

201434006A

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

三大合併症を阻止する  
先端的な多機能人工膝関節の実用化に関する  
橋渡し研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 茂呂徹

平成27 (2015) 年 3月

本報告書は、厚生労働省の医療機器開発推進研究事業による委託業務として、国立大学法人東京大学が実施した平成27年度「三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節の実用化に関する橋渡し研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

三大合併症を阻止する  
先端的な多機能人工膝関節の実用化に関する  
橋渡し研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 茂呂徹

平成27（2015）年 3月

## 目次

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | 委託業務成果報告（総括）                            |    |
|      | 三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節の実用化<br>に関する橋渡し研究 | 1  |
|      | 茂呂徹                                     |    |
| II.  | 委託業務成果報告（業務項目）                          |    |
| 1.   | インサートの至適材料仕様の集約                         | 21 |
|      | 石原一彦・門野夕峰・京本政之・山根史帆里                    |    |
| 2.   | 抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価                     | 38 |
|      | 高取吉雄・村上輝夫                               |    |
| 3.   | 摺動面形状および耐摩耗特性の評価                        | 49 |
|      | 田中栄・中村耕三・橋本雅美・渡辺健一                      |    |
| 4.   | 細菌付着および感染抑制効果の評価                        | 61 |
|      | 茂呂徹・宮本比呂志                               |    |
| 5.   | 医療機器として実用化するための研究・開発                    | 77 |
|      | 埴隆夫・武富修治                                |    |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表                          | 89 |
| IV.  | 研究成果の刊行物・別刷                             | 93 |



厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）  
委託業務成果報告（総括）

分担研究報告書

三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節の実用化に関する橋渡し研究

業務主任者 茂呂徹（東京大学医学部附属病院 特任准教授）

研究要旨：本研究の目的は、三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節の実用化に向けた橋渡し研究を完成させることである。このため、今年度は、インサートの至適材料仕様の集約、抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価、摺動面形状および耐摩耗特性の評価、細菌付着および感染抑制効果の評価、医療機器として実用化するための研究・開発を行った。

インサートの至適材料仕様の集約では、抗酸化剤・ビタミンE添加ポリエチレン（PE）への至適架橋線量を機械的、物理的特性の検討により確立した（MXLPE (+E)）。また、この基材上への至適なPMPC処理条件を、XPS分析、FT-IR分析、水による静的接触角の測定、TEM観察にて確立した（PMPC-MXLPE (+E)）。

抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価では、面圧2.5 MPa、速度10 mm/sの条件下での可視化試験により、PMPC処理架橋PE（PMPC-XLPE）およびPMPC-MXLPE (+E)における処理層の耐久性および除荷・再水和による耐久性の向上、潤滑液組成による挙動の相違を明らかにした。

摺動面形状および耐摩耗特性の評価では、接触面圧のFEM解析により種々のデザインを検討し、内側拘束型、二界面型、後方安定型の中で、最も適したデザインが後方安定型であることを見出した。次に、実使用環境での負荷との整合性を評価するため、前記3種類の人工膝関節の実機を用いて関節摺動面の圧力分布を計測し、FEM解析の妥当性を確認した。また、耐摩耗特性評価のため、まず、未処理MXLPE (+E)の人工膝関節シミュレーター試験を行った。

細菌付着および感染抑制効果の評価では、PMPC処理/未処理のチタン、コバルトクロム合金、MXLPE (+E)の各ディスク上で、感染の原因となる4種の細菌を培養し、顕微鏡での観察および付着生菌数の測定を行った。この結果、PMPC処理を施した何れのディスク上においても、4種類全ての細菌で付着が90%以上と顕著に抑制されることを明らかにした。

医療機器として実用化するための研究・開発では、PMPC処理人工膝関節インサートの処理層を保護しながら、脛骨コンポーネントへ設置するための手術器具の開発を目指し、3Dプリンターを用いて形状見本を試作するためのCADデータを完成させた。また、形状見本による設計検討、すなわち、当該器具の要件に合致するための部品材料、すべり止め加工、軽量化などの検討を行った後、試作品を製造するのに必要な製造用図面を完成させた。

以上の研究成果は、三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節の実用化に関する橋渡し研究の達成が十分に期待できる内容であった。

## 担当責任者

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| 田中 栄  | (東京大学医学部附属病院 教授)          |
| 石原一彦  | (東京大学大学院工学系研究科 教授)        |
| 中村耕三  | (国立障害者リハビリテーションセンター 総長)   |
| 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) |
| 高取吉雄  | (東京大学医学部附属病院 特任教授)        |
| 宮本比呂志 | (佐賀大学医学部附属病院 教授)          |
| 塙 隆夫  | (東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授)   |
| 門野夕峰  | (東京大学医学部附属病院 講師)          |
| 武富修治  | (東京大学医学部附属病院 特任講師)        |
| 橋本雅美  | (ファインセラミックスセンター 上級研究員)    |
| 京本政之  | (京セラメディカルマテリアル株式会社 課長)    |
| 渡辺健一  | (京セラメディカルマテリアル株式会社 係責任者)  |
| 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

人工膝関節は 1970 年代に実用化が進み、高齢者の歩行障害の克服に大きな効果を発揮している。しかし人工膝関節には「弛み・破損・感染」という三大合併症があり、治療には再置換術を必要とする。このため三大合併症の阻止は、次世代人工膝関節に求められる重要課題と認識されてきた。

本研究の特色は、三大合併症の阻止に向けて、申請者らが開発した生体模倣(バイオミメティック)技術である、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーによる表面処理 (PMPC 処理) を応用する点にある。PMPC 処理は、親水性と生体親和性に優れた PMPC を約 100 nm の厚さで表面に結合させる技術であり、それによって水和潤滑表面が創出される。申請者らは、創薬基盤研究推進事業(平成 23~25 年度)を実施し、人工膝関節を構成する PE および金属表面への PMPC 処理技術を確立した。また、この処理によって摺動面の潤滑が改善し、耐摩耗特性・衝撃耐久性が向上するとともに、表面への細菌付着が抑

制されることを明らかにしている。以上の研究成果が得られたので、2013 年 12 月に PMDA の薬事戦略相談を受けた。そこで、社会的なニーズの大きさを確認するとともに、実用化に向けた課題の指摘を受け、本研究を立案した。

本研究は、これまでの研究が三大合併症を個別の課題ととらえてきたのに対し、PMPC 処理・放射線架橋処理・抗酸化剤添加処理のシーズ的技術マッチングによって、三大合併症を総合的に阻止する製品を創出しようとする点で独創的である。PMPC 処理と架橋線量をおさえた抗酸化剤添加 PE とを組み合わせた人工膝関節を実用化することができれば、生涯にわたって高い QOL を保つことが可能となり、医療費・介護サービス費の削減が期待できる。また医療機器市場における国際競争力の向上に多大な貢献ができる。

本研究の目的は、「弛み・破損・感染という三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節」の実用化に向けて、平成 23~25 年度創薬基盤推進研究事業「生体親和性材料によるナノ表面処理を用いた画期的な人工膝関

節の開発に関する研究」の研究成果を応用し、橋渡し研究を完成させることである。この目的を達成するため以下の5項目を設定した。

インサートの至適材料仕様の集約と機能性評価では、超高分子量ポリエチレン(PE)に対するPMPC処理という、耐摩耗性と力学的特性の両立を達成するナノ表面処理方法を応用し、人工膝関節の新規摺動面材料を最適化する。今年度は、至適架橋線量と至適PMPC処理条件を確立した。

抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価では、PMPC膜の耐久性を評価する。また、ASTMの規定に準じた摩耗試験で、摺動面材料の抗酸化特性、衝撃・摩耗耐久性を評価する。今年度は、可視化摩擦試験によりPMPC処理表面での潤滑機構を評価した。

摺動面形状および耐摩耗特性の評価では、高いPMPC処理効果を発現するため、摺動面における低接触面圧を達成するデザインを確立し、実機を用いた膝関節シミュレーター試験にて耐摩耗特性を評価する。今年度は、FEM解析、接触面圧測定、シミュレーター試験を行った。

細菌付着および感染抑制効果の評価では、生体内を模した流動環境下および皮下感染症、骨感染症の動物モデルを用い、感染抑制効果を評価する。今年度は、PMPC処理/未処理のチタン、コバルトクロム合金、MXLPE(+E)の各ディスク上で、感染の原因となる4種の細菌を培養し、PMPCによる細菌付着抑制効果を検討した。

医療機器として実用化するための研究・開発ではPMPC処理インサート用の手術器具の開発、最終的に搭載するインサートのデザインとPMPC処理の機能を効果的に発揮する処理部位の検討等を行う。今年度は、PMPC処理

人工膝関節インサートの処理層を保護しながら、脛骨コンポーネントへ設置するための手術器具の開発を目指して、CADデータ・製造用図面を完成させた。

## B. 研究方法

### ① インサートの至適材料仕様の集約 (担当責任者：石原一彦・門野夕峰 ・京本政之・山根史帆里)

本研究では、VEの添加により高い抗酸化特性を獲得したVE添加XLPE(XLPE(+E))に、PMPC処理技術を応用し、高い耐摩耗特性と抗酸化特性を併せ持つ新しい人工膝関節材料を開発することを目的として、PE(+E)の至適架橋線量の検討を行った。次に、中等度XLPE(+E)(MXLPE(+E))へPMPC処理を施す際の至適条件をMPC溶液濃度、PMPC重合時間および紫外線(UV)照射強度の3点から検討した。

#### 1. 至適架橋照射線量・抗酸化剤有無の検討

様々の線量のガンマ線を照射したXLPE(+E)を作製し、その機械的特性および物理的特性を評価した。

PE(GUR1020レジン)に0.1wt%のVEを添加し、圧縮シート成型によりPE(+E)材を作製した。25~150kGyのガンマ線照射および120℃の熱処理を施し、XLPE(+E)を得た。徐冷後、機械加工により各種機械的および物理的特性評価用試験片を作製した。

対照群として、PE(GUR1020レジン)を圧縮シート成型し、25~100kGyのガンマ線を照射した後、120℃で熱処理を施して得たXLPEを作製した。

得られた試験片について、以下に示す機械的特性試験(衝撃試験、クリープ変形試験、微小多軸引張試験)および物理的特性試験(架橋密度測定、残留ラジカル濃度測定)を実施した。

### 1) 衝撃試験

アイゾット衝撃試験を ASTM F648 を参考に実施した。アイゾット衝撃試験機を用い、衝撃強度を測定した。

### 2) クリープ変形試験

オリエンテック社製クリープ試験機 (CP6-L-1000 型) を用い、クリープ変形量を、ASTM F648-98 規格および D621-64 規格に準拠して測定した。

### 3) 微小多軸引張試験 (スモールパンチ試験)

ASTM F2183 を参考にスモールパンチ試験を実施した。試験速度 0.5 mm/min にて万能試験機 INSTRON 5500N を用い、破断エネルギーを評価した。

### 4) 架橋密度測定

Shenらの方法を参考に (J Polym Sci Part B, Polym Phys 34, 1996) の方法を参考に、架橋密度の測定を行った。

### 5) 残留ラジカル濃度測定

電子スピン共鳴装置を用い、各サンプルに含まれるフリーラジカル濃度を測定した。

## 2. 至適条件による PMPC 層の搭載

### 1) 種々の条件における PMPC 処理 MXLPE (+E) の作製

#### a) MPC 溶液濃度

1 項の試験結果より得られた至適架橋線量 100 kGy にてガンマ線架橋を施した MXLPE (+E) に対し、MPC 溶液濃度を変化させて PMPC 処理を行った。MXLPE (+E) 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、0~1.0 mol/L の MPC 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 MXLPE (+E) 試験片を、MPC 水溶液に浸漬し、5 mW/cm<sup>2</sup> の UV (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、MXLPE (+E) 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 MXLPE (+E)

(PMPC-MXLPE (+E)) 試験片を得た。

#### b) PMPC 重合時間

a) と同様の方法で、MXLPE (+E) に対し、PMPC 重合時間を 11~180 分間に変化させて PMPC 処理を行った。

#### c) UV 照射強度

a) と同様の方法で、MXLPE (+E) に対し、UV 照射強度を 1.5~20.0 mW/cm<sup>2</sup> の UV (中心波長 350 nm) に変化させて PMPC 処理を行った。

### 2) PMPC 処理 CLPE (VE) の評価

#### a) XPS 分析

1) 項で作製した PMPC-MXLPE (+E) 試験片の表面元素状態について、X 線光電子分光 (XPS) 分析を行った。

#### b) FT-IR 分析

1) 項で作製した PMPC-MXLPE (+E) 試験片の表面官能基振動について、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 分析を行った。

#### c) 水による静的接触角の測定

1) 項で作製した PMPC-MXLPE (+E) 試験片表面の静的な濡れ性 (水による静的接触角を、液滴法により評価した。

#### d) TEM 観察

1) 項で作製した PMPC-MXLPE (+E) 試験片表面に形成した PMPC 層について、透過電子顕微鏡 (TEM) を用いて断面観察した。

## 3. 新しい評価方法の探索

### 1) MSE 試験

今年度は、次年度以降の検討に備え、マイクロスラリージェットエロージョン (MSE) 試験装置 (MSE-A) を用いた PMPC 処理層の強度評価について検索を行った。アルミナ粒子を用いて、種々のスラリー濃度、分散剤濃度および投射量により投射を行い、PMPC 層



が摩耗する深さを計測した。予備的に評価する対象として、PMPC 処理した XLPE を選択した。

## ② 抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価

(担当責任者：高取吉雄・村上輝夫)

### 1. 可視化摩擦試験による PMPC 処理の耐久性評価

#### 1) XLPE (+E) および PMPC-MXLPE (+E) ピンの作製

##### a) MXLPE (+E) ピンの作製

0.1 wt% のビタミン E を添加したポリエチレン (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。機械加工によりピン型試験片を切り出し、先端の摩擦面を研磨した。

##### b) XLPE (+E) ピンへの PMPC 処理

a) で得た MXLPE (+E) ピンを、ベンゾフェノン含有アセトン溶液に浸漬した後、MPC モノマーの水溶液に浸漬し、試験片先端の摩擦面に紫外線を照射することでグラフト重合を行った

##### c) MXLPE (+E) および PMPC-MXLPE (+E) ピンの滅菌

a) で得た MXLPE (+E) ピンおよび b) で得た PMPC-MXLPE (+E) ピンに対して、不活性雰囲気にて 25 kGy のガンマ線を照射した。

#### 2) 可視化摩擦試験

##### a) 可視化摩擦試験機

透明のサファイアプレートをしゅう動面に用いることにより、摩擦面の可視化を可能とした往復動摩擦試験機を準備した。

##### b) PMPC 処理の耐久性評価法

摩擦試験における平均接触面圧は 2.50 MPa、すべり速度は 10 mm/s (1 Hz) とした。潤滑液には純水およびウシ胎児血清の 30 vol% 希釈溶液にヒアルロン酸ナトリウム (分子量 92 万) を 0.5

wt% 添加したものをを用いた。なお、摩擦面の可視化のため、摩擦試験前に PMPC-MXLPE (+E) の PMPC グラフト層をローダミン 6G により蛍光標識した。

本研究の摩擦試験では、水和潤滑機構が PMPC 処理の耐久性におよぼす影響を調査するため、摩擦試験中に定期的に除荷による再水和行程を設けた。摩擦試験開始時は負荷直後にしゅう動を開始し、5 サイクル毎に 60 秒間潤滑液中で除荷を行うことにより、再水和を行った。前記の行程を総すべり距離 2.0 m まで繰り返し行い、その間所定のすべり距離経過毎にサファイアプレートを通して PMPC に特異吸着したローダミン 6G の蛍光観察を行うことにより、PMPC グラフト層の損傷の有無を確認した。また、比較試験として、MXLPE (+E) の評価、および PMPC-MXLPE (+E) を用いた除荷・再水和行程の無い摩擦試験も実施した。

## ③ 摺動面形状および耐摩耗特性の評価

(担当責任者：田中栄・中村耕三  
・橋本雅美・渡辺健一)

### 1. 有限要素解析 (FEA)

FEA ソフトウェアを用いて、内顆拘束型、二界面型、後方安定型の 3 機種デザインの人工膝関節に 2.5 kN の荷重を与え、摺動部材の接触面圧を解析したコンポーネントは全て左肢側を準備した。

### 2. 接触面圧計測

人工膝関節接触面圧測定システム (最大屈曲角度 120°) を用いて、内顆拘束型、二界面型、後方安定型の 3 種類のデザインの接触面圧を測定した。コンポーネントは全て左肢側を準備した。接触面圧測定には、面圧分布測定システム I-SCAN を用いた。圧力センサーシートには I-SCAN 50 (測定

上限 20 MPa) を用いた。

圧力センサーシートを脛骨インサートの内顆および外顆に貼り付け、所定の屈曲角、前後動位置へと動かした後、脛骨トレーに対して垂直に 2.5 kN の荷重を負荷した。二界面型はボールソケット部、後方安定型はポストカム部においても測定を行った。回旋角度は 0°、内旋 10°、外旋 10° の 3 条件とした。

### 3. 耐摩耗特性の評価

ISO 14243 に準拠し、AMTI 社製人工膝関節シミュレーターを用いて、ヒトの歩行動作パターンを模擬した荷重波形による摩耗試験を実施した。インサートの材質は、PMPC 処理群の対照となる未処理ビタミン E 添加中等度架橋ポリエチレン (MXLPE (+E) 群) 製とした。対向する大腿骨コンポーネントは、Co-Cr-Mo 合金製とした。潤滑液には、27%ウシ血清溶液を用いた。50 万サイクル終了時と、以降 100 万サイクル終了毎に潤滑液の交換を行い、同時にインサートの洗浄、乾燥、重量測定を行った。摩耗試験と並行して、摩耗試験と同じ軸荷重のみを加えた浸漬試験を実施し、吸水によるインサートの重量増加を測定した。試験は 500 万サイクルまで実施した。

### ④ 細菌付着および感染抑制効果の評価

(担当責任者：茂呂徹・宮本比呂志)

#### 1. 材料

人工膝関節に用いられている純チタン (Ti)、コバルトクロム (Co-Cr) 合金、ビタミン E 添加中等度架橋ポリエチレン (MXLPE (+E)) について、直径 14 mm × 1 mm 厚の試験片を作製し、PMPC 処理を施した。

試験菌として、人工関節感染の原因となる、黄色ブドウ球菌

*Staphylococcus aureus* (臨床分離株 UOEH-6)、表皮ブドウ球菌

*Staphylococcus epidermidis* (臨床分離株)、大腸菌 *Escherichia coli* (NBRC 3972 株)、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* (PA01 株) の 4 種を使用した。培養の際には、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌はトリプトソイブrosを、大腸菌は LB 培地を、緑膿菌は M9 培地を、それぞれ用いた。

#### 2. 細菌付着抑制効果の検討

培地中で一晚培養した試験菌を遠心分離し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に懸濁した。試験片表面に菌を付着させるために、 $5 \times 10^8$  の菌を含む 0.5 mL の懸濁液を、24 ウェルプレートに配置した試験片上に接種して、37°C で 1 時間インキュベートした。その後、試験片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスして、未付着の細菌を除去した。試験片表面に残存した菌について、PMPC 処理の有無で次の 3 つの項目について比較した。

##### 1) 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。

##### 2) 走査型電子顕微鏡観察

試験金属片を 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。

##### 3) 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 LB プレートに塗布し、37°C で 1~2 日間インキュベートした。出現したコロニーを計数し、付着生菌数

(colony-forming units) を求めた。試験片に付着しなかった菌もリンス前に回収し、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)。

## ⑤ 医療機器として実用化するための研究・開発

(担当責任者：埴隆夫・武富修治)

### 1. 器具仕様の検討

検討には、三次元コンピュータ支援設計 (3D CAD) ソフトウェアを用いた。検討に用いた脛骨トレイと脛骨インサートは、一般的な人工膝関節を参考に作製した。

具仕様の検討項目として、1) インサートの固定方法、2) インサートの挿入方向、3) トレイの固定部位の形状、4) インサートの圧入方法、5) インサートの打ち込み角度の 5 項目について検討した。

### 2. 器具の 3D CAD データの作成

前述の 3D CAD ソフトウェアを用いて、1) 器具の材質、2) 器具の先端部の形状、3) 器具のハンドル部の形状の 3 項目について検討した。検討結果をもとに、形状見本作製のための 3D CAD データを作成した。

### 3. 器具の形状見本の作製

三次元 (3D) プリンターを用いて、1. 2. で検討した手術器具の形状見本作製した。

## C. 研究結果

### ① インサートの至適材料仕様の集約

(担当責任者：石原一彦・門野夕峰  
・京本政之・山根史帆里)

#### 1. 至適架橋照射線量・抗酸化剤有無の検討

##### 1) 衝撃試験

VE 添加の有無に関わらず、ガンマ線照射線量が増加するにつれて、アイ

ゾット衝撃強度は低下した。同一線量でガンマ線を照射した XLPE と XLPE (+E) を比較すると、XLPE (+E) の方が高い衝撃強度を示した。

##### 2) クリープ変形試験

ガンマ線照射量が増加しても、クリープ変形量は一定の値を示すことがわかった。VE の添加の有無による変化は見られなかった。

##### 3) 微小多軸引張試験 (スモールパンチ試験)

破断エネルギーは VE の添加の有無やガンマ線照射量に関わらずほぼ一定の値を示した。

##### 4) 架橋密度測定

ガンマ線照射線量の増加とともに、XLPE (+E) の架橋密度は増加した。100 kGy のガンマ線を照射した MXLPE (+E) の架橋密度は 50 kGy のガンマ線を照射した MXLPE と同等の値を示した。

##### 5) 残留ラジカル濃度測定

ガンマ線照射量の増加とともに XLPE (+E) に含有されるフリーラジカル濃度が増加した。100 kGy のガンマ線を照射した MXLPE (+E) のフリーラジカル濃度は 50 kGy のガンマ線を照射した MXLPE と同等の値を示した。

## 2. 至適条件による PMPC 層の搭載

### 1) MPC 溶液濃度

#### a) XPS 分析

0.5 mol/L 以下の濃度では MPC 溶液濃度が増加するに伴って窒素、リン原子ともに表面原子濃度は増加した。

0.5 mol/L の MPC 溶液濃度で PMPC 処理を施した PMPC-MXLPE (+E) 表面の窒素、リン原子濃度はともに PMPC の理論値である約 5.3 atom% に近い値を示した。0.5 mol/L を超えると、窒素、リン原子ともにその原子濃度が約 4.0 atom% にまで低減した。

#### b) FT-IR 分析

MPC 溶液濃度が増加するとともにリ

ン酸指数は増加した。

c) 水による静的接触角の測定

0.5 mol/L 以下では、MPC 溶液濃度が増加するとともに接触角が低下し、表面の濡れ性が向上することがわかった。0.5 mol/L を超えると、MPC 溶液濃度の増加とともに接触角も増加し、次第に濡れ性が低下した。1.0 mol/L の MPC 溶液濃度で PMPC 処理を施した PMPC-MXLPE (+E) 表面の接触角は PMPC-MXLPE の基準値である  $50^\circ$  を上回る結果を示した。

d) TEM 観察

MPC 溶液濃度が増加するにつれて PMPC 層の厚さが厚くなる様子が観察された。0.17 mol/L の MPC 溶液濃度では約 50 nm の PMPC 層が部分的に形成されていたが、0.5 mol/L 以上の濃度では 100~150 nm の均一な PMPC 層が形成されることがわかった。1.0 mol/L の MPC 溶液濃度で PMPC 処理を施したサンプルの PMPC 層の厚さは約 200 nm にまで達したが、断面 TEM 像より、PMPC 層と MXLPE (+E) 基材との界面に空隙が観察された。

2) PMPC 重合時間

a) XPS 分析

90 分以下では PMPC 重合時間が増加するに伴って窒素、リン原子濃度はともに増加し、90 分で PMPC の理論値である約 5.3 atom% に近い値を示した。それ以上の重合時間で PMPC 処理を施しても、それらの値は約 5.3 atom% と一定であった。

b) FT-IR 分析

PMPC 重合時間が増加するとともにリン酸指数は増加した。

c) 水による静的接触角の測定

PMPC 重合時間が長くなるにつれて、徐々に接触角が低下し、45~90 分の重合時間で最も低い値を示した。その後、徐々に、接触角が上昇する傾向が

見られた。

d) TEM 観察

PMPC 重合時間が長くなるにつれて、PMPC 層に被覆されている部分が広がる様子が観察された。90 分の PMPC 処理で MXLPE (+E) 基材のほぼ全面を厚さ約 100 nm の均一な PMPC 層が被覆した。また、PMPC 重合時間を長くしても PMPC 層、MXLPE (+E) 基材および PMPC 層と MXLPE (+E) 基材の界面に変化はなかった。

3) UV 照射強度

a) XPS 分析

5 mW/cm<sup>2</sup> 以下では UV 照射強度の増加にともなって、窒素、リン原子濃度はともに増加した。5 mW/cm<sup>2</sup> で PMPC 処理を施した PMPC-MXLPE (+E) 表面のそれらの原子濃度は PMPC の理論値である約 5.3 atom% に近い値を示した。7.5 mW/cm<sup>2</sup> 以上の UV 照射強度では、約 4.5 atom% と、5 mW/cm<sup>2</sup> の UV 照射強度におけるそれらと比べ、低い値を示した。

b) FT-IR 分析

UV 照射強度の増加によらず、いずれの PMPC-MXLPE (+E) 表面のリン酸指数も同程度の値を示した。

c) 水による静的接触角の測定

V 照射強度の増加とともに、接触角は次第に低下する傾向が見られた。1.5 mW/cm<sup>2</sup> 以上の照射強度で PMPC 処理を施した全ての PMPC-MXLPE (+E) 表面の接触角において PMPC-MXLPE の基準値である  $50^\circ$  より低い接触角を示した。

d) TEM 観察

1.5 mW/cm<sup>2</sup> の UV 照射強度においても MXLPE (+E) 表面には約 100 nm の均一な PMPC 層が形成している様子が観察できた。一方、UV 照射強度を 10 mW/cm<sup>2</sup> で PMPC 処理を施すと、PMPC 層と MXLPE (+E) 基材の界面に空隙が観

察された。

### 3. 新しい評価方法の探索

#### 1) MSE 試験

粒子を投射した後の PMPC 層の摩耗深さの計測にあたり、XLPE 試験片を得るための機械加工痕の影響が大きく、評価に供する試験片表面の性状に工夫が必要であった。投射条件によっては、PMPC 層を瞬間的に損傷させ、摩耗深さの計測が困難であった。

#### ② 抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価

(担当責任者：高取吉雄・村上輝夫)

##### 1. 純水中における可視化摩擦試験による PMPC 処理の耐久性評価

再水和の有無によらず

PMPC-MXLPE (+E) は MXLPE (+E) よりも低摩擦を示した。再水和工程を設けない場合、摺動距離の増加とともに PMPC-MXLPE (+E) の摩擦は増大したが、再水和工程を設けることにより摩擦の増大は抑制された。純水中における PMPC 処理層の可視化観察では、再水和工程の有無によらず PMPC 層には損傷がほとんどみられなかった。

##### 2. 模擬関節液中における可視化摩擦試験による PMPC 処理の耐久性評価

再水和工程を設けた

PMPC-MXLPE (+E) は他条件よりも低摩擦を示した。模擬関節液中における PMPC 処理層の可視化観察では、再水和により PMPC 層の損傷は抑制された。

#### ③ 摺動面形状および耐摩耗特性の評価

(担当責任者：田中栄・中村耕三  
・橋本雅美・渡辺健一)

##### 1. 有限要素解析 (FEA)

各デザインにおける屈曲 0° から 135° までの摺動面の接触面圧の最大値を検討した。内顆拘束型デザインは、

屈曲 0~60° の軽度屈曲領域において他のデザインよりも接触面圧が低かったが、深屈曲領域である 120° 以降では他のデザインよりも接触面圧が高かった。二界面型デザインは、屈曲 30~60° において接触面圧が他のデザインよりも高くなる傾向が見られたが、屈曲 90° 以降は接触面圧が低下した。後方安定型デザインは、全屈曲域を通して、著しい接触面圧の上昇を認めなかった。

##### 2. 接触面圧計測

まず、各機種における回旋角度が 0°、内旋 10°、外旋 10° の場合の最大接触面圧の変化を検討した。内顆拘束型は、回旋角度によらず深屈曲角度域において接触面圧の増加を示したが、軽度屈曲角度域では接触面圧 15 MPa 以下を維持する傾向を示した。二界面型は、回旋 0° において屈曲角度の増加に伴い接触面圧の増加を示した。さらに内外旋 10° では軽度屈曲領域において、部分的にセンサーの測定限界 (約 20 MPa) に達する接触面圧を示した。ボールソケット部の接触は屈曲角度 60° 程度から開始し、内外旋が生じた際により高い接触面圧を示した。後方安定型は、屈曲角度の増加による接触面圧の上昇が緩やかであり、また内外旋が生じた際にも、10 MPa を超える接触面圧をほとんど示さなかった。

次に、各機種の回旋 0° における屈曲 30 および 120° の接触面圧分布を検討した。内顆拘束型は、屈曲 30° において内顆の接触面積が広く保たれており、面圧の上昇が抑えられていた。二界面型は、内顆拘束型よりも接触面積が小さく、屈曲角度の増加に伴って接触面圧が顕著に上昇した。後方安定型は、屈曲角度の増加に伴い接触



面積が減少するものの、接触面圧の増加は緩やかであり、最大屈曲角 120° においても約 10 MPa の接触面圧であった。

### 3. 耐摩耗特性の評価

人工膝関節シミュレーターを用いて実施した未処理 MXLPE (+E) 製インサートの摩耗試験における重量摩耗の推移を検討した。100 万サイクル以降、サイクル数の増加とともに重量摩耗が増加した。いずれのインサートにおいても異常摩耗の発生は認められなかった。

#### ④ 細菌付着および感染抑制効果の評価

(担当責任者：茂呂徹・宮本比呂志)

##### 1. 純チタン表面の PMPC 処理による細菌付着抑制効果

###### 1) 蛍光顕微鏡観察

黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌は、未処理表面にびっしりと付着していた。一方、PMPC 処理表面にはきわめて少数の菌しか観察されなかった。緑膿菌もまた未処理表面にびっしりと付着していた。PMPC 表面でもある程度の付着菌が見られたものの、未処理表面のものに比べると著しく少なかった。大腸菌は他の 3 菌に比べると未処理表面への付着がやや少なく、PMPC 処理表面では付着菌がほとんど観察されなかった。

###### 2) 走査型電子顕微鏡観察

未処理表面には、いずれの細菌も均一に付着している様子が観察された。一方、PMPC 処理表面では、緑膿菌を除いて付着菌を観察するのは困難であった。緑膿菌は PMPC 表面でもある程度の付着菌が認められたものの、未処理表面のそれに比べて明らかに少数であった。

###### 3) 付着生菌数

黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌の場合、未処理表面と比較して、PMPC 処理表面では付着菌が 99%減少した。大腸菌と緑膿菌の場合も、PMPC 処理により純 Ti 表面への付着が 90%程度抑制された。一方、PMPC 処理の有無にかかわらず浮遊菌数には違いがなかった。

##### 2. Co-Cr 合金表面の PMPC 処理による細菌付着抑制効果

###### 1) 蛍光顕微鏡観察

純 Ti 表面の場合と同様に、いずれの細菌でも PMPC 処理による付着菌の減少がはっきりと認められた。

###### 2) 走査型電子顕微鏡観察

純 Ti 表面の場合と同様に、いずれの細菌でも PMPC 処理による付着菌の減少を確認することができた

###### 3) 付着生菌数

黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌の場合、PMPC 処理により純 Ti 表面への付着が 99%抑制された。大腸菌と緑膿菌の場合も、未処理表面と比較して、PMPC 処理表面では付着菌が 90%減少した。一方、PMPC 処理の有無にかかわらず浮遊菌数には違いがなかった。

##### 3. MXLPE(+E)表面の PMPC 処理による細菌付着抑制効果

###### 1) 蛍光顕微鏡観察

純 Ti や Co-Cr 合金の場合と同じく、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌は、未処理 MXLPE(+E)表面にびっしりと付着していた。一方、PMPC 処理表面では付着菌が大きく減少していた。また、大腸菌は他の 3 菌に比べると未処理表面への付着がやや少ないものの、PMPC 処理表面では付着菌がほとんど観察されなかった。

###### 2) 走査型電子顕微鏡観察

純 Ti や Co-Cr 合金の場合と同じく、未処理 MXLPE(+E)表面には、いずれの細菌も均一に付着している様子が

観察された。一方、PMPC 処理表面では、緑膿菌を除いて付着菌を観察するのは困難であった。緑膿菌は PMPC 表面でもある程度の付着菌が認められたものの、未処理表面のそれに比べて明らかに少数であった。

### 3) 付着生菌数

黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌の場合、PMPC 処理により純 Ti 表面への付着が 99.5%抑制された。大腸菌と緑膿菌の場合も、未処理表面と比較して、PMPC 処理表面では付着菌が 95~99%減少した。一方、PMPC 処理の有無にかかわらず浮遊菌数には違いがなかった。

## ⑤ 医療機器として実用化するための研究・開発

(担当責任者：埴隆夫・武富修治)

### 1. 器具仕様の検討

#### 1) インサートの固定方法

インサートの固定方法には、一般的に、ポリエチレンの圧入（固定用のピン無し）による方法と、固定用のピンを用いる方法の 2 種類が存在する。検討した人工膝関節では、部品点数の削減による手術時間短縮を意図してポリエチレンの圧入による固定方法を採用した。

#### 2) インサートの挿入方向

圧入固定のインサートにおいて、インサートの挿入方向は、一般的に、前方からの挿入と側方からの挿入の 2 種類が存在する。Minimally Invasive surgery (MIS) の適用と、左右非対称化によるコンポーネント在庫増を防ぐため、前方からの挿入を選択した。

#### 3) トレーの固定部位の形状

前方から挿入するインサートの固定部の形状は、一般的に、中央の V 字型壁による固定と後方壁面による固定の 2 種類が存在する。挿入のしやす

さと固定性を重視し、V 字型溝を採用した。

#### 4) インサートの圧入方法

インサートの圧入方法は、一般的に、打ち込みによる方法と挟み込みによる方法の 2 種類が存在する。挟み込みによる製品への傷付きを防止し、かつ確実に圧入を行うことができる打ち込みによる方法を採用した。

#### 5) インサートの打ち込み角度

インサートの打ち込み角度は、一般的に、前方からの打ち込みと上方からの打ち込みの 2 種類が存在する。摺動面の PMPC 処理層の損傷を防止することと、MIS の適用を可能にするため、前方からの打ち込みを採用した。

## 2. 器具の 3D CAD データの作成

### 1) 器具の材質

器具の材質は、繰り返しオートクレーブ滅菌に耐えられるステンレススチール (SUS) 製とし、ヘッド部については、インサートを傷つけないためにナイロン製とした。

### 2) 器具の先端部の形状

器具の先端部は、インサートの前方の形状にフィットするように、135°の溝を設けたデザインとした。また、後十字靭帯温存 (CR) 型インサートと後方安定 (PS) 型インサートの両方に適用できることを確認した。

### 3) 器具のハンドル部の形状

器具のハンドル部は、軽量化のため、穴あけ加工を施した。また、滑り止めのため、側面にローレット加工を施した。

## 3. 器具の形状見本の作製

作製した 3D CAD データから、3D プリンターを用いて形状見本を作製した。

## D. 考察

本研究の目的は、三大合併症を阻止

する先端的な多機能人工膝関節の実用化に向けた橋渡し研究を完成させることである。このため、今年度は、インサートの至適材料仕様の集約、抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価、摺動面形状および耐摩耗特性の評価、細菌付着および感染抑制効果の評価、医療機器として実用化するための研究・開発を行った。

インサートの至適材料仕様の集約では、E (+E) に PMPC グラフト技術を応用し、高い抗酸化特性と耐摩耗特性とを併せ持つ新たな人工膝関節材料の創出を目的として、PE (+E) 基材に対する至適架橋条件および MXLPE

(+E) への至適 PMPC 処理条件の検討を行った。PE (+E) の至適架橋条件を検討したところ、100 kGy のガンマ線照射によって、従来材料である 50 kGy のガンマ線を照射した PE に相当することが分かった。また、MXLPE

(+E) への至適 PMPC 処理条件は、MPC 溶液濃度 0.5 mol/L、PMPC 重合時間 90 分、UV 照射強度 5 mW/cm<sup>2</sup> であることを見出した。本研究結果により作製される PMPC-MXLPE (+E) 材料は、高い耐酸化特性と耐摩耗特性とを併せ持ち、これまでにない新しい長寿命型人工膝関節材料への応用が期待される。

抗酸化特性および衝撃・摩耗耐久性の評価では、摩擦面可視化試験機を用い、PMPC-MXLPE (+E) の PMPC 処理層の耐久性を、除荷・再水和工程を設けた摩擦試験により評価した。MXLPE (+E) に対する PMPC 処理によって、純水中および模擬関節液中において、除荷による再水和工程を設けることで PMPC-MXLPE (+E) は低摩擦を示し、PMPC 層の損傷も抑制された。実際の歩行動作時のように変動荷重がかかる条件では、再水和による PMPC 層の潤滑性・耐久性の維持が実現されるものと

考えられる。なお、PMPC-MXLPE (+E) は模擬関節液中よりも純水中の方が低摩擦を示し、PMPC 層の損傷も僅少であった。これは、模擬関節液中成分(蛋白質等)が形成する吸着膜が摩擦抵抗の増大の要因となっていることが示唆される。しかし、模擬関節液中においても適切に PMPC 層の再水和が行われれば、PMPC 処理による MXLPE (+E) の摩擦・摩耗の低減効果は得られると考えられる。

摺動面形状および耐摩耗特性の評価では、FEA および人工膝関節接触面圧測定システムを用いて、3 種類の人工膝関節コンポーネント間の接触面圧を評価した。この結果、後方安定型は、内顆拘束型、二界面型と比較して、全屈曲領域において低接触面圧を示した。後方安定型デザインでは、深屈曲域において、ポストカム機構が高い自由度を保ちつつロールバック機構として働く構造になっている。これにより、摺動面は全屈曲域において程良く適合性を保つことが可能となり、全屈曲域において接触面圧の著しい上昇を認めなかったと考えられた。よって、後方安定型デザインは、摺動面の PMPC 処理層による水和潤滑機構が効果的に働くデザインとして適当であると考えられた。また、人工膝関節シミュレーターを用いて、未処理 MXLPE (+E) 製インサートの摩耗試験を実施し、異常摩耗が発生しないことを確認した。適切なデザインのインサートに、PMPC 処理を施すことで、人工膝関節の長寿命化を図ることができると期待された。

細菌付着および感染抑制効果の評価では、純 Ti、Co-Cr 合金、MXLPE(+E) いずれの基材でも、人工関節感染の原因となり得る 4 種の細菌(黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、大腸菌、緑膿

菌)の基材表面への付着を顕著に抑制した。PMPC 処理により形成される、親水性の高い、タンパク質吸着を抑制する表面が、細菌付着の抑制に寄与していると考えられる。また、PMPC 処理にかかわらず浮遊菌数は抑制されなかったことから、PMPC 処理表面の付着菌の減少は、菌の殺滅によるものではなく、付着そのものが抑制された結果であるといえる。

人工関節感染では、インプラント表面へ付着した菌がバイオフィルムを形成している。バイオフィルムは菌体と菌体外に分泌された多糖、タンパク質、核酸などを含む構造体である。PMPC 処理は、バイオフィルム形成に必要なこれらの成分の吸着を抑制すると考えられる。そのため、PMPC 処理表面にわずかに菌が付着したとしても、それが成熟したバイオフィルムを形成するには至らないと考えられる。すなわち、菌の付着を抑制する PMPC 処理は、バイオフィルムの形成をも阻害すると予想され、人工関節材料に PMPC 処理を施すことによる感染予防の可能性を期待させる。

医療機器として実用化するための研究・開発では、PMPC 処理インサートの医療機器として実用化を見据えて、インサートをトレーに固定するための手術操作ならびに手術器具の検討を行った。インサート固定方法は、圧入による方法を採用した。圧入による方法は、固定ピンを用いる方法に比べ、手術後にインサートがトレーから脱転するリスクが高くなるため、インサートの材料には、従来のインサートのポリエチレン材料と同等の機械的特性を確保する必要がある。今回、検討の対象としているインサートは、従来のポリエチレンにビタミンEを添加した材料から構成されるため、既存の脛

骨インサートと同等以上の機械的特性を有すると考えられた。インサートの挿入方向ならびに打ち込み角度には、近年、人工膝関節の手術手技で主流となりつつある MIS への適応を考え、前方からの挿入、打ち込みを採用した。前方からの挿入を採用することで、PS 型インサートでも容易な挿入が可能になると考えられた。また、前方からの打ち込みを採用することで、インサート摺動面の PMPC 層を損傷するリスクをなくすことが可能となり、最適な方法であると考えられた。嵌合部形状は、中央の V 字型壁による嵌合を採用した。V 字型壁は、嵌合部として機能するだけでなく、挿入する際のガイドとしても有効であり、確実な固定と手術時間の短縮にとって有利であると考えられた。インサートの圧入方法は、打ち込みによる方法を採用した。打ち込みによる方法は、器具の先端部をインサートの前方の形状にフィットすることで、広い接触面積を確保することができるため、インサート表面に傷が付きにくいと考えられた。また、打ち込み動作により十分な押圧力確保できるため、小さい器具でも十分な圧入が可能であると考えられた。器具の材質は、繰り返しの滅菌にも耐えられる SUS およびナイロンとした。しかしながら、2つの材質の部品が結合されている場合、熱膨張率の違いにより結合部にひずみが生じ、破折のリスクが増大するため、実用化においては、器具のメンテナンスを確実に行うことが望ましい。器具の先端部の形状は、インサートの前方の形状にフィットするように、135°の溝を設けたデザインとした。溝を設けることにより、確実な打ち込みを行うことができると同時に、広い接触面積を確保することで、インサートの損傷を防止

することができると考えられた。器具のハンドル部は、軽量化のため、穴あけ加工を施した。人工膝関節の手術においては、器具の使い勝手が重要であり、器具の落下などが生じた場合、手術が中断となる恐れもある。よって軽量化と滑り止め加工の適用は、確実な手術を行う上で極めて重要であると考えられた。

#### E. 結論

以上の研究成果は、三大合併症を阻止する先端的な多機能人工膝関節の実用化に関する橋渡し研究の達成が十分に期待できる内容であった。

#### F. 健康危険情報 特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. *Biomaterials* 35 (25) : 6677-6686, 2014.
- 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* 102 (9) : 3012-3023, 2014.
- 3) 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.
- 4) Shinonaga T, Tsukamoto M, Nagai A, Yamashiata K, Hanawa T, Matsushita N, Xie G, Abe N: Cell apreading on titanium dioxide film formed and modified with aerosol beam and femtosecond laser. *Appl Surf Sci* 288: 649-653, 2014.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Niinomi M, Nakai M, J. Hiedal, Cho K, Goto T, Hanawa T: Biofunctional surface layer and its bonding strength in low modulus  $\beta$ -type titanium alloy for biomedical applications. *Mater Sci Forum* 783-786: 78-84, 2014.
- 8) 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  $\beta$ -type titanium alloy for biomedical applications. *Int J Surf Sci Eng* 8: 138-151, 2014.
- 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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), 1-10, 2015.
  - 12) 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).
  - 13) 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* (in press).
  - 14) 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* (in press).
  - 15) Kyomoto M, Shobuike 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 contribution).
  - 16) 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 contribution).
  - 17) 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 B Appl Biomater* (in contribution).
- 18) 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 contribution).
  - 19) 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)
  - 20) Eto S, Miyamoto H, Shobuike 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 contribution).
  - 21) 増田裕也, 茂呂徹: 整形外科領域におけるバイオマテリアル—人工膝関節について—. *バイオマテリアル* 32 (4): 327-329, 2014.
  - 22) 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誌* 35: 219-225, 2014.
  - 23) 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) 大橋暁, 武富修治, 乾洋, 中川匠, 大野久美子, 中村耕三, 田中栄: 三次元 B-mode 超音波スキャンによる膝関節軟骨厚測定値の変形性膝関節症患者における年率変化と臨床スコアの相関. 第 87 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5. 22-25, 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, 蘆田菜希, 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) 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. 盛岡, 11. 5-8, 2014.
    - 6) 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.
    - 7) 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.
    - 8) 西坂武, 堤祐介, 陳鵬, 蘆田菜希,