

- 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) 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
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 新関尚史, 堤祐介, 蘆田茉希, 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.
- 33) 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.
- 34) 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.

- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Lei Zhang, Yoshinori Sawae, Teruo Murakami, Hong Yang: Correlation between the oxidztion and radiation dose and wear properties of shelf-aged gamma-irradiated ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE). 第34回バイオリポロジウムシンポジウム. 京都, 3.8, 2014.
- 40) 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回バイオリポロジウムシンポジウム. 京都, 3.8, 2014.
- 41) 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.
- 42) 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ー銀の体内蓄積性の評価ー. 第43回日本人工関節学会. 京都, 2.22-23, 2013
- 43) 菖蒲池健夫, 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
- ② 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) Kawashita M, Hayashi J, Li Z, Miyazaki T, Hashimoto M, Hihara H, Kanetaka H: Adsorption characteristics of bovine serum albumin on alumina particles with specific crystalline structure. 8th International Workshop on Biomaterials in Interface Science. Sendai, Japan, 4.29-30, 2013.
  - 8) 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.
  - 9) Inoue Y, Ishihara K: Water Structure on Biocompatible Polymer Brush Surfaces. The 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
  - 10) Hanawa T: Development of new alloys and functional surfaces meeting clinical demands. The 4th Asian Biomaterials Congress, Hong Kong, 6.26-29, 2013.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.

- 14) Kawashita M, Hayashi J, Miyazaki T, Hashimoto M, Hihara H, Kanetaka H: Zeta Potentials and Bovine Serum Albumin Adsorption of  $\gamma$ -Alumina-Based Ceramic Particles. The European Society for Biomaterials 2013. Madrid, Spain, 9.8-12, 2013.
- 15) 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.
- 16) 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
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Hanawa T: Current and future metal-based biomaterials. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 26) Hanawa T: Recent researches on surface modification of metals for biomedical use. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials meeting clinical demands. TMDU-TMU Symposium on Advances of Biomaterials and Regenerative Medicine. Taipei, Taiwan, 11.30, 2013.
- 30) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymer biomaterials for innovative medical device. International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials. Hangzhou, China, 12.1-5, 2013.
- 31) 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.
- 32) 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。

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

酸化誘導時間・酸化劣化の検討

分担研究者 中村 耕三 (国立障害者リハビリテーションセンター 総長)  
京本 政之 (京セラメディカル株式会社研究部 課責任者)

研究要旨：人工股関節が生体内で長期にわたり使用されるために、摩耗特性を含むポリエチレン (PE) の機械的特性は重要である。この特性は、生体内での化学的安定性 (酸化劣化) と密接に関係している。そこで本研究では、生体親和性ポリマーである poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) をグラフト結合させた抗酸化剤 (ビタミン E) 添加架橋 PE (CLPE) の耐酸化性効果を示差走査熱量計 (DSC) およびフーリエ変換赤外分光 (FT-IR) を用いて評価した。DSC を用いた酸化誘導時間測定において、未処理/PMPC 処理の CLPE 群における酸化誘導時間は約 0.3 分であったのに対し、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 7.8~8.3 分へと顕著に延長していた。ASTM 規格に定められる酸化加速試験後、未処理/PMPC 処理のビタミン E 添加 CLPE 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、未処理/PMPC 処理の非添加 CLPE 群ではそのピークが確認され、その酸化度は約 0.8 であった。酸化誘導時間、酸化加速試験後の酸化度ともに PMPC 処理の有無による差は認められなかった。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高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。

A. 研究目的

ガンマ線滅菌は、人工関節用ポリエチレン (PE) の代表的な滅菌方法の一つであり、広く普及している。ガンマ線滅菌された PE は、その他

の滅菌により処理された PE に比べ、摩耗特性が良いという報告も散見される。1990 年代後半、この知見が発展し、PE にガンマ線や電子線などの高エネルギー放射線を照射し

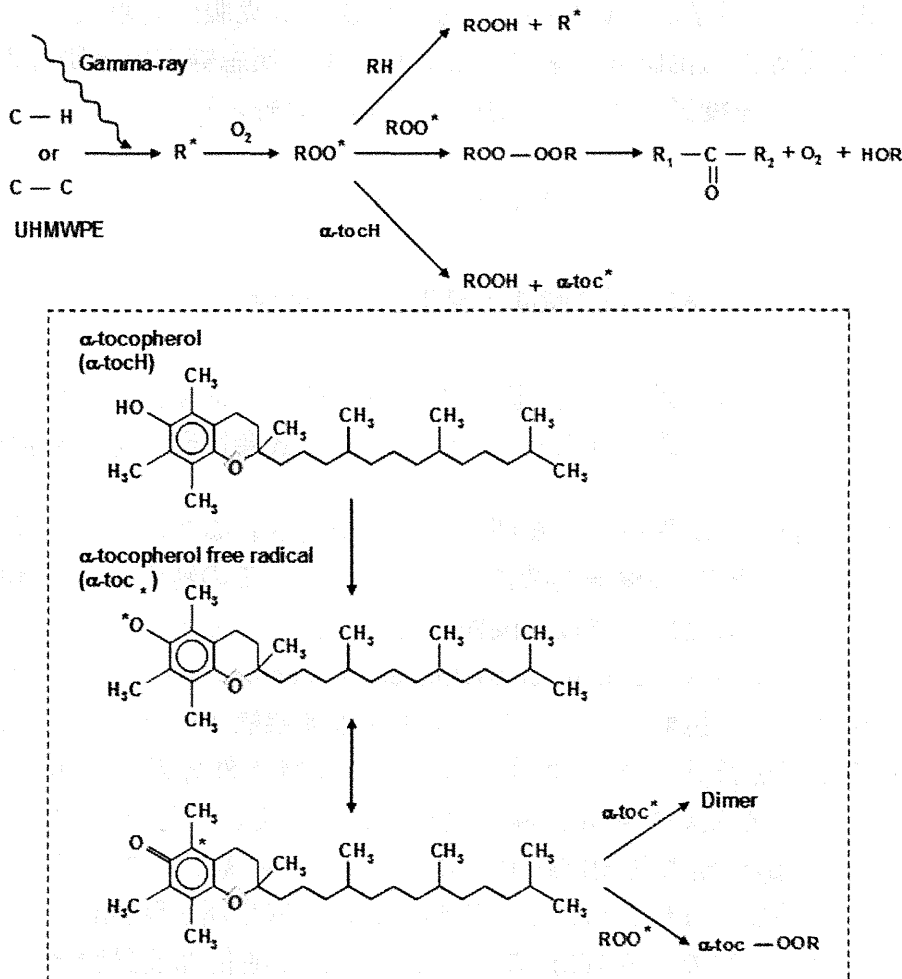


図1. ガンマ線照射によるラジカル発生とビタミンEによる捕捉

た架橋 PE (CLPE) が登場し、現在では汎用される人工股関節用材料にまで成長した。PE に高エネルギー線を照射すると、分子鎖の切断によってフリーラジカルが生成し、次いで再結合や分子間架橋反応等を起こす (C-C または C-H 結合を切断し、架橋及び C=O、C=C 等の化学結合を生成する) ことが知られている (図1)。ガンマ線滅菌された PE は幾らかの架橋を発生させるため、結果として高い耐摩耗性を発現する。

一方で、大気中にてガンマ線照射された PE は劣化を引き起こすとの報告も多い。前述のように、ガンマ線照射された PE の内部に発生したフリーラジカルが、大気中の酸素と結合するためである。マケロップ等は、ガンマ線滅菌を行った PE に対し、酸化加速 (14 日または 30 日間の 80℃ 熱処理) を行い、人為的に酸化劣化を引き起こさせ、これを股関節シミュレーション試験により評価した。酸化加速前、ガンマ線滅菌された PE は、架橋効果により未滅

菌の PE に比べ低い摩耗率を示した。これに対し、酸化加速後、ガンマ線滅菌された PE は、未滅菌の PE に比べ高い酸化劣化の程度を示し、併せて高い摩耗率を示した。これらから、酸化劣化を引き起こした PE は、脆弱化し耐摩耗性、機械的特性を低下させると懸念されている。したがって、化学的安定性を高め、長期にわたり高い耐摩耗性、機械的特性を維持するために、PE の酸化を抑制するための様々な試みが行われてきた。最近では、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おり、2007 年より米国で実用化されている。

我々はこれまでに、厚さ約 100 nm の poly ( 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) のグラフト層を表面に形成させた 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、PMPC 処理技術を、ビタミン E 添加 CLPE へ適用することで抗酸化性と耐摩耗性を有する長寿命人工関節の実現を計画した。

本研究の目的は、PMPC 処理したビタミン E 添加 CLPE における耐酸化性効果を評価することである。そこで、示差走査熱量計 (DSC) およびフーリエ変換赤外分光 (FT-IR)

を用いて、PMPC 処理ビタミン E 添加 CLPE の耐酸化性を評価した。

## B. 研究方法

### 1. 材料

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 ビタミン E 添加 CLPE 材の準備

0.1%のビタミン E を添加した PE に対して、100 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120℃の熱処理を行ない、ビタミン E 添加 CLPE を得た。徐冷後、機械加工により各種評価用のビタミン E 添加 CLPE 試験体を作製した。

対照として、ビタミン E を添加していない PE に対して、50 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120℃の熱処理を行ない、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により各種評価用の CLPE 試験体を作製した。

#### ② PMPC 処理

準備した CLPE (VE) および CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE (VE) および CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、5.0 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℃になるよう調整した。重合後、CLPE (VE) および CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE (VE) および CLPE 試験体を得た。

## 2. 酸化誘導時間測定

一般に、高分子材料等の酸化しやすさの指標として、酸化誘導時間が知られている。そこでティー・エイ・インスツルメント・ジャパン株式会社製 DSC (DSC Q100) を用いて、ASTM D3895-07 規格に従って酸化誘導時間測定を行った。酸化誘導時間が長いほど酸化されにくい、つまり、抗酸化性の高い材料と評価できる。分析には、各材料からなる直径 2.5 mm、厚さ 1.0 mm のディスク試験片 (約 5 mg) 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 (酸素流量 50 mL/分) 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。

## 3. 加速試験による酸化劣化測定

準備した未処理 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 種類の材料に対して

酸化加速試験を行った後、FT-IR を用いた酸化度測定を行った。

### 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 (酸化加速試験)。

### ② 酸化度測定

PE の酸化劣化の指標として、酸化度が知られている。そこでパーキンエルマー社製 FT-IR 分析装置 (Spectrum one spotlight 300) を用いて、酸化加速試験前後の未処理 CLPE、MPC 処理 CLPE、未処理ビタミン E 添加 CLPE および MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE から切り出した約 100  $\mu\text{m}$  の薄切片を用い、分解能 4  $\text{cm}^{-1}$ 、積算回数 100 回、波数 800~2000  $\text{cm}^{-1}$ 、顕微透過法にて測定した。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 (1370  $\text{cm}^{-1}$  付近)、酸化によって生じるケトンに帰属されるピーク (1720  $\text{cm}^{-1}$  付近) 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。

## C. 研究結果

### 1. 酸化誘導時間

図 2 に、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 の酸化誘導時間を示す。

酸化誘導時間測定において、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  $8.3 \pm 0.3$  分および  $7.8 \pm 0.6$  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。

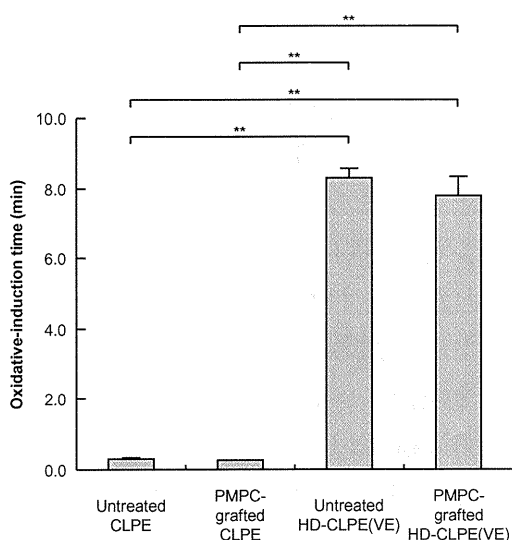


図 2. 未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE、未処理ビタミン E 添加 CLPE および PMPC 処理ビタミン E 添加 CLPE の酸化誘導時間

## 2. 酸化劣化

図 3、4 に、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 の酸化加速試験前後の酸化度を示す。

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

$\text{cm}^{-1}$  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  $0.8 \pm 0.1$  および  $0.8 \pm 0.0$  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。

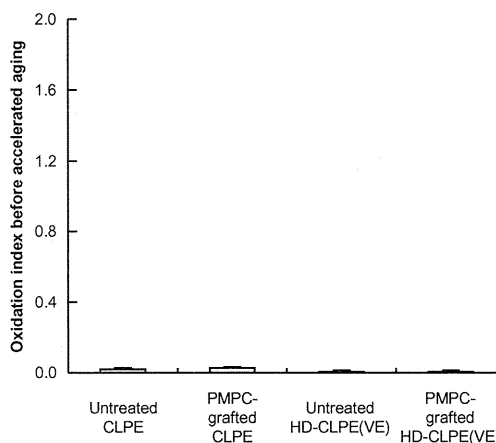


図 3. 各種 CLPE の酸化加速試験前の酸化度

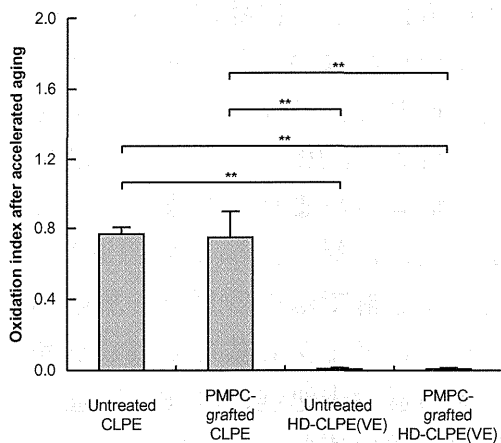


図 4. 各種 CLPE の酸化加速試験後の酸化度

#### D. 考察

本研究の目的は、PMPC 処理したビタミン E 添加 CLPE における耐酸化性効果を評価することである。その評価指標として、DSC による酸化誘導時間および FT-IR による酸化加速試験後の酸化度を用いた。

DSC を用いた酸化誘導時間測定による耐酸化性評価から、ビタミン E 添加 CLPE を基材とする群が非添加 CLPE 群に比べ長い酸化誘導時間を示しており、結果として約 26 倍も高い耐酸化性を有していた。また、MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE の酸化誘導時間は、未処理ビタミン E 添加 CLPE と同等の酸化誘導時間を示した。これにより、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。

FT-IR による酸化加速試験後の酸化度による評価においても同様に、ビタミン E 添加 CLPE を基材とする

群では、PMPC 処理にかかわらず、酸化が認められなかった。酸素環境下において、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、上述の二つの試験において、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。

#### E. 結論

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。

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。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
  - 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) 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.
  - 3) 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.
- 2.学会発表
- ① 国内学会
    - 1) 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, 岩谷カ: 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.
- 2) 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.
  - 3) 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.
  - 4) 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.
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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.
- ② 国際学会
- 1) 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.
  - 2) 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.
  - 3) 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.
  - 4) 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.

- 5) 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.

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  
(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

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 (東京大学大学院光学系研究科 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)

研究要旨：人工股関節の摺動部材であるポリエチレン (PE) の酸化劣化は、破損や異常摩耗を引き起こす重要な課題である。近年、その対策として、抗酸化剤であるビタミン E (VE) を含有させた PE が開発され、臨床の現場で普及し始めている。我々は、これまでに親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質である、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を 100~200 nm の厚さで架橋 PE (CLPE) 表面に光開始グラフト重合法により結合させる技術 (PMPC 処理) を開発した。この技術を VE 添加 CLPE (CLPE (VE) ) に応用することで、抗酸化性と耐摩耗性を合わせ持つ優れた人工関節の摺動材料の創出が期待される。本研究では、通常歩行時の股関節摺動面の動作を想定した多方向摺動による摩耗試験を、厚さ 3 mm と 6 mm の CLPE (VE) に対して行った。その結果、厚さ 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。また、厚さ 6 mm の CLPE (VE) は、厚さ 3 mm のそれに比べて試験片背面の変形が小さくなることが明らかとなった。以上から、適切な厚さを有する PMPC 処理 CLPE (VE) は、抗酸化性、耐変形性を含む耐摩耗性を併せ持つ優れた摺動材料であり、長期耐用年数を有する人工関節材料として早期の実用化が期待される。

A. 研究目的

人工股関節の摺動部材であるポリエチレン (PE) の摩耗は、骨溶解を誘発し、人工股関節のゆるみに繋がるため、その長期耐久性を考える上で最も重要な課題の一つである。ガンマ線や電子線照射による PE 分子鎖の架橋は、PE 基材の摩耗を劇

的に抑制する有用な方法である。しかし、照射により分子内に発生したフリーラジカルが PE の酸化を促進させてしまうため、長期におよぶ時間経過により材料が劣化し、破折や異常摩耗という新たな課題を生み出した。この課題の原因となるフリーラジカルを除去するために、PE

材料を熔融させる方法が考案された。この方法は、PEの結晶を一度熔融するため、フリーラジカルを完全に除去できる利点に対し、基材の機械的強度を低下させたため、新たな対策が求められていた。

ビタミンE (VE) は、生体内に豊富に存在する抗酸化剤の一つであり、細胞膜を酸化から保護する役割を担っている。特に、VEの一つである $\alpha$ -トコフェロールは、生物学的活性に優れ、生体組織に存在するビタミンの約90%を構成する。この $\alpha$ -トコフェロールを含有させたPEが開発され、近年、多くの人工関節メーカーが、摺動部材にVEを添加した架橋PE (CLPE; CLPE (VE)) を採用し、急速に臨床現場に普及し始めている。

我々は、これまでに親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質である、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を100~200 nmの厚さでCLPE表面に光開始グラフト重合により結合させる技術 (PMPC処理) を開発した。7000万サイクルという長期間の股関節シミュレーター試験において、PMPC処理は、人工股関節ライナーの摩耗量を劇的に抑制した。PMPC処理が施された製品は、2011年に実用化され、今日まで良好な臨床成績を残している。この優れたPMPC処理技術をCLPE (VE) に応用することで、抗酸化性と耐摩耗性を合わせ持つ優れた人工関節の摺動材料を創出でき

ると期待される。

昨年の本研究においては、ピンオンディスク型摩耗試験装置を用いて、厚さ3 mmのPMPC処理CLPE (VE) に対して、通常歩行時の股関節摺動面の動作を想定した多方向摺動による摩耗試験を行った。

これらの研究成果を発展させるため、今年度の本研究では、6 mmのPMPC処理CLPE (VE) に対して、同様の試験を実施し、その摩耗特性を評価した。また、試験片の摺動表面および背面の体積変化についても評価した。

## B. 研究方法

### 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 mm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 (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、 $5 \text{ mW/cm}^2$  の紫外線（中心波長  $350 \text{ nm}$ ）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  $60^\circ\text{C}$  になるよう調整した。重合後、CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄した。

### 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  $25 \text{ kGy}$  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）

（図 1）を用いて、多方向摺動試験を行った。

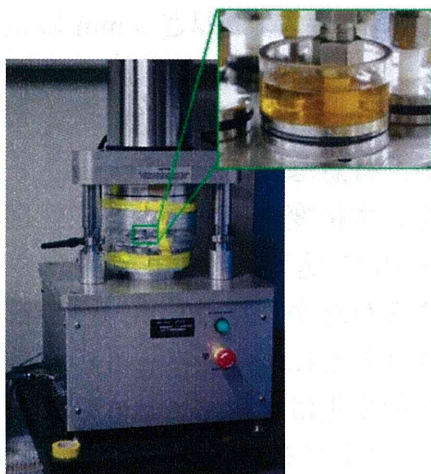


図 1. ピンオンディスク型摩耗試験装置（AMTI 製 Ortho-POD）

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  $8 \text{ mm}$  のスクリュ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  $213 \text{ N}$  とし、 $10 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$  の長方形を描く軌跡にて、摺動速度  $1 \text{ Hz}$  で、100 万サイクルまで試験を行った。図 2 に試験の模式図を示す。

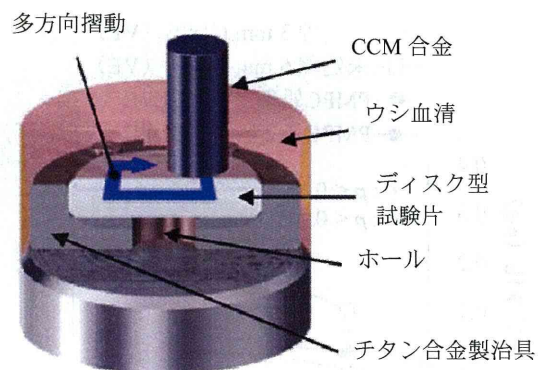


図 2. 多方向摺動試験の模式図

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ープ（キーエンス製 VHX-200）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（Taylor hobson 製 Talysurf CCI Lite）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。

### C. 研究結果

図3に、多方向摺動試験における厚さ3 mm および6 mm の未処理CLPE (VE) およびPMPC処理CLPE (VE) の重量摩耗を示す

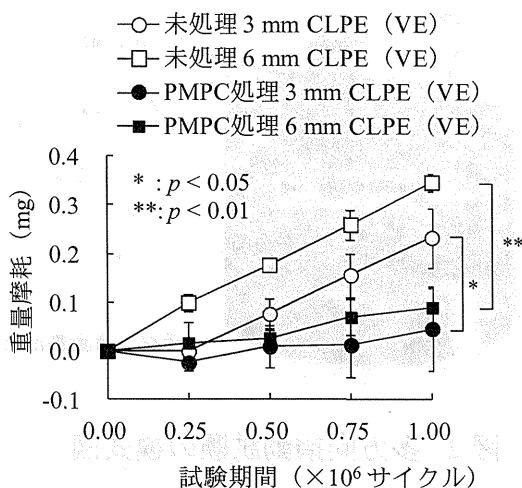


図3. 多方向摺動試験における未処理CLPE (VE) およびPMPC処理CLPEの重量摩耗

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。

図4に、試験片の摺動表面および背面のマイクロ스코プ観察画像を示す。摺動表面では、未処理CLPE (VE)、PMPC処理CLPE (VE) とともに、試験回数が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。

図5に、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結果を示す。

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。

図6に、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示す。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 のそのの20倍以上であった。

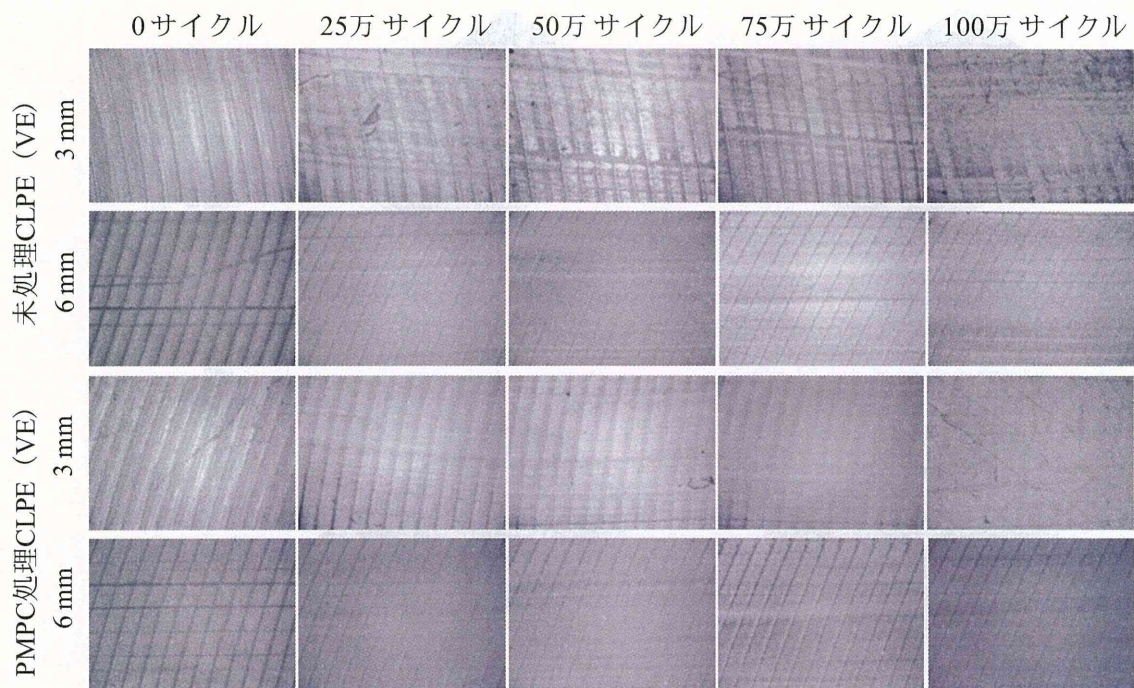


図 4-1. 摺動表面のマイクロ스코ープ画像

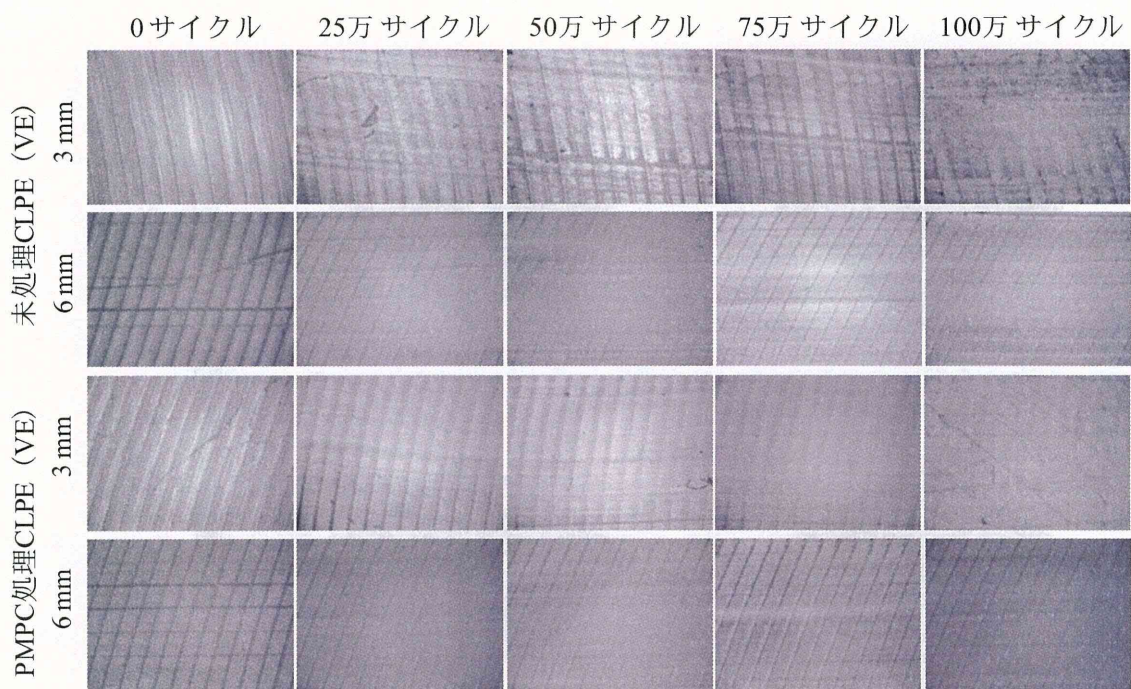


図 4-2. 背面のマイクロ스코ープ画像

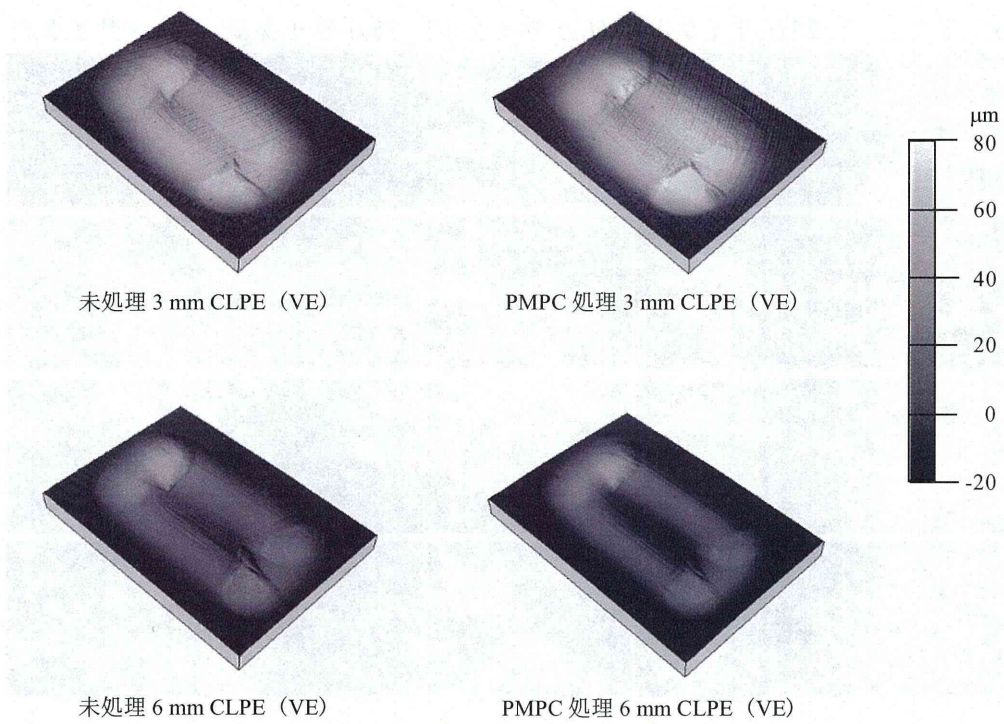


図 5-1. 摺動表面の表面性状計測結果

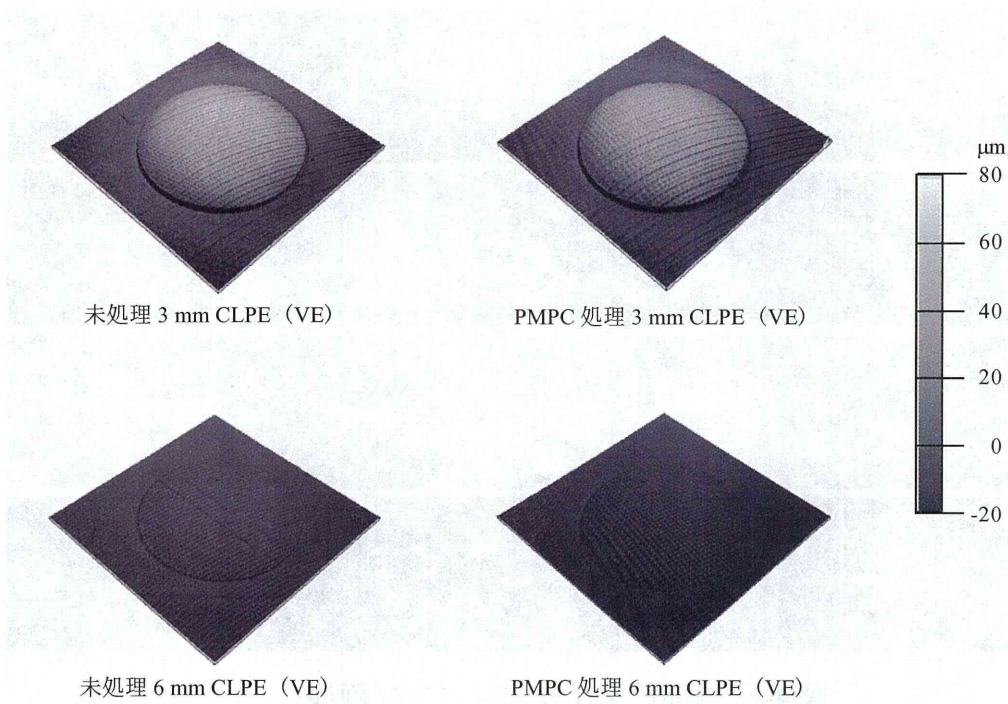


図 5-2. 背面の表面性状計測結果