

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24～26年度 総合研究報告書

第1分冊 (1 / 2)

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.	MPC 処理の至適条件の検索	43
	中村耕三・石原一彦・京本政之	
2.	多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討	77
	田中栄・村上輝夫・山根史帆里	
3.	摩耗抑制効果（耐久性）の応用検討	103
	茂呂徹・馬淵昭彦・田中健之・橋本雅美	
4.	抗感染性の検討	127
	埴隆夫・宮本比呂志	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	147
IV.	研究成果の刊行物・別刷	151

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、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、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、機械特性と物理特性から評価し CLPE のレジジン・至適ビタミン E 添加量・至適架橋照射線量を確立した。また、MPC 処理における溶液濃度、処理時間、紫外線強度の至適条件を確立した。また、抗酸化特性を評価するとともに、至適な滅菌条件を確立した。

多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討では、ASTM F732-00 規格、F2025-06 規格を参考に、pin-on-disk 型摩耗試験装置を用い、多方向摺動試験および衝撃-摩耗試験を行い、重量変化、形状変化などから、MPC 処理によってビタミン E 添加 CLPE の摺動面の潤滑機構が改善し、多方向摩耗に対する抑制効果および衝撃耐久性が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、ISO 規格 14242-3 に準じて股関節シミュレーター試験を行い、重量変化測定、摺動面解析、摩耗粉解析などにより、MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE の耐摩耗特性を評価した。この結果、大径骨頭と組み合わせた場合、臨床での長期使用に伴う酸化劣化を加速試験で模擬した場合のいずれの条件においても、顕著な摩耗抑制効果がみられることを明らかにした。

抗感染性の検討では、表面の親水性と電荷が、MPC 処理により改善することを明らかにした。また、細菌付着モデルを用いて検討し、菌種に関わらず細菌付着が顕著に抑制されること、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、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、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。この課題の解決のため、申請者らが研究開発した「2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) によるナノメートル単位の表面処理技術」と、医療材料分野における最新の知見である「抗酸化剤添加 CLPE」と融合させた「独創的な人工股関節」を創案した。

を取り入れ、

MPC ポリマーは研究分担者の石原らが開発した日本発の高分子材料である。申請者らは、厚生労働科学研究費補助金を通じて研究を進め、生体親和性と潤滑特性に優れた MPC ポリマーを、人工股関節の関節摺動面を構成する架橋ポリエチレン (CLPE) 表面にナノメートル単位 (厚さ 100~200 nm) で光学的にグラ

フト重合する技術を創出した。そして、MPC 処理により弛みの原因となる CLPE の摩耗が顕著に抑制されること、MPC の微小粉が骨吸収を誘導しないこと、すなわち、弛みを阻止することが期待出来る画期的な新技術であることを明らかにした。平成 18 年には PMDA との事前面談と対面助言を受けて治験を実施し、23 年に「従来品の表面に MPC 処理した人工股関節」は薬事承認を得た。この人工股関節はすでに国内で 2 万件以上が臨床使用されている。

関節摺動面表面の MPC 処理により、摺動面材料の摩耗による弛みが解決されつつある一方で、近年、体内で酸化劣化した CLPE の破損や層状剥離に起因する異常摩耗という新たな合併症の存在が明らかとなった。このため、次世代の摺動面材料としてビタミン E などの抗酸化剤を添加した CLPE の研究が国内外で始まっているが、抗酸化剤により従来の  $\gamma$

線照射では現行品と同等の架橋効果（摩耗抑制効果）を得られないなどの技術的な課題のため、一部を除いて実用化には至っていない。そこで、MPC 処理技術との融合に、この課題の解決策を見いだした。また、脱臼の制御には骨頭の大径化が考えられるが、この場合には対向する CLPE の菲薄化により、異常摩耗や破損への対向という課題が生じてくる。この課題についても、衝撃耐久性や耐摩耗性を有する MPC 処理による解決が期待出来る。さらに、細胞の接着を抑制するという知見から MPC 処理表面の細菌の付着を抑制する効果（感染抑制効果）が期待できる。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。

24～26 年度の 3 カ年にわたる本研究では、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ため、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 4 項目の検討を行った。

## B. 研究方法

### ① MPC 処理の至適条件の検索

#### 1. 至適ビタミン E 添加量・至適架橋照射線量の検討（平成 24 年度）

0.05 および 0.1 mass% のビタミン E を添加した PE に対して 25～150 kGy のガンマ線照射による架橋処理を行い、得られたビタミン E 添加 CLPE（CLPE（VE））の物理特性（密度、架橋密度）および機械的特性（引張り特性、衝撃特性、クリープ変形性、硬さ）について評価した。

#### 2. 抗酸化剤添加 CLPE への至適 MPC 処理条件の検討（平成 24 年度）

CLPE（VE）の MPC による表面処理について、溶液濃度、UV 処理時間、UV 照射強度を変化させてサンプルを作成し、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、透過型電子顕微鏡（TEM）観察により評価した。

#### 3. 酸化誘導時間測定（平成 25 年度）

化学的な安定性を評価するため、未処理/MPC 処理 CLPE、未処理/MPC 処理 CLPE（VE）の 4 種類の試験片の酸化誘導時間を、ASTM D3895-07 規格に従って示差走査熱量計（DSC）を用いて測定した。

#### 4. 加速試験による酸化劣化測定（平成 25 年度）

臨床での長期使用による酸化劣化が MPC 処理に与える影響を検討するため、未処理/MPC 処理 CLPE、未処理/MPC 処理 CLPE（VE）の 4 種類の試験片について ASTM F2003-00 に準じ、酸化加速試験（室温の 5～10

年保存相当)を行い、FT-IR 分析にて相対的な酸化度を評価した。

## 5. 至適滅菌条件の検討 (平成 26 年度)

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、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 処理した 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 処理 CLPE (VE) について、XPS 分析、FT-IR 分析を行い、材料表面の元素状態および官能基振動を評価した。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 処理 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)。MPC 処理 CLPE (VE) 表面の MPC 層について、TEM を用いて断面観察した。

### 2) 残留ラジカル濃度の評価

人工股関節の長期安定性のために

は、CLPE 基材に残存するフリーラジカルが引き起こす酸化劣化と続発するインプラントの破損を抑制することが重要である。そこで、1)と同様の 3 種類のサンプルを作成し、基材に含まれるフリーラジカル濃度を電子スピン共鳴 (ESR) 分析により測定した。

## ② 多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討

### 1. 多方向摺動試験による耐摩耗特性の評価 (平成 24~25 年度)

ASTM F732-00 規格、F2025-06 規格を参考に、pin-on-disk 型摩耗試験装置を用い、多方向摺動試験 (股関節における通常歩行時に生じる摩擦動作を想定した試験) を行った。Disk 型試験片には、厚さ 3、6 mm の未処理 CLPE、MPC 処理 CLPE、未処理 CLPE (VE) および MPC 処理 CLPE (VE) を用いた。対向する Pin 型試験片には、コバルトクロム (CoCr) 合金を用いた。Disk 型試験片は、スクリーホールを模擬した直径 8 mm の貫通孔を有するチタン合金製ジグと組み合わせて試験機に設置した。多方向摺動試験は、37℃のウシ血清中にて行った。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。併せて、Load-soak control を用い、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。また、非接触式超精密表面性状測定機を用い、disk 型試験片の摺動面および背面の最大変位および変形体積を、摩耗試験の動作

範囲外を基準面として、それぞれ計測した。

## 2. 衝撃-摩耗試験による耐摩耗特性の評価（平成 25～26 年度）

ASTM F732-00、F2025-06 を参考に、pin-on-disk 型摩耗試験装置を用いて、衝撃と摺動を伴う過酷な摩擦試験を行った。Disk 型試験片には、厚さ 3、6 mm の未処理/MPC 処理 CLPE、未処理/MPC 処理を用いた。対向する Pin 型試験片には、CoCr 合金を用いた。Disk 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した。最大荷重は 150 N とし、摺動距離 10 mm、摺動速度 1 Hz の条件で 200 万サイクルまで試験を行った。5 万、20 万、50 万、100 万および 200 万サイクル終了時に潤滑液の交換を行うと同時に、Disk 型試験片の洗浄、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。Load-soak control 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、レーザー顕微鏡 (LSM) 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

#### 1. 通常骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果の検討（平成 24 年度）

耐摩耗性評価試験は、股関節シミュレーターを用いて行った。骨頭には市販品の CoCr 合金骨頭（径 26 mm）を、白蓋コンポーネント（ライナー）は未処理/MPC 処理 CLPE および未処理/MPC 処理 CLPE (VE) を用いた。試験条件は ISO 14242-3 に準じ、潤滑液には 25%牛血清を用い、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、1000 万サイクル (10～15 年分の歩行不可に相当) の摩耗試験を行った。Load-soak control で計測した含水量で補正して、摩耗量を評価した。試験終了後のライナーの摺動表面観察を LSM、三次元測定器で行った。また、試験前後の骨頭について、表面粗さ測定、表面観察を行った。さらに、摩耗粉を抽出し、走査型電子顕微鏡 (SEM) による観察、摩耗粉の形状や粒径分布の評価を行った。

#### 2. 大径骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果の検討（平成 25～26 年度）

近年、人工股関節の安定性を高める目的で大径骨頭が国内外で汎用される傾向があることから、径 32 mm のコバルトクロム合金骨頭を用いて股関節シミュレーター試験を行い、大径骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果を検討した。ライナーは未処理/MPC 処理 CLPE および未処理/MPC 処理 CLPE (VE) の 4 種類を用い、③-1.の

試験条件で 1000 万サイクルの試験を行った。試験後のライナーについて LSM で摺動面観察を行うとともに、シミュレーター潤滑液から摩耗粉を抽出し、SEM による観察、摩耗粉の形状や粒径分布の評価を行った。

### 3. 酸化劣化処理を施した際の摩耗抑制効果の検討（平成 25～26 年度）

CLPE ライナーを患者の体内で長期間使用すると酸化が生じ、劣化することが問題となっている。そこで本細目では、ASTM F2003-00 に準じ、酸化加速処理（室温の 5～10 年保存相当）を施したライナーを用い、酸化劣化環境下における MPC 処理 CLPE（VE）の耐摩耗特性を評価した。径 32 mm のコバルトクロム合金骨頭を用いて股関節シミュレーター試験を行い、大径骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果を検討した。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/MPC 処理ビタミン E 添加 CLPE（CLPE+E（Aging）/MPC 処理 CLPE+E（Aging））の 4 種類を用い、③-1.の試験条件で 1000 万サイクルの試験を行った。試験後のライナーについて LSM で摺動面観察を行うとともに、シミュレーター潤滑液から摩耗粉を抽出し、SEM による観察、摩耗粉の形状や粒径分布の評価を行った。

#### ④ 抗感染性の検討

##### 1. タンパク質吸着抑制効果の検討（平成 24～25 年度）

生体内においては、インプラント表

面にまずタンパク質が吸着し、この吸着層に細菌が接着する。このため、タンパク質吸着に影響を与える材料表面の親水性と表面電荷を評価することは極めて重要である。そこで本研究細目では、MPC 処理 CLPE（VE）の水による静的なぬれ性（静的表面接触角）と表面ゼータ電位について評価を行った。また、MPC 処理 CLPE（VE）表面への蛋白質吸着量を、ビシンコン酸（BCA）Protein Assay 試薬を用いて測定し、吸着抑制効果を評価した。

##### 2. 金属表面への細菌付着抑制効果の検討（平成 24 年度）

人工関節表面に細菌が付着すると、コロニー形成を経てバイオフィームが形成される。バイオフィーム内の細菌は抗菌薬や宿主の免疫反応から保護される。したがって、一度感染を生じると保存的に治療することは難しく、人工関節の抜去・再置換が必要となることが多い。本研究項目の目的は、MPC 処理 CLPE（VE）表面の細菌付着抑制効果を検討することである。そこで本細目では、次年度以降の検討に備え、人工股関節を構成する主要金属材料であり、かつ先行研究で既に表面処理方法を確立している純チタンを用い、in vivo 細菌付着モデルの実験系を確立した。純チタンの円板試験片を作製し、表面に MPC 処理を施した。具体的には、既に実用化されている MPC 処理医療デバイスに準じ、MPC ポリマー溶液に試験片を浸漬し、その表面に MPC ポリマーを吸着させた



(dip coating)。MPC 処理/未処理の試験片を24穴培養プレート内に配置し、バイオフィーム形成黄色ブドウ球菌を接種した。培地には、リン酸緩衝食塩水 (PBS) あるいはウシ胎仔血清 (FBS) を用いた。37℃にて1時間静置培養を行った後、試験片を回収し、付着生菌数測定、蛍光顕微鏡・走査型電子顕微鏡 (SEM) による観察を行った。

### 3. 細菌付着抑制効果の検討 (平成 25 ~26 年度)

④-2.で確立した *in vivo* 細菌付着モデルを用い、MPC 処理 CLPE (VE) 表面への細菌付着抑制効果を検討した。試験片は、CLPE、CLPE (VE)、MPC 処理 CLPE (VE) の3種類を用意した。試験片表面を MPC ポリマーで処理した。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* の臨床分離株で、メチシリン耐性

(MRSA) の UEOH-6 株およびメチシリン感受性 (MSSA) の NBRC12732 株を、それぞれ使用した。静置下に37℃で1時間インキュベートした後、試験片表面に残存した菌について、付着生菌数測定、蛍光顕微鏡観察、SEM 観察を行って評価した。また、強固に付着した菌を観察するために37℃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。

### 4. 細菌バイオフィーム形成抑制効果の検討 (平成 26 年度)

MPC 処理 CLPE (VE) 表面の細菌バイオフィームの抑制効果と、抗菌薬の作用増強効果について検討した。人工関節感染の原因となる黄色ブドウ球菌について、由来の異なる2株で実施した。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 ( $3 \times 10^6$  cells/mL) の 0.5 mL を CLPE 試験片上に接種して、37℃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。未処理 CLPE、CLPE (VE) および MPC 処理 CLPE (VE) 試験片表面に残存した菌について、(1) クリスタルバイオレット (CV) 染色をおこないバイオフィーム量を定量した。また、(2) Syto-9 で染色したのち蛍光顕微鏡で全体の俯瞰的な観察、(3) 走査型電子顕微鏡で詳細な観察、をそれぞれおこなうとともに、(4) 生菌数を測定した。さらに、(5) 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。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者は存在せず、また、動物実験は行わなかった。

### C. 研究結果

#### ① MPC 処理の至適条件の検索

#### 1. 至適ビタミン E 添加量・至適架橋照射線量の検討 (平成 24 年度)

##### 1) 物理的特性の評価

まず密度を測定すると、ガンマ線照射線量が増加するにともなって、密度は増加した。また、GUR1020E レジンによる CLPE の密度は、GUR1050E レジンのそれに比べ、いずれのガンマ線照射量においても、高い値を示した。次に、架橋密度測定を行うと、ガンマ線照射線量が増加するにともなって、いずれの分子量の PE の架橋密度は増加した。また、GUR1050E レジンによる CLPE の架橋密度は、GUR1020E レジンのそれに比べ、いずれのガンマ線照射量においても高い値を示した。150 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲では、いずれのレジンによる CLPE も、ISO や ASTM などの国際規格が要求する値を満たしていた。

## 2) 機械的特性の評価

ガンマ線照射線量が増加するにともなって、いずれの分子量の PE の引張り降伏強度も徐々に増加したのに対し、引張り破断強度、引張り破断伸び、アイゾット衝撃強度は徐々に減少した。いずれの計測においても GUR1020E レジンによる CLPE の特性は、GUR1050E レジンのそれに比べ、優位であった。クリープ変形、デュロメータ硬さについては、150 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲においては、いずれの分子量の PE においても、ほとんど変化しなかった。150 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲では、いずれのレジンによる CLPE も、ISO や ASTM などの国際規格が要求する値を満たしていた。

## 2. 抗酸化剤添加 CLPE への至適 MPC 処理条件の検討 (平成 24 年度)

### 1) モノマー溶液濃度

MPC 処理 CLPE (VE) の XPS パターンには、403、134 eV に-N+ (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、リン酸に帰属されるピークが認められた。FT-IR スペクトルには、970、1080、1240 cm<sup>-1</sup> にリン酸基に帰属されるピークが認められた。いずれのスペクトルにおいても、MPC モノマー水溶液濃度が増加するに伴い、ピークの強度は増加した。断面 TEM 観察では、ビタミン E 添加架橋ポリエチレンの表面に種々の厚さの MPC ポリマー層の形成が認められた。

### 2) 処理時間

UV 照射時間の増加とともに N・P の表面原子濃度、リン酸指数は増加し、水による静的接触角は低下した。断面 TEM 観察では、45 分以上の MPC 処理 CLPE (VE) 表面には、厚さ 100~200 nm の MPC 層が観察された。照射時間が 23 分以下の CLPE (VE) 表面は、MPC 層の被覆は部分的であった。覆っている MPC 層の厚さは 100~200 nm であった。

### 3) 照射強度

照射強度が 1.5 mW/cm<sup>2</sup> 以上になると、リン酸指数、水の静的接触角は一定の値を示し、TEM 観察でも 100~200 nm の MPC 層が認められた。XPS 分析では、0~5.0 mW/cm<sup>2</sup> の範囲では、UV 照射強度の増加とともに N、P 原子濃度は増加した。UV 照射強度が 5.0 mW/cm<sup>2</sup> において表面原子濃度は理論的な MPC のそれと同様の値となった。

### 3. 酸化誘導時間測定（平成 25 年度）

未処理/MPC 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/MPC 処理 CLPE (VE) 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、 $7.8 \pm 0.6$  分と、顕著に延長していた。また、CLPE (VE) を基材とする群、非添加 CLPE 群のいずれにおいても、MPC 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。

### 4. 加速試験による酸化劣化測定（平成 25 年度）

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、CLPE (VE) 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。CLPE (VE) を基材とする群（未処理、MPC 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、MPC 処理）のそれらは  $0.8 \pm 0.1$  および  $0.8 \pm 0.0$  であった。CLPE (VE) を基材とする群、非添加 CLPE 群のいずれにおいても、MPC 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。

### 5. 至適滅菌条件の検討（平成 26 年度）

#### 1) 表面特性の評価

準備したいずれの PMPC 処理 CLPE

(VE) の XPS スペクトル (C1s, O1s, N1s, P2p 軌道) に明確な違いは観察されなかった。スペクトルより得られた MPC 処理 CLPE (VE) 表面のリン原子濃度は、未滅菌群、ガンマ線滅菌群、GP 滅菌群の各間に有意な差は認められず、いずれも約 5.2 atom% であった。いずれの群の FT-IR スペクトルにも  $1720 \text{ cm}^{-1}$  付近に PMPC のカルボニル基由来のピーク、1240、1080、および  $970 \text{ cm}^{-1}$  付近に PMPC 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も約 1.2 であり、群間に有意な差は認められなかった。断面 TEM イメージにおいて、いずれの MPC 処理 CLPE (VE) 表面も約 100~150 nm の MPC 層で被覆されている様子が観察された。

#### 2) 残留ラジカル濃度の評価

未滅菌および GP 滅菌後はアルコキシ/ペロキシ/ポリエニルラジカルが存在し、ガンマ線滅菌後にはアシル/アルキルラジカルが主に存在することがわかった。ガンマ線滅菌群の残留ラジカル濃度は未滅菌群のそれと比較して約 100 倍の高値を示した。GP 滅菌群と未滅菌群との間に有意な差は認められなかった。

### ② 多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討

#### 1. 多方向摺動試験による耐摩耗特性の評価（平成 24~25 年度）

未処理 CLPE、MPC 処理 CLPE、未処理 CLPE (VE) および MPC 処理 CLPE (VE) の摩耗量は、いずれの試験片に

においても、試験サイクル数の増加とともにその線形に増加した。100万サイクルの試験後の摩耗量は、3および6mmの試験片ともに、MPC処理CLPE(VE)は未処理CLPE(VE)に比べて有意に低い値を示した。試験片の摺動表面では、未処理CLPE(VE)、MPC処理CLPE(VE)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3mmの試験片において顕著であった。次に、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3mmの試験片において顕著であった。また、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3mmの試験片において、MPC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MPC処理群の間に有意な差は認められなかった。MPC処理群、未処理群ともに、厚さ3mm

の試験片の体積変化は、厚さ6mmのその20倍以上であった。

## 2. 衝撃-摩耗試験による耐摩耗特性の評価 (平成25~26年度)

重量変化から摩耗量を検討すると、CLPE群、CLPE(VE)群ともに、MPC処理群にて低い摩耗量を示した。MPC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。未処理群、MPC処理群ともに、厚さ6mmのdiskの方が、厚さ3mmのものに比べて摩耗量が多い傾向が見られた。摺動面の体積摩耗は、未処理群、MPC処理群ともに、6mmの方が有意に少なかった。背面の体積変化においても同様に、6mmのdiskの方が3mmのものよりも有意に少なかった。摺動面の体積摩耗および背面の体積変化に関して、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。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。円状痕は3mmのdiskにおいて、より顕著であった。摺動表面衝撃部および背面ホール部をLSM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、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 MPC 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、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。

### ③ 摩耗抑制効果（耐久性）の応用検討

#### 1. 通常骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果の検討（平成 24 年度）

Load-soak control を用いて求めた試験終了時の含水量は、3 種類のライナー間で差が見られず、MPC 処理の有無、ビタミン E 添加の有無は含水量に影響を与えないことが明らかとなった。次に、3 種類のライナーの摩耗量を評価すると、未処理の CLPE ではサイクル数が増加するにしたがって摩耗量が増加し、1000 万サイクルの試験終了時に 49.3 mg の摩耗量を示した。一方、MPC 処理 CLPE ではこのような摩耗量増加が見られず、終了時に 7.0 mg の重量増加を示した。この傾向は MPC 処理 CLPE (VE) ライナーでも同様に見られ、試験終了時に 1.4 mg

の重量増加を示した。ライナーの摺動表面を LSM で観察すると、試験前に全てのライナー摺動表面には、全域に機械加工によるマシンマークが見られたが、試験後の未処理 CLPE では、マシンマークは完全に消失していた。一方、MPC 処理 CLPE、MPC 処理 CLPE (VE) ではマシンマークの残存が確認された。次に、3 次元形状測定を行うと、未処理 CLPE では顕著な摩耗が見られたが、MPC 処理 CLPE、MPC 処理 CLPE (VE) ではほとんど摩耗が見られなかった。また、金属骨頭表面の解析では、試験前後における骨頭の表面粗さ、表面性状に有意な変化はみられなかった。摩耗粉の解析では、MPC 処理 CLPE、MPC 処理 CLPE (VE) 摩耗粉数は未処理 CLPE と比較して 90% 以上減少していたが、ビタミン E 添加の有無で有意な差はみられなかった。また、MPC 処理 CLPE、MPC 処理 CLPE (VE) の 2 群間の比較では、摩耗粉の形状に有意差がみられなかった。粒径についても  $1\mu\text{m}$  以下の摩耗粉が大多数を占めており、分布に差は見られなかった。

#### 2. 大径骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果の検討（平成 25～26 年度）

Load-soak control を用いた含水量を評価すると、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が、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、摩耗量を計測すると、未処理 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、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なかった。その後重量は減少したが、33.7 mg の摩耗量に収まった。未処理 CLPE (VE) では、CLPE に比べて摩耗量は減少したが、MPC 処理 CLPE よりも摩耗量は多く、49.7 mg の摩耗量であった。MPC 処理 CLPE (VE) では、最も摩耗率が低く、24.8 mg の摩耗量であった。試験終了後の摺動面を LSM で観察すると未処理群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 処理群にそれは観察されなかった。摩耗粉の面積、体積を比較すると、CLPE および CLPE (VE) ライナーの MPC 処理によって面積および体積は減少することから、摩耗粉産生量が減少していることがわかった。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 (VE) の場合も、粒径 6  $\mu\text{m}$  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。

### 3. 酸化劣化処理を施した際の摩耗抑制効果の検討 (平成 25~26 年度)

Load-soak control を用いて計測した含水量で補正し、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は増加し、45 mg の摩耗量を、4.5 mg/100 万サイクル

(Mc) の摩耗率を示した。一方、MPC 処理 CLPE+E (Aging) では 50 万回まではこのような重量減少が見られず、その後、試験サイクルの増加にしたがい摩耗量は増加し、26.5 mg の摩耗量を、2.65 mg/Mc の摩耗率を示した。よって、酸化劣化処理を行っても MPC 処理による CLPE ライナーの摩耗率は約半分であることから、ビタミン E 添加による抗酸化の効果が発揮され、高い耐摩耗性を維持していることが明らかとなった。またこの摩耗率は、酸化劣化を行わない場合の 2 mg/Mc とほぼ同等であることがわかった。シミュレーター試験後の未処理 CLPE+E (Aging) および MPC 処理 CLPE+E (Aging) ライナーの摺動面を LSM で観察すると、未処理群表面には摺動の方向に沿った深い摩耗痕が観察されたのに対し、MPC 処理群表面にそれは観察されなかった。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、面積および体積何れも少なく、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。

#### ④ 抗感染性の検討

##### 1. タンパク質吸着抑制効果の検討 (平成 24～25 年度)

まず、接触角測定を行うと、未処理 CLPE (VE) 表面の水による静的表面接触角は約  $90^\circ$  であったのに対し、MPC 処理 CLPE (VE) の静的表面接触角は約  $35^\circ$  であった。次に、ゼータ電位測定を行うと、未処理 CLPE (VE) の表面ゼータ電位は  $-28.8 \sim -24.2$  と負に帯電していたのに対し、MPC 処理 CLPE (VE) の表面ゼータ電位は  $-0.8 \sim 0.1$  と電氣的に中性であった。また、MPC 処理 CLPE (VE) の表面へのタンパク質吸着量は未処理 CLPE (VE) の約  $1/6$  になることが明らかとなった。

##### 2. 金属表面への細菌付着抑制効果の検討 (平成 24 年度)

付着生菌数を計測すると、PBS を用いた場合、未処理群で  $7.4 \times 10^6$  個、MPC 処理群で  $8.6 \times 10^4$  個であった。また、FBS を用いた場合、未処理群で  $2.1 \times 10^5$  個、MPC 処理群で  $1.6 \times 10^3$  個であり、何れの場合でも、MPC 処理群において付着細菌数は約  $1/100$  に抑制されていた。蛍光顕微鏡、SEM を用いた評価では、未処理群では表面が多量の細菌で覆われていたが、MPC 処理群では細菌の付着が顕著に抑制されていた。また、この所見は、何れの培地でも観察された。

##### 3. 細菌付着抑制効果の検討 (平成 25～26 年度)

黄色ブドウ球菌の MRSA 株の場合、蛍光顕微鏡、SEM を用いた評価では、MPC 未処理の 2 群では試験片表面がおびただしい数の菌体で覆われていたが、MPC 処理群では、表面の菌体はほとんど観察されなかった。付着生菌数を計測すると、CLPE (VE) 群で  $5.2 \times 10^6$  個であったのに対し、MPC 処理 CLPE (VE) 群では  $8.8 \times 10^3$  cfu と、ほぼ  $1/1000$  にまで低下していた。一方、浮遊菌数は未処理 CLPE (VE) 群、MPC 処理 CLPE (VE) 群ともに  $1.0 \times 10^9$  cfu で、差は認められなかった。MSSA 株の場合でも、MRSA 株の場合と同様に、MPC 処理群で菌の付着が顕著に抑制されていることが蛍光顕微鏡下で観察された。付着生菌数も、未処理 CLPE (VE) 群の  $1.3 \times 10^7$  cfu に対して MPC 処理群 CLPE (VE) の  $3.1 \times 10^5$  cfu と、大きく減少していた。MSSA 株の浮遊生菌数は未処理 CLPE (VE) 群、MPC 処理 CLPE (VE) 群とも  $1 \sim 2 \times 10^8$  cfu で、両者に差はなかった。ビタミン E 未添加 (MPC 未処理) の CLPE 表面に付着した黄色ブドウ球菌数は、MRSA 株、MSSA 株ともに、ビタミン E 添加 (MPC 未処理) の試験片表面と同程度で、ビタミン E 添加は黄色ブドウ球菌の付着を抑制も促進もしなかった。また、激しく振盪培養した後の付着細菌についても、同様の傾向が見られた。

##### 4. 細菌バイオフィーム形成抑制効果

## の検討（平成 26 年度）

バイオフィルム量と相関する CV 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。実際、未処理の試験片では、表面全体に均等に付着している菌が蛍光および走査型電子顕微鏡で観察されたのに対し、MPC 処理した試験片表面では、付着菌がほとんど認められなかった。生菌数は、未処理の試験片に比べ、MPC 処理した試験片では 10~100 分の 1 に減少していた。未付着菌の数は、3 つの試験片で差はなかった。このような、MPC 処理による付着阻害効果は菌株間で違いはなかった。また、4-8  $\mu\text{g/mL}$  のバンコマイシンは、未処理表面に付着した菌に対しては無効であったが、MPC 処理表面の菌をほぼ完全に除去した。

## 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、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。

### ① MPC 処理の至適条件の検索

#### 1. 至適ビタミン E 添加量・至適架橋照射線量の検討（平成 24 年度）

機械特性と物理特性から評価し、至適なビタミン E 添加量は 0.1 mass%、

至適な架橋照射線量は 100~150 kGy、至適 UHMWPE レジンが GUR1020 であることを明らかにした。ラジカル補足剤であるビタミン E は、PE の架橋に必要なラジカルも消費する。したがって、ビタミン E を添加した PE に対し、未添加の PE と同じ線量のガンマ線を照射した場合、PE 基材の架橋の効率が低下し、人工股関節用摺動材料としての十分な耐摩耗性を確保できない問題があった。これに対し、従来の PE を架橋するのに必要な線量（50~100 kGy）より高い線量（100~150 kGy）ガンマ線を照射することで十分な架橋密度を得ることができた。得られた架橋密度などの値は、ISO や ASTM などの国際規格が要求する値を満たしており、人工関節用材料に求められる機械的強度や耐摩耗性などを確保するのに十分なものであった。

#### 2. 抗酸化剤添加 CLPE への至適 MPC 処理条件の検討（平成 24 年度）

紫外線照射強度を制御することで MPC 層の密度が制御でき、5.0  $\text{mW/cm}^2$  以上に至適条件があることがわかった。紫外線照射時間を制御することで、MPC 層の被覆率を制御することができ、45 分以上の重合によって、基材全体が均一な MPC 層で被覆されることが確認された。MPC モノマー濃度を制御することで、MPC 層の厚みを制御することができ、0.33~0.50 mol/L が至適条件であることがわかった。



### 3. 酸化誘導時間測定 (平成 25 年度)

DSC を用いた酸化誘導時間測定による耐酸化性評価から、未処理/MPC 処理 CLPE (VE) 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 CLPE (VE) は、未処理 CLPE (VE) と同等の酸化誘導時間を示した。これにより、MPC 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。以上より、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。

### 4. 加速試験による酸化劣化測定 (平成 25 年度)

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、CLPE (VE) を基材とする群では、MPC 処理にかかわらず、酸化が認められなかった。臨床での長期使用による酸化劣化を模した環境下においても、未処理群、MPC 処理群のいずれにおいても、CLPE 基材に添加したビタミン E は残留したフリーラジカルの酸化反応に対する抑制剤として機能していると考えられた。

### 5. 至適滅菌条件の検討 (平成 26 年度)

#### 1) 表面特性の評価

MPC 処理 CLPE (VE) 表面に存在する MPC 層は、おのこの滅菌にお

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 処理 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 処理 CLPE (VE) の表面特性に影響を与えないことが示された。

#### 2) 残留ラジカル濃度の評価

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 処理 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 処理 CLPE (VE) は低い残留ラジカル濃度を示すことがわかった。

#### ② 多方向摩耗・衝撃耐久性の基礎検討

##### 1. 多方向摺動試験による耐摩耗特性

## の評価（平成 24～25 年度）

厚さ 3、6 mm の試験片ともに、MPC 処理 CLPE (VE) は未処理 CLPE (VE) に比べ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、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、MPC 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 MPC 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 MPC 処理による差は認められなかった。MPC 処理は基材の機械的特定に影響を与えないため、MPC 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ったが、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。

## 2. 衝撃-摩耗試験による耐摩耗特性の評価（平成 25～26 年度）

CLPE (VE) 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、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、塑性変形の特徴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。

### ③ 摩耗抑制効果（耐久性）の応用検討

#### 1. 通常骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果の検討（平成 24 年度）

股関節シミュレーター試験の結果、CLPE および CLPE (VE) 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、24 年度取り組んだビタミン E 添加量、架橋照射線量、MPC 処理条件の基礎検討において至適処理条件を確立できたため、CLPE

(VE) の MPC 処理によって、摩耗抑制効果が発揮されたと考えられる。人工関節摺動面、金属骨頭の観察では、CLPE および CLPE (VE) に MPC 処理を施すことで、摩耗試験後の摺動面性状に大きな改善が見られた。LSM 観察の結果より、MPC 処理 CLPE および MPC 処理 CLPE (VE) の摺動部にマシンマークが残存していることから、摩耗の著しい低減が示唆された。また、組み合わせた骨頭への攻撃性も認められないことが確認された。摩耗粉の解析においては、MPC 処理 CLPE、MPC 処理 CLPE (VE) で摩耗粉数が劇的に減少していた。MPC 処理を施した 2 群間で摩耗粉の形状、粒径分布に優位な差が見られなかったことと考えあわせると、摩耗粉によって惹起される骨溶解および人工股関節の弛みを抑制することが期待できる。

#### 2. 大径骨頭と組み合わせた際の摩耗抑制効果の検討（平成 25～26 年度）

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。

### 3. 酸化劣化処理を施した際の摩耗抑制効果の検討 (平成 25~26 年度)

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。

#### ④ 抗感染性の検討

### 1. タンパク質吸着抑制効果の検討 (平成 24~25 年度)

細胞膜と同じ構成成分である MPC は双性イオンモノマーであり、MPC

を重合して得られる MPC ポリマーは高い親水性を発現する。したがって、MPC ポリマーが表面にグラフト結合している CLPE (VE) は、高い親水性およびほぼゼロに等しい表面ゼータ電位を示したと考えられる。MPC 処理 CLPE (VE) は、親水性の高い、電気的中性の表面を有しているため、タンパク質吸着がよく遺精されたと考えられる。以上の結果により、表面への細菌の付着および続発する感染を制御できる可能性が強く示唆された。

### 2. 金属表面への細菌付着抑制効果の検討 (平成 24 年度)

MPC 処理を施すことにより、純チタンの表面への黄色ブドウ球菌の付着阻害効果が確認できた。人工股関節感染は、インプラント表面でのバイオフィーム形成が直接の原因である。本細目では実験系の構築のため、金属片を用いた検討ではあったが、MPC 処理により、バイオフィーム形成の端緒となる「菌の付着」が顕著に阻害されたことから、MPC 処理を施した CLPE (VE) の表面においてもバイオフィーム形成を防止する効果が期待できる結果であった。

### 3. 細菌付着抑制効果の検討 (平成 25~26 年度)

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氣的