

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390359

研究課題名(和文) バイオミメティック潤滑界面を実装した次世代人工股関節に関する基礎研究

研究課題名(英文) Research for the novel artificial hip joint with biomimetic bearing surface

研究代表者

茂呂 徹 (Moro, Toru)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20302698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円、(間接経費) 4,110,000円

研究成果の概要(和文)：「高潤滑能をもつバイオミメティック人工股関節」を次世代人工股関節として実用化するための基礎研究を行った。具体的には、PMPC処理の金属・セラミックス表面への応用を目指し、PMPCによるナノ表面層について、処理方法および処理条件を変化させ、至適なプロセスを検索し、確立した。また、関節表面の潤滑性の向上を目指し、新規摺動面形状についての基礎検討を行った。これらの結果は、本技術の実用化を推進するための確信を得るに十分なものであった。

研究成果の概要(英文)：Photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) has been developed as a novel technology for reducing wear and increasing biocompatibility of orthopaedic bearings. In this study, the effects of MPC concentration and photo-irradiation time on graft polymerization, and the resultant properties of the grafted poly(MPC) layer have been investigated. Poly(MPC) layer thickness can be controlled by changing these conditions. In addition, we have evaluated the novel bearing surfaces of the artificial hip joint. From the results of this study, we concluded that the MPC grafting is a promising method to achieve improved wear-resistance and cartilage-mimicking bearing surfaces of the artificial joint.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 整形外科

キーワード：医療・福祉 バイオテクノロジー 運動器 関節 ナノバイオ

## 1. 研究開始当初の背景

人工股関節には耐用年数があり、入れた人は再置換術の潜在的な対象である。このため、医療コストの視点も含め、人工股関節の耐用年数を延長することは重要な課題と認識されている。人工股関節の耐用年数を決める主因は2つあり、1) 摺動面の摩耗で生じる微小粉が貪食作用を受けて周囲の骨吸収を導くこと、2) 人工股関節の不安定性、である。これらに対する研究動向として、まず骨吸収であるが、摺動面は金属製骨頭とポリエチレン製ライナーの組合せ(以下、従来品)が標準とされてきた。このため、柔らかいポリエチレンが摩耗し微小粉が発生する。この対策として、摺動面を摩耗しにくい硬質材料に変更する動きがある。次に不安定性は、人工股関節で特に重要であり、この対策として接触面積の拡大による安定性の獲得を目指し、骨頭を大径化する動きがある。しかし、摺動面材料の硬化あるいは摺動面積の拡大は単純な問題ではない。血中金属イオン濃度上昇、関節面のきしみ音、セラミックスの損壊、薄くなったライナーの破損・摩耗など、従来とは異なる合併症が発生しており、これらを解決する技術が模索されている。この目標を達成するには、摺動面材料の硬質化と骨頭の大径化に伴って発生している多くの合併症を防止できるイノベーションが必要である。我々は、それには摺動面の潤滑を高める新規技術の導入が鍵になると判断し、独自に創出した生体模倣(バイオミメティック)技術、PMPC処理の適応を考えた。この技術は、生体の関節軟骨の最表層にリン脂質層があることに着目し、生体適合性と潤滑特性に優れた合成リン脂質、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーを基材表面に結合させるものである。これを基盤技術の一つとして、ミクロ、マクロの両視点から考案した新規技術を開発し、「高潤滑能をもつバイオミメティック人工股関節」を創出することを着想した。

## 2. 研究の目的

人工股関節置換術は実用化から約50年が経過し、費用対効果比の格段に高い治療法と位置づけられている。しかし人工股関節周囲の骨吸収とこれに続発する弛みは今なお根本的な解決策が得られておらず、長期予後を決する深刻な合併症である。こうした耐久性の問題のみならず、患者のニーズは多様化しており、これらに答えるべく国内外で多くの研究が行われている。本研究は、高齢化が進む世界的な状況に対応し、個人にとっては日常生活動作・生活の質のさらなる改善、社会にとっては医療費の抑制をニーズと考えたものである。「生涯入れ換える必要のない人工股関節」を創出することができれば、これらの

ニーズを満たすことができる。そして、その技術的な解決策を「人工股関節の摺動面における潤滑能」に設定し、マテリアル工学による表面技術と解剖学的発想を結び合わせた新技術の開発を目指した。本研究の目的は、次世代人工股関節として、高潤滑能をもつバイオミメティック人工股関節に関する基礎研究を行うことである。

## 3. 研究の方法

(1) ミクロな視点からのバイオミメティック：PMPC処理の金属・セラミックス表面への応用

軟骨表面と同様の構造を構築するための至適PMPC処理条件を検索・確立した。

既に多くの医療機器に使用されているMPCポリマー溶液に浸して吸着させるディップコーティング法およびMPCポリマーと金属・セラミックスを結合させるグラフト重合法(graft to法、graft from法)を検討した。ディップコーティング法には、butyl methacrylateとMPCを共重合させたMPCポリマーを用いた。グラフト重合法では、MPCポリマーと金属・セラミックスを結合させるために4-Methacryloxyethyl trimellitate anhydride (4-META)もしくは3-(methacryloyloxy)propyl trimethoxysilane (MPSi)による中間層を設け、重合開始剤をMPCモノマー溶液中に拡散させて行うgraft to法および中間層中に拡散させて行うgraft from法を検討した。基材には、コバルトクロムモリブデン合金もしくはアルミナセラミックスを用いた。

(2) マクロな視点からのバイオミメティック：潤滑性の向上を目指した新規摺動面形状の開発

ヒトを含め哺乳類の関節構造を精査し、潤滑促進のための形状について検討した。文献(加藤嘉太郎, 家畜比較解剖図説, 養賢堂, 2003, p.76-79)を参考に、ヒトを含めた大型の哺乳類(ウシ、ウマ、ブタなど)の解剖学的関節構造について、主として関節窩部分(陥凹部分)の形状的な特徴を検討した。

文献(宮地勝郎, 金澤医科大学解剖学教室業績, 1935;19:48-100)に掲載された16症例(32股)のヒトの解剖学的関節構造について、画像解析を行い、関節軟骨部分、関節窩部分(陥凹部分)の割合を算出した。

得られた関節構造の特徴および陥凹部分の割合をもとに、人工股関節摺動面の形状を検討し、関節窩構造を有した架橋ポリエチレン製ライナーを設計し、股関節シミュレーターを用いてその有用性を評価した。

## 4. 研究成果

(1) ミクロな視点からのバイオミメティック

ク：PMPC 処理の金属・セラミックス表面への応用

#### 至適 PMPC 処理条件の確立

処理方法および処理条件（重合開始剤濃度、溶液濃度、処理時間等）を変化させて表面処理を行った。X線光電子分光分析（XPS）、フーリエ変換赤外分光分析（FT-IR）、MPCユニットの同定および処理率の計測、ローダミン 6G を用いた蛍光顕微鏡観察、TEM による処理層の領域・厚みの測定から、至適なプロセスを確立した。

#### PMPC 処理表面の潤滑性の評価

Pin-on-disk/plate 型摩耗試験装置を用いて PMPC 処理表面の潤滑特性を評価した。ポリエチレン、コバルトクロム合金、生体軟骨表面と組み合わせて摩擦試験を行い、各々の摩擦特性を評価したところ、全ての群において、PMPC 処理表面の潤滑特性が顕著に改善していることが明らかとなった。また、人工股関節手術後の歩行を再現する股関節シミュレーターを用いて、PMPC 処理表面の耐摩耗特性を評価した。この結果、未処理の群では試験サイクルを重ねる（歩行が進む）にしたがってライナーの重量が減少して摩耗を示したのに対し、PMPC 処理群では重量の変化が見られず、摩耗が顕著に抑制されていた。

#### (2) マクロな視点からのバイオミメティック：潤滑性の向上を目指した新規摺動面形状の開発

溝つき人工股関節表面および陥凹部設計の因子が高潤滑能に与える効果の検討

上記(1)- の検討に加え、PMPC による表面層の構造、運動性について検討を行うため、ポリエチレンライナーの表面の機械加工痕（マシンマーク）の深さが、PMPC 処理による高潤滑能に与える影響について検討した。また、陥凹部の大きさ・位置・深さが摺動界面においてどのような役割を果たすか検証した。その結果に基づいて、モデルとして考案される関節窩構造をもった人工股関節摺動面の形状の妥当性について検討した。

関節窩構造を有する人工股関節摺動面の検討

上記(2)- の結果に基づいて、モデルとして考案される関節窩構造をもった人工股関節摺動面の形状の妥当性について検討した。生体の関節窩構造について、「関節液を貯留し潤滑を促進する構造」という解剖学的な視点から検討し、その結果に基づいて摺動面の形状変更を検討した。ウシなどの比較的大きな動物では関節窩部分が U 字状の陥凹部を形成しているのに対し、ヒトを含めた比較的小きな動物では I 字状の陥凹部を形成していることが分かった。また、16 症例（32 股）のヒトの股関節では、寛骨臼のおよそ 25%を関節窩部

分（陥凹部分）で占めることが分かった。これらをもとに、基本となるプロトタイプモデル（架橋ポリエチレン製のライナー）を作製し、その関節摺動面に PMPC 処理を加え、股関節シミュレーター試験による耐摩耗性の評価を行った。

以上の結果は、「高潤滑能をもつバイオミメティック人工股関節」の実用化へ向けた基礎検討を推進するための確信を得るに十分な結果であった。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 35 件)

- 1) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Ishihara K: Cartilage-mimicking, High-density Brush Structure Improves Wear Resistance of Crosslinked Polyethylene: A Pilot Study. *Clin Orthop Relat Res* 469: 2327-2336, 2011.
- 2) Takai M, Shirai T, Ishihara K: Surface functionalization of polydimethylsiloxane by photo-induced polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine for biodevices. *J Photopolym Sci Technol* 24(5): 597-602, 2011.
- 3) 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.
- 4) Ishihara K: Successful development of biocompatible polymers designed by nature's original inspiration. *Procedia Chemistry* 4: 34-38, 2012.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Byambaa B, Konno T, Ishihara K: Cell adhesion control on photoreactive phospholipid polymer surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 99(1):1-6, 2012.
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) 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* 31: 100-106, 2014.

〔学会発表〕(計 84 件)

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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 ー長寿命化を目指して. 第 42 回人工関節学会. 沖縄, 2.24-25, 2012.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ishihara K: Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices. Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials. Oulu, Finland, 2012.8.8.
- 10) 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.

〔図書〕(計 4 件)

- 1) 茂呂 徹: 先端バイオマテリアルハンドブック 第 5 編医療における最先端バイオマテリアル 第 1 章人工臓器用バイオマテリアル 2 節整形外科: 216-20, エヌ・ティー・エヌ, 2012.
- 2) 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.
- 3) 京本政之, 茂呂 徹, 石原一彦: アンチ・エイジングシリーズ 3 骨研究最前線 第 4 編骨のアンチエイジングとデバイス開発 第 2 章 骨疾患に伴う QOL 向上のためのデバイス開発 第 2 節 MPC ポリマー処理を用いた長寿命型人工股関節の開発: 355-66, エヌ・ティー・エヌ, 2013.
- 4) 茂呂 徹: 生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略 第 5 編医療における最先端バイオマテリアル 第 11 部医療機器開発現場にみる高分子材料への要求特性とニーズ 5~医療機器開発現場より~生涯入れ換える必要のない人工関節を目指して: 399-400, サイエンス&テクノロジー, 2014.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

茂呂 徹 (MORO Toru)  
東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
研究者番号: 20302698

### (2) 研究分担者

中村 耕三 (NAKAMURA Kozo)  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号: 60126133  
(平成 23 年度まで、退職による交代)

石原一彦 (ISHIHARA Kazuhiko)  
東京大学・大学院工学系研究科・教授  
研究者番号: 90193341

三浦 俊樹 (MIURA Toshiki)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 20376479  
(平成 23 年度まで、退職による交代)

森崎 祐 (MORISAKI Yu)  
東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30508099  
(平成24年度より、退職による交代)

大嶋 浩文 (OSHIMA Hirofumi)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：00622359  
(平成24年度より、退職による交代)

金野 智浩 (KONNO TOMOHIRO)  
東京大学・大学院工学系研究科  
・特任准教授  
研究者番号：80371706

橋本 雅美 (HASHIMOTO Masami)  
一般財団法人ファインセラミックスセンター  
・材料技術研究所・上級研究員  
研究者番号：20450351

(3)連携研究者  
該当なし