

図 6-1. 摺動表面の体積摩耗

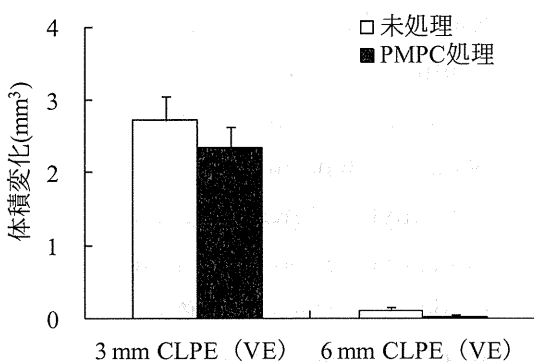


図 6-2. 背面の体積変化

D. 考察

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ものと

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。

E. 結論

本研究では、ピンオンディスク試験機を用いて多方向摺動を受けた時の PMPC 処理 CLPE (VE) の耐摩耗特性を評価した。

PMPC 処理は、CLPE (VE) の厚さに関わらず、基材の摩耗を抑制することが明らかとなった。背面の変

形は、厚さ 3 mm の CLPE (VE) において顕著であり、適切な厚みを確保することが肝要であると思われた。

以上の結果から、適切な厚さを有する PMPC 処理 CLPE (VE) は、抗酸化性、耐摩耗性、耐変形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。

F. 健康危険情報

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)
- 2.学会発表
- ① 国内学会
- 1) 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
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.

- 19) 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.
- 20) 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回バイオトライボロジシンポジウム. 京都, 3.8, 2014.
- 21) 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回バイオトライボロジシンポジウム. 京都, 3.8, 2014.
- 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, Saiga K, 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, 4.26, 2013.
- 7) Inoue Y, Ishihara K: Water Structure on Biocompatible Polymer Brush Surfaces. The 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymer biomaterials for innovative medical device. International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials. Hangzhou, China, 12.1-5, 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

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 (東京大学医学部附属病院 教授)
山根 史帆里 (京セラメディカル株式会社 研究員)

研究要旨：摺動部材であるポリエチレン (PE) ライナーの摩耗が原因となる人工股関節の弛みは、その長期生存を規定する深刻な合併症である。人工股関節の長寿命化を目的として開発され、現在、最も多く使用されている架橋 PE (CLPE) は、製造過程で分子内に発生したフリーラジカルが酸素と反応して劣化し、長期の時間経過により破折や異常摩耗に至ることと報告されている。CLPE の酸化劣化防止のため、ビタミン E (VE) の一つである α -トコフェロールを添加する技術が研究され、近年、VE 添加 CLPE (CLPE (VE)) として多くの人工関節で採用され始めている。本研究において、我々は、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質ポリマーである poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を CLPE (VE) 表面に結合させた PMPC 処理 CLPE (VE) を開発し、200 万サイクルの衝撃-摺動試験において、PMPC 処理 CLPE (VE) が極めて高い耐摩耗特性を発現することを確認した。また、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ず、高い耐疲労破損特性も同時に有していることを確認した。以上の結果から、PMPC 処理 CLPE (VE) は、人工股関節の寿命をさらに長期化する材料と期待できる。

A. 研究目的

人工股関節置換術は、変形性関節症や関節リウマチにより、股関節の機能に障害が生じた患者に適用される。関節リウマチは、多くの場合、25~50 歳で発症し、関節に腫れや疼痛を発生させるだけでなく、関節内の骨や軟骨の破壊を伴う。そのため、関節リウマチを原疾患として人工関

節置換術を受ける患者の年齢は、変形性関節症を原疾患とする患者に比べて低いとされる。このような若年での人工関節置換術の適用では、人工関節に対し、より長期の耐用年数が要求される。

ポリエチレン (PE) ライナーの摩耗の摩耗が引き起こす人工股関節の弛み、インプラントの破折、感染な

どの合併症は、人工関節の長期生存を規定する。特にライナーの摩耗は人工関節の弛みを引き起こすだけでなく、時間の経過とともにライナーの形状を変化させるので、関節としての機能を徐々に喪失させる。

こうした PE ライナーの摩耗という課題に対し、ガンマ線や電子線を照射し、PE の分子鎖を架橋した架橋 PE (CLPE) が開発され、現在では広く使用される人工関節用の摺動材料となっている。しかし、ガンマ線や電子線の照射によって PE 分子内に発生したフリーラジカルが、酸素と反応して劣化し、長期の時間経過により CLPE の破折や異常摩耗に至ると報告されている。

1980 年代、食品包装材料として、ビタミン E (VE) の一つである α -トコフェロール (図 1) を添加した PE が実用化され、酸化劣化の抑制が図られた。この VE 添加技術が人工関節に応用され、近年、VE を添加した CLPE (CLPE (VE)) が多くの人工関節に採用され始めている。

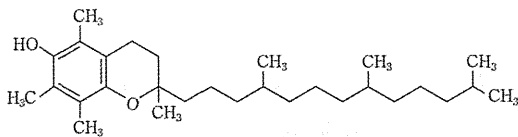


図 1. α -トコフェロールの構造式

今回、我々は、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質ポリマーである poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を CLPE

(VE) 表面にグラフト結合させた PMPC 処理 CLPE (VE) を開発した。これは PMPC 処理の持つ優れた耐摩耗特性と CLPE (VE) の持つ長期の化学的安定性を同時に発現する材料として設計されたもので、人工股関節の耐用年数のさらなる長期化が期待できる。

今年度の本研究では、PMPC 処理 CLPE (VE) に対して、衝撃-摺動という過酷な条件での摩擦試験を実施し、PMPC 処理 CLPE (VE) の耐摩耗特性および耐疲労破損特性を評価した。

B. 研究方法

1. ディスク型試験片の作製

① 試験片の切り出し

PE (GUR1020 レジン) 材に対し、を不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射し、120°C の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により厚さ 3 mm の CLPE ディスク型試験片を切り出した。

0.1 mass% 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、120°C の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により厚さ 3 mm の CLPE (VE) 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 (BP) 含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬することで、表面に BP をコーティングした CLPE または

CLPE (VE) ディスク型試験片を、MPC モノマー (日油製) を 0.5 mol/L に調整した水溶液に浸漬し、5 mW/cm² の紫外線 (中心波長 350 nm) を 90 分間照射した (図 2)。

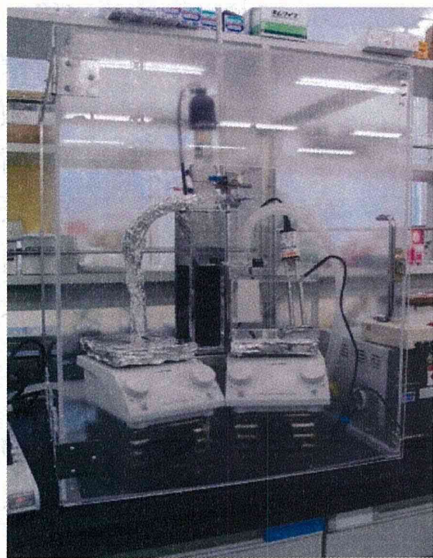


図 2. PMPC 処理装置

照射後、試験片を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE および CLPE (VE) 試験片を得た。得られた試験片に対し、不活性雰囲気にて 25 kGy のガンマ線滅菌を行った。

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。

図 3 に試験の模式図を示す。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。

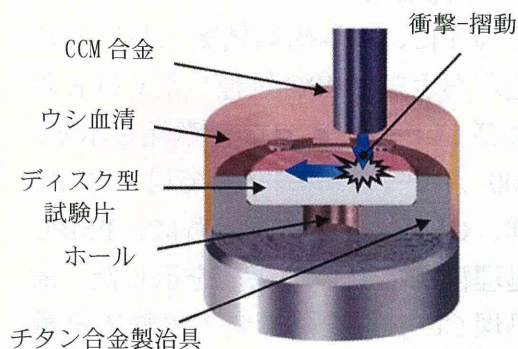


図 3. 衝撃-摺動試験の模式図

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、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 (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形状測定を行った。加えて、走査型共焦点レーザ顕微鏡 (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うとともに、マイクロCT装置（島津製作所製 InspeXio）を用いて、ディスク型試験片内部の観察を行った。

C. 研究結果

図4に、衝撃-摺動試験における未処理およびPMPC処理したCLPEおよびCLPE (VE) の重量摩耗を示す。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。

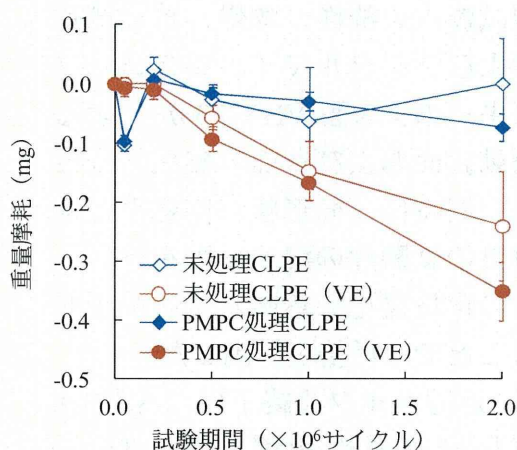


図4. 衝撃-摺動試験による重量摩耗

図5に、摺動表面衝撃部および背面ホール部のマイクロスコープ画像を示す。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。

図6に、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のレーザ顕微鏡画像を示す。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。

図7に、200万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。

図8に、200万サイクル終了後のディスク試験片のマイクロCTによる断面像を示す。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。

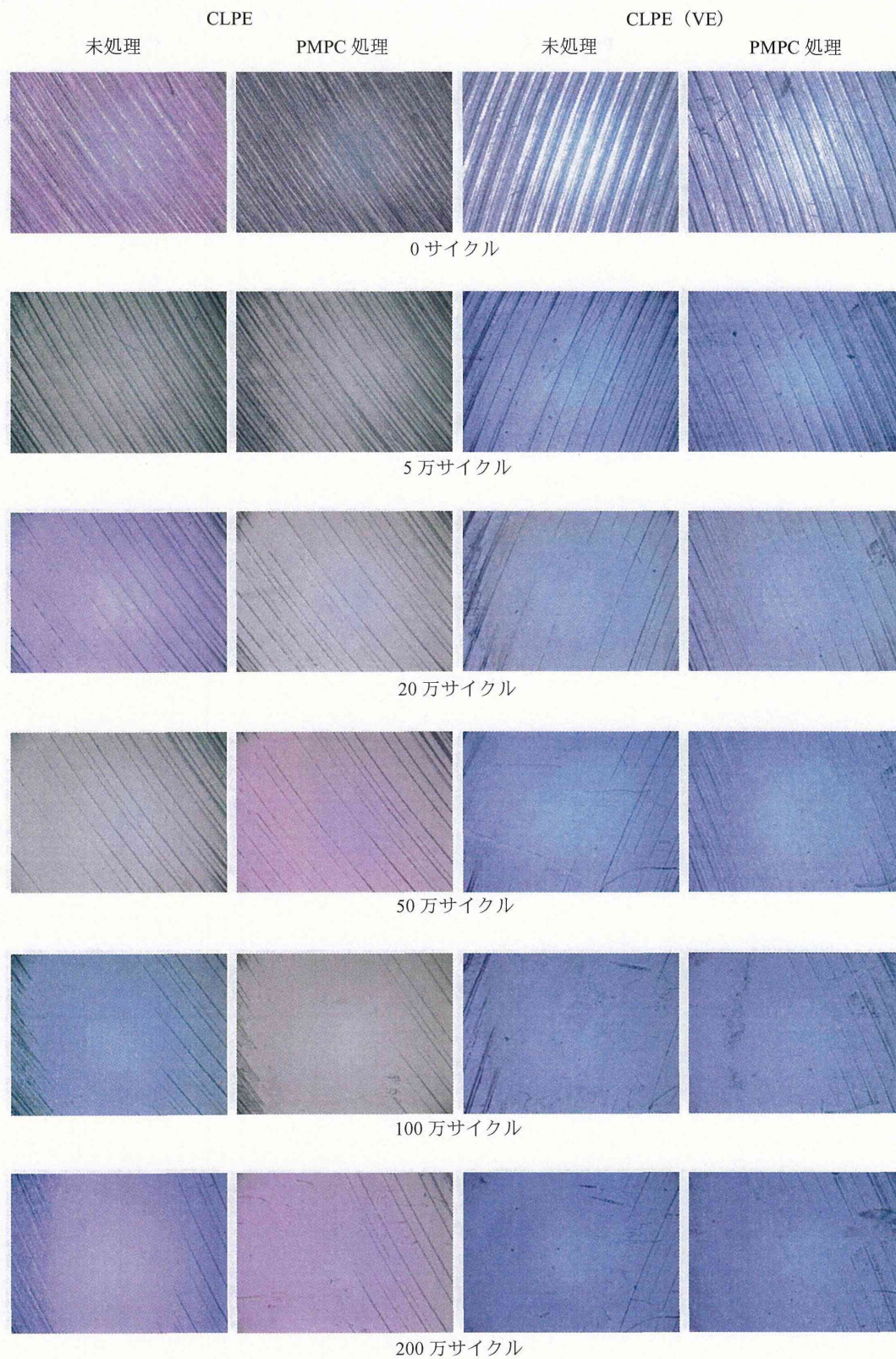


図 5-1. 摺動表面衝撃部のマイクロ스코ープ画像

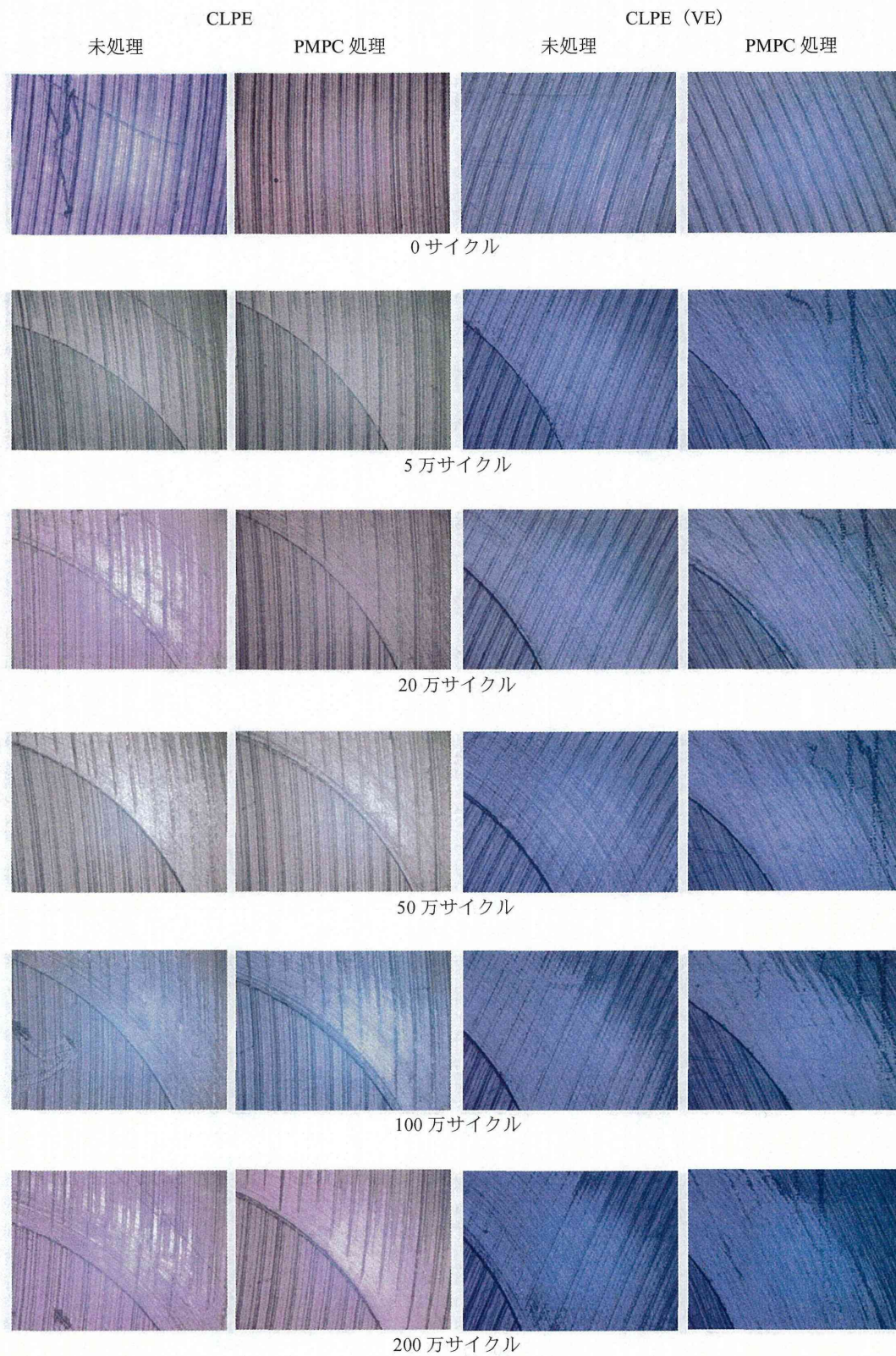
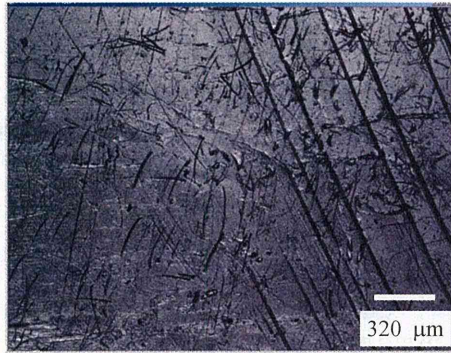
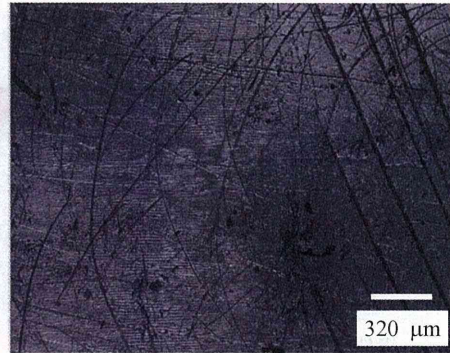


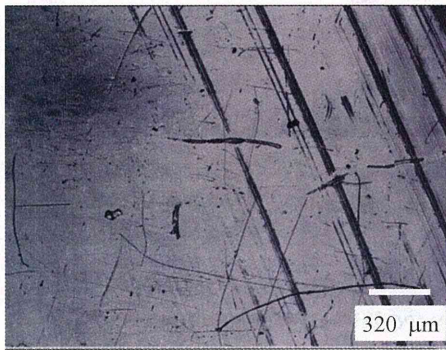
図 5-2. 背面ホール部のマイクロ스코ープ画像



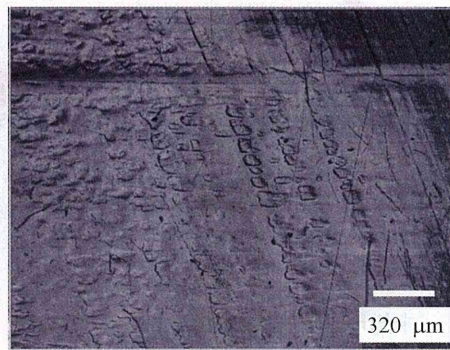
未処理 3 mm CLPE



PMPC 処理 3 mm CLPE

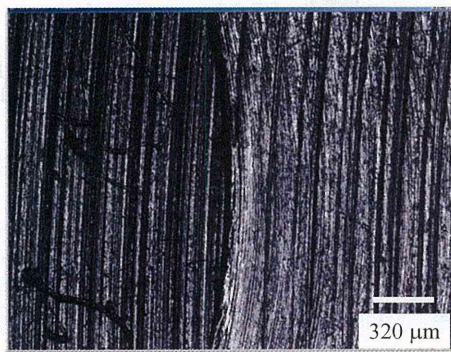


未処理 3 mm CLPE (VE)

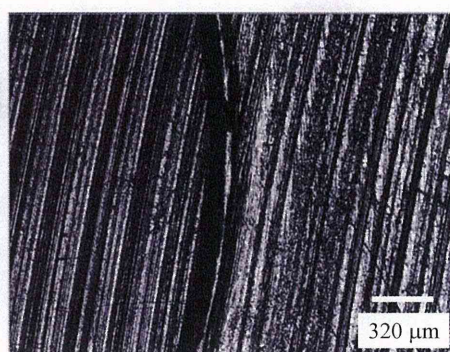


PMPC 処理 3 mm CLPE (VE)

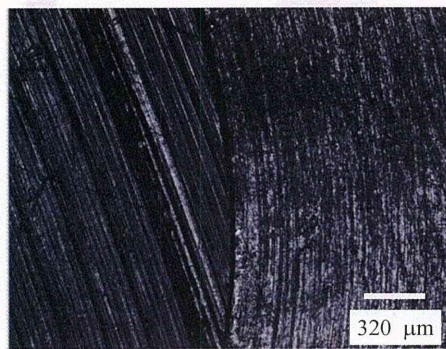
図 6-1. 試験後のディスク型試験片の摺動表面衝撃部



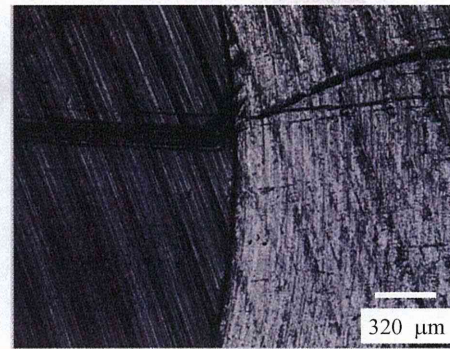
未処理 3 mm CLPE



PMPC 処理 3 mm CLPE



未処理 3 mm CLPE (VE)



PMPC 処理 3 mm CLPE (VE)

図 6-2. 試験後のディスク型試験片の背面ホール部

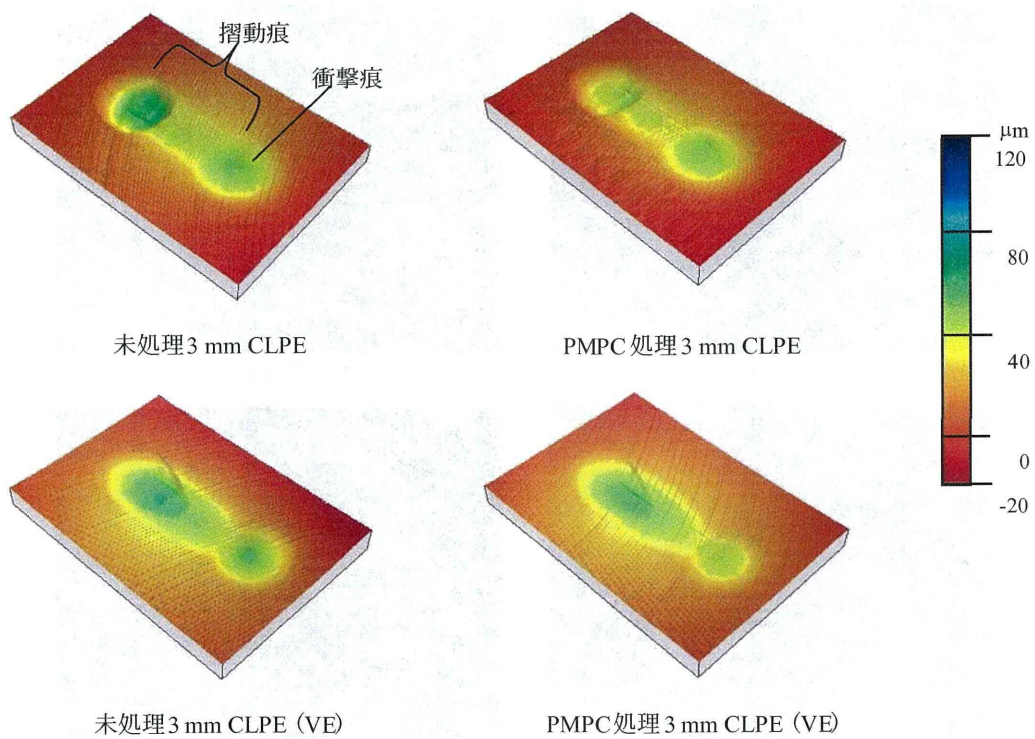


図 7-1. 試験後のディスク型試験片の摺動表面

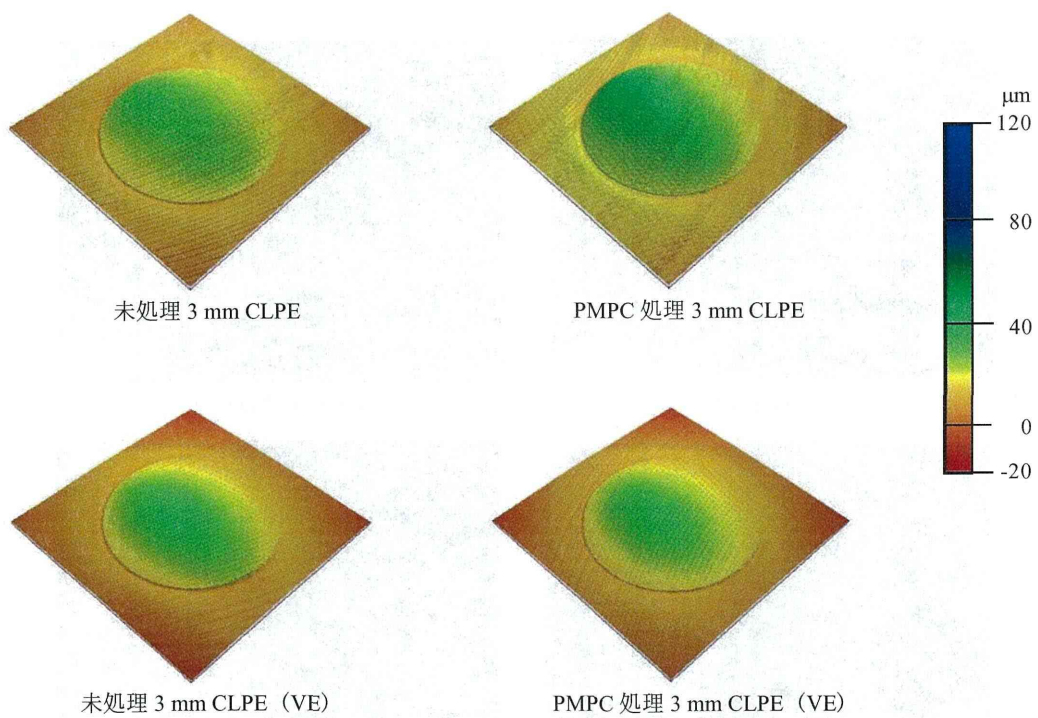
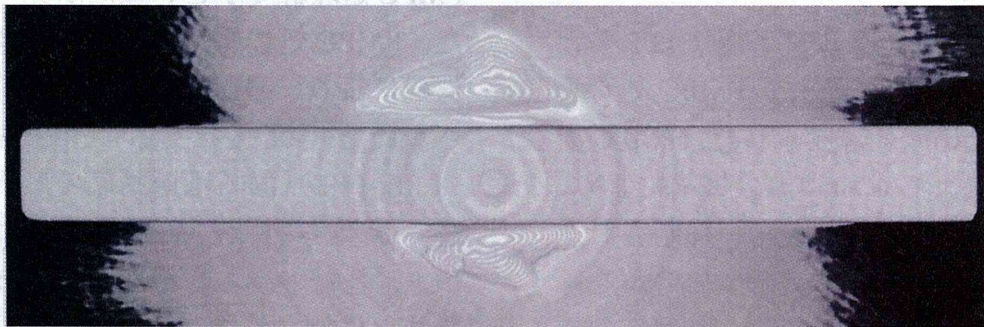
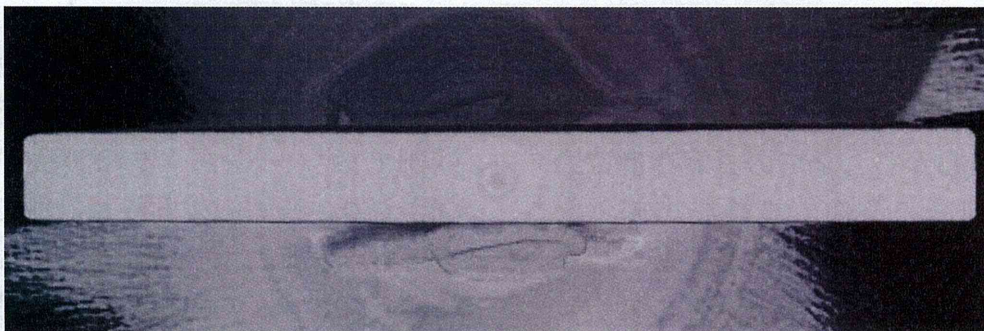


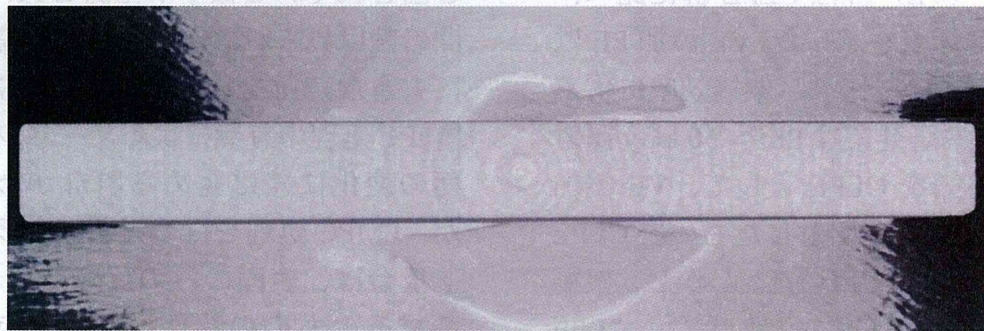
図 7-2. 試験後のディスク型試験片の背面



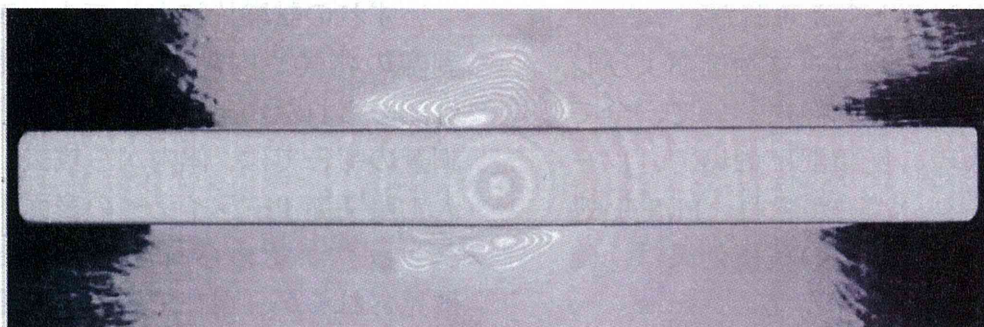
未処理 3 mm CLPE



PMPC 処理 3 mm CLPE



未処理 3 mm CLPE (VE)



PMPC 処理 3 mm CLPE (VE)

図 8. 試験後のディスク型試験片の断面

D. 考察

200万サイクル終了後、CLPE群、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。未処理 CLPE 群を除く全ての群で試験開始時よりも重量が増大した。静的環境で実施した浸漬試験では、衝撃-摺動により動的な荷重を受ける試験片の吸水重量を完全に補正することは困難であった。しかし、全ての試験片群に対して同一の条件で試験を実施したため、群間の摩耗特性の比較を行うことは可能であると考えられた。

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。

マイクロスコー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。

マイクロスコー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。

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。

E. 結論

200万サイクルの衝撃-摺動試験において、PMPC処理はCLPE(VE)の摩耗を低減することを確認した。PMPC処理の有無に関わらず、試験片の背面において、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たが、その程度はCLPEと同程度であった。また、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。

以上の結果から、PMPC処理CLPE(VE)は、人工股関節の寿命をさらに向上させる材料であると期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

2.学会発表

- 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 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) 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.
- 6) 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, 荻田達郎, 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.

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

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

分担研究者 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)

研究要旨：人工股関節の耐用年数を限定する要因として、その摺動部から産出されるポリエチレン (PE) 摩耗粉がもたらす骨溶解とそれに続発するインプラント周囲の弛み、またはインプラントの破損および感染が挙げられる。我々は、PE 摩耗粉の発生を抑制する目的として、親水性と生体親和性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを用いて、人工股関節用架橋ポリエチレン (CLPE) ライナーの表面処理を行ってきた (MPC 処理)。また、近年関節面の安定化のために、大径骨頭を用いる場合が増加している。本分担研究では、CLPE の酸化防止のために添加するビタミン E が MPC 処理 CLPE に与える影響を検討するため、大径骨頭と組み合わせ、手術後の歩行動作を模擬する股関節シミュレーター試験機を用いて摩耗特性を評価した。この結果、大径骨頭と組み合わせても MPC 処理を施したビタミン E 添加 CLPE ライナー表面は、従来の MPC 処理 CLPE ライナーよりも著しく摩耗量が低減することが明らかとなった。MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE は、新たな人工股関節用材料として真に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

人工関節置換手術は、機能を喪失した関節を人工関節に置換し、関節機能の再建を図る手術である。今日では、人工股関節、人工膝関節を始めとして多種類の関節に対して臨床応用され、変形性関節症、関節リウマチ、外傷などの患者の荒廃した関節の疼痛を寛解し、よりよい ADL (activity of daily living) ・QOL (quality of life) の獲得に大きな役割を果たしている。とくに

我が国のような高齢社会では有病者が増加し、例えば人工股関節については、日本だけでも年間7万件以上の手術が行われている。しかし、その耐用年限 (寿命) は一般的に約10年とされる。

人工関節の寿命を決める主因は、骨に固定された人工関節の部品の周囲に骨吸収が起き、固定性が失われること (弛み: loosening) である。loosening を生じた人工関節は加速的に周囲の

骨を吸収し、患者の QOL を著しく低下させる。このため入れ替え（再置換術）が必要となるが、再置換術は難度が高く、長期の入院を要する。社会の高齢化とともに、人工関節を入れた患者のその後の人生は長期化している。すなわち人工関節手術を受けた患者は再置換術の潜在的な対象であり、生涯に数回の再置換手術が必要となるため、その件数は今後飛躍的に増加し続けることが予想される。したがって、人工関節の弛みを防止し、寿命を延長することは、重要な課題である。

Loosening は関節摺動面を構成するポリエチレン (PE) の摩耗粉をマクロファージ (MΦ) が貪食して液性因子を分泌し、これが破骨細胞の形成・活性化を促進して人工関節周囲の骨吸収が生じる結果として発生する。

これまでに我々は、光開始グラフト重合法を用い、親水性と生体親和性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を架橋 PE (CLPE) 表面に結合させる技術 (PMPC 処理) を開発し、人工股関節の耐摩耗性を著しく向上させることに成功した。MPC 処理は、CLPE の表面のみを改質し、基材自体の機械的特性には影響を与えないことが明らかになっており、人工股関節ライナーの耐摩耗性を向上させる方法として最適である。

また、ライナーの酸化を防止するために CLPE にビタミン E を添加することが有効であるが、ビタミン E が MPC 処理 CLPE に与える影響は不明である。また、近年関節面の安定化のために大径骨頭を用いる場合が増加しているが、ライナーとの接触面の大きな大径骨頭に関しても摩耗粉低減の効果が発揮されるかは明らかではない。

本研究では股関節シミュレーター

試験機を用いて、大径骨頭と組み合わせた MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE ライナーの摩耗特性を評価し、未処理 CLPE および MPC 処理 CLPE ライナーのそれと比較を行った。

B. 研究方法

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 (図 1)。骨頭には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。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。