

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高取吉雄

平成27(2015)年 5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.	至適滅菌条件の評価	21
	中村耕三・石原一彦・京本政之	
2.	衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価	33
	田中栄・村上輝夫・山根史帆里	
3.	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	49
	茂呂徹・馬淵昭彦	
4.	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	53
	田中健之・橋本雅美	
5.	細菌付着・バイオフィルム形成抑制効果の検討	63
	埴隆夫・宮本比呂志	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	75
IV.	研究成果の刊行物・別刷	77

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))

総括研究報告書

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

研究代表者 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-CLPE (VE) に施す滅菌について検討し、ガンマ線滅菌および GP 滅菌は MPC-CLPE (VE) への滅菌方法として適当であ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、衝撃-摩耗試験を行い、MPC 処理によってビタミン E 添加 CLPE の摺動面の潤滑機構を改善することを明らかにした。また、また、衝撃-摩耗試験において表層剥離の兆候や内部クラックの発生が生じないことを確認でき、MPC 処理 CLPE(VE)が優れた機械的特性を有していることも明らかにした。

摩耗抑制効果の応用検討では、シミュレーター試験を行い、ビタミン E 添加 CLPE を MPC 処理したライナーを大径骨頭と組み合わせた場合でも、顕著な摩耗抑制効果がみられることを明らかにした。また、臨床での長期使用を模擬した酸化加速処理を施したライナーを用いたシミュレーター試験を行い、酸化加速処理を行わない場合と同等の耐摩耗特性を発揮することを明らかにした。

抗感染性の検討では、細菌付着モデルを用いて検討した結果、菌種に関わらず、表面への細菌付着が約 1/400~500 に抑制されること、MPC 処理による付着菌の減少は、菌の殺滅によるものではなく、菌の付着そのものが阻害されたことによるものであること、ビタミン E は黄色ブドウ球菌の発育や付着に影響を与えないことを確認した。また、流動環境下におけるバイオフィーム形成モデルを用い、MPC 処理 CLPE(VE)表面においてバイオフィーム形成が阻害されること、表面にわずかに付着する菌が抗菌薬で容易に除去されることを確認した。

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。

研究分担者

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)
塙 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)
田中健之	(東京大学医学部附属病院 助教)
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

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、弛み、脱臼・破損、感染という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。

人工股関節手術は、関節破壊により機能障害が進行しているこうした関節リウマチ (RA) 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。

この課題の解決のため、申請者らは 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーをナノメートル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を創出した。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。本研究では、これらの合併症の制御機能を持つ革新的な人工股関節を創出するための基礎研究を完成させることを目指し、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 (耐久性) の応用検討、抗感染性の検討、の 4 つの大項目を設定し、研究を進めてきた。研究の最終年度にあたる今年度は、MPC 処理ビタミン添加 CLPE の滅菌安定性の検討、衝撃-摩耗試験による衝撃耐久性の検討、股関節シミュレーターを用いた耐摩耗特性の検討、in vivo 感染モデルを用いた細

菌付着・バイオフィーム形成抑制効果の評価を行った。

B. 研究方法

① 至適滅菌条件の検討

(研究分担者：中村耕三・石原一彦・京本政之)

本研究では、実用化を想定し臨床上汎用されている2種類の滅菌法・ガンマ線滅菌または低温過酸化水素ガスプラズマ滅菌（GP滅菌）における滅菌安定性を評価した。

1. 表面特性の評価

ビタミンEを添加したPEに100 kGyのガンマ線を照射することで得たCLPE (VE) にポリMPC処理をした後（MPC-CLPE (VE)）、25 kGyのガンマ線滅菌を施したサンプルを作製した（ガンマ線滅菌群）。また、125 kGyのガンマ線を照射することで得たCLPE (VE) にMPC処理をした後、GP滅菌を施したサンプルを作製した（GP滅菌群）。対照として、滅菌を行わないMPC-CLPE (VE)（125 kGyのガンマ線照射による）を準備した（未滅菌群）。

準備した種々のMPC-CLPE (VE) について、X線光電子分光（XPS）分析、フーリエ変換赤外分光（FT-IR）分析、水による静的接触角の測定、透過電子顕微鏡（TEM）観察により、MPC-CLPE (VE) の表面特性を評価した。得られたスペクトルからMPCに含まれるリン酸基を定量することで、MPC-CLPE (VE) 表面に結合しているMPCユニット量を相対的に評価した（リン酸指数）。また、種々の滅菌を施したMPC-CLPE (VE) 試験片に含まれる残留ラジカル濃度を測定し、MPC-CLPE (VE) の物理的特性を評価した。

② 衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価

(研究分担者：田中榮・村上輝夫・山根史帆里)

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. 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。

③ 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
・田中健之・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。試験後のライナーの摺動面について、走査型レーザー顕微鏡を用いた表面観察および三次元形状測定機を用いた変形量測定を行った。

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℃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℃, 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℃, 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℃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/cm³IPA/蒸留水混合液 10 ml を注ぎ、次に 0.919 g/cm³IPA/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/cm³IPA/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. 細菌付着抑制効果の検討

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。

細菌付着抑制効果は、二つの付着条件で検討した。まず、リン酸緩衝生理食塩水で調製した菌液 (1 × 10⁸ cells/mL) の 0.5 mL を CLPE 試験片上に接種して、37°C で 1 時間静置培養し、穏やかに付着させた。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、蛍光顕微鏡で全体を俯瞰的に観察するとともに、走査型電子顕微鏡で詳細な観察をおこなった。さらに、生菌数を測定した。次に、強固に付着した菌を観察するために、0.25% グルコース添加トリプトソイブロスで調製した菌液 (3 × 10⁶ cells/mL) の 0.5 mL を CLPE 試験片上に接種して、37°C で 24 時間、激しく (毎秒 1.7 往復) 振盪培養した後、同様の観察と測定をおこなった。

3. バイオフィーム形成抑制効果の検討

0.25% グルコース添加トリプトソイブロスで調製した菌液 (3 × 10⁶ cells/mL) の 0.5 mL を試験片上に接種して、37°C で 24 時間、穏やかに (毎秒 1 往復) 培地を流動させつつ培養した。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、蛍光顕微鏡観察、走査型電子顕微鏡観察、生菌数測定をおこなうのに加え、クリスタルバイオレット染色によりバイオフィームを定量した。さらに、24 時間付着させた菌に対してバンコマイシンを一晩作用させ、Syto-9 染色した試験片表面を蛍光顕微鏡で観察した。

4. 蛍光顕微鏡観察

試験片表面を SYTO-9 により染色し

(菌の核酸が染色される)、付着菌の緑色蛍光を観察した。

5. 走査型電子顕微鏡観察

試験片を 2% グルタルアルデヒド中に室温で 2 時間浸漬した。洗浄後、50%、75%、90%、99.5% の各濃度のエタノール中に順次浸漬することで脱水を行った。t-ブタノールに置換して凍結乾燥後、試験片表面に金蒸着を施し、走査型電子顕微鏡で観察した。

6. 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。試験片 3 枚から得られた測定値の平均と標準偏差を求めた ($n = 3$)。

7. クリスタルバイオレット染色

染色液 (1% クリスタルバイオレット) に試験片を 5 分間浸漬した。過剰な染色液を水で洗浄し、乾燥させた。表面に残存するクリスタルバイオレットを 30% 酢酸で抽出し、590 nm における吸光度を測定してバイオフィルム量を評価した。

C. 研究結果

① 至適滅菌条件の検討

(研究分担者：中村耕三・石原一彦・京本政之)

1. 表面特性評価

1) XPS 分析

いずれの滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の XPS スペクトル (C_{1s} 、 O_{1s} 、 N_{1s} 、 P_{2p} 軌道) にも、明確な違いはみられなかった。試験片表面のリン原子濃度に、滅菌種による有意な差は

みられなかった。いずれの値も約 5.2 atom% を示し、MPC の理論値である 5.3 atom% に近い値を示した。

2) FT-IR 分析

いずれの滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の FT-IR スペクトルにも 1720 cm^{-1} 付近に MPC のカルボニル基由来のピーク、1240、1080、および 970 cm^{-1} 付近に MPC のリン酸基に由来するピークが検出された。また、リン酸指数はいずれの群においても約 1.2 であり、滅菌方法の違いによる有意な差は認められなかった。

3) 水による静的接触角の測定

未滅菌群の接触角は、約 35° であり、高い濡れ性を示した。ガンマ線滅菌および GP 滅菌を施すと、その接触角は有意に低下した。特に、GP 滅菌群は、ガンマ線滅菌群と比較しても有意に低い接触角を示し、その値は約 15° と、極めて高い濡れ性を示した。

4) TEM 観察

いずれの滅菌を施した試験片においても、CLPE (VE) の表面に約 100 ~ 150 nm の均一な PMPC 層の形成が観察された。PMPC 層、CLPE (VE) 基材および PMPC 層と CLPE (VE) の界面に、滅菌による変化は認められなかった。

2. 物理的特性評価

1) 残留フリーラジカル濃度測定

未滅菌群および GP 滅菌群には、アルコキシラジカル、ペロキシラジカル、ポリエニルラジカルが残留することがわかった。一方、ガンマ線滅菌群には、アリルラジカル、アルキルラジカルが主に残留することがわかった。また、ガンマ線滅菌群の残留フリーラジカル濃度は、未滅菌群や GP 滅菌群のそれらと比較して約 100 倍の高い値を示した。未滅菌群と GP 滅菌群との間に、有意な差は認められなかった。

② 衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価

(研究分担者：田中栄・村上輝夫・山根史帆里)

1. 重量摩耗

200万サイクル終了後の厚さ6mmのディスクの重量摩耗量は、未処理群で -0.09 ± 0.12 mg、MPC処理群で -0.17 ± 0.02 mgであり、両群ともに負の値を示した。MPC処理群の方が未処理群よりも重量摩耗量が小さい傾向が見られたが、有意な差ではなかった。200万サイクル終了後の摩耗量は、未処理群、MPC処理群ともに、厚さ3mmのディスクに比べて、厚さ6mmのディスクの方が大きい値を示した。

2. マイクロスコープ観察

ディディスク摺動面の衝撃部のマイクロスコープ像を観察すると、すべての群において、サイクル数の増加とともに、ツールマークの消失が認められた。各群の間に明らかな違いは認められなかった。ディスク背面のホール接触部のマイクロスコープ像を観察すると、未処理群、MPC処理群ともに、スクリーホール辺縁に沿った円状痕の発生し、サイクル数の増加とともにより明瞭になった。円状痕は、厚さ6mmのディスクに比べて、厚さ3mmのディスクの方が明瞭であった。

3. 表面性状測定

表面性状計測機を用いて測定した試験後のディスクの体積摩耗量は、未処理群、MPC処理群ともに、厚さ3mmのディスクに比べて、厚さ6mmのディスクの方が有意に少なかった。未処理群とMPC処理群との間に有意な差は認められなかった。

表面性状計測機を用いて測定した試験後のディスクの背面の変形量は、摺動面の体積摩耗量と同様に、未処理群、MPC処理群ともに、厚さ3mm

のディスクに比べて、厚さ6mmのディスクの方が有意に小さかった。未処理群とMPC処理群の間に有意な差は認められなかった。

表面性状計測機を用いてディスク摺動面を観察すると、全ての群において、衝撃部と摺動部に凹みが観察された。衝撃部と摺動部における凹みは、厚さ3mmのディスクに比べ、厚さ6mmのディスクの方が浅い傾向がみられた。

表面性状計測機を用いてディスクの背面を観察すると、全ての群において、スクリーホール辺縁に沿った円状痕の発生が認められた。円状痕における変形は、厚さ3mmのディスクに比べて、厚さ6mmのディスクの方が少ない傾向がみられた。

4. レーザー顕微鏡観察

全ての群のディスク衝撃部において、ツールマークの消失が観察された。また、全ての群においてスクリーホール辺縁部と接するディスク背面部に円状痕の発生を認めた。円状痕は、厚さ6mmのディスクに比べて、厚さ3mmのディスクの方が明瞭であった。

5. マイクロCT撮影

全ての群において内部クラックの発生を認めなかった。

③ 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

・田中健之・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) 試験後ライナーの表面解析結果

レーザー顕微鏡で試験終了後の摺動面を観察すると、未処理 CLPE+Eライナー表面には摺動で生じた深い摩耗痕が観察されたのに対し、MPC

処理 CLPE+E ライナー表面にそれは観察されなかった。

次に、試験終了後の摺動面を三次元形状測定で評価すると、MPC 処理 CLPE+E ライナーの変形量は未処理 CLPE+E ライナーのそれと比較して抑制されていることがわかった。

2) 摩耗粉解析結果

32 mmφの CoCr 骨頭と組み合わせた CLPE+E ライナーから発生した摩耗粉を SEM で観察すると、何れの試験回数の場合も、非常に多くの摩耗粉が観察された。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、サブミクロンサイズの粒子が三次元的に寄り集まって大きな塊になっていた。次に、32 mmφの CoCr 骨頭と組み合わせた MPC 処理 CLPE+E ライナーから発生した摩耗粉を SEM で観察すると、100 万回試験後の血清中には、摩耗粉はほとんど確認できなかった。しかし、1000 万回試験後には、サブミクロンサイズの顆粒状の摩耗粉が観察されたが、MPC 処理をしていない場合より、著しく摩耗粉の量が少なかった。

32 mmφの CoCr 骨頭と組み合わせた CLPE+E および MPC 処理 CLPE+E ライナーに対して、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+E ライナーの場合、100 および 1000 万回とも摩耗量は多く、摩耗粉の個数、面積および体積がほぼ同等であった。一方、MPC 処理 CLPE+E ライナーの場合、摩耗粉産生量は 100 万回で未処理の 1/500 の体積、1000 万回で未処理の 1/10 の体積まで減少することがわかった。

32 mmφ の CoCr 骨頭と組み合わせた CLPE+E および MPC 処理 CLPE+E ライナーから発生した摩耗粉の粒径分布を検討すると、CLPE+E の場合、

100 および 1000 万回の場合も、粒径は 5.5 μm 以下の摩耗粉が大部分を占め、粒径が大きくなるに従い、その割合が減少する傾向を示した。しかし、MPC 処理をした場合には、100 万回の場合、1 μm までの粒径の摩耗粉がほとんどであるのに対し、1000 万回になると MPC 処理をしていない場合の粒径分布とよく似た傾向を示した。よって、1000 万回までの試験を行うと、MPC 層の効果が 100 万回の場合と比較すると低下している可能性が示唆された。

32 mmφの CoCr 骨頭と組み合わせた CLPE+E および MPC 処理 CLPE+E ライナーから発生した摩耗粉のアスペクト比分布を検討すると、CLPE+E ライナーの場合には、100 および 1000 万回のアスペクト比分布はほぼ同等であり、3 が極大で 8 まで分布していた。一方、MPC 処理 CLPE+E の場合には、100 万回では 2 および 4.5 のみのアスペクト比の分布が多いのに対し、1000 万回になると未処理の場合とほぼ同じ分布を示す傾向を示した。

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) 試験後ライナーの表面解析結果

レーザー顕微鏡で試験終了前の摺動面を観察すると、MPC 処理の有無に関わらずライナー摺動面にツールマーク痕が観察された。一方、試験終了後の摺動面を観察すると、未処理 CLPE+E (3w Aging) ライナー表面に、摺動で生じた深い摩耗痕が観察されたのに対し、MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) ライナー表面にそれは観察されなかった。

次に、試験終了後の摺動面を三次元形状測定で評価すると、MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) ライナーの変形

量は、未処理 CLPE+E (3w Aging) ライナーのそれと比較して抑制されていることがわかった。

2) 摩耗粉解析結果

32 mm φ CoCr 骨頭と組み合わせた CLPE+E (3w Aging) および MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) ライナーから発生した摩耗粉を SEM で観察すると、CLPE+E (3w 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摩耗粉が観察された。しかし、MPC 処理 CLPE+E (3w 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 (3w Aging) に比べて少なかった。

32mm φ CoCr 骨頭と組み合わせた CLPE+E (3w Aging) および MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) ライナーに対して、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+E (3w Aging) ライナーに比べて、MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) ライナーの摩耗粉の個数、面積および体積何れも少なく、面積に関しては 1/4、体積に関しては 1/10 の産生量を示した。

32 mm φ CoCr 骨頭と組み合わせた各ライナーから発生した摩耗粉の粒径分布を検討すると、CLPE+E (3w Aging) の粒径分布は、MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) と比べて広く、粒径 3 μm までの摩耗粉が存在した。しかし、MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) の場合には、粒径は小さく、1.6 μm までの摩耗粉が存在していることがわかった。

アスペクト比に関して検討すると、CLPE+E (3w Aging) および MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) の場合も、ほぼ同等の分布を示し、アスペクト比が 3 で極大をとり、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。

次に円環性に関して検討すると、CLPE+E (3w Aging) の場合、0.1~1 までの範囲に分布しており、繊維状から円状までの摩耗粉が存在していることが定量的に明らかになった。MPC 処理 CLPE+E (3w Aging) の場合には、0.2~1 付近の広い範囲に分布していたが、CLPE+E (3w Aging) よりも繊維状のものが少なく、円状のものが多いう傾向を示した。

⑤ 抗感染性の検討

(分担研究者：埜隆夫・宮本比呂志)

1. 穏やかな条件で付着させた場合の細菌付着抑制効果

試験片表面への黄色ブドウ球菌 UOEH6 株および NBRC12732 株の付着を、蛍光顕微鏡 (Syto-9) と走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察すると、どちらの場合でも、未処理 CLPE 試験片では、表面全体に付着している菌が観察された。これはビタミン E 添加 CLPE 表面でも同様であった。一方、MPC 処理した試験片の表面では付着菌のみならず菌の残骸等もほとんど認められなかった。

また、黄色ブドウ球菌 UOEH6 株の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、99%以上低下しており、蛍光顕微鏡観察の結果とよく一致していた。黄色ブドウ球菌 NBRC12732 株の場合でも、97%以上の付着抑制効果が認められた。

2. 激しい振盪下で付着させた場合の細菌付着抑制効果

24 時間の激しい振盪下で強固に付着した菌についても、穏やかに付着させた場合とほぼ同様に、MPC 処理表

面に付着する細菌数が顕著に減少していた。また、どちらの付着条件でも未付着菌の数は、3種の試験片で差はなかった。MPC未処理の試験片では、表面全体に付着している菌が蛍光顕微鏡下で観察されたが、MPC処理された表面ではほとんど認められなかった。また、走査型電子顕微鏡下、MPC未処理表面で平面的に付着した菌の中にバイオフィーム様の三次元的な構造体が散見されたのに対し、MPC処理した試験片表面では、付着菌のみならず菌の残骸等もほとんど認められなかった。

3. MPC処理による細菌バイオフィーム形成抑制効果

バイオフィーム量と相関するクリスタルバイオレット染色量は、未処理およびビタミンE添加CLPEに比べ、MPC処理CLPEでは1/100未満であった。試験片表面の生菌数は、未処理の試験片に比べ、MPC処理した試験片では10分の1(NBRC12732株)～10,000分の1(UOEH6株)に減少していた。表面への菌の付着の程度と逆相関して、MPC未処理表面に付着しなかった浮遊菌数が低下する傾向が見られた。

次に、MPC未処理の試験片では、表面全体に付着している菌が蛍光顕微鏡下で観察されたが、MPC処理された表面ではほとんど認められなかった。また、走査型電子顕微鏡下、MPC未処理表面でバイオフィームの三次元的構造体が随所に観察されたのに対し、MPC処理した試験片表面では、付着菌のみならず菌の残骸等もほとんど認められなかった。

4. MPC処理による抗菌薬の作用増強効果

抗菌薬の作用について検討した。24時間の培養でCLPE表面に形成された

バイオフィームに対して、バンコマイシンを24時間作用させ、試験片表面を観察した結果を図8に示す。未処理CLPE表面のバイオフィームに対して、4-8 µg/mLのバンコマイシン(VCM)は、まったく無効であった。一方、2日間の培養で、MPC処理表面のNBRC12732株の付着菌がやや増大したが、これが8 µg/mLのバンコマイシンによってほぼ完全に除去されていた。UOEH6株は2日間の培養でもMPC処理表面に菌の付着はほとんど認められなかった。

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処理の至適滅菌条件の検索、衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価、摩耗抑制効果の応用検討、抗感染性の検討を行った。

MPC処理の至適滅菌条件の検索では、MPC-CLPE(VE)表面に存在するMPC層は、おのおのの滅菌においてガンマ線、プラズマ、紫外線に暴露されたが、今回のXPS分析、FT-IR分析により検出される化学的な構造の変化は発生しなかったと考えられた。いずれのMPC-CLPE(VE)表面のリン原子濃度もMPCの理論値である5.3 atom%に近い値であり、また、TEM観察においても均一な様子が観察されていることから、滅菌後もMPC層の被覆性は維持されたままと考えられた。ガンマ線滅菌およびGP滅菌はMPC-CLPE(VE)の表面特性に影響を与えないことが示された。さらに、残留ラジカル濃度の評価の結果、ガンマ

線滅菌では透過性の高いガンマ線の照射によって基材内部の PE 分子に励起や電離が起こりラジカルを生じるのに対し、GP 滅菌ではプラズマ発生時に副次的に発生する紫外線や活性化過酸化水素が基材表面に作用するのみであるため、PE 分子に新たなラジカルを発生するに至らないと考えられた。GP 滅菌した MPC-CLPE (VE) 内部に観察されたラジカルは、ビタミン E 添加 PE を架橋処理するのに照射したガンマ線によるものと考えられた。以上の ESR を用いた残留ラジカル濃度測定によって、GP 滅菌を施した MPC-CLPE (VE) は低い残留ラジカル濃度を示すことがわかった。

衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価では、CLPE (VE) とともに、MPC 処理群にて低い摩耗量を示した。MPC 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、MPC 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、MPC 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 MPC 処理群で小さい傾向が見られた。MPC 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、塑性変形の特性に大きな差はないといえる。また、MPC 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、MPC 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ため、本研究で用いた全て材料は、十分な耐衝撃性を備えていると考えられた。

摩耗抑制効果の検討では、まず大径骨頭と組み合わせた場合について検討した。人工股関節の脱臼は、弛み、破損と並ぶ三大合併症であることから、脱臼の阻止の目的で、近年大径骨頭と CLPE を組み合わせた人工股関節が汎用される傾向にある。しかし、一般に骨頭の大径化は摩耗増加の原因となることから、骨溶解と続発する弛みを引き起こす可能性がある。したがって、大径骨頭と組み合わせた際にも摩耗を抑制する新技術が求められている。本研究の股関節シミュレーター試験による、重量摩耗、関節摺動面の観察、摩耗粉の解析の結果により、

MPC 処理 CLPE(VE)ライナーは、大径骨頭と組み合わせた場合においても、26 mm 径骨頭と組み合わせた場合と同等の摩耗抑制効果が発揮されることが明らかとなった。この成果は、今後の実用化を考えた上でも、きわめて重要な知見と考えられる。次に、Load-soak control 試験後のライナーのレーザー顕微鏡観察の結果から、酸化劣化処理はライナー摺動面性状に影響を与えないと考えられた。股関節シミュレーター試験の結果をライナーの重量変化およびレーザー顕微鏡観察像から検討すると、MPC 処理を施したビタミンE添加CLPEに酸化劣化処理を行っても、摩耗抑制効果を発揮することがわかった。これはビタミンE添加CLPE表面に形成されたMPCポリマー層(100~200 nm)は、酸化劣化処理後も変化せず、関節摺動面に水和潤滑機構が働いたためと考えられた。以上の成果により、ビタミンE添加CLPEのMPC処理を行うと、臨床での長期使用による酸化劣化を加速試験で施しても、ライナーの重量減少を顕著に抑制することが確認できた。

抗感染性の検討では、CLPE (VE)表面のMPC処理は、黄色ブドウ球菌の付着を劇的に阻害することがわかった。MPCポリマーが表面にグラフト結合しているCLPE (VE)は、高い親水性および電気的中性の表面を有しており、これらが黄色ブドウ球菌の定着防止に寄与していると推測される。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処理による付着菌の減少は、菌の殺滅によるものではなく、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。また、ビタミンEは、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。このように、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できる。さらに、MPC処理表面にわずかに付着する菌がバンコマイシンで容易に除去されることから、万一感染した場合でも難渋することなく治療できる可能性が示唆された。

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) 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* 31: 100-106, 2014.
- 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) 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* 35(25): 6677-6686, 2014.
- 4) 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* 102(9): 3012-3023, 2014.
 - 5) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Suzuki A: Superior Lubricity in Articular Cartilage and Artificial Hydrogel Cartilage. *Proc IMechE Part J: J Engineering Tribology* 228(10): 1099-1111, 2014.
 - 6) Zhang L, Sawae Y, Yamaguchi T, Murakami T, Yang H: Effect of radiation dose on depth-dependent oxidation and wear of shelf-aged gamma-irradiated ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE). *Tribology International* DOI: 10.1016/j.triboint.2014.12.011, 2014.
 - 7) Shinonaga T, Tsukamoto M, Nagai A, Yamashiata K, Hanawa T, Matsushita N, Xie G, Abe N: Cell spreading on titanium dioxide film formed and modified with aerosol beam and femtosecond laser. *Appl. Surf. Sci.* 288, 649-653, 2014.
 - 8) Hayashi R, Ueno T, Migita S, Tsutsumi Y, Doi H, Ogawa T, Hanawa T, Wakabayashi N: Hydrocarbon Deposition Attenuates Osteoblast Activity on Titanium. *J. Dent. Res.* 93, 698-703, 2014.
 - 9) Nagai A, Suzuki Y, Tsutsumi Y, Nozaki K, Wada N, Katayama K, Hanawa T, Yamashita K: Anodic oxidation of a Co-Ni-Cr-Mo alloy and its inhibitory effect on platelet activation. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 102B: 659-666, 2014.
 - 10) Niinomi M, Nakai M, Hieda J, Cho K, Goto T, Hanawa T: Biofunctional surface layer and its bonding strength in low modulus β -type titanium alloy for biomedical applications. *Mater. Sci. Forum* 783-786: 78-84, 2014.
 - 11) Niinomi M, Nakai M, Hieda J, Cho K, Kasuga T, Hattori T, Goto T, Hanawa T: A review of surface modification of a novel low modulus β -type titanium alloy for biomedical applications. *Int J Surf Sci Eng.* 8: 138-151, 2014.
 - 12) Tsukamoto M, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Eto S, Akiyama T, Yonekura Y, Sonohata M, Mawatari M: Acute and subacute toxicity in vivo of thermal-sprayed silver containing hydroxyapatite coating in rat tibia. *Biomed Res Int* doi: 10.1155/2014/902343, 2014.
 - 13) Takatori Y, Moro T, Ishihara K, Kamogawa M, Oda H, Umeyama T, Kim YT, Ito H, Kyomoto M, Tanaka T, Kawaguchi H, Tanaka S: Clinical and radiographic outcomes of total hip replacement with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liners: Three-year results of a prospective consecutive series. *Mod Rheumatol* 25(2): 286-291, 2015.
 - 14) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Multidirectional wear and impact-to-wear tests of

- phospholipid-polymer-grafted and vitamin E-blended crosslinked polyethylene: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 473(3): 942-951, 2015.
- 15) Ishihara K, Kitagawa T, Inoue Y: Initial cell adhesion on well-defined surface by polymer brush layers with varying chemical structures. *ACS Biomater Sci Engineer* 1(2): 103-109, 2015.
 - 16) Zhang L, Sawae Y, Yamaguchi T, Murakami T, Yang H: Investigation on Oxidation of Shelf-Aged Crosslinked Ultra-High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) and Its Effects on Wear Characteristics. *Tribology Online* 10: 1-10, 2015.
 - 17) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Kawaguchi H, Hashimoto M, Tanka T, Oshima H, Tanaka S: Wear resistance of the biocompatible phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner against larger femoral head. *J Orthopaedic Res*: DOI: 10.1002/jor.22868, 2015.
 - 18) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K: Molecular interaction forces generated during the protein adsorption to well-defined polymer brush surfaces. *Langmuir* 31(10): DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b00351, 2015.
 - 19) Goda T, Ishihara K, Miyahara Y: A critical update on 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymer science. *J Appl Polym Sci* 132(16): DOI: 10.1002/app. 41766, 2015.
 - 20) Murakami T, Sakai N, Yamaguchi T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Suzuki A: Evaluation of a superior lubrication mechanism with biphasic hydrogels for artificial cartilage. *Tribology International* (in press).
 - 21) Ito H, Takatori Y, Moro T, Oshima H, Oka H, Tanaka S: Total hip arthroplasty after rotational acetabular osteotomy. *J Arthroplasty* (in press).
 - 22) Eto S, Miyamoto H, Shobuie T, Noda I, Akiyama T, Tsukamoto M, Ueno M, Someya S, Kawano S, Sonohata M, Mawatari M: Silver oxide-containing hydroxyapatite coating supports osteoblast function and enhances implant anchorage strength in rat femur. *J Orthop Res* (in press).
 - 23) Yarimitsu S, Moro T, Kyomoto M, Watanabe K, Tanaka S, Ishihara K, Murakami T: Influences of dehydration and rehydration on the lubrication properties of phospholipid polymer grafted cross-linked polyethylene. *Proc Inst Mech Eng H* (in press).
 - 24) Watanabe K, Kyomoto M, Saiga K, Taketomi S, Kadono Y, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K, Moro T: Effects of surface modification and bulk geometry on the biotribological behavior of cross-linked polyethylene: Wear testing and finite element analysis. *Biomed Res Int* (in press).
 - 25) Kyomoto M, Shobuie T, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Tanaka S, Miyamoto H, Ishihara K: Prevention of bacterial adherence and biofilm formation on a vitamin E-blended, cross-linked polyethylene surface with a poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) layer. *Acta Biomaterialia* (in press).
 - 26) Yamane S, Kyomoto M, Moro T, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Effects of

- extra-irradiation on surface and bulk properties of PMPC-grafted cross-linked polyethylene. *J Biomed Mater Res A* (in contribution).
- 27) Niiinomi M, Nakai M, Hieda J, Cho K, Kasuga T, Hattori T, Goto T, Hanawa T: Enhancing biocompatibility of low modulus beta-type titanium alloy through bioactive ceramic and bio-polymer surface modification. *IJSURFSE* (in contribution).
- 28) 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. *日本臨床床バイオメカニクス学会誌* 35: 219-225, 2014.
- 29) 塙隆夫: 生体材料としてのチタン. *J. Bio-Integ.* 4: 135-142, 2014.
- 2.学会発表
- ① 国内学会
- 1) 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耐摩耗性の向上. 第53回日本生体医工学会大会. 仙台, 6.24-26, 2014.
- 2) 石原一彦: 細胞工学を拓くポリマーソフトマテリアル. 高分子同友会講演会. 東京, 9.9, 2014.
- 3) 石原一彦: 生体親和性ポリマーマテリアルの創出と医療デバイスへの実装. バイオインダストリー協会「未来へのバイオ技術」講演会. 東京, 9.10, 2014.
- 4) 福原佑介, 塙隆夫, 堤祐介, 陳鵬, 土居壽, 蘆田茉希, 井上祐貴, 石原一彦: MPC ポリマーの電着がチタン表面の血小板粘着に及ぼす効果. 日本金属学会 2014 年秋期 (第155回) 講演大会. 愛知, 9.24-26, 2014.
- 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 田中栄, 鴨川盛秀, 織田弘美, 金潤沢, 梅山剛成, 伊藤英也, 田中健之, 川口浩, 中村耕三: 「パネルディスクッション」⑨ 基礎研究から見た理想的な THA インプラント、術式」 MPC ポリマーのナノ表面処理を施したポリエチレンライナーを用いた人工股関節の成績. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島, 10.10-11, 2014.
- 6) 張磊, 澤江義則, 山口哲生, 森田健敬, 村上輝夫: 架橋ポリエチレンの酸化劣化と摩耗への影響. トライボロジー会議 2014 秋, 盛岡, 11.5-8, 2014.
- 7) 茂呂徹: ランチョンセミナー 「MPC ポリマー処理技術を応用した人工股関節の実用化研究と臨床成績」. 第36回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 東京, 11.17-18, 2014.
- 8) 京本政之, 山根史帆里, 渡辺健一, 茂呂徹, 田中栄, 石原一彦: リン脂質ポリマー処理と抗酸化剤添加による次世代人工股関節ライナーの創出. 第36回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11.17-18, 2014.
- 9) 山根史帆里, 京本政之, 渡辺健一, 茂呂徹, 田中栄, 石原一彦: ガスプラズマ滅菌による PMPC 処理架橋ポリエチレンの特性への効果. 第36回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11.17-18, 2014.
- 10) 渡辺健一, 京本政之, 石水敬大, 山下満好, 山根史帆里, 田中栄, 茂呂徹: 異常摩耗を抑制する低温浸炭処理 Co-Cr-Mo 合金の創製. 第36回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11.17-18, 2014.
- 11) 西坂武, 堤祐介, 陳鵬, 蘆田茉希, 土居壽, 塙隆夫: チタン合金構成

- 元素の生体成分反応性. 第36回日本バイオマテリアル学会. 東京, 11.17-18, 2014.
- 12) 福原佑介, 井上祐貴, 石原一彦, 堤祐介, 陳鵬, 永井亜希子, 埴隆夫: MPC ポリマー電着固定によるチタン表面の生体機能化. 第36回日本バイオマテリアル学会. 東京, 11.17-18, 2014.
 - 13) 趙昌熙, 村上輝夫, 澤江義則: 加工痕の弾性回復が人工関節用ポリエチレンの摩耗に及ぼす影響. 第41回日本臨床バイオメカニクス学会. 奈良, 11.21-22, 2014.
 - 14) 渡辺健一, 京本政之, 山根史帆里, 田中栄, 石原一彦, 茂呂徹: PMPC 処理を施したビタミンE 添加架橋ポリエチレンの摩耗特性. 第41回日本臨床バイオメカニクス学会. 奈良, 11.21-22, 2014.
 - 15) 埴隆夫: 合金開発および表面改質による金属材料の生体機能化. 第10回医歯工融合セミナー. つくば, 12.17, 2014.
 - 16) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 渡辺健一, 山根史帆里, 大嶋浩文, 毛利 貫人, 田中健之, 田中栄: MPC 処理を施した人工股関節の開発と臨床成績. 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2015. 東京, 1.22, 2015.
 - 17) 埴隆夫: 医療用金属材料の表面改質. 第89回金属のアノード酸化皮膜の機能化部会. 東京, 1.30, 2015.
 - 18) 茂呂徹, 高取吉雄, 織田弘美, 金潤澤, 梅山剛成, 川口浩, 伊藤英也, 田中健之, 大嶋浩文, 中村耕三, 田中栄: 生体親和性 MPC ポリマー処理架橋ポリエチレンライナーを用いた人工股関節: 手術後5年の臨床成績. 第45回日本人工関節学会. 福岡, 2.27-28, 2015.
 - 19) 渡辺健一, 京本政之, 山根史帆里, 田中栄, 石原一彦, 茂呂徹: PMPC 処理を施したビタミンE 添加架橋ポリエチレンの耐衝撃摩耗特性. 第45回日本人工関節学会. 福岡, 2.27-28, 2015.
 - 20) 上原周一郎, 鎗光清道, 茂呂徹, 京本政之, 渡辺健一, 田中栄, 石原一彦, 村上輝夫: リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性. 第35回バイオトライボロジシンポジウム. 福岡, 3.14, 2015.
 - 21) 中嶋和弘, 澤江義則, 工藤奨, 村上輝夫: 摩擦環境下における蛋白質吸着膜の形成過程メカニズム. 第35回バイオトライボロジシンポジウム. 福岡, 3.14, 2015.
 - 22) Zhang L, Sawae Y, Yamaguchi T, Murakami T, Yamaguchi T: Microstructure Modifications Induced by Post-irradiation Oxidation in Shelf-aged Crosslinked Ultra-high Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE). 第35回バイオトライボロジシンポジウム. 福岡, 3.14, 2015.
- ② 国際学会
- 1) Zhang L, Sawae Y, Yamaguchi T, Murakami T, Yang H: Effect of radiation dose on depth-dependent oxidation and wear of gamma-irradiated ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE). 2nd International Conference on BioTribology. Toronto, Canada, 5.11-14, 2014.
 - 2) Nakashima K, Sawae Y, Kudo S, Murakami T: Quantitative evaluation of absorbed protein film affecting tribological property of joint prosthesis materials. 2nd International Conference on

- BioTribology. Toronto, Canada, 5.11-14, 2014.
- 3) D Necas, Sawae Y, Yarimitsu S, Nakashima K, M Vrbka, M Hartl, Murakami T: Protein adsorbed film formation and frictional characteristics of CoCrMo-on-UHMWPE sliding pair in reciprocating sliding test. 2nd International Conference on BioTribology. Toronto, Canada, 5.11-14, 2014.
 - 4) Ishihara K, Inoue Y: Bioinspired fabrication of artificial cell membrane with phospholipid polymer and biomolecules for nanomedicine molecular science. The 2nd Japan-China Symposium on Nanomedicine. Hiroshima, Japan, 5.16-17, 2014.
 - 5) Ishihara K: Design of biocompatible polymeric materials inspired from cell membrane surface and their application for medical devices. National Cheng Kung University Seminar. Tainan, Taiwan, 5.18-20, 2014.
 - 6) Ishihara K, Oda H: Functionalization of extremely biocompatible phospholipid polymers. 2014 Gordon Research Conference on Bioinspired Materials. Newry, USA, 6.22-28, 2014.
 - 7) Nakashima K, Sawae Y, Kudo S, Murakami T: Protein adsorption behavior on hydrophilic surface for joint prosthesis under rubbing condition. 7th World Congress of Biomechanics. Boston, USA, 7.6-11, 2014.
 - 8) Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Ishihara K, Kamogawa M, Oda H, Umeyama T, Kim J, Ito H, Kyomoto M, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S: Clinical results of PMPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners. 2014 International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Pan Pacific Congress. Kona, USA, 7.16-19, 2014.
 - 9) Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Ishihara K, Kamogawa M, Kyomoto M, Hashimoto M, Oshima H, Tanaka S: Effect of larger femoral head on the wear-resistance of the biocompatible PMPC-grafted highly cross-linked polyethylene liner. 2014 International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Pan Pacific Congress. Kona, USA, 7.16-19, 2014.
 - 10) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Bio-inspired technologies with PMPC-grafting and vitamin E-blending make life-long durability of orthopedic bearings. 2014 International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Pan Pacific Congress. Kona, USA, 7.16-19, 2014.
 - 11) Yarimitsu S, Moro T, Kyomoto M, Oshima H, Tanaka S, Ishihara K, Murakami T: Influence of rehydration on lubrication property of phospholipid polymer grafted cross-linked polyethylene. The 15th International Union of Materials Research Societies (IUMRS)-International Conference in Asia (IUMRS-ICA) 2014. Fukuoka, Japan, 8.24-30, 2014.
 - 12) Zhang L, Sawae Y, Yamaguchi T, Murakami T, Yang H: Effect of Oxidation on the Mechanical and Wear Properties of Gamma-irradiated Ultra-high Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE). IUMRS-ICA2014, Fukuoka, Japan, 8.24-30, 2014.
 - 13) Nakashima K, Sawae Y, Murakami T: Tribological property of ultra-high

- molecular weight polyethylene infused with Vitamin E by supercritical impregnation method. IUMRS-ICA2014, Fukuoka, Japan, 8.24-30, 2014.
- 14) Ishihara K: Bioinspired polymer for biomedical application. Massachusetts General Hospital and The University of Tokyo Joint Symposium 2014. Boston, USA, 9.22-24, 2014.
 - 15) Yamane S, Kyomoto M, Watanabe K, Moro T, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Effects of gas plasma sterilization on wear resistance performance of PMPC-grafted cross-linked PE. 27th Annual Congress ISTA 2014. Kyoto, Japan, 9.24-27, 2014.
 - 16) Watanabe K, Kyomoto M, Yamane S, Ishihara K, Takatori Y, Tanaka S, Moro T: Impact-to-wear resistance of PMPC-grafted hydrated bearing surfaces determined using a pin-on-disk tester. 27th Annual Congress ISTA 2014. Kyoto, Japan, 9.24-27, 2014.
 - 17) Watanabe K, Kyomoto M, Yamane S, Ishihara K, Takatori Y, Tanaka S, Moro T: Tribological evaluation of PMPC-grafted hydrated bearing surface using multidirectional pin-on-disk tester. 27th Annual Congress ISTA 2014. Kyoto, Japan, 9.24-27, 2014.
 - 18) Ishihara K: Nanomedicine molecular science using phospholipid polymer biomaterials. JSPA A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine. Tokyo, Japan, 10.8-9, 2014.
 - 19) Hanawa T: Electrochemical surface modification of titanium. Joint Symposium between Chulalongkorn University and IBB/TMDU on Biomedical Materials and Engineering. Bangkok, Thai, 10.27, 2014.
 - 20) Fukuhara Y, Inoue Y, Tsutsumi Y, Chen P, Ishihara K, Hanawa T: Electrodeposition of phospholipid polymer to titanium to improve the platelet adhesion. The 7th International Symposium on Surface Science(ISSS). Shimane, Japan, 11.2-6, 2014.
 - 21) Hanawa T: Biofunctionalization of titanium with electrodeposition of biofunctional polymers. Project CNPq-JST – 3rd Project Meeting, Iguassu Falls, Brazil, 11.3, 2014.
 - 22) Niizeki N, Tsutsumi Y, Chen P, Ashida M, Doi H, Noda K, Hanawa T: Development of antibacterial titanium surface by simple electrochemical treatment. The 5th International Symposium on Advanced Materials Development and Integration of Novel Structured Metallic and Inorganic Materials (AMDI-5). Tokyo, Japan, 11.19, 2014.
 - 23) Tanaka Y, Tsutsumi Y, Chen P, Ashida M, Doi H, Shimojo M, Hanawa T: Real-time analysis of protein adsorption behavior on metals by electrochemical impedance spectroscopy. The 5th International Symposium on Advanced Materials Development and Integration of Novel Structured Metallic and Inorganic Materials (AMDI-5). Tokyo, Japan, 11.19, 2014.
 - 24) Ishihara K: Nanomedicine Molecular Science based on the Phospholipid Polymer Biomaterials. International Polymer Conference (IPC) 2014. Tokyo, Japan, 12.2-5, 2014.
 - 25) Hanawa T: Development of new materials meeting clinical demand. BK21 Plus-Invited International