

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659728

研究課題名(和文)人工関節に適した金属の研磨技術の開発

研究課題名(英文)Precision surface machining to bearing surface of artificial joint

研究代表者

中西 義孝 (NAKANISHI, Yoshitaka)

熊本大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：90304740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：人工関節のゆるみや骨融解の原因は、人工関節から発生する摩耗粉がマクロファージの食作用などに好都合な大きさとなっているためである。本課題では、超高分子量ポリエチレンの摩耗粉サイズの肥大化と総摩耗量の抑制が実現可能な摩擦表面を、工業界で広く認知・普及しているラッピングという精密加工法とトライボロジー理論をハイブリッド化した新技術により実現し、人工関節への適用できることを実験的に証明した。

研究成果の概要(英文)：Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) is widely used as bearing material in a polymer-on-hard joint prosthesis; however, the wear particles are considered to be a major factor in long-term osteolysis and loosening of implants. Although the generally used surface on Co-Cr-Mo alloy for a conventional joint has 10-20 nanometer roughness, the new surface on the alloy with finishing through the precision machining has 1-2 nanometer roughness scattered concavo-shapes. The precision surface machining method is a kind of the typical lapping method, but relationship between slurry and machining surface had been strictly controlled. The new surface reduced the amount of UHMWPE wear, which would ensure the long-term durability of joints. The new surface enlarged the size of UHMWPE particles. Cells were cultured with the particles. The wear particles generated on the new surface inhibited the production of IL-6.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：テクスチャリング ポリエチレン 人工関節 合金 摩耗 生体反応 研磨 ラッピング

1. 研究開始当初の背景

さまざまな研究開発により、超高分子量ポリエチレンが磨滅(すり減り)し、再置換を余儀なくされることはなくなった。しかし、ポリエチレンの摩耗が抑制されたことで、その摩耗粉のサイズはサブミクロンまで小さくなり、これがマクロファージの食作用などに好都合な大きさとなってしまった。そのため、各種のサイトカインにより骨融解などが発現し、結果としてルースニングなどによる再置換という問題を発生させてしまった。

2. 研究の目的

これまでの研究により、摩擦面に利用されている Co-Cr-Mo 合金の表面をナノレベルでテクスチャリングすれば、超高分子量ポリエチレンの摩耗粉サイズが巨大化(1 μm 以上)するだけでなく、総摩耗量も約 50% に抑制できることを実験的に証明することができた。本研究の目的は、この現象を恒常的に発現させる最適なナノレベルの表面テクスチャリング条件を求め、一定の品質で上市化できる金属研磨技術を確立することにある。

3. 研究の方法

(1) 多方向滑り型ピン・オン・ディスク試験を中心に行った(図1)。ピンには直径 12mm の UHMWPE (平均分子量 600 万)、ディスクには Co-28Cr-6Mo 合金を利用した。接触面圧は 6.0MPa、滑り速度は 12.12mm/s、総滑り距離は 15km とした。潤滑液として模擬潤滑液(ヒト血清由来タンパク、脂質を含有)を主に利用した。

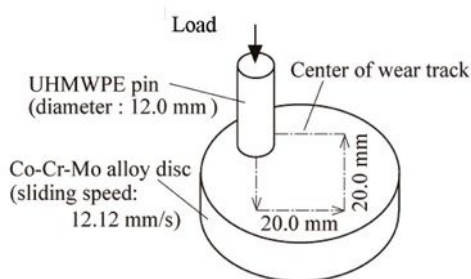


図1 試験に用いた摩耗試験の方法

(2) Co-28Cr-6Mo 合金へのナノテクスチャリングには工業界で広く認知・普及しているラッピングという精密加工法とトライボロジー理論をハイブリッド化した新技術を利用した。主な原理は、研磨材である砥粒が Co-Cr-Mo 合金とラッピング定盤の間でどのような干渉状態にあるかを、砥粒形状(直径)、砥粒分散媒粘度、ラッピング速度、ラッピング荷重にて精密に制御するものである。創成した表面性状を図2に示す。一般的な人工関節表面を再現したものが G-1 (Ra=10nm)、UHMWPE と接触する凸部の粗さを Ra=1nm 程度

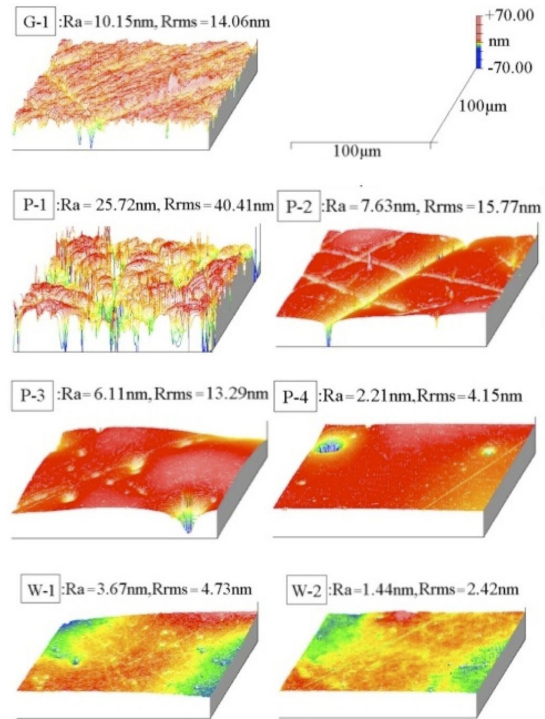


図2 Co-Cr-Mo 合金上のテクスチャ

に小さくし、深さ 50nm 以下のディンプルや溝を付与したものを P-1、P-1 のディンプルや溝の付与率を順次減少させたものをそれぞれ P-2~P-4、P-2 の表面プロファイルを横方向に広げ、表面うねり成分を順次強調したものを W-1~W-2 とした。

(3) UHMWPE の摩耗重量計測には電子天秤を用いた。潤滑液中の関節液構成成分を除去したのち、セルロースフィルタで摩耗粉を回収した。摩耗粉の形態観察は走査型電子顕微鏡観察にて行った。セルロースフィルタ上の摩耗粉を蒸留水にて遊離させ、オートクレーブによる滅菌処理を行ったのち、マウス由来 RAW246.7 細胞とともに 24 時間倒立培養した。倒立培養後の細胞の位相差画像を取得するとともに、IL-6 の発現を解析した。

4. 研究成果

(1) Co-Cr-Mo 合金上のテクスチャが UHMWPE の摩耗重量に与える影響を図3に示す。テクスチャを付与した方が摩耗重量を抑制できることが明らかとなった。ディンプルや溝の付与率を小さくすることで (P-1 P-2 P-3 P-4) 摩耗重量は増加傾向となった。P-2 の表面プロファイルを横方向に広げ、表面のうねり成分を強調していくことで (P-2 W-1 W-2) 摩耗重量は減少傾向となった。摩耗重量が抑制できることは、摩耗粉の総数を減らすことにつながる。結果として、マクロファージの食作用を抑制できると考えられ、人工関節の耐用年数の延長につながる。

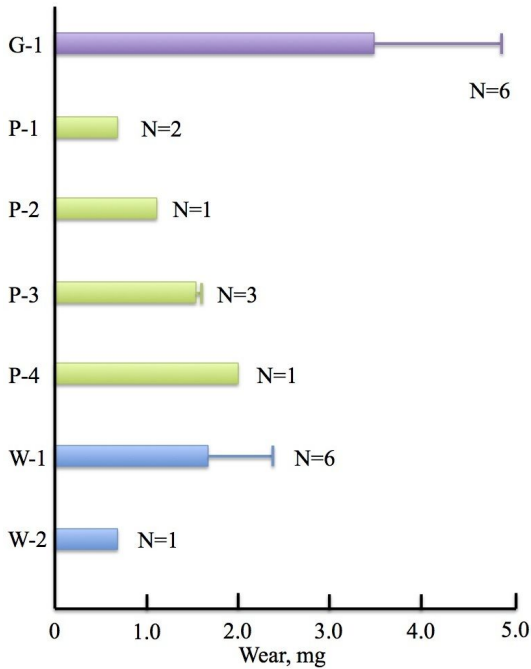


図3 UHMWPEの総摩耗重量

(2) G-1とW-1におけるUHMWPEの摩耗粉サイズ分布を図4に示す。Co-Cr-Mo合金上のテクスチャが摩耗粉表面の複雑さや形状の縦横比に与える影響は僅少であった。しかし、サイズへの影響は大きく現れた。W-1では生体反応性が強く表れると指摘されている $0.2\mu\text{m}$ 以下の摩耗粉数が減少し、 $1.0\sim 1.5\mu\text{m}$ のものが増加した。また、僅かではあるが $5.0\mu\text{m}$ 以上に肥大化した摩耗粉も観察された。

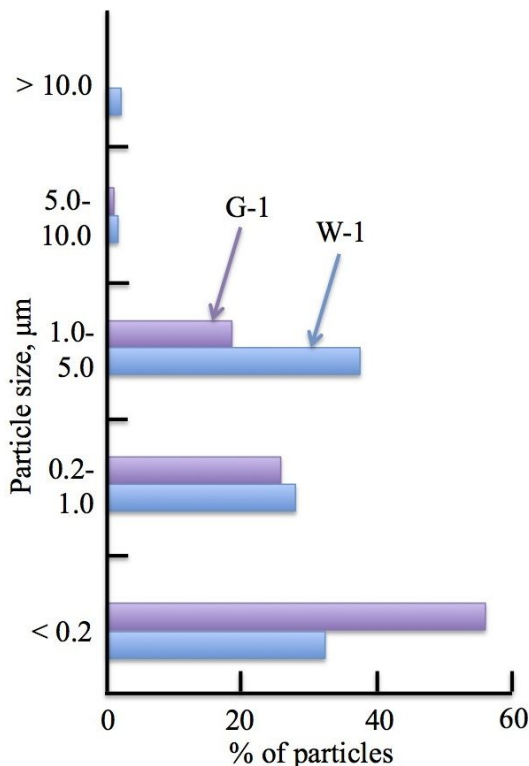


図4 UHMWPEの摩耗粉サイズ分布

摩耗粉サイズの肥大化は直接マクロファージの食作用に影響を与える。本結果は人工関節の耐用年数の延長につながる。

(3) 倒立培養後の位相差画像を図5に示す。G-1の摩耗粉を添加した細胞では、細胞形態変化と細胞数の減少が観察された。遺伝子発現を解析した結果、W-1の摩耗粉を添加した細胞ではIL-6の発現が認められなかったが、G-1では無添加と比較し、約2.5倍高くなっていることが確認された。IL-6は炎症性サイトカインであり、この遺伝子発現がCo-Cr-Mo合金上のテクスチャにより抑制できることは、人工関節の耐用年数が延長できることを直接的に証明するデータとなる。

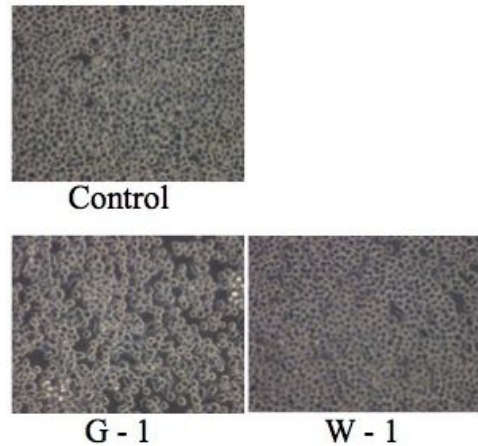


図5 倒立培養後のRAW246.7細胞

(4) ラッピングという精密加工法とトライボロジー理論をハイブリッド化し、創成したCo-Cr-Mo合金の頭頂部、つまりUHMWPEと接触する凸部の粗さは、一般的な人工関節表面の粗さの約1/10 ($R_a = 1\text{nm}$ 程度)と小さい。これにより摩耗のモードは切削摩耗から凝着摩耗へと推移する。一般的には切削摩耗により生み出される摩耗粉サイズよりも、凝着摩耗より生み出される摩耗粉サイズの方が小さくなる。しかし、W-1のようなテクスチャを用いることで、UHMWPE摩耗粉サイズは肥大化し、さらには摩耗量も減少することが観察された。この一般的な摩耗特性から大きく逸脱する現象は表面に付与したディンプルや溝に起因する。一般的な摩擦面上のディンプルや溝は潤滑液を貯留し、摩擦面間の潤滑を良好にするために適用される。しかし、本課題では摩擦面間の潤滑液をディンプルや溝で回収し、摩擦面間を無潤滑するために適用している。摩擦面間の無潤滑化はUHMWPEの相手面への移着膜形成を促進させ、結果として摩耗重量抑制効果がある。しかし、この状態が継続されれば、摩耗粉は微細化する可能性がある。これを抑制するのがディンプルや溝である。これらには潤滑液が停留しており、これが適宜介入し移着膜の剥離を発現さ

せる。一方、摩擦面間の無潤滑状態は継続されているので、剥離した移着膜および摩耗粉は潤滑液にて摩擦面外に排出されにくく、摩擦面間にて適度に凝集・肥大化したのち排出される。このようなメカニズムにより、UHMWPE の低摩耗化と摩耗粉サイズの肥大化が同時に発生している。

細胞培養実験において、W-1 を適用することにより IL-6 の発現が抑制された原因が、摩耗量抑制に起因するものか、摩耗粉サイズ肥大化に起因するものかは明瞭ではない。しかし、少なくとも UHMWPE の相手面の研磨方法を工夫し、表面性状を変化させることで、より生体反応性の少ない人工関節が開発できる可能性は示唆されている。

(5) これまでのテクスチャリング方法は、一般的に用いられているラッピング装置の研磨条件にトライボロジーの概念を取り入れ、砥粒と加工物の干渉関係を調整しているのみ、言い換えれば研磨条件を調整したのみであり、実際の人工関節に利用されている研磨工程への適用も容易である。しかし、加工時間がかかり、これが適用への弱点となっていた。そこで高速処理をめざしたテクスチャリング方法として MSE (Micro Slurry-jet Erosion) の効果を適用し、この有効性について検証を開始している。

(6) 図 6 は MSE を適用して高速創成した Co-Cr-Mo 合金の表面映像である。MSE は平均粒径 1.2 μ m の多角アルミナ粒子と水を混合したスラリーを圧縮空気によりノズルから高速噴射し、材料表面を腐食・除去する方法である。スラリーの衝突により非常に微細な表面粗さが観察されているが、溝やディンプルによる摩擦面間の潤滑液の回収と無潤滑化に必要なテクスチャの機能は充足している。牛血清潤滑による試験においては、図 3 と図 4 に示されたのと同じ結果が得られている。今後、細胞毒性試験の結果を待って、実際の人工関節への適用に移行する計画である。

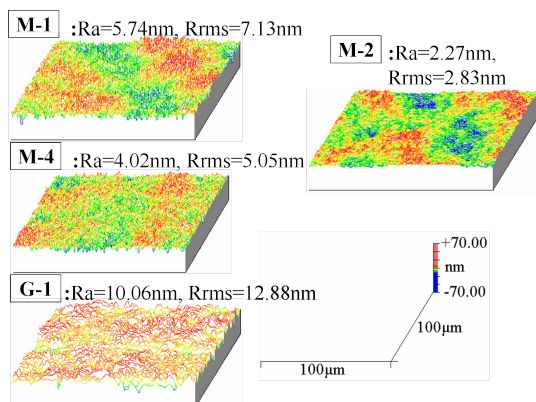


図 6 Micro Slurry-jet Erosion を適用して高速創成した Co-Cr-Mo 合金表面

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

中西義孝、日垣秀彦、三浦裕正、水田博志、岩本幸英、人工関節の表面研磨法が摩耗粉とサイトカイン産生に与える影響、臨床バイオメカニクス、査読有、34 巻、2013、11-18

松浦達己、中西義孝、日垣秀彦、白石義孝、梅野貴俊、下戸健、石川篤、三浦裕正、岩本幸英、人工関節の表面テクスチャリングが高分子量ポリエチレンの摩耗に及ぼす影響、臨床バイオメカニクス、査読有、32 巻、2011、225-230

〔学会発表〕(計 45 件)

Y.Nakanishi, 他、Bearing surface with nanometer geometry inhibits macrophage activation in joint prostheses、5th Int. Conf. Mechanics of Biomat. and Tissues、2013 年 12 月 8 日、Sitges, Spain

Y.Nakanishi, 他、Bearing surface with nano-level geometry inhibits macrophage activation in joint prostheses、The 15th Int. Conf. Biomedical Eng. (ICBME 2013)、2013 年 12 月 4 日、National University of Singapore, Singapore

〔図書〕(計 1 件)

Y.Nakanishi, Pan Stanford Publishing, Hydrated Materials. Applications in Biomedicine and Environment、2014、350 頁

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.mech.kumamoto-u.ac.jp/Info/1ab/biomech/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中西 義孝 (NAKANISHI, Yoshitaka)

熊本大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：90304740

(2) 研究分担者

三浦 裕正 (MIURA, Hiromasa)

愛媛大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10239189

(3) 連携研究者

峠 睦 (TOUGE, Mutsumi)

熊本大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：00107731

岸本 淳司 (KISHIMOTO, Junji)

九州大学・医学部付属病院・准教授

研究者番号：00317322