

厚生労働科学研究費補助金

**創薬基盤推進研究事業
(政策創薬探索研究事業)**

**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**

平成23～25年度 総合研究報告書

主任研究者 茂呂徹

平成26(2014)年 4月

目次

・	総合研究報告	
	生体親和性材料によるナノ表面処理を用いた	1
	画期的な人工膝関節の開発に関する研究	
	茂呂徹	
・	分担研究報告	
1 .	摺動面材料の検討	37
	石原一彦・埴隆夫・京本政之	
2 .	衝撃耐久性の検討	67
	中村耕三・村上輝夫・岡敬之	
3 .	摩耗抑制効果の検討	93
	川口浩・中川匠・武富修治	
4 .	抗感染性の検討	113
	茂呂徹・宮本比呂志	
III .	研究成果の刊行に関する一覧表	135
IV .	研究成果の刊行物・別刷	139

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業（政策創薬探索研究事業））

総括研究報告書

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

主任研究者 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、生体親和性に優れた MPC ポリマー（PMPC）のナノ表面処理技術を応用し、耐久性と抗感染能に優れた画期的な人工膝関節を開発することである。今年度は、 摺動面材料の検討、 荷重支持性の検討、 摩耗抑制効果の検討、 抗感染性の検討、を行った。

摺動面材料の検討では、機械特性と物理特性から評価し至適超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）レジンが GUR1020 であることを明らかにするとともに、PMPC 処理 PE の滅菌には、一般的な医療機器の滅菌法であるガンマ線照射法、ガスプラズマ法、エチレンオキサイドガス法のいずれも適応が可能であることを明らかにした。また、表面損傷による異常摩耗を防ぐため、超硬質表面化コバルトクロム（CoCr）合金を創出した。

荷重支持性の検討では、Roller-on-flat 型摩擦試験機を用いて、接触面圧、摺動速度、表面粗さおよび潤滑液成分を変化させたときの摩擦係数を計測し、PMPC 処理による水和潤滑ゲル層の潤滑モードを評価した。また、Pin-on-disk 型摩耗試験機を用いた衝撃-摺動条件下において、CLPE 表面に PMPC 処理を施すと高い耐摩耗性を得られること、基材の厚さが薄くなると摺動面及び背面において摩耗が進行する危険性が高くなることが明らかとなった。

摩耗抑制効果の検討では、膝関節シミュレーターを用い検討した。この結果、ガンマ線照射線量の増加にともない、インサートの摩耗が抑制されることが示された。また、PMPC 処理を CLPE 表面に施すことによって、インサートの摩耗が著しく抑制されることが示された。さらに、ガンマ線滅菌およびガスプラズマ滅菌したインサートの両方で、PMPC 処理の摩耗抑制効果が示された。

抗感染性の検討では、まず金属表面の PMPC 処理について、溶液濃度・処理時間等の至適条件を確立した。また、これらの表面処理表面について、タンパク質吸着、細菌付着、バイオフィーム形成が抑制されることを明らかにした。

以上の研究成果は、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を推進しうるものであり、革新的な人工膝関節の臨床応用が期待できる内容であった。

分担研究者

中村耕三	(国立障害者リハビリテーションセンター 総長)
川口 浩	(東京厚生年金病院 脊椎脊髄センター センター長)
石原一彦	(東京大学大学院工学系研究科 教授)
村上輝夫	(九州大学工学研究院 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)
中川 匠	(帝京大学医学部附属病院 教授)
武富修治	(東京大学医学部附属病院 助教)
岡 敬之	(東京大学医学部附属病院 助教)
京本政之	(京セラメディカル株式会社 課長)

A. 研究目的

膝関節の機能障害は変形性関節症などの疾患や外傷によって起こる。申請者らの調査では、変形性膝関節症の患者は国内に約 2300 万人存在し、その 1/4 ~ 1/3 は有症性と推定できる (J Bone Miner Metab, 2009)。機能障害は加齢とともに悪化し、高齢化が急速に進む我が国では、歩行困難に陥る患者が増加している。実際、人工膝関節全置換術の件数は年率 10% で増加し、年間に 6 万件以上行われている。しかし人工膝関節には、1) UHMWPE 製コンポーネントの摩耗・破損、2) 非感染性弛み、3) 感染、などの合併症が伴う。このため、こうした合併症を激減させる画期的な人工膝関節のニーズは高い。

焦点となる UHMWPE の変化を人工股関節と比較すると、人工股関節では主として凝着摩耗が起こるのに対し、人工膝関節では凝着摩耗に加え、剥層・孔形成・疲労によるひび

割れなどの特異な変化を示す。また、感染は人工膝関節の 1~2% に発生するが、これは人工股関節の約 2 倍である。これらは、画期的な人工膝関節を設計する条件が、人工股関節の場合とは異なることを示す。

画期的な人工膝関節の開発には、画期的な基盤技術が不可欠である。申請者らは平成 15 年度長寿科学総合研究事業の医工・産官学連携研究を通じて、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質、MPC ポリマーを約 100 ~ 200 nm の厚さで材料表面に結合させる技術 (PMPC 処理)を開発した (Nature Materials, 2004 他) (平成 17 年度長寿科学振興財団会長賞)。PMPC 処理は、生体の軟骨表面と同様のリン脂質構造を材料の表層に構築し、水和潤滑表面を創出する画期的な独創技術である (関連特許 17 件)。この技術を搭載した人工股関節は、既に実用化されている (AQUALA®)。しかし人工股関節と比

べ、人工膝関節は関節面の適合性が低く、屈伸運動に roll-back と呼ばれる滑り運動が加わるなど、摺動条件が全く異なる。このため、PMPC 処理が効果を発揮するには、前述の剥層・孔形成・疲労によるひび割れなど膝特有の現象も考慮に入れた新たな研究が必要である。また、PMPC 処理した表面は、細胞やタンパク質の吸着を抑制することから、感染の誘因となるバイオフィルムの形成を抑制する効果も期待できる。

本研究の目的は、生体親和性に優れた MPC ポリマーのナノ表面処理技術を応用し、耐久性と抗感染能に優れた画期的な人工膝関節を開発することである。この目的で、1) 衝撃吸収能を有する水和潤滑ゲル層の創出、2) 耐摩耗性に優れた関節摺動面の創出、3) 抗感染性表面の創出を達成するための基礎検討を完成させた。

B. 研究方法

摺動面材料の検討

(分担研究者：石原一彦・埴隆夫・京本政之)

1. 至適架橋条件の検討

PMPC 処理効果を効率的に発揮する至適架橋条件を検討するため、種々のガンマ線照射量で架橋した PE (CLPE) を作製し、機械的特性を評価した。

分子量の異なる 2 種類の圧縮成型ポリエチレン材 (GUR1020 および GUR1050) に、25 ~ 100 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行ない、CLPE を得た。徐冷後、

機械加工により各種機械的特性評価用の CLPE 試験体を作製した。

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の機械的特性について、ASTM F648-10 規格および ISO5834-part2 規格を参照し、1) 密度測定、2) 架橋密度測定、3) 引張り試験、4) アイゾット衝撃試験、5) 硬さ測定、6) 結晶化度測定、7) クリーブ変形測定、8) 微小多軸引張り試験 (スモールパンチ試験) により評価した。

2. 滅菌方法の検討

総ガンマ線照射量が 75 kGy となるよう各試験体を作製した後、PMPC 処理を施した。PMPC 処理 CLPE 試験体の機械的特性を評価するため、引張り試験、衝撃試験およびスモールパンチ試験を、物理的特性を評価するため、密度測定および架橋密度測定を、化学的安定性を評価するため、酸化誘導時間測定を実施した。

1) 種々の滅菌条件における PMPC 処理 CLPE の作製

a) PMPC 処理 CLPE (ガンマ線) の作製

UHMWPE 材 (GUR1020) に、不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行い、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。得られた PMPC 処理 CLPE に不活性雰囲気下でガンマ線を照射し、PMPC 処理 CLPE (ガンマ線) を得た。

b) PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC

処理 CLPE (EOG) の作製

UHMWPE 材 (GUR1020) に、不活性雰囲気にて 75 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行い、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。ガスプラズマ滅菌およびエチレンオキサイドガス滅菌を施し、PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) を得た。対照として滅菌前の PMPC 処理 CLPE (未滅菌) を用いた。

2) PMPC 処理 CLPE の評価

a) 機械的特性

引張試験、アイゾット衝撃試験、スモールパンチ試験にて評価した。

b) 物理的特性

架橋密度にて評価した。

c) 化学的安定性

酸化誘導時間測定にて評価した。

2. 超硬質表面化コバルトクロム (Co-Cr) 合金の検討

超硬質表面化 Co-Cr 合金の検討材料には、Co-28Cr-6Mo 合金の熱間圧延丸棒材 (ASTM F1537 合金) を用いた。本丸棒材を機械加工により所望の試験片形状に機械加工した後、試験片評価面を #2400 までの炭化ケイ素の研磨紙による湿式研磨およびコロイダルシリカによるバフ研磨を施し、浸炭熱処理前の試験片を得た。この試験片を用いて、HF+N₂ 混合ガス雰囲気下で 350 にて 2 時間保持の活性化熱処理を施した後、CO+H₂+N₂ 混合ガス雰囲気下で 500 にて 32 時間保持の浸炭

熱処理を施した。浸炭熱処理後、スレーティング除去を目的として、35% HNO₃ 水溶液中にて酸洗浄を施し、評価面にコロイダルシリカによるバフ研磨を施し、浸炭熱処理試験片を得た。

試験片表面の、X 線回折 (XRD) 分析・マイクロビッカースによる硬さ測定・グロー放電発光分光 (GDOES) 分析・走査型電子顕微鏡 (SEM) による低温浸炭層厚の測定を行った。

衝撃耐久性の検討

(分担研究者：中村耕三・村上輝夫・岡敬之)

1. PMPC 処理 PE (CLPE) の作製

1) 試薬

MPC モノマーは、日油製を用いた。PE 基材には、人工股関節に使用されている架橋 PE (CLPE) を用いた。

2) PMPC 処理

CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE 試験体を、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、PMPC 処理 CLPE を得た。

2. Roller-on-flat 摩耗試験装置を用いた PMPC 処理 CLPE の摩耗特性試験

Flat 型試験片には、接触面圧を変化させるため、表面形状をフラット、曲率半径 35 mm および 30.5 mm の曲面とした未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE を用いた。Roller 型試験片には、アルミナセラミックスを用いた。潤滑液には精製水および 30% ウシ胎児血清溶液 (FBS) を用いた。垂直荷重は 100 N とし、摺動速度は 9.42 mm/s から 1500 mm/s まで変化させ、摺動距離 377 m まで摩擦試験を行った。動摩擦係数は、Roller-on-flat 試験機に設置されたロードセルより摺動動作中に検出される摩擦力および Roller より加えている垂直荷重より算出した。あわせて、摩擦試験後の Flat 試験片表面 PMPC 層の残存を Rhodamine 6G を用いた蛍光顕微鏡観察により確認した。

3. Pin-on-disk 摩耗試験装置を用いた PMPC 処理 CLPE の摩耗特性試験

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、衝撃-摺動試験を行った。Disk 型試験片には、厚さ 3 mm/6 mm の未処理 CLPE/PMPC 処理 CLPE を用い、pin 型試験片には、コバルトクロム合金 (Co-Cr) を用いた。衝撃-摺動試験は、37 のウシ血清中にて行った。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。衝撃-摺動試験は、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 型試験片の回収、洗浄、乾燥、重量測定を行った。併せて、厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の試験片の soak 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。また、外観観察を行うとともに、デジタルマイクロスコープ (キーエンス製 VHX-200) を用いて摺動部の観察、走査型共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス製 OLS1200) を用いたディスク試験片表面の衝撃部・背面の孔部の観察、マイクロ CT 装置 (島津製作所製 InspeXio) を用いたディスク試験片内部の観察を行った。

摩耗抑制効果の検討

(分担研究者：川口浩・中川匠・武富修治)

1. CLPE インサートの作製

PE 基材には、人工関節摺動部材として広く使用されている、GUR1020 UHMWPE を用いた。ガンマ線架橋線量による摩耗低減効果を比較するため、25、40、50 および 75 kGy のガンマ線照射を行った。CLPE はガンマ線照射後、フリーラジカルを除去するため、熱処理を実施した。人工膝関節インサートを作製し、25 kGy のガンマ線滅菌を施した。

2. PMPC 処理

-2.の方法に準じて行った。

3. 滅菌

滅菌操作が PMPC 処理効果に与える影響を検討するため、線滅菌またはガスプラズマ滅菌を行った PMPC 処理 CLPE インサートを準備した。

4. 膝関節シミュレーター試験機を用いた摩耗試験

膝関節シミュレーター試験機を用い、インサートの摩耗特性試験を行った。インサートと対向させる大腿骨コンポーネントは Co-Cr-Mo 合金により作製した。潤滑液には 27% ウシ胎児血清を用いた。シミュレーター試験は ISO 14243 に基づき、ヒトの歩行動作を再現した動作条件で 500 万サイクルの試験を行った。50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行うと同時に、インサートの回収、洗浄、乾燥、重量測定を行い、摩耗量として算出した。三次元形状測定機を用いた摺動部の変形量測定および走査型レーザー顕微鏡を用いた摺動部の観察を行った。また、シミュレーターの潤滑液から摩耗粉を回収し、走査型電子顕微鏡により形態観察を行うとともに、円相当径による粒度分布解析を行った。

抗感染性の検討

(分担研究者：茂呂徹・宮本比呂志)

1. 金属表面の PMPC 処理方法の検討

人工関節に用いられているコバルトクロムモリブデン(Co-Cr-Mo)合金、純チタン(以下 Ti)試験体表面を、MPC ポリマーを用いたディップコーティング法(PMB30 処理)、ポリ(MPC)

(PMPC)を用いたグラフトコーティング法(PMPC 処理)により処理した。

2. PMPC 処理金属表面の解析

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金/純 Ti 試験体について、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、蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察、透過電子顕微鏡(TEM)観察を行った。

3. タンパク質吸着試験

金属表面へのタンパク質吸着について、低濃度のタンパク質濃度測定に適した micro-BCA Protein Assay 試薬を用いて評価した。

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したタンパク質量について、micro-BCA 法により評価した。PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金試験体を、ウシ血清アルブミン(BSA)、ウシ血清 γ -グロブリン、ウシ血漿フィブリノーゲン溶液に、37 で 1 時間浸漬させた。BSA、 γ -グロブリン、フィブリノーゲン溶液は、ヒトの血漿の 10% の濃度になるように、それぞれ 4.5、1.6 および 0.3 g/L に調製した。浸漬後、PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金試験体は、室温で 1 時間、界面活性剤溶液に浸漬した。PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面より引き剥がされた BSA、 γ -グロブリンおよびフィブリノーゲンの量は、micro-BCA Protein Assay 試薬(#23235)を用いて、評価した。

4. 細菌付着抑制効果の検討

トリプトソイブロス (TSB) 中にて前培養を 16 時間行った黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* UEOH-6) を遠心分離し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) または非働化したウシ胎児血清 (FCS) に懸濁した。金属材料表面に菌を付着させるために、 8×10^8 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金属片上に接種して、37 °C で 1 時間インキュベートした。その後、試験金属片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスして、未付着の細菌を除去した。試験金属片表面に残存した菌について、純 Ti/Co-Cr-Mo 合金の表面処理 (PMB30 処理/PMPC 処理) で、蛍光顕微鏡観察、走査型電子顕微鏡観察、付着生菌数測定 の 3 項目について比較した。

5. バイオフィルム形成抑制効果

バイオフィルムを効率よく形成させるため、グルコース濃度を 0.5% に調整した TSB で 6×10^5 /mL に希釈した対数増殖期の黄色ブドウ球菌を 0.5 mL ずつ、24 ウェルプレートに配置した純 Ti 試験片上に接種して、37 °C で 24 時間インキュベートした。その後、純 Ti 試験片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスし、2 種の表面処理 (PMB30 処理、PMPC 処理) で、蛍光顕微鏡観察、付着生菌数測定 の 2 の項目を比較した。

6. 細菌遺伝子発現の定量的評価

前項に記載した方法で、純 Ti 試験片上で黄色ブドウ球菌を培養し、バイ

オフィルムと非付着菌をそれぞれ回収した。両者から全 RNA を抽出し、GeneChip *S. aureus* Genome Array (Affymetrix) にて網羅的な遺伝子発現解析をおこなった。

C. 研究結果

摺動面材料の検討

(分担研究者：石原一彦・埴隆夫・京本政之)

1. 至適架橋条件の検討

1) 密度測定

ガンマ線照射線量の増加にともなう、密度は増加した。また、GUR1050 レジンによる CLPE の密度は、GUR1020 レジンに比べ、何れのガンマ線照射量でも、高い値を示した。

2) 架橋密度

ガンマ線照射線量の増加にともない架橋密度は増加し、75 kGy でほぼ一定となった。また、GUR1050 レジンによる CLPE の架橋密度は、GUR1020 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。

3) 引張り試験

ガンマ線照射線量の増加にともない引張り降伏強度は増加したのに対し、引張り破断強度および引張り破断伸びは減少した。特に 75 kGy 以上のガンマ線を照射した GUR1050 レジンによる CLPE の引張り破断伸びは、ASTM 規格による要求値を満たしていなかった。また、GUR1020 レジンによる CLPE の引張り伸びは、GUR1050 レジンに比べ、何れのガンマ線照射量でも、高い値を示した。

4) 衝撃試験

ガンマ線照射線量が増加するにともなって、アイゾット衝撃強度は減少した。また、GUR1020 レジンによる CLPE のアイゾット衝撃強度は、GUR1050 レジンのそれに比べ、25 kGy を除くいずれのガンマ線照射量においても、高い値を示した。

5) 硬さ測定

ガンマ線照射線量の増加にともない硬さは増加した。また、GUR1050 レジンの CLPE の硬さは、GUR1020 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。

6) 結晶化度測定

100 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲では、何れの分子量のレジンによる CLPE の結晶化度も、変化しなかった。

7) クリープ変形測定

ガンマ線照射線量の増加にともない、何れの分子量のレジンの CLPE もクリープ変形量は徐々に低下した。100 kGy 以下のガンマ線照射の範囲において、レジンによるクリープ変形量の差は認められなかった。また、何れの CLPE の値も、ASTM が要求する値を満たした。

8) 微小多軸引張り試験（スモールパンチ試験）

ガンマ線照射線量の増加にともない、何れの分子量の CLPE の微小多軸引張り破断荷重も徐々に増加したが、微小多軸引張り破断変位・微小多軸引張り破断エネルギーは徐々に減少した。50 kGy 以下のガンマ線照射の範囲において、レジンによる微小多軸引張

り特性の差は認められなかった。

2. 滅菌方法の検討

1) 機械的特性の評価

a) 引張試験

PMPC 処理 CLPE (GP) が滅菌前と比較して有意に低い最大強度を示した。破断点歪みは滅菌前後で有意な差がみられなかった。いずれの滅菌条件においても最大強度および破断点歪みともに ASTM F648 の規格を満たす結果であった。

b) アイゾット衝撃試験

PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) は有意に高い衝撃強度を示した。いずれの滅菌条件においても ASTM F648 の規格を満たす結果であった。

c) スモールパンチ試験

最大荷重はいずれの滅菌前後においても有意差がなかった。破断点距離は、PMPC 処理 CLPE (GP)、PMPC 処理 CLPE (EOG) が滅菌前と比較して有意に高い値を示した。破断エネルギーは、PMPC 処理 CLPE (GP) が滅菌前と比較して有意に高い値を示した。その他の滅菌前後には有意差はみられなかった。

2) 物理的特性

各滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の架橋密度を比較すると、いずれの滅菌前後においても有意差がなかった。

3) 化学的安定性

滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の酸化誘導時間を比較すると、いずれの滅菌前後においても有意差がなかった。

3. 超硬質表面化 Co-Cr 合金の検討

1) SEM 観察

浸炭熱処理後の Co-Cr 合金表面には、約 20 μm の均一な処理層の形成が認められた。一方、浸炭熱処理前後において、基材である Co-Cr 合金のミクロ組織に変化は認められなかった。

2) XRD 分析

Co-Cr 合金の XRD パターンには、Co の γ 相 (111 面、200 面) に帰属されるピークが観察された。浸炭熱処理後の Co-Cr 合金の XRD パターンでは、この Co の γ 相 (111 面、200 面) に帰属されるピークが低角にシフトし、また、ブロード化した。すなわち、(111) 面と (200) 面の面間隔が広くなり、格子の規則性も低下した。

3) 硬さ測定

浸炭熱処理後、Co-Cr 合金表面のマイクロビッカース硬さは、未処理の約 3 倍にまで増加した。この硬質な処理層は、表面から約 20 μm の深さまであり、断面 SEM 写真で認められた処理層の厚さと一致した。また、その硬さは表面から徐々に減少しており、処理層が傾斜的であることを示した。

4) GDOES 分析

浸炭熱処理後、Co-Cr 合金表面の炭素濃度は約 4 mass% であり、その濃度は表面から徐々に減少した。炭素が含まれる層は、表面から約 20 μm の深さまで存在しており、断面 SEM 写真で認められた処理層の厚さと一致した。

衝撃耐久性の検討

(分担研究者：中村耕三・村上輝夫・

岡敬之)

1. Roller-on-flat 摩耗試験装置を用いた PMPC 処理 CLPE の摩耗特性試験

精製水環境では未処理 CLPE/PMPC 処理 CLPE とともに、速度の上昇により摩擦係数は低下する傾向を示した。人工膝関節に近い低速度域に着目すると、未処理 CLPE に比べ PMPC 処理 CLPE は低い摩擦係数を示した。高速度域においては未処理 CLPE/PMPC 処理 CLPE の摩擦係数は同程度となった。

血清環境では、精製水環境に比べ低い摩擦係数を示し、未処理/PMPC 処理 CLPE の摩擦係数に差はなかった。

2. Pin-on-disk 摩耗試験装置を用いた PMPC 処理 CLPE の摩耗特性試験

厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の衝撃-摺動試験を行った。いずれの試験片についても摩耗量がマイナスの値を示した。同様の研究を行っている諸家からも報告されているが、静的環境である soak 試験では、動的環境である摩耗試験下の CLPE 試験片の吸水重量を完全に再現することは難しいことが原因として考えられた。しかし、本試験は、同一試験条件下における試験片群間の摩耗特性の比較という性質を持ち合わせており、吸水重量による補正を含む試験は、試験片の摩耗特性の傾向を評価する方法として妥当であると考えられた。

200 万サイクルの試験後、いずれの厚さにおいても、PMPC 処理 CLPE の摩耗量は未処理 CLPE と比べて低く、

PMPC 処理によって高い耐摩耗性を得ることがわかった。また、各材料において、厚さ 3 mm の試験片は、6 mm と比べて高い摩耗量を示した。

マイクロ스코ブ観察および表面性状評価結果から未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE において、背面摩耗が生じることが明らかとなった。背面摩耗の進行は未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群ともに、厚さ 3 mm の disk 試験片で顕著であった。

200 万サイクル終了後のディスク試験片をレーザー顕微鏡で観察すると、表面では、全ての試験片において、衝撃部におけるツールマークの消失が認められた。いずれの試験片においても、デラミネーションなどの異常摩耗は認められなかった。ディスク背面では、全ての試験片において、チタン合金製治具の中央に設けたホールによる円形の痕が形成された。ホールの外側、チタン合金製治具と接する領域ではツールマークが薄くなる傾向が見られた。円形痕の形成およびホール部外側のツールマークの薄化は厚さ 3 mm の試験片において顕著であった。

200 万サイクル終了後のディスク試験片をマイクロ CT で評価すると、いずれの試験片においても、内部クラックの発生は認められなかった。

摩耗抑制効果の検討

(分担研究者：川口浩・中川匠・武富修治)

1. 架橋線量が耐摩耗特性に与える影響の検討

1) 摩耗量の評価

重量変化から架橋条件と摩耗量の関係を検討した。非架橋 PE と比較し、CLPE の摩耗は低減し、架橋線量に比例して摩耗低減効果は高くなった。特に、50 kGy の CLPE では顕著に摩耗が抑制された。摩耗率と架橋線量の間を検討すると、架橋線量の上昇とともに摩耗率は低下する傾向を示した。

2) インサート表面の評価

インサート表面を三次元形状測定機で計測すると、摺動部の変形は、50、75 kGy の架橋線量の CLPE で顕著に抑制された。また、インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察を行うと、非架橋 PE、25、40 kGy CLPE では、摺動方向に沿った深い摩耗痕が認められた。一方、50、75 kGy CLPE では、大きな摩耗痕は認められなかった。また、試験終了後の CLPE インサート摺動部をレーザー顕微鏡で観察すると、非架橋 PE、25、40 kGy CLPE では、摺動方向に沿った深い摩耗痕が認められた。一方、50、75 kGy CLPE では、大きな摩耗痕は認められなかった。摺動部の観察において、剥層やひび割れなどの破損は認められなかった。

3) 摩耗粉の評価

PE では、視野全体に多くの摩耗粉が分散している様子が見られた。摩耗粉は細長い fibril 様の形態を示すものが多くみられた。架橋線量 50 kGy の CLPE の群では視野に見られる摩耗粉の数は、PE に比べ少なく、その形態は granular が主であった。円相当径の平均は、PE では 0.89 μm 、架橋線量

50 kGy の CLPE の群では 0.87 μm となり、有意な差は認められなかった。一方、その粒子数は PE に比べ架橋線量 50 kGy の CLPE の群では顕著に少なく抑制されていた。

2. PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗特性評価

1) 摩耗量の評価

重量変化から摩耗量を検討すると、PMPC 処理 CLPE インサートは、未処理群と比較して全く摩耗しなかった。

2) インサート表面の評価

三次元形状測定機で計測すると、未処理 CLPE と比較して PMPC 処理 CLPE は、摺動部の形状変化が抑制されていることがわかった。また、インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察像を行うと、試験後、未処理 CLPE の摺動面は摩耗し、滑らかな表面状態であることが観察された。これに対し、PMPC 処理インサート摺動面にはツールマークの残存が認められた。

3) 摩耗粉の評価

未処理 CLPE では、視野全体に摩耗粉が分散している様子が観察された。これに対し PMPC 処理群では摩耗粉は殆ど観察されなかった。また、未処理/PMPC 処理 CLPE 群で観察した摩耗粉の形態は granular 様が主であった。さらに、摩耗粉における円相当径分布の解析を行うと、CLPE では 0.1~2.5 μm の範囲の摩耗粉が観察され、中でも 0.5~1.0 μm の摩耗粉が多かった。一方、PMPC 処理 CLPE では、0.5~1.5 μm の摩耗粉が観察された。PMPC 処

理 CLPE の摩耗粉粒子数は、CLPE と比べ、著しく少なかった。

3. 滅菌操作が耐摩耗特性に与える影響の検討

1) γ 線滅菌 CLPE インサートの評価

重量摩耗を検討すると、未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE とともに試験サイクルの増加に伴い重量摩耗は増加した。PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少ない傾向が見られたが、500 万サイクル終了時の摩耗量に有意差はみられなかった。

試験後のインサートの摺動表面を観察すると、内外側に研磨面様の摩耗が確認された。ピッチングやデラミネーション等の異常摩耗は発生しなかった。摩耗領域は外側よりも内側の方が広い傾向が見られた。全てのインサートにおいて、内側のポスト部に僅かな摩耗が確認された。インサートの背面では、小さな傷の発生と、脛骨トレイのスクリュールホールによる円形痕の発生が認められた。背面の大部分でツールマークの残存が確認された。

試験後の大腿骨コンポーネントの摺動面を観察すると、ごく一般的な小さな傷の発生が認められた。いずれのコンポーネントにおいても摩耗を増大させるような大きな傷の発生は認められなかった。

2) 滅菌 CLPE インサートの評価

重量摩耗を検討すると、PMPC 処理 CLPE インサートは未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少ない傾向が見られた。

膝シミュレータ - 試験後の未処理

CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位と破断エネルギーにおいて、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。深さ 1.5 mm から切り出した試験片の最大荷重、最大変位および破断エネルギーにおいて、外側摺動部と非摺動部との間に有意差を認めた。

抗感染性の検討

(分担研究者：茂呂徹・宮本比呂志)

1. MPC ポリマー処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 表面の解析

1) XPS 分析

PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面には、MPC 由来の窒素、リンが検出された。また、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の窒素、リンの原子濃度は、PMPC の理論値(各々、5.3 atom%) に近い値にまで達していた。これに対し、MPC 含有量が 30 mol%である PMB30 を用いて処理した表面でのそれらは、2.3 ~ 3.0 atom% に留まった。また、PMB30 処理および PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様の結果であった。

2) FT-IR 分析

未処理 Co-Cr-Mo 合金表面では、赤外吸収ピークの存在が認められなかったのに対し、PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面では、

1460 cm^{-1} 付近にメチレンに帰属されるピーク、1240、1080 および 970 cm^{-1} にリン酸基に帰属されるピークが、1720 cm^{-1} にケトン基に帰属されるピークが観察された。また、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面では、Si-O 基に帰属されるピークが観察された。また、PMB30 処理および PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様のピークが認められた。

3) 水による静的接触角の測定

未処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 表面の静的接触角は、それぞれ 81.6°、77.2° だった。PMB30 処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 表面の静的接触角は 95.8°、95.6° であった。これに対し、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 表面のそれらは、それぞれ 23.5°、20.1° と高い親水性を示した。

4) 蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察

未処理 Co-Cr-Mo 合金では、ほとんど蛍光発光が見られないのに対し、PMB30 処理および PMPC 処理した Co-Cr-Mo 合金はいずれも、表面全域において発光が認められ、その状態は均一であった。また、PMB30 処理および PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様の蛍光発光状態が認められた。

5) TEM 観察

PMB30 処理 Co-Cr-Mo 表面には、約 50 nm の PMB30 処理層の形成が認められた。また、その層中には幾らかの気孔の形成も認められた。これに対し、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 表面には、約 200 nm の均一な処理層の形成が認められ

た。また、PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様の処理層形成が認められた。

2. グラフトコーティングの至適条件の検討

1) XPS 分析

いずれの MPC 水溶液濃度においても、重合時間が延長するに伴って、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面のケイ素濃度は減少する一方で、窒素、リンの濃度は増加した。0.50 mol/L の MPC 水溶液濃度のとき、90 分以上の紫外線照射時間にて、窒素、リンの濃度が、MPC 原子濃度の理論値に到達した。1.00 mol/L の MPC 水溶液濃度のとき、45 分以上の紫外線照射時間にて、窒素、リンの濃度が、理論値に到達した。

2) 水による静的接触角の測定

いずれの MPC 水溶液濃度においても、重合時間が延長するに伴って、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の接触角は低下した。0.50 mol/L 以上の MPC 濃度のとき、90 分以上の紫外線照射時間で、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の接触角は約 20° で安定した。

3) TEM 観察

MPC 水溶液濃度を増やすことにより、Co-Cr-Mo 合金表面に形成する PMPC 層の厚さは増加した。1.00 mol/L の MPC 水溶液濃度のとき、その層厚は約 360 nm に達した。

3. タンパク質吸着試験

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したアルブミン量は、

未処理 Co-Cr-Mo 合金表面のその 1/5 ~ 2/5 程度であった。

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着した α -グロブリン量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面のその 1/3 ~ 1/2 程度であった。

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したフィブリノーゲン量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面のその 1/16 ~ 1/8 程度であった。

4. 純チタン表面における細菌付着抑制効果の検討

1) PBS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

純 Ti 表面に付着した黄色ブドウ球菌を蛍光色素で染色し、蛍光顕微鏡で観察したこの結果、未処理の場合にところどころに観察された細菌塊が、PMB30 処理表面ではわずかに点在する細菌が観察されるのみで、付着細菌が著しく減少していた。驚いたことに、PMPC 処理表面では付着細菌がまったく観察されなかった。

b) 走査型電子顕微鏡観察

未処理の表面には多数の黄色ブドウ球菌が観察された。一方、MPC 処理を施した純 Ti 表面には、PMB30 処理、PMPC 処理どちら場合でも、ほとんど菌が観察されなかった。

c) 付着生菌数

純 Ti 表面への PMB30 処理および PMPC 処理は、付着生菌数を約 99% 減少させることがわかった。

2) FCS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

未処理の純 Ti 表面には点在する細菌が観察されたが、MPC で処理された表面では、PMB30 処理、PMPC 処理ともに、ほとんど観察されなかった。

b) 走査型電子顕微鏡観察

未処理の純 Ti 表面には、凝集した細菌塊が観察された。一方、MPC 処理を施した純 Ti 表面には、PMB30 処理、PMPC 処理どちらの場合でも、ほとんど菌が観察されなかった。

c) 付着生菌数

純 Ti 表面に PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した。

5. Co-Cr-Mo 合金表面への細菌付着抑制効果の検討

1) PBS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

未処理表面では菌が全表面に均一に付着していたのに対し、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことで、菌の付着が顕著に抑制されていた。

b) 走査型電子顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、MPC 処理によって菌の付着が顕著に抑制された。

c) 付着生菌数

純 Ti の場合と同様に、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した。

2) FCS 中での試験

a) 蛍光顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、未処理表面で観察された細菌が、MPC 処理表面ではほとんど観察されなかった。

b) 走査型電子顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、PMPC 処理によって菌の付着が顕著に抑制された。

c) 付着生菌数

純 Ti の場合と同様に、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことで、菌の付着が約 99%減少した。

6. バイオフィーム形成抑制効果

MPC 処理による黄色ブドウ球菌の付着抑制効果は金属材料で差がなかったため、純 Ti で検討を行った。

a) 蛍光顕微鏡観察

未処理の場合には純 Ti 試験片表面が多数の菌体とバイオフィームに覆われていたが、MPC で処理された表面では、PMB30 処理、PMPC 処理ともに、菌体とバイオフィームがほとんど観察されなかった。

b) 付着生菌数

純 Ti 表面に PM30 処理および PMPC 処理を施すことで、付着菌数が 99%減少した。一方、浮遊菌数は、MPC 処理の有無で差がなかった。

7. 遺伝子発現の定量的評価

純 Ti 表面で形成されたバイオフィーム中の菌と、未付着の浮遊菌とで遺伝子発現を定量的に比較し、バイオフィームで発現が上昇している遺伝子を探索した。その結果、純 Ti 表面のバイオフィームでは、物質輸送、細胞壁、鉄イオン結合、代謝、などに関する遺伝子の発現が、浮遊菌に比べて亢進していることがわかった。

D. 考察

本研究の目的は、生体親和性に優れた MPC ポリマー (PMPC) のナノ表面処理技術を応用し、耐久性と抗感染能に優れた画期的な人工膝関節を開発することである。今年度は、摺動面材料の検討、荷重支持性の検討、摩耗抑制効果の検討、抗感染性の検討、を行った。

摺動面材料の検討では、耐久性に優れた画期的なナノ表面構築型人工膝関節を開発するための至適な架橋照射線量は 75 kGy、至適 PE レジンは GUR1020 であることを明らかにした。また、PMPC 処理 PE の滅菌には、一般的な医療機器の滅菌法であるガンマ線照射法、ガスプラズマ法、エチレンオキサイドガス法のいずれも適応が可能であることを明らかにした。さらに、表面損傷による異常摩耗を防ぐため、コバルトクロム (Co-Cr) 合金に表面から傾斜的に炭素を固溶させ、合金表面を硬質化した、超硬質表面化 Co-Cr 合金を創出した。

荷重支持性の検討では Roller-on-flat 型摩擦試験機を用いて、接触面圧、摺動速度、表面粗さおよび潤滑液成分を変化させたときの摩擦係数を計測し、PMPC 処理による水和潤滑ゲル層の潤滑モードを評価した。また、Pin-on-disk 型摩耗試験機を用いた衝撃-摺動条件下において、CLPE 表面に PMPC 処理を施すと高い耐摩耗性を得られること、基材の厚さが薄くなると摺動面及び背面において摩耗が進行する危険性が高くなることが明らかとなった。

摩耗抑制効果の検討では、至適レジ

ンを用い、種々の照射線量により架橋された PE の摩耗抑制効果を、膝関節シミュレーターを用い検討した。この結果、ガンマ線照射線量の増加にともない、インサートの摩耗が抑制されることが示された。また、PMPC 処理を CLPE 表面に施すことによって、インサートの摩耗が著しく抑制されることが示された。さらに、 γ 線滅菌およびガスプラズマ滅菌したインサートの両方で、PMPC 処理の摩耗抑制効果が確認された。

抗感染性の検討では、まず金属表面の PMPC 処理について、溶液濃度・処理時間等の至適条件を確立した。また、これらの表面処理表面について、タンパク質吸着、細菌付着、バイオフィーム形成が抑制されることを明らかにした。

E. 結論

以上の研究成果は、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を推進しうるものであり、革新的な人工膝関節の臨床応用が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) Ishihara K, Goto Y, Matsuno R, Inoue Y, Konno T: Novel polymer biomaterials and interfaces inspired from cell membrane functions. *Biochim Biophys Acta-General* 1810(3): 268-75, 2011.

- 2) Inoue Y, Nakanishi T, Ishihara K: Adsorption force of proteins against hydrophilic polymer brush surfaces. *React Funct Polym* 71(3): 350-5, 2011.
- 3) Matsuno R, Ishihara K: Integrated functional nanocolloids covered with artificial cell membranes for biomedical applications. *Nano Today* 6(1): 61-74, 2011.
- 4) Ye Y, Fukazawa K, Huang N, Ishihara K: Effects of 3,4-dihydrophenyl groups in water-soluble phospholipid polymer on stable surface modification of titanium alloy. *Colloid and Surfaces B: Biointerface* 88(1): 215-20, 2011.
- 5) Sakai N, Hagihara Y, Furusawa T, Hosoda N, Sawae Y, Murakami T: Analysis of biphasic lubrication of articular cartilage loaded by cylindrical indenter. *Tribology International* 46: 225-236, 2012.
- 6) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Ito H, Kawaguchi H, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33: 4451-4459, 2012.
- 7) Masuda K, Chikuda H, Yasunaga H, Hara N, Horiguchi H, Matsuda S, Takeshita K, Kawaguchi H, Nakamura K: Factors affecting the occurrence of pulmonary embolism after spinal surgery: data from the national administrative database in Japan. *Spine J* 12(11): 1029-34, 2012.
- 8) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(11): 1217-26, 2012.
- 9) Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of cervical cord compression and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the wakayama spine study. *Spine* 37(22):1892-8, 2012.
- 10) Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S: Natural course and prognostic factors in patients with mild cervical spondylotic myelopathy with increased signal intensity on t2-weighted magnetic resonance imaging. *Spine* 37(22):1909-13, 2012.
- 11) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and lower back pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(7): 712-8, 2012.
- 12) Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsuda S, Nakamura K: Mortality and morbidity in dialysis-dependent patients undergoing spinal surgery: analysis of a national administrative database in Japan. *J Bone Joint Surg Am* 94(5):433-8, 2012.
- 13) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N:

- Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64(5): 1447-56, 2012.
- 14) Murakami T: Importance of adaptive multimode lubrication mechanism in natural and artificial joints. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J. J Engineering Tribology* 226(10): 827-37, 2012.
- 15) Omata S, Sonokawa S, Sawae Y, Murakami T: Effects of both vitamin C and mechanical stimulation on improving the mechanical characteristics of regenerated cartilage. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 424(4):724-9, 2012.
- 16) Cho C, Murakami T, Sawae Y: Wear phenomena of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) joints. *Chapt.8 in Wear of Orthopaedic Implants and Artificial Joints, ED by S. Affatato. Woodhead Publishing* 221-45, 2012.
- 17) Ikeda J, Iwamoto M, Yarimitsu S, Murakami T: Differences in Kinetics of Phase Transformation of 3Y-TZP Ceramics between Aging Test under Hydrothermal Environment and Hip Simulator Wear Test, J. *Biomechanical Science and Engineering* 7(2): 199-210, 2012.
- 18) Sakai N, Hagihara Y, Furusawa T, Hosoda N, Sawae Y, Murakami T: Analysis of biphasic lubrication of articular cartilage loaded by cylindrical indenter. *Tribology International* 46: 225-36, 2012.
- 19) Ma C, Nagai A, Yamazaki Y, Toyama T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wang W, Yamashita K: Electrically polarized micro-arc oxidized TiO₂ coatings with enhanced surface hydrophilicity. *Act Biomater* 8: 860-5, 2012.
- 20) Hieda J, Niinomi M, Nakai M, Kamura H, Tsutsumi H, Hanawa T: Effect of terminal functional groups of silane layers on adhesive strength between biomedical Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy and segment polyurethanes. *Surf Coat Technol* 206: 3137-41, 2012.
- 21) Nagai A, Tsutsumi Y, Suzuki Y, Katayama K, Hanawa T, Yamashita K: Characterization of air-formed surface oxide film on a Co-Ni-Cr-Mo alloy (MP35N) and its change in Hanks' solution. *Appl Surf Sci* 258: 5490-8, 2012.
- 22) Tsutsumi Y, Bartakova S, Prachar P, Suyalatu, Migita S, Doi H, Nomura N, Hanawa T: Long-term corrosion behavior biocompatible b-type Ti alloy in simulated body fluid. *J Electrochem Soc* 159: C435-40, 2012.
- 23) Akazawa T, Murata M, Tazaki J, Hino J, Nakamura K, Yoshinari S, Tabata Y, Hanawa T, Takahata M, Iwasakai N, Ito M, Ohmori T, Yamachika H, Kikuchi M: Characterization of bio-absorbable and biomimetic granules produced from animal bone by the high velocity rotation-crushing and demineralizing technique. *Phosphate Res Bull* 26: 65-70, 2012.
- 24) Inoue Y, Ye L, Ishihara K, Yui N: Preparation and Surface Properties of Polyrotaxane-containing Tri-block Copolymers as a Design for Dynamic Biomaterials Surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 89(1): 223-227, 2012.
- 25) Choi J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Regulation of cell proliferation by

- multilayered phospholipid polymer hydrogel through controlled release of bioactive agent. *Biomaterials* 33(3): 954-61, 2012.
- 26) Mieda S, Amemiya Y, Kihara T, Okada T, Sato T, Fukazawa K, Ishihara K, Nakamura N, Miyake J, Nakamura C: Mechanical Force-Based Probing of Intracellular Proteins from Living Cells Using Antibody-Immobilized Nanoneedles. *Biosens Bioelectron* 31(1): 323-9, 2012.
- 27) Takahara A, Kikuchi M, Terayama Y, Ishikawa T, Hoshino T, Kobayashi M, Ogawa H, Masunaga H, Koike J, Horigome M, Ishihara K: Chain Dimension of Polyampholytes in Solution and Immobilized Brush States. *Polym J* 44(1): 121-30, 2012.
- 28) Bhuchar N, Thundat T, Sunasee R, Ishihara K, Narain R: Degradable Thermo-Responsive Nanogels for Proteins Encapsulation and Controlled Release. *Bioconjugate Chem* 23(1): 75-83, 2012.
- 29) Aikawa T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Continuous preparation of a spherical phospholipid polymer hydrogel for cell encapsulation using a flow-focusing microfluidic channel device. *Langmuir* 28(4): 2145-50, 2012.
- 30) Li Z, Konno T, Takai M, Ishihara K: Fabrication of polymeric electron-transfer mediator/enzyme hydrogel multilayer on an Au electrode in a layer-by-layer process. *Biosensor Bioelectron* 34(1): 191-6, 2012.
- 31) Yao Y, Fukazawa K, Ma W, Ishihara K, Huang N: Platelet adhesion-resistance of titanium substrate with mussel-inspired adhesive polymer bearing phosphorylcholine group. *Appl Surf Sci* 258(14): 5418-23, 2012.
- 32) Kotanen C, Nolan A, Ann W, Wilson M, Ishihara K: Anthony Guiseppi-Elie: Biomimetic hydrogels gate transport of calcium ions across cell culture inserts. *Biomed Microdevice* 14(3): 549-58, 2012.
- 33) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33(18): 4451-9, 2012.
- 34) Seo J, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N: Designing dynamic surfaces for regulation of biological responses. *Soft Matter* 8: 5477-85, 2012.
- 35) Kobayashi M, Terayama Y, Yamaguchi H, Terada M, Murakami D, Ishihara K, Takahara A: Wettability and antifouling behavior on the super hydrophilic polymer brush immobilized surfaces. *Langmuir* 28(18): 7212-22, 2012.
- 36) Fukazawa K, Ishihara K: Simple surface treatment using amphiphilic phospholipid polymers to obtain wetting and lubricity on polydimethylsiloxane-based substrates. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 97(1): 70-5, 2012.
- 37) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Cell adhesion control on photoreactive phospholipid polymer surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 99(1):1-6, 2012.
- 38) Sibarani J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nonbiofouling surfaces covered by bio-inspired 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brush by use of polymeric photoiniferter. *Nano LIFE* 2(4):1242003-11, 2012.
- 39) Inoue Y, Ye L, Ishihara K, Yui N: Preparation and surface properties of

- polyrotaxane-containing tri-block copolymers as a design for dynamic biomaterials surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 89(1): 223-7, 2012.
- 40) Watarai E, Matsuno R, Konno T, Ishihara K, Takai M: QCM-D analysis of material-cell interactions targeting a single cell during initial cell attachment. *Sensors Actuators B: Chemical* 171-2, 1297-302, 2012.
- 41) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. *J Orthop Sci* 17(4): 507-11, 2012.
- 42) Katagiri N, Shobuie T, Chang B, Kukita A, Miyamoto H: The human apoptosis inhibitor NAIP induces pyroptosis in macrophages infected with *Legionella pneumophila*. *Microbes and Infection* 14(13): 1123-1132, 2012.
- 43) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infection and Chemotherapy* 18 (3): 386-389, 2012 .
- 44) Matsubara R, Kukita T, Ichigi Y, Takigawa I, Qu P-F, Funakubo N, Miyamoto H, Nonaka K, Kukita A: Characterization and identification of subpopulations of mononuclear preosteoclasts induced by TNF-alpha in combination with TGF-beta in rats. *PLoS ONE* 7(10): e47930, 2012 .
- 45) Furuhashi K, Edagawa A, Miyamoto H, Morimoto Y, Fukuyama M: Identification of *Legionella rubrilucens* isolated from a hot spring for foot-soaking in Niigata, Japan. *Biocontrol Science* 17(2): 101-105, 2012.
- 46) Kukita A, Ichigi Y, Takigawa I, Watanabe T, Kukita T, Miyamoto H: Infection of RANKL-primed macrophages, RAW-D cells with *Porphyromonas gingivalis* promotes osteoclastogenesis in TNF-independent manner. *PLoS ONE* 7(6): e38500, 2012.
- 47) Sato R, Miyamoto H, Aoki Y, Hayashi S, Mizuta T, Tsuruoka N, Iwakiri R, Fujimoto K: Characteristics of Bacterial Species in Positive Blood Cultures among Hospitalized Patients in Three Wards in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology, *Hepatology and Respiriology: Retrospective Chart Review during January 1999 to December 2008. Internal Medicine* 51: 1159-1166, 2012 .
- 48) Sano N, Yamashita Y, Fukuda K, Taniguchi H, Goto M, Miyamoto H: Comprehensive analysis of bacterial flora in postoperative maxillary cyst fluid by 16S rRNA gene and culture methods. *ISRN Dentistry* 1-11, 2012.
- 49) Nagata M, Ueda O, Shobuie T, Muratani T, Aoki Y, Miyamoto H: Emergence of optochin resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Open Journal of Medical Microbiology* 2: 8-15, 2012.
- 50) Park C, Kim B, Kim H, Yun Y, Ko K, Miyamoto H, Kim B: Yoon-Hoh Kook Analysis of Population Structure among Korean and Japanese *Legionella pneumophila* Isolates Using hsp60 Sequences. *Microbiol Immunol* 56: 572-578, 2012.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) Hanawa T: Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. *Sci Technol Adv Mater* 13: 064102, 2013.
- 57) Tsutsumi Y, Kobayashi E, Ogo M, Suyalatu, Migota S, Doi H, Nomura N, Noda K, Hanawa T: Accelerated calcium phosphate formation on titanium utilizing galvanic current between titanium and gold in Hanks' solution. *Mater Trans* 54: 149-155, 2013.
- 58) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, and Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
- 59) Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013.
- 60) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporosis Int* 24: 459-66, 2013.
- 61) Hosaka Y, Saito T, Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai F, Taniguchi Y, Hirata M, Akiyama H, Chung UI, and Kawaguchi H: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 1875-1880, 2013.
- 62) Zhu S, Xie G, Qin F, Wang X, Hanawa T: Ti Particles dispersed Ti-based metallic glass matrix composite prepared by spark plasma sintering. *Mater Trans* 54: 1335-1338, 2013.
- 63) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S, Nakagawa T: An additional reference axis improves femoral rotation alignment in image-free computer navigation assisted total knee arthroplasty. *J*

- Arthroplasty* 28(5): 766-771, 2013.
- 64) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T: Influence of navigation system updates on total knee arthroplasty. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 5(1): 10, 2013.
- 65) 茂呂徹, 京本政之, 高取吉雄: 人工股関節ポリエチレンライナーのMPC処理. *Bone Joint Nerve* 10(3): 417-424, 2013.
- 66) Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013.
- 67) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
- 68) 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.
- 69) Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52(1): 516-23, 2013.
- 70) 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.
- 71) Akiyama T, Miyamoto H, Yonekura Y, Tsukamoto M, Ando Y, Noda I, Sonohata M, Mawatari M: Silver oxide-containing hydroxyapatite coating has in vivo antibacterial activity in the rat tibia. *J Orthop Res* 31(8): 1195-1200, 2013.
- 72) 枝川亜希子, 木村明生, 三輪由佳, 田中英次, 足立伸一, 宮本比呂志: レジオネラ検査ろ過濃縮法におけるメンブランフィルター材質の回収率比較. *防菌防黴学会雑誌* 41(2): 63-66, 2013
- 73) Furuhata K, Edagawa A, Miyamoto H, Kawakami Y, Fukuyama M: *Porphyrobacter colymbi* sp. nov. isolated from swimming pool water in Tokyo, Japan. *J Gen Appl Microbiol* 59: 245-250, 2013
- 74) 宇木望, 於保恵, 永沢善三, 東谷孝徳, 太田昭一郎, 末岡榮三朗, 宮本比呂志: 質量分析装置MALDIバイオタイパーによる血液培養陽性ボトルからの直接迅速同定法に関する検証. *臨床病理* 61(3): 224-230, 2013.
- 75) 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.
- 76) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K: *Polymeric Biomaterials. Structure and Function. Third Edition. Chapter 25 Polymers for artificial joints.* P. 851-883, 2013. CRS press.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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.
- 80) 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)
- 81) 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)
- 82) 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)
- 83) Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 84) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Nishiwaki Y, Shimizu Y, Yoshida H, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Meta* (in press)
- 85) Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 86) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, and Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* (in press)
- 87) Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 88) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, and Takatori Y:

- Grafting of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mech Behav Biomed* (in press)
- 89) 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* (in press)
- 90) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infect Chemother* (in press)
- 2.学会発表
- 国内学会
- 1) 茂呂徹: MPC ポリマーによるナノ表面処理を応用した新しい人工関節摺動面の開発. 第 31 回バイオトライボロジシンポジウム. 東京, 5.14, 2011.
 - 2) 井上祐貴, 中西智亮, 石原一彦: タンパク質吸着過程のナノ解析による生体親和型ポリマー表面の設計. 第 60 回高分子学会年次大会. 大阪, 5.25-27, 2011.
 - 3) 井上和臣, 井上祐貴, 石原一彦: タンパク質吸着に与えるポリマーブラシ表面の水和状態の効果. 第 60 回高分子学会年次大会. 大阪, 5.25-27, 2011.
 - 4) 石原一彦: ナノバイオマテリアル・インテグレーションと未来医学. ナノ学会第 9 回大会. 札幌, 6.2-4, 2011.
 - 5) 柴山崇, Seo Ji-Hun, 石原一彦, 高井まどか: ブロックコポリマーの自己組織化相分離構造による細胞接着性の制御. 第 23 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会. 千葉, 6.10-11, 2011.
 - 6) 茂呂徹: ナノテクノロジーを応用した新しい人工関節摺動面の開発. 第 16 回ひむか運動器セミナー. 宮崎, 7.4, 2011.
 - 7) 茂呂徹: MPC ポリマーによるナノ表面処理の基礎. 宮崎大学大学院医学獣医学総合研究科先端医学獣医学特論(大学院特別セミナー). 宮崎, 7.4, 2011.
 - 8) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーの表面処理による人工関節金属表面の細菌付着抑制効果. 第 34 回日本骨・感染症学会. 淡路島, 7.8-9, 2011.
 - 9) 京本政之: 関節軟骨に学んだ長寿命型人工関節の開発と実用. 第 48 回三次元臓器造形研究会. 東京, 9.11, 2011
 - 10) 石原一彦, 山岡哲二: 未来を拓くナノ医療とは?—新しい医療原則の確立と価値の創出. 第 60 回高分子討論会. 岡山, 9.28-30, 2011.
 - 11) 井上祐貴, 井上和臣, 石原一彦: タンパク質吸着を支配するポリマーブラシ表面近傍の水和状態. 第 60 回高分子討論会. 岡山, 9.28-30, 2011.
 - 12) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦: 生体親和性ポリマーブラシ表面でのタンパク質との相互作用力のナノ解析. 第 60 回高分子討論会. 岡山, 9.28-30, 2011.
 - 13) 石原一彦: 日本発の高性能ポリマーバイオマテリアル MPC ポリマーの創発と応用. 医療機器フォーラム. 東京, 10.3, 2011.

- 14) 茂呂徹, 高取吉雄, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 伊藤英也: シンポジウム「人工股関節摺動面の特性と問題点」 MPC ポリマーをグラフトした人工股関節摺動面の特性. 第 38 回日本股関節学会学術集会. 鹿児島, 10.7-8, 2011.
- 15) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 中村耕三, 川口浩: 人工関節金属インプラント表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果の検討. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 16) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: MPC 処理による摩耗低減効果に対するポリエチレン厚さの影響 —繰り返し衝撃 - 摺動試験での検討—. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 17) 石原一彦: 低侵襲医療に役立つ生体親和型ポリマーバイオマテリアル. 東海ライブ研究会. 豊橋, 10.20-22, 2011.
- 18) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 石原一彦: 繰り返し衝撃-摩耗環境におけるポリエチレン厚さが背面摩耗に及ぼす影響. 第 38 回日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.18-19, 2011.
- 19) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーナノグラフトを基盤にした新しい人工膝関節の開発. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 20) 京本政之, 茂呂徹, 雑賀健一, 立石崇晴, 高取吉雄, 石原一彦: 対向する摺動面を保護する生体軟骨模倣 CFR-PEEK 表面の創製. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 21) 石原一彦: MPC ポリマーの基礎と応用. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 22) 井上和臣, 井上祐貴, 石原一彦: タンパク質吸着に与えるポリマーブラシ表面の水和状態の影響. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 23) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 石原一彦, 高取吉雄: ポリエチレン厚さが MPC 処理ポリエチレンの耐久性に及ぼす影響 —多方向摺動試験による検討—. 第 42 回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012.
- 24) 茂呂徹: 生体親和性材料 MPC ポリマーの表面処理による新しい人工股関節 —長寿命化を目指して—. 第 42 回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012.
- 25) 石元優々, 吉田宗人, 長田圭司, 山田宏, 橋爪洋, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子: 一般住民における腰部脊柱管狭窄症とその身体運動機能に及ぼす影響 the Wakayama Spine Study. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会. 久留米市, 2012.4.19-21
- 26) 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎画像所見と頸髄圧迫との関連 大規模住民コホートをを用いた検討. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会 久留米市, 2012.4.19-21

- 27) 長田圭司、橋爪洋、石元優々、山田宏、南出晃人、中川幸洋、河合将紀、岩崎博、木岡雅彦、瀧口登、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子、吉田宗人：頸椎脊柱管前後径の年代別評価 大規模一般住民コホートをを用いた頸椎単純 X 線の検討：第 41 回日本脊椎脊髄病学会 久留米市、2012.4.19-21
- 28) 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：シンポジウム6 OA治療学の疫学から治療まで：住民疫学研究ROADからみえてきた日本のOA 第56回日本リウマチ学会総会 グランドプリンホテル新高輪、東京 2012.4.26-28
- 29) 野田岩男、安藤嘉基、宮本比呂志、塚本正紹、秋山隆行、米倉豊、河野俊介、園畑素樹、馬渡正明：銀系抗菌生体材料の開発（第6報）。第35回日本骨・関節感染症学会。鹿児島、2012.4.27-28.
- 30) 塚本正紹、宮本比呂志、安藤嘉基、野田岩男、秋山隆行、米倉豊、園畑素樹、馬渡正明：銀系抗菌生体材料の開発 - 牛血清流動環境下における銀 HA 溶射被膜のバイオフィルム形成阻害作用の持続性の評価 - . 第35回日本骨・関節感染症学会。鹿児島、2012.4.27-28.
- 31) 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：要介護移行の予測におけるロコチェックの有用性の検討:The ROAD Study：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
- 32) 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：コンピュータ自動計測を用いた定量評価に基づく3年間での膝 X 線画像縦断変化に関する検討:The ROAD Study：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
- 33) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性膝関節症の発生率及びその危険因子 —The ROAD Study—：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
- 34) 山田宏、石元優々、長田圭司、瀧口登、橋爪洋、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子、吉田宗人：腰部脊柱管狭窄症の最新知見 腰部脊柱管狭窄症の疫学 The Wakayama Spine Study：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
- 35) 長田圭司、吉田宗人、橋爪洋、石元優々、山田宏、瀧口登、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：大規模一般住民コホートにおける脊柱管前後径の検討：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
- 36) 安琪、石川雄己、山下淳、岡敬之、浅間一："感覚器フィードバックを用いた起立動作誘導システムの設計", 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 浜松市, 2012.5.27-29
- 37) 石川雄己、安琪、田村雄介、山下淳、岡敬之、浅間一："個別別モデリングを用いた膝疾患診断手法の構築への提案", 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 浜松市, 2012.5.27-29
- 38) 井上祐貴、井上和臣、石原一彦：タンパク質との相互作用を回避するマテリアル表面近傍の水のネットワーク構造. 第61回高分子学会年次大会. 横浜, 2012.5.29.
- 39) 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘

- 形成における痛みおよび身体機能への影響の違い —The ROAD Study—：第 32 回日本骨形態計測学会 大阪、2012.6.7-9
- 40) 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：経口摂取栄養素が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD Study—：第 32 回日本骨形態計測学会 大阪 2012.6.7-9
- 41) 石原一彦：生体親和型ポリマーによる医療デバイスの表面修飾。プラスチック成形加工学会。東京、2012.6.13.
- 42) 京本政之、石原一彦：水和潤滑ポリマー表面の創製と人工関節への応用。第 41 回医用高分子シンポジウム。東京、2012. 6. 25-26.
- 43) 井上祐貴、井上和臣、石原一彦：ポリマーブラシ表面近傍の水和状態によるタンパク質吸着挙動の規定。第 41 回医用高分子シンポジウム。東京、2012.6.25-26.
- 44) 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘形成が ADL/QOL に与える影響 —The ROAD Study—：第 24 回日本運動器科学会 東京、2012.7.7
- 45) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度者の特徴とその経過：ROAD 追跡調査より
Characteristics of individuals being high bone density: A follow-up of the ROAD cohorts：第 30 回日本骨代謝学会 東京、2012.7.19-21
- 46) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：複数回転倒の危険因子：ROAD 追跡調査より Risk Factors for Multiple Falls: A follow-up of the ROAD cohorts：第 30 回日本骨代謝学会 東京、2012.7.19-21
- 47) 雑賀健一、茂呂徹、京本政之、伊藤英也、中川匠、岡敬之、川口浩、中村耕三、石原一彦、高取吉雄：人工膝関節環境における MPC 処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性の検討。第 4 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会。沖縄、2012. 7. 19-21.
- 48) 石原一彦：金属/ポリマー界面における高度潤滑機能と長寿命型人工股関節の創出。日本バイオマテリアル学会東北地域講演会、仙台、2012. 9. 3.
- 49) 石川雄己、安琪、山下淳、岡敬之、浅間一："三次元筋骨格靭帯大腿膝蓋関節モデルを用いた大腿四頭筋が膝蓋骨へ与える影響"、日本機械学会 2012 年度年次大会、金沢市、2012.9.9-12.
- 50) 枝川亜希子、木村明生、田中榮次、足立伸一、宮本比呂志：レジオネラ属菌を検出するためのアメーバ共培養法に関する検討。日本防菌防黴学会。東京、2012. 9. 11-12.
- 51) 鎗光清道、茂呂徹、京本政之、雑賀健一、村上輝夫、石原一彦、高取吉雄：リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンの潤滑性に対する除荷と再水和の影響。トライボロジー会議 2012 秋 室蘭市、2012. 9. 17.
- 52) 中川純希、Qi An、石川雄己、岡敬之、山川博司、山下淳、浅間一："ダーツ投擲時の上肢・下肢協調度合いの評価手法提案"、日本ロボット学会第 30 回記念学術講演会、札幌市、2012.9.17-9.20.
- 53) 井上祐貴、石原一彦：タンパク質との直接的な相互作用を抑制するポリマーブラシ表面の動的特性。

- 第 61 回高分子討論会. 名古屋, 2012.9.19-21.
- 54) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦: ポリマーブラシ表面へのタンパク質吸着過程を支配する相互作用力の解析. 第 61 回高分子討論会. 名古屋, 2012.9.19-21.
- 55) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 高骨密度を有する者の特徴とその予後: 第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市, 2012.9.27-29
- 56) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 大規模住民追跡調査による複数回転倒の危険因子: ROAD スタディ: 第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市, 2012.9.27-29
- 57) 高取吉雄, 茂呂徹, 京本政之, 石原一彦, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「人工関節成績改善に繋がる近未来の医療用素材」 ポリエチレン摺動面の MPC ポリマー処理. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012.10. 26.
- 58) 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 江頭秀一, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 次世代型抗菌性 HA コーティング (第 5 報). 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 59) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 流動環境における銀含有ハイドロキシアパタイト溶射被膜のバイオフィルム形成阻害効果の検討. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 60) 森田充浩, 山田治基, 吉村典子, 伊達秀樹, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 川口浩: 関節症マーカー・画像診断と関節症の疫学 大規模住民コホートにおける変形性膝関節症と関節マーカー 第 40 回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8.
- 61) 岡敬之, 川口浩, 村木重之, 阿久根徹, 吉村典子: 関節症マーカー・画像診断と関節病の疫学: 単純X線画像における変形性膝関節症のコンピュータ支援診断システム KOACADの臨床利用 第40回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8
- 62) 井上祐貴, 石原一彦: ナノ構造制御された生体親和性ポリマーブラシ表面近傍の水和特性. 第 34 回日本バイオマテリアル学会. 仙台, 2012.11.26.
- 63) 茂呂徹, 高取吉雄, 京本政之, 岩崎泰彦, 宮路史明, 田中栄, 伊藤英也, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦: シンポジウム「メタルベースハイブリッドバイオマテリアル」 生体機能分子固定化による摩擦低減. 第 34 回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
- 64) 石原一彦: ナノメディシン分子科学とバイオマテリアルサイエンス. 第 34 回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
- 65) 於保恵, 永沢善三, 東谷孝徳, 太田昭一郎, 末岡榮三朗, 宮本比呂志: 質量分析装置 MALDI バイオタイパーでの同定精度に関する性能評価. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 2012. 11. 29- 12.2.
- 66) 辻 琢真, 山川 博司, 山下 淳, 高草木 薫, 前田 貴記, 加藤 元一郎, 岡 敬之, 浅間 一: "筋緊張計測を用いたラバーハンド錯覚の測定", 第13回計測自動制御学会システム

- インテグレーション部門講演会,
福岡市, 2012.12.18-20
- 67) 石川雄己, Qi An, 中川純希, 山下淳, 岡敬之, 浅間一: "膝関節靭帯付着位置と歩容が膝関節靭帯張力に与える影響の解析", 第25回自律分散システムシンポジウム, 仙台市, 2013.1.25-26
- 68) レクオク ズン, 山川博司, 安琪, 石川雄己, 黒田篤, 古川宏嗣, 岡敬之, 魚住光成, 高草木薫, 山下淳, 浅間一: "カーレーサーのレース中のストレス推定のための咀嚼筋活動の計測", 第25回自律分散システムシンポジウム, 仙台市, 2013.1.25-26
- 69) 高取吉雄: 特別企画「カスタムメイド人工関節の臨床的必要性と評価指標策定動向」 カスタムメイド人工股関節の評価指標と臨床的必要性. 第43回日本人工関節学会. 京都, 2013. 2. 23.
- 70) 村上輝夫, 鎗光清道, 中嶋和弘, 澤江義則, 坂井伸朗: 生体関節の潤滑機構における潤滑液成分の影響. 第33回バイオトライボロジシンポジウム, 相模原, 2013.03.16
- 71) 川口浩: 変形性関節症治療の現状と未来: 国内外の治療ガイドラインと標的分子の探索. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4.18-20, 2013.
- 72) 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.
- 73) 大熊雄祐, 飛松好子, 赤居正美, 藤野圭司, 川島真人, 畑野栄治, 稲波弘彦, 本田雅人, 土肥徳秀, 中村耕三, 岩谷力: ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第86回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 74) 岩谷力, 土肥徳秀, 中村耕三, 赤居正美, 星野雄一, 飛松好子, 星地亜都司: ロコモティブシンドロームの操作的定義 ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第86回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 75) 緒方徹, 土肥徳秀, 赤居正美, 岩谷力, 中村耕三: ロコモティブシンドロームに対するポピュレーションアプローチ ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第86回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 76) 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 延與良夫, 吉田宗人, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 時村文秋, 山本精三, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 膝における関節裂隙狭小化および骨棘形成がQOLに与える影響. 第86回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26. 2013.
- 77) 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.
- 78) 茂呂徹, 高取吉雄: シンポジウム「セメントレスTHAの摺動面とインプラントデザイン」MPCポリマー処理を施した人工股関節摺動面の特性. 第86回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 79) 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.

- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 塙隆夫. 医療ニーズに基づいた金属材料の生体機能化. 科学技術フォーラム第133回セミナー. 東京, 7.3, 2013.
- 88) 上田修, 永沢善三, 宮本比呂志: 質量分析装置MALDIバイオタイプを用いたMRSAの多変量解析による疫学解析. 第25回臨床微生物迅速診断研究会. 東京, 7.6, 2013.
- 89) 塙隆夫. 生体材料の表面処理. 表面技術協会めっき部会7月例会. 東京, 7.31, 2013.
- 90) 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.
- 91) 新関尚史, 野田和彦, 堤祐介, 蘆田茉希, 陳鵬, 土居壽, 塙隆夫: 抗菌性と硬組織適合性を両立するTi表面の創製. 2013年秋期講演大会(第153回)日本金属学会. 石川, 9.17-19, 2013.
- 92) 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.
- 93) 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.
- 94) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである: The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 95) 村木重之, 阿久根徹, 田中栄, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛およびADL障害への影響: The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 96) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀含有ハイドロキシアパタイトコーティ

- ングインプラントの *in vivo* における生体安全性評価. 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会. 千葉, 10.17-18, 2013.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 埴隆夫. 金属材料の医療応用と研究最前線. 加工プロセスによる材料新機能発現第 176 委員会第 24 回研究会, 東京, 11.1, 2013.
- 100) 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.
- 101) 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.
- 102) 迫田秀行, 京本政之, 井上祐貴, 石原一彦, 新見伸吾: 人工関節摺動面材料の形状変化に基づく新規摩耗量評価法の開発. 第 40 回日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.22-23, 2013.
- 103) 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.
- 104) 新関尚史, 堤祐介, 蘆田茉希, 陳鵬, 土居壽, 野田和彦, 埴隆夫: Ti 表面への抗菌性酸化皮膜の形成とその評価. 第 35 回日本バイオマテリアル学会, 東京, 11.25-26, 2013.
- 105) 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.
- 106) 京本政之: バイオミメティック技術を基盤とした新しい人工関節の開発と実用化. 第 3 回国際産学連携低侵襲医療シンポジウム. 東京, 1.15, 2014.
- 107) 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.
- 108) 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.
- 109) 京本政之: リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンとセラミック骨頭による摺動面の摩耗特性. 第 44 回日本人工関節学会. 宜野湾, 2.21-22, 2014.
- 110) 茂呂徹, 高取吉雄, 鴨川盛秀, 織田弘美, 森本修平, 梅山剛成, 田中栄, 苅田達郎, 伊藤英也, 田中健之, 川口浩, 中村耕三: MPC 処理ポリエチレンライナーを用いた人工

- 股関節の臨床成績. 第 44 回日本人工関節学会. 沖縄, 2.21-22, 2014.
- 111) Lei Zhang, Yoshinori Sawae, Teruo Murakami, Hong Yang: Correlation between the oxidation 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.
- 112) 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.
- 113) Chen P, Ashida M, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T: Effect of metal surfaces on osteoblast-like cell behaviors in vitro. 日本金属学会 2014 年春期 (第 154 回) 講演大会. 東京, 3.21-23, 2014.
- 114) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀含有ハイドロキシアパタイトコーティングインプラントの in vivo における生体安全性評価 - 銀の体内蓄積性の評価 -. 第 43 回 日本人工関節学会. 京都, 2.22-23, 2013.
- 115) 菖蒲池健夫, 片桐菜々子, 久木田明子, 宮本比呂志: レジオネラ自然抵抗性遺伝子によるマクロファージの生存調節. 第 86 回 日本細菌学会総会. 千葉, 3.18-20, 2013.
- 国際学会
- 1) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: High oxidation- and wear-resistance of PMPC-grafted polyethylene arisen by extra plasma irradiation. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 2) Ishihara K, Goto Y, Matsuno R, Inoue Y, Konno T, Takai M: Inhibition of inflammatory responses on phospholipid polymer-coated nanoparticles. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 3) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Cytocompatible polymer surface with photocleavable groups for regulating the single cell attachment/detachment. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 4) Inoue Y, Nakanishi T, Ishihara K: Elucidation of protein adsorption behavior based on molecular dynamics around polymer brush surface. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 5) Oda H, Konno T, Ishihara K: Mechanical property-tunable and cytocompatible phospholipid polymer hydrogels for cell encapsulation. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 6) Tateishi T, Kyomoto M, Yamaoka T, Ishihara K: Biocompatible surface generation on poly(ether ether ketone) by self-initiated photoinduced graft polymerization. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 7) Ishihara K, Kyomoto M, Moro T, Inoue Y: Surface modification with phospholipid polymers for long-term implantable medical devices. THERMEC'2011. Quebec, Canada, 8.1-5, 2011.
- 8) Inoue K, Inoue Y, Ishihara K:

- Importance of dynamics of water molecules on protein adsorption at polymer brush surfaces. The 3rd Asian Biomaterials Congress. Busan, Korea, 9.15-17, 2011.
- 9) Ishihara K: Highly biocompatible surface for implantable artificial organ. The 3rd Asian Biomaterials Congress. Busan, Korea, 9.15-17, 2011.
 - 10) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: High Oxidation- and Wear-resistances of Polyethylene Arisen by Vitamin E-blending and Poly(MPC) Grafting. 5th UHMWPE meeting. Philadelphia, USA, 9.22-23, 2011.
 - 11) Ishihara K, Kyomoto M, Moro T, Takatori Y: Biomimetic surface modification on artificial hip joint for elongation of implantation life. European Society for Artificial Organs (ESAO). Porto, Portugal, 10.9-12, 2011.
 - 12) Saiga KI, Moro T, Kyomoto M, Ito H, Kadota T, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K, Takatori Y: Effect of MPC-grafting and PE thickness on wear and fracture in multi-mode pin-on-disk wear test. 6th International Biotribology Forum Biotribology Fukuoka 2001. Fukuoka, Japan, 11.5, 2011.
 - 13) Inoue Y, Inoue K, Ishihara K: Direct evaluation of interaction force between proteins and polymer brush surfaces with well-characterized hydration state. 5th International Symposium of Nanomedicine. Nagoya, 3.15-17, 2012.
 - 14) Inoue Y, Ishihara K: Evaluation of protein adsorption at polymer brush surfaces based on the water structure surrounding the surface. American Chemical Society, Spring 2013 National Meeting & Exposition. San Diego, USA, 3.25-29, 2012.
 - 15) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: Cartilage-inspired surface and antioxidative substrate give high durability to orthopaedic polyethylene bearings. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
 - 16) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K: Interaction force of protein at biocompatible polymer brush surface. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
 - 17) Inoue Y, Ishihara K: Nano-scaled analysis of protein adsorption behavior based on molecular mobility around biocompatible polymer brush surface. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
 - 18) Tateishi T, Kyomoto K, Yamaoka T, Ishihara K: Smart surface modification on PEEK by self-initiating graft polymerization for cardiovascular application. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
 - 19) Yao Y, Ishihara K, Fukazawa K, Ma W, Huang N: Hemocompatibility improvement of titanium substrate with mussel-inspired adhesive phosphorylcholine polymer. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
 - 20) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Araki T, Suzuki A: Adaptive multimode lubrication mechanism in articular cartilage and artificial hydrogel cartilage. International Conference on Biotribology BIOTRIBOLOGY XI'AN 2012, XI'AN, China, 2012.06.1
 - 21) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of Metabolic Risk Factors Raises The Risk of

- Occurrence and Progression of Knee Osteoarthritis: The ROAD Study. Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, Germany, 2012.6.6-9
- 22) Inoue Y, Ishihara K: Nano-force analysis for protein adsorption on biocompatible phospholipid polymer brush surface. International Conference of Young Researchers on Advanced Materials, Singapore, 2012.6. 1 -6.
- 23) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N: Adaptive multimode lubrication mechanisms in articular cartilage and artificial cartilage. ESB2012 18th Congress of European Society of Biomechanics, Lisbon, Portugal, 2012.7.3
- 24) Ishihara K: Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices. Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials. Oulu, Finland, 2012.8.8.
- 25) Noda I, Miyamoto H, Eto S, Tsukamoto M, Akiyama T, Yonekura Y, Kawano S, Sonohata M, Mawatari M: Next Generation Antibacterial HA coating. 31st European Bone and Joint Infection Society. Montreux, Switzerland, 2012. 9. 20-22.
- 26) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymers for nanobiodevices. Biomaterials Day in Clemson, Society for Biomaterials, 2012.9.30.
- 27) Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The relation between radiographic lumbar spinal stenosis and symptomatic persons in the general population -The Wakayama. Golden Jubilee Congress of The Asia Pacific Orthopaedic Association(APOA) and 7th Congress of the Asia Pacific Knee Society(APKS), New Delhi, India, 2012.10.3-6.
- 28) Tsukamoto M, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Eto S, Akiyama T, Yonekura Y, Sonohata M, Mawatari M: The hydroxyapatite coating containing silver continuously inhibits the biofilm formation in a flow condition of fetal bovine serum. 25th Annual congress of International Society for Technology in Arthroplasty. Sydney, Australia, 2012. 10. 3-6.
- 29) Ishihara K: Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering. Korean Society for Biomaterials Symposium 2012, 2012.11.16.
- 30) Oho M, Nagasawa Z, Kusaba K, Higashitani T, Ohta S, Sueoka E, Miyamoto H: Application of MALDI-TOF MS-based strain typing for characterization of epidemiological relationships among bacterial strains. 12th Meeting of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. Kyoto, Japan, 2012. 11. 29-12. 1.
- 31) Ishihara K: Successful development of phospholipid polymer biomaterials designed with bioinspiration. New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, 2012.12.16.
- 32) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T; Mild Cognitive Impairment Increases The Risk of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up in The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
- 33) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and women: The ROAD Study. IOF

- Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
- 34) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted polyethylene acetabular liners. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013.1. 26-29.
- 35) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 36) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Antioxidation and high wear resistance of life-long liners by vitamin E blending and poly(MPC) grafting. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 37) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on orthopedic polymeric bearing materials. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 38) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting*. Chicago, USA, 2013. 3. 19-23.
- 39) Ishihara K: Intracellular dynamics of oligopeptide-modified phospholipid polymernanoparticles. Society for Biomaterials (SFB). Boston, USA, 4.10-13, 2013.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Murakami T: Superior lubrication mechanism in natural and artificial joints. Fourth Advanced Forum on Tribology. Beijing, China, 4.14, 2013.
- 44) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Smart modification of PEEK by self-initiated surface graft polymerization for orthopedic bearings. 1st PEEK International Meeting. Philadelphia, USA, 4.25-26, 2013.
- 45) Akai M, Doi T, Uehara K, Okuma Y, Ogata T, Seichi A, Nakamura K, Iwaya T: "Locomotive Organ Dysfunction" in Elderly People; An Important Aspect of Geriatric Frailty in a "Super-aged" Society. 7th ISPRM Congress. Beijing, China, 6.19, 2013.
- 46) Inoue Y, Ishihara K: Water Structure on Biocompatible Polymer Brush Surfaces. The 4th Asian Biomaterials

- Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
- 47) Hanawa T: Development of new alloys and functional surfaces meeting clinical demands. The 4th Asian Biomaterials Congress, Hong Kong, 6.26-29, 2013.
- 48) Ishihara K, Kyomoto M: Photoinduced and self-initiated fabrication of biocompatible phospholipid polymer layer on poly(ether-ether-ketone) (PEEK). 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
- 49) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials. The 8th Pacific Rim International Congress on Advanced Materials and Processing (PRICM-8). Hawaii, USA, 8.4-9, 2013.
- 50) Hanawa T: Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. 5th TMDU International Summer Program (ISP2013), Tokyo, Japan, 8.26, 2013.
- 51) Hanawa T, Kyuzo M, Inoue Y, Nagai A, Tsutsumi Y, Doi H, Ishihara K: Electrodeposition of phospholipid polymer to titanium to improve the biocompatibility. 25th European Conference on Biomaterials, Madrid, Spain, 9.8-12, 2013.
- 52) 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
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) Siskey RL, Kurtz SM, Kyomoto M, Ueno M, Weisenburger J, Haider H: Wear Performance of MPC-grafted UHMWPE for Total Hip Replacement. 6th International UHMWPE Meeting. Torino, Italy, 10.10-11, 2013.
- 58) Hanawa T: Introduction of IBB and development of metallic materials for medicine. Joint Symposium between Chulalongkorn University and IBB/TMDU on Biomedical Materials and Engineering, Bangkok, Thailand, 10, 2013.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Hanawa T: Development of new alloys and surface treatment techniques meeting clinical demands. 2013 Research Center for Oral Disease Regulation of the Aged International Symposium. Gwangju, Korea, 11, 2013.
- 62) Hanawa T: Current and future metal-based biomaterials. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 63) Hanawa T: Recent researches on surface modification of metals for biomedical use. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 64) Tsutsumi Y, Niizeki N, Chen P, Ashida M, Doi H, Noda K, Hanawa T: Improvement of biocompatibility of metallic biomaterial by electrochemical surface treatments. International Conference on Surface Engineering (ICSE2013), Busan, Korea, 11.18-21, 2013.
- 65) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials meeting clinical demands. TMDU-TMU Symposium on Advances of Biomaterials and Regenerative Medicine. Taipei, Taiwan, 11.30, 2013.
- 66) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymer biomaterials for innovative medical device. International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials. Hangzhou, China, 12.1-5, 2013.
- 67) Hanawa T: Research and development of metallic biomaterials meeting clinical demands. 5th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues (ICMoBT 2013), Barcelona, Spain, 12.8-12, 2013.
- 68) Hanawa T: Development of new alloys and surface modification techniques based on clinical demand. International Symposium on EcoTopia Science 2013 (ISETS '13) -Innovation for Smart Sustainable Society-. Nagoya, Japan, 12.13-15, 2013.
- 69) Murakami T, Sakai N, Yamaguchi T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Suzuki A: Superior Lubrication Mechanism in Artificial Hydrogel Cartilage for Joint Prostheses. 60th ORS Annual Meeting. New Orleans, USA, 3.17, 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
(創薬基盤推進研究事業(政策創薬探索研究事業))

分担研究報告書

摺動面材料の検討

分担研究者 石原一彦(東京大学大学院工学系研究科 教授)
埜 隆夫(東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 教授)
京本政之(京セラメディカル株式会社 課長)

研究要旨：至適な架橋照射線量の検討では、最大 100 kGy のガンマ線照射を行うことで各種の架橋ポリエチレン (CLPE)試験体を作製し、機械的特性、物理特性について評価した。種々の分子構造特性 (分子量)をもつ、ポリエチレンレジンを用意し、ガンマ線照射による架橋効果について前述と同様に評価した。得られた機械特性と物理特性の結果から、至適な架橋照射線量は 75 kGy、至適ポリエチレンレジン は GUR1020 であることを明らかにした。また、PMPC 処理 PE の滅菌には、一般的な医療機器の滅菌法であるガンマ線照射法、ガスプラズマ法、エチレンオキサイドガス法のいずれも適応が可能であることを明らかにした。さらに、表面損傷による異常摩耗を防ぐため、コバルトクロム (Co-Cr)合金に表面から傾斜的に炭素を固溶させ、合金表面を硬質化した、超硬質表面化 Co-Cr 合金を創出した。

A. 研究目的

変形性関節症などの疾患や外傷による膝関節の機能障害は、中高年者の健康寿命を短縮し、生活の質 (QOL)を低下させる重大な病態である。高齢化が急速に進むわが国において膝関節障害の患者数は今後も増え続けることは確実であり、その治療法を確立することは、重要な課題といえる。

外傷や疾患により、保存的治療が効果ない状態まで機能障害をきたした膝関節を人工の関節に置き換える

人工膝関節置換手術は、実用化から約半世紀が経過し、優れた治療法として健康寿命の延伸と QOL の獲得に貢献をしている。一方、ポリエチレン (PE)製コンポーネントの摩耗・破損、および続発する非感染性弛みは一度生じると入れ換えを余儀なくされる深刻な合併症である。手術成績の向上のため、これらの合併症を克服する画期的な人工膝関節のニーズは高い。

近年、我々は優れた生体親和性と高い潤滑性を兼ね備えた摺動面を

創出することを目的として、合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーを約 100 ~ 200 nm の厚さで PE 表面に結合させる技術 (PMPC 処理)を開発した。この技術を搭載した人工股関節は、既に実用化されている。しかし人工股関節と比べ、人工膝関節は関節面の適合性が低く、摺動条件が全く異なる。このため、PMPC 処理が効果を発揮するには、新たな研究が必要であった。

本研究では、PMPC 処理効果を効率的に発揮するための至適架橋条件・滅菌条件の確立、大腿骨側コンポーネントの表面損傷による異常摩耗を防ぐため、コバルトクロム (Co-Cr)合金表面の硬質化を行った。

B. 研究方法

1. 至適架橋条件の検討

PMPC 処理効果を効率的に発揮するための至適架橋条件を検討するため、種々のガンマ線照射量により架橋された PE (CLPE)を作製し、その機械的特性を評価した。

分子量の異なる 2 種類の圧縮成型ポリエチレン材 (GUR1020 および GUR1050)に、25 ~ 100 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 °C の熱処理を行ない、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により各種機械的特性評価用の CLPE 試験体を作製した。

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の機械的特性について、ASTM F648-10 規格および

ISO5834-part2 規格を参照し、以下に示す試験を行った。

密度測定

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の密度を、ASTM F648-07 規格および JIS K7112 A 法 (水中置換法)に準拠して測定した。

架橋密度測定

準備した厚さ 1 mm のシート状試験片を、酸化防止剤として 0.5 mass% 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノールを添加した *p*-キシレン中にて、72 時間煮沸し、ゾル画分を抽出した。抽出後、ゲル画分を新しい *p*-キシレンに移し、120 °C で 2 時間平衡化した後、秤量した。秤量後、アセトン中にて解膨潤させた後、減圧下、60 °C にて重量が一定になるまで乾燥させ、再度、秤量した。得られた数値を用い、架橋密度を計算した。

引張り試験

引張り試験を ASTM D638 規格および F648-07 規格に従って行った。機械加工により、IV 号試験片を作製した。被験物質については、ダンベル型試験の片面に対し、PMPC 処理を施した。準備した試験片の引張り特性について、島津製作所製オートグラフ (ASG-5kNG)を用い、試験速度 50 mm/min にて評価した。

衝撃試験

アイゾット衝撃試験を、ASTM F648-07 規格に準拠して行った。機

械加工により、 $63.5 \times 6.4 \times 12.7 \text{ mm}^3$ の試験体を作製した。得られた試験体に対して、ノッチ深さ $4.57 \pm 0.08 \text{ mm}$ のダブルノッチを入れた。これらのアイゾット衝撃強度を、オリエンテック製アイゾット衝撃試験機を用い、ハンマー容量 3.92 J ($40 \text{ kg} \cdot \text{m}$) にて測定した。

硬さ測定

デュロメータ硬さ (ショア D) を、ASTM F648-07 規格に準拠して測定した。

結晶化度測定

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の結晶化度を、示差走査熱量分析装置 (DSC) を用いて測定した。セイコーインスツルメンツ製 DSC-6200 を用い、昇温速度 $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 、測定温度は室温 $\sim 300 \text{ }^\circ\text{C}$ 、窒素雰囲気条件にて、アルミ蓋付き容器を用いて溶解熱を測定した。既知である完全結晶の PE の融解熱量 281.07 J/g を使用して、CLPE 試験体の融解熱量と完全結晶 PE の融解熱量の比を結晶化度として算出した。

クリープ変形測定

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体のクリープ変形量を、ASTM F648-98 規格および D621-64 規格に準拠して測定した。

オリエンテック社製クリープ試験機 (CP6-L-1000 型) を用い、室温にて 1000 psi (6.90 MPa) の荷重をかけた

試験片の 24 時間経過後の試験片高さ、および荷重を取り除いた後、1.5 時間後の試験片高さを測定した。試験には、 $12.7 \times 12.7 \times 12.7 \text{ mm}^3$ のブロック状試験片を用いた。

微小多軸引張り試験 (スモールパンチ試験)

得られた種々のガンマ線照射量による CLPE 試験体の微小多軸引張り特性を、ASTM F2183-02 規格に準拠して測定した。試験パンチガイドと先端が半球に加工されたパンチを持つカスタムメイドのスモールパンチ試験治具に、直径 6.4 mm 、厚さ 0.5 mm になるように加工した円板状試験片を固定した後、その試験治具を丸東製作所製骨強度測定装置 (MZ-500S) もしくはインストロン社製万能試験機に設置した。負荷速度 $0.5 \text{ mm}/\text{min}$ にて、試験片が破断するまで試験した。試験では、試験片が多軸変形破断するまで、最大荷重、破断荷重、破断伸び、破断エネルギーを記録した。

2. 滅菌方法の検討

総ガンマ線照射量が 75 kGy となるよう各試験体を作製した後、PMPC 処理を施した。PMPC 処理 CLPE 試験体の機械的特性を評価するため、引張り試験、衝撃試験およびスモールパンチ試験を、物理的特性を評価するため、密度測定および架橋密度測定を、化学的安定性を評価するため、酸化誘導時間測定を実施

した。

1). 種々の滅菌条件における PMPC 処理 CLPE の作製

PMPC 処理 CLPE (ガンマ線) の作製

UHMWPE 材 (GUR1020) に、不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行い、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。得られた PMPC 処理 CLPE に不活性雰囲気下でガンマ線を照射し、PMPC 処理 CLPE (ガンマ線) を得た。

PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) の作製

UHMWPE 材 (GUR1020) に、不活性雰囲気にて 75 kGy のガンマ線を照射した。照射後、120 の熱処理を行い、CLPE を得た。徐冷後、機械加工により CLPE 試験体を作製した。得られた試験体に対し、PMPC 処理を行った。得られた PMPC 処理 CLPE にガスプラズマ滅菌およびエチレンオキサイドガス滅菌を施し、PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) を得た。対照として、滅菌前の PMPC 処理 CLPE (未滅菌) を用いた。

2). PMPC 処理 CLPE の評価

機械的特性

引張試験を ASTM D638 を参考に実施した。機械加工により 号試験片を

作製し、PMPC 処理 CLPE 試験体を作製した。試験速度 50 mm/min にてオートグラを用い、破断点強度および破断点歪みを評価した。

アイゾット衝撃試験を ASTM F648 を参考に実施した。機械加工により $63.5 \times 6.4 \times 12.7 \text{ mm}^3$ の試験片を作製し、PMPC 処理 CLPE 試験体を作製した。ノッチ深さ $4.57 \pm 0.08 \text{ mm}$ のダブルノッチを入れ、ハンマー容量 3.92 J にて、衝撃強度を測定した。

スモールパンチ試験は、ASTM F2183 を参考に実施した。機械加工により $6.4 \times 0.5 \text{ mm}^3$ の試験片を作製し、PMPC 処理 CLPE 試験体を作製した。試験速度 0.5 mm/min にて万能試験機を用い、破断点変位、最大荷重および破断エネルギーを評価した。

物理的特性

各滅菌後の PMPC 処理 CLPE の架橋密度計測を、F.W. Shen et al.; J. Polym. Sci. Part B, Polym. Phys. 34 (1996) の方法を参考に実施した。機械加工により $23 \times 23 \times 1 \text{ mm}^3$ の試験片を作製し、PMPC 処理 CLPE 試験体を作製した。試験片の重量を測定した後 (V_1)、0.5 wt% の 2-t-ブチル-4-メチルフェノールを含有する 130 の *p*-キシレンに 72 時間浸漬した。取り出した後、再度重量を測定し (V_2)、アセトンに浸漬後、60 の真空下で乾燥させ、重量を測定した (V_3)。膨張度 q は重量増加と PE および キシレン の密度から求め、架橋密度は下記の計算式を用いて求めた。

(a) 膨張度、 q

$$q = V_2 / V_3$$

(b) 網目鎖密度、 v^*

$$v^* = \ln(1 - q^{-1}) + q^{-1} + \chi q^2 / V_1 (q^{-2/3} - 0.5q^{-1})$$

$$V_1 = 136 \text{ mL/mol}, \chi = 0.37 \text{ (PE)}$$

(c) 架橋点間数平均分子量、 M_c

$$1 / M_c = v^* V$$

V : アルコール置換法により実測した CLPE の密度

(d) 架橋密度、XLD

$$XLD = M_0 / M_c$$

$$M_0 = 14 \text{ (PE)}$$

化学的安定性

酸化誘導時間測定は ASTM D3895 に準拠して TA Instrument 製 DSC-Q100 で評価した。機械加工により $2.5 \times 1 \text{ mm}^3$ の試験片を作製し PMPC 処理 CLPE 試験体を作製した。

50 mL/min での窒素供給下にて、30 分間試験片を静置した後、20 /min で 200 まで加熱し 5 分間静置した。その後、50 mL/min で酸素を供給し、酸化誘導時間を測定した。

3. 超硬質表面化コバルトクロム (Co-Cr)合金の検討

超硬質表面化 Co-Cr 合金の検討材料には、Co-28Cr-6Mo 合金の熱間圧延丸棒材 (ASTM F1537 合金)を用いた。本丸棒材を機械加工により所

望の試験片形状に機械加工した後、試験片評価面を #2400 までの炭化ケイ素の研磨紙による湿式研磨およびコロイダルシリカによるバフ研磨を施し、浸炭熱処理前の試験片を得た。

上述の試験片を用いて、HF+N₂ 混合ガス雰囲気下で 350 にて 2 時間保持の活性化熱処理を施した後、CO+H₂+N₂ 混合ガス雰囲気下で 500 にて 32 時間保持の浸炭熱処理を施した。浸炭熱処理後、スレーティング除去を目的として、35% HNO₃ 水溶液中にて酸洗浄を施し、評価面を再度コロイダルシリカによるバフ研磨を施し、浸炭熱処理試験片を得た。

得られた表面について、X 線回折 (XRD) 分析・マイクロビッカースによる硬さ測定・グロー放電発光分光 (GDOES) 分析・走査型電子顕微鏡 (SEM) による低温浸炭層厚の測定を行った。

SEM 観察

未処理および浸炭処理 Co-Cr 合金の断面ミクロ組織の評価には、鏡面仕上げした試験体の切断面を塩酸と過酸化水素水の混合溶液中に 5 ~ 10 秒間浸漬することでエッチングし、ミクロ組織を露出させた試験体を用いた。ミクロ組織観察は、SEM (日立製 S-3400 型)を用い、加速電圧 15 kV、電流 60 mA の条件で行った。

XRD 分析

未処理および浸炭処理 Co-Cr 合金表面の各結晶相を同定するため、XRD 分析を行った。リガク製 RINT-2000 型を用い、X 線源には Cu-K α 線、電圧を 40 kV、電流を 300 mA として、回折角 (2θ)を 30~80° の範囲について XRD 分析を行った。

マイクロビッカースによる硬さ測定

未処理および浸炭処理 Co-Cr 合金表面の硬さおよび断面硬さを評価するため、マイクロビッカースによる硬さ試験を行った。マイクロビッカース硬さ測定は、ミットヨ製 MicroWiZhard を用い、押し込み荷重を 20 gf、保持時間を 15 秒の条件で行った。

GDOES 分析

未処理および浸炭処理 Co-Cr 合金断面 (表面からの深さ方向)の炭素濃度を評価するため、GDOES 分析を行った。GDOES 分析には、堀場製作所製 JY-5000 型を用い、放電電力を 40 W、アルゴン圧力を 775 Pa、測定時間を 750 秒、放電範囲を直径 4 mm とし、アルゴンスパッタ時間に対する炭素元素の発光強度を測定した。得られた発光強度を用い、標準試料で作成した検量線により濃度を求めた。スパッタ深さは、試験片を 750 秒間測定したときの放電痕深さを表面粗度計測で測定することでスパッタ速度を求め、測定時間から深さ位置を算出した。

C. 研究結果

1. 至適架橋条件の検討

密度測定

図 1 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の密度を示す。ガンマ線照射線量が増加するにともなう、密度は増加した。また、GUR1050 レジンによる CLPE の密度は、GUR1020 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。

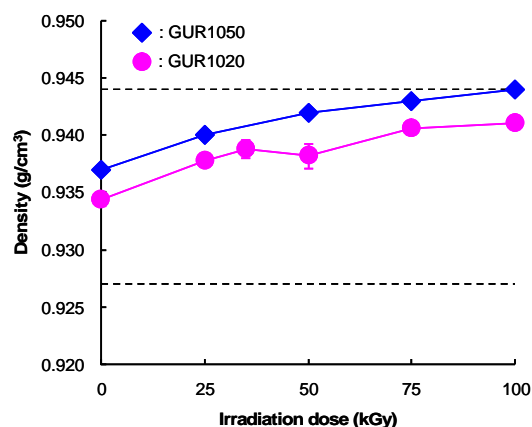


図 1. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の密度
破線は、ASTM 規格および ISO 規格の要求値 (上下限)を示す

架橋密度

図 2 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の架橋密度を示す。

ガンマ線照射線量が増加するにともなう架橋密度は増加し、75 kGy でほぼ一定となった。また、GUR1050 レジンによる CLPE の架橋密度は、GUR1020 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。

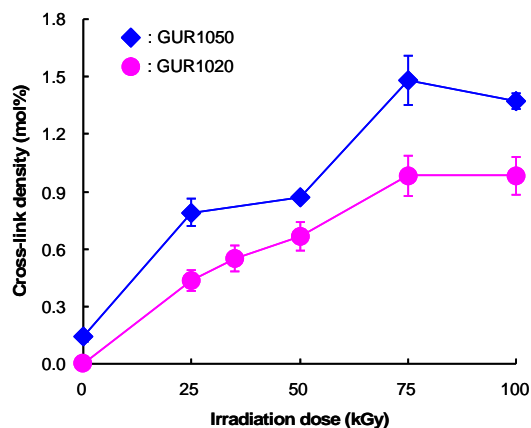


図 2. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の架橋密度
破線は、ASTM 規格および ISO 規格の要求値 (下限)を示す

処理した CLPE の引張り降伏強度
破線は、ASTM 規格および ISO 規格の要求値 (下限)を示す

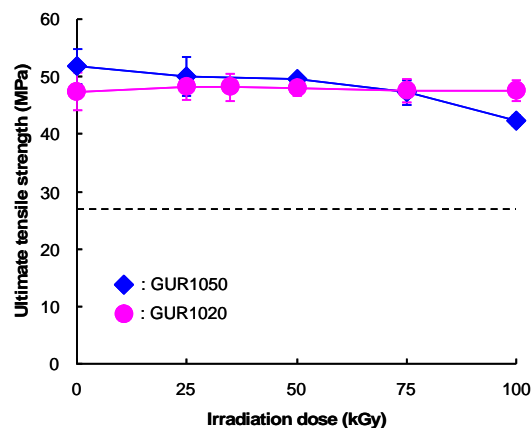


図 4. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の引張り破断強度
破線は、ASTM 規格および ISO 規格の要求値 (下限)を示す

引張り試験

図 3~5 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の引張り特性を示す。ガンマ線照射線量が増加するにともなって引張り降伏強度は増加したのに対し、引張り破断強度および引張り破断伸びは減少した。

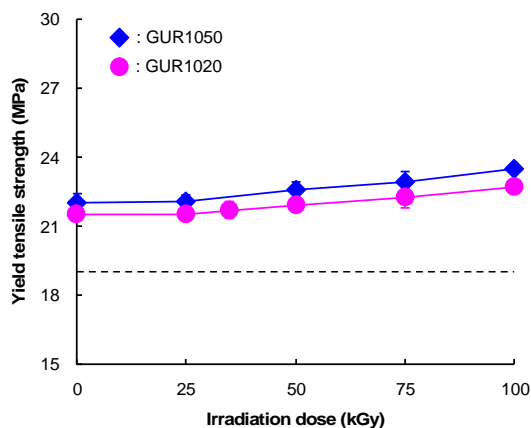


図 3. 種々のガンマ線照射量にて架橋

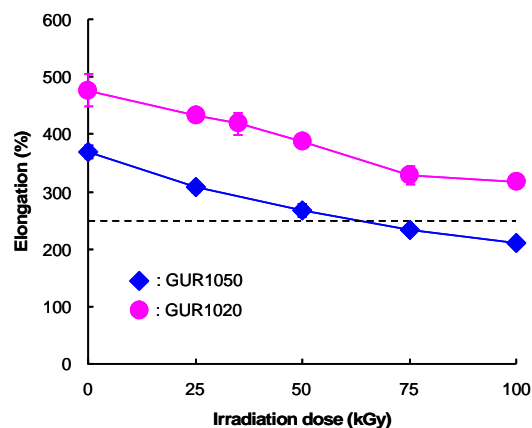


図 5. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の引張り破断伸び
破線は、ASTM 規格および ISO 規格の要求値 (下限)を示す

特に 75 kGy 以上のガンマ線を照射した GUR1050 レジンによる CLPE の引張り破断伸びは、ASTM 規格に

よる要求値を満たしていなかった。また、GUR1020 レジンによる CLPE の引張り伸びは、GUR1050 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。

衝撃試験

図 6 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のアイゾット衝撃強度を示す。ガンマ線照射線量が増加するにともなって、アイゾット衝撃強度は減少した。また、GUR1020 レジンによる CLPE のアイゾット衝撃強度は、GUR1050 レジンのそれに比べ、25 kGy を除くいずれのガンマ線照射量においても、高い値を示した。

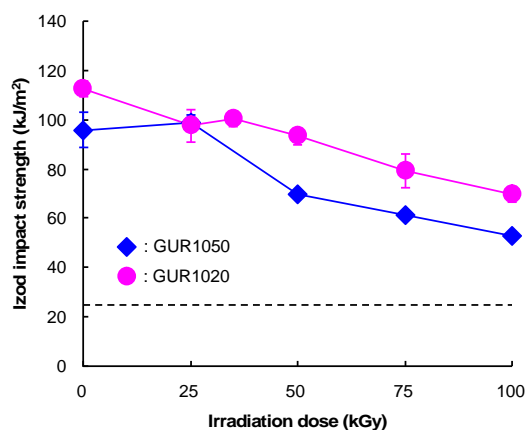


図 6. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のアイゾット衝撃強度
破線は、ASTM 規格および ISO 規格の要求値 (下限)を示す

硬さ測定

図 7 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のデュロメー

タ硬さを示す。

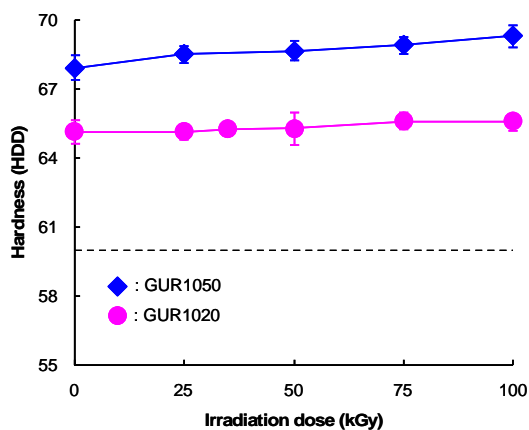


図 7. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のデュロメータ硬さ
破線は、ASTM 規格要求値 (下限)を示す

ガンマ線照射線量が増加するにともなって、硬さは増加した。また、GUR1050 レジンによる CLPE の硬さは、GUR1020 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。

結晶化度測定

図 8 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の結晶化度を示す。

100 kGy 以下のガンマ線照射量の範囲においては、いずれの分子量のレジンによる CLPE の結晶化度も、ほとんど変化しなかった。

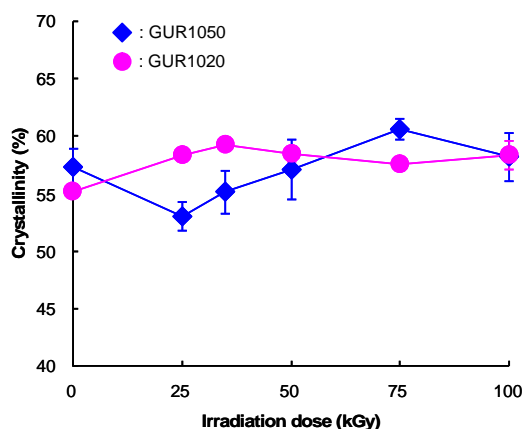


図 8. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の結晶化度

クリープ変形測定

図 9 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のクリープ変形量を示す。

ガンマ線照射線量が増加するにともなって、いずれの分子量のレジンによる CLPE もクリープ変形量は徐々に低下した。100 kGy 以下のガンマ線照射の範囲において、レジンによるクリープ変形量の差は認められなかった。また、いずれの CLPE の値も、ASTM が要求する値を満たした。

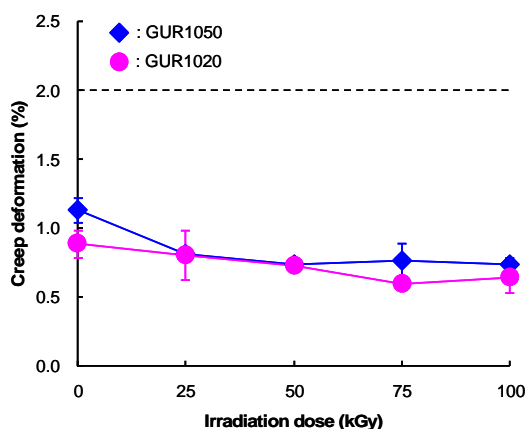


図 9. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE のクリープ変形量
破線は、ASTM 規格の要求値（上限）を示す

微小多軸引張り試験（スモールパンチ試験）

図 10～12 に、種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り特性を示す。

ガンマ線照射線量が増加するにともなって、いずれの分子量のポリエチレンの微小多軸引張り破断荷重も徐々に増加したのに対し、微小多軸引張り破断変位および微小多軸引張り破断エネルギーは徐々に減少した。50 kGy 以下のガンマ線照射の範囲において、レジンによる微小多軸引張り特性の差は認められなかった。

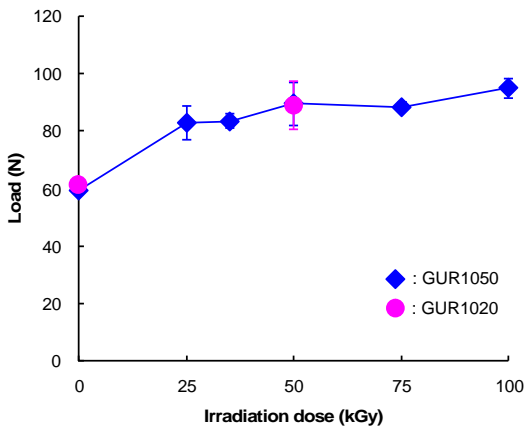


図 10. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り破断荷重

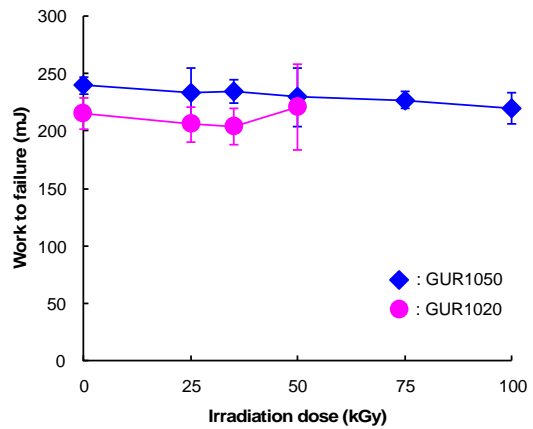


図 12. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り破断エネルギー

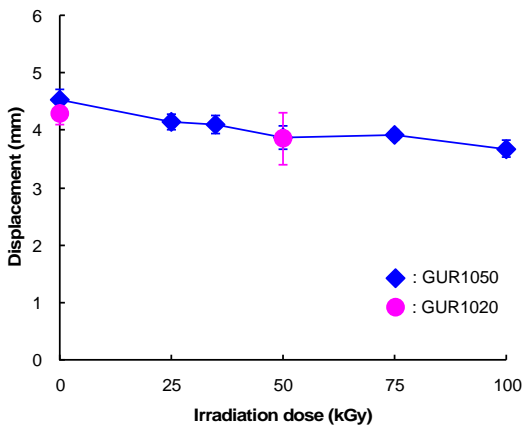


図 11. 種々のガンマ線照射量にて架橋処理した CLPE の微小多軸引張り破断変位

2. 滅菌方法の検討

機械的特性

図 13 に各滅菌後の試験片の引張試験より得られた (a) 最大強度および (b) 破断点歪みを示す。Dunnett 法により、PMPC 処理 CLPE (未滅菌) と各滅菌後の試験片の評価を行った。PMPC 処理 CLPE (GP) が滅菌前と比較して有意に低い最大強度を示した。破断点歪みは滅菌前後で有意な差がみられなかった。いずれの滅菌条件においても最大強度および破断点歪みともに ASTM F648 の規格を満たす結果であった。

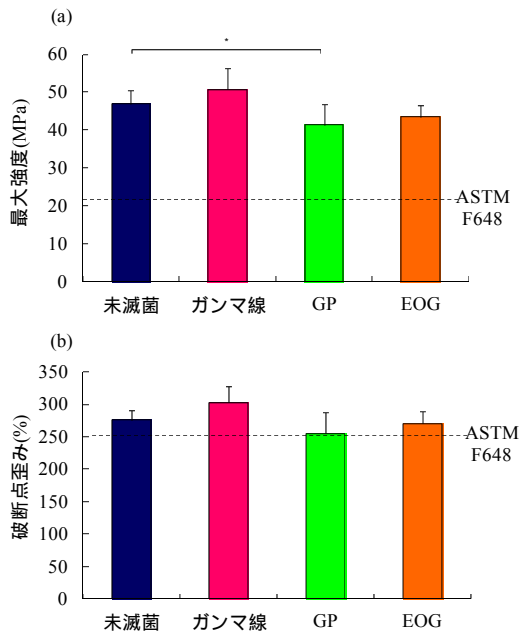


図 13. 各滅菌条件での (a) 最大強度および (b) 破断点歪み (*: $p < 0.05$)

図 14 に各滅菌後の試験片のアイゾット衝撃試験結果を示す。Dunnett 法により、PMPC 処理 CLPE (未滅菌) と各滅菌後の試験片の評価を行ったところ、PMPC 処理 CLPE (GP) および PMPC 処理 CLPE (EOG) は有意に高い衝撃強度を示した。いずれの滅菌条件においても ASTM F648 の規格を満たす結果であった。

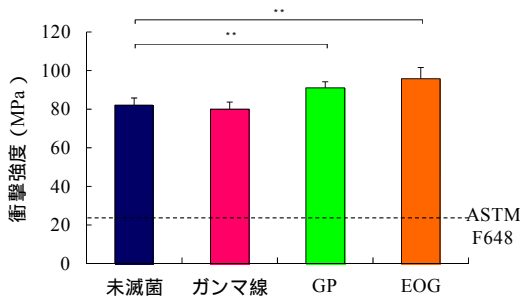


図 14. 各滅菌条件での衝撃強度 (**: $p < 0.01$)

図 15 に各滅菌後の試験片のスモールパンチ試験により得られた (a) 破断点距離、(b) 最大荷重および (c) 破断エネルギーを示す。

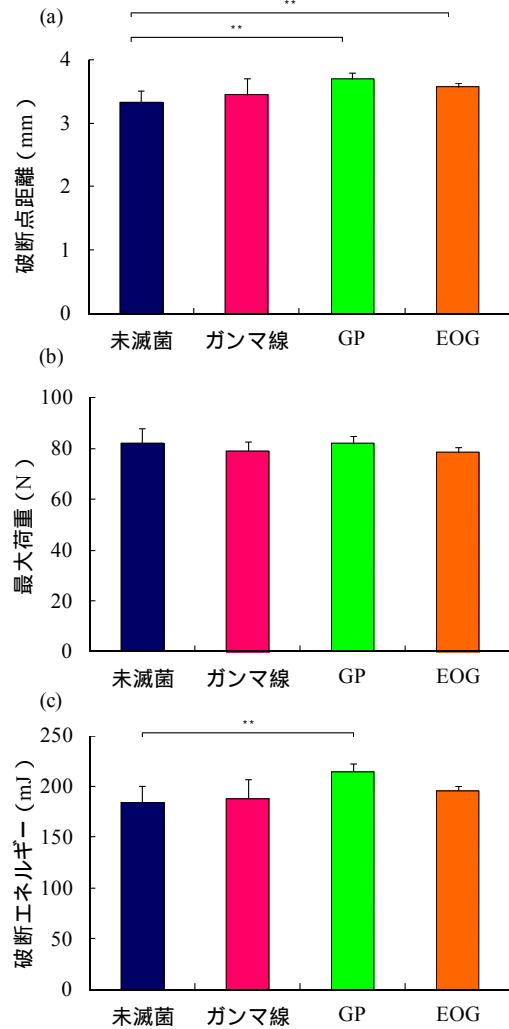


図 15. 各滅菌条件での (a) 破断点距離、(b) 最大荷重および (c) 破断エネルギー (**: $p < 0.01$)

Dunnett 法により、PMPC 処理 CLPE (未滅菌) と各滅菌後の試験片の評価を行ったところ、最大荷重はいずれの滅菌前後においても有意差がなかった。破断点距離は、PMPC 処理 CLPE (GP)、PMPC 処理 CLPE (EOG) が

滅菌前と比較して有意に高い値を示した。破断エネルギーは、PMPC 処理 CLPE (GP) が滅菌前と比較して有意に高い値を示した。その他の滅菌前後には有意差はみられなかった。

物理的特性

図 16 に各滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の架橋密度を示す。Dunnett 法により、いずれの滅菌前後においても有意な差がない結果となった。

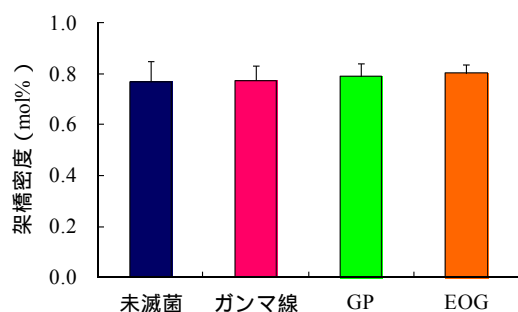


図 16 各滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の架橋密度

化学的安定性

図 17 に各滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の酸化誘導時間を示す。Dunnett 法により、いずれの滅菌前後においても有意な差がない結果となった。

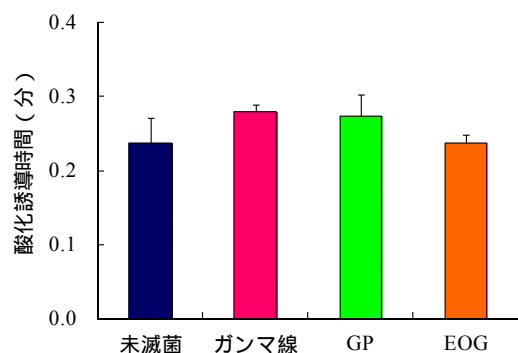


図 17. 各滅菌条件での PMPC 処理 CLPE の酸化誘導時間

3. 超硬質表面化 Co-Cr 合金の検討 SEM 観察

図 18 に、浸炭熱処理前後の Co-Cr 合金の断面 SEM 写真を示す。

浸炭熱処理後の Co-Cr 合金表面には、約 20 μm の均一な処理層の形成が認められた。これに対し、浸炭熱処理前後において、基材である Co-Cr 合金のミクロ組織に変化は認められなかった。

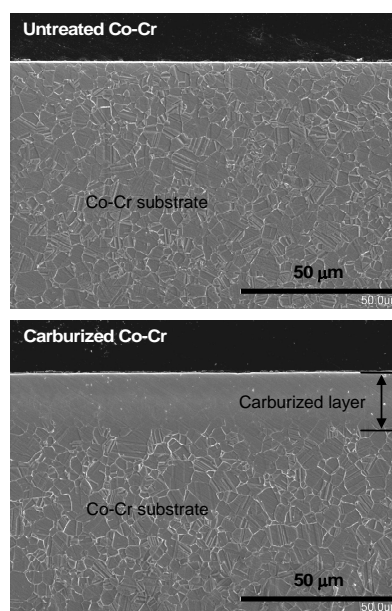


図 18. 浸炭熱処理前後の Co-Cr 合金の断面 SEM 写真

XRD 分析

図 19 に、浸炭熱処理前後の Co-Cr 合金の XRD パターンを示す。

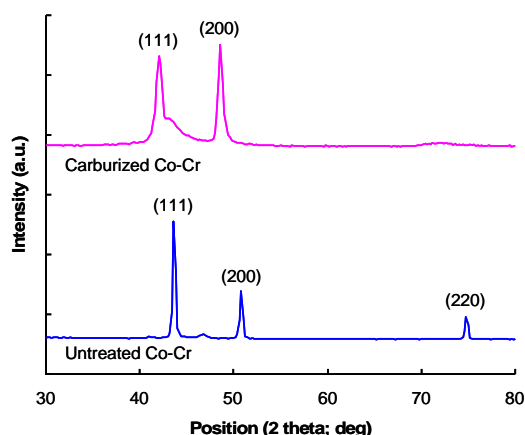


図 19. 浸炭熱処理前後の Co-Cr 合金の XRD パターン

Co-Cr 合金の XRD パターンには、Co の γ 相 (111 面、200 面)に帰属されるピークが観察された。浸炭熱処理後の Co-Cr 合金の XRD パターンでは、この Co の γ 相 (111 面、200 面)に帰属されるピークが低角にシフトし、また、ブロード化した。すなわち、(111)面と (200)面の面間隔が広くなり、格子の規則性も低下した。

硬さ測定

図 20 に、浸炭熱処理前後の Co-Cr 合金のマイクロビッカース硬さを、図 21 に、浸炭熱処理 Co-Cr 合金断面 (深さ方向)のマイクロビッカース硬さをそれぞれ示す。

浸炭熱処理後、Co-Cr 合金表面のマイクロビッカース硬さは、未処理のその約 3 倍にまで増加した。この硬質な処理層は、表面から約 20 μm の深さまで存在しており、断面 SEM 写真で認められた処理層の厚さと一致した。また、その硬さは表

面から徐々に減少しており、処理層が傾斜的であることを示した。



図 20. 浸炭熱処理前後の Co-Cr 合金のマイクロビッカース硬さ

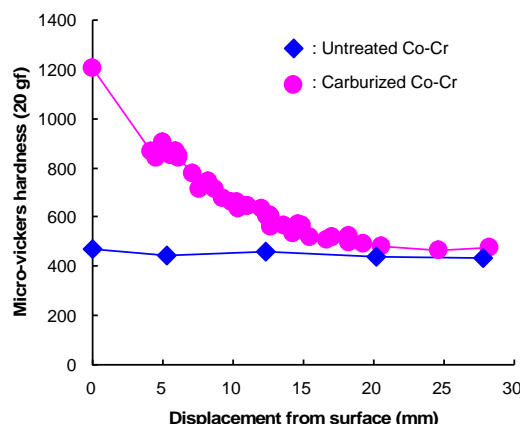


図 21. 浸炭熱処理 Co-Cr 合金断面 (深さ方向)のマイクロビッカース硬さ

GDOES 分析

図 22 に、浸炭熱処理 Co-Cr 合金断面 (深さ方向)の炭素濃度を示す。

浸炭熱処理後、Co-Cr 合金表面の炭素濃度は約 4 mass%であり、その濃度は表面から徐々に減少した。

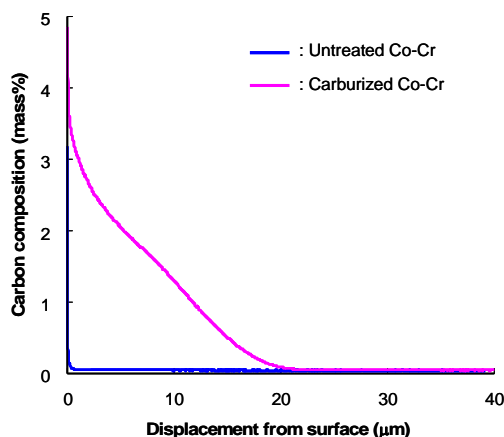


図 22. 浸炭熱処理 Co-Cr 合金断面 (深さ方向)の炭素濃度

炭素が含まれる層は、表面から約 20 μm の深さまで存在しており、断面 SEM 写真で認められた処理層の厚さと一致した。

D. 考察

1. 至適架橋条件の検討

ガンマ線などの高エネルギー線を PE などの高分子材料に照射することで、導入される架橋は、その耐摩耗性を劇的に向上させる一方で、その機械的特性を低下させることが知られている。しかしながら、人工股関節寛骨臼ライナーには 90 年代後半より使用されている技術であり、その 10 年以上のおよぶ成績も良好である。一方、関節面の適合性の低い人工膝関節では、局所的な力学的負荷は人工股関節以上であり、その応用は入念に検討する必要がある。本研究では、分子量の異なる PE に対して、25 ~ 100 kGy の

ガンマ線を照射し、その物理的特性、機械的特性を評価した。

いずれの PE においても、ガンマ線照射線量が増加するにともなってその架橋密度は増加し、75 kGy でほぼ一定となった。また、分子量の高い GUR1050 レジンによる CLPE の架橋密度は、分子量の低い GUR1020 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。この架橋密度の増加に対応して、引張り特性、衝撃特性は徐々に低下した。75 kGy 以上のガンマ線を照射した GUR1050 レジンによる CLPE の引張り破断伸びは、国際規格である ASTM F648-10 規格および ISO5834-part2 規格で要求される値を下回っており、その使用は慎重になる必要がある。これに対し、GUR1020 レジンによる CLPE の機械的特性は、これらの要求を十分に満たしていた。これらの結果より、至適な架橋照射線量は 75 kGy、至適 PE レジンは GUR1020 であると考えられた。

2. 滅菌方法の検討

ガンマ線滅菌、GP 滅菌および EOG 滅菌が PMPC 処理 CLPE へ与える影響について検討した。

総ガンマ線照射量を揃えるために、ガンマ線滅菌用試験片は 50 kGy ガンマ線照射 (架橋) 熱処理 25 kGy ガンマ線照射 (滅菌) の工程を経て作製するのに対し、未滅菌、GP 滅菌および EOG 滅菌用試験片は 75 kGy ガンマ線照射 熱処理の工程により作製

した。この工程の違いがあるにも関わらず、機械的特性の評価において、ガンマ線滅菌後の試験片は未滅菌のものと比較して有意に差がない結果を示した。

一方、GP 滅菌後の試験片は滅菌前と比較して、有意に低い引張強度および有意に高い衝撃強度とスモールパンチ試験結果と相反する結果を示した。滅菌前後で同一の棒材を使用しており、架橋密度測定の結果からも基材由来の原因とは考えにくい。また、一般に GP 滅菌は基材に影響の少ない低温プラズマを用いており、PE の機械的特性に影響しないと考えられている。今回の試験においても GP 滅菌工程に特段の異常は見られなかった。これらのことより、試験片の製作条件および試験実施時の条件等が機械的特性に大きく影響を与えたと考えられ今後再検討が必要である。

さらに、EOG 滅菌後の試験片について滅菌前と比較して有意に高い衝撃強度およびスモールパンチ試験結果を得た。EOG 滅菌用の基材は未滅菌と同じものを使用している。また、EOG 滅菌は EOG を基材に流通させる滅菌法であり基材への影響が少ないと考えられている。このため、GP 滅菌と同様に、試験片の製作条件および試験実施時の条件等が機械的特性に大きく影響を与えたと考えられ今後再検討が必要である。

しかし、いずれの滅菌を施した PMPC 処理 CLPE も ASTM F648 の規格を満たす結果となり、いずれの滅菌

によっても人工関節材料としての機械的特性を担保できることがわかった。

化学的安定性の評価として各種滅菌後の酸化誘導時間を測定したところ、いずれの滅菌を施した PMPC 処理 CLPE も滅菌前と比較して有意な差がなく、滅菌による基材の化学的変質の可能性がないことがわかった。

以上の結果より PMPC 処理 CLPE への滅菌は、ガンマ線滅菌、GP 滅菌および EOG 滅菌のいずれも選択可能であると考えられた。

3. 超硬質表面化 Co-Cr 合金の検討

Co-Cr 合金表面から徐々に炭素を固溶させる浸炭熱処理を行うことで、Co-Cr 合金の超硬質化を達成した。この硬質化は炭素の固溶量に依存しており、硬質化層は表面から約 20 μm の深さまで存在していた。人工膝関節の摺動面形状は比較的低い拘束性であり、異物の介在し易い構造をしている。金属大腿骨コンポーネントの表面を硬質化し、異物による表面損傷を防ぐことで、異常摩耗の発生を抑制することは、人工膝関節置換術の耐用性の向上に大きく貢献すると期待される。

E. 結論

耐久性に優れた画期的なナノ表面構築型人工膝関節を開発するための至適な架橋照射線量は 75 kGy、至適 PE レジンは GUR1020 であることを明らかにした。また、PMPC 処理 PE の滅菌には、一般的な医療機器の滅

菌法であるガンマ線照射法、ガスプラズマ法、エチレンオキサイドガス法のいずれも適応が可能であることを明らかにした。さらに、表面損傷による異常摩耗を防ぐため、コバルトクロム (Co-Cr)合金に表面から傾斜的に炭素を固溶させ、合金表面を硬質化した、超硬質表面化 Co-Cr 合金を創出した。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Ishihara K, Goto Y, Matsuno R, Inoue Y, Konno T: Novel polymer biomaterials and interfaces inspired from cell membrane functions. *Biochim Biophys Acta-General* 1810(3): 268-75, 2011.
- 2) Inoue Y, Nakanishi T, Ishihara K: Adsorption force of proteins against hydrophilic polymer brush surfaces. *React Funct Polym* 71(3): 350-5, 2011.
- 3) Matsuno R, Ishihara K: Integrated functional nanocolloids covered with artificial cell membranes for biomedical applications. *Nano Today* 6(1): 61-74, 2011.
- 4) Ye Y, Fukazawa K, Huang N, Ishihara K: Effects of 3,4-dihydrophenyl groups in water-soluble phospholipid polymer on stable surface modification of titanium alloy. *Colloid and Surfaces B: Biointerface* 88(1): 215-20, 2011.
- 5) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Ito H, Kawaguchi H, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33: 4451-4459, 2012.
- 6) 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.
- 7) Ma C, Nagai A, Yamazaki Y, Toyama T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wang W, Yamashita K: Electrically polarized micro-arc oxidized TiO₂ coatings with enhanced surface hydrophilicity. *Act Biomater* 8: 860-5, 2012.
- 8) Hieda J, Niinomi M, Nakai M, Kamura H, Tsutsumi H, Hanawa T: Effect of terminal functional groups of silane layers on adhesive strength between biomedical Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr alloy and segment polyurethanes. *Surf Coat Technol* 206: 3137-41, 2012.
- 9) Nagai A, Tsutsumi Y, Suzuki Y, Katayama K, Hanawa T, Yamashita K: Characterization of air-formed surface oxide film on a Co-Ni-Cr-Mo alloy (MP35N) and its change in Hanks' solution. *Appl Surf Sci* 258: 5490-8, 2012.
- 10) Tsutsumi Y, Bartakova S, Prachar P, Suyalatu, Migita S, Doi H, Nomura N, Hanawa T: Long-term corrosion behavior biocompatible b-type Ti alloy in simulated body fluid. *J Electrochem Soc* 159: C435-40, 2012.
- 11) Akazawa T, Murata M, Tazaki J, Hino J, Nakamura K, Yoshinari S, Tabata Y, Hanawa T, Takahata M, Iwasakai N, Ito M, Ohmori T, Yamachika H, Kikuchi M: Characterization of bio-absorbable and biomimetic granules produced from animal bone

- by the high velocity rotation-crushing and demineralizing technique. *Phosphate Res Bull* 26: 65-70, 2012.
- 12) Inoue Y, Ye L, Ishihara K, Yui N: Preparation and Surface Properties of Polyrotaxane-containing Tri-block Copolymers as a Design for Dynamic Biomaterials Surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 89(1): 223-227, 2012.
 - 13) Choi J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Regulation of cell proliferation by multilayered phospholipid polymer hydrogel through controlled release of bioactive agent. *Biomaterials* 33(3): 954-61, 2012.
 - 14) Mieda S, Amemiya Y, Kihara T, Okada T, Sato T, Fukazawa K, Ishihara K, Nakamura N, Miyake J, Nakamura C: Mechanical Force-Based Probing of Intracellular Proteins from Living Cells Using Antibody-Immobilized Nanoneedles. *Biosens Bioelectron* 31(1): 323-9, 2012.
 - 15) Takahara A, Kikuchi M, Terayama Y, Ishikawa T, Hoshino T, Kobayashi M, Ogawa H, Masunaga H, Koike J, Horigome M, Ishihara K: Chain Dimension of Polyampholytes in Solution and Immobilized Brush States. *Polym J* 44(1): 121-30, 2012.
 - 16) Bhuchar N, Thundat T, Sunasee R, Ishihara K, Narain R: Degradable Thermo-Responsive Nanogels for Proteins Encapsulation and Controlled Release. *Bioconjugate Chem* 23(1): 75-83, 2012.
 - 17) Aikawa T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Continuous preparation of a spherical phospholipid polymer hydrogel for cell encapsulation using a flow-focusing microfluidic channel device. *Langmuir* 28(4): 2145-50, 2012.
 - 18) Li Z, Konno T, Takai M, Ishihara K: Fabrication of polymeric electron-transfer mediator/enzyme hydrogel multilayer on an Au electrode in a layer-by-layer process. *Biosensor Bioelectron* 34(1): 191-6, 2012.
 - 19) Yao Y, Fukazawa K, Ma W, Ishihara K, Huang N: Platelet adhesion-resistance of titanium substrate with mussel-inspired adhesive polymer bearing phosphorylcholine group. *Appl Surf Sci* 258(14): 5418-23, 2012.
 - 20) Kotanen C, Nolan A, Ann W, Wilson M, Ishihara K: Anthony Guiseppi-Elie: Biomimetic hydrogels gate transport of calcium ions across cell culture inserts. *Biomed Microdevice* 14(3): 549-58, 2012.
 - 21) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33(18): 4451-9, 2012.
 - 22) Seo J, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N: Designing dynamic surfaces for regulation of biological responses. *Soft Matter* 8: 5477-85, 2012.
 - 23) Kobayashi M, Terayama Y, Yamaguchi H, Terada M, Murakami D, Ishihara K, Takahara A: Wettability and antifouling behavior on the super hydrophilic polymer brush immobilized surfaces. *Langmuir* 28(18): 7212-22, 2012.
 - 24) Fukazawa K, Ishihara K: Simple surface treatment using amphiphilic phospholipid polymers to obtain wetting and lubricity on polydimethylsiloxane-based substrates. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 97(1): 70-5, 2012.
 - 25) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Cell adhesion control on photoreactive phospholipid polymer

- surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 99(1):1-6, 2012.
- 26) Sibarani J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nonbiofouling surfaces covered by bio-inspired 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brush by use of polymeric photoinitiator. *Nano LIFE* 2(4):1242003-11, 2012.
- 27) Inoue Y, Ye L, Ishihara K, Yui N: Preparation and surface properties of polyrotaxane-containing tri-block copolymers as a design for dynamic biomaterials surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 89(1): 223-7, 2012.
- 28) Watarai E, Matsuno R, Konno T, Ishihara K, Takai M: QCM-D analysis of material-cell interactions targeting a single cell during initial cell attachment. *Sensors Actuators B: Chemical* 171-2, 1297-302, 2012.
- 29) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K: *Polymeric Biomaterials. Structure and Function. Third Edition.* Chapter 25 Polymers for artificial joints. P. 851-883, 2013. CRS press.
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Hanawa T: Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. *Sci Technol Adv Mater* 13: 064102, 2013.
- 40) Tsutsumi Y, Kobayashi E, Ogo M, Suyalatu, Migota S, Doi H, Nomura N, Noda K, Hanawa T: Accelerated calcium phosphate formation on titanium utilizing galvanic current between titanium and gold in Hanks' solution. *Mater Trans* 54: 149-155, 2013.
- 41) Zhu S, Xie G, Qin F, Wang X, Hanawa T: Ti Particles dispersed Ti-based metallic glass matrix composite prepared by spark plasma sintering. *Mater Trans* 54: 1335-1338, 2013.
- 42) 茂呂徹, 京本政之, 高取吉雄: 人工股関節ポリエチレンライナーの MPC 処理. *Bone Joint Nerve* 10(3): 417-424, 2013.
2. 学会発表
国内学会
- 1) 井上祐貴, 中西智亮, 石原一彦: タンパク質吸着過程のナノ解析による生体親和型ポリマー表面の設計. 第 60 回高分子学会年次大会. 大阪, 5.25-27, 2011.
- 2) 井上和臣, 井上祐貴, 石原一彦: タンパク質吸着に与えるポリマーブラシ表面の水和状態の効果. 第 60 回高分子学会年次大会. 大阪, 5.25-27, 2011.
- 3) 石原一彦: ナノバイオマテリアル・インテグレーションと未来医学. ナノ学会第 9 回大会. 札幌, 6.2-4, 2011.
- 4) 柴山崇, Seo Ji-Hun, 石原一彦, 高井まどか: ブロックコポリマーの自己組織化相分離構造による細胞接着性の制御. 第 23 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会. 千葉, 6.10-11, 2011.
- 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーの表面処理による人工関節金属表面の細菌付着抑制効果. 第 34 回日本骨・感染症学会. 淡路島, 7.8-9, 2011.
- 6) 京本政之: 関節軟骨に学んだ長寿命型人工関節の開発と実用. 第 48 回三次元臓器造形研究会. 東京, 9.11, 2011
- 7) 石原一彦, 山岡哲二: 未来を拓くナノ医療とは?—新しい医療原則の確立と価値の創出. 第 60 回高分子討論会. 岡山, 9.28-30, 2011.
- 8) 井上祐貴, 井上和臣, 石原一彦: タンパク質吸着を支配するポリマーブラシ表面近傍の水和状態. 第 60 回高分子討論会. 岡山, 9.28-30, 2011.
- 9) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦: 生体親和性ポリマーブラシ表面でのタンパク質との相互作用力のナノ解析. 第 60 回高分子討論会. 岡山, 9.28-30, 2011.
- 10) 石原一彦: 日本発の高性能ポリマーバイオマテリアル MPC ポリマーの創発と応用. 医療機器フォーラム. 東京, 10.3, 2011.
- 11) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 中村耕三, 川口浩: 人工関節金属インプラント表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果の検討. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 12) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤

- 英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: MPC 処理による摩耗低減効果に対するポリエチレン厚さの影響 — 繰り返し衝撃 - 摺動試験での検討 —. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 13) 石原一彦: 低侵襲医療に役立つ生体親和型ポリマーバイオマテリアル. 東海ライブ研究会. 豊橋, 10.20-22, 2011.
- 14) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 石原一彦: 繰り返し衝撃-摩耗環境におけるポリエチレン厚さが背面摩耗に及ぼす影響. 第 38 回日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.18-19, 2011.
- 15) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーナノグラフトを基盤にした新しい人工膝関節の開発. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 16) 京本政之, 茂呂徹, 雑賀健一, 立石崇晴, 高取吉雄, 石原一彦: 対向する摺動面を保護する生体軟骨模倣 CFR-PEEK 表面の創製. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 17) 石原一彦: MPC ポリマーの基礎と応用. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 18) 井上和臣, 井上祐貴, 石原一彦: タンパク質吸着に与えるポリマーブラシ表面の水和状態の影響. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 19) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 石原一彦, 高取吉雄: ポリエチレン厚さが MPC 処理ポリエチレンの耐久性に及ぼす影響 — 多方向摺動試験による検討. 第 42 回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012.
- 20) 石元優々, 吉田宗人, 長田圭司, 山田宏, 橋爪洋, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子: 一般住民における腰部脊柱管狭窄症とその身体運動機能に及ぼす影響 the Wakayama Spine Study. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会. 久留米市, 2012.4.19-21
- 21) 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎画像所見と頸髄圧迫との関連 大規模住民コホートをを用いた検討. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会. 久留米市, 2012.4.19-21
- 22) 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎脊柱管前後径の年代別評価 大規模一般住民コホートをを用いた頸椎単純 X 線の検討: 第 41 回日本脊椎脊髄病学会. 久留米市, 2012.4.19-21
- 23) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: シンポジウム6 OA治療学の疫学から治療まで: 住民疫学研究ROADからみえてきた日本のOA 第56回日本リウマチ学会総会 グランドプリンホテル新高輪, 東京 2012.4.26-28
- 24) 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀系抗菌生体材料の開発 (第 6 報). 第

- 35 回日本骨・関節感染症学会. 鹿児島, 2012.4.27-28.
- 25) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀系抗菌生体材料の開発 - 牛血清流動環境下における銀 HA 溶射被膜のバイオフィルム形成阻害作用の持続性の評価 - . 第 35 回日本骨・関節感染症学会. 鹿児島, 2012.4.27-28.
- 26) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 要介護移行の予測におけるロコチェックの有用性の検討: The ROAD Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 27) 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: コンピュータ自動計測を用いた定量評価に基づく 3 年間の膝 X 線画像縦断変化に関する検討: The ROAD Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 28) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 変形性膝関節症の発生率及びその危険因子 —The ROAD Study—: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 29) 山田宏, 石元優々, 長田圭司, 瀧口登, 橋爪洋, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田 宗人: 腰部脊柱管狭窄症の最新知見 腰部脊柱管狭窄症の疫学 The Wakayama Spine Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 30) 長田圭司, 吉田宗人, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子: 大規模一般住民コホートにおける脊柱管前後径の検討: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 31) 安琪, 石川雄己, 山下淳, 岡 敬之, 浅間一: "感覚器フィードバックを用いた起立動作誘導システムの設計", 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 浜松市, 2012.5.27-29
- 32) 石川雄己, 安琪, 田村雄介, 山下淳, 岡 敬之, 浅間一: "個別別モデリングを用いた膝疾患診断手法の構築への提案", 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 浜松市, 2012.5.27-29
- 33) 井上祐貴, 井上和臣, 石原一彦: タンパク質との相互作用を回避するマテリアル表面近傍の水のネットワーク構造. 第 61 回高分子学会年次大会. 横浜, 2012.5.29.
- 34) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 膝関節裂隙狭小化および骨棘形成における痛みおよび身体機能への影響の違い —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪, 2012.6.7-9
- 35) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 経口摂取栄養素が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪 2012.6.7-9
- 36) 石原一彦: 生体親和型ポリマーによる医療デバイスの表面修飾. プラスチック成形加工学会. 東京, 2012.6.13.
- 37) 京本政之, 石原一彦: 水和潤滑ポリマー表面の創製と人工関節への応用. 第 41 回医用高分子シンポジウム. 東京, 2012. 6. 25-26.
- 38) 井上祐貴, 井上和臣, 石原一彦: ポリマーブラシ表面近傍の水和状態

- によるタンパク質吸着挙動の規定.
第 41 回医用高分子シンポジウム.
東京, 2012.6.25-26.
- 39) 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘形成が ADL/QOL に与える影響—The ROAD Study—：第 24 回日本運動器科学会 東京、2012.7.7
- 40) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度者の特徴とその経過：ROAD 追跡調査より
Characteristics of individuals being high bone density: A follow-up of the ROAD cohorts：第 30 回日本骨代謝学会 東京、2012.7.19-21
- 41) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：複数回転倒の危険因子：ROAD 追跡調査より Risk Factors for Multiple Falls: A follow-up of the ROAD cohorts：第 30 回日本骨代謝学会 東京、2012.7.19-21
- 42) 雑賀健一、茂呂徹、京本政之、伊藤英也、中川匠、岡敬之、川口浩、中村耕三、石原一彦、高取吉雄：人工膝関節環境における MPC 処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性の検討。第 4 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会。沖縄、2012. 7. 19-21.
- 43) 石原一彦：金属/ポリマー界面における高度潤滑機能と長寿命型人工股関節の創出。日本バイオマテリアル学会東北地域講演会、仙台、2012. 9. 3.
- 44) 石川雄己、安琪、山下淳、岡敬之、浅間一："三次元筋骨格靭帯大腿膝蓋関節モデルを用いた大腿四頭筋が膝蓋骨へ与える影響", 日本機械学会 2012 年度年次大会, 金沢市, 2012.9.9-12.
- 45) 枝川亜希子, 木村明生, 田中榮次, 足立伸一, 宮本比呂志: レジオネラ属菌を検出するためのアメーバ共培養法に関する検討. 日本防菌防黴学会. 東京, 2012. 9. 11-12.
- 46) 鎗光清道, 茂呂徹, 京本政之, 雑賀健一, 村上輝夫, 石原一彦, 高取吉雄: リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンの潤滑性に対する除荷と再水和の影響. トライボロジー会議 2012 秋 室蘭市, 2012. 9. 17.
- 47) 中川純希, Qi An, 石川雄己, 岡敬之, 山川博司, 山下淳, 浅間一: "ダーツ投擲時の上肢・下肢協調度合いの評価手法提案", 日本ロボット学会第 30 回記念学術講演会, 札幌市, 2012.9.17-9.20.
- 48) 井上祐貴, 石原一彦: タンパク質との直接的な相互作用を抑制するポリマーブラシ表面の動的特性. 第 61 回高分子討論会. 名古屋, 2012.9.19-21.
- 49) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦: ポリマーブラシ表面へのタンパク質吸着過程を支配する相互作用力の解析. 第 61 回高分子討論会. 名古屋, 2012.9.19-21.
- 50) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度を有する者の特徴とその予後：第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市、2012.9.27-29
- 51) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：大規模住民追跡調査による複数回転倒の危険因子：ROAD スタディ：第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市、2012.9.27-29
- 52) 高取吉雄, 茂呂徹, 京本政之, 石原

- 一彦, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「人工関節成績改善に繋がる近未来の医療用素材」 ポリエチレン摺動面の MPC ポリマー処理. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012.10. 26.
- 53) 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 江頭秀一, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 次世代型抗菌性 HA コーティング (第 5 報). 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 54) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 流動環境における銀含有ハイドロキシアパタイト溶射被膜のバイオフィルム形成阻害効果の検討. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 55) 森田充浩, 山田治基, 吉村典子, 伊達秀樹, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 川口浩: 関節症マーカー・画像診断と関節症の疫学 大規模住民コホートにおける変形性膝関節症と関節マーカー 第 40 回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8.
- 56) 岡敬之, 川口浩, 村木重之, 阿久根徹, 吉村典子: 関節症マーカー・画像診断と関節症の疫学: 単純 X 線画像における変形性膝関節症のコンピュータ支援診断システム KOACAD の臨床利用 第 40 回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8
- 57) 井上祐貴, 石原一彦: ナノ構造制御された生体親和性ポリマーブラシ表面近傍の水和特性. 第 34 回日本バイオマテリアル学会. 仙台, 2012.11.26.
- 58) 茂呂徹, 高取吉雄, 京本政之, 岩崎泰彦, 宮路史明, 田中栄, 伊藤英也, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦: シンポジウム「メタルベースハイブリッドバイオマテリアル」 生体機能分子固定化による摩擦低減. 第 34 回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
- 59) 石原一彦: ナノメディシン分子科学とバイオマテリアルサイエンス. 第 34 回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
- 60) 於保恵, 永沢善三, 東谷孝徳, 太田昭一郎, 末岡榮三朗, 宮本比呂志: 質量分析装置 MALDI バイオタイパーでの同定精度に関する性能評価. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 2012. 11. 29- 12.2.
- 61) 辻 琢真, 山川 博司, 山下 淳, 高草木 薫, 前田 貴記, 加藤 元一郎, 岡 敬之, 浅間 一: "筋緊張計測を用いたラバーハンド錯覚の測定", 第 13 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会, 福岡市, 2012.12.18-20
- 62) 石川雄己, Qi An, 中川純希, 山下淳, 岡敬之, 浅間一: "膝関節靭帯付着位置と歩容が膝関節靭帯張力に与える影響の解析", 第 25 回自律分散システムシンポジウム, 仙台市, 2013.1.25-26
- 63) レ クオク ズン, 山川博司, 安琪, 石川雄己, 黒田篤, 古川宏嗣, 岡敬之, 魚住光成, 高草木薫, 山下淳, 浅間一: "カーレーサーのレース中のストレス推定のための咀嚼筋活動の計測", 第 25 回自律分散システムシンポジウム, 仙台市, 2013.1.25-26
- 64) 高取吉雄: 特別企画「カスタムメイド人工関節の臨床的必要性と評価指標策定動向」 カスタムメイド人工股関節の評価指標と臨床的必要性. 第 43 回日本人工関節学会.

- 京都, 2013. 2. 23.
- 65) 村上輝夫, 鎗光清道, 中嶋和弘, 澤江義則, 坂井伸朗: 生体関節の潤滑機構における潤滑液成分の影響. 第33回バイオトライポロジシンポジウム, 相模原, 2013.03.16
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 塙隆夫. 医療ニーズに基づいた金属材料の生体機能化. 科学技術フォーラム第133回セミナー. 東京, 7.3, 2013.
- 73) 塙隆夫. 生体材料の表面処理. 表面技術協会めっき部会7月例会. 東京, 7.31, 2013.
- 74) 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.
- 75) 新関尚史, 野田和彦, 堤祐介, 蘆田茉希, 陳鵬, 土居壽, 塙隆夫: 抗菌性と硬組織適合性を両立するTi表面の創製. 2013年秋期講演大会(第153回)日本金属学会. 石川, 9.17-19, 2013.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 塙隆夫. 金属材料の医療応用と研究最前線. 加工プロセスによる材料新機能発現第176委員会第24回研究会. 東京, 11.1, 2013.
- 80) 迫田秀行, 京本政之, 井上祐貴, 石原一彦, 新見伸吾: 人工関節摺動面材料の形状変化に基づく新規摩耗量評価法の開発. 第40回日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.22-23, 2013.
- 81) 新関尚史, 堤祐介, 蘆田茉希, 陳鵬, 土居壽, 野田和彦, 塙隆夫: Ti表面への抗菌性酸化皮膜の形成とその評価. 第35回日本バイオマテリアル学会. 東京, 11.25-26, 2013.

- 82) 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.
- 83) 京本政之: バイオミメティック技術を基盤とした新しい人工関節の開発と実用化. 第3回国際産学連携低侵襲医療シンポジウム. 東京, 1.15, 2014.
- 84) 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.
- 85) 京本政之: リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンとセラミック骨頭による摺動面の摩耗特性. 第44回日本人工関節学会. 宜野湾, 2.21-22, 2014.
- 86) Chen P, Ashida M, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T: Effect of metal surfaces on osteoblast-like cell behaviors in vitro. 日本金属学会 2014年春期 (第154回) 講演大会. 東京, 3.21-23, 2014.
- 国際学会
- 1) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: High oxidation- and wear-resistance of PMPC-grafted polyethylene arisen by extra plasma irradiation. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 2) Ishihara K, Goto Y, Matsuno R, Inoue Y, Konno T, Takai M: Inhibition of inflammatory responses on phospholipid polymer-coated nanoparticles. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 3) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Cytocompatible polymer surface with photocleavable groups for regulating the single cell attachment/detachment. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 4) Inoue Y, Nakanishi T, Ishihara K: Elucidation of protein adsorption behavior based on molecular dynamics around polymer brush surface. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 5) Oda H, Konno T, Ishihara K: Mechanical property-tunable and cytocompatible phospholipid polymer hydrogels for cell encapsulation. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 6) Tateishi T, Kyomoto M, Yamaoka T, Ishihara K: Biocompatible surface generation on poly(ether ether ketone) by self-initiated photoinduced graft polymerization. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 7) Ishihara K, Kyomoto M, Moro T, Inoue Y: Surface modification with phospholipid polymers for long-term implantable medical devices. THERMEC'2011. Quebec, Canada, 8.1-5, 2011.
- 8) Inoue K, Inoue Y, Ishihara K: Importance of dynamics of water molecules on protein adsorption at polymer brush surfaces. The 3rd Asian Biomaterials Congress. Busan, Korea, 9.15-17, 2011.
- 9) Ishihara K: Highly biocompatible surface for implantable artificial organ. The 3rd Asian Biomaterials Congress. Busan, Korea, 9.15-17, 2011.

- 10) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: High Oxidation- and Wear-resistances of Polyethylene Arisen by Vitamin E-blending and Poly(MPC) Grafting. 5th UHMWPE meeting. Philadelphia, USA, 9.22-23, 2011.
- 11) Ishihara K, Kyomoto M, Moro T, Takatori Y: Biomimetic surface modification on artificial hip joint for elongation of implantation life. European Society for Artificial Organs (ESAO). Porto, Portugal, 10.9-12, 2011.
- 12) Saiga KI, Moro T, Kyomoto M, Ito H, Kadota T, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K, Takatori Y: Effect of MPC-grafting and PE thickness on wear and fracture in multi-mode pin-on-disk wear test. 6th International Biotribology Forum Biotribology Fukuoka 2001. Fukuoka, Japan, 11.5, 2011.
- 13) Inoue Y, Inoue K, Ishihara K: Direct evaluation of interaction force between proteins and polymer brush surfaces with well-characterized hydration state. 5th International Symposium of Nanomedicine. Nagoya, 3.15-17, 2012.
- 14) Inoue Y, Ishihara K: Evaluation of protein adsorption at polymer brush surfaces based on the water structure surrounding the surface. American Chemical Society, Spring 2013 National Meeting & Exposition. San Diego, USA, 3.25-29, 2012. Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: Cartilage-inspired surface and antioxidative substrate give high durability to orthopaedic polyethylene bearings. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 15) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K: Interaction force of protein at biocompatible polymer brush surface. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 16) Inoue Y, Ishihara K: Nano-scaled analysis of protein adsorption behavior based on molecular mobility around biocompatible polymer brush surface. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 17) Tateishi T, Kyomoto K, Yamaoka T, Ishihara K: Smart surface modification on PEEK by self-initiating graft polymerization for cardiovascular application. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 18) Yao Y, Ishihara K, Fukazawa K, Ma W, Huang N: Hemocompatibility improvement of titanium substrate with mussel-inspired adhesive phosphorylcholine polymer. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 19) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Araki T, Suzuki A: Adaptive multimode lubrication mechanism in articular cartilage and artificial hydrogel cartilage. International Conference on Biotribology BIOTRIBOLOGY XI'AN 2012, XI'AN, China, 2012.06.1
- 20) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of Metabolic Risk Factors Raises The Risk of Occurrence and Progression of Knee Osteoarthritis: The ROAD Study. Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, Germany, 2012.6.6-9
- 21) Inoue Y, Ishihara K: Nano-force analysis for protein adsorption on biocompatible phospholipid polymer brush surface. International

- Conference of Young Researchers on Advanced Materials, Singapore, 2012.6. 1 -6.
- 22) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N: Adaptive multimode lubrication mechanisms in articular cartilage and artificial cartilage. ESB2012 18th Congress of European Society of Biomechanics, Lisbon, Portugal, 2012.7.3
- 23) Ishihara K: Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices. Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials. Oulu, Finland, 2012.8.8.
- 24) Noda I, Miyamoto H, Eto S, Tsukamoto M, Akiyama T, Yonekura Y, Kawano S, Sonohata M, Mawatari M: Next Generation Antibacterial HA coating. 31st European Bone and Joint Infection Society. Montreux, Switzerland, 2012. 9. 20-22.
- 25) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymers for nanobiodevices. Biomaterials Day in Clemson, Society for Biomaterials, 2012.9.30.
- 26) Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The relation between radiographic lumbar spinal stenosis and symptomatic persons in the general population -The Wakayama. Golden Jubilee Congress of The Asia Pacific Orthopaedic Association(APOA) and 7th Congress of the Asia Pacific Knee Society(APKS), New Delhi, India, 2012.10.3-6.
- 27) Tsukamoto M, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Eto S, Akiyama T, Yonekura Y, Sonohata M, Mawatari M: The hydroxyapatite coating containing silver continuously inhibits the biofilm formation in a flow condition of fetal bovine serum. 25th Annual congress of International Society for Technology in Arthroplasty. Sydney, Australia, 2012. 10. 3-6.
- 28) Ishihara K: Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering. Korean Society for Biomaterials Symposium 2012, 2012.11.16.
- 29) Oho M, Nagasawa Z, Kusaba K, Higashitani T, Ohta S, Sueoka E, Miyamoto H: Application of MALDI-TOF MS-based strain typing for characterization of epidemiological relationships among bacterial strains. 12th Meeting of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. Kyoto, Japan, 2012. 11. 29-12. 1.
- 30) Ishihara K: Successful development of phospholipid polymer biomaterials designed with bioinspiration. New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, 2012.12.16.
- 31) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T; Mild Cognitive Impairment Increases The Risk of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up in The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
- 32) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and women: The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
- 33) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted polyethylene

- acetabular liners. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, 2013.1. 26-29.
- 34) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 35) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Antioxidation and high wear resistance of life-long liners by vitamin E blending and poly(MPC) grafting. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 36) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on orthopedic polymeric bearing materials. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, 2013. 1. 26-29.
- 37) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting. Chicago, USA, 2013. 3. 19-23.
- 38) Ishihara K: Intracellular dynamics of oligopeptide-modified phospholipid polymernanoparticles. Society for Biomaterials (SFB). Boston, USA, 4.10-13, 2013.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Smart modification of PEEK by self-initiated surface graft polymerization for orthopedic bearings. 1st PEEK International Meeting. Philadelphia, USA, 4.25-26, 2013.
- 43) Inoue Y, Ishihara K: Water Structure on Biocompatible Polymer Brush Surfaces. The 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
- 44) Hanawa T: Development of new alloys and functional surfaces meeting clinical demands. The 4th Asian Biomaterials Congress, Hong Kong, 6.26-29, 2013.
- 45) Ishihara K, Kyomoto M: Photoinduced and self-initiated fabrication of biocompatible phospholipid polymer layer on poly(ether-ether-ketone) (PEEK). 4th Asian Biomaterials Congress. Hong Kong, China, 6.26-29, 2013.
- 46) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials. The 8th Pacific Rim International Congress on Advanced Materials and Processing (PRICM-8). Hawaii, USA, 8.4-9, 2013.
- 47) Hanawa T: Research and

- development of metals for medical devices based on clinical needs. 5th TMDU International Summer Program (ISP2013), Tokyo, Japan, 8.26, 2013.
- 48) Hanawa T, Kyuzo M, Inoue Y, Nagai A, Tsutsumi Y, Doi H, Ishihara K: Electrodeposition of phospholipid polymer to titanium to improve the biocompatibility. 25th European Conference on Biomaterials, Madrid, Spain, 9.8-12, 2013.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) Siskey RL, Kurtz SM, Kyomoto M, Ueno M, Weisenburger J, Haider H: Wear Performance of MPC-grafted UHMWPE for Total Hip Replacement. 6th International UHMWPE Meeting. Torino, Italy, 10.10-11, 2013.
- 52) Hanawa T: Introduction of IBB and development of metallic materials for medicine. Joint Symposium between Chulalongkorn University and IBB/TMDU on Biomedical Materials and Engineering, Bangkok, Thailand, 10, 2013.
- 53) 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.
- 54) Hanawa T: Development of new alloys and surface treatment techniques meeting clinical demands. 2013 Research Center for Oral Disease Regulation of the Aged International Symposium. Gwangju, Korea, 11, 2013.
- 55) Hanawa T: Current and future metal-based biomaterials. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 56) Hanawa T: Recent researches on surface modification of metals for biomedical use. The 30th Taiwan and Japan Engineering Symposium, Kaohsiung, Taiwan, 11.17, 2013.
- 57) Tsutsumi Y, Niizeki N, Chen P, Ashida M, Doi H, Noda K, Hanawa T: Improvement of biocompatibility of metallic biomaterial by electrochemical surface treatments. International Conference on Surface Engineering (ICSE2013), Busan, Korea, 11.18-21, 2013.
- 58) Hanawa T: Biofunctionalization of metallic materials meeting clinical demands. TMDU-TMU Symposium on Advances of Biomaterials and Regenerative Medicine. Taipei, Taiwan, 11.30, 2013.
- 59) Ishihara K: Bioinspired phospholipid polymer biomaterials for innovative medical device. International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials. Hangzhou, China, 12.1-5, 2013.
- 60) Hanawa T: Research and development of metallic biomaterials meeting clinical demands. 5th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues (ICMoBT 2013), Barcelona, Spain, 12.8-12, 2013.
- 61) Hanawa T: Development of new alloys and surface modification techniques based on clinical demand. International Symposium on EcoTopia Science 2013 (ISETS '13)

-Innovation for Smart Sustainable Society-. Nagoya, Japan, 12.13-15, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

分担研究報告書

衝撃耐久性の検討

分担研究者 中村耕三（国立障害者リハビリテーションセンター 総長）
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）
岡 敬之（東京大学医学部附属病院 助教）

研究要旨：我々は、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーを約 100～200 nm の厚さで UHMWPE 表面に結合させる技術 (PMPC 処理)を開発した。PMPC 処理は、水和潤滑表面を創出する技術であり、この技術を搭載した人工股関節は、既に実用化されている。しかし、人工膝関節は人工股関節に比べ、関節面の適合性が低く、摺動条件がまったく異なる。このため、PMPC 処理の効果を発揮させるためには新たな研究が必要である。本分担研究では、PMPC 処理 CLPE について、Roller-on-flat 摩擦試験機を用いて、接触面圧、摺動速度および潤滑液成分を変化させたときの摩擦係数を測定し、PMPC 処理による水和ゲル層の潤滑モードを評価した。この結果、人工膝関節に近い摺動速度において、PMPC 処理により摩擦係数が低下することを確認し、人工膝関節への PMPC 処理適用の可能性が示された。また、Pin-on-disk 型摩耗試験機を用いた衝撃-摺動試験により、膝関節摺動環境下においても、PMPC 処理により摩耗量が減少すること、基材の厚さを薄くすると摩耗量が増加することを確認した。適切な基材厚さを持つ PMPC 処理 CLPE は、長寿命な人工膝関節材料として適当であることが示唆された。

A. 研究目的

高齢化社会が進んでいる現在、変形性膝関節症、関節リウマチなどの多くの疾患に人工関節置換術が適用されている。人工関節置換術の最も大きな利点は、術後における疼痛の改善であり、成功を収めてきた治療法である。しかしながら、超高分子量ポリエチレン (PE)製コンポーネ

ントの摩耗・破損、非感染性弛みなどの問題は入れ換えを余儀なくされる深刻な合併症である。これを防止し耐用年限 (寿命)を延長することは、重要かつ緊急の課題である。

我々のグループは親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を約 100～

200 nm の厚さで架橋 PE (CLPE)表面に光開始グラフト重合法により結合させる技術 (PMPC 処理)を開発した。PMPC 処理は、水和潤滑表面を創出する技術であり、人工股関節において CLPE ライナーの摩耗を著しく減少させることが明らかとなっている。また、本技術は、表層のみを修飾する処理であり基材となる CLPE の性質に影響を与えないことも明らかになっている。つまり、耐摩耗特性のみでなく、機械的強度、耐破壊靱性が要求される人工膝関節インサートを作製するには、最適な方法であるといえる。そこで、この PMPC 処理技術を人工膝関節インサートに適用することで、UHMWPE 製コンポーネントの摩耗や摩耗粉の発生により起因する非感染性弛みの抑制を目指した研究開発を立案した。しかし、人工股関節に比べ人工膝関節の適合性が低く、摺動条件がまったく異なる。そのため、人工膝関節の摺動環境における PMPC 処理層の潤滑モードを評価する必要がある。

本研究では、まず、Roller-on-flat 摩擦試験機を用いて、接触面圧、摺動速度、表面粗さおよび潤滑液成分を変化させたときの摩擦係数を測定し、PMPC 処理による水和ゲル層の潤滑モードを評価した。次に、Pin-on-disk 型摩擦試験機を用い、膝関節における摩擦摩耗動作を想定した衝撃-摺動試験によって、PMPC 処理の効果および CLPE 基材の厚さの効果を評価した。

B. 研究方法

1. PMPC 処理 PE (CLPE)の作製

試薬

ベンゾフェノンおよびアセトンは、和光純薬製を用いた。MPC モノマーは、日本油脂製を用いた。PE 基材には、人工股関節に使用されている CLPE を用いた。

PMPC 処理

CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L)を調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティングした CLPE 試験体を、MPC 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、PMPC 処理 CLPE を得た。CLPE 表面の PMPC 層生成を、静的接触角測定により確認した。

2. Roller-on-flat 摩擦試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の摩擦特性試験

Roller-on-flat 摩擦試験装置を用い (図 1)、PMPC 処理 CLPE の摩擦特性試験を行った。

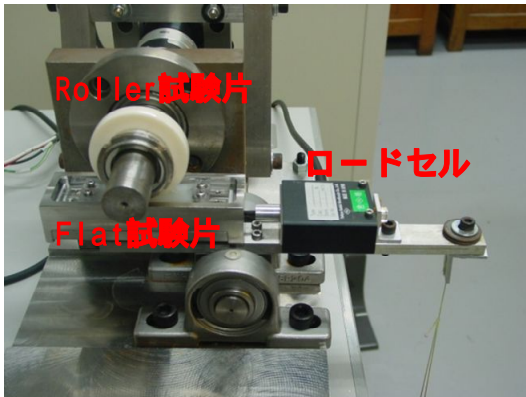


図 1. Roller-on-flat 摩耗試験装置

Flat 型試験片には、接触面圧を変化させるため、表面形状をフラット、曲率半径 35 mm および 30.5 mm の曲面とした CLPE および PMPC 処理 CLPE を用いた。Roller 型試験片には、アルミナセラミックスを用いた。潤滑液には精製水および 30% ウシ胎児血清溶液 (FBS) を用いた。垂直荷重は 100 N とし、摺動速度は 9.42 mm/s から 1500 mm/s まで変化させ、摺動距離 377 m まで摩擦試験を行った。

動摩擦係数は、Roller-on-flat 試験機に設置されたロードセルより摺動動作中に検出される摩擦力および Roller より加えている垂直荷重より算出した。あわせて、摩擦試験後の Flat 試験片表面 PMPC 層の残存を Rhodamine 6G を用いた蛍光顕微鏡観察により確認した。

3. Pin-on-disk 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の摩耗特性試験

ASTM F732-00 規格、F2025-06 規

格を参考に、pin-on-disk 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD) を用い (図 2)、衝撃-摺動試験 (膝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 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE を用い、pin 型試験片には、コバルトクロム合金 (Co-Cr) を用いた。衝撃-摺動試験は、37 のウシ血清中にて行った。



図 2. Pin-on-disk 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD)

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。disk 型試験片の位置 (変位)、pin 型試験片の位置 (変位) および垂直荷重による動作波形を、図 3 に示す。

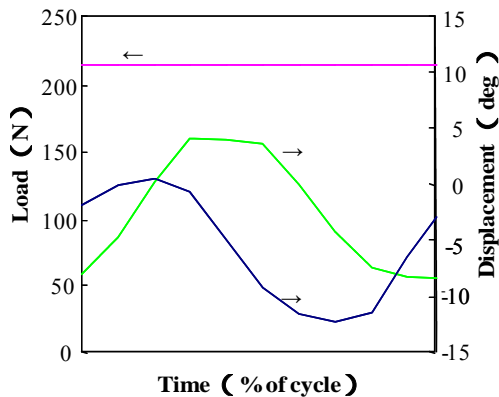


図 3. 衝撃-摺動試験の動作波形
 - : 荷重, - : disk 変位, - : pin 変位

衝撃-摺動試験は、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 型試験片の回収、洗浄、乾燥、重量測定を行った。併せて、厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の試験片の soak 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。また、外観観察を行うとともに、デジタルマイクロスコープ（キーエンス製 VHX-200）を用いて摺動部の観察、走査型共焦点レーザ顕微鏡（オリンパス製 OLS1200）を用いたディスク試験片表面の衝撃部および背面の孔部の観察、マイクロ CT 装置（島津製作所製 InspeXio）を用いたディスク試験片内部の観察を行った。

C. 研究結果

CLPE に対し PMPC 処理を行い、PMPC 処理 CLPE を得た。静的接触角測定を行い、CLPE では接触角 93.0 度に対し、PMPC 処理 CLPE で

は 37.3 度と有意に低下し、水和ゲル層の生成を確認した。

図 4 に、精製水清環境下での各速度条件における CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩擦係数を示す。

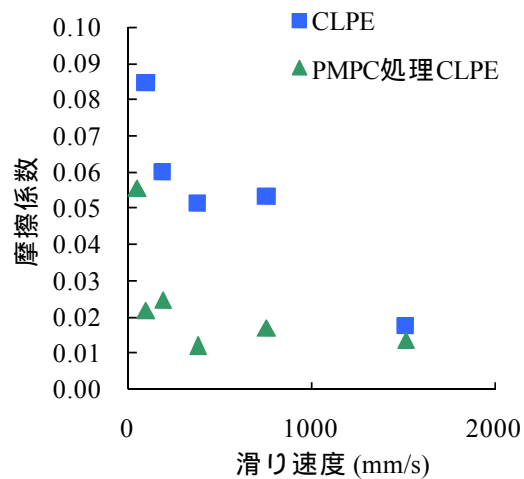


図 4. 精製水環境における CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩擦係数

精製水環境では、CLPE の摩擦係数は、滑り速度 47 mm/s : 0.105、94 mm/s : 0.084、189 mm/s : 0.060、377 mm/s : 0.051、754 mm/s : 0.053、1508 mm/s : 0.017 となり、速度上昇とともに低下する傾向を示した。PMPC 処理 CLPE の摩擦係数は、滑り速度 47 mm/s : 0.055、94 mm/s : 0.022、189 mm/s : 0.025、377 mm/s : 0.012、754 mm/s : 0.017、1508 mm/s : 0.014 となり、速度上昇とともに摩擦係数が低下する傾向を示した。

人工膝関節に近い滑り速度と言われる 47 mm/s、94 mm/s、189 mm/s の摩擦係数に着目すると、CLPE に比べ PMPC 処理 CLPE は低い摩擦係数を示した。滑り速度を 1508 mm/s

まで速くすると、両群の摩擦係数は同程度となった。

図 5 に血清溶液環境における CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩擦係数を示す。

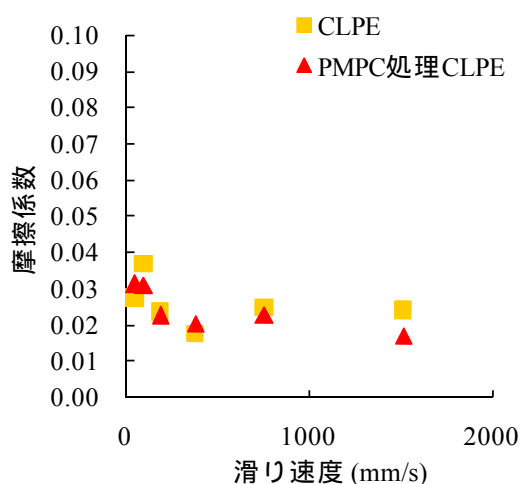


図 5. 血清溶液環境における CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩擦係数

血清溶液環境では、CLPE の摩擦係数は、滑り速度 47 mm/s において 0.27、94 mm/s において 0.037、189 mm/s において 0.023、377 mm/s において 0.018、754 mm/s において 0.025、1508 mm/s において 0.024 となり、滑り速度と摩擦係数の間に相関は見られなかった。PMPC 処理 CLPE の摩擦係数は、滑り速度 47 mm/s において 0.031、94 mm/s において 0.031 mm/s、189 mm/s において 0.023、377 mm/s において 0.020、754 mm/s において 0.023、1508 mm/s において 0.017 となり、PMPC 処理 CLPE においても滑り速度と摩擦係数の相関は認められなかった。また、すべ

ての速度域において、CLPE と PMPC 処理 CLPE の摩擦係数は同程度であった。

図 6 に摩擦試験後 PMPC 処理 CLPE 表面の蛍光顕微鏡観察画像を示す。摺動部においても、加工時に生じる溝部に沿って PMPC 層が残存している様子が認められた。

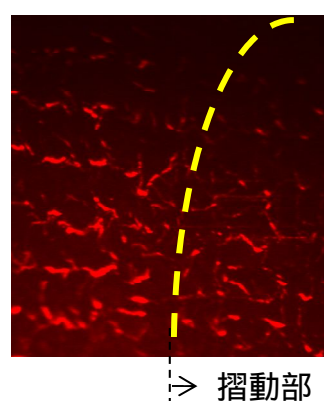


図 6. PMPC 処理 CLPE の摩擦試験後表面蛍光顕微鏡観察像

3. Pin-on-disk 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の衝撃-摺動試験

図 7 に、衝撃-摺動試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗量を示す。

200 万サイクルの試験後、厚さ 3 mm および 6 mm の試験片ともに、未処理 CLPE に比べ PMPC 処理 CLPE は高い耐摩耗性を示した。また、未処理、PMPC 処理いずれにおいても、厚さ 3 mm の試験片が、6 mm よりも摩耗する傾向がみられた。

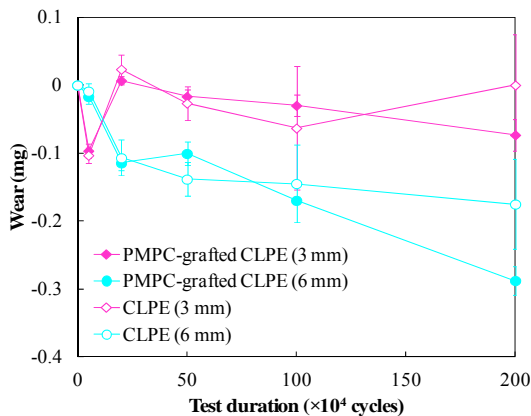


図 7. 衝撃-摺動試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗量

図 8 に、衝撃-摺動試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE 摺動表面の各試験回数での代表的な外観写真を示す。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数の増加とともに摺動面のツールマークが失われている様子が観察された。また、背面は治具ホールによる円状の跡が形成され、試験回数とともに傷より外側のツールマークが消失している様子が観察された。

図 9 に、摩耗試験における未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE 摺動表面の各試験回数での代表的なマイクロスコブ観察像を示す。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれも、試験回数の増加とともに摺動面のツールマークが失われている様子が観察された。5 万サイクルの試験回数において、背面では治具ホールによる円状の

跡が形成されており、試験回数の増加とともに傷より外側のツールマークの消失が進行した。この背面摩耗 (backside wear) の進行は、未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群ともに、厚さ 3 mm の disk 試験片で顕著であった。

未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群のいずれの試験片においても、200 万サイクルの試験終了時までデラミネーションや破損などの発生は認められなかった。

図 10 に、200 万サイクル終了後のディスク試験片の代表的なレーザ顕微鏡観察像を示す。

ディスク表面では、全ての試験片において、衝撃部におけるツールマークの消失が認められた。いずれの試験片においても、デラミネーション等の異常摩耗はみられなかった。

ディスク背面では、全ての試験片において、チタン合金製治具の中央に設けたホールによる円形の痕が形成された。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薄くなる傾向が見られた。円形痕の形成およびホール部外側のツールマークの薄化は厚さ 3 mm の試験片において顕著であった。

図 11 に、200 万サイクル終了後のディスク試験片の代表的なマイクロ CT による断面像を示す。

いずれの試験片においても、内部クラックの発生はみられなかった。

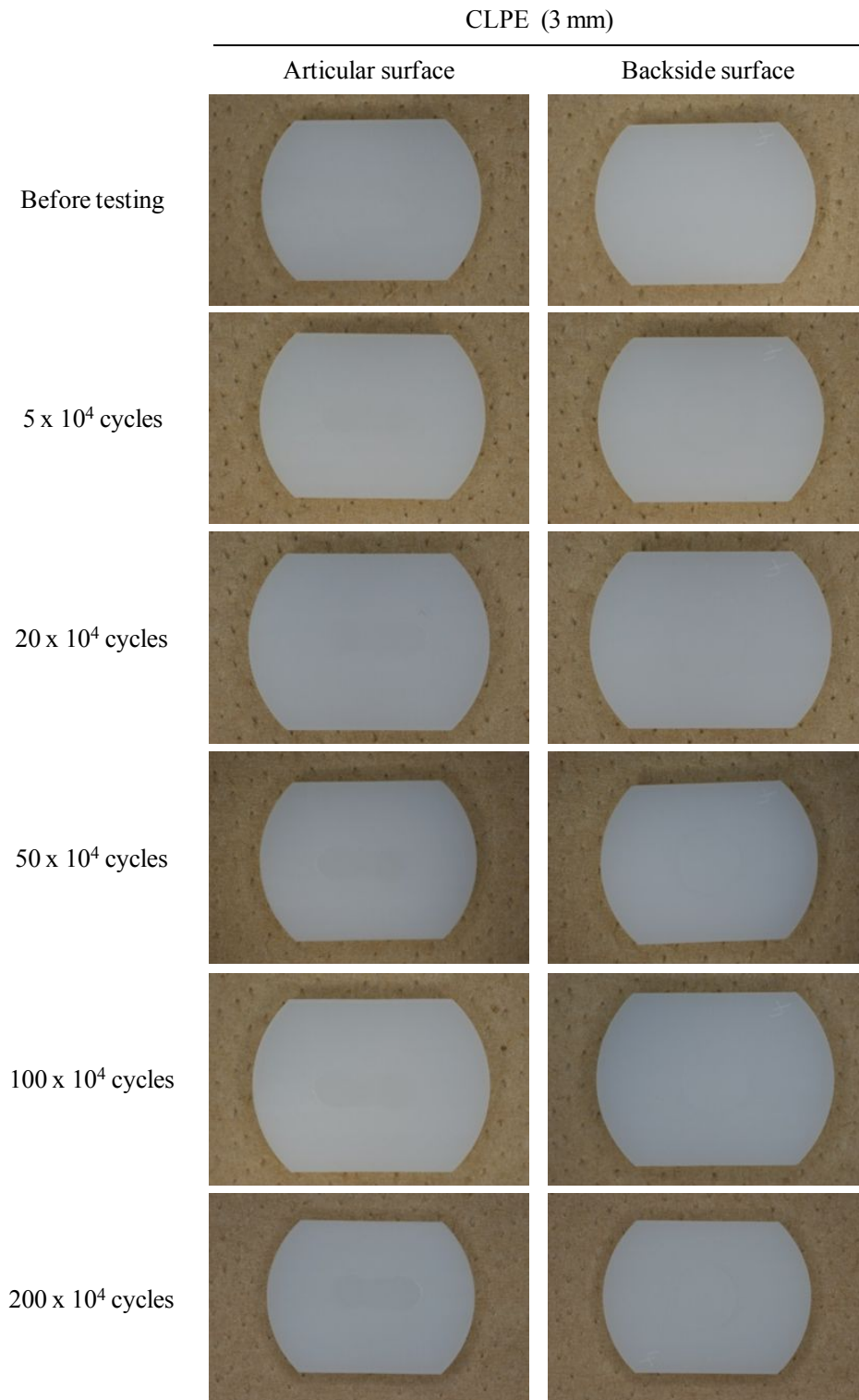


図 8-1. 摩耗試験前後の未処理 CLPE (3 mm 厚) の外観写真

MPC-grafted CLPE (3 mm)

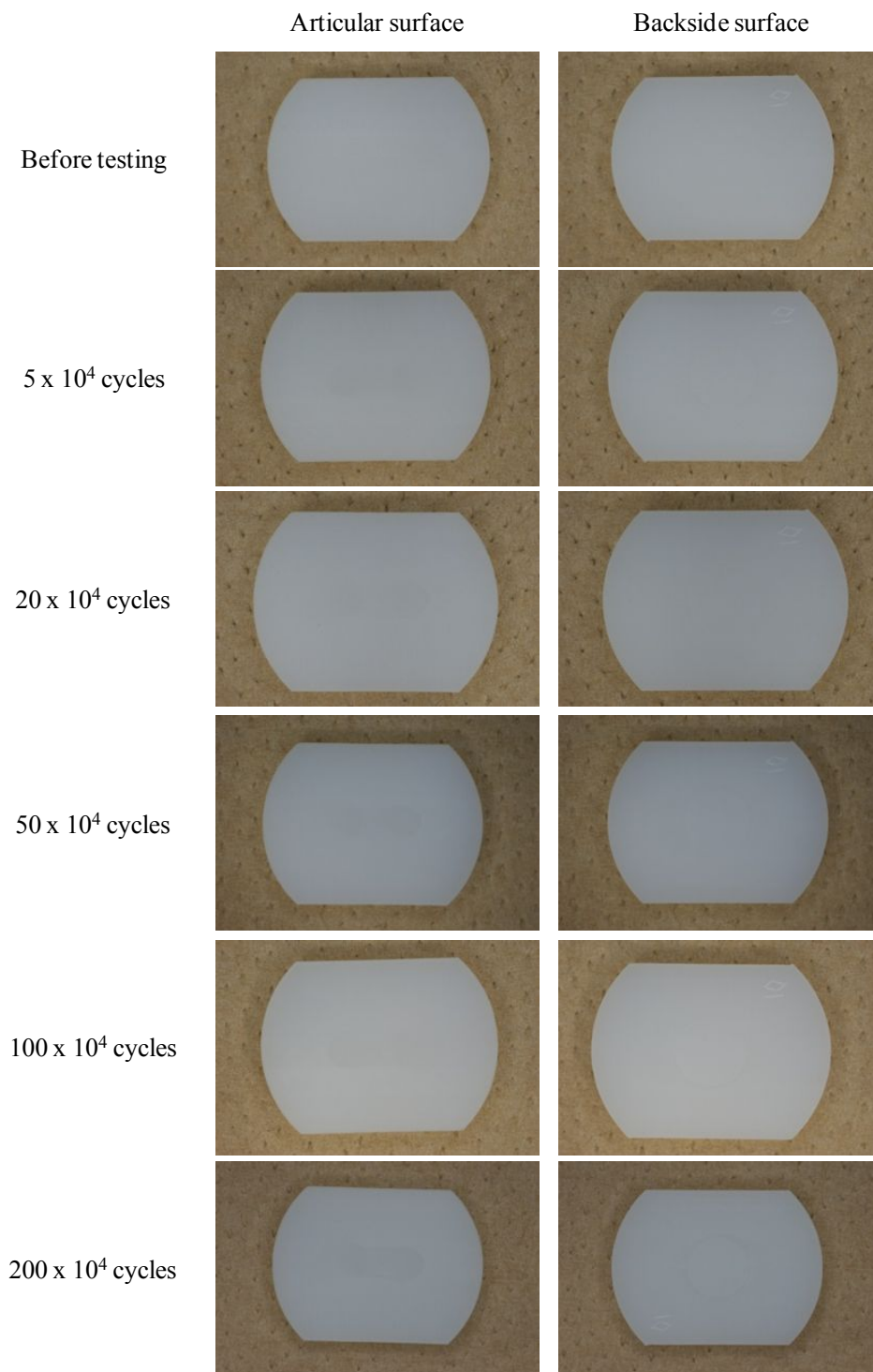


図 8-2. 摩耗試験前後の PMPC 処理 CLPE (3 mm 厚) の外観写真

CLPE (6 mm)

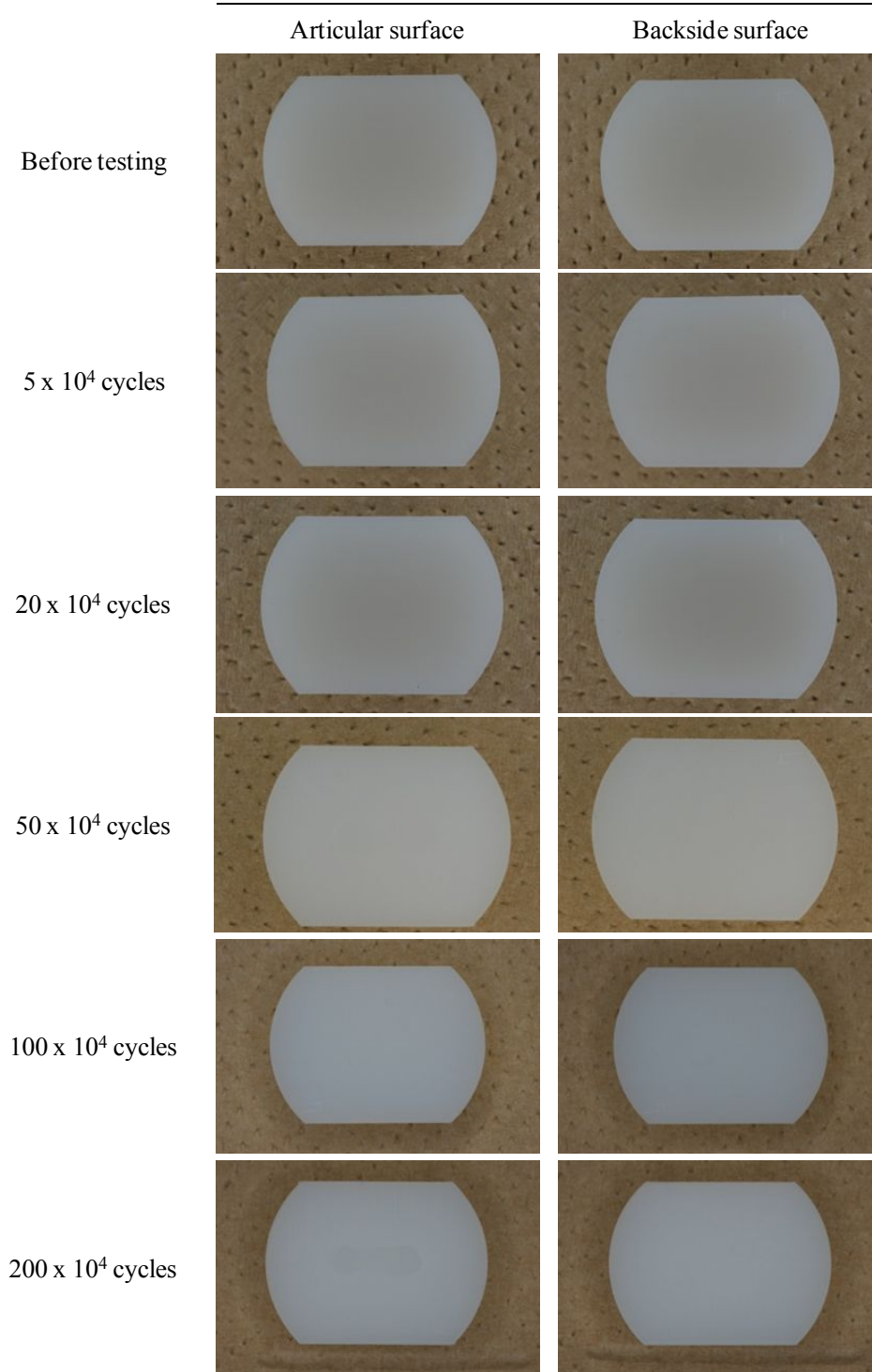


図 8-3. 摩耗試験前後の未処理 CLPE (6 mm 厚) の外観写真

MPC-grafted CLPE (6 mm)

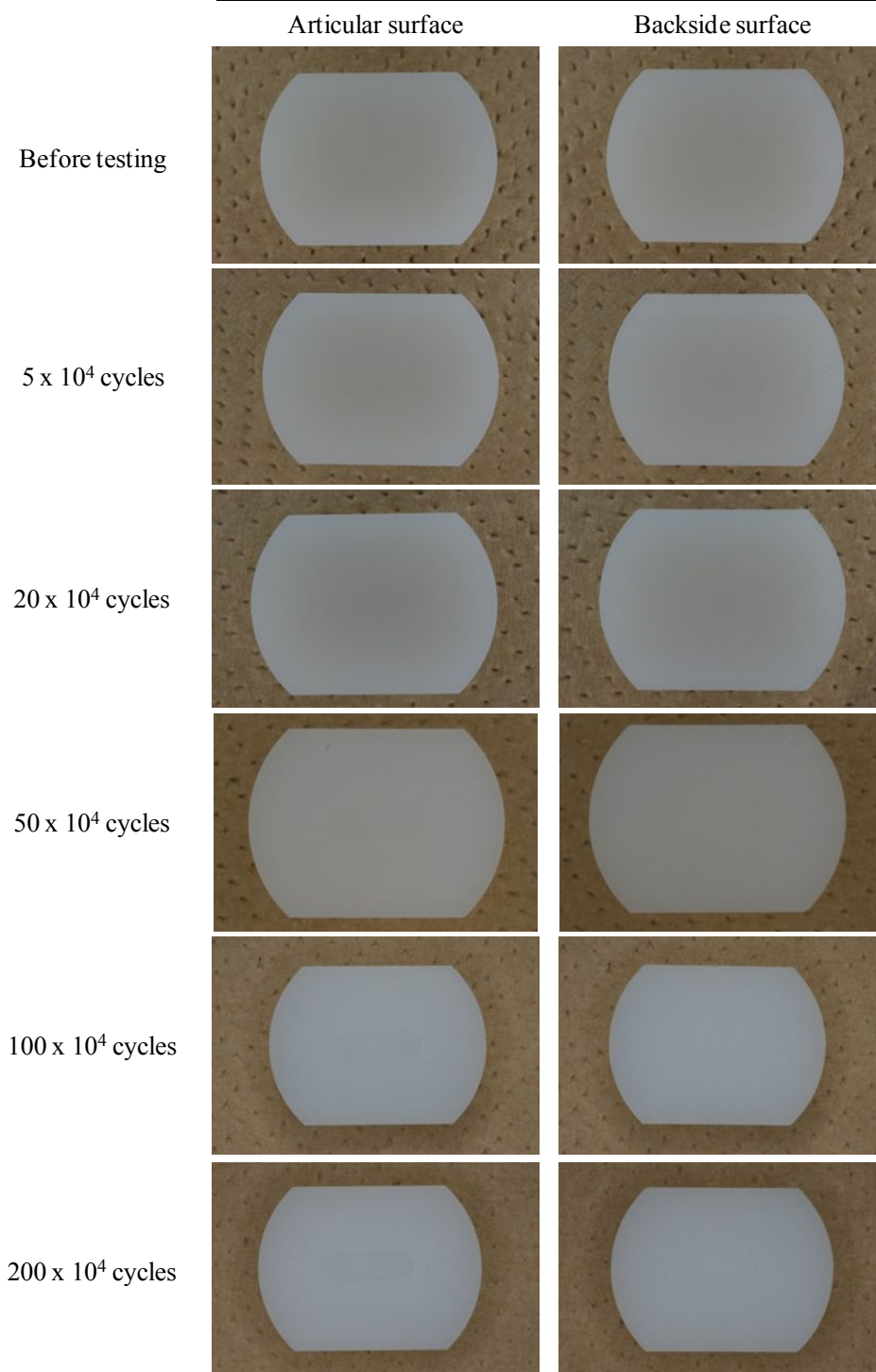


図 8-4. 摩耗試験前後の PMPC 処理 CLPE (6 mm 厚) の外観写真

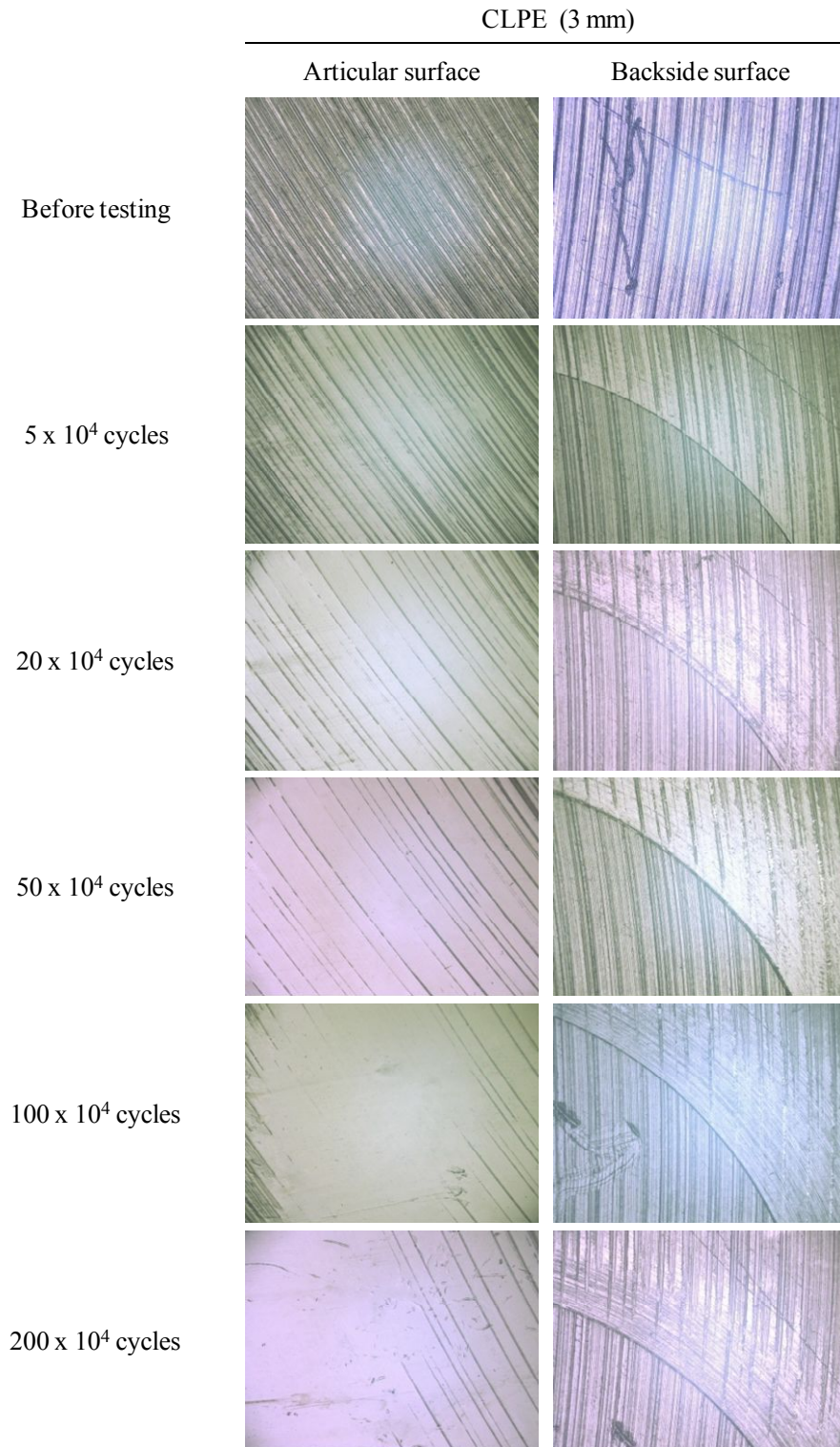


図 9-1. 衝撃-摺動試験前後の未処理 CLPE (3 mm 厚) の摺動部および背面ホール部のマイクロスコープイメージ

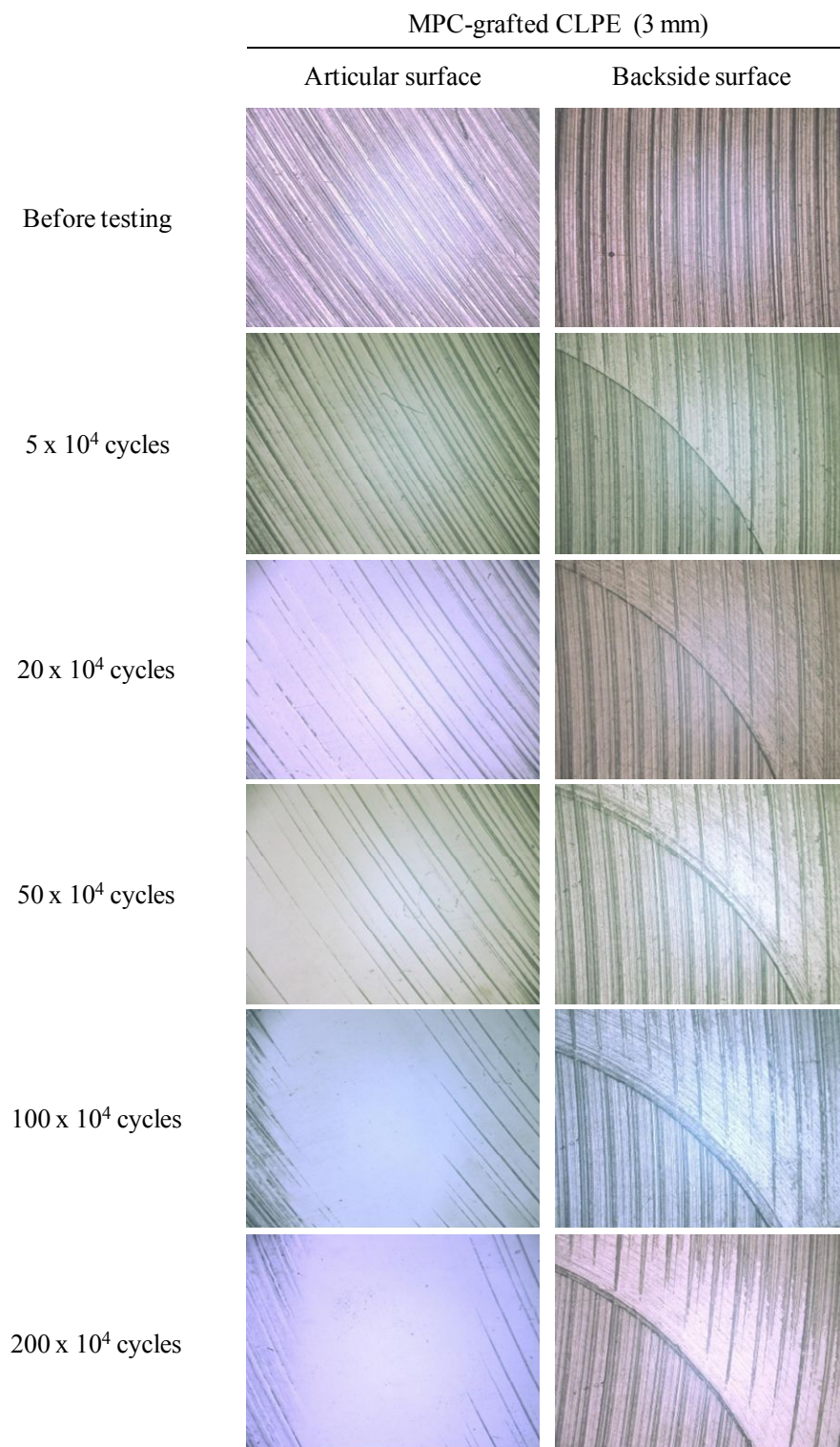


図 9-2. 衝撃-摺動試験前後の PMPC 処理 CLPE (3 mm 厚) の摺動部および背面ホール部のマイクロスコピーイメージ

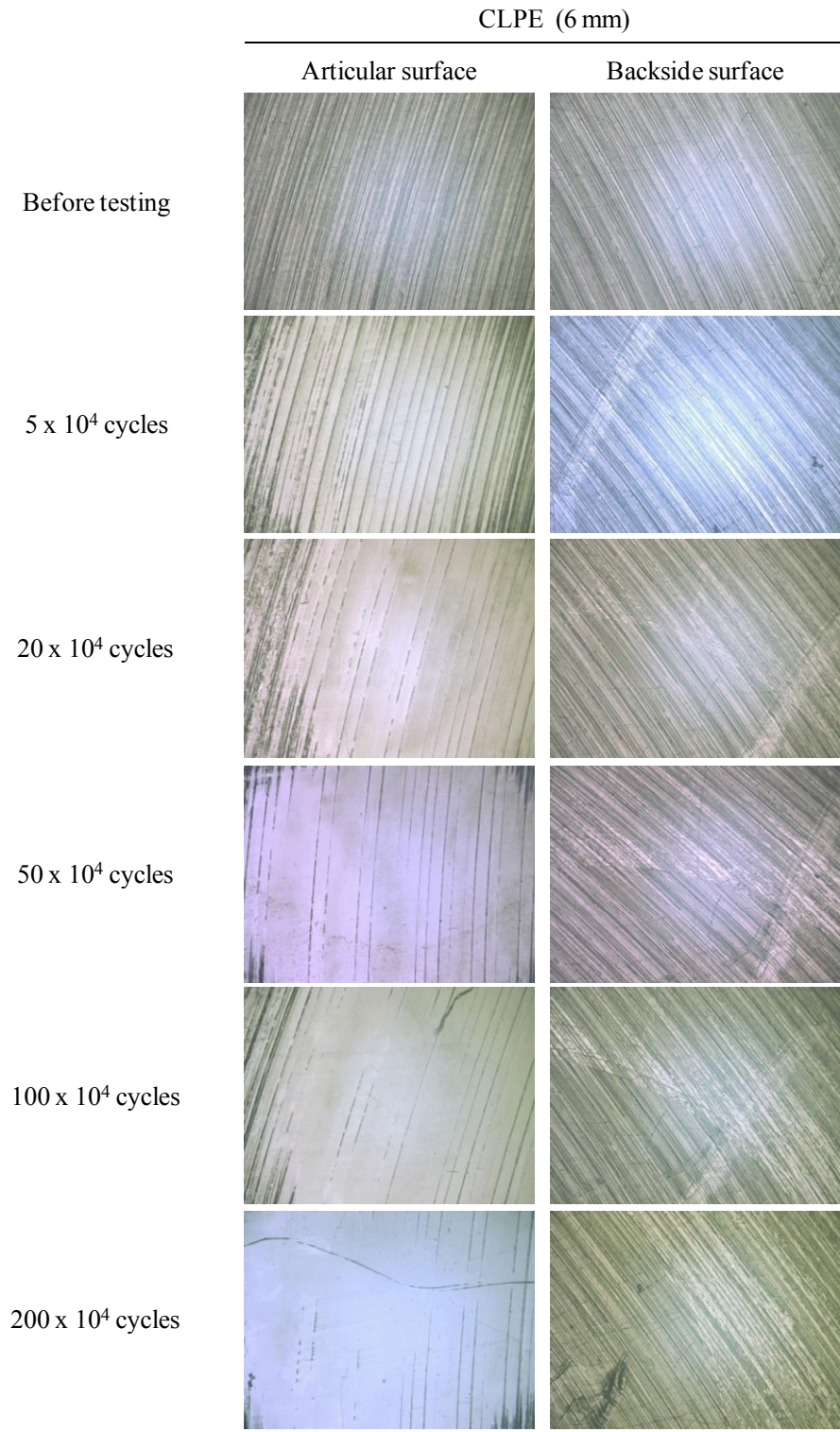


図 9-3. 衝撃-摺動試験前後の未処理 CLPE (6 mm 厚) の摺動部および背面ホール部のマイクロスコープイメージ

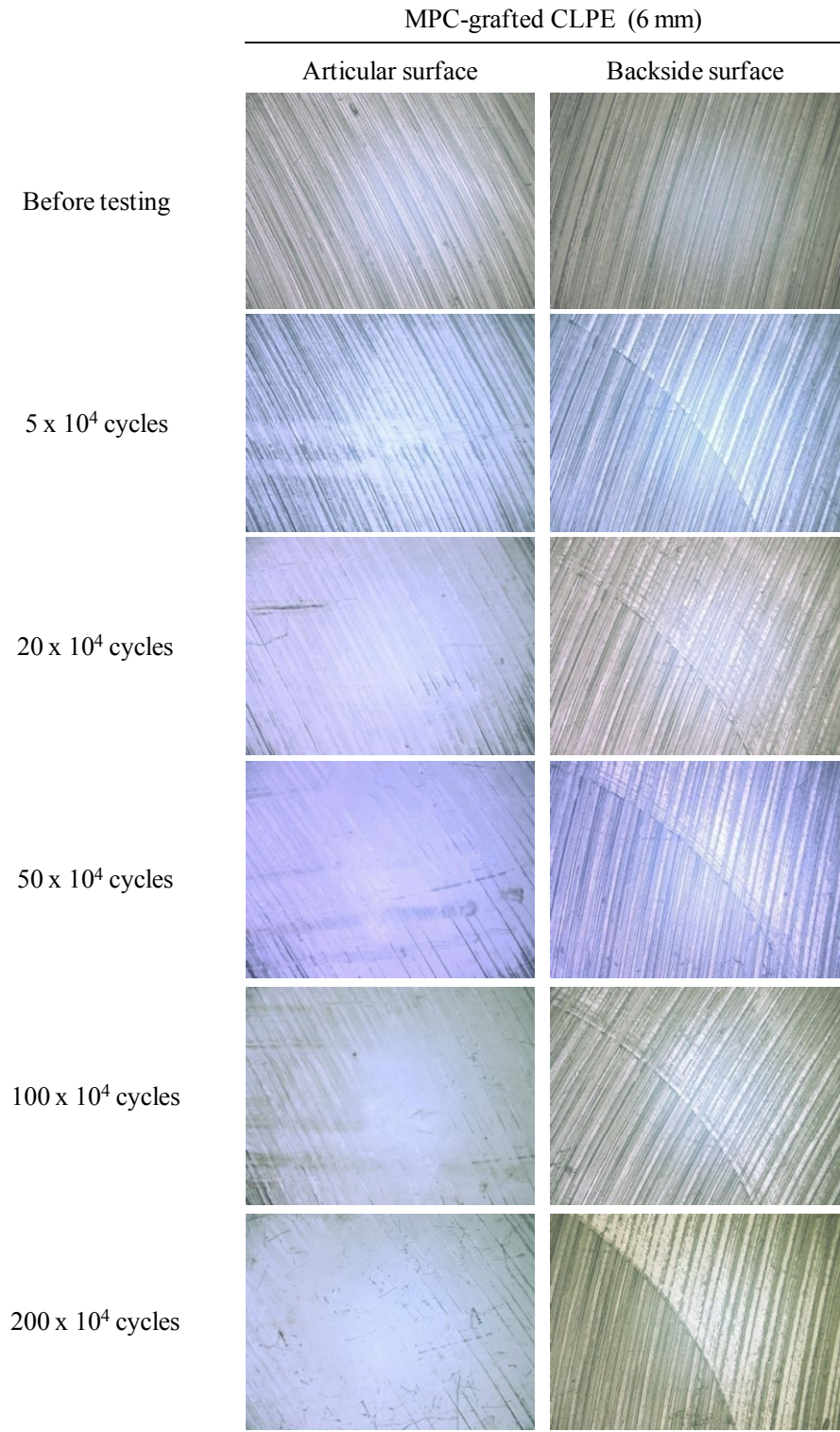


図 9-4. 衝撃-摺動試験前後の PMPC 処理 CLPE (6 mm 厚) の摺動部および背面ホール部のマイクロスコープイメージ

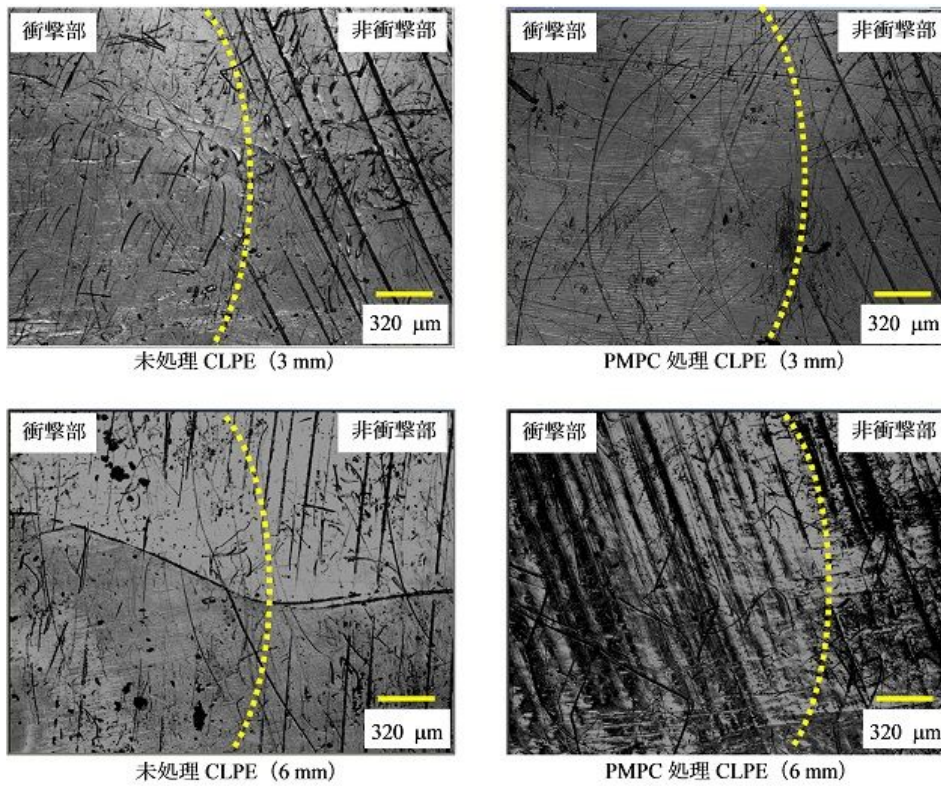


図 10-1. 衝撃-撓動試験前後のディスク表面のレーザ顕微鏡観察像

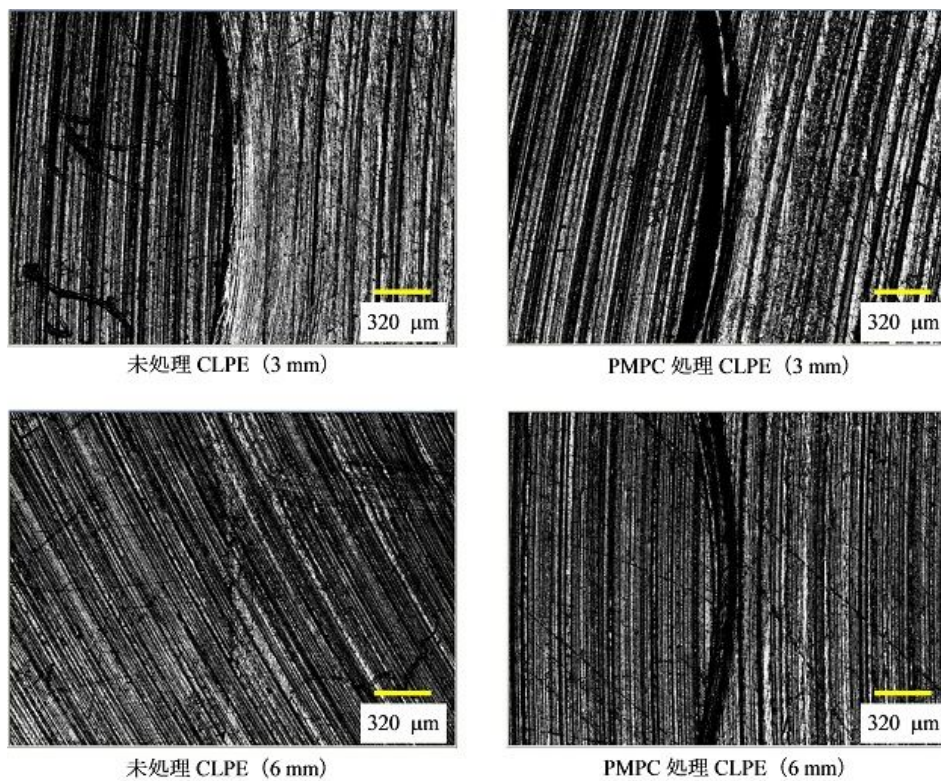
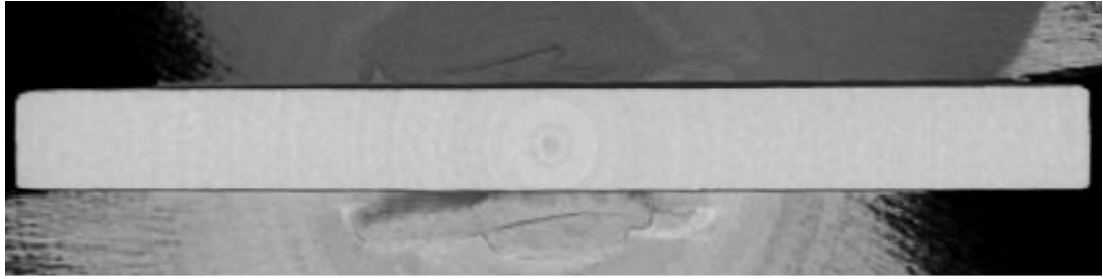
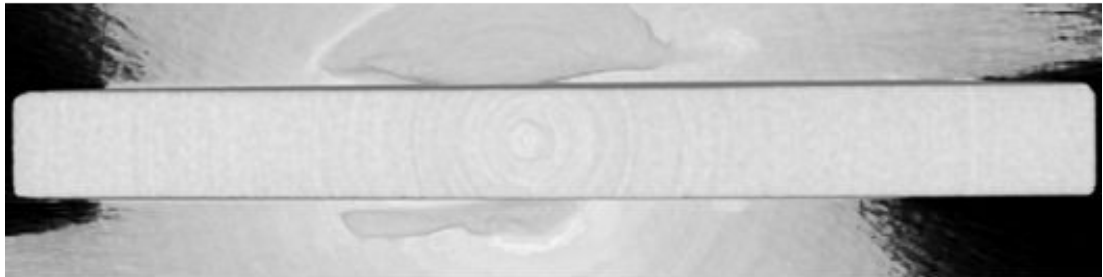


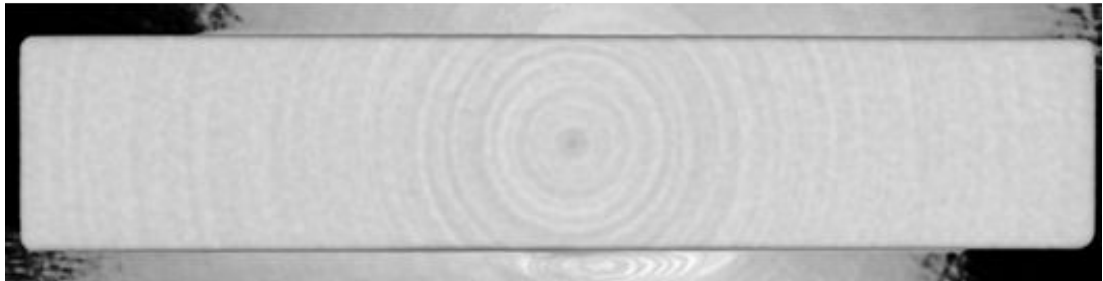
図 10-2. 衝撃-撓動試験前後のディスク背面のレーザ顕微鏡観察像



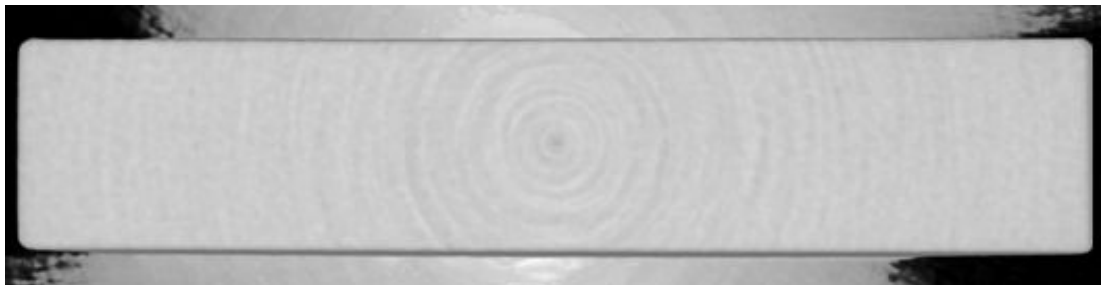
未処理 CLPE (3 mm)



PMPC 処理 CLPE (3 mm)



未処理 CLPE (6 mm)



PMPC 処理 CLPE (6 mm)

図 11. 衝撃-摺動試験前後のディスクの断面像

D. 考察

まず、Roller-on-flat 摩擦試験機を用いて評価した。水環境における摩擦特性評価を行い、すべての試験条件において、摺動速度の上昇に伴い摩擦係数は低下した。この結果より、本試験条件における Roller 試験片と Flat 試験片は混合潤滑モードで摺動していたものと考えられる。また、流体膜の最小膜厚を Hamrock-Dowson の計算式より算出すると、表 1 のようになる。

摺動速度 (mm/s)	最小膜厚 (μm)		
	平面	R35.0	R30.5
9.4	0.002	0.009	0.048
18.8	0.003	0.014	0.075
94.2	0.009	0.040	0.214
1500.0	0.055	0.245	1.300

表 1. Hamrock -Dowson の計算式による流体膜の最小膜厚

一方、Flat 試験片の二乗平均平方根粗さ R_q は約 0.3 であり、100 mm/s 以下の低速域では最小膜厚より大きいことから、Flat 試験片と Roller 試験片の一部が直接接触していたと推察される。人工膝関節の摺動速度と言われている 100 mm/s 程度の速度域に着目すると、CLPE に比べ PMPC 処理 CLPE の摩擦係数が低く、PMPC 処理により親水性となった表面では、より多くの潤滑液を引き込むことで摩擦係数が低下したものと考えられる。

血清環境における摩擦特性評価では、CLPE および PMPC 処理 CLPE

の摩擦係数に差は見られず、水環境で見られた速度上昇に伴う摩擦係数の低下も見られなかった。これは、タンパク質などの血清成分が摺動界面に介在してしまったため、試験片間の摩擦係数が計測できなかったものと考えられる。

摩擦試験後の PMPC 処理 CLPE 表面の蛍光顕微鏡観察から、377 m の摺動負荷を加えても、試験片加工時に生じる溝部に沿って PMPC 層が残存している様子が認められ、長期に摩擦低減の効果を発揮したものと考えられる。

次に、Pin-on-disk 型摩耗試験機を用い、膝関節における摩擦摩耗動作を想定した衝撃-摺動試験を行った。厚さ 3 mm または 6 mm の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の衝撃-摺動試験を行った。いずれの試験片についても摩耗量がマイナスの値を示した。同様の研究を行っている諸家からも報告されているが、静的環境である soak 試験では、動的環境である摩耗試験下の CLPE 試験片の吸水重量を完全に再現することは難しいことが原因として考えられた。しかし、本試験は、同一試験条件下における試験片群間の摩耗特性の比較という性質を持ち合わせており、コントロールサンプルの吸水重量による補正を含む試験は、試験片の摩耗特性の傾向を評価する方法として妥当であると考えられた。

200 万サイクルの試験後、いずれ

の厚さにおいても、PMPC 処理 CLPE の摩耗量は未処理 CLPE のそれと比べて低く、PMPC 処理によって高い耐摩耗性を得ることがわかった。また、各材料において、厚さ 3 mm の試験片は、6 mm の試験片と比べて高い摩耗量を示した。

マイクロスコブ観察および表面性状評価結果から未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE のいずれにおいても、背面摩耗 (backside wear) が生じることが明らかとなった。

背面摩耗の進行は未処理 CLPE 群および PMPC 処理 CLPE 群ともに、厚さ 3 mm の disk 試験片で顕著であった。人工膝関節置換術において、PE インサートを設置する際に用いる脛骨トレーのスクリュウ穴においても同様の現象が起こることが報告されている。今回得られた結果は、人工膝関節に用いられる PE インサートの厚さに関する課題の一つとして留意する必要があるといえる。

E. 結論

本研究において我々は、人工膝関節インサートに PMPC 処理を適用することができれば、CLPE インサートの摩耗や摩耗粉による非感染性弛みなどの問題を解決できると考え、Roller-on-flat 試験機、Pin-on-disk 型摩耗試験機を用いた PMPC 処理 CLPE の摩擦特性の評価を行った。

Roller-on-flat 試験機を用いた摩擦試験の結果より、PMPC 処理 CLPE

は混合潤滑のモードで摺動することが推察された。また、人工膝関節に近い速度域において、PMPC 処理による摩擦低減の効果が示された。摩擦試験後表面に PMPC 層の残存が認められ、人工膝関節環境においても長期に PMPC 層が摩擦を低減する可能性が示唆された。

Pin-on-disk 型摩耗試験機を用いた衝撃-摺動条件下において、CLPE 表面に PMPC 処理を施すと高い耐摩耗性を得られることがわかった。また、基材の厚さが薄くなると、摺動面及び背面において摩耗が進行する危険性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai N, Hagihara Y, Furusawa T, Hosoda N, Sawae Y, Murakami T: Analysis of biphasic lubrication of articular cartilage loaded by cylindrical indenter. *Tribology International* 46: 225-236, 2012.
- 2) Masuda K, Chikuda H, Yasunaga H, Hara N, Horiguchi H, Matsuda S, Takeshita K, Kawaguchi H, Nakamura K: Factors affecting the occurrence of pulmonary embolism after spinal surgery: data from the national administrative database in Japan. *Spine J* 12(11): 1029-34, 2012.
- 3) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension,

- dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(11): 1217-26, 2012.
- 4) Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of cervical cord compression and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the wakayama spine study. *Spine* 37(22):1892-8, 2012.
 - 5) Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S: Natural course and prognostic factors in patients with mild cervical spondylotic myelopathy with increased signal intensity on t2-weighted magnetic resonance imaging. *Spine* 37(22):1909-13, 2012.
 - 6) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and lower back pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(7): 712-8, 2012.
 - 7) Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsuda S, Nakamura K: Mortality and morbidity in dialysis-dependent patients undergoing spinal surgery: analysis of a national administrative database in Japan. *J Bone Joint Surg Am* 94(5):433-8, 2012.
 - 8) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64(5): 1447-56, 2012.
 - 9) Murakami T: Importance of adaptive multimode lubrication mechanism in natural and artificial joints. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J. J Engineering Tribology** 226(10): 827-37, 2012.
 - 10) Omata S, Sonokawa S, Sawae Y, Murakami T: Effects of both vitamin C and mechanical stimulation on improving the mechanical characteristics of regenerated cartilage. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 424(4):724-9, 2012.
 - 11) Cho C, Murakami T, Sawae Y: Wear phenomena of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) joints. *Chapt.8 in Wear of Orthopaedic Implants and Artificial Joints, ED by S. Affatato. Woodhead Publishing* 221-45, 2012.
 - 12) Ikeda J, Iwamoto M, Yarimitsu S, Murakami T: Differences in Kinetics of Phase Transformation of 3Y-TZP Ceramics between Aging Test under Hydrothermal Environment and Hip Simulator Wear Test, J. *Biomechanical Science and Engineering* 7(2): 199-210, 2012.
 - 13) Sakai N, Hagihara Y, Furusawa T, Hosoda N, Sawae Y, Murakami T: Analysis of biphasic lubrication of articular cartilage loaded by cylindrical indenter. *Tribology International* 46: 225-36, 2012.
 - 14) Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S,

- Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52(1): 516-23, 2013.
- 15) Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013.
- 16) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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)
- 21) Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 22) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Nishiwaki Y, Shimizu Y, Yoshida H, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Meta* (in press)
- 23) Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study. *Mod Rheumatol* (in press)

2.学会発表

□ 国内学会

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーの表面処理による人工関節金属表面の細菌付着抑制効果. 第34回日本骨・感染症学会. 淡路島, 7.8-9, 2011.
- 2) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩

- 文, 中村耕三, 川口浩: 人工関節金属インプラント表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果の検討. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 3) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: MPC 処理による摩耗低減効果に対するポリエチレン厚さの影響 — 繰り返し衝撃 - 摺動試験での検討 —. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
 - 4) 石元優々, 吉田宗人, 長田圭司, 山田宏, 橋爪洋, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子: 一般住民における腰部脊柱管狭窄症とその身体運動機能に及ぼす影響 the Wakayama Spine Study: 第 41 回日本脊椎脊髄病学会 久留米市, 2012.4.19-21
 - 5) 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎画像所見と頸髄圧迫との関連 大規模住民コホートをを用いた検討: 第 41 回日本脊椎脊髄病学会 久留米市, 2012.4.19-21
 - 6) 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎脊柱管前後径の年代別評価 大規模一般住民コホートをを用いた頸椎単純 X 線の検討: 第 41 回日本脊椎脊髄病学会 久留米市, 2012.4.19-21
 - 7) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: シンポジウム6 OA治療学の疫学から治療まで: 住民疫学研究ROADからみえてきた日本のOA 第56回日本リウマチ学会総会 グランドプリンホテル新高輪, 東京 2012.4.26-28
 - 8) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 要介護移行の予測におけるロコチェックの有用性の検討:The ROAD Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
 - 9) 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: コンピュータ自動計測を用いた定量評価に基づく 3 年間での膝 X 線画像縦断変化に関する検討:The ROAD Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
 - 10) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 変形性膝関節症の発生率及びその危険因子 —The ROAD Study—: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
 - 11) 山田宏, 石元優々, 長田圭司, 瀧口登, 橋爪洋, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 腰部脊柱管狭窄症の最新知見 腰部脊柱管狭窄症の疫学 The Wakayama Spine Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
 - 12) 長田圭司, 吉田宗人, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子: 大規模一般住民コホートをにおける脊柱管前後径の検討: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
 - 13) 安琪, 石川雄己, 山下淳, 岡敬之, 浅間一: "感覚器フィードバックを用いた起立動作誘導システムの設

- 計", 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 浜松市, 2012.5.27-29
- 14) 石川雄己, 安琪, 田村雄介, 山下淳, 岡敬之, 浅間一: "個別別モデリングを用いた膝疾患診断手法の構築への提案", 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 浜松市, 2012.5.27-29
- 15) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 膝関節裂隙狭小化および骨棘形成における痛みおよび身体機能への影響の違い —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪, 2012.6.7-9
- 16) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 経口摂取栄養素が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪 2012.6.7-9
- 17) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 膝関節裂隙狭小化および骨棘形成が ADL/QOL に与える影響 —The ROAD Study—: 第 24 回日本運動器科学会 東京, 2012.7.7
- 18) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 高骨密度者の特徴とその経過: ROAD 追跡調査より Characteristics of individuals being high bone density: A follow-up of the ROAD cohorts: 第 30 回日本骨代謝学会 東京, 2012.7.19-21
- 19) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 複数回転倒の危険因子: ROAD 追跡調査より Risk Factors for Multiple Falls: A follow-up of the ROAD cohorts: 第 30 回日本骨代謝学会 東京, 2012.7.19-21
- 20) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 中川匠, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: 人工膝関節環境における MPC 処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性の検討. 第 4 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 沖縄, 2012. 7. 19-21.
- 21) 石川雄己, 安琪, 山下淳, 岡敬之, 浅間一: "三次元筋骨格靭帯大腿膝蓋関節モデルを用いた大腿四頭筋が膝蓋骨へ与える影響", 日本機械学会 2012 年度年次大会, 金沢市, 2012.9.9-12.
- 22) 鎗光清道, 茂呂徹, 京本政之, 雑賀健一, 村上輝夫, 石原一彦, 高取吉雄: リン脂質ポリマー処理架橋ポリエチレンの潤滑性に対する除荷と再水和の影響. トライボロジー会議 2012 秋 室蘭市, 2012. 9. 17
- 23) 中川純希, Qi An, 石川雄己, 岡敬之, 山川博司, 山下淳, 浅間一: "ダーツ投擲時の上肢・下肢協調度合いの評価手法提案", 日本ロボット学会第 30 回記念学術講演会, 札幌市, 2012.9.17-9.20.
- 24) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 高骨密度を有する者の特徴とその予後: 第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市, 2012.9.27-29
- 25) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 大規模住民追跡調査による複数回転倒の危険因子: ROAD スタディ: 第 14 回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市, 2012.9.27-29
- 26) 高取吉雄, 茂呂徹, 京本政之, 石原

- 一彦, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「人工関節成績改善に繋がる近未来の医療用素材」 ポリエチレン摺動面の MPC ポリマー処理. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012.10.26.
- 27) 森田充浩, 山田治基, 吉村典子, 伊達秀樹, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 川口浩: 関節症マーカー・画像診断と関節症の疫学 大規模住民コホートにおける変形性膝関節症と関節マーカー 第40回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8.
- 28) 岡敬之, 川口浩, 村木重之, 阿久根徹, 吉村典子: 関節症マーカー・画像診断と関節病の疫学: 単純X線画像における変形性膝関節症のコンピュータ支援診断システム KOACADの臨床利用 第40回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8.
- 29) 茂呂徹, 高取吉雄, 京本政之, 岩崎泰彦, 宮路史明, 田中栄, 伊藤英也, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦: シンポジウム「メタルベースハイブリッドバイオマテリアル」 生体機能分子固定化による摩擦低減. 第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012.11.27.
- 30) 辻 琢真, 山川 博司, 山下 淳, 高草木 薫, 前田 貴記, 加藤 元一郎, 岡 敬之, 浅間 一: "筋緊張計測を用いたラバーハンド錯覚の測定", 第13回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会, 福岡市, 2012.12.18-20
- 31) 石川雄己, Qi An, 中川純希, 山下淳, 岡敬之, 浅間一: "膝関節靭帯付着位置と歩容が膝関節靭帯張力に与える影響の解析", 第25回自律分散システムシンポジウム, 仙台市, 2013.1.25-26
- 32) レ クオク ズン, 山川博司, 安琪, 石川雄己, 黒田篤, 古川宏嗣, 岡敬之, 魚住光成, 高草木薫, 山下淳, 浅間一: "カーレーサーのレース中のストレス推定のための咀嚼筋活動の計測", 第25回自律分散システムシンポジウム, 仙台市, 2013.1.25-26
- 33) 村上輝夫, 鎗光清道, 中嶋和弘, 澤江義則, 坂井伸朗: 生体関節の潤滑機構における潤滑液成分の影響. 第33回バイオリポロジシンポジウム, 相模原, 2013.03.16
- 34) 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.
- 35) 大熊雄祐, 飛松好子, 赤居正美, 藤野圭司, 川島真人, 畑野栄治, 稲波弘彦, 本田雅人, 土肥徳秀, 中村耕三, 岩谷力: ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第86回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 36) 岩谷力, 土肥徳秀, 中村耕三, 赤居正美, 星野雄一, 飛松好子, 星地亜都司: ロコモティブシンドロームの操作的定義 ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第86回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 37) 緒方徹, 土肥徳秀, 赤居正美, 岩谷力, 中村耕三: ロコモティブシンドロームに対するポピュレーションアプローチ ロコモティブシンドロームにおける活動性に対する痛みの影響. 第86回日本整形外科学会学術集会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 38) 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 延與良夫, 吉田宗人, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 時村文秋, 山本精三, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 膝における関節裂隙狭小化および骨棘

- 形成が QOL に与える影響. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26. 2013.
- 39) 村上輝夫: 生体関節におけるバイオオレオロジー. 第 36 回日本バイオオレオロジー学会年会. 福岡, 6.7, 2013.
- 40) 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 回日本バイオオレオロジー学会年会. 福岡, 6.7, 2013.
- 41) 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.
- 42) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである: The ROAD study -. 第 15 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 43) 村木重之, 阿久根徹, 田中栄, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛および ADL 障害への影響: The ROAD study -. 第 15 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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 superlubricity 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.
- 47) Lei Zhang, Yoshinori Sawae, Teruo Murakami, Hong Yang: Correlation between the oxidation 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.
- 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.
- 国際学会
- 1) Saiga KI, Moro T, Kyomoto M, Ito H, Kadota T, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K, Takatori Y: Effect of MPC-grafting and PE thickness on wear and fracture in multi-mode pin-on-disk wear test. 6th International Biotribology Forum Biotribology Fukuoka 2001. Fukuoka, Japan, 11.5, 2011.
- 2) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Araki T, Suzuki A: Adaptive multimode lubrication mechanism in articular cartilage and artificial hydrogel cartilage. International Conference on Biotribology BIOTRIBOLOGY XI'AN 2012, XI'AN, China,

- 2012.06.1
- 3) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of Metabolic Risk Factors Raises The Risk of Occurrence and Progression of Knee Osteoarthritis: The ROAD Study. Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, Germany, 2012.6.6-9
 - 4) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N: Adaptive multimode lubrication mechanisms in articular cartilage and artificial cartilage. ESB2012 18th Congress of European Society of Biomechanics, Lisbon, Portugal, 2012.7.3
 - 5) Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The relation between radiographic lumbar spinal stenosis and symptomatic persons in the general population -The Wakayama. Golden Jubilee Congress of The Asia Pacific Orthopaedic Association(APOA) and 7th Congress of the Asia Pacific Knee Society(APKS), New Delhi, India, 2012.10.3-6.
 - 6) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T; Mild Cognitive Impairment Increases The Risk of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up in The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
 - 7) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and women: The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
 - 8) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted polyethylene acetabular liners. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 9) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 10) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting*. Chicago, USA, March 19-23, 2013.
 - 11) Murakami T: Superior lubrication mechanism in natural and artificial joints. Fourth Advanced Forum on Tribology. Beijing, China, 4.14, 2013.
 - 12) Akai M, Doi T, Uehara K, Okuma Y, Ogata T, Seichi A, Nakamura K, Iwaya T: "Locomotive Organ Dysfunction" in Elderly People; An Important Aspect of Geriatric Frailty in a "Super-aged" Society. 7th ISPRM Congress. Beijing, China, 6.19, 2013.
 - 13) 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
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Murakami T, Sakai N, Yamaguchi T, Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Suzuki A: Superior Lubrication Mechanism in Artificial Hydrogel Cartilage for Joint Prostheses. 60th ORS Annual Meeting. New Orleans, USA, 3.17, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

分担研究報告書

摩耗抑制効果の検討

分担研究者 川口 浩(東京厚生年金病院 脊椎脊髄センター センター長)
中川 匠(帝京大学医学部附属病院 教授)
武富修治(東京大学医学部附属病院 助教)

研究要旨: 生体内で長期にわたり使用した人工膝関節は、凝着摩耗、層状剥層、孔形成、疲労によるひび割れなど特有の劣化、疲労、破損を示す。我々は、これらの劣化、疲労の抑制を目的として、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、人工膝関節用ポリエチレン(PE) インサート表面処理を行った(PMPC 処理)。本分担研究では、膝関節特有の動作が基材である PE に与える影響を検討するため、手術後の歩行動作を模擬する膝関節シミュレーター試験機を用いて、種々の照射線量でガンマ線架橋された PE インサートの摩耗特性、PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗特性、滅菌が PMPC 処理に与える影響を評価した。この結果、ガンマ線架橋を施すことで、PE の摩耗が低減することが明らかとなった。ガンマ線架橋 PE インサートに層状剥層やひび割れなどの劣化、破損は認められず、新たな人工膝関節用材料として有用であることが示唆された。また、PMPC 処理を CLPE 表面に施すことによって、インサートの摩耗が著しく抑制されることが示された。さらに、ガンマ線滅菌およびガスプラズマ滅菌したインサートの両方で、PMPC 処理の摩耗抑制効果が示された。以上の成果により、PMPC 処理 CLPE は、人工膝関節インサートの基材として非常に適した材料であることが示唆された。

A. 研究目的

変形性膝関節症や関節リウマチなどの疾患や事故などの外傷により機能を失った膝関節を、人工の関節で置き換え、その機能の再建を図る人工膝関節置換術は、急速に高齢化が進んでいるわが国において、その患者数は今後も増えると予想さ

れている。したがって、人工膝関節の耐用年限(寿命)を延長することは重要な課題である。

人工膝関節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は、人工

膝関節を再置換に至らしめる深刻な合併症である。人工膝関節の耐用年数を延長するには、PE インサートの耐摩耗性を向上させ、PE 摩耗粉の発生を抑制することが不可欠である。また、人工膝関節は人工股関節に比べ、関節面の適合性が低く、摺動条件が異なるため、摩耗のほか、層状剥層や疲労によるひび割れなど特有の劣化、疲労、破損を示す。つまり、PE インサートには優れた機械的強度および耐破壊靱性も同時に求められる。そこで、耐摩耗特性と荷重支持性を両立させた新たな人工膝関節インサートの開発に着手した。

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特性を著しく向上させることに成功した。PMPC 処理は、CLPE の表面のみを改質し、基材としての機械的特性に影響を与えないことが明らかになっており、人工膝関節インサートの耐摩耗特性を向上させる方法として最適である。しかし、関節面の適合性に欠ける人工膝関節環境における CLPE の耐摩耗特性および荷重支持性は明らかになっていない。

そこで、本研究では膝関節シミュレーター試験機を用いて、種々の照射線量により架橋された CLPE 製イ

ンサートの耐摩耗特性、PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗特性、滅菌が PMPC 処理に与える影響を評価した。

B. 研究方法

1. PMPC 処理 CLPE インサートの作製

CLPE インサートの作製

PE 基材には、人工関節摺動部材として広く使用されている、GUR1020 レジンをを用いた。この PE 基材に、25 kGy、40 kGy、50 kGy および 75 kGy のガンマ線を照射し、続いてフリーラジカルを除去するため、熱処理を実施した。得られた CLPE から、機械加工により人工膝関節インサートをそれぞれ作製した。また、対照として非架橋の PE から作製したインサートも準備した。作製した全てのインサートには、25 kGy のガンマ線滅菌を施した。

試薬

ベンゾフェノンおよびアセトンは、和光純薬製を用いた。MPC モノマーは、日本油脂製を用いた。PE 基材には、CLPE を用いた。

PMPC 処理

CLPE インサートを、10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気した純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) 調製した。ベンゾフェノンを表面にコーティング

した CLPE インサートを、MPC 水溶液に浸漬し、 5 mW/cm^2 の紫外線(中心波長 350 nm) を 90 分間照射することでグラフト重合を行った。照射中、MPC 水溶液を 60 になるよう調整した。重合後、CLPE インサートを超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC 処理 CLPE インサートを得た。CLPE 表面の PMPC 層生成を、静的接触角測定により確認した。

滅菌

滅菌操作が PMPC 処理効果に与える影響を検討するため、線滅菌またはガスプラズマ滅菌を行った PMPC 処理 CLPE インサートを準備した。

2. 膝関節シミュレーター試験機を用いた摩耗試験

膝関節シミュレーター試験機 (Knee simulator, AMTI) (図 1) を用い、インサートの摩耗試験を行った。



図 1. 膝関節シミュレーター試験機

インサートと対向する大腿骨コンポーネントは、コバルトクロムモリブデン (Co-Cr-Mo) 合金により作製した。潤滑液には 27% ウシ胎児血清を用いた。シミュレーター試験は ISO 14243 に基づき、ヒトの歩行動作を再現した条件で 500 万サイクルの試験を行った。インサートの位置 (変位)、大腿骨コンポーネントの位置 (変位) および垂直荷重による動作波形を、図 2 に示す。

膝関節シミュレーター試験は、50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行うと同時に、インサートの回収、洗浄、乾燥、重量測定を行い、インサートの摩耗量として算出した。また、摺動部について、三次元形状測定機 (Crysta-Apex C574, Mitutoyo) を用いた変形量測定、走査型レーザー顕微鏡 (OLS-1200, Olympus) を用いた表面観察を行った。

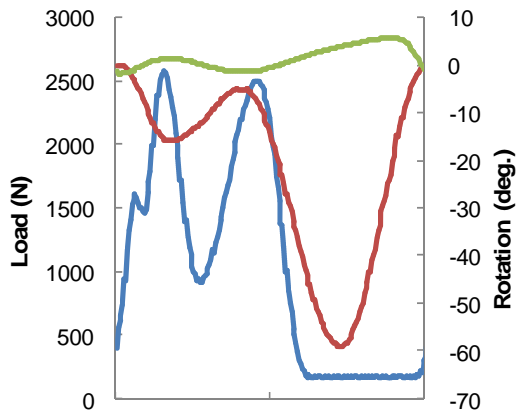


図 2. 膝関節シミュレーター動作波形
— : 荷重 — : インサート変位
— : 大腿骨コンポーネント変位

さらに、交換時に回収された潤滑液を凍結乾燥させたのち、水酸化ナトリウム水溶液によるタンパク質除去、メタノールによる油脂の分解および遠心分離による不純物の除去を行うことで CLPE の摩耗粉を回収した。得られた摩耗粉について、走査型電子顕微鏡 (S-3400N, Hitachi) により形態観察を行うとともに、円相当径による粒度分布解析を行った。

C. 研究結果

1. 架橋線量が耐摩耗特性に与える影響の検討

図 3 に、膝関節シミュレーター試験における PE および各架橋条件により作製した CLPE インサートの摩耗重量を示す。

非架橋 PE と比較して、CLPE の摩耗量は少なく、ガンマ線の照射線量の増加にともなって、その低減効果は増大した。特に、照射線量 50 kGy の CLPE では顕著に摩耗が抑制

された。

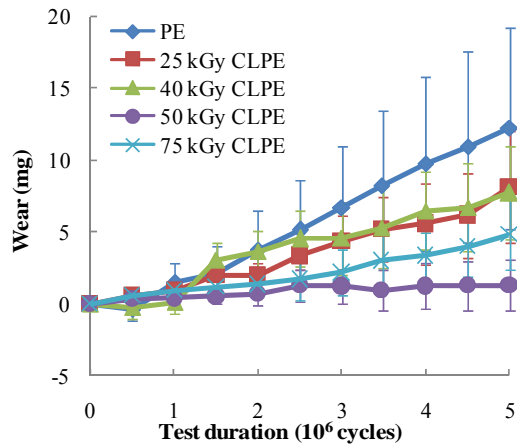


図 3. 膝関節シミュレーター試験による PE および CLPE インサートの摩耗重量

図 4 に、ガンマ線の照射線量と CLPE インサートの摩耗率を示す。

ガンマ線の照射線量の増加とともに、インサートの摩耗率は低下する傾向を示した。

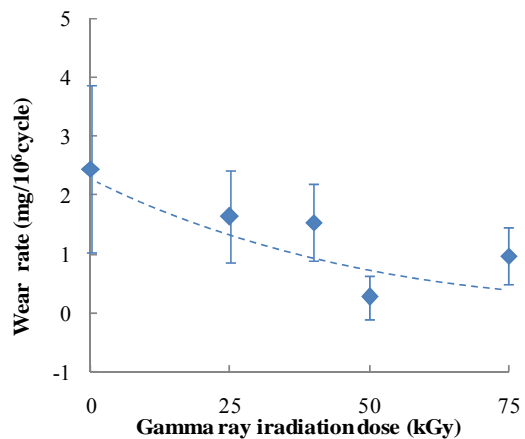


図 4. ガンマ線照射線量と CLPE インサートの摩耗率

図 5 に、500 万サイクル後の CLPE インサート摺動部の変形量測定結果を示す。

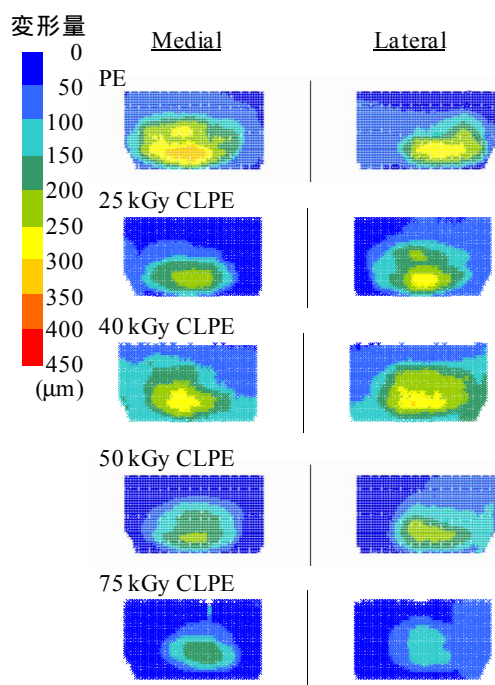


図 5. 500 万サイクル後の CLPE インサート摺動部の変形量

インサート摺動部の変形は、照射線量 50 kGy および 75 kGy の CLPE において顕著に抑制された。

図 6 に、CLPE インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察像を示す。非架橋 PE、照射線量 25 kGy および 40 kGy の CLPE の摺動部表面には、摺動方向に沿った深い摩耗痕が認められた。これに対し、照射線量 50 kGy および 75 kGy の CLPE の表面に、大きな摩耗痕は認められず、摩耗が抑制されていた。また、いずれのインサートにおいても、層状剥層やひび割れなどの破損は認められな

かった。

図 7 に、非架橋 PE および照射線量 50 kGy の CLPE の摩耗粉観察像を示す。非架橋 PE では、視野全体に多くの摩耗粉が分散している様子が見られた。多くの摩耗粉で、その形態は細長い fibril 様であった。これに対し、照射線量 50 kGy の CLPE では視野に見られる摩耗粉の数は少なく、その形態は granular 様であった。

図 8 に、非架橋 PE および照射線量 50 kGy の CLPE における円相当径分布の解析結果を示す。円相当径の平均は、非架橋 PE では 0.89 μm 、照射線量 50 kGy の CLPE では 0.87 μm となり、有意な差は認められなかった。一方、照射線量 50 kGy の CLPE の粒子数を、非架橋 PE の粒子数と比較すると、著しく少なく、摩耗の抑制効果が見られた。

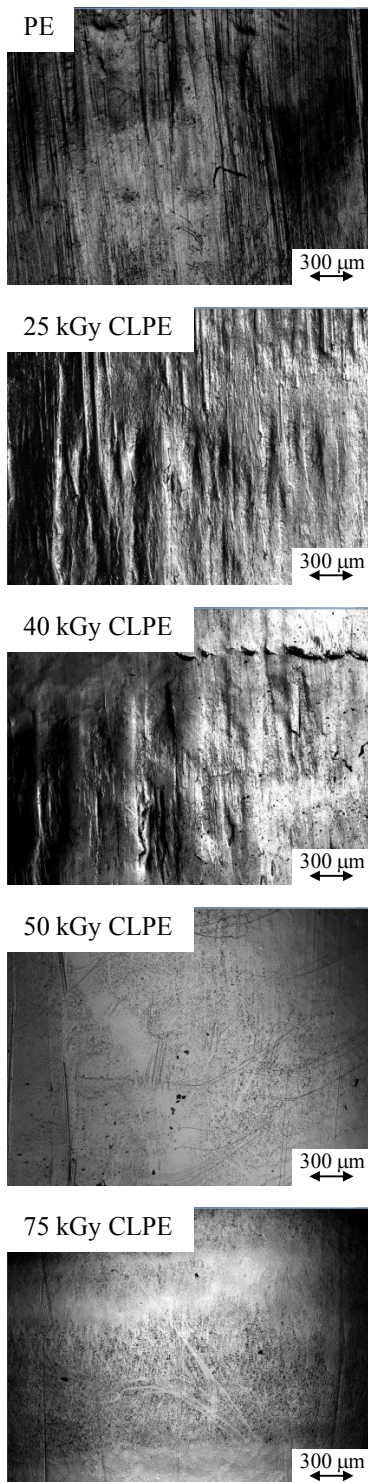


図 6. PE および CLPE インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察像

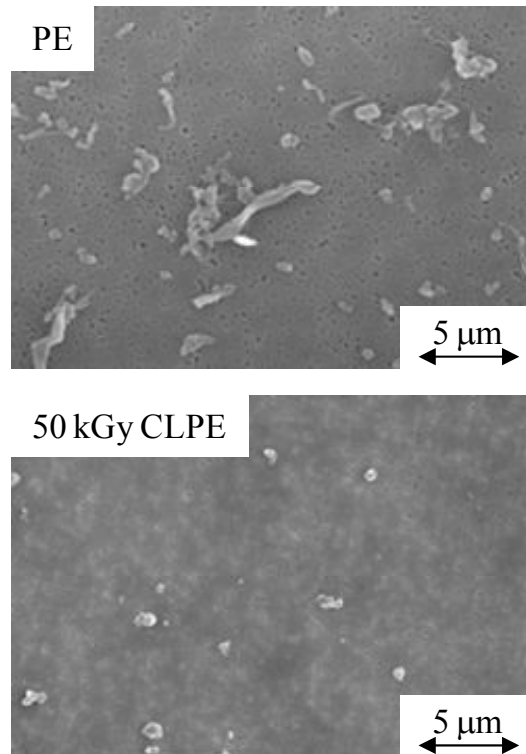


図 7. PE および 50 kGy CLPE の摩耗粉観察像

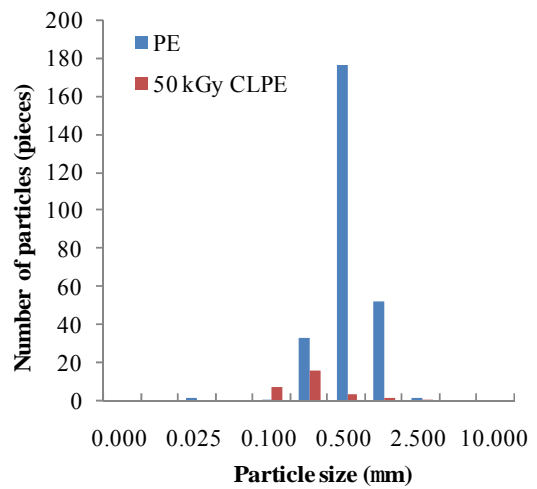


図 8. PE および 50 kGy CLPE の摩耗粉円相当径分布

2. PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗特性評価

図 9 に、膝関節シミュレーター試

験における CLPE および PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗重量を示す。PMPC 処理 CLPE インサートは、CLPE インサートと比較して全く摩耗せず、その重量は試験サイクルが進むにつれ増加した。

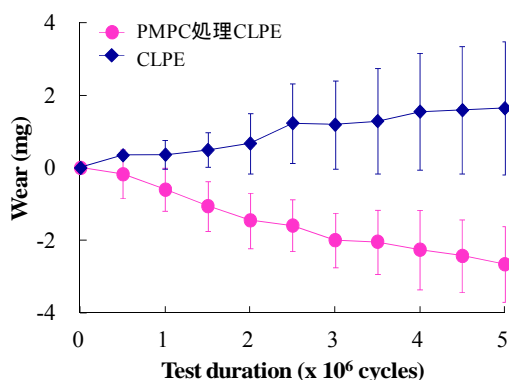


図 9. 膝関節シミュレーター試験による CLPE および MPC 処理 CLPE インサートの摩耗重量

図 10 に、500 万サイクル後の CLPE および MPC 処理 CLPE インサート摺動部の変形量測定結果を示す。CLPE と比較すると PMPC 処理 CLPE は、インサート摺動部の形状変化が抑制されていることがわかった。

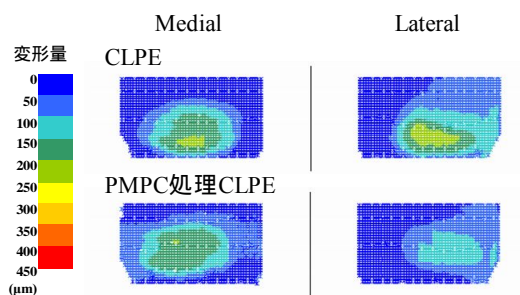


図 10. 500 万サイクル後の CLPE インサート摺動部の変形量

図 11-1 に、膝関節シミュレーター試験前後における CLPE インサート摺動部、図 11-2 に、PMPC 処理 CLPE インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察像を示す。500 万サイクルのシミュレーター試験後、CLPE インサートの摺動面は摩耗し、滑らかな表面状態であることが観察された。これに対し、PMPC 処理 CLPE インサート摺動面にはツールマークの残存が認められた。

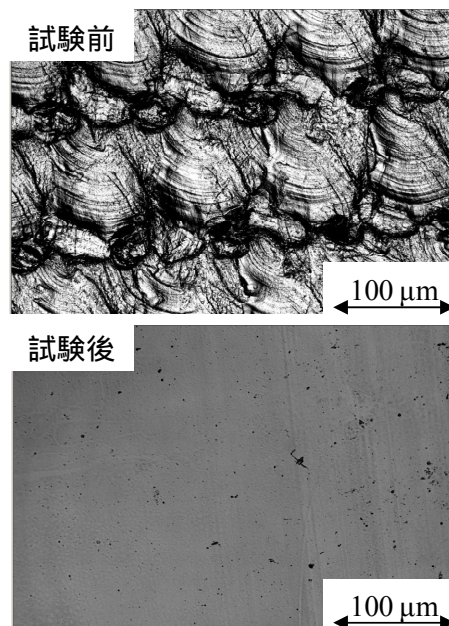


図 11-1. 試験前後における CLPE インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察像

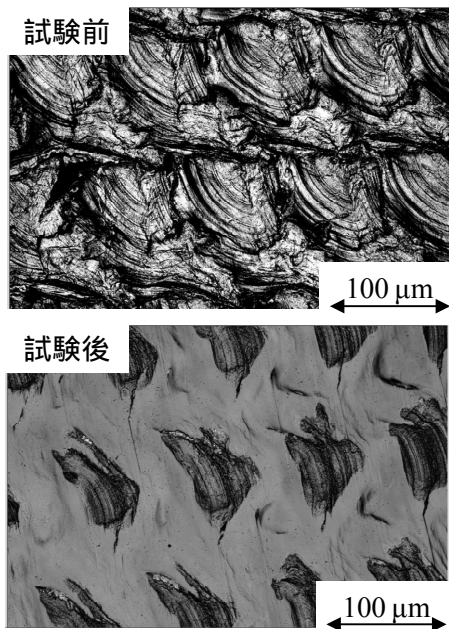


図 11-2. 試験前後における PMPC 処理 CLPE インサート摺動部のレーザー顕微鏡観察像

図 12 に、500 万サイクル後の CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗粉観察像を示す。CLPE において、数は少ないが視野全体に摩耗粉が分散している様子が観察された。これに対し PMPC 処理 CLPE では摩耗粉はほとんど観察されなかった。また、CLPE および PMPC 処理 CLPE から観察された摩耗粉の形態は granular 様が主であった。

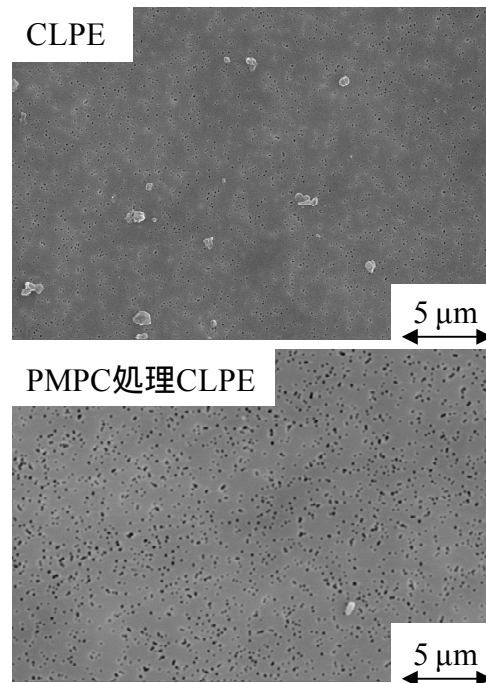


図 12. 500 万サイクル後の CLPE および PMPC 処理 CLPE の摩耗粉観察像

図 13 に、500 万サイクル後の CLPE および MPC 処理 CLPE の摩耗粉における円相当径分布の解析結果を示す。CLPE では $0.1 \sim 2.5 \mu\text{m}$ の範囲の摩耗粉が観察され、中でも $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$ の摩耗粉が多かった。PMPC 処理 CLPE では、 $0.5 \sim 1.5 \mu\text{m}$ の摩耗粉が観察された。PMPC 処理 CLPE の摩耗粉粒子数は、CLPE と比べ、著しく少なかった。

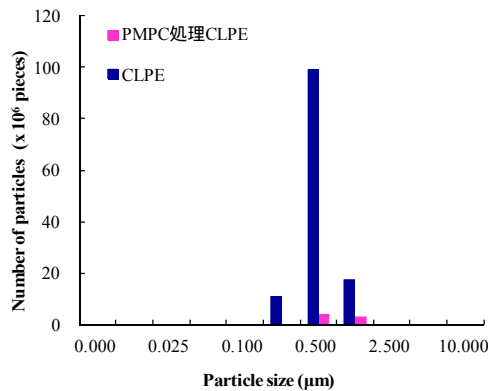


図 13. 500 万サイクル後の CLPE および MPC 処理 CLPE の摩耗粉円相当径分布

3. 滅菌操作が耐摩耗特性に与える影響の検討

未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE ともに試験サイクルの増加に伴い重量摩耗は増加した。PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。

試験後のインサートの代表的な摺動表面写真を図 14 に示す。



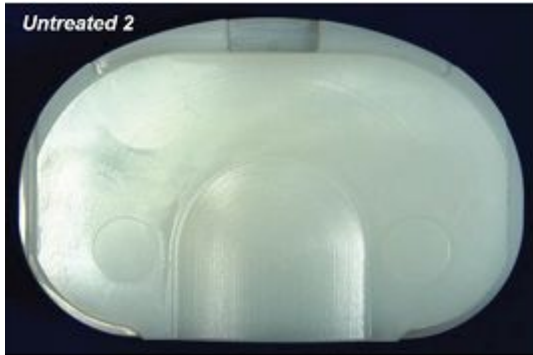
(a) 未処理 CLPE の摺動表面



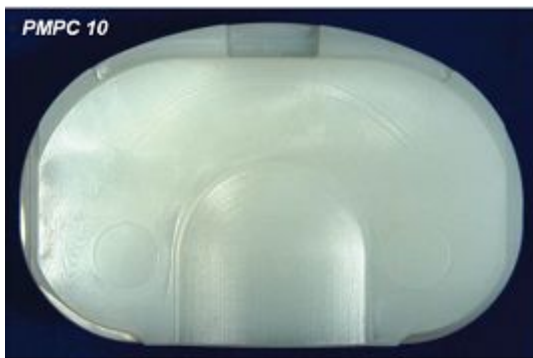
(b) PMPC 処理 CLPE の摺動表面
図 14 試験後の CLPE インサートの摺動表面写真

摺動表面では、内外側に研磨面様の摩耗が確認された。ピッチングやデラミネーション等の異常摩耗は発生しなかった。摩耗領域は外側よりも内側の方が広い傾向が見られた。全てのインサートで、内側のポスト部に僅かな摩耗が確認された。

試験後のインサートの代表的な背面写真を図 15 に示す。



(a) 未処理 CLPE の背面

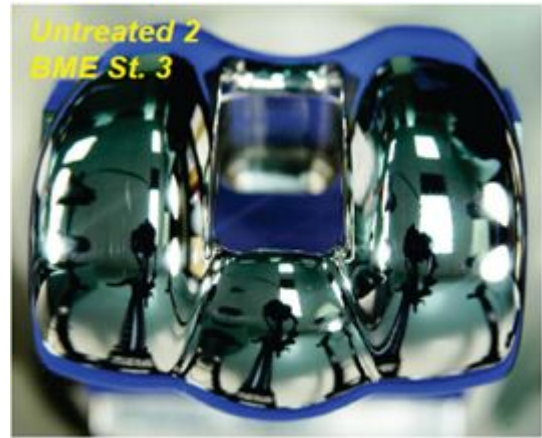


(b) PMPC 処理 CLPE の背面

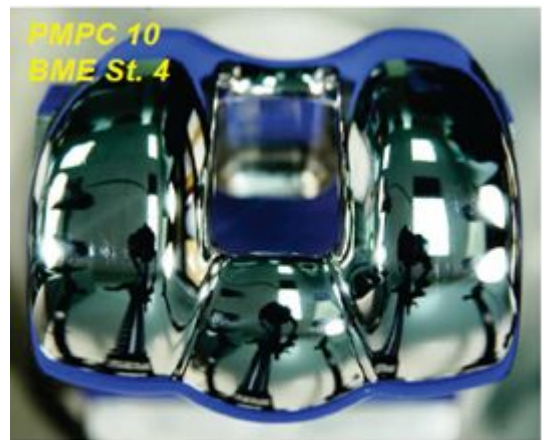
図 15 試験後の CLPE インサートの背面写真

インサートの背面では、小さな傷の発生と、脛骨トレイのスクリューホールによる円形痕の発生が認められた。背面の大部分でツールマークの残存が確認された。

試験後の大腿骨コンポーネントの代表的な摺動面写真を図 16 に示す。大腿骨コンポーネントの摺動面では、ごく一般的な小さな傷の発生が認められた。いずれのコンポーネントにおいても摩耗を増大させるような大きな傷の発生は認められなかった。



(a) 未処理 CLPE と対向した大腿骨コンポーネント



(b) PMPC 処理 CLPE と対向した大腿骨コンポーネント

図 16 試験後の大腿骨コンポーネント

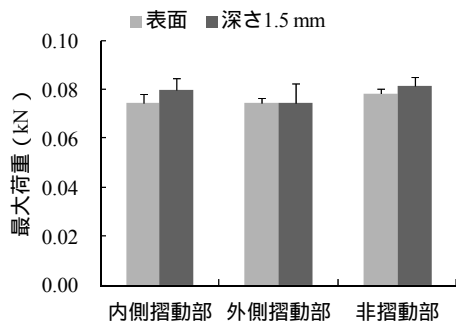
ガスプラズマ滅菌 CLPE インサートの重量摩耗において、PMPC 処理 CLPE インサートは未処理 CLPE インサートに比べて重量摩耗が少なかった。

膝シミュレータ - 試験後の未処理 CLPE インサートおよび PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験結果を図 17、18 にそれぞれ

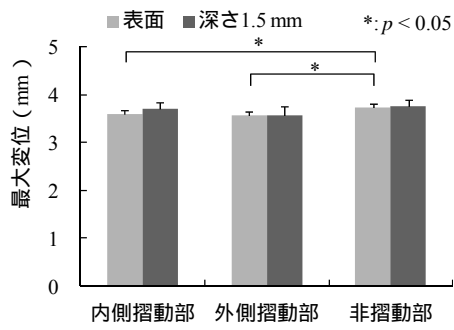
示す。

未処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位と破断エネルギーにおいて、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。

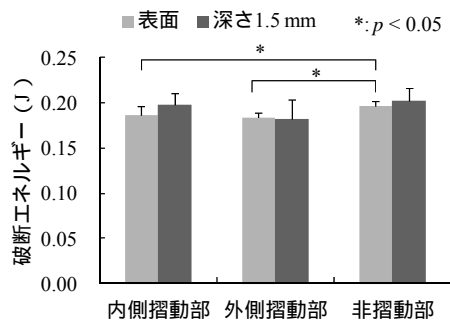
PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。深さ 1.5 mm から切り出した試験片の最大荷重、最大変位および破断エネルギーにおいて、外側摺動部と非摺動部との間に有意差を認めた。



(a) 最大荷重

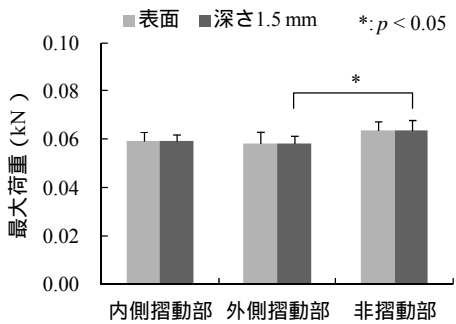


(b) 最大変位

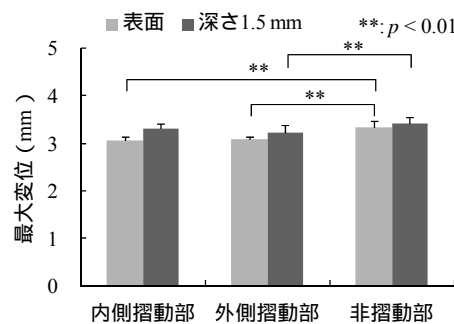


(c) 破断エネルギー

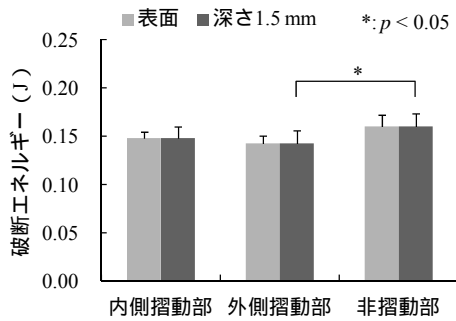
図 17 未処理 CLPE のスモールパンチ試験



(a) 最大荷重



(b) 最大変位



(c) 破断エネルギー

図 18 PMPC 処理 CLPE のスモールパンチ試験

D. 考察

1. 架橋線量が耐摩耗特性に与える影響の検討

人工膝関節シミュレーターによる500万サイクルの摩耗試験の結果、ガンマ線照射線量の増加とともに、インサートの摩耗は低減する傾向が認められ、特に照射線量 50 kGy の CLPE ではその低減効果が顕著であった。また、照射線量 50 kGy および 75 kGy の CLPE の摺動部の形状変化は、非架橋 PE に比べ、顕著に抑制されており、架橋によってクリープ変形と摩耗が顕著に抑制されることが示された。試験終了後のインサートの観察では非架橋 PE、照射線量 25 kGy および 40 kGy の CLPE の摺動面には、摺動方向に沿った凹凸が認められ、摩耗が進行したものと考えられた。一方、照射線量 50 kGy および 75 kGy の CLPE では深い摩耗痕は見られず、照射線量 50 kGy 以上のガンマ線を照射することで、滑らかな摺動表面、摩耗抑制効果を獲得できることが明らかとなった。また、一般に、架橋により PE は延性を失い、層状剥層やひび割れなどの破損が発生するリスクが上昇するといわれている。しかし、本研究ではいずれの CLPE においてもこれらの破損は認められなかった。

潤滑液より回収された摩耗粉の解析において、非架橋 PE では fibril 様、照射線量 50 kGy の CLPE では granular 様と異なる摩耗粉形態が観

察された。このことより、非架橋群と架橋群では摩耗の機序になんらかの差が生じていることが推察された。また、照射線量 50 kGy の CLPE の摩耗粉の産生量は、非架橋 PE に比べ、顕著に少なかった。これらは、いずれも PE の架橋によると考えられた。

人工関節置換術後の骨溶解は、サブミクロンサイズの摩耗粉に対する免疫反応として引き起こされ、摩耗粉の量依存性の現象である。人工膝関節環境においても、照射線量 50 kGy の CLPE では摩耗粉産生が顕著に抑制されており、骨溶解とこれに続発する非感染性弛みの抑制に対して、架橋は有用であることが示唆された。

以上の結果より、照射線量 50 kGy 以上のガンマ線を照射した CLPE において高い耐摩耗性と荷重支持特性が示されること、これらの照射線量をかけても、層状剥層やひび割れなどの破損が生じないことが明らかとなった。これらの結果より、次年度以降に検討する、「PMPC 処理 CLPE インサート」の基材として、照射線量 50 kGy 以上のガンマ線を照射した CLPE が好適であることが明らかとなった。

2. PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗特性評価

人工膝関節シミュレーターによる500万サイクルの摩耗試験の結果、PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗

量は未処理のものと比較して著しく低い値を示した。PMPC 処理 CLPE において摩耗量がマイナスの値を示したのは、実際の摺動試験においては Load-soak 試験と比較して荷重のかかる面積が広く、吸水量が多かったことが原因として考えられる。摺動部の形状変化は、PMPC 処理を施すことによって、抑制されており、摩耗が抑制されていることが示された。試験終了後のインサートの観察では未処理 CLPE の摺動面には、明らかな摩耗痕は観察されなかったものの、試験前とは異なる滑らかな表面状態となっており、摩耗の進行が示唆された。

一般に、人工関節によって引き起こされる骨融解は、サブミクロンサイズの摩耗粉に対するマクロファージの反応によるものであり、その反応は、摩耗粉の量に依存すること知られている。PMPC 処理 CLPE の摩耗粉の量は、未処理のものと比較して著しく少量であった。骨溶解とそれに誘発される弛みの抑制に対して、PMPC 処理は非常に有用であることが示唆された。

3. 滅菌操作が耐摩耗特性に与える影響の検討

γ 線滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験において、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。また対向する大腿骨コンポーネントの表面に大きな傷などの異常は認め

られなかった。

最近の研究で、PMPC 処理人工股関節ライナーは、7000 万サイクルという長期間のシミュレータ - 試験において、劇的に CLPE の摩耗を抑制することが明らかとなった。人工膝関節は、人工股関節に比べて関節の接触面積が小さいため、局所的に高い応力が発生すると考えられる。また、人工膝関節の抜去品調査研究によれば、人工膝関節のインサートにはピッチングやデラミネーションなどの人工膝関節特有の摩耗が発生することが知られており、このような摺動条件などの違いについて加味した上で、今後の研究開発を進めていく必要があると考えられた。

ガスプラズマ滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験において、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。

γ 線滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験とガスプラズマ滅菌したインサートを用いた試験では、500 万サイクル終了時の摩耗量に 10 倍以上の差を認めた。 γ 線滅菌したインサートの試験では、前後荷重と回旋トルクを荷重制御で行ったため、BS5 のような関節面の拘束性が低いインサートでは可動範囲が大きくなり、摩耗する面積が増大したと考えられた。一方、ガスプラズマ滅菌群の試験では、前後移動と回旋運動を変位制御で行っ

たため、荷重制御に比べて摩耗する面積が小さかったと推測された。加えて、線滅菌したインサートでは軸荷重線を内側に 5 mm オフセットさせたことで、インサートの内側の摺動表面に応力が集中し、摩耗を増大させたと推測された。

膝シミュレータ - 試験後の未処理 CLPE インサートおよび PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、未処理 CLPE インサート、PMPC 処理インサートともに、表面から切り出した試験片の最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。膝シミュレータ - 試験によって受けた摺動が、材料の表面を疲労させ、材料の伸び特性を劣化させたと推測された。

PMPC 処理 CLPE インサートの最大荷重、最大変位および破断エネルギーは、未処理 CLPE インサートのそれらに比べて低い値を示した。PMPC 処理は基材の機械特性に影響を与えないことが知られているため、原因は材料のばらつきや材料ロットの違いにあると考えられた。

E. 結論

本研究では、膝関節特有の動作が CLPE インサートに与える影響を検討するため、人工膝関節シミュレーター試験機を用いて、その耐摩耗特性を評価した。

シミュレーター試験の結果より、ガンマ線照射線量の増加にともな

い、インサートの摩耗が抑制されることが示された。また、いずれの CLPE においても、層状剥層やひび割れなどの破損は認められなかった。50 kGy 以上のガンマ線を照射した CLPE は、PMPC 処理人工膝関節インサートの基材に適した材料であることが示された。

また、PMPC 処理を CLPE 表面に施すことによって、インサートの摩耗が著しく抑制されることが示された。PMPC 処理 CLPE は、人工膝関節インサートの基材として非常に適した材料であることが示唆された。

さらに、CLPE インサートへの PMPC 処理は、滅菌の方法に関わらずその耐摩耗性を向上させる技術であることが示された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Ito H, Kawaguchi H, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33: 4451-4459, 2012.
- 2) Masuda K, Chikuda H, Yasunaga H, Hara N, Horiguchi H, Matsuda S, Takeshita K, Kawaguchi H, Nakamura K: Factors affecting the occurrence of pulmonary embolism after spinal surgery: data from the national administrative database in

- Japan. *Spine J* 12(11): 1029-34, 2012.
- 3) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(11): 1217-26, 2012.
 - 4) Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of cervical cord compression and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the wakayama spine study. *Spine* 37(22):1892-8, 2012.
 - 5) Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S: Natural course and prognostic factors in patients with mild cervical spondylotic myelopathy with increased signal intensity on t2-weighted magnetic resonance imaging. *Spine* 37(22):1909-13, 2012.
 - 6) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and lower back pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(7): 712-8, 2012.
 - 7) Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsuda S, Nakamura K: Mortality and morbidity in dialysis-dependent patients undergoing spinal surgery: analysis of a national administrative database in Japan. *J Bone Joint Surg Am* 94(5):433-8, 2012.
 - 8) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64(5): 1447-56, 2012.
 - 9) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. *J Orthop Sci* 17(4): 507-11, 2012.
 - 10) Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52(1): 516-23, 2013.
 - 11) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporosis Int* 24: 459-66, 2013.
 - 12) Hosaka Y, Saito T, Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai F, Taniguchi Y, Hirata M, Akiyama H, Chung UI, and Kawaguchi H: Notch signaling in chondrocytes modulates

- endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 1875-1880, 2013.
- 13) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, and Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* (in press)
- 14) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, and Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
- 15) Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013.
- 16) Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 17) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, and Takatori Y: Grafting of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mech Behav Biomed* (in press)
- 18) 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* (in press)
- 19) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S, Nakagawa T: An additional reference axis improves femoral rotation alignment in image-free computer navigation assisted total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(5): 766-771, 2013.
- 20) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T: Influence of navigation system updates on total knee arthroplasty. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 5(1): 10, 2013.
- 2.学会発表
- 国内学会
- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーの表面処理による人工関節金属表面の細菌付着抑制効果. 第34回日本骨・感染症学会. 淡路島, 7.8-9, 2011.
- 2) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 中村耕三, 川口浩: 人工関節金属インプラント表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果の検討. 第36回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.

- 3) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: MPC 処理による摩耗低減効果に対するポリエチレン厚さの影響 —繰り返し衝撃 - 摺動試験での検討—. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーナノグラフトを基盤にした新しい人工膝関節の開発. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 5) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 石原一彦, 高取吉雄: ポリエチレン厚さが MPC 処理ポリエチレンの耐久性に及ぼす影響—多方向摺動試験による検討. 第 42 回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: シンポジウム6 OA治療学の疫学から治療まで: 住民疫学研究ROADからみえてきた日本のOA 第56回日本リウマチ学会総会 グランドプリンホテル新高輪, 東京 2012.4.26-28
- 6) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 要介護移行の予測におけるロコチェックの有用性の検討: The ROAD Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 7) 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: コンピュータ自動計測を用いた定量評価に基づく 3 年間での膝 X 線画像縦断変化に関する検討: The ROAD Study: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 8) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 変形性膝関節症の発生率及びその危険因子 —The ROAD Study—: 第 85 回日本整形外科学会 京都, 2012.5.17-20
- 9) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 膝関節裂隙狭小化および骨棘形成における痛みおよび身体機能への影響の違い —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪, 2012.6.7-9
- 10) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 経口摂取栄養素が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD Study—: 第 32 回日本骨形態計測学会 大阪 2012.6.7-9
- 11) 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹, 吉村典子: 膝関節裂隙狭小化および骨棘形成が ADL/QOL に与える影響 —The ROAD Study—: 第 24 回日本運動器科学会 東京, 2012.7.7
- 12) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 高骨密度者の特徴とその経過: ROAD 追跡調査より Characteristics of individuals being high bone density: A follow-up of the ROAD cohorts: 第 30 回日本骨代謝学会 東京, 2012.7.19-21
- 13) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 複数回転倒の危険因子: ROAD 追跡調査より Risk Factors for Multiple Falls: A follow-up of the ROAD cohorts: 第 30 回日本骨代謝学会 東京, 2012.7.19-21

- 14) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 中川匠, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: 人工膝関節環境における MPC 処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性の検討. 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 沖縄, 2012. 7. 19-21.
- 15) 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 高骨密度を有する者の特徴とその予後: 第14回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市, 2012.9.27-29
- 16) 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 大規模住民追跡調査による複数回転倒の危険因子: ROAD スタディ: 第14回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市, 2012.9.27-29
- 17) 高取吉雄, 茂呂徹, 京本政之, 石原一彦, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「人工関節成績改善に繋がる近未来の医療用素材」 ポリエチレン摺動面の MPC ポリマー処理. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012.10. 26.
- 18) 森田充浩, 山田治基, 吉村典子, 伊達秀樹, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 川口浩: 関節症マーカー・画像診断と関節症の疫学 大規模住民コホートにおける変形性膝関節症と関節マーカー 第40回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8.
- 19) 岡敬之, 川口浩, 村木重之, 阿久根徹, 吉村典子: 関節症マーカー・画像診断と関節病の疫学: 単純X線画像における変形性膝関節症のコンピュータ支援診断システム KOACADの臨床利用 第40回日本関節病学会 鹿児島市, 2012.11.8
- 20) 茂呂徹, 高取吉雄, 京本政之, 岩崎泰彦, 宮路史明, 田中栄, 伊藤英也, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦: シンポジウム「メタルベースハイブリッドバイオマテリアル」 生体機能分子固定化による摩擦低減. 第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
- 21) 川口浩: 変形性関節症治療の現状と未来: 国内外の治療ガイドラインと標的分子の探索. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4.18-20, 2013.
- 22) 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 延與良夫, 吉田宗人, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 時村文秋, 山本精三, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子: 膝における関節裂隙狭小化および骨棘形成が QOL に与える影響. 第86回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 23) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである: The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 24) 村木重之, 阿久根徹, 田中栄, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子: 縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛およびADL 障害への影響: The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.

国際学会

- 1) Saiga KI, Moro T, Kyomoto M, Ito H, Kadota T, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K, Takatori Y: Effect of MPC-grafting and PE thickness on wear and fracture in multi-mode

- pin-on-disk wear test. 6th International Biotribology Forum Biotribology Fukuoka 2001. Fukuoka, Japan, 11.5, 2011.
- 2) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of Metabolic Risk Factors Raises The Risk of Occurrence and Progression of Knee Osteoarthritis: The ROAD Study. Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, Germany, 2012.6.6-9
 - 3) Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The relation between radiographic lumbar spinal stenosis and symptomatic persons in the general population -The Wakayama. Golden Jubilee Congress of The Asia Pacific Orthopaedic Association(APOA) and 7th Congress of the Asia Pacific Knee Society(APKS), New Delhi, India, 2012.10.3-6.
 - 4) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T; Mild Cognitive Impairment Increases The Risk of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up in The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
 - 5) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and women: The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
 - 6) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted polyethylene acetabular liners. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 7) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. *Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 8) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting*. Chicago, USA, March 19-23, 2013.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

分担研究報告書

抗感染性の検討

分担研究者 茂呂 徹 (東京大学医学部附属病院 特任准教授)
宮本比呂志 (佐賀大学医学部 教授)

研究要旨：抗感染性の検討の前提として、金属表面のポリ MPC (PMPC)処理について、ディップコーティング法およびグラフトコーティング法を用いて検討した。グラフトコーティング法では、MPC 水溶液濃度・紫外線照射時間(重合時間)の至適条件 (0.5 mol/L、90 分)を確立した。また、これらの表面処理表面について、タンパク質吸着、細菌付着が抑制されることを明らかにした。以上の成果により、MPC ポリマー処理金属は、親水性の高い、タンパク質吸着を抑制する表面を有しており、細菌付着の抑制が期待できる。

A. 研究目的

疾患や外傷による膝関節の機能障害は、中高年者の健康寿命を短縮し、生活の質 (QOL)を低下させる重大な病態である。高齢化が急速に進むわが国において膝関節障害の患者数は今後も増え続けることは確実であり、その治療法を確立することは、重要な課題といえる。

人工膝関節手術は、高度の膝関節障害に対する治療法である。実用化から約半世紀が経過し、優れた治療法として健康寿命の延伸と QOL の獲得に貢献をしている。一方、人工関節表面へのバイオフィーム形成に続発する感染、は一度生じると入れ換えを余儀なくされる深刻な合併症である。手術成績の向上のため、これらの合併症を克服する画期的

な人工膝関節のニーズは高い。

申請者らは平成 15 年度長寿科学総合研究事業を通じて、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を用いて、ポリエチレン表面を修飾する技術を開発した。MPC ポリマーは、細胞やタンパク質の吸着を抑制することから、感染の誘因となるバイオフィームの形成を抑制する効果も期待できる。

本研究の目的は、金属コンポーネント表面に MPC ポリマーのナノ表面処理技術を応用し、タンパク質吸着抑制作用による、細菌接着・バイオフィーム形成の抑制効果について検討することである。このため、まず、金属表面における至適な MPC

ポリマー処理方法を確立した。次に、これらの MPC ポリマー処理金属表面について、タンパク質吸着抑制効果・細菌付着抑制効果を検討した。

B. 研究方法

1. 材料

本研究では、人工関節に用いられているコバルトクロムモリブデン (Co-Cr-Mo)合金および純チタン (以下純 Ti)を用いた。Co-Cr-Mo 合金および純 Ti の表面を、表面粗さ 0.01 ~ 0.02 μm になるよう研磨した後、米国材料試験協会 (ASTM)の基準に従って、不純物の除去と酸化被膜の形成のために 35 vol%の硝酸に 35 分浸漬した。硝酸処理した金属片を洗浄した後、速やかに 500 W の酸素プラズマ処理を 5 分間行った。

2. MPC 処理方法の検討

得られた Co-Cr-Mo 合金、純 Ti

試験体表面を、MPC ポリマーを用いたディップコーティング法、ポリ (MPC) (PMPC)を用いたグラフトコーティング法により処理した (図1)。

PMB30 ポリマーを用いたディップコーティング法 (PMB30 処理)

MPC と *n*-ブチルメタクリレート (以下、BMA)を予め共重合した PMB30 ポリマー (30 mol%の MPC を含有)を用いて、0.5 mass%となるように調整した PMB30 エタノール溶液を準備した。B-1 項において、洗浄した Co-Cr-Mo 金属試料を、PMB30 エタノール溶液に浸漬することで、ディップコーティングを行った (PMB30 処理)。

PMPC グラフトコーティング法

B-1 項において、洗浄した Co-Cr-Mo 金属試料を、5 mass%トリメタクリロイルオキシプロピルトリメトキシシラン (MPSi)、1 mass%コハク酸、0.1 mass%イルガキュア

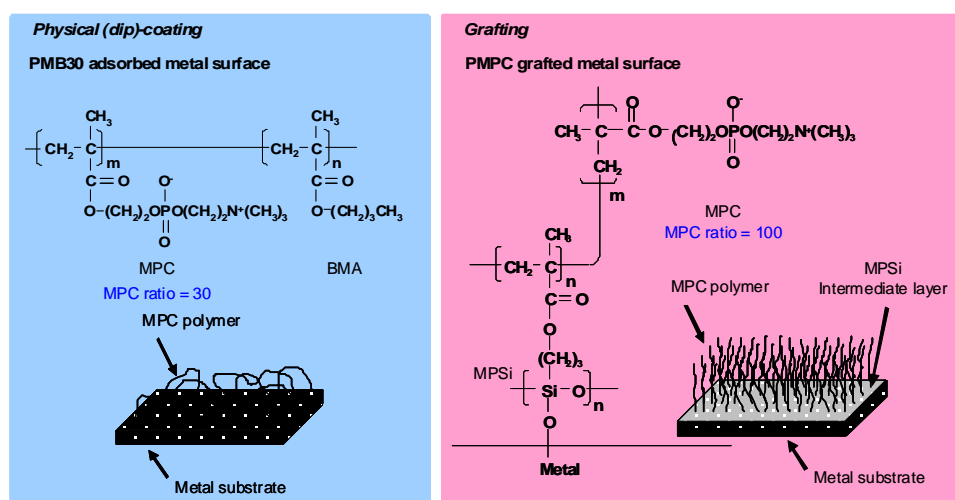


図 1. PMB30 を用いたディップコーティング、PMPC を用いたグラフトコーティングによる金属表面処理

(D2959)を含むエタノール溶液に 12 時間浸漬した。Co-Cr-Mo 試験体を取り出し、エタノールで洗浄した後、70 °C で 3 時間アニール処理した。

続いて 0.5 mol/L に調製した MPC の水溶液にシラン処理した Co-Cr-Mo 試験体を浸し、5 mW/cm² の強度をもつ紫外線を 90 分間照射して、光開始グラフト重合を行った。照射後、試験体を水およびエタノールで洗浄し、未重合の MPC および遊離のポリマーを除去した。

3. PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 表面の解析

得られた PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 試験体について、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、蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察および透過電子顕微鏡 (TEM) 観察を行った。次年度以降の検討に備え、金属表面へのタンパク質吸着試験を行った。

XPS 分析

PMB30 処理/PMPC 処理前後の Co-Cr-Mo 試験体の表面元素状態について、XPS 分析を行った。XPS 分析には、KRATOS ANALYTICAL 社製 XPS 分析装置 AXIS-HSi165 型を用い、X 線源は Mg-K α 線、印加電圧を 15kV、光電子の放出角度を 90° とした。

FT-IR 分析

PMB30 処理/PMPC 処理前後の

Co-Cr-Mo 試験体の官能基振動について、FT-IR 分析を行った。FT-IR 分析は、全反射 (ATR) 法により行った。波数 800 ~ 2000 cm⁻¹、分解能 4 cm⁻¹、積算回数 100 回とした。

水の静的接触角測定

試験体表面の静的なぬれ性 (静的表面接触角) について、液滴法により評価した。静的表面接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1 μ L の純水を液滴後、60 秒間経過時点において測定した。

蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察

200 ppm に調製したローダミン 6G 水溶液を染色に用いた。蛍光発光イメージングには、蛍光顕微鏡を使用した。レンズ倍率は 5 倍で、サンプル毎に、適切な感光時間で撮影した。

TEM 観察

PMB30 処理/PMPC 処理前後の Co-Cr-Mo 試験体を所定の大きさに切削し、表面を Al 保護した後、Ga イオンビームを照射して断面を薄膜化 (FIB 加工) した。透過型電子顕微鏡を用い、試料縦断面を観察した。

4. PMPC 処理の至適条件の検討

一般に浸漬する溶液の濃度を変化させるだけのディップコーティングの制御に比べ、グラフトコーティングの制御は複雑である。したがって、ここでは、溶液濃度・処理時間を変化させて、その至適条件を検討した。

2- に記載の方法のうち、MPC 水溶液の濃度を 0.25 ~ 1.00 mol/L の範

囲で、紫外線照射時間 (重合時間)を 23 ~ 180 分の範囲で変化させて、グラフト重合を行った。種々の条件で作製された PMPC 処理 Co-Cr-Mo の表面について、3 項で示される方法にて解析した。

5. タンパク質吸着試験

金属表面へのタンパク質吸着について、低濃度のタンパク質濃度測定に適した micro-BCA Protein Assay 試薬を用いて評価した。

PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したタンパク質量について、micro-BCA 法により評価した。測定前、いずれの試験片も、リン酸緩衝液 (PBS) に 1 時間浸漬させた。PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金試験体を、ウシ血清アルブミン (BSA、 $M_w = 6.7 \times 10^4$; シグマ-アルドリッチ社製)、ウシ血清 γ -グロブリン ($M_w = 1.5 \times 10^5$; シグマ-アルドリッチ社製) およびウシ血漿フ

ヒトの血漿の 10% の濃度になるように、それぞれ 4.5、1.6 および 0.3 g/L に調製した。浸漬後、PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金試験体は、PBS で 5 回洗浄した後、室温で 1 時間、界面活性剤溶液に浸漬した。PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面より引き剥がされた BSA、 γ -グロブリンおよびフィブリノーゲンの量は、micro-BCA Protein Assay 試薬 (#23235) を用いて、評価した。

6. 細菌付着抑制効果の検討

1). 材料

人工膝関節に用いられている純チタン (Ti)、およびコバルトクロムモリブデン (Co-Cr-Mo) 合金について、直径 14 mm \times 1 mm 厚の試験金属片を作製した。試験金属片表面を、前年度までに確立した方法で、MPC ポリマーを用いたディップコーティング法 (PMB30 処理)、およびポリ MPC (PMPC) を用いたグラフトコ

表 1. PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の表面原子濃度と静的接触角

Sample	Surface elemental composition (atom%)								Contact angle (deg)
	C _{1s}	O _{1s}	N _{1s}	P _{2p}	Si _{2p}	Co _{2p}	Cr _{2p}	Mo _{3d}	
Co-Cr-Mo (untreated)	14.6 (1.3)*	52.9 (2.7)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	26.7 (1.5)	5.4 (0.4)	0.4 (0.0)	81.6 (4.8)
PMB30-adsorbed Co-Cr-Mo	70.6 (1.4)	24.1 (1.3)	2.3 (0.4)	3.0 (0.3)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	95.8** (3.5)
PMPC-grafted Co-Cr-Mo	61.7 (0.7)	28.0 (0.6)	5.0 (0.3)	5.3 (0.1)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	23.5** (8.4)

* The standard deviations are shown in parentheses.

** Significant difference ($p < 0.001$) as compared to the untreated Co-Cr-Mo.

ィブリノーゲン ($M_w = 3.4 \times 10^5$; シグマ-アルドリッチ社製) 溶液に、37 で 1 時間浸漬させた。BSA、 γ -グロブリンおよびフィブリノーゲン溶液は、

ーティング法 (PMPC 処理) により、それぞれ処理した。人工関節感染の多くは、患者自身に常在するブドウ球菌が起炎菌であるので、菌株には、バイ

オフィルムを形成する黄色ブドウ球菌の臨床分離株 *Staphylococcus aureus* UEOH-6 を使用した。

2). 細菌付着抑制効果の検討

トリプトソイブロス (TSB) 中にて前培養を 16 時間行った黄色ブドウ球菌を遠心分離し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) または非働化したウシ胎児血清 (FCS) に懸濁した。金属材料表面に菌を付着させるために、 8×10^8 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金属片上に接種して、37 °C で 1 時間インキュベートした。その後、試験金属片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスして、未付着の細菌を除去した。試験金属片表面に残存した菌について、2 種の材質 (純 Ti、Co-Cr-Mo 合金) の、2 種の表面処理 (PMB30 処理、PMPC 処理) で次の 3 つの項目について比較した。

蛍光顕微鏡観察

試験金属片表面の菌体を SYTO-9 により染色し蛍光顕微鏡で観察した。

走査型電子顕微鏡観察

試験金属片を 2.5% グルタルアルデヒド中に室温で 1 時間浸漬した。洗浄後、5% きざみで 50% から 100% に調製したエタノール中に順次浸漬することで脱水を行った。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。

付着生菌数測定

試験金属片を 10 mL の PBS 中で超音波処理を 10 分間おこない、試験片表面に付着した菌を回収した。これ

をリン酸緩衝生理食塩水で段階希釈して 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、付着生菌数を求めた。

3). バイオフィルム形成抑制効果の検討

バイオフィルムを効率よく形成させるため、グルコース濃度を 0.5% に調整した TSB で 6×10^5 /mL に希釈した対数増殖期の黄色ブドウ球菌を 0.5 mL ずつ、24 ウェルプレートに配置した純 Ti 試験片上に接種して、37 °C で 24 時間インキュベートした。その後、純 Ti 試験片表面を 1 mL の PBS で 3 回リンスし、2 種の表面処理 (PMB30 処理、PMPC 処理) で次の 2 つの項目について比較した。

蛍光顕微鏡観察

純 Ti 試験片を SYTO-9 により菌体を、Sypro Ruby でバイオフィルムの成分である菌体外マトリクスを、それぞれ染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

付着生菌数測定

純 Ti 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、付着生菌数を求めた。試験片に付着しなかった菌も回収し、付着菌と同様に生菌数を測定した。

4). 細菌遺伝子発現の定量的評価

前項に記載した方法で、純 Ti 試験

片上で黄色ブドウ球菌を培養し、バイオフィームと非付着菌をそれぞれ回収した。両者から全 RNA を抽出し、GeneChip *S. aureus* Genome Array (Affymetrix) にて網羅的な遺伝子発現解析をおこなった。

C. 研究結果

1. PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金および純 Ti 表面の解析

XPS 分析

表 1 に、XPS スペクトルより求めた PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の表面原子濃度を示す。PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面には、MPC 由来の窒素、リンが検出された。また、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の窒素、リンの原子濃度は、PMPC の理論値 (各々、5.3 atom%) に近い値にまで達していた。これに対し、MPC 含有量が 30 mol% である PMB30 を用いて処理した表面でのそれらは、2.3 ~ 3.0 atom% に留まった。また、PMB30 処理および PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様の結果であった (表省略)。

FT-IR 分析

図 2 に、PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の FT-IR/ATR スペクトルを示す。

未処理 Co-Cr-Mo 合金表面では、赤外吸収ピークの存在が認められなかったのに対し、PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面では、 1460cm^{-1} 付近にメチレンに帰属されるピーク、 1240 、 1080 および 970cm^{-1}

にリン酸基に帰属されるピークが、 1720cm^{-1} にケトン基に帰属されるピークが観察された。また、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面では、Si-O 基に帰属されるピークが観察された。また、PMB30 処理/PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様のピークが認められた (図省略)。

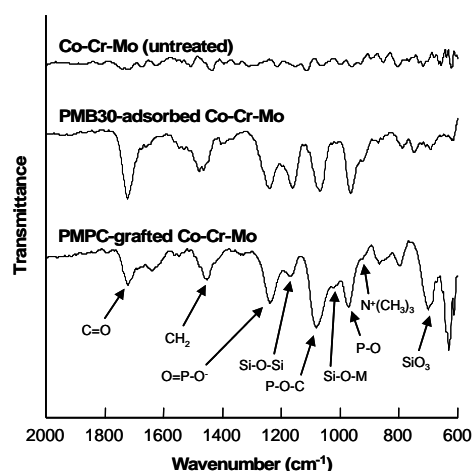


図 2. PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の FT-IR/ATR スペクトル

水による静的接触角の測定

表 1 に、PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の水による静的接触角を示す。

未処理 Co-Cr-Mo 合金/純 Ti 表面の静的接触角は、それぞれ 81.6° 、 77.2° だった。PMB30 処理 Co-Cr-Mo 合金/純 Ti 表面の静的接触角は 95.8° 、 95.6° であった。これに対し、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金/純 Ti 表面のそれらは、それぞれ 23.5° 、 20.1° と高い親水性を示した (PMB30 処理

/PMPC 処理純 Ti の表省略)。

蛍光物質ローダミン 6G を用いた染色による顕微鏡観察

図 3 に、PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の蛍光顕微鏡写真を示す。

未処理 Co-Cr-Mo 合金では、ほとんど蛍光発光が見られないのに対し、PMB30 処理 /PMPC 処理した Co-Cr-Mo 合金はいずれも、表面全域において発光が認められ、その状態は均一であった。また、PMB30 処理 /PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様の蛍光発光状態が認められた(図省略)。

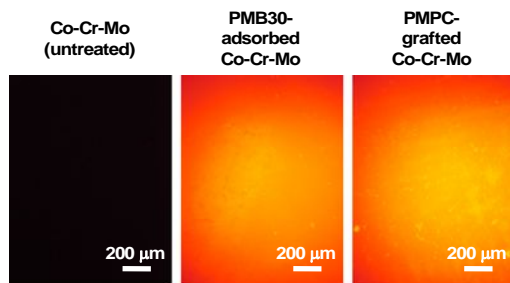


図 3. PMB30 処理 /PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の蛍光顕微鏡写真

TEM 観察

図 4 に、PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の断面 TEM 写真を示す。PMB30 処理 Co-Cr-Mo 表面には、約 50 nm の PMB30 処理層の形成が認められた。また、その層中には幾らかの気孔の形成も認められた。これに対し、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 表面には、約 200 nm の均一な処理層の形成が認められた。また、PMB30 処理/PMPC 処理純 Ti 表面においても、同様の処理層形成が認められた(図省略)。

2. PMPC 処理の至適条件の検討

XPS 分析

図 5 に、XPS スペクトルより求めた種々の条件で作製した PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の表面原子濃度を示す。いずれの MPC 水溶液濃度においても、重合時間が延長するに伴って、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面のケイ素濃度は減少する一方で、窒素、リンの濃度は増加した。0.50 mol/L の MPC 水溶液濃度 のとき、90 分以上の紫外線照射時間にて、窒素、リンの濃度が、MPC 原子濃度の理論

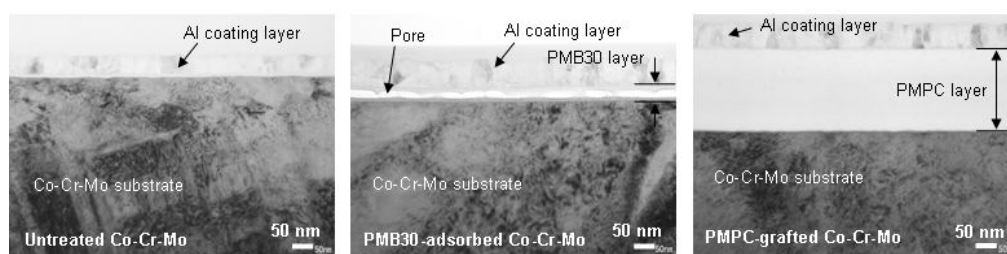


図 4. PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の断面 TEM 写真

値に到達した。1.00 mol/L の MPC 水溶液濃度するとき、45 分以上の紫外線照射時間にて、窒素、リンの濃度が、理論値に到達した。

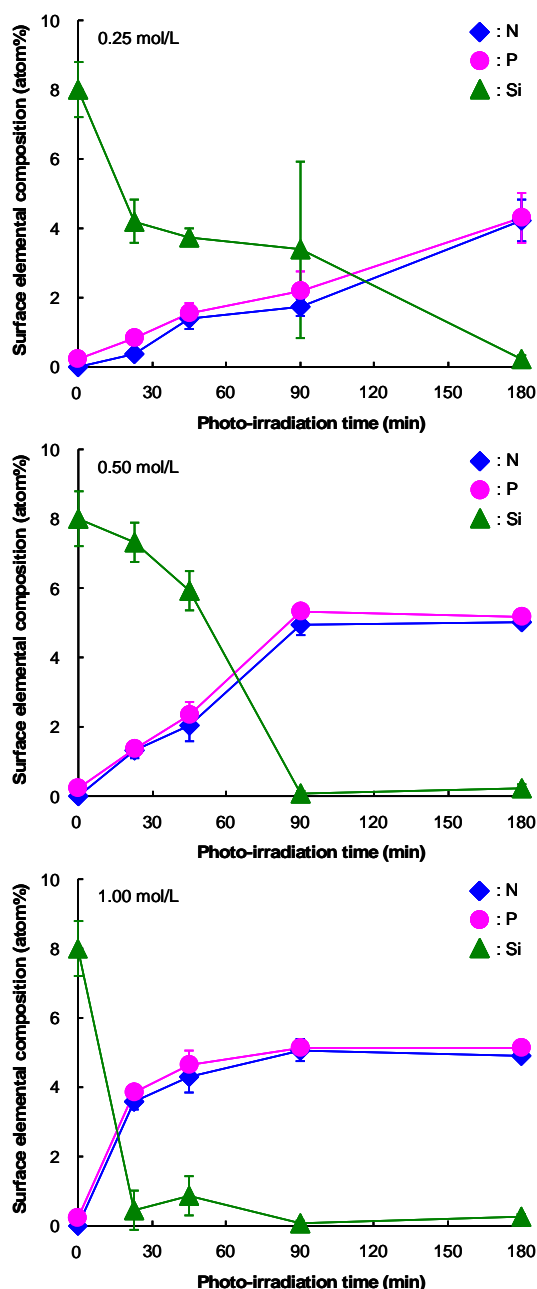


図 5. 種々の条件で作製した PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の表面原子濃度

水による静的接触角の測定

図 6 に、種々の条件で作製した PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の水による静的接触角を示す。いずれの MPC 水溶液濃度においても、重合時間が延長するに伴って、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の接触角は低下した。0.50 mol/L 以上の MPC 水溶液濃度するとき、90 分以上の紫外線照射時間で、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の接触角は約 20°で安定した。

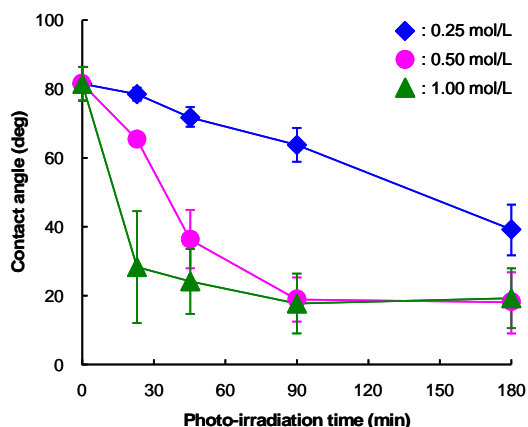


図 6. 種々の条件で作製した PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の水による静的接触角

TEM 観察

図 7 に、種々の条件で作製した PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金 (90 分の紫外線照射時間)の断面 TEM 写真を示す。

MPC 水溶液濃度を増やすことにより、Co-Cr-Mo 合金表面に形成する PMPC 層の厚さは増加した。1.00 mol/L の MPC 水溶液濃度するとき、その層厚は約 360 nm に達した。

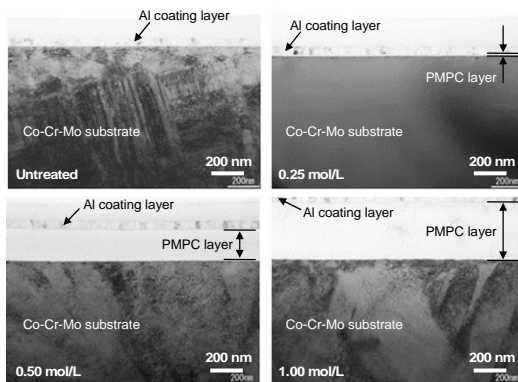


図 7. 種々の条件で作製した PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の断面 TEM 写真

3. タンパク質吸着試験

図 8～10 に、BCA 法により評価した PMB30 処理および PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面のアルブミン、 γ -グロブリンおよびフィブリノーゲン吸着量を示す。

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したアルブミン量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面のその 1/5～2/5 程度であった(図 8)。また、これらの群間における差は、統計学的に有意($p < 0.001$)であった。

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着した γ -グロブリン量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面の 1/3～1/2 程度であった(図 9)。また、これらの群間における差は、統計学的に有意($p < 0.001$)であった。

PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したフィブリノーゲン量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面の 1/16～1/8 程度であった(図 10)。また、群間における差は、統計学的に有意($p < 0.001$)であった。

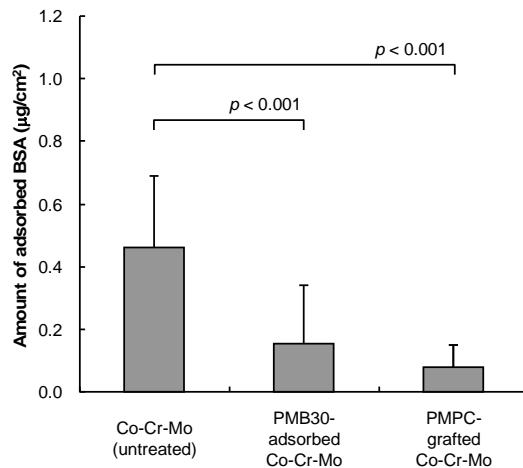


図 8. BCA 法により評価した PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金のアルブミン吸着量

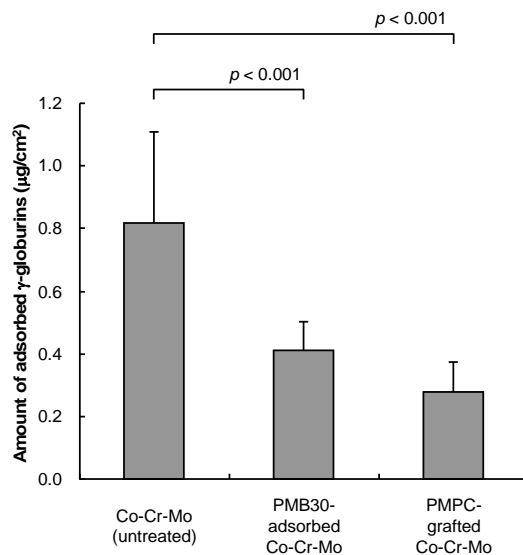


図 9. BCA 法により評価した PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金の γ -グロブリン吸着量

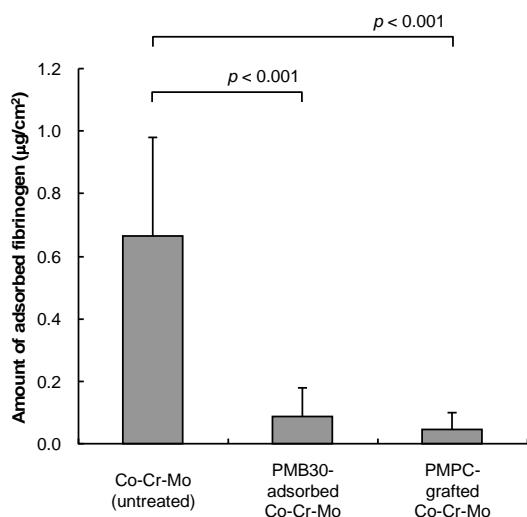


図 10. BCA 法により評価した PMB30 処理/PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金のフィブリノーゲン吸着量

4. 細菌付着抑制効果の検討

1). 純チタン表面における細菌付着抑制効果の検討

人工関節のステム部分の材料として使用される純 Ti について、表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果を、PBS 中と FCS 中でそれぞれ検討した。

a) PBS 中での試験

まず、黄色ブドウ球菌の増殖に必要な栄養源を含まない PBS をもちいて、貧栄養下での検討をおこなった。

蛍光顕微鏡観察

黄色ブドウ球菌の純 Ti 表面への付着状態を観察するため、純 Ti 表面に付着した黄色ブドウ球菌を蛍光色素で染色し、蛍光顕微鏡で観察した(図 11)。その結果、未処理の場合にとりどころに観察された細菌塊が、PMB30 処理表面ではわずかに点在する細菌が観察されるのみで、付着細菌が著しく減少していた。驚いたことに、

PMPC 処理表面では付着細菌がまったく観察されなかった。

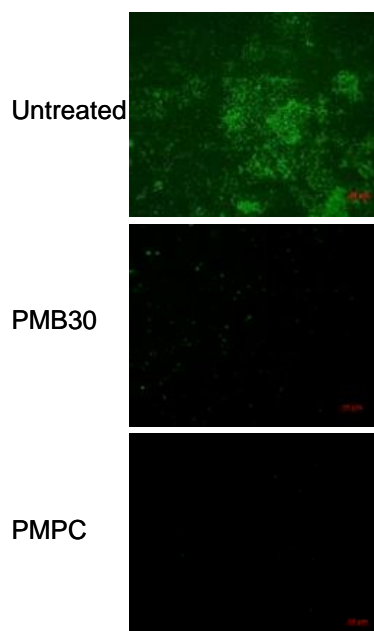


図 11. PBS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた純 Ti 表面の蛍光顕微鏡観察像 (200 倍)

走査型電子顕微鏡観察

黄色ブドウ球菌の純 Ti 表面への付着状態をさらに詳しく観察するため、純 Ti 表面に付着した黄色ブドウ球菌を走査型電子顕微鏡で観察した(図 12)。その結果、未処理の表面には多数の黄色ブドウ球菌が観察された。一方、MPC 処理を施した純 Ti 表面には、PMB30 処理、PMPC 処理どちら場合でも、ほとんど菌が観察されなかった。

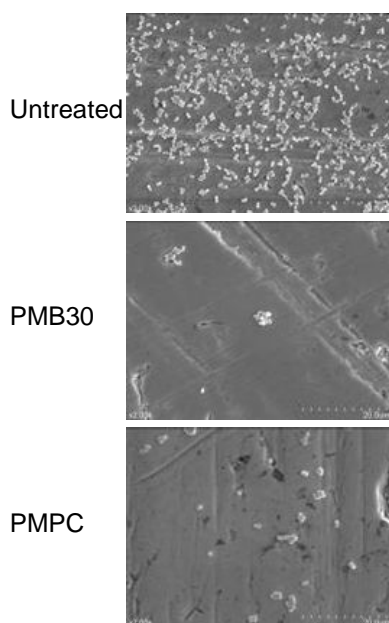


図 12. PBS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた純 Ti 表面の走査型電子顕微鏡観察像 (2000 倍)

付着生菌数

純 Ti 表面に付着した黄色ブドウ球菌の数を測定したところ、純 Ti 表面への PMB30 処理および PMPC 処理は、付着生菌数を約 99% 減少させることがわかった (図 13)。

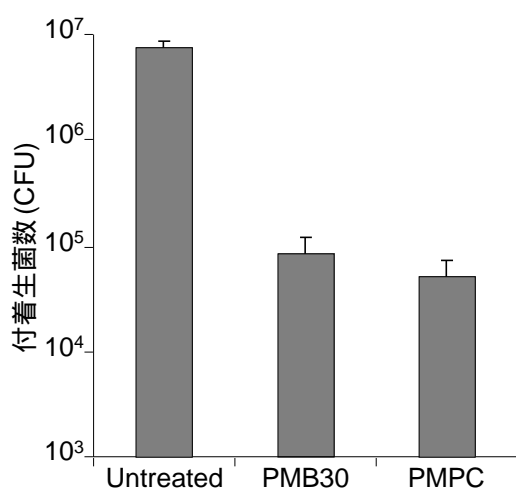


図 13. PBS 中における純 Ti 表面への黄色ブドウ球菌の付着生菌数

b) FCS 中での試験

次に、人工膝関節が装着された生体内の環境を再現するために、FCS をもちいた検討をおこなった。

蛍光顕微鏡観察

未処理の純 Ti 表面には点在する細菌が観察されたが、MPC で処理された表面では、PMB30 処理、PMPC 処理ともに、菌がほとんど観察されなかった (図 14)。

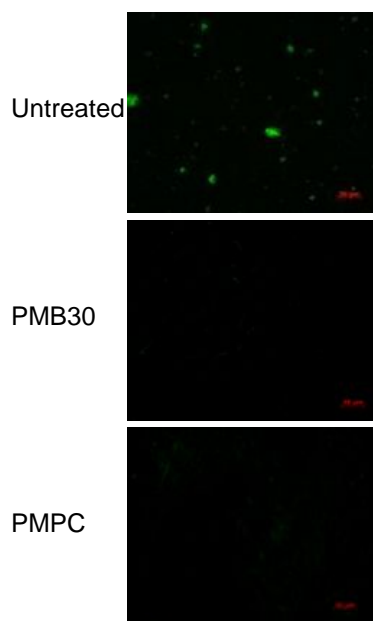


図 14. FCS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた純 Ti 表面の蛍光顕微鏡観察像 (200 倍)

走査型電子顕微鏡観察

未処理の純 Ti 表面には、凝集した細菌塊が観察された。一方、MPC 処理を施した純 Ti 表面には、PMB30 処理、PMPC 処理どちら場合でも、ほとんど菌が観察されなかった (図 15)。

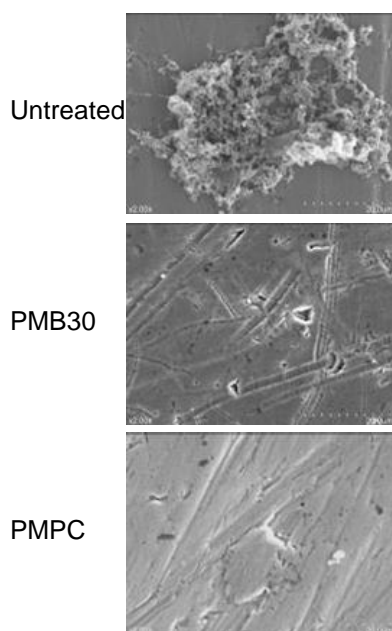


図 15. FCS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた純 Ti 表面の走査型電子顕微鏡観察像 (2000 倍)

付着生菌数

PBS 中の場合と同様に、純 Ti 表面に PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した (図 16)。

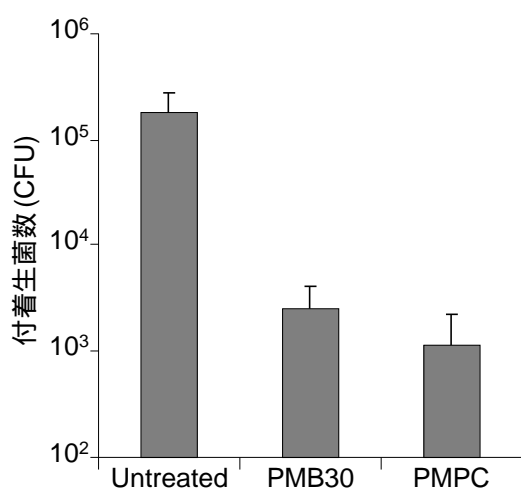


図 16. FCS 中における純 Ti 表面への黄色ブドウ球菌の付着生菌数

2) Co-Cr-Mo 合金表面への細菌付着抑制効果の検討

人工関節のステム部分の材料として純 Ti とともに使用される、Co-Cr-Mo 合金について、表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果を、PBS 中と FCS 中でそれぞれ検討した。

a) PBS 中での試験

蛍光顕微鏡観察

未処理表面では菌が全表面に均一に付着していたのに対し、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことによって、菌の付着が顕著に抑制されていた (図 17)。

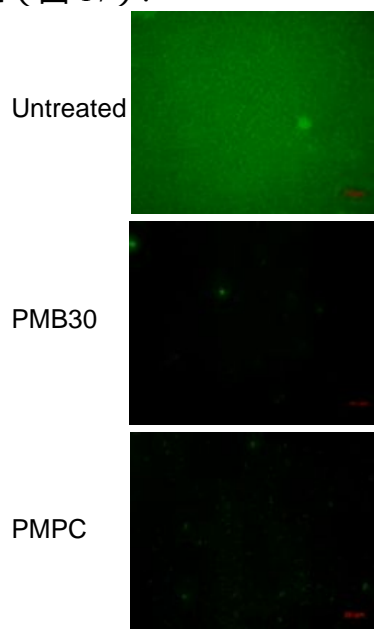


図 17. PBS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた Co-Cr-Mo 合金表面の蛍光顕微鏡観察像 (200 倍)

走査型電子顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、MPC 処理によって菌の付着が顕著に抑制された (図 18)。

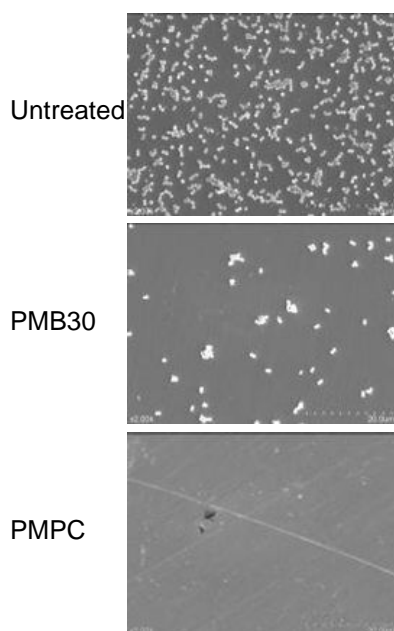


図 18. PBS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた Co-Cr-Mo 合金表面の走査型電子顕微鏡観察像（2000 倍）

付着生菌数

純 Ti の場合と同様に、PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した（図 19）。

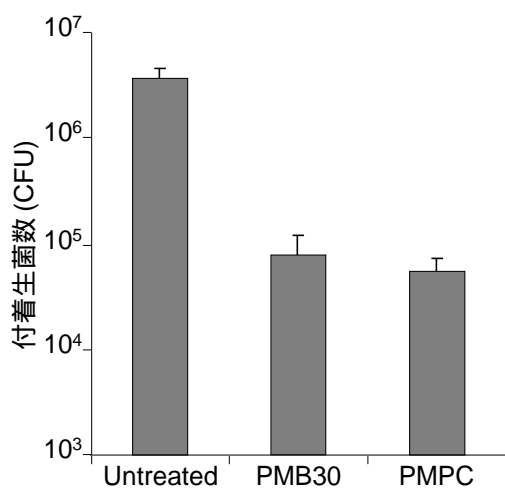


図 19. PBS 中における Co-Cr-Mo 合金表面への黄色ブドウ球菌の付着生菌数

b) FCS 中での試験

蛍光顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、未処理表面で観察された細菌が、MPC 処理表面ではほとんど観察されなかった（図 20）。

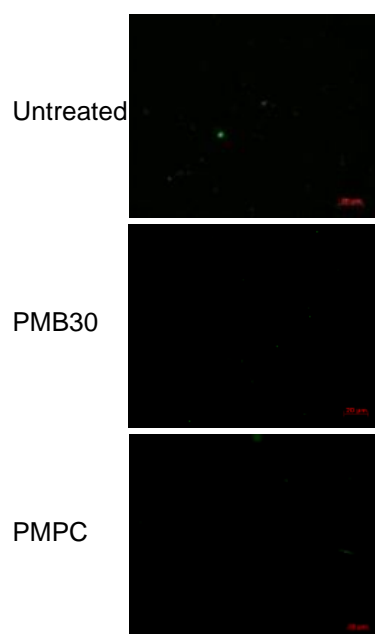


図 20. FCS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた Co-Cr-Mo 合金表面の蛍光顕微鏡観察像（200 倍）

走査型電子顕微鏡観察

純 Ti の場合と同様に、PMPC 処理によって菌の付着が顕著に抑制された（図 21）。

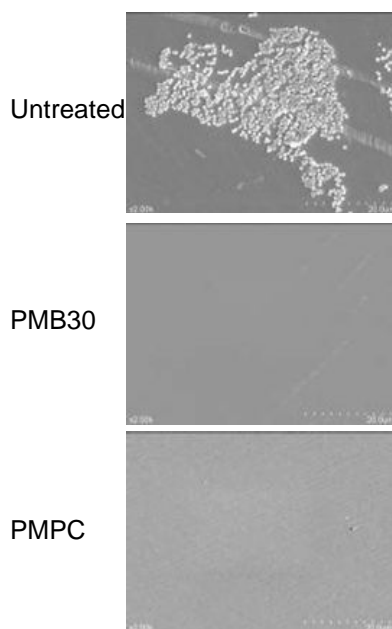


図 21. FCS 中で黄色ブドウ球菌と接触させた Co-Cr-Mo 合金表面の走査型電子顕微鏡観察像（2000 倍）

付着生菌数

純 Ti の場合と同様に、Co-Cr-Mo 合金表面に PMB30 処理および PMPC 処理を施すことにより、菌の付着が約 99%減少した（図 22）。

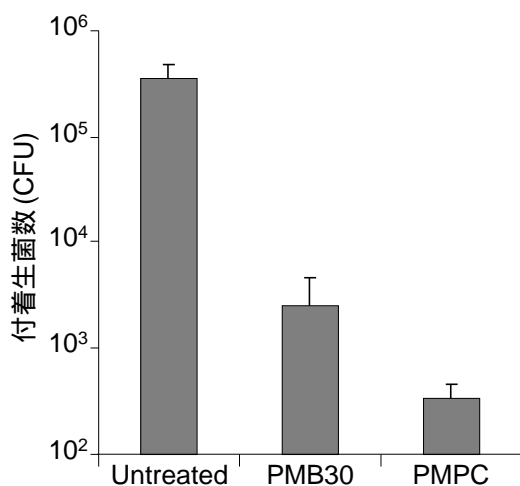


図 22. FCS 中における Co-Cr-Mo 合金表面への黄色ブドウ球菌の付着生菌数

2). バイオフィーム形成抑制効果の検討

MPC 処理による純 Ti 表面および Co-Cr-Mo 合金表面への菌の付着抑制効果はきわめて大きなものであるが、わずかに付着した菌が、バイオフィームを形成する可能性がある。そこで、MPC 処理のバイオフィーム形成抑制効果について検討した。MPC 処理による黄色ブドウ球菌の付着抑制効果は、金属材料で差がなかったため、純 Ti でのみ検討をおこなった。

蛍光顕微鏡観察

未処理の場合には純 Ti 試験片表面が多数の菌体とバイオフィームに覆われていたが、MPC で処理された表面では、PMB30 処理、PMPC 処理ともに、菌体とバイオフィームがほとんど観察されなかった（図 23）。

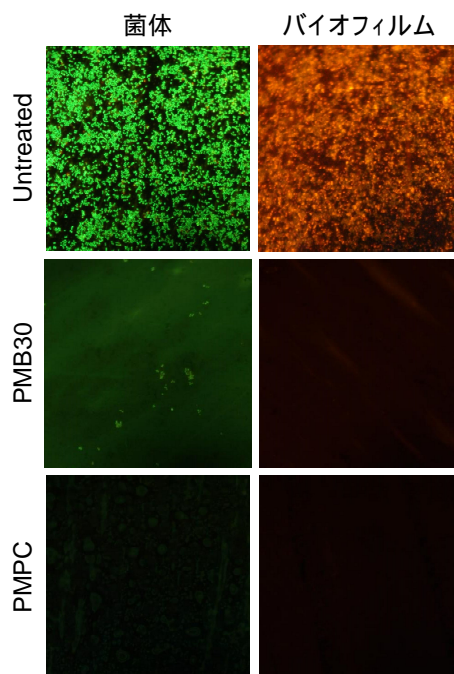


図 23. 純 Ti 表面におけるバイオフィーム形成（200 倍）

付着生菌数

純 Ti 表面に PM30 処理および PMPC 処理を施すことで、付着菌数が 99%減少した(図 24)。一方、浮遊菌数は、MPC 処理の有無で差がなかった。

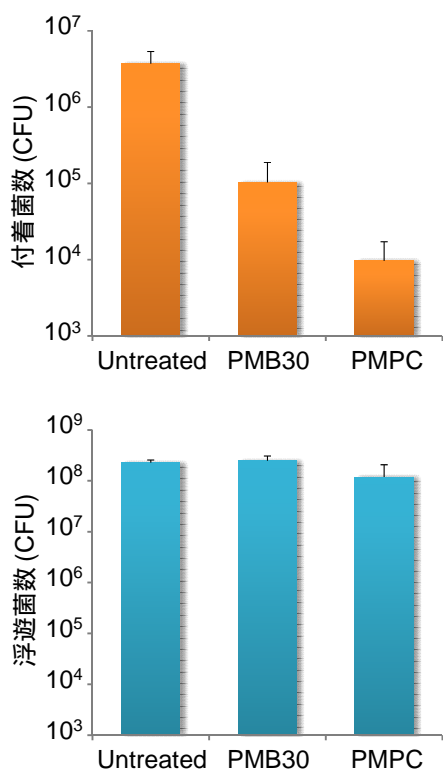


図 24. 純チタン表面のバイオフィルム中の生菌数(上)および未付着浮遊菌の生菌数(下)

3). 遺伝子発現の定量的評価

純 Ti 表面で形成されたバイオフィルム中の菌と、未付着の浮遊菌とで遺伝子発現を定量的に比較し、バイオフィルムで発現が上昇している遺伝子を探索した。その結果、純 Ti 表面のバイオフィルムでは、物質輸送、細胞壁、鉄イオン結合、代謝、などに関与する遺伝子の発現が、浮遊菌に比べて亢進していることがわかった(図 25)。

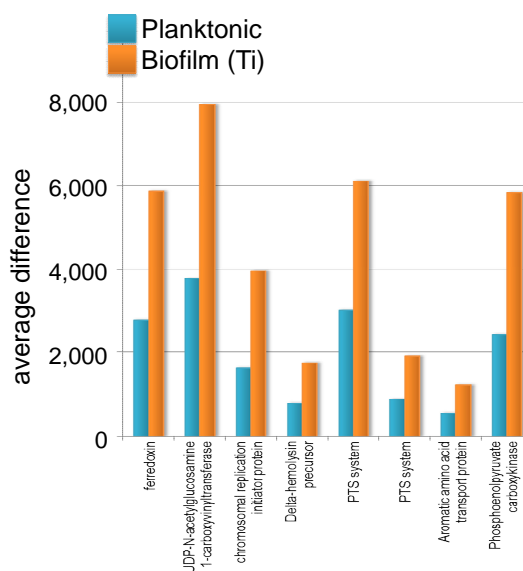


図 25. 未処理 Ti 表面のバイオフィルムで発現が誘導される遺伝子

D. 考察

本研究の目的は、金属コンポーネント表面に MPC ポリマーのナノ表面処理技術を応用し、タンパク質吸着抑制作用による、細菌接着・バイオフィルム形成の抑制効果について検討することである。

1. 金属表面の MPC ポリマー処理

ディップコーティング法、グラフトコーティング法を用いて検討した。いずれの方法でも、Co-Cr-Mo 合金表面に均一な MPC ポリマー層が形成することが確認された。

ディップコーティング法に用いた PMB30 は、30 mol%の MPC しか含まれておらず、水に不溶性ポリマーである。従って、PMB30 処理 Co-Cr-Mo 合金表面の静的接触角は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面のそれよりも高い値を示した。しかしながら、

既報において、動的な接触角は低い値を示しており、十分な湿潤環境にある生体内においては、親水性表面を形成すると考えられた。

グラフトコーティング法では、シラン処理と MPC の表面グラフト重合の二段階処理を行った。シラン処理により、重合性基を Co-Cr-Mo 合金表面に導入した表面では、その表面接触角が約 80° と比較的高い値を示したが、PMPC 処理することにより、その接触角は顕著に低下した。

MPC 水溶液濃度や紫外線照射時間（重合時間）が増すにつれ接触角の低下は早まり、また、水溶液濃度によって Co-Cr-Mo 合金表面の PMPC 層の厚みも制御できた。MPSi 中間層には、光重合開始剤 (D2959) が含有されているため、ラジカル重合は Co-Cr-Mo 合金表面から開始されると考えられた。その結果、比較的高密度の PMPC 層が形成されていると思われた。XPS 分析および TEM 観察の結果からも、比較的厚い PMPC 層で、Co-Cr-Mo 合金表面が完全に覆われていることも確認できた。以上の結果により、PMPC 処理における MPC 水溶液濃度と紫外線照射時間の至適条件は、 0.5 mol/L 、90 分であると判断した。

2. タンパク質吸着抑制効果

低濃度のタンパク質濃度測定に適した BCA 法により、Co-Cr-Mo 合金のアルブミン吸着量を評価したところ、PMB30 処理 / PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金表面に吸着したタン

パク質量は、未処理 Co-Cr-Mo 合金表面の $1/16 \sim 1/2$ 程度であった。また、これら群間の差は、いずれも統計学的に有意 ($p < 0.001$) であった。MPC ポリマー処理金属は、親水性の高い、タンパク質吸着を抑制する表面を有することが明らかとなった。

3. 細菌付着抑制効果

純 Ti と Co-Cr-Mo 合金どちらの場合でも、MPC 処理によって菌の付着が著しく抑制されることがわかった。また、未処理純 Ti 表面でバイオフィームがしっかりと形成される条件でも、MPC 処理によりバイオフィーム形成が劇的に抑制された。ただ、PMB30 処理表面では PMPC 処理表面の 10 倍程度の菌が付着していた。これは、長時間の培養による、コーティングの剥がれによるものであると考えられる。人工膝関節が生体内に長期間留置されることを考えると、抗感染性の観点からは、耐久性に優れた PMPC 処理が適していると考えられる。

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 処理による試験片表面の付着菌の減少は、菌の殺滅によるものではなく、表面への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。

さらに、純 Ti 表面のバイオフィーム形成に関連すると予想される遺伝子を同定することができた。MPC 処理により付着が阻害されると、これらバイオフィーム関連遺伝子の発現が誘導されないため、バイオフィーム形成が生じないことが示唆された。

E. 結論

抗感染性の検討の前提として、金属表面の MPC ポリマー処理について、ディップコーティング法およびグラフトコーティング法を用いて検討した。PMPC 処理では、溶液濃度・処理時間の至適条件を確立した。また、これらの表面処理表面について、タンパク質吸着、細菌付着が抑制されることを明らかにした。以上の成果により、MPC ポリマー処理金属は、親水性の高い、タンパク質吸着を抑制する表面を有しており、細菌付着の抑制が期待できる。

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, Saiga K, Hashimoto M, Ito H, Kawaguchi H, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials. *Biomaterials* 33: 4451-4459, 2012.
- 2) Katagiri N, Shobuike T, Chang B, Kukita A, Miyamoto H: The human apoptosis inhibitor NAIP induces pyroptosis in macrophages infected with *Legionella pneumophila*. *Microbes and Infection* 14(13): 1123-1132, 2012.
- 3) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. *J Infection and Chemotherapy* 18 (3): 386-389, 2012 .
- 4) Matsubara R, Kukita T, Ichigi Y, Takigawa I, Qu P-F, Funakubo N, Miyamoto H, Nonaka K, Kukita A: Characterization and identification of subpopulations of mononuclear preosteoclasts induced by TNF-alpha in combination with TGF-beta in rats. *PLoS ONE* 7(10): e47930, 2012 .
- 5) Furuhashi K, Edagawa A, Miyamoto H, Morimoto Y, Fukuyama M: Identification of *Legionella rubrilucens* isolated from a hot spring for foot-soaking in Niigata, Japan. *Biocontrol Science* 17(2): 101-105, 2012.
- 6) Kukita A, Ichigi Y, Takigawa I, Watanabe T, Kukita T, Miyamoto H: Infection of RANKL-primed macrophages, RAW-D cells with *Porphyromonas gingivalis* promotes osteoclastogenesis in TNF-independent manner. *PLoS ONE* 7(6): e38500, 2012.
- 7) Sato R, Miyamoto H, Aoki Y, Hayashi S, Mizuta T, Tsuruoka N, Iwakiri R, Fujimoto K: Characteristics of Bacterial Species in Positive Blood Cultures among Hospitalized Patients in Three Wards in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology, *Hepatology and Respiriology*: Retrospective Chart Review during January 1999 to December 2008. *Internal Medicine* 51: 1159-1166, 2012 .
- 8) Sano N, Yamashita Y, Fukuda K, Taniguchi H, Goto M, Miyamoto H: Comprehensive analysis of bacterial flora in postoperative maxillary cyst fluid by 16S rRNA gene and culture methods. *ISRN Dentistry* 1-11, 2012.
- 9) Nagata M, Ueda O, Shobuike T, Muratani T, Aoki Y, Miyamoto H: Emergence of optochin resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Open Journal of Medical Microbiology* 2: 8-15, 2012.

- 10) Park C, Kim B, Kim H, Yun Y, Ko K, Miyamoto H, Kim B: Yoon-Hoh Kook Analysis of Population Structure among Korean and Japanese *Legionella pneumophila* Isolates Using hsp60 Sequences. ***Microbiol Immunol*** 56: 572-578, 2012.
- 11) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Ito H, Kim J, Koyama Y, Kawaguchi H, Nakamura K: The poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement -One-year results of a prospective cohort study. ***J Artif Organs*** 16: 170-175, 2013.
- 12) 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.
- 13) Furuhashi K, Edagawa A, Miyamoto H, Kawakami Y, Fukuyama M: Porphyrobacter colymbi sp. nov. isolated from swimming pool water in Tokyo, Japan. ***J Gen Appl Microbiol*** 59: 245-250, 2013
- 14) 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.
- 15) 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 Mechn Behav Biomed Mater*** 34: 100-106, 2014.
- 16) Masaki T, Ohkusu K, Ezaki T, Miyamoto H: *Nocardia elegans* infection involving purulent arthritis in humans. ***J Infect Chemother*** (in press)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 茂呂徹, 京本政之, 高取吉雄:人工股関節ポリエチレンライナーのMPC処理. ***Bone Joint Nerve*** 10(3): 417-424, 2013.
- 20) 枝川亜希子, 木村明生, 三輪由佳, 田中英次, 足立伸一, 宮本比呂志: レジオネラ検査ろ過濃縮法におけるメンブランフィルター材質の回収率比較. ***防菌防黴学会雑誌*** 41(2): 63-66, 2013
- 21) 宇木望, 於保恵, 永沢善三, 東谷孝徳, 太田昭一郎, 末岡榮三朗, 宮本比呂志: 質量分析装置MALDIバイオタイパーによる血液培養陽性ボトルからの直接迅速同定法に関する検証. ***臨床病理*** 61(3): 224-230, 2013.

2.学会発表

国内学会

- 1) 茂呂徹: MPC ポリマーによるナノ表面処理を応用した新しい人工関節摺動面の開発. 第31回バイオトライボロジシンポジウム. 東京, 5.14, 2011.
- 2) 茂呂徹: ナノテクノロジーを応用した新しい人工関節摺動面の開発. 第16回ひむか運動器セミナー. 宮崎, 7.4, 2011.
- 3) 茂呂徹: MPC ポリマーによるナノ表面処理の基礎. 宮崎大学大学院医学獣医学総合研究科先端的医学獣医学特論(大学院特別セミナー). 宮崎, 7.4, 2011.
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーの表面処理による人工関節金属表面の細菌付着抑制効果. 第34回日本骨・感染症学会. 淡路島, 7.8-9, 2011.
- 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 伊藤英也: シンポジウム「人工股関節摺動面の特性と問題点」 MPC ポリマーをグラフトした人工股関節摺動面の特性. 第38回日本股関節学会学術集会. 鹿児島, 10.7-8, 2011.
- 6) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 中村耕三, 川口浩: 人工関節金属インプラント表面の MPC 処理による細菌付着抑制効果の検討. 第36回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 7) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: MPC 処理による摩耗低減効果に対するポリエチレン厚さの影響 —繰り返し衝撃 - 摺動試験での検討—. 第36回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10.20-21, 2011.
- 8) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 石原一彦: 繰り返し衝撃-摩耗環境におけるポリエチレン厚さが背面摩耗に及ぼす影響. 第38回日本臨床バイオメカニクス学会. 神戸, 11.18-19, 2011.
- 9) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 雑賀健一, 川口浩: MPC ポリマーナノグラフトを基盤にした新しい人工膝関節の開発. 第33回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 10) 京本政之, 茂呂徹, 雑賀健一, 立石崇晴, 高取吉雄, 石原一彦: 対向する摺動面を保護する生体軟骨模倣 CFR-PEEK 表面の創製. 第33回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 11.21-22, 2011.
- 11) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 伊藤英也, 角田俊治, 田中健之, 大嶋浩文, 川口浩, 石原一彦, 高取吉雄: ポリエチレン厚さが MPC 処理ポリエチレンの耐久性に及ぼす影響 —多方向摺動試験による検討—. 第42回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012.
- 12) 茂呂徹: 生体親和性材料 MPC ポリマーの表面処理による新しい人工股関節 —長寿命化を目指して—. 第42回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012. 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀系抗菌生体材料の開発(第6報). 第35回日本骨・関節感染症学会. 鹿児島, 2012.4.27-28.

- 13) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀系抗菌生体材料の開発 - 牛血清流動環境下における銀 HA 溶射被膜のバイオフィルム形成阻害作用の持続性の評価 -. 第 35 回日本骨・関節感染症学会. 鹿児島, 2012.4.27-28.
- 14) 雑賀健一, 茂呂徹, 京本政之, 伊藤英也, 中川匠, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高取吉雄: 人工膝関節環境における MPC 処理架橋ポリエチレンの耐摩耗特性の検討. 第 4 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 沖縄, 2012. 7. 19-21.
- 15) 茂呂徹: ナノテクノロジーを用いた新しい人工関節の開発 -基礎研究から応用まで-. 第 22 回弘前大学整形外科夏の研修会. 弘前, 2012. 8. 4.
- 16) 枝川亜希子, 木村明生, 田中榮次, 足立伸一, 宮本比呂志: レジオネラ属菌を検出するためのアメーバ共培養法に関する検討. 日本防菌防黴学会. 東京, 2012. 9. 11-12.
- 17) 高取吉雄, 茂呂徹, 京本政之, 石原一彦, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「人工関節成績改善に繋がる近未来の医療用素材」 ポリエチレン摺動面の MPC ポリマー処理. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012.10. 26.
- 18) 野田岩男, 安藤嘉基, 宮本比呂志, 江頭秀一, 塚本正紹, 秋山隆行, 米倉豊, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明: 次世代型抗菌性 HA コーティング (第 5 報). 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 19) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 流動環境における銀含有ハイドロキシアパタイト溶射被膜のバイオフィルム形成阻害効果の検討. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 2012. 10. 26-27.
- 20) 茂呂徹, 高取吉雄, 京本政之, 岩崎泰彦, 宮路史明, 田中栄, 伊藤英也, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦: シンポジウム「メタルベースハイブリッドバイオマテリアル」 生体機能分子固定化による摩擦低減. 第 34 回日本バイオマテリアル学会シンポジウム. 仙台, 2012. 11. 27.
- 21) 於保恵, 永沢善三, 東谷孝徳, 太田昭一郎, 末岡榮三朗, 宮本比呂志: 質量分析装置 MALDI バイオタイパーでの同定精度に関する性能評価. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 2012. 11. 29- 12.2.
- 22) 茂呂徹, 高取吉雄: シンポジウム「セメントレス THA の摺動面とインプラントデザイン」 MPC ポリマー処理を施した人工股関節摺動面の特性. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 上田修, 永沢善三, 宮本比呂志: 質量分析装置 MALDI バイオタイプ

- ーを用いた MRSA の多変量解析による疫学解析. 第 25 回臨床微生物迅速診断研究会. 東京, 7.6, 2013
- 26) 塚本正紹, 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男, 江頭秀一, 秋山隆行, 米倉豊, 園畑素樹, 馬渡正明: 銀含有ハイドロキシアパタイトコーティングインプラントの *in vivo* における生体安全性評価. 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会. 千葉, 10. 17-18, 2013.
- 27) 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.
- 28) 茂呂徹, 高取吉雄, 鴨川盛秀, 織田弘美, 森本修平, 梅山剛成, 田中栄, 苅田達郎, 伊藤英也, 田中健之, 川口浩, 中村耕三: MPC 処理ポリエチレンライナーを用いた人工股関節の臨床成績. 第 44 回日本人工関節学会. 沖縄, 2.21-22, 2014.
- 国際学会
- 1) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: High oxidation- and wear-resistance of PMPC-grafted polyethylene arisen by extra plasma irradiation. 2011 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials (SFB). Orlando, USA, 4.13-16, 2011.
- 2) Ishihara K, Kyomoto M, Moro T, Inoue Y: Surface modification with phospholipid polymers for long-term implantable medical devices. THERMEC'2011. Quebec, Canada, 8.1-5, 2011.
- 3) Inoue K, Inoue Y, Ishihara K: Importance of dynamics of water molecules on protein adsorption at polymer brush surfaces. The 3rd Asian Biomaterials Congress. Busan, Korea, 9.15-17, 2011.
- 4) Ishihara K: Highly biocompatible surface for implantable artificial organ. The 3rd Asian Biomaterials Congress. Busan, Korea, 9.15-17, 2011.
- 5) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: High Oxidation- and Wear-resistances of Polyethylene Arisen by Vitamin E-blending and Poly(MPC) Grafting. 5th UHMWPE meeting. Philadelphia, USA, 9.22-23, 2011.
- 6) Ishihara K, Kyomoto M, Moro T, Takatori Y: Biomimetic surface modification on artificial hip joint for elongation of implantation life. European Society for Artificial Organs (ESAO). Porto, Portugal, 10.9-12, 2011.
- 7) Saiga KI, Moro T, Kyomoto M, Ito H, Kadota T, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K, Takatori Y: Effect of MPC-grafting and PE thickness on wear and fracture in multi-mode pin-on-disk wear test. 6th International Biotribology Forum Biotribology Fukuoka 2001. Fukuoka, Japan, 11.5, 2011.
- 8) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Takatori Y, Ishihara K: Cartilage-inspired surface and antioxidative substrate give high durability to orthopaedic polyethylene bearings. 9th World Biomaterials Congress. Chengdu, China, 2012. 6. 1-5.
- 9) Noda I, Miyamoto H, Eto S, Tsukamoto M, Akiyama T, Yonekura Y, Kawano S, Sonohata M, Mawatari M: Next Generation Antibacterial HA coating. 31st European Bone and Joint Infection Society. Montreux, Switzerland, 2012. 9. 20-22.
- 10) Tsukamoto M, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Eto S, Akiyama T, Yonekura Y, Sonohata M, Mawatari

- M: The hydroxyapatite coating containing silver continuously inhibits the biofilm formation in a flow condition of fetal bovine serum. 25th Annual congress of International Society for Technology in Arthroplasty. Sydney, Australia, 2012. 10. 3-6.
- 11) Oho M, Nagasawa Z, Kusaba K, Higashitani T, Ohta S, Sueoka E, Miyamoto H: Application of MALDI-TOF MS-based strain typing for characterization of epidemiological relationships among bacterial strains. 12th Meeting of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. Kyoto, Japan, 2012. 11. 29-12. 1.
 - 12) Moro T, Takatori Y; Kyomoto M, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted polyethylene acetabular liners. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 13) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Tanaka S, Oshima H, Tanaka T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H, Takatori Y: Effect of larger femoral head on the wear resistance of the biocompatible polymer-grafted cross-linked polyethylene liner. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 14) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Antioxidation and high wear resistance of life-long liners by vitamin E blending and poly(MPC) grafting. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 15) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Yamane S, Takatori Y, Ishihara K: Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on orthopedic polymeric bearing materials. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Antonio, USA, January 26-29, 2013.
 - 16) Moro T, Takatori Y, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Kamogawa M, Kyomoto M, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical results of PMPC-grafted cross-linked polyethylene liner in primary total hip arthroplasty. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting. Chicago, USA, March 19-23, 2013.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishihara K, Goto Y, Matsuno R, Inoue Y, Konno T	Novel polymer biomaterials and interfaces inspired from cell membrane functions.	<i>Biochim Biophys Acta-General</i>	1810(3)	268-75	2011
Inoue Y, Nakanishi T, Ishihara K	Adsorption force of proteins against hydrophilic polymer brush surfaces.	<i>React Funct Polym</i>	71(3)	350-5	2011
Matsuno R, Ishihara K	Integrated functional nanocolloids covered with artificial cell membranes for biomedical applications.	<i>Nano Today</i>	6(1)	61-74	2011
Ye Y, Fukazawa K, Huang N, Ishihara K	Effects of 3,4-dihydrophenyl groups in water-soluble phospholipid polymer on stable surface modification of titanium alloy.	<i>Colloid and Surfaces B: Biointerface</i>	88(1)	215-20	2011
Sakai N, Hagihara Y, Furusawa T, Hosoda N, Sawae Y, Murakami T	Analysis of biphasic lubrication of articular cartilage loaded by cylindrical indenter.	<i>Tribology International</i>	46	225-36	2012
Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Hashimoto M, Ito H, Kawaguchi H, Takatori Y, Ishihara K	Biomimetic hydration lubrication with various polyelectrolyte layers on cross-linked polyethylene orthopedic bearing materials.	<i>Biomaterials</i>	33	4451-9	2012
Yao Y, Fukazawa K, Ma W, Ishihara K, Huang N	Platelet adhesion-resistance of titanium substrate with mussel-inspired adhesive polymer bearing phosphorylcholine group.	<i>Appl Surf Sci</i>	258(14)	5418-23	2012
Byambaa B, Konno T, Ishihara K	Cell adhesion control on photoreactive phospholipid polymer surfaces.	<i>Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</i>	99(1)	1-6	2012
Fukazawa K, Ishihara K	Simple surface treatment using amphiphilic phospholipid polymers to obtain wetting and lubricity on polydimethylsiloxane-based substrates.	<i>Colloid and Surfaces B: Biointerface</i>	97(1)	70-5	2012

Ma C, Nagai A, Yamazaki Y, Toyama T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Wang W, Yamashita K	Electrically polarized micro-arc oxidized TiO ₂ coatings with enhanced surface hydrophilicity.	<i>Act Biomater</i>	8	860-5	2012
Kobayashi M, Terayama Y, Yamaguchi H, Terada M, Murakami D, Ishihara K, Takahara A	Wettability and antifouling behavior on the super hydrophilic polymer brush immobilized surfaces.	<i>Langmuir</i>	28(18)	7212-22	2012
Seo J, Kakinoki S, Inoue Y, Yamaoka T, Ishihara K, Yui N	Designing dynamic surfaces for regulation of biological responses.	<i>Soft Matter</i>	8	5477-85	2012
Omata S, Sonokawa S, Sawae Y, Murakami T	Effects of both vitamin C and mechanical stimulation on improving the mechanical characteristics of regenerated cartilage.	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i>	424(4)	724-9	2012
Murakami T	Importance of adaptive multimode lubrication mechanism in natural and artificial joints.	<i>J Engineering Tribology</i>	226(10)	827-37	2012
Fukazawa K, Li Q, Seeger S, Ishihara K	Direct observation of selective protein capturing on molecular imprinting substrates.	<i>Biosens Bioelectron</i>	40	96-101	2013
Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Murakami T	Influence of phospholipid and protein constituents on tribological properties of artificial hydrogel cartilage material.	<i>J Biomechanical Science and Engineering</i>	8	257-267	2013
Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S, Nakagawa T	An additional reference axis improves femoral rotation alignment in image-free computer navigation assisted total knee arthroplasty.	<i>J Arthroplasty</i>	28(5)	766-771	2013
Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T	Influence of navigation system updates on total knee arthroplasty.	<i>BMC Sports Sci Med Rehabil</i>	5(1)	10	2013

Hanawa T	Research and development of metals for medical devices based on clinical needs.	<i>Sci Technol Adv Mater</i>	13	064102	2013
Murakami T Yarimitsu S, Nakashima K, Sawae Y, Sakai N	Influence of synovia constituents on tribological behaviors of articular cartilage.	<i>Friction</i>	1	150-162	2014
Murakami T Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Suzuki A	Superior lubricity in articular cartilage and artificial hydrogel cartilage.	<i>Proc IMechE Part J: J Engineering Tribology</i>			in press
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.	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in press

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kyomoto M, Moro T, Ishihara K	Polymers for artificial joints.	Dumitriu S	Polymeric Biomaterials. Structure and Function.	CRS press	NY, USA	2013	851-883

