

令和 2 年 9 月 7 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11031

研究課題名(和文)生活習慣病が人工関節用ポリエチレンの酸化劣化に及ぼす影響

研究課題名(英文)The influence of lifestyle-related disease on oxidation-induced degradation of polyethylene used in artificial joints

研究代表者

齋藤 充 (Saito, Mitsuru)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50301528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：人工関節の摺動面を形成するポリエチレン(PE)の劣化に関する研究は、PE自体の酸化過程のみに着目したものであったが、抗酸化をPE自体に求めるだけでなく、全身性の酸化ストレスがPE劣化に及ぼす影響を検証するために、架橋処理や抗酸化剤を含まないconventional PE、架橋型PEを健常ラットおよび2型糖尿病モデルラットの皮下に埋植し、一定期間経過した後、摘出した。摘出したPEは、FTIR(ATR法)による酸化度解析を行った結果、健常群に比較して糖尿病群で酸化劣化が高度であった。また、PE架橋PEは、糖尿病群にて酸化劣化が高値である傾向が認められたが、非架橋型PEに比べて低値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、PEの劣化は、時間依存的な要因のみが報告されていたが、本研究により、糖尿病のような全身性に高フリーラジカルおよび高活性酸素・高酸化ストレス環境下にPEが曝露されると、PEの劣化は過度に進むことが明らかとなった。以上の事実から、糖尿病のような生活習慣病例における人工関節置換術は、PEの酸化劣化を考慮し、架橋型もしくは抗酸化物質を含むPEを使用することが必要と考える。このように、PEの選択の手助けになるだけでなく、抗酸化作用のある治療薬の使用が骨関節周囲の酸化を減弱させて、PEの劣化を防止するか否かを検証する次なる研究に発展させることができる。

研究成果の概要(英文)：Studies on degradation of polyethylene (PE), a structural material of bearings in artificial joints, have focused solely on oxidation of the PE polymer and on ways to inhibit this oxidation process, but effects of general oxidative stress on PE degradation have not been analyzed. In order to examine the role of these effects, PE without processed cross-links and without antioxidants (conventional PE) or cross-link-type PE were subcutaneously implanted to normal healthy rats and type-2 diabetes mellitus (DM) model rats. Following a defined observation period, PE polymers were removed and analyzed for oxidation levels with FTIR attenuated total reflection (ATR) method. The results showed that the levels of oxidation-induced degradation were higher in the DM model rats, compared to those in the healthy rats. Furthermore, in the DM model rats, the oxidation-induced degradation levels tended to be higher in cross-link-type PE group than in the conventional PE group.

研究分野：医歯薬学

キーワード：生活習慣病 人工関節 ポリエチレン 酸化劣化

1. 研究開始当初の背景

人工関節の摺動面を形成するポリエチレン(PE)の劣化に関する研究は、全て PE 自体から生み出されるフリーラジカルのみ目を向けたものであり、全身性のフリーラジカルや活性酸素による酸化ストレスの程度は一定であると仮定した上での検証にすぎない。しかし、実際には個々の全身性の酸化ストレスの程度は異なる。我々は、加齢や生活習慣病(メタボリック症候群など)の罹患や遺伝的背景によりフリーラジカルや活性酸素が全身性に増加し、酸化ストレスが高まることを動物モデル、ヒト検体、コホート研究から明らかにしてきた。さらに、世界に先駆けて、こうした全身性の酸化ストレスの増大が、血管や骨、軟骨、靭帯、腱の基質蛋白の酸化劣化を同時に誘導し、動脈硬化や骨折、変形性関節症、腱・靭帯断裂の原因となることを見出している。

全身性のフリーラジカルや活性酸素の増加に伴う酸化ストレスの増大は、人体内に埋め込まれた PE にも酸化劣化をもたらす可能性が高い。これまで人工関節の際に用いる PE をクロスリンク型にするか、ビタミン E 入りのクロスリンク型にするかの選択基準はなく、術者の好みで決められてきた。しかし、前述したように、生活習慣病、メタボリック症候群を併発した症例では、全身性の酸化ストレスが高まっていることから、抗酸化作用の強い PE を選択することが酸化劣化の防止につながり、延いては人工関節の長期成績を向上するために必要と考えている。

2. 研究の目的

そこで、抗酸化を PE 自体に求めるだけでなく、全身性の酸化ストレスが PE 劣化に及ぼす影響を検証するために、架橋処理や抗酸化剤を含まない conventional PE、架橋型 PE を酸化ストレスが亢進する 2 型糖尿病モデル群のラットと健常ラットの皮下に埋植し、経時的に酸化劣化の解析を検討した。

3. 研究の方法

4 週齢の健常ラット(SD)群および 4 週齢の自然発症糖尿病ラット(SDT/Jcl)群の背部皮下に、すでに臨床で用いられている 5 種類の PE、すなわち、架橋処理や抗酸化剤を含まない conventional PE、架橋型 PE を 5 ヲ所に埋植した。背部の皮膚を 3 ヲ所切開後、左右の皮下組織を剥離して被験物質を 1 ヲ所に 1 検体ずつ、1 個体に付き計 6 ヲ所に埋植し、1 ヲ所ずつの皮下組織をナイロン糸で 3 ヲ所の皮膚を絹糸で縫合した。6 ヲ月、12 ヲ月、24 ヲ月経過後に、PE を皮下から摘出して、Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)による酸化度解析を行った。

4. 研究成果

糖尿病モデルラット群と健常ラット群の皮下に 5 種類の PE を埋植した後、屠殺時に皮膚を展開したものが図 1 である。皮下組織に PE が存在している。

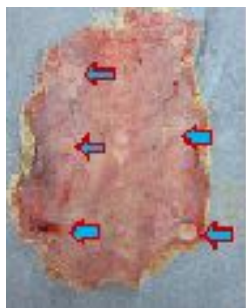
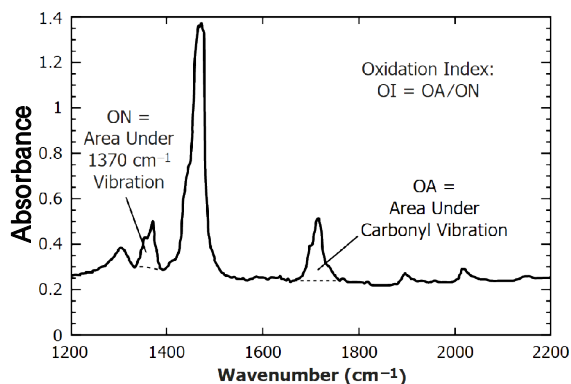
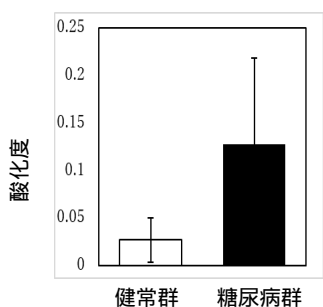


図 1. 屠殺時に皮膚を展開した写真像

この PE を各々摘出し、FTIR(ATR 法)で酸化度解析を行った結果、健常群に比較して糖尿病群では酸化劣化が高度であった。



Conventional PE			
健常群		糖尿病群	
埋入日数	酸化度	埋入日数	酸化度
244	0.016	235	0.073
336	0.054	321	0.078
344	0.011	397	0.231
平均 (± S.D.)	318 ± 81 0.027 ± 0.023	308 ± 56 0.127 ± 0.090	

図 2. FTIR 法による PF 酸化度解析

また、PE 架橋は、糖尿病群にて酸化劣化が高値である傾向が認められたが、非架橋型 PE に比べて低値であった(図 2)。

これらのことから、人工関節の摺動面に使用される PE は、経年的に発生するフリーラジカル

や活性酸素により劣化し摩耗する。そして、その摩耗粉がマクロファージに認識され炎症を惹起し骨とインプラントとの骨癒合を破綻させることが、人工関節の再置換に至る主たる要因とされている。

これまで、PE の劣化は、時間依存的な要因のみが報告されていたが、本研究により、糖尿病のような全身性に高フリーラジカルおよび高活性酸素・高酸化ストレス環境下に PE が曝露されると、PE の劣化は過度に進むことが明らかになった。

以上の事実から糖尿病のような生活習慣病例における人工関節置換術は、PE の酸化劣化を考慮し、架橋型もしくは抗酸化物質を含む PE を使用することが必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京慈恵会医科大学整形外科学講座ホームページ
<http://jikeiseikei.com/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤井 英紀 (Fujii Hideki) (20385355)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	
研究分担者	丸毛 啓史 (Marumo Keishi) (70199925)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	