



Technical Document





写真はイメージ図です。

01 | Aquala.

京セラは、合成バイオマテリアルである
2-Methacryloyloxyethyl
phosphorylcholine (MPC)を
光開始ラジカルグラフト重合法を用いて、
crosslinked polyethylene (CLPE)の
摺動面に表面処理を行う技術
(^{アクアラ}Aquala[®] Technology : Aquala[®] 技術)を、
人工関節における
新たな表面処理方法として提案します。



CONTENTS

1. Aquala[®] の概要 3~4
2. Aquala[®] の効果 5~6
3. Aquala[®] の特性 7
4. Aquala[®] の生体親和性 8
5. Aquala[®] の安全性 9

1 Aquala®の概要

優れた生体適合性

MPCポリマーは、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て合成・開発された高分子材料です。MPCポリマーにより処理した表面は細胞膜類似構造を有するため、生体内で異物として認識されず、血栓形成などに見られる生体との相互作用も抑制されます。MPCポリマーが用いられた幾つかの医療機器は認可を受け、既に臨床使用されており、生体内安定性が確立された高分子材料です(図1)。

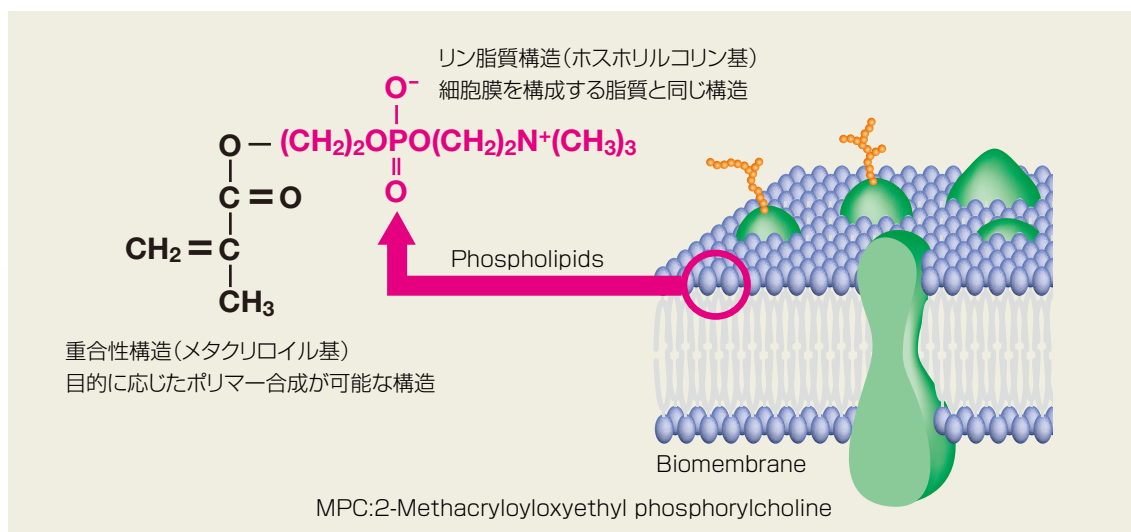


図1. MPCの構造

MPCの特徴

- 高い生体親和性
- 高潤滑表面・低摩擦表面を提供
- タンパク質吸着、細胞接着の抑制
- デバイス表面を細胞膜様に改質
- 様々な表面処理方法に応用可能

MPCポリマー処理

関節摺動面を構成するPE製ライナーの表面を、MPCポリマーを用いて処理する方法として、「光開始ラジカルグラフト重合法」を採用しました。これは、紫外線を用いてPEの炭素原子とMPCポリマーの炭素原子を安定した共有結合により結合させる方法であり、PE主鎖からMPCポリマーの側鎖が接木(グラフト)されます。この方法は、表面のみをナノメートルスケールで改質する一方、基材となるPEの性質には影響を与えることはありません(図2)。

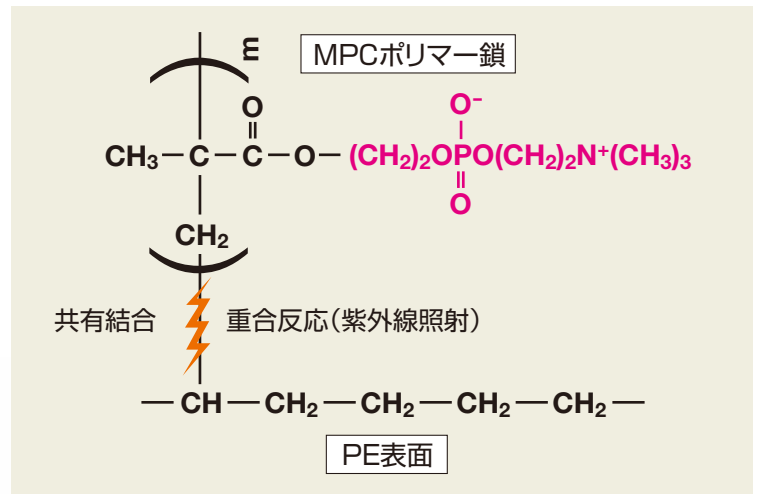


図2. 光開始ラジカルグラフト重合法の模式図

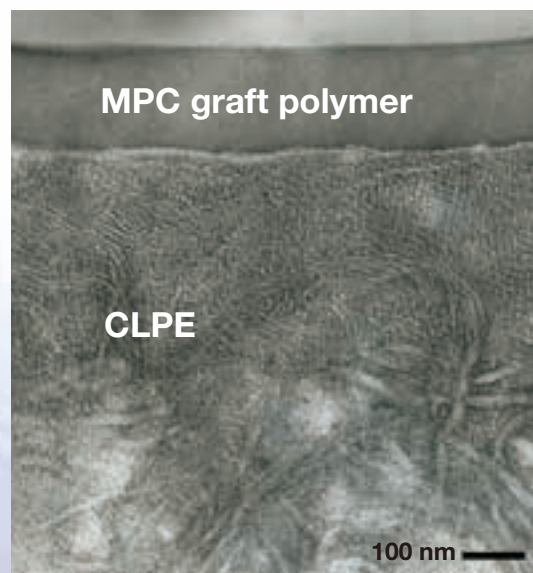


図3. MPCポリマー層の断面透過電子顕微鏡(TEM)写真

2 Aquala®の効果 – 耐摩耗性の向上 –

親水性

Aqualaによる処理後のCLPE表面の水ぬれ性を接触角で評価すると、疎水性であった表面が親水性へと変化し、ぬれ性が向上していることが確認されました(図4)。



図4. 水ぬれ性の比較

潤滑性

また、表面の摩擦特性を評価すると、摩擦トルクはAqualaにより処理されたCLPEでは、未処理のCLPEに対して、80から90%低減していることが確認されました。(図5)。

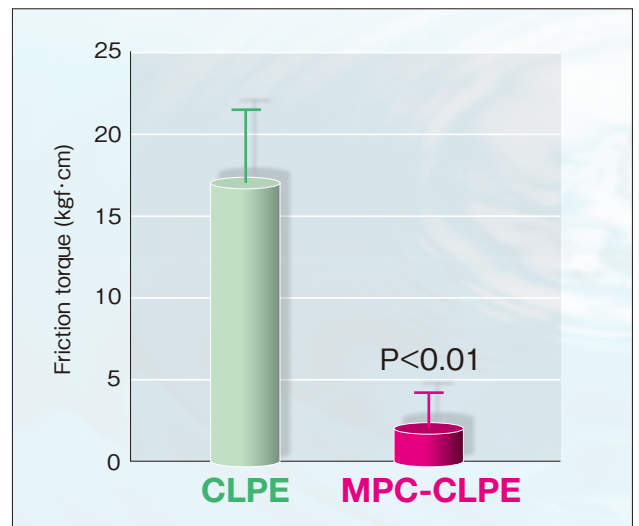
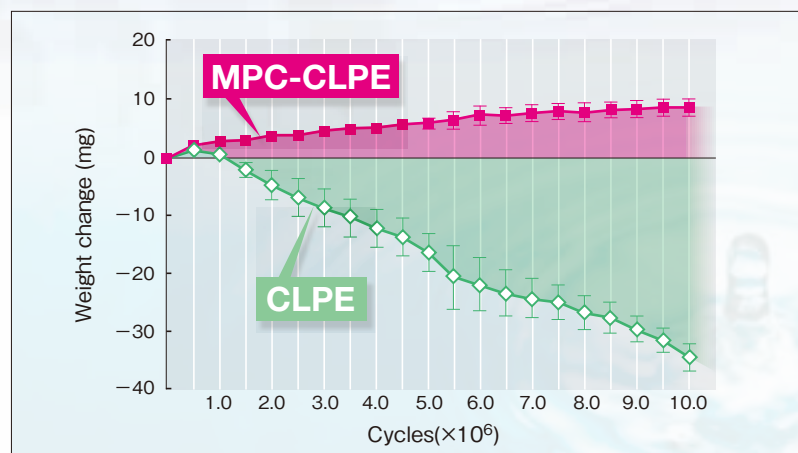


図5. 潤滑性の比較

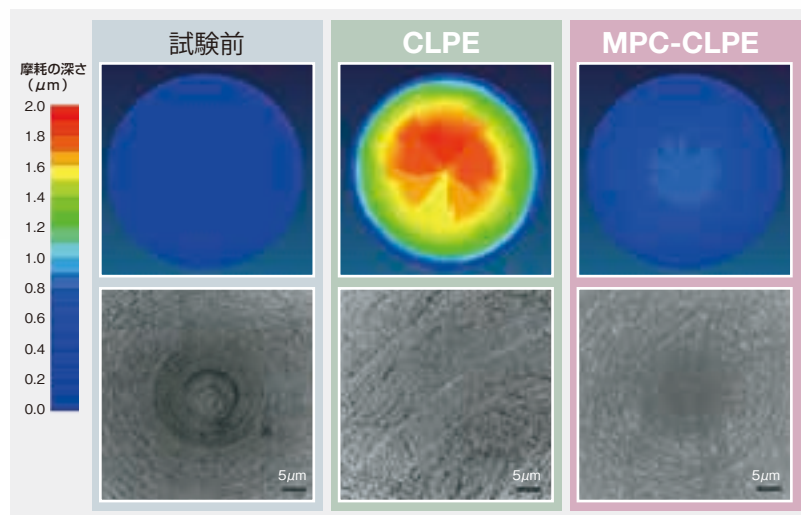
耐摩耗性

人工股関節シミュレーション試験において、未処理のCLPE製ライナーでは、経時的に重量が減少したのに対し、Aqualaにより処理を行ったCLPE製ライナーでは重量減少がみられず、摩耗が抑制されていました。(図6)。



試験条件は ISO 1424-3 に準じて、潤滑液は 25% 牛血清、毎秒 1 回の歩行周期とし、Co-Cr-Mo 合金製骨頭 (径 26mm) を使用して試験実施。

図6. 人工股関節シミュレーション試験結果



人工股関節シミュレーション試験終了後のCLPE製ライナー表面を解析したところ、Aqualaにより処理されたCLPE製ライナー表面は、ほとんど摩耗がみられず、加工時に形成される「同心円状のマシンマーク」が残存していることが確認されました(図7)。

図7. 試験前及び終了後の三次元形状解析(上段)及びレーザー顕微鏡解析(下段)結果

3 Aquala® の特性 — ポリエチレンに与える影響 —

機械的特性

AqualaのCLPEに対する影響について評価した結果、機械的特性に有意な差は認められませんでした(図8)。また、生体用材料の規格であるASTM F648に適合していることが確認されました。

このことから、Aqualaにおいては、CLPE表面のみを親水性、高潤滑性へと導く一方、CLPEの特性には影響を及ぼさないことが確認されました。

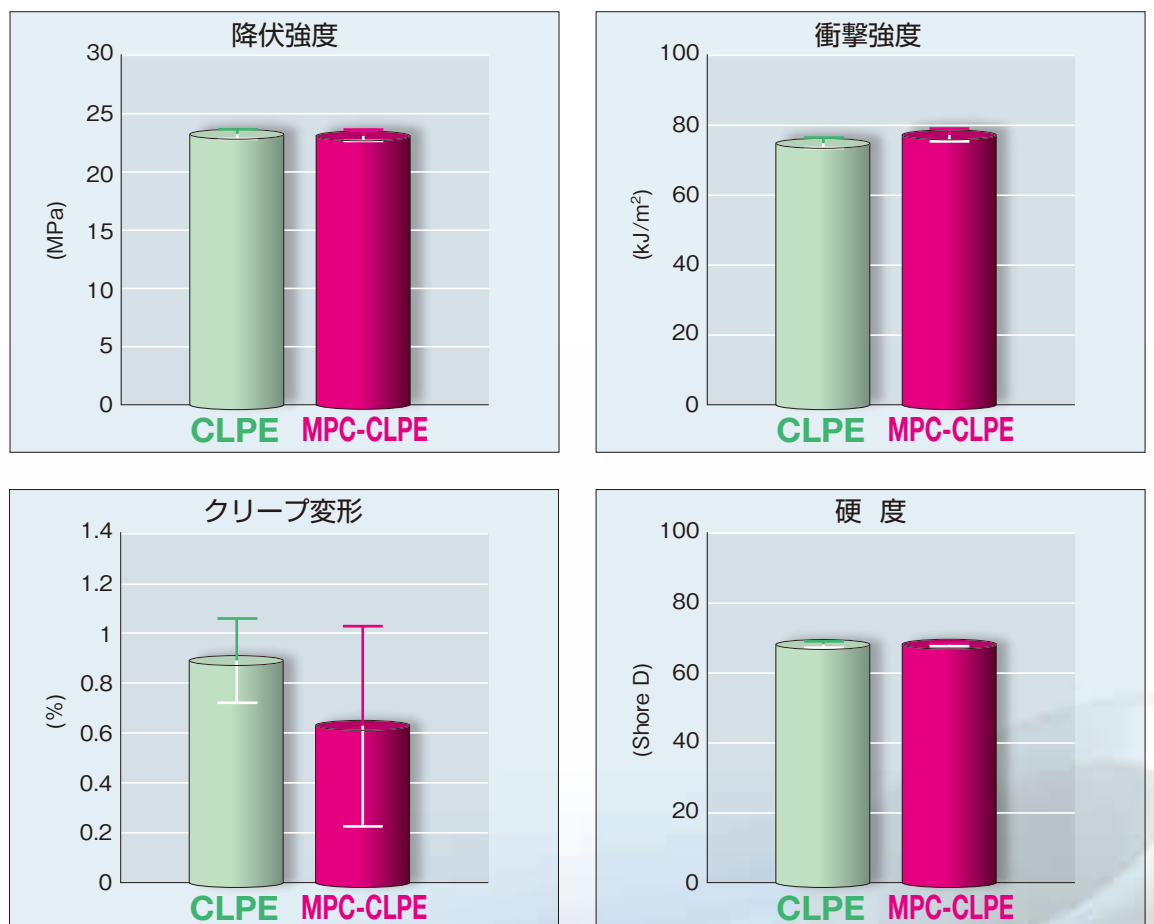


図8. Aqualaによる機械的特性の変化

4 Aquala[®]の生体親和性

マクロファージによる貪食試験

Aqualaにより処理した微粒子の微小摩耗粉が生じた場合に、生体の骨吸収に与える影響を検討しました。マウス腹腔内マクロファージ培養細胞を使用して、蛍光標識した微小摩耗粉の貪食作用を検討しました。その結果、Aqualaにより処理した微粒子はマクロファージによる貪食作用を受けませんでした(図9)。

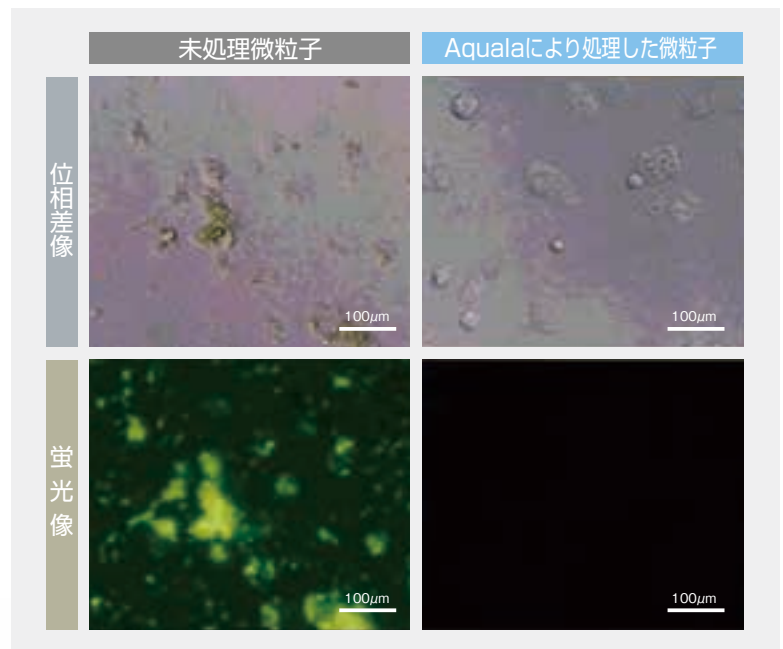


図9. マクロファージによる摩耗粉の貪食作用

in vivoマウス骨吸収モデル

更に、マウスの頭蓋骨骨膜下にAqualaにより処理した微粒子を移植し、骨吸収を観察しました。その結果、Aqualaにより処理した微粒子を移植した群では骨吸収が誘導されませんでした(図10)。以上の結果から、Aqualaにより処理した微粒子は破骨細胞の形成・活性化とその後の骨吸収を引き起こさないことが、動物実験により確認されました。

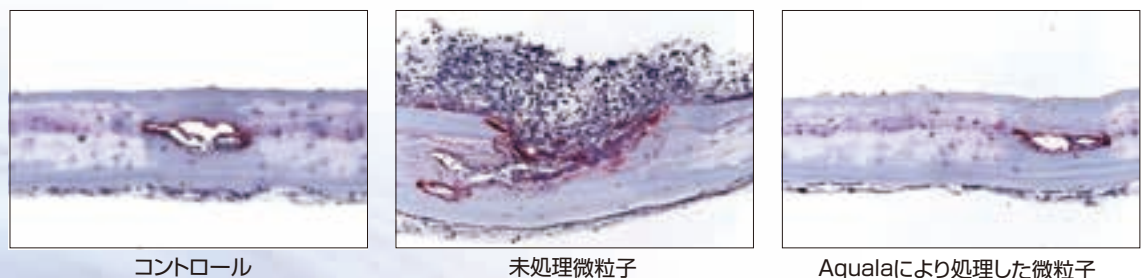


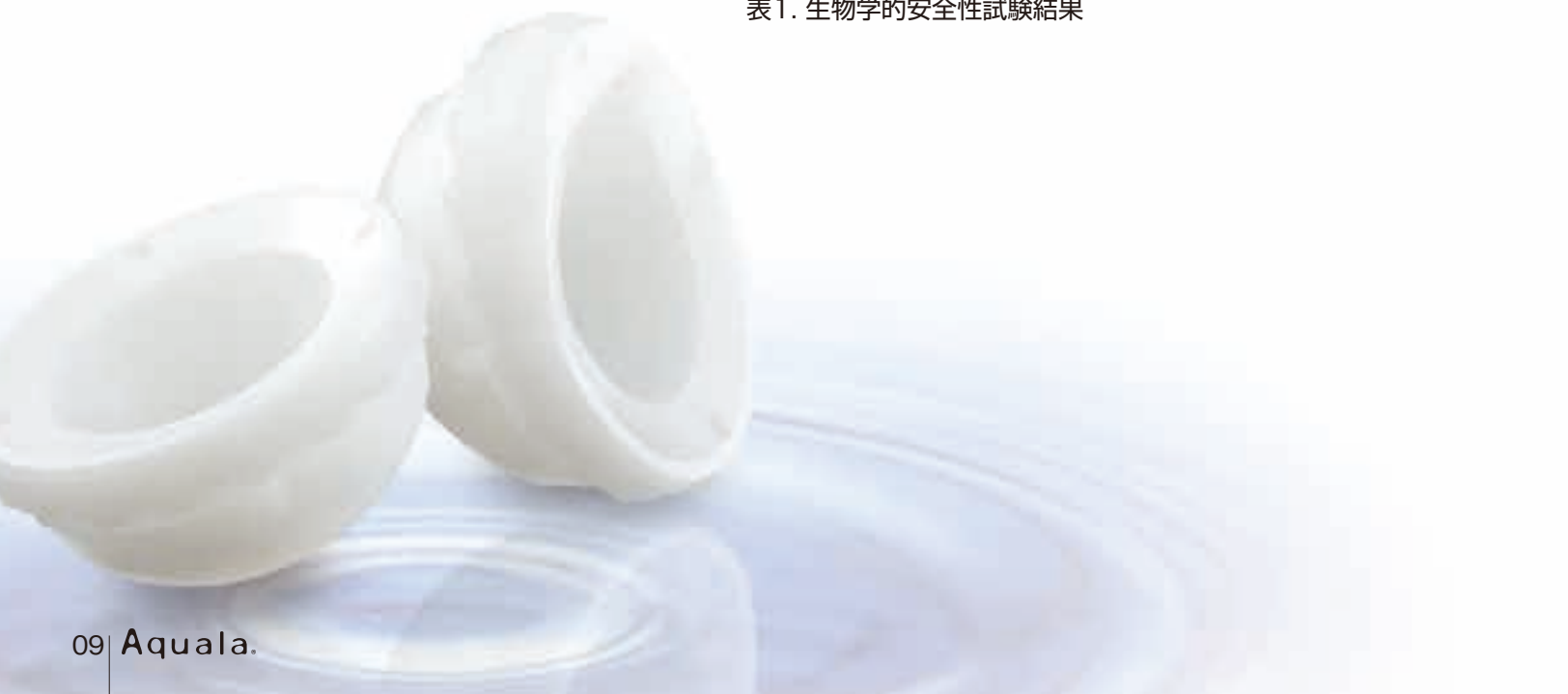
図10. in vivoマウス骨吸収モデルの結果

5 Aquala[®]の安全性

医療機器としての本製品の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、生物学的安全性について、「医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（医療用具GLP）」等を遵守し、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」、「Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1 :Evaluation and Testing」（ISO 10993-1、August 1、2003）等に準拠して、細胞毒性、皮膚感作性、遺伝毒性、骨内埋植、亜慢性毒性及び筋肉内埋植試験を実施しました。いずれの試験においても為害作用の発現は認められませんでした（表1）。


試験項目		試験結果
細胞毒性	直接接触法、抽出法	陰性
皮膚感作性	感作性試験	陰性
遺伝毒性	染色体異常試験、復帰突然変異試験	陰性
骨内埋植	骨内埋植試験	異常所見なし
亜慢性毒性	関節内埋植試験	毒性所見なし
筋肉内埋植	筋肉内埋植試験	異常所見なし

表1. 生物学的安全性試験結果



<参考文献>

1. Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N. : Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. Polym J. 22, 355-360,1990.
2. Ishihara K, Iwasaki Y, Ebihara S, Shindo Y, Nakabayashi N. : Photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on polyethylene membrane surface for obtaining blood cell adhesion resistance. Colloids Surf B Biointerfaces. 18, 325-335, 2000.
3. Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Takatori Y. : Wear resistance of artificial hip joints with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafted polyethylene: comparisons with the effect of polyethylene cross-linking and ceramic femoral heads. Biomaterials. 30(16), 2995-3001, 2009.
4. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H. : 2006 Frank Stinchfield Award: grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. Clin Orthop Relat Res. 453, 58-63, 2006.
5. 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.
6. Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K. : Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. J Mater Sci Mater Med. 18(9), 1809-15, 2007.
7. Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takigawa Y, Matsushita T, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. : Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. Nat Mater. 3(11), 829-36, 2004.



写真はイメージ図です。



京セラ株式会社

メディカル事業部 <https://www.kyocera.co.jp/prdct/medical/index.html>

本社 京都市伏見区竹田鳥羽殿町6番地 〒612-8501

東京事業所 東京都品川区東品川3丁目32-42 1・Sビル 〒140-8810
Tel:03-5782-7006 Fax:03-5782-8515

大阪事業所 大阪市淀川区宮原3丁目3-31 (上村ニッセイビル9F) 〒532-0003
Tel:06-6350-1017 Fax:06-6350-8157

札幌営業所 札幌市中央区北1条西3丁目3(札幌MNビル10F) 〒060-0001
Tel:011-280-6020 Fax:011-281-6525

東北営業所 仙台市青葉区中央3丁目2-1(青葉通プラザビル6F) 〒980-0021
Tel:022-216-5176 Fax:022-216-7116

大宮第2営業所 さいたま市大宮区桜木町1-11-9(ニッセイ大宮桜木町ビル3F) 〒330-0854
Tel:048-640-7779 Fax:048-641-5828

名古屋営業所 名古屋市中区葵3丁目15-31(住友生命千種ニュータワービル6F) 〒461-0004
Tel:052-930-1481 Fax:052-938-1377

岡山営業所 岡山市北区磨屋町10-16(あいおいニッセイ同和損保岡山ビル4F) 〒700-0826
Tel:086-803-3620 Fax:086-225-2289

広島営業所 広島市南区京橋町1-7(アスティ広島京橋ビルディング11F) 〒732-0828
Tel:082-568-8538 Fax:082-568-8539

九州営業所 福岡市博多区博多駅東2丁目10-35(博多プライムイースト7F) 〒812-0013
Tel:092-452-8140 Fax:092-452-8177

Aqualaは京セラの登録商標です。

■禁無断転載、複写