

論文の内容の要旨

論文題目 Design of Surface with Hydration Lubrication by Phospholipid Polymers for
Extending Longevity of Artificial Joints

人工関節の長寿命化のためのリン脂質ポリマーを用いた水和潤滑表面の設計

氏 名 Masayuki Kyomoto
京本 政之

本研究は、人工関節の長寿命化、特に耐摩耗特性の向上を目的として、水和潤滑という新しいコンセプトに基づき、生体適合性・親水性の高いリン脂質ポリマーを用いて表面設計・構築が行なわれており、6つの章により構成されている。

生体関節は、運動機能を支える重要な器官である。関節疾患、すなわち運動機能の低下は日常の生活動作に大きな支障をきたす。高齢化が進んでいる現在、外傷や疾患により関節がその機能を発揮できなくなったとき、その代替として用いられている人工関節置換術は患者の痛みをとり、より良い生活の質を取り戻す治療として既に確立している。人工関節には、ポリエチレン(PE)と金属(主としてコバルトクロム合金)を組み合わせた摺動システムが、主に使用されている。しかし、PE 摩耗粉により引き起こされる骨吸収は、人工関節の入れ換え(人工関節再置換術)にいたる主因の一つであり、人工関節置換術において深刻な問題である。人工関節の耐用年数(寿命)は約 10~15 年といわれる現在において、人工関節置換術を受けた患者は再置換術の潜在的な対象である。10%前後の割合で必要となる再置換術は、患者やその家族に大きな負担を強いることになる。筆者は人工関節の弛みを阻止し、再置換術をなくすことを研究の目的とした。

インプラント周囲の骨吸収と弛みの主因である PE 摩耗粉の産生を減少させるために、摺動面の組み合わせや素材自体の改良といった様々な試みが行われている。近年では、PE にガンマ線などの高エネルギー線を照射することで得られる架橋ポリエチレン(CLPE)が、摺動システムに投入され広く臨床使用されている。CLPE の *in vitro* における摩耗量は、PE のそれと比較して 10~20%にまで低減したとの報告が数多くある。これらの報告により、CLPE の有用性は認められている一方で、*in vivo* における摩耗量は 40~60%の低減にとどまっており、更なる改善が求められている。そこで、筆者は生体内で長期間にわたり、優れた摩擦・摩耗特性を発揮する生体軟骨に注目した。生体軟骨の主な

成分はコラーゲンとプロテオグリカンであり、特にプロテオグリカンに引き付けられた水が、その潤滑に重要な役割を果たしている。コラーゲン・プロテオグリカンといった親水性高分子が固定された表面が高潤滑特性を示すのは、表面が親水性になったためだけでなく、親水性高分子に引き付けられた水が荷重を支えるのと同時に潤滑作用を行なうためであると考えられた。従って本研究では、この生体軟骨の構造・機能を戦略的に模倣し、生体適合性・親水性の高い化合物であるリン脂質ポリマーを CLPE 表面にグラフト重合させた人工関節表面を創製した。

生体適合性・親水性の高い化合物であるリン脂質として、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) を選択した。MPC は、細胞膜を構成するリン脂質分子に着目し分子設計されたメタクリル酸エステルであり、そのポリマーは様々な方面で応用が進められている。この MPC ポリマーを用いて基材表面を処理すると、容易に人工細胞膜構造を構築できる。この表面は、優れた生体親和性・抗血栓性を発揮するとともに、親水性であることから水の薄膜層を形成する。これらの特性を利用した様々な医療デバイスが開発されており、すでに国内外で承認を受け臨床使用されるなど MPC ポリマーの生体内での機能性・安全性は確立されつつある。これらの MPC ポリマーの利点を活かし、高い潤滑性を持った人工関節摺動面を創製するため、その処理方法として紫外線による光開始ラジカル重合法を適用した。これは、CLPE から直接 MPC をグラフト重合する方法で、ポリ MPC (PMPC) 鎖の末端と CLPE の炭素原子が、安定した状態にて共有結合される。長期にわたり、高い負荷がかかる人工関節においては、これらの構造が必須であると考えた。表 1 に、長期にわたり有効な水和潤滑を保つために 6 つの条件 (戦略) を示す。

Table 1 Strategies for hydration lubrication

Number	Strategy	Keywords
1	Strong bonding between the hydrophilic macromolecules and the substrate.	→ Graft polymerization / covalent bonding (Chapter 2) / cross-linking (Chapter 4) / MPC
2	High mobility of the chains of the hydrophilic macromolecules.	→ Graft polymerization (Chapter 2) / MPC
3	Several deformation of the substrate.	→ Polymer (PE/CLPE) substrate (Chapter 2)
4	High density of the introduced hydrophilic macromolecules.	→ Surface initiated "graft-from" polymerization / polymerization (photo-irradiation) time (Chapter 3)
5	Controlled thickness of surface layer with the hydrophilic macromolecules.	→ Surface initiated "graft-from" polymerization / monomer concentration (Chapter 3)
6	Separation of surface layer and counter surface.	→ Total joint replacement

第 1 章では、以上のような生体関節軟骨表面の水和潤滑機能を模倣した PMPC を用いたグラフト表面を設計した (図 1)。

第 2 章では、表面処理層の安定性・運動性が、人工関節摺動面の耐摩耗特性に与える影響について評価するため、コポリマーを用いたコーティング法と紫外線照射によるグラフト重合法を用いた MPC 処理 CLPE を比較した。様々な荷重負荷を受ける人工関節摺動面において、基材と親水性高分子との強固な共有結合、親水性高分子の運動性は不可欠な因子であり、PMPC グラフト重合法はこれらを満たす方法として有効であることが分かった。

第 3 章では、PMPC 層の密度、厚さという特性を、グラフト重合における紫外線照射時間、モノマー濃度により制御した。そして、得られた PMPC 層の特性が、耐摩耗特性に与える影響について評価した。長期にわたり、安定して耐摩耗特性を発揮するためには、高密度な PMPC 層の形成が必要であり、紫外線照射時間の制御が有効であると分かつ

た。また、モノマー濃度を変えることで形成する PMPC 層の厚さを制御でき、10~100 nm の PMPC 層の形成により良好な耐摩耗特性を発揮することが分かった。

医療機器にとって、滅菌処理は重要な工程である。第 4 章では、人工関節にとって、最もよく使用される滅菌方法の一つであるガンマ線照射が、PMPC 処理 CLPE に与える影響について評価した。ガンマ線照射は、PMPC グラフト鎖、PMPC グラフト鎖と CLPE 基材、CLPE 基材に架橋を起こすと考えられた。これらの架橋は、PMPC グラフト鎖の運動性をわずかに低下させるものの、安定した耐摩耗性を維持するという点で有用であることが分かった。

第 5 章では、コバルトクロムモリブデン(Co-Cr-Mo)合金などの金属からなる摺動表面への PMPC 処理の応用性を検討した。2つのグラフト重合法“grafting to”、“grafting from”により、PMPC 処理 Co-Cr-Mo 合金を創製し、その表面特性を評価した。PMPC 処理により、Co-Cr-Mo 合金表面を親水化、低摩擦化へと導いた。従って、PMPC 処理は、金属表面にも応用可能であることが分かった。

表面にグラフト結合された PMPC (リン脂質ポリマー)の層に含まれる水、もしくは PMPC 層表面に形成する水の層により発現する水和潤滑機構が、CLPE の摩擦係数、摩耗量を著しく低減させた。生体関節軟骨表面にはナノスケールのリン脂質層が存在し、この層が関節面の保護と潤滑作用に寄与していることがすでに知られている。すなわち、PMPC の導入により CLPE 表面にナノスケールのリン脂質層の構築が可能となる PMPC 処理 CLPE 表面の作用メカニズムは、生体関節軟骨表面のそれを模倣していると考えられる。結論(第 6 章)として、種々の特性を制御したナノスケールの PMPC 層を CLPE 表面に構築することで発現する水和潤滑機構により、人工関節の長寿命化が可能である。この PMPC 処理 CLPE 表面による人工関節は、増え続ける再置換術を減らすとともに、これまで手術適応になり難かった若年患者への治療法の選択肢が広がるなど多くの可能性を持っている。

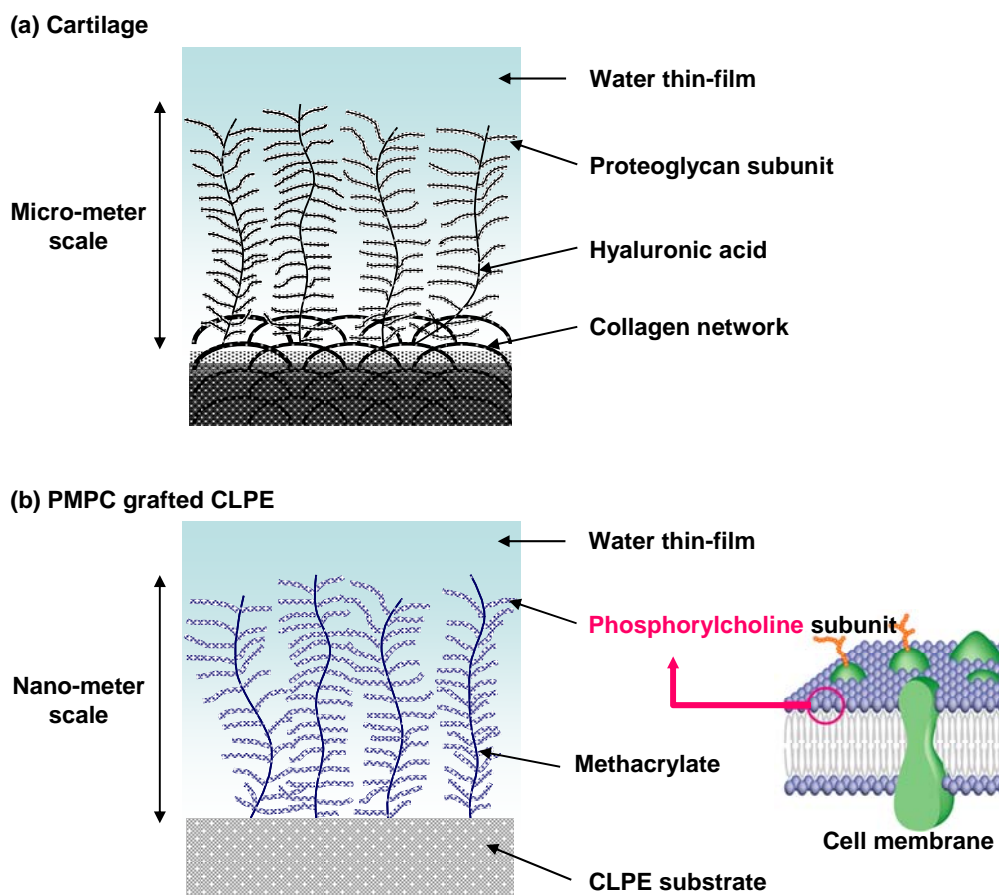


Figure 1. Schematic model of PMPC grafted CLPE surface mimicking cartilage.