

経済産業大臣賞賞

バイオミメティック技術を用いた
長寿命型人工股関節の開発と実用化

¹ 日本メディカルマテリアル株式会社, ² 東京大学大学院工学系研究科,
³ 東京大学大学院医学系研究科, ⁴ ファインセラミックスセンター, ⁵ 東京大学医学部附属病院

京本 政之^{1,2,3} 茂呂 徹³ 石原 一彦² 橋本 雅美⁴
川口 浩⁵ 高取 吉雄³ 中村 耕三⁵ 山脇 昇¹

1. はじめに

医療の進歩と生活環境基盤の整備によって、日本は世界に類のない超高齢社会となった。しかし、国内の要支援・要介護者数はこの6年間で約2倍の450万人と急増しており、このうち約20%は運動器の機能障害が原因であることから、その対策が求められている。この社会情勢を背景に、日本整形外科学会は健康寿命の延伸と生活の質(QOL)の改善を目指し、ロコモティブシンドロームを提唱した。これは、骨、関節など運動器の障害によって介護が必要な状態や介護が必要となるリスクが高い状態を示す新しい概念である。運動器の障害はそれ自身が要介護の原因となるだけでなく、認知症や内臓疾患など他の要介護原因にも関係している。したがって、運動器の障害、特に股関節の機能障害による歩行能力の喪失を予防することは重要な課題である。

人工股関節手術は、疾患や骨折等により機能を喪失した股関節を人工関節に置き換える手術である(図1)。実用化から50年が経過し、痛みを取り除き歩行能力を回復させる優れた手術として、国内で年間10万件が行われている。社会の超高齢化とともに手術件数は年率10%で増加を続けており、今後10年間で2倍になる見込みである¹⁾。このように人工股関節を入れた人口は急速に増加しているが、このことは将来大きな問題となる。それは、現状、手術後約10年で人工股関節周囲に骨吸収とこれに続発する弛みを生じ、入れ換えの手術(再置換術)が必要になるからである。実際、米国では2005年4万件の再置換術が行われているが2030年には10万件に急増すると予測されている²⁾。

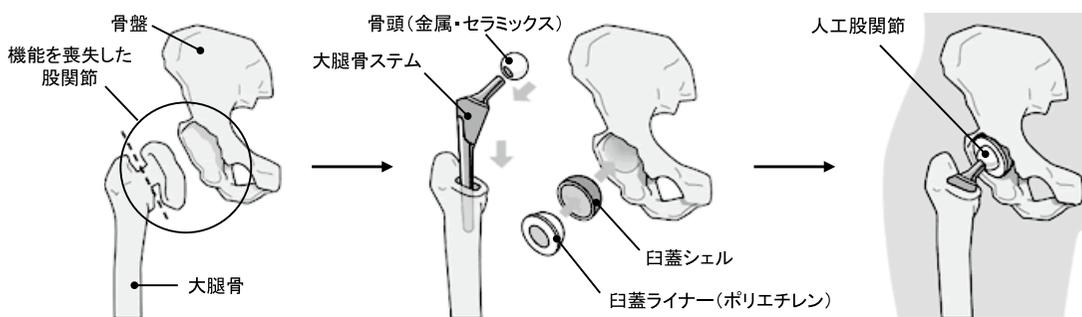


図1 人工股関節手術

機能を喪失した股関節を切除し、人工股関節に置き換える。関節面はポリエチレン製の臼蓋ライナーと金属・セラミックス製の骨頭から構成される。

再置換術は単なる人工股関節の交換ではなく、新規の人工股関節を再度固定するため吸収された骨を補填する必要があるなど難度が高く、長期の入院を要する。また、人工股関節を受けた患者は再置換手術の潜在的な対象となり、生涯に数回の再置換手術が必要となることが予測される。こうした複数回の再置換術への危惧から、一般に人工股関節手術の適応は55歳以上となっている。適応年齢以前の患者は疼痛やQOLの低下を我慢しながら手術適応年齢になるのを待つことになるが、実際には人工股関節以外では治療しえない若年患者も少なくなく、治療に難渋することも多い。したがって、人工股関節の弛みを防止し、耐用年数(寿命)を延長することは、健康寿命の延伸とQOLの改善を達成するための重要な課題である。

弛みの過程は、関節面を構成するポリエチレンが、金属・セラミックス製骨頭との摩擦により摩耗し、摩耗粉を生じることから始まる(図2)³⁾。この摩耗粉を貪食したマクロファージが、骨吸収作用を有する破骨細胞の形成・活性を促進し、弛みに至る。したがって、現在までの弛み抑制のための研究開発は、ポリエチレンの改質やポリエチレンを用いない人工股関節の開発など「摩耗粉を減少させること」、あるいは、薬剤開発や遺伝子治療など「摩耗粉に対する生体反応を抑制すること」の2つの方向性で検討されてきた。しかしながら、これらのいずれかの抑制を目指した研究では決定的な解決策を得るには至っておらず、双方の抑制を同時に達成できる人工股関節が求められている。

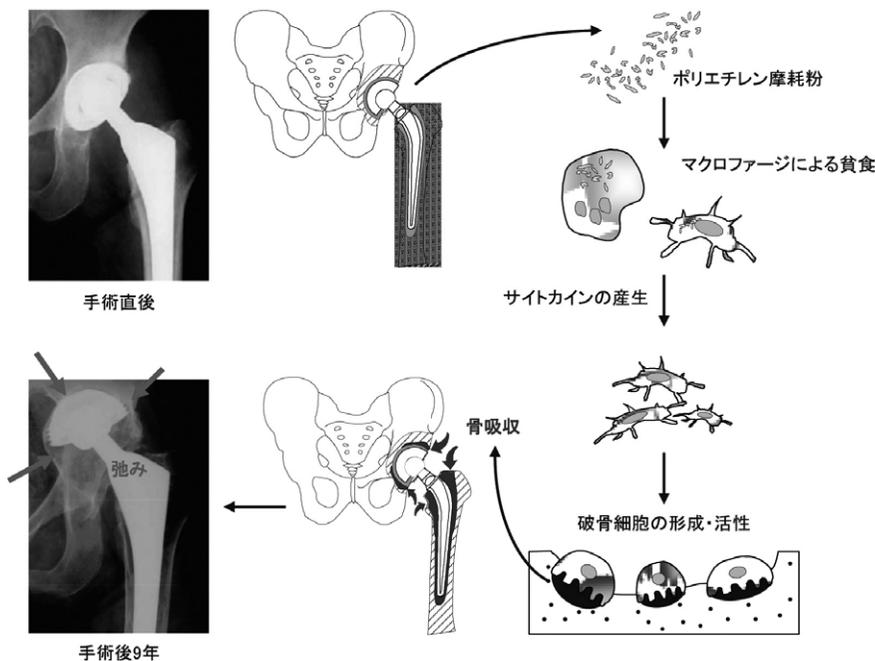


図2 骨吸収と人工股関節の弛みの発生機序

関節面から生じるサブミクロンサイズのポリエチレン摩耗粉を貪食したマクロファージが、サイトカイン分泌を介して破骨細胞の形成・活性化を促進する。破骨細胞の骨吸収作用により人工股関節は固定性を失い、弛みに至る。

2. 研究開発の概念と戦略

生体の関節軟骨は、体重の約5倍の体重の負荷(荷重)を受け続けるにもかかわらず、少なくとも数10年にわたり関節面を保護し、その潤滑機構を改善しており、優れた表面構造を構築している。人工股関節の形状は、生体本来のものに近づくように設計されているにもかかわらず、関節面に関しては、ポリエチレン・金属・セラミックスの組み合わせが用いられており、その表面構造を生体の関節軟骨表面に近づける試みは全く行われていない。そこで我々は、人工股関節の関節面に軟骨と同様の構造を構築できれば、「摩耗粉の産生を減少させること」および「摩耗粉が誘導する生体反応を抑制させること」の2つを同時に達成できると考えた。

2-1. 生体関節軟骨の模倣

生体内で関節軟骨が機能を維持するために、軟骨内および表層の水和ゲル層が大きな役割を果たしていることが知られている。関節軟骨内部では、基質を構成するプロテオグリカンがヒアルロン酸と結合したブラシ状の凝集体として存在し、高い保水性を有している。このため軟骨は70～80%が水から構成されており、軟骨内に水和ゲル層が形成される(図3)⁴⁾。つまり関節軟骨はこのゲル層により「荷重分散・衝撃吸収作用」を有することとなる。また、関節軟骨の表面にはナノメートルスケールの親水性リン脂質分子層が存在し、この層が形成する水和ゲル層が、「軟骨表面の保護」および「水和潤滑の獲得による潤滑機構の改善」に寄与している。

我々は、生体親和性の高いリン脂質材料を用いて関節面を構成する架橋超高分子量ポリエチレン(CLPE)表面に生体軟骨と同様の構造を構築するバイオミメティック(生体模倣)技術を確認することができれば、人工関節の弛みの阻止を達成できると考えた。そこで、生体親和性リン脂質ポリマー、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーに着目した。

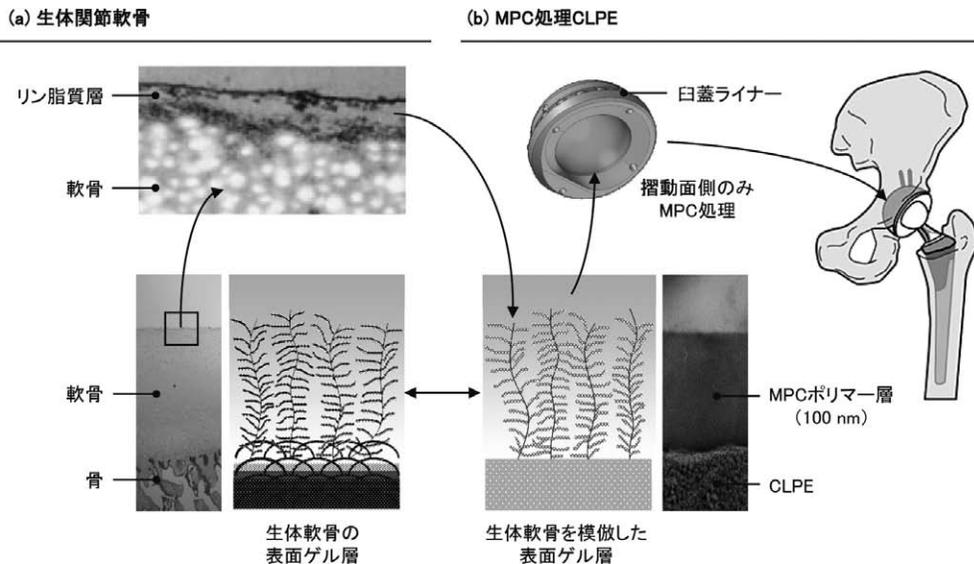


図3 バイオミメティック技術を応用したMPC処理CLPE臼蓋ライナーを擁する人工股関節
生体関節軟骨の構造を模倣した表面ゲル層をCLPE表面に創製し、荷重分散・衝撃吸収作用、軟骨表面の保護、水和潤滑の獲得による潤滑機構の獲得、を達成する。

2-2. 生体適合性に優れた MPC ポリマー

MPC ポリマーは、石原らが合成・開発した日本独自の高分子材料である。石原らは生体細胞膜表面のリン脂質極性基が配列した構造に着目し、側鎖にリン脂質極性基(ホスホリルコリン基)を有するメタクリル酸エステル、MPCを合成・開発した。このMPCポリマーは生体細胞膜類似構造を有するため、生体内で異物として認識を受けず優れた生体親和性を発揮するほか、生体との相互作用も抑制されるためポリマー表面への蛋白質吸着や血栓形成が抑制される⁵⁾。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、その一部(血

管拡張ステント、コンタクトレンズ、人工肺、人工心臓など)はすでに認可を受け国内外で実用化されるなど、生体内の安全性と機能性は確認されている。

2-3. 研究の戦略

先行する医療デバイスの表面処理方法は、デバイスをMPC溶液に浸して吸着させるディップコーティング法であった。しかし、この方法で人工股関節の関節面を処理すると、荷重という過酷な環境下でMPC層が早期に剥離することが明らかとなり⁶⁾、研究の推進にあたって新たな処理方法を確立することが必要となった。この処理方法については、耐久性が高いことはもちろん、仮にグラフトしたMPCポリマー層が何らかの理由により生体内で剥離しても、従来のCLPEが持っている機能を果たすことが求められるため、基材となるCLPEを損傷しないことが重要と考えた。また、仮にMPCポリマー層が剥離して摩耗粉となった場合にも骨吸収を誘導しないこと、CLPEと組み合わせた際のMPCが生体内で安全であること、を確認することが重要と考えた。以上の考察により、本研究の目標を、「耐久性に優れ、基材の特性を損傷しない至適処理方法を確立すること」、「臨床での使用状況を想定し、耐摩耗特性を国際基準に則して評価すること」、「MPCが摩耗粉となった場合、あるいはCLPEと組み合わせた場合の生体内での安全性を評価すること」の3点に設定した。

3. MPC ポリマーによる表面処理方法の確立と工業生産

耐久性に優れたMPCポリマー層を構築するため、新たに光開始ラジカル重合によるMPC処理方法を確立した。これは、CLPEから直接MPCをグラフト重合する方法で、MPCポリマー鎖とCLPEは、安定した化学結合にて強固に固定される(MPC処理CLPE)(図4)。すなわち、MPCポリマーによるナノメートル単位の表面ゲル層が、長期にわたり安定して関節軟骨様の機能を発揮できる(図3)。また、CLPE表面のみを改質させる方法であるため、基材であるCLPEの特性には影響を及ぼさないことが明らかとなっている(表1)⁷⁾。

表1 MPC処理CLPEの物理的特性・機械的特性

特性	項目	未処理CLPE	MPC処理CLPE
物理的特性	密度 (g/cm ³)	0.944 (0.002)	0.943 (0.001)
	膨潤率	2.99 (0.11)	2.94 (0.10)
	網目鎖密度 (x 10 ³ mol/mL)	0.437 (0.043)	0.459 (0.044)
	架橋間分子量 (g/mol)	2165 (214)	2069 (186)
	架橋密度 (mol%)	0.65 (0.06)	0.68 (0.07)
機械的特性	降伏強度 (MPa)	23.2 (0.4)	23.1 (0.5)
	衝撃強度 (kJ/m ²)	75.0 (1.4)	77.0 (1.9)
	クリープ変形率 (%)	0.89 (0.17)	0.63 (0.40)
	硬度 (HDD)	68.2 (0.9)	68.4 (0.5)

また、実用化を考えた場合、処理効果にばらつきのない製品を大量に製造できることが重要である。そこで、グラフト重合には極めて簡便なプロセスを適用し、工業的製造にも対応できる工程とした。具体的には、既に10年の臨床使用実績のあるCLPE表面に光ラジカル発生剤であるベンゾフェノン吸着した後、MPC水溶液に浸漬し、光開始グラフト重合を行い^{8)~10)}、MPC処理CLPEを製造する工程を確立した。製造工程の「機械加工」と「滅菌」の間にMPC処理工程が存在するほかは、従来のCLPE白蓋ライナーの製造と同様である(図4)¹¹⁾。

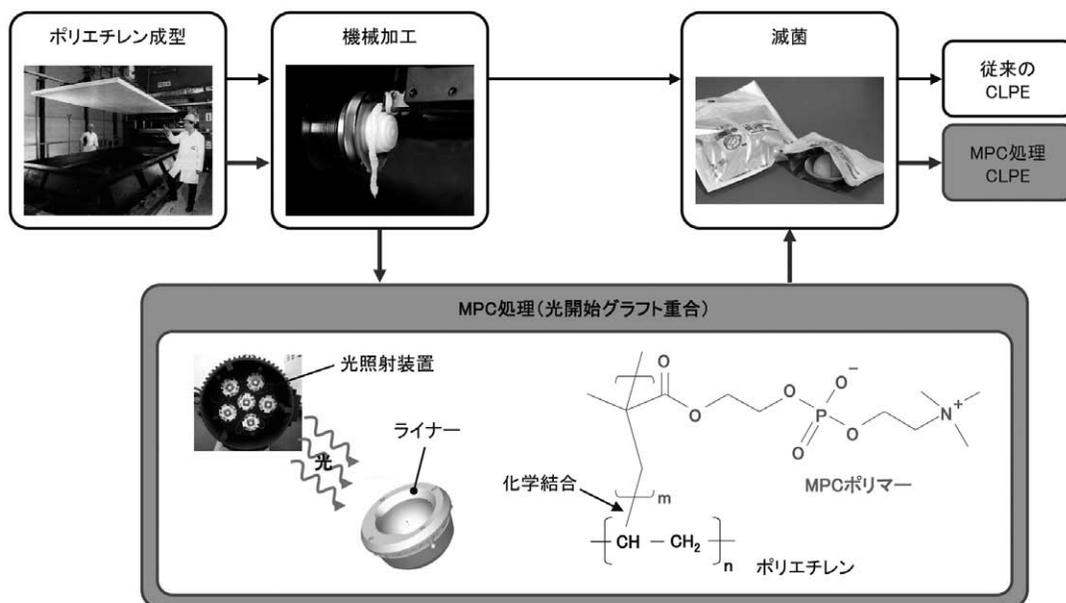


図4 MPC処理CLPEの製造工程

4. MPC ポリマーによる表面処理方法の最適化

MPC ポリマー層が長期にわたり生体内で効果を発揮するため、光開始ラジカル重合法の最適化を行った。

まず照射時間を0～180分間まで変化させてCLPE表面をMPC処理し、透過電子顕微鏡(TEM)を用いて断面観察したところ、照射時間が45分間以上の群で、全面を覆うMPC層を確認でき、90分間以上の群で厚さ約100nmの均一なMPCポリマー層が観察された(図5a, b)。また、X線光電子分光を用いて、CLPE表面に存在するMPC由来のリン原子濃度を評価したところ、照射時間の増加に伴ってリン原子濃度が増加し、90分間以上の群でプラトーに達した。この傾向は水の接触角についても同様であった(図5c, d)。ラジカル重合では、反応時間はポリマー鎖の密度に対応する。つまり、照射時間の延長に伴ってCLPEの表面上に形成するMPCポリマー層は高密度となったと考えられる(図5e)。

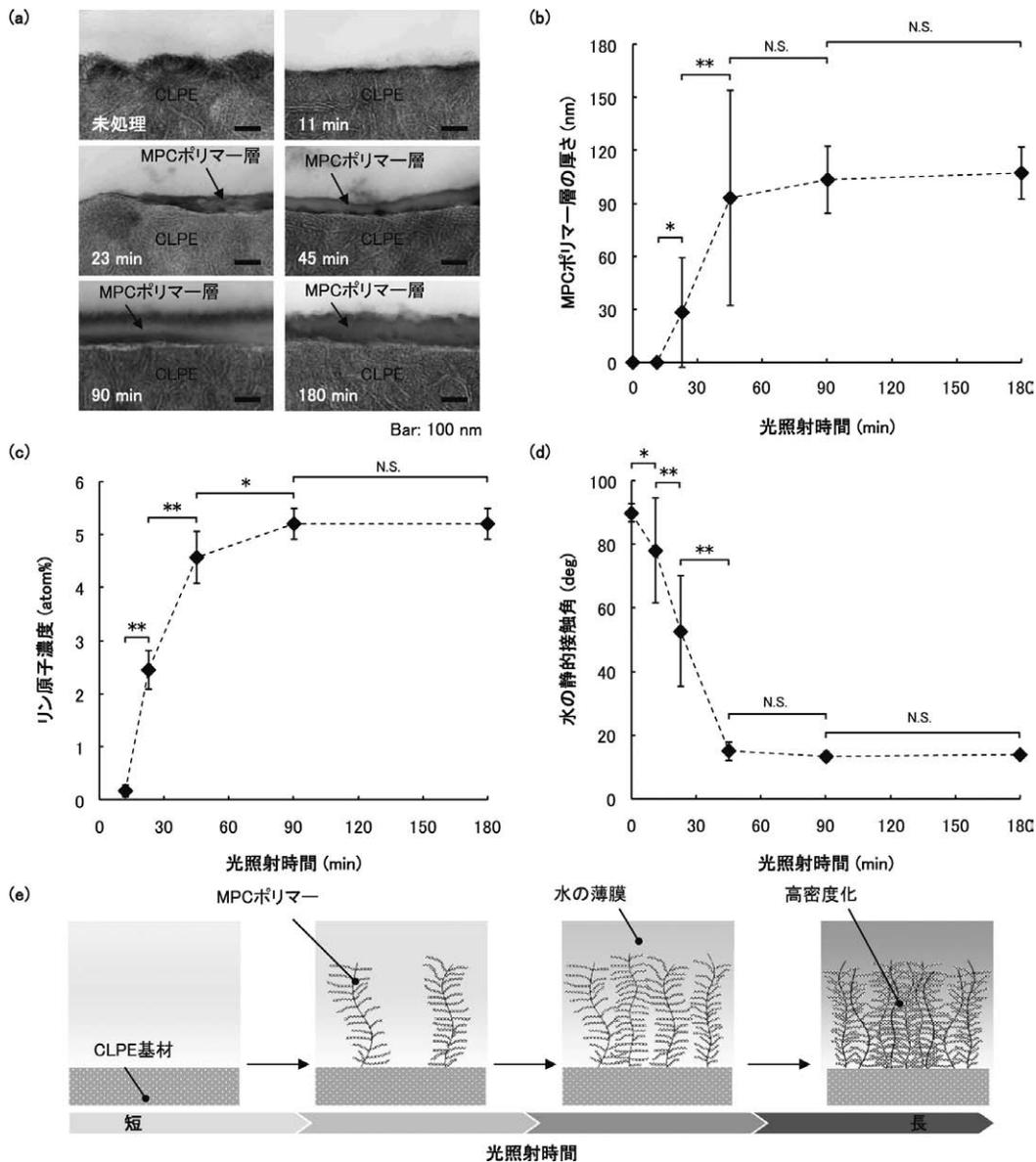


図5 光照射時間（重合反応時間）を変化させて処理したMPC処理CLPEの特性

(a) TEMによる断面観察, (b) MPCポリマー層の厚さ測定, (c) X線光電子分光によるCLPE表面のリン原子濃度測定, (d) 水の静的接触角測定, (e) 光照射時間がMPCポリマー層の形成に与える影響, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, N.S.: 有意差なし

次に、光照射強度を $0 \sim 15 \text{ mW/cm}^2$ まで変化させて CLPE 表面を MPC 処理し、TEM を用いて断面観察したところ、光照射強度が 1.5 mW/cm^2 以上の群で、全面を覆う均一な MPC 層が観察された。また、光照射強度の増加に伴って MPC ポリマー層の厚さは増加した。(図 6a, b)。リン原子濃度、水の接触角については 5 mW/cm^2 が至適強度という結果を得た(図 6c, d)。

光照射強度は生成するポリマーの分子量に対応する。したがって、光照射強度の増加に伴い、グラフトポリマー層の厚さは増大したと考えられる(図 6e)。

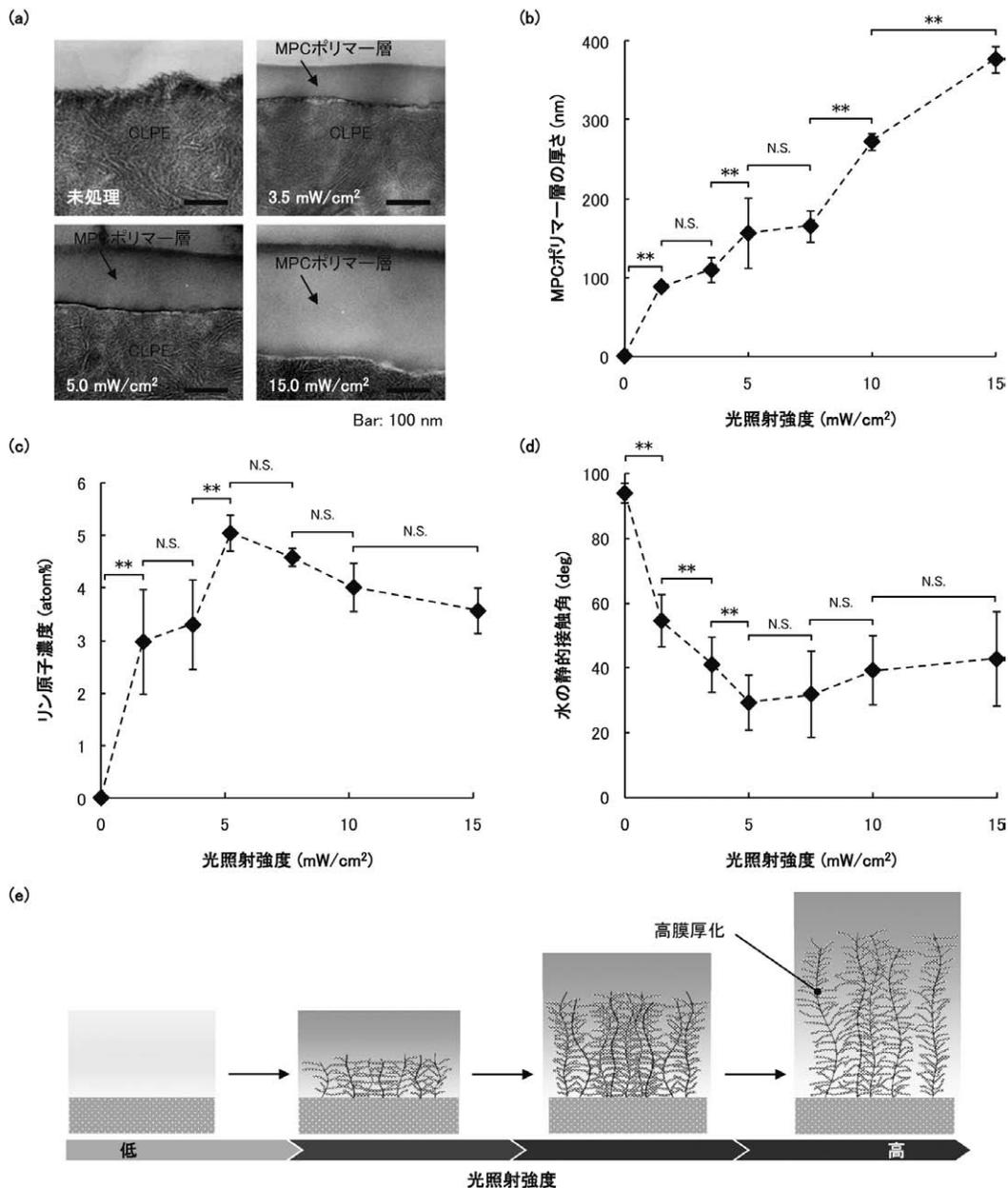


図6 光照射強度を変化させて処理したMPC処理CLPEの特性

(a) TEM による断面観察, (b) MPC ポリマー層の厚さ測定, (c) X線光電子分光による CLPE 表面のリン原子濃度測定, (d) 水の静的接触角測定, (e) 光照射強度が MPC ポリマー層の形成に与える影響, **: $p < 0.01$, N.S.: 有意差なし

5. MPC 処理 CLPE 表面の潤滑特性の評価

MPC 処理 CLPE 表面の潤滑特性について、まずスプレー法および静的接触角測定法で水ぬれ性を評価した。この結果、疎水性の CLPE 表面の水ぬれ性が、親水性の MPC 処理よりの劇的に向上していることが明らかとなった(図 7)⁷⁾。次に Ball-on-plate 型摩擦試験で摩擦特性を評価した。従来の CLPE では生体の軟骨より高い動摩擦係数が問題となっていたが、MPC 処理によってその値は 1/10 以下に低減し、生体関節軟骨表面と同等の、極めて高い潤滑特性を獲得することが明らかとなった。以上より、ナノメートルスケールのリン脂質ポリマー層を構築した MPC 処理により CLPE 表面に水和潤滑ゲル層が構築され、潤滑性に優れた関節面を達成できることが明らかとなった。

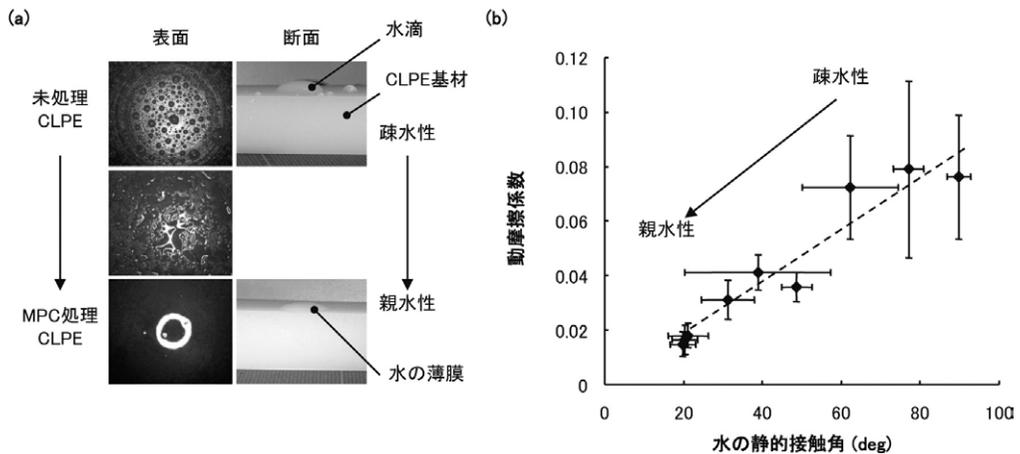


図7 MPC処理CLPE表面の水ぬれ性と摩擦特性の関係

(a) スプレー法および静的接触角測定による水ぬれ性評価, (b) 水の静的接触角と動摩擦係数の関係

6. MPC 処理 CLPE の摩耗特性の評価

歩行周期において、股関節は、様々な方向から体重の 5 倍におよぶ負荷を受ける。そこで手術後の歩行運動を再現する人工股関節シミュレーション試験機を用い、MPC 処理 CLPE の摩耗特性を評価した(図 8)。試験は、国際標準化機構(ISO) 14242-3 に準じて行い、15 ~ 20 年分(15×10⁶ サイクル)の歩行を模擬した。

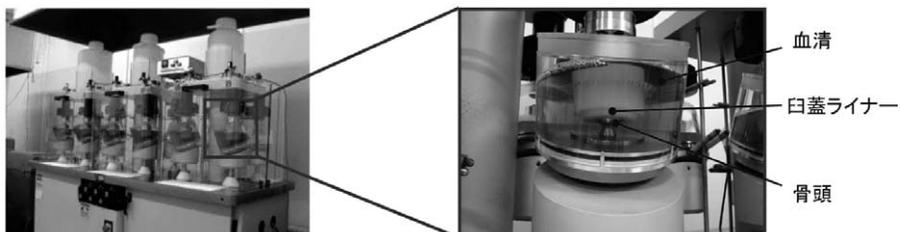


図8 人工股関節シミュレーション試験機

まず MPC 処理 CLPE の摩耗量をその重量変化、三次元形状の変化で評価すると、未処理 CLPE 比べて摩耗が著しく抑制されていた(図 9a, b)¹³⁾。また、摩耗粉を分離・回収して走査型電子顕微鏡(SEM)による解析をしたところ、MPC 処理により摩耗粉数は 99% 以上抑制されていた(図 9c, d)。インプラント周囲の骨吸収は摩耗粉の量に依存した現象であることから、MPC 処理による弛みの抑制を確信させる重要な知見と考えられた。さらに、実用化を想定し、骨頭ボールの直径や材質¹⁴⁾、ポリエチレンの架橋程度¹⁴⁾、滅菌操作¹¹⁾が与える影響などについても検討を行っており、MPC 処理により高い耐摩耗性を示すという知見を得ている。これらの結果から、人工股関節の耐用年数の延伸(長寿命化)が期待できる。

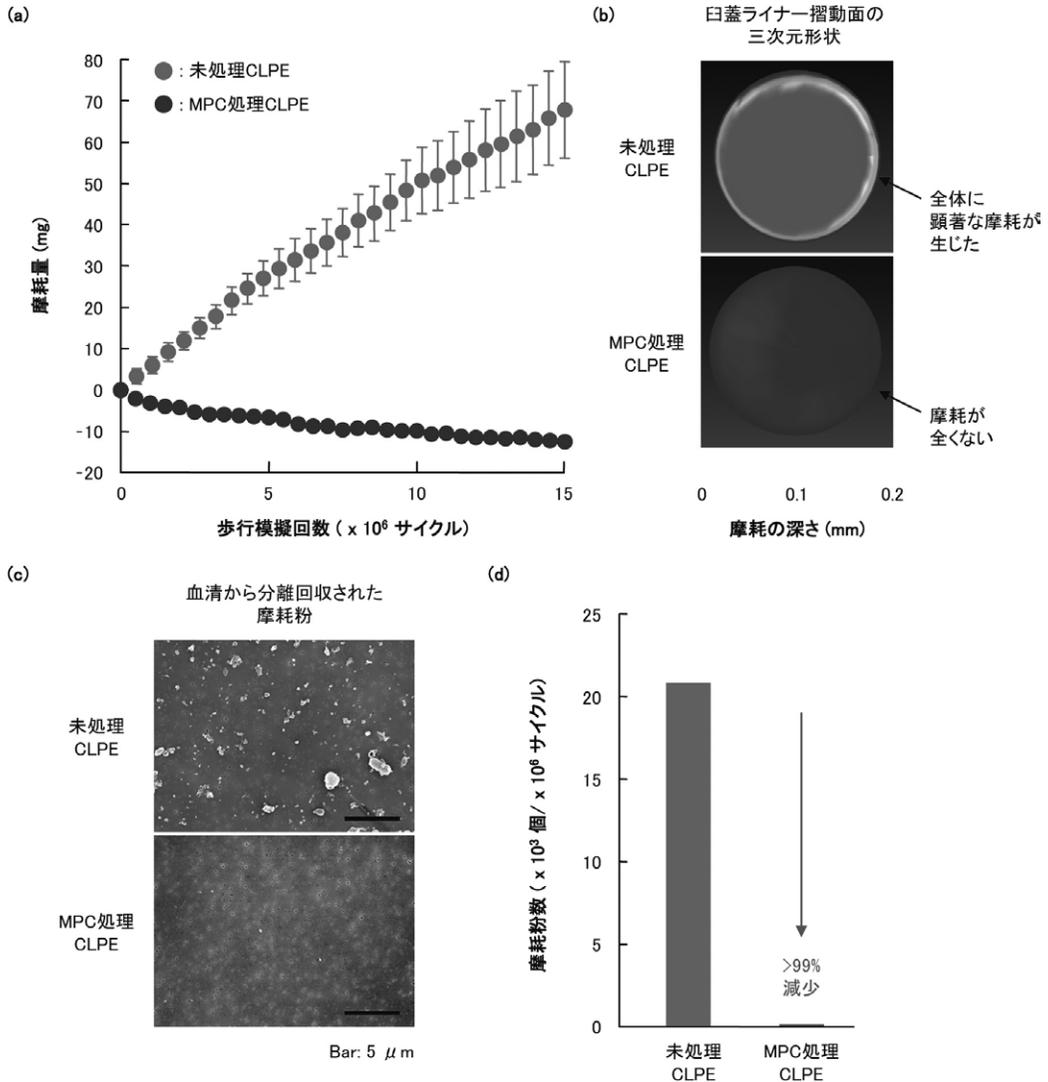


図9 人工股関節シミュレーション試験によるMPC処理CLPE臼蓋ライナーの摩耗特性
 (a) 重量測定による摩耗量の評価, (b) 試験後の CLPE 臼蓋ライナー摺動面の三次元形状測定,
 (c) 血清から分離回収した摩耗粉の SEM 観察, (d) 回収された摩耗粉数の計測

7. MPC 処理微粒子の生体反応評価

MPC 層は生体内で生涯にわたり CLPE にとどまることが望ましいが、何らかの原因で剥離して摩耗粉となる場合が想定される。そこで摩耗粉を模擬した MPC 処理微粒子を作製し、それらの微粒子が骨吸収に与える影響について、マウス骨吸収モデルを用いて検討した。まず微粒子を蛍光物質で標識し、マウスマクロファージ培養系に添加して細胞内取り込み試験を行うと、未処理粒子では細胞内に蛍光が認められ、粒子の取り込みが示された。一方、MPC 処理微粒子はマクロファージに異物として認識されず、ほとんど取り込まれなかった(図 10a)¹²⁾。次にこの培養上清を用いて破骨細胞の形成能を検討すると、MPC 処理微粒子では形成の抑制がみられた(図 10b)。さらに微粒子をマウスの骨膜下に移植して骨吸収を観察すると、未処理微粒子を移植したマウス頭蓋骨では多数の破骨細胞の形成および骨吸収の誘導が認められたのに対し、MPC 処理微粒子を移植したマウス頭蓋骨ではそれらの生体反応は認められなかった(図 10c)。以上の成果により、MPC 処理 CLPE 表面は、生体内で仮に摩耗粉を生じて骨吸収および続発する弛みを誘導しないことが明らかとなった。

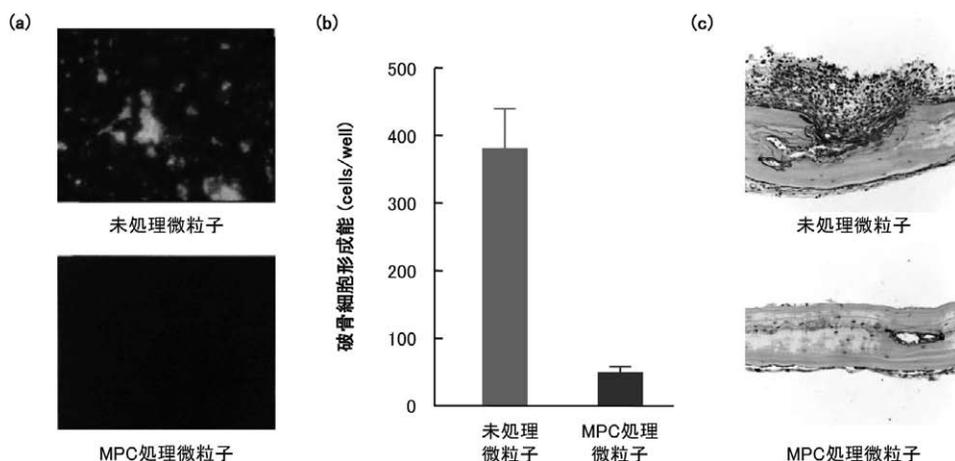


図10 マウス骨吸収モデルにおける微粒子の生体反応

(a) マクロファージによる細胞内取り込み試験, (b) 骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養系における破骨細胞形成能の評価, (c) 微粒子を移植したマウス頭蓋骨上での生体反応の評価

8. MPC 処理 CLPE の生物学的安全性の評価

MPC 処理 CLPE は、生体内に長期間埋入して使用される医療機器である。したがって、生体に対する為害作用の有無を広範な角度から検討するため、厚生労働省医薬審発第 0213001 号および ISO 10993 に準拠し、生物学的安全性について試験を行った(表 2)。これらの試験を実施した結果、いずれの項目についても毒性は認められず、細胞、局所組織及び全身の各レベルにわたって MPC 処理 CLPE は高い生物学的安全性を有することが示された。

表2 MPC処理CLPEの生物学的安全性

生体効果	試験方法	試験結果
細胞毒性	細胞毒性試験(抽出法)	陰性
皮膚感受性	感受性試験	陰性
遺伝毒性	復帰突然変異試験 / 染色体異常試験	陰性
局所の組織学的効果	筋肉内埋植試験	異常所見なし
局所の組織学的効果	骨内埋植試験	異常所見なし
局所の組織学的効果 / 亜慢性毒性	関節内埋植試験	異常所見なし

9. おわりに

医工・産官学連携研究と日本の「ものづくりの力」を結集することにより、「人工股関節の関節表面に生体の関節軟骨表面構造を構築する」という発想から生まれた革新的なバイオメタリック技術、“Aquala[®] technology”を搭載した人工股関節の開発に成功した(図11)^{(10),(12)~(14)}。

この“Aquala[®] technology”という独創的かつ革新的な技術により、「摩耗粉の産生を減少させること」および「摩耗粉が誘導する生体反応を抑制させること」の2つを同時に達成することが可能となった。最近では、約80年分の歩行負荷という長期のシミュレーション試験でも高い耐摩耗特性を維持しているという知見も得られており、従来の製品より飛躍的に耐用年数の延長した、“生涯型”、“長寿命型”の人工股関節が実現できた。この人工股関節は既に治験段階を終了し、2010年4月に医薬品医療機器総合機構(PMDA)に認可申請している(図12)。既に、治験症例は術後3年が経過しており、優れた臨床成績を収めている。



図11 革新的なバイオメタリック技術“Aquala[®] technology”による人工股関節と臼蓋ライナー

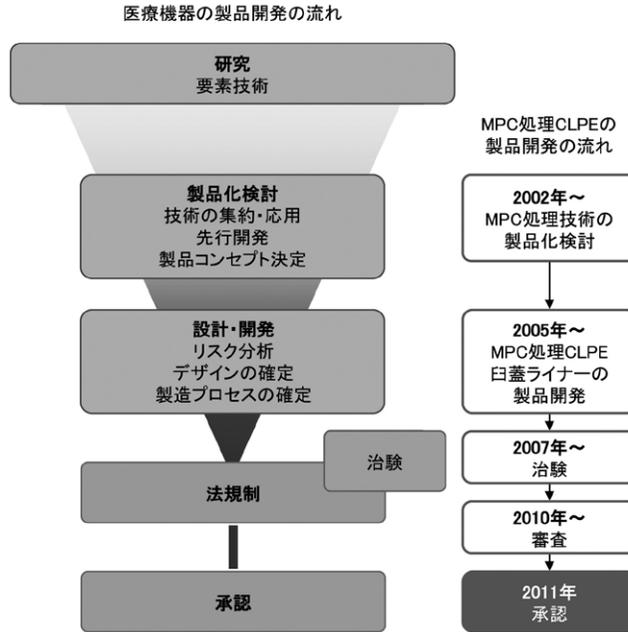


図12 MPC処理CLPE臼蓋ライナーの製品開発の流れ

人工股関節手術は優れた治療法であるが、臨床の場では「初回手術より難度の高い再置換手術の増加」はもちろん、「高齢により再置換術が受けられず寝たきりになる場合」、「若年のため将来の複数回の再置換術への危惧から人工関節を行えない場合」など、人工股関節の弛みは医師にとって深刻な合併症である。また、本研究の計画段階で行った股関節患者の縦断調査では、人工股関節の耐久性に対する不安が大きいことが明らかになっている。こうした医師・患者側の「ニーズ」と、MPC ポリマーを応用したバイオミメティック技術という「シーズ」のマッチングから生まれた“Aquala[®] technology”は、人工股関節の再置換術を皆無にすることが期待できるとともに、これまで手術適応がなかった若年患者への適応が可能になるなど、患者・家族に対してはもちろん、社会に対しても多くのメリットと可能性を有する(図13)。また、“Aquala[®] technology”を応用した再置換術フリー人工股関節の創製へ向けた本研究開発成果は国内外で特許化されており(関連特許17件)、独創性に富んだ国際競争力を持つ日本発の技術である。さらに、膝関節など他の人工関節¹⁵⁾や医療機器^{16)~20)}にも応用できる技術であるという知見も得ており、今後、更なる技術の発展が見込まれる。

国内の人工股関節市場に目を向けた場合、約87%は欧米製品で占められているが、小柄な日本人の体格や、欧米にはない生活様式(正座など)にあわせた製品が求められている。国内メーカーと連携して開発した“Aquala[®] technology”は、これらのニーズに応え、市場の現状を打開する決定的な技術である。また、海外の市場に目を向けた場合、その市場規模は国内の約8倍であるが、特に体格の大きな欧米人にとって、弛みはより深刻な問題としてとらえられている。本研究開発は米国整形外科学会で、基礎、臨床の賞を同時に受賞するなど、工学・医学の両分野の賞を国内外で受賞し(海外4件、国内9件)、国内外のメディアに発信されるなど、国際的にも極めて高い評価を受けている。“Aquala[®] technology”を擁する人工股関

節は、医療イノベーションをもたらす日本発の長寿命型人工股関節として、国内はもとより、広く海外においても用いられ、大きな福音をもたらすことを確信している。

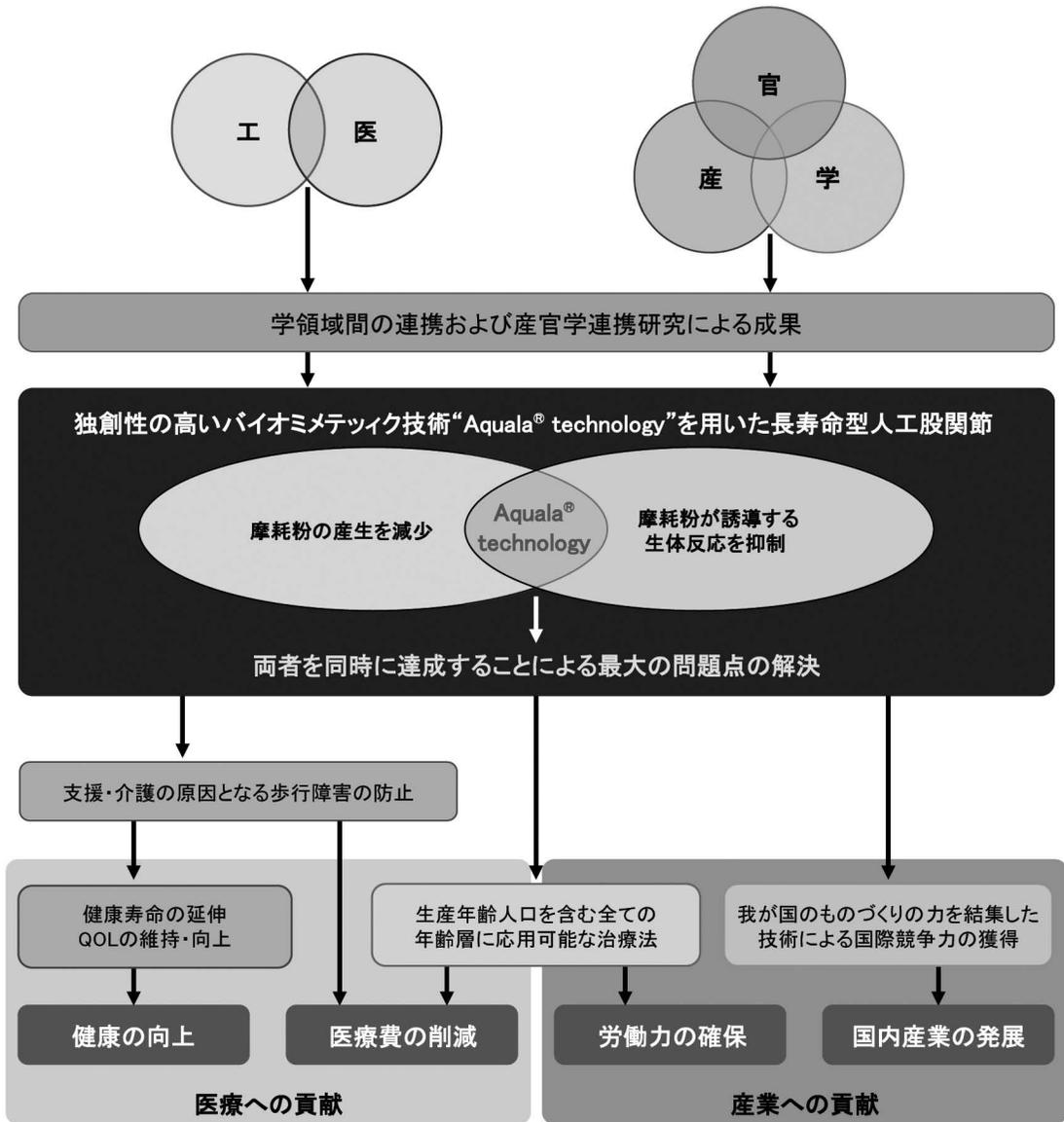


図13 バイオミメティック技術“*Aquala*® technology”がもたらす効果

謝 辞

本研究の一部は、文部科学省による研究助成、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合機構(NEDO)による研究助成および独立行政法人科学技術振興機構(JST)による研究助成を受け実施したものである。

本技術開発に対する、国立大学法人東京大学、財団法人ファインセラミックスセンター、京セラ株式会社、株式会社神戸製鋼所および日本メディカルマテリアル株式会社の関係者の方々の多大な御助力、御尽力に深謝致します。

文 献

- 1) 矢野経済研究所マーケットレポート . 矢野経済研究所 , 東京 , 2010.
- 2) Kurtz S, et al. *J Bone Joint Surg Am* 89: 780-785, 2007.
- 3) Harris WH. *Clin Orthop Relat Res* 311: 46-53, 1995.
- 4) Ishikawa Y, et al. *Wear* 261: 500-504, 2006.
- 5) 石原一彦 . *The Mainichi Medical Journal* 6: 68-70, 2010.
- 6) Kyomoto M, et al. *J Biomed Mater Res A* 90: 362-371, 2009.
- 7) Kyomoto M, et al. *J Mater Sci Mater Med* 18: 1809-1815, 2007.
- 8) Kyomoto M, et al. *J Biomed Mater Res A* 86: 439-447, 2008.
- 9) Kyomoto M, et al. *J Biomed Mater Res A* 82: 10-17, 2007.
- 10) Kyomoto M, et al. *Clin Orthop Relat Res*, in press.
- 11) Kyomoto M, et al. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 84: 320-327, 2008.
- 12) Moro T, et al. *Nature Mater* 3: 829-837, 2004.
- 13) Moro T, et al. *Clin Orthop Relat Res* 453: 58-63, 2006.
- 14) Moro T, et al. *Biomaterials* 30: 2995-3001, 2009.
- 15) Moro T, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 18: 1174-1182, 2010.
- 16) Kyomoto M, et al. *Biomaterials* 28: 3121-3130, 2007.
- 17) Kyomoto M, et al. *J Biomed Mater Res A* 91: 730-741, 2009.
- 18) Kyomoto M, et al. *ACS Appl Mater Interfaces* 1: 537-542, 2009.
- 19) Kyomoto K, et al. *Biomaterials* 31: 658-668, 2010.
- 20) Kyomoto M, et al. *Biomaterials* 31: 1017-1024, 2010.