失する様子が観察された。円形痕の形成およびスクリーホール部外側のツールマークの消失は厚さ 3 mm の試験片において顕著であった。

100 万サイクル終了後のディスク型試験片の摺動表面および背面の表面性状計測を行うと、摺動表面には摺動

軌跡に沿った長方形の摩耗痕が認められた。摩耗痕は長方形の角部で特に大きく変形していた。背面には全ての試験片において、基材がチタン合金製治具の中央に設けたホールへ押し出されている様子が確認された。押し出しは厚さ 3 mm の試験片において顕著であった。

100万サイクル終了後のディスク型試験片の摺動表面の体積摩耗および背面変化を検討すると、摺動表面の体積摩耗は、厚さ 3 mm の試験片において、PMPC 処理群の方が未処理群よりも小さい傾向が見られたが、有意な差ではなかった。背面の体積変化において、未処理群と PMPC 処理群の間に有意な差は認められなかった。PMPC 処理群、未処理群ともに、厚さ 3 mm の試験片の体積変化は、厚さ 6 mm のその 20 倍以上であった。

③ 衝撃-摩耗試験による耐摩耗特性の評価

(分担研究者：田中榮・山根史帆里)

まず、重量変化から摩耗量を検討した。200万サイクル終了後では、CLPE 群、CLPE (VE) 群ともに、PMPC 処理群にて低い摩耗量を示した。未処理 CLPE 群を除く全ての群で重量摩耗がマイナス値（試験開始時よりも重量が増大）となった。PMPC 処理の有無に関わらず、CLPE (VE) 群は CLPE 群に比べて低い摩耗量を示した。

摺動表面衝撃部および背面ホール部をマイクロスコープで観察すると、全ての試験片において、衝撃部のツ

ールマークは、試験回数の増加とともに消失した。また、全ての試験片の背面ホール部において、ホール端に沿う円状の跡が形成され、その外側では、ツールマークが試験回数の増加とともに消失した。

200万サイクル終了後のディスク型試験片の摺動表面衝撃部および背面ホール部をレーザー顕微鏡で観察すると、全ての試験片の衝撃部において、ツールマークの消失が認められた。全ての試験片の背面ホール部では、ホール端に沿う円状の跡が形成され、その外側では、ツールマークの消失が認められた。さらに、試験片の摺動表面および背面の表面性状を計測すると、摺動表面では衝撃-摺動による衝撃痕および摺動痕が認められた。摺動痕の深さは PMPC 処理群で小さい傾向が見られた。CLPE 群と CLPE (VE) 群では摺動痕の形状に違いが見られた。全ての試験片の背面において、基材がチタン合金製治具の中央に設けたホールへ押し出されている様子が確認された。背面の表面性状に群間の差は見られなかった。また、試験後のディスク試験片をマイクロ CT で観察するといずれの試験片においても、表層剥離の兆候や内部クラックの発生は認められなかった。

④ 摩耗抑制効果（耐久性）の応用検討

(分担研究者：茂呂徹・馬淵昭彦

・伊藤英也・橋本雅美)

1. 大径骨頭と組み合わせた際の摩耗

抑制効果

1) 重量変化による摩耗の評価

4種類のライナーに関して、Load-soak controlを用いた100万サイクル終了時の含水量を評価すると、試験サイクルの増加に伴い、ライナーの重量は増加したがMPC処理の有無による含水量の差は、ほとんど見られなかった。しかし、ビタミンEの有無による含水量の差は大きく、ビタミンEの添加により含水量は半分になることが明らかとなった。

この結果を用いて含水量を補正し、ライナーの重量変化を計測すると、未処理のCLPEではサイクル数が増加するにしたがって重量が減少し、400万サイクル試験終了時に44.1 mg、1000万サイクルの試験終了時に89.8 mgの摩耗量を示した。一方、MPC処理CLPEでは100万回まではこのような重量減少が見られず、その後重量は減少したが、400万サイクル試験終了時に7.7 mg、1000万サイクル試験終了時で33.7 mgの摩耗量に収まった。次に未処理のCLPEにビタミンEを添加した場合、CLPEに比べて摩耗量は減少したが、MPC処理をした場合よりは摩耗量は多く、400万サイクル試験終了時で19.5 mg、1000万サイクル試験終了時で49.7 mgの摩耗量であった。さらにMPC処理CLPE+Eの場合には、今回実験を行った4種類のライナーの中で最も摩耗率が低く、400万サイクル試験終了時に2.6 mg、1000万サイクル試験終了時に24.8 mgの摩耗量であ

ることがわかった。

2) 摩耗粉解析結果

CLPEライナーから発生した摩耗粉の形状は、繊維状のものがほとんどであり、1視野に非常に多数の摩耗粉が観察された。しかし、MPC処理CLPEライナーから発生した摩耗粉の形状は、繊維状以外にも顆粒状のものが存在しており、粒径が小さくなり、摩耗粉の量も減少していた。一方、CLPE+Eライナーの場合、粒径の小さい粒子が3次的に寄り集まって大きな塊になっていた。しかし、MPC処理CLPE+Eライナーに関しては、摩耗粉の粒径が小さくなり、摩耗粉の占有面積も著しく減少していることがわかった。

試験後の潤滑液中の摩耗粉の個数、面積および体積を比較すると、CLPEおよびCLPE+EライナーをMPC処理すると、摩耗粉の個数は増加するが面積および体積は減少することから、摩耗粉発生量が減少していることがわかった。この結果から、ビタミンEを添加したCLPEライナーをMPC処理したものは、未処理と比較して摩耗粉発生量は著しく減少することがわかった。

次に、摩耗粉の粒径分布を検討すると、MPC処理CLPEおよびMPC処理CLPE+Eの場合も、粒径6 μ m以下の摩耗粉が大部分を占め、粒径が大きくなるに従い、その割合が少なくなる傾向を示した。しかし、MPC処理をしていない場合には2~30 μ mの広い範囲に摩耗粉が存在していた。

アスペクト比の比較では、何れのラ

イナーの場合も分布に大差は無く、アスペクト比が4までは増加し、その後アスペクト比が増加するに従い、割合が減少する傾向を示した。

円環性を検討すると、CLPEの場合、0.05~0.25までの範囲に約90%の摩耗粉が分布していた。よって、摩耗粉の形状は、繊維状のものが主流であることが定量的に明らかとなった。MPC処理CLPEの場合には、0.1~1付近の広い範囲に分布しており、繊維状のものから円状のものまで存在することがわかった。しかし、CLPE+Eライナーの場合には、円環性が0.05以下の繊維状の摩耗粉がほとんどであるのに対し、MPC処理CLPE+Eライナーの場合には、MPC処理CLPEライナーと同様に0.1~1までの広い範囲に分布していることから、繊維状から顆粒状まで種々の形状の摩耗粉が存在することがわかった。

2. 臨床での長期使用による酸化劣化を模擬したMPC処理ライナーの耐摩耗性の検討

1) 重量変化による摩耗の評価

Load-soak controlを用いて1000万サイクル終了時の含水量を計測すると、2種類のライナー間で差が見られず、酸化劣化処理を行った場合、MPC処理の有無は含水量に影響を与えず、1000万サイクル後に約1.0 mgの重量増加を示した。

この結果を用いて含水量を補正してライナーの摩耗量を計測すると、未処理のCLPE+E(Aging)ではサイクル

数が増加するにしたがって摩耗量が増加し、200万サイクルの試験終了時に7.3 mgの摩耗量を示し、1000万サイクル試験終了時には45.5 mgの摩耗量を示した。一方、MPC処理CLPE+E(Aging)では50万サイクルまではこのような摩耗量増加が見られず、その後、摩耗量は増加し、1000万サイクル試験終了時に26.5 mgであり、CLPE+E(Aging)の場合の2分の1の摩耗量を示した。以上の結果を酸化劣化処理前のデータと比較すると、何れのライナーの場合も、酸化劣化処理前後で摩耗量の変化がほとんど見られないことがわかった。

2) 摩耗粉解析結果

摩耗粉の粒径分布を検討すると、CLPE+E(Aging)およびMPC処理CLPE+E(Aging)の場合も、粒径1 μm以下の摩耗粉が最も多く、粒径が大きくなるに従い、その割合が少なくなる傾向を示した。しかし、MPC処理CLPE+E(Aging)の場合には、粒径1 μm以下の摩耗粉が約90%近くの大部分を占めているのに対し、CLPE+E(Aging)の場合は約20%であった。

次に、アスペクト比に関して、CLPE+E(Aging)およびMPC処理CLPE+E(Aging)の場合もアスペクト比が3までは増加し、その後アスペクト比が増加するに従い、割合が減少する傾向を示した。

さらに、円環性を検討すると、CLPE+E(Aging)の場合、0.05~0.25までの範囲に約60%の摩耗粉が分布し

ていた。よって、摩耗粉の形状は、繊維状のものが主流であることが定量的に明らかとなった。MPC 処理 CLPE+E(Aging)の場合には、0.2~1 付近の広い範囲に分布しており、繊維状のものから円状のものまで存在することがわかった。

摩耗粉の SEM 写真から、摩耗粉の形状を検討すると、CLPE+E(Aging)ライナーから発生した摩耗粉の形状は、顆粒状および繊維状のものがほとんどであり、1 視野に非常に多数の摩耗粉が観察された。しかし、MPC 処理 CLPE+E(Aging)ライナーから発生した摩耗粉の形状は、ほとんど粒状であり、摩耗粉の数も CLPE+E(Aging)に比べて少なかった。摩耗粉の個数、面積および体積を比較すると、CLPE+E(Aging)ライナーに比べて、MPC 処理 CLPE+E(Aging)ライナーの摩耗粉の個数、面積および体積どれも少なく、面積に関しては 1/10、体積に関しては 1/60 の産生量を示した。

以上の結果から、ビタミン E を添加した CLPE ライナーを MPC 処理したものは、酸化劣化処理後も、未処理と比較して摩耗粉産生量は著しく減少することがわかった。

⑤ 抗感染性の検討

(分担研究者：埴隆夫・宮本比呂志)

1. 蛋白質吸着試験

試験片表面に吸着した BSA 量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面のその 1/6 程度であった。

2. 黄色ブドウ球菌 UEOH-6 株を用いた試験

1) 蛍光顕微鏡観察

MPC 未処理の場合には CLPE 試験片表面が多数の菌体に覆われていたが、MPC で処理された表面では、菌体がほとんど観察されなかった。

2) 付着生菌数

付着生菌数を計測すると、MPC 未処理の場合は 5×10^6 CFU 前後であったのに対し、MPC 処理を施すことによって 8.8×10^3 CFU と、ほぼ 1/1,000 にまで低下しており、蛍光顕微鏡観察の結果とよく一致していた。一方、浮遊菌数は、MPC 処理の有無にかかわらず 1.0×10^9 CFU で、差は認められなかった。ビタミン E 未添加 (MPC 未処理) の CLPE 表面に付着した菌数は、ビタミン E 添加 (MPC 未処理) CLPE 表面と同程度で、ビタミン E 添加は黄色ブドウ球菌 UEOH-6 株の付着を抑制も促進もしなかった。

3. 黄色ブドウ球菌 NBRC12732 株を用いた試験

1) 蛍光顕微鏡観察

UEOH-6 株の場合と同様に、MPC 未処理の CLPE 試験片表面にはおびただしい数の菌体が観察されたが、MPC で処理された表面では、菌体がほとんど認められなかった。

2) 付着生菌数

MPC 未処理表面では 1.2×10^7 CFU 前後であったのに対し、MPC 処理を施すことによって 3.1×10^5 CFU と大きく低下しており、蛍光顕微鏡観察の結

果とよく一致していた。一方、浮遊菌数は、MPC 処理の有無にかかわらず $1\sim 2\times 10^8$ CFU で、差は認められなかった。ビタミン E 未添加 (MPC 未処理) の CLPE 表面に付着した菌数は、ビタミン E 添加 (MPC 未処理) CLPE 表面と同程度で、ビタミン E 添加は黄色ブドウ球菌 NBRC12732 株の付着を抑制も促進もしなかった。

D. 考察

本研究の目的は、独創的な基盤技術に医療材料分野における最新の知見を取り入れ、三大合併症を抑制する「革新的な人工股関節」を創出するための基礎検討を完成させることである。このため、今年度は、MPC 処理の至適条件の検索、多方向摩耗の基礎検討、摩耗抑制効果の応用検討、抗感染性の検討を行った。

MPC 処理の至適条件の検索では、DSC を用いた酸化誘導時間測定による耐酸化性評価から、MPC 処理したビタミン E 添加架橋ポリエチレンは有意に高い耐酸化性を示すことが示された。また、酸化加速試験により臨床での長期使用を模擬し、PMPC 処理ビタミン E 添加架橋 CLPE の耐酸化特性を評価した。FT-IR を用いた酸化度測定により、有意に高い耐酸化性を示すことが示された。これらにより、抗酸化剤であるビタミン E を CLPE 基材に添加することできわめて高い耐酸化効果を得られることが示された。また、PMPC 処理を施すことで基材に含まれるビタミン E の持つ抗酸化能を

損なわないことが明らかとなった。PMPC 処理はビタミン E 添加による抗酸化能を阻害しておらず、耐摩耗性と耐酸化性の両立を期待させるものであった。

多方向摩耗の基礎検討では、まず、重量変化から摩耗量を計測した。100 万サイクル終了後の重量摩耗計測において、厚さ 3、6 mm の試験片ともに、PMPC 処理 CLPE (VE) は未処理 CLPE (VE) 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、基材の摩耗が抑制されたと考えられた。摺動表面の表面性状計測結果では、摺動軌跡に沿った長方形の摩耗痕が認められ、長方形の角部で特に大きく変形していた。PE 材料の摩耗は摺動方向が変化する領域で増大することが知られており、本研究においても同様に摺動方向が変化する角部で摩耗が増大したのと考えられた。摺動表面の体積摩耗は、厚さ 3 mm の試験片において、PMPC 処理群の方が未処理群よりも小さい傾向が見られたが、有意な差ではなかった。重量摩耗計測では PMPC 処理による摩耗の抑制が確認されたが、体積摩耗計測では確認されなかった。体積摩耗は、摩耗だけでなくクリープ変形による体積変化を多く含んでいるため、摩耗による差が検出できなかったと考えられた。背面の表面性状計測結果では、全ての試験片において、基材がチタン合金製治具の中央に設けたホールへ押し出されている様子が確認された。背面の体積変化に PMPC 処理

による差は認められなかった。PMPC 処理は基材の機械的特定に影響を与えないため、PMPC 処理群と未処理群は同程度になったと考えられた。ホールへの押し出しは、厚さ 3 mm の試験片において顕著であり、その体積変化は、厚さ 6 mm の体積変化の 20 倍以上であった。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、背面の変形が大きくなったと考えられた。

衝撃-摩耗試験による耐摩耗特性の評価においては、CLPE (VE) とともに、PMPC 処理群に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-摺動による摩耗が抑制されたと考えられた。また、PMPC 処理の有無に関わらず、CLPE (VE) 群は CLPE 群に比べ、低い摩耗量を示した。VE 添加 PE は未添加 PE に比べ、架橋効率に劣るため、本研究では PE へ 50 kGy 照射したものを CLPE として、VE 添加 PE へ 100 kGy 照射したものを CLPE (VE) として用いた。しかし、架橋の程度は正確に一致せず、CLPE (VE) の方が CLPE よりも多くの架橋を有したと考えられた。マイクロ스코プ画像およびレーザー顕微鏡画像において、全ての試験片の衝撃部において、ツールマークの消失がされ、PMPC 処理層による衝撃の緩衝効果は、確認できなかった。摺動表面の表面性状計測では、衝撃-摺動による衝撃痕および摺動痕が認められた。摺動痕の深さは PMPC 処理群

で小さい傾向が見られた。PMPC 処理層による水和潤滑の機構により、摺動部での摩耗が抑制されたと考えられた。CLPE 群と CLPE (VE) 群では摺動痕の形状に違いが見られた。VE 添加により CLPE 基材の硬さや粘性が変わったためと推測された。マイクロSCOPE画像およびレーザー顕微鏡画像において、全ての試験片の背面ホール部において、ホール端に沿う円状の跡が形成とその外側でのツールマークの消失が確認された。背面の表面性状計測では、全ての試験片において、CLPE もしくは CLPE (VE) 基材がチタン合金製治具の中央に設けたホールへ押し出されている様子が確認され、群間の差は見られず、塑性変形の特徴に大きな差はないといえる。また、PMPC 処理の有無によるディスク背面の変化に差は認められなかったが、PMPC 処理を行う光開始グラフト重合は、表面のみの反応であり、基材そのものの特性に影響を与えないためと考えられた。マイクロ CT を用いた検討において、いずれの試験片においても、表層剥離の兆候や内部クラックの発生は認められなかった。過去の抜去品調査の報告では、体内から抜去した人工股関節 PE ライナーの表面下にクラックが認められたとの報告が散見されるが、現在では、これらは滅菌後の棚保管期間もしくは体内での試用期間での PE の酸化と密接に関係していると考えられている。本試験で使用した試験片は不

活性雰囲気中で保管し、開封直後に試験を実施するため、この期間内でのPEの酸化は進んでいないといえる。

摩耗抑制効果の検討では、大径骨頭と組み合わせた場合、酸化劣化処理の何れを加えた場合においても、ビタミンE添加CLPEをMPC処理した場合、劇的な摩耗抑制効果が見られた。これは撥水性のCLPE表面を親水性のMPCポリマーでナノ表面処理(100~200 nm)することにより、関節摺動面に水和潤滑機構が働くようになったためと考えられる。以上の分担研究成果により、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。

抗感染性の検討では、2株の黄色ブドウ球菌どちらの場合でも、MPC処理によってCLPE表面への菌の付着が劇的に抑制されることがわかった。MPC処理がCLPE表面に高親水性と双極性電荷を賦与することで蛋白質の吸着を抑制し、黄色ブドウ球菌の定着が阻止されたものと推測される。一方、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、表面への菌の付着が阻害されたことによるものであるといえる。また、ビタミンEは、CLPEの強度を増強するのみで、黄色ブドウ球菌の発育や付着に対する影響はないと考えられる。バイオフィルム形成の端緒となる「細菌付

着」が顕著に抑制されたことから、MPC処理によるCLPE表面でのバイオフィルム形成の防止効果が期待されるが、わずかに付着した菌がバイオフィルムを形成する可能性がある。次年度はこの点について検討する予定である。

E. 結論

以上の研究成果は、革新的な人工股関節の創出が十分に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) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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)
- 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) 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.
- 17) Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S: Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. *Mod Rheumatol* 23(1): 44-49, 2013.
- 18) 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(4): 722-728, 2013.
- 19) Hashimoto M, Hayashi K, Kitaoka S: A comparative hip joint simulator study of the wear, debris and metal ion release of CoCrMo / CoCrMo and CoCrMo / CL-UHMWPE couplings. *Nano Biomedicine* 5(1): 25-30, 2013.
- 20) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infect Chemother* (in press)
- 21) 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.
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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.
- 25) Hanawa T: Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. *Sci Technol Adv Mater* 13: 064102, 2013.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 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) 正田奈緒子, 康永秀生, 門野夕峰, 安井哲郎, 小泉泰彦, 永瀬雄一, 田中栄: DPC データベースを用いた THA・TKA 術後肺塞栓症の危険因子とフォンダパリヌクスおよびエノキサパリンの有効性についての検討. 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
2. 学会発表
- ① 国内学会
- 1) 西野仁樹, 松井利浩, 門野夕峰, 安井哲郎, 大橋暁, 正田奈緒子, 小泉泰彦, 田中栄, 當間重人: 関節リウマチの治療の寛解基準 大規模コホートを用いた寛解維持に関する疫学的検討 NinJa データベースからの報告. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 京都, 4.18-20, 2013.

- 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.