

令和元年6月14日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03170

研究課題名(和文) 生体規範超潤滑ハイドロゲル人工軟骨のロバスト性の向上と最適化

研究課題名(英文) Robustness enhancement and optimization for bionic artificial hydrogel cartilage with superlubricity

研究代表者

村上 輝夫 (MURAKAMI, TERUO)

帝京大学・福岡医療技術学部・教授

研究者番号：90091347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体関節の巧みな潤滑機構に着目し、関節軟骨における固液二相潤滑機構や関節液成分の吸着特性を明らかにし、多種の潤滑モードの協調作用に基づく生体関節の超潤滑機構を明確化した。そのような生体関節超潤滑機構を規範にして、高機能ポリビニルアルコール(PVA)ハイドロゲル人工軟骨を開発し多様な作動条件下でのロバスト性の向上に取り組んだ。高含水ハイドロゲルにおいて間隙流体圧や摩擦挙動を評価し、繊維強化の効果を固液二相有限要素解析と実験により検証し、積層ハイブリッドゲルにおける滅菌処理と架橋強化のためのガンマ線照射の最適条件を明示するとともに、高面圧下での耐摩耗性を有する単層複合化ハイブリッドゲルを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の進展に伴い関節の機能低下をきたす患者が増加しており、たとえば国内の変形性関節症患者数は2000万人程度と見積もられており適切な対策が必要とされている。重度の症例に対しては、人工関節置換術が適用(年間約20万例)され、運動能力の回復や除痛の効果が得られているが、摩耗粉に起因する骨溶解によるゆるみの発生や脱臼などにより再置換が必要となる症例も生じている。本研究では、ゼロ摩耗を実現するために生体関節の多モード適応潤滑機構を再現できるハイドロゲル人工軟骨の実用化に取り組んでおり臨床応用を実現するためにロバスト性の向上を進めた。また、その潤滑原理はその他の摩擦面にも応用可能と期待される。

研究成果の概要(英文)：The detailed mechanism of adaptive multimode lubrication in natural synovial joints has been elucidated and subsequently those results have been applied to develop innovative poly(vinyl alcohol) (PVA) hydrogel cartilage. It was shown that the reinforcement by PVA fiber for PVA hydrogel promoted the interstitial fluid pressurization and reduced friction. For PVA hybrid hydrogel of optimized laminated structure, the optimum gamma-ray irradiation as sterilization and cross-linking treatment to the PVA hybrid hydrogel was effective to reduce wear. The PVA hybrid hydrogel with optimized composite structure as a single layer was developed which showed low friction and minimum wear even at high contact pressure.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工軟骨 ハイドロゲル バイオトライボロジー バイオメカニクス 生体規範超潤滑

### 1. 研究開始当初の背景

人工関節置換術の適用が急増し、国内では年間約 20 万例（人工骨頭を含む）が実施され、運動機能の回復や疼痛の除去という恩恵が得られていたが、一部ではゆるみの発生などにより再置換手術が必要な症例があった。そのゆるみの主因として、超高分子量ポリエチレン等の異物摩耗粉に対するマクロファージの過剰反応に起因する骨吸収（骨溶解）が指摘されており、摩耗の低減が要望されていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、このような摩耗の発生を根本的に解決するために、優れた潤滑機能を有する生体関節を規範として、超高分子量ポリエチレンに替えて、長期耐久性を有する高機能（ゼロ摩耗）ハイドロゲル人工軟骨の開発に取り組み、人工関節摩擦面や軟骨局所欠損部インプラントとして使用される場合の多様な作動条件下でも超潤滑性を維持できることを目指す。

### 3. 研究の方法

極低摩擦・極低摩耗特性を有する生体関節の多モード適応潤滑機構の解明を進め、その成果を人工軟骨の構造・機能改善に反映させる。特に、生体関節軟骨の構造・物性や関節液成分による吸着膜形成機構、固液二相潤滑挙動とトライボ特性の関連を明確化する。関節軟骨の超潤滑機構を規範にして、人工軟骨候補材料として高含水性のポリビニルアルコール(PVA)ハイドロゲルを対象として、繰返し凍結解凍(FT)法とキャストドライ(CD)法を組合せたハイブリッドゲルや繊維強化ゲルの開発に取り組み、ナノ・マイクロ・マクロレベルの構造・物性制御を行い、多様な作動条件下における高機能人工軟骨のロバスト性を向上させ、人工関節・軟骨局所欠損部インプラントとしての臨床実用化技術を構築する。

### 4. 研究成果

人工関節・人工軟骨インプラントにおける摩耗・摩擦の低減を両立させるために、生体関節の構造・物性や超潤滑機構の理解を深め、その研究成果を反映させた高機能ハイドロゲル人工軟骨の臨床実用化技術の構築を目指して研究に取り組み、多様な作動条件下においてPVAハイドロゲルの卓越した高機能化を達成した。

#### (1) 生体関節多モード適応潤滑機構の解明

関節軟骨の構造・物性を考慮した固液二相有限要素(FE)解析や実験を行い、負荷条件や繊維強化の間隙流体圧や摩擦特性への影響を含めて固液二相潤滑の役割を明確化した。また、関節液主要成分の役割について広範な面圧条件下でのアルブミンと グロブリンの吸着挙動の差異を明確化し、ヒアルロン酸やリン脂質の潤滑効果を明示した。各研究成果を集約し、弾性流体潤滑・固液二相潤滑と水和潤滑、境界潤滑、ゲル膜潤滑との協調作用について多モード適応潤滑の視点より総括した。

#### (2) 生体規範超潤滑ハイドロゲル人工軟骨の実用化

PVAハイドロゲルにおいて、MEMS圧力センサーによる流体圧測定に基づき、固液二相潤滑とソフトEHL(Elastohydrodynamic lubrication)の役割を明確化した。生体関節におけるコラーゲン繊維の役割を模擬したPVA繊維強化PVAハイドロゲルにおいて、固液二相FE解析および摩擦実験により繊維強化が間隙圧を高め低摩擦化に寄与することを明示できた。CD on FT構造の積層型ハイブリッドゲル(Hyb-LM)における潤滑機構を固液二相潤滑と表面潤滑性の視点から明確化するとともに、体温レベルの37 条件下における摩擦上昇・摩耗進行現象に対しては、滅菌に対応可能な適宜なガンマ線照射がトライボ特性の改善に有効となることを示した。接触面圧が高い条件(図1では0.45~0.5 MPa)下では、凍結解凍・キャストドライ両ゲルの架橋構造を単層ゲル内で複合化した単層複合化(コンポジット型)ハイブリッドゲル(Hyb-CP)の最適乾燥処理によりシャーレ底面側ゲル表面において低摩擦・低摩耗化を実現できた(図1:ゲル楕円体/ガラス平板間の常時負荷往復動試験)。さらに高面圧となるセラミック球面/ゲル平板間の往復動摩擦試験においては、単層複合型は積層型に比べ摩擦は高めになったが、より良好な耐摩耗性を示した。また、ゲル摩擦の速度特性を比較し、単層複合および積層ハイブリッドゲルでは低速域を含めて顕著な速度依存性を示さないことを確認した。多様な生体環境におけるPVAゲル人工軟骨のロバスト性の視点から、負荷条件(面圧、常時負荷と遷移負荷、予荷重、除荷)、速度条件、温度条件の影響を評価し、症例に応じて人工関節摩擦面や軟骨欠損部インプラントへ応用する場合を考慮し作動条件の過酷度に対応した人工軟骨の適用法の体系化を検討した。

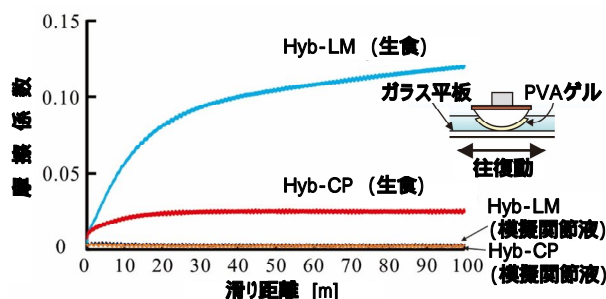


図1 積層・単層のPVAハイブリッドゲルの摩擦特性  
模擬関節液：血清希釈液に0.5mass%ヒアルロン酸添加  
(鎗光・村上・鈴木、トライボロジー会議 2017 秋 高松)

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 16 件)

Nobuo Sakai, Seido Yarimitsu, Yoshinori Sawae, Mochimitsu Komori, Teruo Murakami, Biomimetic artificial cartilage: fibre-reinforcement of PVA hydrogel to promote biphasic lubrication mechanism, *Biosurface and Biotribology*, 査読有, Vol.5, 2019, pp.13-19, DOI: 10.1049/bsbt.2018.0031

Keiichiro Kamemaru, Shintaro Usui, Yumiko Hirashima, Atsushi Suzuki, Irreversible Swelling Behavior and Reversible Hysteresis in Chemically Crosslinked Poly(vinyl alcohol) Gels, *Gels*, 査読有, Vol. 4(2), 45, 2018, pp.1-9, DOI: 10.3390/gels4020045

Murakami K, Hamai S, Okazaki K, Gondo H, Wang Y, Ikebe S, Higaki H, Shimoto T, Mizu-Uchi H, Akasaki Y, Nakashima, Knee kinematics in bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty during squatting and stairclimbing activities, *Journal of Orthopaedics*, 査読有, 15, 2018, pp.650-654, DOI: 10.1016/j.jor.2018.05.003

Saori Sasaki, Seiji Omata, Teruo Murakami, Naotsugu Nagasawa, Mitsumasa Taguchi, Atsushi Suzuki, Effect of Gamma Ray Irradiation on Friction Property of Poly(vinyl alcohol) Cast-Drying on Freeze-Thawed Hybrid Gel, *Gels*, 査読有, Vol. 4(2), 30, 2018, pp.1-8, DOI: 10.3390/gels4020030

Nobuo Sakai, Seido Yarimitsu, Yoshinori Sawae, Mochimitsu Komori, Teruo Murakami, Transitional behaviour between biphasic lubrication and soft elastohydrodynamic lubrication of poly(vinyl alcohol) hydrogel using microelectromechanical system pressure sensor, *Biosurface and Biotribology*, 査読有, Vol. 4, 2018, pp.24-33, DOI: 10.1049/bsbt.2018.0001

Teruo Murakami, Seido Yarimitsu, Nobuo Sakai, Kazuhiro Nakashima, Tetsuo Yamaguchi, Yoshinori Sawae, Atsushi Suzuki, Superior Lubrication Mechanism in Poly(vinyl alcohol) Hybrid Gel as Artificial Cartilage, *Proc IMechE Part J: J Engineering Tribology*, 査読有, Vol.231, 2017, pp.1160-1170, DOI: 10.1177/1350650117712881

Teruo Murakami, Seido Yarimitsu, Nobuo Sakai, Kazuhiro Nakashima, Tetsuo Yamaguchi, Yoshinori Sawae, Atsushi Suzuki, Importance of adaptive multimode lubrication mechanism in natural synovial joints, *Tribology International*, 査読有, Vol.113, 2017, pp.306-315, DOI: 10.1016/j.tribint.2016.12.052

Ushio T, Mizu-Uchi H, Okazaki K, Ma Y, Kuwashima U, Iwamoto Y, The Anteroposterior Axis of the Proximal Tibia Can Change After Tibial Resection in Total Knee Arthroplasty: Computer Simulation Using Asian Osteoarthritis Knees, *Journal of Arthroplasty*, 査読有, Vol.32, 2017, 1006-1012, DOI: 10.1016/j.arth.2016.09.003

### 〔学会発表〕(計 46 件)

村上輝夫、鎗光清道、中嶋和弘、坂井伸朗、佐々木沙織、澤江義則、鈴木淳史、ハイドロゲル人工軟骨の摩擦特性に対する負荷条件の影響、第 39 回バイオトライボロジシンポジウム、2019 年

村上輝夫、生体規範超潤滑ハイドロゲル人工軟骨のロバスト性の向上と最適化、日本機械学会 第 31 回生体システム技術研究会 (招待講演)、2019 年

澤江義則、ハイドロゲルに対する関節液成分の潤滑性評価、日本機械学会 第 31 回生体システム技術研究会 (招待講演)、2019 年

坂井伸朗、固液二相潤滑を促進する繊維強化 PVA ハイドロゲルの開発、日本機械学会 第 31 回生体システム技術研究会 (招待講演)、2019 年

鎗光清道、ポリビニルアルコールハイブリッドゲルの低摩擦・低摩耗化、日本機械学会 第 31 回生体システム技術研究会 (招待講演)、2019 年

中嶋和弘、蛋白質吸着膜による人工関節低摩擦化のメカニズム、日本機械学会 第 31 回生体システム技術研究会 (招待講演)、2019 年

T. Murakami, N. Sakai, S. Yarimitsu, K. Nakashima, T. Yamaguchi, Y. Sawae, A. Suzuki, Role of biphasic lubrication in adaptive multimode lubrication mechanism for artificial hydrogel cartilage, 4th International Conference on BioTribology, 2018

S. Yarimitsu, T. Murakami, A. Suzuki, Development of poly(vinyl alcohol) hybrid gel as artificial cartilage material with low friction and wear, 4th International Conference on BioTribology, 2018

M. Kubota, H. Shinmori, T. Morita, T. Yamaguchi, Y. Sawae, Lubricity of synovial fluid constituents on highly hydrated hydrogel artificial cartilage, 4th International Conference on BioTribology, 2018

K. Nakashima, Y. Sawae, T. Murakami, Formation process and mechanisms of low friction protein film adsorbed on joint prosthesis material, 4th International Conference on BioTribology, 2018

Nobuo Sakai, Seido yarimitsu, Yoshinori Sawae, Mochimitsu Komori, Teruo Murakami, Transitional behavior between biphasic lubrication and soft-EHL of PVA hydrogel using MEMS pressure sensor, Biosurface and Biotribology Chengdu 2017, 2017

Seido Yarimitsu, Naoya Hashimoto, Teruo Murakami, Atsushi Suzuki, Hiromichi Fujie, Superior Tribological Properties of Poly(Vinyl Alcohol) Hybrid Gel as Artificial Articular Cartilage, Biosurface and Biotribology Chengdu 2017, 2017

Nobuo Sakai, Seido Yarimitsu, Yoshinori Sawae, Mochimitsu Komori, Teruo Murakami, Fiber reinforcement promotes biphasic lubrication of PVA hydrogel as an artificial cartilage material, World Tribology Congress 2017, 2017

Teruo Murakami, Nobuo Sakai, Seido Yarimitsu, Kazuhiro Nakashima, Tetsuo Yamaguchi, Yoshinori Sawae, Atsushi Suzuki, Superior Lubricity of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels as Artificial Cartilage with Adaptive Multimode Lubrication, World Tribology Congress 2017 (招待講演), 2017

Seido Yarimitsu, Naoya Hashimoto, Teruo Murakami, Atsushi Suzuki, Hiromichi Fujie, Influence of Dehydration by Pre-loading on Tribological Property of Hydrogel Artificial Cartilage and Articular Cartilage, World Tribology Congress 2017, 2017

Saori Sasaki, Seiji Omata, Teruo Murakami, Naotsugu Nagasawa, Mitsumasa Taguchi, Atsushi Suzuki, Effect of Gamma Ray Irradiation on Friction Property of PVA Hybrid Gel, The 15th International Conference on Advanced Materials, IUMRS-ICAM 2017, 2017

T. Murakami, S. Yarimitsu, N. Sakai, K. Nakashima, S. Omata, S. Sasaki, T. Yamaguchi, Y. Sawae, A. Suzuki, Superior biotribological properties of poly(vinyl alcohol) hydrogel for artificial cartilage, 3rd International Conference on BioTribology, 2016

S. Yarimitsu, N. Hashimoto, T. Murakami, A. Suzuki, H. Fujie, Influence of preloading on lubrication property of biphasic artificial hydrogel cartilage, 3rd International Conference on BioTribology, 2016

K. Nakashima, S. Kudo, Y. Sawae, T. Murakami, The effect of contact pressure on tribological characteristics of protein film adsorbed on CoCrMo alloy, 3rd International Conference on BioTribology, 2016

Teruo Murakami, Seido Yarimitsu, Nobuo Sakai, Kazuhiro Nakashima, Tetsuo Yamaguchi, Yoshinori Sawae, Atsushi Suzuki, Superior Lubrication Mechanism in Poly(vinyl alcohol) Hybrid Gel, 43rd Leeds-Lyon Symposium on Tribology, 2016

② Teruo Murakami, Seido Yarimitsu, Nobuo Sakai, Kazuhiro Nakashima, Tetsuo Yamaguchi, Yoshinori Sawae, Importance of adaptive multimode lubrication in natural synovial joints, 43rd Leeds-Lyon Symposium on Tribology (招待講演), 2016

〔図書〕(計3件)

(1) 伊藤 宣, 石島旨章, 岡崎 賢, 変形性関節症 関節軟骨の変性とはなにか, ミネルヴァ書房, 350頁, 2017年

(2) Atsushi Suzuki, Saori Sasaki, Teruo Murakami, Development of PVA Hydrogel with Superior Lubricity for Artificial Cartilage, in "Rheology of Biological Soft Matter Fundamentals and Applications" (Editor: Isamu Kaneda), Springer, 339-374, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 繊維強化ハイドロゲル及びその製造方法

発明者: 村上輝夫, 澤江義則, 小俣誠二, 佐々木沙織, 坂井伸朗, 内村智章, 橋本知依, 鎗光清道, 鈴木淳史

権利者: 九州大学, 九州工業大学, 首都大学東京, 横浜国立大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-075501

出願年: 2017年

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 中嶋 和弘

ローマ字氏名: (NAKASHIMA, kazuhiro)

所属研究機関名：帝京大学  
部局名：福岡医療技術学部  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：70315109

研究分担者氏名：澤江 義則  
ローマ字氏名：(SAWAE, yoshinori)  
所属研究機関名：九州大学  
部局名：大学院工学研究院  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：10284530

研究分担者氏名：坂井 伸朗  
ローマ字氏名：(SAKAI, nobuo)  
所属研究機関名：九州工業大学  
部局名：大学院工学研究院  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：60346814

研究分担者氏名：鈴木 淳史  
ローマ字氏名：(SUZUKI, atsushi)  
所属研究機関名：横浜国立大学  
部局名：大学院環境情報研究院  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：90162924

研究分担者氏名：岡崎 賢  
ローマ字氏名：(OKAZAKI, ken)  
所属研究機関名：東京女子医科大学  
部局名：医学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：10398092

研究分担者氏名：鎗光 清道  
ローマ字氏名：(YARIMITSU, seido)  
所属研究機関名：首都大学東京  
部局名：大学院システムデザイン研究科  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：90723205